



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L-VALİN VE L-*TERT*-LÖSİNDEN TÜRETİLMİŞ  
KİNAZOLİN TEMELLİ RUTENYUM  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ASİMETRİK  
TRANSFER HİDROJENASYON  
REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI**

**AYSEL EREN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2019**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

L-VALİN VE L-TERT-LÖSİNDEN TÜRETİLMİŞ  
KİNAZOLİN TEMELLİ RUTENYUM  
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ASİMETRİK  
TRANSFER HİDROJENASYON  
REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI

AYSEL EREN

Bu tez,  
Kimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS  
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ

2019

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Aysel EREN tarafından hazırlanan “L-VALİN VE L-TERT-LÖSİNDEN TÜRETİLMİŞ KİNAZOLİN TEMELLİ RUTENYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ASİMETRİK TRANSFER HİDROJENASYON REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI” adlı bu tez, jürimiz tarafından 07/08/2019 tarihinde oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mükerrerem KURTOĞLU (DANIŞMAN) .....

Kimya Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Dr. Öğ. Üyesi Sultan Erkan (ÜYE) .....

Kimya Anabilim Dalı

Cumhuriyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet Tümer (ÜYE) .....

Kimya Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Mustafa YAZICI .....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Aysel EREN



Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir

Proje No: 112T816

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**L-VALİN VE L-*t*-LÖSİNDEN TÜRETİLMİŞ KİNAZOLİN TEMELLİ  
RUTENYUM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ASİMETRİK TRANSFER  
HİDROJENASYON REAKSİYONUNDAKİ UYGULAMALARI**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**AYSEL EREN**

**ÖZET**

Transfer hidrojen reaksiyon yöntemi basitliği ve seçici bir reaksiyon olması yönüyle sentetik kimya açısından oldukça ilgi çekmektedir. Transfer hidrojenasyon reaksiyonunun asimetrik sentezlerdeki kayda değer sonuçları ile bu yöntemin uygulanabilirliği ve kullanımında her geçen gün artmaktadır. Oldukça düşük miktardaki katalitik uygulamaları ise çevresel dost olarak kıymetini arttırmaktadır. Asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonunun doğal bileşiklerin ve farmasötik öneme sahip ürünlerin önemli bir basamağında kullanılması ve etkili sonuç (verim ve enantiyomerik zenginlik) göstermesi bu konuda çalışmaların hızla ilerlemesine olanak sağlamaktadır. Moleküllerdeki C=O ve C=N fonksiyonel gruplarının transfer hidrojenasyon yöntemiyle asimetrik olarak indirgenbilmesi ve yüksek seçicilik göstermesi sonucu, bu tip çalışmalarda yeni ligantların dizayn edilmesi ve Rutenyum komplekslerinin hazırlanması ihtiyacını doğurmaktadır.

Bu tez kapsamında doğal ve ticari olarak ulaşılması kolay olan amino asitten başlayarak yeni kinazolin temelli ligant sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında sentezlenen kinazolin temelli ligantın Ru(II) kompleksinde hazırlanmıştır. Bu rutenyum kompleksi ketonların asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen ligant ve kompleksin yapı aydınlatılması için NMR, elemental analiz, IR ve X-ray analizleri ile yapılmıştır. Asimetrik Transfer Hidrojen reaksiyonunda elde edilen ürünlerin dönüşüm ve enantiyomerik zenginlik ölçümleri, üzerinde kiral kolonu bulunan gaz kromatografisi (GC) kullanılarak tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidrojenasyon, Kompleks

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı, Temmuz / 2019

Danışman: Prof. Dr. Mükerrerem Kurtoğlu

Sayfa sayısı:64



**SYNTHESIS AND APPLICATIONS IN ASYMMETRIC TRANSFER  
HYDROGENATION REACTION OF KINAZOLINE BASED RUTENIUM  
COMPLEXES FROM L-VALINE AND L-*TERT*-LUCININE**

**(M.Sc. THESIS)**

**AYSEL EREN**

**ABSTRACT**

Hydrogen transfer reduction processes are attracting increasing interest for synthetic chemists in view of their operational simplicity and high selectivity. The use and applicability of this method is growing day by day with the help of remarkable results in asymmetrical syntheses. The property of having catalytic applications within the quite low amounts is increased by its value as being environment friendly. The use of hydrogen transfer reduction processes is an important stage in preparation of natural and pharmacologically important products and its giving high yield and high enantiomeric excess (ee), provides related studies an opportunity to proceed quickly. As a result of asymmetrically reduction of C=O and C=N functional groups of the molecules and having high selectivity creates a need for the design of new ligands and preparation of Ruthenium complexes in these types of studies.

Within the scope of this thesis, new quinazoline based ligand synthesis has been realized starting from amino acid which is natural and commercially accessible. The Ru (II) complex of the synthesized quinazoline-based ligand was also prepared. This ruthenium complex was used as a catalyst in the asymmetric transfer hydrogenation reaction of both ketones.

The synthesized ligands and complexes were analyzed by NMR, elemental analysis, IR and X-ray analysis. The conversion and enantiomeric richness measurements of the products obtained in the asymmetric transfer hydrogen reaction were determined using gas chromatography (GC) with chiral column..

**Key words:** hydrogenation, complex

University of Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of CHEMISTRY ,July / 2019

Supervisor: Prof. Dr. Mükerrerem KURTOĞLU

Page Numbers: 64



## TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐması sűresince engin bilgi ve tecrűbelerinden faydalandıĐım sayın danıŐmanım Prof.Dr.Műkerrem KurtoĐlu'na,

Tez alıŐması sűresince desteklerini gűrdűĐűm ve beraber çalıŐmaktan keyif aldđĐım laboratuvar çalıŐma arkadaŐlarım Songűl Bars ve Ahmet AĐaç'a,

Yűksek lisans eĐitimim boyunca bana saĐlamıŐ olduĐu burs desteĐi ve Laboratuvar çalıŐmalarımnda kullanılan sarf malzeme ile cihazların temini için finansal desteĐi saĐlayan TŪBİTAK(112T816 nolu proje)'a,

Ayrıca bu gűnlere gelmemde her tűrlű maddi ve manevi desteklerini gűrdűĐűm aileme, Sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	İ
ABSTRACT .....	İİİ
TEŞEKKÜR .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	Vİİİ
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	Xİ
1.GİRİŞ .....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....	8
3.MATERYAL METOT .....	14
3.1. Materyal .....	14
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler .....	14
3.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	15
3.2. Metod .....	16
3.2.1. Sentez .....	16
3.2.1.1. 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-3-metilbütanoil asit ( 2b) Sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.) .....	16
3.2.1.2. t-bütil (R)-(1-((2-karbonilvalinamino)-1-okso-3-valinpropan-2-il)karbamat 3b sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.) .....	17
3.2.1.3. t-bütil (R)-(1-(4-okso-3,4-dihidroksikinazolin-2-il)-2-valinetil)karbamat 4b sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.) .....	17
3.2.1.4. tert-butül 1-(4-kloro-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat 5b Sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.) .....	18
3.2.1.5. (S)-t-butül (2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat 6b sentezi .....	18
3.2.1.6. (S)-2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin 7b sentezi .....	20
3.2.1.7. L-Valin temelli kompleks 8b bileşiğinin hazırlanması .....	21
3.2.1.8. (S)-t-butül [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat 5c sentezi .....	21
3.2.1.9. (S)-t-butül [ 2,2 dimetil-1-(4-fenilkinazolin-2-il ) propil] karbamat 6c sentezi .....	22
3.2.1.10. (S)-2,2-dimetil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propan-1-amin 7c Sentezi .....	23
3.2.1.11. L-t-Lösin temelli kompleks 8c bileşiğinin hazırlanması .....	24
3.2.2.Hidrojenasyon Denemeleri .....	25
3.2.2.1. Asimetrik transfer hidrojenasyon için genel yöntem .....	25

3.2.2.2. L-Valinden türetilmiş rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları.....	26
3.2.2.3. L-t-Lösinden türetilmiş rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları.....	29
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	31
4.1. L-Valinden türetilmiş kinazolin halkasının sentezi, rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları.....	31
4.2. L-t-Lösinden türetilmiş kinazolin halkasının sentezi, rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları.....	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
6. KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	53
EKLER.....	55

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Rutenyum komplekslerinin transfer hidrojesyon denemeleri.....	1
Şekil 1.2. Kinazolin temelli Rutenyum komplekslerinin transfer hidrojesyon denemeleri 2	
Şekil 1.3. Optikçe saf fosforlu ligant örnekleri .....	3
Şekil 1.4. Rutenyumun ve difosfinil bileşiği olan BINAP molekülü .....	4
Şekil 1.5. (+)-epi-muricatacin bileşiğinin sentezi.....	5
Şekil 1.6. trypargin bileşiğinin sentezi.....	6
Şekil 1.7. Senteik ve doğal ilaç etken maddesi örnekleri.....	7
Şekil 1.8. Rutenyum komplekslerinin hem hidrojenasyon hem de transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılması .....	7
Şekil 2.1. Üç ve dört dişli ligant örnekleri .....	8
Şekil 2.2. PCP ve NCN ligant tipleri .....	9
Şekil 2.3. Transfer Hidrojenasyon denemeleri .....	9
Şekil 2.4. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon denemeleri.....	10
Şekil 2.5. HCN Ligant Sentezi.....	10
Şekil 2.6. Rutenyum katalizli transfer hidrojenasyon çalışmalarının analizi .....	11
Şeki 2.7. Transfer hidrojenasyonla elde edilen doğal ürünler .....	12
Şekil 2.8. Transfer hidrojenasyonla elde edilebilen önemli bileşikler .....	13
Şekil 3.1. 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-3-metilbütanoil asit ( 2b) Sentezi .....	16
Şekil 3.2. 3b bileşiğinin sentezi .....	17
Şekil 3.3. 4b bileşiğinin sentezi .....	17
Şekil 3.4. 5b bileşiğinin sentezi .....	18
Şekil 3.5. (S)-t-butil (2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat 6b sentezi.....	18
Şekil 3.6. (S)-2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin 7b sentezi .....	20
Şekil 3.7. L-Valin temelli kompleks 8b bileşiğinin hazırlanması .....	21
Şekil 3.8. (S)-t-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat 5c sentezi ..	21
Şekil 3.9. (S)-t-butil [ 2,2 dimetil-1-(4-fenilkinazolin-2-il ) propil] karbamat 6c sentezi .	22
Şekil 3.10. (S)-2,2-dimetil-1-4(4-fenilkinazolin-2-il)propan-1-amin 7c Sentezi.....	23
Şekil 3.11. L-t-Lösin temelli kompleks 8c bileşiğinin hazırlanması .....	24
Şekil 4.1. L-Valin temelli amino kinazolin sentezi .....	31
Şekil 4.2. L-Valin temelli kompleks 8b sentezi.....	32
Şekil 4.3. Kompleks 8b bileşiğinin 31P NMR ındaki izomer oranı .....	33
Şekil 4.4. L-t-lösin temelli amino kinazolin sentezi .....	38

Şekil 4.5. L-t-lösin temelli kompleks 8c sentezi.....	39
Şekil 4.6. Kompleks 8c bileşğinin 31P NMR indaki izomer oranı .....	40
Şekil 5.1 Kinazolin temelli rutenyum komplekslerinin ATH reaksiyonundaki uygulamaları .....	45



## ÇİZELGELER DİZİNİ

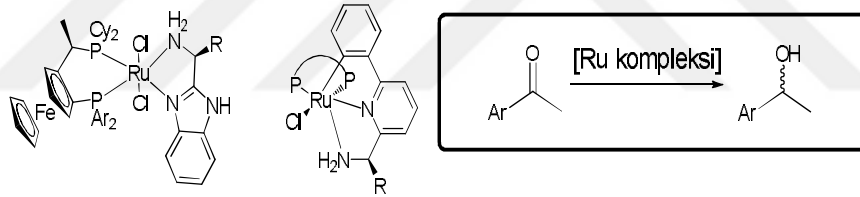
Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	14
Çizelge 3.2. Kompleks 8b ortamında ATH reaksiyonunda sıcaklık ve baz seçimi.....	27
Çizelge 3. 3.Kompleks miktarı ve baz oranının ayarlanması.....	28
Çizelge 3. 4 . Kompleks 8b ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu .....	28
Çizelge 3.5. Kompleks 8c ortamında ATH reaksiyonunda kompleks/baz oranı ayarlanması .....	29
Çizelge 3.6. Kompleks 8c ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu .....	30
Çizelge 4.1. Kompleks 8b ortamında ATH reaksiyonunda sıcaklık ve baz seçimi.....	35
Çizelge 4.2. Kompleks miktarı ve baz oranının ayarlanması.....	36
Çizelge 4.3. Kompleks 8b ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu .....	37
Çizelge 4.4: Kompleks 8c ortamında ATH reaksiyonunda kompleks/baz oranı ayarlanması .....	42
Çizelge 4.5 Kompleks 8c ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu .....	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>g</b>	: Gram
<b>mg</b>	: Miligram
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>M</b>	: Molar
<b>ppm</b>	: Parts per million
<b>ATH</b>	: Asimetrik Transfer Hidrojenasyon
<b>dppb</b>	: Difenilfosfinobutan
<b>THF</b>	: Tetrahidrofur
<b>İTK</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>ee</b>	: Enantiomerik Aşırılık
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	: Trietilamin
<b>TFA</b>	: Trifloro asetik asit
<b><sup>i</sup>PrOH</b>	: 2-Propanol
<b>dppf</b>	: Difenilfosfino
<b>dd</b>	: Dubletin Dubleti
<b>t</b>	: Triplet
<b>q</b>	: Quartet
<b>s</b>	: Singlet
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	: Diterbutoksi Karbonik Anhidrit
<b>EKF</b>	: Etil Kloroformiat
<b>UV</b>	: Ultraviolet
<b>GC</b>	: Gas Chromatography
<b>DMAP</b>	: N,N-Dimetil Amino Piridin
<b>FID</b>	: Flame Ionizaton Detector

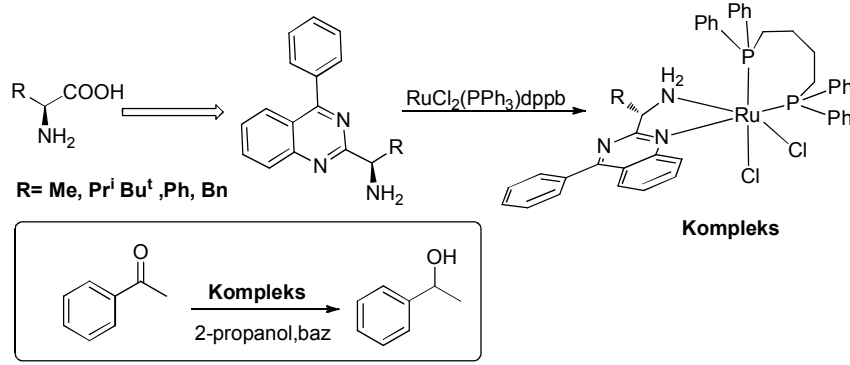
## 1.GİRİŞ

Transfer hidrojen reaksiyon yöntemi basitliği ve seçici bir reaksiyon olması yönüyle sentetik kimya açısından oldukça ilgi çekmektedir. Transfer hidrojenasyon reaksiyonunun asimetrik sentezlerdeki kayda değer sonuçları ile bu yöntemin uygulanabilirliği ve kullanımında her geçen gün artmaktadır. Oldukça düşük miktardaki katalitik uygulamaları ise çevresel dost olarak kıymetini arttırmaktadır. Asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonunun doğal bileşiklerin ve farmasötik öneme sahip ürünlerin önemli bir basamağında kullanılması ve etkili sonuç (verim ve enantiyomerik zenginlik) göstermesi bu konuda çalışmaların hızla ilerlemesine olanak sağlamaktadır. Moleküllerdeki C=O ve C=N fonksiyonel gruplarının transfer hidrojenasyon yöntemiyle asimetrik olarak indirgenebilmesi ve yüksek seçicilik göstermesi sonucu, bu tip çalışmalarda yeni ligantların dizayn edilmesi ve Rutenyum komplekslerinin hazırlanması ihtiyacını doğurmaktadır. Fosfor ve azot temelli Rutenyum komplekslerinin reaksiyon ortamında katalitik miktarda (1/1000 –1/100000) kullanıldığı ve reaksiyonları enantiyo seçici olarak katalizlediği bilinmektedir.(Şekil 1.1) [Baratta,2009; Li,2009; Baratta,2006].



Şekil 1.1. Rutenyum komplekslerinin transfer hidrojenasyon denemeleri

Kinazolinlerin reaksiyon ortamında katalitik etki göstermesi ve katalizör olarak kullanılması literatürde yaygınlaştığı görülmektedir[Çatır,2009; Fekner,2008]. Kinazolin organik yapıların katalizör ailesine katılması ve reaksiyonlarda kullanılır olması sonucu yeni ligand dizayn çalışmaları devam etmektedir. Kinazolin heterosiklik halkasının enantiyo seçici reaksiyonlarda kullanılabilir olmasının sebepleri sıralanacak olursa; bu yapının kolay sentezlenebilir olması, ucuz çıkış bileşiklerinden elde edilebilir olması ve kolay türevlendirilebilir olmasıdır. Laboratuar çalışmalarımızda L-aminoasitlerden elde edilen kinazolin temelli bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiş olup, bu ligandların Rutenyum kompleksleri hazırlanarak Asimetrik Transfer Hidrojenasyon reaksiyonlarındaki katalitik etkisi incelenmiştir.(Şekil 1.2)



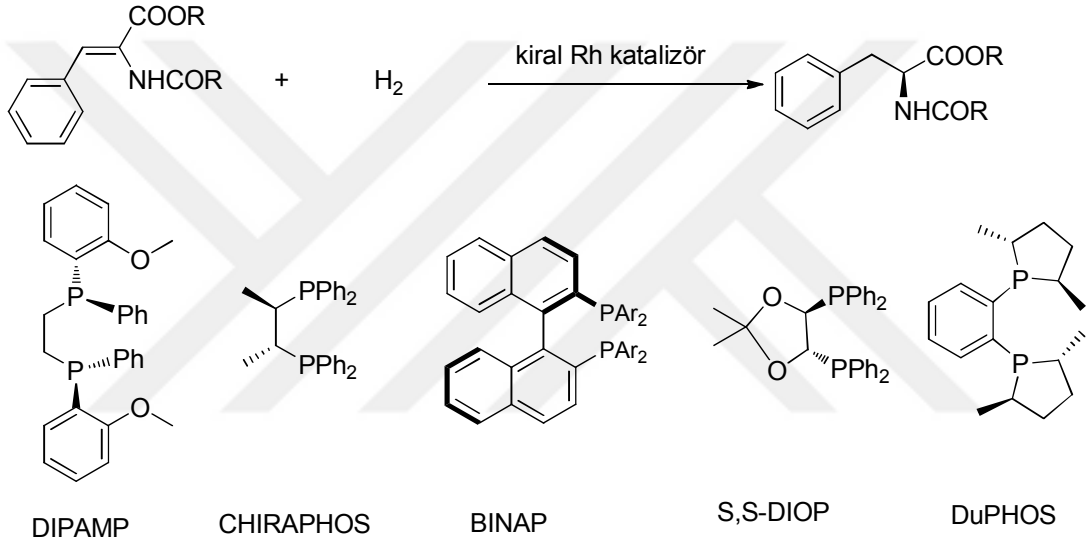
Şekil 1.2. Kinazolin temelli Rutenyum komplekslerinin transfer hidrojesyon denemeleri

Organik Kimyada katalitik reaksiyonlar organoligantlar eşliğinde gerçekleştirilebilmesinin yanı sıra sadece bir metal veya metal ligant eşleşmesinden oluşan bir kompleks aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir (Bolm,2004; Caprio ve Williams,2009). Metal ile kompleks oluşturmak için kullanılan organik ligandın kiral olması sonucu bu tip katalizörler asimetrik stereoseçici reaksiyonlarda kullanılmaktadır. Genellikle metal katalizli asimetrik reaksiyonların ara mekanizmasında, substratın kompleks ile olan etkileşimleri sonucu bir araürün oluşumu ve bu ara ürünün diğer substratla olan reaksiyonu sonucu yeni ürünlerin oluşumunu sağlar (Jacobsen ve arkadaşları,2000; Bolm,2004). Katalizlenmiş reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerde yeni bir C-C veya C-Heteroatom bağı ile, optikçe aktif alkol, amin, alkenlerin yükseltgenmesi sonucu epoksit ve daha birçok farklı yapının oluşumuna imkan sağlar (Jacobsen ve arkadaşları,2000; Bolm,2004; Mikami ve Lautens,2007; Caprio ve Williams,2009). Kullanılan kompleksler eşliğinde, asimetrik merkeze sahip ve optikçe aktifliği yüksek ürünlerin oluşumunun sağlanmasının yanı sıra, bu kompleksler ürün oluşumunda reaksiyon hızına da önemli derecede etki eder.

Asimetrik katalizli reaksiyonlarda, reaksiyon sonucu oluşacak stereoizomerlerden sadece birinin oluşması veya bir stereoizomerin diğer stereoizomerine göre zengin olması ile sonuçlanır. Katalizörün substrat ile etkileşimi sonucu bir ara ürün oluşmaktadır. Oluşan bu ara ürüne katılacak atom veya molekülün her iki enantiyo yüzünden sadece bir yüzüne katılması sonucu yüksek optik saflığa sahip asimetrik reaksiyonlar gerçekleşmektedir. Böylelikle enantiyomerik zenginliği yüksek veya enantiyosaf (optikçe saf) ürünler elde edilebilmektedir (Mikami ve Lautens,2007).

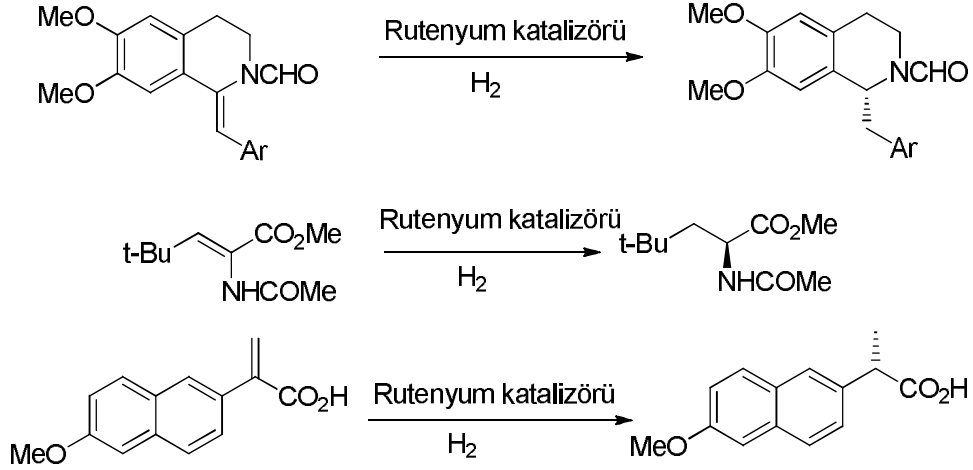
Doymamış bileşiklerin hidrojenasyonu sentez reaksiyonlar içerisindeki en önemli reaksiyonlardan birisidir. Bu konu akademik çalışmaların yanı sıra endüstriyel uygulamalardaki önemi ile de dikkat çekmektedir. Hidrojenasyon Reaksiyonunun

ekonomik değeri, basitliği ve çevresel dost olması, bu yöntemi kullanılabilir metotlar içerisinde üst sıralara taşımaktadır. Hidrojenasyon reaksiyonları heterojen ve homojen katalizli ortamlarda gerçekleşebilmektedir. İlk zamanlar hidrojenasyon reaksiyonları Nikel gibi heterojen katalizli bir metal ortamında gerçekleştirilse de Wilkinson komplekslerinin ( $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ) keşfi ile beraber homojen katalizli fosforlu katalizörlerin gelişimine imkan sağlamıştır. Wilkinson katalizörlerinde Rodyum metalinin fosforlu bileşiklerle oluşturduğu kompleks asimetrik hidrojenasyon için bir kapı aralamıştır. Çünkü bu gelişme asimetrik hidrojenasyon reaksiyonları için kiral ve optikçe saf fosforlu ligantların Rodyum metali ile oluşturduğu komplekslerin, reaksiyon ortamında kullanımına olanak sağlamıştır (Şekil 1.3). (Bolm,2004; Murahashi,2004).



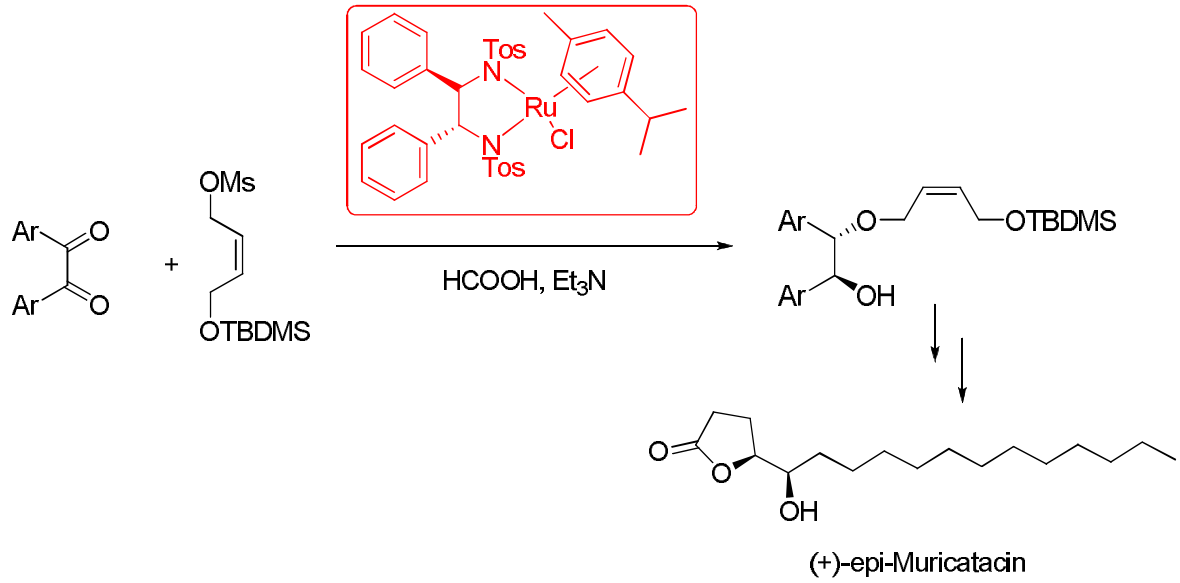
Şekil 1.3. Optikçe saf fosforlu ligant örnekleri

Rodyum metalli katalizörlerin eşliğinde asimetrik hidrojenasyon reaksiyon gerçekleştirilmesinin yanı sıra ilk kez 1989 yılında Noyori tarafından Rutenyum metaliyle oluşturulan katalizör, hidrojenasyon reaksiyonunda kullanılmıştır. Bu reaksiyonda ortamında kullanılan katalizörün yapısı Rutenyumun ve difosfinil bileşiği olan BINAP (Şekil 1.4) molekülü kullanılarak oluşturulmuştur. Böylelikle Wilkinson katalizörlerinin ilk denemelerinden sonra bu katalizörlerin eşdeğeri olarak asimetrik hidrojenasyon reaksiyonları için asimetrik yapıları organik ligantlar kullanılarak rutenyum metalli katalizörlerin sentezi ve reaksiyon ortamında kullanımı da hız kazanmaktadır. Kiral fosforlu bileşiklerle yapılan hidrojenasyon reaksiyonları, alkenlerin indirgenmesi, ketonların indirgenmesi, enamidlerin indirgenmesi gibi reaksiyonlarda kullanılmaktadır (Murahashi,2004; Mikami ve Lautens,2007).



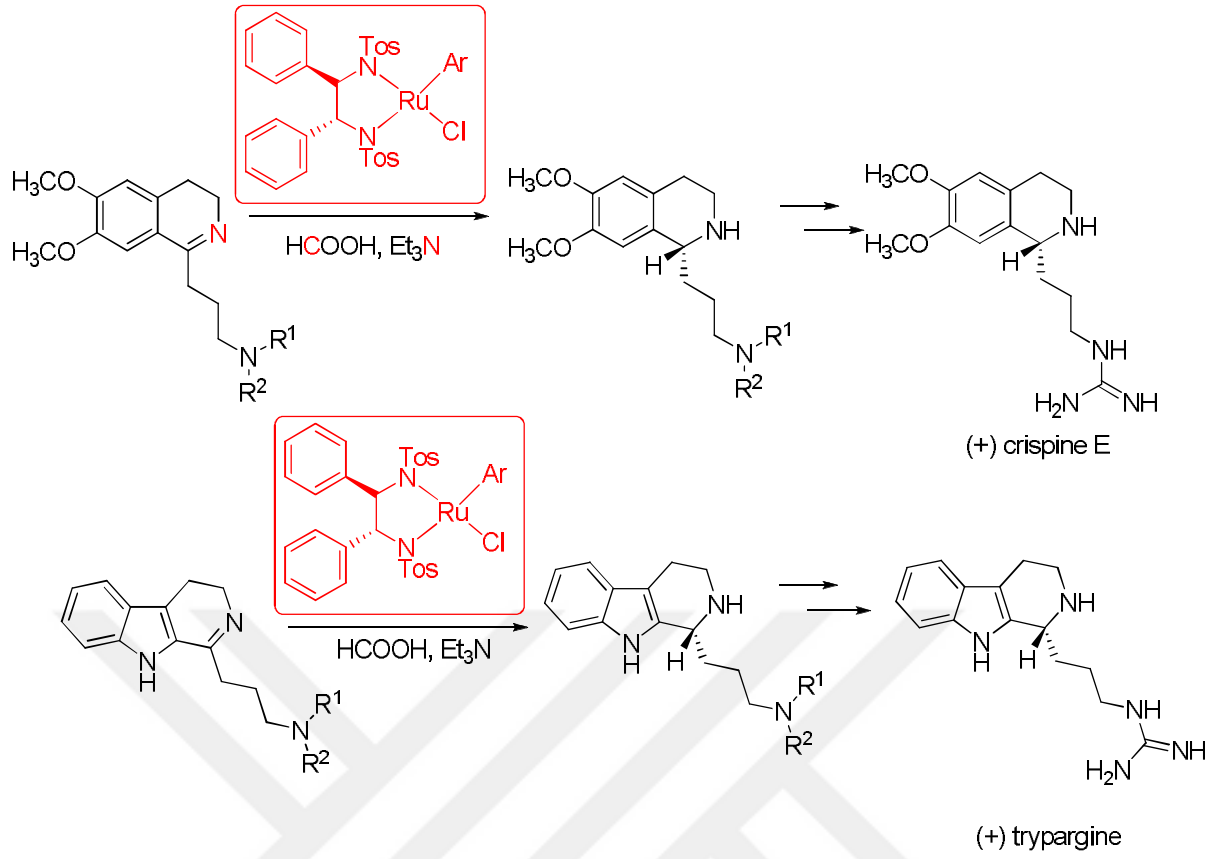
Şekil 1.4. Rutenyumun ve difosfinil bileşiği olan BINAP molekülü

Hidrojenasyon reaksiyonlarının gerçekleşmesi için reaksiyon ortamına hidrojen gazı verilerek basınç ortamında gerçekleştirildiği gibi bazik ve alkol ortamında Meerwein Ponndorf Verley (Alüminyum katalizli ortamda alkolün ketona ketonun alkole dönüşmesi reaksiyonu) tipi reaksiyonlarla da gerçekleştirilerek yapılabilmektedir (Cha,2006). Bu reaksiyon tipine transfer hidrojenasyon adı verilir. Bu tip reaksiyonlar Alüminyum metalli ortamın yanı sıra Rutenyum ve Osmenyum gibi metal komplekslerin bulunduğu ortamda da gerçekleşir. Katalizör olarak kullanılan kompleksteki ligandın optikçe saf olması ile yapılan reaksiyon ise asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonu olarak adlandırılır (Gladiali ve Alberico,2006; Ikariya ve Blacker,2007; Baratta ve arkadaşları,2008). Hidrojenasyon reaksiyonları ile asimetrik merkeze sahip ve enantiyomerik zenginliği yüksek ürünler elde edilebilmektedir. Bu ürünlerin sentezi, ilaç aktif ham maddelerinin başlangıç maddeleri, birçok organik sentez için çıkış bileşikleri (aminoasitler, aminler, alkoller vb.) veya direk hedef ürünlerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu kapsamda enantiyomerik zenginliği yüksek 5-hidroksialkil butan-4-olidin yapısındaki bileşiklerin farmakolojik olarak önemli özelliklerinin yanı sıra birçok doğal bileşiğin yapısında da bulunması önem arz etmektedir. Bu yapılar arasında dikkat çeken ise (+)-epi-muricatacin (Şekil 1.5) adı verilen yapıdır. Bu bileşiğin sentezinde Rutenyum kompleksi ile transfer hidrojenasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek elde edilmiştir (Kumaraswamy ve arkadaşları,2010).



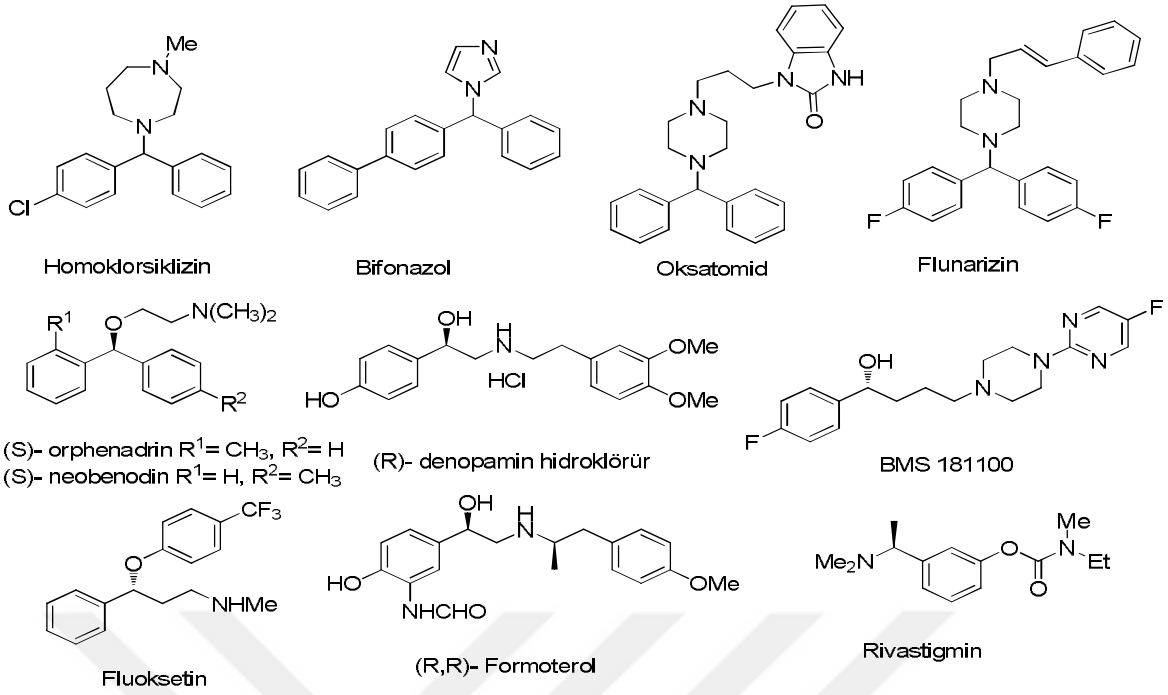
Şekil 1.5. (+)-epi-muricatacin bileşiğinin sentezi

Doğal ürünlerden guanidin türevi olan trypargin bileşiği (Şekil 1.6) Afrika kurbağa türlerinden birinin derisinden izole edilerek yapısı aydınlatılmıştır. Yine guanidin türevi olan ve Çinliler tarafından soğuk algınlığı, romatizma ve boğaz ağrılarına iyi gelen *Carduus crispus* L. bitkisinin bazı kanser hastalıklarında kullanımı da dikkat çekmektedir. Bu bitkiden elde edilen ekstraktların anti kanser etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen ekstraktların yapıları aydınlatılmış ve etkili olan bileşiğin crispine A-E (Şekil 6) olduğu bulunmuştur (Van Wagoner ve arkadaşları,1999; Zhang ve arkadaşları,2002). Tyrpargin ve Crispin E olarak adlandırılan guanidin türevlerinin Rutenyum katalizörlüğünde asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonu ile sentez basamaklarından bir tanesi gerçekleştirilmektedir (Czarnocki ve arkadaşları,2008; Pilli ve Rodrigues,2009).



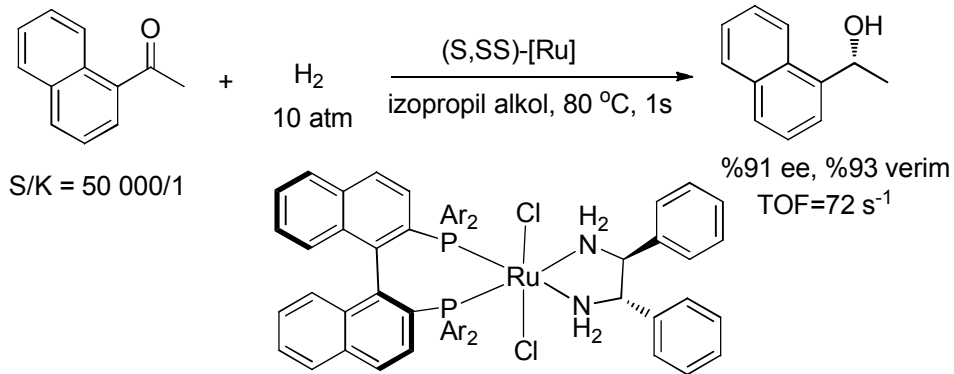
Şekil 1.6. trypargin bileşiğinin sentezi

Literatür taraması gerçekleştirildiğinde gerek doğal ürünlerin gerekse sentetik ilaç aktif ham maddelerin sentezinde asimetrik hidrojenasyon reaksiyonu ile oluşabilen birçok önemli molekülün bulunduğu görülmektedir. Bu ilaç aktif hammaddelerinden bazıları (Şekil 1.7) içerisinde verilmektedir. Genellikle Rutenyum metal katalizörü ile yapılan hidrojenasyon reaksiyonu için kullanılan komplekslerin difosfinil bileşikleri ile birlikte diamino bileşiklerinin de yapıda bulunduğu komplekslerin tercih edildiği görülmektedir (Noyori ve Ohkuma,2001; Li ve arkadaşları,2005; Martins ve arkadaşları,2009; Nugent ve El-Shazly,2010; Villa-Marco ve arkadaşları,2010).



Şekil 1.7. Sentezik ve doğal ilaç etken maddesi örnekleri

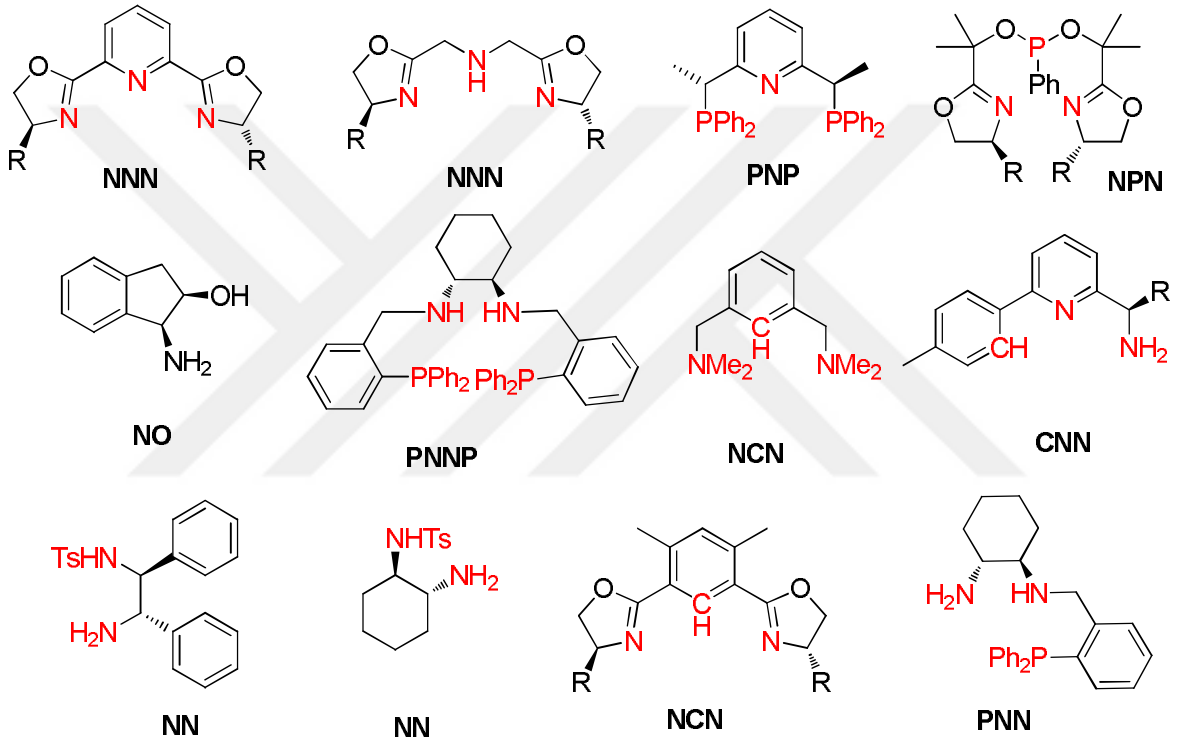
Rutenyum metalinin Rh, Ir ve Co komplekslerine göre daha az reaktif olmasından dolayı uygun reaksiyon koşullarında kemoseçicilik, regioseçicilik ve stereoseçiciliğe etki ettiği de rapor edilmiştir. Noyorinin 1995 yılındaki yaptığı çalışmada difosfinil bileşiklerinin Rutenyum kompleksleri hem hidrojenasyon hem de transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılmıştır. (Şekil 1.8) daki gibi çift dişli fosfor bileşiği ile çift dişli azot bileşiklerinden oluşan rutenyum kompleksleri sentezlemiştir. Bu katalizör ortamında ketonların sekonder alkollere dönüştürülmesi reaksiyonunda hem enantiyo seçici hidrojenasyon hem de enantiyoseçici transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında oldukça yüksek katalizleme gücüne sahip olduğu gösterilmiştir (Noyori ve Ohkuma,2001).



Şekil 1.8. Rutenyum komplekslerinin hem hidrojenasyon hem de transfer hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanılması

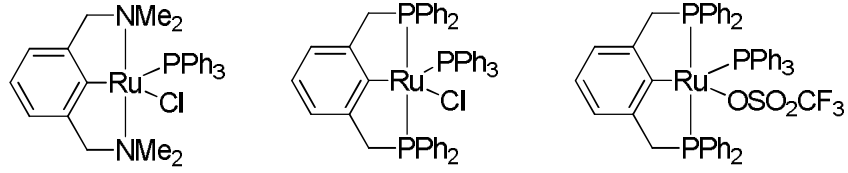
## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Noyori'nin öncülüğünde bir kısım difosfor ve daimin içeren rutenyum kompleksleri geliştirilmiştir. Bunun sebebi ise bu tip ligantların yapısının özel olması sebebi ile enantiyoseçicilik oranına etkisi oldukça büyüktür. Bununla beraber çeşitli ligant sistemleri dizayn edilmiş, bu çok dişli ligantların uç atomları NNN, PNP, NPN, NNP ve PNO gibi üç dişli ligantlar olduğu gibi NNNN, PNNP gibi dört dişli ligantlarda olabilmektedir (Şekil 2.1.) (Baratta ve arkadaşları,2006; Gladiali ve Alberico,2006; Ito ve arkadaşları,2008; Ito ve arkadaşları,2009; Mezzetti,2010; Bossi ve arkadaşları,2011).



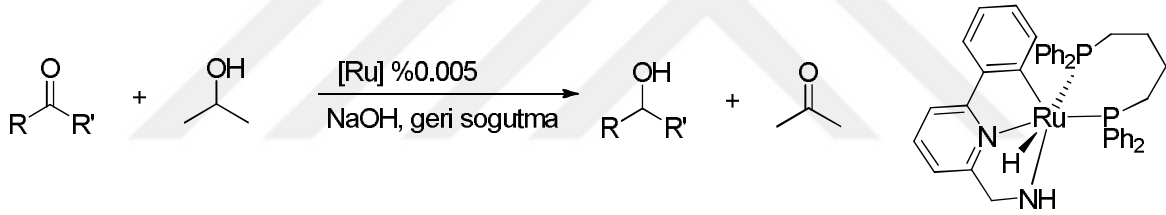
Şekil 2.1. Üç ve dört dişli ligant örnekleri

Son zamanlarda pincer olarak adlandırılan PCP ve NCN ligantlarının (Şekil 2.2) transfer hidrojenasyon reaksiyonu için uygun bir katalizör sistemi olduğu gösterilmiştir. Van Koten ve arkadaşları PCP ve NCN ligantlarının rutenyum komplekslerinin katalitik transfer hidrojenasyon reaksiyonları için güçlü bir potensiyeye ve seçiciliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (Dani ve arkadaşları,2000; Dani ve arkadaşları,2000).



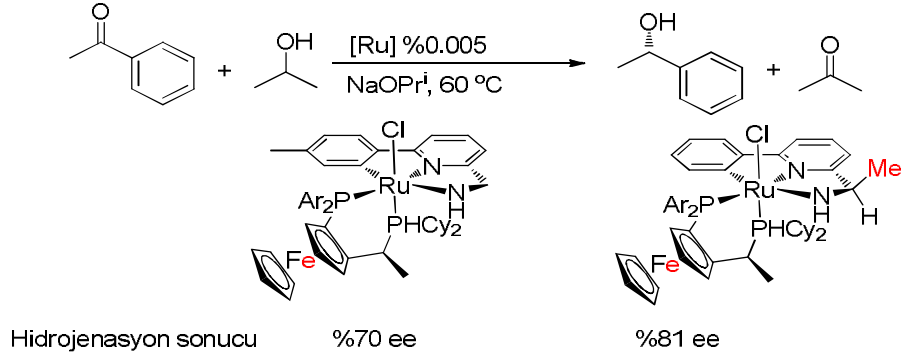
Şekil 2.2. PCP ve NCN ligant tipleri

Bu tip ligantların rutenyum komplekslerinin yaygın bir şekilde kullanılması bu saha da yeni çalışmaların önünü açmıştır. Baratta ve arkadaşlarının pincer tipi ligantlarda NCN yerine CNN tipi üç dişli ligant sistemini kullanmışlardır. Bu ligant sistemi ile sentezledikleri rutenyum komplekslerinin birim zamandaki dönüşüm hızının yüksek olması bu tip ligantların yeniden dizayn edilme yolunu açmıştır. Baratta ve arkadaşlarının 2005 yılında 2-(aminometil) piridin ligandının ve difosfin bileşiklerinin Ru(II) ile yaptığı kompleksleri katalizörlüğünde transfer hidrojenasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon ortamında birçok ketonun 2-propanol ortamında ürüne dönüşümünün hızlı bir şekilde gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (Şekil 2.3) (Baratta ve arkadaşları,2007; Baratta ve Rigo,2008).



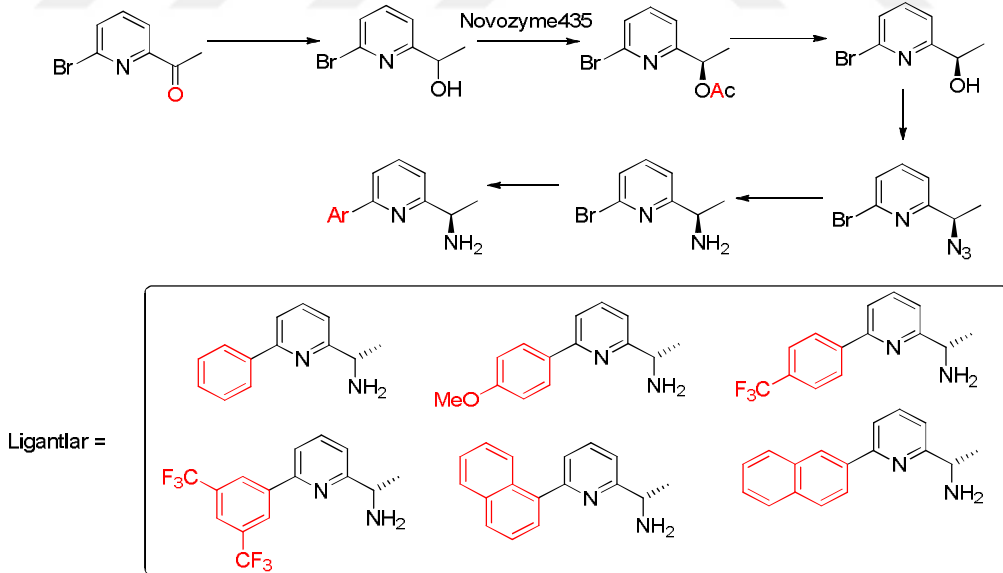
Şekil 2.3. Transfer Hidrojenasyon denemeleri

2009 yılında Baratta ve arkadaşlarının piridin grubu içeren ve PYME olarak adlandırılan ligantların difosfor bileşikleri ile Rutenyum komplekslerini kullanarak yaptıkları transfer hidrojenasyon reaksiyonlarındaki denemelerinde mükemmel sayılabilecek bir sonuç olan %99 enantiyomerik aşırılığa varan değerler elde etmişlerdir. ATH reaksiyonunda asimetrik merkezin fosforlu yapı olan JOSIPHOS bileşiğinde olmasının dışında azotlu bileşikte de asimetrik merkezin bulunması enantiyomerik zenginliği az da olsa arttırdığını (%70 ee den %81 ee) rapor etmişlerdir (Şekil 2.4) (Baratta ve arkadaşları,2009).



Şekil 2.4. Asimetrik Transfer Hidrojenasyon denemeleri

2010 yılında Baratta ve arkadaşları çeşitli kiral HCNN ligantları sentezleyerek transfer hidrojenasyon çalışmalarına devam etmişlerdir. Bu çalışmalarını için kullandıkları ligantları enzim kullanarak ve 6 basamakta sentezlemektedirler (Şekil 2.5). Sentezledikleri bu ligantlarla Şekil 14’te gösterilen ATH çalışmalarının test reaksiyonu olan asetofenonun izopropil alkol içerisindeki transfer hidrojenasyonu ile %84-92 arasında değişen enantiyomerik aşırılıklar elde etmişlerdir. Ancak, Baratta ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada sentezledikleri CNN tipi pincer ligantlarının optikçe saflığı %95-98 arasında olmuş, piridin halkası içeren bileşiklerin optikçe saf olarak elde edilebilmesinde güçlükler yaşandığı da kaydedilmiştir. (Baratta ve arkadaşları,2010).

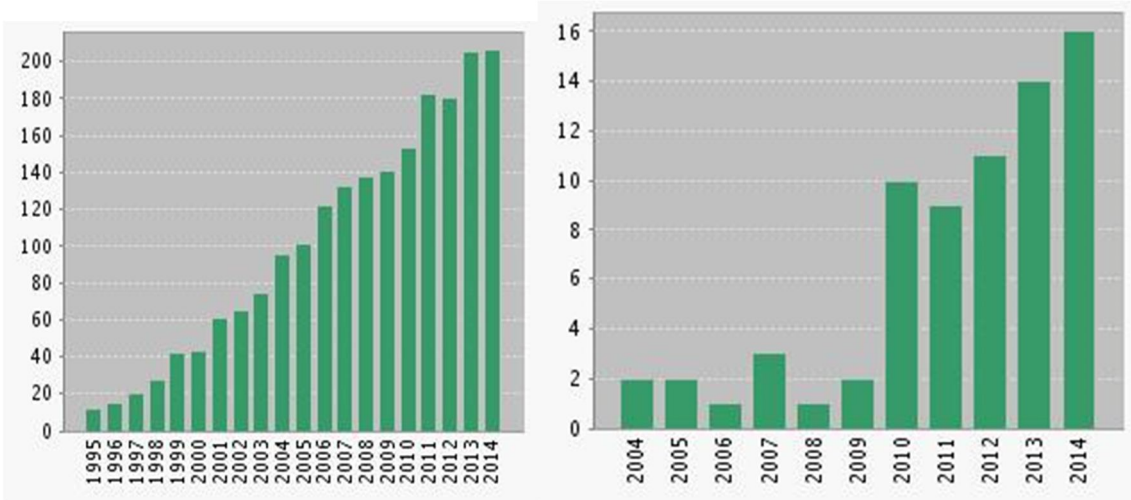


Şekil 2.5. HCNN Ligant Sentezi

Literatürde üç dişli ligand olarak NPN, NCN, PNP, PNN, PNO, ve NNO donor atomlarına sahip ligandlar kullanılarak rutenyum kompleksleri hazırlanmış ve asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonundaki etkileri araştırılmıştır. Her bir katalizörün etki parametreleri reaksiyon şartlarına göre değişmekte ve farklı aktiviteler gösterebilmektedir.

Rutenyum kompleksleri için birçok ligand sistemleri dizayn edilerek katalitik aktivite ve enantiyo seçicilik üzerine yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Rutenyum metalinin uygun koordinasyonda ve uygun bir asimetrik çevreye sahip olacağı şekilde ligand yapıları oluşturulmakta ve ATH reaksiyonundaki etkileri, mekanizması incelenmektedir (Baratte ve arkadaşları,2006; Gladiali ve Alberico,2006; Ito ve arkadaşları,2008; Ito ve arkadaşları,2009; Mezzetti,2010; Bossi ve arkadaşları,2011).

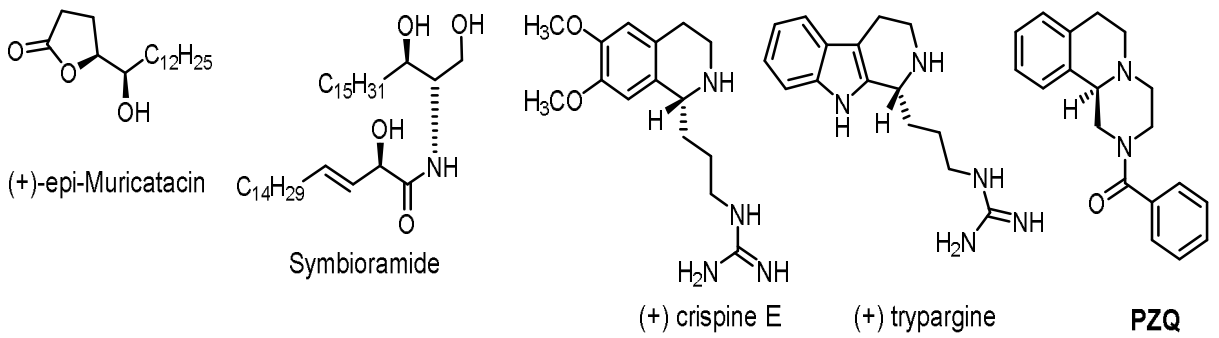
Bu öncü çalışmaların akabinde literatür de yaygın bir şekilde Rutenyum(Ru), Rodyum(Rh), Osmiyum (Os) İridyum(Ir) metal kompleksleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Buna ek olarak son zamanlarda demir(Fe) metalinin kullanıldığı katalizör sistemleride bu alanda ilerleme kaydetmektedir(Mikhailine ve Morris,2010; Sues ve arkadaşları,2011).Web of Science bilimsel makale araştırma veri tabanı verilerine göre literatürde transfer hidrojenasyon alanında 2015 yılına kadar 7677 araştırma makalesi ve review yayımlandığı görülmüştür. Bu çalışmalarda 845 makale rodyum metali, 673 makale iridyum ve 2066 adet bilimsel yayın ise rutenyum üzerine yapılmış olup rutenyum üzerine yapılan transfer hidrojenasyon araştırması ise düzenli bir şekilde arttığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışma alanında 2015 yılına kadar Türkiye adresli toplam 71 adet makale olduğu ve 2010 yılından itibaren bu konuda yapılan çalışmaların arttığı da kaydedilmiştir(Web1 2015)(Şekil 2.6)



Şekil 2.6. Rutenyum katalizli transfer hidrojenasyon çalışmalarının analizi

Hidrojenasyon ve transfer hidrojenasyon reaksiyonları ile asimetrik merkeze sahip ve enantiyomerik zenginliği yüksek ürünler elde edilebilmektedir. Bu ürünlerin sentezi, ilaç aktif ham maddelerinin başlangıç maddeleri, birçok organik sentez için çıkış bileşikleri (aminoasitler, aminler, alkoller vb.) veya direk hedef ürünlerin sentezlenmesine olanak

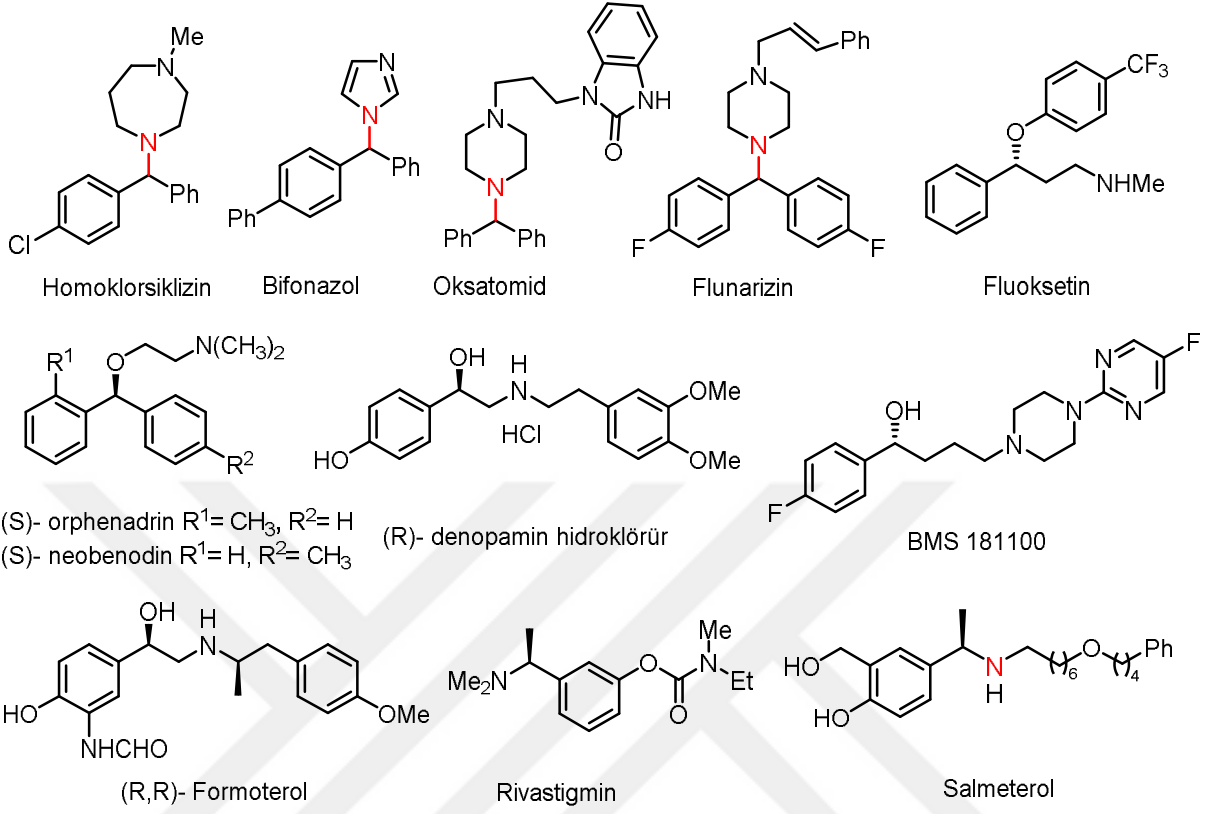
sağlamaktadır. Bu kapsamda enantiyomerik zenginliği yüksek 5-hidroksialkil butan-4-olidin yapısındaki bileşiklerin farmakolojik olarak önemli özelliklerinin yanı sıra birçok doğal bileşiğin yapısında da bulunması önem arz etmektedir. Bu yapılar arasında dikkat çeken ise (+)-*epi-muricatacin* adı verilen yapıdır(Kumaraswamy ve arkadaşları,2010).Doğal ürünlerden guanidin türevi olan *trypargin* bileşiği Afrika kurbağa türlerinden birinin derisinden izole edilerek yapısı aydınlatılmıştır(Czarnocki ve arkadaşları,2008). Yine guanidin türevi olan ve Çinliler tarafından soğuk algınlığı, romatizma ve boğaz ağrılarına iyi gelen *Carduus crispus* L. bitkisinin bazı kanser hastalıklarında kullanımı da dikkat çekmektedir. Bu bitkiden elde edilen ekstraktların crispine A-Eanti kanser etkisinin olduğu tespit edilmiştir(Van Wagoner ve arkadaşları,1999; Zhang ve arkadaşları,2002; Pilli ve Rodrigues,2009). Praziquantel (PZQ) bileşiği de ticari olarak üretilmekte ve ilaç olarak kullanılmaktadır(Roszkowski ve arkadaşları,2006). Bu bileşiğin parazitlerin sebep olduğu enfeksiyon ve kurtlanma tedavisinde kullanıldığı ve yılda yaklaşık 200 milyon ile 650 milyon kişinin bu enfeksiyona tutulma riski altında olduğu bilinmektedir. Bu hidrojenasyon reaksiyonu ile moleküldeki imin yapısı indirgenerek Praziquantel bileşiğinin ara basamağı olan optikçe saflığı yüksek sekonder amin oluşmaktadır. Ayrıca Sybioramid bileşiğinin kan kanseri (lösemi) hücrelerine karşı anti kanser bir etkisi olduğu ortaya çıkmış olup bu bileşiklerin rutenyum kompleksi varlığında asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonu yöntemiyle sentezlendiği literatürde görülmektedir(Azuma ve arkadaşları,2003; Takanami ve arkadaşları,2005)(Şekil 2.7).



Şeki 2.7. Transfer hidrojenasyonla elde edilen doğal ürünler

Literatür taraması gerçekleştirildiğinde gerek doğal ürünlerin gerekse sentetik ilaç aktif ham maddelerin sentezinde asimetrik hidrojenasyon reaksiyonu ile oluşabilen birçok önemli molekülün bulunduğu görülmektedir. Bu ilaç aktif hammaddelerinden bazıları (Şekil 2.8.) içerisinde gösterilmiştir(Noyori ve Ohkuma,2001; Li ve arkadaşları,2005;

Wettergren ve arkadaşları,2006; Martin ve arkadaşları,2009; Nugent ve El-Shazly,2010; Villa-Marcos ve arkadaşları,2010)



Şekil 2.8. Transfer hidrojenasyonla elde edilebilen önemli bileşikler

### 3.MATERYAL METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Kapalı Formülü	Firma Adı
L-Valin	$C_5H_9NO_2$	Aldrich
Rutenyum(III) Klorür	$RuCl_3 \times H_2O$	aber
Dppb	$C_{28}H_{28}P_2$	Fluka
Antranil Amid	$C_7H_8N_2O$	Aldrich
N,N- Dietil Alanin	$C_{10}H_{15}N$	Aldrich
Fosfor Oksi Klorid	$POCl_3$	Aldrich
Trifenil Fosfin	$C_{18}H_{15}P$	Aldrich
Asetofenon	$C_8H_8O$	Aldrich
2-Propanol	$C_3H_8O$	Aldrich
2'-Metil Asetofenon	$C_9H_{10}O$	Alfa-Aesar
3'-Metil Asetofenon	$C_9H_{10}O$	Alfa-Aesar
4'-Metil Asetofenon	$C_9H_{10}O$	Merck
2'-Metoksi Asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa-Aesar
3'-Metoksi Asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa-Aesar
4'-Metoksi Asetofenon	$C_9H_{10}O_2$	Alfa-Aesar
2'-Bromo Asetofenon	$C_8H_7BrO$	Alfa-Aesar
3'-Bromo Asetofenon	$C_8H_7BrO$	Alfa-Aesar
4'-Bromo Asetofenon	$C_8H_7BrO$	Alfa-Aesar
1-Fenilpropan-1-on	$C_9H_{10}O$	Fluka
2-Metil-1-Fenilpropan-1-on	$C_8H_{12}O$	Merck
1-(Naftelen-2-il)etan-1-on	$C_{12}H_{10}O$	Alfa-Aesar
1-(Naftelen-1-il)etan-1-on	$C_{12}H_{10}O$	Alfa-Aesar
Metanol	$CH_3OH$	Alfa-Aesar
Sodyum Bikarbonat	$NaHCO_3$	Merck

Sodyum Hidroksit	NaOH	Merck
Tetrahidrofurana (THF)	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O	Merck
Sodyum Sülfat	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Merck
Di Etil Eter	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	Merck
Trifloro Asetik Asit (TFA)	CF <sub>3</sub> COOH	Merck
Potasyum Hidroksit	KOH	Tekkim
Hidroklorik Asit	HCl	Tekkim
p-Toluensülfonoik asit	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> H	Tekkim
Etil Asetat	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Tekkim
Dikloro Metan	CH <sub>2</sub> Cl	Tekkim
Etanol	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Tekkim
Hekzan	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	Tekkim
Aseton	CH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub>	Aldrich
Benzen	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	Tekkim
Trietil Amin	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N	Tekkim
Sodyum İzopropoksit	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NaO	Tekkim
Sodyum <i>t</i> -Butoksit	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NaO	Tekkim
Potasyum <i>t</i> -Butoksit	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> KO	Tekkim
Di Metoksi Etan (DME)	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	Tekkim
Toluen	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	VWR
Di <i>t</i> -Bütil dikarbonat	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	Merck
Etil Kloro Format	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClO <sub>2</sub>	Merck

### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Electrothermal 9200 erime noktası tayin cihazı ve infrared (IR) için Perkin Elmer UATR two FTIR Spektrometre cihazı kullanılmıştır. IR için kullanılan birim cm<sup>-1</sup> olup şu kısaltmalar kullanılmıştır; güçlü (s), orta (m) ve zayıf (w). <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Varian Mercury 400 MHz ve Bruker (300 MHz, 400 MHz and 600 MHz) lik cihazlarda alınmış ve singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multipllet (m) şeklinde kısaltmalar kullanılmıştır;. Kütle spektrumları için Shimadzu LCMS-8040 Triple Quadrupole mass spectrometer ve ESI/MS Tandem mass spectrometry cihazı kullanılmıştır. HPLC için Hitachi L-2400 cihazı ile birlikte Chiralcel AD-H kolonu ve GC için YL Instrument 6500 GC System cihazı ile

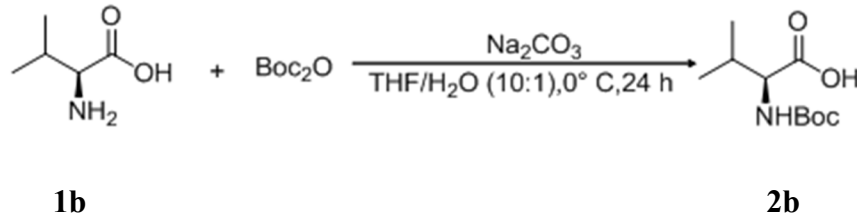
birlikte HP-Chiral-20B (30m x 0.25 mm x 0.25 µm) kolonu kullanılmıştır. Sentezlenen ürünlerin optikçe aşırılığı için Kruss P3000 polarimetre cihazı 10 cm boyunda 1 mL' lik hacimdeki tüpler kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin hepsi ham olarak ve reaksiyon ortamından alınan örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve Merck firmasından temin edilen alüminyum levhalar üzerinde 0.2mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış, maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Rutin olarak saflaştırma işleminde kolon kromatografisi (ildam) kullanılmış çözücü olarak hekzan (destile) ve etil asetat kullanılmıştır. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur. Reaksiyonda kullanılan reaksiyon çözücüleri Purificaiton of Laboratory chemicals' kitabındaki yöntemler kullanılarak saflaştırılmıştır.

## 3.2. Metod

### 3.2.1. Sentez

#### 3.2.1.1. 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-3-metilbütanoil asit ( 2b) Sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.)

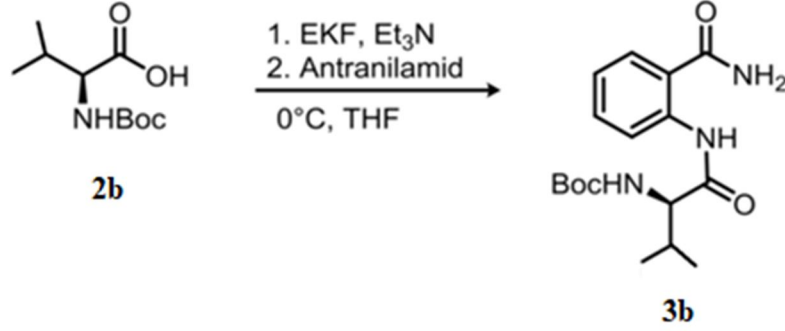


Şekil 3.1. 2-((tert-bütoksikarbonil)amino)-3-metilbütanoil asit ( 2b) Sentezi

0° C' de ki L-Valin 'in üzerine (9.76 g, 83,4 mmol), su/THF (100/10 mL) ilave edilerek çözelti üzerine sırasıyla önce  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (17,68 g, 166,8 mmol) ve sonra  $\text{Boc}_2\text{O}$ (di tert bütoksi karbonik anhidrit)(20.2 g, 91.8 mmol) ilave edildi. İlaveler tamamlandıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosunda pH=2 oluncaya kadar HCl (%10) ile asitlendirildi. Daha sonra reaksiyon karışımı EtOAc (3x150 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz brine çözeltisi ile yıkandı. Yıkanan organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulurak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 2-((tert-

bütoksikarbonil)amino)-3-metilbütanoil asit **2b** (18.28 g, 84.12 mmol) % 100 verimle elde edildi.

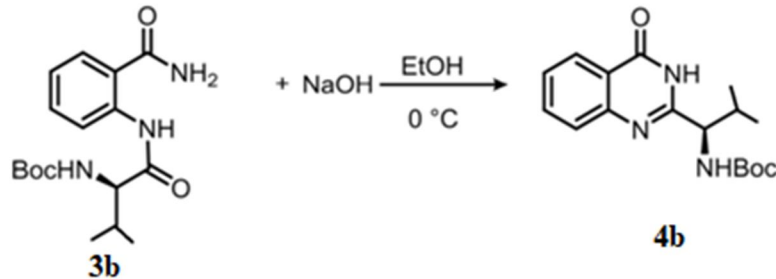
**3.2.1.2. t-bütil (R)-(1-((2-karbonilvalinamino)-1-okso-3-valinpropan-2-il)karbamat 3b sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.)**



Şekil 3.2. 3b bileşiğinin sentezi

THF (200 mL) içerisinde hazırlanan t-bütoksikarbonil L-Valin **2b** (17.03 g, 64.2 mmol) çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 20 dakika arayla, sırasıyla Et<sub>3</sub>N (6.5 g, 64.2 mmol) ve THF (40 mL) içerisindeki EKF (6.97 g, 64.2 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım üzerine 1 saat sonra (0°C'de) THF (130 mL) içerisinde çözülmüş antranilamid (13.2 g, 96.3 mmol) ilave edildi (15 dk.) ve oda sıcaklığında karıştırıldı (12 saat). İTK ile reaksiyon takip edildi. Karışım etilasetat fazına alınarak sırasıyla; su (100 mL), HCl (3M, 200 mL) ve brine ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün hekzan/dietileter karışımından kristallendirildi. Katı madde basınç altında süzülükten sonra t-bütil (R)-(1-((2-karbonilvalinamino)-1-okso-3-valinpropan-2-il)karbamat **3b** sentezi **3b** (18.71 g, 48.8 mmol) beyaz renkli % 78 verimle elde edildi (Şekil 3.2.)

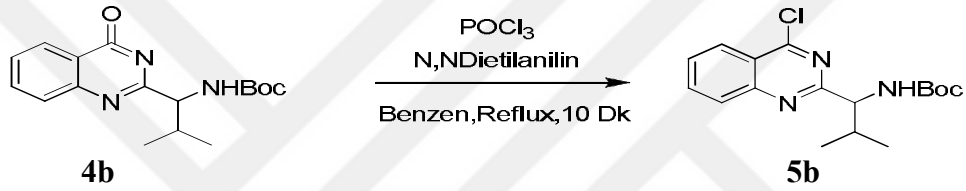
**3.2.1.3. t-bütil (R)-(1-(4-okso-3,4-dihidroksikinazolin-2-il)-2-valinetil)karbamat 4b sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.)**



Şekil 3.3. 4b bileşiğinin sentezi sentezi

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

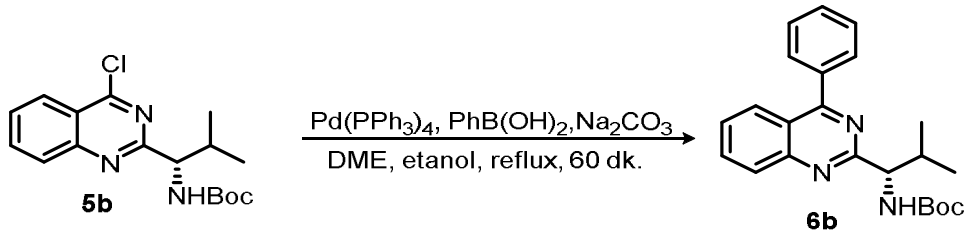
### 3.2.1.4. tert-butül 1-(4-kloro-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-metilpropilkarbamat 5b Sentezi ((Karabuğa ve arkadaşları 2015) çalışmasına göre sentezlenmiştir.)



Şekil 3.4. 5b bileşiğinin sentezi

25 mL benzen içerisindeki BocVal QH 4b (1.50 gr, 473 mmol) çözeltisine N,N-Dietilanilin (1.41 gr, 9.46 mmol) ve POCl<sub>3</sub> (2.17 gr, 14.2 mmol) ilave edilerek on dakika reflux edildi. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma 75 mL EtOAc ilave edilerek önce buzlu su (50 mL) daha sonra 2M HCl (50 mL) ve brine çözeltisi (150 mL) ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı ve hekzan/EtOAc (3:1) ile fraksiyonda BocValQCl 5b (1.23 gr, 3.51 mmol) %82 verimle elde edildi. turuncu yağmsı bir renk.

### 3.2.1.5. (S)-t-butül (2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat 6b sentezi



Şekil 3.5. (S)-t-butül (2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat 6b sentezi

DME (30 mL) içerisindeki (*S*)-*t*-butil (2-metil-1-(4-klorokinazolin-2-il)propil) karbamat **5b** (1.23 g, 3.76 mmol) üzerine sırasıyla Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104.22 mg, 0.09 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (771 mg, 4.51 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 mL, 10M suda) ve etanol (25 mL) ilave edilerek refluks yapıldı. İTK ile reaksiyonun bittiği gözlemlendikten sonra (1 saat) karışım oda sıcaklığına getirildi ve etilasetat fazına alınarak ekstrakte edildi. Organik faz brine çözeltisi ile yıkandı, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi yapıldı (Hekzan/Etilasetat (6:1)) ve (*S*)-*t*-butil (2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat **6b** (1.3 g, 3.44 mmol) %91 verimle elde edildi. (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) (Ek 1).

**e.n.** : 104-106 °C;

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 8.07 (1H, d, *J* = 8.0, Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.3, Hz), 7.87 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.8-7.74 (2H, m), 7.62-7.51 (4H, m), 5.95 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, *NHBoc* major inversion), 5.85 (1H, bs, *NHBoc* minor inversion), 5.07 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, *CHNHBoc* major inversion), 4.97 (1H, bs, *CHNHBoc* minor inversion), 2.44 (1H, dt, *J* = 12.6, 6.2 Hz, *CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>* major inversion), 2.41 (1H, bs, *CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>* minor inversion), 1.48 (9H, s, C(*CH<sub>3</sub>*)<sub>3</sub>), 1.02 (3H, d, *J* = 6.8 Hz (*CH<sub>3</sub>*)CH), 0.90 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, (*CH<sub>3</sub>*)CH).

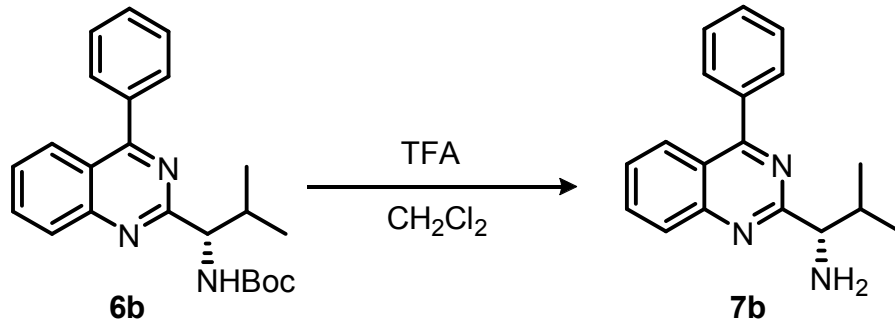
**<sup>13</sup>C NMR (120 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm** : 168.2, 164.8, 156.0, 150.9, 137.3, 133.5, 130.0, 129.9, 128.7, 128.5, 127.1, 127.0, 121.6, 79.0, 61.3, 34.0, 28.5, 19.8, 17.4.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>)** : 3462, 2970, 2928, 1738, 1712, 1558, 1485, 1444, 1389, 1379, 1344.

**MS (ES<sup>+</sup>) HRMS** : [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na için hesaplanan : 400.2001, bulunan : 400.2014.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>); ee: 99%; alıkonma zamanı 14.26 dk., Chiralcel AD-H, 90:10 hekzan -<sup>i</sup>PrOH, akış hızı: 1 mL/min, 254 nm.

### 3.2.1.6. (S)-2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin 7b sentezi



Şekil 3.6. (S)-2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin 7b sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) içerisinde çözülmüş (S)-t-butil (2-metil-1-(4-klorokinazolin-2-il) propil) karbamat **6b** (2 g, 5.3 mmol) üzerine damla damla TFA (6.04 g, 53 mmol) eklendi. Reaksiyona İTK yapılarak (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol(12:1)) ilerlemesi takip edildi. Çözücüsü uzaklaştırılan madde üzerine damla damla KOH (90 mL; %10) çözeltisi damlatılarak pH:9 olarak ayarlandı. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) ile yıkanan maddenin çözücüsü döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Metanol 12:1) ve (S)-2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propanamin**7b** %75 verimle 1.1 g olarak elde edildi (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**)(Ek 2)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 8.75 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 8.07 – 8.01 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.5, 5.4, 2.0 Hz), 7.71 – 7.67 (2H, m), 7.56 – 7.43 (4H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.2 Hz, CHNH<sub>2</sub>), 2.66 (1H, qt, J = 13.7, 7.0 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 0.97 (3H, d, J = 7.0 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH).

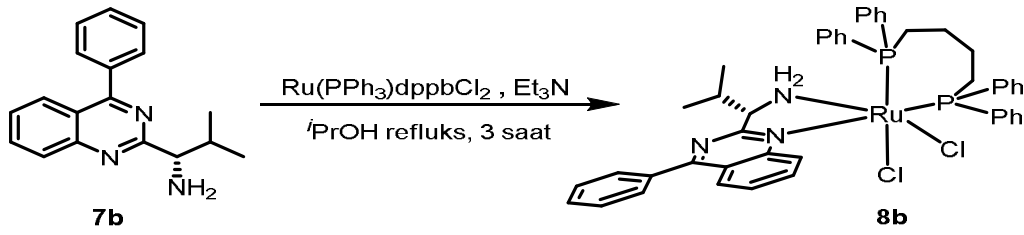
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 169.1, 159.9, 150.5, 136.6, 134.2, 130.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 127.1, 121.9, 60.7, 31.8, 18.4, 17.0.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3357, 2960, 1737, 1677, 1613, 1563, 1545, 1486, 1387.

MS (ES<sup>+</sup>) HRMS :[M+H]<sup>+</sup>C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> için hesaplanan : 278.1657, bulunan: 278.1656.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 40 (c= 0.9, EtOH); ee: 99%; alıkonma zamanı 15.7 dk., Chiralcel AD-H, 90:10 hekzan -<sup>i</sup>PrOH, akış hızı : 1 mL/min, 254 nm.

### 3.2.1.7. L-Valin temelli kompleks 8b bileşiminin hazırlanması



Şekil 3.7. L-Valin temelli kompleks 8b bileşiminin hazırlanması

Yuvarlak dipli bir balonda azot gazından geçirilmiş 2-propanol (15 mL) içerisinde çözülmüş (*S*)-2,metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin **7b** (300 mg, 1.09 mmol) üzerine sırası ile Ru(PPh<sub>3</sub>)dppbCl<sub>2</sub> (750 mg, 0.87 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (870 mg, 8.7mmol) ilave edildikten sonra reflüks yapıldı (azot gazı altında 3 saat). Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek etil eter (20 mL) ve hekzan (30 mL) ile yıkandı. Kompleks **8b** (350 mg, 0.4 mmol) %35 verimle turuncu renkli katı madde olarak elde edildi (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) (Ek 3,EK 4)

e.n. : 231-233 °C.

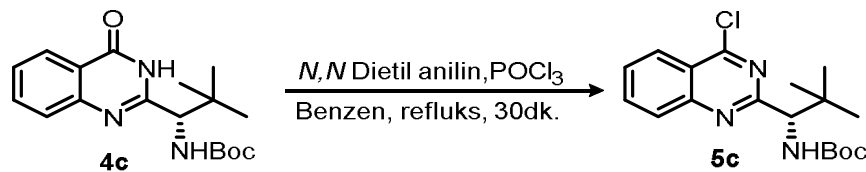
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 10.40 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 8.04 (2H, s), 7.95 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.77 – 7.08 (20H, m), 6.64 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 6.37 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.22 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.42 – 0.72 (5H, m), 0.51 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 0.43 (3H, d, *J* = 7.1 Hz).

<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm :52.52 (d, *J* = 38.9 Hz), 40.61 (d, *J* = 38.9 Hz).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3458, 2969, 1738, 1566, 1529, 1433, 1365, 515, 503.

MS (ES<sup>+</sup>) HRMS : [M-Cl+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>ClN<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Ru için hesaplanan : 881.2243, bulunan : 881.2245.

### 3.2.1.8. (*S*)-*t*-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat **5c** sentezi



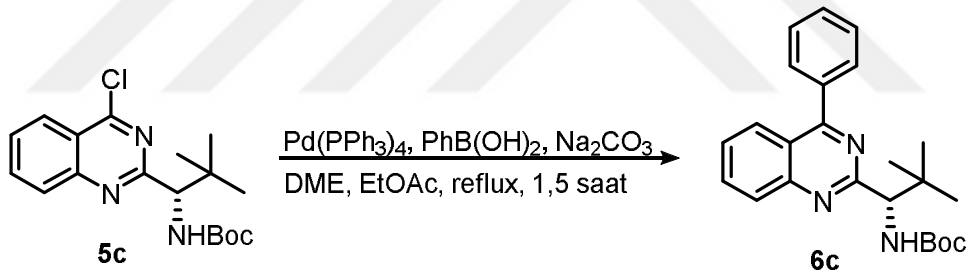
Şekil 3.8. (*S*)-*t*-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat **5c** sentezi

Benzen (85 mL) içerisindeki (*S*)-*t*-butil[2,2-dimetil-1-(4-okso-3,4-dihidrokinozilin-2-il)propil] karbamat **4c**(5 g, 15.14 mmol) üzerine sırasıyla *N,N*-dietilanilin (4,64 g, 30.30 mmol) ve POCl<sub>3</sub> (6.77 g; 45.43 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks yapılarak ilerleyişi İTK ile takip edildi (30 dk.). Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı etil asetat (200 mL) fazına alınarak sırası ile buzlu su (50 mL), HCl (2M, 200 mL) ve brine çözeltisi (200 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Ham ürüne kolon kromatografisi (hekzan/etilasetat 10:1) uygulandı ve (*S*)-*t*-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat **5c**(3.2 g; 9.1 mmol) %60 verimle elde edildi (Şekil ). (Ek 5)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm : 8.10 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ), 7.92 – 7.72 (2H, m), 7.54 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.07 (1H, bs, *NHBoc*), 4.53 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, *CHBu*<sup>t</sup>), 1.34 (9H, s), 0.96 (9H, s).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δppm : 161.5, 158.2, 155.9, 145.8, 135.6, 127.8, 126.7, 125.6, 121.3, 79.5, 61.8, 36.0, 28.7, 27.1.

### 3.2.1.9. (*S*)-*t*-butil [ 2,2 dimetil-1-(4-fenilkinozilin-2-il ) propil] karbamat **6c** sentezi



Şekil 3.9. (*S*)-*t*-butil [ 2,2 dimetil-1-(4-fenilkinozilin-2-il ) propil] karbamat **6c** sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda DME (20mL) içerisindeki (*S*)-*t*-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat **5c** (2,2 g; 6,25 mmol) karışımı sırası ile Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (144 mg; 0,125mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (1,28g; 7,5 mmol ) ve Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.3 mL, 1M su içerisinde) ve etanol (20mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı reflüks edilerek İTK ile reaksiyon takibi yapıldı (1,5 saat). Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı etil asetat (200 ) fazına alınarak ekstrakte edildi ve organik faz doygun tuz çözeltisi (200 mL) ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü düşük basınçta döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi (Hekzan/Etilasetat (12:1, R<sub>f</sub>=0,68)) uygulandı ve (*S*)-*t*-butil [3-metil-1-(4-fenilkinozilin-2-il) butil] karbamat **6c** (7,77 g; 19,85 g/mmol) %79 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi (Şekil ). (Ek 6)

e.n. : 100-102 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8.12 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.90 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.79 (2H, m), 7.65 – 7.52 (4H, m), 6.06 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *NHBoc*), 5.03 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *CHNH*), 1.46 (9H, s), 1.05 (9H, s).

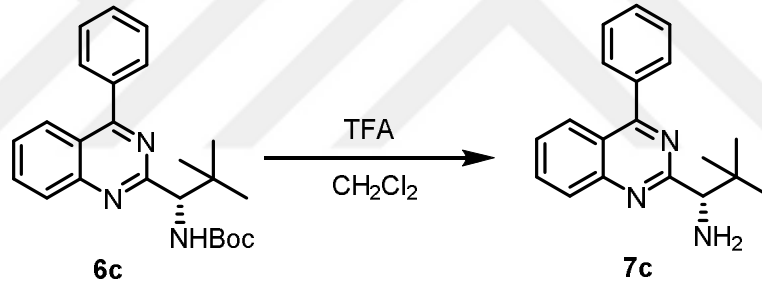
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm : 167.3, 164.2, 155.8, 150.8, 137.4, 133.5, 130.1, 129.9, 129.5, 128.9, 128.5, 127.2, 126.9, 121.6, 115.4, 79.0, 64.1, 36.7, 28.5, 26.9.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3420, 2958, 1709, 1615, 1565, 1545, 1499, 1484, 1390, 1364, 1353.

MS (ES<sup>+</sup>) HRMS : [M+H]<sup>+</sup>C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan : 392,2338 bulunan: 392.2338.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -71 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>); ee: 99%; alıkonma zamanı 8.66 dk., Chiralcel AD-H, 98:2 hekzan - <sup>i</sup>PrOH, akış hızı : 1 mL/min, 254 nm.

### 3.2.1.10. (S)-2,2-dimetil-1-4(4-fenilkinazolin-2-il)propan-1-amin 7c Sentezi



Şekil 3.10. (S)-2,2-dimetil-1-4(4-fenilkinazolin-2-il)propan-1-amin 7c Sentezi

Yuvarlak dipli bir balonda CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) içerisindeki (*S*)-*t*-butil [3 metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il) bütül] karbamat **6c** (1.67g, 4.28 mmol) üzerine oda sıcaklığında damla damla TFA (3.63 mL, 4.9 g, 42.8 mmol) eklendi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol (12:1)) takibi ile yapıldı. Reaksiyon çözücüsü ve aşırı TFA düşük basınçta uzaklaştırılarak kalıntı üzerine damla damla NaOH (1M, 25 mL) ilave edildi ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) fazına alınarak ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemleri yapıldıktan sonra organik fazın çözücüsü döner buharlaştırıcı ile ortamdaki uzaklaştırıldı ve elde edilen ham ürüne kolon kromatografisi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Metanol 12:1 Rf:0.6) uygulanarak saflaştırıldı. (*S*)-2,2-dimetil-1-4(4-fenilkinazolin-2-il) propan-1-amin **7c** %74 verimle katı olarak elde edildi (Şekil). (Ek 7)

e.n. : 73-75 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :** 8.82 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 8.10 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.84 (1H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.77 (2H, m), 7.60 – 7.51 (3H, m), 4.58 (1H, s, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.15 (9H, s, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

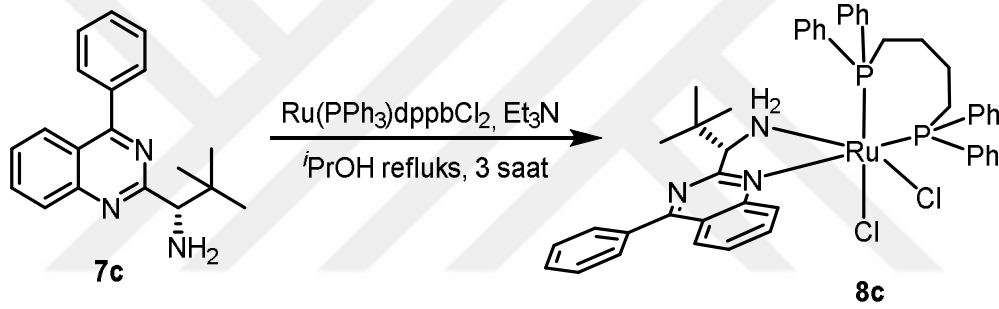
**<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :** 168.2, 159.6, 150.6, 136.7, 134.0, 130.2, 130.2, 129.0, 128.6, 128.0, 127.0, 121.9, 64.3, 35.2, 26.7.

**IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) :** 3396, 2964, 1672, 1613, 1565, 1545, 1486, 1388.

**MS (ES<sup>+</sup>) HRMS :** [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> için hesaplanan : 292.1814, bulunan: 292.1800.

[*a*]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -19 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>); ee: 99%; alıkonma zamanı 11.6 dk., Chiralcel AD-H, 90:10 hekzan-<sup>i</sup>PrOH, akış hızı : 1 mL/min, 254 nm.

### 3.2.1.11. L-t-Lösin temelli kompleks 8c bileşiğinin hazırlanması



Şekil 3.11. L-t-Lösin temelli kompleks 8c bileşiğinin hazırlanması

Yuvarlak dipli bir balonda azot gazından geçirilmiş 2-propanol (10 mL) içerisinde çözülmüş (*S*)-2,2-dimetil-1-4(4-fenilkinazolin-2-il)propan-1-amin 7c (200 mg, 0.68 mmol) üzerine sırası ile Ru(PPh<sub>3</sub>)dppbCl<sub>2</sub> (585 mg, 0.55 mmol) ve Et<sub>3</sub>N (685 mg, 6.8 mmol) ilave edildikten sonra azot gazı altında geri soğutma yapıldı (3 saat). Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı süzülerek süzüntü üzerine hekzan (30 mL) eklendi çöken katı yeniden süzülerek hekzan (50 mL) ile yıkandı. Kompleks 8c (355 mg, 0.4 mmol) %58 verimle turuncu renkli madde olarak elde edildi (Şekil .) (Ek 8)

e.n. : 199-201 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 10.46 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.48 (2H, m), 8.01 (2H, m), 7.85 – 7.19 (m, 21H), 6.87 (2H, bs), 6.64 (1H, m), 6.39 (2H, m), 4.76 (1H, bs), 4.35 – 3.81 (2H, m), 3.55 – 3.39 (2H, m), 2.31 – 1.46 (3H, m), 1.08 (2H, m), 0.76 (9H, s).

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 55.99 (d, *J* = 41.2 Hz), 52.87 (d, *J* = 39.0 Hz), 42.27 (d, *J* = 41.2 Hz), 39.46 (d, *J* = 39.0 Hz).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3351, 3058, 1665, 1564, 1524, 1481, 1432, 516, 505.

MS (ES<sup>+</sup>) HRMS : [M-Cl+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>ClN<sub>4</sub>P<sub>2</sub>Ru için hesaplanan: 895.2399, bulunan: 895.2391.

### 3.2.2.Hidrojenasyon Denemeleri

#### 3.2.2.1. Asimetrik transfer hidrojenasyon için genel yöntem

**Yöntem A** :Etüvde kurutulmuş 25 mL'lik bir balona aromatik keton (2 mmol) 10 mLdegasse edilmiş izopropil alkol içerisine konularak 5 dak. alkolün kaynama noktasında ısıtıldı. Reaksiyon karışımı yağ banyosundan uzaklaştırılarak üzerine NaO<sup>i</sup>Pr (0.1 M) ve kompleks **7b-e** (0.002-0.004mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı azot gazı altında geri soğutma yapıldı. Reaksiyon karışımından örnek numuneler alınarak reaksiyonun zamana göre dönüşüm oranı GC (gaz kromatografisi) aracılığıyla belirlendi.

**Yöntem B**:Etüvde kurutulmuş 25 mL'lik bir balona oda sıcaklığında sırasıyla aromatik keton (2 mmol),NaO<sup>i</sup>Pr (0.1 M) ve kompleks **7b-e** (0.002-0.004mmol) degasse edilmiş izopropil alkol (toplamda 10 mL olacak şekilde) içerisine konularak ısıtıldı. Reaksiyon karışımı azot gazı altında geri soğutma yapılarak bu karışımdan belirli zaman aralıklarında numuneler alınarak kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) aracılığıyla dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılık belirlendi.

**Yöntem C**: Etüvde kurutulmuş 25 mL'lik bir balona oda sıcaklığında sırasıyla aromatik keton (2 mmol),NaO<sup>i</sup>Pr (0.1 M) ve kompleks **7b-c** (0.002-0.004mmol) degasse edilmiş izopropil alkol (toplamda 20 mL olacak şekilde) içerisine konularak 50 °C sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon karışımından belirli zaman aralıklarında numuneler alınarak kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) aracılığıyla dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılık belirlendi.

**Yöntem D:** Etüvde kurutulmuş 25 mL'lik bir balona oda sıcaklığında sırasıyla aromatik keton (2 mmol), NaO<sup>i</sup>Pr (0.1 M) ve kompleks **7b-c** (0.002-0.004mmol) degasse edilmiş izopropil alkol (toplamda 20 mL olacak şekilde) içerisine konularak bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon karışımından belirli zaman aralıklarında numuneler alınarak kiral kolonu bulunan GC (gaz kromatografisi) aracılığıyla dönüşüm oranı ve enantiyomerik aşırılık belirlendi.

### **3.2.2.2. L-Valinden türetilmiş rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları**

Doğal amino asit olan L-Valinden türetilen kinazolin yapısının Rutenyum kompleksi hazırlandıktan sonra asimetric transfer hidrojenasyonundaki katalitik çalışmaları yapılmıştır. Katalizörlerin her biri için reaksiyon şartlarının optimize edilmesi ve en iyi katalitik ortamın tespit edilmesi gereklidir. Asimetric transfer hidrojenasyon için reaksiyon şartlarında yapılan optimizasyon çalışmaları sıcaklık, baz tipi ve miktarı, substrat katalizör oranı şeklinde olup bu parametrelerin ayarlanarak katalizörün en yüksek aktif olduğu reaksiyon kondisyonunun araştırılması yapılmıştır.

Öncelikli olarak L-Valin temelli rutenyum kompleksinin katalizör olarak kullanılması ile asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonunun gerçekleşebilirliği test edilmiştir. Kompleksin 50 °C de ATH reaksiyonu denenmiş ve ketonun alkole dönüşümü kaydedilmemiştir. Benzer şekilde kompleksin katalitik aktivitesinin, 2-propanolün kaynama noktasının alt sıcaklık değerlerinde zayıf etki gösterdiği ancak yüksek sıcaklıklarda daha hızlı aktifleştiği belirlenmiştir. Bu amaçla reaksiyon iki farklı yöntem uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

- Yöntem A : İkinci yöntemde ise asetofenon, 2-propanol içerisine alınarak ısıtma yapılmış ve çözücünün kaynama noktasına gelince sırasıyla baz ve kompleks ilavesi gerçekleştirilmiştir.
- Yöntem B : Birinci yöntemde; asetofenon, baz ve kompleks 2-propanol içerisine oda sıcaklığında eklenmiş ve önceden ısıtılmış bir yağ banyosunda reaksiyon karışımı için ısıtma işlemi başlatılmıştır.

Baz etkinliği yüksek olan NaO<sup>i</sup>Pr ortamında asimetric transfer hidrojenasyon için kullandığımız birinci yöntemi (yöntem A) uyguladığımızda katalitik etkide dönüşümün hızlandığı fakat enantiyomerik aşırılığın düştüğü gözlenmiştir (no, 1). Bu amaçla ikinci yöntem (Yöntem B) dikkate alınarak reaksiyonda kullanılacak baz çeşidi seçimi

yapılmıştır. Bu reaksiyonda 2 mmol asetofenon bileşiğine karşılık 0.004 mmol L-valin temelli rutenyum kompleksi **8b** ve 0.1 M solüsyonu hazırlanmış bazlar kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bazların katalitik etkisi incelenmiştir. \*: Yöntem A kullanılmıştır.

'da görüldüğü gibi baz olarak NaOH kullanıldığında katalitik etkide dönüşümün zayıf olduğu (%10) KOH kullanımında katalitik dönüşümün (%87) hızlandığı görülmüştür. Bununla birlikte her iki bazın kullanımında enantiyomerik aşırılık değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. (no, 2 ve 3). NaO<sup>t</sup>Bu ve KO<sup>t</sup>Bu gibi daha kuvvetli bazlar kullanıldığında enantiyomerik aşırılığın %47 olarak aynı olmasına karşın NaO<sup>i</sup>Pr bazının kullanılmasında katalitik dönüşümün hızlandığı (%90) ve enantiyomerik aşırılığın bir nebze yükseldiği görülmüştür (no, 4). Bu çalışmaların neticesinde katalitik uygulamada Yöntem B'yi referans alarak takip etmemizin stereoseçicilik bakımından daha uygun olacağı düşünülmüştür. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının 70 °C sıcaklıkta test edilmiş olup dönüşümün 30 dakikada %5 kadar olduğu ve kısmen enantiyomerik aşırılığın arttığı kaydedilmiştir (no, 7). Ayrıca bazık değeri daha yüksek olan NaO<sup>t</sup>Bu ve KO<sup>t</sup>Bu kullanıldığında hem enantiyomerik aşırılığa hemde verime etkisinin kayda değer bir sonuç vermediği tespit edilmiştir (no, 5 ve 6).

Çizelge 3.2. Kompleks 8b ortamında ATH reaksiyonunda sıcaklık ve baz seçimi

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	Baz (0.1 M, 1.2 mL)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	Dönüşüm %	ee %
1*	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	refluks	10	99	21
2	2	0.004	NaOH	rt-refluks	20	10	49
3	2	0.004	KOH	rt-refluks	20	87	45
4	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	rt-refluks	20	90	51
5	2	0.004	NaO <sup>t</sup> Bu	rt-refluks	20	59	47
6	2	0.004	KO <sup>t</sup> Bu	rt-refluks	20	80	47
7	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	70°C	30	5	59

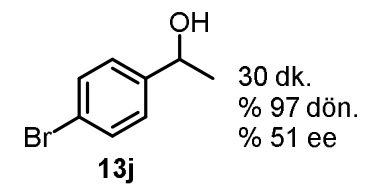
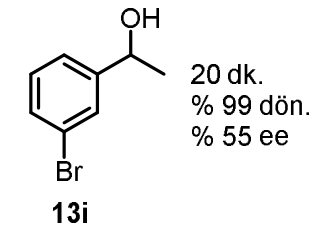
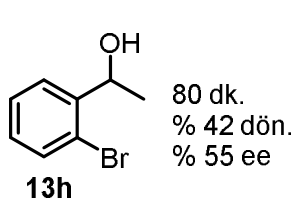
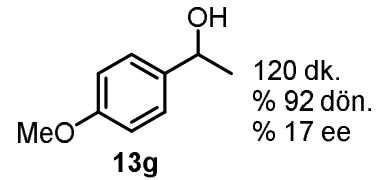
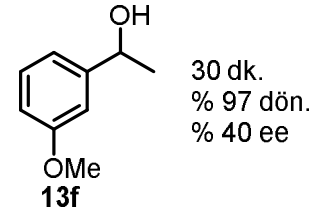
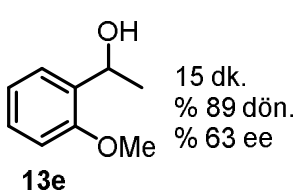
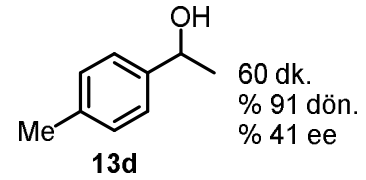
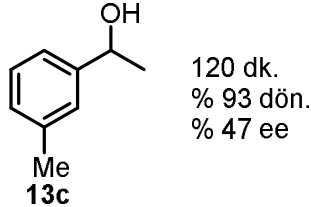
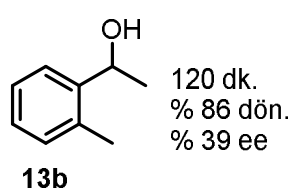
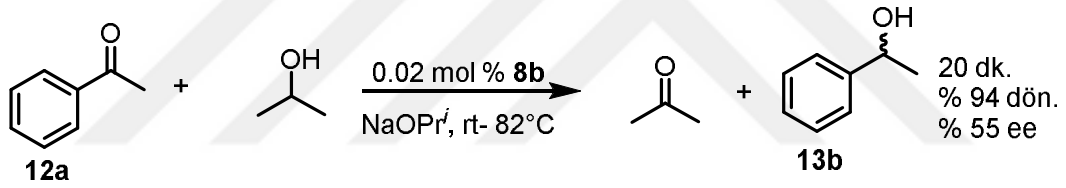
\*: Yöntem A kullanılmıştır.

Çizelge 3. 3. Kompleks miktarı ve baz oranının ayarlanması

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	NaO <sup>i</sup> Pr (0.1 M, mL)	Zaman (dk.)	Dönüşüm %	ee %
1	2	0.001	1.2	20	64	40
2	2	0.002	1.2	20	81	43
3	2	0.004	1.2	20	90	51
4	2	0.006	1.2	30	92	54
5	2	0.004	0.8	30	99	17
6	2	0.004	2	8	99	21
7*	2	0.004	1,2	20	94	55

\*: çözücü 10 ml olarak denenmiştir.

Çizelge 3. 4 . Kompleks 8b ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu



### 3.2.2.3. L-t-Lösinden türetilmiş rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları

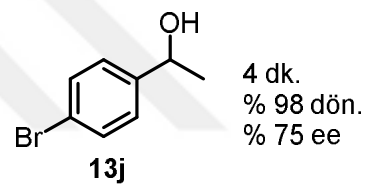
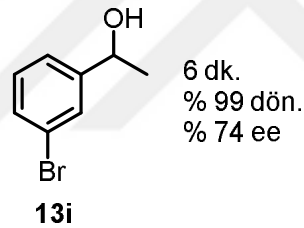
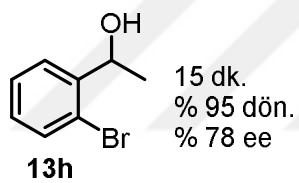
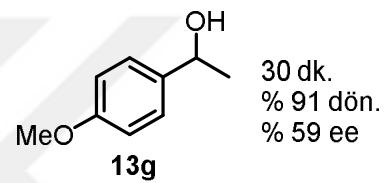
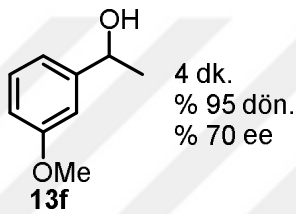
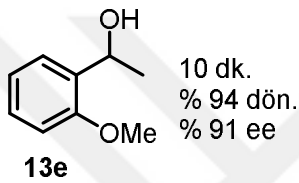
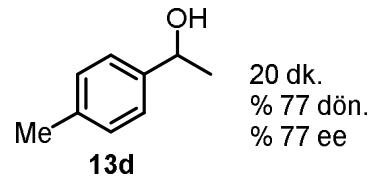
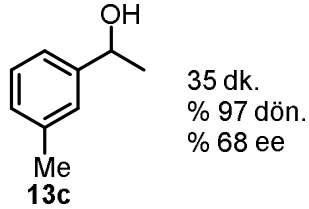
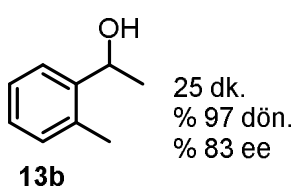
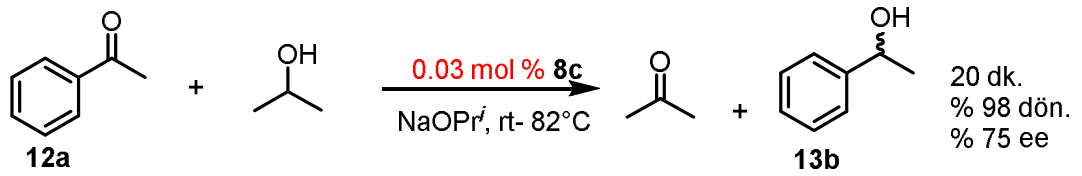
Kompleks 8c katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonda; yöntem B'ye göre kompleks miktarı 0.006mmol, baz olarak 1.6 mL NaO<sup>i</sup>Pr ve reaksiyon sıcaklığı olarak da oda sıcaklığında karıştırılan karışımın reflüks sıcaklığına çıkartılarak yapılması reaksiyonun en iyi optimize edilen ortamı olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 3.5. Kompleks 8c ortamında ATH reaksiyonunda kompleks/baz oranı ayarlanması

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	NaO <sup>i</sup> Pr		Zaman (dk)	Dönüşüm %	ee %
			(0.1 M, mL)	Sıcaklık			
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0.005</b>	<b>0,4</b>	<b>reflüks</b>			
2	2	0.005	0,4	rt-reflüks	10	32	67
3	2	0.005	0,8	rt-reflüks	10	49	65
4	2	0.005	1,2	rt-reflüks	10 40	53 94	67 61
5	2	0.005	1,6	rt-reflüks	10 40	70 98	73 71
6	2	0.005	2	rt-reflüks	10 30	39 69	69 63
7	2	0.004	1.6	rt-reflüks	10 20	72 92	73 71
8	2	0.006	1.6	rt-reflüks	10 20	91 98	77 75
9	2	0.007	1.6	rt-reflüks	10	96	75
10	2	0.008	1.6	rt-reflüks	10	95	73
11	2	0.006	1.8	rt-reflüks	10	72	69
12	2	0.006	1.4	rt-reflüks	20	97	71
13	2	0.006	1.6	rt-reflüks	10	95	76
*	2	0.006	(10 mL)	rt-reflüks	18	97	71

\*: reaksiyon çözücüsü 10 mL 2-propanol kullanıldı.

Çizelge 3.6. Kompleks 8c ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu



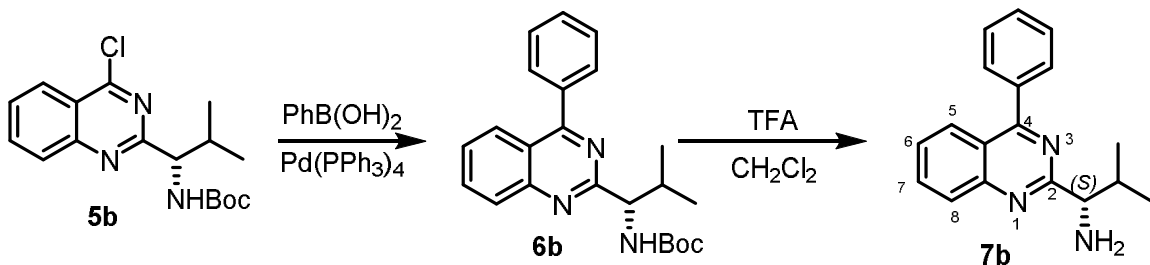
#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tezde; kinolizin temelli ligandlar sentezlenmiş, sentezlenen ligandların rutenyum(II) kompleksleri hazırlanmış ve hazırlanan komplekslerle asimetrik transfer hidrojenasyon denemeleri yapılmıştır. Rutenyum (II) komplekslerinin katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonlarla bir seri ketonun indirgenmiş ve enantiyomerik aşırılığa etki eden faktörler araştırılmıştır. Bu tez çalışmasında sırasıyla aşağıdaki basamaklar takip edilerek tamamlanmıştır;

- L-Valinden yola çıkılarak kinazolin ligandının sentezi
- Kinazolin temelli rutenyum komplekslerin hazırlanması
- Asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyon şartlarının araştırılarak oluşturulması ve substitüye aromatik ketonların indirgenmesi.

##### 4.1. L-Valinden türetilmiş kinazolin halkasının sentezi, rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları

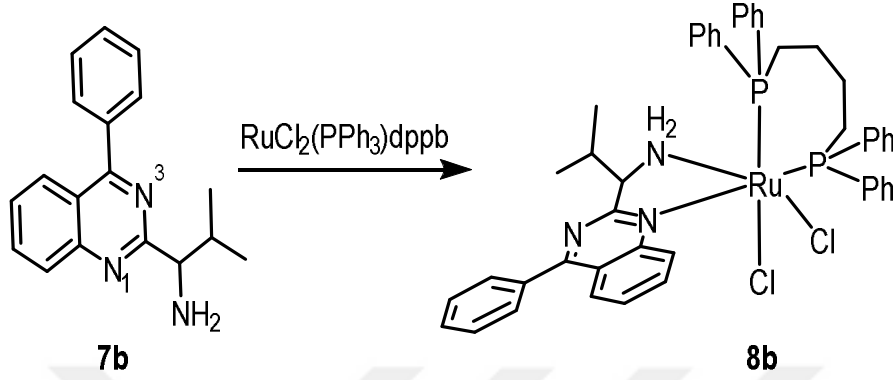
L-Valinden türetilmiş klorokinazolin **5b** bileşiği grubumuz tarafından sentezi bilinen ve yayımlanmış bir bileşik olup bu basamak üzerinden çalışmalar sürdürülmüştür. Klorokinazolinlerin Suzuki eşleşme reaksiyonu sonucu klor atomunun bulunduğu karbon atomuna fenil grubunun bağlanması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Böylece kinazolin halkasının 4- pozisyonuna fenil halkası bağlanarak kinazolin **6b** sentezlenmiştir. Kinazolin halkasının 2-pozisyonuna asimetrik çevreye sahip **6b** bileşiğindeki azot koruyucu Boc grubu TFA ile yapıdan uzaklaştırılarak serbest amin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.1.) Ham ürüne kolon kromatografisi uygulanarak **7b** bileşiği saflaştırılmış ve NMR analizi ile yapının oluştuğu belirlenmiştir



Şekil 4.1. L-Valin temelli amino kinazolin sentezi

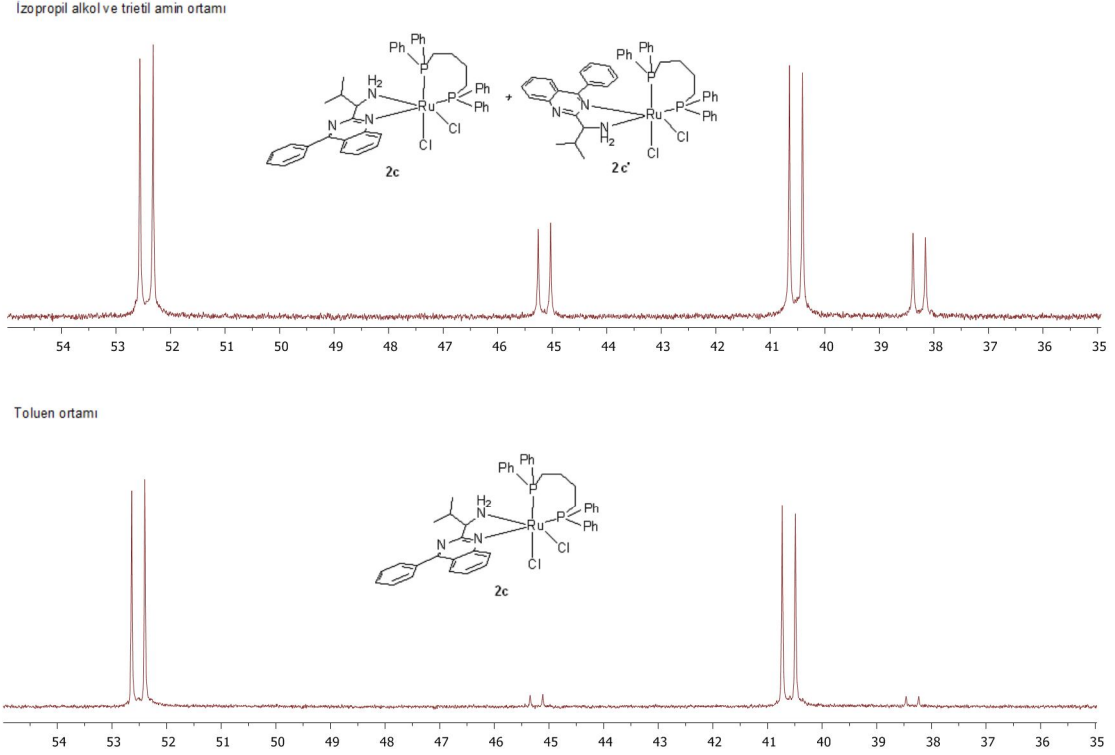
L- Valin temelli kinazolin halkası içeren rutenyum kompleksinin sentezi gerçekleştirilmiş olup ketonların asimetrik transfer hidrojenasyondaki katalitik

uygulamaları yapılmıştır. Bu amaçla sentezlenen kinazolin **7b** bileşiği  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  ile trietil ortamında 2-propanol içerisinde 3 saat refluks edildi. Çöken turuncu renkli katı madde süzülerek organik atıklardan temizlenmesi için etileter ve hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı (Şekil 4.2.)



Şekil 4.2. L-Valin temelli kompleks 8b sentezi

Bu deneyde trietilamin olmadığı durumlarda kompleksin geç olduğu gözlenmiştir. Ayrıca aynı kompleksleştirme reaksiyonu toluen içerisinde baz olmaksızın yapılmış olup bu kompleksleştirme reaksiyonunda elde edilen katı madde asimetric transfer hidrojenasyon reaksiyonunda 2-propanol ile yapılan kompleksle benzer katalitik sonuçları gösterdiği görülmüştür. Toluen içerisindeki yapılan kompleksleştirme sonuçları  $^{31}\text{P}$  NMR analizinde kinazolin halkasındaki N<sub>1</sub> azotuna bağlanmış kompleksin oluştuğu buna karşın İzopropil alkol ve trietil amin ortamında yapılan kompleks sentezinde  $^{31}\text{P}$  NMR analizinde diğer izomer olan kinazolin halkasındaki N<sub>3</sub> azotuna bağlı kompleksin de reaksiyon esnasında oluştuğu görülmektedir (Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. Kompleks 8b bileşiğinin  $^{31}\text{P}$  NMR ındaki izomer oranı

Doğal amino asit olan L-Valinden türetilen kinazolin yapısının Rutenyum kompleksi hazırlandıktan sonra asimetrik transfer hidrojenasyonundaki katalitik çalışmaları yapılmıştır. Katalizörlerin her biri için reaksiyon şartlarının optimize edilmesi ve en iyi katalitik ortamın tespit edilmesi gereklidir. Asimetrik transfer hidrojenasyon için reaksiyon şartlarında yapılan optimizasyon çalışmaları sıcaklık, baz tipi ve miktarı, substrat katalizör oranı şeklinde olup bu parametrelerin ayarlanarak katalizörün en yüksek aktif olduğu reaksiyon kondisyonunun araştırılması yapılmıştır.

Öncelikli olarak L-Valin temelli rutenyum kompleksinin katalizör olarak kullanılması ile asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonunun gerçekleştirilebilirliği test edilmiştir. Bu test sırasında önceki çalışmalar referans alınarak sürdürülmüştür. Kompleksin  $50^\circ\text{C}$ de ATH reaksiyonu denenmiş ve ketonun alkole dönüşümü kaydedilmemiştir. Benzer şekilde kompleksin katalitik aktivitesinin, 2-propanolün kaynama noktasının alt sıcaklık değerlerinde zayıf etki gösterdiği ancak yüksek sıcaklıklarda daha hızlı aktifleştiği belirlenmiştir. Bu amaçla reaksiyon iki farklı yöntem uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

- Yöntem A : İkinci yöntemde ise asetofenon, 2-propanol içerisine alınarak ısıtma yapılmış ve çözücünün kaynama noktasına gelince sırasıyla baz ve kompleks ilavesi gerçekleştirilmiştir.
- Yöntem B : Birinci yöntemde; asetofenon, baz ve kompleks 2-propanol içerisine oda sıcaklığında eklenmiş ve önceden ısıtılmış bir yağ banyosunda reaksiyon karışımı için ısıtma işlemi başlatılmıştır.

Baz etkinliği yüksek olan NaO<sup>t</sup>Pr ortamında asimetric transfer hidrojenasyon için kullandığımız birinci yöntemi (yöntem A) uyguladığımızda katalitik etkide dönüşümün hızlandığı fakat enantiyomerik aşırılığın düştüğü gözlenmiştir (no, 1). Bu amaçla ikinci yöntem (Yöntem B) dikkate alınarak reaksiyonda kullanılacak baz çeşidi seçimi yapılmıştır. Bu reaksiyonda 2 mmol asetofenon bileşiğine karşılık 0.004 mmol L-valin temelli rutenyum kompleksi **8b** ve 0.1 M solüsyonu hazırlanmış bazlar kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bazların katalitik etkisi incelenmiştir. Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi baz olarak NaOH kullanıldığında katalitik etkide dönüşümün zayıf olduğu (%10) KOH kullanımında katalitik dönüşümün (%87) hızlandığı görülmüştür. Bununla birlikte her iki bazın kullanımında enantiyomerik aşırılık değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. (no, 2 ve 3). NaO<sup>t</sup>Bu ve KO<sup>t</sup>Bu gibi daha kuvvetli bazlar kullanıldığında enantiyomerik aşırılığın %47 olarak aynı olmasına karşın NaO<sup>t</sup>Pr bazının kullanılmasında katalitik dönüşümün hızlandığı (%90) ve enantiyomerik aşırılığın bir nebze yükseldiği görülmüştür (no, 4). Bu çalışmaların neticesinde katalitik uygulamada Yöntem B'yi referans alarak takip etmemizin stereoseçicilik bakımından daha uygun olacağı düşünülmüştür. Transfer hidrojenasyon reaksiyonlarının 70 °C sıcaklıkta test edilmiş olup dönüşümün 30 dakikada %5 kadar olduğu ve kısmen enantiyomerik aşırılığın arttığı kaydedilmiştir (no, 7). Ayrıca bazık değeri daha yüksek olan NaO<sup>t</sup>Bu ve KO<sup>t</sup>Bu kullanıldığında hem enantiyomerik aşırılığa hemde verime etkisinin kayda değer bir sonuç vermediği tespit edilmiştir (no, 5 ve 6).

Çizelge 4.1. Kompleks 8b ortamında ATH reaksiyonunda sıcaklık ve baz seçimi

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	Baz (0.1 M, 1.2 mL)	Sıcaklık	Zaman (dk.)	Dönüşüm (%)	ee (%)
1*	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	refluks	10	99	21
2	2	0.004	NaOH	rt-refluks	20	10	49
3	2	0.004	KOH	rt-refluks	20	87	45
4	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	rt-refluks	20	90	51
5	2	0.004	NaO <sup>t</sup> Bu	rt-refluks	20	59	47
6	2	0.004	KO <sup>t</sup> Bu	rt-refluks	20	80	47
7	2	0.004	NaO <sup>i</sup> Pr	70°C	30	5	59

\*: Yöntem A kullanılmıştır.

Reaksiyon için uygun baz ve sıcaklık seçimi gerçekleştirildikten sonra kompleks miktarının artması ve azaltılması üzerine çalışmalar devam ettirilmiştir. Çizelge 4.1 'de görüldüğü gibi kompleks miktarının azalması ile reaksiyon dönüşümünün yavaşladığı (no, 1 ve 2) kompleks miktarının arttırılmasında da kayda değer bir artış olmadığı tespit edilmiştir (no, 4). Bununla birlikte reaksiyon ortamında baz miktarının azaltılması ile reaksiyonun dönüşümünün hızlı olduğu fakat enantiyomerik aşırılığının düştüğü görülmüştür (no, 5). Baz miktarındaki artma ise birim zamanda dönüşüm oranının artmasını sağlarken enantiyomerik aşırılıkta ilerleme kaydedilememiştir (no, 6). Bunun yanı sıra reaksiyonda kullandığımız 2-propanol miktarını 20 mL yerine 10 mL olarak tercih ettiğimizde kısmen dönüşümün (%94) ve enantiyomerik aşırılığın (%55) arttığı gözlemlenmiştir (no, 7). Bu çalışmaların neticesinde diğer aromatik ketonların bu reaksiyon koşullarında ATH reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

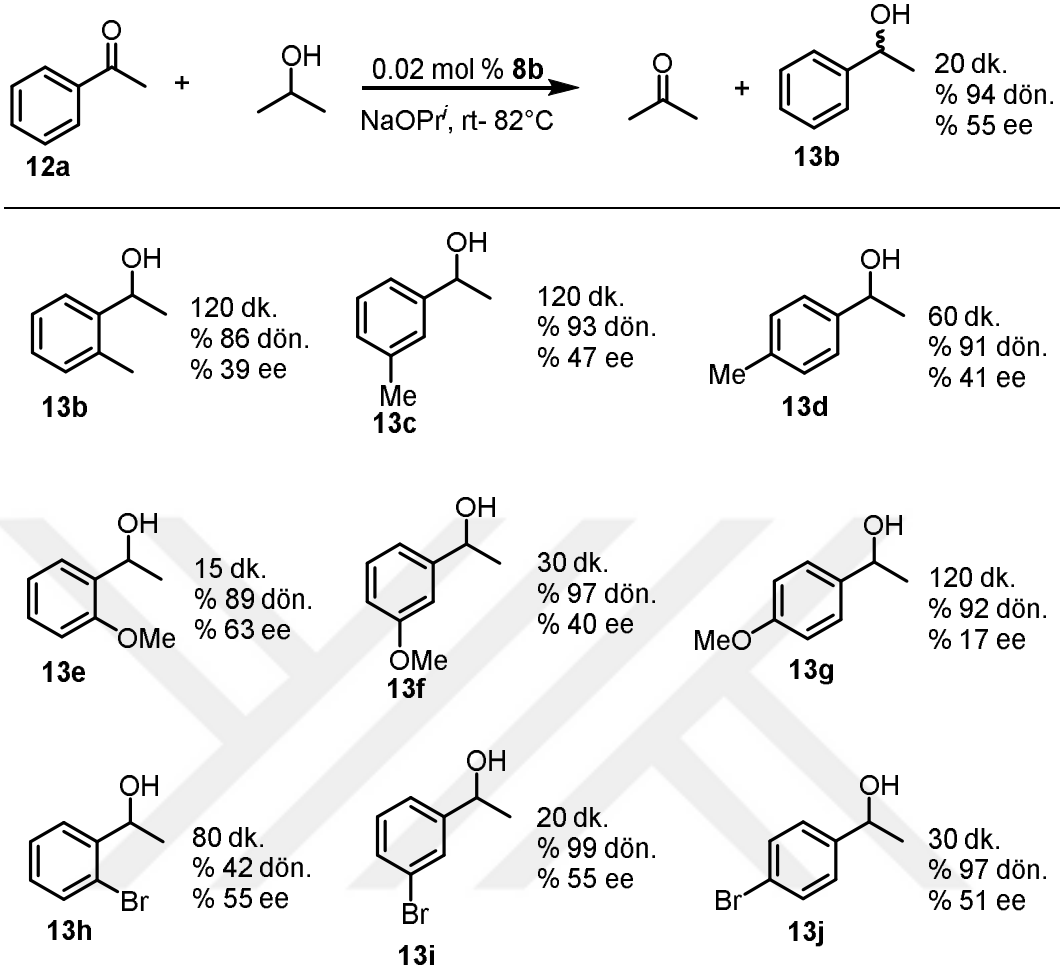
Çizelge 4.2. Kompleks miktarı ve baz oranının ayarlanması

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	NaO <sup>t</sup> Pr (0.1 M, mL)	Zaman (dk.)	Dönüşüm %	ee %
1	2	0.001	1.2	20	64	40
2	2	0.002	1.2	20	81	43
3	2	0.004	1.2	20	90	51
4	2	0.006	1.2	30	92	54
5	2	0.004	0.8	30	99	17
6	2	0.004	2	8	99	21
7*	2	0.004	1,2	20	94	55

\*: çözücü 10 ml olarak denenmiştir.

L-Valin temelli rutenyum kompleksi **8b** ile katalitik denemeler aromatik halkada substitüye olduğu bir seri keton için denemeleri gerçekleştirilmiştir. Kompleks miktarı 4 mg olarak belirlenmiş olup reaksiyon ortamında kullanıldığı oran ise % 0.22 olarak tespit edilmiştir. Keton 2 mmol olarak sabit miktarda olup baz olarak NaO<sup>t</sup>Pr (0.1 M, 1.2 mL) ve çözücü olarak 2-propanol (10 mL) şeklinde kullanılmıştır. Reaksiyon sıcaklığı olarak birinci yöntem olarak belirtildiği gibi oda sıcaklığında reaksiyon karışımı hazırlanarak reflux sıcaklığına getirilmiştir. Deneylerde yaptığımız gözlemlerde 82°C sıcaklıkta reaksiyonun daha hızlı ilerlediği buna karşın enantiyomerik oranın düştüğü görülmüştür. Bu değişimin ana sebebi reaksiyonun tersinir olması ve oluşan kiral alkolün kısmen rasemleşmesine sebep vermesinden dolayıdır. Dönüşüm oranının %99 olarak belirlendiği ortamlarda reaksiyon ekstra bir süre daha ısıtıldığında dönüşümün aynı kaldığı enantiyomerik oranın rasemleşme yönünde ilerlediği gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.3. Kompleks 8b ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu

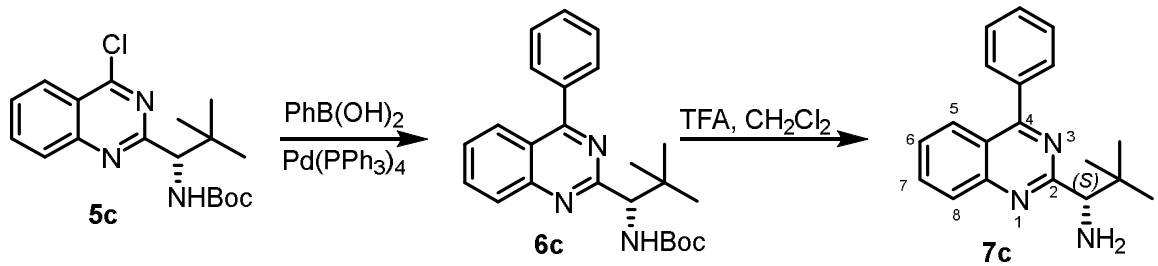


Çizelge 4.3 'de görüldüğü gibi aromatik ketonların asimetric transfer hidrojenasyonunda aromatik halkada metil grubunun *p*- pozisyonunda olması halinde reaksiyonunun hızla ilerlediği halkanın diğer pozisyonunda olması halinde kısmen daha yavaş ilerlediği kaydedilmiştir. Halkadaki metil gruplarının enantiyomerik aşırılığa olan etkisinin kayda değer bir şekilde değiştirmedeği ve asetofenon bileşiğinin indirgenmesinde alınan değerlere yakın bir sonuç elde edilmiştir. Halkada metil grubu yerine metoksi bulunması ile *o*- metoksi yapısının halkaya olan aktiveştirmesinin sonucu enantiyomerik aşırılık değerinin yükseldiği, fakat *m*- ve *p*- pozisyonuna doğru katalitik dönüşümün yavaşlamasıyla beraber enantiyomerik aşırılık değerinin hızla zayıfladığı görülmüştür. Aromatik halkada *o*-pozisyonundaki grupların halkayı kısmen aktiveştirmesinin sonucu olarak katalitik dönüşümün hızlanmasına karşın *o*- bromo olmasında dönüşümün yavaşladığı 80 dakikada % 42 oranında ilerlediği ve bundan sonra pek ilerlemediği gözlenmiştir . Bununla birlikte halkada *m*- ve *p*- pozisyonunda brom olması durumunda

reaksiyon hızının asetofenon ile kıyaslanmasında eşdeğer olduğu ve enantiyomerik aşırılık değerinin kısmen iyileştiği kaydedilmiştir.

#### 4.2. L-t-Lösinden türetilmiş kinazolin halkasının sentezi, rutenyum kompleksinin hazırlanması ve ATH reaksiyonundaki uygulamaları

Kiral kaynak olarak L-t-Lösin amino asitinin **1c** grubumuz tarafından klorokinazolin halkasına kadar olan kısmı sentezlenerek yayımlanmıştır. Bunun için L-t-Lösin üzerindeki NH<sub>2</sub> grubunu Boc<sub>2</sub>O ile korunduktan sonra antranil amidle reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve elde edilen ürünün **3c** sodyum hidroksit ile halka kapanması sonucu kinazolinon halkası **4c** sentezlenmiştir. Elde edilen kinazolinon **4c** fosforoksiklorür ve N,N dietil ortamında reaksiyon tabii tutularak klorokinazolin **5c** sentezi gerçekleştirilmiştir <sup>1</sup>H NMR analizi ile saf olarak elde edildiği belirlenmiştir. Sentezlenen ürün **5c** fenil boronik asitle palladyum metali eşliğinde Suzuki eşleşme reaksiyonu yapılmış olup kinazolin halkasının 4-pozisyonunda fenil grubu ihtiva eden yeni kinazolin halkasının **6c** sentezi de gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen **6c** bileşiğindeki azot koruyucu grubu üzerindeki Boc grubu diklorometan içerisinde oda sıcaklığında TFA ile karıştırılarak uzaklaştırılmıştır. Reaksiyonda kullanılan TFA miktarı substrata göre 10 mol ekvalent kullanılmış olup reaksiyonun ilerleyişi veya Boc grubunun tamamen uzaklaştırılması İTK (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilmiştir. L-t-lösin için bu uzaklaştırma işlemi yüksek verimde (% 74) gerçekleşmiş olup kolon kromatografisi ile saflaştırılma işlemleri tamamlanmıştır (Şekil 4.4.) Elde edilen **7c** bileşiğinin <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR analizinde koruyucu grubun uzaklaştığı tespit edilmiştir.

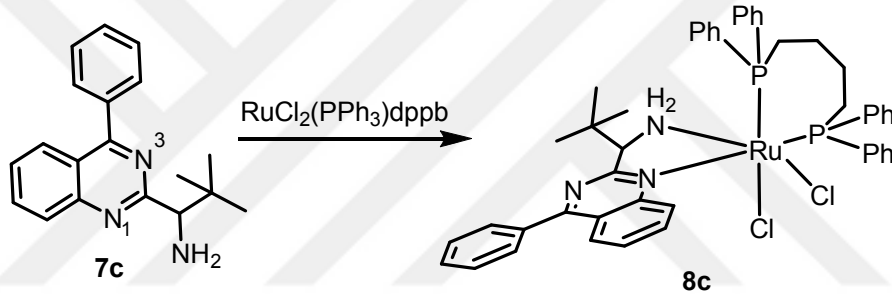


Şekil 4.4. L-t-lösin temelli amino kinazolin sentezi

L-t-lösinden türetilmiş ve kiral merkez ihtiva eden serbest amin kaynağına sahip kinazolin ligandı **7c** ile rutenyum kompleksinin hazırlanma işlemi yapılmıştır. Bu projede amin kaynağının bağlı olduğu kiral karbon atomunda sırasıyla küçük (S) orta (M) ve büyük (L) sterik etkiye sahip grupların yerleştirilerek katalitik etkilerinin mekanistik olarak

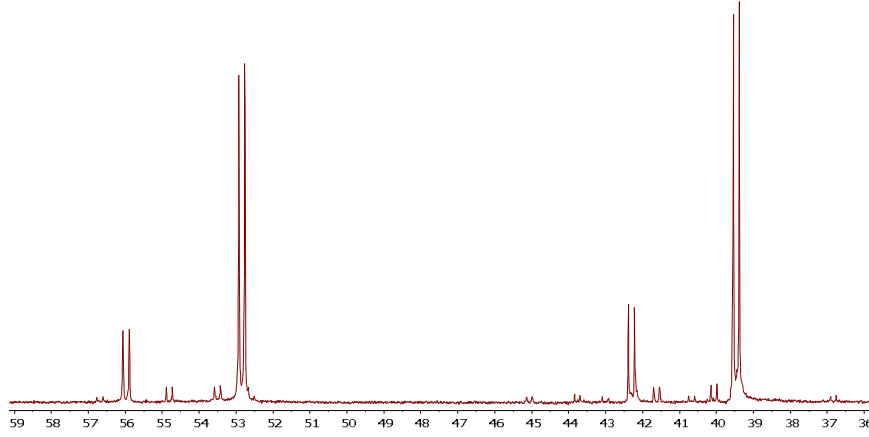
incelenmesine imkân tanınmıştır. Bu amaçla kiral merkez üzerine sırasıyla Me (111T004 nolu TUBITAK projesi), <sup>1</sup>Pr ve <sup>t</sup>Bu grupları bulunan yapılar uygun optikçe saf amino asitten başlanılarak hazır hale getirilmiştir.

L-*t*-Lösin temelli Rutenyum kompleksinin **8c** hazırlanmasında; kinazolin**7c** bileşiği 2-propanol içerisinde trietilamin varlığında RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>dppb ile 3 saat reflüks yapılmıştır. İlginçtir ki diğer hazırlanan rutenyum kompleksleri reaksiyon ilerledikçe çökme halinde ve turuncu renklere oluşurken bu kompleksin hazırlanmasında herhangi bir çökme gözlenmemiştir. Hazırlanan kompleks içerisindeki kısmi çöken maddelerden arındırılarak petrol eteri ilavesi sırasında çöktürme gerçekleştirilmiştir. Çöken madde hekzan ile yıkanarak diğer organik materyallerden uzaklaştırılmıştır (Şekil 4.5.) Elde edilen turuncu renkli madde için <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P NMR ve HRMS analizi yapılmış olup diğer kinazolin halkası içeren bileşiklere benzer spektrumlar elde edilmiştir.



Şekil 4.5. L-*t*-lösin temelli kompleks 8c sentezi

*t*-Losin temelli kinazolin ligandının rutenyum kompleksinde diğer kompleksler ile benzer şekilde halkadaki N1 ve N3 atomlarına göre iki farklı izomerin oluştuğu görülmüştür. Fakat organik çözücüler ile yıkama veya kristallendirme ile minor izomerin uzaklaştırılması sağlanamamıştır. Bu yapı için X-ray kristali elde edebilmek için kristallendirme çalışmaları sürdürülmüş ve başarılı olunamamıştır.<sup>31</sup>P NMR analizinde minor izomer 55.99 ppm ve 42.27 ppm değerlerinde dublet halinde  $J = 41.2$  Hz kadar rezonans olurken, major izomer ise 52.87 ppm ve 39.46 ppm de dublet halinde  $J = 39.0$  Hz değerinde rezonans olduğu görülmüştür (Şekil 4.6.)



Şekil 4.6. Kompleks 8c bileşiğinin 31P NMR ındaki izomer oranı

t-Lösin temelli kinazolin halkası barındıran Rutenyum kompleksi asetofenon bileşiğinin ATH reaksiyonundaki çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bunun için daha önceki çalışmalar referans alınarak test reaksiyonu yapılmış olup kompleksin katalitik etkisinin yüksek olabileceği reaksiyon şartları ayarlanmıştır. Reaksiyon şartlarında değiştirilebilecek parametreler sıcaklık, baz çeşidi ve miktarı, kompleks miktarının reaksiyon ortamındaki optimizasyonları sağlanarak gerçekleştirilmiştir. ATH reaksiyonunda kompleks **8c** ile yapılan denemelerde reaksiyonun gerçekleşmesi için iki yöntem uygulanmıştır. Bu yöntemler daha önce valin temelli rutenyum kompleksinde **8c** uygulanan yöntemler ile aynıdır. Çizelge 3. 'de görüldüğü gibi, ATH reaksiyonu için yöntem A uygulandığında reaksiyonun çok hızlı ilerlediği buna karşın enantiyomerik aşırılık değerinin çok düşük olduğu görülmüştür (no, 1). Valin temelli kompleks **8c** bileşiğinin katalitik uygulamaları benzer şekilde yöntem B kullanılarak uygulamaları gerçekleştirildiğinde enantiyomerik aşırılık değerinin yükseldiği tespit edilmiş olup bu sıcaklık değerlerinde çalışmaların devam ettirilmesine karar verilmiştir. Bu çalışmada kompleks miktarı 5 mg olarak alınmış olup baz olarak da NaO<sup>i</sup>Pr içerisindeki çalışmaları sürdürülmüştür. Kompleks **8c** katalizörlüğünde yapılan çalışmada 0.1 M NaO<sup>i</sup>Pr bazından 0.4 - 2 mL aralığında baz miktarının uygun miktarı üzerine araştırma yapılmıştır. Buna göre baz miktarının 1.6 mL ile en iyi enantiyomerik aşırılığı verdiği (no, 5) baz miktarının 2 mL olmasında hem reaksiyonun yavaşladığı hem de enantiyomerik aşırılıkta düşüşün olduğu tespit edilmiştir (no, 6). Baz miktarının düşürülmesi ile katalitik aktivitede yavaşlama olduğunu ve enantiyomerik değerlerinde kısmen düşerek yakın değerlerde seyrettiği görülmüştür (no, 2-4). Bu kompleksle yapılan çalışmada 1.6 mL baz kullanılmasında zamanla dönüşüm oranı artarken enantiyomerik aşırılık değerinin değişmediği ve katalizörün sabit bir aktivite gösterdiği görülmüştür (no, 5).

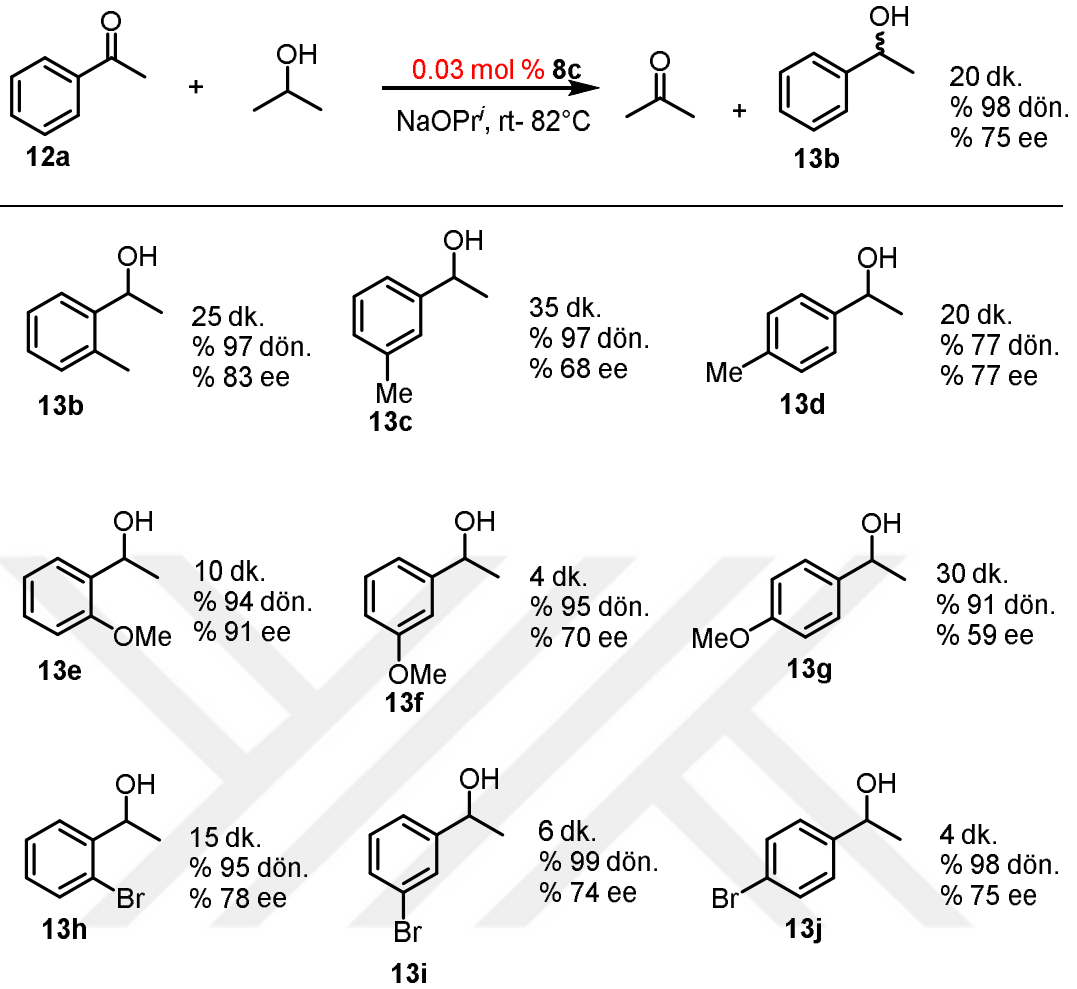
Çalışmada uygun baz miktarı ayarlandıktan sonra kompleks miktarı için optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bunun için kompleks **8c** miktarı 0,005 mmol yerine 0,004-0,008 mmol aralığında ATH reaksiyonundaki katalitik etkisi taranmıştır. Çizelge 4.4'de görüldüğü gibi kompleks miktarı azaltıldığında dönüşümün ve enantiyomerik aşırılık değerinin benzer olduğu tespit edilmiştir (no, 7). Fakat kompleks miktarının 0,006 mmol değerine arttırılmasında katalitik dönüşümün hızlandığı ve 20 dk. içerisinde %98 dönüşüm ve %75 ee değerine ulaştığı kaydedilmiştir (no, 8). Bununla birlikte kompleks miktarının 0,007 ve 0,008 mmol olarak kullanıldığı reaksiyonlarda katalitik aktivitede değişimin gözlenmediği görülmüştür (no, 9,10). Bu nedenle Kompleks **8c** için 0,006 mmol olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Fakat reaksiyonda kullanılan kompleks miktarının değişmesi baz miktarının etkisini değiştirebileceği düşünülmüş ve 1.6 mL NaO<sup>i</sup>Pr olan baz miktarı için 1.4 ve 1.6 mL olarak tekrar denemeleri gerçekleştirilmiştir (no, 11,12). Yapılan denemelerde baz miktarının reaksiyon şartları açısından en iyi optimize edilen şart olduğu görülmüştür. Ayrıca reaksiyonda kullanılan 2-propanol miktarı 20 mL yerine 10 mL olarak denendiği zaman katalitik dönüşümün benzer olduğu enantiyomerik aşırılık değerinin kısmen azaldığı görülmüştür (no, 13). Kompleks **8c** katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonda; yöntem B'ye göre kompleks miktarı 0.006mmol, baz olarak 1.6 mL NaO<sup>i</sup>Pr ve reaksiyon sıcaklığı olarak da oda sıcaklığında karıştırılan karışımın reflux sıcaklığına çıkartılarak yapılması reaksiyonun en iyi optimize edilen ortamı olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.4: Kompleks 8c ortamında ATH reaksiyonunda kompleks/baz oranı ayarlanması

No	Asetofenon (mmol)	Kompleks (mmol)	NaO <sup>i</sup> Pr		Sıcaklık	Zaman (dk)	Dönüşüm %	ee %
			(0.1 mL)	M,				
1	2	0.005	0,4		refluks	10	56	17
2	2	0.005	0,4		rt-refluks	10	32	67
3	2	0.005	0,8		rt-refluks	10	49	65
4	2	0.005	1,2		rt-refluks	10	53	67
						40	94	61
5	2	0.005	1,6		rt-refluks	10	70	73
						40	98	71
6	2	0.005	2		rt-refluks	10	39	69
						30	69	63
7	2	0.004	1.6		rt-refluks	10	72	73
						20	92	71
8	2	0.006	1.6		rt-refluks	10	91	77
						20	98	75
9	2	0.007	1.6		rt-refluks	10	96	75
10	2	0.008	1.6		rt-refluks	10	95	73
11	2	0.006	1.8		rt-refluks	10	72	69
12	2	0.006	1.4		rt-refluks	20	97	71
13	2	0.006	1.6		rt-refluks	10	95	76
*			(10 mL)		rt-refluks	18	97	71

\*: reaksiyon çözücüsü 10 mL 2-propanol kullanıldı.

Çizelge 4.5 Kompleks 8c ortamında aromatik ketonların transfer hidrojenasyon reaksiyonu



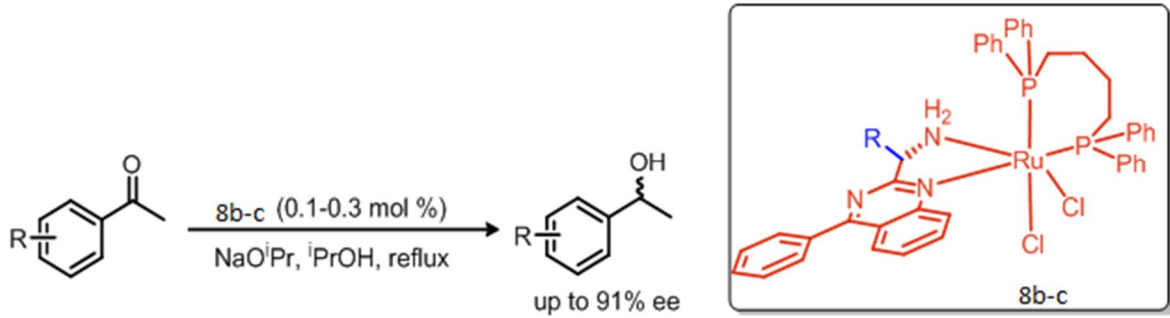
*L-t*-Lösin temelli kinazolin halkası bulunduran rutenyum (II) kompleksinin **8c** ATH reaksiyonundaki katalitik etkisi için reaksiyon şartları optimize edildikten sonra, asetofenon ve türevi 9 adet ketonun ATH reaksiyon denemeleri gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.5.) Asetofenon türevi olarak aromatik halkada metil substituye grubunun bulunması durumunda halkanın asetofenona göre sadece *o*-pozisyonunda %83 enantiyomerik aşırılık değerine ulaştığı diğer konumlarda enantiyomerik aşırılık değerinin benzer olduğu görülmüştür. Halka üzerinde metoksi grubunun bulunması halkayı aktifleştirmesinin sonucu *o*-metoksi olduğunda 10 dakika içerisinde hem dönüşüm hızının (%96) hem de enantiyomerik aşırılığın (%91) artmasına sebep olmuştur. Bununla birlikte *m*-metoksi olmasında katalizlemede 6 dakika içerisinde dönüşüm hızı %96 oranında gerçekleşirken enantiyomerik aşırılık değeri %67 ee olarak tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra metoksi grubunun *p*- pozisyonuna doğru enantiyomerik aşırılığın daha da düştüğü (%59) ve buna benzer olarak katalizlemeninde 30 dk içerisinde % 91 oranında gerçekleştiği tespit edilmiştir. Aromatik halkada brom atomunun *o*-, *m*- ve *p*-

pozisyonunda bulunduğu reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlara göre sırası ile o-  
pozisyonundan *p*- pozisyona doğru reaksiyonun daha da hızlı dönüşüm gösterdiği buna  
karşın enantiyomerik aşırılık değerinin %74-78 aralığında olduğu kaydedilmiştir.(Ek 9, Ek  
10)



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında optikçe saf amino asit kiral kaynağı kullanılarak kinazolin halkası sentezlenmiştir. Sentezlenen kinazolin halkası halkadaki azot atomu ve halka dışındaki kiral merkez üzerinde bulunan azot atomu ile rutenyum kompleksinin oluşumu gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan komplekslerin asimetric transfer hidrojenasyondaki katalitik ketonlar üzerindeki etkileri incelenmiştir (Şekil 5.1)



Şekil 5.1 Kinazolin temelli rutenyum komplekslerinin ATH reaksiyonundaki uygulamaları

Yapılan çalışmalar neticesinde literatürde rutenyum metaline bağlı NH veya NH<sub>2</sub> yapısının (Ru-NH) katalizlenmeye olan etkisinin yanı sıra halkadaki azot atomunun da ATH reaksiyonunda katalizlenmeyi arttırdığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra kiral merkezdeki grupların değişmesi ile reaksiyonların hem dönüşüm oranlarında hem de enantiyomerik zenginliklerinde değişim olduğu tespit edildi. Artan sterik etkinin reaksiyon sonucunda elde edilen sekonder alkol üzerinde ciddi bir değişim göstermediği tespit edildi. Bu katalizörün kullanıldığı ATH reaksiyonunda oda sıcaklığında katalizlenmenin gerçekleştiği tespit edilmiş olup reflüks sıcaklığında, 50 °C de ve oda sıcaklığında (25 °C) bir seri ketonun indirgenmesi gerçekleştirilmiştir. Reflüks sıcaklığındaki yapılan denemelerde reaksiyonun hızla ilerlediği ve kısa sürede ketonun alkole dönüşümünün gerçekleştiği buna karşın elde edilen enantiyomerik aşırılığın ilerleyen reaksiyon zamanında düştüğü gözlenmiştir. Oysa hem 50°C de hem de oda sıcaklığındaki yapılan denemelerde reaksiyonun ilerleyen zamanlarda enantiyomerik aşırılık değerinin sabit kaldığı tespit edilmiştir. Bu tip reaksiyonların 2-propanol içerisinde gerçekleştirilmesi halinde dönüşümlü bir reaksiyon olacağından yüksek enantiyomerik değerinden düşük bir değere düşmesi beklenirken *L-t*-lösinden ihtiva eden yapının bu yapıda bir rasemleşme eğilimi göstermemesi çalışmamızın en büyük avantajı olmuştur.

Tez çalışmasının neticesinde kinazolin halkasında bulunan azotların iki tane olması muhtememl iki izomerin oluşumuna sebep olmuştur. Heterohalkalı bir bileşik içerisinde Rutenyum metaliyle koordine olabilecek sadece bir azot atomunun bulunması halinde benzer çalışmaların yürütülmesisonucu daha iyi sonuçların elde edilebilmesi muhtemeldir.



## 6. KAYNAKLAR

- Ahlford, K., A. B. Zaitsev, J. Ekström and H. Adolfsson (2007). A simple and efficient catalyst system for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *Synlett*, (16), 2541-2544.
- Ahlford, K., J. Ekström, A. B. Zaitsev, P. Ryberg, L. Eriksson and H. Adolfsson (2009). Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Catalyzed by Amino Acid Derived Rhodium Complexes: On the Origin of Enantioselectivity and Enantioswitchability. *Chemistry-a European Journal*, 15(42), 11197-11209.
- Azuma, H., R. Takao, H. Niino, K. Shikata, S. Tamagaki, T. Tachibana and K. Ogino (2003). Total syntheses of symbioramide derivatives from L-serine and their antileukemic activities. *Journal of Organic Chemistry*, 68(7), 2790-2797.
- Baratta, W. and P. Rigo (2008). 1-(pyridin-2-yl)methanamine-based ruthenium catalysts for fast transfer hydrogenation of carbonyl compounds in 2-propanol. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (26), 4041-4053.
- Baratta, W., F. Benedetti, et al. (2010). Chiral Pincer Ruthenium and Osmium Complexes for the Fast and Efficient Hydrogen Transfer Reduction of Ketones. *Organometallics*, 29(16), 3563-3570.
- Baratta, W., G. Chelucci, et al. (2009). Highly Productive CNN Pincer Ruthenium Catalysts for the Asymmetric Reduction of Alkyl Aryl Ketones. *Chemistry-a European Journal*, 15(3), 726-732.
- Baratta, W., K. Siega and P. Rigo (2007). Fast and chemoselective transfer hydrogenation of aldehydes catalyzed by a terdentate CNN ruthenium complex RuCl(CNN)(dppb). *Advanced Synthesis & Catalysis*, 349(10), 1633-1636.
- Baratta, W., K. Siega, et al. (2007). Fast and chemoselective transfer hydrogenation of aldehydes catalyzed by a terdentate CNN ruthenium complex RuCl(CNN)(dppb). *Advanced Synthesis & Catalysis*, 349(10), 1633-1636.
- Baratta, W., M. B. Baratta, W., M. Ballico, et al. (2008). New Benzohydroquinoline-Based Ligands and their Pincer Ru and Os Complexes for Efficient Catalytic Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *Chemistry-a European Journal*, 14(30), 9148-9160.
- Baratta, W., M. Bosco, et al. (2006). Terdentate RuX(CNN)(PP) (X = Cl, H, OR) complexes: Synthesis, properties, and catalytic activity in fast transfer hydrogenation. *Organometallics*, 25(19), 4611-4620.

- Beller, M. and C. Bolm (2004). *Transition metals for organic synthesis: building blocks and fine chemicals*. Wiley-VCH, Germany.
- Blaser, H. U. and H. J. Federsel (2011). *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. Wiley, Germany.
- Bolm, M. B. a. C. (2004). *Transition Metals for Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany.
- Bossi, G., E. Putignano, P. Rigo and W. Baratta (2011). Pincer Ru and Os complexes as efficient catalysts for racemization and deuteration of alcohols. *Dalton Transactions*, 40(35), 8986-8995.
- Cakici, M., M. Catir, S. Karabuga, S. Ulukanli and H. Kilic (2011). Synthesis and asymmetric catalytic activity of (1S,1' S)-4,4'-biquinazoline-based primary amines. *Tetrahedron- Asymmetry*, 22(3), 300-308.
- Caprio, V. and J. M. J. Williams (2009). *Catalysis in Asymmetric Synthesis*. Wiley-Blackwell, New Zealand.
- Catir, M.; Cakici, M.; Karabuga, S.; Ulukanli, S.; Sahin, E.; Kilic, H. (2009). Synthesis of 4, 4'-biquinazoline alcohols as chiral catalysts in enantioselective alkynylation of aldehydes with phenyl acetylene. *Tetrahedron-Asymmetry*, (20), 2845-2853.
- Cha, J. S. (2006). Recent developments in Meerwein-Ponndorf-Verley and related reactions for the reduction of organic functional groups using aluminum, boron, and other metal reagents: A review. *Organic Process Research & Development*, 10(5), 1032-1053.
- Czarnocki, S. J., K. Wojtasiewicz, A. P. Jozwiak, J. K. Maurin, Z. Czarnocki and J. Drabowicz (2008). Enantioselective synthesis of (+)-tryptargine and (+)-crispine E. *Tetrahedron*, 64(14), 3176-3182.
- Dani, P., M. A. M. Toorneman, et al. (2000). Complexes of bis-ortho-cyclometalated bisphosphinoaryl ruthenium(II) cations with neutral meta-bisphosphinoarene ligands containing an agostic C-H center dot center dot center dot Ru interaction. *Organometallics*, 19(25), 5287-5296.
- de Vries, J. G. and C. J. Elsevier (2006). *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*. 3 Volumes, Wiley, Germany.
- Du, W., Dani, P., M. Albrecht, et al. (2000). Transcyclometalation: A novel route to (Chiral) bis-ortho-chelated bisphosphinoaryl ruthenium(II) complexes. *Organometallics*, 19(22), 4468-4476.

- Fekner, T., Muller-Bunz, H., Guiry (2008), Synthesis, Resolution, and Application of Cyclobutyl- and Adamantyl-Quinazolinap Ligands. *European Journal of Organic Chemistry*, (30), 5055-5066.
- Gladiali, S. and E. Alberico (2006). Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chemical Society Reviews*, 35(3), 226-236.
- Hammond, R. J., B. W. Poston, et al. (2007). Biocatalytic synthesis towards both antipodes of 3-hydroxy-3-phenylpropanitrile a precursor to fluoxetine, atomoxetine and nisooxetine. *Tetrahedron Letters*, 48(7), 1217-1219.
- Hannedouche, J., G. J. Clarkson and M. Wills (2004). A new class of "tethered" ruthenium(II) catalyst for asymmetric transfer hydrogenation reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 126(4), 986-987.
- Ikariya, T. and A. J. Blacker (2007). Asymmetric transfer hydrogenation of ketones with bifunctional transition metal-based molecular. *Accounts of Chemical Research*, 40(12), 1300-1308.
- Ito, J. I., S. Ujiie and H. Nishiyama (2008). A new NCN pincer ruthenium complex and its catalytic activity for enantioselective hydrogenation of ketones. *Chemical Communications*, (16), 1923-1925.
- Ito, J., S. Ujiie and H. Nishiyama (2009). New Bis(oxazolinyl)phenyl-Ruthenium(II) Complexes and Their Catalytic Activity for Enantioselective Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics*, 28(2), 630-638.
- Jacobsen, E. N., A. Pfaltz, et al. (2000). *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, Verlag Berlin Heidelberg New York.
- Karabuga, S., S. Bars, I. Karakaya and S. Gumus (2015). Efficient transfer hydrogenation reactions with quinazoline-based ruthenium complexes. *Tetrahedron Letters*, 56(1), 101-104.
- Kovalenko, O. O., H. Lundberg, D. Hubner and H. Adolfsson (2014). Tandem alpha-Alkylation/Asymmetric Transfer Hydrogenation of Acetophenones with Primary Alcohols. *European Journal of Organic Chemistry*, (30), 6639-6642.
- Kumaraswamy, G., D. Ramakrishna and K. Santhakumar (2010). A concise enantioselective total synthesis of (+)-epi-muricatacin, using asymmetric hydrogenation/intramolecular iodoetherification as key steps. *Tetrahedron-Asymmetry*, 21(5), 544-548.
- Li, Y. H., Ding, K. L., Sandoval, C. A. (2009). Copper-Catalyzed Desymmetrization of N-Sulfonylaziridines with Methylmagnesium Halides, *Organic Letters*, (11), 907-910.

- Li, Y. Z., Z. M. Li, F. Li, Q. R. Wang and F. G. Tao (2005). Preparation of polymer-supported Ru-TsDPEN catalysts and use for enantioselective synthesis of (S)-fluoxetine. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(14), 2513-2518.
- Lundberg, H. and H. Adolfsson (2011). Ruthenium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones in ethanol. *Tetrahedron Letters*, 52(21), 2754-2758.
- Martins, J. E. D., G. J. Clarkson and M. Wills (2009). Ru(II) Complexes of N-Alkylated TsDPEN Ligands in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines. *Organic Letters*, 11(4), 847-850.
- Mezzetti, A. (2010). Ruthenium complexes with chiral tetradentate PNNP ligands: Asymmetric catalysis from the viewpoint of inorganic chemistry. *Dalton Transactions*, 39(34), 7851-7869.
- Mikami, K. and M. Lautens (2007). *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. Wiley-Interscience, Germany.
- Mikhailine, A. A. and R. H. Morris (2010). Effect of the Structure of the Diamine Backbone of P-N-N-P ligands in Iron(II) Complexes on Catalytic Activity in the Transfer Hydrogenation of Acetophenone. *Inorganic Chemistry*, 49(23), 11039-11044.
- Morris, D. J. and M. Wills (2007). Asymmetric catalysts for pressure and transfer hydrogenation of ketones. *Chimica Oggi-Chemistry Today*, 25(2), 11-13.
- Murahashi, S. I. (2006). *Ruthenium in Organic Synthesis*. Wiley, Germany.
- Noyori, R. and T. Ohkuma (2001). Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: Practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angewandte Chemie-International Edition*, 40(1), 40-73.
- Nugent, T. C. and M. El-Shazly (2010). Chiral Amine Synthesis - Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 352(5), 753-819.
- Ohkuma, T., H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya and R. Noyori (1995). Practical Enantioselective Hydrogenation of Aromatic Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 117(9), 2675-2676.
- Osborn, J. A., F. H. Jardine, J. F. Young and G. Wilkinson (1966). The preparation and properties of tris(triphenylphosphine)halogenorhodium(I) and some reactions thereof including catalytic homogeneous hydrogenation of olefins and acetylenes and their derivatives. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, (0), 1711-1732.

- Palmer, M., T. Walsgrove and M. Wills (1997). (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol: An effective ligand for asymmetric catalysis of transfer hydrogenations of ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 62(15), 5226-5228.
- Parekh, V., J. A. Ramsden and M. Wills (2012). Ether-tethered Ru(II)/TsDPEN complexes; synthesis and applications to asymmetric transfer hydrogenation. *Catalysis Science & Technology*, 2(2), 406-414.
- Pilli, R. A. and M. T. Rodrigues (2009). The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Trypargine via Noyori Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20(8), 1434-1440.
- Q. Wang and Z. Yu (2013). Ru(II) pyridyl-based NNN complex catalysts for (asymmetric) transfer hydrogenation of ketones at room temperature. *Chinese Journal of Catalysis*, 34(7), 1373-1377.
- Roszkowski, P., J. K. Maurin and Z. Czarnocki (2006). Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ). *Tetrahedron-Asymmetry*, 17(9), 1415-1419.
- Slagbrand, T., H. Lundberg and H. Adolfsson (2014). Ruthenium-Catalyzed Tandem-Isomerization/Asymmetric Transfer Hydrogenation of Allylic Alcohols. *Chemistry-a European Journal*, 20(49), 16102-16106.
- Sues, P. E., A. J. Lough and R. H. Morris (2011). Stereoelectronic Factors in Iron Catalysis: Synthesis and Characterization of Aryl-Substituted Iron(II) Carbonyl P-N-N-P Complexes and Their Use in the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics*, 30(16), 4418-4431.
- Takanami, T., H. Tokoro, D. Kato, S. Nishiyama and T. Sugai (2005). Chemo-enzymatic short-step total synthesis of symbioramide. *Tetrahedron Letters*, 46(19), 3291-3295.
- Tsuji, J. (2002). *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*. Wiley, Germany.
- Van Wagoner, R. M., J. Jompa, A. Tahir and C. M. Ireland (1999). Trypargine alkaloids from a previously undescribed Eudistoma sp ascidian. *Journal of Natural Products*, 62(5), 794-797.
- Villa-Marcos, B., C. Q. Li, K. R. Mulholland, P. J. Hogan and J. L. Xiao (2010). Bifunctional Catalysis: Direct Reductive Amination of Aliphatic Ketones with an Iridium-Phosphate Catalyst. *Molecules*, 15(4), 2453-2472.

- Vittorio Caprio, Jonathan M.J. Williams (2009). *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2nd Edition. Wiley-Blackwell, ISBN: 978-1-405-19091, Germany, 408s.
- Walsh, P. J. and M. C. Kozlowski (2009). *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, USA.
- Web1. (2015). <http://apps.webofknowledge.com/>. (Erişim tarihi: 02.08.2019)
- Wettergren, J., A. Bøgevig, M. Portier and H. Adolfsson (2006). Ruthenium-catalyzed enantioselective reduction of electron-rich aryl alkyl ketones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348(10-11), 1277-1282.
- Xu, Y. J., G. F. Docherty, G. Woodward and M. Wills (2006). Ru(II) complexes of cyclohexane diamine and monodentate phosphorus ligands for asymmetric ketone hydrogenation. *Tetrahedron-Asymmetry*, 17(20), 2925-2929.
- Yamakawa, M., H. Ito and R. Noyori (2000). The metal-ligand bifunctional catalysis: A theoretical study on the ruthenium(II)-catalyzed hydrogen transfer between alcohols and carbonyl compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 122(7), 1466-1478.
- Ye, W., M. Zhao and Z. Yu (2012). Ruthenium(II) Pyrazolyl–Pyridyl–Oxazolinyll Complex Catalysts for the Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Chemistry – A European Journal*, 18(35), 10843-10846.
- Zammit, C. M. and M. Wills (2013). Use of triazole-ring formation to attach a Ru/TsDPEN complex for asymmetric transfer hydrogenation to a soluble polymer. *Tetrahedron-Asymmetry*, 24(13-14), 844-852.
- Zhang, Q. Y., G. Z. Tu, Y. Y. Zhao and T. M. Cheng (2002). Novel bioactive isoquinoline alkaloids from *Carduus crispus*. *Tetrahedron*, 58(34), 6795-6798.

## ÖZGEÇMİŞ

### **Kişisel Bilgiler:**

Adı, soyadı : Aysel EREN  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 03/08/1990/ Elbistan /KAHRAMANMARAŞ  
Medeni hali : Bekar  
e-posta : [aysel\\_ern\\_@hotmail.com](mailto:aysel_ern_@hotmail.com)

### **Eğitim:**

<b>Derece</b>	<b>Eğitim Birimi</b>	<b>Mezuniyet tarihi</b>
Yüksek lisans	KSÜ /Kimya Anabilim Dalı	2019
Lisans	Kilis 7 ARALIK /Kimya Bölümü	2012
Lise	Elbistan Lisesi	2007

### **İş Denevimi:**

<b>Yıl</b>	<b>Yer</b>	<b>Görev</b>
2011	ÜSKİM Araştırma Merkezi	Stajer
2016-Halen	M.E.B	Öğretmen

### **Yabancı Dil:**

İngilizce

- **Katılımlar :**
- 11-12 Mayıs 2012 ISO9001:2008 (Kalite Yönetim Sistemi) Sertifikasyon Eğitim Programı
- 2008 Microsoft Office Sertifikasyon Eğitim Programı
- 3-5 Mayıs 2012 Ekoloji Sempozyumu Katılım Belgesi
- 4 Mayıs 2011 TTNET'le Geleceğini Netleştir Organizasyonu Katılım Belgesi
- 2-10 Ekim 2010 Bilenler Bilmeyenlere Bilgisayar Öğretiyor Eğitimi Katılım Belgesi
- Kariyer İstihdam Geleceğini Planlama İnovasyonu Katılım Belgesi

- Gaz Kromatografisi (GC) Eğitim sertifikası
- Yüksek Performans Likit Kromatografisi (HPLC) Eğitim sertifikası
- GLP – İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI
- GMP – İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI
- 5.ULUSAL KATALİZ KONGRESİ KATILIM BELGESİ
- PEDAGOJİK FORMASYON SERTİFİKASI
- ISO/IEC 17025 : 2005 Deney ve Laboratuvarlarının Yeterliliği ISO/IEC 17025 : 2005 Competence of Calibration Laboratory
- GLP – GOOD LABORATORY PRACTICE
- GMP – GOOD MANUFACTURING PRACTICE

#### **Yayınlar- Bildiriler :**

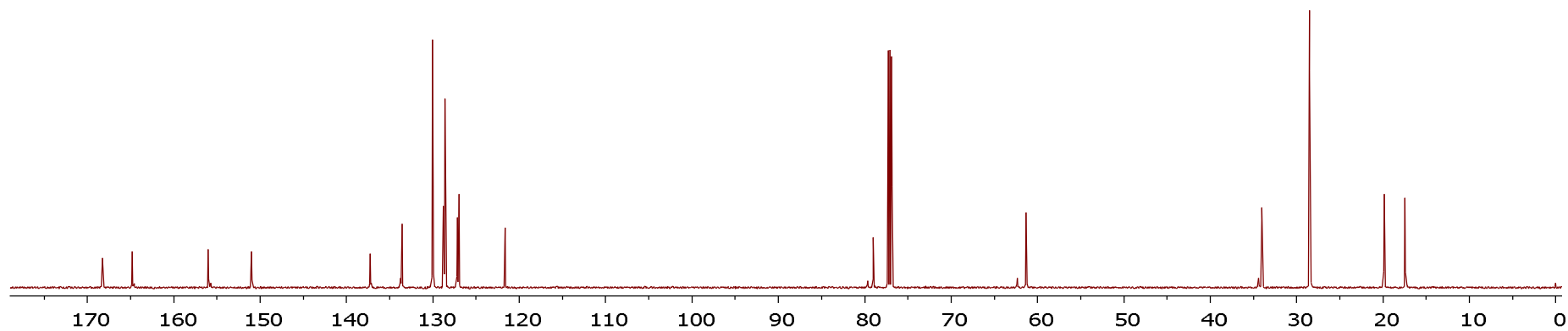
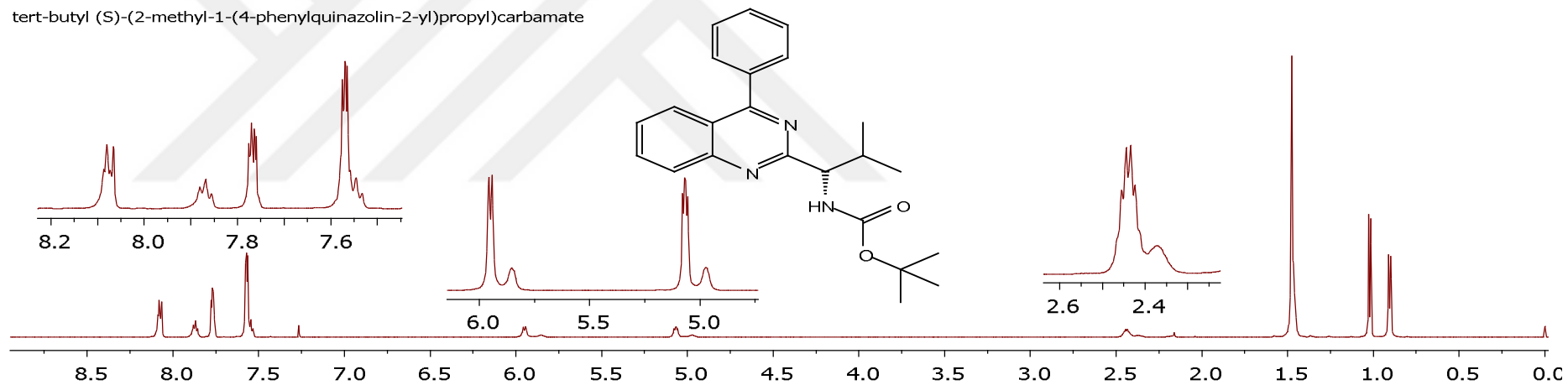
1. Aysel EREN, Ahmet AĞAÇ, Sabri ULUKANLI Şemistan KARABUĞA, Kinazolin Temelli Ru(II) Komplekslerin Sentezi ve Transfer Hidrojenasyon Reaksiyonundaki Uygulamaları 5th National Catalysis Conference (NCC-5) Adana 2014, (Bildiri.)
2. Ahmet AĞAÇ, Aysel EREN, İdris KARAKAYA Sabri ULUKANLI, Şemistan KARABUĞA Kinazolin Temelli Ru(II) Komplekslerin Sentezi ve Asimetrik Transfer Hidrojenasyon Reaksiyonundaki Uygulamaları 2.Ulusal Organik Kimya Kongresi Ankara 2014, (Bildiri)
3. Cigdem Kucukturkmen, Ahmet Agac, Aysel Eren, İdris Karakaya, Mehmet Aslantas, Omer Celik, Sabri Ulukanli, Semistan Karabuga  
ASsymmetric transfer hydrogenation of ketones by N,N-containing quinazoline-based ruthenium(II) complexes

#### **Projeler :**

1. "Kinazolin temelli Ru (II) komplekslerinin sentezi ve asimetrik transfer hidrojenasyon reaksiyonundaki uygulamaları" konulu TÜBİTAK 1001 Araştırma Projesi, Bursiyer, Proje No: 112T816 (2013-2015)

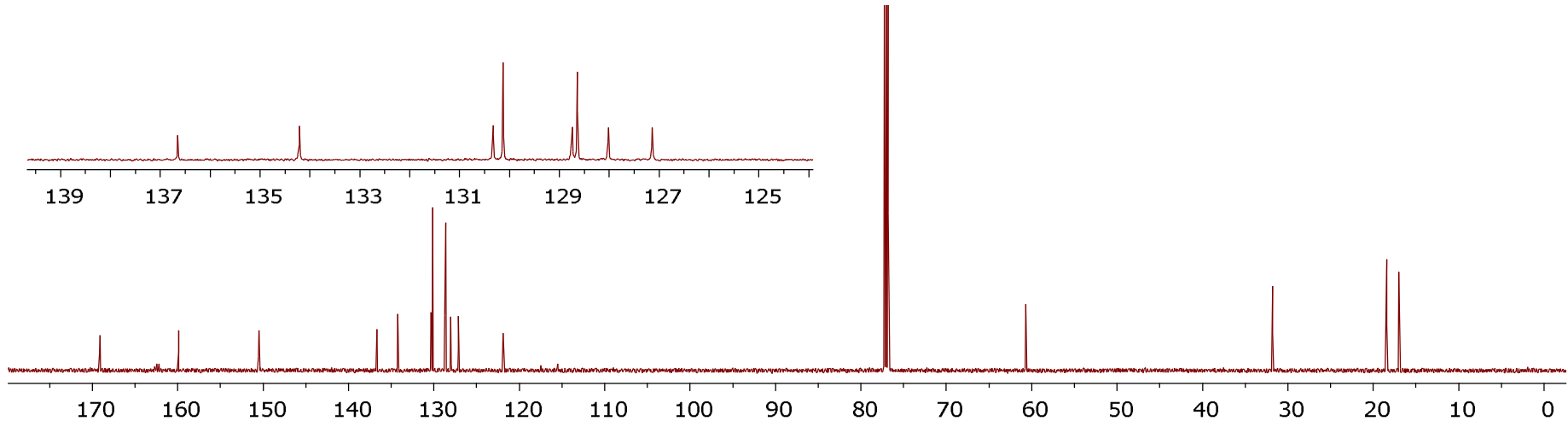
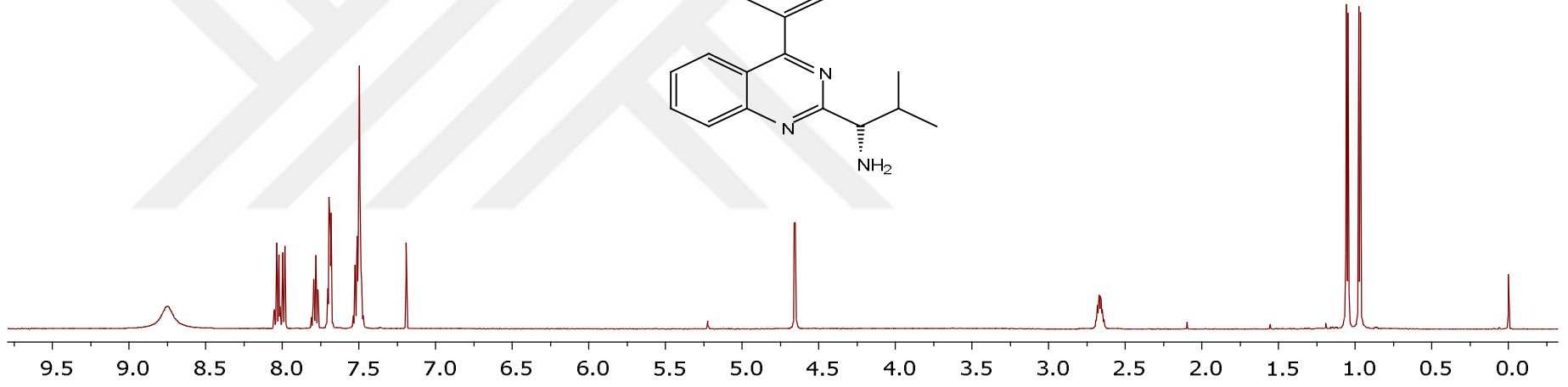
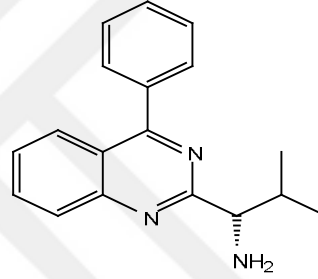
## EKLER

tert-butyl (S)-(2-methyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)propyl)carbamate

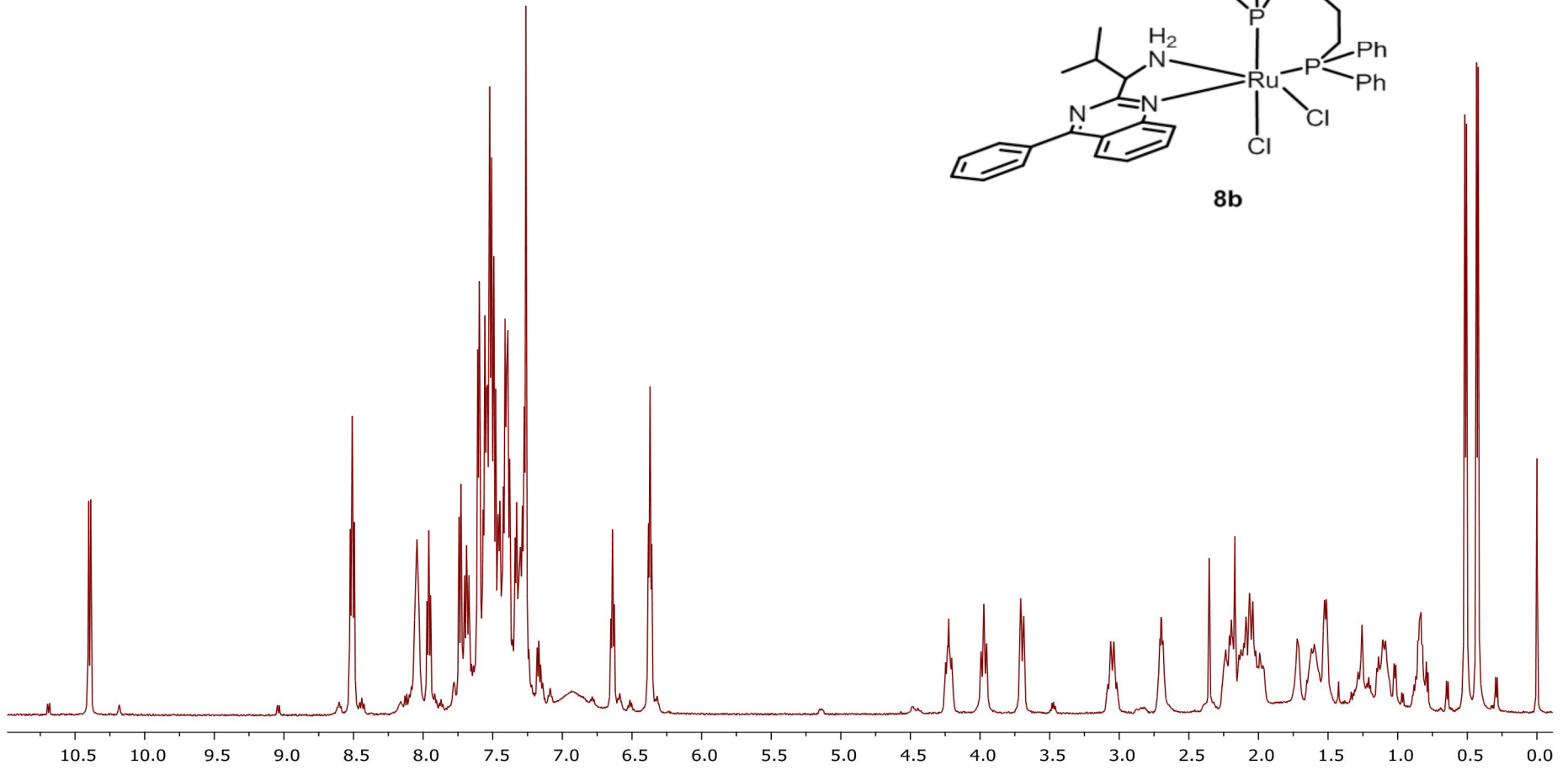
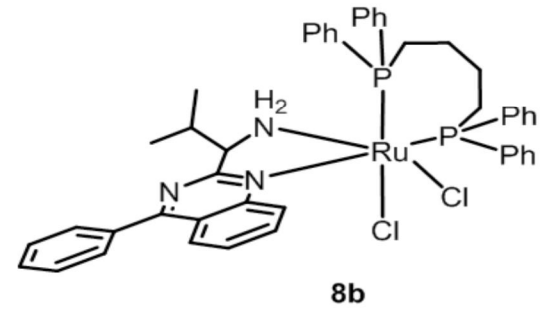


Ek 1 *t*-butil(*S*)-(2-metil-1-(4-fenilkinazolin-2-il)propil) karbamat**6b** bileşğinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu

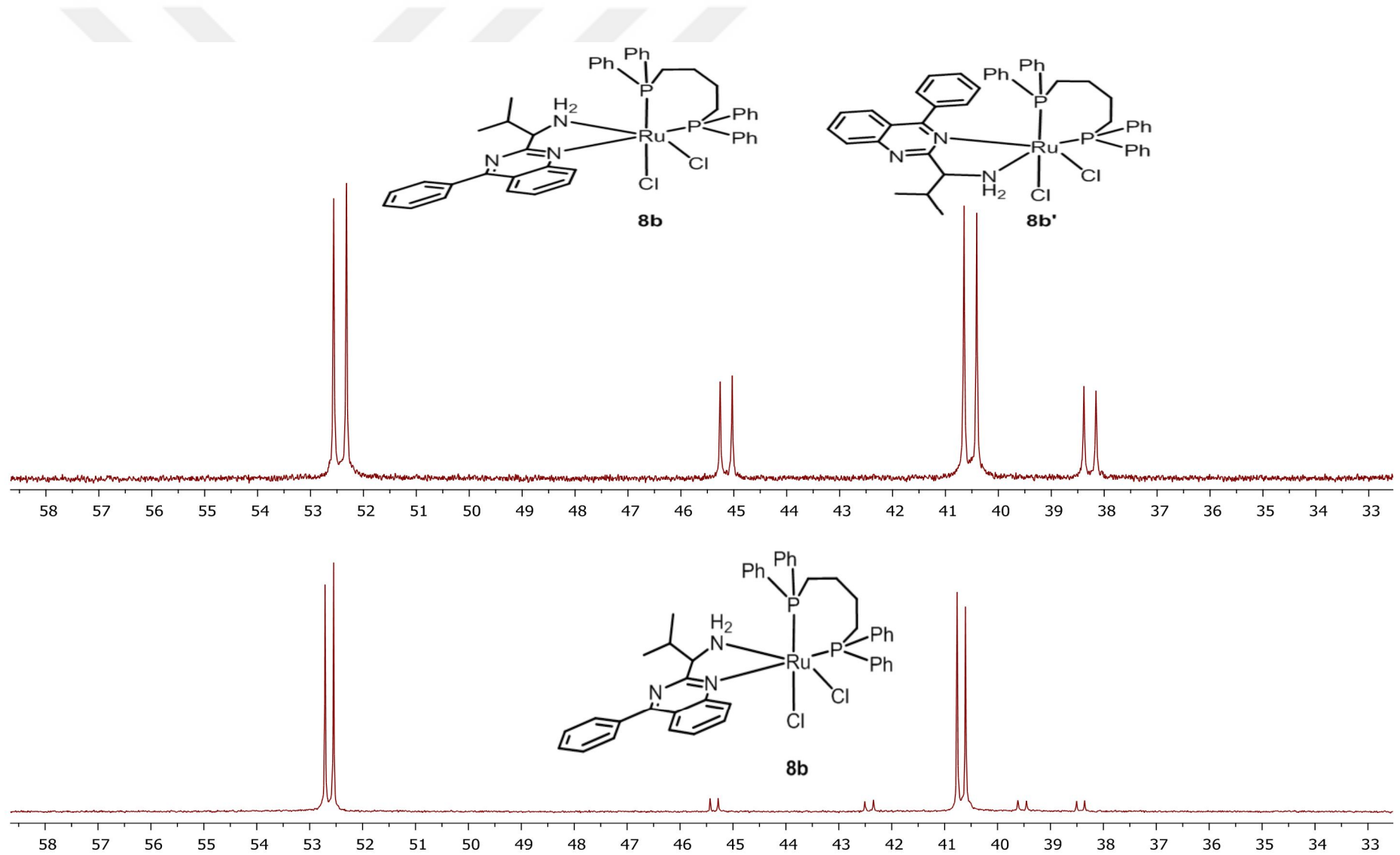
(S)-2-methyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)propan-1-amine



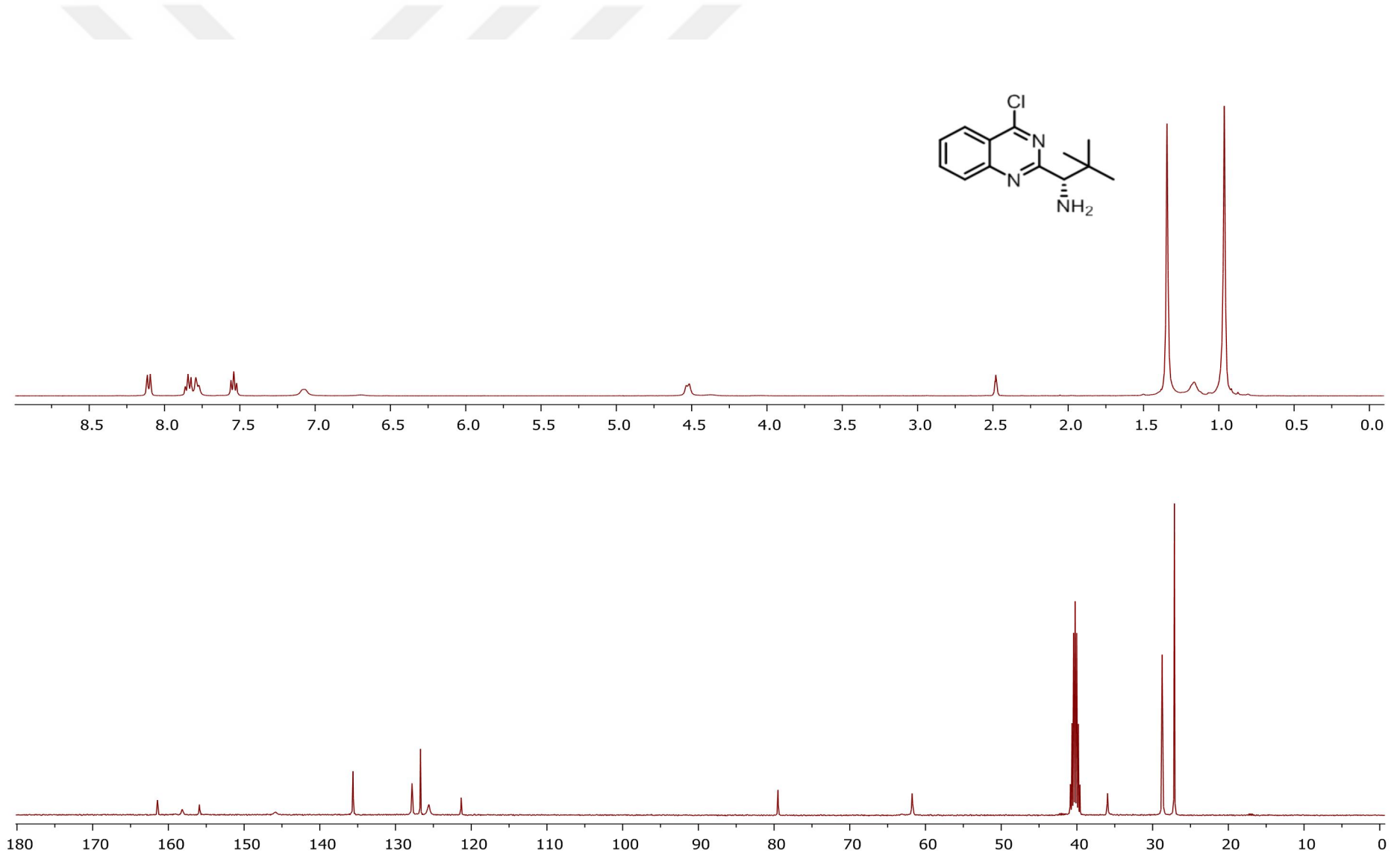
Ek 2 (S)-2-metil-1-(4-fenilkuinazolin-2-il) propan-1-amin bileşinin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu



**Ek 3** L-Valin kompleks**8b** bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

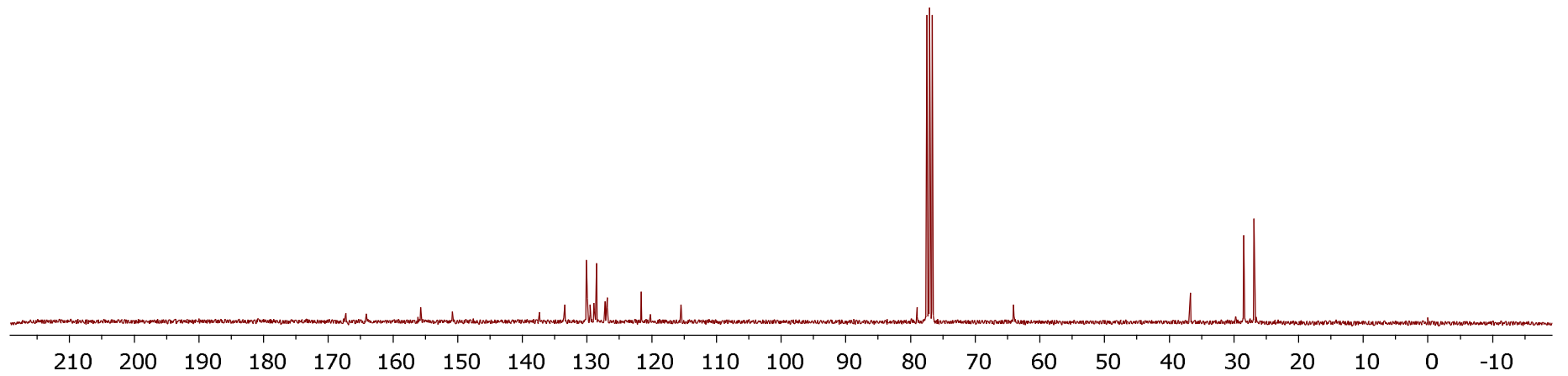
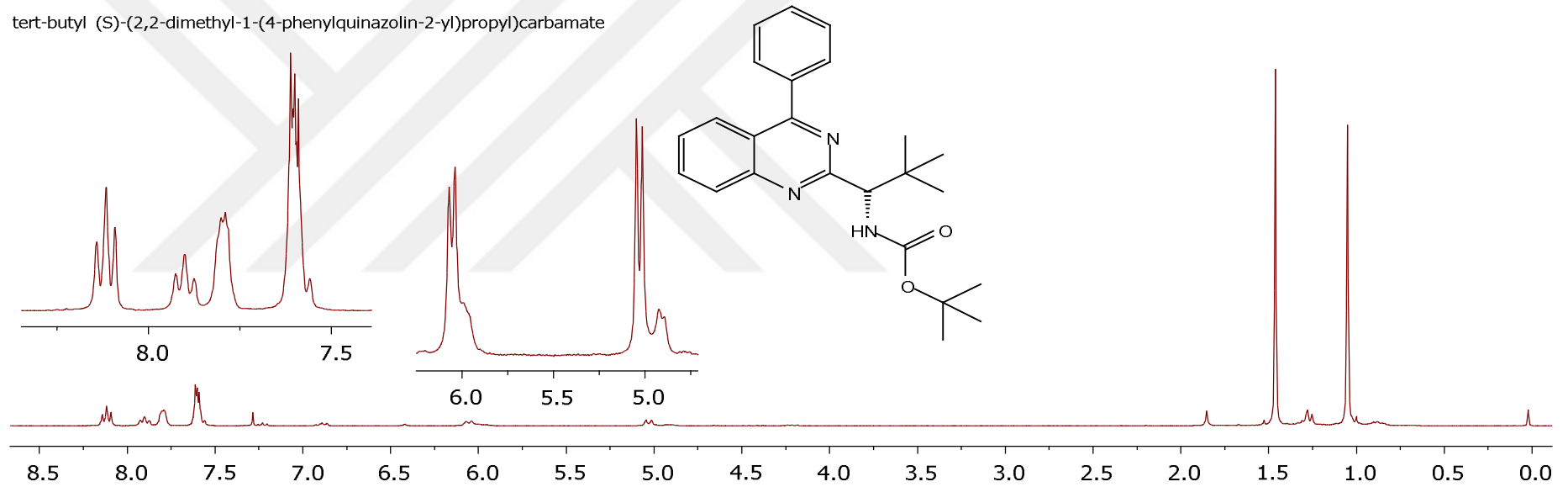


Ek 4 L-Valin kompleks **8b** ve **8b'**  $^{31}\text{P}$  NMR spektrumu



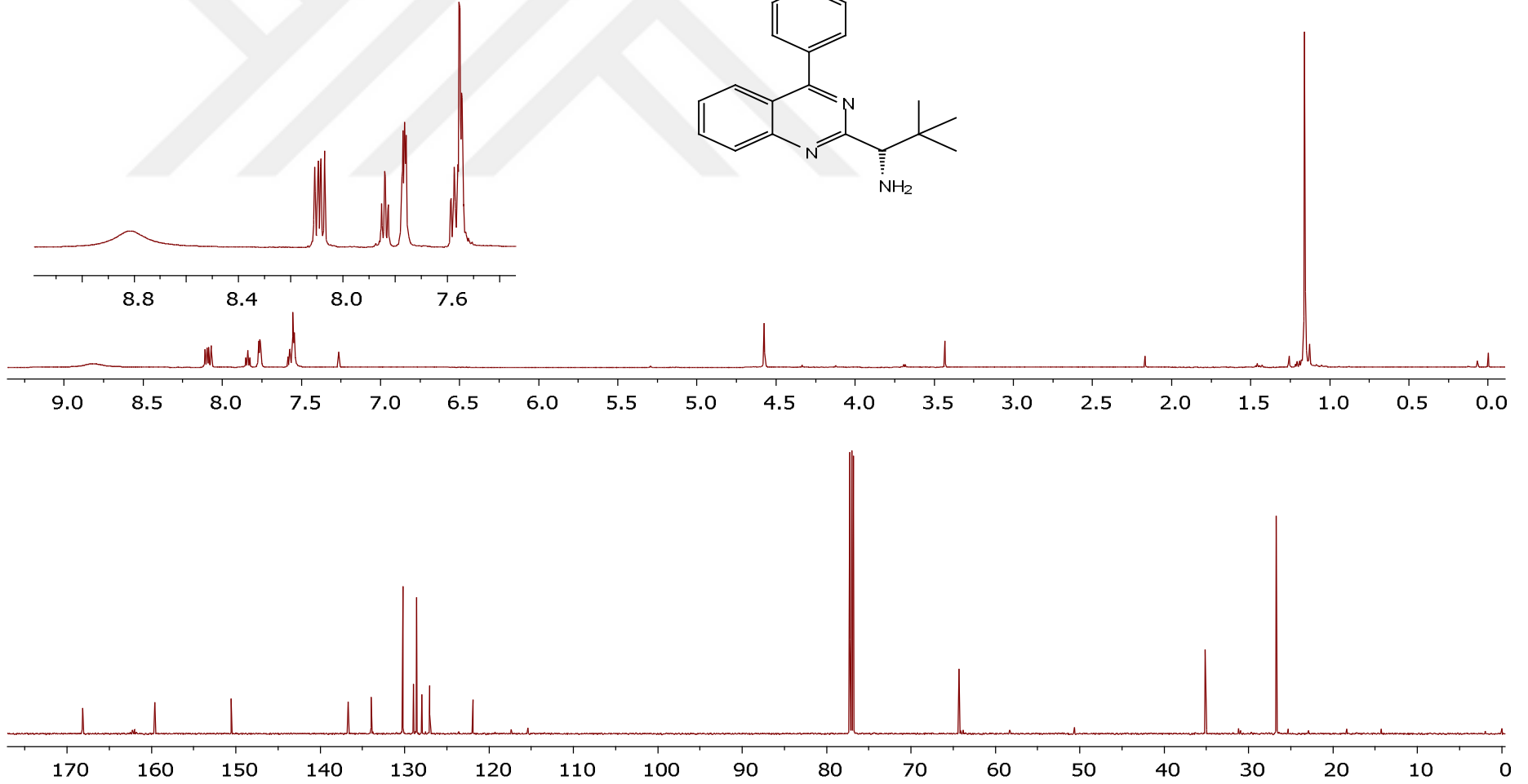
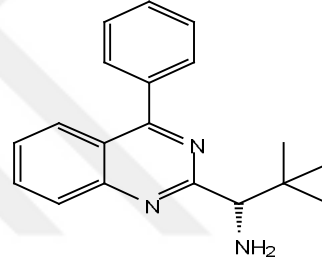
**Ek 5** (*S*)-*t*-butil [1-(4-klorokinozilin-2-il)-2,2-dimetilpropil] karbamat**5c** sentezi bileşiginin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumu

tert-butyl (S)-(2,2-dimethyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)propyl)carbamate

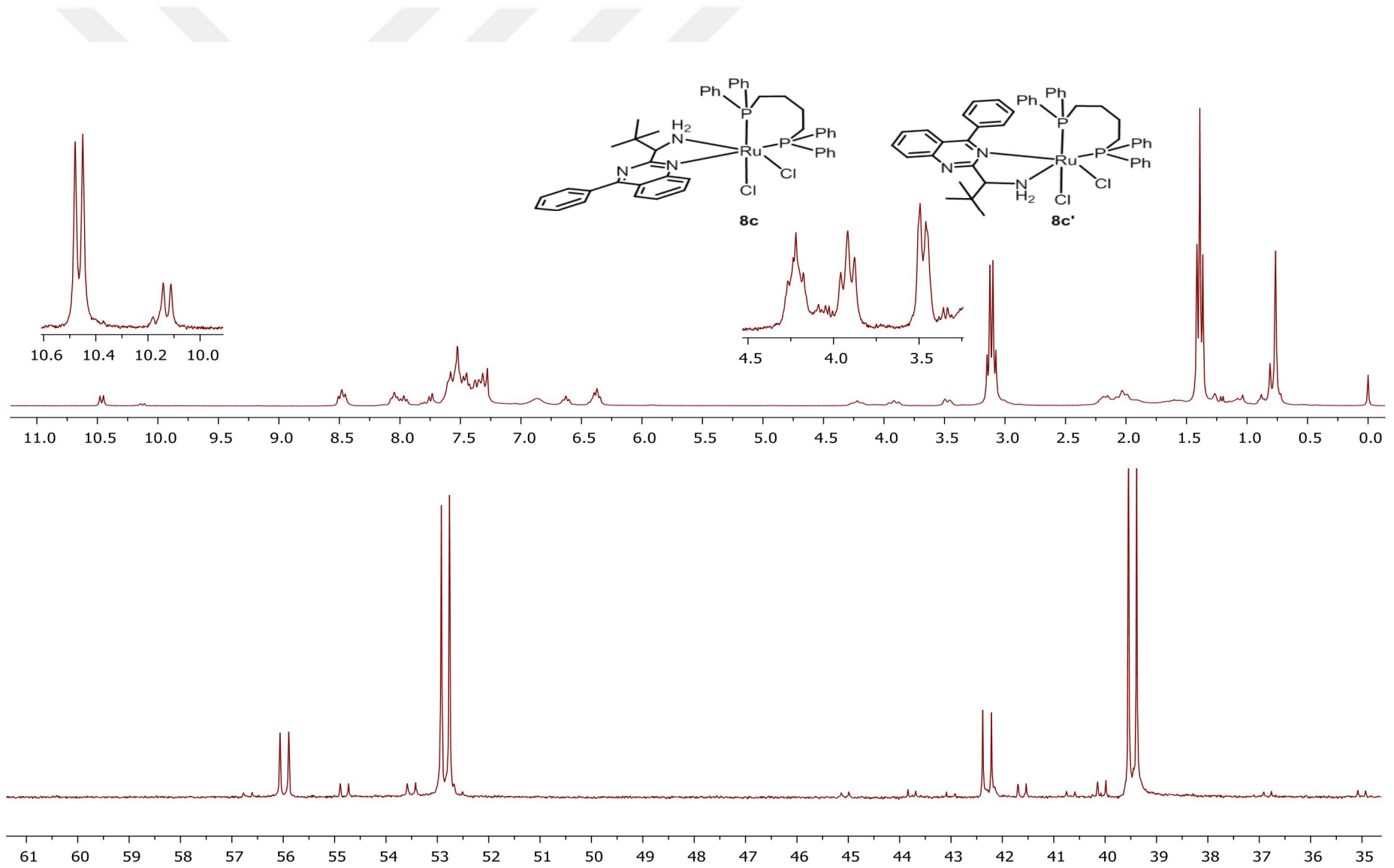


**Ek 6** *t*-butil (S)-(2,2-dimetil-1-(4-fenilkuinazolin-2-il) propil) karbamat bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

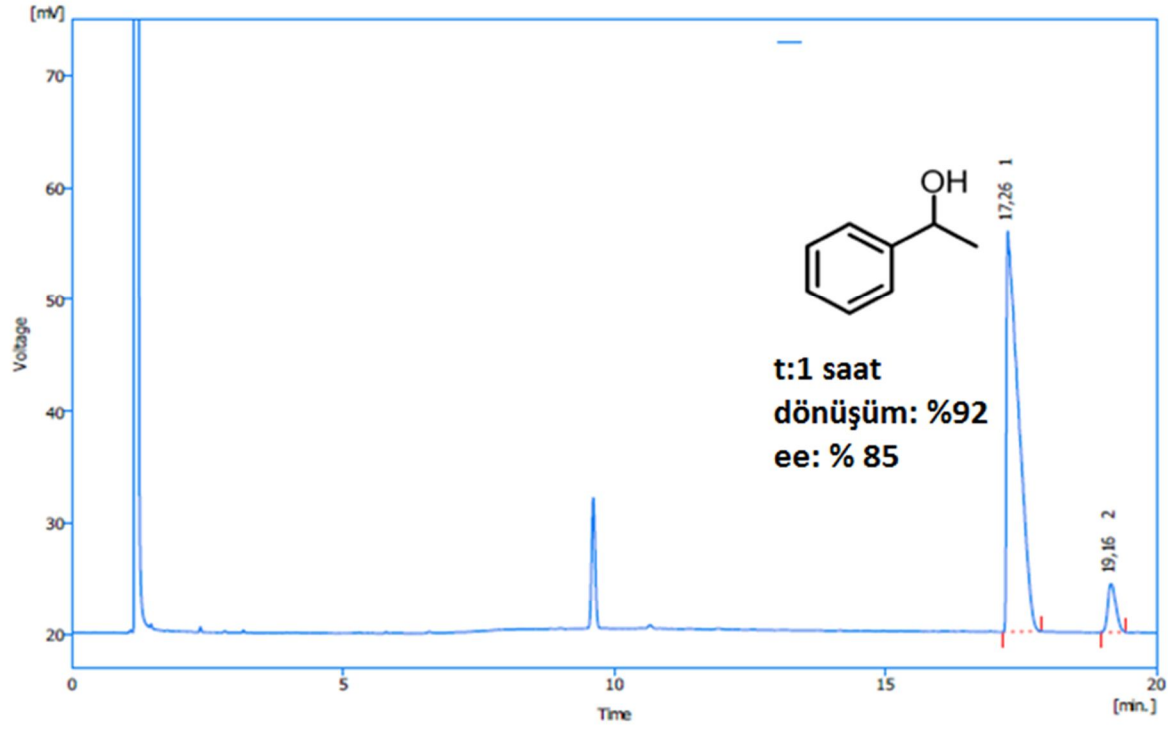
(S)-2,2-dimethyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)propan-1-amine



Ek 7 (S)-2,2-dimethyl-1-(4-phenylquinazolin-2-yl)propan-1-aminin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu



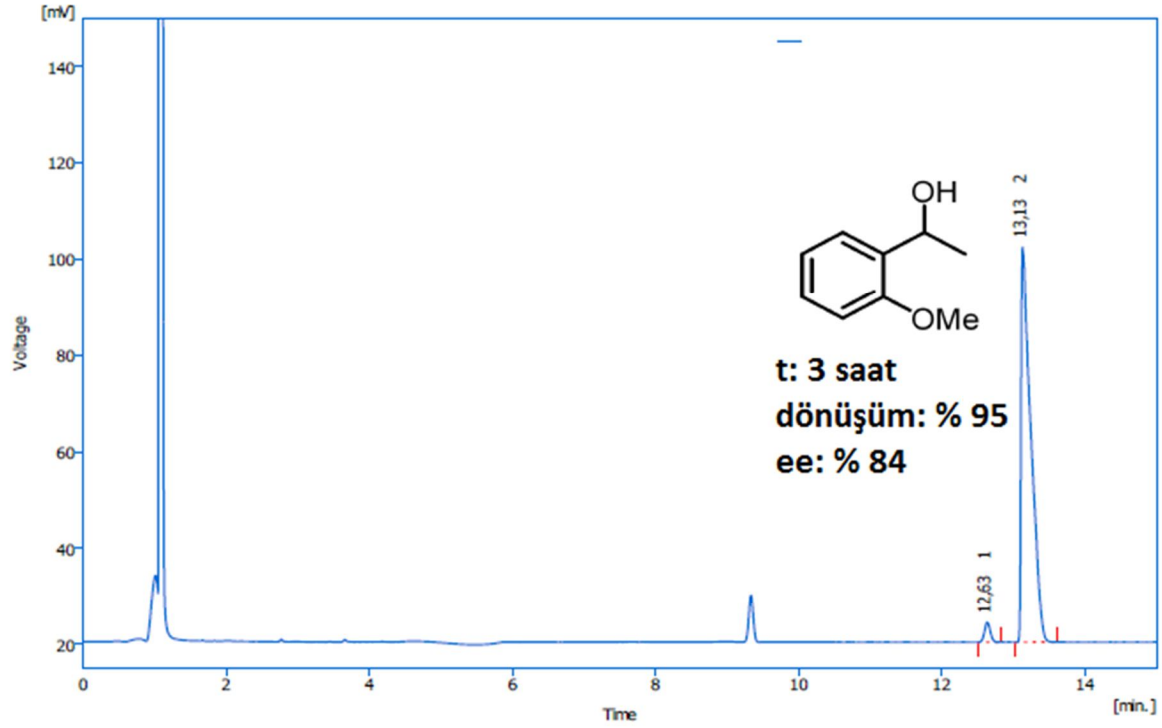
**Ek 8** *L-t*-Lösin temelli Kompleks **8c** bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{31}\text{P}$  NMR Spektrumu



Result Table (Uncal - C:\AGACAHMET\A0061G4 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Compound Name
1	17,260	553,230	35,928	92,4	
2	19,163	45,185	4,399	7,6	
Total		598,416	40,327	100,0	

### Ek 9 Gc Analiz denemeleri



Result Table (Uncal - C:\AGCAHMET\AA0062B3 - Detector 1)

	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Compound Name
1	12,633	23,499	4,149	2,9	
2	13,130	773,561	82,169	97,1	
	Total	797,060	86,318	100,0	

### Ek 10 Gc Analiz denemeleri