

**T.C.**  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİRAL KATALİZÖR YARDIMI İLE ENANTİYOMERİK**  
**BİNOL ELDESİ**

**İLYAS ÇALIŞKAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: YRD.DOÇ.DR.HAKAN KOLANCILAR**

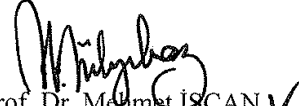
**EDİRNE-2015**

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.



Prof. Dr. Mehmet İŞCAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Yrd.Doç.Dr. HAKAN KOLANCILAR  
Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Yrd.Doç.Dr. HAKAN KOLANCILAR

Yrd. Doç. Dr. ÜNAL GEÇGEL

Doç. Dr. TEMİNE ŞABUDAK

Tarih: 07/08/2015

**T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**  
**DOĞRULUK BEYANI**

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

07/08/2015

İlyas ÇALIŞKAN



Yüksek Lisans Tezi  
Kiral Katalizör Yardımı ile Enantiyomerik BİNOL Eldesi  
T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

## ÖZET

Bu çalışmada 8 yeni kiral diamid binollerin sentezlenmesinde kiral katalizör olarak kullanmak için sentezlendi.

İsatoik anhidrit N,N-dimetil formamid varlığında kiral bir amid vermek için kiral bir amin ile reaksiyona sokuldu. Yeni kiral diamitlerin sentezi miristil klörür, palmitil klörür, stearil klörür ve oleil klörür gibi farklı karbon sayılı asit klörürler ile elde edilen amidteki serbest amino grubunun reaksiyonundan bazik şartlar altında gerçekleştirildi. Bu kiral diamitler kiral binollerin sentezinde kiral bir katalizör olarak kullanıldı. Bu binollerin çevirme açıları polimetri cihazı ile ölçüldü. Optikçe saflık, gözlenen çevirme açısı ve spesifik çevirme açısı kullanılarak hesaplandı.

Yıl: 2015  
Sayfa Sayısı: 69  
Anahtar Kelimeler: binol,asit klörür,amin, kiral katalizör.

Master Thesis

Preparation of Enantiomeric BINOL by means of chiral catalyst

Trakya University, Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

### **ABSTRACT**

In this study, the eight new chiral diamides were synthesized to use as the chiral catalyst in the synthesis of chiral binols.

Isatoic anhydride was reacted with a chiral amine in presence of N,N'-dimethylformamide to give a chiral amide. Synthesis of new chiral diamides were carried out under basic condition from the reaction of free amino groups in the obtained amide with different carbon number acid chlorides such as myristoyl chloride, palmitoyl chloride, stearoyl chloride and oleoyl chloride. These chiral diamides were used as a chiral catalyst in the synthesis of chiral binols. The rotation of these binols were measured by the polarimetry device. The optical purity was calculated using the observed rotation and specific rotation.

Year : 2015

Number of Pages : 69

Keywords : binol, acid chlorides, amin, chiral catalyst.....

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı büyük bir dikkat, sabır ve titizlikle yöneten, yıllar süren bu zorlu süreç boyunca her türlü hoşgörüsü ve yardımseverliğiyle her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Hakan KOLANCILAR'a,

Her zaman yanımda olan, bilgileri ve yardımlarıyla her an beni destekleyen, dostluklarını hiç esirgemeyen, yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, birbirinden değerli arkadaşlarım Alper DİKMEN, Evren BAŞOĞLU, Ömer GÜL, Betül ERKUŞ, Alp YÜCEL, Ali Osman KARATAVUK, Nur SEYHAN, Tuğba TUNCELİ, Büşra ERTAŞ, Anıl DELİORMAN, Kübra AKAN, Bahri Baran GÜÇLÜ ve Refik Poyraz DİNDAR'a Uğur AVLUKLU'ya

Hayatım boyunca her zaman aldığım kararlarda beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen ve bu yolda sonuna kadar devam etme cesareti veren canım babam Necattin ÇALIŞKAN'a, kıymetli annem Bedriye ÇALIŞKAN'a, ikiz kardeşim Ahmet ÇALIŞKAN'a ve değerli ablam Nilgün ÇALIŞKAN'a teşekkür ederim.

Her zaman manevi desteğiyle beni bu zorlu yolda hep destekleyen Zekiye PANGAL'a teşekkür ederim.

TÜBAP 2012-56 nolu proje ile sağlanan maddi destek sayesinde yüksek lisans tezimin tamamlanmasında katkısı olan Trakya Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Birimine ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiv
BÖLÜM 1: GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Stereokimyasal Terimler .....	3
2.1.1. Kirallik.....	3
2.1.2 Enantiyomer.....	7
2.1.2.1. Enantiyomerlerin adlandırılması: ( <i>R-S</i> ) sistemi.....	8
2.1.3. Diastereomer .....	8
2.1.4. Optikçe saflık.....	9
2.2. Enantiyomerce Saf Bileşiklerin Elde Edilmesi .....	13
2.2.1. Doğal kaynaklardan elde etme.....	13
2.2.2. Yarıлма ( Rezolüsyon ).....	13
2.2.3. Asimetrik sentez .....	15
2.2.3.1. Aktif substrat.....	15
2.2.3.2. Aktif reaktif.....	16
2.2.3.3. Aktif katalizör ve çözücü .....	18
2.2.3.4. Dairesel polarize ışık varlığındaki reaksiyonlar.....	18
2.3. Yarıлма Metotları .....	18
2.3.1. Diastereomere dönüşüm .....	19
2.3.2. Ayrımsal Absorpsiyon .....	20

2.3.3. Kiral tanıma .....	21
2.3.4. Biyokimyasal işlemler .....	21
2.3.5. Mekaniksel ayrılma.....	22
2.3.6. Kinetik ayrılma .....	23
2.3.7. Derasemizasyon .....	23
2.4. Asit Halojenürler .....	24
2.4.1. Asit halojenürlerin elde edilişi .....	25
2.5. BİNOL.....	27
2.6. İsoik Anhidrit.....	31
2.6.1. İsoik anhidrit sentez yöntemleri.....	31
2.6.2. İsoik anhidrit reaksiyonları .....	32
2.6.3. İsoik anhidrit ile yapılan bazı literatür çalışmaları .....	34
BÖLÜM 3: MATERYAL VE METOT .....	36
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	36
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	36
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler .....	37
BÖLÜM 4: DENEYSEL KISIM .....	39
4.1. N-(1-feniletil)-2-aminobenzamid Sentezi .....	39
4.2. Kiral Katalizör Sentezi .....	42
4.3. BİNOL Sentezi .....	59
4.3.1. Polimetrik hesaplamalar.....	60
4.3.2. Enantiyomerik fazlalık (e.e) hesabı.....	61
BÖLÜM 5: SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	62
KAYNAKLAR .....	67
ÖZGEÇMİŞ .....	69

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

$\delta$	Kimyasal Kayma
mmol	milimol
$^{\circ}\text{C}$	celsius derece
$\text{cm}^{-1}$	dalga sayısı birimi
$[\alpha]_{\lambda}$	optikçe çevirme açısı
R	Alkil grubu
X	Halojen grubu

## Kısaltmalar

E.N.	Erime noktası
Et	Etil
m	Multiplet
s	Singlet
d	Dublet
dd	Double dublet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
DMF	Dimetilformamit
Me	Metil
i-pr	İzopropil
Ph	Fenil
ekiv	Ekivalent
n-pr	Normal propil
<sup>1</sup> H NMR	<sup>1</sup> H Nükleer manyetik rezonans
<sup>13</sup> C NMR	<sup>13</sup> C Nükleer manyetik rezonans
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopi
NMR	Nükleer manyetik rezonans
CDCl <sub>3</sub>	Dötoro Kloroform
MHz	Megahertz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Talidomidin enantiyomerleri .....	2
Şekil 2.1. Sol el ve onun ayna görüntüsü sağ el.....	3
Şekil 2.2. 2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan konfigürasyonlarının adlandırılması.....	8
Şekil 2.3. Amin enantiyomer karışımının asit klorür ile reaksiyonu .....	12
Şekil 2.4. Rasemik BİNOL'ün yarılması .....	14
Şekil 2.5. Nükleofilin Cram kuralına göre karbonil grubuna saldırması .....	15
Şekil 2.6. Akiral 3-pentanonun, kiral 4-metil-3-heptanona dönüşümü.....	16
Şekil 2.7. Metilbenzoil formatın indirgenme reaksiyonu .....	17
Şekil 2.8. Nükleofilin saldırısı sonucu molekül içi kiralite değişimi.....	17
Şekil 2.9. Kloro maleik asidin dionunun (-) <i>treo</i> izomerine dönüşümü.....	18
Şekil 2.10. Brusin yardımıyla rasemik karboksilli 2asidin yarılması .....	20
Şekil 2.11. Rasemik allil alkolün kiral epoksidasyon reaktifi ile reaksiyonu .....	23
Şekil 2.12. Asit halojenürlerin rezonans yapısı.....	25
Şekil 2.13. Asit halojenürlerin karboksilli asitlere dönüşümü .....	25
Şekil 2.14. Asit klorürlerin değişik asit türevlerinden tiyonil klorürle sentezi .....	26
Şekil 2.15. Yağ asidinin tiyonil klorür ile olan reaksiyonunun mekanizması .....	26
Şekil 2.16. Karboksilli asitlerin fosfor reaktifleri ile asit klorürlere dönüşümü .....	27
Şekil 2.17. 2-Naftolün FeCl <sub>3</sub> ile oksidatif kenetlenmesi mekanizması.....	28
Şekil 2.18. BİNOL'ün enantiyomerleri.....	29
Şekil 2.19. BİNOL'ün enantiyoseçici sentezi .....	29

Şekil 2.20. BINOL'ün yüksek enantiyoseçici sentezi.....	30
Şekil 2.21. Pankreas aseton tozu ile BINOL'ün enzimatik yarılmaması.....	31
Şekil 2.22. İsoatoik anhidrit molekül yapısı.....	31
Şekil 2.23. İsoatoik anhidrit sentez yöntemleri.....	32
Şekil 2.24. İsoatoik anhidritin primer aminlerle reaksiyonu.....	33
Şekil 2.25. İsoatoik anhidritin değişik reaktiflerle reaksiyonu.....	33
Şekil 2.26. Kuinazolinonun PtO <sub>2</sub> ile perhidrojenasyonu.....	34
Şekil 2.27. Kuinazolinonun PtO <sub>2</sub> varlığında hidrojenasyonu.....	35
Şekil 2.28. İsoatoik anhidridin diamide dönüştürülmesi.....	35
Şekil 3.1. Yöntemin şematik açıklanması.....	38
Şekil 4.1 N-(1-Feniletil)-2-aminobenzamid sentezi.....	39
Şekil 4.2 N-(1-Feniletil)-2-aminobenzamid ( <sup>1</sup> H-NMR).....	41
Şekil 4.3 Kiral katalizör sentezi.....	42
Şekil 4.4: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid ( <sup>1</sup> H-NMR).....	44
Şekil 4.5: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid ( <sup>13</sup> C-NMR).....	45
Şekil 4.6: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (FAR-FT-IR).....	46
Şekil 4.7: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (LC-Q/TOF).....	47
Şekil 4.8: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid ( <sup>1</sup> H-NMR).....	48
Şekil 4.9: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid ( <sup>13</sup> C-NMR).....	49
Şekil 4.10: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid (FAR-FT-IR).....	50
Şekil 4.11: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid (LC-Q/TOF).....	51
Şekil 4.12: N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid ( <sup>1</sup> H-NMR).....	52
Şekil 4.13: N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid ( <sup>13</sup> C-NMR).....	53
Şekil 4.14: N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid (FAR-FT-IR).....	54
Şekil 4.15: N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid (LC-Q/TOF).....	55
Şekil 4.16: N-(1-Feniletil)-2-oleamidobenzamid ( <sup>1</sup> H-NMR).....	56

Şekil 4.17: N-(1-Feniletil)-2-oleamidobenzamid ( <sup>13</sup> C-NMR) .....	57
Şekil 4.18: N-(1-Feniletil)-2-oleamidobenzamid (FAR-FT-IR) .....	58
Şekil 4.19: N-(1-Feniletil)-2-oleamidobenzamid (LC-Q/TOF) .....	59
Şekil 4.20: Binol sentezi .....	59
Şekil 5.1: N-(1-Feniletil)-2-aminobenzamid.....	62
Şekil 5.2: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid .....	64
Şekil 5.3: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid .....	65
Şekil 5.4: N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid .....	66
Şekil 5.5: N-(1-Feniletil)-2-oleamidobenzamid .....	67

## TABLolar DİZİNİ

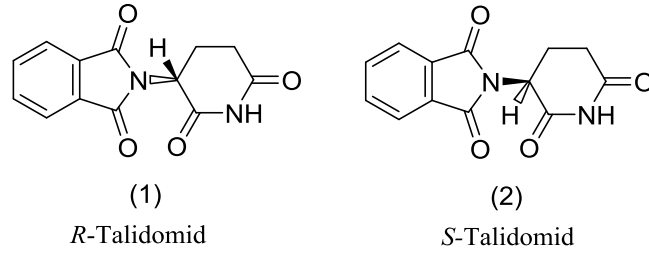
Tablo 2.1 Çevirme açısının konsantrasyona bağlı olarak değişimi.....	10
Tablo 4.1 Sentezlenen aminobenzamidlerin verimi .....	41
Tablo 4.2 Sentezlenen kiral katalizörlerin erime noktaları .....	43
Tablo 4.3 Sentezlenen kiral katalizörlerin verimi .....	43
Tablo 4.4 Sentezlenen kiral katalizörlerin optik çevirme açıları.....	43
Tablo 4.5 Kiral katalizörler ile elde edilen binollerin verimi.....	60
Tablo 4.6 Kullanılan katalizörler ile elde edilen binollerin optik çevirme açıları.....	60
Tablo 4.7 Kullanılan katalizörlerin enantiyomerik fazlalık (e.e) değerleri .....	61

# BÖLÜM 1

## GİRİŞ

Enantiyomerce saf bileşikler, ilaç endüstrisi başta olmak üzere, tarım kimyasalları, gıda ve parfüm sanayisi için oldukça büyük bir öneme sahiptirler. Bu bileşiklere olan ihtiyacın ve talebin artmasıyla kimyacıların ilgisi bu konuya yönelmiştir. Bu ilginin başlıca sebebi enantiyomerlerin farklı biyolojik aktivite göstermeleridir. İlaçlarda enantiyomerlerden biri beklenen aktiviteyi gösterirken, diğer enantiyomer farklı ve çoğu zaman zararlı farmakolojik özellikler gösterebilmektedir [1]. İki enantiyomer aynı anda kullanıldığında birbirlerinden bağımsız olarak farklı tedavi etkisine sahip olabilir ya da her iki enantiyomerin bir arada bulunması tedavi için olumlu etki de sağlayabilir [2].

Tek bir enantiyomer sentezinin öneminin ortaya çıkmasına sebep olan en çarpıcı örneklerden biri 'Talidomid' isimli ilaçtır. 1957 yılında piyasaya çıkan bu ilaç hamile kadınların sabah bulantısını önleyici olarak kullanılmaya başlandıktan sonra halsizlik, sinirlilik, kulak çınlaması, titreme gibi şikayetler oluştursa da tüketilmeye devam edilmiştir. 1961 yılına gelindiğinde dünyada 10.000'den fazla sakat, kolsuz ve bacaksız yani uzuvları gelişmemiş çocuk doğumu olmuştur. Önceleri radyasyon ve benzeri kirliliklere bağlanan doğumların bu ilaçtan kaynaklı olduğu anlaşılınca 1961'in Aralık ayında ilaç toplatılmıştır. Tarihe ve literatüre, bu ilaç 'Talidomid Faciası' olarak geçmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda rasemik olarak kullanılan bu ilacın (S) enantiyomerinin anne karnındaki bebeklerde kemik gelişimi bozukluklarına sebep olduğu ve buna bağlı olarak sakat bebekler dünyaya geldiği görülmüştür. Türkiye o yıllarda ekonomik darboğazda olduğu için ilacı ithal edememiş ve bu tehlikeden kurtulmuştur [3].



**Şekil 1.1.**Talidomidin enantiyomerleri

1992 yılında A.B.D. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa Komisyonu tescilli ilaç ürünleri için rasemik karışım şeklinde satılan tüm ilaçlarda var olan her iki enantiyomerin tanımlanmasını ve araştırılmasını istemiştir. Araştırmaların ışığında uygun enantiyomer seçilip ilaç etken maddesi olarak kullanılarak ilaçların rasemat şeklinde üretimine son verilmeye başlanmıştır [4].

İlaçlarda görülen bu etki üzerine son 20 yıldan bu yana asimetric sentez üzerine birçok çalışmalar yapılmıştır. Bu reaksiyonda amaç tek enantiyomeri sentezlemektir. Laboratuvarında yaptığımız reaksiyonlarda ortamda kiral bir madde olmadığında oluşan ürünlerin rasemat olduğunu biliyoruz. Bunun için kiral bir katalizör, kiral bir çözücü veya kiral bir madde yardımıyla asimetric sentezler yapılması gerekmektedir.

BİNOL'ler çok yönlü bileşikler olup birçok araştırmacı tarafından rasemat veya kiral olarak sentezlenmişlerdir. Bu çalışmada kiral bir merkez içeren değişik benzamit bileşikleri sentezlenecek ve bu bileşiklerin bulunduğu ortamda 2-naftolün susuz FeCl<sub>3</sub> gibi oksitleyiciyle oksidatif kenetlenmeye uğratılacaktır. Oluşan BİNOL'lerin optikçe saflıklarından hangi enantiyomerlerin daha fazla oluştuğu bulunacaktır. Ayrıca değişik kiral benzamitlerin reaksiyona nasıl etki edeceği bulunacaktır.

## BÖLÜM 2

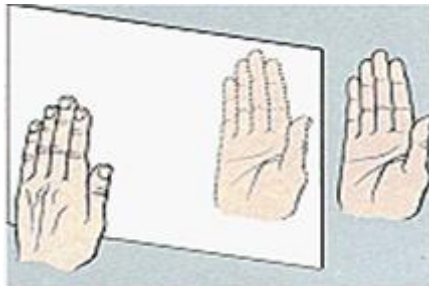
### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. Stereokimyasal Terimler

Atomların ve moleküllerin uzaysal düzenlenmeleri ile ilgili çalışmalar stereokimya olarak bilinir. Enantiyoseçiciliği daha iyi anlayabilmek için bazı stereokimyasal terimlerin iyi bilinmesi gerekir. Bunun için aşağıda stereokimya ile ilgili terimler açıklanacaktır.

##### 2.1.1. Kirallik

Kiral sözcüğü Yunanca'da el anlamındaki '*cheiros*' kelimesinden gelmektedir. Şekil 2.1' de görüldüğü gibi aynaya tuttuğumuz sol elimizin görüntüsü, sağ elimizin görüntüsünü vermektedir. Sağ el ve sol el birbirinin üzerine çakışmazlar. Bu çakışmazlık durumu kiral terimi ile ifade edilir. Kiral olmayan nesnelere ise, kiralın zıttı anlamına gelen akiral kelimesi kullanılır [5].

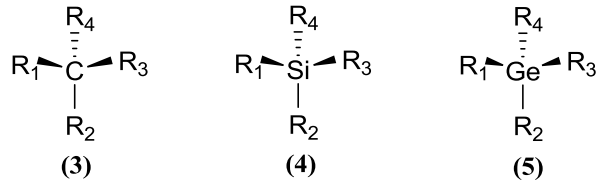


Şekil 2.1. Sol el ve onun ayna görüntüsü sağ el

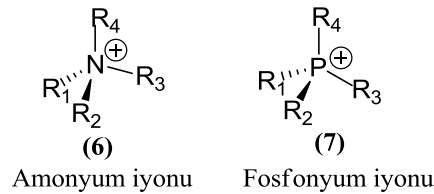
Bu özellik sadece elimizde olmayıp günlük hayatımızdaki değişik nesnelere de ortaya çıkar. Örneğin; civatalar, pervaneler, sarmaşık bitkileri bu özelliğe iyi birer örnektir. Yapısal özelliğine bağlı olarak kimyasal maddelerde de bu çakışmazlık özelliği ortaya çıkmaktadır. Bir atoma dört farklı grubun bağlı olması veya vida şeklindeki moleküller bu duruma örnektir.

Bir kiral molekül ayna görüntüsü ile çakışmayan molekül olarak tanımlanır. Kiral molekül ve onun ayna görüntüsü birbirinin enantiyomeridir.

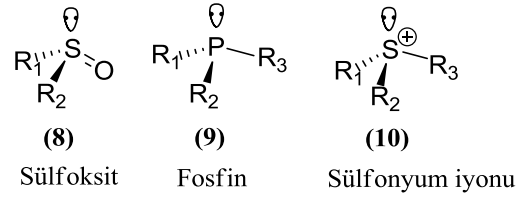
Kiral moleküller dört farklı atom veya atom grubu içeren karbon (C), silisyum (Si), germanyum (Ge) gibi merkez atoma sahip  $sp^3$  hibridizasyonu yapmış tetrahedral yapılardır. Bu merkez atomlar stereomerkez, stereojenik atom olarak adlandırılırlar. [6].



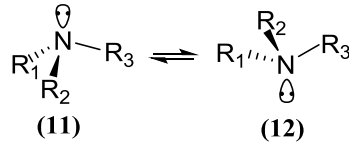
Dört değerlikli azot (amonyum) ve fosfor (fosfonyum) iyonları da stereojenik merkez olarak kabul edilebilir.



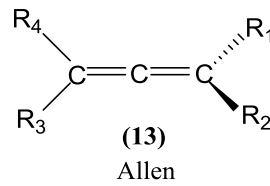
Dört gruptan birinin bağ yapmayan bir elektron çiftinin olduğu sülfoksitler, fosfinler ve sülfonyum iyonları da kiral moleküllerdir.



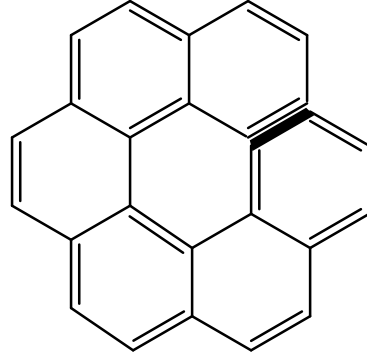
Ortaklanmamış elektron çiftine sahip azot üç farklı grup içerdiğinde kiral bir molekül gibi gözükmektedir. Fakat enantiyomerlerin birbirine çok kolay dönüşmesinden dolayı bu bileşikler saf enantiyomerler olarak ayrılamazlar.



Allenler sırasıyla  $sp^2$ - $sp$ - $sp^2$  hibridizasyonu yapmış üç karbon atomunun ard arda dizilmesiyle oluşan bileşiklerdir. Bu bileşikler, uç karbonlarına farklı sübstitüentler bağlandığı zaman kiral özelliği kazanırlar. Yani bu moleküller birbirleriyle çakışmaz.

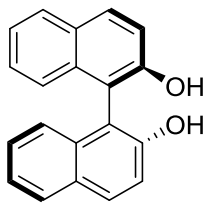


Vida benzeri moleküllerde kiral özellik gösterirler. Altı benzen halkası birbirine bağlandığı zaman düzlemsel bir yapıya sahip olmayıp vida şeklinde kıvrımsal bir yapıya sahiptir. Buna örnek olarak 'Hekzahelisin' verilebilir. Bu bileşik ısıtıldığında rasemleşebilir.

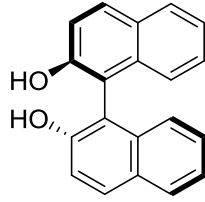


(14)  
Heksahelisin

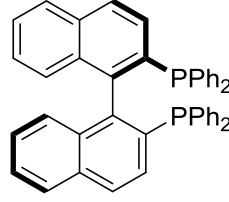
1,1'-binaftil bileşikleri de vida benzeri moleküller olup kiraldırler. Burada sterik faktörler molekülü vida özelliği kazandırır. 2 ve 8' hidrojenleri arasındaki sterik ilişki bu moleküllerin düzlemsel olmasını engeller ve birbiri üzerine çakışmayan iki izomer oluşturur. 2,2'-dioller (BİNOL) ve 1,1'-binaftil difosfinler (BİNAP) de bu sınıfın önemli birer üyeleridir. hidrojenasyon ve birçok reaksiyonlarda BİNOL ve BİNAP'ı katalizör olarak hizmet eden kiral ligand olarak görmekteyiz.



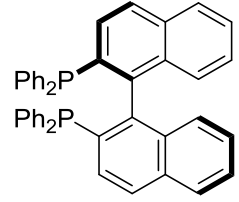
(15)  
(R)-Binol



(16)  
(S)-Binol



(17)  
(R)-Binap



(18)  
(S)-Binap

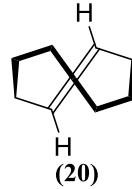
Birçok spiro bileşiği de kiraldır. Spiro bileşiklerde, iki halka aynı atomu birlikte kullanır. Halka simetri düzlemi içermiyorsa spiro bileşikler kiraldır. Buna *S*-(+)-*spiro*[3,3]hepta-1,5-dien bileşiği örnektir.



(19)

S-(+)-spiro[3,3]hepta-1,5-dien

*E*-Sikloalkenler de kiraldır. *E*-siklookten iyi bir örnektir. Moleküler modeller kullanılarak bu tip bileşiklerin iki enantiyomere sahip olduğu bulunabilir. *E*-siklookten termal rasemizasyona uğrayabilir. Moleküler hareket diğer enantiyomeri vermek için çift bağın halka boyunca kaymasına izin verir. Daha büyük ve daha esnek halka sistemi bu olayın daha kolay olmasını sağlar.



(20)

*E*-siklookten

### 2.1.2 Enantiyomer

Birbirinin üzerine çakışmayan iki molekül enantiyomerik çift olarak adlandırılır ve her biri diğerinin enantiyomeridir. Enantiyomerler akiral bir ortamda benzer özellik gösterirler. Onların çözünürlükleri, fiziksel (erime noktası, kaynama noktası) ve spektroskopik (NMR da aynı kimyasal kaymaları göstermeleri gibi) özellikleri ve akiral reaktiflere karşı kimyasal reaktiviteleri aynıdır. Fakat enantiyomerler başka bir kirall maddeyle etkileştiği zaman reaksiyon hızları ve çözünürlükleri farklılık gösterir.

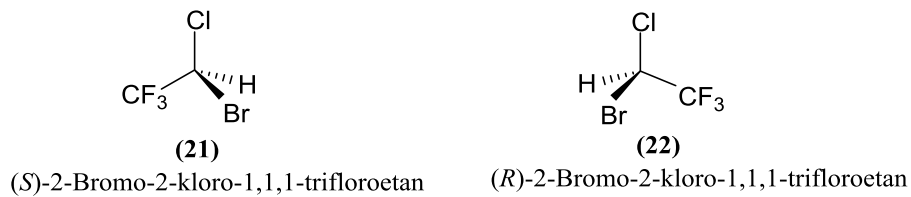
Enantiyomerler arasındaki bir diğer farklılıkta düzlem polarize ışığa karşı davranışlarıdır. Düzlem polarize ışığın bir demeti bir enantiyomer çözeltisi içerisinde geçirilirse ışık demetinin döndüğü görülür. Enantiyomerlerden biri düzlem polarize ışığı sağa çevirirken, diğeri eşit miktarda sola çevirir. Bir enantiyomer düzlem polarize ışığı sağa çeviriyorsa bunu göstermek için molekülün önüne (+) işareti, sola çeviriyorsa (-) işareti konulur. Çevrilen düzlem polarize ışığın özelliği optikçe aktiflik olarak

adlandırılır ve çevrilmenin büyüklüğü polarimetre diye bilinen bir alet tarafından ölçülebilir.

### 2.1.2.1. Enantiyomerlerin adlandırılması: (*R-S*) sistemi

Enantiyomerler, kapalı ve yapı formülleri aynı fakat uzaydaki dizilişleri farklı olan moleküllerdir. Böyle olunca iki enantiyomer aynı ada sahip olacaktır. Fakat bu bir karmaşaya sebep olduğundan, bu tezatlığı ortadan kaldırmak için üç kimyacı R.S.Cahn, C.K. Ingold ve V. Prelog bir adlandırma sistemi geliştirmişlerdir. (*R-S*) sistemi veya Cahn-Ingold-Prelog sistemine göre bir molekülün bir enantiyomeri (*R*), diğeri (*S*) olarak ifade edilir. Burada, *R* latince sağ anlamına gelen '*rectus*', *S* ise sol anlamına gelen '*sinister*' kelimelerinin ilk harfleridir. Stereomerkeze bağlı olan dört farklı grup ilk önce atom numaralarına göre bir öncelik sırasına dizilir ve üç boyutlu yapı formülünde arka pozisyona en küçük öncelikli atomun (en küçük atom numaralı) gelmesi koşuluyla, diğer atomlarda diğer pozisyonlara yazılarak molekül oluşturulur. En büyük öncelikli atomdan başlayarak azalan öncelik sırasına göre bir yay çizilir ve bu yayın dönme yönü saat yönünde ise molekülün *R* konfigürasyonuna, tersi ise *S* konfigürasyona sahip olduğu kabul edilir [5].

Örnek olarak hastanelerde anestezi maddesi olarak kullanılan 2-bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan' ın *R* ve *S* konfigürasyonları aşağıda (şekil 2.2.) gösterilmiştir [6].

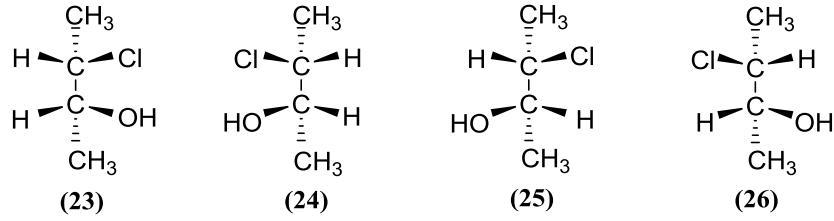


Şekil 2.2. 2-Bromo-2-kloro-1,1,1-trifloroetan konfigürasyonlarının adlandırılması

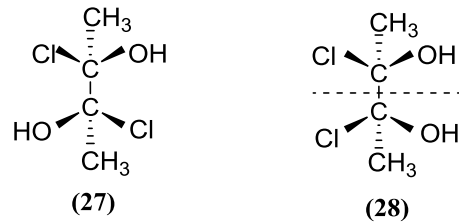
### 2.1.3. Diastereomer

Bir molekül birden fazla kiral merkez içeriyorsa stereoisomerinin başka bir şekli ortaya çıkar. İki stereomerkeze sahip bir molekülde dört stereoisomer oluşur. Oluşan

dört stereoizomerden ikisi birbirinin enantiyomeri iken diğ er ikisi de birbirinin enantiyomeridir. Enantiyomer olmayan stereoizomere ise diastereomer denir. Birden fazla kiral merkez içeren moleküllerin stereoizomer sayısı  $2^n$  formülü ile bulunur ( $n=1,2,3,\dots$ ). İki kiral merkez içeren 2-kloro 3-hidroksi bütanda bu durumu anlatmaya çalışalım:



23 ile 24 ve 25 ile 26 bir enantiyomer çifti oluşturur. 23 ile 25, 23 ile 26 ve 24 ile 25, 24 ile 26 ise birbirinin diastereomeridir. Yani burada iki çift enantiyomer ortaya çıkar. İki kiral merkez içeren fakat stereomerkezlere bağlı olan grupların aynı olması durumunda stereoizomer sayısı dörtten üçe düşer. Burada 27 nolu enantiyomer ayna görüntüsü ile bir enantiyomer çifti oluşturur. 28 nolu stereoizomer simetri düzlemine sahip olduğu için ayna görüntüsü yoktur ve optikçe aktif değildir. Bu tip stereoizomere 'mezo' izomer denir. 27 ile 28 birbirinin diastereomeridir [5].



#### 2.1.4. Optikçe saflık

Bir enantiyomerin karakteristiği olan spesifik çevirme açısı  $[\alpha]_\lambda$  ile sembolleştirilir. Burada alt indeks kullanılan ışığın dalga boyudur. Herhangi bir dalga

boyundaki gözlenen çevirme açısı  $\alpha$  olarak belirlenir. Aşağıdaki denklemde  $[\alpha]_{\lambda}$  ilişkisi gösterilmektedir [7].

$$[\alpha]_{\lambda} = 100 \alpha_{\text{gözlenen}} / cl$$

Burada  $c$ , 100 g/ml'deki konsantrasyon ve  $l$ , desimetre cinsinden ölçüm yapılan kabın uzunluğudur. Denklemden de anlaşıldığı gibi çevirme açısı; konsantrasyon, ölçüm kabının uzunluğu, çözücü ve kullanılan dalga boyuna bağlıdır. Aslında konsantrasyon ile çevirme açısının değişmemesi gerekir. Fakat parçalanmalar, birleşmeler ve çözücü-madde etkileşimi çoğu kez lineer olmayan davranışlara sebep olur. Örneğin; 2-etil-2-metilsüksinik asidin 100 ml kloroformdaki çözeltisinin çevirme açılarının konsantrasyona bağlı olarak değişimi aşağıdaki tabloda verilmektedir.

**Tablo 2.1.** Çevirme açısının konsantrasyona bağlı olarak değişimi.

C(g)	16.5	10.6	8.5	2.2
$[\alpha]$	-5	-0.7	+1.7	+18.9

Enantiyomerin nasıl elde edildiğine bağlı olarak, kiral bir bileşik sadece tek bir enantiyomeri içerebilir veya her ikisinin bir karışımı olabilir. Enantiyomerce saf olan maddeler homokiral veya enantiyosaf olarak ifade edilirler. Enantiyomerlerin 1:1 karışımlarının çevirme açıları sıfırdır yani optikçe aktif değildirler ve rasemik karışım veya rasemat olarak adlandırılırlar. Rasemik karışımlar, kendilerini oluşturan saf enantiyomerlerin kristal yapılarından farklı düzenlendikleri için erime noktaları ve çözünürlükleri farklıdır.

Elde edilen iki enantiyomerin saf olduğunu nasıl bilebiliriz? Örneğin, (+) izomerin kirli olup olmadığını nasıl anlayabiliriz? Yani bu enantiyomerin içinde (-) izomer var mıdır, varsa ne kadardır? Saf bileşiğin spesifik çevirme açısını  $[\alpha]_{\lambda}$  biliyorsak örneğimizin çevirme açısını ölçerek saflığını kolayca tayin edebiliriz.

Örneğin, spesifik çevirme açısı  $[\alpha]_{\lambda} +80^{\circ}$  olan saf bir enantiyomerin karışım halindeki çevirme açısı  $+48^{\circ}$  olarak bulunmuştur. Bu karışımın diğer enantiyomerden ne kadar içerdiğini aşağıdaki formülden bulabiliriz.

$$\text{Yüzde optikçe saflık} = [\alpha]_{\text{gözlenen}} / [\alpha]_{\lambda} \times 100$$

Yukarıdaki değerleri formüle koyacak olursak:

$$\begin{aligned} \text{Yüzde optikçe saflık} &= 48/80 \times 100 \\ &= 60 \end{aligned}$$

Formülde elde ettiğimiz % 60'lık değer tek bir enantiyomerin saflığını ifade etmektedir. Yani gözlenen çevirme açısı bu tek enantiyomere aittir. % 40'lık kısımda enantiyomerler eşit miktarda bulunurlar. Bu kısımda enantiyomerler birbirlerinin çevirme açılarını yok ettiklerinden dolayı gözlenen çevirme açısına bir katkıda bulunmazlar. Böyle olunca karışımdaki enantiyomer oranının 80:20 olduğunu söyleyebiliriz.

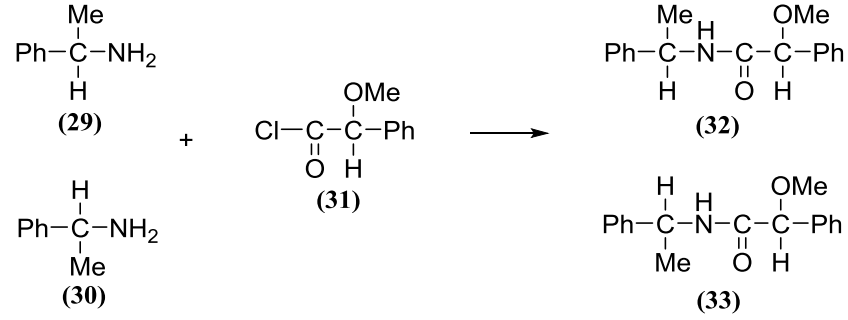
Çevirme açısı  $[\alpha]$  ve konsantrasyon arasında birçok durumda lineer olan bir ilişki olduğunu kabul edersek optikçe saflık bir enantiyomerin diğerine göre yüzde fazlalığına eşittir. Bunu şu şekilde formülize edebiliriz:

$$\text{Optikçe saflık} = \text{Yüzde enantiyomerik fazlalık} = \frac{[(R)] - [(S)]}{[(R)] + [(S)]} \times 100 = \% (R) - \% (S)$$

Burada  $[\alpha]_{\lambda}$  değerinin doğru tayin edilmesi çok önemlidir. Çünkü optikçe saflık formülü bu değer üzerine oturtulmuştur. Doğru bir şekilde ölçülmüş  $[\alpha]_{\lambda}$  değeri karışımdaki iki enantiyomerin optikçe saflığını doğru bulmamıza sebep olacaktır. Bu problemi çözmek için birkaç metod bilinmektedir.

Bu metotlardan biri NMR spektroskopisinin kullanıldığı metottur. Elimizde iki enantiyomer olduğunu ve bunların karışımdaki oranlarının eşit olmadığını düşünelim.

Karışımdaki enantiyomerlerin oranı nedir? Yapacağımız ilk iş, karışımı optikçe saf bir reaktif ile diastereomer karışımlarına dönüştürmek olacaktır. Burada örnek olarak, amin enantiyomer karışımı ile saf reaktif olan asit klorürün reaksiyonundan oluşan amidleri inceleyelim (şekil 2.3.).



**Şekil 2.3.** Amin enantiyomer karışımının asit klorür ile reaksiyonu

Oluşan diastereomerlerin NMR spektrumu incelendiğinde metil (-CH<sub>3</sub>) protonları için iki pik (C-H tarafından dublete bölünmüş) görülür. Başlangıç karışımının NMR spektrumunda ise bu pik sadece bir tanedir. Çünkü enantiyomerlerin NMR spektrumları aynıdır. Bu iki pikin integralinden iki diastereomerin göreceli oranları yani dolaylı olarak orijinal enantiyomerlerin oranı tayin edilebilir. Karşılaştırma yapmak için molekülde bulunan ve singlet olan metoksi (-OCH<sub>3</sub>) piki de kullanılabilir. Fakat bazen diastereomerik moleküllerdeki ilgili grupların yarılmaları NMR spektrumlarında çok yakın çıkarlar ve yorum yapmaya engel olurlar. Bu durumda farklı bir optikçe saf reaktif kullanmak çözüm olabilir. <sup>13</sup>C NMR spektrumları da aynı tarzda kullanılabilirler. Yani orijinal enantiyomerlerin <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile diastereomerlerin spektrumlarının karşılaştırılması ile orijinal enantiyomerlerin mutlak konfigürasyonunu tayin etmek mümkündür.

Enantiyomerlerin diastereomerlere dönüştürülmesi gerekli olmayan ve yukarıdaki metoda yakın olan başka bir metotta enantiyomerlerin kiral bir çözücü içinde veya kiral bir molekül ile karıştırılarak (burada geçici diastereomerik türler oluşabilir) NMR spektrumlarının alınmasıdır. Burada da enantiyomerlerin spektrumları farklıdır.

Böyle durumlarda, piklerin integrallerinden tayin edilecek enantiyomerlerin oranları bulunabilir. Birçok durumda en iyi sonuç veren başka bir metot, tris[3-trifloroasetil-*d*-kamforato]evropiyum(III) gibi bir kiral lantanit kaydırma reaktifinin enantiyomerlerin bulunduğu akiral bir çözücü ortamına ilave edilmesidir. Lantanit kaydırma reaktifleri bileşiklerin NMR piklerinin yayılmasını sağlar. Kaydırma reaktifleri alkoller, karbonil bileşikleri ve aminler gibi ortaklanmamış elektron çifti içeren bileşikler ile koordinasyon bileşikleri oluştururlar. Kiral lantanit kaydırma reaktifleri iki enantiyomer piklerinin birbirinden farklı yerlerde çıkmasını sağlar.

Gaz kromatografisi kullanılarak yapılan diğer bir metot, NMR metoduna ilkesel olarak benzerdir. Saflığı tayin edilecek enantiyomer karışımı optikçe aktif saf bir reaktif ile iki diastereomer karışımına dönüştürülür. Bu diastereomerler gaz kromatografisi ile ayrılır ve oranlar pik alanlarından tayin edilir. Burada da diastereomerlerin oranları orjinal enantiyomerlerin oranıyla aynıdır. Yüksek basınç likid kromatografisi de benzer tarzda kullanılır ve daha yaygın uygulama bulur. Kiral bir kolon üzerinden gaz ve likid kromatografisi ile enantiyomerlerin direkt ayrılması optikçe saflığı tayin etmekte de kullanılır.

## **2.2. Enantiyomerce Saf Bileşiklerin Elde Edilmesi**

### **2.2.1. Doğal kaynaklardan elde etme**

Enantiyosaf bileşiklerin en ucuz ve en fazla sağlandığı kaynak doğadır. Enantiyosaf bileşikler aminoasitler, aminoalkoller, hidroksi asitler, alkaloidler, aminler, terpenler ve karbonhidratlar olarak doğada bulunurlar ve bu kaynaklar kiral havuz olarak adlandırılır. Bunlardan bazıları başlangıç maddesi olarak kullanılırken bazıları ise katalizör olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler doğal kaynaktan izolasyon yolu ile elde edilmektedir [8].

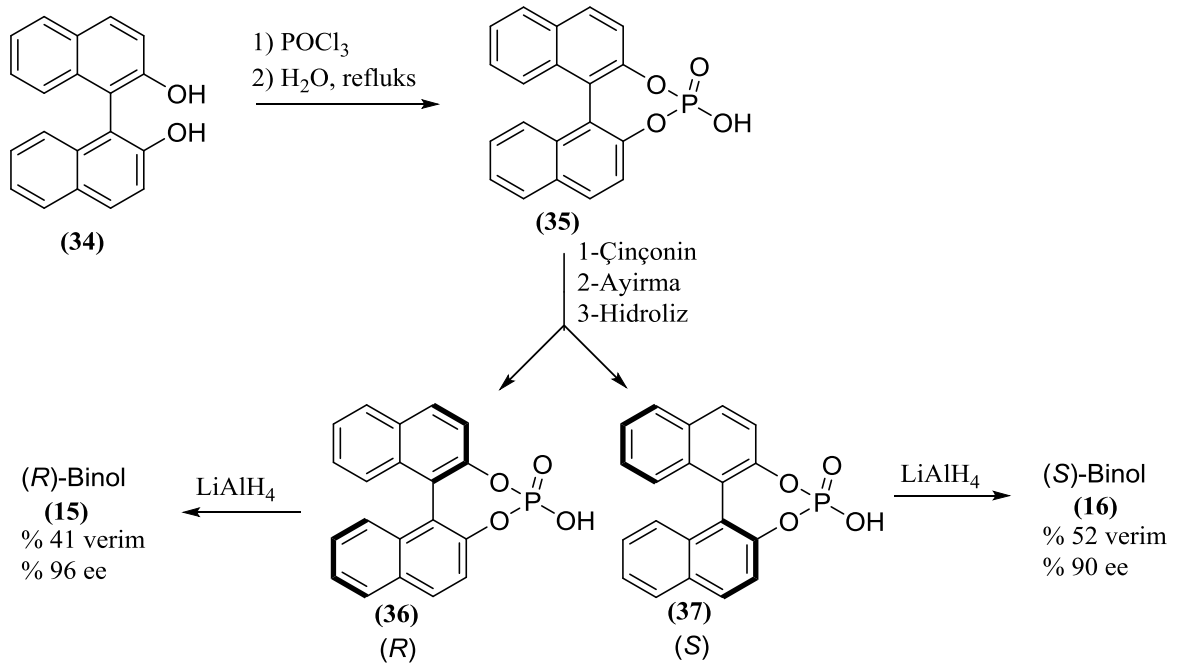
### **2.2.2. Yarıma ( Rezolüsyon )**

Enantiyomerlerin erime noktası, kaynama noktası, çözünürlük gibi fiziksel özellikleri aynıdır. Bu yüzden destilasyon veya kristallendirme gibi yöntemlerle ayrılamazlar. Enantiyomerleri kimyasal olarak ayrılabilen türlerine yani diastereomerlerine dönüştürerek birbirinden ayırma yöntemine yarıma (rezolüsyon)

denir. Diastereomerlerin erime noktası, kaynama noktası, çözünürlükleri, NMR da kimyasal kaymaları gibi fiziksel özelliklerindeki farktan yararlanılarak ayırım gerçekleştirilmektedir.

Enantiyomerlerin ayrılması üç aşamalı bir tekniktir. İlk aşamada enantiyomerler kimyasal reaksiyonla diastereomerlerine dönüştürülür. Daha sonra diastereomerler kromatografi, kristallendirme gibi yöntemlerle ayrılır. En son olarak ayrılmış diastereomerler tekrar enantiyomerlerine çevrilir .

Yarılma yöntemine örnek verecek olursak en çok çalışılmış ve bizimde çalışacağımız bileşik olan BİNOL molekülünün ayrılması aşağıda şematik olarak gösterilmiştir (şekil 2.4.). Burada ilk önce BİNOL, POCl<sub>3</sub> ile fosforik aside çevrilir ve kiral bir baz olan çinçonin ile diastereomerik tuza dönüştürülür. Oluşan diastereomerik tuz uygun çözücüde kristallendirildiği zaman diastereomerlerden bir kristal oluştururken diğeri çözeltide kalır. Bu şekilde birbirinden ayrılan diastereomerler hidroliz edilerek yine fosforik aside çevrilir. Bunlarında LiAlH<sub>4</sub> ile reaksiyonundan saf enantiyomerler elde edilir.



Şekil 2.4. Rasemik BİNOL'un ayrılması

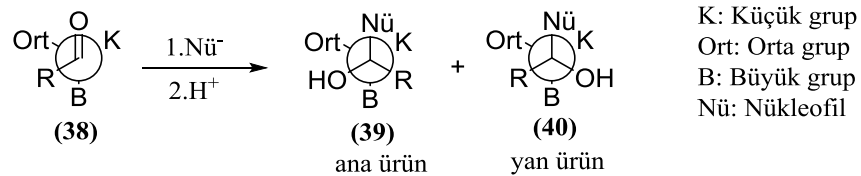
### 2.2.3. Asimetrik sentez

Organik kimyacılar stereoizomerlerin bir karışımından ziyade diastereomerler veya tek bir enantiyomer şeklinde kiral bileşiği sentezlemeyi arzularlar.

Optikçe aktif materyaller kiral olmayan başlangıç maddelerinden yola çıkılarak veya kiral olmayan ortamlarda elde edilemezler. Bu yüzden ya stereomerkeze sahip bir molekülden başlayarak fakat kiral merkezi etkilemeyen bir reaksiyonla ya da reaksiyon ortamına kiral bir çözücü veya kiral bir katalizör ilave edilerek kiral bileşikler oluşturulmaya çalışılır. Bu yöntem asimetrik sentez veya stereoselektif sentez olarak adlandırılır. Asimetrik sentez dört başlık altında toplanabilir. Bunlar aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır [7].

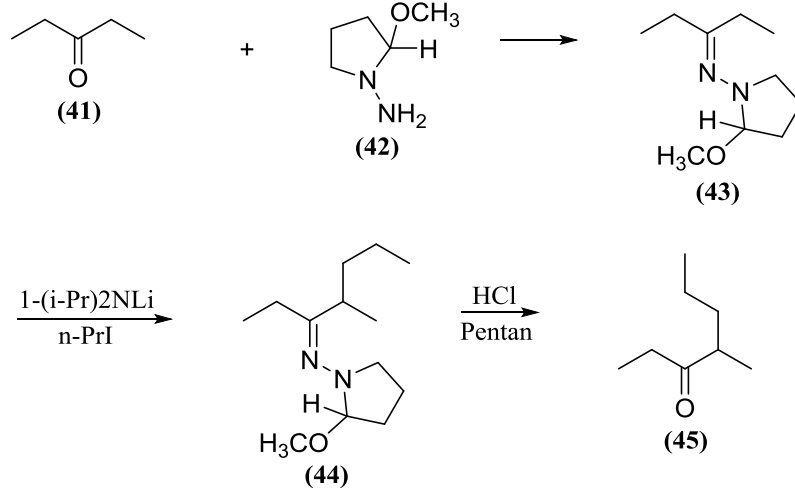
#### 2.2.3.1. Aktif substrat

Substrat üzerindeki kiral merkezin ( $S^*$ ) yönlendirmesi ile yeni bir kiral merkez oluşumuna dayanır. Temel olarak bunun sebebi reaktif tarafından saldırılan yönün molekülde bulunan grup tarafından belirlenmesidir. Örneğin;  $\alpha$  pozisyonunda asimetrik bir karbon içeren ketonların karbonil grubuna yapılan katılmalar sonucu diastereomerler meydana gelir. Hangi diastereomerin daha fazla olacağı Cram tarafından konulan kurallarla belirlenir. Bu kurala göre Newman projeksiyonunu kullanarak gösterilen moleküldeki karbonil grubunun oksijeni, küçük ve orta boyutlu grupların arasına yerleştirilir. Karbonil grubuna saldıran grup küçük ve orta grupların bulunduğu düzlem tarafından saldırılmayı tercih eder. Bu yüzden bu yönden gerçekleşen saldırı sonucu oluşan ürünün daha fazla oluşacağı tahmin edilir (şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Nükleofilin Cram kuralına göre karbonil grubuna saldırması

Başka bir örnek akiral 3-pentanonun, kiral 4-metil-3-heptanona dönüşümü verilebilir (şekil 2.6.). Bu reaksiyonda ürün % 99'dan fazla *S* enantiyomerdir. 42 nolu bileşik kiral yardımcı olarak adlandırılır. Çünkü bu madde, akiral moleküle asimetriyi girmek için kullanılır ve ondan sonra uzaklaştırılır.

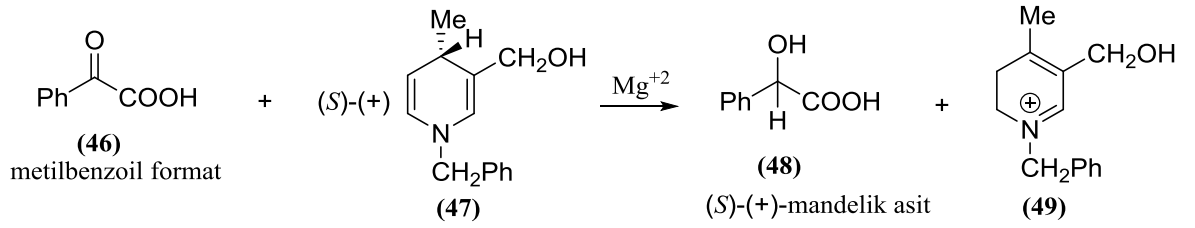


Şekil 2.6. Akiral 3-pentanonun, kiral 4-metil-3-heptanona dönüşümü

### 2.2.3.2. Aktif reaktif

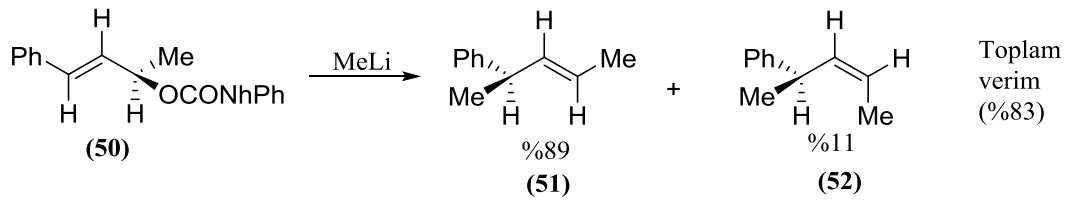
Enantiyomer çiftlerinden biri aktif reaktifle diğer enantiyomerden daha hızlı reaksiyon verir ve enantiyomerler bu şekilde birbirinden ayrılırlar. Bu yöntem yarımlama metodu olarak bilinir. Konfigürasyonu bilinen bir reaktif ile yola çıktığında oluşan enantiyomerinde konfigürasyonu bellidir. Akiral bir molekülde kiral merkezin oluşması da aktif bir reaktif ile başarılabilir.

Optikçe aktif N-benzil-3-(hidroksimetil)-4-metil-1,4-dihidropiridin ile metilbenzoil formatın indirgenme reaksiyonu mandelik asidi üretmek için bir örnektir (şekil 2.7.). Bu reaksiyonda ürün olarak *S*(+) izomer % 97.5 iken, *R*(-) izomer % 2.5 olarak gerçekleşmiştir.



**Şekil 2.7.** Metilbenzoil formatın indirgenme reaksiyonu

49 nolu molekül dikkat edilirse akiraldır. Bu gibi reaksiyonlarda kiral 47 nolu molekül kendi kiralitesini başka bir moleküle aktararak kendini akiral yapar. Bu olay kendini öldürme (self immolative) olarak adlandırılır. Molekül içi bir örnekte ise kiralite bir atomdan diğerine transfer edilir (şekil 2.8.).



**Şekil 2.8.** Nükleofilin saldırısı sonucu molekül içi kiralite değişimi

Bu reaksiyonda organometal olarak kullanılan MeLi'nin nükleofil olarak kiral bileşikteki çift bağa saldırması ve çift bağın yerdeğiştirmesi komşu karbondaki ayrılan grubun uzaklaşmasını sağlamaktadır. Bu sayede ayrılan gruptaki kiralite kaybolmuş, saldırılan karbondaki yeni kiral merkez oluşmuştur.

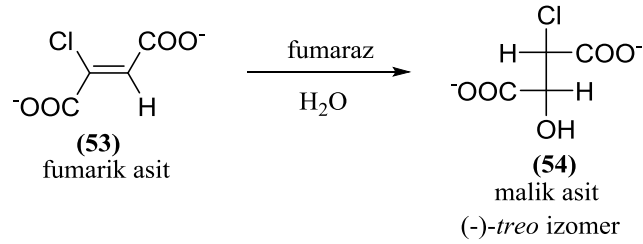
Akiral bir substratın iki enantiyomerden birine seçimli olarak dönüştürüldüğü bir reaksiyon, enantiyoseçimli bir reaksiyon ve işlem de asimetric indükleme olarak adlandırılır.

Optikçe aktif bir substrat iki yeni kiral merkez oluşturmak için optikçe aktif bir reaktif ile reaksiyona girdiği zaman istenilen her iki merkezinde oluşması mümkündür. İşlemin bu tipi çift asimetric sentez olarak adlandırılır.

### 2.2.3.3. Aktif katalizör ve çözücü

Kiral bir katalizör ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in alken ile reaksiyonu sonucu optikçe aktif epoksitlerin oluşumu, kiral bir katalizör varlığında aldehit veya ketonların organometalik bileşiklerle muamelesi, kiral bir homojen hidrojenasyon katalizörü ve hidrojen ile ketonların ve sübtitüe alkenlerin optikçe aktif sekonder alkol ve sübtitüe alkanlara indirgenmesi gibi literatürde kiral katalizörlerin kullanıldığı birçok örnek vardır. Alkenlerin homojen katalitik hidrojenasyonunda enantiyomerlerin oranı 97.8:2.2 kadar yüksektir.

Kiral bir katalizör veya çözücünün kullanımına başka bir örnek şekil 2.9.' da da gösterildiği gibi kloro maleik asidin dionunun (-) *treo* izomerine dönüşümüdür. Bu reaksiyonda fumaraz enzimi ve su kullanılır.



Şekil 2.9. Kloro maleik asidin dionunun (-) *treo* izomerine dönüşümü

### 2.2.3.4. Dairesel polarize ışık varlığındaki reaksiyonlar

Akiral reaktifin fotokimyasal bir reaksiyonunu başlatmak için kullanılan ışık dairesel polarize ışık ise teorik açıdan kiral enantiyomerlerden biri daha yüksek oranda elde edilebilir. Fakat böyle denemeler başarılı sonuçlar vermemiştir. Bazı örneklerde sol ve sağ dairesel polarize ışığın kullanılması zıt çevirmeli ürünleri verir ama şimdiye kadar enantiyomerlerden birinin oluşma oranı %1'den küçük olmuştur.

### 2.3. Yarımla Metotları

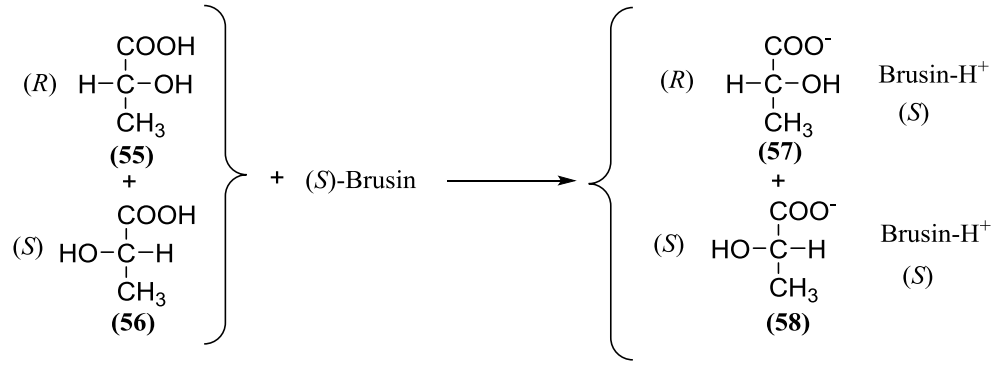
Bir enantiyomer çifti birkaç yolla ayrılabilir. Enantiyomerlerin diastereomerlere çevrilmesi ve bu diastereomerlerin fraksiyonlu kristallendirme ile ayrılması çok sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu metotta ve diğer metodların bazılarında her iki

izomer geri kazanılabilir. Fakat bazı metodlarda sadece bir enantiyomer ayrılırken diğeri kaybedilebilir [7].

### 2.3.1. Diastereomerlere dönüşüm

Yarılacak rasemik karışım bir karboksil grubu içeriyorsa optikçe aktif bir baz ile onu bir tuzuna dönüştürmek mümkündür. *S* konfigürasyonuna sahip bir baz kullanılırsa *S,S* ve *R,S* konfigürasyonuna sahip iki tuz içeren bir karışım elde edilir. Asitler enantiyomer olmalarına rağmen tuzlar diastereomerdirler ve farklı özelliklere sahiptirler. Ayırmak için çok sık kullanılan özellik diastereomerlerin çözünürlük farklarıdır. Diastereomerik tuzların karışımı uygun bir çözücüde kristallendirmeye bırakılır. Çözünürlük farklı olduğu için oluşan kristaller bir diastereomere daha zengindir. Bu noktada süzme yapılırsa kısmi bir yarıma da başarılabılır. Maalesef çözünürlükteki fark tek bir kristallendirmeye tam bir yarılmayı gerçekleştirmez. Genellikle fraksiyonlu kristallendirme kullanılmalıdır. Bu işlem uzun ve can sıkıcıdır.

Doğadaki kiral bazlara (alkaloidler) kolayca ulaşılabilir. En sık kullanılanlar brusin, efedrin ve morfindir. İki diastereomer ayrılınca tuzları serbest asitlere döndürmek kolaydır ve kullanılan baz geri kazanılarak tekrar kullanılabilir. Birçok yarıma karboksilli asitler üzerinden yapılır. Hatta molekülün karboksil grubu içermediği zaman da bile moleküle karboksilli asit grubu katılarak yarıma gerçekleştirilir. Fakat buradan bileşikler diastereomere dönüştürmenin sadece karboksilli asitlerle sınırlı olduğu düşünülmemelidir ve başka gruplar da optikçe aktif bir reaktife bağlanmak için kullanılabilir.



**Şekil 2.10.** Brusin yardımıyla rasemik karboksilli 2asidin ayrılması

Yukarıda anlatılan işlemlerin tersi olan rasemik bazların aktif asitler ile diastereomerik tuzlara dönüştürülmesi de söz konusudur. Alkoller diastereomerik esterlere, aldehytler ise diastereomerik hidrazonlara dönüştürülebilir. Hatta hidrokarbonlar üre ile diastereomerik bileşiklere dönüştürülebilir. Üre kiral değildir fakat kafes yapısındadır. Kiral taç eterler diastereomerik kompleksler oluşturarak enantiyomerik alkil ve aril amonyum iyon karışımlarını ayırmak için kullanılabilir.

Trans-siklookten optikçe aktif bir amin içeren platin kompleksine dönüştürülerek ayrılabilir.

### 2.3.2. Ayrımsal Absorpsiyon

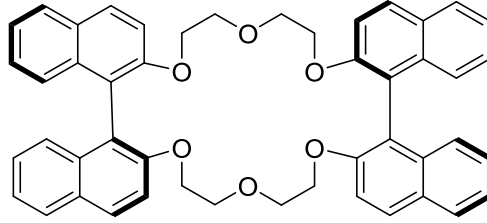
Bir rasemik karışım kromatografik bir kolona yerleştirildiği zaman kolon kiral maddeden meydana geliyorsa prensipte enantiyomerler farklı hızlarla kolon boyunca hareket ederler ve diastereomerlere dönüştürmeksizin ayrılabilirler. Bu kağıt, kolon, ince tabaka ve gaz ve likit kromatografisi ile başarılabilir.

Örneğin; rasemik mandelik asit nişastayla dolu kolon kromatografisiyle hemen hemen tamamen ayrılabilir. Birçok araştırmacı kiral absorbansla dolu kolonların gaz ve likit kromatografisinde kullanılmasıyla birçok maddenin başarılı bir şekilde ayrılmasını yapmıştır. Kiral materyallerle dolu kolonlar ticari olarak mevcuttur.

### 2.3.3. Kiral tanıma

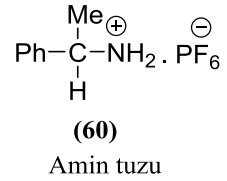
Diastereomerik bileşikler oluşturmak için kiral konakların kullanılması ayrı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ama bazı durumlarda rasemik bir konunun enantiyomerlerinden biri konağa kabul edilirken diğeri kabul edilmez. Bu durum kiral tanıma olarak adlandırılır. Enantiyomerin biri kiral konak boşluğuna yerleşir, diğeri yerleşmez. Çoğu kez her iki enantiyomer konuğa kabul edilir ama konuğa yerleşme hızlarında farklılık görülür. Bu yüzden bir enantiyomer açısından yavaş gerçekleşen konak-konuk ilişkisi sonucunda kısmi bir yarıma meydana gelir.

Rasemik amin tuzunun kısmi olarak yarılması için kiral taç eter kullanılması buna bir örnektir. Rasemik amin tuzunun sulu çözeltisi kloroformdaki optikçe aktif taç eterin çözeltisiyle karıştırılıp bırakıldığı zaman fazlar ikiye ayrılır. Kloroform fazı, taç eter ve *R*-amin tuzunun oluşturduğu kompleksi içerir. Yani *S* enantiyomer de sulu fazda kalır. Enzimler kiral tanımda genellikle çok iyidirler.



(59)

Taç eter



### 2.3.4. Biyokimyasal işlemler

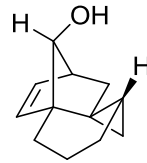
İki enantiyomer ile farklı hızlarda reaksiyon veren kiral bileşik canlı bir organizmada da bulunabilir. Örneğin; bazı bakteriler bir enantiyomeri yiyebilirken diğesine dokunamazlar. Bu metod sınırlıdır. Çünkü uygun organizmayı bulmak gereklidir ve enantiyomerlerden biri işlem sırasında yok olur. Fakat uygun organizma bulunduğu zaman metod mükemmel bir yarıma sağlar. Çünkü biyolojiksel işlem çok stereoseçicidir.

### 2.3.5. Mekaniksel ayrılma

Bu metod Pasteur tarafında ilk defa kullanıldı. Pasteur bu yöntemi, (+) ve (-) tartarik asitlerin karışımına uyguladı. Rasemik sodyum amonyum tartarat çözeltisinden enantiyomerler iki farklı kristal şeklinde ayrıldılar. Kristaller birbirleriyle çakışmadıklarından görüntüleri aynı değildir ve uzman bir kristalograf pensle onları ayırabilir. Fakat bu nadir olarak kullanılmaktadır. Çünkü birkaç bileşik bu tarzda kristallenebilir. Hatta sodyum amonyum tartarat 27 °C' nin altında kristallendirildiği zaman iki kristal şeklini verebilir. Rasemik karışımın tohumlanması, bu metodun değiştirilmiş bir şeklidir fakat çok yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır. Burada katılan madde tek bir enantiyomerin kristallenmesini sağlar. Mekaniksel ayırma tekniğine ilginç bir örnek heptahelisinin izolasyonunun da ortaya çıkmaktadır. Bu bileşiğin enantiyomeri benzenden kristallenir.

1,1'-binaftil durumunda optikçe aktif kristaller 76-150 °C'de bileşiğin rasemik şeklinin ısıtılmasıyla basitçe oluşabilir. Bir kristal şeklinden diğerine faz değişimi meydana gelebilir. 1,1'-binaftil bileşiği Pasteur pens metodu ile yarılabilen birkaç maddeden biridir.

Bazı durumlarda yarıma, kiral bir maddenin varlığında enantiyoseçici kristalizasyon ile başarılabilir. Yarıma ayrıca süblimasyon ile de başarılabilir. Norborneol türevi durumunda rasemik katı süblimasyona uğradığı zaman (+) moleküller bir kristal oluştururken (-) moleküller başka bir kristal oluşturmaktadır.



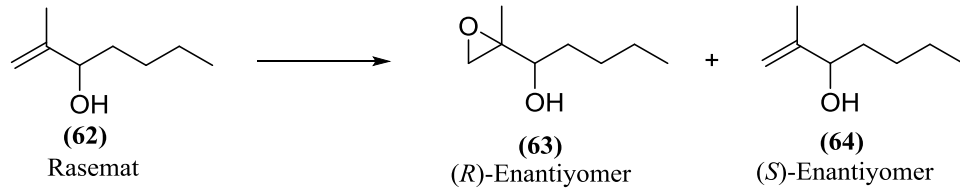
(61)  
Norborneol türevi

Bu durumda kristaller birbirinin üzerine çakışabilir. Yani sodyum amonyum tartarat bileşiğine benzemez. Fakat araştırmacılar tek bir kristali uzaklaştırabilirler.

### 2.3.6. Kinetik ayrılma

Enantiyomerler farklı hızlarda kiral bileşiklerle reaksiyon verdikleri için tamamlanmadan önce reaksiyon durdurularak bazen kısmi bir ayırma mümkün olabilir. Bu metod asimetrik senteze çok benzerdir. Sadece substrat dönüşümünü kullanarak kinetik yarılmının enantiyomerik oranını yükseltmek için bir metod geliştirilmiştir. Bu metodun önemli bir uygulaması optikçe aktif diisopinokamfenil ile rasemik alkenlerin etkileşimidir. Bilindiği gibi; alkenler üzerinde başka fonksiyonel grup bulundurmuyorsa onları diastereomerlerine dönüştürmek kolay değildir.

Başka bir örnek; rasemik allil alkolün kiral epoksidasyon reaktifi ile reaksiyonudur (şekil 2.11.). Bu durumda enantiyomerlerden biri epoksidine dönüşürken diğeri dönüşmez.



Şekil 2.11. Rasemik allil alkolün kiral epoksidasyon reaktifi ile reaksiyonu

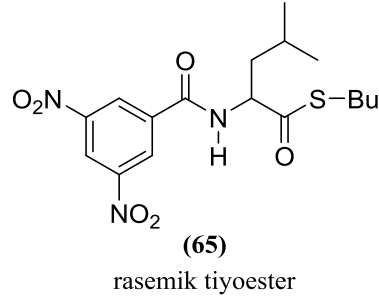
Şüphesiz bu metotta rasemik karışımdaki enantiyomerlerden sadece biri elde edilebilir. Fakat diğeri enantiyomeri de elde etmenin en az iki yolu vardır. Bu yollardan birincisi kiral reaktifin diğeri enantiyomerini kullanmak, ikincisi ise stereokimiyayı koruyan bir reaksiyon ile ürünün başlangıç maddesine dönüşmesini sağlamaktır. Rasemik allil asetatların kinetik yarılmaları asimetrik dihidroksilasyon ile başarılabılır. 2-okso-imidazolidin-4-karboksilatlar, aminlerin kinetik yarılmaları için kiral yardımcı olarak üretilmiştir. Enzimler ile katalizlenen reaksiyonlar yarılmının bu çeşidi için kullanılabilir.

### 2.3.7. Derasemizasyon

Bu tip işlemlerde bir enantiyomer diğeri dönüşür. Öyle ki bir rasemik karışım saf bir enantiyomere veya bir enantiyomerce zengin bir karışıma dönüşür.

Bu durumda optikçe aktif bir substrat gerekli olmasına rağmen daha önce bahsedilen yarıлма metotlarıyla tamamen aynı değildir.

Örneğin; rasemik tiyoester optikçe aktif amitler ile temas getirilir ve 24 saat sonra enantiyomer oranı 89:11 olan bir çözelti elde edilir.



Derasemizasyonun iyi bir şekilde gerçekleşmesi için iki şart vardır. Bunlar:

1. Enantiyomerler optikçe aktif substrat ile farklı kompleks yapmalı,
2. Reaksiyon şartları altında biri diğerine dönüşmelidir.

Bu durumda bir bazın ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) varlığı, dönüşümü meydana getirmek için gereklidir.

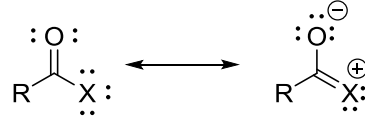
#### 2.4. Asit Halojenürler

Asit halojenürler (karboksilli asit halojenürleri) karboksil grubundaki hidroksilin bir halojenür ile yer değiştirilmesiyle oluşmuş  $\text{RCOX}$  genel yapısındaki bileşiklerdir. Burada halojenür olarak genellikle brom ve klor kullanılmaktadır [9].

Asit halojenürler fiziksel özelliklerine bakıldığı zaman normal şartlar altında genellikle sıvıdırlar. Erime veya kaynama noktaları elde edildikleri asitlerden çok düşüktür. Keskin ve tahriş edici bir kokuya sahip olup organik çözücülerde çözünürler. Çok aktif bileşik olduklarından doğada bulunmazlar. Neme karşı duyarlı olduklarından reaksiyon ortamının azot gazı altında yapılması daha iyi sonuç vermektedir. Reaksiyonlarının çoğu ekzotermik ve şiddetlidir.

Asit halojenürlerin rezonans kararlılığı (şekil 2.12.), karboksilli asitlerde görülen rezonans kararlılığından daha azdır. Burada asit halojenürlerde bulunan karbon-halojen

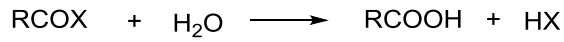
bağı karboksilli asitlerde bulunan karbon-oksijen bağından daha uzundur. Ayrıca halojenürün 3p orbitali ile karbonil grubunun 2p orbitalinin örtüşmesi zayıftır.



**Şekil 2.12.** Asit halojenürlerin rezonans yapısı

Bir asit halojenürün karbonil grubu halojen atomunun elektron verme etkisinden çok elektron çekme etkisini hisseder. Bu durum asit halojenürlerin karbonil karbonuna diğer karboksilli asit türevlerine göre nükleofilik saldırıların daha kolay olmasını sağlar.

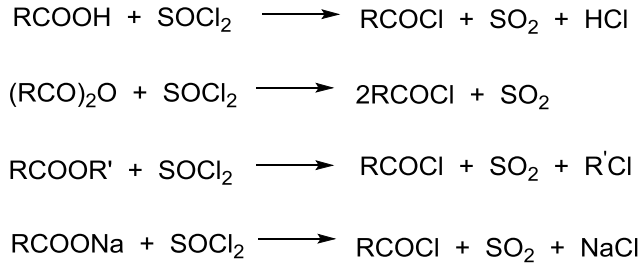
Çok reaktif olan asit halojenürler sulu ortamda veya havanın rutubeti ile reaksiyona girerek karboksilli asitlere dönüştürler (şekil 2.13.).



**Şekil 2.13.** Asit halojenürlerin karboksilli asitlere dönüşümü

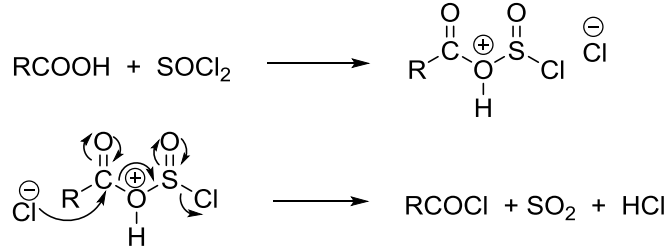
#### 2.4.1. Asit halojenürlerin elde edilişi

Asit halojenürler arasında en fazla kullanılan asit klorürlerdir. Bu yüzden burada asit klorürlerin elde metotlarından daha fazla bahsedeceğiz. Asit klorürlerin elde edilmeleri için en çok kullanılan yöntem karboksilik asitlerin tiyonil klorür ile piridin veya trietilamin gibi bir baz varlığında ısıtılmasıdır. Bu reaksiyonda karboksilik asitler yerine bunların tuzları, esterler veya anhidritleri de kullanılabilir (şekil 2.14.).



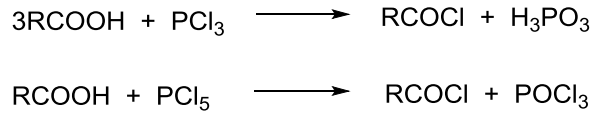
**Şekil 2.14.** Asit klorürlerin değişik asit türevlerinden tiyonil klorürle sentezi

Karboksilik asitlerin tiyonil klorür ile klorürleştirme mekanizmasına bakacak olursak (şekil 2.15.), karboksil grubundaki oksijenin tiyonil klorüre saldırması sonucu ondan bir klorür kopmasına sebep olur. Oluşan klorür iyonu asidin karbonil karbonuna saldırarak asit klorürlerin oluşmasını sağlar. Bu esnada kükürt dioksit ve hidroklorik asit oluşur. Bu ikisi de gaz olduğundan reaksiyon ortamında sadece asit klorürler kalır.



**Şekil 2.15.** Yağ asidinin tiyonil klorür ile olan reaksiyonunun mekanizması

Karboksilli asitleri klorürlerine dönüştürmek için 1:1 oranında tiyonil klorür kullanmak reaksiyonun verimini düşürmektedir. Çünkü tiyonilin bir kısmı anhidrit oluşumuna gitmektedir. Bunu önlemek için tiyonil klorürün 2 mol alınması daha iyi sonuç vermiştir. Fakat burada fazla ilave edilen tiyonil klorürün uzaklaştırılması için fazladan bir destilasyon yapılması gerekmektedir. Asit klorürlerin eldesinde tiyonil klorürden başka fosfor tribromür, fosfor oksiklorür, fosfor pentaklorür gibi reaktifler kullanılır. Açıl bromürler için en çok fosfor tribromür  $\text{PBr}_3$  kullanılır.



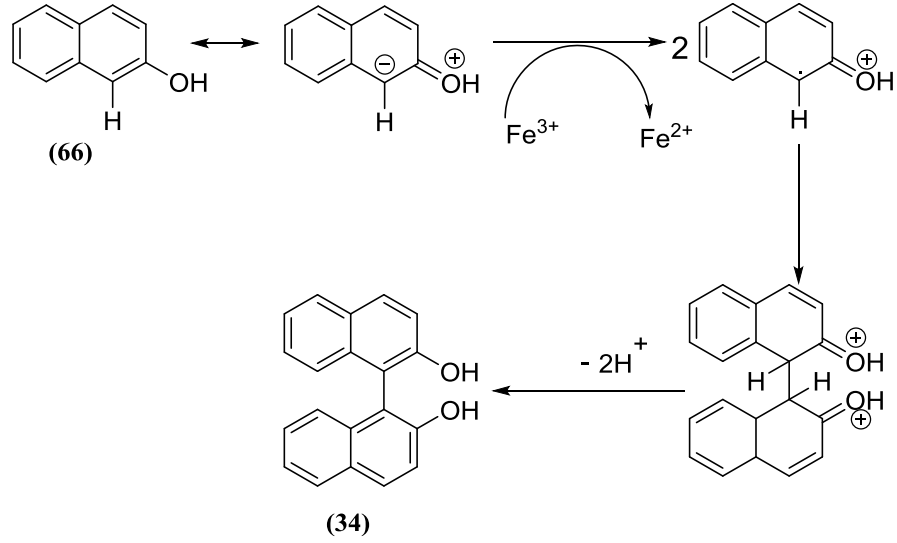
**Şekil 2.16.** Karboksilli asitlerin fosfor reaktifleri ile asit klorürlere dönüşümü

Yukarıdaki metotlardan başka asit klorürlerin sentezi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar arasında  $\text{PCl}_5$ -asetil klorür ve  $\text{SOCl}_2$ -piridin karışımlarıdır. En son geliştirilen yöntem ise  $\text{SOCl}_2$ -DMF yöntemidir. Burada tiyonil klorür-DMF ile dimetil foramidinyum klorür oluşturur. Bu ara hal karboksilik asitleri asit klorürlerine dönüştürür. DMF-tiyonil klorür ile sülfonik asitler ve trihalokarboksilik asitler gibi güç klorürleşen asitler yüksek verimle ve kolayca klorürlerine dönüştürülürler.

## 2.5. BİNOL

Asimetrik sentez alanında araştırmaların patlama şeklindeki büyümesi son 30 yılda gerçekleşmiştir. Asimetrik sentezin amacı kiral bir reaktif varlığında akiral bir maddeden başlayarak kiral ürünleri üretmektir. Bu yüzden kiral reaktiflerin kolay bulunması ve ucuz olması gerekmektedir. BİNOL bu yüzden ideal bir kiral reaktiftir. Aynı zamanda bunlar ligand olarak da kullanılabilirler. 1990'dan beri BİNOLün saf enantiyomerleri hem sitokiyometrik hem de katalitik asimetrik reaksiyonlarda ligand olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Şimdi BİNOL hakkında genel bir bilgi verelim.

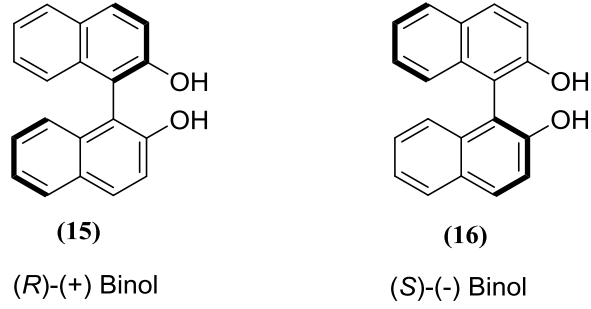
BİNOL ilk kez 1873 yılında Von Richter tarafından 2-naftol'ün  $\text{FeCl}_3$  [14,15,16,17] ile oksidatif kenetlenmesiyle elde edilmiştir (şekil 2.17.).  $\text{FeCl}_3$ 'ün de yerine  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  [19]  $\text{Mn}(\text{acac})_3$  (acac= asetilaseton) [20,21], Cu-amin kompleksleri [23,24,25] veya  $\text{TiCl}_4$ [25] gibi kenetleme reaktifler kullanıldığında %90'ın üzerinde bir verim ile rasemik BİNOL sentezlenmiştir [10].



**Şekil 2.17.** 2-Naftolün  $\text{FeCl}_3$  ile oksidatif kenetlenmesi mekanizması

Reaksiyon mekanizmasına baktığımız zaman  $\text{FeCl}_3$  ile 2-naftol'ün reaksiyonundan naftolün  $\text{Fe}^{+3}$ 'ü  $\text{Fe}^{+2}$ 'ye indirgemesiyle kendisini bir radikale dönüştüğü görülmektedir. Oluşan radikal başka bir 2-naftol ile reaksiyona girerek yeni bir karbon-karbon bağı ile iki naftil birimi birbirine bağlanır. Bu oluşan ara halden iki proton ayrılmasıyla rasemik BİNOL'e dönüştüğü görülür. Burada 2-naftol için bir ekivalent  $\text{Fe}^{+3}$  reaktifinin gerektiğini görmekteyiz. Yani reaksiyon katalitik bir işlem değildir. Fakat katalitik reaksiyonlara da rastlanılmaktadır. 2-naftol'ün  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (%2 mol) ile  $50^\circ\text{C}$ 'deki karışımı ultrasonik ışınlama ile katalitiksel reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

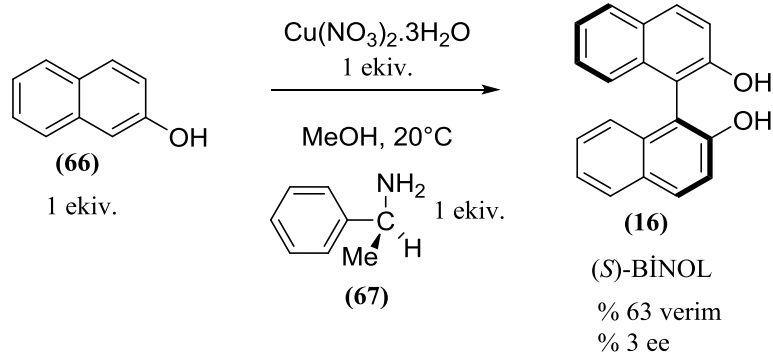
BİNOL dönmeyi engelleyen eksensel kiraliteye sahip olduğundan iki stereoisomere sahiptir (şekil 2.18.). Bunlardan (*R*)-BİNOL ( $[\alpha]^{20}_D = +35.5$  ( $c=1$ , THF), en:  $205-211^\circ\text{C}$ ) ve (*S*)-BİNOL ( $[\alpha]^{20}_D = -35.5$  ( $c=1$ , THF), en:  $205-211^\circ\text{C}$ ) fiziksel özelliklere sahiptir. BİNOL diklorometan, tetrahydrofuran, asetonitril, dimetilsülfoksit, metanol gibi çoğu organik çözücüde çözünür. Nötr koşullar altında rasemizasyona karşı dayanıklı olmasına rağmen asidik veya bazik koşullar altında rasemizasyona eğilimi vardır.



**Şekil 2.18.** BİNOL'ün enantiyomerleri

Yukarıda bahsedilen BİNOL eldelerinde kiral bileşik kullanılmadığı için oluşacak BİNOLler rasemik karışımlar halindedir. Saf enantiyomer olarak BİNOL elde etmek için kiral kompleksler kullanılmıştır.

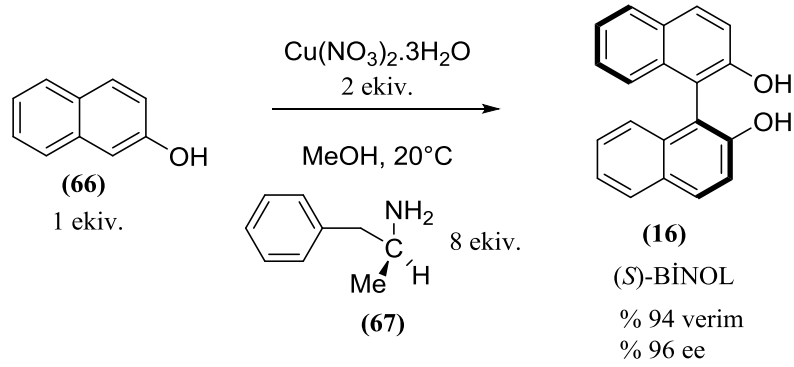
İlk olarak Wynberg ve arkadaşları, 2-naftolün oksidatif kenetlenmesini ekimolar miktarda bakır-(S)-feniletülin kompleksini kullanarak oda sıcaklığında ve azot gazı altında gerçekleştirmiştir (şekil 2.19.). BİNOL, % 63 verimle elde edildiği halde, sadece % 3 e.e. sağlanabilmiştir [11].



**Şekil 2.19.** BİNOL'ün enantiyoseçici sentezi

Bu sonuçlardan sonra Bussee ve diğerleri, (S)-feniletülin yerine (S)- $\alpha$ -metilfeniletülin (amfetamin) kullanarak enantiyoseçiciliği arttırmışlardır (şekil 2.20.).

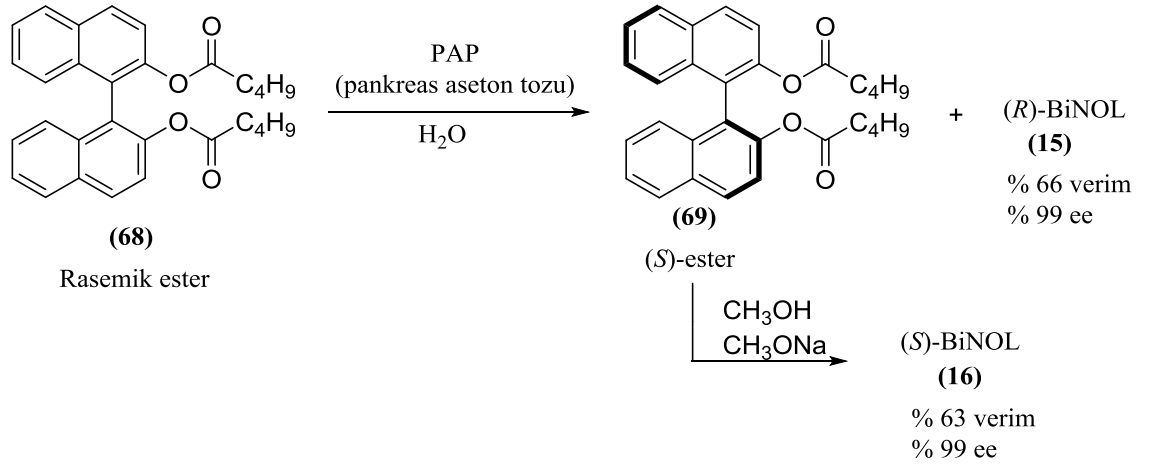
Aynı şartlar altında, (*S*)-BİNOL %94 verimle elde edilmiştir ve %96 e.e. sağlanmıştır [10].



**Şekil 2.20.** BİNOL'ün yüksek enantiyoseçici sentezi

Elde edilen rasemik bileşiklerin saf enantiyomerlere ayrılması yarımla yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bunun için hem kimyasal yarımla hem de enzimatik yarımla kullanılmıştır. Kimyasal yarımla birçok çalışmanın konusu olmuştur. Burada rasemik karışım diastereomerlerine dönüştürülmekte ve birbirinden ayrılan diastereomerlerin enantiyomerlere dönüştürülmesiyle saf ürünler elde edilmektedir. Bu yarımla yöntemini daha önce bölümlerde bahsedilmiştir.

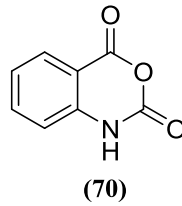
Enzimatik yarımla ise şekil 2.21' de gösterildiği gibi BİNOL ilk önce esterlerine çevrilmekte ve sonra pankreas aseton tozu ile reaksiyona sokulmaktadır. Enzim bir esteri hidroliz ederken diğer estere dokunmaktadır. Ester halinde kalan yapı ortamdan alınıp üzerine baz ilave edilerek ester kısmı parçalanır. Bu şekilde iki enantiyomer ayrı ayrı saf olarak elde edilmiş olur.



**Şekil 2.21.** Pankreas aseton tozu ile BİNOL'ün enzimatik yarılmısı

## 2.6. İsoitk Anhidrit

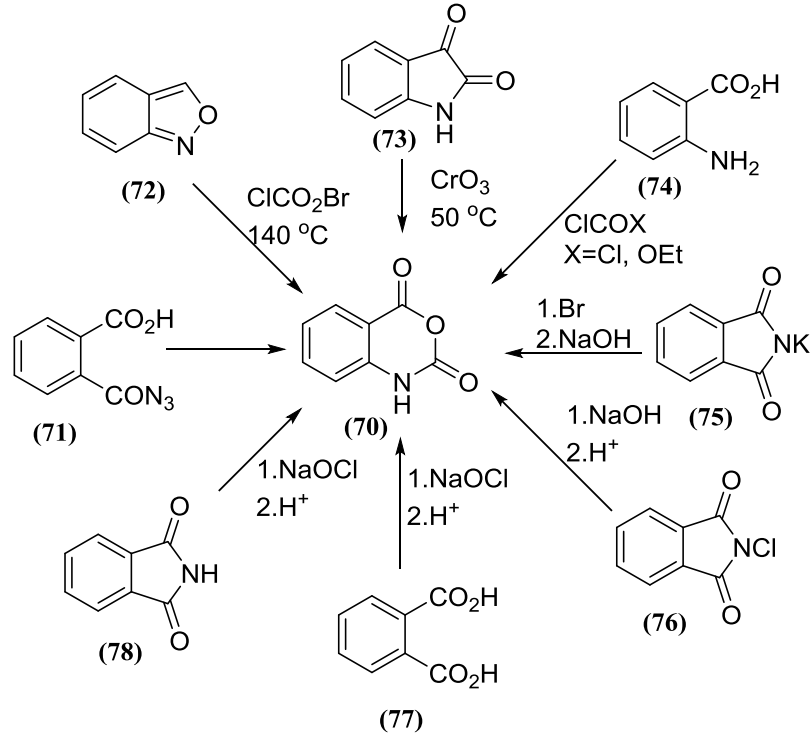
Birçok reaksiyonda başlangıç maddesi ve ara ürün olarak kullanılan bir bileşik olan isoitk anhidrit heterosiklik kimyasında önemli bir bileşiktir. Tarım kimyasalları, boyalar, pigmentler, çapraz bağlayıcı ajanlar, sabun, deterjan, parfüm, kozmetik ve ilaç sanayisi gibi kendine çeşitli kullanım alanları bulunmaktadır [12].



**Şekil 2.20.** İsoitk anhidrit molekül yapısı

### 2.6.1. İsoitk anhidrit sentez yöntemleri

1883 yılında ilk kez sentezlenen isoitk anhidrit dikkat çeken heterosiklik bileşiklerdendir. Sentezi üzerine birçok bilim adamı çalışmıştır. Literatüre geçmiş sentez yöntemleri Şekil 2.23'de şematik olarak özetlenmiştir.

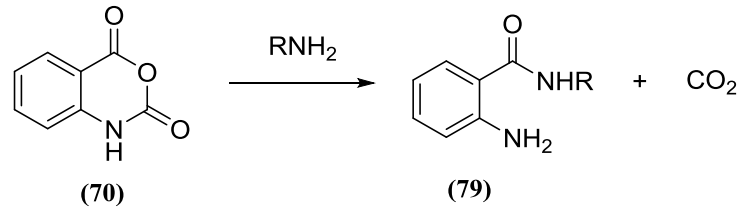


**Şekil 2.23.** İsoaik anhidrit sentez yöntemleri

1883 yılında Friedlander ve Wleügel tarafından antranilik asit ile etil kloroformatın reaksiyonu sonucu 2,1-benzizoksazol olarak adlandırdıkları 70 nolu bileşiği elde etmişlerdir [13]. Fakat bir yıl sonra Kolbe, izatin ile  $\text{CrO}_3$ 'ün reaksiyonuyla isatoik asit dediği 70 nolu bileşiği sentezledi [14]. Görüldüğü gibi, aynı bileşiği farklı yöntemlerle elde eden bilim adamları farklı şekilde adlandırmışlardır. Sonraki yıllarda da Meyer, Niementowski, Erdmann, Bredt ve Mohr gibi bilim adamları tarafından birçok yeni yöntemle isatoik anhidrit sentezi gerçekleştirilmiştir.

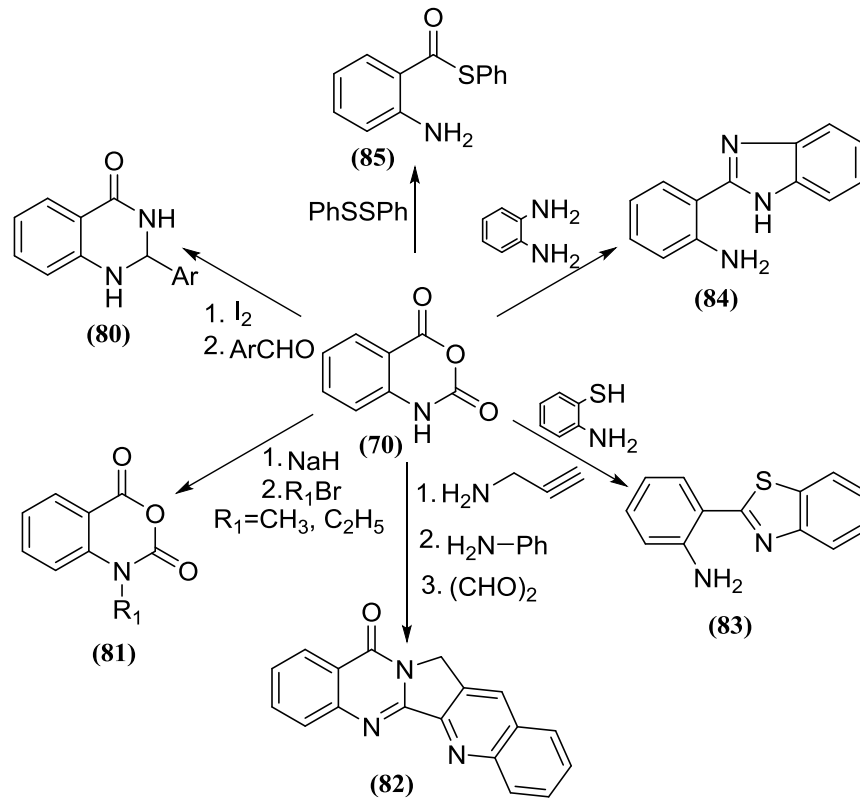
### 2.6.2. İsoaik anhidrit reaksiyonları

İsoaik anhidritin primer aminlerle reaksiyonu en bilinen reaksiyonlarından (şekil 2.24.). Reaksiyon sonunda karbondioksit gazı açığa çıkar.



**Şekil 2.24.** İsoatoik anhidritin primer aminlerle reaksiyonu

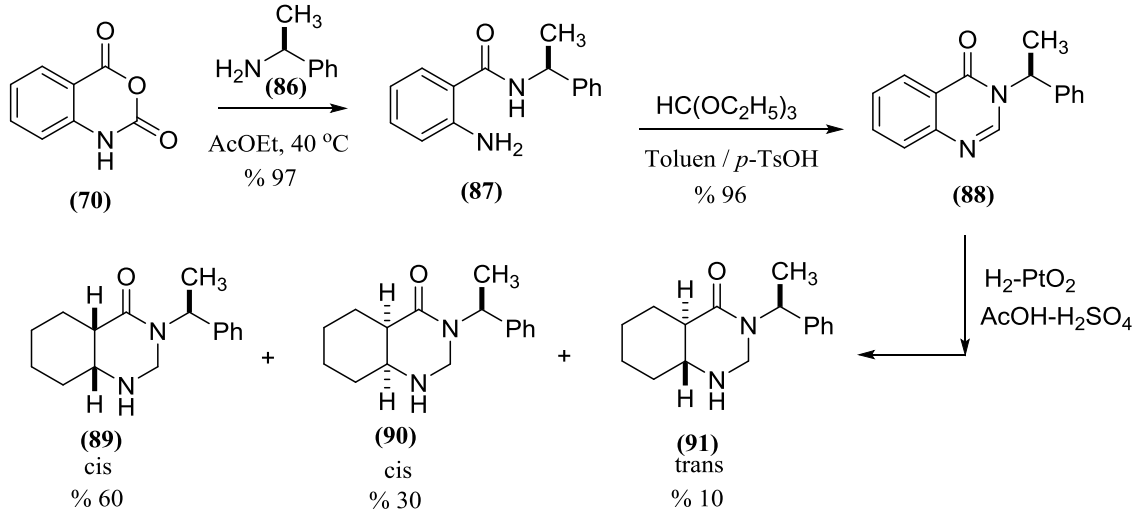
İsoatoik anhidrit birçok reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıdaki şemada da verildiği gibi isoatoik anhidritin DMF çözücü ortamında ilk önce sodyum hidrür (NaH) ve ardından çeşitli alkilbromürler (RBr) ile tepkimesinden 81 nolu tersiyer amin eldesi, isoatoik anhidritin aromatik aldehit, asetik asit ve iyot (I<sub>2</sub>) varlığında, çözücüsüz bir ortamda 2,3-dihidrokuinazolinonun (80) eldesi ve isoatoik anhidritin bazik ortamda difenil disülfid ile tepkimesinden *S*-Fenilaminobenzotiyoatın (85) elde edilme reaksiyonlarıdır [15].



**Şekil 2.25.** İsoatoik anhidritin değişik reaktiflerle reaksiyonu

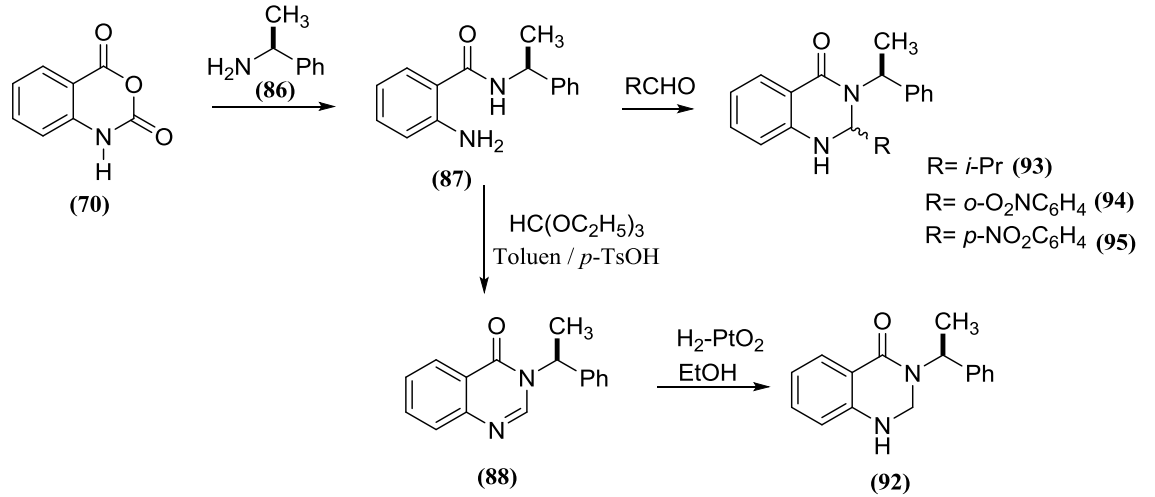
### 2.6.3. İsoaik anhidrit ile yapılan bazı literatür çalışmaları

Jaime Escalante ve arkadaşları isatoik anhidridi (*S*)- $\alpha$ -metilbenzilamin ile reaksiyona sokarak 2-aminobenzamid elde etmişlerdir. Bu bileşiği, trietilortoformat ve *p*-toluen sülfonik asit varlığında %93 verimle kuinazolinona dönüştürmüşlerdir. Oluşan kuinazolinon PtO<sub>2</sub> katalizörü yardımıyla hidrojenasyona uğratılmıştır. Fenil halkası ve çift bağı indirgenmesi ile elde edilen oktahidrokuinazolinonu asidik ortamda hidroliz edilerek saf *cis*- ve *trans*-2-aminosikloheksan-1- karboksilik asitleri elde etmişlerdir [16].



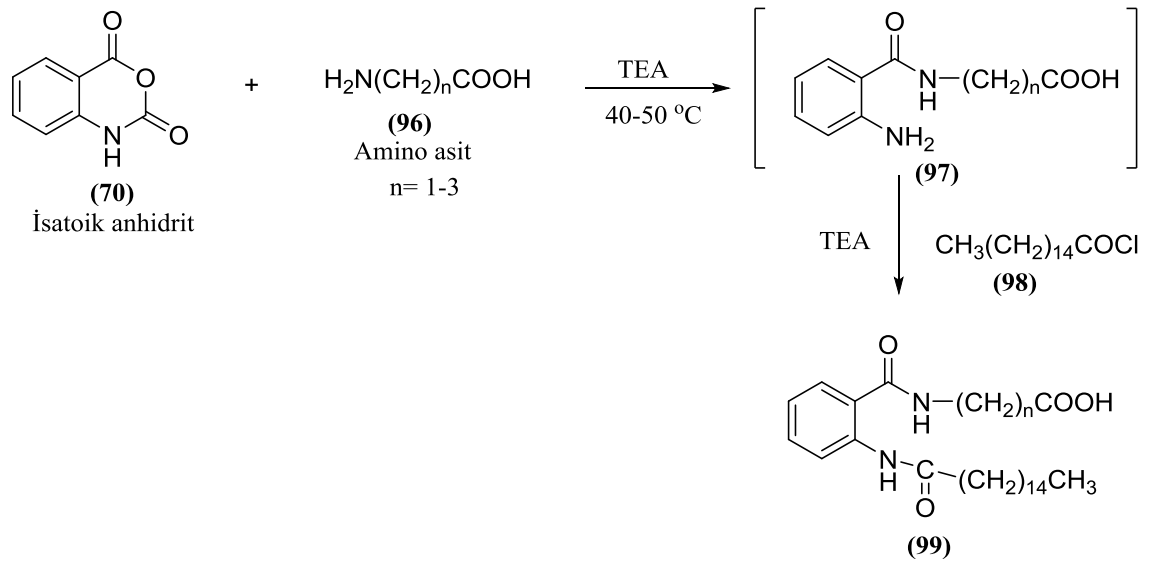
Şekil 2.26. Kuinazolinonun PtO<sub>2</sub> ile perhidrojenasyonu

Jaime Escalante ve arkadaşları (*S*)-1-Feniletülinamin ile isatoik anhidridi reaksiyona sokarak benzamid elde etmişlerdir. Bu bileşiği, trietil ortoformat ve *p*-toluen sülfonik asit varlığında kuinazolinona dönüştürmüşlerdir. Katalitik hidrojenasyon ile hetero halkadaki çift doyurularak 2,3 dihidro kuinazolinon elde etmişlerdir. Ayrıca benzamidi değişik aldehidlerle reaksiyona sokarak 2-alkil-2,3-dihidrokuinazolinon sentezlemişlerdir [17].



**Şekil 2.27.** Kuinazolinonun PtO<sub>2</sub> varlığında hidrojenasyonu

Baba ve arkadaşları amino asitler ile isatoik anhidridi reaksiyona sokarak elde ettikleri benzamidleri palmitoil klorür ile palmitoil benzamidlere dönüştürmüşlerdir. Elde ettikleri benzamidlerin *in vivo* da anti-inflammatör ve anti-nociceptif aktivitelerini araştırmışlardır [18].



**Şekil 2.28.** İsoik anhidridin diamide dönüştürülmesi

## BÖLÜM 3

### MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

S-metilbenzilamin	(Aldrich)
R-metilbenzilamin	(Aldrich)
İsatoik anhidrit	(Aldrich)
%37'lik HCl	(Aldrich)
KOH	(Aldrich)
2-amino-N-(1-feniletıl) benzamid	(Aldrich)
Piridin	(Merck)
Benzen	(Aldrich)
Hegzan	(Merck)
Etil asetat	(Merck)

#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası  
Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevaporatör  
Chittern Scientific magnetik karıştırıcı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademe karıştırıcı hız ayarı  
Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası  
Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı  
Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı  
Gec Avery dört haneli terazi

Nüve EV= (Vakum etüvü, 250°C, -760mmHg vakummetre)

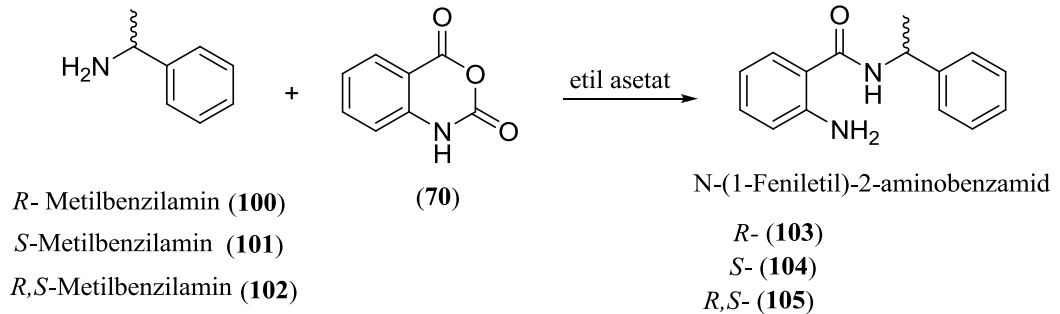
Mattson 1000 FTIR Spektrofotometresi

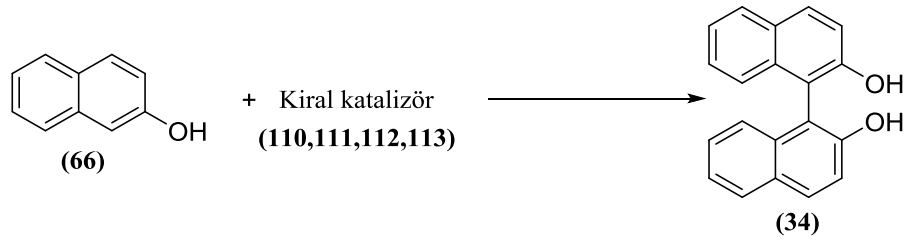
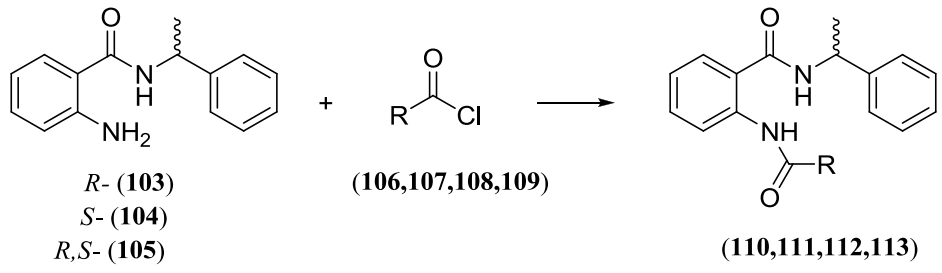
Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi

### 3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

2-Naftol'ün metal varlığında oksidasyonu rasemik karışım vermektedir. Fakat ortamda kiral katalizör olduğunda enantiyomerlerden biri daha fazla bazen % 100 bir tek enantiyomer oluşmaktadır. Son yıllarda kiral BİNOLler katalizör olarak birçok reaksiyonlarda kullanılmaktadır.

Bizim çalışmamızda ilk önce kiral katalizörler sentezlenecektir. Bu katalizörü sentezlemek için ilk önce isatoik anhidrit (**70**) kiral ve rasemik bir aminle (*R*-metilbenzilamin (**100**), *S*-metilbenzilamin (**101**) ve *R,S*-metilbenzilamin (**102**)) reaksiyona sokularak kiral ve rasemik benzamidlere (**103**), (**104**), (**105**) dönüştürülecektir. Bu benzamidlerde bulunan serbest amino grubu farklı zincir uzunluğundaki asit klorürler (miristoil klorür (**106**), palmitoil klorür (**107**), stearoil klorür (**108**) ve oleoil klorür (**109**)) ile reaksiyona girerek ikinci bir amit sentezlenecektir. Bu sentezlenen bileşikler 2-naftol'ün (**66**) BİNOLe (**34**) dönüşümde kiral ve rasemik katalizör olarak kullanılacaklardır. Bu katalizörlerin zincir uzunluk farklılıklarının kiraliteye nasıl etki gösterdiği de araştırılacaktır.



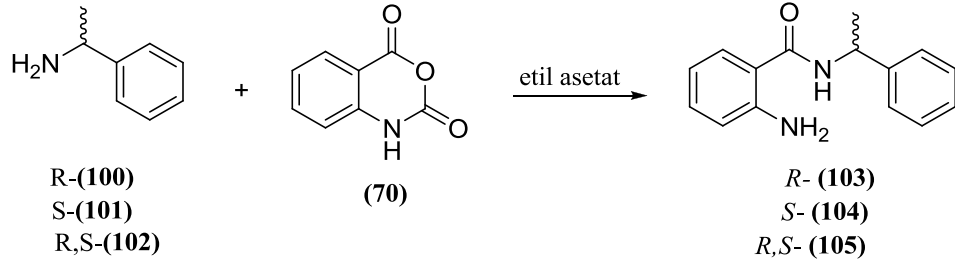


Şekil 3.1. Yöntemin şematik açıklanması

## BÖLÜM 4

### DENEYSEL KISIM

#### 4.1. N-(1-feniletıl)-2-aminobenzamid Sentezi



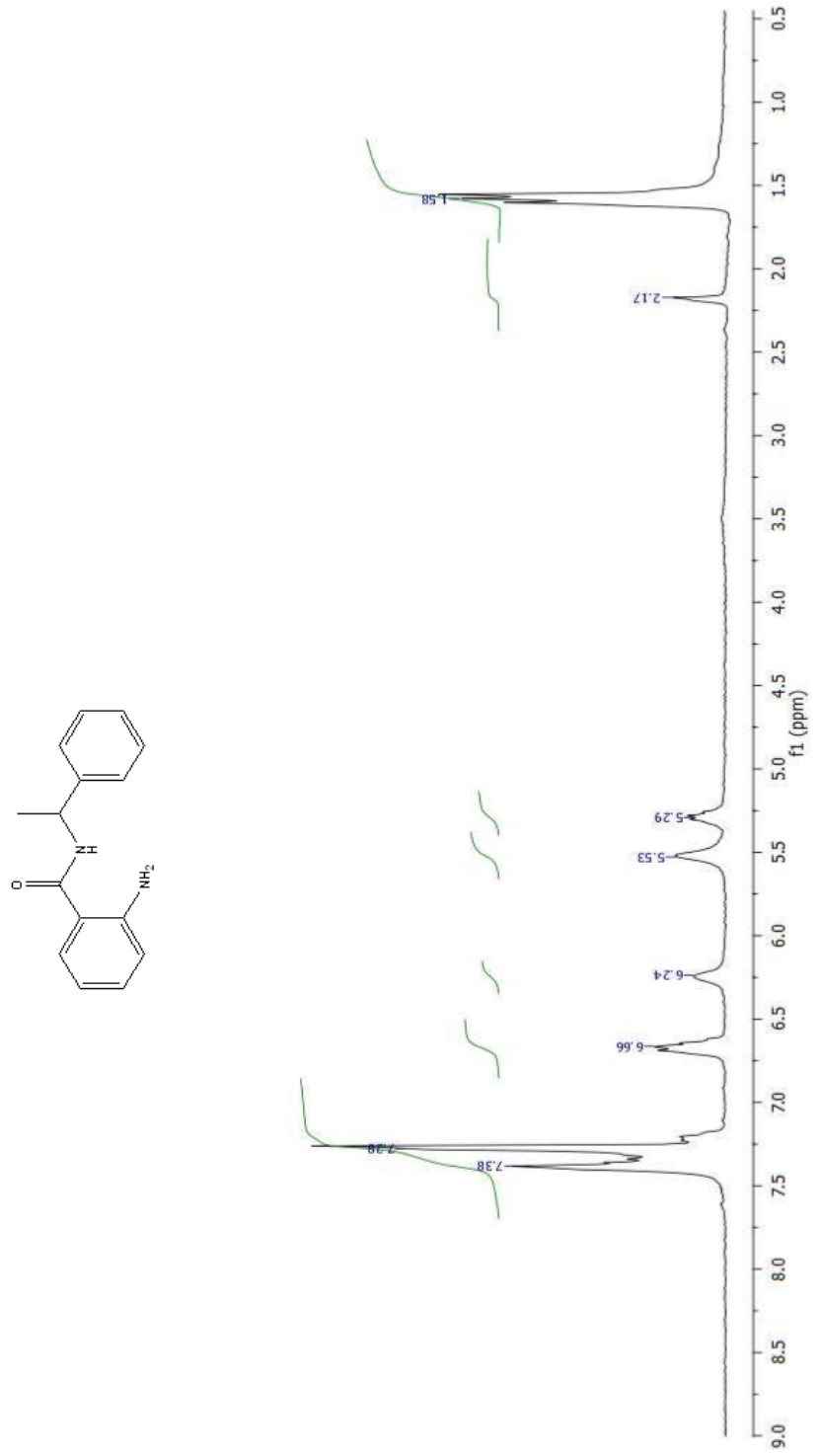
Şekil 4.1 N-(1-Feniletıl)-2-aminobenzamid sentezi

2,7 mL (21 mmol) Metilbenzilamin (**100,101,102**) üzerine 50 ml etil asetat içerisinde çözülmüş 3,44 g (21mmol) isatoik anhidrit (**70**) ilave edildi. Çözelti 40 dakika 40°C’de geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışıma 20 ml % 5’lik HCl çözeltisi ilave edilerek oluşan ürün tuz haline dönüştü. Oluşan tuz sulu faza geçti. Reaksiyona girmeyen maddeler organik fazda olup sulu fazdan ayrıldıktan sonra atıldı. Sulu faza ortam bazik oluncaya kadar % 5’lik KOH çözeltisi ilave edilerek ürünün(**103,104,105**) çökmesi sağlandı. Ortamın bazikliği pH kağıdı ile kontrol edildi. Çöken katı madde süzüldü ve kuruması için açık havaya bırakıldı. Elde edilen katı toluende kristallendirildi.

**Tablo 4.1** Sentezlenen aminobenzamidlerin verimi

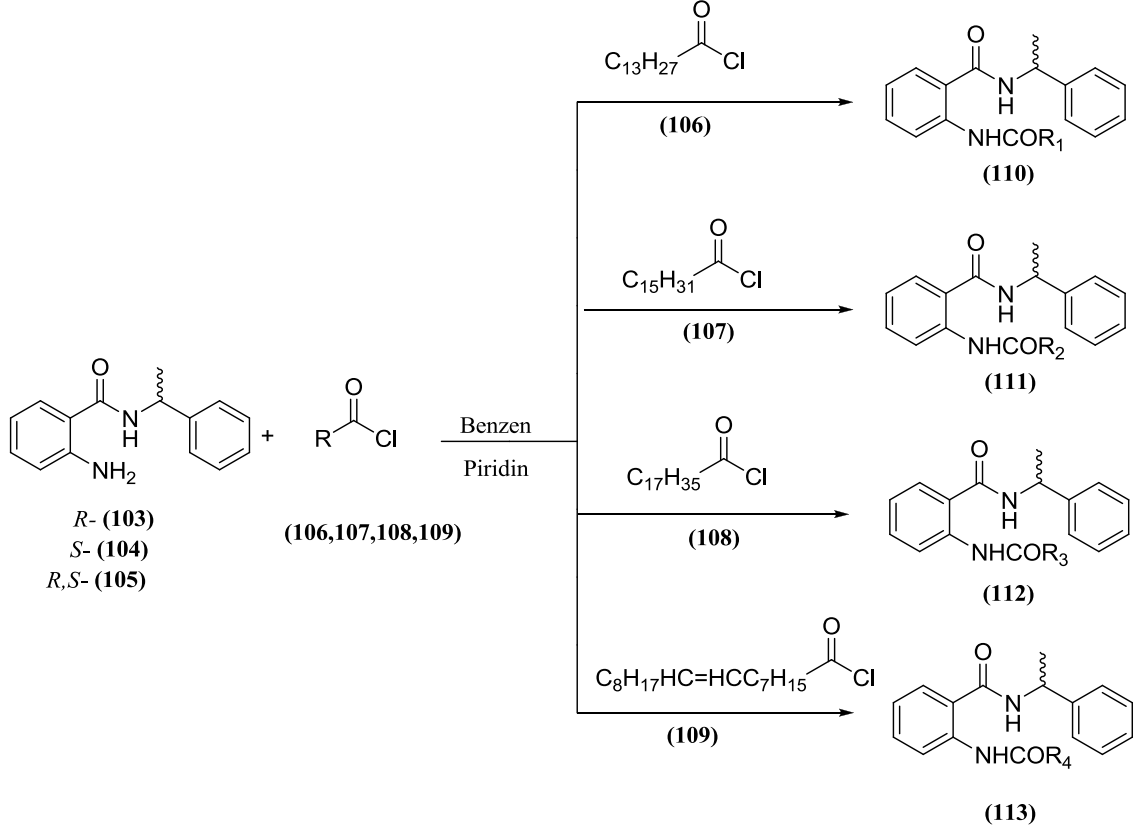
	103	104	105
Ürün	% 60,3	% 58,7	% 43,4

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.29 (s, H, CH), 5.53 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.24 (s, 1H, NH), 6.66 (s, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.38 (s, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)



Şekil 4.2 N-(1-Feniletıl)-2-aminobenzamid (<sup>1</sup>H-NMR)

## 4.2. Kiral Katalizör Sentezi



Şekil 4.3 Kiral katalizör sentezi

5 mL Benzen içinde 0,5 g (2,1 mmol) 2-amino-N-(1-feniletıl) benzamid (103,104,105) çözünerek üzerine 0,6 mL piridin ilave edildi. Daha sonra 5 mL benzende çözülmüş asit klorürler (1,8 mmol) (106,107,108,109) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat boyunca oda koşullarında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan piridinyum tuzlarından kurtulmak için karışım süzöldü ve üzerine % 5 lik HCl çözeltisi ortam asidik oluncaya kadar ilave edildi. Ayırma hunisinden ayrılan organik faza  $Na_2SO_4$  kurutucusu ilave edildi. Yarım saat sonra süzölerek elde edilen çözelti evaporatörde uçurularak katı bir madde elde edildi. Elde edilen katı hekszanda kristallendirildi.(110,111,112,113)

**Tablo 4.2** Sentezlenen kiral katalizörlerin erime noktaları

	R	S	R,S
110	90,0°C	89,2°C	81,6°C
111	91,8°C	91,7°C	79,7°C
112	89,0°C	88,5°C	80,4°C
113	54,3°C	53,9°C	Yağımsı

**Tablo 4.3** Sentezlenen kiral katalizörlerin verimi

	R	S	R,S
110	% 57,8	% 66,0	% 37,9
111	% 60,0	% 56,9	% 60,6
112	% 62,2	% 68,1	% 83,5
113	% 60,4	% 60,5	% 65,1

**Tablo 4.4** Sentezlenen kiral katalizörlerin optik çevirme açıları

	R	S	R,S
110	+16	-9	+1
111	+14	-14	+1
112	+9	-15	+1
113	+14	-19	+1

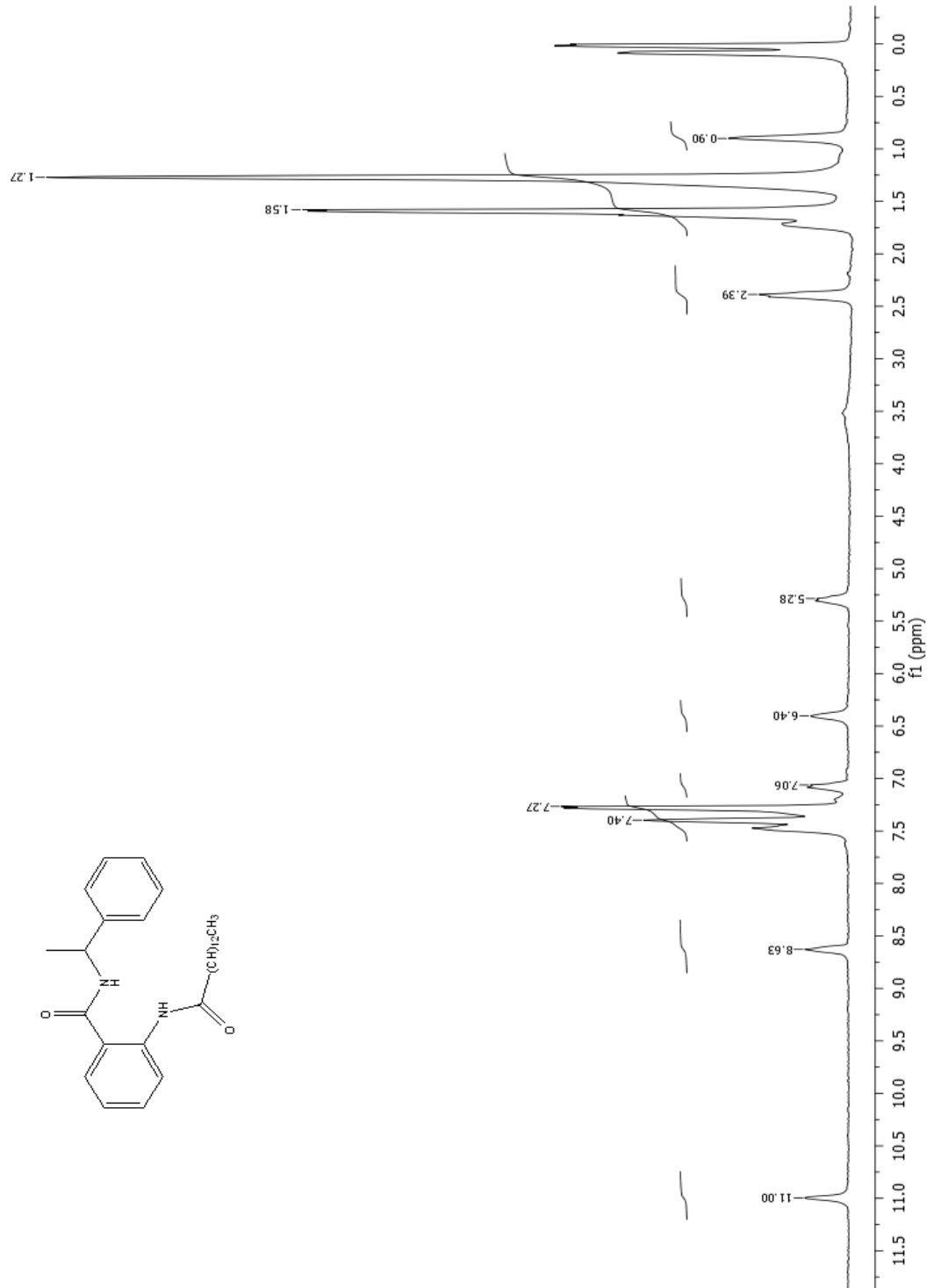
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27-1.58 (m, 20H, CH<sub>2</sub>, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (p, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28 (q, 1H, CH), 6.40 (s, 1H, NH), 7.06 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.40 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.47 (t, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.62 (d, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11.0 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.36 (1C, CH<sub>3</sub>), 21.26 (1C, CH<sub>3</sub>), 22.93 (1C, CH<sub>2</sub>), 25.80 (1C, CH<sub>2</sub>), 29.47 (2C, CH<sub>2</sub>), 29.88 (5C, CH<sub>2</sub>), 32.15 (1C, CH<sub>2</sub>), 38.75 (1C, CH<sub>2</sub>), 49.59 (1C, CH), 120.51 (1C, CH), 122.70 (1C, CH), 126.33 (1C, CH), 126.56 (3C, CH), 129.10 (2C, CH), 132.85 (1C, CH), 139.95 (1C, CH), 142.82 (1C, CH), 168.41 (1C, CO), 172.50 (1C, CO).

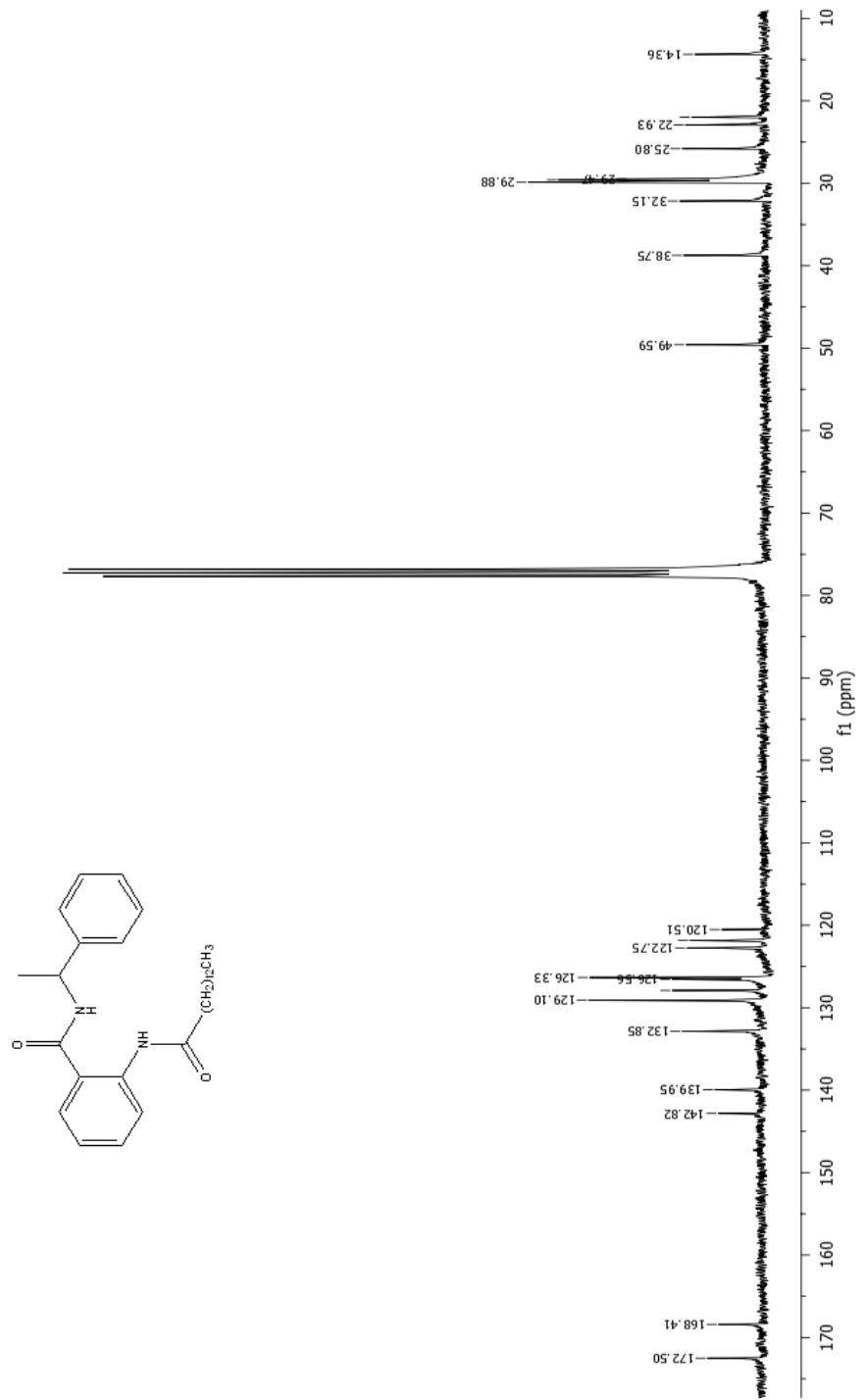
FAR-FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 697, 1626, 1691, 2850, 2918, 3045, 3313.

LC-Q/TOF (Deneysel):105.0706, 120.0457, 122.0970, 330.2465, 451.3692, 452.3722.

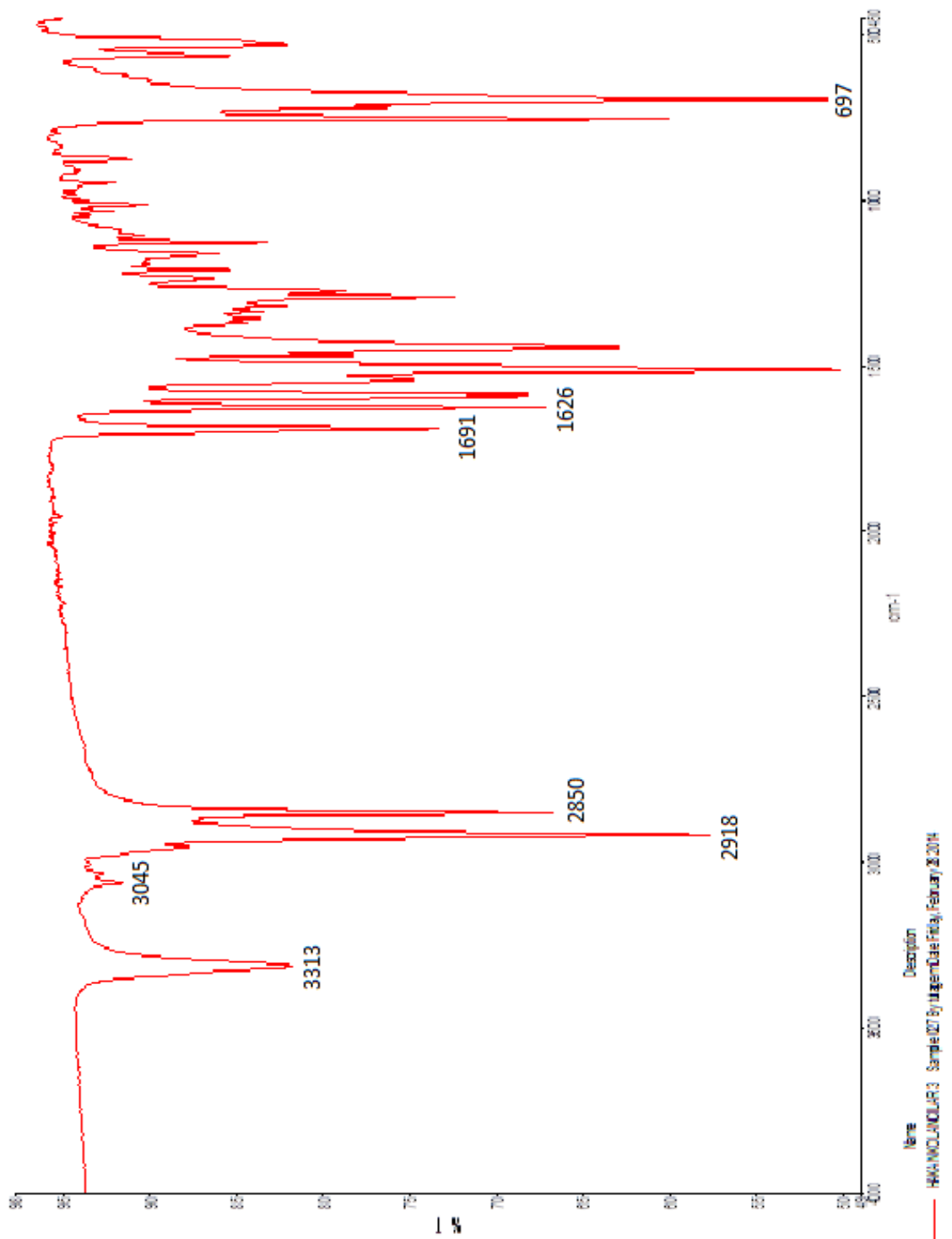
LC-Q/TOF (Teorik):451.3692.



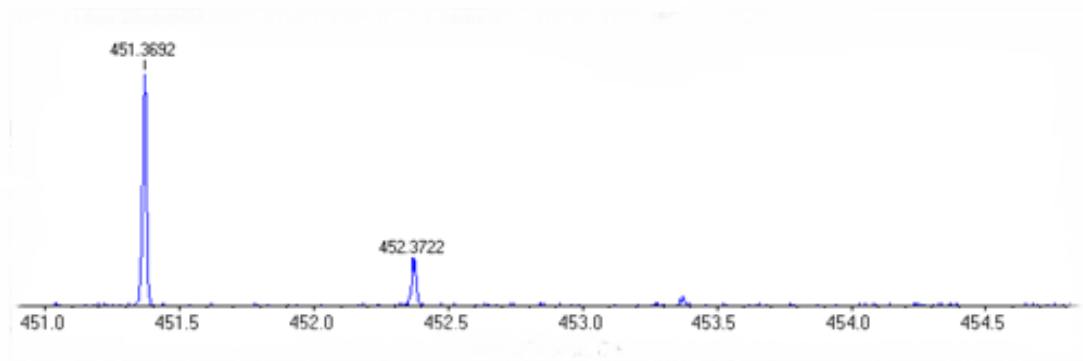
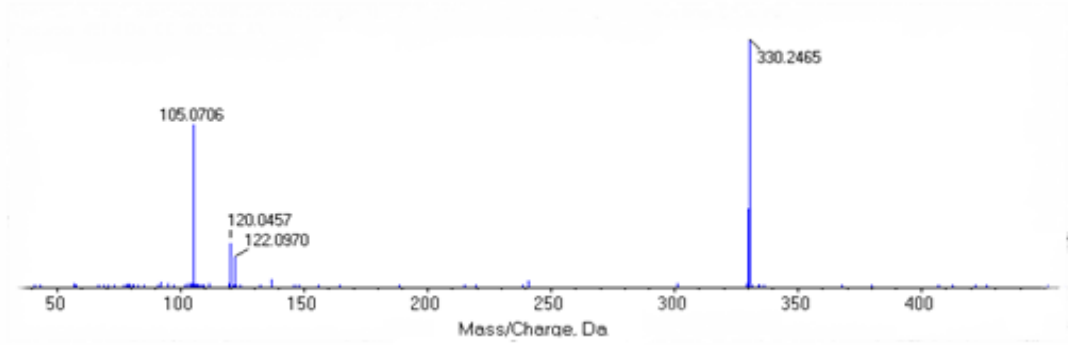
Şekil 4.4: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (110) ( $^1\text{H-NMR}$ )



Şekil 4.5: N-(1-Feniletıl)-2-tetradekanamidobenzamid (110) ( $^{13}\text{C-NMR}$ )



Şekil 4.6: N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (110) (FAR-FT-IR)



**Şekil 4.7:** N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (110) (LC-Q/TOF)

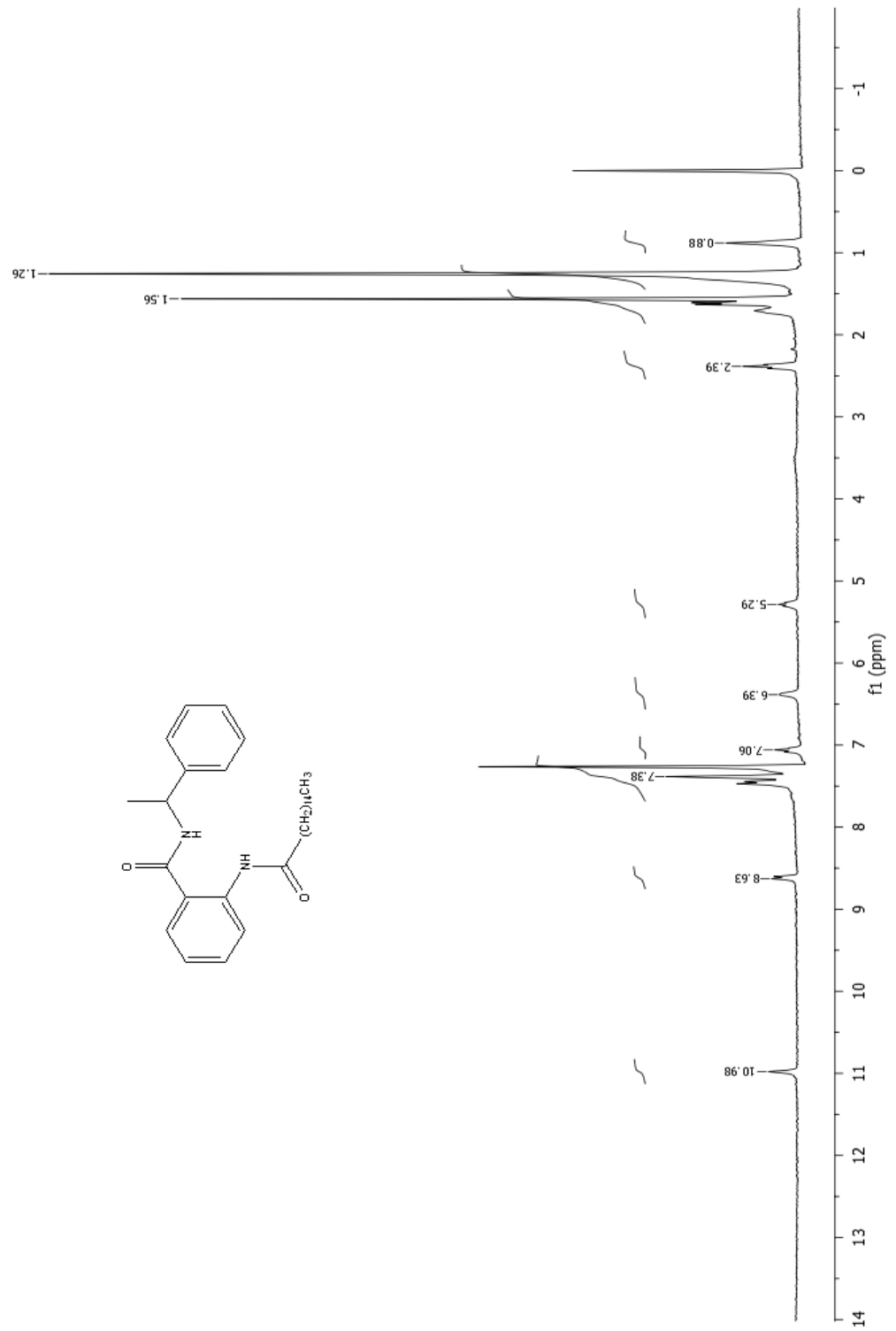
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.27-1.58 (m, 24H,  $\text{CH}_2$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (p, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.29 (q, 1H, CH), 6.39 (s, 1H, NH), 7.06 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.38 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.46 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.63 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10.98 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.37 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.31 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 22.93 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.81 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.93 (5C,  $\text{CH}_2$ ), 32.16 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.75 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 49.59 (1C, CH), 120.52 (1C, CH), 122.36 (1C, CH), 126.33 (1C, CH), 127.91 (3C, CH), 129.10 (2C, CH), 132.85 (1C, CH), 139.93 (1C, CH), 142.82 (1C, CH), 168.40 (1C, CO), 172.51 (1C, CO).

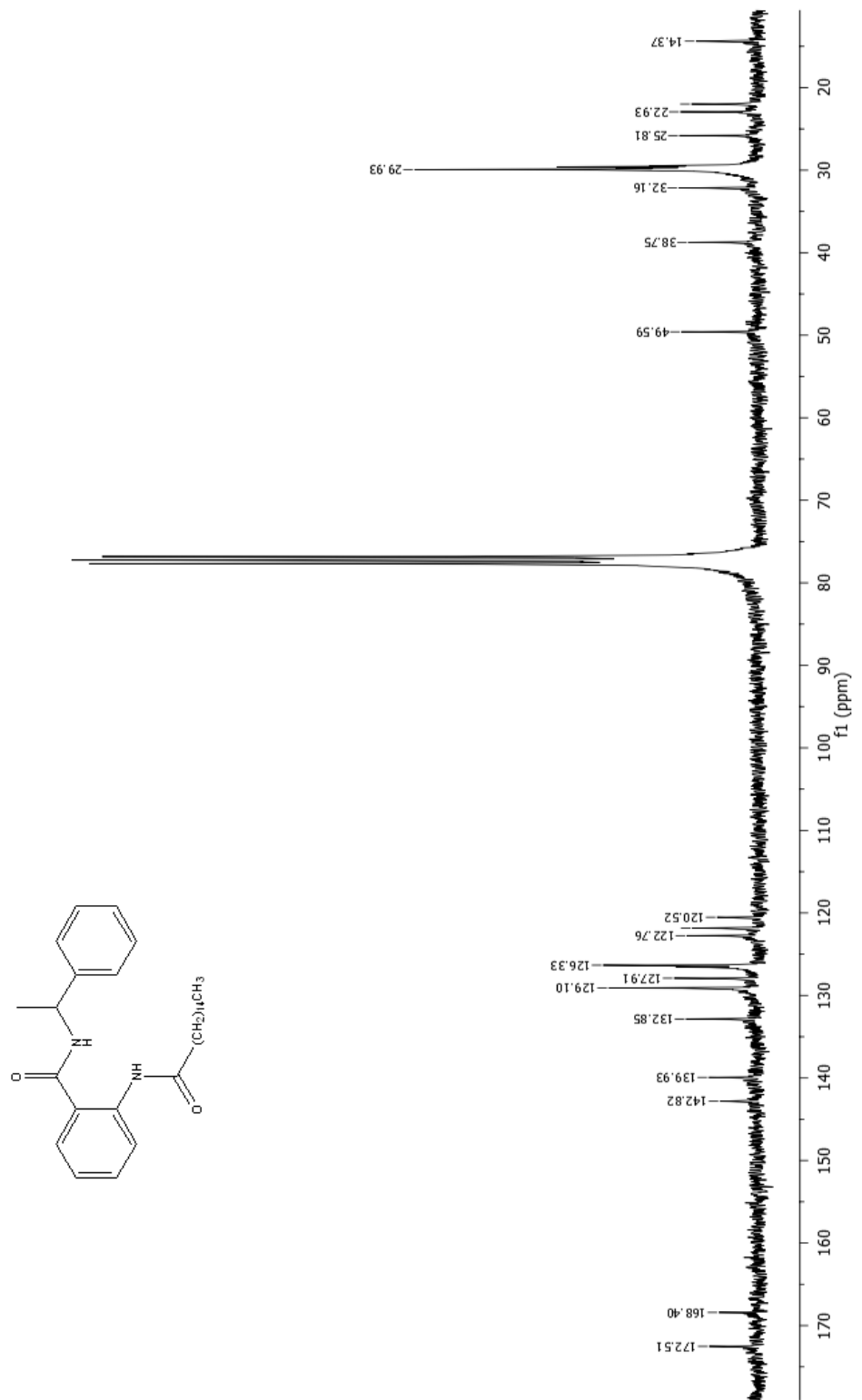
FAR-FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 695, 1626, 1689, 2850, 2916, 3064, 3313.

LC-Q/TOF (Deneysel): 105.0709, 120.0447, 122.0979, 358.2783, 479.4037, 480.4074.

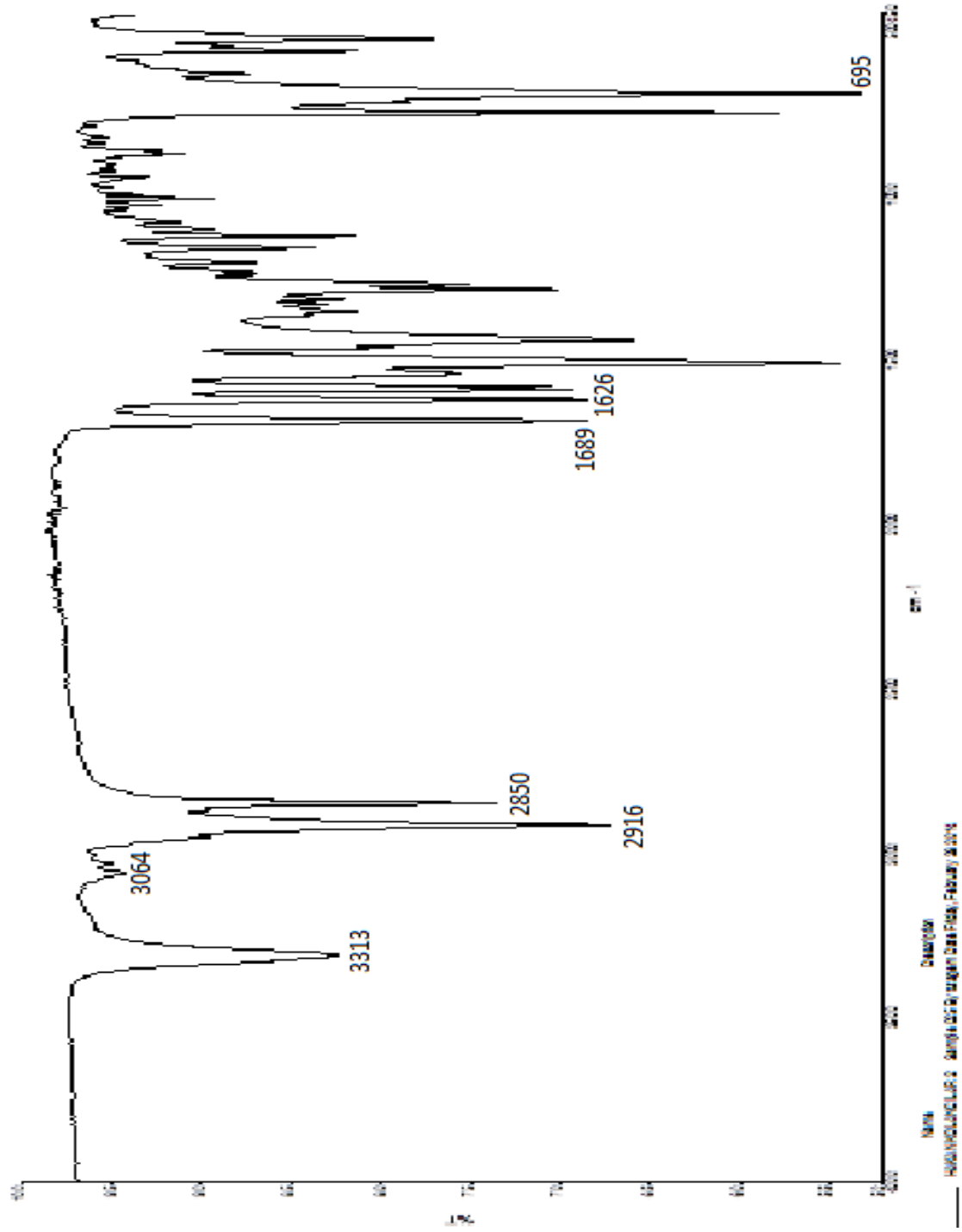
LC-Q/TOF (Teorik): 479.4041.



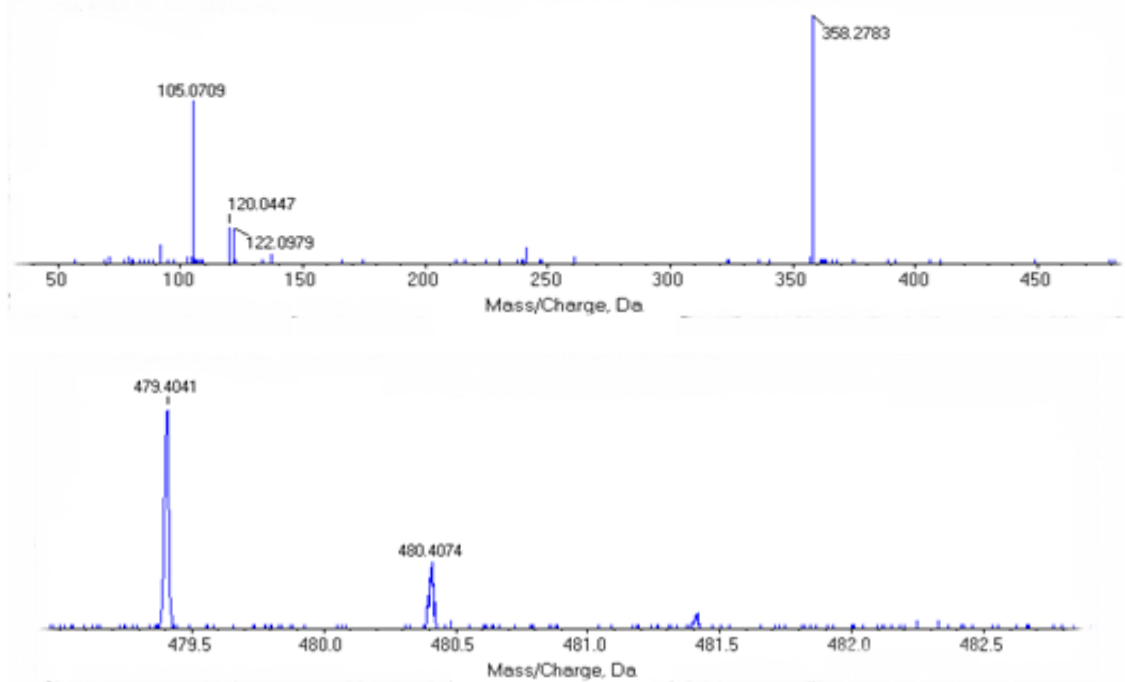
Şekil 4.8: N-(1-Feniletıl)-2-palmitamidobenzamid (111) (<sup>1</sup>H-NMR)



Şekil 4.9: N-(1-Feniletıl)-2-palmitamidobenzamid (111) ( $^{13}\text{C-NMR}$ )



Şekil 4.10: N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid (111) (FAR-FT-IR)



**Şekil 4.11:** N-(1-Feniletil)-2-palmitamidobenzamid (111) (LC-Q/TOF)

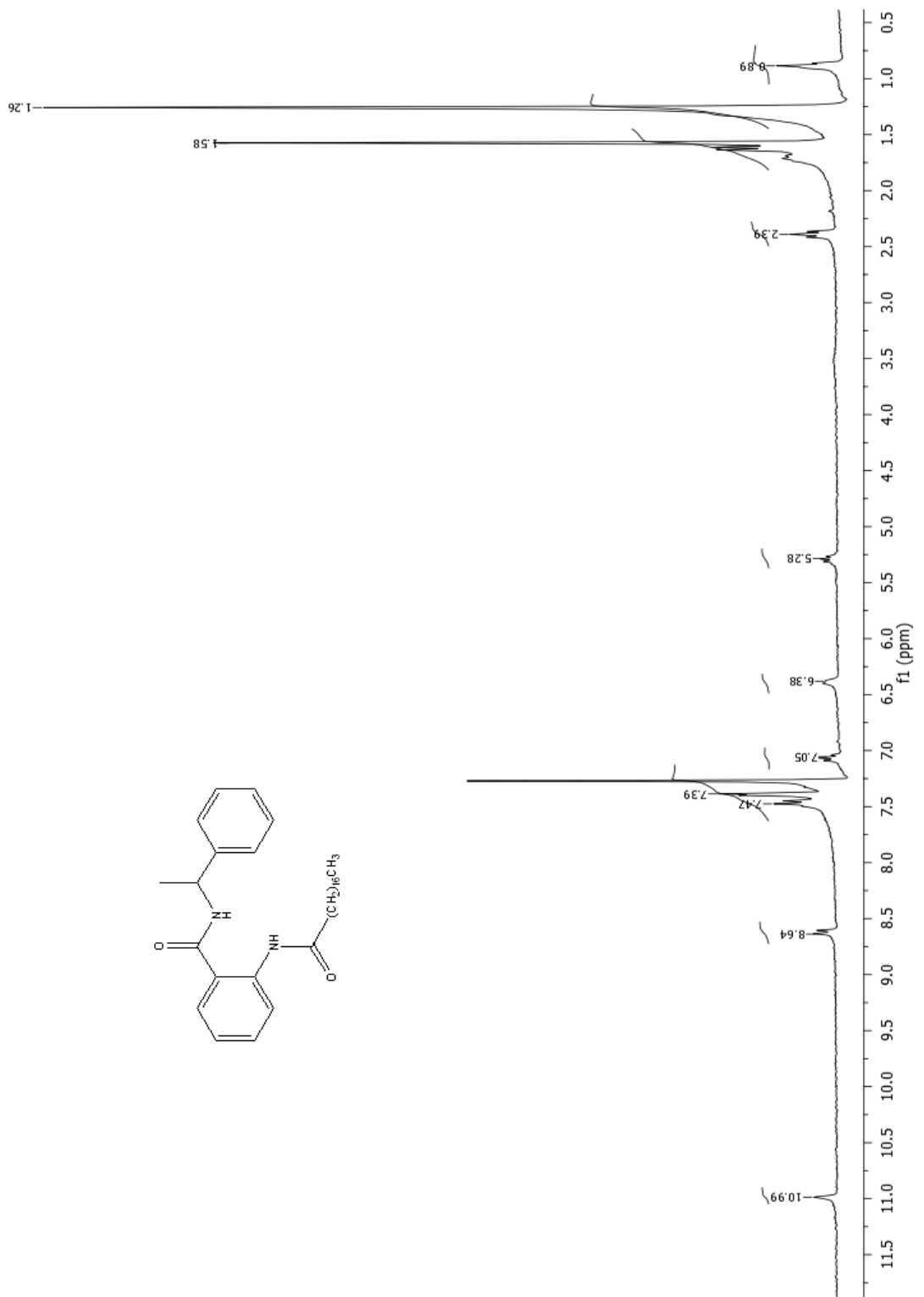
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26-1.58 (m, 28H,  $\text{CH}_2$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (p, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.28 (q, 1H, CH), 6.38 (s, 1H, NH), 7.06 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.39 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.40 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.47 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.63 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 10.99 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.37 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.30 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 22.94 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.81 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.94 (5C,  $\text{CH}_2$ ), 32.17 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.75 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 49.60 (1C, CH), 120.52 (1C, CH), 122.76 (1C, CH), 126.33 (1C, CH), 127.91 (3C, CH), 129.10 (2C, CH), 132.86 (1C, CH), 139.93 (1C, CH), 142.82 (1C, CH), 168.41 (1C, CO), 172.52 (1C, CO).

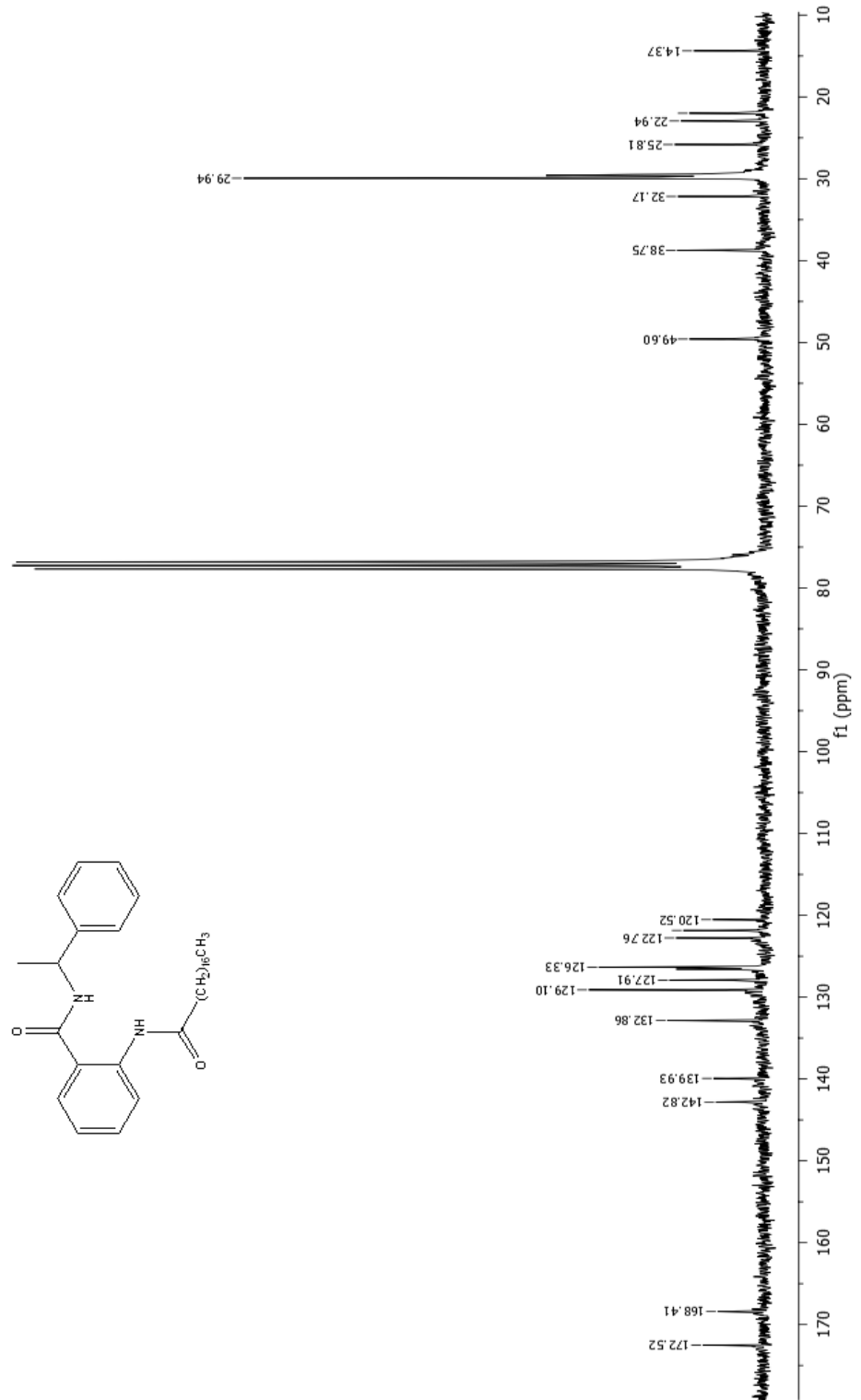
FAR-FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 695, 1626, 1687, 2852, 2920, 3062, 3313.

LC-Q/TOF (Deneysel): 105.0709, 120.0447, 122.0979, 358.2783, 505.4215, 506.4235.

LC-Q/TOF (Teorik): 505.4217.

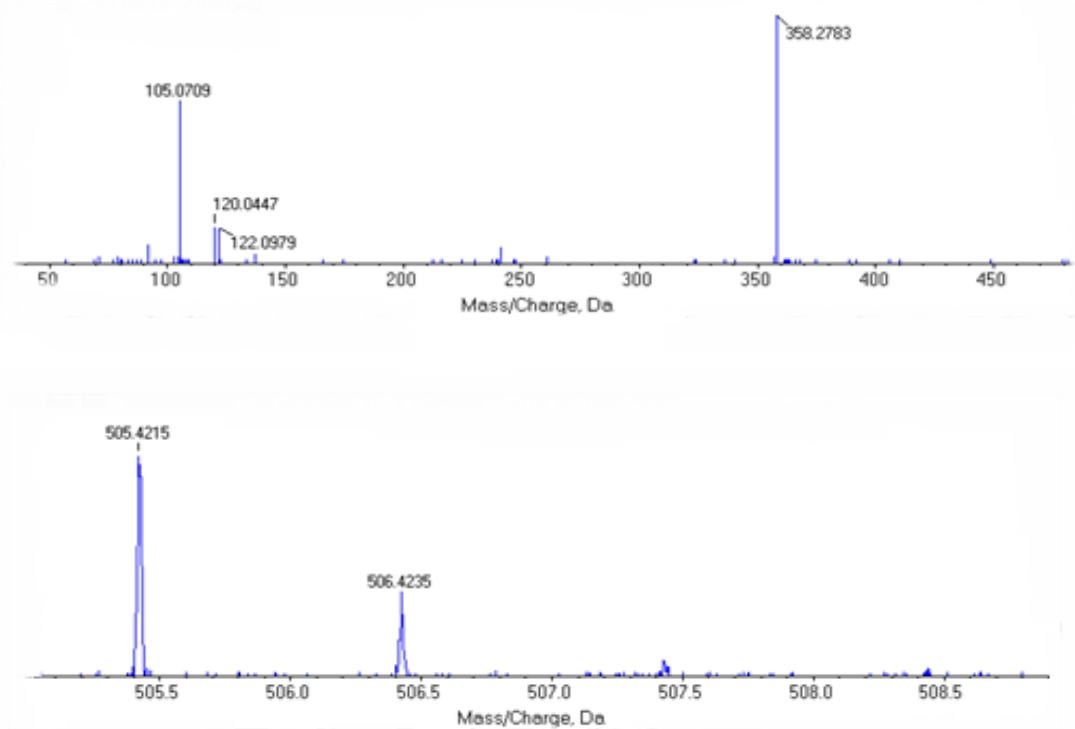


Şekil 4.12: N-(1-Feniletıl)-2-stearamidobenzamid (112) (<sup>1</sup>H-NMR)



Şekil 4.13: N-(1-Feniletıl)-2-stearamidobenzamid (112) (<sup>13</sup>C-NMR)





**Şekil 4.15:** N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid (112) (LC-Q/TOF)

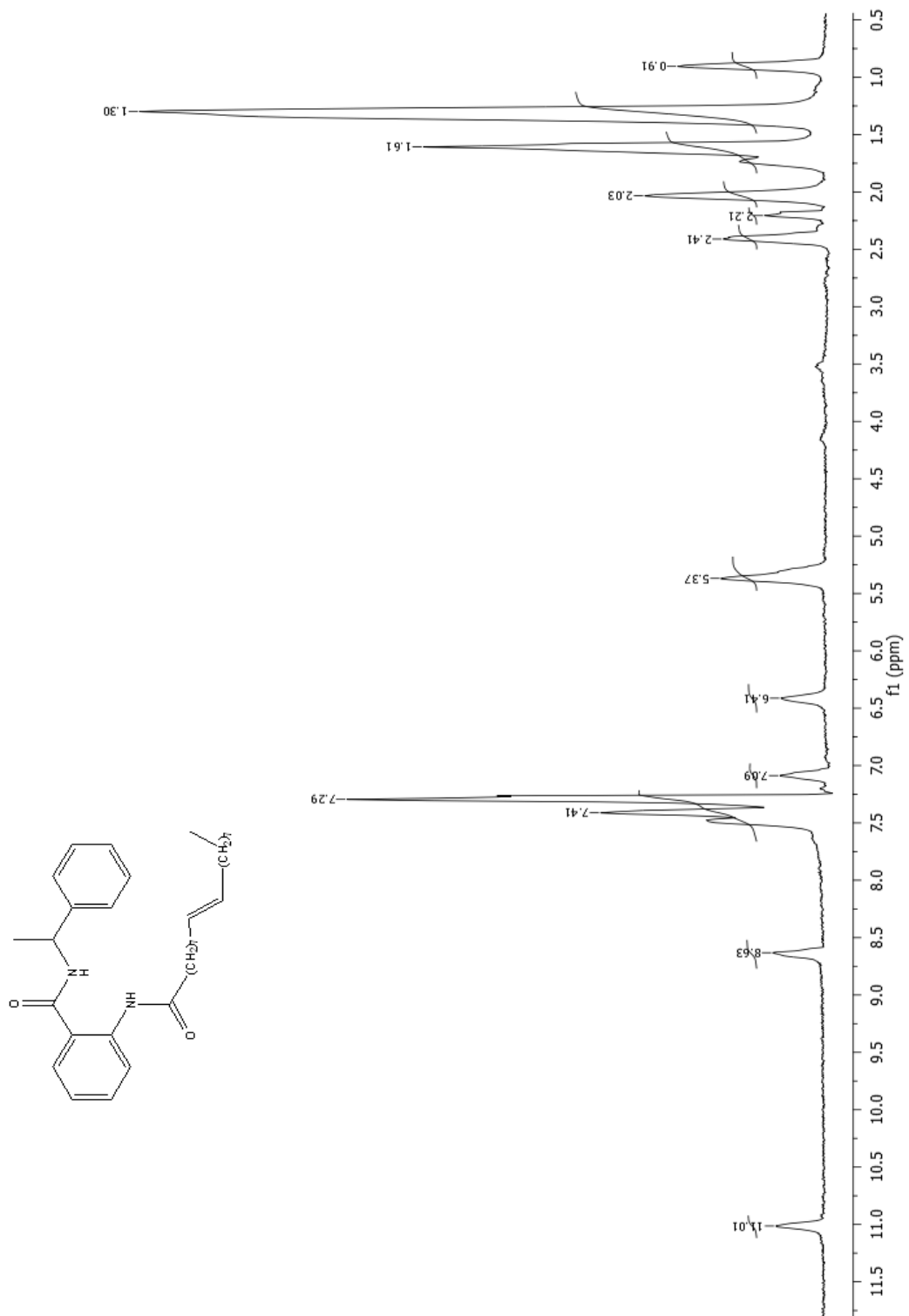
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-2.21 (m, 22H,  $\text{CH}_2$ , 3H,  $\text{CH}_3$ )  
 2.41 (p, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.37 (q, 1H, CH), 6.41 (t, 2H, CH), 7.09 (s, 1H, NH), 7.06 (t, 1H,  
 $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.37 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.41 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.47 (t, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.63 (d, 1H,  
 $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 11.01 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.37 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 21.29 (1C,  $\text{CH}_3$ ), 22.93 (1C,  $\text{CH}_2$ ),  
 25.80 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 27.45 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.56 (5C,  $\text{CH}_2$ ), 32.15 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 38.73 (1C,  $\text{CH}_2$ ),  
 49.60 (1C, CH), 120.48 (1C, CH), 122.76 (1C, CH), 126.33 (1C, CH), 127.92 (3C, CH),  
 129.11 (2C, CH), 130.04 (2C, CH), 132.88 (1C, CH), 139.93 (1C, CH), 142.81 (1C,  
 CH), 168.41 (1C, CO), 172.48 (1C, CO).

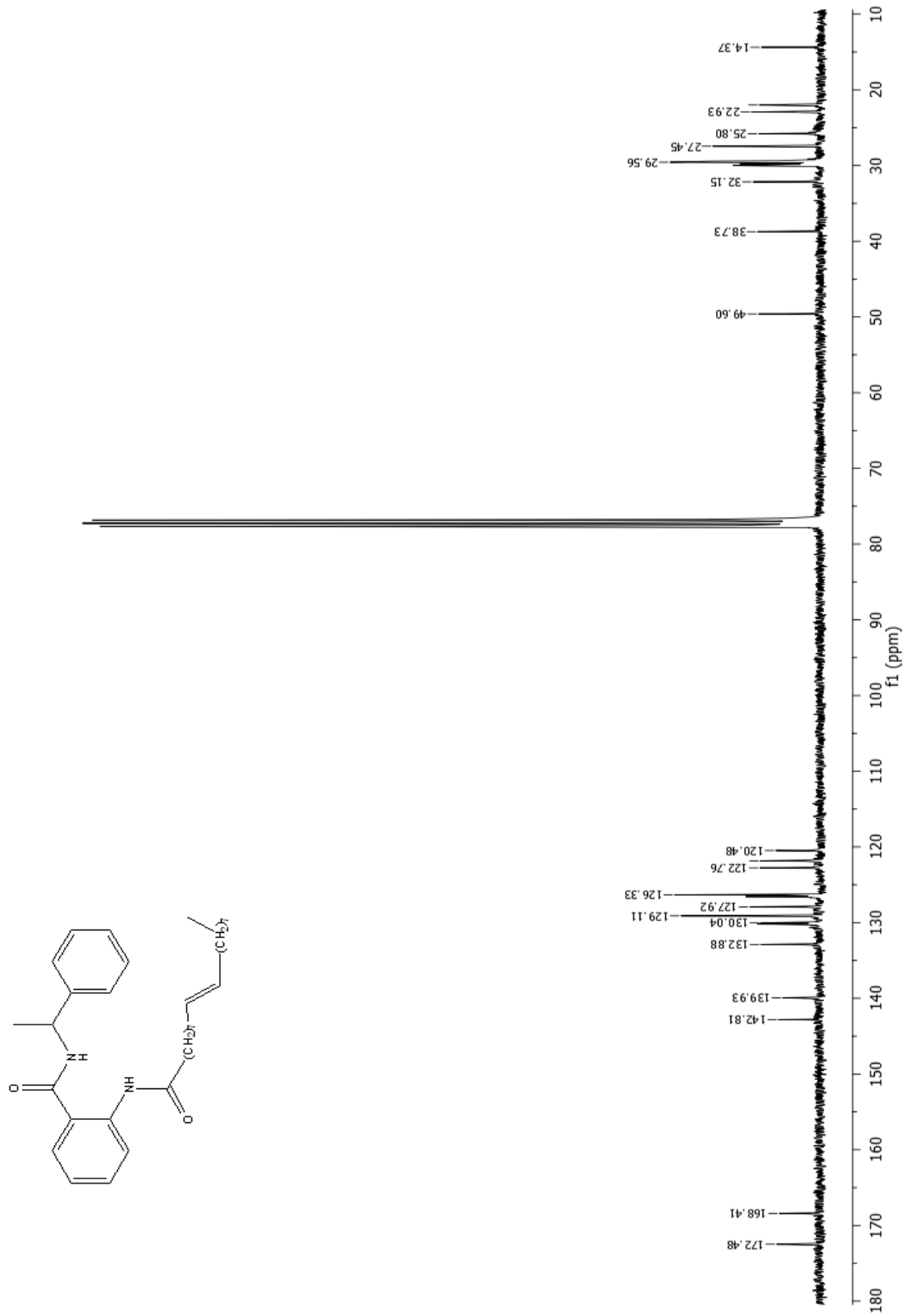
FAR-FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 695, 1632, 1654, 2848, 2918, 3064, 3276

LC-Q/TOF (Deneyisel): 105.0703, 122.0979, 384.2934, 507.4375, 508.4382

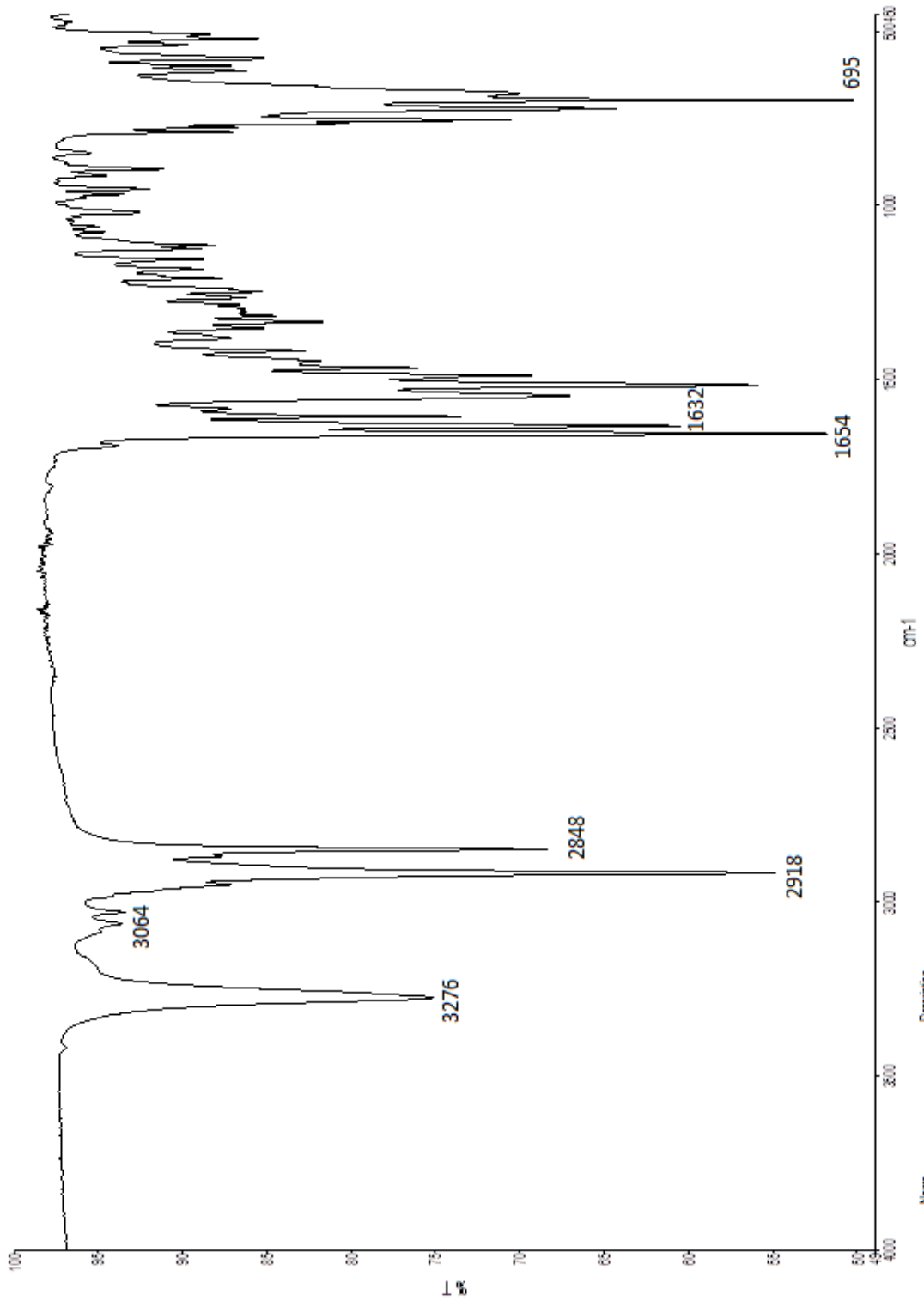
LC-Q/TOF (Teorik): 507.4380



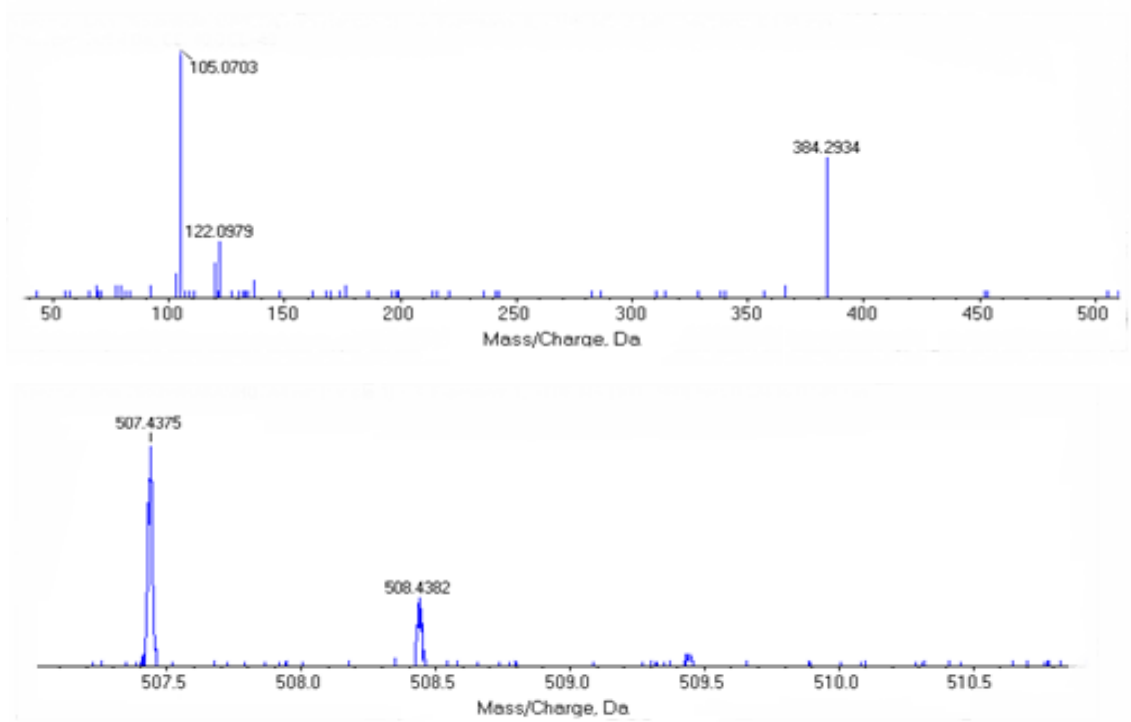
Şekil 4.16: N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113) (<sup>1</sup>H-NMR)



Şekil 4.17: N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113) ( $^{13}\text{C-NMR}$ )

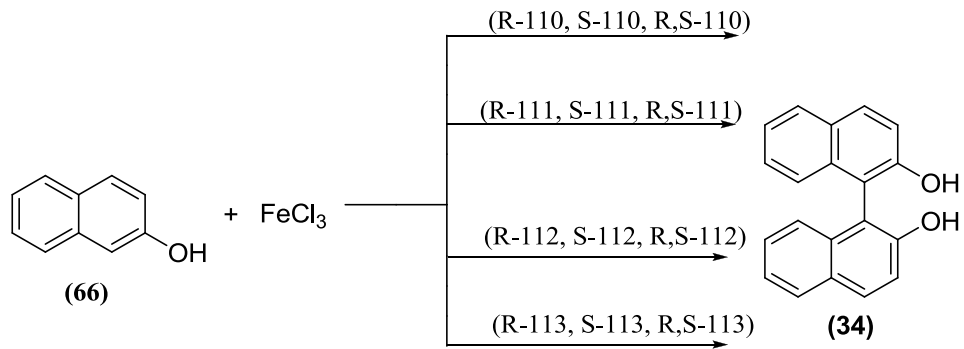


**Şekil 4.18:** N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113) (FAR-FT-IR)



**Şekil 4.19:** N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113) (LC-Q/TOF)

### 4.3. BİNOL Sentezi



**Şekil 4.20:** Binol sentezi

10 ml DMF içinde çözülen 2-naftol (1.1 mmol) ile kiral katalizör yavaş yavaş ısıtılarak karıştırıldı. Daha sonra üzerine susuz  $\text{FeCl}_3$  (1.1 mmol) ilave edildi. Karışım 150-160 °C'de 4 saat geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. 4 saatin sonunda

karışım süzüldü. Süzüntü üzerine su ilave edildi ve bir gece bekletilerek kristallerin oluşması sağlandı. Oluşan kristaller % 5'lik NaOH çözeltisi ile çözündürüldü. Çözelti içine bir spatül ucu kadar aktif kömür konularak kaynatıldı ve süzüldü. Bazik çözeltiye çökeltme olana kadar % 5 lik HCl çözeltisi ilave edildi ve ortamın asitliği pH kağıdı ile kontrol edildi. Süzülüp açık havada kurutulduktan sonra elde edilen katılar toluende kristallendirildi.

**Tablo 4.5** Kiral katalizörler ile elde edilen binollerin verimi

	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>R,S</b>
<b>110</b>	%56,6	%60,2	%50,8
<b>111</b>	%52,4	%58,4	%62,4
<b>112</b>	%61,3	%57,8	%52,5
<b>113</b>	%44,4	%38,6	%40,7

#### 4.3.1 Polimetrik hesaplamalar

Ölçüm için kullanılan polimetrede saf (S)-BİNOLün  $\alpha'=0.08(-)$ , (R)-BİNOLün  $\alpha'=0.08(+)$  olarak ölçülmüş ve aşağıdaki değerler ona göre değerlendirilmiştir.

Hesaplamalarda kullanılan formül

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{100 \cdot \alpha'}{L \cdot c}$$

**Tablo 4.6** Kullanılan katalizörler ile elde edilen binollerin çevirme açıları

	t(°C)	L(dm)	c (gr/cm <sup>3</sup> )	$\alpha'$	A
R-110	20	1	1	0.02(+)	2(+)
S-110	20	1	1	0.02(+)	2(+)
R,S-110	20	1	1	0.02(+)	2(+)
R-111	20	1	1	0.05(+)	5(+)

S-111	20	1	1	0.05(+)	5(+)
R,S-111	20	1	1	0.05(+)	5(+)
R-112	20	1	1	0.05(+)	5(+)
S-112	20	1	1	0.05(+)	5(+)
R,S-112	20	1	1	0.05(+)	5(+)
R-113	20	1	1	0.02(+)	2(+)
S-113	20	1	1	0.02(+)	2(+)
R,S-113	20	1	1	0.02(+)	2(+)

### 4.3.2. Enantiyomerik fazlalık (e.e.) hesabı

Enantiyomerik fazlalık optik çevirmeden hesaplanabilir:

$$\% \text{ Enantiyomerik fazlalık} = \frac{\text{gözlenen özgül çevirme}}{\text{saf enantiyomerin özgül çevirmesi}} \times 100$$

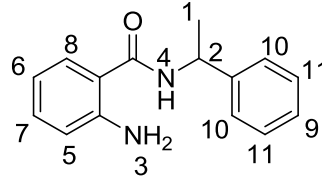
**Tablo 4.7** Elde edilen binollerin enantiyomerik fazlalık(e.e.) değerleri

	Bilinen çevirme açısı [ $\alpha$ ]	Ölçülen çevirme açısı [ $\alpha$ ] <sub>gözlenen</sub>	Optikçe saflık (% e.e.)	Optikçe saflık (% e.e.) (R)	Optikçe saflık (% e.e.) (S)
R-110	34	2	1.7	50.85	49.15
S-110	34	2	1.7	50.85	49.15
R,S-110	34	2	1.7	50.85	49.15
R-111	34	5	6.8	53.25	46.75
S-111	34	5	6.8	53.25	46.75
R,S-111	34	5	6.8	53.25	46.75
R-112	34	5	6.8	53.25	46.75
S-112	34	5	6.8	53.25	46.75
R,S-112	34	5	6.8	53.25	46.75
R-113	34	2	1.7	50.85	49.15
S-113	34	2	1.7	50.85	49.15
R,S-113	34	2	1.7	50.85	49.15

## BÖLÜM 5

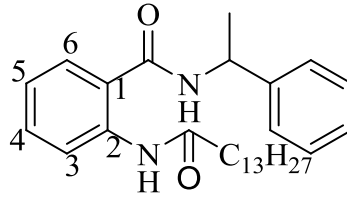
### SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu çalışmada başlangıç maddesi olan isatoik anhidridin, R, S, ve rasemat metil benzilamin reaksiyonu ile elde edilen kiral maddelere miristoil klorür, palmitoil klorür, stearoil klorür ve oleoil klorür gibi değişik uzunluklarda asit klorürler bağlanarak kiral katalizörler sentezlendi.



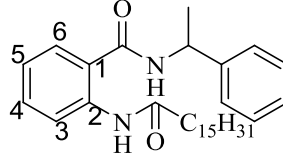
**Şekil 5.1:** N-(1-Feniletıl)-2-aminobenzamid

Isatoik anhidrid ve metil benzil aminlerin reaksiyonundan elde ettiğimiz (103,104,105) nolu bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde 1 konumuna bağlı metil grubunun 3 tane protonunun 1.58 ppm de dublet, 2 konumuna bağlı 1 tane protonun 5.29 ppm de kuartet, 3 konumunda azot atomuna bağlı 2 tane protonun 5.53 ppm de singlet, 4 konumundaki azota bağlı 1 tane protonun 6.24 ppm de singlet, aromatik halkaya bağlı 9 tane protonun 6.66, 7.30 ve 7.38 ppm de verdiği dublet ve triplet pikler görülmektedir. Bu madde daha önce sentezlenmiş olup, bu değerler literatürdeki değerlere uymaktadır. Sentezlenmiş bileşik olduğundan dolayı <sup>13</sup>C-NMR ve LC-Q/TOF spektrumu alınmamıştır.



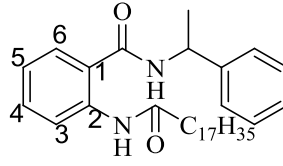
**Şekil 5.2:** N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid(110)

N-(1-Feniletil)-2-aminobenzamid ve miristoil klörür'ün reaksiyonundan elde edilen bileşiğin(110)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil.5.2) yapıya bağlanmış asit zincirinin en sonundaki metil karbon hidrojenleri 0.90 ppm de triplet, karbonil grubuna komşu metilen karbon hidrojenleri 2.39 ppm de triplet, aradaki karbon hidrojenleri 1.27-1.58 ppm de multiplet, alifatik zincirdeki karbonile bağlı amin hidrojeni 6.40 ppm de singlet, benzamidde aromatik halkada C-6 daki hidrojen 8.63 ppm de dublet, C-5 deki hidrojen 7.06 ppm de triplet, C-4 deki hidrojen 7.46 ppm de triplet, C-3 deki hidrojen 7.37 ppm de dublet, iki aromatik halka arasındaki amin hidrojeni 11.0 ppm de singlet, amin ve fenil arasındaki hidrojenin 5.28 ppm de quartet, amin ile fenil arasındaki metil grubunun dublet piki alifatik zincirdeki karbon hidrojenleri pikinin içinde olduğu, kiral aminden gelen fenil halkasındaki hidrojenlerin 7.41-7.45 ppm de multiplet pikleri görülmektedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise, 22.93, 25.80, 29.47, 29.88, 32.15, 38.75 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarını, 49.59 ppm 'deki pik amin grubuna bağlı olan karbon atomuna, 120.51, 122.70, 126.33, 126.56, 129.10, 132.85, 139.95, 142.82, ppm 'deki pikler aromatik karbon atomlarını, 168.41 ppm'deki pik aromatik halkaya bağlı karbonildeki karbon atomunu, 172.50 ppm'deki pik düz zincirdeki karbonildeki karbon atomlarına aittir. Maddenin IR spektrumunda  $3313\text{ cm}^{-1}$ 'de  $-\text{NH}$  primer gerilmesine,  $1691\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin  $[\text{M}+\text{H}]^+$  olarak 452.3722 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin N-(1-Feniletil)-2-tetradekanamidobenzamid (110) olduğu kanıtlanmaktadır.



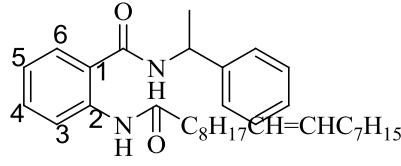
**Şekil 5.3:** N-(1-Feniletıl)-2-palmitamidobenzamid (111)

N-(1-Feniletıl)-2-aminobenzamid ve palmitoil klörürün reaksiyonundan elde edilen bileşimin(111)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil.5.3) yapıya bağlanmış asit zincirinin en sonundaki metil karbon hidrojenleri 0.88 ppm de triplet, karbonil grubuna komşu metilen karbon hidrojenleri 2.39 ppm de triplet, aradaki karbon hidrojenleri 1.26-1.56 ppm de multipler, alifatik zincirdeki karbonile bağlı amin hidrojeni 6.39 ppm de singlet, benzamidde aromatik halkada C-6 daki hidrojen 8.63 ppm de dublet, C-5 deki hidrojen 7.06 ppm de triplet, C-4 deki hidrojen 7.47 ppm de triplet, C-3 deki hidrojen 7.38 ppm de dublet, iki aromatik halka arasındaki amin hidrojeni 10.98 ppm de singlet, amin ve fenil arasındaki hidrojenin 5.29 ppm de quartet, amin ile fenil arasındaki metil grubunun dublet piki alifatik zincirdeki karbon hidrojenleri pikinin içinde olduğu, kiral aminden gelen fenil halkasındaki hidrojenlerin 7.40-7.45 ppm de multipler pikleri görülmektedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise, 22.93, 25.81, 29.93, 32.16, 38.75 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarını, 49.59 ppm 'deki pik amin grubuna bağlı olan karbon atomuna, 120.52, 122.36, 126.33, 127.91, 129.10, 132.85, 139.93, 142.82, ppm 'deki pikler aromatik karbon atomlarını, 168.40 ppm'deki pik aromatik halkaya bağlı karbonildeki karbon atomunu, 172.51 ppm'deki pik düz zincirdeki karbonildeki karbon atomlarına aittir. Maddenin IR spektrumunda  $3313\text{ cm}^{-1}$ 'de  $-\text{NH}$  primer gerilmesine,  $1689\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin  $[\text{M}+\text{H}]^+$  olarak 480.4074 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin N-(1-Feniletıl)-2-palmitamidobenzamid (111) olduğu kanıtlanmaktadır.



**Şekil 5.4:** N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid (112)

N-(1-Feniletil)-2-aminobenzamid ve stearoil klörürün reaksiyonundan elde edilen bileşiğin(112)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil.5.4) yapıya bağlanmış asit zincirinin en sonundakib metil karbon hidrojenleri 0.89 ppm de triplet, karbonil grubuna komşu metilen karbon hidrojenleri 2.39 ppm de triplet, aradaki karbon hidrojenleri 1.26-1.58 ppm de multiplet, alifatik zincirdeki karbonile bağlı amin hidrojeni 6.38 ppm de singlet, benzamidde aromatik halkada C-6 daki hidrojen 8.63 ppm de dublet, C-5 deki hidrojen 7.06 ppm de triplet, C-4 deki hidrojen 7.47 ppm de triplet, C-3 deki hidrojen 7.39 ppm de dublet, iki aromatik halka arasındaki amin hidrojeni 10.99 ppm de singlet, amin ve fenil arasındaki hidrojenin 5.28 ppm de quartet, amin ile fenil arasındaki metil grubunun dublet piki alifatik zincirdeki karbon hidrojenleri pikinin içinde olduğu, kiral aminden gelen fenil halkasındaki hidrojenlerin 7.40-7.45 ppm de multiplet pikleri görülmektedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise, 22.94, 25.81, 29.94, 32.17, 38.75 ppm'deki pikler alifatik karbon atomarını, 49.60 ppm 'deki pik amin grubuna bağlı olan karbon atomuna, 120.52, 122.76, 126.33, 127.91, 129.10, 132.86, 139.93, 142.82 ppm 'deki pikler aromatik karbon atomlarını, 168.41 ppm'deki pik aromatik halkaya bağlı karbonildeki karbon atomunu, 172.52 ppm'deki pik düz zincirdeki karbonildeki karbon atomlarına aittir. Maddenin IR spektrumunda  $3313\text{ cm}^{-1}$ 'de  $-\text{NH}$  primer gerilmesine,  $1687\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin  $[\text{M}+\text{H}]^+$  olarak 506.4235 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin N-(1-Feniletil)-2-stearamidobenzamid (112) olduğu kanıtlanmaktadır.



**Şekil 5.5:** N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113)

N-(1-Feniletıl)-2-aminobenzamid ve oleoil klörürün reaksiyonundan elde edilen bileşimin (113)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil.5.5) yapıya bağlanmış asit zincirinin en sonundaki metil karbon hidrojenleri 0.91 ppm de triplet, karbonil grubuna komşu metilen karbon hidrojenleri 2.41 ppm de triplet, aradaki karbon hidrojenleri 1.30-2.21 ppm de multipler, alifatik zincirdeki karbonile bağlı amin hidrojeni 6.41 ppm de singlet, benzamidde aromatik halkada C-6 daki hidrojen 8.63 ppm de dublet, C-5 deki hidrojen 7.09 ppm de triplet, C-4 deki hidrojen 7.46 ppm de triplet, C-3 deki hidrojen 7.29 ppm de dublet, iki aromatik halka arasındaki amin hidrojeni 11.01 ppm de singlet, amin ve fenil arasındaki hidrojenin 5.37 ppm de quartet, amin ile fenil arasındaki metil grubunun dublet pikini alifatik zincirdeki karbon hidrojenleri pikinin içinde olduğu, kirale aminde gelen fenil halkasındaki hidrojenlerin 7.35-7.45 ppm de multipler pikleri görülmektedir.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ise, 22.93, 25.80, 27.45, 29.94, 32.15, 38.7 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarını, 49.60 ppm'deki pik amin grubuna bağlı olan karbon atomuna, 120.48, 122.76, 126.33, 127.92, 129.11, 130.04, 132.88, 139.93, 142.81 ppm'deki pikler aromatik karbon atomlarını, 168.41 ppm'deki pik aromatik halkaya bağlı karbonildeki karbon atomunu, 172.48 ppm'deki pik zincirdeki karbonildeki karbon atomlarına aittir. Maddenin IR spektrumunda  $3276\text{ cm}^{-1}$ 'de  $-\text{NH}$  primer gerilmesine,  $1654\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{C}=\text{O}$  gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin  $[\text{M}+\text{H}]^+$  olarak 508.4382 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin N-(1-Feniletıl)-2-oleamidobenzamid (113) olduğu kanıtlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] A. L. Ong, A. H. Kamaruddin, S. Bhatia, W.S. Long, S. T. Lim, R. Kumari, Performance of freeCandidaantarcticalipase B in theenantioselectiveesterification of (R)-ketoprofen.*Enzyme and Microbial Technology*, (2006)
- [2] R. A. Sheldon, *Chirotechnology. Marcel Dekker, Inc*, 47-83, New,(1993)
- [3] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler, *Arzneim-Forsch/DrugRes.*, 29 (II), 1640, (1979)
- [4] [www.biorefining.com/pdf/PharmaChemSept2003.pdf](http://www.biorefining.com/pdf/PharmaChemSept2003.pdf)
- [5] G. Solomon, C. B. Fryhle, çeviri G. Okay, Y. Yıldırım, *Organik Kimya*, 187,195-196,211, (2002)
- [6] F. A. Carey, R. J. Slundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 128-135, (2006)
- [7] S. March, B. Michael, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, 155-156,147-150,151-155, (2001)
- [8] Preparation and Enantiomeric Excess Determination of Optically Active BINOL and BINOL Derivatives
- [9] M. Bozkurt, *Farklı Yağ Asitlerinin Trietanolamin ile Oluşturdukları Ürünlerin İncelenmesi*,Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi 44-46, (2011)

- [10] J. M. Brunel, *BINOL: A Versatile Chiral Reagent*, 150,857-897, (2005)
- [11] J. Doussot, A. Guy, C. Ferroud, *Tetrahedron Lett.*, 41,2545, (2000)
- [12] L. ShengJian, J. Yaozhong, M. Aiqiao, AsymmetricSynthesis XVII. , New ChiralCatalystsfortheStereocontrolledAddition of BenzaldehydebyDiethylzinc,*Tetrahedron:Asymmetry*, 3, 1467-1474, (1992)
- [13] L. K. Truesdale, , *Org. Synth.*, 67, 13, (1989)
- [14] P. Friedlanderand, S. Wleügel, *Dtsch. Chem. Ges.* 16, 2227, (1883)
- [15] A. A. Fadda, Hala M. Refat , M. E. A. Zaki&EmanMonir, Reaction of Ísatoic Anhydride With Bifunctional Reagents: Synthesis of Some New Quinazolone Fused Heterocycles, 2-Substituted Anilinoheterocyclic Derivatives and other Related Compounds, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 31:22, 3537-3545, (2001)
- [16] J. Priego, P. Flores, J. N. Escalente, *Tetrahedron: Asymmetry* 15 3545-3549, (2004)
- [17] C. O. Nava, P. Flores, J. M Priego, C. G. Martinez, J Escalante, Synthesis, NMR and Crystallographic Studies of 2-Substituted Dihydroquinazolinones Derived from (S)-Phenylethylamine ,\**Molecules*, 12, 173-182, (2007)
- [18] H. Babal, C. Patrick, Synthesis, NMR and Crystallographic Studies of 2-Substituted Synthesis, Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Evaluation of Palmitoyl Benzamides, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*; 13 (7):1127-1132, (2014)

## ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bulgaristan'ın Kırçali şehrinde doğdum. İlkokulu Bulgaristan'da, ortaokulu Türkiye'de Lüleburgaz Fehmi Mutlu İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimini 2002–2006 yılları arasında Lüleburgaz Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında Muğla Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandım ve buradan 2010 yılında mezun oldum. 2010 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladım.