



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FARKLI YAPIDA BAZI 1,2-KETO ALKOLLERİN BENZOİN
KONDENZASYONU İLE SENTEZİ**

Abdurrahman ALHALLAK

DANIŞMAN
Doç. Dr. Belma HASDEMİR

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Tülay YILDIZ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2022

Bu çalışma, [1.02.2022] tarihinde aşağıdaki jüri tarafından [Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında] [Yüksek Lisans tezi] olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

[Doç. Dr.] [Belma HASDEMİR] (Danışman)
[İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi]

[Doç. Dr.] [Hülya ÇELİK ONAR]
[İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi]

[Doç. Dr.] [Amaç Fatih TUYUN]
[İstanbul Üniversitesi]
[Fen Fakültesi]

[Unvan] [Adı SOYADI]
[Üniversite]
[Fakülte]

[Unvan] [Adı SOYADI]
[Üniversite]
[Fakülte]



20.04.2016 tarihli Resmî Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2020-34825 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Bu tez, FYL-2020-34825 numaralı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca bilgi birikimi ve tecrübesi ile beni yönlendirerek her konuda büyük bir sabırla destek veren değerli hocam Doç. Dr. Belma HASDEMİR'e teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ikinci danışmanım Doç. Dr. Tülay YILDIZ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince yanımda olan aileme özellikle sevgili anneme ve kardeşime ve destek veren bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Ocak 2022

[Abdurrahman ALHALLAK]

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xiviii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xv
ÖZET	xvi
SUMMARY	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	6
2.1. α -HİDROKSİ KETONLARIN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	6
2.1.1. Ketonların α -Oksidasyonu	7
2.1.2. Alkenlerin Oksidasyonu.....	7
2.1.3. Alkollerin Oksidasyonu	8
2.1.4. Açiloin Kondenzasyonu	9
2.1.5. 1,2-Diketonların İndirgenmesi	10
2.2. ULLMANN KAPLING REAKSİYONU.....	11
2.2.1. Ullmann Kapling Mekanizması	12
2.2.2. Aril Halojenürlerin Fenollerle Kapling Reaksiyonları: Biaril Eterlerin Sentezi	13
2.3. KARBENLER	14
2.3.1. Singlet ve Triplet Karbenler.....	15
2.3.2. N-Heterosiklik Karbenler.....	18
2.4. BENZOİN KONDENZASYONU.....	21
2.5. N-HETEROSİKLİK KARBEN KATALİZLİ BENZOİN KONDENZASYONU ..	25
2.5.1. Tiamin Varlığında Benzoin Kondenzasyon Mekanizması	26
2.6. ÇAPRAZ BENZOİN KONDENZASYONU	28
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	32
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER.....	32
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER.....	33

3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ.....	35
3.3.1. Genel Yöntem	35
3.3.1.1. 4-Fenoksibenzaldehit Sentezi (1a)	36
3.3.1.2. 4-(p-Toliloksi)benzaldehit Sentezi (1b).....	36
3.3.1.3. 4-(4-Klorofenoksi)benzaldehit Sentezi (1c)	36
3.3.1.4. 4-(4-Florofenoksi)benzaldehit Sentezi (1d)	36
3.3.1.5. 4-(4-Metoksifenoksi)benzaldehit Sentezi (1e).....	37
3.3.1.6. 4-(Feniltiyo)benzaldehit Sentezi (1f).....	37
3.3.1.7. 4-(p-Toliltiyo)benzaldehit Sentezi (1g)	37
3.3.1.8. 4-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1h).....	37
3.3.1.9. 4-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1i)	38
3.3.1.10. 4-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1j).....	38
3.4. 1,2-KETO ALKOLLERİN SENTEZİ.....	38
3.4.1. Genel Yöntem	42
3.4.1.1. 1,2-Bis(4-fenoksifenil)- 2-hidroksietan-1-on (2a).....	43
3.4.1.2. 1,2-Bis(4-(p-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)	43
3.4.1.3. 1,2-Bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c).....	43
3.4.1.4. 1,2-Bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d).....	43
3.4.1.5. 1,2-Bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e).....	44
3.4.1.6. 1,2-Bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)	44
3.4.1.7. 1,2-Bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g).....	44
3.4.1.8. 1,2-Bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h).....	44
3.4.1.9. 1,2-Bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i).....	45
3.4.1.10. 1,2-Bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j).....	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. 1,2-BİS(4-FENOKSİFENİL)- 2-HİDROKSİETAN-1-ON (2a)	46
4.2. 1,2-BİS(4-(P-TOLİLOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2b).....	50
4.3. 1,2-BİS(4-(4-KLOROFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2c)	54
4.4. 1,2-BİS(4-(4-FLOROFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2d)	58
4.5. 1,2-BİS(4-(4-METOKSİFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2e)	62
4.6. 1,2-BİS(4-(FENİLTİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2f).....	66
4.7. 1,2-BİS(4-(P-TOLİLTİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2g)	70

4.8. 1,2-BİS(4-((4-FLOROFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2h)	74
4.9. 1,2-BİS(4-((4-KLOROFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2i)	78
4.10. 1,2-BİS(4-((4-METOKSİFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2j)...	82
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	86
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	98



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. α -Hidroksi keton genel formülü	1
Şekil 1.2. α -Hidroksi keton ve türevlerinden elde edilen bazı bileşikler	2
Şekil 1.3. Asetoin	2
Şekil 1.4. Benzoin	3
Şekil 2.1. α -Hidroksi ketonlara giden sentetik yollar	6
Şekil 2.2. α -Oksidasyon reaksiyonu	7
Şekil 2.3. Alkenlerden α -hidroksi keton sentezi	7
Şekil 2.4. Alkenlerin H_2O_2 varlığında ketohidroksilasyonu.....	8
Şekil 2.5. Paladyum katalizli α -hidroksi keton sentezi	8
Şekil 2.6. β -Siklodekstrin varlığında alkollerin oksidasyon reaksiyonu	8
Şekil 2.7. Açiloin reaksiyonu	9
Şekil 2.8. Açiloin reaksiyon mekanizması.	9
Şekil 2.9. 1,2-Diketon indirgenme reaksiyonu.....	10
Şekil 2.10. Benzilin TiI_4 ile indirgenmesi	10
Şekil 2.11. Ullmann reaksiyonunun ve Ullmann kondenzasyonunun şematik gösterimi	11
Şekil 2.12. Oksidatif ekleme/ redüktif eliminasyon mekanizması	12
Şekil 2.13. Aril radikal ara ürünleri mekanizması.....	13
Şekil 2.14. Diaril eter bağına sahip bileşikler	13

Şekil 2.15. Buchwald tarafından geliştirilen katkı maddelerinin varlığında bakır(I) triflat katalizli diaril eter oluşumu	14
Şekil 2.16. S _N Ar reaksiyonu ile diaril eter sentezi	14
Şekil 2.17. Karben yapısı	15
Şekil 2.18. Doğrusal bir karbenin orbital yapısı.....	16
Şekil 2.19. Singlet ve triplet karbenlerin orbital yapıları	16
Şekil 2.20. Elektron itmelerinin karbenlerdeki bağ açlarına etkisi	18
Şekil 2.21. N-Heterosiklik karbenlerin uygulama alanları.....	19
Şekil 2.22. N-heterosiklik karben sınıflarından bazılarının yapıları	20
Şekil 2.23. N-Heterosiklik karbenlerin sterik ve elektronik yapısı	21
Şekil 2.24. Wöhler ve von Liebig tarafından keşfedilen benzoin kondenzasyonu	21
Şekil 2.25. Siyanür katalizli benzoin kondenzasyon mekanizması.....	22
Şekil 2.26. Benzoin kondenzasyonda CN ⁻ iyonunun rolü.....	23
Şekil 2.27. <i>p</i> -(<i>N,N</i> - dimetilamino) benzaldehit'in CN ⁻ iyonu ile reaksiyonu	24
Şekil 2.28. <i>p</i> -nitrobenzaldehit'in CN ⁻ iyonu ile reaksiyonu	24
Şekil 2.29. <i>p</i> -(<i>N,N</i> dimetilamino) benzaldehit'in benzoin kondenzasyon reaksiyonu	25
Şekil 2.30. Tiamin (B ₁ vitamini) ve pirüvik asit yapıları	25
Şekil 2.31. Tiyazolyum tuzu katalizli benzoin kondenzasyonu	26
Şekil 2.32. Breslow tarafından önerilen tiyazolylden katalizli benzoin reaksiyonu mekanizması	27
Şekil 2.33. Lemal'ın karben dimer katalizli benzoin kondenzasyonu	27
Şekil 2.34. Castells'in karben dimer katalizli benzoin kondenzasyonu	28

Şekil 2.35. Çapraz benzoin kondenzasyonu	29
Şekil 2.36. Buck ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen çapraz benzoin kondenzasyonu	29
Şekil 2.37. Stetter tarafından yapılan çapraz benzoin reaksiyonu.....	30
Şekil 2.38. Matsumoto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çapraz açiloin reaksiyonu	31
Şekil 3.1. 4-Arenoksibenzaldehit türevlerinin genel sentez reaksiyonu	35
Şekil 3.2. 4-Tiyoeterbenzaldehit türevlerinin genel sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 3.3. 4-Fenoksibenzaldehit'in sentez reaksiyonu	36
Şekil 3.4. 4-(p-Toliloksi)benzaldehit'in sentez reaksiyonu	36
Şekil 3.5. 4-(4-Klorofenoksi)benzaldehit' in sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 3.6. 4-(4-Florofenoksi)benzaldehit' in sentez reaksiyonu	36
Şekil 3.7. 4-(4-Metoksifenoksi)benzaldehit' in sentez reaksiyonu	37
Şekil 3.8. 4-(Feniltiyo)benzaldehit' in sentez reaksiyonu.....	37
Şekil 3.9. 4-(p-Toliltiyo)benzaldehit'in sentez reaksiyonu	37
Şekil 3.10. 4-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu	37
Şekil 3.11. 4-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu	38
Şekil 3.12. 4-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu.....	38
Şekil 3.13. Kullanılan N-heterosiklik karben katalizörler.....	39
Şekil 3.14. Kullanılan bazlar	40
Şekil 3.15. Reaksiyonda kullanılan iyonik sıvı (1-Butil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat [bmim]PF ₆)	40
Şekil 3.16. Fenol türevi 1,2-keto alkollerin genel sentez reaksiyonu.....	42

Şekil 3.17. Tiyofenol türevi 1,2-keto alkollerin genel sentez reaksiyonu.....	42
Şekil 3.18. 1,2-Bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu	43
Şekil 3.19. 1,2-Bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu	43
Şekil 3.20. 1,2-Bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu.....	43
Şekil 3.21. 1,2-Bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu.....	43
Şekil 3.22. 1,2-Bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu.....	44
Şekil 3.23. 1,2-Bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu.....	44
Şekil 3.24. 1,2-Bis(4-(<i>p</i> -toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu	44
Şekil 3.25. 1,2-Bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu	44
Şekil 3.26. 1,2-Bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu	45
Şekil 3.27. 1,2-Bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu ...	45
Şekil 4.1. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)'un FT-IR spektrumu.....	47
Şekil 4.2. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)'un LC-MS kromatogramı.....	47
Şekil 4.3. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)'un ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.4. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)'un ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.5. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)'un FT-IR spektrumu	51
Şekil 4.6. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)'un LC-MS kromatogramı ..	51
Şekil 4.7. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)'un ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 4.8. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)'un ¹³ C-NMR spektrumu	53
Şekil 4.9. 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c)'un FT-IR spektrumu ...	55
Şekil 4.10. 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c)'un LC-MS kromatogramı	55

Şekil 4.11. 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c)'un ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 4.12. 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c)'un ¹³ C-NMR spektrumu	57
Şekil 4.13. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d)'un FT-IR spektrumu..	59
Şekil 4.14. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d)'un LC-MS kromatogramı	59
Şekil 4.15. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d)'un ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 4.16. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d)'un ¹³ C-NMR spektrumu	61
Şekil 4.17. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e)'un FT-IR spektrumu	63
Şekil 4.18. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e)'un LC-MS kromatogramı	63
Şekil 4.19. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e)'un ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 4.20. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e)'un ¹³ C-NMR spektrumu	65
Şekil 4.21. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)'un FT-IR spektrumu.....	67
Şekil 4.22. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)'un LC-MS kromatogramı....	67
Şekil 4.23. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)'un ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 4.24. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)'un ¹³ C-NMR spektrumu	69
Şekil 4.25. 1,2-bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g)'un FT-IR spektrumu.....	71
Şekil 4.26. 1,2-bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g)'un LC-MS kromatogramı.	71

Şekil 4.27. 1,2-bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g)’un ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 4.28. 1,2-bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g)’un ¹³ C-NMR spektrumu ...	73
Şekil 4.29. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h)’un FT-IR spektrumu	75
Şekil 4.30. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h)’un LC-MS kromatogramı	75
Şekil 4.31. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h)’un ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 4.32. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h)’un ¹³ C-NMR spektrumu	77
Şekil 4.33. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i)’un FT-IR spektrumu	79
Şekil 4.34. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i)’un LC-MS kromatogramı	79
Şekil 4.35. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i)’un ¹ H-NMR spektrumu	80
Şekil 4.36. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i)’un ¹³ C-NMR spektrumu	81
Şekil 4.37. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j)’un FT-IR spektrumu	83
Şekil 4.38. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j)’un LC-MS kromatogramı	83
Şekil 4.39. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j)’un ¹ H-NMR spektrumu	84
Şekil 4.40. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j)’un ¹³ C-NMR spektrumu	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal malzemeler	33
Tablo 3.2. KCN varlığında yapılan benzoin kondenzasyon reaksiyonu şart denemeleri	39
Tablo 3.3. N-Heterosiklik karben katalizörleri varlığında yapılan benzoin kondenzasyon reaksiyonu şart denemeleri	40
Tablo 4.1. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on	46
Tablo 4.2. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on	50
Tablo 4.3. 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on	54
Tablo 4.4. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on	58
Tablo 4.5. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on	62
Tablo 4.6. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on	66
Tablo 4.7. 1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on	70
Tablo 4.8. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on	74
Tablo 4.9. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on	78
Tablo 4.10. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on	82

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
δ	: Kimyasal kayma
α	: Karbonil karbonunun yanındaki ilk karbon
β	: Karbonil karbonunun yanındaki ikinci karbon

Kısaltmalar	Açıklama
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
[pmim]PF₆	: 1-Butil-3-metylimidazolyum hekzaflorofosfat
KCN	: Potasyum siyanür
Et₃N	: Trietil amin
KO^t-Bu	: Potasyum ter-butoksit
THF	: Tetrahidrofuran
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
MeOH	: Metil alkol
EtOH	: Etil alkol
DCM	: Diklormetan

ÖZET

[FARKLI YAPIDA BAZI 1,2-KETOALKOLLERİN BENZOİN KONDEZASYONU İLE SENTEZİ]

[YÜKSEK LİSANS TEZİ]

[Abdurrahman ALHALLAK]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

[Kimya Anabilim Dalı]

[Danışman: Doç. Dr. Belma HASDEMİR

II. Danışman: Doç. Dr. Tülay YILDIZ]

[Biyolojik olarak aktif birçok doğal ürünün yapısında bulunan ve yapılarında keto (C=O) grubuna bitişik bir alkol (C-OH) grubu içeren 1,2- keto alkoller organik sentezlerde başlangıç maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılan önemli bileşiklerdir. 1,2-Keto alkollerin önemli türevlerinden biri olan asetoin ve benzoin birçok alanda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Asetoin; kendine özgü hoş aromasından dolayı gıda endüstrisinde tatlandırıcı olarak, benzoin ise diş hekimliği, tıp, farmasötik ilaç üretimi ve kozmetik sektöründe yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında, 1,2-keto alkoller, yapılarında bulunan hidroksi grubundan dolayı kiral merkeze sahip oldukları için sentezleri ayrı bir önem taşımakta ve günümüzde araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir.]

Bu tez çalışmasında, simetrik yapıda 1,2-keto alkollerin sentezi için Ullmann Kapling yöntemine göre elde edilen aldehitler varlığında benzoin kondenzasyon reaksiyonu uygulanmıştır. Başlangıç maddesi olarak seçilen aldehitler, farklı süstitüye fenol ve tiyofenol bileşikleri ile 4-floro benzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonuna sokulmuş ve reaksiyon sonucu 5 adet 4-arenoksibenzaldehit ve 5 adet 4-tiyoeterbenzaldehit türevleri olmak üzere toplam 10 adet süstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşiği sentezlenmiştir. Büyük gruplu simetrik yapıda 1,2-keto alkollerini yüksek verimle sentezlemek amacıyla katalizör, baz, reaktif mol oranları, çözücü, sıcaklık ve reaksiyon süresi gibi parametreler değiştirilerek birçok deneme yapılmış optimum reaksiyon şartları belirlenmiştir. Tespit edilen reaksiyon şartlarına göre, süstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşiklerinin benzoin kondenzasyonu sonucu tez konusunu oluşturan 10 adet yeni 1,2-keto alkol bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve LC-MS spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. |

Ocak 2022, |98| sayfa.

Anahtar kelimeler: | Benzoin kondenzasyonu, N-heterosiklik karben, 1,2-keto alkol |

SUMMARY

[SYNTHESIS OF SOME 1,2-KETOALCOHOLS WITH DIFFERENT STRUCTURES BY BENZOIN CONDENSATION]

[M.Sc. THESIS]

[Abdurrahman ALHALLAK]

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

[Department of Chemistry]

Supervisor: [Assoc. Prof. Dr.] [Belma HASDEMİR]

[Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Tülay YILDIZ]

1,2-ketoalcohols are compounds that contain an alcohol group (C-OH) adjacent to a carbonyl group (C=O). They are found in many biologically active natural products and are widely used as starting materials in organic synthesis. Acetoin and benzoin, one of the important derivatives of 1,2-keto alcohols, have a wide range of uses in many areas. Due to its unique pleasant aroma, acetoin is widely used as a sweetener in the food industry, while benzoin is widely used in dentistry, medicine, pharmaceutical drug production and cosmetics. In addition, 1,2-keto alcohols have a chiral center due to the hydroxy group in their structure, so their synthesis is significantly important and attracts the attention of researchers today.

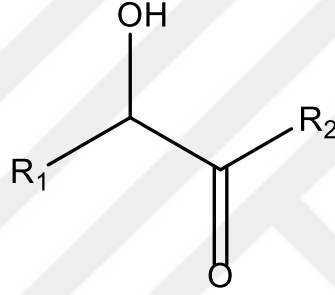
In this thesis, benzoin condensation reaction was applied in the presence of aldehydes obtained by Ullmann Coupling method for the synthesis of symmetrical 1,2-keto alcohols. Aldehydes selected as the starting material were subjected to the Ullmann coupling reaction between different substituted phenol and thiophenol compounds and 4-fluorobenzaldehyde, and as a result of the reaction, five 4-areneoxybenzaldehyde and five 4-thioetherbenzaldehyde derivatives, a total of 10 substituted benzaldehyde derivative aldehyde compounds were synthesized. In order to synthesize large group symmetrical 1,2-keto alcohols with high efficiency, parameters such as catalyst, base, reagent molar ratio, solvent, temperature and reaction time were changed and many experiments were conducted and optimum reaction conditions were determined. According to the determined reaction conditions, 10 new 1,2-keto alcohol compounds, which are the subject of the thesis, were synthesized as a result of the benzoin condensation of the substituted benzaldehyde derivative aldehyde compounds. The structures of the synthesized compounds were detected using FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and LC-MS spectroscopic and chromatographic methods. |

January 2022, |98| pages.

Keywords: Benzoin condensation, N-heterocyclic carbene, 1,2-ketoalcohol |

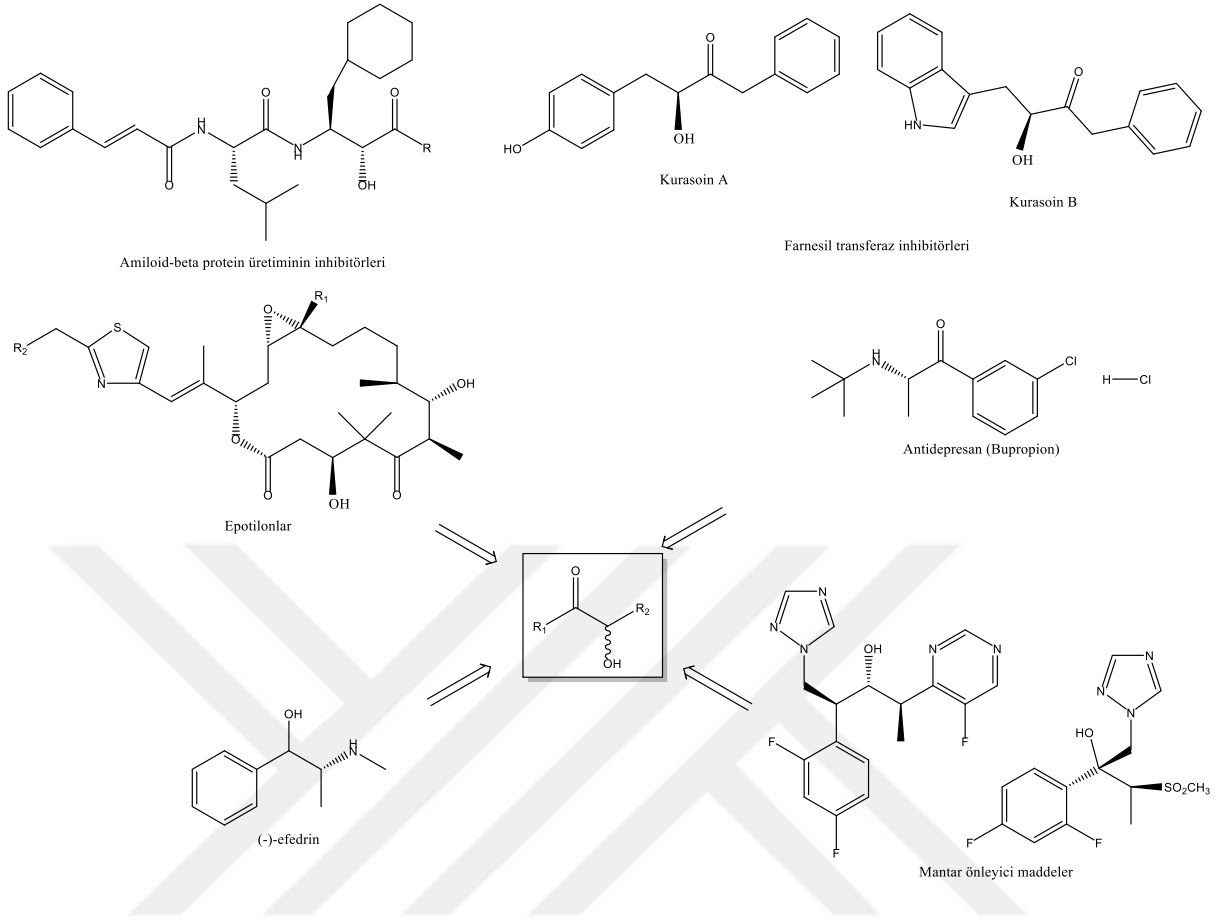
1. GİRİŞ

Keto alkoller, çeşitli ilaçlar, koku ve lezzet verici maddeler ile birçok doğal ürün için önemli yapı taşlarıdır (Chin-Joe vd., 2000; Koike vd., 2000). Keto alkol sınıfından olan ve yapılarında keto (C=O) grubuna bitişik bir alkol (C-OH) grubu içeren α -hidroksi ketonlar, şekerler ve antibiyotikler gibi biyolojik olarak aktif birçok doğal ürünün yapısında bulunan (Koprowski vd., 2006; Bierenstiel vd., 2005) ve organik sentezlerde başlangıç maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılan önemli bileşiklerdir (Hayakawa vd., 2000) (Şekil 1.1).



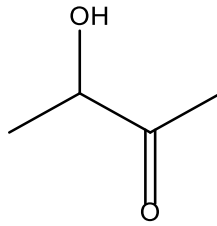
Şekil 1.1. α -Hidroksi keton genel formülü

α -Hidroksi ketonlar, üreaz inhibitörleri (Tanaka vd., 2004; Adam vd., 1999), Alzheimer ilaçları (Wallace vd., 2003) veya antifungallar (Gala vd., 1996) gibi çeşitli farmasötik bileşiklerin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca, birçok bileşiğin önemli yapı taşlarından olan amino alkoller veya dioller için öncü maddelerdir (Sehl vd., 2013) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. α -Hidroksi keton ve türevlerinden elde edilen bazı bileşikler (Hoyos vd., 2010)

Önemli bir α -hidroksi keton olan asetoin; kendine özgü hoş aromasından dolayı gıda endüstrisinde tatlandırıcı olarak kullanılmakta olup tereyağına keskin kokusunu veren madde olarak da bilinmektedir (Şekil 1.3).

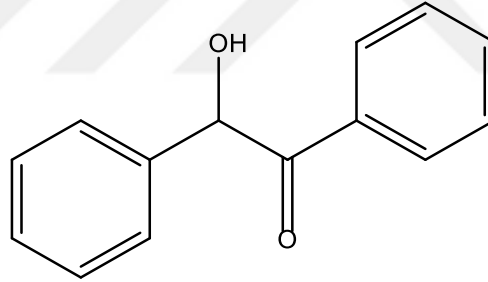


Şekil 1.3. Asetoin

Ayrıca, asetoin fermantasyon sırasında laktik asit bakterileri ve mayaların mikrobiyal aktivitesiyle de oluştuğu için maya ile fermente edilen tüm alkollü içeceklerde bulunmakta ve aromalarına önemli bir katkı sağlamaktadır. Bunun yanında, hem bazı kokusuz bileşiklerin

öncüsü olarak hem de ekolojik bir parametre olarak şaraptaki rolü önemlidir (Romano ve Suzzi, 1996). Asetoin açısından zengin olan bakteriyel olarak fermente edilmiş bir başka ürüne örnek olarak sirke verilebilir. Meyvelerde, sebzelerde ve unlarda tespit edilen doğal asetoin farklı doğal tatlarla katkıda bulunduğundan da ayrıca önem taşımaktadır (Xiao ve Lu, 2014). Peynirde de bakteriler tarafından oluşturulan asetoin bulunmakta olup, yapılan bir çalışmada, çeşitli bakteriler içeren peynirlerdeki asetoin miktarı tespit edilmiştir (Kesenkaş ve Akbulut, 2006).

Bir diğer önemli α -hidroksi keton türevi Benzoin'dir (Şekil 1.4). Benzoin diş hekimliği, tıp, farmasötik ilaç üretimi ve kozmetik sektöründe yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde; diş eti iltihaplanmalarında ve ağız yaralarında etkindir. Tıpta; ses kısıklığı, boğaz iltihaplanmaları ve diğer solunum yolu hastalıklarında etkinliği bilinmektedir. Ayrıca, idrar ve balgam söktücü özelliği de bulunmaktadır. Kozmetikte; ağır cilt yaralarında ve cilt çatlaklarında kullanımı yaygın olup ayrıca, açık yaralarda dezenfektan olarak ve şişlikleri indirmek için de kullanılmaktadır (Can, 2017).



Şekil 1.4. Benzoin

Benzoin gibi benzoin yağının da tıpta ve kozmetikte kullanımı yaygındır. Sakinleştirici ve rahatlatıcı etkiye sahip olan benzoin yağı bazı dini ayinlerde tütsü olarak kullanılmaktadır. Antiseptik özelliğinden dolayı dezenfektan olarak yararlıdır. Gaz giderici etkisi nedeniyle sindirime yardımcı olur. İdrar söktürücü olarak kullanıldığında toksinlerin vücuttan atılmasına katkı sağlar. Benzoin yağı antiromatizmal ve anti-artritlik hastalıkların tedavisinde de oldukça etkilidir.

Çok güzel bir aromaya sahip olduğu için vücut deodorantlarında ve ev spreylerinde kullanılır. Deodorant olarak kullanıldığında aynı zamanda vücut kokusunu oluşturan mikropları yok ederek kokuyu giderir. Bütün bunların yanında benzoin yağı, endokrin bezlerinden insülin

hormonunun salgılanmasını uyararak, kan şekerinin düşürür ve bazı metabolik fonksiyonları düzenler (Can, 2017).

α -Hidroksi ketonlar, yapılarında bulunan hidroksi grubunun varlığından dolayı kiral merkeze sahip oldukları için bu bileşiklerin sentezleri ayrı bir önem taşımakta ve araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir. Literatürde simetrik ve simetrik olmayan α -hidroksi ketonların sentezi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin elde edilmesinde en etkili yolun siyanohidrin veya tiyoketaller aracılığı ile “umpolung” reaksiyonları olduğunu bildirmiştir (Albright, 1983; Yus vd., 2003; Eisch, 1995). Diğer sentez yöntemleri olarak; enol fosfatların oksidasyonu (Chin-Joe vd., 2000), visinal diollerin seçici oksidasyonu (Koike vd., 2000), diesterlerin açiloin kondenzasyonu (Koike vd., 2000), TiI_4 ile 1,2-diketonların indirgenmesi (Tanaka vd., 2004), $DMSO/FeBr_3$ ile diarilalkinlerin oksidasyonu (Giraud vd., 2006), $TiCl_4/Et_3N$ varlığında aromatik aldehitlerin kapling indirgenmesi (Periasamy vd., 1999), oksalilklorür ile aromatik halkaların Fridel-Crafts reaksiyonu (Tüzün vd., 1973) 1,4-dialkilpiperazin-2,3-dion ile organolityum veya grignard bileşiklerinin reaksiyonu (Mueller-Westerhoff ve Zhou, 1994), mikrodalgada α -bromo aromatik ketonların dönüşümü (Liu vd., 2011) ve iyonik sıvı içinde benzaldehitin ultrasonik kondenzasyonu (Estager vd., 2007) yer almaktadır.

Bu gözlemler sonucu, tez çalışmasında literatürde bulunmayan, simetrik yapıda 1,2-keto alkollerin sentezi için benzoin kondenzasyonu uygulanmıştır. Benzoin kondenzasyonunda kullanılmak üzere başlangıç maddesi olarak seçilen aldehitler, farklı süstitüe fenol ve tiyofenol bileşikleri ile 4-floro benzaldehit'in Ullmann kapling reaksiyonuna sokulmuş ve reaksiyon sonucu 5 adet 4-arenoksibenzaldehit ve 5 adet 4-tiyoeterbenzaldehit türevleri olmak üzere toplam 10 adet süstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılmış, saflıkları ince tabaka kromatografisi kullanılarak belirlenmiştir.

Elde edilen aldehit bileşiklerinden benzoin kondenzasyonu ile büyük grupta simetrik yapıda 1,2-keto alkollerini yüksek verimle sentezlemek amacıyla katalizör, baz, sıcaklık, çözücü, reaktif oranları ve reaksiyon süresi gibi parametreler değiştirilerek birçok deneme yapılmış ve en yüksek verimin elde edildiği reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Tespit edilen reaksiyon şartlarına göre, süstitüye aldehitlerin N-heterosiklik karben katalizörü varlığında benzoin kondenzasyonu sonucu tez konusunu oluşturan 10 adet yeni 1,2-keto alkol bileşiği

sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler kolon kromatografisi ve kristalizasyon yöntemleri ile saflaştırılarak, yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve LC-MS spektroskopik ve kromatografik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışmada sentezlenen 1,2-keto alkol bileşikleri aşağıda verilmiştir:

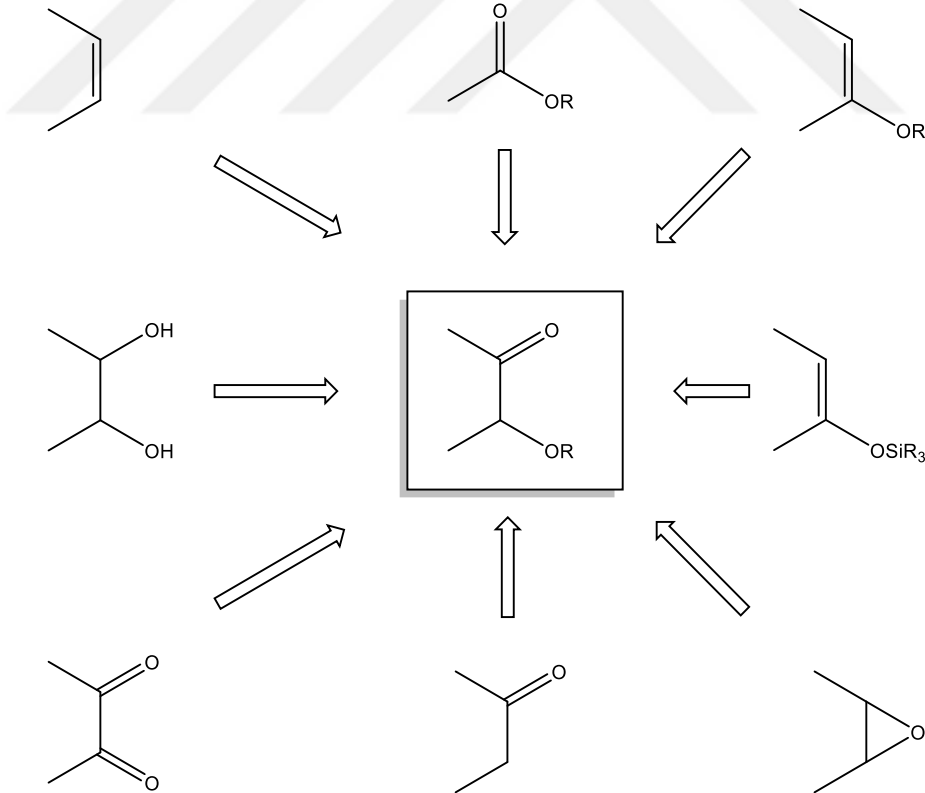
- 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (**2a**)
- 1,2-bis(4-(*p*-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2b**)
- 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2c**)
- 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2d**)
- 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2e**)
- 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2f**)
- 1,2-bis(4-(*p*-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2g**)
- 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2h**)
- 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2i**)
- 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2j**)

Tez çalışması sonunda sentezlenen yeni 1,2-keto alkollerin büyük gruplar içermesi nedeniyle sterik engelli olmaları, ileriki çalışmalarda yapılması planlanan asimetrik benzoin kondenzasyonları için oldukça önemlidir. Ayrıca, bu bileşiklerden yola çıkılarak yeni organokatalizörler sentezlenebilecek ve organik reaksiyonlarda yeni katalizör denemeleri için yol gösterici olacaklardır. Bütün bunların yanında, organik kimyada önemli bir yer tutan yükseltgenme, indirgenme, enzimatik hidroliz gibi reaksiyonlarda da çıkış maddesi olarak kullanılabilirlerdir. |

2. GENEL KISIMLAR

2.1. α -HİDROKSİ KETONLARIN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

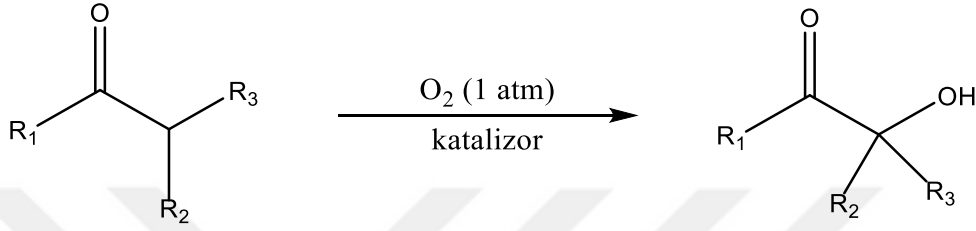
Doğal ürünlerin temel yapısal alt birimleri olan α -hidroksi ketonlar (α -ketol), içerdikleri fonksiyonel gruplar nedeniyle sentetik organik kimyada önemli yapı taşlarıdır (O'Neil, 2001; Larock, 1999; Hudlicky, 1990). α -Hidroksi ketonlar genel olarak, metal oksit, peroksit, oksaziridinler vb. varlığında karbonil bileşiklerinin (Moriarty vd., 1981; El-Qisairi vd., 2002; Christoffers vd., 2004), bunlara karşılık gelen enolat türevlerinin (Hashiyama vd., 1992; Rubottom vd., 1974; Takai vd., 1991) veya epoksitlerin (Tsuji, 1989) α -oksidasyonu ile hazırlanırlar. Ayrıca, alkenlerin oksidasyonu (Sakata vd., 1992; Murahashi vd., 1993), diesterlerin açiloin kondenzasyonu (Finley, 1964) ve α -diketonların indirgenmesi (Hekmatshoar vd., 2002) gibi çeşitli yöntemler de yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. α -Hidroksi ketonlara giden sentetik yollar (Bierenstiel vd., 2005)

2.1.1. Ketonların α -Oksidasyonu

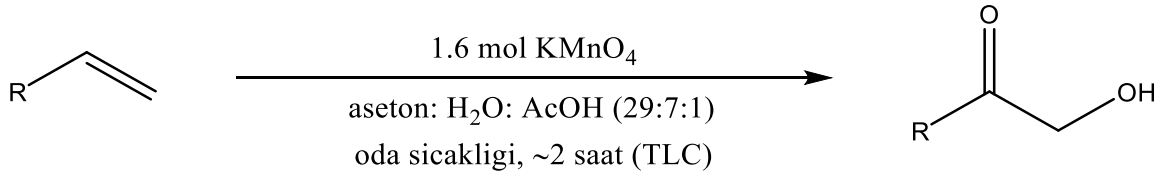
Karbonil bileşiklerinin oksidan veya oksijen kaynağı olarak moleküler oksijen ile doğrudan α -hidroksilasyonu için birçok katalitik yöntem mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, katalizör olarak $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve 10% Pd/C başarılı bir şekilde kullanılarak yüksek verimle α -hidroksi keton bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.2) (Christoffers vd., 2003).



Şekil 2.2. α -Oksidasyon reaksiyonu

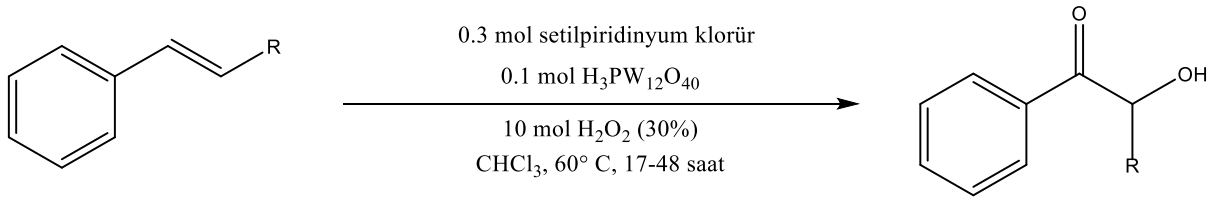
2.1.2. Alkenlerin Oksidasyonu

Bonini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, çeşitli uç alkenler, potasyum permanganat oksidasyonu ile iyi verimlerde doğrudan ilgili α -hidroksi ketonlara dönüştürülmüştür (Şekil 2.3). Reaksiyon, farklı şekilde korunan hidroksi gruplarının varlığında oldukça kemoselektiftir (Bonini vd., 2006).



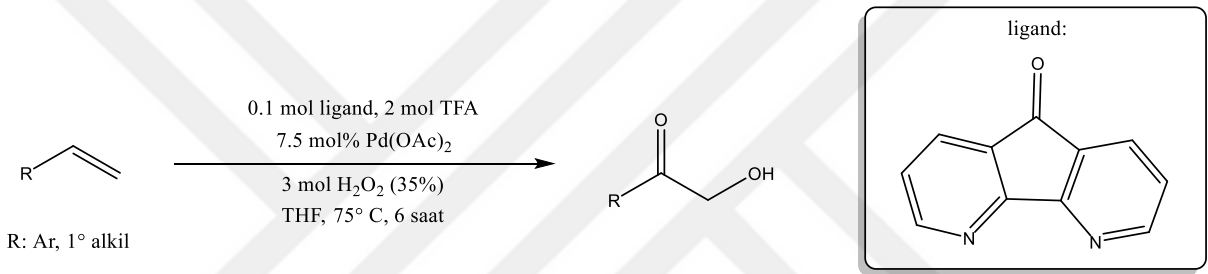
Şekil 2.3. Alkenlerden α -hidroksi keton sentezi

Diğer bir çalışmada, 12-tungstofosforik asit/setilpiridinyum klorür sistemi ile katalizlenen çeşitli 1-aril-1-alkenlerin H_2O_2 ile ketohidroksilasyonu sonucu iyi verimlerde ve yüksek bölgesel seçicilikte açilolinler verdiği görülmüştür (Şekil 2.4) (Zhang vd., 2006).



Şekil 2.4. Alkenlerin H₂O₂ varlığında ketohidroksilasyonu

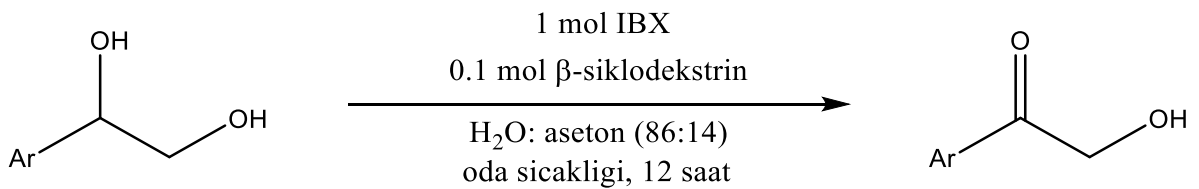
Basit alkenlerin paladyum katalizli, çevre dostu dioksijenasyon reaksiyonu ise, α -hidroksi ketonların hızlı bir şekilde elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 2.5) (Huang vd., 2017).



Şekil 2.5. Paladyum katalizli α -hidroksi keton sentezi

2.1.3. Alkollerin Oksidasyonu

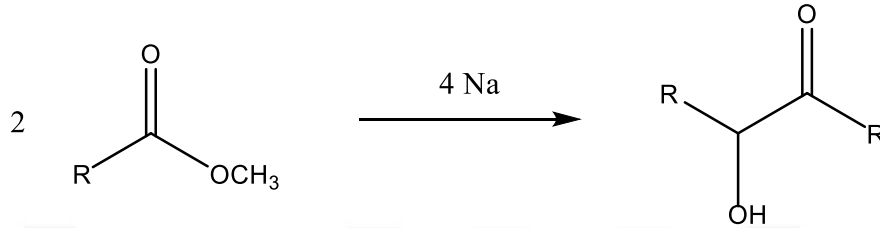
Alkoller, su/aseton karışımı içinde β -siklodekstrin varlığında o-iyodoksibenzoik asit ile oda sıcaklığında oksidasyona uğrayarak mükemmel verimlerde α -hidroksi ketonları vermektedir (Şekil 2.6) (Surendra vd., 2003).



Şekil 2.6. β -Siklodekstrin varlığında alkollerin oksidasyon reaksiyonu

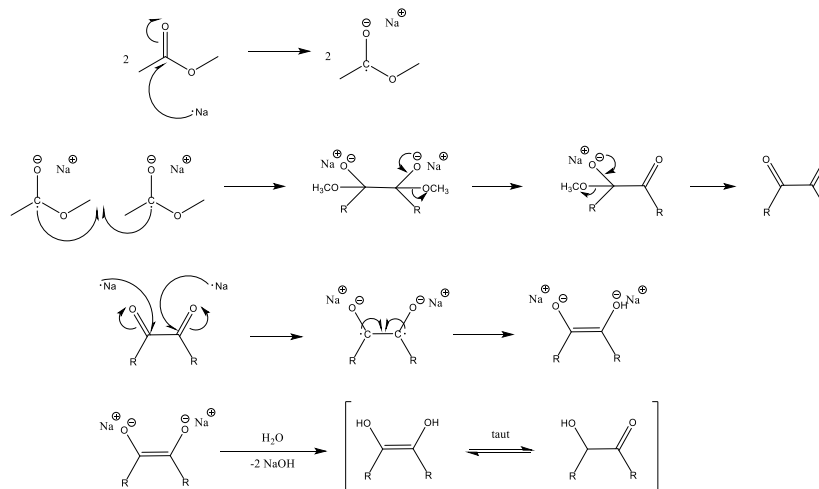
2.1.4. Açiloin Kondenzasyonu

Açiloin kondenzasyonu, bir α -hidroksiketon vermek üzere metalik sodyum varlığında iki karboksilik esterin indirgeyici kapling reaksiyonudur (Şekil 2.7) (Bouveault ve Locquin, 1905; Finley, 1964; Bloomfield vd., 2004).



Şekil 2.7. Açiloin reaksiyonu

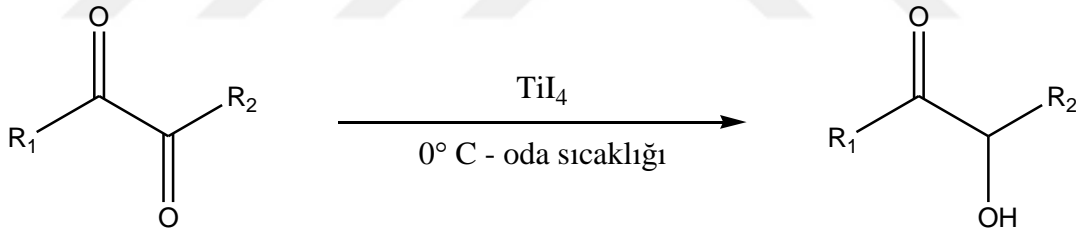
Alkil grubu (R) alifatik ve doymuş olduğunda reaksiyon başarılı bir şekilde sonuçlanır. Reaksiyon, benzen ve toluen gibi yüksek kaynama noktasına sahip aprotik çözücüler içinde inert atmosferde gerçekleştirilir. Protik çözücüler kullanıldığında, kondenzasyon yerine ayrı esterlerin Bouveault Blanc indirgenmesi meydana gelir. Halka boyutuna ve sterik özelliklere bağlı olarak, diesterler kullanıldığında moleküllerarası polimerizasyona göre molekül içi siklizasyon da görülmektedir. Bu tür siklizasyon, ester gruplarının mevcut olduğu uçların, sodyum metali üzerindeki yakın bölgelerde zayıf da olsa adsorbe edilmesi ile açıklanmaktadır. 10 veya daha fazla karbon içeren diesterler çok kolay siklizasyona uğramaktadır. (Sanyal, 2013)



Şekil 2.8. Açiloin reaksiyon mekanizması

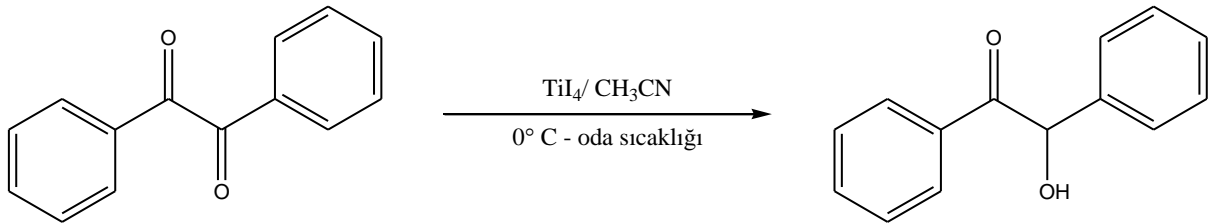
2.1.5. 1,2-Diketonların İndirgenmesi

1,2-diketonların indirgenmesi ile α -hidroksiketonların eldesi önemli bir sentez yöntemidir (Şekil 2.9) (Nakamura vd., 1996; Mashima vd., 1994; Suzuki vd., 1986). Ancak, diollere ve/veya mono-ketonlara aşırı indirgeme gibi zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu sorunları gidermek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, MeOH içinde az miktarda $TiCl_3$ kullanımı 1,2-diketonların 1,2-diollere indirgenmesini önlemektedir (Clerici, 1985). Ayrıca, sulu HI içinde 1,2 diketonların ısıtılması mono-ketonlar vermektedir (Reusch ve LeMahieu, 1964; Weinstock Jr ve Fuson, 1936). Diğer taraftan, düşük konsantrasyonda VCl_2 veya Zn 'nin kullanımı durumunda seçici olarak α -hidroksi ketonlar elde edilmektedir (Ho, 1976; Kreiser, 1971; Di Vona vd., 1990). Bununla birlikte, ılıman koşullar altında gerçekleştirilen deneysel çalışmalar ile yeni bir indirgeme yöntemi arayışı halen devam etmektedir. Yakın zamanda TiI_4 'ün aldehit indirgenmesi için mükemmel bir reaktif olduğu ve yüksek verimle pinakol kapling ürünlerinin oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (Hayakawa vd., 2000). Günümüzde yapılan çalışmalarda, TiI_4 'ün 1,2-diketonları indirgeyerek iyi verimlerde α -hidroksi ketonlar verdiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.9. 1,2-Diketon indirgenme reaksiyonu

Hayakawa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 0.5 mol eşdeğer TiI_4 ile benzilin indirgenmesinde, %20 verimle istenen mono-indirgenme ürünü benzoinin oluşumunu gözlenmiştir (Şekil 2.10).

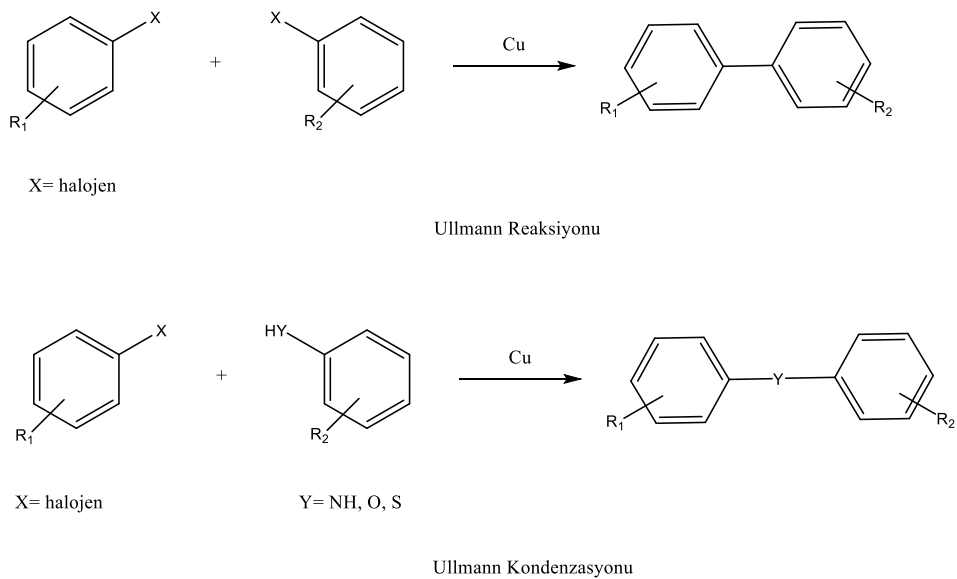


Şekil 2.10. Benzilin TiI_4 ile indirgenmesi

Diğer taraftan, 1.0 mol eşdeğerinden daha fazla TiI_4 kullanıldığında, benzoin yüksek verimle elde edilmiştir. Asetonitril içinde 1.5 eşdeğer TiI_4 varlığında ise %92 verimle benzoin sentezlenerek en iyi sonuca ulaşılmıştır (Hayakawa vd., 2000).

2.2. ULLMANN KAPLING REAKSİYONU

1900'lerin başında, Fritz Ullmann ve Irma Goldberg, bakır katalizli ortamda aromatik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları üzerine yaptıkları çalışmalarda, iki aromatik bileşik arasında yeni bir C–C bağı oluşturmak için bir yöntem keşfettiler (Ullmann, 1903; Goldberg, 1906). Ullmann kapling reaksiyonu olarak bilinen bu reaksiyon, bakır tuzlarının varlığında yüksek reaksiyon sıcaklıkları ($\geq 200^\circ C$) ve uzun reaksiyon süreleri gerektirmesine rağmen kimyacılar tarafından uzun süreden beri kullanılmaktadır. Ayrıca, bu reaksiyon farmasötik, zirai kimya ve polimer kimyasında ara maddelerin sentezi gibi çok sayıda reaksiyon için endüstriyel uygulama alanına sahiptir (Craig ve Drayton, 1991; Katritzky vd., 1996; Buckingham, 1994; D'Aprano vd., 1995). Yaygın olarak kabul edilen terminolojiye göre, 'Ullmann kondenzasyon reaksiyonu' terimi, ilgili aril-amin, -eter veya -tiyoeter bileşiklerini sentezlemek için bir aril halojenür ile bir amin, fenol veya tiyofenol arasındaki bakır katalizli (stoikiometrik miktarda) bir reaksiyonu ifade eder. Bununla birlikte, 'Ullmann reaksiyonu' ile, aril halojenürlerden biarillerin bakır katalizli sentezi de açıklanmıştır (Şekil 2.11) (Hassan vd., 2002; Fanta 1946; Fanta, 1964; Fanta, 1974).



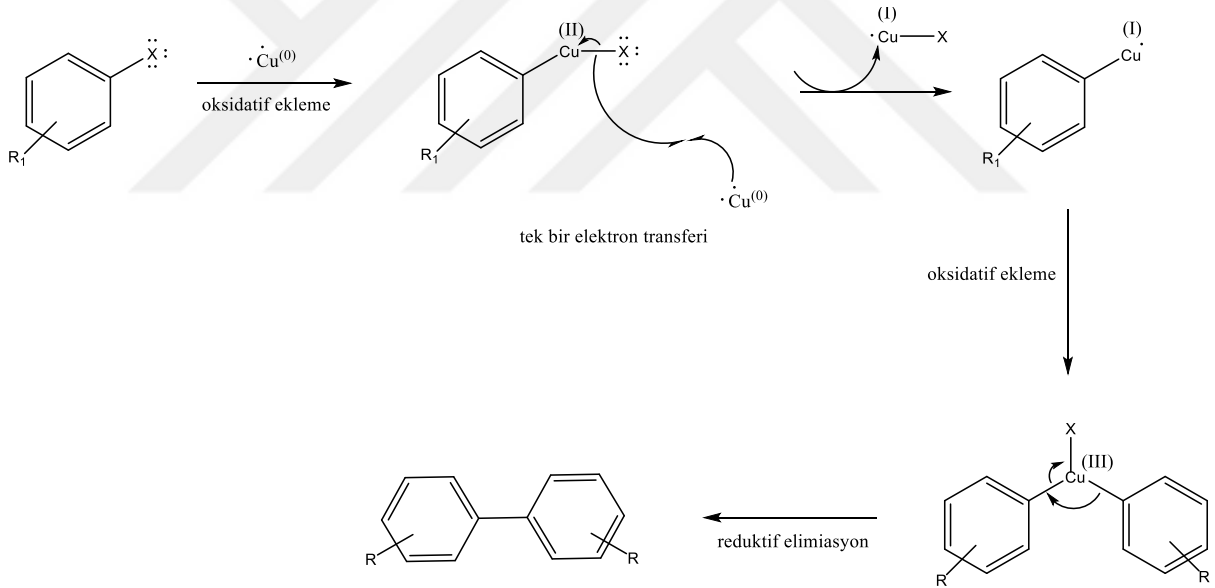
Şekil 2.11. Ullmann reaksiyonunun ve Ullmann kondenzasyonunun şematik gösterimi

2.2.1. Ullmann Kapling Mekanizması

Literatürde Ullmann reaksiyonu için önerilen birçok farklı mekanizma sınıfı mevcuttur. Önerilen bu mekanizmalardan bazıları, mekanik döngü boyunca bakırın oksidasyon durumunun değişmesine bağlıdır. Bu önerilen mekanizmaların iki türü vardır: (Allen, 2004)

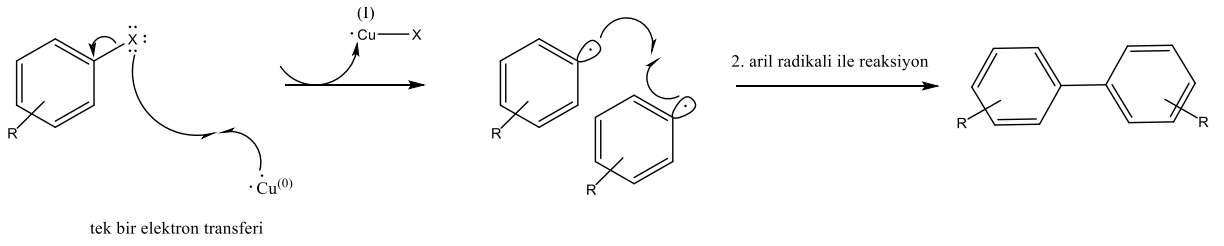
- Oksidatif ekleme/ redüktif eliminasyon mekanizması
- Aril radikal ara ürünleri mekanizması

Oksidatif ekleme/ redüktif eliminasyon mekanizması: Bu mekanizmada ilk adım, bir bakır (III) ara ürünü oluşturmak için aril halojenürün bakıra oksidatif eklenmesidir. Daha sonra, bakır üzerindeki halojenür, nükleofil ile değiştirilir ve elde edilen ara ürün, redüktif bir eliminasyon ile, birleştirme ürününü serbest bırakır ve aktif Cu (I) katalizörü yeniden üretilir (Şekil 2.12) (Sperotto vd., 2010).



Şekil 2.12. Oksidatif ekleme/ redüktif eliminasyon mekanizması

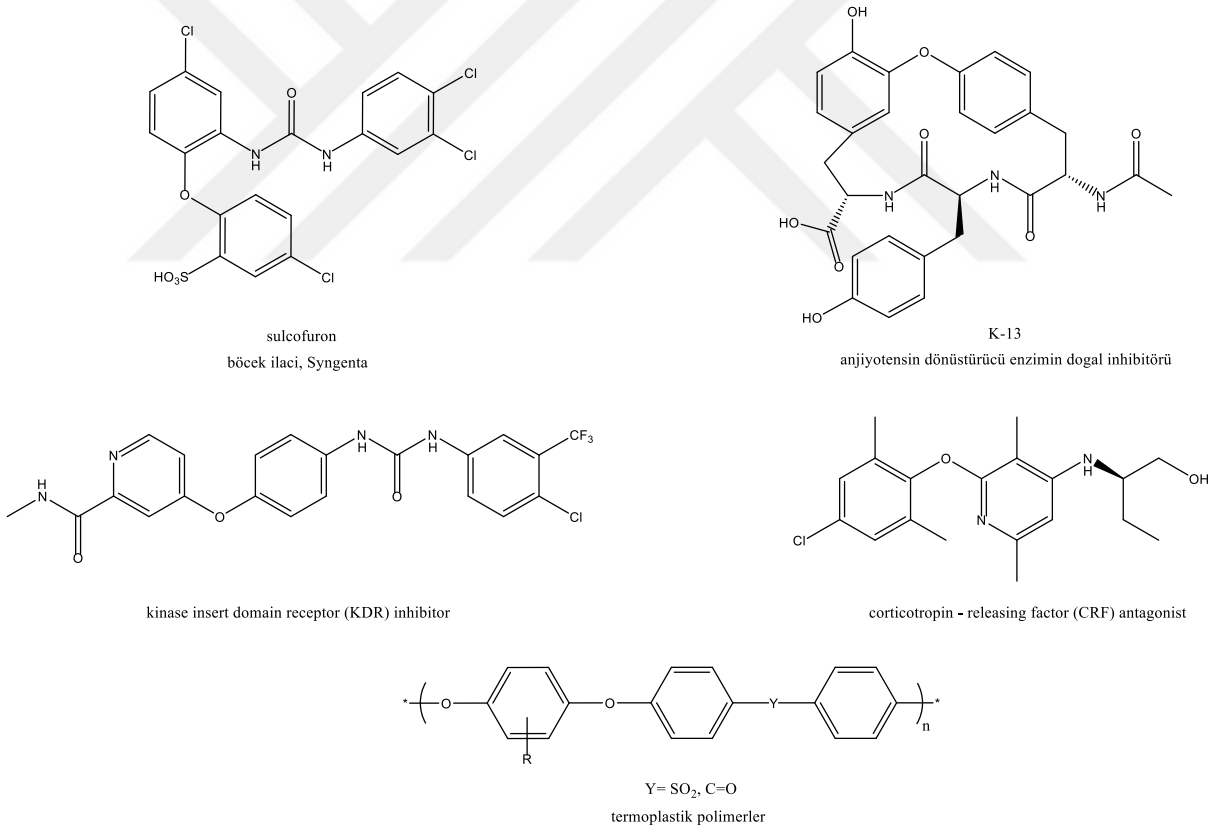
Aril radikal ara ürünleri mekanizması: Bu mekanizmanın ilk adımında, bakırdan aril halojenüre tek bir elektron transferiyle aril radikali oluşur. Daha sonra oluşan iki aril radikali kapling reaksiyonuna girerek biaril oluşturur (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Aril radikal ara ürünleri mekanizması

2.2.2. Aril Halojenürlerin Fenollerle Kapling Reaksiyonları: Biaril Eterlerin Sentezi

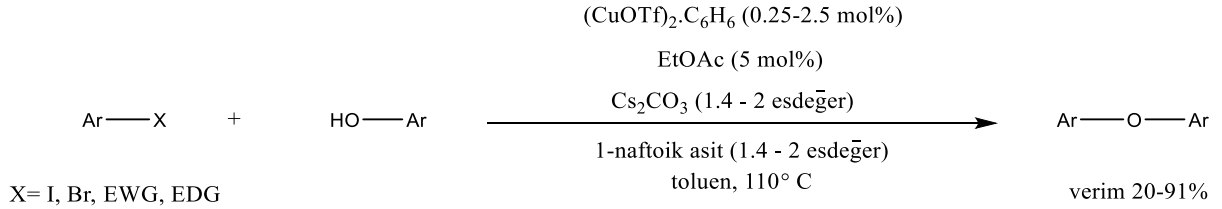
Diaril eter bağı, çeşitli zirai kimyasallar ile farmasötik ve polimer endüstrisinin birçok önemli molekülünde bulunmaktadır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 Diaryl eter bağına sahip bileşikler.

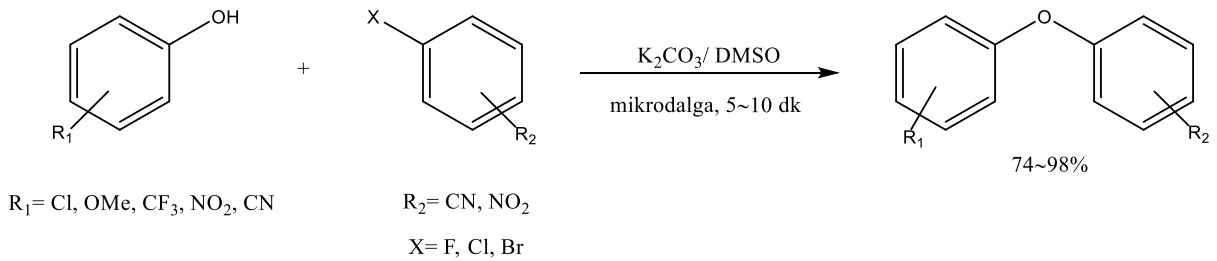
Buchwald ve arkadaşları 1997'de, fenollerin aril iyodürler ve bromürler ile arilasyonunun, baz olarak kullanılan sezyum karbonat varlığında bakır(I) triflat katalizli bir sistem ile gerçekleştirilebileceğini bildirdiler (Şekil 2.15). Bu reaksiyonda, aktif olmayan aril

halojenürlerin elektron çeken sübstitüentlerle sübstitüe edilmiş fenollere dönüştürülmesi ve ayrıca daha az çözünür fenollerin reaksiyonlarında ek olarak stokiyometrik miktarda 1-naftoik asit kullanılması önerilmiştir (Marcoux vd., 1997).



Şekil 2.15. Buchwald tarafından geliştirilen katkı maddelerinin varlığında bakır(I) triflat katalizli diaril eter oluşumu.

Yapılan çalışmalarda, diaril eter oluşumu için klasik Ullmann reaksiyonunun yerini alacak birçok yeni metodoloji geliştirilmiştir (Moroz ve Shvartsberg, 1974; Ullmann, 1904). Ullmann reaksiyonuna önemli bir alternatif, aktifleştirilmiş tercihen 1,2- ve/veya 1,4 sübstitüye aril halojenürlerin, bazik koşullar altında fenollerle nükleofilik $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaksiyonudur (Şekil 2.16) (Sawyer vd., 1998; Wipf ve Lynch, 2003).



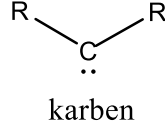
Şekil 2.16. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaksiyonu ile diaril eter sentezi

Herhangi bir katalizör kullanılmaması ve genel olarak iyi verimlerin elde edilmesi bu yöntemi özellikle çekici kılmaktadır. Aynı zamanda, diaril eterlerde çok çeşitli sübstitüentlerin ve fonksiyonel grupların varlığı, diaril eterlerden birçok başka türevler elde etme fırsatını da ortaya koymaktadır (Li vd., 2003).

2.3. KARBENLER

Karbenler, merkez karbon atomuna iki atomun bağlı olduğu (divalent) ve dış yörüngesinde altı elektron içeren genel yapısı $\text{R}_2\text{C}:$ olan reaktif nötral ara ürünlerdir (Şekil 2.17). Metilen

olarak da bilinen "karben" terimi genel olarak $H_2C:$ olarak tanımlanır. Karbenler, dış yörüngedeki elektron boşluğundan dolayı kısa ömürlüdürler ve aşırı reaktivite gösterirler.



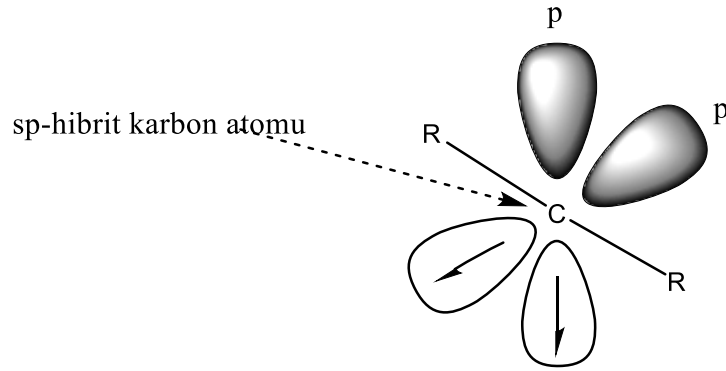
R= C, N, S, O, F, Cl, Br, I, ..

Şekil 2.17. Karben yapısı

Karbenin ilk izolasyonu 1835'te Dumas ve Peligot tarafından denenmiştir. Dünya çapında tek karbon içeren küçük moleküllerin (metan, karbondioksit, karbon monoksit, vb.) bolluğuna dikkat çekerek, metanolün sülfürik asit ile muamele edilerek dehidrasyonu yoluyla kolay bir şekilde metilen sentezinin gerçekleştirilebileceğini varsaydılar. Bu ve daha sonraki çabalar başarısızlıkla sonuçlanırken, Guether, yaklaşık 30 yıl sonra kloroformdan HCl'nin baz katalizli eliminasyonu ile diklorokarbenin ($Cl_2C:$) yerinde üretilmesi ve yakalanmasında başarılı olmuştur. Bununla birlikte, 1960'larda, karbenlerin fiziksel izolasyonun imkânsız olduğu yaygın bir şekilde kabul edilmesine rağmen, sonraki yüzyıl boyunca, bir dizi reaksiyonda önemli ara ürünler olarak kabul edilmişlerdir.

2.3.1. Singlet ve Triplet Karbenler

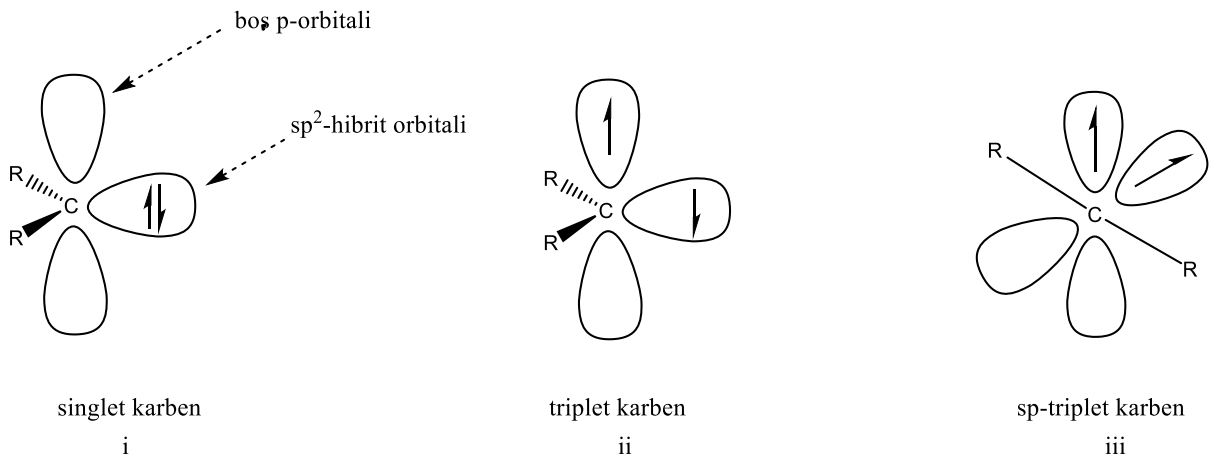
Genel olarak, sp^2 hibritleşmiş karbon atomu içeren karbenler elektronik konfigürasyonlarına bağlı olarak singlet veya triplet karbenler olarak sınıflandırılırlar. Yalnızca iki sübstitüente sahip oldukları göz önüne alındığında, karben merkezi, doğrusal veya bükülmüş bir geometri benimseyebilir. Bir alkinde olduğu gibi doğrusal yapıda, sp orbitallerinde bulunan elektronlar ve daha yüksek enerjili p orbitallerini işgal eden bağ yapmayan elektronlar karbene sp hibridizasyonu kazandırır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Doğrusal bir karbenin orbital yapısı

Bununla birlikte, gerçekte, çok az sayıda doğrusal yapıda karben örneği vardır. Bunların çoğunda, sp^2 hibridizasyon durumunu düşündüren, $100-150^\circ$ arasında bağ açlarına sahip bükülmüş geometri benimsenmektedir. Karben yapısındaki üç adet sp^2 -hibrit orbitalinden ikisi karben sübstitüentleri ile bağ yaparken geriye iki boş orbital kalır. Bunlardan biri sp^2 -hibrit orbitali, diğeri ise boş p orbitalidir. Bu durumda altı elektronun dağılımı için iki olasılık vardır:

- i. Eğer iki elektron enerji seviyesi daha düşük olan sp^2 orbitaline yerleşip, daha yüksek enerjili p-orbitalini boş bırakılırsa, elektron spinleri zıt yönde olacağından bu karbene singlet karben adı verilir. (Şekil 2.19-i).
- ii. Elektronlardan biri sp^2 -orbitaline, diğeri p-orbitaline yerleşirse, Hund yasasına göre paralel spinler tercih edileceğinden, oluşan karben triplet karben olarak adlandırılır (Şekil 2.19-ii).

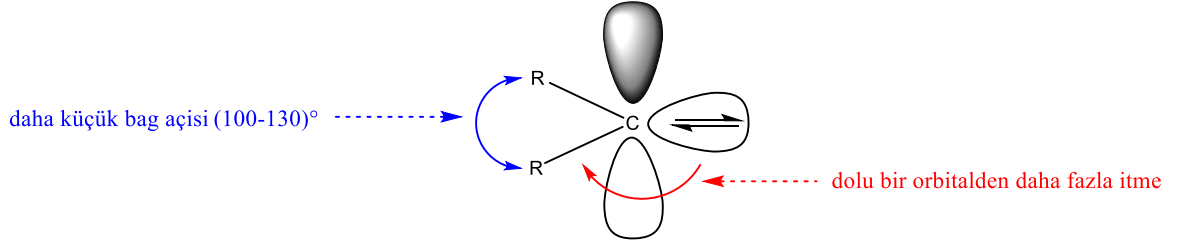
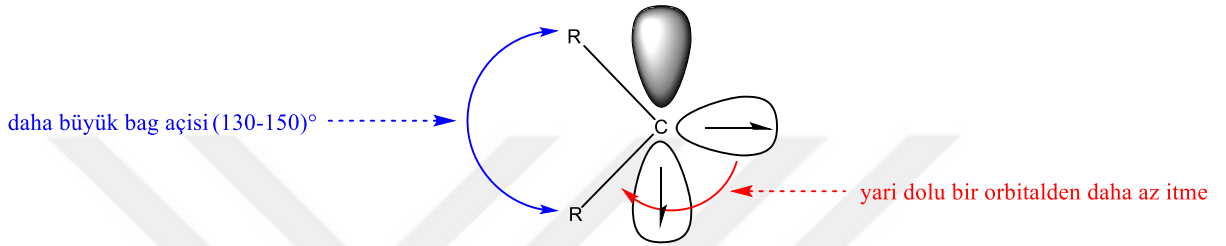


Şekil 2.19. Singlet ve triplet karbenlerin orbital yapıları

Bir karben oluşumunda singlet ya da triplet yapılarının hangisinin benimsendiğini belirleyen birkaç faktör vardır. Bunlardan biri enerji farkıdır. Spin katlılığı $M = 2s + 1$ formülüne göre singlet karbende spinler zıt yönde olduğundan, toplam spin $s = 0$ olacağından, spin katlılığı $M = 2*0 + 1 = 1$ olur. Spinlerin paralel olduğu triplet karben durumunda ise toplam spin $\frac{1}{2} + \frac{1}{2} = 1$ olacağından; $M = 2*1 + 1 = 3$ olur. Karben katlılığı genel olarak σ - ve π - orbitalleri arasındaki enerji farkına bağlıdır. Bu orbitaller arasındaki enerji farkı en az 2 eV ise, elektronlar öncelikle düşük enerji seviyeli orbitali dolduracaklarından, karben singlet özelliği kazanır. Eğer bu fark 1.5 eV'un altında ise, karbenin elektronik konfigürasyonu triplet olmaktadır. Sübstitüentlerin bağlı olduğu karbon atomunun hibritleşmesinin sp olduğu doğrusal yapıda olan triplet karbenler de mevcuttur (Şekil 2.19-iii). Bu durumda, yapıda iki boş p- orbitali bulunmaktadır. Bu orbitaller dejenere orbitaller olduğundan Hund yasasına göre; eşit enerji düzeyindeki orbitaller öncelikle tek doldurulacağından, karben elektronları ayrı ayrı p orbitallerine yerleşir ve karben triplet karben özelliğini kazanır. Bugüne kadar yapılan incelemeler, karbenlerin genellikle açısız bir yapıya sahip olduklarını ve elektronik yapılarının temel halde triplet olduğunu göstermektedir. Yapılan hesaplamalar; triplet karbenlerin, singlet karbenlere göre 8-9 kcal/mol daha kararlı olduklarını ortaya koymaktadır. Karbenin reaktivitesi elektronik yapısıyla doğrudan ilgilidir.

Karbene bağlı olan sübstitüentlerin elektronik özellikleri ve sterik hacimleri de karbenin temel yapısını belirlemektedir. Karben karbonuna elektron çekici gruplar bağlı ise, karben singlet yapıyı tercih eder. σ - Elektron çekici gruplar karben karbonuna bağlı olan σ - orbitalini kararlı kılarak, σ - ile π - orbitali arasındaki enerji farkını arttırmaları ve elektronlar σ - orbitaline yerleşerek π - orbitalini boş bırakırlar. Aksine, karben karbon atomuna bağlı sübstitüentler elektron verici gruplar içeriyorsa karben, triplet yapıyı tercih eder. İndüktif etki gibi mezomerik etki de karben yapısını aynı şekilde etkilemektedir. Karben karbonuna bağ yapmayan serbest elektron çiftlerine sahip gruplar bağlı ise (azot, oksijen, kükürt ve halojen gibi), bu atomlar elektronlarını kolayca karben karbonuna vererek orbitallerden birini doldururlar ve karben elektronlarının tek bir orbitale yerleşmesine neden olurlar. Bu durumda, karbenler temel halde singlet yapıyı tercih ederler ve daha kararlı duruma geçerler.

Sterik hacimli sübstitüentler durumunda, singlet karbenler, tek bir sp^2 -orbitalinde iki çift bağ yapmayan elektrona sahip olduklarından, komşu sübstitüentlerle daha fazla elektronik itmeler meydana gelecektir (Şekil 2.20).

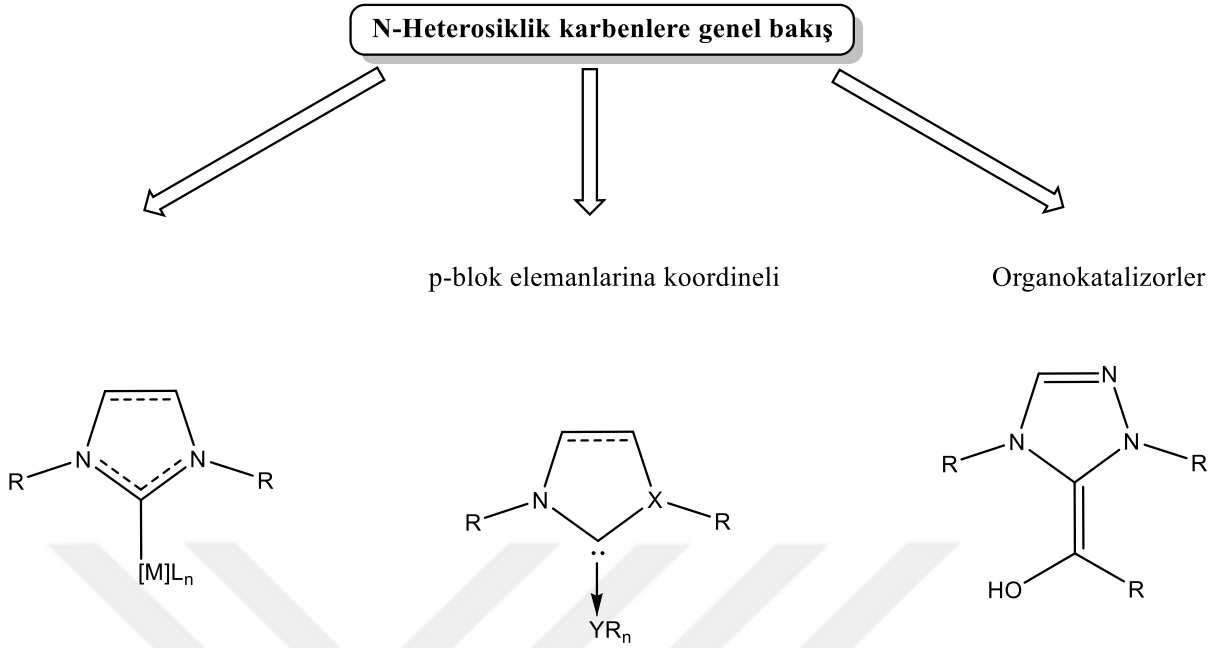
singlet karbon**triplet karbon**

Şekil 2.20. Elektron itmelerinin karbonlerdeki bağ açlarına etkisi

Sonuç olarak, singlet karbonlerdeki sübstitüentler arasındaki bağ açıları, triplet karbonlerdekinden daha küçük olma eğilimindedir. Bu nedenle, önemli ölçüde sterik hacmine sahip sübstitüentler, birbirlerini itme ve ikisi arasındaki bağ açısının boyutunu artırma eğiliminde olacaktır. Daha büyük bağ açıları, triplet karbonlerin karakteristik özelliğidir. Bu nedenle, sterik hacimli sübstitüentler tarafından çevrelenen karbonlar triplet yapıyı tercih etmektedir.

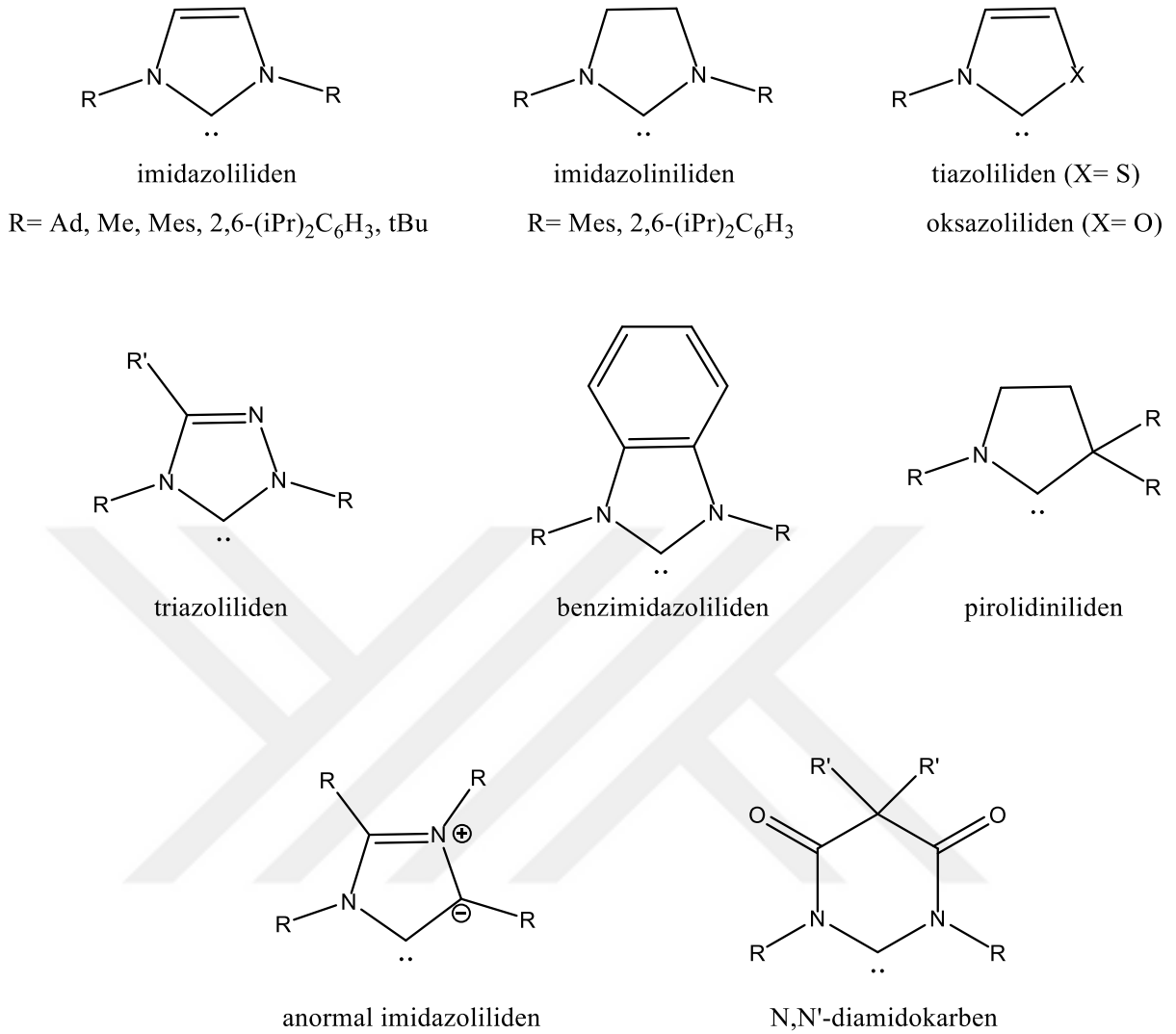
2.3.2. N-Heterosiklik Karbonlar

Günümüzde, birçok organik bileşimin sentezinde organokatalizör olarak kullanılmaya başlanan N-heterosiklik karbonlar, çevre dostu olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle birçok yeni reaksiyonun gelişimine yönelik çalışmalara önyak olmuşlardır. Bu çalışmalarda, önemli organokatalizörler olarak kullanılmalarının yanı sıra geçiş-metal reaksiyonlarında ligand olarak da yer almışlardır (Şekil 2.21) (Enders vd., 2007; Bourissou vd., 2000; Nair vd., 2004).



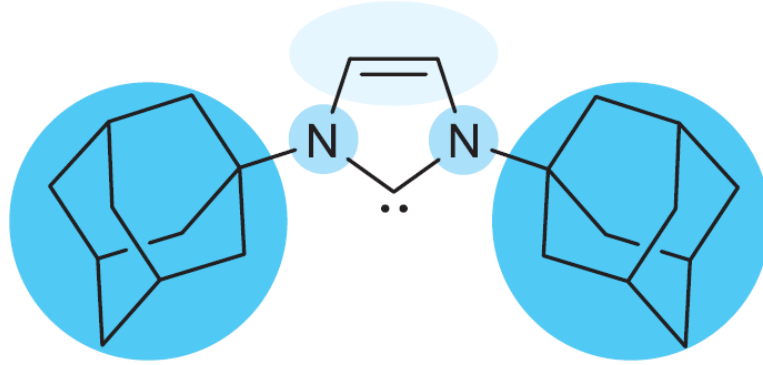
Şekil 2.21. N-Heterosiklik karbenlerin uygulama alanları

N-heterosiklik karbenler, halka yapısı içinde bir karben karbonu ve en az bir azot atomu içeren nötr heterosiklik bileşikler olarak tanımlanırlar. Bu kriterler içinde, çeşitli sübstitüentlere, halka boyutlarına ve heteroatom kararlılıklarına sahip birçok farklı yapıda karben bileşik sınıfı yer almaktadır. En yaygın N-heterosiklik karbenlerler beş üyeli olanlardır, fakat altı ve yedi üyeli olanlar da bilinmektedir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. N-heterosiklik karben sınıflarından bazılarının yapıları.

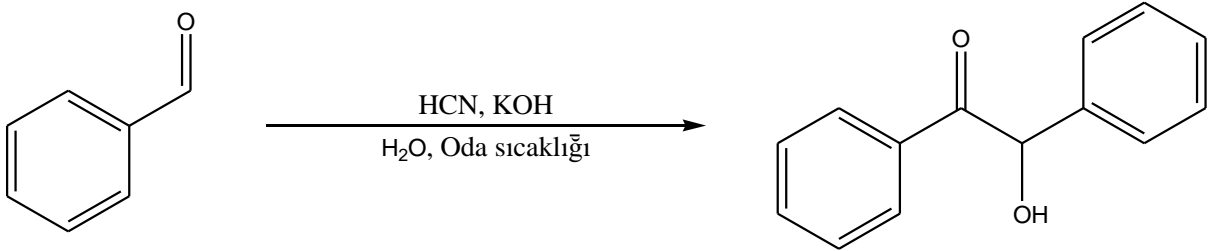
Üstün kararlılığa sahip olan N-heterosiklik karbenlerin bu kararlılıkları elektronik yapıları ve sterik etkilerden kaynaklanmaktadır (Şekil 2.23). Komşu azot atomlarının yüksek elektronegativitesi sonucu, sp^2 hibridizasyona sahip karben atomu kararlılık kazanır. Güçlü σ -donör ve zayıf π -akseptör özelliğe sahip olan N-heterosiklik karbenler, azot atomu üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronların π bağı yolu ile karben karbonuna iletilmesi sonucu karben karbonunun konfigürasyonu tamamlanır ve N-heterosiklik karbenin kararlılığı ortaya çıkar. Ayrıca, N-heterosiklik karbenlerin azot atomuna bağlı sübstitüentlerin değiştirilmesi ile sterik ve elektronik açıdan en uygun karbenin hazırlanması mümkün olmaktadır.



Şekil 2.23. N-Heterosiklik karbenlerin sterik ve elektronik yapısı (Hopkinson, 2014)

2.4.BENZOİN KONDENZASYONU

Kondenzasyon, biri organik molekül olmak üzere iki molekül arasından çoğu kez su gibi küçük ve polar bir molekül ayrılarak yeni bir molekülün meydana gelmesidir. Kondenzasyon reaksiyonları esas olarak polimer, polipeptid, monomer vb. gibi bileşiklerin üretimi için önemlidir. C-C bağlarının oluşumu için önemli bir reaksiyon olan benzoin kondenzasyonu, ilk olarak 1832 yılında Wöhler ve Liebig tarafından gerçekleştirilmiştir (Wöhler ve Liebig, 1832). Wöhler ve Liebig acı badem yağı (benzaldehit ve eser miktarda hidrosiyanik asit içeren) üzerine yapılan araştırmalar sırasında, bu yağın potasyum hidroksit ile muamele edilmesi yoluyla siyanohidrinleri sentezlemeye çalışırken benzoin oluşumunu gözlemlemişlerdir (Şekil 2.24).



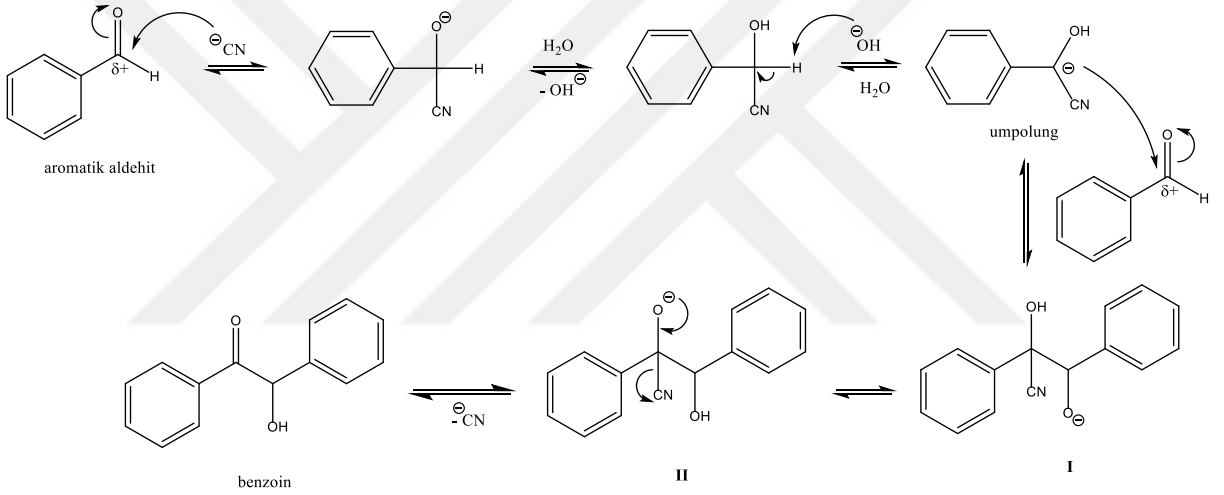
Şekil 2.24. Wöhler ve von Liebig tarafından keşfedilen benzoin kondenzasyonu

Ancak, reaksiyonun keşfinin ardından 70 yıldan fazla bir süre geçmesine rağmen reaksiyon mekanizması açıklanamamıştır. Zinin, 1839'da siyanür varlığında reaksiyonun katalitik olarak yürütülebileceğini göstererek siyanür anyonunun oynadığı rolü vurgulamış (Zinin, 1839,

1840), Lapworth da, bu gözleme dayanarak siyanohidrinlerin α -deprotonasyonunu ve aldehitlere eklenmesinin gerçekleştiği makul bir mekanizma önermiştir (Lapworth, 1903).

Benzoin kondenzasyon reaksiyonunda, elektrofil özelliğe sahip olan karbonil karbonu, bir nükleofil olan siyanür iyonu (CN^-) ile reaksiyon vermektedir. Benzaldehite siyanür anyonunun eklenmesi umpolung olarak bilinen karbonil merkezinin reaktivitesinin tersine çevrilmesine neden olur. Daha sonra bu bileşik bir başka benzaldehit molekülü ile reaksiyona girerek bir α -hidroksi keton oluşur (Şekil 2.25).

Reaksiyonda CN^- iyonu katalizör olarak görev yaptığından eşdeğer miktarda alınmasına gerek yoktur. Reaksiyonun mekanizması aşağıda gösterildiği gibidir:



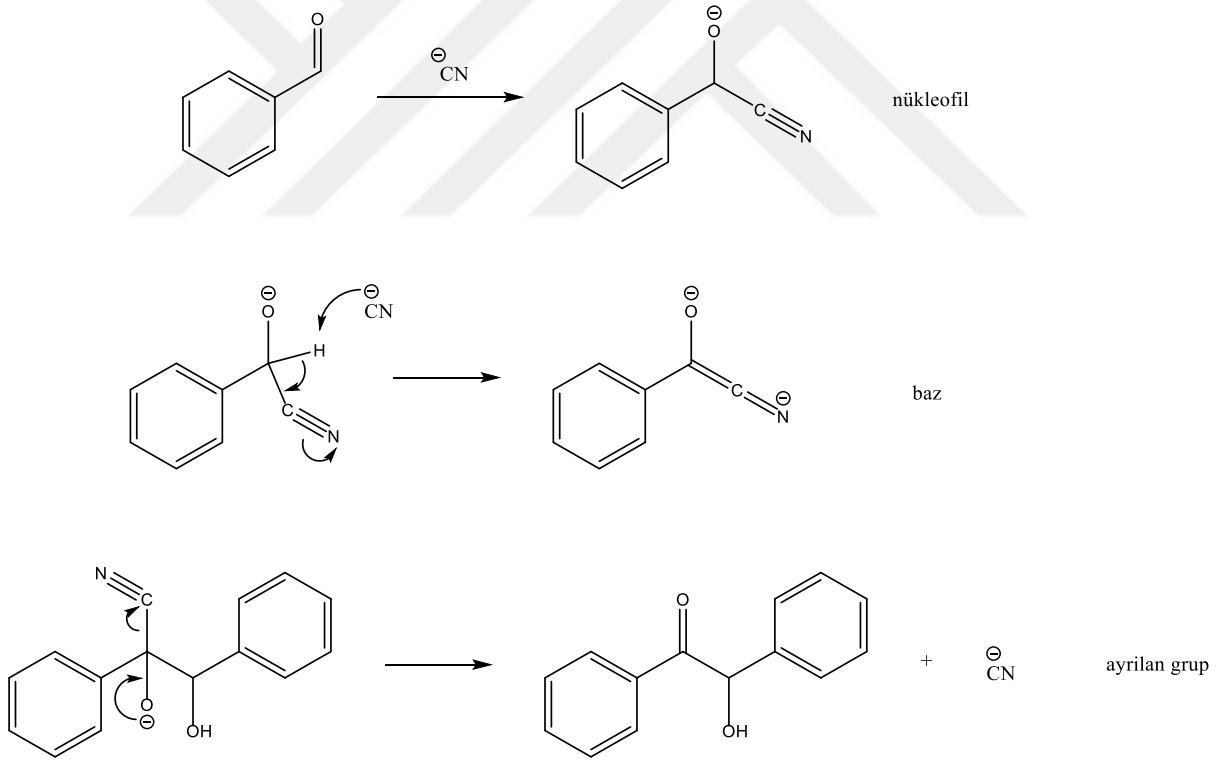
Şekil 2.25. Siyanür katalizli benzoin kondenzasyon mekanizması

Reaksiyonun birinci adımında, siyanür iyonunun karbonil karbonuna saldırmasıyla meydana gelen alkolatta, fenil ve siyanür gruplarının etkisiyle, karbonil karbonuna bağlı proton H^+ şeklinde ayrılacak kadar asidik özellik kazandığından O^- üzerine göç eder ve bir karbanyon oluşur. Oluşan karbanyon yük dağılımı sebebiyle alkolattan daha karardır. Güçlü bir nükleofil olan karbanyon ortamda bol miktarda bulunan benzaldehit ile reaksiyona girer. Kararlı olmayan karbanyon katılma ürünü **I** bir proton göçüyle **II** ürününe dönüşür. Ancak yine de kararlı olmayan **II** iyonu CN^- kaybederek daha kararlı olan α -hidroksi ketonu meydana getirir. **I** ve **II** alkoksit iyonlarının kararlılıkları belki de farklı değildir. Fakat **II** iyonu CN^- kaybederek kararlı bir bileşik oluşturduğundan proton göçünün gerçekleşmiş olma

ihtimali yüksektir. Ayrıca CN^- grubunun etkisiyle **I** iyonundaki OH protonunun asitliği **II** iyonundakinden daha yüksektir.

Siyanür (CN^-) iyonunun benzoin kondenzasyon reaksiyonunda üç önemli rolü vardır (Şekil 2.26):

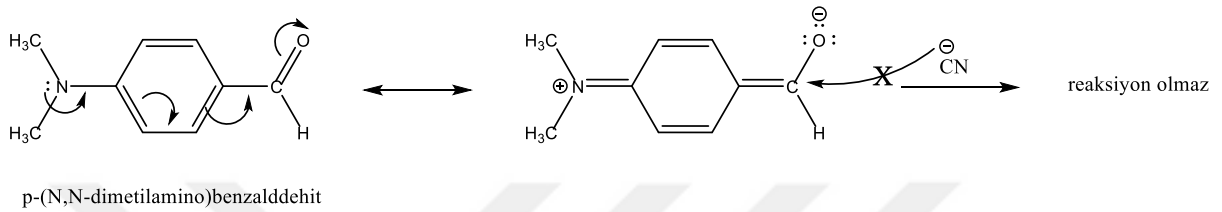
- $-\text{CN}$ grubu güçlü bir elektron çekici gruptur. Nükleofil olarak karbonil bileşiğine katılır ve elektron çekici özelliği nedeniyle ilk katılma ürününde aldehydik protonu asidikleştirerek oksijen üzerine göçmesini kolaylaştırır.
- Protonun ayrılmasını kolaylaştırarak karbonilin reaktivitesinin tersine çevrilmesine neden olur. Oluşan karbanyon hem aromatik halka ile hem de $-\text{CN}$ grubuyla rezonansa girdiğinden kısmen kararlı hale gelir.
- CN^- iyonu ayrılan grup olarak hareket ederek ürünün oluşmasını kolaylaştırır.



Şekil 2.26. Benzoin kondenzasyonda CN^- iyonunun rolü

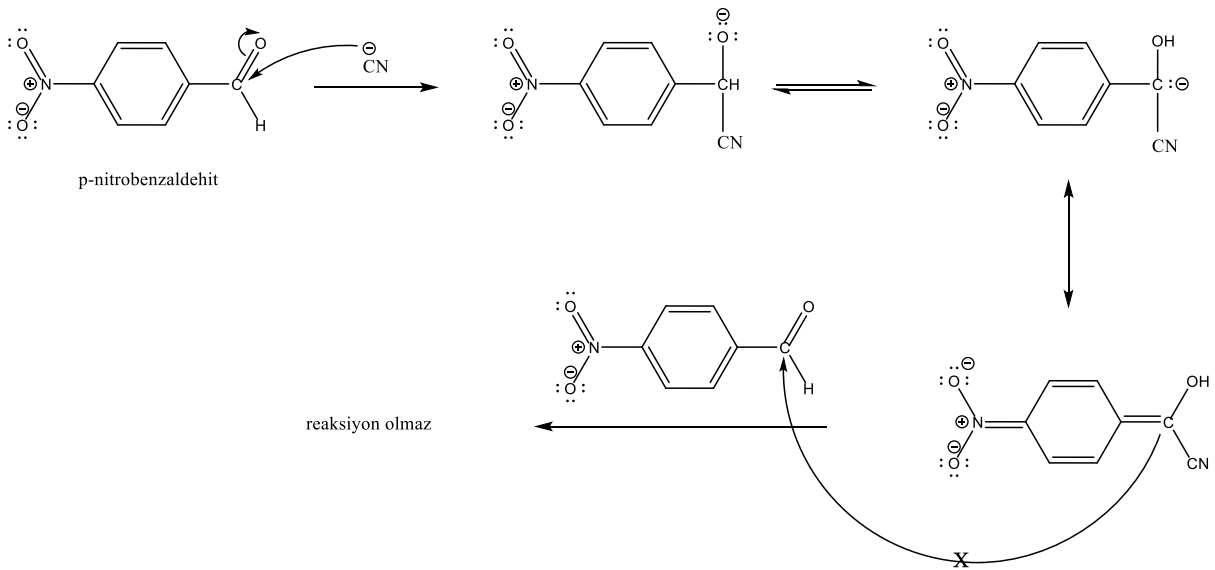
Benzoin kondenzasyonu benzaldehide özgü bir reaksiyon değildir. Aromatik halkada alkil ve alkoksi grupları taşıyan benzaldehit türevleri de bu reaksiyonu verir. Fakat *p*-(*N,N*-dimetilamino) benzaldehit ve *p*-nitrobenzaldehyt bu reaksiyonu vermez. Farklı karaktere sahip *N,N*-dimetilamino ve nitro gruplarının benzoin kondenzasyonunu engellemesi farklı sebeplere

dayanır. Kuvvetli elektron verici bir grup olan *N,N*-dimetilamino grubu aromatik halkayla ve karbonil grubuyla rezonansa girer. *N,N*-dimetilamino grubunun bu rezonansı karbonil grubunun elektrophilik özelliğinin kaybolmasına sebep olur. CN^- iyonunun saldıracağı elektrophilik bir merkez olmadığından reaksiyonun birinci adımı gerçekleşmez ki bu da *p*-(*N,N*-dimetilamino) benzaldehidin benzoin kondenzasyonu vermeyeceği anlamına gelir (Şekil 2.27).



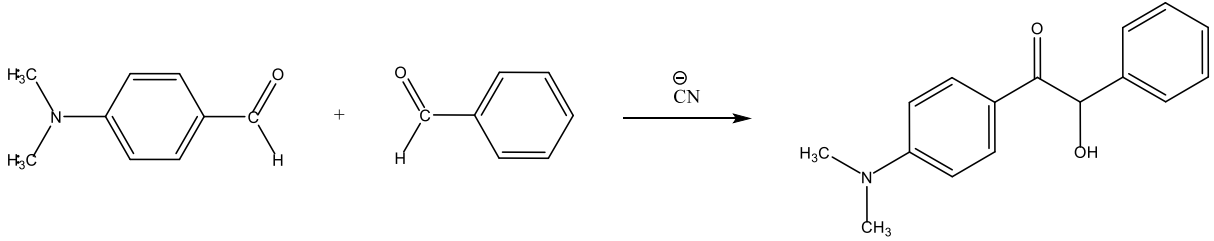
Şekil 2.27. *p*-(*N,N*- dimetilamino) benzaldehit'in CN^- iyonu ile reaksiyonu

p-Nitrobenzaldehit, nitro grubunun mezomerik etkisiyle, benzaldehide göre daha aktif bir karbonil grubuna sahiptir. Fakat, CN^- iyonunun katılmasıyla oluşan karbanyon, nitro grubunun kuvvetli elektron çekici özelliğinden dolayı, aromatik halka ile kuvvetli bir rezonansa katılır ve nükleofilik özelliğini kaybeder. Nükleofilik özelliğini kaybeden katılma ürünü bir başka *p*-nitrobenzaldehit ile reaksiyona giremediğinden benzoin kondenzasyonu gerçekleşmez (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. *p*-nitrobenzaldehit'in CN^- iyonu ile reaksiyonu

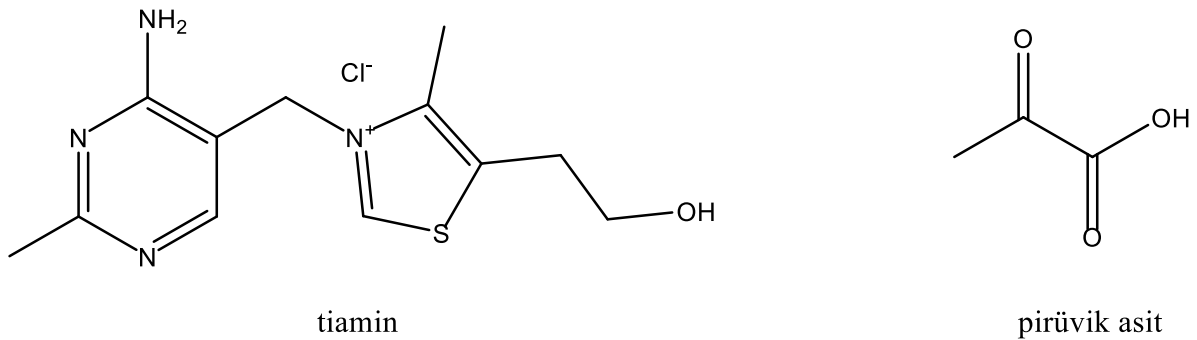
Kendi molekülleri arasında benzoin kondenzasyonu vermeyen *p*-(*N,N*-dimetilamino) benzaldehit ve *p*-nitrobenzaldehyt, başka aldehitlerin bulunduğu ortamda kondenzasyon ürünlerine dönüşebilir (Şekil 2.29).



Şekil 2.29. *p*-(*N,N* dimetilamino) benzaldehit'in benzoin kondenzasyon reaksiyonu

2.5. N-HETEROSİKLİK KARBEN KATALİZLİ BENZOİN KONDENZASYONU

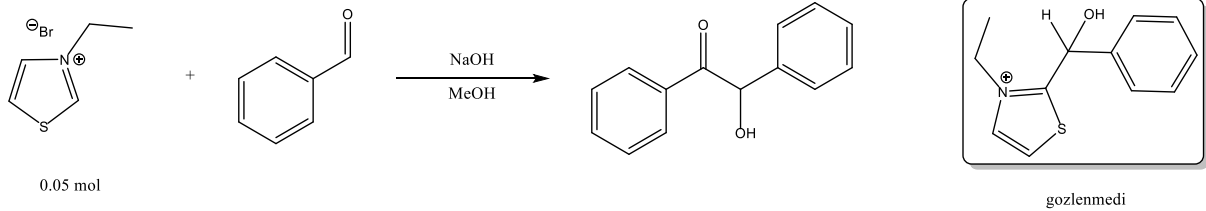
Benzoin kondenzasyonunu katalize etmek için N-heterosiklik karbenlerin kullanımı ilk olarak Ugai tarafından bildirmesine rağmen (Ugai vd., 1943), daha sonraki çalışmalarda, canlı organizmalar içinde gerçekleşen birkaç biyolojik işlemin, açıl anyon eşdeğerlerinin in vivo oluşumu yoluyla ilerlediği anlaşılmıştır (Ochoa, 1951). Bunların hepsinde ortak olan, ana metabolik substratı pirüvik asit olan koenzim tiamin difosfat formundaki tiamin (B_1 vitamini) varlığıdır (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. Tiamin (B_1 vitamini) ve pirüvik asit yapıları

Pirüvik asidi içeren bu biyolojik dönüşümleri katalize etme yeteneği, benzoin kondenzasyonu gibi açıl anyon eşdeğerleri yoluyla ilerleyen diğer reaksiyonlara yönelik çalışmaların başlamasına neden olmuştur. Kröhnke, piridinyum tuzlarının bir baz varlığında aldehitlerle reaksiyona girerek, ylid ara ürünü üzerinden, hidroksi bileşiklerini oluşturmanın yolunu açmıştır (Kröhnke, 1953). Ugai, piridin ve tiyazol arasındaki benzerliklerden yola çıkarak,

tiyazolyum bileşiklerinin aldehitlerle kondenzasyonunun gerçekleşebileceğini öne sürmüş ve sodyum hidroksit ve benzaldehit varlığında benzoin oluşumunu gözlemlemiştir (Şekil 2.31).



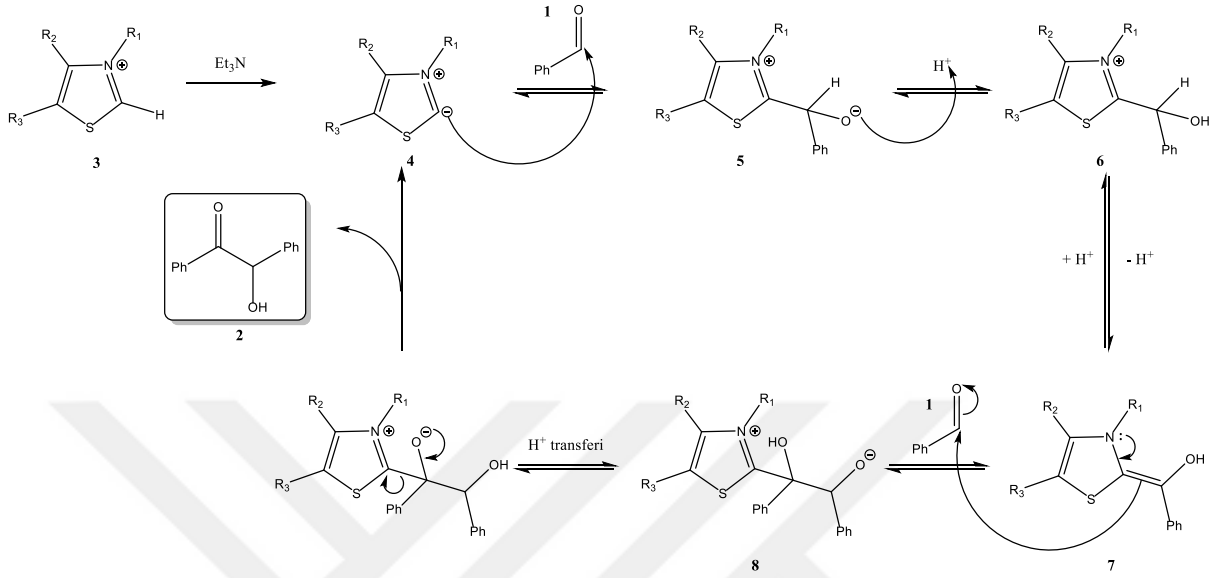
Şekil 2.31. Tiyazolyum tuzu katalizli benzoin kondenzasyonu

Bu çalışma ile, tiaminin yapısındaki tiyazolyum halkası nedeniyle, B1 vitamininin (diğer tiyazolyum tuzlarının yanı sıra) aldehitlere karşılık gelen açılönlere dönüşümünün mümkün olduğu kısa sürede anlaşılmıştır (Green vd., 1942; Green vd., 1941; Mizuhara vd., 1951; Mizuhara, 1950).

2.5.1. Tiamin Varlığında Benzoin Kondenzasyon Mekanizması

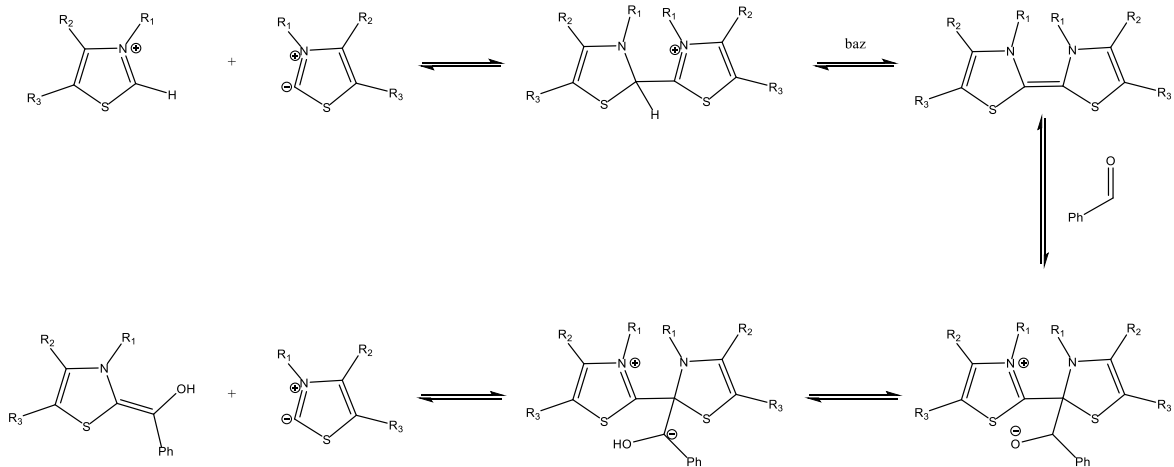
Breslow, 1958'de, tiyazolyum tuzlarının (ve buna bağlı olarak diğer heterosiklik iyonlu karben öncülerinin) benzoin sentezini katalize ettiği, yaygın olarak kabul edilen mekanizmayı yayınlamıştır (Breslow, 1958). Breslow yaptığı çalışmada, nötr D₂O'da birkaç saat bekletildikten sonra tiamin hidroklorürün moleküldeki beş bölgede (OH ve NH₃⁺ parçaları dahil) proton-döteryum değişimine uğradığını kaydetmiştir. Ayrıca, tiyazolyum tuzlarının, ılıman koşullar altında bu C-2 pozisyonunda karşılık gelen anyonları ile dengede olduğu gösterilmiştir. Breslow'un bu gözlemi, benzoin konenzasyonunda katalitik miktarda tiaminin varlığının siyanürüne benzer olduğunu kanıtlamıştır (Şekil 2.32). Mekanizmada gösterildiği gibi, baz (Et₃N), katalitik olarak aktif 4'u oluşturmak için tiyazolyum tuzunun (3) 2-konumunu protonsızlaştırır. Benzaldehit (1) üzerindeki tersinir nükleofilik saldırı, ara ürün 5 yoluyla alkillenmiş tiyazolyum türevi 6 üretir. Reaksiyonun siyanürle katalize edilmiş versiyonuna benzer şekilde, tiyazolyum halkasının varlığı, α-protonun asiditesini artırır ve rezonansla kararlı hale gelen hidroksilenamin ara ürününü (7) oluşturur, umpolung türü de Breslow ara ürünü olarak adlandırılır. Bununla birlikte, yayınlandığı sırada, Breslow bundan "aktif bir aldehit" olarak bahsetmiş ve izolasyonunu denemiş ancak, başarılı olamamıştır. Breslow ara ürününün nükleofilik karakteri nedeniyle ikinci bir benzaldehit molekülüne saldırı gerçekleşerek 8 oluşur. Son bir proton transferi ile N-heterosiklik karben benzoin (2)

oluşumu gerçekleşir. Bu mekanizma ile N-heterosiklik karben, katalitik döngüye girerek reaksiyonu yeniden başlatmaktadır.



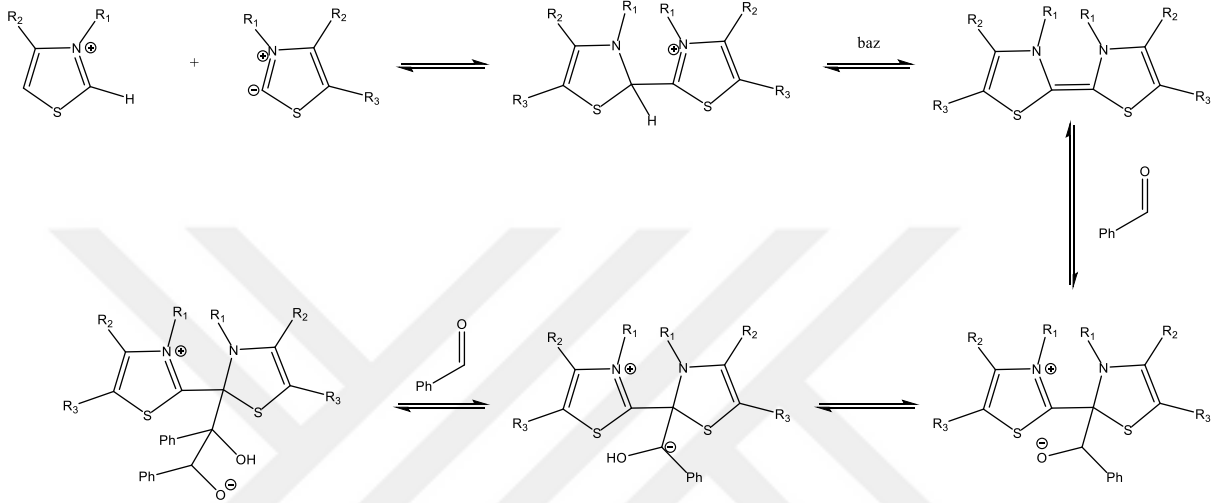
Şekil 2.32. Breslow tarafından önerilen tiyazoliden katalizli benzoin reaksiyonu mekanizması

Breslow'un mekanik önerisinin geçerliliğini tespit etmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (Chen vd., 1991; Breslow vd., 1994; Breslow vd., 1996; Berkessel vd., 2012). Bu çalışmalarda, Lemal ve ark. katalitik olarak aktif türler olarak hareket eden bir karben dimerinin oluşumunu öne sürerken (Şekil 2.33) (Lemal vd., 1964), Castells ve arkadaşları 1986'da alternatif bir dimer mekanizması önermişlerdir (Şekil 2.34) (Castells vd., 1986).



Şekil 2.33. Lemal'ın karben dimer katalizli benzoin kondenzasyonu

Bununla birlikte, bu tür dimerlerin gerçekten benzoin kondenzasyonunu katalize edebildiği açıkça gösterilmiş olsa da, spektroskopik ve kinetik araştırmalar teorisinin olasılığını reddetmiştir (Breslow vd., 1994; Breslow vd., 1996; Chen vd., 1994). Buna rağmen, Breslow'un önerdiği mekanizmanın geçerliliği, modern teknikler ve çalışmalarla halen incelenmektedir.



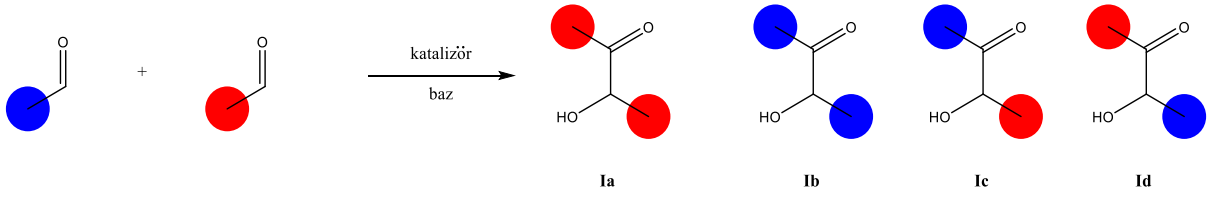
Şekil 2.34. Castells'in karben dimer katalizli benzoin kondenzasyonu

2.6. ÇAPRAZ BENZOİN KONDENZASYONU

Çapraz benzoin kondenzasyonu, iki özdeş olmayan aldehit arasındaki kapling kondenzasyon reaksiyonudur. Bu tür iki aldehitin kondenzasyonu sonucu asimetrik α -hidroksi ketonlar sentezlenir. İndirgeme veya indirgeyici aminasyon gibi ileri reaksiyonlarla da asimetrik 1,2-dioller ve amino alkoller elde edilir (Rosche vd., 2002).

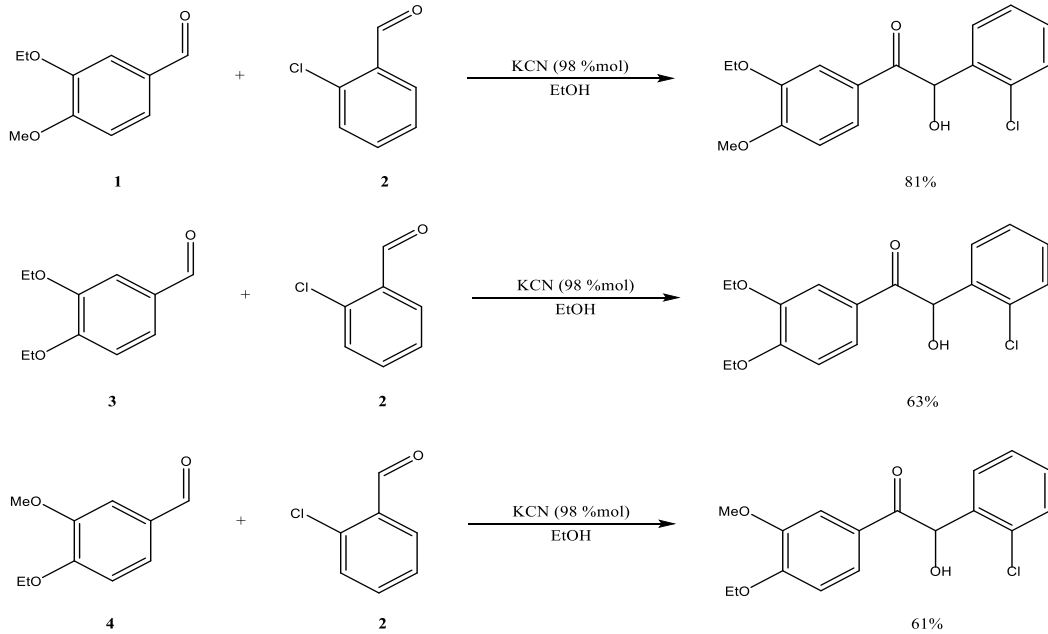
İki özdeş olmayan aldehit arasındaki moleküller arası çapraz benzoin kondenzasyonu dört olası ürün oluşturur:

- Her bir aldehidin kendi kendine kondenzasyonu yoluyla üretilen iki homodimer yapı (Şekil 2.35 Ia ve Ib)
- Aldehitlerin istenen çapraz kondenzasyonundan oluşan iki heterodimer yapı (Şekil 2.35 Ic ve Id).



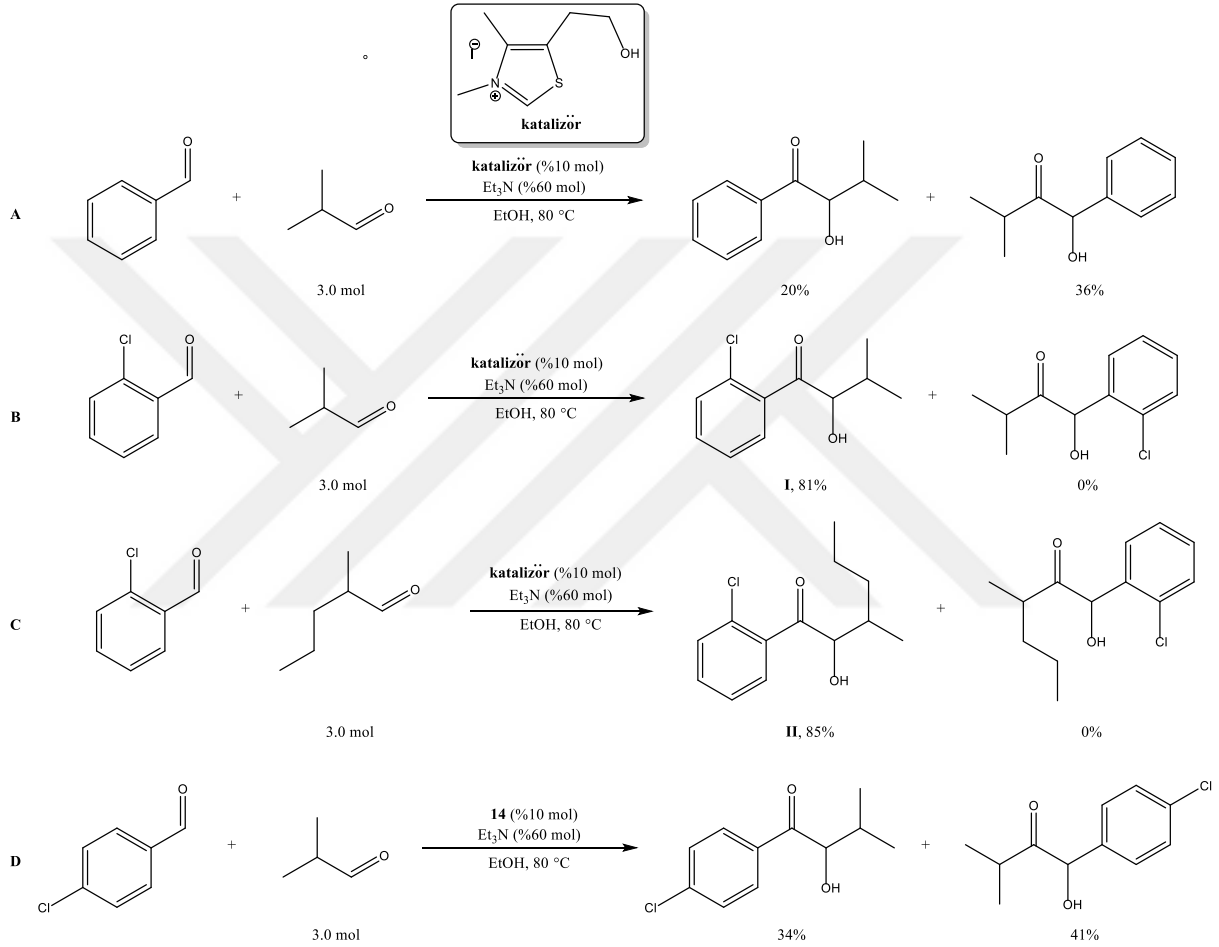
Şekil 2.35. Çapraz benzoin kondenzasyonu

1882'de Fischer, bir çapraz benzoin ürünü üretmek için siyanürle katalize edilen ilk çapraz kondenzasyon reaksiyonunu gerçekleştirmiştir (Fischer, 1882). Bu çalışmadan 60 yıl sonra Buck ve arkadaşları, çapraz benzoin kondenzasyon mekanizmasını ve reaksiyona etki eden elektronik faktörleri daha ayrıntılı bir şekilde incelemiştir (Şekil 2.36) (Ide ve Buck, 1948). Yapılan çalışmada, stoikiyometrik miktarda KCN varlığında, 2-klorobenzaldehitin (**2**), çeşitli 3,4-sübstitüye benzaldehitlerle (**1**, **3** ve **4**) orta ile iyi verimle çapraz bağlandığı görülmüştür. Çalışmanın bugün geçerli kalan bir yönü, orto-sübstitüye bir benzaldehit yokluğunda, çapraz benzoin ürünlerinin daha düşük verimlerle (%40-50) ile elde edilmesidir. O zamanlar, bu reaksiyonların termodinamik kontrol altında olduğuna inanılıyordu ve ana ürün olarak hidroksil grubuna bitişik elektronca eksik aril halkasına sahip α -hidroksi ketonların oluştuğu düşünülüyordu. (Delany, 2015).



Şekil 2.36. Buck ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen çapraz benzoin kondenzasyonu

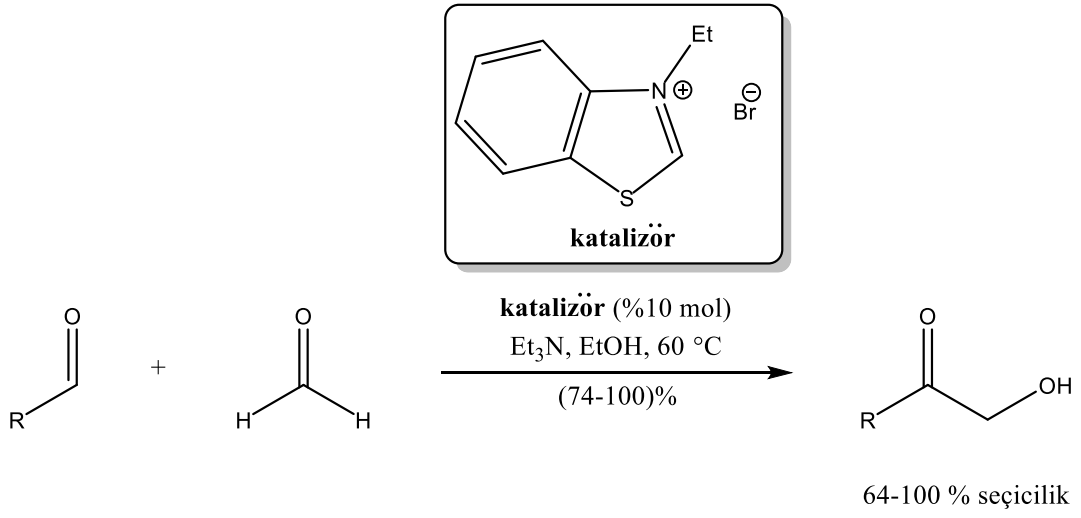
Stetter tarafından yapılan bir çalışmada, tiazolyum tuzları varlığında, aromatik veya heteroaromatik aldehitler arasındaki reaksiyonda alifatik aldehitin aşırısının kullanılması durumunda asimetrik açiloiden birinin seçici olarak oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 2.37) (Stetter ve Dambkes, 1977). Bu kimyasal seçicilik, aromatik aldehitten türeyen daha kararlı Breslow ara ürünü ile daha reaktif olan alifatik aldehit arasındaki reaksiyon ile açıklanabilir.



Şekil 2.37. Stetter tarafından yapılan çapraz benzoin reaksiyonu

2011 yılında Rose ve arkadaşları, Stetter'in verilerindeki hatayı düzelterek **B** ve **C**'de belirtilen koşullar altında oluşturulan çapraz asilolin ürünlerindeki **I** ve **II** 'nin aslında reaksiyonun tek ürünleri olduğunu açıklamışlardır (sırasıyla %81 ve %85 verim) (Rose vd., 2011).

Matsumoto ve arkadaşları formaldehit ile gerçekleştirdikleri çapraz açiloin kondenzasyonunda sadece 1-hidroksi-2-on bileşiğini sentezlemişlerdir. Bu çalışmada, 3-etilbenzotiyazolyum bromür'ün, çözücü olarak ise etil alkolün kullanılması durumunda en iyi sonucun elde edildiğini tespit etmişlerdir (Şekil 2.38) (Matsumoto vd., 1984).



Şekil 2.38. Matsumoto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çapraz açiloin reaksiyonu |

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

- **Merck, 60F₂₅₄ Silikagel Tabaka:** İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.
- **UV Lamba:** İnce tabaka levhaları üzerindeki lekelerin görünür hale getirilmesinde amacıyla kullanıldı.
- **Heidolph Marka Döner Buharlaştırıcı:** Çözücülerin geri kazanılması işleminde kullanıldı.
- **BUCHI B-540 Marka Erime Noktası Cihazı:** Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayininde kullanıldı.
- **Infrared Spektrometresi (Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer):** Sentezlenen 1,2-keto alkol bileşiklerinin FT-IR spektrumları bu cihazdan alınmıştır. Bu analiz İ.Ü.C. Kimya Bölümü Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Bruker 500 MHz Gemini (¹H NMR) ve Varian 126 MHz Gemini (¹³C NMR) Spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (¹H NMR ve ¹³C NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D çözücünde tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bu analizler İ.Ü.C. Proje Teknoloji Ofisi, Merkez Laboratuvarı (MERLAB)'nda yapıldı.
- **Shimadzu 8040 Marka LC-MS Cihazı:** Sentezlenen 1,2-keto alkol bileşiklerinin molekül kütlelerinin tayininde kullanıldı. Bu analiz İ.Ü.C. Kimya Bölümü Analitik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
4-Florobenzaldehit	Sigma	128376
Fenol	Sigma	33517
Dimetilformamid	Merck	103053
Potasyum karbonat	Merck	104928
Sodyum sülfat	Merck	106649
4-Florofenol	Sigma	F-13207
4-Klorofenol	Sigma	185787
4-Hidroksibenzonitril	Sigma	C94009
4-Metoksifenol	Sigma	54050
4-Metilfenol	Merck	422418
Tiyofenol	Sigma	T32808
4-Klorotiyofenol	Sigma	125237
4-Metiltiyofenol	Sigma	T28525
4-Florobenzentiyol	Sigma	F15315
4-Metoksibenzentiyol	Sigma	109525
Sodyum hidroksit	Merck	106462

Dimetilsülfoksit	Merck	102952
Silikagel (kolon krom.için)	Merck	7734
Silikagel TLC alüminyum tabaka	Merck	5554
Methanol	Merck	106008
Etanol	Merck	100983
[pmim]PF ₆	Aldrich	70956
t-BuOH	Fluka	A51632
THF	Merck	108114
Et ₃ N	Merck	808352
DBU	Sigma-Aldrich	33482
KO ^t -Bu	Sigma-Aldrich	156671
3-Etil-5-(2-hidroksietil)- 4-metiltiyazolyumbromür	Sigma-Aldrich	331244
3-Benzil-5-(2-hidroksietil)- 4-metiltiyazolyumklorür	Sigma-Aldrich	256234
1-Etil-3- metilimidazolyumklorür	Sigma-Aldrich	272844
Etil asetat	Teknik	-
Hekzan	Teknik	-
Diklorometan	Teknik	-
Aseton	Teknik	-

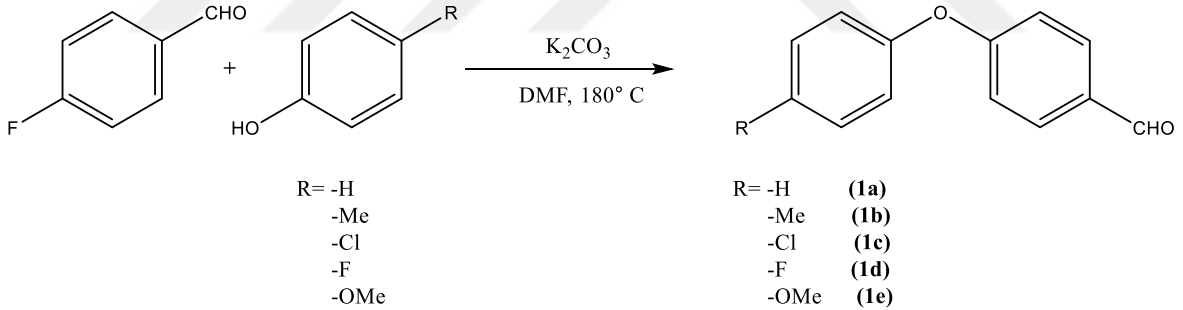
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİN SENTEZİ

1,2-keto alkollerin sentezinde kullanılan başlangıç aldehytleri Ullmann kapling reaksiyonuna göre sentezlenmişlerdir. Bu aldehytlerin eldesi için çeşitli substitüye fenol ve tiyofenol türevleri ve 4-florobenzaldehyt arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonundan toplam 10 adet substitüye benzaldehyt türevi aldehyt sentezlenmiştir.

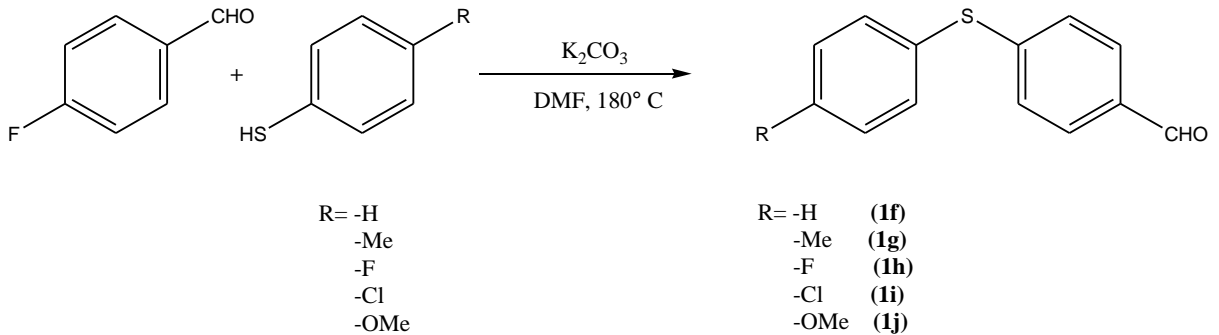
3.3.1. Genel Yöntem

Reaksiyon balonuna alınan 4-florobenzaldehyt (8 mmol) ve fenol/tiyofenol türevi bileşik (8 mmol) DMF (16 mL) içinde çözülür. Bu karışıma K_2CO_3 (8 mmol) ilave edilerek $180\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 2 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamladıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulur ve CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilir. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, çözücü evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yönteme göre elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırma işleminde yürütücü faz olarak hekzan-etil asetat (9:1) kullanıldı. Verim, saf ürün üzerinden %80-95 olarak bulundu.

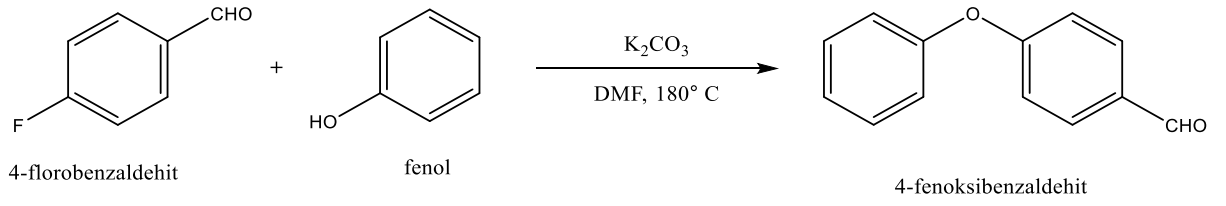


Şekil 3.1. 4-Arenoksibenzaldehyt türevlerinin genel sentez reaksiyonu



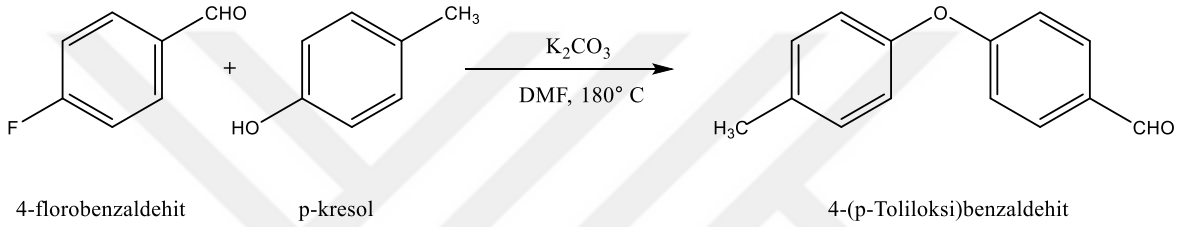
Şekil 3.2. 4-Tiyoterbenzaldehyt türevlerinin genel sentez reaksiyonu

3.3.1.1. 4-Fenoksibenzaldehit Sentezi (1a)



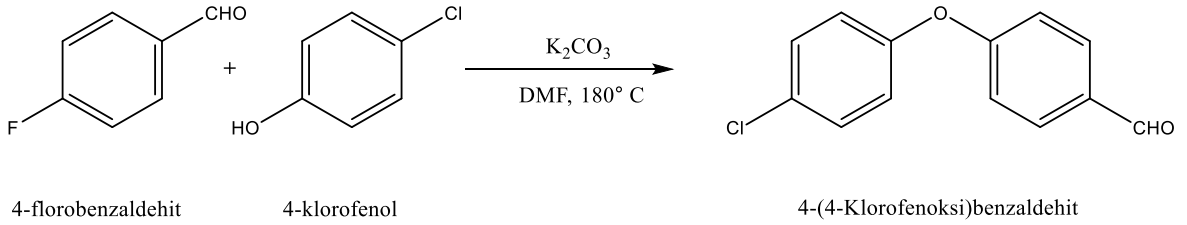
Şekil 3.3. 4-Fenoksibenzaldehit'in sentez reaksiyonu

3.3.1.2. 4-(p-Toliloksi)benzaldehyt Sentezi (1b)



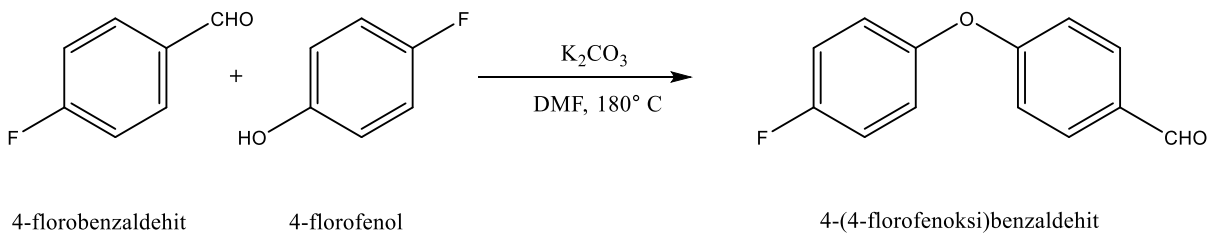
Şekil 3.4. 4-(p-Toliloksi)benzaldehyt'in sentez reaksiyonu

3.3.1.3. 4-(4-Klorofenoksi)benzaldehyt Sentezi (1c)



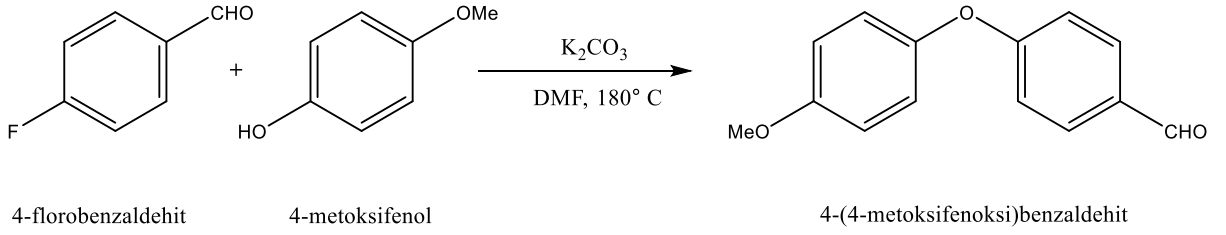
Şekil 3.5. 4-(4-Klorofenoksi)benzaldehyt' in sentez reaksiyonu

3.3.1.4. 4-(4-Florofenoksi)benzaldehyt Sentezi (1d)



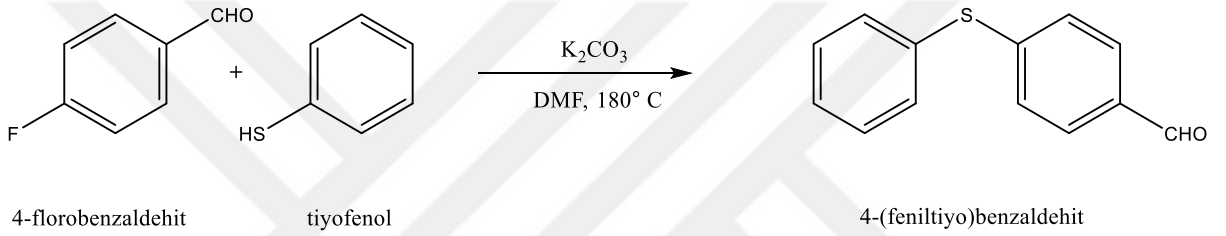
Şekil 3.6. 4-(4-Florofenoksi)benzaldehyt' in sentez reaksiyonu

3.3.1.5. 4-(4-Metoksifenoksi)benzaldehit Sentezi (1e)



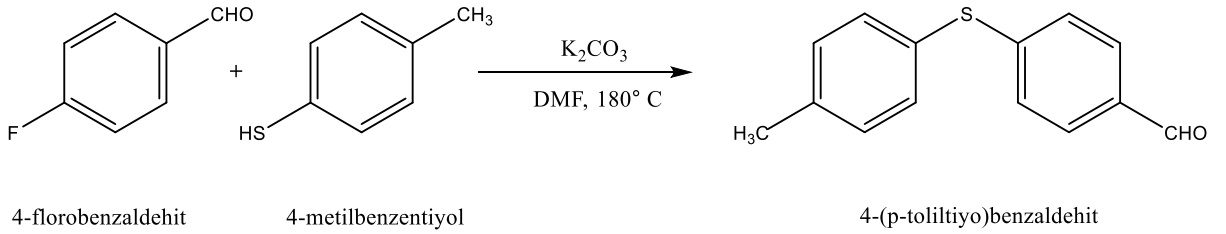
Şekil 3.7. 4-(4-Metoksifenoksi)benzaldehit' in sentez reaksiyonu

3.3.1.6. 4-(Feniltiyo)benzaldehit Sentezi (1f)



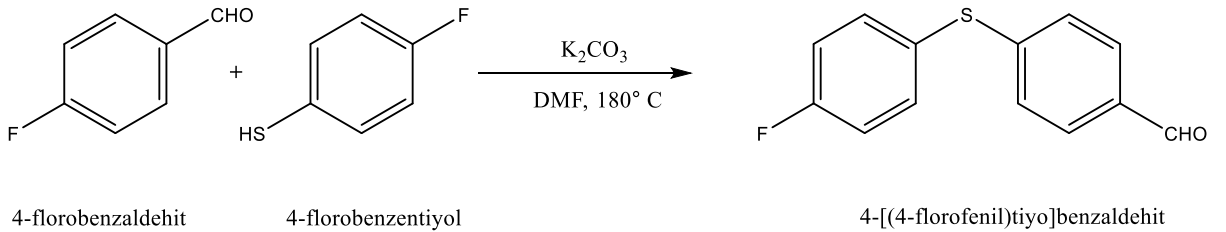
Şekil 3.8. 4-(Feniltiyo)benzaldehit' in sentez reaksiyonu

3.3.1.7. 4-(p-Toliltiyo)benzaldehit Sentezi (1g)



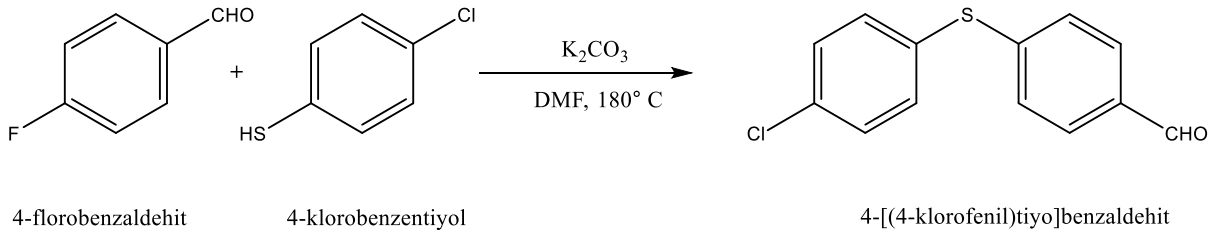
Şekil 3.9. 4-(p-Toliltiyo)benzaldehit'in sentez reaksiyonu

3.3.1.8. 4-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1h)



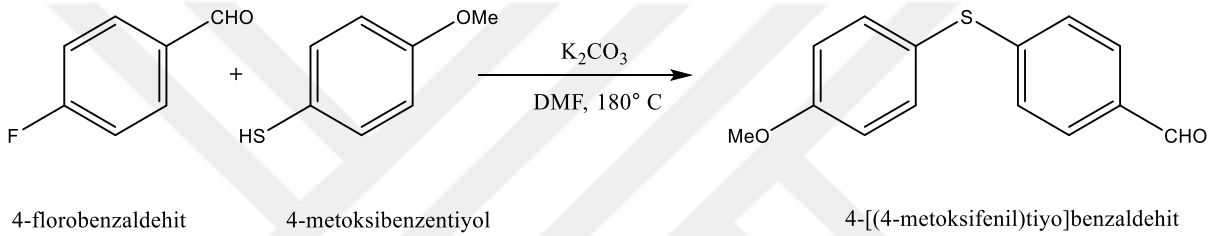
Şekil 3.10. 4-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu

3.3.1.9. 4-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1i)



Şekil 3.11. 4-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu

3.3.1.10. 4-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1j)



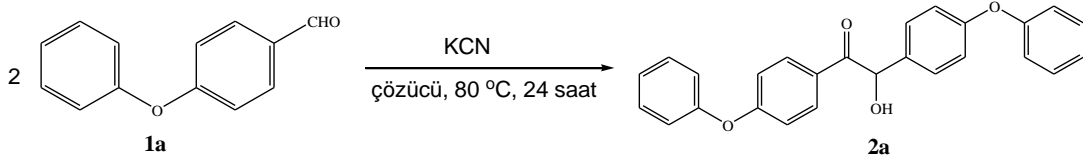
Şekil 3.12. 4-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit' in sentez reaksiyonu

3.4. 1,2-KETO ALKOLLERİN SENTEZİ

1,2-keto alkoller, Ullmann Kapling yoluyla elde edilen aldehitlerin benzoin kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilmişlerdir. Benzoin kondenzasyon reaksiyonu, genel olarak sulu ortamda, KCN ya da NaCN varlığında, aldehitten oluşturulan karbon nükleofilinin yine aldehide atak yapması ile gerçekleşen bir reaksiyondur.

Optimum reaksiyon şartlarını belirlemek amacıyla katalizör, baz, sıcaklık, çözücü, reaktif mol oranları ve reaksiyon süresi gibi parametreler değiştirilerek birçok deneme yapılmıştır. Bu denemelerde, model bileşik olarak 4-fenoksibenzaldehit (**1a**) seçilmiş ve en yüksek verimin elde edildiği reaksiyon şartları tespit edilmiştir.

Reaksiyon şart denemelerinin ilk aşamasında 4-fenoksibenzaldehit KCN varlığında benzoin kondenzasyonuna sokulmuş, farklı çözücü ve bazlar kullanılarak 4 adet deneme yapılmıştır. Denemeler sonunda reaksiyon verimlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

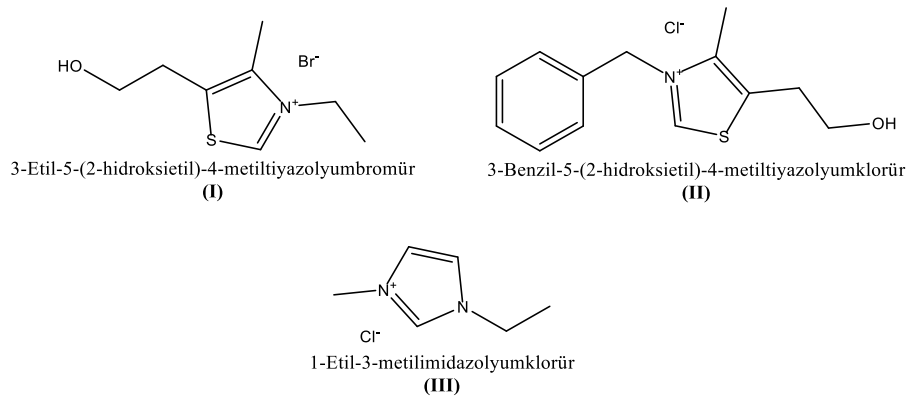
Tablo 3.2. KCN varlığında yapılan benzoin kondenzasyon reaksiyonu şart denemeleri

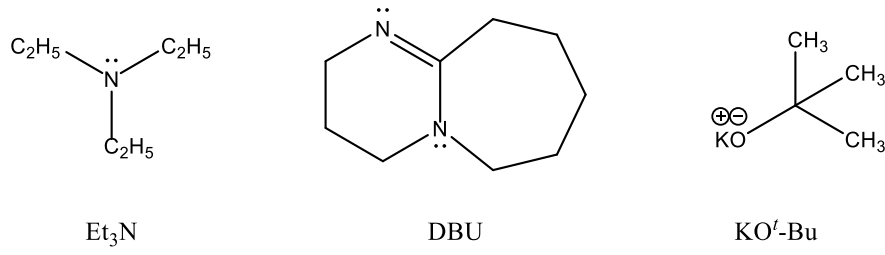
Deneme no	Baz (% mol oran)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Dönüşüm (%)
1	-	EtOH/ H ₂ O	80	24	16
2	-	DMF	80	24	38
3	NaOH (%20)	H ₂ O	80	24	-
4	Et ₃ N (%20)	EtOH/ H ₂ O	80	24	28

Reaksiyonlarda 0.05 mmol aldehit türevi bileşik (**1a**) ve %30 mol oranında KCN kullanılmıştır. % Dönüşüm GC-MS ile kontrol edilmiştir.

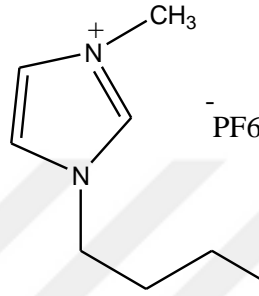
Literatür araştırmasında, benzoin kondenzasyon reaksiyonlarında KCN yerine farklı N-heterosiklik karben katalizörlerinin de kullanıldığı görülmektedir. Proje çalışması kapsamında piyasadan satın alınan üç adet karben katalizörü varlığında çözücü, baz, reaktif mol oranları, reaksiyon sıcaklığı ve reaksiyon süresi gibi parametreler değiştirilerek 17 adet deneme yapılmıştır. Bu denemelerde alınan sonuçlar neticesinde en uygun reaksiyon şartları tespit edilerek sterik engelli 1,2-keto alkollerin sentez çalışmalarına başlanmıştır.

Tez çalışmasında, büyük moleküllü yapıya sahip 1,2-keto alkollerin benzoin kondenzasyonu ile sentezi ilk defa bu çalışmada gerçekleştirilmiştir.

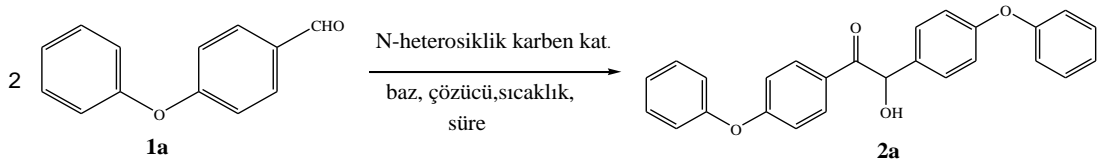
**Şekil 3.13.** Kullanılan N-heterosiklik karben katalizörler



Şekil 3.14. Kullanılan bazlar

Şekil 3.15. Reaksiyonda kullanılan iyonik sıvı (1-Butil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat [bmim]PF₆)

Tablo 3.3. N-Heterosiklik karben katalizörleri varlığında yapılan benzoin kondenzasyon reaksiyonu şart denemeleri



Deneme No	N-heterosiklik karben katalizörü (% mol oran)	Baz (% mol oran)	Çözücü (oran)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Dönüşüm (%)
1		DBU (%70)	<i>t</i> -BuOH	40	20	31
2		DBU (%20)	<i>t</i> -BuOH	40	20	eser miktar
3		DBU (%20)	EtOH	80	24	eser miktar
4		Et ₃ N (%70)	EtOH	80	22	49
5		Et ₃ N (%70)	MeOH	60	8	53
6		Et ₃ N (%70)	<i>t</i> -BuOH	80	22	11
7		Et ₃ N (%70)	DMF	80	22	eser miktar

8		Et ₃ N (%70)	DMSO	80	20	eser miktar
9		Et ₃ N (%70)	THF	60	6	eser miktar
10	I	KO ^t -Bu (%10)	THF	80	24	eser miktar
11	(%20)	KO ^t -Bu (%10)	<i>t</i> -BuOH	80	24	eser miktar
12		KO ^t -Bu (%10)	EtOH	80	24	65
13		KO^t-Bu (%10)	MeOH	80	12	90
14		DBU (%20)	<i>t</i> -BuOH	40	20	eser miktar
	I					
	(%30 mol)					
15		DBU	<i>t</i> -BuOH	40	12	-
	II	(%70 mol)				
	(%20)	KO ^t -Bu	MeOH	80	12	82
		(%15 mol)				
16		NaOH (%20)	H ₂ O	Oda sic.	24	-
	III					
	(%20)					
17		NaOH (%10)	[bmim]	80	24	-
	III		PF ₆			
	(%10)					

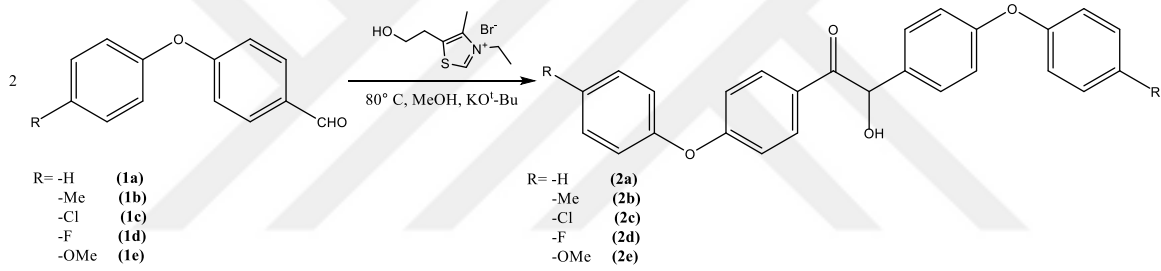
Tüm denemelerde 0.5 mmol aldehit türevi bileşik (**1a**) kullanılmıştır. % Dönüşüm GC-MS ile kontrol edilmiştir.

Yapılan denemeler sonunda, 4-fenoksibenzaldehitin (**1a**) 3-Etil-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiyazolyumbromür (**I**) varlığında MeOH içinde KO^t-Bu ile gerçekleştirilen benzoin kondenzasyonunda %90 dönüşümle 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (**2a**) bileşiği elde edilmiştir.

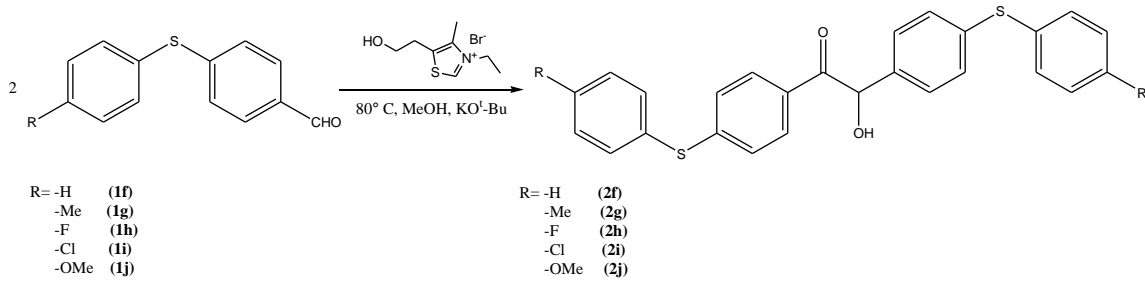
3.4.1. Genel Yöntem

Reaksiyon balonuna alınan aldehit (1 mmol) ve 3-Etil-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiyazolyumbromür (I) (%20 mol) metanol içinde çözülür. Bu karışıma KO^t-Bu (%10 mol) ilave edilerek 80°C’de 12 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım oda sıcaklığına soğutulur ve DCM ile ekstrakte edilir. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur, çözücü evaporatörde uzaklaştırılır.

Bu yönteme göre elde edilen ürünler kolon kromatografisi ve kristalizasyon (Çözücü: Etanol) yöntemine göre saflaştırıldı. Kolon kromatografisinde yürütücü faz olarak hekzan-etil asetat (9:1 veya 10:1) kullanıldı. Verim, saf ürün üzerinden %50-85 olarak bulundu.

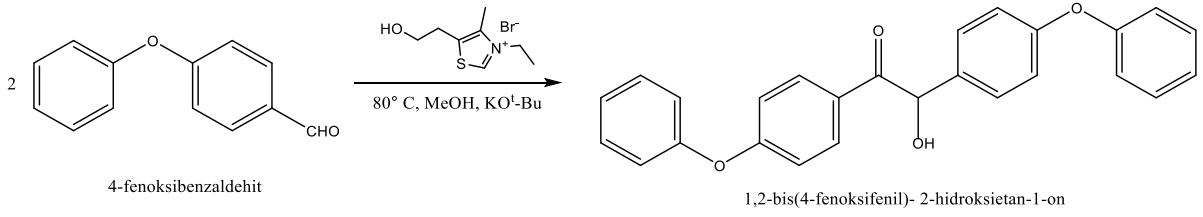


Şekil 3.16. Fenol türevi 1,2-keto alkollerin genel sentez reaksiyonu



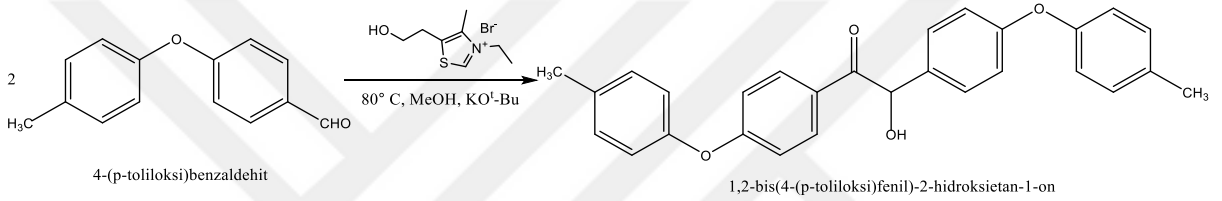
Şekil 3.17. Tiyofenol türevi 1,2-keto alkollerin genel sentez reaksiyonu

3.4.1.1. 1,2-Bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)



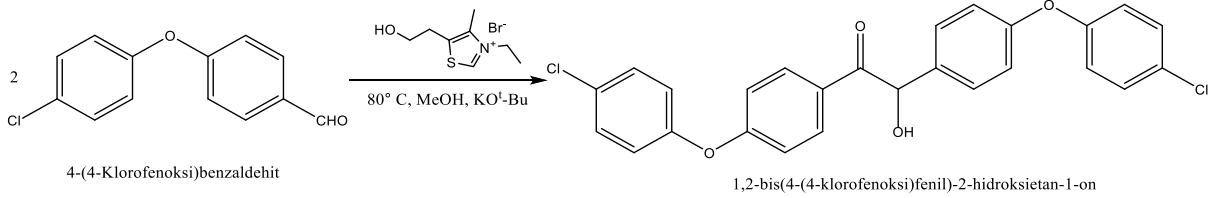
Şekil 3.18. 1,2-Bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.2. 1,2-Bis(4-(p-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2b)



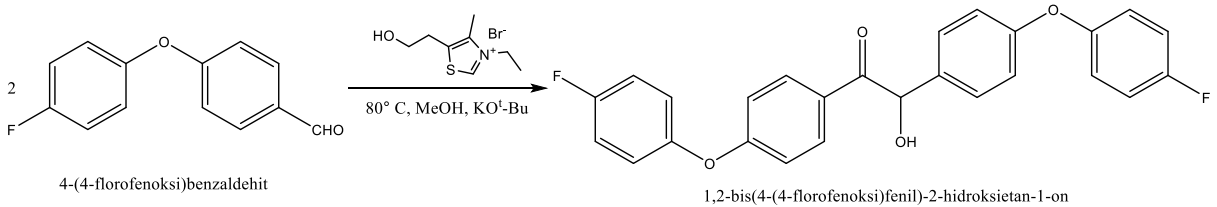
Şekil 3.19. 1,2-Bis(4-(p-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.3. 1,2-Bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2c)



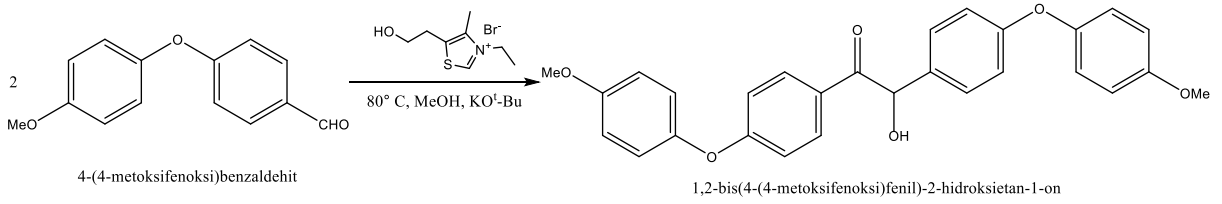
Şekil 3.20. 1,2-Bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.4. 1,2-Bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2d)



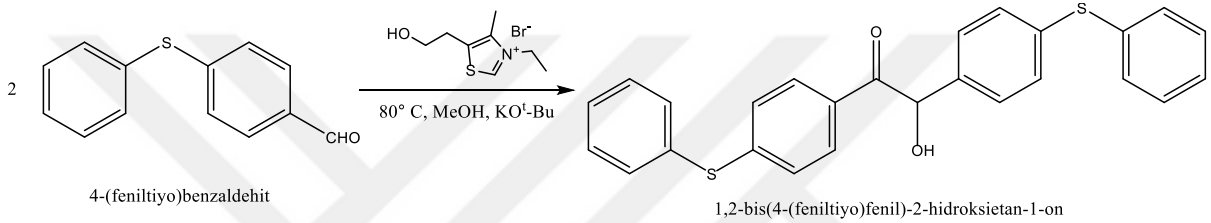
Şekil 3.21. 1,2-Bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.5. 1,2-Bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2e)



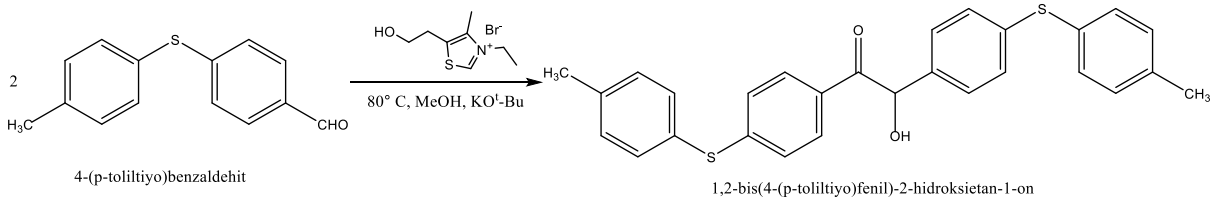
Şekil 3.22 1,2-Bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.6. 1,2-Bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2f)



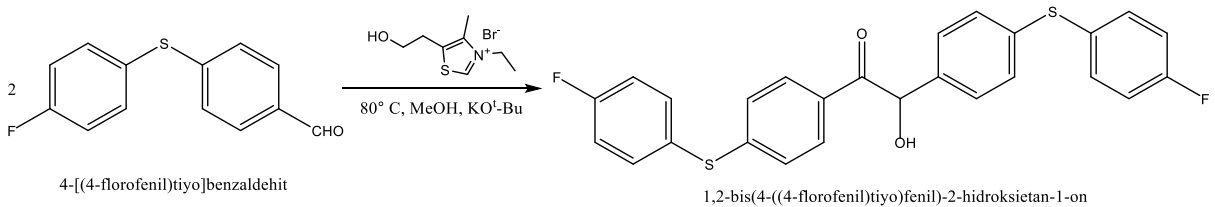
Şekil 3.23. 1,2-Bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.7. 1,2-Bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2g)



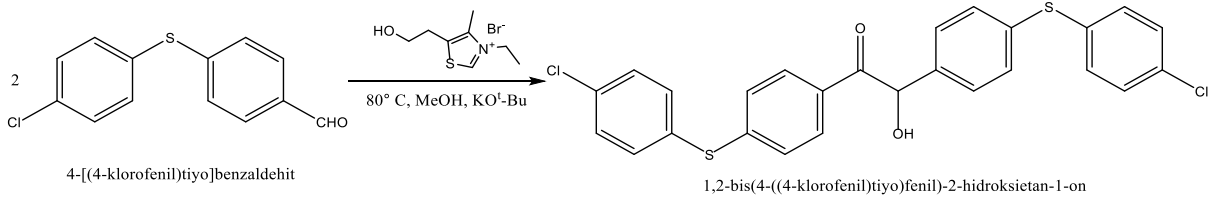
Şekil 3.24. 1,2-Bis(4-(p-toliltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.8. 1,2-Bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2h)



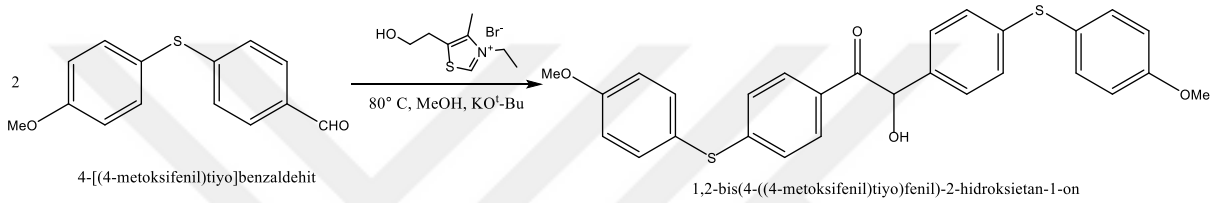
Şekil 3.25. 1,2-Bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.9. 1,2-Bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2i)



Şekil 3.26. 1,2-Bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

3.4.1.10. 1,2-Bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (2j)

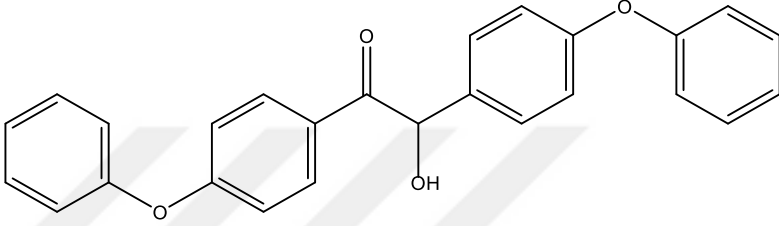


Şekil 3.27. 1,2-Bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on sentez reaksiyonu

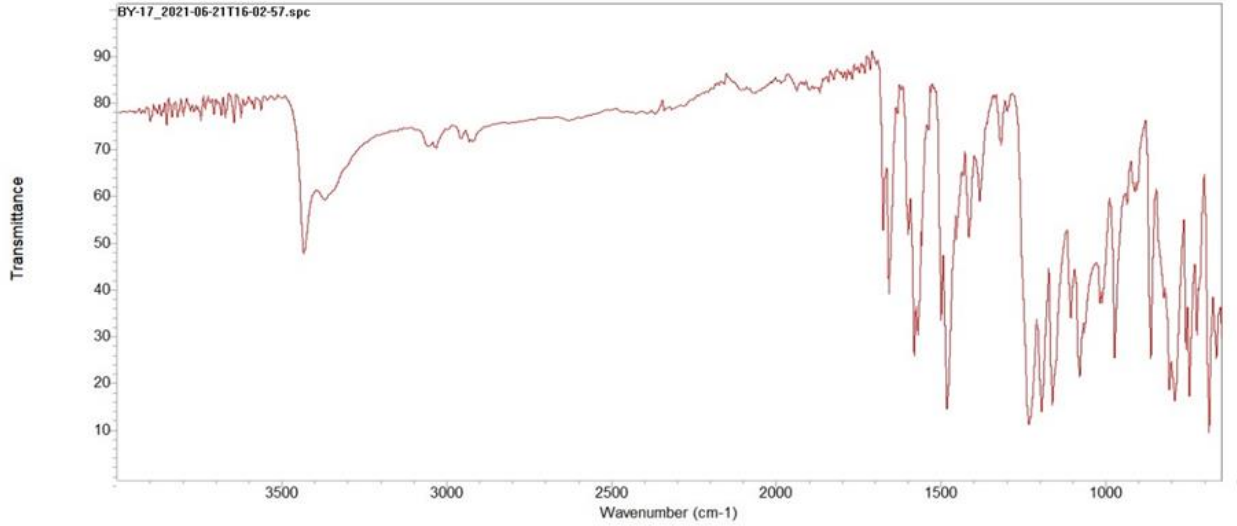
4. BULGULAR

4.1. 1,2-BİS(4-FENOKSİFENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2a)

Tablo 4.1 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on

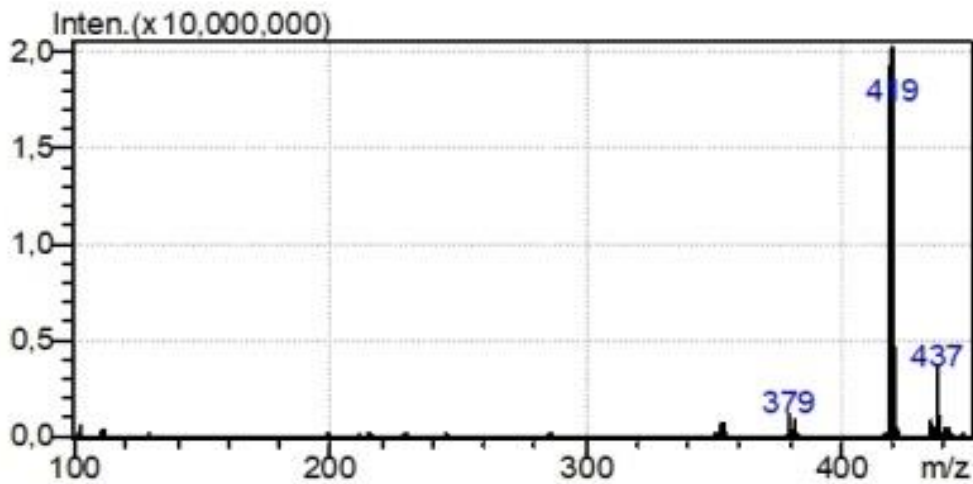
Bileşik Adı	1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₂₀ O ₄
Mol Tartısı (g.mol ⁻¹)	396.24
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	119-120 °C
Verim	%85
FT-IR (cm ⁻¹)	3435, 3061, 2956, 2920, 1657, 1582, 1482, 1236, 747, 689
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.42-7.39 (m, 2H, aromatik -CH), 7.36-7.32 (m, 2H, aromatik -CH), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.25-7.21 (m, 1H, aromatik -CH), 7.14-7.11 (m, 1H, aromatik -CH), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.01-6.99 (m, 2H, aromatik -CH), 6.97-6.93 (m, 4H, aromatik -CH), 5.88 (s, 1H, alifatik -CH), 1.62 (br s, 1H, -OH).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 197.15 (C=O), 162.84 (aromatik -CH), 157.62 (aromatik -CH), 156.52 (aromatik -CH), 154.85 (aromatik -CH), 133.96 (aromatik -CH), 131.57 (aromatik -CH), 130.12 (aromatik -CH), 129.79 (aromatik -CH), 129.23 (aromatik -CH), 127.62 (aromatik -CH), 125.02 (aromatik -CH), 123.64 (aromatik -CH), 120.51 (aromatik -

	CH), 119.30 (aromatik –CH), 119.01 (aromatik –CH), 117.04 (aromatik –CH), 75.28 (alifatik -CH).
LC-MS (m/z)	379, 419, 437



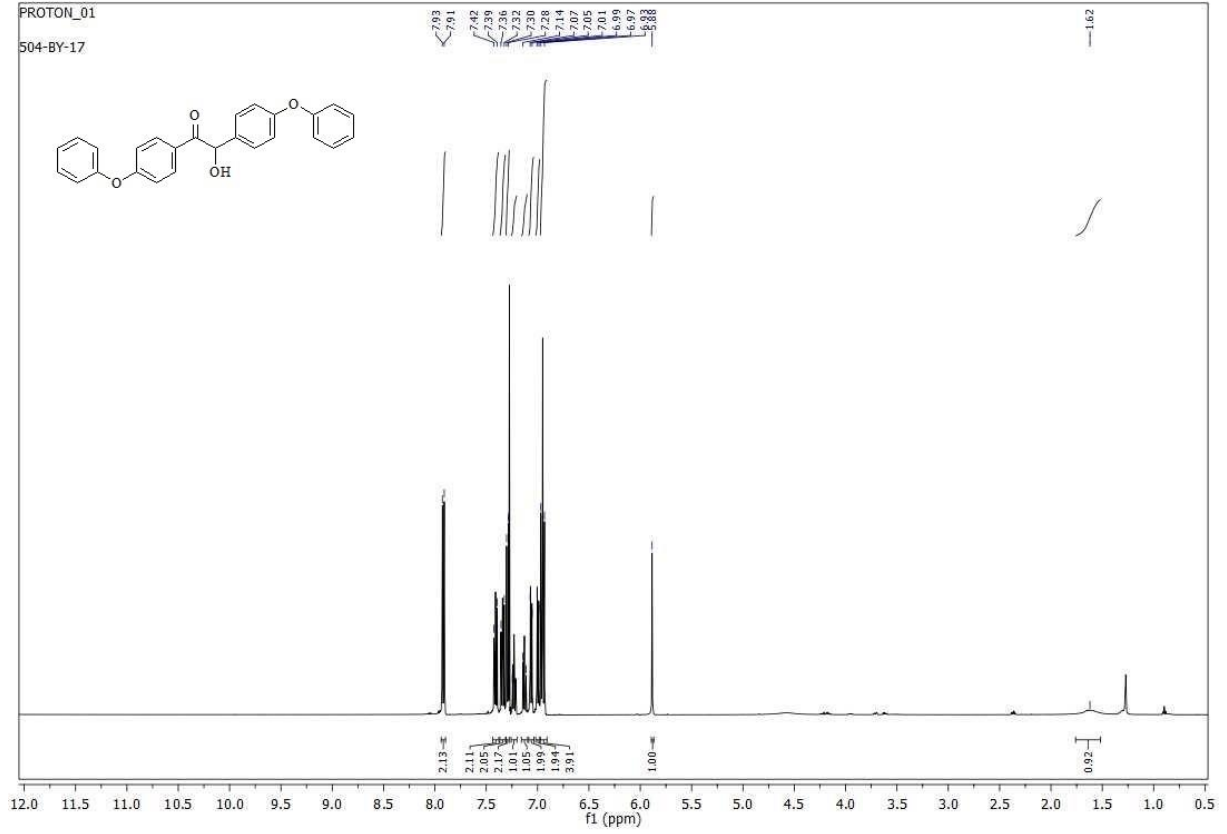
Şekil 4.1. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (**2a**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde; 3435 cm^{-1} ' de –OH gerilimi, 3061 cm^{-1} ' de aromatik =C–H gerilimi, 2956, 2920 cm^{-1} ' de alifatik C–H gerilimi, 1657 cm^{-1} 'de C=O gerilimi, 1582 cm^{-1} ' de aromatik C=C gerilimi, 1482 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi C–H eğilimi, 1236 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 747, 689 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı C–H eğilimleri görülmektedir.



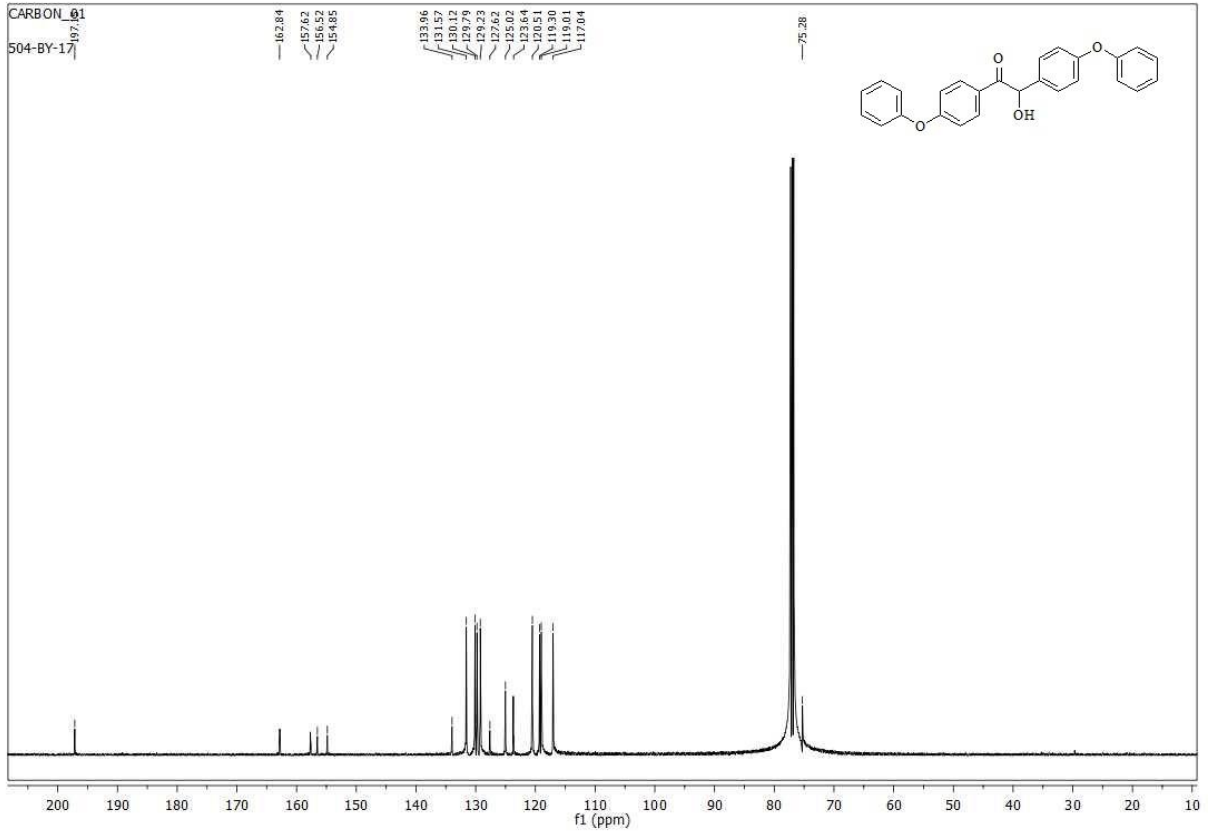
Şekil 4.2. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (**2a**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 379 [(M⁺+1)-H₂O], 419 (M⁺+ Na), 437 [(M⁺+ Na) +H₂O] piki gözlenmiştir.



Şekil 4.3. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (2a)'un ¹H NMR spektrumu

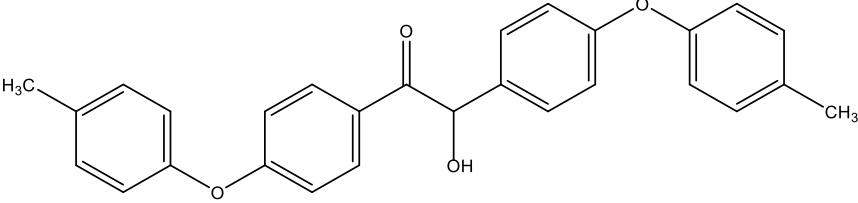
Bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; -OH grubuna ait hidrojen δ=1.62 ppm de broad singlet, alifatik -CH grubuna ait hidrojen ise δ=5.88 ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise δ=7.93-6.93 ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedir.

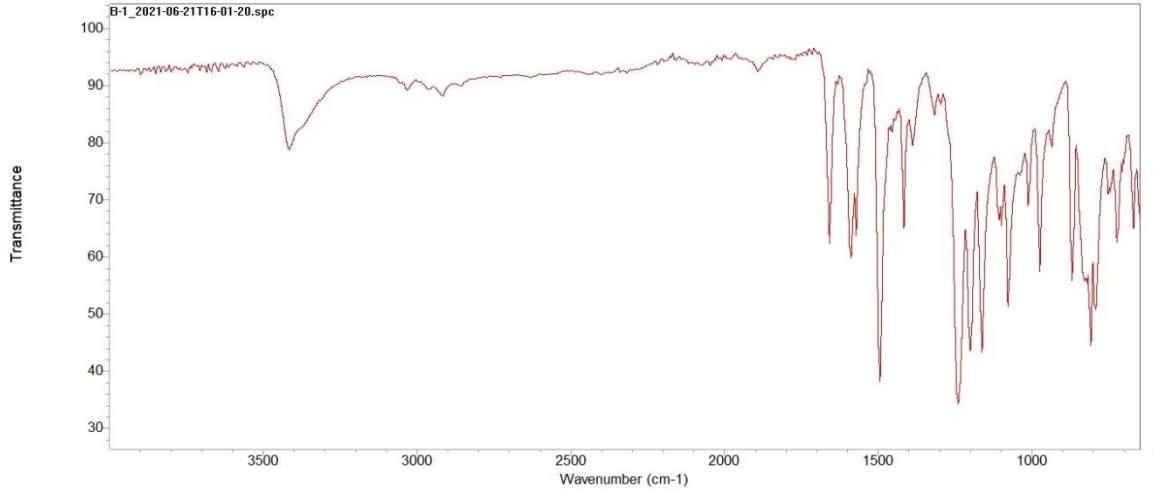


Şekil 4.4. 1,2-bis(4-fenoksifenil)-2-hidroksietan-1-on (**2a**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.28 ppm de alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 117.04-162.84 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.15 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

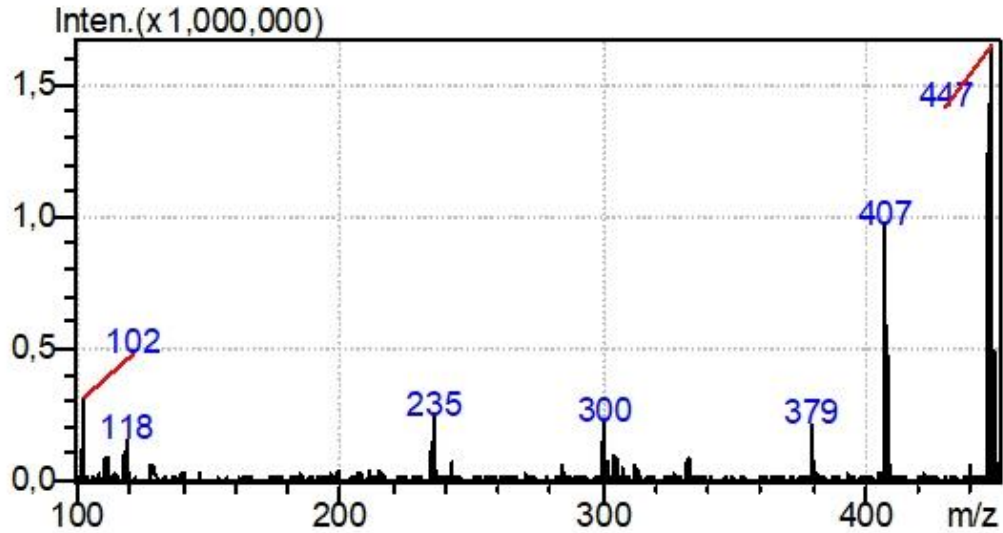
4.2. 1,2-BİS(4-(*P*-TOLİLOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2b)Tablo 4.2. 1,2-bis(4-(*p*-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₈ H ₂₄ O ₄
Mol Tartısı (g.mol ⁻¹)	424.5
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	137.1-138.5 °C
Verim	%75
FT-IR (cm ⁻¹)	3415, 3039, 2962, 2920, 1659, 1587, 1499, 1242, 810, 725
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.96-6.89 (m, 8H, aromatik -CH), 5.86 (s, 1H, alifatik -CH), 2.37 (s, 3H, -CH ₃), 2.34 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 197.15(C=O), 163.22 (aromatik -CH), 158.20 (aromatik -CH), 153.96 (aromatik -CH), 152.42 (aromatik -CH), 134.78 (aromatik -CH), 133.60 (aromatik -CH), 133.40 (aromatik -CH), 131.53 (aromatik -CH), 130.64 (aromatik -CH), 130.40 (aromatik -CH), 129.18 (aromatik -CH), 127.36 (aromatik -CH), 120.43 (aromatik -CH), 119.38 (aromatik -CH), 118.45 (aromatik -CH), 116.71 (aromatik -CH), 75.31 (alifatik -CH), 20.81(-CH ₃), 20.71(-CH ₃).
LC-MS (m/z)	300, 407, 447



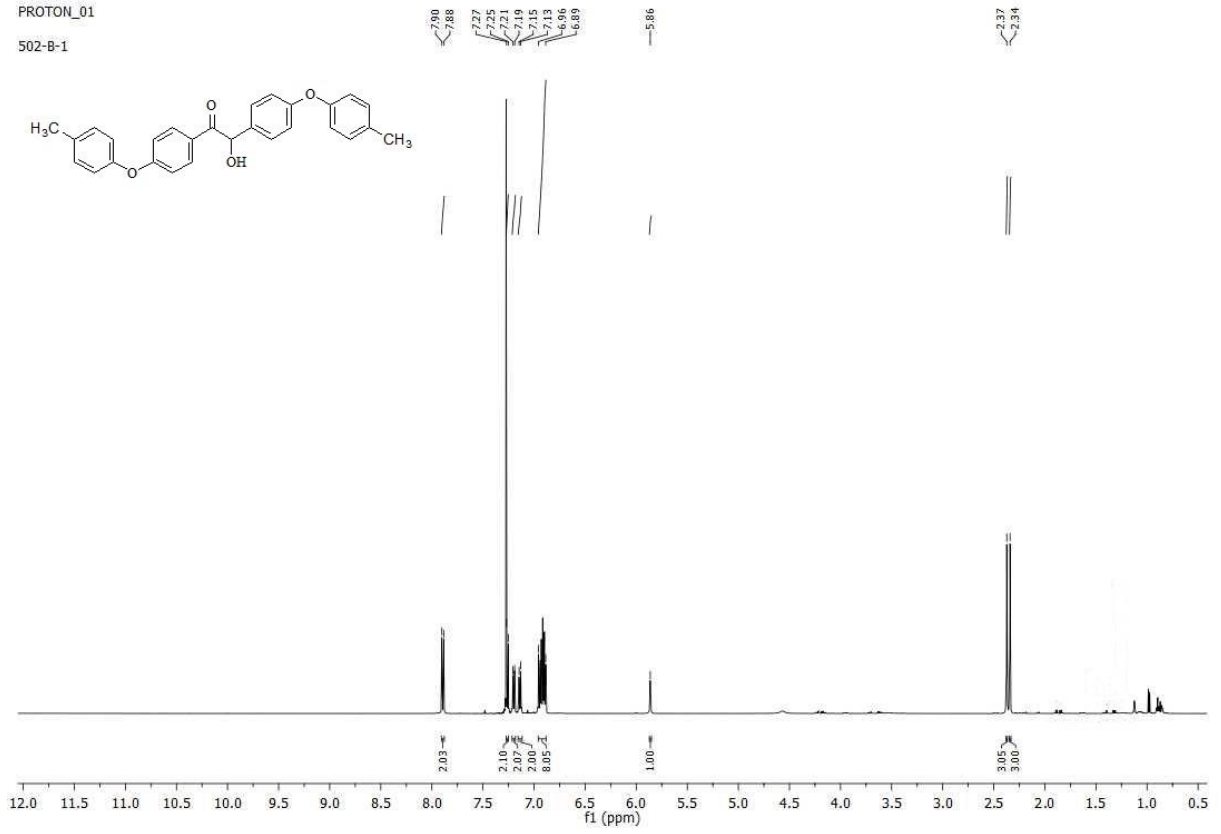
Şekil 4.5. 1,2-bis(4-(*p*-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2b**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3415 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3039 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2962, 2920 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1659 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1587 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1499 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1242 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 810, 725 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



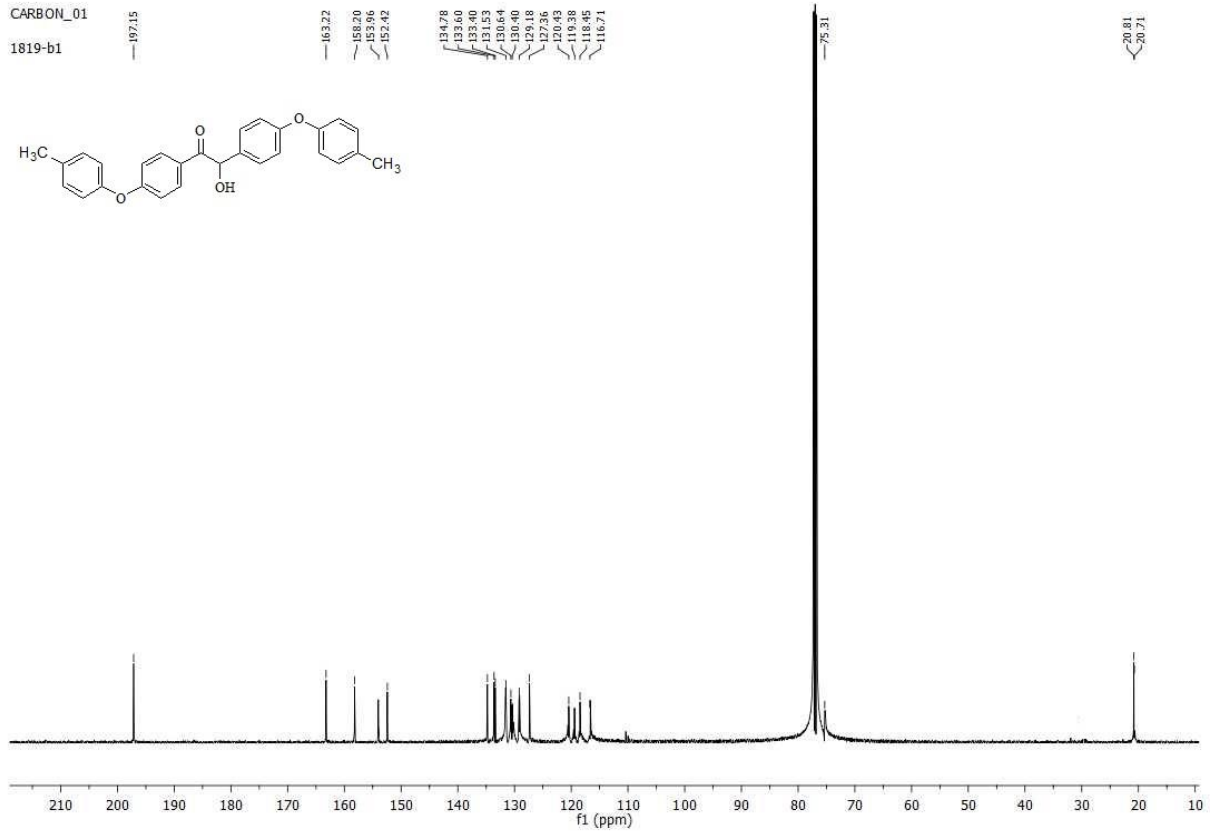
Şekil 4.6. 1,2-bis(4-(*p*-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2b**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 407 $[(\text{M}^{+1})-\text{H}_2\text{O}]$, 447 $(\text{M}^{++} \text{Na})$, piki gözlenmiştir.



Şekil 4.7. 1,2-bis(4-(p-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2b**)'un ^1H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.34$ ve 2.37 ppm de singlet, alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.86$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.90-6.89$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedir.

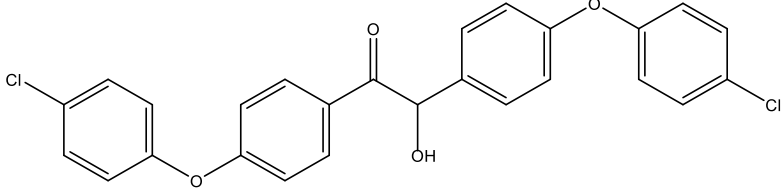


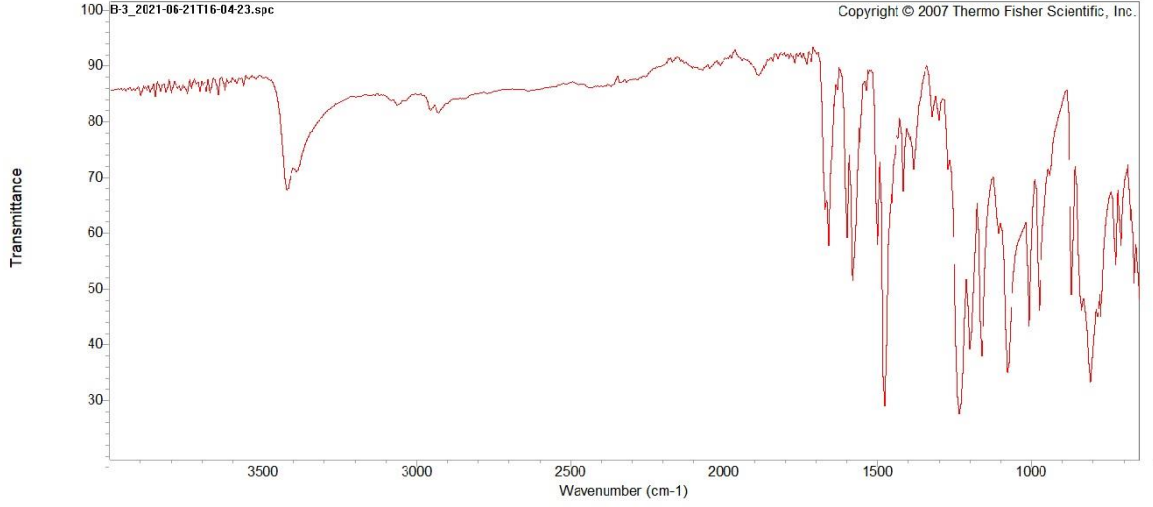
Şekil 4.8. 1,2-bis(4-(p-toliloksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2b**)'un ¹³C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 20.81 ve 20.71 ppm de –CH₃ gruplarına ait karbonlar, 75.31 ppm de alifatik –CH grubuna ait karbon, 116.71-163.22 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.15 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.3. 1,2-BİS(4-(4-KLOROFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2c)

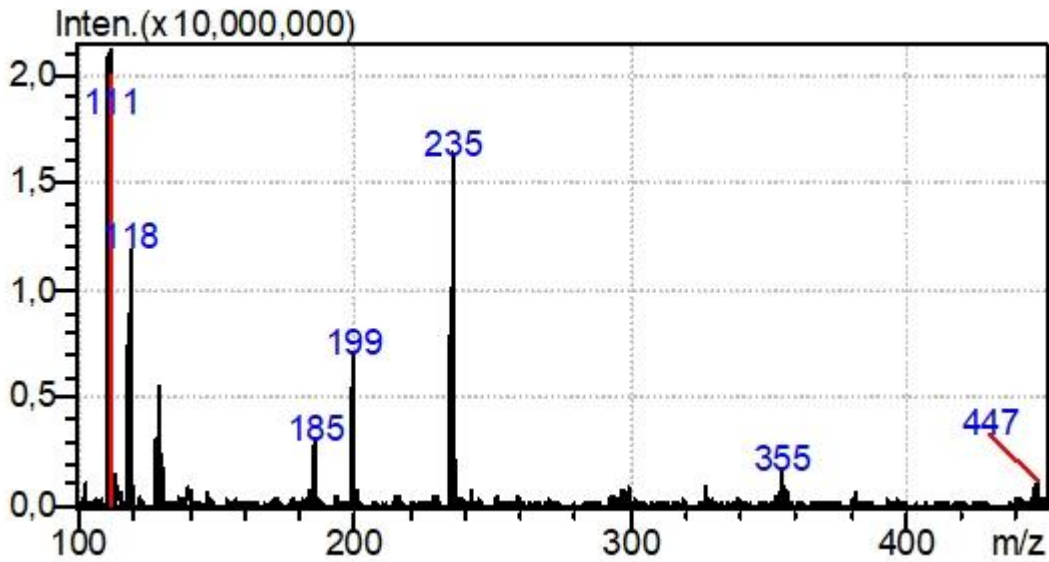
Tablo 4.3 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ O ₄
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	465.33
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	95.5-97 °C
Verim	%70
FT-IR (cm⁻¹)	3426, 3064, 2959, 2926, 1662, 1585, 1480, 1236, 810, 725
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.31-7.28 (m, 5H, aromatik -CH), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.99-6.91(m, 5H, aromatik -CH), 5.87 (s, 1H, alifatik -CH).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.15 (C=O), 162.37 (aromatik -CH), 157.25 (aromatik -CH), 155.19 (aromatik -CH), 153.48 (aromatik -CH), 134.34 (aromatik -CH), 131.64 (aromatik -CH), 130.26 (aromatik -CH), 130.19 (aromatik -CH), 129.82 (aromatik -CH), 129.36 (aromatik -CH), 128.77 (aromatik -CH), 127.98 (aromatik -CH), 121.76 (aromatik -CH), 120.47 (aromatik -CH), 119.10 (aromatik -CH), 117.15 (aromatik -CH), 75.28 (alifatik -CH).
LC-MS (m/z)	111, 355, 447



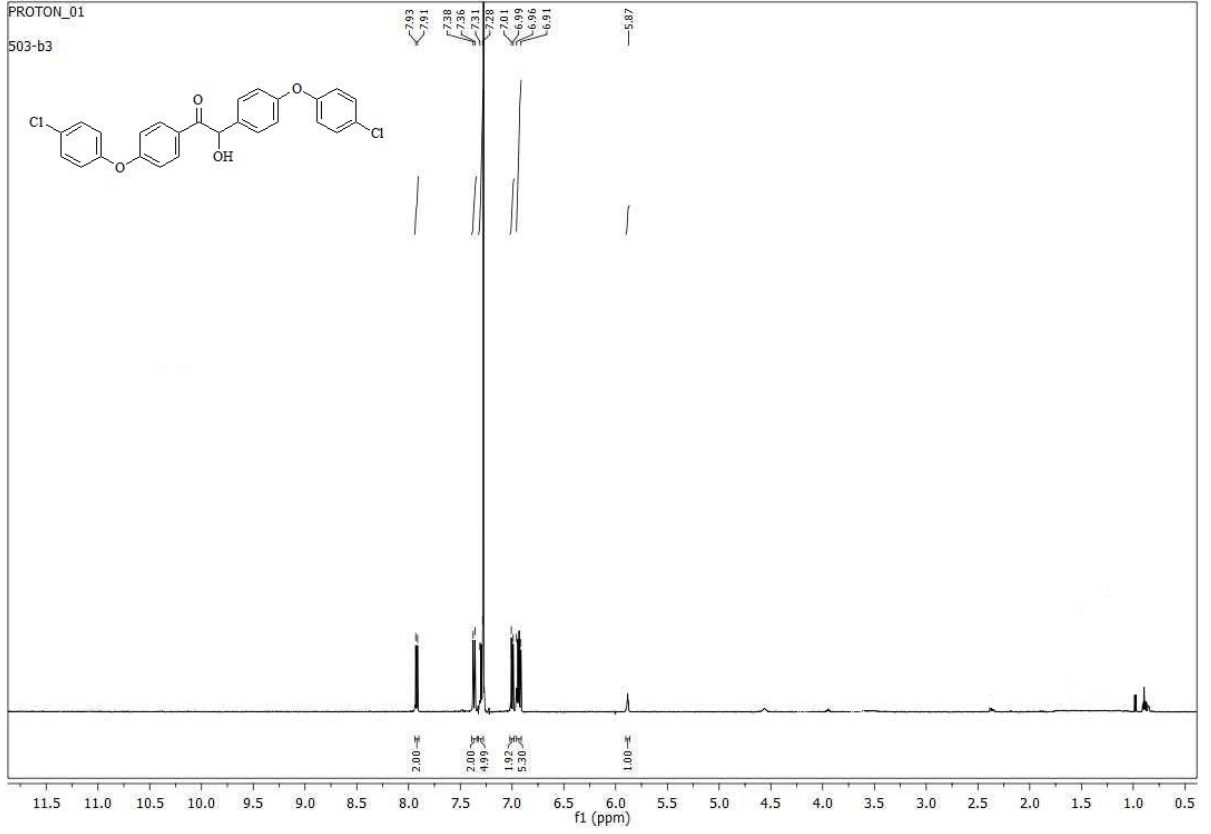
Şekil 4.9 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2c**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3426 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3064 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2959, 2926 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1662 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1585 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1480 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1236 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 810, 725 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



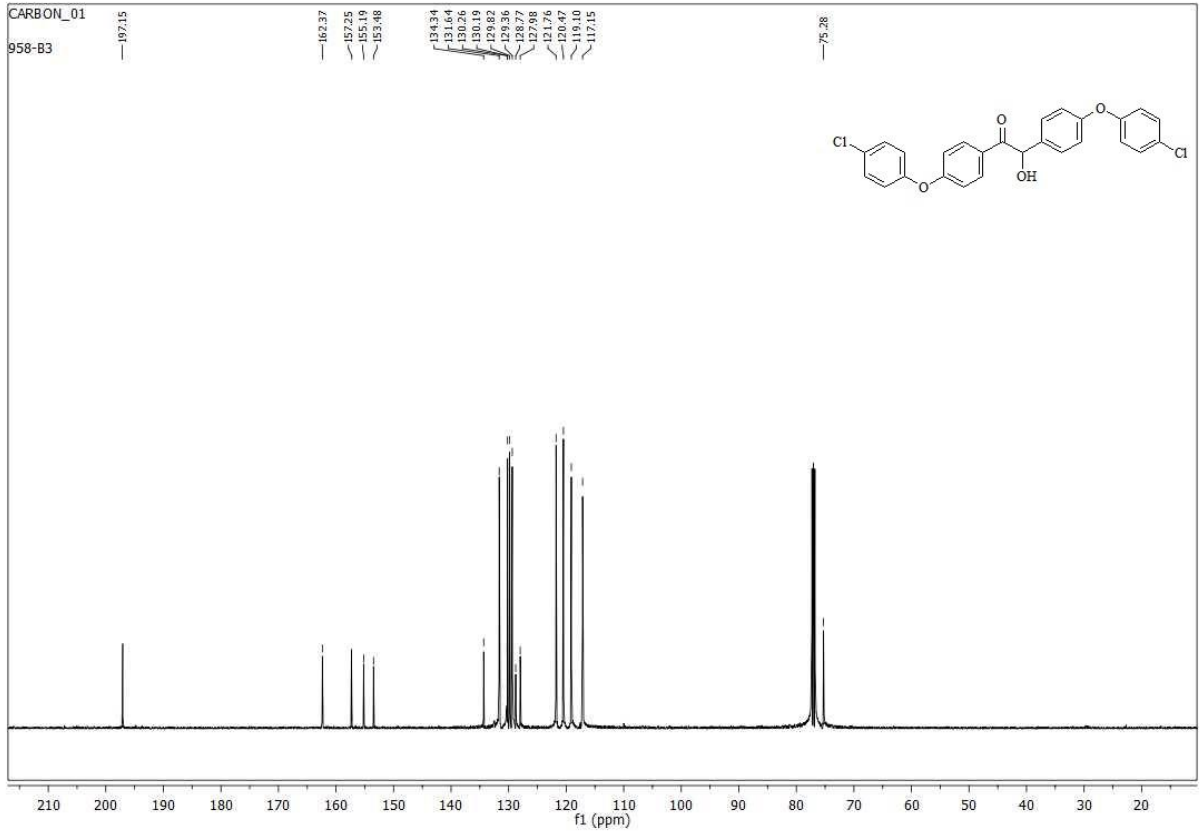
Şekil 4.10 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2c**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 447 $[(\text{M}^++1)-\text{H}_2\text{O}]$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.11 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2c**)'un ^1H -NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; alifatik -CH grubuna ait hidrojen $\delta=5.87$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.93$ - 6.91 ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.

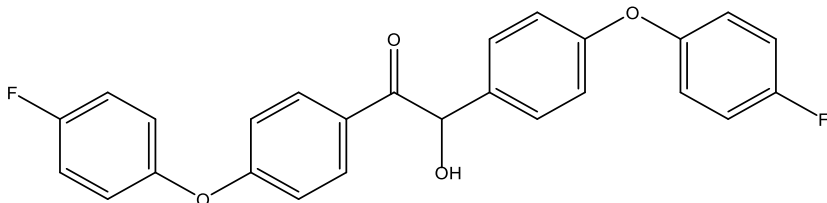


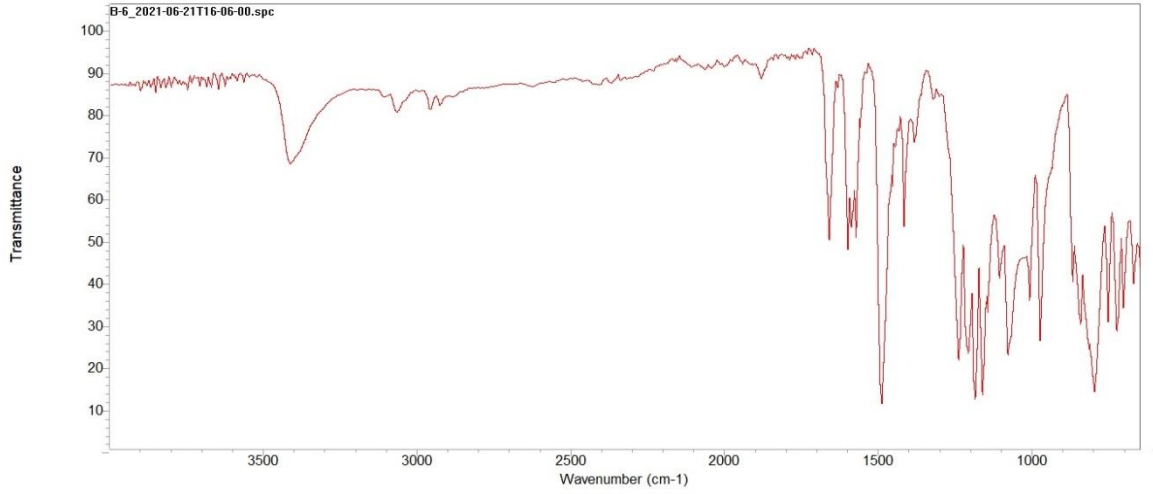
Şekil 4.12 1,2-bis(4-(4-klorofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2c**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.28 ppm de alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 117.15-162.37 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.15 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.4. 1,2-BİS(4-(4-FLOROFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2d)

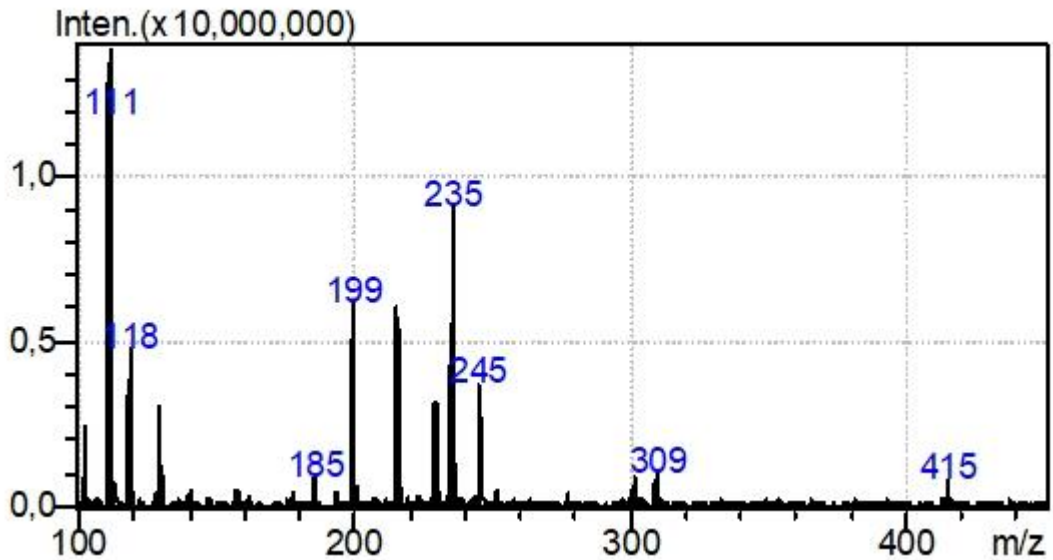
Tablo 4.4 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₁₈ F ₂ O ₄
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	432.42
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	130.5-132 °C
Verim	%70
FT-IR (cm⁻¹)	3415, 3067, 2956, 2926, 1662, 1571, 1491, 1242, 799, 727
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.12-7.08 (m, 2H, aromatik -CH), 7.05-7.02 (m, 4H, aromatik -CH), 6.98-6.95 (m, 2H, aromatik -CH), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.89 (s, 1H, alifatik -CH).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.14 (C=O), 162.79 (aromatik -CH), 160.72 (aromatik -CH), 158.78 (aromatik -CH), 157.77 (aromatik -CH), 152.10 (aromatik -CH), 150.43 (aromatik -CH), 133.90 (aromatik -CH), 131.62 (aromatik -CH), 129.28 (aromatik -CH), 127.71 (aromatik -CH), 122.07 (aromatik -CH), 120.93 (aromatik -CH), 116.89 (aromatik -CH), 116.69 (aromatik -CH), 116.49 (aromatik -CH), 116.31 (aromatik -CH), 75.06 (alifatik -CH).
LC-MS (m/z)	111, 185, 245, 415



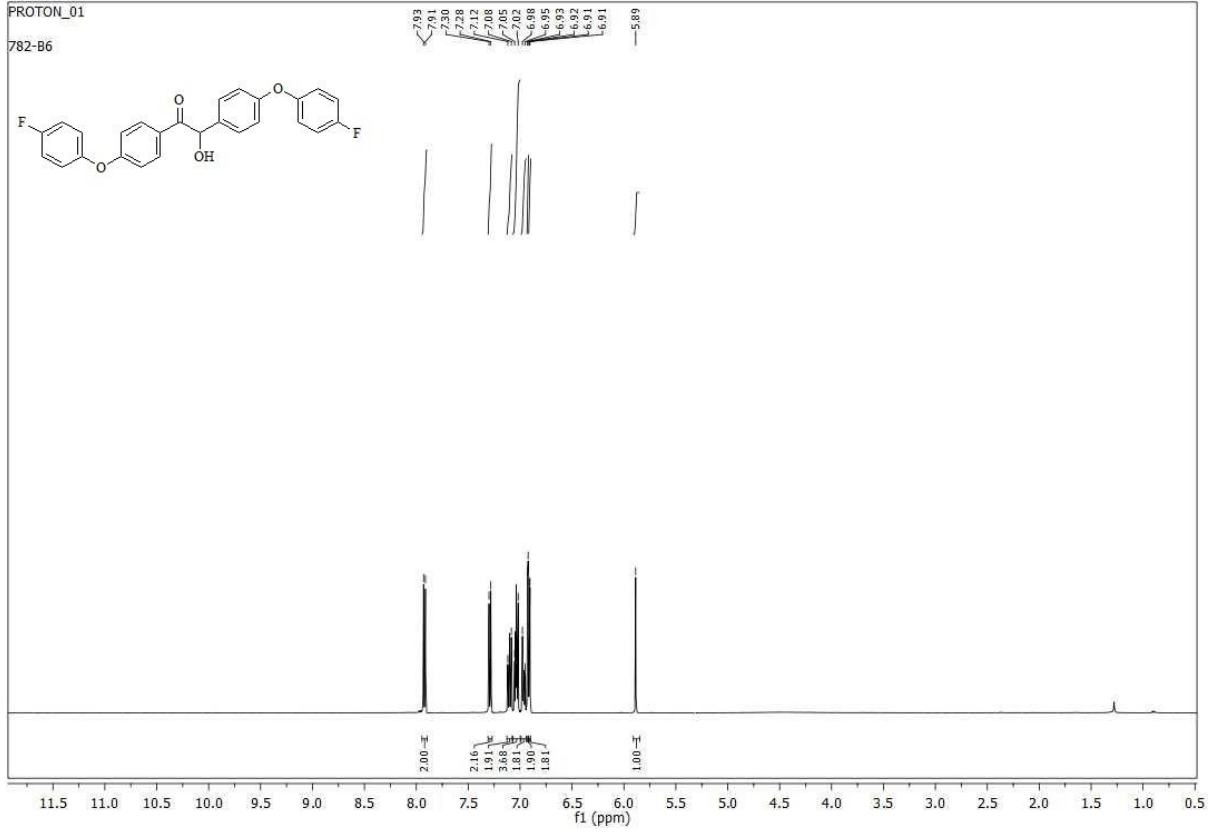
Şekil 4.13 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2d**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3415 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3067 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2956, 2926 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1662 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1571 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1491 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1242 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 799, 727 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



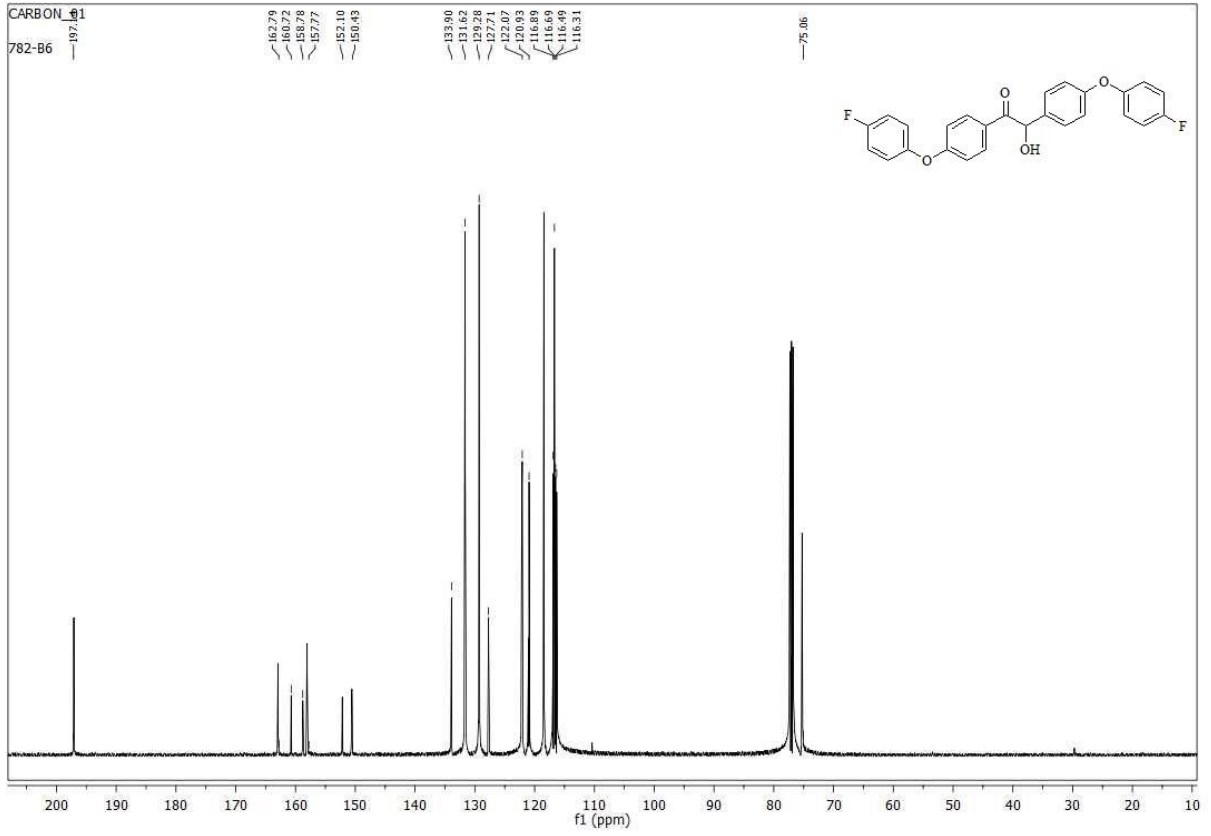
Şekil 4.14 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2d**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 415 $[(\text{M}^++1)-\text{H}_2\text{O}]$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.15. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2d**)'un ¹H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; alifatik -CH grubuna ait hidrojen $\delta=5.89$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.93-6.91$ ppm aralığında dublet ve multiyet pikler olarak görülmektedir.

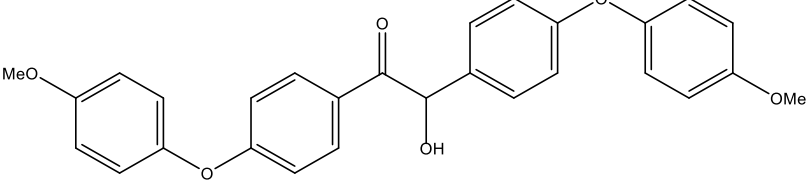


Şekil 4.16. 1,2-bis(4-(4-florofenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2d**)’un ¹³C NMR spektrumu

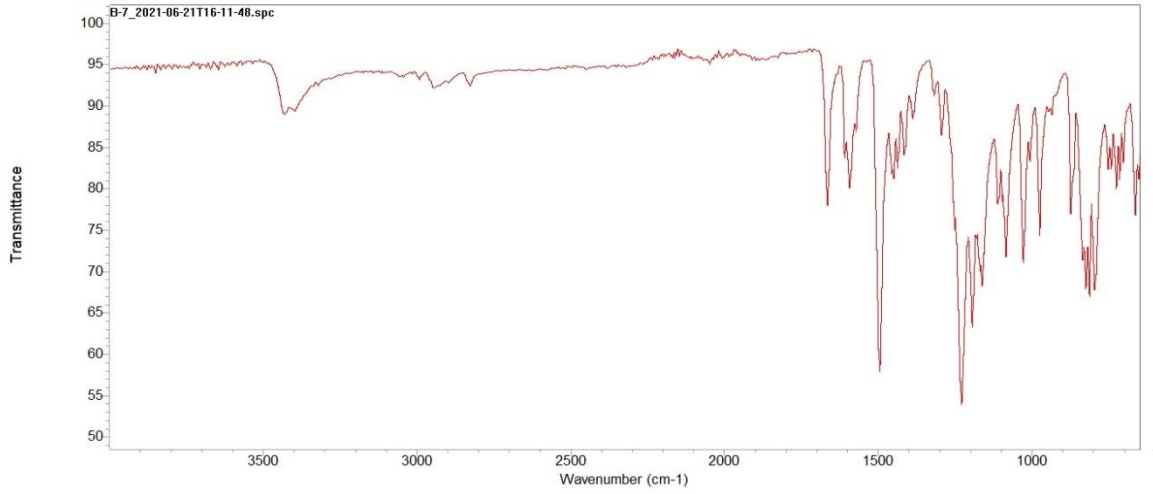
Bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.06 ppm de alifatik –CH grubuna ait karbon, 116.31-162.79 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.14 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.5. 1,2-BİS(4-(4-METOKSİFENOKSİ)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2e)

Tablo 4.5. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on

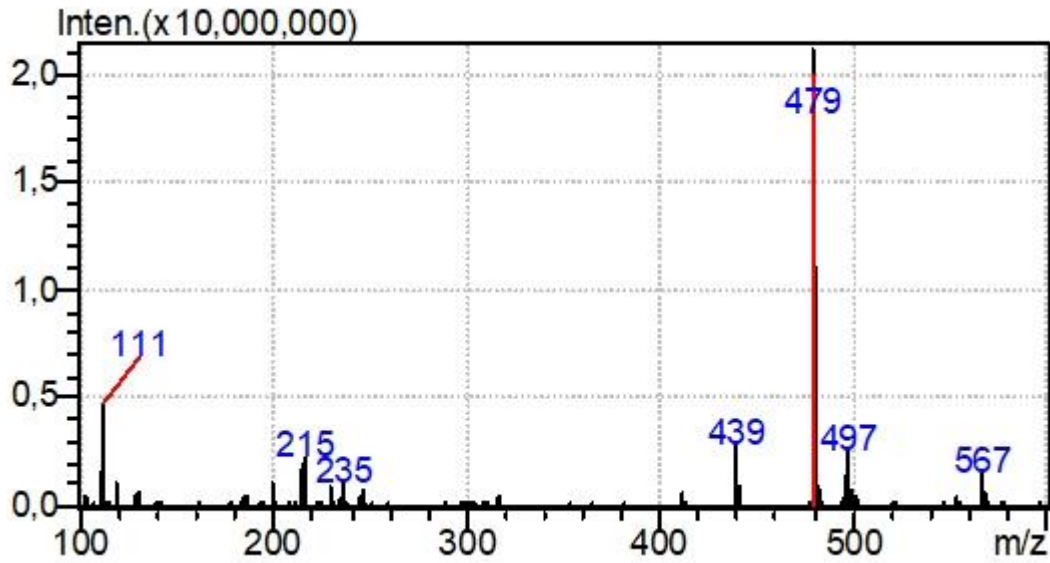
Bileşik Adı	1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₈ H ₂₄ O ₆
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	456.49
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	123.5-124 °C
Verim	%65
FT-IR (cm⁻¹)	3432, 3053, 2948, 2829, 1668, 1596, 1496, 1231, 1195, 813, 725
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.89 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.28 – 7.24 (m, 2H, aromatik -CH), 7.01 – 6.99 (m, 2H, aromatik -CH), 6.97 – 6.92 (m, 4H, aromatik -CH), 6.90 – 6.87 (m, 6H, aromatik -CH), 5.86 (s, 1H, alifatik -CH), 3.84 (s, 3H, -OCH ₃), 3.82 (s, 3H, -OCH ₃), 1.60 (br s, 1H, -OH).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.15 (C=O), 163.69 (aromatik -CH), 158.83 (aromatik -CH), 156.92 (aromatik -CH), 156.15 (aromatik -CH), 149.46 (aromatik -CH), 147.96 (aromatik -CH), 133.35 (aromatik -CH), 131.57 (aromatik -CH), 129.13 (aromatik -CH), 127.24 (aromatik -CH), 121.87 (aromatik -CH), 121.11 (aromatik -CH), 117.82 (aromatik -CH), 116.29 (aromatik -CH), 115.13 (aromatik -CH), 114.86 (aromatik -CH), 75.26 (alifatik -CH), 55.66 (-OCH ₃), 55.64 (-OCH ₃).

LC-MS (m/z)	439, 479, 497
-------------	---------------



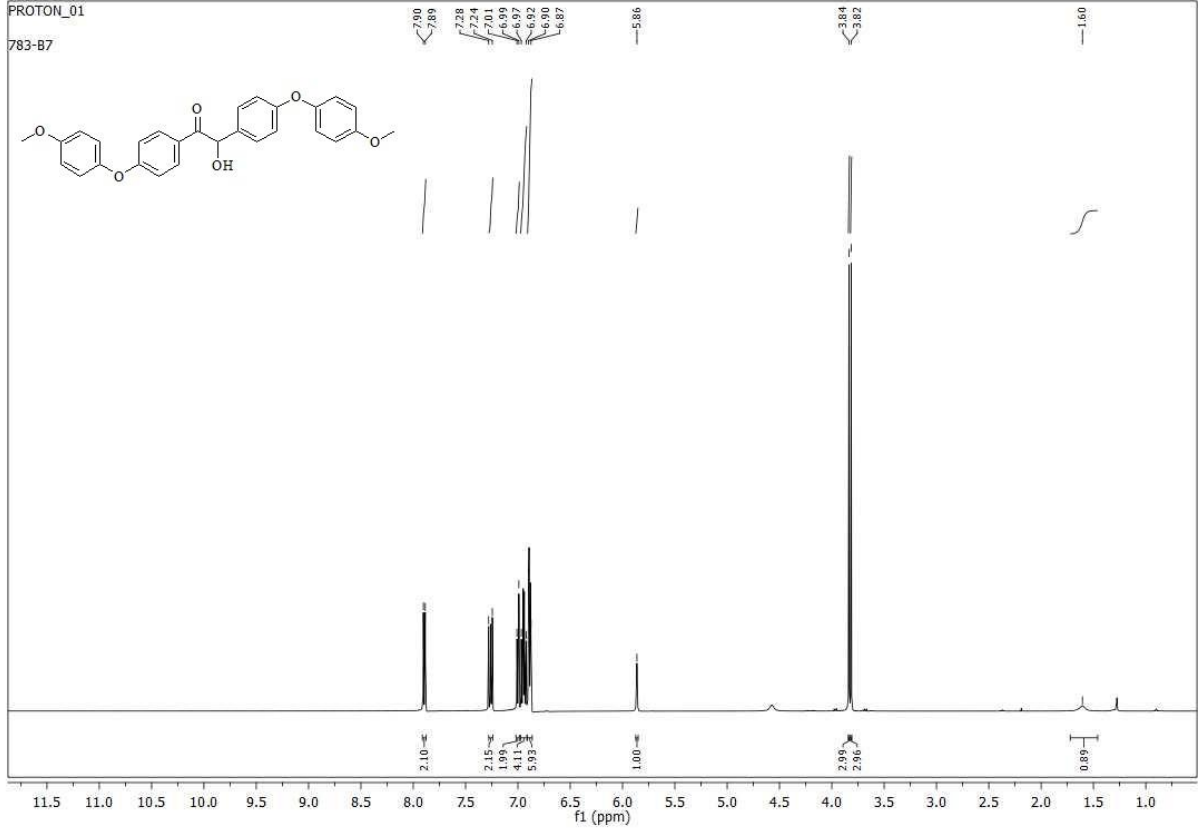
Şekil 4.17. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2e**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3432 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3053 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2948, 2829 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1668 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1596 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1496 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1231 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 1195 cm^{-1} ' de $-\text{OCH}_3$ gerilimi, 813, 725 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



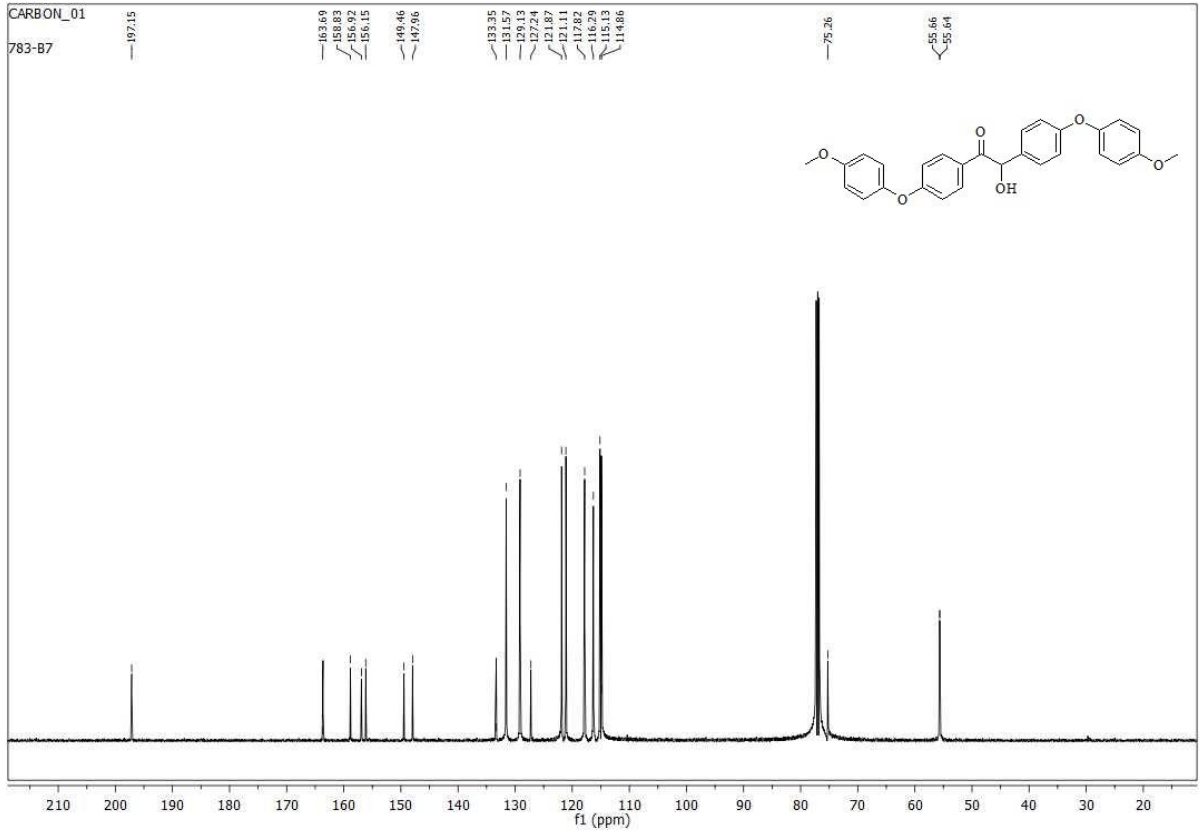
Şekil 4.18. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2e**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 439 [(M⁺+1)-H₂O], 479 (M⁺+Na) ve 497 [(M⁺+Na) + H₂O] piki gözlenmiştir.



Şekil 4.19. 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2e**)'un ¹H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; -OH grubuna ait hidrojen $\delta=1.60$ ppm de broad singlet, -OCH₃ grubuna ait hidrojenler $\delta=3.82$ ve 3.84 ppm de singlet olarak, alifatik -CH grubuna ait hidrojen de $\delta=5.86$ ppm de yine singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.90-6.87$ ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak görülmektedir.

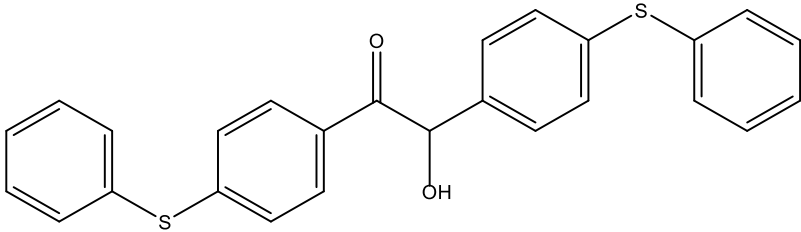


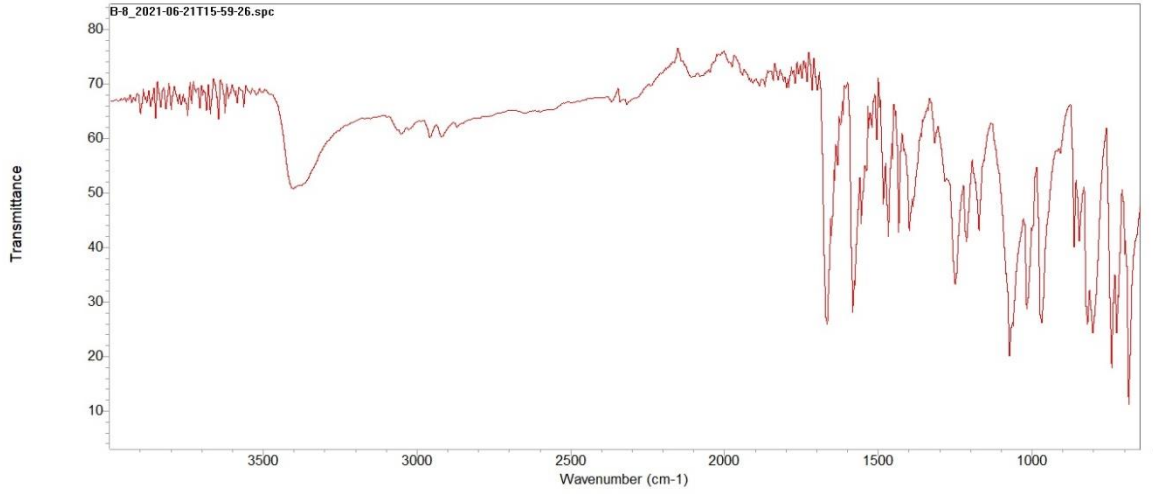
Şekil 4.20 1,2-bis(4-(4-metoksifenoksi)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2e**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 55.66 ve 55.64 ppm de $-\text{OCH}_3$ grubuna ait karbonlar, 75.26 ppm de alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 114.86-163.69 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.15 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.6. 1,2-BİS(4-(FENİLTİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2f)

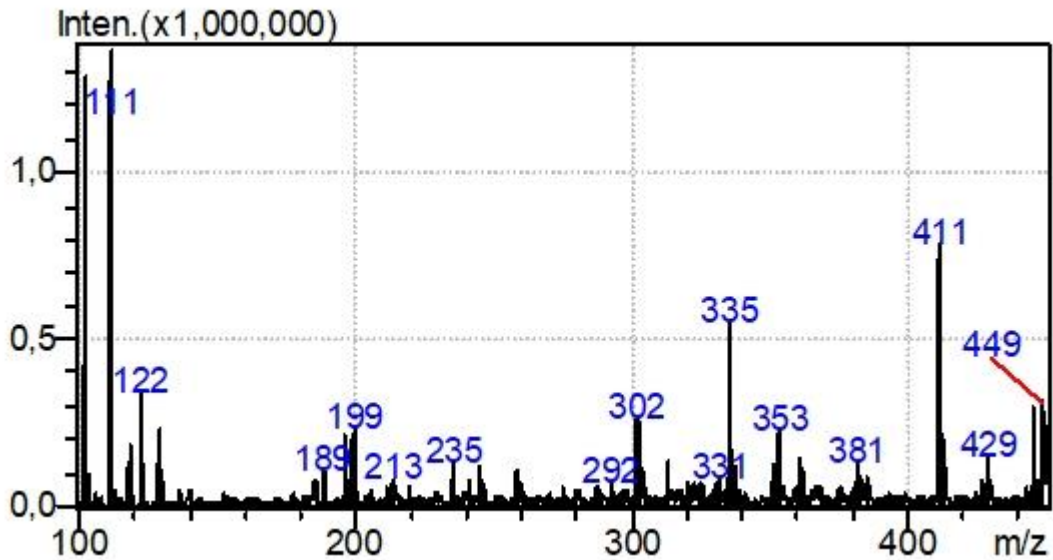
Tablo 4.6. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₂₀ O ₂ S ₂
Mol Tartısı (g.mol ⁻¹)	428.56
Renk	Açık sarı, yağimsı
Erime Noktası	-
Verim	%50
FT-IR (cm ⁻¹)	3407, 3056, 2959, 2920, 1670, 1585, 1469, 1253, 741, 689
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.38-7.23 (m, 10H, aromatik -CH), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.84 (s, 1H, alifatik -CH).
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 197.61(C=O), 147.20 (aromatik -CH), 137.50 (aromatik -CH), 137.36 (aromatik -CH), 134.54 (aromatik -CH), 134.29 (aromatik -CH), 132.08 (aromatik -CH), 130.83 (aromatik -CH), 130.46 (aromatik -CH), 130.13 (aromatik -CH), 129.83 (aromatik -CH), 129.63 (aromatik -CH), 129.33 (aromatik -CH), 129.31(aromatik -CH), 128.45 (aromatik -CH), 127.67 (aromatik -CH), 126.57 (aromatik -CH), 75.52 (alifatik -CH).
LC-MS (m/z)	302, 411, 429



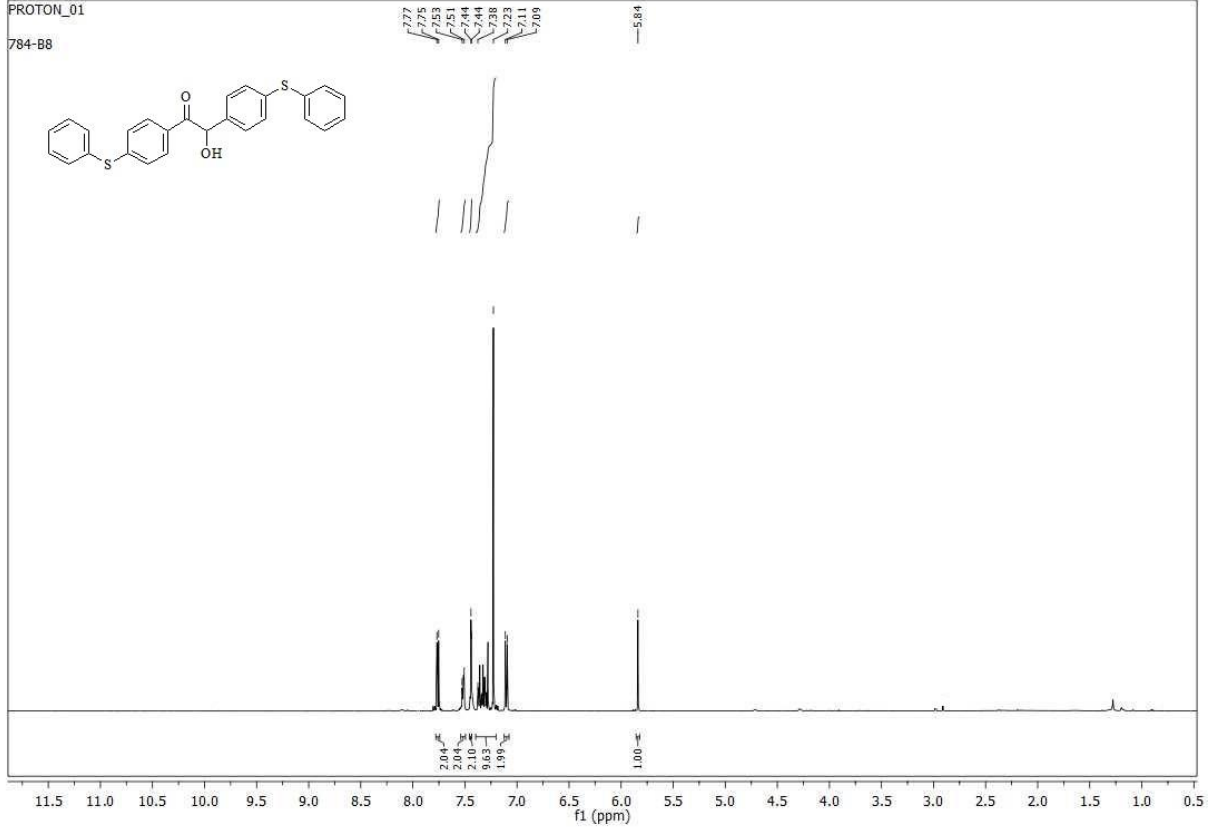
Şekil 4.21. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2f**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3407 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3056 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2959, 2920 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1670 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1585 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1469 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1253 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, 741, 689 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



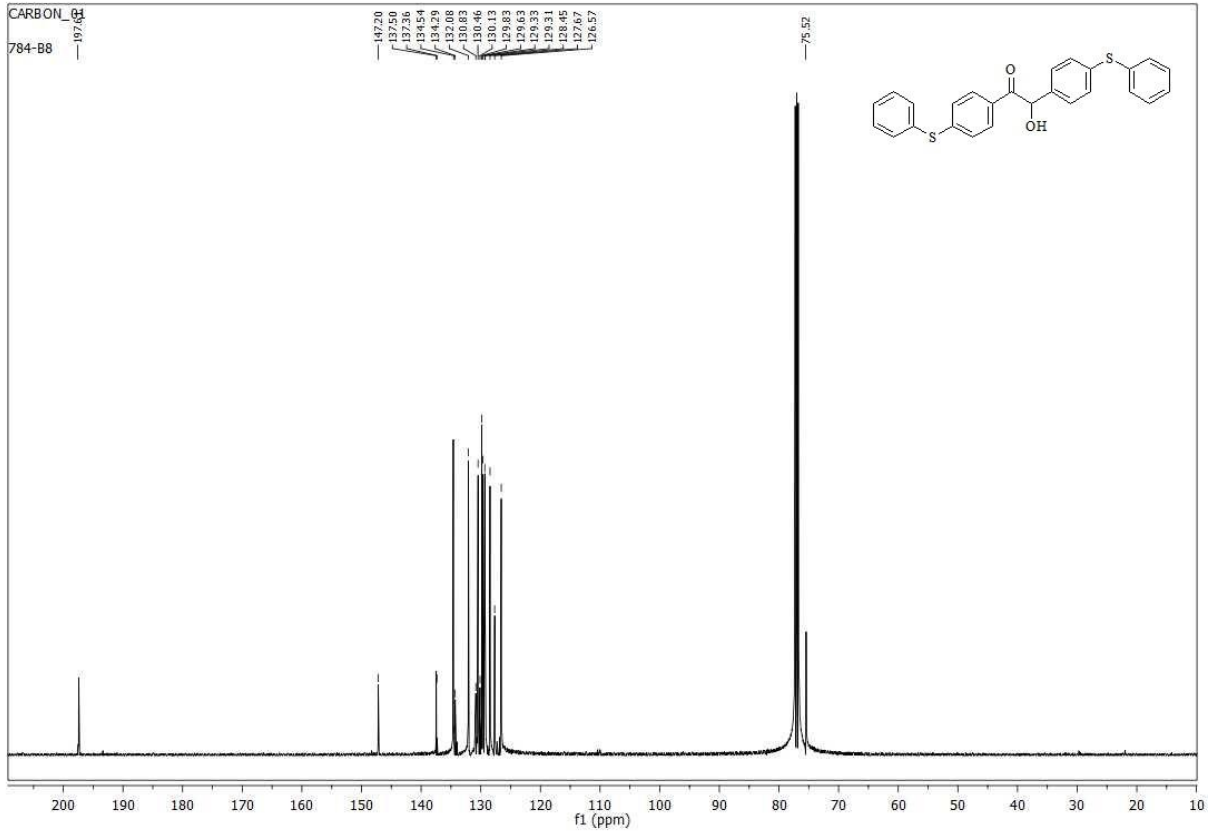
Şekil 4.22. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2f**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 429 ($M^{+}+1$), 411 [$(M^{+}+1)-H_2O$] piki gözlenmiştir.



Şekil 4.23. 1,2-bis(4-(feniltiy)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2f**)'un 1H NMR spektrumu

Bileşiğe ait 1H NMR spektrumu incelendiğinde; alifatik -CH grubuna ait hidrojen de $\delta=5.84$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.77-7.09$ ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.



Şekil 4.24. 1,2-bis(4-(feniltiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2f**)'un ^{13}C NMR spektrumu

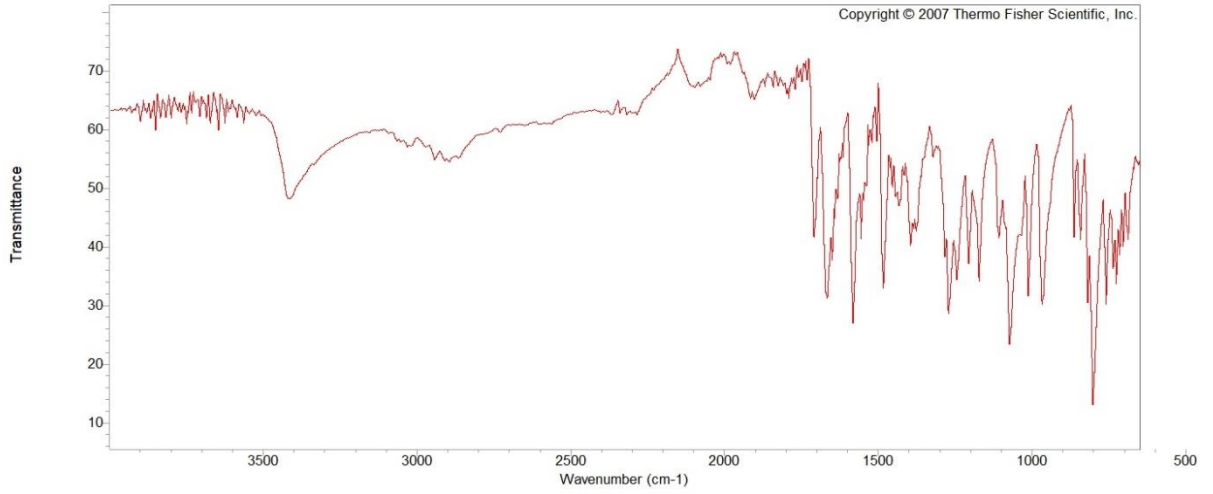
Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.52 ppm de alifatik –CH grubuna ait karbon, 126.57-147.20 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.61 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.7. 1,2-BİS(4-(P-TOLİLTİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2g)

Tablo 4.7 1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil)-2-hidroksietan-1-on

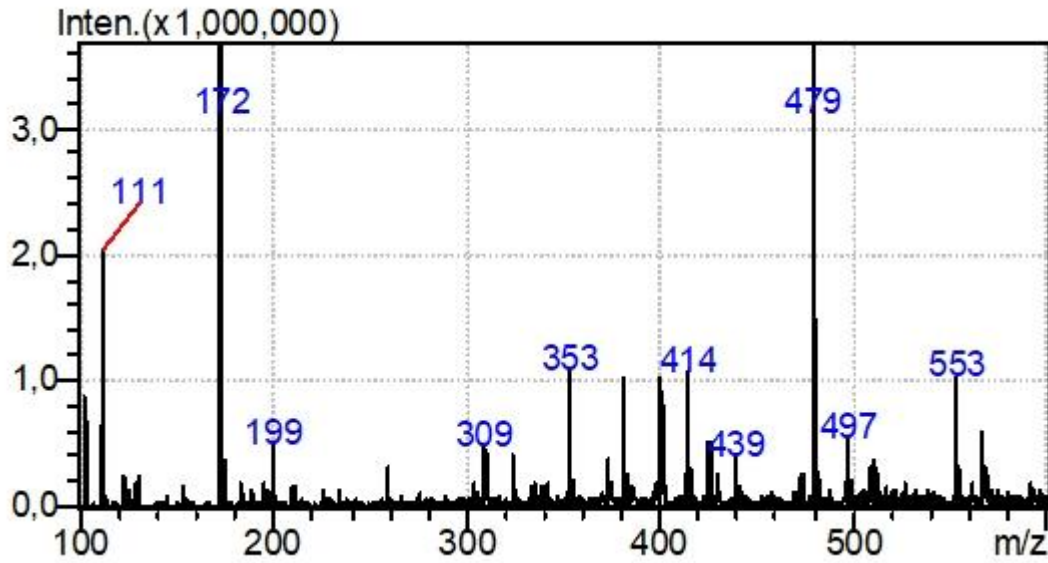
Bileşik Adı	1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₈ H ₂₄ O ₂ S ₂
Mol Tartısı (g.mol ⁻¹)	456.62
Renk	Açık sarı kristal
Erime Noktası	90-90.5 °C
Verim	%60
FT-IR (cm ⁻¹)	3418, 3025, 2943, 2898, 1706, 1582, 1482, 1275, 802, 727
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.19-7.14 (m, 6H, aromatik -CH), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.81 (s, 1H, alifatik -CH), 2.42 (s, 3H, -CH ₃), 2.37 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C-NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 197.14 (C=O), 148.00 (aromatik -CH), 139.82 (aromatik -CH), 138.54 (aromatik -CH), 138.24 (aromatik -CH), 136.93 (aromatik -CH), 135.00 (aromatik -CH), 134.35 (aromatik -CH), 133.11 (aromatik -CH), 130.65 (aromatik -CH), 130.19 (aromatik -CH), 129.57 (aromatik -CH), 129.33 (aromatik -CH), 128.32 (aromatik -CH), 126.84 (aromatik -CH), 126.71 (aromatik -CH), 125.97 (aromatik -CH), 75.53 (alifatik -CH), 21.31 (-CH ₃), 21.17 (-CH ₃).

LC-MS (m/z)	199, 439, 479
-------------	---------------



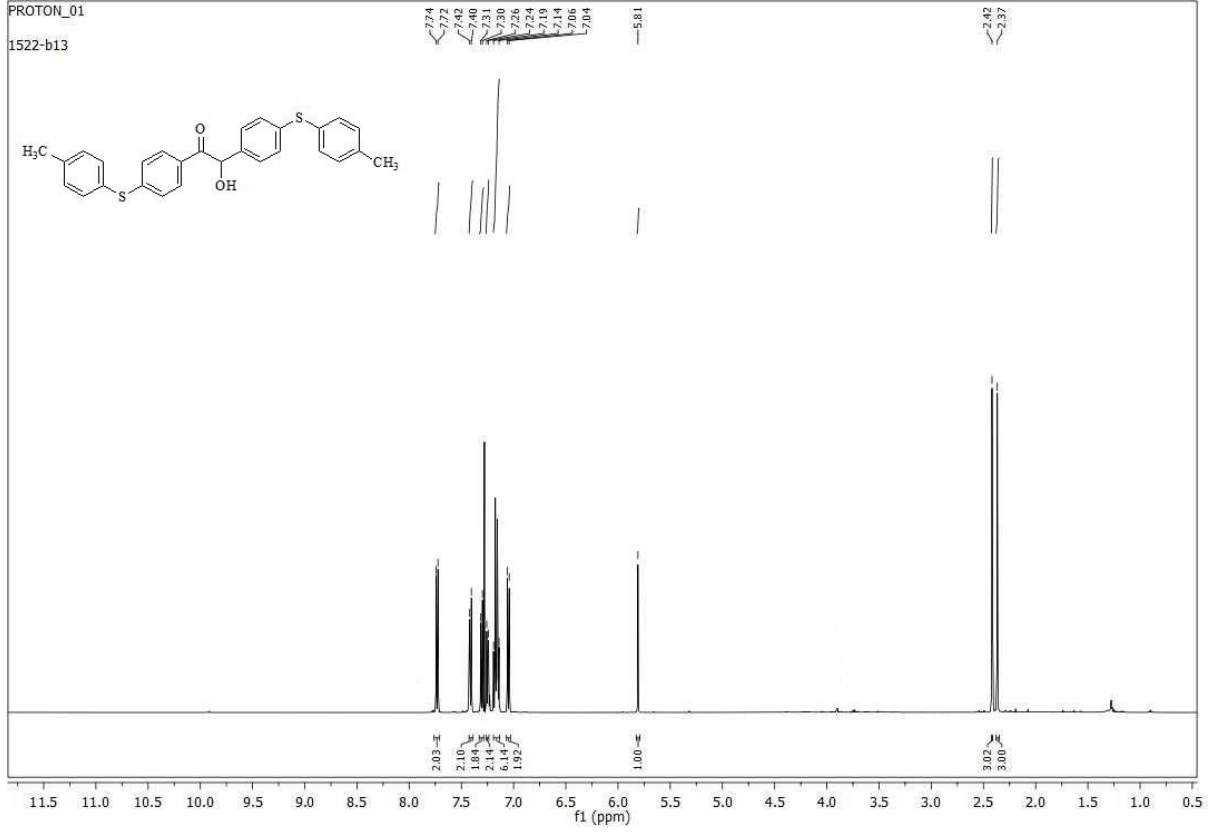
Şekil 4.25 1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil))-2-hidroksietan-1-on (2g)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3418 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3025 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2943, 2898 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1706 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1582 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1482 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1275 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, 802, 727 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



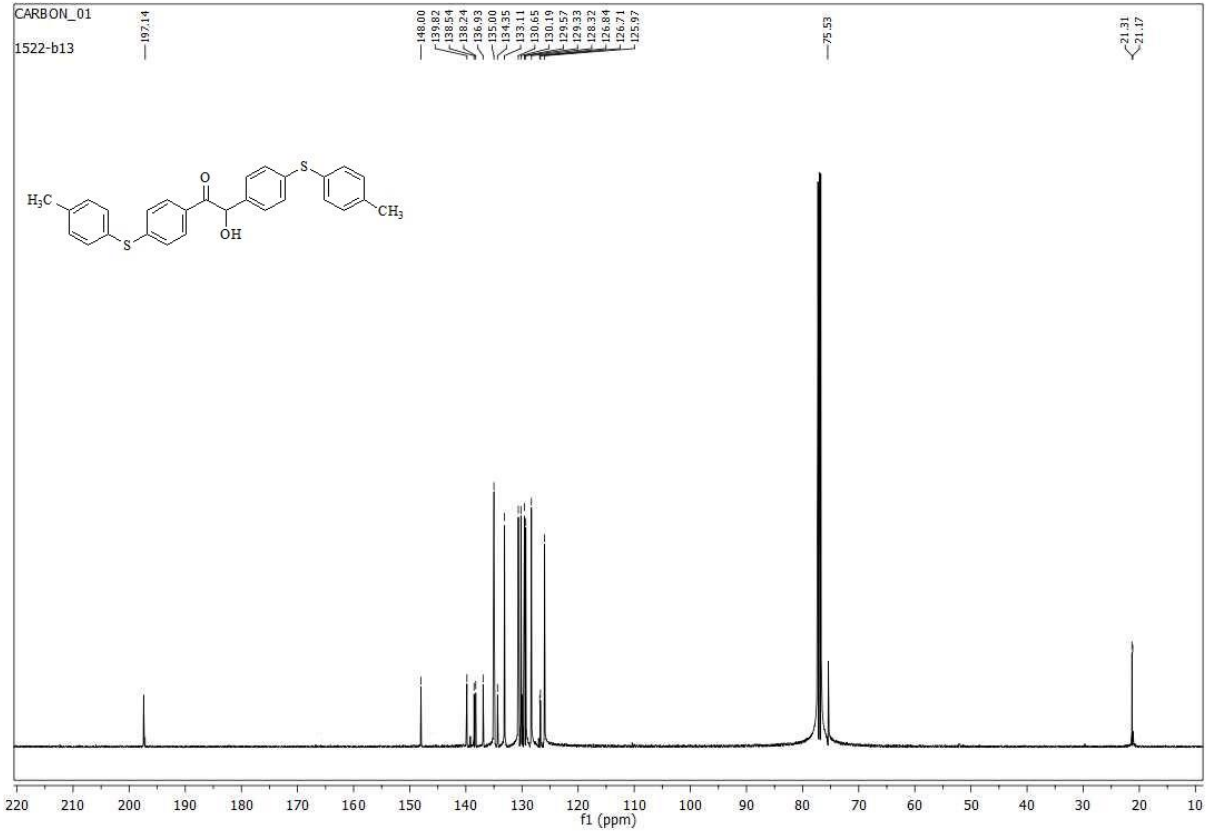
Şekil 4.26. 1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil))-2-hidroksietan-1-on (2g)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 439 [(M⁺+1)-H₂O], 479 (M⁺+Na) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.27. 1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil)-2-hidroksietan-1-on (**2g**)'un ¹H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; -CH₃ grubuna ait hidrojenler δ= 2.37 ve 2.42 ppm de singlet olarak, alifatik -CH grubuna ait hidrojen ise δ=5.81 ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise δ=7.74-7.04 ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedir.

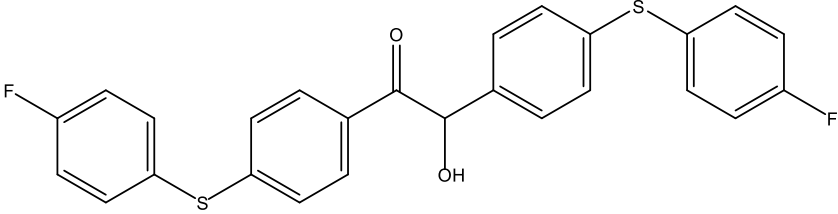


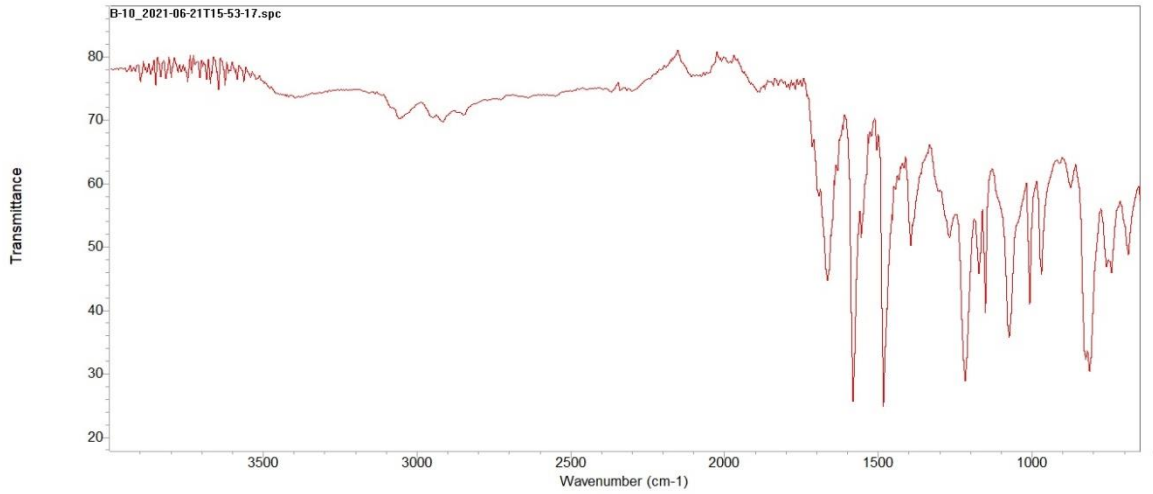
Şekil 4.28. 1,2-bis(4-(p-toliltiyofenil)-2-hidroksietan-1-on (**2g**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 21.17 ve 21.31 ppm de $-\text{CH}_3$ gruplarına ait karbonlar, 75.53 ppm de alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 125.97-148.00 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.14 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.8. 1,2-BİS(4-((4-FLOROFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2h)

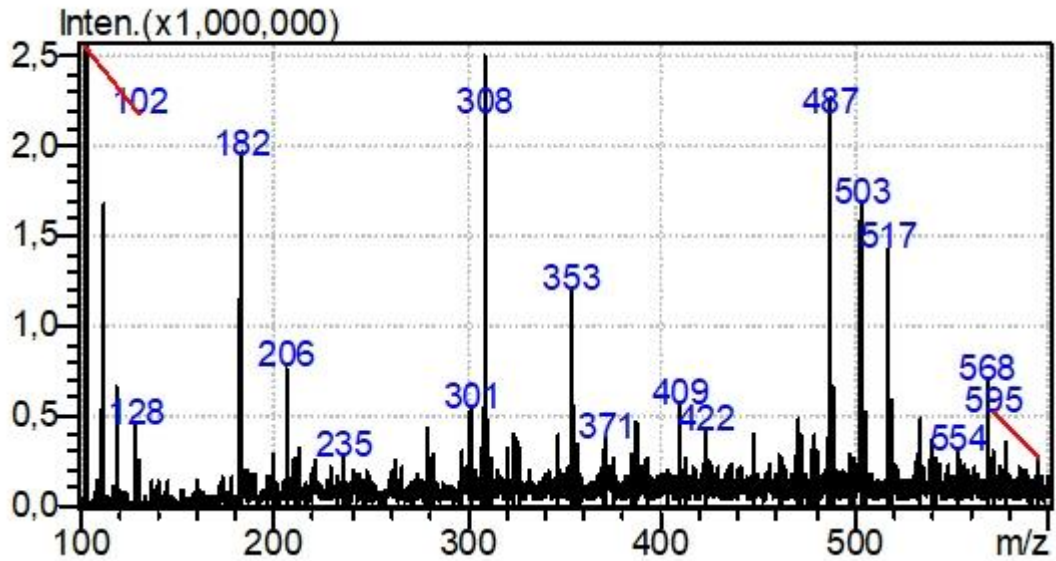
Tablo 4.8 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₁₈ F ₂ O ₂ S ₂
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	464.54
Renk	Açık sarı, yağimsı
Erime Noktası	-
Verim	%63
FT-IR (cm⁻¹)	3415, 3059, 2954, 2920, 1665, 1585, 1482, 1220, 816, 689
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.75 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.52-7.49 (m, 2H, aromatik -CH), 7.40-7.37 (m, 2H, aromatik -CH), 7.23-7.19 (m, 4H, aromatik -CH), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.06-7.02 (m, 4H, aromatik -CH), 5.82 (s, 1H, alifatik -CH).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.35 (C=O), 164.51 (aromatik -CH), 163.69 (aromatik -CH), 162.56 (aromatik -CH), 161.71 (aromatik -CH), 147.20 (aromatik -CH), 138.0 (aromatik -CH), 137.23 (aromatik -CH), 137.14 (aromatik -CH), 135.01 (aromatik -CH), 130.13 (aromatik -CH), 129.65 (aromatik -CH), 128.80 (aromatik -CH), 128.44 (aromatik -CH), 126.05 (aromatik -CH), 117.14 (aromatik -CH), 116.45 (aromatik -CH), 75.36 (alifatik -CH).
LC-MS (m/z)	487



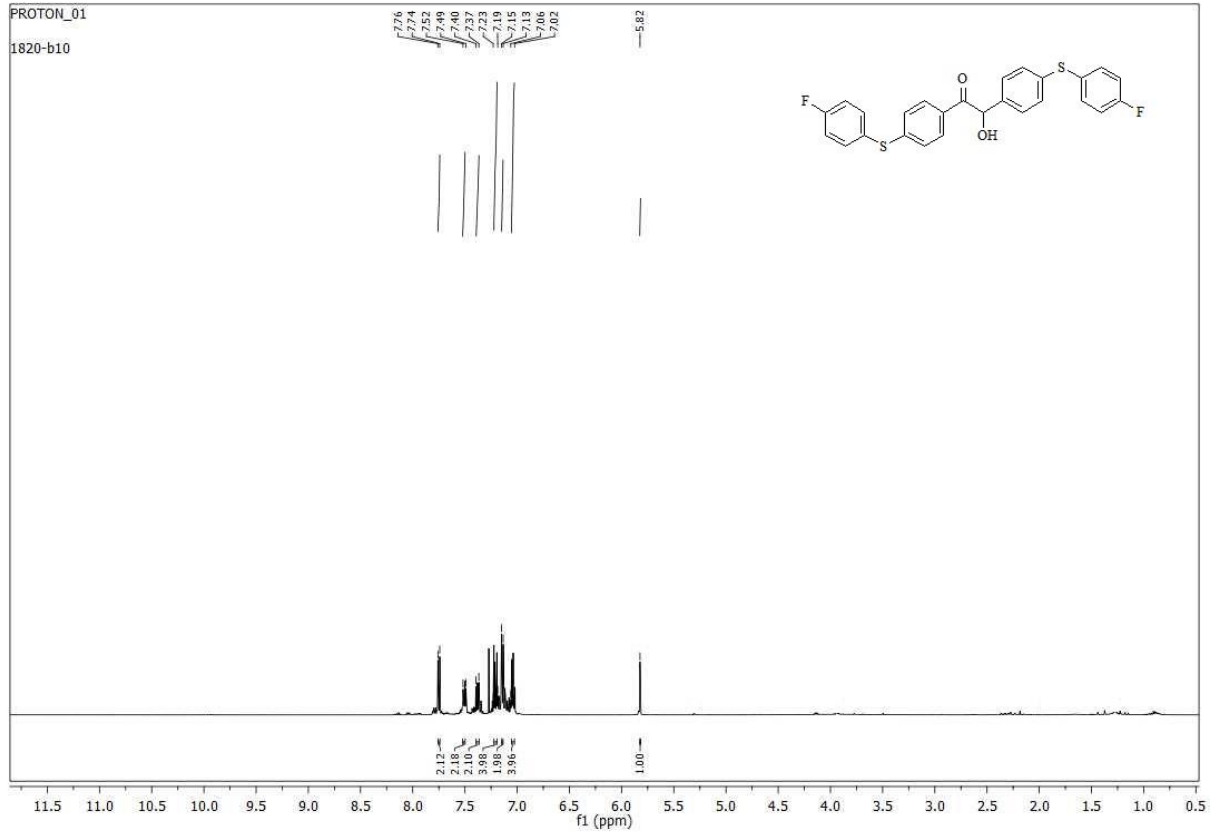
Şekil 4.29. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2h**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3415 cm⁻¹' de –OH gerilimi, 3059 cm⁻¹' de aromatik =C–H gerilimi, 2954, 2920 cm⁻¹' de alifatik C–H gerilimi, 1665 cm⁻¹'de C=O gerilimi, 1585 cm⁻¹' de aromatik C=C gerilimi, 1482 cm⁻¹' de alifatik düzlem içi C–H eğilimi, 1220 cm⁻¹' de aril tiyoeter gerilimi, 816, 689 cm⁻¹' de ise sübstitüye aromatik halka düzlem dışı C–H eğilimleri görülmektedir.



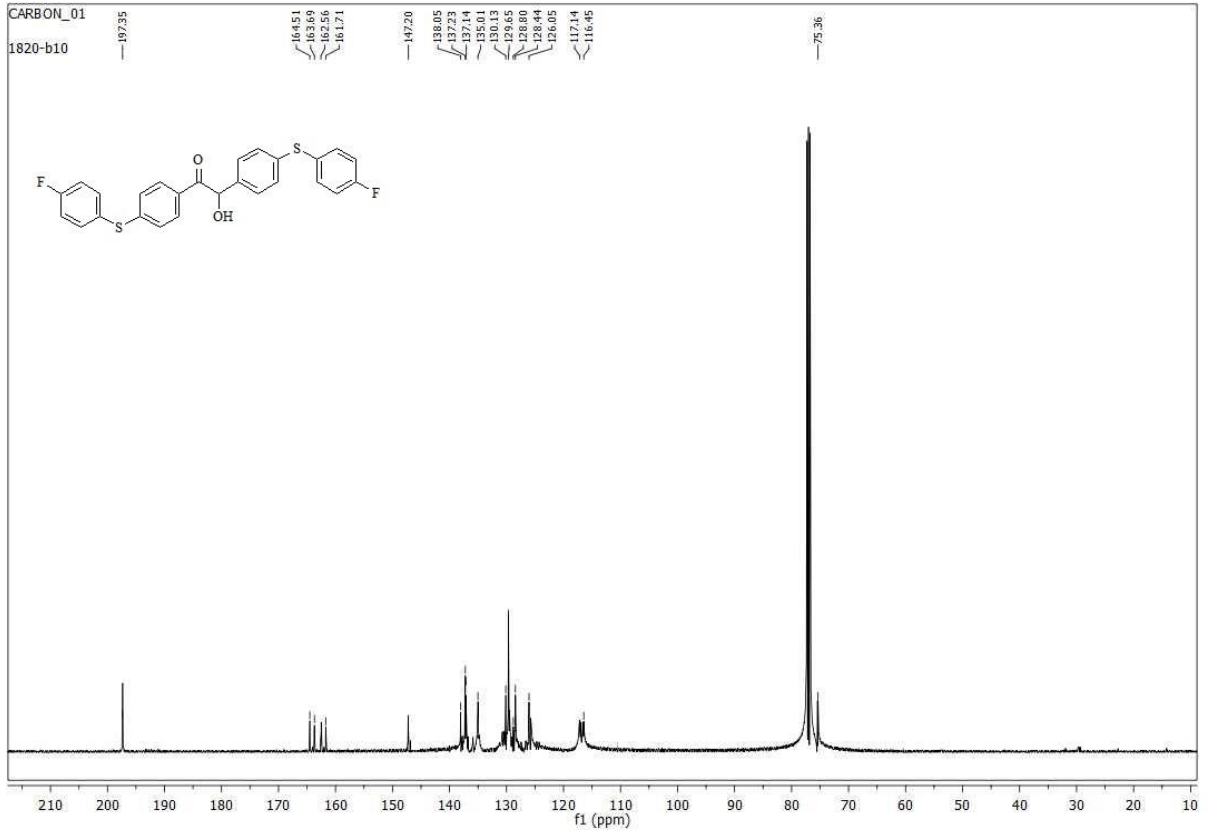
Şekil 4.30 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2h**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 487 (M^{++Na}) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.31. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2h**)'un ^1H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; alifatik -CH grubuna ait hidrojen $\delta = 5.82$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta = 7.76$ - 7.02 ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.

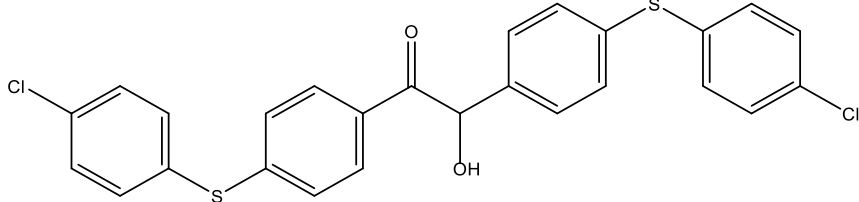


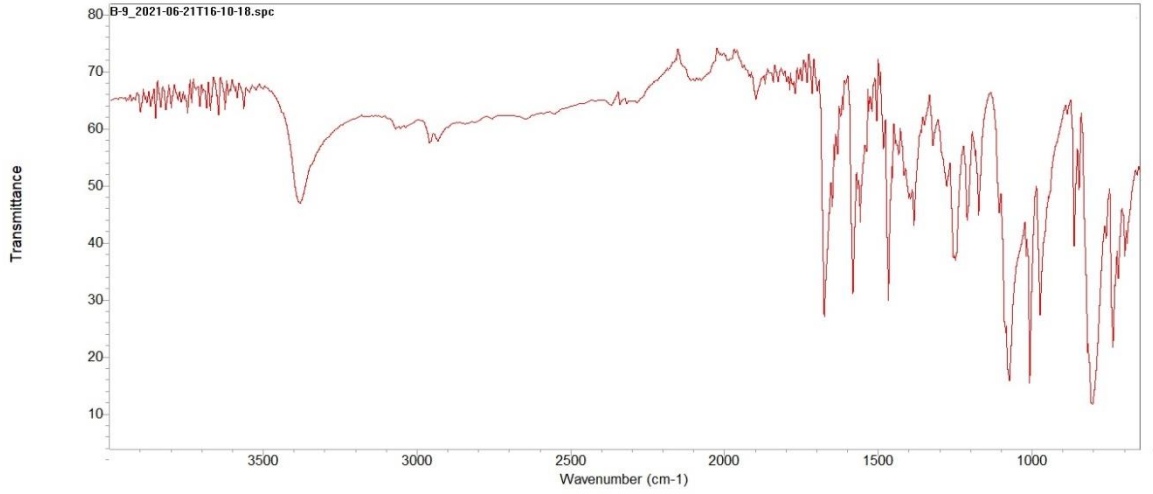
Şekil 4.32. 1,2-bis(4-((4-florofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2h**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.36 ppm de alifatik –CH grubuna ait karbon, 116.45-164.51 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.35 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.9. 1,2-BİS(4-((4-KLOROFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2i)

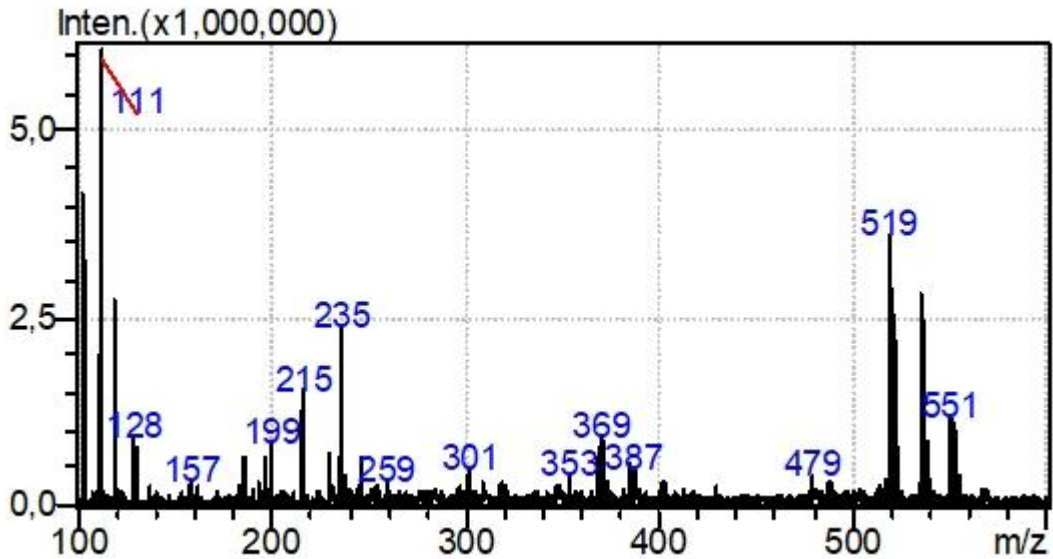
Tablo 4.9. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on

Bileşik Adı	1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ O ₂ S ₂
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	497.45
Renk	Sarı kristal
Erime Noktası	136.5-138 °C
Verim	%60
FT-IR (cm⁻¹)	3385, 3070, 2962, 2931, 1676, 1585, 1469, 1256, 805, 738
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.44-7.39 (m, 4H, aromatik -CH), 7.30-7.22 (m, 8H, aromatik -CH), 5.85 (s, 1H, alifatik -CH).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.37 (C=O), 162.09 (aromatik -CH), 146.39 (aromatik -CH), 137.83 (aromatik -CH), 136.67 (aromatik -CH), 135.70 (aromatik -CH), 133.75 (aromatik -CH), 133.12 (aromatik -CH), 133.05 (aromatik -CH), 130.79 (aromatik -CH), 130.41 (aromatik -CH), 130.08 (aromatik -CH), 129.72 (aromatik -CH), 129.50 (aromatik -CH), 128.59 (aromatik -CH), 126.80 (aromatik -CH), 75.36 (alifatik -CH)
LC-MS (m/z)	111, 259, 369, 479, 519



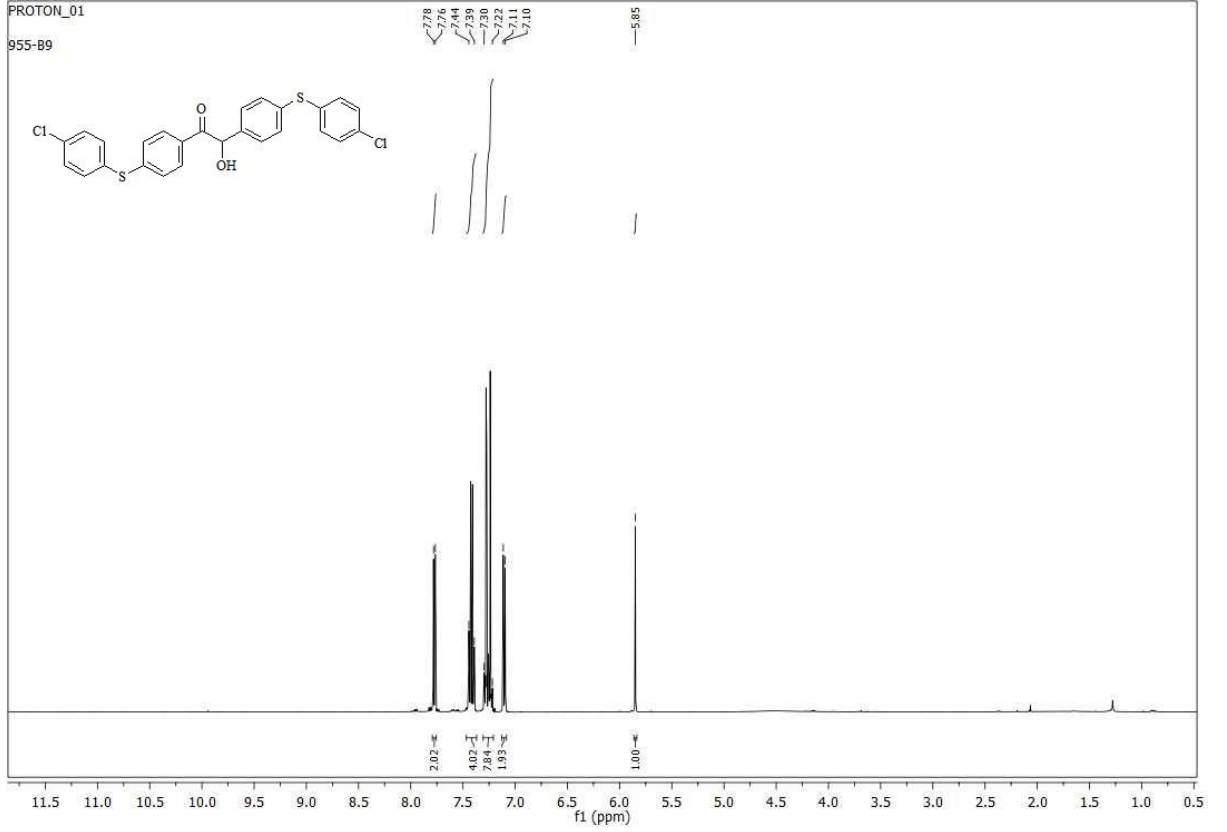
Şekil 4.33 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2i**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3385 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3070 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2962, 2931 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1676 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1585 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1469 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1256 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, 805, 738 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



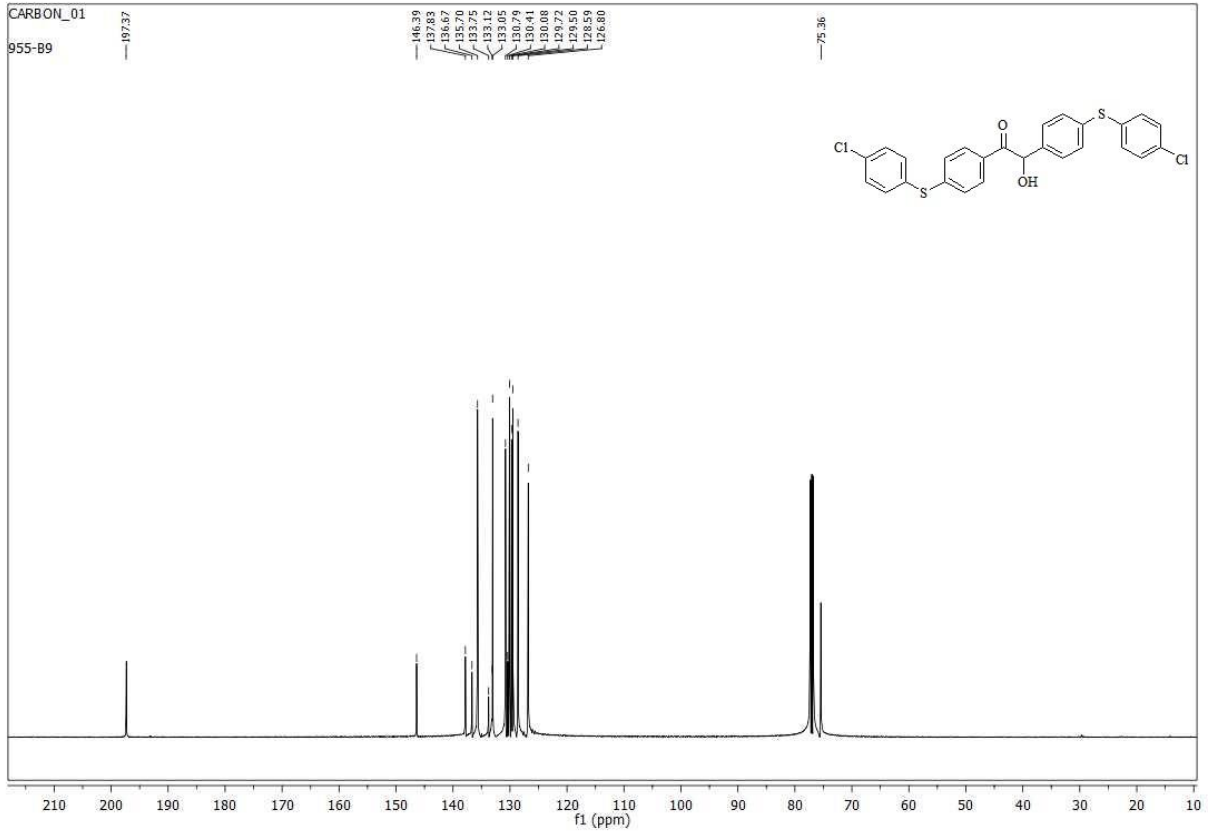
Şekil 4.34 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2i**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 479 ($M^+ - H_2O$), 519 ($[M^+ - 1] + Na$) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.35. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2i**)'un 1H NMR spektrumu

Bileşiğe ait 1H NMR spektrumu incelendiğinde; alifatik -CH grubuna ait hidrojen de $\delta=5.85$ ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.78-7.10$ ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.



Şekil 4.36. 1,2-bis(4-((4-klorofenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2i**)'un ¹³C NMR spektrumu

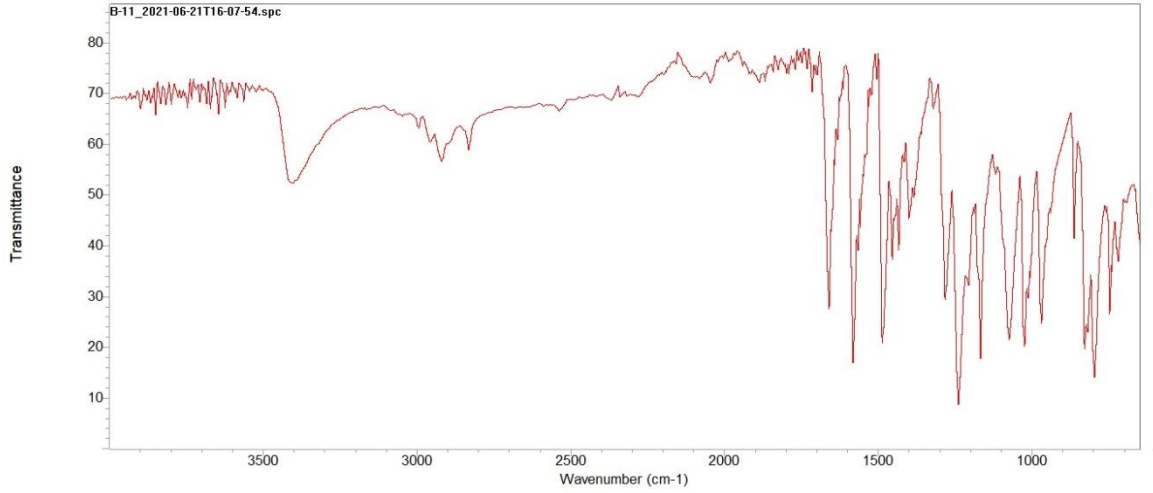
Bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 75.36 ppm de alifatik –CH grubuna ait karbon, 126.80-146.39 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.37 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir.

4.10. 1,2-BİS(4-((4-METOKSİFENİL)TİYO)FENİL)-2-HİDROKSİETAN-1-ON (2j)

Tablo 4.10. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on

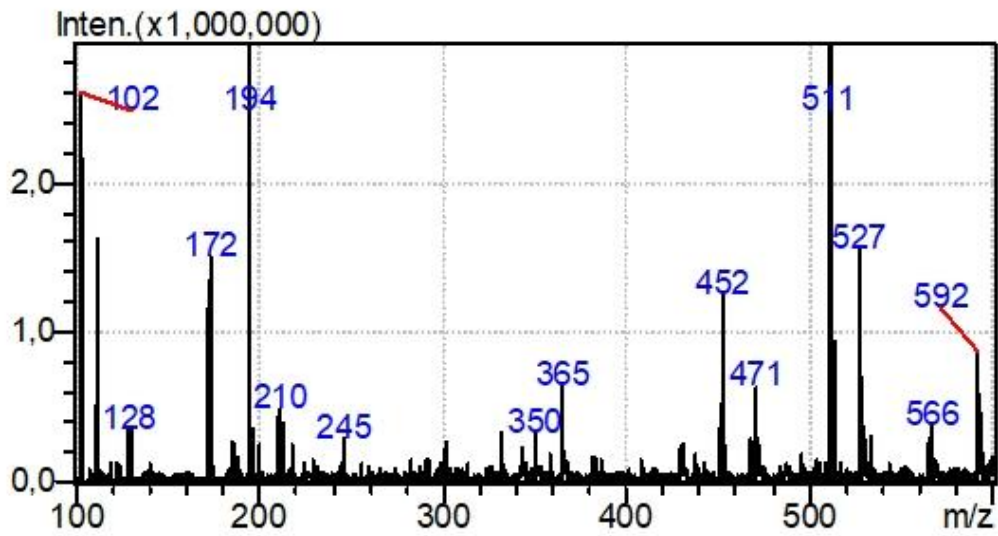
Bileşik Adı	1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₈ H ₂₄ O ₄ S ₂
Mol Tartısı (g.mol⁻¹)	488.62
Renk	Turuncu kristal
Erime Noktası	95-97 °C
Verim	%70
FT-IR (cm⁻¹)	3410, 3050, 2923, 2829, 1662, 1582, 1491, 1242, 1170, 799, 747
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)	δ 7.72 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.80 (s, 1H, alifatik -CH), 3.87 (s, 3H, -OCH ₃), 3.84 (s, 3H, -OCH ₃).
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)	δ 197.38 (C=O), 160.85 (aromatik -CH), 160.13 (aromatik -CH), 148.71 (aromatik -CH), 139.81 (aromatik -CH), 137.10 (aromatik -CH), 136.43 (aromatik -CH), 135.95 (aromatik -CH), 129.68 (aromatik -CH), 129.55 (aromatik -CH), 128.24 (aromatik -CH), 127.98 (aromatik -CH), 125.38 (aromatik -CH), 123.07 (aromatik -CH), 120.48 (aromatik -CH), 115.47 (aromatik -CH), 115.09 (aromatik -CH), 75.29 (alifatik -CH), 55.44 (-OCH ₃), 55.38 (-OCH ₃).

LC-MS (m/z)	244, 350, 471, 511
-------------	--------------------



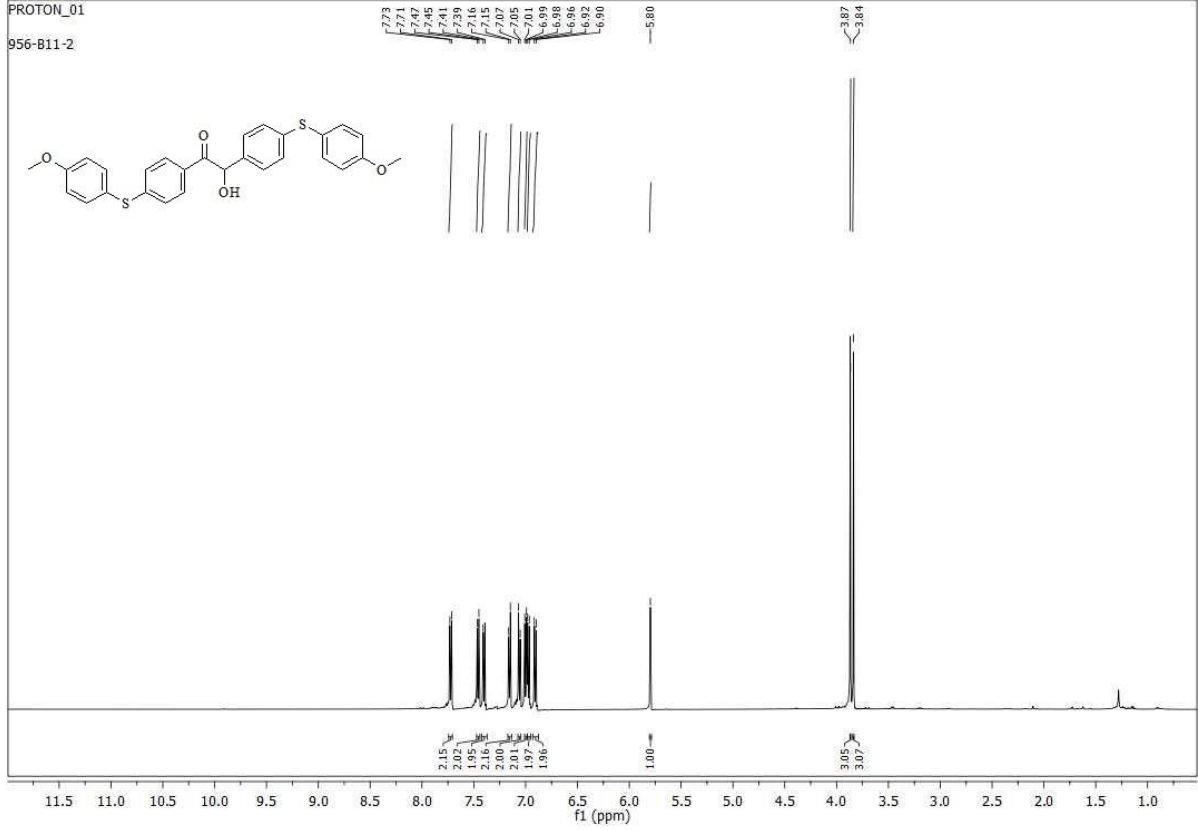
Şekil 4.37. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2j**)'un FT-IR spektrumu

Bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde; 3410 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3050 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2923, 2829 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1662 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1582 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1491 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1242 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, 1170 cm^{-1} ' de $-\text{OCH}_3$ gerilimi, 799, 725 cm^{-1} ' de ise süstitüye aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



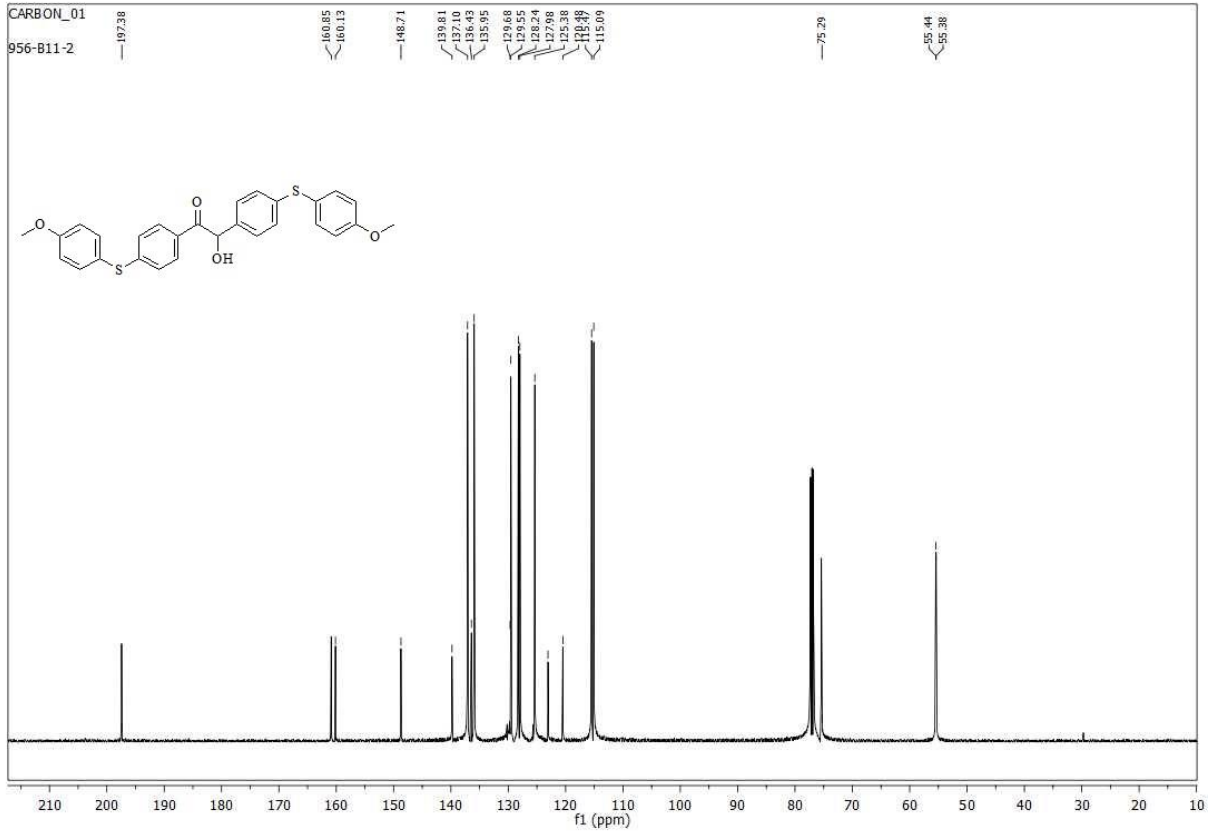
Şekil 4.38. 1,2-bis(4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2j**)'un LC-MS kromatogramı

Bileşiğe ait LC-MS kromatogramı incelendiğinde, 471 [(M⁺+1)-H₂O], 511 (M⁺+Na) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.39. 1,2-bis(4-(4-metoksifenil)tiyo)fenil)-2-hidroksietan-1-on (**2j**)’un ¹H NMR spektrumu

Bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; -OCH₃ grubuna ait hidrojenler δ=3.84 ve 3.87 ppm de singlet olarak, alifatik -CH grubuna ait hidrojen δ=5.80 ppm de singlet olarak gözlemlenmiştir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise δ=7.73-6.90 ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.



Şekil 4.40. 1,2-bis(4-(4-metoksifenil)tiyo)fenil-2-hidroksietan-1-on (**2j**)'un ^{13}C NMR spektrumu

Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 55.38 ve 55.44 ppm de $-\text{OCH}_3$ grubuna ait karbonlar, 75.29 ppm de alifatik $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 115.09-160.85 ppm aralığında aromatik karbonlar, 197.138 ppm de ise karbonil karbonu sinyali görülmektedir. |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

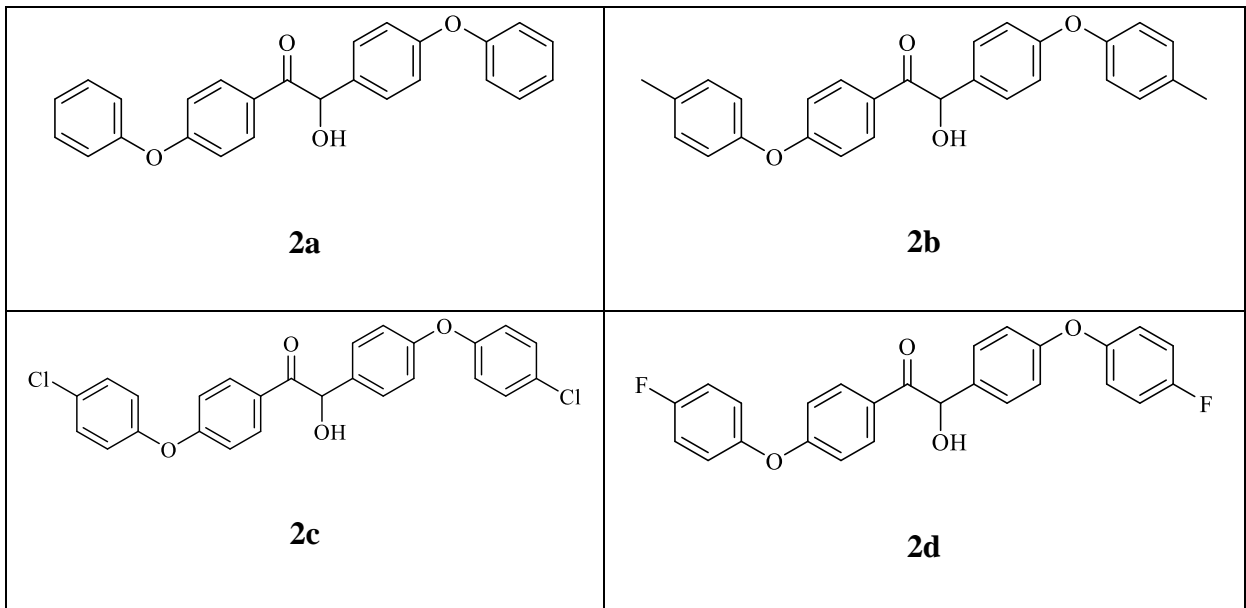
Yapılarında keto (C=O) grubuna bitişik bir alkol (C-OH) grubu içeren 1,2- keto alkoller, şekerler ve antibiyotikler gibi biyolojik olarak aktif birçok doğal ürünün yapısında bulunan oldukça önemli bileşiklerdir. Ayrıca, çeşitli ilaçlar ile koku ve lezzet verici birçok maddenin de önemli yapı taşlarıdır. Bunun yanında, birçok önemli amino alkol veya diol bileşiklerinin sentezinde öncü madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Yapılarında bulunan hidroksi grubundan dolayı kiral merkeze sahip olmaları nedeniyle sentezleri organik kimya alanında ayrı bir önem taşımakta ve günümüzde araştırmacıların yoğun ilgisini çekmektedir.

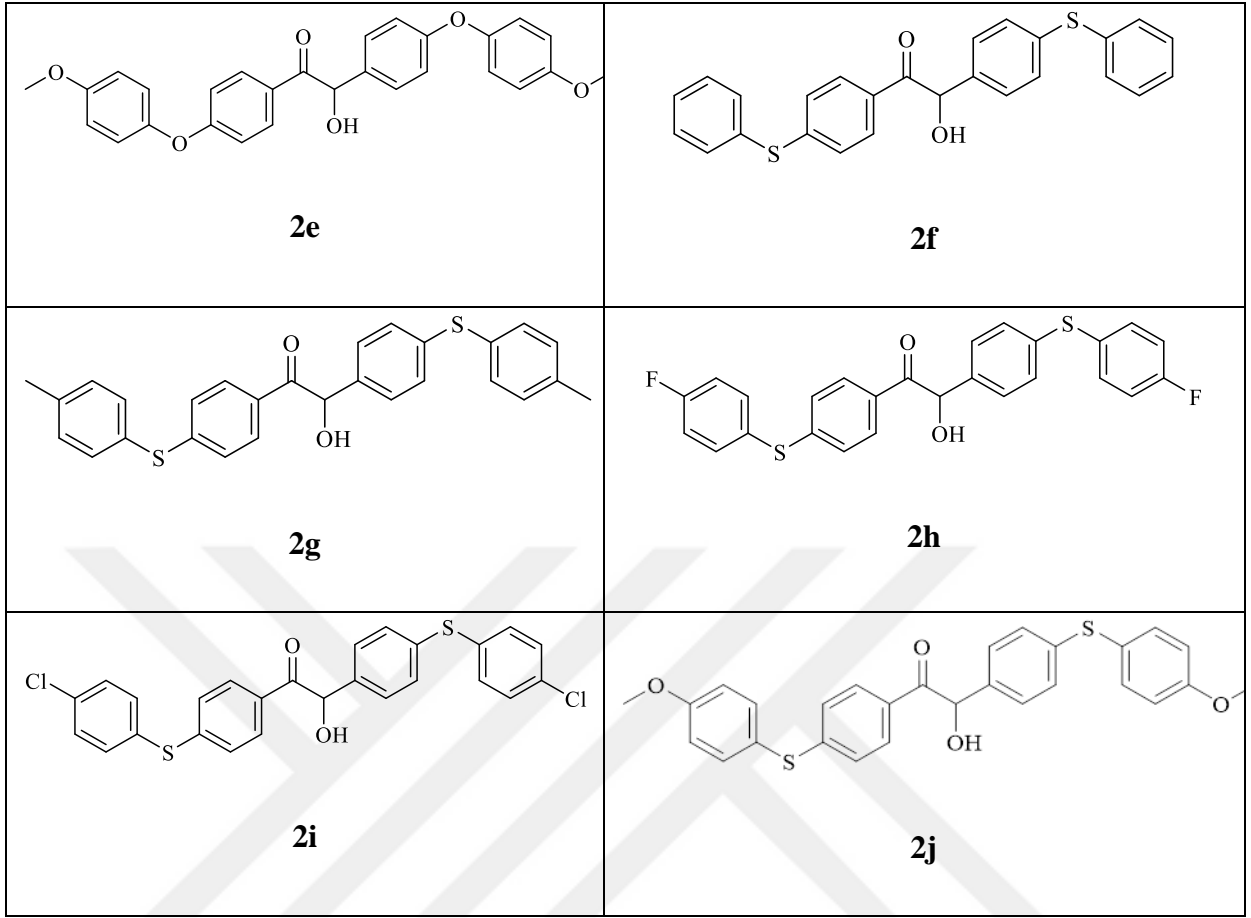
Bu gözlemler ışığında, literatüre katkı sağlamak ve ileride yapılması planlanan asimetrik benzoin kondenzasyonu çalışmalarına öncülük etmesi amacıyla siterik engelli simetrik yapıda yeni 1,2-keto alkol bileşiklerinin sentezine karar verilmiştir. Bu amaçla, farklı süstitüye büyük molekülü, simetrik yapıda 1,2-keto alkoller benzoin kondenzasyon yöntemine göre sentezlenmiştir. Benzoin kondenzasyonuna geçmeden önce başlangıç maddesi olarak kullanılacak olan aldehitler Ullmann kapling reaksiyonu sonucu elde edilmiş ve sonuçta 5 adet 4-arenoksibenzaldehit (**1a-e**) ve 5 adet 4-tiyoterbenzaldehit (**1f-j**) türevi olmak üzere toplam 10 adet büyük molekülü süstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler kolon kromatografisi yöntemi uygulanarak (Yürütücü faz: Hekzan/Etilasetat 9:1) saflaştırılmış, saflıkları ince tabaka ve GC-MS kromatografik yöntemleri ile kontrol edilmiştir.

Benzoin kondenzasyonu, genel olarak 2 mol aldehit arasında KCN katalizörü varlığında sulu ortamda gerçekleşen bir reaksiyondur. Tez çalışmasında sentezlenmesi hedeflenen 1,2-keto alkol bileşiklerini iyi verimle elde etmek ve optimum reaksiyon şartlarını belirlemek amacıyla katalizör, baz, sıcaklık, çözücü, reaktif mol oranları ve reaksiyon süresi gibi parametreler değiştirilerek birçok deneme yapılmıştır. Bu denemelerde, model bileşik olarak 4-fenoksibenzaldehit (**1a**) seçilmiştir. Reaksiyon şart denemelerinde öncelikle klasik benzoin kondenzasyon şartları denenmiş ve 4-fenoksibenzaldehit KCN varlığında benzoin kondenzasyonuna sokulmuştur. Farklı çözücü ve bazlar kullanılarak yapılan denemeler sonunda reaksiyon verimlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Deneysel veriler

değerlendirildiğinde, büyük moleküllü sübstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşiklerinin sterik engel oluşturmaları nedeniyle klasik benzoin kondenzasyon şartlarında zorluk yaşandığı sonucuna varılmıştır. Literatürde, benzoin kondenzasyon reaksiyonlarında KCN yerine N-heterosiklik karben katalizörlerinin de kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle, ticari olarak satın alınan üç adet N-heterosiklik karben katalizörü (**I**, **II**, **III**) varlığında çözücü, baz, reaktif mol oranları, reaksiyon sıcaklığı ve reaksiyon süresi gibi parameterler değiştirilerek 17 adet benzoin kondenzasyon reaksiyonu şart denemesi yapılmıştır ve reaksiyon verimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Reaksiyonlarda baz olarak farklı mol oranlarında NaOH, Et₃N, DBU ve KO^t-Bu, çözücü olarak H₂O, MeOH, EtOH, t-BuOH, THF, DMF, DMSO ve iyonik likit ([pmim]PF₆) kullanılmıştır. Yapılan denemeler sonucu, katalizör olarak 3-Etil-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiyazolyumbromür (**I**, %20 mol)), baz olarak da KO^t-Bu (%10 mol)'in kullanıldığı MeOH içinde gerçekleşen reaksiyon şartlarında, 80°C sıcaklık ve 12 saat reaksiyon süresi sonunda en yüksek dönüşümün (%90) gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Tespit edilen optimum reaksiyon şartlarında, büyük moleküllü sübstitüye benzaldehit türevi aldehit bileşikleri (**1a-j**) ile gerçekleşen benzoin kondenzasyon reaksiyonu sonucu tez konusu olan simetrik yapıda orijinal 10 adet 1,2-keto alkol bileşiği (**2a-j**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler kolon kromatografisi (Yürütücü faz: Hekzan/EtOAc 9:1 veya 10:1) ve kristalizasyon (Çözücü: C₂H₅OH) yöntemine göre saflaştırılmıştır. Reaksiyon verimleri saf ürün üzerinden %50-85 olarak bulunmuştur. Sentezlenen 1,2-keto alkol bileşiklerin formülleri aşağıdaki gibidir:





Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektral verileri ile LC-MS kromatografik verileri kullanılarak tespit edilmiştir. Keto alkol bileşiklerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde $3385\text{-}3435\text{ cm}^{-1}$ aralığında -OH gerilimine ait band, $1657\text{-}1706\text{ cm}^{-1}$ aralığında ise C=O gerilimine ait bandlar görülmüştür. Bu bandların varlığı bileşiklerin yapısında bulunması gereken hidroksil (-OH) ve karbonil (C=O) gruplarının varlığını doğrulamaktadır. Bileşiklere ait ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; aromatik halkaya bağlı -CH₃ gruplarına ait hidrojenler $\delta = 2.42\text{-}2.34$ ppm aralığında singlet, -OCH₃ gruplarına ait hidrojenler ise $\delta = 3.87\text{-}3.82$ ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. Bileşiklerdeki -OH grubuna ait hidrojen bileşik **2a** ve **2e**' de $\delta = 1.62\text{-}1.60$ ppm aralığında broad singlet olarak, alifatik -CH grubuna ait hidrojen $\delta = 5.89\text{-}5.81$ ppm aralığında singlet olarak görülmektedir. Aromatik halkalara ait hidrojenler ise $7.92\text{-}6.87$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak gözlenmektedir. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde -CH₃ grubuna ait karbonların $21.31\text{-}20.71$ ppm aralığında, -OCH₃ grubuna ait karbonların ise $55.66\text{-}55.38$ ppm aralığında sinyal verdiği görülmektedir. $75.53\text{-}75.06$ ppm dolaylarında görülen sinyaller alifatik -CH

grubuna ait karbonların varlığını kanıtlamaktadır. 164.51-114.86 ppm aralığında aromatik halkalara ait karbonlar, 197.14-197.61 ppm aralığında ise karbonil karbonu sinyali (C=O) gözlemlenmiştir. Tüm bu spektrumlarda gözlemlenen pikler keto alkollerin varlığını kanıtlamaktadır. Bileşiklere ait LC-MS kromatogramları incelendiğinde yapılarından H₂O çıktığı, su ve Na metali eklendiğine ait mol pikleri görülmektedir.

Sonuç olarak, tez çalışmasında, literatürde bulunmayan 5 adet yeni arenoksi türevi ve 5 adet yeni tiyoeter türevi 1,2- keto alkol bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen keto alkol bileşiklerinin büyük gruplar içermesi nedeniyle sterik engelli olmaları daha sonra yapılması planlanan asimetrik benzoin çalışmaları için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, bu bileşikler katalizör denemeleri için yol gösterici olacak ve organik reaksiyonlar için oldukça önemli olan yeni organokatalizörler sentezlenebilecektir. Bunun yanında, yükseltgenme, indirgenme, enzimatik hidroliz gibi reaksiyonlarda da çıkış maddesi olarak kullanılabilirlerdir. |

KAYNAKLAR

- Adam, W., Lazarus, M., Saha-Möller, C. R., Schreier, P., 1999. Biocatalytic synthesis of optically active α -oxyfunctionalized carbonyl compounds. *Accounts of chemical research*, 32(10), 837-845.
- Albright, J. D., 1983. Reactions of acyl anion equivalents derived from cyanohydrins, protected cyanohydrins and α -dialkylaminonitriles. *Tetrahedron*, 39(20), 3207-3233.
- Allen, D., 2004, *Methodology and mechanism: Reinvestigating the Ullmann reaction*, PhD Thesis, University of Massachusetts Amherst
- Berkessel, A., Elfert, S., Yatham, V. R., Neudörfl, J. M., Schlörer, N. E., Teles, J. H., 2012. Umpolung by N-Heterocyclic Carbenes: Generation and Reactivity of the Elusive 2, 2-Diamino Enols (Breslow Intermediates). *Angewandte Chemie International Edition*, 51(49), 12370-12374.
- Bierenstiel, M., D'Hondt, P. J., Schlaf, M., 2005. Investigations into the selective oxidation of vicinal diols to α -hydroxy ketones with the NaBrO₃/NaHSO₃ reagent: pH dependence, stoichiometry, substrates and origin of selectivity. *Tetrahedron*, 61(21), 4911-4917.
- Bloomfield, J. J., Owsley, D. C., Nelke, J. M., 2004. The acyloin condensation. *Organic Reactions*, 23, 259-404.
- Bonini, C., Chiummiento, L., Funicello, M., Lupattelli, P., Pullez, M., 2006. New functionalised hydroxymethyl ketones from the mild and chemoselective KMnO₄ oxidation of chiral terminal olefins. *Eur. J. Org. Chem.*, 80-83.
- Bourissou, D., Guerret, O., Gabbai, F.P., Bertrand, G., 2000. Stable carbenes. *Chemical Reviews*, 100(1), 39-92.
- Bouveault, L., Locquin, R., 1905. "Action du sodium sur les éthers des acides monobasiques à fonction simple de la série grasse" [Effect of sodium on the ethers of single-function monobasic acids of the fatty series]. *Compt. Rend.* 140, 1593–1595.
- Breslow, R., 1958. On the mechanism of thiamine action. IV. 1 Evidence from studies on model systems. *Journal of the American Chemical Society*, 80(14), 3719-3726.
- Breslow, R., Kim, R., 1994. The thiazolium catalyzed benzoin condensation with mild base does not involve a "dimer" intermediate. *Tetrahedron letters*, 35(5), 699-702.
- Breslow, R., Schmuck, C., 1996. The mechanism of thiazolium catalysis. *Tetrahedron letters*, 37(45), 8241-8242.
- Buckingham, J. ed., 1994. *Dictionary of natural products*, supplement 4 (Vol. 1). CRC press.

- Can, H., 2017, Değişik yapılarda yeni ketollerin sentezi ve reaksiyonları, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Castells, J., López-Calahorra, F., Geijo, F., Pérez-Dolz, R., Bassedas, M., 1986. The benzoin condensation catalysis by bis (azolin-2-ylidene) s and bis (azolidin-2-ylidene) s and its interpretation within the context of nucleophilic carbene chemistry. *Journal of heterocyclic chemistry*, 23(3), 715-720.
- Chen, Y. T., Barletta, G. L., Haghjoo, K., Cheng, J. T., Jordan, F., 1994. Reactions of Benzaldehyde with Thiazolium Salts in Me₂SO: Evidence for Initial Formation of 2-(alpha-Hydroxybenzyl) thiazolium by Nucleophilic Addition, and for Dramatic Solvent Effects on Benzoin Formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(25), 7714-7722.
- Chen, Y. T., Jordan, F., 1991. Reactivity of the thiazolium C2 ylide in aprotic solvents: novel experimental evidence for addition rather than insertion reactivity. *The Journal of Organic Chemistry*, 56(17), 5029-5038.
- Chin-Joe, I., Nelisse, P. M., Straathof, A. J., Jongejan, J. A., Pronk, J. T., Heijnen, J. J., 2000. Hydrolytic activity in baker's yeast limits the yield of asymmetric 3-oxo ester reduction. *Biotechnology and bioengineering*, 69(4), 370-376.
- Christoffers, J., Baro, A., Werner, T., 2004. α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 346(2-3), 143-151.
- Christoffers, J., Werner, T., Unger, S., Frey, W., 2003. Preparation of Acyloins by Cerium-Catalyzed, Direct Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen. *European Journal of Organic Chemistry*, 2003(3), 425-431.
- Clerici, A., Porta, O., 1985. Reduction of aromatic carbonyl compounds promoted by titanium trichloride in basic media. Stereochemistry studies. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(1), 76-81.
- Craig, P. N., Drayton, C. J., 1991. *Comprehensive medicinal chemistry*, Pergamon Press: New York, Vol. 8.
- D'Aprano, G., Leclerc, M., Zotti, G., Schiavon, G., 1995. Synthesis and characterization of polyaniline derivatives: poly (2-alkoxyanilines) and poly (2,5-dialkoxyanilines). *Chemistry of materials*, 7(1), 33-42.
- Delany, E., 2015, *N-Heterocyclic Carbene-Catalysed Transformations: the Crossed Benzoin Condensation and Oxidative Aldehyde Esterifications*, PhD thesis, Trinity College Dublin, the University of Dublin
- Di Vona, M. L., Floris, B., Luchetti, L. and Rosnati, V., 1990. Single electron transfers in zinc-promoted reactions. The mechanisms of the clemmensen reduction and related reactions. *Tetrahedron letters*, 31(42), 6081-6084.
- Eisch, J. J., 1995. Forty years of Umpolung in organometallic chemistry: from carbanionic nucleophiles to metallic electrophiles. *Journal of organometallic chemistry*, 500(1-2), 101-115.

- El-Qisairi, A. K., Qaseer, H. A., 2002. Oxidation of ketone by palladium (II). α -Hydroxyketone synthesis catalyzed by a bimetallic palladium (II) complex. *Journal of Organometallic Chemistry*, 659(1-2), 50-55.
- Enders, D., Niemeier, O., Henseler, A., 2007. Organocatalysis by N-heterocyclic carbenes. *Chemical Reviews*, 107(12), 5606-5655.
- Estager, J., Lévêque, J. M., Turgis, R., Draye, M., 2007. Neat benzoin condensation in recyclable room-temperature ionic liquids under ultrasonic activation. *Tetrahedron letters*, 48(5), 755-759.
- Fanta, P. E., 1946. The Ullmann synthesis of biaryls. *Chemical reviews*, 38(1), 139-196.
- Fanta, P. E., 1964. The Ullmann synthesis of biaryls, 1945-1963. *Chemical Reviews*, 64(6), 613-632.
- Fanta, P. E., 1974. The Ullmann synthesis of biaryls. *Synthesis*, 1974(01), 9-21.
- Finley, K.T., 1964. The Acyloin Condensation as a Cyclization Method. *Chemical Reviews*, 64(5), 573-589.
- Fischer, E., Liebig's Ann. Chem., 1882, 211, 214
- Gala, D., DiBenedetto, D. J., Clark, J. E., Murphy, B. L., Schumacher, D. P., Steinman, M., 1996. Preparations of antifungal Sch 42427/SM 9164: Preparative chromatographic resolution, and total asymmetric synthesis via enzymatic preparation of chiral α -hydroxy arylketones. *Tetrahedron Letters*, 37(5), 611-614.
- Giraud, A., Provot, O., Peyrat, J. F., Alami, M. Brion, J. D., 2006. Microwave-assisted efficient synthesis of 1, 2-diaryldiketones: a novel oxidation reaction of diarylalkynes with DMSO promoted by FeBr₃. *Tetrahedron*, 62(33), 7667-7673.
- Goldberg, I., 1906. Phenylation with presence of copper as catalyst. *Chem. Ber*, 39, 1691-1692.
- Green, D. E., Stumpf, P. N., Zarundnaya, K. T., 1941, *Journal of biological chemistry*, 167, 811.
- Green, D. E., Westerfeld, W.W., Vennesland, B., Knox, W. E., 1942. Carboxylases of animal tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 145(1), 69-84.
- Hashiyama, T., Morikawa, K., Sharpless, K. B., 1992. α -Hydroxy ketones in high enantiomeric purity from asymmetric dihydroxylation of enol ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 57(19), 5067-5068.
- Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., Lemaire, M., 2002. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. *Chemical reviews*, 102(5), 1359-1470.

- Hayakawa, R., Sahara, T., Shimizu, M., 2000. Reduction of 1,2-diketones with titanium tetraiodide: a simple approach to α -hydroxy ketones. *Tetrahedron Letters*, 41(41), 7939-7942.
- Hayakawa, R., Shimizu, M., 2000. Titanium (IV) iodide promoted pinacol coupling. *Chemistry Letters*, 29(7), 724-725.
- Hekmatshoar, R., Heravi, M. M., Beheshtiha, Y. S., Faridbod, F., 2002. Zinc-Promoted Reduction of 1,2-Diketones: A Simple, Efficient, and Mild Approach to α -Hydroxy Ketones. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 133(2), 195-197.
- Ho, T. L., Olah, G. A. 1976. Synthetic Methods and Reactions; XXVIII.1. Reduction of Benzils with Vanadium (II) Chloride. *Synthesis*, 12, 815.
- Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., Glorius, F., 2014. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510 (7506), 485-496.
- Hoyos, P., Sinisterra, J.V., Molinari, F., Alcántara, A.R., Domínguez de María, P., 2010. Biocatalytic strategies for the asymmetric synthesis of α -hydroxy ketones. *Accounts of chemical research*, 43(2), 288-299.
- Huang, J., Li, J., Zheng, J., Wu, W., Hu, W., Ouyang, L., Jiang, H., 2017. Dual role of H₂O₂ in palladium-catalyzed dioxygenation of terminal alkenes. *Organic letters*, 19(13), 3354-3357.
- Hudlicky, M., 1990. *Oxidations in organic chemistry*. American Chemical Society: Washington DC.
- Ide, W. S., Buck, J. S., 1948. The synthesis of benzoin. *Org. React*, 4, 269-304.
- Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., 1996. *Comprehensive heterocyclic chemistry II*. Pergamon.
- Kesenkaş, H., Akbulut, N., 2006. Destek kültür olarak kullanılan bazı mayaların beyaz peynir aroması üzerine etkileri. *Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 43(2), 73-84.
- Koike, T., Murata, K., Ikariya, T., 2000. Stereoselective Synthesis of Optically Active α -Hydroxy Ketones and anti-1,2-Diols via Asymmetric Transfer Hydrogenation of Unsymmetrically Substituted 1, 2-Diketones. *Organic letters*, 2(24), 3833-3836.
- Koprowski, M., Łuczak, J., Krawczyk, E., 2006. Asymmetric oxidation of enol phosphates to α -hydroxy ketones by (salen) manganese (III) complex. Effects of the substitution pattern of enol phosphates on the stereochemistry of oxygen transfer. *Tetrahedron*, 62(52), 12363-12374.
- Kreiser, W., 1971. Überführung von 1,2-Diketonen in Acyloine. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 745(1), 164-168.
- Kröhnke, F., 1953. Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen. *Angewandte Chemie*, 65(24), 605-606.

- Lapworth, A., 1903. XCVI.—Reactions involving the addition of hydrogen cyanide to carbon compounds. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 83, 995-1005.
- Larock, R. C., 1999, *Comprehensive Organic Transformation*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York.
- Lemal, D. M., Lovald, R. A., Kawano, K. I., 1964. Tetraaminoethylenes. The question of dissociation. *Journal of the American Chemical Society*, 86(12), 2518-2519.
- Li, F., Wang, Q., Ding, Z., Tao, F., 2003. Microwave-assisted synthesis of diaryl ethers without catalyst. *Organic letters*, 5(12), 2169-2171.
- Liu, X., Chen, H. B., Pan, Z. G., Xu, J. H., Li, H. X., 2011. Microwave-assisted synthesis of α -hydroxy aromatic ketones from α -bromo aromatic ketones in water. *Chinese Chemical Letters*, 22(1), 53-56.
- Marcoux, J. F., Doye, S., Buchwald, S. L., 1997. A general copper-catalyzed synthesis of diaryl ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 119(43), 10539-10540.
- Mashima, K., Kusano, K. H., Sato, N., Matsumura, Y. I., Nozaki, K., Kumobayashi, H., Sayo, N., Hori, Y., Ishizaki, T., 1994. Cationic BINAP-Ru (II) halide complexes: highly efficient catalysts for stereoselective asymmetric hydrogenation of α - and β -functionalized ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(11), 3064-3076.
- Matsumoto, T., Yamamoto, H., Inoue, S., 1984. Selective formation of triose from formaldehyde catalyzed by thiazolium salt. *Journal of the American Chemical Society*, 106(17), 4829-4832.
- Mizuhara, S., 1950. Action mechanism of vitamin B1. *J. Jpn. Biochem*, 22, 102-106.
- Mizuhara, S., Tamura, R., Arata, H., 1951. On the Mechanism of Thiamine Action. II. *Proceedings of the Japan Academy*, 27(6), 302-308.
- Moriarty, R. M., Hu, H., Gupta, S. C., 1981. Direct α -hydroxylation of ketones using iodosobenzene. *Tetrahedron Letters*, 22(14), 1283-1286.
- Moroz, A. A., Shvartsberg, M. S., 1974. The Ullmann ether condensation. *Russian Chemical Reviews*, 43(8), p.679.
- Mueller-Westerhoff, U.T., Zhou, M., 1994. Synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted. α -diones from organometallic reagents and 1,4-dialkylpiperazine-2,3-diones. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(17), 4988-4992.
- Murahashi, S., Saito, T., Hanaoka, H., Murakami, Y., Naota, T., Kumobayashi, H., Akutagawa, S., 1993. Ruthenium-catalyzed oxidative transformation of alkenes to α -ketols with peracetic acid. Simple synthesis of cortisone acetate. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(11), 2929-2930.
- Nair, V., Bindu, S., Sreekumar, V., 2004. N-Heterocyclic Carbenes: Reagents, Not Just Ligands! *Angewandte Chemie International Edition*, 43(39), 5130-5135.

- Nakamura, K., Kondo, S.I., Kawai, Y., Hida, K., Kitano, K., Ohno, A., 1996. Enantio- and regioselective reduction of α -diketones by baker's yeast. *Tetrahedron: Asymmetry*, 7(2), 409-412.
- Ochoa, S., 1951. Biological mechanisms of carboxylation and decarboxylation. *Physiological reviews*, 31(1), 56-106.
- O'Neil, M. J., ed. The Merck Index. 13th ed.; Merck: Whitehouse Station, NJ, 2001, ISBN: 978-0911910131.
- Periasamy, M., Srinivas, G., Karunakar, G.V., Bharathi, P., 1999. Reductive coupling of aromatic aldehydes and imines by the low valent titanium species generated in the reaction of TiCl_4 with Et_3N . *Tetrahedron letters*, 40(42), 7577-7580.
- Reusch, W., LeMahieu, R., 1964. A versatile ketone synthesis. The reduction of α -diketones and α -ketols by hydriodic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 86(15), 3068-3072.
- Romano, P., Suzzi, G., 1996. Origin and production of acetoin during wine yeast fermentation. *Applied and environmental microbiology*, 62(2), 309-315.
- Rosche, B., Sandford, V., Breuer, M., Hauer, B., Rogers, P.L., 2002. Enhanced production of R-phenylacetylcarbinol (R-PAC) through enzymatic biotransformation. *Journal of molecular catalysis B: Enzymatic*, 19, 109-115.
- Rose, C.A., Gundala, S., Connon, S.J., Zeitler, K., 2011. Chemoselective crossed acyloin condensations: Catalyst and substrate control. *Synthesis*, 2011(02), 190-198.
- Rubottom, G.M., Vazquez, M.A. and Pelegrina, D.R., 1974. Peracid oxidation of trimethylsilyl enol ethers: A facile α -hydroxylation procedure. *Tetrahedron Letters*, 15(49-50), 4319-4322.
- Sakata, Y., Katayama, Y., Ishii, Y., 1992. Direct catalytic transformation of olefins into α -hydroxy ketones with hydrogen peroxide catalyzed by peroxotungstophosphate. *Chemistry letters*, 21(4), 671-674.
- Sanyal, S. N., 2013. *Reactions, Rearrangements and Reagents*, Bharati Bhavan Publishers & Distributor, ISBN: 978-8177096057.
- Sawyer, J. S., Schmittling, E. A., Palkowitz, J. A., Smith, W. J., 1998. Synthesis of Diaryl Ethers, Diaryl Thioethers, and Diarylamines Mediated by Potassium Fluoride– Alumina and 18-Crown-6: Expansion of Scope and Utility. *The Journal of organic chemistry*, 63(18), 6338-6343.
- Sehl, T., Hailes, H. C., Ward, J. M., Wardenga, R., von Lieres, E., Offermann, H., Westphal, R., Pohl, M., Rother, D., 2013. Two steps in one pot: enzyme cascade for the synthesis of nor (pseudo) ephedrine from inexpensive starting materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(26), 6772-6775.

- Sperotto, E., van Klink, G. P., van Koten, G., de Vries, J. G., 2010. The mechanism of the modified Ullmann reaction. *Dalton transactions*, 39(43), 10338-10351.
- Stetter, H., Dambkes, G., 1977. Preparative yield of thiazolium salt catalyzed acyloin and benzoin formation. 2. Preparation of unsymmetric acyloins and alpha-diketones. *synthesis-stuttgart*, (6), 403-404.
- Surendra, K., Krishnaveni, N.S., Reddy, M.A., Nageswar, Y.V.D., Rao, K.R., 2003. Mild oxidation of alcohols with o-iodoxybenzoic acid (IBX) in water/acetone mixture in the presence of β -cyclodextrin. *The Journal of organic chemistry*, 68(5), 2058-2059.
- Suzuki, H., Manabe, H., Enokiya, R., Hanazaki, Y., 1986. Preparation and reactions of titanium (III) chloride solubilized in inert organic solvents. *Chemistry Letters*, 15(8), 1339-1340.
- Takai, T., Yamada, T., Rhode, O., Mukaiyama, T., 1991. Oxygenation of silyl enol ethers and silyl ketene acetals with molecular oxygen and aldehyde catalyzed by nickel (II) complex. A convenient method for the preparation of α -hydroxy carbonyl compounds. *Chemistry letters*, 20(2), 281-284.
- Tanaka, T., Kawase, M., Tani, S., 2004. α -Hydroxyketones as inhibitors of urease. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(2), 501-505.
- Tsuji, T., 1989. Acid-catalyzed oxidation of oxiranes with dimethyl sulfoxide giving α -hydroxy ketones. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 62(2), 645-647.
- Tüzün, C., Ogliaruso, M., Becker, E. I. *Org. Synth.* 1973, 5, 111.
- Ugai, T., Tanaka, S. and Dokawa, S., 1943. Thiamin catalysis of the benzoin condensation. *J Pharm Soc Japan*, 63, 296-300.
- Ullmann, F., 1903. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36(2), 2382-2384.
- Ullmann, F., 1904. Ueber eine neue Darstellungsweise von Phenyläthersalicylsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 37(1), 853-854.
- Wallace, O. B., Smith, D. W., Deshpande, M. S., Polson, C., Felsenstein, K. M., 2003. Inhibitors of A β production: solid-phase synthesis and SAR of α -hydroxycarbonyl derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(6), 1203-1206.
- Weinstock Jr, H. H., Fuson, R. C., 1936. Mesityl Phenyl Diketone. *Journal of the American Chemical Society*, 58(7), 1233-1236.
- Wipf, P., Lynch, S. M., 2003. Synthesis of highly oxygenated dinaphthyl ethers via SNAr reactions promoted by Barton's base. *Organic letters*, 5(7), 1155-1158.
- Wöhler, F., Liebig, J., 1832. Researches on the radical of benzoic acid. *Ann. Pharm*, 3, 249-282.

- Xiao, Z., Lu, J. R., 2014. Generation of acetoin and its derivatives in foods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(28), 6487-6497.
- Yus, M., Nájera, C., Foubelo, F., 2003. The role of 1,3-dithianes in natural product synthesis. *Tetrahedron*, 59(33), 6147-6212.
- Zhang, Y., Shen, Z., Tang, J., Zhang, Y., Kong, L., Zhang, Y., 2006. Direct, efficient, and inexpensive formation of α -hydroxyketones from olefins by hydrogen peroxide oxidation catalyzed by the 12-tungstophosphoric acid/cetylpyridinium chloride system. *Organic & biomolecular chemistry*, 4(8), 1478-1482.
- Zinin, N., 1839. Beiträge zur Kenntniss einiger Verbindungen aus der Benzoylreihe. *Annalen der Pharmacie*, 31(3), 329-332.
- Zinin, N., 1840. Ueber einige zersetzungsprodukte des bittermandelöls. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 34(2), 186-192.