



T.C.
OSMANİYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem AYDEMİR

KİRAL KATALİZÖR OLARAK
KİNAZOLİNON VE KİNAZOLİN'LERİN
RUTENYUM BİLEŞİKLERİ ORTAMINDA
KATALİTİK ASİMETRİK TRANSFER
HİDROJEN REKSİYONUNDAKİ ETKİLERİ

KİMYA ANABİLİM DALI

OSMANİYE – 2017

**T.C.
OSMANİYE KORKUT ATA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİRAL KATALİZÖR OLARAK KİNAZOLİNON VE
KİNAZOLİN'LERİN RUTENYUM BİLEŞİKLERİ
ORTAMINDA KATALİTİK ASİMETRİK TRANSFER
HİDROJEN REKSİYONUNDAKİ ETKİLERİ**

ÖZLEM AYDEMİR

**KİMYA
ANABİLİM DALI**

**OSMANİYE
EKİM-2017**

TEZ ONAYI

KİRAL KATALİZÖR OLARAK KİNAZOLİNON ve KİNAZOLİN'lerin RUTENYUM BİLEŞİKLERİ ORTAMINDA KATALİTİK ASİMETRİK TRANSFER HİDROJEN REKSİYONUNDAKİ ETKİLERİ

Özlem AYDEMİR tarafından Prof. Dr. Sabri ULUKANLI danışmanlığında
Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim
Dalı'nda hazırlanan bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy
birliği/çokluğu ile **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI
Kimya Anabilim Dalı, OKÜ

.....

Üye: Prof. Dr. Ferhan TÜMER
Kimya Anabilim Dalı, KSÜ

.....

Üye: Doç. Dr. Mustafa KELEŞ
Kimya Anabilim Dalı, OKÜ

.....

Yukarıdaki jüri kararı Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve /.....sayılı kararı ile
onaylanmıştır.

Doç. Dr. Coşkun ÖZALP
Enstitü Müdürü, **Fen Bilimleri Enstitüsü**

.....

Bu çalışma TUBİTAK (112T816) ve OKÜ BAP Birimi (2015-PT3-001) tarafından
desteklenmiştir.

*Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak
göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine
tabidir.*

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, bu çalışma sonucunda elde edilmeyen her türlü bilgi ve ifade için ilgili kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını ve bu tezin Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Özlem AYDEMİR



ÖZET

KİRAL KATALİZÖR OLARAK KİNAZOLİNON ve KİNAZOLİN'lerin RUTENYUM BİLEŞİKLERİ ORTAMINDA KATALİTİK ASİMETRİK TRANSFER HİDROJEN REKSİYONUNDAKİ ETKİLERİ

Özlem AYDEMİR

Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI

Ekim 2017, 73 sayfa

Asimetrik transfer hidrojenasyon (ATH) reaksiyonu basitliği ve seçici bir reaksiyon olması yönüyle sentetik kimya açısından ilgi çekmekte, endüstriyel kullanımları ve akademik uygulamaları her gün artmaktadır. Birçok doğal bileşiğin ve farmasötik öneme sahip moleküllerin sentezinde sıklıkla kullanılması ve etkili sonuçlar elde edilmesi bu konuda çalışmaların ilerlemesine olanak sağlamaktadır. Bu bağlamda NN tipli ve optikçe saf organik çevreye sahip Ru(II) komplekslerinin hazırlanması planlanmıştır. Bu tez kapsamında doğal ve ticari olarak ulaşılması kolay olan aminoasitlerden başlayarak yeni kinazolin ve kinazolinon ligandların sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi bilinen kinazolin ve kinazolinonlar ile birlikte yeni sentezlenen ligandların in situ olarak rutenyum kompleksleri oluşturulmuş ve ketonların asimetrik transfer hidrojenasyon uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Ketonların asimetrik transfer hidrojenasyonunda bir seri ketonun indirgenmesinde %77 enantiyomerik aşırılığa varan değerler ve yüksek dönüşümler elde edilmiştir. Ligandların yapı aydınlatılması için NMR, IR ve polarimetre analizleri yapılmıştır. Asimetrik Transfer Hidrojen reaksiyonunda elde edilen ürünlerin dönüşüm ve enantiyomerik zenginlik ölçümleri, gaz kromatografisi kullanılarak ölçülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kinazolin, kinazolinon, Rutenyum, Asimetrik Transfer Hidrojenasyon,

ABSTRACT

THE EFFECT OF CATALYTIC ASYMETRIC TRANSFER HYDROGENATION OF QUINAZOLINONE AND QUINAZOLINE AS CHIRAL CATALYST IN THE PRESENCE OF RUTHENIUM

Özlem AYDEMİR
MSc, Department of Chemistry
Supervisor: Prof. Dr. Sabri ULUKANLI

October 2017, 73 pages

Asymmetric transfer hydrogenation (ATH) reaction draws great attention in terms of synthetic chemistry due to the fact that it is a simple and selective reaction and its industrial use and academic applications have been increasing. Besides, its use in significant steps of many natural products and pharmaceutically important products and its efficiency in terms of yield and enantiomeric excess provide opportunity for studies in this field to grow rapidly. In this respect, Ruthenium (II) complexes which are optically pure and have NN type organic environment have been planned to be prepared. In this thesis, new quinazoline and quinazolinone based ligands will be synthesized starting from amino acids which are natural and commercially available. Although, known quinazoline and quinazolinone ligands used throughout in this thesis, new quinazoline and quinazolinone ligands are also being synthesised and applied in ATH reaction of ketones with Ruthenium in situ. A series of ketones ATH reaction results showed that up to 77% enantiomeric excess of alcohols obtained with high conversion. For the structural characterization of ligands and complexes were analyzed using NMR, IR, and polarimeter. The conversion and enantiomeric excess of the products were monitored by GC attached with chiral columns.

Key words: Quinazoline, Quinazolinone, Ruthenium, Asymmetric Transfer Hydrogenation



Çok kıymetli babama...

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez konumun belirlenerek tez çalışmamın yürütülmesini üstlenen, çalışmalarım süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkılarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sabri ULUKANLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Her imdat dediğimde yardımına koşan çok sevgili Doç. Dr. Mustafa Keleş hocama, çalışma arkadaşlarım Mehmet MART ve bir çok deneyi beraber deneyip öğrendiğimiz canım arkadaşım Nurcan KIZILBULUT'a, birlikte güzel zaman geçirdiğimiz diğer yüksek lisanstaki arkadaşlarım Melis EMİR, Kübra TEHÇİ, Fatih GÖÇERİ 'ye, laboratuvarı bizlere yardımını esirgemeyen Adem FÜLCE'ye, Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi yüksek lisans öğrencileri Ahmet AĞAÇ, Sedat EMİR'e ve Sultan AKAR'a yardımlarından dolayı, benim kız kardeşim yok ama bana bir kız kardeşin olabileceği yakınlıktan daha yakın olan her zaman manevi desteğini hissettiğim canım arkadaşım Sevim KAMIŞLI'ya, bir diğer manevi desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan can kardeşler Anıl Ziya KANTARMACI ve Tuğçe KANTARMACI'ya varlıklarından dolayı teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimde bana sağlamış olduğu burs desteği ve Laboratuvar çalışmalarında kullanılan sarf malzeme ile cihazların temini için finansal desteği sağlayan TÜBİTAK(112T816 nolu proje)'a teşekkürler.

Çok değerli annem Songül AYDEMİR, abilerim Mustafa, Mutlu AYDEMİR, her zaman yanımda olan kuzenim Hayriye ŞAHİN ve bu noktaya gelmemdeki en büyük destekçim, yüksek lisansım için belkide en çok nazımı çeken canım babam Ömer AYDEMİR iyi ki varsın sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
TEZ BİLDİRİMİ	
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İTHAF SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	9
3. MALZEME YÖNTEM.....	16
3.1. Malzeme	16
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	16
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	18
3.2. Yöntem	19
3.2.1. t-bütoksikarbonil L-fenilalanin 2 sentezi.....	19
3.2.2. t-butil (R)-(1-((2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat 3 sentezi	20
3.2.3. t-bütıl (R)-(1-(4-okso-3,4-dihidroksikinazolin-2-il)-2-feniletil)karbamat 4 sentezi	21
3.2.4.(S)-t-butıl [1-(klorokinozilin-2-il)-2-feniletil] karbamat 5 sentezi	22
3.2.5. t-butıl (2-fenil-1-(kinazolin-2-il) karbamat 6 sentezi	23
3.2.6. 2-Fenil-1-(kuinazolin-2-il)etan-1-amin 7 sentezi	24
3.2.7. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon için yöntemler	24
3.2.8. 1-Fenil etanol 9 sentezi sentezi	25
3.2.9. 1-(o-toluil) etanol 11 sentezi	26
3.2.10. 1-(m-toluil) etanol 13 sentezi	27

3.2.11.1-(p-toluil) etanol 15 sentezi	27
3.2.12.1-(o-bromofenil) etanol 17 sentezi	28
3.2.13.1-(m-bromofenil) etanol 19 sentezi	28
3.2.14.1-(p-bromofenil) etanol 21 sentezi	29
3.2.15. 1-(o-kloromofenil) etanol 23 sentezi	30
3.2.16. 1-fenilpropan-1-ol 25 sentezi	30
3.2.17. 1-(o-metoksifenil) etanol 27 sentezi	31
3.2.18. 1-(m-metoksi fenil) etanol 29 sentezi	31
3.2.19. 1-(p-metoksifenil) etanol 31 sentezi	32
3.2.20. 1-(naftelen-2-il) etan-1-ol 33 sentezi	33
3.2.21. 1-(naftelen-1-il) etan-1-ol 35 sentezi	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	35
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	49
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	56
EKLER	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler	16
Çizelge 4.1 Kinazolinon 39a-c ve 40 bileşiklerinin transfer hidrojenasyonda testleri	39
Çizelge 4.2 4-fenil kinazolin ligandlarının 44a-d TH denemeleri	41
Çizelge 4.3 Substrat katalizör oranını belirleme	43
Çizelge 4.4 ATH reaksiyonunda sıcaklık denemeleri	44
Çizelge 4.5 ATH reaksiyonunda baz miktarı ve çeşidinin belirlenmesi	45
Çizelge 4.6 ATH reaksiyonunda ek sıcaklık testi	46
Çizelge 4.7 Bir seri ketonun ATH reaksiyonu ile indirgenmesi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Portakal kokusu (R)-Limonen ve limon kokusu (S)-limonen.....	1
Şekil 1.2. Thalidomidin her iki enantiyomeri	2
Şekil 1.3. Katalitik asimetrik hidrojenasyonda α -fenilakrilik asidin rodyum (-)-metilpropilfenilfosfin (%69 ee) katalizörlüğü eşliğindeki reaksiyonu.....	3
Şekil 1.4. Monsanto'nun katalitik asimetrik hidrojenasyon kullanarak L-DOPA sentezi.....	4
Şekil 1.5. BOX ve Pybox ligantlarıyla elde edilen ürün çeşitleri	5
Şekil 1.6. L-Prolin eşliğinde aldol reaksiyonu	6
Şekil 1.7. Prolin türevleri ve katalizlediği reaksiyonlardaki oluşan ürünler	6
Şekil 1.8. Difosfor içeren kiral ligandlar.....	7
Şekil 1.9. Rutenyum ve Rodyum ile oluşturulan katalizörlerin Hidrojenasyon uygulamaları.....	8
Şekil 2.1. Bikinazolin ligandlarının sentezi ve fenilasetilen katılmalarındaki katalitik uygulamaları.....	10
Şekil 2.2. Bikinazolin ligandlarının sentezi ve aldehitlere dietilçinko katılmasında kullanımı.....	11
Şekil 2.3. Kinazolin içeren sülfoksimin bileşiklerinin sentezi ve aldehitlere dietilçinko katılması reaksiyonunda kullanılması	12
Şekil 2.4. 3-Aminokinazolinon bileşiklerinin C-C bağ oluşumunda katalizör olarak kullanımı.....	12
Şekil 2.5 Kinazolin ligandının aldehitlere fenil asetilen katılmasında kullanımı	13
Şekil 2.6 Kinazolin bileşiklerinin asimetrik reaksiyonlardaki uygulamaları	13
Şekil 2.7 Kinazolinon içeren aziridin alkol bileşiklerinin katalitik uygulamaları	14
Şekil 2.8 Kinazolin bileşiklerinden Rutenyum kompleksinin hazırlanması ve transfer hidrojenasyon uygulamaları	14
Şekil 2.9 Asimetrik transfer hidrojenasyonda kinazolin bileşiklerinden elde edilen rutenyum komplekslerinin kullanımı	15
Şekil 3.1 <i>t</i> -Bütoksikarbonil <i>L</i> -Fenilalanin 1d sentezi.....	19
Şekil 3.2. 3 bileşiğinin sentezi.....	20
Şekil 3.3. 4 bileşiğinin sentezi sentezi	21
Şekil 3.4. (<i>S</i>)- <i>t</i> -butil [1-(klorokinozilin-2-il)-2-feniletil] karbamat 5 sentezi	22

Şekil 3.5 t-butil (2-fenil-1-(kuinazolin-2-yl) karbamat 6 sentezi.....	23
Şekil 3.6.2-Fenil-1-(kuinazolin-2-yl)etan-1-amin 7 sentezi.....	24
Şekil 3.7. 1- Fenil etanol 9 sentezi	25
Şekil 3.8. 1-(o-toluil) etanol 11 sentezi.....	26
Şekil 3.9. 1-(m-toluil) etanol 13 sentezi	27
Şekil 3.10. 1-(p-toluil) etanol 15 sentezi.....	27
Şekil 3.11. 1-(o-bromofenil) etanol 17 sentezi.....	28
Şekil 3.12. 1-(m-bromofenil) etanol 19 sentezi.....	28
Şekil 3.13-(p-bromofenil) etanol 21 sentezi.....	29
Şekil 3.14.1-(o-klorofenil) etanol 23 sentezi.....	30
Şekil 3.15. 1-fenilpropan-1-ol 25 sentezi	30
Şekil 3.16. 1-(o-metoksifenil) etanol 27 sentezi	31
Şekil 3.17. 1-(m-metoksi fenil) etanol 29 sentezi	31
Şekil 3.18. 1-(p-metoksifenil) etanol 31 sentezi	32
Şekil 3.19. 1-(naftelen-2-il) etan-1-ol 33 sentezi	33
Şekil 3.20. 1-(naftelen-1-il) etan-1-ol 35 sentezi	33
Şekil 4.1. Boc korunmuş kinazolinon sentezi	36
Şekil 4.2. Boc korunmuş kinazolinon bileşiğinden elde edilen ligandlar	37
Şekil 4.3. Dönüşümlü transfer hidrojenasyon reaksiyonu	37
Şekil 4.4. Dönüşümsüz transfer hidrojenasyon reaksiyonu	38
Şekil 4.3. Kinazolin temelli rutenyum kompleksleri	40
Şekil 4.4. Sentezi bilinen kinazolin bileşikleri.....	40
Şekil 4.5 L-fenilalanininden türetilmiş kinazolin bileşiğinin 46d transfer hidrojenasyon reaksiyonu için önerilen ara mekanizma	42
Şekil 4.6 L-fenilalanininden türetilmiş sentezlenen yeni kinazolin bileşiği	42
Şekil 5.1 Kinazolinon ve Kinazolin Kompleksleri	50
Şekil 5.2 Kinazolin Rutenyum kompleksi	50
Şekil 5. 3 Gelecek çalışmalarda sentezi planlanan ligantlar	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

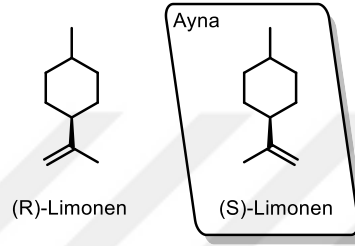
g	Gram
mg	Miligram
mmol	Milimol
mL	Mililitre
nm	Nanometre
M	Molar
ppm	Parts per million
ATH	Asimetrik Transfer Hidrojenasyon
dppb	Difenilfosfinobutan
THF	Tetrahidrofuran
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
DMSO	Dimetilsülfoksit
ee	Enantiomerik aşırılık
Et ₃ N	Trietilamin
TFA	Trifloro asetik asit
<i>i</i> PrOH	2-Propanol
<i>d</i>	dublet
<i>dd</i>	dubletin dubleti
<i>t</i>	triplet
<i>q</i>	quartet
<i>s</i>	singlet
s	saat
Boc ₂ O	Ditertbutoкси karbonik anhidrit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DCM	Diklorometan
UV	Ultraviolet
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
GC	Gaz Kromatografisi
FID	Alev İyonlaşma Dedektörü
TBDMSCl	<i>tert</i> -Bütildimetilsilil klorür
POCl ₃	Fosforil triklorür

$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	Titanyum (IV) izopropoksit
o.s.	Oda Sıcaklığı
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfin)palladyum(0)
TMEDA	Tetrametiletilediamin
LTA	Kurşun tetra asetat
HMDS	Hekzametildisilazan
CMHP	Kümenhidroperoksit



1. GİRİŞ

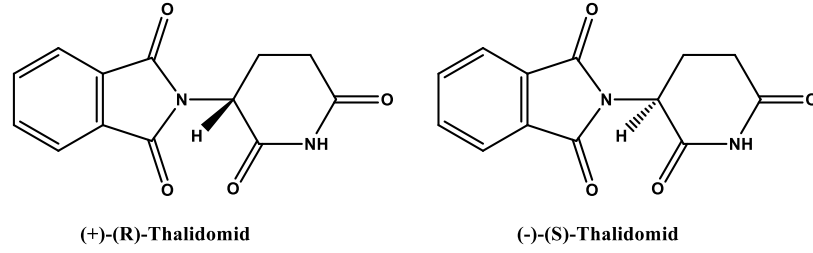
Yaşayan organizmalarla ilgili bileşiklerin çoğu, DNA, enzimler, birçok antibiyotik ve hormonlar yapılarında asimetrik merkez içermekte ve enantiomerik olarak saftırlar. Kiral merkez içeren birçok bileşiğin enantiyomerleri belirgin bir biçimde farklı biyolojik aktiviteye sahip olabilirler. Doğada enantiyomerler saf halde bulunurlar, örneğin *S*-limonen içeren bileşik narenciye ürünü olan limona kokuyu veren bir bileşik iken diğer enantiyomeri olan *R*-limonen ise portakala özgü kokuyu vermektedir [1, 2](Şekil1.1).



Şekil 1.1. Portakal kokusu (*R*)-Limonen ve limon kokusu (*S*)-limonen.

Limonen için kiral moleküllerin farklı oluşunu burun reseptörlerimizle tanıyabilmekte ve enantiyomerleri ayırt edebilmekteyiz. Böceklerde cinsel isteği başlatma ve dürtüyü oluşturmada kullanılan kiral çevre içeren mesajcı kimyasal (feromon) olarak kullanılan inseksisitlerde bu etkileşim asimetrik çevre içeren bileşikler aracılığıyla gerçekleşmektedir[3]. Biyolojik sistemimler çok hassas bir denge üzerinde kurulu olduğundan ilaç aktivitesinde kimyasal maddenin kirallığı ve hangi enantiyomeri içerdiği çok önemlidir. Çoğu ilaçlar kiral moleküllerden oluşmakta ve hücreler genellikle reseptörle eşleşebilecek bu bileşiğin sadece bir enantiyomerine ilgi göstermektedir[4]. Bu nedenle genellikle ilgili enantiyomerlerden yalnızca bir tanesi olmalıdır. Aksi takdirde diğer enantiyomer hücrede çeşitli zararlara sebep olabilmektedir. 1960'ların başında Talidomid ilacı (Şekil 1.2) gebe kadınlara sabah bulantılarını hafifletmek için kullanılmış ve maalesef bu ilaç aynı zamanda doğan çocukların kollarında bacaklarında deformasyonlara sebep olmuştur. Talidomid'in enantiyomerlerinden biri bulantıyı önlerken diğerinin doğum kusurlarına neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle farmasötik ürün satan firmalar bir ilacı satmadan önce her iki enantiyomeri biyolojik aktiviteleri ve toksisitesini test ederek bir güvenlik sağladıktan sonra satışa

sunmalıdırlar [5]. Bu açık bir şekilde optikçe saf bileşiklere ve sentez metotlarının geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

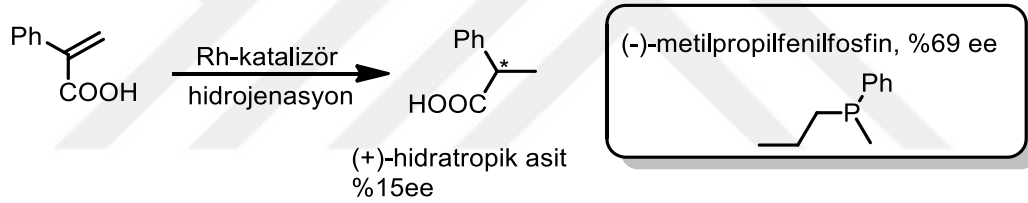


Şekil 1.2. Thalidomidin her iki enantiyomeri

Endüstriyel şirketler, istenmeyen bileşiklerin uzaklaştırılmasında fiziksel ve kimyasal yöntemler açısından maliyetlerin artmasına ve verimsizliğe sebep olabildiği endişesini taşımaktadırlar. Bu nedenle, asimetrik sentezlerde etkili yöntemlerin endüstriyel uygulamaları için güçlü bir talebin var olduğu bilinmektedir. Böylece asimetrik sentezde yeni yöntemler bulma ve geliştirme konusu organik kimyacılar açısından özellikle çeyrek asırdır anahtar bir hedef haline gelmiştir[6, 7]. Gerçekte kiral bir ajan, enzim benzeri seçicilik göstermekte ve katalizör gibi davranmaktadır. Katalitik miktarda kullanılan kiral madde büyük miktardaki kiral yapıların oluşmasını sağlayabilir. Bu nedenle araştırmacılar kiral molekülün enantiyomerlerden birini saf ya da majör olarak sentezlemek amacıyla katalitik asimetrik sentez yöntemleri geliştirmekte ve bu alanda yoğun çalışmalar yapmaktadırlar. Katalitik asimetrik reaksiyonlarda, kiral (optikçe aktif) bir katalizör optikçe aktif maddelerinin sentezlenebilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda, birçok araştırmacı katalitik asimetrik sentez yöntemi ile prokiral yapıdaki substratları yüksek enantiyoseçicilik ile kiral ürünlere dönüştürmeyi başarmışlardır. Bu gelişmeler akademik ve endüstriyel kimya üzerine muazzam bir etki oluşturmuştur. Tek bir kiral katalizör milyonlarca ürünün stereoseçici olarak elde edilmesine imkan tanıyabilir. [8]. 2001 yılı kimya Nobel ödülünün bu alanda çalışma yapan Noyori ve Sharpless'a verilmesi konunun önemini göstermesi adına da iyi bir örnek teşkil etmektedir.

1960'lı yılların başında katalitik asimetrik hidrojenasyonun mümkün olup olmadığı bilinmiyordu. 1968 yılında Knowles, Monsanto şirketinde (St. Louis) geçiş metalli kiral bir katalizörün kiral olmayan bir substrata kiralite transfer edildiğini ve ortaya

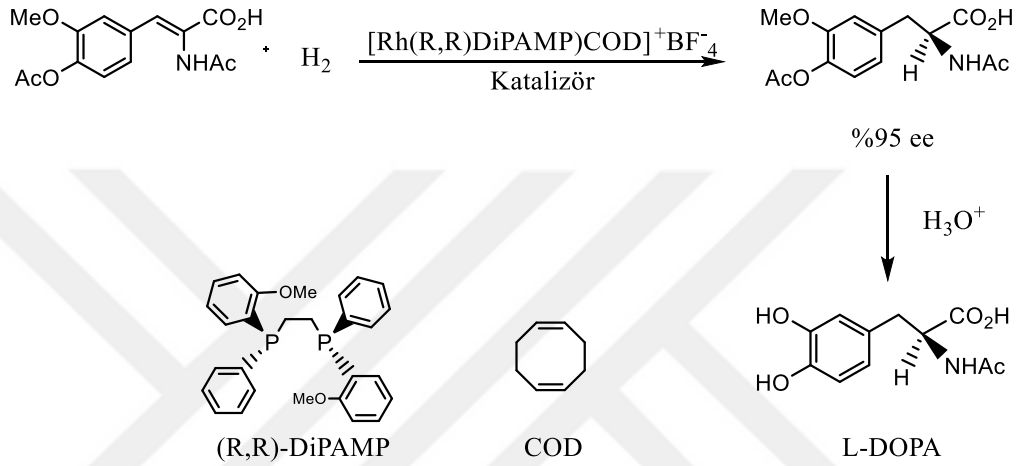
ıkan ürünün enantiyomerik aşırlılığının olduğunu göstermiştir[9]. Bu yıllarda bu tür bir katalizör sentezi için iki farklı gelişme olmuştur. İlki, Osborn ve Wilkinson tarafından keşfedilen Rodyum kompleksi [(PPh₃)₃RhCl], nebilir hidrojen katalizörü olarak sterik yapıya sahip olmayan olefinlerin hidrojenasyonunda kullanılmıştır[10]. Homojen katalizörler daha önceden rapor edilmiş olmasına rağmen, en iyi bilinen heterojen katalizörlere kıyasla benzerleriyle karşılaştırılabilir olan ilk katalizördür. Diğerk ikinci gelişme ise, Horner ve Mislow tarafından optikçe aktif fosfinlerin hazırlanması için yeni bir yöntem geliştirilmesidir [11, 12]. Knowles'ın temel stratejisi, Osborn ve Wilkinson'ın katalizrndeki trifenil fosfinin bilinen kiral fosfin ile yer değıştirilmesi ile sentezlenen katalizör eşıliğinde prokiral olefinlerin hidrojenasyonun gerekleştirelmesidir. Knowles rasemik olmayan ve bilinen metilpropilfenilfosfin (%69 ee optikçe aktiflikte) kullanarak bu düşüncenin geçerliliğini sbstitye stirenlerin indirgenmesinde test etmiştir. Bu sonuçlara göre %15 ee değerkinde hidratropik asit elde etmiştir.



Şekil 1.3. Katalitik asimetric hidrojenasyonda α -fenilakrilik asidin rodyum (-)-metilpropilfenilfosfin (%69 ee) katalizörlüğü eşıliğindeki reaksiyonu

Bu denemede elde edilen sonuçlar düşük enantiyomerik aşırlılıkta olup, pratik kullanım için çok zayıf bir değerk olmuştur. Bununla birlikte, ortaya çıkan sonuç katalitik asimetric hidrojenasyon reaksiyonunu başarmının mümkün olduğu gerçeğini kanıtlanması açısından büyük önem arz etmektedir. Horner, Kagan, Morrison ve Bosnich gibi araştırmacılar kısa bir süre sonra benzer sonuçlara ulaşmış ve hem akademik hem de endüstriyel araştırma için heyecan verici, yeni ve önemli bir alana kapıların açılmasına imkan sağlamışlardır. Bu çalışmaların ışığında sentetik olarak faydalı etkilerin tespitini yapabilmek için substrat ve ligand arasındaki etkileşimlerin araştırması yapılmıştır. Bu çalışmalarda fonksiyonelliğ arttırılmış substratların daha iyi sonuçlar verdiğı tespit edilmiştir. Knowles'ın amacı, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan nadir bir amino asit olan L-DOPA için endüstriyel bir

sentez geliştirmek olmuştur. Knowles ve Monsanto'daki çalışma arkadaşları katyonik çift dişli fosfor içeren DiPAMP ligandından turetilmiş rodyum kompleksini enaminlerin hidrojenasyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve yüksek enantiyoseicilikler elde etmişlerdir [13]. L-DOPA enamin sentezinin en önemli anahtar basamağıdır. Bir hidrojen varlığında katalitik miktarda $[Rh(R,R)\text{DiPAMP}(\text{COD})]^+\text{BF}_4^-$ kantitatif bir verimle asetil korunmuş amino asidi %95ee seçicilikle indirgendiği rapor edilmiştir. (şekil 1.4)



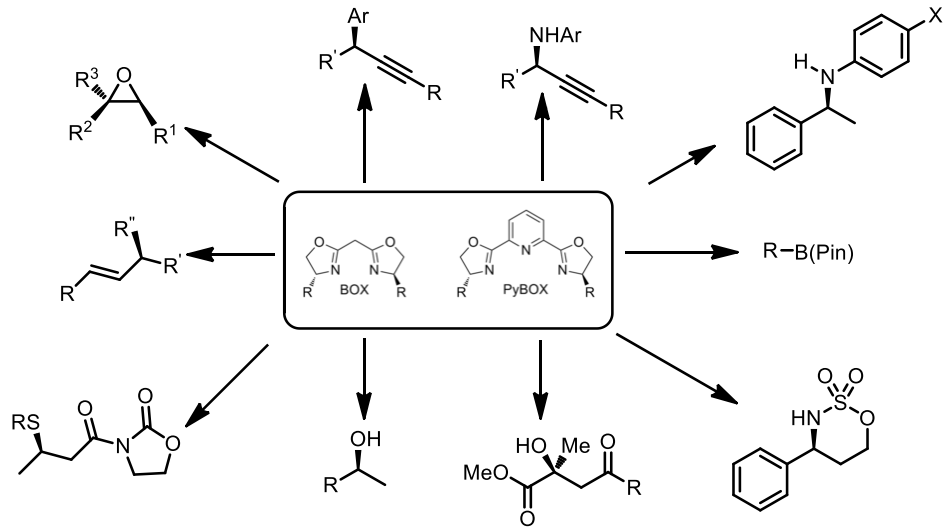
şekil 1.4. Monsanto'nun katalitik asimetrik hidrojenasyon kullanarak L-DOPA sentezi

Monsanto yöntemi 1974 yılından bu yana, kiral geçiş metali kullanılan ilk ticari katalitik asimetrik sentez çalışması olmuştur. Bu muhteşem L-DOPA sentezinin başarısı sonraki yıllarda yapılan katalitik asimetrik reaksiyonların uygulama amaçlı çalışmalar, araştırmaların gelişmesi ve hızlı bir şekilde büyümesine katkıda bulunmuştur. 1980 yılında Noyorinin atropizomerik yapıya sahip BINAP bileşiğinin Rodyum kompleksi ile naproksen sentezini % 97 enantiyomerik aşırılıktaki sentezlemiş olması bu tip katalitik asimetrik çalışmalar için yeni bir kapı aralamıştır [14].

Asimetrik katalizli reaksiyonların hızla gelişmesi ile birlikte bir metal ile koordine olabilecek çeşitli ligand yapıları dizayn edilmiş ve prokiral substratların ürüne dönüşebileceği katalitik reaksiyon uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Literatürde bu tür çalışmaların hızla arttığı görülmekte olup aynı ligand iskeletinin birçok katalitik

reaksiyonda başarılı bir şekilde uygulandığı görülmektedir. Bunun için literatürde geniş bir şekilde uygulama alanı bulunan BINOL, BINAP, BOX sistemi, prolin ve benzeri yapılar türevlendirilerek çalışmalar genişleme imkânı bulmaktadır. Bu çalışmalar metal geçişli komplekslerle gerçekleştirildiği gibi organokatalizör ortamında da uygulamalarına rastlanılmaktadır.

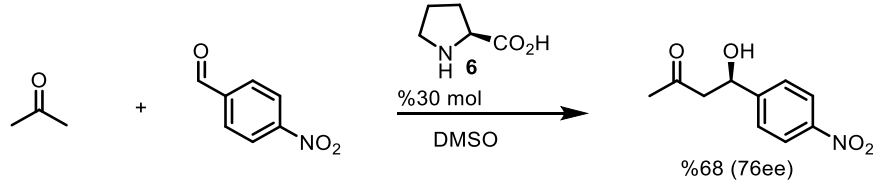
BOX adı verilen bisoksazolin ligandları öncü kiral ligandların bir sınıfı olup C2-simetrik yapı içermekte ve birçok formu bulunmaktadır. Genel adlandırmada metal ile koordine olabilecek NN donör atomu içeren BOX ve NNN donör atomu içeren PyBOX sistemlerinin birçok kiral merkez içeren yapıları literatürde sentezlenmiştir. Bu ligand tipleri uygun optikçe saf amino alkoller kullanılarak oksazolin halkasının oluşumu üzerinden elde edilmekte ve asimetrik katalitik reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmaktadırlar. Literatür taramalarında bu tip bileşikler; alkinil, propargilamin, sekonder amin, B(Pin) sentezi, C-H aktivasyonu ile aminasyon, aldol katılması, sekonder alkol sentezi, Micheal katılması ile sülfid katılması, alkenil bileşikler ve epoksidasyon gibi birçok çalışmada katalizör olarak kullanılmıştır[15-25] (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. BOX ve Pybox ligantlarıyla elde edilen ürün çeşitleri

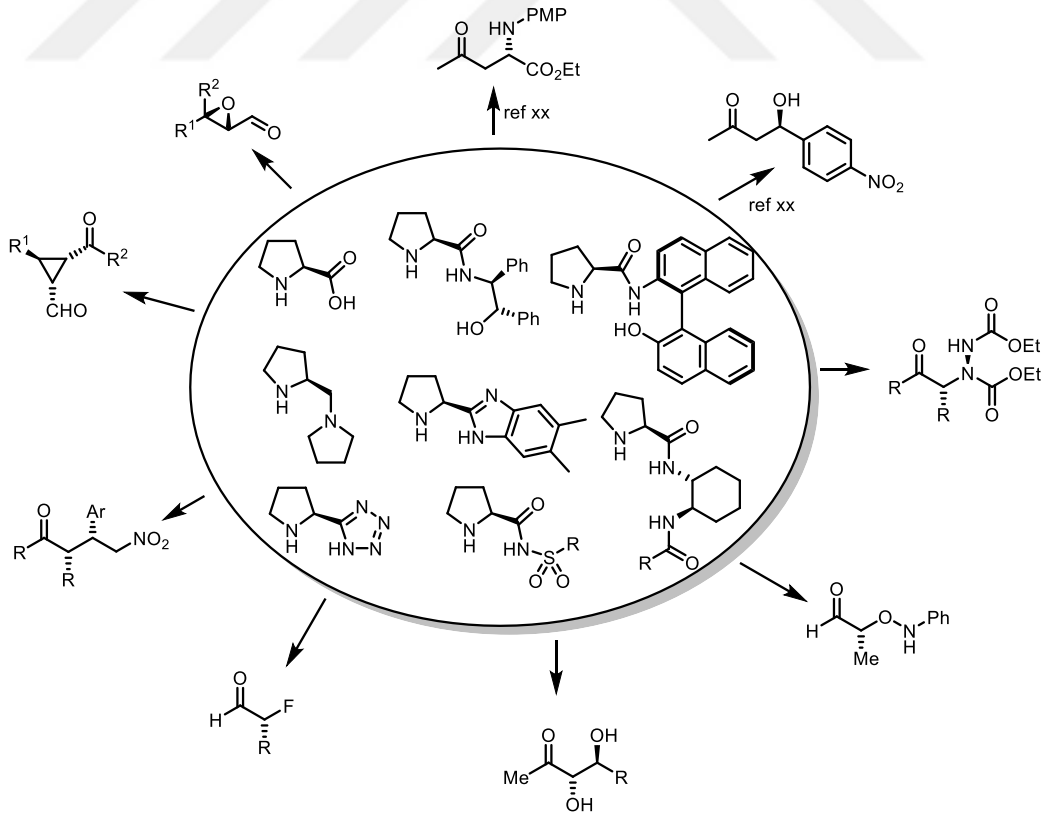
Prolin ve prolin türevli organik bileşiklerin asimetrik katalizli reaksiyonlarda metallerle kompleks yaparak reaksiyonları katalizlemesinin yanı sıra metallerle kompleks oluşturmaksızın direk olarak reaksiyonu katalizlediği de (organokatalitik)

bilinmektedir. Asimetrik katalizli reaksiyonlarda organokatalizör kullanılması öncü çalışmalarını başlatan List ve Barbara'nın DMSO içerisindeki L-prolin ortamında, asetonun p-nitrobenzaldehyde katılması reaksiyonu sonucu elde edilen ürünün enantiyomerik aşırılığı %76 ee olarak kaydedilmiştir[26]. (Şekil 1.6)



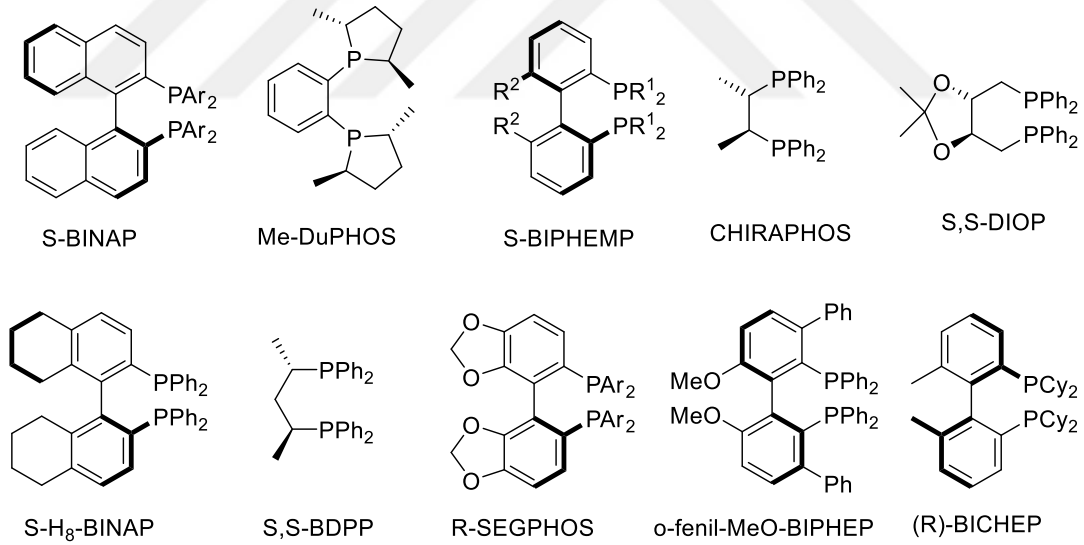
Şekil 1.6. L-Prolin eşliğinde aldol reaksiyonu

Bu öncü çalışmalardan sonra prolin temelli birçok yeni ligand dizaynı edilmiş ve farklı tip katalitik reaksiyonlarda uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Bunlar sırasıyla aldol reaksiyonu ile birlikte Mannich, dihidroksilasyon, oksijenasyon, epoksidasyon, aminasyon, florlaştırma, nitroalken katılması, siklopropanasyon ve Michael katılmaları gibi reaksiyonlardır[27-36] (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Prolin türevleri ve katalizlediği reaksiyonlardaki oluşan ürünler

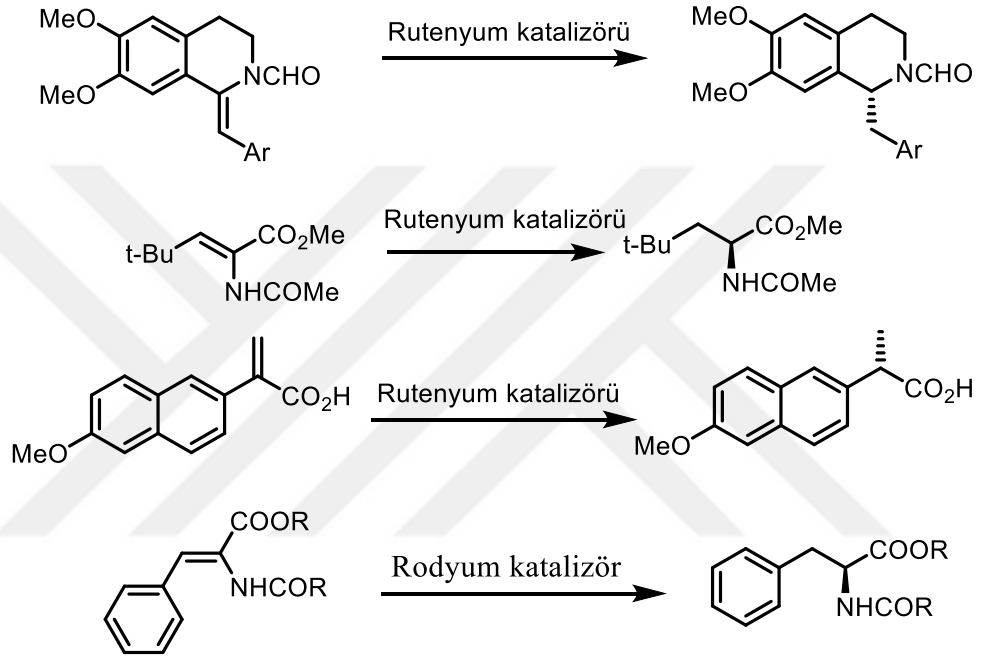
Literatürde yaygın bir şekilde kullanılan diğer katalizör ailesi ise BINAP sentezi ile birlikte asimetrik çevre içeren optikçe saf difosforlu bileşiklerin sentezi olmuştur. Doymamış bileşiklerin hidrojenasyonu sentez reaksiyonları içerisinde en önemli reaksiyonlardan birisidir. Bu konu akademik çalışmaların yanı sıra endüstriyel uygulamalardaki önemi de dikkat çekmektedir. Hidrojenasyon reaksiyonunun ekonomik değeri, basitliği ve çevresel dost olması, kullanılabilir metodlar içerisinde kendisini üst sıralara taşımaktadır. Bu reaksiyonlar heterojen ve homojen katalizli ortamlarda gerçekleşebilmektedir. İlk önceleri hidrojenasyon reaksiyonları Nikel gibi heterojen katalizli bir metal ortamında gerçekleştirilse de Wilkinson komplekslerinin ($\text{RhCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) keşfi homojen katalizli fosforlu katalizörlerin gelişimine imkan sağlamıştır. Wilkinson katalizörlerinde Rodyum metalinin fosforlu bileşiklerle oluşturduğu kompleks asimetrik hidrojenasyon için bir kapı aralamıştır. Bu gelişme ile birlikte asimetrik hidrojenasyon reaksiyonları için kiral ve optikçe saf fosforlu ligandların Rodyum metali ile oluşturduğu kompleksler reaksiyon ortamında kullanılmaya başlanmıştır [37] (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Difosfor içeren kiral ligandlar

Rodyum metalli katalizörlerin eşliğinde asimetrik hidrojenasyon reaksiyonunun gerçekleştirilmesinin yanı sıra ilk kez 1989 yılında Noyori tarafından Rutenyum metaliyle oluşturulan katalizör, hidrojenasyon reaksiyonunda kullanmıştır. Bu reaksiyon ortamında kullanılan katalizörün yapısı Rutenyum metali ve difosfinil

bileşği olan BINAP molekülü kullanılarak oluşturulmuştur. Böylelikle Wilkinson katalizörlerinin ilk denemelerinden sonra bu katalizörlerin eşdeğeri olarak asimetrik hidrojenasyon reaksiyonlarında optikçe saf yapılı organik ligandlar kullanılarak rutenyum metalli katalizörlerin sentezi ve reaksiyon ortamında kullanımı da hız kazanmıştır. Yapısında kiral fosforlu bileşikler bulunduran katalizörler alkenlerin, ketonların ve enaminlerin indirgenmesi ve benzeri birçok hidrojenasyon reaksiyonunda kullanılmaktadır [37] (Şekil 1. 9) .



Şekil 1.9. Rutenyum ve Rodyum ile oluşturulan katalizörlerin Hidrojenasyon uygulamaları

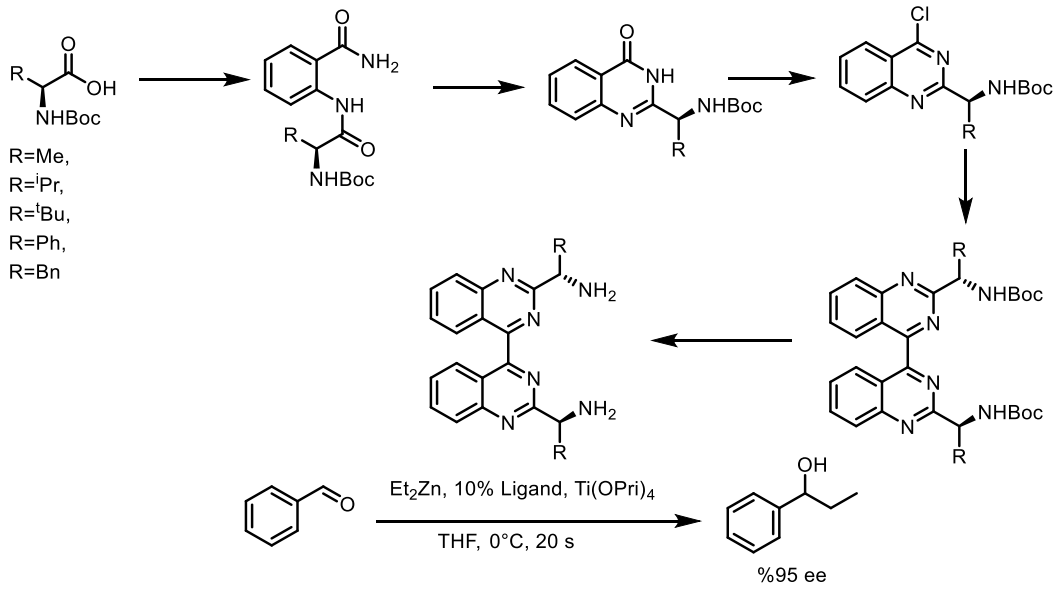
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Literatürde asimetrik katalizörlerin, çeşitli organik sintonların ve endüstriyel kıymeti bulunan farmasotik öneme sahip birçok bileşiğin sentezinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu katalizörlerin,

- Katalitik miktarda kullanılması,
- Doğal kaynaklardan ulaşılabilir olması,
- Ekonomik ve kolay sentezlenebilir olması,
- Katalizörün geri kazanılabilmesi,
- Farklı reaksiyon türlerinde uygulanabilir olması,

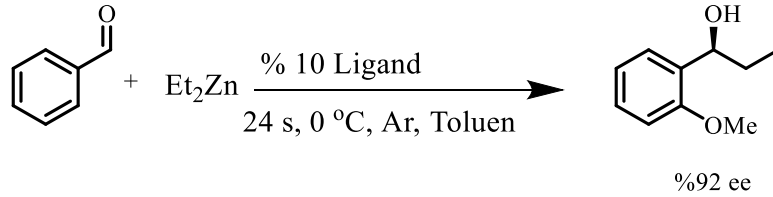
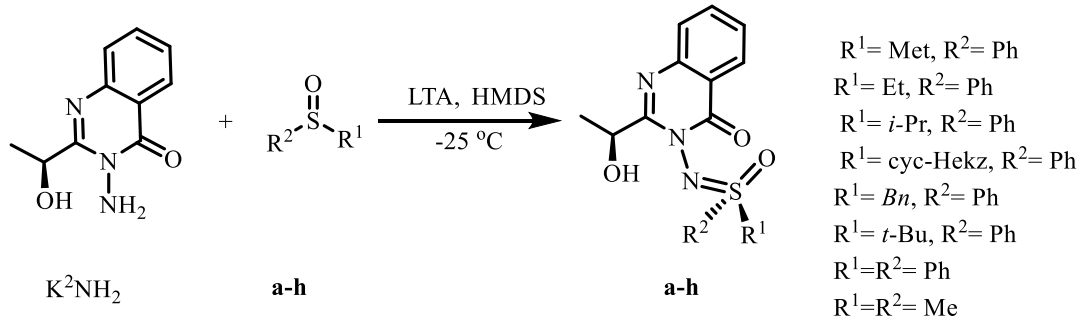
gibi özellikleri taşıması halinde kıymeti daha da artmaktadır. Hiç şüphesiz katalizör dizayn etmek ve katalitik dönüşüme etki eden parametrelerin tespiti için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar içerisinde de kinazolinon ve kinazolin heterohalkalı bileşikleri önemli bir yer tutmaktadır. *N*-amino kinazolinonların aziridinleştirme reaksiyonlarında azot kaynağı sağlayıcı özelliğinin yanı sıra bu bileşik sınıfının katalizör olarak kullanıldığı birçok katalitik çalışmalarda yapılmıştır.

2009 yılında Kılıç ve arkadaşları optikçe saf alfa asetoksi karboksilik asit içeren bileşiklerin önce antranilamitle reaksiyonu ve sonrasında halka kapanması ile kinazolinon sentezini gerçekleştirmiş ve kiral merkezdeki hidroksil grubunu TBDMSCl ile korumuşlardır. Sentezledikleri bu bileşiği POCl₃ ile muamele ederek kinazolinon halkasını kinazolin heterohalkasına dönüştürerek heteroaril halojenür tipi bileşikler elde etmişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin homokapling reaksiyonu sonrası optikçe saf kinazolin halkası sentezini %30-52 verim aralığında gerçekleştirmişlerdir Hidroksil koruyucu grubun uzaklaştırılması ile elde edilen ONNO tipi ligandları aldehitlere fenil asetilen katılma reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve %75 ee varan propargilik alkollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir [38] (Şekil 2.1).



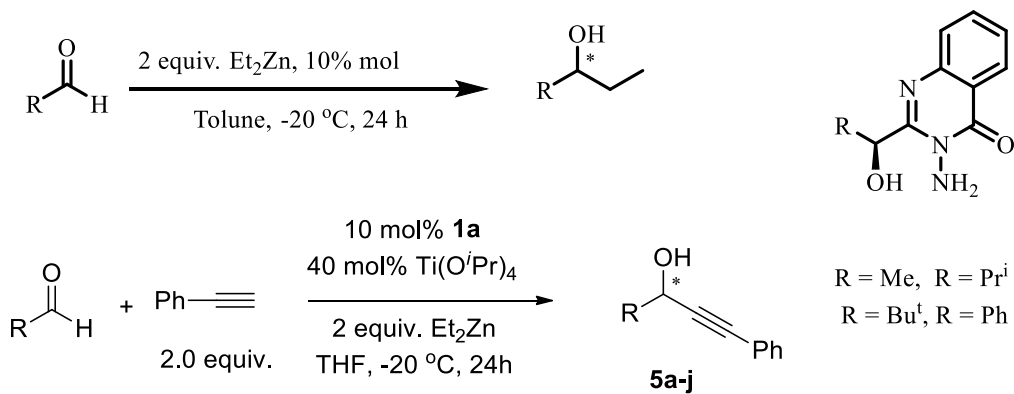
Şekil 2.2. Bikinazolin ligandlarının sentezi ve aldehitlere dietilçinko katılmasında kullanımı

2011 yılında Ulukanlı ve arkadaşları kinazolinon bileşiklerinin sülfoksitlerle reaksiyonu sonucu sülfoksimin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmalarında kiral merkez içeren kinazolin bileşiklerinin kükürt merkezinde de yeni bir kiral merkez oluşmuştur. Sentezlenen sülfoksimin bileşiklerinin diastereoizomerlerini ayırarak her bir stereoizomeri aldehitlere dietilçinko katılması reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlar ve en iyi sonucu %92 ee ile o-metoksibenzaldehitten türetilen sekonder alkol vermiştir [40] (Şekil 2.3).



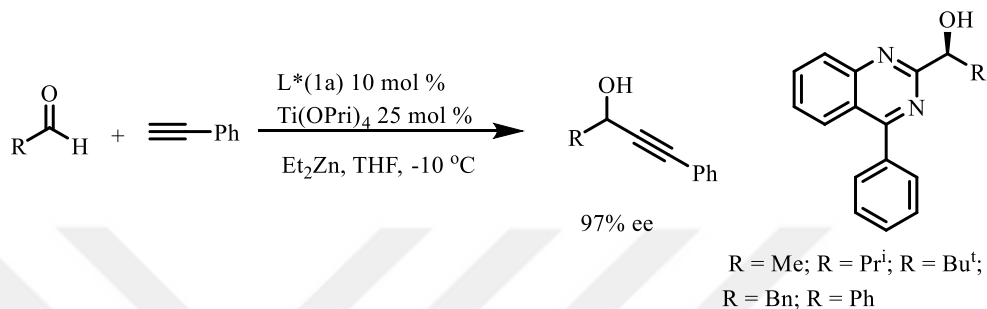
Şekil 2.3. Kinazolin içeren sülfoksimin bileşiklerinin sentezi ve aldehitlere dietilçinko katılması reaksiyonunda kullanılması

Ulukanlı ve arkadaşları 2014 yılında optikçe saf 3-aminokinazolinon bileşiklerini aldehitlere katalitik asimetrik dietil çinko ve fenil asetilen katılması reaksiyonlarında katalizör olarak kullanmışlardır. Aldehitlere dietilçinko katılmasında %86 ee'ye kadar ilgili sekonder alkol elde edilirken fenil asetilen katılmasında ise %94 enantiyomerik aşırılığa kadar propargilik alkol sentezini gerçekleştirdiklerini rapor etmişlerdir [41] (Şekil2.4).



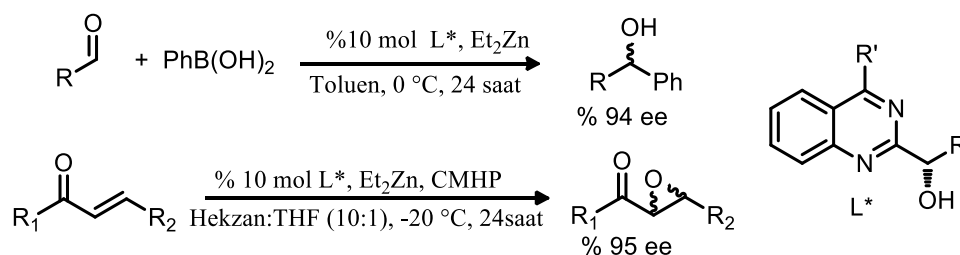
Şekil 2.4. 3-Aminokinazolinon bileşiklerinin C-C bağ oluşumunda katalizör olarak kullanımı

2014 yılında Ulukanlı ve arkadaşları optikçe saf ve kiral merkezde farklı sterik engelli yapıya sahip kinazolin alkol ligandlarını kullanarak aldehitlere fenil asetilen katılmalarını denemişler ve yaptıkları bu çalışmada da ligandın susbstrata karşılık %10 mol kullanıldığı ve %25 mol oranında da $Ti(O^iPr)_4$ bulunduğu yukarıdaki reksiyona göre %97 gibi daha iyi bir enantiyomerik aşırılık ile propargilik alkolü elde etmişlerdir[42] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Kinazolin ligandının aldehitlere fenil asetilen katılmasında kullanımı

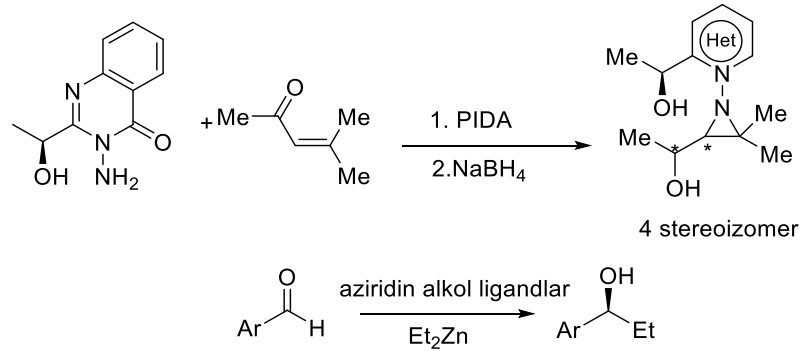
Ulukanlı ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise kinazolin alkol ligandlarını aldehitlere fenil boronik asit katılması ve kalkonların epoksidasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanmışlardır. Bu çalışmalarında aldehitlere fenil boronik asit katılmasında elde ettikleri diaril metanol bileşiklerini %94 ee'ye kadar bir seçicilikle sentezlerken bir seri kalkon epoksidasyonunda ise benzer bir enantiyoseçicilik oranına (%95 ee) kadar epoksit ürünlerini elde etmişlerdir[43] (Şekil2.6).



Şekil 2.6 Kinazolin bileşiklerinin asimetric reaksiyonlardaki uygulamaları

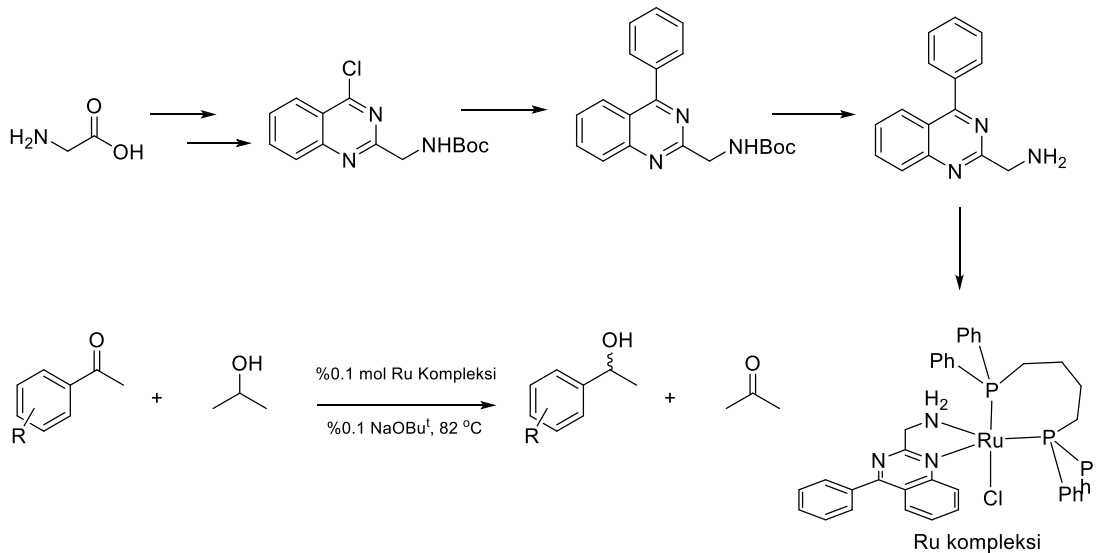
2015 yılında Kılıç ve arkadaşları amino kinazolinon ile allilik alkollerin aziridinleştirme reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez üç kiral merkez içermesine rağmen optikçe saf dört izomeri kromatografik yöntemlerle birbirinden

ayırabilmişler ve her bir stereoizomeri aldehitlere dietilçinko katılmasında katalizör olarak kullanmışlardır[44] (Şekil 2.7).



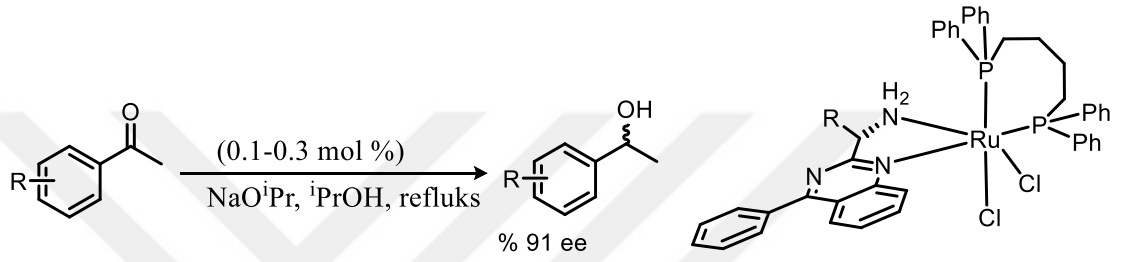
Şekil 2.7 Kinazolinon içeren aziridin alkol bileşiklerinin katalitik uygulamaları

Kinazolin ve kinazolinon halkasının kullanıldığı heterosiklik optikçe saf bu bileşiklerin yanı sıra 2015 yılında Karabuga ve arkadaşları amino kinazolin bileşiklerinin Ru (II) komplekslerini hazırlamış ve transfer hidrojenasyon reaksiyonundaki katalitik etkilerini incelemişlerdir. Glisin amino asidinden türettikleri kinazolin içeren bu bileşiğin ketonların indirgenmesinde yüksek katalitik aktivite gösterdiğini ve 118800 TOF değerinde katalizlenmenin gerçekleştiğini rapor etmişlerdir[45] (Şekil2.8).



Şekil 2.8 Kinazolin bileşiklerinden Rutenyum kompleksinin hazırlanması ve transfer hidrojenasyon uygulamaları

Karabuğa ve arkadaşlarının yaptıkları yukarıdaki çalışmada ketonların birim zamandaki yüksek dönüşüm oranı ile sekonder alkollere indirgenmesi sonucu optikçe saf kiral merkez içeren kinazolin bileşiklerinin sentezlenmesi ve ketonların asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonu ile indirgenme çalışmalarını yürütmelerine imkan tanımıştır. Kiral merkezde sırasıyla Me, Prⁱ ve Bu^t grubu yerleştirerek sterik olarak kalabalıklaşan bu yapıların katalizlemeye olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada %91 enantiyomerik aşırılığa varan değerlerle ketonların sekonder alkollere indirgenmesi gerçekleştirilmiştir[46] (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 Asimetrik transfer hidrojenasyonda kinazolin bileşiklerinden elde edilen rutenyum komplekslerinin kullanımı

3. MALZEME YÖNTEM

3.1. Malzeme

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Kapalı Formülü	Firma
(S) L-Fenilalanin	$C_9H_{11}NO_2$	Aldrich
(S) L-Fenilglisin	$C_8H_9NO_2$	Aldrich
Rutenyum(III) klörür	$RuCl_3 \times H_2O$	abcr
dppb	$C_{28}H_{28}P_2$	Fluka
Antranil Amid	$C_7H_8N_2O$	Aldrich
N,N- Dietil Alanin	$C_{10}H_{15}N$	Aldrich
Fosfor oksı klorid	$POCl_3$	Aldrich
Trifenil fosfin	$C_{18}H_{15}P$	Aldrich
Asetofenon	C_8H_8O	Aldrich
2-Propanol	C_3H_8O	Aldrich
2'-Metil asetofenon	$C_9H_{10}O$	Alfa- Aesar
3'-Metil asetofenon	$C_9H_{10}O$	Alfa- Aesar
4'-Metil asetofenon	$C_9H_{10}O$	Merck
2'-Metoksi asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa- Aesar
3'-Metoksi asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa- Aesar
4'-Metoksi asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa- Aesar
2'-Bromo asetofenon	C_8H_7BrO	Alfa- Aesar
3'-Bromo asetofenon	C_8H_7BrO	Alfa- Aesar
4'-Bromo asetofenon	C_8H_7BrO	Alfa- Aesar
1-fenilpropan-1-on	$C_9H_{10}O$	Fluka
2-metil-1-fenilpropan-1-on	$C_8H_{12}O$	Merck
1-(naftelen-2-il)etan-1-on	$C_{12}H_{10}O$	Alfa- Aesar
1-(naftelen-1-il)etan-1-on	$C_{12}H_{10}O$	Alfa- Aesar
Metanol	CH_3OH	Alfa-Aesar

Sodyum bikarbonat	NaHCO ₃	Merck
Sodyum hidroksit	NaOH	Merck
Tetrahidrofuran (THF)	C ₄ H ₈ O	Merck
Sodyum Sülfat	Na ₂ SO ₄	Merck
Di Etil Eter	C ₄ H ₁₀ O	Merck
Trifloro asetik asit (TFA)	CF ₃ COOH	Merck
Potasyum hidroksit	KOH	Tekkim
Hidroklorik Asit	HCl	Tekkim
p-toluensülfonoik asid	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H	Merck
Etil Asetat	C ₄ H ₈ O ₂	Tekkim
Dikloro Metan	CH ₂ Cl ₂	Tekkim
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Tekkim
Hekzan	C ₆ H ₁₄	Tekkim
Aseton	CH ₃ OCH ₃	Aldirich
Benzen	C ₆ H ₆	Tekkim
Trietil Amin	(C ₂ H ₅) ₃ N	Tekkim
Sodyum izopropoksit	C ₃ H ₇ NaO	Tekkim
Sodyum t-butoksit	C ₄ H ₉ NaO	Tekkim
Potasyum t-butoksit	C ₄ H ₉ KO	Tekkim
Di metoksi etan (DME)	C ₄ H ₁₀ O ₂	Tekkim
Toluen	C ₇ H ₈	VWR
Di t-bütil dikarbonat	C ₁₀ H ₁₈ O ₅	Merck
Etil kloro format	C ₃ H ₅ ClO ₂	Merck
Tetrametiletilediamin	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	Merck
Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum	Pd(PPh ₃) ₄	Aldirich

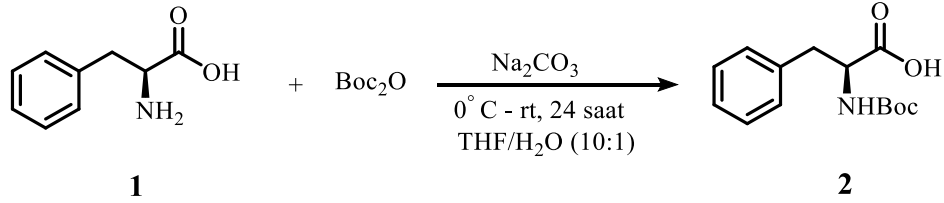
3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Sentezlerini yaptığımız bileşiklerin saflaştırılmasınmada kolon kromatografisi ve Harrison Research kromototron kullanılmış, çözücü olarak hekzan (destile), etil asetat ve reaksiyonda kullanılan reaksiyon çözücüler “Purificaiton of Laboratory Chemicals” kitabında bulunan yöntemler yardımıyla saflaştırılmıştır. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler Na_2SO_4 ile kurutulmuş ve vakum altında BUCHI marka evaporatör kullanarak uzaklaştırılmıştır. Sentezlerini yaptığımız maddelerin hepsi direkt olarak reaksiyon ortamından alınan ham örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yardımı ile Merck firmasından alınan alüminyum levhalar üzerinde 0.2mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılarak, ürünlerin hemen hemen hepsi UV aktif olduğundan 254nm deki UV lambası eşliğinde kontrolleri yapılmıştır.

Sentezlediğimiz bileşiklerin erime noktalarının tayinleri için Electrothermal 9200 erime noktası tayin cihazı ve infrared (IR) için Perkin Elmer UATR FTIR Spektrometre cihazı kullanılmıştır. İnfrared spektroskopi için kullanılan birim cm^{-1} olarak belirlenen kısaltma kullanılmıştır; güçlü (s), orta (m) ve zayıf (w). ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Varian Mercury 400 MHz ve Bruker (300 MHz, 400 MHz ve 600 MHz) lik cihazlarda alınmış ve singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m) şeklinde kısaltmalar kullanılmıştır. GC için YL Instrument 6500 GC System cihazı ile birlikte HP-Chiral-20B (30m x 0.25 mm x 0.25 μm) kolonu kullanılmıştır. Sentezleri yapılan maddelerin optikçe aşırılığı için Kruss P3000 polarimetre cihazı 10 cm boyunda 1 mL’ lik hacimdeki tüp kullanılmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. *t*-bütoksikarbonil *L*-fenilalanin 2 sentezi



Şekil 3.1 *t*-Bütoksikarbonil *L*-Fenilalanin 1d sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda 0 °C *L*-Fenilalanin'in 1 (13.76 g, 83.4 mmol) su (100 mL) ve THF (10 mL) içerisindeki çözeltisine sırasıyla Na₂CO₃ (1.68 g, 166.8 mmol) ve Boc₂O (20.02 g, 91.8 mmol) damla damla ilave edildi. İlaveler tamamlandıktan sonra reaksiyonoda sıcaklığında yaklaşık 15 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra HCl (% 10) ile buz banyosunda pH:2'ye ayarlandı. Karışım ayırma hunisine alınarak etilasetat (3x150 mL) ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz brine çözeltisi (100 mL) ile yıkanarak, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Döner buharlaştırıcı ile çözümü uzaklaştırıldı ve *t*-bütoksikarbonil *L*-Fenilalanin 2 (21.91 g, 82.6 mmol) %99 verimle beyaz katı olarak elde edildi. (Şekil 3.1)

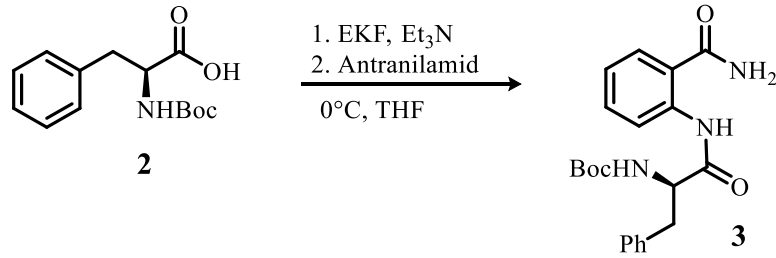
e.n. :87-89 °C,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 12.59 (bs, 1H), 7.37-7.14 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 10.4, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.8, 10.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 174.2, 156.1, 138.7, 129.7, 128.7, 126.9, 78.6, 55.8, 37.1, 28.8;

IR analizi: (KBr, cm⁻¹) 3419, 3332, 2979, 2930, 1717, 1648, 1499, 1404, 1369, 1165, 1056;

3.2.2. *t*-butil (R)-(1-((2-karbamoilfenilamino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat 3 sentezi



Şekil 3.2. **3** bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda THF (200 mL) içerisinde hazırlanan *t*-bütoksikarbonil *L*-fenilalanin **2** (17.03 g, 64.2 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 20 dakika arayla, sırasıyla Et₃N (6.5 g, 64.2 mmol) ve THF (40 mL) içerisindeki EKF (6.97 g, 64.2 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım üzerine 1 saat sonra (0°C'de) THF (130 mL) içerisinde çözünmüş antranilamid (13.2 g, 96.3 mmol) ilave edildi(15 dk.) ve oda sıcaklığında karıştırıldı(12 saat). İTK ilereaksiyon takip edildi.Karışım etilasetat fazına alınarak sırasıyla; su (100 mL), HCl (3M, 200 mL) ve brine ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün hekzan/dietileter karışımından kristallendirildi. Katı madde basınç altında süzüldükten sonra *t*-Butil (R)-(1-((2-karbamoilfenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)karbamat **3** (18.71 g, 48.8 mmol) beyaz renkli % 76 verimle elde edildi (Şekil 3.2)

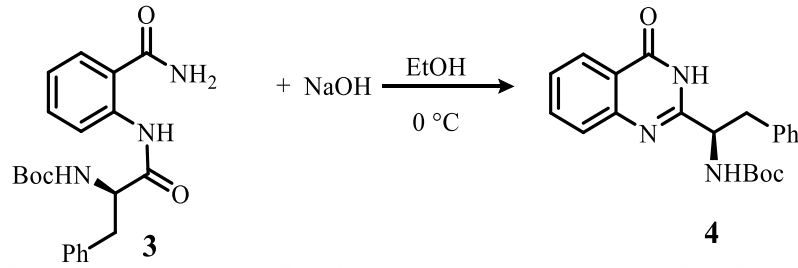
e.n: 174-175 °C,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ppm) δ:12.07 (bs, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (bs,1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.89-3.54 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 13.7, 10.8 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ:171.5, 171.0, 156.1, 139.9, 139.0, 132.7, 129.7, 129.2, 128.8, 126.9, 123.1, 120.7, 120.6, 79.0, 58.4, 37.3, 28.8;

IR Analizi: (KBr, cm⁻¹): 3420, 3347, 2980, 2930, 1699, 1628, 1589, 1503, 1449, 1389, 1297, 1251, 1159, 1048;

3.2.3. *t*-bütil (*R*)-(1-(4-okso-3,4-dihidroksikinazolin-2-il)-2-feniletıl)karbamat **4** sentezi



Şekil 3.3. **4** bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balona etanol (100 mL) içerisinde çözünmüş *t*-Butil (*R*)-(1-((2-karbamoilfenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)karbamat **3** (18.17 g, 47.4 mmol) karışımı üzerine buz banyosu altında NaOH (10 M, 18.4 mL, 7.58 g, 189.6 mmol) damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığına alınan reaksiyonun İTK ile takibi yapılarak sonlandırıldı (30 dk). Reaksiyon karışımı bir erlene alınarak buz banyosu içerisinde d.HCl ile pH:7.2'ye getirilerek nötrleştirildi. Karışım üzerine su (100 mL) eklenerek tamamen çökmesi sağlandı. Çöken madde süzülerek Hekzan/Etilasetat üzerinden kristallendirilerek *t*-bütil (*R*)-(1-(4-okso-3,4-dihidroksikinazolin-2-il)-2-feniletıl)karbamat **4** (16.95 g, 46.4 mmol) %98 verimle beyaz katı olarak elde edildi (Şekil 3.3).

e.n: 223-225 °C,

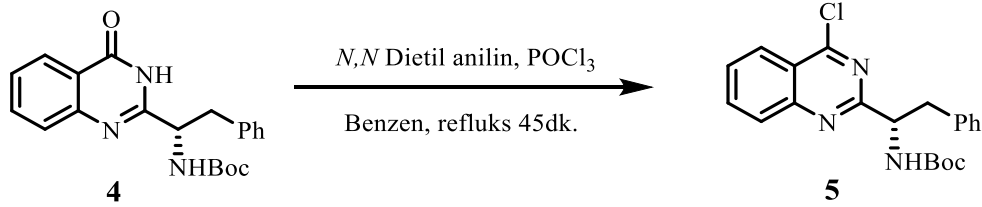
R_f: 0.39(Hekzan/EtOAc=2:1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 11.22 (bs, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.33-7.09 (m, 5H), 5.52 (bs, 1H), 5.05-4.82 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 1.38 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 163.1, 155.5, 149.0, 136.3, 134.9, 129.5, 128.8, 127.7, 127.2, 127.0, 126.7, 121.3, 80.7, 55.4, 40.0, 28.4;

IR Analizi :(KBr, cm⁻¹): 3360, 3175, 3029, 2980, 2918, 1702, 1685, 1611, 1519, 1468, 1366, 1337, 1243, 1170, 1048;

3.2.4.(S)-*t*-butil [1-(klorokinozilin-2-il)-2-feniletil] karbamat 5 sentezi



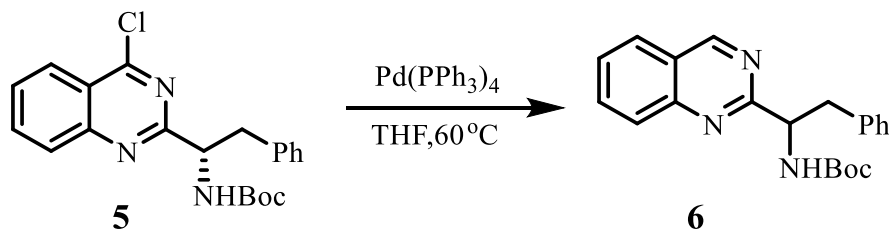
Şekil 3.4. (S)-*t*-butil [1-(klorokinozilin-2-il)-2-feniletil] karbamat 5 sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda, benzen (25 mL) içerisindeki (S)-*t*-butil[1-(4-oxo-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-feniletil]karbamat 4 (1.5 g, 4.1 mmol) çözeltisi üzerine sırası ile *N*-dietilanilin (1.25 g, 8.2 mmol) ve POCl₃ (1.83 g, 12.3 mmol) ilave edilerek reflüks edildi(45 dk.). Oda sıcaklığında soğutulan karışım üzerine etil asetat (100 mL) ilave edilerek önce buzlu su (50 mL) daha sonra HCl (2M, 100 mL) ve brine çözeltisi (100 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı ve Hekzan/Etilasetat (6:1) ile iki fraksiyonda (s)-*t*-butil [1-(klorokinozilin-2-il)-2-feniletil] karbamat 5 (1.43 g; 3.7 mmol) % 90 verimle elde edildi. (Şekil 3.4).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.24 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.02-7.84 (2H, m), 7.69 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.16 (3H, b), 7.00 (2H, b), 5.71 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, NHBoc major inversiyon), 5.59 (1H, b, NHBoc minor inversiyon), 5.34 (1H, dd, *J* = 12.8, 6.5 Hz, CHCH₂Ph major inversiyon), 5.21 (1H, bs, CHCH₂Ph minor inversiyon), 3.44 (1H, dd, *J* = 13.6, 5.1 Hz, CHCHHPh major inversiyon), 3.33 (1H, b, CHCHHPh minor inversiyon), 3.25 (1H, dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, CHCHHPh major inversiyon), 3.05 (1H, s, CHCHHPh minor inversiyon), 1.43 (9H, s, Bu^tCOO major inversiyon), 1.27 (9H, s, Bu^tCOO minor inversiyon).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 164.5, 162.9, 155.4, 151.1, 137.0, 135.1, 129.7, 128.7, 128.7, 128.3, 126.6, 126.0, 122.6, 79.6, 57.3, 41.1, 28.6

3.2.5. *t*-butil (2-fenil-1-(kinazolin-2-il) karbamat 6 sentezi



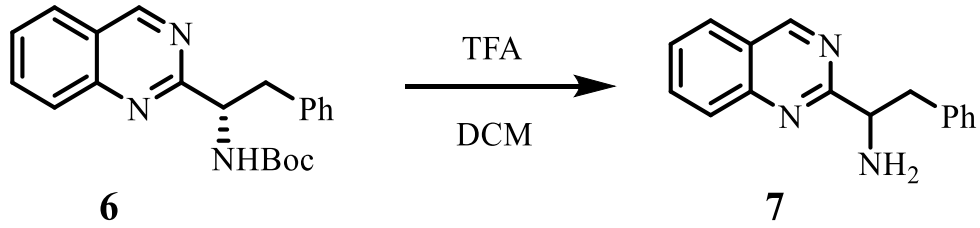
Şekil 3.5 *t*-butil (2-fenil-1-(kuinazolin-2-yl) karbamat **6** sentezi

25ml lik bir balona Boc-Ph-Ala-QCl **5** (400mg, 1.04mmol) alındı ve üzerine sırasıyla TMEDA (128.9mg, 1.11mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (24.02mg, 0.02mmol), NaBH_4 (42.2mg, 1.11mmol) ilave edildi. Son olarak 10ml THF ilave edildi ve 60°C da karıştırıcıda reaksiyona devam edildi (geri soğutucu altında). TLC ile ürün oluşumu kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DCM-su ile ekstraksiyon yapıldı. Brine ile yıkandı. Çözücüler döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı ve 0.420gram madde elde edildi. Elde edilen maddeye (5:1 (Hex/EA)) kolon yapılarak kirlilikler uzaklaştırıldı ve kolon sonrası yağimsı *t*-butil (2-fenil-1-(kuinazolin-2-yl) karbamat **6** 0.375 gram elde edildi. (Ek-1 ve 2)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.80 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.63 (2H, dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz), 7.56 – 7.46 (4H, m), 7.07 (4H, bs), 6.92 (1H, bs), 5.91 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 5.38 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, CHCH_2PhHz), 3.41 (1H, dd, $J = 13.4, 5.9$ Hz, CH_2Ph), 3.29 (1H, dd, $J = 13.4, 5.9$ Hz, CH_2Ph), 1.38 (9H, s).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) δ ppm : 168.4, 165.9, 156.0, 151.1, 138.9, 137.1, 134.8, 130.6, 130.4, 129.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.3, 127.2, 126.6, 121.4, 78.4, 59.1, 28.6, 28.2.

3.2.6. 2-Fenil-1-(kuinazolin-2-il)etan-1-amin 7 sentezi



Şekil 3.6.2-Fenil-1-(kuinazolin-2-yl)etan-1-amin 7 sentezi

25ml lik bir balona t-butyl (2-fenil-1-(kuinazolin-2-yl) karbamat **6** (263mg, 0.29mmol) alındı, DCM (8ml) içerisinde çözüldü. Son olarak da TFA (85mg, 7.5mmol) damla damla ilave edildi. Ürün oluşumu TLC üzerinden takip edildi. Ürün oluşumu tamamlandıktan sonra doygun NaCO₃ çözeltisi ile Ph:9 olana kadar muamele edildi. Daha sonra DCM-Su ile ekstrakte edildikten sonra çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. 0.145 gram yağmsı vişne rengi 2-Fenil-1-(kuinazolin-2-yl)etan-1-amin **7** elde edildi. (Ek-3 ve 4)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.00 (2H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.80 (1H, ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.1 Hz), 7.70 – 7.66 (2H, m), 7.51 – 7.46 (4H, m), 7.21 – 7.16 (4H, m), 7.14 – 7.10 (1H, m), 4.54 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.0 Hz, CHCH₂Ph), 3.41 (1H, dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, CHCH₂Ph), 2.99 (1H, dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, CHCH₂Ph), 2.51 (2H, bs, NH₂).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166.6, 165.5, 149.3, 136.8, 135.4, 131.7, 128.1, 128.0, 127.6, 126.7, 126.6, 126.4, 125.2, 125.1, 124.4, 119.7, 57.4, 42.1.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3455, 3009, 2970, 1738, 1435, 1365;

3.2.7. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon için yöntemler

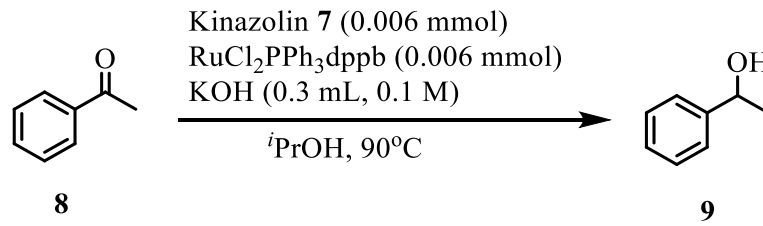
Yöntem A : Etüvde kurutulmuş schlenk tüp içerisine kinazolin **7** (0.004 mmol) bileşiği ve 0.2 mL izopropil alkol konulduktan sonra [RuCl₂(p-cymene)₂]₂ (0.002 mmol) eklenerek bir saat boyunca 80 °C ısıtma yapılmıştır. Elde edilen karışım 25 mL'lik balon içerisindeki 10 mL izopropil alkol asetofenon karışımı üzerine eklendi.

Balon içerisindeki bu karışıma NaOiPr (0.2 mL, 0.1 M) baz eklenerek karışım refluks yapıldı. Reaksiyon karışımından örnek numuneler alınarak reaksiyonun zamana göre dönüşüm oranı GC (gaz kromatografisi) ile belirlendi.

Yöntem B: Etüvde kurutulmuş schlenk tüp içerisine kinazolin 7 (0.004 mmol) bileşiği ve 0.2 mL izopropil alkol konulduktan sonra $[RuCl_2(p\text{-cymene})_2]_2$ (0.002 mmol) eklenerek bir saat boyunca 80 °C ısıtma yapılmıştır. Elde edilen karışım 25 mL'lik balon içerisindeki 1.5 mL ($HCO_2H/Et_3N(5:2)$) azeotropik karışımı üzerine eklendi ve oluşan bu yeni karışıma asetofenon (1 mmol) eklenerek reaksiyon ısıtıldı. Reaksiyon karışımından belirli zaman aralıklarında numuneler alınarak kiral kolonu bulunan GC aracılığıyla dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılık belirlendi.

Yöntem C: Etüvde kurutulmuş schlenk tüp içerisine kinazolin 7 (0.006 mmol) bileşiği ve 0.2mL izopropil alkol konulduktan sonra $RuCl_2dppb(PPh_3)$ (0.006 mmol) eklenerek bir saat boyunca 80 °C ısıtma yapılmıştır. Elde edilen karışım 25 mL'lik balon içerisindeki 10 mL izopropil alkol asetofenon (1 mmol) karışımı üzerine eklendi. Balon içerisindeki bu karışıma KOH (0.3 mL, 0.1 M)bazı eklenerek karışım refluks yapıldı. Reaksiyon karışımından örnek numuneler alınarak reaksiyonun zamana göre dönüşüm oranı GC ile belirlendi.

3.2.8. 1-Fenil etanol 9 sentezi



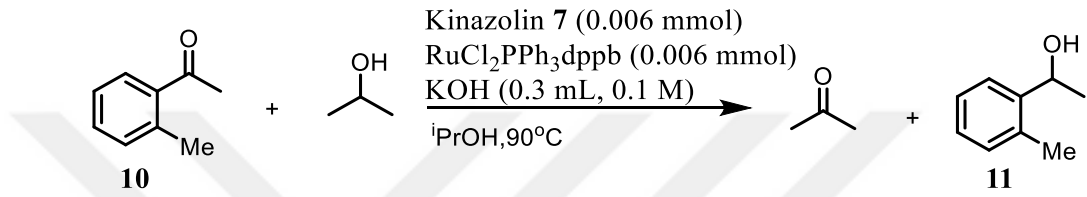
Şekil 3.7. 1- Fenil etanol 9 sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin 7 (1.5 mg, 0.006 mmol), $RuCl_2PPh_3dppb$ (5.2 mg, 0.006 mmol) Asetofenon 8 (120 mg, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz

kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(10 dakika içerisinde %93 dönüşüm, %71 ee) (Şekil 3.7)

GC analizi: Oven 130°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 9.65$ dk. (asetofenon **8**), $t_{\text{major}} = 17.26$ dk. $t_{\text{minor}} = 19.16$ dk.(1-Fenil etanol **9**)

3.2.9. 1-(*o*-toluil) etanol **11** sentezi

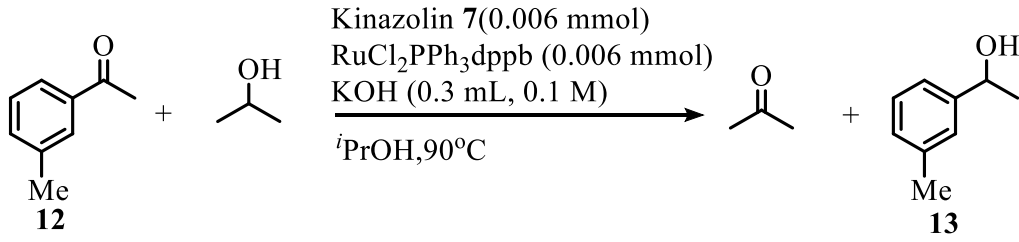


Şekil 3.8. 1-(*o*-toluil) etanol **11** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), $\text{RuCl}_2\text{PPh}_3\text{dppb}$ (5.2 mg, 0.006 mmol) 2-metilasetofenon **10** (133 μL , 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%90, ee:%71) (Şekil 3.8.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 5.13$ dk. (2-metilasetofenon **10**), $t_{\text{major}} = 8.27$ dk. $t_{\text{minor}} = 8.77$ dk.(1-(*o*-tolil) etan-1-ol **11**) (Ek-9)

3.2.10. 1-(*m*-toluil) etanol **13** sentezi

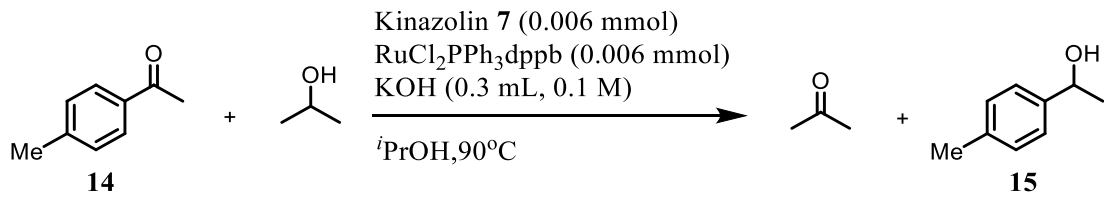


Şekil 3.9. 1-(*m*-toluil) etanol **13** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 3-metilasetofenon **12** (133 µL, 1 mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. Dönüşüm: %97, ee: %64) (Şekil 3.9.)

GC analizi: Oven 140°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 7.6$ dk. (3-metilasetofenon **12**), $t_{\text{major}} = 9.8$ dk. $t_{\text{minor}} = 10.1$ dk. (1-(*m*-tolil) etan-1-ol **13**) (Ek-12).

3.2.11. 1-(*p*-toluil) etanol **15** sentezi



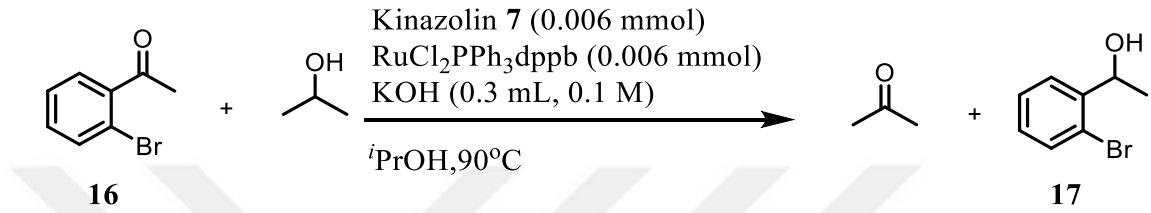
Şekil 3.10. 1-(*p*-toluil) etanol **15** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 4-metilasetofenon **14** (133 µL, 1 mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan

GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%98, ee:%72) (Şekil 3.13).

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 6.19$ dk. (4-metilasetofenon **14**), $t_{\text{major}} = 6.95$ dk. $t_{\text{minor}} = 8.52$ dk. (1-(*p*-tolil) etan-1-ol **15**) (Ek-14)

3.2.12. 1-(*o*-bromofenil) etanol **17** sentezi

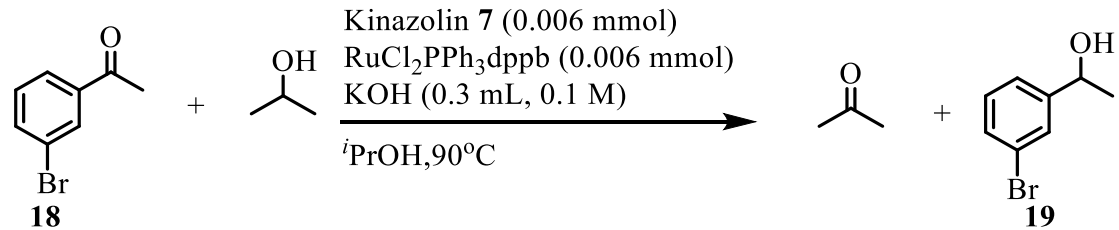


Şekil 3.11. 1-(*o*-bromofenil) etanol **17** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), $\text{RuCl}_2\text{PPh}_3\text{dppb}$ (5.2 mg, 0.006 mmol) 2-bromoasetofenon **16** (135 μL , 1 mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%97, ee:%70) (Şekil 3.11.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 10.4$ dk. (2-bromoasetofenon **16**), $t_{\text{major}} = 18.4$ dk. $t_{\text{minor}} = 21.6$ dk. (1-(*o*-bromofenil) etanol **17**) (Ek-7).

3.2.13. 1-(*m*-bromofenil) etanol **19** sentezi

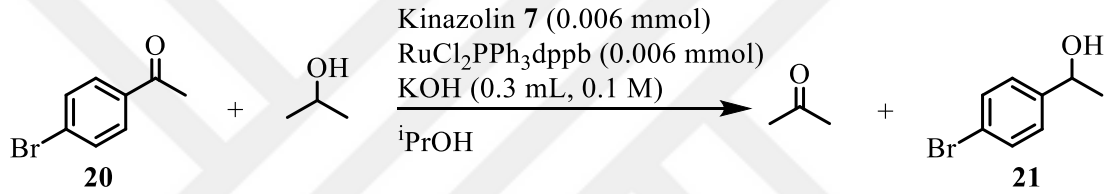


Şekil 3.12. 1-(*m*-bromofenil) etanol **19** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 3-bromoasetofenon **18** (132 µL, 1 mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. (Dönüşüm: %97, ee: %70) (Şekil 3.12.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 11.7$ dk. (3-bromoasetofenon **18**), $t_{\text{major}} = 20.7$ dk. $t_{\text{minor}} = 21.5$ dk. (1-(*m*-bromofenil) etanol **19**) (Ek-11).

3.2.14. 1-(*p*-bromofenil) etanol **21** sentezi

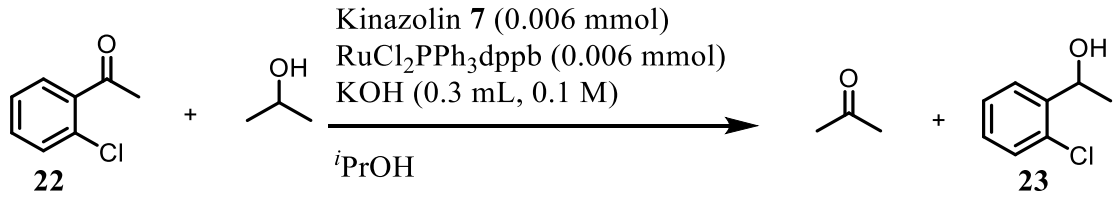


Şekil 3.113-(*p*-bromofenil) etanol **21** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 4-bromoasetofenon **20** (199 mg, 1 mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. (Dönüşüm: %97, ee: %70) (Şekil 3.13.)

GC analizi: Oven 160°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 9.8$ dk. (4-bromoasetofenon **20**), $t_{\text{major}} = 14.7$ dk. $t_{\text{minor}} = 15.3$ dk. (1-(*p*-bromofenil) etanol **21**) (Ek-8).

3.2.15. 1-(*o*-kloromofenil) etanol **23** sentezi

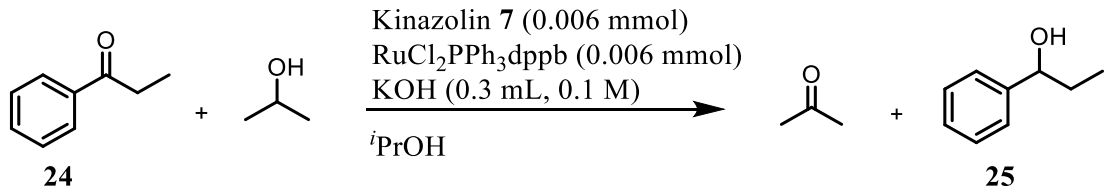


Şekil 3.14.1-(*o*-klorofenil) etanol **23** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 2-kloroasetofenon **22** (170mg, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%97, ee:%10) (Şekil 3.14.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları t_1 = 12.3 dk. (2-bromoasetofenon **22**), t_{major} = 15.7 dk. t_{minor} = 16.6 dk. (1-(*o*-klorofenil) etanol **23**).

3.2.16. 1-fenilpropan-1-ol **25** sentezi

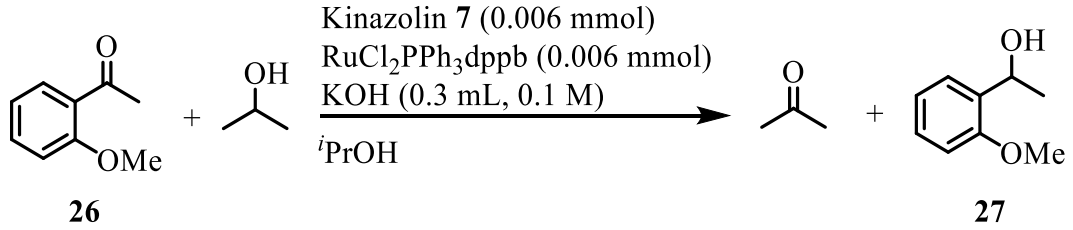


Şekil 3.15. 1-fenilpropan-1-ol **25** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 1-fenilpropan-1-on **24** (133µL, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. (Dönüşüm:%95, ee:%72) (Şekil 3.15.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 5.8$ dk. (1-fenilpropan-1-on **24**), $t_{\text{major}} = 7.3$ dk. $t_{\text{minor}} = 7.4$ dk. (1-fenilpropan-1-ol **25**) (Ek-16).

3.2.17. 1-(*o*-metoksifenil) etanol **27** sentezi

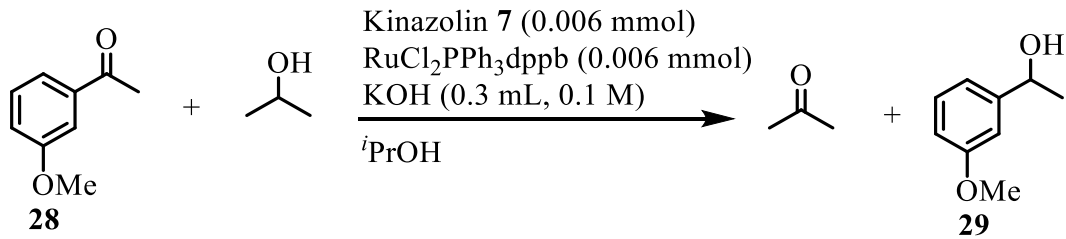


Şekil 3.16. 1-(*o*-metoksifenil) etanol **27** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 2-metoksiasetofenon **26** (137 µL, 1 mmol). ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. (Dönüşüm: %89, ee: %76) (Şekil 3.16.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 9.8$ dk. (2-metoksiasetofenon **26**), $t_{\text{major}} = 11.9$ dk. $t_{\text{minor}} = 12.4$ dk. (1-(*o*-metoksifenil) etanol **27**) (Ek-10).

3.2.18. 1-(*m*-metoksi fenil) etanol **29** sentezi

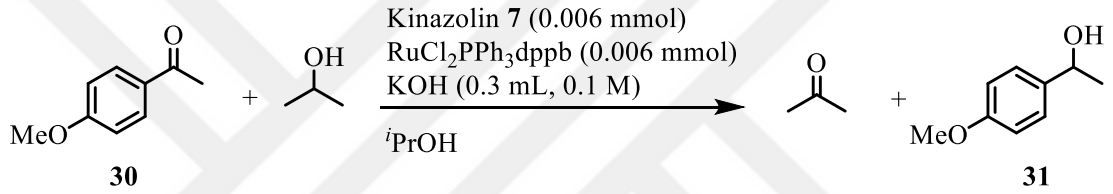


Şekil 3.17. 1-(*m*-metoksi fenil) etanol **29** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 3-metoksiasetofenon **28** (137µL, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%98, ee:%64) (Şekil 3.17.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları t₁= 10.6 dk. (3-metoksiasetofenon **28**), t_{major} = 14.8 dk. t_{minor} = 15.2 dk. (1-(*m*-metoksifenil) etanol **29**) (Ek-13).

3.2.19. 1-(*p*-metoksifenil) etanol **31** sentezi

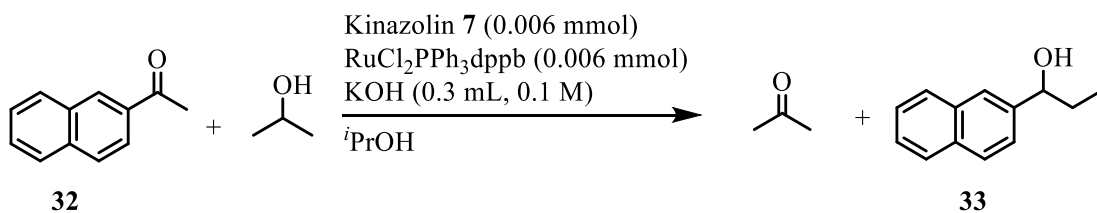


Şekil 3.18. 1-(*p*-metoksifenil) etanol **31** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), RuCl₂PPh₃dppb (5.2 mg, 0.006 mmol) 4-metoksiasetofenon **30** (137µL, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi.(Dönüşüm:%89, ee:%59) (Şekil 3.18.)

GC analizi: Oven 150°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları t₁= 14.8 dk. (4-metoksiasetofenon **30**), t_{major} = 15.3 dk. t_{minor} = 15.7 dk. (1-(*p*-metoksifenil) etanol **31**) (Ek-15).

3.2.20. 1-(naftelen-2-il) etan-1-ol **33** sentezi

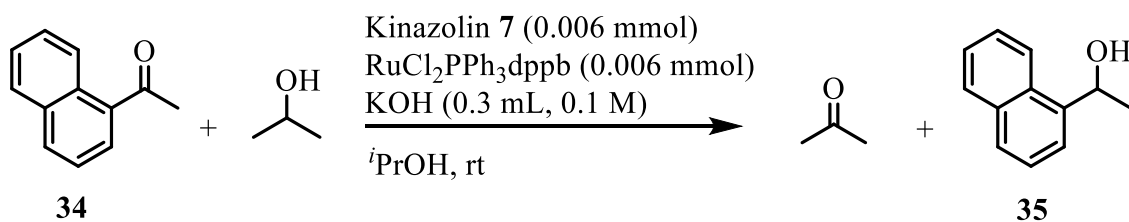


Şekil 3.19. 1-(naftelen-2-il) etan-1-ol **33** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), $\text{RuCl}_2\text{PPh}_3\text{dppb}$ (5.2 mg, 0.006 mmol) 1-(naftelen-2-il)etan-1-on **32** (170.2mg, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi. (Dönüşüm:%90, ee:%68)(Şekil 3.19)

GC analizi: Oven 180°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 15.5$ dk. (1-(naftelen-2-il)etan-1-on **32**), $t_{\text{major}} = 18.6$ dk. $t_{\text{minor}} = 18.9$ dk. (1-(naftelen-2-il) etan-1-ol **33**) (Ek-6).

3.2.21. 1-(naftelen-1-il) etan-1-ol **35** sentezi



Şekil 3.20. 1-(naftelen-1-il) etan-1-ol **35** sentezi

Asimetrik Transfer hidrojenasyon için belirlenen yöntem C takip edilerek yapıldı. Kinazolin **7** (1.5 mg, 0.006 mmol), $\text{RuCl}_2\text{PPh}_3\text{dppb}$ (5.2 mg, 0.006 mmol) . 1-(naftelen-1-il)etan-1-on **34** (152µL, 1mmol) ve KOH (0.3 mL, 0.1 M) kullanıldı. Reaksiyon karışımından belli zaman aralıkları içerisinde alınan numunelerin kiral

kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) ile dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılığı belirlendi(Dönüşüm:%99, ee:%72) (Şekil 3.20)

GC analizi: Oven 180°C, FID sıcaklığı 280°C, yürütücü gaz helyum, akış hızı 1.2 mL, alıkonma zamanları $t_1 = 13.3$ dk. (1-(naftelen-1-il)etan-1-on **34**), $t_{\text{major}} = 19.1$ dk. $t_{\text{minor}} = 19.6$ dk. (1-(naftelen-1-il) etan-1-ol **35**) (Ek-5).

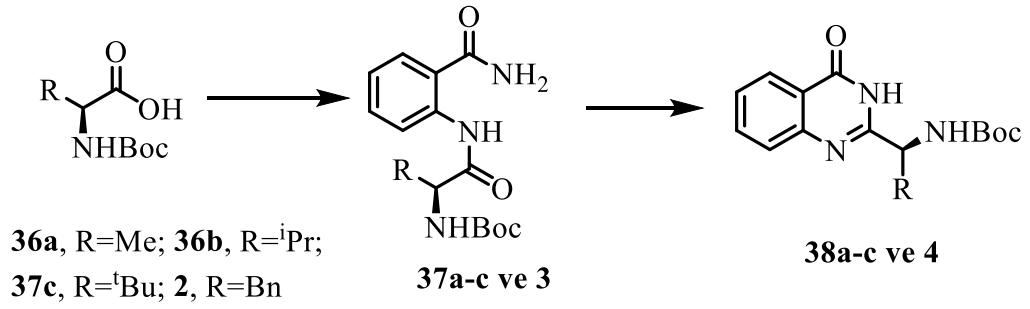


4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu tez çalışmasında asimetrik çevreye sahip kinazolin ve kinazolinonların reaksiyon ortamında Rutenyum kompleksleri oluşturularak asimetrik transfer hidrojenasyon çalışmaları yapılmıştır. *In situ* olarak hazırlanan komplekslerin bir seri ketonun indirgenmesindeki katalitik etkileri araştırılmıştır. Bu tez içeriğindeki çalışmalar aşağıdaki basamaklar takip edilerek sürdürülmüştür. Literatürde bilinen optikçe saf amino kinazolinlerin sentezi, reaksiyon ortamında Rutenyum komplekslerinin hazırlanması ve asimetrik transfer hidrojenasyon denemelerinin yapılması ve bir seri ketonun asimetrik transfer hidrojenasyon ile sekonder alkole dönüştürülmesi şeklinde uygulamalar gerçekleştirilerek tez çalışması tamamlanmıştır.

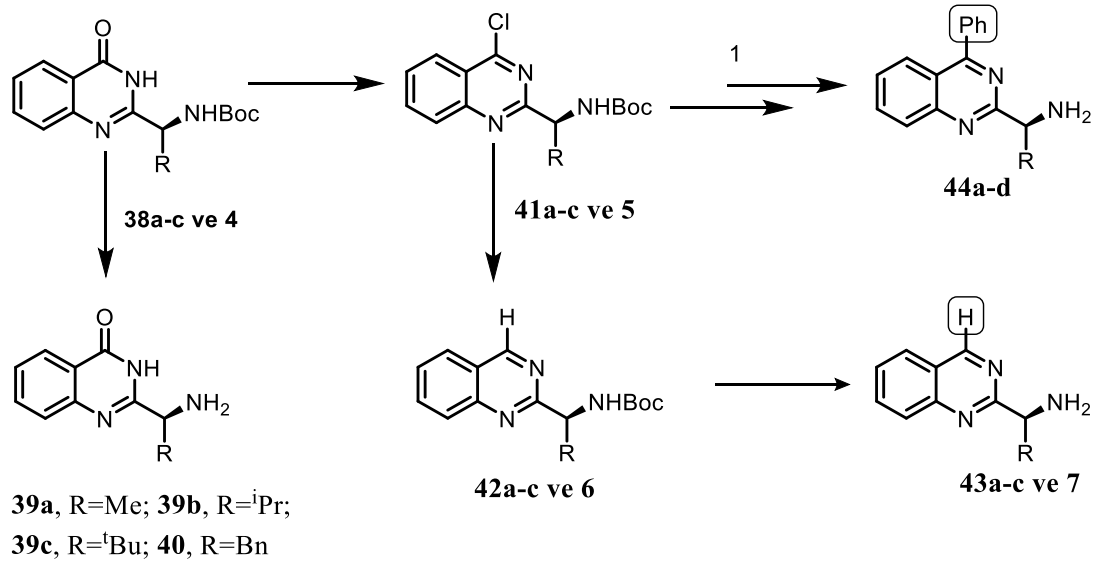
Azot donör atomu bulunan heterohalkalı bileşiklerin uygun metal ile koordinasyonu sonucu oluşturduğu kompleksler literatürde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında azot içeren heterohalkalı bileşik grubu olarak kinazolinon ve kinazolin bileşiklerinin bazı rutenyum komplekslerinin *in situ* olarak sentezlenmesi ve ATH reaksiyonundaki katalitik etkilerinin araştırılması üzerine planlanmıştır. Ticari olarak ulaşılabilir ve doğal amino asitlerden başlanılarak optikçe saf kinazolinon ve kinazolin halkasının sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen **6** ve **7** maddeleri bu tez kapsamında ilk kez sentezlenmiştir. Bu bileşiklerde *N*-heterohalka içermesinin yanı sıra serbest primer amin (NH_2) bulunması sentezlenecek rutenyum kompleksinin katalitik aktivitesine olumlu etki ettiği bilinmektedir.

Doğal amino asitlerin Boc_2O ile korunması sonucu elde edilen bileşik önce antranilamidle reaksiyonu ve sonra bazik ortamda halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonların yüksek verimlerle gerçekleşmesi ile birlikte saflaştırma için herhangi bir kromatografik yöntemin uygulanmamış olması bir katalizör sentezi için gerekli olan kolay sentezlenebilir olması kriterinin sağlanması açısından büyük öneme sahiptir. Ayrıca katalizörlerin asimetrik çevresinin amino asitlerin oluşturması da sentezini gerçekleştirdiğimiz katalizörün ekonomik kıymetini ve endüstriyel uygulanabilir olmasını arttırmaktadır.



Şekil 4.1. Boc korunmuş kinazolinon sentezi

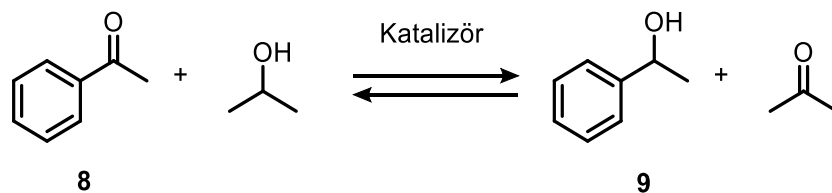
Sentezi gerçekleştirilen kinazolinon heterohalkalı optikçe saf bileşiklerin ATH reaksiyonunda kullanılması için üç plan belirlenmiştir. Bunların uygulanabilir olması için ilk planlamada daha önceki çalışmalarımızdan edindiğimiz bilgilere bağlı olarak kinazolin halkasının fosforlu donör atom içeren dppb ligandları yerine p-cymen grubunun kullanılması kararlaştırılmıştır. Bunun için, hali hazırda grubumuz tarafından sentezlenen aminokinazolin bileşiklerinin bu çalışmada test edilmesi düşünülmüştür. İkinci planlamada sentezlenen kinazolinon halkasındaki koruyucu grubun uzaklaştırılması ve p-cymen grubu içerebilecek rutenyum komplekslerinin ATH reaksiyonundaki katalitik aktivitesinin araştırılması düşünülmüştür. Üçüncü olarak; daha önceki çalışmalarımızda kinazolin halkasının 4 pozisyonunda bulunan fenil grubunun yerine katalitik aktiviteye olan etkisini belirlemek için elektron sağlama değeri pek bulunmayan hidrojen tercih edilmiştir. Elde edilen kinazolin bileşiğinin fosfor donör atomu içeren dppb ile birlikte rutenyum (II) komplekslerinin ATH reaksiyonundaki katalitik etkisinin araştırılması planlanmıştır.



Şekil 4.2. Boc korunmuş kinazolinon bileşiğinden elde edilen ligandlar

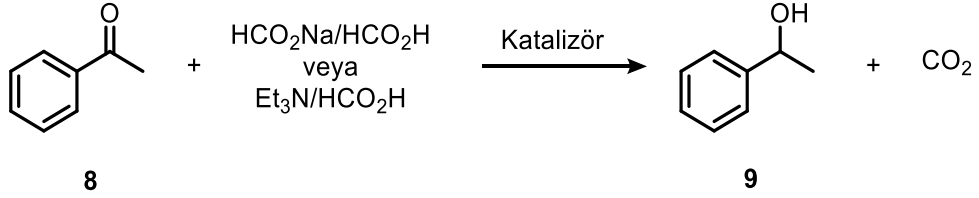
Kinazolinon bileşiklerindeki Boc korunmuş amini TFA ile diklorometan içerisinde muamele ederek serbest primer amin haline gelmesi sağlanmış ve elde edilen ham ürün kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılmıştır. Saflaştırılan amino kinazolinon bileşikler reaksiyon ortamında $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})_2]_2$ ile etkileştirilerek asetofenonun transfer hidrojenasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Literatürde transfer hidrojenasyon denemeleri için iki yöntem kullanılmaktadır.

Yöntem A (Dönüşümlü Hidrojenasyon): Bu hidrojenasyon metodunda reaksiyonda proton kaynağı olarak genellikle izopropil alkol kullanılmakta reaksiyonda izopropil alkolün asetona dönüşümü sırasında protonlarını indirgenmesi planlanan ketona transfer edilerek bu ketonun da alkole dönüşümü sağlanmaktadır. Fakat reaksiyonda artan aseton konsantrasyonu ile bu reaksiyon geri işleyerek başlangıç ürünlerinin oluşumuna sebep olabilmektedir (Şekil 3.3).



Şekil 4.3. Dönüşümlü transfer hidrojenasyon reaksiyonu

Yöntem B (Dönüşümsüz Hidrojenasyon): Bu hidrojenasyon metodunda ise reaksiyonda çözücü kaynağı proton kaynağı olarak etki etmemekte olup su içerisinde gerçekleşebilmektedir. Reaksiyonda proton kaynağı olarak formik asit kullanılmakta açığa çıkan CO₂ ise geri dönüşümlü olmadığından ve reaksiyon ortamından ayrılmasından dolayı reaksiyonlar tek yönlü olarak ilerlemektedir.

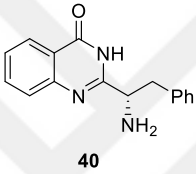
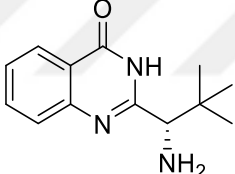
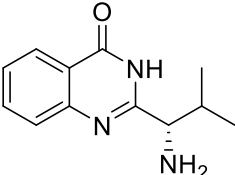
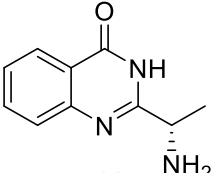


Şekil 4.4. Dönüşümsüz transfer hidrojenasyon reaksiyonu

Literatürdeki bu verilere dayanarak bu tez çalışmasında her iki yöntemi deneyerek başarılı yöntem üzerinden ilerlemeye çalıştık. Öncelikli olarak sentezi bilinen **39a-c** kinazolinon bileşiği ile birlikte **40** bileşiklerinin in situ ortamda kompleksleri hazırlandıktan sonra reaksiyon devam ettirilmiştir. Bunun için aminokinazolinon bileşiği **39a-c** ve **40** (0.004 mmol) alınarak bir balona konulmuş ve 0.2 mL izopropil alkol içerisinde çözüldükten sonra üzerine [RuCl₂(p-cymene)₂]₂ (0.002 mmol) eklenerek bir saat boyunca schlenk tüp içerisinde 80 °C ısıtma yapılmıştır. Yöntem A kullanıldığında; yukarıdaki metal ligand reaksiyon karışımına NaOⁱPr (0.2 ml, 0.1 M) baz ve substrat katalizör oranı 500/1 olacak şekilde asetofenon (2 mmol) eklenerek belli zaman aralıklarında reaksiyondaki dönüşüm ve enantiyomerik aşırılık değerleri GC (gaz kromatografisi) yardımıyla tespit edilmiştir. Yöntem B ile reaksiyonun gerçekleşmesinde ise metal ligand karışımına 1.5 mL (HCO₂H/Et₃N(5:2)) azeotropik asit ve baz karışımı eklendikten sonra keton ilavesi yapılarak reaksiyon takibi yapıldı. Daha önceki çalışmalarımızda başarılı sonuçlar veren xxx ligandı ile yapılan çalışma sonucunda Yöntem A ile reaksiyonun hızla ilerlediği gözlenmiştir (Tablo 1, no 1,3). Bu nedenle ATH reaksiyonlarının Yöntem A üzerinden denenmelerinin yapılması kararlaştırılmıştır. ATH reaksiyonunda asetofenona karşılık yapılan denemelerde reaksiyonun reflüks edilmesi halinde 20 dk. İçerisinde %94 dönüşümle gerçekleştiği buna karşın oda sıcaklığında reaksiyonun 2 saatte sekonder alkole %80 dönüşüm oranına ulaştığı tespit edilmiş olup enatiyomerik aşırılık olarak herhangi bir değer elde edilememiştir. Kiral

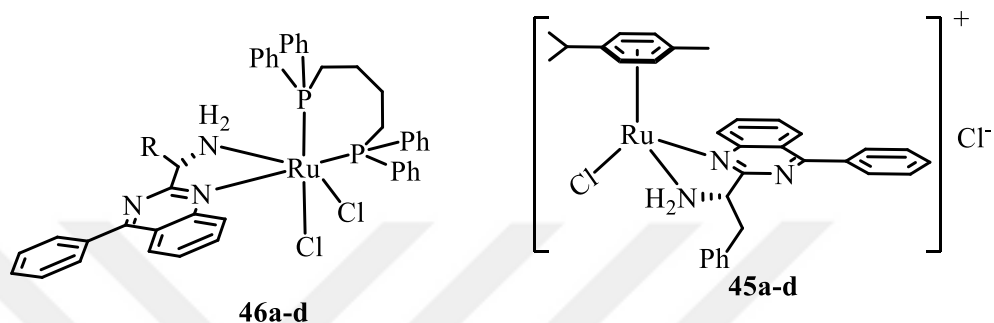
merkezdeki benzil grubu yerine daha sterik bir yapıya sahip *t*-butil grubu olduğu zaman kısmen bir enantiyomerik aşırılık değeri (%10) gözlenmiştir (no 4). Yapılan bu çalışmalarda kinazolinon halkasının *p*-cymen bileşiği içeren rutenyum (II) komplekslerinin reaksiyonu hızlı katalizleyerek sekonder alkole dönüştürmesine rağmen kiral bir etki göstermemesinden dolayı asimetrik uygulamaları yönüyle kayda değer sonuçlar elde edilememiştir.

Çizelge 4.1 Kinazolinon **39a-c** ve **40** bileşiklerinin transfer hidrojenasyonda testleri

No	Ligand	Yöntem	Sıcaklık	Zaman	% Dön.	% ee
1	 40	A	refluks	10dk	87	0
				20dk	94	0
2		A	25°C	10dk	15	2
				2saat	80	1
3		B	refluks	2saat	0	0
4	 39c	A	refluks	5dk	83	11
				30dk	95	10
5	 39b	A	refluks	30dk	76	6
6	 39a	A	refluks	10dk	88	1
				20dk	94	1

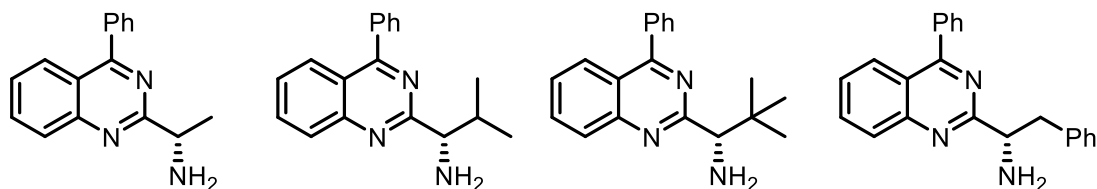
Tez çalışmasının ikinci basamağı ise amino kinazolin bileşiklerinin **44a-d** Rutenyum *p*-cymen komplekslerinin **45a-d** katalitik etkilerinin incelenmesidir. Amino kinazolin

bileşiklerinin Rutenyum kompleksi olarak dppb içeren kompleksleri **46a-d** ile birlikte fenil alaninden türetilmiş kinazolin ligandının p-cymen kompleksleri hazırlanmıştır. Bu çalışmada ilginç bir şekilde fenilalanin temelli kinazolin halkasının dppb ile oluşturduğu rutenyum kompleksi asetofenon için %85 enantiyomerik aşırılık verirken aynı kinazolin halkasının p-cymen komplekside ATH denemeleri yapılmış olup herhangi bir enantiyoseçicilik gözlenmemiştir.



Şekil 4.3. Kinazolin temelli rutenyum kompleksleri

Yapının uyumluluğu NMR yöntemiyle tespit edilmiş olmasına rağmen herhangi bir enantiyomerik zenginlik değerinin ölçülmemiş olması bu ligand yerine farklı kiral merkez içeren bileşiklerde de benzer sonuçların olup olmayacağı araştırılmıştır.



Şekil 4.4. Sentezi bilinen kinazolin bileşikleri

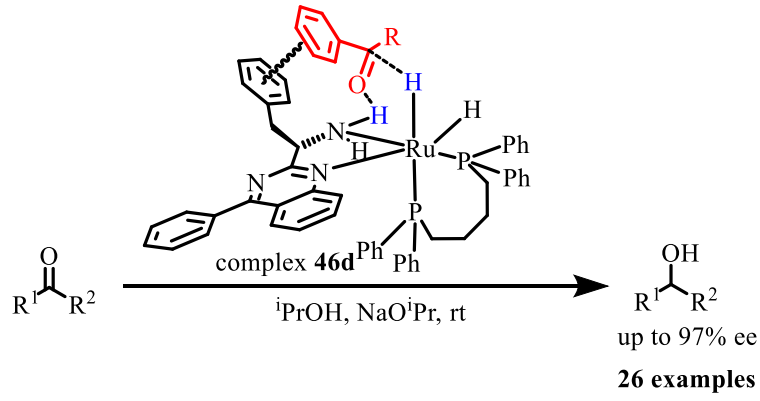
ATH reaksiyonu için Yöntem A kullanılarak ligand **44a-d** ve $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})_2]_2$ bileşiğinden in situ ortamda elde edilen reaksiyon karışımına substrat eklenerek sekonder alkolün birim zamandaki oluşumu izlenmiştir. Bunun için kinazolin **44a-d** bileşiklerinin transfer hidrojenasyon yöntemiyle yapılan katalitik uygulamalarında maalesef enantiyomerik aşırılık değeri elde edilememiştir.

Çizelge 4.2 4-fenil kinazolin ligandlarının **44a-d** TH denemeleri

No	Ligand	Baz (0.3 mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (saat)	% Dönüşüm	%ee
1	44a	NaO ⁱ Pr	refluk	2	66	0
	Ala Q		s	18	95	0
2	44b	NaO ⁱ Pr	refluk	1	50	0
	Val Q		s	2	62	0
3	44c	NaO ⁱ Pr	refluk	2	95	5
	t-löcine Q		s	18	97	5
4	44d	NaO ⁱ Pr	refluk	2	75	0
	Fenilala Q		s	18	97	0

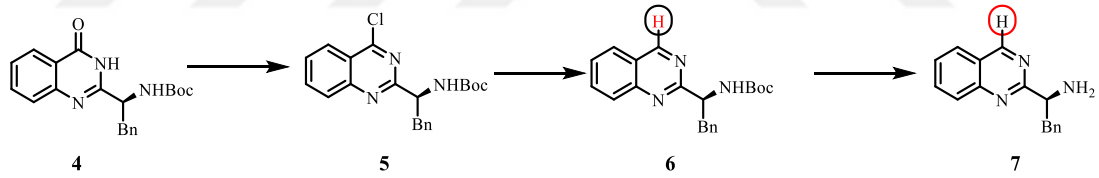
Yaptığımız bu çalışmalar neticesinde kinazolin halkası ile kinazolinon halkasının p-cymen grubu içeren rutenyum (II) komplekslerinin transfer hidrojenasyondaki katalitik aktiviteleri kıyaslandığında kinazolinon halkasının daha aktif bir katalizör olduğu görülmüştür. Fakat her iki katalizörün ATH uygulamalarında kayda değer bir enantiyomerik aşırılık elde edilmemiştir.

Tez çalışmamızın üçüncü bölümü ise kinazolin halkasının 4 pozisyonunda bulunan fenil grubunun katalizlemeye olan etkisinin araştırılmasıdır. Bilimsel yayın amaçlı olarak hazırlanmış ve yayınlanmamış olan bu çalışmada kinazolin halkası içeren ve kiral merkezdeki sübstitüentlerden birinin benzil grubu olduğu bileşikten elde edilen Ru(II) kompleksinin oda sıcaklığında reaksiyonu katalizlediği ve %97 enantiyomerik aşırılık değerine kadar yüksek seçicilik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu seçicilikte benzil grubunun etkin olabileceği düşünülmüş ve reaksiyonun gerçekleşmesinde bir ara ürün önerisi yapılmıştır.



Şekil 4.5 L-fenilalaninden türetilmiş kinazolin bileşiğinin **46d** transfer hidroejansyon reaksiyonu için önerilen ara mekanizma

Bu amaçla bu tez kapsamında benzil grubunun ATH reaksiyonundaki katalizlemeye olan etkisinin yanı sıra kinazolin halkasındaki diğer yapıların katkısını araştırmayı planladık. Bunun için kinazolin halkasının 4 pozisyonunda bulunan fenil grubu yerine H tercih edilmiştir. Bu sonuç olarak kinazolin halkasındaki grupların katalitik aktivitede hem reaksiyonun dönüşümü üzerine hemde enantiyomerik aşırılığa olan katkısının olup olmadığı tespit edilmiş olacaktır.



Şekil 4.6 L-fenilalaninden türetilmiş sentezlenen yeni kinazolin bileşiği

Literatürde bilinen klorokinazolin bileşiğinin **5** $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ortamında NaBH_4 ile reaksiyonunda klor bileşiğinin hidrojen ile yer değiştirmesi sağlanmıştır. Elde edilen yeni ve literatürde bilinmeyen kinazolin bileşiğinin **6** amin koruyucu grubu TFA ortamında uzaklaştırılarak amino kinazolin bileşiği **7** sentezlenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen ve yapısı aydınlatılan kinazolin bileşiğinin **7** in situ ortamda asimetrik transfer hidrojenasyon denemeleri gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyon için izopropil alkol çözücü içerisinde gerçekleştirilen dönüşümlü reaksiyon olarak bilinen yöntem seçilmiştir. Fakat bu yöntemde rutenyum metalinin p-cymene grubu yerine çift dişli fosfor donör atomlarına sahip kinazolin ligandı kullanılarak

hazırlanan kompleksin katalitik aktivitesi incelenmiş ve yapılan bu çalışma yöntem C olarak adlandırılmıştır. Bu yöntemde kinazolin bileşiği 7 izopropil alkol içerisinde çözüldükten sonra üzerine tek porsiyonda $\text{RuCl}_2\text{PPh}_3\text{dppb}$ eklenerek yarım saat refluks yapıldı. Reaksiyon karışımında toplamda 10 mL izopropil alkol olacak şekilde sırasıyla keton ve baz çözeltisi eklenerek karışım istenilen sıcaklığa ısıtıldı. Reaksiyon şartları substrat katalizör oranı, baz tipi ve miktarı, sıcaklık parametreleri değiştirilerek optimize edildi. Belli zaman aralıklarında alınan numunelerin dönüşüm ve enantiyomerik aşırılık değerleri GC kullanılarak ölçüldü. Öncelikli olarak kinazolin ligandının ve $\text{RuCl}_2\text{dppbPPh}_3$ miktarının 0.006 mmol olacak şekilde tüm deneylerde bu miktar referans alınarak diğer parametrelerin değiştirilmesi gerçekleştirilmiştir. Substrat katalizör oranının belirlenmesi için 0.006 mmol değerindeki ligand+rutenyum karışımına 1 ve 2 mmol asetofenon denemeleri gerçekleştirilmiş olup NaO^iPr bazı eşliğinde reaksiyonun 5 dk. içerisinde %98 dönüşümle gerçekleştiği tespit edilmiştir. Dönüşümlerin artması ile birlikte enantiyomerik aşırılıkta düşme olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

Çizelge 4.3 Substrat katalizör oranını belirleme

No	Asetofenon	Komlex	NaO^iPr (mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	%Dönüşüm	% ee
1	2mmol	0.006	0.3mL	refluks	2	48	62
					10	99	45
2	1 mmol	0.006	0,3mL	refluks	2	88	62
					5	98	46

Yukarıdaki tabloda 1 mmol asetofenona karşılık reaksiyondaki, dönüşümün daha yüksek olduğu tespiti ile reaksiyon optimizasyonundaki ilk parametre belirlenmiştir. Reaksiyonda dönüşüm arttıkça enantiyomerik zenginliğin azalmasına reaksiyonun yüksek sıcaklıkta gerçekleşmesinin sebep olabileceği düşüncesiyle dışarıdan verilen ısıнын kontak termometreli magnetik ısıtıcı aracılığıyla kontrolü yapılarak farklı sıcaklık denemeleri yapılmıştır. Tablo 2 de görüleceği gibi reaksiyonun yüksek sıcaklıklarda hızla ilerlediği buna karşın enantiyomerik aşırılık değerlerinin düştüğü

(no 1 ve 2) oysa 80°C ve altındaki sıcaklıklarda ise ketonun alkole dönüşümü daha uzun zamanlarda gerçekleşmesine karşın enantiyomerik aşırılık değerinin ise düşmediği tespit edildi. Bu nedenle reaksiyon optimizasyonları için 80°C sıcaklık değeri seçilerek diğer optimizasyon çalışmalarına devam edilmiştir (no 3).

Çizelge 4.4 ATH reaksiyonunda sıcaklık denemeleri

No	Asetofenon	Komlex	NaO ⁱ Pr (mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	% Dönüşüm	% ee
1	1 mmol	0.006	0,3 mL	refluks	2	88	62
					5	98	46
					10	99	40
2	1 mmol	0.006 mmol	0.3mL	90 °C	2	27	73
					5	80	70
					10	97	61
3	1 mmol	0.006 mmol	0.3mL	80 °C	5	38	71
					10	60	70
					20	83	70
4	1 mmol	0.006 mmol	0.3mL	50 °C	10	23	70
					1saat	50	70
					24saat	55	70
5	1 mmol	0.006 mmol	0.3mL	rt	24 saat	48	78

Reaksiyonun optimize şartlarını belirlemek amacı ile baz miktarı ve baz çeşidinin reaksiyona olan etkisinin araştırılması yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarımızda NaⁱOPr baz çözeltisinin en iyi sonucu vermiş olmasından dolayı bu baz kullanılarak reaksiyonlara devam edilmiştir. Oysa katalitik çalışmalarda bu tip benzerlikler her zaman genel bir kural olmamakla birlikte her optimizasyon çalışmasında baz tipi ve miktarı çalışmalarının yapılması gerekmektedir. NaOⁱPr baz çözeltisinin (0.1 M) reaksiyon ortamına 0.1, 0.3 ve 0.6 mL olarak eklenmesinde düşen baz miktarıyla ee değerinin pek değişmediği ve reaksiyonun yavaşladığı artan baz miktarıyla ee

değerinin düşmesine karşın dönüşümün arttığı gözlenmiştir (Tablo 3, no 1-3). Bu nedenle baz miktarındaki değişim kayda değer sonuçlar sunmadığından 0.3 mL kullanılması ve farklı bazların denenmesi düşünülmüştür. Bu denemelerde de baz değişikliğinin sonuçları pek değiştirmedığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4.5 ATH reaksiyonunda baz miktarı ve çeşidinin belirlenmesi

No	Asetofenon	Komlex	Baz (mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	% Dönüşüm	% ee
1	1 mmol	0.006 mmol	NaO ⁱ Pr 0.3mL	80 °C	5	38	71
					10	60	70
					20	83	70
2	1mmol	0.006 mmol	NaO ⁱ Pr 0.6mL	80 °C	5	77	70
					10	95	67
3	1mmol	0.006 mmol	NaO ⁱ Pr 0.1mL	80 °C	5	25	70
					10	32	71
					20	38	72
					30	42	72
4	1mmol	0.006	KOH 0.3	80°C	5	25	70
					10	63	72
					20	78	70
5	1mmol	0.006	NaOH 0.3	80 °C	5	35	70
					10	63	71
					20	73	71

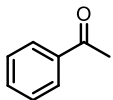
Bu çalışmalarda reaksiyonun daha hızlı katalizlendiği ortam olarak 80°C yerine aslında 90°C olmasının daha iyi olabileceği kanısıyla daha ekonomik olan NaOH ve KOH bazları tekrar test edilmiştir. Bu test sonuçlarında KOH ortamında enantiyomerik aşırılık değerinin daha iyi olduğu tespit edilmiş olup bu çalışmalar neticesinde optimizasyon şartları tamamlanmıştır.

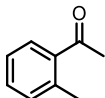
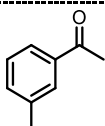
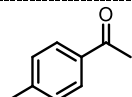
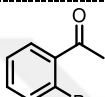
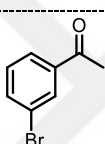
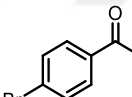
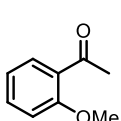
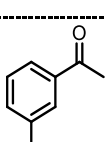
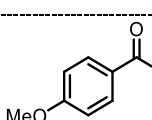
Çizelge 4.6 ATH reaksiyonunda ek sıcaklık testi

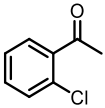
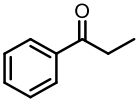
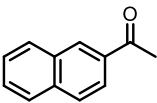
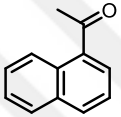
No	Asetofenon	Komlex	Baz (mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	% Dönüşüm	% ee
1	1 mmol	0.006 mmol	NaO ⁱ Pr 0.3mL	90 °C	2	27	73
					5	80	70
					10	97	61
2	1mmol	0.006	KOH 0.3	90 °C	2	17	76
					5	50	73
					10	93	71
3	1mmol	0.006	NaOH 0.3	90 °C	2	22	76
					10	89	66
					20	96	64

Asetofenon bileşiğinin ketonların asimetrik transfer hidrojenasyon denemelerinde standart olarak kullanıldığı reaksiyon şartları için gerekli optimizasyonlar yapılmıştır. Bu optimizasyon şartları olarak KOH (0.1 M, 0.3 mL) bazı eşliğinde 90°C reaksiyon sıcaklığında ve substrata göre kullanılan metal bazlı katalizör miktarının ise % 0.6 olduğu reaksiyon şartları kullanılmıştır. Bu reaksiyon şartlarında 14 adet ketonun ATH ile indirgenmesi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.7 Bir seri ketonun ATH reaksiyonu ile indirgenmesi

No	Keton	Komleks (mmol)	KOH (mL, 0.1 M)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	% Dönüşüm	% ee
1	 10a	0.006	0.3	90 °C	2	17	76
					5	50	73
					10	93	71

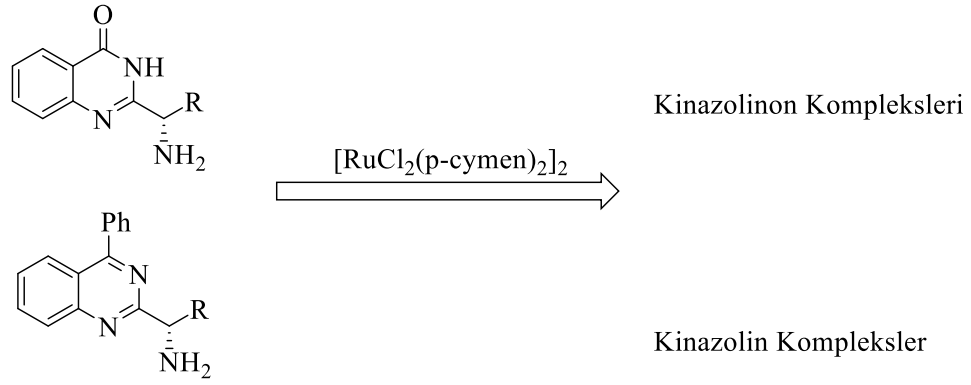
2		0.006	0.3	90 °C	2	14	69
					10	86	72
					30	90	71
3		0.006	0.3	90 °C	2	75	74
					5	97	64
					10	97	62
4		0.006	0.3	90 °C	2	98	72
					5	98	72
5		0.006	0.3	90 °C	2	0	0
					5	65	70
					10	97	70
6		0.006	0.3	90 °C	2	14	62
					5	61	76
					10	99	64
7		0.006	0.3	90 °C	2	32	64
					5	99	66
8		0.006	0.3	90 °C	2	24	78
					5	64	78
					10	87	77
					30	89	76
9		0.006	0.3	90 °C	2	28	72
					5	62	72
					10	98	64
10		0.006	0.3	90 °C	2	42	76
					5	73	70
					10	87	59

					30	88	58
11	 10k	0.006	0.3	90 °C	24 saat	97	10
12	 10l	0.006	0.3	90 °C	2 5 10	26 75 95	75 73 72
13	 10m	0.006	0.3	90 °C	2 5 10 20	26 57 90 94	68 69 68 66
14	 10n	0.006	0.3	90 °C	2 5 10	22 63 99	69 74 72

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

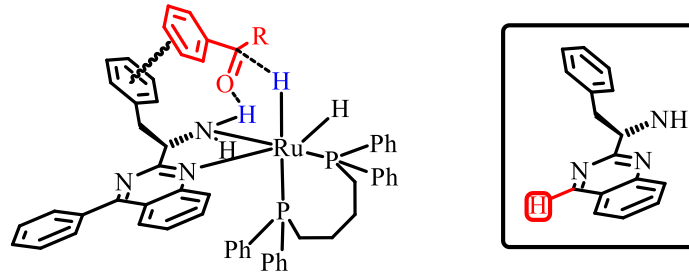
Bu tez kapsamında optikçe saf amino asit kiral kaynağı kullanılarak kinazolin ve kinazolinon halkası içeren bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Kinazolin halkasındaki azot atomu ve halka dışındaki kiral merkez üzerinde bulunan azot atomu ile rutenyum kompleksinin oluşumu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş olup bu tez kapsamında kompleks hazırlamadan reaksiyon ortamında in situ olarak hazırlanan komplekslerin transfer hidrojenasyondaki aktiviteleri incelenmiştir. Asimetrik transfer hidrojenasyon için yapılan denemelerde ketonların indirgenmesi sağlanmış ve %76 ee değerlerine kadar enantiyoseçicilikler elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalar neticesinde kinazolinon halkası içeren bileşiklerin $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymen})_2]_2$ ile oluşturduğu kompleksleşme ürünlerinin asetofenon üzerindeki indirgeme etkisi incelendiğinde 2 saat gibi bir süre içerisinde yüksek dönüşüm sağlandığı oysa kinazolin bileşiklerinin benzer kompleks ürünlerinde ise dönüşümün 18 saat gibi daha uzun sürelerde elde edildiği gözlenmiştir. Kinazolin ve kinazolinon halkalarının aynı kompleksleşme yöntemlerinin uygulanmasındaki sonuçlarında ketonun alkole dönüşümü üzerine katalizleme hızları arasındaki fark çok büyük iken maalesef her iki katalizlenme sonucunda da herhangi bir enantiyomerik aşırılık değeri elde edilememiştir. Reaksiyonun katalizlenmesinde ligandın etkisinin olduğu ve farklı katalitik sonuçlar verdiği muhakkaktır. Fakat asimetrik bir merkezin kinazolin halkasında bulunması ketonların indirgenmesinde herhangi bir seçicilik sağlamaması düşündürücüdür. Muhtemelen reaksiyonda halkadaki azot atomu ile birlikte serbest aminin uygun şelatlaşmamasının sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu amaçla analizleri yapılmadan elde edilen sarı renkli komplekslerin bu çalışmada denemeleri gerçekleştirilmiş ve in situ ortamdaki sonuçlara benzer katalitik sonuçlar ile birlikte enantiyomerik zenginlik elde edilememiştir. Uygun X-ray katısının elde edilmemiş olması da yapı üzerinde yeterli bir yorum yapmaya imkan vermemektedir.



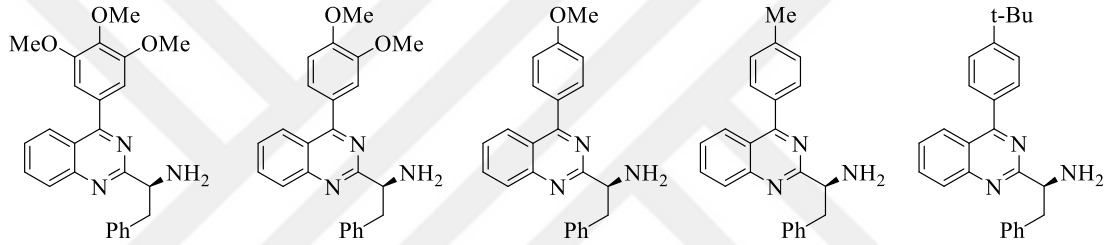
Şekil 5.1 Kinazolinon ve Kinazolin Kompleksleri

Bu tez kapsamında daha önce yapılan çalışmalarda kinazolin halkasındaki kiral merkezin hem reaksiyonu katalizlemesine hem de enantiyoseçiciliğe olan etkisi araştırılmış ve kiral merkezde benzil grubunun yüksek katalitik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Oysa çalışmanın ikinci basamağı olarak kinazolin halkası üzerinde değiştirilmesi mümkün olabilecek bir diğer grup ise halkanın 4 pozisyonundaki süsbitüye gruptur. Bu nedenle fenil grubu yerine elektron sağlayıcı değeri pek bulunmayan hidrojen seçilerek katalizlemeye olan etkisi araştırılmıştır. Kinazolin halkasının 4 pozisyonunda fenil grubunun bulunan katalizör ile asetofenon indirgenmesi oda sıcaklığında 1 saatte %92 dönüşüm ve %85 enantiyomerik aşırılıkla sonuçlanmasına karşın kinazolin halkasındaki fenil grubu yerine hidrojenin bulunması reaksiyonun katalizlemesini yavaşlatmaktadır. Bu çalışma sonucunda ise 4 pozisyonunda hidrojen bulunan kinazolin halkasının olması reaksiyonun oda sıcaklığında çok yavaş ilerlemesine sebep olmakta ve 90°C sıcaklıkta 1 saatte %93 dönüşüm ve %72 enantiyomerik aşırılık değerine ulaşılabilir.



Şekil 5.2 Kinazolin Rutenyum kompleksi

Bu tez çalışması ile önceki yapılan çalışmalarda kiral merkezdeki fenil grubunun katalitik aktiviteye dönüşüm ve enantiyomerik zenginlik arttırıcı etkisinin bulunması ile birlikte kinazolin halkasının 4 pozisyonundaki grubunda bu katalizlemeye olan katkısı tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında elektron çekme ve elektron salma özelliği göstermeyen hidrojen yerine elektron salma özelliği gösterebilecek bileşiklerin konulması halinde daha yüksek katalitik aktivite gösterecek ve daha yüksek enantiyoseçicilik kazanmasına sebep olabilecektir. Bu nedenlerle bu tez çalışması kapsamında aşağıdaki bileşik tiplerinin yüksek katalitik etkiye sahip olabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır Şekil 5. 3. Bundan sonraki çalışmalarımızda bu yapıların sentezi ve rutenyum komplekslerinin hazırlanarak asimetrik transfer hidrojenasyondaki etkilerinin araştırılması planlanmaktadır.



Şekil 5. 3 Gelecek çalışmalarda sentezi planlanan ligantlar

KAYNAKLAR

- [1] Fahlbusch, K.-G., et al., Flavors and Fragrances, in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.
- [2] Simonsen, J.L. and L.N. Owen, The terpenes. Vol. 1., Cambridge: at the University Press, 1947.
- [3] web1. <https://en.wikipedia.org/wiki/Pheromone>. [cited 2016 05].
- [4] Francotte, E., et al., Chirality in Drug Research. Wiley, 2007.
- [5] Stromgaard, K., P. Krogsgaard-Larsen, and U. Madsen, Textbook of Drug Design and Discovery, Fourth Edition. CRC Press, 2009.
- [6] Johnson, D.S. and J.J. Li, The Art of Drug Synthesis. Wiley, 2013.
- [7] Li, J.J. and D.S. Johnson, Innovative Drug Synthesis. Wiley, 2015.
- [8] Blaser, H.U. and H.J. Federsel, Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions. 2011: Wiley.
- [9] Knowles, W.S. and M.J. Sabacky, Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex. Chemical Communications, (London), (22), 1445-1446 .
- [10] Osborn, J.A., et al., The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives, Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical, p. 1711-1732 1966.
- [11] Horner, L., et al., Phosphororganische verbindungen optisch aktive tertiäre phosphine aus optisch aktiven quartären phosphoniumsalzen. Tetrahedron Letters., 2 (5)161-166, 1961.
- [12] Korpiun, O. and K. Mislow, New route to the preparation and configurational correlation of optically active phosphine oxides. Journal of the American Chemical Society, 89, (18), 4784-4786, 1967.
- [13] Knowles, W.S., Asymmetric hydrogenation. Accounts of Chemical Research, 16 (3) 106-112, 1983.
- [14] Miyashita, A., et al., Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the

- rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino)acrylic acids. *Journal of the American Chemical Society*, 102,(27), 7932-7934, 1980.
- [15]Dudnik, A.S. and G.C. Fu, Nickel-Catalyzed Coupling Reactions of Alkyl Electrophiles, Including Unactivated Tertiary Halides, To Generate Carbon–Boron Bonds. *Journal of the American Chemical Society*. 134, (25), 10693-10697, 2012.
- [16]Evans, D.A., et al., C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Scope and Mechanism of the Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Enolsilanes to Pyruvate Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 121, (4), 686-699, 1999.
- [17]Kawatsura, M., et al., Enantioselective C–S bond formation by iron/Pybox catalyzed Michael addition of thiols to (E)-3-crotonoyloxazolidin-2-one. *Tetrahedron Letters*, 48, (37) 6480-6482, 2007.
- [18]Łowicki, D., A. Bezlada, and J. Mlynarski, Asymmetric Hydrosilylation of Ketones Catalyzed by Zinc Acetate with Hindered Pybox Ligands. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 356, (2-3), 591-595, 2014.
- [19]Menéndez-Pedregal, E., et al., Highly Enantioselective Hydrogenation of N-Aryl Imines Derived from Acetophenones by Using Ru–Pybox Complexes under Hydrogenation or Transfer Hydrogenation Conditions in Isopropanol. *Chemistry – A European Journal*, 21, (2), 549-553, 2015.
- [20]Milczek, E., N. Boudet, and S. Blakey, Enantioselective C–H Amination Using Cationic Ruthenium(II)–pybox Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, (36), 6825-6828, 2008.
- [21]Smith, S.W. and G.C. Fu, Nickel-Catalyzed Asymmetric Cross-Couplings of Racemic Propargylic Halides with Arylzinc Reagents. *Journal of the American Chemical Society*, 130, (38), 12645-12647, 2008.
- [22]Son, S. and G.C. Fu, Nickel-Catalyzed Asymmetric Negishi Cross-Couplings of Secondary Allylic Chlorides with Alkylzincs. *Journal of the American Chemical Society*, 130, (9), 2756-2757, 2008.
- [23]Tse, M.K., et al., Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins Using H₂O₂, Part I: Synthesis of New Chiral N,N,N-Tridentate Pybox and Pyboxazine Ligands and Their Ruthenium Complexes. *Chemistry – A European Journal*, 12, (7), 1855-1874, 2006.

- [24] Wei, C. and C.-J. Li, Enantioselective Direct-Addition of Terminal Alkynes to Imines Catalyzed by Copper(I)pybox Complex in Water and in Toluene. *Journal of the American Chemical Society*, 124, (20), 5638-5639, 2002.
- [25] Zeng, T., et al., Fe₃O₄ Nanoparticle-Supported Copper(I) Pybox Catalyst: Magnetically Recoverable Catalyst for Enantioselective Direct-Addition of Terminal Alkynes to Imines. *Organic Letters*, 13,(3), 442-445, 2011.
- [26] List, B., R.A. Lerner, and C.F. Barbas, Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 122, (10), 2395-2396, 2000.
- [27] List, B., Asymmetric aminocatalysis. *Synlett*, (11), 1675-1686, 2001.
- [28] Cordova, A., et al., A highly enantioselective amino acid-catalyzed route to functionalized alpha-amino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 124,(9), 1842-1843, 2002.
- [29] Kumaragurubaran, N., et al., Direct L-proline-catalyzed asymmetric alpha-amination of ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 124,(22), 6254-6255, 2002.
- [30] List, B., Proline-catalyzed asymmetric reactions. *Tetrahedron*, 58,(28), 5573-5590, 2002.
- [31] Brown, S.P., et al., The direct and enantioselective organocatalytic alpha-oxidation of aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 125,(36), 10808-10809, 2003.
- [32] Beeson, T.D. and D.W.C. MacMillan, Enantioselective organocatalytic alpha-fluorination of aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 127,(24), 8826-8828, 2005.
- [33] Berkessel, A. and H. Gröger, *Asymmetric Catalysis from Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis*. Wiley-CH, 2005.
- [34] Hayashi, Y., et al., Diphenylprolinol silyl ethers as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael reaction of aldehydes and nitroalkenes. *Angewandte Chemie-International Edition*, 44,(27), 4212-4215, 2005.
- [35] Kunz, R.K. and D.W.C. MacMillan, Enantioselective organocatalytic cyclopropanations. The identification of a new class of iminium catalyst based upon directed electrostatic activation. *Journal of the American Chemical Society*, 127,(10), 3240-3241, 2005.

- [36] Marigo, M., et al., Asymmetric organocatalytic epoxidation of α,β -unsaturated aldehydes with hydrogen peroxide. *Journal of the American Chemical Society*, 127,(19), 6964-6965, 2005.
- [37] Akutagawa, S., Asymmetric synthesis by metal BINAP catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 128, (2), 171-207, 1995.
- [38] Catir, M., et al., Synthesis of 4,4'-biquinazoline alcohols as chiral catalysts in enantioselective alkynylation of aldehydes with phenyl acetylene. *Tetrahedron-Asymmetry*, 20, (24), 2845-2853, 2009.
- [39] Cakici, M., et al., Synthesis and asymmetric catalytic activity of (1S,1'-S)-4,4'-biquinazoline-based primary amines. *Tetrahedron-Asymmetry*, 22, (3), 300-308, 2011.
- [40] Karabuga, S., et al., Synthesis of chiral sulfoximines derived from 3-aminoquinazolinones and their catalysis of enantioselective diethylzinc addition to aldehydes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9, (22), 7887-7896, 2011.
- [41] Karabuga, S., I. Karakaya, and S. Ulukanli, 3-Aminoquinazolinones as chiral ligands in catalytic enantioselective diethylzinc and phenylacetylene addition to aldehydes. *Tetrahedron-Asymmetry*, 25, (10-11), 851-855, 2014.
- [42] Karakaya, I., et al., Synthesis of quinazoline based chiral ligands and application in the enantioselective addition of phenylacetylene to aldehydes. *Tetrahedron*, 2014. 70(44): p. 8385-8388.
- [43] Karakaya, I., et al., Synthesis and Catalytic Asymmetric Applications of Quinazolinol Ligands. *Synthesis*, 48, (11), 1719-1726, 2016.
- [44] Celik, S., et al., Synthesis of quinazolinone-based aziridine diols as chiral ligands: dual stereoselectivity in the asymmetric ethylation of aryl aldehydes. *Tetrahedron-Asymmetry*, 26, (2-3), 152-157, 2015.
- [45] Karabuga, S., et al., Efficient transfer hydrogenation reactions with quinazoline-based ruthenium complexes. *Tetrahedron Letters*, 56, (1), 101-104, 2015.
- [46] Kucukturkmen, C., et al., Asymmetric transfer hydrogenation of ketones by N,N-containing quinazoline-based ruthenium(II) complexes. *Catalysis Communications*, 74, 122-125, 2016.

ÖZGEÇMİŞ

- 1. Adı Soyadı:** Özlem AYDEMİR
2. Doğum Tarihi: 09.06.1990
3. Ünvanı: KİMYAGER
4. Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Bitirme Yılı
Lisans	Kimya	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi	2013
Tezli Yüksek Lisans	Kimya	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi	2017-
Tezsiz Yüksek Lisans	İş Sağlığı Ve Güvenliği	Adana Bilim Ve Teknoloji Üniversitesi	2017

5.İş Tecrübesi:

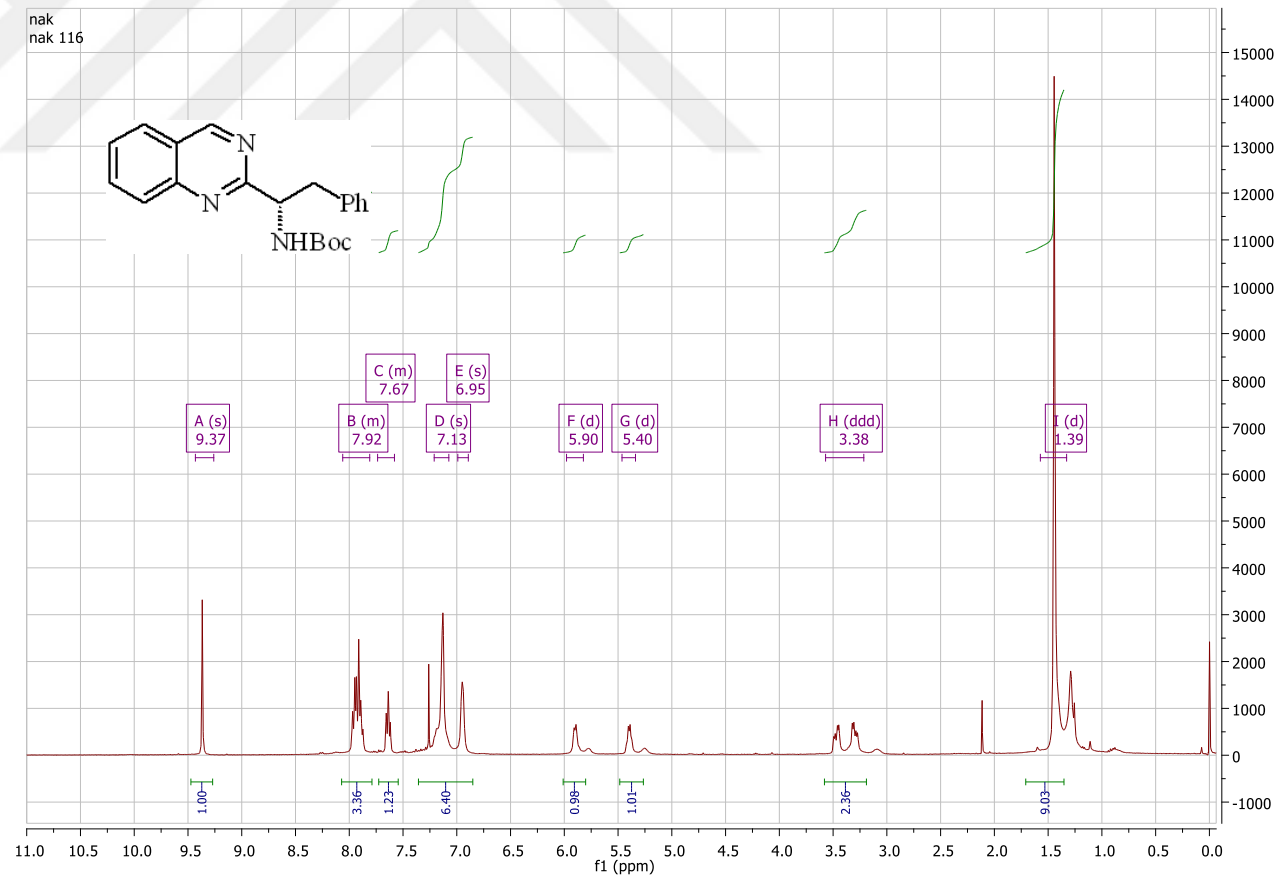
Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
İş Güvenliği Uzmanı	HEKİMBEY OSGB	2016-

6. Projeler:"Kinalozin temelli Ru (II) komplekslerinin sentezi ve asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonundaki uygulamaları" konulu TUBİTAK1001 Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 112T816 (2013-2015)

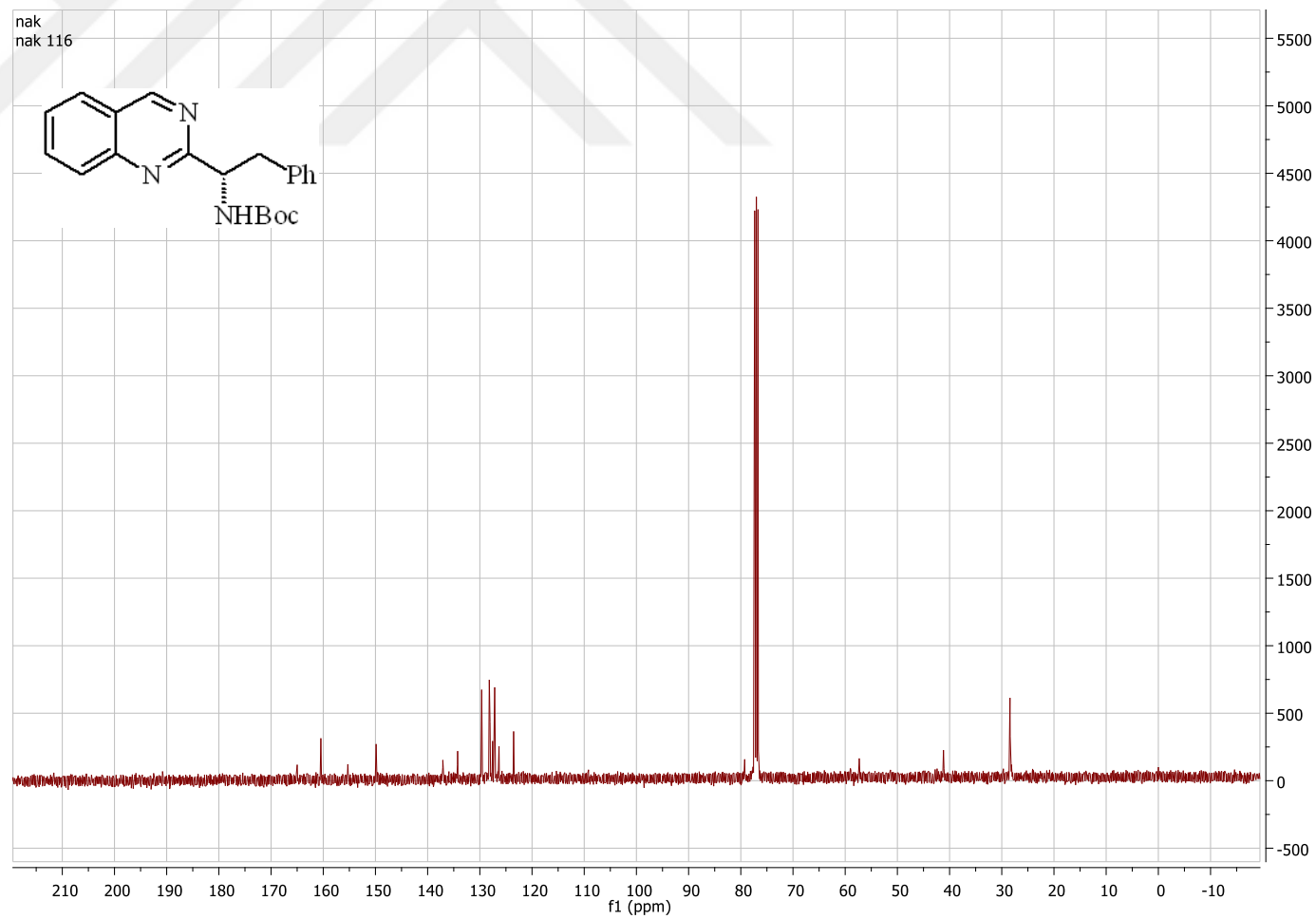
EKLER



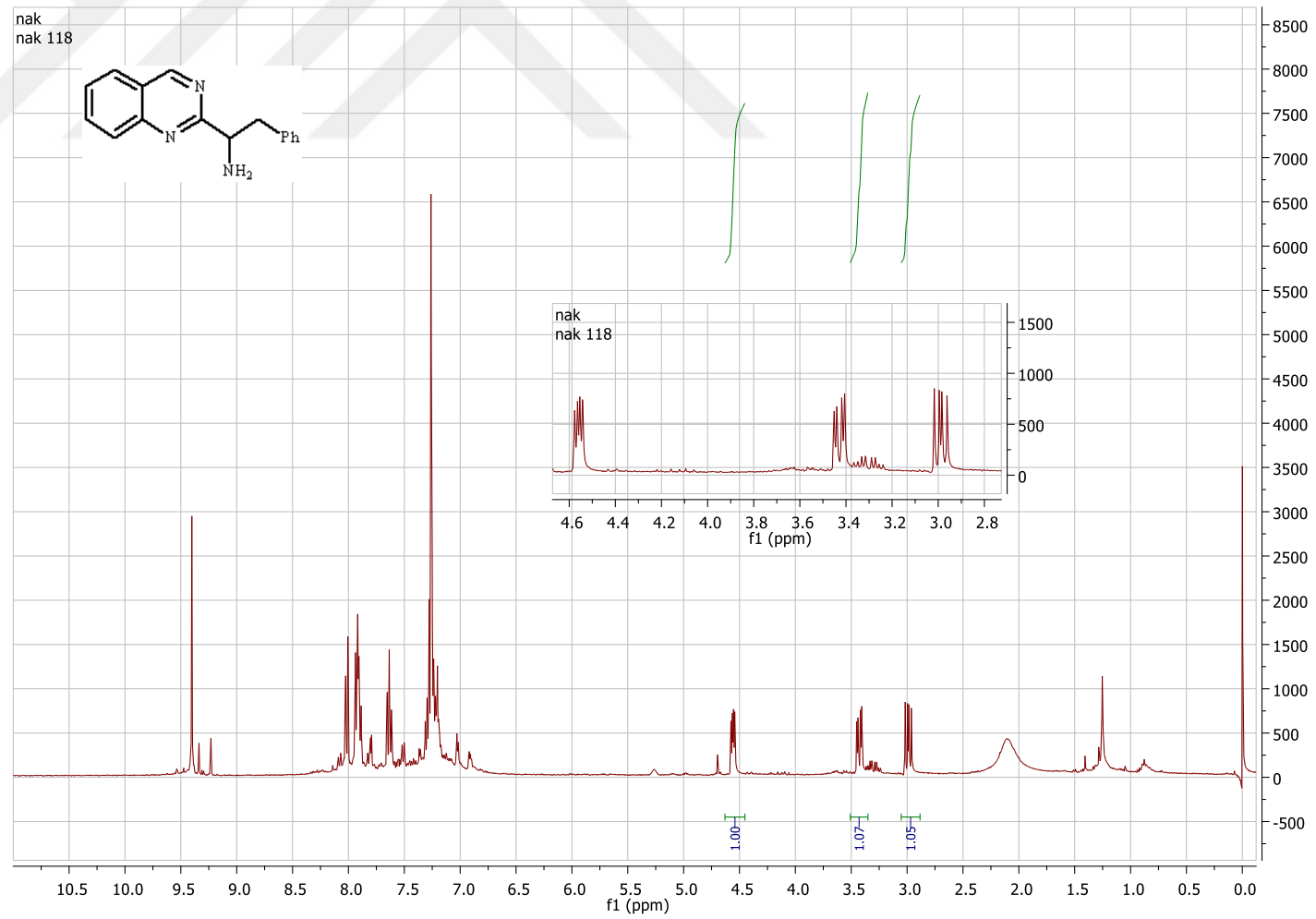
EK-1: (6) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



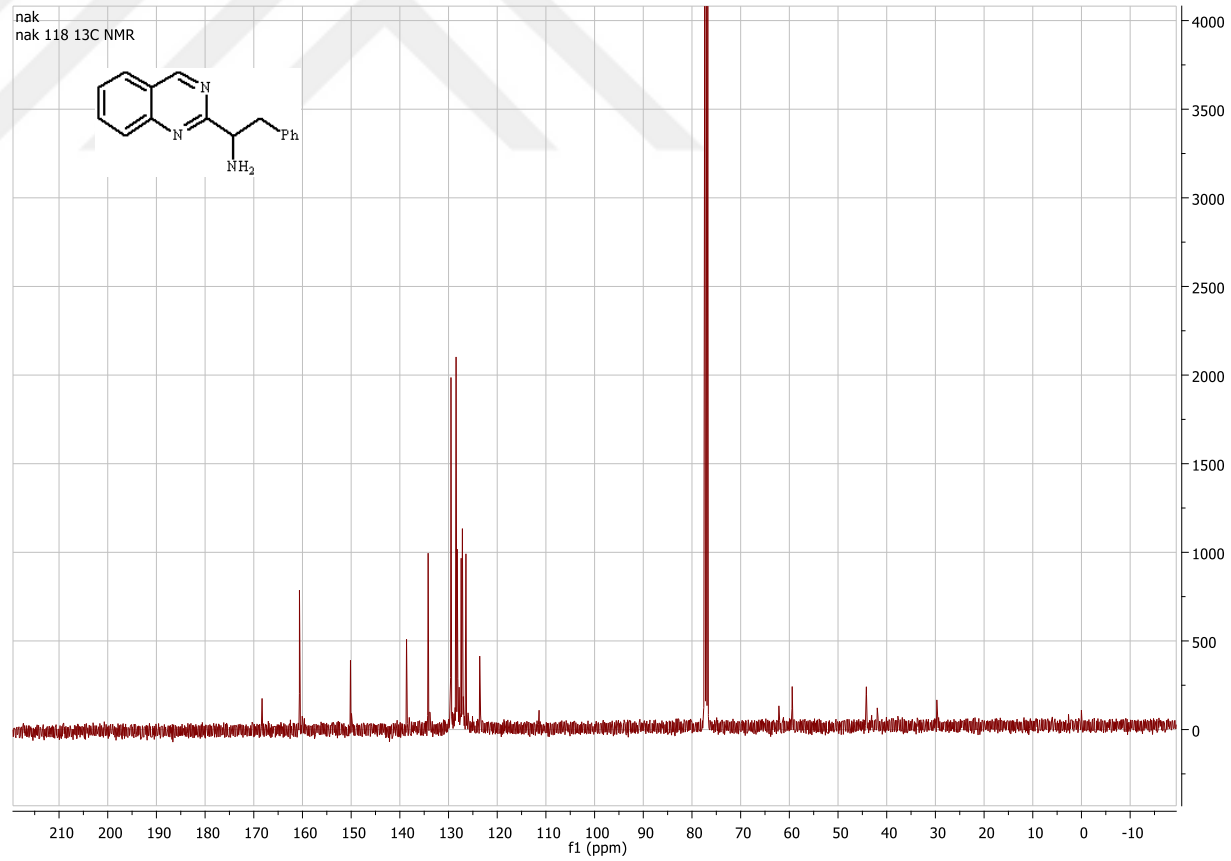
EK-2: **(6)** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



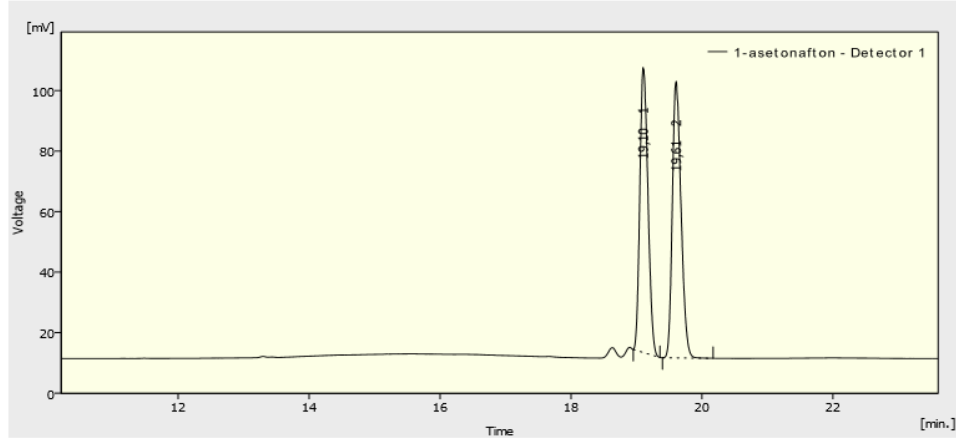
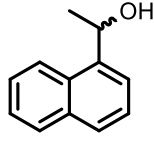
EK-3: (7) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



EK-4: (7) bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu



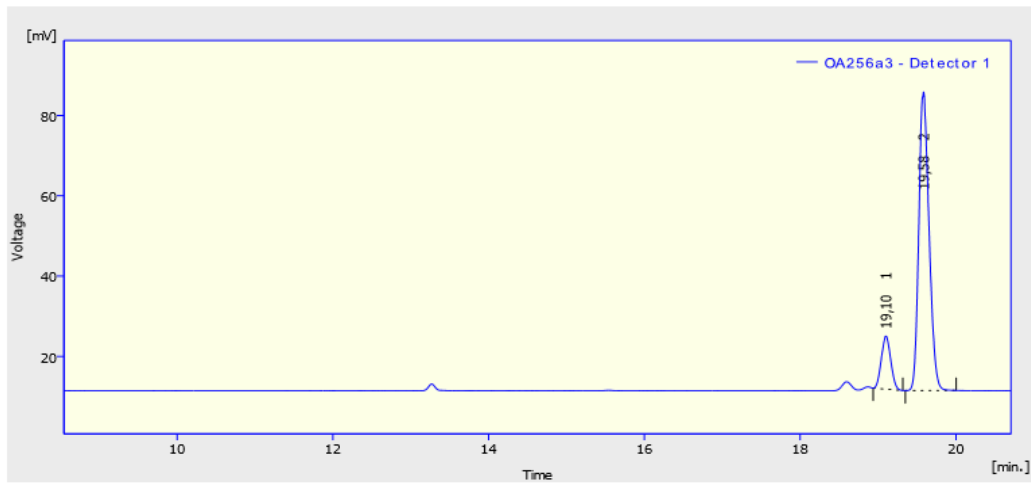
EK-5 1-Asetonafton'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 1-asetonafton - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	19,100	811,488	94,200	48,9	50,8	0,14	
2	19,607	846,992	91,415	51,1	49,2	0,15	
	Total	1658,480	185,615	100,0	100,0		

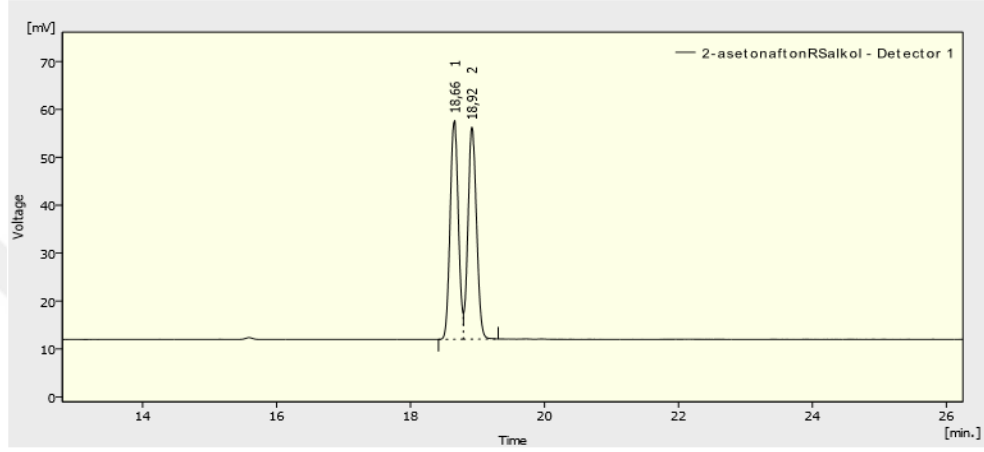
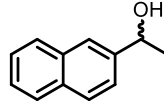
1-Asetonafton'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA256a3 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	19,100	110,437	13,196	14,0	15,1	0,14	
2	19,583	679,174	74,412	86,0	84,9	0,14	
	Total	789,612	87,607	100,0	100,0		

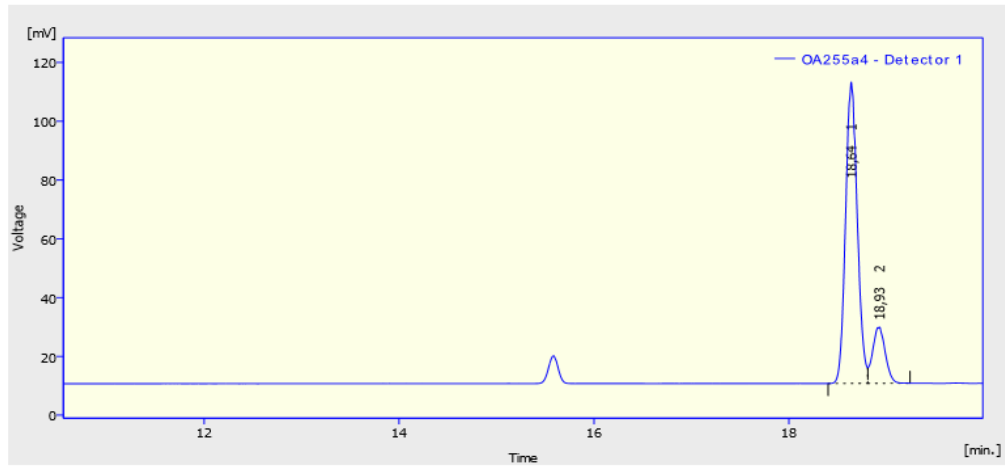
EK-6 2-Asetonafton rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 2-asetonaftonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18.660	389,170	45,686	49,7	50,8	0,14	
2	18.917	393,105	44,262	50,3	49,2	0,14	
	Total	782,275	89,947	100,0	100,0		

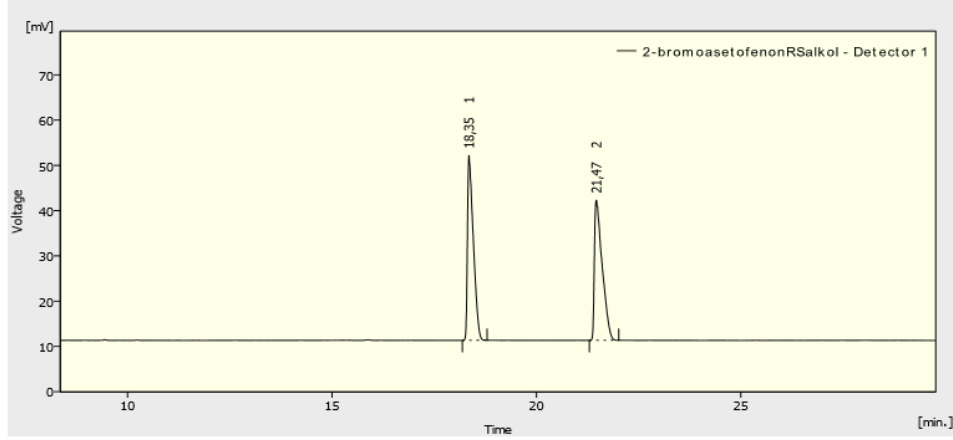
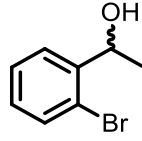
2-Asetonafton enantioselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA255a4 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18.640	860,357	102,606	83,2	84,3	0,14	
2	18.930	173,554	19,103	16,8	15,7	0,15	
	Total	1033,911	121,709	100,0	100,0		

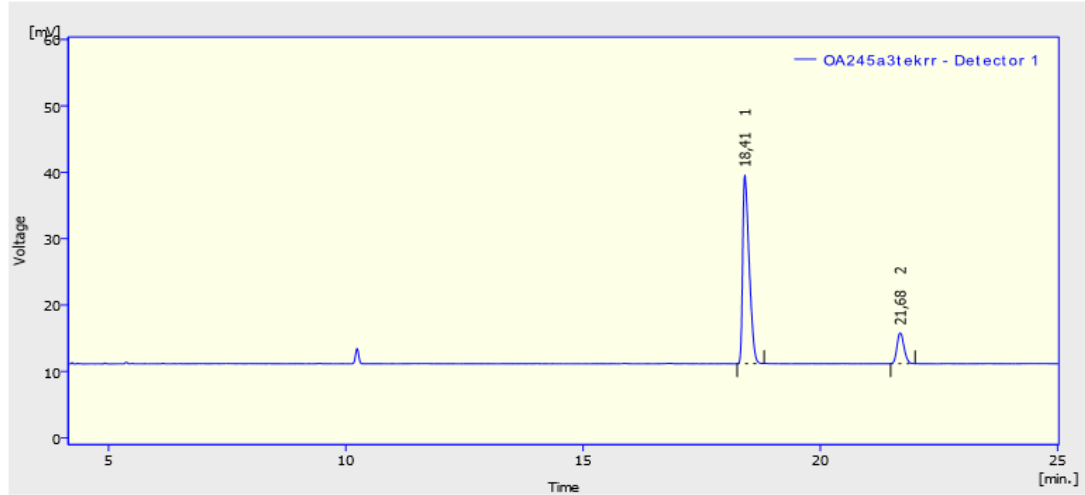
EK-7 2-Bromoasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 2-bromoasetofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18,350	407,614	40,874	49,8	56,9	0,16	
2	21,467	410,881	30,971	50,2	43,1	0,21	
Total		818,495	71,846	100,0	100,0		

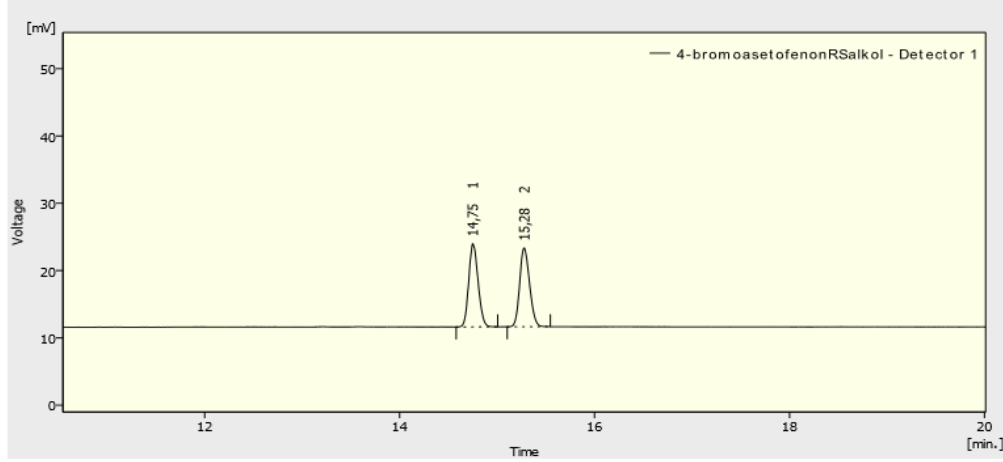
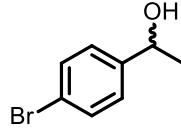
2-Bromoasetofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA245a3tekrr - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	18,410	268,362	28,391	84,9	86,0	0,15	
2	21,683	47,776	4,629	15,1	14,0	0,16	
Total		316,138	33,020	100,0	100,0		

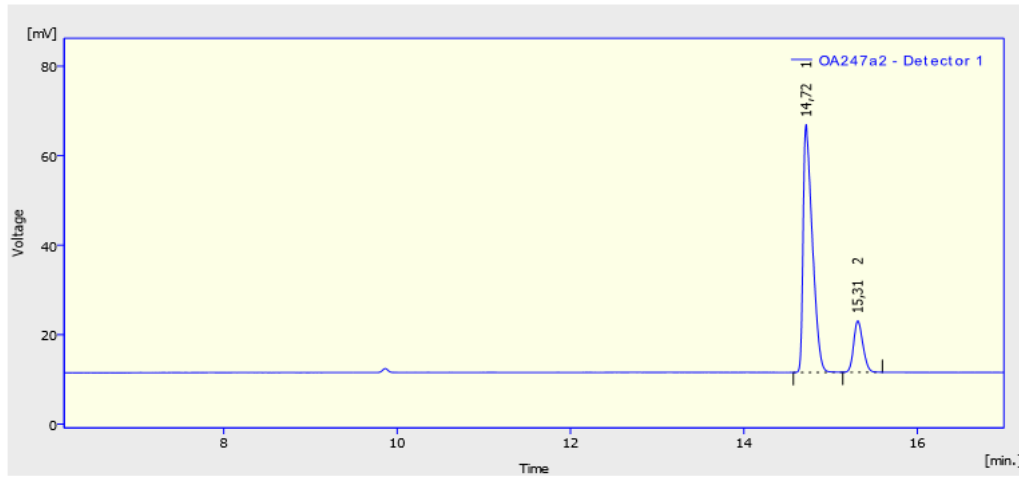
EK-8 4-Bromoasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 4-bromoasetofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	14,750	82,452	12,391	50,0	51,4	0,11	
2	15,277	82,419	11,726	50,0	48,6	0,11	
Total		164,871	24,117	100,0	100,0		

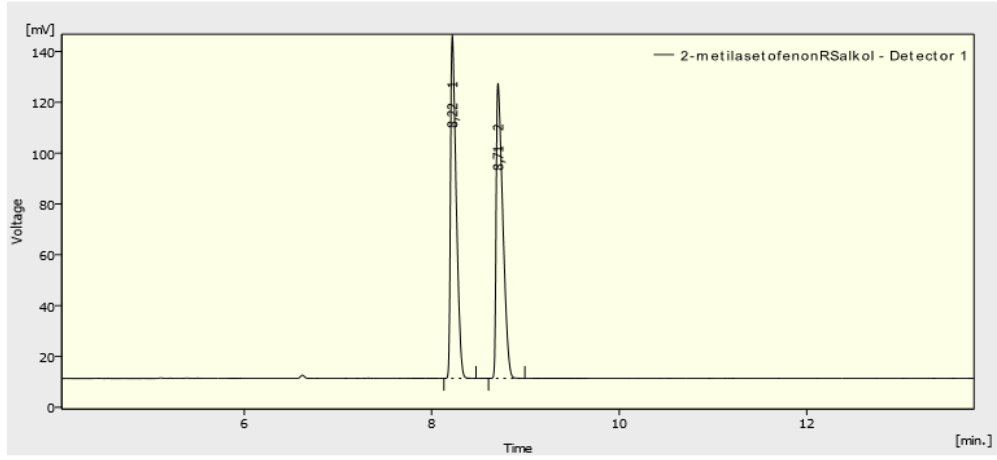
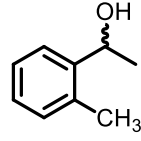
4-Bromoasetofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA247a2 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	14,717	408,436	55,437	82,7	82,8	0,12	
2	15,310	85,679	11,484	17,3	17,2	0,12	
Total		494,115	66,921	100,0	100,0		

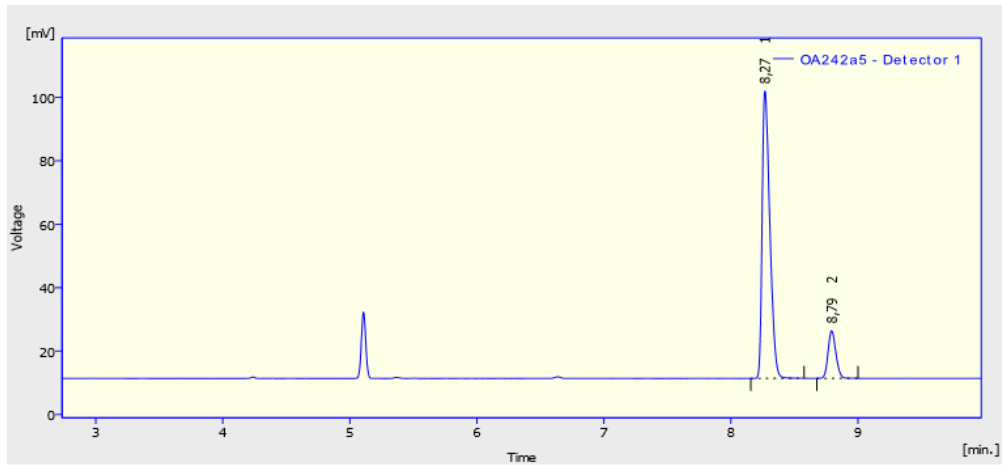
EK-9 2-Metilasetofofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 2-metilasetofofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	8,220	567,537	135,252	49,9	53,8	0,07	
2	8,707	570,351	116,088	50,1	46,2	0,08	
Total		1137,888	251,340	100,0	100,0		

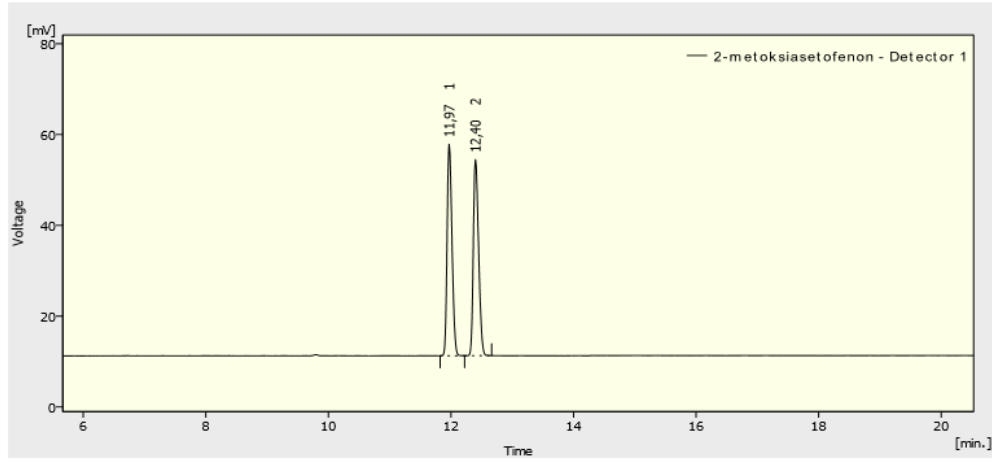
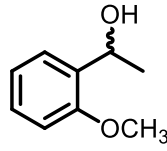
2-Metilasetofofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA242a5 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	8,267	381,299	90,569	85,7	85,8	0,07	
2	8,793	63,827	15,025	14,3	14,2	0,07	
Total		445,126	105,594	100,0	100,0		

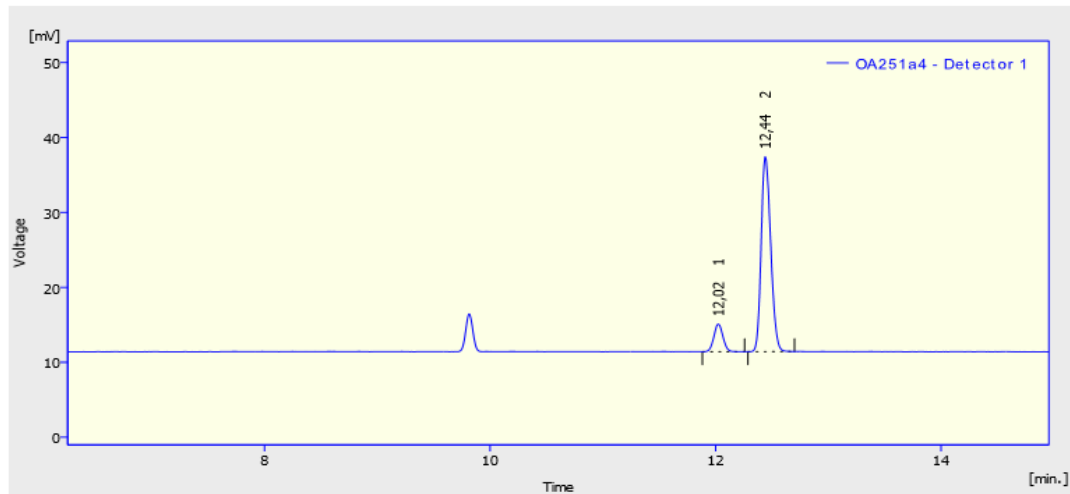
EK-10 2-Metoksiasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 2-metoksiasetofenon - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	11,970	258,352	46,603	50,0	51,9	0,09	
2	12,400	258,168	43,209	50,0	48,1	0,10	
	Total	516,521	89,812	100,0	100,0		

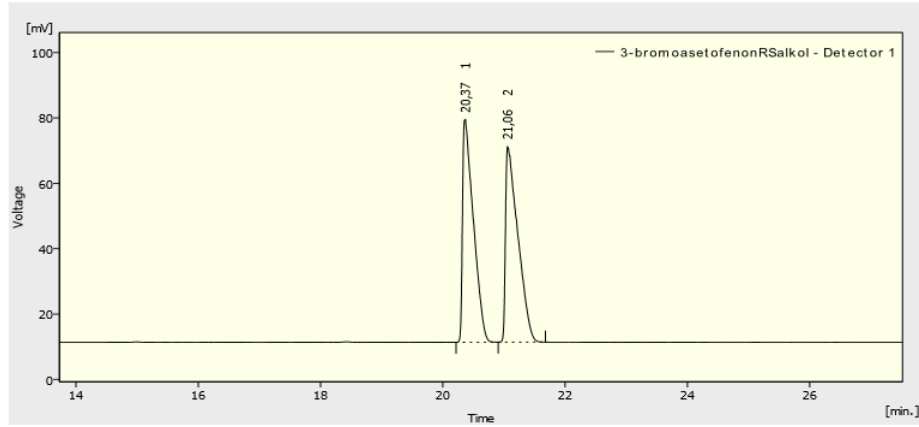
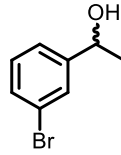
2-Metoksiasetofenon'un enantioselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA251a4 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	12,023	20,642	3,671	11,9	12,4	0,09	
2	12,440	153,400	26,023	88,1	87,6	0,09	
	Total	174,041	29,694	100,0	100,0		

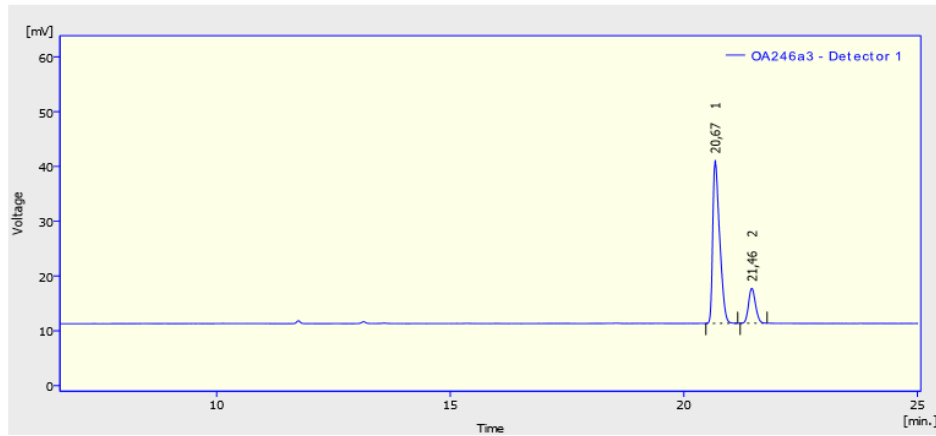
EK-11 3-Bromoasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 3-bromoasetofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	20.367	841.402	68.217	49.9	53.2	0.20	
2	21.057	843.959	59.930	50.1	46.8	0.23	
Total		1685.362	128.147	100.0	100.0		

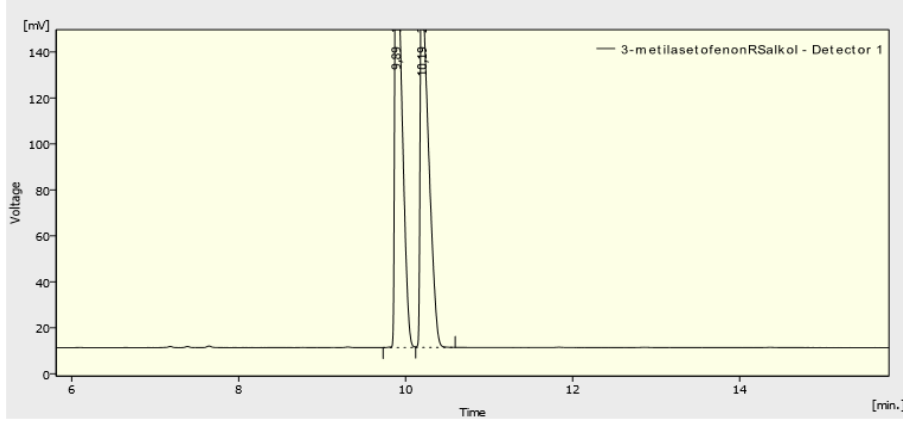
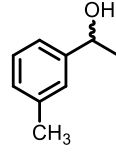
3-Bromoasetofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA246a3 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	20.673	304.458	29.774	82.2	82.4	0.16	
2	21.460	66.138	6.369	17.8	17.6	0.16	
Total		370.596	36.144	100.0	100.0		

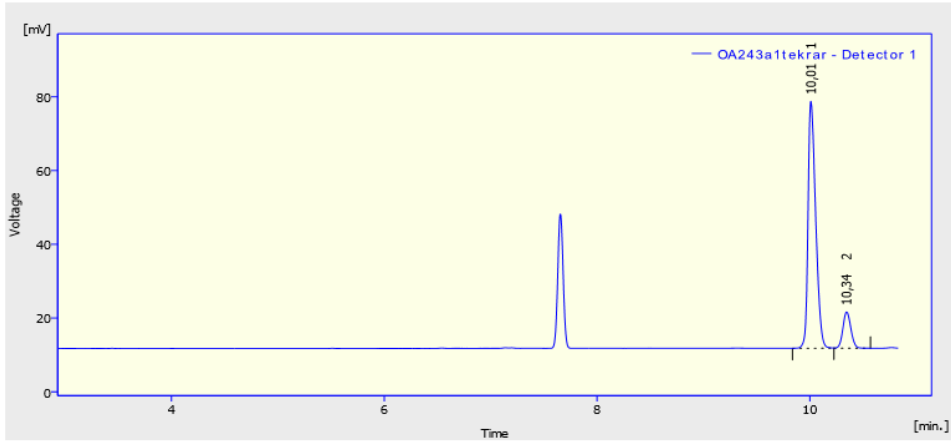
EK-12 3-Metilasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 3-metilasetofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	9.887	1150,829	194,981	50,7	54,1	0,10	
2	10.193	1120,048	165,281	49,3	45,9	0,11	
Total		2270,877	360,262	100,0	100,0		

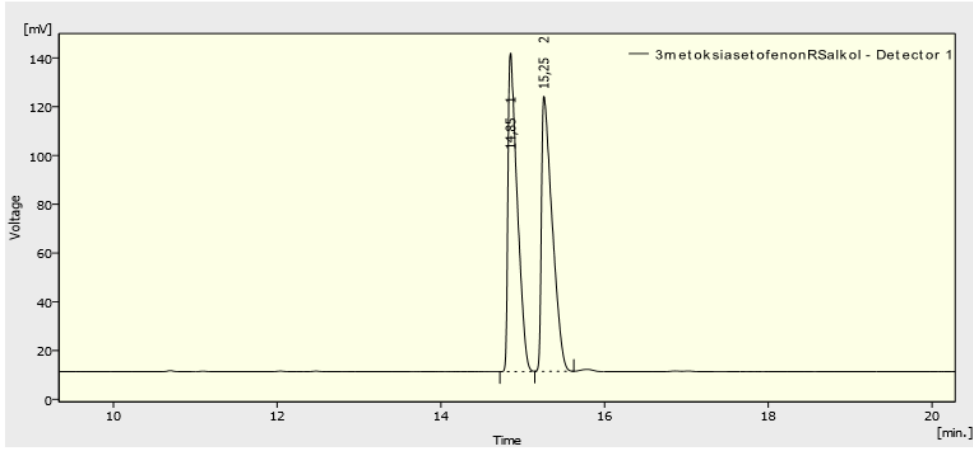
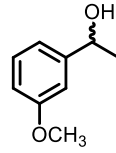
3-Metilasetofenon'un enantioselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA243a1tekrar - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	10.010	334,531	66,973	86,7	87,2	0,08	
2	10.343	51,208	9,821	13,3	12,8	0,08	
Total		385,739	76,794	100,0	100,0		

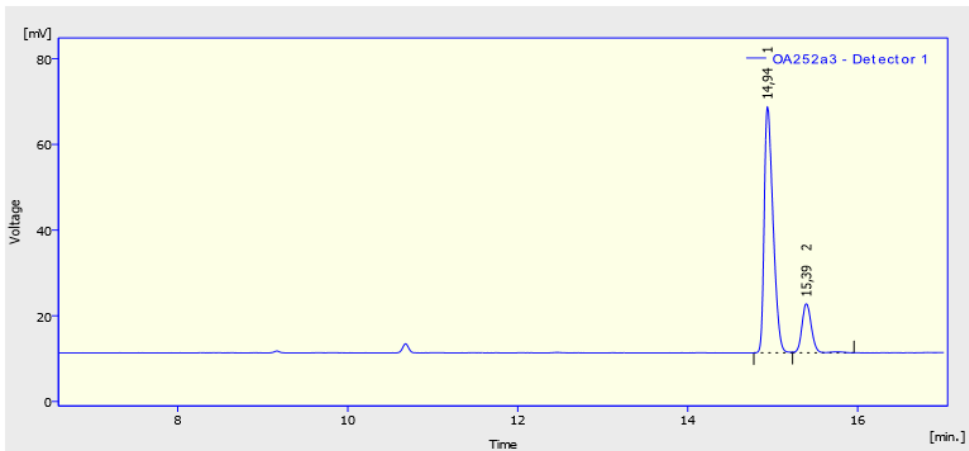
EK-13 3-Metoksiasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 3metoksiasetofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	14,850	1030,559	130,680	49,9	53,7	0,13	
2	15,253	1032,720	112,831	50,1	46,3	0,15	
Total		2063,279	243,511	100,0	100,0		

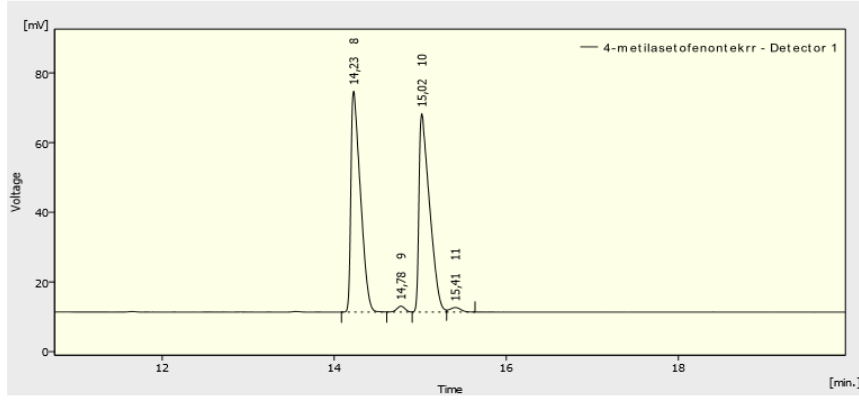
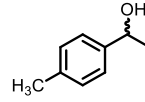
3-Metoksiasetofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA252a3 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	14,937	415,175	57,483	82,3	83,4	0,12	
2	15,393	89,466	11,440	17,7	16,6	0,12	
Total		504,641	68,923	100,0	100,0		

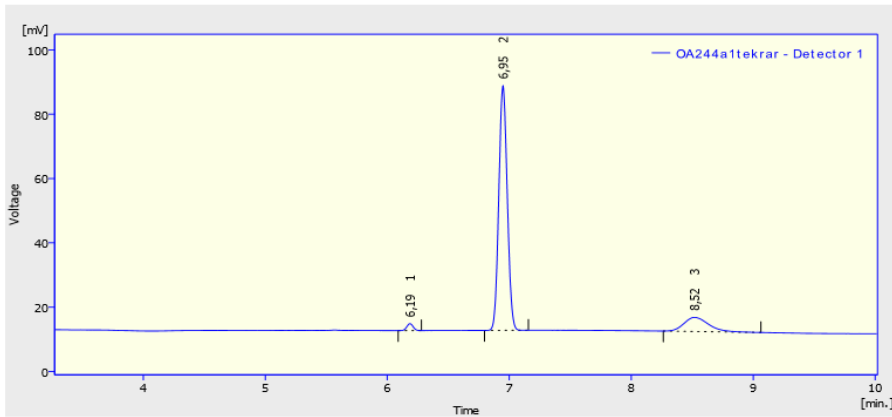
EK-14 4-Metilasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 4-metilasetofenontekrr - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	1.887	33632.430	9988.646	94.4	97.7	0.06	
2	3.150	1.135	0.643	0.0	0.0	0.03	
3	3.407	479.565	59.249	1.3	0.6	0.13	
4	3.987	11.868	1.578	0.0	0.0	0.11	
5	4.233	483.160	53.471	1.4	0.5	0.14	
6	4.650	11.447	1.265	0.0	0.0	0.15	
7	9.943	1.753	0.366	0.0	0.0	0.08	
8	14.227	486.110	63.424	1.4	0.6	0.12	
9	14.777	11.247	1.710	0.0	0.0	0.11	
10	15.017	487.185	56.992	1.4	0.6	0.14	
11	15.407	11.583	1.303	0.0	0.0	0.15	
Total		35617.481	10228.648	100.0	100.0		

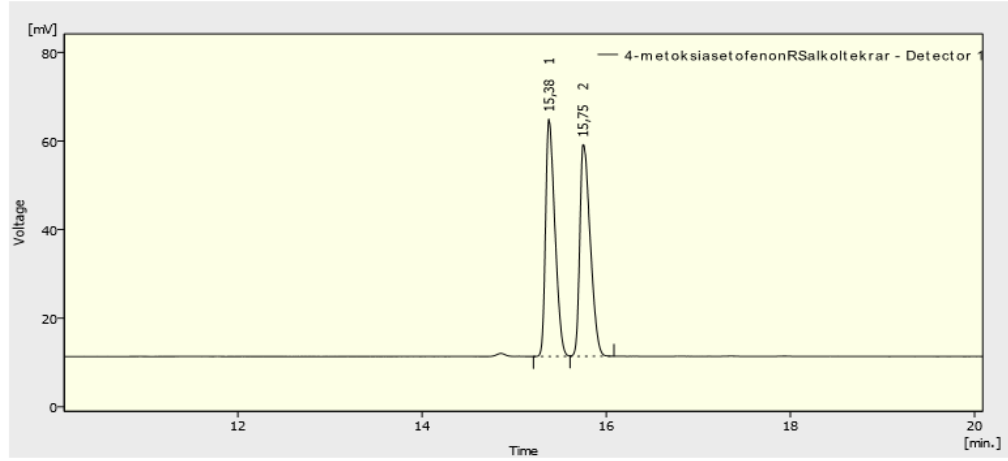
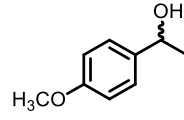
4-metilasetofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA244a1tekrar - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	6.187	7.858	2.159	1.8	2.6	0.06	
2	6.950	366.071	76.123	84.0	92.1	0.08	
3	8.520	61.990	4.367	14.2	5.3	0.22	
Total		435.919	82.648	100.0	100.0		

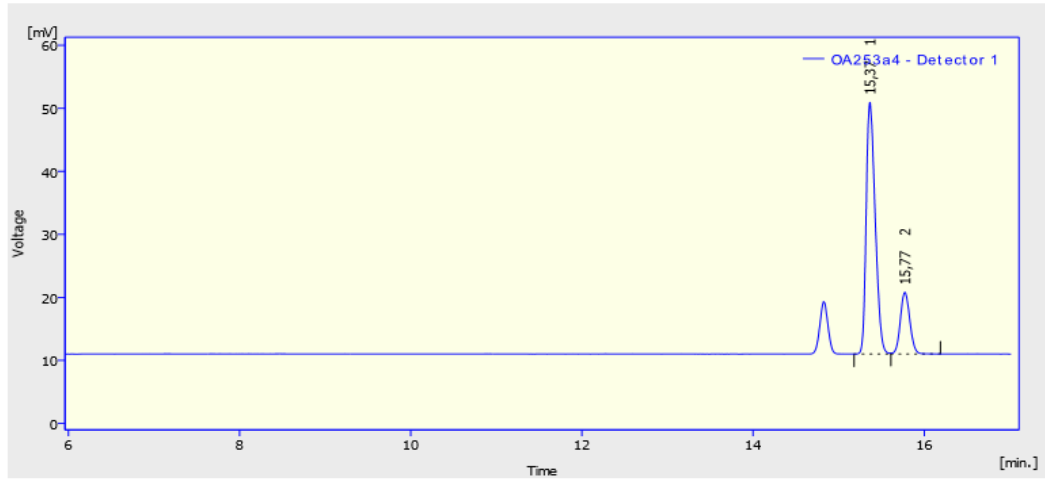
EK-15 4-Metoksiasetofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - 4-metoksiasetofenonRSalkoltekrar - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	15,377	377,623	53,600	49,9	52,8	0,11	
2	15,747	378,851	47,845	50,1	47,2	0,13	
	Total	756,474	101,446	100,0	100,0		

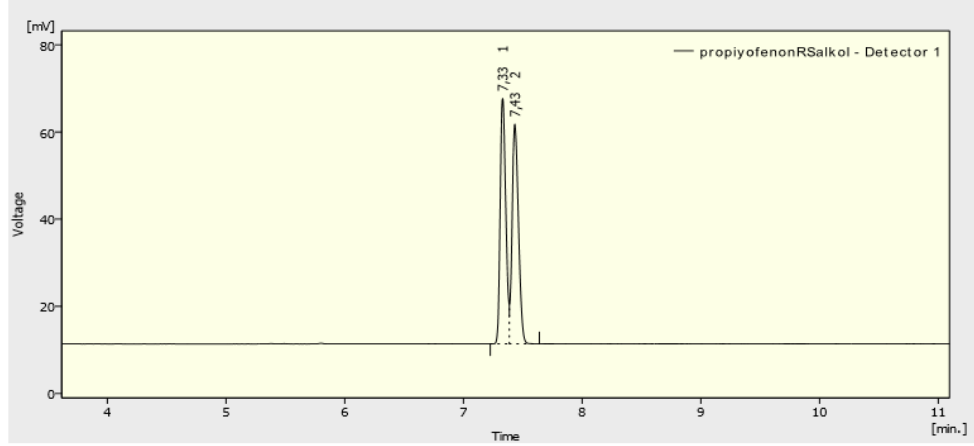
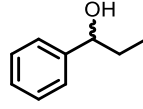
4-Metoksiasetofenon'un enantioselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA253a4 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	15,367	291,280	39,936	79,4	80,3	0,12	
2	15,773	75,372	9,796	20,6	19,7	0,12	
	Total	366,652	49,731	100,0	100,0		

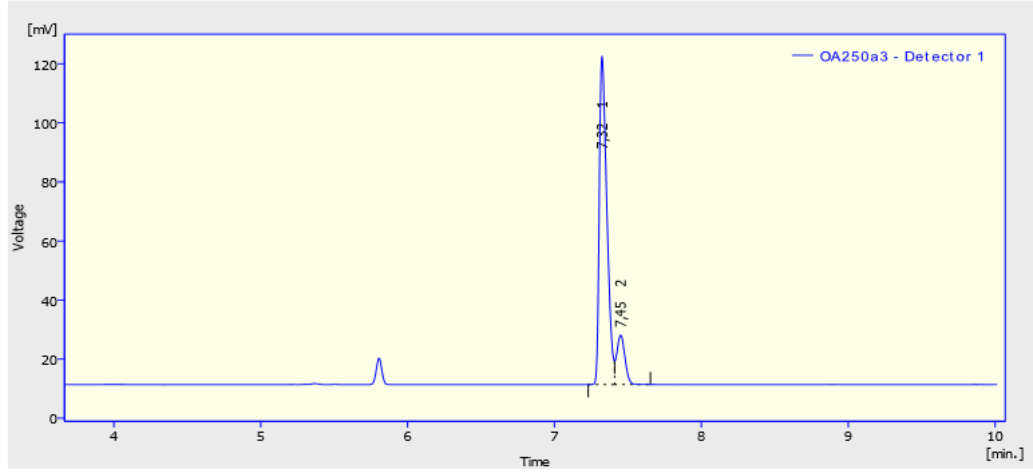
EK-16 Propiyofenon'un rasemik alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - propiyofenonRSalkol - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	7,330	184,309	56,326	49,3	52,8	0,05	
2	7,433	189,539	50,418	50,7	47,2	0,06	
Total		373,848	106,744	100,0	100,0		

Propiyofenon'un enantiyoselektif reaksiyon sonucu elde edilen alkolünün Gaz Kromatografisi spektrumu



Result Table (Uncal - OA250a3 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	7,323	397,632	111,223	85,8	86,9	0,06	
2	7,450	65,849	16,776	14,2	13,1	0,07	
Total		463,481	127,999	100,0	100,0		