



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FENİL ALANIN TEMELLİ C_2 -SİMETRİK KİRAL AMİTLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Merve SÖĞÜT

**Haziran-2024
BATMAN**

T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FENİL ALANIN TEMELLİ C_2 -SİMETRİK KİRAL AMİTLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Merve SÖĞÜT

Danışman
Prof. Dr. Tarık ARAL

Haziran-2024
BATMAN

TEZ KABUL VE ONAYI

Merve SÖĞÜT tarafından hazırlanan “Fenil alanin temelli C_2 -simetrik kiral amidlerin sentezi ve karakterizasyonu” adlı tez çalışması 03/06/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Mehmet ÇOLAK

Danışman

Prof. Dr. Tarık ARAL

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Murat ÖTER

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması, Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BATÜ BAP) tarafından desteklenen, yürütücülüğünü Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR’un yaptığı “Yeni kiral amitlerden dört dişli aminlerin sentezi, metal komplekslerinin hazırlanması ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması” isimli ve BTÜBAP-2023-FED-01 No’lu projenin bir kısmını oluşturmaktadır.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Merve SÖĞÜT
03.06.2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FENİL ALANIN TEMELLİ C_2 -SİMETRİK KİRAL AMİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Merve SÖĞÜT

Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Tarık ARAL

2024, 138 Sayfa

Jüri

Danışman: Prof. Dr. Tarık ARAL

Doç. Dr. Mehmet ÇOLAK

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Bu çalışmada, hedef olarak stereojenik merkeze sahip, C_2 simetrik sekiz farklı amid bileşiğini sentezlemek için *N*-boc-D-fenilalanin kullanıldı. Bu amaçla *N*-Boc-D-fenilalanin sırasıyla 4-fenilbutilamin, 4-butilanilin, tert-butilbenzilamin ve sikloheksilamin ile reaksiyona sokulmasıyla boc-mono-amid bileşikler **1a-d** yüksek verimlerle (en az %89) elde edildi. Boc grubunu TFA/AcOH ile uzaklaştırılmasıyla amit-amin bileşikler **2a-d** yüksek verimlerle (en az %85) elde edildi. Sentezin son basamağında, **2a-d** bileşikler sırasıyla izoftaloil klorür ve diglikoil klorür bileşiği ile reaksiyona sokularak **3a-d** ve **4a-d** olmak üzere toplam sekiz adet yeni C_2 -simetrik kiral tetraamid bileşiği sentezlendi. Sonuçta 14'ü yeni olmak üzere 8'i tetraamid olan toplam 16 amid bileşiği sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşikler için FTIR, ^{13}C ve ^1H NMR analizleri yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Amidler, Aminoasit, C_2 simetri, Fenilalanin, kiral-amid, tetra-amid.

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PHENYL ALANINE-BASED C₂-SYMMETRIC CHIRAL AMIDES

Merve SÖĞÜT

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES OF BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Tarık ARAL

2024, 138 Pages

Jury

Advisor: Prof. Dr. Tarık ARAL
Assoc. Prof. Dr. Mehmet ÇOLAK
Asst. Prof. Dr. Murat SUNKUR

In this study, *N*-boc-D-phenylalanine was used as a starting material to synthesize eight different C₂ symmetric amide compounds with two chiral centers. For this purpose, boc-mono-amide compounds **1a-d** were obtained in high yields (at least 89%) by reacting *N*-Boc-D-phenylalanine with 4-phenylbutylamine, 4-butyraniline, tert-butylbenzylamine and cyclohexylamine, respectively. By removing the Boc group with TFA/AcOH, amide-amine compounds **2a-d** were obtained in high yields (at least 10%). In the last step of the synthesis, a total of eight new C₂-symmetric chiral tetraamide compounds, namely **3a-d** and **4a-d**, were synthesized by reacting compounds **2a-d** with isophthaloyl chloride and diglycoyl chloride, respectively. As a result, a total of 16 amide compounds, 14 of which were new and 8 of which were tetraamides, were synthesized. FTIR, ¹³C and ¹H NMR analyzes were performed for all synthesized compounds.

Keywords: Amides, Amino acid C₂ symmetry, chiral-amide, Phenylalanine, tetra-amide.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BATÜ BAP) tarafından desteklenen, yürütücülüğünü Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR'un yaptığı “Yeni kiral amitlerden dört dişli aminlerin sentezi, metal komplekslerinin hazırlanması ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması” İsimli ve BTÜBAP-2023-FED-01 No’lu projenin bir kısmını oluşturmaktadır. Desteklerinden ötürü Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne teşekkür ederim. Tez çalışmalarımda büyük desteklerini esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Tarık ARAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tez sürecinde yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR’a Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT'e, ve tez savunmamda yer alan jüri üyelerine içtenlikle teşekkür ederim. Eğitim hayatım boyunca yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen sevgili aileme ve özellikle anneme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Merve SÖĞÜT
BATMAN-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	x
TABLolar ÇİZELGESİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2 KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	5
2.1 Karboksilik Asitlerin Amidasyonu	5
2.2 Transamidasyon Reaksiyonları	19
2.3 Asimetrik Organokatalizörler Olarak α -Amino-Amidler	31
2.4 Asimetrik Michael Reaksiyonunda Organokatalizör Olarak Amidler	49
3 MATERYAL VE YÖNTEM.....	51
3.1 Materyal	51
3.1.1 Kullanılan kimyasallar	51
3.1.2 Kullanılan cihazlar	52
3.2 Yöntem.....	52
3.2.1 Tert-butyl(1-oxo-3-phenyl-1-(4-phenylbutyl)amino)propan 2-yl carbamate (1a)	52
3.2.2 Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1b).....	53
3.2.3 Tert-butyl(1-((4-tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate. (1c)	54
3.2.4 Tert-butyl(1-(cyclohexylamino)-1 oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1d)	55
3.2.5 2-amino-3-phenyl-N-(4-Phenylbutyl)propanamide (2a)	56
3.2.6 2-amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide (2b)	57
3.2.7 2-amino-N-(4-butylphenyl)benzyl-3-phenylpropanamide (2c).....	58
3.2.8 2-amino-N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (2d).....	59
3.2.9 N1, N3-bis(1-oxo-3-phenyl-1-((4-phenylbutyl)amino)propan-2-yl)isophthalamide (3a)	60
3.2.10 N1,N3-bis(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3b).....	61
3.2.11 N1, N3-bis(1-((4-(tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3c)	62
3.2.12 N1,N3-bis(1-(cyclohexylamino)-1 oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3d).....	63
3.2.13 2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediyl))bis(3-phenyl-N-(4 phenylbutyl)propanamide (4a).....	64

3.2.14	2,2-((2,2-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide (4b)	65
3.2.15	2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(N-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-phenylpropanamide (4c)	66
3.2.16	2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (4d)	67
4	ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	68
4.1.	FTIR Spektrum Analizi	69
4.2	¹³ C NMR Analizi.....	73
4.3	¹ H NMR Analizi.....	76
5	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	80
5.1	Sonuçlar.....	80
5.2	Öneriler	80
6	KAYNAKLAR	81
7	EKLER	90
8	ÖZGEÇMİŞ	138

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	: Santigrat derece
g	: Gram
mg/mL	: Miligram/mililitre
mmol	: Milimol

Kısaltmalar

¹³ C NMR	: ¹³ C Nükleer magnetik rezonans
¹ H NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
Boc	: Bütiloksikarbonile
C	: Karbon
CaCl ₂	: Kalsiyum Klorür
Cbz	: Karbamazepin
CHCl ₃	: Kloroform
DCC	: Disiklohekzilkarbodiimit
DMF	: Dimetilformamid
DNP	: Dinotrofenol
E.A.	: Etil asetat
E.N.	: Erime Noktası
EDC	: Etilen diklorür
FT-NMR	: Fourier dönüşümlü Nükleer Manyetik Rezonans
H	: Hidrojen
HCl	: Hidroklorik asit
HMBC	: Heteronükleer Çoklu Bağ Kolerasyonu
HOBt	: Hidroksibenzotriazol
HSQC	: Heteronükleer Tekl Kuantum Tutarlılığı
IR	: İnfrared spektroskopisi
KOH	: Potasyum Hidroksit
MeCN	: Asetonitril
MgSO ₄	: Magnezyum Sülfat
NBA	: Normal bütil alkol
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
pH	: Power of hydrogen (hidrojen gücü)
PhMe	: Toluen
SMD	: Sodyum molibdat
TFA	: Trifluoroacetic Acid
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil. 1. Temel amino amid yapı iskelelerini oluşturmaya yönelik standart yöntem.....	2
Şekil. 2. (a) Amino amid yapı iskelelerinin çok işlevli aktivitesi. (b) Ara bağın rezonans yapısı.....	3
Şekil. 3. Birincil α -amino amidlerin katalitik verimliliği.	4
Şekil 2 1 Yoğuşmaya karşı amonyum karboksilat tuzu oluşumu	5
Şekil 2 2 Doğrudan termal amidasyon için önerilen mekanizma	6
Şekil 2 3. Doğrudan yüksek sıcaklıkta termal amidasyon. [a] Reaksiyon süresi 24 saat. [b] Reaksiyon süresi 12 saat.	6
Şekil 2 4 Radyofrekans aracılı amidasyon örnekleri	7
Şekil 2 5 Termal ve Zr katalizli amidasyon örnekleri	8
Şekil 2 6 $ZrCl_4$ katalizli amidasyon örnekleri. [a] 1,5 eşdeğer. 100 °C' dk.	9
Şekil 2 7 Zr katalizinde önerilen karboksilik aktivasyon modları	9
Şekil 2 8 $Ti(OiPr)_4$ -katalizli amidasyon örnekleri. [a] 100 °C'de $Ti-(OiPr)_4$ (%20 mol-%).....	10
Şekil 2 9 Önerilen $AlMe_3$ aracılı amidasyon mekanizması.	11
Şekil 2 10 $AlMe_3$ aracılı amidasyonun seçilmiş örnekleri	12
Şekil 2 11 XtalFluor-E aracılı amidasyon örnekleri.	12
Şekil 2 12 BBDI aracılı amidasyonun mekanizması.	13
Şekil 2 13 BBDI aracılı bağlanmayla hazırlanan amid örnekleri.	13
Şekil 2 14 $AcOH$ 'da 2-nitrobenzenboronik asidin indirgenmesi sırasında bor aracılı asilasyon reaksiyonu.	14
Şekil 2 15 Borat aracılı amidasyon reaksiyonlarının katı fazda işlenmesi.	15
Şekil 2 16 $B(OCH_2CF_3)_3$ aracılı amidasyon reaksiyonlarının örnekleri.....	16
Şekil 2 17 Bor bazlı reaktiflerle amidasyon reaksiyonlarında olası açiloksibor ara maddeleri.	16
Şekil 2 18 Doğrudan amidasyon için boronik asit katalizörleri.....	17
Şekil 2 19 Boronik asitle katalize edilen amidasyon reaksiyonları	18
Şekil 2 20 Genel bir transamidasyon reaksiyonu.....	19
Şekil 2 21 Birincil amidlerin $B(OCH_2-CF_3)_3$ ile transamidasyonu.....	20
Şekil 2 22 DMF 'nin transamidasyonu yoluyla formamidlerin $B(OCH_2CF_3)_3$ aracılı sentezi.	21
Şekil 2 23 $B(OH)_3$ tarafından katalize edilen ftalimidin transamidasyonu.	22
Şekil 2 24. $B(OH)_3$ katalizli transamidasyon için önerilen mekanizma.....	23
Şekil 2 25 Hidroksil-amin hidroklorürün aracılık ettiği transaminasyon örnekleri.....	24
Şekil 2 26 Hidroksilamin hidroklorür tarafından katalize edilen önerilen transamidasyon mekanizması	24
Şekil 2 27 $Cu(OAc)_2$ -katalizli transamidasyon örnekleri	25
Şekil 2 28 $Cu(OAc)$ tarafından katalize edilen ürelerin transamidasyonu	25
Şekil 2 29(a) Amitlerin imidat kompleksleri yoluyla $Cu(OAc)_2$ ile katalize edilen transamidasyonu ve (b) izosiyanat ara maddeleri yoluyla ürenin $Cu(OAc)_2$ ile katalize edilen transaminasyonu için olası mekanizmalar	26
Şekil 2 30 Cp_2ZrCl_2 transaminasyonu katalize eder. [a] 30 °C'de gerçekleştirildi.	27
Şekil 2 31 Cp_2ZrCl_2 tarafından katalize edilen etil karbamatin transamidasyonu.	27
Şekil 2 32 Cp_2ZrCl_2 transamidasyonunun önerilen mekanizması	28
Şekil 2 33 CeO_2 katalizli transamidasyon örnekleri	28
Şekil 2 34 $PhI(OAc)_2$ katalizli transamidasyon örnekleri	29

Şekil 2 35 L-prolin katalizli amidasyon örnekleri. [a] Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi.	30
Şekil 2 36 Önerilen aktif ara maddeler.	30
Şekil 2 37 Doğrudan moleküller arası aldol reaksiyonlarında amino amid iki işlevli katalizörlerin koordinasyonu.	32
Şekil 2 38 Amino amid katalizörleri 3a-k'nin sentezi.....	32
Şekil 2 39 Organokatalizör olarak amino amidlerle isatin-sikloketon aldol reaksiyonu	33
Şekil 2 40 İzatinin siklik ketonlarla aldol reaksiyonunun önerilen mekanizması	34
Şekil 2 41 Teorinin B3LYP/6- 311++G(d,2p)//B3LYP/6-31+G(d) seviyelerinde hesaplanan I-1–3 ara maddelerinin yapıları ve bağıl enerjileri. Enerji değerleri en düşük enerji izomeri I-1 ile karşılaştırılır. Ref'in izniyle yeniden basılmıştır. [69]. Telif Hakkı 2016, John Wiley and Sons.....	35
Şekil 2 42 Katalizör olarak amino amidler kullanılarak ketonların aromatik aldehitlerle aldol reaksiyonu.....	35
Şekil 2 43 Bir amino amid katalizörü tarafından katalize edilen aldol reaksiyonunun süreci.....	36
Şekil 2 44 İki burulma açısı değiştirilerek oluşturulan ara maddenin (I) toplam enerjilerinin bir taraması (sağ yapıda gösterildiği gibi, u-şekilli oklarla temsil edilen dihedral taramalar). Alttaki ok, küresel enerji minimum uyumluluğunu temsil eder (soldaki şekilde). Ref'in izniyle yeniden basılmıştır. (Owolabi vd., 2018) . Telif Hakkı 2018, Elsevier	36
Şekil 2 45 B3LYP/6-31G(d) seviyesinde DFT hesaplamaları ile elde edilen 8 (şekildeki 6a, şemamızda 8'i temsil etmektedir) ve I-2'nin sınır yörüngeleri. Ref'in izniyle yeniden basılmıştır. (Owolabi vd., 2018). Telif Hakkı 2018, Elsevier.	37
Şekil 2 46 Asimetrik aldol reaksiyonu için amino amid katalizörü kavramı.....	38
Şekil 2 47 Kiral ajanlar olarak basit amino amidlerin kullanıldığı asimetrik aldol reaksiyonu.....	38
Şekil 2 48. B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanan enamin yapıları.....	39
Şekil 2 49 11a tarafından katalize edilen asimetrik aldol reaksiyonu için hesaplanmış geçiş durumu modelleri	39
Şekil 2 50 Amino asit sülfonamidler tarafından katalize edilen asimetrik aldol reaksiyonu.....	40
Şekil 2 51 Aldol reaksiyonunun önerilen reaksiyon modu.....	41
Şekil 2 52 Doğrusal ketonların aromatik aldehitlerle katalize edilen amino amidlerle asimetrik aldol reaksiyonu.....	42
Şekil 2 53 Amino amidlerin katalize ettiği asimetrik aldol reaksiyonu.....	42
Şekil 2 54 İyonik gruplarla modifiye edilmiş (S) veya (R)-treonin türevi katalizörlerin (34a ve 34b) sentezi	43
Şekil 2 55 34a, bileşik 35 ve 36 arasındaki asimetrik sin-aldol reaksiyonlarını katalize etti.	44
Şekil 2 56 ¹ H– ¹³ C HMBC ve HSQC spektral verilerine göre 34a'nın 38'e dönüşümü... 44	44
Şekil 2 57 Yazarların O-N geçişini önlemeye yönelik hipotezi	45
Şekil 2 58. RIJCOSX-PBE0–D3–gCP'de optimize edilmiş bileşik 39 (9)'un beş üyeli geçiş durumu (7') ve bileşik 39 (9)'un sekiz üyeli geçiş durumu (9') model bileşiklerinin minimum enerji uyumluları /def2-TZVP SMD ve PBE0–D3/cc-pVTZ SMD enerji seviyesi teorisi.....	45
Şekil 2 59 Aldol reaksiyonunda katalizör 39'un etkinliği.....	46
Şekil 2 60 Kiral bir birincil amin organokatalizör kullanılarak sin-aldol reaksiyonu. ...	46
Şekil 2 61 Bir syn-aldol ürününün oluşturulduğu stabil konformerler 44 ve 45.	47
Şekil 2 62 Çeşitli amino amid organokatalizörlerinin tasarımı ve sentezi.	48

Şekil 2 63 Katalizör olarak β -amino amidlerin kullanıldığı Aldol reaksiyonu.....	48
Şekil 2 64 Organokatalizör olarak β -amino amidlerin kullanıldığı aldol reaksiyonunun önerilen mekanizması.	48
Şekil 2 65 Kiral şablonlar olarak amino amidler kullanılarak varfarinin asimetrik sentezi.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2 66 Warfarin türevlerinin asimetrik sentezi.	50
Şekil 4 1 Sentezlenen tüm bileşiklere ait genel sentez şeması	68
Şekil4.2. 1b maddesinin FTIR spektrum grafiği Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate	70
Şekil 4. 3. 2b maddesinin FTIR spektrum grafiği 2 amino -N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide	71
Şekil 4. 4. 3b maddesinin FTIR spektrum grafiği [N, N- bis(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide).....	72
Şekil 4 .5. 4b maddesinin FTIR spektrum grafiği [2.2 -(2,2-oxybis(acetyl)bis(azanediyil))bisN-(4-butyphenyl)- 3phenylpropanamide].....	72
Şekil4.6. (1b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi	73
Şekil 4 7. (2b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi	74
Şekil 4 8. (3b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi	74
Şekil 4 9. (4b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi	75
Şekil 4 10. (1b) maddesine ait ^1H NMR analizi.	76
Şekil 4 11. (2b) maddesine ait ^1H NMR analizi.	77
Şekil 4 12. (3b) maddesine ait ^1H NMR analizi.	78
Şekil 4 13. (4b) maddesine ait ^1H NMR analizi.	79

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Tablo 1. Borik asit katalizli transaminasyon reaksiyonları.....	22
---	----



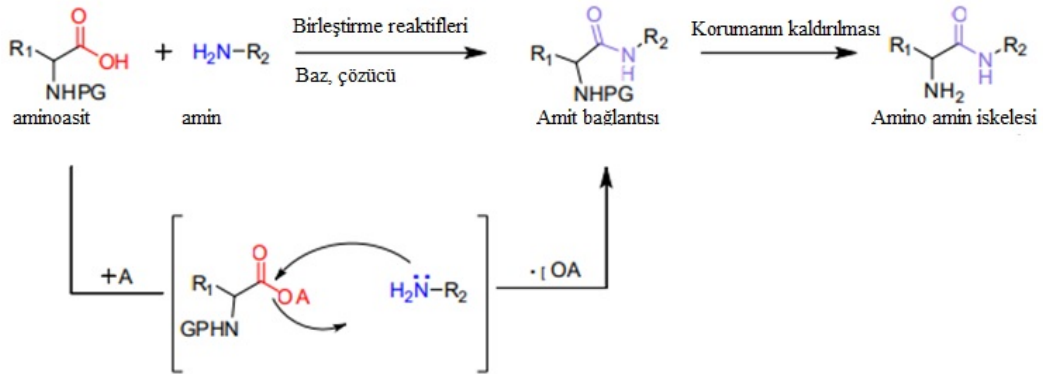
1. GİRİŞ

Amid bağları, çok sayıda endüstriyel açıdan önemli bileşiğin yanı sıra çeşitli biyoaktif doğal ürünler de dahil olmak üzere çeşitli yararlı moleküllerde mevcuttur. Amitlerin sentezi, çeşitli endüstrilerdeki bileşiklerin hazırlanmasında oldukça önemlidir. Özellikle ilaç endüstrisinde özel bir öneme sahiptir. Amidler, en çok satan farmasötiklerin yaklaşık %25'inde ve tıbbi açıdan önemli diğer birçok ilaçta mevcuttur (Ghose vd., 1999).

Amitlerin organik kimyadaki büyük önemine rağmen, bunların oluşumuna yönelik köklü yöntemlerin çoğu nispeten verimsizdir; büyük miktarlarda potansiyel olarak tehlikeli atık ürünler oluşur, bu da olumsuz çevresel etkilere ve istenen amid ürünlerinin saflaştırılmasında zorluklara yol açar. Sonuç olarak, farmasötik endüstrisinin temsilcileri (ACS Yeşil Kimya Enstitüsü Farmasötik Yuvarlak Masa gibi) tarafından yazılan ve amid bağı oluşumunun belki de gelişmiş yöntemlerin gerekli olduğu en önemli sentetik dönüşüm olduğunu tanımlayan birkaç makale vardır (Constable vd., 2007), (Carey vd., 2006). Çeşitli amid oluşumu reaksiyonlarının çevresel yönleri, ilaç endüstrisi temsilcilerinin son makalelerinde de değerlendirilmiştir (Alfonsi vd., 2008), (Adams vd., 2013). Amid sentezinin endüstriyel önemi, araştırma camiasının yeni ve etkili yaklaşımların geliştirilmesine olan ilgisinin artmasına neden oldu ve son on yılda birçok yeni gelişme rapor edildi (Coomber vd., 2019). Amidler çok çeşitli öncüllerden bir dizi farklı reaksiyon yolu ile hazırlanabilir. Alkol veya aldehit öncüllerinin kullanıldığı oksidatif amidasyon reaksiyonlarında son zamanlarda ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, bugüne kadarki en yaygın yaklaşım, karboksilik asit ile amin arasındaki yoğunlaşmadır. Bu genellikle karboksilik asit bileşenini aktive eden ve dehidrasyon reaksiyonunu yönlendiren bir birleştirme reaktifinin kullanılmasıyla elde edilir. Daha yakın zamanlarda, doğrudan amidasyon için etkili katalizörlerin keşfi, önemli ölçüde artan verimlilik sunan proseslere yol açmıştır, ancak bunlar henüz çoğunlukla nispeten sınırlı substrat kapsamına sahiptir (Charville vd., 2010). Bununla birlikte, önümüzdeki birkaç yıl içinde katalitik amidasyon reaksiyonlarının daha geleneksel birleştirme reaktifi yaklaşımlarıyla giderek daha rekabetçi hale gelmesi muhtemeldir. Asil donörleri olarak esterleri (Kim vd., 2012), veya amidleri kullanan alternatif stratejiler de ortaya çıkmaya başlamıştır ve bazı durumlarda bu tür stratejiler, karboksilik asit aktivasyon yöntemlerine göre avantajlar

sunabilmektedir (Pattabiraman ve Bode, 2011). Bölgeyle ilgili yakın zamanda yapılan bazı incelemeler, metal katalizli amid bağı oluşumunu (Ishihara, 7 February 2009), (Pattabiraman ve Bode, 2011) ve daha geleneksel birleştirme reaktiflerinin kullanımını kapsıyor (Valeur ve Bradley, 2009). Bu mikro inceleme, hem karboksilik asitlerin doğrudan amidasyonu hem de amidlerin transamidasyon yoluyla birbirine dönüştürülmesi konusunda yakın zamanda bildirilen gelişmeleri vurgulamaktadır.

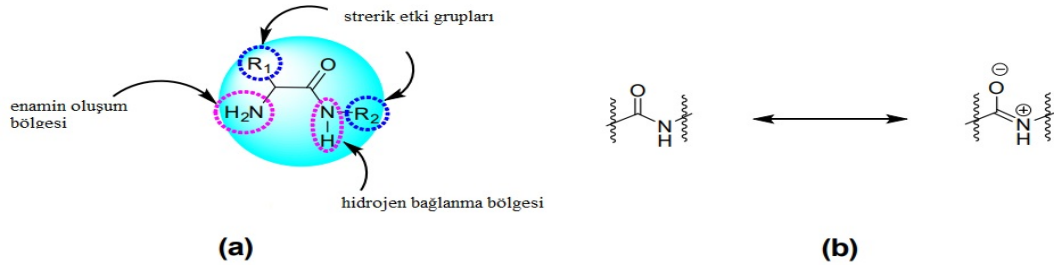
Amitler, sentezlenme kolaylıkları ve havadaki stabiliteleri nedeniyle, enantioselektif organokataliz için uygun maliyetli ve çok işlevli kiral şablonlar olarak ortaya çıkmıştır. Ticari amino asitler ve serbest aminler, köklü birleştirme teknikleri kullanılarak (Şekil 1'de gösterildiği gibi) kolayca amino amid yapılarına dönüştürülebilir. Bir birleştirme reaktifi ve bazın varlığında, aktive edici bir grup asidi aktive eder ve ardından amin ile nükleofilik yer değiştirme meydana gelir. Bağlama ürününün amin fonksiyonuna ilişkin bariyerin kaldırılmasıyla gerekli amino amid yapı iskeleleri üretilebilir.



Şekil 1. Temel amino amid yapı iskelelerini oluşturmaya yönelik standart yöntem

Serbest amin ve amid fonksiyonel gruplarına sahip bu basit aminoamid yapı iskeleleri, enamin bağlama bölgeleri (Bronsted bazları gibi davranan) ve hidrojen bağlanma bölgeleri aracılığıyla reaktant molekülleri aktive edebilir. Alternatif olarak Lewis asitlerinin harici kullanımı durumunda serbest amino grupları, amonyum tuzlarının oluşumu yoluyla hidrojen bağına da indükleyebilir (Şekil 2a). Esnek ikame ediciler R1 ve R2, reaktant moleküllerin enantiotopik yüzeyini korumak için sterik

faktörler olarak görev yapabilir. Bu tesis, bu tür iskelelerin katalitik aktivitesini artırabilir.



Şekil. 2. (a) Amino amid yapı iskelelerinin çok işlevli aktivitesi. (b) Ara bağın rezonans yapısı

Karbonil fonksiyonel grubunun oksijen atomunun güçlü elektronegatifliği nedeniyle, amid bağının bitişik nitrojen atomları üzerindeki yalnız çift elektronlar, rezonans yoluyla delokalize edilir (Şekil 2b). C=O bağları, N=C bağlarından daha yüksek bir dipole sahip olduğundan, amidler, H-bağı alıcıları olarak görev yapabilir. Birincil ve ikincil amidlerde N-H dipollerin varlığı, bunların aynı zamanda hidrojen bağı donörleri olarak da hareket etmelerine olanak tanır. Aminoamid bazlı iki işlevli organik katalizörler iyi yapısal özelliklere (kolay sentez, yüksek polarite, hava stabilitesi, konformasyonel çeşitlilik, uzaysal bölümlene modifikasyonu için geniş potansiyel ve imin bağı kaynağı ve hidrojen bağı kaynağı olarak kullanım) sahiptir. Bağ kaynağı gibi iyi yapısal özelliklere sahip olduğundan, bu tip katalizörün özelliği asimetridir ve organik sentez alanında organik kimyacılar tarafından giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu avantajlardan yararlanılarak son yıllarda çeşitli aminoamid bazlı kiral organokatalizörler oluşturulmuş ve çeşitli işlemlerde katalitik aktivite açısından test edilmiştir.

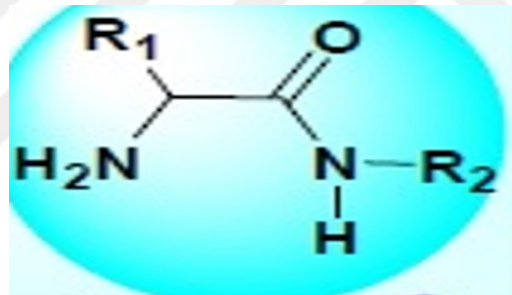
Bugüne kadar, Xiaoming Feng ve diğerleri tarafından aminoamid bazlı organokatalizörlerin katalitik yeterliliği hakkında yalnızca bir inceleme rapor edilmiştir. 2009'da (Liu vd., 2009), ve Panday, 2011'de prolin türevleri üzerine yaptığı incelemenin bir parçası olarak prolin amidlerini organokatalizörler olarak tartıştı (Panday, 30 Kasım 2011). 2019'da Surendra Singh ve ark. (Yadav vd., 2019), asimetrik yöntemler kullanarak prolinamid ve türevlerinin katalitik etkinliğini bildirmişlerdir.

Asimetrik organik sentezde iki işlevli organokatalizörler olarak etkilerini incelemek için son yıllarda prolinamidin yanı sıra bir dizi başka basit amino amid de üretilmiştir.

Basit organik bileşikleri bulmak ve bunları asimetrik sentezde bağımsız kiral ajanlar olarak kullanmak her zaman zor bir iştir. Son zamanlarda, asimetrik organik sentezde organokatalizörler olarak basit β -amino alkollerin katalitik aktivitesini araştırılmıştır (Reddy vd., Agustos 2016).

Makalede, basit amino-amid bazlı iki işlevli asimetrik organokatalizörlerin (2011'den bugüne, prolinamid hariç) değerli kimyasal dönüşümlerdeki katalitik aktivitesini rapor edilmiştir.

Son zamanlarda geliştirilen amino amid organokatalizörleri, aldol reaksiyonu, Strecker reaksiyonu, Michael tandem reaksiyonu, aldehitlerin alilasyonu, N-Aril iminler, epoksitlerin açılması, hidrosililasyon, hidrojenin asimetrik transferi ve nitrozobenzenin N-spesifik reaksiyonu (Şekil 3).



Şekil. 3. Birincil α -amino amidlerin katalitik verimliliği.

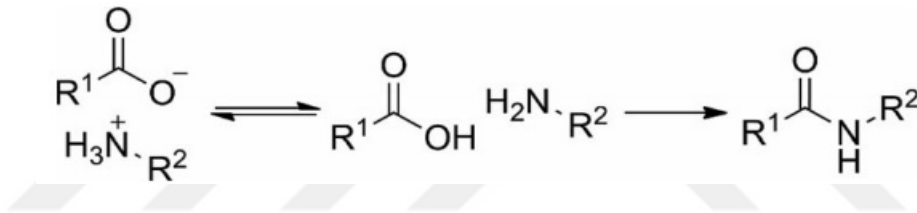
1. İminlerin azaltılması
2. Hidro sililasyon
3. Michael Tandem'in reaksiyonu
4. Aldehitlerin alilasyonu
5. Epoksitlerin açılması
6. Hidrojenin transferi
7. Aldol reaksiyonu
8. Nitrozobenzenin aldehitlerle reaksiyonu
9. Strecker reaksiyonu

2 KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 Karboksilik Asitlerin Amidasyonu

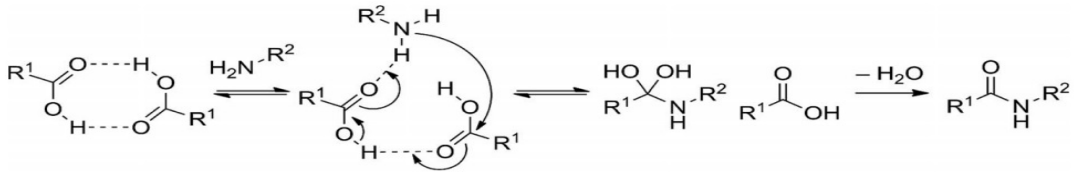
Katalizörler veya reaktifler kullanılmadan doğrudan termal yoğunlaştırma yoluyla karboksilik asitler ve aminler oluşturmaya yönelik geleneksel yöntemin aksine, aşırı zorlu koşulların yeniden kristalleşmesine ve hareketine izin veren alternatif bir yaklaşım geliştirildi (Jursic ve Zdravkovski, 2006).

Bununla birlikte, termal amidasyon son zamanlarda yeniden ilgi çekmiştir çünkü amonyum karboksilat tuzu oluşumunun her zaman kolaylıkla gerçekleşmediği ve yoğunlaşmanın oluşmasını engellemeye gerek olmadığı açıkça ortaya çıkmıştır. Aslında amonyum karboksilat tuzu oluşumunun derecesi, hem kullanılan substratlara hem de reaksiyon koşullarına büyük ölçüde bağlıdır.



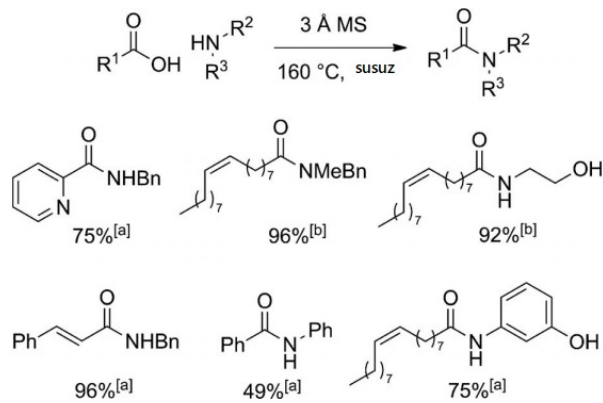
Şekil 2.1. Yoğuşmaya karşı amonyum karboksilat tuzu oluşumu

Polar olmayan solventlerde termal amidasyon reaksiyonlarının mekanizması üzerine yakın zamanda yapılan deneysel ve hesaplamalı bir çalışmada, bir karboksilik asidin asitliği ile reaktivitesi arasında güçlü bir korelasyon gözlemlendi; daha asidik sistemler büyük ölçüde reaktif değildir. Bu, daha güçlü asitlerle gözlemlenen yüksek derecede amonyum karboksilat tuzu oluşumuna atıfta bulunulmuştur. Amin bileşeninin reaktivitesindeki eğilimlerin belirlenmesi çok daha zordu ve amin reaktivitesinin sterik ve elektronik etkilerin karmaşık bir dengesine bağlı olduğu düşünülüyordu. Hesaplamalı bir çalışmaya dayanarak, reaksiyon oranlarının anahtar adımının, aminin oksijenine bağlı bir karboksilik asit dimer üzerindeki nükleofilik saldırı olduğu ileri sürülmüştür (Braddock vd., 2022).



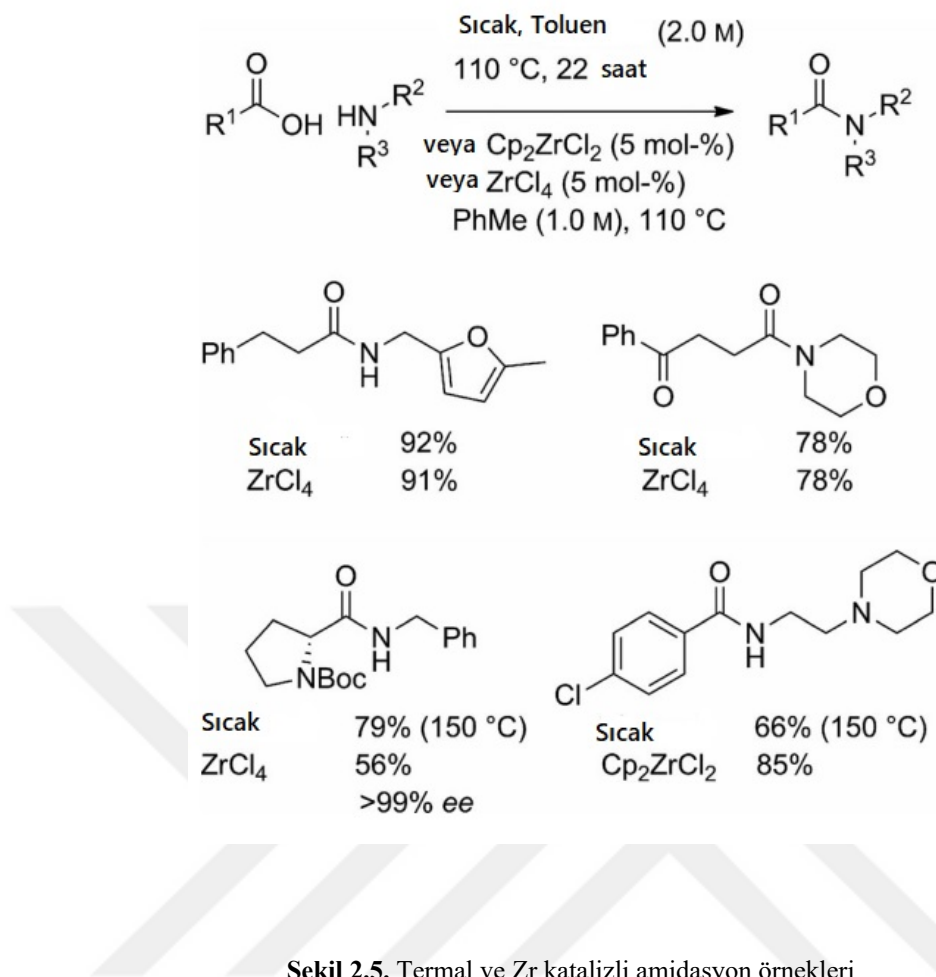
Şekil 2.2. Doğrudan termal amidasyon için önerilen mekanizma

Bu mekanik çalışmada belirlenen genel reaktivite eğilimleri, aşağıda tartışılan termal amidasyonla ilgili birkaç yeni makaleyle desteklenmiştir. Çeşitli reaktiflerin ve katalizörlerin aracılık ettiği amidasyon reaksiyonlarında da benzer reaktivite eğilimleri gözlemlenmiştir. Reaksiyonda üretilen suyun uzaklaştırılması için karboksilik asitlerin ve aminlerin, 3 Å moleküler eleklerin (MS) varlığında temiz koşullar altında 160 °C'de doğrudan termal yoğunlaştırılması tarif edilmiştir (Gooßen vd., 2009). Bu yöntemin optimizasyonu sırasında, iyi bir dönüşüm için moleküler eleklerin gerekli olmadığı gözlemlendi; ancak bunlar, kapalı reaksiyon kabında herhangi bir basınç oluşumunu sınırlamak için hâlâ kullanılıyordu. Fonksiyonelleştirilmiş asitlerin ve aminlerin yalnızca sınırlı bir seçimi araştırıldı, ancak serbest alkol ve fenoller reaksiyon koşulları altında tolere edildi ve karşılık gelen ester ürünleri gözlemlenmedi.



Şekil 2.3. Doğrudan yüksek sıcaklıkta termal amidasyon. [a] Reaksiyon süresi 24 saat. [b] Reaksiyon süresi 12 saat.

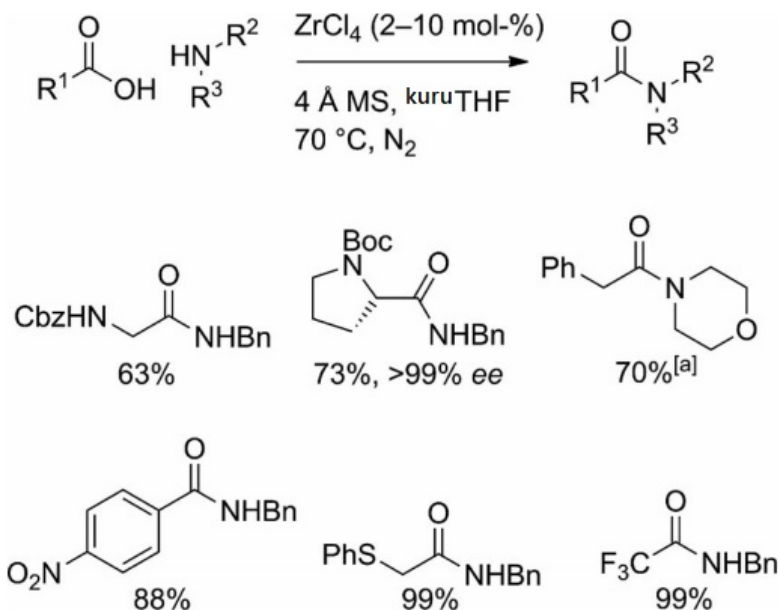
Solvent içermeyen koşullar altında doğrudan amidasyonu desteklemek için radyofrekans ısıtmanın kullanıldığı da rapor edilmiştir (Houlding vd., 2013). Nikel ferrit



Şekil 2.5. Termal ve Zr katalizli amidasyon örnekleri

Ayrı bir araştırma grubu, ZrCl₄'ün doğrudan amidasyonu kolaylaştırdığını bildirdi. Bir dehidrasyon maddesi olarak, reaksiyonun susuz koşullar altında 70 °C de mümkün olmasını sağlamak için 4 Å MS kullanıldı. (Lundberg vd., 2012). Amino asitler birleştirildiklerinde rasemizasyon oluşumunu engellemek için aside duyarlı N koruma grupları kullanıldı. Bu koşullar, alkil, aromatik ve heteroaromatik asitlerin ve amin amidasyonunun orta derecede yüksek verimlere kadar düzenlenmesiyle sonuçlandı. Ancak ikincil aminler ve benzoik asitler gibi daha az aktif substratlar için daha yüksek reaksiyon sıcaklıkları gerekiyordu. Bu tekniğin daha büyük ölçekli sentezler (>5 g amid) için etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak bunun için yaklaşık 100 °C gerekir.

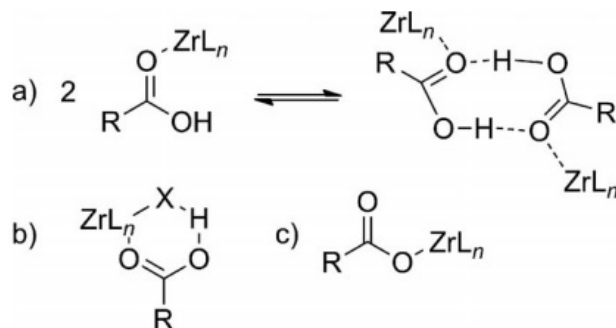
Asetaller/ketaller ve nitro gruplu bileşikler dahil olmak üzere çeşitli işlevselleştirilmiş substratların fonksiyonel grup uyumluluğu araştırılmıştır. Örnekler şunları içerir: Katalizlenen reaksiyonla (%99) karşılaştırıldığında, fenilasetik asit ve benzilamin arasındaki arka plan reaksiyonu bu koşullar altında minimum düzeydeydi (%10-13).



Şekil 2.6. $ZrCl_4$ katalizli amidasyon örnekleri. [a] 1,5 eşdeğer. 100 °C' dk.

Zirkonyum katalizörlerinin karboksilik asidi birkaç farklı koordinasyon modu aracılığıyla aktive ettiği öne sürülmüştür; bunlar arasında aşağıdakiler bulunmaktadır:

- Karbonil grubunun asitte veya hidrojene bağlı dimerde Lewis asidi aktivasyonu,
- Karbonil grubunun Lewis asidi aktivasyonu ve ayrılan grubun hidrojen bağıyla eş zamanlı aktivasyonu,
- ayrılan grup olarak karboksilat oksijenin zirkonyum aktivasyonu.

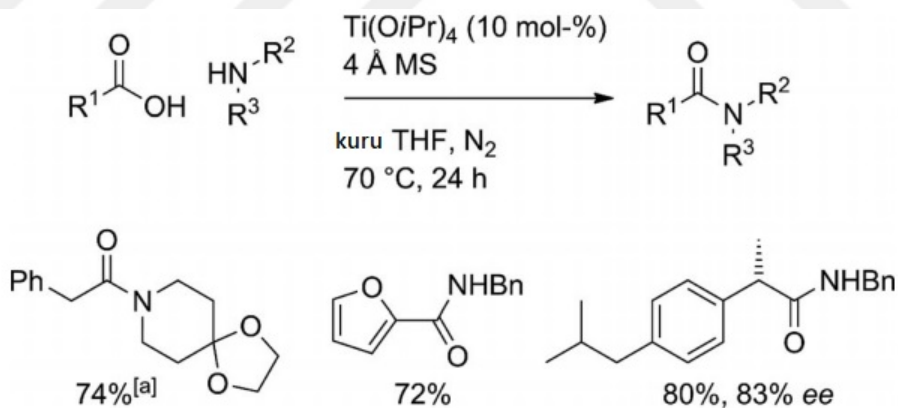


Şekil 2. 7. Zr katalizinde önerilen karboksilik aktivasyon modları

Ti(OiPr)₄'ün ayrıca ZrCl₄ için açıklananlara benzer reaksiyon koşulları altında doğrudan amidasyon için uygun bir katalizör olduğu da rapor edildi (Lundberg vd., 2012).

Alifatik asitler, doymamış asitler, aromatik veya heteroaromatik asitlerle birleştirilmiş hem birincil hem de ikincil aminlerle amitleşme reaksiyonları iyi bir şekilde meydana geldi. Çeşitli α -kiral asitler araştırıldı: Boc-L-prolin veya Boc-L-alanin için herhangi bir rasemizasyon gözlenmedi, ancak ibuprofen (%83 ee) ile bir miktar epimerizasyon gözlemlendi. Boc korumalı nitrojenler ve ketalleri içeren aside duyarlı gruplar reaksiyon koşulları altında kabul edildi. Çeşitli geçiş metali klorürlerin ve alkoksitlerin de uygun amid katalizörleri olarak görev yaptığı bulundu, ancak kolay bulunabilmesi ve düşük maliyeti nedeniyle Ti(OiPr)₄ en uygun aday olarak değerlendirildi. Bu reaksiyon muhtemelen Zr aracılı işlemlere benzer bir aktivasyon modu aracılığıyla ilerler.

Bu reaksiyon koşulları altında, benzilamin ve fenilasetik asit arasındaki arka plan reaksiyonu, Ti(OiPr)₄ (%91) tarafından katalize edilen prosese göre daha düşüktür (%10).

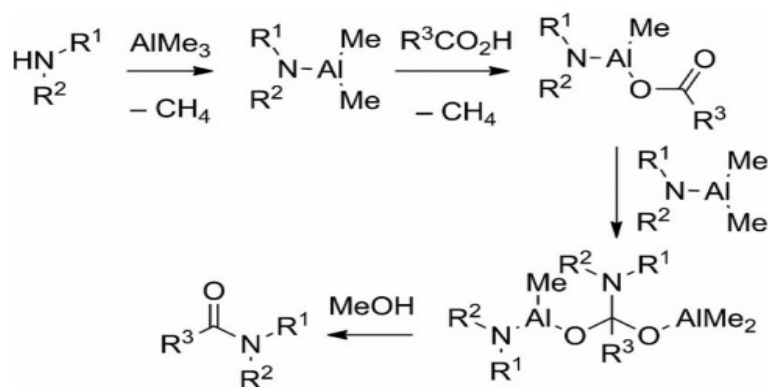


Şekil 2. 8. Ti(OiPr)₄-katalizli amidasyon örnekleri. [a] 100 °C'de Ti-(OiPr)₄ (%20 mol-%).

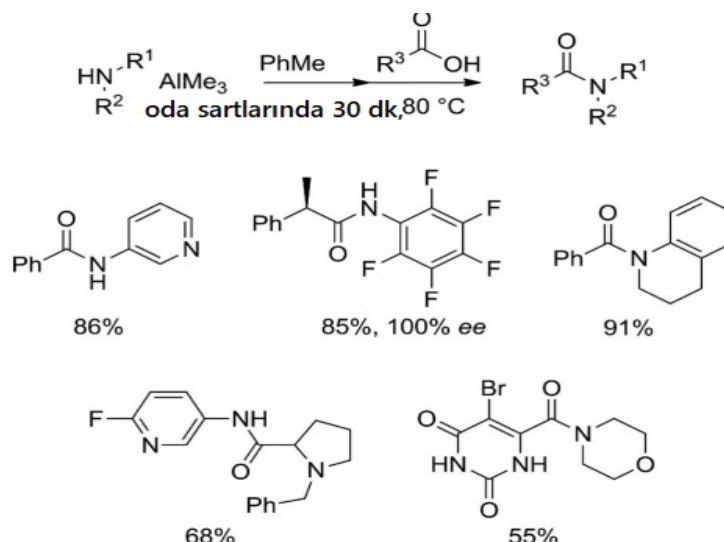
AlMe₃'ün stokiyometrik miktarlarının amidasyon reaksiyonlarına aracılık ettiği rapor edilmiştir, ancak bu işlemler hava veya nemin hariç tutulmasını, uzun reaksiyon sürelerini ve hem amin hem de AlMe₃'ün (3 eşdeğer) fazlalığını gerektirir. (Li vd.,

2011). Asitin reaksiyon karışımına ilave edilebilmesi için dimetilalüminyum amidin de önceden oluşturulması gerekir.

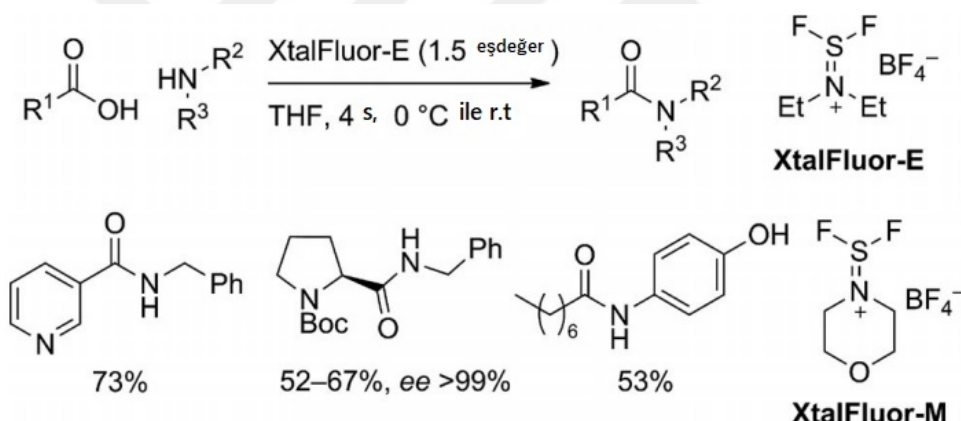
İkincil aminlerden ve çok elektron eksikliği olan aminlerden türetilenler de dahil olmak üzere bir dizi amid, orta ila mükemmel verimle sentezlenebilir. Ancak çok az sayıda fonksiyonel grubun reaksiyon koşullarıyla uyumlu olduğu bildirildi. Kiral pentafloroanilin türevi amidin sentezinde, α -kiral merkezde herhangi bir rasemizasyon gözlenmemiştir. Bu koşullar altında termal arka plan reaksiyonundan dolayı elde edilen amid verimleri ölçülmemiştir ve asit ve aminin daha reaktif kombinasyonları durumunda önemli olabilir. Ancak bu yöntem dikkat çekicidir çünkü hem karboksilik asit hem de aminin aktivasyonu, reaksiyon mekanizması sırasında meydana gelir ve zayıf nükleofilik aminlerin daha etkili asilasyonuna yol açar. Bu, yalnızca karboksilik asit bileşeninin aktivasyonu yoluyla ilerleyen diğer yöntemlerin çoğunun tersidir. XtalFluor-E (ve ilgili türev XtalFluor-M), ılımlı koşullar ve inert atmosfer altında kullanılabilen doğrudan bir amidasyon reaktifi olarak tanımlanmıştır. (Orliac vd., 2013). Pek çok amid etkin bir şekilde erişilebilir, ancak sterik etki barındıran aminler kolaylıkla amidasyona uğramaz ve karşılık gelen dietilamid, bazı durumlarda önemli bir yan ürün olarak oluşur. Devre dışı bırakılmış ve sterik olarak engellenmiş asitler dahil olmak üzere çeşitli asit ve aminlerin yanı sıra serbest fenoller içeren substratları bağlamak mümkündür.



Şekil 2. 9. Önerilen AlMe₃ aracılı amidasyon mekanizması.



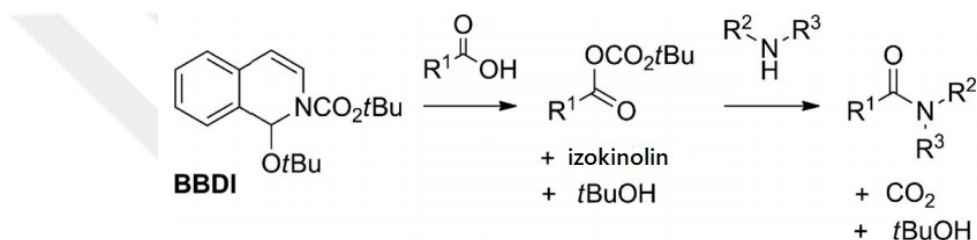
Şekil 2. 10. AlMe_3 aracılı amidasyonun seçilmiş örnekleri



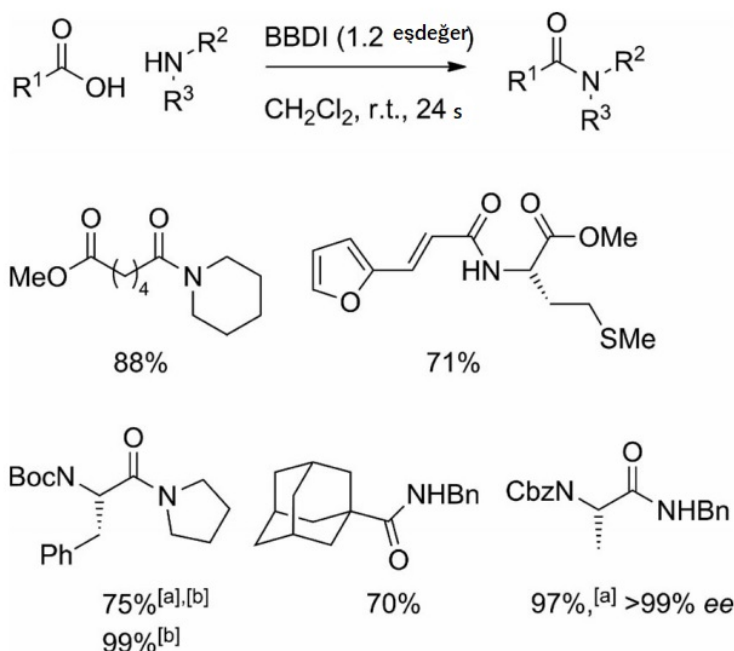
Şekil 2. 11. XtalFluor-E aracılı amidasyon örnekleri.

PPh_3/I_2 bileşiğinin, asit indirgemeyi desteklemek üzere fazla miktarda Hünig bazıyla birlikte kullanıldığında nötr koşullar altında karboksilik asitlerin doğrudan dahil edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Kumar vd., 2010). Bununla birlikte, daha karmaşık ekipman, ürünü yeniden kristalleştirme, kromatografi veya polimer destekli fosfan yoluyla fosfan oksit yan ürününden ayırmak için reaktifin iki eşdeğerini gerektirir. 1-tert-Butoksi-2-tert-butoksikarbonil-1,2-dihidroizokinolin, oda sıcaklığında amidasyon reaksiyonlarına etkili bir şekilde aracılık edebilen yeni bir birleştirme reaktifi olarak rapor edilmiştir (Saito vd., 2008). Karboksilik asit, izokinolin ayrılan

grubun ve tBuOH'nin elimine edilmesinden sonra karışık anhidrit olarak aktive edilir. Bu prosedür CH₂Cl₂'de gerçekleştirilir ve hem BBDI hem de aminin fazlalığını gerektirir. Ancak alifatik aminler, anilinler ve ikincil aminler, reaksiyon koşulları altında alifatik, benzoik, heteroaromatik ve doymamış asitlerle etkili bir şekilde birleştirilebilir. Adamantan-karboksilik asit ve tert-butilamin gibi hacimli asitler ve aminler için daha düşük verimler gözlemlendi, ancak bu reaksiyonlar, reaksiyon sıcaklığının geri akış sıcaklığına yükseltilmesiyle geliştirilebilir. Bazı α-kiral asitler için düşük seviyelerde rasemizasyon gözlemlendi, ancak sentezlenen tüm kiral amidler için ölçülen enantiopürüteler rapor edilmedi.



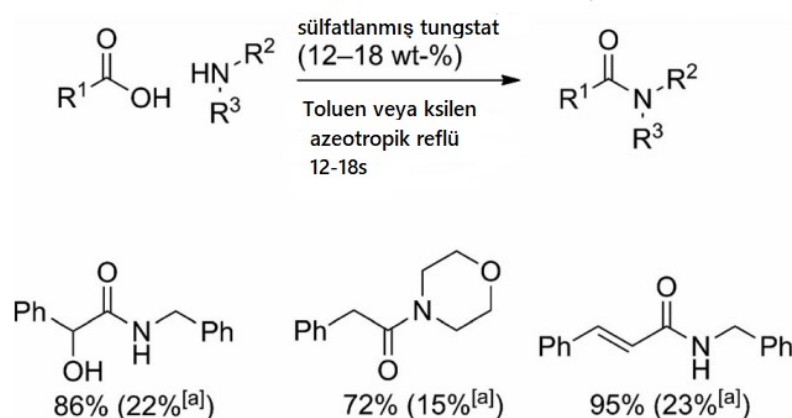
Şekil 2. 12. BBDI aracılı amidasyonun mekanizması.



Şekil 2. 13. BBDI aracılı bağlanmayla hazırlanan amid örnekleri.[a] 5 saatlik reaksiyon süresi. [b]

Enantiyosafılık bildirilmedi.

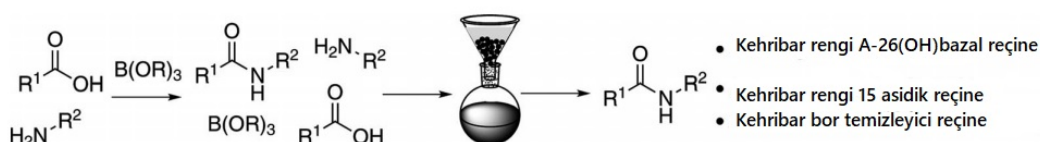
Sülfatlanmış tungstat, amidlerin doğrudan hazırlanması için heterojen bir katalizör olarak rapor edilmiştir (Chaudhari vd., 2010). Bu yöntem, aşırı karboksilik asit varlığında PhMe veya ksilen içinde azeotropik geri akış gerektirir. Birincil/ikincil alifatik aminler ve anilinlerden türetilen amidlerin alifatik, doymamış ve aromatik karboksilik asitlerle yoğunlaştırılmasıyla sentezi anlatılmıştır. Ancak yalnızca birkaç işlevselleştirilmiş sistem incelenmiştir. Bazı durumlarda, ilgili yüksek sıcaklıklar göz önüne alındığında beklenebilecek önemli bir arka plan reaksiyonu rapor edilmiştir. Bu heterojen katalizör, filtreleme yoluyla reaksiyon karışımından kolayca ayrılabilmesi ve amid veriminde yalnızca küçük bir kayıpla katalizörün dört kata kadar yeniden kullanılabilmesi nedeniyle saflaştırma açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Katalizörün çıkarılmasından sonra amid ürünü sulu çalışmayla saflaştırıldı. Doğrudan amidasyon için bor bazlı reaktiflerin ve katalizörlerin kullanımı büyük ilgi görmüştür. Organobor kimyasına ilişkin çok eski raporlarda, boronik asitlerin aminlerin asilasyonunu destekleme kabiliyetine dikkat çekilmişti. Örneğin, o-nitrobenzenboronik asidin asetik asitle katalitik indirgenmesi, geçici olarak yapı 2 olarak atanan ve boron giderme üzerine asetanilid 3'ü veren bir bileşiğin oluşumuna yol açtı (Soloway, 2002). Daha yeni çalışmalar, önerilen bu 2 yapısını destekleyen daha fazla kanıt buldu (Groziak vd., 2002). Boronik asit grubu ile asetik asit arasında karışık bir anhidrit 4'ün üretildiği ve bunun daha sonra amin ile reaksiyona girerek 2'yi verdiği varsayıldı.



Şekil 2. 14. AcOH'da 2-nitrobenzenboronik asidin indirgenmesi sırasında bor aracılı asilasyon reaksiyonu.

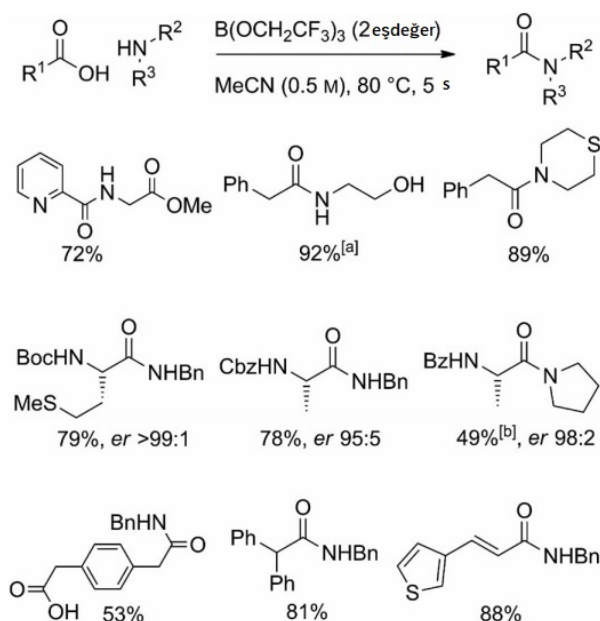
Daha sonra, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, (Alawaed ve Ramachandran, 2024) boran, (Huang vd., 2007) katekol boran (Collum vd., 2002) ve tris-(dialkilamino)boranlar (Nelson ve , 1965) dahil olmak üzere çeşitli bor reaktiflerinin yardımıyla amidlerin doğrudan oluşumu, bildirildi.

Ancak bu reaktifler, reaktiflerin neme karşı hassasiyeti nedeniyle susuz reaksiyon koşulları gerektirir ve bazı durumlarda amin veya karboksilik asit fazlalığına da ihtiyaç duyulur. Borat esterleri potansiyel olarak çekici amidasyon reaktifleridir, çünkü kolayca hazırlanırlar ve kullanımı kolaydır. B(OMe)_3 'ün sülfonik asit varlığında doğrudan amidasyon reaktifi olarak kullanıldığı, 1970'lerin başında tek bir örnek için rapor edilmiştir (Pelter vd., 1970). Yakın zamanda bu süreç oldukça ayrıntılı bir şekilde araştırıldı ve B(OMe)_3 ve $\text{B(OCH}_2\text{CF}_3)_3$ 'ün, herhangi bir asit ilavesi olmadan MeCN 'de doğrudan amidasyon reaksiyonları için oldukça etkili reaktifler olduğunu bulunmuştur (Starkov ve Sheppard, 2011). Reaksiyon koşulları altında termal amidasyon oranlarının büyük ölçüde önemsiz olduğunu göstermek için arka planda deneyler yapılmıştır. Hem B(OMe)_3 hem de $\text{B(OCH}_2\text{CF}_3)$ ticari olarak mevcuttur ve ikinci bileşik, 50 g'lık bir ölçekte kolaylıkla hazırlanabilir.



Şekil 2. 15. Borat aracılı amidasyon reaksiyonlarının katı fazda işlenmesi.

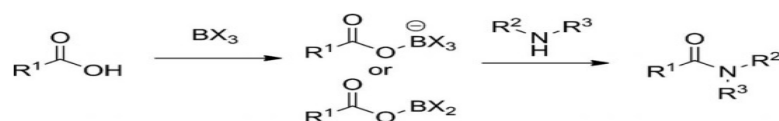
$\text{B(OCH}_2\text{CF}_3)_3$ reaktifi, B(OMe)_3 'ten önemli ölçüde daha etkilidir ve diğer bor bazlı sistemlerle düşük veya zayıf reaktivite gösteren birçok işlevselleştirilmiş örnek dahil olmak üzere çok çeşitli aminler ve karboksilik asitlerle amidasyon reaksiyonları için kullanılabilirler. Ürünler sulu işlemle veya ticari olarak temin edilebilen reçinelerle basit bir katı fazlı işlemle saflaştırılabilir. Reçineler, reaksiyona girmemiş amin ve karboksilik asidin yanı sıra bor içeren yan ürünleri de temizleyerek saf amidi çözelti içinde bırakır.



Şekil 2. 16. B(OCH₂CF₃)₃ aracılı amidasyon reaksiyonlarının örnekleri. [a] 15 saat boyunca 80 °C. [b] Kapalı tüpte 24 saat boyunca 100 °C.

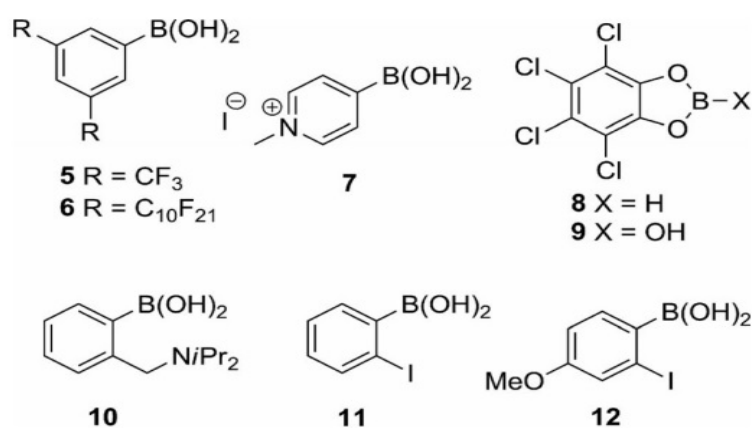
Çeşitli Boc- ve Cbz korumalı amino asitler, kullanılan yüksek reaksiyon sıcaklıklarına rağmen iyi verimlerle ve çok düşük rasemizasyon seviyeleriyle karşılık gelen amidlere dönüştürülebilir (Lanigan vd., 2013). Dipeptitler ayrıca mükemmel diastereo-seçicilikle iyi verimle sentezlenebilir.

Yukarıdaki bor içeren reaktiflerin her biri, prensipte, yerinde bir asiloksiboron türü oluşturabilir; bunun genellikle reaksiyon ortamındaki aktif asilasyon reaktifi olduğu kabul edilir. Boronik asitle katalize edilen amidasyon reaksiyonları üzerindeki mekanik çalışmalara benzer şekilde, reaktif açılleyici madde ya bir trigonal ya da bir tetrahedral bor atomu içerebilir. Boronik asitlerin, karboksilik asitlerin aminlerle amidasyonu için katalizör olarak kullanılması, ilk olarak 1996 yılında Yamamoto tarafından 5 katalizörü (Ishihara vd., 1996) ile rapor edilmiştir ve bu araştırma alanı oldukça ilgi çekmiştir .



Şekil 2. 17. Bor bazlı reaktiflerle amidasyon reaksiyonlarında olası açiloksibor ara maddeleri.

Bu reaksiyonlar, kurutucu madde olarak moleküler eleklerle PhMe, ksilen veya mesitilen içinde geri akışta ısıtmayı gerektirir. Genel olarak mükemmel verimler elde edilmesine rağmen, substrat kapsamı sınırlıdır ve birçok durumda uzun reaksiyon süreleri (29 saate kadar) gereklidir. Bu koşullar altında termal arka plan amidasyon oranlarının, asit ve aminin nispeten reaktif kombinasyonlarını içeren durumlar için muhtemelen dikkate değer olacağı belirtilmelidir (Allen vd., 2012). Sonraki raporlar, reaksiyonun tamamlanmasından sonra tamamen florlu bir faza dönüştürülebilen etkili bir amidasyon katalizörü olarak geri dönüştürülebilir boronik asit 6'nın kullanımını içeriyordu (Ishihara vd., 2001). Piridinyum boronik asit 7 aynı zamanda nispeten polar organik çözücülerde kullanılabilen bir boronik asit katalizörü olarak da dikkate değerdir (Maki vd., 2005). Klorlu katekol türevleri 8 ve 9, engellenmiş karboksilik asitlerin amidasyonu için katalizör olarak geliştirildi (Maki vd., 2006). Daha yakın zamanlarda, etkili kataliz için gereken reaksiyon sıcaklığının azaltılmasına yönelik çabalar yoğunlaşmıştır. Tersiyer amin içeren boronik asit 10, geri akışta (85 °C) florobenzen içinde çeşitli amidasyon reaksiyonlarına aracılık edebilir (Arnold vd., 2008). Dikkat çekici bir şekilde orto-iyodobenzenboronik asit (11), dehidrasyon maddesi olarak moleküler eleklerin varlığında oda sıcaklığında amid oluşumunu katalize edebilmektedir (Al-Zoubi vd., 2008). Elektron açısından zengin varyant 12' nin yakın zamanda daha da fazla reaktivite gösterdiği rapor edildi (Gernigon vd., 2012).

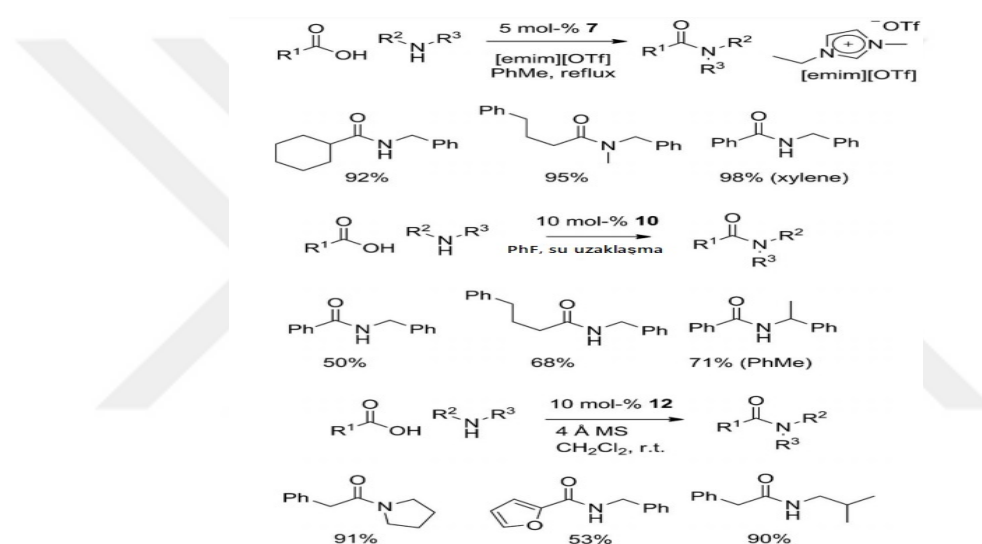


Şekil 2. 18. Doğrudan amidasyon için boronik asit katalizörleri.

Amidasyon reaksiyonları için katalitik borik asit kullanımı da anlatılmıştır. (Tang, 2012), (Mylavarapu vd., 2007). Bu yaklaşım çok çekici olmasına rağmen, bu bileşiğin düşük maliyeti nedeniyle, yüksek reaksiyon sıcaklıkları gerekir ve substrat kapsamı, karşılaştırmayla sınırlıdır.

Genel olarak, bu bor aracılı amidasyon süreçlerinde substratların reaktiviteleri, termal amidasyon reaksiyonlarındaki reaktivitelerine benzer bir eğilim izlemektedir (Allen vd., 2012), (Charville vd., 2011).

Boronik asit katalizli amidasyon reaksiyonlarının kesin mekanizması hala tartışma konusudur.



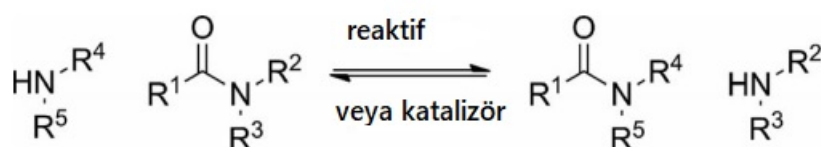
Şekil 2. 19. Boronik asitle katalize edilen amidasyon reaksiyonları

Bununla birlikte, literatürde aktif açılleyici ajanın muhtemelen karboksilik ve boronik asitler arasında karışık bir anhidrit oluşumuyla üretilen bir asiloksibor türü olabileceği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Son zamanlarda yapılan iki hesaplamalı çalışmada, reaksiyonun hız belirleyici adımının (rds), aminin saldırısından sonra tetrahedral ara maddenin çökmesi olduğu ileri sürülmüştür (Wang vd., 2013). Daha önceki raporlarda, reaksiyon yolu, dehidrasyondan ve boronik asit katalizörünün hız belirleyici atılmasından önce aminin dört değerlikli bor türü 13' e saldırarak 14 'ü vermesini içermektedir. Çözücülerin pratikte nasıl çalıştığına dair daha gerçekçi bir örnek sağlamaya çalışan daha yeni bir raporda, asilboronat (15)

üretmek için yapılan dehidrasyon, amin saldırısından önce tetrahedral zwitterion (16)'yu oluşturur, ardından ürünün üretilmesi ve yenilenmesi için hız yavaşlar. Yüksek derecede reaktif borik asit katalizörleri durumunda, (Al-Zoubi vd., 2008), (Arnold vd., 2008), yakındaki iyot atomlarının, boş bor atomu yörüngeleri ile pozitif hidrojen bağı etkileşimleri yoluyla tetrahedral ara maddenin çöküşünü hızlandırdığı düşünülmektedir veya tetrahedral ara ürününü bozduğu düşünülmektedir (Wang vd., 2013). Bor bileşiklerinin potansiyel olarak ucuz, yaygın olarak bulunabilen ve çevresel açıdan zararsız olduğu gerçeği göz önüne alındığında, bu alandaki daha fazla gelişme, mevcut yaklaşımlara göre önemli maliyet ve çevresel faydalar sunan, yaygın olarak benimsenen bir amidasyon yöntemine yol açabilir. Bununla birlikte, boronik asitle katalize edilen amidasyon proseslerinin substrat kapsamı henüz daha iyi oluşturulmuş yöntemlerle karşılaştırıldığında hala bir şekilde sınırlıdır.

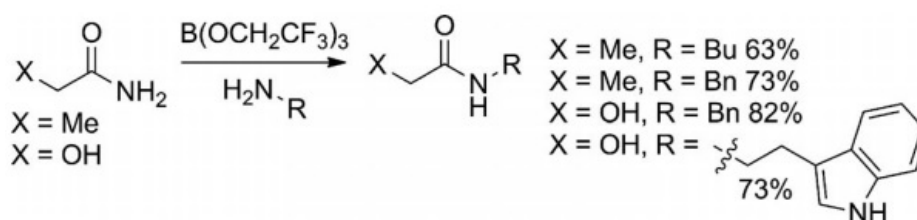
2.2 Transamidasyon Reaksiyonları

Transamidasyon olarak bilinen amidlerin doğrudan birbirine dönüşümü, karboksilik asitlerin kullanımını ortadan kaldıran amidlerin hazırlanması için alternatif bir strateji sunduğu için hızla önem kazanan oldukça sıra dışı bir reaksiyondur. Amidlerin kendileri genellikle zayıf elektrofiller olmasına rağmen, uygun bir katalitik veya stokiometrik aktive edici maddenin varlığında, bir amin ile reaksiyon meydana gelebilir ve bu da amid türevlerinin birbirine dönüşmesine yol açabilir. Pek çok basit amid kolaylıkla temin edilebilir, dolayısıyla bu işlem daha karmaşık türevlere sentetik olarak faydalı bir yol sağlayabilir.



Şekil 2. 20. Genel bir transamidasyon reaksiyonu

Birincil, ikincil ve üçüncül amidlerin transamidasyona yönelik reaktiviteleri, reaksiyon koşullarına ve kullanılan aktive edici maddeye ve ayrıca amidin yapısına bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir. Prensip olarak birincil amidlerin transamidasyonu ($R_2 = R_3 = H$) sentetik olarak en kullanışlı olanıdır çünkü bir amonyak molekülünün dışarı atılması yoluyla daha yüksek amidlere giden bir yol sağlayabilir. Düşük kaynama noktası sayesinde bu, reaksiyondan kolayca çıkarılabilir ve ikincil veya üçüncül amidler verimli bir şekilde elde edilebilir. İkincil veya üçüncül amidler genellikle transamidasyona karşı daha az reaktiftir, ancak bu bileşiklerin transamidasyonuna aracılık edebilen çeşitli aktive edici maddeler vardır. Formamidler ($R_1 = H$) doğal olarak transamidasyona karşı daha reaktiftir ve reaktiflerin veya katalizörlerin yokluğunda yüksek sıcaklıklarda kolayca transamidasyona uğrarlar. Transamidasyon prensipte geri dönüşümlüdür, bu nedenle arzu edilen amid ürününün seçici oluşumunu mümkün kılan reaksiyon koşullarının seçilmesine dikkat edilmelidir. Amonyakta olduğu gibi, dışarı atılan amin uçucu ise, istenen ürüne yüksek düzeyde dönüşüm sağlamak için ısıtılarak uzaklaştırılabilir. Kontrol, iki amin arasındaki nükleofilik farklılıklarından yararlanılarak veya başlangıç molekülünün önemli bir miktarının eklenmesiyle sağlanabilir. Nükleofil anilin reaksiyonlarının bu durumda özellikle etkili olduğu dikkat çekmektedir. İlk piyasaya sürülmesinden sonra, alüminyum, skandiyum, hafniyum, zirkonyum ve titanyum tuzları dahil olmak üzere transamidasyon reaksiyonlarına aracılık eden birkaç başka Lewis asidi tanımlandı. Transdermal enjeksiyonda propiyonamit veya glikolamidin kullanımı, orta ila iyi amid verimleri ile sonuçlanabilir. İkincil amid transamidasyonu için aracı bir maddenin bulunmaması nedeniyle yalnızca bir amin eşdeğeri verimli bir şekilde ürüne dönüştürülebilir.

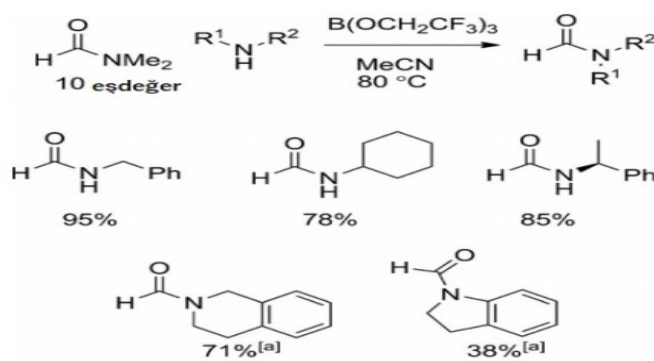


Şekil 2. 21. Birincil amidlerin $\text{B}(\text{OCH}_2\text{-CF}_3)_3$ ile transamidasyonu.

$B(OCH_2CF_3)_3$ genel olarak sekonder ve tersiyer amidlerin transamidasyonuna aracılık etmese de, *N*-metilformamit ve DMF' yi transamidasyona doğru aktive edebilmektedir (Lanigan vd., 2013).

İkinci işlem, aminlerin formilasyonu için potansiyel olarak faydalıdır çünkü DMF ucuzdur ve bir reaktif olarak temin edilebilir ve fazla DMF, buharlaştırma yoluyla üründen kolaylıkla ayrılabilir. Çok yakın zamanda, birincil, ikincil ve üçüncül amidlerin transamidasyonu için katalitik miktarlarda borik asit kullanıldığı rapor edilmiştir (Nguyen vd., 2012). Reaksiyonlar, bir eşdeğer su varlığında yüksek sıcaklıklarda (100-160 °C) saf bir şekilde gerçekleştirilir (Tablo 1). Uçucu (NH_3 veya Me_2NH) veya daha az nükleofilik ($PhNH_2$) aminin çıkarılmasıyla iyi miktarda ikincil/üçüncül amid ürünleri elde edilmiştir.

Bu işlem aynı zamanda amonyağın çıkarılması yoluyla ftalimidi *N* ikameli türevlere dönüştürmek için de kullanılır. Bu, ftalimit korumalı aminler oluşturmak için uygun bir yöntem sağlar. Amino asit türevlerine uygulanmasına ilişkin raporların bulunmamasına rağmen, bu dönüşümün yakındaki kiral merkezleri epimerleştirmeden gerçekleştirilip gerçekleştirilemeyeceği belirsizliğini korur. Bu seçeneği ftalimit içermeyen türevler elde etmenin ekonomik bir yolu olarak düşündürmektedir.

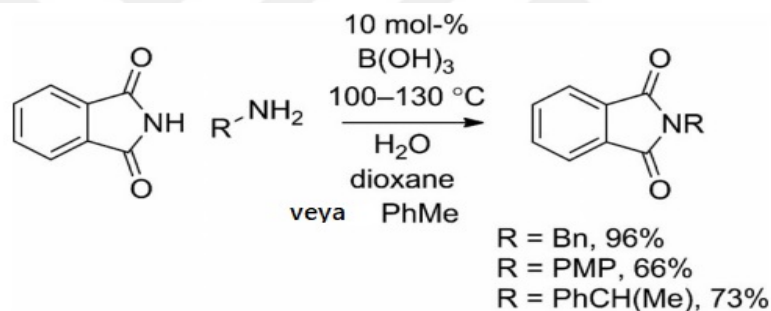


Şekil 2. 22. DMF'nin transamidasyonu yoluyla formamidlerin $B(OCH_2CF_3)_3$ aracılı sentezi. [a] Reaksiyon $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirildi.

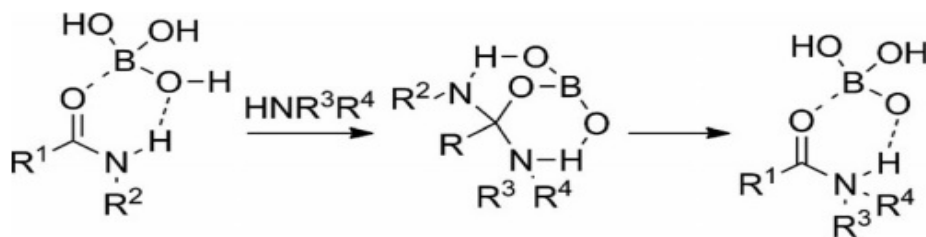
Tablo 1. Borik asit katalizli transaminasyon reaksiyonları.

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3) \\
 \xrightarrow[\text{Ph-CH}_2\text{-NH}_2, \text{H}_2\text{O}]{10 \text{ mol-\% B(OH)}_3, 120-160^\circ\text{C}} \\
 \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{-Ph} + \text{HN}(\text{R}^2)(\text{R}^3)
 \end{array}$$

R ¹	R ²	R ³	Temp. [°C]	Yield
Me	H	H	120	81 %
Ph	H	H	150	40 %
H	H	H	100	88 %
Me	Me	H	150	51 %
Me	Ph	H	150	63 %
H	Me	Me	140	83 %
Me	Me	Me	160	56 %

**Şekil 2. 23.** B(OH)₃ tarafından katalize edilen ftalimidin transamidasyonu.

Önerilen mekanizma, amid oksijeninin boronla koordinasyonunu ve ardından aminin saldırısı üzerine hidrojen bağıyla stabilize edilmiş dört yüzlü bir ara ürünün oluşmasını içerir.

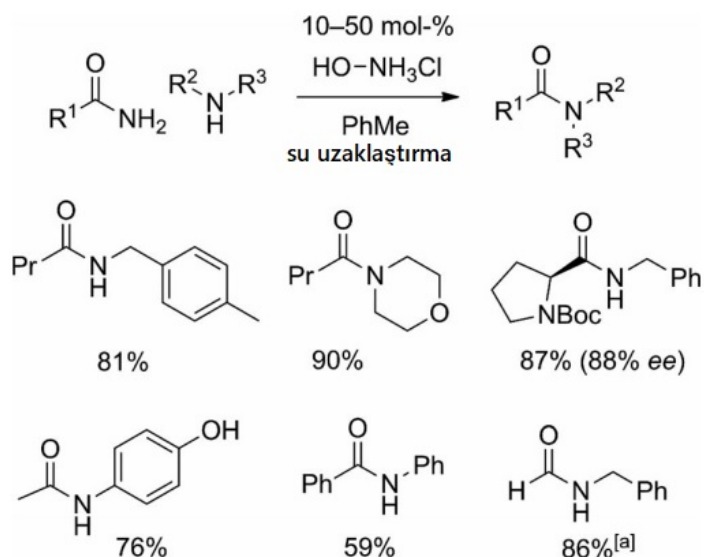


Şekil 2. 24. B(OH)₃ katalizli transamidasyon için önerilen mekanizma.

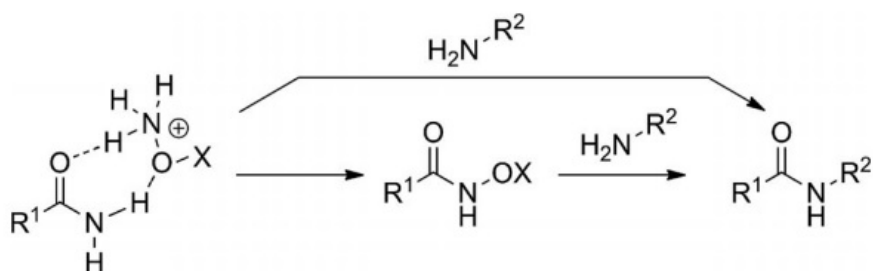
Dikkat çekici bir şekilde, kolayca bulunabilen hidroksilamin hidroklorürün, birincil amidlerin ikincil amidlere transamidasyonu için etkili bir katalizör görevi gördüğü gösterilmiştir (Allen vd., 2012). Reaksiyonlar 105 °C' de PhONe içerisinde gerçekleştirildi ve çeşitli ikincil amidlerden iyi ila mükemmel verimler elde edildi. Üçüncül bir amid de iyi bir verimle üretilebilir ve katalizör, birincil ürenin transaminasyonu için de kullanılabilir. Hidroksil-amin hidroklorür, ikincil amidlerin transamidasyonu için tamamen reaktif değildir.

Önerilen mekanizma, hidroksilamin hidroklorür ve amid arasında hidrojene bağlı bir kompleksin oluşumunu ve ardından aminin bu aktive edilmiş komplekse saldırısını içerir. Tartışılan ikinci bir yol, bir ara hidroksamik asit oluşturmak için hidroksilaminin komplekse ilk saldırısıydı.

Aminin doğrudan saldırısını içeren yol, yazarlar tarafından bazı ön kinetik verilere dayanarak tercih edildi.

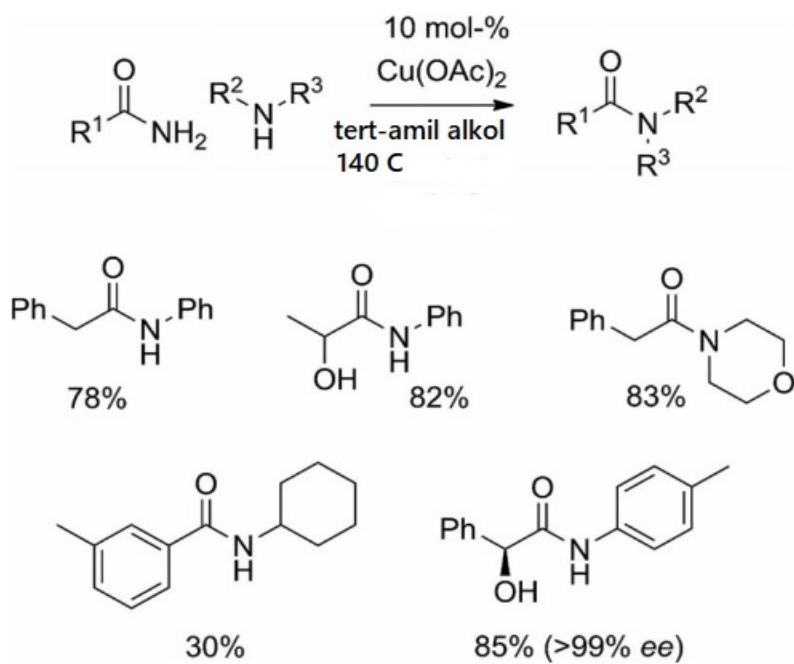
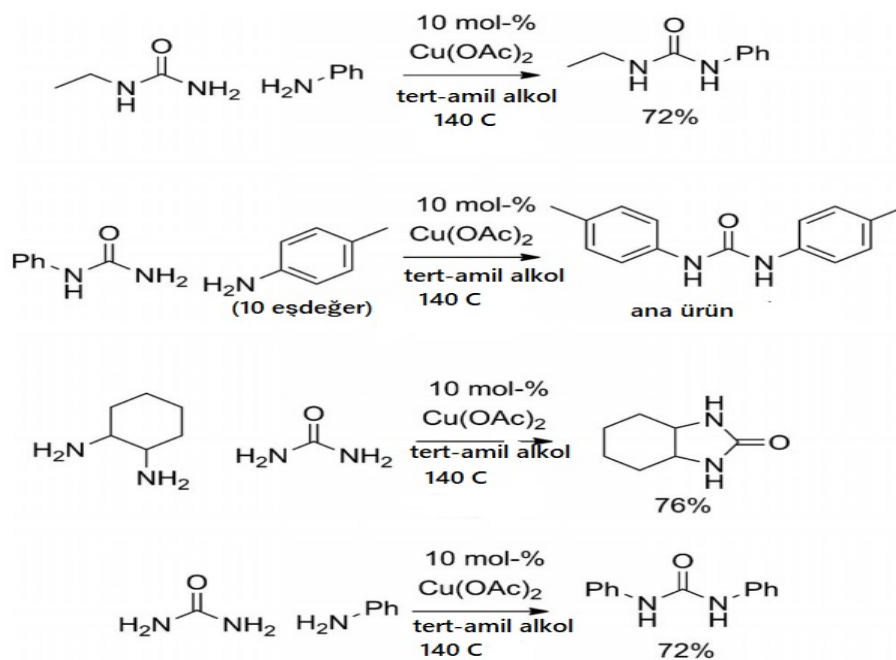


Şekil 2. 25. Hidroksil-amin hidroklorürün aracılık ettiği transaminasyon örnekleri.[a] Reaksiyon ayrıca 20 °C'de %30 mol katalizörle gerçekleştirilebilir.



Şekil 2. 26. Hidroksilamin hidroklorür tarafından katalize edilen önerilen transamidasyon mekanizması

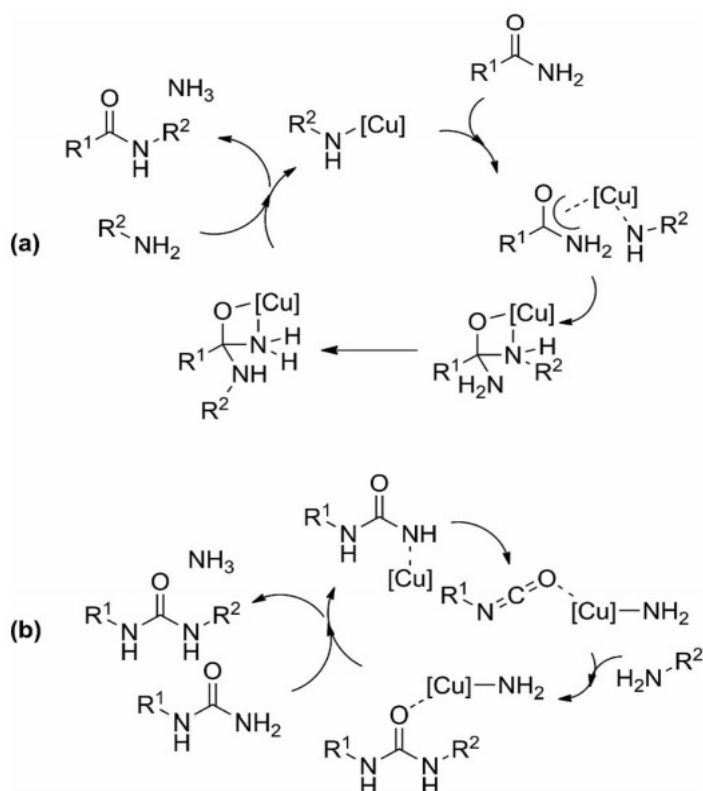
Bakır asetat, birincil amidlerin yüksek sıcaklıkta (140 °C) alkol çözücünde transamidasyonunu katalize edebilmektedir (Zhang vd., 2012). α -hidroksil amidlerle reaksiyonlar özellikle etkiliydi; bunun nedeni aktivasyon sırasında proksimal hidroksi grubunun metalle koordinasyonu olabilir. Enantiyosaf mandelik asidin transamidasyonu herhangi bir gözlemlenebilir epimerizasyon olmadan ilerledi. İlginç bir şekilde, bu katalizörle birincil ürelerin ve *N*-aril ürelerin transamidasyonu da mümkün olmuştur .

Şekil 2. 27. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -katalizli transamidasyon örnekleriŞekil 2. 28. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ tarafından katalize edilen ürelerin transamidasyonu

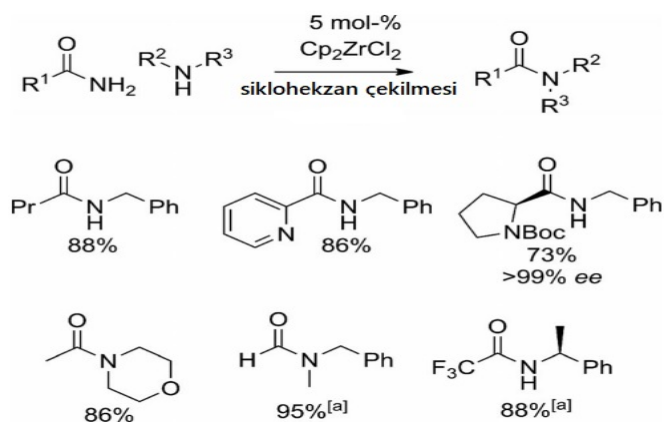
Önerilen mekanizma, daha sonra nükleofilik saldırıya uğrayan bir imidat kompleksi oluşturmak için bakırın amide koordinasyonunu içerir. Ürelerin transamidasyona uğramasının göreceli kolaylığı, gelen aminin saldırısından önce nitrojen atomlarından birinin atılmasıyla bir izosiyanatın oluşturulduğu alternatif bir mekanizmanın etkili olabileceğini düşündürebilir.

Cp_2ZrCl_2 'nin, sikloheksan içerisinde nispeten orta sıcaklıklarda (30–80 °C) birincil amidlerin transaminasyonunu katalize ettiği rapor edilmiştir (Atkinson vd., 2012). Hem amidlerin hem de aminlerin geniş bir aralığı incelendi ve formamidler gibi bazı aktifleştirilmiş örneklerde reaksiyonlar yalnızca 30°C de 5 saat içinde tamamlanmaya başladı.

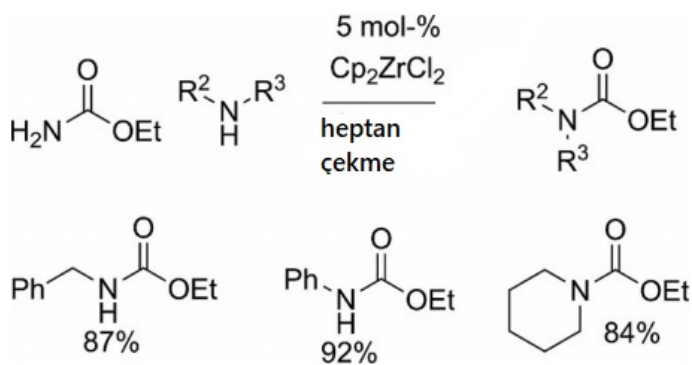
N-ikameli türevleri üretmek için etil karbamatin transamidasyonu da bu reaktif tarafından katalize edildi, ancak 100° C' lik daha yüksek bir sıcaklık gerekiyordu.



Şekil 2. 29.(a) Amitlerin imidat kompleksleri yoluyla $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ile katalize edilen transamidasyonu ve (b) izosiyanat ara maddeleri yoluyla ürenin $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ile katalize edilen transaminasyonu için olası mekanizmalar

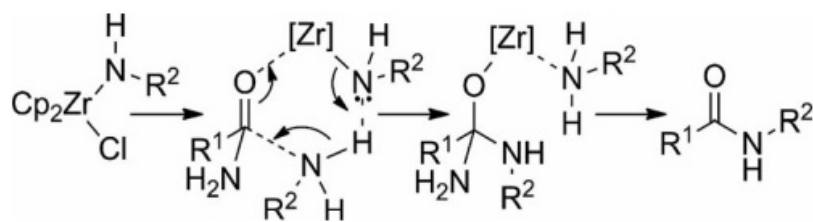


Şekil 2. 30. Cp_2ZrCl_2 transaminasyonu katalize eder. [a] 30 °C'de gerçekleştirildi.



Şekil 2. 31. Cp_2ZrCl_2 tarafından katalize edilen etil karbamatin transamidasyonu.

Ön kinetik çalışmalara dayanarak, mekanizmanın katalizör ve amidin iki amin molekülü ile etkileşimini içerdiği ileri sürülmüştür.

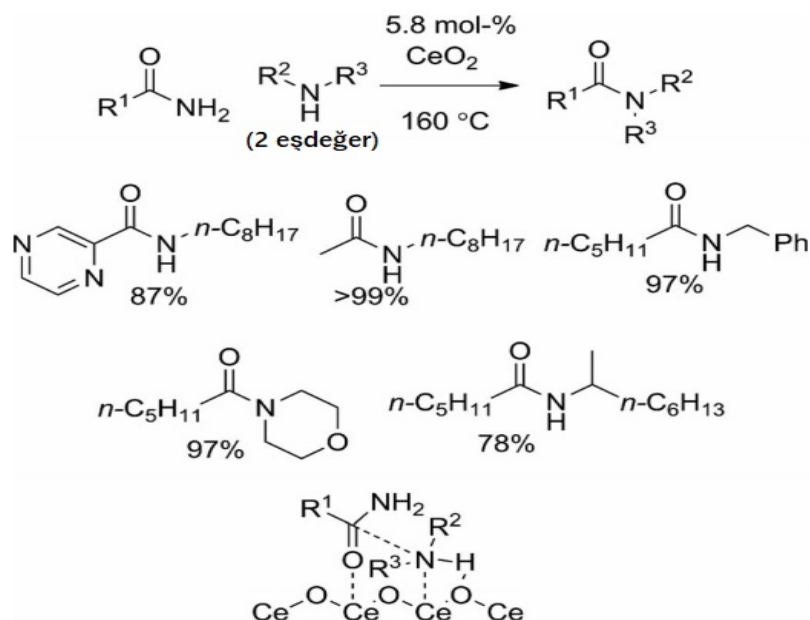


Şekil 2. 32 .Cp₂ZrCl₂ transamidasyonunun önerilen mekanizması

Katı CeO₂'nin, birincil amidlerin ikincil amidlere transamidasyon reaksiyonunda geri kazanılabilir bir heterojen katalizör görevi gördüğü rapor edilmiştir (Tamura vd., 2012).

Bu reaksiyon yüksek sıcaklıklar (160 °C) gerektirmesine rağmen, çeşitli (çoğunlukla işlevselleştirilmemiş) amidler ve aminlerle çalışılabilir. Amitlerin ve aminlerin CeO₂ yüzeyindeki absorpsiyonu kızılötesi spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir.

Bu gözlemlere dayanarak, bu mekanizmanın her iki reaktanın katalizör yüzeyinde aktivasyonu yoluyla meydana geldiği öne sürüldü.



Şekil 2. 33. CeO₂ katalizli transamidasyon örnekleri

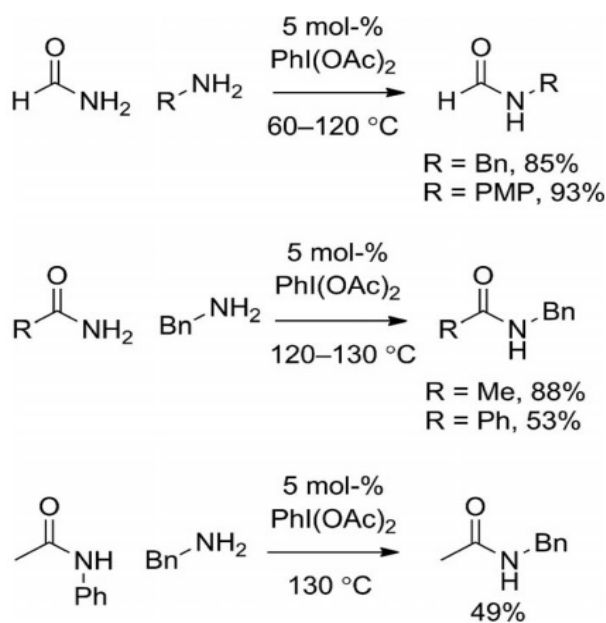
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, temiz koşullar altında yüksek sıcaklıklarda (120–150 °C) birincil amidlerin transaminasyonunu katalize edebilir (Vanjari vd., 2013).

Bu koşullar altında ftalimidinin ve ikincil anilidin'in transamidasyonu mümkün oldu ve formamid gibi aktive edilmiş sistemler çok daha düşük sıcaklıklarda (60-100 °C) transamidlendi.

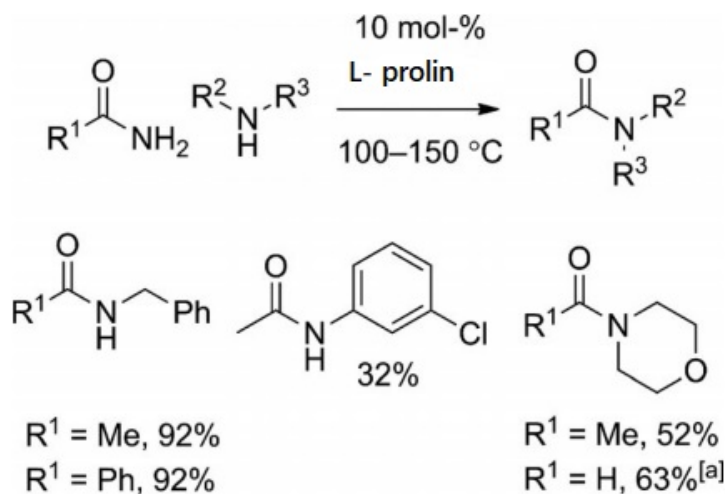
Arka plan termal verimliliği belirlenmemiştir ancak DMF gibi daha reaktif sistemlerde önemli olabilir.

Çok yakın tarihli bir raporda, *l*-prolinin, birincil amidlerin ikincil ve üçüncül amidler verecek şekilde transamidasyonunu katalize ettiği rapor edilmiştir (Rao vd., 2013).

Reaksiyonlar 100-150 °C' de saf bir şekilde gerçekleştirildi ve bir dizi birincil amid ve aminlere uygulanabilirdi, ancak anilinler gibi daha az reaktif aminler çoğu durumda önemli ölçüde daha düşük verimler verdi. Diğer sistemlerin birçoğunda olduğu gibi, formilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi oldukça kolaydı ve formamidin transamidasyonu oda sıcaklığında bile gerçekleşti. Katalizör aynı zamanda borik asite benzer şekilde ftalik korumalı aminler verecek şekilde ftalimidin transaminasyonunda da etkiliydi.



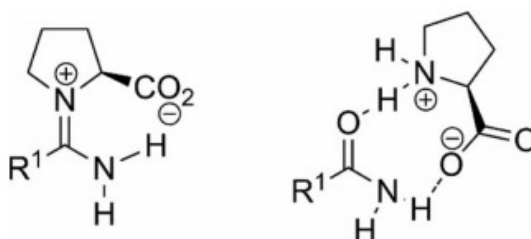
Şekil 2. 34 . $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ katalizli transamidasyon örnekleri



Şekil 2. 35.L-prolin katalizli amidasyon örnekleri. [a] Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

İlginç bir şekilde, diğer amino asitlerin de birincil amidlerin transamidasyonunu katalize ettiği rapor edilmiştir.

Lizin ve glisin çok iyi düzeyde dönüşüm sağladı, ancak yazarlar bu durumların herhangi birinde amino asit katalizörünün rakip asilasyonunun gözlemlenip gözlemlenmediği konusunda yorum yapmadılar. Her ne kadar iminyum benzeri bir ara maddenin oluşumuna dayalı bir mekanizma önerilmiş olsa da, bu transamidasyon protokolünün, hy-transamidasyona benzer bir şekilde hidrojen bağlama etkileşimleri yoluyla ilerleyebileceği makul görünmektedir. Yukarıda açıklanan droksilamin katalizli işlem.



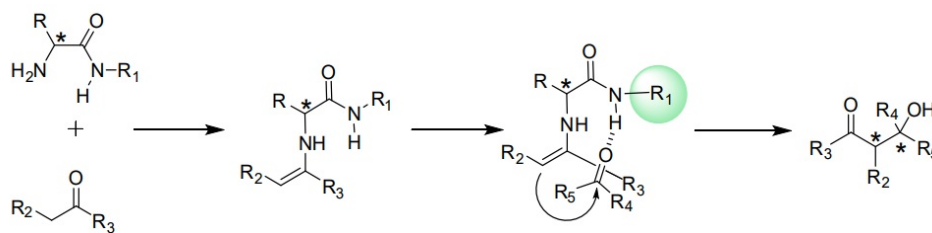
Şekil 2. 36. Önerilen aktif ara maddeler.

2.3 Asimetrik Organokatalizörler Olarak α -Amino-Amidler

Mevcut sentetik organik kimyada aldol reaksiyonu, en güçlü karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlardan biri olarak kendini kanıtlamıştır (Casiraghi vd., 2011). Biyolojik olarak aktif bileşiklerin hazırlanmasının yanı sıra toplu ve ince kimyasalların üretimi gibi çeşitli katma değerli işlemlerde kullanılan β -hidroksil karbonillere atom açısından tam bir ekonomik yaklaşım sağlar (Palomo vd., 2004), (Scheffler ve , 2013). Sonuç olarak, etkili katalizörler kullanan aldol işlemleri için asimetrik katalizlerin geliştirilmesi kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. 1970'lerde *L*-prolin katalizli molekül içi aldol reaksiyonlarına ilişkin raporlar (Hajos ve Parrish, 1974) ve List ve ark. tarafından bildirilen prolin katalizli asimetrik doğrudan aldol reaksiyonlarının geliştirilmesinden bu yana, 2000 yılında (List vd., 2000), (Notz ve List, 2000), prolin analogları (Giacalone vd., 2010), (Montroni vd., 2011), asiklik amino asitler, (Bassan vd., 2005), (Wu vd., 2012), prolin tioamidler (Revelou vd., 2012), (Kokotos, 2012), sülfonamidler (Cabrera vd., 2015), (Hara vd., 2011) kiral aminler (Da vd., 2009), (Xu vd., 2013), ve organik tuzlar (Karmakar vd., 2011), (Montroni vd., 2012), doğrudan asimetrik aldol reaksiyonu ile ilgili katalitik aktiviteleri için geliştirilmiştir.

Daha sonra asimetrik aldol reaksiyonu için çeşitli iki işlevli amino-amid bazlı organokatalizörler oluşturulmuştur. Enamin bu katalizde bir karbonil fonksiyonunun amin ile reaksiyonu yoluyla üretilir, oysa asimetrik indüksiyon için amidin N-H'si ile akseptör arasındaki hidrojen bağı gereklidir. Bu incelemenin ana odağı, amino amid bağının yapısına dayalı olarak çeşitli iki işlevli katalizörlerin tasarımı ve sentezinin yanı sıra doğrudan asimetrik aldol süreçlerinde N-H bağlarının önemidir. Amid, protonunun asitliğini artırarak, aldol alıcısıyla güçlü bir hidrojen bağı oluşturarak ve sterik indüksiyon yoluyla yaklaşımı kontrol ederek amid fonksiyonel grubunun N atomuna farklı bir ikame edici (Şema'daki R1 grubu) eklenebilir.

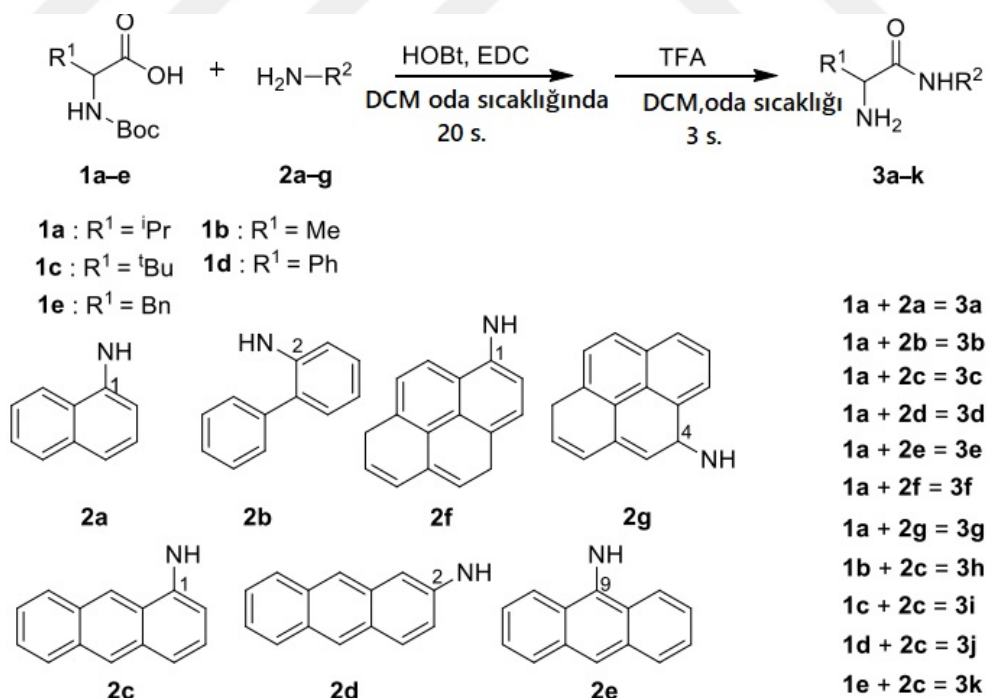
Enaminin aldol reseptörüne dönüşümü;



Şekil 2. 37. Doğrudan moleküller arası aldol reaksiyonlarında amino amid iki işlevli katalizörlerin koordinasyonu.

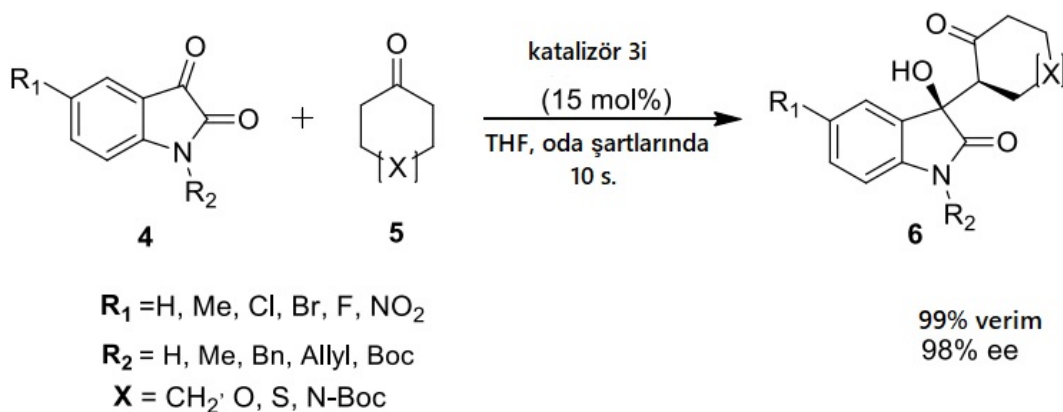
Basit aminoamid katalizörleri, karşılık gelen amino asitleri sentezlemek için 1-hidroksibenzotriazol (HOBt) ve 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]karbodiimid (EDC) ile yerleşik birleştirme yöntemleri kullanılarak sentezlenebilir ve basit bir şekilde tasarlanmış ve sentezlenmiştir.

Aminoamid kısımlarına dayalı birleştirme ajanları, reaktanları kovalent bağlar yoluyla aktive eden iki işlevli, kendi kendine yeterli organokatalizörler olarak karakterize edilir (Due-Hansen vd., 2016), (Okuyama vd., 2009).



Şekil 2. 38. Amino amid katalizörleri 3a-k'nin sentezi

Sentezlenen katalizörlerin (3a-k) esnek, hacimli bir amid polisiklik aromatik hidrokarbon grubunun yanı sıra bir enamin bölgesi ve bir hidrojen bağlanma sahasına sahip olacağını tahmin edilmiştir. Bu bölgeler, yüksek enantioseçicilik üretmek için bir enantiyotopik enamin yüzünü siklik ve asiklik ketonlardan koruyacaktır. Bu kiral amino amidler (3a-k), isatinlerin çeşitli siklik ketonlarla aldol reaksiyonunda katalizör olarak test edilmiştir (Owolabi vd., 2018). İlgili aldol katkı maddelerinin olağanüstü kimyasal ve optik verimlere sahip olduğu keşfedilmiştir. Bilinen katalizörler arasında, α pozisyonunda bir t-butil grubu ve amid nitrojen üzerinde bir 1-antrasenil grubu bulunan katalizör 3i, en iyi sonuçları üretir.

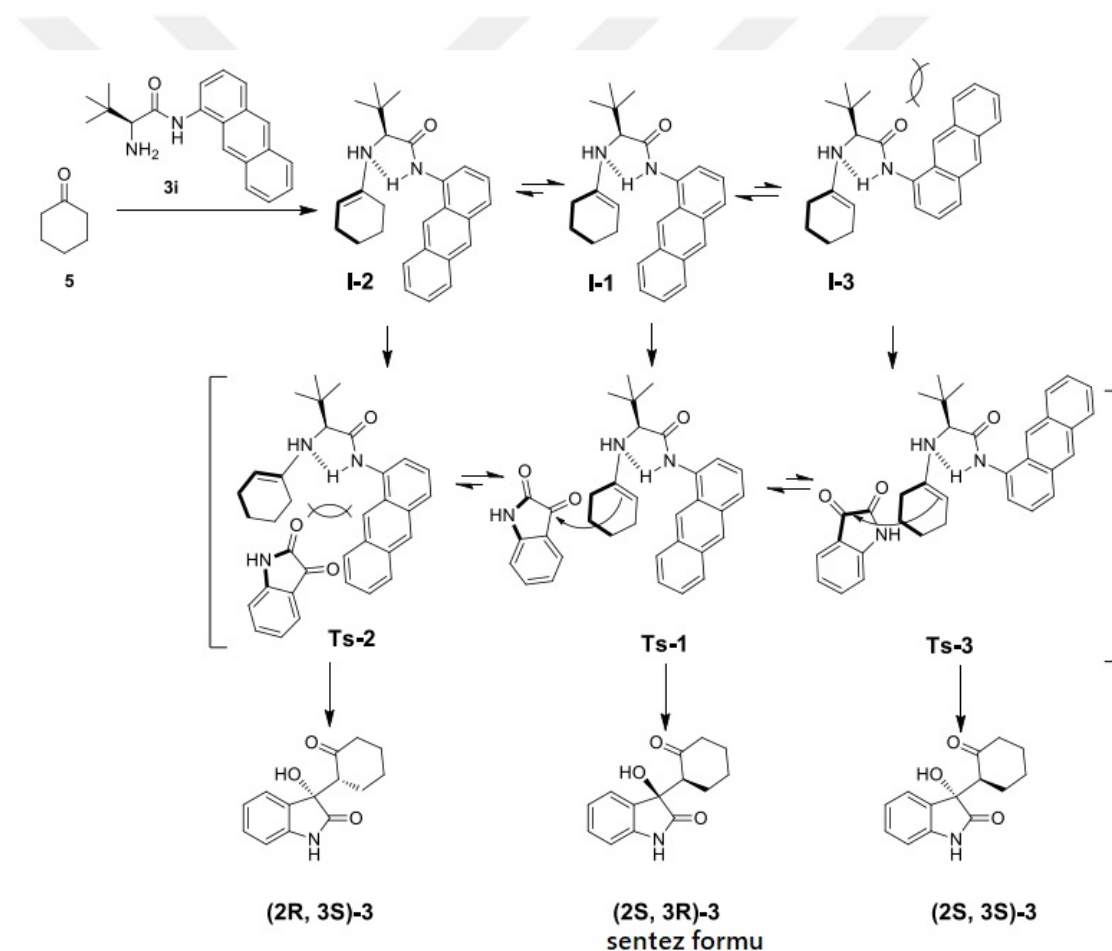


Şekil 2. 39. Organokatalizör olarak amino amidlerle isatin-sikloketon aldol reaksiyonu

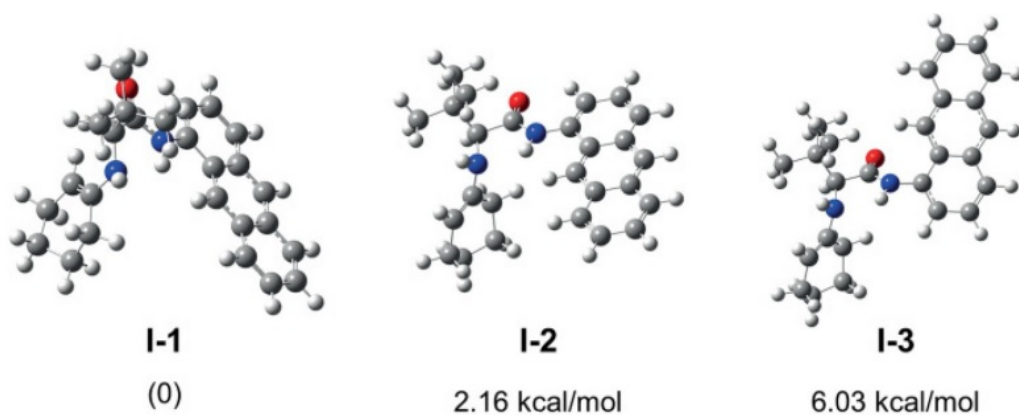
Bu işlem için önerilen reaksiyon mekanizmasını temsil etmektedir. Enamin ara maddesi, katalizör 3i'nin 5 ile yoğunlaştırılmasıyla oluşturulur; bu, enamin N atomu ile katalizörün amid H atomu arasındaki H-bağ etkileşimi tarafından konformasyonel olarak kilitlenir. Enamin ara maddesi I-1, I-2 veya I-3 olarak mevcut olabilir; Akla gelebilecek bu üç enamin ara ürünü arasında I-1, B3LYP/ 6-311++G(d,2p) teorik seviyelerdeki üç ara ürünün (I-1–3) enerji programlamalarıyla kanıtlandığı gibi düşük enerjiye ve kararlı bir onaya sahiptir. /B3LYP/6-31+G(d) (Owolabi vd., 2018). Bu aynı zamanda izomer I-1-3 ve isatin 4 sınır moleküler yörünge enerjileri temel alınarak da

kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, ara madde I-1 yoluyla olağanüstü enantioseçicilik ve diyastereoseçicilik ile eşleşen aldol ürünü üretilmiştir.

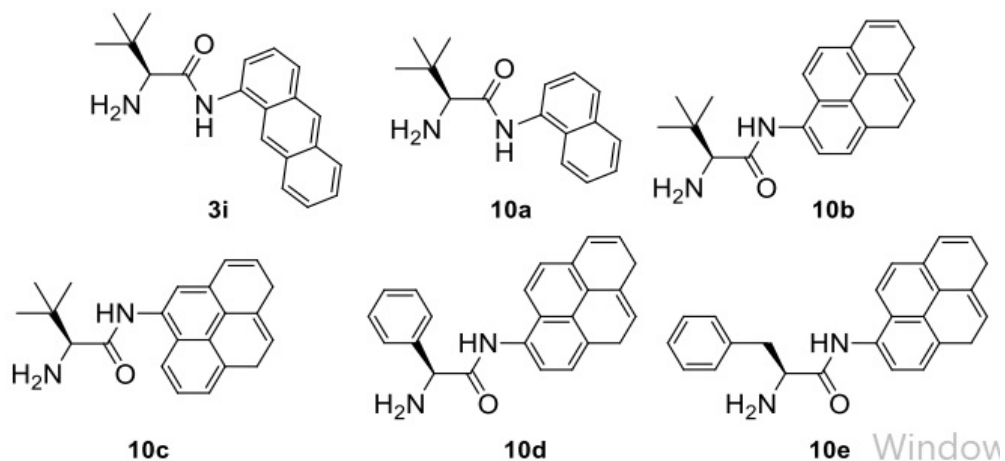
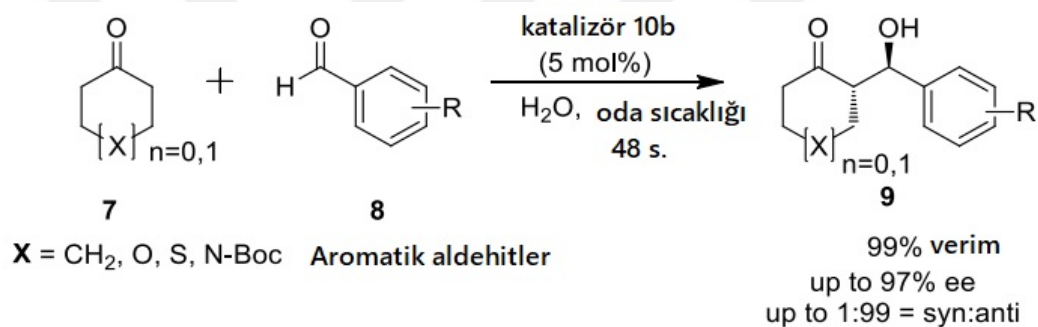
Bu bulgulardan esinlenerek ve bu basit amino amid iskeletlerinin iki işlevli katalitik verimliliğini kullanarak, siklik ketonların aromatik aldehytlerle aldol reaksiyonu araştırıldı (Owolabi vd., 2018). Taranan tüm katalizörler arasında, katalizör 10b, çeşitli siklik ketonların çeşitli ikame edilmiş aromatik aldehytler ile çapraz aldol reaksiyonunda en verimli katalitik aktiviteyi göstererek, iyi ila mükemmel kimyasal verimlerle karşılık gelen anti-aldol katkı maddelerini elde etti ve düşük yüklü bir katalizörle (%5 mol) stereoseçicilik (%99'a kadar, syn:anti 1:99'a kadar, %97'ye kadar ee) elde edilmiştir (Owolabi vd., 2018).



Şekil 2. 40. İzatinin siklik ketonlarla aldol reaksiyonunun önerilen mekanizması



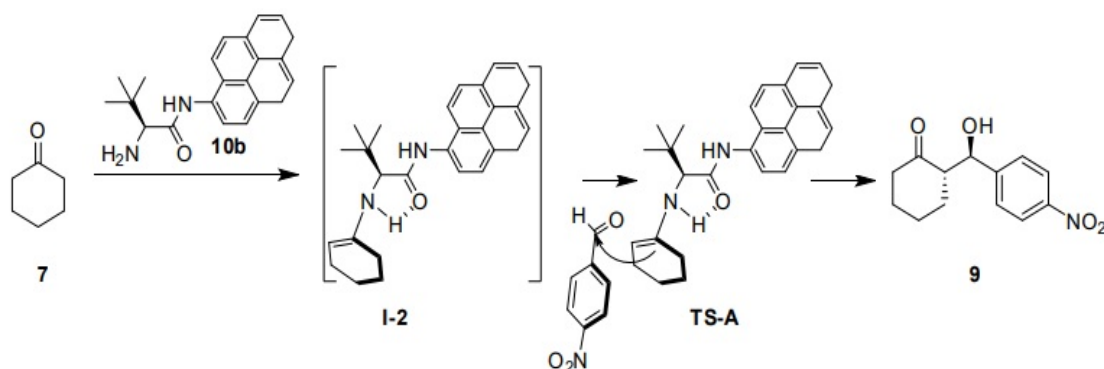
Şekil 2.41. Teorinin B3LYP/6-311++G(d,2p)//B3LYP/6-31+G(d) seviyelerinde hesaplanan I-1-3 ara maddelerinin yapıları ve bağıl enerjileri. Enerji değerleri en düşük enerji izomeri I-1 ile karşılaştırılır. Ref'in izniyle yeniden basılmıştır (Owolabi vd., 2018). Telif Hakkı 2016, John Wiley and Sons.



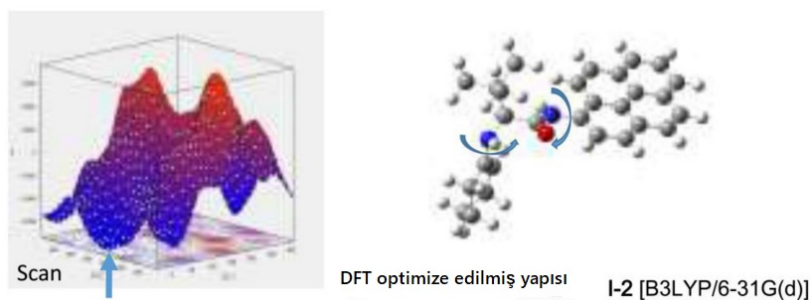
Şekil 2. 42. Katalizör olarak amino amidler kullanılarak ketonların aromatik aldehytlerle aldol reaksiyonu.

Organokatalizör türlerinde enamin segmentinin nitrojen atomu üzerindeki hidrojen atomu ile amid karbonil grubu arasındaki bağ, organokatalizör 10b' nin 7 ile

yoğunlaşması sonucu oluşan enamin ara maddesi I-2' yi sabitler. Bunun sonucunda 4-nitrobenzaldehit (8) farklı geçiş durumları oluşturmak için stabil enamin ara maddesine (I-2) çeşitli yollarla yaklaşabilir, ancak TS-A, anti-aldol ürününü (9) elde etmek için en az sterik etkileşime ve kararlı doğrulamaya sahiptir. Bunlar, hesaplama çalışmaları kullanılarak ve B3LYP/6-31G(d) seviyesinde DFT tarafından elde edilen sınır yörüngelerinin (8 ve I-2) enerjileri ve katsayıları hesaplanarak doğrulanmıştır .



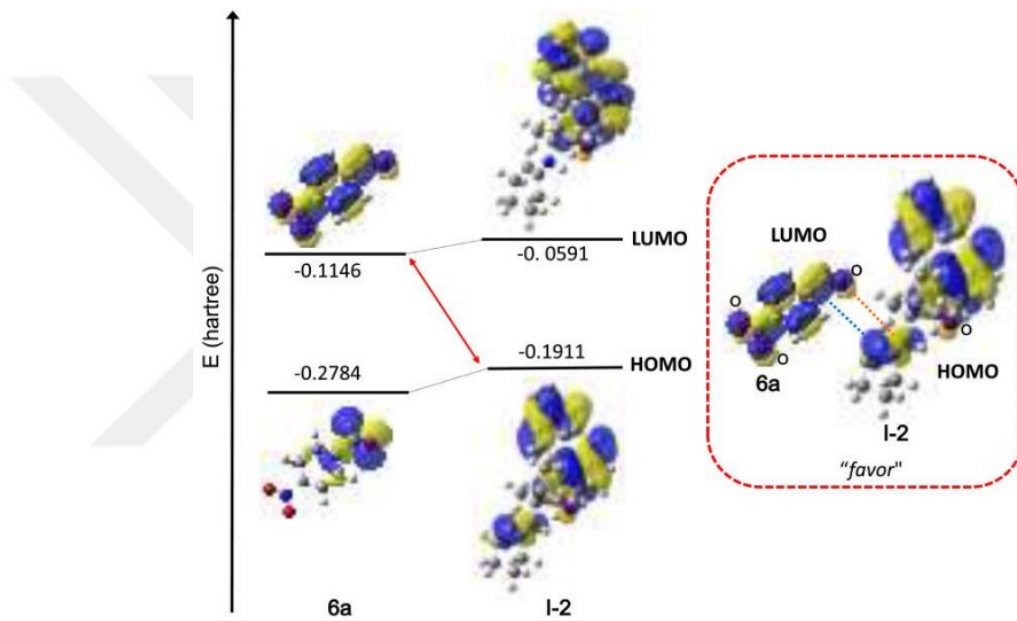
Şekil 2. 43. Bir amino amid katalizörü tarafından katalize edilen aldol reaksiyonunun süreci.



Şekil 2. 44. İki burulma açısı değiştirilerek oluşturulan ara maddenin (I) toplam enerjilerinin bir taraması (sağ yapıda gösterildiği gibi, u-şekilli oklarla temsil edilen dihedral taramalar). Altta ok, küresel enerji minimum uyumluluğunu temsil eder (soldaki şekilde). Ref'in izniyle yeniden basılmıştır. (Owolabi vd., 2018) . Telif Hakkı 2018, Elsevier

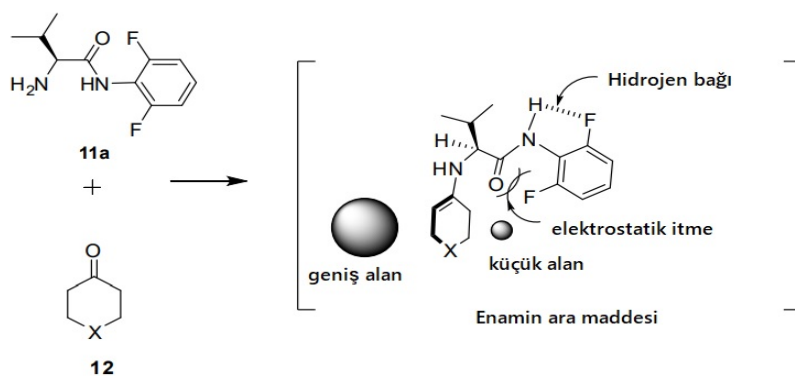
Ketonların aromatik aldehitlerle asimetrik aldol reaksiyonu, Kaori Ishimaru ve diğerleri tarafından bildirildiği gibi, moleküldeki oksijen ile aromatik flor katalizörü arasındaki elektrostatik itme ve nitrojen ile floresyum arasındaki hidrojen bağı

etkileşimleri yoluyla organokatalizör görevi gören basit amino amidleri içerir. Şekilde gösterildiği gibi stereoselektifliği kontrol etmek için aromatik bir flor kullanılır (Tanimura vd., 2013). Yazarlar çeşitli amino amitler (11a-g) sentezlediler ve bunların çeşitli siklik ketonların (12) ikame edilmiş aromatik aldehytler (13) ve isatinler ile asimetrik aldol reaksiyonunda basit kiral ajanlar olarak etkinliklerini test ettiler. Taranan tüm katalizörler arasında, hidrojen bağları ve elektrostatik itmeler üretebilen 11a, en yüksek verimi (%99'a kadar verim) ve seçiciliği (%99'a kadar ee ve 1:99 = syn:anti) sağladı.

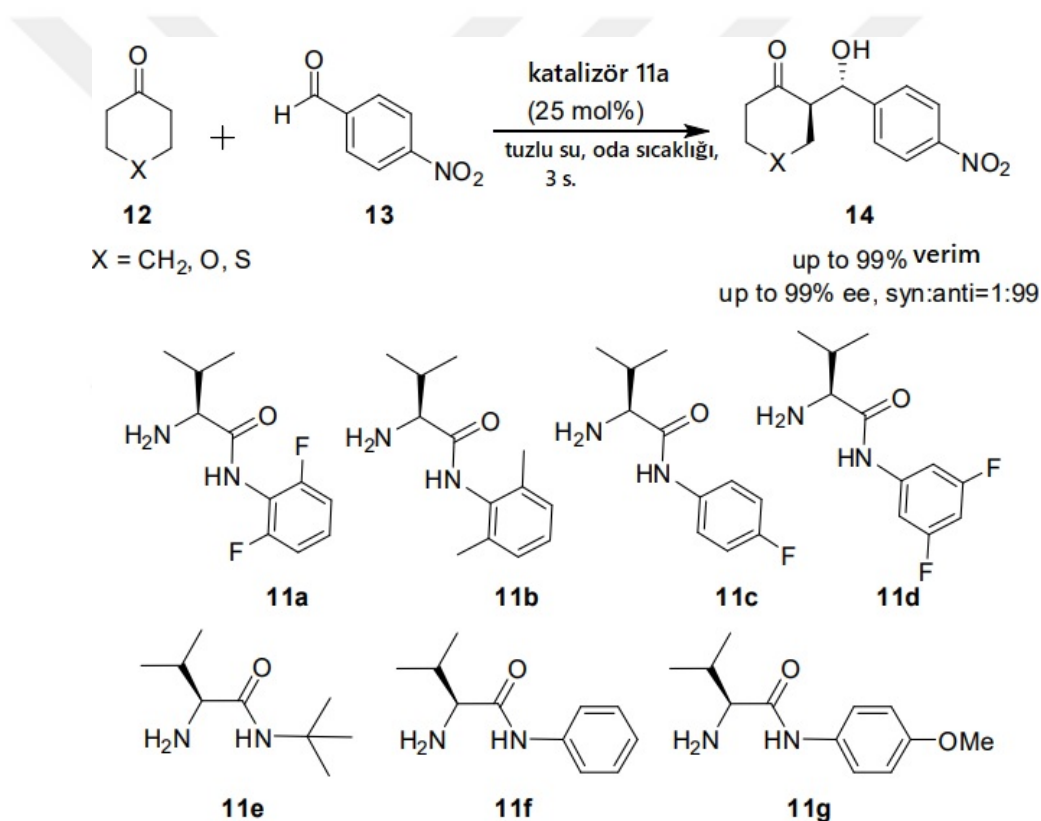


Şekil 2. 45. B3LYP/6-31G(d) seviyesinde DFT hesaplamaları ile elde edilen 8 (şekildeki 6a, şemamızda 8'i temsil etmektedir) ve I-2'nin sınır yörüngeleri. Ref'in izniyle yeniden basılmıştır. (Owolabi vd., 2018).

Telif Hakkı 2018, Elsevier.



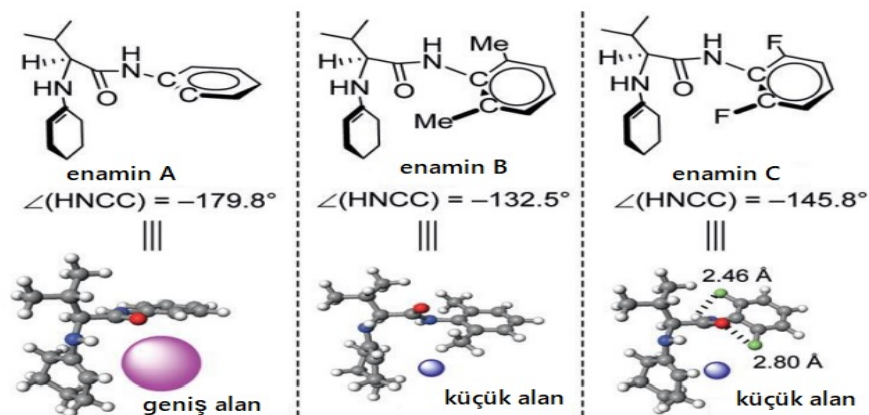
Şekil 2. 46. Asimetrik aldol reaksiyonu için amino amid katalizörü kavramı



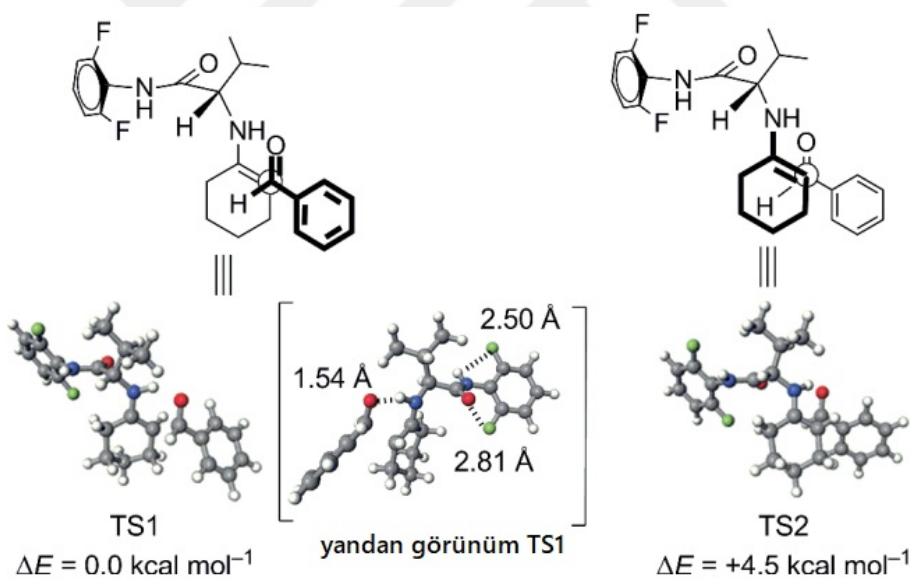
Şekil 2. 47. Kiral ajanlar olarak basit amino amidlerin kullanıldığı asimetrik aldol reaksiyonu.

Yazarlar, hesaplamalı analiz kullanarak mekanizmayı detaylandırıdılar ve diğer katalizörlerle karşılaştırıldığında hidrojen bağı ve elektrostatik itmeler yoluyla yüksek seçicilik sağlamak için en iyi katalizör yapısının (11a) önemini vurguladılar. Yazarlar

ayrıca anti-aldol ürününü doğrulamak amacıyla geçiş durumu yapılarını incelemek için DFT hesaplamalarını da kullandılar.



Şekil 2. 48. B3LYP/6-31G(d,p) seviyesinde hesaplanan enamin yapıları.

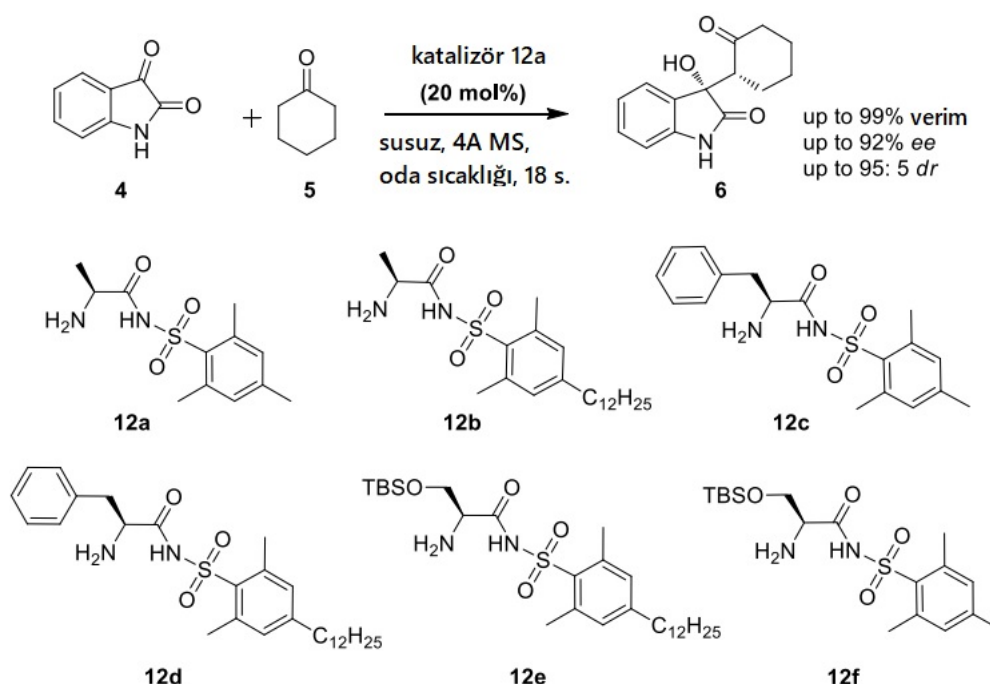


Şekil 2.49.11a tarafından katalize edilen asimetrik aldol reaksiyonu için hesaplanmış geçiş durumu modelleri

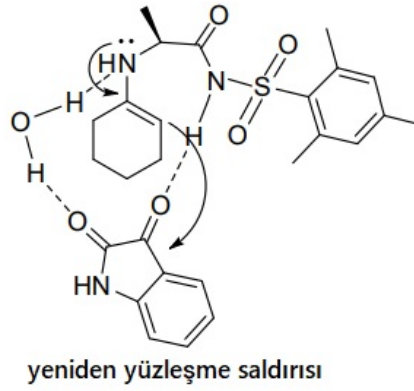
Hua Yang ve meslektaşları (Wang vd., April 27), daha sonra α -amino asit sülfonamidlerin (12a-f), ek kiral kısımlara bağlanmadan asimetrik aldol proseslerinde bağımsız iki işlevli organokatalizörler olarak kullanılabileceğini gösterdi. Cbz korumalı

amino asitlerin sülfonamidlerle doğrudan bağlanması yoluyla bir dizi birincil α -amino asit türevli sülfonamidi (12a-f) sentezleyerek, oda sıcaklığında temiz koşullar altında isatin 4 ve sikloheksanon 5 arasındaki asimetrik aldol reaksiyonunu başarıyla katalize ettiler ardından korumanın kaldırılması gelir.

Cbz korumalı amino asitleri sülfonamid ile doğrudan birleştirerek, türetilmiş bir dizi birincil amino asiti (yaklaşık 12a-f) sentezleyebildiler ve bu sürecin istenmeyen bir şekilde ortaya çıkmasını katalize edebildiler; bu da aldol reaksiyonunun temiz koşullar altında başarılı olmasının nedenidir. Oda sıcaklığında ve korumanın kaldırılmasıyla başarıyla katalize edilebilmiştir. Farklı solventler ve katkı maddeleri ile, moleküler elek tercih edilerek saf reaksiyon altında yüksek verim (%99) elde edildi. Ayrıca tekniklerinin pratikliğini ve güvenilirliğini 2 mmol'e kadar ölçeklendirerek test ettiler; en iyi katalizörlerini (12a) kullanarak iyi ila olağanüstü verimlerle aynı seçicilikleri keşfettiler. Deneysel verilere ve moleküler eleklerin etkisine dayanarak, sülfonamidin N-H' si ile isatin arasındaki hidrojen bağının, İsatın' in karbonil grubuna bir enamin yeniden yüz saldırısını tetikleyeceği uygun bir reaksiyon yolu öne sürdüler.



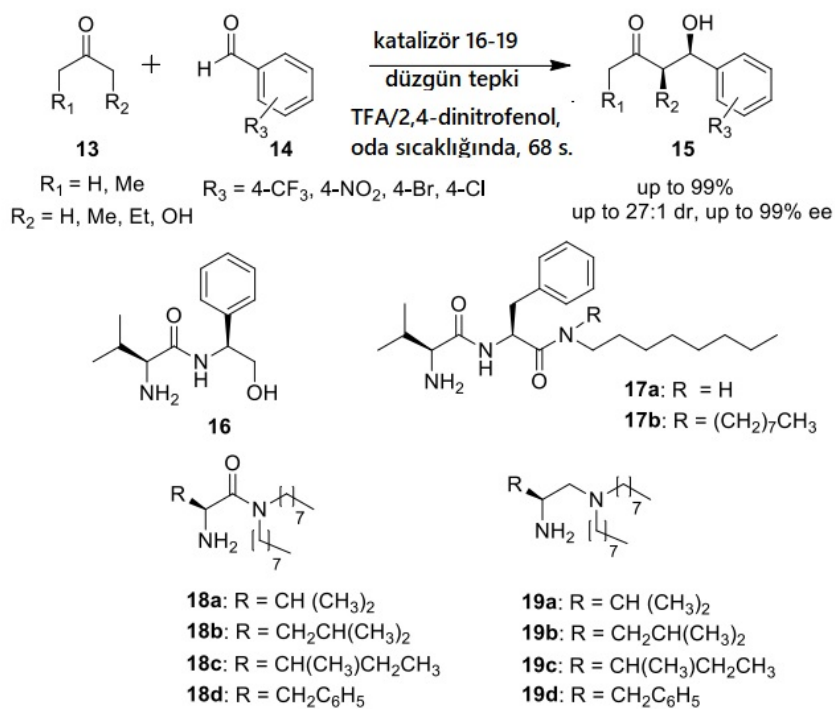
Şekil 2. 50. Amino asit sülfonamidler tarafından katalize edilen asimetrik aldol reaksiyonu.



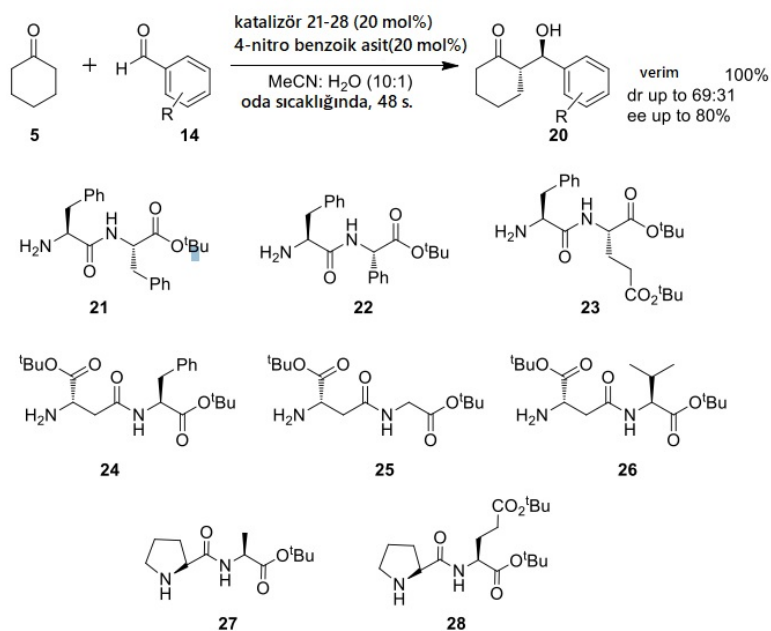
Şekil 2. 51. Aldol reaksiyonunun önerilen reaksiyon modu

Bert F. Sels ve ark. (Jimeno, 2021) , çeşitli amino asitler, amino amidler (16, 17 ve 18) ve diaminler (19) tarafından katalize edilen, ortam sıcaklığında aromatik aldehitlerle doğrusal ketonların sin-asimetrik aldol reaksiyonuna öncülük ettiler (Jimeno, 2021). Yazarlar bu reaksiyonu katkı maddesi olarak TFA, CCl_3COOH , m- NO_2 bzac, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, p-TSA, DNP, PhCOOH , TFA/ AcOH , TFA/m- NO_2 bzac ve TFA/DNP dahil çok sayıda asitle test etti. Bronsted asidi olarak trifloroasetik asit (TFA) ve yardımcı katalizör olarak 2,4-dinitrofenol (DNP) kullandılar ve bu reaksiyon için basit amino amidleri (16, 17 ve 18) çift işlevli katalizörler olarak başarıyla kullandılar. Ancak verim ve seçicilik yetersizdi. Öte yandan diamin katalizi (19), bu sin-asimetrik aldol işlemi için çok yüksek verim ve olağanüstü seçicilik sağlar.

Christoforos G. Kokotos ve diğerleri. (Bisticha vd., 2015) daha sonra amino-amid tipi katalizörlerin (21 ila 26) ve prolinamid tipi katalizörlerin (27 ve 28), asetonitril ve 4' lü bir su ortamında çeşitli aromatik aldehitler ve siklik veya asiklik ketonlar arasındaki doğrudan aldol yoğunlaşmasındaki etkinliğini incelediler. -nitro benzoik asit yardımcı katalizör olarak (Bisticha vd., 2015). Anti-aldol ürünü mükemmel verimlerle (%100'e kadar), ancak düşük ila orta derecede diastereo seçicilik (69:31 dr'ye kadar) ve enantioseçicilik (%80 ee'ye kadar) ile elde edildi. Bununla birlikte, katkı maddesi olarak 4-NBA içeren ıslak bir asetonitril ortamı kullanarak ortam sıcaklığındaki bu anti-aldol reaksiyonunda en yüksek verimi (%100'e kadar) ve seçiciliği (%98:2 dr ve %99 ee) elde ettiler.



Şekil 2. 52. Doğrusal ketonların aromatik aldehytlerle katalize edilen amino amidlerle asimetrik aldol reaksiyonu.

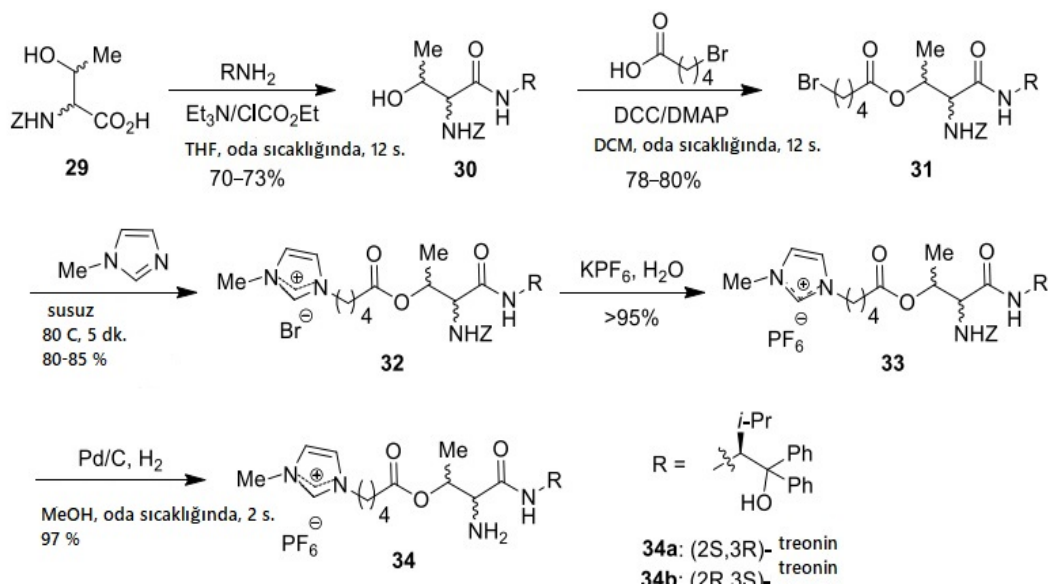


Şekil 2. 53. Amino amidlerin katalize ettiği asimetrik aldol reaksiyonu.

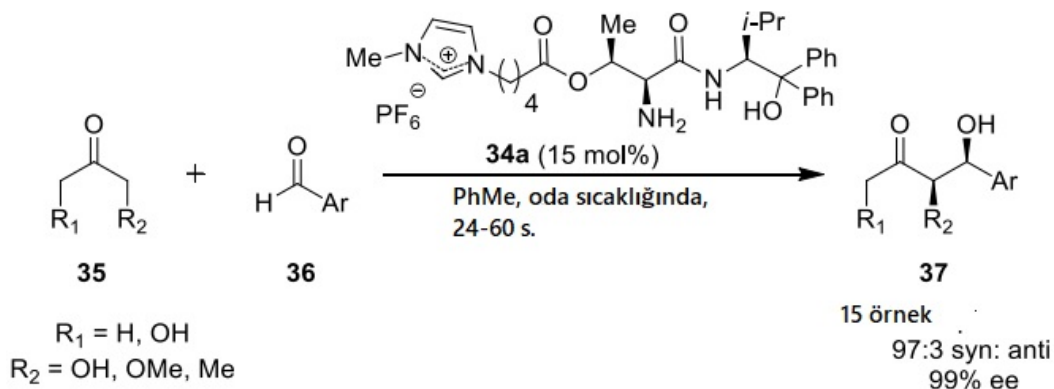
Genel olarak aldol reaksiyonundaki baskın reaksiyon ürünleri anti konfigürasyona sahiptir. Ancak son derece nadir durumlarda syn-aldol ürünleri rapor edilmiştir.

Sergei G. Zlotin ve ark. (Larionova vd., 2011), 2011 yılında birincil α -amino amidler içeren ilk kiral iyonik sıvıyı tasarladı ve sentezledi ve bunları, ketonların α pozisyonundaki ikincil karbon atomlarıyla aldol reaksiyonu için kendi kendini belirleyen organokatalizörler olarak verimli bir şekilde kullandı. Karbonil grubu ve aromatik aldehytler, yüksek verimle (%99'a kadar) karşılık gelen synaldol ürünlerini verir. Bu iyonik sıvı kiral birincil α -amino amid katalizörleri (34a-b), ticari olarak temin edilebilen N-Cbz korumalı treonin amino asitleri kullanılarak yazarlar tarafından oluşturuldu. Şekilde sentez işleminin tamamını açıklamaktadır.

Spesifik olarak (2S,3R) treoninden sentezlenen organokatalizör 34a, uygun syn aldol ürünlerinin seçilmesinde katalizör 34b'den daha fazla seçicilik üretti. Yazarların gösterdiği gibi, katalizör üç döngüden sonra syn aldol ürünleri üretmek için geri dönüştürülebilir. İlk deneyde reaksiyon süresinin bir günden yedi güne çıkarılmasına rağmen, katalizör geri dönüştürüldükten sonra herhangi bir seçicilik veya verim kaybı göstermedi. Dördüncü döngüde verimlilik aniden %20'ye düştü.

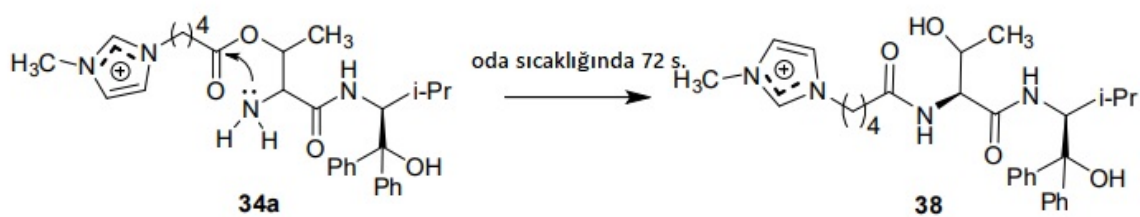


Şekil 2. 54. İyonik gruplarla modifiye edilmiş (S) veya (R)-treonin türevi katalizörlerin (34a ve 34b) sentezi



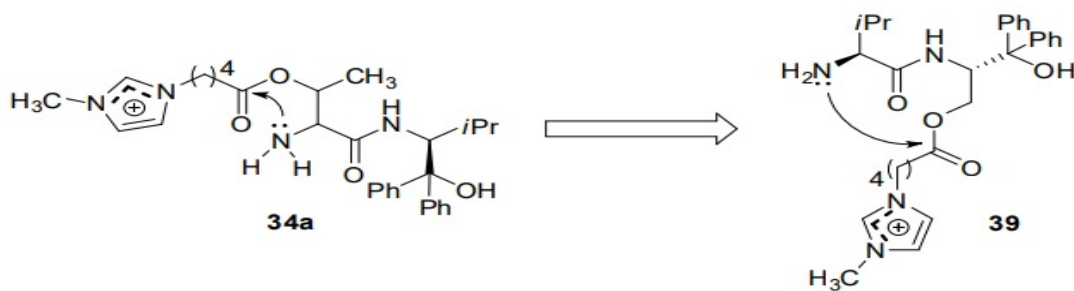
Şekil 2. 55. 34a, bileşik 35 ve 36 arasındaki asimetrik sin-aldol reaksiyonlarını katalize etti.

Yazarlar daha sonra katalizör 34a'nın üç döngüden sonra beklenmedik şekilde devre dışı kalmasının nedenini belirlemek için bir araştırma başlattılar. 2017 yılında, 72 saat sonra katalizör 34a'nın, ^1H - ^{13}C HMBC ve HSQC tarafından doğrulandığı gibi, beş üyeli bir geçiş durumu aracılığıyla karbonil grubunun O-N geçişiyle bir dipeptit bileşiğine (**38**) dönüştürüldüğünü keşfettiler (Gerasimchuk vd., 2017) bileşik 38'in spektral verileri. Sonuç olarak, katalizör 72 saat sonra aniden devre dışı kaldı (Gerasimchuk vd., 2017).



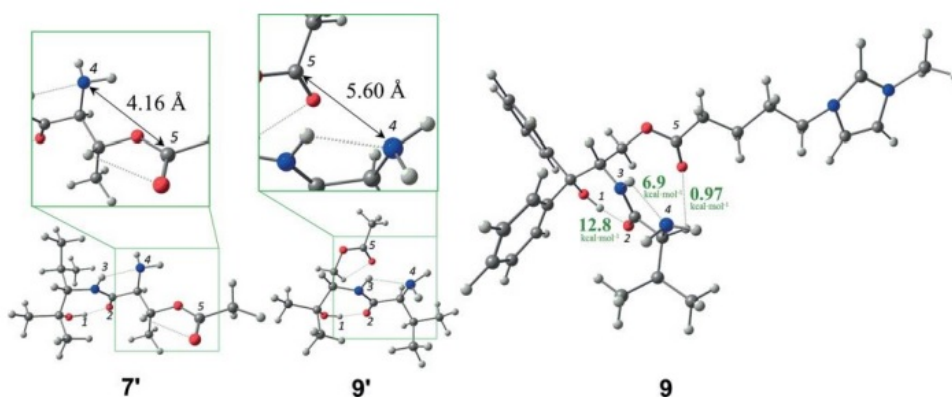
Şekil 2. 56. ^1H - ^{13}C HMBC ve HSQC spektral verilerine göre 34a'nın 38'e dönüşümü.

Yazarlar, asil aralayıcı grubunun, katalizör 34a'nın treonin ünitesinden distal amido-alkol fragmanına basit bir şekilde yer değiştirmesinin, parazitik O-N göç hızını önemli ölçüde yavaşlatabileceğini öne sürdüler.



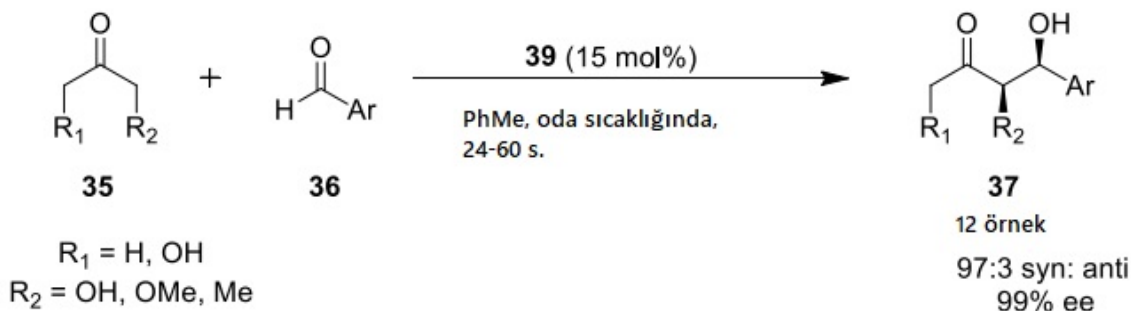
Şekil 2. 57. Yazarların O-N geçişini önlemeye yönelik hipotezi

Bu hipotezi test etmek için bileşik 39'u sentezlediler ve bileşik 34a'nın beş üyeli geçiş durumunun ve sekiz üyeli geçiş durumunun minimum enerji konformasyonlarında birincil amin N-4 atomu ile ester karbonil C-5 atomları arasındaki mesafeleri hesapladılar. Bileşik 39'un geçiş durumu, yoğunluğa dayalı solvasyon modeliyle (SMD) modellenen toluen solvasyon etkileriyle teorinin PBE0–D3/cc-pVTZ düzeyinde optimize edilmiştir (Gerasimchuk vd., 2017). Moleküllerdeki atomların kuantum teorisi (QTAIM) analizi ve kovalent olmayan etkileşimin gücü için Espinosa-Molins-Lecomte (EML) korelasyonunun ardından uygulanması, 1-H ve O-2 atomları arasındaki güçlü hidrojen bağlarını ortaya çıkardı (yaklaşık 12,8 kcal mol⁻¹), ayrıca amin N-4 ve 3-H atomları arasında (yaklaşık 6,9 kcal mol⁻¹), bunun ayrıca 39' un açık zincir konformasyonunu stabilize etmesi ve amin ünitesinin molekül içi yaklaşımını önlemesi beklenir (İstenmeyen O-N geçişi için gereken ester grubuna).



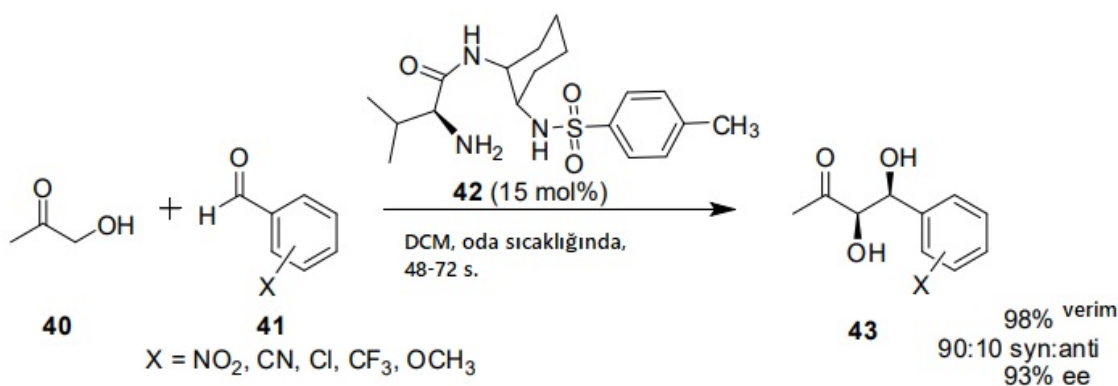
Şekil 2. 58. RIJCOSX-PBE0–D3–gCP'de optimize edilmiş bileşik 39 (9)'un beş üyeli geçiş durumu (7') ve bileşik 39 (9)'un sekiz üyeli geçiş durumu (9') model bileşiklerinin minimum enerji uyumluları /def2-TZVP SMD ve PBE0–D3/cc-pVTZ SMD enerji seviyesi teorisi

Yazarlar, aynı aldol reaksiyonu için yukarıdaki reaksiyon koşullarının varlığında yeni sentezlenen iyonik sıvı destekli amino amid katalizörünün (39) katalitik kapasitesini araştırdılar. Eşleşen aldol ürünü için yüksek verim ve seçicilik bulunmuştur (%99'a kadar, dr; 97:3, %99 ee). Katalizör 39'un stereo indüksiyonu etkilemeden yedi döngüye kadar yeterlilik açısından iyi bir katalitik olduğu hipotezi kanıtlandı.



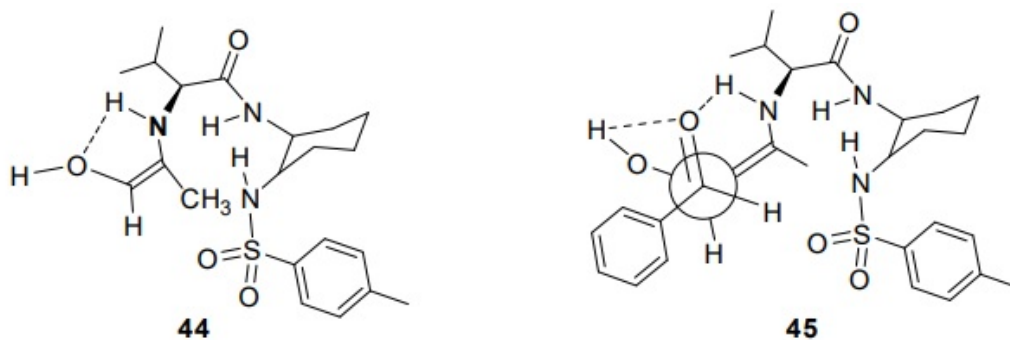
Şekil 2. 59. Aldol reaksiyonunda katalizör 39'un etkinliği.

Headly ve ark. (Sarkar vd., 2011), bir enamin kaynağı olarak birincil amin işlevine sahip yeni bir sikloheksandiamin organokatalizör serisi (42) geliştirip sentezledi ve bunların, hidroksiasetonun (40) bir dizi ikame edilmiş benzaldehit (41) ile sin-aldol reaksiyonundaki katalitik etkinliğini araştırdı. İlgili syn-aldol bileşikleri yüksek verim ve yüksek seçicilik elde etti (%98'e kadar, syn/anti: 90/10, %93'e kadar ee) .



Şekil 2. 60. Kiral bir birincil amin organokatalizör kullanılarak sin-aldol reaksiyonu.

Hidroksil asetonun OH grubu ile enamin nitrojenin asetik protonu arasındaki hidrojen bağı nedeniyle, bu asetik protonun karbonil grubunun oksijeni ile etkileşimi yoluyla bir sin-aldol ürünü veren stabil bir Z-izomeri (44), aldehit (45) tercih edilir.

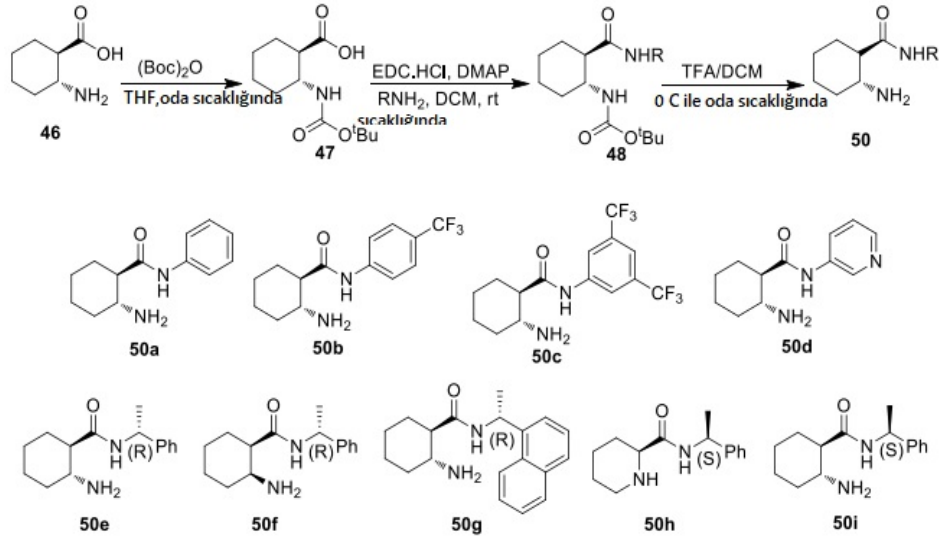


Şekil 2. 61. Bir syn-aldol ürününün oluşturulduğu stabil konformerler 44 ve 45.

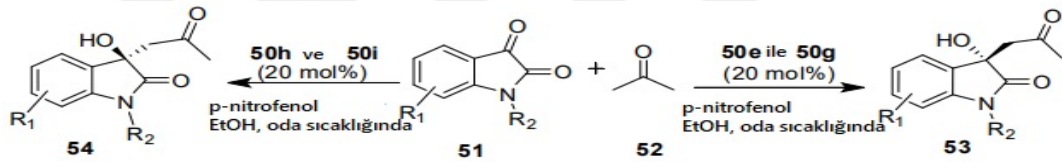
2019'da Michael Kinsella ve ark. (Gavendova vd., 2019), β -amino amidler gibi kiral kaynakların varlığında izatin ve asetonu (siklik ketonlarla birlikte) içeren doğrudan asimetric bir aldol reaksiyonunu tanımladı. Yazarlar, ilk katalitik tasarım için 50a-d katalizörlerini sentezlediler ve bunların aldol işlemindeki katalitik verimliliklerini araştırdılar. Her ne kadar aldol katkı maddeleri orta ila istisnai verimde (%99'a kadar) üretilmiş olsa da, enantioseçicilik tüm durumlarda belirgindi. Yazarlar, ikinci bir kiral merkezin eklenmesinin, aldol katkı maddelerindeki kiral seçiciliği artıracağını öngördü. Yeni kiral β -amino amidler (50e ila 50i) ürettirler ve bunları aldol reaksiyonunda test ettiler. Karşılaştırılabilir aldol eklentileri, yüksek verim (%99'a kadar) ve diastereoseçicilik (%99'a kadar dr) ancak düşük enantioseçicilik (%52 ee'ye kadar) ile üretilirdi.

Yazarların öngörüsüne göre yeni tanımlanan kiralite merkezi, aldol ürününün kiralitesine ulaşmada önemli bir rol oynuyor. Bu, 50h ve 50i katalizörlerindeki kiral merkezlerin değişimiyle kanıtlanır ve 50g ile karşılaştırıldığında 50e' den zıt enantiyomer üretilir. (Amit kısmına bağlı feniletir grubunun ters konfigürasyonu).

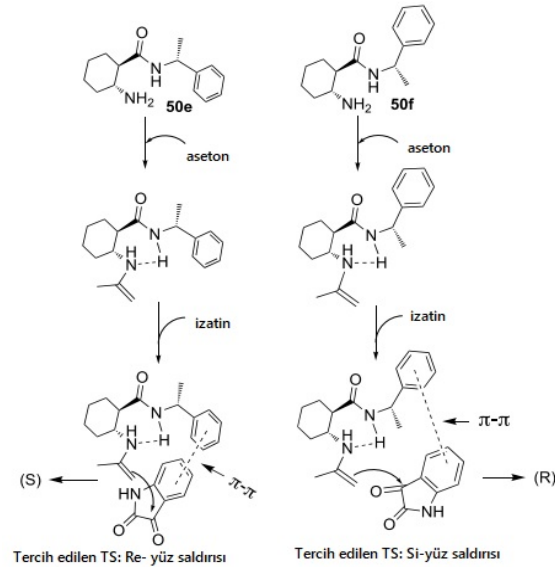
Şekil'de gösterilen varsayılan süreç, aldol ürünlerinde kiraliteyi tetiklemede ilave bir kiral merkezin önemini göstermektedir. Fenil grubunun sterik bileşeni ve fenil grubu ile isatin 51 arasındaki etkileşim, isatinin enamine yaklaşımını belirler.



Şekil 2. 62. Çeşitli amino amid organokatalizörlerinin tasarımı ve sentezi.



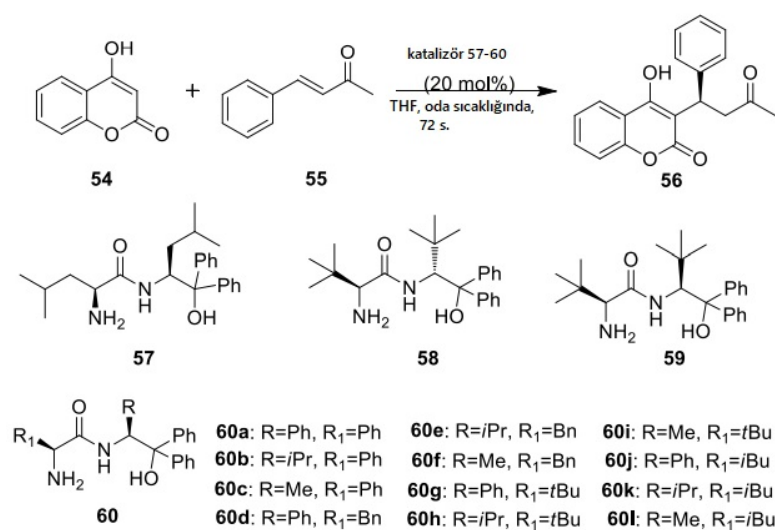
Şekil 2. 63. Katalizör olarak β -amino amidlerin kullanıldığı Aldol reaksiyonu.



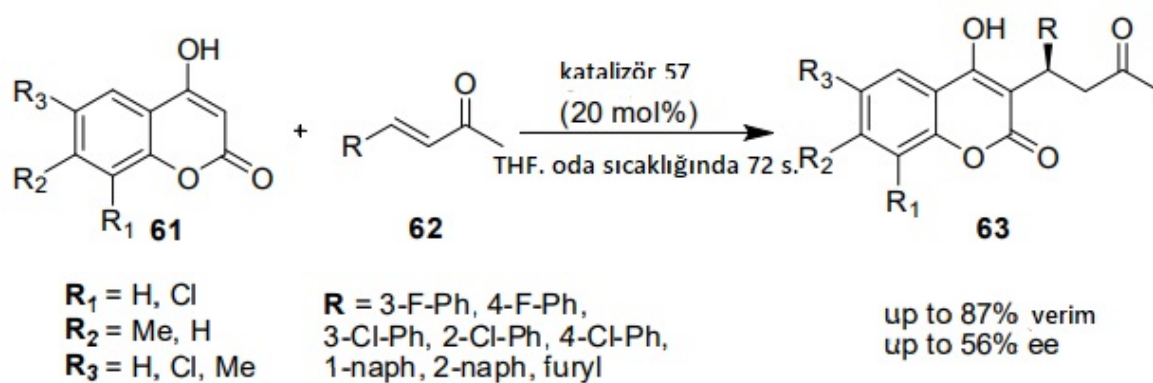
Şekil 2. 64. Organokatalizör olarak β -amino amidlerin kullanıldığı aldol reaksiyonunun önerilen mekanizması.

2.4 Asimetrik Michael Reaksiyonunda Organokatalizör Olarak Amidler

Michael ekleme reaksiyonu, organik sentezde tam atom ekonomisi ile karbon-karbon bağlarının oluşturulması için en etkili yöntemlerden birinin örneğidir. (Tsogoeva, 2007), (Thirumalaikumar, 2011). Asimetrik Michael reaksiyonu, organik senteze yönelik en çok yönlü, doğrudan ve çekici yaklaşımlardan biridir (Zhang ve Wang, 2012), (Tokoroyama, 2010). Katalizör olarak kiral iskelelerin varlığında benzilidenasetona 4-hidroksikumarinin Michael eklenmesi, tromboz ve emboli önleme için etkili ve nispeten güvenli bir ilaç olan enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş varfarin üretmenin basit bir yoludur (O'Reilly, 1976), (Rang vd., 2001). Varfarinin ilgi çekici biyolojik etkisi nedeniyle araştırmalarda kiral varyantlarının sentezine odaklanıldı. 2015 yılında 4-hidroksikumarin (54) ve benzilidenasetondan (55) kiral varfarinin (56) sentezinde kiral şablonlar (57 ila 60) olarak α -amino amidlerin olasılığı incelendi (Reddy vd., 2022). α -amino amid alkol katalizörleri 57 ila 60, uygun amino asitlerden ve α -amino alkollerden yapılmış ve 4-hidroksikumarinin (54) benzilidenasetona (55) doğrudan Michael eklenmesinde kullanılarak kiral varfarin (56) elde edilmiştir. %92'ye kadar verim ve %52'ye kadar ee. Ayrıca, en iyi katalizörler kullanarak (57) optimal reaksiyon koşulları altında, çeşitli 4-hidroksikumarinlerden (61) ve doymamış ketonlardan (62) iyi verim ve orta derecede enantiyoseçicilikle çeşitli varfarin türevleri (63) üretilmiştir.



Şekil 2. 65. Kiral şablonlar olarak amino amidler kullanılarak varfarinin asimetrik sentezi.



Şekil 2. 66 .Warfarin türevlerinin asimetric sentezi.

3 MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan kimyasallar

Kullanılan tüm kimyasallar Merck veya Sigma-Aldrich' ten temin edilmiş olup kullanılmadan önce ayrıca saflaştırma işlemi uygulanmamıştır. Kullanılan tüm solventler Merck olup THF ve DCM dışında saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır. THF sodyum metali üzerinde kurutulmuş, DCM'de destillenerek taze olarak kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için Merck marka 20x20 cm alüminyum tabaka üzerinde UV aktif silika gel kullanılmıştır.

CH_2Cl_2

CHCl_3

4-Phenybutylamine

4-bütilanilin

Tert-bütilbenzilamin

Sikloheksilamin

N-boc-D-fenilalanin

HCl

NaOH

KOH

NaHCO_3

THF

Petrol eteri

DCC

HOBT

Na_2SO_4

Hekzan

Etil asetat

3.1.2 Kullanılan cihazlar

IR spektrumları FT/IR-4700 type spektrometre cihazı ile kaydedilmiştir (Dicle Üniversitesi). Elemental analizi Thermo Scientific FLASH 2000 cihazı ile ölçülmüştür. Saf su Millipore Milli-Q water system ile elde edilmiştir. ^1H (400 MHz) ve ^{13}C (100 MHz) NMR spektrumları Bruker Avance III 400 MHz Spektrometer (Dicle Üniversitesi) ile kayıt edilmiştir.

Bu tezde kullanılan diğer cihazların listesi aşağıda verilmiştir.

Cihaz adı markası

Rotaroy evaporatör - Heidolph Heizbad Hei-VA

Erime noktası tayin cihazı - Electrothermal

Isıtıcı-karıştırıcı Heidolph MR Hei-Standart

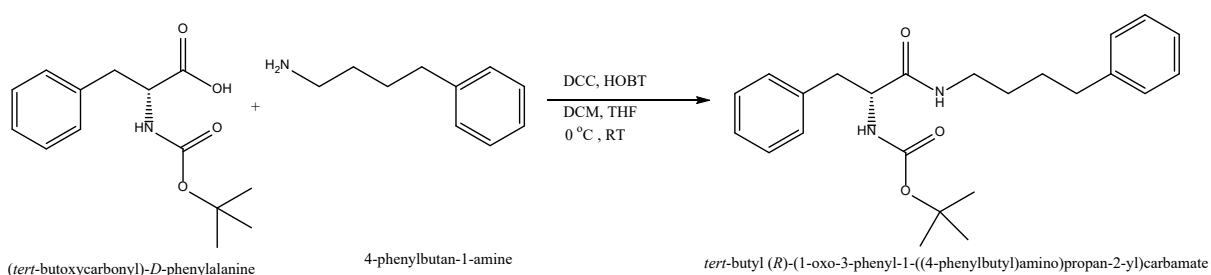
UV lamba - UVP (UVGL-58 Handheld UV Lamp)

Etüv - WiseVen

Kriyostat- WiseCircu

3.2 Yöntem

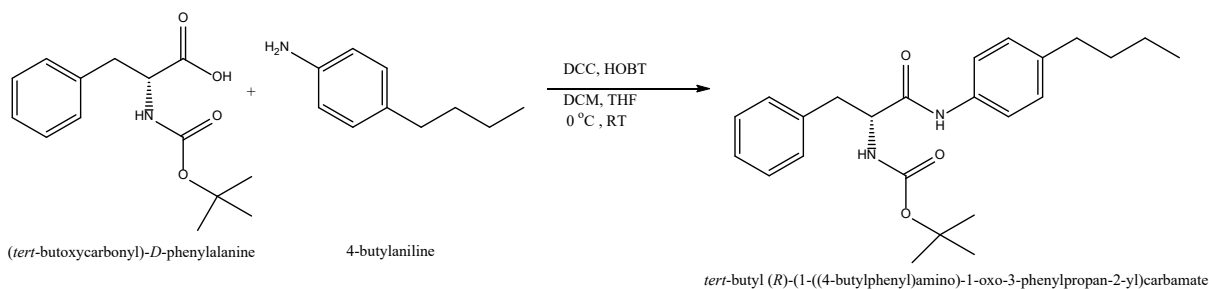
3.2.1 Tert-butyl(1-oxo-3-phenyl-1-(4-phenylbutyl)amino)propan 2-yl carbamate (1a)



500 ml'lik bir reaksiyon balonuna, *N*-boc-fenil alanin 7.5 mmol (2g) ve HOBT 9 mmol (1,31 g) alınarak minimum miktarda destillenmiş diklorometanda (yaklaşık 200 ml)

çözünerek buz banyosunda karıştırılmaya bırakıldı. Üzerine 7.5 mmol (1,11g) 4 fenilbütülinin 10 ml diklorometan içerisindeki çözeltisi eklendi. Karışım birkaç dakika karıştırıldıktan sonra ortama DCC 8.25 mmol (1.7 g) eklenerek buz banyosunda 60 dakika daha karıştırıldı. Devamında oda şartlarında 1 gün karıştırıldı. 24 saat sonra reaksiyon durdurularak yan ürün olan üreden kurtulmak için süzülde. Diklorometan içerisindeki karışım sırasıyla 1 M HCl (100 ml x 3), 1 M NaHCO₃ (100 mL x 3) ve tuzlu su (100 ml x 3) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzülde. Beyaz katı residü heksan-etil asetat karışımında krisitallendirilerek saflaştırıldı. 2.79 gr saf ürün elde edildi. Verim: %93. Erime noktası: 105-107 °C. IR (ν/cm⁻¹): 3308, 3325, 3055, 3021, 2986, 961, 2925, 2851, 2712, 1680, 1648, 1519, 1490, 1455, 1367, 1291, 1240, 1162, 1018, 746, 692, 627, 515. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.09 (m, 10H), 5.76 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.18-3.02(m, 4H), 2.57 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.40 (s, 11H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.99, 155.58, 141.72, 136.52, 129.28, 128.61, 128.37, 128.29, 126.88, 125.79, 80.36, 56.43, 39.23, 38.78, 35.38, 28.90, 28.43, 28.26.

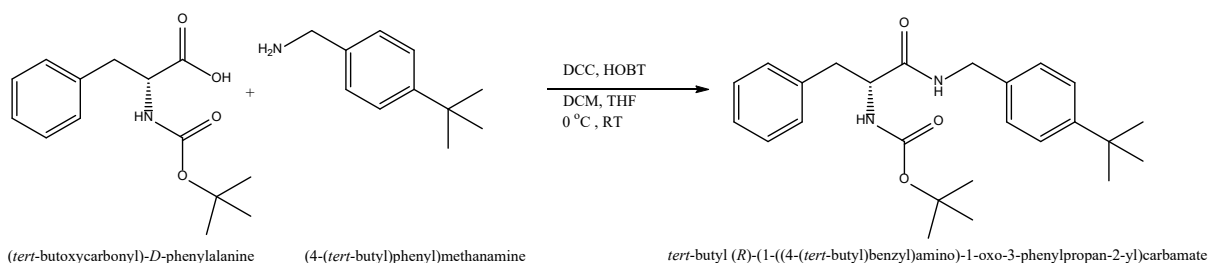
3.2.2 Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1b)



500 ml' lik bir reaksiyon balonuna, *N*-boc-fenil alanin 7.5 mmol (2g) ve HOBT 9 mmol (1.31 g) alınarak minimum miktarda destillenmiş diklorometanda (yaklaşık 200 ml) çözünerek buz banyosunda karıştırılmaya bırakıldı. Üzerine 7.5 mmol (1.14 g) 4-bütülinin 10 ml diklorometan içerisindeki çözeltisi eklendi. Karışım birkaç dakika karıştırıldıktan sonra ortama DCC 8.25 mmol (1.7 g) eklenerek buz banyosunda 60 dakika daha karıştırıldı. Devamında oda şartlarında 1 gün karıştırıldı. 24 saat sonra

reaksiyon durdurularak yan ürün olan üreden kurtulmak için süzldü. Diklorometan içerisindeki karışım sırasıyla 1 M HCl (100 ml x 3), 1 M NaHCO₃ (100 mL x 3) ve tuzlu su (100 ml x 3) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzldü. Beyaz katı residü heksan-etil asetat karışımında krisitallendirilerek saflaştırıldı. 2.77 g saf ürün elde edildi. Verim: %93. Erime noktası: 150-151 °C. IR (ν/cm⁻¹): 3324, 3061, 3027, 2959, 2925, 2854, 1689, 1663, 1516, 1444, 1411, 1366, 1312, 1248, 1166, 1023, 822, 702, 654, 501. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.20 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 7H), 7.04 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.12 (td, J=20.7, 13.7 Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.55 (dt, J=15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.45-1.25 (m, 11H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.20 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 7H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.54 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.55 (t, J=8 Hz, 2H), 1.45-1.25 (m, 11H), 0.92 (t, J=8.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.61, 158.37, 139.40, 137.28, 135.18, 129.33, 128.68, 126.89, 120.14, 80.96, 56.29, 38.67, 35.05, 33.63, 28.27, 22.28, 13.93.

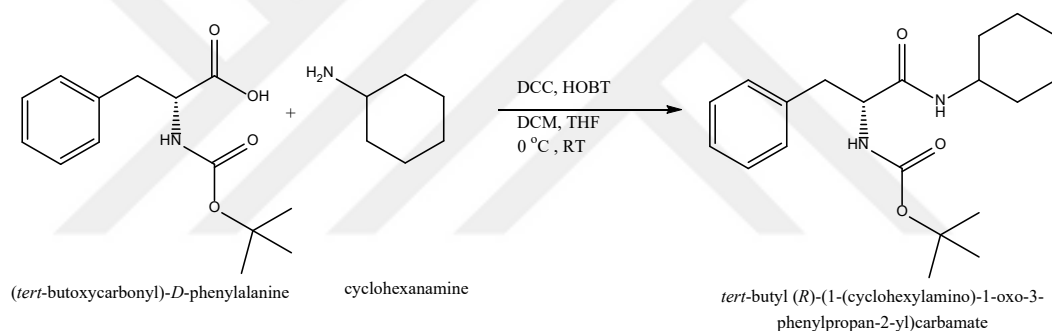
3.2.3 Tert-butyl(1-((4-tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate. (1c)



500 ml' lik bir reaksiyon balonuna, *N*-boc-phenil alanin 15 mmol (3.98 g) ve HOBT 18.5 mmol (2.5 g) alınarak minimum miktarda destillenmiş diklorometanda (yaklaşık 200 ml) çözünerek buz banyosunda karıştırılmaya bırakıldı. Üzerine 15 mmol (2.45 g) terbütillbenzilaminin 10 ml diklorometan içerisindeki çözeltisi eklendi. Karışım birkaç dakika karıştırıldıktan sonra ortama DCC 16.9 mmol (3.5 g) eklenerek buz banyosunda 60 dakika daha karıştırıldı. Devamında oda şartlarında 1 gün karıştırıldı. 24 saat sonra reaksiyon durdurularak yan ürün olan üreden kurtulmak için süzldü.

Diklorometan içerisindeki karışım sırasıyla 1 M HCl (100 ml x 3) , 1 M NaHCO₃ (100 mL x 3) ve tuzlu su (100 ml x 3) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü evapore edildi. Beyaz katı residü heksan-etil asetat karışımında krisitallendirilerek saflaştırıldı. 5.47 gr saf ürün elde edildi. Verim: %89. Erime noktası: 95-96 °C. IR (ν/cm⁻¹): 3352, 3282, 3088, 3065, 3025, 2956, 2928, 2867, 1686, 1645, 1518, 1511, 1444, 1383, 1362, 1237, 1165, 1058, 1024, 694, 639, 541, 502 . ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.03 (m, 9H), 6.16 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.32 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 3.07 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.32, 158.78, 150.53, 136.98, 134.86, 129.33, 128.64, 127.49, 126.86, 125.50, 79.56, 55.57, 43.14, 38.64, 34.47, 31.31, 28.24.

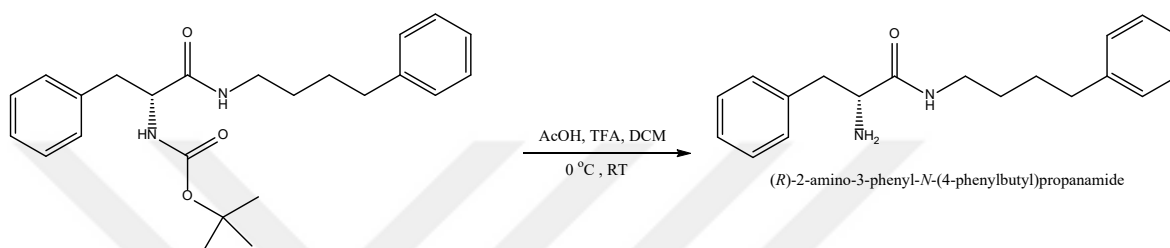
3.2.4 Tert-butyl(1-(cyclohexylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1d)



500 ml' lik bir reaksiyon balonuna, *N*-boc-phenil alanin 15.4 mmol (4.07 g) ve HOBT 18.5 mmol (2.5 g) alınarak minimum miktarda destillenmiş diklorometanda (yaklaşık 200 ml) çözünerek buz banyosunda karıştırılmaya bırakıldı. Üzerine 15.4 mmol (1.524 g) sikloheksilamin 10 ml diklorometan içerisindeki çözeltisi eklendi. Karışım birkaç dakika karıştırıldıktan sonra ortama DCC 16.9 mmol (3.5 g) eklenerek buz banyosunda 60 dakika daha karıştırıldı. Devamında oda şartlarında 1 gün karıştırıldı. 24 saat sonra reaksiyon durdurularak yan ürün olan üreden kurtulmak için süzüldü. Diklorometan içerisindeki karışım sırasıyla 1 M HCl (100 ml x 3), 1 M NaHCO₃ (100 mL x 3) ve tuzlu su (100 ml x 3) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücü evapore edildi. Beyaz katı residü heksan-etil asetat karışımında krisitallendirilerek saflaştırıldı. 4.77 g saf ürün elde edildi. Verim: %90. Erime noktası: 140-142 °C. IR (ν/cm⁻¹): 3337, 3311, 2983, 2956, 2926, 2850, 1689,

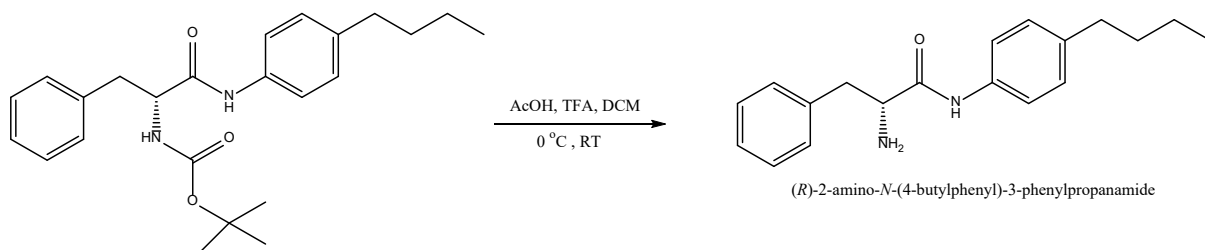
1643, 1534, 1517, 1445, 1386, 1362, 1317, 1250, 1167, 1098, 1025, 854, 750, 653, 518. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.16 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.22 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H, AB Sistemi), 1.80-1.47 (m, 5H), 1.41 (s, 9 H), 1.36-0.87 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.95, 155.71, 137.29, 79.87, 55.90, 48.21, 39.21, 32.77, 32.67, 28.34, 25.55, 24.70.

3.2.5 2-amino-3-phenyl-N-(4-Phenylbutyl)propanamide (2a)



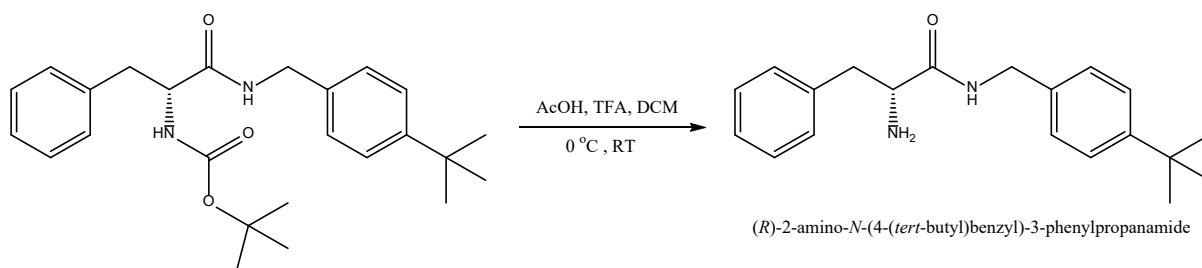
5 mmol 1a maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile 4-fenilbütülin) yaklaşık 8 mL CH_2Cl_2 de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 8 ml asetik asit ve 8 ml TFA, 8 mL CH_2Cl_2 de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH_2Cl_2 ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırılıp viskoz haldeki saf ürün 1.34 gram, %91 verimle elde edildi. IR (ν/cm^{-1}): 3363, 3282, 3083, 3056, 3022, 2927, 2855, 1643, 1599, 1520, 1491, 1447, 1368, 1288, 1256, 1090, 1026, 739, 696, 573, 486. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.09 (m, 10H), 3.50-2.50 (m, 7H), 1.74-1.42 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.64, 142.10, 137.72, 129.32, 128.68, 128.40, 128.37, 126.83, 125.80, 56.35, 40.88, 38.96, 35.47, 29.10, 28.64.

3.2.6 2-amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide (2b)



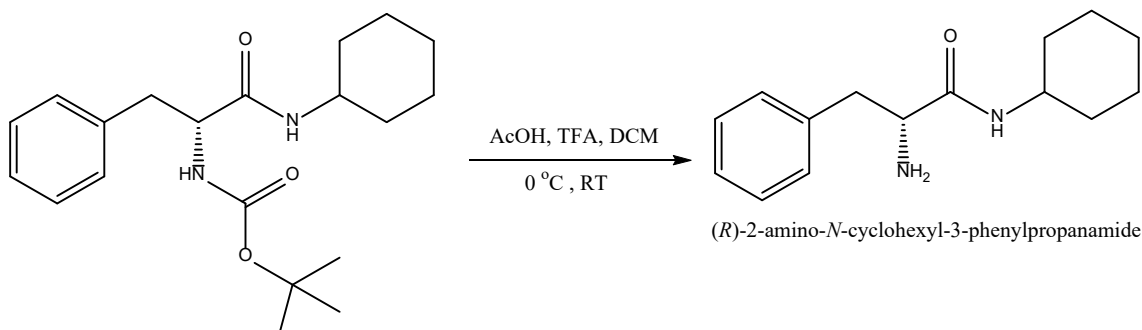
1.89 g (4,77 mmol) 1b maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile 4-bütülanilin) yaklaşık 15 mL CH₂Cl₂ de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 8 ml asetik asit ve 8 ml TFA, 10 mL CH₂Cl₂ de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH₂Cl₂ ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Saf madde 1.34 gram, %95 verimle elde edildi. Erime noktası: 62-63 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3383, 3376, 3319, 3264, 3058, 3028, 2956, 2921, 2849, 1660, 1586, 1507, 1496, 1452, 1411, 1306, 1235, 1184, 1106, 1015, 890, 733, 690, 530, 477. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.36 (s, 1H), 7.55-7.06 (m, 9H), 3.72 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J=8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.80 (d, J=8.0, 1H), 2.58 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.60 (t, J=8.0 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, J=6.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.22, 138.82, 137.76, 135.33, 129.31, 128.84, 128.79, 126.90, 119.54, 77.43, 77.11, 76.79, 56.79, 40.74, 35.08, 33.69, 22.30, 13.98.

3.2.7 2-amino-N-(4-butylphenyl)benzyl-3-phenylpropanamide (2c)



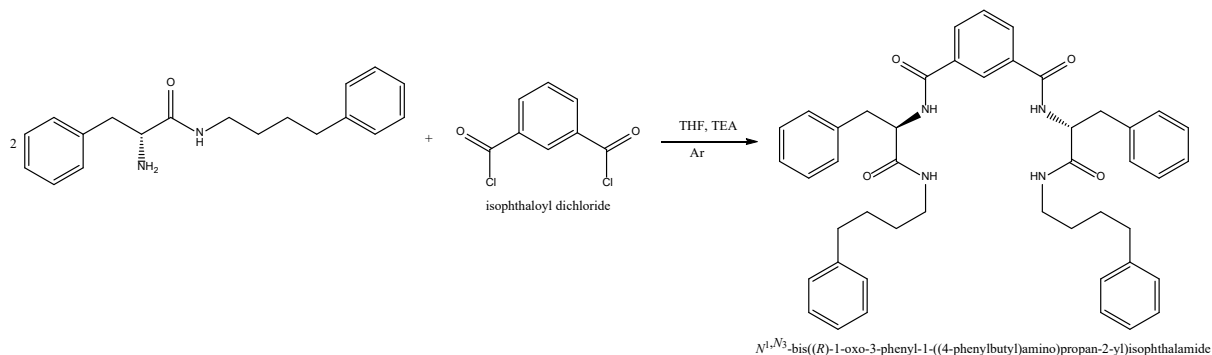
3.92 gr (9.55 mmol) 1c maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile *tert*bütilbenzilamin) yaklaşık 15 mL CH₂Cl₂ de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 15 ml asetik asit ve 15 ml TFA, 15 mL CH₂Cl₂ de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH₂Cl₂ ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Viskoz haldeki saf ürün 2.77 g, %94 verimle elde edildi. IR(ν /cm⁻¹): 3366, 3288, 3089, 3056, 3024, 2956, 2906, 2866, 1646, 1514, 1457, 1408, 1361, 1261, 1241, 1108, 1021, 827, 740, 695, 578, 480. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 2H), 7.42-7.14 (m, 9H), 7.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J*=4 Hz, 1H), 3.27 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃): δ 174.01, 158.83, 137.81, 135.25, 129.35, 128.70, 127.53, 126.80, 125.54, 77.45, 77.13, 76.82, 56.46, 42.85, 41.00, 34.50, 31.36.

3.2.8 2-amino-N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (2d)



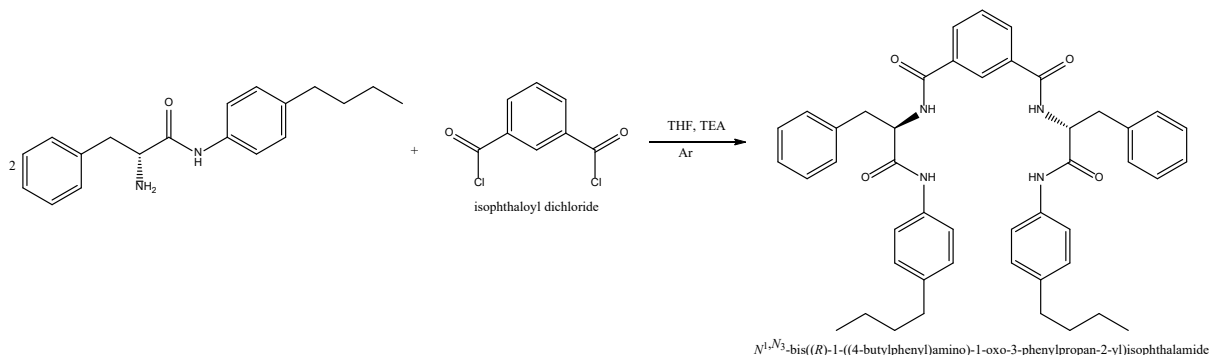
3.18 gr 1d maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile siklohekzilamin) yaklaşık 15 mL CH₂Cl₂ de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 10 ml asetik asit ve 10 ml TFA, 10 mL CH₂Cl₂ de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra pHmetre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH₂Cl₂ ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kere de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Saf madde 1.915 gr %85 verimle elde edildi. Erime noktası: 99-101 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3350, 3291, 3087, 3059, 3026, 2928, 2852, 1627, 1542, 1486, 1444, 1304, 1244, 1093, 866, 742, 694, 509. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-6.90 (m, 5H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.52 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 1.86-1.0 (m, 11H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.08, 137.94, 129.29, 128.58, 126.68, 77.47, 77.15, 76.83, 56.36, 47.54, 41.09, 33.02, 32.02, 25.52, 24.78.

3.2.9 N1, N3-bis(1-oxo-3-phenyl-1-((4-phenylbutyl)amino)propan-2-yl)isophthalamide (3a)



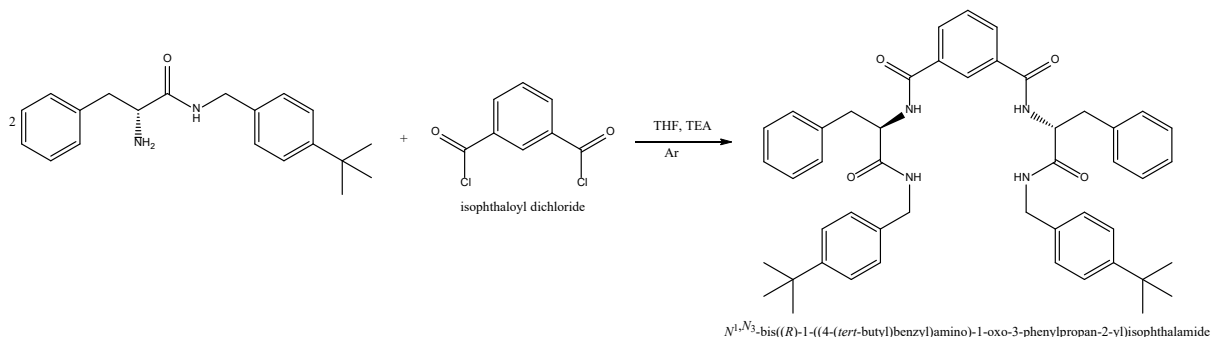
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 4.05 mmol 2a maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile fenilbütülinin) ve 40 mL kuru THF ve 2.6 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 2.02 mmol izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Ertesi gün reaksiyon kapatıldı, THF döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. CH₃Cl ilave edildi. Madde 1 N HCl (2 × 50 ml), 1 N NaOH (1 × 50 ml), 1 N NaHCO₃ (1 × 50 ml) ve saf su (2 × 60 ml) ekstrakte edildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli katı saf ürün 1.26 gram olarak %85 verimle elde edildi. Erime noktası: 180-181 °C. IR(ν/cm⁻¹): 3982, 3056, 3024, 2926, 2852, 1639, 1519, 1491, 1448, 1372, 1286, 1244, 1175, 1029, 743, 691, 510. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.64 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (t, J=4.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (m, 21 H), 4.67 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 8H), 2.52 (dd, J=18.1, 10.5 Hz, 4H), 1.51-1.39 (m, 8H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.32, 163.15, 142.94, 138.70, 134.61, 130.43, 129.57, 128.71, 128.63, 128.48, 127.30, 126.65, 126.05, 55.45, 40.38, 40.17, 39.96, 39.54, 39.33, 38.75, 35.22, 29.11, 28.68.

3.2.10 N¹,N³-bis(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3b)



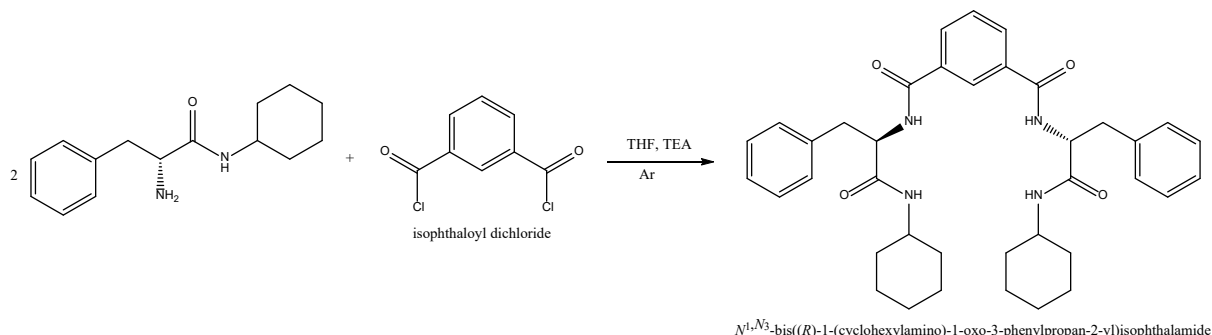
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 4.20 mmol (1.24 g) 2b maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile 4-bütülanilin) ve 40 mL kuru THF ve 2.6 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 2.20 mmol (446 mg) izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 ml kloroform eklendi. 1 N HCl (2×100 ml), 1 N KOH (1×100 ml), 1 N NaHCO₃ (1×100 ml) ve saf su (2×100 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Ürün saf elde edilemediğinden kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli katı saf ürün 1.18 gram olarak %82 verimle elde edildi. Erime noktası: 246-248 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3268, 3061, 3040, 2956, 2924, 2853, 1641, 1603, 1580, 1521, 1453, 1414, 1371, 1314, 1282, 1249, 1174, 1117, 1076, 1028, 818, 694, 565, 496. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 2H), 8.83 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.59-7.02 (m, 19H), 4.86 (q, J=12.0 Hz, 2H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.59-2.41 (m, 5H), 1.54-1.26 (m, 8H, AB Sistemi), 0.86 (t, J=8.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.47, 163.48, 138.49, 137.78, 136.98, 134.53, 130.59, 129.64, 128.88, 128.54, 127.37, 126.77, 119.82, 56.23, 34.67, 33.65, 22.11, 14.22.

3.2.11 N1, N3-bis(1-((4-(tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3c)



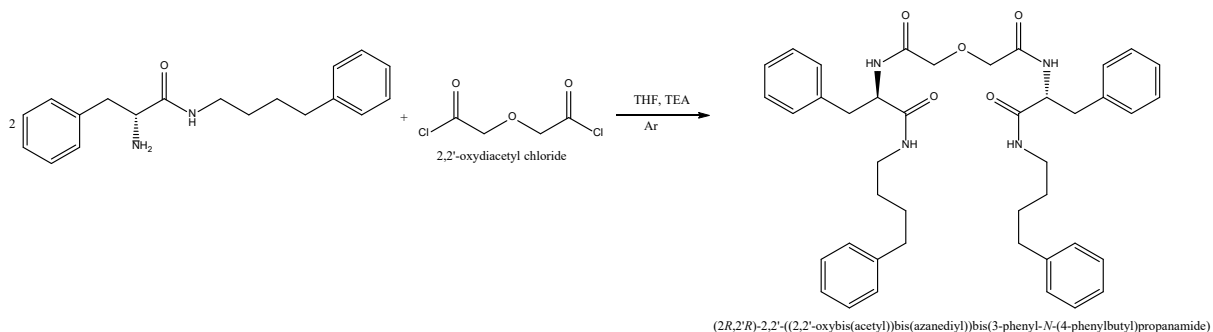
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 462 mmol (1.43 g) 2c maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile terbütülbenzilamin) ve 40 mL kuru THF ve 2.6 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl_2 tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 2.31 mmol (0.469 g) izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1 N HCl, 1 N KOH ve saf su ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 1.33 g olarak %77 verimle elde edildi. Erime noktası: 222- 223 °C. IR(ν/cm^{-1}): 3292, 3089, 3059, 3031, 2951, 2924, 2865, 1637, 1525, 1446, 1386, 1318, 1280, 1079, 1027, 629, 576, 493, 407. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.55 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.12 (m, 18H), 4.74 (m, 2H), 4.25 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.13-2.98 (m, 4H), 1.24 (s, 18H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 170.55, 163.27, 149.55, 138.71, 136.84, 134.63, 130.45, 129.60, 128.51, 127.40, 126.66, 125.41, 55.56, 42.30, 37.87, 34.58, 31.61.

3.2.12 N1,N3-bis(1-(cyclohexylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (3d)



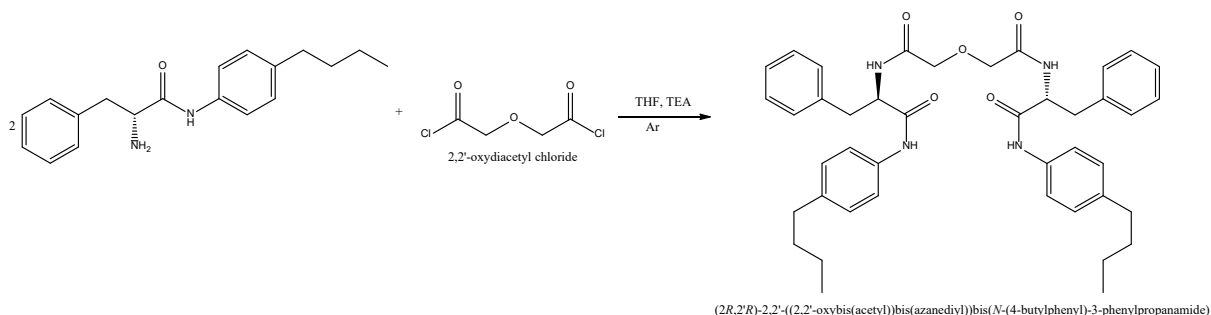
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 4.62 mmol (1.43 g) 2d maddesi (*N*-boc-phenil alanin ile sikloheksilamin) ve 40 mL kuru THF ve 2.6 mmol piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 2.31 mmol izoftaloil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1 N HCl, 1 N KOH ve saf su ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Ürün saf elde edilemediğinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 1.16 gram olarak %81 verimle elde edildi. Erime noktası: 283 °C ' de madde bozundu. IR(ν /cm⁻¹): 3279, 3069, 3027, 2929, 2848, 1638, 1551, 1526, 1444, 1385, 1285, 1245, 1170, 1074, 746, 694, 586, 508. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (q, J=8.0 Hz, 4H), 7.48 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 9H), 4.69 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 1.82-1.41 (m, 10H), 1.28-1.02 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : δ 170.48, 165.09, 138.58, 134.63, 130.43, 129.66, 128.53, 128.44, 127.18, 126.64, 55.29, 47.99, 40.17, 39.96, 39.75, 39.54, 32.74, 32.71, 25.64, 24.98, 24.91.

3.2.13 2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(3-phenyl-N-(4-phenylbutyl)propanamide (4a)



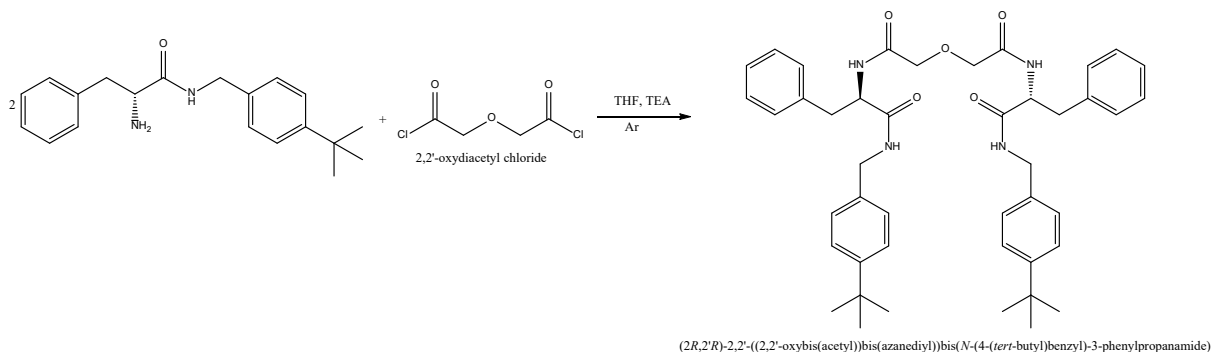
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 4.17 mmol (1.23 g) 2a maddesi (*N*-boc-fenil alanin ile fenilbütülinin) ve 40 mL kuru THF ve 1.2 ml piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözülmüş 2.09 mmol diglikokoil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1 N HCl (2 × 100 ml) 1 N KOH (1 × 100 ml) ve saf su (2 × 100 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 1.13 g olarak %79 verimle elde edildi. Erime noktası: 145-146 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3282, 3085, 3062, 3024, 2929, 2851, 1667, 1641, 1532, 1490, 1447, 1386, 1364, 1275, 1251, 1228, 1143, 1078, 747, 697, 577, 501. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.02 (d, J=8.0 Hz, 4H), 7.29-7.07 (m, 20H), 4.50 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.15-2.90 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.35 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 173.82, 168.95, 142.52, 138.06, 129.58, 128.72, 128.64, 128.48, 126.72, 126.06, 70.50, 54.09, 40.38, 40.17, 39.96, 39.75, 38.76, 38.35, 35.20, 29.04, 28.67.

3.2.14 2,2-((2,2-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(N-(4-butylphenyl)-3phenylpropanamide (4b)



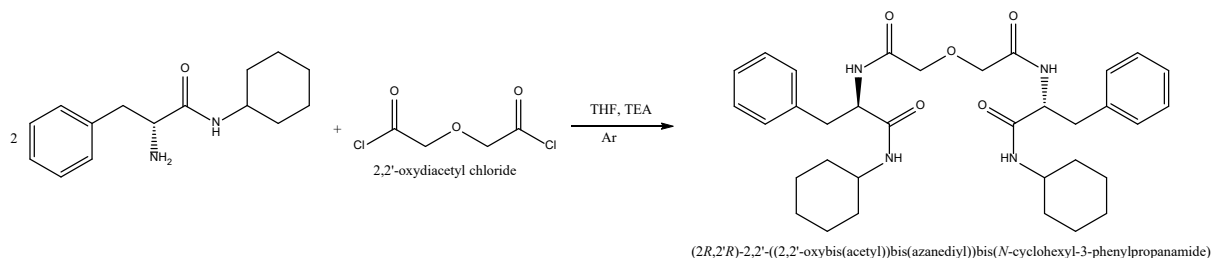
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 2.186 mmol (0.645 g) 2b maddesi (*N*-boc-phenil alanin ile 4-bütülanilin) ve 40 mL kuru THF ve 1.2 ml piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 1.09 mmol (186.4 mg) diglikokoil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 1 N HCl (2 × 100 ml) 1 N KOH (1 × 100 ml) ve saf su (2 × 100 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Ürün saf elde edilemediğinden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 0.54 gram olarak %74 verimle elde edildi. Erime noktası: 180-182 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3410, 3276, 3126, 3058, 3029, 2922, 2852, 1695, 1643, 1606, 1518, 1446, 1408, 1366, 1281, 1249, 1188, 1134, 1031, 823, 741, 696, 494. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.08 (s, 2H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-6.99 (m, 18H), 4.73 (m, 2H), 3.96-3.76 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.49 (t, J=8.0 Hz, 4H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.37-1.14 (m, 5H), 0.96-0.74 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 169.90, 168.72, 137.88, 136.80, 129.64, 128.85, 128.55, 126.84, 119.92, 70.55, 54.84, 38.23, 34.69, 33.64, 22.13, 14.22.

3.2.15 2,2'-(2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediyil))bis(N-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-phenylpropanamide (4c)



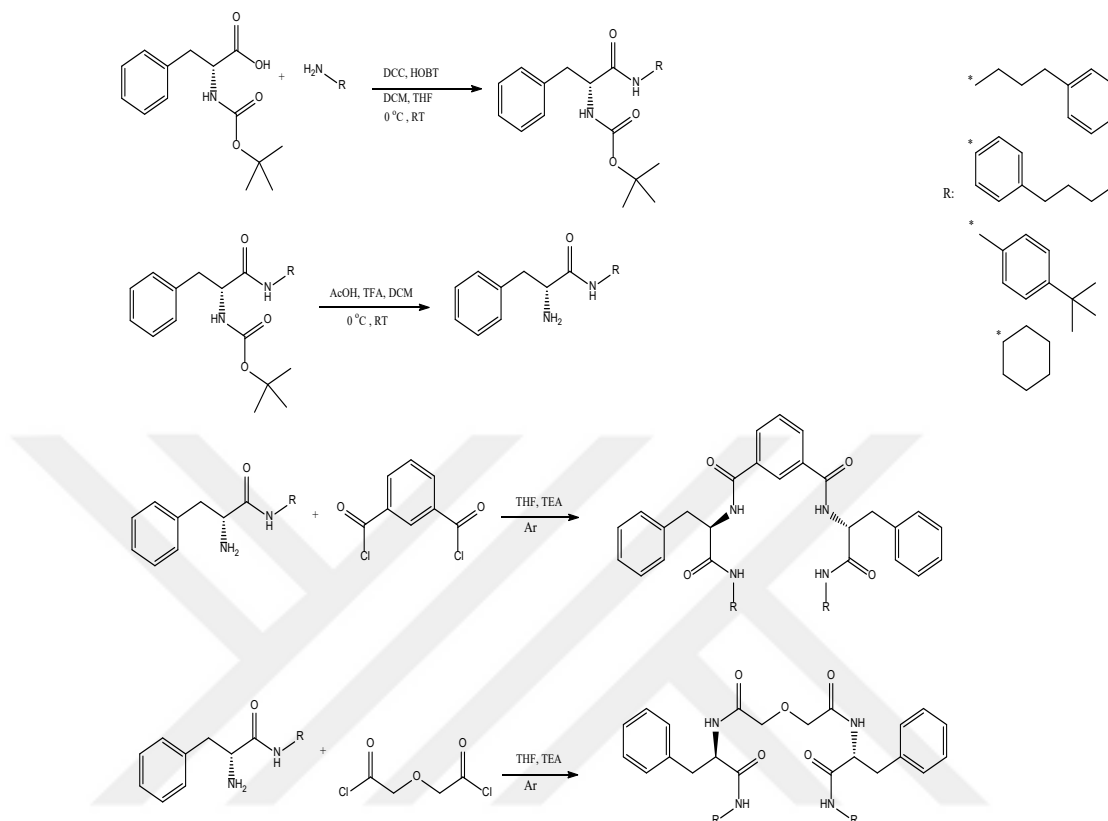
Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 3.1 mmol (0.96 g) 2c maddesi (*N*-*boc*-phenil alanin ile terbütülbenzilaminin) ve 40 mL kuru THF ve 1.2 ml piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 1.55 mmol (265 mg) diglikokoil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 2 N HCl (3 × 30 ml) 1 N KOH (3× 30 ml) ve saf su (3 ×30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Ürün saflaştırmak için heksanda kaynatılıp etil asetat eklemesi ile kristallendirme yapıldı ve vakumda süzüldü. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 0.86 gram olarak %78 verimle elde edildi. Erime noktası: 157-158 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3278, 3085, 3062, 3030, 2951, 2866, 1637, 1530, 1445, 1360, 1228, 1116, 1023, 740, 696, 578, 489. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (t, J=8.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.01 (m, 18H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.24 (t, J=8.0 Hz, 4H), 3.83 (d, J=8.0 Hz, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 1.24 (s, 18H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.05, 167.13, 149.96, 138.10, 136.48, 129.63, 128.53, 127.46, 126.73, 125.40, 70.56, 54.20, 42.30, 38.22, 34.57, 31.61.

3.2.16 2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl))bis(azanediy))bis(N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (4d)



Bek alevinde kurutulmuş iki boyunlu bir balona 3.23 mmol (791 mg) 2d maddesi (*N*-boc-phenil alanin ile sikloheksilamin) ve 40 mL kuru THF ve 1.2 ml piridin konulup buz banyosunda karıştırıldı. Balonun bir boynuna CaCl₂ tüpü takıldı. 40 mL kuru THF de çözünmüş 1.62 mmol (276 mg) diglikokoil klorür damlatma hunisiyle 1 saat içerisinde balona eklendi. Ekleme ile birlikte beyaz katılar çökmeye başladı. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra oluşan katılar süzüldü. Çözücü uçurulup 100 mL kloroform eklendi. 2 N HCl (3 × 30 ml) 1 N KOH (3× 30 ml) ve saf su (3 ×30 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Heksan/Etil asetat (2/1) karışımında TLC alındı. Ürün saflaştırmak için heksanda kaynatılıp etil asetat eklemesi ile kristallendirme yapıldı ve vakumda süzüldü. Beyaz renkli yumuşak katı saf ürün 0.78 gram olarak %81 verimle elde edildi. Erime noktası: 249-250 °C. IR(ν /cm⁻¹): 3287, 3091, 3066, 3028, 2931, 2851, 1638, 1536, 1444, 1389, 1275, 1247, 1153, 1106, 747, 698, 564, 511. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 10H), 4.53 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.76-1.42 (m, 10H), 1.29-0.95 (m, 10H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 169.90, 168.81, 137.94, 129.67, 128.43, 126.70, 70.46, 53.91, 47.97, 40.37, 40.16, 39.95, 39.74, 39.54, 32.65, 25.62, 24.97, 24.91.

4 ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA



Şekil 4. 1. Sentezlenen tüm bileşiklere ait genel sentez şeması

Bu tez kapsamında *N*-boc-*D*-fenil alaninden yola çıkılarak hedef olarak iki kiral merkez içeren C_2 -simetrik yapıda 8 farklı amid bileşiğinin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda *N*-boc-*D*-fenil alanin sırasıyla 4-fenilbütıl amin (a), 4-bütılalinin (b), tert-butıl-benzilamin (c) ve sikloheksilamin (d) ile reaksiyona sokularak sırasıyla **1a**, **1b**, **1c** ve **1d** mono-amid bileşikleri elde edildi. Bileşikler, içerdikleri az miktarda safsızlıktan arındırılması için hekzan-etilasetat karışımında rahatlıkla kristallendirilerek saflaştırıldı ve yüksek verimlerle %90-98 arası değişen verimlerle **1a-d** bileşikleri elde edildi. Boc gruplarını uzaklaştırmak için 1a-d bileşikleri ayrı ayrı TFA/AcOH ile oda şartlarında reaksiyona sokulmasını takiben organik karışımın sırasıyla baz ve su ekstraksiyonu sonucu amid-amin bileşikleri olan **2a**, **2b**, **2c** ve **2d** bileşikleri çok yüksek verimlerle (% 95-99) elde edildi. Bu bileşiklerden **1d** ve

2d bileşikleri hariç diğer 6 bileşik yeni olup literatürde ilk kez tarafımızdan rapor edilmiş olacaktır. 1d ve 2d bileşikler ise Aral ve ark. (2013) tarafından sentezlenerek kromatografik sabit fazların sentezinden kullanılmıştır.

Bu sentezin son aşamasında, 2a-d bileşikleri izoftaloil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla sırasıyla 3a, 3b, 3c ve 3d, diglikoilklorür bileşiği ile tepkimeye sokulması ile de sırasıyla 4a, 4b, 4c ve 4d bileşikler olmak üzere toplam 8 adet yeni C₂-simetrik kiral tetraamid bileşiği sentezlendi.

3a-d ve 4a-d bileşikler çoğunlukla kristallendirme veya organik çözücüler yıkama ve dekante etme (etil asetat ve/veya kloroform) gibi basit saflaştırma teknikleri kullanılarak %80-95 arası verimlerle elde edildi.

Nihai olarak 14'ü yeni olmak üzere toplam 16 adet amid bileşiği sentezlendi. Kullanılan yöntemlerin en büyük avantajı kolon kromatografisi vb zor ve maliyetli saflaştırma işlemleri uygulanmadan, basit tekniklerle yüksek verimle ürünler elde edilmesidir.

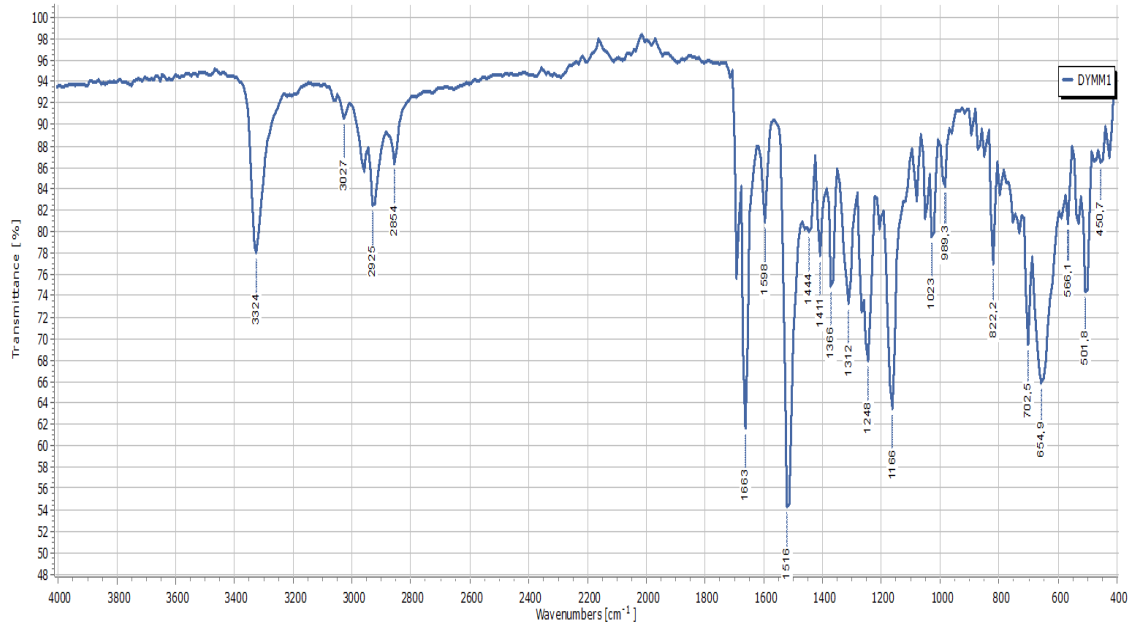
Sentezlenen tüm bileşiklerin Element Analizi, FTIR, ¹³C ve ¹H NMR analizleri yapıldı. **1b**, **2b**, **3b** ve **4b** bileşiklerine ait spektrumlar ve bunların detaylı analizi ve yorumlanması aşağıdaki başlıklar altında verilmiştir. Diğer bileşiklerin yorumları da benzer olduğundan sonuçlar Yöntem başlığı altında ve tüm spektrumlar da Ekler kısmında verilmiştir.

4.1. FTIR Spektrum Analizi

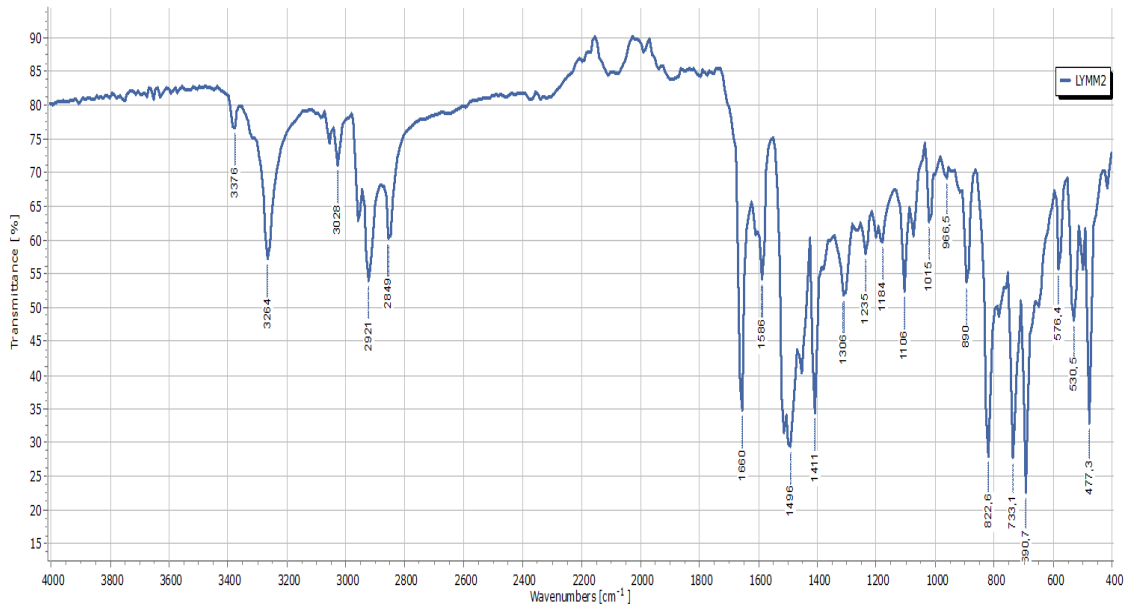
Şekil 4.2'de **1b**'ye ait FTIR spektrumu görülmektedir. 3324 cm⁻¹'de amid N-H sinyali, 3020-3030 cm⁻¹'larda 2 aromatik Ar-H sinyalleri, 2925 ve 2854 cm⁻¹'de metil ve metilen sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır. Bunların yanı sıra 1660-1700 cm⁻¹'lerde 2 karbonil sinyali iki farklı amid bağına doğrulamaktadır. Ayrıca 1500-1400 cm⁻¹ aromatik C-H sinyalleri, 1000-1200 cm⁻¹ bölgesindeki 2 pik C-O-C ve C-N-C eterik bağlara ait sinyaller olabilir. Tüm bu temel sinyaller **1b** yapısını tam olarak doğrulamaktadır.

Şekil 4.3'de **2b**'ye ait FTIR spektrumunda, 1b'nin spektrumundan farklı olarak 3264 ve 3376 cm⁻¹'de biri şiddetli biri zayıf iki sinyal görülmektedir. Bunlardan 3264'deki sinyalin amin (NH₂) N-H sinyali, 3376 cm⁻¹'deki ise amid N-H sinyali olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca 1700 cm⁻¹'deki karbonil sinyalinin kaybolması ve 1660 cm⁻¹'deki tek karbonil sinyali de -boc grubunun uzaklaştığını ispatlayan verilerdir.

Bunların yarısına 3020 cm^{-1} 'lerde aromatik sinyaller, 2950-2850 cm^{-1} bölgesinde metil ve metilen C-H sinyalleri, 1500-1400 cm^{-1} bölgesinde aromatik N-H sinyalleri ve 1000-1200 cm^{-1} bölgesinde C-O-C ve C-N-C eterik bağ sinyalleri de spektrumda görülmektedir. Bu verilen 1b'nin 2b'ye başarılı bir şekilde dönüştüğünü doğrulamaktadır.

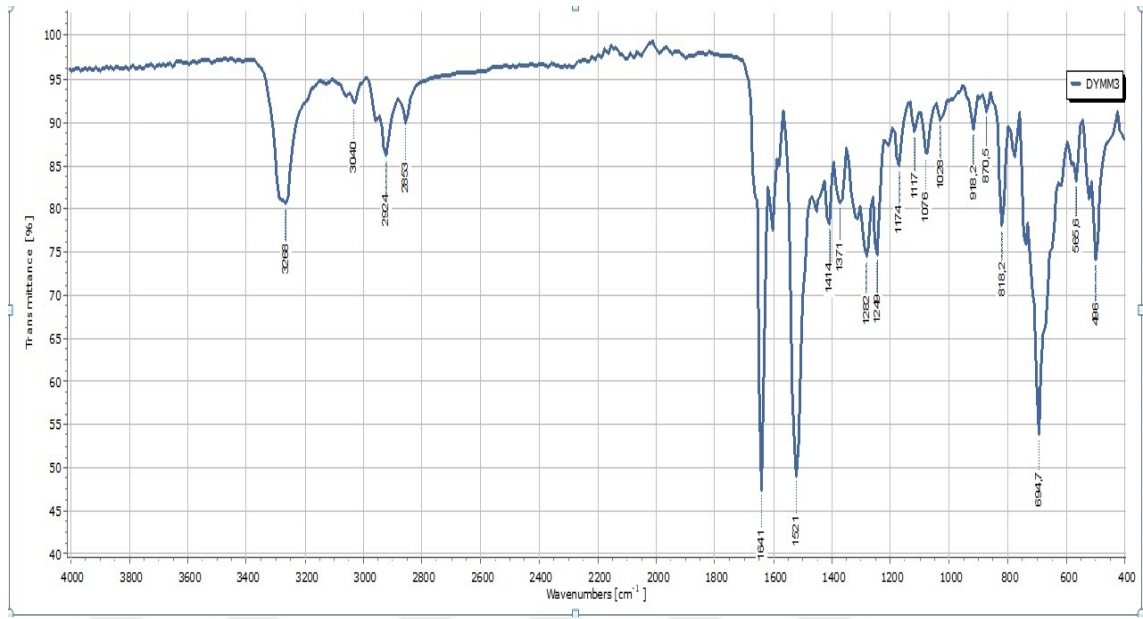


Şekil 4.2.1b. maddesinin FTIR spektrum grafiği Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate

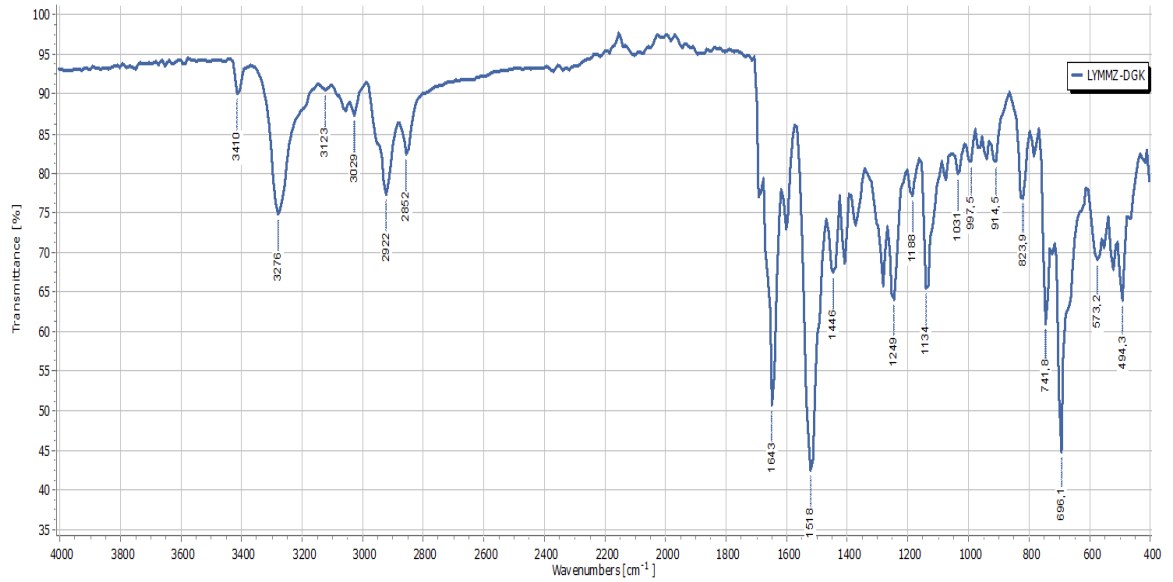


Şekil 4.3.2b. Maddesinin FTIR spektrum grafiği 2 amino –N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide

3b bileşiğine ait FTIR spekturumunda (Şekil 4.4) 3268 cm^{-1} 'de amid N-H sinyali, 3020 cm^{-1} ' lerde aromatik N-H, $2920\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$ civarında metil ve metilen C-H sinyalleri ile beraber 1600 cm^{-1} civarında iki karbonil amid bağı sinyali yapıyı doğrulamaktadır. Şekil 4.5'de 4b'ye ait FTIR spektrumu da 3b ile benzerlik göstermektedir. Zira 3b'deki aromatik halkanın yerini 4b'de eter bağı almıştır. Haliyle spektrumların benzer olması beklenen bir sonuçtur.



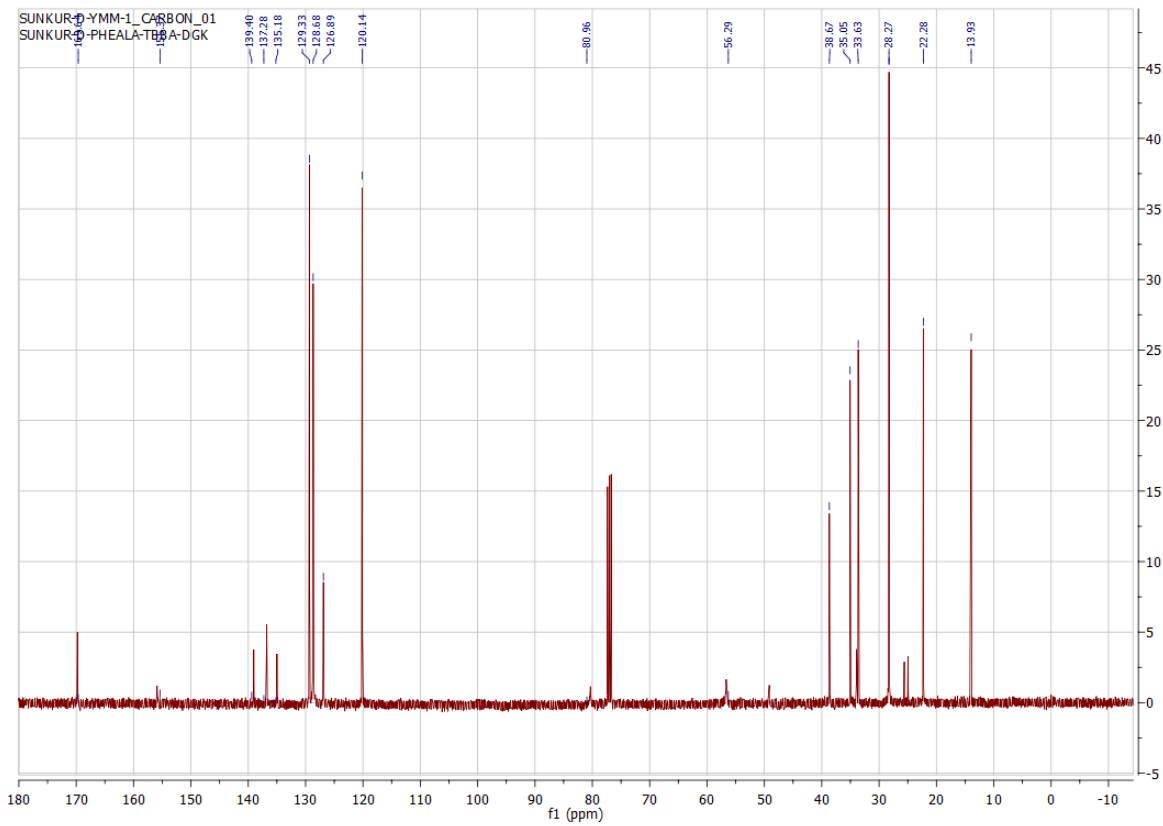
Şekil 4. 4. 3b. Maddesinin IR spektrum grafiği [N, N- bis(1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide)



Şekil 4 .5. 4b. Maddesinin FTIR spektrum grafiği [2.2 -(2,2-oxybis(acetyl)bis(azanediy))bisN-(4-butylphenyl)- 3phenylpropanamide]

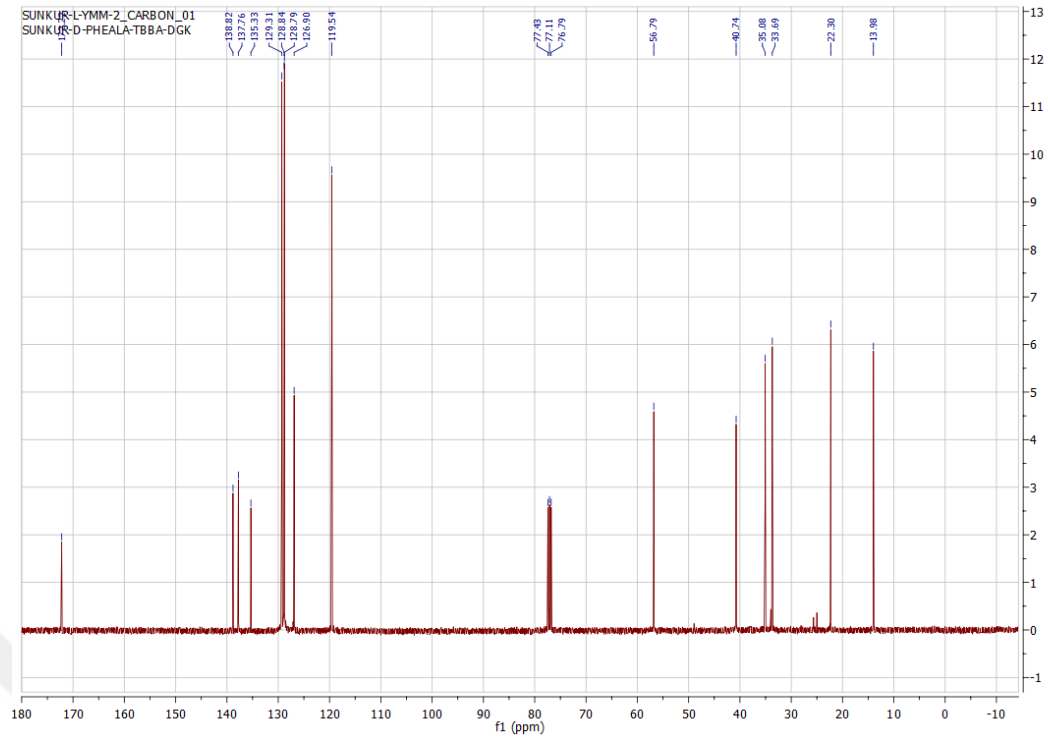
4.2 ^{13}C NMR Analizi

Şekil 4.6'da verilen 1b 'ye ait ^{13}C NMR spektrumunda görüldüğü gibi, beklenen 8 farklı aromatik karbon sinyali ve beklenen 9 farklı aromatik karbon sinyali görülmektedir. 170 ve 155 ppm'lerde 2 karbonil karbonu sinyali, 80'de boc grubuna ait eterik tersiyer karbonil 58 ppm'de fenil alaninin ünitesindeki kiral merkezdeki karbon sinyalleri beklendikleri yerde görülmektedir. 28 ppm'deki güçlü sinyal de boc grubuna ait metil karbonlarına ait olduğu açıkça görülmektedir.

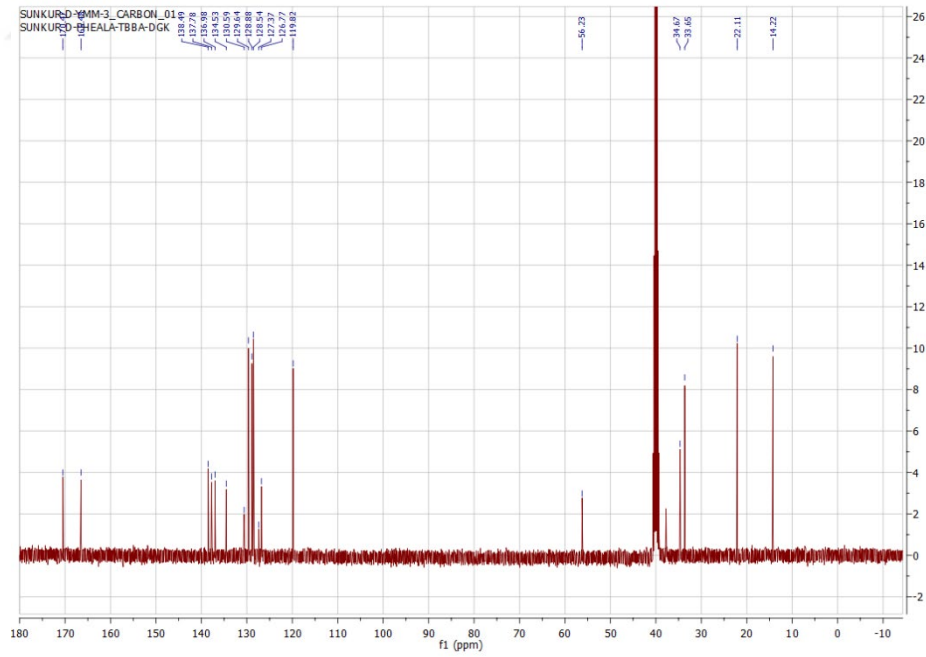


Şekil4.6. (1b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi

2b'de 1b'den farklı olarak boc grubunun uzaklaşmasından dolayı 1 karbonil grubu sinyali, 80 ppm'de tersiyer karbon ve 28'deki güçlü metil karbonu piklerinin görülmemesi beklenir. Beklendiği gibi bu sinyaller spektrumda şekil 4.7'deki görülmemektedir. Beklenen 6 alifatik ve 7 aromatik karbon sinyali ile beraber 1 adeta amid grubuna ait karbonil sinyali görülmektedir. Bu veriler 2b'nin başarılı bir şekilde ve saf halde elde edildiğini doğrulamaktadır.



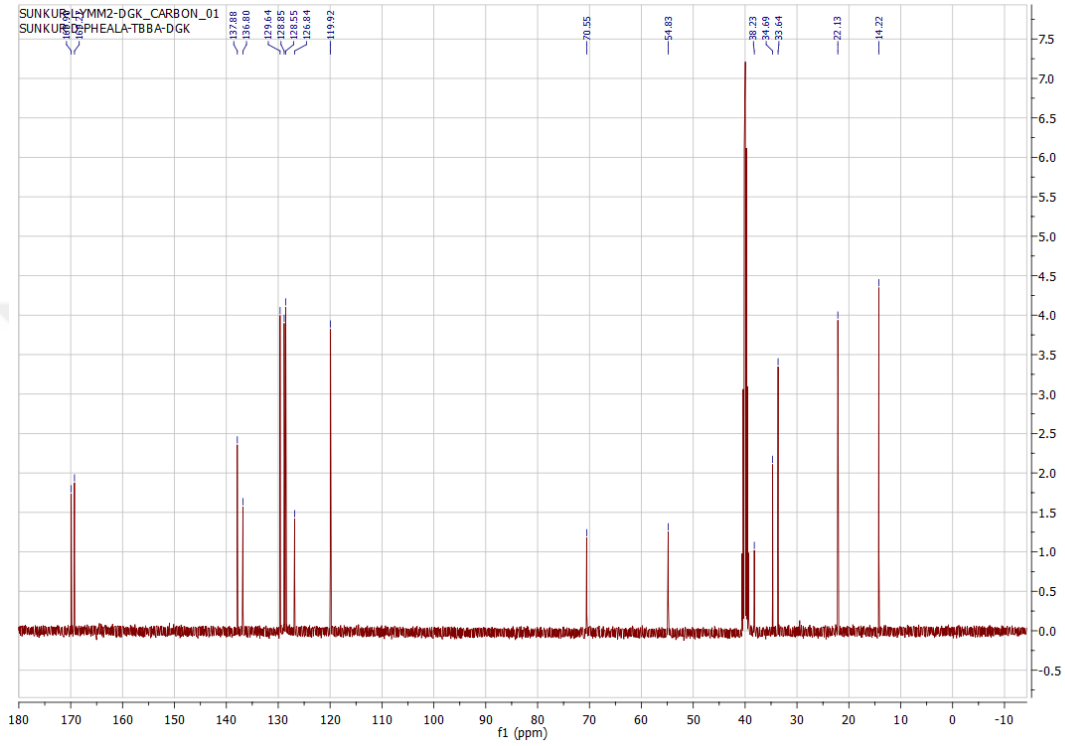
Şekil 4. 7. (2b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi



Şekil 4. 8. (3b) maddesinin ait ^{13}C NMR analizi

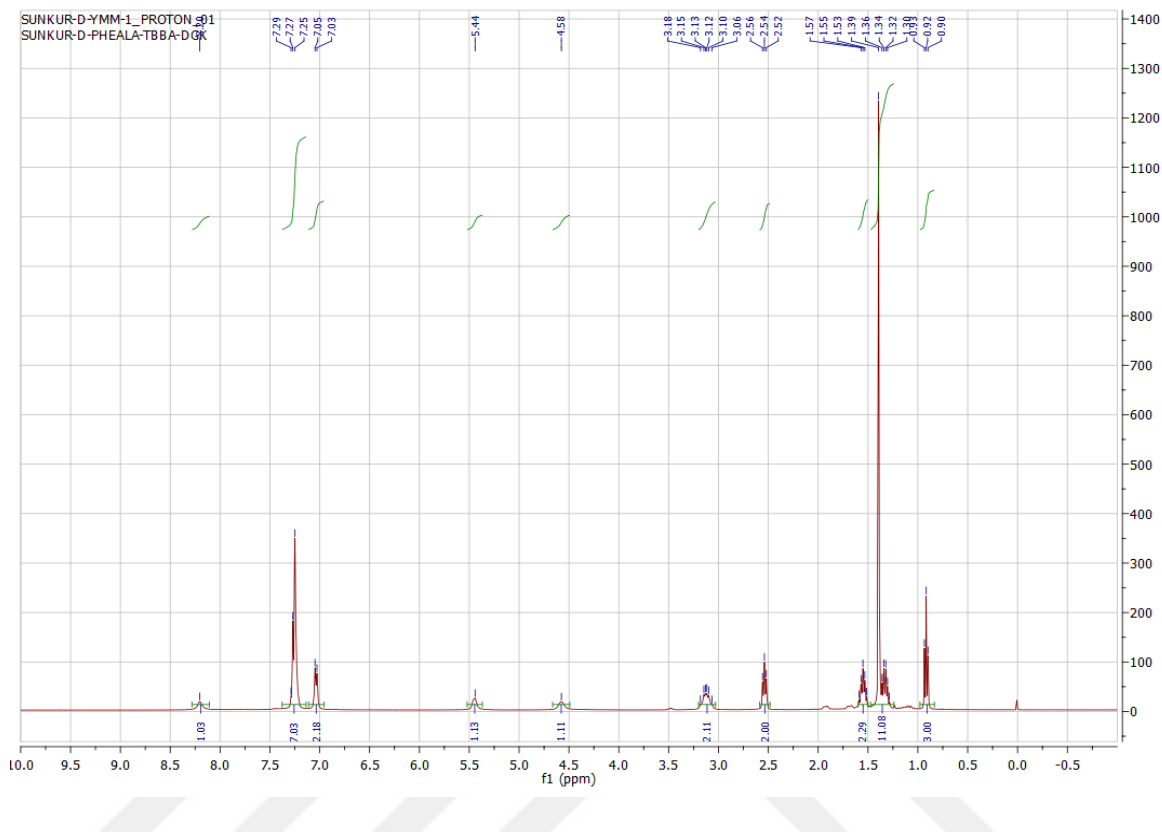
3b (Şekil 4.8) ve **4b** (Şekil 4.9)'nin ^{13}C NMR spektrumlarının benzerlik göstermesi beklenir. Her ikisinde de beklendiği gibi 170 ppm civarında 2 amid piki görülmektedir. Alif bölgede 4b'de 7 pik, 3b'de 6 pik görülmesi yine beklenen bir

durumdur. **3b**'de görülmeyip **4b**'de görülen 70 ppm'deki pik O-CH₂-CO karbonuna ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 3b'de 11 aromatik pik varken 4b'de 7 aromatik pik görülmesi de yine beklenen bir sonuçtur. Bu verilen **3b** ve **4b** bileşiklerinin başarılı bir şekilde elde edildiğini doğrulamaktadır.



Şekil 4 9. (4b) maddesinin ait ¹³C NMR analizi

4.3 ^1H NMR Analizi

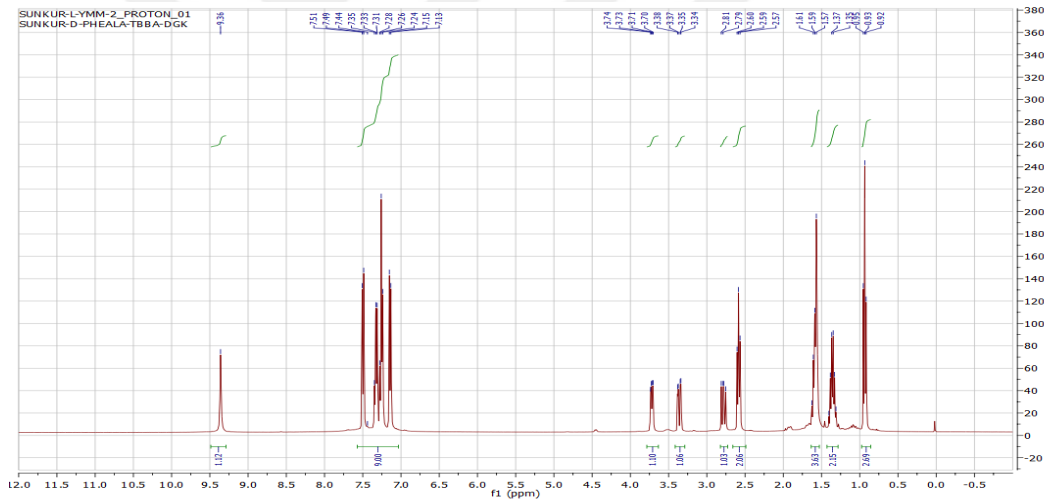


Şekil 4. 10. (1b) maddesine ait ^1H NMR analizi.

Şekil 4.10'da görülen **1b**'ye ait ^1H NMR spektrumunda alifatik bölgede toplamda 21 protona denk gelen 11 farklı ve aromatik bölgede 9 protona denk gelen iki farklı proton sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır. 8.5 ppm civarında 1 protona denk gelen pikin aromatik amid grubuna ait proton iken karbamat grubuna ait protonun da 4.5 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. 1.35 ppm'deki güçlü pikin p protona karşılık gelen boc grubuna üç metil sinyali, 5.5 ppm'deki pik stereojenik merkezdeki protonlara ait olduğu görülmektedir. 3.12 ppm'de kiral merkeze komşu olan diastereotopik pikler olduğu ve beklendiği gibi AB sistemi verdiği görülmektedir. 0.9 ppm'de 3 protona karşılık gelen metil protonları, 1.3-1.5 ppm arasında da $-\text{CH}_2$ gruplarına ait protonların rezonans olduğu görülmektedir. Bu verilen yapının başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve saf olarak elde edildiğini göstermektedir.

2b'de 1b'den farklı olarak boc grubun uzaklaşmasını bekleriz. Bu nedenle spektrumu pik pik tek tek analiz etmek yerine 1b'nin spektrumu ile karşılaştırarak

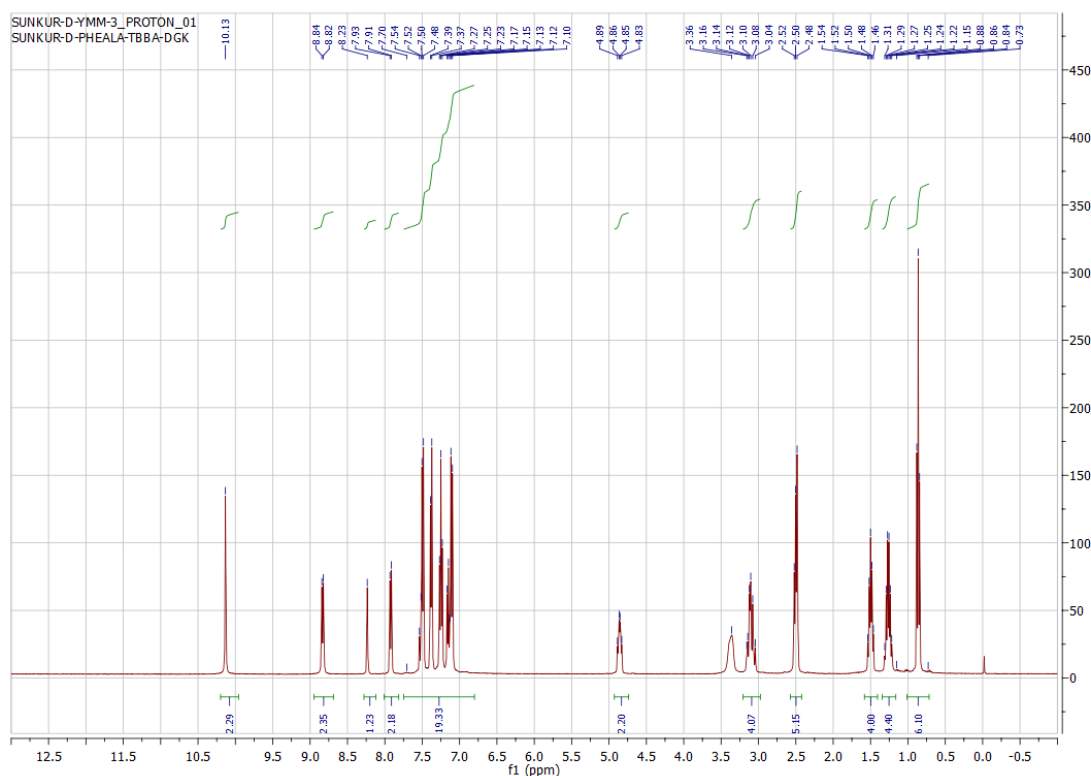
analiz etmek daha doğru olacaktır. Şekil 4.10'da 1.35 ppm'de görülen 9 protona denk gelen güçlü pik şekil 4.11'e beklendiği gibi görülmemektedir. Bununla beraber 4.5 ppm civarındaki karbamat protonuna ait proton sinyalinin de kaybolduğu görülmektedir. Bu protonun kaybolması yukarıda bu protonun karbamat grubu protonuna ait olduğu yorumunu da doğrulamaktadır. Aromatik amid protonunun 9.36 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Karbamat grubun uzaklaşması ile kiral merkezdeki protonun sinyalinin 3.73 ppm'e kaydığı görülmektedir. 3.35 ve 2.65 ppm'de diasterotopik piklere ait sinyaller görülmektedir. Bunun yanı sıra 9 protona karşılık gelen aromatik bölge sinyalleri yapıyı doğrulayan diğer bir veridir. Alifatik bölgede beklenen 12 protonluk integrasyon yerine 13 protonluk integrasyon görülmekte, fazla integrasyonun 1.5 ppm'de görülmesi örneğin içinde çözücü kalmış olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4. 11. (2b). Maddesine ait ^1H NMR analizi.

3b bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.12) toplam 22 protonluk aromatik bölge sinyallerine karşılık 23 protonluk alifatik bölge sinyalleri görülmektedir. Beklenen 22 protonluk sinyal iken, 2.50'de 4 proton yerine 5 proton görülmesi toplam proton integrasyonunu 23'e çıkarmış olup, bunun küçük bir alifatik kirlilik olduğu, büyük ihtimalle çözücüye ait sinyaller olduğu anlamı anlaşılmaktadır. 10.1 ve 8.8 ppm'de ikişer protona karşılık gelen piklerin amid protonuna ait olduğu, 8.2 ppm'deki 1 protona

karşılık gelen sinyalin isoftalamid halkasına ait simetrisi olmayan tek proton olduğu görülmektedir.

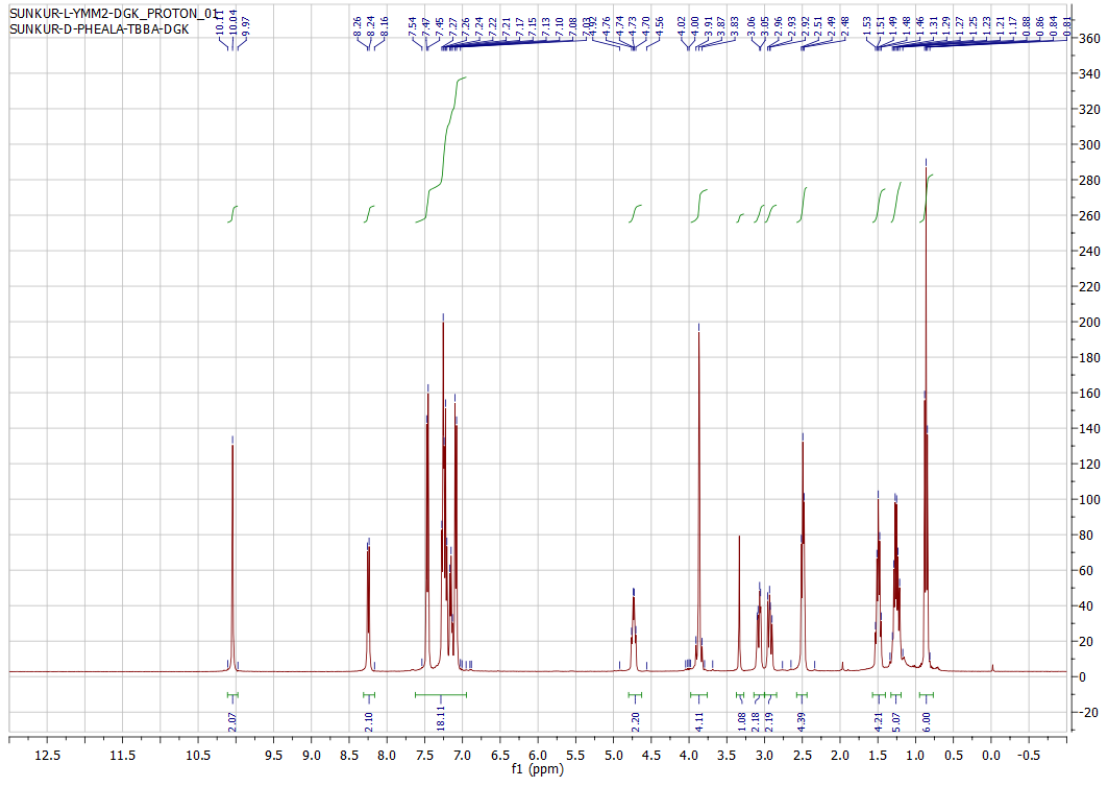


Şekil 4. 12. (3b) maddesine ait ^1H NMR analizi.

4b bileşiğine ait spektrumda (Şekil 4.13) formülün ortasındaki aromatik halka bulunmadığı için aromatik bölgede beklenen bazı spesifik sinyallerin 4b'ye ait spektrumda görülmemesi beklenir. Beklendiği gibi 18 protona karşılık gelen aromatik sinyaller bulunmaktadır. Beklendiği gibi 8.2 ve 10.2 ppm'de, tıpkı 3b'nin spektrumu gibi, amid protonuna ait sinyaller görülmektedir. Kiral merkezdeki multipler pik yine burada da 4.74 ppm'de görülmektedir. 3.9 ppm'de $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ grubuna ait proton sinyalleri iken, 2.5 ve 2.9 ppm'de iki grup halinde toplam 4 protonluk pikler diastereotopik piklere karşılık gelmektedir. 1.0-1.5 ppm arasında metil protonları, 0.9 ppm'de de 6 protona karşılık gelen metil protonları sinyalleri görülmektedir.

Tüm bu spektrum verileri 1b'den 4b'ye dönüşüm sürecindeki tüm bileşiklerin başarılı bir şekilde sentezlendiği ve saf olarak elde edildiğini kanıtlamaktadır.

Diğer bileşiklerin yapıları da benzer olduğu için sentezlenen tüm bileşiklere ait spektrum verileri analizler burada verilememiştir. Ekler bölümünde tüm bileşiklere ait spektrumlar ve Bulgular kısmında da tüm bileşiklere ait pik listeleri verilmiştir.



Şekil 4. 13. (4b) maddesine ait ^1H NMR analizi.

5 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

N-*boc*-*D*-fenil alaninden ve 4 farklı amin bileşiğinden yola çıkılarak 8'i C_2 -simetrik tetra-amid yapıda olmak üzere toplam 16 amid bileşiği sentezlenmiş olup bunların 14'ü ilk kez tarafımızdan sentezlenmiştir. Bileşikler kolay ve ekonomik yöntemlerle yüksek verimlerde elde edildi. Özellikle sentez sürecinin ilk iki basamağında verimlerin %90'ın üzerinde olması, kristallendirme veya çözücü ile yıkama gibi basit yöntemlerle saflaştırılması, saflaştırılma için maliyeti yüksek ve zaman alıcı olan kromatografi yöntemlerine başvurulmaması yapılan bu çalışmayı değerli kılan önemli etmenlerden biridir.

5.2 Öneriler

Sentezlenen bileşiklerin yeni olması birçok farklı uygulamada kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bileşikler kiral olduğu için asimetrik kataliz reaksiyonlarında kiral katalizör olarak kullanılabildiği gibi antikanser, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri araştırılabilir. Enantiomerik tanıma çalışmalarında konukçu molekül olarak kullanılabilirler. Bu çalışmaları yapmak yakın hedeflerimiz arasındadır.

Hedeflerimizden birisi de bu C_2 -simetrik tetra-amid bileşiklerin DNA ile enantiyoseçici olarak etkileşimini elektrokimyasal yöntemle incelemektir. Bunun için bölümümüzde disiplinler arasında çalışma planı yapılmış olup çalışmanın alt yapısı hazırlanmış, en kısa zamanda bu çalışmalara başlanacaktır. Öte yandan bu bileşiklerin jelleşme özellikleri de incelenebilir. Çalışmalarımız sırasında bileşiklerin kloroform ve etil asetat ile güçlü jel oluşturdıkları görülmüştür.

6 KAYNAKLAR

- Adams, J. P., Alder, C. M., Andrews, İ., Bullion, A. M., Campbell-Crawford, M., Henderson, R. K., Darcy, J. M. G., Oare, C. A., Pendrak, İ., Redman, A. M., Shuster, L. E., F.sneddon, H. ve Walker, M. D. (2013). Development of gsk\'s reagent guides—embedding sustainability into reagent selection. *Green Chemistry*, (15), 1542-1549. DOI <https://doi.org/10.1039/C3GC40225H>
- Alawaed, A. A. ve Ramachandran, V. (2024, 2 February). *Tif4-catalyzed direct amidation of carboxylic acids and amino acids with amines*. Google Scholar. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2024/ob/d3ob01943h>
- Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A. ve Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry*, (10), 31-36. DOI <https://doi.org/10.1039/B711717E>
- Allen, C. L., Atkinson, B. N. ve Williams, J. M. J. (2012, February). *Transamidation of primary amides with amines using hydroxylamine hydrochloride as an inorganic catalyst*. Google Akademik. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22213128/>
- Al-Zoubi, R. M., Marion, O. Ve Hall, D. G. (2008). *Direct and waste-free amidations and cycloadditions by organocatalytic activation of carboxylic acids at room temperature*. Google Scholar. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18324651/>
- Arnold, K., Batsanov, A. S., Davies, B. ve Whiting, A. (2008). Synthesis, evaluation and application of novel bifunctional n,n-di-isopropylbenzylamineboronic acid catalysts for direct amide formation between carboxylic acids and amines. *Green Chemistry*, (10), 124-134. <https://doi.org/10.1039/B712008G>
- Atkinson, B. N., Chhatwal, A. R., Lomax, H. V., Walton, J. W. ve Williams, J. M. J. (2012). Transamidation of primary amides with amines catalyzed by zirconocene dichloride. *Chemical Communications*, (48), 11626- 11628. <https://doi.org/10.1039/C2CC37427G>
- Bassan, A., Zou, W., Reyes, E., Himo, F. ve Córdova, A. (2005, November). *The origin of stereoselectivity in primary amino acid catalyzed intermolecular aldol reactions*. Google. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16259017/>
- Bisticha, A., Triandafillidi, İ. ve Kokotos, C. G. (2015). Tert-butyl esters of peptides as organocatalysts for the asymmetric aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 26(2-3), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.12.007>
- Braddock, D. C., Davies, J. J. ve Lickiss, P. D. (2022, Januray 22). *Methyltrimethoxysilane (mtm) as a reagent for direct amidation of*

carboxylic acids.

Google. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007566/>

- Cabrera, H. R., Huelgas, G., Perez, J. M. H., Walsh, P. J. ve Parrodi, R. C. A. D. (2015). Homochiral 1-prolinamido-sulfonamides and their use as organocatalys reactions. *Tetrahedron:Asymmetry*, 26(4), 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.01.009>
- Carey, J. S., Laffan, D., Thomson, C. ve Williams, M. T. (2006). Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Organic & Biomolecular Chemistry*, (4), 2337-2347. DOI <https://doi.org/10.1039/B602413K>
- Casiraghi, G., Battistini, L., Curti, C., Rassu, G. ve Zanardi, F. (2011, May 11). *The vinylogous aldol and related addition reactions: ten years of progress*. Google Scholar. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434642/>
- Charville, H., Jackson, D., Hodges, G. ve Whiting, A. (2010). The thermal and boron-catalysed direct amide formation reactions: mechanistically understudied yet important processes. *Chemical Communications*, 11(46), 1813-1823. DOI <https://doi.org/10.1039/B923093A>
- Chaudhari, P. S., Salim, S. D., Sawant, R. V. ve Akamanchi, K. G. (2010). Sulfated tungstate: a new solid heterogeneous catalyst for amide synthesis. *Green Chemistry*, (12), 1707-1710. DOI <https://doi.org/10.1039/C0GC00053A>
- Collum, D. B., Chen, S. ve Ganem, B. (2002, 1 May). *A new synthesis of amides and macrocyclic lactams*. Google Scholar. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00416a040>
- Constable, D. J. C., Dunn, P. J., Hayler, J. D., Humphrey, G. R., Leazer, J. L., Jr., Linderman, R. J., Lorenz, K., Manley, J., Pearlman, B. A., Wells, A., Zaks, A. ve , T. Y. Z. (2007). Key green chemistry research areas—a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chemistry*, (9), 411-420. DOI <https://doi.org/10.1039/B703488C>
- Coomber, C. E., Laserna, V., Martin, L. T., Smith, P. D., Hailes, H. C., Porter, M. J. ve Sheppard, T. D. (2019). Catalytic direct amidations in tert-butyl acetate using b(och2cf3)3. *Org Biomol Chem.*, 17(26), 6465–6469. 10.1039/c9ob01012b
- Da, C., Che, L., Guo, Q., Wu, F., Ma, X. ve Jia, Y. (2009). A,4-dinitrophenol as an effective cocatalyst: greatly improving the activities and enantioselectivities of primary amine organocatalysts for asymmetric aldol reactions. *J Org Chemistry*, 74(6), 2541-2546. DOI: 10.1021/jo802758b

- Due-Hansen, M. E., Pandey, S. K., Christiansen, E., Andersen, R., Hansen, S. V. F. ve Ulven, T. (2016). A protocol for amide bond formation with electron deficient amines and sterically hindered substrates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, (14), 430-433. <https://doi.org/10.1039/C5OB02129D>
- Gavendova, M., Lennon, C. M. ve Coffey, L. (2019). Novel β -amino amide organocatalysts for the synthesis of pharmaceutically relevant oxindoles. *Chemistryselect*, 4(28), 8246- 8254. DOI:10.1002/slct.201901360
- Gerasimchuk, V. V., Kucherenko, A. S., Fakhrutdinov, A. N. ve Medvedev, M. (2017). Towards sustainable amino acid derived organocatalysts for asymmetric syn-aldol reactions. *European Journal Of Organic Chemistry*, (17). DOI:10.1002/ejoc.201700166
- Gernigon, N., Al-Zoubi, R. M. ve Hall, D. G. (2012). Direct amidation of carboxylic acids catalyzed by ortho-iodo arylboronic acids: catalyst optimization, scope, and preliminary mechanistic study supporting a peculiar halogen acceleration effect. *J. Org. Chem.*, (19), 8386–8400. <https://doi.org/10.1021/jo3013258>
- Ghose, K., A., Viswanadhan, N., V., Wendoloski, ve J., J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. a qualitative and quantitative characterization of known drug databases.. *J. Comb. Chem.*, 1(1), 55-68. DOI: 10.1021/cc9800071
- Giacalone, F., Gruttadauria, M., Agrigento, P. ve Meo, P. L. (2010). Advances towards highly active and stereoselective simple and cheap proline-based organocatalysts. *European Journal Of Organic Chemistry*, (29), 5696-5704. DOI:10.1002/ejoc.201000913
- Gooßen, L. J., Ohlmann, D. M. ve Lange, P. P. (2009). The thermal amidation of carboxylic acids revisited. *Synthesis*, (1), 160-164. DOI: 10.1055/s-0028-1083277
- Groziak, M. P., Ganguly, A. D. ve Robinson, P. D. (2002, 1 May). *Boron heterocycles bearing a peripheral resemblance to naturally-occurring purines: design, syntheses, structures, and properties*. Google Scholar. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja00096a017>
- Hajos, Z. G. ve Parrish, D. R. (1974). Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *The Journal Of Organic Chemistry*, 39(12), 1615–1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>

- Hara, N., Tamura, R., Funahashi, Y. ve Nakamura, S. (2011). N-(heteroarenesulfonyl)prolinamides-catalyzed aldol reaction between acetone and aryl trihalomethyl ketones. *Org Letter*, 13(7), 1662-1665. DOI: 10.1021/ol2001039
- Houlding, T. K., Tchabanenko, K., Rahman, M. T. ve Rebrov, E. V. (2013). Direct amide formation using radiofrequency heating. *Organic & Biomolecular Chemistry*, (11), 4171-4177. DOI <https://doi.org/10.1039/C2OB26930A>
<https://www.nature.com/articles/nature10702#further-reading>
- Huang, Z., Reilly, J. E. ve Buckle, R. N. (2007). An efficient synthesis of amides and esters via triacyloxyboranes. *Synlett*, 2007, 1026-1030. DOI: 10.1055/s-2007-973890
- Ishihara, K., Ohara, S. ve Yamamoto, H. (1996, June 26). *A,4,5-trifluorobenzeneboronic acid as an extremely active amidation catalyst*. Google Scholar. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo9606564>
- Ishihara, K., Kondo, S. ve Yamamoto, H. (2001). A,5-bis(perfluorodecyl)phenylboronic acid as an easily recyclable direct amide condensation catalyst. *Synlett*, 2001(9), 1371-1374. DOI: 10.1055/s-2001-16788
- Ishihara, K. (7 February 2009). Dehydrative condensation catalyses. *Tetrahedron*, 65(6), 1085-1109. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.004>
- Jimeno, C. (2021, February 5). *Amino acylguanidines as bioinspired catalysts for the asymmetric aldol reaction*. Google. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/826>
- Jursic, B. S. ve Zdravkovski, Z. (2006, 23 September). *A simple preparation of amides from acids and amines by heating of their mixture*. Google. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00397919308013807>
- Karmakar, A., Maji, T., Wittmann, S. ve Reiser, O. (2011). L-proline/cocl₂-catalyzed highly diastereo- and enantioselective direct aldol reactions. *Chemistry* , 17(39), 1024-1029. DOI: 10.1002/chem.201101299
- Kim, B. R., Lee, H., Kang, S., Sung, G. H., Kim, J., Park, J. K., Lee, S. ve Yoon, Y. (2012). *Tert-butoxide-assisted amidation of esters under green conditions*. Google Scholar. tert-Butoxide-Assisted Amidation of Esters under Green Conditions
- Kumar, A., Akula, H. K. ve Lakshman, M. K. (2010). Simple synthesis of amides and weinreb amides using pph₃ or polymer-supported pph₃ and iodine. *European J Org Chem*, 2010(14), 2709-2715. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901420>

- Lanigan, R. M. ve Sheppard, T. D. (2013). Recent developments in amide synthesis: direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2013(33), 7453-7465. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300573>
- Lanigan, R. M., Starkov, P. ve Sheppard, T. D. (2013, April 16). *Direct synthesis of amides from carboxylic acids and amines using b(och2cf3)3*. Google Scholar. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jo400509n>
- Larionova, N. A., Kucherenko, A. S., Siyutkin, D. E. ve Zlotin, S. G. (2011). As)-threonine/ α,α -(s)-diphenylvalinol-derived chiral ionic liquid: an immobilized organocatalyst for asymmetric syn-aldol reactions. *Tetrahedron*, 67(10), 1948-1954. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.01.017>
- Li, J., Subramaniam, K., Smith, D., Qiao, J. X., Li, J. J., Qian-Cutrone, J., Kadow, J. F., Vite, G. D. ve Chen, A. B. (2011, December 7). *Alme3-promoted formation of amides from acids and amines*. Google. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol203007s>
- List, B., Lerner, R. A. ve Barbas, C. F. (2000). Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *Journal Of The American Chemical Society*, 122(10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>
- Liu, X., Lin, L. ve Feng, X. (2009). Amide-based bifunctional organocatalysts in asymmetric reactions. *Chemical Communications*, (41), 6145-6158. <https://doi.org/10.1039/B913411E>
- Lundberg, H., Tinnis, F. ve Adolfsson, H. (2012). Titanium(IV) isopropoxide as an efficient catalyst for direct amidation of nonactivated carboxylic acids. *Synlett*, 23(15), 2201-2204. DOI: 10.1055/s-0032-1316993
- Lundberg, H., Tinnis, F. ve Adolfsson, P. H. (2012, 24 February). *Direct amide coupling of non-activated carboxylic acids and amines catalysed by zirconium(IV)chloride*. Google. <https://chemistryeurope.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/chem.201104055>
- Maki, T., Ishihara, K. ve Yamamoto, H. (2005). N-alkyl-4-boronopyridinium salts as thermally stable and reusable amide condensation catalysts. *Org. Letter*, 7(22), 5043–5046. <https://doi.org/10.1021/ol052060l>
- Maki, T., Ishihara, K. ve Yamamoto, H. (2006). A,5,6,7-tetrachlorobenzo[d][1,3,2]dioxaborol- 2-ol as an effective catalyst for the amide condensation of sterically demanding carboxylic acids. *Org. Letter*, 8(7), 1431–1434. <https://doi.org/10.1021/ol060216r>
- Montroni, D. E., Lombardo, P. M., Quintavalla, D. A., Trombini, P. C., Gruttadauria, P. M. ve , D. F. G. (2012). A liquid–liquid biphasic homogeneous organocatalytic aldol protocol based on the use of a silica gel

- bound multilayered ionic liquid phase. *Chemcatchem*, 4(7), 1000-1006. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200125>
- Montroni, E., Sanap, S. P., Lombardo, M., Quintavalla, A., Trombini, C. ve Dhavale, D. D. (2011, 16 November). *A new robust and efficient ion-tagged proline catalyst carrying an amide spacer for the asymmetric aldol reaction*. Google. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.201100595>
- Mylavarapu, R. K., Gcm, K., Kolla, N., Veeramalla, R., Koilkonda, P., Bhattacharya, A. ve Bandichhor, R. (2007). Boric acid catalyzed amidation in the synthesis of active pharmaceutical ingredients. *Org. Process Res. Dev.*, 11(6), 1065–1068. <https://doi.org/10.1021/op700098w>
- Nelson, P. ve , A. P. (1965). A54. trisdialkylaminoboranes: new reagents for the synthesis of enamines and amides. *Journal Of The Chemical Society (Resumed)*, 1965, 5142-5144. DOI <https://doi.org/10.1039/JR9650005142>
- Nguyen, T. B., Sorres, J., Tran, M. Q., Ermolenko, L. ve Al-Mourabit, A. (2012). Boric acid: a highly efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines. *Organic Letters*, 14(12), 3202–3205. <https://doi.org/10.1021/ol301308c>
- Notz, W. ve List, B. (2000). Catalytic asymmetric synthesis of anti-1,2-diols. *Journal Of The American Chemical Society*, 122(30), 7386–7387. <https://doi.org/10.1021/ja001460v>
- Okuyama, Y., Nakano, H., Watanabe, Y., Makabe, M., Takeshita, M., Uwai, K., Kabuto, C. ve Kwon, E. (2009). Organocatalytic activity of 4-hydroxyprolinamide alcohol with different noncovalent coordination sites in asymmetric michael and direct aldol reactions. *Tetrahedron Letters*, 50(2), 193- 197. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.122>
- O'Reilly, R. A. (1976, August 12). *The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man*. Google. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197608122950702>
- Orliac, A., Pardo, D. G., Bombrun, A. ve Cossy, J. (2013). Xtalfluor-e, an efficient coupling reagent for amidation of carboxylic acids. *Organic Letters*, (15), 902-905. DOI: 10.1021/ol400045d
- Owolabi, İ. A., Reddy, U. V. S., Chennapuram, M., Seki, C., Okuyama, Y., Kwon, E., Uwai, K., Tokiwa, M., Takeshita, M. ve Nakano, H. (2018). *A new type of amino amide organocatalyzed enantioselective crossed aldol reaction of ketones with aromatic aldehydes*. Google. <https://pdf.sciencedirectassets.com/>

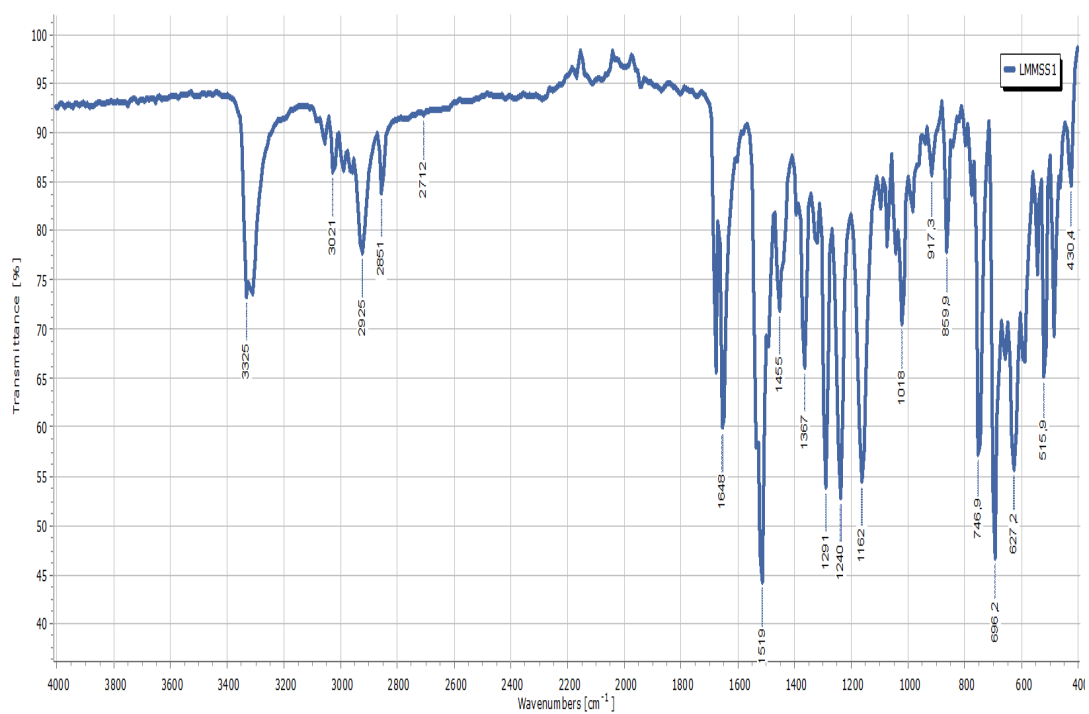
- Palomo, C., Oiarbide, M. ve García, J. M. (2004). Current progress in the asymmetric aldol addition reaction. *Chemical Society Reviews*, (33), 65-75. <https://doi.org/10.1039/B202901D>
- Panday, S. K. (30 November 2011). Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(20-22), 1817-1847. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.09.013>
- Pattabiraman, V. R. ve Bode, J. W. (2011). Rethinking amide bond synthesis. *Nature*, (480), 471-479. 10.1038/nature10702.
- Pattabiraman, V. R. ve Bode, J. W. (2011, December). *Rethinking amide bond synthesis*. Google Scholar.
- Pelter, A., Levitt, T. ve Nelsoni, P. (1970). Some amide forming reactions involving boron reagents. *Tetrahedron*, 26(5), 1539-1544. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92983-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92983-7)
- Rang, H. P., Dale, M. M. ve Ritter, J. M. (2001). *Pharmacology*. Churchill Livingstone.
- Rao, S. N., Mohan, D. C. ve Adimurthy, S. (2013). L-proline: an efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines. *Organic Letters*, 15(7), 1496–1499. <https://doi.org/10.1021/ol4002625>
- Reddy, U. V. S., Chennapuram, M., Seki, C., Kwon, E., Okuyama, Y. ve Nakano, H. (Agustos 2016). Catalytic efficiency of primary β -amino alcohols and their derivatives in organocatalysis. *European Journal Of Organic Chemistry*, 24(2016), 4124-4143.
- Reddy, U. V. S., Anusha, B., Begum, Z., Seki, C., Okuyama, Y., Tokiwa, M., Tokiwa, S., Takeshita, M. ve Nakano, H. (2022, 19 December). *Catalytic efficiency of primary α -amino amides as multifunctional organocatalysts in recent asymmetric organic transformations*. Google Scholar. <https://www.mdpi.com/2073-4344/12/12/1674>
- Revelou, P., Kokotos, C. G. ve Moutevelis-Minakakis, P. (2012). Novel prolinamide–ureas as organocatalysts for the asymmetric aldol reaction. *Tetrahedron*, 68(42), 8732-8738. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.023>
- Saito, Y., , H. O. ve Takahata, H. (2008, 1 December). *Carboxamidation of carboxylic acids with 1-tert-butoxy-2-tert-butoxycarbonyl-1,2-dihydroisoquinoline (bbdi) without bases*. Google Scholar. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040402008017419?via%3Dihub>

- Sarkar, D., Harman, K., Ghosh, S. ve Headley, A. D. (2011). Chiral amine organocatalysts for the syn-aldol reaction involving substituted benzaldehydes and hydroxyacetone. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(10), 1051- 1054. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.05.021>
- Scheffler, U. ve , R. M. (2013, October). *Recent advances in organocatalytic methods for asymmetric c-c bond formation*. Google Scholar. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24115407/>
- Soloway, A. H. (2002, 1 May). *Synthesis of aromatic diboronic acids*. Google Scholar. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01495a014>
- Starkov, P. ve Sheppard, T. D. (2011). Borate esters as convenient reagents for direct amidation of carboxylic acids and transamidation of primary amides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, (9), 1320-1323. DOI <https://doi.org/10.1039/C0OB01069C>
- Tamura, M., Tonomura, T., Shimizu, K. ve Satsuma, A. (2012). Transamidation of amides with amines under solvent-free conditions using a ceo2 catalyst. *Green Chemistry*, (14), 717-724. <https://doi.org/10.1039/C2GC16316K>
- Tang, P. (2012). *Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines:nbenzyl4phenylbutyramide*.GoogleScholar. <https://orgsyn.org/demo.aspx?prep=v81p0262>
- Tanimura, Y., Yasunaga, K. ve Ishimaru, K. (2013, October). *Electrostatic repulsion and hydrogen-bonding interactions in a simple n-aryl-l-valinamide organocatalyst control the stereoselectivity in asymmetric aldol reactions*. Google. <https://chemistryeurope.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejoc.201301138>
- Thirumalaikumar, M. (2011). Enantioselective michael addition reactions. *The New Journal For Organic Synthesis*, 43(1), 67-129. <https://doi.org/10.1080/00304948.2011.547102>
- Tokoroyama, T. (2010). Discovery of the michael reaction. *European Journal Of Organic Chemistry*, (10), 2009-2016. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901130>
- Tsogoeva, S. B. (2007). Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions. *Chemistry Europe*, (11), 1701-1716. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200600653>.
- Valeur, E. ve Bradley, M. (2009). Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews*, 2(38), 606-631. DOI <https://doi.org/10.1039/B701677H>
- Vanjari, R., Allam, B. K. ve Singh, K. N. (2013). Hypervalent iodine catalyzed transamidation of carboxamides with amines. *Rsc Advances*, (3), 1691-1694. <https://doi.org/10.1039/C2RA22459C>

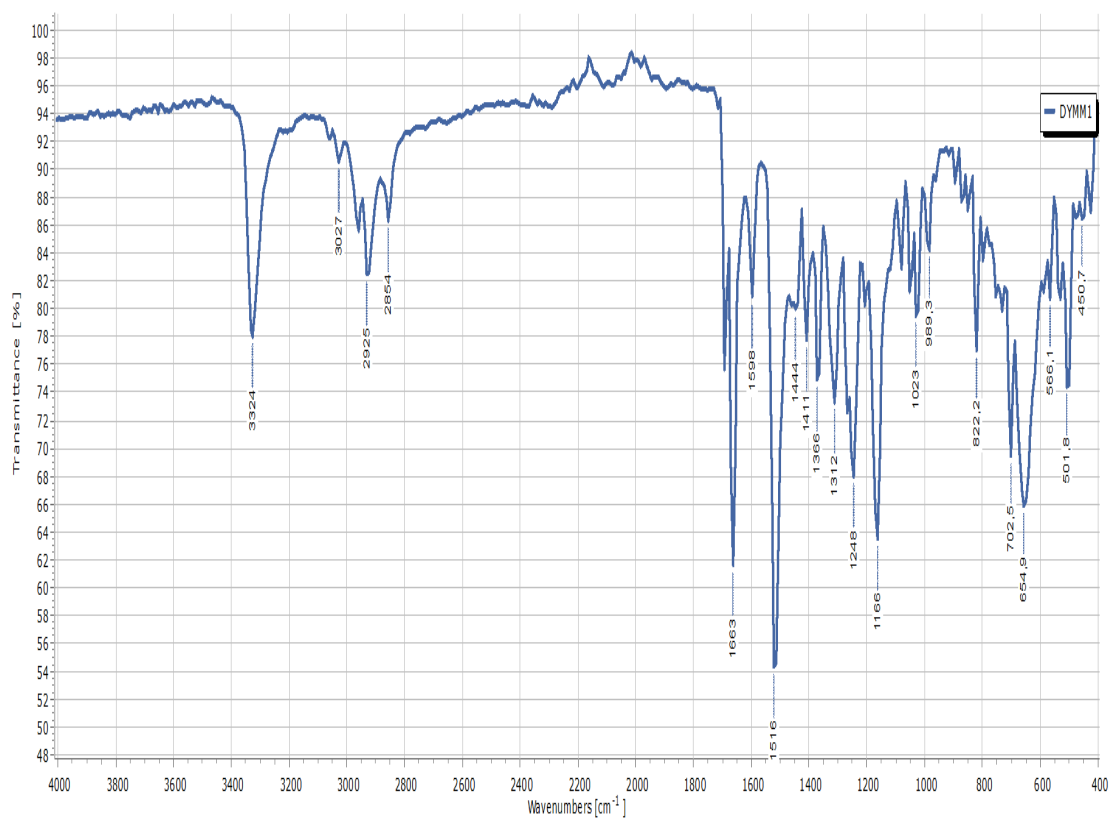
- Wang, C., Yu, H., Fu, Y. ve Guo, Q. (2013). Mechanism of arylboronic acid-catalyzed amidation reaction between carboxylic acids and amines. *Org. Biomol. Chem.*, (11), 2140-2146. <https://doi.org/10.1039/C3OB27367A>
- Wang, J., Liu, Q., Hao, Q., Sun, Y., Luo, Y. ve Yang, H. (April 27, 2015). *Enantioselective aldol reaction between isatins and cyclohexanone catalyzed by amino acid sulphonamides*. Google. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691447/>
- Wu, C., Long, X., Li, S. ve Fu, X. (2012). Simple and inexpensive threonine-based organocatalysts as highly active and recoverable catalysts for large-scale asymmetric direct stoichiometric aldol reactions on water. *Tetrahedron: Asymmetry*, 23(5), 315-328. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.02.023>
- Xu, B., Li, L. ve Gou, S. (2013). A chiral primary-tertiary-1,2-diamine as an efficient catalyst in asymmetric aldehyde–ketone or ketone–ketone aldol reactions. *Tetrahedron: Asymmetry*, 24(24), 1556- 1561. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.09.026>
- Yadav, D. G. D., Deepa, ve Singh, D. S. (2019). Prolinamide-catalysed asymmetric organic transformations. *Chemistry Select*, 4(19), 5591-5618. <https://doi.org/10.1002/slct.201900764>
- Zhang, M., Imm, S., Bähn, S., Neubert, L., Neumann, H. ve Beller, M. (2012, April 16). *Efficient copper(II)-catalyzed transamidation of non-activated primary carboxamides and ureas with amines*. Google Scholar. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22407667/>
- Zhang, Y. ve Wang, W. (2012). Recent advances in organocatalytic asymmetric michael reactions. *Catalysis Science & Technology*, (2), 42-53. DOI <https://doi.org/10.1039/C1CY00334H>

7 EKLER

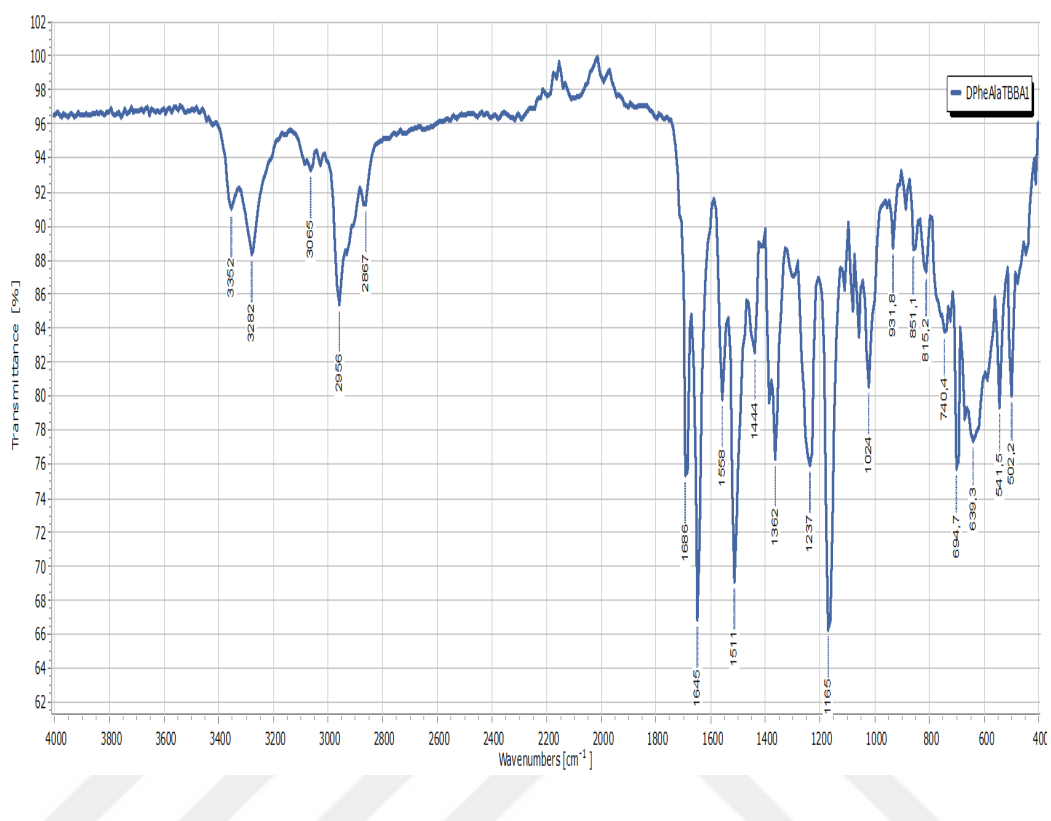
EK-1 Tert-butyl(1-oxo-3-phenyl-1-(4-phenylbutyl)amino)propan 2-yl carbamate (**1a**)' ait FTIR spektrumu



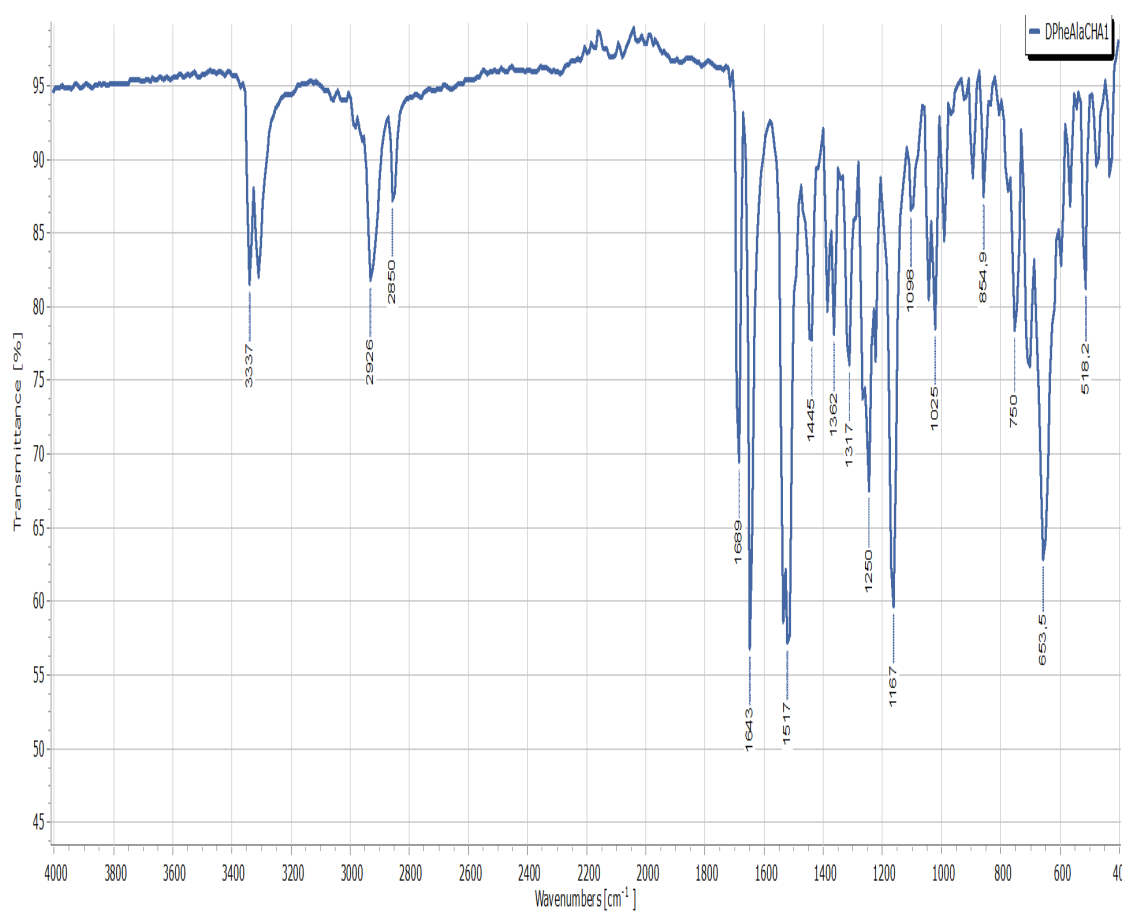
EK 2. Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (1b)'ye ait FTIR spektrumu



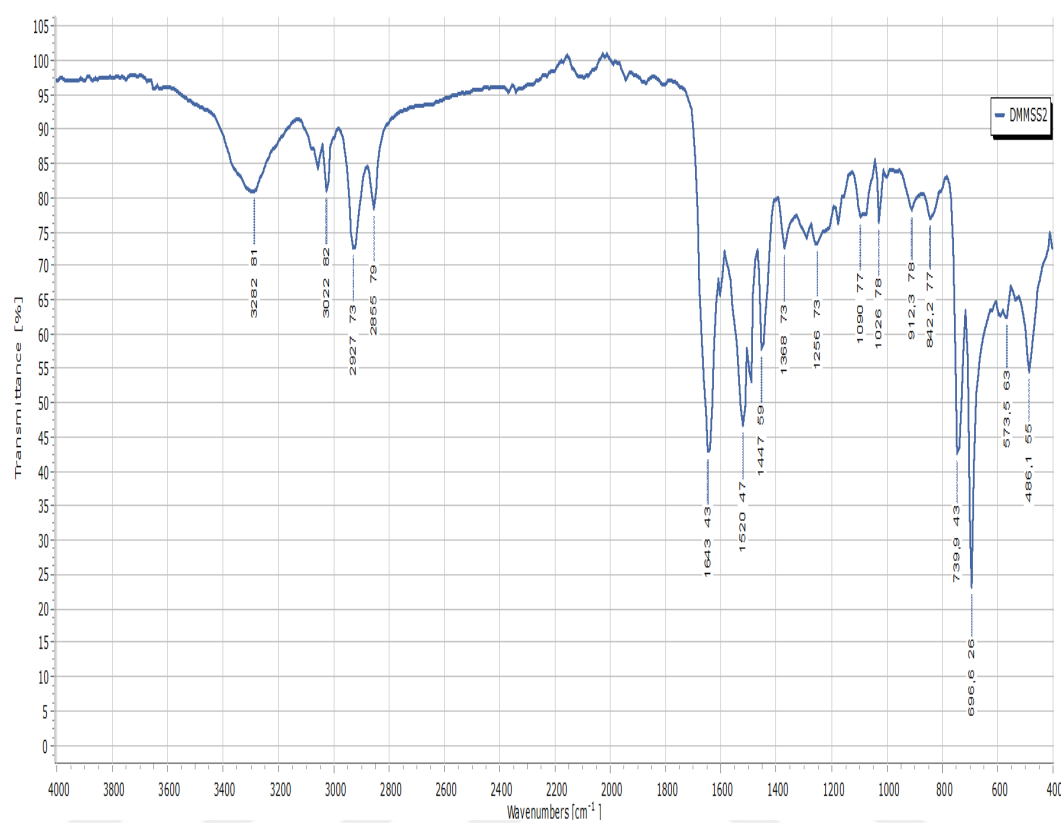
EK 3. Tert-butyl(1-((4-tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate. (1c)'ye ait FTIR spektrumu



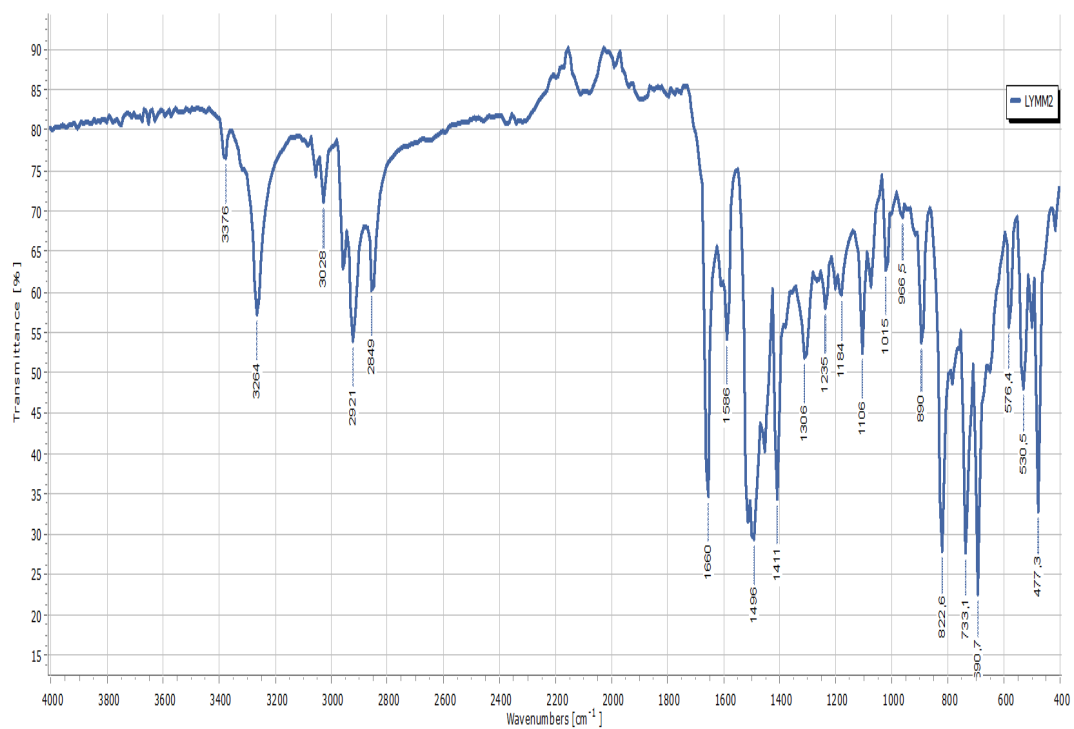
EK 4. Tert-butyl(1-(cyclohexylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate
(**1d**)'ye ait FTIR spektrumu



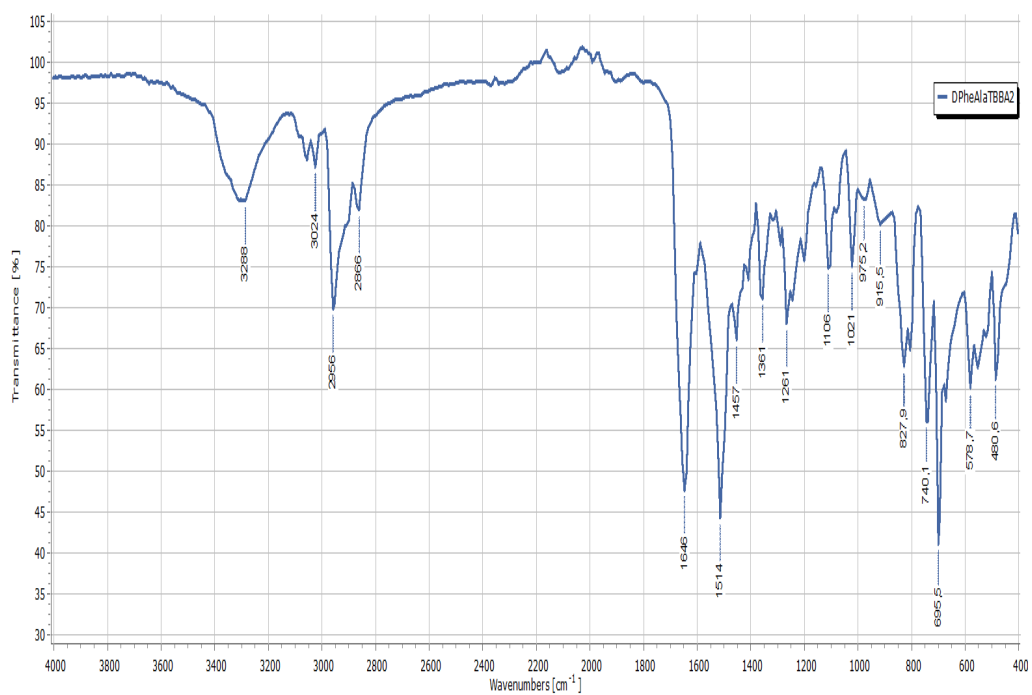
**EK 5. 2-amino-3-phenyl-N-(4-Phenylbutyl)propanamide
(2a)'ya ait FTIR spektrumu**



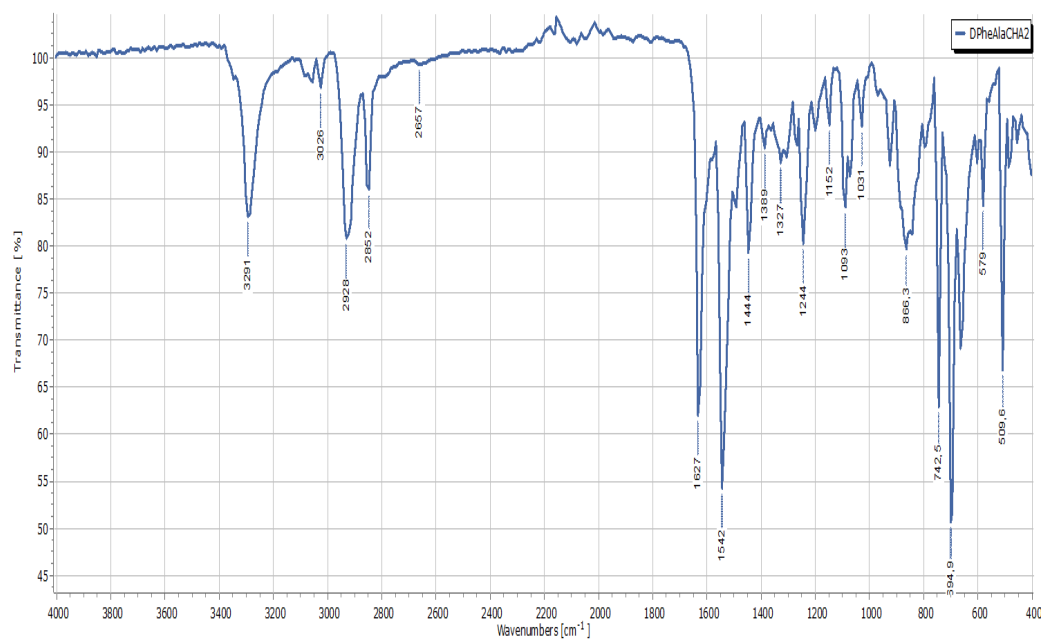
EK 6. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2b)'ye ait ait FTIR spektrumu



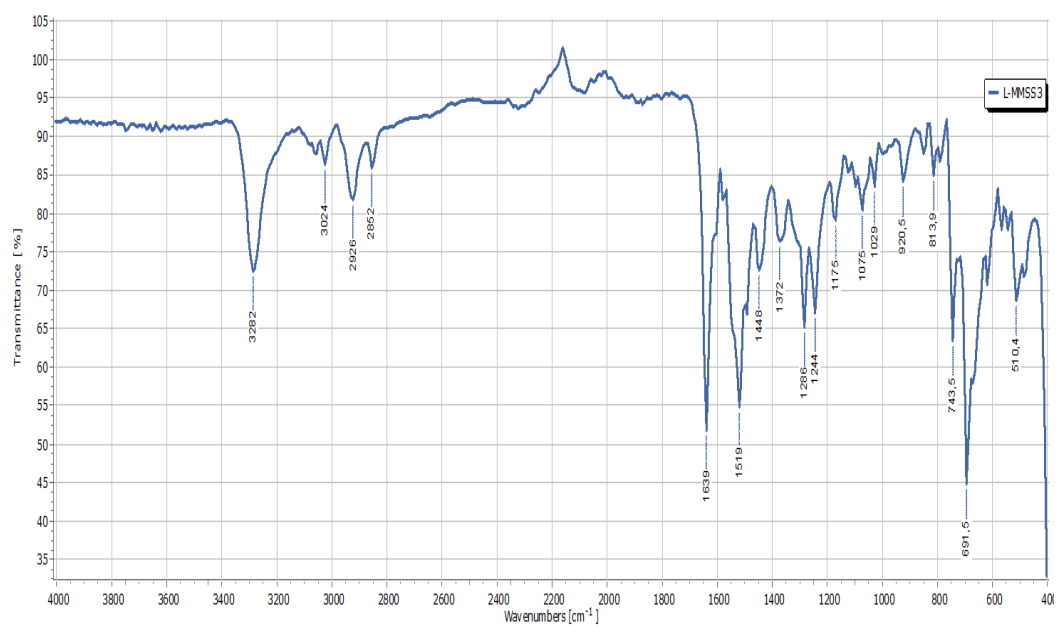
EK 7. 2-amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2c)'ye ait FTIR spektrumu



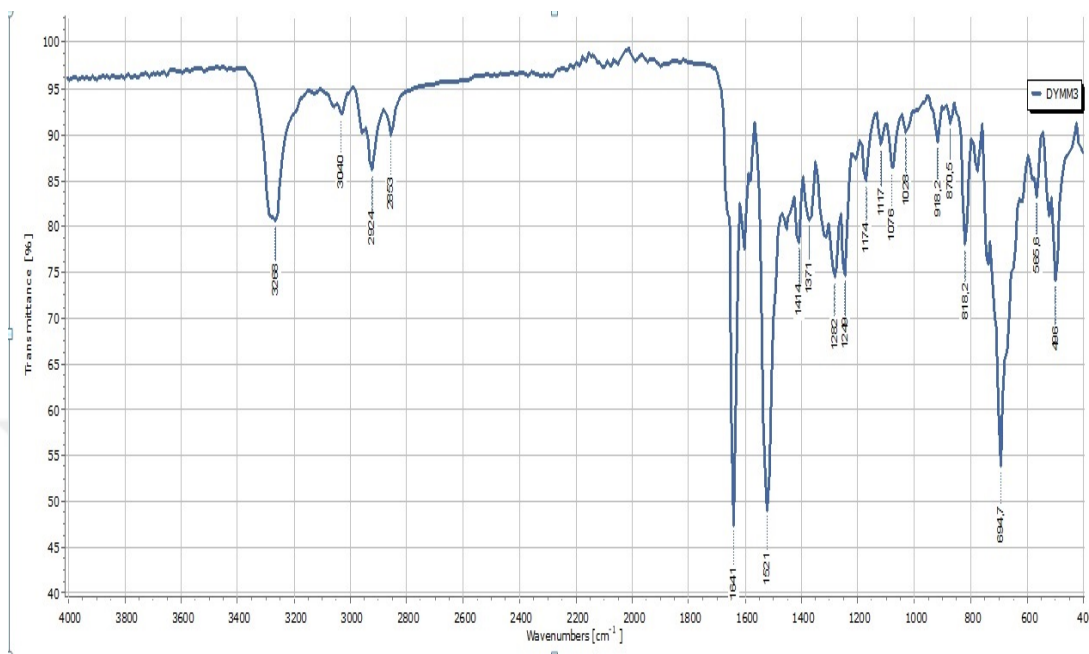
EK 8. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2d)' ye ait FTIR spektrumu



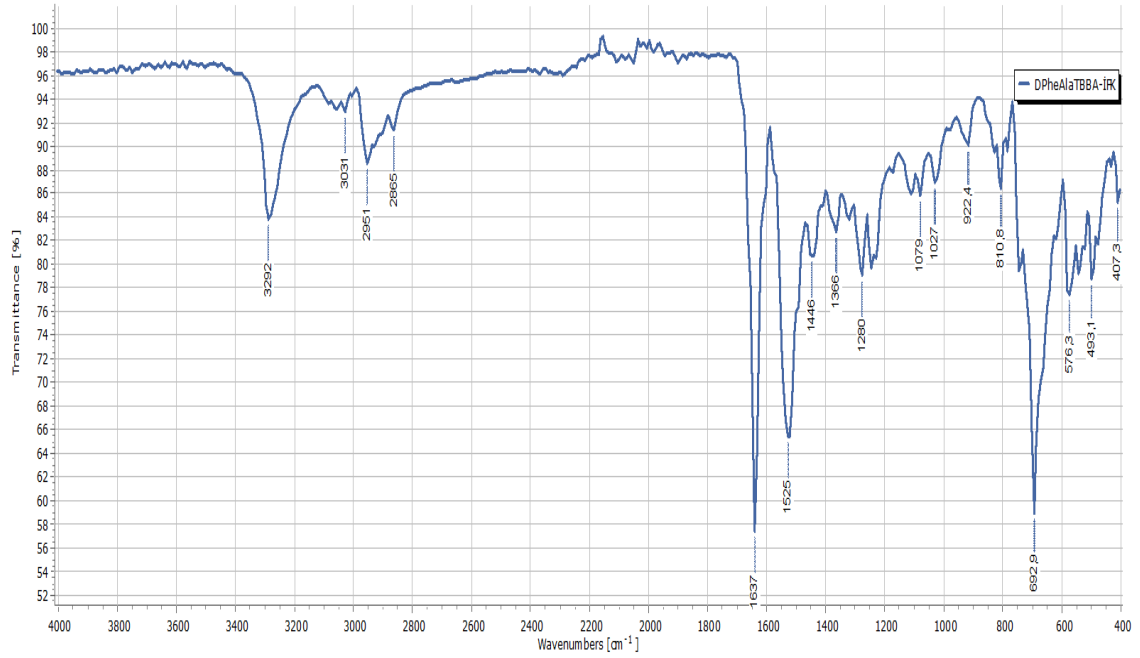
EK 9. N,N-bis(1-oxo-3-phenyl-1-((4-phenylbutyl)amino)propan-2-yl)isophthalamide
(3a)' ye ait FTIR spektrumu



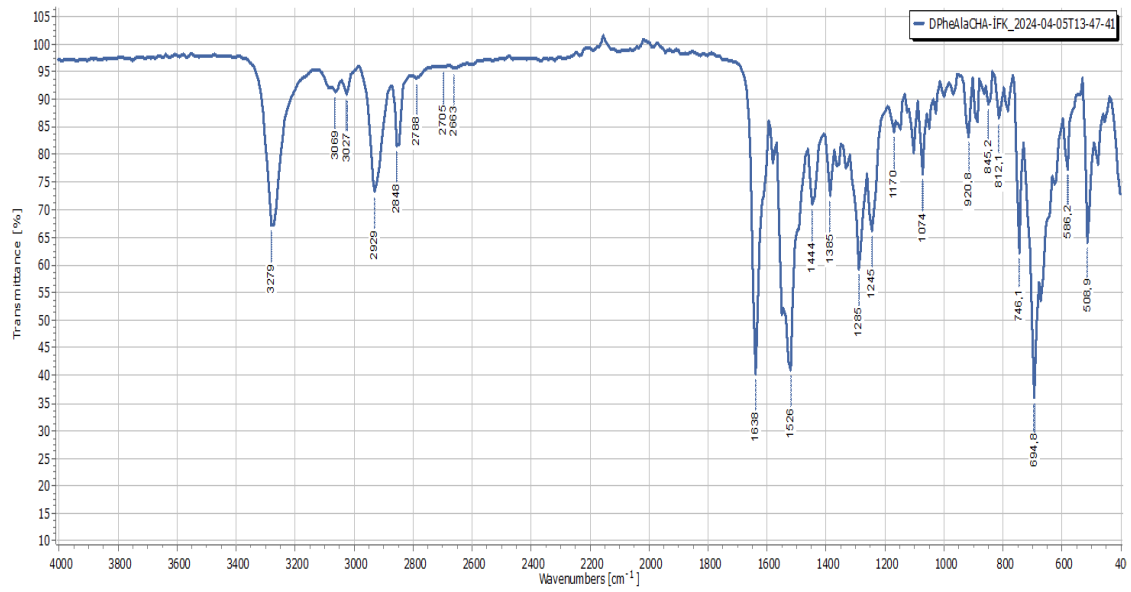
EK 10. N, N- bis (1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide **(3b)**' ye ait FTIR spektrumu



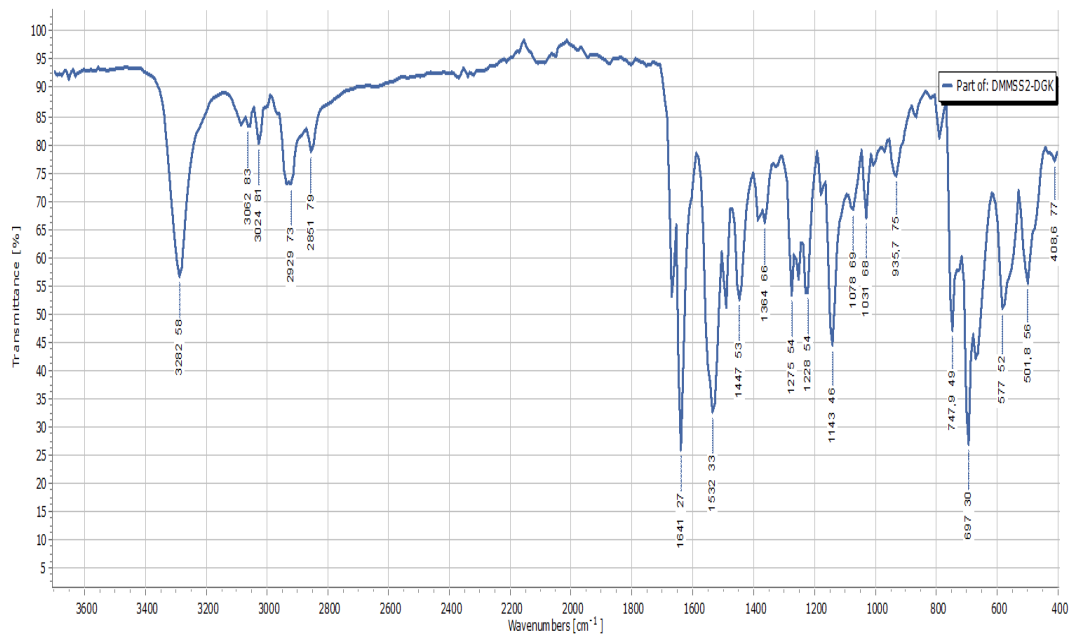
EK11. N,N-bis(1-((4-(tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(3c)'ye ait FTIR spektrumu



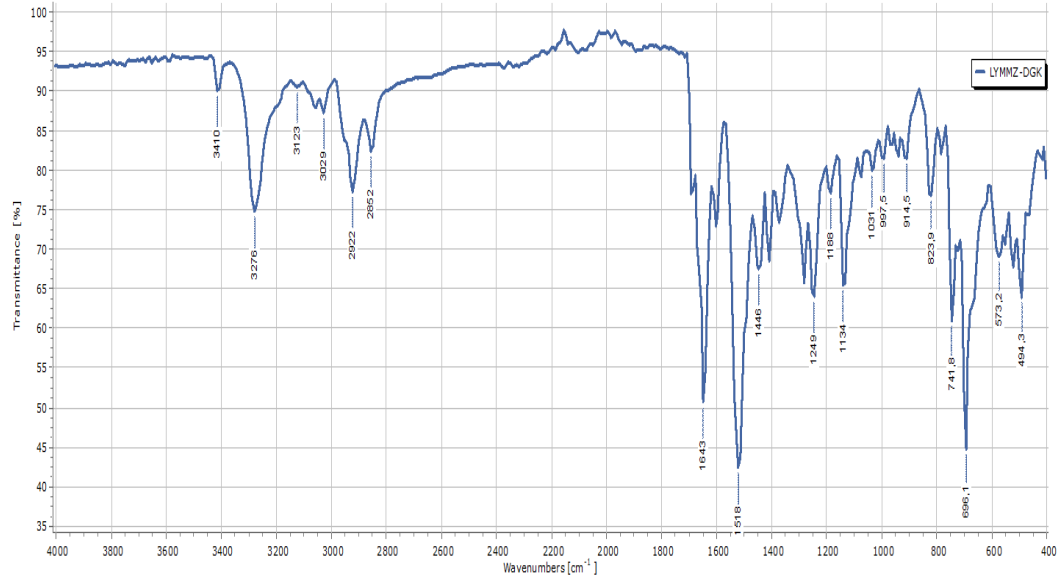
EK 12. N,N-bis(1-((cyclohexylamino)-1 oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(3d)'ye ait FTIR spektrumu



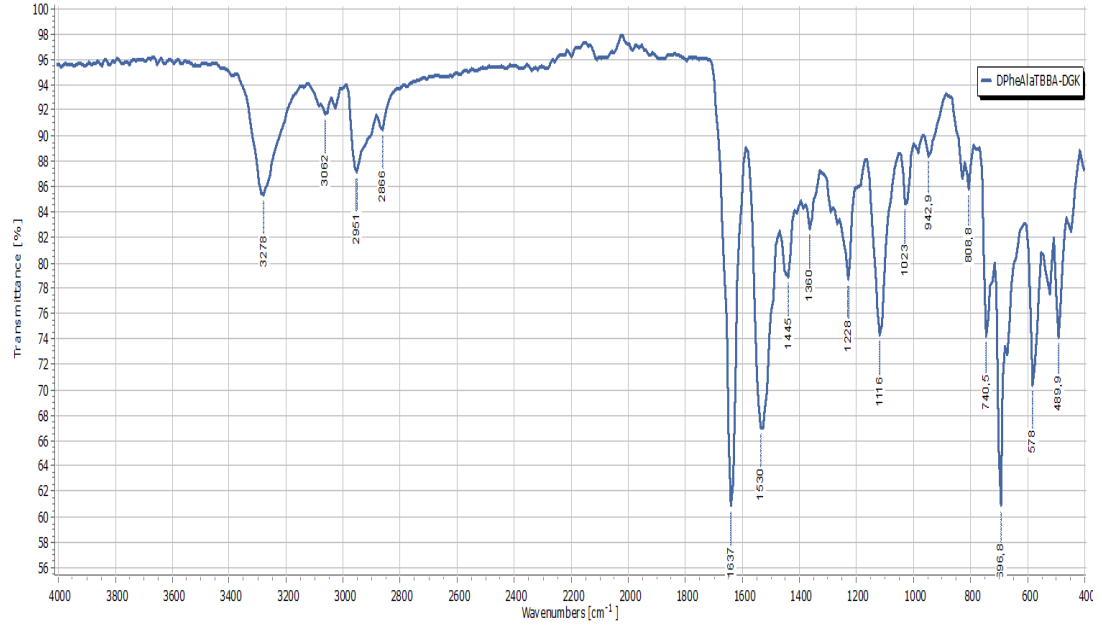
**EK13.2,2-((2,2oxybis(acetyl))bis(azanediyil)bis(3-phenyl-N-(4-phenylbutyl)propanamide
(4a)’ya ait FTIR spektrumu**



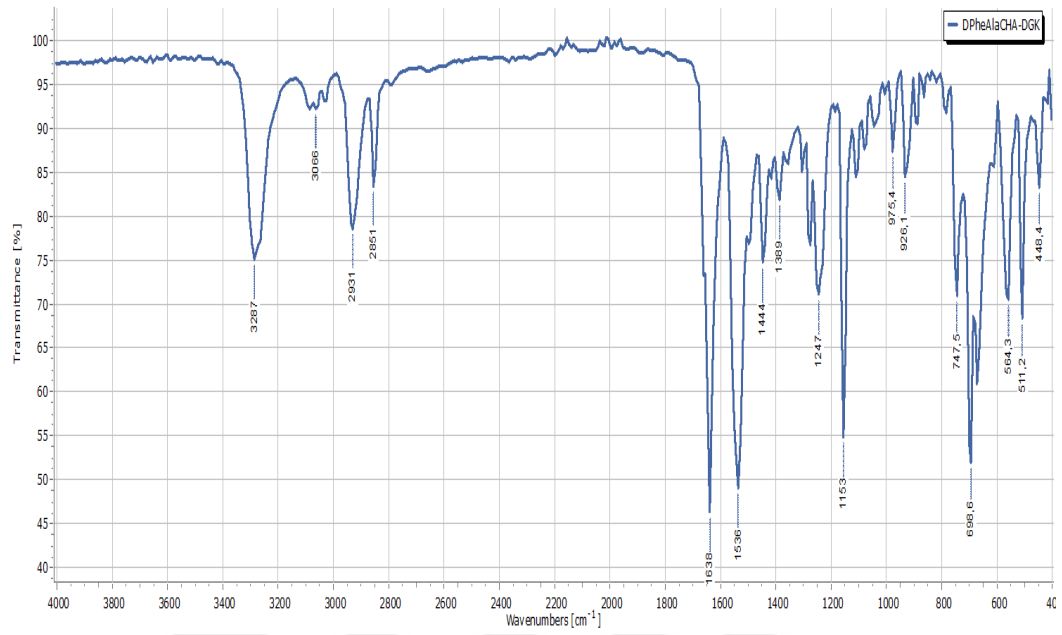
EK14.2,2-((2,2-oxybis(acetyl))bis(azanediyl))bis(N-(4-butylphenyl)-3phenyl propanamide (4b)'ye ait FTIR spektrumu



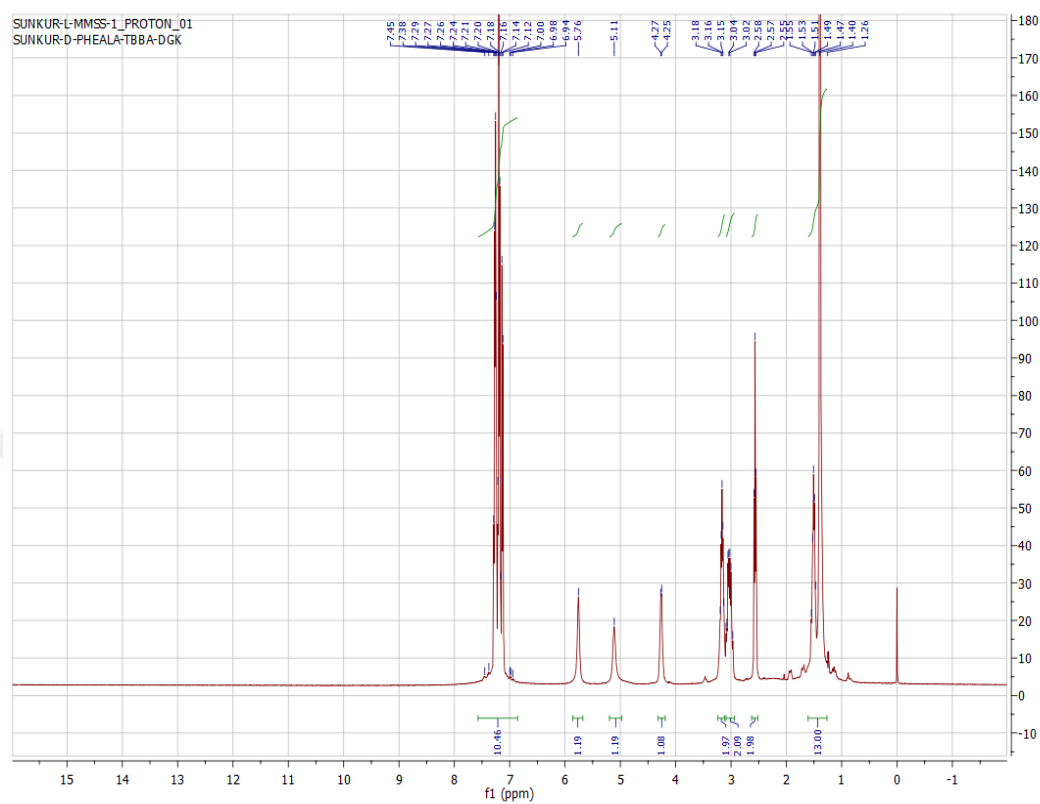
EK15.2,2'-(2,2-oxybis(acetyl))bis(azamediyil))bis(N-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-phenylpropanamide (4c)'ye ait FTIR spektrumu



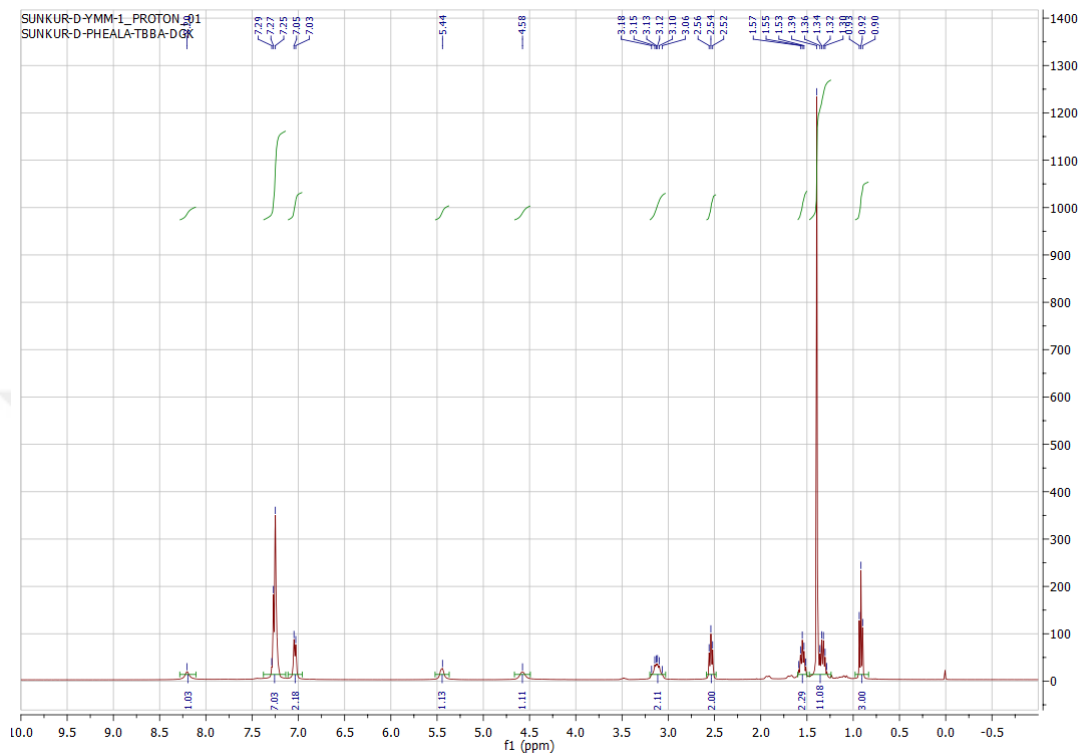
EK16.2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl)bis(azanediy))bis(N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (4d)'ye ait FTIR spektrumu



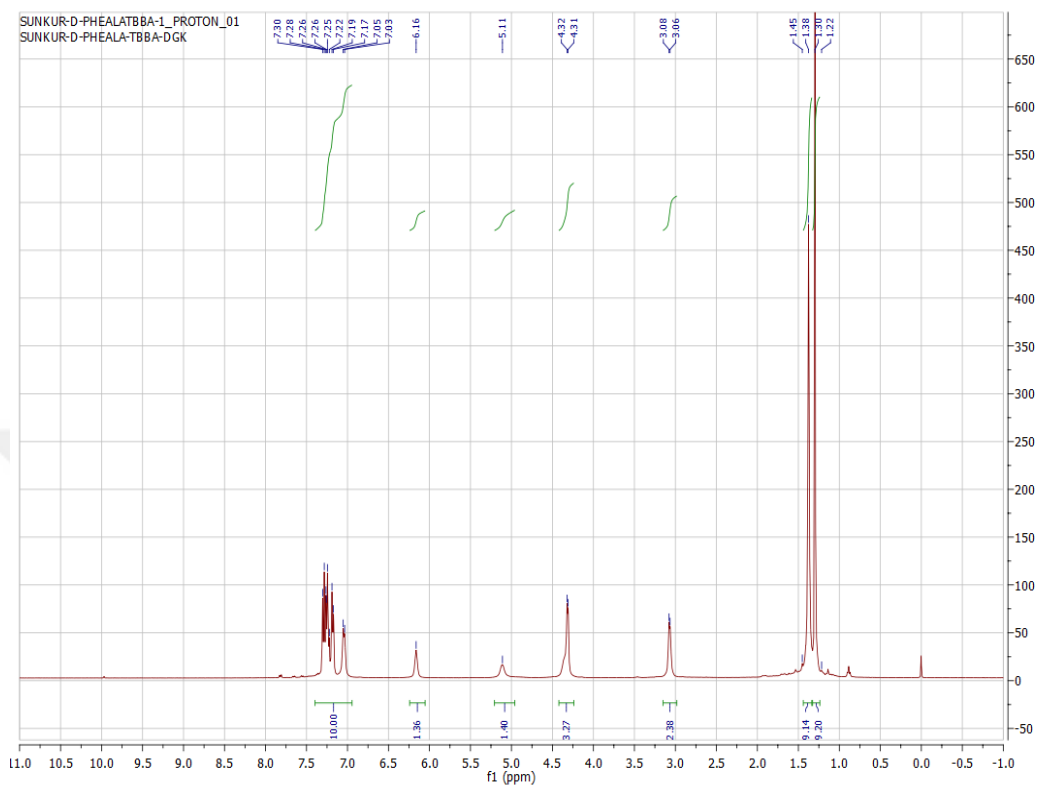
EK-17. Tert-butyl(1-oxo-3-phenyl-1-(4-phenylbutyl)amino)propan 2-yl carbamate
(1a)' ait ^1H NMR analizi



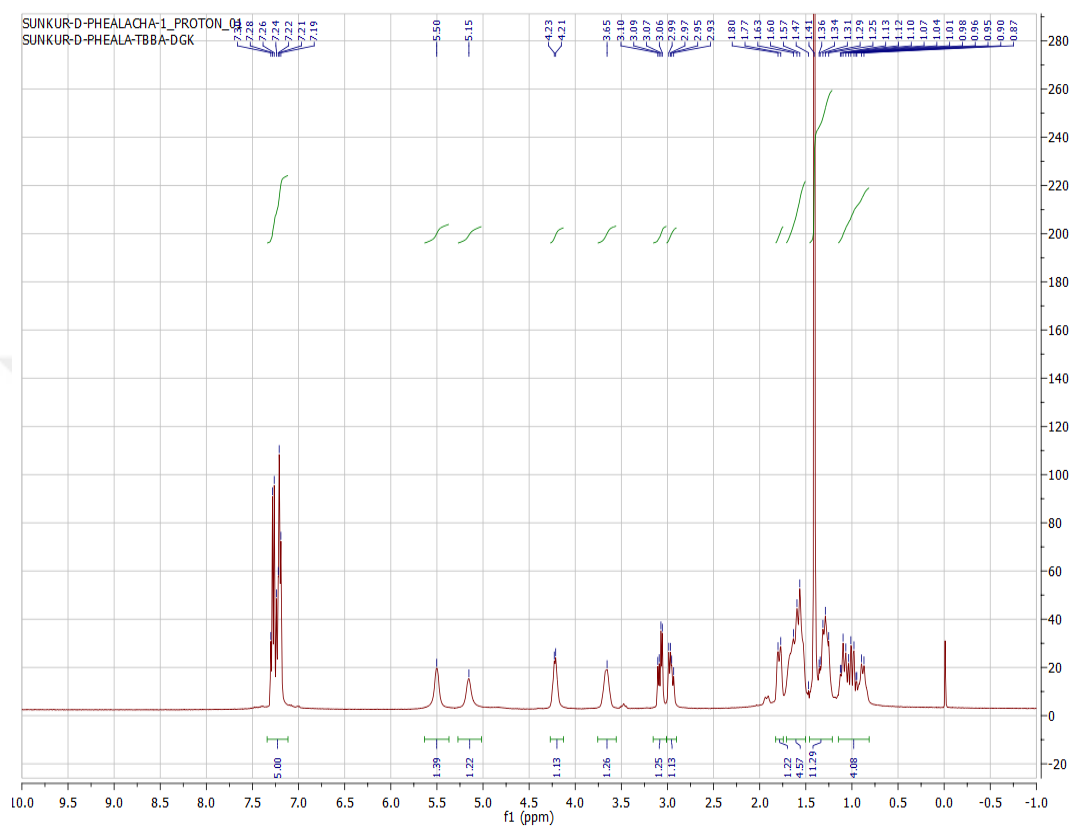
EK-18. Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate
(1b)'ye ait ^1H NMR analizi



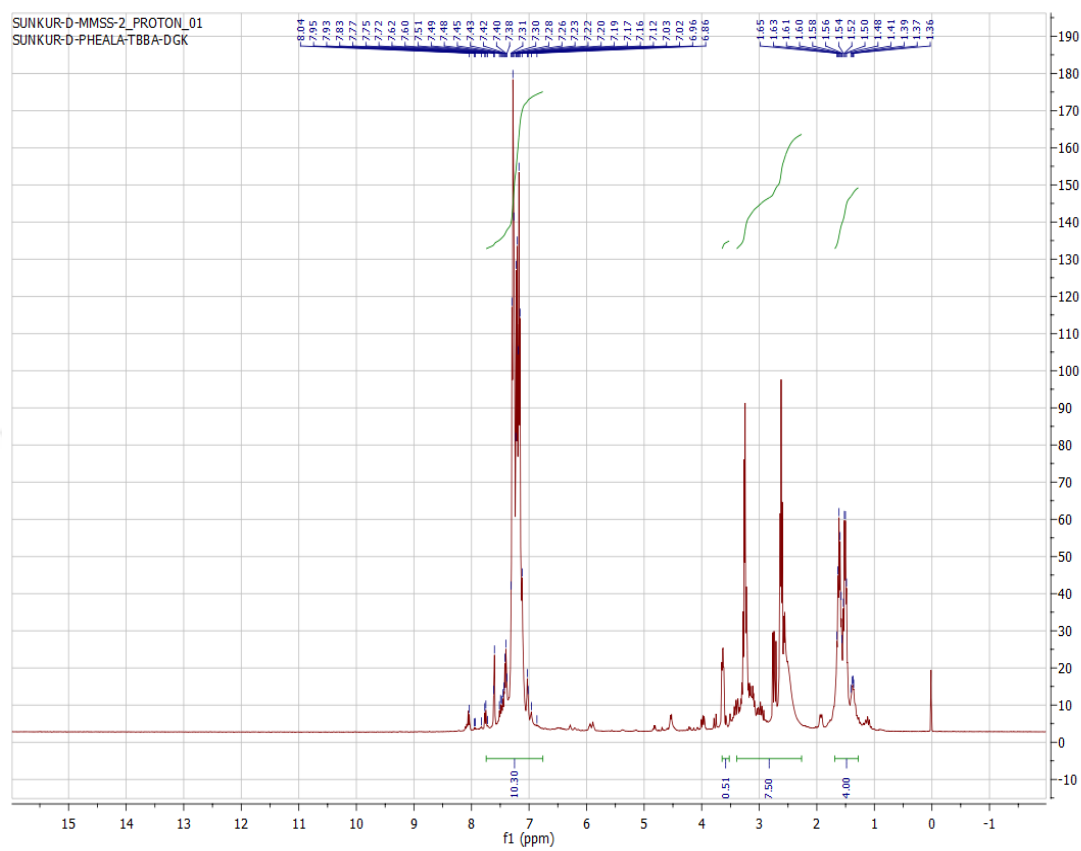
EK-19. Tert-butyl(1-((4-tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate. (**1c**)'ye ait ^1H NMR analizi



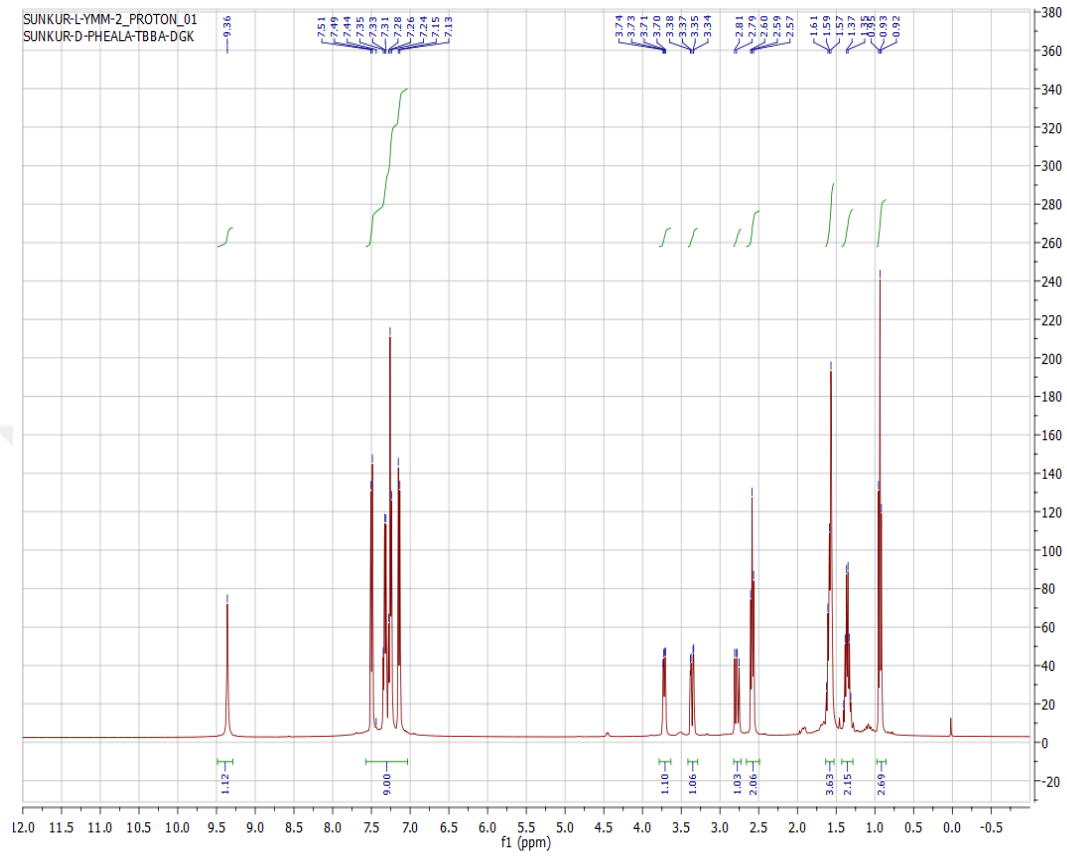
EK-20. Tert-butyl(1-(cyclohexylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate
(**1d**)'ye ait ^1H NMR analizi



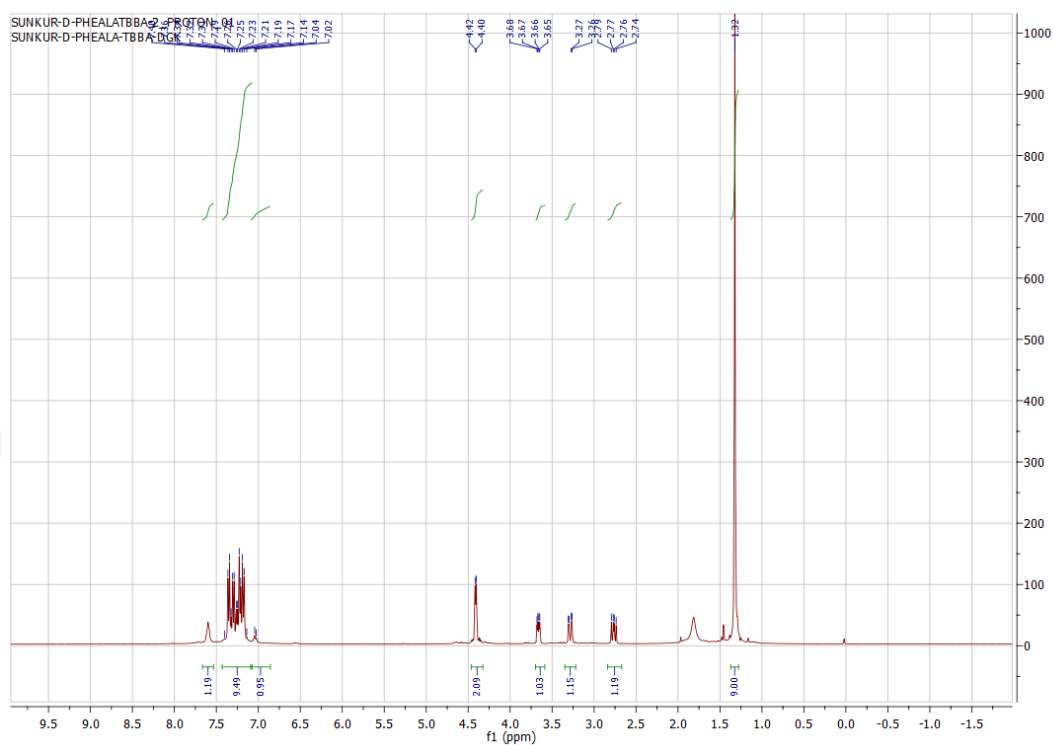
**EK-21. 2-amino-3-phenyl-N-(4-Phenylbutyl)propanamide
(2a)’ya ait ^1H NMR analizi**



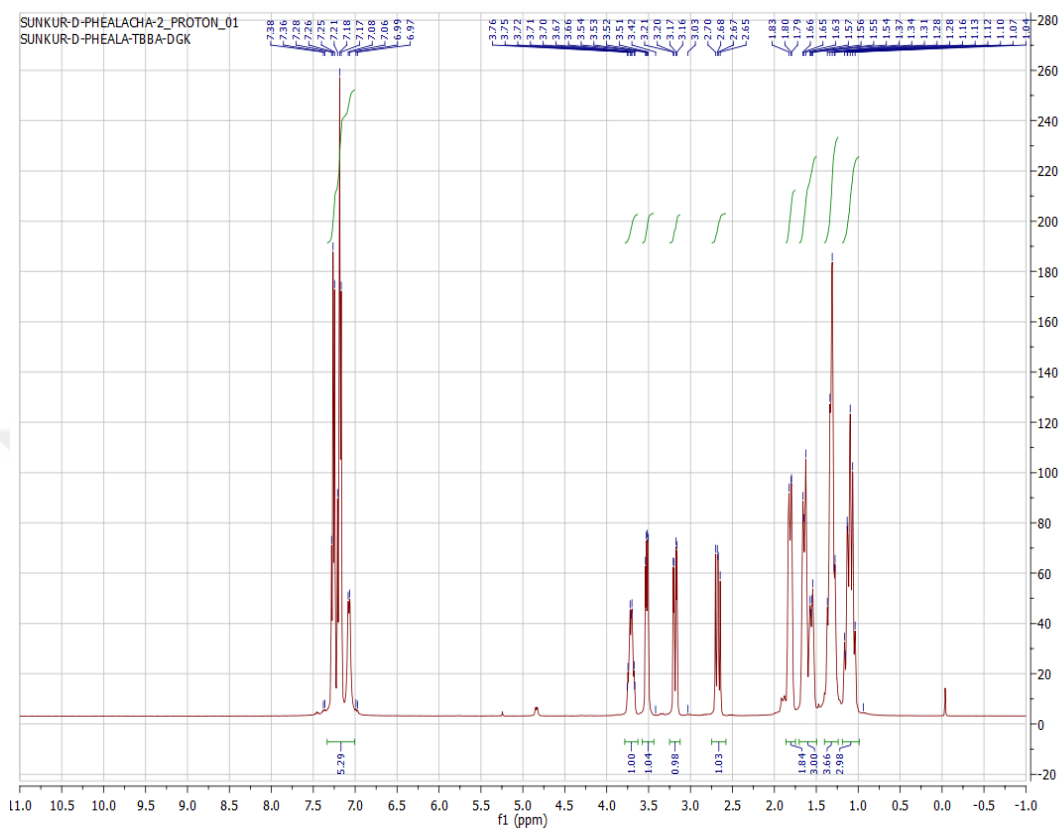
EK-22. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2b)'ye ait ^1H NMR analizi



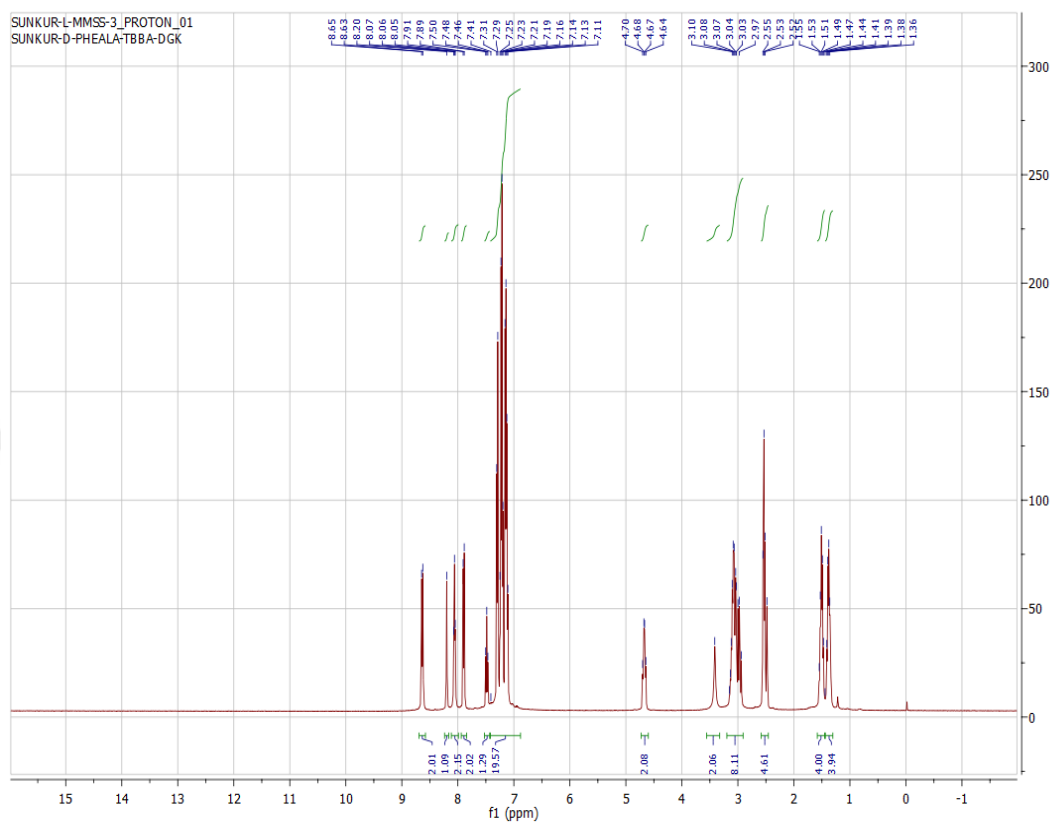
EK-23. 2-amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2c)'ye ait ^1H NMR analizi



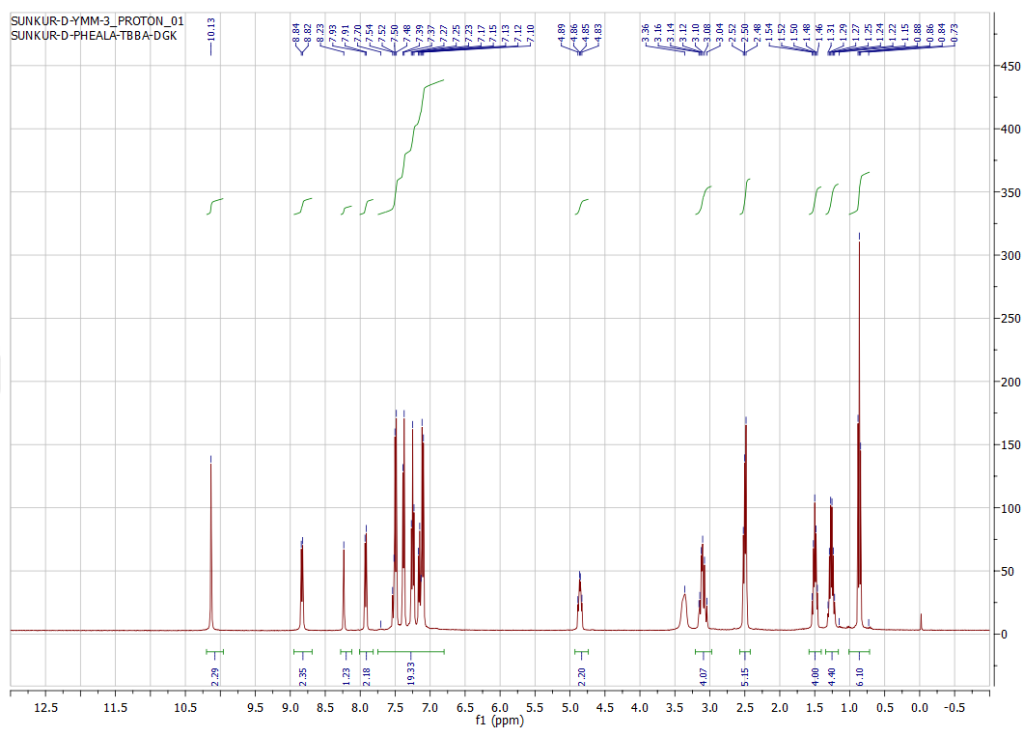
EK-24. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2d)’ ye ait ^1H NMR analizi



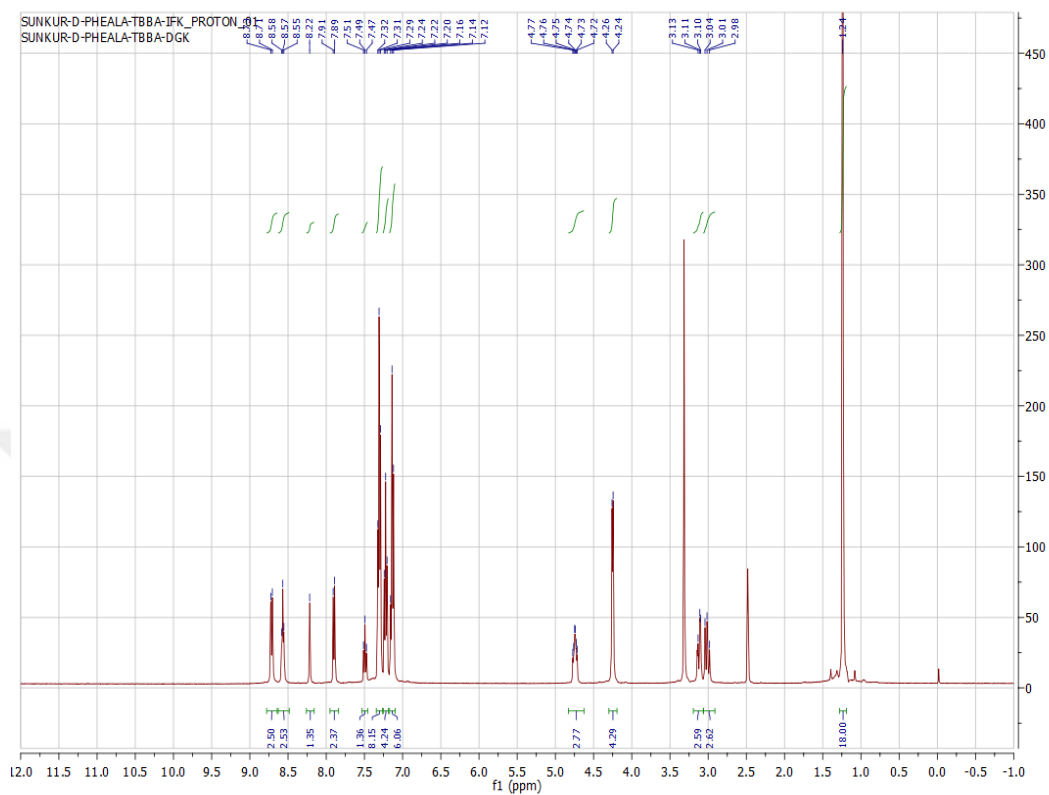
EK-25. N,N-bis(1-oxo-3-phenyl-1-((4-phenylbutyl)amino)propan-2-yl)isophthalamide (**3a**)’ ya ait ^1H NMR analizi



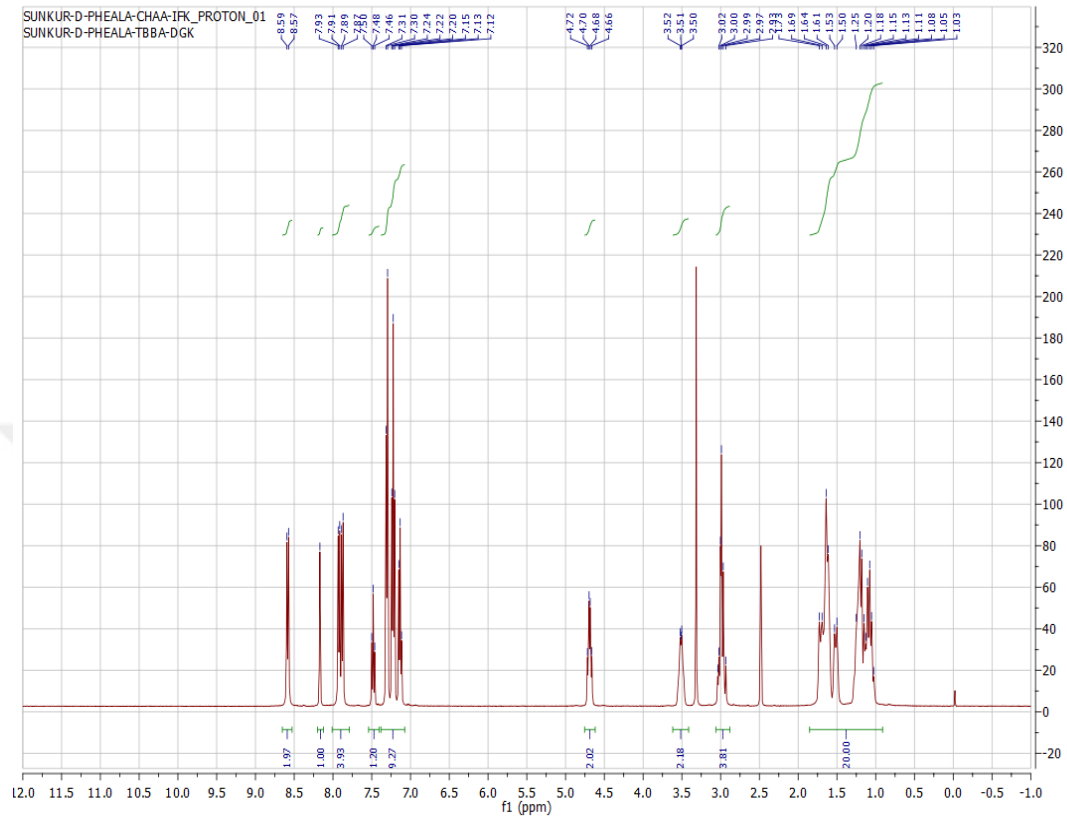
EK-26. N, N- bis (1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide (**3b**)' ye ait ^1H NMR analizi



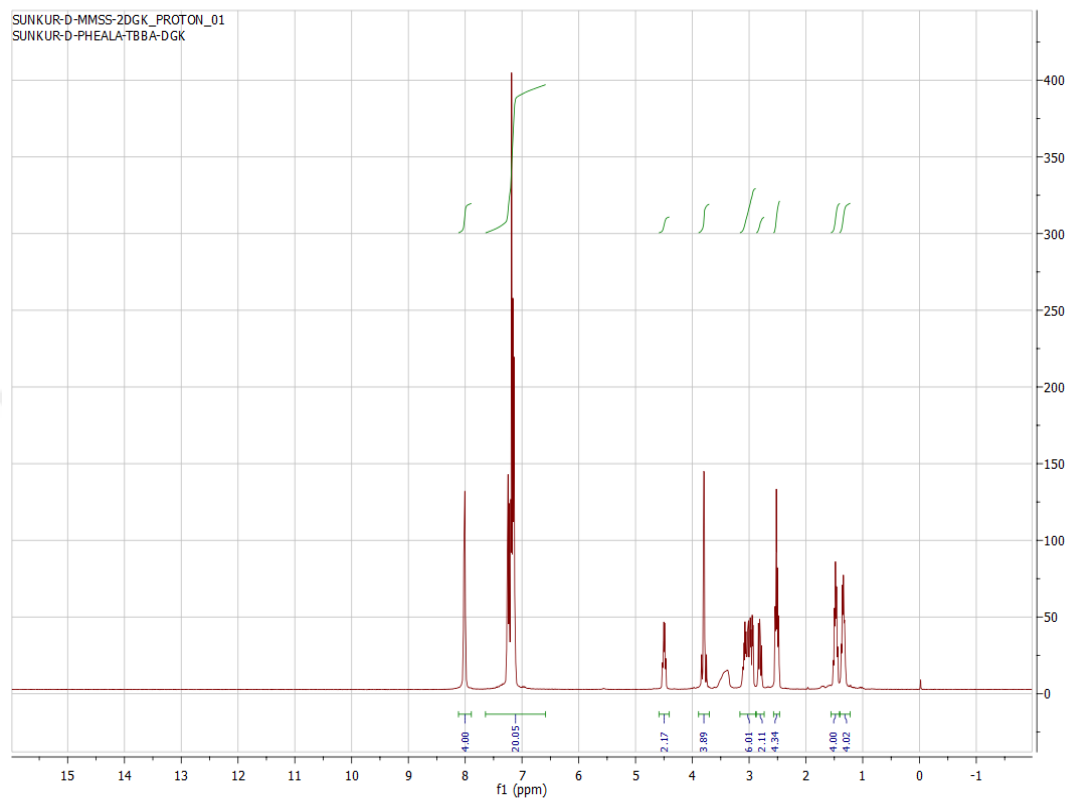
EK-27. N,N-bis(1-((4-(tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide (**3c**)'ye ait ^1H NMR analizi



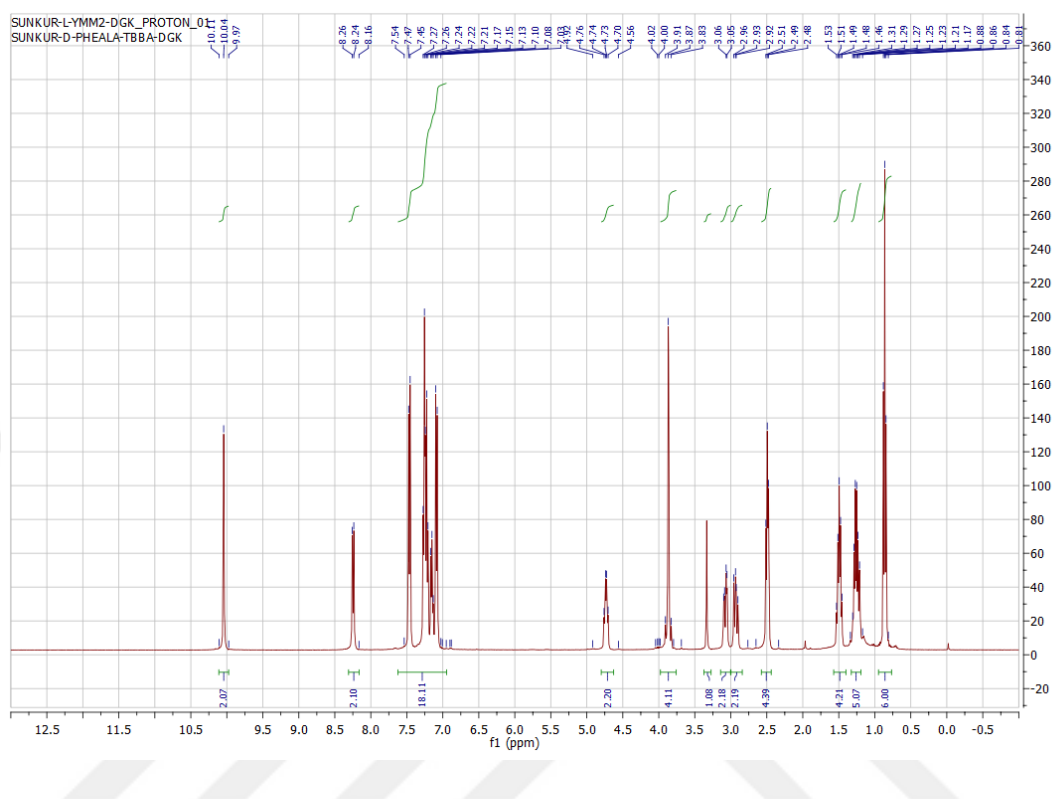
EK-28. N,N-bis(1-((cyclohexylamino)-1 oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(**3d**)’ye ait ^1H NMR analizi



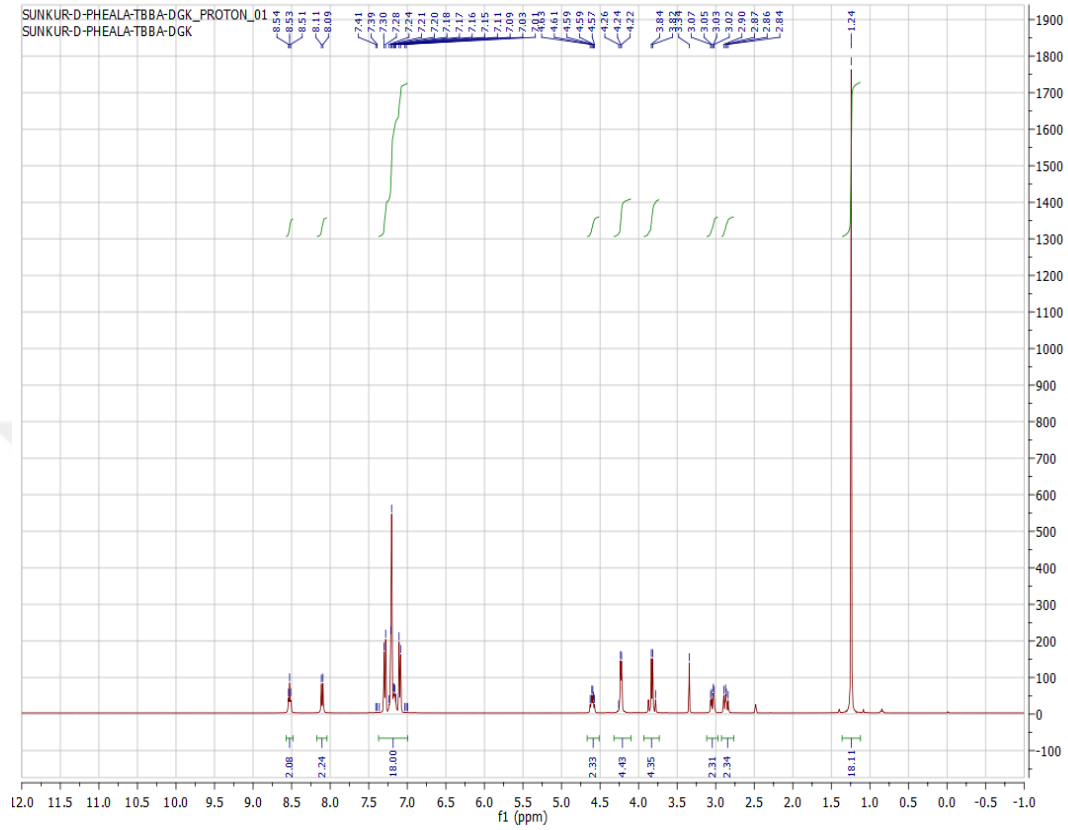
EK-29. 2,2-((2,2oxybis(acetyl))bis(azanediyl))bis(3-phenyl-N-(4-phenylbutyl)propanamide
(4a)’ya ait ^1H NMR analizi



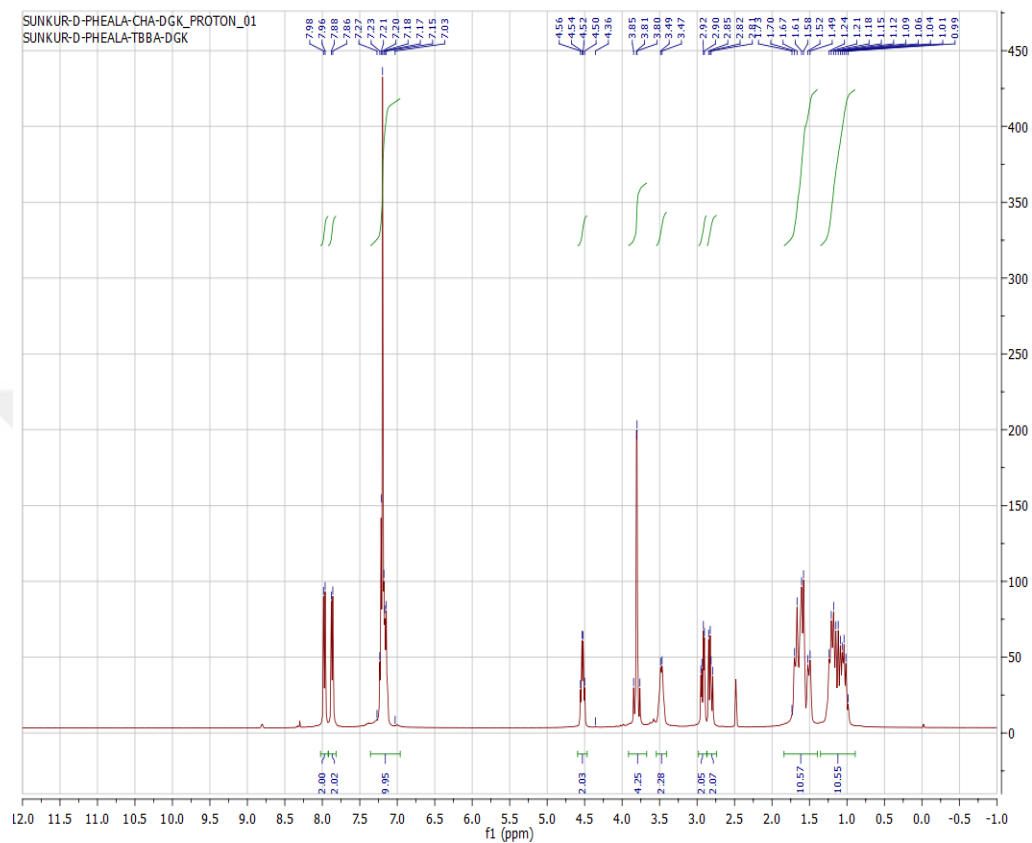
EK-30. 2,2-((2,2-oxybis(acetyl))bis(azanediyil))bis(N-(4-butylphenyl)-3phenyl
propanamide
(4b)'ye ait ^1H NMR analizi



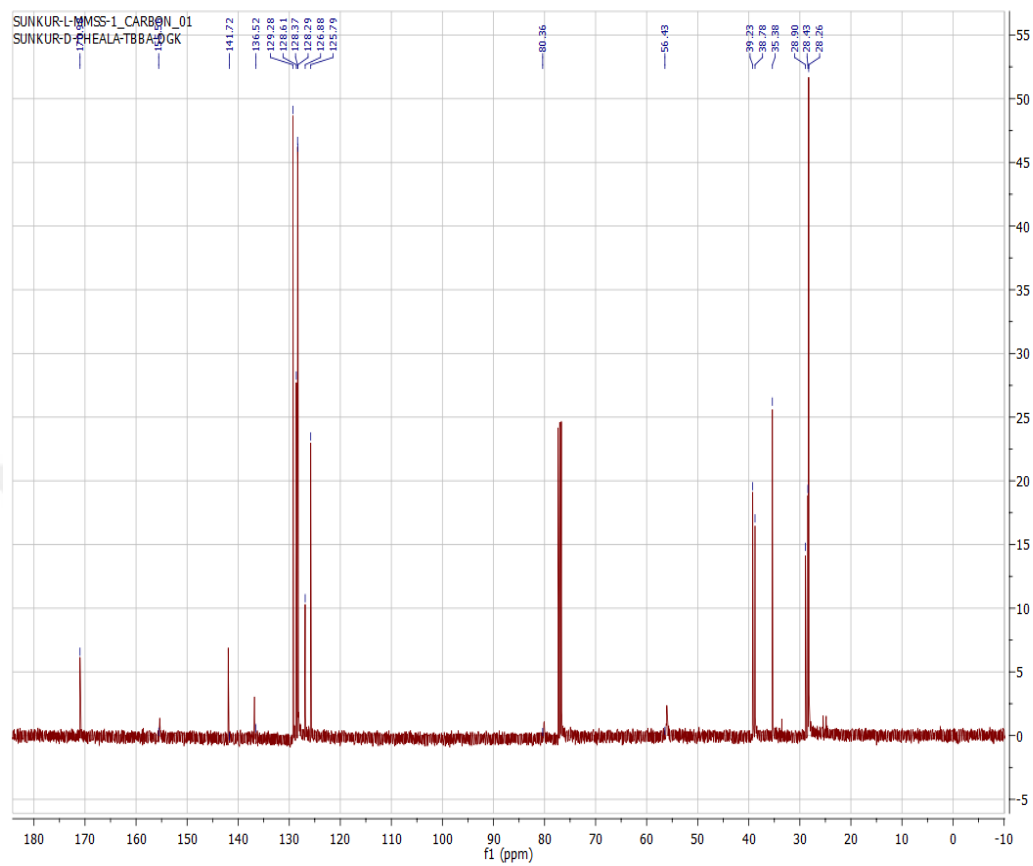
EK-31. 2,2'-(2,2-oxybis(acetyl))bis(azamediyil))bis(N-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-phenylpropanamide
(4c)'ye ait ^1H NMR analizi



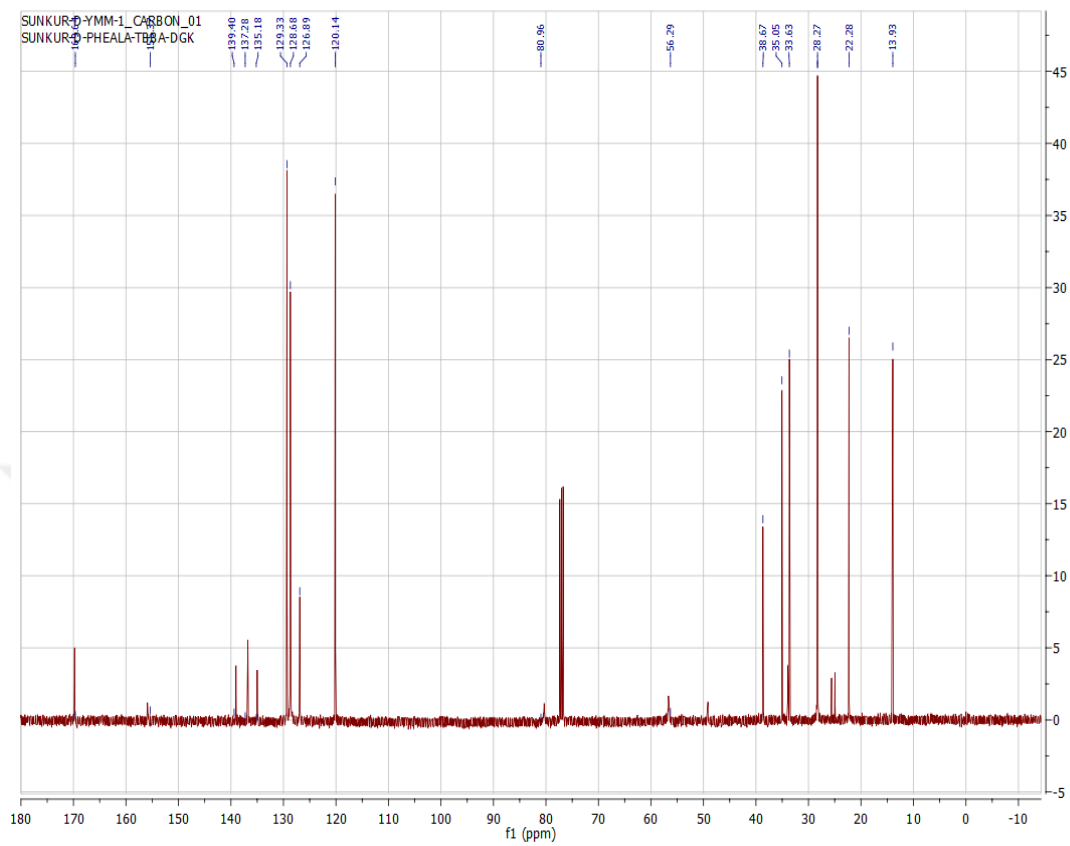
EK-32. 2,2'-((2,2'-oxybis(acetyl)bis(azanediyl))bis(N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide
(4d)'ye ait ^1H NMR analizi



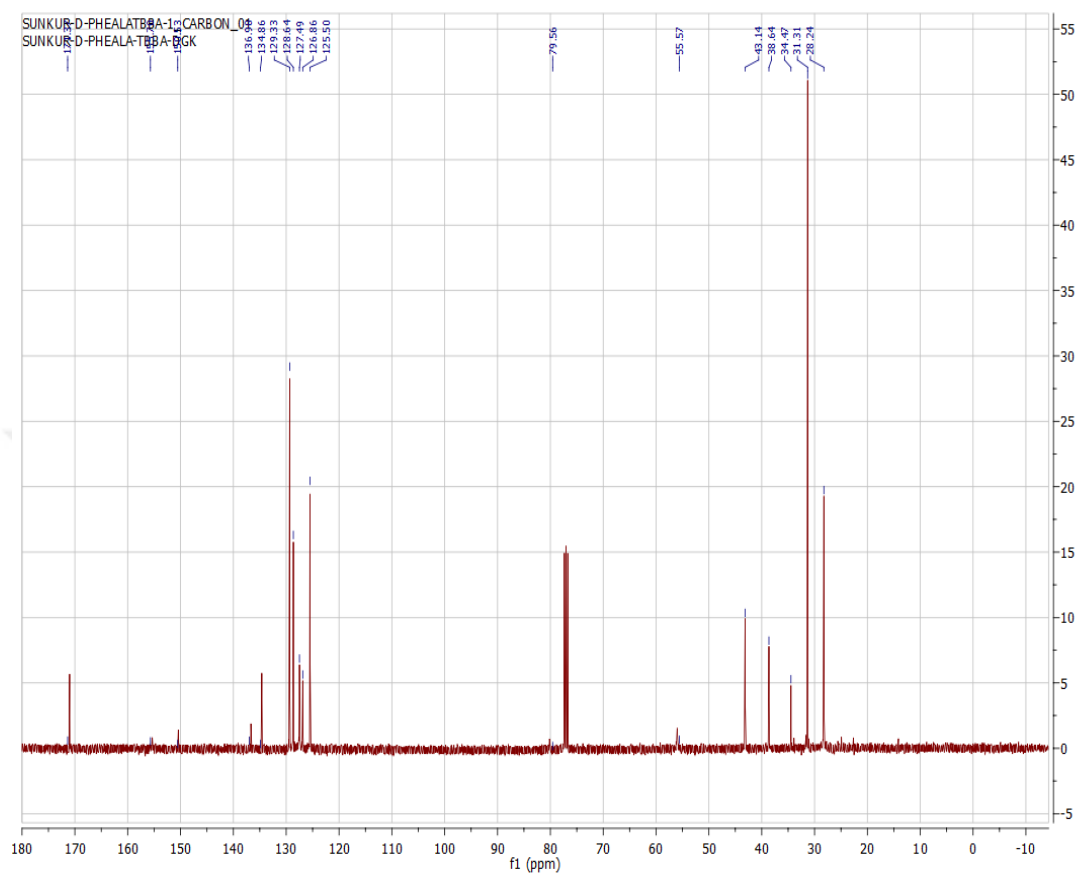
EK-33. Tert-butyl(1-oxo-3-phenyl-1-(4-phenylbutyl)amino)propan 2-yl carbamate
(1a)' ait ^{13}C NMR analizi



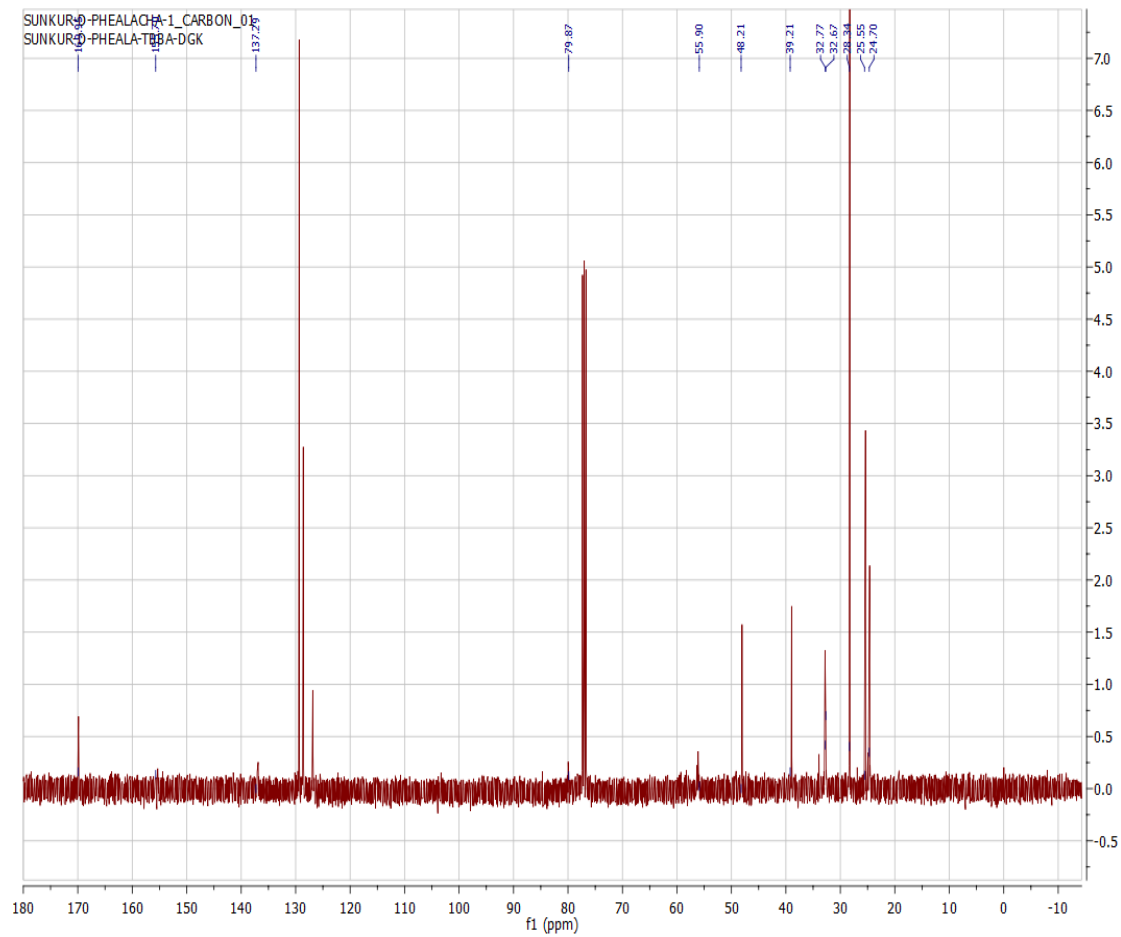
EK-34. Tert-butyl(1-((4-butylphenyl)amino)1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate
(**1b**)’ye ait ^{13}C NMR analizi



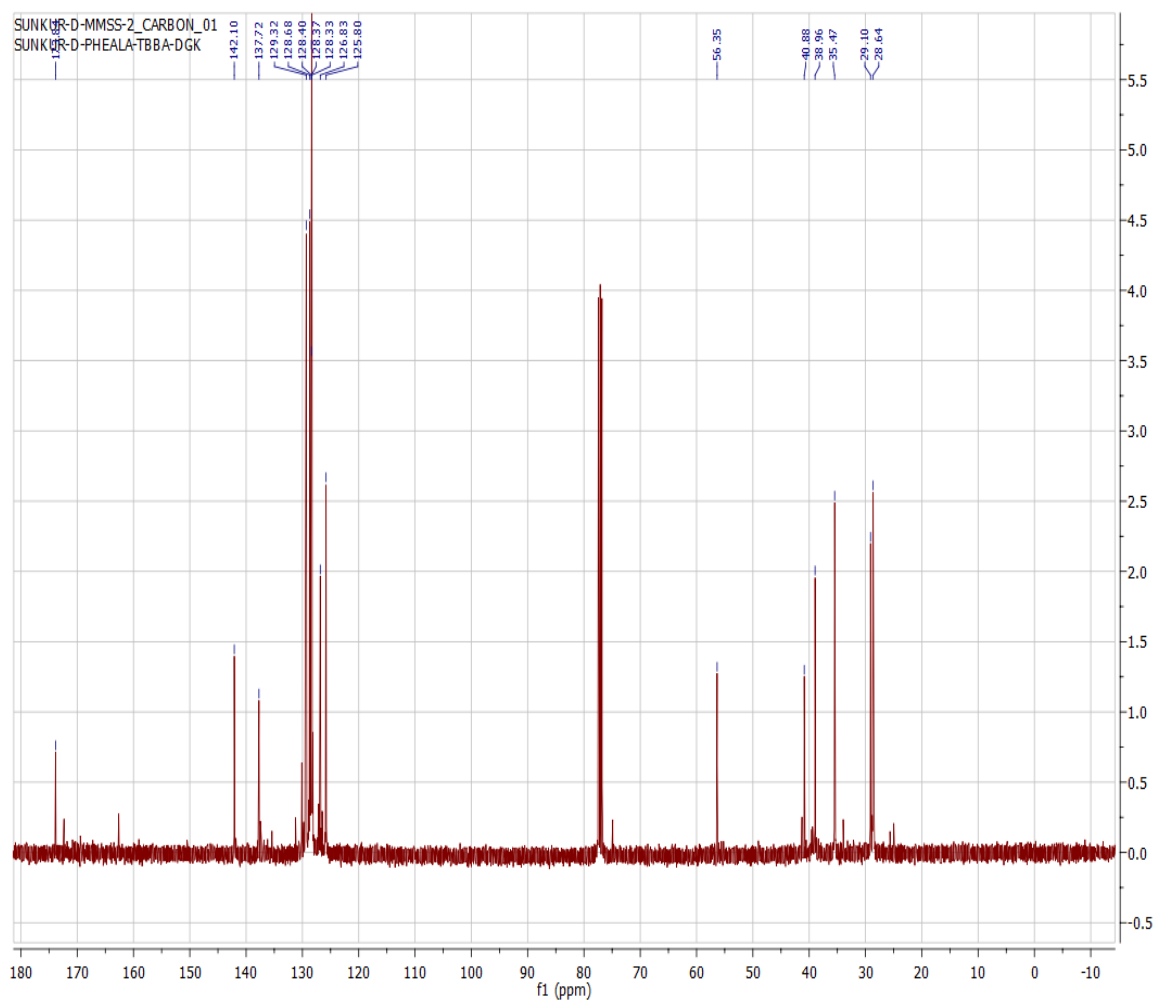
EK-35. Tert-butyl(1-((4-tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate.
(1c)'ye ait ^{13}C NMR analizi



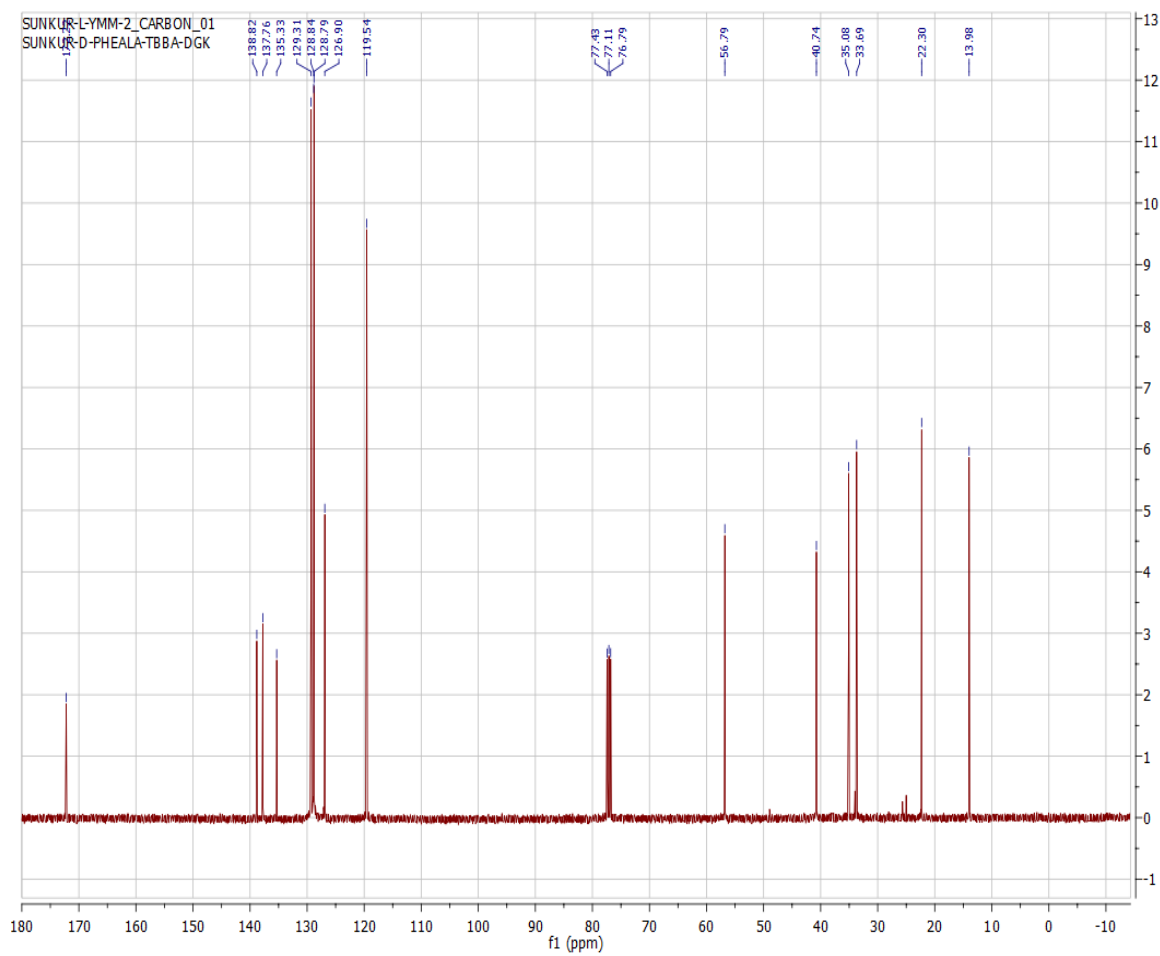
EK-36. Tert-butyl(1-(cyclohexylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate
(**1d**)'ye ait ^{13}C NMR analizi



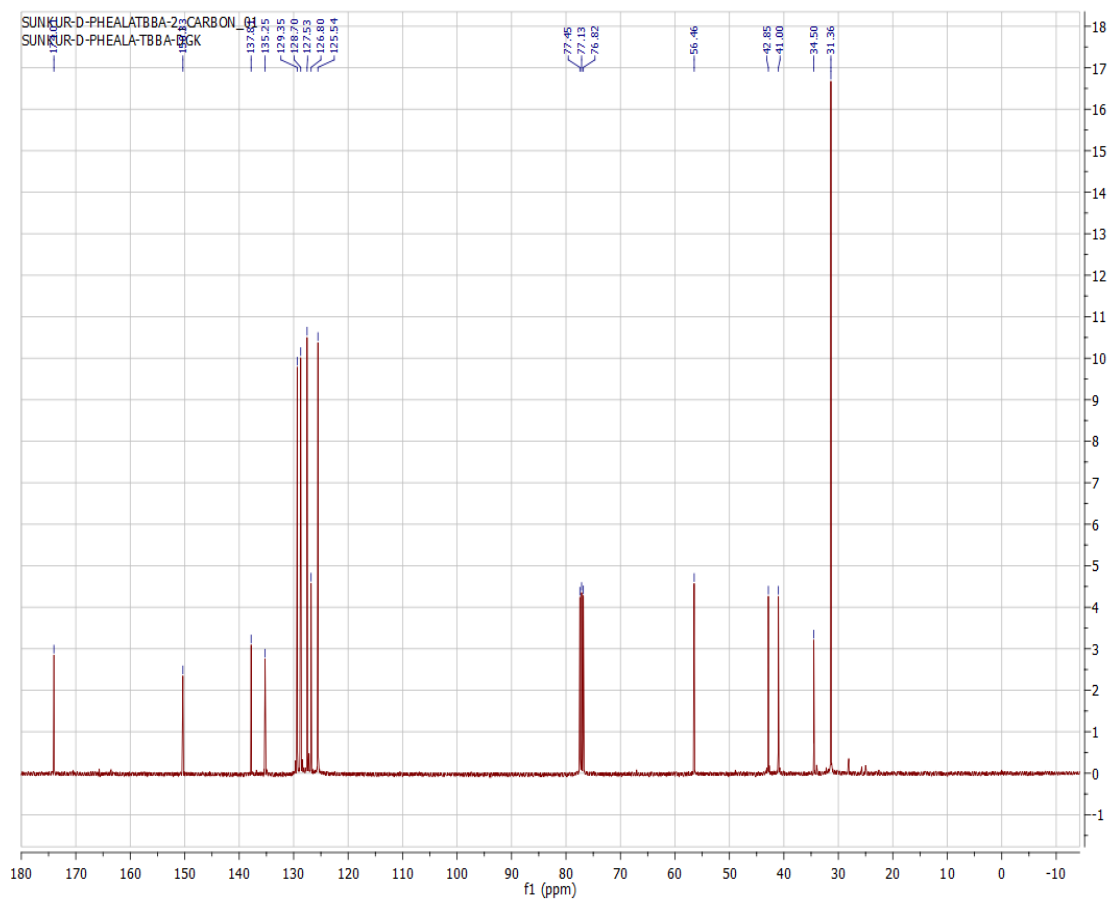
EK-37. 2 amino-3-phenyl-N-(4-Phenylbutyl)propanamide
(2a)'ya ait ^{13}C NMR analizi



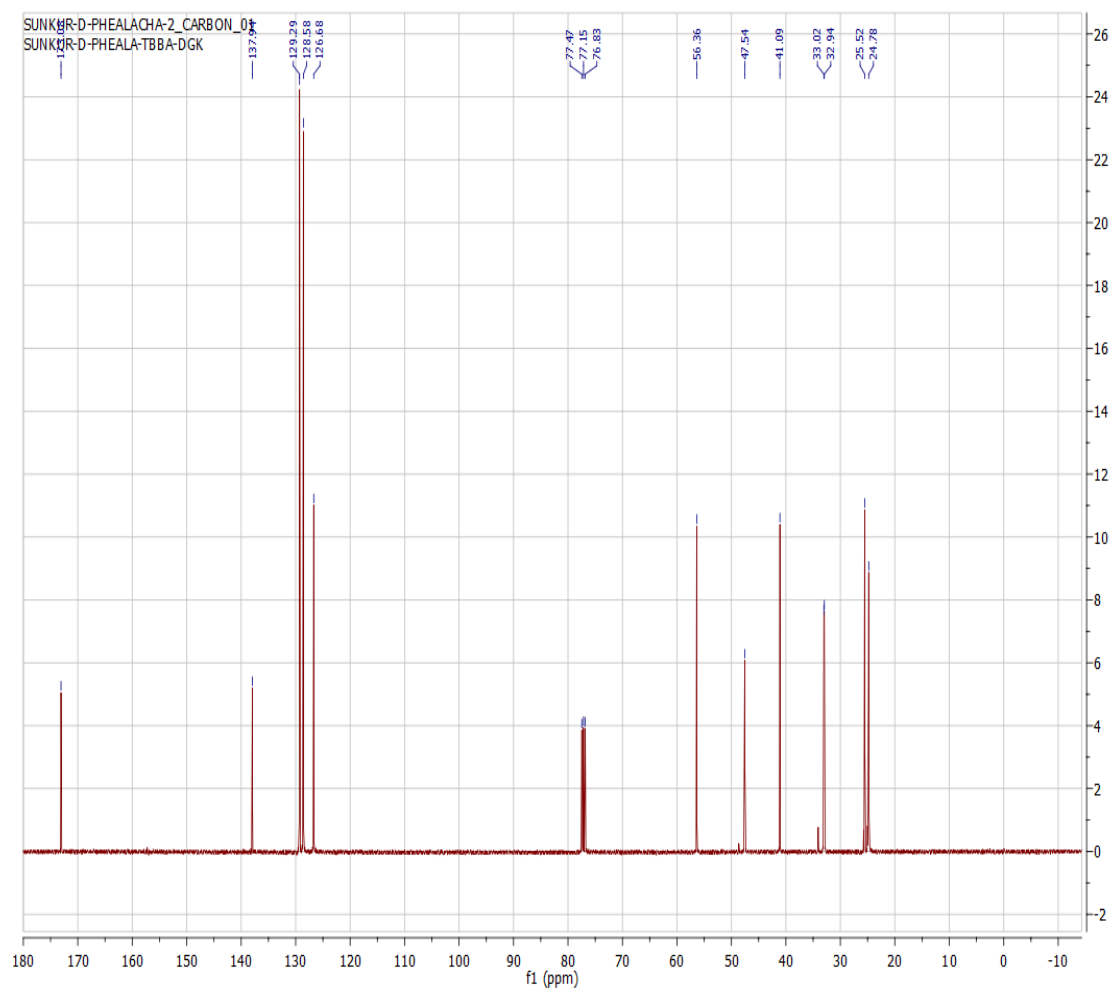
EK-38. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2b)'ye ait ^{13}C NMR analizi



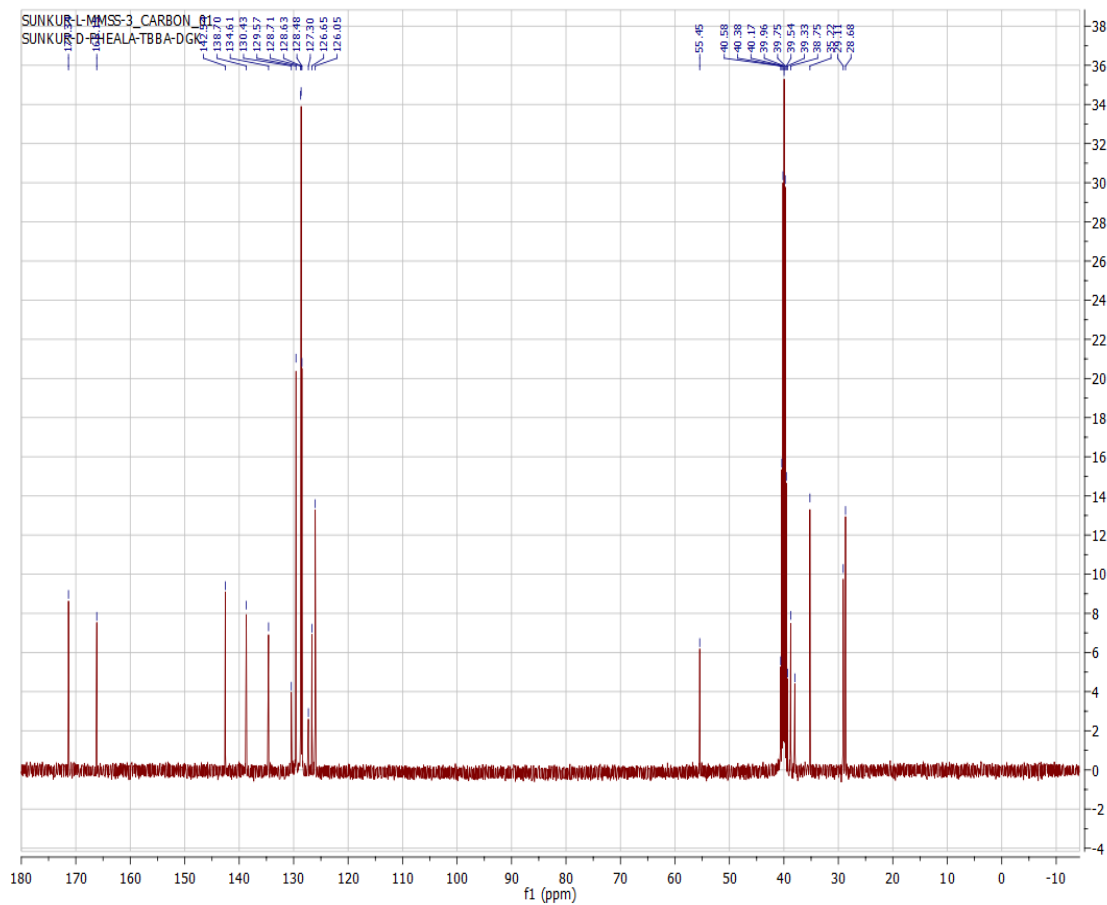
EK-39. 2-amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2c)'ye ait ^{13}C NMR analizi



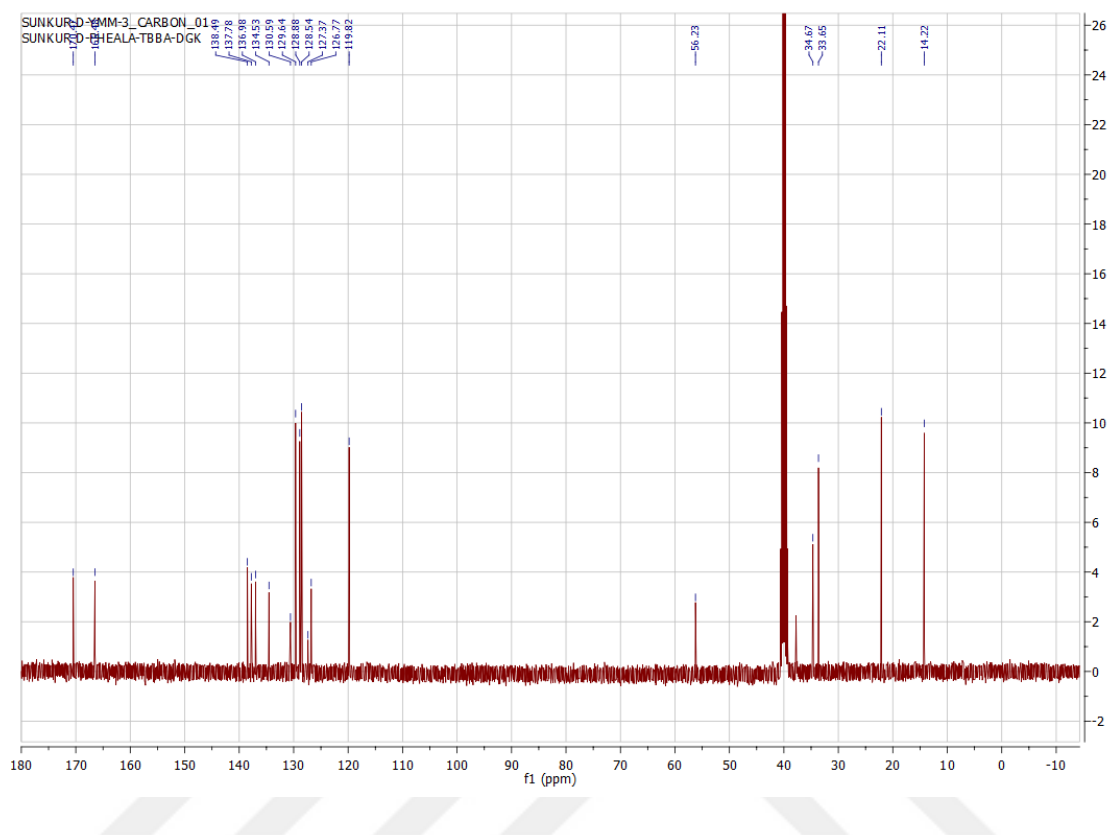
EK-40. 2- amino-N-(4-butylphenyl)-3-phenylpropanamide
(2d)' ye ait ^{13}C NMR analizi



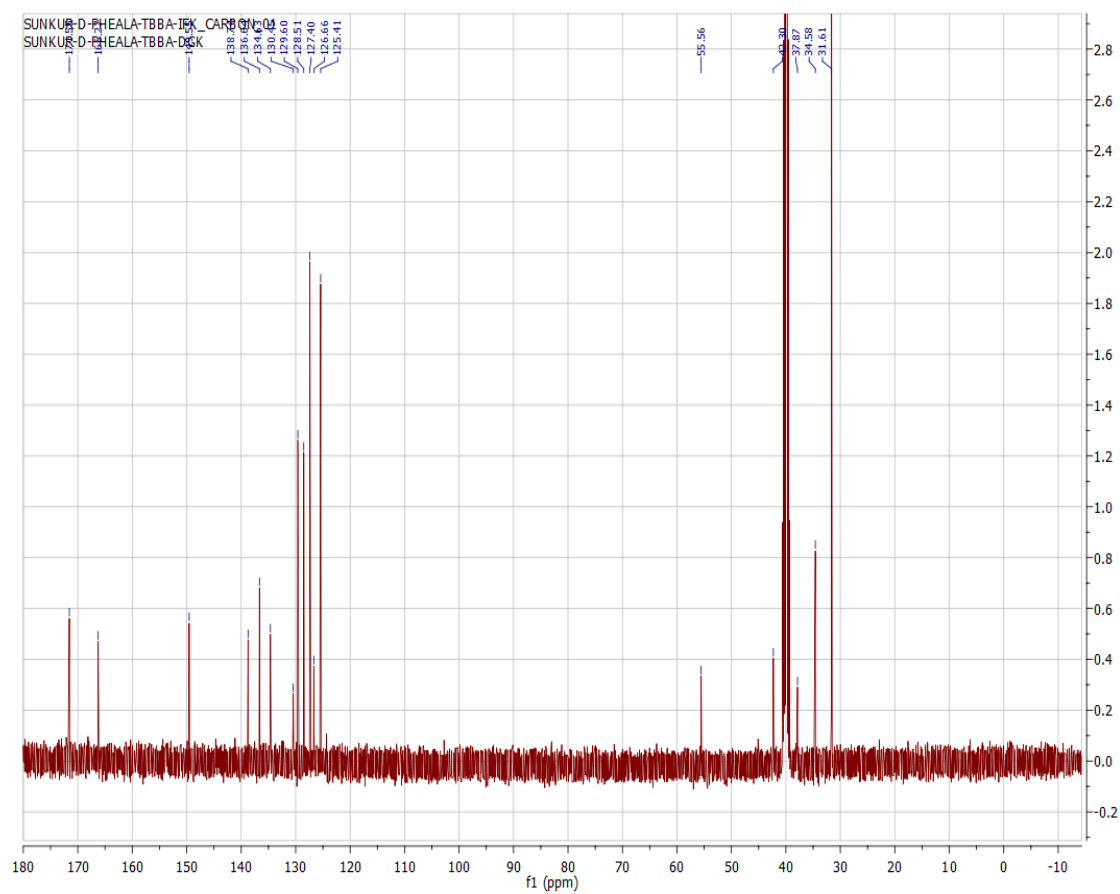
EK-41. N,N-bis(1-oxo-3-phenyl-1-((4-phenylbutyl)amino)propan-2-yl)isophthalamide
(**3a**)’ ye ait ^{13}C NMR analizi



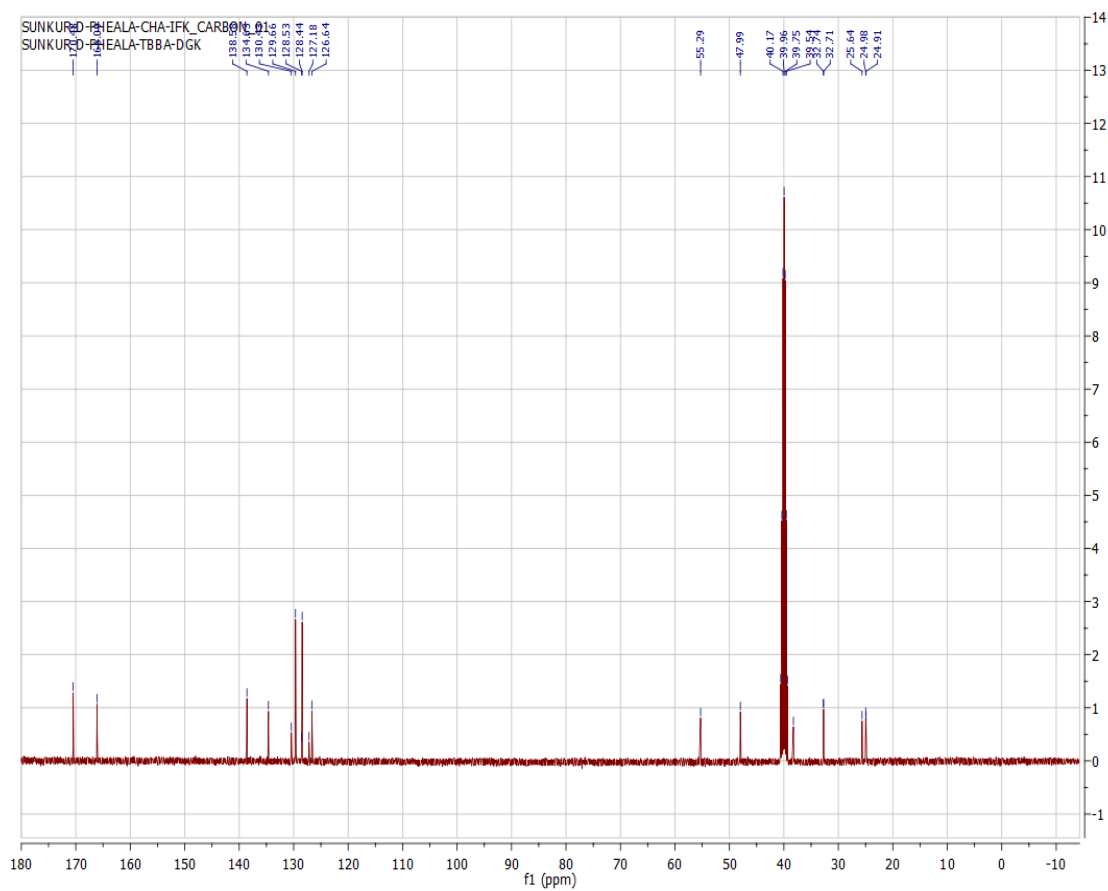
EK-42. N, N- bis (1-((4-butylphenyl)amino)-1-oxo-3phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(3b)’ ye ait ^{13}C NMR analizi



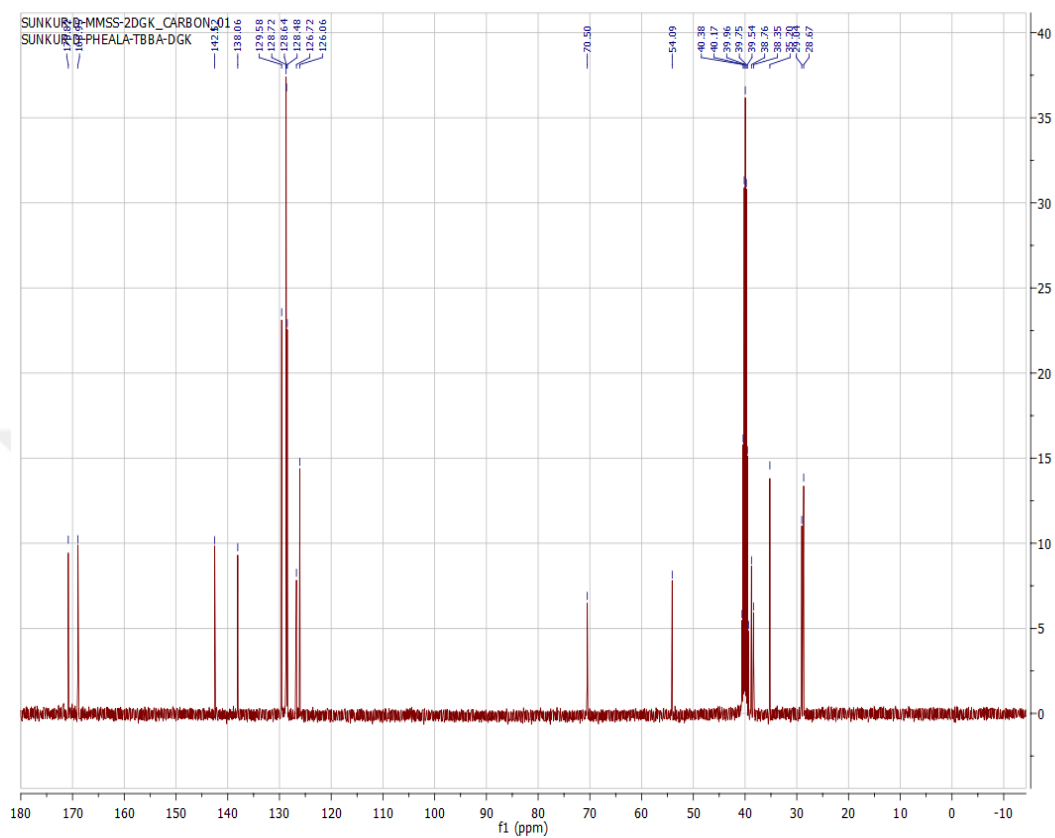
EK-43. N,N-bis(1-((4-(tert-butyl)benzyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(**3c**)’ye ait ^{13}C NMR analizi



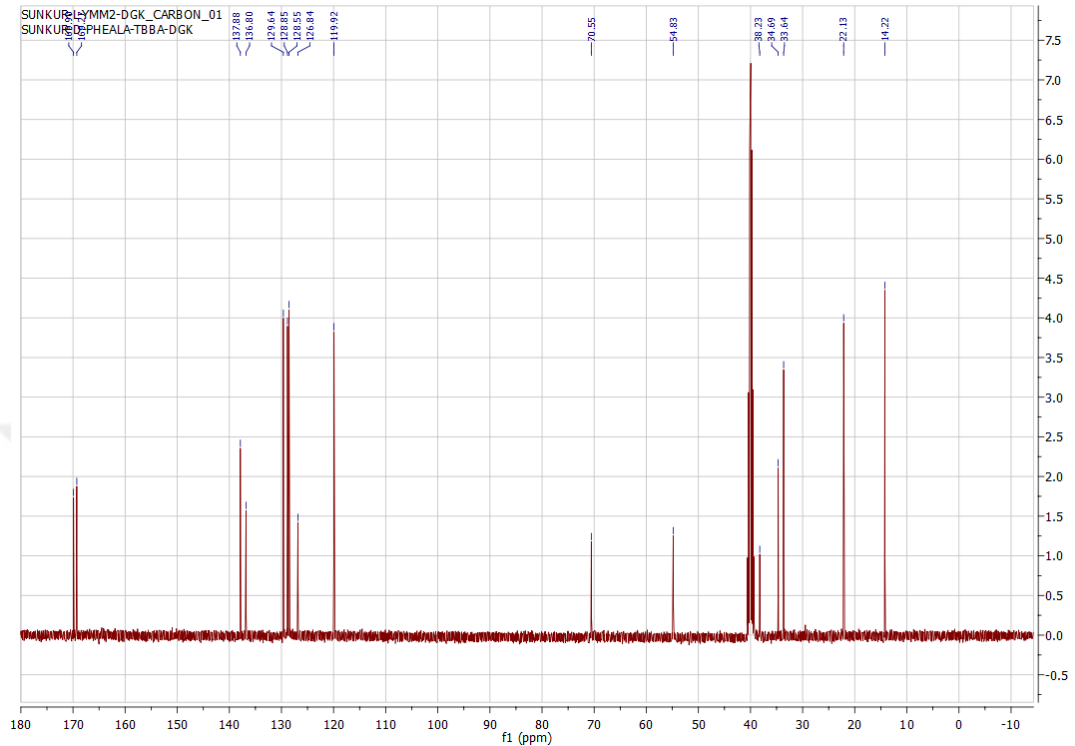
EK-44. N,N-bis(1-((cyclohexylamino)-1 oxo-3-phenylpropan-2-yl)isophthalamide
(**3d**)’ye ait ^{13}C NMR analizi



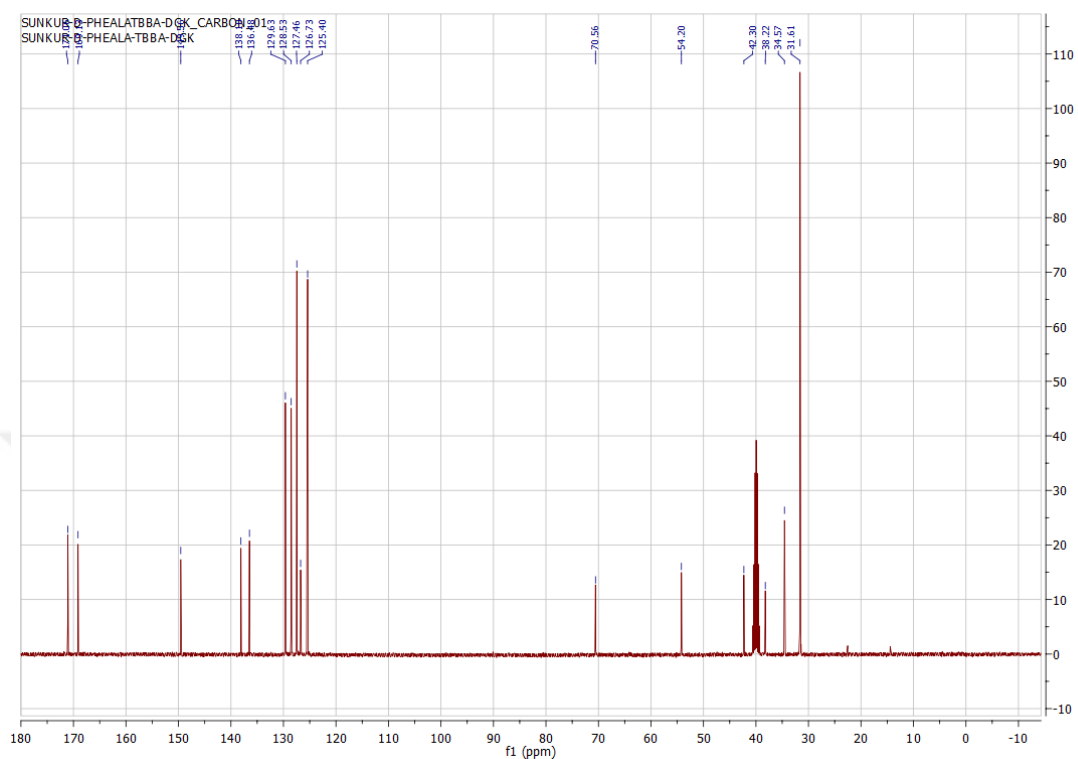
EK-45. 2,2-((2,2oxybis(acetyl))bis(azanediyl))bis(3-phenyl-N-(4-phenylbutyl)propanamide
(4a)’ya ait ^{13}C NMR analizi



EK-46. 2,2-((2,2-oxybis(acetyl))bis(azanediyil))bis(N-(4-butylphenyl)-3phenyl propanamide
(4b)'ye ait ^{13}C NMR analizi



EK-47. 2,2-(2,2-oxybis(acetyl))bis(azamediyil))bis(N-(4-(tert-butyl)benzyl)-3-phenypropanamide
(4c)'ye ait ^{13}C NMR analizi



EK-48. 2,2-((2,2'-oxybis(acetyl)bis(azanediyl))bis(N-cyclohexyl-3-phenylpropanamide (4d)'ye ait ^{13}C NMR analizi

