



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



[YÜKSEK LİSANS TEZİ]

[DEĞİŞİK YAPILARDA BAZI YENİ 1,3-KETO ALKOLLERİN
SENTEZİ]

[Gökhan KANTÜRK]

[DANIŞMAN
Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK]

[II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Tülay YILDIZ]

[Kimya Anabilim Dalı]

[Organik Kimya Programı]

[İSTANBUL-2021]

Bu çalışma, [14.01.2021] tarihinde aşağıdaki jüri tarafından [Kimya Anabilim Dalı, Kimya Programında] [Yüksek Lisans tezi] olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

[Doç. Dr.] [Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK] (Danışman)
[İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi]

[Prof. Dr.] [Nihal ONUL]
[İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi]

[Doç. Dr.] [Mustafa GÜZEL]
[Medipol Üniversitesi]
[Uluslararası Tıp Fakültesi]

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

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



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

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2020-34848 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Bu tez, FYL-2020-34848 numaralı İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin projesi ile desteklenmiştir.]

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca büyük emeği olan, her aşamada benden bilgisini ve özverisini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK' e teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen ikinci danışmanım Doç. Dr. Tülay YILDIZ' a teşekkür ediyorum.

Bu çalışmanın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa' ya teşekkürü borç bilirim.

Bütün çalışmalarım boyunca destek olan aileme teşekkür ediyorum.

Ocak 2021

[Gökhan KANTÜRK]

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xiv
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xv
ÖZET	xvi
SUMMARY	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	5
2.1. ULLMANN KAPLİNG REAKSİYONU	5
2.1.1. Ullmann Tipi Reaksiyonla Yapılan Sentezlere Örnekler	8
2.2. ALDOL KONDENZASYONU	11
2.2.1. Aldol Kondenzasyonu Tepkimesinin Mekanizmaları	13
2.2.1.1. Enolat Mekanizması.....	14
2.2.1.2. Enol Mekanizması.....	15
2.2.2. Çapraz Aldol Tepkimeleri	18
2.2.3. Kinetik ve Termokinetik Enolatlarla Aldol Tepkimeleri	19
2.2.4. Lityum Enolatlar Üzerinden Yönlendirilmiş Aldol Tepkimeleri	21
2.2.5. Sililenol Eterlerin Oluşumu ve Mukaiyama Aldol Tepkimesi	22
2.2.6. Knoevenagel Kondenzasyonu	23
2.2.7. Aldol Kondenzasyon Tepkimelerinde Stereokimya.....	25
2.2.8. Aldol Kondenzasyon Tepkimelerinde Katalizörlerin Rolü	26
2.2.8.1. Prolin Katalizörlüğünde Aldol Reaksiyonları	26
2.2.8.2. Metal Katalizli Aldol Reaksiyonları	28
2.2.8.3. BINOL Katalizörlüğünde Aldol Reaksiyonu.....	28
2.2.8.4. Profenol Katalizörlüğünde Aldol Tepkimeleri.....	29
2.2.8.5. Çeşitli Katalizörlerle Aldol Reaksiyonları.....	31
2.2.9. Aldol Reaksiyonlarında Çözücü Etkisi ve Yeşil Kimya Alanında Uygulamaları	32

2.2.10. Aldol Kondenzasyonlarının Medikal Kimyada Yeri.....	34
2.3. 1,3-KETO ALKOLLER.....	35
3. MALZEME VE YÖNTEM	38
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER	38
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER	39
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ	40
3.3.1. Genel Yöntem.....	40
3.3.1.1. 2-Fenoksibenzaldehit Sentezi (1a).....	41
3.3.1.2. 4-(2-Formilfenoksi)benzonitril Sentezi (1b)	41
3.3.1.3. 2-(4-Florofenoksi)benzaldehit Sentezi (1c)	41
3.3.1.4. 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit Sentezi (1d).....	42
3.3.1.5. 2-(p-Toliloksi)benzaldehit Sentezi (1e).....	42
3.3.1.6. 2-(Naftalin-1-il-oksi)benzaldehit Sentezi (1f).....	42
3.3.1.7. 2-(Feniltiyo)benzaldehit Sentezi (1g)	43
3.3.1.8. 2-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1h).....	43
3.3.1.9. 2-(p-Toliltiyo)benzaldehit Sentezi (1i).....	43
3.3.1.10. 2-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1j)	44
3.3.1.11. 2-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1k).....	44
3.3.1.12. 2-[(4-Bromofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1l)	44
3.4. 1,3-KETO ALKOLLERİN SENTEZİ	45
3.4.1. Genel Yöntem.....	47
3.4.1.1. 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on Sentezi (2a)	48
3.4.1.2. 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril Sentezi (2b).....	48
3.4.1.3. 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2c).....	48
3.4.1.4. 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2d)	49
3.4.1.5. 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on Sentezi (2e)	49
3.4.1.6. 4-Hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on Sentezi (2f)	49
3.4.1.7. 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on Sentezi (2g)	50
3.4.1.8. 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2h).....	50
3.4.1.10. 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2j).....	51
3.4.1.11. 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on Sentezi (2k)	51
3.4.1.12. 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2l)	51
3.5. ASİMETRİK SENTEZ DENEMELERİ.....	52
4. BULGULAR	56

4.1. 4-HİDROKSİ-4-(4-FENOKSİFENİL)BUTAN-2-ON (2a).....	56
4.2. 4-[4-(1-HİDROKSİ-3-OKSOBUTİL)FENOKSİ]BENZONİTRİL (2b).....	60
4.3. 4-[4-(4-FLOROFENOKSİ)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2c).....	64
4.4. 4-[4-(4-KLOROFENOKSİ)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2d).....	68
4.5. 4-HİDROKSİ-4-[4-(<i>P</i> -TOLİLOKSİ)FENİL]-2-ON (2e).....	72
4.6. 4-HİDROKSİ-4-[4-(4-(NAFTALİN-2-İL-OKSİ)FENİL)BUTAN-2-ON (2f).....	76
4.7. 4-HİDROKSİ-4-[4-(FENİLTİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2g).....	80
4.8. 4-[4-((4-KLOROFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2h).....	84
4.9. 4-HİDROKSİ-4-[4-(<i>P</i> -TOLİLTİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2i).....	88
4.10. 4-[4-((4-FLOROFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2j).....	92
4.11. 4-HİDROKSİ-4-[4-((4-METOKSİFENİL)TİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2k).....	96
4.12. 4-[4-((4-BROMOFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2l).....	100
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	104
KAYNAKLAR.....	108
ÖZGEÇMİŞ	113

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1: Taxol	1
Şekil 1.2: Asetoin	2
Şekil 1.3: Kâfur asidi	2
Şekil 1.4: Benzoin	3
Şekil 2.1: Simetrik biarillerin sentezi	5
Şekil 2.2: Ullmann eter sentezi	5
Şekil 2.3: Serbest radikal mekanizması	7
Şekil 2.4: İyonik mekanizma	7
Şekil 2.5: Au nanopartiküllü sentezlere örnekler	8
Şekil 2.6: MgO-Au nanopartikül katalizli biaril sentezi	9
Şekil 2.7: Au-NPs-RGO katalizörlüğünde Ullmann kapling reaksiyonu	10
Şekil 2.8: İyonik likit-Pd katalizli biaril sentezi	10
Şekil 2.9: Cu katalizli eter sentezi	11
Şekil 2.10: Pd kolloidleri katalizliğinde Ullmann kapling reaksiyonu	11
Şekil 2.11: Genel kondenzasyon mekanizması	12
Şekil 2.12: Aldol katılma ürünü oluşum tepkimesinin genel gösterimi	13
Şekil 2.13: Aldol kondenzasyon ürünü oluşum tepkimesinin genel gösterimi	13
Şekil 2.14: Aldol katılma ürünü oluşum mekanizması	14
Şekil 2.15: α,β -Doymamış karbonil bileşiği oluşum mekanizması	15
Şekil 2.16: Enol mekanizması	15
Şekil 2.17: Aldol kondenzasyon ürünü mekanizması	16
Şekil 2.18: Retro-aldol tepkimesiyle tekrar keton elde etme mekanizması	16
Şekil 2.19: Asetonun aldol tepkimesi mekanizması	17

Şekil 2.20: (A) ve (B) ile gösterilen iki nükleofilik türün oluşum mekanizması.....	18
Şekil 2.21: (A) ve (B) nükleofillerinin asetaldehit ile propanala katılma reaksiyonları.	19
Şekil 2.22: Ketonun NaOH ile tepkimesi.....	20
Şekil 2.23: Lityum enolat oluşum mekanizması.	20
Şekil 2.24: Termodinamik ve kinetik enolat oluşumu.	21
Şekil 2.25: Lityum enolatlar üzerinden yönlendirilmiş aldol tepkimesi mekanizması.....	21
Şekil 2.26: Mukaiyama aldol tepkimesi mekanizması.....	22
Şekil 2.27: TiCl ₄ katalizörlüğünde Mukaiyama aldol tepkimesi.....	23
Şekil 2.28: Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu.....	24
Şekil 2.29: Aromatik aldehitlerin aktif metilenlerle Knoevenagel aldol kondenzasyonu	24
Şekil 2.30: Dietil malonat ile benzaldehitin piperidinle Knoevenagel kondenzasyonu	25
Şekil 2.31: Aldol kondenzasyon tepkimelerinin stereokimyası.....	26
Şekil 2.32: Prolin katalizli molekül içi aldol kondenzasyonu.....	27
Şekil 2.33: İlk raporlanan moleküller arası aldol kondenzasyonu.	27
Şekil 2.34: Enantiyoselektif prolinle katalize edilen moleküller arası aldol reaksiyonu.	27
Şekil 2.35: Aril ketonların profenol katalizli aldol reaksiyonu.....	29
Şekil 2.36: Asetonun profenol katalizli aldol reaksiyonu.....	30
Şekil 2.37: Sin-diollerin sentezi için çinko-profenol katalizli aldol reaksiyonu.....	30
Şekil 2.38: Çinko-prolin katalizli aseton aldol reaksiyonu.....	31
Şekil 2.39: Trifloropirüvatın bakır katalizli aldol reaksiyonu.....	31
Şekil 2.40: Veratraldehit, 4-fenilsikloheksanon ve 1-indanon bileşiklerinin aldol tepkimeleri.....	34
Şekil 2.41: Koenzim-A.	36
Şekil 2.42: Kâfurun nitrik asitle reaksiyonu.	37
Şekil 3.1: 2-Arenoksibenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.	40
Şekil 3.2: 2-Tiyoeterbenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.	40
Şekil 3.3: 2-Fenoksibenzaldehit' in elde edilmesi.	41

Şekil 3.4: 4-(2-formilfenoksi)benzonitril' in elde edilmesi.	41
Şekil 3.5: 2-(4-Florofenoksi)benzaldehit' in elde edilmesi.....	41
Şekil 3.6: 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit' in elde edilmesi.....	42
Şekil 3.7: 2-(p-Toliloksi)benzaldehit' in elde edilmesi.	42
Şekil 3.8: 2-(Naftalin-1-il-oksi)benzaldehit' in elde edilmesi.	42
Şekil 3.9: 2-(Feniltiyo)benzaldehit' in elde edilmesi.....	43
Şekil 3.10: 2-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.	43
Şekil 3.11: 2-(p-Toliltiyo)benzaldehit' in elde edilmesi.	43
Şekil 3.12: 2-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.	44
Şekil 3.13: 2-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.....	44
Şekil 3.14: 2-[(4-Bromofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.....	44
Şekil 3.15: Fenoksi türevi 1,3-keto alkoller için genel reaksiyon şeması.	47
Şekil 3.16: Tiyoeter türevi 1,3-keto alkollerin sentezi için genel reaksiyon şeması.....	47
Şekil 3.17: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un elde edilmesi.	48
Şekil 3.18: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in elde edilmesi.....	48
Şekil 3.19: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.	48
Şekil 3.20: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.....	49
Şekil 3.21: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.....	49
Şekil 3.22: 4-Hidroksi-4-[4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.	49
Şekil 3.23: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.....	50
Şekil 3.24: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.	50
Şekil 3.25: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.	50
Şekil 3.26: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.	51
Şekil 3.27: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.	51
Şekil 3.28: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.....	51
Şekil 4.1: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un FT-IR spektrumu.	57
Şekil 4.2: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un LC-MS spektrumu.	57

Şekil 4.3: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.4: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.5: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in FT-IR spektrumu.....	61
Şekil 4.6: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in LC-MS spektrumu.....	61
Şekil 4.7: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.8: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.9: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	65
Şekil 4.10: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.....	65
Şekil 4.11: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.12: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.13: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	69
Şekil 4.14: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.....	69
Şekil 4.15: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.16: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.17: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	73
Şekil 4.18: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.....	73
Şekil 4.19: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.20: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.21: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu	77
Şekil 4.22: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.....	77
Şekil 4.23: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.....	78
Şekil 4.24: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.25: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	81
Şekil 4.26: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.....	81

Şekil 4.27: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.	82
Şekil 4.28: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.	83
Şekil 4.29: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	85
Şekil 4.30: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu	85
Şekil 4.31: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu	86
Şekil 4.32: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu	87
Şekil 4.33: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.....	89
Şekil 4.34: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.	89
Şekil 4.35: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.	90
Şekil 4.36: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.37: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.	93
Şekil 4.38: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu	93
Şekil 4.39: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu	94
Şekil 4.40: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu	95
Şekil 4.41: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu	97
Şekil 4.42: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu	97
Şekil 4.43: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu	98
Şekil 4.44: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu	99
Şekil 4.45: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu ...	101
Şekil 4.46: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu	101
Şekil 4.47: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu	102

Şekil 4.48: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu	103
Şekil 5.1: 1,3-Keto alkolün dehidrasyonu ile α - β -doymamış keton oluşumu.....	105



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	39
Tablo 3.2: Aldol reaksiyonu için katalizör ve sıcaklık denemeleri.	45
Tablo 3.3: Aldol reaksiyonu için çözücü ve reaksiyon süresi denemeleri.	46
Tablo 3.4: Asimetrik aldol reaksiyonu için katalizör (L-Proilin) oranı denemeleri.	52
Tablo 3.5: Asimetrik aldol reaksiyonu için çözücü denemeleri.	53
Tablo 3.6: Kimyasal katkı (Additive) denemeleri.	54
Tablo 3.7: Cu(OTf) ₂ ekivalet oran denemeleri.	55
Tablo 4.1: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on.	56
Tablo 4.2: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril.	60
Tablo 4.3: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.	64
Tablo 4.4: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.	68
Tablo 4.5: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]-2-on.	72
Tablo 4.6: 4-Hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil)]butan-2-on.	76
Tablo 4.7: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on.	80
Tablo 4.8: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.	84
Tablo 4.9: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on.	88
Tablo 4.10: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.	92
Tablo 4.11: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on.	96
Tablo 4.12: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.	100

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

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

Kısaltmalar	Açıklama
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektrofotometre
$^1\text{H-NMR}$: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamid
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
LDA	: Lityum diizopropilamid

ÖZET

DEĞİŞİK YAPILARDA BAZI YENİ 1,3-KETO ALKOLLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökhan KANTÜRK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK

II. Danışman : Doç. Dr. Tülay YILDIZ

Yapılarında keto (C=O) ve alkol (C-OH) grubu bulunduran keto alkoller ilaç etken maddeleri olmaları bakımından çok önemli bileşiklerdir. Ligand yapımında da kullanılabilen bu bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri vardır. Ayrıca serbest radikal polimerizasyonunda fotobaşlatıcı olarak da kullanılmaktadırlar. Hücre sel enzimlerin sentezinde substrat olarak kullanılan koenzim-A'nın yapısına bakıldığında bir hidroksi keton türevi olduğu görülür. Birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan Taxol olarak bilinen ilacın yapısına bakıldığında bir keto-alkol türevi olduğu görülür. Daha birçok alanda kullanım alanı olan keto alkollerin sentezi, günümüzde dikkat çeken ve üzerinde çok çalışılan bir konudur.

Bu çalışmada 1,3-keto alkollerin sentezi için aseton ve Ullmann Kapling yöntemiyle elde edilen aldehitlerin varlığında aldol kondenzasyon reaksiyonu uygulanmıştır. Bu aldehitlerin eldesi için çeşitli substitue fenol ve tiyofenol türevleri ile 2-floro benzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonundan 6 adet 2-arenoksibenzaldehit ve 6 adet 2-tiyoeterbenzaldehit türevleri olmak üzere toplam 12 adet substitue benzaldehit türevi aldehit sentezlenmiştir. 1,3-keto alkollerin eldesinde α - β -doymamış keton oluşumunu en aza indirip keto alkol verimini arttırmak için optimum reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Bu amaçla katalizör, sıcaklık, çözücü ve reaksiyon süresi parametreleri denenmiş ve en yüksek verimin elde edildiği metod belirlenmiştir. Bu reaksiyon şartlarında aseton ve substitue aldehitler arasında gerçekleşen aldol kondenzasyon reaksiyonu ile tez konusunu oluşturan 12 adet yeni 1,3-keto alkol bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. |

Ocak 2021, [113] sayfa.

Anahtar kelimeler: |Aldol kondenzasyonu, 1,3-keto alkol, hidroksi keton. |

SUMMARY

[SYNTHESIS OF SOME NEW 1,3-KETO ALCOHOLS IN DIFFERENT STRUCTURES]

[M.Sc. THESIS]

[Gökhan KANTÜRK]

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

[Department of Chemistry]

Supervisor : [Assoc. Prof. Dr.] [Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK]

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

[Keto alcohols, which contain keto (C=O) and alcohol (C-OH) groups, are very important compounds in terms of being drug active substances. These compounds, which can also be used in ligand production, have different biological activities. They are also used as photoinitiators in free radical polymerization. When looking at the structure of coenzyme A used as a substrate in the synthesis of cellular enzymes, it is seen that it is a hydroxy ketone derivative. When looking at the structure of the drug known as Taxol, which is used in the treatment of many types of cancer, it is seen that it is a keto-alcohol derivative. The synthesis of keto alcohols, which are used in many other areas, is a subject that attracts attention and is studied a lot today.

In this study, aldol condensation reaction was applied in the presence of acetone and aldehydes obtained by Ullmann coupling method for the synthesis of 1,3-keto alcohols. To obtain these aldehydes, a total of 12 substituted benzaldehyde derivative aldehydes, 6 of which are 2-arenoxybenzaldehyde and 6 of which are 2-thioetherbenzaldehyde derivatives, were synthesized from the Ullmann coupling reaction between various substituted phenol and thiophenol derivatives and 2-fluoro benzaldehyde. In the preparation of 1,3-keto alcohols, optimum reaction conditions were determined to minimize α - β -unsaturated ketone formation and increase keto alcohol yield. For this purpose, catalyst, temperature, solvent and reaction time parameters were tested and the method with the highest yield was determined. Under these reaction conditions, 12 new 1,3-keto alcohol compounds were synthesized by the aldol condensation reaction between acetone and substituted aldehydes. The structures of the compounds obtained have been illuminated based on spectral data such as FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and LC-MS. |

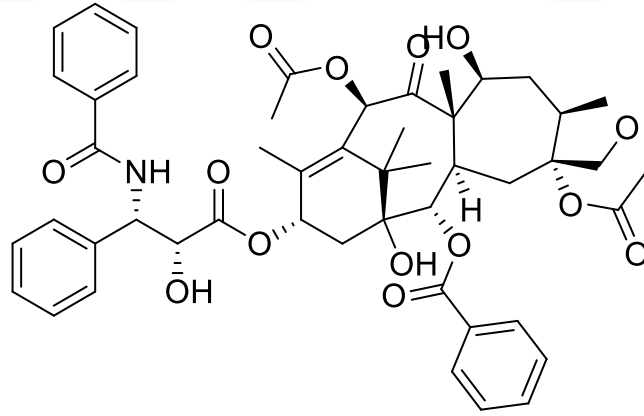
January 2021, |113| pages.

Keywords: |Aldol condensation, 1,3-keto alcohol, hydroxy ketone. |

1. GİRİŞ

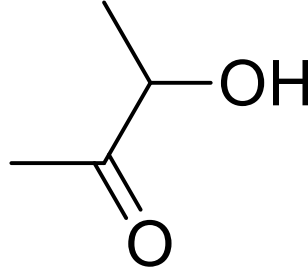
Yapılarında keto (C=O) ve alkol (C–OH) grubu bulunduran keto alkoller ilaç etken maddeleri olmaları bakımından çok önemli bileşiklerdir. Ligand yapımında da kullanılabilen bu bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri vardır. Ayrıca serbest radikal polimerizasyonunda fotobaşlatıcı olarak da kullanılmaktadırlar.

Önemli keto alkol türevlerinden biri olan Taxol, kadınlarda ilerlemiş yumurtalık kanseri tedavisinde, prostat kanseri tedavisinde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle Taxol' ün etkili bir antitümör bileşiği olduğu saptanmıştır (Wall ve Wani, 1995). Ayrıca baş ve boyunda ilerlemiş skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, ilerlemiş küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), ürotelyal kanseri olan hastalarda umut verici sonuçlar vermiştir (Spencer ve Faulds, 1994).



Şekil 1.1: Taxol.

Asetoin, çeşitli diyet materyallerinde biosentezlenebilen oldukça önemli bir diğer keto alkol türevidir. Kendine özgü aroması olması nedeniyle gıda endüstrisinde lezzetlendirme amacıyla kendisinden yararlanılmaktadır. Tereyağına hepimizin bildiği o keskin kokusunu veren molekül yine asetoindir

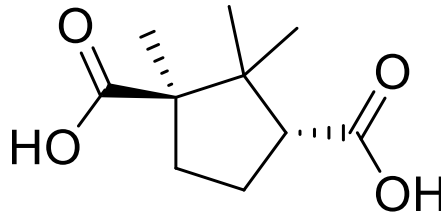


Şekil 1.2: Asetoin.

Asetoin aynı zamanda fermantasyon sırasında laktik asit bakterileri ve mayaların mikrobiyal aktivitesiyle de oluşmaktadır. Mayayla fermente edilmiş ürünlerde, asetoin hemen hemen tüm alkollü içeceklerde bulunur ve aromalarına katkıda bulunmak için vazgeçilmezdir. Şaraptaki rolü ise hem bazı kokusuz bileşiklerin öncüsü olarak hem de ekolojik bir parametre olarak önemlidir. Çünkü doğal fermantasyonda maya evriminin belirleyici bir karakteri olarak düşünülmektedir (Romano ve Suzzi, 1996).

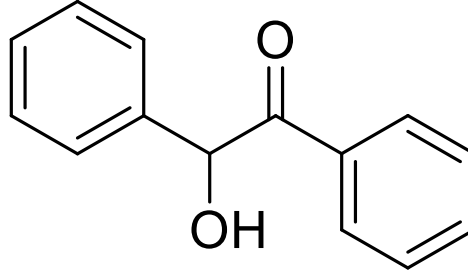
Sirke, asetoin açısından da zengin olan bakteriyel olarak fermente edilmiş bir ürüne başka bir örnektir. Doğal asetoin ayrıca meyvelerde, sebzelerde ve unlarda da tespit edilerek farklı doğal tatlarına katkıda bulunur (Xiao ve Lu, 2014).

Kâfurun nitrik asit ile oksidasyonu sonucu oluşan kâfur asidi de önemli bir keto alkol türevidir. Kâfur, kozmetikte bir koku aroması olarak ev temizleyicilerinde kullanılır. Ayrıca küçük kas ağrılarının tedavisinde uygulanır. (Chen ve diğ., 2013).



Şekil 1.3: Kâfur asidi.

Bir diğer keto alkol türevidir ise Benzoin' dir. Benzoin'den daha çok tıp alanında olmak üzere birçok sektörde faydalanılmaktadır. Tıpta; diş eti iltihaplanmalarında ve ağız yaralarında kullanılmaktadır. Ayrıca ses kısıklığı, boğaz iltihaplanmaları ve diğer solunum yolu hastalıklarında etkili olduğu bilinmektedir. Bunun dışında idrar ve balgam söktücü özelliği vardır. Dezanfektan olarak açık yaralarda kullanılmaktadır (Can, 2017).



Şekil 1.4: Benzoin.

Kozmetik sektöründe ise çok hoş bir aromaya sahip olmasından dolayı parfümlerde yararlanılmaktadır. Sıkılaştırma özelliğinden dolayı cilt kırışıklıklarında da etkilidir.

Vücuttaki yaşamsal fonksiyonların başlangıcında kullanılan koenzim-A da bir keto alkol türevidir. Yalnızca bu enzim bile keto alkollerin ne kadar önemli bir molekül olduğunu bize göstermektedir.

Elde ettiğimiz bu literatürlerin ışığı altında, bu tez çalışmasında 1,3-keto alkollerin sentezi için aseton ve Ullmann Kapling yöntemiyle elde edilen aldehitlerin varlığında aldol kondenzasyon reaksiyonu uygulanmıştır. Bu aldehitlerin eldesi için çeşitli substitue fenol ve tiyofenol türevleri ve 2-floro benzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonundan 6 adet 2-aren oksibenzaldehit ve 6 adet 2-tiyoeterbenzaldehit türevleri olmak üzere toplam 12 adet substitue benzaldehit türevi aldehit sentezlenmiştir. 1,3-keto alkollerin eldesinde α - β -doymamış keton oluşumunu en aza indirip keto alkol verimini arttırmak için optimum reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Bu amaçla katalizör, sıcaklık, çözücü ve reaksiyon süresi parametreleri denenmiş ve en yüksek verimin elde edildiği metod belirlenmiştir. Bu reaksiyon şartlarında aseton ve substitue aldehitler arasında gerçekleşen aldol kondenzasyon reaksiyonu ile tez konusunu oluşturan 12 adet yeni 1,3-keto alkol bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. Rasem 1,3-keto alkollerini optimize edilen şartlar altında yüksek verimlerle elde edip yapılarını aydınlattıktan sonra kiral 1,3-keto alkollerini elde edebilmek amacıyla asimetric denemeler de yapılmıştır. Kiral katalizör olarak L-Prolin seçilmiş ve en yüksek enantiomerik saflığı (%ee) elde edebilmek için çeşitli reaksiyon şartları (çözücü denemeleri, L-Prolin ekivalent oranları ve katkı maddesi ilaveleri) denenmiştir.

Sentezlenen bu yeni 1,3-keto alkollerden çıkılarak yeni organokatalizörler sentezlenebilecek ve organik reaksiyonlarda yeni katalizör olarak denenebileceklerdir. Tezde başlangıç maddesi olarak sentezlenen substitue aldehitlerin büyük gruplar içerip sterik engelli olmaları ileride

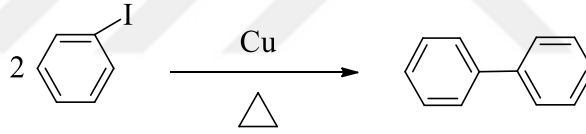
yapılması planlanan asimetrik aldol reaksiyonları için çok önemlidir. Çünkü elde edilecek sterik engelli 1,3-keto alkoller referans bileşikler olarak asimetrik sentezlerde kullanılabilirlerdir. İlave olarak bu yeni 1,3-keto alkollerden, reaktif gruplar (keto (C=O) ve alkol (C-OH) içermeleri nedeniyle organik kimyada yükseltgenme, esterifikasyon-enzimatik hidroliz, transesterifikasyon gibi reaksiyonlarda çıkış maddesi olarak yararlanılabilecektir.



2. GENEL KISIMLAR

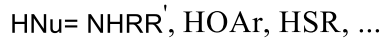
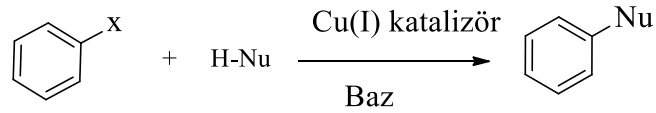
2.1. ULLMANN KAPLING REAKSİYONU

1901 yılında Ullmann iki aromatik çekirdek arasında yeni bir C–C bağı oluşturmak için bakır katalizli bir yöntem keşfetmiştir. Ullmann kapling reaksiyonu olarak adlandırılan bu reaksiyon kimyacılar tarafından uzun süreden beri kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda, geçiş metali katalizli reaksiyonların kimyasal gelişimi büyük merak uyandırmış ve bu metaller arasında paladyum, rutenyum ve rodyum büyük ilgi görmüştür (Ullmann ve diğ., 1901). Örneğin, paladyum katalizli C–C ve C–X (heteroatom) bağ oluşumları karmaşık doğal ürünlerin, biyoaktif moleküllerin ve organik maddelerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bakır metali kullanımı her ne kadar bu gelişmelerin gerisinde gözüküyor olsada, bakır katalizli C–C, C–N ve C–O bağ oluşumları, bilinen en eski reaksiyonlardan birine, Ullman kapling reaksiyonuna aittir (Lin ve Sun, 2013). Klasik Ullmann kapling reaksiyonunda simetrik biariller bakır katalizörü varlığında sentezlenirler.



Şekil 2.1: Simetrik biarillerin sentezi.

Fenol türevi bileşikler ile aril halojenürler arasında gerçekleşen reaksiyon çok yaygın olarak kullanılır ve Ullmann Eter Sentezi olarak adlandırılır.



Şekil 2.2: Ullmann eter sentezi.

Reaksiyonda genellikle aril iyodürler, aril bromürler ve aril klorürler gibi aril halojenürler kullanılır. Bu aril halojenürler yüksek sıcaklıkta (200 ° C'nin üzerinde) ince bölünmüş bakırın bir eşdeğeri ile biaril ve bakır halojenür oluşturmak için reaksiyona sokulur. Bu prosedür ve varyantlar yıllar önce kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir. Geçen yüzyıl boyunca önemli

gelişmeler sağlanmıştır. Dimetilformamid, daha düşük sıcaklıkların ve daha düşük oranda bakırın kullanılmasına izin veren bir çözücüdür. Ayrıca, bakır (I) iyodürün potasyum ile indirgenmesiyle yapılan aktif bir Cu tozu formunun kullanılması, reaksiyonun daha düşük sıcaklıklarda (yaklaşık 85 ° C) daha iyi verim ile gerçekleştirilmesine izin verir.

Bir aril halojenürün yapısı ile reaktivitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, $-NO_2$, $-COOR$ gibi elektron çekici gruplar, özellikle halojen atomunun orto pozisyonunda, aktive edici bir etki sağlar. Öte yandan amino, hidroksil ve serbest karboksil gruplar gibi alternatif reaksiyon yerleri sağlayan ikame edicilerin varlığı, reaksiyonu büyük ölçüde sınırlar veya önler. Ayrıca, orto-pozisyonadaki hacimli gruplar engelleyici bir etki gösterir (Hassan ve diğ., 2002).

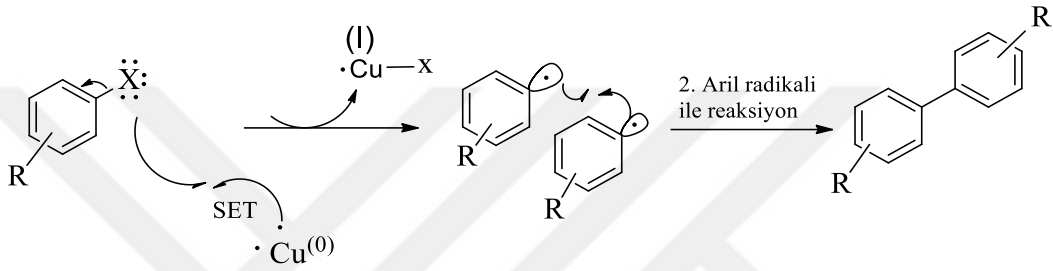
Aminlerin, fenollerin, amidlerin, karbamatların ve aktive edilmiş metilen bileşiklerinin bakır aracılığıyla arilasyonu, paladyum ve nikel ile katalizlemesinden daha önce keşfedilen prosödürlerdir. Yüzyılı aşkın bir süredir, $C(aril)-N$, $C(aril)-C$ ve $C(aril)-O$ bağlarının oluşumu için en kullanışlı ve pratik yöntemlerden bazılarıydı. Bu tür bakır aracılı birleştirme reaksiyonları, ara ürün sentezi, yaşam bilimleri ve polimer endüstrileri için sentetik hedefler dahil olmak üzere çok sayıda endüstriyel uygulamaya sahiptir. Bununla birlikte, Ullmann tipi kapling uzun süredir tam potansiyeline sahip değildir. Sert reaksiyon koşulları (200 °C), yüksek miktarda bakır katalizörü kullanımı ve ürünlerin düşük verimlerle eldesi Ullmann kapling reaksiyonunun uygulamalarını kısıtlamıştır. Kondenzasyonlar genellikle N-metil pirrolidon, nitrobenzen veya dimetilformamid gibi yüksek kaynama noktalı polar çözücülerde 210 ° C 'ye kadar yüksek sıcaklıklarda, sıklıkla stokiometrik miktarlarda bakır reaktifleri ile gerçekleştirilir. Elektron çekici gruplar tarafından aktive edilen veya o-karboksilik asit grupları ihtiva eden aril halojenürler tercihen kullanılmıştır. Bununla birlikte, bildirilen bazı çalışmalarda, arilasyonlar bakır merkezi veya diğer katkı maddelerinin ligandları varlığında yürütüldüğünde hız artışları ortaya çıkmıştır. Bu son bileşiklerin, katalizörün çözünürlüğünü ve stabilitesini arttırdığı veya metalin agregasyonunu önlediği düşünülmektedir. Ancak bunların rolleri kesin olarak belirlenememiştir. (Monnier ve Taillefer, 2009).

Zamanla reaksiyon mekanizmasının anlaşılması, yeni ligandların geliştirilmesi ve katalitik sistemlerin modifikasyonu ile Ullmann reaksiyonu ılıman koşullarda, değişik fonksiyonel gruplar varlığında ve yüksek verimlerle uygulanmaya başlanmıştır. Böylece Ullmann reaksiyonu doğal ürünler, ilaç aktif maddeler, heterosiklik bileşikler ve kiral yardımcı maddelerin sentezinde geniş yer bulmuştur (Lin ve Sun, 2013).

Ullmann kapling reaksiyonunun mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte önerilen iki mekanizma vardır:

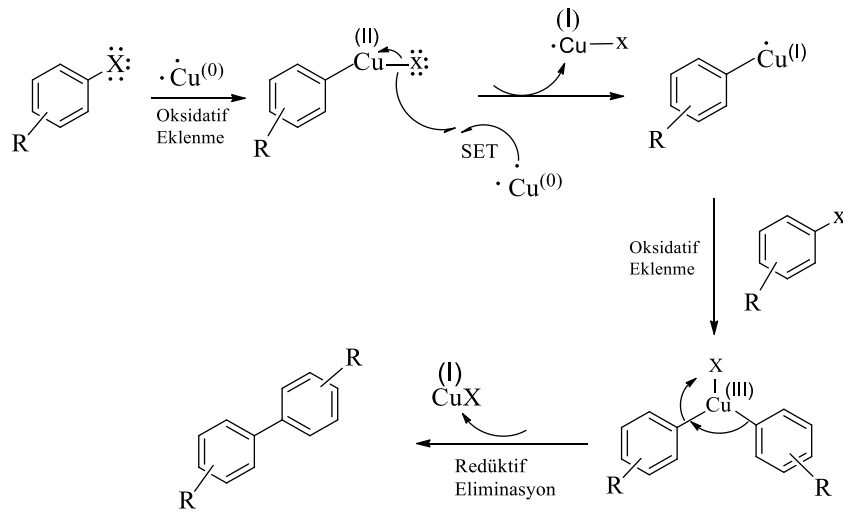
- Serbest radikal mekanizma
- İyonik mekanizma

Serbest Radikal Mekanizma: Bu mekanizmaya göre, bakır metalinden aril halojenüre tek bir elektron transferiyle aril radikali oluşur. Daha sonra iki aril radikali biaril oluşturmak üzere reaksiyona girerler.



Şekil 2.3: Serbest radikal mekanizması.

İyonik Mekanizma: İyonik mekanizmaya göre bir aril-bakır ara ürünü oluşur. Bu mekanizma bakırın aril halojenüre oksidatif katılmasıyla başlar. Ardından organobakır bileşiği oluşturmak üzere bir elektron transferi gerçekleşir. Bu organobakır bileşiği başka bir aril halojenüre oksidatif katılma yapar ve redüktif eliminasyon basamağının ardından biaril bileşiği oluşur (Mondal, 2016).

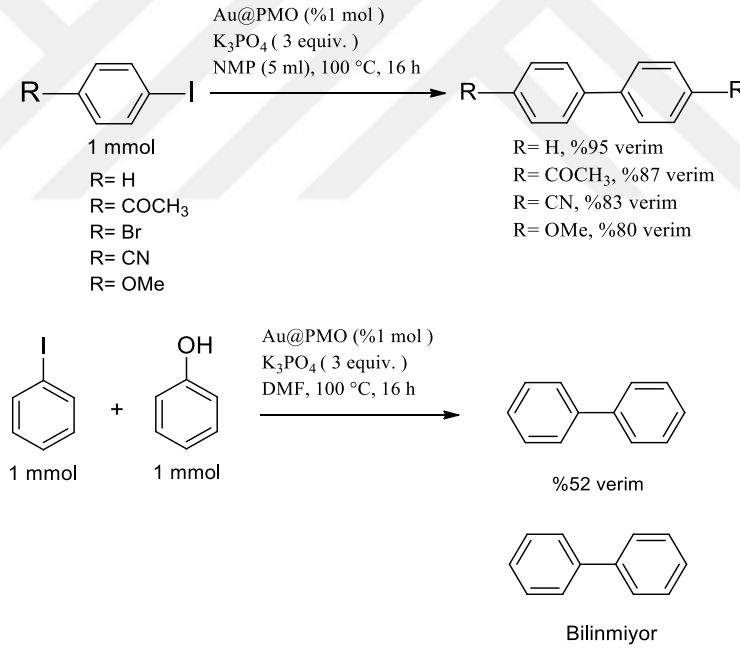


Şekil 2.4: İyonik mekanizma.

2.1.1. Ullmann Tipi Reaksiyonla Yapılan Sentezlere Örnekler

2011 yılında Karimi ve çalışma arkadaşları Au-nanopartikül katalizörü kullanarak aril halojenürlerin Ullmann kapling reaksiyonunu incelemişlerdir. Au-nanopartikül katalizleri, benzersiz özellikleri ve birçok temel organik reaksiyonda dikkate değer potansiyeli nedeniyle her zaman özel ilgi çekmiştir. Au-nanopartikülleri yarı heterojen katalizörler olarak kullanılması, alkollerin seçici oksidasyonu, nitroarenlerin kemoselektif redüksiyonu, H₂ yokluğunda CO oksidasyonu ve çok çeşitli ticari açıdan önemli sentetik protokoller için oldukça önemli olmasından dolayı oldukça iyi araştırılmıştır.

Karimi ve çalışma arkadaşları yapmış oldukları çalışma ile Au-nanopartikül katalizörü kullanılarak aril halojenürlerin Ullmann kapling reaksiyonuyla çok yüksek verimle elde edildiği görmüşlerdir. İlginç bir şekilde iyidobenzen ve fenol varlığında C–O kapling ürünü yerine %52 verimle C–C homokapling ürünü oluştuğunu farkedilmiştir.



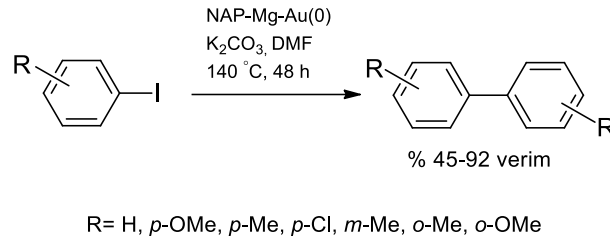
Şekil 2.5: Au nanopartiküllü sentezlere örnekler.

Başlangıçta fenoller ile aril halojenürler arasındaki Au-nanopartikül katalizörünün etkisi incelenmiştir. Bir test reaksiyonu olarak fenolün iyodobenzen ile eşleşme reaksiyonuna bakıldığında, tüm başlangıç fenolünün bozulmadan kaldığını gözlemlerken, önemli bir iyodobenzen fraksiyonu, izole edilmiş %52 verimle bifenile birleştirildiği gözlemlenmiştir. Deney tekrarlandığında, reaksiyonun fenol yokluğunda hemen hemen aynı dönüşüm ve seçicilik ile devam ettiği belirlenmiştir. Bir sonraki aşamada reaksiyon, farklı bazların,

çözücülerin ve sıcaklıkların olası etkisi için daha da optimize edilmiştir. K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , $NaHCO_3$, Na_2CO_3 ve $NaOAc$ gibi farklı bazlar arasında K_3PO_4 , $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de çözücü olarak DMF içinde %70 verimle en yüksek etkiyi verdiği bulunmuştur. Daha yüksek sıcaklıkların katalizör etkinliğinin artırılmasında yararlı olmadığı görülmekle birlikte, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'den daha az sıcaklık kullanımı düşük ürün verimi ile sonuçlanmıştır (Karimi ve Esfahani, 2011).

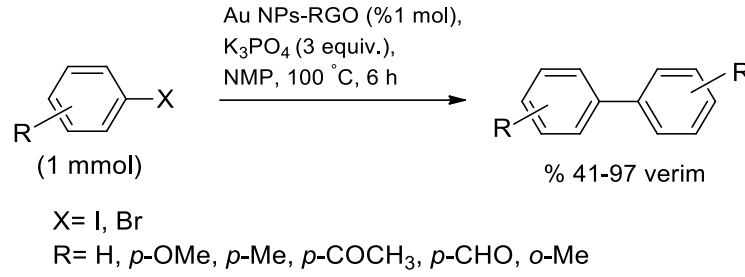
Başka bir çalışmada ise Maheswaran ve grubu, nanokristal magnezyum oksit üzerine altın nanopartiküllerini sabitleyerek oluşturdukları katalizörün aril halojenürlerin homokapling Ullmann reaksiyonunda çok etkili bir katalizör sistemi olduğunu göstermişlerdir.

Maheswaran ve grubu tarafından NAP-MgO (NanoActivet Magnezyum Oksit Plus), Au-nanoparçacıklarının heterojenasyonu için bir destek olarak seçilmiştir. NAP-MgO, bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle diğer katalizörlere kıyasla üstün özellikleri vardır. Örneğin, Lewis asidik (Mg^{2+}) ve Lewis bazik (O_2) bölgeleri, diğer katyonik ve anyonik boşluklarla birlikte reaksiyon sırasında, reaksiyon ara maddelerini stabilize etmede rol oynayabilecek, yüksek konsantrasyonda reaktif yüzey iyonlarına sahip olmasını sağlamıştır. Ayrıca NAP-MgO'nun yüksek yüzey alanı, katalitik aktivitesini arttırmasına neden olmuştur (Layek ve diğ., 2013).



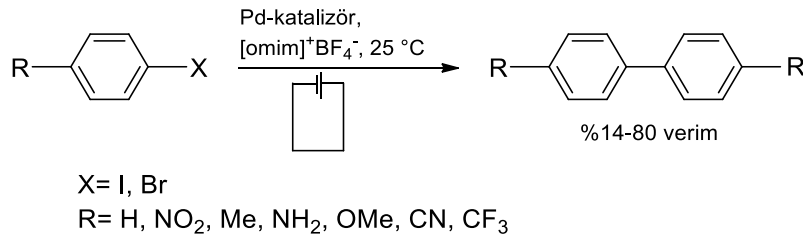
Şekil 2.6: MgO-Au nanopartikül katalizli biaryl sentezi.

Dabiri, Bazgir ve çalışma arkadaşları aril iyodürlerin Ullmann kapling reaksiyonları için etkili ve tekrar kullanılabilir heterojen bir katalizör olarak bir Au nanoparçacık grafit oksit nanokompozit (Au-NPsRGO) geliştirmişlerdir. Bu katalizörün daha önce bahsedilen Karimi ve Maheswaran'ın çalışmalarındaki Au-katalizöre göre ekstra avantajı, ilk kez elektron çekici gruplar ($p\text{-COCH}_3$ ve $p\text{-CHO}$) taşıyan aril bromürler, bu katalizör varlığında birleştirilmesidir (Mondal, 2016).



Şekil 2.7: Au-NPs-RGO katalizörlüğünde Ullmann kapling reaksiyonu.

Rothenberg ve çalışma grubu, iyonik likit içinde palladyum nano partikülü katalizörlüğünde haloerenlerin homokapling reaksiyonlarını oda koşullarında gerçekleştirmişlerdir. Palladyum nano partikülleri, bir elektrokimyasal hücrede yerinde üretilir ve elektronlar, katalitik döngüyü kapatmak ve reaksiyon verimini arttırmak için kullanılır. Bu sistem iyodo ve bromoarenler kullanılarak iyi verim sağlar ve reaktif olarak sadece elektrik akımı ile su gerektirir. İyonik bir sıvı çözücü kullanmak, mükemmel iletkenlik avantajı sağlamaktadır. Rothenberg ve çalışma arkadaşları da Ullmann kapling reaksiyonlarında bu zamana kadar en çok kullanılan yöntem olan bakır katalizörlüğü dışında bu nano parçacıkları kullanmak istemişlerdir. Bunun en önemli nedeni olarak, bakır katalizörlüğünde sadece aril iyodürlerle bu reaksiyonun gerçekleşmesini görmüşlerdir (Pachónn ve diğ., 2006).



Şekil 2.8: İyonik likit-Pd katalizli biaryl sentezi.

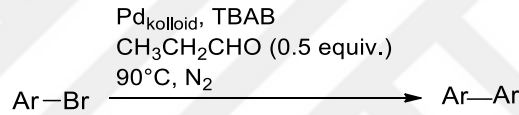
2019'da yapılan başka bir çalışmada bakır katalizörü varlığında aril alkil eterler elde edilmiştir. Bunun için aril halojenürler alkol varlığında Cu ile katalize edilmiştir. Bu reaksiyon ekonomik açıdan daha uygun olması aynı zamanda kullanılan Cu katalizörünün Pd ve Ni' ye göre daha elverişli olması, bu çalışmayı ilginç kılmıştır. Tek olumsuz tarafı bu koşullarda substratın aril iyodürlerle sınırlı kalmasıdır. İkincil alkoller aril iyodürlerle birleştirildiğinde istenilen verimin elde edilebilmesi sert reaksiyon koşulları altında (140 ° C) ve stokiyometrik miktarda ligand gerçekleşmektedir. Aril bromürler ile bu reaksiyon gerçekleştirildiğinde ise daha yüksek sıcaklık koşulları altında istenilen verim elde edilmiştir. Reaksiyon koşullarını yumuşatmak için bir takım oksalik diamid ligandlarını incelemişlerdir. İki basit oksalik diamid ligandının

yardımla, aril bromürlerin daha düşük sıcaklıklarda (60-100°C) reaksiyonu gerçekleştirilebildiklerini bulmuşlardır (Chen ve diğ., 2019).



Şekil 2.9: Cu katalizli eter sentezi.

2009 yılında Nacci ve çalışma arkadaşları, aril bromürlerin Ullmann kaplingi için, katalizör olarak Pd kolloidleri, reaksiyon ortamı olarak bir iyonik sıvı (tetrabutilamonyum bromür, TBAB) indirgeyici ajan olarak bir aldehit kullanarak çok hafif reaksiyon koşulları altında basit ve etkili bir yöntem geliştirmiştir.



Şekil 2.10: Pd kolloidleri katalizliğinde Ullmann kapling reaksiyonu.

TBAB'ın rolü bu reaksiyonda baz, ligand ve reaksiyon ortamı olarak aynı anda kullanılmasından dolayı çok önemlidir. Ayrıca, Pd-katalizörlerin etkinliği, indirgeyicilerin varlığında bromopiridin ve iyodopiridin Ullmann birleşmesinde de araştırmışlardır. Burada, Cai ve çalışma arkadaşları mikroemülsiyonda başka indirgeyici ajan olmadan Pd(OAc)₂ katalizli Ullmann reaksiyonu geliştirmişlerdir. 2010 yılında Cheng ve grubu ayrıca bir iyonik sıvı / süperkritik karbondioksit içinde aril klorürün grafit destekli paladyum nanoparçacıkları katalizli indirgeyici Ullmann reaksiyonunu bildirmişlerdir. Yaptıkları bu araştırmalarda altın veya paladyum nanoparçacıkları, hafif reaksiyon koşulları altında Ullmann kapling reaksiyonu için bakır katalizöre alternatif olarak kullanmışlardır (Mondal, 2016).

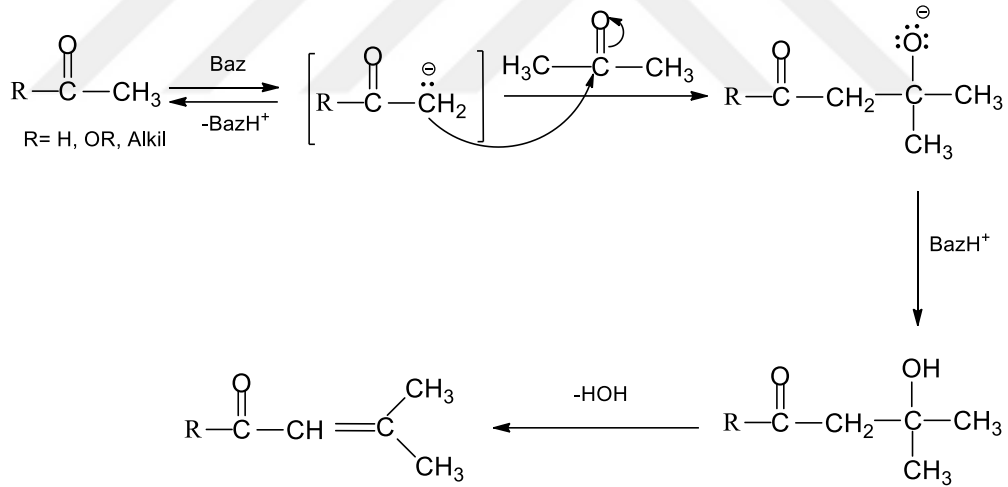
2.2. ALDOL KONDENZASYONU

Karbonil grubuna sahip bileşikler arasında gerçekleşen reaksiyonlardan biri de kondenzasyon reaksiyonudur. Genel olarak, karbonil grubu içeren iki bileşikten birinin sahip olduğu α -

protonlarından birinin koparılmasıyla oluşan karbanyonun diğer karbonil bileşiğinin karbonil grubuna katılmasıyla oluşan tepkimedir. Bu kondenzasyon tepkimelerinden bazıları şunlardır;

- Aldol kondenzasyonu
- Ester Claisen kondenzasyonu
- Knoevenegal kondenzasyonu
- Dieckmann kondenzasyonu
- Perkin kondenzasyonu vb.'dir.

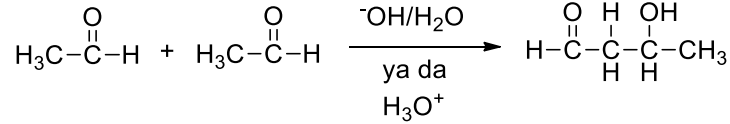
Yukarıdaki bahsedilen bu reaksiyonlara bakıldığı zaman hepsinin benzer bir mekanizma üzerinden yürüdüğü görülmektedir. Bu reaksiyonların ortak noktası, karbonil grubunun α -protonlarından birinin koparılmasıyla meydana gelen karbanyonun diğer karbonil bileşiğinin karbonil grubuna bağlanmasıdır. Çıkış bileşikleri (aldehit, keton, ester, vb.) olarak farklı isimler almaktadırlar.



Şekil 2.11: Genel kondenzasyon mekanizması.

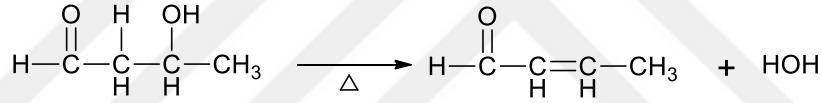
Aldol kondenzasyonu, yukarıda gösterilen genel mekanizmaya göre gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonu α hidrojeni içeren aldehit veya keton bileşikleri vermektedir. Üründe hem karbonil hem de alkol grubu olduğu için aldol tepkimesi adını almaktadır. Çıkış bileşiklerine göre farklılık gösterir. Aldehit olarak ele alınırsa tepkime sonucunda β -hidroksialdehit; keton alınırsa β -hidroksiketon oluşur. Aldol kondenzasyonları organik sentez reaksiyonlarında oldukça önemlidir. Çünkü; karbon-karbon bağları oluşturmak için iyi bir yol sağlamaktadırlar (Balcı, 2012).

Bu reaksiyonun ilk kısmına baktığımız zaman α hidrojeni olan aldehit veya keton gruplarından birinin α karbonundan, diğer aldehit veya keton molekülünün karbonil grubuna katılmasıyla oluşan ürün bir aldol reaksiyonudur. Oluşan bu ürün hem alkol hem de aldehit grubunu birlikte içerdiği için aldol katılma ürünüdür.



Şekil 2.12: Aldol katılma ürünü oluşum tepkimesinin genel gösterimi.

İkinci kısımda ise bu katılma sonucu oluşan ürün ısı ile temas ettiği zaman bir mol su kaybıyla birlikte aldol kondenzasyon ürünü meydana gelmektedir (Akar ve diğ., 2014).



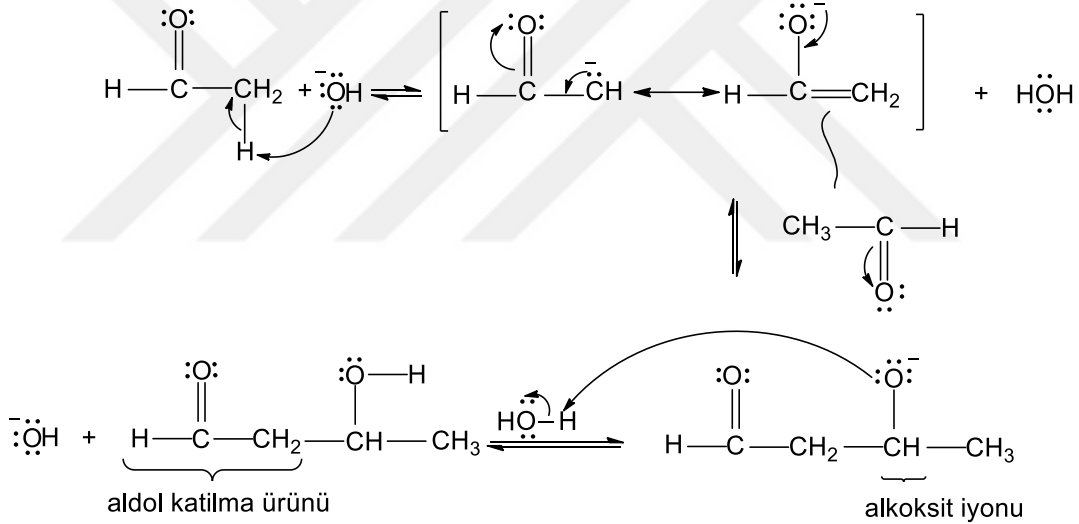
Şekil 2.13: Aldol kondenzasyon ürünü oluşum tepkimesinin genel gösterimi.

2.2.1. Aldol Kondenzasyonu Tepkimesinin Mekanizmaları

Aldol tepkimeleri asit veya baz katalizörlüğünde enol ve enolat olmak üzere iki mekanizma üzerinden incelenebilmektedir. Aldehit veya keton bileşiklerinden birinin asit katalizörlüğünde nükleofil gibi davranmasıyla enol oluşur ve diğer protonlanmış karbonil grubu karbonuna bağlanmasıyla birlikte bu asit katalizörlü mekanizma “enol mekanizması” olarak adlandırılmaktadır. Asit katalizörlüğünde aldol kondenzasyonu meydana gelebildiği gibi baz katalizörlüğünde de bu reaksiyon oluşmaktadır. Baz katalizörlüğünde ise karbonil bileşiklerinden birinden proton kopmasıyla beraber enolatlar oluşur ve diğer karbonil bileşiğinin karbonuna doğru atak etmesi ise “enolat mekanizması” göstermektedir (Karaçivi, 2011).

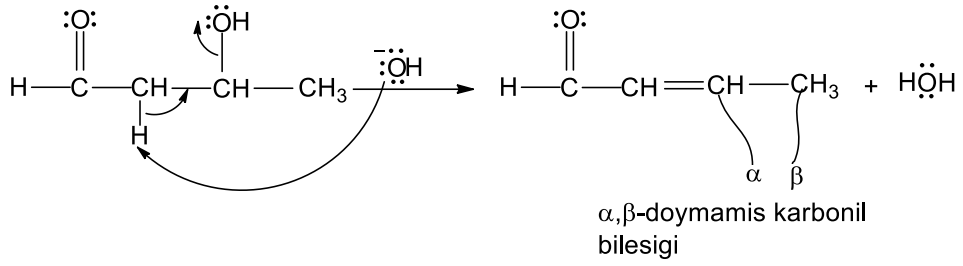
2.2.1.1. Enolat Mekanizması

Aldol tepkimelerinde ortamda hidroksit veya alkoksit gibi bir baz katalizörü varlığında gerçekleştiğinde bu baz ilk olarak, karbonil bileşiğinin sahip olduğu α hidrojenlerinden birine atak yaparak bir karbanyon oluşur. Oluşan bu karbanyonun rezonanslarından biri de enolat anyanodur ve nükleofil olarak davranır (Akar ve diğ., 2014). Hidroksit, bir karbonil bileşiğini tamamen enolize edecek kadar kuvvetli bir baz olmadığı için sadece az miktarda nükleofilik enolat oluşabilir. Her enolat molekülü, aldehitin enolize olmayan molekülleri ile çevrilidir ve bu nedenle hala elektrofilik karbonil grubuna atak yapmamıştır. Her enolat iyonu, ilk aşamada oluşan su molekülü tarafından protonlanacak olan bir alkoksit iyonu oluşturmak için bu aldehitlerden birine saldıracaktır (Clayden ve diğ., 2001). Alkoksit kuvvetli bir baz olduğu için ortamda bulunan su molekülünden bir proton kopararak aldol katılma ürününe dönüşür ve hidroksit iyonunu açığa çıkarır.



Şekil 2.14: Aldol katılma ürünü oluşum mekanizması.

Meydana gelen aldol bileşiği bir β -hidroksikarbonil bileşiğidir. Oluşan bu bileşik ısı kaybına maruz kaldığı zaman dehidrasyon sonucu α,β -doymamış karbonil bileşiğine dönüşür. Aldol ürünü karbonil grubunda bulunan α -hidrojenleri asidik özelliktedir ve ortamda bulunan baz sayesinde kolayca koparılabilirler. Ayrılma sonucu konjuge enon bileşiği oluşur. Enon bileşiği karbonil grubu tarafından daha çok kararlı kılınır. Bu kararlılık nedeniyle bazı durumlarda kondenzasyon ürünün oluşması için gerekli olan ısıya gerek kalmadan kendiliğinden de gerçekleşebilir.

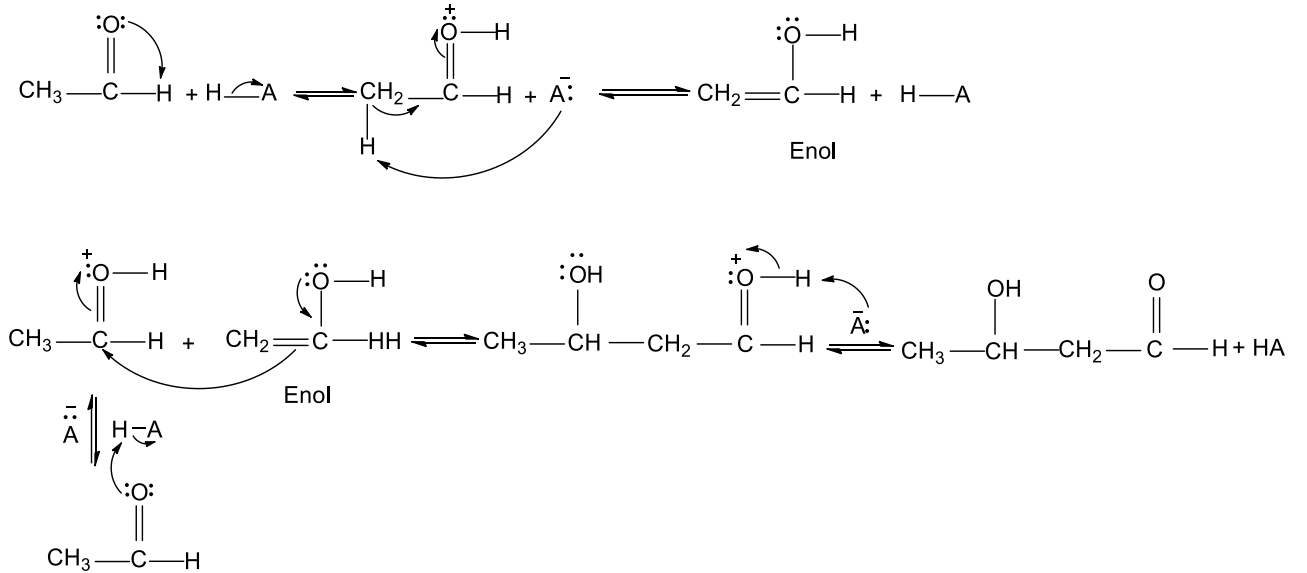


Şekil 2.15: α, β -Doymamış karbonil bileşiği oluşum mekanizması.

2.2.1.2. Enol Mekanizması

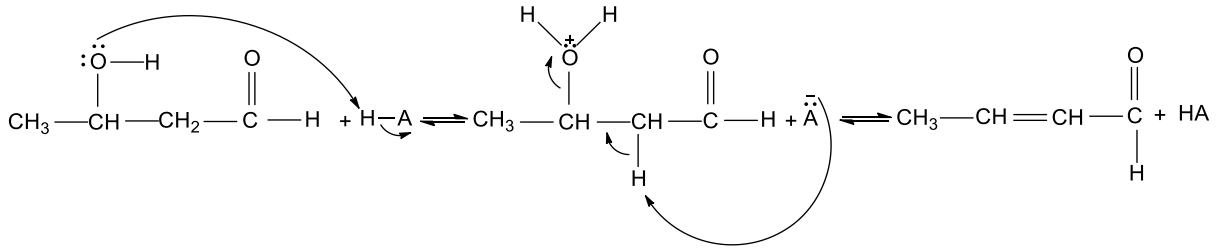
Aldol tepkimeleri asit katalizörlüğü varlığında da gerçekleştirilebilir. Asit katalizliğinde bu reaksiyonları gerçekleştirmek daha kolaydır. Oluşan aldol bileşikleri hemen dehidrasyona uğrayarak aldol kondenzasyon ürünü olan doymamış karbonil bileşiklerine dönüşür.

Reaksiyon mekanizmasındaki ilk aşama, asit varlığında karbonil bileşiklerinin enole tautomerizasyonunu içerir. Bunun yanında, asit katalizörü başka bir molekülün karbonil grubunu protonlayarak, karbon atomunu katılma için aktive etmeye yarar ve bu da onu oldukça elektrofilik hale getirir. Enol, α -karbon atomunda nükleofildir ve karbonil karbonuna atak yaparak aldol katılma ürünü oluşturur (Clayden ve diğ., 2001).



Şekil 2.16: Enol mekanizması.

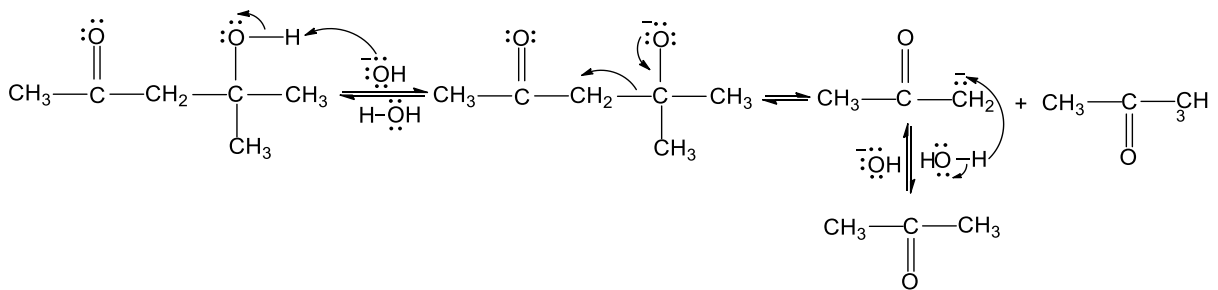
Oluşan aldol katılma ürünü doymamış karbonil bileşiği vermek üzere dehidrate olur. Böylece aldol kondenzasyon ürünü meydana gelir.



Şekil 2.17: Aldol kondenzasyon ürünü mekanizması.

Aldehitlerde olduğu gibi ketonlarda aldol tepkimelerini verebilmektedir. Aldol tepkimelerinde gösterilen bu mekanizmaların en önemli özelliği geri dönüşümlü (reverzibl) tepkimeler olmasıdır. Hem aldol reaksiyonları hem de aldol kondenzasyonu genel olarak tersinir reaksiyonlardır. Aldehitlerle yapılan bu tepkimelerde denge kondenzasyon ürünleri tarafına doğru olur ve bu bir sorun teşkil etmez. Fakat çıkış bileşiği olarak keton alındığında denge daha çok ketona doğru geri dönüş yönündedir. Tersinir olan bu reaksiyonlar aynı zamanda retro-aldol tepkimeleri olarak bilinir.

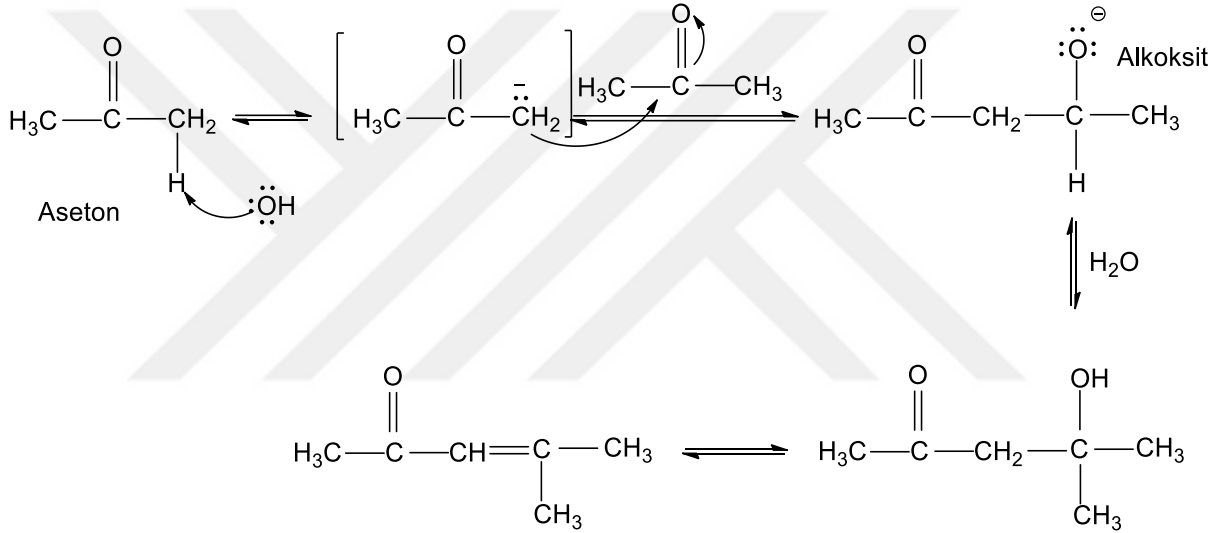
Retro-aldol reaksiyonunda β -hidroksi grubu, bir karbonil bileşiği oluşturmak için protondan koparılır ve aynı zamanda nükleofil yerine bir ayrılan grup olan enolat karbonu iter. Daha sonra enolat yeniden protonlandırılır ve başlangıç karbonil bileşiği olan keton tekrar elde edilir.



Şekil 2.18: Retro-aldol tepkimesiyle tekrar keton elde etme mekanizması.

Bir retro-aldol mekanizmasına bakarken unutulmaması gereken anahtar şey, karbon-karbon bağı kırıldığında elektronların rezonansla stabilize edilebilecekleridir. Çoğu zaman, bir retro-aldol reaksiyonu için substrat, bir β -hidroksi aldehit, keton, ester veya tiyoesterdir. Koparılan elektronlar stabilize edilemezse, bir retro-aldol tepkimesinin gerçekleşme olasılığı düşüktür (Soderberg, 2019).

Bir keton ürünü olan asetonla yapılan aldol tepkimelerinde denge daha çok keton tarafına doğru kayar. Yüksek verimle kondenzasyon ürünü elde etmek zordur. Bu dengeyi kontrol altına alabilmek için tepkime ortamında uygun şartları sağlamak gerekir.



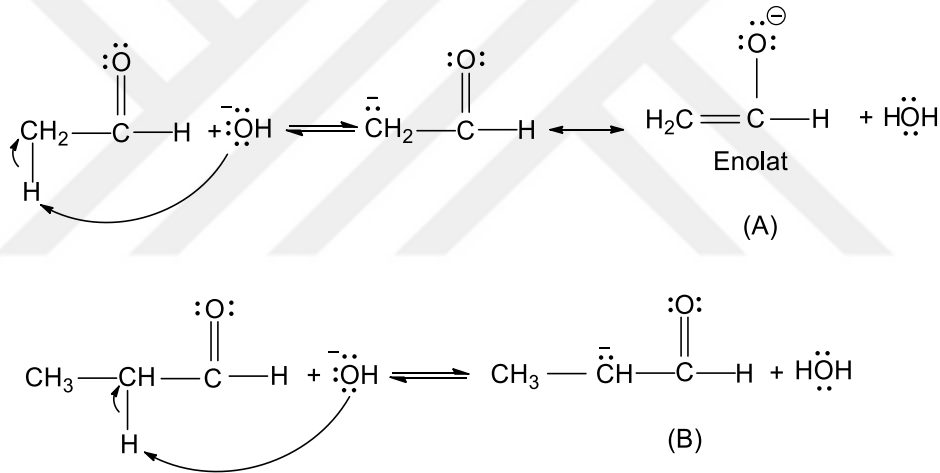
Şekil 2.19: Asetonun aldol tepkimesi mekanizması.

Ketonun verdiği tepkimelerde dengenin sağ tarafa, oluşan kondenzasyon ürününe kayması için oluşan aldol bileşiğinin ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Bu amaçla içerisinde bir baz olarak kullanılacak olan $\text{Ba}(\text{OH})_2$ varlığında bir Soxhlet ekstraksiyon sistemi bir balon üzerine yerleştirilir. Balonun içerisinde bulunan aseton geri soğutucu altında ısıtılır. Buharlaştıran aseton $\text{Ba}(\text{OH})_2$ etkisiyle bir reaksiyona girer ve aldol katılma ürününe dönüşerek balona geri döner. Oluşturulan kondenzasyon ürününün kaynama noktası asetonununkinden daha fazladır. Bu nedenle buharlaşma olmaz ve baz ile teması kesilerek dengenin tamamıyla sağ tarafa kaydırılması sağlanmış olur (Balcı, 2012).

2.2.2. Çapraz Aldol Tepkimeleri

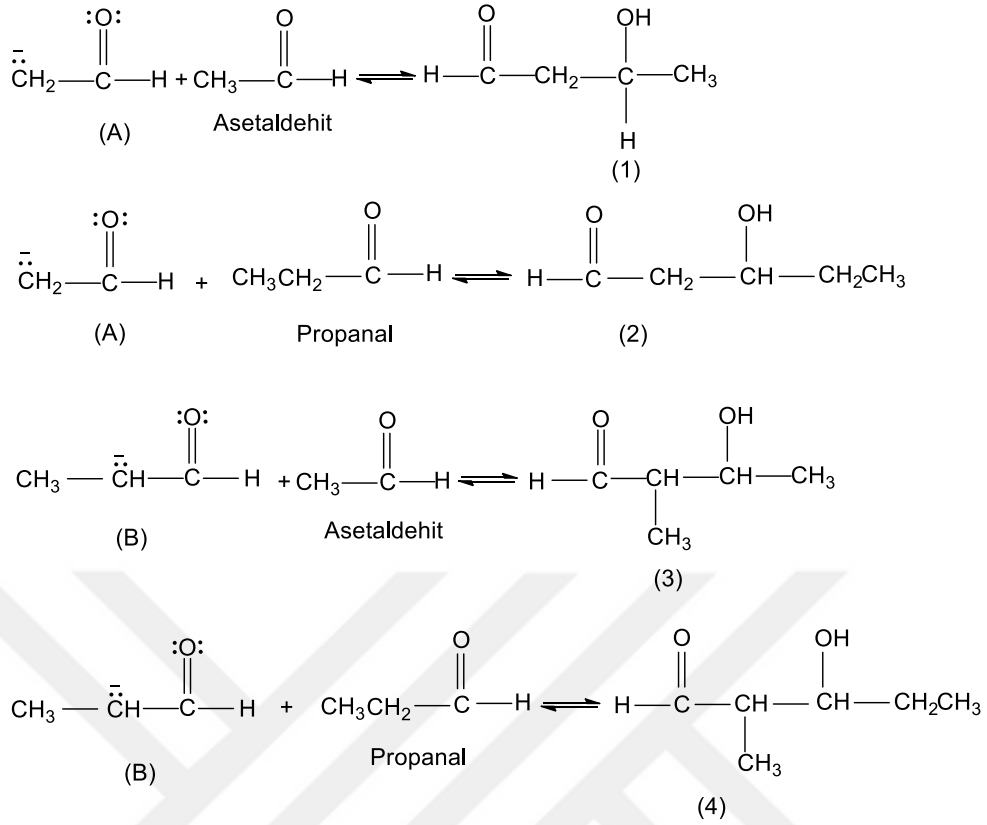
Aynı iki karbonil bileşiği arasında aldol tepkimeleri gerçekleşebildiği gibi iki farklı aldehit ve keton bileşiği arasında da bu reaksiyon gerçekleşebilir. Bu tepkimeye çapraz-aldol tepkimeleri adı verilir (Balcı, 2012). Çapraz aldol katılması ve kondenzasyonu, elde edilen ürünlerin çeşitliliği ve çok kullanışlı olmasından dolayı son zamanlarda çok dikkat çekilen ve yararlı karbon-karbon bağı oluşturan bir reaksiyondur (Inoue ve Mukaiyama, 1980).

Bir karbonil bileşiği proton koparılmasıyla enolata dönüşmekte ve enolat nükleofilik olarak davranabildiği gibi elektrofilik özellikte gösterebilir. Bu nedenle bazik ortamda farklı iki aldehit ve keton reaksiyona girdiği zaman dört farklı ürün oluşur. Örnek olarak asetaldehit ve propanalın çapraz aldol tepkimesi ele alınırsa ilk olarak bazik ortamda iki farklı nükleofilik tür oluşur.



Şekil 2.20: (A) ve (B) ile gösterilen iki nükleofilik türün oluşum mekanizması.

Bu (A) ve (B) nükleofilik türlerin iki farklı aldehit olan asetaldehit ve propiyonaldehite ayrı ayrı katılmasıyla dört farklı ürün meydana gelir.



Şekil 2.21: (A) ve (B) nükleofillerinin asetaldehit ile propanala katılma reaksiyonları.

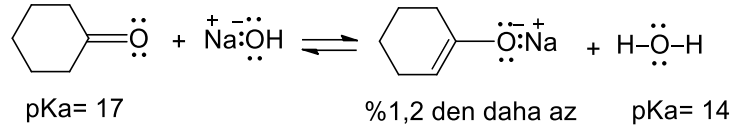
Oluşan bu ürünlere baktığımız zaman 3 ve 4 nolu ürünlerin ayrıca stereoisomerleri de vardır. Bu yüzden aynı iki karbonil bileşiğine göre farklı iki karbonil bileşiği ile yapılan aldol tepkimeleri oldukça karışıktır. Bunun yanında 1 ve 2 nolu ürünlerin oluşma olasılığı da sterik nedenlerden dolayı daha fazladır. Bu ürünlerin asit veya baz katalizörlüğünde dehidrasyona uğraması sonucu her bir ürünün iki geometrik izomeri (cis ve trans) oluşur. Ürün çeşitliliğin bu şekilde çok fazla olması nedeniyle çapraz aldol tepkimeleri, organik sentezlere sıklıkla uygulanamamaktadır (Akar ve diğ., 2014).

2.2.3. Kinetik ve Termokinetik Enolatlarla Aldol Tepkimeleri

Enolatlar karbon-karbon bağlarını oluşturmak için kullanılan en önemli ara maddelerden biridir (TyleráMarcum, 2010). Enolatların kullanımı biyolojik olarak önemli olan birçok doğal ürünlerin sentezinde yararlı olan aldol kondenzasyon reaksiyonlarının önemli bir adımını oluşturur (Xie ve diğ., 1997).

Karbonil gruplarının enollerini oluşturma oranları; kendilerinin yapısına, yani α -hidrojenlerinin sahip olduğu pKa değerlerinin, yanı sıra ortamdaki baz veya asitin kuvvetine de bağlıdır. Karbonil bileşiği olarak bir keton ele alırsa (sikloheksanon) bu bileşik zayıf bir baz olan NaOH

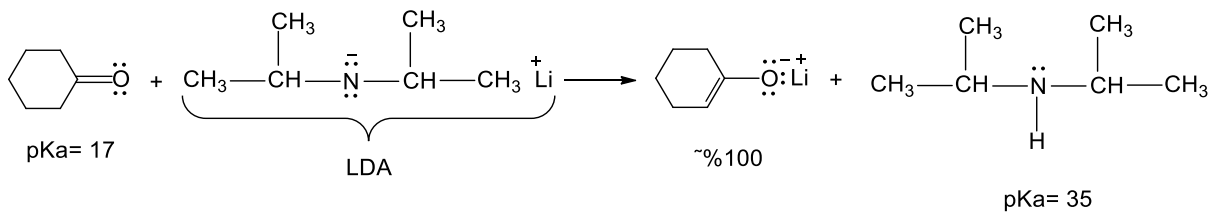
ile tepkimeye sokulduğunda oluşan enolat miktarı oldukça az olmakla beraber reaksiyonun dengesi de sol tarafa doğru olacaktır. Bunun nedeni tepkime sonunda oluşacak sodyum enolatın, NaOH' e göre daha kuvvetli baz olmasıdır.



Şekil 2.22: Ketonun NaOH ile tepkimesi.

Başlangıç karbonilinin tamamının karşılık gelen enolata dönüştürülmesini sağlamak için yeterince güçlü bir baz kullanmak gerekmektedir. Bunu başarmanın yolu da karbonil bileşiğinin pKa değerinden 3 veya 4 birim daha büyük bir pKa değere sahip baz kullanmaktır. NaOH' nin yanı sıra, hidroksitler veya alkoksitler gibi kuvvetli bazlarla bile karbonil bileşiklerinin çok küçük bir oranda enolatlara dönüştüğü görülmektedir. Bu nedenle lityum enolatları kullanmak en iyi fikirdir. Çünkü lityum enolatlar stabil olup, alkilasyon reaksiyonlarında kullanılmak için enolatların en iyi türevidir (Clayden ve diğ., 2001).

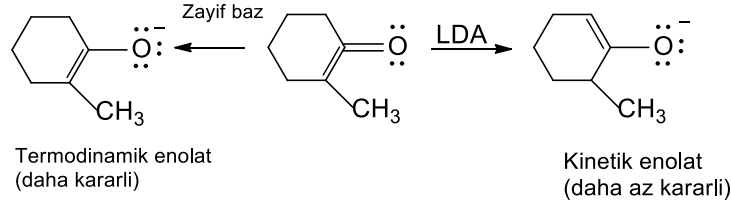
Lityum enolatları yapmak için en iyi baz, genellikle diizopropilamin (i-Pr₂NH) ve BuLi' den yapılmış LDA' dır. LDA, lityum enolatın oluşturulması için asidik bir protonu olan hemen hemen tüm ketonları ve esterleri, bu reaktif türlerin bazılarının bozulmadan kalması için gereken düşük sıcaklıklarda (yaklaşık -78 ° C) bile hızlı, tamamen ve geri dönüşü olmayan bir şekilde yok edecektir.



Şekil 2.23: Lityum enolat oluşum mekanizması.

LDA hacimli bir bazdır. Yapısında iki izopropil grubunun sterik engellemesinden dolayı karbonil grubuna nükleofilik saldırı yapamaz. İki izopropil grubuna sahip olması onu karbonil bileşiklerine karşı daha seçici yapmaktadır. Herhangi bir karbonil bileşiğinin bir baz ile tepkimesi sonucu iki farklı enolat grubu oluşur. Bunlardan birincisi LDA gibi kuvvetli bir bazla tepkime sonucu daha kolay meydana gelir. Buna aynı zamanda kinetik enolat adı verilir.

İkincisi ise LDA' ya göre zayıf bir baz ile reaksiyon sonucu daha zor oluşan ancak daha kararlı olan yapıdır. Bu bileşiğe de termodinamik enolat denir (Akar ve diğ., 2014).

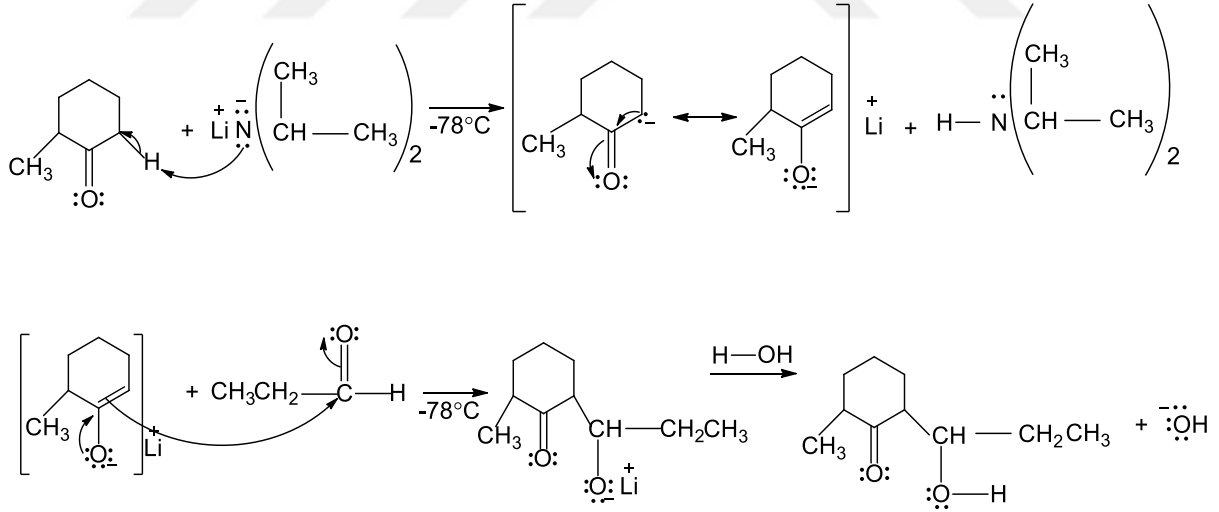


Şekil 2.24: Termodinamik ve kinetik enolat oluşumu.

Bu şekilde istenilen enolatların hazırlanabilir olması, bu enolatların yönlendirilmiş aldol tepkimelerinde kullanılabilmesine yol açar.

2.2.4. Lityum Enolatlar Üzerinden Yönlendirilmiş Aldol Tepkimeleri

Bir karbonil bileşiğinin (örneğin; 2-metilsikloheksanonun) LDA ile reaksiyonu sonucu bir enolat oluşur. Oluşan bu enolatın varlığında ortama eğer başka bir karbonil bileşiği katılırsa, enolat burada nükleofilik olarak davranır ve karbonil grubuna katılır. Bu şekilde gerçekleşen aldol tepkimelerine yönlendirilmiş aldol tepkimeleri adı verilir.



Şekil 2.25: Lityum enolatlar üzerinden yönlendirilmiş aldol tepkimesi mekanizması.

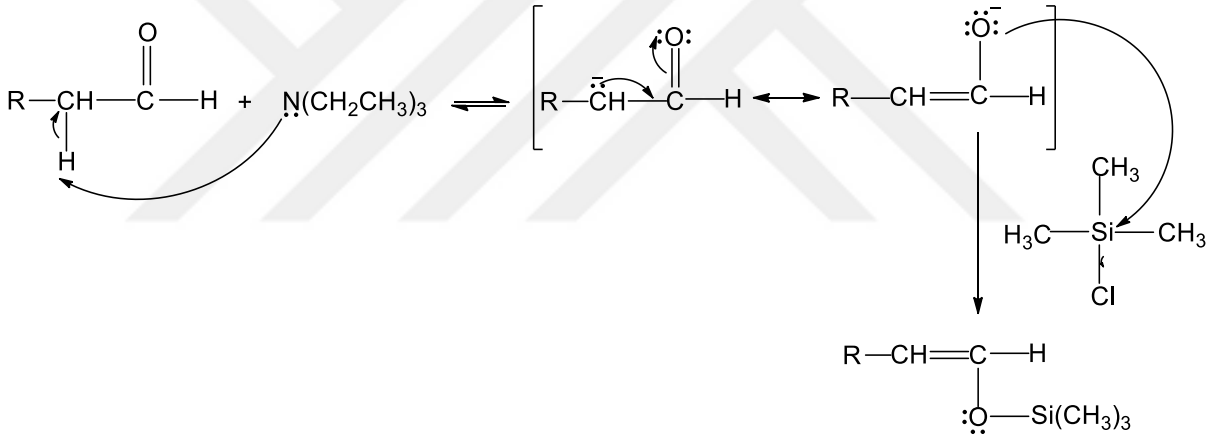
Bu reaksiyonun en önemli özelliği çapraz aldol tepkimeleri olmasına rağmen tepkime sonunda sadece tek bir aldol bileşiğinin oluşmasıdır. Bu reaksiyonun -78 °C gibi düşük sıcaklıklarda yapılmasının birtakım nedenleri vardır. Bunlardan ilki; LDA gibi bir bazın bu sıcaklıklarda dahi reaktif olabilmesidir. İkincisi ise reaksiyon sonucunda termodinamik enolatın oluşmasının engellenmesi ve sadece kinetik enolat elde edilebilmesidir. Termodinamik enolatın oluşumun

engellenmesinin en büyük avantajı karbonil bileşiklerinin kendi kendine kondenzasyonunun önüne geçilmesidir (Clayden ve diğ., 2001).

2.2.5. Sililenol Eterlerin Oluşumu ve Mukaiyama Aldol Tepkimesi

Keton ve ester gibi karbonil bileşiklerden lityum enolatların oluşması aldehitlere göre daha kolaydır. Aldehitlerden kararlı lityum enolatların oluşması çok zordur. Bunun nedeni lityum enolatların oluşabildiği düşük sıcaklık değerlerinde (-78 °C) aldehitlerin oldukça reaktif olmasıdır. Aldehitin bu denli reaktif oluşu lityum enolatların hemen aldehite katılarak aldol tepkimesi vermesine yol açar. Aldehitlerin enol yapılarının kullanılması için enolatların silil eter halinde olması gerekir.

Aldehitten zayıf bir baz yardımıyla proton koparılması sonucu oluşan enolatın, ortamda bulunun trimetilsilyum klorür ile reaksiyonu sonucu sililenol eter meydana gelir.



Şekil 2.26: Mukaiyama aldol tepkimesi mekanizması.

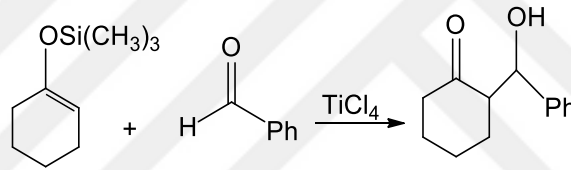
Silil enol eterlerin aldehitlerle kiral lewis asit ile katalize edilmiş aldol reaksiyonları, sentetik olarak faydalı kiral β-hidroksi ketonlar ve esterlerin oluşmasını sağlayan en güçlü karbon-karbon bağı oluşturma işlemlerinden biridir. Sililenol eterler, lityum enolatlar gibi metal enolatlara göre çok daha kararlı olup, kolaylıkla (damıtma yolu gibi) elde edilebilirler (Kobayashi ve diğ., 1999).

1973'te Mukaiyama ve çalışma arkadaşları tarafından sililenol eterlerin, lewis asit katalizörlüğünde aldehit ve keton gibi karbonil bileşikleriyle çapraz aldol tepkimesi verebildiğini keşfetmişlerdir. Bor ve kalay (II) enolatlarının aracılık ettiği yönlendirilmiş çapraz aldol reaksiyonları da Mukaiyama'nın çalışmaları sonucu ortaya çıkmıştır. Bu yönlendirilmiş çapraz aldol reaksiyonları, iki karbonil bileşiğinden stereokimyasal olarak karmaşık

moleküllerin oluşumu için oldukça önemli bir araç haline gelmiştir. Daha sonraki yıllarda bu konu hakkında birçok araştırmacı tarafından çalışmalar yapıldı. House ve çalışma arkadaşları da Mukaiyama'nın bu çalışmasının yanında lityum enolatlar yoluyla yönlendirilmiş bir çapraz aldol reaksiyonu rapor etmiştir.

Mukaiyama ve House tarafından aynı yıl geliştirilen iki aldol tepkimesi, reaksiyon koşulları açısından (biri asidik biri temel koşullar altında) zıt olmasına rağmen, sentetik uygulamalarda oldukça önemli bir hal almıştır ve aldol tepkimelerinin önemi daha da artmıştır.

Mukaiyama 1970' li yıllarda yapmış olduğu çalışmada metalik lewis asidi olarak damıtılması kolay olan $TiCl_4$ kullanarak yeni organik reaksiyonlar geliştirdi. Bir aldehitin (veya bir ketonun) karbonil grubundaki oksijen atomunun Lewis asidi olarak $TiCl_4$ ile reaksiyonu, karbonil karbon atomunu daha elektrofilik hale getireceğini ve reaksiyonun daha kolay gerçekleşebileceğini düşünen Mukaiyama, bu nedenle $TiCl_4$ kullanmayı denemiştir (Matsuo ve Murakami, 2013).

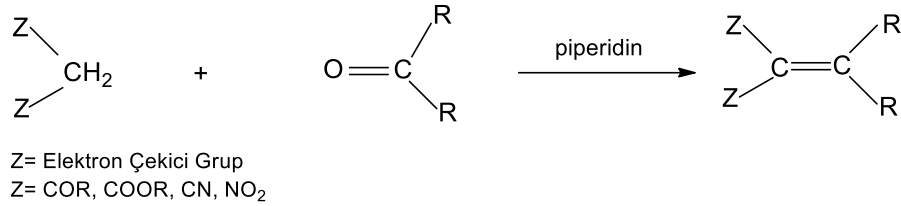


Şekil 2.27: $TiCl_4$ katalizörlüğünde Mukaiyama aldol tepkimesi.

2.2.6. Knoevenagel Kondenzasyonu

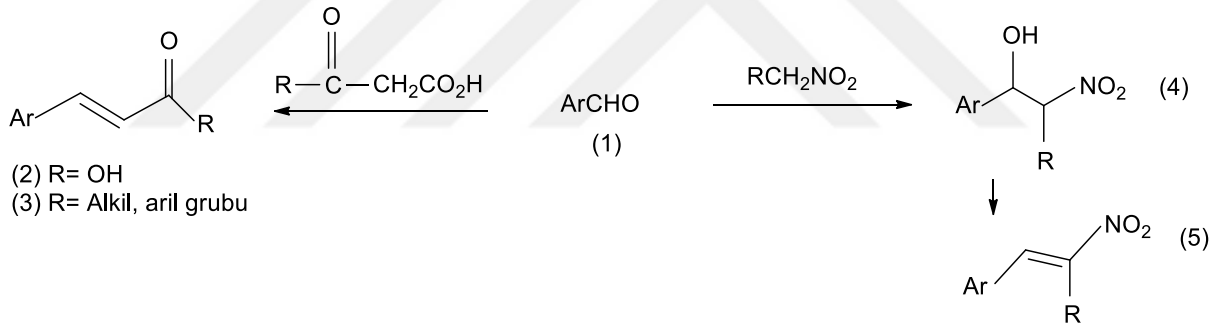
Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu, 1890' larda Emil Knoevenagel tarafından tanımlanan klasik bir organik sentezdir. Bu reaksiyon organik kimyada en önemli $C=C$ çift bağ oluşturma reaksiyonlarından biridir. Kondenzasyon ürünleri olan α,β -doymamış nitriller ve bunların türevleri, kozmetikte ve çeşitli terapötik ilaçlarda kapsamlı uygulamaları olan biyolojik olarak önemli kompleks ve yeni heterosiklik bileşiklerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Ying ve diğ., 2010).

Knoevenagel reaksiyonu, karbonil bileşikleriyle aktif metilen grubu varlığında bir nükleofilik katılma sonucu değiştirilmiş bir aldol kondenzasyon reaksiyonu olup, genel olarak piperidin gibi zayıf bazların katalizörlüğünde gerçekleşmektedir.



Şekil 2.28: Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu.

Karbonil içeren bileşiklerin aktif metilenlerle Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu, değerli sentetik ara maddelerin hazırlanması için klasik bir genel yöntemdir. Bununla ilgili örnekler, aromatik aldehydlerin (1), malonik asit veya β-ketoasit türevleri gibi aktif metilenlerle sinnamik asit türevlerine (2) veya sinnamil ketonlara (3) kondenzasyonunu içerdiği gibi, metilen bileşeni nitroaldole yol açarak nitroaldol ürünlerine (4) ve nitroalkenlere (5) (Henry reaksiyonu) kondenzasyonu da içermektedir. Burada oluşan ürünler çok yönlü olup tıbbi açıdan ilgi çekici ürünlerdir (McNulty ve diğ., 1998).



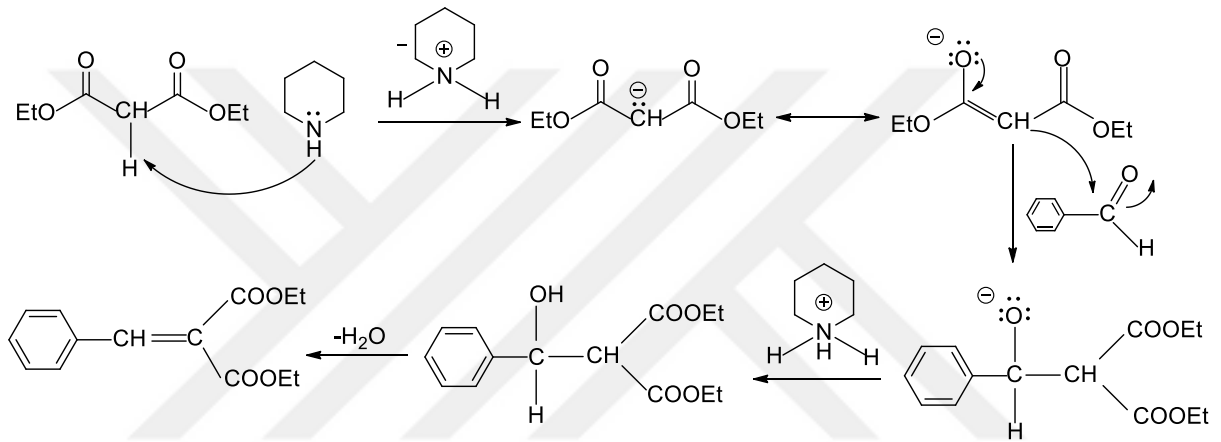
Şekil 2.29: Aromatik aldehydlerin aktif metilenlerle Knoevenagel aldol kondenzasyonu.

Knoevenagel kondenzasyonu, ince kimyasalların, hetero diels-alder reaksiyonlarının, karboksilik ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde çok sayıda uygulama ile organik sentezde karbon-karbon bağı oluşumu için oldukça önemli ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Reaksiyonlar genellikle organik çözücülerdeki aminler, amonyak veya sodyum etoksit gibi bazlar tarafından katalize edilir. Reaksiyonları katalizlemek için Lewis asitleri, yüzey aktif maddeler, zeolitler ve heterojen katalizörler de kullanılmıştır. Benzer şekilde, iyonik sıvıların kullanımı, bu tür organik sentez için yeni bir yol açmaktadır.

Su ve çözücü içermeyen reaksiyonlar gibi çevreye zararsız çözücülerin kullanılması hem ekonomik hem de sentetik açıdan çok güçlü yeşil kimyasal teknoloji prosedürlerini temsil eder. Sadece organik çözücü kullanma yükünü azaltmakla kalmaz, aynı zamanda birçok organik

reaksiyonun hızını arttırmaları. Bu nedenle, Knoevenagel kondenzasyonu sulu ortamda ve genellikle Lewis asitleri veya baz tarafından katalize edilen ve sert koşullar gerektiren çözücülerin yokluğunda gerçekleştirilmesi için çaba gösterilmiştir.

Knoevenagel kondenzasyon mekanizması diğer kondenzasyon reaksiyonlarında olduğu gibidir. İlk başta enolat iyonunun oluşması için proton koparılması şarttır. Protonun koparılması için asidik ortam yoksa güçlü bir baz gerekir. Bu bazın elektrofil olarak davranan karbonil grubuyla tepkimeye girmemesi şarttır. Bu nedenle metilen bileşiklerinin elektron çekici gruplar olması gerekir (Deb ve Bhuyan, 2005).



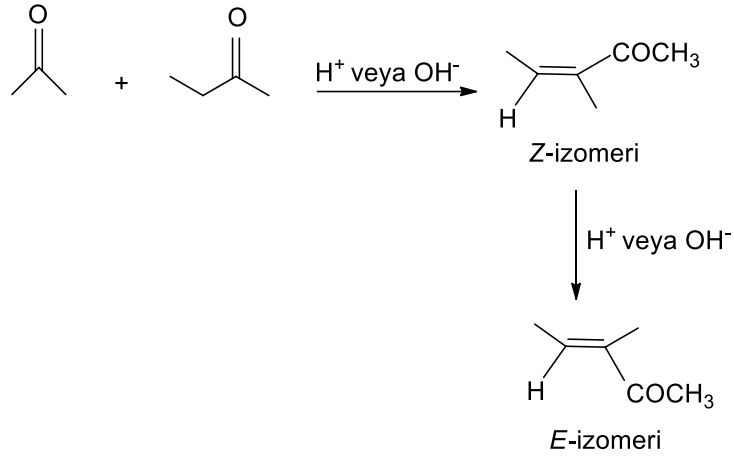
Şekil 2.30: Dietil malonat ile benzaldehitin piperidinle Knoevenagel kondenzasyonu

2.2.7. Aldol Kondenzasyon Tepkimelerinde Stereokimya

Aldol tepkimeleri, iki yeni stereo merkezleyicinin olduğu önemli diastereojenik reaksiyonlardan biridir. Bu reaksiyonların stereokimyası da ayrı bir önem taşımaktadır (Hoffmann ve diğ., 1985).

Aldol Kondenzasyon reaksiyonlarında tercih edilen formasyon *E*-yapı izomeridir. Bu izomer reaksiyonlarda daha kararlı olması sebebiyle tercih edilir. Aynı zamanda *E*-izomeri sterik olarak, hacimli grupların birbirinden daha uzakta olduğu yapı modelidir.

Bunun yanında *Z*-izomerleri de asit veya baz katalizliğinde *E*-izomerlerine de dönüşebilmektedir (Karaçivi, 2011).



Şekil 2.31: Aldol kondenzasyon tepkimelerinin stereokimyası.

2.2.8. Aldol Kondenzasyon Tepkimelerinde Katalizörlerin Rolü

Aldol kondenzasyon reaksiyonlarında iyi bir verim elde edilebilmesi için kullanılan katalizörlerin önemi çok fazladır. Doğru katalizör seçimi ve derişimi bu reaksiyonlarda başarı elde edilmesinin önemli bir anahtar adımıdır.

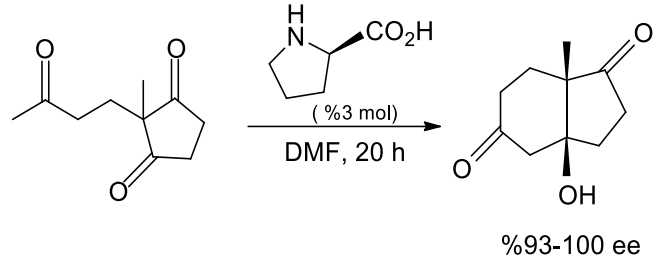
Geleneksel aldol reaksiyonları genellikle bir organik çözücü içinde NaOH ve KOH gibi bazlar kullanılarak gerçekleştirilir. Bazik reaktifler aldol kondenzasyonu ve yan reaksiyonlar için iyi katalizörlerdir. Baz fazlası kullanılması ise tercih edilmez. Çünkü baz fazlası reaksiyonlarda dehidratasyona yol açar. Bu nedenle, rekabetçi reaksiyonlardan kaçınmak için deney koşullarını değiştirmek çok önemlidir. Alkalilerin katalizör olarak en büyük dezavantajı, reaksiyondaki tüketimi (tuz oluşumu) veya reaksiyon sonrası çalışmalarda inorganik atık üreten yıkımları nedeniyle geri dönüştürülemez olmalarıdır. Son yıllarda, bu katalizörlerin çevreye duyarlı, ucuz ve daha yüksek verimler vermesi için çalışmalar yapılmaktadır (Karaçivi, 2011).

2.2.8.1. Prolin Katalizörlüğünde Aldol Reaksiyonları

Basit bir enzim olan prolin, çeşitli asimetric reaksiyonlarda çok iyi verim elde edilebilen katalizör olarak kullanılan bir maddedir. Prolin kolaylıkla bulunabilmesi, düşük maliyeti ve yüksek etkinliği gibi özelliklerinden dolayı moleküller arası ve molekül içi aldol reaksiyonlarında önemli bir katalizör olarak kullanılmıştır.

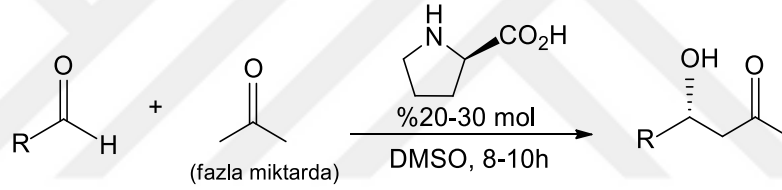
1971'de açıklanan Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert siklizasyonu, küçük bir molekül tarafından katalize edilen doğrudan asimetric aldol reaksiyonunun ilk raporudur. Yapılan bu

çalışmada molekül içi aldol siklizasyonu, ürünü mükemmel verim ve enantiyoselektivite ile elde etmek için sadece %3 mol prolin kullanılmıştır (Mandal ve diğ., 2016).



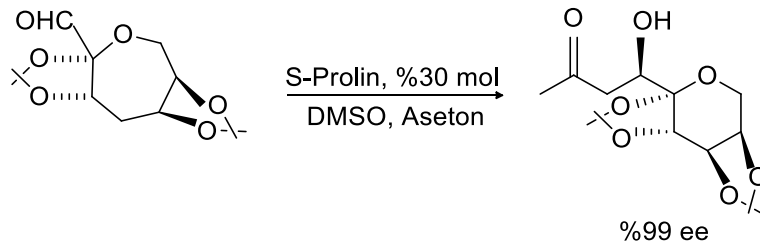
Şekil 2.32: Prolin katalizli molekül içi aldol kondenzasyonu.

İlk moleküller arası prolinle katalize edilmiş aldol reaksiyonu ise 2000 yılında List ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Yapılan çalışmada %20-30 mol L-prolin, 4: 1 DMSO ve aseton çözeltisi kullanılarak istenen aldol ilave maddeleri elde edilmiştir. S-Prolin, moleküller arası aldol reaksiyonunda bir katalizör olarak başarıyla kullanılmıştır.



Şekil 2.33: İlk raporlanan moleküller arası aldol kondenzasyonu.

Aseton ve prolinle katalize edilmiş aldol reaksiyonlarında çeşitli aldehidler kullanılmıştır. α -pozisyonunda dallanmış aldehitler kullanıldığında daha yüksek enantioseçicilikler ve verimler elde edilmiştir. Tersiyer aldehitler, %99'a kadar olağanüstü yüksek verim sağlar. Son zamanlarda, aseton ve prolinle katalize edilen moleküller arası aldol reaksiyonu, kompleks şeker türevlerinin yüksek diastereo seçimli sentezine uygulanmıştır (Trost ve Brindle, 2010).



Şekil 2.34: Enantiyoselektif prolinle katalize edilen moleküller arası aldol reaksiyonu.

En sık kullanılan prolin türevleri grubu ise prolinamidlerdir. Bazı genel bilgiler bu türevleri faydalı kılmıştır. Kolay bir şekilde hazırlanması, yapılarında sağlam amid bağlantısı, bazı durumlarda zararlı etkiler olmadan geri kazanılabilmesi ve yeniden kullanılabilmesi prolinamidleri kararlı bileşikler olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, NH grubunun hidrojeni, elektrofilikleri hidrojen bağıyla aktive edecek kadar asidiktir (Guillena ve diğ., 2007). Özellikle benzaldehitin türevlerinin uygun reaksiyon şartlarında aseton ile olan aldol reaksiyonu için aktif bir katalizör olduğu bilinmektedir (Tang ve diğ., 2004).

2.2.8.2. Metal Katalizli Aldol Reaksiyonları

Doğrudan katalitik asimetric aldol reaksiyonu için çeşitli metal katalizörlü prosesler bildirilmiştir. Bu bölümde tarif edilen katalizörlerin birçoğu, vericinin ve alıcının ikili aktivasyonu ile işlev görür ve bu nedenle iki işlevli katalizörler olarak sınıflandırılır. Bu katalizörler, yan reaksiyonlara girebilecek nükleofilik aminleri kullanmadığından, metil vinil keton gibi hassas substratların kullanımına izin verdiği için, genellikle enamin esaslı katalizörlerden daha yumuşaktır.

İlk doğrudan katalitik aldol reaksiyonlarından biri Ito ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada altın katalizör olarak kullanılarak ve α -izosiyano-karboksilat, aldehid ile reaksiyona girerek yüksek enantio- ve diastereoselektivite ile iyi verimde trans oksazolin üretmektedir. Altın katalizörünün enolat üretmek için ligandı bir baz olarak kullanması hem enolatı hem de aldehidi bağlaması bu reaksiyonda onu çekici yapan özellikleridir. Gümüş, doğrudan aldol reaksiyonunu katalize etmek için ferrosenil ligand ile kullanılmıştır. Bu reaksiyonda α -izosiyano-karboksilatlar kullanıldığında yüksek enantioselektiviteyi korumak için donörün yavaşça eklenmesi gerekir.

Doğrudan aldol reaksiyonlarını katalize etmek için rodyumda kullanılmıştır. Sübstitüe edilmiş α -siyano-karboksilatlar, %91 verime kadar bir kuaterner karbon merkezi taşıyan ilave ürünler vermek için reaksiyonda ferrosenil rodyum kompleksi birlikte kullanılmıştır. Fakat reaksiyonun çok genel olmayıp her madde ile tepkime vermediği tespit edilmiştir (Mandal ve diğ., 2016).

2.2.8.3. BINOL Katalizörlüğünde Aldol Reaksiyonu

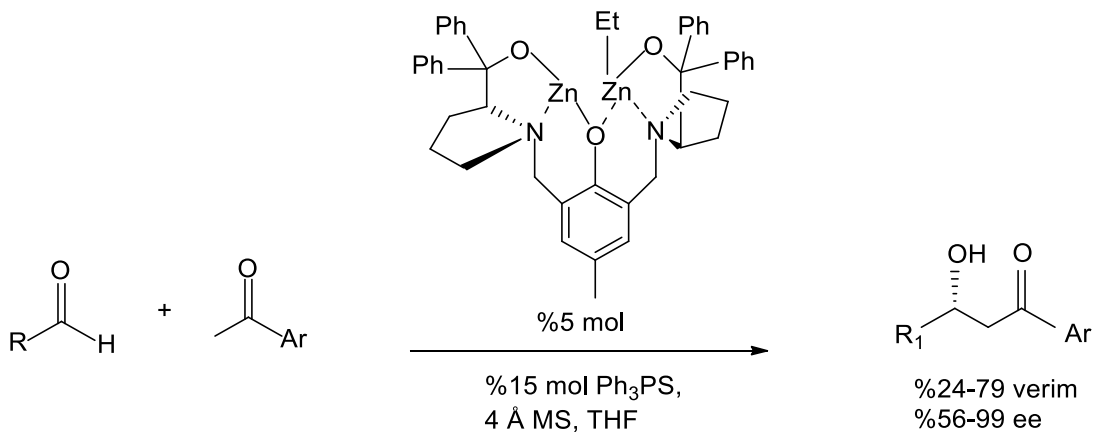
BINOL'un yapısına dayanan, özellikle Shibasaki tarafından tasarlanan ve geliştirilen çok sayıda katalizör geliştirilmiştir. Bununla birlikte, Shibasaki'nin doğrudan aldol reaksiyonu için

katalizle ilgili ilk raporunda TADDOL bazlı bir kompleks kullanıldı. 1992'de Shibasaki ve çalışma arkadaşları itriyum triklorür, lityumlanmış bir TADDOL ligandı ve sodyum tert-bütoksitten üretilen bir katalizörü triketonun, doğrudan katalitik asimetrik molekül içi aldolu olarak rapor etmişlerdir.

Shibasaki daha sonra lantan-lityum-BINOL kompleksi kullanılarak basit ketonların ilk moleküller arası doğrudan katalitik aldolünü bildirdi. Aril ketonlar, aseton ve 2-butanon dahil olmak üzere çeşitli ketonlar, alkil aldehytler ile bu katalizör eşliğinde birleştirilmiştir. Yaptığı çalışmalar sonucunda Shibasaki, neopentil aldehytler orta verimle en iyi enantioselektiviteyi verirken α -pozisyonunda dallanmış aldehytler enantioselektifliği azalttığını, α - pozisyonunda dallanmamış aldehytler ise enantioselektifliğin azaltıcısı etkisinin yanında düşük verim verdiğini görmüştür (Mandal ve diğ., 2016).

2.2.8.4. Profenol Katalizörlüğünde Aldol Tepkimeleri

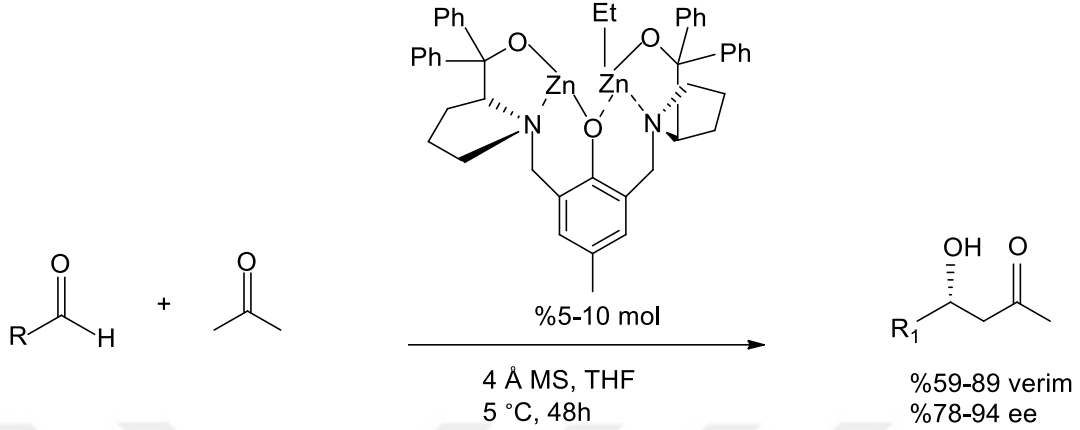
2000 yılında Trost ve Ito yapmış oldukları çalışmada, aril metil ketonların çeşitli aldehytler ile aldol reaksiyonu için profenol olarak bilinen ligandı kullanarak çift çekirdekli çinko katalizörünü rapor etmişlerdir. α - pozisyonunda dallanmamış aldehytler, çok iyi substratlar olan ve %93-99 oranında verim veren α - pozisyonunda dallanmış aldehytlerden daha düşük verim ve enantio seçiciliği verdiğini gözlemlemişlerdir.



Şekil 2.35: Aril ketonların profenol katalizli aldol reaksiyonu.

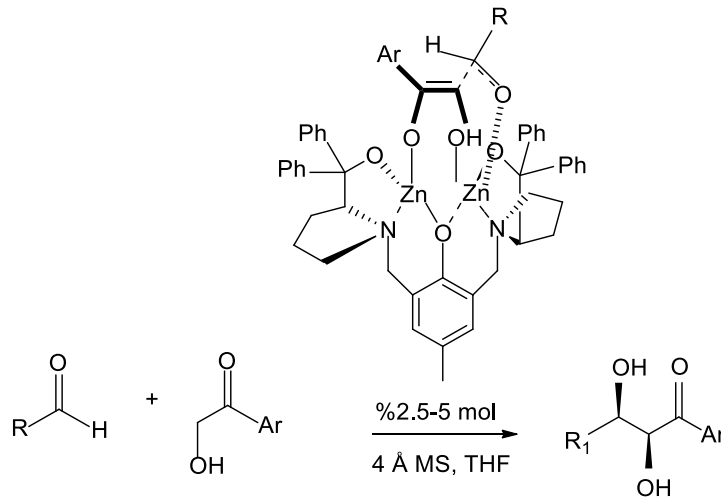
Asetonun doğrudan aldol reaksiyonu için modifiye edilmiş profenol bazlı katalizörlerde yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. En iyi enantio seçicilikler, daha önce olduğu gibi α - pozisyonunda

dallanmış aldehitler için gözlenirken, α -pozisyonunda dallanmamış ve aril aldehitlerin ise biraz daha düşük verim ve enantioseçicilik verdiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.36: Asetonun profenol katalizli aldol reaksiyonu.

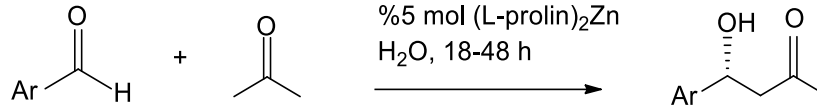
1,2-diollerin sentezine çift çekirdekli çinko profenol katalizi de uygulanmıştır. Reaksiyonun, profenolün katalize ettiği metil keton aldol reaksiyonundan da daha az zaman aldığı ve bu, α -hidroksi ligandların reaktiviteyi arttırdığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Düşük katalizör yüklemesi, ticari kullanılabilirlik, yüksek seçicilik, yüksek verim nedeniyle az miktarda ligand gereksinimi, pro-fenol ligandını özellikle hassas fonksiyonel gruplar mevcut olduğunda, sin-diollerin üretimi için iyi bir seçim haline getirmiştir (Mandal ve diğ., 2016).



Şekil 2.37: Sin-diollerin sentezi için çinko-profenol katalizli aldol reaksiyonu.

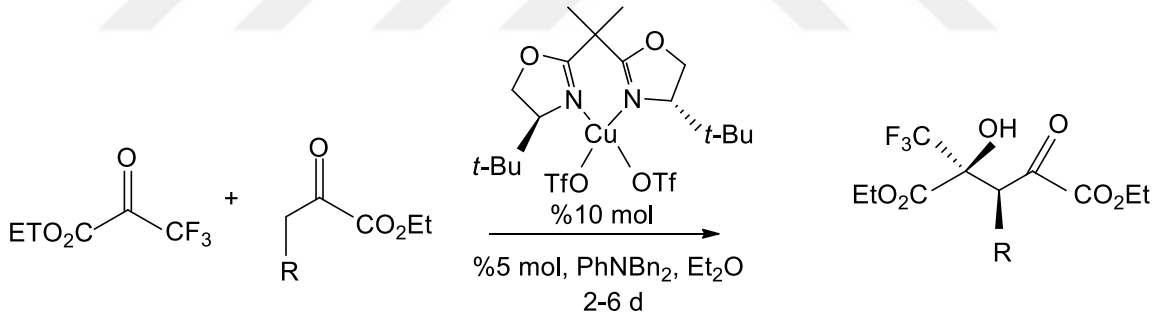
2.2.8.5. Çeşitli Katalizörlerle Aldol Reaksiyonları

Darbre ve çalışma arkadaşları asetonun, çinko-prolin katalizörü kullanılarak aromatik aldehitler ile asimetrik aldol reaksiyonunu incelemişlerdir. İncelemeler sonucunda, iki reaksiyonun mekanik olarak farklı olduğu ve çinkonun reaksiyonda önemli rol oynadığını tespit etmişlerdir. Çinkonun, çinko enolat oluşturmak üzere aldehitleri aktive ve enamini stabilize ettiğini gözlemlemiştir.



Şekil 2.38: Çinko-prolin katalizli aseton aldol reaksiyonu.

Gathergood ve Jørgensen, a-keto esterin etil triflorometilpiruvat ile doğrudan aldolü için copper-box katalizörünün kullanıldığını bildirmiştir. Fakat, enantioselektiflik genellikle oldukça yüksek olmasına rağmen, bu katalizörle düşük verimle zayıf diastereoselektiflik ile elde edilmiştir.



Şekil 2.39: Triflorapirüvatın bakır katalizli aldol reaksiyonu.

Yapılan bir başka çalışmada ise çift katmanlı hidroksitler (LDH) veya hidrotalsit benzeri bileşiklerin (HTLC), son zamanlarda adsorbanlar, anyon değiştiriciler ve en önemlisi temel katalizörler olarak potansiyel yararları çok dikkat çekmiştir. Bu bileşiklerde genellikle iki değerlikli iyonlar olarak Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} ve Ni^{2+} , üç değerlikli olarak ise Al^{3+} , Fe^{3+} ve Cr^{3+} iyonları kullanılır. Çeşitli LDH'lerin fiziko kimyasal özellikleri ve termal stabilitesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Termal bozunma üzerine, bu bileşiklerin aldol tepkimelerinde katalizör olarak kullanılabileceği gözlemlenmiştir. Özellikle Mg-Al hidrotalsitlerin katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonlarda verimin yüksek olduğu bulunmuştur. Reaksiyonun düşük bir

sıcaklıkta gerçekleştirilmesi koşuluyla hidrotalsit kullanılarak heterojen katalizli reaksiyonlarda iyi bir aldol verimi elde edilebildiği gözlemlenmiştir (Rao ve diğ., 1998).

Susumu Saito ve Shu Kobayashi' nin çalışmalarında ise ligand olarak (N-Boc) asetanilid türevlerini kullanmışlardır. Bu substratın aldol reaksiyonları için uygun olduğunu düşüncülerinin nedeni, enolat oluşumunun uygun metallere dayanan iki yönlü bir şelasyon yoluyla kolaylaştırılabileceğidir. İlk olarak toprak alkali ve nadir toprak elementlerini benzaldehitin (N-Boc) asetanilid türevi ile reaksiyonunda katalizör olarak incelemişlerdir. Nadir toprak metalleri kullanıldığında reaksiyonunun hiç ilerlemediğini, toprak alkali metalleri kullanıldığında ise katalitik aldol reaksiyonunun veriminin arttığını gözlemlemişlerdir. Özellikle, baryum alkoksit test edilen toprak alkali metalleri arasında en yüksek verimi vermiştir (Saito ve Kobayashi, 2006).

Aldol reaksiyonları için araştırılan katalizörlerden biri de lewis asid ve bazları olmuştur. Mukaiyama ve çalışma arkadaşları lewis asitleri varlığında karbonil bileşikleri ile silil enol eterlerin aldol reaksiyonlarını keşfetmişlerdir. Daha sonra Mukaiyama'nın çalışmalarından esinlenerek Kiyooka bor, Deerberg kalay ve Carreira ise titanyum Lewis asitleriyle aldol reaksiyonlarını katalizlemişlerdir. 1996'da Denmark ve çalışma arkadaşları triklorosilil enolatların aldehidler ile ilk aldol reaksiyonunu rapor etmiştir. Lewis asitlerinin kullanıldığı Mukaiyama reaksiyonunun aksine, bu reaksiyon Lewis bazları tarafından katalize edilmiştir. Kiral Lewis bazları kullanılarak aldol reaksiyonlarının yüksek enantioselektiflik derecesi ile elde edilebildiğini gözlemlemişlerdir (Schetter ve Mahrwald, 2006).

2.2.9. Aldol Reaksiyonlarında Çözücü Etkisi ve Yeşil Kimya Alanında Uygulamaları

Organik reaksiyonda çözücülerin kullanımı, yeşil kimya alanında yürütülen en büyük araştırma konularından birisi olmuştur. Çözücülerin kullanımı, çok eski zamanlardan itibaren kimyagerlerin hatta simyacıların bile merak ettiği bir konu haline almıştır. Aristoteles bile “çözücü olmadan reaksiyon gerçekleşmez” diyerek çözücülerin önemini vurgulamıştır. Aslında haklı olup olmadığı, çözücü içermeyen reaksiyonların ortaya çıkmasıyla bir tartışma konusu olmuştur. Çözücülerin erime ve kaynama noktaları gibi özelliklerinin yanı sıra, uygulandıkları alana özgü diğer özellikleri kimya alanında çok önemlidir. Çözücülerin sağlığını, güvenliğini ve çevresel etkisini tanımlayan özellikler, çözücü seçiminde de hesaba katılır.

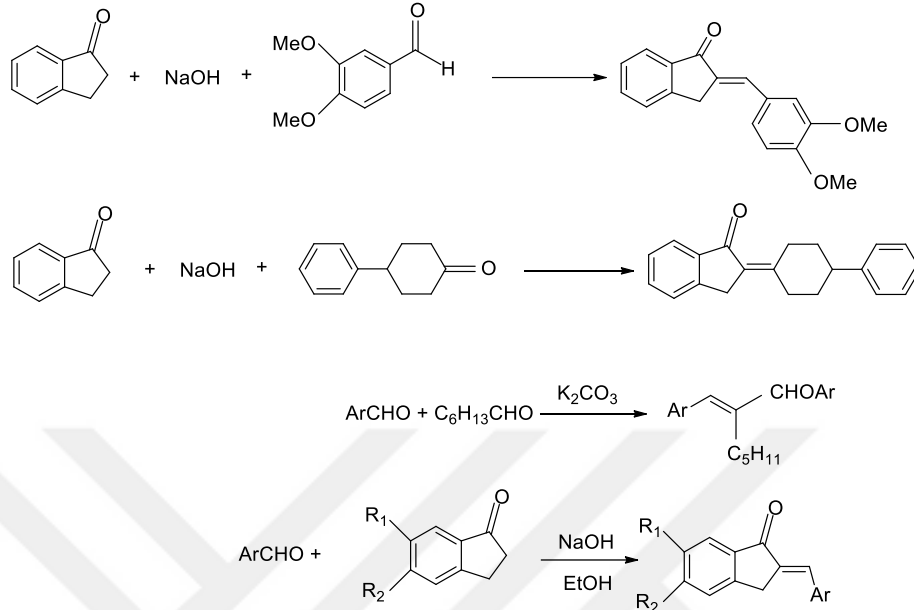
Alkoller veya alkol-su sistemleri genellikle çözücü olarak kullanılır, ancak düşük moleküler ağırlıklı aldehitler ve ketonlar çözücü olmadan uygun şekilde reaksiyona girebilir. Aldol reaksiyonları genel olarak bazik veya asidik katalizörlerle gerçekleştirilir. Özellikle bazlar ve asitlerin, insan dokuları için aşındırıcı özelliklerinin yanı sıra çeşitli maddelerle temas ettiğinde şiddetli reaksiyonlara neden olurlar. Etanol ve metanol gibi genel çözücüler orta derecede yanıcıdır. Metanolün birikmesi durumunda toksik etkisi ortaya çıkar.

Aldehitler ve ketonlar aldol reaksiyonlarına dayanan tüm prosedürlerde başlangıç materyalleridir. Aldehitler ve ketonlarla çeşitli tehlikeler ilişkilidir. Tüm düşük moleküler ağırlıklı aldehitler toksiktir. Formaldehit ve asetaldehit gözleri, cildi ve trakea sistemini tahriş eder ve daha da önemlisi kanserojen olarak bildirilmiştir. Sadece orta derecede toksik olan doymuş ketonlar merkezi sinir sisteminin hasar almasına neden olabilir. Ketonlarla ilişkili ciddi tehlikelerden biri de aldol reaksiyonlarıyla bağlantılı bir özellik olan patlayıcı peroksitler vermek için hidrojen peroksit ile reaksiyona girme kabiliyetleridir. Tüm bu olumsuz etkileri nedeniyle aldol reaksiyonlarında yeşil kimya alanında çalışmalar ilgi çekmeye başlamıştır (Mandal ve diğ., 2016).

Yeşil kimya alanında çalışmalar yapılmasının en önemli sebepleri; reaksiyonların oda sıcaklığında ilerlemesi, organik çözücü gerektirmemesi, oldukça seçici olması ve yüksek verim elde edilebilmesidir. Doğaya en önemli yararı da en az düzeyde atık ürün bırakmasıdır. Toda ve çalışma arkadaşları benzaldehit ve asetofenon türevlerinin çözücüsüz aldol kondenzasyon reaksiyonlarını bildirmişlerdir. Bildirilen reaksiyonların çoğunda, reaktiflerden biri oda sıcaklığında bir sıvıdır ve α -hidrojen atomuna sahip olmayan aldehitler, sadece tek bir aldol kondenzasyon ürününün elde edilmesi için kullanılır.

Raston ve Scott yapmış oldukları çalışmada, Veratraldehit, 4-fenilsikloheksanon ve 1-indanon bileşiklerinin, aldol kondenzasyon ürünleri verecek şekilde uygun koşullar altında çeşitli kombinasyonlarda reaksiyonunu denemişlerdir. Özellikle Veratraldehit ile 4-fenilsikloheksanon reaksiyona sokulduğunda, aldehitin α -hidrojen atomu içermemesi ve bu yüzden karbonun nükleofilik olarak atak yapamamasından dolayı tek bir kondenzasyon ürününün oluşumu gözlemlenmiştir. Bu üç bileşiğin hepsi oda sıcaklığında katı haldedir (Raston ve Scott, 2000). Reaksiyon oda sıcaklığında çözücüsüz koşullar altında katı reaktiflerin, NaOH ile ya öğütülerek ya da oldukça basit bir ürün izolasyonu ile bir donör, akseptör ve molar eşdeğer NaOH karışımıyla ilerler. Bu yöntemle oldukça yüksek verim elde edilebilir. Yapmış oldukları

bu çalışmada en ilginç detay, kimyasal reaksiyonları aktive etmek için öğütme kavramının bilinmesine rağmen uygulamada çok az yer bulmasıdır (Mestres, 2004).



Şekil 2.40: Veratraldehit, 4-fenilsikloheksanon ve 1-indanon bileşiklerinin aldol tepkimeleri.

2.2.10. Aldol Kondenzasyonlarının Medikal Kimyada Yeri

Aldol reaksiyonunun farklı bir kimyasal araştırma alanında ilaç endüstrisi için klinik öncesi ve klinik aşamalarında yapılan çalışmalardır. Bu araştırmalar, NMR çalışmaları ile kimyasal yapının belirlenmesinde ve kimyasal ürünün farmakolojik alanlarının tanımlanmasında çeşitli yöntemler kullanılarak geliştirilen kimyasal ürünlerin izolasyonu ve saflaştırılması ile ilişkilidir. Organik kimya alanında, ürünün biyolojik aktivitesinin hedeflenen bölgeye ulaşması için sentetik stratejiler ve taktikler kullanılır (Mandal ve diğ., 2016).

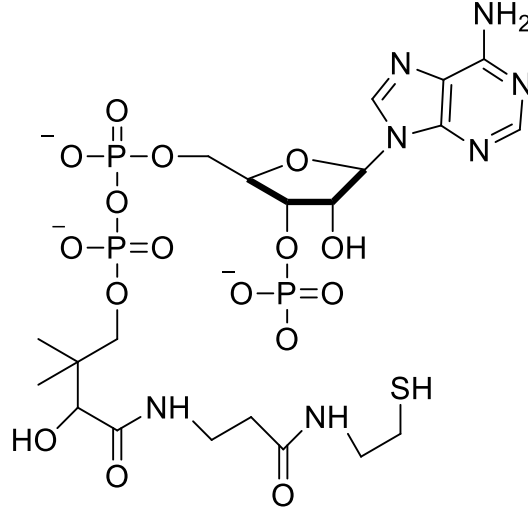
Jones ve arkadaşları aldol kondenzasyon yoluyla birkaç rasemik okten sentezlemiş ve influenza virüsü salidazlarının inhibitörlerini değerlendirmişlerdir. İnfluenza sialidaz, influenza virüsünün yaşam döngüsünde önemli bir rol oynar ve inhibisyonu, influenza enfeksiyonlarının tedavisi için oldukça önemli bir potansiyele sahiptir. Jones, bisiklo[3.2.1] okten sentezleyerek influenza A ve influenza B salidazları üzerinde iyi sayılabilecek düzeyde inhibe sağlamıştır (Jones ve diğ., 1999).

Bis-(arilmetilen)-sikloalkanonlar biyolojik olarak aktif pirimidin yapılarının hazırlanması için çok önemli sentetik maddelerdir. Zira kimyasal, farmasötik alanda kullanımları nedeniyle de önemlidirler. Siklik ketonların aromatik aldehitler ile çapraz aldol kondenzasyonu, bis-arilmetilen yapılarının sentezi için ana yollardan birisidir (Mandal ve diğ., 2016). Bu sentezin ana avantajları, bileşiklerin hali hazırda temin edilebilen başlangıç malzemelerinden basit ve hızlı, tek aşamalı bir prosedürle iyi verimle elde edilebilmeleridir. Bis-(arilmetiliden)-sikloalkanonların, antikanserojen, antioksidan, antitüberküloz aktiviteleri dahil bir dizi biyolojik etki sergilediği bulunmuştur. Bu bileşik sınıfının aktivitesinin, nükleofilik biyolojik makromolekülleri, özellikle nükleik asitleri ve enzimleri olan Michael alıcıları olarak hareket etme yetenekleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise parazitik enfeksiyonların tedavisindeki etkileri araştırılmıştır (Braga ve diğerleri, 2014).

2.3. 1,3-KETO ALKOLLER

Yapılarında keto (C=O) ve alkol (C-OH) grubu içeren keto alkoller ilaç etken maddeleri olmaları bakımından çok önemli bileşiklerdir. Genellikle aldol kondenzasyonu ile elde edilmektedirler. Ligand yapımında da kullanılabilen bu keto alkollerin farklı biyolojik özelliklerinin yanı sıra serbest radikal polimerizasyonunda fotobaşlatıcı olarak da kullanılmaktadırlar.

Vücuttaki hayati fonksiyonlarda başlangıç enzimi olarak kullanılan koenzim-A'nın yapısında da keto-alkol grubu bulunmaktadır. Koenzim-A (CoA), trikarboksilik asit döngüsü ve yağ asidi metabolizması dahil üzere bir dizi merkezi biyokimyasal dönüşümde anasil grubu taşıyıcısı ve karbonil aktive edici grup olarak işlev gördüğü tüm canlı organizmalarda vazgeçilmez bir kofaktördür. Bilinen enzimlerin yaklaşık %4'ü zorunlu bir kofaktör olarak CoA'yı kullanır ve CoA, ara metabolizmada 100'den fazla farklı reaksiyonda yer alır (Leonardi ve diğ., 2005).



Şekil 2.41: Koenzim-A.

Keto alkollerin türevlerine baktığımız zaman en önemlilerinden biri asetoindir. Asetoinden birçok farklı alanda yararlanılmaktadır. Asetoin, çeşitli diyet materyallerinde biyosentezlenebilir. Örneğin, yoğurt ve peynirde, laktik asit bakterileri olan laktoz ve sitratı, ürünlere güçlü bir tereyağı ve peynirimsi lezzet katan asetoin ve onun benzeri diasetil dahil olmak üzere önemli metabolitlere dönüştürmektedir. Sirke, asetoin açısından da zengin olan bakteriyel olarak fermente edilmiş bir ürüne başka bir örnektir. Doğal asetoin ayrıca meyvelerde, sebzelerde ve unlarda da tespit edilerek farklı doğal tatlarına katkıda bulunur. Çok aktif bir molekül olarak asetoin, GC-MS analizi sırasında da sıklıkla tanımlanabilen çeşitli türevler oluşturmaktadır (Xiao ve Lu, 2014).

Asetoin aynı zamanda fermantasyon sırasında laktik asit bakterileri ve mayaların mikrobiyal aktivitesiyle oluşmaktadır. Mayayla fermente edilmiş ürünlere gelince, asetoin hemen hemen tüm alkollü içeceklerde bulunur ve aromalarına katkıda bulunmak için vazgeçilmezdir. Bu nedenle, şarapta asetoin çalışması, mikroorganizmaların şarabın bileşimi ve kalitesi üzerindeki etkisinin araştırılmasının ayrılmaz bir parçasıdır. Asetoin çok kokulu bir bileşik değildir. Şaraptaki rolü ise hem bazı kokusuz bileşiklerin öncüsü olarak hem de ekolojik bir parametre olarak önemlidir. Çünkü doğal fermantasyonda maya evriminin belirleyici bir karakteri olarak düşünülmektedir (Romano ve Suzzi, 1996).

Bir diğer keto alkol türevi de benzoindir. Eski zamanlardan beri kullanılan *Styrax* cinsi ağaç türlerinden sızan bir balzamik reçine veya balzam olarak bilinmektedir. Özellikle güzel koku vermesinden dolayı parfümler ve oda spreyleri için çokça kullanılmaktadır. Tedavi edici,

farmakolojik ve koku verici özellikleri nedeniyle değer görmektedir. Aynı zamanda Orta Doğu’ da dini törenlerde tütsü yerine kullanılmıştır (Burger ve diğ., 2016).

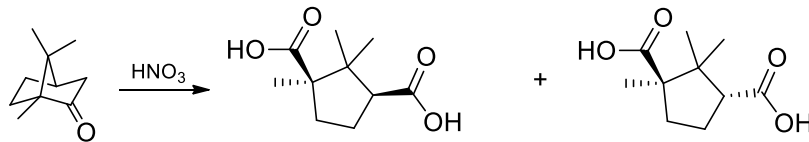
Benzoin tıpta balgam söktürücü olarak bilinir. Solunum yolu hastalıklarında, boğaz iltihaplanmalarında oldukça etkilidir. Antidepresan özelliğinden dolayı rahatlatıcı bir etki vermektedir. Anti-inflamatuar olarak ise cilt tahrişlerinde kullanılmaktadır (Can, 2017).

Asıl adı paclitaxel olan piyasada ise Taxol ismiyle bilinen bileşikte bir keto alkol türevidir. Paklitaksel, yeni bir etki mekanizmasına sahip olan bir antikanser ajandır. Tübülün dimerlerinin mikrotübüller oluşturmak üzere polimerizasyonunu destekler ve depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize etmektedir.

Paclitaxel, yumurtalık ve metastatik meme kanserli hastalarda ileri derecede faydalı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca baş ve boyunda ilerlemiş skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, ilerlemiş küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), ürotelyal kanseri olan hastalarda umut verici sonuçlar vermiştir (Spencer ve Faulds, 1994).

Kâfurun nitrik asit ile oksidasyonu sonucu oluşan kâfur asidi de önemli bir keto alkol türevidir. Bu kâfur asidi geleneksel bir kullanıma sahiptir. Kara ölüm döneminde özellikle fumigant olarak kullanılmış ve hem parfüm hem de mumyalama sıvısında değerli bir bileşen olarak kabul edilmiştir.

Geleneksel olarak kâfur ağacının ahşabının damıtılmasıyla elde edilen kâfur, biyosentetik olarak sentezlendiği için birçok aromatik bitki türünün temel bir uçucu yağ bileşenidir ve başlangıç malzemesi olarak esas olarak terebentin kullanılarak kimyasal olarak da sentezlenebilir. Kâfur, deri penetrasyon artırıcı olarak kullanımına ek olarak insektisit, antimikrobiyal, antiviral, antikoksidiyal, anti-nosiseptif, antikanser ve antitüsif aktiviteler gibi bir dizi biyolojik özellik sergilemektedir (Chen ve diğ., 2013).



Şekil 2.42: Kâfurun nitrik asitle reaksiyonu.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

- **Merck, 60F₂₅₄ Silika Jel Tabaka:** İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.
- **UV Lamba:** İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde aydınlatma olarak kullanıldı.
- **BUCHI Rotavapor R-200 Marka Döner Buharlaştırıcı:** Ürünlerin elde edilmesi ve çözücülerin geri kazanılması işleminde kullanıldı.
- **BUCHI Melting Point B-540 Marka Erime Noktası Cihazı:** Sentezlenen keto alkollerin erime noktası tayininde kullanıldı. Bu tayin İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Infrared Spektrometresi (Agilent Cary 630 FTIR Spectrometer):** Sentezlenen keto alkol bileşiklerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları bu cihazdan alınmıştır. Bu analiz İ.Ü. Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Bruker 500 MHz Gemini (¹H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (¹³C-NMR) Spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (¹H-NMR ve ¹³C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D ve DMSO çözücülerinde çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bu analizler İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yapıldı.
- **Shimadzu LC-MS 2040C Plus Cihazı:** LC-MS analizlerinde kullanıldı. Bu analiz Medipol Üniversitesi'nde Doç.Dr. Mustafa Güzel'in araştırma laboratuvarında yapıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

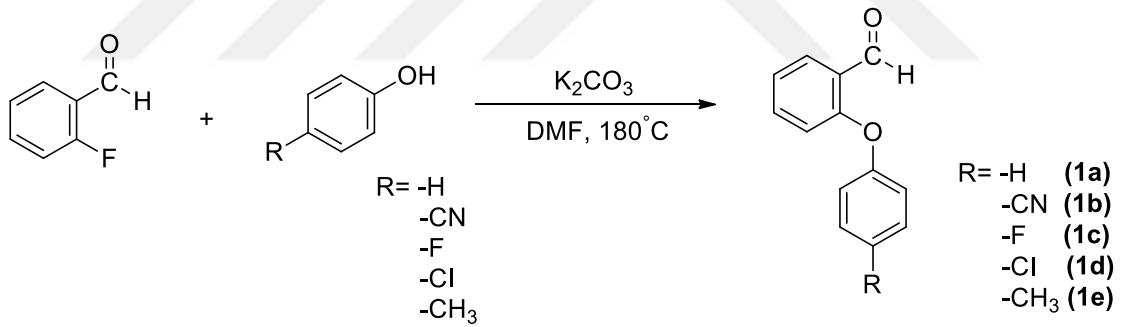
MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
2-Florobenzaldehit	Sigma	F4807
Fenol	Sigma	33517
Dimetilformamid	Merck	103053
Potasyum Karbonat	Merck	104928
Sodyum Sülfat	Merck	106649
4-Floro fenol	Sigma	F13207
4-Kloro fenol	Sigma	185787
4-Hidroksi benzo nitril	Sigma	C94009
4-Tiyofenol	Sigma	559938
4-Kloro tiyofenol	Sigma	125237
4-Metil tiyofenol	Sigma	T28525
4-Floro benzentiyol	Sigma	F15315
4-Metoksi benzentiyol	Sigma	109525
4-Bromo benzentiyol	Sigma	B81956
2-Naftol	Sigma	185507
Potasyum hidroksit	Merck	105012
Sodyum hidroksit	Merck	106462
Sodyum karbonat	Merck	106393
Aseton	Merck	100014
Sodyum klorür	Merck	106404
Dimetil sülfoksit	Merck	102952
L-Prolin	Sigma	P0380
Silikajel 60	Merck	107739
Etil asetat	Teknik	-
Hekzan	Teknik	-
Diklormetan	Teknik	-

3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

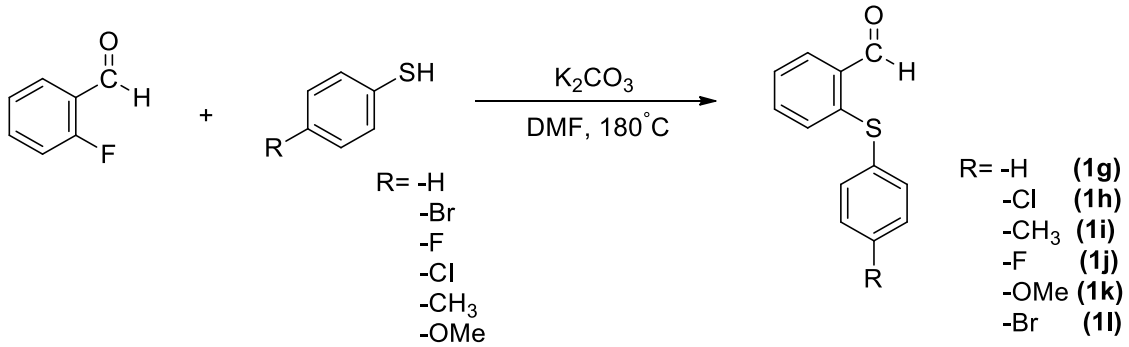
1,3-keto alkollerin sentezinde başlangıç maddeleri olarak kullanılacak olan aldehitler Ullmann kapling reaksiyonuna göre sentezlenmişlerdir. Bu aldehitlerin eldesi için çeşitli substitue fenol ve tiyofenol türevleri ve 2-floro benzaldehit arasında gerçekleşen Ullmann kapling reaksiyonundan 6 adet 2-arenoksibenzaldehit (Sarkar ve Tadigoppula, 2014), (Rao ve Li, 2011) ve 6 adet 2-tiyoeterbenzaldehit (Yıldız, 2018), (Das ve diğ., 2009), (Prajapati ve diğ., 2020) türevleri olmak üzere toplam 12 adet sterik engelli substitue benzaldehit türevi aldehit sentezlenmiştir.

3.3.1. Genel Yöntem

50 mL'lik şilifli balonda 2-florobenzaldehit (5 mmol) ve fenol (5 mmol) 10 mL DMF içinde çözülür. Karışıma K_2CO_3 (5 mmol) ilave edilir ve 2 saat $175^\circ C$ de azot atmosferi altında reflüks edilir. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulur ve organik faz CH_2Cl_2 ile ayrılır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörden uçurulur. Ürün kolon kromatografisi ile (hekzan:etil asetat (7:3)) saflaştırılır.

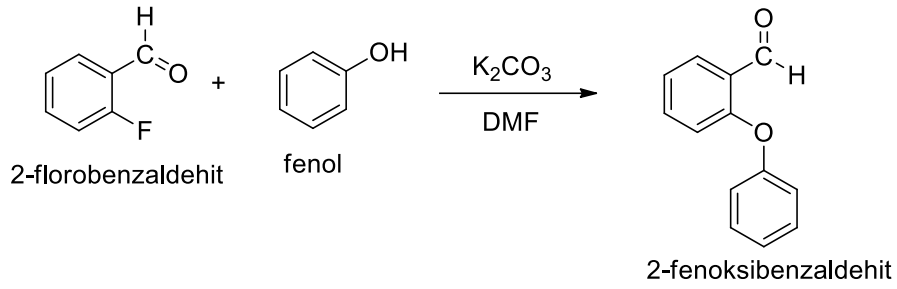


Şekil 3.1: 2-Arenoksibenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.



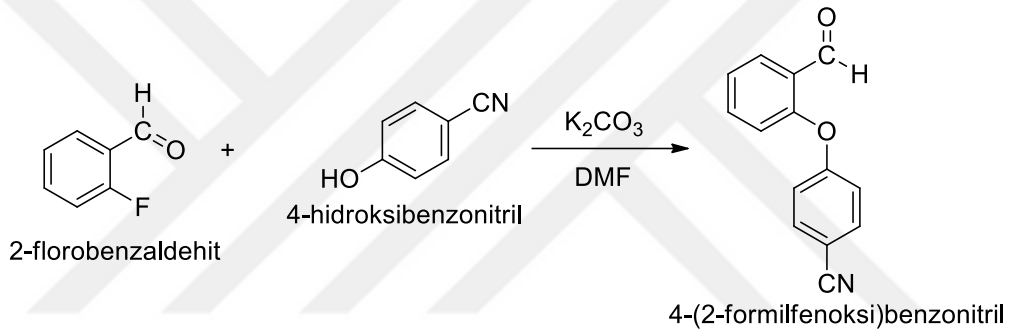
Şekil 3.2: 2-Tiyoeterbenzaldehit türevleri için genel reaksiyon şeması.

3.3.1.1. 2-Fenoksibenzaldehit Sentezi (1a)



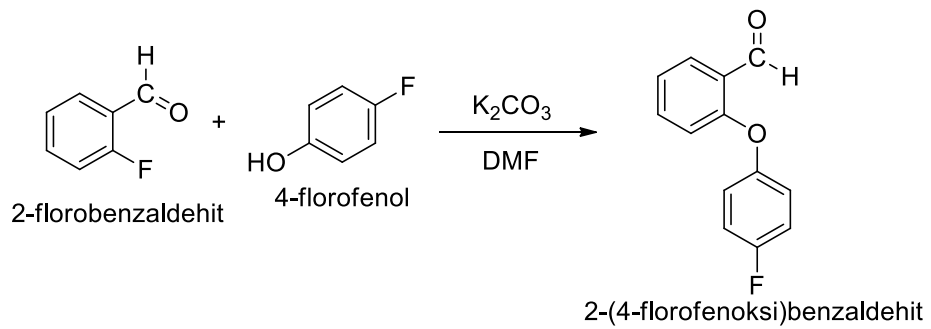
Şekil 3.3: 2-Fenoksibenzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.2. 4-(2-Formilfenoksi)benzonitril Sentezi (1b)



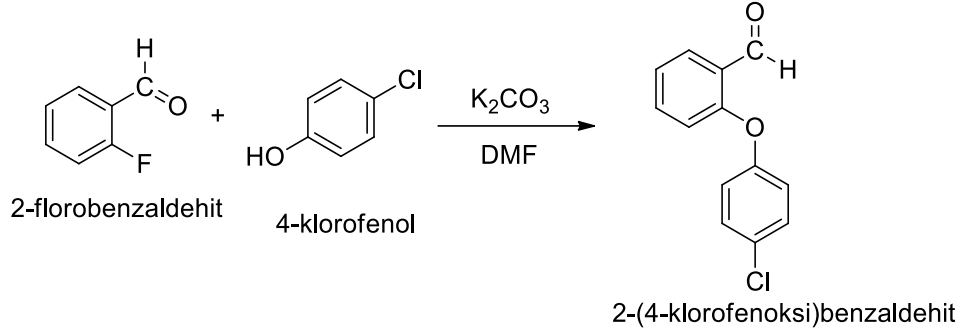
Şekil 3.4: 4-(2-formilfenoksi)benzonitril' in elde edilmesi.

3.3.1.3. 2-(4-Florofenoksi)benzaldehyt Sentezi (1c)



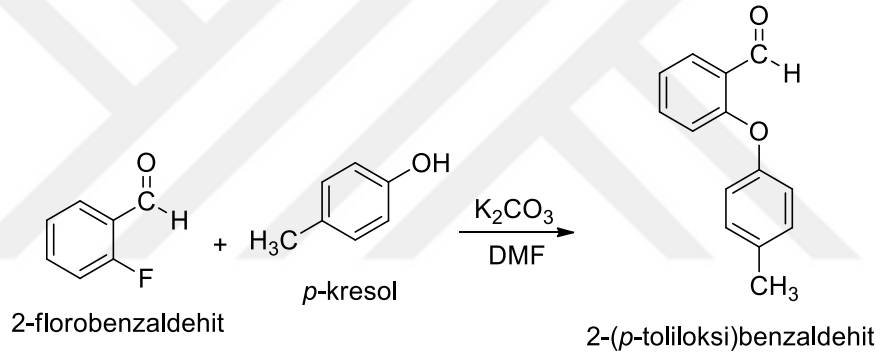
Şekil 3.5: 2-(4-Florofenoksi)benzaldehyt' in elde edilmesi.

3.3.1.4. 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit Sentezi (1d)



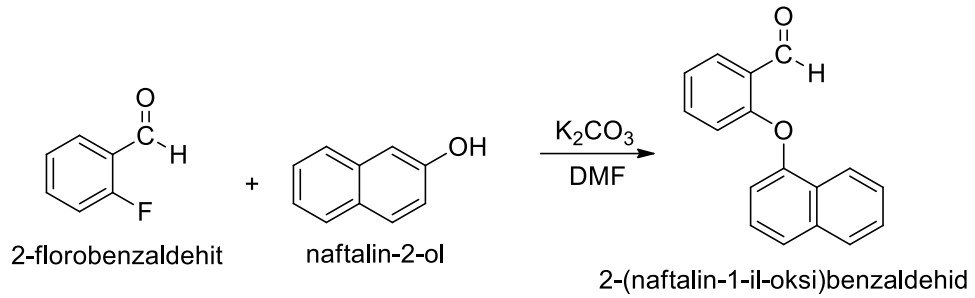
Şekil 3.6: 2-(4-Klorofenoksi)benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.5. 2-(p-Toliloksi)benzaldehit Sentezi (1e)



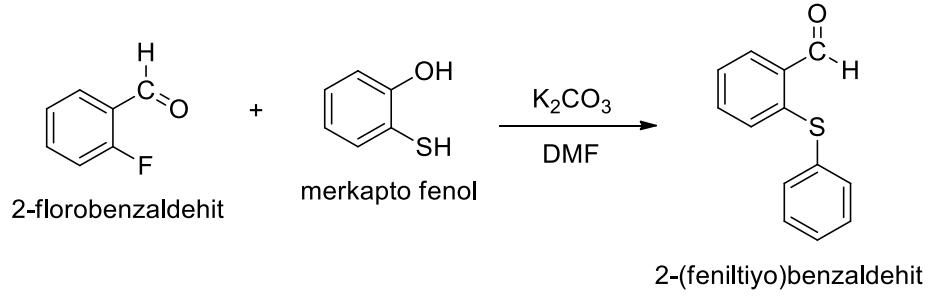
Şekil 3.7: 2-(p-Toliloksi)benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.6. 2-(Naftalin-1-il-oksi)benzaldehit Sentezi (1f)



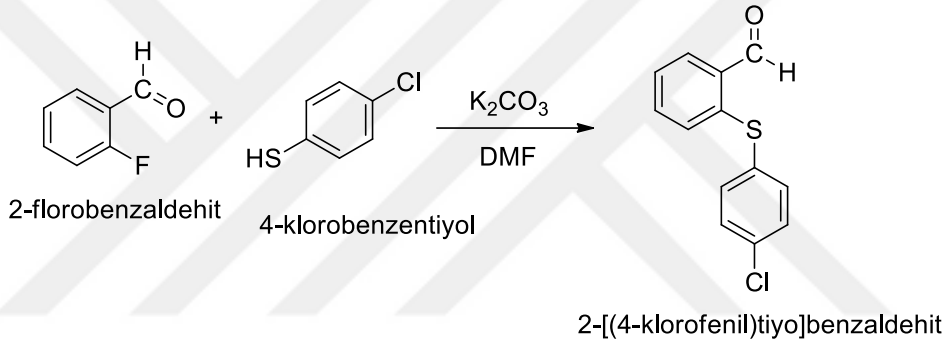
Şekil 3.8: 2-(Naftalin-1-il-oksi)benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.7. 2-(Feniltiyo)benzaldehit Sentezi (1g)



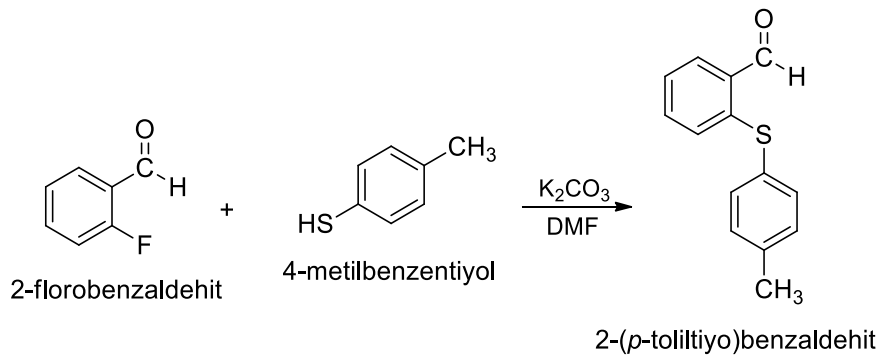
Şekil 3.9: 2-(Feniltiyo)benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.8. 2-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1h)



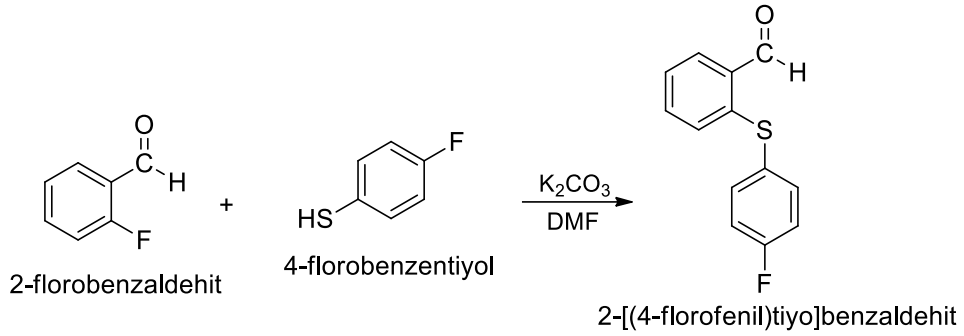
Şekil 3.10: 2-[(4-Klorofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.9. 2-(p-Toliltiyo)benzaldehit Sentezi (1i)



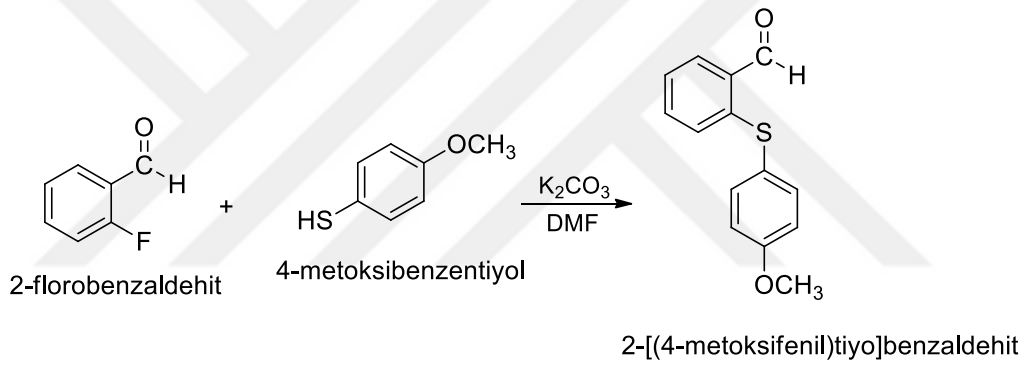
Şekil 3.11: 2-(p-Toliltiyo)benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.10. 2-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1j)



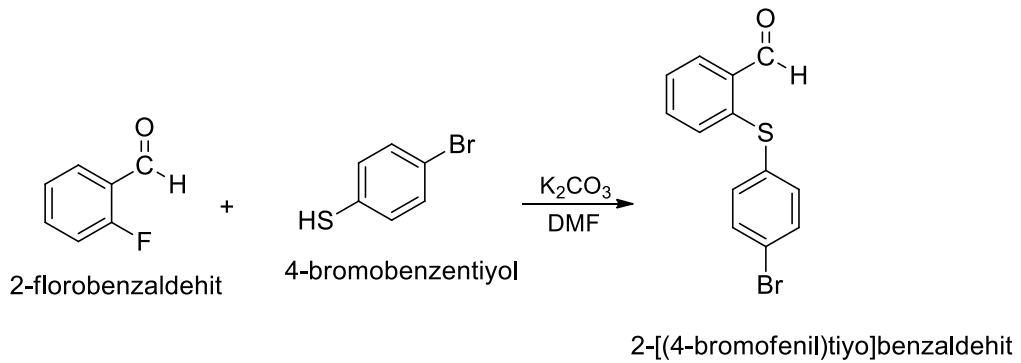
Şekil 3.12: 2-[(4-Florofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.11. 2-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1k)



Şekil 3.13: 2-[(4-Metoksifenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.

3.3.1.12. 2-[(4-Bromofenil)tiyo]benzaldehit Sentezi (1l)

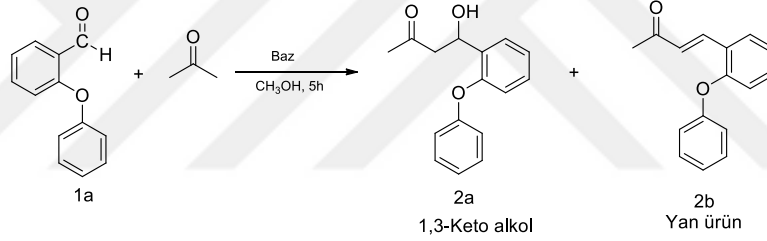


Şekil 3.14: 2-[(4-Bromofenil)tiyo]benzaldehit' in elde edilmesi.

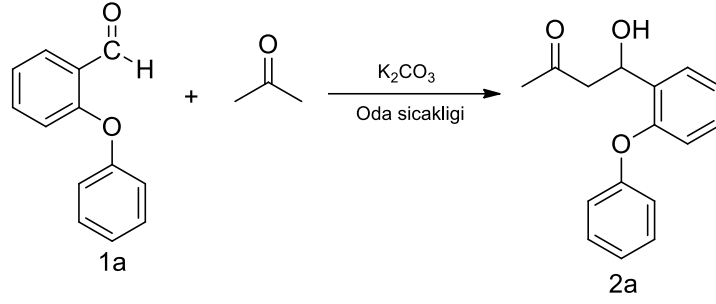
3.4. 1,3-KETO ALKOLLERİN SENTEZİ

1,3-keto alkollerin sentezi için aseton ve Ullmann Kapling yöntemiyle elde edilen aldehitlerin varlığında aldol kondenzasyonu uygulanmıştır. Bu tür aldehitler ile aldol kondenzasyon reaksiyonu daha önce denenmemiştir. Klasik aldol reaksiyon prosedürlerini uyguladığımızda alken oluşumu gözlemlendi. Çünkü yüksek konjugasyon nedeniyle α - β -doymamış ketonlar daha karardır ve 1,3-keto alkoller dehidrasyon sonucunda α - β -doymamış ketonlara dönüşürler. Bu nedenle 1,3-keto alkollerin eldesinde α - β -doymamış keton oluşumunu en aza indirip keto alkol verimini arttırmak için optimum reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Bu amaçla katalizör, sıcaklık, çözücü ve reaksiyon süresi parametreleri denenmiş ve en yüksek verimin elde edildiği metod tespit edilmiştir. Optimum reaksiyon şartlarının tespiti için aseton ve 2-fenoksibenzaldehit ile denemeler yapılmıştır.

Tablo 3.2: Aldol reaksiyonu için katalizör ve sıcaklık denemeleri.



Baz	Sıcaklık (°C)	Verim (%) (2a)	Verim (%) (2b)
KOH	Oda sıcaklığı	8	90
KOH	0	22	70
NaOH	Oda sıcaklığı	40	50
NaOH	0	58	25
Na ₂ CO ₃	Oda sıcaklığı	66	15
Na ₂ CO ₃	0	62	20
K₂CO₃	Oda sıcaklığı	78	10
K ₂ CO ₃	0	75	10

Tablo 3.3: Aldol reaksiyonu için çözücü ve reaksiyon süresi denemeleri.

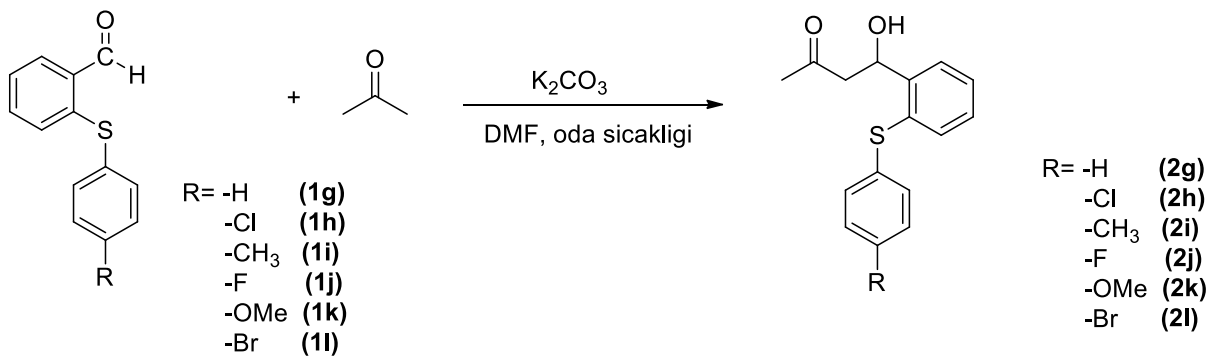
Çözücü	Reaksiyon süresi (saat)	Verim (%)
Aseton	5	60
Etanol	10	67
Kloroform	2	53
Diklormetan	2	45
Asetonitril	5	48
Su	10	45
Dimetilsülfoksit	2	66
Toluen	2	10
Tetrahidrofur	2	26
Dimetilformamid	5	82
Dimetilformamid	10	92

3.4.1. Genel Yöntem

50 mL'lik tek boyunlu şilifli balonun içerisine aldehit (0.5 mmol), aseton (2.5 mmol), K_2CO_3 (%10 ekivalent) ve DMF (1.5 mL) konulur ve 10 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra doymuş NaCl ile yıkanır. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörden uçurulur. Balonda kalan madde kolon kromatografisi (yürütücü faz hekzan:etilasetat (7:3)) ile saflaştırılır.

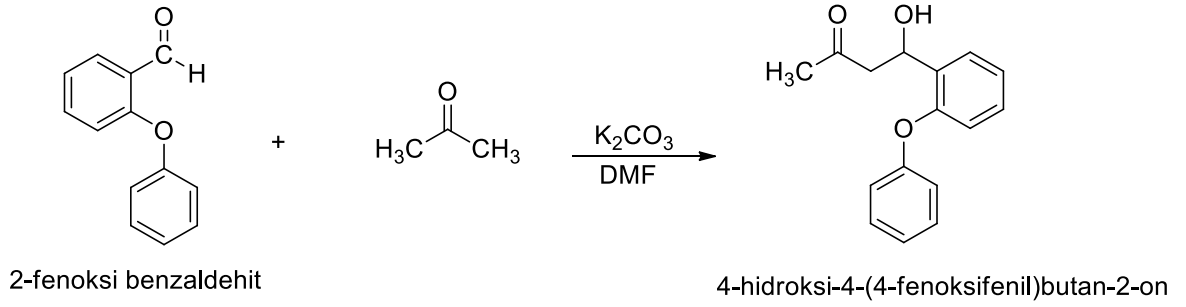


Şekil 3.15: Fenoksi türevi 1,3-keto alkoller için genel reaksiyon şeması.



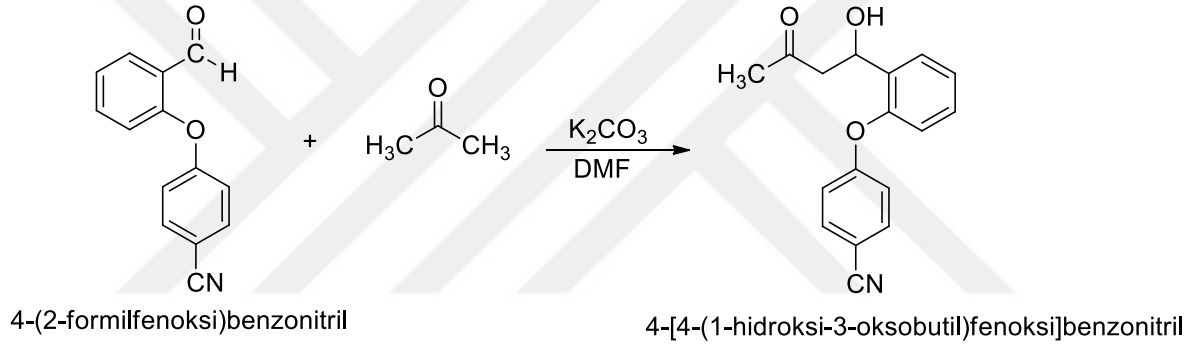
Şekil 3.16: Tiyoeter türevi 1,3-keto alkollerin sentezi için genel reaksiyon şeması.

3.4.1.1. 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on Sentezi (2a)



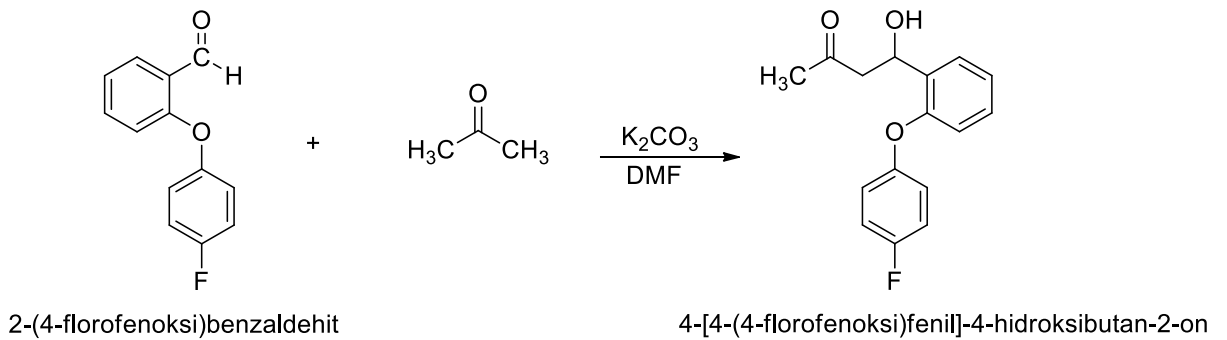
Şekil 3.17: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.2. 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril Sentezi (2b)



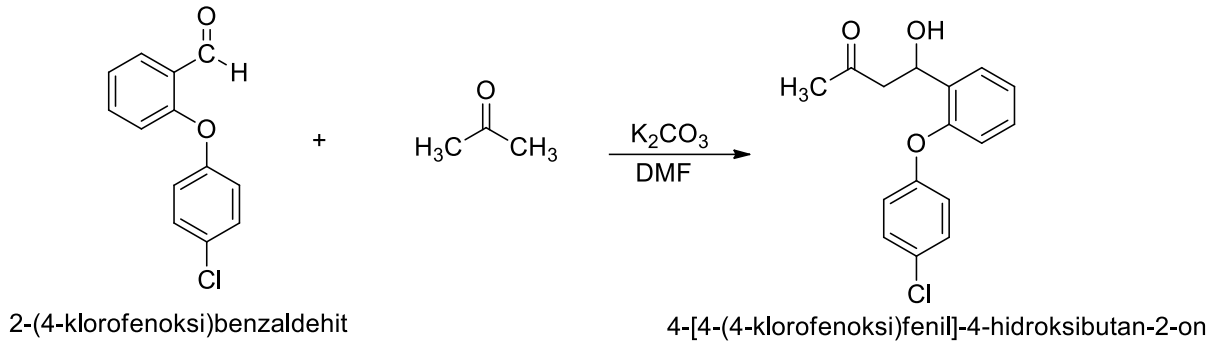
Şekil 3.18: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in elde edilmesi.

3.4.1.3. 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2c)



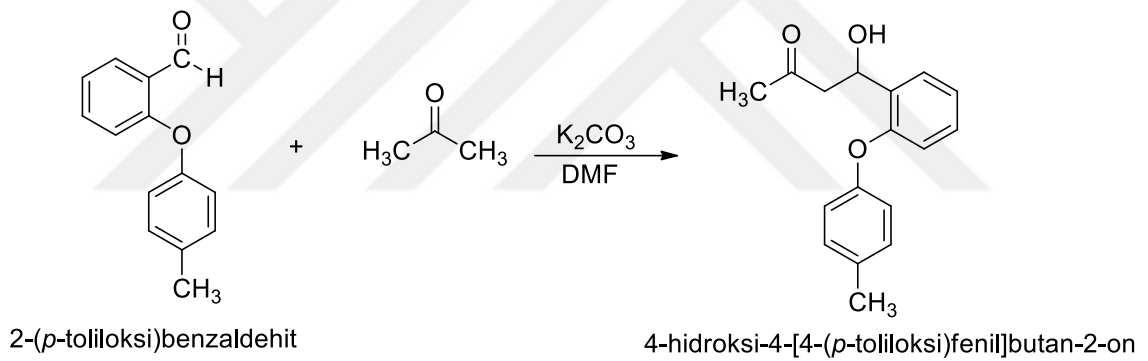
Şekil 3.19: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.4. 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2d)



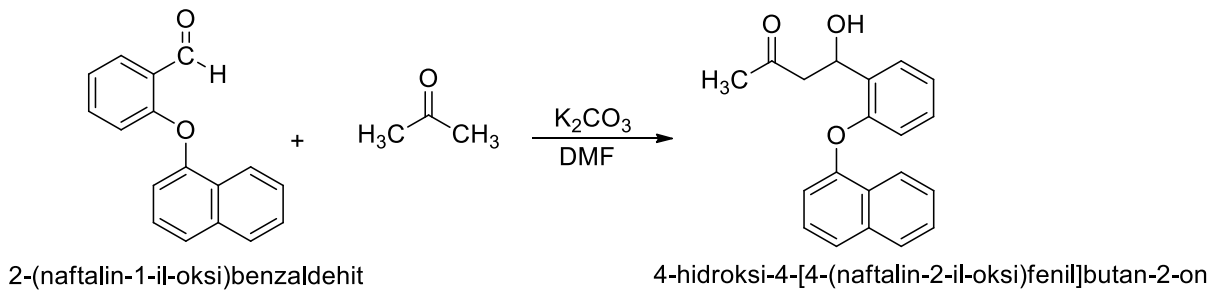
Şekil 3.20: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.5. 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on Sentezi (2e)



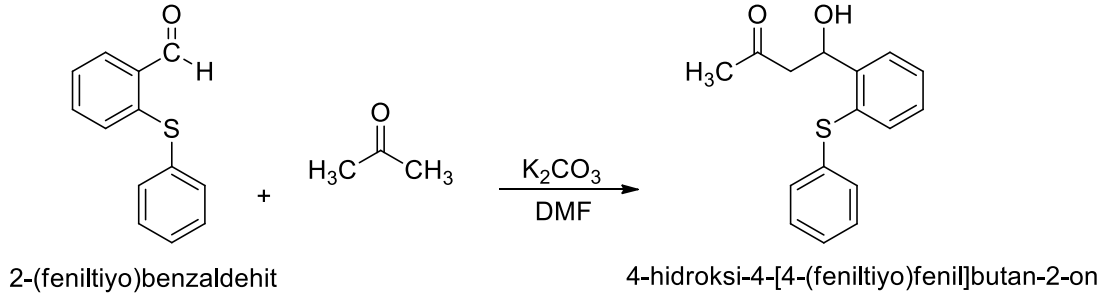
Şekil 3.21: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.6. 4-Hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on Sentezi (2f)



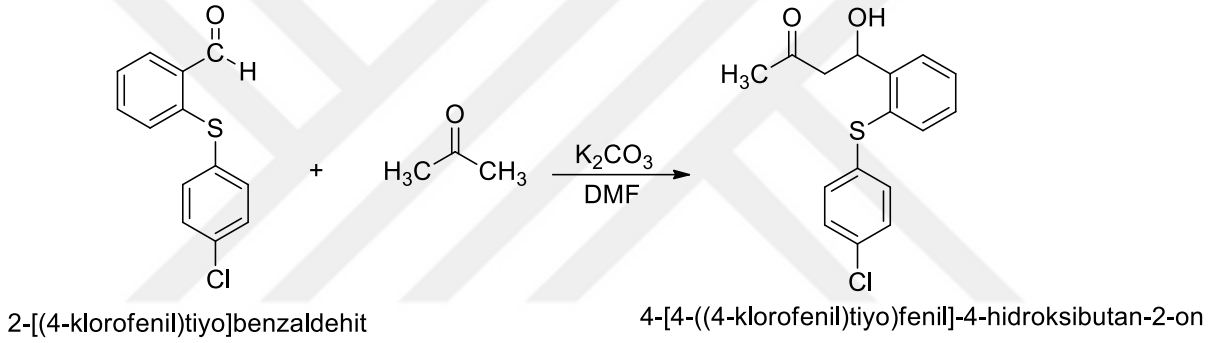
Şekil 3.22: 4-Hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.7. 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on Sentezi (2g)



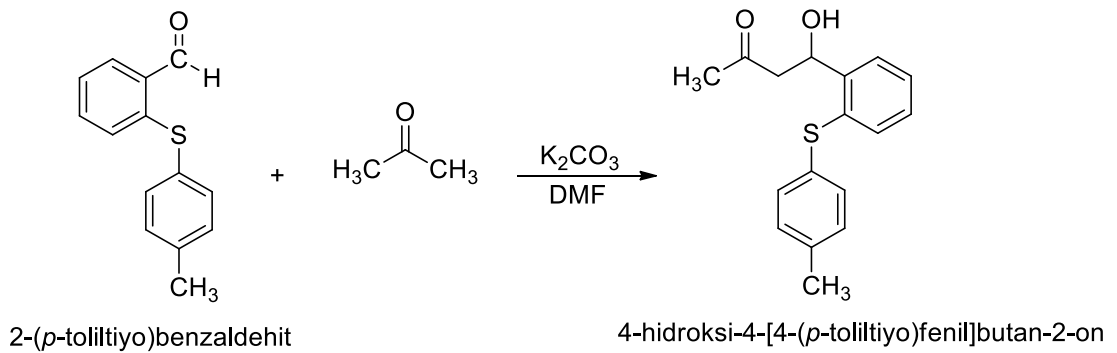
Şekil 3.23: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.8. 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2h)



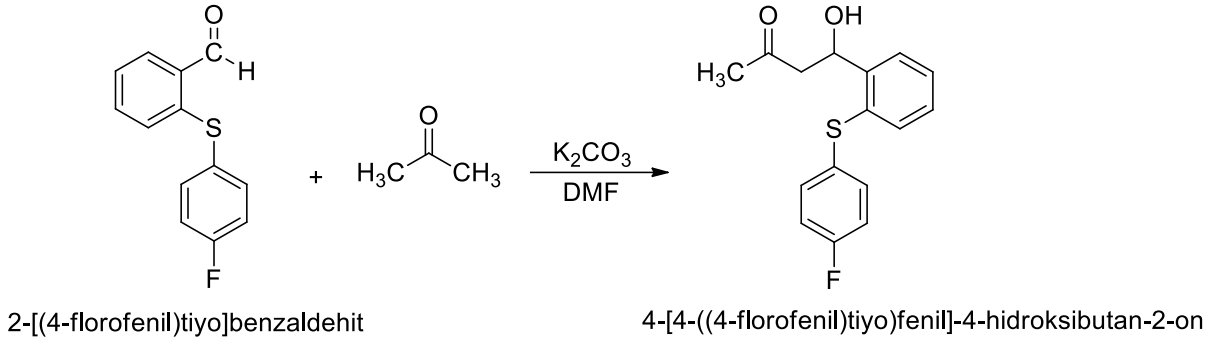
Şekil 3.24: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.9. 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on Sentezi (2i)



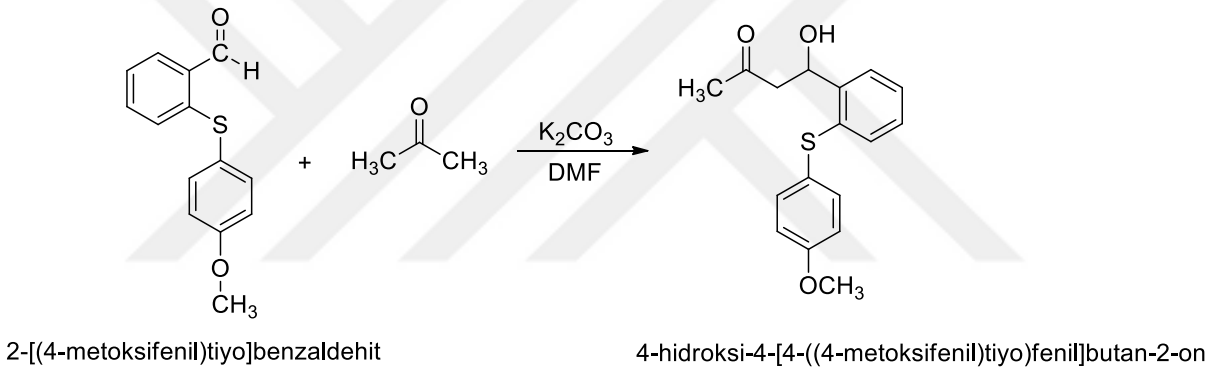
Şekil 3.25: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.10. 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2j)



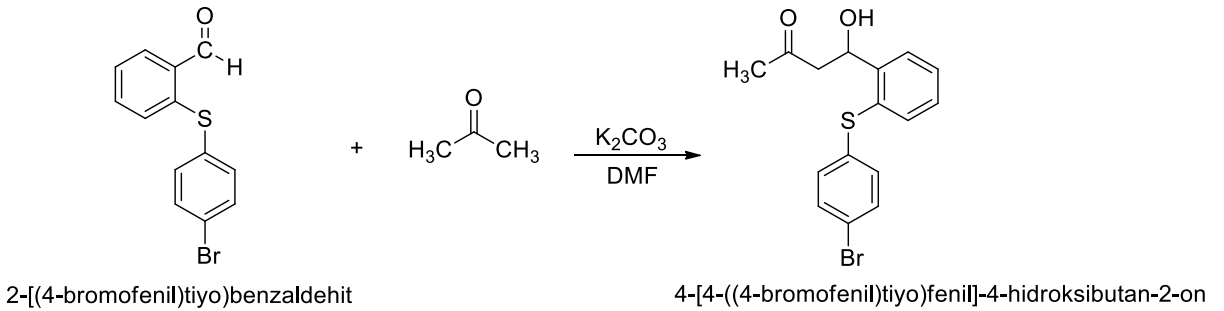
Şekil 3.26: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.11. 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on Sentezi (2k)



Şekil 3.27: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un elde edilmesi.

3.4.1.12. 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on Sentezi (2l)



Şekil 3.28: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un elde edilmesi.

3.5. ASİMETRİK SENTEZ DENEMELERİ

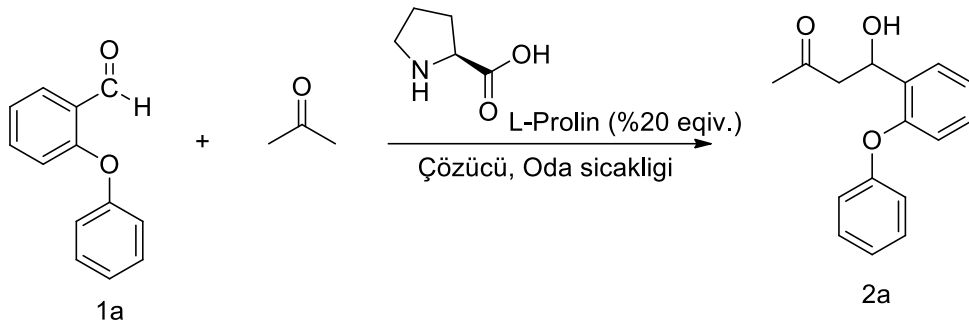
Kiral 1,3-keto alkol bileşiklerini elde edebilmek için asimetrik sentez denemeleri yapılmıştır. Kiral katalizör olarak L-Prolin seçilmiş ve en yüksek enantiomerik saflığı (%ee) elde edebilmek için çeşitli reaksiyon şartları (çözücü denemeleri, L-Prolin ekivalent oranları ve katkı maddesi ilaveleri) denenmiştir. Optimum reaksiyon şartlarının tespiti için aseton ve 2-fenoksibenzaldehit ile denemeler yapılmıştır.

Tablo 3.4: Asimetrik aldol reaksiyonu için katalizör (L-Prolin) oranı denemeleri.

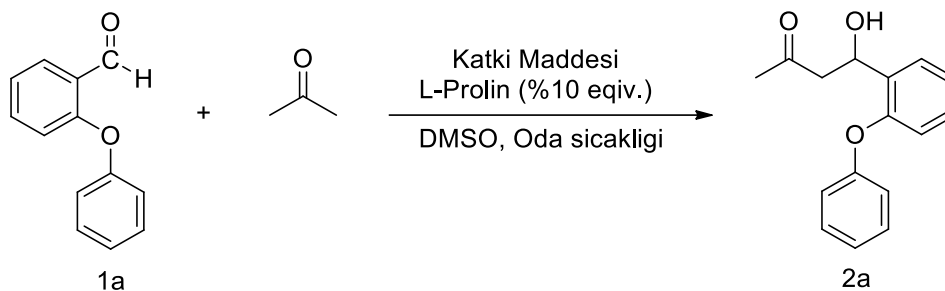
The reaction scheme shows 2-(benzyloxy)benzaldehyde (1a) reacting with acetone in the presence of L-proline catalyst in DMSO at room temperature to yield 2-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-phenylethan-1-one (2a).

L-Prolin (% ekivalent)	% Verim ^a	Enantiomerik saflık (% ee)
5	13	18
10	28	34
15	27	30
25	38	30

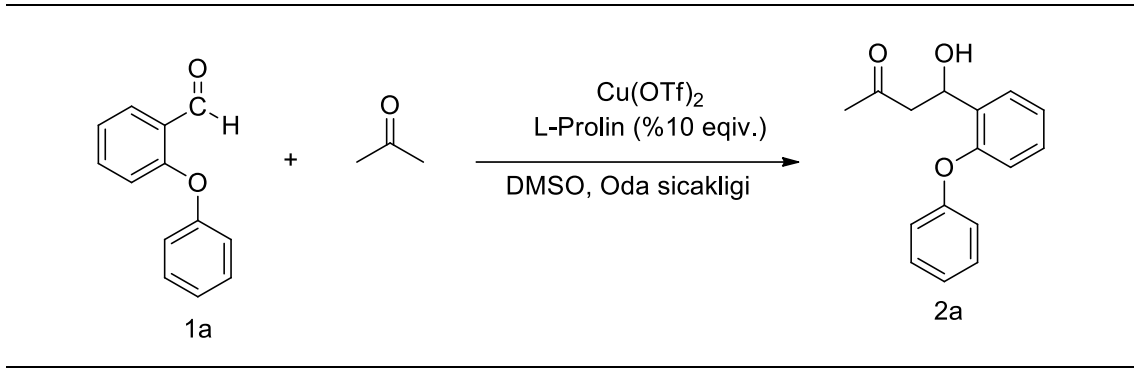
^aGC Verimi.

Tablo 3.5: Asimetrik aldol reaksiyonu için çözücü denemeleri.

Çözücü	% Verim ^a	Enantiomerik saflık (% ee)
Aseton	38	20
Aseton+ H ₂ O	14	12
DMSO	51	28
EtOH	11	19
CH ₃ CN	32	23
Hekzan	2	rasemik
THF	17	28
Toluen	6	20
DMF	48	24
DCM	15	15
CHCl ₃	33	10
DMSO:H ₂ O (8:2)	11	20
DMF:H ₂ O (8:2)	13	Rasemik

Tablo 3.6: Kimyasal katkı (Additive) denemeleri.

Katkı Maddesi (% 10 ekivalent)	Enantiomerik saflık (% ee)
R-Mandelik asit	27
L-Malik asit	37
L-Laktik asit	35
Trifloroasetik asit	20
p-TSA	26
Sc(OTf) ₃	30
Cu(OTf)₂	46
MnCl ₂ .4H ₂ O	35
CoCl ₂ .6H ₂ O	34
NiCl ₂ .6H ₂ O	36
FeCl ₃ .6H ₂ O	32

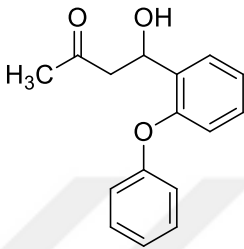
Tablo 3.7: Cu(OTf)₂ ekivalet oran denemeleri.

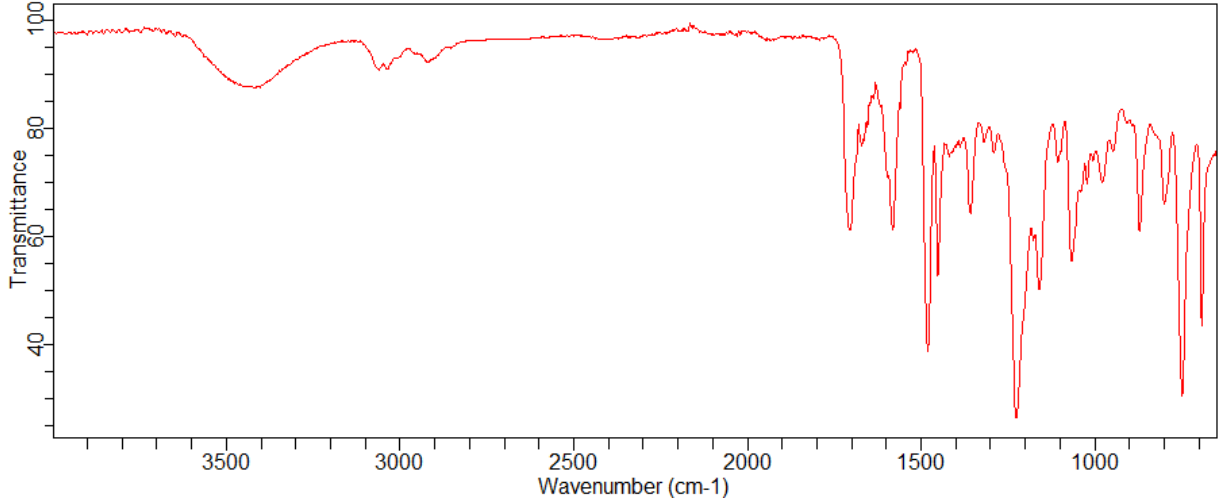
Cu(OTf) ₂ (% ekivalent)	Enantiomerik saflık (% ee)
20	48
30	54
50	52
100	36

4. BULGULAR

4.1. 4-HİDROKSİ-4-(4-FENOKSİFENİL)BUTAN-2-ON (2a)

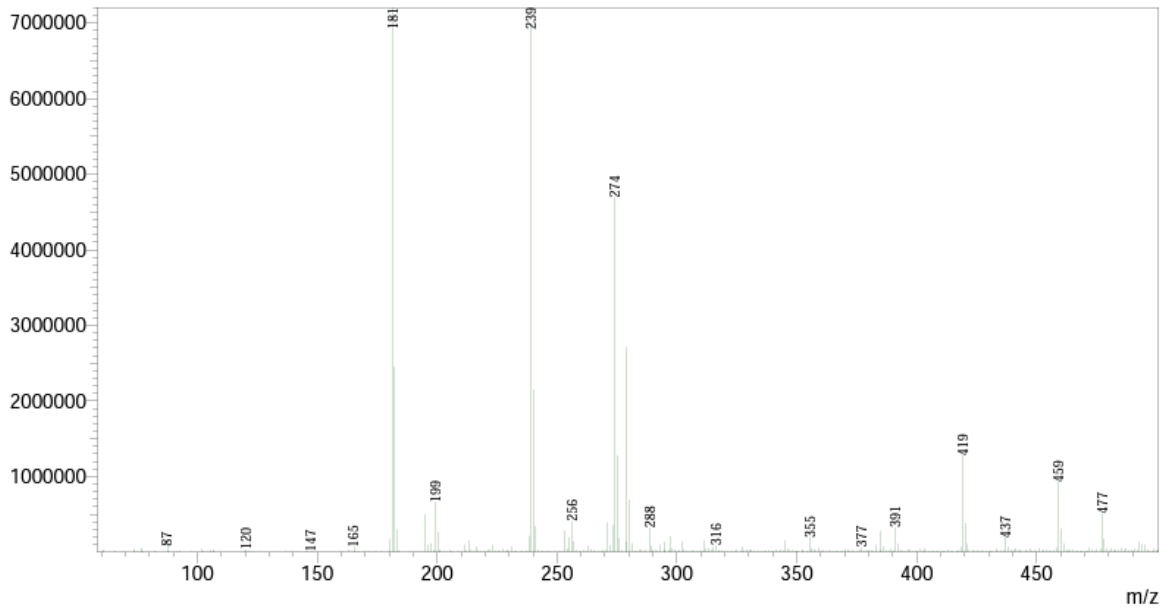
Tablo 4.1: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₆ O ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	256,30
Verim	%92
FT-IR (cm ⁻¹)	3426, 3057, 2919, 1704, 1583, 1482, 1223, 745, 690.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.63 (d, 1H, aromatik -CH), 7.33-7.36 (m, 2H, aromatik -CH), 7.25-7.21 (m, 1H, aromatik -CH), 7.18-7.15 (m, 1H, aromatik -CH), 7.13-7.10 (m, 1H, aromatik -CH), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik -CH), 5.50 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H, -CH), 3.32 (br s, 1H, -OH), 2.98 (dd, <i>J</i> = 17.3, 2.8 Hz, 1H, -CH ₂), 2.84 (dd, <i>J</i> = 17.3, 9.3 Hz, 1H, -CH ₂), 2.1614 (s, 3H, CH ₃ -CO).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.1 (C=O), 133.8 (aromatik -CH), 129.8 (aromatik -CH), 128.5 (aromatik -CH), 127.0 (aromatik -CH), 123.9 (aromatik -CH), 123.3 (aromatik -CH), 118.5 (aromatik -CH), 118.4 (aromatik -CH), 64.9 (-CH), 50.6 (-CH ₂), 30.5 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	239, 256, 274.



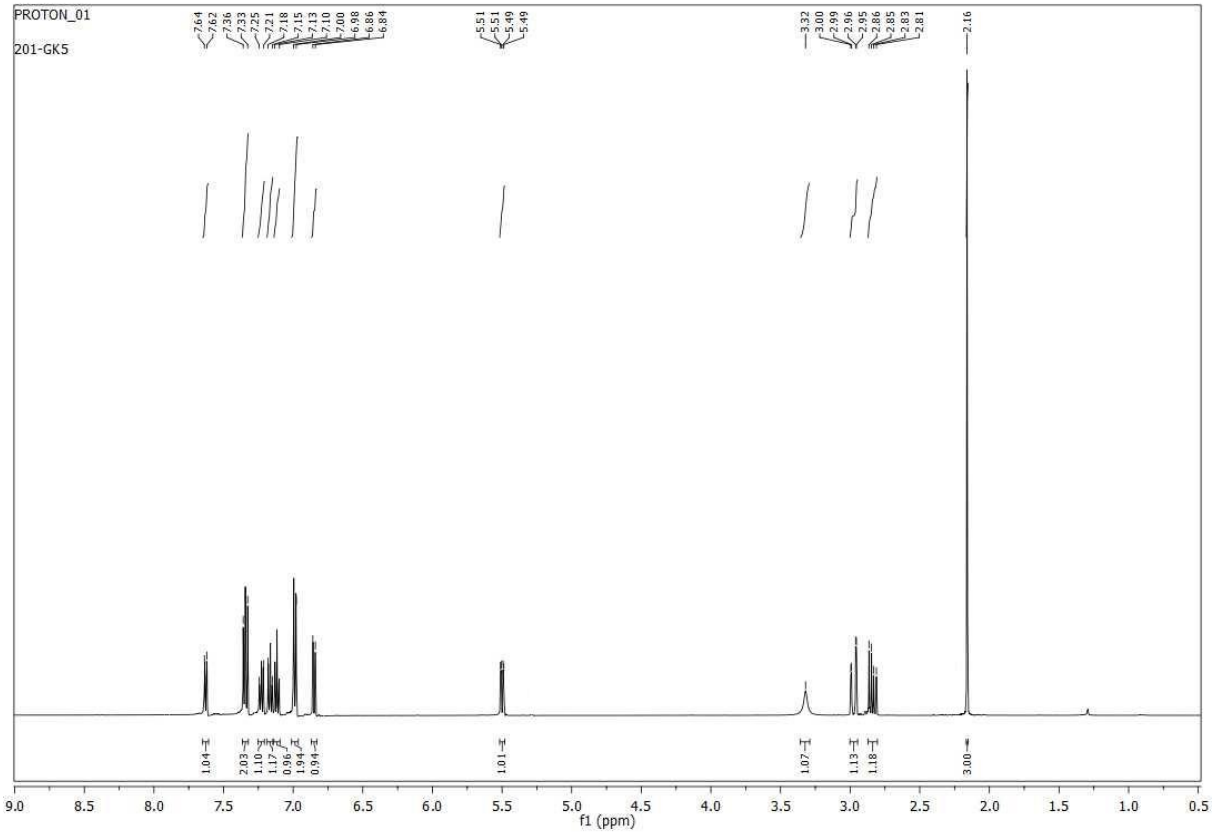
Şekil 4.1: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3426 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3057 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2919 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1704 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1583 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1482 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1223 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 745, 690 cm^{-1} ' de ise sübtitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



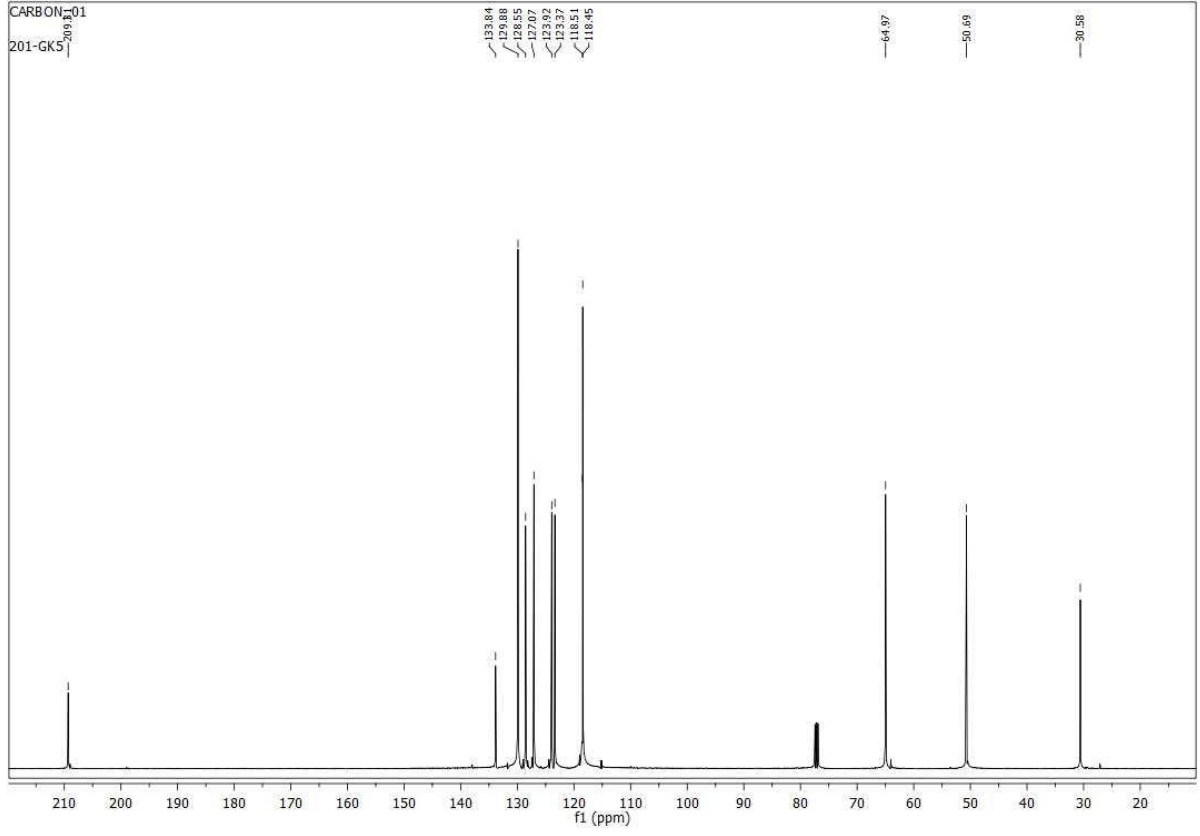
Şekil 4.2: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 239 [$(\text{M}^++1)-\text{H}_2\text{O}$], 256 (M^+), 274 ($\text{M}^++\text{H}_2\text{O}$) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.3: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.16$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.81-2.86$ ppm arasında ve $\delta=2.95-3.00$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{OH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=3.32$ ppm de broad singlet olarak, $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.49-5.51$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.84-7.64$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedir.

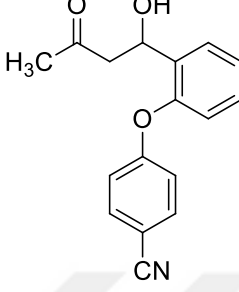


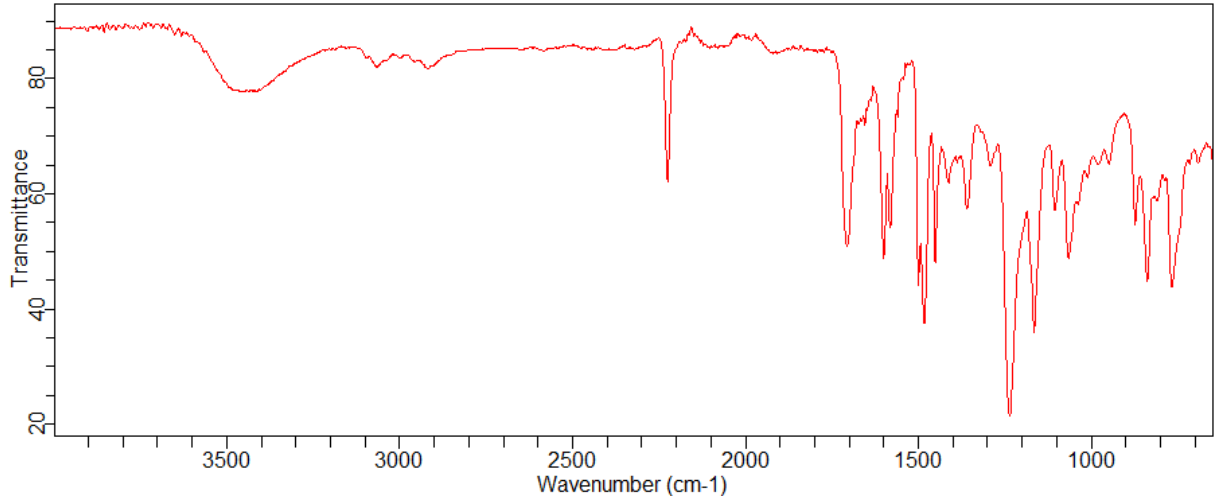
Şekil 4.4: 4-Hidroksi-4-(4-fenoksifenil)butan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.5 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.6 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 64.9 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 118.4-133.8 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.1 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.2. 4-[4-(1-HİDROKSİ-3-OKSOBUTİL)FENOKSİ]BENZONİTRİL (2b)

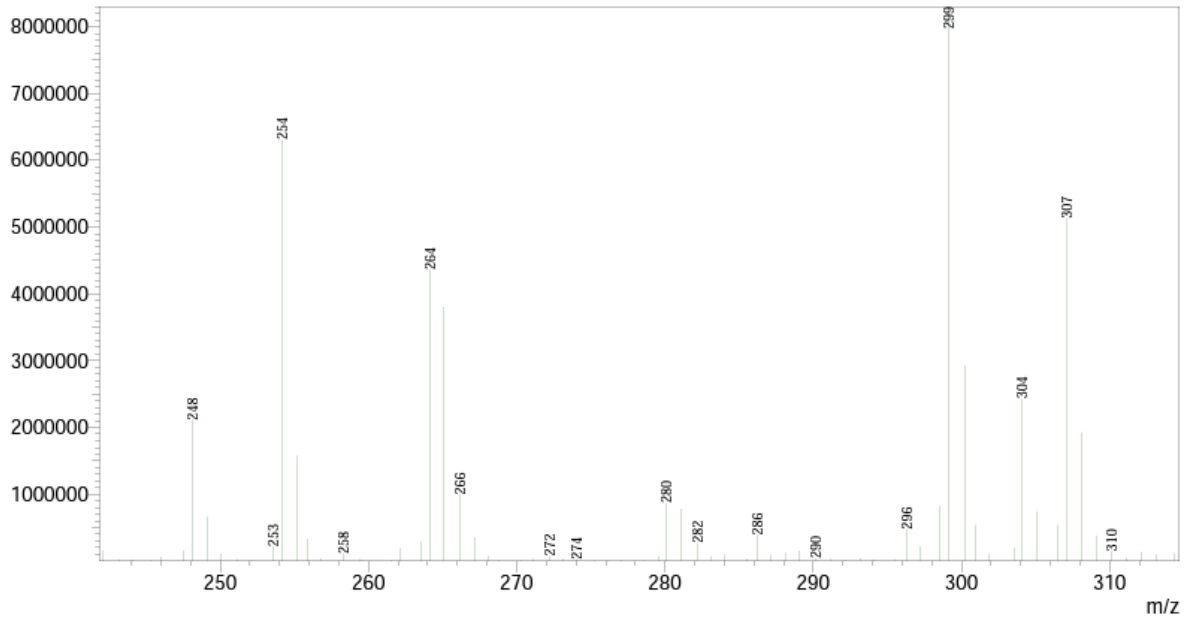
Tablo 4.2: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril.

Reaksiyon Adı	4-[4-(1-hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	281,31
Verim	%80
FT-IR (cm ⁻¹)	3449, 3063, 2919, 2225, 1704, 1594, 1479, 1237, 837, 762.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.67 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H, aromatik -CH), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik -CH), 5.34 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H, -CH), 2.90-2.83 (m, 2H, -CH ₂), 2.17 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.0 (C=O), 134.7 (aromatik -CH), 134.2 (aromatik -CH), 129.0 (aromatik -CH), 127.6 (aromatik -CH), 125.8 (aromatik -CH), 120.2 (aromatik -CH), 118.6 (aromatik -CH), 117.6 (aromatik -CH), 106.1 (C≡N), 64.4 (-CH), 50.5 (-CH ₂), 30.6 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	264, 280, 282.



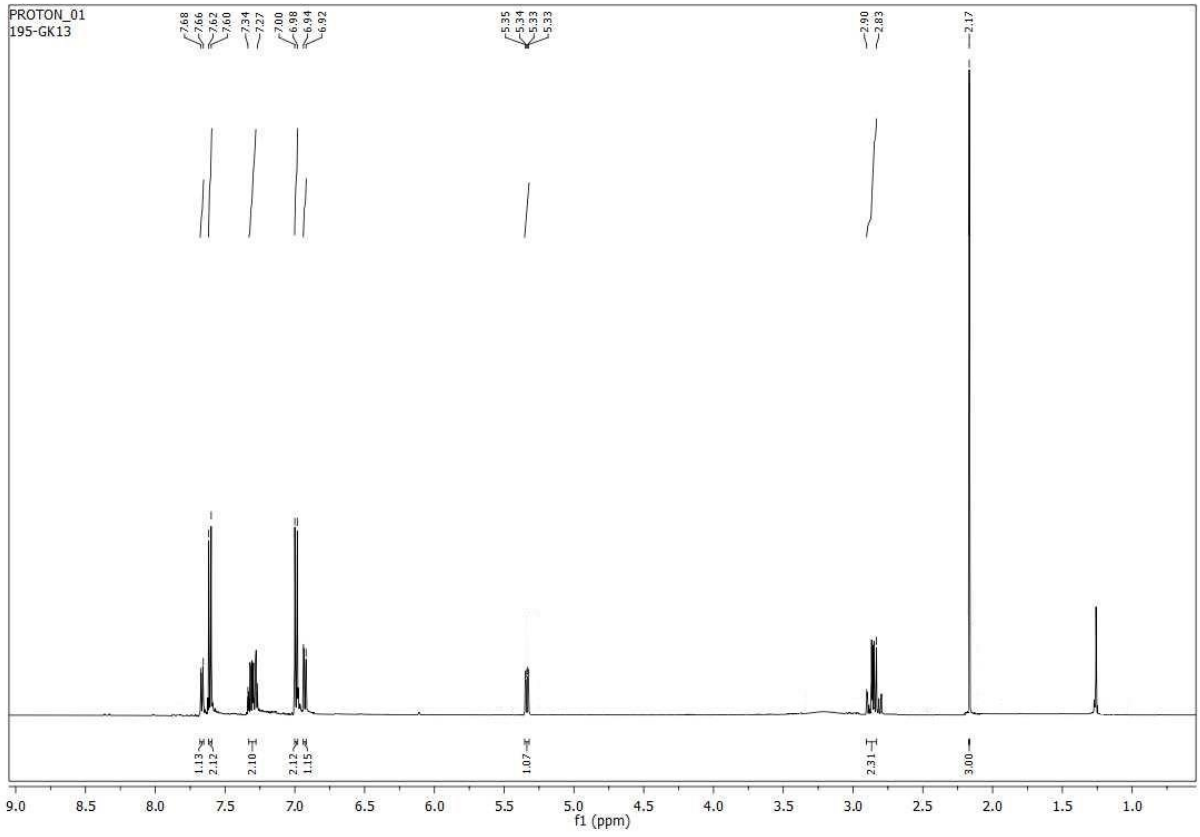
Şekil 4.5: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3449 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3063 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2919 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2225 cm^{-1} ' de $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilimi, 1704 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1594 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1479 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1237 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, 837, 762 cm^{-1} ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



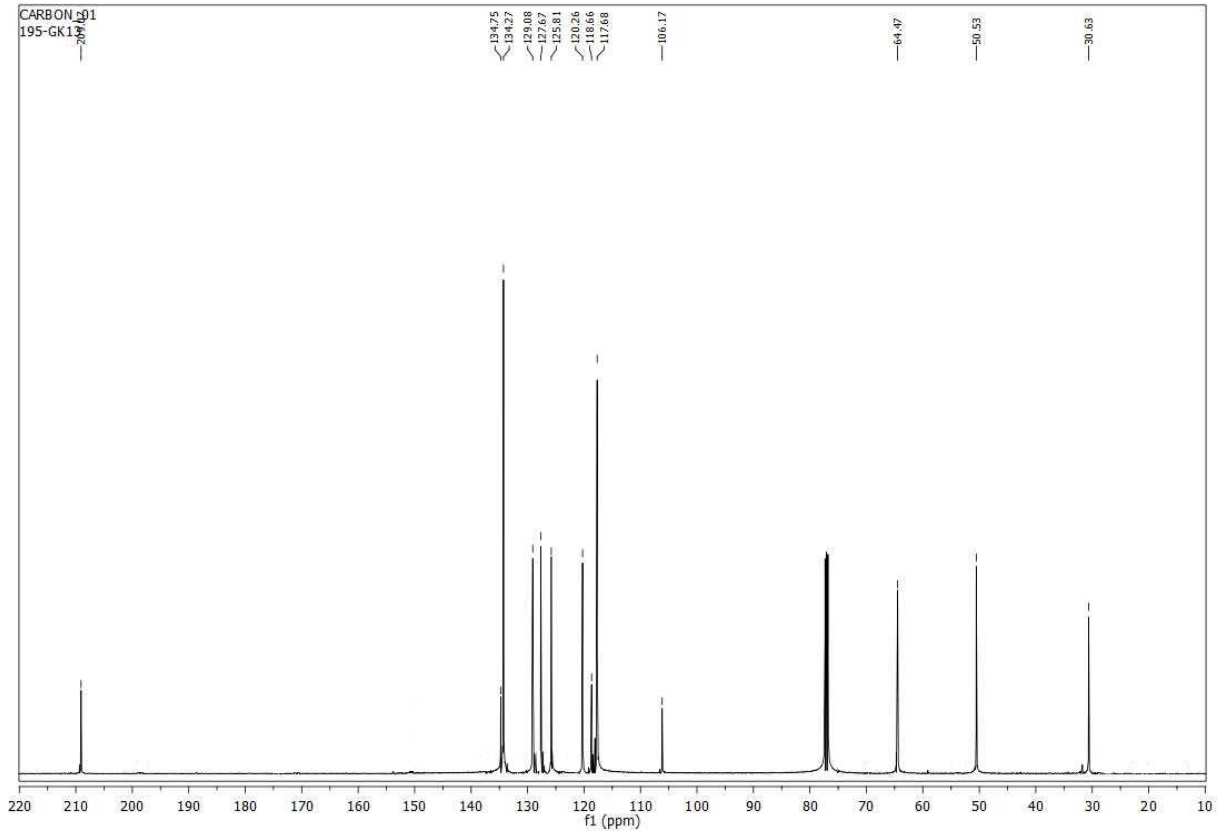
Şekil 4.6: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 264 $[(\text{M}^++1)-\text{H}_2\text{O}]$, 280 (M^+-1) , 282 (M^++1) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.7: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.17$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.83-2.90$ ppm aralığında multiplet olarak ve $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.33-5.35$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.92-7.68$ ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak gözlemlenmişlerdir.

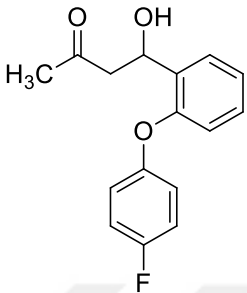


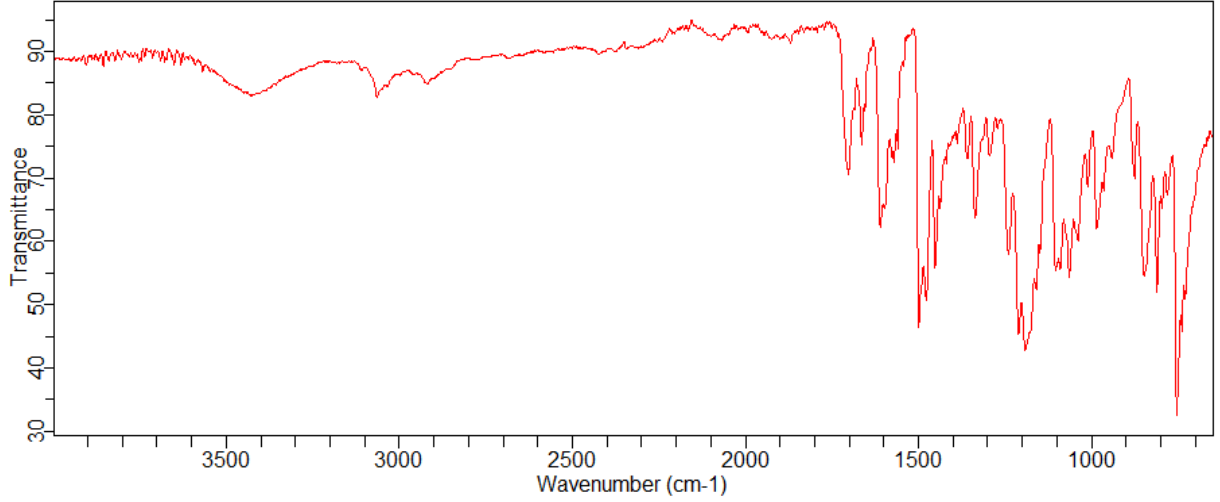
Şekil 4.8: 4-[4-(1-Hidroksi-3-oksobutil)fenoksi]benzonitril' in ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.6 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.5 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 64.4 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 106.1 ppm de $-\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait karbon, 117.6-134.7 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.0 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.3. 4-[4-(4-FLOROFENOKSİ)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2c)

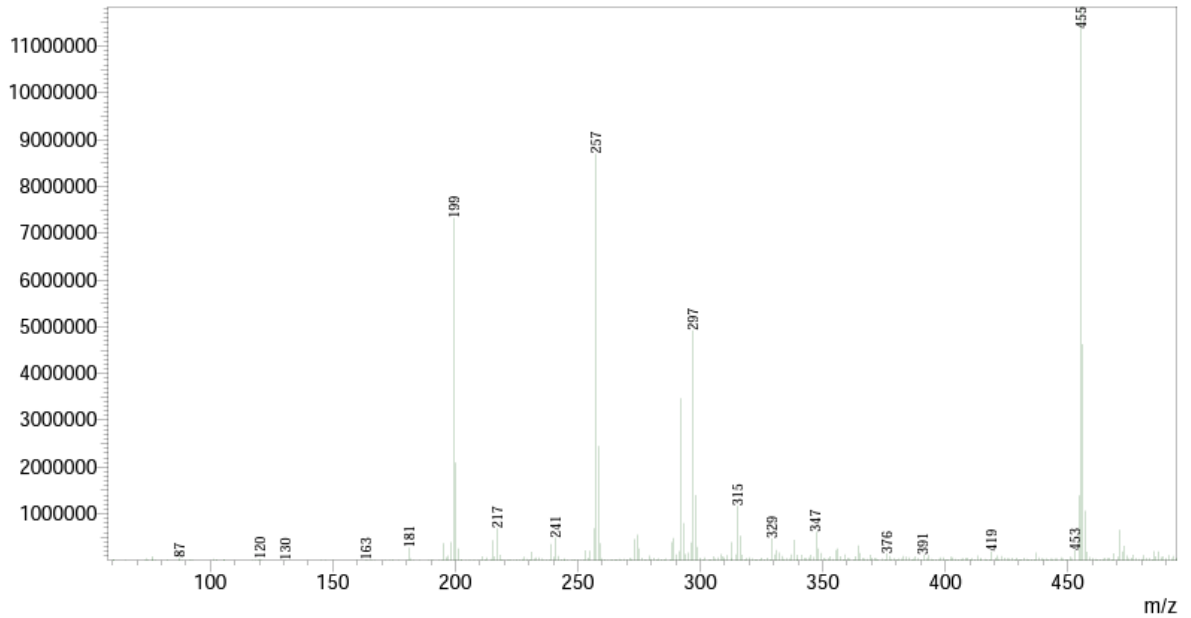
Tablo 4.3: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-[4-(4-florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₅ FO ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	274,29
Verim	%88
FT-IR (cm ⁻¹)	3423, 3060, 2916, 1701, 1600, 1494, 1206, 846, 751.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.61 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H, aromatik –CH), 7.17-7.14 (m, 1H, aromatik –CH), 7.05-7.02 (m, 2H, aromatik –CH), 6.96-6.94 (m, 2H, aromatik –CH), 6.78 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik –CH), 5.50 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H, aromatik –CH), 3.05 (br s, 1H, –OH), 2.99 (dd, <i>J</i> = 17.5, 2.7 Hz, 1H, –CH ₂), 2.85 (dd, <i>J</i> = 17.5, 9.4 Hz, 1H, –CH ₂), 2.19 (s, 3H, –CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.3 (C=O), 133.3 (aromatik –CH), 128.5 (aromatik –CH), 127.0 (aromatik –CH), 123.8 (aromatik –CH), 120.0 (aromatik –CH), 117.6 (aromatik –CH), 116.5 (aromatik –CH), 116.3 (aromatik –CH), 64.8 (–CH), 50.5 (–CH ₂), 30.6 (–CH ₃).
LC-MS (m/z)	257, 297.



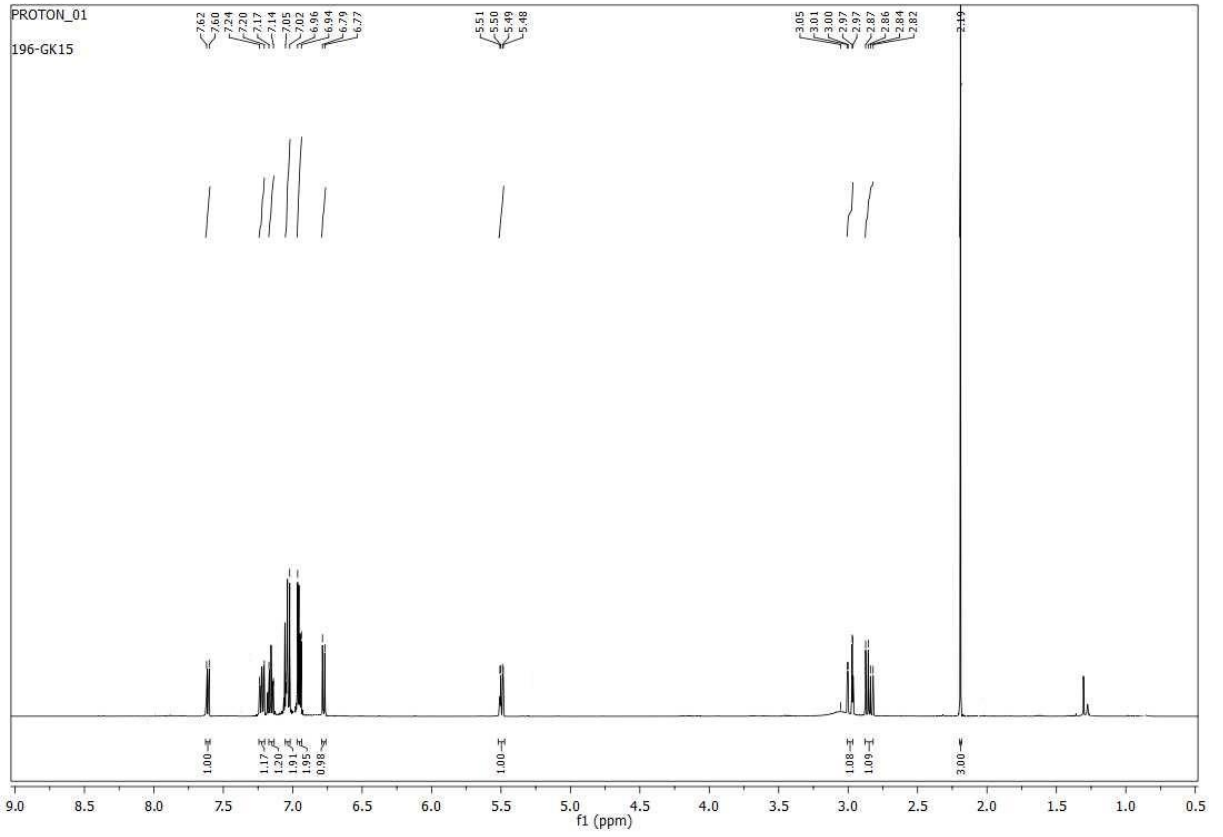
Şekil 4.9: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3060 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2916 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1701 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1600 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1494 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1206 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, $846, 751\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



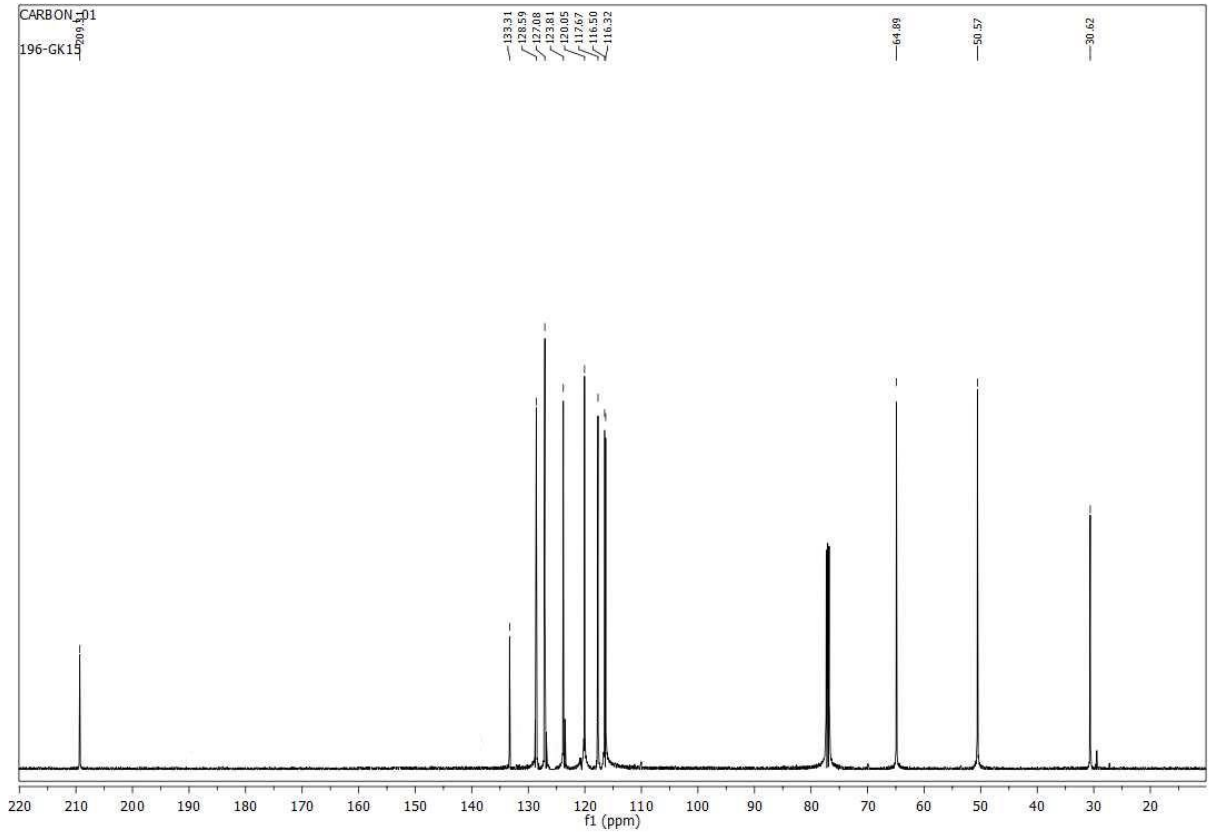
Şekil 4.10: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $257\text{ [(M}^{+1})-\text{H}_2\text{O]}$, $297\text{ (M}^{+}\text{+Na)}$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.11: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.19$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.82-2.87$ ppm arasında ve $\delta=2.97-3.01$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{OH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=3.05$ ppm de broad singlet olarak, $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.48-5.51$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.77-7.62$ ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak görülmektedir.

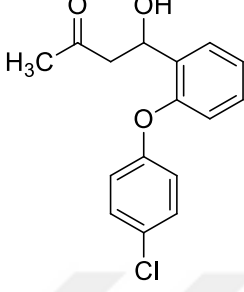


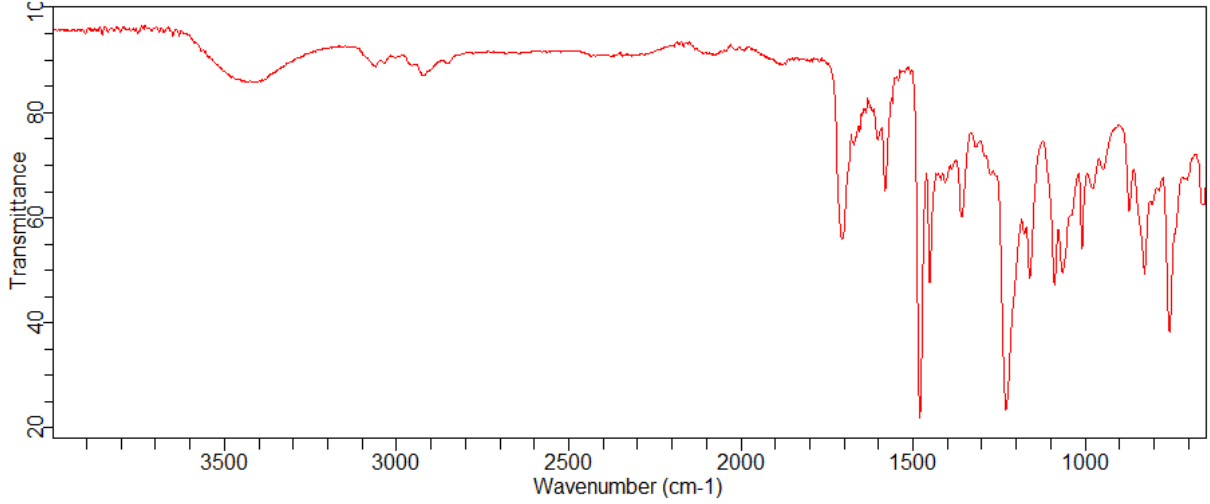
Şekil 4.12: 4-[4-(4-Florofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.6 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.5 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 64.8 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 116.3-133.3 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.3 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.4. 4-[4-(4-KLOROFENOKSİ)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2d)

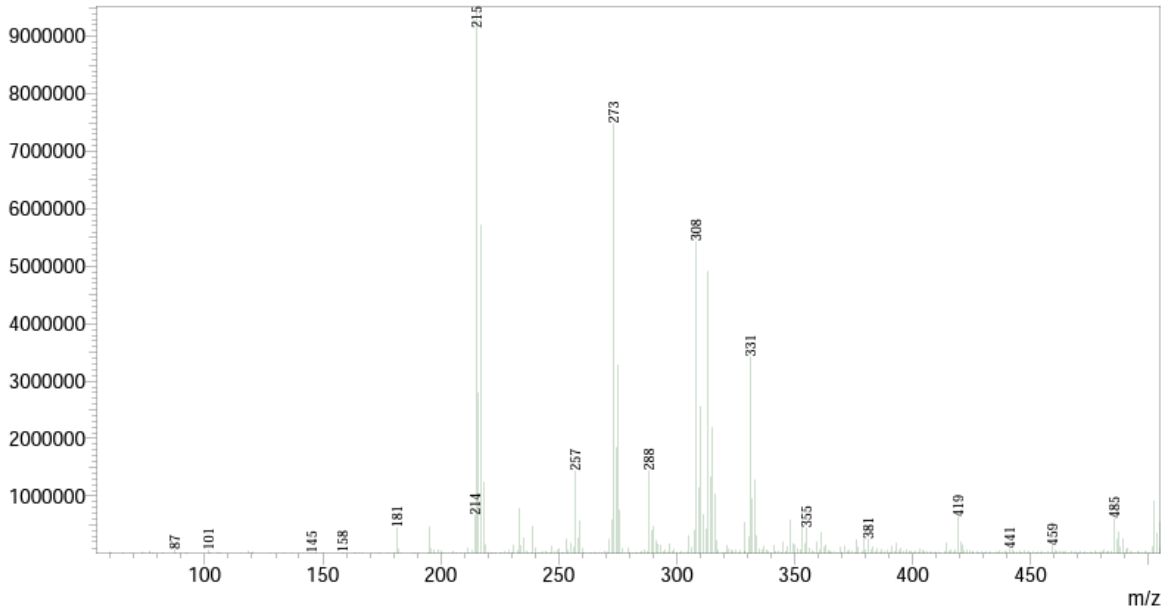
Tablo 4.4: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-[4-(4-klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	290,74
Verim	%85
FT-IR (cm ⁻¹)	3423, 3057, 2919, 1704, 1580, 1476,1450, 1223, 831,754.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.62 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H, aromatik –CH), 7.21-7.17 (m, 1H, aromatik –CH), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H, aromatik –CH), 6.83 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik –CH), 5.45 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H, -CH), 2.95 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.8 Hz, 1H, -CH ₂), 2.83 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.4 Hz, 1H, -CH ₂), 2.18 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.2 (C=O), 133.7 (aromatik –CH), 129.8 (aromatik –CH), 128.6 (aromatik –CH), 128.3 (aromatik –CH), 127.2 (aromatik –CH), 124.3 (aromatik –CH), 119.5 (aromatik –CH), 118.5 (aromatik –CH), 64.7 (-CH), 50.5 (-CH ₂), 30.6 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	273, 288, 308.



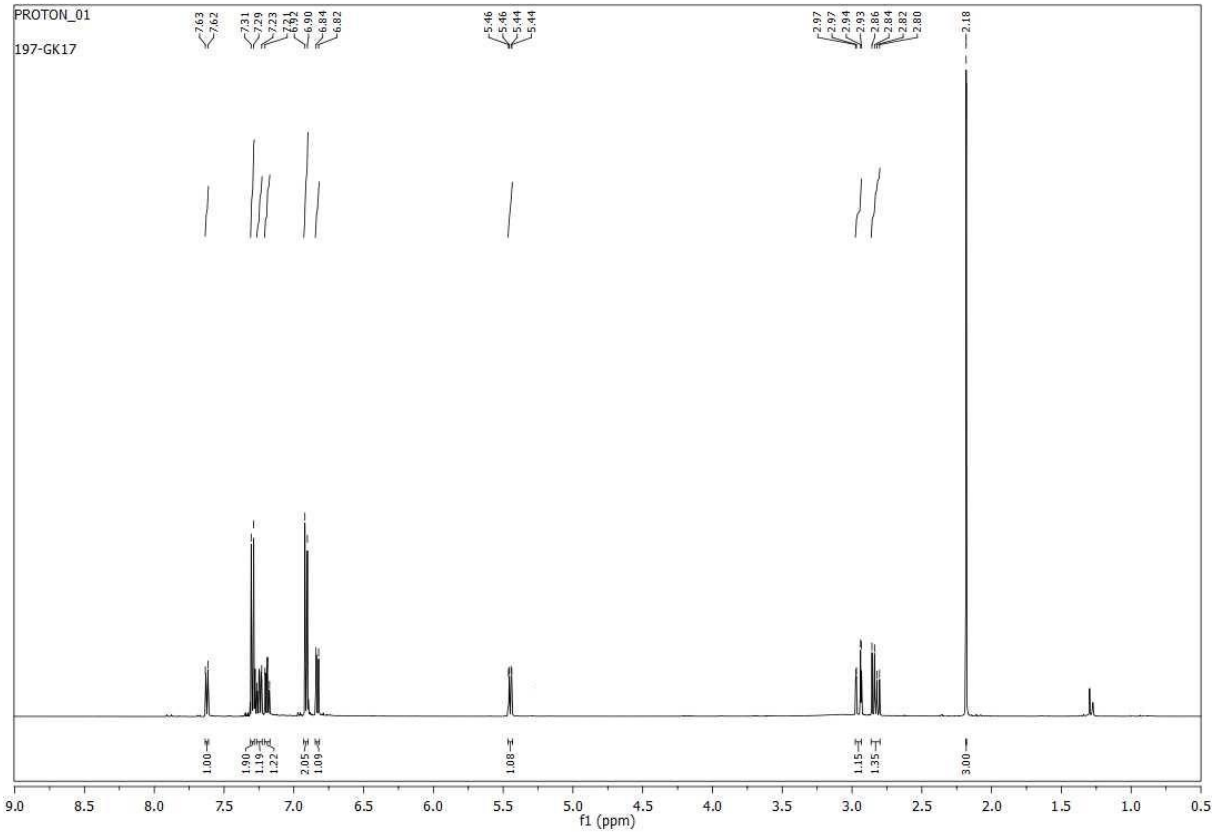
Şekil 4.13: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3057 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2919 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1704 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1580 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, $1476, 1450\text{ cm}^{-1}$ ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1223 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, $831, 754\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



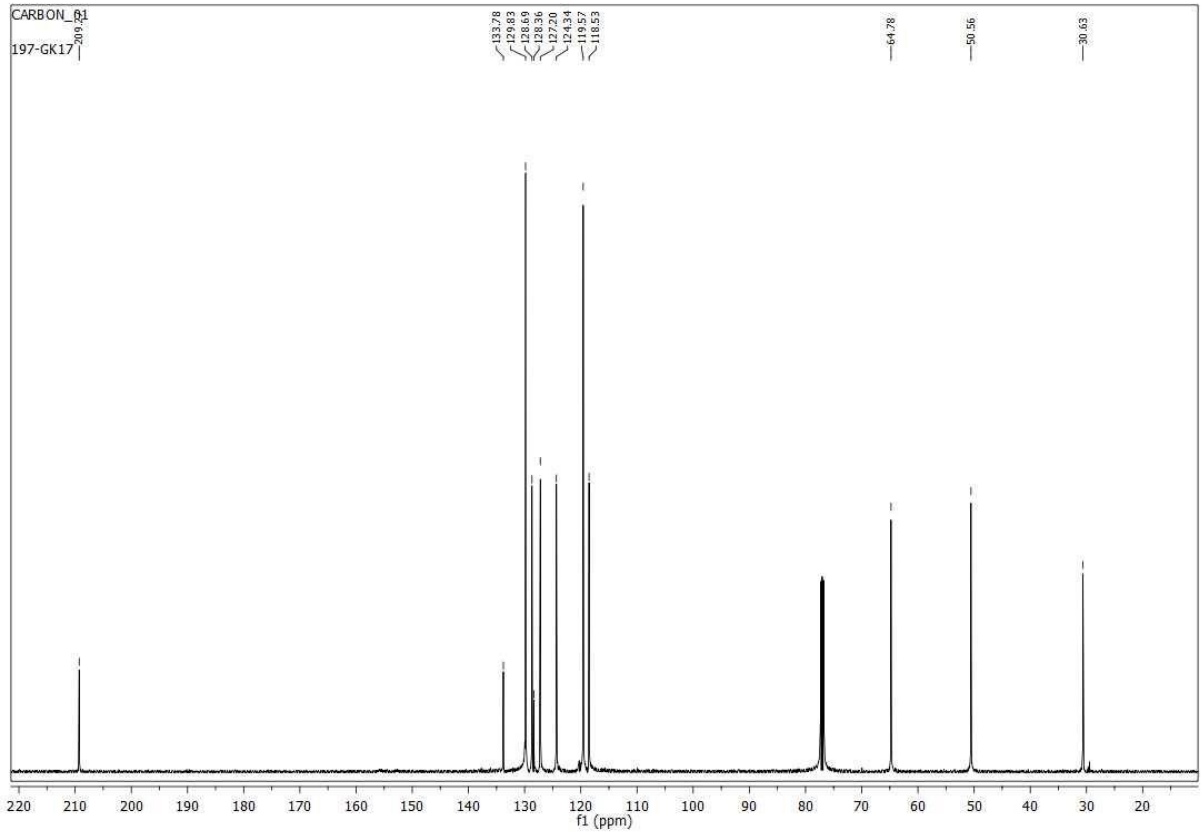
Şekil 4.14: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $273 [(M^++1)-\text{H}_2\text{O}]$, $288 (M^++2)$, $308 [M^++\text{H}_2\text{O}]$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.15: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.18$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.80-2.86$ ppm arasında ve $\delta=2.93-2.97$ ppm aralığında dublet dublet olarak ve $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.44-5.46$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.82-7.63$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak gözlemlenmişlerdir.

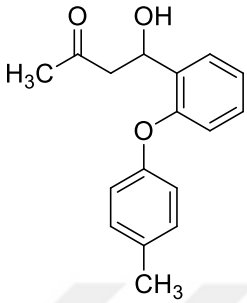


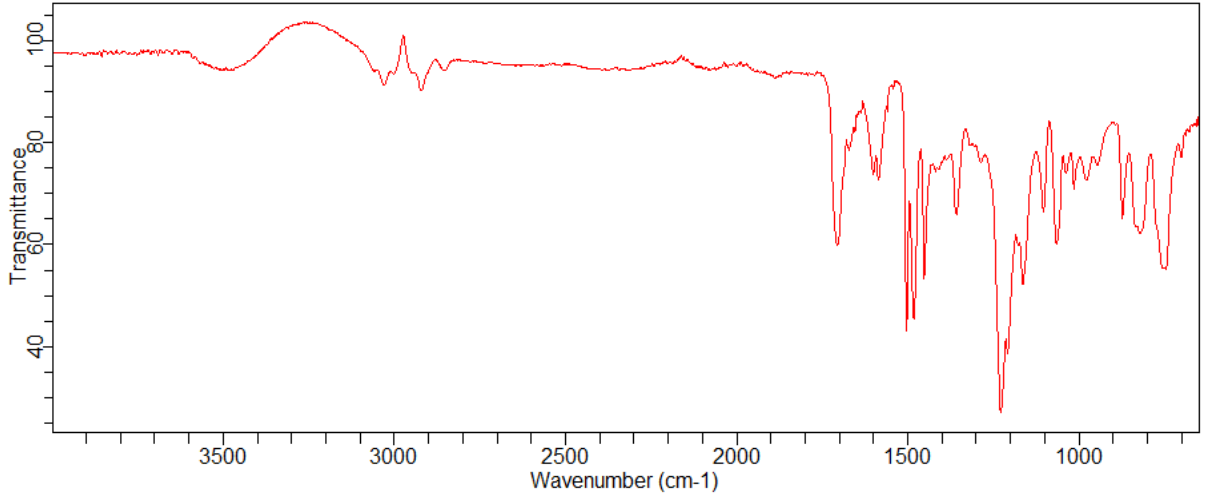
Şekil 4.16: 4-[4-(4-Klorofenoksi)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşğin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.6 ppm de –CH₃ grubuna ait karbon, 50.5 ppm de –CH₂ grubuna ait karbon, 64.8 ppm de –CH grubuna ait karbon, 116.3-133.3 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.3 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.5. 4-HİDROKSİ-4-[4-(P-TOLİLOKSİ)FENİL]-2-ON (2e)

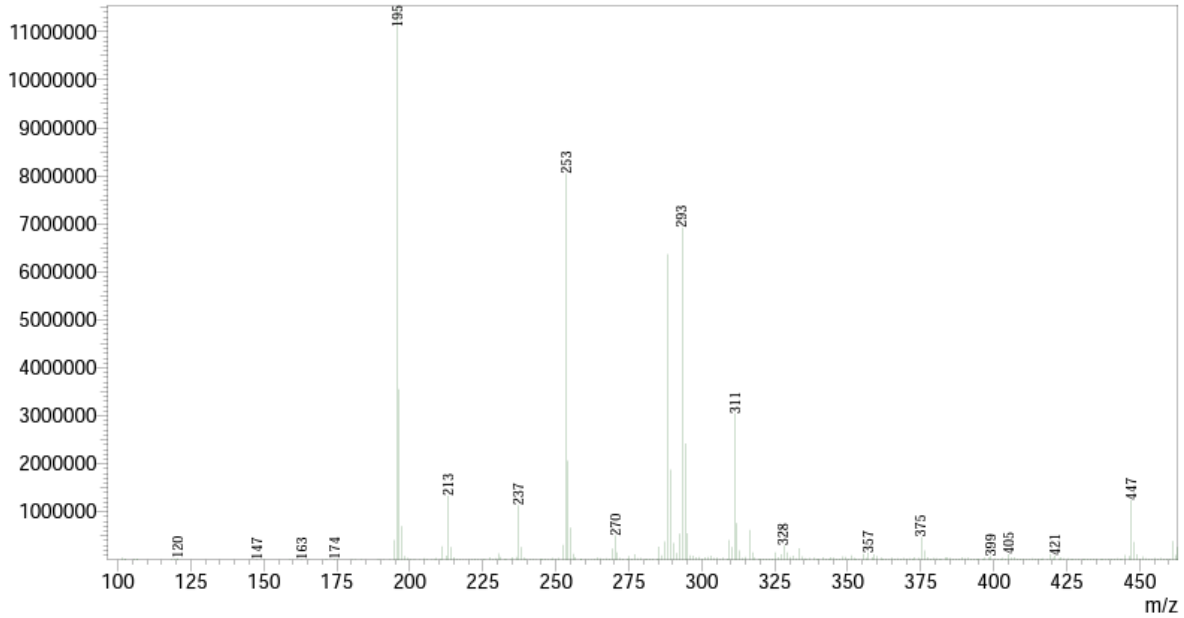
Tablo 4.5: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-[4-(<i>p</i> -toliloksi)fenil]-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₈ O ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	270,32
Verim	%90
FT-IR (cm ⁻¹)	3483, 3026, 2916, 1704, 1583, 1479, 1223, 817, 748.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H, aromatik -CH), 7.16-7.14 (m, 3H, aromatik -CH), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, aromatik -CH), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, aromatik -CH), 5.50 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H, -CH), 3.01 (dd, <i>J</i> = 17.4, 2.8 Hz, 1H, -CH ₂), 2.85 (dd, <i>J</i> = 17.4, 9.4 Hz, 1H, -CH ₂), 2.35 (s, 3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -), 2.18 (s, 3H, CH ₃ -CO-).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.4 (C=O), 133.3 (aromatik -CH), 133.0 (aromatik -CH), 130.3 (aromatik -CH), 128.4 (aromatik -CH), 126.9 (aromatik -CH), 123.4 (aromatik -CH), 118.6 (aromatik -CH), 117.8 (aromatik -CH), 65.1 (-CH), 50.5 (-CH ₂), 30.6 CH ₃ -CO-, 20.6 (CH ₃ -C ₆ H ₄ -).
LC-MS (m/z)	253, 270, 293.



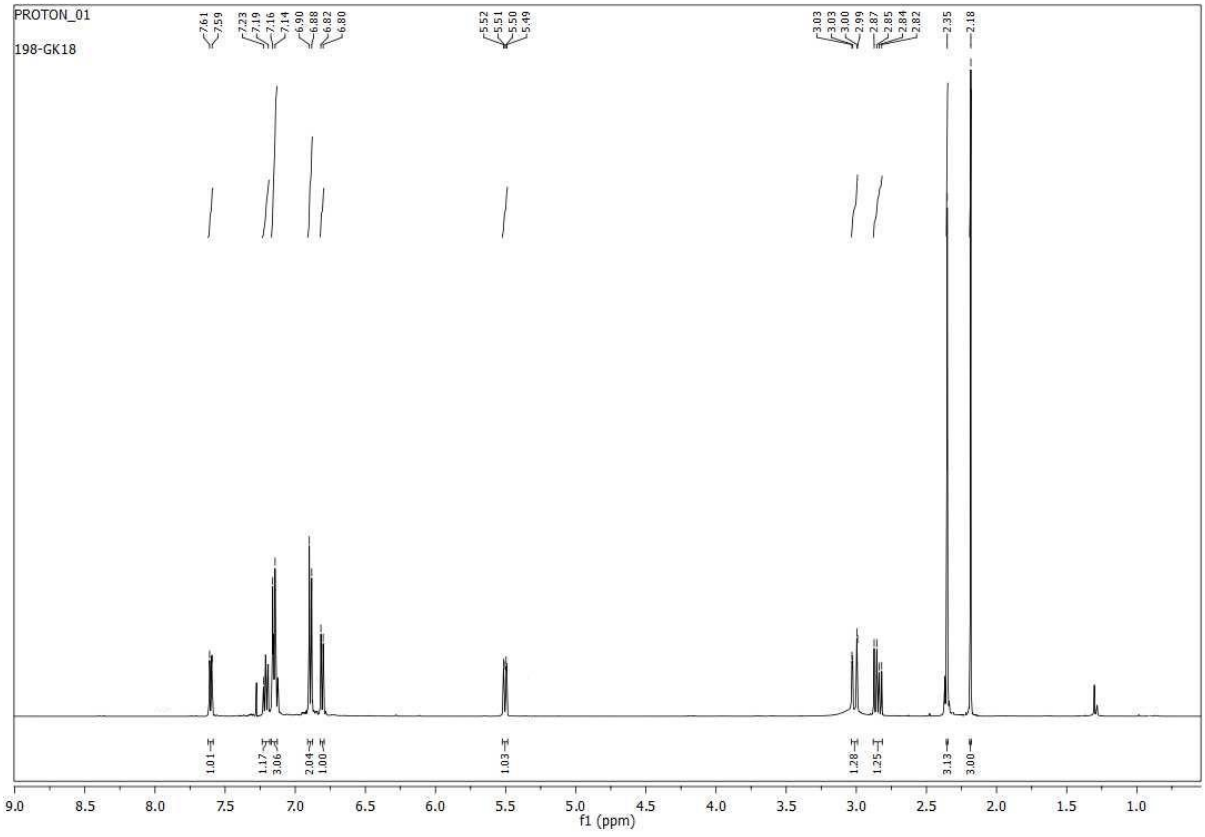
Şekil 4.17: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3483 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3026 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2916 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1704 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1704 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1583 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1223 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, $817, 748\text{ cm}^{-1}$ ' de ise sübstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



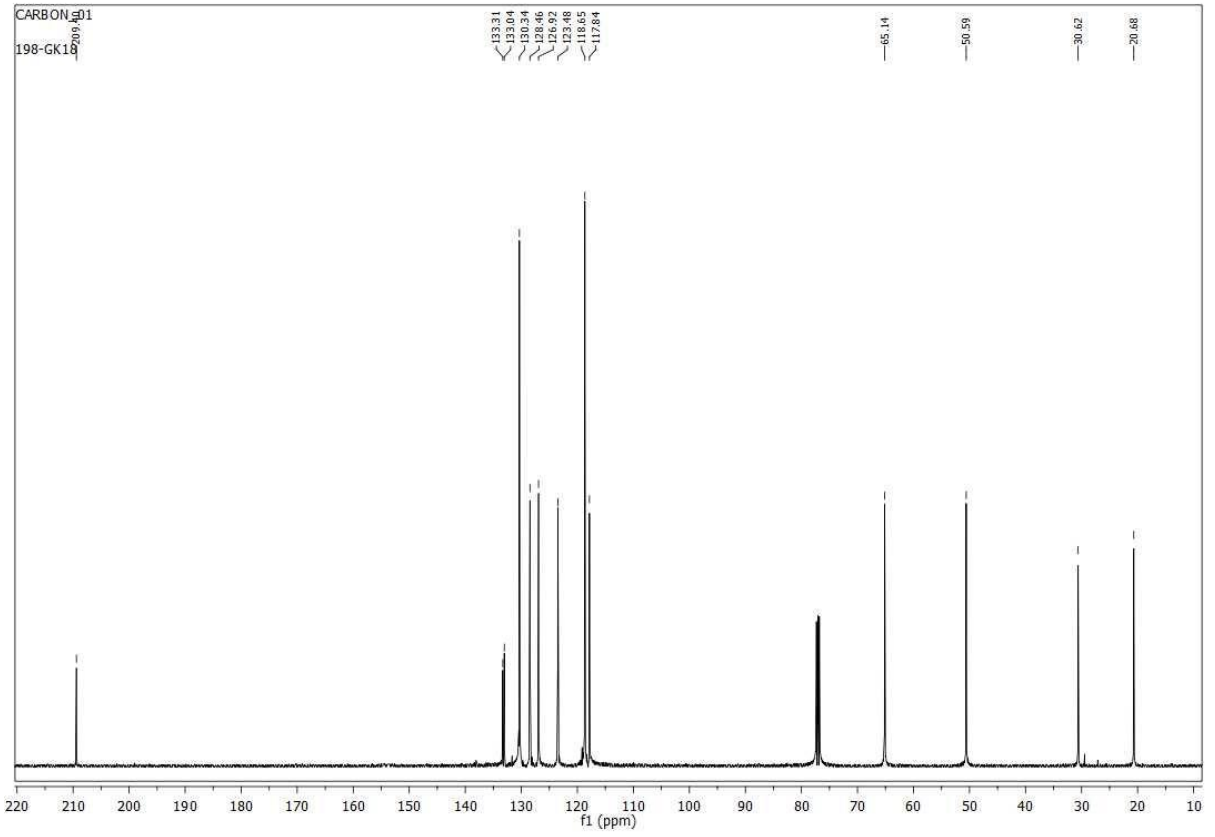
Şekil 4.18: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 253 [$(\text{M}^++1)-\text{H}_2\text{O}$], 270 (M^+-1), 293 (M^++Na) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.19: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; karbonile komşu $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.18$ ppm de singlet olarak, aromatik halkaya bağlı $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.35$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.82-2.87$ ppm arasında ve $\delta=2.99-3.03$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.49-5.52$ ppm aralığında dublet dublet olarak ve aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.80-7.61$ ppm aralığında dublet ve multiplet pikler olarak görülmektedir.

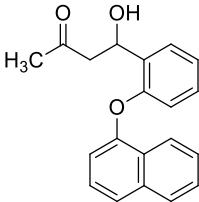


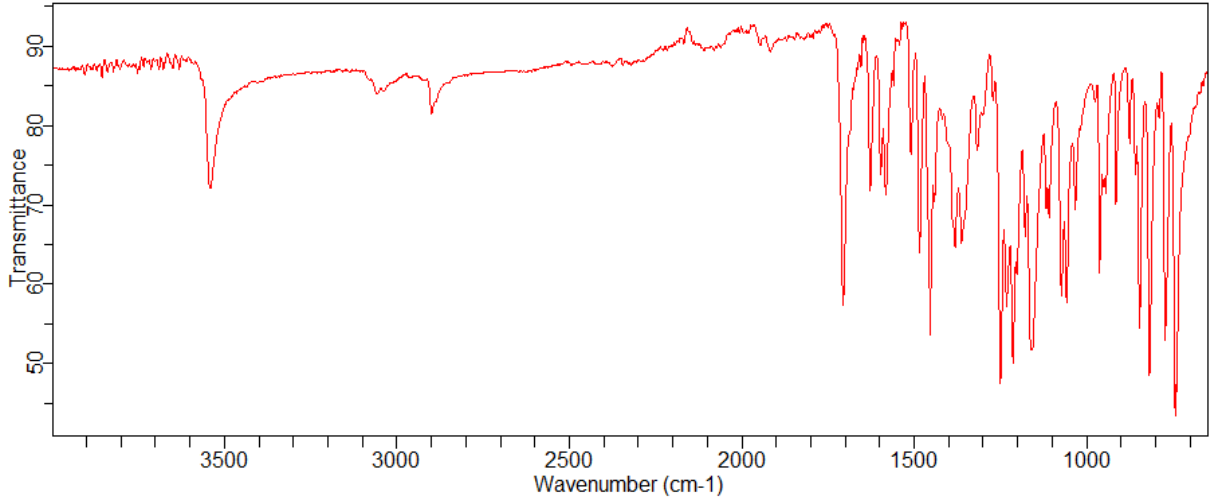
Şekil 4.20: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliloksi)fenil]butan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 20.6 ppm de aromatik halkaya bağlı $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 30.6 ppm de karbonile komşu $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.5 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 65.1 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 117.8-133.3 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.4 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.6. 4-HİDROKSİ-4-[4-(4-(NAFTALİN-2-İL-OKSİ)FENİL]BUTAN-2-ON (2f)

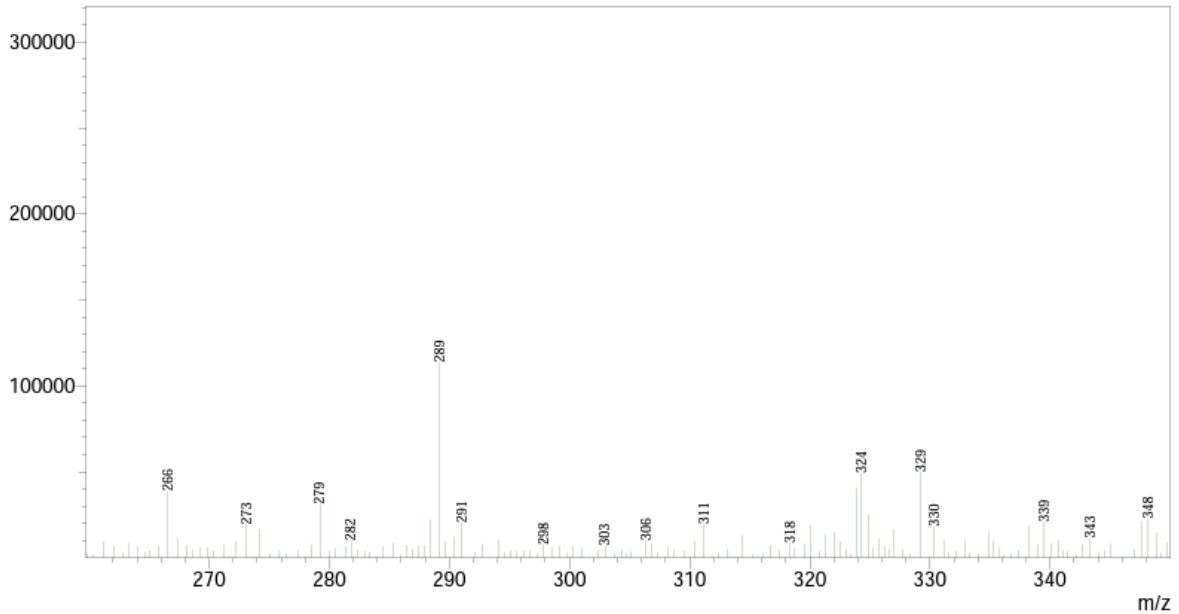
Tablo 4.6: 4-Hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-[4-(4-(naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₀ H ₁₈ O ₃
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	306,36
Renk	Beyaz kristal
Erime Noktası	82-83 °C
Verim	%94
FT-IR (cm ⁻¹)	3535, 3054, 2893, 1707, 1577, 1453, 1249, 817, 768, 739
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.87-7.84 (m, 2H, aromatik -CH), 7.72-7.67 (m, 2H, aromatik -CH), 7.50-7.42 (m, 2H, aromatik -CH), 7.29-7.21 (m, 4H, aromatik -CH), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik -CH), 5.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H, -CH), 3.04 (dd, <i>J</i> = 17.5, 2.7 Hz, 1H, -CH ₂), 2.88 (dd, <i>J</i> = 17.5, 9.4 Hz, 1H, -CH ₂), 2.17 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.3 (C=O), 154.8 (aromatik -CH), 153.0 (aromatik -CH), 134.2 (aromatik -CH), 133.8 (aromatik -CH), 130.0 (aromatik -CH), 128.6 (aromatik -CH), 127.7 (aromatik -CH), 127.1 (aromatik -CH), 127.1 (aromatik -CH), 126.6 (aromatik -CH), 124.8 (aromatik -CH), 124.1 (aromatik -CH), 119.4 (aromatik -CH), 118.8 (aromatik -CH), 113.5 (aromatik -CH), 65.0 (-CH), 50.6 (-CH ₂), 30.6 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	289, 306, 329.



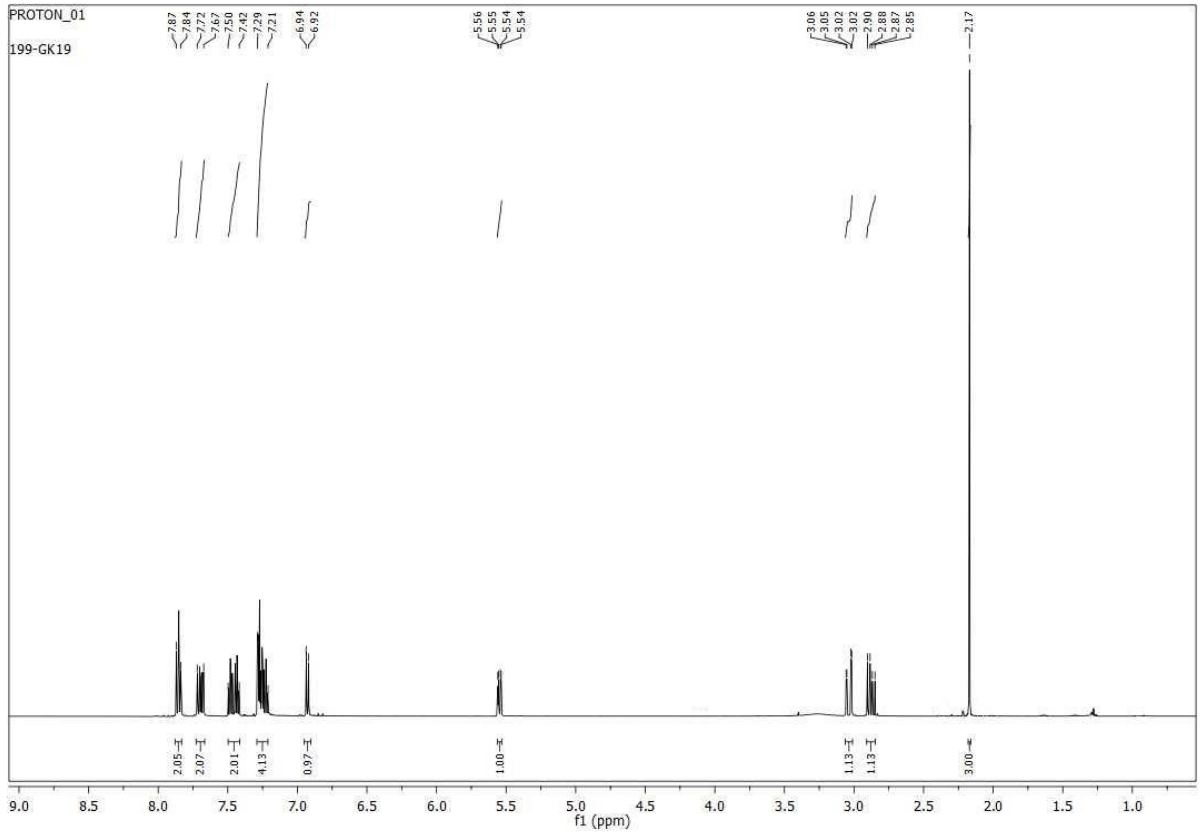
Şekil 4.21: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3535 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3054 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2893 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1707 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1577 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1453 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1249 cm^{-1} ' de aril eter gerilimi, $817, 768, 739\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



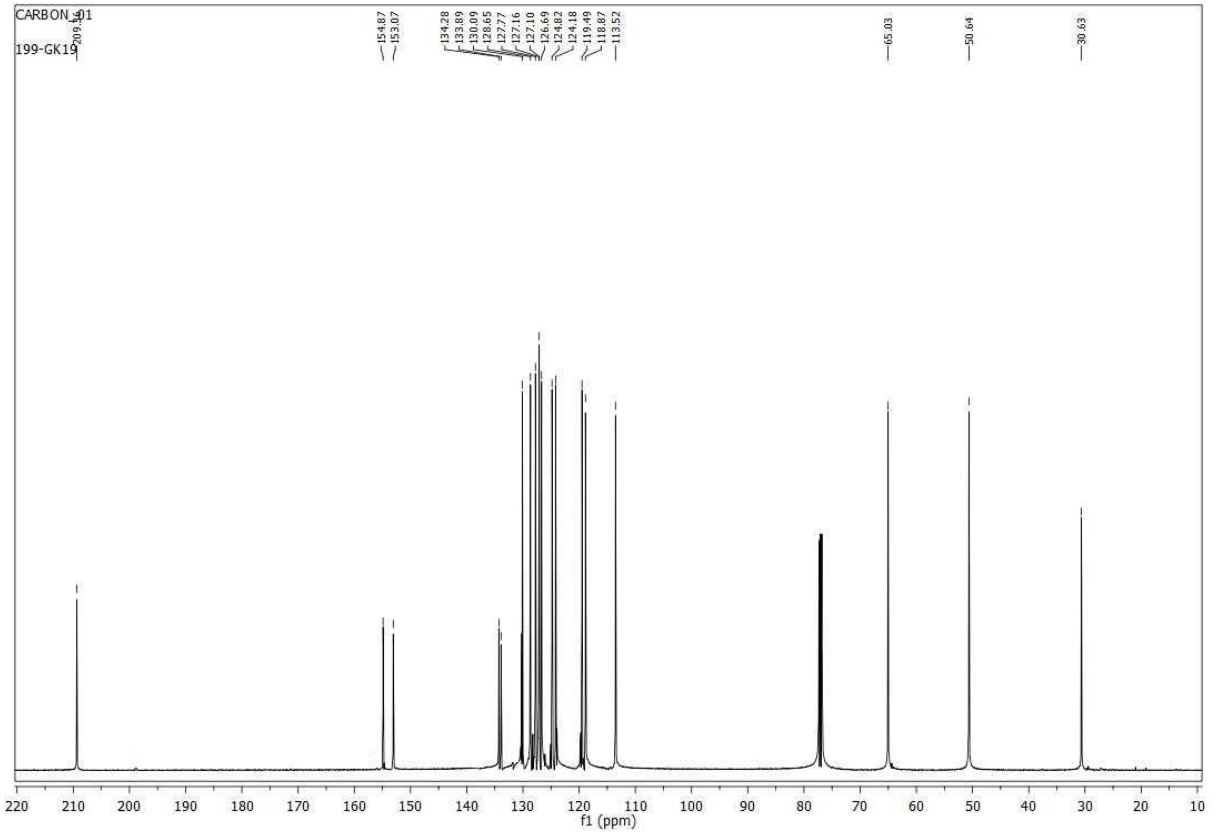
Şekil 4.22: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $289 [(M^++1)-\text{H}_2\text{O}]$, $306 (M^+)$, $329 (M^++\text{Na})$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.23: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.17$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.85-2.90$ ppm arasında ve $\delta=3.02-3.06$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.54-5.56$ ppm aralığında dublet dublet olarak ve aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.92-7.87$ ppm aralığında dublet ve multiplenet pikler olarak görülmektedirler.

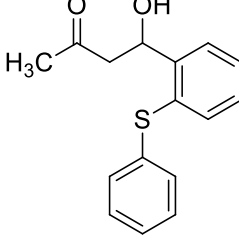


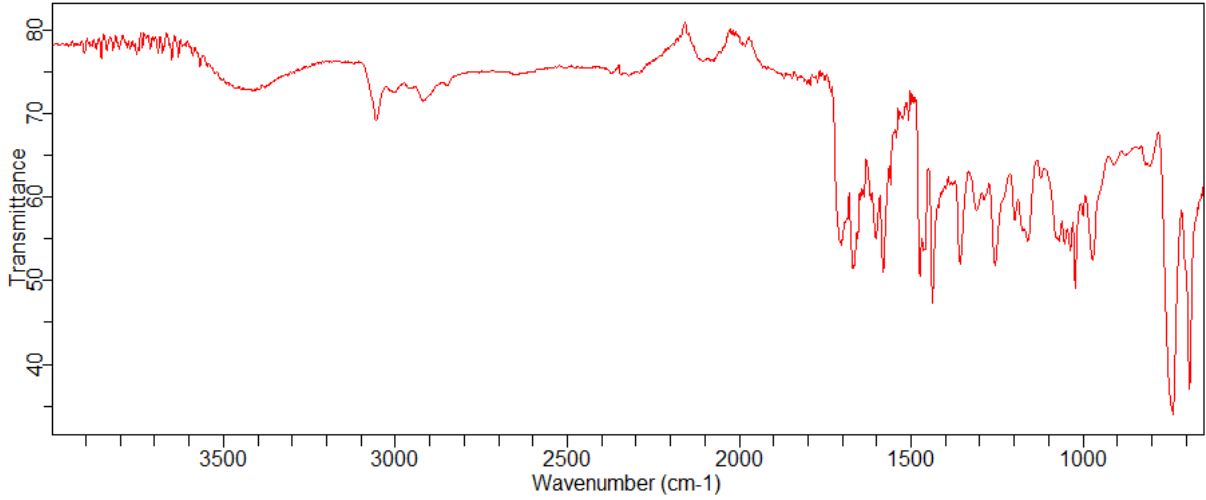
Şekil 4.24: 4-Hidroksi-4-[4-(4-naftalin-2-il-oksi)fenil]butan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.6 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.6 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 65.0 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 113.5-154.8 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.3 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.7. 4-HİDROKSİ-4-[4-(FENİLTİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2g)

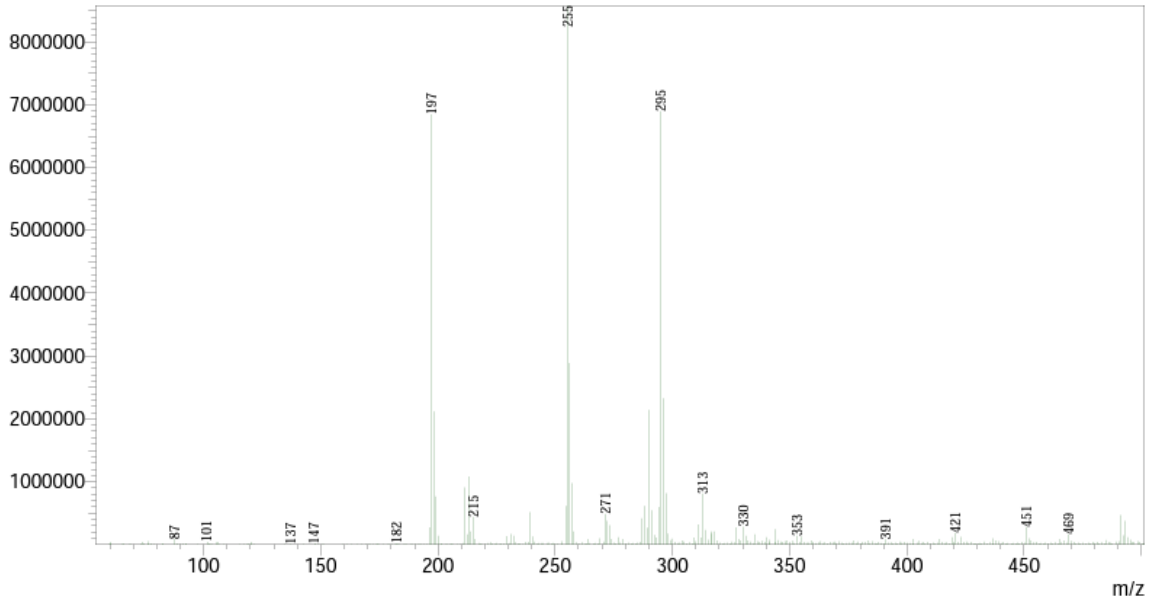
Tablo 4.7: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	272,36
Verim	%94
FT-IR (cm ⁻¹)	3423, 3049, 2916, 1701, 1577, 1471, 1252, 739, 690.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.68-7.66 (m, 1H, aromatik -CH), 7.41-7.37 (m, 1H, aromatik -CH), 7.36-7.34 (m, 1H, aromatik -CH), 7.29-7.21 (m, 6H, aromatik -CH), 5.67 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H, -CH), 2.79 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.5 Hz, 1H, -CH ₂), 2.69 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.6 Hz, 1H, -CH ₂) 2.14 (s, 3H, CH ₃ -CO-).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.1 (C=O), 144.3 (aromatik -CH), 136.1 (aromatik -CH), 133.9 (aromatik -CH), 129.7 (aromatik -CH), 129.2 (aromatik -CH), 128.7 (aromatik -CH), 128.2 (aromatik -CH), 126.6 (aromatik -CH), 67.1 (-CH), 50.95 (-CH ₂), 30.48 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	271, 295.



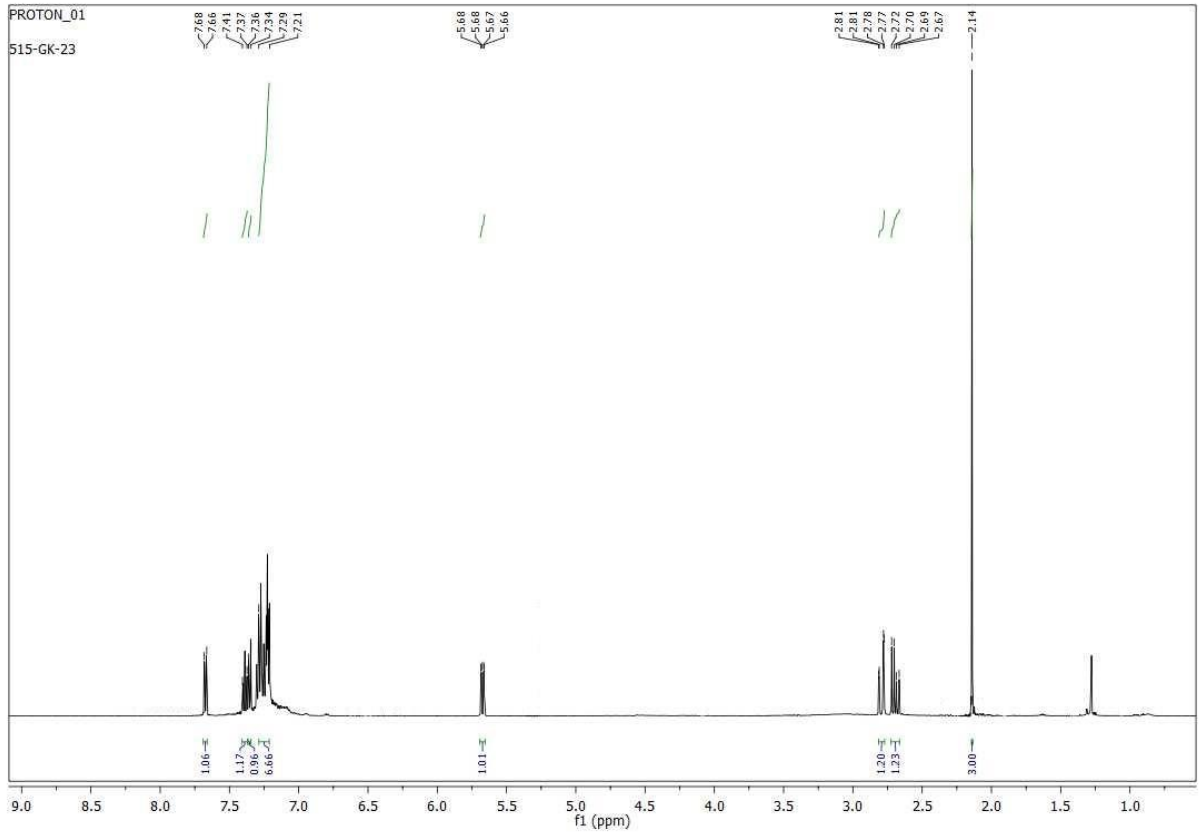
Şekil 4.25: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3049 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2916 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1701 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1577 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1471 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1252 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, $739, 690\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



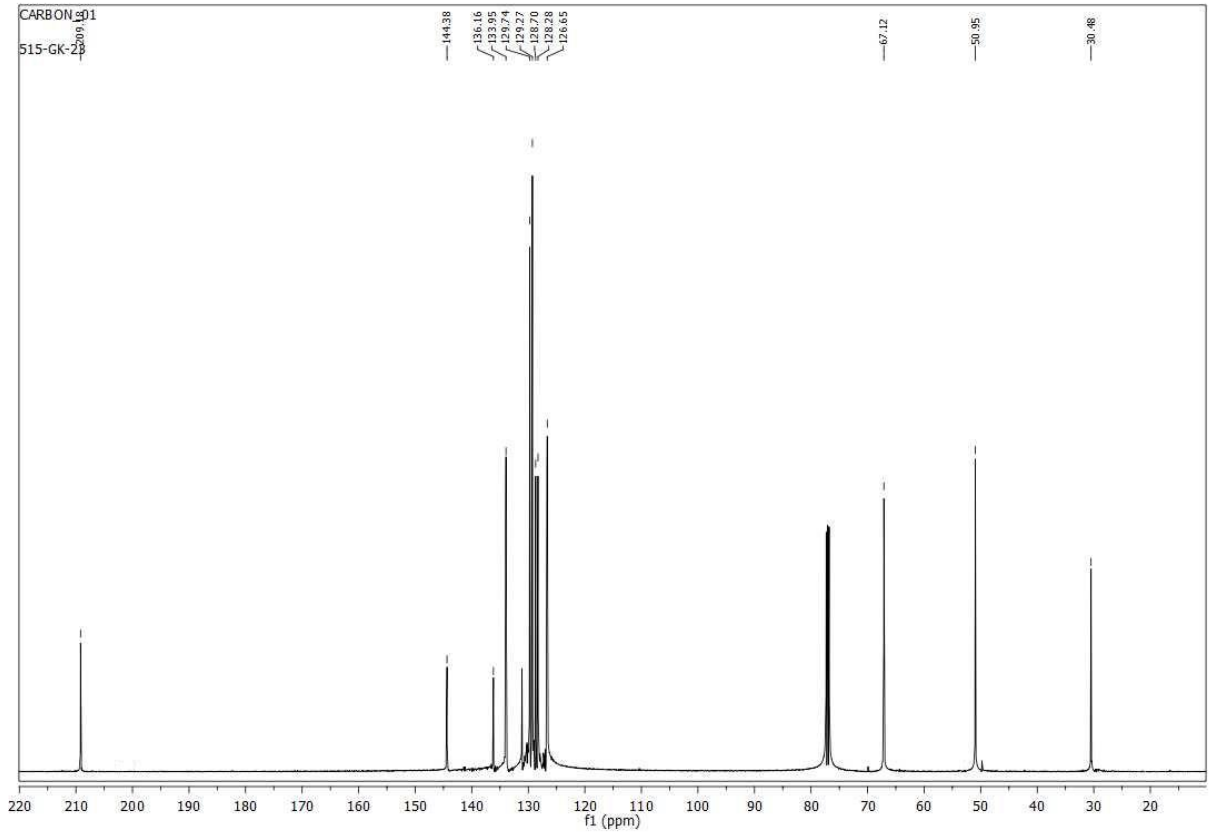
Şekil 4.26: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 271 (M^+-1), 295 [M^++23], piki gözlenmiştir.



Şekil 4.27: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.14$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.67-2.72$ ppm arasında ve $\delta=2.77-2.81$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.66-5.68$ ppm aralığında dublet dublet olarak, aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.21-7.68$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedirler.

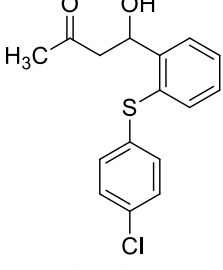


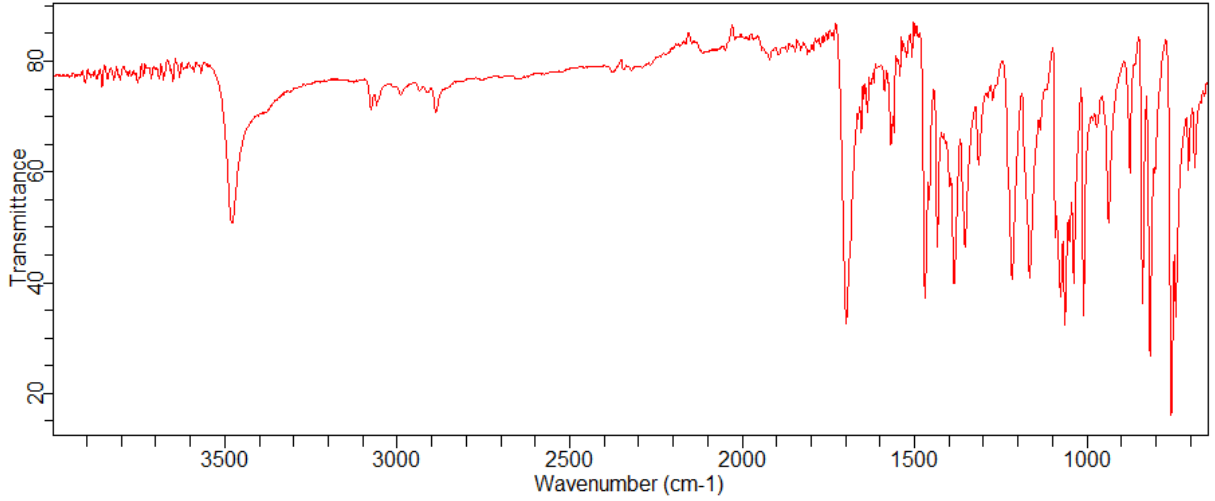
Şekil 4.28: 4-Hidroksi-4-[4-(feniltiyo)fenil]butan-2-on' un ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşğin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.4 ppm de –CH₃ grubuna ait karbon, 50.9 ppm de –CH₂ grubuna ait karbon, 67.1 ppm de –CH grubuna ait karbon, 126.6-144.3 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.1 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.8. 4-[4-((4-KLOROFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2h)

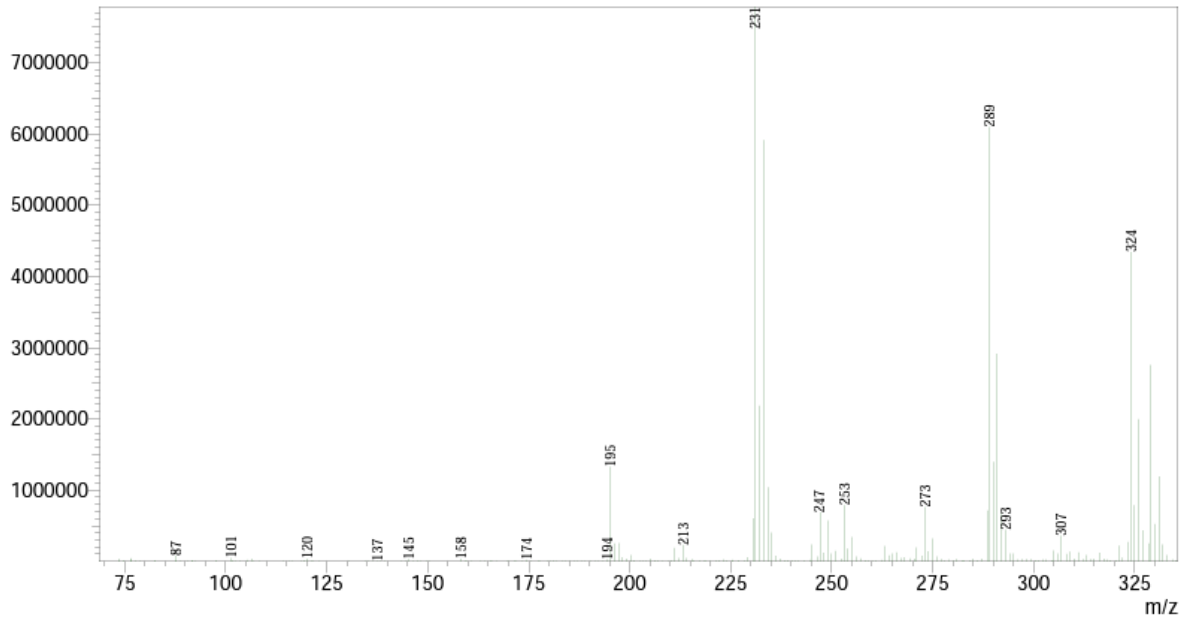
Tablo 4.8: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-[4-((4-klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₂ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	306,81
Renk	Açık sarı kristal
Erime Noktası	97-98 °C
Verim	%87
FT-IR (cm ⁻¹)	3475, 3052, 2882, 1695, 1563, 1465, 1217, 817, 754.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.68-7.66 (m, 1H, aromatik -CH), 7.41-7.38 (m, 1H, aromatik -CH), 7.33-7.32 (m, 1H, aromatik -CH), 7.28-7.25 (m, 1H, aromatik -CH), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.63 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H, -CH), 2.78 (dd, J = 17.6, 2.8 Hz, 1H, -CH ₂), 2.71 (dd, J = 17.6, 9.3 Hz, 1H, -CH ₂), 2.15 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.0 (C=O), 144.5 (aromatik -CH), 134.8 (aromatik -CH), 133.9 (aromatik -CH), 130.8 (aromatik -CH), 129.3 (aromatik -CH), 129.0 (aromatik -CH), 128.4 (aromatik -CH), 126.8 (aromatik -CH), 67.0 (-CH), 51.0 (-CH ₂), 30.5 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	289, 307, 324.



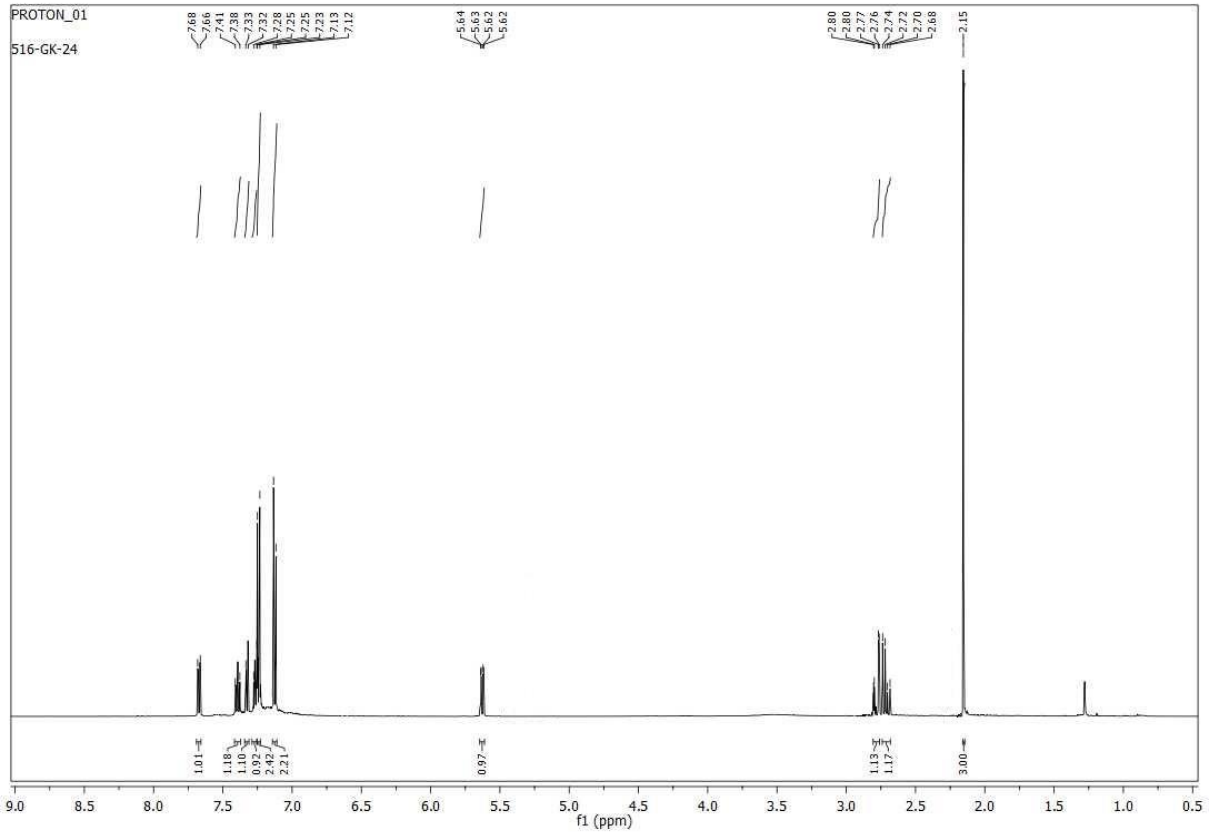
Şekil 4.29: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3475 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3052 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2882 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1695 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1563 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1465 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1217 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, $817, 754\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



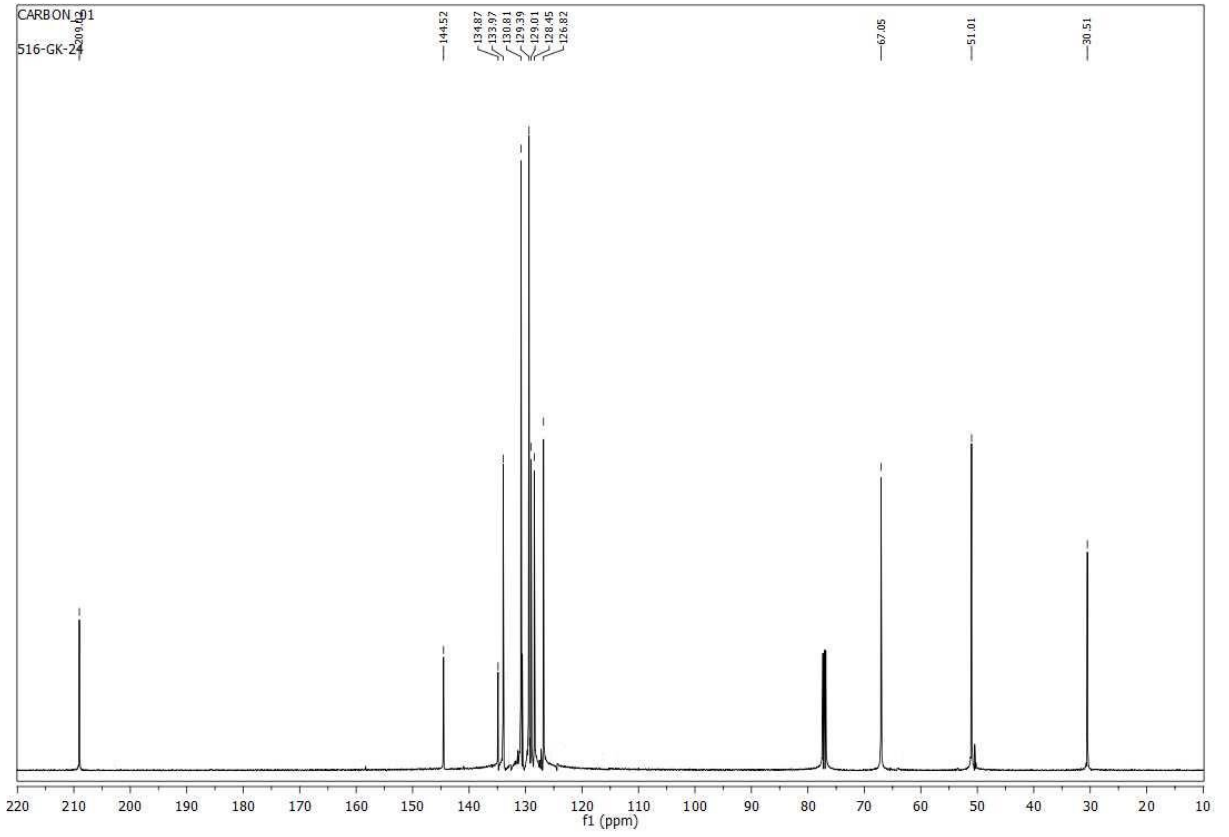
Şekil 4.30: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 289 [M^++1]-18], 307 [M^++1], 324 ($\text{M}^++\text{H}_2\text{O}$) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.31: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.15$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.68-2.74$ ppm arasında ve $\delta=2.76-2.80$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.62-5.64$ ppm aralığında dublet dublet olarak, aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.12-7.68$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedirler.

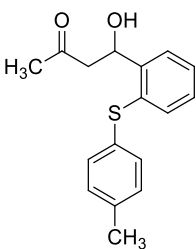


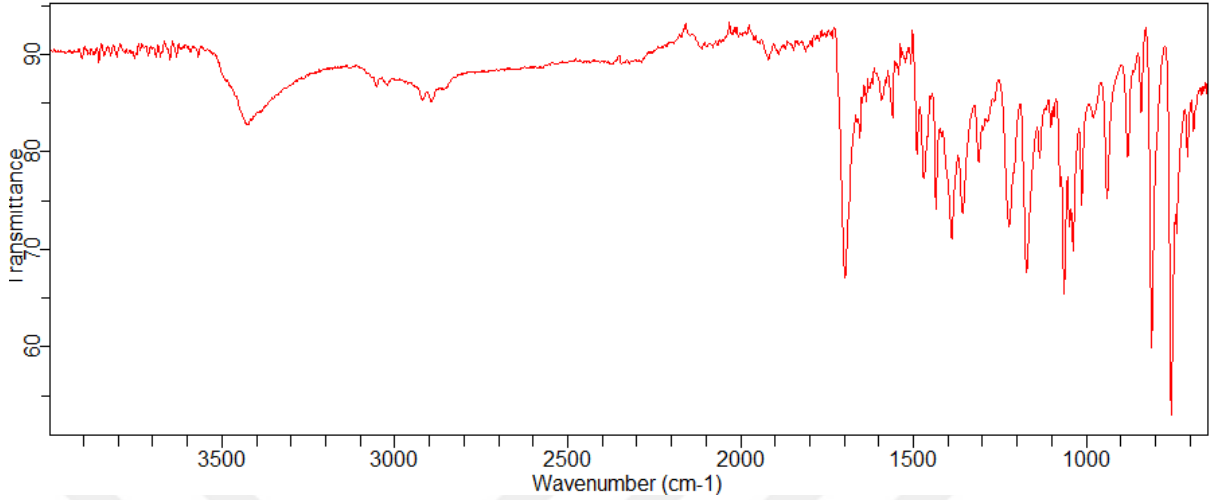
Şekil 4.32: 4-[4-((4-Klorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.5 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 51.0 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 67.0 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 126.8-144.5 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.0 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.9. 4-HİDROKSİ-4-[4-(P-TOLİLTİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2i)

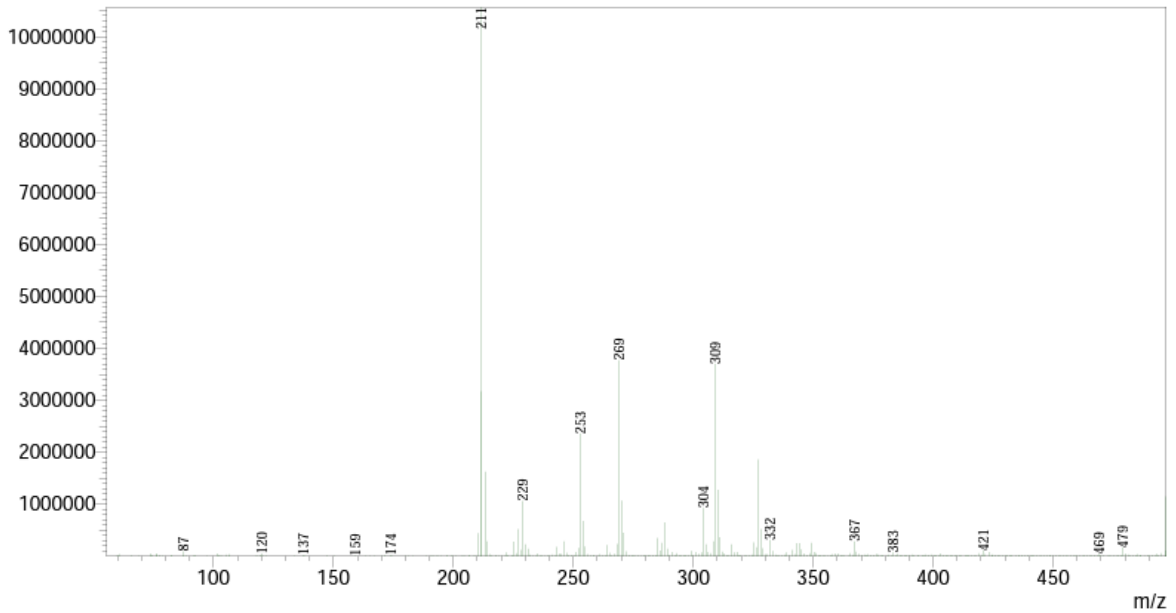
Tablo 4.9: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-[4-(<i>p</i> -toliltiyo)fenil]butan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	286,39
Renk	Açık sarı
Erime Noktası	92-93 °C
Verim	%92
FT-IR (cm ⁻¹)	3423, 3046, 2890, 1698, 1560, 1436, 1223, 808, 748.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.65-7.63 (m, 1H, aromatik -CH), 7.35-7.31 (m, 1H, aromatik -CH), 7.25-7.24 (m, 1H, aromatik -CH), 7.22-7.20 (m, 1H, aromatik -CH), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, aromatik -CH), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, aromatik -CH), 5.67 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.4 Hz, 1H, -CH), 3.24 (br s, 1H, -OH), 2.82 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.4 Hz, 1H, -CH ₂), 2.70 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.7 Hz, 1H, -CH ₂), 2.34 (s, 3H, CH ₃ -C ₆ H ₄), 2.16 (s, 3H, CH ₃ -CO-).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.21 (C=O), 143.39 (aromatik -CH), 137.23 (aromatik -CH), 132.52 (aromatik -CH), 131.01 (aromatik -CH), 130.13 (aromatik -CH), 128.14 (aromatik -CH), 127.96 (aromatik -CH), 126.39 (aromatik -CH), 67.02 (-CH), 50.85 (-CH ₂), 30.47 CH ₃ -CO-, 21.07 (CH ₃ -C ₆ H ₄ -).
LC-MS (m/z)	269, 309.



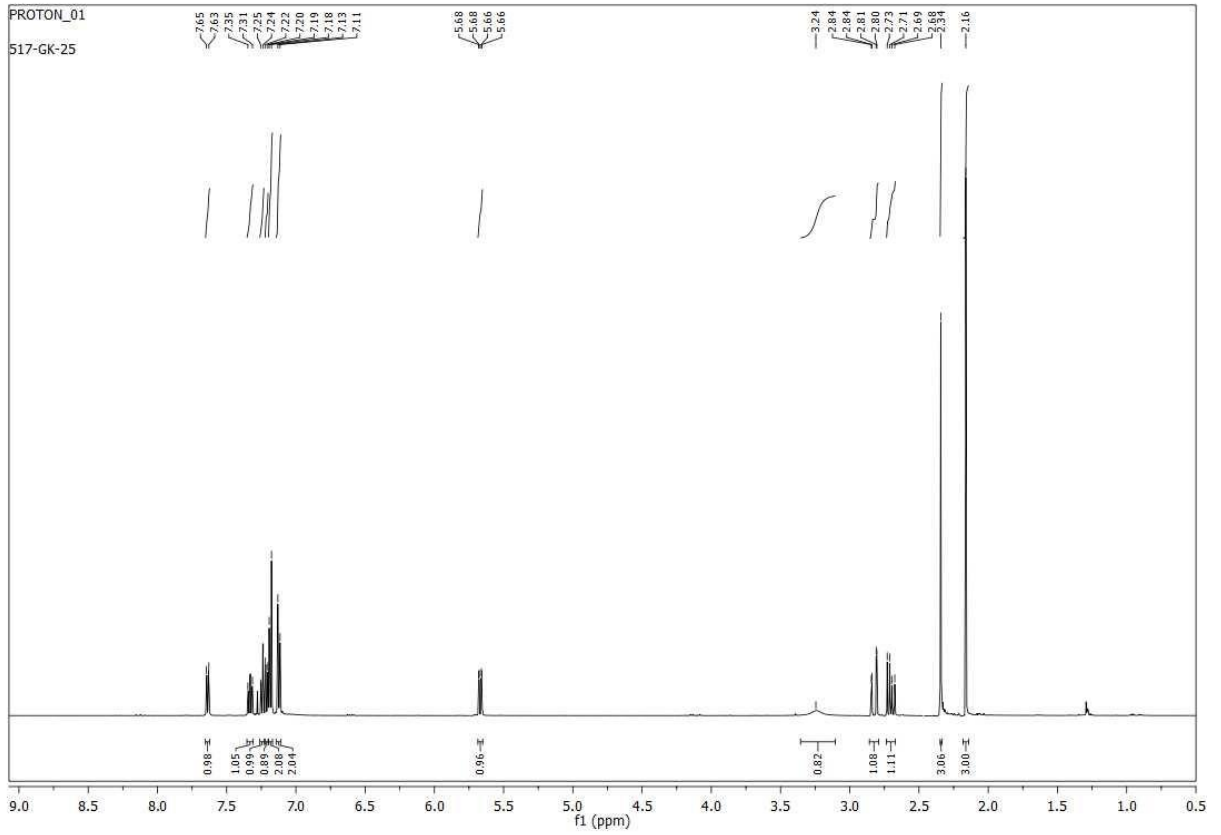
Şekil 4.33: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiy)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3046 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2890 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1698 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1560 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1436 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1223 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, $808, 748\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



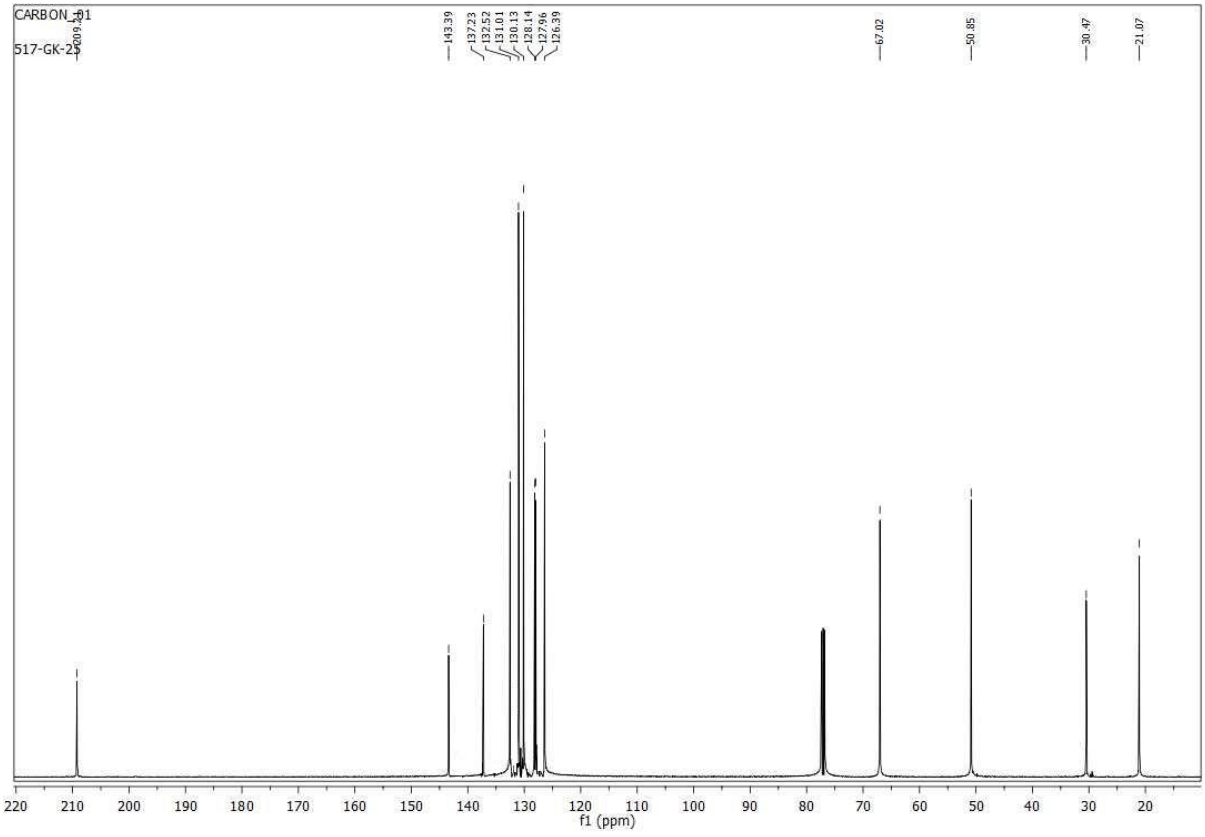
Şekil 4.34: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiy)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $269 [(M^++1)-18]$, $309 (M^++\text{Na})$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.35: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiy)fenil]butan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; karbonile komşu $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.16$ ppm de singlet olarak, aromatik halkaya bağlı $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.34$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.68-2.73$ ppm arasında ve $\delta=2.80-2.84$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{OH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=3.24$ ppm de broad singlet olarak, $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.66-5.68$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.11-7.65$ ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedir.

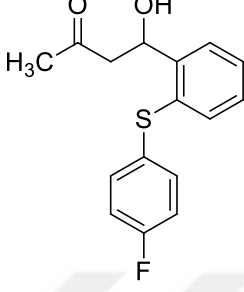


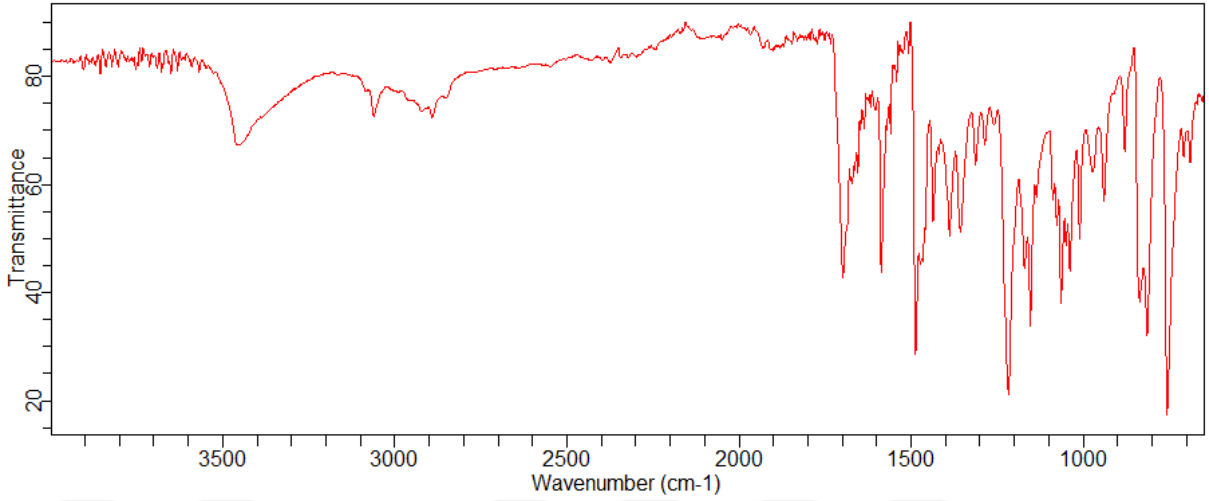
Şekil 4.36: 4-Hidroksi-4-[4-(p-toliltiyo)fenil]butan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 21.0 ppm de aromatik halkaya bağlı $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 30.4 ppm de karbonile komşu $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.8 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 67.0 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 126.3-143.3 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.2 ppm de ise karbonil karbonu sinyali vermektedir.

4.10. 4-[4-((4-FLOROFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2j)

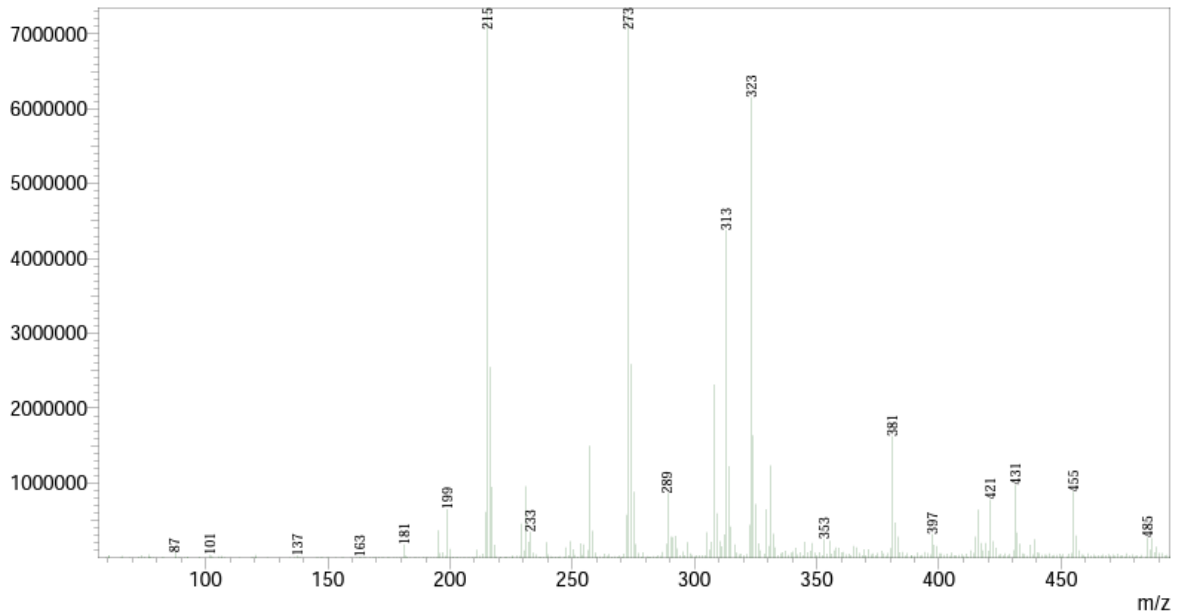
Tablo 4.10: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-[4-((4-florofenil)tiyo)Fenil]-4-hidroksibutan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₅ FO ₂ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	290,35
Renk	Sarı kristal
Erime Noktası	86-87 °C
Verim	%90
FT-IR (cm ⁻¹)	3452, 3057,2887, 1695, 1586, 1482, 1217, 837, 814, 754.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, aromatik –CH), 7.36-7.33 (m, 1H, aromatik –CH), 7.28-7.25 (m, 2H, aromatik –CH), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H, aromatik –CH), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, aromatik –CH), 5.65 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H, -CH), 2.82 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.5 Hz, 1H, -CH ₂), 2.73 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.5 Hz, 1H, -CH ₂) 2.18 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.0 (C=O), 143.4 (aromatik –CH), 132.7 (aromatik –CH), 132.5 (aromatik –CH), 128.3 (aromatik –CH), 128.2 (aromatik –CH), 126.5 (aromatik –CH), 116.5 (aromatik –CH), 116.4 (aromatik –CH), 66.9 (-CH), 50.8 (-CH ₂), 30.5 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	289, 313.



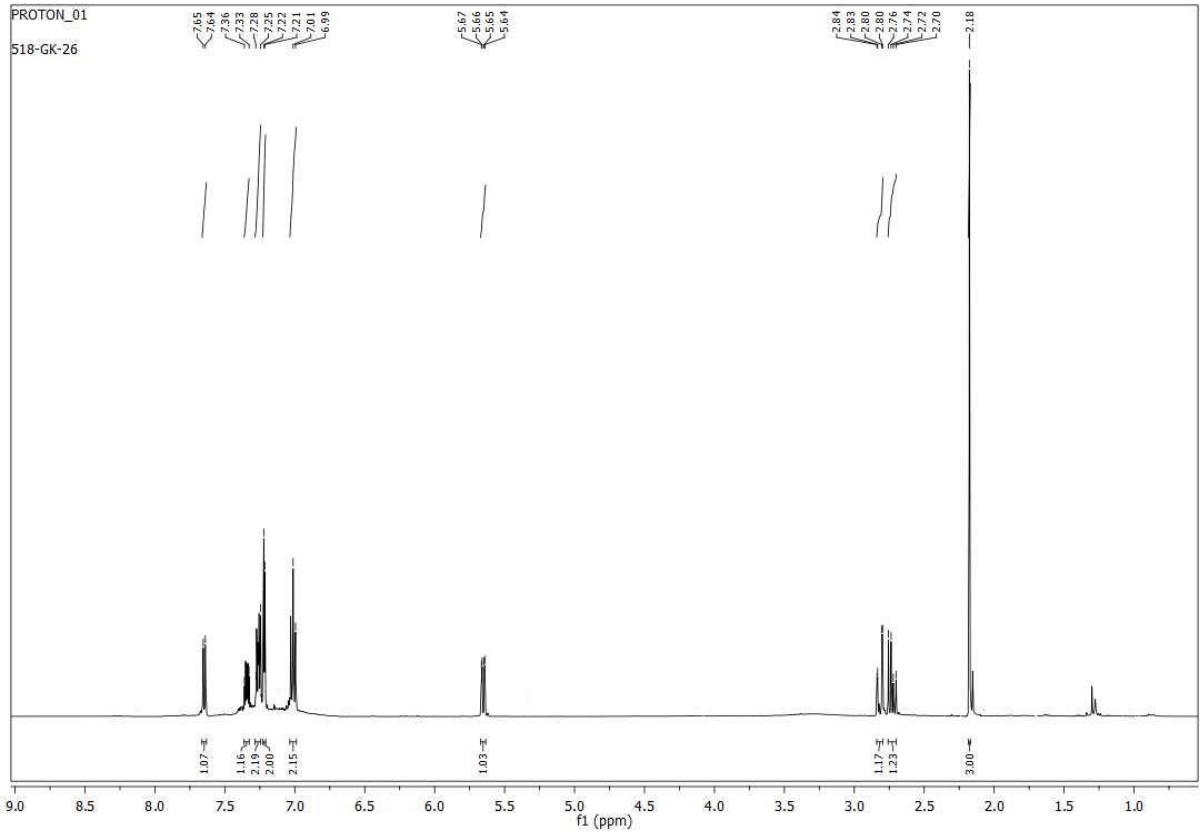
Şekil 4.37: 4-[4-((4-Fluorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3452 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3057 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2887 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1695 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1586 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1482 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1217 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, 837, 814, 754 cm^{-1} ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



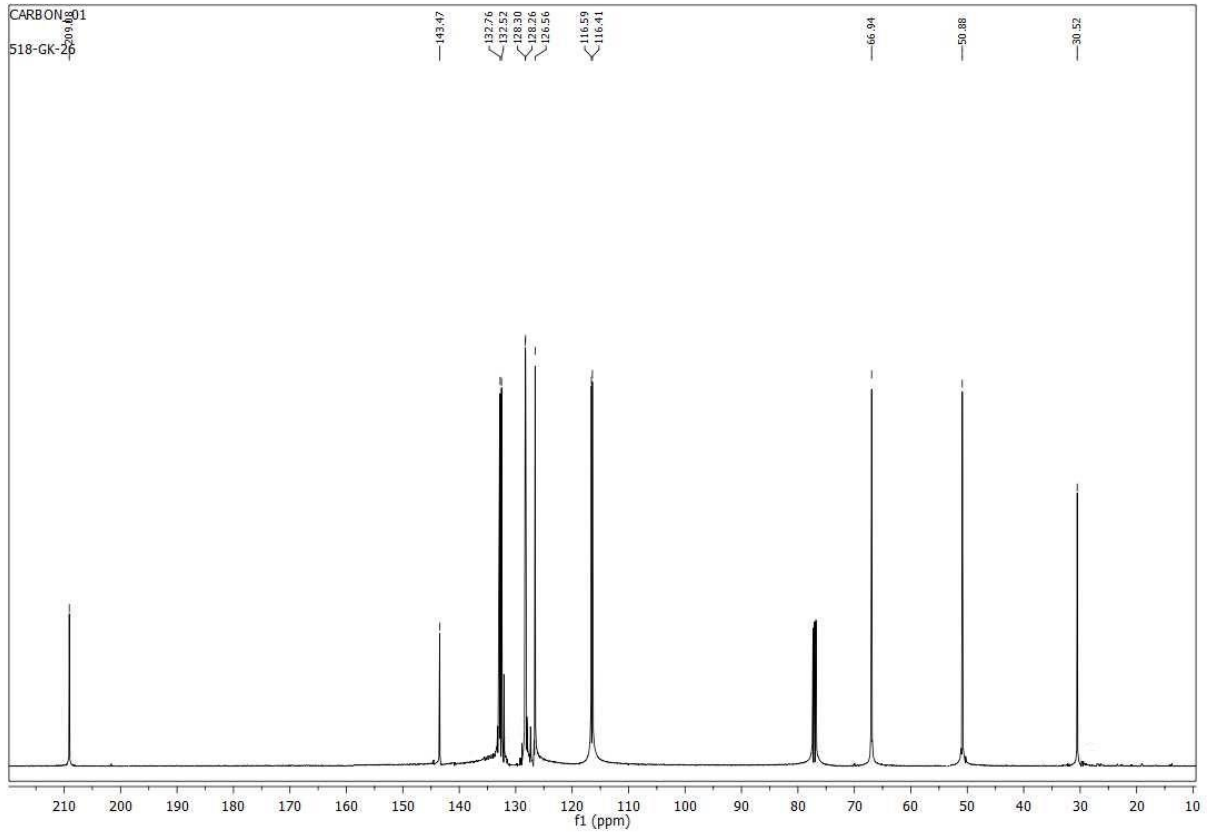
Şekil 4.38: 4-[4-((4-Fluorofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, 289 (M^+-1), 313 (M^++Na) piki gözlenmiştir.



Şekil 4.39: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.18$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.70-2.76$ ppm arasında ve $\delta=2.80-2.84$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.64-5.67$ ppm aralığında dublet dublet olarak, aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.99-7.65$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedirler.

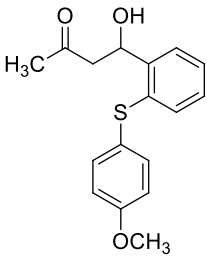


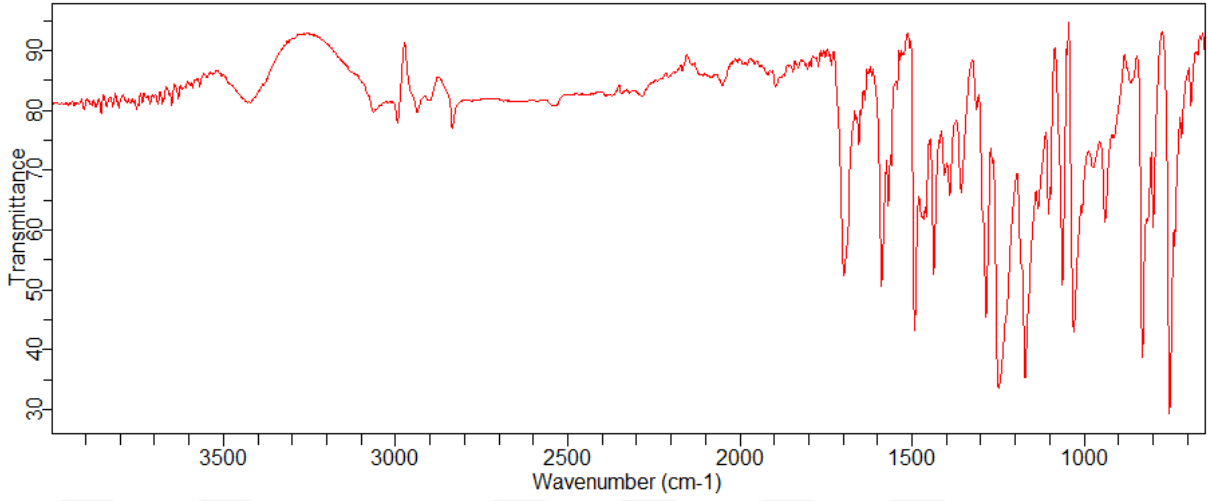
Şekil 4.40: 4-[4-((4-Florofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.5 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.8 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 66.9 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 116.4-143.4 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.0 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.11. 4-HİDROKSİ-4-[4-((4-METOKSİFENİL)TİYO)FENİL]BUTAN-2-ON (2k)

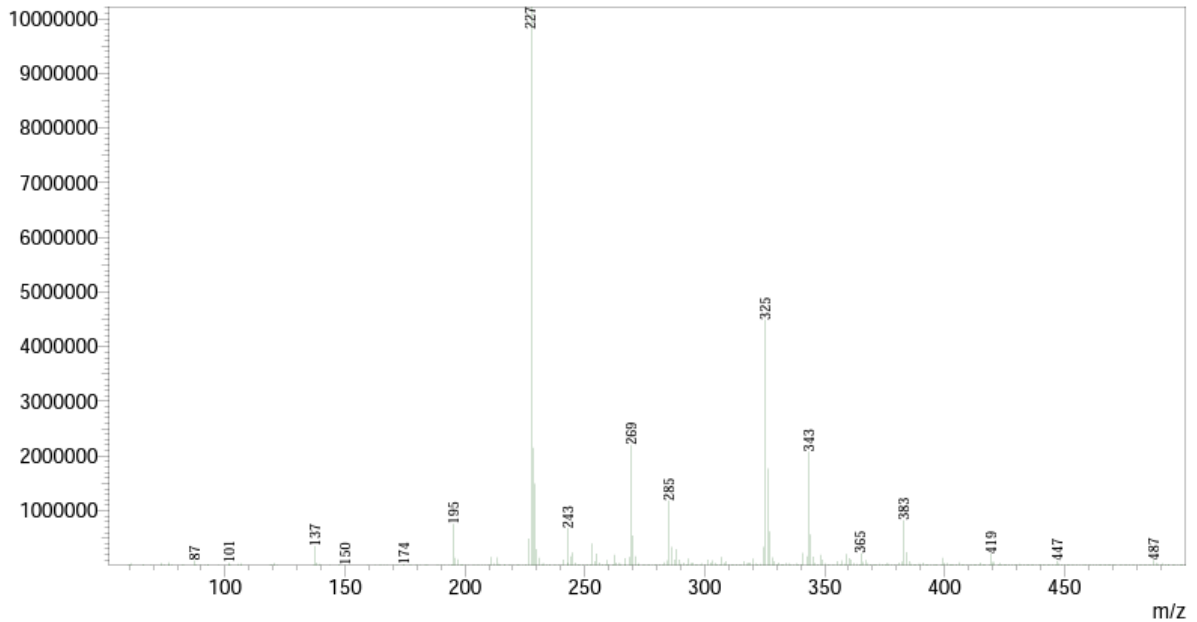
Tablo 4.11: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	302,39
Renk	Sarı kristal
Erime Noktası	80-81 °C
Verim	%90
FT-IR (cm ⁻¹)	3423, 3057, 2830, 1698, 1586, 1488, 1243, 831, 751.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.60-7.58 (m, 1H, aromatik –CH), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, aromatik –CH), 7.27-7.24 (m, 1H, aromatik –CH), 7.17-7.13 (m, 1H, aromatik –CH), 7.08-7.06 (m, 1H, aromatik –CH), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, aromatik –CH), 5.66 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.3 Hz, 1H, –CH), 3.81 (s, 3H, –OCH ₃), 2.86 (dd, <i>J</i> = 17.6, 2.4 Hz, 1H, –CH ₂), 2.72 (dd, <i>J</i> = 17.6, 9.7 Hz, 1H, –CH ₂), 2.19 (s, 3H, CH ₃ -CO).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.1 (C=O), 141.9 (aromatik –CH), 134.3 (aromatik –CH), 130.4 (aromatik –CH), 128.0 (aromatik –CH), 127.0 (aromatik –CH), 126.0 (aromatik –CH), 124.5 (aromatik –CH), 115.0 (aromatik –CH), 66.8 (–CH), 55.3 (–OCH ₃), 50.7 (–CH ₂), 30.5 (–CH ₃).
LC-MS (m/z)	285, 325.



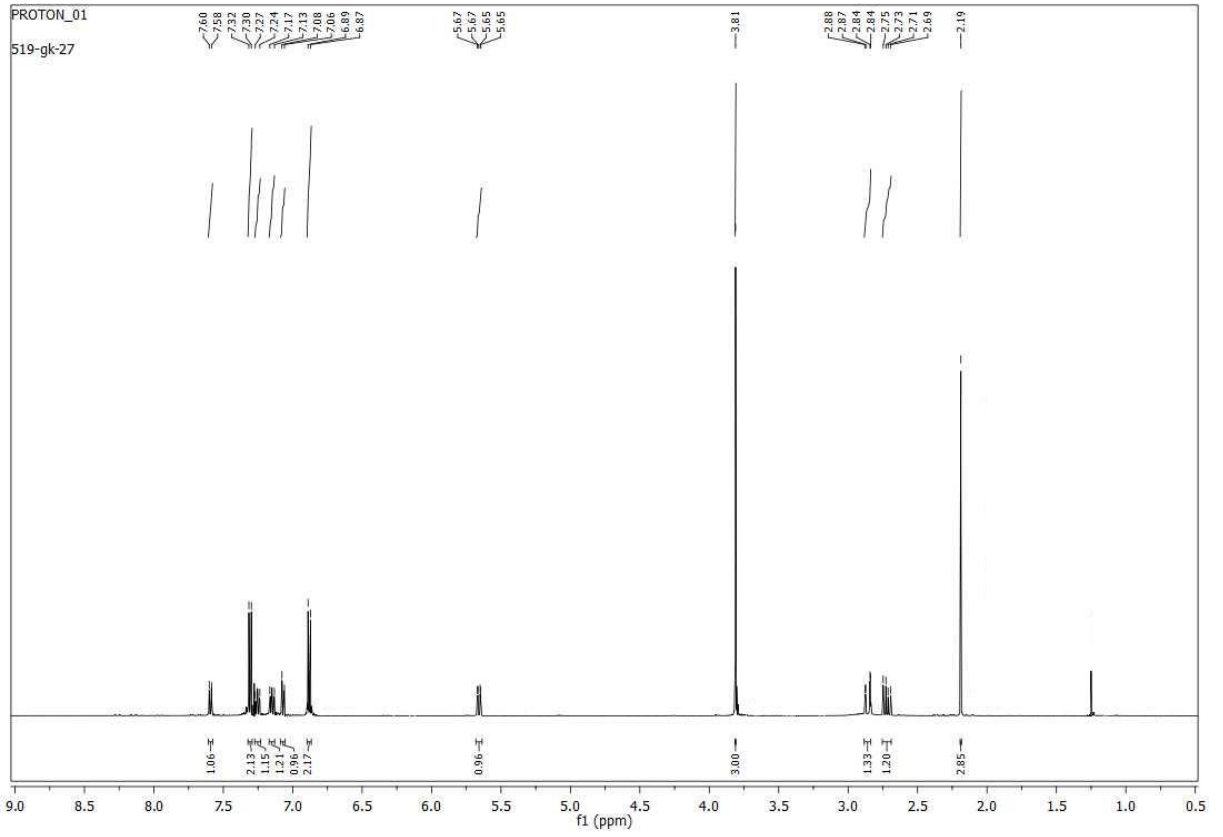
Şekil 4.41: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} ' de -OH gerilimi, 3057 cm^{-1} ' de aromatik =C-H gerilimi, 2830 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilimi, 1698 cm^{-1} ' de C=O gerilimi, 1586 cm^{-1} ' de aromatik C=C gerilimi, 1488 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi C-H eğilimi, 1243 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, $831, 751\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri görülmektedir.



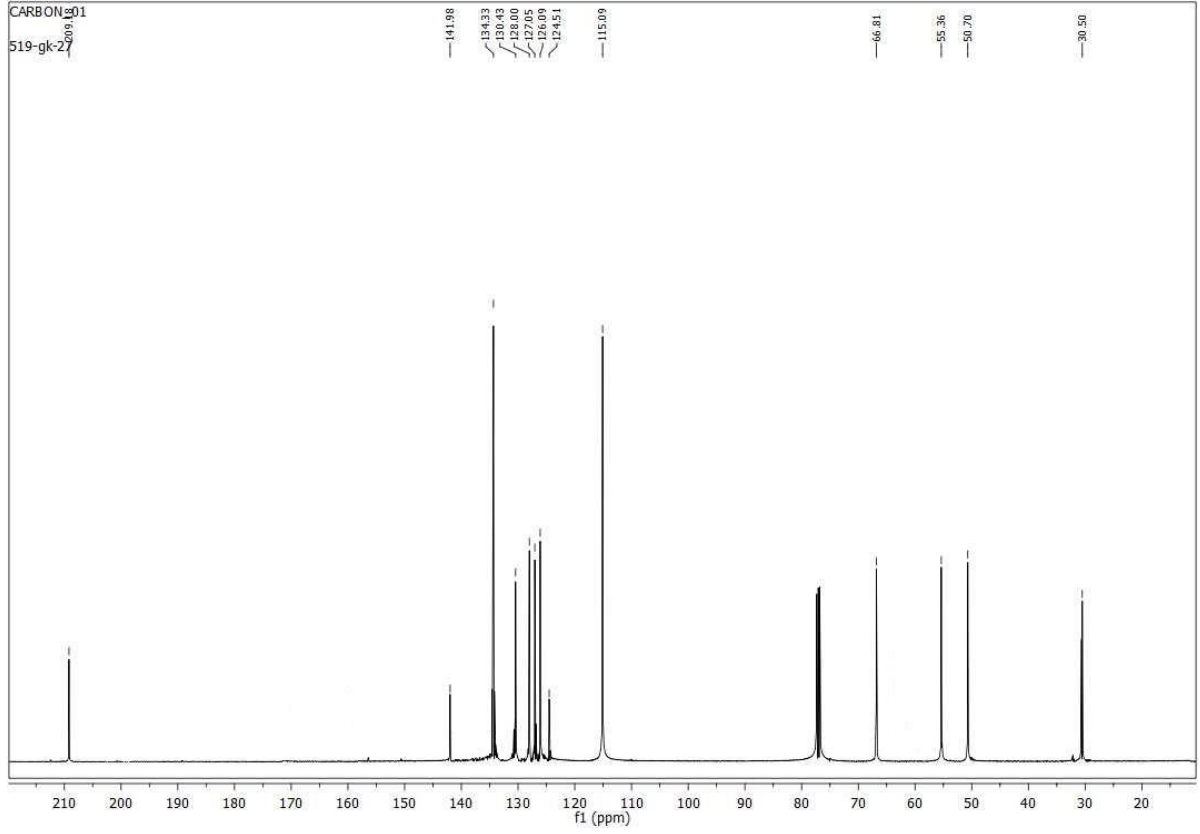
Şekil 4.42: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $285\text{ [(M}^++1)\text{-18]}$, $325\text{ (M}^++\text{Na)}$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.43: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.19$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.69-2.75$ ppm arasında ve $\delta=2.84-2.88$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{OCH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=3.81$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.65-5.67$ ppm aralığında dublet dublet olarak, aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=6.87-7.60$ ppm aralığında dublet ve multipler olarak görülmektedirler.

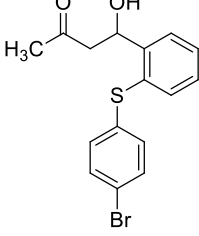


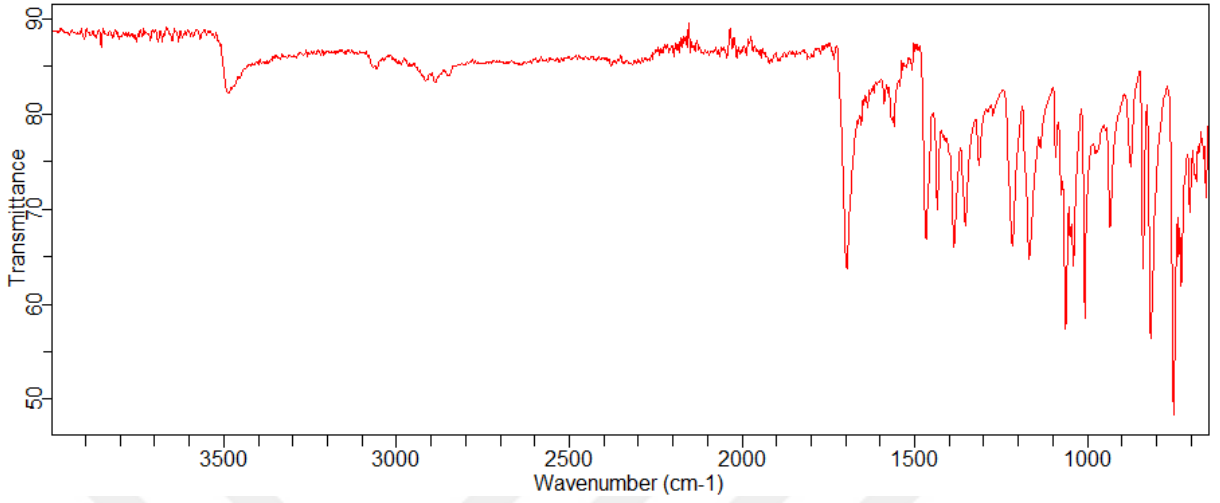
Şekil 4.44: 4-Hidroksi-4-[4-((4-metoksifenil)tiyo)fenil]butan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.5 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 50.7 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 55.3 ppm de $-\text{OCH}_3$ grubuna ait karbon, 66.8 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 115.0-141.9 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.1 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

4.12. 4-[4-((4-BROMOFENİL)TİYO)FENİL]-4-HİDROKSİBUTAN-2-ON (2I)

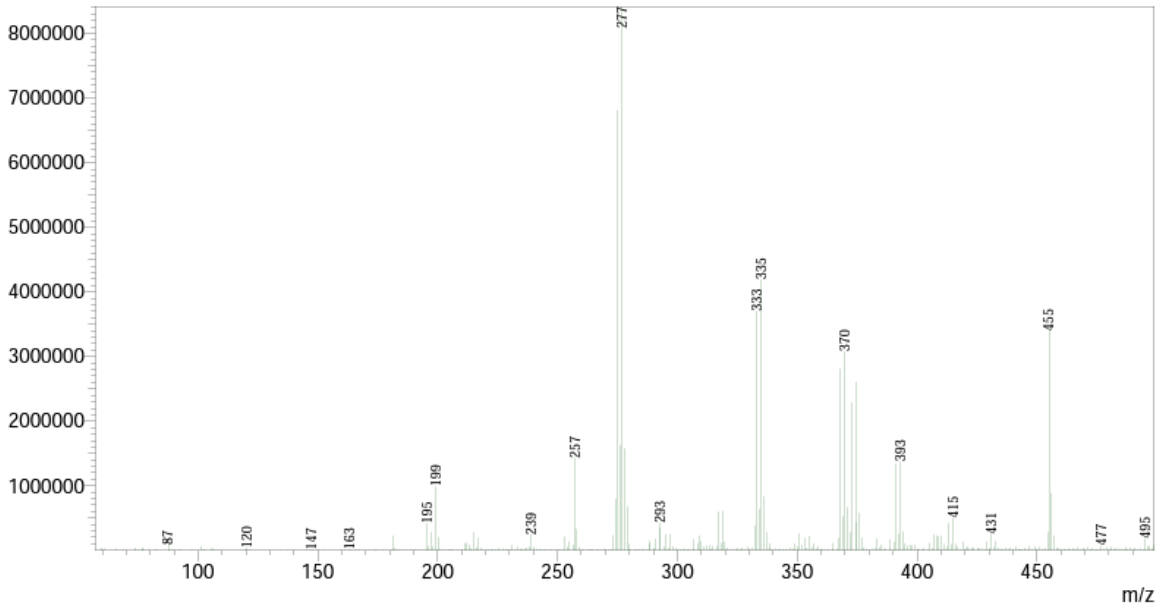
Tablo 4.12: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on.

Reaksiyon Adı	4-[4-((4-bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₅ BrO ₂ S
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	351,26
Renk	Sarı kristal
Erime Noktası	85-86 °C
Verim	%95
FT-IR (cm ⁻¹)	3485, 3056, 2892, 1693, 1468, 1388, 1215, 840, 817, 754.
¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 7.68 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, aromatik –CH), 7.42-7.40 (m, 1H, aromatik –CH), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, aromatik –CH), 7.35-7.33 (m, 1H, aromatik –CH), 7.28-7.26 (m, 1H, aromatik –CH), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, aromatik –CH), 5.62 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.7 Hz, 1H, -CH), 2.78 (dd, <i>J</i> = 17.7, 2.7 Hz, 1H, -CH ₂), 2.71 (dd, <i>J</i> = 17.7, 9.4 Hz, 1H, -CH ₂) 2.16 (s, 3H, -CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃)	δ 209.0 (C=O), 144.6 (aromatik –CH), 134.1 (aromatik –CH), 132.2 (aromatik –CH), 130.8 (aromatik –CH), 129.1 (aromatik –CH), 128.4 (aromatik –CH), 126.8 (aromatik –CH), 120.5 (aromatik –CH), 67.0 (-CH), 51.0 (-CH ₂), 30.5 (-CH ₃).
LC-MS (m/z)	333, 370.



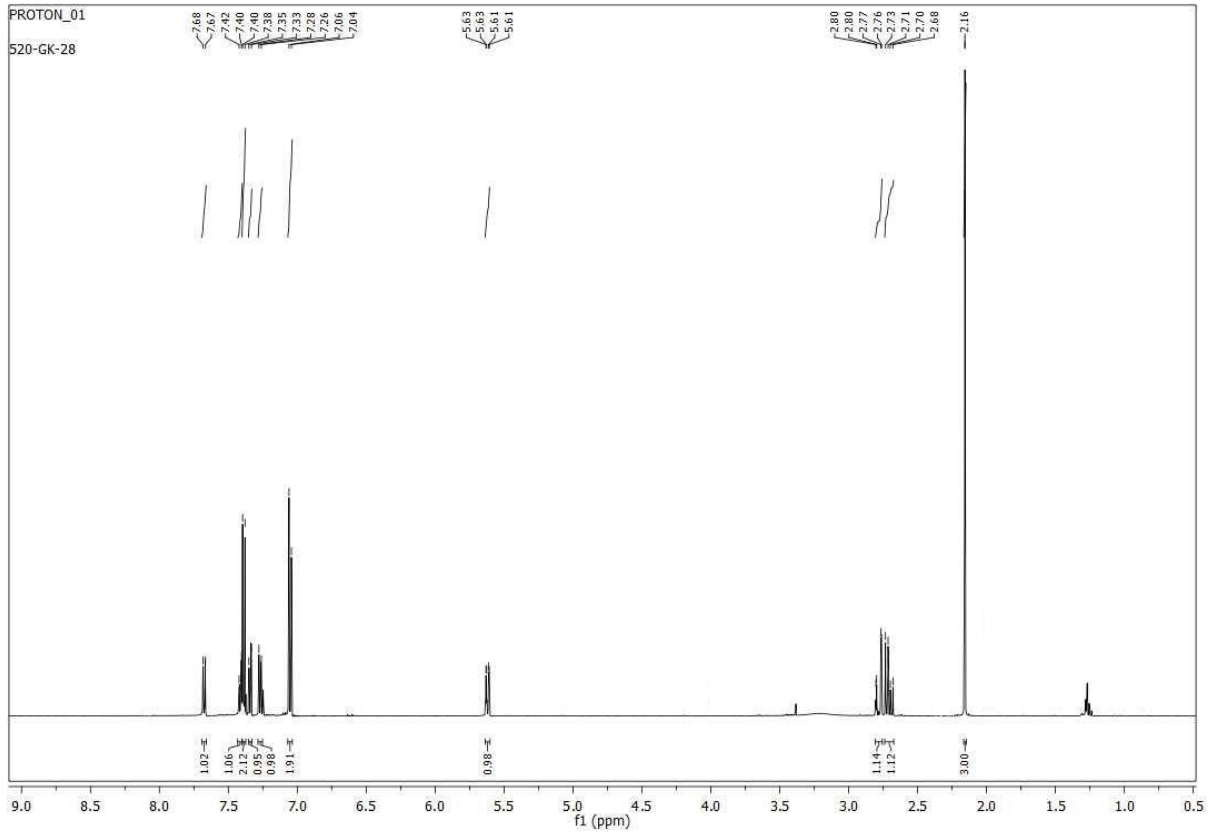
Şekil 4.45: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un FT-IR spektrumu.

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3485 cm^{-1} ' de $-\text{OH}$ gerilimi, 3056 cm^{-1} ' de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 2892 cm^{-1} ' de alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimi, 1693 cm^{-1} ' de $\text{C}=\text{O}$ gerilimi, 1468 cm^{-1} ' de aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilimi, 1388 cm^{-1} ' de alifatik düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimi, 1215 cm^{-1} ' de aril tiyoeter gerilimi, $840, 817, 754\text{ cm}^{-1}$ ' de ise süstitüe aromatik halka düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri görülmektedir.



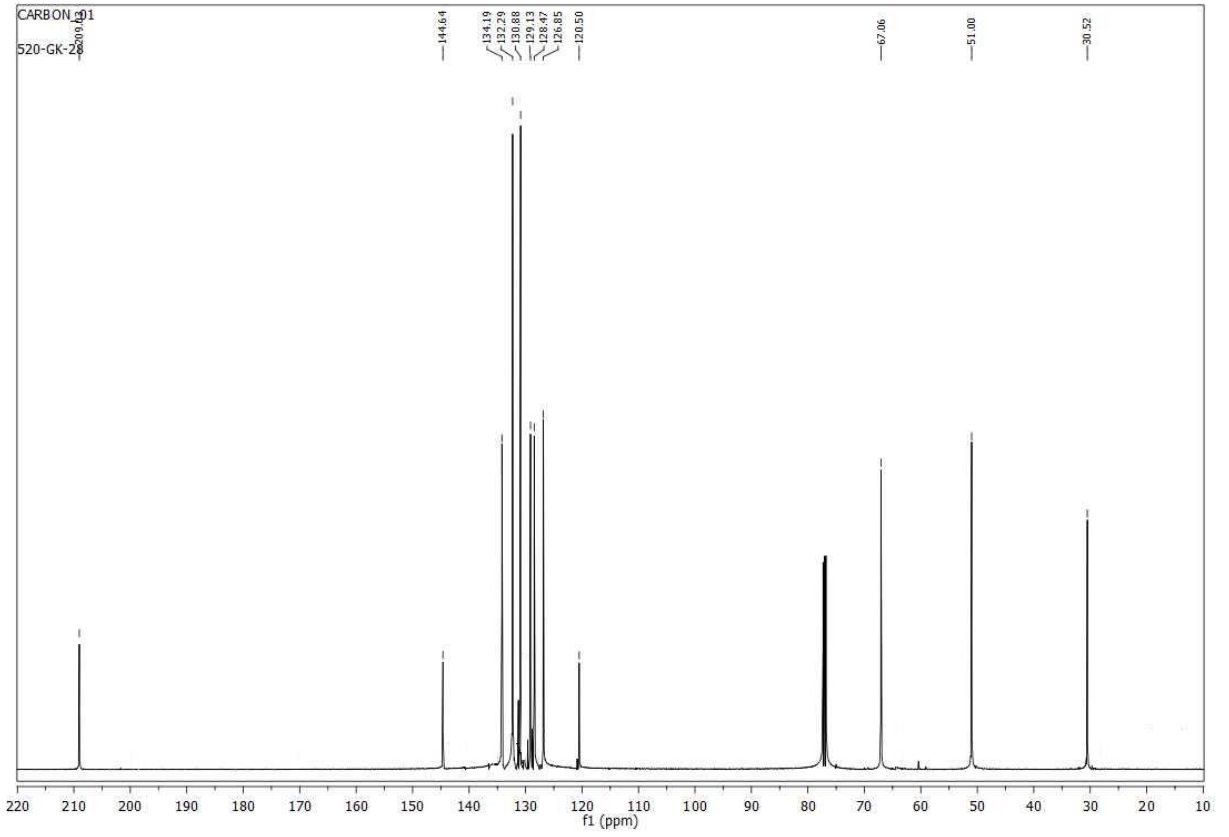
Şekil 4.46: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un LC-MS spektrumu.

Bu bileşiğin LC-MS spektrumu incelendiğinde, $333\text{ (M}^+-18)$, $370\text{ [(M}^++1)+18]$ piki gözlenmiştir.



Şekil 4.47: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.16$ ppm de singlet olarak, $-\text{CH}_2$ grubuna ait hidrojenler $\delta=2.68-2.73$ ppm arasında ve $\delta=2.76-2.80$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}$ grubuna ait hidrojen $\delta=5.61-5.63$ ppm aralığında dublet dublet olarak, aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.04-7.68$ ppm aralığında dublet ve multipler pikler olarak görülmektedirler.



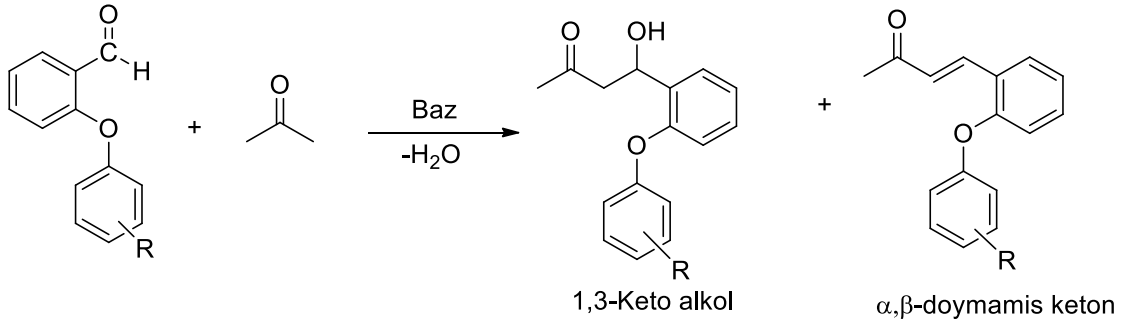
Şekil 4.48: 4-[4-((4-Bromofenil)tiyo)fenil]-4-hidroksibutan-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; 30.5 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbon, 51.0 ppm de $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon, 67.0 ppm de $-\text{CH}$ grubuna ait karbon, 120.5-144.6 ppm aralığında aromatik karbonlar ve 209.0 ppm de ise karbonil karbonu sinyal vermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

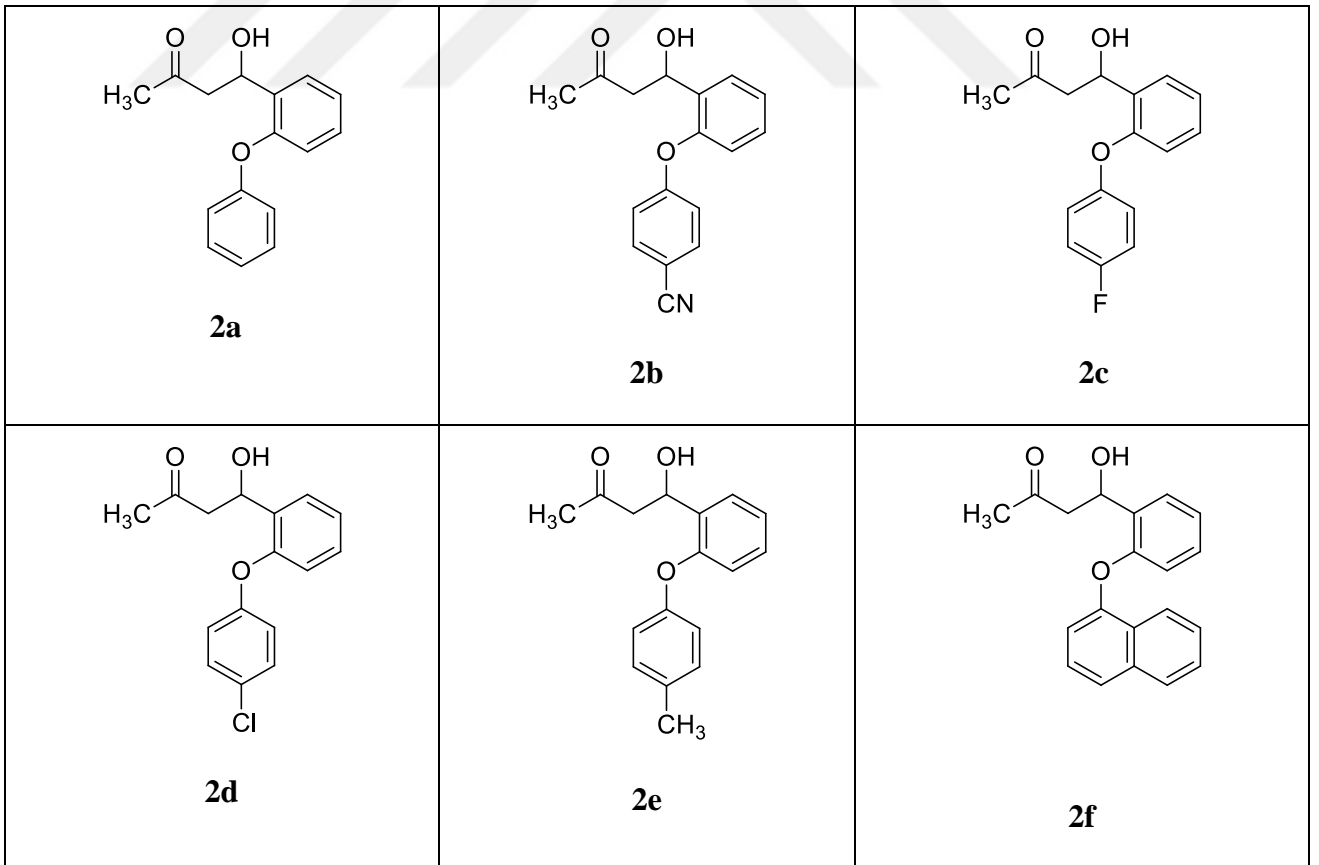
Yapılarında keto (C=O) ve alkol (C-OH) grubu bulunduran keto alkoller ilaç etken maddeleri olmaları bakımından çok önemli bileşiklerdir. Ligand yapımında da kullanılabilen bu bileşiklerin farklı biyolojik aktiviteleri vardır. Ayrıca serbest radikal polimerizasyonunda fotobaşlatıcı olarak da kullanılmaktadırlar. Hücresel enzimlerin sentezinde substrat olarak kullanılan koenzim-A'nın yapısına bakıldığında bir hidroksi keton türevi olduğu görülür. Birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan Taxol olarak bilinen ilacın yapısına bakıldığında bir keto-alkol türevi olduğu görülür. Daha birçok alanda kullanım alanı olan keto alkollerin sentezi, günümüzde dikkat çeken ve üzerinde çok çalışılan bir konudur.

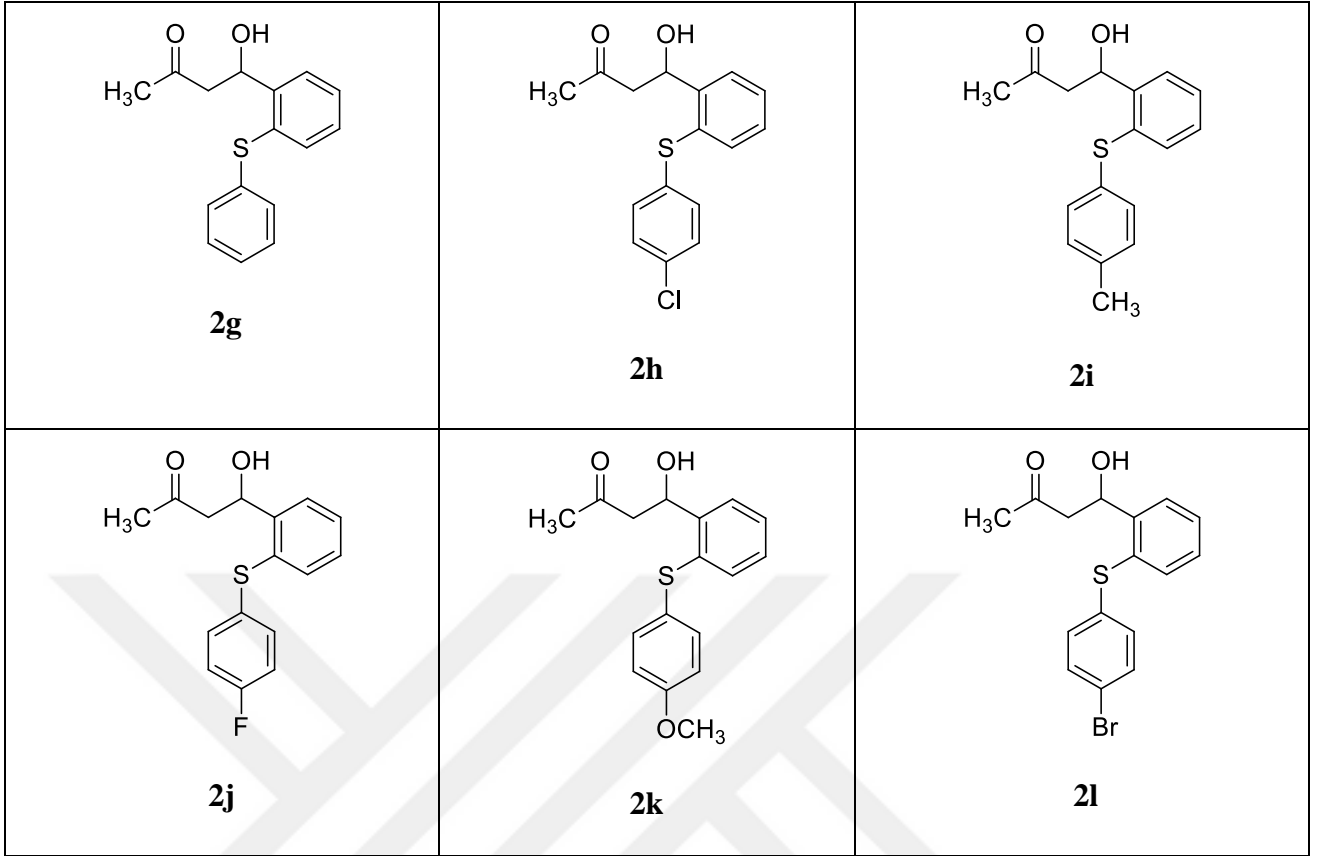
Bu bilgilerin ışığı altında bu bileşik sınıfına katkıda bulunmak amacıyla değişik yapılarda yeni 1,3-keto alkoller, aldol kondenzasyon reaksiyonu uygulanarak sentezlenmişlerdir. Aldol kondenzasyon reaksiyonunda keton olarak aseton seçilmiştir. Kullanılacak diğer substrat olan aldehitler ise Ullmann kapling reaksiyonuna göre elde edilmişler ve bunun sonucunda 6 adet 2-arenoksibenzaldehit ve 6 adet 2-tiyoeterbenzaldehit türevleri olmak üzere toplam 12 adet sterik engelli substitue benzaldehit türevi aldehitin sentezi yapılmıştır. Klasik aldol reaksiyon prosedürlerini uyguladığımızda alken oluşumu gözlemlendi. Çünkü yüksek konjugasyon nedeniyle α - β -doymamış ketonlar daha kararlıdır ve 1,3-keto alkoller dehidrasyon sonucunda α - β -doymamış ketonlara dönüşürler. Bu nedenle 1,3-keto alkollerin eldesinde α - β -doymamış keton oluşumunu en aza indirip keto alkol verimini arttırmak için optimum reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Bu amaçla katalizör, sıcaklık, çözücü ve reaksiyon süresi parametreleri denenmiş ve en yüksek verimin elde edildiği metod tespit edilmiştir. Optimum reaksiyon şartlarının tespiti için aseton ve 2-fenoksibenzaldehit ile denemeler yapılmıştır. Katalizör ve reaksiyon sıcaklığı denemelerinde KOH, NaOH, Na₂CO₃ ve K₂CO₃ baz katalizörleri varlığında reaksiyon oda sıcaklığında ve 0 °C de gerçekleştirilmiş ve bu değişkenlerin verim üzerine etkisi incelenmiştir. Elde edilen verimler incelendiğinde bazik katalizör olarak KOH ve NaOH kullanımında alken oluşumunun yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. En yüksek verim ise K₂CO₃ ile oda sıcaklığında elde edilmiştir.



Şekil 5.1: 1,3-Keto alkolün dehidrasyonu ile α - β -doymamış keton oluşumu.

Sonraki adımda ise çeşitli çözücüler (aseton, etanol, kloroform, diklormetan, asetonitril, su, dimetilsülfoksit, toluen, tetrahidrofuran ve dimetilformamid) ve reaksiyon süresi parametreleri incelenmiştir. En yüksek verim dimetilformamid ile 10 saatlik bir reaksiyon süresinde elde edilmiştir. Tespit edilen optimum şartlarda aseton ve aldehytler arasında gerçekleşen aldol kondenzasyon reaksiyonu ile tez konusunu oluşturan 12 adet orijinal 1,3-keto alkol bileşiği yüksek verimle elde edilmiştir. Bileşiklerin formülleri aşağıdaki gibidir:





Bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan sentez aşamaları deneysel kısımda detaylı olarak verilmiştir. Bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin FTIR spektrumuna genel olarak bakıldığında $3422\text{-}3535\text{ cm}^{-1}$ aralığında -OH gerilimine ait band ve $1693\text{-}1707\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilimine ait bandlar gözlemlenmektedir. Bu fonksiyonel gruplara ait bantların varlığı keto alkol yapısının oluştuğunun kanıtıdır. Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde; karbonil grubuna komşu -CH_3 grubuna ait hidrojenler $\delta=2.00$ ppm dolaylarında singlet olarak ve -CH_2 grubuna ait hidrojenler ise dublet dublet olarak gözlemlenmiştir. -OH grubuna ait hidrojenler bileşik **2a**, **2c** ve **2i**'de $\delta=3.05\text{-}3.32$ ppm aralığında broad singlet olarak, -CH grubuna ait hidrojen ise $\delta=5.00\text{-}6.00$ ppm aralığında dublet dublet olarak gözlemlenmişlerdir. Aromatik gruplara ait hidrojenler ise $\delta=7.67\text{-}6.78$ ppm aralığında dublet ve multipl pikler olarak görülmektedir. Bu piklerin varlığı keto alkol varlığını kanıtlamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde 30.0 ppm dolaylarında -CH_3 grubuna ait karbonlar, 50.0 ppm dolaylarına -CH_2 grubuna ait karbonlar, 64.0 ppm değerlerinde -CH grubuna ait karbonlar gözükmemektedir. $115.0\text{-}154.0$ ppm aralığında aromatik karbonlar ve $209.0\text{-}209.4$ ppm aralığında ise karbonil karbonu sinyal vermektedir. Bütün bu piklerin varlığı yapıların doğruluğunu desteklemektedir. Bileşiklerin

LC-MS spektrumları incelendiğinde molekül piklerinin yanında yapılardan su çıktığı ve yapılara su ve Na metali katıldığı görülmüştür.

Rasem 1,3-keto alkollerini optimize edilen şartlar altında yüksek verimlerle elde edip yapılarını aydınlattıktan sonra kiral 1,3-keto alkollerini elde edebilmek amacıyla asimetrik denemeler de yapılmıştır. Kiral katalizör olarak L-Prolin seçilmiş ve en yüksek enantiomerik saflığı (%ee) elde edebilmek için çeşitli reaksiyon şartları (çözücü denemeleri, L-Prolin ekivalent oranları ve katkı maddesi ilaveleri) denenmiştir. Optimum reaksiyon şartlarının tespiti için aseton ve 2-fenoksibenzaldehit ile denemeler yapılmıştır. L-Prolin %5,10,15 ve 25 ekivalent oranlarında denenerek verim ve %ee açısından incelenmiştir. **%10 ekivalent L-Prolin** kullanıldığında %28 verim ve %34 ee ile en yüksek sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra asimetrik aldol reaksiyonu için çözücü denemeleri çok çeşitli çözücüler ile yapılmış ve en uygun çözücü **DMSO** olarak tespit edilmiştir (%51 verim, %28 ee). Enantiomerik saflık halen çok düşük olduğu için kimyasal katkı (additive) denemeleri yapılmıştır. Bu amaçla kimyasal katkı olarak %10 ekivalent R-mandelik asit, L-malik asit, L-laktik asit, trifloroasetik asit, p-TSA, Sc(OTf)₃, Cu(OTf)₂, MnCl₂.4H₂O, CoCl₂.6H₂O, NiCl₂.6H₂O ve FeCl₃.6H₂O kullanılmıştır. %ee sonuçları incelendiğinde en yüksek enantiomerik saflığın **Cu(OTf)₂** ilavesinde (%46 ee) olduğu görülmüştür. Enantiomerik saflığı yükseltebilmek amacıyla son olarak değişik ekivalent oranlarında Cu(OTf)₂ (%20, %30, %50, %100) denenmiştir. En yüksek enantiomerik saflık, **%30 ekivalent Cu(OTf)₂** ilavesinde %54 ee olarak tespit edilmiştir. Yüksek enantiomerik saflıkta 1,3-keto alkollerin eldesi için çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak literatürde yer almayan 6 adet yeni fenoksi türevi ve 6 adet yeni tiyoeter türevi 1,3-keto alkoller sentezlenmiş ve spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmıştır. Bu 1,3-keto alkollerden çıkılarak yeni organokatalizörler sentezlenebilecek ve organik reaksiyonlarda yeni katalizör olarak denenebileceklerdir. İlâveten bu yeni 1,3-keto alkollerden, reaktif gruplar (keto (C=O) ve alkol (C-OH) içermeleri nedeniyle organik kimyada yükseltgenme, esterifikasyon-enzimatik hidroliz, transesterifikasyon gibi reaksiyonlarda çıkış maddesi olarak yararlanılabilecektir.

KAYNAKLAR

- Akar, A., Alankuş, Çalışkan, Ö., Ay, M., Doğan, Ö., Gülce, A., Gümrükçüoğlu, İ., . . . Yusufoglu, A., 2014, *Organik Kimya "yaşamın kalbi"*, Bilim Yayınevi, Ankara, ISBN: 978-975-556-077-9.
- Balcı, M., 2012, *Reaksiyon Mekanizmaları*, Türkiye Bilimler Akademisi, Ankara, ISBN: 978-9944-252-18-8.
- Braga, S. F., Alves, E. V., Ferreira, R. S., Fradico, J. R., Lage, P. S., Duarte, M. C., . . . Oliveira, R. B., 2014, Synthesis and evaluation of the antiparasitic activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 282-289.
- Burger, P., Casale, A., Kerdudo, A., Michel, T., Laville, R., Chagnaud, F., Fernandez, X., 2016, New insights in the chemical composition of benzoin balsams, *Food chemistry*, 210, 613-622.
- Can, H., 2017, *Değişik yapılarda yeni ketoollerin sentezi ve reaksiyonları*, Yüksek Lisans, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Chen, W., Vermaak, I., Viljoen, A., 2013, Camphor—a fumigant during the black death and a coveted fragrant wood in ancient Egypt and Babylon—a review, *Molecules*, 18 (5), 5434-5454.
- Chen, Z., Jiang, Y., Zhang, L., Guo, Y., Ma, D., 2019, Oxalic diamides and tert-butoxide: Two types of ligands enabling practical access to alkyl aryl ethers via Cu-catalyzed coupling reaction, *Journal of the American Chemical Society*, 141 (8), 3541-3549.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., 2001, *Organic Chemistry*, OUP Oxford, New York, ISBN: 978-0-19-927029-3.
- Das, S. K., Singh, R., Panda, G., 2009, A New Synthetic Route to Unsymmetrical 9-Arylxanthenes, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009 (28), 4757-4761.
- Deb, M. L., Bhuyan, P. J., 2005, Uncatalysed Knoevenagel condensation in aqueous medium at room temperature, *Tetrahedron letters*, 46 (38), 6453-6456.

- Guillena, G., Najera, C., Ramon, D. J., 2007, Enantioselective direct aldol reaction: the blossoming of modern organocatalysis, *Tetrahedron: Asymmetry*, 18 (19), 2249-2293.
- Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., Lemaire, M., 2002, Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction, *Chemical Reviews*, 102 (5), 1359-1470.
- Hoffmann, R. W., Ditrich, K., Froech, S., Cremer, D., 1985, On the stereochemistry of the aldol-addition, *Tetrahedron*, 41 (23), 5517-5524.
- Inoue, T., Mukaiyama, T., 1980, Regio- and stereoselective cross-aldol reactions via dialkylboron triflates, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 53 (1), 174-178.
- Jones, P. S., Smith, P. W., Hardy, G. W., Howes, P. D., Upton, R. J., Bethell, R. C., 1999, Synthesis of tetrasubstituted bicyclo [3.2. 1] octenes as potential inhibitors of influenza virus sialidase, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9 (4), 605-610.
- Karaçivi, M., 2011, *Çeşitli karbonilli diazo bileşikleriyle bis-karbonilli doymamış bileşiklerin sentezi*, Yüksek Lisans, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Karimi, B., Esfahani, F. K., 2011, Unexpected golden Ullmann reaction catalyzed by Au nanoparticles supported on periodic mesoporous organosilica (PMO), *Chemical Communications*, 47 (37), 10452-10454.
- Kobayashi, S., Nagayama, S., Busujima, T., 1999, Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol reactions in aqueous media, *Tetrahedron*, 55 (29), 8739-8746.
- Layek, K., Maheswaran, H., Kantam, M. L., 2013, Ullmann coupling of aryl iodides catalyzed by gold nanoparticles stabilized on nanocrystalline magnesium oxide, *Catalysis Science & Technology*, 3 (4), 1147-1150.
- Leonardi, R., Zhang, Y. M., Rock, C. O., Jackows, S., 2005, Coenzyme A: back in action, *Progress in lipid research*, 44 (2-3), 125-253.
- Lin, H., Sun, D., 2013, Recent synthetic developments and applications of the ullmann reaction. A review, *Organic preparations and procedures international*, 45 (5), 341-394.

- Mandal, S., Mandal, S., Ghosh, S. K., Ghosh, A., Saha, R., Banerjee, S., Saha, B., 2016, Review of the aldol reaction, *Synthetic Communications*, 46 (16), 1327-1342.
- Matsuo, J. I., Murakami, M., 2013, The Mukaiyama aldol reaction: 40 years of continuous development, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (35), 9109-9118.
- McNulty, J., Steere, J. A., Wolf, S., 1998, The ultrasound promoted Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes, *Tetrahedron Letters*, 39 (44), 8013-8016.
- Mestres, R., 2004, A green look at the aldol reaction, *Green Chemistry*, 6 (12), 583-603.
- Mondal, S., 2016, Recent advancement of Ullmann-type coupling reactions in the formation of C–C bond, *ChemTexts*, 2 (4), 17.
- Monnier, F., Taillefer, M., 2009, Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions, *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (38), 6954-6971.
- Pachón, L. D., Elsevier, C. J., Rothenberg, G., 2006, Electroreductive Palladium-Catalysed Ullmann Reactions in Ionic Liquids: Scope and Mechanism, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348 (12-13), 1705-1710.
- Prajapati, A., Kumar, M., Thakuria, R., Basak, A., 2020, Stereoselective synthesis of 9-vinyl substituted unsymmetrical xanthenes and thioxanthenes, *Tetrahedron Letters*, 61 (37), 152347.
- Rao, H., Li, C. J., 2011, Rearrangement of 2-Aryloxybenzaldehydes to 2-Hydroxybenzophenones by Rhodium-Catalyzed Cleavage of Aryloxy C–O Bonds, *Angewandte Chemie*, 123 (38), 9098-9101.
- Rao, K. K., Gravelle, M., Valente, J. S., Figueras, F., 1998, Activation of Mg–Al hydrotalcite catalysts for aldol condensation reactions, *Journal of Catalysis*, 173 (1), 115-121.
- Raston, C. L., Scott, J. L., 2000, Chemoselective, solvent-free aldol condensation reaction, *Green Chemistry*, 2 (2), 49-52.
- Romano, P., Suzzi, G., 1996, Origin and production of acetoin during wine yeast fermentation, *Applied and environmental microbiology*, 62 (2), 309.

- Saito, S., Kobayashi, S., 2006, Highly anti-Selective Catalytic Aldol Reactions of Amides with Aldehydes, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (27), 8704-8705.
- Sarkar, S., Tadigoppula, N., 2014, $\text{PhI}(\text{OAc})_2\text{-BF}_3\text{-OEt}_2$ mediated domino imine activation, intramolecular C–C bond formation and β -elimination: new approach for the synthesis of fluorenones, xanthenes and phenanthridines, *RSC Advances*, 4 (77), 40964-40968.
- Schetter, B., Mahrwald, R., 2006, Modern aldol methods for the total synthesis of polyketides, *Angewandte Chemie International Edition*, 45 (45), 7506-7525.
- Soderberg, T., 2019, *Organic Chemistry With a Biological Emphasis*, University of Minnesota, Minnesota.
- Spencer, C. M., Faulds, D., 1994, Paclitaxel. *Drugs*, 48 (5), 794-847.
- Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L. Z., Mi, A. Q., Jiang, Y. Z., Wu, Y. D., 2004, Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by L-prolinamide derivatives, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101 (16), 5755-5760.
- Trost, B. M., Brindle, C. S., 2010, The direct catalytic asymmetric aldol reaction, *Chemical Society Reviews*, 39 (5), 1600-1632.
- Tyler-Marcum, S., 2010, Making kinetic and thermodynamic enolates via solvent-free high speed ball milling, *Green Chemistry*, 12, 209-211.
- Ullmann, F., Bielecki, J., 1901, Ueber synthesen in der biphenylreihe, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34 (2), 2174-2185.
- Wall, M. E., Wani, M. C., 1995, Camptothecin and taxol: discovery to clinic—thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture, *Cancer research*, 55 (4), 753-760.
- Xiao, Z., Lu, J. R., 2014, Generation of acetoin and its derivatives in foods, *Journal of agricultural and food chemistry*, 62 (28), 6487-6497.
- Xie, L., Isenberger, K. M., Held, G., Dahl, L. M., 1997, Highly stereoselective kinetic enolate formation: steric vs electronic effects, *The Journal of organic chemistry*, 62(21), 7516-7519.

Yıldız, T., 2018, Synthesis of new thioxanthenes by organocatalytic intramolecular Friedel–Crafts reaction, *Synthetic Communications*, 48 (17), 2177-2188.

Ying, A. G., Wang, L. M., Wang, L. L., Chen, X. Z., Ye, W. D., 2010, Green and efficient Knoevenagel condensation catalysed by a DBU based ionic liquid in water, *Journal of Chemical Research*, 34 (1), 30-33.

|



