T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEŞİTLİ KATALİZÖRLER VARLIĞINDA ALDOL KATILMASI TEPKİMESİ

Asmar TAGHIYEVA

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasniye YAŞA

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

İSTANBUL-2022

Bu çalışma, 27.01.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Hasniye YAŞA(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Hülya Çelik ONAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi

Doç. Dr. Amaç Fatih TUYUN
İstanbul Üniversitesi
Fen 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 abonesi 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-2021-35821 numaralı projesi ile desteklenmiştir.
Bu tez, FYL-2021-35821 numaralı BAP projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Öncelikle Yüksek lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca yanımda olan, desteğini esirgemeyen, tüm içtenliği ile başarılı olmama çalışan değerli danışmanım Doç. Dr. Hasniye YAŞA'ya;

Ders dönemimde ve tez çalışmalarımda kendi deneyimlerini tereddütsüz bölüşen Kimya Anabilim Dalı'nın Sayın Öğretim Üyelerine;

Her kararımda yanımda oldukları ve maddi manevi destekleri için sevgili aileme ve arkadaşlarıma;

Tez çalışmamı maddi bakımdan destekleyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkür ederim.

Ocak 2022 Asmar TAGHIYEVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **v**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**
TABLO LİSTESİ ..... **xii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xiii**
ÖZET ..... **xiv**
SUMMARY ..... **xv**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL KISIMLAR **4**
2.1 ALDEHİTLER 4
2.1.1. Aldehitler Hakkında Genel Bilgi 4
2.1.2. Fiziksel Özellikleri 5
2.1.3. Kimyasal Özellikleri ve Reaksiyonları 7
2.2. KETONLAR 11
2.2.1. Ketonlar Hakkında Genel Bilgi 11
2.2.2. Fiziksel Özellikleri 12
2.2.3. Kimyasal Özellikleri ve Reaksiyonları 13
2.3. ALDOLLER 16
2.3.1. Aldoller Hakkında Genel Bilgi 16
2.3.2. Aldol Kondenzasyonu 16
2.3.3. Aldol reaksiyonlarının mekanizması 18
2.4. KATALİZÖRLER 22
2.4.1. Katalizörler Hakkında Genel Bilgi 22
2.4.2. Organokatalizörler 22
2.4.3. Nanokatalizörler 23
2.3.4 Demiroksit ve Manyetit Nanopartiküller 24
3. MALZEME VE YÖNTEM **25**
3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 25
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR VE YARDIMCI GEREÇLER 25
3.3. FE3O4 - AMİNOASİT NANOKATALİZÖRLERİN HAZIRLANMASI 25

3.3.1 Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizörün hazırlanması 25
3.3.2 Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizörün hazırlanması 26
3.4. FARKLI KATALİZÖRLER VARLIĞINDA ALDOL KATILMASI TEPKİMESİ YÖNTEMLERİ 27
3.4.1. Pirolin (P) eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları; 28
3.4.2. P-Fe eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları; 28
3.4.3. A-Fe eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;.....29
3.4.4. K_2CO_3 eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;.....29
4 BULGULAR 31
4.1 FE3O4 - AMİNOASİT NANOKATALİZÖRLERİN HAZIRLANMASI ZAMANI ELDE EDİLEN BULGULAR:.....31
4.1.1 Fe_3O_4-Nanopartikül 31
4.1.2 Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizör 32
4.1.3 Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizör.....33
4.2 FARKLI KATALİZÖRLER VARLIĞINDA ALDOL KATILMASI TEPKİMESİNDE ELDE EDİLEN BULGULAR: 35
4.2.1 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon (A1 A2 A3 S5) 35
4.2.2 - 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon (M1 M2 M3 M4).....38
4.2.3 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil-metil)-sikloheksanon (M5 E13 M7 M8) 41
4.2.4 - 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon (M9 M10 M11 M12) 44
4.2.5 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon (E9 E10 E11 E12).....47
4.2.6 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon (M13 M14 M15 M16) 50
4.2.7 - 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon (M17 E7 E8 E6).....53
4.2.8 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon (J5 J6 J7 J8).....57
4.2.9 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon (K7-K12) 61
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 66
KAYNAKLAR.....69
EKLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ 73

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 2

Şekil 1. 2: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 2

Şekil 2.1: Fe_3O_4 nano partiküller a) Serbest halde b) magnet yaklaştırıldığında 24

Şekil 3.1: Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür 26

Şekil 4.1: Fe_3O_4-Nanopartikül.....31

Şekil 4.2: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait IR spektrumu. 31

Şekil 4.3: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait SEM görüntüsü. 32

Şekil 4.4: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 32

Şekil 4.5: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün IR spektrumu.....32

Şekil 4.6: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün SEM görüntüsü. 33

Şekil 4.7: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörü 33

Şekil 4.8: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün IR spektrumu 34

Şekil 4.9: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün SEM spektrumu 34

Şekil 4.10: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 36

Şekil 4.11: 2-(Hidroksi- o-tolil -metil)-3,4-dihidro -2H-naftalen-1-on'un GC-MS spektumu.....36

Şekil 4.12: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 37

Şekil 4.13: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....37

Şekil 4.14: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 39

Şekil 4.15: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu 39

Şekil 4.16: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 40

Şekil 4.17: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....40

Şekil 4.18: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 42

Şekil 4. 19: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu 42

Şekil 4.20: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 43

Şekil 4.21: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....43

Şekil 4.22: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....45

Şekil 4. 23: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu.....45

Şekil 4.24: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu.....46

Şekil 4. 25: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 46

Şekil 4. 26: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....48

Şekil 4.27: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu 48

Şekil 4.28: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu.....49

Şekil 4.29: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 49

Şekil 4.30: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....51

Şekil 4. 31: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu 51

Şekil 4.32: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon IR spektumu.....52

Şekil 4.33: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 52

Şekil 4.34: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR (spektumu.....53

Şekil 4.35: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....55

Şekil 4.36: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....55

Şekil 4.37: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon IR spektumu 56

Şekil 4.38: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....56

Şekil 4.39: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu.....57

Şekil 4.40: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu 59

Şekil 4. 41: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....59

Şekil 4.42: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon IR spektumu 60

Şekil 4.43: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....60

Şekil 4.44: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu.....61

Şekil 4.45: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....63

Şekil 4.46: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....63

Şekil 4.47: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon IR spektumu.....64

Şekil 4.48: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....64

Şekil 4.49: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu.....65

Şekil 4.1: Fe_3O_4-Nanopartikül.....31

Şekil 4.2: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait IR spektrumu.....31

Şekil 4.3: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait SEM görüntüsü. 32

Şekil 4.4: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü 32

Şekil 4.5: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün IR spektrumu.....32

Şekil 4.6: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün SEM görüntüsü. 33

Şekil 4.7: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörü 33

Şekil 4.8: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün IR spektrumu 34

Şekil 4.9: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün SEM spektrumu 34

Şekil 4.10: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 36

Şekil 4.11: 2-(Hidroksi- o-tolil -metil)-3,4-dihidro -2H-naftalen-1-on'un GC-MS spektumu.....36

Şekil 4.12: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 37

Şekil 4.13: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....37

Şekil 4.14: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 39

Şekil 4.15: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu 39

Şekil 4.16: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 40

Şekil 4.17: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....40

Şekil 4.18: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu 42

Şekil 4.19: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu 42

Şekil 4.20: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu 43

Şekil 4.21: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....43

Şekil 4.22: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....45

Şekil 4.23: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu.....45

Şekil 4.24: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu.....46

Şekil 4.25: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 46

Şekil 4.26: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....48

Şekil 4.27: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu.....48

Şekil 4.28: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu.....49

Şekil 4.29: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 49

Şekil 4.30: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....51

Şekil 4.31: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....51

Şekil 4.32: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu.....52

Şekil 4.33: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu 52

Şekil 4.34: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....55

Şekil 4.35: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....55

Şekil 4.36: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu 56

Şekil 4.37: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....56

Şekil 4.38: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu 59

Şekil 4.39: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu 59

Şekil 4.40: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu 60

Şekil 4.41: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....60

Şekil 4.42: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu.....63

Şekil 4.43: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu.....63

Şekil 4.44: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu.....64

Şekil 4.45: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu.....64

Şekil 5.1: Aldol bileşiği.....68

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Bazı yaygın karbonil bileşikleri türleri 4

Tablo 2.2: Seçilmiş aldehitlerin fiziksel özellikleri.....6

Tablo 2.3: Amonyak türevlerinin Kondenzasyon ürünleri.....10

Tablo 2.4: Seçilmiş ketonların fiziksel özellikleri.....12

Tablo 3. 1: Aldol kondenzasyonu koşul denemeleri. 27

Tablo 4.1: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon.....35

Tablo 4.2: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon.....38

Tablo 4.3: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon.....41

Tablo 4.4: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon 44

Tablo 4.5: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon 47

Tablo 4.6: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon 50

Tablo 4.7: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon.....54

Tablo 4.8: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon.....58

Tablo 4.9: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon 62

Tablo 5.1: β–hidroksi karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörlerin verimleri 66

Tablo 5.2: I ve II katalizörlerle gerçekleşen aldol reaksiyonu. 67

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
δ	: ^{1}H-NMR Kimyasal Kayma Sembolü
α	: Karbonil Karbonunun Yanındaki İlk Karbon
β	: Karbonil Karbonunun Yanındaki İkinci Karbon
γ	: Karbonil Karbonunun Yanındaki Üçüncü Karbon

Kısaltmalar	Açıklama
Nu $^{-}$	: Nükleofil
NP	: Nanopartikül
TLC	: İnce tabaka
DCM	: Diklorometan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EtAc	: Etil Asetat
P	: L-Pirolin
P-Fe	: Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizör
A-Fe	: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizör

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Asmar TAGHIYEVA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hasniye YAŞA

1,3-hidroksi karbonil grubu, doğal ürünler ve biyoaktif organik moleküller için vazgeçilmez bir başlangıç maddesidir. Bu yapıyı elde etmek için bir dizi reaksiyon yöntemi geliştirilmiştir ve aralarında aldol reaksiyonu en popüler ve etkili olanlardan biridir.

Bu tez çalışmasında, aldol reaksiyonu, keton ve aldehitlerimize DMSO varlığında ve 25ºC' de, K_2CO_3, P, P-Fe ve A-Fe katalizörleri ile muamele edilerek gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen 9 adet aldol türevleri kolon kromatografisinde hekzan/etilasetat (8/3) çözücü karışımı ile saflaştırılmıştır. İzole edilen aldol türevlerinden **4.2.6, 4.2.8** ve **4.2.9** orijinaldir. Elde edilen aldol ürünlerinin yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GC-MS gibi spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Ocak 2022, 88 sayfa.

Anahtar kelimeler: Aldol tepkimeleri, Nanopartiküller, Demir Nanokatalizör

SUMMARY

M.Sc. THESIS

Asmar TAGHIYEVA

Istanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hasniye YAŞA

[The 1,3-hydroxy carbonyl group is an indispensable starting material for bioactive organic molecules and natural products. A number of reaction methods have been improved to obtain this structure, and among them, the aldol reaction is one of the most effective and popular.

In this thesis, the aldol reaction was carried out by treating our ketones and aldehydes in the presence of DMSO and at 25^{o}C with K_2CO_3, P, P-Fe, and A-Fe catalysts. The synthesized 9 aldol derivatives were purified by column chromatography with hexane/ethyl acetate (8/3) solvent mixture. Of the isolated aldol derivatives, **4.2.6, 4.2.8,** and **4.2.9** are original.

The structures of the aldol products obtained were elucidated using spectroscopic and chromatographic methods such as IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GC-MS.

January 2022, 88. pages.

Keywords: Aldol Condensation Reactions, Nanoparticles, Fe Nanocatalysts

1. GİRİŞ

1,3-hidroksi karbonil grubu, doğal ürünler ve biyoaktif organik moleküller için vazgeçilmez bir başlangıç maddesidir. Bu yapıyı elde etmek için bir dizi reaksiyon yöntemi geliştirilmiştir ve aralarında aldol reaksiyonu en popüler ve etkili olanlardan biridir [1-6]. Yeşil kimya son yıllarda aldol reaksiyonlarının ilerlemesine büyük katkıda bulunmuştur. Solventsiz katalitik aldol reaksiyonları [7,8] veya sudaki katalitik aldol reaksiyonları [9] süperkritik sıvılar [10-12] veya iyonik sıvılar ile zararlı etkiler azaltılır [13-14]. Aldol reaksiyonları; heterojen kataliz [15], sentetik kiral katalizör, biyokatalizör [16,17] ve biyomimetik katalizörler kullanılarak daha etkili hale getirilebilir [18].

Dimetil sülfoksit (DMSO), biraz su varlığında, organokatalize asimetrik aldol reaksiyonlarında polar aprotik bir çözücü olarak kullanılabilir [19-25]. ABD Çevre Koruma Dairesi'ne (EPA) göre DMSO, sağlığa zararlı olmayan toksik olmayan çözücü olarak sınıflandırılmaktadır [26]

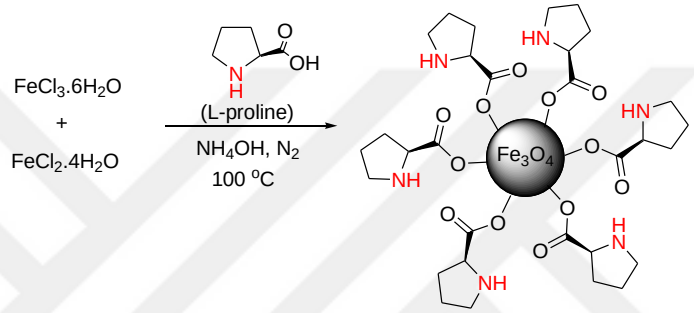
Bu tezin amacı öncelikle önemli biyolojik aktiviteleri bulunan aldol bileşiklerinin türevlerini, çeşitli katalzörler kullanılarak yeni bir sentez metodu geliştirmektir. Aldol türevlerini elde edebilmek için sentez metodu olarak ise aldolizasyon reaksiyonu kullanılmıştır. Optimum reaksiyon şartlarının tespiti için katalizör, sıcaklık, çözücü, reaksiyon süresi ve ekivalent oranları gibi parametreler denenmiştir.

Substratlar

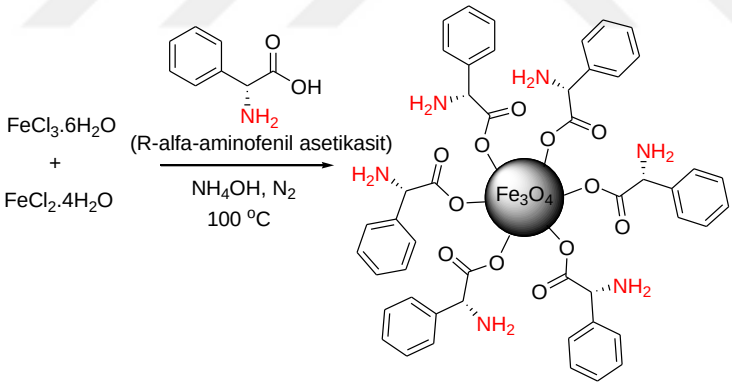
- Çalışmada kullanılan **Ketonlar**
  - Sikloheksanon
  - 4-n-propil sikloheksanon
- Çalışmada kullanılan **Aldehitler**
  - Benzaldehit
  - o- metil benzaldehit (o- tolualdehit)
  - o- hidroksi benzaldehit (Salisilaldehit)
  - o- metoksi benzaldehit
  - m- hidroksi benzaldehit
  - p- nitro benzaldehit

- Çalışmada kullanılan **Katalizörler**
  - **P –** L-Pirolin
  - **P-Fe –** Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizör
  - **A-Fe –** Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizör
  - **K_2CO_3 -** Potasyum karbonat

Ayrıca bu tez çalışmasında kullanılan katalizörlerden L-prolin ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörlerin sentezi yapılmıştır (Şekil 1.2 ve 1.3).



Şekil 1.1: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü



Şekil 1.1: R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü

Kullanılan Reaksiyon ve Şartları

Elde edilen aldollerin hepsi aldol kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyon için α-protonu içeren bir keton ve α- protonu içermeyen bir aldehit kullanılarak 4 adet farklı ürün elde etme olasılığı yok edilmiştir. Reaksiyon için, çeşitli koşullar denenerek en uygun olan ortam bulunmuştur. Bu koşullar orijinaldir. Bu koşullara göre aldol reaksiyonu, keton ve

aldehitlerimize DMSO varlığında ve 25°C' de (oda sıc.), **K_2CO_3, P**, **P-Fe** ve **A-Fe** katalizörleri ile muamele edilerek gerçekleştirilmiştir

Sentezlenen Aldoller

4.2.1 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon

4.2.2 - 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon

4.2.3 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon

4.2.4 - 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon

4.2.5 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon

4.2.6 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

4.2.7 - 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

4.2.8 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

4.2.9 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Bu çalışmada elde edilen 9 adet aldol türevleri kolon kromatografisinde hekzan/etilasetat (8/3) çözücü karışımı ile saflaştırılmış ve yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GC-MS gibi spektroskopik metotlarla aydınlatılmıştır. Sentezlenen aldol türevlerinden **4.2.6, 4.2.8** ve **4.2.9** orijinaldir.

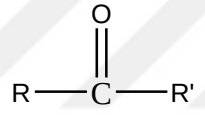
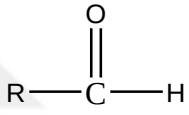
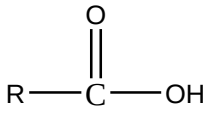
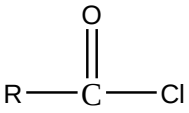
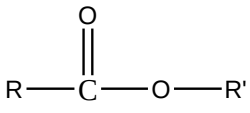
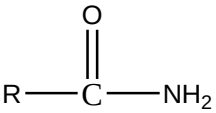
Ayrıca, sözü geçen aldol türevlerinin biyolojik ve antioksidan aktiviteleri de incelenecek ve sentezlenen orijinal 1,3-keto alkollerden çıkılarak elde edilen yeni organokatalizörler organik sentezlerde denenecek ve literatüre kazandırılacaktır.

2. GENEL KISIMLAR

Organik kimya, biokimya ve bioloji için merkezi öneme sahip olan karbonil grubu (C = O) içeren bileşikler, birçok kaynaklarda rastlandığı gibi ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Karbonil bileşikleri her yerdedir. Reaktifler ve çözücüler şeklinde kullanımlarına ek olarak, kumaşların, tatlandırıcıların, plastiklerin ve ilaçların bileşenleri gibi de kullanım alanları mevcuttur. Doğal olarak oluşan halka karbonil bileşenleri, tüm bitki ve hayvanları oluşturan proteinleri, karbohidratları ve nükleik asitleri içerir [27]. Aşağıdaki tabloda bazı yaygın karbonil bileşiklerin sınıfları ve genel formulları gösterilmiştir. (Tablo 2.1)

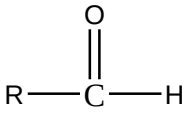
Tablo 2.1: Bazı yaygın karbonil bileşikleri türleri

Sınıf	Genel Formul	Sınıf	Genel Formul
Ketonlar		**Aldehitler**	
Karboksil Asitler		**Klorik Asitler**	
Esterler		**Amitler**	

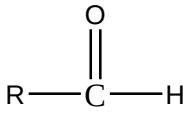
2.1 ALDEHİTLER

2.1.1. Aldehitler Hakkında Genel Bilgi

Aldehit, bir karbon (C) atomunun bir oksijen (O) atomu ile bir çift bağ, bir Hidrojen (H) atomu ile bir tek bağ, bir atom veya atom grubu (genel kimyasal formüllerde R ile gösterilir) ile bir tek bağı paylaştığı, hem doğal hem de antropojenik kaynaklardan elde edilen, çevrede her yerde bulunan karbonil bileşiğidir [28].



Alifatik Akdehit



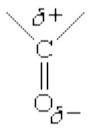
Aromatik Akdehit

Aldehitlerin birçok kaynağı mevcuttur ve kullandığımız ve tükettiğimiz ürünlere ek olarak soluduğumuz havada bulunur. Bu aldehitlere açık havada ve kapalı alanlarda maruz kalma kaçınılmazdır. Tütün sigaraları, e-sigaralar ve alkol gibi yaşam tarzı seçimleri de insanları aldehitlere maruz bırakır. Aldehitler ayrıca gıdalarda, alkolsüz içeceklerde, kozmetik ürünlerinde ve el dezenfektanlarında bulunur. Aldehit metabolizmasını azaltan genetik farklılıklarla birlikte bu aldehit kaynaklarına maruz kalma, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıkların gelişme riskini etkileyebilir [29].

Aldehitler reaktif türler olduğundan, genellikle vücut için toksiktirler. Aldehitlerle ilgili toksisiteyi ve patogenezi azaltmak için insan vücudu, aldehit oksidazlar, sitokrom P450 enzimleri, aldo-ketoredüktazlar, alkol dehidrojenazlar, kısa zincirli dehidrojenazlar/redüktazlar ve aldehit dehidrojenazlar (ALDH'ler) dâhil olmak üzere çeşitli aldehit metabolize edici enzim sistemleri içerir. Bu enzim sistemleri, katalitik olarak onları daha az zararlı ve kolayca atılan ürünlere dönüştürerek vücuttaki düşük seviyede aldehitleri korur [30].

2.1.2. Fiziksel Özellikleri

Hidrokarbonlar ve aldehitler arasındaki tek yapısal fark karbonil grubunun varlığıdır ki, hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerdeki farklılıklardan sorumlu olan bu gruptur. Farklılıklar, karbonil grubunun doğası gereği polar olması nedeniyle ortaya çıkar; yani, C=O bağını oluşturan elektronlar oksijene karbondan daha yakın çekilir. Bu oksijene kısmi bir negatif yük ve karbona kısmi bir pozitif yük verir. Bir karbonil grubunun polaritesi, kısmi bir yükü belirtmek için genellikle Yunanca delta (δ) harfi kullanılarak temsil edilir [31].



Bir polar molekülün negatif ucu, aynı maddenin veya farklı bir maddenin bir molekülü olabilen başka bir polar molekülün pozitif ucuna çekilir. Karbonil grubunun polaritesi,

özellikle erime noktası ve kaynama noktası, çözünürlük ve dipol momentinin fiziksel özelliklerini etkiler. Hidrokarbonlar, yalnızca hidrojen ve karbon elementlerinden oluşan bileşikler , esasen polar değildir ve bu nedenle düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptir. Karbonil içeren bileşiklerin erime ve kaynama noktaları oldukça yüksektir. Büyük farkın nedeni, polar moleküllerin, polar olmayan moleküllerden daha fazla çekime sahip olmaları ve onları ayırmak için daha fazla enerji ve dolayısıyla daha yüksek bir sıcaklık gerektirmesidir [32,33].

Aldehitler polar moleküllerdir. Esasen sıvı halde olan aldehitlerin ilk dört üyesi olan ($C_{(1-4)}$) metanal (formaldehit), etanal (asetaldehit), propanal (propiyonaldehit) ve butanal suda çözünür moleküller olup, karbon sayı arttıkça çözünürlüğü azalır, kaynama noktaları yükselir. Kaynama noktaları aynı sayda karbon içeren hidrokarbonlardan yüksek olmasına karşın hidrojen bağı içermediğinden aynı sayıda karbona sahip alkollerden daha aşağıdır. Parfüm yapımında da kullanılan büyük moleküllü aldehitler hoş kokuya sahiptir [34].

Aldehitlerin erime, kaynama sıcaklıkları ve yoğunlaşma sıcaklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Seçilmiş aldehitlerin fiziksel özellikleri

Aldehitin adı	**Formülü**	**E.N. (ºC)**	**K.N. (ºC)**	**Yoğ. (20 ºC)**
Formaldehit	HCHO	-92	-21	0,815
Asetaldehit	CH_3CHO	-121	21	0,783
Propiyonaldehit	CH_3CH_2CHO	-81	49	0,807
n-butiraldehit	$CH3CH_2CH_2CHO$	-99	76	0,817
n-Valeraldehit	$CH_3(CH_2)_2CH_2CHO$	-91	103	0,810
n-Kaproaldehit	$CH_3(CH_2)_3CH_2CHO$	-42	135	0,814
n-Heptaaldehit	$CH_3(CH_2)_4CH_2CHO$	-43.3	152.8	0,850
İzovaleraldehit	$(CH_3)_2CHCH_2CHO$	-51	92.5	0,803
Fenilasetaldehit	$C_6H_5CH_2CHO$	34	195	1,027
Akrolein	$CH_2=CHCHO$	-88	52.5	0,841

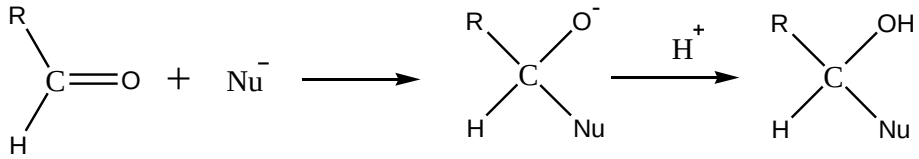
Krotonaldehit	$CH_3CH=CHCHO$	-76.5	104	0,859
Benzaldehit	C_6H_5CHO	-26	179	1,041

Aldehitlerin ilk üyesi olan formaldehit (metanal) gaz halde bulunmasına karşın, genellikle suda yüzde 37'lik bir çözelti olarak işlenir. Tabaklama, koruma ve mumyalamada ve bitkiler ve sebzeler için mikrop öldürücü, mantar ilacı ve böcek ilacı olarak kullanılır, ancak en büyük uygulaması belirli polimerik malzemelerin üretimindedir. Plastik Bakalit, formaldehit ve fenol arasındaki reaksiyonla yapılır. Lineer bir zincir olmayıp üç boyutlu bir yapıya sahiptir. Benzer üç boyutlu polimerler formaldehitten ve melamin bileşiklerinden yapılır. Bu polimerler sadece plastik olarak değil, daha da önemlisi yapıştırıcı ve kaplama olarak kullanılmaktadır. Kontrplak, bu polimerlerden biri ile birbirine yapıştırılmış ince ahşap levhalardan oluşur. Bakalite ek olarak, ticari isimleri Formika ve Melmac olan formaldehitten yapılan bazı polimerler için kullanılır [35].

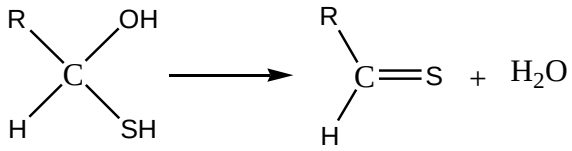
2.1.3. Kimyasal Özellikleri ve Reaksiyonları

Aldehitlerin kimyasal tepkimelere karşı çok etkili olmasının sebebi karbonil grubunun polarlığıdır. Bu sayede aldehitler katılma ve kondenzasyon tepkimeleri verir. Aldehitler indirgen özelliğe sahip olmasının sebebi karbonil grubuna bağlı hidrojenin çok zayıf olmasıdır. Aldehitler, organik sentezde önemli başlangıç malzemeleri ve ara maddelerdir, çünkü çok çeşitli reaksiyonlara girerler ve birçok sentetik yöntemle kolayca elde edilebilirler. Bu bileşiklerin reaktivitesi, büyük ölçüde yapılarının iki özelliği aracılığıyla ortaya çıkar: karbonil grubunun polaritesi ve mevcut olan herhangi bir a-hidrojeninin asitliği [36].

Aldehitler polar moleküllerdir ve birçok reaktif elektron eksikliği olan atomları arar. Bu tür reaktiflere, çekirdeği seven anlamına gelen nükleofiller denir. Bir nükleofil, yeni bir kovalent bağ oluşturmak için pozitif yüklü bir merkezle paylaşabileceği elektronlara sahiptir. Karbonil bileşiklerinin pek çok reaksiyonu, bir karbonil grubunun karbon atomuna bir nükleofilin (Nu^- olarak kısaltılır) saldırısıyla başlar, ardından şimdi negatif yüklü oksijen ile pozitif bir hidrojen iyonunun kombinasyonu gelir [37].



Asidik koşullar altında, pozitif hidrojen iyonunun önce karbonil oksijene eklenmesi ve ardından nükleofilin karbonil karbonuna saldırmasıyla bu dizi tersine çevrilebilir. Bazı durumlarda reaksiyon bu adımla sona erer, ancak diğer birçok durumda bir veya daha fazla ardışık adım vardır, en yaygın olanı su kaybıdır. Yeni oluşan —OH grubu, bitişik bir atomdan bir hidrojen ile birlikte ayrılır. Sonuç, karbon ve nükleofil arasında bir çift bağ oluşumudur. Örneğin karbonil grubuna eklenen nükleofil bir kükürt atomuysa, su kaybı bir C=S bağı verir [38].

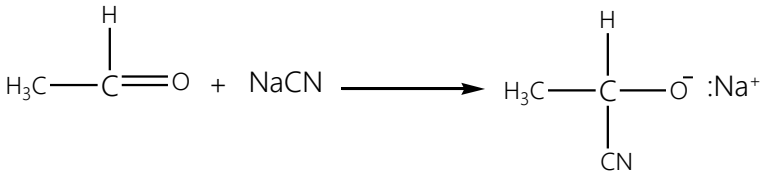


Tatomerizm nedeniyle, karbonil grubuna bitişik karbon atomu da, eğer o karbon atomu bir hidrojen atomuna (bir a-hidrojen) sahipse saldırıya açıktır; bu tür karbonil bileşiklerinin birçok reaksiyonu, a-hidrojenin değiştirilmesini içerir [39].

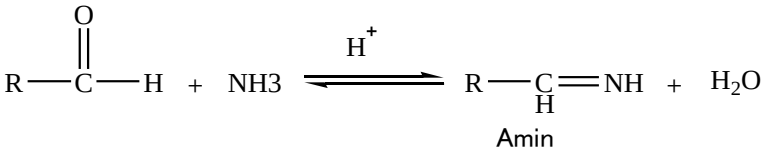
Katılma Tepkimeleri:

Aldehitlerin katılma tepkimesi vermesinin sebebi karbonil grubunda yerleşen pi bağının açılmasıdır. Bu zaman (eksi) yüklü atom veya gruplar + (artı) yüke sahip olan karbon atomuna bağlanmakta, + yüklü olan atom veya gruplar ise negatif yüklü olan oksijen atomuna bağlanmaktadır. Halojenlerin aldehitlere katılaması müşahede edilmemiştir.

NaCN ve Amonyak katılması:

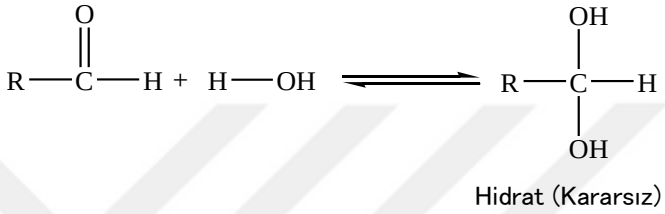


Asetaldehit Tuz bileşiği



Kararsız hidrat bileşiklerinin oluşması aldehitlere su katılması sonucu mümkün olur. Karbonil bileşiği ile bu bileşikler çözeltide dengeli oranda bulunur.

Aldehitlere su katılması:



Bunlardan başka, HCl katılması, NaHSO3 katılması, alkol katılması ve b. Katılma reaksiyonlarını misal göstermek mümkün.

Yükseltgenme ve İndirgenme Tepkimeleri:

Aldehitler, birincil alkollerin bir basamak yükseltgenmesi sonucu, organik (karboksilli) asitler ise aldehitlerin bir basamak yükseltgenmesi neticesinde oluşur. Aldehitler hem indirgenebilir hem de yükseltgenebilir (Cannizaro Reaksiyonu) [40].

Asidik ortamda yükseltgen madde olarak $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$ ve Ag_2O gibi maddeler kullanılır:

$$2\ RCHO + NaOH \longrightarrow RCOONa + RCH_2OH$$

$$2\ RCHO \xrightarrow{(O)} RCOOH \qquad (O) = K_2Cr2O_7,\ KMnO_4 \text{ ve } Ag_2O$$

Yanma Tepkimeleri:

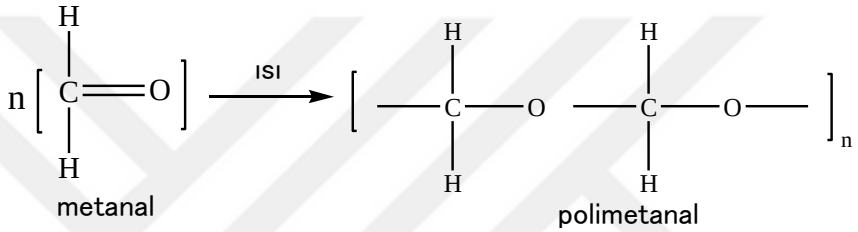
Diğer organik bileşiklerde olduğu gibi aldehitler de yanma tepkimeleri verirler. Yanma neticesinde sonucunda karbondioksit ve su oluşur:

$$C_nH_{2n}O + (3n - 1)/\ 2O_2 \longrightarrow nCO_2 + nH_2O$$

$$C_4H_8O + 11/\ 2O_2 \longrightarrow 4CO_2 + 4H_2O$$

Polimerleşme Tepkimeleri:

Belirli şartlar ödendiğinde aldehitler polimerleşme reaksiyonuna girerek daha büyük yapılı moleküller oluşturabilirler. Plastik sanayisinin en önemli maddelerinden olan "polimetanal" aldehitlerin ilk üyesi formaldehitin polimerleşmesi sonucu oluşur [41]. Formaldehitin polimerleşme reaksiyonu:



Kondenzasyon tepkimeleri:

Tablo 2.3: Amonyak türevlerinin Kondenzasyon ürünleri

Amonyak Türevleri		**Kondenzasyon Ürünleri**
H_2N-OH	Hidroksilamin	Aldoksim, $R-CH=N-OH$
H_2N-NH_2	Hidrazin	Hidrazon
$H_2N-NH-C_2H_5$	Fenil hidrazin	Fenil hidrazon

Kondenzasyon, daha büyük bir molekül oluşması için iki farklı madde molekülünün reaksiyona girerek küçük ve polar bir molekül (H_2O, NH_3, HCl gibi) ayırmasına denir. Büyük moleküllü bir aldehit türevi oluşması için aldehit ile amonyağın bir türevi arasından H_2O ayrılmaktadır [42].

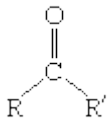
2.2. KETONLAR

2.2.1. Ketonlar Hakkında Genel Bilgi

Ketonların aldehitlerle birçok ortak özellikleri vardır. Her iki sınıfın üyelerinin genel formülü aynı olmakla birlikte ($C_nH_{2n}O$), her iki bileşikte de karbonil grubu bulunmakta olup, polar moleküllerdir. Molekülleri arasında Wan Der Waals ve dipol – dipol bağları oluşmaktadır ve her iki sınıfın bileşikleri suda iyi çözünürler. Sudaki çözünürlükleri moleküllerindeki C sayısı arttıkça azalır. Eşit sayıda C atomu içeren hidrokarbonlardan ve eterlerden daha yüksek erime ve kaynama noktalarına sahip olsa da, aynı sayıda C atomuna sahip olan alkol ve karboksilik asitlerden daha düşüktür [43].

Aldehitler ve ketonlar arasındaki en önemli farklardan biri aldehitler tollens ve fehling çözeltisine etki ederlerken, ketonlar tollens ve fehling çözeltisine etki etmez. Bununla birlikte, aldehitler indirgen ve yükseltgen özellik gösterir, ancak ketonlar yükseltgendirler ama indirgen değildirler. Aldehitlerin kaynama noktaları izomerleri olan ketonlardan daha düşük olmakla birlikte, aldehitler polimerleşirler, ketonlar ise aseton hariç polimerleşmezler [44].

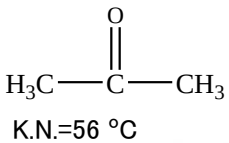
Keton, bir karbon (C) atomunun bir oksijen (O) atomu ile bir çift bağ, iki atom veya atom grubu ile iki tek bağı paylaştığı, önemli fizyolojik özelliklere sahip, doğal ve sentetik steroid hormonları dâhil olmak üzere çeşitli şekerlerde bulunan ve tıbbi kullanım alanı geniş olan karbonil bileşiğidir [45].



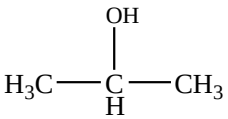
Endüstride büyük ölçekte sadece az sayıda keton üretilir. Çok çeşitli yöntemlerle sentezlenebilirler ve hazırlanma kolaylıkları, göreceli stabiliteleri ve yüksek reaktiviteleri nedeniyle neredeyse ideal kimyasal ara ürünlerdir [A20]. Birçok karmaşık organik bileşik, yapı taşları olarak ketonlar kullanılarak sentezlenir. Özellikle; patlayıcı, cila, boya ve tekstil üreten endüstrilerde çözücü olarak yaygın şekilde kullanılırlar. Ketonlar ayrıca, tabaklamada, koruyucu olarak ve hidrolik sıvılarda kullanılır [46].

2.2.2. Fiziksel Özellikleri

Ketonlar polar yapılı organik bileşikler olduğundan suda kolaylıkla çözünürler ve kaynama noktaları aynı karbon sayılı apolar bileşiklere göre ve izomeri olan aldehitlere göre daha yüksektir. Ancak hidrojen bağı bulunduran alkol ve karboksilik asit gibi bileşiklerden daha düşük kaynama noktasına sahiptirler. Aldehitlerde olduğu gibi moleküllerin büyüklüğü arttıkça sudaki çözünürlükleri azalır [47].



K.N.=56 °C
Aseton



K.N.=83 °C
İzopropanol

Ketonların en önemli üyelerinden biri olan aseton, tatlı kokulu, sıvı halde bulunan, suda istenilen nispette çözünebilen, birçok organik bileşiği çözen, düşük kaynama noktası sebebiyle buharlaşma yoluyla uzaklaştırılması kolay olduğundan kullanılan en önemli endüstriyel çözücülerden biridir [48]. Boyar maddelerin hazırlanmasında çözücü olarak sıvı ketonlar kullanılır.

Birçok meyveye; dut, kiraz, çilek gibi meyvelerin ve mantarların tadını veren maddeler ketondur. Küçük mol kütleli ketonlar renksizdir ve hoş bir kokuya sahiptir.

Tablo 2.4: Seçilmiş ketonların fiziksel özellikleri

Aldehitin adı	Formülü	E.N. (ºC)	K.N. (ºC)	Yoğ. (20 ºC)
Aseton	CH_3COCH_3	-95	56	0,792
Etil metil keton	$CH_3COC_2H_5$	-86	79,6	0,809
Dietil keton	$C_2H_5COC_2H_5$	-39,8	101,7	0,814
2-Heksanon	$CH_3COC_4H_9$	-57	128	0,811
Pinakolon	$CH_3COC(CH_3)_3$	-49,8	106,3	0,801
Benzofenon	$C_6H_5COC_6H_5$	-48,1	305,9	1,146

2.2.3. Kimyasal Özellikleri ve Reaksiyonları

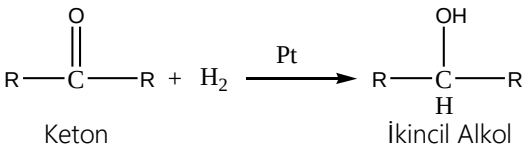
Ketonlar, yakından ilişkili oldukları aldehitlerden az olsa da daha reaktiftir. Kimyasal aktivitelerinin çoğu karbonil grubunun doğasından kaynaklanmakta olan ketonlar kolaylıkla çok çeşitli kimyasal reaksiyonlara girerler. Bunun başlıca nedeni, karbonil grubunun oldukça polar olmasıdır; yani, eşit olmayan bir elektron dağılımına sahip olması karbon atomuna kısmi bir pozitif yük verir ve onu pozitif yüklü merkezlere çeken türler olan nükleofillerin saldırısına açık hale getirir [49].

Bir ketonun α-hidrojeni, normal bir alkanın hidrojeninden (pKa ≈ 50) çok daha asidiktir (pKa ≈ 20). Bunun nedeni, ayrışma yoluyla oluşan enolat iyonunun rezonans stabilizasyonudur. α-hidrojenin bağıl asitliği, ketonların ve diğer karbonil bileşiklerinin enolizasyon reaksiyonlarında önemlidir [50].

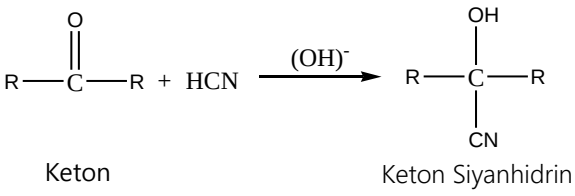
Katılma Tepkimeleri:

Pi bağının açılması ile katılma tepkimesi veren ketonların bu tepkimeyi vermesinin sebebi karbonil grupunun polar özelliğinin olmasıdır. Böylece, katılma tepkimelerinde yükü pozitif olan karbon atomuna yükü "-"olan atom veya gruplar, yükü negatif olan oksijen atomuna ise yükü "+" olan atom veya gruplar bağlanır. Ketonlara α konumunda değiştirilebilecek hidrojen içermediğinden halojen "X" katılmaz.

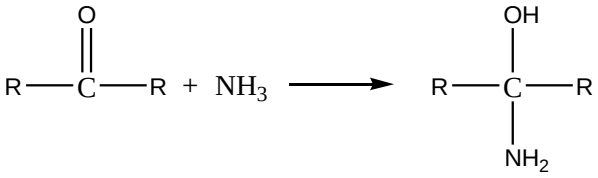
H_2 katılması:



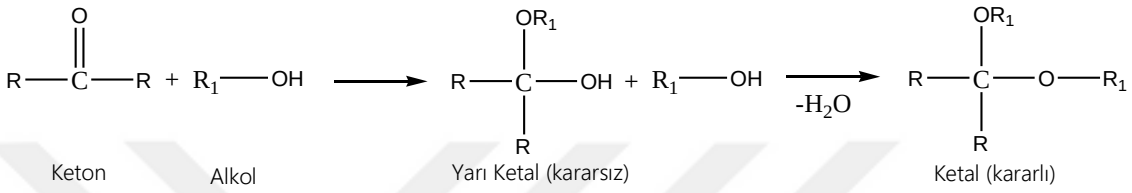
HCN katılması; bazik ortamda HCN ile küçük moleküllü ketonlar katılma ürünü vermektedir. Aseton siyanhit ısıtıldığında akrilonitril bileşiğine dönüşmekte ve akrilonitril de hidrolizlendiğinde akrilik asidi vermektedir:



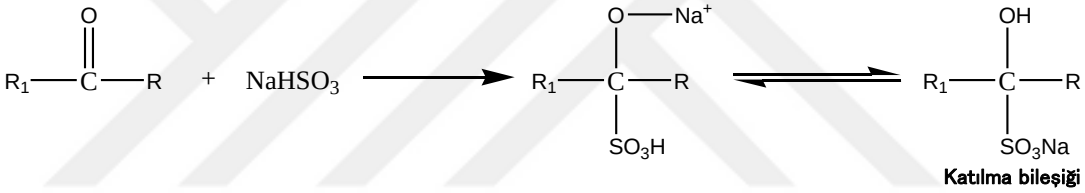
NH3 katılması; alifatik aldehitler, NH3 ile katılma tepkimesi vermektedir:



Alkol katılması; ketonlara alkol katıldığında alkol grubu içeren eterler oluşmaktadır:

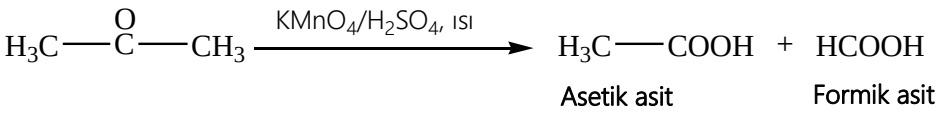


NaHSO3 (sodyum bisülfit) katılması; bu tepkime metil ketonlar için geçerlidir:



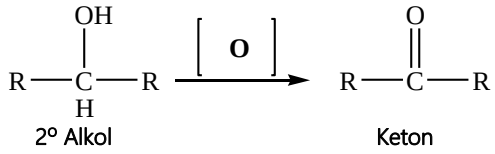
Yükseltgenme ve İndirgenme Tepkimeleri:

Ketonların kolay kolay yükseltgenmemesinin sebebi karbonil grubunda hidrojen atomunun bulunmamasıdır. Aldehitler Tolens ve Fehling belirteçleriyle tepkimeye girmektedir, ancak ketonlar bu tepkimeyi vermemektedir. Bu, ketonları aldehitlerden ayıran en önemli özelliktir. Etkin koşullarda asimetrik ketonların yükseltgenmesinden dört, simetrik ketonlardan ise iki farklı karboksilik asit elde edilir:



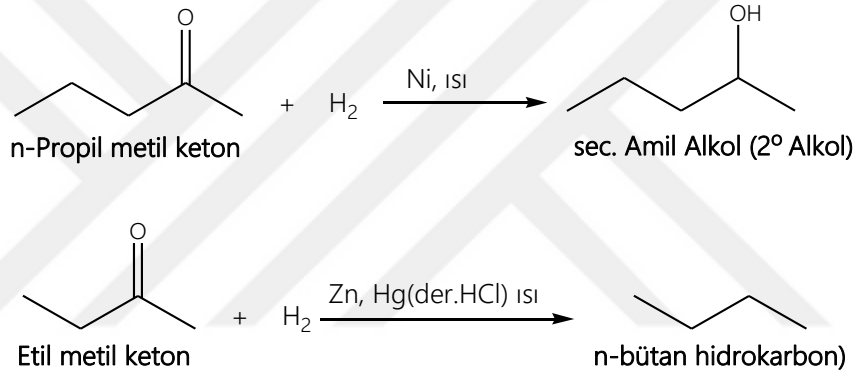
Sekonder alkoller kolayca ketonlara oksitlenir. Reaksiyon keton aşamasında durdurulabilir çünkü ketonlar genellikle daha fazla oksidasyona dirençlidir. Sekonder alkolün bir ketona oksidasyonu, çoğu zaman oksitleyici ajan, çoğunlukla kromik asit (H_2CrO_4), piridinyum klorokromat (PCC), potasyum permanganat ($KMnO_4$) veya manganez dioksit (MnO_2) ile gerçekleştirilebilir. Birkaç istisna dışında (sikloheksanon, $C_6H_{10}O$'nun adipik asit,

$HO_2C[CH_2]_4CO_2H$, naylon-6,6 yapmak için kullanılan bir bileşime oksidatif bölünmesi gibi), ketonların oksidasyonu sentetik olarak yararlı değildir [51].



$$R_2CHOH \rightarrow R_2CO$$

Ketonlar, indirgendiklerinde ilgili oldukları 2º alkollere ya da hidrokarbonlara dönüşür. Katalitik hidrojenlenme ile 2º alkoller, Clemensen indirgenmesi ile de hidrokarbonlar oluşur:

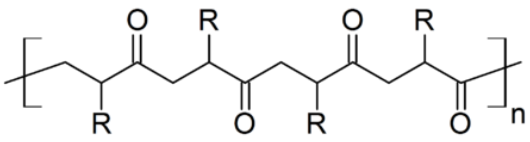


Yanma tepkimeleri; ketonlar da diğer organik bileşikler gibi yandığı zaman CO_2 ve H_2O verir:

$$C_nH_{2n}O + (3n - 1)/2\ O_2 \longrightarrow nCO_2 + nH_2O$$

$$C_3H_6O + 4\ O_2 \longrightarrow 3\ CO_2 + 3\ H_2O$$

Ketonlar aseton hariç polimerleşemezler [52].



2.3. ALDOLLER

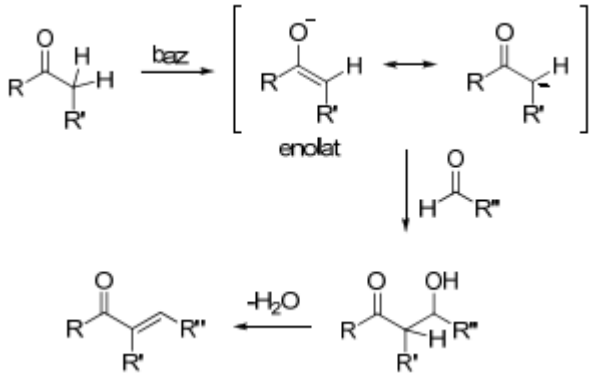
2.3.1. Aldoller Hakkında Genel Bilgi

İsmini aldehit ve alkollerden alan, organik kimyada önemli sınıf oluşturan, organik kimyada karbon-karbon bağları oluşturmanın bir yolunu ortaya çıkaran aldol reaksiyonu birbirlerinden bağımsız olarak 1869'da Rus kimyager Alexander Borodin ve 1872'de Fransız kimyager Charles-Adolphe Wurtz tarafından keşfedildi.

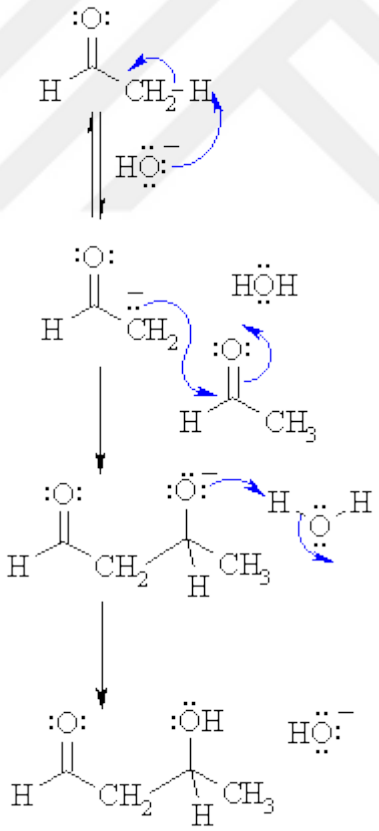
Asimetrik aldol reaksiyonları, organik kimyada biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerin sentetik versiyonlarını yaratma açısından çok önemli bir role sahiptir. Sıkı stereokimyasal kontrol ile karbon-karbon bağları oluşturan reaksiyonları, çoğu yeni ilaç olma potansiyeline sahip karmaşık biyomolekülleri sentezlemek ve biyosentetik bileşikleri daha derinden anlamak için kullanıldı. Aldol reaksiyonu, doğanın kimyasıyla kolayca uyum sağlar. 1975'te asimetri ve enzim eylemi üzerine yaptığı çalışmalardan dolayı Nobel kimya ödülünü kazanan John Cornforth'un dediği gibi: "Doğa, aldol ve ilgili kondenzasyonlar için bir miktar eğilimi olan bir organik kimyager gibi gözükmektedir." [53].

2.3.2. Aldol Kondenzasyonu

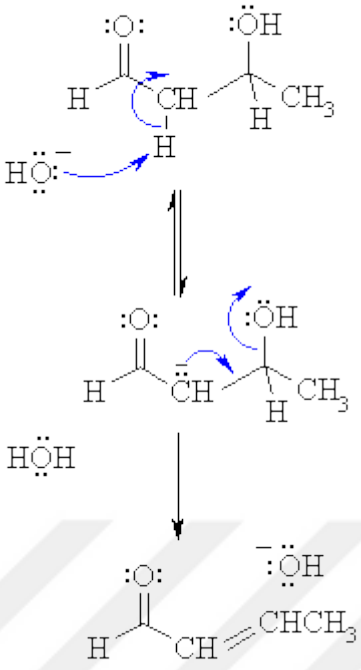
Organik kimyada sıklıkla kullanılan reaksiyonlardan biri de Aldol kondenzasyon reaksiyonlarıdır [A29-A32]. Sık sık karşılaşılan şekli keton bileşiğinden oluşan enolatın, herhangi bir aldehite atak yapması neticesinde α,β-hidroksi keton (aldol = aldehit + alkol) meydana gelişidir. α,β doymamış karbonil bileşiklerinin elde edilmesi çoğunlukla aldol ürünün bir molekül suyu kenarlaştırmasıyla mümkün olur. Birçok farmasötiklerin yapısında ve doğal bileşiğin yapısında elde edilen bu bileşikler mevcuttur. Aldol motifini içeren bileşiklere örnek olarak, bağışıklık sistemini etkileyen FK506, antifungal özelliği olan amfoterisin ve tetrasiklin antibiyotikleri göstere biliriz. Bu örneklerde aldol motifini içeren bileşikler kullanılmaktadır [54].



Bazik ortamda α hidrojeni içeren keton ya da aldehitlerden aldoller elde edilir. Aldehitlerin bu tepkimeye daha kolay girdiği ve aldehit kullanıldığında ürünün verimi daha fazla olduğu bellidir. Aşağıda mekanizmasıyla birlikte asetaldehitin aldol oluşum tepkimesi yer almaktadır. Aldol oluşumları için aşağıdaki mekanizma geçerlidir:



Ürünü tepkime ortamından ayırmadan ısıtırsak ürün su kaybederek α-β doymamış keton veya aldehit elde ederiz:



2.3.3. Aldol reaksiyonlarının mekanizması

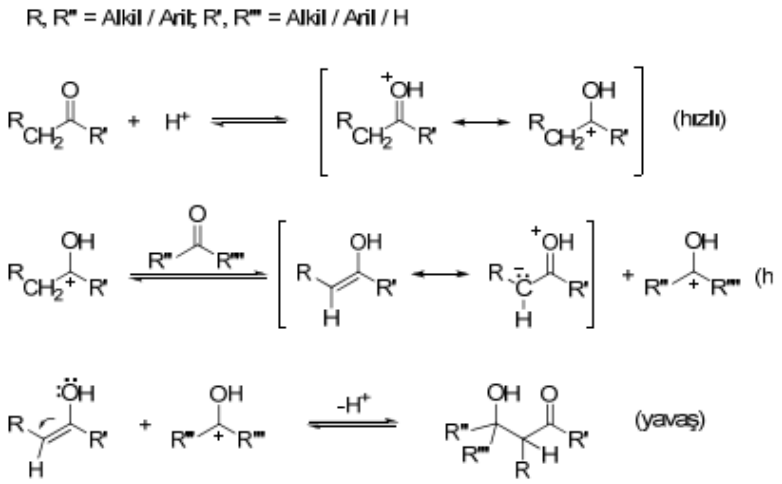
İki temel mekanizma ile Aldol reaksiyonlarını inceleyebiliriz. Bunlardan ilki asit katalizörlü mekanizmadır ki buna "enol mekanizması" da demek mümkün. "Enol mekanizması"; enol ya da enol eter türevlerini oluşturan aldehit ve keton gibi karbonil bileşiklerin bu sayede nükleofil olarak davranmasıı ve protonlanmış olan başka bir karbonil bileşiğine atak etmesidir.

İkinci mekanizma ise "enolat mekanizmasıdır" ki bu enollerden daha güçlü nükleofil olan enolatları oluşturmak için baz katalizör eşliğinde karbonil bileşiklerinin proton vererek diğer karbonil bileşiğine ait elektrofil özelliğindeki karbonil karbonuna atak ettiği mekanizmadır. Zimmerman-Traxler'in önerdiği "Sandalye Konformasyonu Üzerinden 6'lı Geçiş" bu mekanizmayı açıklamak için başka bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

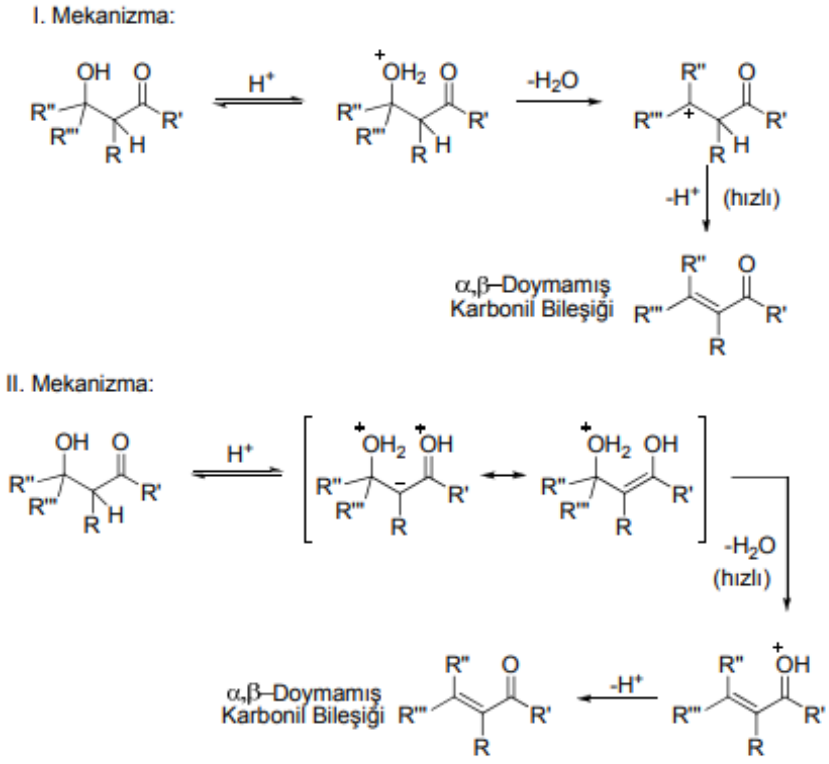
Enol mekanizması:

Keto-enol tautomerizasyonu gerçekleşmesi için reaksiyonu başlatmaktan ötürü asit katalizörden yararlanılabilir. Aynı zamanda diğer karbonil bileşiğini aktive eden Asit katalizörüdür. Bu durumda Asit katalizörü diğer karbonil bileşiğinin elektrofilik özelliğini arttırmış bulunur. Nükleofilik yapıdaki α-Karbonu olan enol, diğer protonlanmış karbonil

bileşiğine atakta bulunarak aldol bileşiğini oluşturur. α,β-doymamış karbonil bileşikleri elde edilmesini ise bu prosedürün devamında gelen dehidratasyon aşaması sağlar. Aldol kondenzayonu asit katalizör eşliğinde vuku bulduğunda dehidratasyon aşaması oldukça hızlıdır. Doymamış ürün eldesi dehidratasyon aşamasının hızlı ve kolay olduğunu gösterir. Ayrıca oluşan enolün kararlılığı ve reaktivitesi bu mekanizmanın en önemli özelliğidir [55].

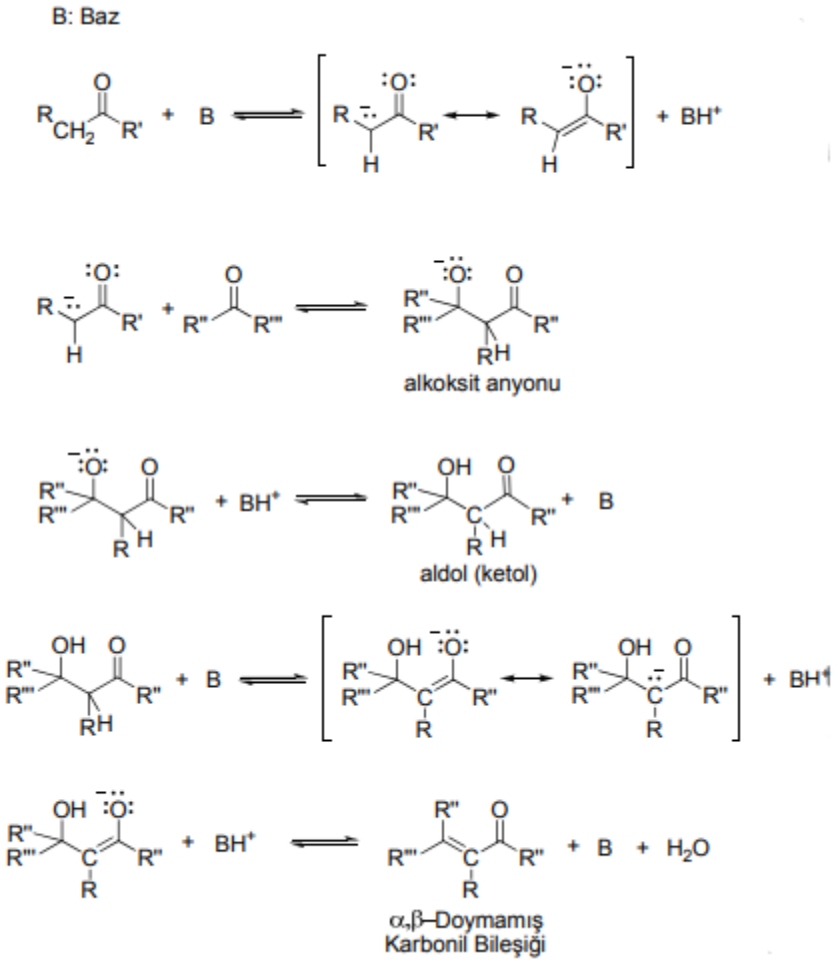


Enolatın asidik ortamda oluşmuş karbokatyon ile reaksiyonundan oluşan aldolden su çıkması iki farklı mekanizma ile açıklanabilir:



Enolat mekanizması:

Hidroksit veya alkoksit gibi baz olan katalizör kullanılırsa diğer molekülün karbonil grubuna oluşmuş enolatın nükleofilik atağı neticesinde aldol reaksiyonları gerçekleşir. İlk aşamada beklenen aldol ürününün alkoksit tuzu oluşmaktadır. Sonrasında aldol ürünü ortamdan alınan proton ile oluşur ve doymamış karbonil bileşiği dehidratasyon aşaması ile elde edilir:



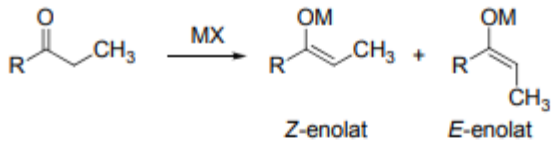
Tüm basamakların tersinir olması bu mekanizmanın en önemli özelliğidir. Protonun ayrılması kolaylaşması için reaksiyon özellikle; metanol, su gibi polar protik solventler eşliğinde gerçekleşmelidir. Böylece, enolat anyonunun oluşumu artmış olur [56]. Bu koşullarda reaksiyonun geriye dönüşünün yavaşladığı görülür [57].

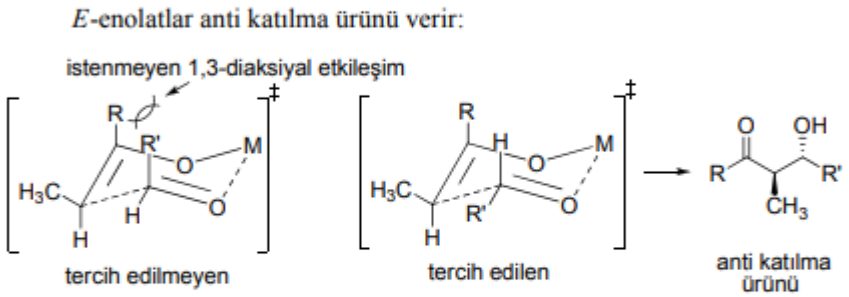
Enolat anyonu oluşumu daha güç olması için hekzan, eter gibi aprotik kullanılmaktadır [58].

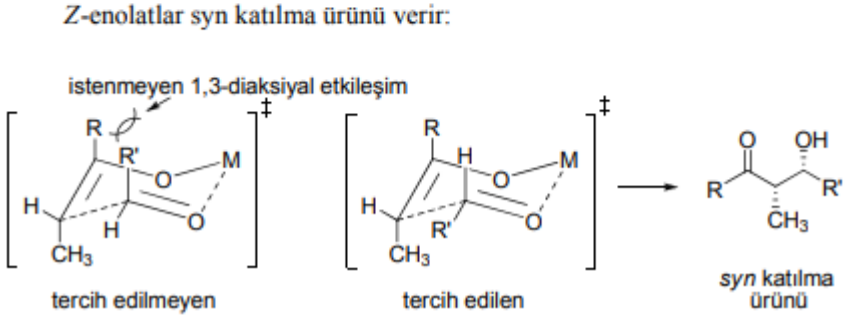
Enolat anyonu meydana getirmek üzere bazın aldehit veya keton üzerine hücumu ile reaksiyon başlar. Yeni bir karbon-karbon bağı meydana getirmek için ise oluşan enolat anyonu diğer aldehit veya ketonun karbonil grubuna atak yapar. Oluşan alkoksit, baz ya da çözücü ile protonlanır ve ortam şartlarına (sıcaklık, reaksiyon süresi, katalizörün cinsi…) ve aldol veya ketolün α-hidrojen içerip içermemesine bağlı olarak dehidratasyon tepkimesiyle reaksiyon tamamlanır.

Zimmerman-Traxler modeli:

Zimmerman ve Traxler 1957 yılında öne sürmüş oldukları tezde bazı aldol reaksiyonlarının sandalye konformasyonu üzerinden 6'lı halka geçiş sistemi ile oluştuğunu iddia etmişlerdir [59]. Onların tezine göre E-enolatlar anti ürün vermekle birlikte Z-enolatlar syn ürün verirler. Altı üyeli halka geçiş sisteminde seçiciliği kontrol eden faktörlerden biri sübstituentlerin ekvatoryal konumu tercih etmeleridir. Geçiş sırasında 1,3-diaksiyal etkileşme tercih edilmez [60].







2.4. KATALİZÖRLER

2.4.1. Katalizörler Hakkında Genel Bilgi

Dünya şu anda atmosfer, enerji ve çevre ile ilgili muazzam sorunlarla karşı karşıya olduğundan, kataliz yenilikleri enerji, sentez süreci ve çevresel alanlar için kritik hale gelmenin tüm işaretlerine sahiptir. Yeni kimya çağı, esas olarak çevresel yönlere odaklanan yenilikçi tekniklerin yoluna doğru kaymakta olup reaksiyonun her bir bileşeni, reaksiyonun verimini ve kalitesini etkilemeden, tehlikeli olmayan solvent (su) ve solventsiz sentez veya ucuz katalizör kullanımı gibi çevre dostu kavramlar temelinde araştırılır. Heterosiklik çekirdeğin sentezi, çok çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu için organik sentezin önemli bir bölümünü oluşturur. Katalizör, ultrason ışıması ve mikrodalga ışıması kullanımını içeren sentez için çeşitli yöntemler benimsenmiştir. Bu yöntemlerin kendi avantajları olmasına rağmen, pahalı aletler, erişilemeyen malzemeler, geri dönüştürülemez ve seçici olmama vb. gibi bazı dezavantajları da vardır. Bunların üstesinden gelmek için uygulanan organokatalizörlerin ve nanokatalizörlerin rolü göz ardı edilmeyecek seviyeye ulaşmıştır [61].

2.4.2. Organokatalizörler

Bir kimyasal reaksiyonu aktive eden karbon, hidrojen, oksijen, nitrojen, kükürt veya fosfinden oluşan organokatalizör küçük moleküller yeşil kimya için vazgeçilmez bir bileşen haline gelmiştir. Tüm katalizörler genel olarak sürdürülebilir olsa da, organik katalizörler yeşil kimyanın 12 ilkesinin ötesine geçer. Lewis asitlerini metaller kolaylıkla oluşturmaktadır, ancak, heteroatom merkezli Lewis bazı oluşturmaya organik katalizörler meyillidir. N- ve P-temelli yapılar bu katalizörler arasında en çok çalışılan katalizörlerdir. Fosforlu katalizörlerden ziyade amin katalizörlerin daha sık kullanılmasının sebebi azotun doğadaki bolluğunun fosfordan daha çok olmasıdır [62].

Organokatalizörler, hava veya suya duyarlı olmayan hafif koşullar altında çeşitli fonksiyonel gruplarla reaksiyona girdiklerinden, enerji tasarrufu sağlayan ve maliyetleri düşüren bir hedef bileşiği belirlemek için gereken sentetik adımların sayısını azaltabilir. Metal olmayan katalizörler olarak bu ürünler çevreye zararlı değildir, doğal olarak toksik değildir ve metalik atık üretmez. Verimlilikleri, kararlılıkları, saflıkları ve seçicilikleri nedeniyle organokatalizörler, küçük moleküllü ilaç keşfinde ve karmaşık moleküler yapıların tasarlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [63].

Organokatalizörleri kullanan bazı yaygın organokatalitik reaksiyonlar, Diels-Alders, Michael veya Mannich asimetrik reaksiyonları, Shi epoksidasyonu, 1,3-dipolar siklo eklemeleri, Friedel-Crafts alkilasyonları, a-klorlamaları, a-florlamaları ve transfer hidrojenasyonlarıdır. Bu reaksiyonlarda başlatma, substrattan elektronları veya protonları sağlayan veya çıkaran organokatalizör aracılığıyla gerçekleşir. Bu nedenle organokatalizörler genellikle Lewis bazları, Lewis asitleri, Bronsted bazları ve Bronsted asitleri olarak sınıflandırılır [64].

2.4.3. Nanokatalizörler

Son yıllarda nanoteknolojinin ilerlemesi ile katalitik aktiviteler ve ileri katalizör araştırmalarının dönüşümü görülmüştür. Kuşkusuz, nanomalzemelerin katalizde ve daha da önemlisi inorganik nano parçacıkların kullanımı, dünya çapında yaratıcı ve daha yeşil konvansiyonlar yaratmak için birçok araştırma girişimini çekmiştir. Bu nanopartiküller katalizör veya aracı olarak kullanılabilir ve su gibi yeni bir ortamda reaktan prosedürünü teşvik edebilir. Ayrıca, küçük boyutlarına ve genişlemiş yüzey alanlarına atfedilebilecek şekilde, nano-katalizörler, genişletilmiş bir yanıt oranı göz önüne alındığında, homojen ve heterojen kataliz arasındaki ara yüzde ilginç bir aday sunarak açıkça artmıştır. Ayrıca, nanopartiküller, ilginç doğal özelliklerinden dolayı ekstra reaktan fonksiyonellikleri sağlar. Bu doğrultuda, çevre dostu ve daha uygun fiyatlı katalizör arayışında nano kataliz, bilimde akademik ve endüstriyel alanlarda geniş çapta uygulanan önemli bir alana dönüşüyor [65].

Metal nanopartiküller (NP'ler) elektronik, optik ve malzemelerde geniş bir uygulama alanına sahiptir. Geniş yüzey alanı-hacim oranı ve boyut etkisinden kaynaklanan gelişmiş katalitik aktiviteleri özellikle ilgi çekicidir. Potansiyel katalizörler olarak çeşitli metal NP türleri sentezlenmekle birlikte, birçok durumda, üretilen NP'lerin miktarı, katalitik özelliklerini kolayca değerlendirmek için çok küçüktür. Mikrolitre hacimli mikroreaktörlerin geliştirilmesi, küçük miktarlarda katalitik malzemelerle kimyasal reaksiyonların yürütülmesine izin verir.

Mikroreaktör teknolojisi açısından bakıldığında, basınç düşüşünü düşük tutarken aktif bölgelere reaktanlar tarafından iyi erişilebilirlik sağlamak için hiyerarşik yapılara sahip olmak arzu edilir. Manyetik destek malzemelerinin kullanılması, asil metaller gibi pahalı katalizörler durumunda özellikle çekici olan reaksiyon sonrası katalizör ayırma ve geri dönüşümü kolaylaştırma avantajına sahiptir. Ek olarak, birkaç mikroakışkan sistemin kombinasyonu,

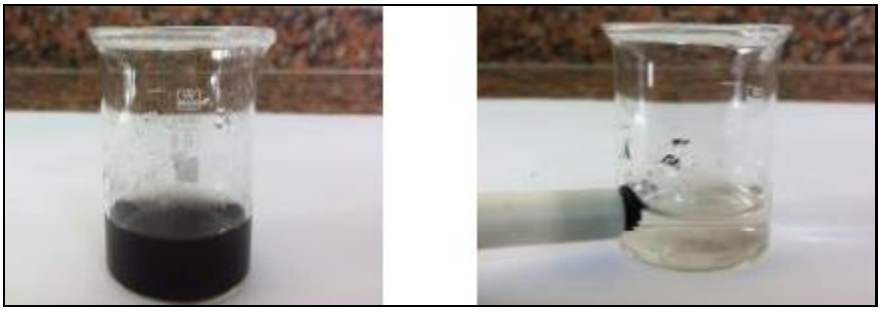
nanokatalizörlerin sentezi, montajı ve karakterizasyonu için ideal bir platform sağlayabilir. Özellikle, böyle bir platform, minimum malzeme kaybıyla son derece kontrollü bir şekilde son derece küçük miktarlarda nanomalzemelerin işlenmesine izin vermektedir [66].

2.3.4 Demiroksit ve Manyetit Nanopartiküller

Son dönemlerde nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, nanopartiküllerin sentezlenmesine, karakterizasyonuna, fonksiyonel hale getirilmesine ve birçok başka alanlardaki uygulamalarda kullanılmasına olanak vermektedir [67].

Nano şeklindeki demir oksit partikülleri tahminen 40 yıldır in vitro tanı çalışmalarında kullanılmaktadır [68]. Uygulamalarda en çok tercih edilen manyetik partiküller arasında demir oksit nanopartiküller önemli yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda başta maghemit manyetit (Fe3O4) ve (Fe2O3) olmakla daha birçok demir oksit partikülü yer almaktadır. Nano boyuttaki manyetik partiküllerin fiziksel ve kimyasal karakteristiklerinin anlaşılmasında ötürü birçok çalışma gerçekleştirilmiştir [69]. Büyük yüzey alanından, kuantum etkileri ve manyetik partiküllerin nano ölçüde, manyetik karakteristikleri değişmekte ve süperparamanyetik karakter elde etmektedir. Bunun nedeni her bir manyetik partikülün kendiliğinde ayrı bir manyetik birim oluşturmasıdır [70].

Manyetit taşıyıcı olarak Fe_3O_4 (manyetit) en kullanışlı ve iyi bilinen malzemelerdendir. Hazırlanma şeklinin kolay ve pratik olması, ferromanyetik özelliğinin kuvvetliliği, kararlı kimyasal özelliği, kansorejen olmaması, oksidasyona duyarlılığının daha az olması, daha az toksik ve geri dönüşümlü olması nedeniyle oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır [71].



Şekil 2.1: Fe_3O_4 nano partiküller a) Serbest halde b) magnet yaklaştırıldığında

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Ketonlar ve Aldehitler; Merck, Fluka, Acros Organıcs ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi. Çözücüler ise; Merck, Düzey Lab. ve Sigma Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR VE YARDIMCI GEREÇLER

- **UV Lamba:** İnce tabaka kâğıtları üzerindeki damıtılmış maddelerin görünür hale getirilmesinde kullanıldı.
- **BÜCHI Rotavapor R-200 marka döner buharlaştırıcı:** Ürünlerin elde edilmesi sırasında ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması için faydalanıldı.
- **Buchi Melting Point B-540 marka erime noktası cihazı:** Elde edilen maddelerin erime noktalarının tayininde İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'ndaki aynı cihaz kullanılmıştır.
- **Mattson 1000 Series FT-IR spektrofotometresi:** Sentezlenen bileşiklerin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'nda bulunan bu cihazdan alınmıştır.
- **Bruker 500 MHz Gemini (^{1}H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (^{13}C-NMR) spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D ($CDCI_3$) ve dimetilsülfoksit (DMSO) çözücülerinde çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bahsi geçen analizler İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.
- **Merck, 60F_{254} Silika Jel Tabaka**: İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.

3.3. Fe3O4 - AMİNOASİT NANOKATALİZÖRLERİN HAZIRLANMASI

3.3.1 Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizörün hazırlanması

Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür, Şekil ….'de gösterilmektedir.

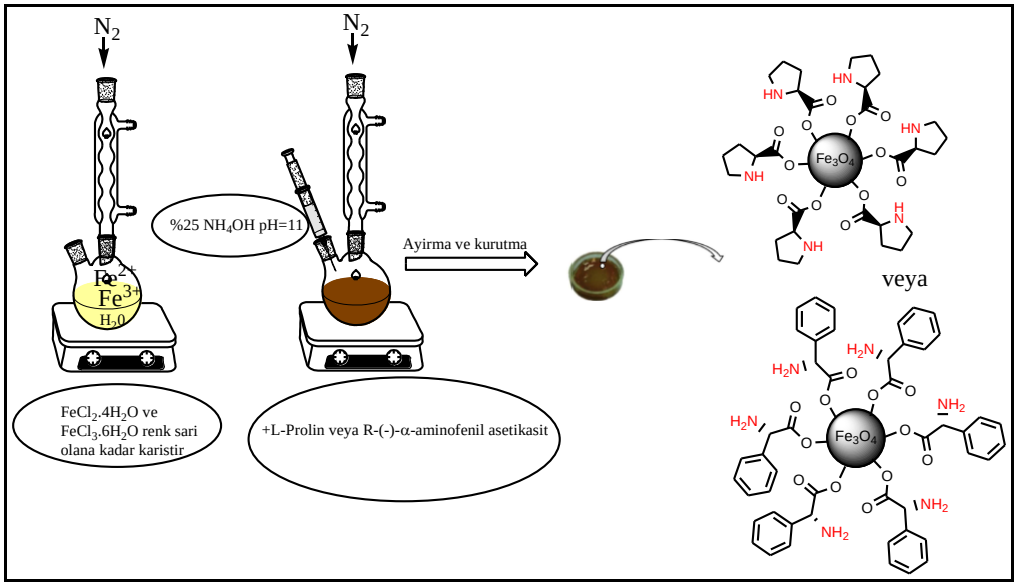
Detaylı prosedür: $FeCl_2$ •$4H_2O$ (0,2 g) ve $FeCl_3$ •$6H_2O$ (0.54 g) tuzları (1:2 molar oranda) 100 ml de-iyonize suda çözüldü, 15 dakika boyunca 40°C sıcaklıkta hızlıca karıştırıldı. Daha

sonra 0.3 g L-prolin ve NH_4OH solüsyonu (ağırlıkça %25) pH 11'e yükselene kadar karışıma ilave edildi, bu noktada siyah bir süspansiyon oluştu. Bu süspansiyon daha sonra 6 saat boyunca 100°C'de kuvvetlice karıştırılarak kaynatıldı. Fe_3O_4-L-Prolin nanopartikülleri, manyetik dekantasyon ile sulu çözeltiden ayrıldı, damıtılmış su ile birkaç kez yıkandı ve daha sonra 12 saat boyunca laboratuvar fırınında kurutuldu. Bütün sentez azot atmosferi altında yapıldı.

3.3.2 Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizörün hazırlanması

Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür, Şekil 3.1'de gösterilmektedir.

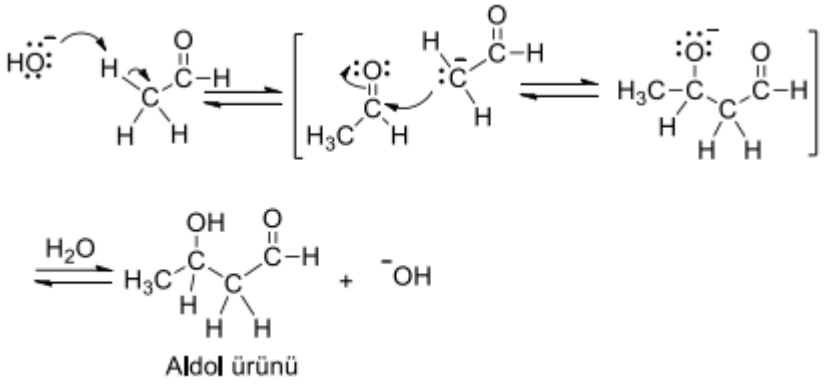
Detaylı prosedür: $FeCl_2$ •$4H_2O$ (0,2 g) ve $FeCl_3$ •$6H_2O$ (0.54 g) tuzları (1:2 molar oranda) 100 ml de-iyonize suda çözüldü, 15 dakika boyunca 40°C sıcaklıkta hızlıca karıştırıldı. Daha sonra 0.3 g L-prolin ve NH_40H solüsyonu (ağırlıkça %25) pH 11'e yükselene kadar karışıma ilave edildi, bu noktada siyah bir süspansiyon oluştu. Bu süspansiyon daha sonra 6 saat boyunca 100°C'de kuvvetlice karıştırılarak kaynatıldı. Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanopartikülleri, manyetik dekantasyon ile sulu çözeltiden ayrıldı, damıtılmış su ile birkaç kez yıkandı ve daha sonra 12 saat boyunca laboratuvar fırınında kurutuldu. Bütün sentez azot atmosferi altında yapıldı.



Şekil 3.1: Manyetik katalizörü sentezlemek için kullanılan genel prosedür

3.4. FARKLI KATALİZÖRLER VARLIĞINDA ALDOL KATILMASI TEPKİMESİ YÖNTEMLERİ

Bütün aldoller aldol kondenzasyonu yöntemiyle elde edilmiştir. Aldol kondenzasyonunun mekanizması aşağıda verilmiştir:



Öncelikle sikloheksanon ve benzaldehit ile denemeler yapılmış, reaksiyonlarda iyi sonuç veren katalizörler eşliğinde uygun ve orijinal aldol kondenzasyon şartları bulunmuştur.

Tablo 3.1: Aldol kondenzasyonu koşul denemeleri.

BAZ	ÇÖZÜCÜ	SICAKLIK	VERİM (%)
Pirolin	DCM	0°C	0
Pirolin	DMSO	0°C	10
K_2CO_3	DMSO	0°C	20
Pirolin	DMSO	25°C	55
K_2CO_3	DMSO	25°C	80
PİrolinFE	DMSO	25°C	60
AminoFE	DMSO	25°C	60

Bu denemeler sonunda en uygun ve ılımlı aldol kondenzasyon koşullarının; Pirolin, Pirolin-Fe, Amino-Fe ve K_2CO_3 katalizörleri ile DMSO varlığında oda sıcaklığında yapılması olduğunu keşfettik. Bu geliştirilen yöntemle beraber verim %80'lere ulaşmıştır.

3.4.1. Pirolin (P) eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;

- ✓ 0.2 mmol keton
- ✓ 0.125 mmol (bazen 1.25 mmol) aldehit
- ✓ 0.03g **P**
- ✓ 3 ml DMSO (bazen DMSO/H2O 8:1)
- ✓ Bazı reaksiyonlarda az miktarda benzoik asit

Tek boyunlu şilifli balona keton, aldehit, 3 ml DMSO konulur. Daha sonra katalizör olarak **P** yavaş yavaş eklenir ve 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon 1 kez doymuş NaCl ile yıkanır, EtAc (etilasetat) ile ayırma hunisine alınır ve 3 kez ekstrakte edilir.

Daha sonra EtAc fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzgeç kağıdı ile süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3.4.2. P-Fe eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;

- ✓ 0.2 mmol keton
- ✓ 0.125 mmol (bazen 1.25 mmol) aldehit
- ✓ 0.03g **P-Fe**
- ✓ 3 ml DMSO (bazen DMSO/H2O 8:1)
- ✓ Bazı reaksiyonlarda az miktarda benzoik asit

Tek boyunlu şilifli balona keton, aldehit, 3 ml DMSO konulur. Daha sonra katalizör olarak **P-Fe** yavaş yavaş eklenir ve 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon 1 kez doymuş NaCl ile yıkanır, EtAc (etilasetat) ile ayırma hunisine alınır ve 3 kez ekstrakte edilir.

Daha sonra EtAc fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzgeç kağıdı ile süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Dolgu maddesi olarak

kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3.4.3. A-Fe eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;

- ✓ 0.2 mmol keton
- ✓ 0.125 mmol (bazen 1.25 mmol) aldehit
- ✓ 0.03g **A-Fe**
- ✓ 3 ml DMSO (bazen DMSO/H2O 8:1)
- ✓ Bazı reaksiyonlarda az miktarda benzoik asit

Tek boyunlu şilifli balona keton, aldehit, 3 ml DMSO konulur. Daha sonra katalizör olarak **A-Fe** yavaş yavaş eklenir ve 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon 1 kez doymuş NaCl ile yıkanır, EtAc (etilasetat) ile ayırma hunisine alınır ve 3 kez ekstrakte edilir.

Daha sonra EtAc fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzgeç kağıdı ile süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Dolgu maddesi olarak kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

3.4.4. K_2CO_3 eşliğinde gerçekleşmiş aldol kondenzasyon koşulları;

- ✓ 0.2 mmol keton
- ✓ 0.125 mmol (bazen 1.25 mmol) aldehit
- ✓ 0.03g K_2CO_3
- ✓ 3 ml DMSO

Tek boyunlu şilifli balona keton, aldehit, 3 ml DMSO konulur. Daha sonra katalizör olarak **K_2CO_3** yavaş yavaş eklenir ve 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon 1 kez doymuş NaCl ile yıkanır, EtAc (etilasetat) ile ayırma hunisine alınır ve 3 kez ekstrakte edilir.

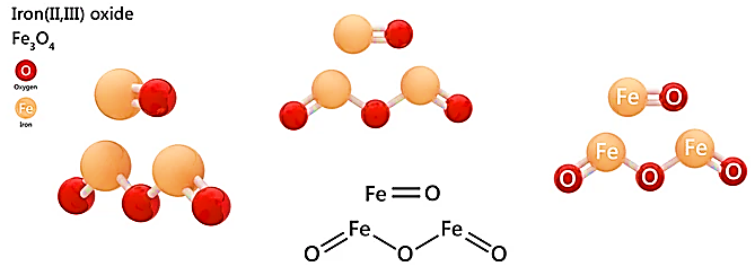
Daha sonra EtAc fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzgeç kağıdı ile süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Dolgu maddesi olarak

kullanılan silika ve uygun Et_3N içeren farklı yürütücü faz karışımları kullanılarak elde edilen bileşikler daha saf hale getirilmiştir.

4. BULGULAR

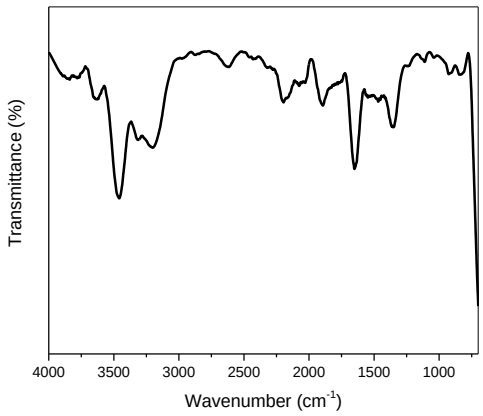
4.1 FE_3O_4 - AMİNOASİT NANOKATALİZÖRLERİN HAZIRLANMASI ZAMANI ELDE EDİLEN BULGULAR:

4.1.1 Fe_3O_4-Nanopartikül

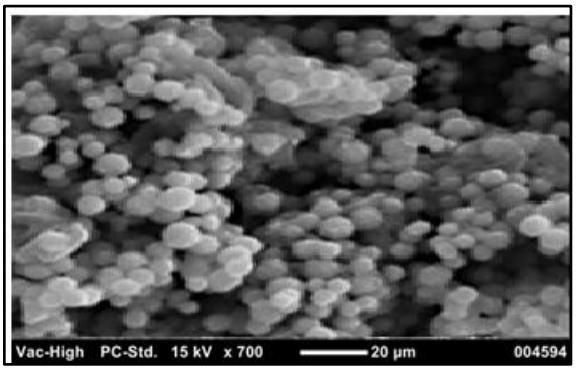


Şekil 4.1: Fe_3O_4-Nanopartikül

Şekil 4.2'de Fe_3O_4'e ait FT-IR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda özellikle yüzey hidroksilleri 2900-3400 cm^{-1}'de geniş bir bant görülmektedir. Ayrıca Fe-O-Fe piki simetrik gerilme titreşimi 585 cm^{-1} civarında ve 606 cm^{-1} de Fe-0 gerilme titreşimleri Fe_3O_4 yapısını kanıtlamaktadır. SEM görüntüleme, manyetik nano partiküllerin partikül boyutu ve morfolojisi hakkında doğru bilgi sağlar (Şekil 4.3). Bu görüntüler, nanoparçacıkların tek tip bir boyuta ve küresel bir şekle sahip olduğunu göstermektedir. Şekil 4.3'de manyetit Fe_3O_4 partiküllerinin küresel bir şekle sahip olduğu görülebilir.

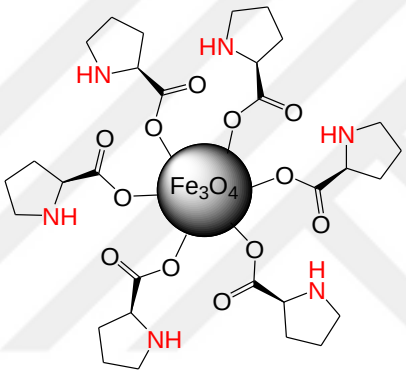


Şekil 4.2: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait IR spektrumu.



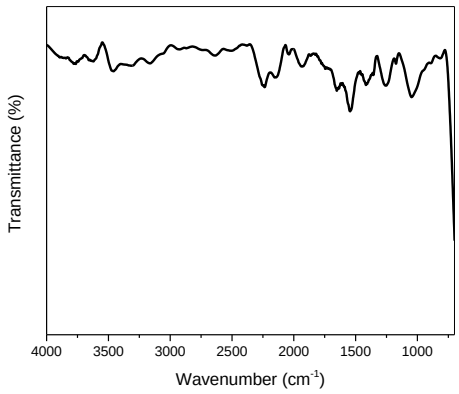
Şekil 4.3: Fe_3O_4-Nanopartikül'e ait SEM spektrumu.

4.1.2 Fe_3O_4-L-Pirolin Nanokatalizör

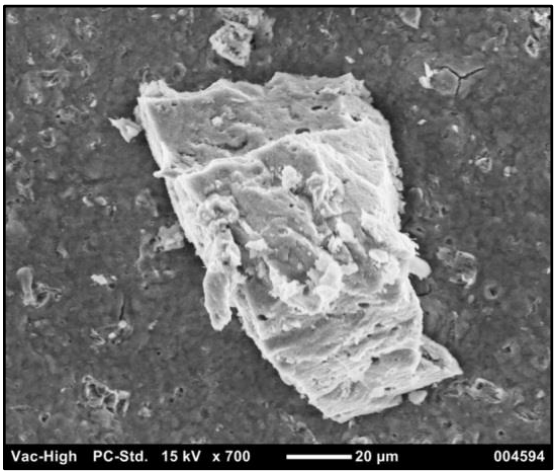


Şekil 4.4: Prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü

Şekil 4.5. ve 4.6. te sırasıyla Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün IR spektrumu ve SEM görüntüsü yer alamaktadır.



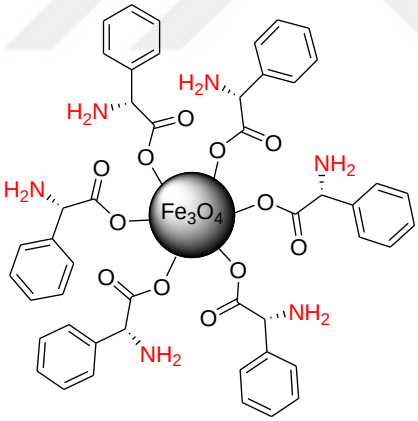
Şekil 4.5: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün IR spektrumu**.**



Şekil 4.6: Fe_3O_4-L-Pirolin nanokatalizörün SEM spektrumu

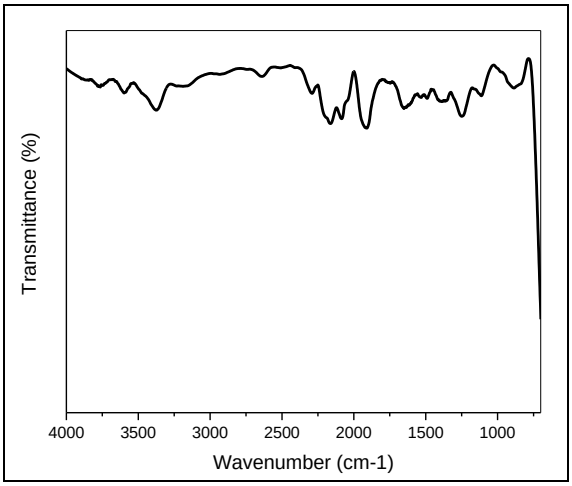
Şekil 4.6 'da gösterilen SEM görüntüsü, Fe_3O_4-L-Pirolin nanoparçacıklarının çoğunun aynı parçacık boyutuna sahip olduğunu göstermektedir.

4.1.3 Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit Nanokatalizör

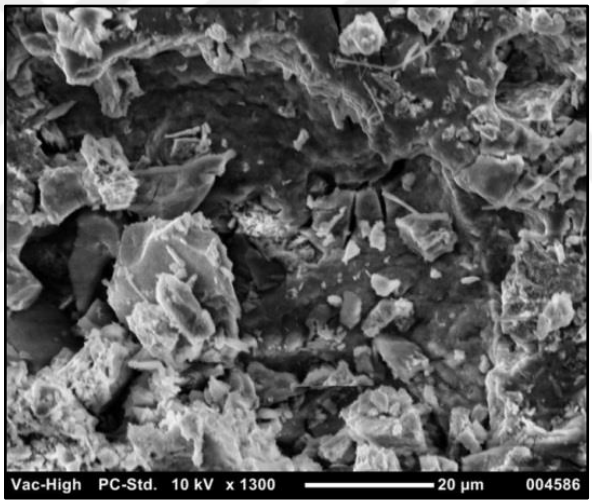


Şekil 4.7: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörü

Şekil 4.6 ve 4.8 te sırasıyla L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörün ve Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün IR spektrumları yer alamaktadır. Şekil 4.9 da gösterilen SEM görüntüsü, Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanoparçacıklarının çoğunun aynı parçacık boyutuna sahip küresel olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.8: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün IR spektrumu

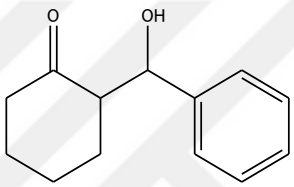


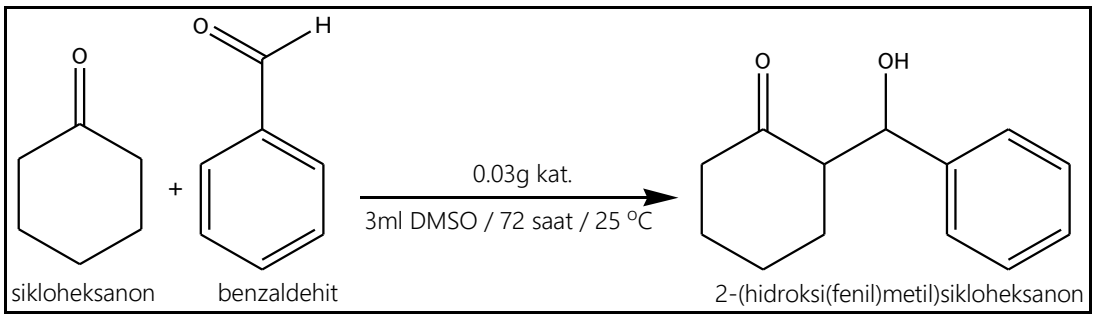
Şekil 4.9: Fe_3O_4-(R)-(-)-α-Aminofenilasetik Asit nanokatalizörün SEM spektrumu

4.2 FARKLI KATALİZÖRLER VARLIĞINDA ALDOL KATILMASI TEPKİMESİNDE ELDE EDİLEN BULGULAR:

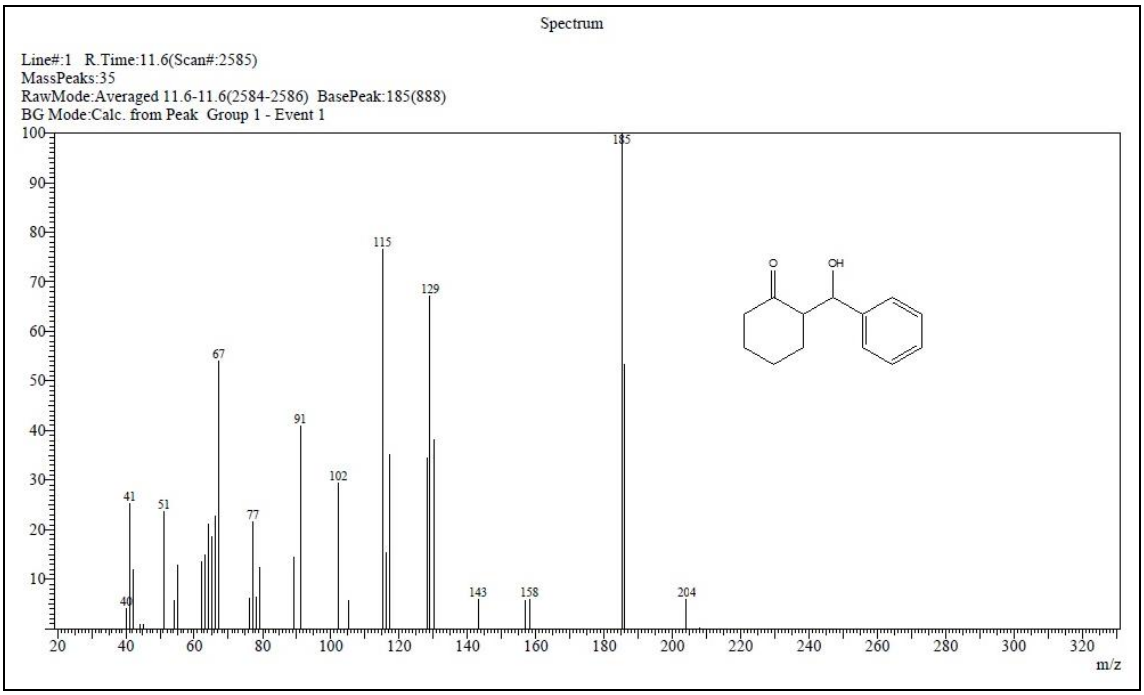
4.2.1 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon

Tablo 4.1: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon

Bileşiğin Adı		2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon	
Açık Formülü			
Kapalı Formülü		$C_{13}H_{16}O_2$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)		204.12	
KATALİZÖR	**P + (Add)**	**VERİM**	50 %
	P-Fe		46 %
	A-Fe		31 %
	K_2CO_3		61 %
Fiziksel Hali		Kahve / koyu turuncu / açık turuncu / sarı, yağımsı	
Yürütücü Faz		Hekzan-Etil Asetat (8:1)	
Elementel Analiz (%)			
Hesaplanan		C: 76.44 / H: 7.90 / O: 15.67	
Bulunan		C: 76.40 / H: 7.87 O: 15.69	

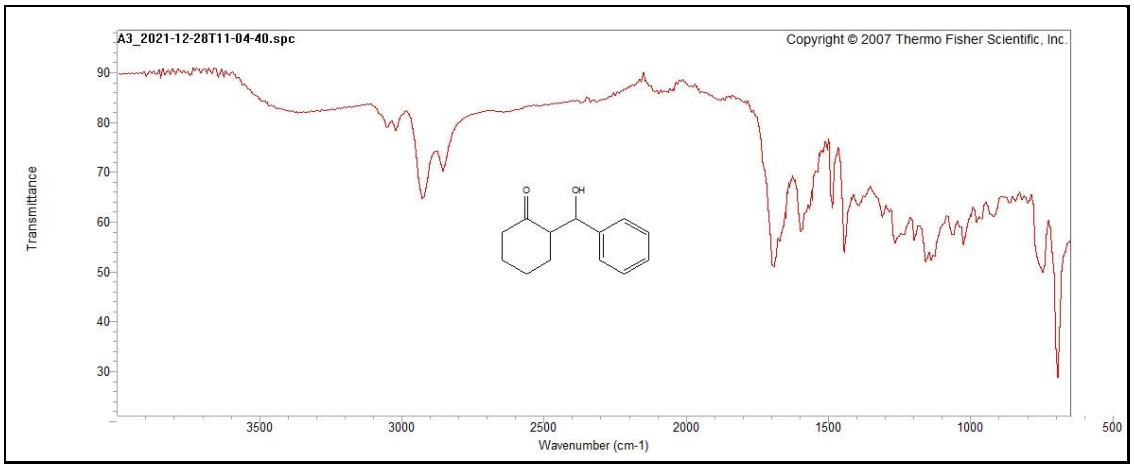


Şekil 4.10: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu



MS (m/z): 41, 51, 67, 77, 91, 102, 115, 129, 143, 158, 185, 204 (M^+).

Şekil 4.11: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon'un GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3387 (-OH), 3051, 2928, 2855, 1694(-CO), 1595, 1491, 1445, 1152, 696.

Şekil 4.12: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu

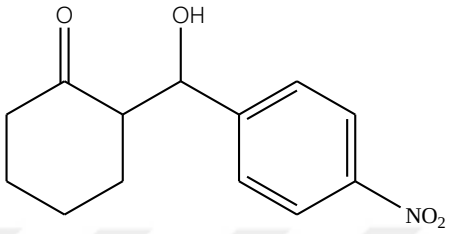


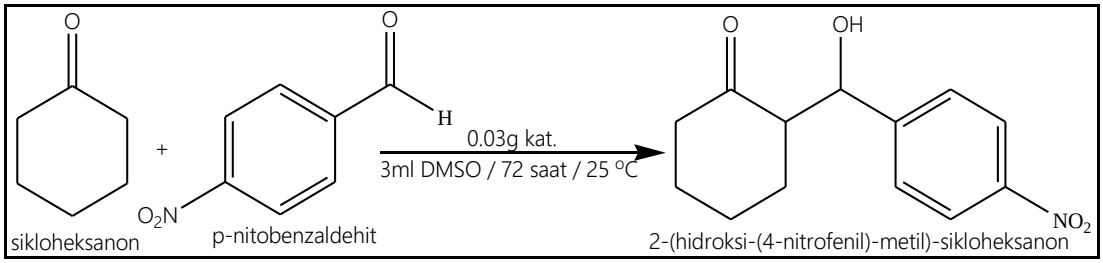
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18–7.32 (m, 5H), 4.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.75 – 2.78 (m, 1H), 2.52–2.57 (m, 1H), 2.38 – 2.42 (m, -OH, 1H), 2.25 – 2.32 (m, 1H), 1.98–2.03 (m, 1H), 1.83 – 1.88 (m, 1H), 1.61 – 1.72 (m, 2H), 1.43 – 1.61 (m, 2H).

Şekil 4.13: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

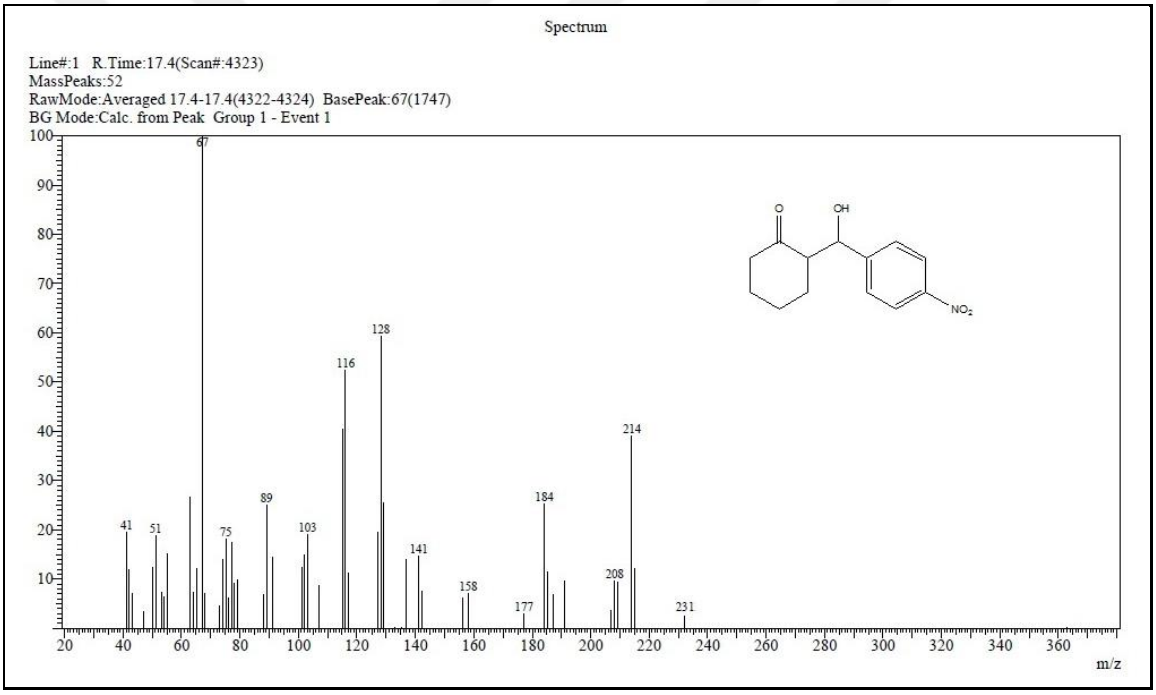
4.2.2 - 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon

Tablo 4.2: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon
Açık Formülü			
Kapalı Formülü			$C_{13}H_{15}NO_4$
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			249,1
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	36 %
	P-Fe		56 %
	A-Fe		57 %
	K_2CO_3		62 %
Fiziksel Hali			Açık sarı / turuncu / turuncu / koyu kahve, yağımsı
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1) / (8:3)
Elementel Analiz (%)			
Hesaplanan			C: 62.64 / H: 6.07 / N: 5.62 / O: 25.67
Bulunan			C: 62.61, H: 5.63, N: 25.64

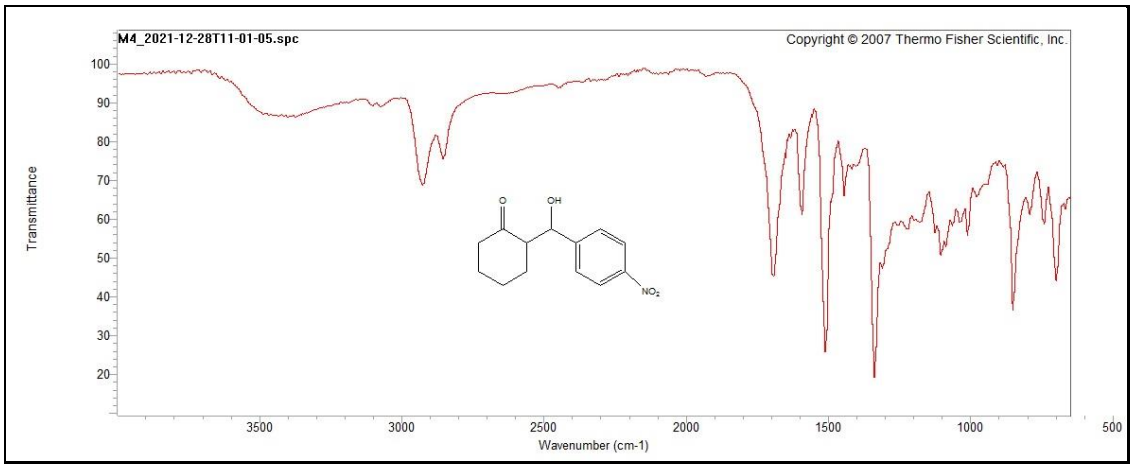


Şekil 4.14: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu



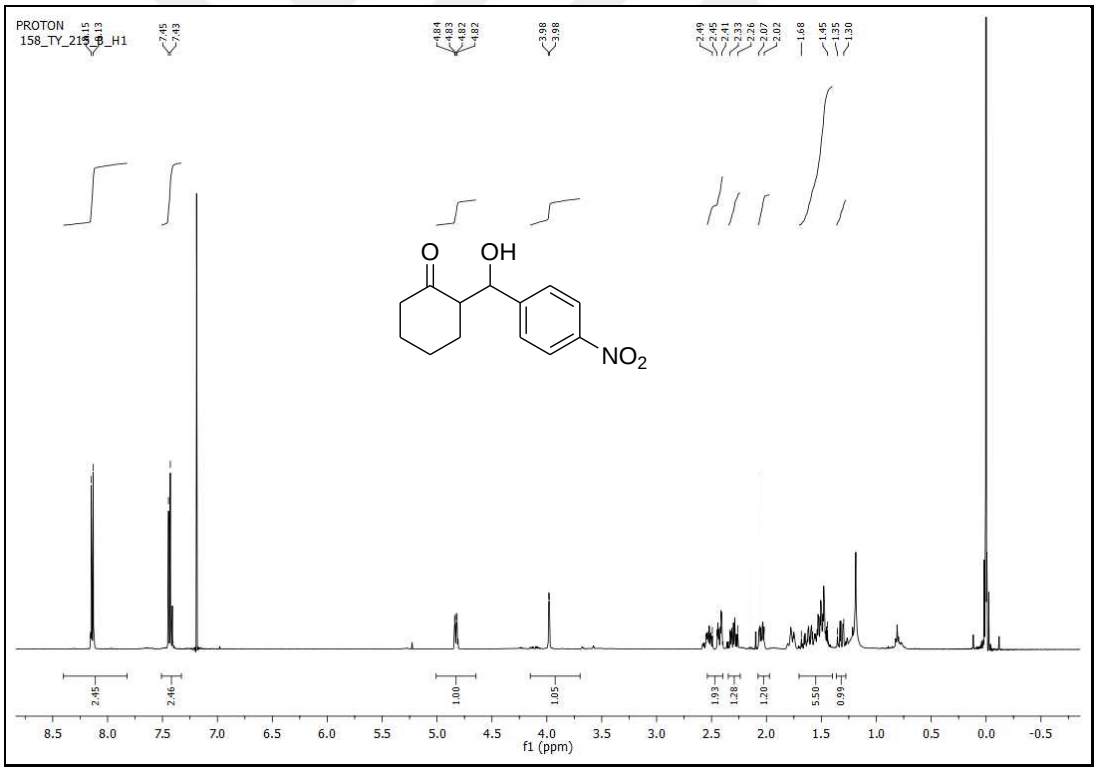
MS (m/z): 41, 51, 67, 75, 89, 105, 116, 128, 141, 158, 177, 184, 208, 214, 231 (M-18).

Şekil 4.15: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3440 (-OH), 3071, 2928, 2855, 1698(-CO), 1591, 1518, 1338, 1106, 706.

Şekil 4.16: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu

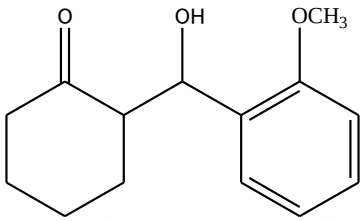


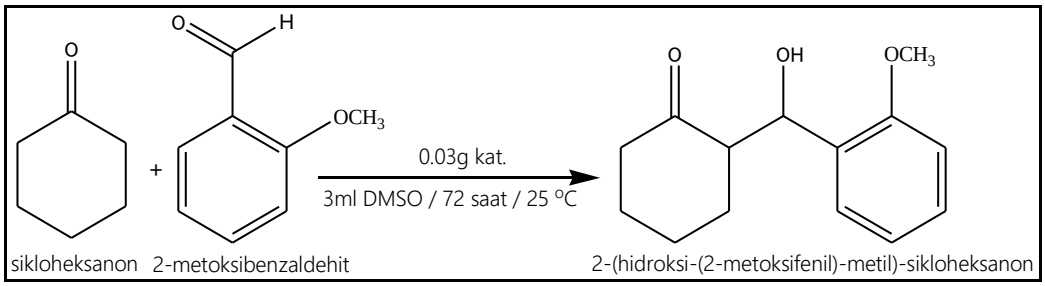
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.82 (dd, J_1 = 3 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.41 – 2.49 (m, 1H), 2.26–2.33 (m, 1H), 2.02 – 2.07 (m, 1H), 1.45–1.68 (m, 5H).

Şekil 4.17: 2-(hidroksi-(4-nitrofenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

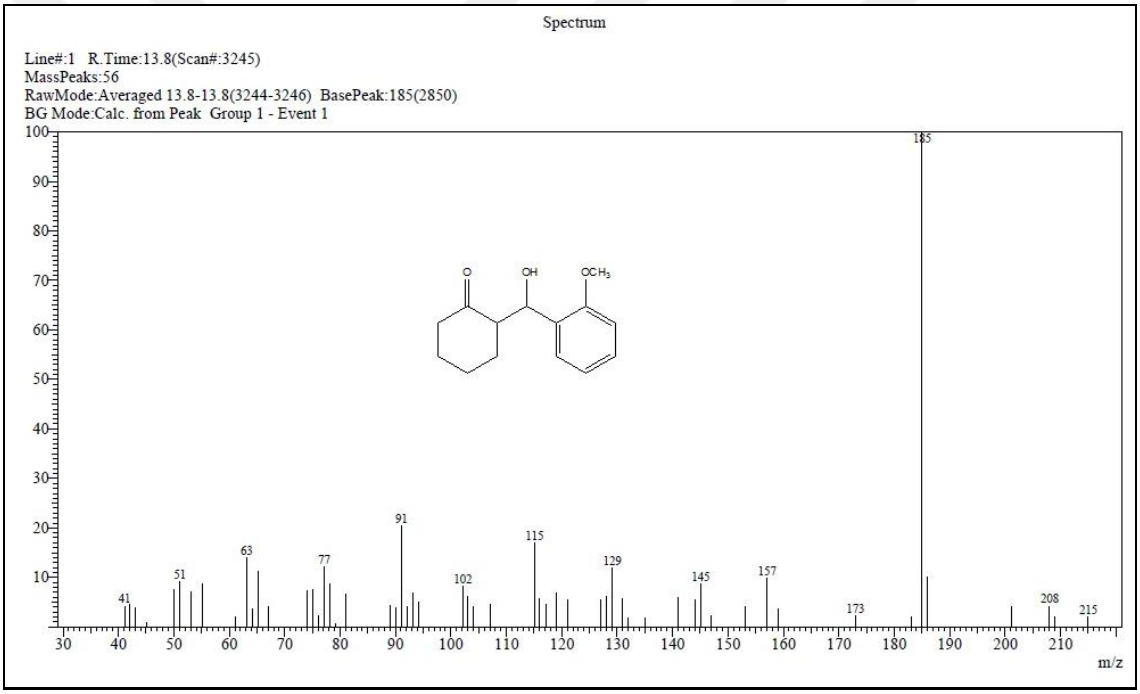
4.2.3 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil-metil)-sikloheksanon

Tablo 4.3: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon	
Açık Formülü				
Kapalı Formülü			$C_{14}H_{18}O_3$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			234,13	
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	45 %	
	P-Fe		0 %	
	A-Fe		53 %	
	K_2CO_3		78 %	
Fiziksel Hali			Koyu kahve / - / turuncu / kahve, yağımsı	
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:3) / (7:3)	
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan			C: 71.77 / H: 7.74 / O: 20.49	
Bulunan			C: 71.73, H: 7.72, O: 20.48	

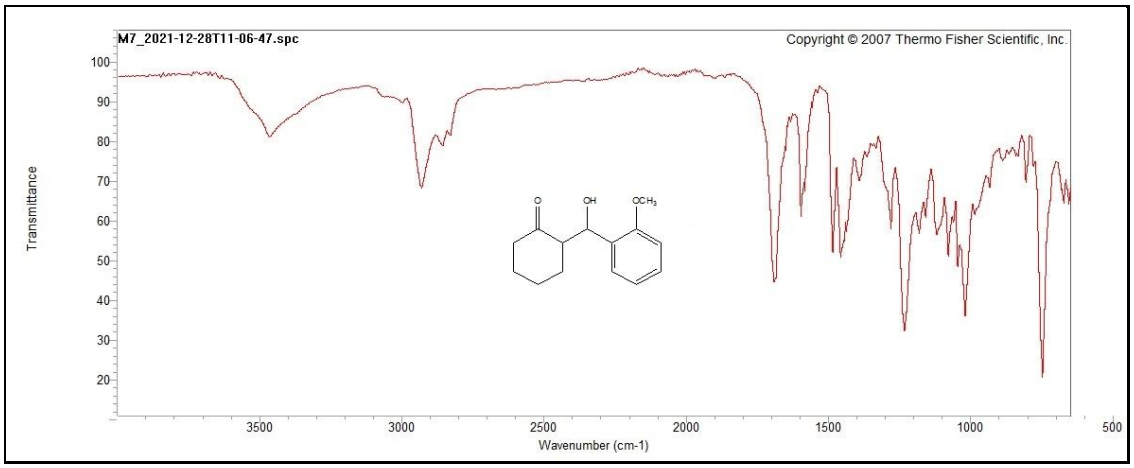


Şekil 4.18: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu



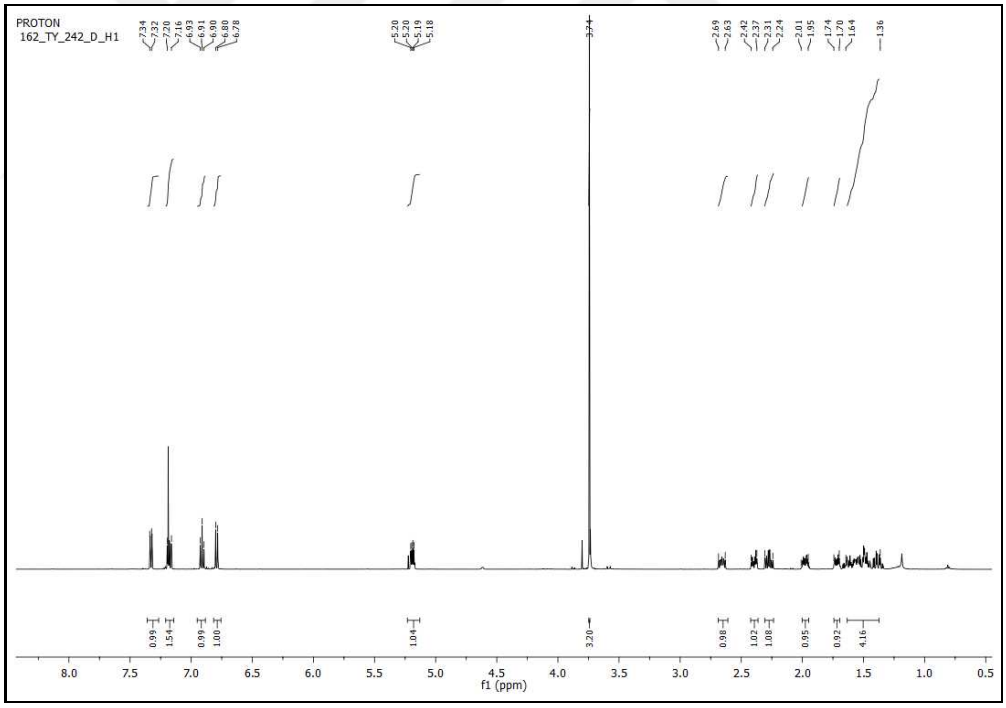
MS (m/z): 41, 51, 63, 77, 91, 102, 115, 129, 145, 157, 173, 185, 208, 215(M^{-1}-18).

Şekil 4. 19: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3470 (-OH), 3044, 3005, 2938, 2862, 1691(-CO), 1594, 1488, 1455, 1162, 750.

Şekil 4.20: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu

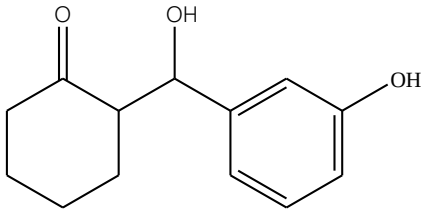


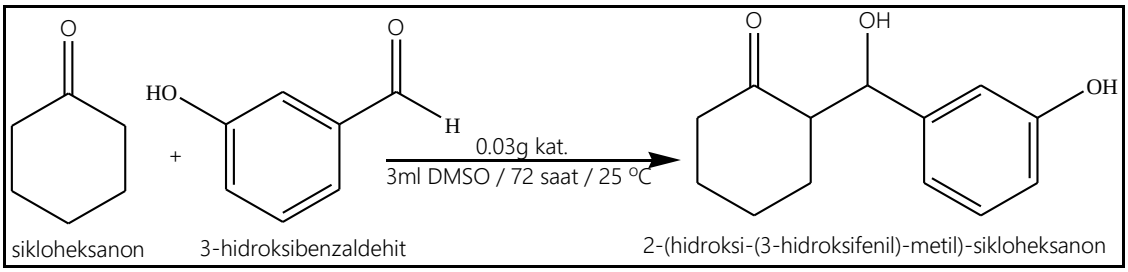
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 7.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.20 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.19 (dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.63 – 2.69 (m, 1H), 2.37 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 2.31 (m, 1H), 1.95 – 2.01 (m, 1H), 1.70 – 1.74 (m, 1H), 1.36 – 1.64 (m, 4H).

Şekil 4.21: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

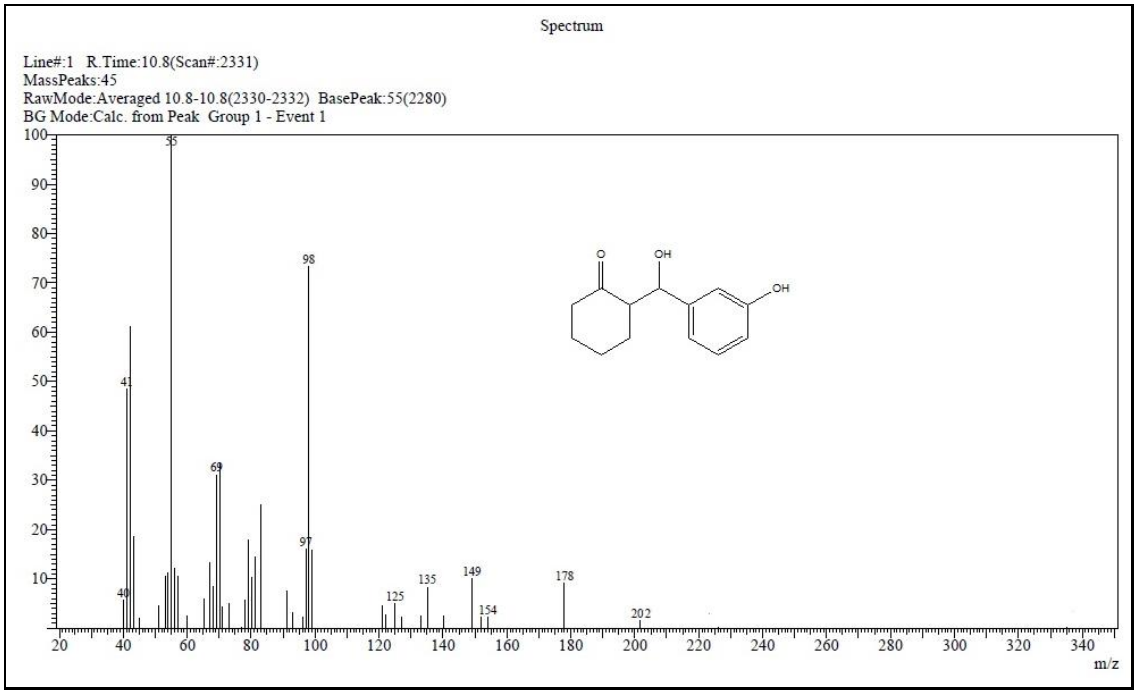
4.2.4 - 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon

Tablo 4.4: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon	
Açık Formülü				
Kapalı Formülü			$C_{13}H_{16}O_3$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			220,11	
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	0 %	
	P-Fe		0 %	
	A-Fe		0 %	
	K_2CO_3		42 %	
Fiziksel Hali			- / - / - / açık sarı, yağımsı	
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)	
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan			C: 70.89 / H: 7.32 / O: 21.79	
Bulunan			C: 70.88, H: 7.30, O: 21.77	

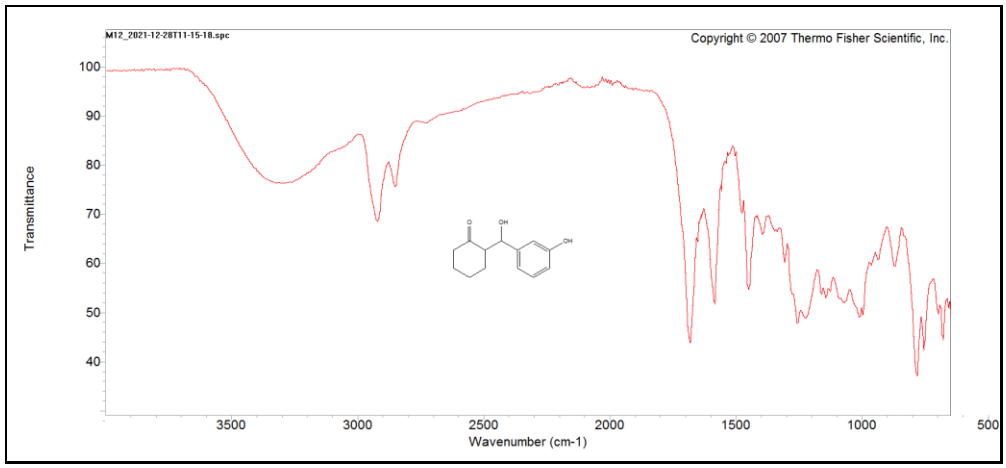


Şekil 4.22: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu



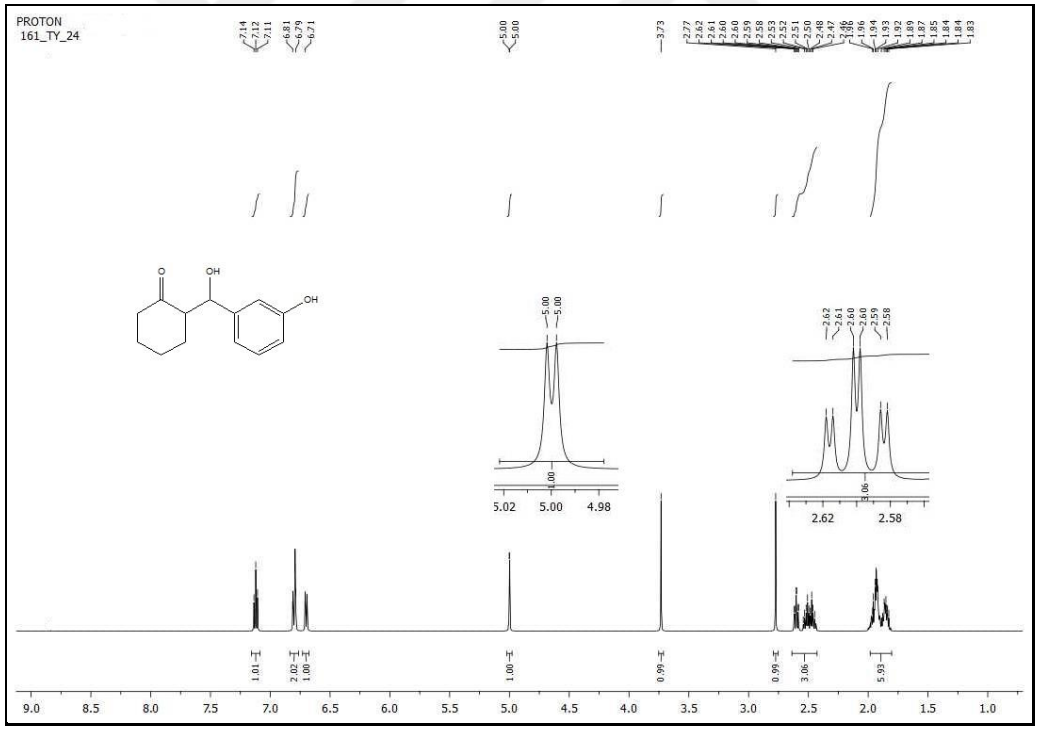
MS (m/z): 41, 55, 67, 98, 125, 135, 149, 154, 178, 202(M-18).

Şekil 4. 23: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3310 (-OH), 3059, 3027, 2926, 2852, 1686(-CO), 1587, 1482, 1450, 1149, 788.

Şekil 4.24: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu

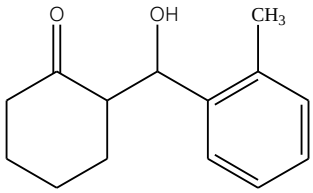


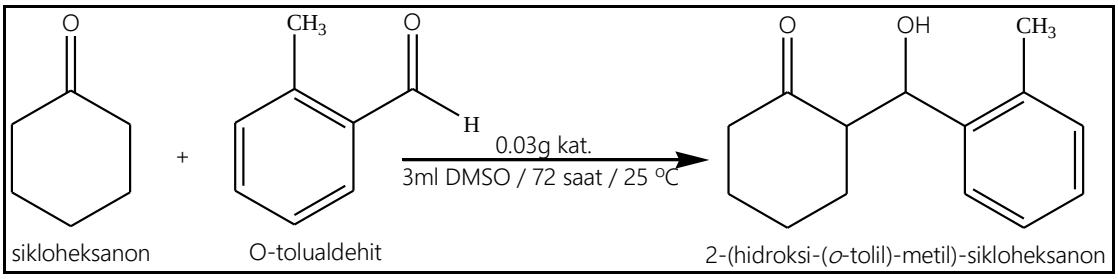
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):): δ 7.14 (t, J =7.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.81 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, -OH, 1H), 2.77 (s, -OH, 1H), 2.60 (td, J_1=8.1 Hz, J_2= 2.1 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 6H).

Şekil 4. 25: 2-(hidroksi-(3-hidroksifenil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

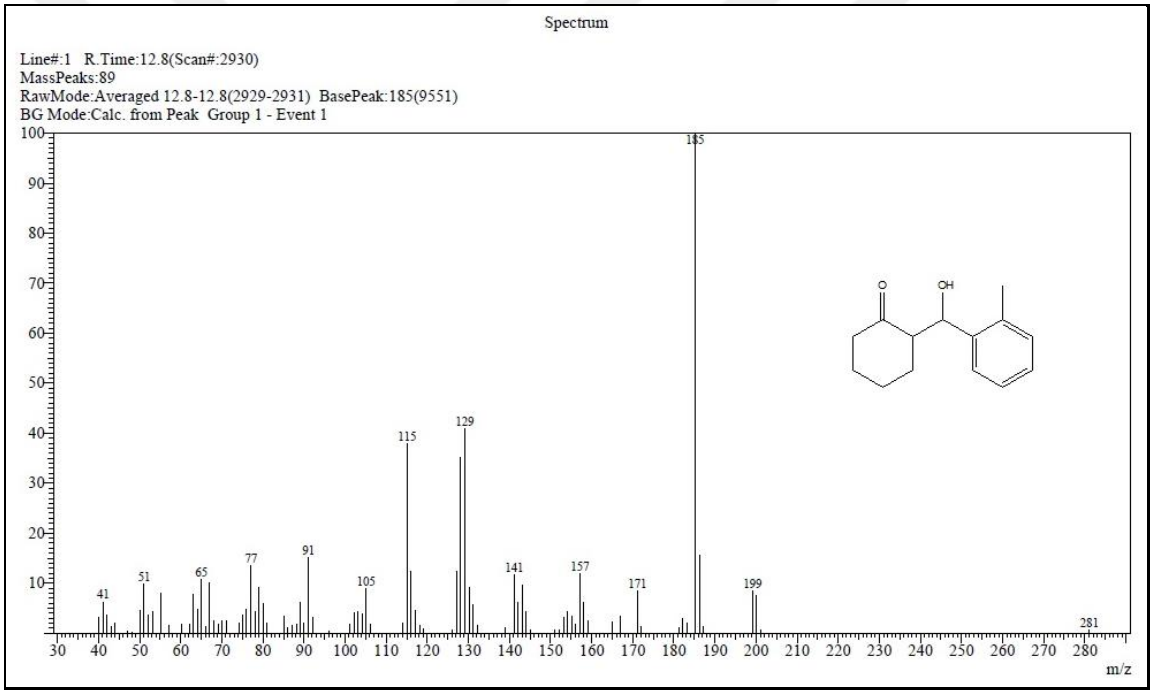
4.2.5 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon

Tablo 4.5: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon	
Açık Formülü				
Kapalı Formülü			$C_{14}H_{18}O_2$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			218,13	
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	53 %	
	P-Fe		60 %	
	A-Fe		0 %	
	K_2CO_3		68 %	
Fiziksel Hali			Açık sarı / koyu kahve / - / turuncu, yağımsı	
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)	
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan			C: 77.03 / H: 8.31 / O: 14.66	
Bulunan			C: 77.01, H: 8.33, O: 14.57	

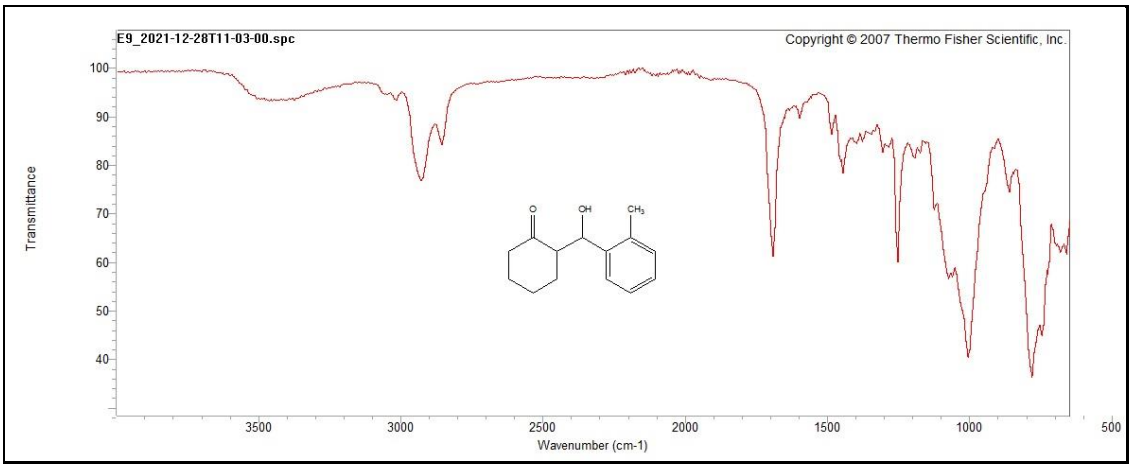


Şekil 4. 26: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon sentez reaksiyonu



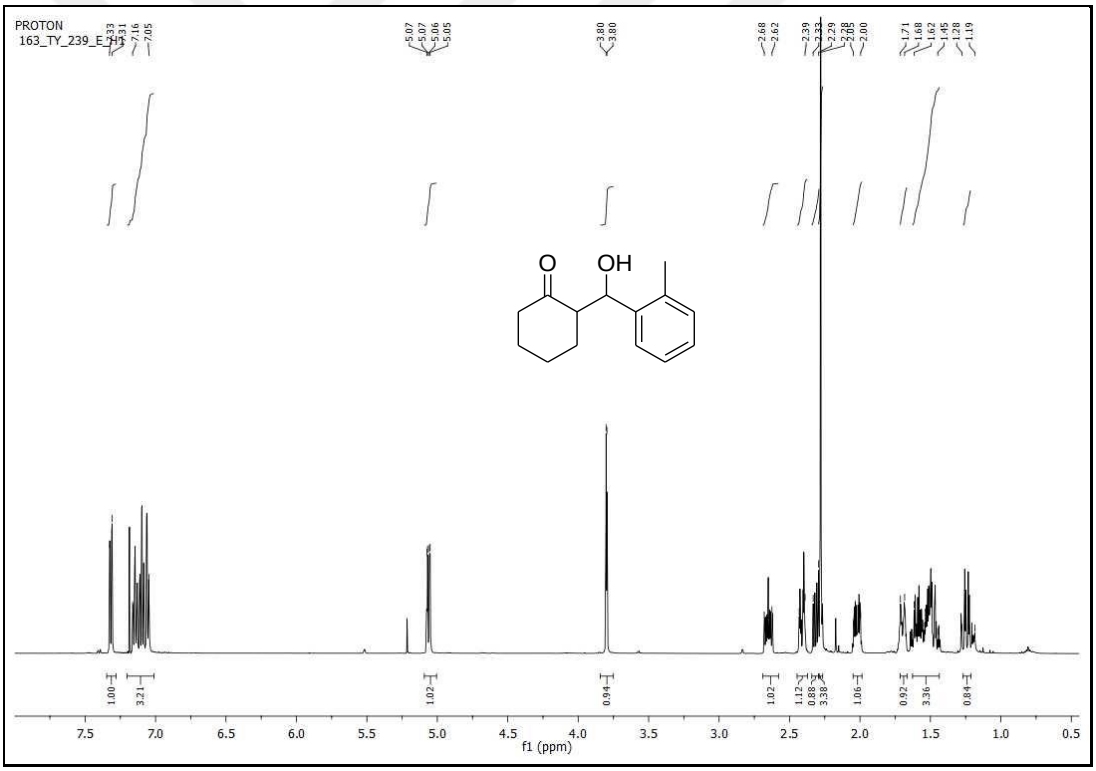
MS (m/z): 41, 51, 65, 77, 91, 105, 115, 129, 141, 157, 171, 185, 199 (M^{-1}-18).

Şekil 4.27: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3444 (-OH), 3051, 2931, 2855, 1694(-CO), 1598, 1485, 1445, 1259, 786.

Şekil 4.28: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon IR spektumu

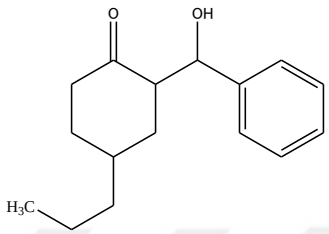


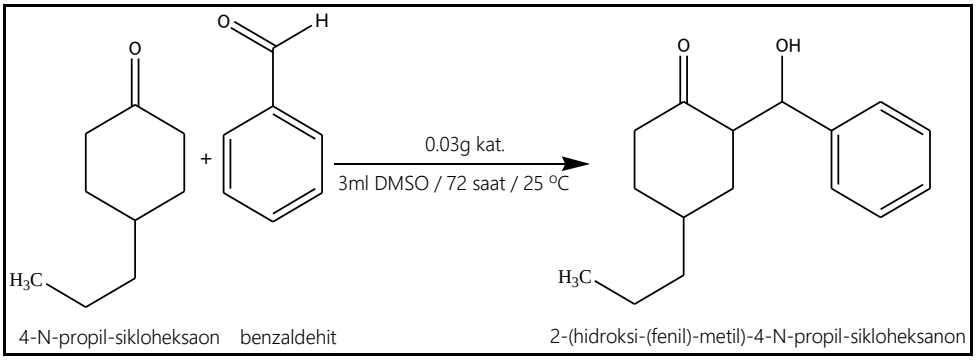
^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3): δ 7.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.05–7.16 (m, 3H), 5.06 (dd, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 9 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.62 – 2.68 (m, 1H), 2.39–2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 – 2.05 (m, 1H), 1.68–1.71 (m, 2H), 1.45 – 1.62 (m, 2H), 1.19 – 1.28 (m, 1H).

Şekil 4.29: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

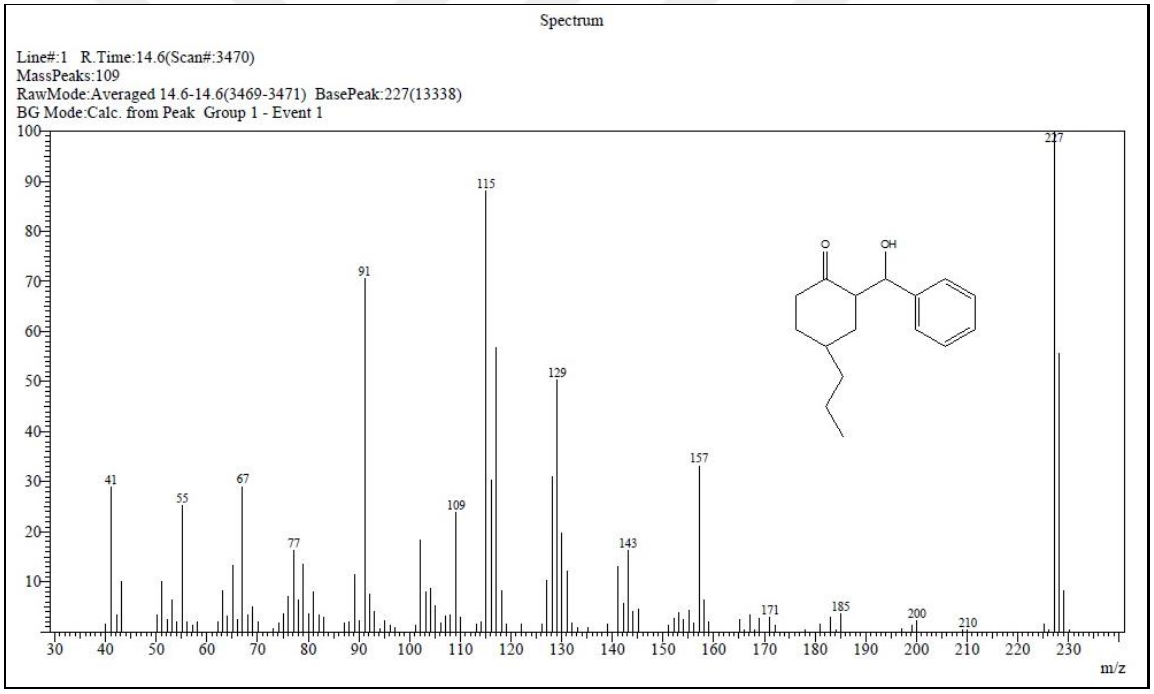
4.2.6 - 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Tablo 4.6: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon	
Açık Formülü				
Kapalı Formülü			$C_{16}H_{22}O_2$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			246,16	
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	43 %	
	P-Fe		46 %	
	A-Fe		61 %	
	K_2CO_3		67 %	
Fiziksel Hali			Açık turuncu / açık sarı / sarı / sarı, yağımsı	
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)	
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan			C: 78.01 / H: 9.00 / O: 12.99	
Bulunan			C: 78.03, H: 8.97, O: 12.95	

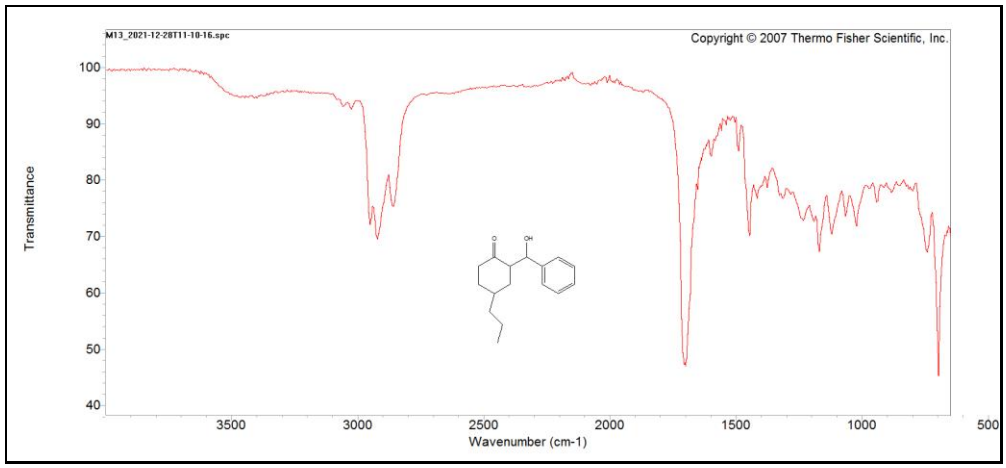


Şekil 4.30: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu



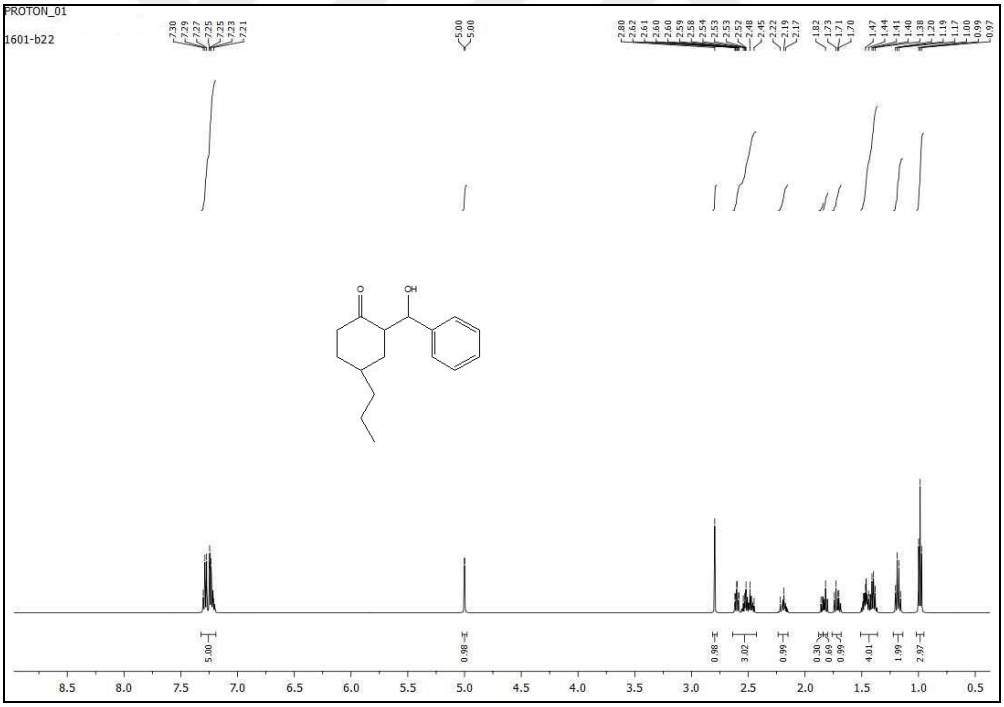
MS (m/z): 41, 55, 77, 91, 109, 115, 143, 157, 228(M-18).

Şekil 4. 31: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3450 (-OH), 3059, 3025, 2951, 2926, 1703(-CO), 1600, 1494, 1450, 1172, 699.

Şekil 4.32: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.21 (m, 5H), 5.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.80 (s, -OH, 1H), 2.60-2.52 (m, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.98 (t, J= 7.9 Hz, 3H).

Şekil 4.33: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

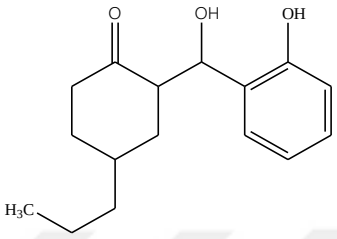


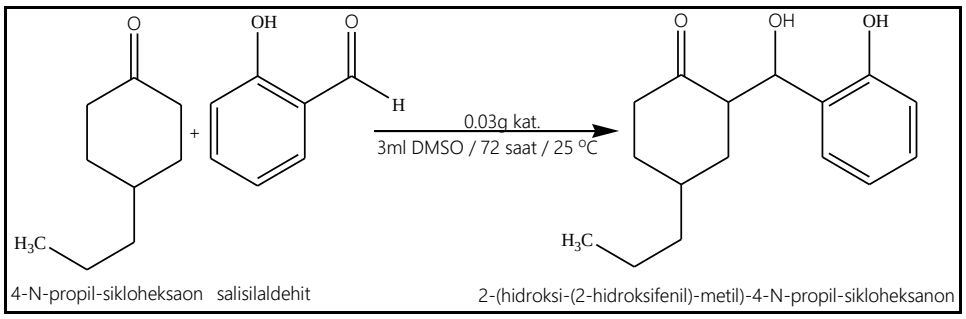
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 209.89, 142.77, 128.07, 127.78, 127.77, 127.75, 127.74, 75.46, 57.67, 39.15, 36.44, 34.11, 33.64, 31.00, 20.57, 14.23.

Şekil 4.34: 2-(hidroksi-(fenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR **(**spektumu

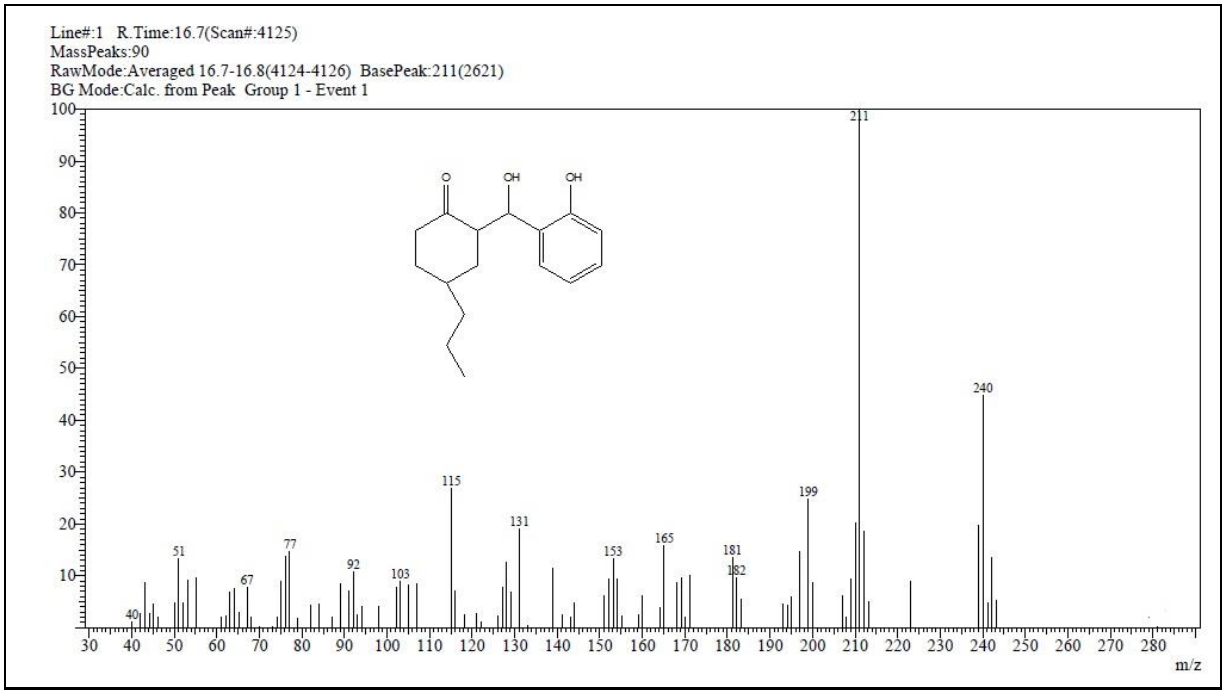
4.2.7 - 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Tablo 4.7: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-N-propil-sikloheksanon	
Açık Formülü				
Kapalı Formülü			$C_{16}H_{22}O_3$	
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)			262,16	
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	58 %	
	P-Fe		61 %	
	A-Fe		0 %	
	K_2CO_3		72 %	
Fiziksel Hali			Turuncu / koyu kahve / - / açık turuncu, yağımsı	
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)	
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan			C: 73.25 / H: 8.45 / O: 18.30	
Bulunan			C: 73.22, H: 8.43, O: 18.32	

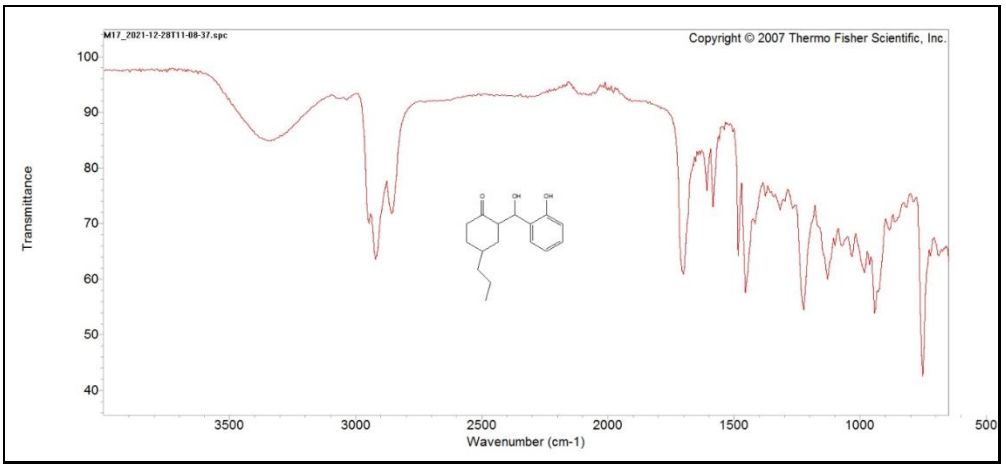


Şekil 4. 35: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu



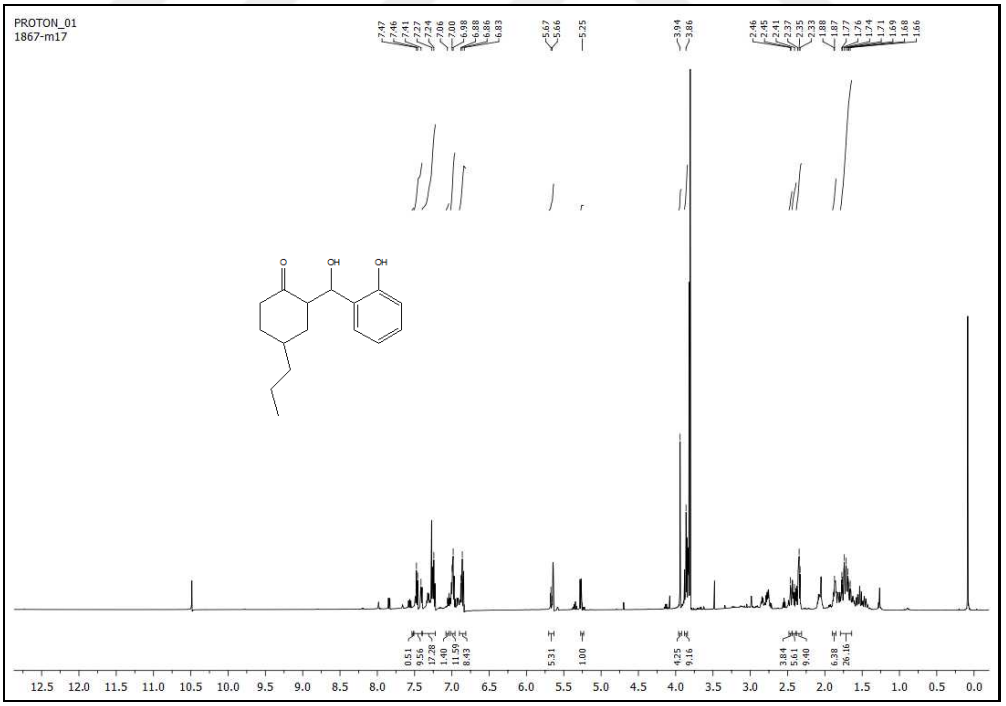
MS (m/z): 41, 55, 77, 92, 103, 115, 131, 153, 199, 211, 243(M^{-1}-18).

Şekil 4. 36: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu

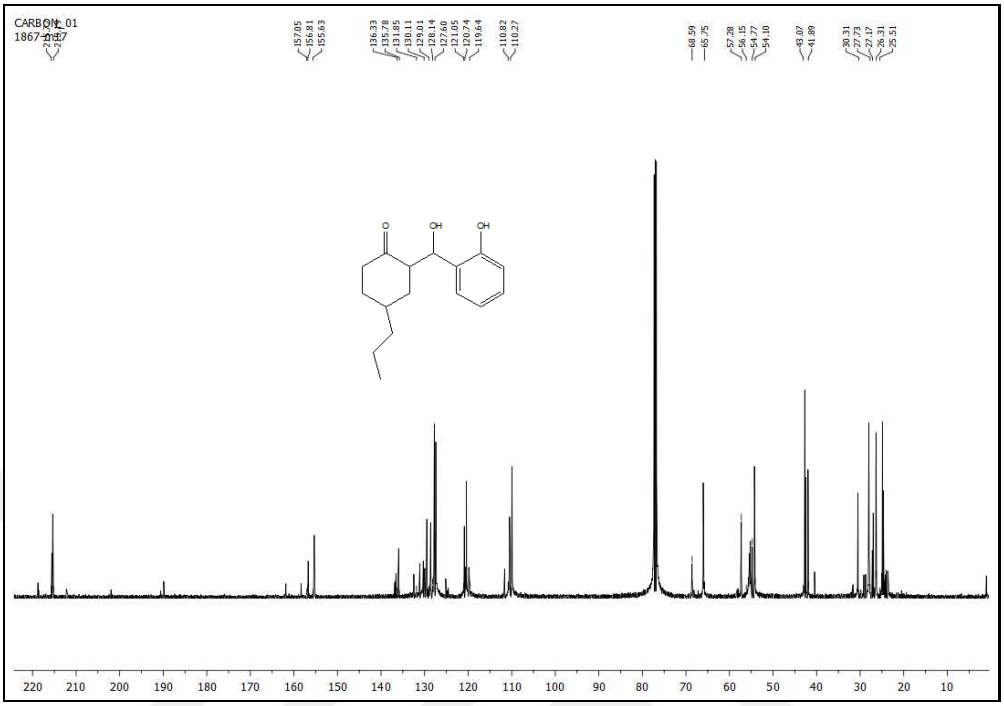


IR (neat, cm^{-1}): 3350 (-OH), 3059, 3025, 2948, 2921, 1706(-CO), 1607, 1585, 1482, 1130, 753.

Şekil 4.37: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu



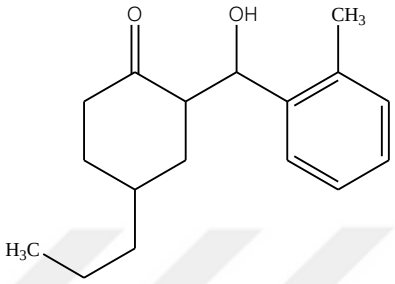
Şekil 4.38: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

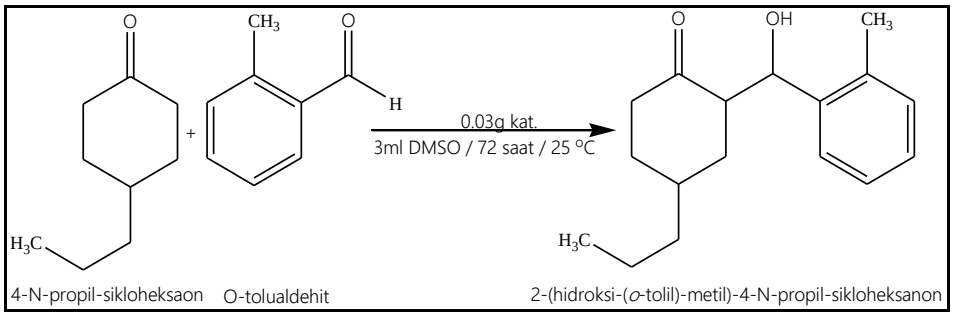


Şekil 4.39: 2-(hidroksi-(2-hidroksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu

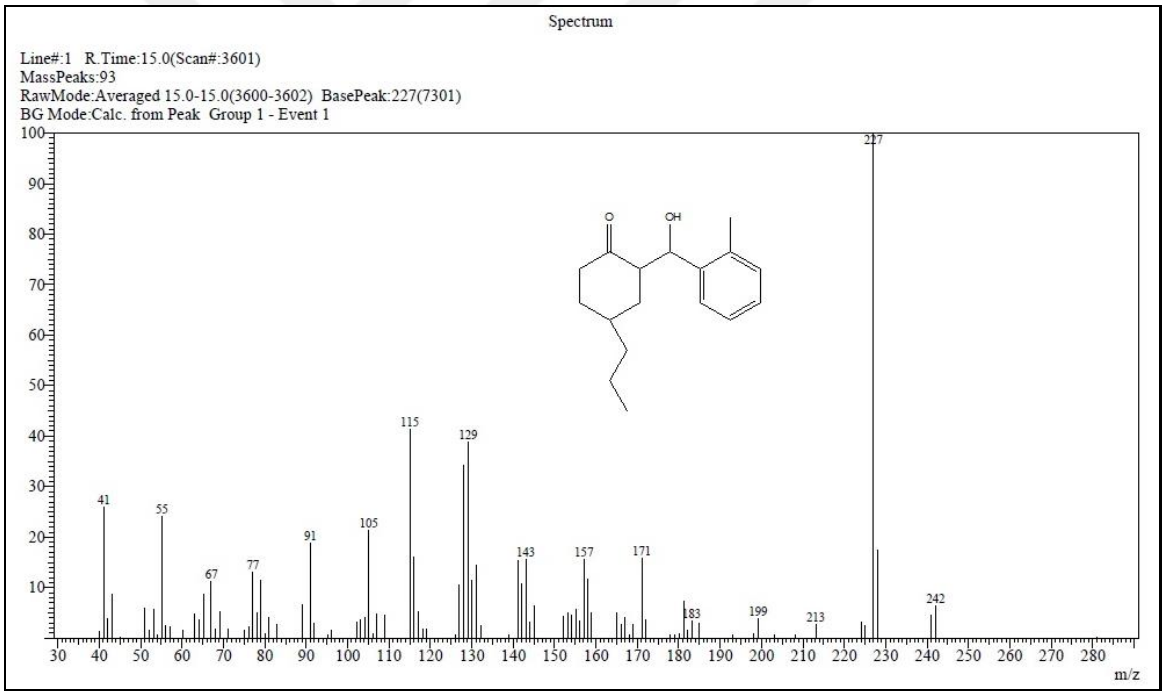
4.2.8 - 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Tablo 4.8: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Bileşiğin Adı	2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon			
Açık Formülü				
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{24}O_2$			
Mol Tartısı ($gmol^{-1}$)	260,18			
KATALİZÖR	**P**	**VERİM**	42 %	
	P-Fe		64 %	
	A-Fe		67 %	
	K_2CO_3		67 %	
Fiziksel Hali	Koyu kahve / turuncu / turuncu / koyu kahve, yağımsı			
Yürütücü Faz	Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)			
Elementel Analiz (%)				
Hesaplanan	C: 78.42 / H: 9.29 / O: 12.29			
Bulunan	C: 78.40, H: 9.31, O: 12.28			

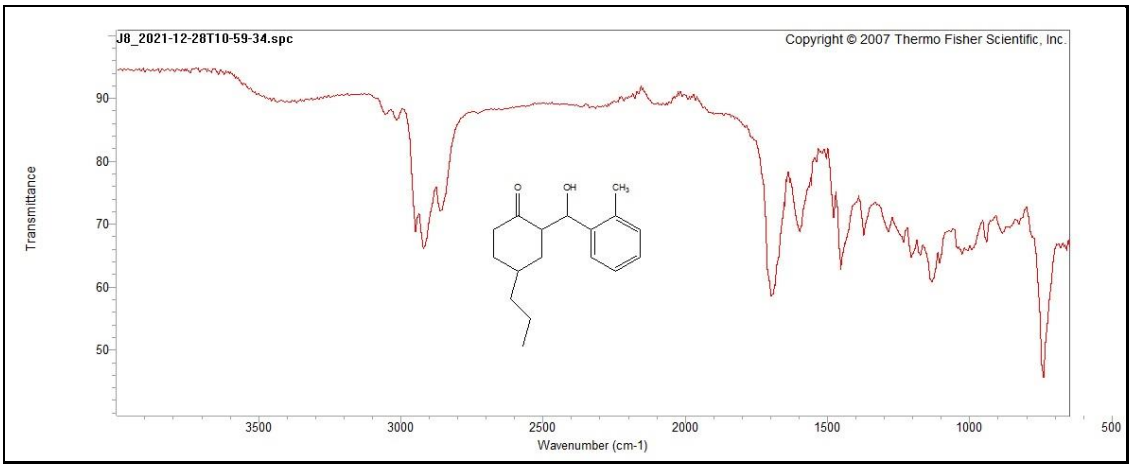


Şekil 4.40: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu



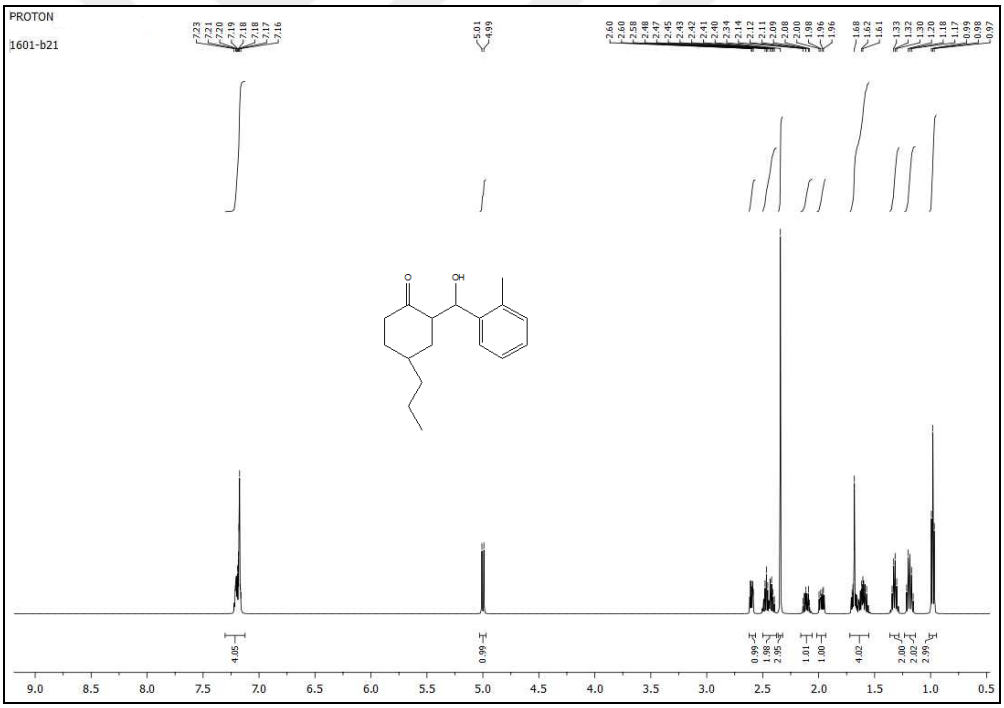
MS (m/z): 41, 55, 77, 92, 103, 115, 131, 153, 199, 211, 242 (M^+-18).

Şekil 4. 41: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu



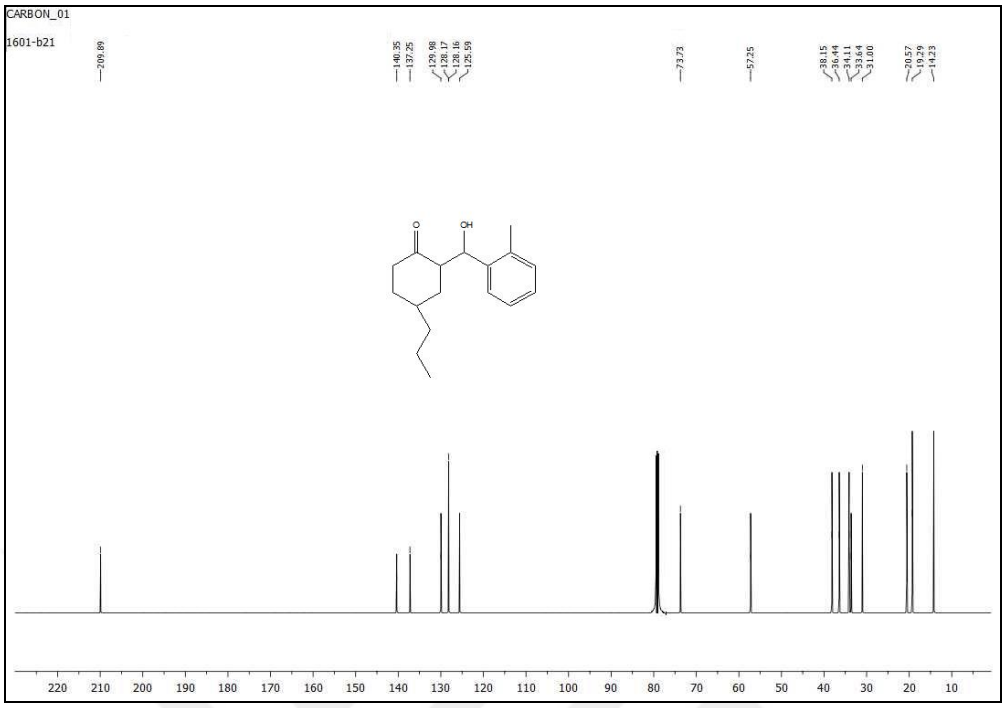
IR (neat, cm^{-1}): 3407 (-OH), 3061, 2948, 2858, 1694(-CO), 1601, 1478, 1448, 1132, 743.

Şekil 4.42: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-1.15 (m, 4H), 4.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70-1.32 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.98 (t, J= 7.9 Hz, 3H).

Şekil 4.43: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu

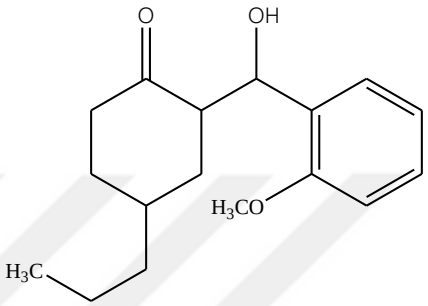


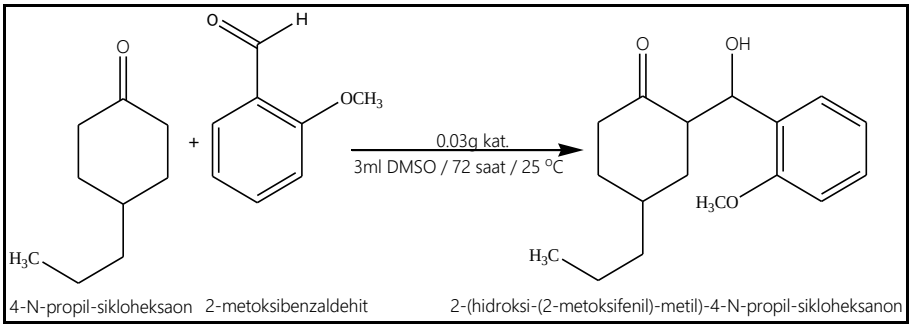
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 209.89, 140.35, 137.25, 129.98, 128.17, 128.16, 125.59, 73.73, 57.25, 38.15, 36.44, 34.11, 33.64, 31.00, 20.57, 19.29, 14.23.

Şekil 4.44: 2-(hidroksi-(o-tolil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu

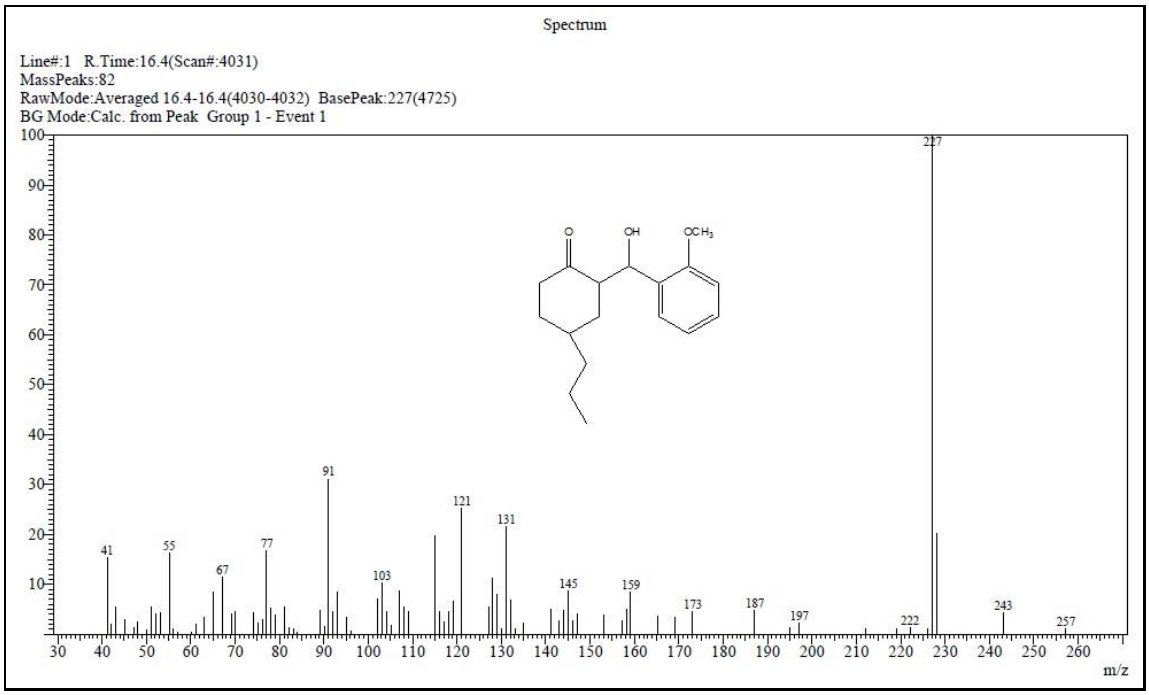
4.2.9 - 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Tablo 4.9: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon

Bileşiğin Adı			2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon
Açık Formülü			
Kapalı Formülü			$C_{17}H_{24}O_3$
Mol Tartısı (gmol^{-1})			276,17
KATALİZÖR		**VERİM**	
	P-Fe/+add.		48 % / 61%
	A-Fe/+add		60 % / 68%
	K_2CO_3/+add		67 % / 70%
Fiziksel Hali			Açık sarı / sarı / kahve /// sarı / açık sarı / açık turuncu, yağımsı
Yürütücü Faz			Hekzan-Etil Asetat (8:1)/(8:3)
Elementel Analiz (%)			
Hesaplanan			C: 73.88 / H: 8.75 / O: 17.37
Bulunan			C: 73.87, H: 8.73, O: 17.33

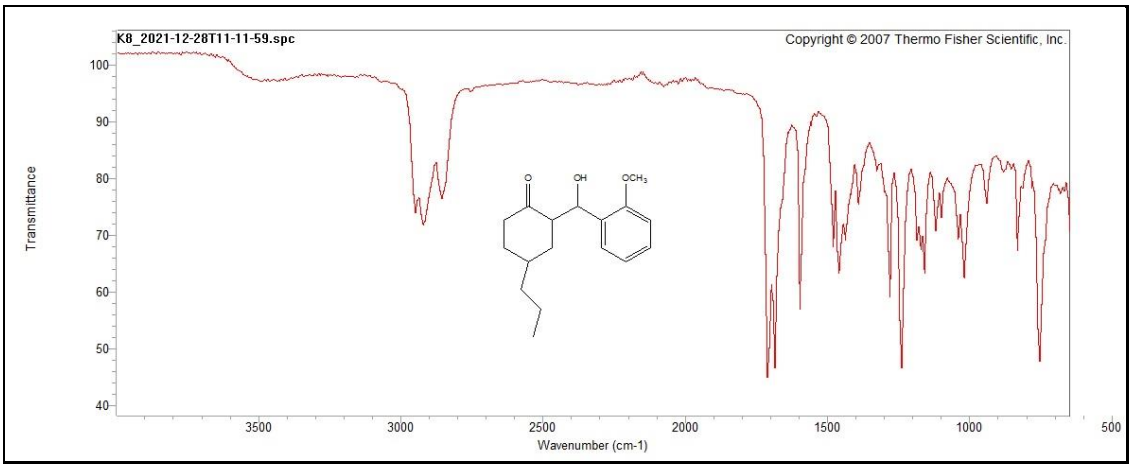


Şekil 4.45: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon sentez reaksiyonu



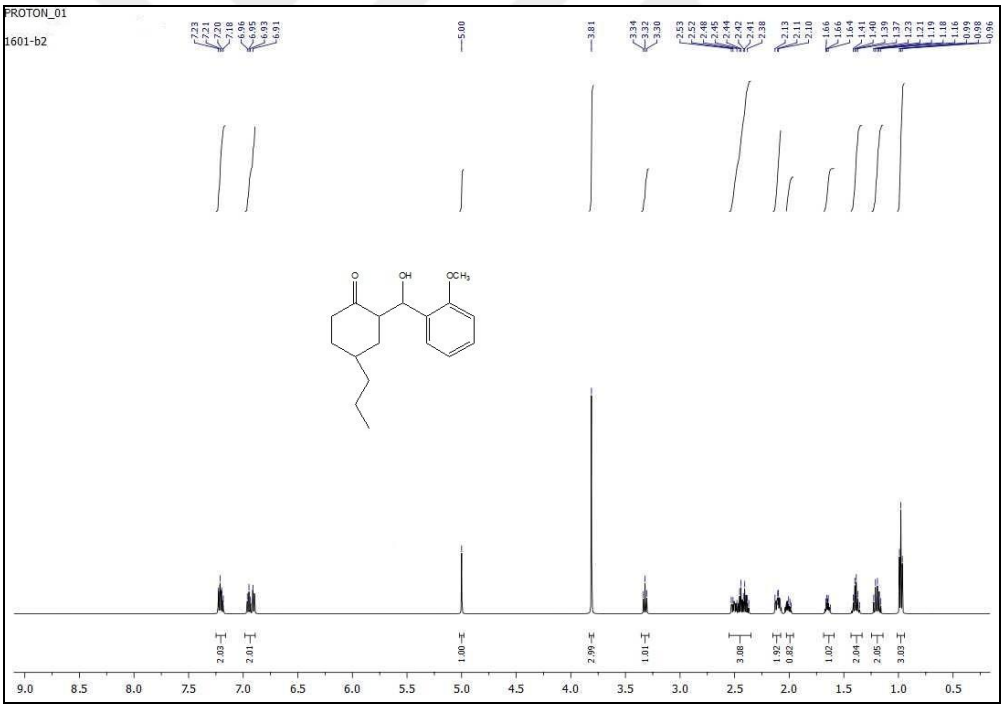
MS (m/z): 41, 55, 77, 91, 103, 121, 131, 159, 197, 227, 257 (M^{-1}-18).

Şekil 4. 46: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon GC-MS spektumu



IR (neat, cm^{-1}): 3450 (-OH), 3071, 2915, 2858, 1708(-CO), 1594, 1478, 1461, 1242, 753.

Şekil 4.47: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon IR spektumu



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):): δ 7.23-7.18 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 4.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.98 (t, J= 7.9 Hz, 3H).

Şekil 4.48: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{1}H NMR spektumu



^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 209.89, 157.45, 131.87, 130.05, 129.53, 119.86, 112.16, 67.40, 57.25, 56.79, 38.15, 36.44, 34.11, 33.64, 31.00, 20.57, 14.23.

Şekil 4.49: 2-(hidroksi-(2-metoksifenil)-metil)-4-n-propil-sikloheksanon ^{13}C NMR spektumu

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 kullanımaktadırlar. Hücresel enzimlerin sentezinde substrat olarak kullanılan koenzim A'nın yapısına bakıldığında bir hidroksi keton türevi olduğu görülür.

Bu tez çalışmasında 1,3-keto alkollerin eldesi aldol katılma reaksiyonu ile yapılmıştır. Aldehitler ve enolize olabilen ketonlar başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır, birçok katalizör ve çözücü denenmiştir. Kullanılan katalizörlere göre hesaplanan verimler karşılaştırılmıştır. (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: β–hidroksi karbonil bileşiklerin sentezinde kullanılan katalizörlerin verimleri

No	Bileşik	Verim(%)[a]			
		K_2CO_3	L-Prolin	L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü	R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü
1	**4.2.1**	61	50	46	31
2	**4.2.2**	62	36	56	57
3	**4.2.3**	78	45	0	53
4	**4.2.4**	42	0	0	0
5	**4.2.5**	68	53	60	0
6	**4.2.6**	67	43	46	61
7	**4.2.7**	72	58	61	0
8	**4.2.8**	67	42	64	67
9	**4.2.9**	67/70 (Benz. Ac.)	-	48/61(Benz. Ac.)	60/68(Benz. Ac.)

[a]Verimler kristalizasyon veya kolon kromatografisi ile saflaştırıldıktan sonra hesaplandı.

Aldol katılma tepkimesinde enolize olabilen siklohekzanon ve türevleri, aldehit olarak ta benzaldehit türevleri başlangıç maddeleri olarak kullanılmıştır. Enolize olabilen ketonlardan siklohekzanon ve 4-n-propil siklokzanondan aldol ürünleri elde edilmiştir. Fakat 4-ter-butil ve 3,3,5-trimetil siklohekzanon başlangıç maddelerinden kullanılan hiçbir katalizör ve aldehit türevlerinden verim sağlanamamıştır. Bu sonucun da ketonların sterik engeli nedeniyle olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca aldehit türevlerinden de o- ve p- hidroksii m-bromo

benzaldehitlerle yapılan reaksiyonda herhangi bir verim sağlanamamıştır. Gözlenen bu bulgunun da elektron verici gupların aldol reaksiyonunda verimi azalttığı veya elde edilemediği bulunmuştur.

Aldol reaksiyonunu gerçekleştirmek için K_2CO_3, L-prolin, L-prolin destekli Fe_3O_4 nanokatalizörü ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörleri kullanılmıştır. Son iki katalizör laboratuvarımızda sentezlenmiştir; bunlardan L-prolin destekli olan manyetik nano katalizörün literatürde sentezi mevcuttur. R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörünü ise çalışma grubumuz tarafından ilk defa olarak sentezlenmiştir. Bu katalizörlerin IR ve SEM sonuçları yapılarını desteklemektedir. Aldol reaksiyonu sonucunda elde edilen aldol ürünlerinin spektroskopik ve izole edilen verimlerin sonuçları ışığında sentezlediğimiz R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörünün de bu reaksiyonda kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Ayrıca reaksiyon optimizasyonu için DMSO, etanol, diklorometan, su ve asetonitril gibi çeşitli çözücüler denenmiş, en iyi verim tüm katalizörlerde DMSO olarak bulunmuştur.

En iyi verimi elde etmek için laboratuvarda sentezlediğimiz L-prolin (**I**) ve R-(-)-α-aminofenil asetikasit destekli Fe_3O_4 nanokatalizörlerin (**II**) farklı mol oranları ve en uygun çözücü miktarları araştırılmış, her iki katalizör için de molce %3 lik oran bulunmuştur (Tablo 5.2).

Tablo 5.2: I ve II katalizörlerle gerçekleşen aldol reaksiyonu.

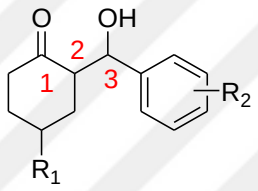
No	Katalizör I	Katalizör II	Süre	Verim[b] (%)	
	%	%	(saat)	Kat. I	Kat II
1	1	1	72	18	20
2	3	3	72	**64**	**68**
3	5	5	72	59	62
4	7	7	72	60	64
5	10	10	72	61	65

[b]Verimler kristalizasyon veya kolon kromatografisinden saflaştırıldıktan sonra hesaplandı. aldol reaksiyonu; 0.2 mmol aldehid, 0.125 keton, 3 mL DMSO oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Denemeler; DMSO ortamında katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda katalizörler ile de denenmiş olup dikkate değer sonuçlar bulunmamıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılabilmeleri için NMR, IR, GC-MS spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen aldol ürünlerinin IR spektrumları incelendiğinde; karakteristik -OH gerilimi, aromatik sp^2 C-H gerilimi, alifatik sp^3 C-H gerilimi, C=O gerilimi, aromatik C=C gerilimi, alifatik C-O gerilimleri ve ürününün oluştuğuna dair önemli bir kanıt göstermiştir.
Elde edilen tüm bileşikler için GC-MS spektrumlarında uygun M+ veya M-18 piki gözlenmiştir ve elemental sonuçları da molekül yapılarıyla uygun bulunmuştur.

Aldol bileşiklerinin ^{1}HNMR spektrumları $CDCl_3$'de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır.



Şekil 5.1: Aldol bileşiği

Aldol bileşiklerinin alınan ^{1}H-NMR spektrumlarında, 3 nolu karbonun protonu 4.72-5.19 ppm civarında komşu karbonunun protonlarından dolayı dublet yarılma göstermektedir. 2 nolu karbonun protonları ise 2.41-2.68 ppm civarında multiplet veya tripletin dubleti şeklinde yarılmalar göstermiştir.

Sentezlen tüm aldol bileşiklerinin yapılarının belirlenmesinde ^{13}C-NMR spektrumu $CDCl_3$ de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^{13}C-NMR spektrumları incelendiğinde; aldollerin karbonil gruplarının pikleri 209,39 ppm de görülmüştür
Yapılan çalışmaların neticesinde 3 adeti orijinal olmak üzere toplam 9 adet madde sentezlenmiş; IR, GC/MS, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları literatür değerleri ile karşılaştırılarak sentezlenen maddelerin yapıları ispatlanmıştır.

Geliştirilen bu yeni yöntem ile sentezlenen orijinal 1,3-keto alkollerden çıkılarak yeni organokatalizörler sentezlenebilecek ve organik reaksiyonlarda yeni katalizörler olarak literatüre kazandırılacaklardır. Ayrıca ileride sentezlenen bu 1,3-keto alkoller içerdikleri keto (C=O) ve alkol (C-OH) gruplarından dolayı organik sentezlerde başlangıç maddesi olarak kullanılabileceklerdir.

KAYNAKLAR

[1] M. B. Smith and J. March, "Advanced Organic Chemistry," 5th ed., p. 1218, *WileyInterscience,* New York, 2001.

[2] F. A. Carey and R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry Part B," 4th ed., p. 57, *Kluwer Academic/PlenumPress*, NewYork, 2000.

[3] J. H. Furhopp and G. Li, "Organic Synthesis," 3rd ed., p. 44, *Wiley-VCH,* Weinheim, 2003.

[4] A. T. Nielsen and W. J. Houlihan, "Org. React.," Vol. 16, p. 1, *John Wiley*, New York, 1968.

[5] H. B. Mekelburger and C. S. Wilcox, "Comprehensive Organic Synthesis," Vol. 2, eds. B. M. Trost and I. Fleming, p. 99, *Pergamon Press*, 1991.

[6] M. M. Green and H. A. Wittcoff, "Organic Chemistry Principles and Industrial Practice," 1st. Ed., passim,*Wiley-VCH,* Weinheim, 2003.

[7] P. T. Anastas and J. C. Warner, "Green Chemistry: Theory and Practice," p. 29, *Oxford University Press*, Oxford, 1998.

[8] N. Winterton, *Green Chem.*, 3, G73, (2001).

[9] A. D. Curzons, D. J. C. Constable, D. N. Mortimer and V. L. Cunningham, *Green Chem.*, 3, 1 (2001). doi:10.1039/b007871i

[10] M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt and U. Schneidewind, Angew. Chem. Int. Edit., 41, 414 (2002). *doi:10.1002/1521-3773(20020201)41:3* < 414::AID-ANIE414 > 3.0.CO;2-N

[11] M. Eissen and J. O. Metzger, Chem.-Eur. J., 8, 3580 (2002). *doi:10.1002/1521-3765(20020816)8:16 < 3580::*AID-CHEM3580 > 3.0.CO;2-J

[12] M. Eissen, R. Mazur, H. G. Quebbemann and K. H. Pennemann, Helv. Chim. Acta, 87, 524 (2004). *doi:10.1002/hlca.200490050*

[13] M. Lancaster, "Green Chemistry," p. 69, *RSC*, Cambridge, 2002.

[14] M. Lancaster, "Handbook of Green Chemistry and Technology," eds. J. Clark and D. Macquarrie, p. 10, *Blackwell*, Oxford, 2002.

[15] R. J. Lewis, Sr., "Hazardous Chemical Desk Reference," 5th ed., passim, *Wiley-Interscience,* New York, 2002.

[16] J. P. Guthrie, J. Am. Chem. Soc., 113, 7249 (1991). *doi:10.1021/ja00019a024*

[17] J. B. Conant and N. Tuttle, "Organic Syntheses Coll.", Vol. 1, p. 199, *John Wiley*, New York, 1941.

[18] T. Yildiz, H. Yasa, B. Hasdemir and A. S. Yusufoglu, Monatsh. Chem., 148, 1445 (2017). *doi: 10.1007/s00706-017-1967-z*

[19] T. Mukaiyama and K. Narasaka, J. Syn. Org. Chem. Jpn., 40, 1002 (1982). *doi:10.5059/yukigoseikyokaishi.40.1002*

[20] T. Mukaiyama, Org. Reactions, 28, 203 (1982).

[21] A. Cordova, W. Notz and C. F. Barbas, Chem. Commun., 3024 (2002). *doi:10.1039/B207664K*

[22] A. Cordova, W. B. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahem, E. Reyes and Y. M. Xu, Chem.-Eur. J., 12, 5383 (2006). *doi:10.1002/chem.200501639*

[23] Y. Hayashi, T. Itoh, N. Nagae, M. Ohkubo and H. Ishikawa, Synlett, 1565 (2008). *doi:10. 1055/s-2008-1077789*

[24] M. Penhoat, D. Barbry and C. Rolando, Tetrahedron Lett., 52, 159 (2011). *doi:10.1016/j.tetlet. 2010.11.014*

[25] Z. Wang, S. M. Richter, J. R. Bellettini, Y. M. Pu and D. R. Hill, Org. Process. Res. Dev., 18, 1836 (2014). *doi:10.1021/op500260n*

[26] Dimethyl Sulfoxide Producer Association, US Environmental Protection Agency. *IUCLID Data Set*; Leesburg, VA, September 8, 2003, report number 201-14721A.

[27] Wade L. G. Jr, Whitman College, Pearson 2016, *Organic Chemistry (8th Edition)*, 18, 816-820.

[28] Laskar, A. A., & Younus, H. (2018). Aldehyde toxicity and metabolism: The role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis. *Drug Metabolism Reviews*, 1–61.

[29] O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N (2005) Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. *Crit Rev Toxicol* 35(7):609–662

[30] Sinharoy, P., McAllister, S. L., Vasu, M., & Gross, E. R. (2019). Environmental Aldehyde Sources and the Health Implications of Exposure. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 35–52.

[31] Carlier, P., Hannachi, H., & Mouvier, G. (1986). The chemistry of carbonyl compounds in the atmosphere—A review. *Atmospheric Environment* (1967), 20(11), 2079–2099.

[32] Alline V. B. de Oliveira, Vinicius Kartnaller, Claudio Costa Neto, and Joao Cajaiba (2019). Effects of Solvent Polarity on the Reaction of Aldehydes and Ketones with a Hydrazide-Bound Scavenger Resin. *ACS Omega* 2019, 4.

[33] Allen, C. F. H. (1930). The Identıfıcatıon Of Carbonyl Compounds By Use Of 2,4-Dınıtrophenylhydrazıne. *Journal of the American Chemical Society*, 52(7), 2955–2959.

[34] Mackrill, J. J., Kehoe, R. A., Zheng, L., McKee, M. L., O'Sullivan, E. C., Prestwich, B. M. D., & McCarthy, F. O. (2020). Inhibitory Properties of Aldehydes and Related Compounds against Phytophthora infestans—Identification of a New Lead. *Pathogens*, 9(7), 542.

[35] Catalani, S., Donato, F., Madeo, E., Apostoli, P., De Palma, G., Pira, E., Boffetta, P. (2019). Occupational exposure to formaldehyde and risk of non hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1).

[36] Ríos-Gutiérrez, M., Domingo, L. R., & Pérez, P. (2015). Understanding the high reactivity of carbonyl compounds towards nucleophilic carbenoid intermediates generated from carbene isocyanides. *RSC Advances*, 5(103), 84797–84809.

[37] Buergi, H. B., Lehn, J. M., & Wipff, G. (1974). Ab initio study of nucleophilic addition to a carbonyl group. *Journal of the American Chemical Society*, 96(6), 1956–1957.

[38] Mark, L., & Palgyi, J. (1983). Hydrogenation of aldehydes and ketones with molecular hydrogen using iron pentacarbonyl as catalyst precursor. *Transition Metal Chemistry*, 8(4), 207–209.

[39] ZUMAN, P., & MICHL, J. (1961). Role of Keto-Enol Tautomerism in the Polarographical Reduction of Some Carbonyl Compounds. *Nature*, 192(4803), 655–657.

[40] Motiur Rahman, A. F. M., & Kadi, A. A. (2016). Solvent free Cannizzaro reaction applying grindstone technique. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1373–S1377.

[41] Brown, N. (1967). Polymerization of Formaldehyde. Journal of Macromolecular Science: *Part A - Chemistry*, 1(2), 209–230.

[42] Wu, P., Cai, X.-M., Wang, Q.-F., & Yan, C.-G. (2011). One-Pot Multicomponent Condensation Reaction of Aldehydes with Cyclic Ketones. *Synthetic Communications*, 41(6), 841–850.

[43] Moldoveanu, S. C. (2010). Chapter 15 Pyrolysis of Aldehydes and Ketones. Techniques and Instrumentation in *Analytical Chemistry*, 397–418.

[44] Cooper, A., Leonard, D., Bajo, S., Burton, P. M., & Nelson, D. J. (2020). Aldehydes and Ketones Influence Reactivity and Selectivity in Nickel-Catalysed *Suzuki-Miyaura Reactions* .

[45] Smith, M. P. (2020). Medical and Therapeutic Applications of Ketosis: An Overview. *Health Science Journal*, 14(1).

[46] Rhodes, M. E., Talluri, J., Harney, J. P., & Frye, C. A. (2005). Ketogenic diet decreases circulating concentrations of neuroactive steroids of female rats. *Epilepsy & Behavior*, 7(2), 231–239.

[47] Guan, W., Xu, F., Liu, W., Zhao, J., & Guan, Y. (2007). A new poly(phthalazine ether sulfone ketone)-coated fiber for solid-phase microextraction to determine nitroaromatic explosives in aqueous samples. *Journal of Chromatography* A, 1147(1), 59–65.

[48] Liu, X., Li, G., Song, F., & You, J. (2014). Unexpected regioselective carbon–hydrogen bond activation/cyclization of indolyl aldehydes or ketones with alkynes to benzo-fused oxindoles. *Nature Communications*, 5(1).

[49] Cohen, I. (1930). The Bromınatıon Of Acetone In Organıc Solvents1. Journal of the *American Chemical Society*, 52(7), 2827–2835.

[50] Kelly, C. B., Mercadante, M. A., & Leadbeater, N. E. (2013). Trifluoromethyl ketones: properties, preparation, and application. *Chemical Communications*, 49(95), 11133.

[51] Umekubo, N., Terunuma, T., Kwon, E., & Hayashi, Y. (2020). Evidence for an enolate mechanism in the asymmetric Michael reaction of α,β-unsaturated aldehydes and ketones via hybrid system of two secondary amine catalysts. *Chemical Science*.

[52] Wang, D., Wang, P., Wang, S., Chen, Y.-H., Zhang, H., & Lei, A. (2019). Direct electrochemical oxidation of alcohols with hydrogen evolution in continuous-flow reactor. *Nature Communications*, 10(1).

[53] Miyama, H., & Kamachi, M. (1965). Photopolymerization of acetone. Journal of Polymer Science Part B: *Polymer Letters*, 3(4), 241–244.

[54] Lin, C.-I., McCarty, R. M., & Liu, H. (2017). The Enzymology of Organic Transformations: A Survey of Name Reactions in Biological Systems. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(13), 3446–3489.

[55] Schetter, B., Mahrwald, R., '' Modern Aldol Methods for Totalsynthesis of Polyketides'' *Angew. Chem. Int. Ed*., 2006, 45, 7506

[56] Noyce, D. S., Snyder, L. R., '' Carbonyl Reactions. VIII. The Kinetics of the Acid-catalyzed Condensation of Benzaldehyde and p-Nitrobenzaldehyde with Methyl Ethyl Ketone. Some Observations on ρ-σ Correlations'' *J. Org. Chem.*, 1959, 81, 620-624

[57] Dubois, J. E., Viellard, H., ''Mechanisme de la decetolisation'' *Tetrahedron Letters*, 1964, 1809

[58] Anaç, O., Daut, A., '' "Reactions of alpha,beta-Enones with Diazo Compounds, 2, Synthesis of Dihydrofuran Derivatives",*Liebigs Ann./Recueil*, 1997, 1249-1254

[59] Daut, A.,'' Doymamış Karbonil Bileşiklerinin Karbenoidlerle Halkalaşma Reaksiyonları'' *İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, 1999

[60] Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D.,'' The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions.*'' J. Am. Chem. Soc.,* 1957, 79, 1920-1923

[61] Christ, E. R., Fuson, R. C.,'' The Application of the Principle of Vinylogy to Unsaturated Ketones'' *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 893-897

[62] Hemalatha, K., Madhumitha, G., Kajbafvala, A., Anupama, N., Sompalle, R., & Mohana Roopan, S. (2013). *Function of Nanocatalyst in Chemistry of Organic Compounds Revolution: An Overview. Journal of Nanomaterials, 2013, 1–23.*

[63] Saurabh B. Somwanshi, Sandeep B. Somvanshi, Prashant B. Kharat, '' Nanocatalyst: A Brief Review on Synthesis to Applications'' *Journal of Physics: Conference Series* 1644 (2020)

[64] Lee, S.-K., Liu, X., Sebastián Cabeza, V., & Jensen, K. F. (2012). *Synthesis, assembly and reaction of a nanocatalyst in microfluidic systems: a general platform. Lab on a Chip, 12(20), 4080.*

[65] Mase, N., Nakai, Y., Ohara, N., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., & Barbas, C. F. (2006). *Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water. Journal of the American Chemical Society, 128(3), 734–735.*

[66] Saurabh B. Somwanshi, Sandeep B. Somvanshi, Prashant B. Kharat, '' Nanocatalyst: A Brief Review on Synthesis to Applications'' Journal of Physics: Conference Series 1644 (2020)

[67] Migliang, 2012; He, 2010; Zhang, 2008; Gao, 2008; Mishra, 2008 ve Li, 2011. *Preparation of magnetic nanoparticles embedded in polystyrene microspheres.*

[68] Gupta, A.K. and Gupta, M. (2005). *Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles forbiomedical applications. Biomaterials, 25(18), 3995.*

[69] L Babes , B Denizot, G Tanguy, Le Jeune JJ, P Jallet (1999). *Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles Used as MRI Contrast Agents: A Parametric Study, 15, 212.*

[70] G. F. Goya, T. S. Berquó, and F. C. Fonseca. *Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles. Journal of Applied Physics 94, 3520 (2003)*

[71] Ünak, 2008. *125/131I işaretli urasil'in glukuronid sentezi ve manyetik özellik kazandırılarak yeni bir manyetik ilaç taşıyıcı oluşturulması. Ege Üniversitesi Doktora tezi.*