

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİKLİK SÜLFAMİDATLARIN ASETİLENİK SÜBSTİTÜSYON
REAKSİYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdullah KARANFİL

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Organik Kimya

MANİSA 2010

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİKLİK SÜLFAMİDATLARIN ASETİLENİK SÜBSTİTÜSYON
REAKSİYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdullah KARANFİL

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 19.07.2010

Tezin Savunulduğu Tarih : 16.08.2010

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Mustafa ESKİCİ
Diğer Jüri Üyeleri : Yrd.Doç.Dr. M. Sabih ÖZER
: Yrd.Doç.Dr. Şerafettin DEMİÇ

MANİSA 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
İÇİNDEKİLER	I
ŞEMA LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
TEŞEKKÜR	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Siklik Sülfamidatların Kimyası	1
2.1.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi	6
2.1.2. Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi	10
2.2. Amaç	20
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	25
3.1. Gereç ve Yöntem	25
3.1.1. Gereç	25
3.1.1.1. Kullanılan Aletler	25
3.1.1.2. Kullanılan Kimyasallar	25
3.2. Yöntem	26
3.2.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi	26
3.2.1.1. 1,3-Siklik Sülfamidat (8h) Sentezi	26
3.2.1.1.1. Etil 3-(benzilamino) butanoat Sentezi	26
3.2.1.1.2. 3-(Benzilamino) 1-bütanol Sentezi	27
3.2.1.1.3. 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit (8h) Sentezi	27
3.2.1.2. 1,2-Siklik Sülfamidat (8g) Sentezi	28
3.2.1.2.1. 2-Benziloksiran Sentezi	28
3.2.1.2.2. 1-(Benzilamino)-3-fenil-2-propanol Sentezi	29
3.2.1.2.3. 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit (8g) Sentezi	29
3.2.1.3. L-Efedrin Sülfamidat (8f) Sentezi	30
3.2.1.3.1. 3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit (8f) Sentezi	30
3.2.2. Siklik Sülfamidatların Asetilenik Sübstitüsyon Reaksiyonu Çalışmaları	31
3.2.2.1. Fenilanin Türevi 1,2-Siklik Sülfamidatın (8a) Farklı Fonksiyonel Grup Taşıyan Terminal Alkinlerle (6a-l) Sübstitüsyon Reaksiyonları Çalışmaları	33
3.2.2.1.1. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (10a) Sentezi	33

3.2.2.1.2. (S)- <i>N</i> -Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin (10b) Sentezi	34
3.2.2.1.4. (S)- <i>N</i> -Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin (10c) Sentezi	34
3.2.2.1.3. (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (10d) Sentezi.....	35
3.2.2.1.5. (S)- <i>N</i> -Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin (10e) Sentezi.....	35
3.2.2.1.6. (S)- <i>N</i> -Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (10f) Sentezi	36
3.2.2.1.7. (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat (10g) Sentezi	36
3.2.2.1.8. (S)- <i>N</i> ⁵ -Benzil- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin (10h) Sentezi.....	37
3.2.2.1.9. (S)- <i>N</i> -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (10i) Sentezi.....	37
3.2.2.1.10. (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-5-(2-tyofenil)-4-in-2-pentilamin (10j) Sentezi.....	38
3.2.2.1.11. (S)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin (10k) Sentezi.....	38
3.2.2.1.12. (S)- <i>N</i> -Benzil-6-fenoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin Sentezi	39
3.2.2.2. Farklı Siklik Sülfamidatların Fenilasetilen ve Trietilortopropinat ile Substitüsyon Reaksiyonları Çalışmaları.....	39
3.2.2.2.1. (S)- <i>N</i> -Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin (11b) Sentezi.....	39
3.2.2.2.2. (<i>R</i>)- <i>N</i> -Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin (11c) Sentezi.....	40
3.2.2.2.3. (S)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin (11d) Sentezi.....	40
3.2.2.2.4. <i>N</i> ,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin (11g) ve (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin (12) Sentezi	41
3.2.2.2.5. (S)-2-(3-fenil-2-propinil)-pirolidin Sentezi.....	42
3.2.2.2.6. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -metil-3,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi	42
3.2.2.2.7. <i>N</i> -Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (13) ve <i>N</i> -Benzil-3-büten-2-amin (14) Sentezi.....	42
3.2.2.2.8. (<i>E</i>)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat (16) Sentezi	43
4.SONUÇLAR VE TARTIŞMA	45
4.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi	45
4.2. Asetilenik Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları.....	48
5.ÖZET	60
5.1. Özet ve Gelecek çalışmalar	60
6.KAYNAKLAR	63
7.EKLER	66

ŞEMA LİSTESİ

Şema 1.....	Sayfa 2
Şema 2.....	Sayfa 3
Şema 3	Sayfa 4
Şema 4	Sayfa 5
Şema 5	Sayfa 6
Şema 6	Sayfa 6
Şema 7	Sayfa 7
Şema 8	Sayfa 8
Şema 9	Sayfa 9
Şema 10	Sayfa 9
Şema 11	Sayfa 10
Şema 12	Sayfa 11
Şema 13	Sayfa 11
Şema 14	Sayfa 12
Şema 15	Sayfa 13
Şema 16	Sayfa 13
Şema 17	Sayfa 14
Şema 18	Sayfa 15
Şema 19	Sayfa 15
Şema 20	Sayfa 16
Şema 21	Sayfa 16
Şema 22	Sayfa 17
Şema 23	Sayfa 18
Şema 24	Sayfa 19
Şema 25	Sayfa 19
Şema 26	Sayfa 20
Şema 27	Sayfa 21
Şema 28	Sayfa 22
Şema 29	Sayfa 23
Şema 30	Sayfa 23
Şema 31	Sayfa 24
Şema 32	Sayfa 46
Şema 33	Sayfa 46
Şema 34	Sayfa 47
Şema 35	Sayfa 48

Şema 36	Sayfa 49
Şema 37	Sayfa 50
Şema 38	Sayfa 52
Şema 39	Sayfa 54
Şema 40	Sayfa 55
Şema 41	Sayfa 56
Şema 42	Sayfa 59
Şema 43	Sayfa 60
Şema 44	Sayfa 62

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 4.1 1,3 siklik sülfamidatın (8h) trietilortopropiyolat (6g) ile reaksiyonundan elde edilen ürünün ¹ H NMR spektrumu	57
Şekil 4.2 1,3 Siklik sülfamidatın (8h) trietilortopropiyolat (6g) ile reaksiyonundan elde edilen ürünün ¹³ C NMR Spektrumu.....	58
Şekil 6.1 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşiğinin (8h) IR spektrumu.....	66
Şekil 6.2 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşiğinin (8h) ¹ H NMR spektrumu...66	
Şekil 6.3 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşiğinin (8h) ¹³ C NMR spektrumu.....	67
Şekil 6.4 1-(Benzilamino)-3-fenil-propan-2-ol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	67
Şekil 6.5 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (8g) IR spektrumu.....	68
Şekil 6.6 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (8g) ¹ H NMR spektrumu....	68
Şekil 6.7 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (8f) ¹ H NMR spektrumu.....	69
Şekil 6.8 (4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (8f) ¹³ C NMR spektrumu.....	69
Şekil 6.9 (S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (10a) bileşiğinin IR spektrumu spekturumu	70
Şekil 6.10 (S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10a) ¹ H NMR spektrumu.....	70
Şekil 6.11 (S)- <i>N</i> -Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10a) ¹³ C NMR spektrumu.....	71
Şekil 6.12 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (10b) IR spektrumu...71	
Şekil 6.13 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (10b) ¹ H NMR spektrumu	72
Şekil 6.14 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (10b) ¹³ C NMR spektrumu	72
Şekil 6.15 (S)- <i>N</i> -Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (10c) IR spektrumu	73
Şekil 6.16 (S)- <i>N</i> -Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (10c) ¹ H NMR spektrumu...73	
Şekil 6.17 (S)- <i>N</i> -Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (10c) ¹³ C NMR spektrumu74	
Şekil 6.18 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (10d) IR spektrumu.....74	
Şekil 6.19 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (10d) ¹ H NMR spektrumu.....75	
Şekil 6.20 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (10d) ¹³ C NMR spektrumu.....75	
Şekil 6.21 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10e) IR spektrumu...76	
Şekil 6.22 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10e) ¹ H NMR spektrumu.....76	

Şekil 6.23 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10e) ¹³ C NMR spektrumu.....	77
Şekil 6.24 (S)- <i>N</i> -Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10f) IR spektrumu....	77
Şekil 6.25 (S)- <i>N</i> -Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10f) ¹ H NMR spektrumu.....	78
Şekil 6.26 (S)- <i>N</i> -Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10f) ¹³ C NMR spektrumu.....	78
Şekil.6.27 (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (10g) IR spektrumu.....	79
Şekil.6.28 (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (10g) ¹ H NMR spektrumu....	79
Şekil.6.29 (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (10g) ¹³ C NMR spektrumu....	80
Şekil.6.30 (S)- <i>N</i> ⁵ -Benzil- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin (10h) bileşiğinin IR spektrumu.....	80
Şekil.6.31 (S)- <i>N</i> ⁵ -Benzil- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin bileşiğinin (10h) ¹ H NMR spektrumu.....	81
Şekil.6.32 (S)- <i>N</i> ⁵ -Benzil- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin bileşiğinin (10h) ¹³ C NMR spektrumu.....	81
Şekil.6.33 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10i) IR spektrumu....	82
Şekil.6.34 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10i) ¹ H NMR spektrumu.....	82
Şekil.6.35 (S)- <i>N</i> -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (10i) ¹³ C NMR spektrumu.....	83
Şekil.6.36 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10j) IR spektrumu...83	
Şekil.6.37 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10j) ¹ H NMR spektrumu.....	84
Şekil.6.38 (S)- <i>N</i> -benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10j) ¹³ C spektrumu.....	84
Şekil.6.39 (S)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10k) IR spektrumu...85	
Şekil.6.40 (S)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10k) ¹ H NMR spektrumu.....	85
Şekil.6.41 (S)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10k) ¹³ C spektrumu.....	86
Şekil.6.42 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (11b) IR spektrumu.....86	
Şekil.6.43 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (11b) ¹ H NMR spektrumu.....87	
Şekil.6.44 (S)- <i>N</i> -Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (11b) ¹³ C spektrumu.....87	
Şekil.6.45 (<i>R</i>)- <i>N</i> -Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin bileşiğinin (11c) IR spektrumu.....88	
Şekil.6.46 (<i>R</i>)- <i>N</i> -Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin bileşiğinin (11c) ¹ H NMR spektrumu....88	

Şekil.6.47 (<i>R</i>)- <i>N</i> -Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin bileşiğinin (11c) ¹³ C spektrumu.....	89
Şekil.6.48 (<i>S</i>)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin bileşiğinin (11d) IR spektrumu.....	89
Şekil.6.49 (<i>S</i>)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin bileşiğinin (11d) ¹ H NMR spektrumu.....	90
Şekil.6.50 (<i>S</i>)- <i>N</i> -Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin bileşiğinin (11d) ¹³ C NMR spektrumu.....	90
Şekil.6.51 <i>N</i> ,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (11g) IR spektrumu	91
Şekil.6.52 <i>N</i> ,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (11g) ¹ H NMR spektrumu.....	91
Şekil.6.53 <i>N</i> ,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (11g) ¹³ C NMR spektrumu.....	92
Şekil.6.54 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin bileşiğinin (12) IR spektrumu.....	92
Şekil.6.55 (<i>E</i>)- <i>N</i> -benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin bileşiğinin (12) ¹ H NMR spektrumu.....	93
Şekil.6.56 1,3 siklik sülfamidatın (8h) fenilasetilen (6a) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürün karışımının IR spektrumu.....	93
Şekil.6.57 1,3 siklik sülfamidatın (8h) fenilasetilen (6a) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürün karışımının (<i>N</i> -Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (13) <i>N</i> -benzilbüt-3-en-2-amin (14) (5:1) oranında) ¹ H NMR spektrumu.....	94
Şekil.6.58 <i>N</i> -Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin bileşiğinin (13) ¹ H NMR spektrumu (-78 °C' deki reaksiyon).....	94
Şekil.6.59 (<i>E</i>)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat bileşiğinin (16) IR spektrumu.....	95

TABLO LİSTESİ

	<u>SAYFA</u>
Tablo 1 : Fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (8a) çeşitli terminal alkinler (6a-l) ile sübstitüsyon reaksiyonları	51
Tablo 2 :Lityum fenilasetilenin (7a) çeşitli 1,2-siklik sülfamidatlar (8a-g) ile sübstitüsyon reaksiyonları.....	53

KISALTMALAR

Bn	:Benzil
<i>n</i> -BuLi	: <i>n</i> -Butillityum
DCM	:Diklormetan
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetilformamit
DMSO	:Dimetilsülfoksit
dr	:Diastereomerik oran
e.e.	:Enantiyomer fazlalığı
E.n.	:Erime noktası
Eter	:Dietil eter
Et ₃ N	:Trietilamin
EtOAc	:Etil asetat
EtOH	:Etanol
HMPA	:Hekzametilfosformamit
HCl	:Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	:Sülfirik asit
IR	:Infrared
İm.	:İmidazol
LiAlH ₄	:Lityum alimünyumhidrür
mCPBA	:meta-kloroperoksibenzoik asit
MeOH	:Metanol
Na ₂ CO ₃	:Sodyum karbonat
NaH	:Sodyum hidrür
NaHCO ₃	:Sodyum bikarbonat
NaN ₃	:Sodyum azit
NaIO ₄	:Sodyum periyodat
NaOH	:Sodyum hidroksit
Na ₂ SO ₄	:Sodyum sülfat
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
Ph	:Fenil
PhCOCl	:Benzoil klorür
PMB	: <i>p</i> -Metoksibenzil eter
RuO ₄	:Rutenyum tetraoksit
RuCl ₃	:Rutenyum klorür
SO ₂ Cl ₂	:Sülfürür klorür
SOCl ₂	:Tiyonil klorür
THF	:Tetrahidrofuran
TLC	:İnce tabaka kromatografisi

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana her konuda destek olan ve bu çalışmam süresince maddi ve manevi destek ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa ESKİCİ ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi yönden hiçbir desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem ve babam Teslime KARANFİL ve Mehmet KARANFİL'e ve biricik kardeşim Şeyma KARANFİL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Kiral bileşiklerin optik çevirme açılarını ölçme sırasındaki yardımlarından dolayı Ege Üniversitesi'nden Gökhan GÖK'e teşekkür ederim.

Bu çalışma FEF – 2009 – 101'nolu proje olarak desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederim.

ABDULLAH KARANFİL

ÖZET

Son yıllarda siklik sülfamidatlar çok yönlü azotlu elektrofiller olarak organik sentezin farklı alanlarında yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Karbon kökenli nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları yeni bir C—C bağı oluşturarak fonksiyonel aminlerin sentezine potansiyel bir yöntem oluşturması sebebiyle önemlidir. Bu bağlamda, sülfamidatların fonksiyonel karbon nükleofillerine karşı reaktivitesi organik sentezde yeterince incelenmemiştir. Sadece bazı kararlı karbanyonlar (çoğunlukla enolatlar) ile etkili sübstitüsyon yaptıkları bilinmektedir. Trietilortopropiyolat nükleofili ile gerçekleştirilen son model sübstitüsyon çalışmaları siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı yüksek reaktiviteye sahip olduklarını işaret etmektedir.

Bu çalışmada, siklik sülfamidatların asetilenik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarının kapsamını incelemek amacıyla yapısal olarak farklı bir dizi siklik sülfamidat ile çeşitli terminal alkinlerden hazırlanan lityum alkinür nükleofillerinin reaksiyonları araştırıldı. Sübstitüsyon ara ürünlerinin asidik hidrolizi β -alkinlenmiş amin bileşiklerini oluşturmaktadır. İncelenen primer karbon merkezli 1,2-siklik sülfamidatlar, konjüge, lineer, siklik, heteroatomik, aromatik, heteroaromatik ve fonksiyonel alkinürlere karşı yüksek bir reaktivite göstermiştir. Bu reaktivite profili yüksek verimlerde (%71-98) β -alkinlenmiş aminlerin elde edilmesini sağladı. Alkinürlerin bazılarında, alkinürlerin THF'deki kümelenmesinden kaynaklanan çözünürlük problemiyle karşılaşıldı. Bu problem THF çözücüsüne %10 oranında polar bir çözücü olarak HMPA eklenmesiyle giderildi. HMPA ilavesi aynı zamanda sülfamidatın reaktivitesini önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi. Bisiklik prolin türevi 1,2-siklik sülfamidatın aynı şartlardaki reaksiyonu bir ara ürün oluşturdu, ancak bu ara ürün başta standart 5M HCl hidroliz şartları olmak üzere çeşitli asidik hidroliz şartlarında hidrolizlenemedi. Sekonder karbon merkezli efedrin türevi 1,2-siklik sülfamidat HMPA kullanılmadan muhtemelen sterik etkiden dolayı kayda değer bir reaktivite göstermedi. HMPA kullanıldığında ise kompleks bir reaksiyon karışımı elde edildi. Eliminasyona hassaslığıyla bilinen sekonder karbon merkezli 1,2-siklik sülfamidatın benzer sübstitüsyon reaksiyonu toplam %96 verimde hem sübstitüsyon hem de eliminasyon ürünlerini oluşturdu (eliminasyon bileşiği 1:2 oranında ana ürün). HMPA kullanıldığında ise bu reaksiyondan sadece eliminasyon ürünü elde edildi.

Ayrıca 1,3-siklik sülfamidatın lityum fenilasetilenür ve trietilortopropiyolat ile model sübstitüsyon çalışmaları, 1,3-siklik sülfamidatın sadece HMPA içeren çözücü sisteminde 1,2-analoglarından daha düşük ancak sentetik olarak faydalı olabilecek bir reaktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Fenil asetilenür ile reaksiyonundan %75 verimle ilgili sübstitüsyon ürünü elde edildi. Trietilortopropiyolat ile reaksiyonundan ise %80 verim ile bir ürün elde edildi fakat bu ürünün yapısının beklenen bileşik olmadığı NMR spektroskopisiyle anlaşıldı. Sübstitüsyon ürününün ara ürünün asidik hidroliz şartlarında molekül içi bir konjüge katılma tepkimesiyle alkiliden piroldin türü halkalı bir bileşiğe dönüştüğü düşünülmektedir. Ancak bu bileşiğin yapısının doğruluğunun kuşkusuz olarak aydınlatılması için daha detaylı NMR analizlerine ihtiyaç vardır.

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin moleküler yapıları IR, ^1H ve ^{13}C NMR tekniklerini kullanarak aydınlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: Siklik sülfamidatlar, Nükleofilik sübstitüsyon, Lityum alkinür.

ABSTRACT

Acetylenic Substitution Reactions of Cyclic Sulfamidates

Use of cyclic sulfamidates as versatile and reactive nitrogen containing electrophiles has recently begun to be employed in a range of areas in synthesis. Of great value is the ring opening reactions with carbon-based nucleophiles forming a new C—C bond that could provide a facile entry for the synthesis of functionalized amines. In this respect, the reactivity of sulfamidates toward synthetically versatile carbon-based nucleophiles have been less widely investigated in organic synthesis. A few substitution reactions of sulfamidates with some stabilized-carbon nucleophiles (mostly enolates) are known. Recently model studies conducted with lithiumtriethylorthopropiolate indicate that cyclic sulfamidates could display a high level of reactivity towards acetylenic nucleophiles.

In this study, reactions of a representative set of structurally different cyclic sulfamidates with acetylides prepared from various terminal alkynes were investigated in order to define the scope of the acetylenic substitution reactions of cyclic sulfamidates. Acidic hydrolysis of substitution adducts affords β -alkynlated amines. Primer carbon-centred 1,2-cyclic sulfamidates showed a high degree of reactivity towards conjugated, linear, cyclic, heteroatomic, aromatic, heteroaromatic and functionalized acetylides. This reactivity profile enabled synthesis of β -alkynlated amine compounds in high yields (%71-98). Solubility problem was encountered for some cases, due to aggregation of acetylides in THF. Addition of HMPA as a polar solvent in %10 portion not only overcome the solubility problem but also increased reactivity of sulfamidates significantly. Reaction of proline derived bicyclic 1,2- sulfamidate produced an adduct, which was unable to hydrolysis using various acidic conditions including standart 5M HCl conditions. Seconder carbon-centred efedrin derived 1,2-cyclic sulfamidate, without HPMA, failed to display any kind of reactivity level presumably due to steric factors. When HMPA used as co-solvent, a complex reaction mixture resulted in. 1,2-Cyclic sulfamidate known for its liability for elimination reaction gave not only substitution but also elimination products in %96 overall yield (1:2 elimination compound as the major product). The same reaction with HMPA afforded the elimination compound as the sole product.

Model substitution studies of phenylacetylide and triethylorthopropiolate with the only 1,3-cyclic sulfamidate studied demonstrated that beeing less reactive than 1,2-analogue, the 1,3-sulfamidate still possesses synthetically useful level of reactivity when HMPA used as the co-solvent. Thus reactions of the 1,3-cyclic sulfamidate with phenylacetylide and triethylorthopropiolate gave corresponding substitution products in %75 and 80 yield respectively. However structure of the product obtained from the reaction of triethylorthopropiolate was not the expected compound as judged by NMR spectroscopy. The structure of this compound was thought to be an alkylidene prolidine type heterocyclic compound. Formation of this heterocyclic product was rationalized from the pathway that expected substitution product under acidic conditions during the hydrolysis process of the intermediate *N*-sulfamate ester could undergo a facile conjugate addition onto the activated triple bond in intramolecular fashion to form an alkylidene prolidine heterocycle system. Further studies are however required to establish the structure of this compound unambiguously.

IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR techniques were used for structural characterization of the compounds synthesized in this work.

Keywords: Cyclic sulfamidates, Nucleophilic substitution, Lithium acetylide

1. GİRİŞ

İlaçların büyük bir kısmı aminlerden veya amin türevli fonksiyonel gruba sahip moleküllerden oluşur ve bu moleküllerin büyük bir kısmı kiral ve rasemik olmayan bileşiklerdir. Bu nedenle bir çok sentetik veya doğal kaynaklı biyolojik aktif bileşiğin geliştirilmesi ve sentezi, kiral aminlerin etkili ve genel metotlarla hazırlanmasındaki gelişmelere bağlıdır [1]. Kiral amin bileşiklerine olan bu büyük ihtiyaç, birçok organik kimyacıyı aminlerin enantiyo seçici sentezine yönelik araştırmalara yönlendirmiştir.

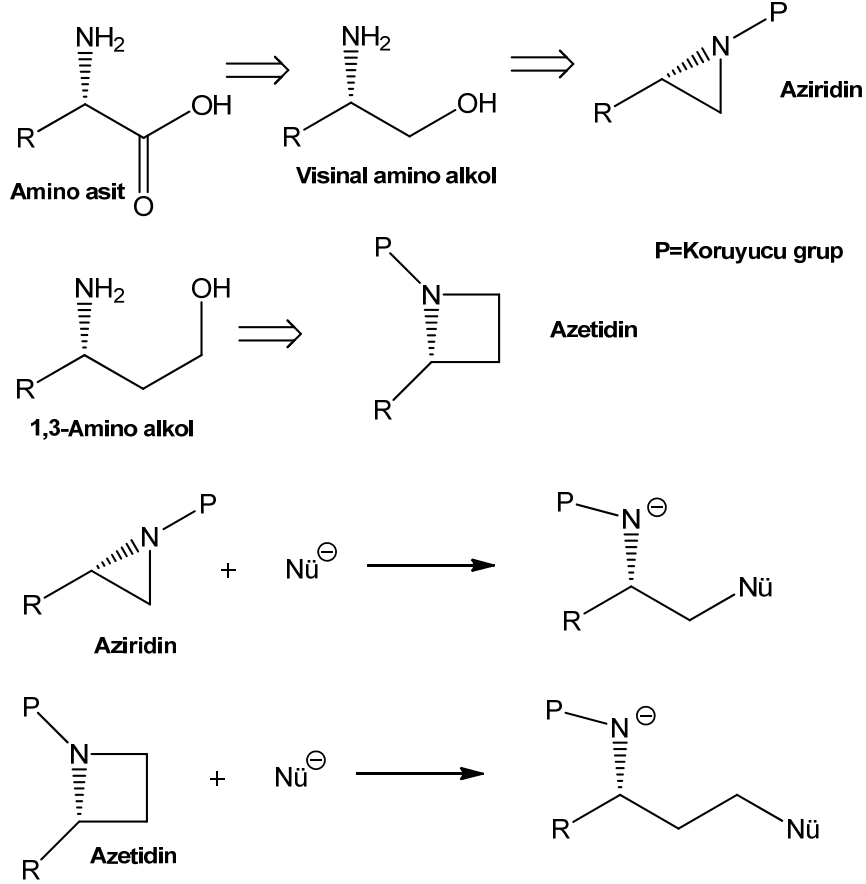
Aminoasitler doğada bol miktarlarda bulunan temel organik bileşiklerdendir ve canlılarda hayatın temelini oluşturur. Bu açıdan aminoasitler, daha kompleks azotlu organik bileşiklerin sentezleri için ideal başlangıç maddeleri olarak değerlendirilir. Aminoasitlerden çıkarak çeşitli reaksiyonlarla önemli hedef aminlerin sentezleri için yapı taşı olabilecek ara maddelerin sentezleri mümkündür [2]. 1,2 ve 1,3-Siklik sülfamidatlar heteroatomik fonksiyonel gruplara sahip çeşitli kiral aminlerin sentezi için yararlı ve çok yönlü öncüler olarak görev yapabilirler.

2. GENEL BİLGİLER

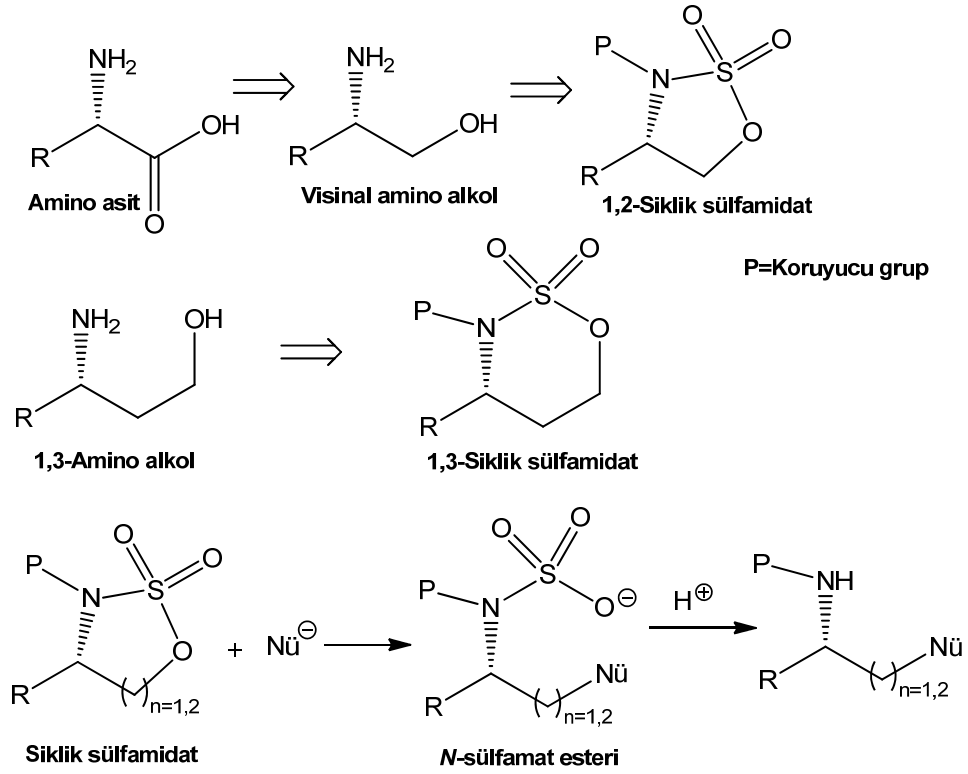
2.1. Siklik Sülfamidatlar Kimyası

Aminoasitlerden daha kompleks azotlu organik bileşiklerin sentezi için ilk olarak aziridin kimyasından faydalanılmıştır. Organik kimyada, aziridinler üçlü halkalı yapıları ile azetidinler ise dördü halkalı yapıları ile önemli elektrofillerdir. Aziridinler, aminoasitlerin visinal amino alkollere dönüşümünü takiben, hidroksil grubunun aktivasyonu ile kolaylıkla sentezlenirken azetidinler 1,3-amino alkollerin hidroksil grubu aktivasyonu ile sentezlenir. Azaheterosikliklerin homologları arasında en az halkalaşma eğilimine dördü halkalı yapıları azetidinler sahiptir ($5 > 3 > 6 > 7 > 4$) [3]. Elektrofilik aziridin ve azetidinler halka gerginliğinden dolayı, nükleofilik saldırıya uğrayarak halka açılır ve yer değiştirme ürünleri elde edilir [4]. Fakat aktif olmayan aziridin ve azetidinler (P=alkil veya aril) güçlü nükleofiller veya asit katalizörü gerektirir. Bu yüzden, aziridin ve azetidinlerin nükleofillere karşı aktivitesini artıran gruplar (P=COR, CO₂R, SO₂R) kullanarak yer değiştirme ürünleri sentezlenebilir. Bu tür gruplar azot üzerinde oluşan eksi yükü kararlı hale getirir (**Şema 1**). Aziridin ve azetidin aktifleştirici grupları içinde en etkili olan tosil (P=Ts, p-toluensulfonil) grubudur. Fakat bu grubun hedef ürün sentezi tamamlandıktan sonra molekülden uzaklaştırılmalıdır ve bu işlem biraz zordur. Çünkü tosil grubunun uzaklaştırılması genellikle sert reaksiyon şartlarını gerektirir. Bu da molekülden bulunabilecek başka muhtemel fonksiyonel

gruplar ile etkileşim yapabilir. Daha ılımlı şartlarda molekülden uzaklaştırabilen aktifleştirici gruplar konusunda çalışmalar devam etmektedir [5].



Bir diğer azotlu elektrofiller de siklik sülfamidatlardır. Bu bileşikler de amino alkollerden kolaylıkla sentezlenir. Aziridin kimyasına paralel olarak, siklik sülfamidatlar da nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında etkindir. Sülfamidat halkasının nükleofilik saldırı ile açılmasından sonra ara ürün *N*-sülfamat esteri oluşur ve bu ester asidik ortamda kolaylıkla hidrolizlenerek yer değiştirme ürünü elde edilir (**Şema 2**) [6]. 1,3-Amino alkollerin, visinal amino alkollere kıyasla optiksel saf olarak temini daha zor olduğundan literatür çalışmaları daha çok 1,2-siklik sülfamidatlar üzerinde yoğunlaşmıştır. 1,3-Siklik sülfamidatların nadir de olsa 1,2-analogları gibi yer değiştirme reaksiyonu çalışmalarında kullanımına rastlanmaktadır.



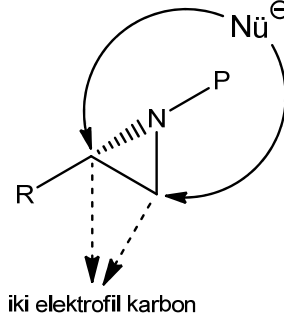
Şema 2

1,2- ve 1,3-Siklik sülfamidatları aziridin ve azetidinlerin yerine elektrofil olarak kullanmanın belirgin avantajları vardır. Bu avantajlardan birisi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları siklik sülfamidatlarda yer seçimli olarak C—O bağında gerçekleşir, C—N bağında nükleofilik saldırı oluşmaz. Aziridin ve azetidin de ise nükleofilik saldırı C—N bağında oluşur. Bu özelliğin önemi halkadaki karbon merkezlerinin ikisinin de sekonder olduğunda ortaya çıkar. Aziridin ve azetidinlerde eğer molekül içinde nükleofilik saldırıyı yönlendirici herhangi bir etki yoksa her iki karbonda da sübstitüsyon oluşabileceğinden belirgin bir yer seçimliliği gözlenmez ve iki çeşit yer değiştirme ürünü elde edilir. Siklik sülfamidatlarda ise karbon merkezinin primer veya sekonder olmasının hiçbir önemi yoktur, nükleofilik saldırı sadece C—O bağında meydana gelir (**Şema 3**).

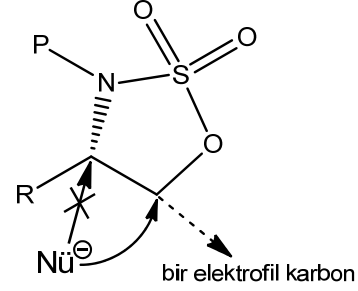
Bir diğer avantaj ise siklik sülfamidat oluşumu amino alkoller için hidroksil grubunu nükleofilik saldırıya karşı aktive ederken aynı zamanda amin grubuna koruma sağlamasıdır [6]. Buradaki $-\text{SO}_3^-$ grubu azot grubuna ekstradan bir koruma sağlar çünkü hidroliz ile $-\text{SO}_3^-$ grubunun ayrılması $-\text{SO}_3^-$ grubunun koruma grubu gibi davranmasını sağlar. Sülfamidatlardaki koruyucu gruplar kolay takılabilen ve uzaklaştırabilen gruplardır ve aziridin ve azetidindeki gibi aktive edici gruplara ihtiyaç yoktur, bu bileşikler kendiliğinden nükleofilik saldırıya karşı aktiftir. Bu koruyucu grup genellikle benzilik (Bn) koruma grubu olabilir ve katalitik hidrojenasyonla

kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Ayrıca aziridin ve azetidinde ayrılan grup bir amin türevidir (P-N⁻), siklik sülfamidatlarda ise ayrılan grup -SO₃⁻ grubudur. Dolayısıyla amin türevlerine kıyasla sülfonat grubu daha kolay ayrılan bir gruptur.

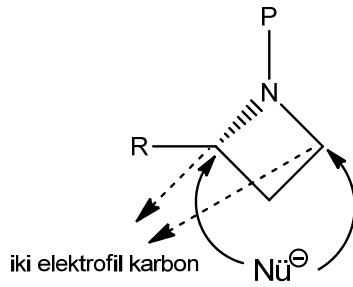
Aziridin



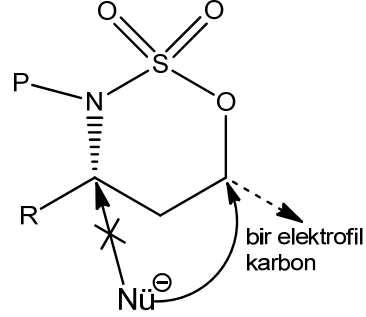
1,2-Siklik sülfamidat



Azetidin



1,3-Siklik sülfamidat

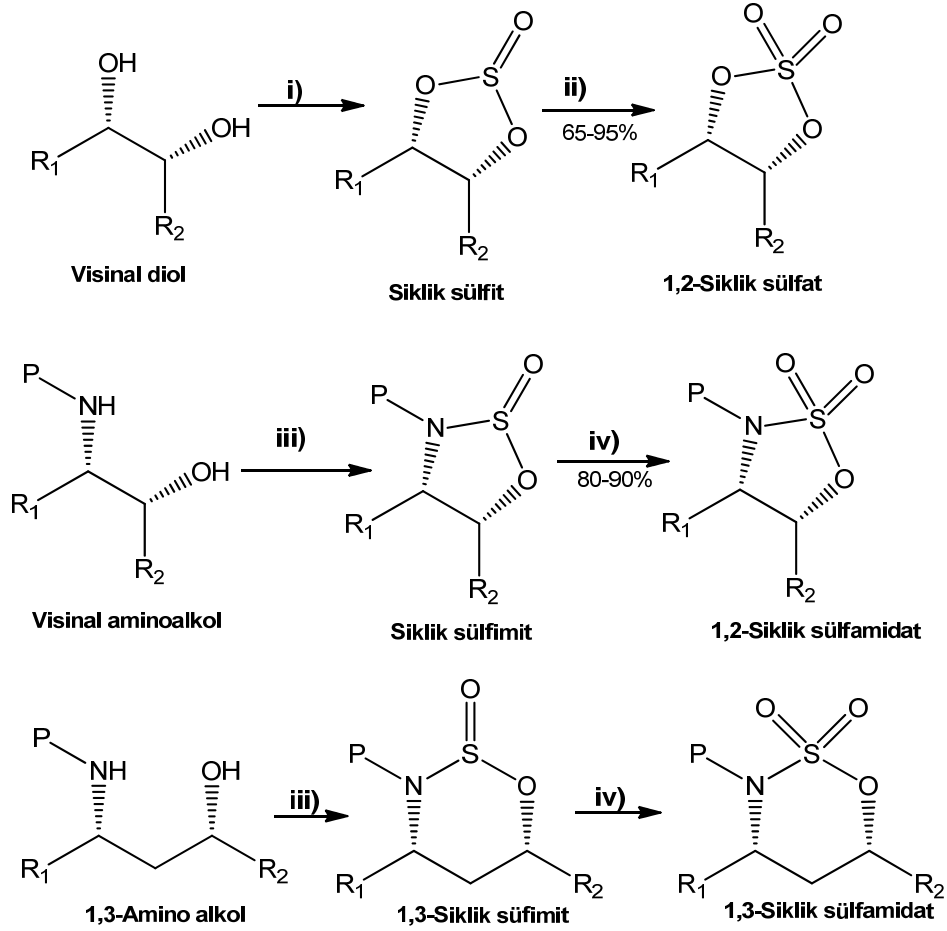


Şema 3

Organik kimya literatürüne siklik sülfamidatlar ilk olarak 1970'lerde girmiştir [6]. Visinal amino alkollerin hedeflenen aziridinlere dönüşümleri sırasında 1,2-siklik sülfamidat oluşumu yan ürünler olarak gözlenmiştir. Bu tarihten 1990'lı yıllara kadar siklik sülfamidatlar üzerindeki literatür çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bunun sebebi ilgi azlığından değil, bu bileşiklerin sentezleri için güvenilir, ekonomik ve yüksek verimli bir sentez yönteminin mevcut olmamasından kaynaklanmıştır.

1990'ların başlarında Sharpless visinal diolleri siklik sülfatlara dönüştüren tiyoniklorür/katalitik RuCl₃/stokiyometrik NaIO₄ katalitik yükseltgenme metodunu geliştirdi [7]. Bu metodun bir baz ilavesi ile visinal amino alkollere uyarlanması siklik sülfamidatların güvenilir, ekonomik ve yüksek bir verimle sentezlerini mümkün kılmıştır (**Şema 4**). Bu yaklaşım iki basamaklı bir sentezdir; amino alkol ilk olarak tiyoniklorür ile bazik ortamda siklik sülfimitlere dönüştürülür. Bu sülfimitler sonra katalitik RuCl₃ ve stokiyometrik yükseltgen sodyum periyodat ile su-asetonitril karışımında ilgili siklik sülfamidatlara yükseltgenir. Bu reaksiyonlarda siklik

sülfimiti siklik sülfamidat'a yükseltgeyen, reaksiyon ortamında RuCl_3 ve NaIO_4 'den elde edilen kuvvetli yükseltgeyici RuO_4 'dir. Bu iki basamaklı metot ile genellikle 80% üzeri verimlerde siklik sülfamidatlar sentezlenir. Siklik sülfamidatlar sadece visinal amino alkollerden değil, 1,3-amino alkollerden de benzer şekilde hazırlanabilir. Bu metodun geliştirilmesi siklik sülfamidatlar üzerinde ilginin hızla artmasına sebep olmuştur ve bu bileşiklerin organik sentezde reaktif elektrofiller olarak kullanımının genişlemesine hizmet etmiştir.



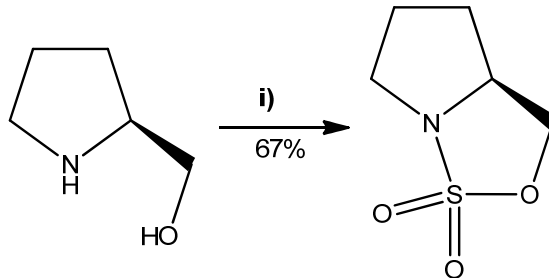
Şartlar ve Reaktifler; i) SOCl_2 , CHCl_3 , ii) RuCl_3 kat., NaIO_4 , $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$,
iii) SOCl_2 , DCM , NEt_3 , İmidazol, 0°C , iv) RuCl_3 kat., NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$

Şema 4

Siklik sülfamidatların adlandırılması ve halka sisteminin numaralandırılması IUPAC sistemine göre Şema 5 de verilmiştir [6]. 1,2-Siklik sülfamidatlar okzatiyazolidin halkası üzerinden adlandırılır ve 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazolidin yapısı temel alınmıştır. 1,3-Siklik sülfamidatlar ise okzatiyazin halkası üzerinden adlandırılır ve 2,2-dioksi-[1,2,3]-okzatiyazin

Siklik sülfimitin sülfamidata yükseltgenmesi için *m*-kloroperoksibenzoik asit ve potasyum permanganat gibi farklı yükseltgeme reaktifleri denenmiş, fakat çok fazla başarı sağlanamamıştır [6]. Katalitik rutenyum/stokiyometrik sodyum periyodat yükseltgeme sistemi sülfimitin sülfamidata dönüşümü için en etkin kombinasyon olmaya devam etmektedir. Çözelti ortamında yükseltgemeyle görevli RuO₄ çok kuvvetli bir yükseltgeme reaktifidir. Dolayısıyla molekül içinde kolaylıkla yükseltgenebilecek fonksiyonel gruplar varsa bu tür sülfimitlerin sülfamidatları sentezlenemez. Çünkü bu gruplar da reaksiyon şartlarında kolaylıkla yükseltgenir. Örnek olarak rutenyum sistemi molekülde bulunabilecek karbon-karbon çoklu bağlarını tolere edemez; bu bağlar reaksiyon şartlarında kolaylıkla parçalanır. Ayrıca bu sistemde, yükseltgenmeye karşı hassas koruyucu grupları içeren bileşikler ile çalışılırken dikkat edilmelidir. Örnek olarak yükseltgemeye karşı hassas benzil türevi koruyucu gruplar kısa süreli yükseltgenme reaksiyon şartlarından etkilenmezken, uzun süreli reaksiyon şartlarında etkilenmesi muhtemeldir. Bu problemlere rağmen, son yıllarda literatürdeki siklik sülfamidatların büyük bir çoğunluğu bu iki basamaklı sentez metodu ile hazırlanmıştır. Bu metotla sentezlenen siklik sülfamidat örnekleri literatürde Lubell tarafında yapılan derlemede toplanmıştır [6].

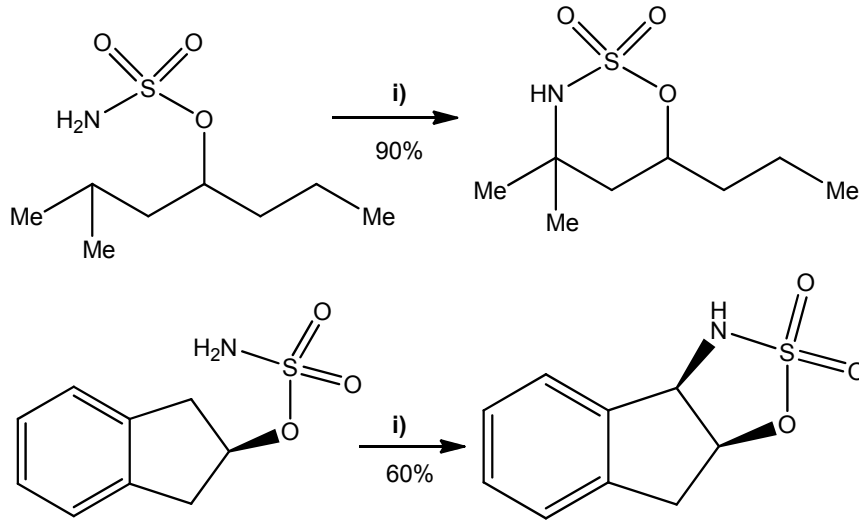
Pratik olarak, yükseltgeme sistemi kullanmadan amino alkollerin siklik sülfamidatlara dönüşümleri sülfürlü klorür (SO₂Cl₂) kullanarak gerçekleştirilebileceği düşünülebilir. Fakat bu yaklaşım sadece konformasyonel sıkı siklik yapıdaki amino alkollerin düşük sıcaklıklarda siklik sülfamidatlara dönüşümlerine izin verir. Örnek olarak prolinolun sülfürlü klorürle -78 °C de reaksiyonu sonucunda ilgili prolinol siklik sülfamidat 67% verimle sentezlenmiştir (**Şema 7**) [9]. Daha yüksek sıcaklıklarda reaksiyon başarılı olmamıştır. Ayrıca konformasyonel sıkılığa sahip olmayan, lineer yapıdaki amino alkoller için sülfürlü klorür yaklaşımı ilgili siklik sülfamidatların sentezlenmesine izin vermez. Çünkü böyle bileşiklerin sülfürlü klorürle reaksiyonundan genellikle olağan yan ürünler aziridinler ve dimerleşme ürünleri elde edilir. Dolayısıyla bu metot siklik sülfamidatların sentezi için genel ve etkili bir yöntem olamamıştır ve buna bağlı olarak tercih edilmez [6].



Şartlar ve Reaktifler; i) SO₂Cl₂, DCM, NEt₃, -78 °C

Şema 7

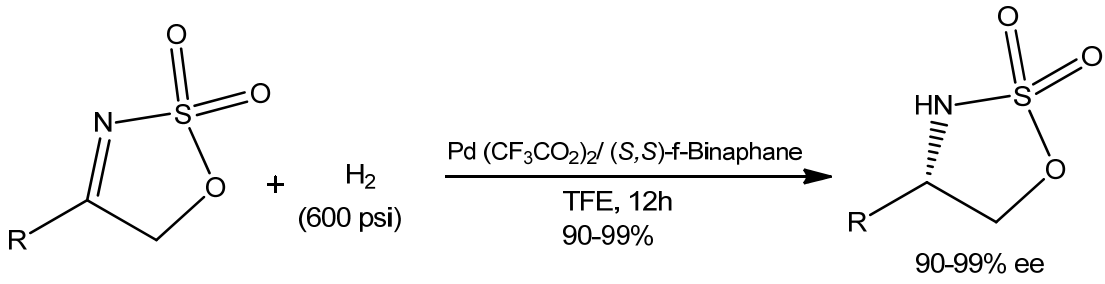
Son yıllarda siklik sülfamidatların sentezlerine ilişkin yenilikler gerçekleştirilmiştir. Du Bois 1,3-siklik sülfamidatların sentezine olanak sağlayan rodyum metali katalizli C—H ekleme (insertion) kimyasını geliştirmiştir [10]. Bu metot başlangıç maddesi sülfamat esterinin hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonun β-pozisyonunda halkalama gerçekleştirerek 1,3-siklik sülfamidat sistemi oluşturmaktadır. Fakat bu yeni yöntem ile sadece 1,3-siklik sülfamidatların sentezi mümkün olabilmıştır. β-Pozisyonunda C—H içermeyen bazı siklik bileşiklerde sistem daha düşük bir verimle 1,2-siklik sülfamidat oluşturmaya zorlanmıştır (**Şema 8**). Böyle zorlamanın olmadığı hallerde, metodun seçici bir şekilde yüksek verimlerde 1,3-siklik sülfamidat sistemini oluşturmayı tercih ettiği bildirilmiştir. Bu sebeple metot daha kompleks 1,3-siklik sülfamidatların sentezi için gelecekte çok önemli bir yöntem olabileceği öngörülmekle birlikte şu an için 1,2-siklik sülfamidatların sentezi için etkili bir yol olarak görülmemektedir.



Şartlar ve Reaktifler; i) 2 mol % $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 1.1 eşd. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, 2.3 eşd. MgO , DCM, 40 °C, 2 saat

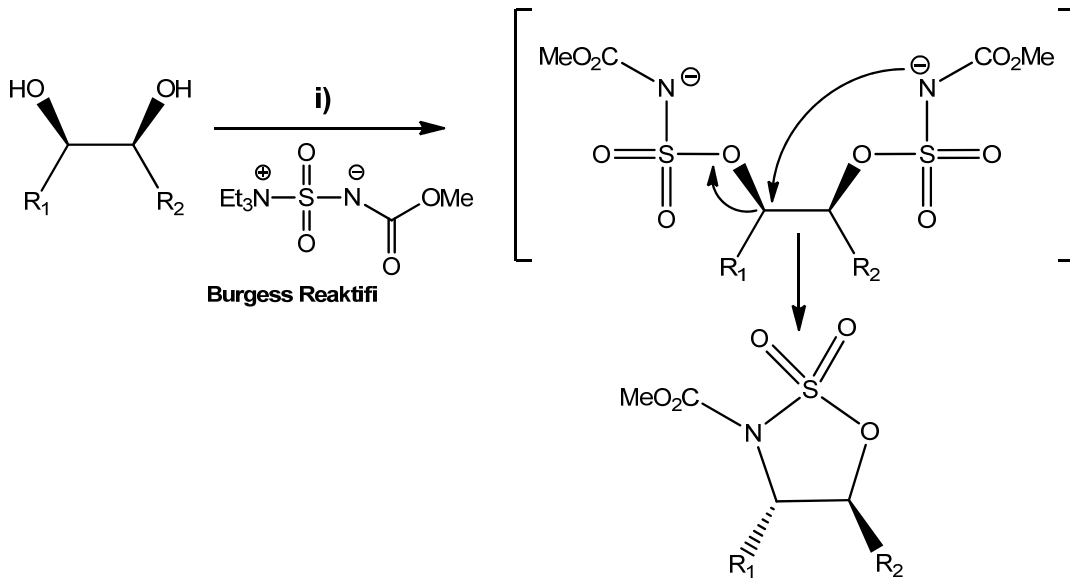
Şema 8

Son yıllarda, Zhou ve arkadaşları kiral 1,2-siklik sülfamidatların asimetrik sentezine yönelik yeni bir yöntem geliştirdiler [11]. Aktif iminlerin katalitik kiral paladyum kompleksi ile hidrojenasyonundan yüksek verimlerde ve optiksel saflıkta 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenmiştir (**Şema 9**). Bu yaklaşım gelecekte kiral 1,2-siklik sülfamidatların sentezine çok önemli bir yöntem oluşturabileceği öngörülmekle birlikte, hidrojenasyon reaksiyonu özel şartlar gerektirir ve bu şartlar şu an için laboratuvarımızda mevcut değildir. Tez kapsamında ihtiyaç duyulan temel siklik sülfamidatlar öncü amino alkollerinden pratik olarak sentezlenebilmektedir.



Şema 9

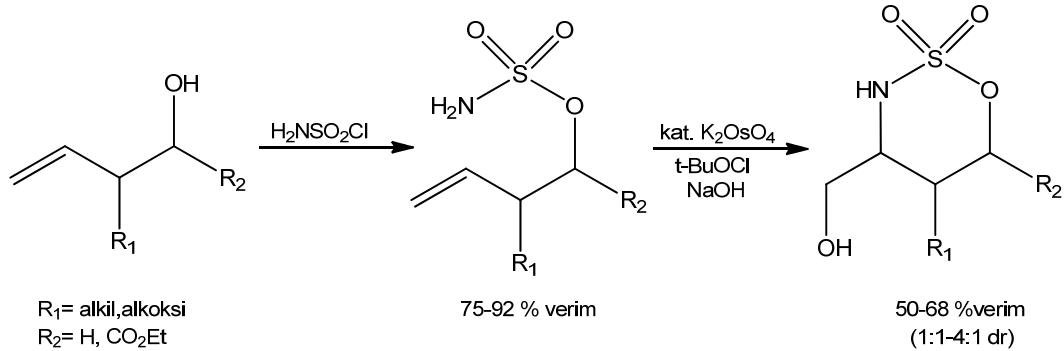
Başlangıç maddeleri amino alkoller olmadan da siklik sülfamidatların sentezlenebileceği Nicolaou tarafından gösterilmiştir [12]. Visinal diollerin Burgess reaktifi ile reaksiyonundan 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenmiştir. Burgess reaktifinin alkollerle reaksiyonlarında, kuvvetli bir dihidratasyon reaktifi olduğu önceden biliniyordu. Fakat bu reaktifin visinal dioller ile reaksiyonundan, dehidratasyon yerine molekül içi bir yer değiştirme reaksiyonu yaparak *N*-açillenmiş-1,2-siklik sülfamidatlar elde edildi. (**Şema 10**). Ancak gerekli sterik ve elektronik faktörleri sağlayan bazı bileşiklerin halka kapanmasında 19:1 oranında yer seçimliliği gösterdiği rapor edilmesine rağmen, simetrik olmayan dioller kullanıldığında halkalaşmanın yer seçimliliği karmaşıklık yaratacağından, bu sistem visinal diollerden 1,2-siklik sülfamidat sentezi için pek güvenilir ve genel bir yöntem olarak görülmemektedir. Ayrıca sistemin doğası gereği azot üzerine bir karbamat grubu yerleşmiştir ve bu grup daha sonraki aşamalarda çalışılabilecek muhtemel yer değiştirme reaksiyonlarında problemlere sebep olabilir.



Şartlar ve Reaktifler; i) Burgess Reaktifi, THF, reflux, 1 saat

Şema 10

Kenworthy ve Taylor, hidroksil grubuna sahip bazı 1,3-siklik sülfamidatların, homoallilik sülfamat esterlerinin aminohidroksilleme reaksiyonlarından sentezlenebileceğini göstermiştir (**Şema 11**) [13]. Ancak metot, 1,2-siklik sülfamidatların sentezlerini de içerecek şekilde geliştirilememiştir. Bu metot ile henüz beş halkalı 1,2-siklik sülfamidatlar sentezlenememektedir. Bunun sebebinin beşli halka sisteminin oluşumu sırasındaki gerginlikten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu yöntem ile hedeflenen 1,3-siklik sülfamidatlar sadece orta dereceli verimlerde sentezlenebilmiştir. Ayrıca metodun doğası gereği sentezlenen sülfamidatların yapısında serbest hidroksil gruplarını içermektedir, bu da sonraki muhtemel sübstitüsyon çalışmaları için komplekslik oluşturabilir. Dolayısıyla bu yöntem şu an için siklik sülfamidatların sentezine yönelik genel bir metot olarak değerlendirilmemektedir.

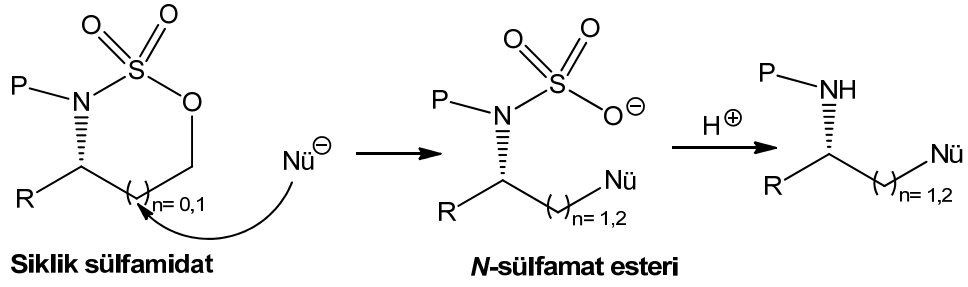


Şema 11

Literatürde siklik sülfamidat sentezlerin için mevcut olan yöntemler içinde iki basamaklı sentez metodu en pratik metot olarak öngörülmektedir. Bizim çalışmamızda ihtiyaç duyulan 1,2- ve 1,3-siklik sülfamidatlar öncü aminoalkollerinden iki basamaklı sentez yöntemini kullanarak kolaylıkla sentezlenebilmektedir.

2.1.2. Siklik Sülfamidatların Reaktivitesi

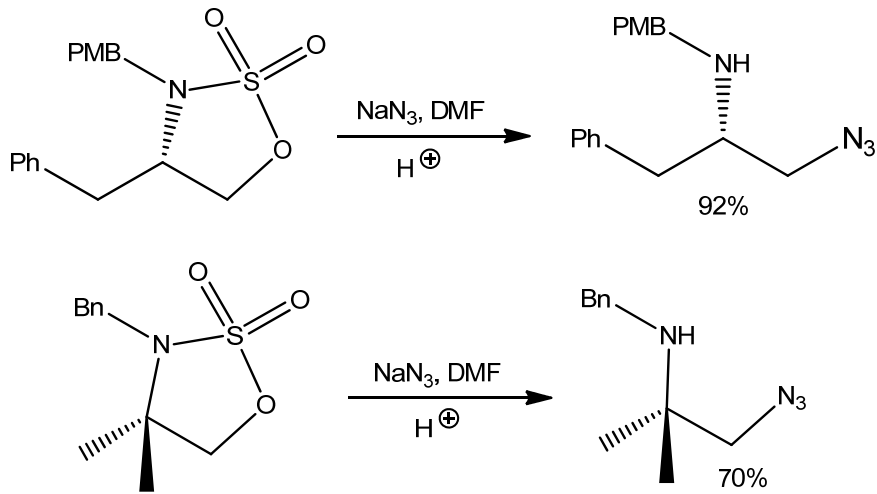
1,2- ve 1,3-Siklik sülfamidatların kimyasının temeli nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında reaktif elektrofiller olarak kullanımına dayanır. Bu çok yönlü azotlu elektrofillerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarındaki etkinliği bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [6]. Karbon-oksijen bağındaki nükleofilik saldırı sülfamidatın halka yapısını açar ve ara ürün olarak sülfamat esteri oluşturur. Bu esterin mineral asitli ortamda hidrolizinden yer değiştirme ürünü elde edilir (**Şema 12**). Ara ürün sülfamat içeren reaksiyon karışımı genellikle kuruluğa kadar çözücüsü uzaklaştırılır ve kalıntı 20% H₂SO₄ veya 2-5N HCl içeren eterli bir çözücüde oda sıcaklığında karıştırılarak hidrolizlenir [6].



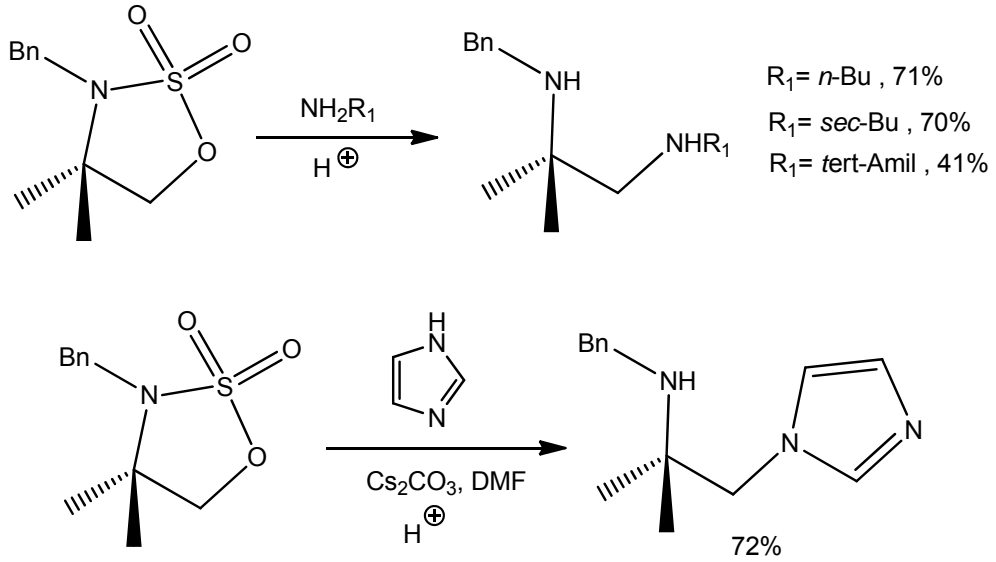
Şema 12

Nükleofil olarak azot, karbon, kükürt, oksijen ve halojen temelli nükleofiller kullanılabilir. Reaksiyonun doğasının S_N2 olması sebebiyle, sübstitüsyon reaksiyonları genellikle DMF, asetonitril veya aseton-su karışımı gibi polar çözücülerde yapılır [6]. Özellikle azotlu ve karbonlu nükleofilik sübstitüsyon çalışmaları organik sentez açısından daha önemli görüldüğü için bunlardan bazıları 1,2-siklik sülfamidatların reaktivitesini göstermesi açısından daha detaylı tartışılacaktır.

1,2-Siklik sülfamidatların azit anyonu ile yer değiştirme reaksiyonlarından yüksek verimlerle azido amin bileşikleri sentezlenmiştir (genellikle $\geq 90\%$) [6]. Örneğin fenil alaninol 1,2-siklik sülfamidatın azit anyonu ile oda sıcaklığındaki reaksiyonundan 92% verimle amino azit bileşiği elde edilmiştir (**Şema 13**). 4,4-Dimetil siklik sülfamidat bileşiğinin azit anyonu ile sübstitüsyon reaksiyonunu gerçekleştirmek için ısıtmanın gerektiği bildirilmiş ve ilgili azit bileşiği daha düşük bir verimle elde edilebilmiştir. Bu sonuç S_N2 tepkimelerinde yer değiştirmenin meydana geleceği karbon merkezinde dallanma artıkça reaksiyonun etkinliği azalır değerlendirmesini yansıtmaktadır.

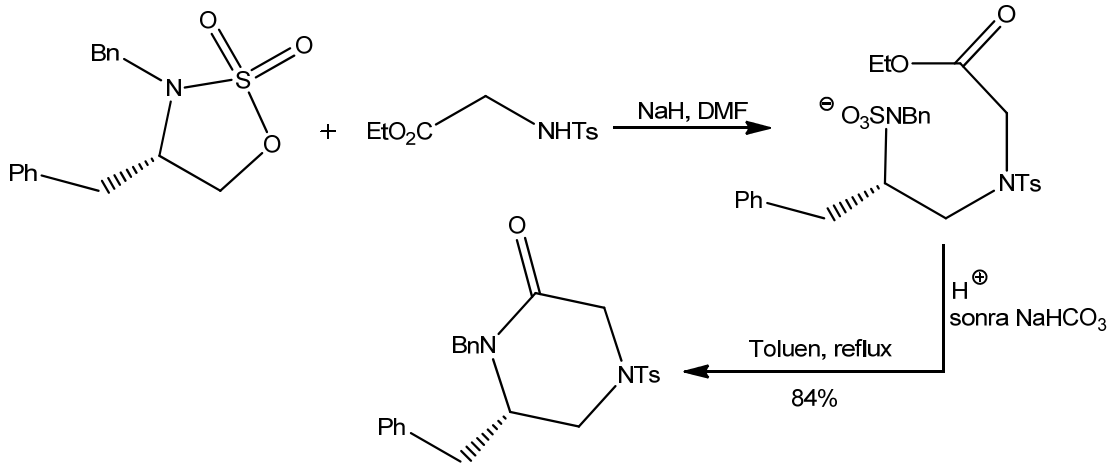


Siklik sülfamidatların amin ve türevleriyle olan yer değiştirme reaksiyonları incelenmiş ve saldıran nükleofilin sterik ve elektronik faktörlerinin etkisi, elde edilen 1,2-diamin bileşiklerinin verimlerinde gözlenmiştir [6]. Primer ve sekonder aminlerin 1,2-siklik sülfamidatlar ile sübstitüsyon reaksiyonları genellikle oda sıcaklığında DCM, asetonitril ve DMF gibi polar çözücülerde gerçekleştirilerek iyi verimlerde 1,2-diamin bileşikleri sentezlenmiştir. 4,4-Dimetil siklik sülfamidatın, *n*-bütil, *sec*-bütil, ve *tert*-amil aminlerle yer değiştirme reaksiyonlarından sterik faktörlerin paralelindeki verimler ile 1,2-diamin bileşikleri elde edilmiştir (**Şema 14**). Sterik hacimli *tert*-bütil amin ile sübstitüsyon tepkimesinden daha düşük bir verimle diamin ürünü elde edilmiştir. Ayrıca aromatik amin türevleriyle de siklik sülfamidatların yerdeğiştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Sezyum karbonat varlığında imidazol ile 4,4-dimetil sülfamidatın DMF içerisindeki reaksiyonundan azol-alanin türevi hazırlanmıştır.



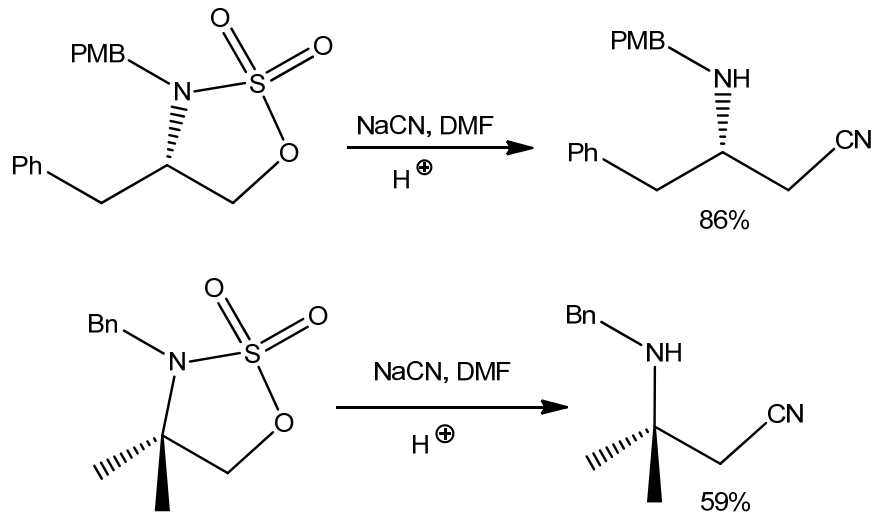
Şema 14

Fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın glisin türevinden elde edilen anyon ile yer değiştirme reaksiyonundan üretilen sübstitüsyon ürününün termal şekilde halkalaşmasından kiral piperazin heterosiklik bileşiğinin yüksek bir verimle sentezlenebildiği rapor edilmiştir (**Şema 15**) [14]. Bu örnek siklik sülfamidatların kiral heterosiklik bileşiklerin sentezlerinde kullanılabileceğini göstermektedir.



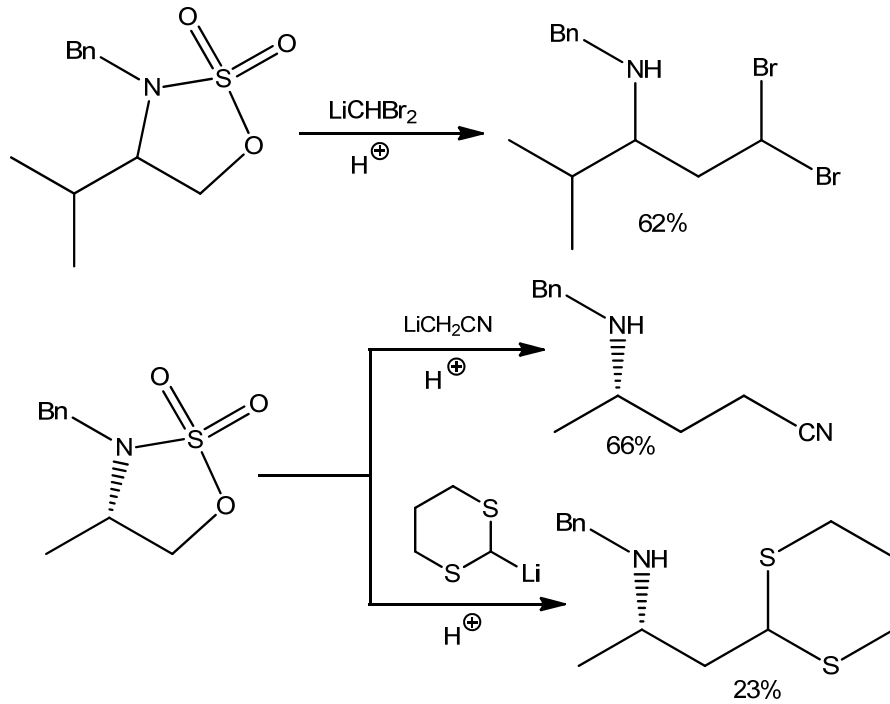
Şema 15

1,2-Siklik sülfamidatların karbon kökenli nükleofillere karşı da reaktif elektrofiller oldukları bilinmektedir [6]. Bu yaklaşım molekülün karbon zincirini uzatmaya imkân sağladığından karbon nükleofilleri ile yer değiştirme reaksiyonlarının önemini artırmaktadır. 1,2-Siklik sülfamidatlar siyanür anyonu ile etkili şekilde tepkime vererek yüksek verimlerde siyano amin bileşiklerini oluşturur. Örneğin fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın siyanür anyonu ile DMF içersinde verdiği reaksiyondan 86% verimle siyano amin ürünü elde edilmiştir (Şema 16) [6]. Daha fazla sterik etkili 4,4-dimetil sülfamidatın siyanür anyonu ile aynı şartlardaki reaksiyonundan, sterik faktörlerden dolayı daha düşük bir verimle sübstitüsyon ürününü elde edilmiştir.



Şema 16

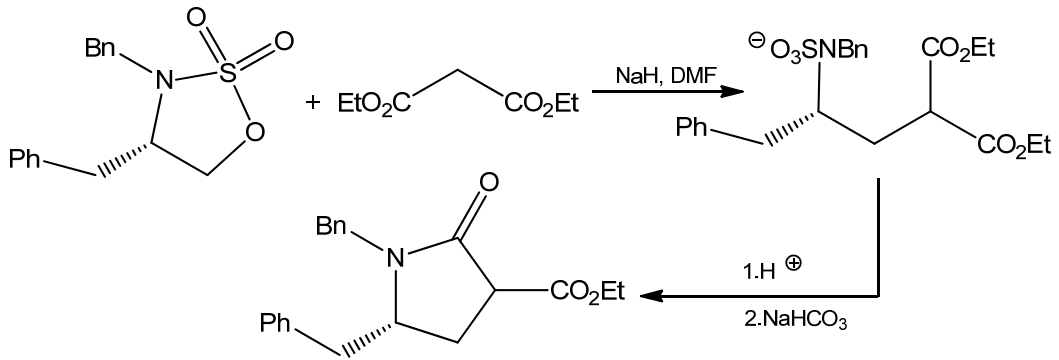
Karbanyon türü nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonları incelenirken karbanyonun kararlılığı göz önüne alınmalıdır. Kararlı olmayan karbanyonlar aynı zamanda kuvvetli bazlar olduklarından siklik sülfamidatlar ile yer değiştirme reaksiyonlarından karmaşık ürünler oluşabilir. Bir başka ifadeyle siklik sülfamidatlar ile karbanyonlar yerdeğiştirme reaksiyonundan etkili bir şekilde süstitüsyon ürünü elde edilebilmesi için, sülfamidat bileşiğinin karbanyonun bazlık kuvvetini tolere etmesi gerekir. Buna ilaveten kararsız karbanyonların reaksiyonlarında nükleofilik saldırının siklik sülfamidatın karbon merkezinde olmasının yanında, kükürt atomu üzerinde de meydana gelebileceği ileri sürülmüştür. Böyle durumlarda karmaşık reaksiyon ürünleri oluşacağı ve hatta karbon-oksijen bağında yer değiştirme ürünü oluşamayabileceği sorunu ortaya çıkar [6]. Valinol 1,2-siklik sülfamidatın dibromometil lityum ile reaksiyonunda çok düşük sıcaklıklarda (-95 °C) başarılı bir süstitüsyon gerçekleştirilmiştir (**Şema 17**) [15]. Benzer bir şekilde alaninol 1,2-siklik sülfamidatın asetonitrilden türevi karbanyonla düşük sıcaklıklarda (-78 °C) etkileştirilmesinde yer değiştirme ürünü oluştuğu rapor edilmiştir. Fakat tiyo asetal türevi karbanyon ile aynı şartlardaki reaksiyonda düşük bir verimde süstitüsyon ürünü oluştuğu bildirilmiştir [16]. Yazarlar bu düşük verimin kükürt atomu üzerindeki rekabetçi nükleofil saldırısından kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür.



Şema 17

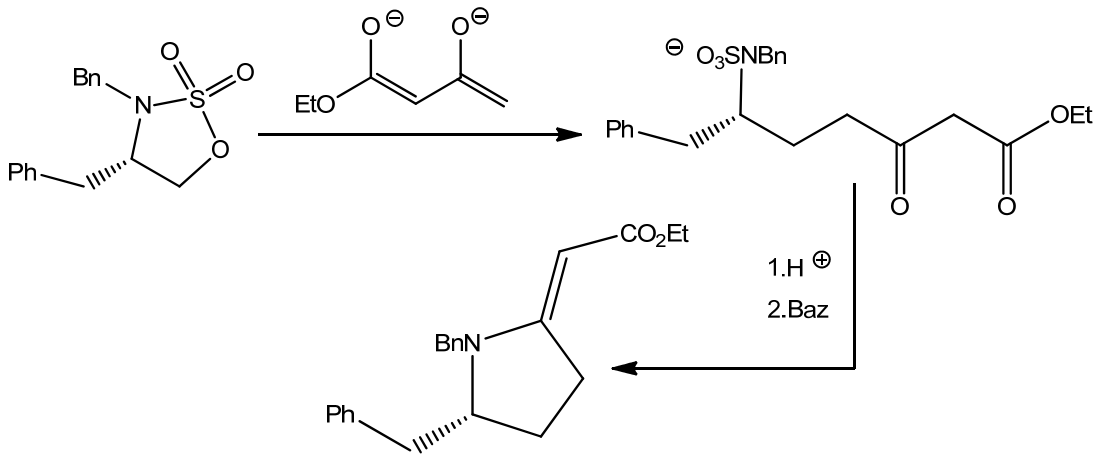
Son yıllarda 1,2-siklik sülfamidatların bazı kararlı karbanyonlar ile etkili bir şekilde reaksiyona girerek süstitüsyon ürünleri oluşturdukları açıklanmıştır [17]. Fenilalaninol 1,2-siklik sülfamat ile dietil malonatın NaH muamelesiyle elde edilen anyonun DMF içerisindeki

sübstitüsyon reaksiyonu iyi bir verimde yerdeğiştirme ürününü vermiştir (**şema 18**). Yer değiştirme ürünü sodyum bikarbonat etkisiyle kiral pirolidin türevine dönüştürülmüştür. Yöntemde bir 1,3-siklik sülfamidat kullanımı kiral piperidin türevlerinin sentezini mümkün kılmıştır. Geliştirilen bu strateji, pirolidin ve piperidin halka sisteminin asimetric sentezine farklı bir yöntem oluşturur. Yöntemin etkinliği, (-)-aphanorfin, (-)-paroxetin, (+)-laccarin gibi biyoaktif alkaloidlerin asimetric sentezlerinde gösterilmiştir [18,19]. Bu çalışmalarda karbon nükleofili genellikle fonksiyonel enolatlardır. Enolat kararlılaştırıcı grup olarak ester, aril, fosfonat ve tiyol grubu gibi gruplar kullanılmıştır [20-23]. Enolat üzerinde böyle grupların bulunmadığı durumlarda sentetik olarak etkin sübstitüsyon başarlanamamıştır.



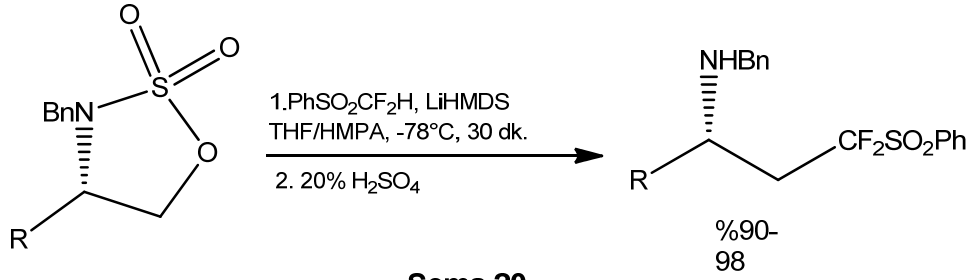
şema 18

Bu alanda son yıllarda yapılan bir başka çalışmada, fenilalaninol 1,2-siklik sülfamidatın etil asetoasettan elde edilen dianyon ile etkili bir şekilde yer değiştirme reaksiyonu vererek alkiliden pirolidin türü halkalı bileşikleri oluşturduğu bildirilmiştir (**şema 19**) [24].

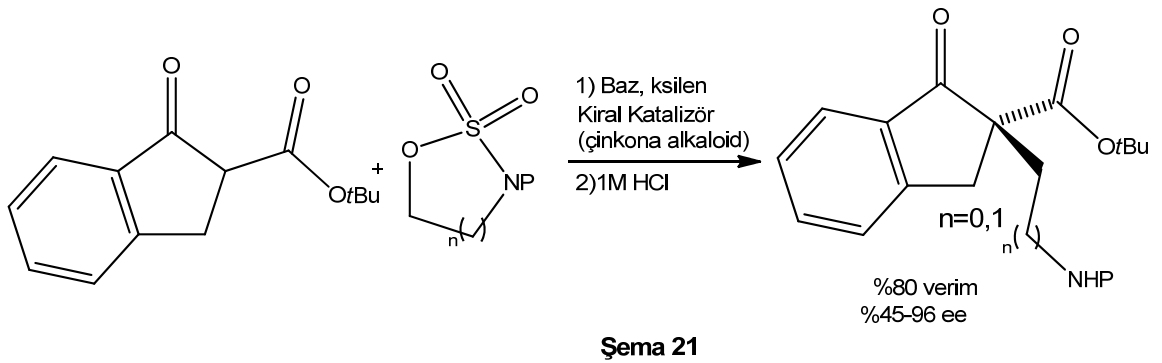


şema 19

β -Diflorometillenmiş aminlerin sentezleri için 1,2-siklik sülfamidatların fenildiflorosülfon türevi karbanyonlar ile sübstitüsyon reaksiyonlarından faydalanılabileceği gösterilmiştir (**Şema 20**) [25]. Aziridinler, fenildiflorsülfon türevi karbanyonlara karşı yeterince reaktivite göstermediklerinden aminlerin β -diflorometilleme reaksiyonları aziridin kimyası ile gerçekleştirilememiştir. Bu sonuç siklik sülfamidatların aziridinlere göre benzer yer değiştirme tepkimelerindeki üstünlüklerini bir kez daha göstermektedir.

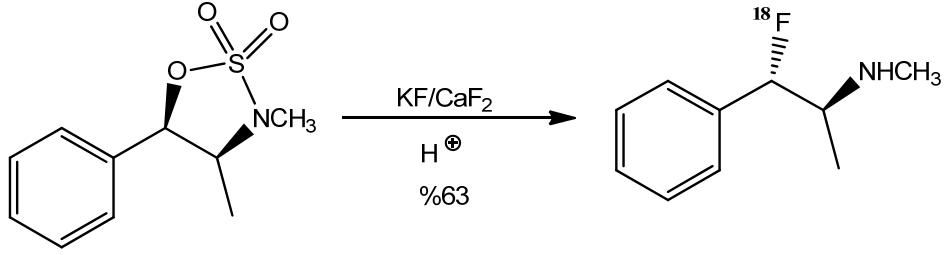


Bu yıl (2010) yapılan bir başka çalışmada ise bazı kararlı enolatların 1,2- ve 1,3-siklik sülfamidatlar ile kiral katalizör ortamında katalitik enantiyo ve diastereo seçici alkilleme yapılabileceği rapor edilmiştir (**Şema 21**) [26]. Bu çalışma geleneksel alkilleme reaktifleri ile mümkün olan reaksiyonların, etkili alkilleme reaktifleri olan 1,2- ve 1,3-siklik sülfamidatlar ile de mümkün olabileceği noktasında önemli ipuçları vermektedir.



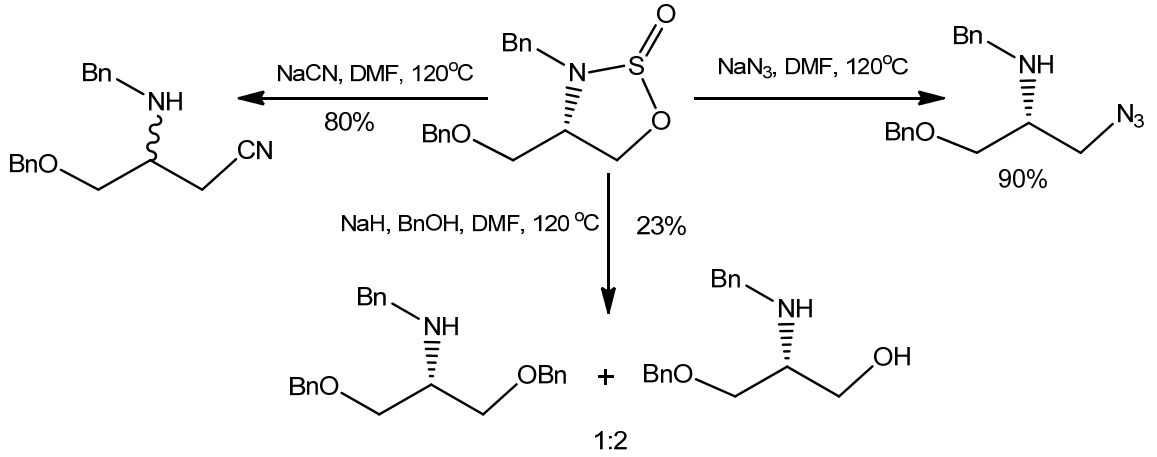
Bu sınırlı sayıdaki çalışmalardan görüleceği gibi, siklik sülfamidatlar kararlı ve/veya kısmen kararlı karbanyon nükleofilleri ile etkili bir şekilde yer değiştirme reaksiyonu verebileceklerini göstermektedir. Kararlı olmayan, bazik karbanyonlar kullanıldığında ise kükürt atomu üzerindeki rekabetçi nükleofil saldırısı sebebiyle karmaşık reaksiyon ürünleri ve/veya düşük verimlerde yer değiştirme ürünleri oluşması muhtemel görünmektedir.

1,2-Siklik sülfamidatların halojenlere karşı reaktivitesi flor anyonu ile yapılan sübstitüsyon çalışmalarında gösterilmiştir. Özellikle biyolojik sistemlerde çalışılmak üzere ^{18}F ile işaretlenmiş bileşiklerin sentezi için 1,2-siklik sülfamidatların kimyasından faydalanılmıştır. Fenil etanolaminden türemiş 1,2-siklik sülfamidat ile flor anyonun sübstitüsyon reaksiyonu % 63 verimle ^{18}F 'li bileşiğinin sentezine imkân sağlamıştır. (**Şema 22**) [27].



Şema 22

1,2-Siklik sülfamidatların öncü bileşikleri olan 1,2-siklik sülfimitlerin kendileri de bir elektrofildir ve yer değiştirme reaksiyonlarında kullanılabilir. Bu bileşiklerin nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde asidik hidrolize gerek yoktur. Çünkü nükleofil saldırısı meydana geldiğinde molekülden aynı zamanda bir SO₂ molekülü ayrılarak direkt yer değiştirme ürünü meydana getirir [6]. Örneğin Glisidol 1,2-siklik sülfimit ile siyanür, azit ve benziloksit anyonlarının, DMF deki nükleofilik yer değiştirme çalışmalarında, azit ve siyanür anyonu nükleofilik saldırısının seçici bir şekilde C—O bağında gerçekleştiği gözlenirken, alkoksit anyonu ile aynı şartlardaki nükleofilik saldırısının hem C—O merkezinde hem de S—O merkezinde gerçekleşmesi sonucu ürünler düşük bir verimle elde edilmiştir (**Şema 23**). Ayrıca azit nükleofilik saldırısı, kiral merkezde her hangi bir stereokimyasal erozyona sebep olmazken, siyanür nükleofilik saldırısının kiral merkezde stereokimyasal erozyona sebep olduğu ve elde edilen yer değiştirme ürününün 1,3-kayma mekanizmasından kaynaklanan tam bir rasemizasyon ürünü olduğu bildirilmiştir.

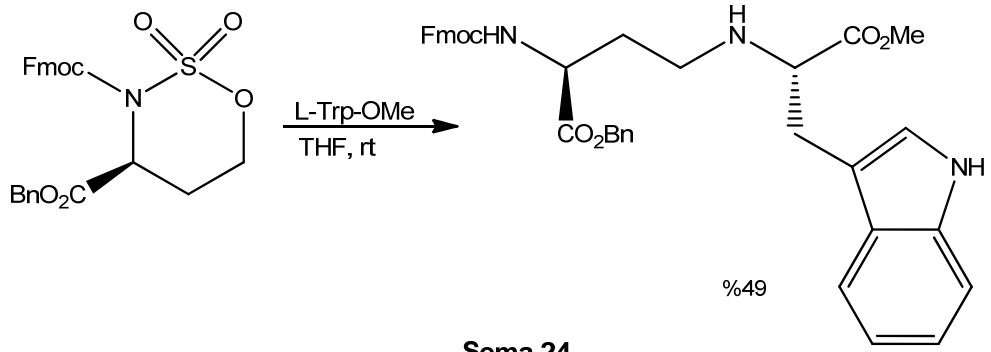


Şema 23

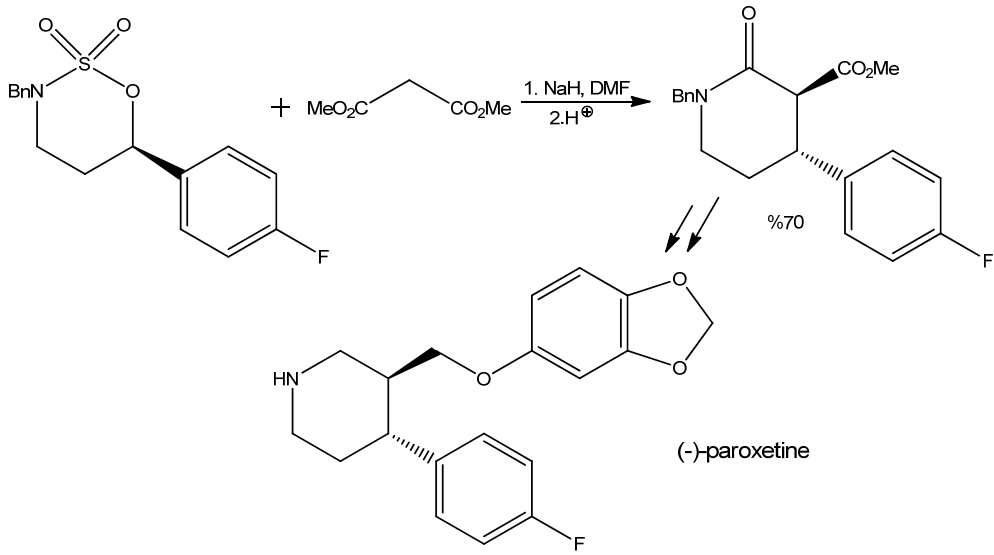
Siklik sülfimitler nükleofillere karşı siklik sülfamidatlara kıyasla daha az reaktiftir. Bu bileşiklerin yerdeğiştirme reaksiyonlarında, kükürt atomu üzerindeki rekabetçi nükleofilik saldırısının kiral sülfimitler için rasemizasyon problemine sebep olabilmesinden dolayı sentez çalışmalarında elektrofil olarak daha çok siklik sülfamidatlar tercih edilmektedir.

Siklik sülfamidatların nükleofillere karşı reaktiviteleri kapsamındaki literatür çalışmaları daha çok 1,2-siklik sülfamidatlar üzerinde yoğunlaştığı gözlenmektedir, 1,3-siklik sülfamidatlar ile gerçekleştirilen reaktivite çalışmaları çok sınırlı düzeyde kalmıştır. Bu ilgi azlığının sebebi iki faktöre bağlanabilir. Birincisi altılı halka yapısı ile 1,3-siklik sülfamidatlar 1,2-analoglarına göre daha az reaktiviteye sahiptir (halka gerginliğinin reaktiviteye katkısı minimal düzeydedir). İkincisi ise 1,3-siklik sülfamidatların yüksek enantiyomerik ve/veya diastereomerik saflıkta sentezlenmesi 1,2-analoglarına göre daha zordur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda 1,2-analoglarından daha az reaktif olsalar da 1,3-siklik sülfamidatlarında nükleofillere karşı sentetik olarak kayda değer bir reaktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir ve orta dereceli verimlerde sübstitüsyon ürünleri elde edilmiştir.

Örnek olarak biyolojik yapı-aktivite çalışmalarında incelenmek üzere β -amino- δ -laktam içeren peptitlerin sentezleri için öncüler olarak kullanılacak bileşiklerin sentezlerinde 1,3-siklik sülfamidatların aminoasit bazlı nükleofillere karşı reaktivitelerinden yararlanılmıştır [28]. Fmoc türevli 1,3-siklik sülfamidat triptofan ile nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesinden β -amino- δ -laktamın öncü bileşiği orta dereceli bir verimle sentezlenmiştir (**Şema 24**).



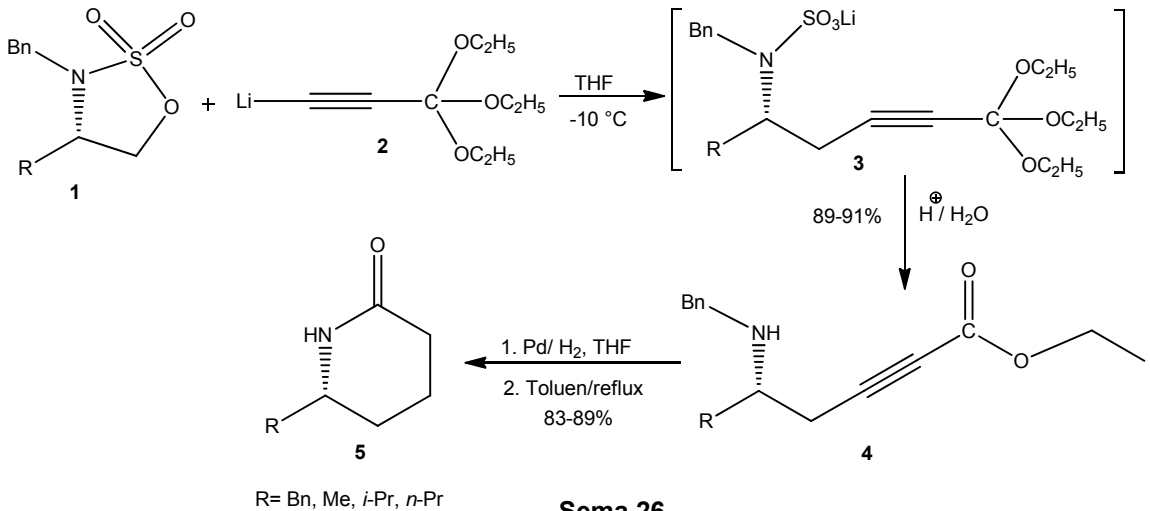
Bir başka çalışmada ise antidepresan ilacı (-)-paroksetin'in sentezine yönelik alternatif bir yöntem geliştirilmesi amacıyla flor türevli 1,3-siklik sülfamidatın metilmalonoat anyonu ile stereospesifik nükleofilik yer değiştirmesinden oluşturulan ürünün halkalaşması sonucu flor türevli laktam elde edilmiştir (**Şema 25**). Bu laktam bileşiğine bilinen birkaç reaksiyon uygulanması, antidepresan (-)-paroksetin'in asimetric sentezi için alternatif bir yöntem olmuştur. Buradaki 1,3-siklik sülfamidatın sekonder karbon merkezindeki malonoat ile sübstitüsyon tepkimesinin, S_N2 reaksiyon mekanizması gereği, etkili bir inversiyonla ilerlediği rapor edilmiştir [19].



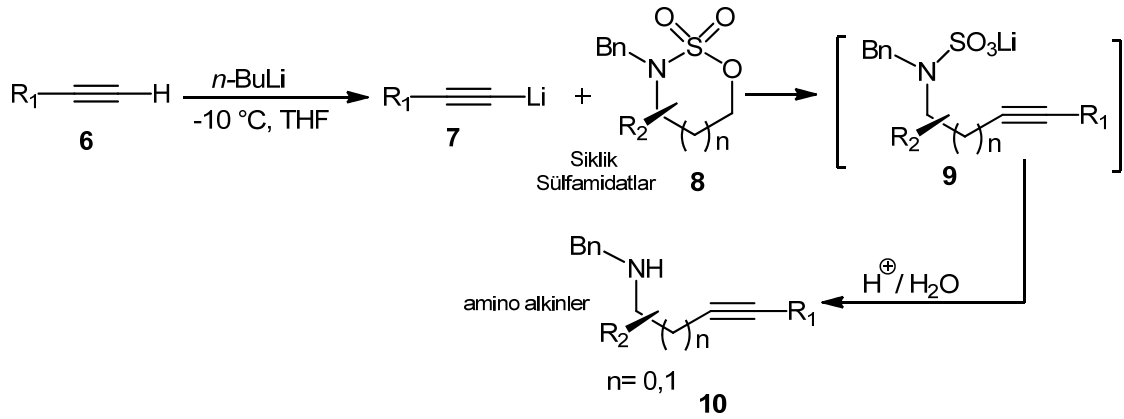
2.2. Amaç

Son yirmi yılda, sülfamidatların çeşitli nükleofiller ile gerçekleştirilen reaktivite çalışmaları, bu bileşiklerin sentetik organik kimyada etkili azot atomu içeren elektrofiller olarak kullanılabileceklerini göstermekle birlikte, henüz geleneksel elektrofilik reaktiflere kıyasla tam olarak kullanım kapasitesi sınırlarına ulaşmamıştır. Dolayısıyla bu moleküllerin zengin kimyaları ile birlikte organik sentezde ki kullanımını her geçen gün artmaktadır. Özellikle karbon temelli nükleofiller ile gerçekleştirilebilecek süstitüsyon yaklaşımı yeni bir karbon-karbon bağı oluşturarak fonksiyonel kiral amin bileşiklerinin sentezlerine önemli bir yöntem oluşturabilir. Bu strateji organik sentezde tam olarak keşfedilmemiştir ve önemli bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

Siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı reaktivitesi konusunda literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Lityum trietilortopropiyolat (**2**) ile gerçekleştirilen model süstitüsyon çalışmaları bazı temel amino asit türevli 1,2-siklik sülfamidatların (**1**) asetilenik nükleofillere karşı yüksek reaktiviteye sahip oldukları Berrin tarafından gösterilmiştir [29]. Ara ürünlerin (**3**) asidik hidrolizi amino grubunu açığa çıkarıp ortoester grubunu da etil esterine dönüştürerek fonksiyonel δ -amino- α,β -doymamış esterlerin (**4**) sentezlerini mümkün kılmıştır (**Şema 26**). Bu aminoesterlerin hidrojenasyon ve termal halkalaşma reaksiyonlarından yüksek verimlerde laktam bileşikleri (**5**) sentezlenmiştir. Bu yaklaşım 1,2-siklik sülfamidatlar ile 2-süstitüe piperidin sisteminin asimetrik sentezine yönelik yeni bir [3+3] halkalama yöntemi oluşturmaktadır.



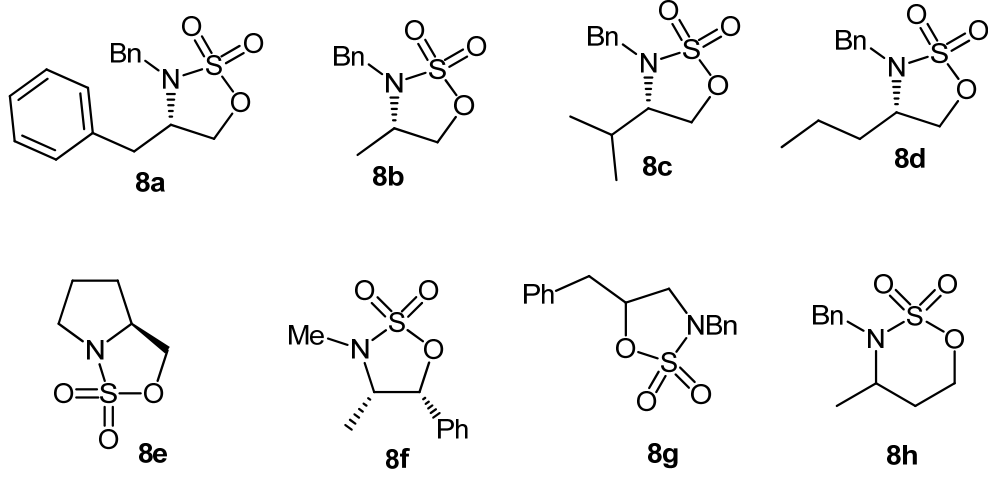
Berrin'in yaptığı çalışma siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı literatürün ilk örneği olmasına rağmen bu tür reaksiyonların genelliği ve sınırları kapsamlı bir şekilde aydınlatılamamıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın amacı, siklik sülfamidatların asetilenik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarının genelliğini ve sınırlarını incelemek amacıyla yapısal olarak farklı bir dizi siklik sülfamidatın (**8**) ($n=0$ iken 1,2-siklik sülfamidat, $n=1$ iken 1,3-siklik sülfamidat) çeşitli terminal alkinlerden (**6**) hazırlanan lityum alkinür nükleofilleri (**7**) ile sübstitüsyon reaksiyonlarını araştırmaktır (**Şema 27**). Sübstitüsyon ara ürünlerinin (**9**) asidik hidrolizi β -alkinlenmiş aminlerin (**10**) sentezlerine genel bir yöntem oluşturması öngörülmüştür.



Şema 27

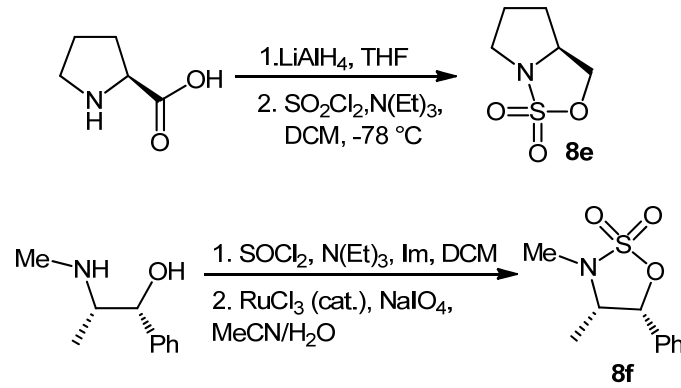
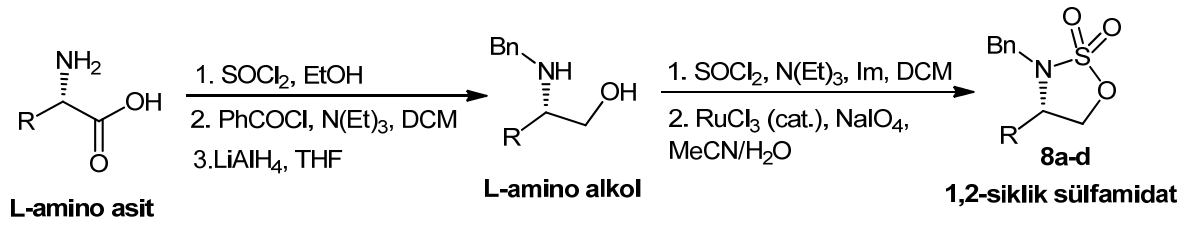
Çalışmada siklik sülfamidatların yapılarına bağlı olarak asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları üzerindeki sterik ve/veya stereoelektronik faktörlerin etkilerini göstermesi amacıyla bazı temel aminoasitlerden veya amino alkollerden ekonomik ve kolay sentezlenebilen 1,2- ve 1,3-siklik sülfamidatlar (**8a-h**) kullanılacaktır (**Şema 28**). Fenil alaninol (**8a**), alaninol (**8b**), valinol (**8c**), norvalinol (**8d**), proninol (**8e**) ve L-efedrin türevi (**8f**) 1,2-siklik sülfamidatların, temel aminoasitlerden veya amino alkollerden sentezleri kolay oldukları için kiral olarak değerlendirilmeleri düşünüldü. Eliminasyona hassas 1,2-siklik sülfamidat (**8g**) ve 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) ise pratiklik açısından ve kiral olarak sentezleri daha zor oldukları için rasemik olarak değerlendirilmeleri planlandı. Bisiklik yapıdaki proninol sülfamidatın (**8e**) reaksiyonlarının incelenmesi çalışmaya derinlik katacaktır. L-Efedrin türevi sülfamidatın (**8f**) sübstitüsyon reaksiyonu, sülfamidatın C—O bağı sekonder yapıları olduğundan sübstitüsyon reaksiyonunun aynı etkinlikte cereyan edip etmediği ve reaksiyonun problemsiz bir $\text{S}_{\text{N}}2$ mekanizmasıyla ilerleyip ilerlemediği hususunda aydınlatıcı bilgi sağlayacaktır. Eliminasyona hassas 1,2-siklik sülfamidatın (**8g**) değerlendirilmesi de sübstitüsyon sisteminin eliminasyona karşı toleransı hususunda önemli bilgiler verebileceği öngörülmüştür. Ayrıca bu sülfamidat (**8g**) daha önce literatür çalışmalarında çeşitli sübstitüsyon reaksiyonlarında reaksiyon sisteminin eliminasyon

toleransını belirlemede önemli rol oynadığı bilinmektedir [14, 17]. 1,3-Siklik sülfamidatların en basit temsilcisi olarak metil türevi 1,3-siklik sülfamidatın (**8h**) değerlendirilmesi ise, asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarının sadece 1,2-analogları ile sınırlı olmadığı, 1,3-siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı sentetik olarak değerli bir reaktivite sahip olabileceklerini göstermek amacıyla olacaktır. Çalışmada toplam sekiz adet siklik sülfamidatın (**8a-h**), sübstitüsyon sisteminin kapsamı konusunda yeterli düzeyde bilgi sağlayabileceği öngörülmüştür.



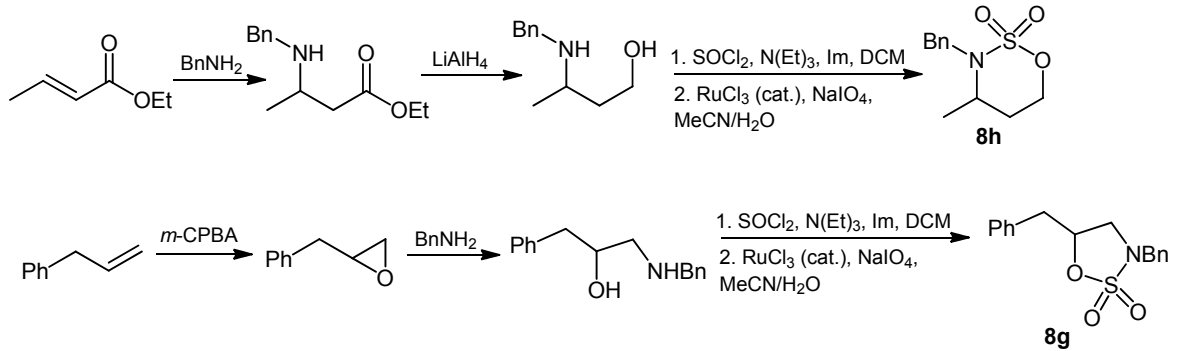
Şema 28

Bu sülfamidatlardan bazıları (**8a-e**) Berrin'in çalışmasında ve/veya literatürde sentezlenmiştir ve yapısal özellikleri de bilinmektedir [6,29]. Sülfamidatlar (**8a-d**) ilgili amino asitlerinden; esterleşme, benzoilleme, indirgeme ve iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonlarıyla yüksek verimlerde sentezlenir (**Şema 29**). Prolinol sülfamidat (**8e**) prolinolun SO_2Cl_2 reaktifıyla $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de etkileştirilmesinden hazırlanır [9]. L-Efedrin türevi sülfamidat (**8f**) ise L-efedrinin direkt olarak iki basamaklı halkalaşma yöntemiyle sentezlenmektedir [8].



Şema 29

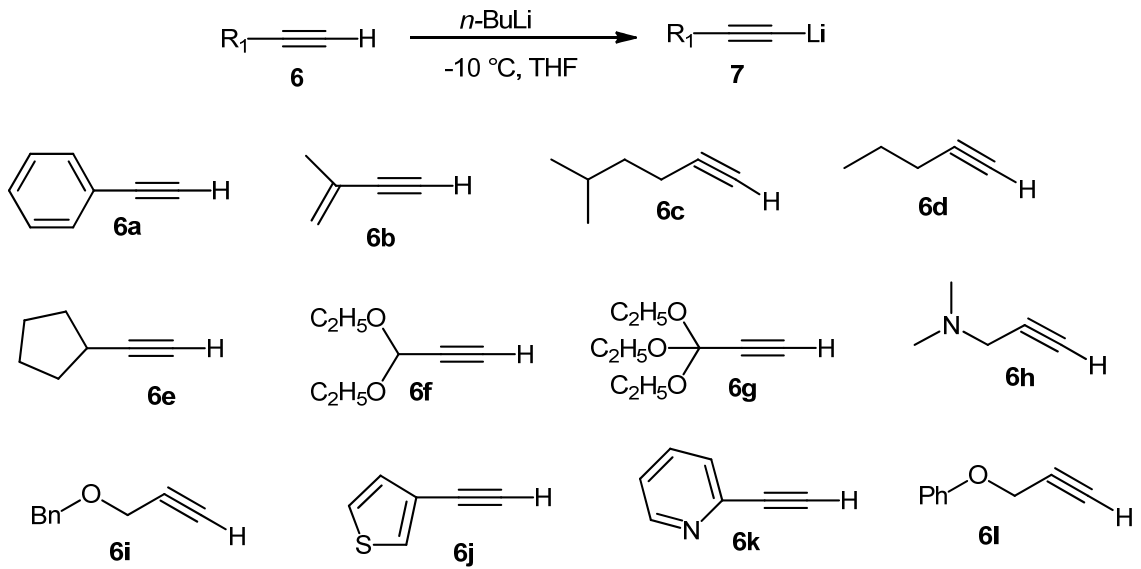
Siklik sülfamidatların (**8h-g**) sentezleri literatürde mevcuttur [14, 17] ve standart indirgeme, epoksitleme, konjüge katılma ve iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonlarını kullanarak sentezlenebilmektedir (**Şema 30**).



Şema 30

Nükleofilik grup olarak incelenmesi düşünülen lityum asetilenür yapıları, ilgili terminal asetilenlerin bütül lityum reaktifiyle $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de THF deki reaksiyonundan hazırlanır (**Şema 31**). Kimyasal sağlayıcı firmalar tarafından direkt satılan terminal asetilenlerin yer değiştirme reaksiyonlarının araştırılması öngörülmüştür. Sadece benzilpropargileter (**6i**) ve trietilortopropiyolat (**6g**) kimyasal firmalar tarafından satılmaz, ancak **6i** kolaylıkla propargil alkolün benzillenmesiyle, **6g** ise trietilortopropiyonatdan iki kez bromlama ve eliminasyon reaksiyonlarını kullanarak sentezlenebilir [29, 31, 32]. Dolayısıyla aromatik (**6a**) alifatik (**6b-d**),

siklik (**6e**), fonksiyonel (**6f-i,l**) ve heteroaromatik (**6j-k**), yapıları terminal asetilenlerin anyonik sübstitüsyon reaksiyonları araştırılması planlandı.



Şema 31

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Gereç ve Yöntem

3.1.1. Gereç

3.1.1.1. Kullanılan Aletler

NMR : Bruker Spectrometer 400 MHz (Ege Üniversitesi)

FT-IR: Perkin Elmer- Spektrum BX

Erime Noktası: Electrothermal 9200

Rotary Evaporatör: IKA-RV06-ML

UV-Lambası: UVLS-26P Rechargeable UV Lamp

Rudolph Research Analytical Autopol I Automatic Polarimeter (Ege Üniversitesi)

3.1.1.2. Kullanılan Kimyasallar

2-Metil-3-in-1-büten	: Aldrich	SOCl ₂	: Merck
Etilsiklopentan	: Aldrich	mCPBA	: Aldrich
Etilbenzen	: Aldrich	MgSO ₄	: Merck
2-Etilpiridin	: Aldrich	Na ₂ SO ₄	: Merck
2-Etiltiyofen	: Aldrich	LiAlH ₄	: Merck
5-Metil-1-hekzin	: Aldrich	RuCl ₃	: Merck
<i>N,N</i> -Dimetil-2-in-1-propilamin	: Aldrich	HCl	: Carlo Erba
3,3-Dietoksi-1-propin	: Aldrich	THF	: Merck
2-Propiniloksibenzen	: Aldrich	HMPA	: Aldrich
Propargilalkol	: Aldrich	Etanol	: Merck
Sodyumhidrür	: Aldrich	DMF	: Merck
Etil krotonat	: Aldrich	H ₂ SO ₄	: Carlo Erba
Benzilamin	: Aldrich	NaIO ₄	: Carlo Erba
Allilbenzen	: Aldrich	DMSO	: Merck
n-Butil lityum	: Merck	Diklormetan	: Merck
Sodyum hidrür	: Alfa Asear	Metanol	: Merck
İmidazol	: Alfa Asear	Trietilamin	: Acros
Dietileter	: Merck	Aseton	: Merck
Etilasetat	: Merck	Asetonitril	: Merck
Hekzan	: Carlo Erba		

3.2. Yöntem

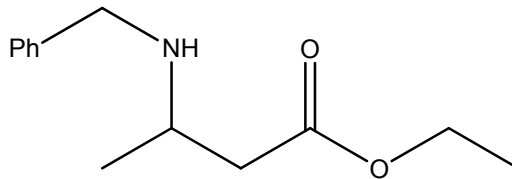
Çalışmamızda kullanılan kimyasal reaktifler ve çözücüler uluslararası firmalardan temin edildi ve eğer uygun hallerde bir saflaştırma işlemi yapıldığı belirtilmemiş ise alındığı gibi kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) yeni olarak LiAlH₄ üzerinden damıtıldıktan sonra indirgeme ve bütilliyum reaksiyonlarında kullanılmıştır. Reaksiyonları izlemek amacıyla alüminyum plakalar üzeri Merck silikajel ile kaplanmış ince tabaka kromatografisi (TLC) kullanıldı. TLC görüntülemesi için UV lambası veya KMnO₄ ile renklendirme sistemi kullanıldı. Bileşiklerin IR spektrumları ya film şeklinde, ya da nujol ile karıştırılarak alındı, NMR spektrumları CDCl₃ içerisinde Ege Üniversitesi EBİLTEM NMR Laboratuvarında alındı, polarimetre ölçümleri Ege Üniversitesi Kimya Bölümünde CHCl₃ içerisinde alındı.

3.2.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi

Çalışmada ihtiyaç duyulan siklik sülfamidatlar daha önce literatürde sentezlenmiştir. Dolayısıyla bu sülfamidatların sentezleri esnasında ara basamaklardaki oluşturulan bileşiklerin yapısal karakterizasyonu yapılmamıştır, elde edildiği gibi bir sonraki basamaklarda kullanılmıştır. Sadece ilgili sülfamidatların yapısal karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

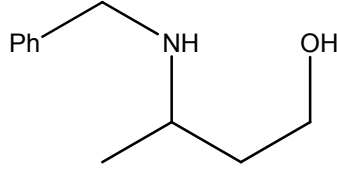
3.2.1.1. 1,3-Siklik Sülfamidat (8h) Sentezi [8]

3.2.1.1.1. Etil 3-(benzilamino)-butanoat Sentezi [8]



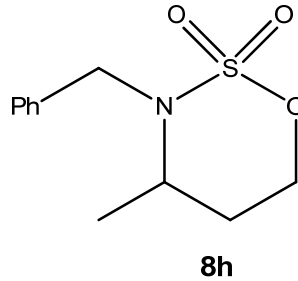
Etilkrotonatın (31,5 mL, 250 mmol) ve benzilaminin (21,1 mL, 194 mmol) 20 mL etanol çözültisi geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham etil 3-(benzilamino)butanoat bileşiği herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

3.2.1.1.2. 3-(Benzilamino)-1-butanol Sentezi [8]



Ham amino esterin 200 mL kuru THF çözeltisi, LiAlH₄'ün (6,2 g, 165 mmol) 500 mL THF'deki buz banyosundaki çözeltisine damla damla eklendi. Ekleme işleminden sonra buz banyosu kaldırıldı ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım buz banyosunda tekrar soğutulmuş artan LiAlH₄ saf su ile yavaşça söndürüldü, NaOH (20 mL, 2M) çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Beyaz çökelek vakumda süzülerek ayrıldı, çözelti Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham 3-(benzilamino)-1-butanol bileşiği elde edildi (28,9 g %83 iki basamakta toplam verim). Bileşik elde edildiği gibi bir sonraki basamakta kullanıldı.

3.2.1.1.3. 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit (8h) Sentezi [8]

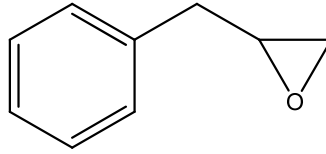


Amino alkol (10,87 g, 60,7 mmol), imidazol (16,46 g, 243 mmol) ve NEt₃ (18 mL, 130 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş DCM (700 mL) çözeltisine, SOCl₂'ün (8,125 g, 68,7 mmol) DCM'deki (100 mL) çözeltisi damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 0°C 3 saat karıştırıldı, karışıma 250 mL saf su eklenerek seyreltildi ve fazlar ayrıldı. Su fazı DCM ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı ve siklik sülfimite bileşiği açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi (11,5 g, %91).

Sülfimit (11,5 g, 55 mmol) hemen kloroform (60 mL) ve asetonitril (60 mL) karışımında çözülerek buz banyosunda soğutuldu ve sırasıyla rutenyum triklorür (50 mg), sodyum periyodat (19,5 g, 90 mmol) ve su (90 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda karıştırıldı (20-25 dakika, TLC kontrolü). Çözeltiye 150 mL eter eklendi ve fazlar ayrıldı. Sulu faz eter (2x300 mL) ile ekstrakte edilip organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, doymuş NaHCO₃ (300 mL) ve doymuş tuz çözeltisiyle (300 mL) yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, kısa bir silika kolonundan geçirildi ve Et₂O-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal siklik sülfamidat bileşiği elde edildi (9 g, % 73); erime noktası: 60-61 °C (eter-hekzan), (Lit.,[8] 57 °C (Eter-Petrol eteri)); TLC, R_f 0,31 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (nujol); ν_{max}/cm^{-1} 1373 ve 1186 (SO₂); δ_H (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.25 (3H, d, J=7.2), 1.70-1.86 (2H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.26 (1H, d, J=16), 4.48 (1H, d, J=16), 4.56-4.67 (2H, m), 7.25-7.38 (5H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, CDCl₃) (ppm): 19.12, 27.39, 49.49, 55.28, 71.20, 127.77, 127.84, 128.78, 137.72.

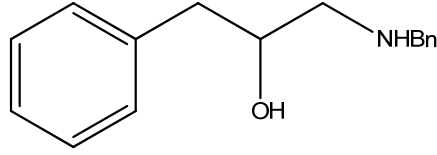
3.2.1.2. 1,2-Siklik Sülfamidat (8g) Sentezi [8]

3.2.1.2.1. 2-Benziloksiran Sentezi [8]



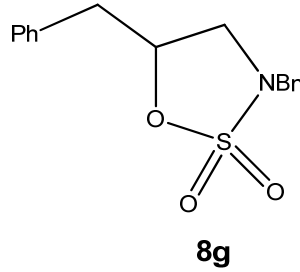
Buz banyosunda soğutulmuş allilbenzenin (13 g, 110 mmol) DCM (250 mL) çözeltisinde *m*CPBA (35,5 g, 205 mmol) kısım kısım 30 dakika süresince eklendi. Buz banyosu kaldırılarak oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Reaksiyon karışımına Na₂SO₃ (25 mL, %20'lik) çözeltisi eklendi ve 10 dakika karıştırıldı. Organik faz ayrıldı ve UV aktif karboksilikasit kalmayınca kadar doymuş NaHCO₃ ile 4-5 kez yıkandı (TLC kontrolü). Fazlar birleştirildi ve doymuş tuzlu su ile yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz sıvı ham epoksit bileşiği elde edildi (14 g, %95) ve bir sonraki basamakta bu şekilde kullanıldı.

3.2.1.2.2. 1-(Benzilamino)-3-fenil-2-propanol Sentezi [8]



Ham epoksit (14 g, 104 mmol) ve benzil amin (35 g, 325 mmol) karıştırılarak gece boyu 100 °C ısıtıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışım yaklaşık olarak 1:1 oranında hekzan:Et₂O sistemiyle buzlukta soğutulmuş kristallendirildi ve kristal amino alkol elde edildi (18,6 g %74). Renksiz kristal, erime noktası: 71 °C (eter-hekzan) (Lit.,[8] 68 °C (Eter-Petrol eteri)); TLC, R_f 0,51 [(MeOH:DCM) 1:9]; δ_H (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 2.3 (s, br, NH ve OH), 2.53 (1H, dd, J=8.8 ve 12), 2.67-2.79 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=13.2), 3.77 (1H, d, J=13.2), 3.84-3.90 (1H, m), 7.18-7.32 (10H, m, Ar-H).

3.2.1.2.3. 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit (8g) Sentezi [8]



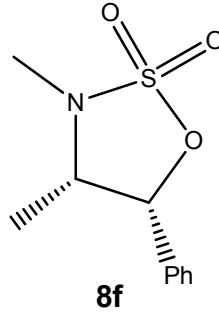
Amino alkol (18,6 g, 77 mmol), imidazol (21 g, 311mmol), ve (24 mL, 172,5 mmol) NEt₃ içeren buz banyosunda soğutulmuş DCM (700 mL) çözeltisine, SOCl₂'ün (10.45 g, 88 mmol) DCM çözeltisi damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı 0°C 3 saat karıştırıldı. Çözeltiye 250 mL saf su eklendi ve fazlar ayrıldı. Su fazı DCM ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı ve açık sarı sıvı siklik sülfimit bileşiği elde edildi (20,1 g, %91).

Sülfimit (20,1 g, 70 mmol) hemen asetonitrilde (400 mL) çözülerek buz banyosunda soğutuldu ve sırasıyla rutenyum triklorür (50 mg), sodyum periyodat (20 g, 93,5 mmol) ve su (300 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda

karıştırıldı (20 dakika, TLC kontrolü). Çözelti eter (150 mL) ile seyreltildi ve fazlar ayrıldı. Su fazı eter ile (2x300 mL) ekstrakte edilip organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, doymuş NaHCO₃ (300 mL) ve doymuş tuz çözeltisiyle (300 mL) yıkandı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve Et₂O-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal siklik sülfamidat bileşiği elde edildi (19 g, % 90); erime noktası: 74 °C (eter-hekzan) (Lit.,[8] 68 °C (Eter-Petrol eteri)); TLC, R_f 0,44 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (nujol); $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 1374 ve 1165 (SO₂), 1602 (aromatik); δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 2.95 (1H, dd, $J=6.8$ ve 14), 3.14 (1H, dd, $J=7.6$ ve 9.6), 3.21 (1H,d, $J=6.8$ ve 14), 3.31 (1H, dd, $J=6.4$ ve 9.6), 4.11 (1H, d, $J=13.6$), 4.26 (1H, d, $J=13.6$), 4.90 (1H, quintet, $J=6.4$), 7.12-7.38 (2H, m, Ar-H), 7.23-7.38 (8H, m, Ar-H).

3.2.1.3. L-Efedrin Sülfamidat (8f) Sentezi [8]

3.2.1.3.1. 3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit (8f) Sentezi



(-)-Efedrin (5,00 g, 30,2 mmol), imidazol (8,2 g, 120 mmol) ve NEt₃ (9.0 mL, 65 mmol) buz banyosunda soğutulmuş DCM (300 mL) çözeltisine, SOCl₂'ün (2,5 mL, 34 mmol) DCM (30 mL) çözeltisi damla damla eklendi. Karışım buz banyosunda 2 saat karıştırıldı. Su eklenerek fazlar ayrıldı ve su fazı DCM ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı ve efedrin sülfimit bileşiği renksiz bir katı olarak elde edildi ve bir sonraki basamakta öylece kullanıldı (5,36 g, %84).

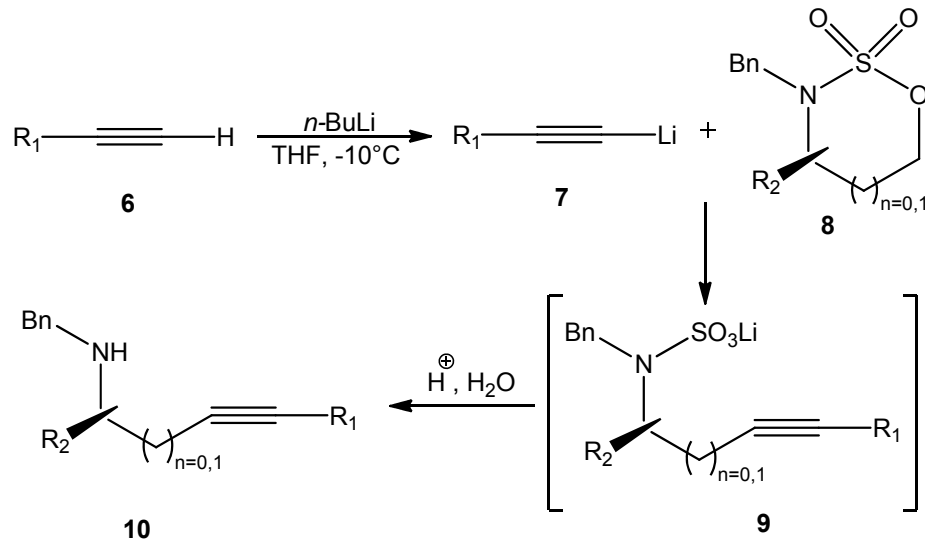
Efedrin sülfimit (5,36 g, 25,4 mmol) hemen asetonitrilde (200 mL) çözülerek buz banyosunda soğutuldu ve sırasıyla RuCl₃ (30 mg), NaIO₄ (7,5 g, 35 mmol) ve su (150 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda karıştırıldı (5 saat, TLC kontrolü). Çözelti eter (150 mL) ile seyreltildi ve fazlar ayrıldı. Sulu faz eter (2x300 mL) ile ekstrakte edilip organik fazlar birleştirilerek doygun NaHCO₃ ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu,

çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Renkli rutenyum safsızlıklarından kurtulmak için ham ürünün eterik çözeltisi DMSO (100 mg) ile oda sıcaklığında gece boyu karıştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile (eter-hekzan 1:2 -1:0) saflaştırılarak efedrin sülfamidat bileşiği renksiz kristal olarak elde edildi (5,1 g, %88); erime noktası: 143-145 °C (eter-hekzan) (Lit.,[8] 142-144 °C (Eter-Petrol eteri)); TLC, Rf 0,32 [(EtOAc:Heckzan) 1:3]; δ_H (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 0.89 (3H, d, $J=6.8$), 2.78 (3H, s), 3.89 (1H, quintet, $J=6.8$), 5.69 (1H, d, $J=6.8$), 7.37-7.43 (5H, m, Ar-H) δ_C (100 MHz, CDCl₃) (ppm) 14.07, 30.91, 59.77, 84.96, 127.29, 128.86, 129.61, 133.53.

3.2.2. Siklik Sülfamidatların Asetilenik Sübstitüsyon Reaksiyonu Çalışmaları

Bu çalışmada, siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı reaktivitelerinin belirlenmesi kapsamında sentezi öngörülen amino alkinlerin sentezini gerçekleştirmek ve/veya ürünün verimini optimize etmek için aşağıda belirtilen 3 metottan yararlanılmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan terminal alkinler uluslararası kimyasal firmalarından temin edilmiştir. Ancak trietilortopropiyolat ve benzilpropargil eter laboratuarda sentezlenmiştir. Trietilortopropiyolat, trietilortopropiyonatdan iki kez bromlama ve eliminasyon reaksiyonları kullanarak sentezlendi [29,31,32]. Benzilpropargil eter bileşiği ise propargil alkolün sodyum hidrür varlığında DMF çözücüsü içerisinde benzilbromür ile reaksiyonunda hazırlandı ve bu şekilde reaksiyonlarda kullanıldı.

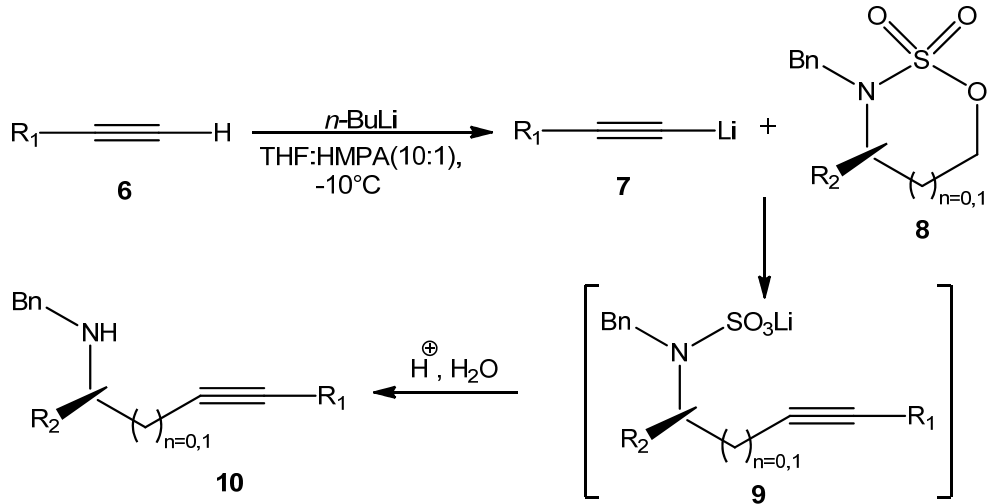
Metot A:



İki eşdeğer terminal alkinin, kuru THF (8,5 mmol, 20 mL) çözeltisi argon gazı altında -10°C 'ye tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Çözeltiye iki eşdeğer n-bütül lityum reaktifi (5.4 mL, 8.6

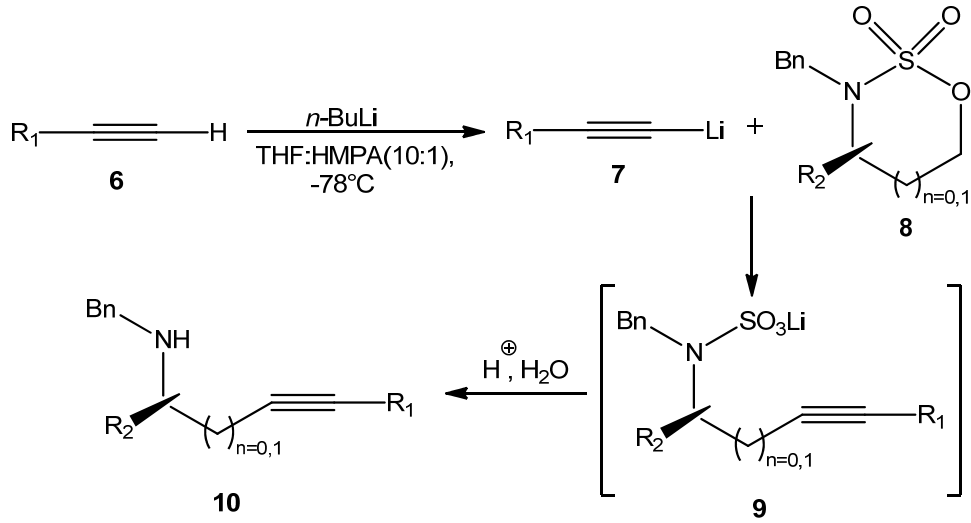
mmol, %15'lik heksandaki çözeltisi) dikkatlice -10°C 'de eklendi ve karışım bir saat karıştırıldı. Oluşturulan lityum alkinür çözeltisine bir eşdeğer siklik sülfamidatın (4,25 mmol) 2-3 mL kuru THF çözeltisi şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4-5 saat -10°C 'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve toplam olarak yaklaşık 24 saat karışmaya bırakıldı. Ara ürün *N*-sülfamatlar, reaksiyon karışımına HCl çözeltisi (4 mL, 5M) eklenip 2 saat karıştırılarak hidrolizlendi. Karışımın pH'sı doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile 8-9'a ayarlandı ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Amino alkinlerin yapılarına göre farklı polariteli çözücü sistemleri kullanarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Metot B:



İki eşdeğer terminal alkinin, kuru THF (8,5 mmol, 20 mL) ve HMPA (2 mL) çözeltisi argon gazı altında -10°C 'ye tuz-buz banyosu ile soğutuldu. Çözeltiye iki eşdeğer *n*-bütililyum reaktifi (5.4 mL, 8.6 mmol, %15'lik heksandaki çözeltisi) dikkatlice -10°C 'de eklendi ve karışım bir saat karıştırıldı. Oluşturulan lityum alkinür çözeltisine bir eşdeğer siklik sülfamidatın (4,25 mmol) kuru THF (2-3 mL) çözeltisi şırınga yardımıyla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4-6 saat -10°C 'de karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve siklik sülfamidat bileşikleri kalmayınca kadar oda sıcaklığında karıştırıldı. Ara ürün *N*-sülfamatlar, reaksiyon karışımına (4 mL, 5M) HCl çözeltisi eklenip 2 saat karıştırılarak hidrolizlendi. Karışımın pH'sı doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile 8-9'a ayarlandı ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Amino alkinlerin yapılarına göre farklı polariteli çözücü sistemleri kullanarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

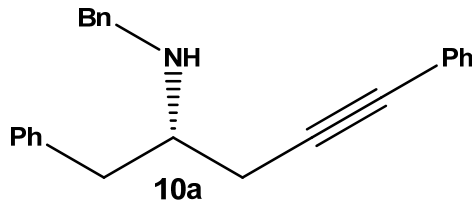
Metot C:



Metot B için söz konusu reaksiyon koşulları aseton-kurubuz banyosu ile -78 °C'ye soğutularak uygulanmıştır.

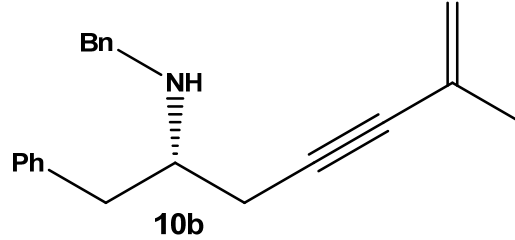
3.2.2.1. Fenilalanin Türevi 1,2-Siklik Sülfamidatın (8a) Farklı Fonksiyonel Grup Taşıyan Terminal Alkinlerle (6a-l) Sübstitüsyon Reaksiyonları Çalışmaları

3.2.2.1.1. (S)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (10a) Sentezi



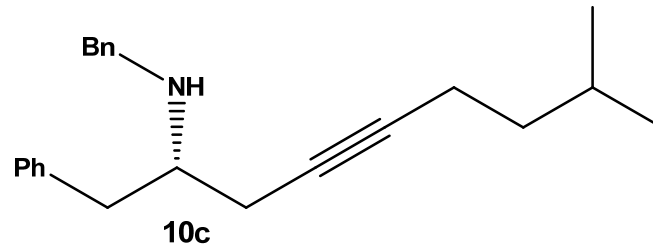
(S)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (10a), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (8a) fenilasetilen (6a) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot A'ya göre %98 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:9) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = +9.5$ ($c=1$, CHCl₃); TLC, Rf: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (film); $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3328 (N-H), 2227 (C≡C), 1559, 1491, 1452 (aromatik), 747, 695; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 2.50 (1H, dd, $J=5.6$ ve 16.8), 2.56 (1H, dd, $J=5.6$ ve 16.8), 2.88-2.93 (2H, m), 3.02-3.09 (1H, quintet, $J=6$), 3.82 (1H, d, $J=13.2$), 3.90 (1H, d, $J=13.2$), 7.18-7.43 (15H, m, Ar-H), δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) (ppm) 24.38, 40.77, 51.44, 57.59, 83.27, 87.41, 124.02, 126.59, 127.17, 128.02, 128.31, 128.52, 128.66, 128.71, 129.67, 131.90, 139.21, 140.62.

3.2.2.1.2. (S)-N-Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin (10b) Sentezi



(S)-N-Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin (**10b**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) 2-metil-3-in-1-büten (**6b**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %95 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi, ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:7) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = +0.53$ ($c=4$, CHCl_3); TLC, Rf: 0.67 [(EtOAc:Hekzan) 1:3], IR (film) ; $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3322 (N-H), 2222 (C≡C), 1609, 1493, 1452 (aromatik), 742, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 1.89 (3H, dd, $J=0.8$, ve 1.2), 2.39 (1H, dd, $J=5.6$ ve 16.8), 2.46 (1H, dd, $J=5.6$ ve 16.8), 2.79-2.89 (2H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J=13.2$), 3.87 (1H, d, $J=13.2$), 5.17 (1H, m, çözülmemiş sinyaller), 5.24 (1H, m, çözülmemiş sinyaller), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H), δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) (ppm) 24.07, 24.21, 40.70, 51.38, 57.52, 84.52, 86.40, 121.07, 126.54, 127.14, 127.33, 128.27, 128.66, 129.62, 139.21, 140.61.

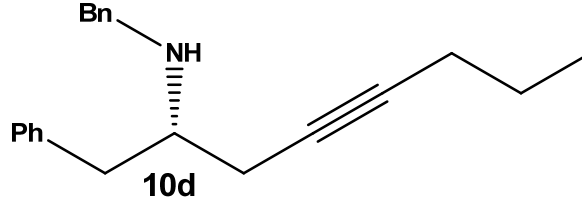
3.2.2.1.4. (S)-N-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin (10c) Sentezi



(S)-N-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin (**10c**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) izopentil asetilen (**6c**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %90 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:10) ile (1:6) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -0.5$ ($c=4$, CHCl_3); TLC, Rf: 0.51 [(EtOAc:Hekzan) 1:6]; IR (film); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3328 (N-H), 2227 (C≡C), 1599, 1491, 1457 (aromatik), 739, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 0.89 (6H, d, $J=6.8$), 1.40 (2H, q, $J=7.2$), 1.70 (1H, nonet, $J=6.4$), 2.17-2.22 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.77-2.95 (3H, m), 3.77 (1H, d, $J=13.2$), 3.85 (1H, d, $J=13.2$), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H), δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) (ppm): 17.07,

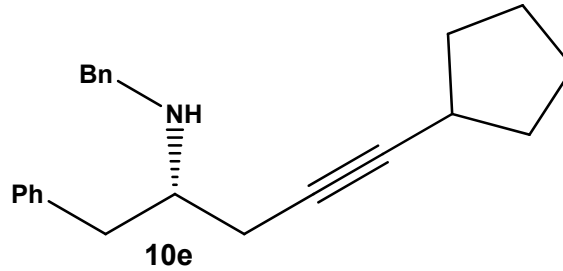
22.43, 23.56, 27.47, 38.35, 40.61, 51.37, 57.69,76.91, 83.13, 126.43, 127.08, 128.27, 128.58, 128.59, 129.61, 139.44, 140.67.

3.2.2.1.3. (S)-N-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (10d) Sentezi



(S)-N-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (**10d**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) n-propil asetilen (**6d**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %91 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi, ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:10) (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -1.31$ ($c=4$, CHCl_3); TLC, Rf: 0,63 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3322 (N-H), 2227 (C≡C), 1599, 1493, 1457 (aromatik), 736, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 0.99 (3H,t, $J=7.2$), 1.53 (2H, septet, $J=7.6$), 2.17 (2H, tt, $J=2.4$ ve 6.8), 2.22-2.36 (2H, m), 2.78-2.95 (3H, m), 3.77 (1H, d, $J=13.2$), 3.86 (1H, d, $J=13.2$), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H), δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) (ppm): 13.79, 21.10, 22.77, 23.56, 40.60, 51.37, 57.67, 77.19, 82.95, 126.42, 127.07, 128.26, 128.57, 128.59, 129.60, 139.43, 140.68.

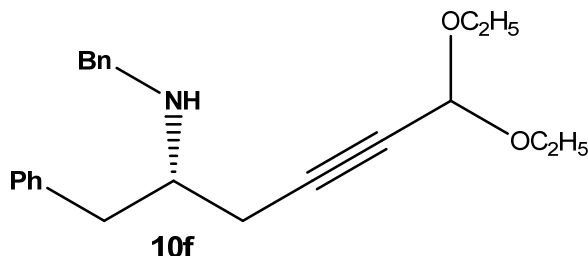
3.2.2.1.5. (S)-N-Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin (10e) Sentezi



(S)-N-Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin (**10e**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) etinsiklopentan (**6e**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %95 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -3.15$ ($c=1$, CHCl_3); TLC, Rf: 0.65 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3328 (N-H), 2227 (C≡C), 1599, 1491, 1457 (aromatik), 739, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 1.48-1.62 (4H, m), 1.67-1.76 (2H,m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.24 (1H, ddd, $J=2, 5.2, \text{ ve } 16.4$), 2.31 (1H, ddd, $J=2.4, 5.6, \text{ ve } 16.4$), 2.57-2.65 (1H, m), 2.76-2.95 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J=13.2$), 3.85 (1H, d, $J=13.2$), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H),

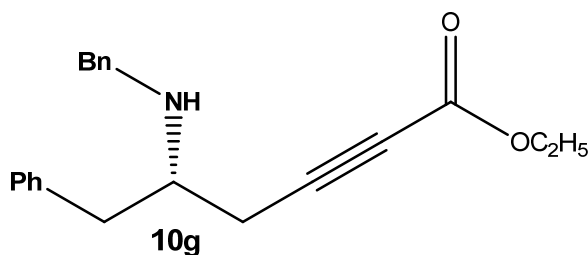
δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 23.63, 25.13, 30.36, 34.42, 40.62, 51.37, 57.72, 76.62, 87.54, 126.41, 127.07, 128.27, 128.58 (2pik), 129.61, 139.44, 140.71.

3.2.2.1.6. (S)-N-Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (10f) Sentezi



(S)-N-Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (**10f**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) 3,3-dietoksi-prop-1-in (**6f**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %85 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:7) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -3.94$ ($c=4$, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.47 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3333 (N-H), 2237 (C≡C), 1602, 1491, 1452 (aromatik), 1150, 1049, 1005 (asetal), 739, 698; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 1.21-1.25 (6H, m), 2.33-2.44 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 3.71-3.79 (3H, m), 3.85 (1H, d, $J=13.2$), 5.26-5.28 (1H, m), 7.16-7.29 (10H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 15.34, 23.63, 40.67, 51.34, 57.24, 60.95, 60.97, 78.50, 83.53, 91.73, 126.58, 127.13, 128.22, 128.59, 128.67, 129.56, 138.95, 140.41.

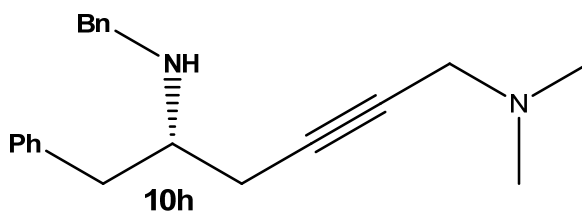
3.2.2.1.7. (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat (10g) Sentezi



(S)-Etil-5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat (**10g**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) trietilortopropiyolat (**6g**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %89 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:8) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -6.4$ ($c=1.95$, $CHCl_3$); TLC, R_f: 0.53 [(EtOAc:n-hekzan) 1:3]; IR (film); 3481, 3338 (NH), 2337 (C≡C), 1706 (C=O ester), 1602, 1497, 1454 (aromatik), 1255, 1072, 747, 701; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 1.32 (3H, t, $J=7.2$), 2.04 (1H, s, geniş), 2.40-2.51 (2H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.77 (1H, d,

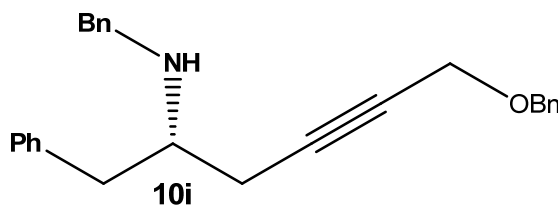
$J=13.6$), 3.86 (1H, d, $J=13.6$), 4.23 (2H, q, $J=7.2$), 7.16-7.31 (10H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 14.27, 23.73, 40.61, 51.27, 56.74, 62.07, 75.52, 85.59, 126.76, 127.24, 128.22, 128.64, 128.77, 129.53, 138.41, 140.08, 153.84.

3.2.2.1.8. (S)- N^5 -Benzil- N^1, N^1 -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin (**10h**) Sentezi



(S)- N^5 -Benzil- N^1, N^1 -dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin (**10h**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) N, N -dimetil-2-in-1-propilamin (**6f**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **B**'ye göre %95 verimle koyu turuncu renkli bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (Aseton:MeOH (7:3)) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -4.2$ ($c=1$, $CHCl_3$); TLC, Rf: 0.70 [(DCM:MeOH) 9:1]; IR (film); 3322 (NH), 2253 ($C\equiv C$), 1602, 1584, 1496, 1457 (aromatik), 742, 700; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.26-2.46 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.81-2.99 (3H, m), 3.25 (2H, t, $J=2$), 3.77 (1H, d, $J=13.2$), 3.86 (1H, d, $J=13.2$), 7.18-7.30 (10H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 23.55, 40.64, 44.45, 48.50, 51.37, 57.52, 77.72, 82.30, 126.50, 127.10, 128.24, 128.58, 128.63, 129.57, 139.25, 140.58.

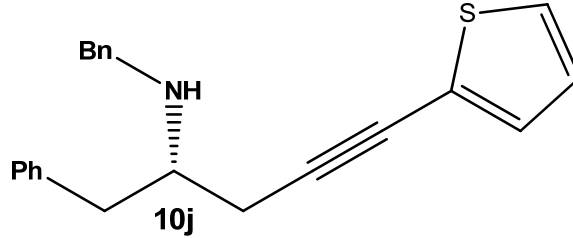
3.2.2.1.9. (S)- N -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (**10i**) Sentezi



(S)- N -Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin (**10i**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) benzilpropargileter (**6i**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %60, Metot **B**'ye göre %96 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:6) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -1.1$ ($c=4$, $CHCl_3$); TLC, Rf: 0.49 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); 3333 (N-H), 2222 ($C\equiv C$), 1602, 1586, 1493, 1454 (aromatik), 1070, 742, 698; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.32-2.45 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $J=7.2$ ve 13.2), 2.88 (1H, dd, $J=6.4$ ve 13.6), 2.95-3.01 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J=13.2$), 3.86 (1H, d, $J=13.2$), 4.20 (2H, t, $J=2$), 4.60 (2H, s), 7.17-7.35 (15H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$)

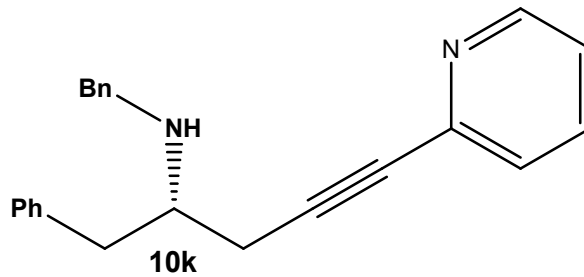
(ppm): 23.72, 40.65, 51.39, 57.34, 57.99, 71.70, 78.65, 84.30, 126.57, 127.15, 128.03, 128.25, 128.27, 128.62, 128.65, 128.68, 129.99, 137.86, 139.10, 140.50.

3.2.2.1.10. (S)-N-benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin (10j) Sentezi



(S)-N-benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin (**10j**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) 2-etiniltiyofen (**6j**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %19, **B**'ye göre %94 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:6) ile) saflaştırıldı. Ürünün uzun süre silika kolonunda kalması ürünün bir miktar bozunmasına sebep olduğu gözlemlendi. $[\alpha]_D^{31} = + 8.4$ ($c=1$, CHCl_3); TLC, Rf: 0.59 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); 3328 (N–H), 2227 (C≡C), 1602, 1581, 1516, 1493, 1465 (aromatik); δ_H (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 2.48 (1H, dd, $J=5.6$ ve 17), 2.54 (1H, dd, $J=5.6$ ve 17), 2.85-2.93 (2H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=13.2$), 3.89 (1H, d, $J=13.2$), 7.08 (1H, dd, $J=1.2$ ve 4.8, Ar–H) 7.19-7.30 (11H, m, Ar–H), 7.35 (1H, dd, $J=0.8$ ve 2.8, Ar–H); δ_C (100 MHz, CDCl_3) (ppm) 24.39, 40.78, 51.42, 57.52, 78.23, 86.92, 122.96, 125.34, 126.58, 127.16, 128.17, 128.29, 128.64, 128.70, 129.65, 130.27, 139.19, 140.62.

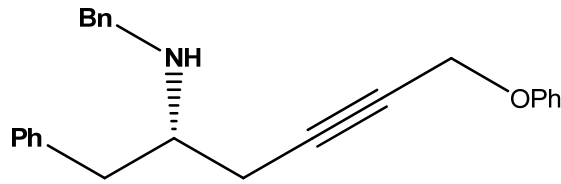
3.2.2.1.11. (S)-N-Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin (10k) Sentezi



(S)-N-Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin (**10k**), fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**) 2-etinilpiridin (**6k**) ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **C** ye göre %71 verimle koyu kırmızı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:4) ile (1:1) artan polarite ile) saflaştırıldı. Ürünün silika kolonunda kısmen bozunduğu gözlemlendi. $[\alpha]_D^{31} = +4.2$ ($c=1$, CHCl_3); TLC, Rf: 0.61 [(EtOAc:Hekzan) 1:1]; IR (film); 3322 (N–H), 2227 (C≡C), 1736, 1602, 1584, 1560, 1491, 1465 (aromatik), 778, 742, 695; δ_H

(400 MHz, CDCl₃) (ppm) 2.56 (1H, dd, $J=5.2$ ve 17), 2.62 (1H, dd, $J=5.2$ ve 17), 2.91 (1H, dd, $J=7.2$ ve 13.6), 2.96 (1H, dd, $J=6.8$ ve 13.6), 3.07-3.13 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J=13.2$), 3.92 (1H, d, $J=13.2$), 7.18-7.30 (11H, m, Ar-H), 7.39 (1H, d, $J=8$, Ar-H), 7.62 (1H, td, $J=0.4$ ve 7.6, Ar-H), 8.56 (1H, d, $J=5.2$, Ar-H); δ_C (100 MHz, CDCl₃) (ppm) 24.31, 40.74, 51.36, 57.30, 82.87, 88.08, 122.68, 126.59, 127.12, 127.19, 128.25, 128.59, 128.68, 129.62, 136.25, 138.98, 140.43, 143.93, 150.10.

3.2.2.1.12. (S)-N-Benzil-6-fenoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin Sentezi



(S)-N-Benzil-6-fenoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin, fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (8a) 3-fenoksi-1-propin (6I) ile reaksiyonu sonucu hedeflenen sübstitüsyon ürünüdür. Metot A ve B'ye göre reaksiyonlar muhtemel [3+3] sigmatropik düzenleme yönünde yürümüş olabileceğinden TLC analizi sonucunda kompleks bir reaksiyon karışımı gözlenmiş olup, hedeflenen bileşik elde edilemedi.

3.2.2.2. Farklı Siklik Sülfamidatların Fenilasetilen ve Trietilortopropinat ile Sübstitüsyon Reaksiyonları Çalışmaları

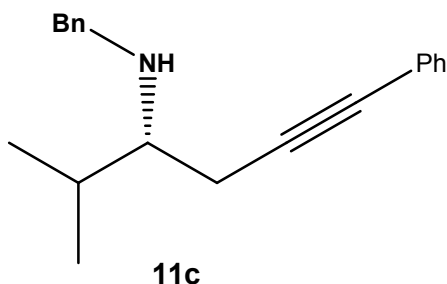
3.2.2.2.1. (S)-N-Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin (11b) Sentezi



(S)-N-Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin (11b), alanin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (8b) fenilasetilen (6a) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürünüdür. Metot A'ya göre %95 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:10)) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -35$ ($c=1$, CHCl₃); TLC, Rf: 0.42 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3312 (N-H), 2232 (C≡C), 1597, 1491, 1467 (aromatik), 754, 734, 695; δ_H (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.22 (3H, d, $J=6.4$), 2.52 (1H, dd, $J=6$ ve 17), 2.57 (1H, dd, $J=6$ ve 17), 2.97 (1H, septet,

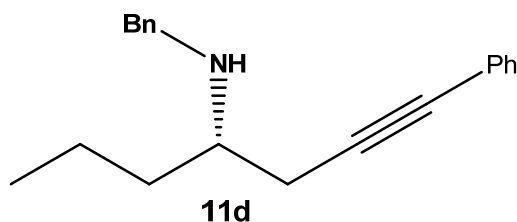
$J=6$), 3.83 (2H, s), 7.21-7.40 (10H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 20.70, 27.40, 51.43, 51.78, 82.81, 87.56, 124.00, 127.15, 127.94, 128.46, 128.67, 131.84, 140.78.

3.2.2.2.2. (*R*)-*N*-Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin (**11c**) Sentezi



(*R*)-*N*-Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin (**11c**), valin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8c**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %60 Metot **B**'ye göre %88 verimle verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi, ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:25) saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{31} = -54$ ($c=1$, $CHCl_3$); TLC, Rf: 0,67 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3338 (N-H), 2232 (C≡C), 1597, 1491, 1457 (aromatik), 754, 690; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 0.96 (3H, d, $J=6.8$), 0.99 (3H, d, $J=6.8$), 1.91-1.98 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J=13.2$), 3.92 (1H, d, $J=12.8$), 7.20-7.40 (10H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 18.95, 19.05, 21.89, 31.12, 51.99, 61.61, 82.41, 88.24, 124.14, 127.06, 127.85, 128.42, 128.44, 128.56, 131.81, 141.20.

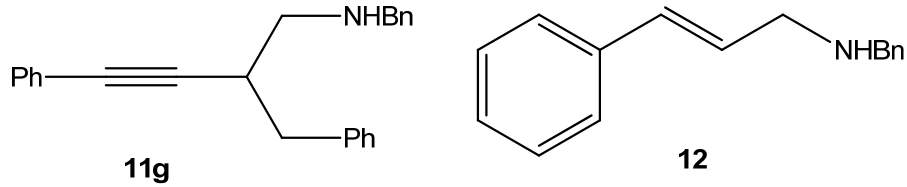
3.2.2.2.3. (*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin (**11d**) Sentezi



(*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin (**11d**), norvalin türevi 1,2-siklik sülfamidatın (**8d**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan üründür. Metot **A**'ya göre %95 verimle açık sarı bir sıvı olarak sentezlendi, ve kolon kromatografisi ile (DCM:Hekzan (1:1) saflaştırılmıştır. $[\alpha]_D^{31} = -42$ ($c=1$, $CHCl_3$); TLC, Rf: 0.59 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3328 (N-H), 2227 (C≡C), 1599, 1491, 1454 (aromatik), 752, 690; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 0.93 (3H, t, $J=7.2$), 1.37-1.46 (2H, m), 1.52-1.62 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J=5.6$ ve 16.8), 2.66 (1H, dd, $J=5.2$ ve 16.8), 2.82 (1H, quintet, $J=6$), 3.81 (1H, d, $J=12.8$), 3.90 (1H, d,

$J=12.8$), 7.21-7.40 (10H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 14.43, 19.50, 24.88, 36.98, 51.07, 55.41, 82.63, 87.49, 124.00, 127.10, 127.89, 128.38, 128.44, 128.61, 131.83, 140.90.

3.2.2.2.4. *N*,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin (**11g**) ve (*E*)-*N*-benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin (**12**) Sentezi

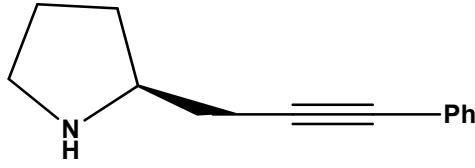


N,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin (**11g**) ve (*E*)-*N*-benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin (**12**), 3,5-dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksitin (**8g**) fenilasetilen (**6a**) ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerdir. Metot **A**'ya göre sübtütüsyon ürünü olarak *N*,2-Dibenzil-4-fenilbut-3-in-1-amin (**11g**) %29 verimle turuncu bir sıvı olarak ve eliminasyon ürünü (*E*)-*N*-benzil-3-fenilprop-2-en-1-amin (**12**) %67 verimle turuncu bir sıvı olarak sentezlendi. Metot **B**'ye göre %83 verimle, Metot **C**'ye göre %58 verimle ilgili reaksiyondan sadece eliminasyon ürünü (*E*)-*N*-benzil-3-fenilprop-2-en-1-amin turuncu bir sıvı olarak elde edildi ve kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:10) ile (1:1) artan polarite ile) saflaştırıldı.

N,2-Dibenzil-4-fenil 3-in-1-butilamin (**11g**), TLC, Rf: 0,76 [(EtOAc:Hekzan) 1:1]; IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3328 (N-H), 2232 (C≡C), 1599, 1491, 1452 (aromatik), 744, 698; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.75-2.83 (2H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J=13.2$), 3.88 (1H, d, $J=13.2$), 7.18-7.35 (15H, m, Ar-H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 34.96, 39.31, 52.67, 53.41, 83.59, 91.64, 123.83, 126.58, 127.17, 128.01, 128.35, 128.43, 128.45, 128.65, 129.56, 131.83, 139.21, 140.57.

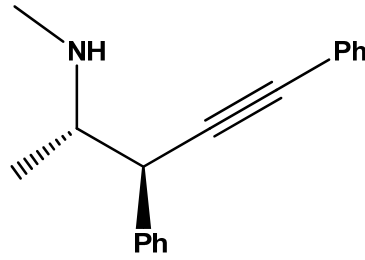
(*E*)-*N*-benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin (**12**), TLC, Rf: 0.4 (Aseton); IR (film); ν_{max}/cm^{-1} 3312 (N-H), 1646 (C=C), 1599, 1491, 1449 (aromatik), 736, 698; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 3.44(2H, dd, $J=1.2$ ve 6.4), 3.84 (2H, s), 6.31 (1H, dt, $J=6$ ve 16), 6.54 (1H, d, $J=16$), 7.19-7.38 (10H, m, Ar-H).

3.2.2.2.5. (S)-2-(3-fenil-2-propinil)-pirolidin Sentezi



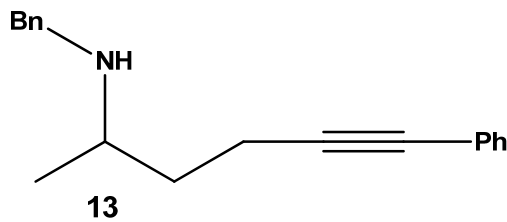
(S)-2-(3-fenil-2-propinil)-pirolidin prolin türevi siklik sülfamidatın (**8e**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu hedeflenen üründür. Metot **A** ve Metot **B** 'ye göre ilgili reaksiyonlarda ara ürünün oluştuğu TLC ile kontrol sonucu tespit edildi. Fakat bu ara ürün farklı asidik hidroliz şartları (5M HCl, der. HCl, %20 H₂SO₄, der. H₂SO₄) denenmesine rağmen hidroliz edilemedi.

3.2.2.2.6. (2S,3S)-N-metil-3,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi



(2S,3S)-N-metil-3,5-difenil-4-in-2-pentilamin efedrin türevi siklik sülfamidatın (**8f**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu hedeflenen üründür. Metot **A**'ya göre herhangi bir reaksiyon gerçekleşmedi, sülfamidat reaksiyon ortamında etkilenmeden kaldı. Metot **B** ve **C**'ye göre ise sülfamidatın tükendiği, ancak ilgili reaksiyonların kompleks bir karışım olduğu TLC kontrolü ile gözlemlendi. Bu kompleks reaksiyon karışımlarından kolon kromatografisi ile herhangi bir ürün izole edilemedi.

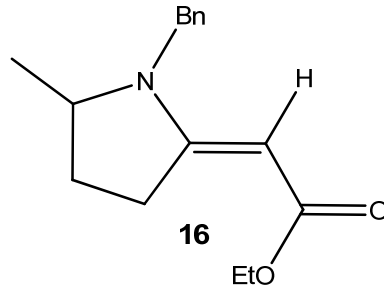
3.2.2.2.7. N-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (13) ve N-Benzil-3-büten-2-amin (14) Sentezi



N-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (**13**) ve *N*-Benzil-3-büten-2-amin (**14**), 1,3 siklik sülfamidatın (**8h**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerdir. Metot **A**'ya göre herhangi bir reaksiyon gerçekleşmedi, sülfamidat reaksiyon ortamında etkilenmeden kaldı. Metot **B**'ye göre %64 verimle sübstitüsyon *N*-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin, %13 verimle eliminasyon *N*-Benzil-3-büten-2-amin (**14**) ürünü olduğu ¹H NMR analiz sonucu tespit edildi (toplam 77% verim), fakat bu iki maddenin R_f değerleri birbirine çok yakın olduğu için bu iki maddeyi kolon kromatografisi (silika veya alümina, çeşitli çözgen sistemleri) ile ayırmak mümkün olmadı. Metot **C**'ye göre ise TLC analizi, sübstitüsyon ve eliminasyon ürünü oranlarında çok fazla bir değişiklik olmadığını gösterdi. Bu iki madde beraber 5:1 oranında kolon kromatografisi ile (EtOAc:Hekzan (1:10) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı.

N-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (**13**); TLC, R_f: 0.48 [(EtOAc:Hekzan) 3:7]; IR (film); $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3312 (N-H), 1646, 1599, 1491, 1449 (aromatik), 736, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 1.13 (3H,d, *J*=6.4), 1.61-1.70 (1H, m), 1.73-1.82 (1H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 2.89 (1H, sextet, *J*=6.4), 3.81 (1H, d, *J*= 13.2), 3.85 (1H, d, *J*= 13.2), 7.19-7.35 (10H, m, Ar-H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) (ppm) 16.42, 20.44, 35.98, 51.53, 51.94, 81.08, 90.38, 124.19, 127.08, 127.75, 128.38, 128.40, 128.61, 131.77, 140.94.

3.2.2.2.8. (*E*)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat (**16**) Sentezi



(*E*)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat (**16**), 1,3 siklik sülfamidatın (**8h**) trietilortopropiyolat (**6g**) ile reaksiyonu sonucu oluşan sübstitüsyon ürünüdür. Metot **A** 'ya göre herhangi bir reaksiyon gerçekleşmedi, sülfamidat reaksiyon ortamında etkilenmeden kaldı. Metot **B**'ye göre %82 verimle sübstitüsyon ürünü olduğu ve çok az miktarda da eliminasyon ürünü olduğu spektroskopik analizler sonucu tespit edildi. Bu iki maddenin R_f değerlerinin birbirine çok yakın olması sebebiyle bu iki madde kolon kromatografisi ile ayıramadı. Metot **C**'ye göre ise, TLC analizi sübstitüsyon ve eliminasyon ürünü oranlarında çok fazla bir değişiklik göstermedi. Metot **C**'ye göre %80 verimle sübstitüsyon, çok küçük miktarda eliminasyon ürünü elde edildi. Kolon kromatografisi ile bu iki madde beraber (EtOAc:Hekzan (1:20) ile (1:8) artan polarite ile) saflaştırıldı. Ancak şanslı bir şekilde bu karışımın yüksek vakum pompasında

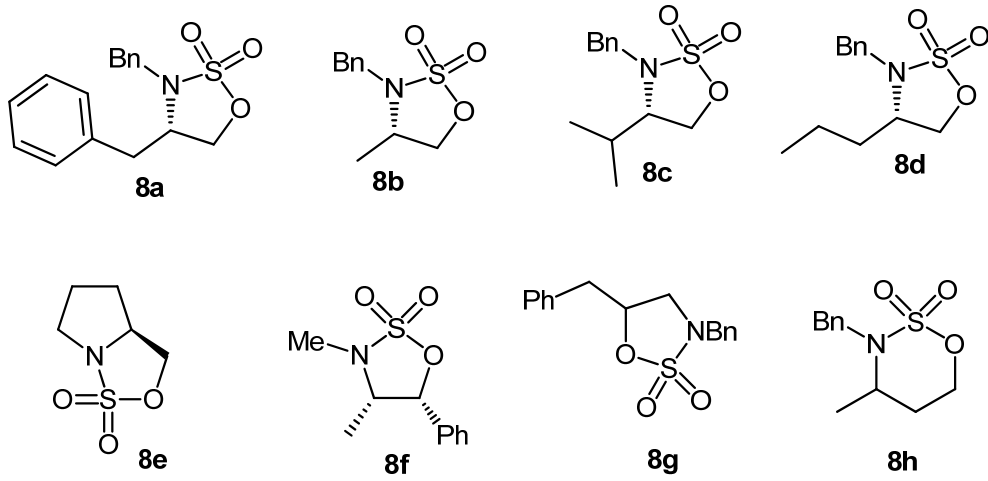
bekletilmesi esnasında eliminasyon ürünün zamanla azalarak ^1H NMR analizi sonucunda $\geq 95\%$ safılıkta süstitüsyon ürünü elde edildi.

(*E*)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat (**16**); TLC, Rf: 0,67 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]; IR (film); $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3493 (N–H), 2242 (C≡C), 1682 (C=O), 1594, 1491, 1454 (aromatik), 1134, 785, 729, 698; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 1.15 (3H, d, $J=6$), 1.22 (3H, t, $J=7.2$), 1.56-1.66 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, sextet, $J=6.4$), 4.07 (2H, q, $J=7.2$), 4.26 (1H, d, $J=16.4$), 4.45 (1H, d, $J=16.4$), 4.60 (1H, s br), 7.16-7.18 (2H, m, Ar-H), 7.23-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.29-7.33 (2H, m, Ar-H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) (ppm) 14.98, 19.36, 29.61, 30.96, 47.80, 58.50, 59.02, 79.15, 126.69, 127.42, 128.84, 136.72, 165.64, 169.55.

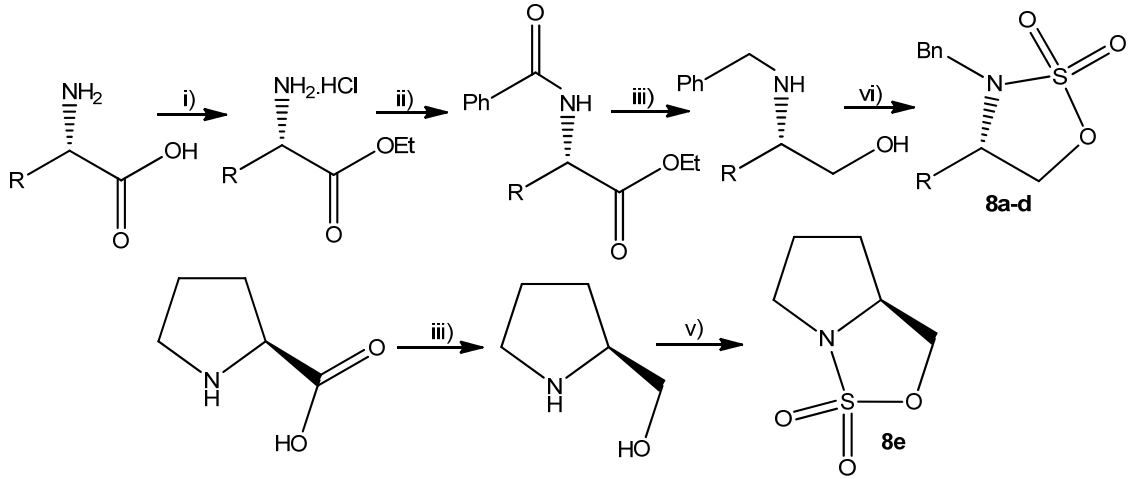
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi

Bu çalışmada kullanılan siklik sülfamidatlar fenil alaninol (**8a**), alaninol (**8b**), valinol (**8c**), norvalinol (**8d**), proninol (**8e**), L-efedrin türevi (**8f**), 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) ve eliminasyona hassas 1,2-siklik sülfamidat (**8g**) olmak üzere 8 tanedir.



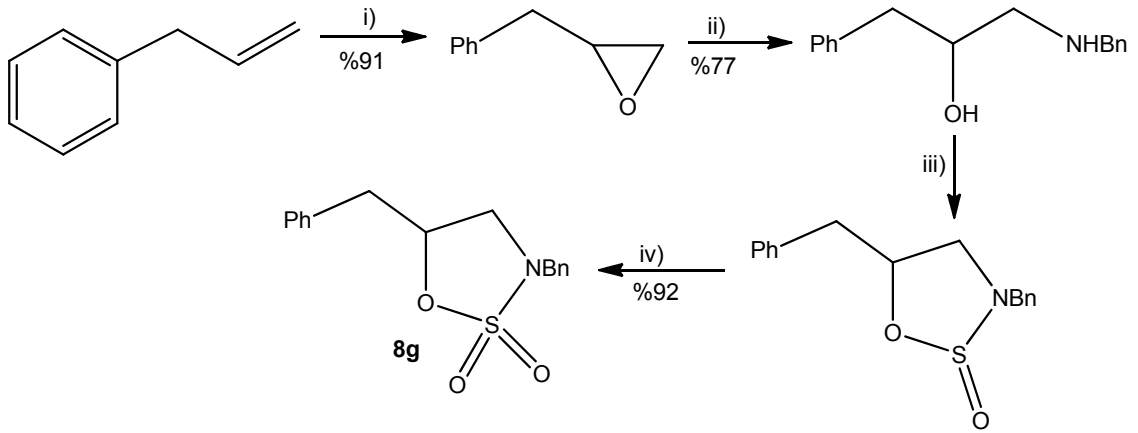
Bunlardan fenil alanin, alanin, valin, norvalin ve prolin türevi (**8a-e**) siklik sülfamidatlar laboratuvarımızda daha önceki sentez çalışmalarından mevcut olup efedrin türevi (**1f**), eliminasyona hassas 1,2- (**1g**) ve 1,3-siklik sülfamidatlar (**1h**) literatür yöntemleri ile bu çalışma için sentezlenmiştir [14,17]. Bu mevcut olan 1,2-sülfamidatların (**8a-e**) ilgili L-amino asitlerinden esterleşme, benzoilleme, indirgeme ve sülfamidat oluşum reaksiyonlarını kullanarak sentezleri **Şema 32'** de gösterilmiştir.



Şartlar ve Reaktifler; i) SOCl_2 , EtOH reflux, 4 saat, ii) DCM, NEt_3 , PhCOCl , 0°C , iii) LiAlH_4 , THF, reflux, 3 saat, vi) SOCl_2 , DCM, NEt_3 , imidazol, 0°C , RuCl_3 (kat.), NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, v) SO_2Cl_2 , DCM, NEt_3 , -78°C

Şema 32

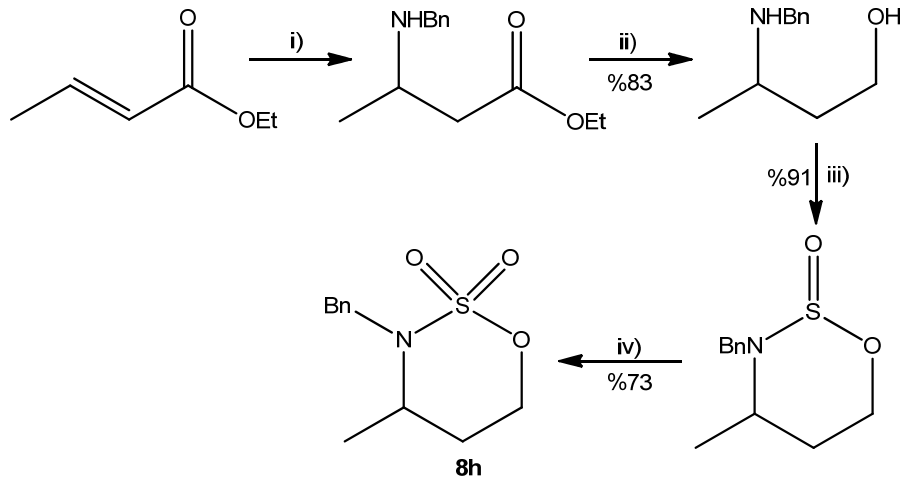
1,2-Siklik sülfamidatın (**8g**) literatür yöntemine göre sentezi **Şema 33'** de verilmiştir. Allilbenzenin, mCPBA reaktifi ile epoksitelemesinden ilgi epoksit bileşiği %91 verim ile elde edildi. Epoksitin benzilamin ile yer seçici sübstitüsyon reaksiyonundan sülfamidat öncüsü amino alkol oluşturuldu. Amino alkol soğuk hekzan-eter çözücü karışımdan kristallendirilerek saflaştırıldı. Bu amino alkolün standart iki basamaklı halkalama reaksiyonu %92 verimde hedeflenen 1,2-siklik sülfamidatı vermiştir.



Şartlar ve Reaktifler; i) mCPBA, DCM, 0°C , 20 saat ii) BnNH_2 , 100°C , 20 saat, iii) SOCl_2 , Imidazol, NEt_3 , DCM, 0°C , 3 saat iv) $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 25 dakika.

Şema 33

1,3-Siklik sülfamidat sentezinde (**Şema 34**) etil krotonata, benzil aminin konjuge katılmasından aminoester bileşiği elde edildi. Oluşan aminoester LiAlH_4 ile 1,3-amino alkole dönüştürüldü. Amino alkolün tiyonil klorür ile etkileştirilmesinden ara ürün sülfimit bileşiği yüksek verimde sentezlendi. Literatür çalışmalarında ara ürün siklik sülfimitlerin sülfamidatlara kat. $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ yükseltgeme sistemi ile sentezi genellikle tek fazlı $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ çözücü sistemiyle gerçekleştirildiği gözlenmektedir [4]. Ancak bizim ara ürünümüz olan sülfimitin, bu şartlarda yükseltgenme reaksiyonu gerçekleştirildiğinde 1,3-sülfamidat (**8h**) %20-30'un altında düşük bir verimle sentezlenebilmiştir ve reaksiyon karışımından herhangi bir başka ürün izole edilememiştir. Bu sonuç, reaksiyon kontrollü şartlarda uygulanmasına rağmen 1,3-siklik sülfamidatın söz konusu yükseltgeme şartlarında yoğun bir şekilde parçalandığına işaret etmektedir [6]. Genellikle 1,2-siklik sülfidler 1,2-siklik sülfatlara yükseltgemelerinde kullanılan 2 fazlı katalitik $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ sisteminin [5], bizim çalışmamızdaki 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) sentezine uyarlanması, parçalanma problemini minimize ederek reaksiyon verimini %66'lara kadar yükseltmiştir. Bu iki fazlı katalitik yükseltgeme sisteminin daha ılıman bir yükseltgeme sistemi olduğu değerlendirilebilir. Sonuç olarak 1,3-siklik sülfamidat (**8h**), öncü amino alkolünden literatür sentez yöntemi ile %30 verimle sentezlenirken bu verim bizim çalışmamızda uygulanan 2 fazlı çözücü sistemiyle %66'ya yükseltilmiştir.

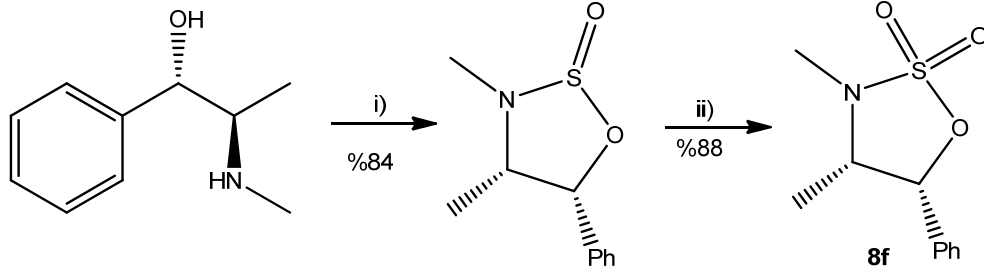


Şartlar ve Reaktifler; i) EtOH , BnNH_2 , reflux, 24 saat, ii) LiAlH_4 , THF , 0°C , 3 saat, iii) SOCl_2 , imidazol, NEt_3 , DCM , 0°C , 3 saat iv) $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$, $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (2:3:2) 25 dakika.

Şema 34

L-Efedrin türevi siklik sülfamidat (**8f**), L-efedrinin SOCl_2 ile etkileştirilmesinden elde edilen siklik sülfimitin katalitik $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ sistemiyle yükseltgenmesinden toplam %74 verimle sentezlendi (**Şema 35**). Efedrin siklik sülfamidatın (**8f**) sentezinde karşılaşılan güçlük son

basamakta kullanılan yükseltgen rutenyum bileşiğinin ürünü renklendirip kolon kromatografisi ile ayırlanamamasıdır. Ürünün eterik çözeltisinin DMSO ile gece boyu karıştırılması, rutenyumun kolon kromatografisi ile üründen uzaklaştırılmasını sağladı [6].



Şartlar ve Reaktifler; i) SOCl₂, Imidazol, NEt₃, DCM, 0°C, 6 saat ii) NaIO₄/RuCl₃, H₂O/MeCN 3 saat.

Şema 35

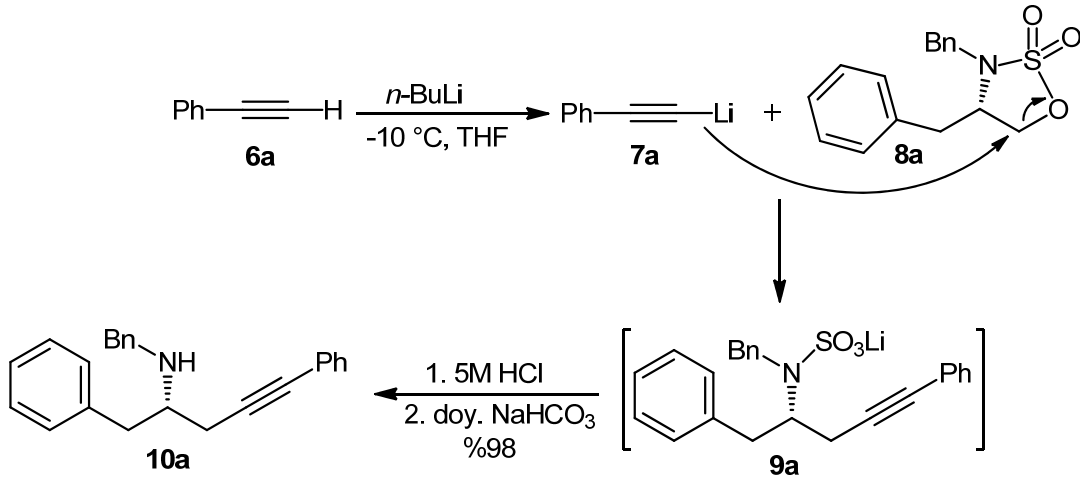
Sentezlenen siklik sülfamidatların erime noktası, IR ve NMR analiz sonuçları literatür verileri ile uyumludur. Bu bileşiklerin NMR ve IR spektrumları ekte verilmiştir. Bu sülfamidatların sentezleri sırasındaki ara bileşikler üzerinde herhangi bir moleküler yapı tayini çalışması yapılmamıştır ve sonraki basamakta elde edildiği haliyle kullanılmıştır.

4.2. Asetilenik Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları

Çalışmadaki sülfamidatların 7 tanesi 1,2-siklik sülfamidat olduğundan asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları ilk olarak 1,2-sülfamidatlar ile araştırıldı. 1,2-Siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon çalışmaları ise iki aşama da değerlendirildi. İlk aşamada fenilalanin türevi 1,2 siklik sülfamidat (**8a**) model sülfamidat olarak seçildi. Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonu üzerindeki nükleofil komponentinin (**5a-I**) yapısal etkisini ortaya çıkarmak amacıyla terminal alkinler değişken tutularak sübstitüsyon reaksiyonları incelendi. İkinci aşamada ise fenilasetilen (**5a**) nükleofil komponenti olarak model seçildi. Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonu üzerindeki 1,2-siklik sülfamidat yapısının etkisini ortaya çıkarması amacıyla 1,2-siklik sülfamidatlar (**8a-g**) değişken tutuldu.

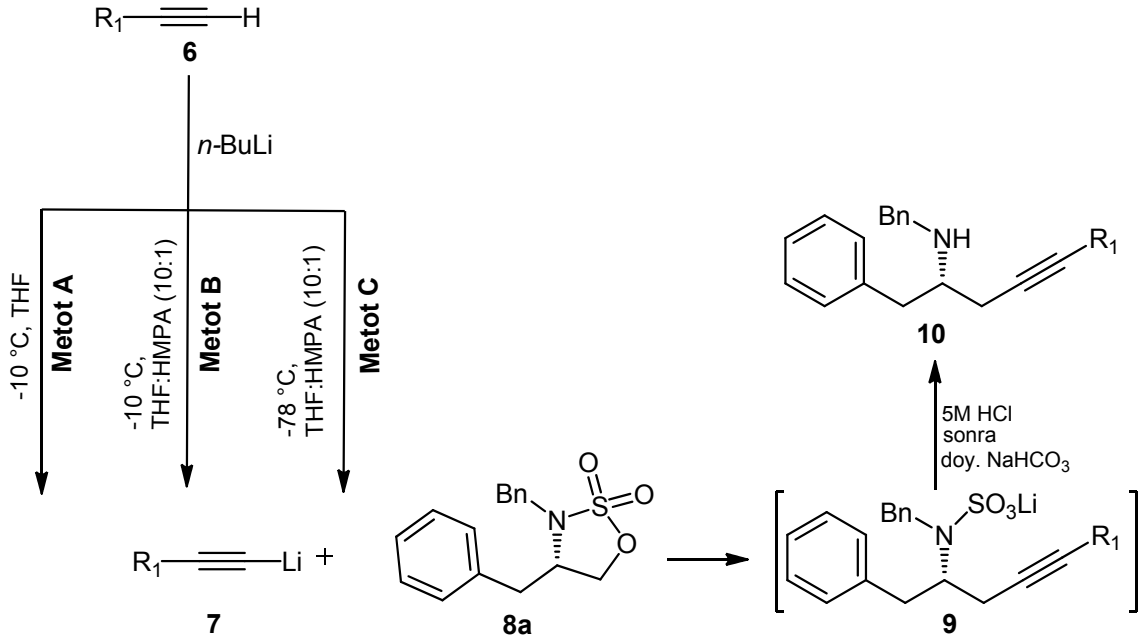
Fenilalanin türevi 1,2 siklik sülfamidat (**8a**) ile fenil asetilen (**6a**) türevi lityum alkinürün yer değiştirme tepkimesi araştırıldı. Fenilasetilen (**6a**) -10 °C'da THF çözücüsü içerisinde bütillityum reaktifi ile etkileştirilerek lityum asetilenür (**7a**) yapısı elde edildi (**Şema 36**). Oluşturulan alkinür (**7a**) ile fenilalanin siklik sülfamidatın (**8a**) tepkimesi ara ürünü olan *N*-sülfamat esterini (**9a**) oluşturdu. Bu ara ürünün 5M HCl ile hidrolizi -SO₃ grubunu molekülden uzaklaştırarak

amin grubunu hidroklorür tuzuna dönüştürdü. Reaksiyon ortamının doymuş bikarbonat çözeltisi ile bazikleştirilmesi ve ham ürünün kolon kromatografisi ile saflaştırılmasından β-alkinlenmiş fenilalanin türevi bileşiği (**10a**) %98 verimle elde edildi. Yapılan deneylerde sülfamidatın tükenmesi için 1.5 eşdeğer fenilasetilenin (**6a**) yeterli olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu şartlarda reaksiyonun tamamlanması için 20-24 saat oda sıcaklığında karıştırılması gerekmiştir. Aynı reaksiyon koşullarında çözücü sistemine %10 oranında polar bir çözücü olarak HMPA ilavesi reaksiyon verimini değiştirmeden reaksiyon süresini 1 saate düşürmüştür. Bu gözleme bakarak HMPA kullanımının reaksiyonu hızlandırıp 1,2-siklik sülfamidatın reaktivitesini önemli ölçüde artırdığı söylenebilir.



Şema 36


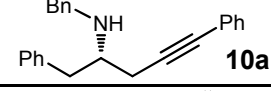

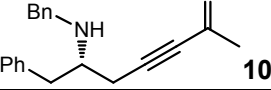
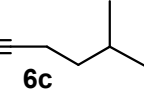
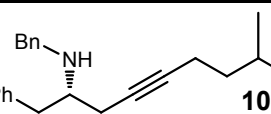
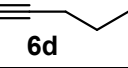
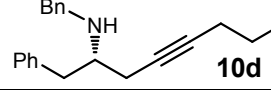
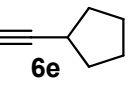
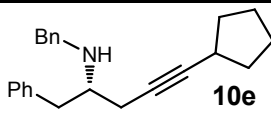
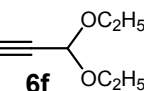
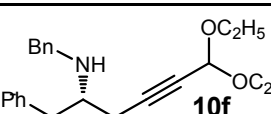
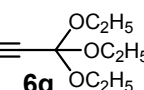
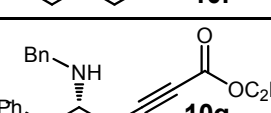
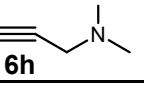
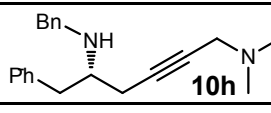
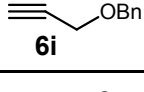
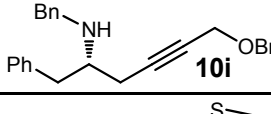
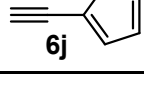
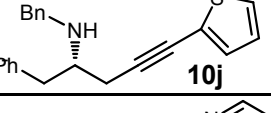
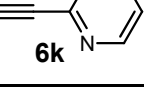
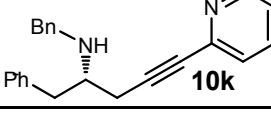
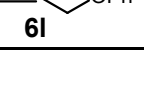
Fenilalanin siklik sülfamat (**8a**) ile fenil asetilenürün (**7a**) tepkimesinde reaksiyon tamamlanması için 1.5 eşdeğer nükleofilin yeterli olmasına rağmen, bu nükleofil stokiometrisinin çalışmamızda incelenen diğer alkinürlere uygulandığında yeterli olmadığı saptanmıştır. İki eşdeğer nükleofil komponentinin genellikle yeterli olduğu gözlenmiştir. Buna ilaveten incelenen diğer alkinür tepkimelerinin bazılarında HMPA kullanılmadığında, yani çözücünün sadece THF olduğu durumlarda, alkinürün kümelenmesinden kaynaklanan, çözünürlük problemiyle karşılaşmıştır. Bunun sonucunda alkinürlerin bazıları ya reaksiyona hiç girmede, ya da çok düşük verimlerde ilgili süstitüsyon ürünlerini oluşturdu. HMPA ilavesi bu kümelenme problemini ortadan kaldırarak siklik sülfamidatların etkili bir şekilde reaksiyon vermesini sağlamıştır. Ayrıca birkaç alkinür için HMPA eklemesi bile -10 °C'de fenilalanin siklik sülfamidatın (**8a**) reaksiyon vermesini sağlayamamıştır. Böyle durumlarda reaksiyon sıcaklığının -78 °C'ye düşürülmesi siklik sülfamidatın süstitüsyon reaksiyonu vermesini sağlamıştır. Asetilenik süstitüsyon reaksiyonunun etkinliği, moleküler yapıdan farklı olarak birkaç parametreye bağlı olduğu gözlemlendiği için **8a** bileşiğinin farklı alkinürler ile reaksiyonları 3 metot altında araştırılmıştır. Bu metotlar tez içersinde Metot **A**, **B** ve **C** olarak sunulmuştur (Şema 37).



Şema 37

Metot **A**, **B** ve **C** kullanarak fenilalanin sülfamidatın (**8a**) diğer terminal alkinler ile sübstitüsyon reaksiyonlarının sonuçları **Tablo 1**'de toplanmıştır. Bu sonuçlardan **8a** bileşiğinin; konjüge, lineer, siklik, heteroatomik, aromatik, heteroaromatik fonksiyonel alkinürlere karşı yer değiştirme reaksiyonlarında yüksek bir reaktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu reaktivite profili yüksek verimlerde ilgili amino alkinlerin sentezlerini mümkün kılmıştır. **Tablo 1**'deki ilk 7 alkin (**6a-g**) Metot **A** 'ya göre sorunsuz bir şekilde asetilenik sübstitüsyon tepkimesine girerek yüksek verimlerde ürünleri oluşturmuşlardır. Ortoester grubu taşıyan terminal alkinin (**6g**) sübstitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün 5M HCl hidroliz şartlarında etil esterine dönüştüğü gözlenirken, asetal grubu taşıyan terminal alkinin (**6f**) aynı asidik hidroliz şartlarına 85% verimde sübstitüsyon ürününü sentezleyebilecek kadar dayanıklı olduğu gözlendi. Amin türevi terminal alkinin (**6h**) sübstitüsyon reaksiyonu Metot **A** uygulanarak yapıldığında TLC sonucuna göre başlangıç maddesi reaksiyon şartlarından etkilenmeden kalmış, Metot **B** uygulandığında ise %95 verimle sübstitüsyon ürünü (**10h**) elde edilmiştir. Benzil eter türevi (**6i**) ve tiyofen türevi (**6j**) terminal alkinlerin Metot **A**'ya göre sübstitüsyon reaksiyonlarında ise başlangıç maddesi sülfamidatın büyük bir kısmının ara ürün *N*-sülfamat esterine dönüşmediği gözlenmiş bu yüzden de düşük verimlerde ürünler elde edilmiş, Metot **B** uygulandığında ise başlangıç maddesi sülfamidat tamamen tükenerek yüksek verimlerde sübstitüsyon ürünleri elde edilmiştir. Oluşan tiyofen türevi aminoalkin (**10j**) uzun süre silika kolonda kalması amino alkinde bir miktar bozunmaya sebep olduğu gözlendi.

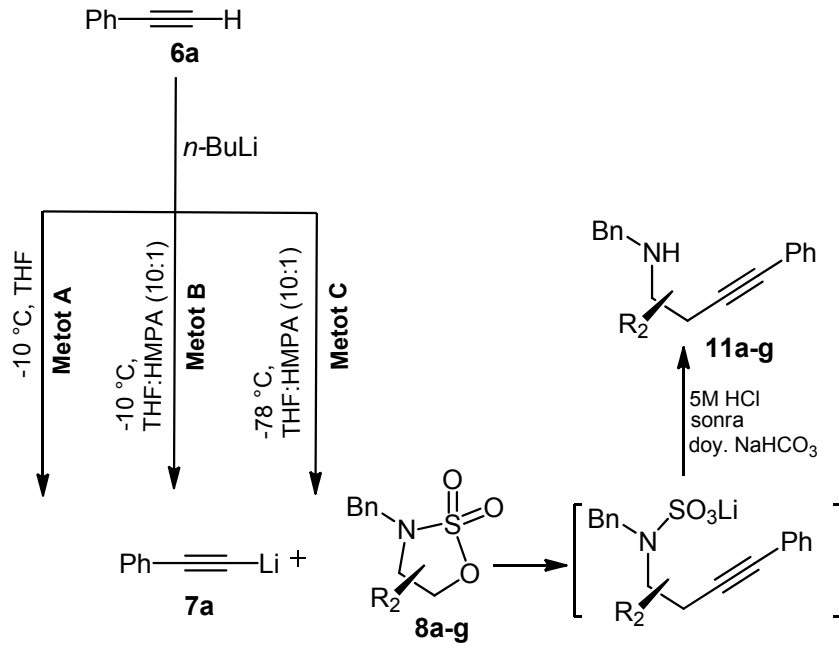
Tablo 1: Fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidat bileşiğinin (**8a**) çeşitli terminal alkinler (**6a-l**) ile sübtitüsyon reaksiyonları

No	Alkin	Sübtitüsyon ürünü	Metod	% verim
1	 6a	 10a	A	98
2	 6b	 10b	A	95
3	 6c	 10c	A	90
4	 6d	 10d	A	91
5	 6e	 10e	A	95
6	 6f	 10f	A	85
7	 6g	 10g	A	89
8	 6h	 10h	A B	- 95
9	 6i	 10i	A B	60 96
10	 6j	 10j	A B	19 94
11	 6k	 10k	A B C	- - 71
12	 6l	KOMPLEKS KARISIM	A	-

Pridin türevi (**6k**) terminal alkinin sübtitüsyon reaksiyonu Metot **A** uygulanarak yapıldığında TLC sonucuna göre başlangıç maddesi sülfamidat, reaksiyon şartlarından etkilenmeden kalmış, Metot **B** uygulanarak yapıldığında TLC sonucuna göre kompleks bir reaksiyon karışımı elde edilmiş, Metot **C** uygulandığında ise %71 verimle sübtitüsyon ürünü

elde edilebilmiştir. Oluşan pridin türevi aminoalkine (**10k**) silika kolonunun uygulanması amino alkinde bir miktar bozunmaya sebep olduğu gözlemlendi. Fenil eter türevli alkinin (**6l**) sübstitüsyon reaksiyonundan beklendiği gibi muhtemel [3+3] sigmatropik çevrilmesinden dolayı kompleks bir reaksiyon karışımı elde edildi [32].

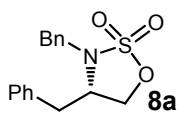
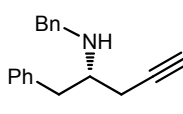
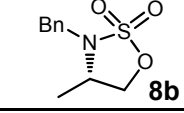
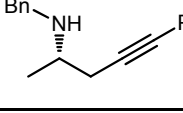
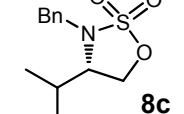
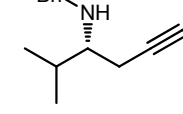
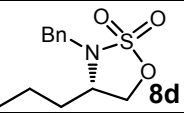
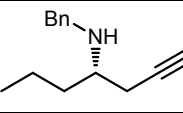
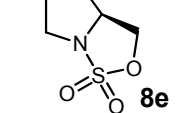
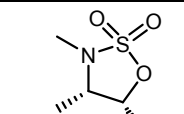
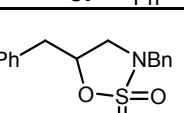
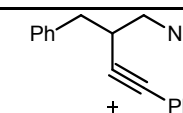
Çalışmanın ikinci kısmında, Şema 38 'de gösterildiği gibi, fenilasetilen (**6a**) model nükleofil komponenti olarak seçildi ve 1,2-siklik sülfamidatlar (**8a-g**) değişken tutuldu. Bir önceki aşamada olduğu gibi nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları 3 metot altında incelendi.



Metot **A**, **B** ve **C** kullanarak 1,2-siklik sülfamidatların (**8a-g**) fenilasetilen (**6a**) ile sübstitüsyon reaksiyonlarının sonuçları **Tablo 2**'de sunulmuştur. Bu sonuçlardan görüldüğü gibi alanin (**8b**) ve norvalin türevi (**8d**) 1,2-siklik sülfamidatların fenil alanin (**8a**) türevi siklik sülfamidat ile aynı etkinlikte asetilenik sübstitüsyon tepkimesi vermektedir. Valin türevi (**8c**) siklik sülfamidat ise Metot **A** uygulandığında sübstitüsyon ürünü **11c**, %60 verimle elde edilmiştir. Bunun nedeni 24 saat sonunda reaksiyon ortamında bir miktar başlangıç maddesi sülfamidatın kalmasıdır. Metot **A**'ya göre bu reaksiyonun çok yavaş gerçekleşmesinden dolayı Metot **B** denenmiş ve yüksek verimle amino alkin türevi olan **11c** sentezlenebilmiştir. Konformasyonel sıkı bisiklik yapıya sahip prolinol türevi (**8e**) siklik sülfamidatın asetilenik sübstitüsyon reaksiyonu Metot **A** ve Metot **B**'ye göre yapıldığında ara ürün *N*-sülfamat esteri oluşmuş fakat bu ara ürünün hidrolizi, başta standart 5M HCl olmak üzere çeşitli diğer asidik şartlar (kon. HCl, 20%

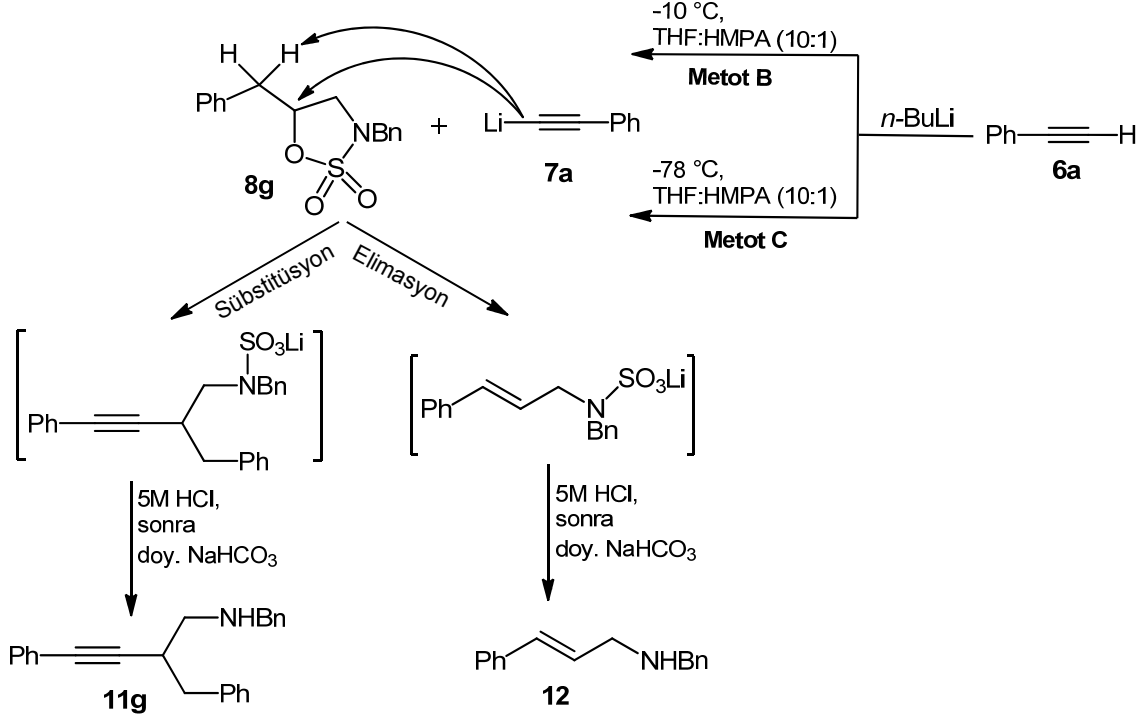
H₂SO₄, ve kon. H₂SO₄) denenmesine rağmen, gerçekleşmemiştir. L-Efedrin türevi siklik sülfamidatın (**8f**) Metot **A**'ya göre herhangi bir reaksiyon vermediği Metot **B** ve Metot **C** şartlarında ise sülfamidatın bittiği gözlenmiş ancak kompleks bir karışım olduğundan herhangi bir ürün elde edilememiştir. Bunun nedeni sübstitüsyonun gerçekleşeceği karbon atomuna bağlı hacimli fenil grubunun sterik engel oluşturması olabilir.

Tablo 2: Lityum fenilasetilen (**7a**) ile çeşitli 1,2-siklik sülfamidatların (**8a-g**) sübstitüsyon reaksiyonları.

No	1,2-Sülfamidat	Sübstitüsyon ürünü	Metod	% verim
1			A	98
2			A	95
3			A B	60 88
4			A	95
5		ARA ÜRÜN HIDROLİZLENEMEDİ	A B	- -
6		KOMPLEKS KARISIM	A B C	- - -
7			A B C A B C	29 - - 67 85 57

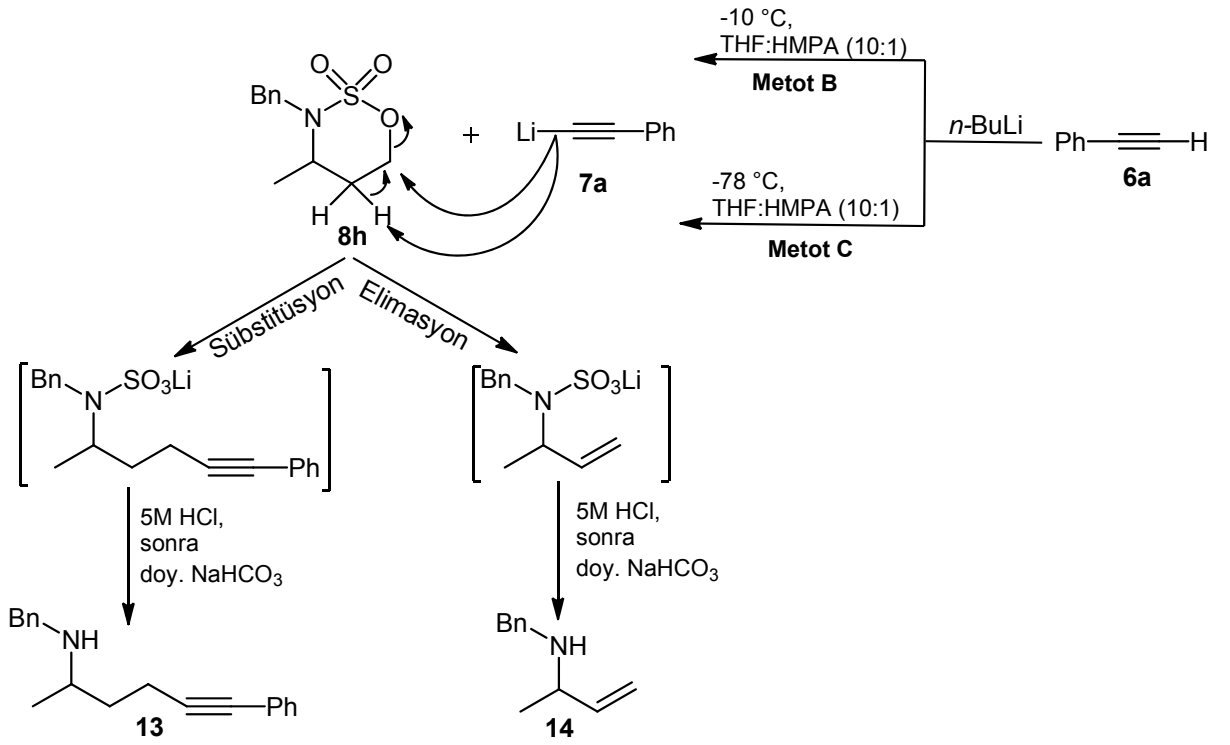
Sekonder merkeze sahip **8g** bileşiğinin Metot **A**'ya göre reaksiyonu sonucu 1:2 oranında sübstitüsyon (**11g**) ve eliminasyon ürünü (**12**) elde edilmiştir (**Şema 39**). Bu sonuca göre, sülfamidatın sekonder merkezli olması sebebiyle sübstitüsyon reaksiyonunun yavaş ilerlediğinden, rekabetçi eliminasyon mekanizmasının ağır bastığı görülmekte ve sübstitüsyon

ürünün iki katı kadar da eliminasyon ürünü oluşmaktadır. Metot **B** ve **C** uygulandığında ise sadece eliminasyon ürünü oluşmaktadır.



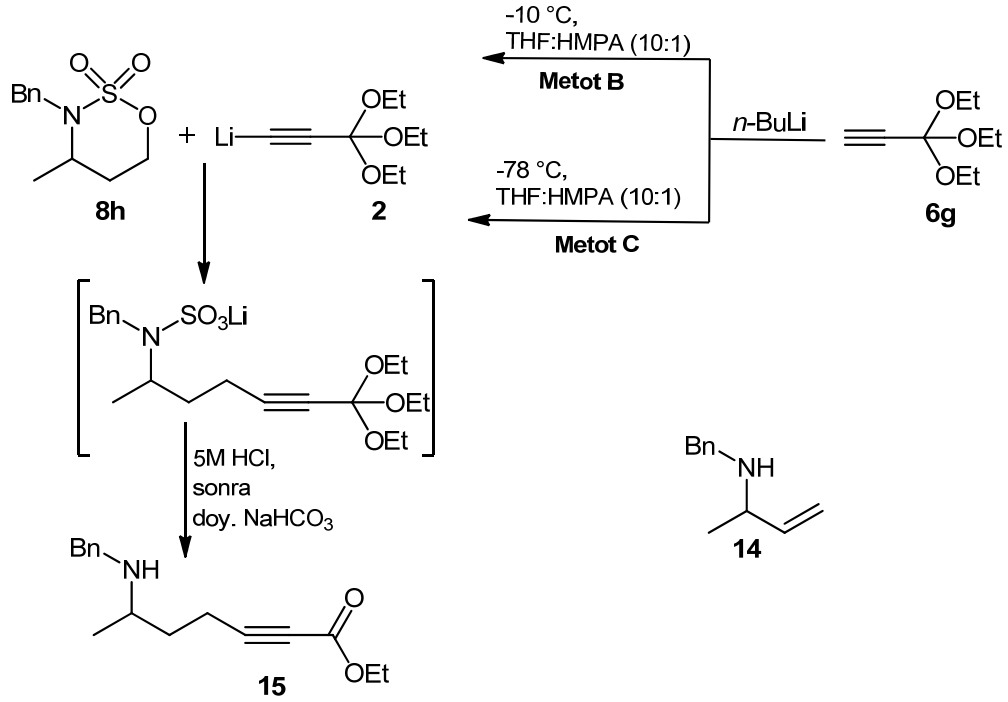
Ayrıca 1,3-siklik sülfamidatın (**8h**) fenil asetilen (**6a**) ve trietilortopropiyolat (**6g**) ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları da araştırılmıştır. 1,2-Siklik sülfamidatların aksine 1,3-siklik sülfamidatın asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarında daha ilginç reaktivite özellikleri göstermiştir. Öncelikle 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) diğer 1,2-siklik sülfamidatlara göre önemli ölçüde düşük reaktivite gösterdiği gözlemlendi. 1,3-Sülfamidatın fenilasetilen ile reaksiyonu (Metot **A**) HMPA kullanılmadan yapıldığında, sülfamidat düşük reaktiviteye sahip olduğu için reaksiyon gerçekleşmemiştir. Bu durum, yapısal olarak 5'li halka sistemine sahip alanın 1,2-siklik sülfamidat (**8b**) ile kıyaslandığında dikkat çekicidir. Çünkü bu bileşiğin aynı şartlardaki reaksiyonundan %95 verimle amino alkin elde edilmişti. Bu sonuç 1,2-siklik sülfamidat ve 1,3-siklik sülfamidat türevlerinin asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları arasındaki reaktivite farkını açıkça ortaya koymaktadır. HMPA kullanıldığında ise (Metot **B**) fenil asetilenür ile 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) reaksiyona girerek sübstitüsyon ürününü oluşturmuştur. Ancak reaksiyon karışımı dikkatlice incelendiğinde az bir miktar yan ürün olduğu görülmüştür. Bu iki ürünü kolon kromatografisi ile birbirinden ayırmak için yoğun deneysel çalışmalar yapılmasına rağmen çok yakın R_f değerlerine sahip olduklarından dolayı birbirinden ayıramadı. Sübstitüsyon ürününü yan üründen ayırmak için amino grubu üzerinden karbamat şeklinde, $(\text{BOC})_2\text{O}$ ile karbamat

türevine veya benzoil klorür ile benzamit türevine dönüştürerek ayırma çalışmaları başarılı olmamıştır. Bu iki ürün karışımının ^1H NMR analizi sonucu beklenen sübstitüsyon ürününün (**11g**) diğeri ise beklenmeyen eliminasyon ürünününün (**12**) 5:1 oranında bulunduğu tespit edildi. Dolayısıyla reaksiyonun toplam verimi %77 olarak hesaplandı. Bu karışım uzun süre yüksek vakum altında tutulduğunda, eliminasyon ürünününün (**12**) uçuculuk özelliği gösterdiği tespit edildi ve böylece eliminasyon:sübstitüsyon oranınının 1:10 a kadar düşmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak sübstitüsyon ürünü olan **11g** en fazla %90 saflıkta elde edilebilmiştir. Aynı reaksiyonun $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'de (Metot C) yapılması eliminasyon ürünününün (**12**) oluşumunu %2-3'lere düşürdüğü saptandı ve sübstitüsyon ürünü %75 verimle elde edildi.



Fenil asetilen (**6a**) ile olduğu gibi (Metot A) HMPA kullanılmadığında 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) ile lityum trietilortopropiyolat (**2**) herhangi bir reaksiyon vermemiştir. HMPA kullanıldığında (Metot B) ise reaksiyonun, Şema 40'da gösterildiği gibi, %2-3 verimlerde eliminasyon ürünü (**14**) ile birlikte %77 verimde sübstitüsyon ürünü olarak değerlendirilen bir bileşiğin (**15**) oluşturduğu gözlemlendi (Şema 41). Sıcaklığının $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye düşürülmesinde ise (Metot C) reaksiyonun çok fazla bir farklılık göstermeden %80 verimde **15** ve % 1-2 verimde **14** oluşturduğu düşünüldü. Oluşan bu sübstitüsyon ile eliminasyon ürünlerinin R_f değerlerinin birbirlerine çok yakın olması ve eliminasyon ürünününün çok az miktarda oluşması bu ürünlerin

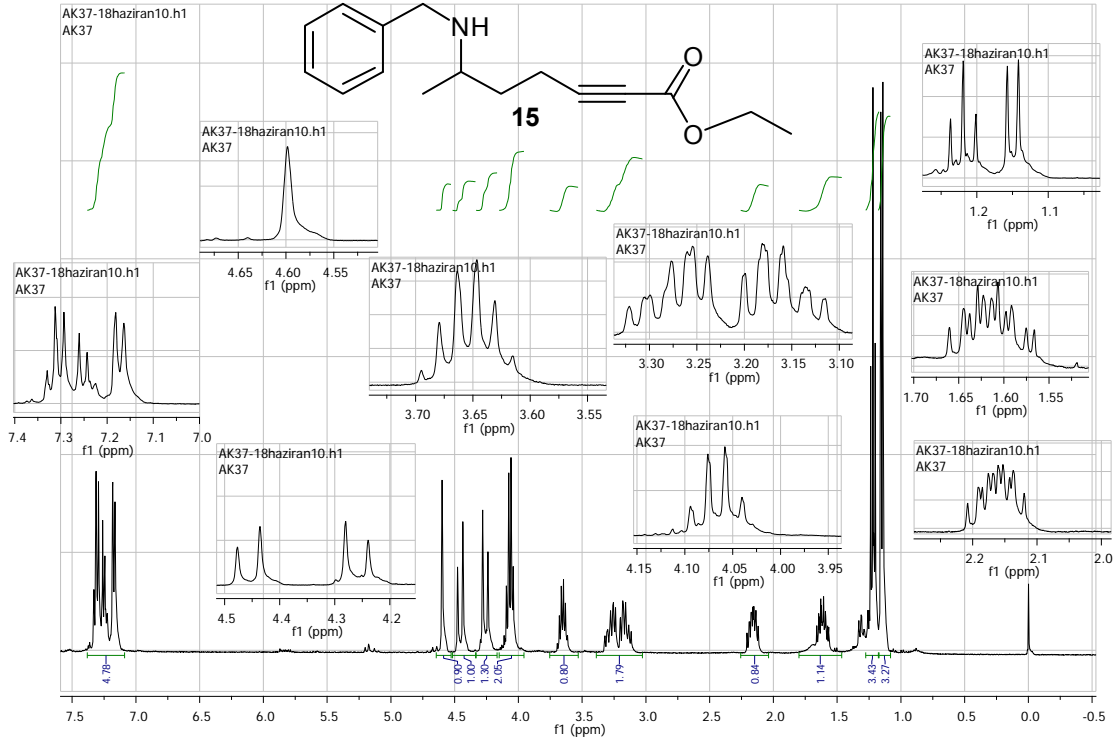
kolon kromatografisi ile ayrılmasına olanak vermedi. Reaksiyonlardan oluşan ürünlerin yüzde verimleri bu ürün karışımlarının ^1H NMR analizleriyle belirlenmiştir.



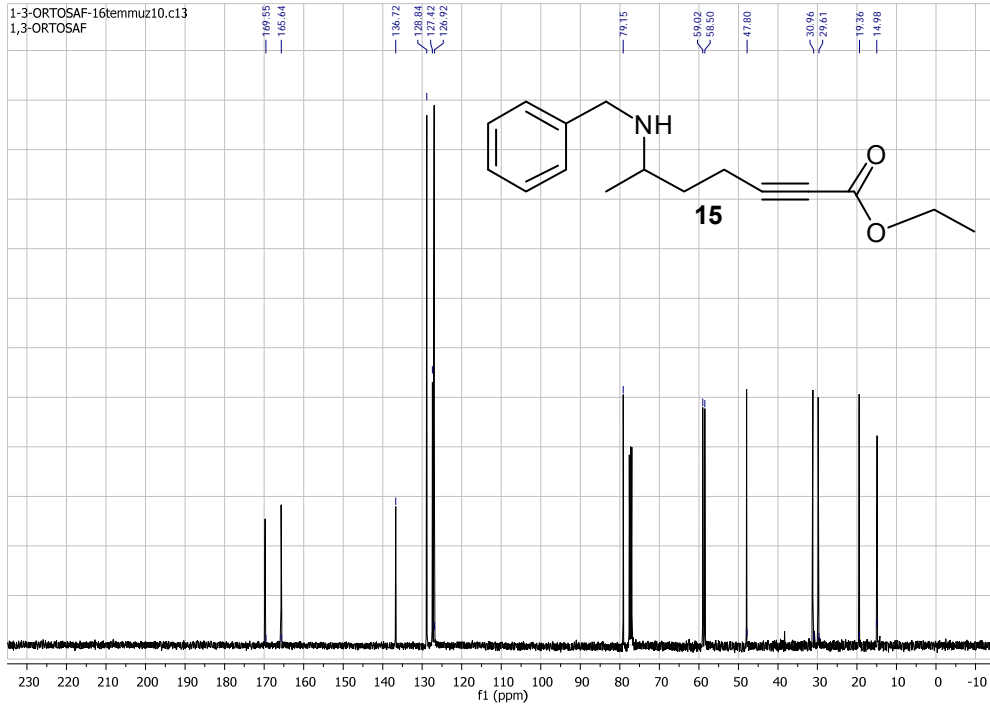
Şema 41

İlk olarak, 1,3 Siklik sülfamidatın (**8h**) lityum trietilortopropiyolat (**2**) ile reaksiyonundan oluşan ürünün yapısal olarak **15** şeklinde gösterilen ürün olduğu düşünüldü. Ancak molekülün NMR spektroskopisi ile karakterizasyonu bazı ilginç noktaları ortaya çıkarmıştır. Bu molekülün IR spektrumu ekte Şekil 6.59, ^1H NMR spektrumu Şekil 4.1 de, ^{13}C NMR spektrumu ise Şekil 4.2 de verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde bileşiğin $\geq 95\%$ üzerinde saf olduğu gözlenmektedir. IR spektrumu incelendiğinde $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ aralığında N-H ait olabilecek bir pik, $\text{C}\equiv\text{C}$ titreşimlerine ait olabilecek 2242 cm^{-1} de zayıf bir pik, karbonile ait olabilecek 1682 cm^{-1} de bir pik ve aromatik gruplara ait olabilecek 1594 , 1491 ve 1454 cm^{-1} deki pikler gözlenmiştir [33]. Ancak ürünün saf olmadığı düşünülürse IR spektrumu ürünün yapısı ile ilgili yeterli bilgi sağlamayabilir. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde ise birkaç nokta çok dikkat çekicidir. Çalışmamız boyunca sentezlediğimiz bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında N-H pikleri, gevşek proton olduğu için genelde gözlenmemiştir. Dikkat çekici noktalardan biri de amin grubu üzerindeki benzil grubunun metilen protonları hemen hemen bütün bileşikler için $3.80\text{-}3.90\text{ ppm}$ aralığında dublet-dublet olarak sinyal verirken 1,3-siklik sülfamidattan (**8h**) elde edilen bileşiğinde ise bu protonların yine dublet dublet, fakat $4.2\text{-}4.3\text{ ppm}$ aralığına kaydığı gözlenmiştir. Buna ilaveten çalışmada sentezlenen diğer bileşiklerin hiçbirisinde 4.60 ppm civarında bir singlet pik gözlenmemiştir. Bir diğer çok dikkat çekici nokta ise ^{13}C NMR spektrumu

incelendiğinde göze çarpmaktadır. Yine çalışma süresince sentezlenen β -alkinlenmiş aminlerin tümünde $C\equiv C$ bağının karbon pikleri 80-100 ppm aralığında sinyal vermiştir. 1,3-Siklik sülfamidattan (**8h**) elde edilen bileşimde ise bu bölgede sadece bir pik (79.15 ppm) gözlenmekte, diğer üçlü bağın karbon piki bu bölgede gözlenmemektedir. Bunun yerine çarpıcı bir şekilde karbonil bölgesinde (165-175 ppm) tek pik yerine iki pik gözlenmiştir. Molekülün ^{13}C NMR spektrumu molekülde magnetik olarak 14 farklı karbon atomunun olduğunu işaret etmektedir. Bu açıdan değerlendirildiği zaman ürün yapısal olarak **15** şeklinde gösterilen bileşiğe uymaktadır. Fakat benzil grubunun metilen piklerinin 3.8 ppm'lerden 4.2-4.5 ppm'lere yükselmesi ve üçlü bağın bir karbon atomunun pikinin 80-90 ppm'lerden 165 ppm'lere kayması kimyada her hangi bir elektronik etkiyle kolay kolay izah edilememesi bizi bu yapının farklı bir yapı olacağı yönüne sürüklemiştir.

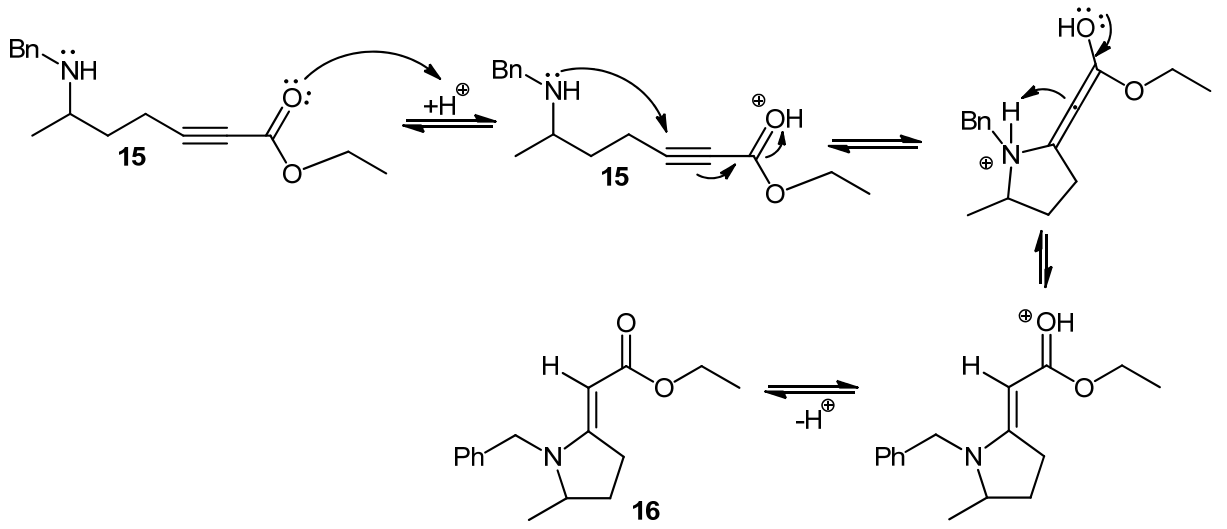


Şekil 4.1. 1,3-Siklik sülfamidat (**8h**) ile trietilortopropiyolatın (**6g**) reaksiyonundan elde edilen ürünün 1H NMR spektrumu.



Şekil 4.2. 1,3-Siklik sülfamidat (**8h**) ile trietilortopropiyolatın (**6g**) reaksiyonundan elde edilen ürünün ^{13}C NMR spektrumu.

NMR spektrumlarının detaylı analizi reaksiyondan elde edilen ürünün **15** olarak gösterilen etil 6-benzilamino-2-heptinoat olmadığını, başka bir yapı olduğunu işaret etmiştir [33]. Elimizde ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları bu yapının **Şema 42** de kimyasal yapısı **16** olarak gösterilen bileşik olduğunu düşündürmüştür. Nükleofilik sübstitüsyon ara ürünü olan *N*-sülfamat esterinin, asidik hidrolizinden oluşan aminoesterin (**15**), aktif α,β -doymamış yapısından dolayı, molekül içi bir konjüge katılma tepkimesi vererek alkiliden pirolidin türü bir halkalı bileşiğe (**16**) dönüşebilir. ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları halkalı pirolidin bileşiği (**16**) için incelendiği zaman proton spektrumunda 4.6 ppm gözlenen singlet pik trisübtitüe C=C ikili bağındaki hidrojene ait olma olasılığı son derece yüksektir. Bu yapı ^{13}C NMR spektrumundaki doymamış karbon atomlarının birisinin 165 ppm lere kaymasını güçlü bir şekilde açıklayabilmektedir. Ayrıca IR spektrumu ile C≡C bağının varlığı veya yokluğu tespit edilebileceği düşünülse de, C≡C üçlü bağının titreşimleri bazen çok zayıf olabilmekte ve hatta simetrik alkin söz konusu olduğu zaman hiç gözlenememe durumuyla bile karşılaşılabilir. Çalışmada sentezlenen amino alkin bileşiklerinin çoğunda C≡C bağı titreşimleri zayıf şiddette gözlenmiştir. Ancak daha önce Berrin tarafından gerçekleştirilen çalışmalardan konjüge C≡C bağı titreşimleri genellikle güçlü olarak gözlenmiştir [29]. Dolayısıyla IR spektrumunda güçlü C≡C bağı titreşimlerinin gözlenmemesi, molekülde C≡C bağının olmama olasılığını kuvvetlendirmektedir.



Şema 42

Pirolidin bileşiğinin C=C ikili bağının geometrisinin *trans* olması yönünde elimizde henüz güçlü bir spektroskopik delil yoktur ancak benzer alkiliden pirolidin türü bileşiklerin daha kararlı *trans* geometrisinde olduğu rapor edilmiştir [24]. Hem moleküler yapının kuşkusuz bir şekilde doğruluğunun hem de C=C ikili bağının geometrisinin tam olarak aydınlatılması için daha detaylı NMR çalışmalarına ihtiyaç vardır. Özellikle alken protonu ile benzik protonlar arasında gerçekleştirilebilecek NOE NMR deneyleri ile alken geometrisinin aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

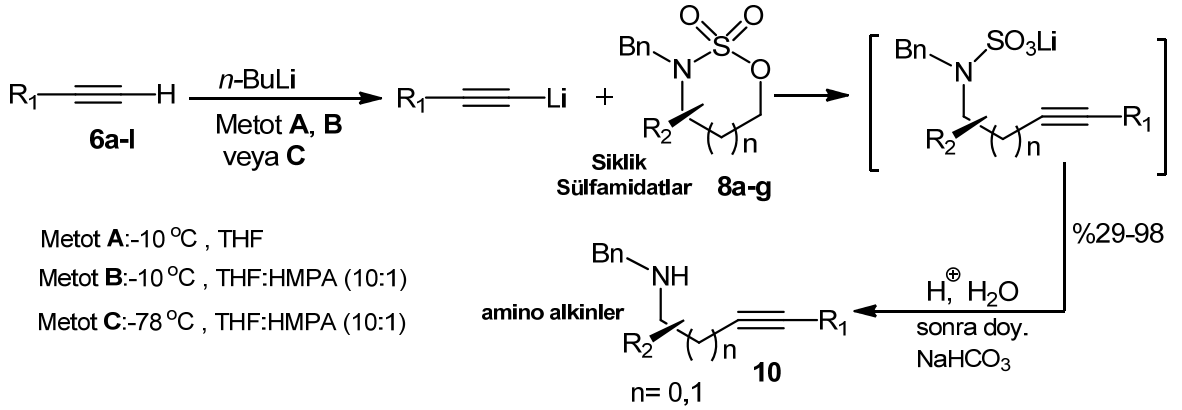
Sürpriz bir şekilde elde edilen bu bulgular kendiliğinden yeni araştırma alanı oluşturmaktadır. Çünkü 1,3-siklik sülfamidatları kullanarak alkiliden pirolidin türü heterosiklik bileşiklerin sentezlenebileceği öngörülmektedir. Bu tür bileşiklerin organik sentezde özel kullanım alanları bulabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak tez çalışmasında siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı önemli bir reaktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu reaktivite profili β-alkinlenmiş aminlerin sentezlerine etkili bir yöntem oluşturmaktadır. Sentezlenen amin bileşikleri fonksiyonel bileşiklerdir ve bu fonksiyonel aminlerin organik sentezde değerlendirilmesine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmada sentezlenen β-alkinlenmiş aminler yeni bileşiklerdir ve eğer aksi belirtilmediyse NMR spektroskopisi ile saftır. Bileşiklerin moleküler karakterizasyonu IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları kullanarak yapıldı ve bu spektrumlar ekte verildi.

5. ÖZET

5. 1. Özet ve gelecek Çalışmalar

Bu çalışmada, siklik sülfamidatların asetilenik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarının genelliğini ve sınırlarını incelemek amacıyla, yapısal olarak farklı bir dizi siklik sülfamidatın (**8a-g**) ($n=0$ iken 1,2-siklik sülfamidat, $n=1$ iken 1,3-siklik sülfamidat) çeşitli terminal alkinlerden (**6a-l**) hazırlanan lityum alkinür nükleofilleri ile süstitüsyon reaksiyonları araştırıldı (**Şema 43**). Süstitüsyon ara ürünlerinin asidik hidroliziyle β -alkinlenmiş aminlerin (**10**) sentezlerine yeni bir yöntem geliştirilmesi planlandı.



Şema 43

Çalışma için 8 adet siklik sülfamidat bileşiği kullanıldı. Bunlar fenilalanin (**8a**), alanin (**8b**), valin (**8c**), prolin (**8e**) ve efedrin türevi (**8f**), eliminasyona hassas 1,2-siklik sülfamidat (**8g**) ve metil türevli 1,3-siklik sülfamidat (**8h**). Söz konusu sülfamidatların beş tanesi daha önceki çalışmalarda elde edilmiş olup efedrin türevi (**8f**), eliminasyona hassas 1,2-siklik sülfamidat (**8g**) ve metil türevli 1,3-siklik sülfamidat (**8h**) bu çalışmada literatür yöntemleri kullanılarak sentezlendi. Nükleofil komponenti olarak incelenen lityum alkinür yapıları ilgili terminal alkinlerin bütill lityum reaktifi ile etkileştirilmesinden hazırlandı. Çalışmada kullanılan kimyasal yapıları farklı alkinler firmalardan ticari olarak satın alındı, **6g** ve **6i** ise laboratuarda ise sentezlendi.

Siklik sülfamidatların asetilenik süstitüsyon reaksiyonlarındaki moleküler yapı etkisi dışındaki; reaksiyonun sıcaklığı, çözücü sistemi gibi diğer parametrelerinin etkisini araştırmak için süstitüsyon çalışmaları üç metot (**A**, **B** veya **C**) altında incelendi. Ayrıca 8 siklik sülfamidatın ve 12 terminal alkinin incelenmesi çok sayıda reaksiyonlar gerektirdiğinden

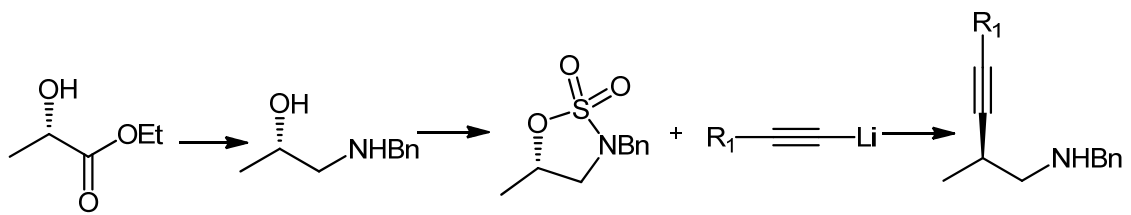
çalışmalar iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada bu üç metot kullanılarak alkin komponentinin moleküler yapı etkisini anlamak için fenilalanin türevi olan 1,2-siklik sülfamidat (**8a**) model sülfamidat olarak seçildi ve alkinler değiştirildi. İkinci aşamada ise nükleofil komponenti olarak fenilasetilen seçildi, siklik sülfamidatlar değiştirildi. Böylece siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı reaktivitesi hakkında genel bir profil oluşturulmaya çalışıldı.

İlk aşama sonuçları fenilalanin türevi olan 1,2-siklik sülfamidatın (**8a**); konjüge, lineer, siklik heteroatomik, aromatik, heteroaromatik özelliklere sahip fonksiyonel alkinürlere (**6a-k**) karşı yer değiştirme reaksiyonlarında yüksek bir reaktiviteye sahip olduğunu gösterdi. Bu reaktivite profili yüksek verimlerde (%71-98) ilgili amino alkinlerin elde edilmesini sağladı. İncelenen alkinür yapılarının bazılarında (**6h,j,k**) lityum alkinürlerin THF içerisinde kümelenmesinden kaynaklanan çözünürlük problemiyle karşılaşıldı. Bu problem THF çözücüsüne %10 oranında polar bir çözücü olarak HMPA eklenmesiyle (Metot **B**) giderildi. HMPA ilavesi aynı zamanda sülfamidatın reaktivitesini önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi. Fenil eter türevli alkinin (**6l**) sübstitüsyon reaksiyonundan beklendiği gibi muhtemel [3+3] sigmatropik çevrilmesinden dolayı kompleks bir reaksiyon karışımı elde edildi. Ortoester grubu (**6g**) ara ürünün 5M HCl hidroliz şartlarında etil esterine dönüşürken, asetal grubunun (**6f**) aynı asidik hidroliz şartlarına %85 verimde ilgili sübstitüsyon ürününü sentezleyebilecek kadar dayanıklı olduğu gözlemlendi. Pridin türevli alkinin (**6k**) -10 °C'deki benzer yerdeğiştirme reaksiyonu kompleks bir reaksiyon karışımı oluşturdu ancak reaksiyon karışımının -78 °C'ye soğutulması ile ilgili sübstitüsyon ürünü %71 verimde sentezlenebildi.

İkinci aşamadan elde edilen sonuçlar primer karbon merkezli 1,2-siklik sülfamidatların (**8a-d**) genellikle bu reaksiyonda çok etkin olduklarını gösterdi. Bisiklik prolin türevi olan 1,2-siklik sülfamidatın (**8e**) aynı şartlardaki reaksiyonu bir ara ürün oluşturdu. Ancak bu ara ürün, başta standart 5M HCl hidroliz şartları olmak üzere çeşitli asidik hidroliz şartlarında (kon. HCl, 20% H₂SO₄, ve kon. H₂SO₄), hidrolizlenemedi. Sekonder karbon merkezli efedrin türevi olan 1,2-siklik sülfamidat (**8f**) aynı reaksiyon şartlarında HMPA kullanılmadan (Metot **A**), muhtemelen sterik etkiden dolayı, kayda değer bir reaktivite göstermedi. HMPA kullanıldığında (Metot **B**) ise kompleks bir reaksiyon karışımı elde edildi. Eliminasyona hassaslığıyla bilinen sekonder karbon merkezli 1,2-siklik sülfamidatın (**8g**) THF içerisindeki benzer sübstitüsyon reaksiyonu toplam 96% verimde hem sübstitüsyon hem de eliminasyon ürünlerini oluşturduğu (eliminasyon bileşiği yaklaşık 1:2 oranında ve ana ürün). HMPA kullanıldığında (Metot **B**) ise bu reaksiyondan sadece eliminasyon ürünü verdiği tespit edildi.

Ayrıca 1,3-siklik sülfamidatın (**8h**) lityum fenilasetilenür ile yapılan model sübstitüsyon çalışmalarında, 1,3-siklik sülfamidatın sadece HMPA içeren çözücü sisteminde (Metot **B** ve **C**), 1,2- analoglarından daha düşük, ancak sentetik olarak faydalı olabilecek bir reaktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. Fakat sübstitüsyon ürününün (**15**) yanında çok az bir miktarda ilgili eliminasyon ürününü (**14**) de oluşturduğu da gözlemlendi. 1,3-Siklik sülfamidatın (**8h**) lityum trietilortopropiyolat (**2**) ile reaksiyondan %80 verim ile elde edilen ürünün yapısının beklenen bileşik olmadığı NMR spektroskopisiyle anlaşıldı. Sübstitüsyon ürününün, ara ürünün asidik hidroliz şartlarında molekül içi bir konjüge katılma tepkimesiyle alkiliden pirolidin türü halkalı bir bileşiğe (**16**) dönüştüğü sanılmaktadır. Ancak bu bileşiğin yapısının doğruluğunun kuşkusuz olarak aydınlatılması için daha detaylı NMR analizlerine ihtiyaç vardır.

Çalışma kapsamında primer karbon merkezli siklik sülfamidatlar ile etkili asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları gözlenirken, sekonder karbon merkezli sülfamidatlar bu etkinlikte reaksiyonlar göstermedi. Tez kapsamında incelenen sekonder karbon merkezli sülfamidatlar ya eliminasyona hassaslığıyla bilinen ya da çok sterik engelli sülfamidat sübstratları ile çalışıldı. Dolayısıyla daha az sterik engelli bir sülfamidat ile asetilenik sübstitüsyon reaksiyonun incelenmesi bu eksikliği giderecektir. Ayrıca L-efedrin türevi sülfamidatın (**8f**) seçilmesinin amacı sülfamidatın C—O bağı sekonder yapılı olduğundan sübstitüsyon reaksiyonunun aynı etkinlikte cereyan edip etmediği ve reaksiyonun problemsiz bir S_N2 mekanizmasıyla ilerleyip ilerlemediği hususunun aydınlatılmasıydı. Ancak efedrin türevi sülfamidat (**8f**) ile gerçekleştirilen sübstitüsyon reaksiyonlarından bu hususlara yönelik sonuçlar elde edilemedi. Daha az sterik engelli L-laktik asit türevi sülfamidatın bu reaksiyonlarda incelenmesi çalışmamızda eksik kalan hususları aydınlatılabilir (**Şema 44**).



Şema 44

Sonuç olarak siklik sülfamidatların asetilenik nükleofillere karşı önemli bir reaktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu reaktivite profili amino alkinlerin sentezlerine alternatif bir yöntem oluşturmaktadır. Sentezlenen amino alkinler fonksiyonel bileşiklerdir ve bu fonksiyonel aminler organik sentez çalışmalarında değerlendirilebilirler.

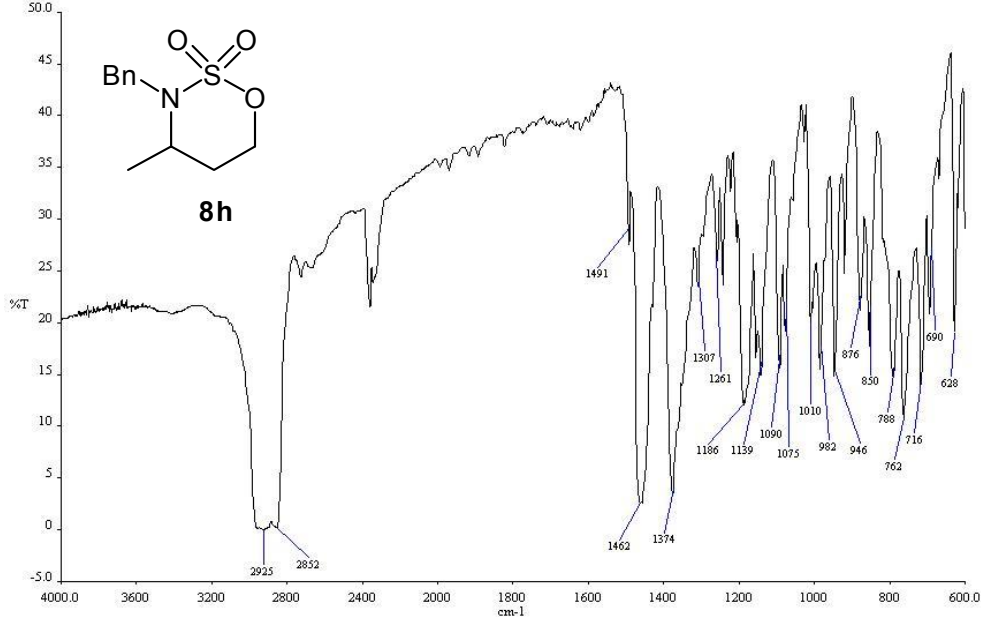
7. KAYNAKLAR

1. Nugent CT. *Chiral Amine Synthesis Methods, Developments, and Applications*, Weinheim: Wiley-VCH; **2010**.
2. Coppola GM. Schuster HF. *Asymmetric Synthesis of Chiral Molecules Using Aminoacids*, New York: John Wiley & Sons; **1987**.
3. Singh GS., Dhooche M., Kimpe N. Azetidines, Azetines, Azetes: Monocyclic, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol:2, s:3, Oxford. Elsevier; **2008**.
4. McCoull W., Davis FA., Recent Synthetic Application of Chiral Aziridines, *Synthesis*, **2000**; 1347-1365.
5. Farnas J., Ginesta X., Sutton PW., Taltavul J., Egeler F., Romea P., Urpi F., Vilarrasa J., β^3 -Aminoacids by Nucleophilic Ring Opening of *N*-Nosyl Aziridines, *Tetrahedron*, **2001**; 57; 7665-7674.
6. Melendez RE., Lubel WD. Synthesis and Reactivity of Cyclic Sulfamidates, *Tetrahedron*, **2003**; 59; 2851-2616.
7. Gao Y., Sharpless KB. Vicinal Diol Cyclic Sulfates. Like Epoxides Only More Reactive, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**; 110; 7538-7539.
8. Williams AJ. *Cyclic Sulfates and Sulfamidates for Asymmetric N-Heterocycle Synthesis* (PhD Thesis), University of Bristol; UK, **2003**
9. Alker D., Doyle DJ., Harwood LM., McGregor A. the Direct Synthesis of the Cyclic Sulfamidat of (S)-Prolinol: Simultane *N*-Protection and Activation Towards Nucleophilic Displacement of Oxygen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**; 1; 877-890.
10. Espino CG., When PM., Chow J., Du Bois J. Synthesis of 1,3-Difunctionalized Amine Derivatives Through Selective C—H Bond Oxidation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**; 123; 6935-6936.
11. Wang Y-Q., Yu C-B., Wang D-W., Wang X-B., Zhou Y-G. Enantioselective Synthesis of Cyclic Sulfamidates *via* Pd-Catalyzed Hydrogenation. *Org. Lett.*, **2008**;10; 2071-2074.
12. Nicolaou KC., Huang XH., Snyder SA., Rao PB., Bella M., Reedy MV., A New Method for the Synthesis of Nonsymmetrical Sulfamides Using Burgess-Type Reagents, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**;41;834-838.
13. Kenworthy MN., Taylor RJK. Tethered Aminohydroxylation Using Acyclic homo-allylic Sulfamate Esters and Sulfonamides as Substrates, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**; 3; 603-611.
14. Williams AJ., Chaktong S., Gray S., Lawrence RM., Gallagher T. 1,2-Cyclic Sulfamidates as Versatile Precursors to Thiomorpholines and Piperazines, *Org. Lett.*, **2003**; 5; 811-814.

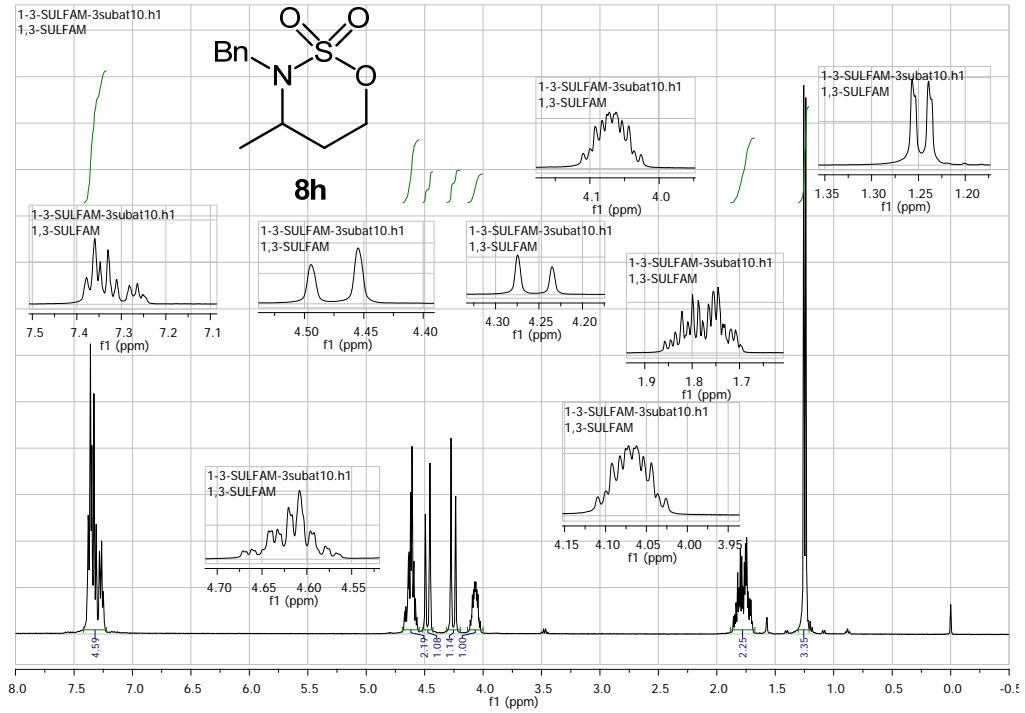
15. Stiasny HC. Synthesis of 1,1-Dibromo-3-hydroxyalkanes *via* Opening of Cyclic Sulfates, *Synthesis*, **1996**; 259-264.
16. Pound MK., Davies DL., Pilkington M., de Pina Vaz Sousa MM., Wallis JD. New Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Cyclic Sulfate Esters and Cyclic Sulfamidates, *Tetrahedron Lett.*, **2002**; 43;1915-1918.
17. Bower JF., Svenda J., Williams AJ., Charmant AJ., Lawrence RM., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Vehicles for the Synthesis of Substituted Lactams, *Org. Lett.*, **2004**; 6 ; 4727-4730.
18. Bower JB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Lactam Precursors. An Efficient Asymmetric Synthesis of (-) Aphanorphine. *Chem. Commun.*, **2005** ; 5793-5795.
19. Bower JB., Johannesen TR., Whitehead AJ., Gallagher T. Stereospecific Construction of Substituted Piperidines. Synthesis of (-)-Paroxetine and (+)-Laccarin, *Chem. Commun.*, **2007**;728-730.
20. Bower JB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates as Versatile Lactam Precursors. An Evaluation of Synthetic Strategies Towards (-)-Aphanorphine. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**; 5; 143-150.
21. Bower JB., Williams AJ., Woodward HL., Szeto P., Lawrence RM., Gallagher T. Reactivity of Cyclic Sulfamidates Towards Phosphonate-Stabilized Enolates: Synthesis and Applications of α -Phosphono Lactams. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**; 5; 2636-2644.
22. Bower JB., Chakthong S., Svenda J., Williams AJ., Lawrence RM., Szeto P., Gallagher T. Reactivity of Cyclic Sulfamidates Towards Sulfur-Stabilized Enolates: Stereocontrolled Synthesis of Functionalized Lactams. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**; 4; 1868-1877.
23. Bower FB., Szeto P., Gallagher T. Enantiopure 1,4-Benzoxazines *via* 1,2-Cyclic Sulfamidates. Synthesis of Levofloxacin. *Org. Lett.*, 2007; 9 ;3283-3286.
24. Bower FB., Szeto P., Gallagher T. Cyclic Sulfamidates to Alkylidines and Piperidines. *Org. Lett.*, **2007**; 9; 4909-4912.
25. Ni C., Liu J., Zhang L., Hu J. Remarkably Efficient Fluoroalkylation of Cyclic Sulfates and Sulfamidates with $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$: Facile Entry into β -Difluoromethylated or β -Difluoromethylenated Alcohols and Amines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2007**; 46; 786-789.
26. Moss TA., Alonso B., Frenwick DR., Dixon DJ. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Alkylations with Cyclic Sulfamidates. *Angew. Chem.*, **2010**; 122; 578-581.

27. Van Dort ME., Jung Y-W., Sherman PS., Kilburn MR., Wieland DM. Fluorine For Hydroxy Substitution in Biogenic Amines: Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Fluorine-18-Labelled β -Fluorophenylalkylamines as Model Systems. *J. Med. Chem.*, **1995**; 38; 810-815.
28. Jamieson AG., Boutard N., Beauregard K., Bodas MS., Ong H., Quiniou C., Chemtop S., Lubell WD. Positional Scanning for Peptide Secondary Structure by Systematic Solid-Phase Synthesis of Amino Lactam Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**; 131; 7917-7927.
29. Balta B, *1,2-Siklik Sülfamidatlar ile Kiral Piperidin Sentezine [3+3] Halkalama Stratejisi*, Celal Bayar Üniversitesi, Yüksek Lisan Tezi, **2009**.
30. Perrin DD., Armarego WFL., Perrin DR., *Purification of Laboratory Chemicals*. Oxford; Pergamon; **1980**.
31. Gassman PG., Chavan SP. Ethynyl Ortho Esters as Precursors of Propargyl Cations. the Low- Temperature, Ionic Diels-Alder Addition of Ethyl Propiolate to 1,3-Dienes *via* Ethynyl Ortho Esters. *Tetrahedron Lett.*, **1988**; 29; 3407-3410.
32. Wothers P., Greeves N., Warren S., Clayden J. *Organic Chemistry*, s:943, New York, Oxford University Press, **2001**.
33. Williams DH, Fleming I. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 5th ed. Great Britain: McGraw-Hill; **1996**.

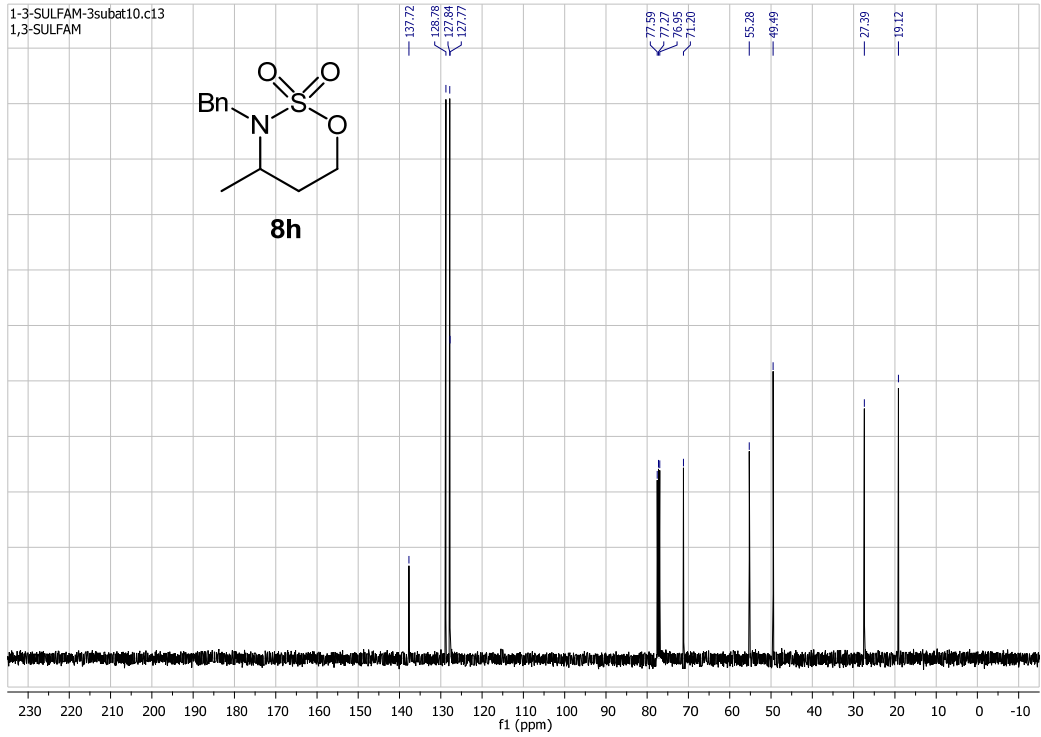
6.EKLER



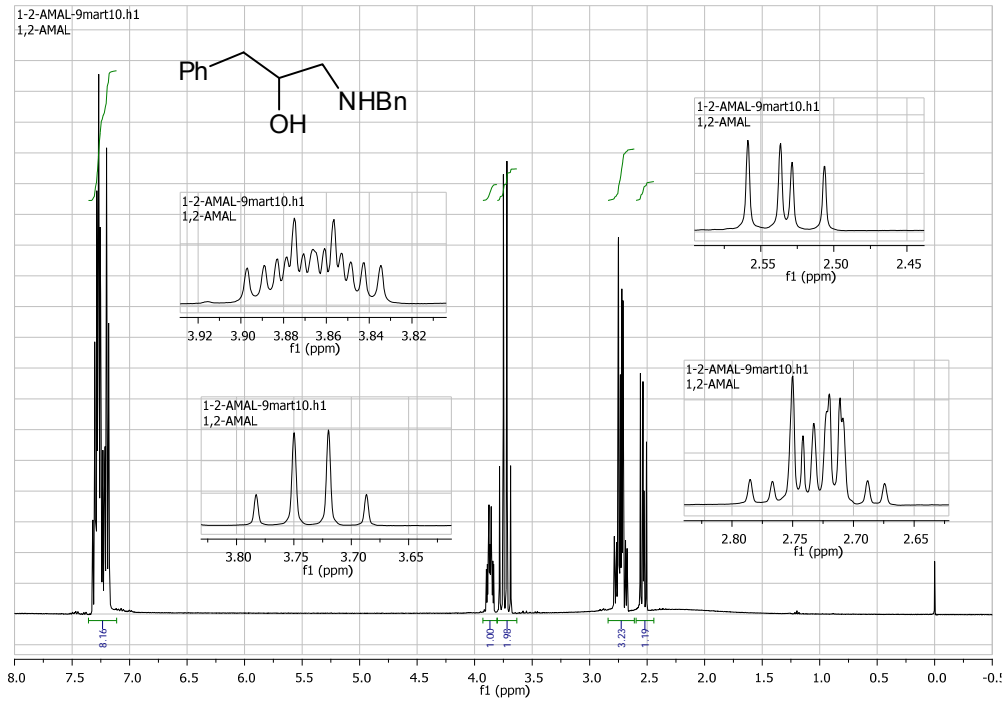
Şekil 6.1. 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşiminin (8h) IR spektrumu.



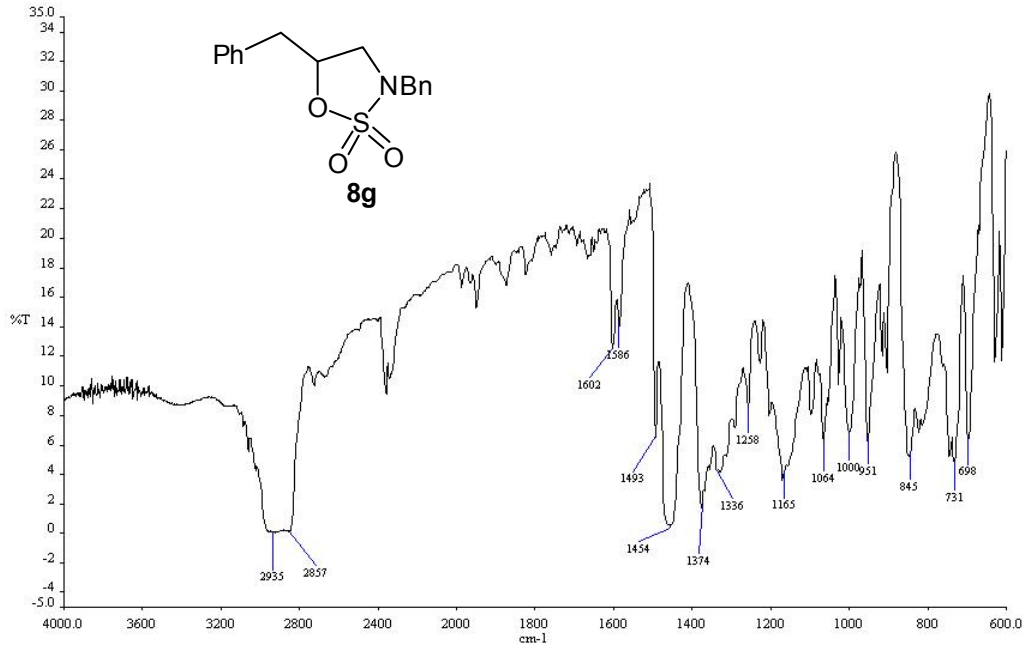
Şekil 6.2. 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşiminin (8h) ¹H NMR spektrumu.



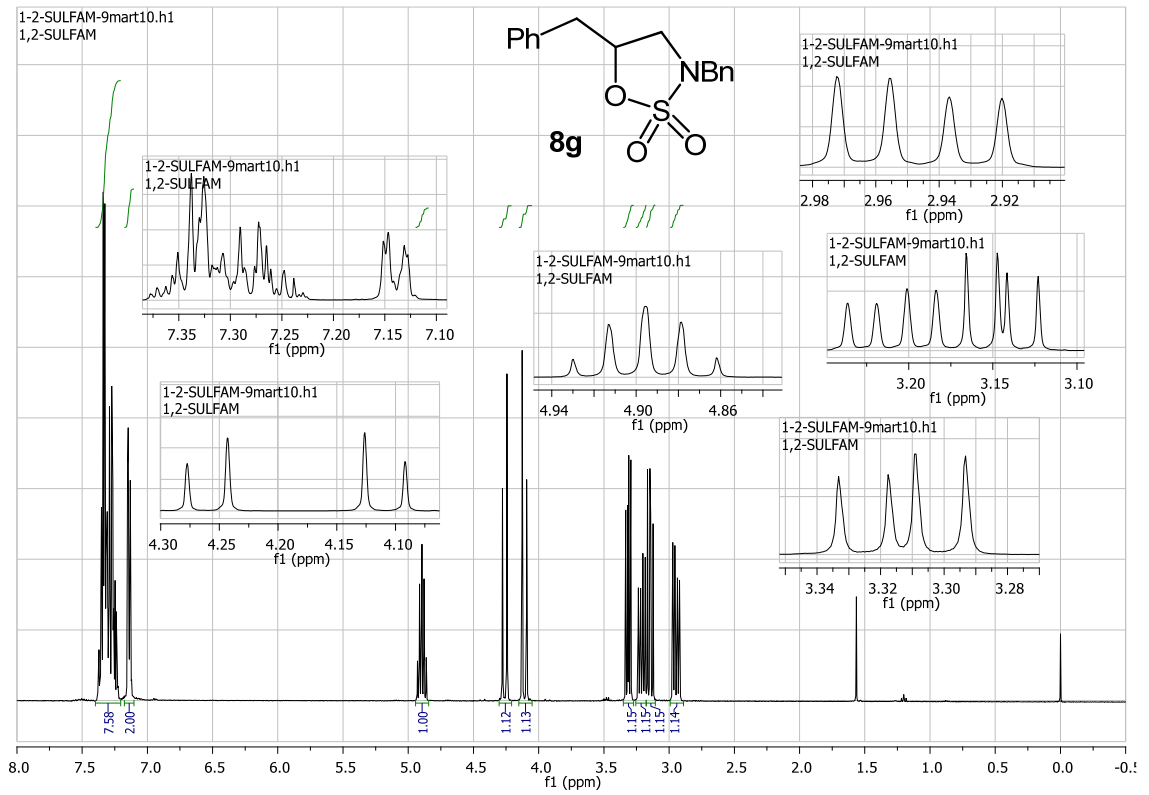
Şekil 6.3. 3-Benzil-4-metil-[1,2,3]-okzatiyazinan-2,2-dioksit bileşğinin (**8h**) ^{13}C NMR spektrumu.



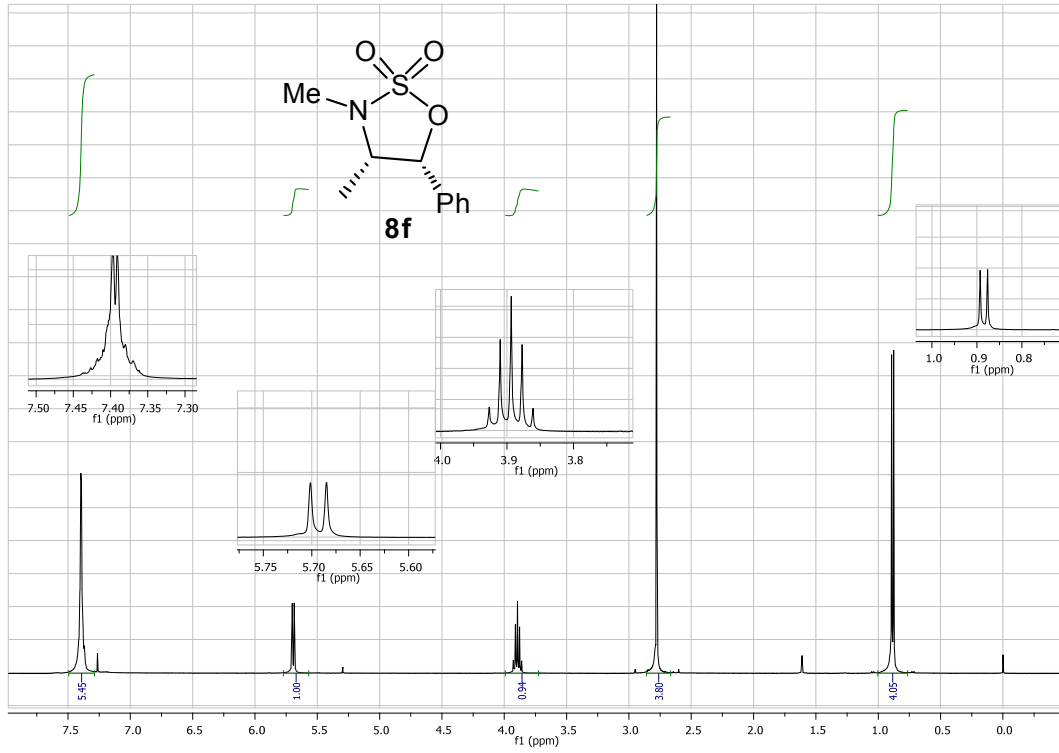
Şekil 6.4. 1-(Benzilamino)-3-fenil-propan-2-ol bileşğinin ^1H NMR spektrumu.



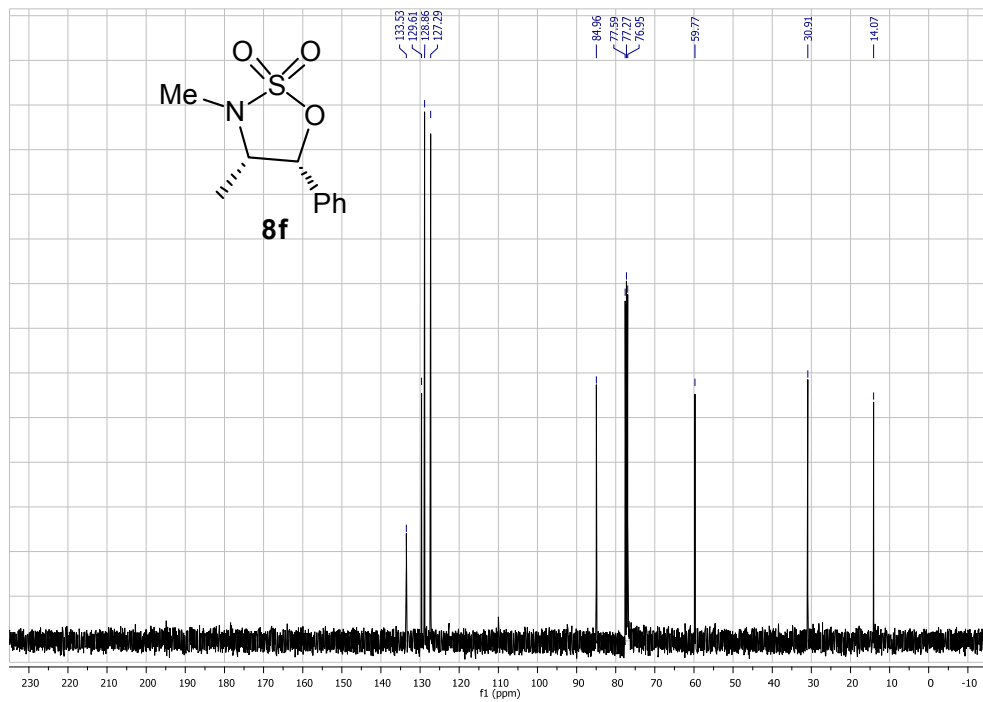
Şekil 6.5. 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**8g**) IR spektrumu.



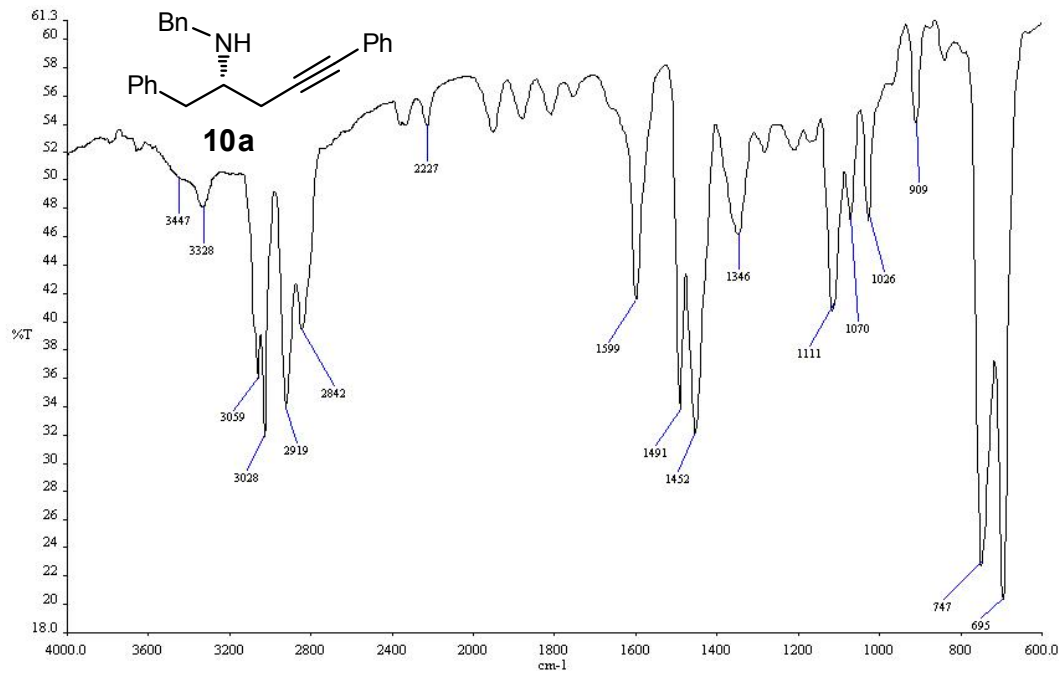
Şekil 6.6. 3,5-Dibenzil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**8g**) ¹H NMR spektrumu.



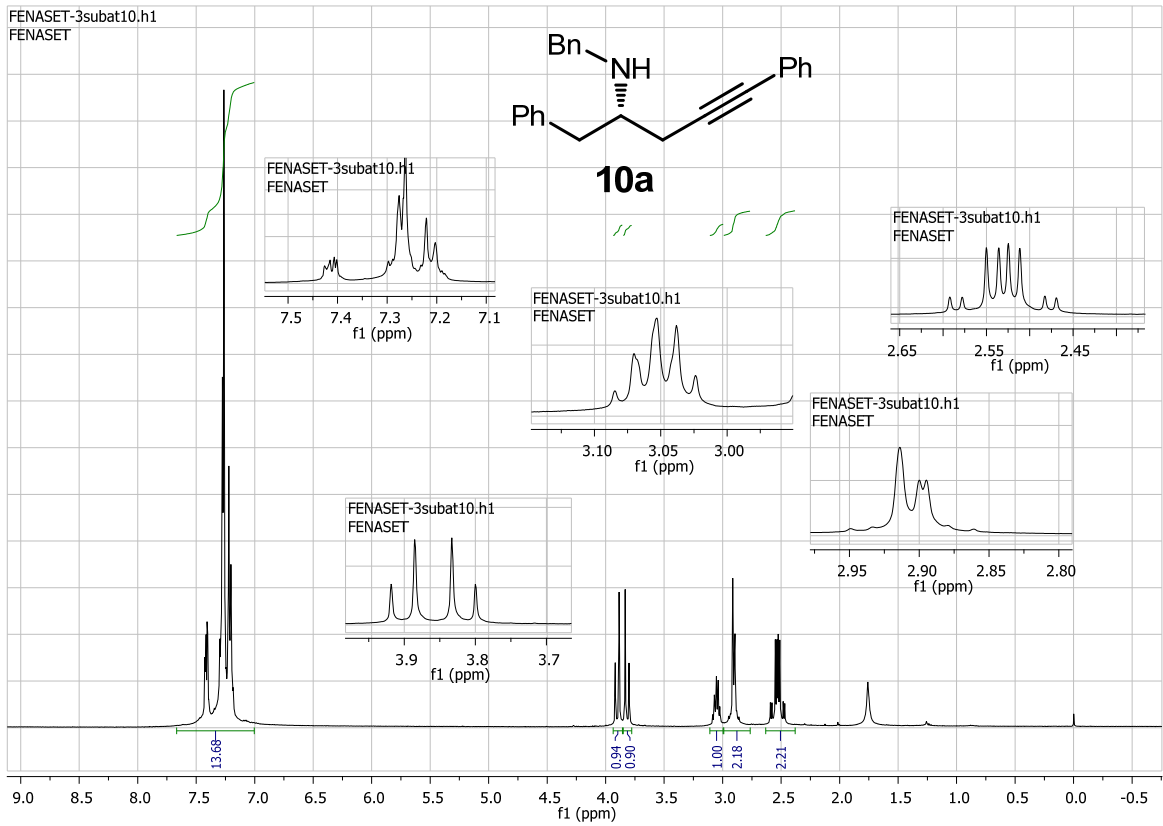
Şekil 6.7. (4S,5S)-3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**8f**) ¹H NMR spektrumu.



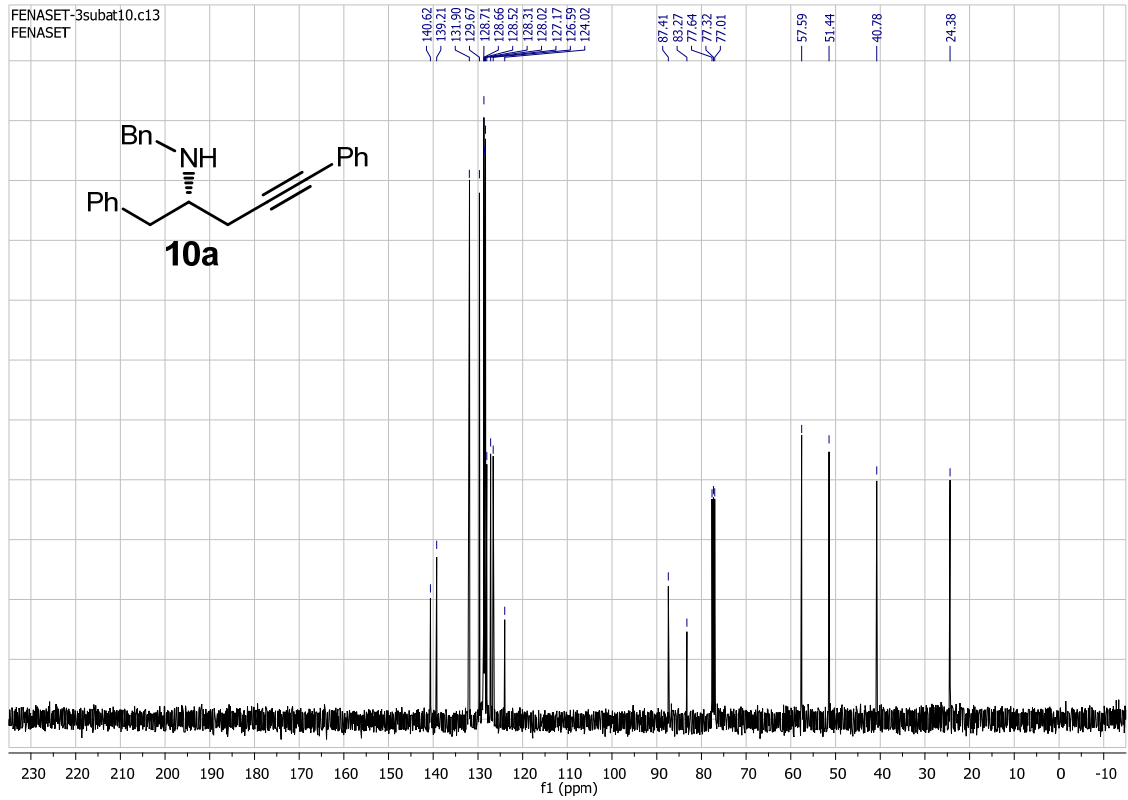
Şekil 6.8. (4S,5S)-3,4-Dimetil-5-fenil-[1,2,3]-okzatiyazolidin-2,2-dioksit bileşiğinin (**8f**) ¹³C NMR spektrumu.



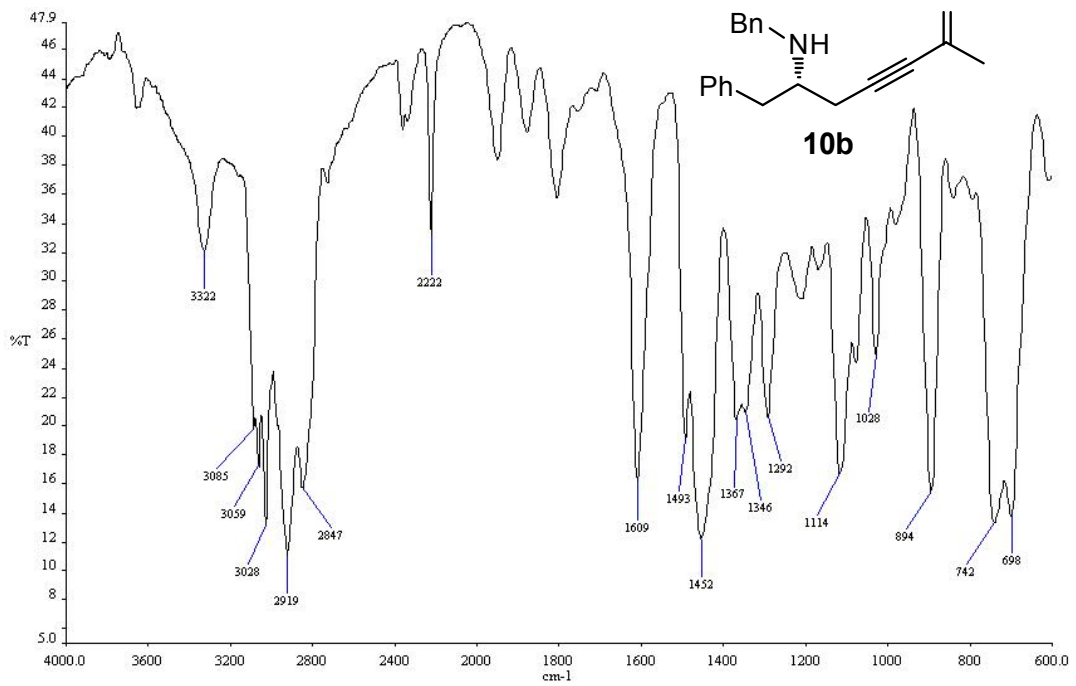
Şekil 6.9. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10a) IR spektrumu.



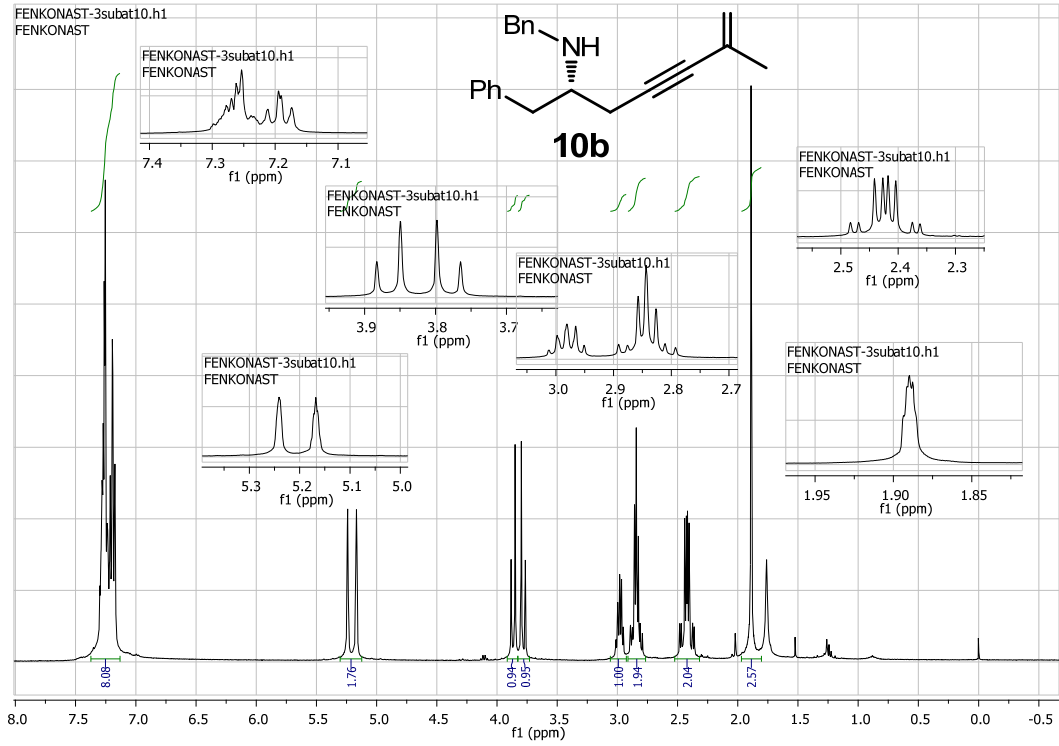
Şekil 6.10. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10a) ¹H NMR spektrumu.



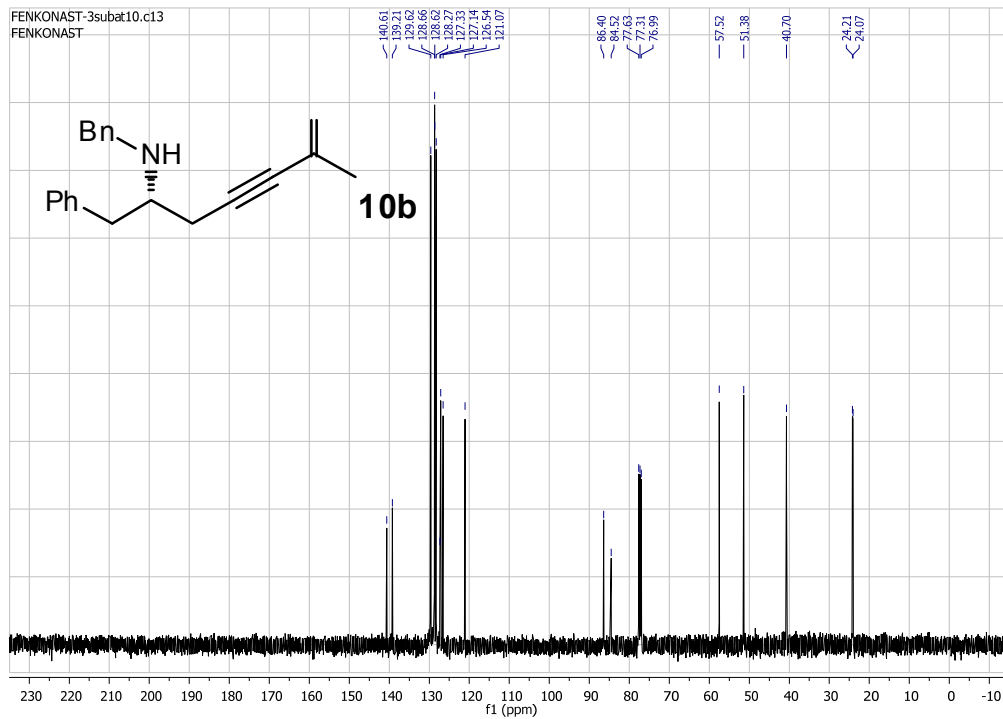
Şekil 6.11. (S)-N-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**10a**) ^{13}C NMR spektrumu.



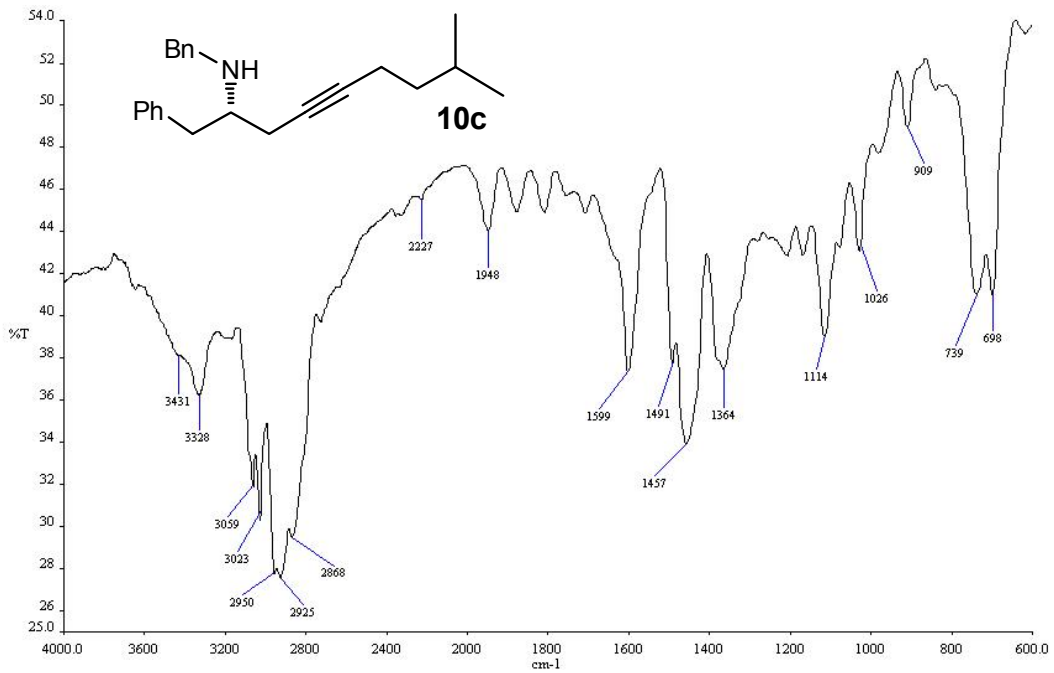
Şekil 6.12. (S)-N-Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (**10b**) IR spektrumu



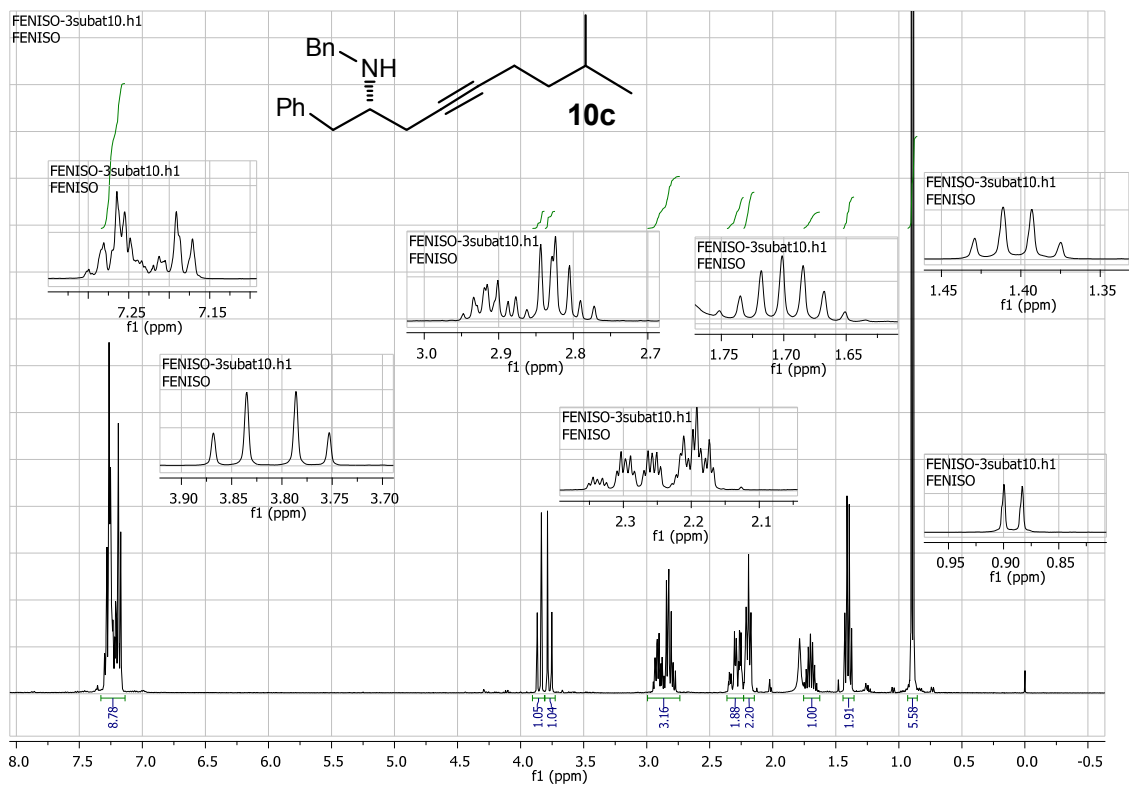
Şekil 6.13. (S)-N-Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (**10b**) ^1H NMR spektrumu.



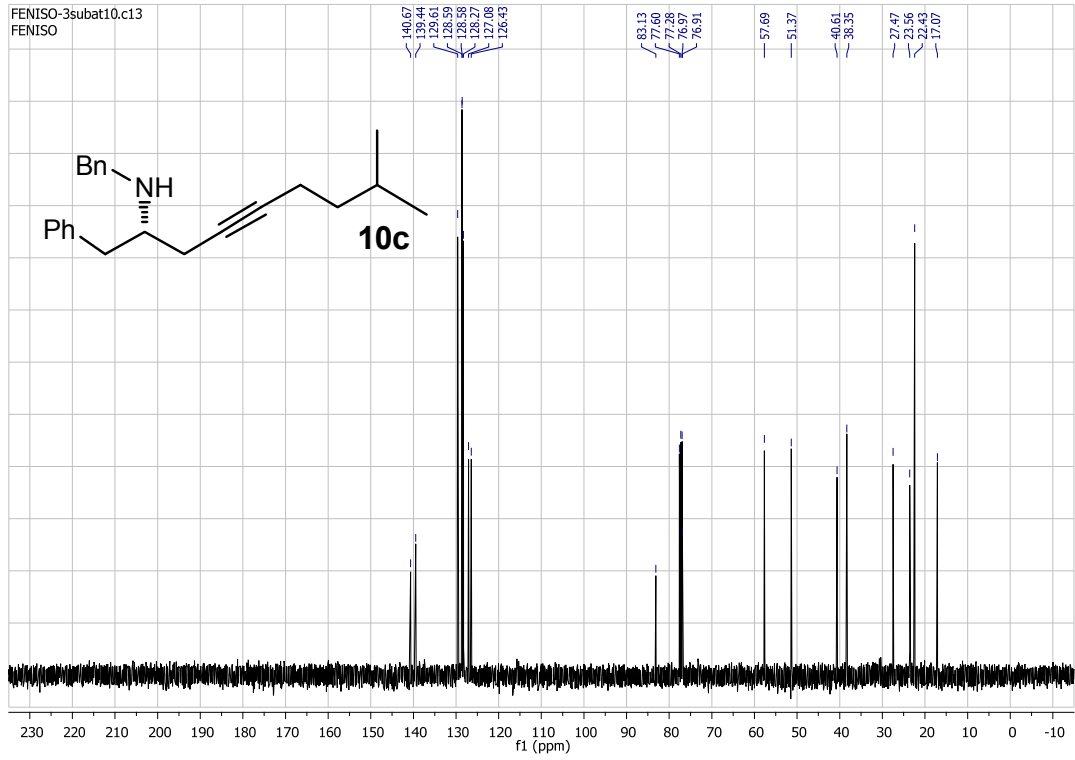
Şekil 6.14. (S)-N-Benzil-6-metil-1-fenil-6-en-4-in-2-heptilamin bileşiğinin (**10b**) ^{13}C NMR spektrumu.



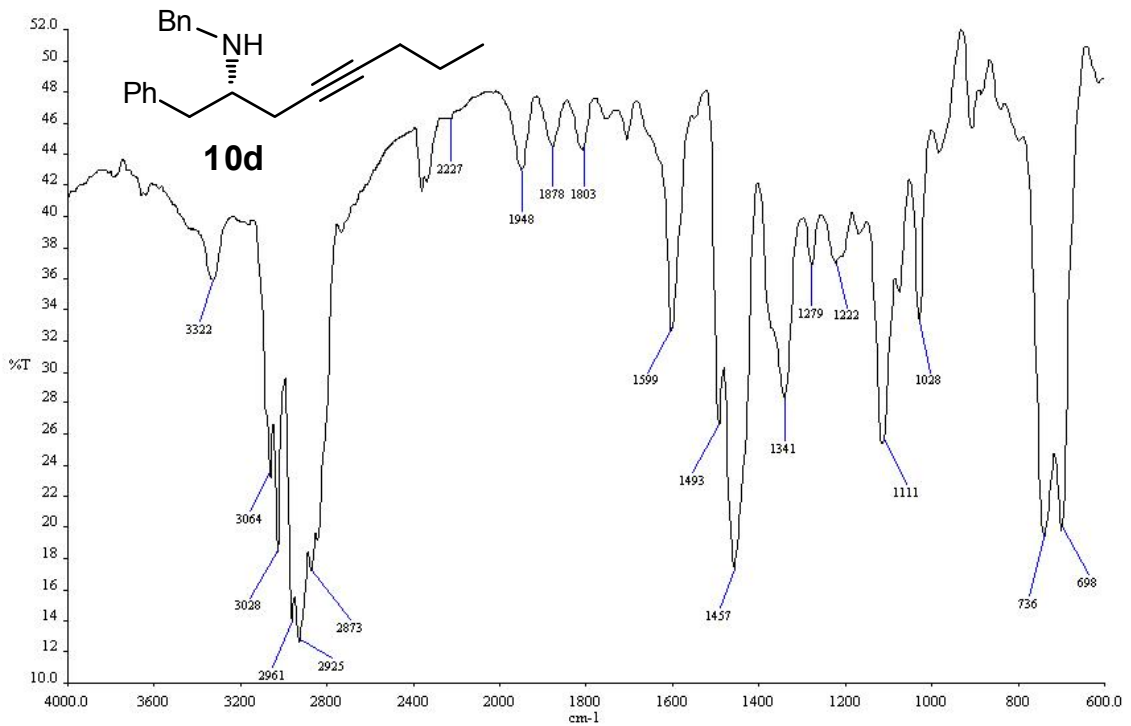
Şekil 6.15. (S)-N-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (**10c**) IR spektrumu



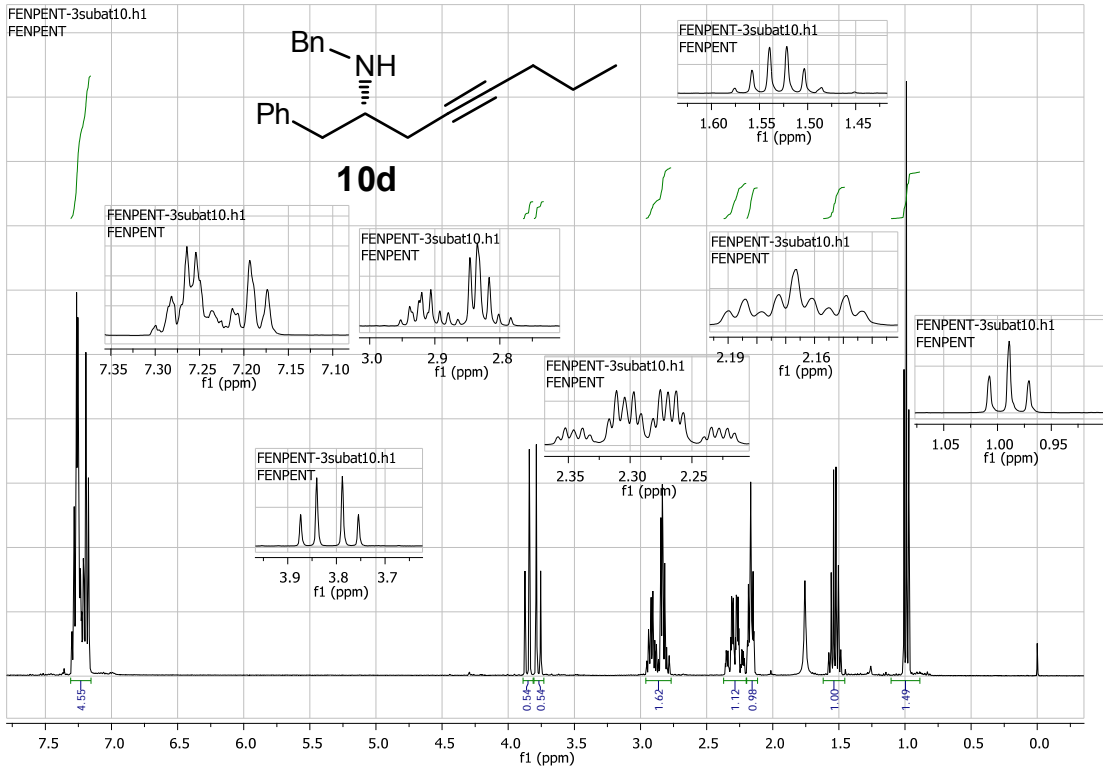
Şekil 6.16. (S)-N-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (**10c**) ¹H NMR spektrumu.



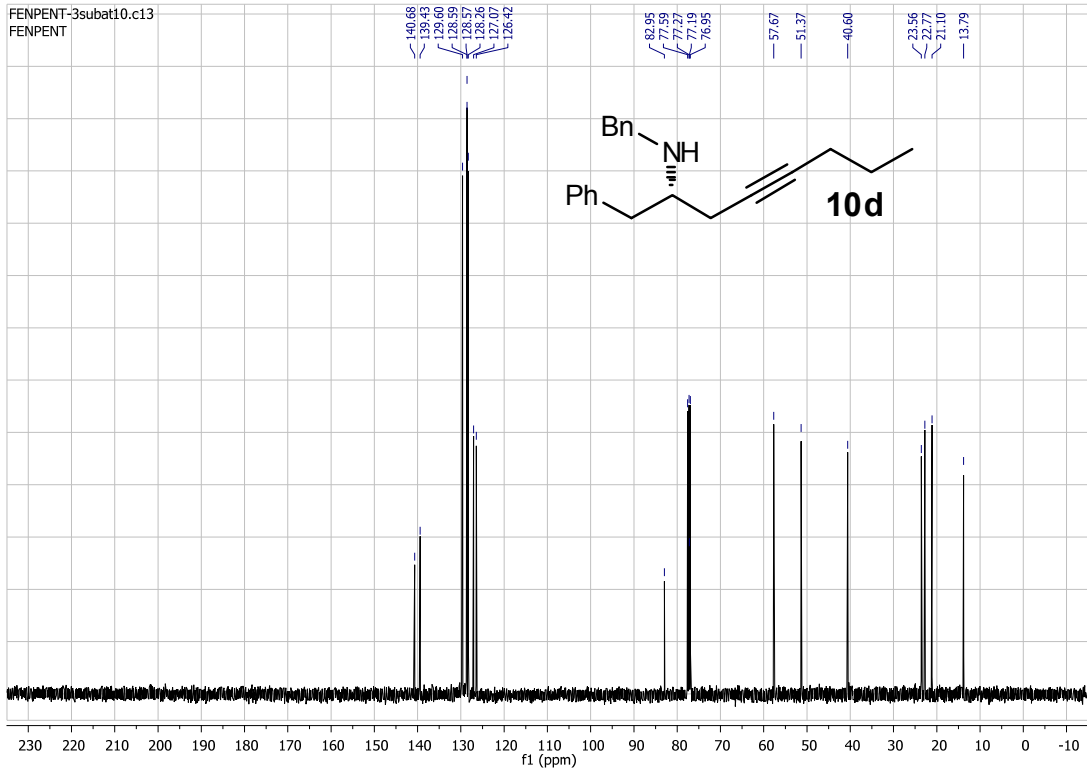
Şekil 6.17. (S)-N-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin bileşiğinin (10c) ^{13}C NMR spektrumu.



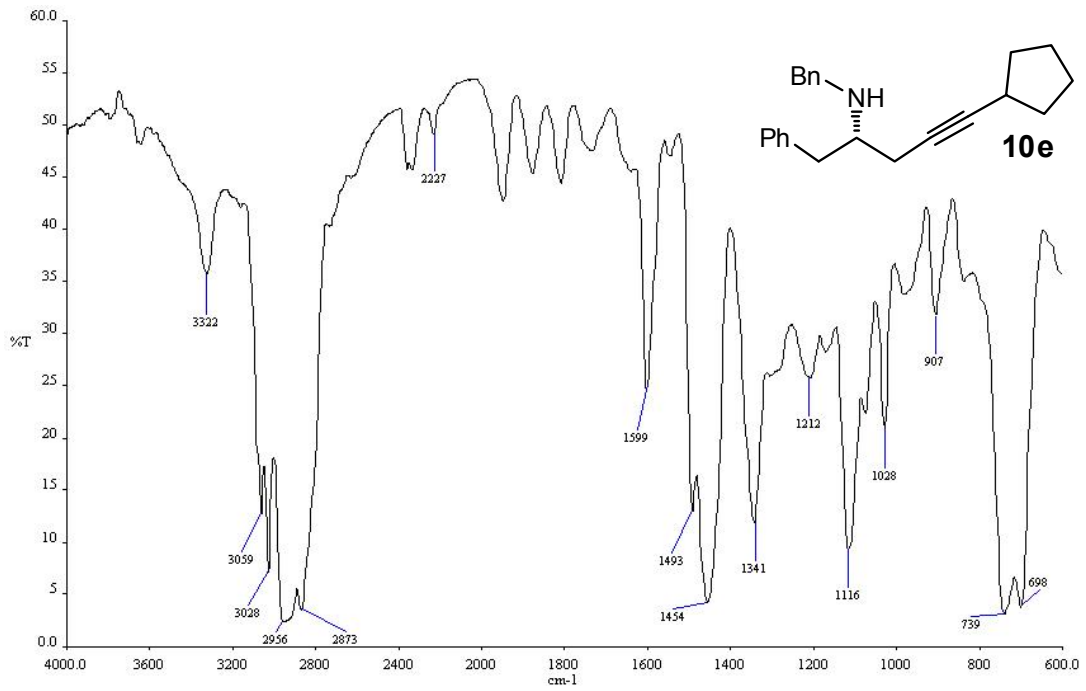
Şekil 6.18. (S)-N-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (10d) IR spektrumu.



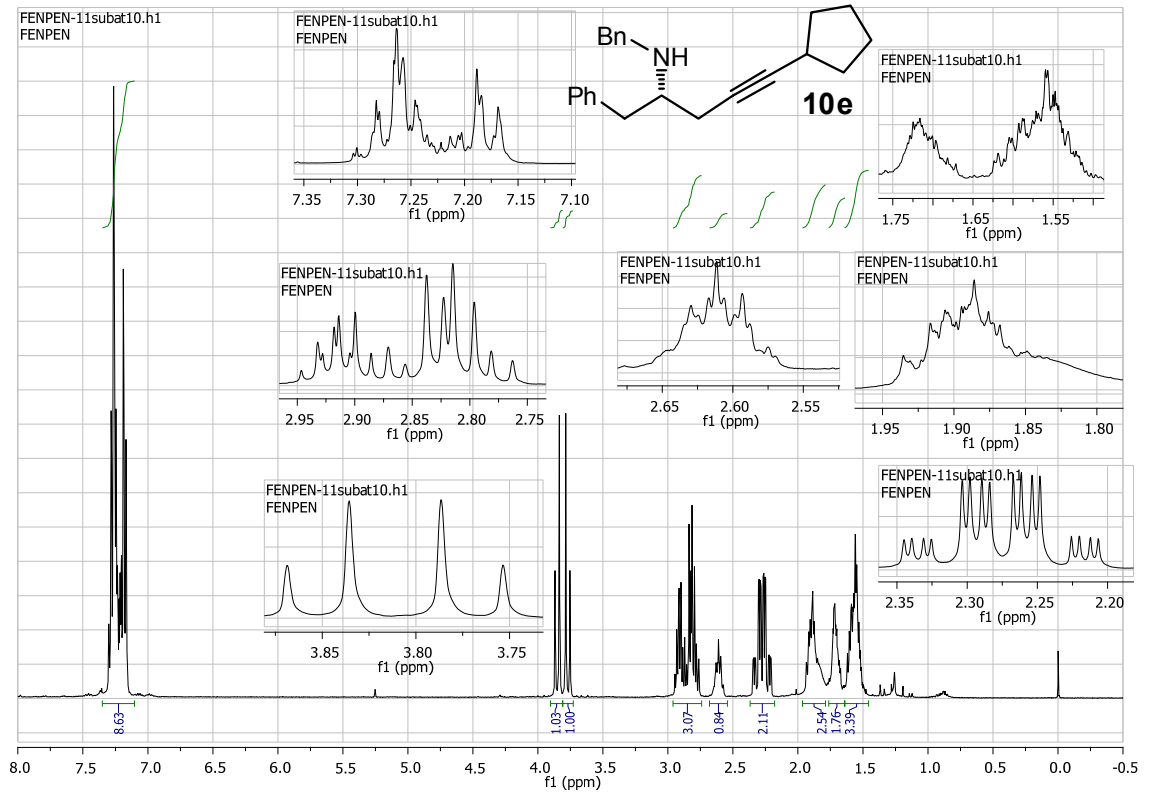
Şekil 6.19. (S)-N-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (**10d**) ^1H NMR spektrumu.



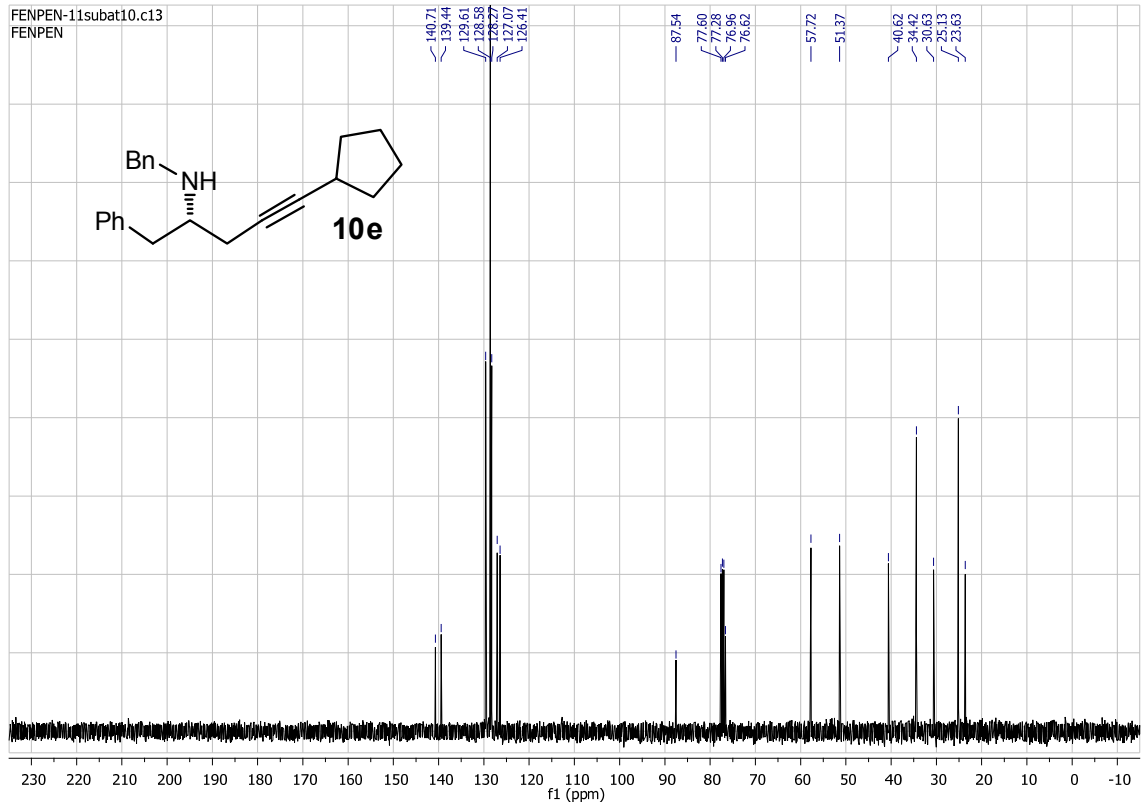
Şekil 6.20. (S)-N-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin bileşiğinin (**10d**) ^{13}C NMR spektrumu.



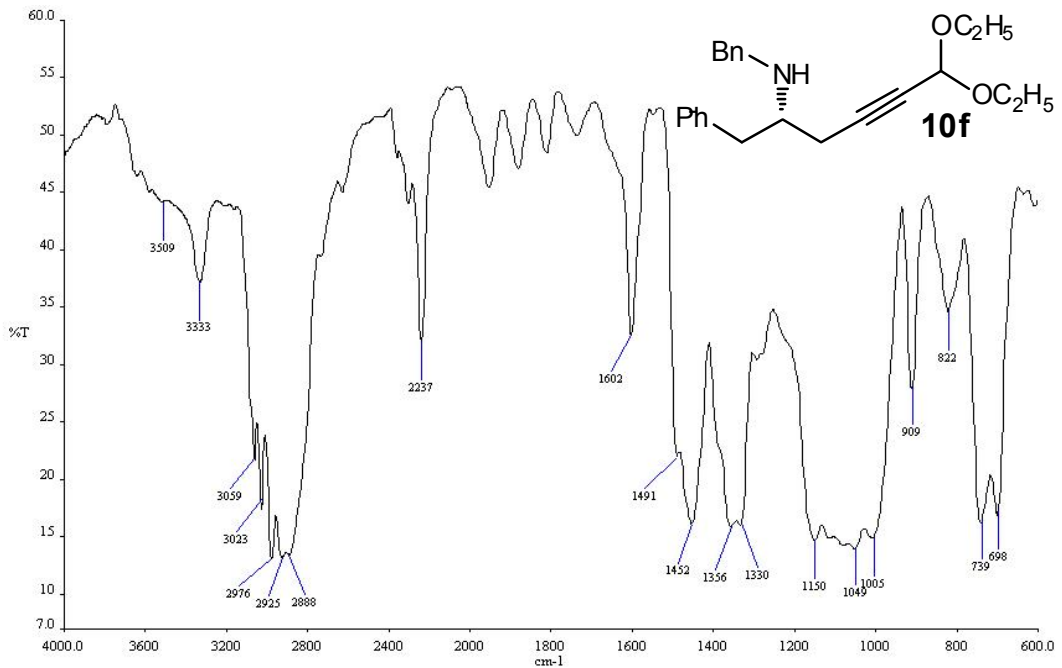
Şekil 6.21. (S)-N-Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10e) IR spektrumu.



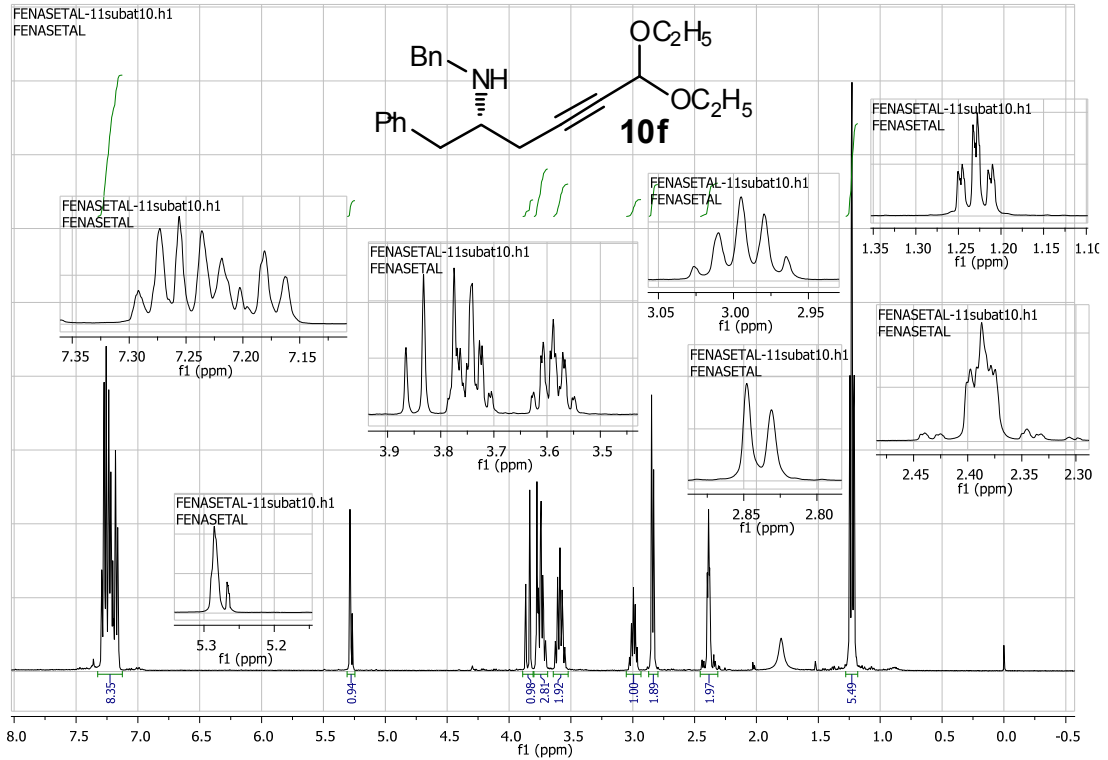
Şekil 6.22. (S)-N-Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10e) ¹H NMR spektrumu.



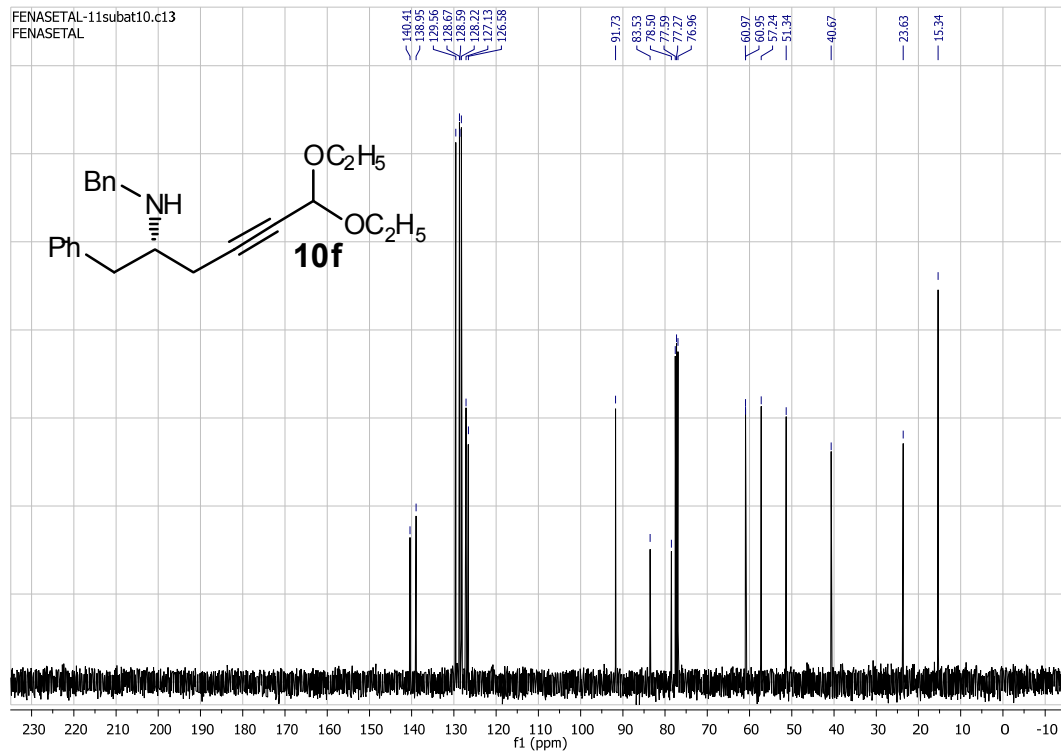
Şekil 6.23. (S)-N-Benzil-5-siklopentil-1-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**10e**) ^{13}C NMR spektrumu.



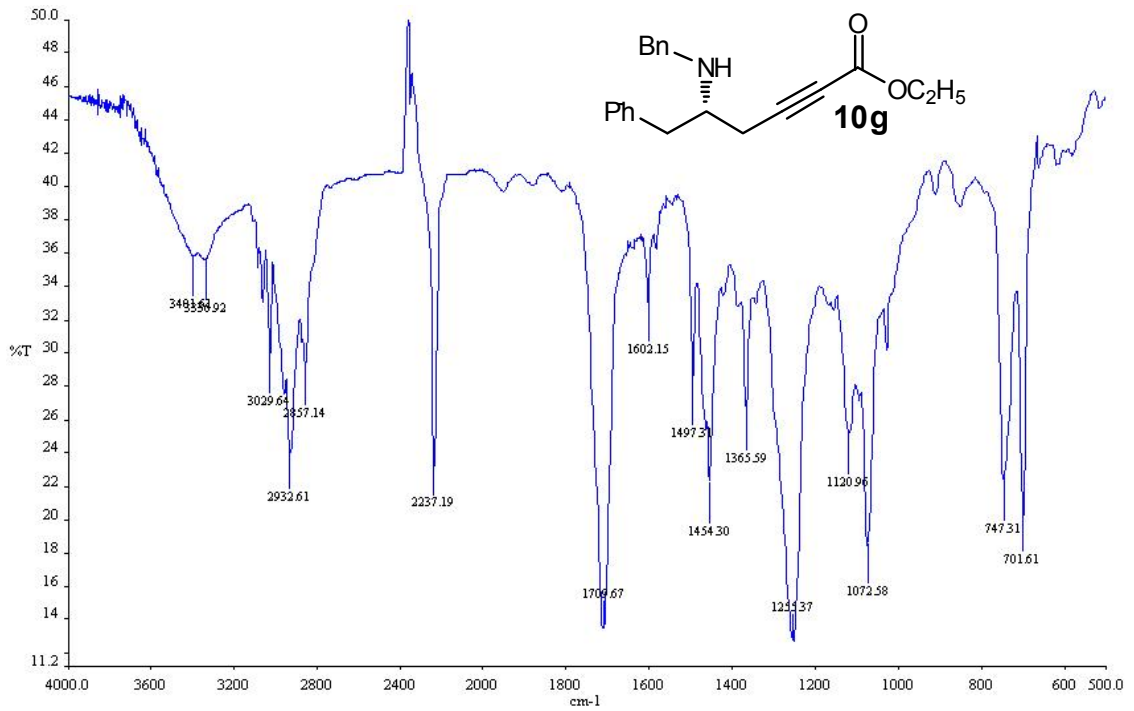
Şekil 6.24. (S)-N-Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10f**) IR spektrumu.



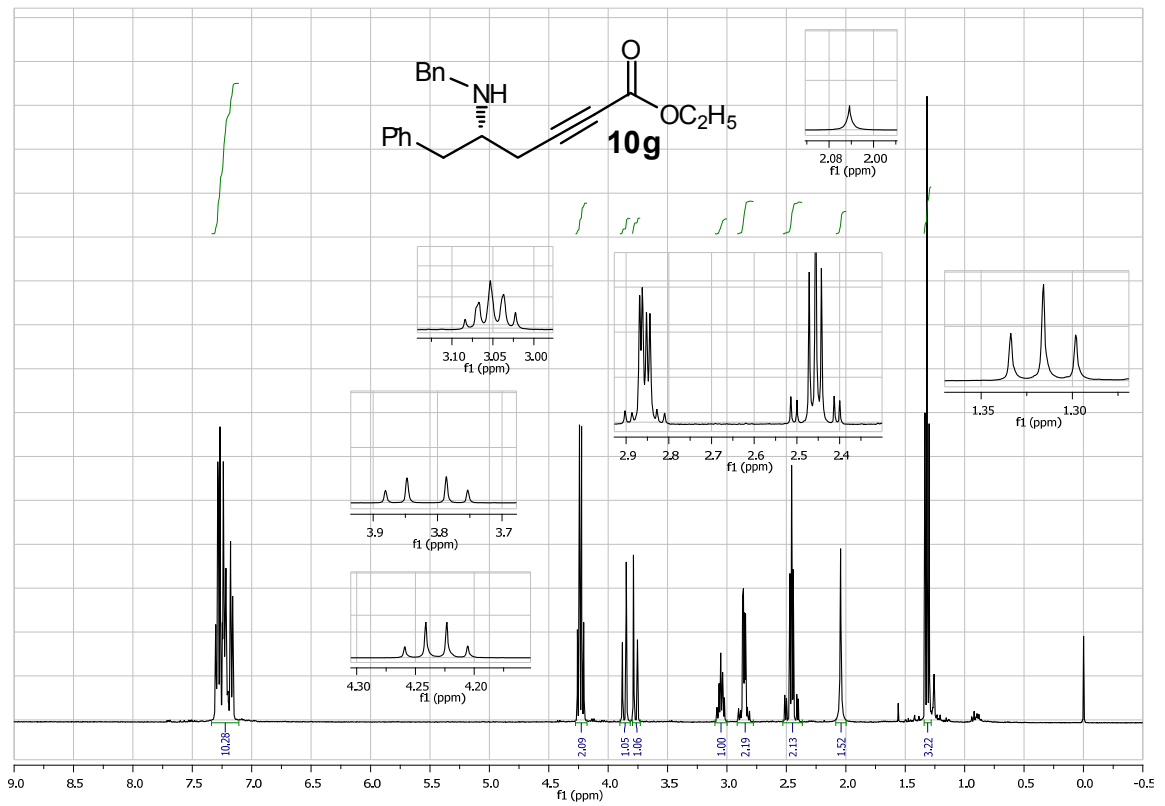
Şekil 6.25. (S)-N-Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10f**) ^1H NMR spektrumu



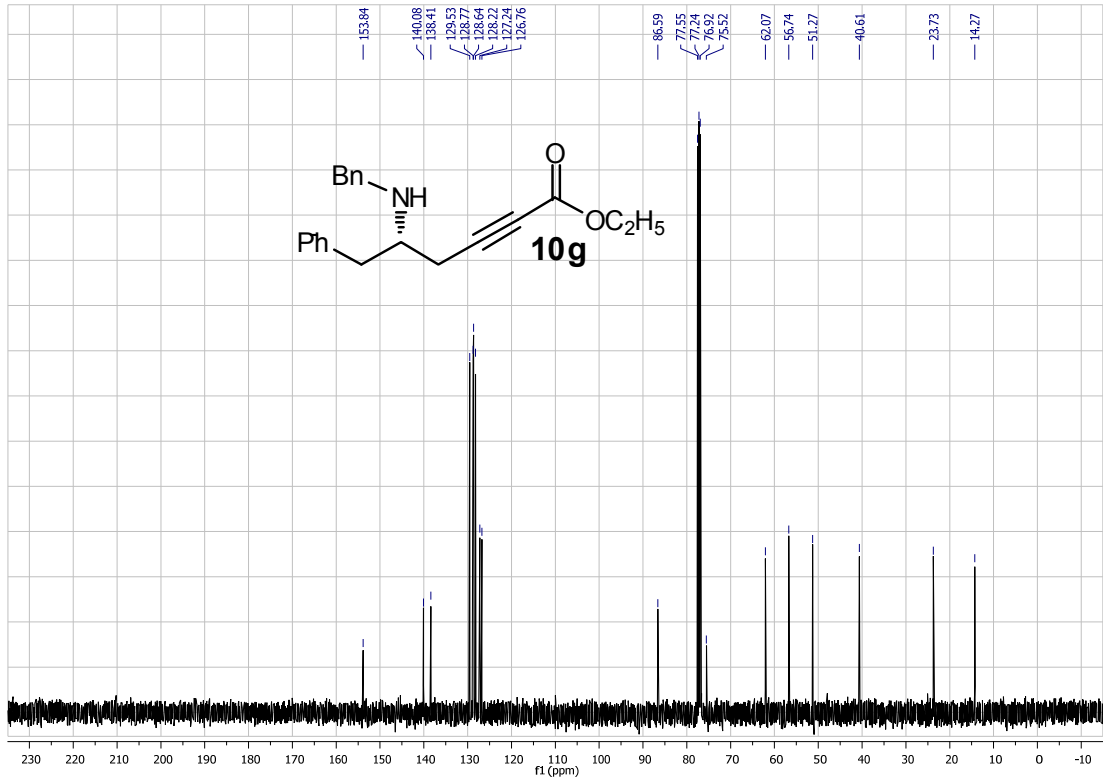
Şekil 6.26. (S)-N-Benzil-6,6-dietoksi-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10f**) ^{13}C NMR spektrumu.



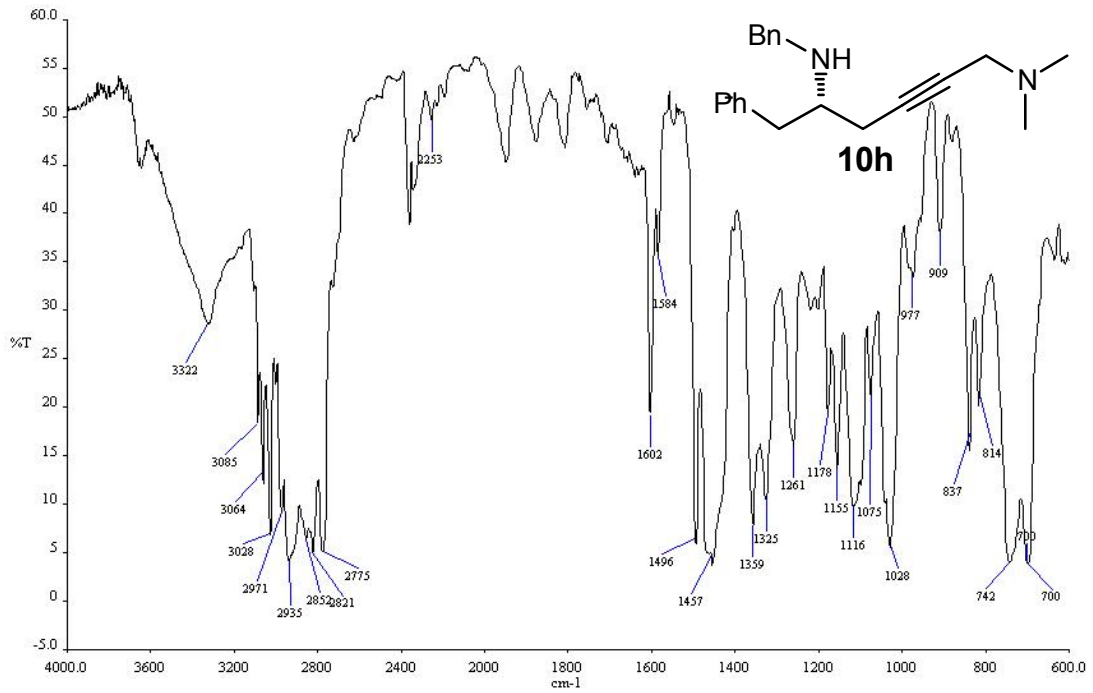
Şekil.6.27. (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (**10g**) IR spektrumu.



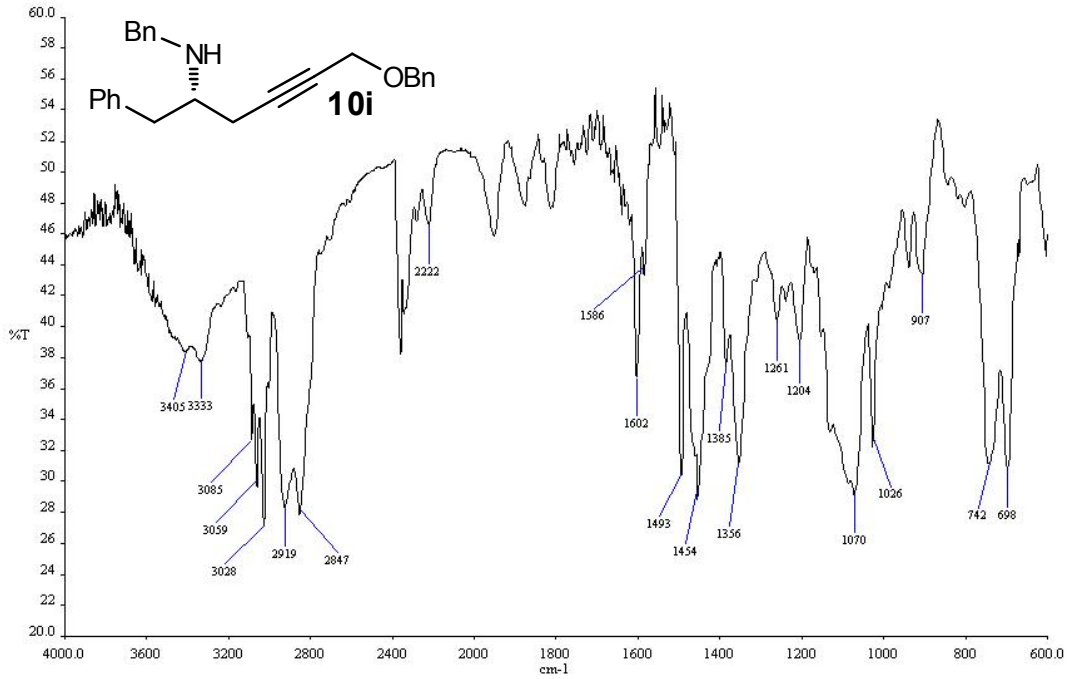
Şekil.6.28. (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (**10g**) ^1H NMR spektrumu.



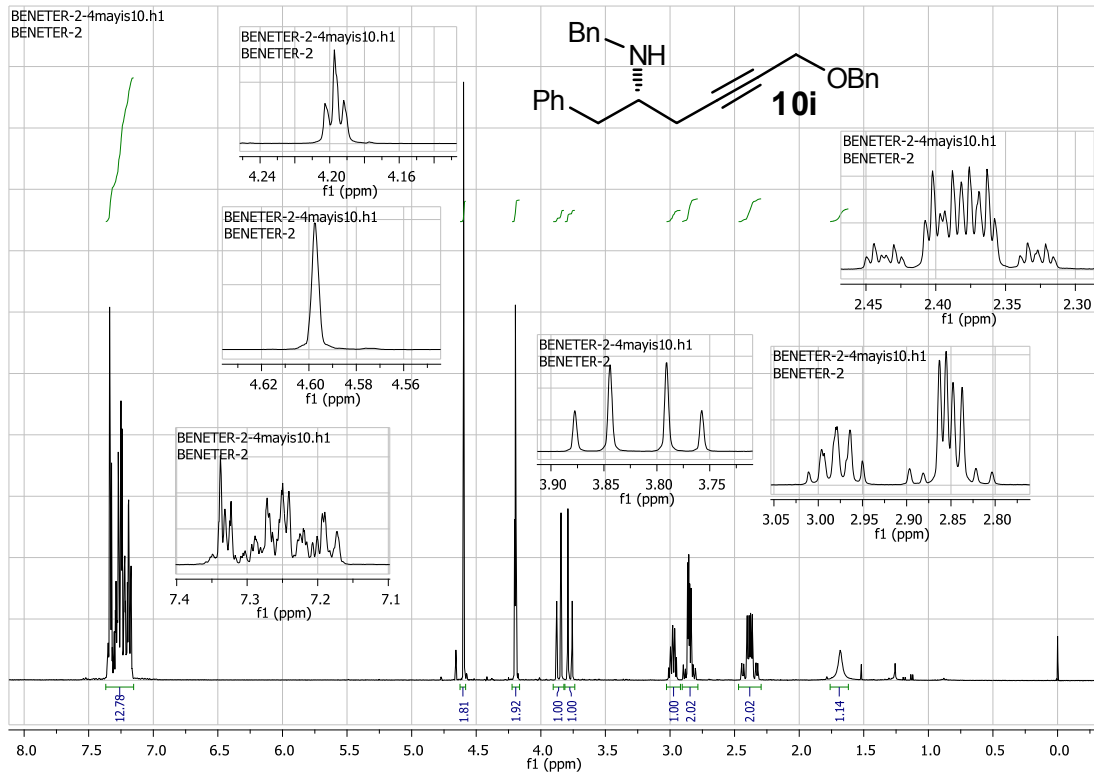
Şekil.6.29. (S)-Etil 5-(benzilamino)-6-fenil-2-hekzinoat bileşiğinin (**10g**) ^{13}C NMR spektrumu.



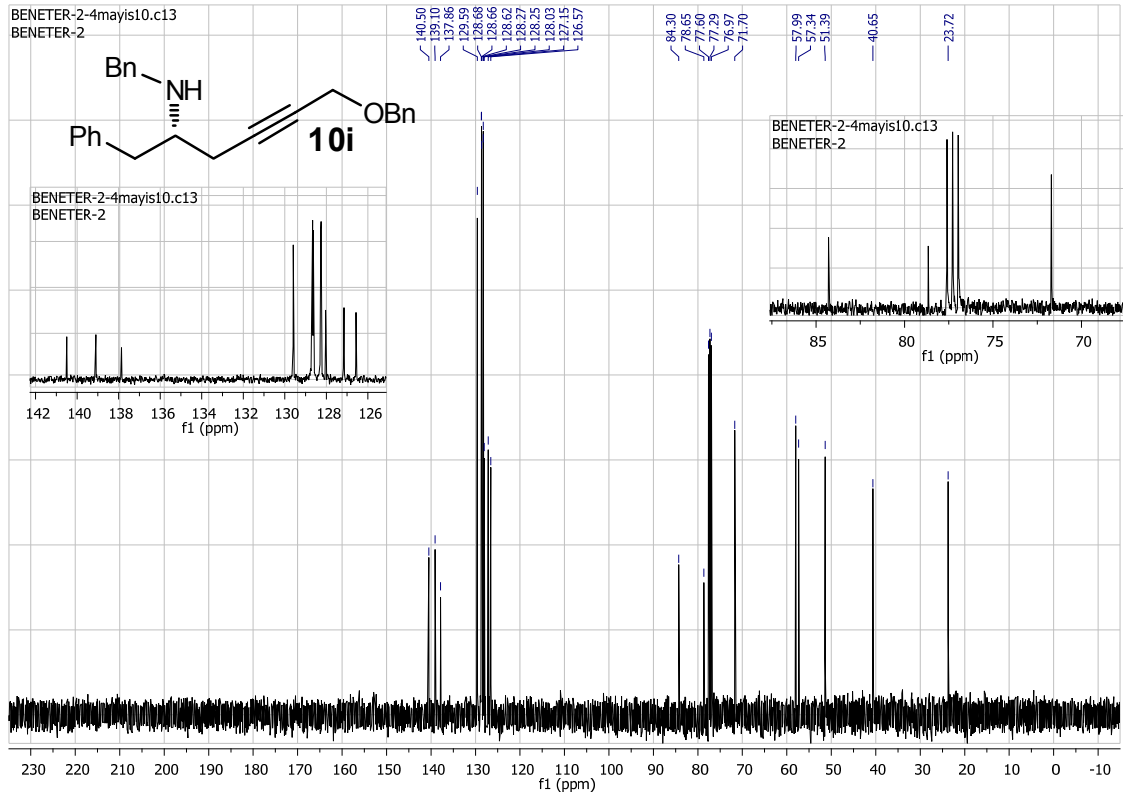
Şekil.6.30. (S)-*N*⁵-Benzil-*N*¹,*N*¹-dimetil-6-fenil-2-in-1,5-hekzildiamin bileşiğinin (**10h**) IR spektrumu.



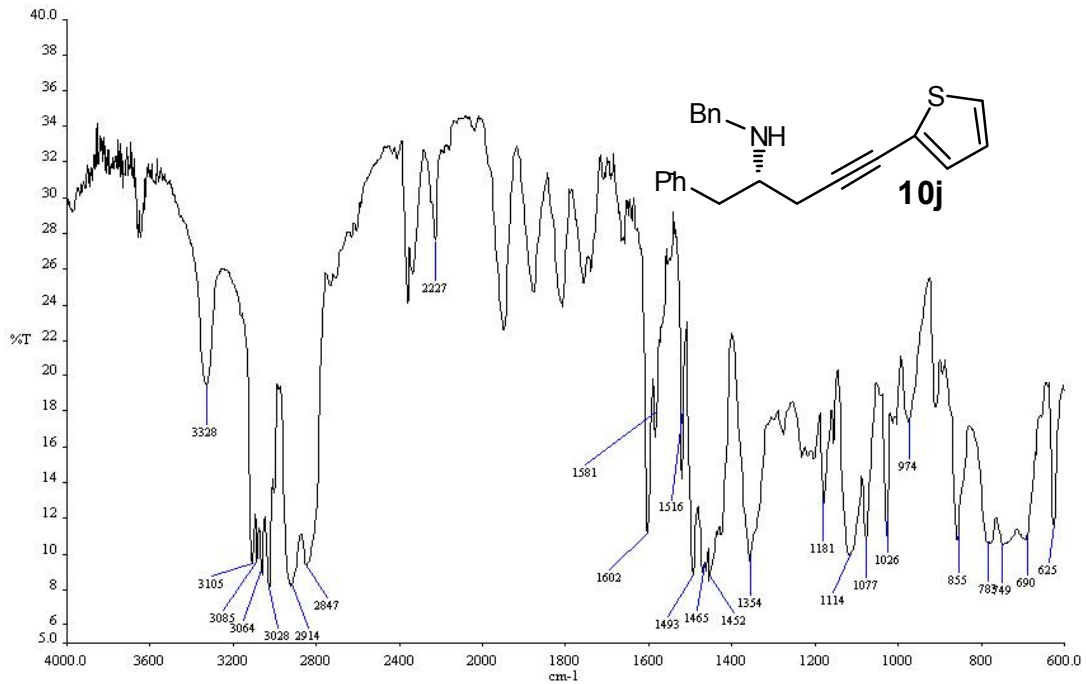
Şekil.6.33. (S)-N-Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10i**) IR spektrumu.



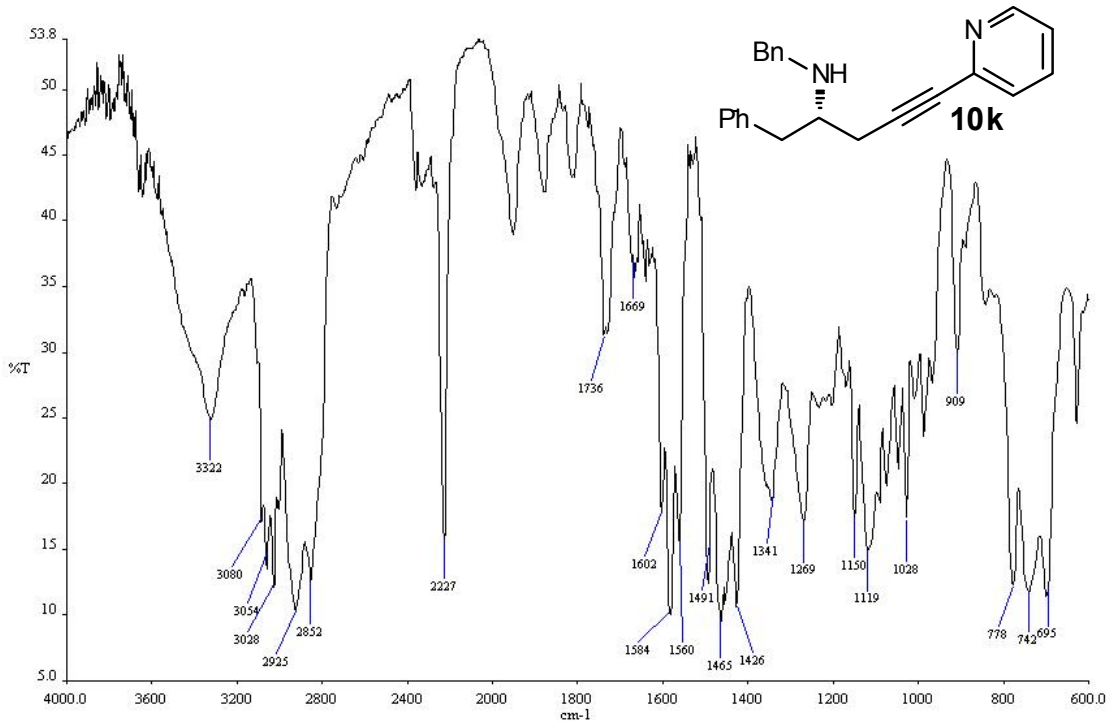
Şekil.6.34. (S)-N-Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10i**) ¹H NMR spektrumu.



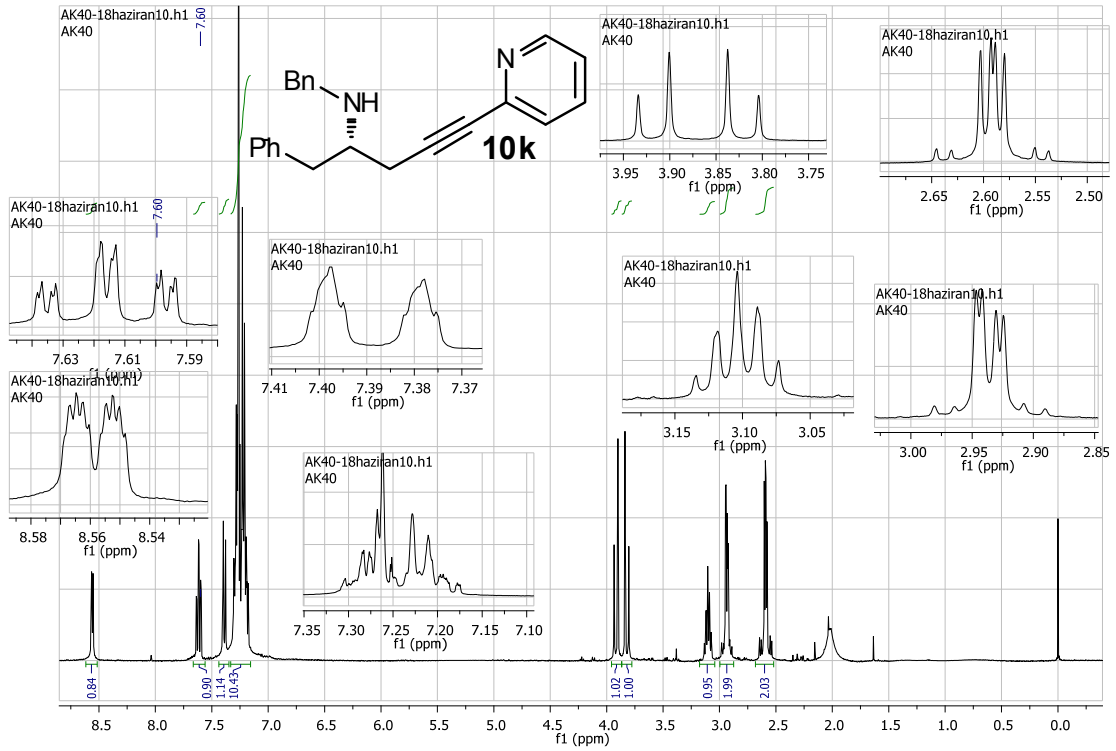
Şekil.6.35. (S)-N-Benzil-6-(benziloksi)-1-fenil-4-in-2-hekzilamin bileşiğinin (**10i**) ^{13}C NMR spektrumu.



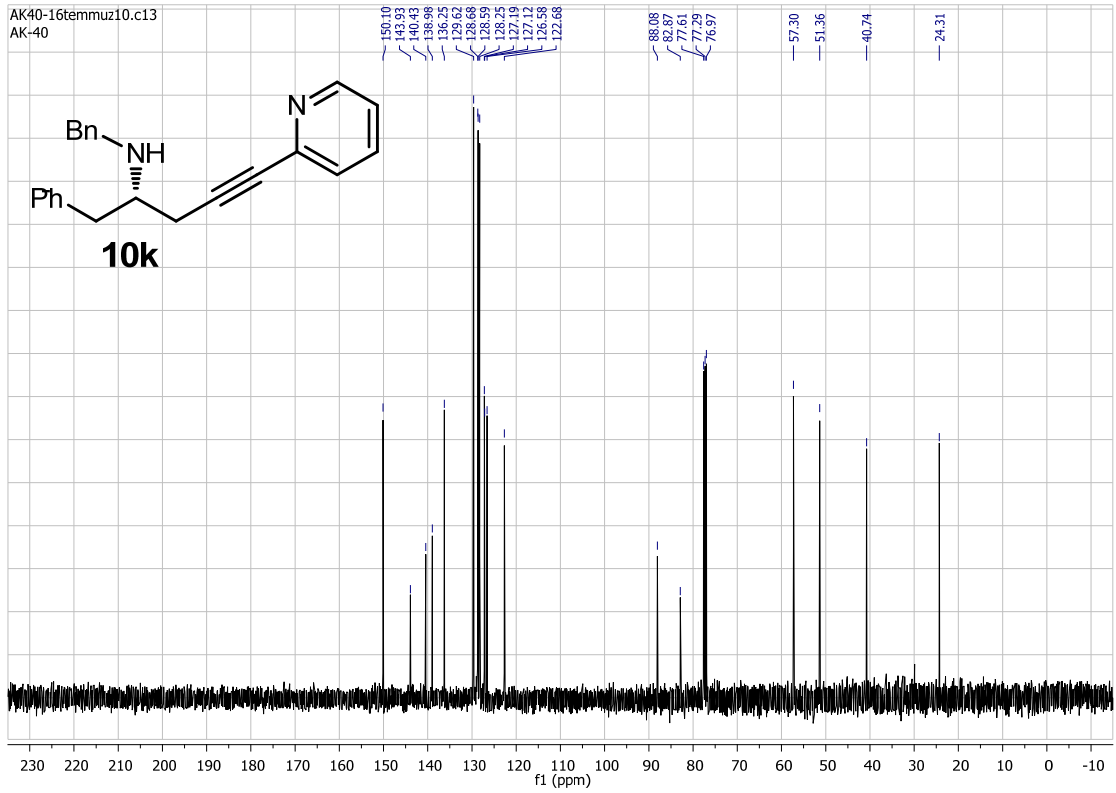
Şekil.6.36. (S)-N-benzil-1-fenil-5-(2-tiyofenil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**10j**) IR spektrumu.



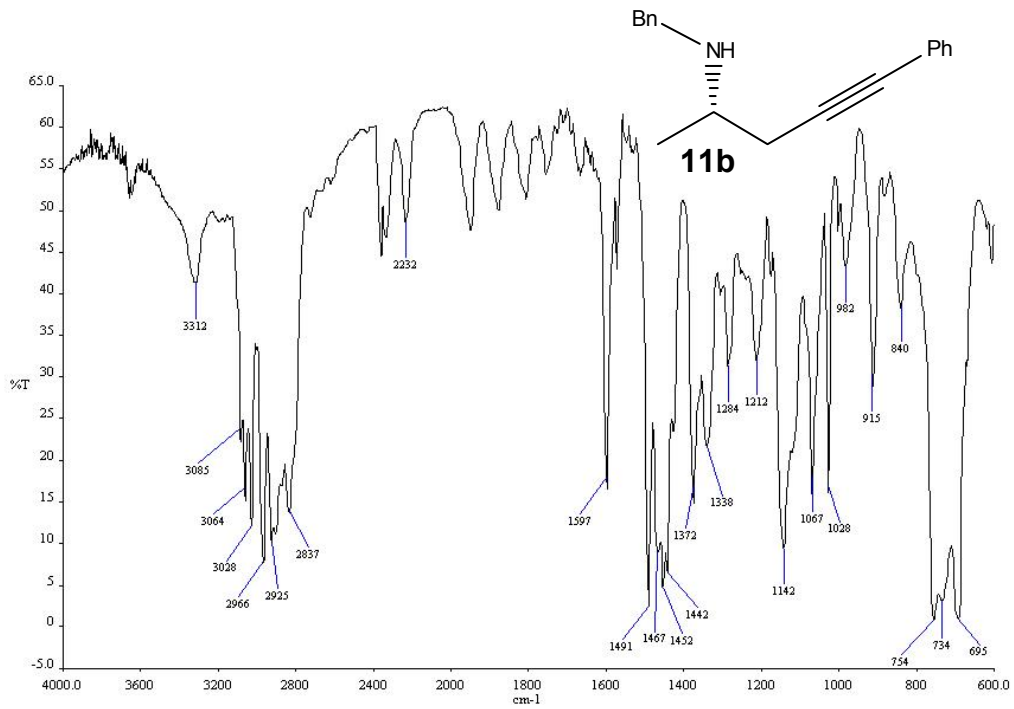
Şekil.6.39. (S)-N-Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10k) IR spektrumu.



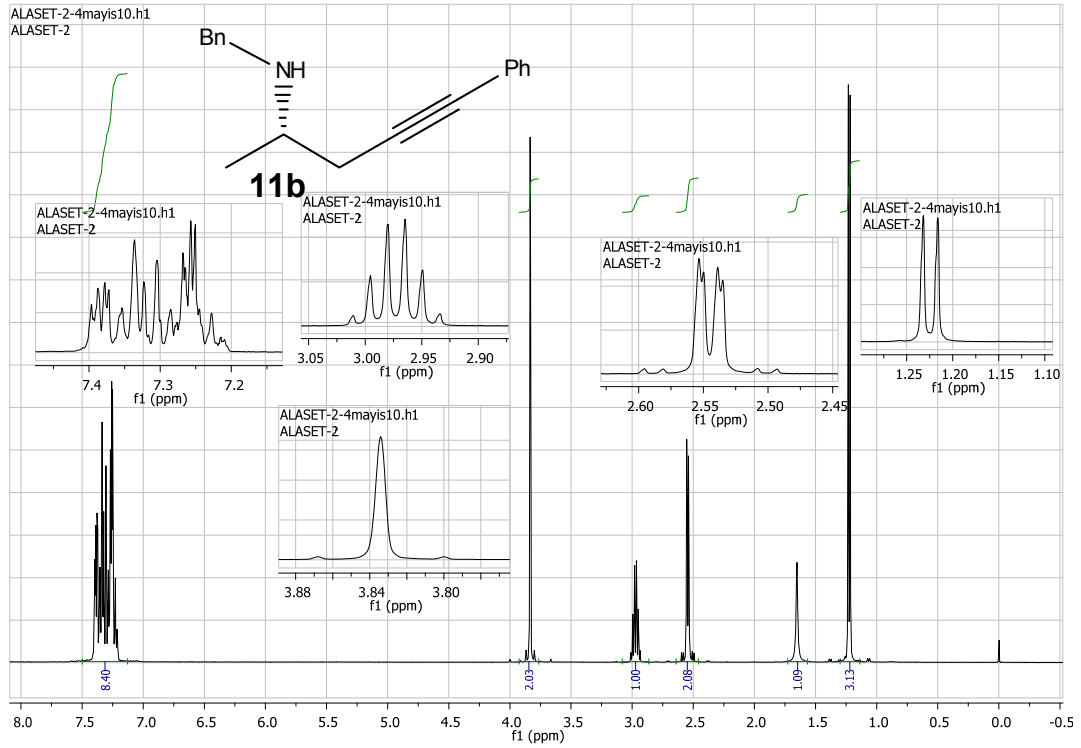
Şekil.6.40. (S)-N-Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (10k) ¹H NMR spektrumu.



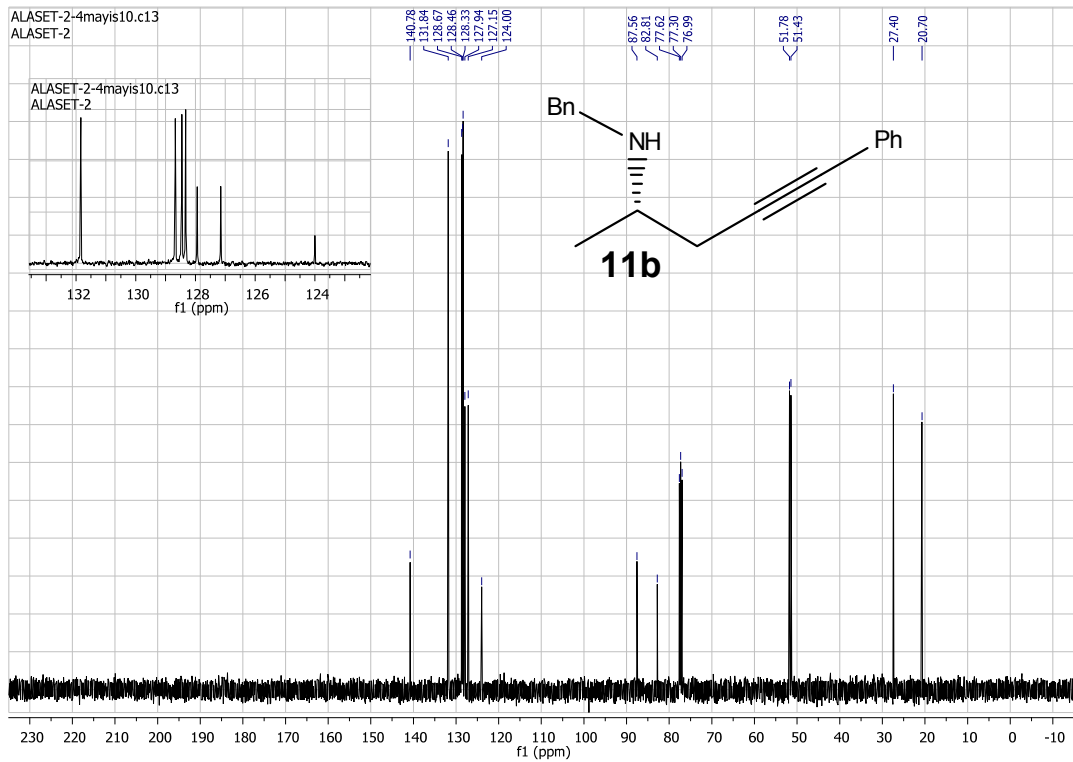
Şekil.6.41. (S)-N-Benzil-1-fenil-5-(2-piridinil)-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**10k**) ^{13}C NMR spektrumu.



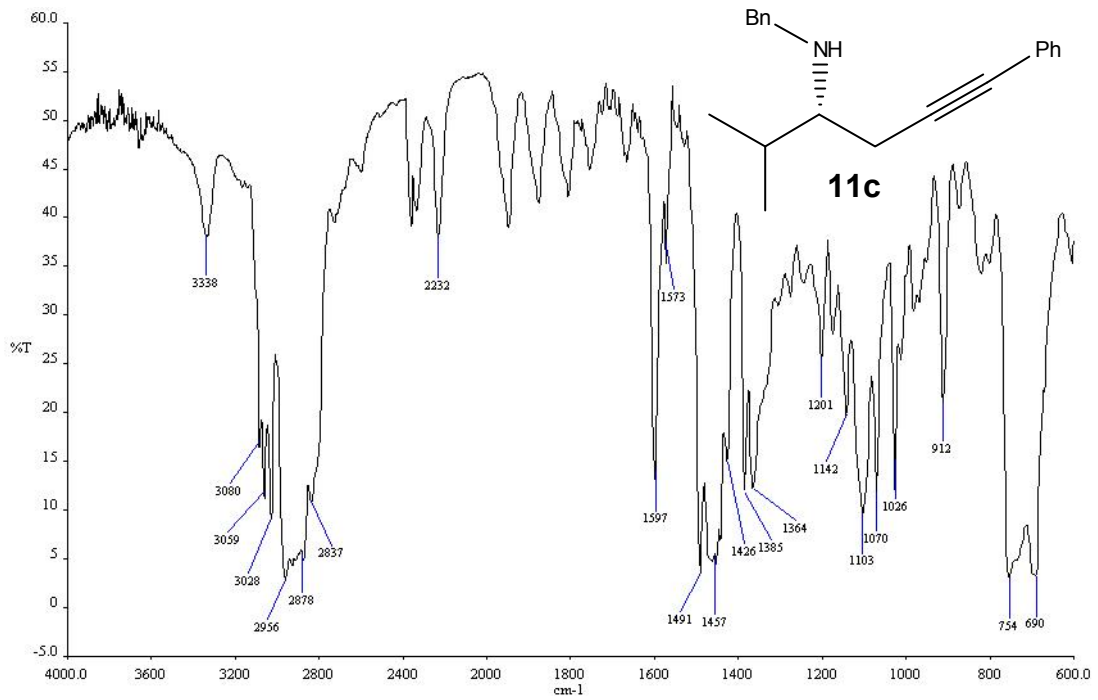
Şekil.6.42. (S)-N-Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**11b**) IR spektrumu.



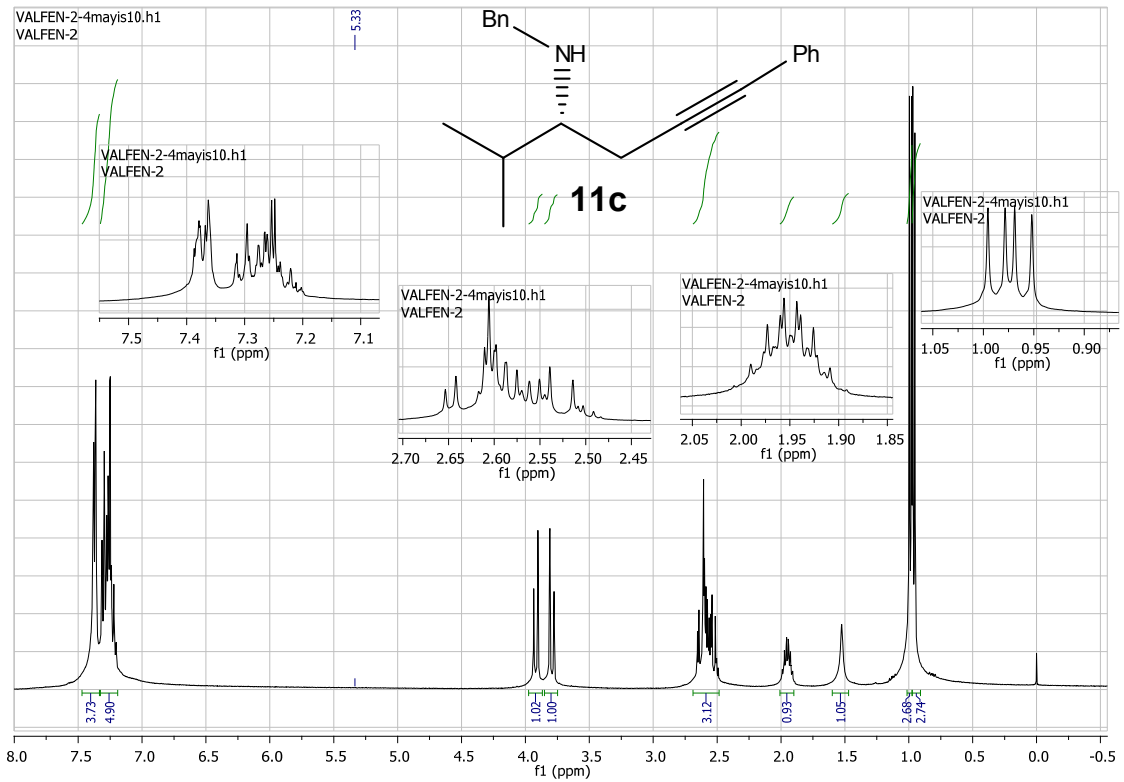
Şekil.6.43. (S)-N-Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**11b**) ^1H NMR spektrumu.



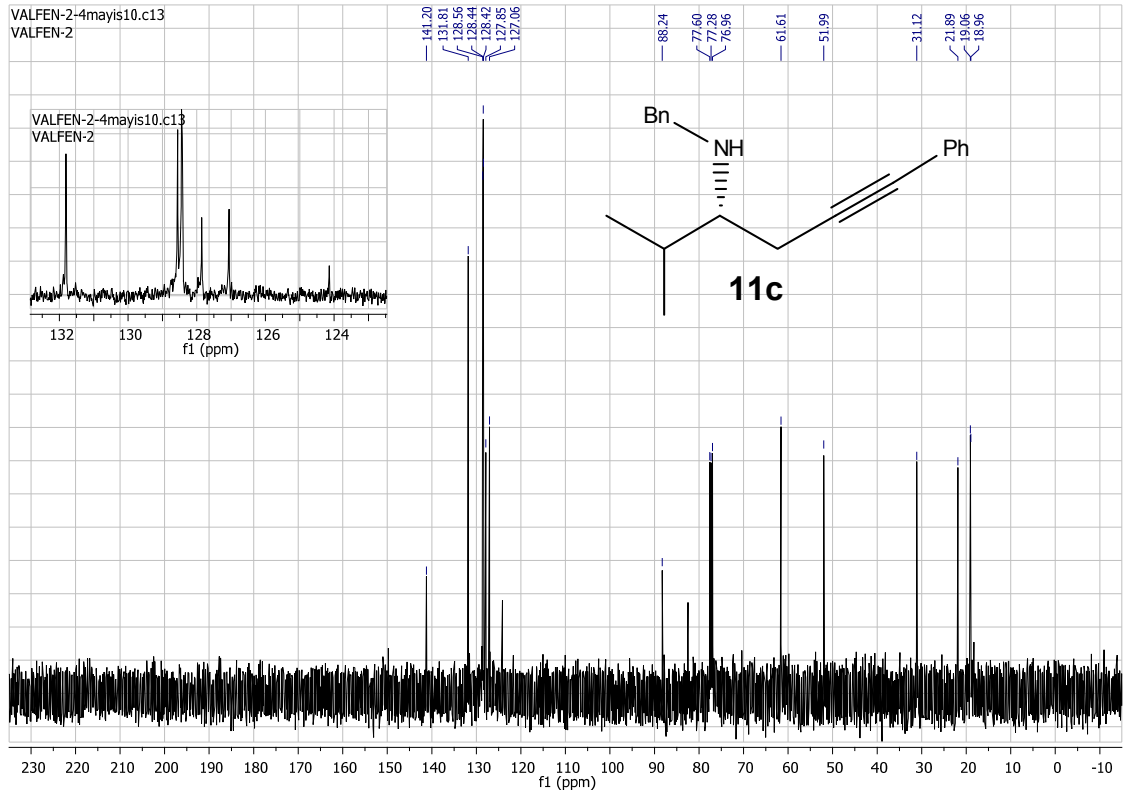
Şekil.6.44. (S)-N-Benzil-5-fenil-4-in-2-pentilamin bileşiğinin (**11b**) ^{13}C NMR spektrumu.



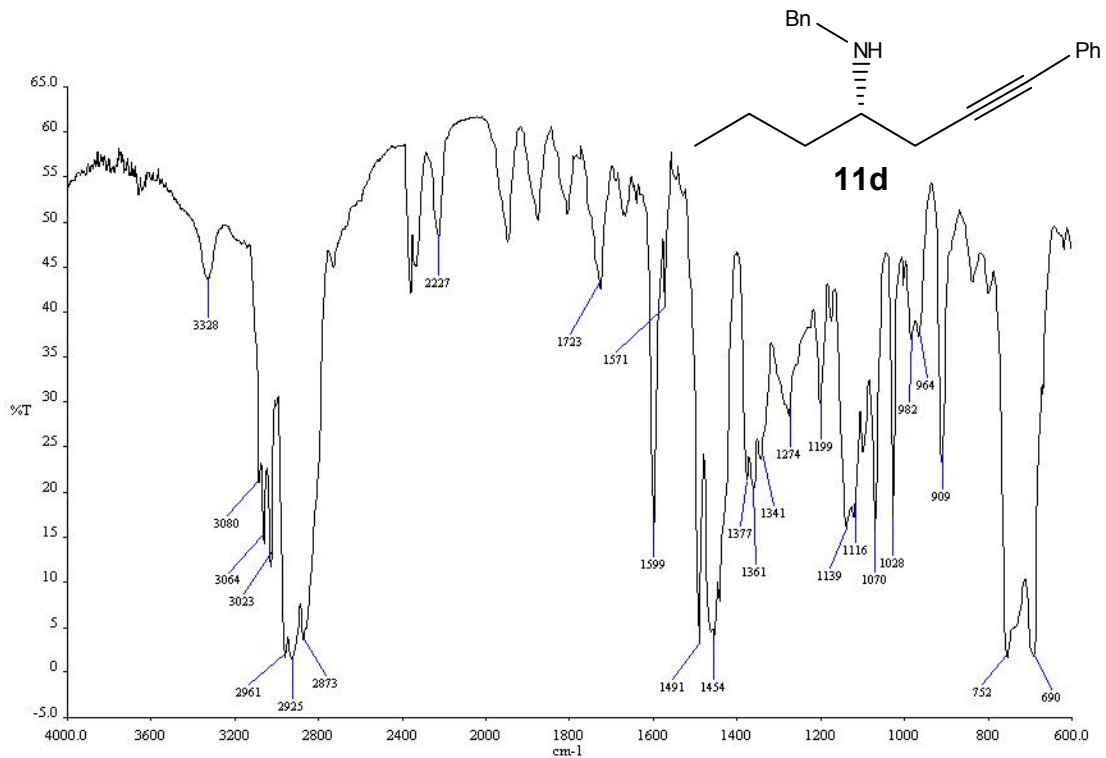
Şekil.6.45. (R)-N-Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-heksilamin bileşiğinin (11c) IR spektrumu.



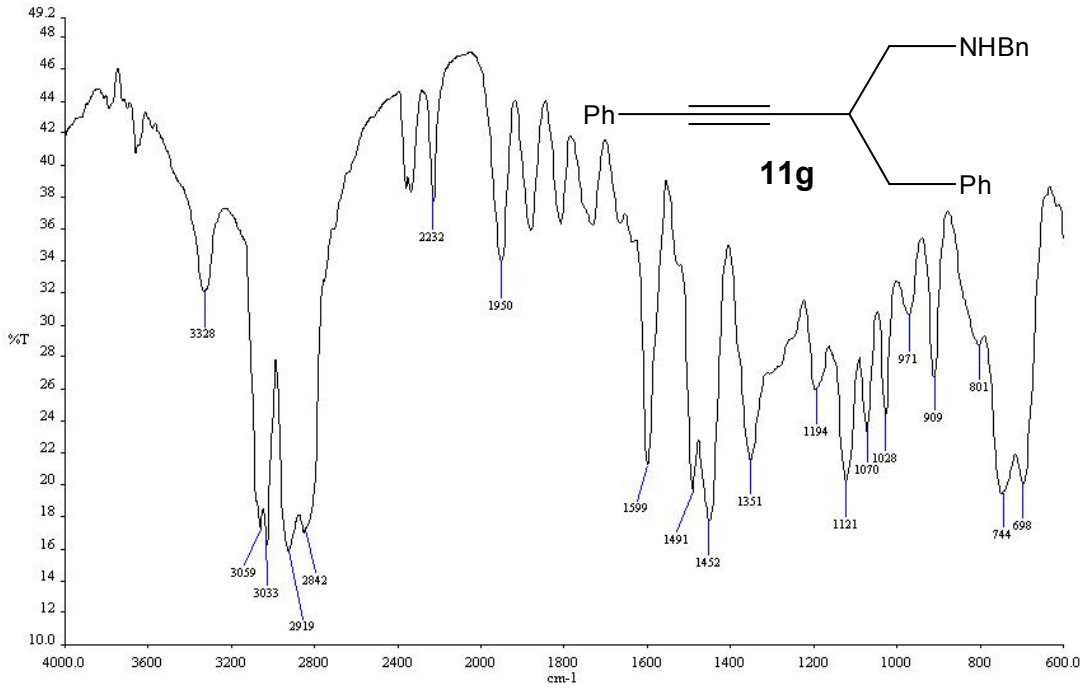
Şekil.6.46. (R)-N-Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-heksilamin bileşiğinin (11c) ¹H NMR spektrumu.



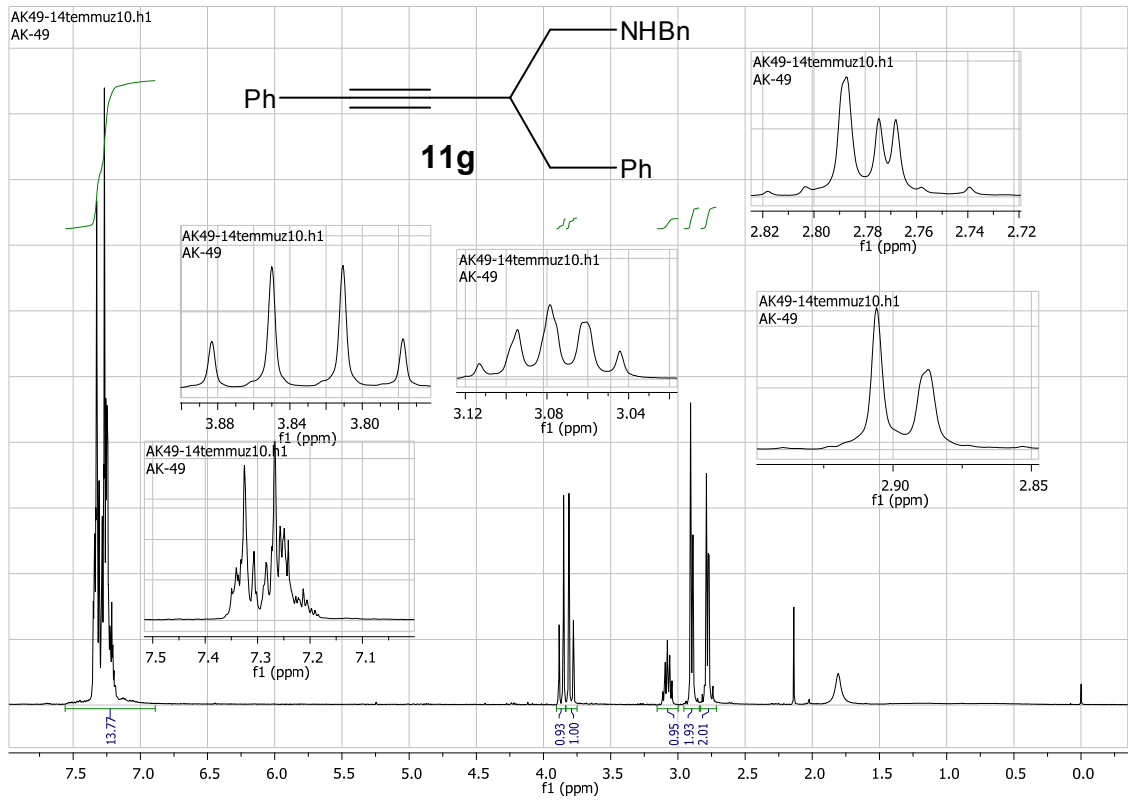
Şekil.6.47. (R)-N-Benzil-2-metil-6-fenil-5-in-3-hekzilamin bileşiğinin (11c) ^{13}C NMR spektrumu.



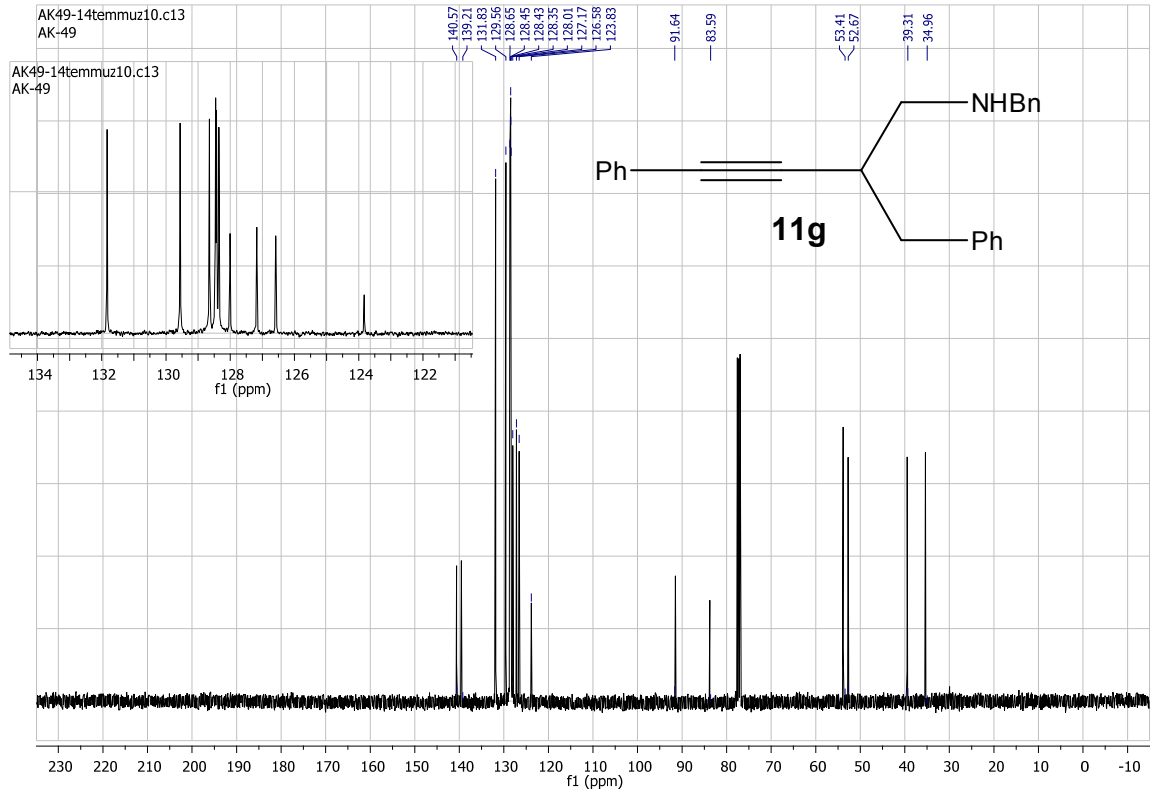
Şekil.6.48. (S)-N-Benzil-1-fenil-1-in-4-heptilamin bileşiğinin (11d) IR spektrumu.



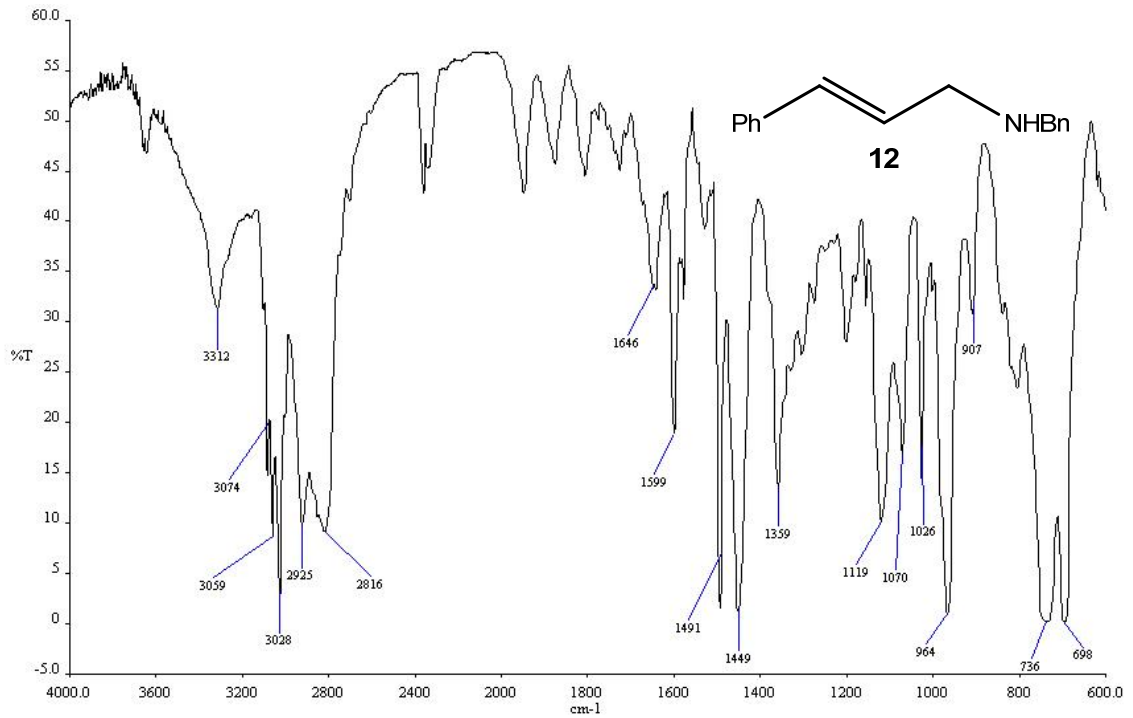
Şekil.6.51. *N*,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (**11g**) IR spektrumu.



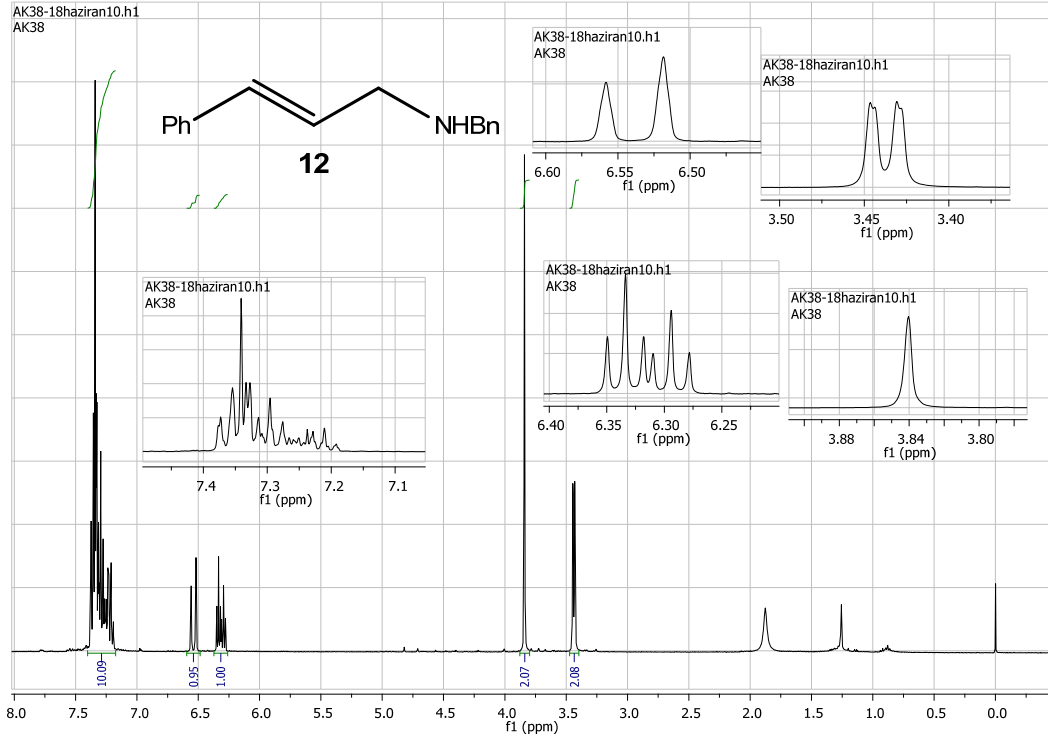
Şekil.6.52. *N*,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (**11g**) ^1H NMR spektrumu.



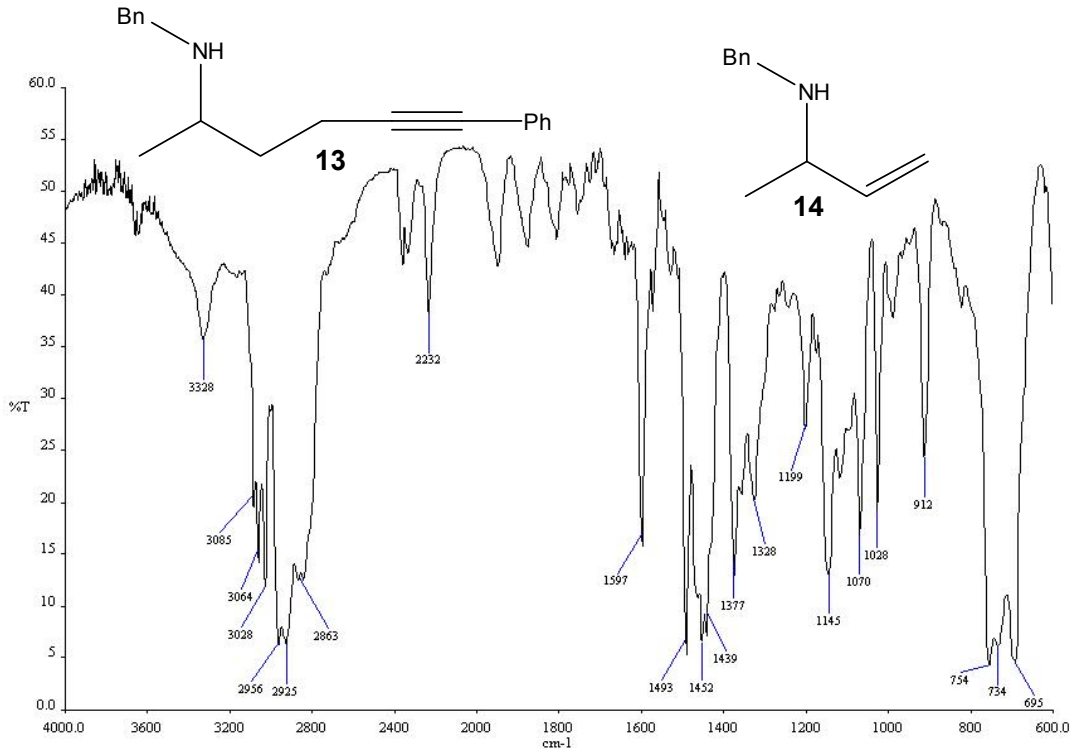
Şekil.6.53. *N*,2-Dibenzil-4-fenil-3-in-1-butilamin bileşiğinin (**11g**) ^{13}C NMR spektrumu.



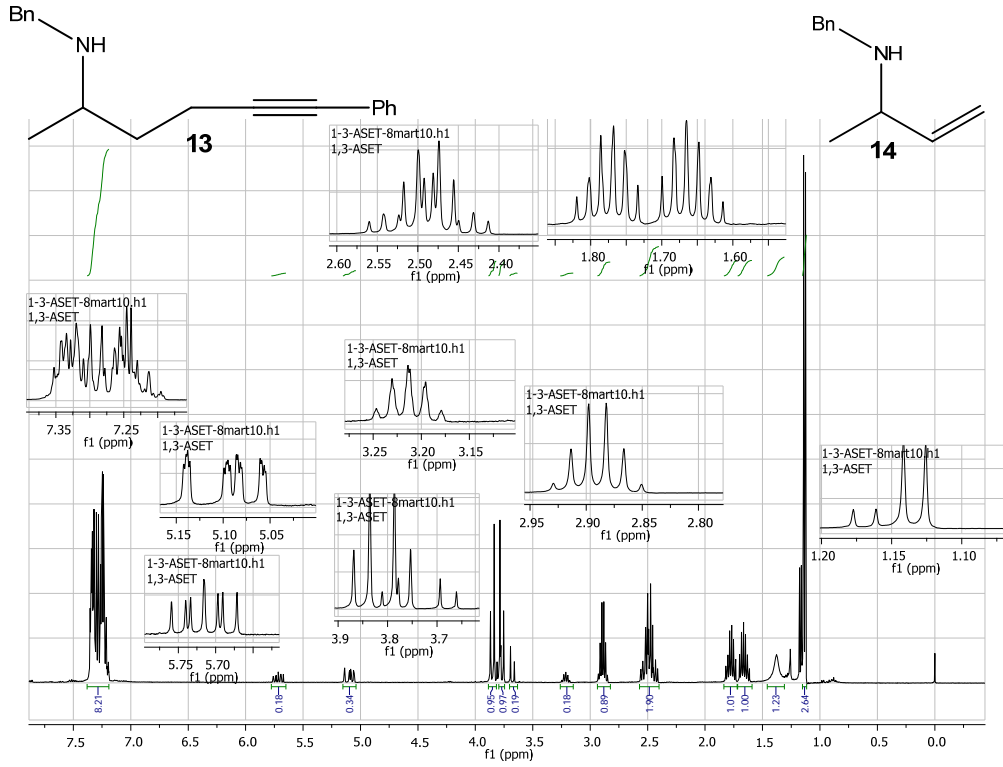
Şekil.6.54. (*E*)-*N*-benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin bileşiğinin (**12**) IR spektrumu.



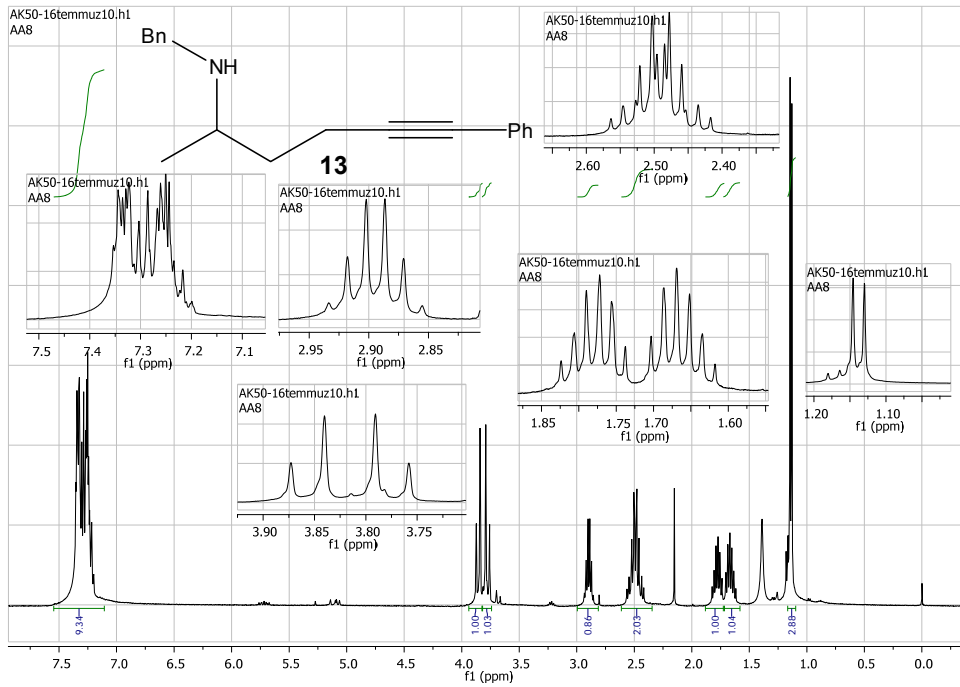
Şekil.6.55. (E)-N-benzil-3-fenil-2-propenil-1-amin (**12**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



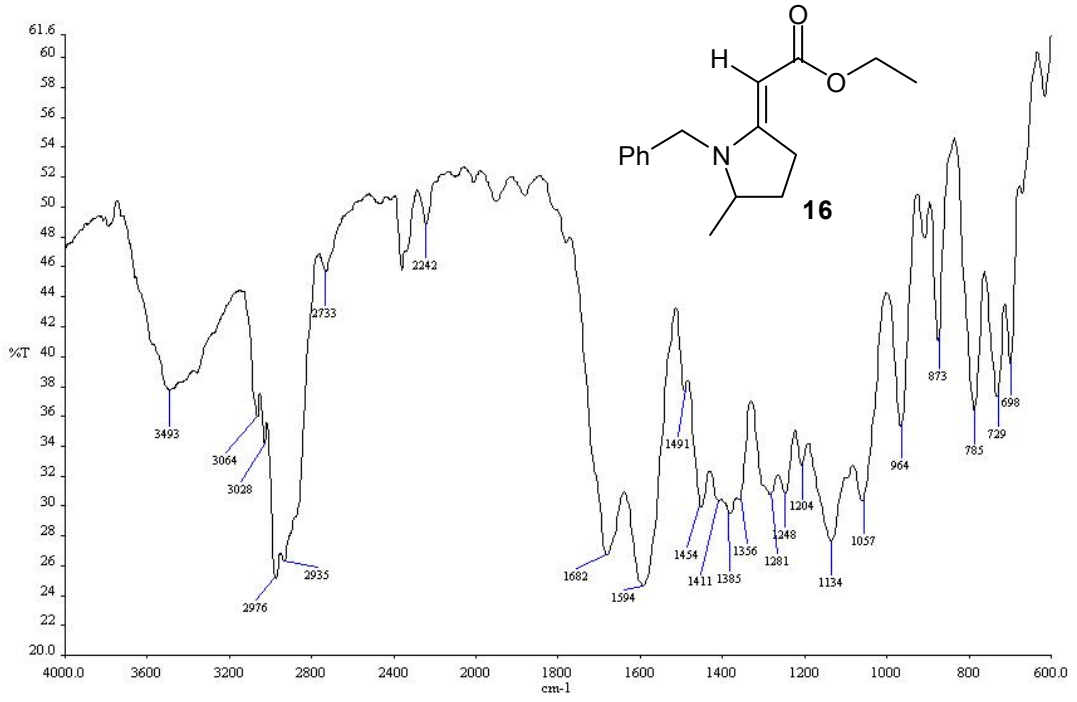
Şekil.6.56. 1,3-Siklik sülfamidat (**8h**) ile fenilasetilenin (**6a**) sübstütüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürün karışımının IR spektrumu.



Şekil.6.57. 1,3-Siklik sülfamidat (**8h**) ile fenilasetilenin (**6a**) sübtitüsyon reaksiyonu sonucu oluşan ürün karışımının (*N*-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (**13**) *N*-benzilbüt-3-en-2-amin (**14**) (5:1) oranında) ^1H NMR spektrumu.



Şekil.6.58. *N*-Benzil-6-fenil-5-in-2-hekzilamin (**13**) bileşiminin ^1H NMR spektrumu ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ ' deki reaksiyon).



Şekil.6.59. (*E*)-Etil 2-(1-benzil-5-metil-2-pirolidinen)-asetat (**16**) bileşiğinin IR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Abdullah Karanfil

Doğum Yeri: Seydişehir/KONYA

Doğum Tarihi: 03/08/1985

Mezun Olduğu Okullar:

1992-1994 Kubilay İlköğretim Okulu

1994-1996 9 Eylül İlköğretim Okulu

1996-2003 Menemen Anadolu Lisesi

2004-2008 Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Lisans

2008-2010 Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Yüksek Lisans

Adres: Kasımpaşa Mah. 1006/1 sok. No:9 Menemen/İZMİR

E-mail: akaranfil42@gmail.com

