T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

FARKLI KATALİZÖRLERLE YENİ MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ

Hacer CAN ÜSKÜP

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Tülay YILDIZ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Haziran, 2022

TEZ KABUL VE ONAYI

Hacer CAN ÜSKÜP tarafından, **Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR** danışmanlığında hazırlanan " FARKLI KATALİZÖRLERLE YENİ MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **07/06/2022** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Organik Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Organik Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Hasniye YAŞA İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Organik Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zuhal TURGUT Yıldız Teknik Üniversitesi Organik Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Amaç Fatih TUYUN İstanbul Üniversitesi Organik Kimya Anabilim Dalı		☒ Kabul ☐ Ret

Annem/Babam/Eşim/Hocam'a / Aileme ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

FARKLI KATALİZÖRLERLE YENİ MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 34173

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince her aşamada benden bilgisini, özverisini ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda bilgilendiren ve çalışmamı yürütmemde yardımcı olan çok değerli hocam Doç.Dr. Tülay YILDIZ'a,

Tez çalışmamın, TİK raporlarımın ve BAP projemin aşamalarını takip eden ve süreç hakkında bilgilendiren Doç.Dr. Hülya ÇELİK ONAR hocama,

Bu çalışma boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'ya teşekkürü borç bilirim.

Öğrenimim süresince ve tüm hayatım boyunca eğitimim için sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili aileme, özellikle tez sürecinde; yeni hayatımı bana kolaylaştıran ve geleceğime sağlam adımlar atabilmem için bana her türlü desteği veren annem ve babama,

evliliğimin ilk gününden itibaren anlayışını ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2022 Hacer CAN ÜSKÜP

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... **ii**
BEYAN ..... **iii**
BÜTÇE DESTEKLERİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vi**
İÇİNDEKİLER ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **x**
TABLO LİSTESİ ..... **xviii**
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... **xxi**
ÖZET **22**
ABSTRACT **23**
1. GİRİŞ **24**
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE **31**
2.1. MİCHAEL KATILMASI 31
2.1.1. Michael Katılmasının Çeşitleri 36
2.1.1.1. Asimetrik Michael Katılması 36
2.1.1.2. Sülfa-Michael katılması (SMA) 37
2.1.1.3. Aza-Michael katılması 39
2.1.1.4. Oksa-Michael Katılması 42
2.1.1.5. Fosfa-Michael Katılması 43
2.1.1.6. Enantiyoselektif Michael Katılması 44
2.1.1.7. Katalitik Enantiyoselektif Michael Katılması 48
2.1.1.8. Diastereoselektif Michael Katılması 54
2.1.1.9. Bayliss Hillmann Reaksiyonu 57
2.1.1.10. Stetter Reaksiyonu 66
3. YÖNTEM **69**
3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER 69
3.2. KULLANILAN CİHAZLAR VE GEREÇLER 69
3.3. BAŞLANGIÇ BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ 70

3.3.1. Kalkon Sentezi 70
3.3.2. Katalizör Sentezi 71
3.3.3. Aldehit Sentezi 74
3.4. MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ 76
3.4.1. Kalkonlar ile Asimetrik Michael Katılması 76
3.4.2. Kalkonlar ile Rasem Michael Katılması 81
3.4.3. Bayliss Hillman Reaksiyonu ile Michael Katılma Ürünlerinin Sentezi 88
3.4.4. Stetter Reaksiyonu ile Michael Katılma Ürünlerinin Sentezi 94
4. BULGULAR 100
4.1. BAYLİSS HİLLMAN REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİ 100
4.1.1. 3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-82) 100
4.1.2. 3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-83) 105
4.1.3. 3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-84) 110
4.1.4. 3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-85) 115
4.1.5. 3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-86) 120
4.1.6. 3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-87) 125
4.1.7. 3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-91) 130
4.1.8. 4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril (HCD-93) 135
4.1.9. 3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-94) 140
4.1.10. 3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-107) 145
4.2. STETTER REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİ 150
4.2.1. 1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion (YK-33-h) 150
4.2.2. 1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-117) 154
4.2.3. 1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion (HCD-118) 158
4.2.4. 1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-124) 162
4.2.5. 1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-127) 166
4.2.6. 1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-128) 170
4.2.7. 1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-129) 174
4.2.8. 1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-131) 178
4.2.9. 1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-132) 182
4.2.10. 1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-133) 186
4.2.11. 1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-134) 190
4.2.12. 1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-135) 194

4.2.13. 1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-136) 198
4.2.14. 1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-137)..... 202
4.3. KATALİZÖR ÜRÜNÜ 206
4.3.1. (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid (HCD-138) 206
5. TARTIŞMA..... 210
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 211
KAYNAKLAR 218
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI..... 222
ETİK KURUL İZİN YAZISI 223
KURUM İZNİ YAZILARI..... 224
ÖZGEÇMİŞ 225

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1: Michael Katılması Reaksiyonu 24
Şekil 1.2: Michael Katılması Reaksiyon Mekanizması 25
Şekil 1.3: Kromen yapısına sahip bazı moleküller 26
Şekil 1.4: Kromen yapısına sahip farklı moleküller 26
Şekil 1.5: Tiyokromen yapısına sahip bazı moleküller 27
Şekil 1.6: 1,2-dihidrokinolin yapısına sahip bazı moleküller 27
Şekil 2.1: 1,4 Katılma Örnekleri 31
Şekil 2.2: Michael Katılma reaksiyonunda yaygın olarak kullanılan reaktifler 32
Şekil 2.3: Farklı Michael Donörleri ile Reaksiyonlar 33
Şekil 2.4: Enaminlerin Michael Reaksiyonu 33
Şekil 2.5: Zayıf karbonik asitlerin Michael Reaksiyonu 33
Şekil 2.6: Uzun vinil gruplu yapıların Michael Reaksiyonu 34
Şekil 2.7: Nitroalkanların Michael Reaksiyonu 34
Şekil 2.8: α,β-doymamış karbonil gruplarının rezonans yapısı 34
Şekil 2.9: Grignard reaktifi ile 1,2-katılma reaksiyonu 34
Şekil 2.10: 1,4 konjuge katılma reaksiyonu 35
Şekil 2.11: 1.aşama-karbonile nükleofilik katılma 35
Şekil 2.12: 2.aşama-proton transferi 35
Şekil 2.13: 3.aşama-tautomerizasyon 36
Şekil 2.14: Asimetrik Michael Katılması Örneği 36
Şekil 2.15: Varfarin Sentezi 37
Şekil 2.16: Nitroalkanların Michael Katılma Ürünlerinin Reaksiyonları 37

Şekil 2.17: Koenzim M Sentezi 38

Şekil 2.18: Kükürt Bileşiklerinin SMA Reaksiyonu 39

Şekil 2.19: Kiral Michael akseptörleri 39

Şekil 2.20: Sekonder amin katalizli Michael katılmalarının iminyum ara maddeleri yoluyla önerilen katalitik döngüsü 41

Şekil 2.21: Enantiopür imidazolidinon (3) tarafından katalize edilen enal (2)'ye N-sililoksikarbamatlar (1)'in Aza-Michael katılmaları 41

Şekil 2.22: Yaygın Oxa-Michael Reaksiyon yolları 42

Şekil 2.23: Oxa-Michael reaksiyonunun sentetik potansiyeli 43

Şekil 2.24 Sikloheksanonun difenilfosfin oksit ile enantioselektif organokatalitik fosfa-Michael reaksiyonu 44

Şekil 2.25: Aldehitlerin vinil ketonlara Michael katılması 46

Şekil 2.26: Doğrudan enantioselektif Michael katılması için öngörülen yollar 47

Şekil 2.27: 3-Fenilpropanal'in (1a) Metil Vinil Keton'a (2a) (oran 1:3) Doğrudan Katalitik Enantioselektif Katılması için Katalizör Olarak Farklı Kiral Aminlerin 4a-h (20 mol %) Kullanılmasına İlişkin Sonuçlar (Oda Sıc.) 48

Şekil 2.28: Stereoselektif Michael katılmaları için stratejiler 49

Şekil 2.29: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan binaftalen türevli ligandlar 50

Şekil 2.30: Ligand L2 kullanılarak bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar 50

Şekil 2.31: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan TADDOL türevli ligandlar ve katalizörler 51

Şekil 2.32: L9a/b ligandlarını kullanan bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar 52

Şekil 2.33: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan oksazolinden türetilmiş ligandlar ve katalizörler 53

Şekil 2.34: L14a/b ligandları kullanılarak siklohekza-2,5-dien-1-on (16)'ya bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar 54

Şekil 2.35: (S)-pirrolidin triflorometansülfonamidin üç aşamalı sentezi (1) 55

Şekil 2.36: Trans-β-nitrostirenlere siklik ketonların Michael katılmasını destekleyen organokatalizör 1'in sonuçları 56

Şekil 2.37: Bayliss Hillman Reaksiyonu 58

Şekil 2.38: Bayliss Hillman Reaksiyon Mekanizması 59
Şekil 2.39: Bayliss Hillman Reaksiyonunda kullanılan katalizörler 59
Şekil 2.40: Farklı karbon elektrofillerin Bayliss Hillman Reaksiyonu 60
Şekil 2.41: DABCO ve metal katalizli Bayliss Hillman Reaksiyonu 61
Şekil 2.42: DBU katalizli Bayliss Hillman Reaksiyonu 61
Şekil 2.43: Sadece prolin ve imidazol ile reaksiyon verileri 62
Şekil 2.44: Prolin ve imidazolün birlikte kullanılmasıyla elde edilen sonuçlar 62
Şekil 2.45: Farklı solventlerle yapılan reaksiyon sonucu 63
Şekil 2.46: Farklı aldehitle yapılan reaksiyon sonucu 64
Şekil 2.47: Farklı Lewis asidi ile reaksiyon sonucu 65
Şekil 2.48: Baylis Hillman reaksiyon mekanizması tahmini 66
Şekil 2.49: Asilanyon eşdeğerlerinin üretimi ve reaksiyonları 66
Şekil 2.50: Molekül içi Stetter reaksiyonu 67
Şekil 3.1: K1 Kalkon Sentezi Reaksiyon şeması 70
Şekil 3.2: K16 Kalkon Sentezi Reaksiyon şeması 70
Şekil 3.3: 1.yöntem ile HCD-30 katalizörünün sentezi reaksiyon şeması 72
Şekil 3.4: 2.yöntem ile HCD-30 katalizörünün sentezi reaksiyon şeması 72
Şekil 3.5: HCD-138 Katalizörünün Sentezinin 1.aşaması 73
Şekil 3.6: HCD-138 Katalizörünün Sentezinin 2.aşaması 73
Şekil 3.7: Başlangıç aldehitinin sentez şeması 75
Şekil 3.8: Kalkonlara Asimetrik katılma genel reaksiyon şeması 76
Şekil 3.9: Asimetrik Michael katılmasının yard. madde deneme reaksiyon şeması 76
Şekil 3.10: Asimetrik Michael katılmasının çözücü deneme reaksiyon şeması 77
Şekil 3.11: Asimetrik Michael katılmasının optimum koşullu reaksiyon şeması 78
Şekil 3.12: Dietil malonat ile asimetrik Michael katılması 80
Şekil 3.13: 1,3-sikloheksadion ile asimetrik Michael katılması 80
Şekil 3.14: Asetilaseton ile asimetrik Michael katılması 80

Şekil 3.15: 3. Yöntem ile asimetrik Michael reaksiyon şeması 80
Şekil 3.16: 1.Yöntem ile Rasem Michael katılmasının reaksiyon şeması 81
Şekil 3.17: 1. Yöntem ile Rasem Michael çözücü denemesi reaksiyon şeması 82
Şekil 3.18: 2. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması 83
Şekil 3.19: 3. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması 84
Şekil 3.20: 4. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması 85
Şekil 3.21: 5. Yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması 86
Şekil 3.22: 6. Yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması 87
Şekil 3.23: Bayliss Hillman Genel Reaksiyon Mekanizması 89
Şekil 3.24: Bayliss Hillman Çözücü denemeleri reaksiyon şeması 89
Şekil 3.25: Bayliss Hillman Katalizör+Lewis Bazı Denemeleri reaksiyon şeması 90
Şekil 3.26: Bayliss Hillman Katalizör Denemeleri reaksiyon şeması 91
Şekil 3.27: Bayliss Hillman optimum koşulların reaksiyon şeması 93
Şekil 3.28: (2-(feniltio)benzaldehit)'in Stetter Reaksiyon 94
Şekil 3.29: Stetter çözücü denemeleri reaksiyon şeması 95
Şekil 3.30: Stetter katalizör denemeleri reaksiyon şeması 95
Şekil 3.31: Stetter baz denemeleri reaksiyon şeması 97
Şekil 3.32: Stetter optimum koşulların reaksiyon şeması 98
Şekil 4.1: HCD-82'nin ^{1}H-NMR'ı 101
Şekil 4.2: HCD-82'nin ^{13}C-NMR'ı 102
Şekil 4.3: HCD-82'nin IR Spektrumu 103
Şekil 4.4: HCD-82'nin MS Spektrumu 103
Şekil 4.5: HCD-82'nin HPLC Spektrumu 104
Şekil 4.6: HCD-83'ün ^{1}H-NMR'ı 106
Şekil 4.7: HCD-83'ün ^{13}C-NMR'ı 107
Şekil 4.8: HCD-83'ün IR Spektrumu 108
Şekil 4.9: HCD-83'ün MS Spektrumu 108

Şekil 4.10: HCD-83'ün HPLC Spektrumu 109
Şekil 4.11: HCD-84'ün ^{1}H-NMR'ı 111
Şekil 4.12: HCD-84'ün ^{13}C-NMR'ı 112
Şekil 4.13: HCD-84'ün IR Spektrumu 113
Şekil 4.14: HCD-84'ün MS Spektrumu 113
Şekil 4.15: HCD-84'ün HPLC Spektrumu 114
Şekil 4.16: HCD-85'in ^{1}H-NMR'ı 116
Şekil 4.17: HCD-85'in ^{13}C-NMR'ı 117
Şekil 4.18: HCD-85'in IR Spektrumu 118
Şekil 4.19: HCD-85'in MS Spektrumu 118
Şekil 4.20: HCD-85'in HPLC Spektrumu 119
Şekil 4.21: HCD-86'nın ^{1}H-NMR'ı 121
Şekil 4.22: HCD-86'nın ^{13}C-NMR'ı 122
Şekil 4.23: HCD-86'nın IR Spektrumu 123
Şekil 4.24: HCD-86'nın MS Spektrumu 123
Şekil 4.25: HCD-86'nın HPLC Spektrumu 124
Şekil 4.26: HCD-87'nin ^{1}H-NMR'ı 126
Şekil 4.27: HCD-87'nin ^{13}C-NMR'ı 127
Şekil 4.28: HCD-87'nin IR Spektrumu 128
Şekil 4.29: HCD-87'nin MS Spektrumu 128
Şekil 4.30: HCD-87'nin HPLC Spektrumu 129
Şekil 4.31: HCD-91'in ^{1}H-NMR'ı 131
Şekil 4.32: HCD-91'in ^{13}C-NMR'ı 132
Şekil 4.33: HCD-91'in IR Spektrumu 133
Şekil 4.34: HCD-91'in MS Spektrumu 133
Şekil 4.35: HCD-91'in HPLC Spektrumu 134
Şekil 4.36: HCD-93'ün ^{1}H-NMR'ı 136

Şekil 4.37: HCD-93'ün ^{13}C-NMR'ı 137
Şekil 4.38: HCD-93'ün IR Spektrumu 138
Şekil 4.39: HCD-93'ün MS Spektrumu 138
Şekil 4.40: HCD-93'ün HPLC Spektrumu 139
Şekil 4.41: HCD-94'ün ^{1}H-NMR'ı 141
Şekil 4.42: HCD-94'ün ^{13}C-NMR'ı 142
Şekil 4.43: HCD-94'ün IR Spektrumu 143
Şekil 4.44: HCD-94'ün MS Spektrumu 143
Şekil 4.45: HCD-94'ün HPLC Spektrumu 144
Şekil 4.46: HCD-107'nin ^{1}H-NMR'ı 146
Şekil 4.47: HCD-107'nin ^{13}C-NMR'ı 147
Şekil 4.48: HCD-107'nin IR Spektrumu 148
Şekil 4.49: HCD-107'nin MS Spektrumu 148
Şekil 4.50: HCD-107'nin HPLC Spektrumu 149
Şekil 4.51: YK-33-h'ın ^{1}H-NMR'ı 151
Şekil 4.52: YK-33-h'ın ^{13}C-NMR'ı 152
Şekil 4.53: YK-33-h'ın IR Spektrumu 153
Şekil 4.54: YK-33-h'ın MS Spektrumu 153
Şekil 4.55: HCD-117'nin ^{1}H-NMR'ı 155
Şekil 4.56: HCD-117'nin ^{13}C-NMR'ı 156
Şekil 4.57: HCD-117'nin IR Spektrumu 157
Şekil 4.58: HCD-117'nin MS Spektrumu 157
Şekil 4.59: HCD-118'in ^{1}H-NMR'ı 159
Şekil 4.60: HCD-118'in ^{13}C-NMR'ı 160
Şekil 4.61: HCD-118'in IR Spektrumu 161
Şekil 4.62: HCD-118'in MS Spektrumu 161
Şekil 4.63: HCD-124'ün ^{1}H-NMR'ı 163

Şekil 4.64: HCD-124'ün ^{13}C-NMR'ı 164
Şekil 4.65: HCD-124'ün IR Spektrumu 165
Şekil 4.66: HCD-124'ün MS Spektrumu 165
Şekil 4.67: HCD-127'nin ^{1}H-NMR'ı 167
Şekil 4.68: HCD-127'nin ^{13}C-NMR'ı 168
Şekil 4.69: HCD-127'nin IR Spektrumu 169
Şekil 4.70: HCD-127'nin MS Spektrumu 169
Şekil 4.71: HCD-128'in ^{1}H-NMR'ı 171
Şekil 4.72: HCD-128'in ^{13}C-NMR'ı 172
Şekil 4.73: HCD-128'in IR Spektrumu 173
Şekil 4.74: HCD-128'in MS Spektrumu 173
Şekil 4.75: HCD-129'un ^{1}H-NMR'ı 175
Şekil 4.76: HCD-129'un ^{13}C-NMR'ı 176
Şekil 4.77: HCD-129'un IR Spektrumu 177
Şekil 4.78: HCD-129'un MS Spektrumu 177
Şekil 4.79: HCD-131'in ^{1}H-NMR'ı 179
Şekil 4.80: HCD-131'in ^{13}C-NMR'ı 180
Şekil 4.81: HCD-131'in IR Spektrumu 181
Şekil 4.82: HCD-131'in GC-MS Spektrumu 181
Şekil 4.83: HCD-132'nin ^{1}H-NMR'ı 183
Şekil 4.84: HCD-132'nin ^{13}C-NMR'ı 184
Şekil 4.85: HCD-132'nin IR Spektrumu 185
Şekil 4.86: HCD-132'nin GC-MS Spektrumu 185
Şekil 4.87: HCD-133'ün ^{1}H-NMR'ı 187
Şekil 4.88: HCD-133'ün ^{13}C-NMR'ı 188
Şekil 4.89: HCD-133'ün IR Spektrumu 189
Şekil 4.90: HCD-133'ün GC-MS Spektrumu 189

Şekil 4.91: HCD-134'ün ^{1}H-NMR'ı 191
Şekil 4.92: HCD-134'ün ^{13}C-NMR'ı 192
Şekil 4.93: HCD-134'ün IR Spektrumu 193
Şekil 4.94: HCD-134'ün GC-MS Spektrumu 193
Şekil 4.95: HCD-135'in ^{1}H-NMR'ı 195
Şekil 4.96: HCD-135'in ^{13}C-NMR'ı 196
Şekil 4.97: HCD-135'in IR Spektrumu 197
Şekil 4.98: HCD-135'in GC-MS Spektrumu 197
Şekil 4.99: HCD-136'nın ^{1}H-NMR'ı 199
Şekil 4.100: HCD-136'nın ^{13}C-NMR'ı 200
Şekil 4.101: HCD-136'nın IR Spektrumu 201
Şekil 4.102: HCD-136'nın GC-MS Spektrumu 201
Şekil 4.103: HCD-137'nin ^{1}H-NMR'ı 203
Şekil 4.104: HCD-137'nin ^{13}C-NMR'ı 204
Şekil 4.105: HCD-137'nin IR Spektrumu 205
Şekil 4.106: HCD-137'nin GC-MS Spektrumu 205
Şekil 4.107: HCD-138'in ^{1}H-NMR'ı 207
Şekil 4.108: HCD-138'in ^{13}C-NMR'ı 208
Şekil 4.109: HCD-138'in IR Spektrumu 209
Şekil 4.110: HCD-138'in GC-MS Spektrumu 209
Şekil 6.1: HCD-82'nin yapısı 215
Şekil 6.2: HCD-117'nin yapısı 217

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Farklı çözücü ve baz ile reaksiyon koşul denemeleri 63
Tablo 2.2: Farklı aldehitlerle reaksiyon koşul denemeleri 64
Tablo 3.1: Kullanılan kalkon türevleri 71
Tablo 3.2: Kullanılan katalizör türevleri 74
Tablo 3.3: Sentezlenen başlangıç aldehitleri 75
Tablo 3.4: Asimetrik Michael katılmasının yard. madde deneme koşulları 77
Tablo 3.5: Asimetrik Michael katılmasının çözücü deneme koşulları 77
Tablo 3.6: Asimetrik Michael katılmasının sıcaklık deneme koşulları 78
Tablo 3.7: Asimetrik Michael katılmasının katalizör ve katalizör oranı deneme koşulları 79
Tablo 3.8: 1. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar 83
Tablo 3.9: 3. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar 84
Tablo 3.10: 4. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar 86
Tablo 3.11: 5. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar 87
Tablo 3.12: 6. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar 88
Tablo 3.13: Bayliss Hillman Çözücü Denemeleri 90
Tablo 3.14: Bayliss Hillman Katalizör+Lewis Bazı Denemeleri 90
Tablo 3.15: Bayliss Hillman Katalizör Denemeleri 91
Tablo 3.16: Bayliss Hillman Sıcaklık Denemeleri 92
Tablo 3.17: Bayliss Hillman Süre Denemeleri 92
Tablo 3.18: Bayliss Hillman ürünlerinin genel sentez şeması ve sonuçları 93
Tablo 3.19: Stetter Çözücü Denemeleri 95
Tablo 3.20: Stetter Katalizör Ve Katalizör Oran Denemeleri 96

Tablo 3.21: Stetter Baz-Baz Oranı ve Süre Denemeleri 97
Tablo 3.22: Stetter ürünlerinin genel sentez şeması ve sonuçları..... 99
Tablo 4.1: 3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-82) 100
Tablo 4.2: 3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-83)..... 105
Tablo 4.3: 3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-84) 110
Tablo 4.4: 3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-85)..... 115
Tablo 4.5: 3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-86) 120
Tablo 4.6: 3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-87) 125
Tablo 4.7: 3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-91)..... 130
Tablo 4.8: 4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril (HCD-93)..... 135
Tablo 4.9: 3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-94)..... 140
Tablo 4.10: 3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-107) 145
Tablo 4.11: 1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion (YK-33-h) 150
Tablo 4.12: 1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-117) 154
Tablo 4.13: 1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion (HCD-118) 158
Tablo 4.14: 1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-124) 162
Tablo 4.15: 1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-127)..... 166
Tablo 4.16: 1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-128)..... 170
Tablo 4.17: 1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-129)..... 174
Tablo 4.18: 1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-131) 178
Tablo 4.19: 1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-132)..... 182
Tablo 4.20: 1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-133) 186
Tablo 4.21: 1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-134)..... 190
Tablo 4.22: 1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-135) 194
Tablo 4.23: 1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-136) 198
Tablo 4.24: 1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-137)..... 202

Tablo 4.25: (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid (HCD-138) 206

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
ee	: Enantiyomerik Ekses (enantiyomerik fazlalık)

Kısaltmalar	Açıklama
TLC	: İnce tabaka
DCM	: Diklorometan
DMF	: N,N- Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
EtOAc	: Etilasetat
TMSCl	: Trimetilsilil klorür
EDCl	: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N′-ethylcarbodiimide hydrochloride

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

[FARKLI KATALİZÖRLERLE YENİ MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZİ]

[Hacer CAN ÜSKÜP]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

[Danışman : Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR
II. Danışman : Doç. Dr. Tülay YILDIZ]

[Bu doktora tez çalışmasında; 24 adet farklı yapıda Michael Katılma ürünü (HCD-82 - HCD-107, HCD-117 - HCD-137 ve YK-33-h) sentezlenmiştir. 10 adet ürün kiral yapıdadır (HCD-82 - HCD-107) ve orijinaldir. 14 adet ürün 1,4-diketon yapısındadır (HCD-117 - HCD-137 ve YK-33-h) ve HCD-118 hariç hepsi orijinaldir. Ayrıca sentezlenen bu tez çalışmasında sentezlenen katalizör ürünü (HCD-138) de orijinaldir.

Kiral ürünler; metil vinil keton (MVK) ve farklı yapıda aldehitlerin (1-14) denenen ve saptanan uygun Bayliss Hillman reaksiyonu şartlarında sentezlenmiştir. Rasem ürünler ise; metil vinil keton (MVK) ve farklı yapıda aldehitlerin (1-14) denenen ve saptanan uygun Stetter reaksiyonu şartlarında sentezlenmiştir.

Bu Michael ürünlerirnin yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GC-MS ve HPLC gibi spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.]

Haziran 2022 , [225] sayfa.

Anahtar kelimeler: [Bayliss Hillman, Stetter, metil vinil keton (MVK), Michael katılma]

ABSTRACT

[Ph.D. THESIS]

[SYNTHESİS Of NEW MİCHAEL ADDİTİON PRODUCTS By DİFFERENT CATALYSTS]

[Hacer CAN ÜSKÜP]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Organic Chemistry Programme

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

[In this Ph.D thesis study; Michael adducts in 24 different structures HCD-82 - HCD-107, HCD-117 - HCD-137 ve YK-33-h) were synthesized. 10 products are in a chiral structure (HCD-82 - HCD-107) and original. 14 products are in a 1,4-diketone structure (HCD-117 - HCD-137 ve YK-33-h) and original except HCD-118. In addition, the catalyst product synthesized in this thesis study is also original.

Chiral products; methyl vinyl ketone (MVK) and different aldehydes (1-14) were synthesized under the appropriate Bayliss Hillman reaction conditions tried and determined. Racemic products are; methyl vinyl ketone (MVK) and different aldehydes (1-14) were synthesized under the appropriate Stetter reaction conditions that were tried and determined.

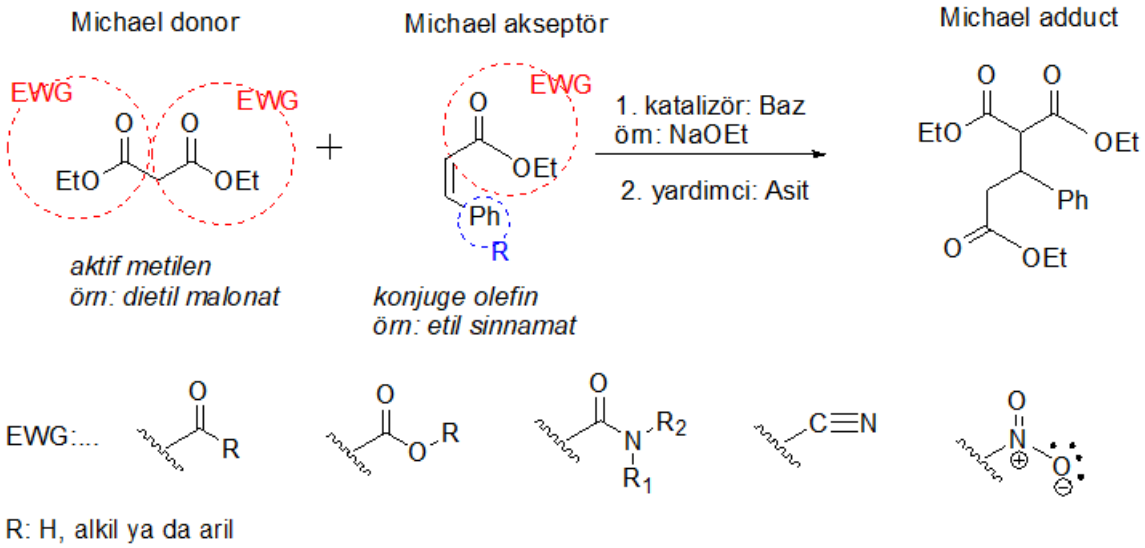
The structures of Michael adducts were clarified by using spectroscopic and chromatographic methods such as; IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GC-MS and HPLC.]

June 2022, [225] pages.

Keywords: [Bayliss Hillman, Stetter, methyl vinyl ketone (MVK), Michael addition]

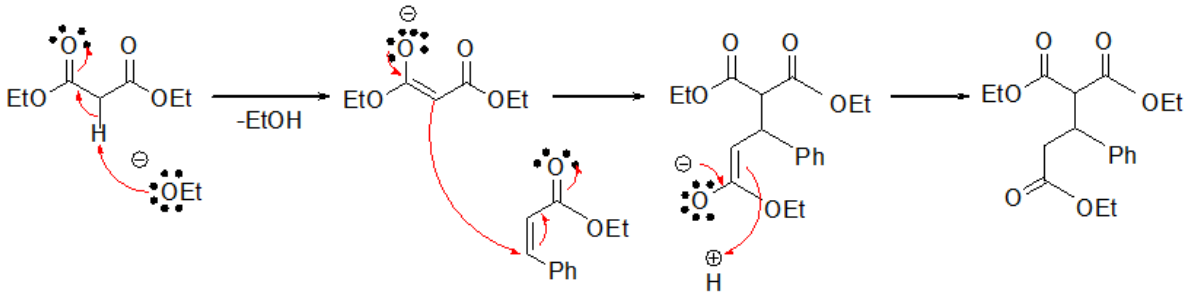
1. GİRİŞ

Michael Katılması; Enolat anyonlarının nükleofil olarak α,β-doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılmaları Michael Katılması olarak bilinir. Enolat iyonları zayıf nükleofil olduğundan konjuge katılmaya sebep olur. Bu katılma bazik ortamda enolat katılması olarak ilerler. Michael katılması tepkimelerinde ketonlardan, 1,3-diesterlerden ve 1,3-ketoesterlerden oluşturulan enolatlar kullanılır (Yıldırır, 2014).



Şekil 1.1: Michael Katılması Reaksiyonu

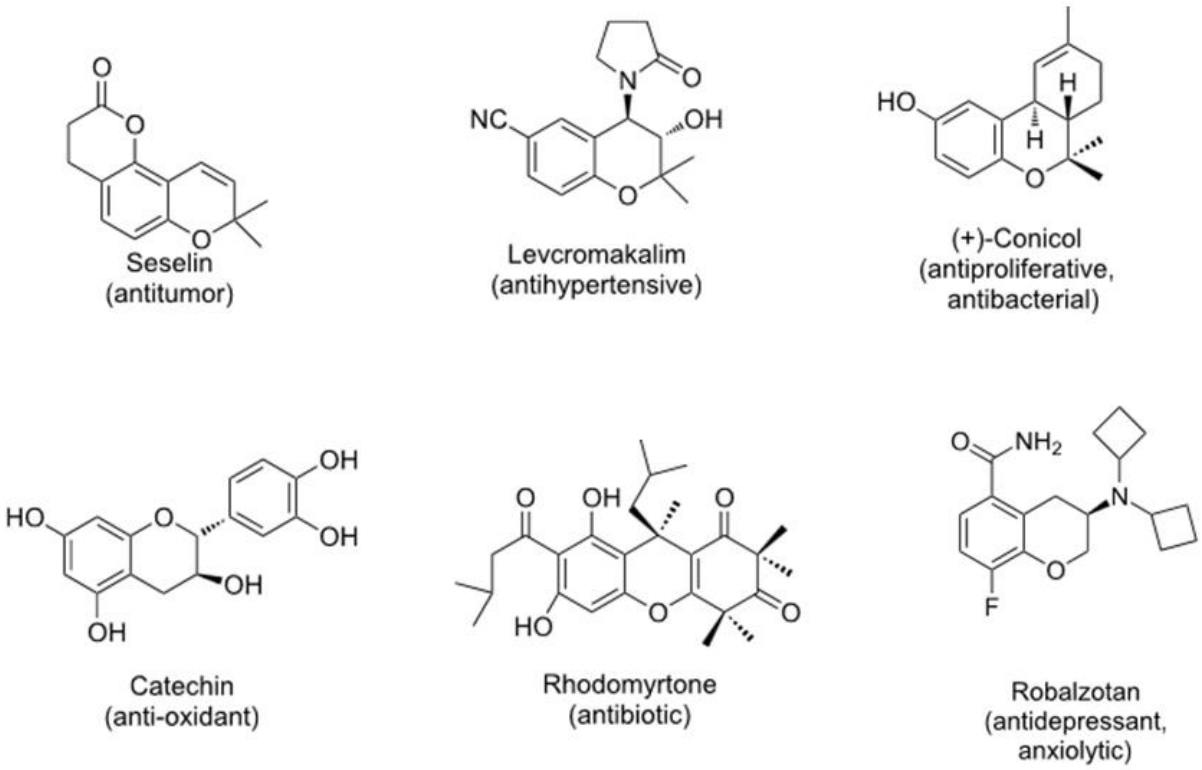
Michael katılması, aktive edilmiş bir metilen ve konjüge edilmiş bir olefinin bir baz katalizörü ve ardından bir asit yardımcısı kullanılarak karşılık gelen ilave ürüne dönüştürülmesi için kullanılan bir organik reaksiyondur. Aktive edilmiş metilen aslında, bazın deprotonasyonundan sonra oluşan karbanyonu kararlı kılacak elektron çekici gruplarla bağlanmış bir metilendir. Bu deprotonasyon, konjüge olefine 1,4 katılması yapan bir enolatla sonuçlanır. Asit ilavesi ile nihai Michael katılma ürünü sağlanır (Michael ve Schulthess, 1892).



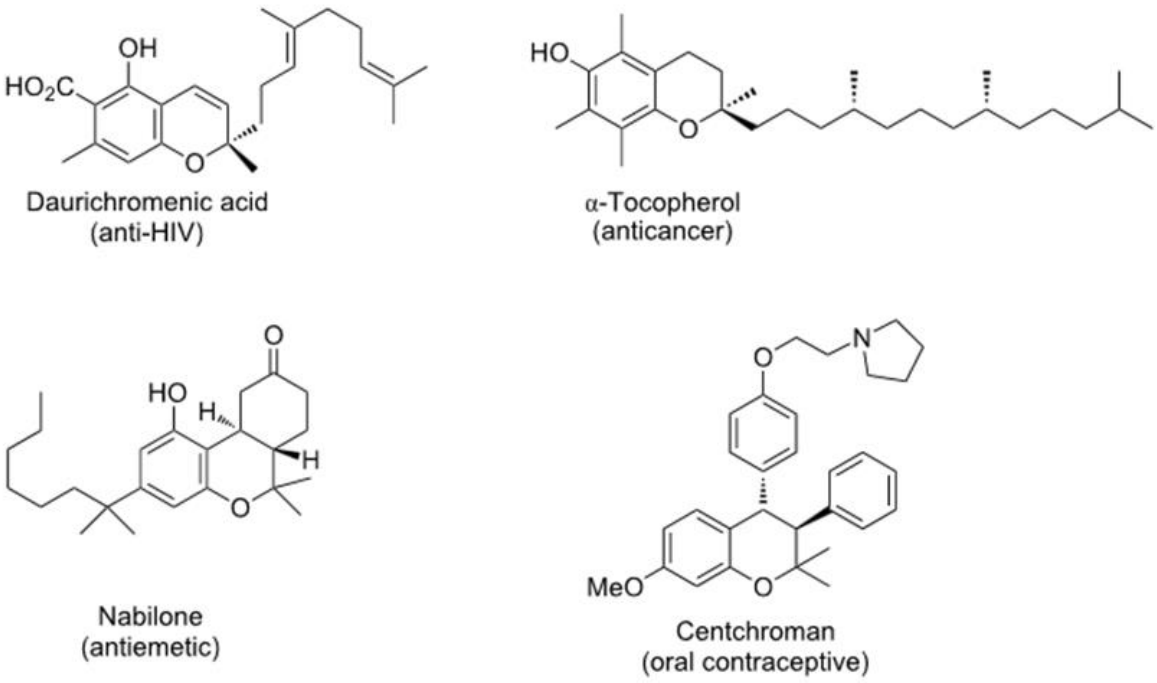
Şekil 1.2: Michael Katılması Reaksiyon Mekanizması

Michael katılma reaksiyonu organik sentez alanında çok klasik bir reaksiyon olmuştur. Her türlü doğal ürün ve ilacı sentezlemek için yaygın olarak kullanılır. 21. yüzyılın başından beri, insanların çevre bilinci artırıldı ve yeşil kimya üzerine araştırmalar geliştirildi. Michael katılma yöntemi; yüksek verimlilik, sadelik ve çevreye dost olması ile organik kimyagerlerin takip ettiği bir hedef olmuştur. Michael katılma reaksiyonunun doğal ürünlerin ve biyolojik etkinliklere sahip kompleks bileşiklerin sentezindeki uygulamaları önemlidir (Gangliang ve Xue, 2017).

Kromenler veya benzopiranlar ve bunların sülfür ve azot analogları, doğal olarak meydana gelen ve sentetik birçok bileşikte bulunan önemli yapısal motif sınıflarıdır. Zengin işlevsellikler ve kiral merkezler dizisi nedeniyle, bu motifler, antiviral, antitümör, antimikrobiyal, antidiyabetik, cinsiyet-feromon, idrar söktürücü, antikoagülan, anti-anafilatik ve daha pek çok aktiviteye sahiptir. Bu yapısal motiflerin bazı temsili molekülleri Şekil 1'de gösterilmektedir. Bu nedenle, optikçe zenginleştirilmiş formda olan bu heterosiklik yapılara hızlı erişime izin veren sentetik metotolojiler organik sentez ve kimyasal biyoloji / tıbbi kimyada oldukça istenmektedir. Son birkaç yılda bu ilgi çekici alanda çok umut verici bir ilerleme kaydedilmiştir ve gelişmeler arasında, organokatalitik enantiyoselektif metotolojiler dünya çapında birçok araştırma grubundan büyük ilgi görmüştür. Bu arada heteroatom merkezli nükleofillerin α, β-doymamış bileşiklere katılmaları, sıralı organokatalitik Michael reaksiyonları ile, optik olarak zenginleştirilmiş formda yüksek biyolojik aktif heterosikliklere stereo-kontrollü erişim için en güvenilir ve güçlü araçlardan biri olarak görünmektedir (Bhanja ve diğ., 2012).



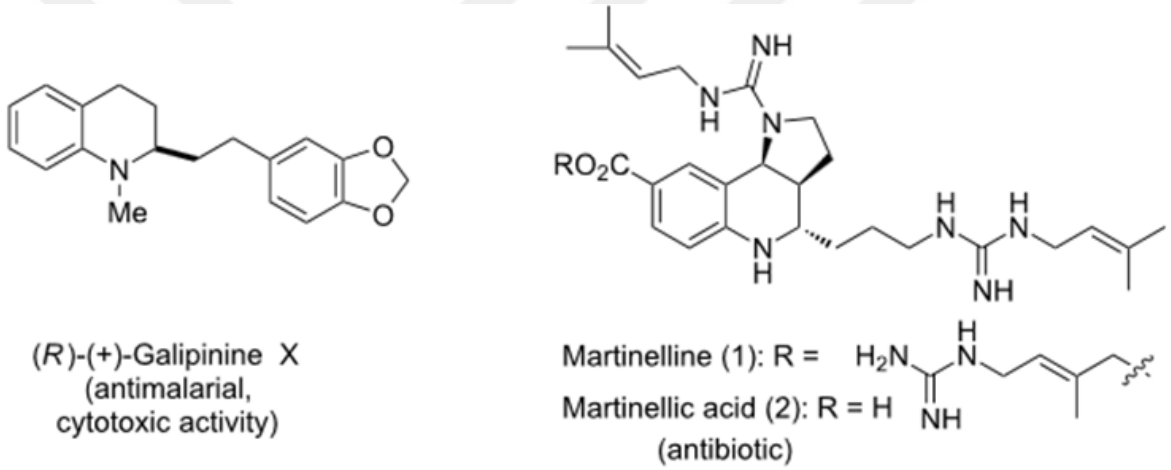
Şekil 1.3: Kromen yapısına sahip bazı moleküller



Şekil 1.4: Kromen yapısına sahip farklı moleküller



Şekil 1.5: Tiyokromen yapısına sahip bazı moleküller



Şekil 1.6: 1,2-dihidrokinolin yapısına sahip bazı moleküller

Bu tez çalışmasında 24 adet farklı yapıda Michael Katılma ürünleri elde edilmiştir. Bunların 10 tanesi kiral (HCD-82 ve HCD-107 arasındaki ürünler (aşağıda gösterilen)) ve 14 tanesi ise 1,4-diketon (YK-33-h, HCD-117 ve HCD-137 arasındaki ürünler (aşağıda gösterilen)) ürünleridir. Bu 1,4-diketon Michael ürünlerinin 13 tanesi ve kiral Michael ürünlerinin ise 10 tanesi orijinaldir. HCD-118 metodu orijinal olmasına rağmen ürün orijinal değildir. (Li ve diğ., 2011)

Bu maddelerin yapıları IR, GC-MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

KULLANILAN BAŞLANGIÇLAR

- Michael Akseptör

A) Metil Vinil Keton

- Michael Donör

1) 2-fenoksibenzaldehit
2) 2-(o-toliloksi)benzaldehit
3) 2-(m-toliloksi)benzaldehit
4) 2-(p-toliloksi)benzaldehit
5) 2-(4-bromofenoksi)benzaldehit
6) 2-(4-florofenoksi)benzaldehit
7) 2-(4-klorofenoksi)benzaldehit
8) 2-(4-metoksifenoksi)benzaldehit
9) 2-(naftalen-2-iloksi)benzaldehit
10) 2-(feniltio)benzaldehit
11) 2-(p-toliltiyo)benzaldehit
12) 2-((4-metoksifenil)tio)benzaldehit
13) 2-((4-bromofenil)tio)benzaldehit
14) 2-((4-klorofenil)tio)benzaldehit
15) 4-(2-formilfenoksi)benzonitril

KULLANILAN REAKSİYON

Kiral Michael ürünlerinin hepsi Michael katılma reaksiyonunun bir çeşidi olan Bayliss Hillmann reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Sonuç ürünleri doymamış grup içeren keto alkol türevleridir. Rasem Michael ürünlerinin hepsi de Michael katılma reaksiyonunun farklı bir çeşidi olan Stetter reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Sonuç ürünleri 1,4-diketon türevleridir.

SENTEZLENEN YAPILAR

Bayliss Hillmann Reaksiyonu sonucu oluşan yapılar;

HCD-82) 3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on

HCD-83) 3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on

HCD-84) 3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on

HCD-85) 3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on

HCD-86) 3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on

HCD-87) 3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on

HCD-91) 3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on

HCD-93) 4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril

HCD-94) 3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on

HCD-107) 3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on

Stetter Reaksiyonu sonucu oluşan yapılar;

YK-33-h) 1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-117) 1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-118) 1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion (Orijinal değil)

HCD-124) 1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-127) 1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-128) 1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-129) 1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-131) 1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-132) 1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-133) 1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-134) 1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-135) 1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-136) 1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion

HCD-137) 1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion

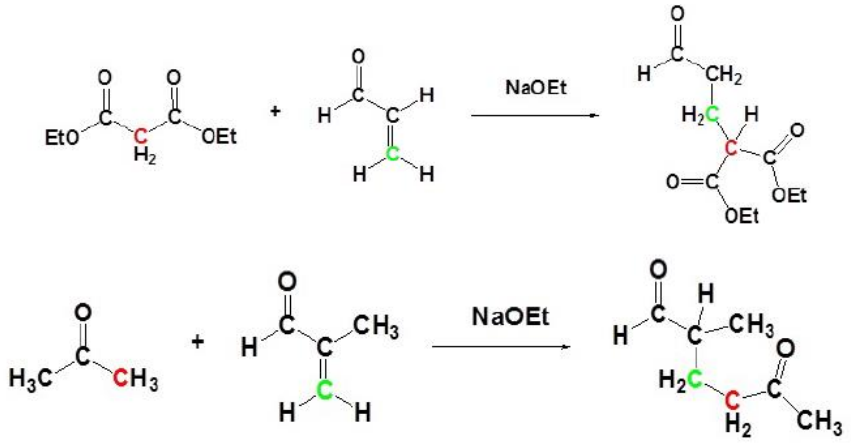
Katalizör Ürünü;

HCD-138) (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

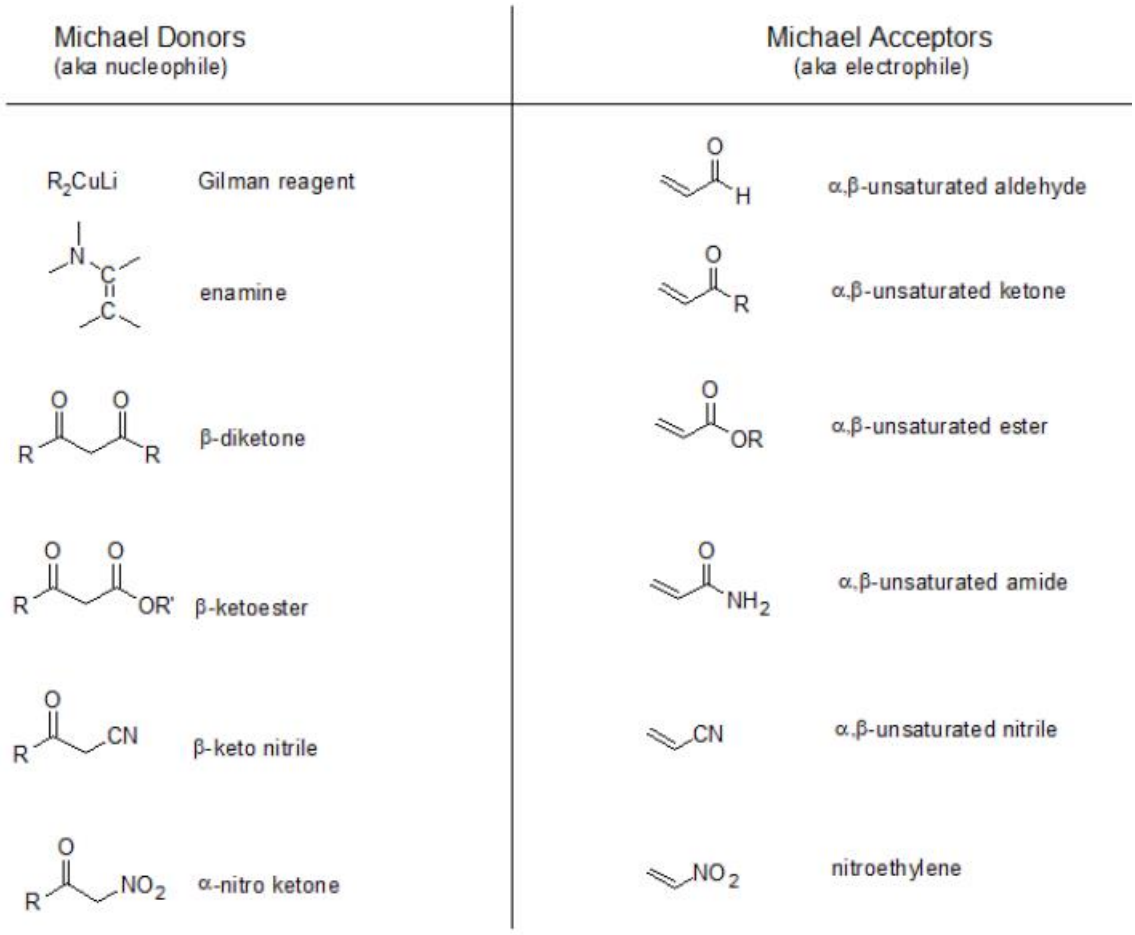
2.1. MİCHAEL KATILMASI

Enolatlar zayıf nükleofillerdir ve Michael katılması olarak adlandırılan reaksiyon ile α,β-doymamış karbonil bileşikleriyle 1,4 katılmasına uğrarlar. Reaksiyon, Amerikalı kimyager Arthur Michael'ın (1853-1942) adını almıştır. Aşağıda iki örnek gösterilmiştir (Kennepohl ve diğ., 2020):



Şekil 2.1: 1,4 Katılma Örnekleri

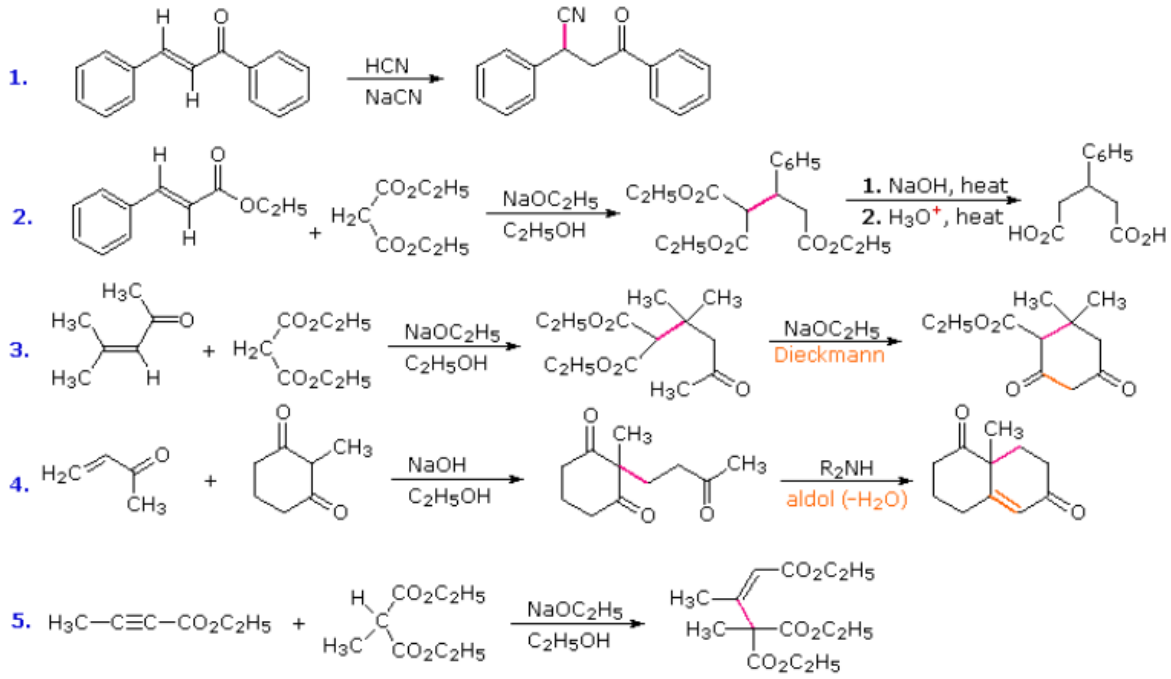
Michael reaksiyonu, alkilasyonlar ve kondenzasyonlar ile kombinasyon halinde, nispeten basit başlangıç malzemelerinden çok çeşitli karmaşık moleküller oluşturmak için kullanılabilir. Nükleofiller, Michael Donör olarak adlandırılır ve elektrofiller (α,β-doymamış karbonil) Michael Akseptör olarak adlandırılır. Aşağıdaki tablo, Michael katılma reaksiyonları için kullanılan yaygın reaktifleri göstermektedir (Kennepohl ve diğ., 2020):



Şekil 2.2: Michael Katılma reaksiyonunda yaygın olarak kullanılan reaktifler

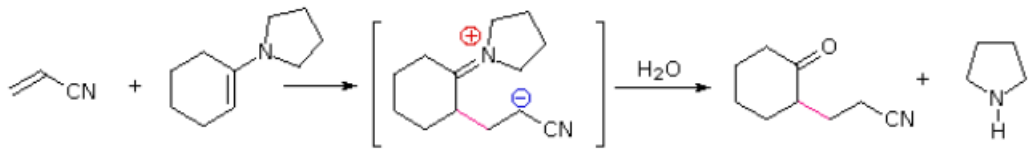
Michael Donör: (e^- verici grup) Michael Akseptör: (e^- alıcı grup)

Birkaç olası Michael donorü olarak; siyanür dahil olmak üzere aşağıda gösterilen birkaç örnek daha vardır. Bu anyonlar, katılma reaksiyonlarının reversible olduğu varsayılabilecek kadar kararlıdır. Eğer öyleyse, hetero-nükleofil eklenmeleri için kullanılan termodinamik argüman burada da geçerli olacak ve öncelikli olarak 1,4 katılmalı ürünlerin oluşumunu gösterecektir. Siyanür katılması her zaman bu kuralı takip etmez ve aldehitler sıklıkla 1,2-ürünler (siyanohidrinler) verir. Her durumda ilk reaksiyon bir Michael katılmasıdır ve yeni karbon-karbon bağı magenta rengindedir. Diğer reaksiyonlar tarafından oluşturulan müteakip bağlar ise turuncu renktedir (Kennepohl ve diğ., 2020):



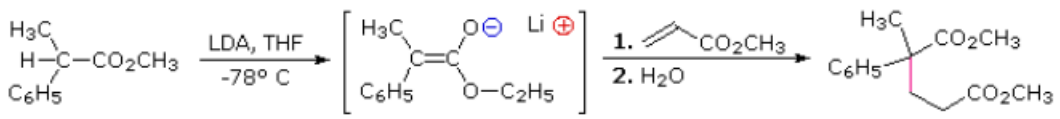
Şekil 2.3: Farklı Michael Donörleri ile Reaksiyonlar

Enamin nükleofilleri iyi michael donörlerdir. Keton ürününü elde etmek için hidroliz gereklidir.



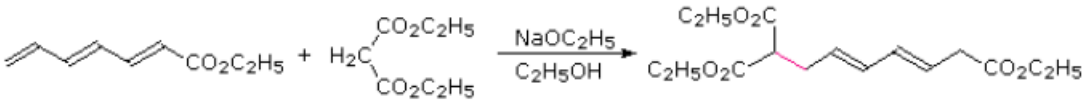
Şekil 2.4: Enaminlerin Michael Reaksiyonu

Zayıf karbon asitleri, Michael akseptörünün katılmasından önce enolat anyonlarına dönüştürülebilir.



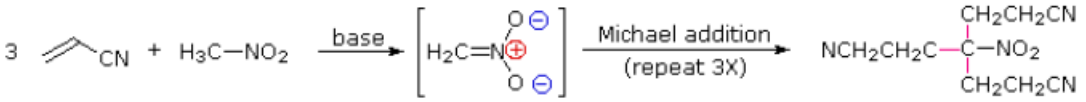
Şekil 2.5: Zayıf karbonik asitlerin Michael Reaksiyonu

Uzatılmış vinil gruplarına sahip Michael akseptörleri de kullanılmıştır. Bu 1,6-katılmasıdır (enol de sayılırsa 1,8-katılmasıdır).



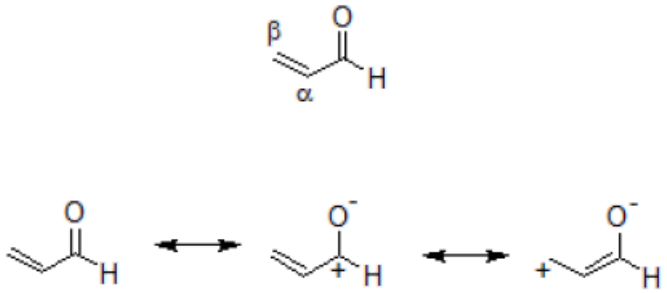
Şekil 2.6: Uzun vinil gruplu yapıların Michael Reaksiyonu

Nitroalkanlar asidik α-hidrojenlerine sahiptir ve mükemmel Michael donörleri oluştururlar.



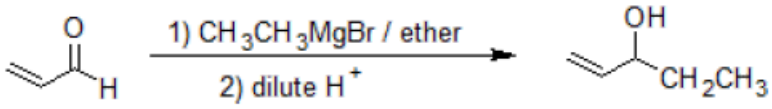
Şekil 2.7: Nitroalkanların Michael Reaksiyonu

α,β-doymamış karbonillerde iki elektrofilik bölge vardır: karbonil karbonu ve beta karbon. İkinci elektrofilik bölge, aşağıda gösterildiği gibi rezonans yoluyla oluşturulur:



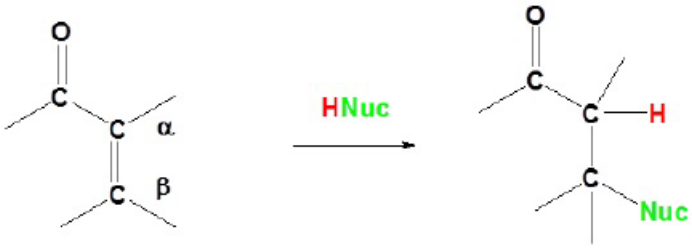
Şekil 2.8: α,β-doymamış karbonil gruplarının rezonans yapısı

Michael Katılması reaksiyonunda; reaksiyonun baskın yolunu belirleyen nükleofilin gücüdür. Grignard reaktifleri ve hidritler gibi güçlü nükleofiller, yüksek reaktivitesinden dolayı doğrudan karbonil karbonu ile reaksiyona girer. Güçlü nükleofil, alkol oluşturmak üzere protonlanan bir tetrahedral ara madde üretmek için karbonil karbonu ile reaksiyona girer. Örnek olarak; prop-2-enal'in bir Grignard reaktifi ile 1,2 doğrudan katılma reaksiyonu aşağıda gösterilmiştir (Kennepohl ve diğ., 2020):



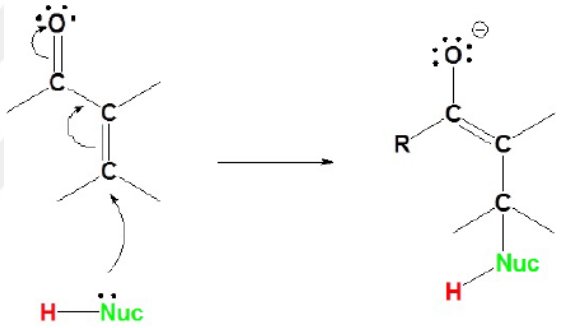
Şekil 2.9: Grignard reaktifi ile 1,2-katılma reaksiyonu

1,4 konjuge katılma reaksiyonunda; hidrojen karbonilin α-karbonuna bağlanırken, nükleofil protonasyon üzerinden tautomerizasyon ile enolat iyonuna dönüşen karbonilin β-karbonu ile reaksiyona girer (Kennepohl ve diğ., 2020).

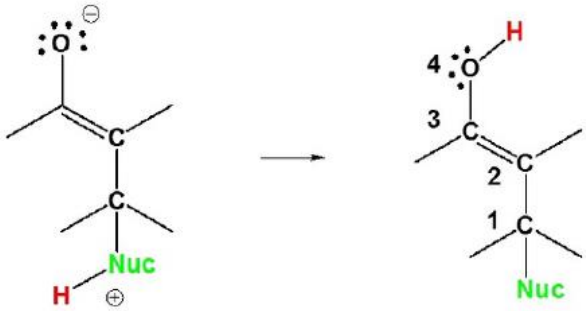


Şekil 2.10: 1,4 konjuge katılma reaksiyonu

1,4 konjuge katılma reaksiyonunun mekanizması 3 aşamada ilerler:

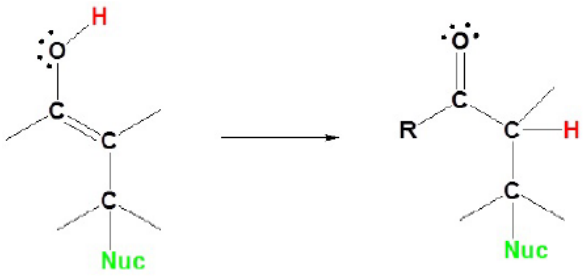


Şekil 2.11: 1.aşama-karbonile nükleofilik katılma



Şekil 2.12: 2.aşama-proton transferi

Burada bu katılmanın neden 1,4 olarak adlandırıldığını görebiliriz. Nükleofil, bir pozisyondaki karbona ve hidrojende, dört pozisyondaki oksijene bağlanır (Kennepohl ve diğ., 2020).



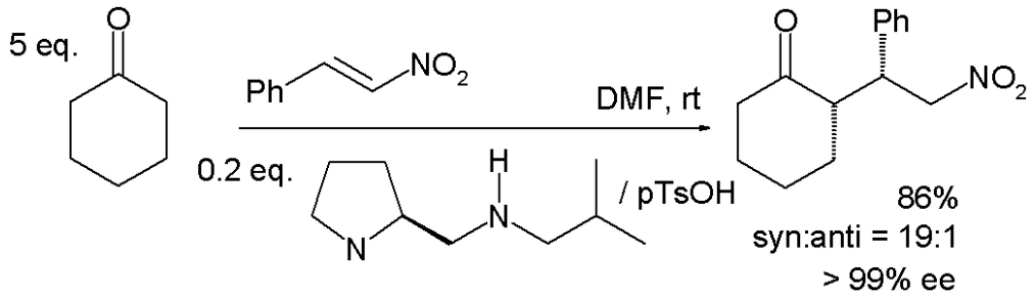
Şekil 2.13: 3.aşama-tautomerizasyon

2.1.1. Michael Katılmasının Çeşitleri

2.1.1.1. Asimetrik Michael Katılması

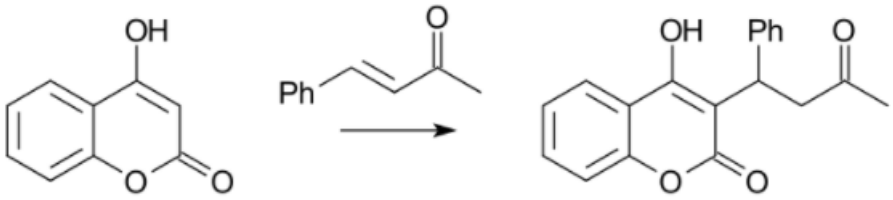
Son yıllarda araştırmacılar, asimetrik Michael katılmalarının kapsamını genişletmeye çalıştılar. En yaygın yöntemler, Cinchona alkaloidlerinden türetilen asimetrik kuaterner amonyum tuzları gibi kiral faz transfer katalizi kullanımını; veya genellikle prolinden türetilen kiral sekonder aminlerle enamin veya iminyum aktivasyonunu kullanan organokataliz kullanımını içermektedir (Reyes ve diğ., 2016).

Aşağıda özetlenen siklohekzanon ve β-nitrostiren arasındaki reaksiyonda, temel yapıdaki prolin türevlendirilir ve p-toluensülfonik asit gibi bir protik asit ile birlikte çalışır (Pansare ve Pandya, 2006).



Şekil 2.14: Asimetrik Michael Katılması Örneği

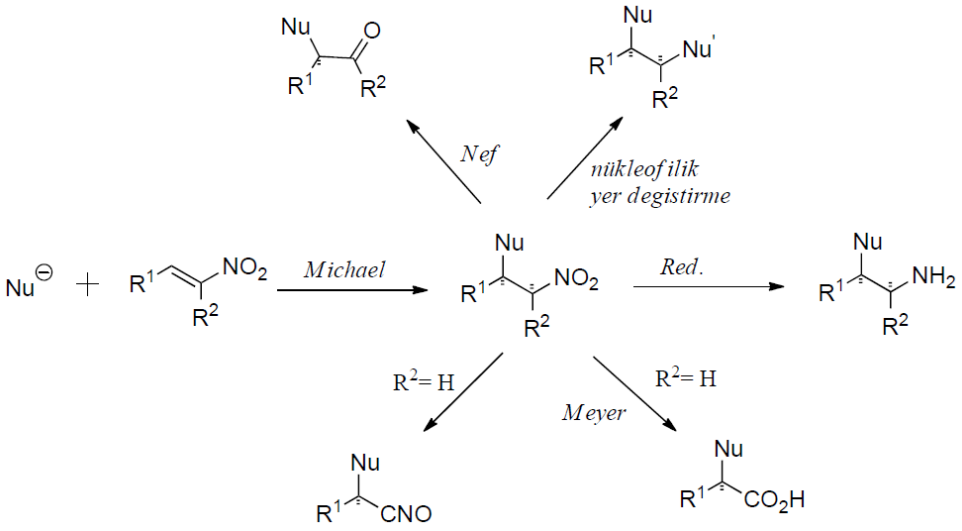
En iyi bilinen Michael reaksiyonu, ilk olarak 1944'te Link tarafından raporlanan 4-hidroksikumarin ve benzilidenasetondan Varfarin sentezidir (Ikawa ve diğ., 1944).



Şekil 2.15: Varfarin Sentezi

Asimetrik konjugat eklemesi, doğal ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin toplam sentezi için enantiyo zenginleştirilmiş, yüksek düzeyde fonksiyonelleştirilmiş karbon iskeletleri oluşturmak için en güçlü bağ oluşturan reaksiyonlardan biridir. Bir Michael katılmasının stratejik önemi; daha karmaşık molekül içi ve moleküller arası art arda bağlanma süreçlerinin başlangıç adımını temsil edebileceği düşünüldüğünde açıktır (Berner ve diğ., 2002).

Michael alıcıları arasında nitroalkanler çok çekicidir, çünkü nitro grubu bilinen en elektron çekici gruptur. Katılma yapıldıktan sonra daha fazla dönüştürülecek gizli fonksiyonelliğe sahip olduğu için genellikle "sentetik bukalemun" olarak tanımlanır. Nef reaksiyonu, nükleofilik yer değiştirme, bir amino grubuna indirgenme, Meyer reaksiyonu ve bir nitril okside dönüşüm, nitro gruplarının geçebileceği olası dönüşümlerin sadece birkaç örneğidir (Şekil 2.16) (Berner ve diğ., 2002).

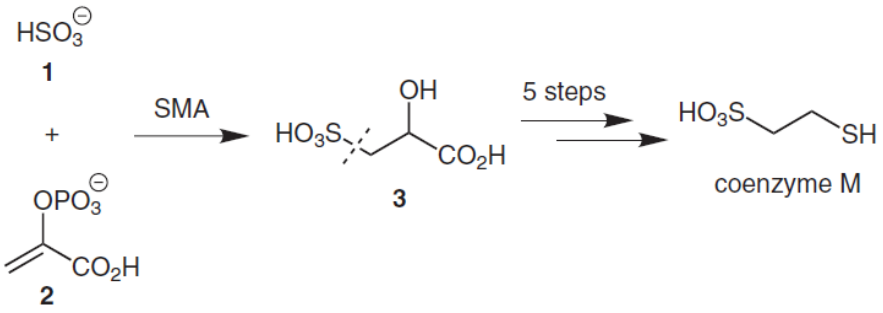


Şekil 2.16: Nitroalkanların Michael Katılma Ürünlerinin Reaksiyonları

2.1.1.2. Sülfa-Michael katılması (SMA)

Kükürt içeren bileşikler tüm canlı organizmalarda bulunabilir ve bu nedenle biyokimyada önemli bir rol oynar (örneğin; biyotin, protein çapraz bağlama maddeleri, biyo-inorganik

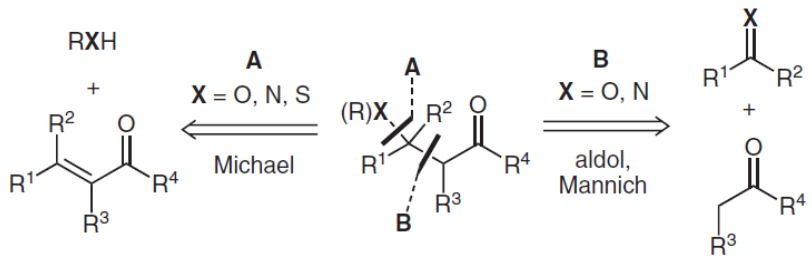
komplekslerdeki ligandlar). Biyosentetik olarak, kükürt fonksiyonellikleri, sülfa-Michael katılması de dahil olmak üzere çeşitli kimyasal işlemlerle üretilir: koenzim M, metanojenik bakterilerde, asit oluşturmak (3) için bisülfit (1) ve fosfoenolpiruvatın (2) başlangıç reaksiyonunu da içeren bir kimyasal süreç ile sentezlenir (Şekil 2.17) (Enders ve diğ., 2007).



Şekil 2.17: Koenzim M Sentezi

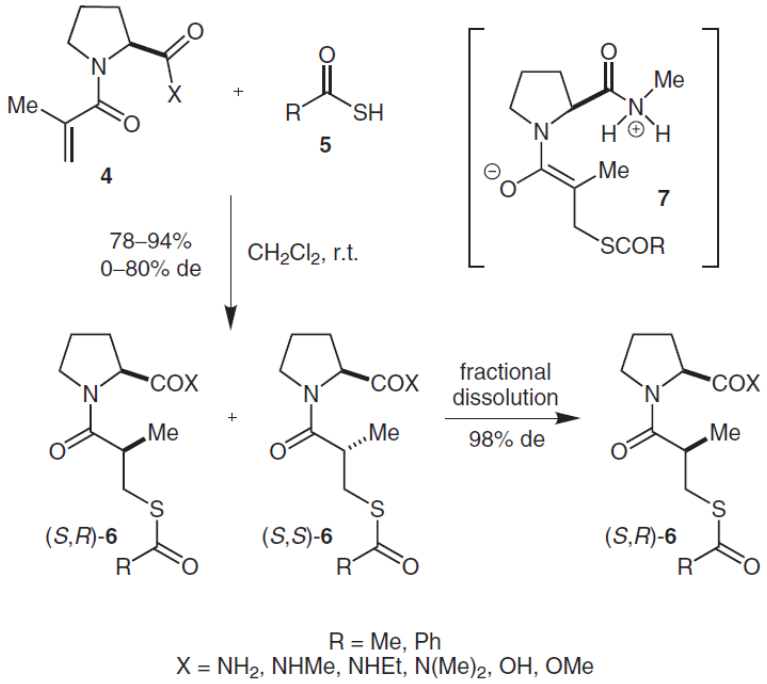
Sentetik olarak, kükürt-karbon bağları, tiyokarbonilasyon ve doymamış bileşiklerin kükürt-kükürt bağlarına katılması dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle sentezlenebilir ve bu çalışma daha önce araştırılmıştır. Bu yöntemlerden sülfa-Michael katılması (SMA), bir kükürt nükleofilinin ve bir elektron çeken grup tarafından aktive edilen karbon-karbon çoklu bağ içeren elektrofilin reaksiyonu, önemli bir rol oynar (Şekil 2.18). Bu kısmen, dönüşümde mevcut ve reaktif olan nükleofilik ve elektrofilik bileşenlerin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bu tipteki nitrojen ve oksijen içeren bileşikler, sırasıyla Mannich ve Aldol reaksiyonlarında kolaylıkla hazırlanabilir (Şekil 2.18, yöntem B). Bununla birlikte, tiyokarbonil elektrofilleri içeren aldol reaksiyonları sınırlı sentetik canlılığa sahiptirler, çünkü tiyokarbonil bileşikleri, aldol reaksiyon koşulları altında kararsız ve sentezlenmesi zor olduğu için zayıf elektrofillerdir (Şekil 2.18) (Enders ve diğ., 2007).

Tüm Michael katılmalarına benzer şekilde, SMA, uygun şekilde sübstitüe edilmiş bir Michael akseptörü kullanıldığında, bir sentetik adımda iki stereojenik merkez oluşturma potansiyeline sahiptir. Ek olarak, kükürt fonksiyonelliği oksidatif veya indirgeyici yollarla kolayca uzaklaştırılabilir veya sülfoksitler ya da disülfidler gibi diğer faydalı fonksiyonel gruplara dönüştürülebilir, bu da kükürt içeren bileşiklerin asimetrik sentezini daha da önemli hale getirir (Enders ve diğ., 2007).



Şekil 2.18: Kükürt Bileşiklerinin SMA Reaksiyonu

Hem stokiyometrik hem de katalitik asimetrik SMA'lar geliştirilmiştir. Stokiyometrik yöntemler, hem kükürt donörünün hem de Michael akseptörünün bir kiral yardımcı ile fonksiyonelleştirilmesini içerirken, katalitik yöntemler, kiral metal kompleksleri, organik (metal içermeyen) moleküller veya enzimler, supramoleküler yapılar veya polimerik bileşiklerle katalizi içerir (Enders ve diğ., 2007).



Şekil 2.19: Kiral Michael akseptörleri

2.1.1.3. Aza-Michael katılması

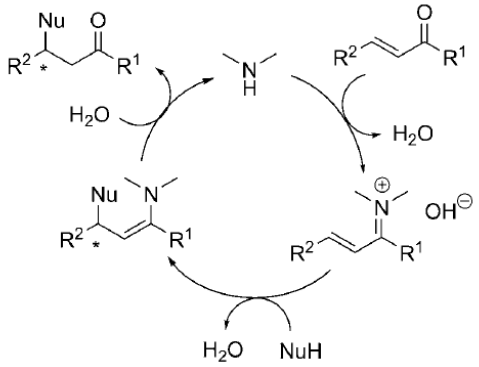
Ondokuzuncu yüzyılın seksenlerinde Hantzsch, Komnenos, Crismer, Claisen tarafından yapılan öncü çalışma ve 1887'de Michael tarafından çığır açan yayından bu yana, Michael katılması organik kimyadaki en önemli ve en iyi çalışılan reaksiyonlardan biri haline geldi. Klasik Michael katılmasının çok çeşitli asimetrik versiyonları geliştirilmiştir ve çok sayıda

değerli yüksek oranda zenginleştirilmiş ürüne erişim sağlar. Aslında, heteroatom nükleofilleri ile konjuge katılmalar, gerçek Michael katılmasından önce bile keşfedilmişti. Loydl tarafından 1878'e dayanan oksa-Michael katılmasıyla birlikte aza-Michael reaksiyonu ilk olarak 1874'te Heintz, Sokoloff ve Latschinoff tarafından amonyağın aseton veya mesitiloksit ile diaseton-amin oluşturmak üzere reaksiyonu üzerine yaptıkları çalışmada rapor edildi. Nitrojen nükleofillerinin konjuge katılması özellikle ilginç bir varyantı temsil eder, çünkü sonuçta ortaya çıkan β-amino asitler ve β-laktamlar dahil olmak üzere β-amino karbonil bileşikleri hem farmakolojik hem de sentetik olarak büyük önem taşır. Son birkaç yılda, bu önemli dönüşüm için yeni nitrojen nükleofilleri ve uygun akseptörlerin yanı sıra daha verimli katalizör sistemleri kullanılarak önemli ilerleme kaydedilmiştir. Daha klasik asimetrik aza-Michael reaksiyonları, kiral yardımcı maddelerin, kiral başlangıç malzemelerinin veya stokiyometrik miktarlarda kiral ligandların kullanımına dayanır ve yüksek asimetrik indüksiyonlarla verimli prosedürlerin geliştirilmesine yol açar. Bununla birlikte, karbon nükleofilleri ile klasik Michael katılmasının katalitik asimetrik versiyonu iyi oluşturulmuş olsa da, katalitik asimetrik aza-Michael katılması hala organik sentezde önemli bir zorluk teşkil etmektedir. İlk örneğin 1996 yılında Jørgensen ve ark., tarafından yayınlanmasından bu yana, bu reaksiyon için birçok kiral katalizör sistemi geliştirilmiştir (Enders ve diğ., 2009).

Son on yılda organokataliz, asimetrik katalizde en hızlı büyüyen ve rekabetçi alanlardan biri olmuş ve metal ve biyokatalizin yanında üçüncü bir sütuna dönüşmüştür. Sadece birkaçını saymak gerekirse hafif reaksiyon koşulları, operasyonel basitlik ve kolayca erişilebilir katalizör sistemleri gibi çeşitli avantajlar sunar. Farklı aktivasyon modlarına ve reaktivitelere sahip çok sayıda organokatalizör, çok çeşitli reaksiyonlar için yüksek verimler ve enantiyomerik fazlalıklar verecek şekilde tasarlanmıştır. Organokataliz de enantiyoselektif Michael-katılma reaksiyonlarının gelişimine büyük katkı sağlamıştır ve bu ilginç alandaki ilerleme son zamanlarda gözden geçirilmiştir. Son beş yılda organokatalitik asimetrik aza-Michael katılmaları çok aktif bir araştırma alanı olmuştur ve birçok araştırma grubu tarafından incelenmiştir (Enders ve diğ., 2009).

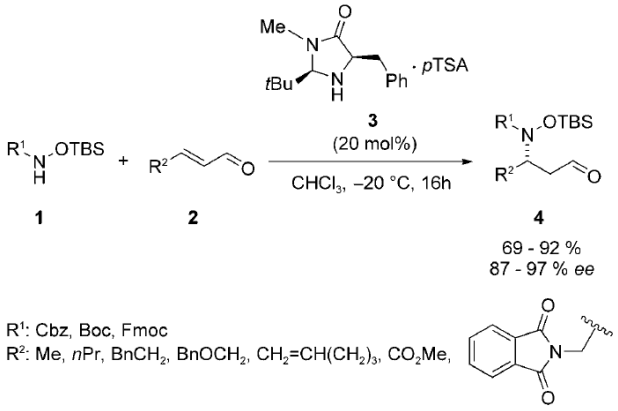
Moleküller arası aza-Michael katılmaları: MacMillan ve ark. α,β-doymamış sistemlerin enantiopür sekonder aminler tarafından iminyum iyon aktivasyonunu bildirdiğinden beri, bu aktivasyon modunu izleyen asimetrik 1,4-katılmaları yoğun bir şekilde araştırılmış ve çok sayıda yeni protokol rapor edilmiştir. Bu süreçte, enal veya enonlar, bir iminyum iyonunun oluşumu yoluyla katalizör tarafından aktive edilir ve bir nükleofilin β-karbon atomu üzerindeki

saldırısını kolaylaştırır. Daha sonra hidroliz ile ürün oluşturulur ve bir sonraki katalitik döngü için katalizör serbest bırakılır (Şekil 2.20) (Enders ve diğ., 2009).



Şekil 2.20: Sekonder amin katalizli Michael katılmalarının iminyum ara maddeleri yoluyla önerilen katalitik döngüsü

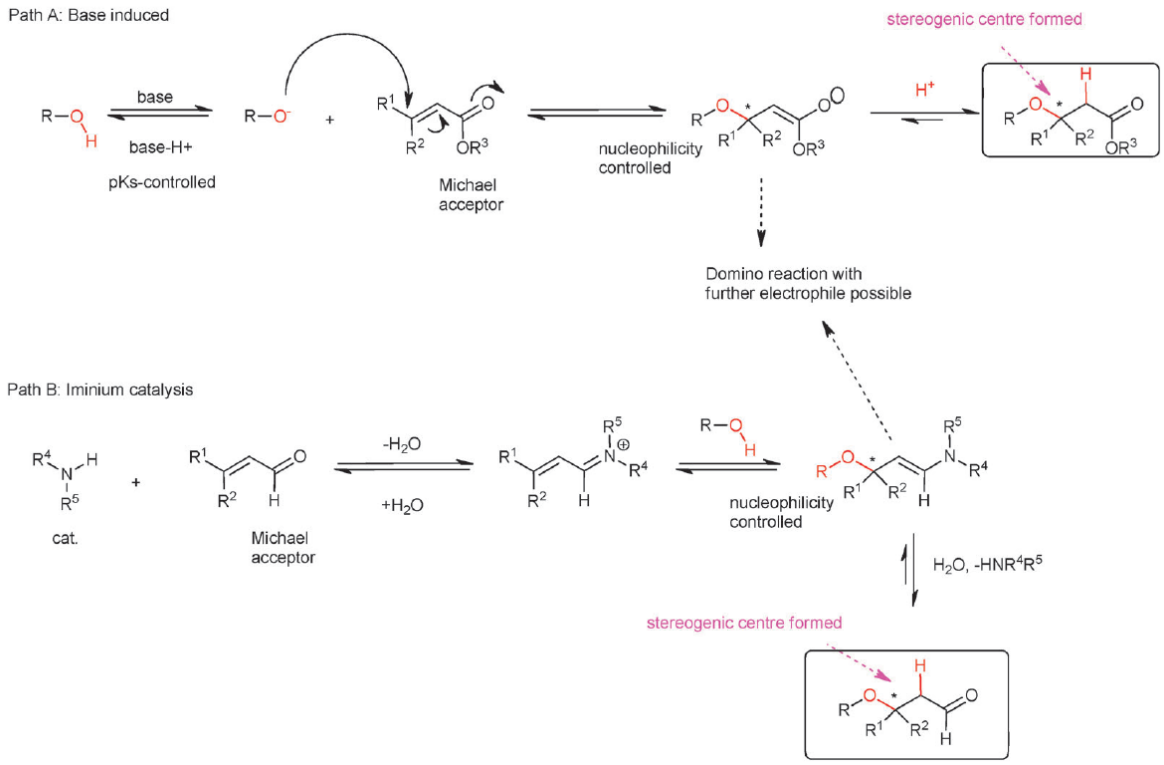
İlk sekonder amin katalizli moleküller arası asimetrik aza-Michael katılması 2006 yılında Mac-Millan ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu öncü çalışmada N-silil-oksikarbamatlar, komşu siloksi grubuna bağlı olarak gelişmiş bir nükleofiliteye sahip olduklarından, nitrojen nükleofilleri olarak kullanılmıştır. Bazik olmayan karbamat N-H kısmı, 1,4 katılmadan sonra nükleofil protonunun kalıcı kaybını mümkün kılar ve sonuç olarak reverse reaksiyondan kaçınılır. Bu süreç, bir iminyum iyonunun oluşumu yoluyla enantiopür imidazolidinon tarafından α,β-doymamış aldehitlerin aktifleştirilmesi ile başlar. N-sililoksikarbamatların, iyiden daha mükemmel verimlerde ve mükemmel enantioseçiciliklerde β-amino-aldehitler vererek bir konjugat katılmasından geçmesi mümkündür (Şekil 2.21) (Enders ve diğ., 2009).



Şekil 2.21: Enantiopür imidazolidinon (3) tarafından katalize edilen enal (2)'ye N-sililoksikarbamatlar (1)'in Aza-Michael katılmaları

2.1.1.4. Oksa-Michael Katılması

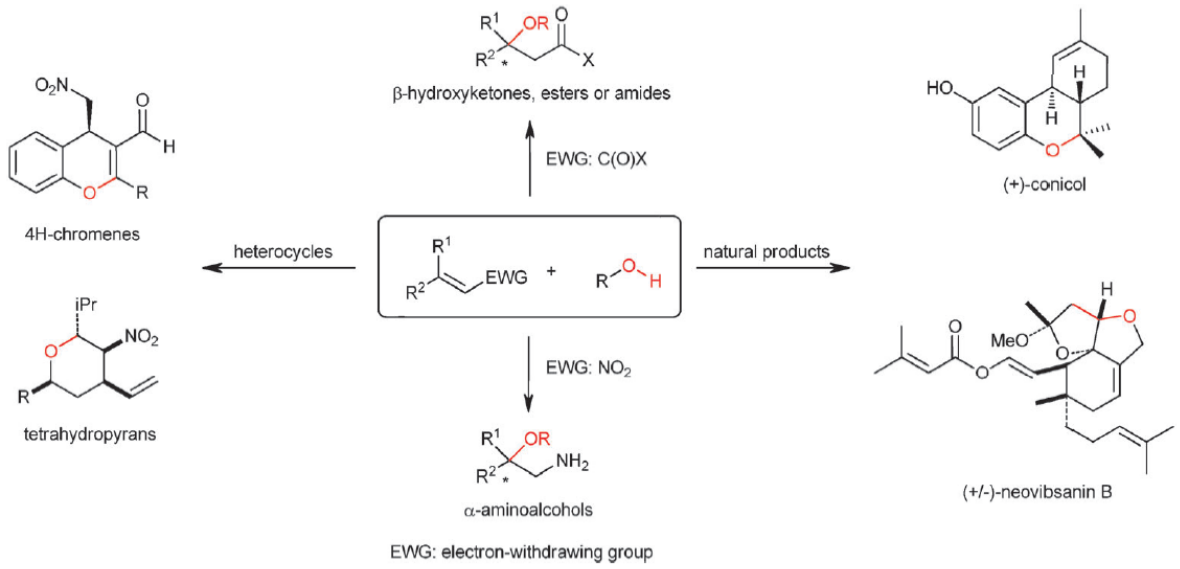
Genellikle Michael katılması olarak bilinen konjuge alıcı sistemlere karbon nükleofillerinin katılması, günümüzde organik sentezde çok yönlü ve yaygın olarak uygulanan yöntemlerden biridir. Sadece bazı örnekler vermek gerekirse, son yıllarda stereoselektif, katalitik veya geniş çapta uygulanabilir Michael reaksiyon metotları alanlarında muazzam ilerleme kaydedilmiştir. Yakın zamana kadar, aza-Michael, sülfa-Michael, fosfa-Michael ve oksa-Michael (bazen okso- veya oksi-Michael olarak da adlandırılır) reaksiyonları gibi hetero-Michael reaksiyonları, sentetik topluluğun önemli ölçüde daha az dikkatini çekmiştir. Bir oksa-Michael katılmasının ilk örneğinin, yani bir konjugat akseptörüne bir alkol eklenmesinin, Loydl tarafından 1878 gibi erken bir tarihte yayınlanmış olması gerçeği göz önüne alındığında ise, bu oldukça şaşırtıcıdır (günümüzde yaygın reaksiyon yolları için bkz. Şekil 2.22) (Nising ve Brase, 2012).



Şekil 2.22: Yaygın Oxa-Michael Reaksiyon yolları

Oksa-Michael reaksiyonlarının başlıca dezavantajları, tipik olarak, alkol katılma aşamasının reversible olmasının yanı sıra kullanılan alkollerin nispeten zayıf nükleofilitesidir. Bu, özellikle moleküller arası oksa-Michael reaksiyonlarını zorlaştırır. Öte yandan, mevcut ürünler organik sentezde değerli ara maddeler olduğundan, bu tür bir reaksiyon muazzam sentetik potansiyel sunar. β-hidroksiketonların ve α-aminoalkollerin yapısal motifi, çeşitli doğal ürünlerde ve önemli sentetik ara maddelerde bulunabilir. Ayrıca, oksa-Michael reaksiyonları genellikle

doğal ürünlerde bulunabilen tetrahidropiranlar, kromenler veya ksantonlar gibi oksijen içeren heterosikliklere etkin erişim sağlar (Şekil 2.23) (Nising ve Brase, 2012).

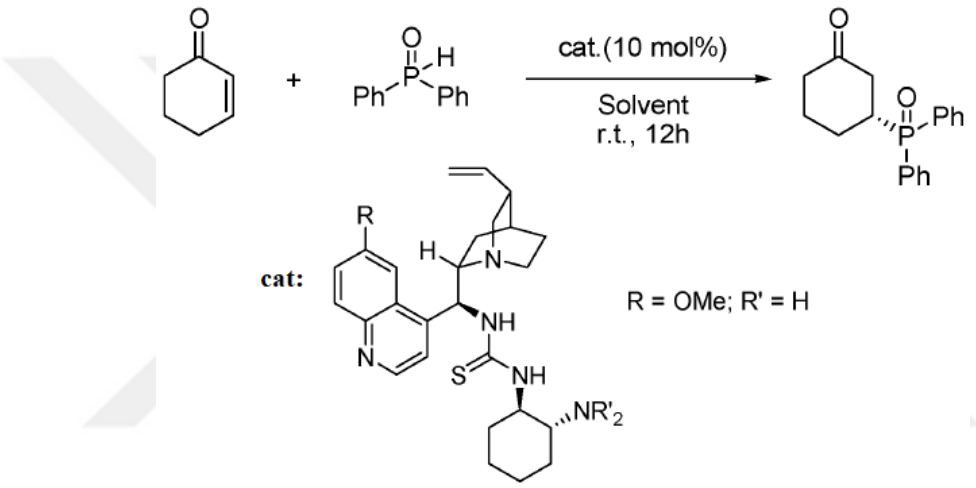


Şekil 2.23: Oxa-Michael reaksiyonunun sentetik potansiyeli

2.1.1.5. Fosfa-Michael Katılması

Son on yılda, kiral fosfinler, metal katalizli enantiyoselektif dönüşümler için güçlü ligandlar olarak kullanılmış ve asimetrik kataliz tarihinde muazzam ilerleme kaydetmiştir. Ayrıca organik reaksiyonlarda organokatalizörler olarak bilinirler. Kiral fosfinler geleneksel olarak rasemik malzemelerin standart çözünürlüğü ile elde edilir. Son zamanlarda, elektron eksikliği olan olefinlere üç değerlikli fosfin bileşiklerinin (R_2PH) katalitik asimetrik 1,4 katılması, farklı fonksiyonel gruplara sahip faydalı kiral fosfin bileşiklerine doğrudan erişim sağlamıştır. Bu nedenle, çeşitli kimyasal fonksiyonelliklere erişmek için katalitik asimetrik yöntemlerin daha da geliştirilmesi, hala oldukça dikkat çekmektedir. Aktifleştirilmiş alkenlere dialkil veya diaril sübstitüe fosfin oksitlerin ($R_2P(O)H$), P(O)–H bağlarının doğrudan katılması, fosfin bileşiklerinin kararlı öncülerine giden en uygun yollardan biridir. Ancak, bu dönüşüme erişmek için yalnızca birkaç katalitik enantioselektif yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında en doğrudan yaklaşım, β-aminofosfin türevlerinin sentezi için kiral guanidin tarafından katalize edilen nitroolefinlere fosfin oksitlerin asimetrik katılmasıdır. Bildiğimiz kadarıyla, fosfin oksitlerin ve enonların asimetrik Michael reaksiyonu, kiral kuaterner karbon merkezleri ile daha zorlu moleküler karmaşıklığın oluşturulabileceği literatürde araştırılmamıştır (Wen ve diğ., 2010).

Bu bağlamda, yakın zamanda, iyi tasarlanmış multifonksiyonel bir organokatalizörün, α,β-doymamış ketonların enantioselektif Michael katılmasının geliştirilmesi için değerli bir platform olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, beş değerlikli diaril fosfin oksitlerin α,β-doymamış ketonlara ilk enantioselektif organokatalitik Michael katılmasını elde etmek için bu kimya daha da genişletilmektedir. Bu yeni asimetrik konjugat ilavesi yaklaşımı aynı zamanda basit β,β-disübstitüe edilmiş α,β-doymamış ketonlar ve dirail fosfin oksitler kullanılarak kiral kuaterner karbon merkezli fosfino bileşiklerinin oluşturulmasına da izin verir (Wen ve diğ., 2010).



Şekil 2.24 Sikloheksanonun difenilfosfin oksit ile enantioselektif organokatalitik fosfa-Michael reaksiyonu

Reaksiyon koşullarında solvent olarak CH_2Cl_2 kullanıldığında %90 ee vermektedir.

2.1.1.6. Enantiyoselektif Michael Katılması

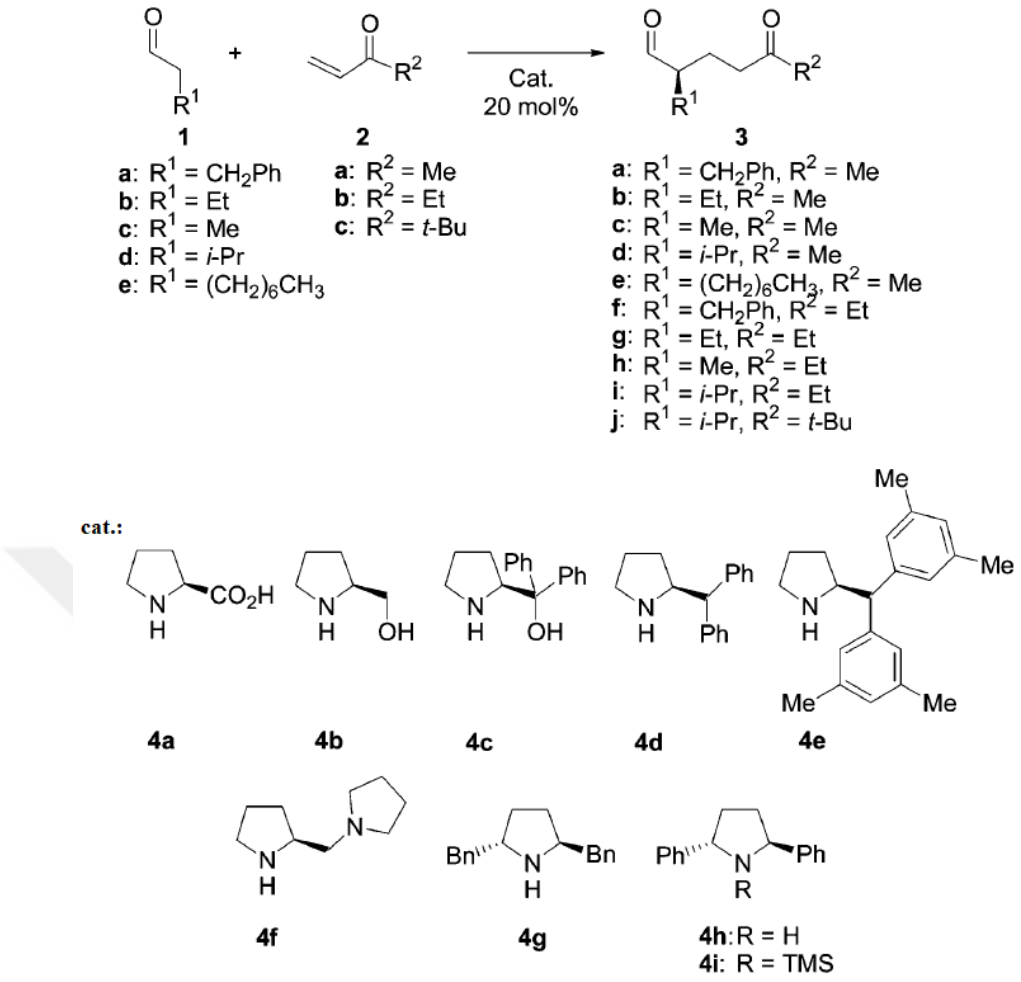
Katalitik enantioselektif konjugat katılmaları, organik kimyada temel reaksiyonlardır. Bu reaksiyon sınıfına yıllar içinde katalizör olarak kiral Lewis asitlerinin uygulanması hakim olmuştur ve kiral organokatalizörlerin bu enantiyoselektif dönüşümler sınıfı için katalizörler olarak uygulanması ancak son zamanlarda olmuştur (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, kiral aminler gibi küçük organik moleküllerin, çok çeşitli enantioselektif organik reaksiyonlar için katalizörler olarak kullanımı gösterilmiştir. Bu organokatalitik dönüşümler, Diels-Alder, Aldol, Mannich, 1,3-dipolar siklo katılmalar,α-aminasyon, Friedel-Crafts alkilasyonu, Robinson annülasyonu ve Michael reaksiyonları dahil olmak üzere çok çeşitli reaksiyonları kapsar (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

Birçok organokatalitik asimetrik reaksiyonda etkileyici sonuçlar elde edilmiş olsa da, mükemmel enantiyoseçiciliklerin (>%90 ee) elde edildiği enantioselektif Michael katılma reaksiyonları hakkındaki raporların sayısı, siklik substratlar veya çok düşük verimli reaksiyonlarla sınırlıdır (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

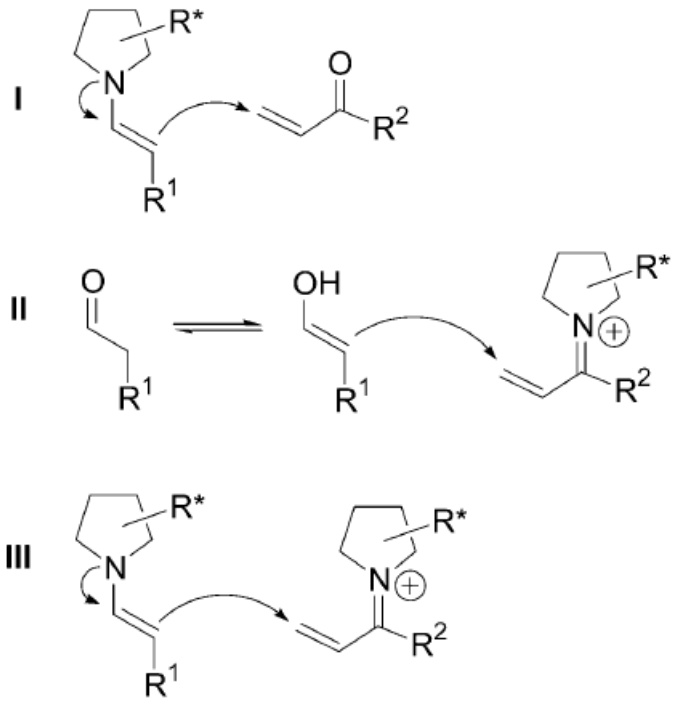
Son zamanlarda, nitroalkanlar ve malonatların α,β-doymamış enonlara katılması için oldukça enantioselektif bir katalizör olarak kiral imidazolidin kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu reaksiyonlarda genellikle aktif bir metilen merkezine sahip karbon nükleofilleri kullanıldığı görülmüştür (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

Bildiğimiz kadarıyla, vinil ketonlara basit aldehitlerin organokatalitik doğrudan enantioselektif Michael katılması henüz geliştirilmemiştir. Bu makalede, optik olarak aktif sübstitüe 5-keto aldehitler oluşumuna sebep olacak, katalizör olarak kiral aminler kullanılarak aldehitlerin vinil ketonlara organokatalitik doğrudan enantioselektif Michael katılmasının gelişimi sunulmaktadır (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).



Şekil 2.25: Aldehitlerin vinil ketonlara Michael katılması

Aldehitlerin vinil ketonlara doğrudan enantioselektif Michael katılması için bir zorluk da kiral aminin katalitik etkisini anlamaktır, yani kiral amin aldehiti ve/veya vinil ketonu aktive eder mi. En az üç farklı katalitik yaklaşım tasavvur edilebilir: Kiral amin, aldehiti, Şekil 2.26, I'de belirtildiği gibi vinil ketona saldıran bir nükleofil gibi davranarak bir enamin ara maddesinin oluşumu ile aktive edebilir. Bir iminyum iyonunun oluşumu ile kiral amin tarafından aktive edilir (Şekil 2.26, II). İminyum iyonunun oluşumu, aldehitin enol formu (varsa) ile reaksiyona girebilen vinil ketonun daha elektrofilik bir α-karbon atomunu üretir. Şekil 2.26 III'te sunulan üçüncü olasılık, hem bir enamin ara maddesi olarak aldehitin hem de bir iminyum iyonu olarak vinil ketonun eşzamanlı aktivasyonudur. Bu yaklaşım çift aktivasyon olarak kabul edilebilir. Doğrudan enantioselektif Michael katılması mekanizması, Şekil 2.26'da sunulan farklı reaksiyon yolları temelinde tartışılacaktır (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).



Şekil 2.26: Doğrudan enantioselektif Michael katılması için öngörülen yollar

Pirolidin iskeletine dayanan bir dizi farklı kiral amin (4a-i), başlangıçta saf reaksiyon koşulları altında 3-fenilpropanal (1a)'nın metil vinil ketona (2a) doğrudan enantioselektif Michael ilavesi için katalizörler olarak tarandı. Sonuçlar Şekil 2.27'de verilmiştir. Tüm kiral aminler 4a-h, 3-fenilpropanal (1a)'nın metil vinil ketona (2a) doğrudan eklenmesiyle optik olarak aktif 2-benzil-5-oksohekzanal (3a) oluşumunu katalize edebilir. (Şekil 2.27). Bununla birlikte, 4a-h'nin katalitik ve enantioselektif özellikleri önemli ölçüde farklılık gösterir. En yüksek dönüşüm, katalizör olarak (S)-prolinol (4b) kullanılarak elde edilir; bununla birlikte, Michael-katılma eklentisi 3a, sadece %15 ee ile oluşturulmuştur. 3a'nın en yüksek enantiyomerik fazlalığı (%74 ee ve %73 ee) (S)-2 [bis(fenil)hidroksimetil]pirolidin (4c) ve C_2-simetrik (2S,5S)-2,5-kullanılarak elde edildi. difenilpirolidin (4 saat) katalizör olarak kullanılmıştır, ancak ne yazık ki dönüşüm çok düşüktü, sırasıyla 40 ve 18 saat sonra %15. Reaksiyon süresi, verim ve enantioseçicilik (S)-2-[bis(3,5-dimetilfenil)metil]pirolidin (4e) açısından en iyi sonuçları %70 dönüşüm (20 saat) ve 3a'nın %60 ee'si olarak elde edildi. Katalizör olarak kiral aminler 4a-h kullanılarak bütanal (1b)'nin 2a ile reaksiyonu gibi diğer aldehitlerin reaksiyonu için, 2-etil-5-oksohekzanalın (3b) verim ve enantioselektifliğindeki eğilimler aşağıdakine benzerdi: 3-fenilbütanal (1a) reaksiyonu için elde edilenler (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

entry	catalyst	reaction time (h)	conv[a] (%)	ee[b] (%)
1	**4a**	72	15	20
2	**4b**	36	90	15
3	**4c**	40	15	74
4	**4d**	24	55	66
5	**4e**	20	70	60
6	**4f**	40	40[c]	40
7	**4g**	18	25	64[d]
8	**4h**	18	15	73[d]

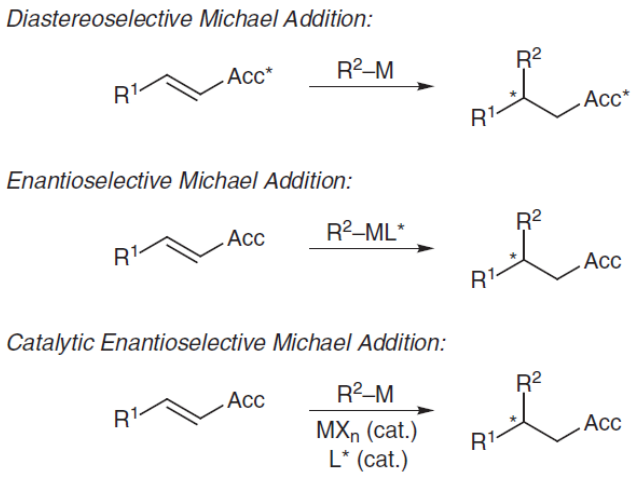
Şekil 2.27: 3-Fenilpropanal'in (1a) Metil Vinil Keton'a (2a) (oran 1:3) Doğrudan Katalitik Enantioselektif Katılması için Katalizör Olarak Farklı Kiral Aminlerin 4a-h (20 mol %) Kullanılmasına İlişkin Sonuçlar (Oda Sıc.)

Örneğin 1b'nin 4h ile katalize edilen 2a ile reaksiyonu, 3b'nin %10 dönüşümünü ve %84 ee'sini verdi. Kiral C_2-simetrik N-TMS-korumalı amin 4i, 3b'nin %84 ee'si elde edildiğinden enantioselektiflik açısından benzer sonuçlar verdi. Bununla birlikte, elde edilen 5-keto aldehitin verimi, 20 ve 96 saatlik reaksiyon süresinden sonra, sadece sırasıyla %35 ve %55 dir. Ayrıca, 4i katalizörünün kullanımı diğer katalizörlere kıyasla önemli ölçüde daha zordur, çünkü bunlar stabildir ve ortam koşulları altında, suyu uzaklaştırmak için hiçbir önlem alınmadan kullanılabilir (Melchiorre ve Jørgensen, 2003).

2.1.1.7. Katalitik Enantiyoselektif Michael Katılması

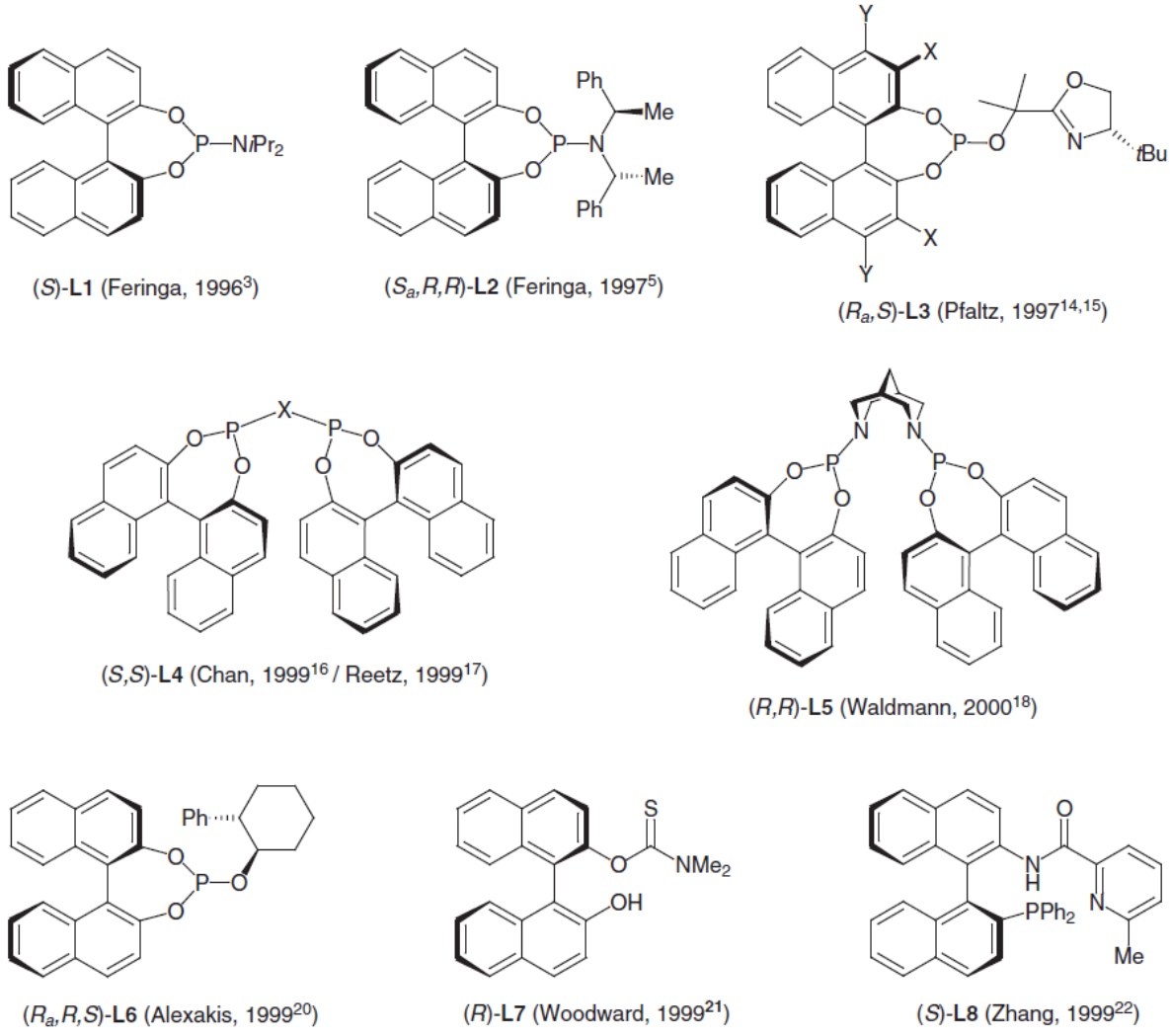
Nükleofillerin akseptör-sübstütüeli ikili ve üçlü bağlara konjuge katılması (genellikle Michael katılması olarak anılır), klasik karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonlarına aittir. Bu reaksiyon genellikle stereojenik bir merkezin oluşumuna yol açtığından, etkili stereoselektif yöntemlerin geliştirilmesine büyük çaba harcanmıştır. Farklı olası stratejiler arasında (Şekil 2.28), kiral Michael akseptörlerine diastereoselektif katılmalar sağlam bir şekilde kurulmuş ve örneğin Oppolzer'in kiral yardımcı maddeler olarak kiral bornean sultamlarından yararlanılarak hedef odaklı sentezde sıklıkla kullanılmıştır. Kiral olarak modifiye edilmiş nükleofillerin prokiral substratlara enantioselektif Michael katılmaları çok daha zorlayıcıdır. Bu amaç için, genel formül RML* organometalik reaktifleri sıklıkla kullanılır, burada kiral ligand L*, R grubunun Michael akseptörüne transferinin stereokimyasal seyrini kontrol eder; bu reaktifler için karakteristik örnekler, kiral ligandlar olarak doğal olarak oluşan alkoller ve aminlerin (örn., efedrin ve prolin türevleri) kullanıldığı "kiral kupratlar" RCu(L*)Li'dir. Bu stratejinin sonunda yüksek enantiyoseçicilik açısından başarılı olduğu kanıtlansa da, genellikle geri kazanılamayan

geçiş metali tuzu ve kiral ligandın stokiometrik miktarları gereklidir. Diğer bir dezavantaj, yüksek bir substrat özgüllüğüdür; yani, kiral olarak değiştirilmiş belirli bir reaktif genellikle yalnızca bir veya çok az Michael akseptörüyle yüksek stereoselektiviteler verir (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).

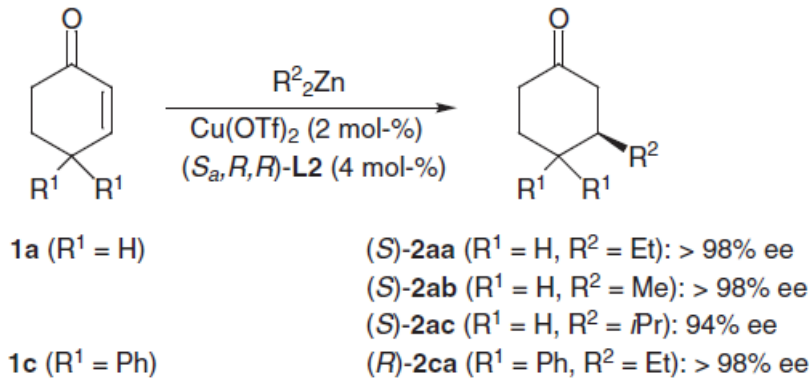


Şekil 2.28: Stereoselektif Michael katılmaları için stratejiler

Bu koşullar altında, enantioselektif Michael katılmalarının nihai hedefi, hem geçiş metalinin hem de kiral ligandın yalnızca katalitik miktarlarını gerektiren yöntemlerin geliştirilmesidir. Açıkça, yüksek enantiyoseçiciliklere yalnızca, nükleofilin substrat ile katalize edilmemiş herhangi bir arka plan reaksiyonu ihmal edilebilirse ulaşılabilir. Gerçekten de, son on yılda organolityum, Grignard ve özellikle organoçinko reaktifler ve diğerlerinin yanı sıra bakır, nikel, rodyum ve heterobimetal katalizörler kullanılarak bu problemin birkaç pratik çözümü geliştirilmiştir. Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları hala en çok not edilenlerdir ve binaftalin-, TADDOL- ve oksazolinden türetilen ligandlar en genel olarak kullanılabilir olarak tanımlanmıştır (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).



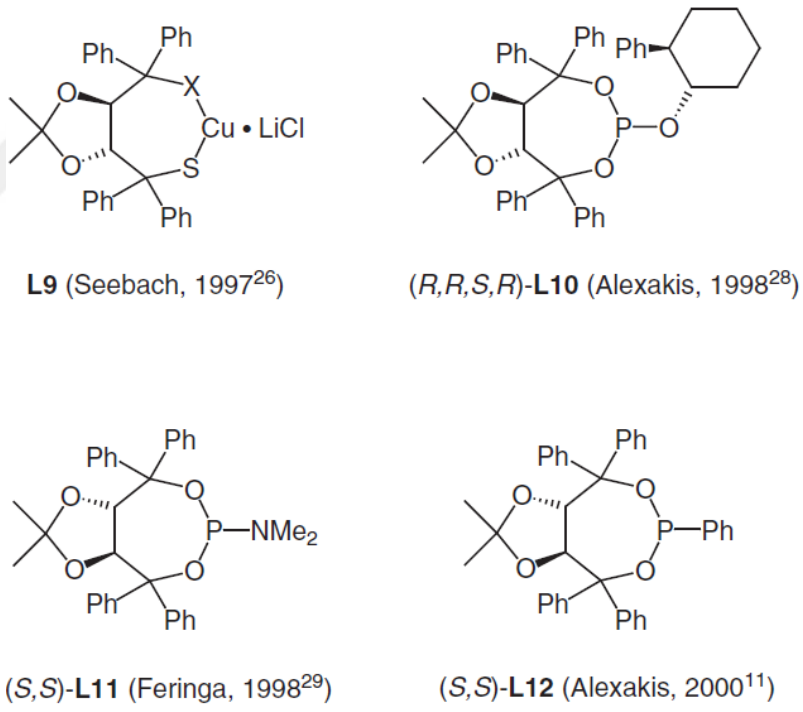
Şekil 2.29: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan binaftalen türevli ligandlar



Şekil 2.30: Ligand L2 kullanılarak bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar

Metil, etil ve izopropil gruplarının siklohex-2-en-1-one (1a)'ya transferi yüksek enantiyoseçicilik (≥ %94 ee) ve bir etil grubunun 4,4-difenilsikloheks-2-en-1-on'a (1c) transferinde olduğu gibi (%72-95) iyi kimyasal verim ile gerçekleştiğinden, substratın ve reaktifin sterik özellikleri ihmal edilebilir.

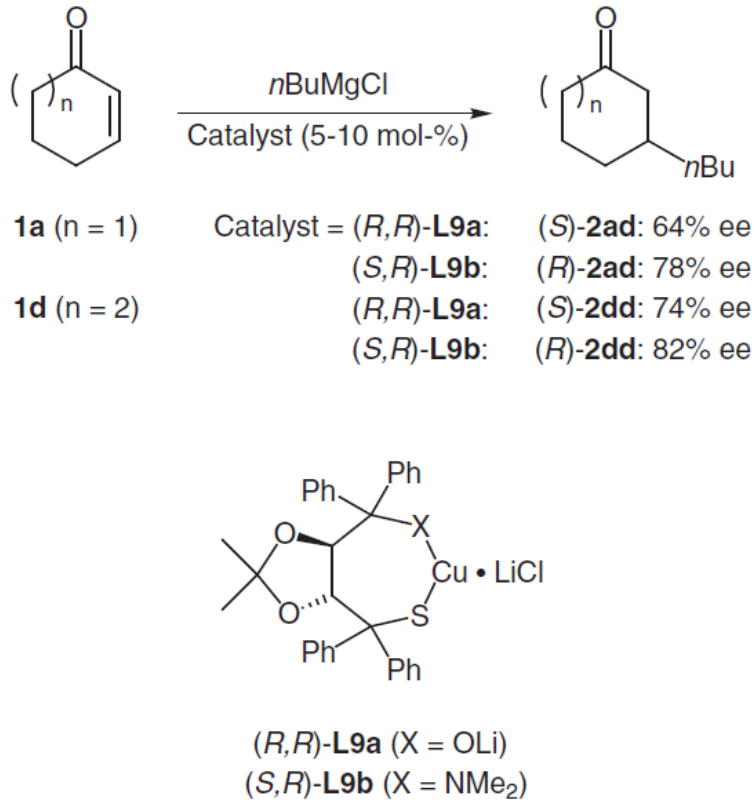
TADDOL'lere (a,a,a',a'-tetraaril-1,3-dioksolan-4,5-dimetanoller) tartarik asitten kolayca erişilebilir ve diğerlerinin yanı sıra Seebach ve arkadaşları tarafından aldehitlere enantioselektif titanyum katalizli nükleofilik katılmalarda kullanılmıştır. TADDOL'den türetilen ligandlar, bakır katalizli enantioselektif Michael katılmalarında yalnızca 1997'den beri kullanılmasına rağmen, seçicilik ve genellik açısından dikkate değer ilerleme kaydedilmiştir. Kullanılan ligandların temsili örnekleri Şekil 2.31'de özetlenmiştir (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).



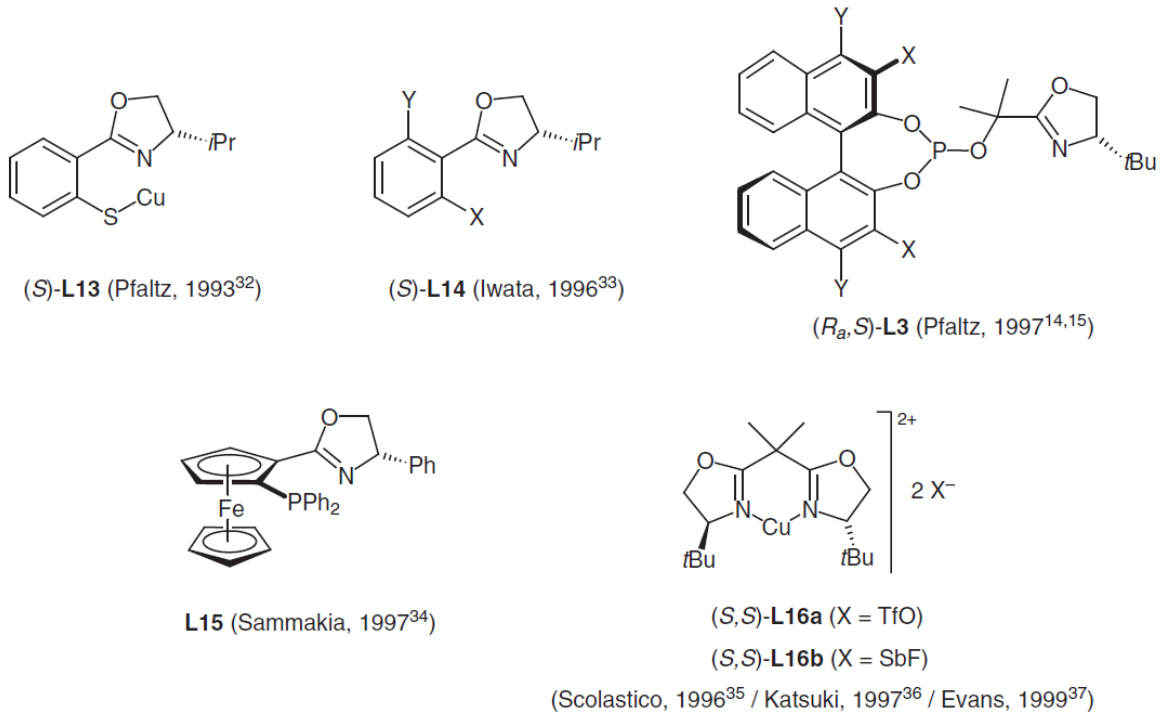
Şekil 2.31: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan TADDOL türevli ligandlar ve katalizörler

TADDOL'den türetilen katalizörlerin enantioselektif 1,4-katılmalarda kullanımına ilişkin ilk örnek, siklohex-2-en-1-one (1a) ve siklohept-2-en-1-one (1d) (R,R)-L9a varlığında n-BuMgCl ile reaksiyonlarında sırasıyla %64 ve 74 ee stereoseçiciliği gözlemleyen Seebach ve ark., tarafından da rapor edilmiştir (Şekil 2.32). Bu ligand (S)-eklentilerin oluşumunu desteklerken,

karşılık gelen N,S-ligandı (S,R)-L9b ile zıt konfigürasyon elde edilmiştir ve seçicilikler biraz daha yüksektir (%78/82 ee). L9 katalizörleri, tiyo-TADDOL birimlerinin tek dişli ligandlar olarak işlev gördüğü çözeltide olduğu kadar katı halde de tetramerik agregalar olarak mevcuttur (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).



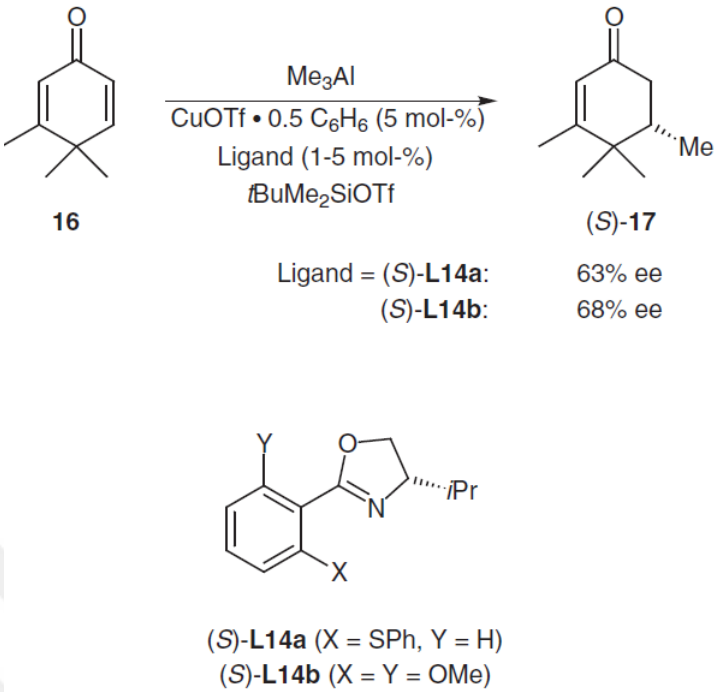
Şekil 2.32: L9a/b ligandlarını kullanan bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar



Şekil 2.33: Bakır katalizli enantioselektif Michael katılmaları için kullanılan oksazolinden türetilmiş ligandlar ve katalizörler

Kiral oksazolinler karşılık gelen (doğal veya doğal olmayan) amino asitlerden kolaylıkla erişilebilir ve enantiyoselektif sentezde sıklıkla kullanılırlar. Bakır katalizli Michael katılmalarında ligand olarak kullanımları 1993 yılında Pfaltz ve ark. siklik enonlara katılma reaksiyonları için tiyofenolat (S)-L13'ü kullanarak %87 ee'ye kadar enantiyomerik fazlalıklar ile gerçekleştirdi. Daha sonra bu grup, L3 BINOL-oksazolinleri geliştirdi. Son zamanlarda bakır katalizli 1,4-katılma reaksiyonlarında uygulama bulan oksazolin yapılı bu ve diğer ligandlar/katalizörler Şekil 2.33'de gösterilmektedir (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).

Iwata ve arkadaşları, trimetilalüminyumun sikloheksa-2,5-dien-1-on (16)'ya katılma reaksiyonlarını incelediler ve katalitik miktarlarda CuOTf•0.5C_6H_6 ve feniltio-sübstitüe oksazolin (S)-L14a varlığında %63 ee ile katılma ürünü (S)-17'yi elde ettiler. Karşılık gelen dimetoksi-sübstitüe ligand (S)-L14b ile %68 ee'lik bir arttırılmış enantiyomerik fazlalık gözlemlendi (Şekil 2.34) (Krause ve Hoffmann-Röder, 2001).



Şekil 2.34: L14a/b ligandları kullanılarak siklohekza-2,5-dien-1-on (16)'ya bakır katalizli enantioselektif 1,4-katılmalar

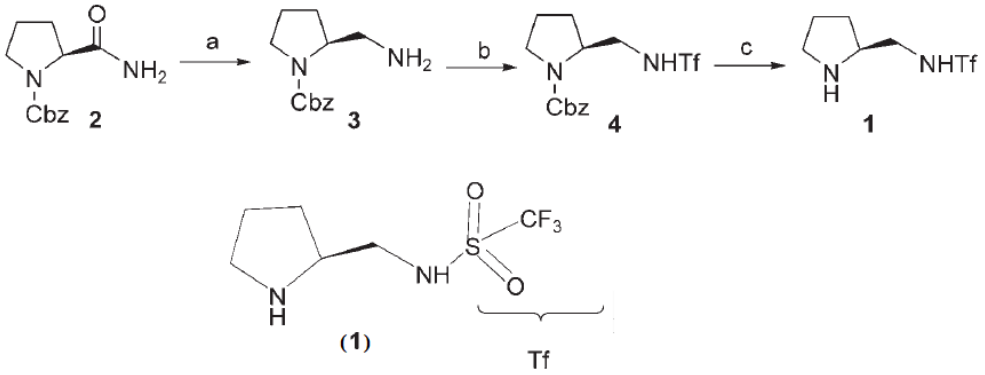
2.1.1.8. Diastereoselektif Michael Katılması

Burada, bir katalizörün yapısındaki ince değişikliklerin bazen katalitik aktiviteyi önemli ölçüde iyileştirebileceği ilkesini kanıtlayan bir araştırmanın sonuçlarını açıklıyoruz. Yeni organokatalizörler aramak için son zamanlardaki geniş çabanın bir parçası olarak, bir L-prolin yerine kullanılabilen, (S)-pirrolidin triflorometansülfonamidin (1) çeşitli asimetrik organik dönüşümleri desteklediği keşfedilmiştir. L-proprolin gibi, bileşik 1, Mannich için yüksek katalitik aktivite ve yüksek seviyelerde enantioselektiflik ile yer alan α-aminoksilasyon reaksiyonları sergiler. Bazı durumlarda, (1)'in katalitik aktivitesi L-prolininkinden daha üstündür. Örneğin, katalizör olarak (1) kullanıldığında α,α-dialkilaldehitlerin aromatik aldehitlerle asimetrik aldol reaksiyonları ve konjugat katılma işlemleri için çok daha yüksek enantioseçicilik gözlemlenir. Ayrıca bileşik 1, L-prolin'in zayıf katalitik aktivite gösterdiği ve daha fazla yan ürünün üretildiği α-selenenilasyon ve α-sülfenilasyon reaksiyonları için etkili bir katalizör görevi görür. (1) tarafından desteklenen reaksiyonlarla ilişkili gelişmiş katalitik aktivite, enantioseçicilik ve/veya diastereoseçicilik, NHTf grubunun asidik ve sterik olarak hacimli özelliklerinin bir sonucudur (Tf=triflorometansülfonil; NH_2Tf ve CH_3CO_2H için DMSO'da ilgili pKa 9.7 ve 12.3'tür). Ayrıca, NHTf grubunun lipofilik karakteri ve yüksek

stabilitesi, (1)'in geniş solvent uyumluluğundan ve yalnızca nispeten düşük katalizör yüklemelerine duyulan ihtiyaçtan sorumludur (Wang ve diğ., 2006).

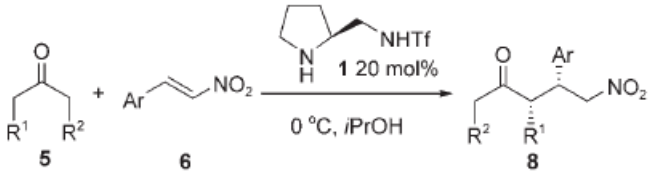
Asimetrik Michael reaksiyonları için birkaç pirolidin bazlı katalizör tarif edilmiştir, ancak bu işlemlerde tipik olarak orta düzeyde enantioseçicilik görülür. Bazı durumlarda, prosesler için yüksek enantio- ve diastereoselektiflikler gözlenmiştir, ancak bu sadece dar bir substrat aralığı için geçerlidir. Örneğin, Kotsuki ve çalışma arkadaşları ketonların nitrostirenlerle yüksek oranda enantio- ve diastereoselektif Michael katılma reaksiyonlarını destekleyen bir kiral pirolidin-piridin katalizörü tanımladılar. Bununla birlikte, substrat olarak bir aldehit kullanıldığında zayıf enantioseçicilik (yaklaşık %22ee) not edildi. (S)-Difenilprolinol silil eter, bu işlem için bir katalizör olarak kullanılmıştır ve yüksek seviyelerde enantio- ve diastereo-seçicilik, yalnızca substrat olarak aldehitler kullanıldığında gözlemlenir (Wang ve diğ., 2006).

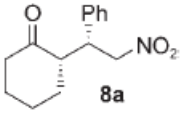
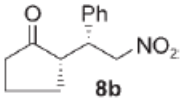
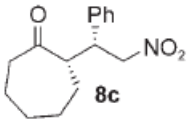
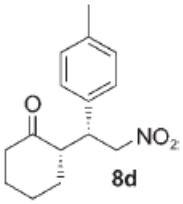
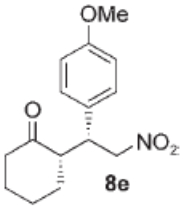
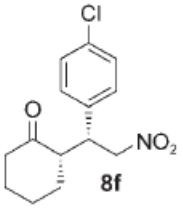
Yakın tarihli bir ön yayında, pirrolidin sülfonamid (1)'in aldehitler ve β-nitrostirenler arasındaki Michael katılma reaksiyonları için bir katalizör görevi gördüğü bildirildi; bu reaksiyonlar yüksek seviyelerde enantioseçicilik (%89-99 ee) ve diastereoseçicilik (≥20:1 d.r.) ile gerçekleşir (Wang ve diğ., 2006).



Şekil 2.35: (S)-pirrolidin triflorometansülfonamidin üç aşamalı sentezi (1)

Şekil 2.35'de verilen reaksiyonun koşulları: a) BH3, THF, reflüks, 7 saat, %74; b) Tf_2O, TEA, CH_2Cl_2, 4.5 saat, %76; c) %10 Pd/C, H_2, MeOH, 3 saat, %93.



Entry	Product 8	*t* [h]	Yield [%][a]	*ee* [%][b]	d.r. (*syn/anti*)[c]
1	 **8a**	10	96	97	50:1
2	 **8b**	72	11	n.d.[d]	n.d.[d]
3	 **8c**	168	7	n.d.[d]	n.d.[d]
4	 **8d**	24	84	96	50:1
5	 **8e**	16	92	98	50:1
6	 **8f**	24	83	99	50:1

Şekil 2.36: Trans-β-nitrostirenlere siklik ketonların Michael katılmasını destekleyen organokatalizör 1'in sonuçları

İdeal bir katalitik sistem, geniş bir substrat spektrumunun reaksiyonlarını destekleyebilmelidir. Buna göre, bileşik 1'in, aldehitler için optimal olduğu tespit edilen aynı reaksiyon koşulları (iPrOH, 0°C) altında sikloheksanonun 6a ile reaksiyonunu katalize etme kapasitesini test edilmiştir. Bu süreç, kısa sürede ve neredeyse nicel verimle ve dikkate değer ölçüde yüksek enantio- (%97 ee) ve diastereoseçicilik (50:1 d.r.) ile gerçekleşmiştir (Şekil 2.36) (Wang ve diğ., 2006).

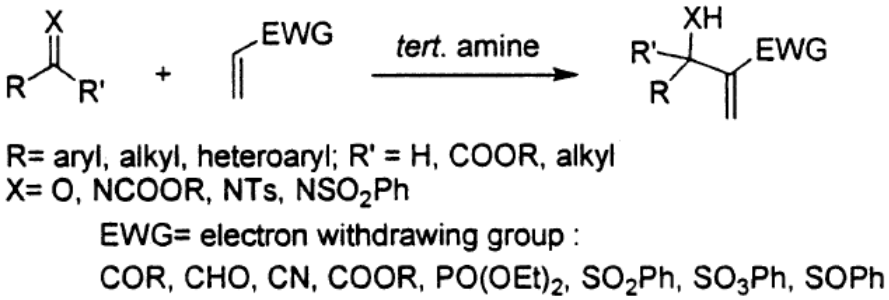
2.1.1.9. Bayliss Hillmann Reaksiyonu

Karbon-karbon bağı oluşumu ve fonksiyonel grup dönüşümleri, moleküler bir çerçevenin inşası için en temel reaksiyonlardır ve bu nedenle organik kimyada araştırmaların ön safını temsil eder (Basavaiah ve diğ., 2003).

Bağ oluşturan reaksiyonlar keşfedilmiştir ve bunların organik kimyadaki uygulamaları da literatürde iyi bir şekilde belgelenmiştir. En önemlileri Aldol reaksiyonu, Reformatsky reaksiyonu, Claisen yeniden düzenlemeleri, Friedel-Crafts reaksiyonu, Grignard reaksiyonu, Diels-Alder reaksiyonu, Wittig reaksiyonu, Heck reaksiyonu, Suzuki eşleşmesi, Grubb'un halka kapama metatezi ve benzerlerini içerir. Organik kimyadaki en son gelişmeler, atom ekonomisinin, seçici (kemeo-, bölgesel- ve stereo-) dönüşümlerin ve katalitik süreçlerin, herhangi bir verimli sentetik reaksiyonun geliştirilmesi için birincil ve en temel gereksinimler haline geldiğini açıkça ortaya koymuştur. Son 15 yılda, sentetik organik kimya, yalnızca karbon-karbon bağlarının inşası ve fonksiyonel grup dönüşümleri için yeni metotolojilerin geliştirilmesi açısından değil, aynı zamanda yeni reaktiflerin, katalizörlerin, stratejilerin, dönüşümlerin geliştirilmesi ve genellikle atom ekonomisi ve seçicilik kavramlarını içeren teknolojiler açısından da muazzam bir büyüme kaydetti. Sentetik organik kimyanın arşivi, bir zamanlar hazırlanmasının zor olduğu düşünülen herhangi bir molekülü sentezlemek için mevcut yöntemler olması anlamında şimdi çok zengin olsa da, atom ekonomisinin gereksinimlerini ve çok yüksek seçicilik seviyelerini karşılayan sentetik yöntemlerin evriminin devamlılığı ve sürekli değişen senaryosu, devamlılığı gerektirir ve hatta talep eder. Çok yakın zamanda, bir başka önemli reaksiyon olan Baylis-Hillman reaksiyonu, bu faydalı karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonların listesine eklenmiştir. Baylis-Hillman reaksiyonu en önemli iki gerekliliğe, atom ekonomisine ve fonksiyonel grupların oluşumuna sahip olduğundan, verimli sentetik reaksiyonlar listesinde yer almaya hak kazanmıştır (Basavaiah ve diğ., 2003).

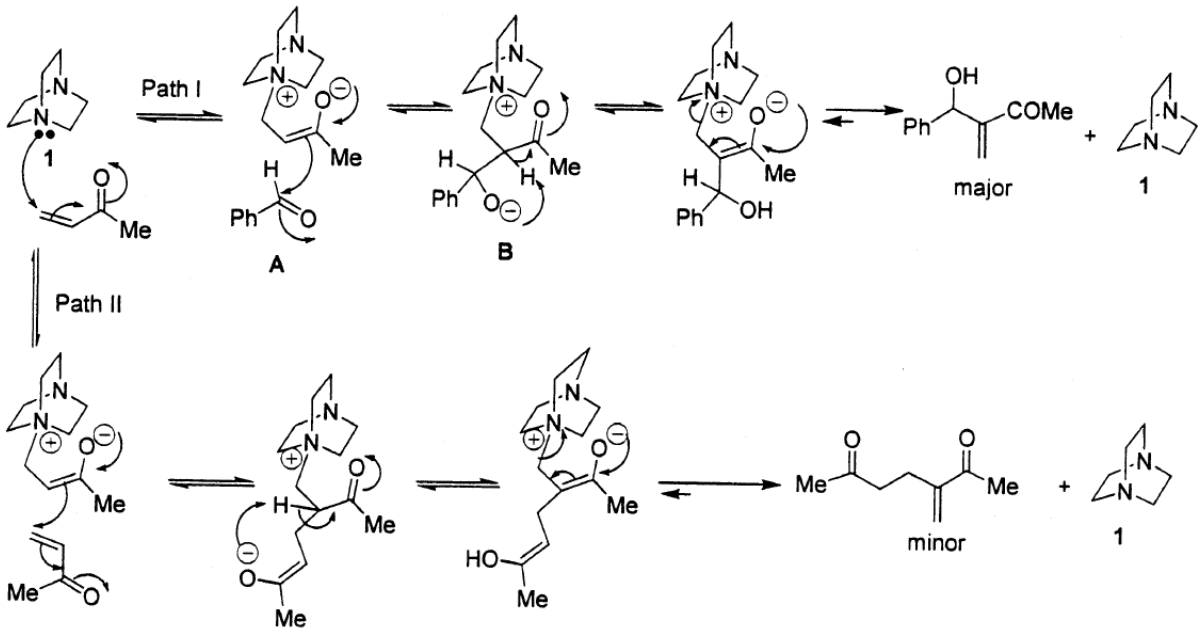
Bu reaksiyonun kökeni, 1972 yılına A. B. Baylis ve M. E. D. Hillman tarafından dosyalanan bir Alman patentine dayanmaktadır. Bu, esasen, yoğun bir şekilde fonksiyonelleştirilmiş moleküllerin sentezi için basit ve uygun bir metotoloji sağlayan, üçüncül bir aminin katalitik etkisi altında aktifleştirilmiş alkenlerin α-pozisyonunun karbon elektrofilleri ile bağlanmasını içeren üç bileşenli bir reaksiyondur. Bu reaksiyon umut verici ve büyüleyici olsa da, ne yazık ki, neredeyse on yıl boyunca organik kimyagerlerin dikkatini çekmemişti. Organik kimyacıların bu reaksiyona bakmaya ve bu önemli reaksiyonun çeşitli yönlerini keşfetmeye başlaması ancak

1980'lerin başındadır. Aslında, şimdi bu reaksiyon, muazzam sentetik fayda, umut ve potansiyel ile en kullanışlı ve popüler karbon-karbon bağı oluşturan reaksiyonlardan biri haline geldi. Bu reaksiyonun üstel büyümesi ve önemi, bu reaksiyon hakkında üç ana incelemenin ve çok sayıda araştırma makalesinin yayınlanmasıyla kanıtlanmıştır. Bu reaksiyon üzerine 1997 yılındaki son incelemenin yayınlanmasından bu yana, Baylis-Hillman kimyasının çeşitli yönlerini ve uygulamalarını açıklayan son 5 yıl içinde ortaya çıkan makalelerin sayısında bir kuantum sıçraması olmuştur. Bu nedenle, organik kimyacılara faydalı olması için son 5 yıldaki literatürü kapsayan başka bir derlemenin gerekliliğini kuvvetle hissedilmiştir (Basavaiah ve diğ., 2003).



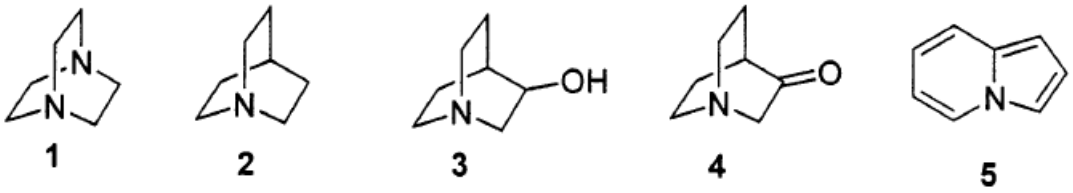
Şekil 2.37: Bayliss Hillman Reaksiyonu

Reaksiyonun mekanizmasının, Michael-tarafından başlatılan katılma-eliminasyon dizisi boyunca ilerlediğine inanılmaktadır. Amin katalizli reaksiyonun en genel kabul gören mekanizması, DABCO (1)'nun katalitik etkisi altında metil vinil keton (aktif bir olefin olarak) ve benzaldehit (bir elektrofil olarak) arasındaki reaksiyonu bir model olay olarak alınarak Şekil 2.38'de (Yol I) gösterilmektedir. Bu katalitik döngüdeki ilk adım, bir zwitteriyonik enolat A üretmek için üçüncül aminin aktive edilmiş alkene (metil vinil keton) Michael tipi nükleofilik katılmasını içerir; bu, zwitterion B'yi oluşturmak için bir aldol tarzında aldehit üzerine nükleofilik bir saldırı yapar. Müteakip proton göçü ve katalizörün salınması, istenen multifonksiyonel molekülleri sağlar. Reaktif aktive edilmiş alkenler (örneğin alkil vinil ketonlar) durumunda, kendileri elektrofiller olarak hareket ettikleri için Michael tipi dimerler yan ürünler olarak oluşturulur (Şekil 2.38; Yol II) (Basavaiah ve diğ., 2003).



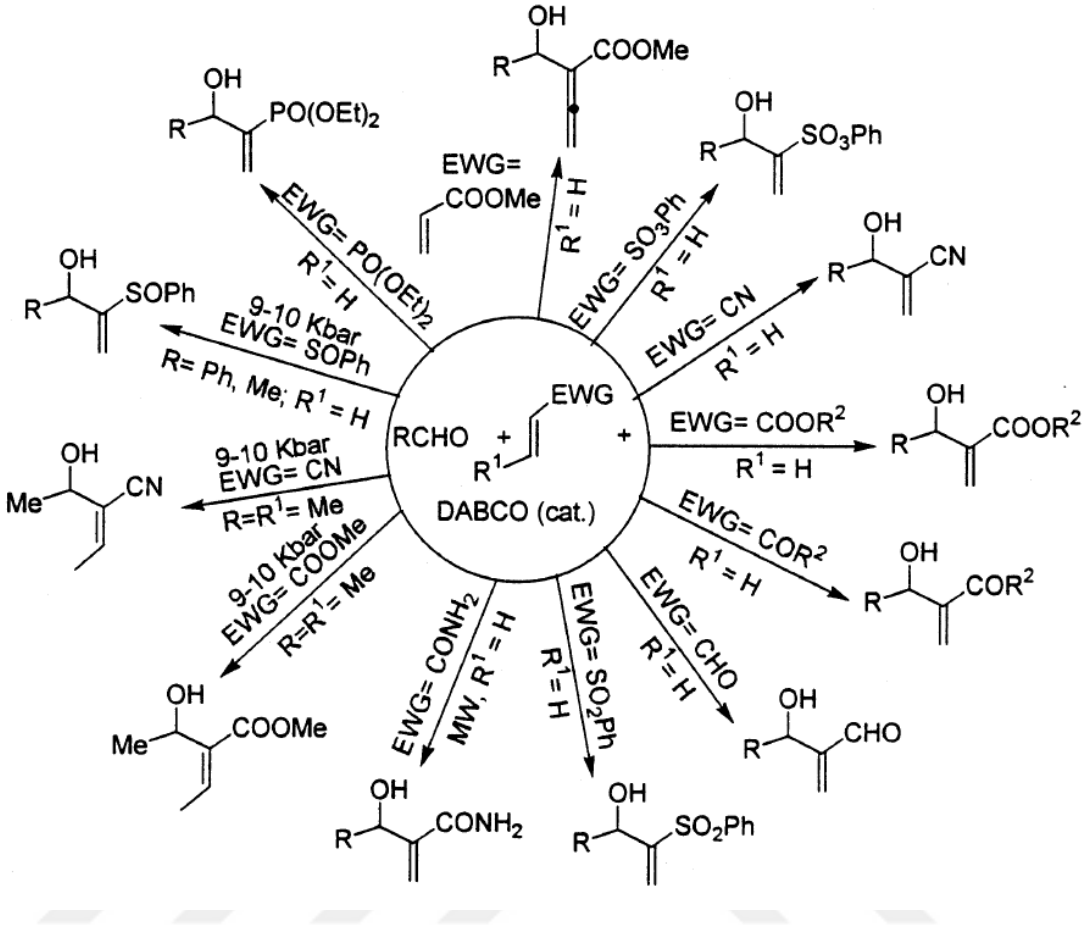
Şekil 2.38: Bayliss Hillman Reaksiyon Mekanizması

DABCO (1) tercih edilen katalizör olmasına rağmen, bazı durumlarda Baylis-Hillman reaksiyonunu gerçekleştirmek için kinüklidin (2), 3-HQD (3), 3-kinuklidon (4) ve indolizin (5) gibi çeşitli diğer üçüncül amin katalizörleri de kullanılmıştır (Şekil 2.39) (Basavaiah ve diğ., 2003).



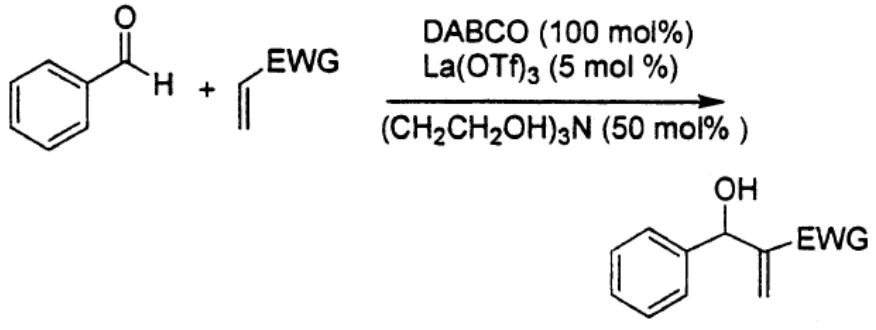
Şekil 2.39: Bayliss Hillman Reaksiyonunda kullanılan katalizörler

Geçtiğimiz 15 yıl boyunca Baylis-Hillman reaksiyonu, üç temel bileşen, yani aktifleştirilmiş alken, elektrofil ve katalizör açısından üstel bir büyüme gördü. Böylece, çok çeşitli multifonksiyonel moleküller sağlamak için, aktif alkenler, alkil vinil ketonlar, alkil (aril) akrilatlar, akrilonitril, vinil sülfonlar, akrilamidler, allenik esterler, vinil sülfonatlar, vinil fosfonatlar ve akrolien çifti gibi, bir dizi karbon elektrofil ile birleşir (Şekil 2.40) (Basavaiah ve diğ., 2003).



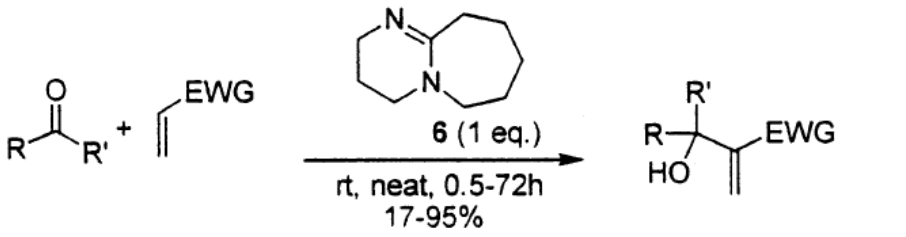
Şekil 2.40: Farklı karbon elektrofillerin Bayliss Hillman Reaksiyonu

Aggarwal ve ark., Baylis-Hillman reaksiyonunu hızlandırmada metallerin ve ligandların uygulamasını inceledi. DABCO (%100 mol), trietanolamin (%50 mol) ve La(OTf)3 (%5 mol) kombinasyonunun Baylis-Hillman reaksiyonunu hızlandırdığı bulundu (Şekil 2.41). Ayrıca (+)-BINOL ve (+)-TADDOL gibi kiral ligandların kullanımının bu reaksiyonda herhangi bir enantiyoseçicilik sağlamadığını da gözlemlemişlerdir. Daha sonra, Baylis-Hillman reaksiyonunu daha hızlı reaksiyon hızlarında gerçekleştirmek için daha iyi bir katalizör olarak DBU'yu (6) da gözlemlediler (Şekil 2.42) (Basavaiah ve diğ., 2003).

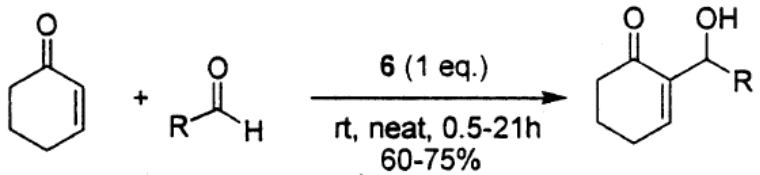


EWG	time (h)	yield (%)
COOMe	12	83
COOEt	12	84
$COOBu^t$	72	74
CN	1.5	92

Şekil 2.41: DABCO ve metal katalizli Bayliss Hillman Reaksiyonu



R = Ph, 2-(NO_2)Ph, 4-(NO_2)Ph, 2-(OMe)Ph, 4-(OMe)Ph, Et, Bu^t
R' = H, CF_3
EWG = COOMe, COOEt, $COOBu^t$, CN



R = Ph, 2-(OMe)Ph, *c*-Hex, Bu^t

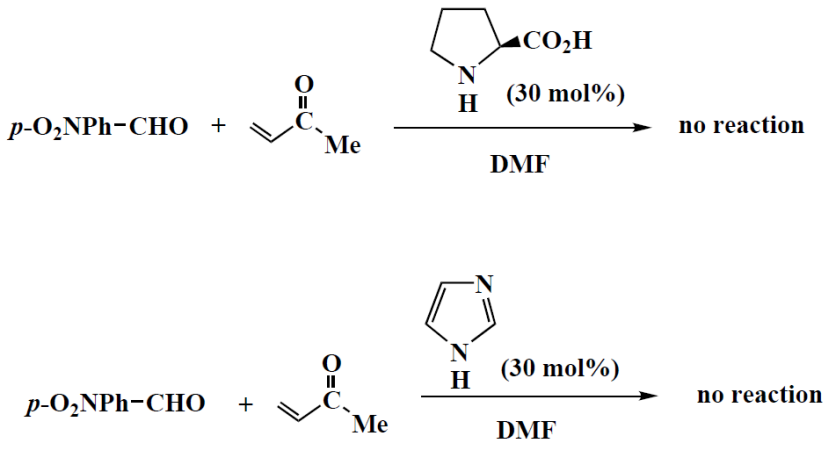
Şekil 2.42: DBU katalizli Bayliss Hillman Reaksiyonu

Son zamanlarda, Baylis-Hillman reaksiyonu büyük ilerleme kaydetti ve şimdilerde katalitik asimetrik bir versiyon içeriyor. Baylis ve Hillman ilk olarak 1972'de 1,4-diazabisiklo[2,2,2]oktan (DABCO) gibi katalitik miktarlarda güçlü Lewis bazlarının varlığında asetaldehitin etil akrilat ve akrilonitril ile reaksiyonunu rapor ettiler. Bu çok basit ve faydalı reaksiyon üzerine kendi araştırmamız sırasında birçok yeni sonucu açıkladık. Burada, arilaldehitlerin metil vinil keton (MVK) ile reaksiyonunda, imidazol ve trietilamin gibi zayıf

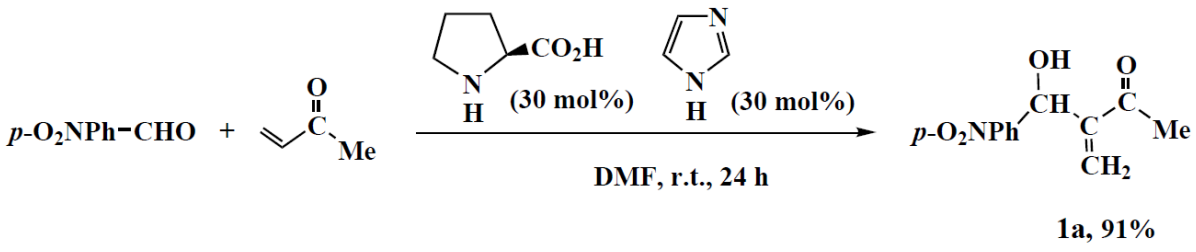
Lewis bazlarının da L-prolin varlığında bu reaksiyonu destekleyerek (1) ürününü yüksek verimlerle verdiğini bildirmekteyiz (Shi ve diğ., 2002).

İmidazol ve trietilamin zayıf Lewis bazlarıdır ve arilaldehitlerin MVK ile reaksiyonunu kendi başlarına hiç destekleyemezler (Şekil 2.43). Bununla birlikte, katalitik miktarda L-prolin varlığında bu reaksiyonun düzgün bir şekilde gerçekleştiğini ve yüksek verim ile (1) ürününü verdiği bulunmuştur (Shi ve diğ., 2002).

Örneğin, p-nitrobenzaldehitin (1 eq.) MVK (3 eq.) ile reaksiyonunda, 24 saat boyunca DMF'de %10 mol imidazol ve %10 mol L-prolin varlığında %60 verimle (1a) ürünü elde edilebilir. İmidazol ve L-prolin miktarının %30 mol'e yükseltilmesiyle, aynı koşullar altında (1a) ürününün verimi %91'e ulaşır (Şekil 2.44) (Shi ve diğ., 2002).

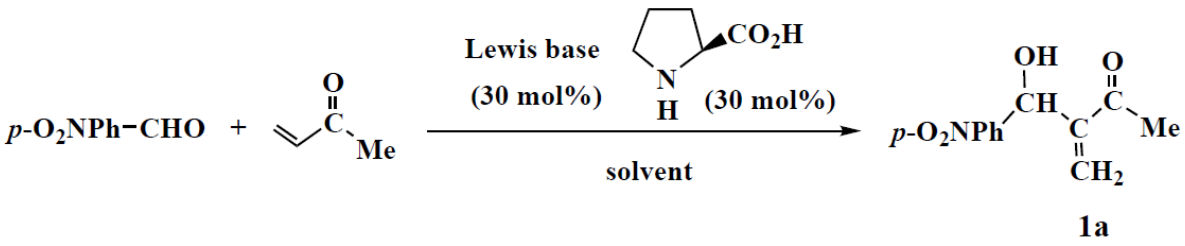


Şekil 2.43: Sadece prolin ve imidazol ile reaksiyon verileri



Şekil 2.44: Prolin ve imidazolün birlikte kullanılmasıyla elde edilen sonuçlar

DMSO, tetrahidrofuran (THF) veya kloroformda reaksiyon gerçekleştirilerek benzer sonuçlar elde edildi (Şekil 2.45, Tablo 2.1, Entry 2–4).



Şekil 2.45: Farklı solventlerle yapılan reaksiyon sonucu

Lewis bazı olarak benzimidazol veya trietilamin kullanılması, aynı reaksiyon koşulları altında la'nın verimini düşürdü (Tablo 2.1, Entry 5 ve 7). Lewis bazı olarak piridin veya 1H-benzotriazol kullanıldığında reaksiyon oluşmadı (Tablo 2.1, Entry 6 ve 8). Katalizör olarak glisin (%30 mol) veya L-fenilalanin (%30 mol) gibi diğer amino asitler kullanılarak (1a) ürününün sadece %20-30'u elde edildi (Shi ve diğ., 2002).

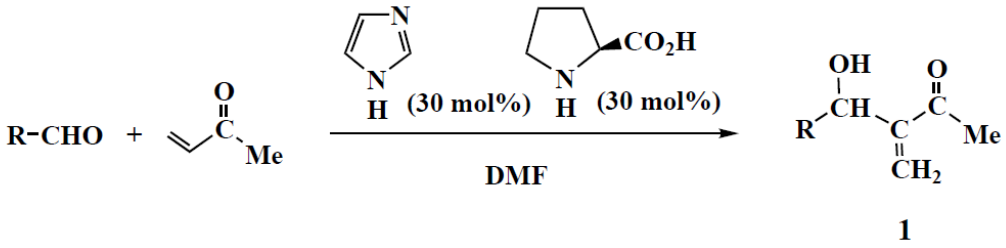
Tablo 2.1: Farklı çözücü ve baz ile reaksiyon koşul denemeleri

Entry	Lewis base	Solvent	Time (h)	Yield (%)[a] **1a**
1	Imidazole	DMF	24	91
2	Imidazole	DMSO	24	90
3	Imidazole	THF	24	87
4	Imidazole	Chloroform	24	88
5	Benzimidazole	DMF	24	45
6	1*H*-Benzimidazole	DMF	36	–
7	Et_3N	DMF	36	66
8	Pyridine	DMF	40	–

[a] Isolated yields.

m-nitrobenzaldehit, o-nitrobenzaldehit, p-bromo veya p-klorobenzaldehit ve piridilaldehitler için optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında benzer sonuçlar elde edildi (Şekil 2.46, Tablo 2.2, Entry 1–4). Bununla birlikte, benzaldehit, trans-sinnamaldehit, valeraldehit veya p-etilbenzaldehit için (1) ürünü sadece orta verimlerde elde edildi. Her durumda, yardımcı

katalizör olarak L-prolin kullanılmasına rağmen, (1) ürünü çok düşük %ee (%5-10) ile elde edildiği belirtilmelidir (Shi ve diğ., 2002).



b: R= *m*-NO_2Ph, c: R= *o*-NO_2Ph, d: R= *p*-BrPh, e: R= *p*-ClPh, f: R= Ph, g: R= *p*-EtPh, h: R= 2-pyridyl, i: R= 3-pyridyl, j: R= PhCH=CH, k: R= $CH_3(CH_2)_3$.

Şekil 2.46: Farklı aldehitle yapılan reaksiyon sonucu

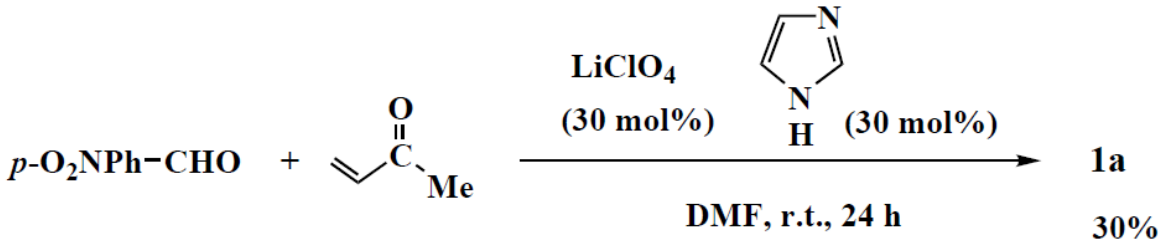
Tablo 2.2: Farklı aldehitlerle reaksiyon koşul denemeleri

Entry	R	Time (h)	Yield (%)[a] **1**
1	*m*-NO_2Ph	24	90
2	*o*-NO_2Ph	24	86
3	*p*-BrPh[b]	48	85
4	*p*-ClPh[b]	60	67
5	Ph[b]	72	45
6	*p*-EtPh[b]	80	30
7	2-Pyridyl	24	90
8	3-Pyridyl	24	80
9	*trans*-PhCH=CH[b]	72	43
10	$CH_3(CH_2)_2$[b]	80	46

[a] Isolated yields.
[b] Arylaldehyde:methyl vinyl ketone = 1:5.

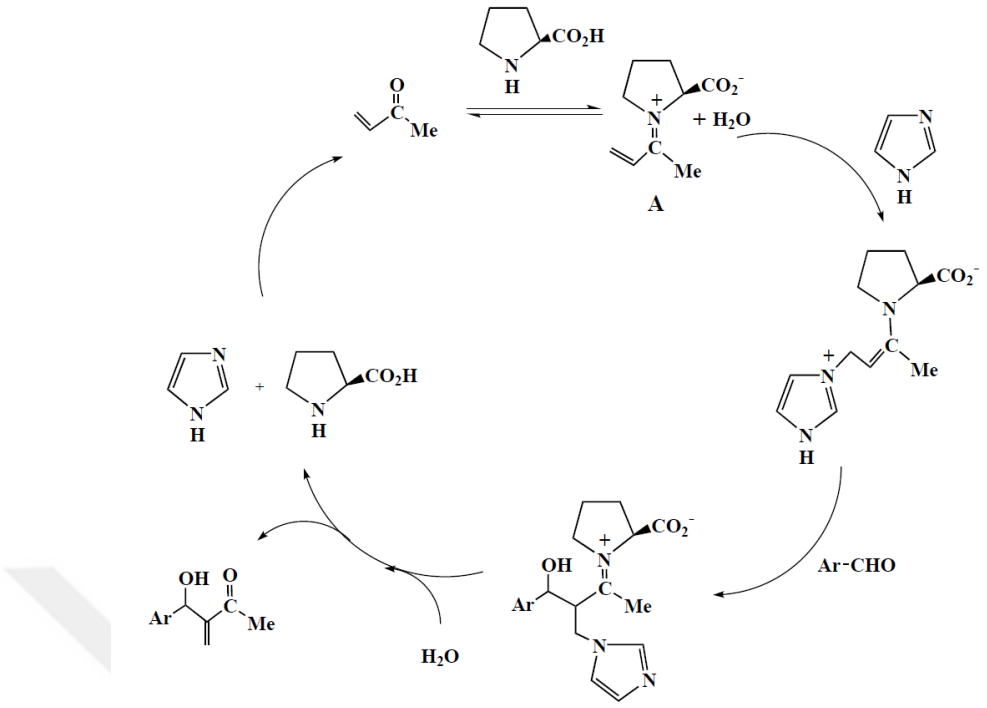
Baylis-Hillman reaksiyonları için kullanılan katkı maddeleri ile ilgili olarak, reaksiyon hızını hızlandırmak için sırasıyla Lewis bazları olarak DABCO ve pirolizidin ile Lewis asitleri olarak $LiClO_4$ ve $NaBF_4$ kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu sistemlerde, DABCO veya pirolizidin, reaksiyonu ilerletmek için yeterlidir. Sistemimizde, Baylis-Hillman reaksiyonunu desteklemek

için Lewis bazı ve L-prolinin bir arada bulunması gerekir. Bizim koşullarımızda p-nitrobenzaldehitin MVK ile imidazol ve $LiClO_4$ ortak katalizli Baylis-Hillman reaksiyonunu inceledik (Şekil 2.47). Reaksiyon yavaştı ve (1a) ürününün verimi sadece %30 idi (Shi ve diğ., 2002).



Şekil 2.47: Farklı Lewis asidi ile reaksiyon sonucu

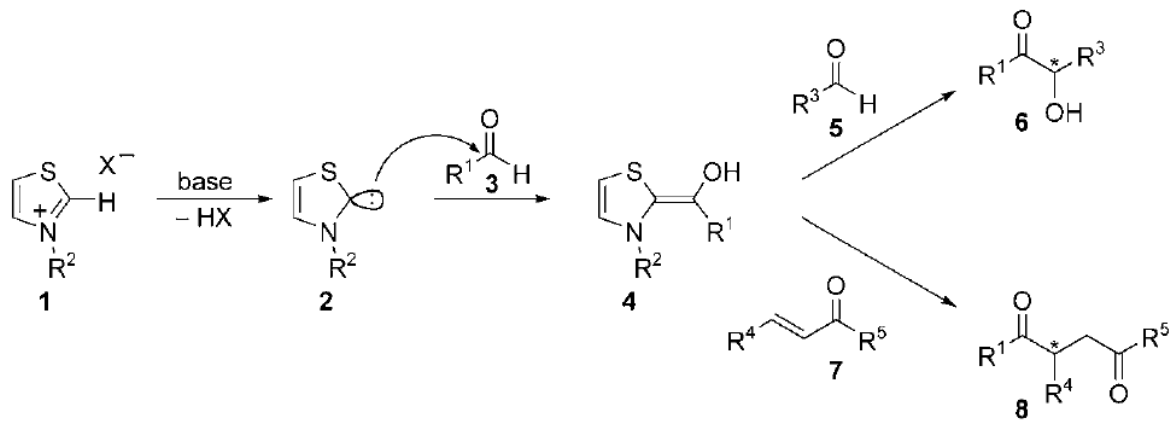
L-prolin'in bu reaksiyonda bir Lewis asidi gibi davrandığına inanıyoruz. Son zamanlarda, birçok L-prolin katalizli kondenzasyon reaksiyonu rapor edilmiştir. List, zarif bir mekanizma ile çok heyecan verici bir L-prolin katalizli doğrudan asimetrik aldol reaksiyonu bildirdi. Aldol reaksiyon mekanizmasına ve geleneksel Baylis-Hillman reaksiyon mekanizmasına dayanarak, Şekil 2.48'de gösterilen L-prolin ve imidazol (Lewis bazı ve Lewis asidi) ko-katalizli Baylis-Hillman reaksiyonunun mekanizmasını varsaymak istiyoruz. Bu mekanizma için kanıt elde etmek amacıyla, MVK, L-prolin ve CD_3OD ve $CD_3S(0)CD_3$'te MVK ve L-prolin (1:2) karışımının ^{1}H-NMR'ını ölçtük, ancak hiçbir yararlı bilgi elde edilmedi. Bu, ara (A) ürününün konsantrasyonunun çok düşük olduğu ve NMR sinyalini bulmanın zor olduğu anlamına gelebilir. Sonuç olarak, arilaldehitlerin metil vinil keton (MVK) ile Baylis-Hillman reaksiyonunda, zayıf Lewis bazlarının katalitik miktarda L-prolin varlığında reaksiyonu destekleyebileceğini bulduk. Burada vurgulanmalıdır ki elde edilen Baylis-Hillman ürünlerinden (1) çok düşük optik aktivitesi olmasına rağmen, bu bulgunun Baylis-Hillman reaksiyonunun asimetrik versiyonunu katalize edecek kiral ligandların tasarımı ve sentezi için yeni bir yol açabileceğine inanıyoruz. Bu reaksiyonun mekanik ayrıntılarını aydınlatmak ve kapsamını ve sınırlarını ortaya çıkarmak için çabalar devam etmektedir (Shi ve diğ., 2002).



Şekil 2.48: Baylis Hillman reaksiyon mekanizması tahmini

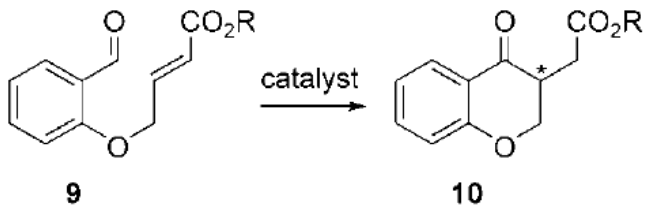
2.1.1.10. Stetter Reaksiyonu

Küçük nükleofilik katalizörlerin aracılık ettiği prosesler şimdilerde bir rönesans yaşamaktadır. İyi kurulmuş metal katalizli reaksiyonlarla rekabete ek olarak, polaritenin tersine çevrilmesi (umpolung) kavramından yararlanarak geleneksel reaktivite modellerini tersine çevirmek için cazip bir fırsat vardır. Bu stratejiyi takiben, aldehitler, uygun nükleofiller ile kovalent aktivasyon yoluyla asilanyon eşdeğerlerine dönüştürülebilirler (Şekil 2.49) (Christmann, 2005).



Şekil 2.49: Asilanyon eşdeğerlerinin üretimi ve reaksiyonları

Birkaç katalizör arasında, tiazolyum tuzları (1) nükleofilik karbenler (2) için öncüler olarak hizmet eder, bunlar da Breslow ara ürünü (4) denen formu oluşturmak üzere aldehitlere (3) saldırabilir. Bu türün bir akseptör aldehit (5) ile 1,2-katılmasına benzoin kondenzasyonu denir. 1970'lerin başında, Stetter ve Schreckenberg bu kavramı konjuge akseptörler (7)'e genişletti. O zamandan sonra, α,β-doymamış karbonil bileşiklerine aldehitlerin 1,4-katılması yaygın olarak Stetter reaksiyonu olarak bilinir hale geldi. Bir prokiral akseptör kullanılırsa, biyolojik olarak aktif moleküllerin sentezinde önemli ara ürünler olan (8) gibi kiral 1,4-dikarbonil bileşikleri elde edilebilir. Hem benzoin kondenzasyonuna hem de Stetter reaksiyonuna stereoselektivite kazandırmak amacıyla son kırk yılda çeşitli kiral katalizörler geliştirilmiştir. Sheehan ve Hunneman'ın asimetrik benzoin kondenzasyonu konusundaki öncü çalışmalarından ilham alan birçok araştırma grubu, kiral heteroazolyum tuzu katalizörlerinin geliştirilmesine dahil olmuştur. Salisilaldehitten türetilen substrat (9)'un karşılık gelen kromanon (10)'a siklizasyonu, molekül içi Stetter reaksiyonlarında katalizör verimliliği için bir ölçüt haline gelmiştir (Şekil 2.50) (Christmann, 2005).



Şekil 2.50: Molekül içi Stetter reaksiyonu

Stetter reaksiyonu, organik kimyada, bir nükleofilik katalizör kullanarak 1,4-katılma reaksiyonu yoluyla karbon-karbon bağları oluşturmak için kullanılan bir reaksiyondur. İlgili 1,2-katılma reaksiyonu, benzoin kondenzasyonu, 1830'lardan beri bilinmesine rağmen, Stetter reaksiyonu 1973 yılına kadar Dr. Hermann Stetter tarafından rapor edilmemiştir. Reaksiyon, sentetik olarak faydalı 1,4-dikarbonil bileşikleri ve aldehitlerden ilgili türevleri ve Michael alıcılarını sentezleyebilmeyi sağlar. Claisen kondenzasyonu yoluyla kolayca elde edilebilen 1,3-dikarbonillerin veya genellikle bir Michael reaksiyonu kullanılarak yapılan 1,5-dikarbonillerin aksine, 1,4-dikarboniller sentezlenmesi zor substratlardır, ancak birkaçı furan ve pirollerin Paal-Knorr sentezi dahil organik dönüşümler için değerli başlangıç malzemeleridir. Stetter reaksiyonu için geleneksel olarak kullanılan katalizörler, tiazolyum tuzları ve siyanür anyonudur, ancak asimetrik Stetter reaksiyonuna yönelik daha yeni

çalışmalar, triazolyum tuzlarının etkili olduğunu göstermiştir. Aldehitin doğal polaritesi, katalizörün aldehide eklenmesiyle tersine çevrildiğinden, karbon merkezini elektrofilik yerine nükleofilik hale getirdiğinden, Stetter reaksiyonu, umpolung kimyasının bir örneğidir.

3. YÖNTEM

3.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Metil Vinil Keton; Alfa Aesar, DMAP; Acros Organıcs, Prolin; Merck, BHMT; Sigma-Aldrich, TEA; Merck, EDCl; Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi. Çözücüler ise; Düzey Lab., Sigma Aldrich ve Merck firmalarından alınmıştır.

3.2. KULLANILAN CİHAZLAR VE GEREÇLER

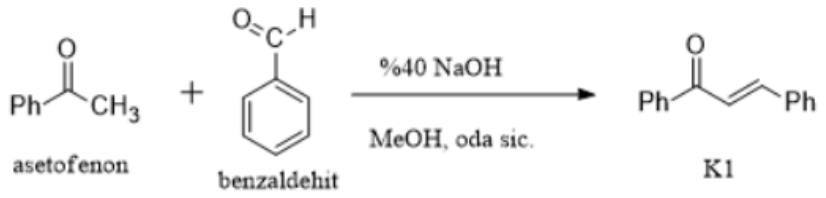
- **UV Lamba:** İnce tabaka kartları üzerindeki noktaların görünür hale getirilmesinde faydalanıldı.
- **BÜCHI Rotavapor R-200 marka döner buharlaştırıcı:** Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında kullanıldı.
- **Buchi Melting Point B-540 marka erime noktası cihazı:** Elde edilen maddelerin erime noktalarının tayininde İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı'ndaki bu 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 (1H-NMR) ve Varian 125 MHz Gemini (13C-NMR) spektrofotometresi:** Nükleer magnetik rezonans (1H-NMR ve 13C-NMR) spektrumları, maddelerin kloroform-D (CDCI3) ve dimetilsülfoksit (DMSO) çözücülerinde çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak alındı. Bahsi geçen analizler İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.
- **Merck, 60F254 Silika Jel Tabaka:** İnce tabaka kromatografisinde (TLC) kullanıldı.

3.3. BAŞLANGIÇ BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

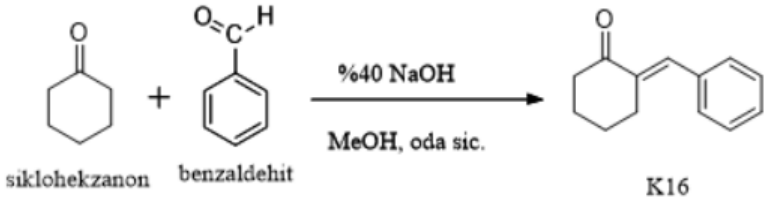
3.3.1. Kalkon Sentezi

Başlangıç ürünü olarak kullanılacak olan kalkonlar daha önceki çalışmalarda sentezlenmiştir. Sadece birkaç tane kalkon başlangıcı bu tez çalışması için sentezlenmiştir. Kalkonların sentez koşulları aşağıdaki şekildedir (Yıldız, 2015):

1 ml asetofenon, 1.5 ml benzaldehit, 2 ml %40'lık NaOH (4 g NaOH alınır ve destile su ile 10 ml'ye tamamlanır) ve 5 ml MeOH karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün Hegzan: EtOAc (9:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Limon sarısı katı ürün oluşur.



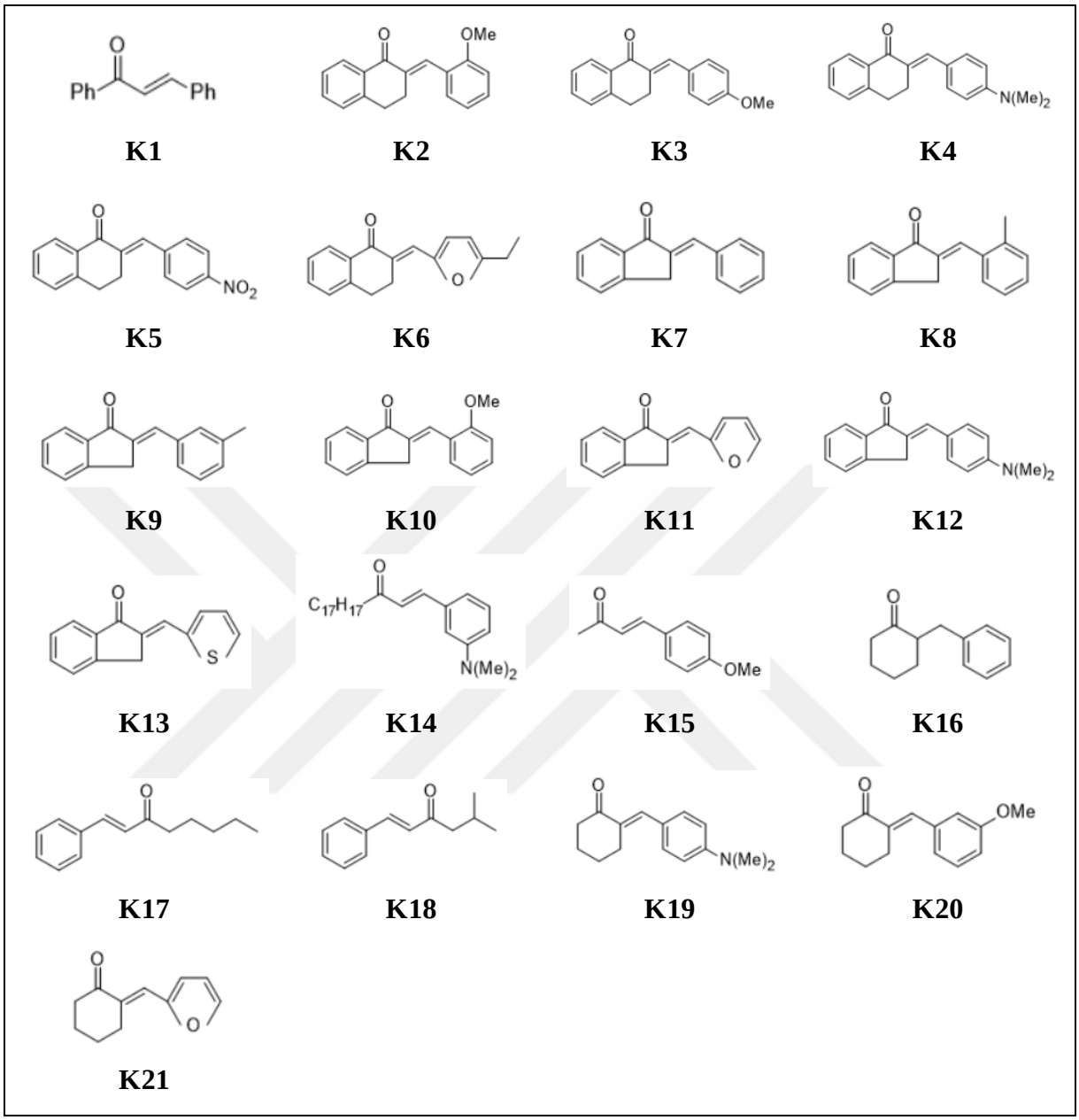
Şekil 3.1: K1 Kalkon Sentezi Reaksiyon şeması



Şekil 3.2: K16 Kalkon Sentezi Reaksiyon şeması

Bütün kalkonların sentez koşulları yukarıda verildiği şekilde yapılmıştır. Kullanılan kalkon türevleri aşağıdaki şekildedir:

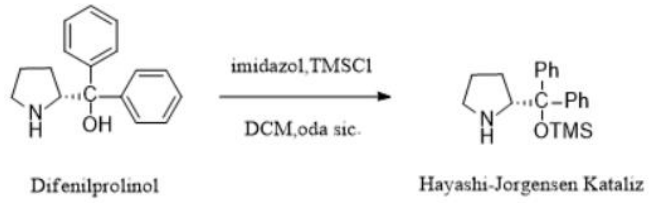
Tablo 3.1: Kullanılan kalkon türevleri



3.3.2. Katalizör Sentezi

Michael reaksiyonlarında sık kullanılan bir katalizör olan Hayashi Jorgensen (HCD-30) katalizörünün sentezlenmesi için farklı yöntemler denenmiştir.

1.YÖNTEM: Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir.

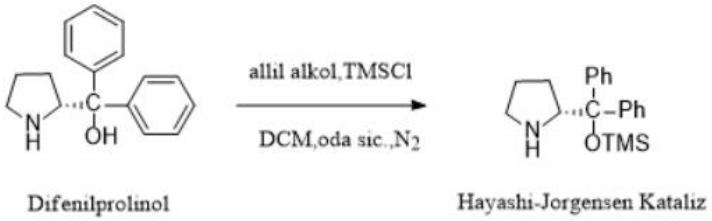


Şekil 3.3: 1.yöntem ile HCD-30 katalizörünün sentezi reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

28.8 mmol difenilprolinol, 86.3 mmol imidazol, 72 mmol TMSCl ve 45 ml DCM karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyona 50 ml eter eklenerek 30 dakika karıştırılır. Daha sonra reaksiyon karışımı destile su ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir (2 kez). Sonra der.NaCl çözeltisi ile 2 kez yıkanır. Daha sonra eter fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur (Szcześniak ve diğ., 2017).

2.YÖNTEM: Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir.



Şekil 3.4: 2.yöntem ile HCD-30 katalizörünün sentezi reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

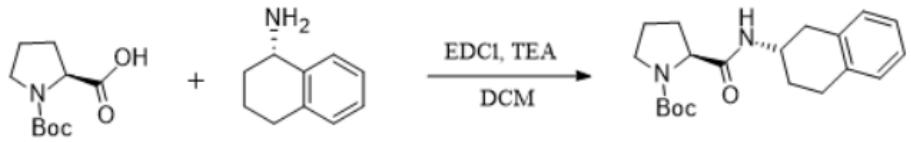
2 mmol difenilprolinol ve 1 eq. allil alkol tek boyunlu şilifli balona konulur. Azot atmosferinde DCM de çözünür. 2.4 mmol (1.2 eq.) TMSCl balona 15 dakika içinde yavaş yavaş damlatılır. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur (Nguyen ve diğ., 2011).

HCD-138 Katalizörünün Sentezi:

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

1.Aşama (Aminin eklenmesi)

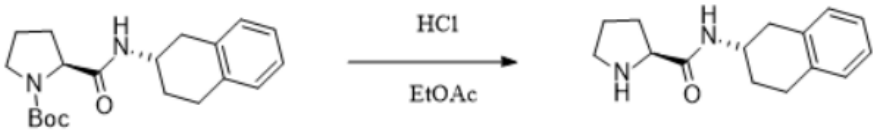
10 mmol Boc-Pr-OH, 12 mmol amin, 12 mmol EDCl, 24 mmol TEA ve 50 ml DCM 0°C'de tek boyunlu şilifli balona eklenir. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; öncelikle vakum yapılır veya evaporatörde uçurulur. Kalıntı, EtOAc ile çözülür ve çözeltiye 1N HCl ile doymuş $NaHCO_3$ eklenerek ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Doymuş NaCl ile de ekstraksiyon yapıldıktan sonra toplanan organik faz alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün yürütücü faz olarak hegzan:EtOAc (9:1) karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır (Tumminakatti ve diğ., 2015).



Şekil 3.5: HCD-138 Katalizörünün Sentezinin 1.aşaması

2.Aşama (Boc Hidrolizi)

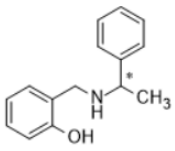
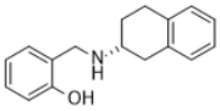
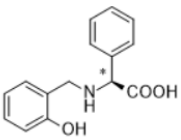
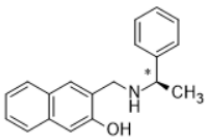
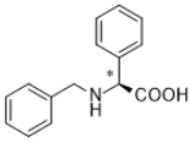
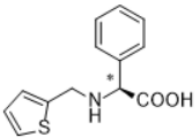
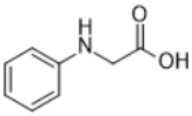
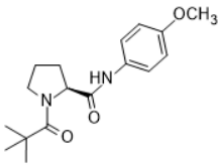
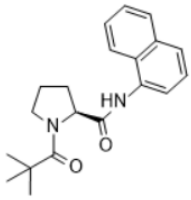
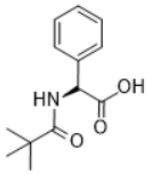
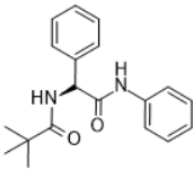
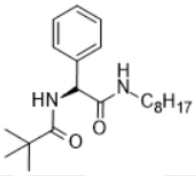
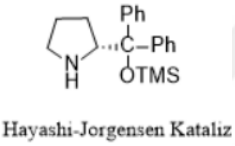
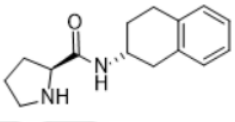
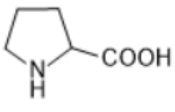
Elde edilen reaksiyon karışımı behere alınır, 5 ml EtOAc eklenip çözülür üzerine 2 ml der. HCl eklenir ve 1 gece karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; öncelikle vakum yapılır veya evaporatörde uçurulur. Kalıntıya 20 ml EtOAc, 5 ml destile su ve 1.1 g Na_2CO_3 eklenir ve 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Daha sonra ayrılan organik faz der.NaCl ile de yıkanarak, ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Ekstraksiyon yapıldıktan sonra toplanan organik faz alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Saf katı kahverengi ürün elde edilir.



Şekil 3.6: HCD-138 Katalizörünün Sentezinin 2.aşaması

Tablo 3.2'de gösterilen KAT-1 – KAT-12 arasındaki katalizörler ise daha önceki yapılan çalışmalarda sentezlenmiştir (Hasdemir ve diğ., 2020) (Yıldız ve Yusufoğlu, 2010).

Tablo 3.2: Kullanılan katalizör türevleri

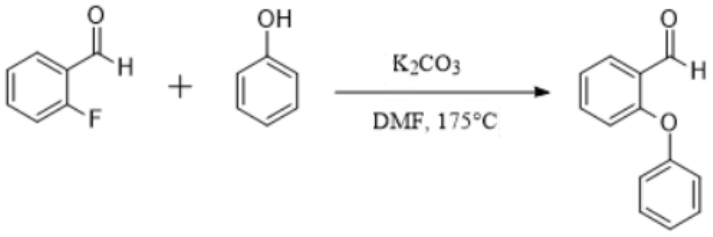
				
KAT-1	**KAT-2**	**KAT-3**	**KAT-4**	**KAT-5**
				
KAT-6	**KAT-7**	**KAT-8**	**KAT-9**	**KAT-10**
				
KAT-11	**KAT-12**	**HCD-30**	**HCD-138**	**Prolin**

3.3.3. Aldehit Sentezi

Öncelikle başlangıç ürünü olarak kullanılacak aldehitler sentezlenmiştir. Başlangıç aldehitlerinin sentezi aşağıdaki şekilde yapılmıştır (Yıldız ve Küçük, 2017) (Yıldız, 2018):

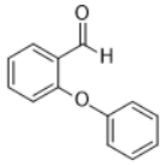
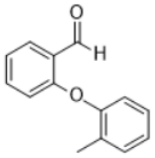
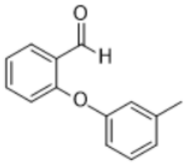
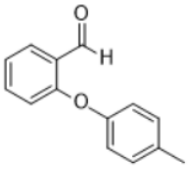
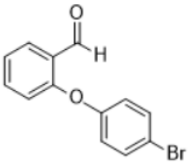
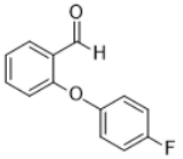
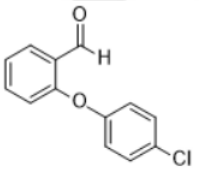
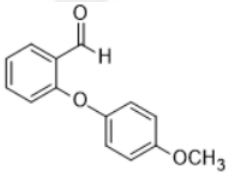
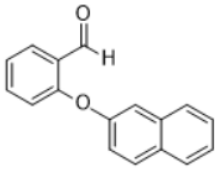
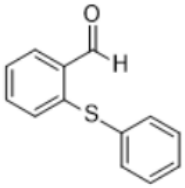
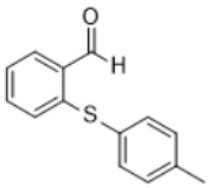
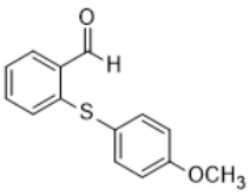
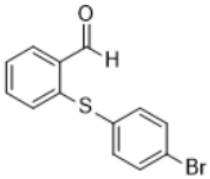
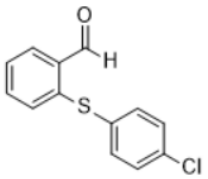
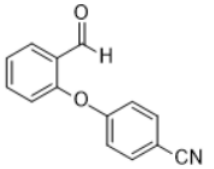
4.03 mmol 2-florobenzaldehit, 4.03 mmol fenol veya tiyofenol türevleri, 4.03 mmol K_2CO_3 ve 10 ml DMF karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. Üzerine reflüks (geri soğutucu) takılır. 2-3 saat boyunca 175°C' de karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur.

Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir:



Şekil 3.7: Başlangıç aldehitinin sentez şeması

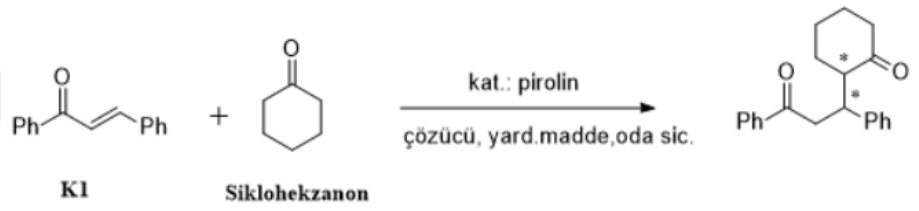
Tablo 3.3: Sentezlenen başlangıç aldehitleri

		
2-fenoksibenzaldehit **(1)**	2-(o-toliloksi)benzaldehit **(2)**	2-(m-toliloksi)benzaldehit **(3)**
		
2-(p-toliloksi)benzaldehit **(4)**	2-(4-bromofenoksi)benzaldehit **(5)**	2-(4-florofenoksi)benzaldehit **(6)**
		
2-(4-klorofenoksi)benzaldehit **(7)**	2-(4-metoksifenoksi)benzaldehit **(8)**	2-(naftalen-2-iloksi)benzaldehit **(9)**
		
2-(feniltio)benzaldehit **(10)**	2-(p-toliltiyo)benzaldehit **(11)**	2-((4-metoksifenil)tio)benzaldehit **(12)**
		
2-((4-bromofenil)tio)benzaldehit **(13)**	2-((4-klorofenil)tio)benzaldehit **(14)**	4-(2-formilfenoksi)benzonitril **(15)**

3.4. MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.4.1. Kalkonlar ile Asimetrik Michael Katılması

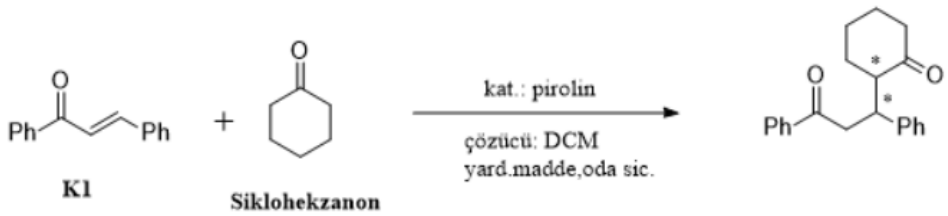
Literatür araştırmalarında, Michael katılmalarında sık kullanıldığı görülen bir kalkon yapısı seçilmiş ve metot geliştirme çalışmaları yapılırken bilinen bir molekülden faydalanılmak istenilmiştir. Sentezlenen K1 kalkonu (sentez yöntemi Bölüm 3.3.1'de verilmiştir) başlangıç olarak kullanılarak asimetrik Michael katılması için metot geliştirme denemeleri yapılmıştır. Katalizör sabit tutularak; yardımcı madde, çözücü, sıcaklık ve katalizör oranı denemeleri yapılmıştır. Daha sonra farklı katalizörlerde geliştirilen metot ile uygulanmıştır. Denemesi yapılan asimetrik sentez reaksiyonu aşağıda görülmektedir.



Şekil 3.8: Kalkonlara Asimetrik katılma genel reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

~0.2 mmol (0.05 g) kalkon, ~1 mmol (0.1 ml) siklohekzanon, ~0.4 mmol (0.05 g) prolin, ~0.4 mmol (0.025 g) yardımcı madde ve çözücü karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 7 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisinde hegzan: etilasetat (9:1) karışımı ile saflaştırılır. Öncelikle yardımcı madde denemesi yapılmıştır:

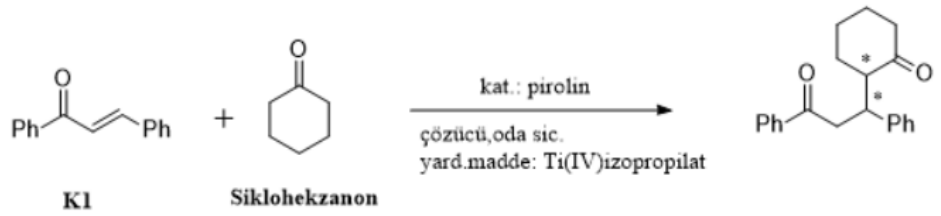


Şekil 3.9: Asimetrik Michael katılmasının yard. madde deneme reaksiyon şeması

Tablo 3.4: Asimetrik Michael katılmasının yard. madde deneme koşulları

Yardımcı Madde Denemeleri					
Yard. Madde	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Başlangıç Maddesi**	**% Verim**	**ee (%)**
Benzimidazol	DCM	25°C	Siklohekzanon	%1	2
TFA	DCM	25°C	Siklohekzanon	%3	1
$FeCl_3$	DCM	25°C	Siklohekzanon	%5	6
$MnCl_2$	DCM	25°C	Siklohekzanon	%1	5
$CoCl_2$	DCM	25°C	Siklohekzanon	%2	1
Ti(IV) izopropilat	DCM	25°C	Siklohekzanon	**%10**	**15**
$Cu(OTf)_2$	DCM	25°C	Siklohekzanon	%5	0

Yardımcı madde denemelerinden alınan sonuçlara göre titanyum(IV)izopropilat ile en iyi verim ve %ee oranı elde edilmiştir. Bu sebeplerle bu yardımcı madde ile ilerleme kararı alınmıştır.



Şekil 3.10: Asimetrik Michael katılmasının çözücü deneme reaksiyon şeması

Tablo 3.5: Asimetrik Michael katılmasının çözücü deneme koşulları

Çözücü Denemeleri					
Yard. Madde	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Başlangıç Maddesi**	**% Verim**	**ee (%)**
Ti(IV) izopropilat	Toluen	25°C	Siklohekzanon	YOK	0
Ti(IV) izopropilat	Eter	25°C	Siklohekzanon	2	1
Ti(IV) izopropilat	DMSO	25°C	Siklohekzanon	9	6
Ti(IV) izopropilat	ACN	25°C	Siklohekzanon	2	5
Ti(IV) izopropilat	**MeOH**	25°C	Siklohekzanon	**22**	**62**
Ti(IV) izopropilat	DMF	25°C	Siklohekzanon	6	7
Ti(IV) izopropilat	Kloroform	25°C	Siklohekzanon	1	1
Ti(IV) izopropilat	Aseton	25°C	Siklohekzanon	2	1
Ti(IV) izopropilat	DCM	25°C	Siklohekzanon	7	6

Çözücü denemelerinden alınan sonuçlara göre MeOH ile en iyi verim ve %ee oranı elde edilmiştir. Bu sebeplerle bu çözücü ile ilerleme kararı alınmıştır.

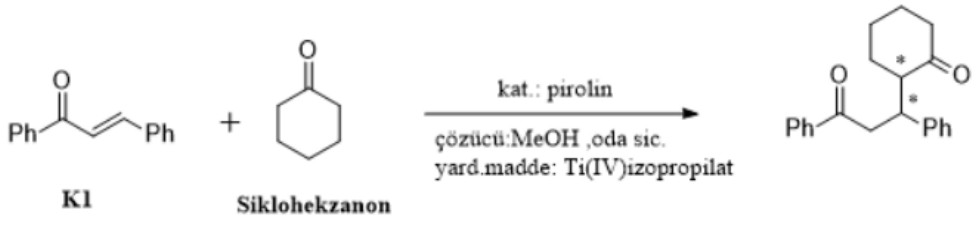
Tablo 3.6: Asimetrik Michael katılmasının sıcaklık deneme koşulları

Sıcaklık Denemeleri					
Yard. Madde	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Başlangıç Maddesi**	**% Verim**	**ee (%)**
Ti(IV) izopropilat	DMSO	80°C	Siklohekzanon	30	20
Ti(IV) izopropilat	DMSO	Oda sıc.	Siklohekzanon	9	6
Ti(IV) izopropilat	MeOH	**65°C**	Siklohekzanon	**50**	**20**
Ti(IV) izopropilat	MeOH	**Oda sıc.**	Siklohekzanon	**22**	**62**
Ti(IV) izopropilat	DCM	40°C	Siklohekzanon	6	-
Ti(IV) izopropilat	DCM	Oda sıc.	Siklohekzanon	7	6

Bu kısma geçildiğinde birkaç çözücü ile sıcaklık denemesi yapılmış ve verimin artıp artmayacağı kontrol edilmiştir. (Sıcaklık çözücülerin kaynama noktasına göre ayarlanmıştır.) DMSO, DCM ve MeOH çözücülerinin sıcaklık ile verim artırma ve %ee yükseltme denemeleri yapılmıştır.

Deneme sonuçları HPLC cihazı ile analizlenmiştir. DCM ile yapılan denemede artan sıcaklık verimi artırmadığı gibi %ee değerinide iyice düşürmüştür. DCM'in kaynama sıcaklığında rasem ürün verdiği görülmüştür. DMSO ile yapılan çalışmalarda ise artan sıcaklığın hem verimi hem de %ee değerini artırdığı yani sıcaklığın bu değerleri aynı şekilde etkilediği görülmüştür.

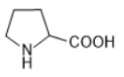
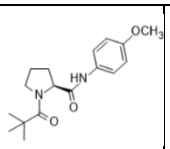
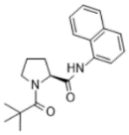
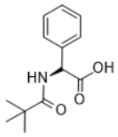
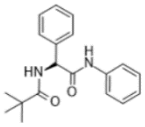
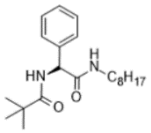
Çözücü denemeleri sonucu karar kılınan MeOH ile yapılan denemelerde ise artan sıcaklığın verim oranında ve %ee değerinde ters bir etki yaptığı görülmüştür. Düşük sıcaklıkta %ee değeri üç kattan fazla artmasına rağmen verim yarı yarıya düşmüştür. Asimetrik sentez çalışmalarında kiralite yani bir enantiyomerin saf bir şekilde elde edilmesi çok önemlidir. Bu sebeple %ee değerinin en iyi olduğu koşul bizim için çok daha önemlidir. Bu sebeple % ee oranı daha iyi elde edilen oda sıcaklığı koşulu ile devam etme kararı alınmıştır.



Şekil 3.11: Asimetrik Michael katılmasının optimum koşullu reaksiyon şeması

Bu süreçten sonra ise; buraya kadar olan bütün denemeler %100 katalizör oranı ile denendiği için katalizör oranını azaltabilmek adına katalizör oran denemeleri yapılmıştır.

Tablo 3.7: Asimetrik Michael katılmasının katalizör ve katalizör oranı deneme koşulları

Kat. Oranı	**% VERİM, % ee**					
	 Prolin	 KAT-8	 KAT-9	 KAT-10	 KAT-11	 KAT-12
% 5	% 0, %0	-	-	-	-	-
% 10	% 0, %0	-	-	-	-	-
% 50	% 2.5, %2	-	-	-	-	-
% 100	% 22, %62	%0, %0	%0, %0	%0, %0	%0, %0	%0, %0

Denemelerimizde; %5, %10, %50 ve %100 katalizör oranları kullanılmıştır. Sadece %100 oranla sonuç veren prolin katalizörü için oran denemesi yapılmıştır.

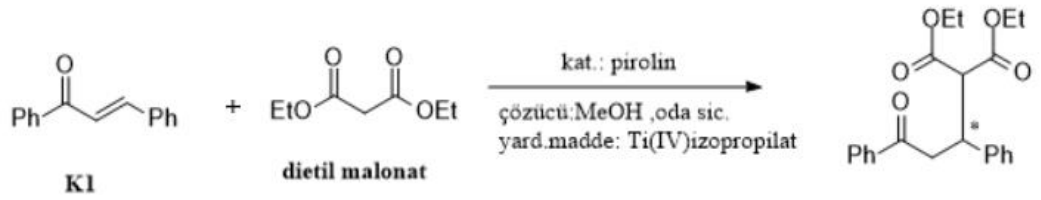
Bu sonuçlardan yola çıkılarak yine analizlere %100 katalizör oranı ile devam etme kararı verilmiştir. Bu verimler GC-MS cihazı ile elde edilmiş verimlerdir.

Prolin katalizörü şimdiye kadarki tüm asimetrik sentez denemelerinde sabit tutulsada farklı katalizörler varlığında nasıl sonuçlar alınacağı merak edilerek birkaç farklı katalizör denemesi yapılmıştır.

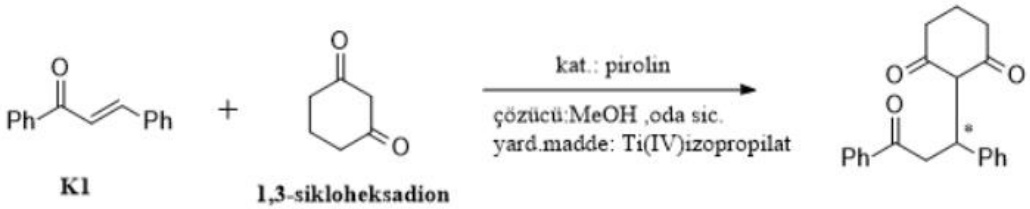
KAT-8, KAT-9, KAT-10, KAT-11 ve KAT-12 kodlu daha önceki farklı çalışmalarda sentezlenmiş olan katalizörler (katalizörlerin sentezi ve yapıları Bölüm 3.3.2'de verilmiştir) denenmiş ve hiçbir sonuç alınamamıştır.

Asimetrik metotun literatürde bilinen K1 kalkonu ile optimum koşulları belirlendikten sonra rasem denemelerine başlanmıştır.

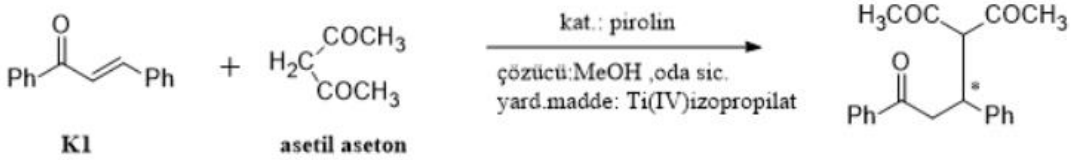
2.YÖNTEM: 1. Yöntem denemelerinde alınan sonuçlardan sonra; başlangıç maddelerinden siklohekzanon yerine farklı başlangıç maddeleri ile deneme yapılması kararı alınmıştır. 1. Yöntemin prosedürü uygulanarak sadece siklohekzanon değiştirilmiştir. Yerine dietil malonat, 1,3-sikloheksadion ve asetilaseton denenmiştir.



Şekil 3.12: Dietil malonat ile asimetrik Michael katılması



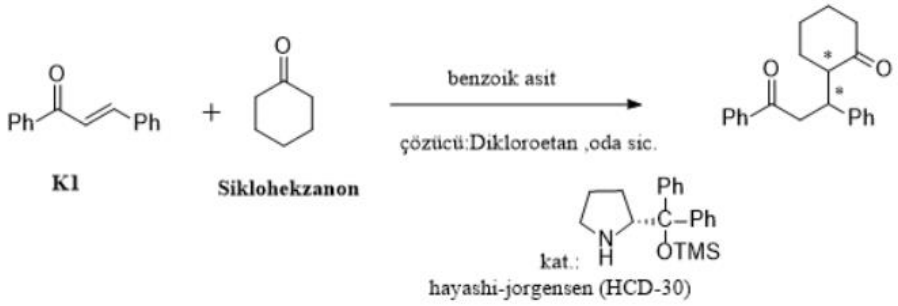
Şekil 3.13: 1,3-sikloheksadion ile asimetrik Michael katılması



Şekil 3.14: Asetilaseton ile asimetrik Michael katılması

Bu başlangıçların üçü ile de hiçbir sonuç alınamamıştır.

3.YÖNTEM: Yukarıda koşul denemeleri yapılan yöntem dışında, Hayashi-Jorgensen katalizörünün Michael katılmasında kullanılan bir yöntemi de uygulanmıştır. Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir.



Şekil 3.15: 3. Yöntem ile asimetrik Michael reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

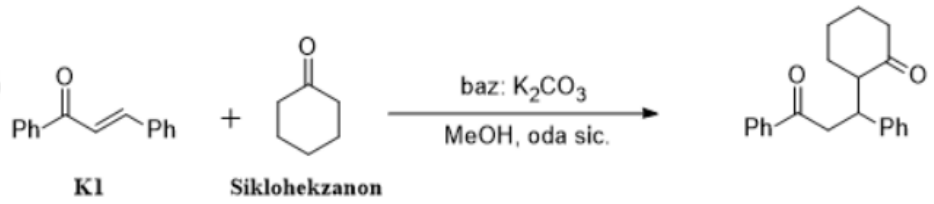
1 mmol kalkon, 1 mmol siklohekzanon, 0.3 eq. benzoik asit, % 30 mol katalizör (sentezlenen Hayashi-Jorgensen katalizörü (HCD-30)) ve çözücü karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur (Bhanja ve diğ., 2012).

Reaksiyondan sonuç alınamamıştır.

3.4.2. Kalkonlar ile Rasem Michael Katılması

Rasem ürünleri elde etmek için birçok farklı yöntem denenmiştir.

1.YÖNTEM: Bunların ilki daha önceki yüksek lisans tez çalışmamızda yapılan koşul denemeleri sonucu iyi sonuçlar alınan; K_2CO_3 varlığında MeOH ile oda sıcaklığında gerçekleştirilen metot kullanılmıştır. Başlangıç maddeleri olarak orijinal kalkonlar kullanılacaktır. Rasem sentez mekanizması aşağıda verilmiştir (Can ve Yusufoğlu, 2017).



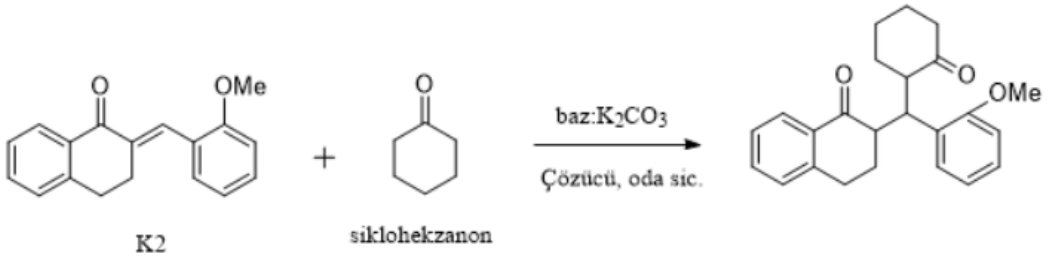
Şekil 3.16: 1.Yöntem ile Rasem Michael katılmasının reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

0.02 g kalkon, 0.02 ml siklohekzanon, 0.01 g K_2CO_3 ve çözücü karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisinde Hegzan: Etilasetat (9:1) karışımı ile saflaştırılır. Sadece Şekil 3.16' da gösterilen yapı rasem olarak olarak sentezlenebilmiştir.

Farklı kalkonlarla yapılan rasem denemeler sonucu; bazılarının hiç reaksiyona girmediği, bazılarının ise reaksiyon sonucu farklı bir alkene dönüştüğü görülmüştür. Bazın daha kuvvetli olması gerektiği düşünülerek aynı çözücü ve sıcaklıkta %40'lık NaOH ile reaksiyon

tekrarlanmıştır. Yine reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür. Bu sebeplerle rasem denemeler içinde koşul denemeleri yapılmaya karar verilmiştir. Bir adet kalkon seçilip ona koşul denemelerinin uygulanması düşünülmüştür. İlk olarak K_2CO_3 varlığında çözücü denemeleri yapılmıştır.



Şekil 3.17: 1. Yöntem ile Rasem Michael çözücü denemesi reaksiyon şeması

Şekil 3.17'de gösterilen K2 nolu kalkon ile yapılan çözücü denemelerinde;

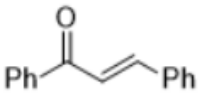
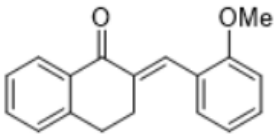
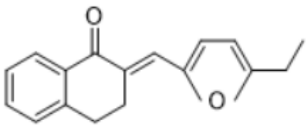
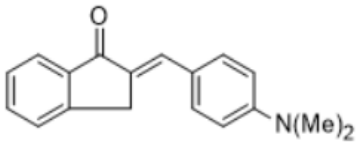
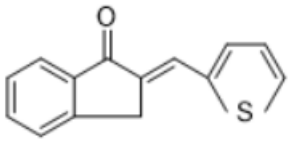
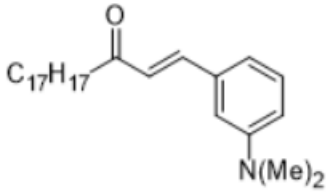
- DMSO -MeOH -DMF -Kloroform -Aseton -DMSO:H_2O (8:2) -DCM -Toluen -Etanol -Hegzan

Çözücüleri kullanılmış olunup MeOH ve DMSO ile sonuç alınmış, fakat çok düşük verimlerde elde edilmiş ve istenilen ürün olup olmadığı çok anlaşılamamıştır. Yine de bu iki çözücü koşulunda bu sefer baz değiştirilerek % 40'lık NaOH kullanılarak reaksiyon denemelerine devam edilmiştir. Fakat sonuç elde edilememiştir. Daha sonra yine baz olarak K_2CO_3 kullanılarak MeOH varlığında 65°C'de, DMSO varlığında ise 80°C'de (çözücülerin kendi kaynama sıcaklıklarında) reaksiyon tekrarlanmış ve yine hiçbir sonuç alınamamıştır.

Rasem deneme çalışmalarımızda kullandığımız bu metot ile iyi sonuçlar alınamayınca koşul ve farklı metot denemeleri yapılmıştır.

1.Yöntem ile denenen kalkonlar aşağıda verilmiştir:

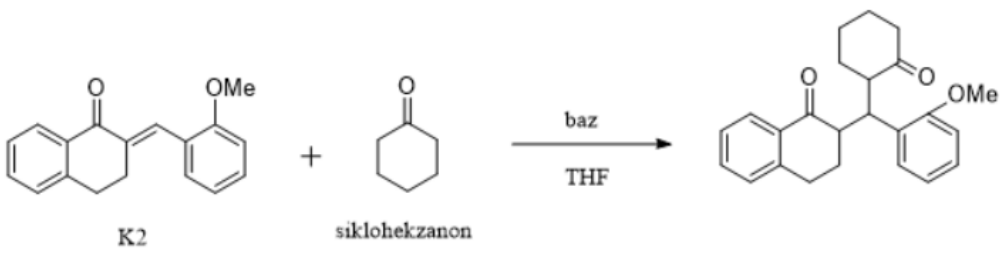
Tablo 3.8: 1. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar

 K1	 K2	 K6
Verim: % 20	Verim: % 15	Verim: % 0
 K12	 K13	 K14
Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0

2.YÖNTEM: Öncelikle yöntemler arasındaki farkı ve yöntemin işlevselliğini daha iyi anlamak adına başlangıç olarak yine K2 yapısı seçilmiştir. Bu başlangıç kalkonu kullanılarak NaH ve Sodyum Tert Butilat gibi farklı bazlar ile deneme yapılmıştır. Yöntem aşağıdaki şekilde verilmiştir.

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

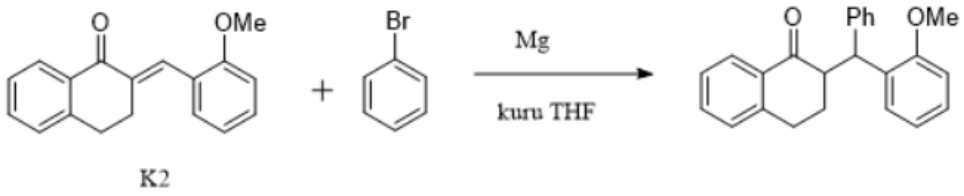
0.015 g kalkon, 0.03 ml siklohekzanon, 0.1 mmol (0.0024 g) NaH ve 15 ml THF karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur.



Şekil 3.18: 2. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması

Bu yöntem ile de istenilen sonuçlar alınamayınca farklı yöntemler denenmiştir.

3.YÖNTEM: Michael katılma reaksiyonlarında sık kullanılan bir yöntem olan Grignard yönteminin denenmesine karar verilmiştir. Yöntem aşağıdaki şekilde verilmiştir.



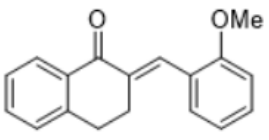
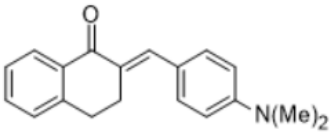
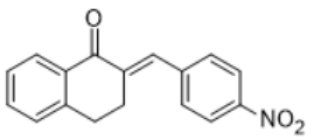
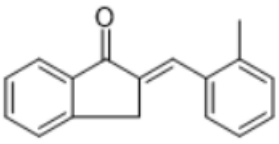
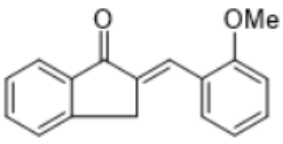
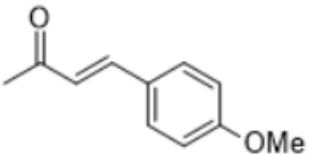
Şekil 3.19: 3. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması

Aynı başlangıç kalkonuna bu metot denenmiştir. Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

Öncelikle Grignard Reaktifini elde etmek için; Azot atmosferi altında kuru bir balona 4.9 mmol Mg üzerine 8 ml kuru THF içindeki 4.3 mmol p-bromo benzen ilave edilir. Karışım reflüks altında yaklaşık 1 saat 110°C'de ısıtılır. Sonra soğutulur. Bu grignard reaktifi kuru THF de çözünmüş 4.3 mmol kalkon bilesiği üzerine 0°C'de eklenir. Reaksiyon karıştırılır ve TLC ile kontrol edilerek reaksiyon tamamlandıysa, NH_4Cl çözeltisi ile reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon karışımı destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Düşük verim elde edilmiştir.

3.Yöntem ile denenen kalkonlar aşağıda verilmiştir:

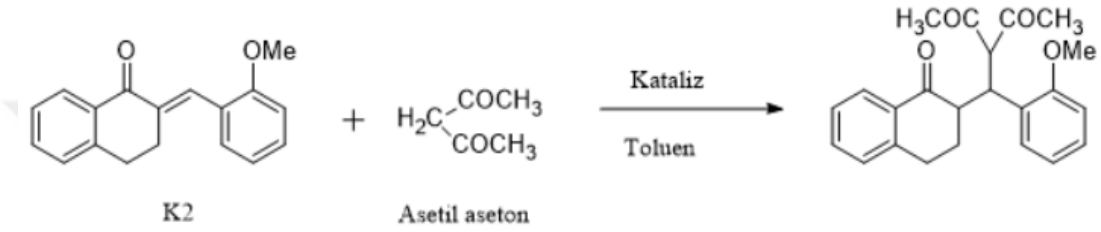
Tablo 3.9: 3. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar

		
K2	K4	K5
Verim: % 10	Verim: % 0	Verim: % 0
		
K8	K10	K15

Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0

Daha sonra aynı metot farklı kalkon türevlerine de uygulanmıştır. Ve bu kalkonların hiç sonuç vermediği görülmüştür. Yani bu metotun farklı türevlere uygulanabilirliği olmadığı görülmüştür. Bu sebeple farklı yöntem araştırmasına devam edilmiştir.

4.YÖNTEM: Farklı bir Michael donorü kullanılmasına karar verilmiş ve yeni bir metot denenmiştir.



Şekil 3.20: 4. yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

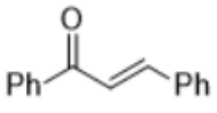
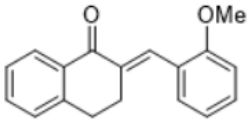
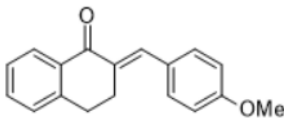
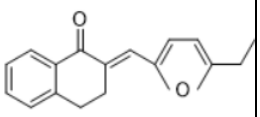
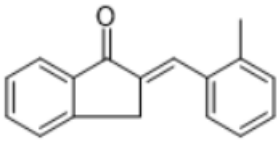
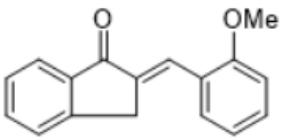
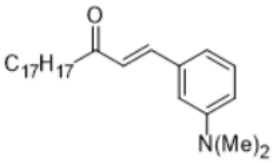
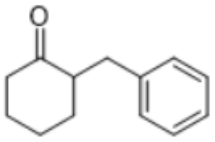
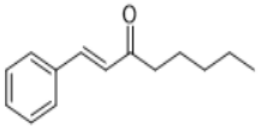
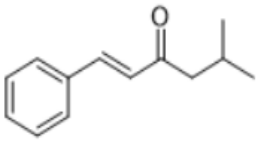
1 mmol kalkon, 1.5 mmol asetil aseton, % 15 mol katalizör (metal tuzu) ve 1.5 ml Toluen karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur (Yang ve diğ., 2010).

Kataliz olarak birkaç farklı deneme yapılmıştır: TFA, Cu(II)triflorometansülfonat, $FeCl_3.6H_2O$ ve Ti(IV)izopropilat.

Bu yöntemde en iyi sonuç Fe kompleksi ile alınmıştır. Farklı kalkonlara uygulanmıştır ve bazıları ile çok düşük verimli sonuçlar elde edilirken bazıları ile hiç sonuç elde edilememiştir. Oda sıcaklığında gerçekleşen bu reaksiyon Grignard Reaksiyonuna göre çok daha kullanışlı ve kolaydır.

4.Yöntem ile kullanılan kalkonlar aşağıda verilmiştir.

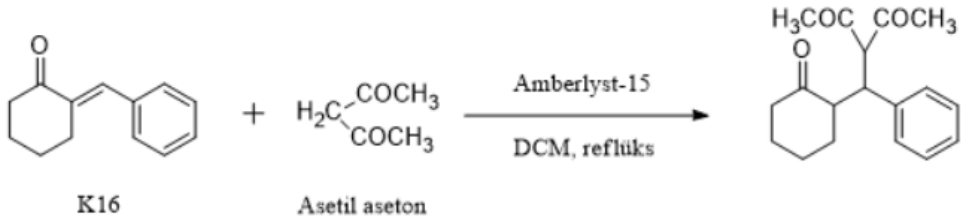
Tablo 3.10: 4. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar

			
K1	K2	K3	K6
Verim: % 12	Verim: % 15	Verim: % 10	Verim: % 5
			
K8	K10	K14	K16
Verim: % 10	Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0
			
K17	K18		
Verim: % 0	Verim: % 0		

Daha sonra elde edilen ürün HNMR'a verilmiştir. İstenilen ürünün oluşmadığı anlaşılmıştır.

Bu yöntemin ek olarak prolin eklenerek asimetrik denemesi de yapılmıştır. Sonuç alınamamıştır.

5.YÖNTEM: Daha sonra asetil aseton sabit tutularak farklı bir yöntem denenmiştir. Bu yöntemin şeması aşağıdaki şekildedir.



K16 Asetil aseton

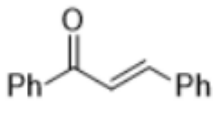
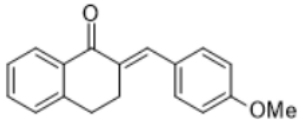
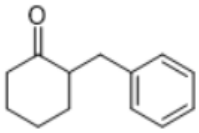
Şekil 3.21: 5. Yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması

Genel olarak sentez koşulları şu şekildedir:

2 eq. kalkon, 1 eq. asetil aseton, % 10 eq. amberlyst-15 ve 1.5 ml DCM karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 3 saat boyunca ısıtılarak reflüks yapılır ve karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur.

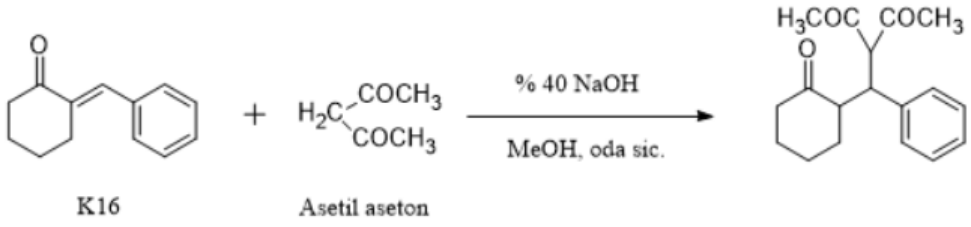
5.Yöntem ile denenen kalkonlar aşağıda verilmiştir:

Tablo 3.11: 5. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar

		
K1	K3	K16
Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0

Bu yöntemden de sonuç alınamamıştır.

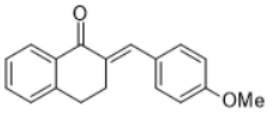
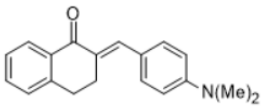
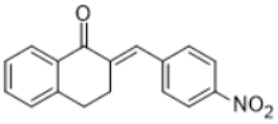
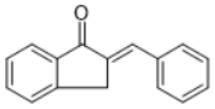
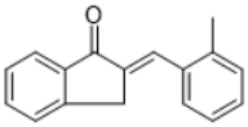
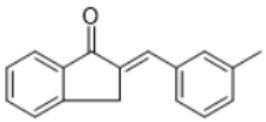
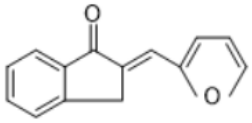
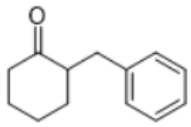
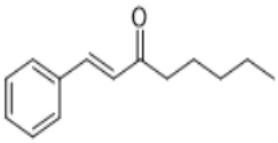
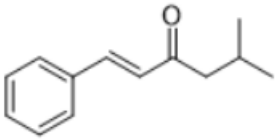
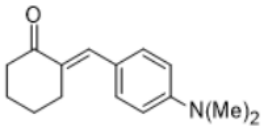
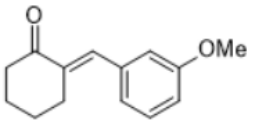
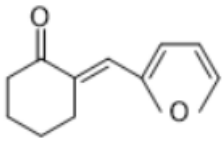
6.YÖNTEM: Bölüm 3.3.1'de verilen kalkon sentezi için kullanılan metot denenmiş. Öncelikle K16 kalkonu asetil aseton ile baz olarak %40'lık NaOH ve çözücü olarak MeOH varlığında reaksiyona sokulmuş fakat yine istenilen souçlar elde edilememiştir.



Şekil 3.22: 6. Yöntem ile rasem Michael denemesi reaksiyon şeması

6.Yöntem ile denenen kalkonlar aşağıda verilmiştir:

Tablo 3.12: 6. Yöntem için farklı kalkonlar ile alınan sonuçlar

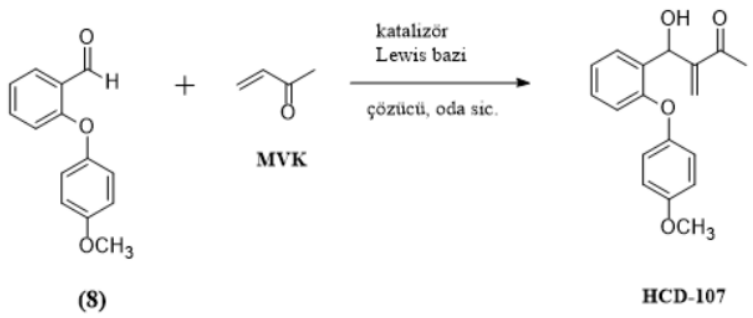
			
K3	K4	K5	K7
Verim: % 5	Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0
			
K8	K9	K11	K16
Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0
			
K17	K18	K19	K20
Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0	Verim: % 0
			
K21			
Verim: % 0			

Kalkonlara rasem ve asimetrik Michael katılmasından iyi sonuçlar elde edilemeyince; kalkonlardan vazgeçilip farklı Michael donör ve akseptörleri arayışına gidilmiştir. Tabiki bu da tamamen farklı yöntemler denemek ve yeniden metot geliştirmek anlamına gelmektedir. Bu şekilde yola çıkarak Bölüm 3.3.3'de sentezi yapılan aldehitler ile Bayliss Hillman ve Stetter reaksiyonları denenmiştir. Metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır.

3.4.3. Bayliss Hillman Reaksiyonu ile Michael Katılma Ürünlerinin Sentezi

Öncelikle Bölüm 3.3.3'de gösterilen aldehitlerden biri başlangıç olarak seçilerek, Michael katılma reaksiyonunun bir çeşidi olan Bayliss Hillman reaksiyonu için metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Aldehit olarak denemelerde kullanılmak üzere **(8)** nolu aldehit (2-(4-metoksifenoksi)benzaldehit) seçilmiştir.

Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir:

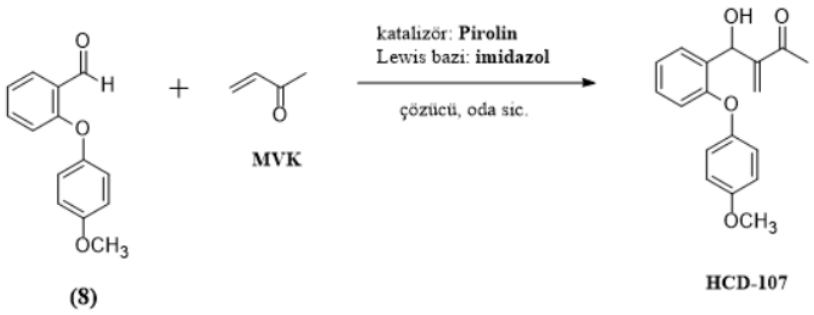


Şekil 3.23: Bayliss Hillman Genel Reaksiyon Mekanizması

Sentez koşulları genel olarak şu şekildedir:

1 eq. aldehit, 3 eq. MVK, 0.3 eq. katalizör, 0.3 eq. Lewis bazı ve çözücü karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 4 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisinde Hegzan: Etilasetat (9:1) karışımı ile saflaştırılır (Shi ve diğ., 2002).

Genel koşullardaki miktarlar aynı kalmak koşulu ile; çözücü, Lewis bazı ve katalizör, katalizör, sıcaklık ve süre denemeleri yapılmıştır. Yapılan denemeler HPLC ile kontrol edildiğinde yeni ürünlerin kiral ürünler olduğu görülmüştür. Bu yüzden sadece verim artırma çalışmaları değil bunlara ek olarak %ee (enantiyomerik fazlalık) artırmaya yönelik de çalışmalar yapılmıştır. Tüm yapılan çalışmalar aşağıdaki şekilde tablolarda verilmiştir:

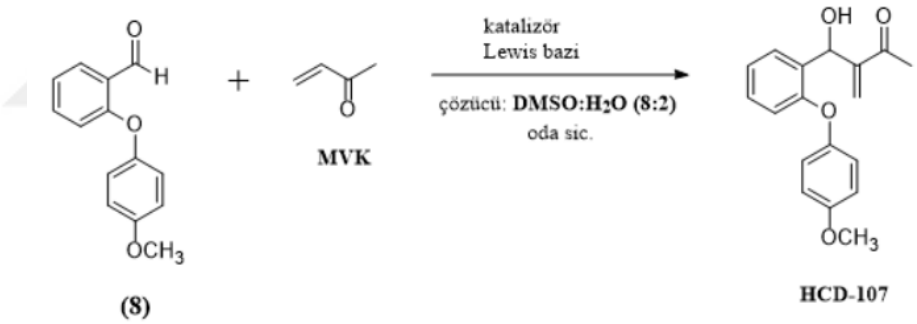


Şekil 3.24: Bayliss Hillman Çözücü denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.13: Bayliss Hillman Çözücü Denemeleri

Çözücü Denemeleri							
Madde	**Katalizör**	**Lewis bazı**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**	**%ee**
(8)	Pirolin	İmidazol	MeOH	Oda Sıc.	4 gün	51	2
(8)	Pirolin	İmidazol	DMSO	Oda Sıc.	4 gün	54	23
(8)	Pirolin	İmidazol	DMF	Oda Sıc.	4 gün	22	12
(8)	Pirolin	İmidazol	Etilenglikoldimetil eter	Oda Sıc.	4 gün	0	8
(8)	Pirolin	İmidazol	Toluen	Oda Sıc.	4 gün	0	13
(8)	Pirolin	İmidazol	Hegzan	Oda Sıc.	4 gün	58	9
(8)	Pirolin	İmidazol	EtOAc	Oda Sıc.	4 gün	4	8
(8)	Pirolin	İmidazol	DCM	Oda Sıc.	4 gün	24	14
(8)	Pirolin	İmidazol	THF	Oda Sıc.	4 gün	15	20
(8)	Pirolin	İmidazol	**DMSO:H_2O (8:2)**	Oda Sıc.	4 gün	**64**	**20**
(8)	Pirolin	İmidazol	Kloroform	Oda Sıc.	4 gün	18	14
(8)	Pirolin	İmidazol	Dioxan	Oda Sıc.	4 gün	22	5

Çözücü Denemelerinden alınan sonuçlara göre DMSO:H_2O (8:2) ile en iyi verim ve %ee oranı elde edilmiştir. Bu sebeplerle bu çözücü ile ilerleme kararı alınmıştır.

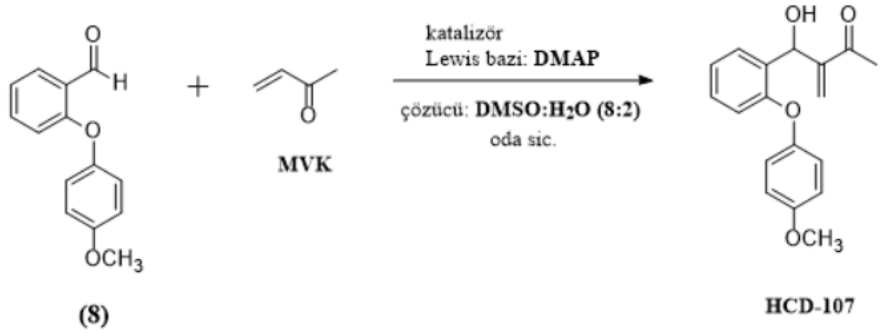


Şekil 3.25: Bayliss Hillman Katalizör+Lewis Bazı Denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.14: Bayliss Hillman Katalizör+Lewis Bazı Denemeleri

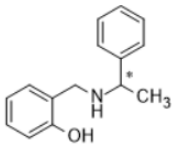
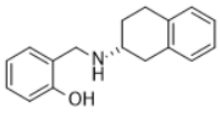
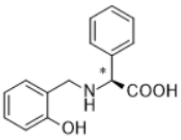
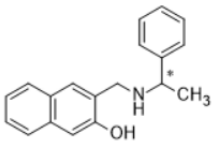
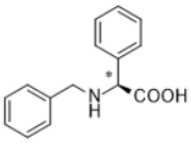
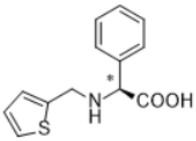
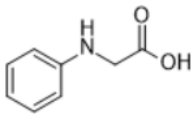
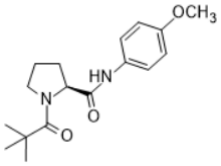
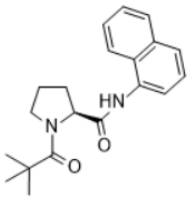
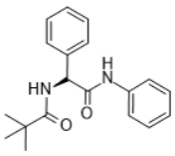
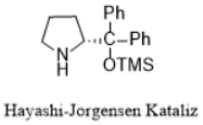
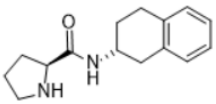
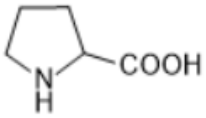
Lewis bazı + Katalizör Denemeleri						
Madde	**Katalizör + Lewis bazı**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**	**%ee**
(8)	**DMAP + Pirolin**	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	**71**	**32**
(8)	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	5	24
(8)	PPh_3 + p-Nitrofenol	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	25	4
(8)	PPh_3 + p-Nitrofenol + Pirolin	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	46	34
(8)	DBU	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	0	-
(8)	DBU + Pirolin	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	4 gün	1	-

Yapılan Lewis bazı + katalizör kombinasyonu denemelerinde ise; DMAP + pirolinin en iyi sonuçları verdiği görülmüştür. (DMAP: 4-Dimetilaminopiridin) (DBU: 1,8-Diazabisiklo [5.4.0]undek-7-en)



Şekil 3.26: Bayliss Hillman Katalizör Denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.15: Bayliss Hillman Katalizör Denemeleri

				
KAT-1	**KAT-2**	**KAT-3**	**KAT-4**	**KAT-5**
Verim: %0	Verim: %0	Verim: %0	Verim: %0	Verim: %4
% ee: %4	% ee: %6	% ee: %4	% ee: %4	% ee: %2
				
KAT-6	**KAT-7**	**KAT-8**	**KAT-9**	**KAT-11**
Verim: %1	Verim: %15	Verim: %6	Verim: %10	Verim: %9
% ee: %4	% ee: %8	% ee: %8	% ee: %10	% ee: %6
				
HCD-30	**HCD-138**	**Prolin**		
Verim: %0	Verim: %48	**Verim: %71**		
% ee: %0	% ee: %28	**% ee: %32**		

Daha sonra Lewis bazı (DMAP) ve çözücü (DMSO:H_2O (8:2)) sabit tutulup 4 gün boyunca oda sıcaklığında farklı katalizörler ile denemeler yapılmıştır. Kullanılan katalizörler daha önceden başka çalışmalarda sentezlenmiş olup (Bölüm 3.3.2'de bilgileri verilmiştir), bu tez çalışmasında sadece HCD-30 ve HCD-138 numaralı katalizörler (Bölüm 3.3.2'de sentezi verilmiştir) sentezlenmiştir. Ve hiçbir katalizör deneme sonucu prolin ile alınan sonuçlara ulaşamamıştır.

Tablo 3.16: Bayliss Hillman Sıcaklık Denemeleri

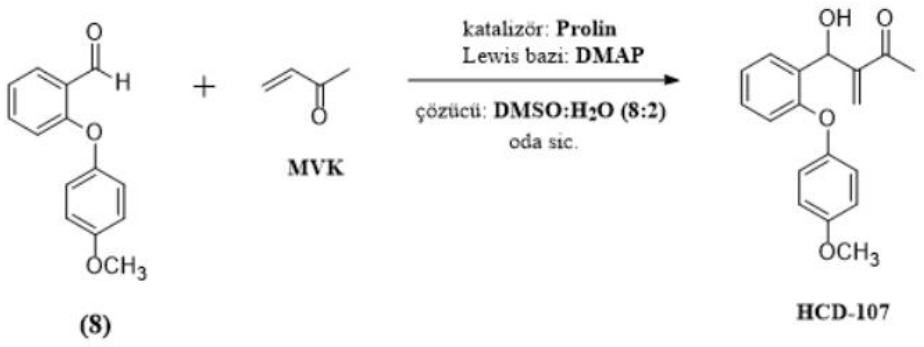
Sıcaklık Denemeleri							
Madde	**Katalizör**	**Lewis bazı**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**	**%ee**
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	50ºC	3 saat	17	20
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	50ºC	5 saat	22	15
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	50ºC	10 saat	67	10
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	80ºC	3 saat	34	8
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	80ºC	5 saat	41	28
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	80ºC	10 saat	38	8
(8)	**Pirolin**	**DMAP**	**DMSO:H_2O (8:2)**	**Oda sıc.**	**4 gün**	**71**	**32**

Yapılan sıcaklık denemelerinde ise sıcaklık arttıkça %ee oranının düşmesi ve uzun zaman yüksek sıcaklık ile muamele edildiğinde ise verimin de düştüğü görülmüştür. HPLC de analizlendiğinde verimin düşme sebebinin sıcaklık artışının rasemleşmeyi arttırmış olması olduğu görülmüştür.

Tablo 3.17: Bayliss Hillman Süre Denemeleri

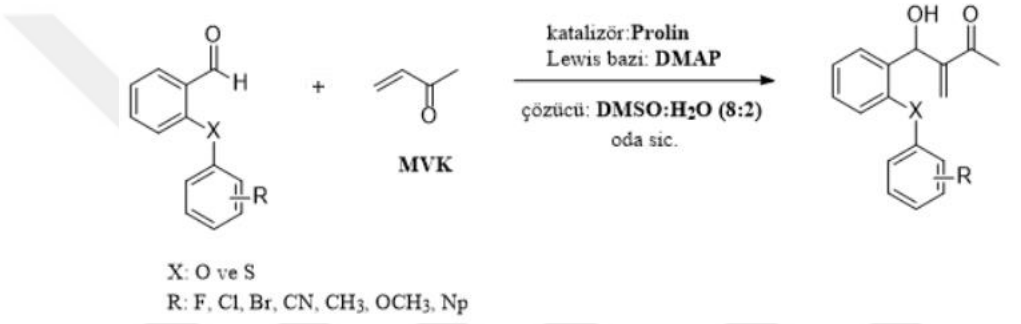
Süre Denemeleri							
Madde	**Katalizör**	**Lewis bazı**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**	**%ee**
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	3 saat	7	10
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	5 saat	7	10
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	1.gün	39	20
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	2.gün	57	22
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	3.gün	66	28
(8)	**Pirolin**	**DMAP**	**DMSO:H_2O (8:2)**	**Oda sıc.**	**4.gün**	**71**	**32**
(8)	Pirolin	DMAP	DMSO:H_2O (8:2)	Oda sıc.	10.gün	52	25

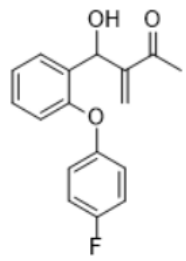
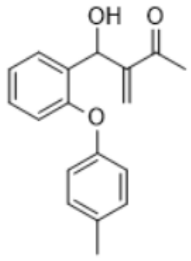
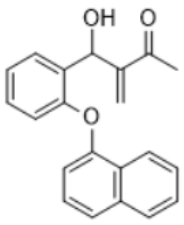
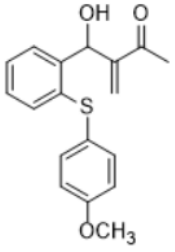
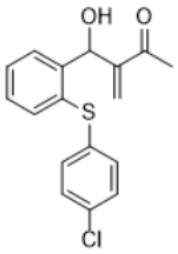
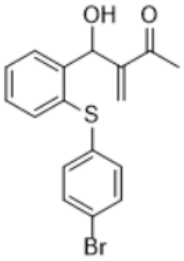
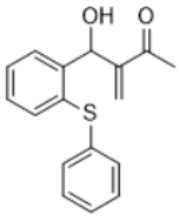
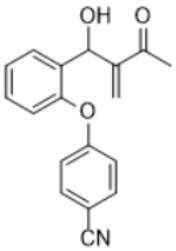
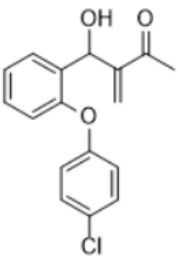
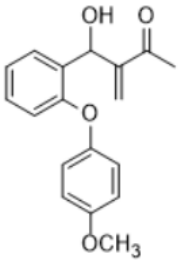
Sıcaklık denemesinden alınan sonucun benzeri bir sonuç, uzun süreler reaksiyon devam ettiğinde de (10.günde) görülmüştür.



Şekil 3.27: Bayliss Hillman optimum koşulların reaksiyon şeması

Tablo 3.18: Bayliss Hillman ürünlerinin genel sentez şeması ve sonuçları



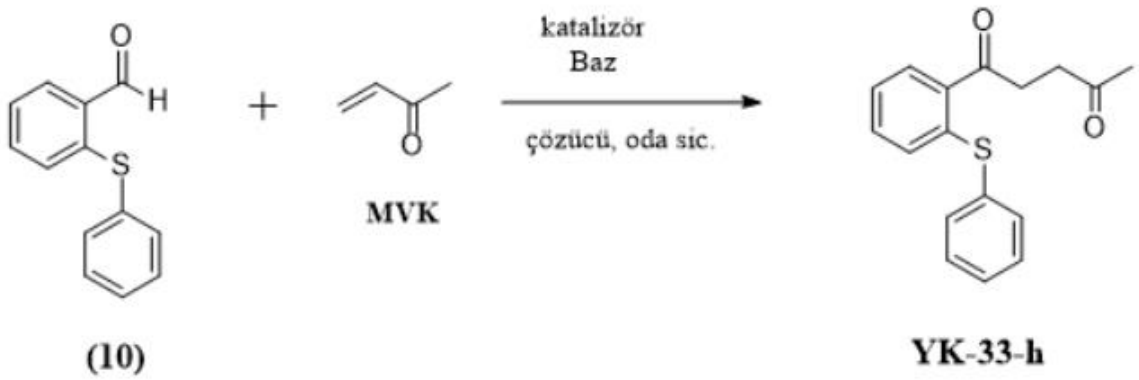
				
HCD-82	**HCD-83**	**HCD-84**	**HCD-85**	**HCD-86**
% Verim: 66.40	% Verim: 85.00	% Verim: 64.36	% Verim: 41.18	% Verim: 56.22
% ee: % 33	% ee: % 0	% ee: % 59	% ee: % 1	% ee: % 10
				
HCD-87	**HCD-91**	**HCD-93**	**HCD-94**	**HCD-107**
% Verim: 54.00	% Verim: 64.45	% Verim: 90.14	% Verim: 67.25	% Verim: 71.13
% ee: %18	% ee: % 3	% ee: % 30	% ee: %52	% ee: % 32

Reaksiyon süresi kullanılan başlangıç aldehitlerine göre ufak tefek farklılıklar göstermektedir.

3.4.4. Stetter Reaksiyonu ile Michael Katılma Ürünlerinin Sentezi

Öncelikle Bölüm 3.3.3'de gösterilen aldehitlerden biri başlangıç olarak seçilerek, Michael katılma reaksiyonunun bir çeşidi olan Stetter reaksiyonu için metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Aldehit olarak denemelerde kullanılmak üzere **(10)** nolu aldehit (2-(feniltio)benzaldehit) seçilmiştir.

Reaksiyon şeması aşağıdaki şekildedir:

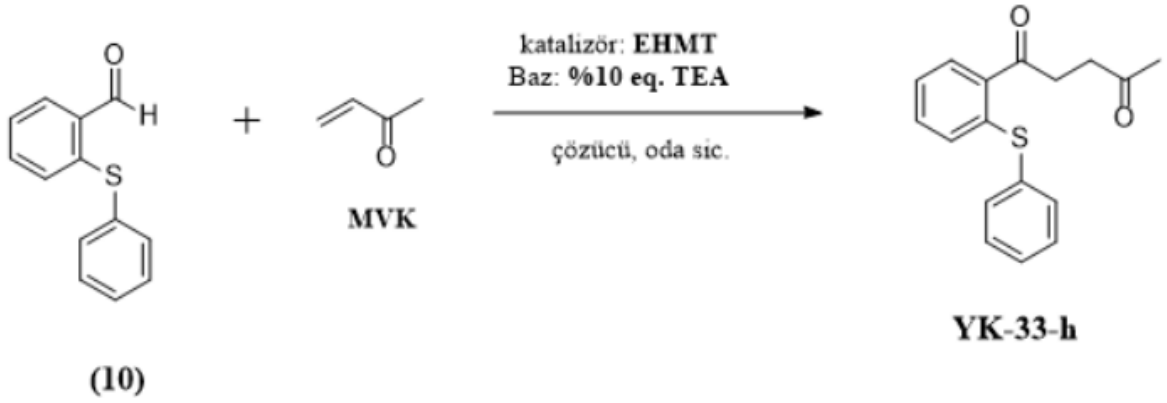


Şekil 3.28: (2-(feniltio)benzaldehit)'in Stetter Reaksiyon

Sentez koşulları genel olarak şu şekildedir:

1 eq. aldehit, 2.5-3 eq. MVK, 0.3 eq. katalizör, 2.5-3 eq. baz ve çözücü karışımı tek boyunlu şilifli balona konulur. 1 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyonun bitip bitmediği TLC (ince tabaka) ile kontrol edilir. Bitmişse; reaksiyon destile su ve DCM (diklormetan) ile ayırma hunisine alınır ve ekstrakte edilir. Daha sonra DCM fazı alınarak erlende Na_2SO_4 ile kurutulur, süzülür ve evaporatörde uçurulur. Kalan ürün kolon kromatografisinde Hegzan: Etilasetat (9:1) karışımı ile saflaştırılır (Hall ve diğ., 2007).

Genel koşullardaki miktarlar aynı kalmak koşulu ile; çözücü, baz, katalizör ve süre denemeleri yapılmıştır. Yapılan denemeler GC-MS cihazı ile kontrol edilerek, en yüksek verim elde edilen koşula ulaşılmaya çalışılmıştır. Tüm yapılan çalışmalar aşağıdaki şekilde tablolarda verilmiştir:

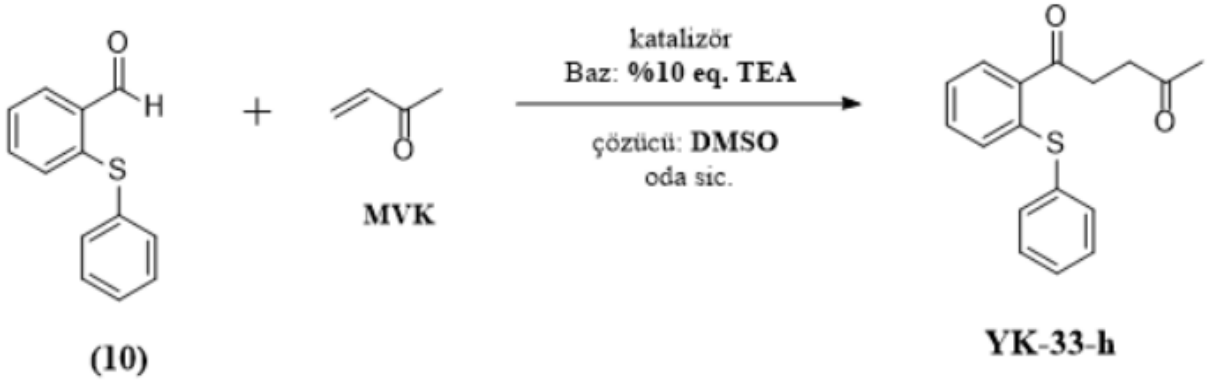


Şekil 3.29: Stetter çözücü denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.19: Stetter Çözücü Denemeleri

Çözücü Denemeleri						
Madde	**Katalizör**	**Baz**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	DMF	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	t-BuOH	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	**DMSO**	Oda Sıc.	1 gün	**45**
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	DMSO:H_2O (8:2)	Oda Sıc.	1 gün	29
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	THF	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	EHMT	%10 eq. TEA	EtOH	Oda Sıc.	1 gün	2

Çözücü denemeleri; katalizör olarak 3-Et-5-(2-hidroksietil)-4-metil tiazolyum bromür (EHMT), baz olarak %10 eq. TEA varlığında 1 gün oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu GC-MS'de reaksiyon kontrol edilmiştir. En iyi dönüşümün DMSO ile olduğu görülmüştür.



Şekil 3.30: Stetter katalizör denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.20: Stetter Katalizör Ve Katalizör Oran Denemeleri

Katalizör Ve Katalizör Oran Denemeleri						
Madde	**Katalizör**	**Baz**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**
(10)	(%30 eq.) **BHMT**	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	**91**
(10)	(%10 eq.) BHMT	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	80
(10)	(%10 eq.) EMİ	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	5
(10)	(%10 eq.) Bu-MeİF$_4$	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	(%10 eq.) BMİF$_6$	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	(%10 eq.) EHMT	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	45
(10)	(%30 eq.) EHMT	%10 eq. TEA	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	60

BHMT: 3-Benzil-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazolyum klorür

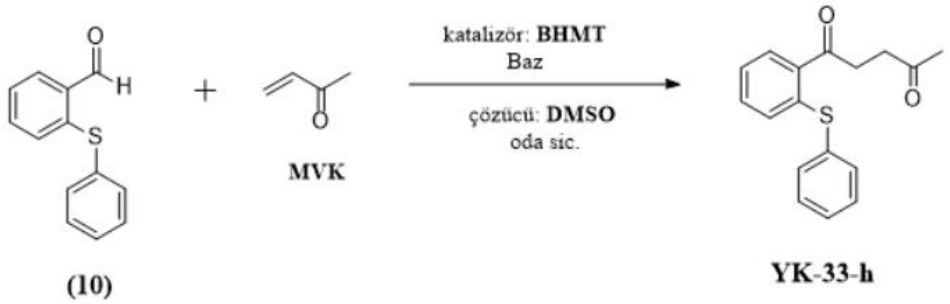
EMİ: 1-Et-3-Me-İmidazolyum klorür

Bu-MeİF$_4$: 1-Bu-3-Me-imidazolyum tetrafloroborat

BMİF$_6$: 1-Bu-3-Me-imidazolyum heksaflorofosfat

Katalizör denemelerinden en iyi verim alınan %10 eq. BHMT ile %10 eq. EHMT katalizörlerine oran denemesi de yapılmıştır. Katalizör Oran denemeleri sonucu; En iyi verimin % 30 eq. BHMT ile olduğu görülmüştür.

Katalizör denemeleri; çözücü olarak DMSO, baz olarak %10 eq. TEA varlığında 1 gün oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleştirilmiştir Katalizör denemeleri sonucu GC-MS'de reaksiyon kontrol edilmiştir. En iyi verimin % 30 eq. BHMT ile olduğu görülmüştür.



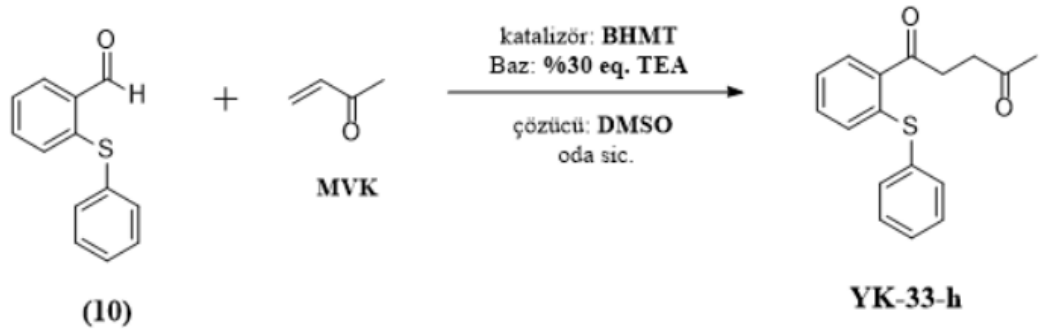
Şekil 3.31: Stetter baz-baz oranı ve süre denemeleri reaksiyon şeması

Tablo 3.21: Stetter Baz-Baz Oranı ve Süre Denemeleri

Baz-Baz Oranı ve Süre Denemeleri						
Madde	**Katalizör**	**Baz**	**Çözücü**	**Sıcaklık**	**Süre**	**%Verim**
(10)	BHMT	DBU (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	BHMT	DMAP (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	BHMT	KO(t-Bu) (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	15
(10)	BHMT	NaOH (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	BHMT	İmidazolium (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	BHMT	Benzimidazolium (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	0
(10)	BHMT	TEA (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	91
(10)	BHMT	TEA (%10 eq.)	DMSO	Oda Sıc.	2 gün	91
(10)	BHMT	**TEA (%30 eq.)**	DMSO	Oda Sıc.	1 gün	**98**

Baz denemeleri; katalizör olarak BHMT, çözücü olarak DMSO varlığında 1 gün oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleştirilmiştir Baz denemeleri sonucu GC-MS'de reaksiyon kontrol edilmiştir. En iyi dönüşümün TEA ile olduğu görülmüştür. Baz oranı olarak %10 eq. ve %30 eq. denenmiş ve %30 eq. ile daha iyi verim elde edilmiştir.

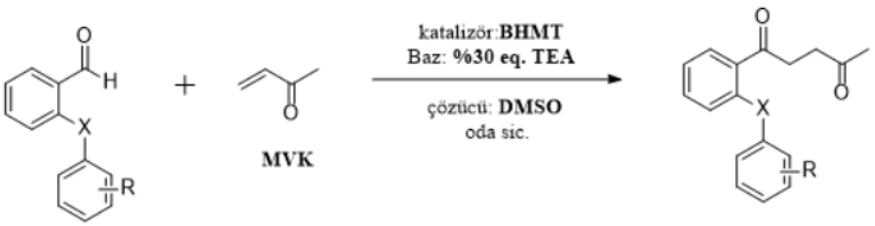
Katalizör denemeleri yapılırken reaksiyonların süreleri de takip edilmiş ve 24. Saatten sonra verimde hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu sebeple reaksiyon süresi 1 gün olarak belirlenmiştir.



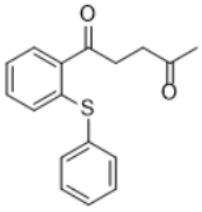
Şekil 3.32: Stetter optimum koşulların reaksiyon şeması

Elde edilen Stetter ürünleri aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Tablo 3.22: Stetter ürünlerinin genel sentez şeması ve sonuçları

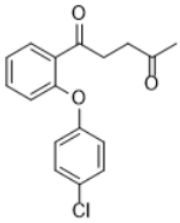


X: O ve S
R: F, Cl, Br, CH_3, OCH_3, Np



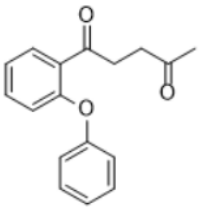
YK-33-h

% Verim: 98.13



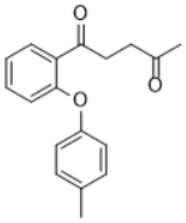
HCD-117

% Verim: 96.21



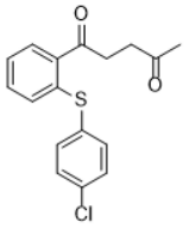
HCD-118

% Verim: 76.58



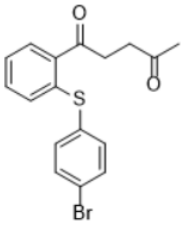
HCD-124

% Verim: 56.28



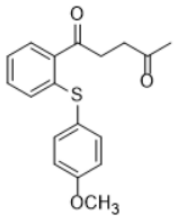
HCD-127

% Verim: 50.39



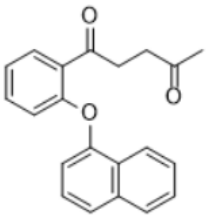
HCD-128

% Verim: 57.60



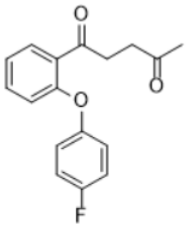
HCD-129

% Verim: 50.88



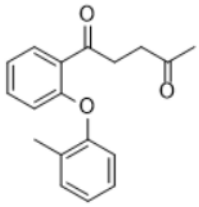
HCD-131

% Verim: 60.68



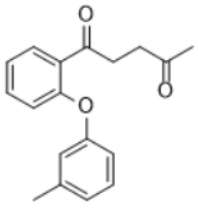
HCD-132

% Verim: 75.47



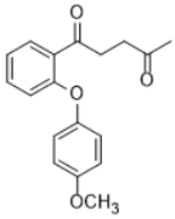
HCD-133

% Verim: 55.17



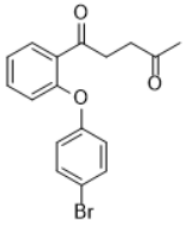
HCD-134

% Verim: 58.29



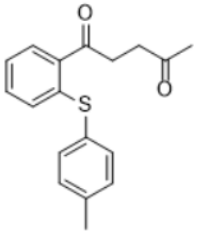
HCD-135

% Verim: 80.56



HCD-136

% Verim: 85.26



HCD-137

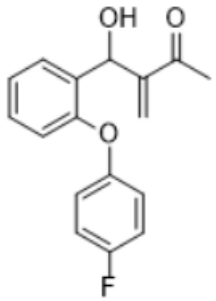
% Verim: 66.52

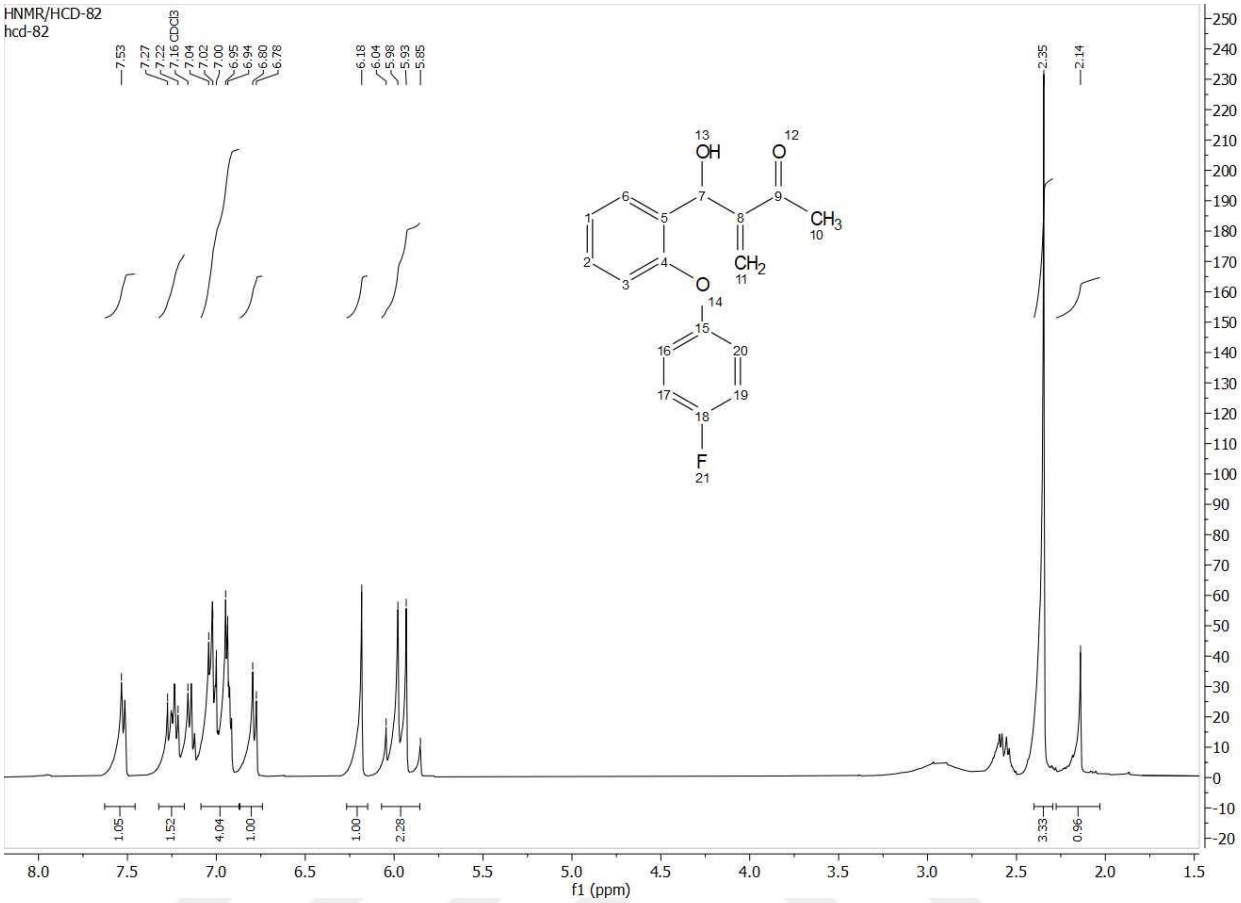
4. BULGULAR

4.1. BAYLİSS HİLLMAN REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİ

4.1.1. 3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-82)

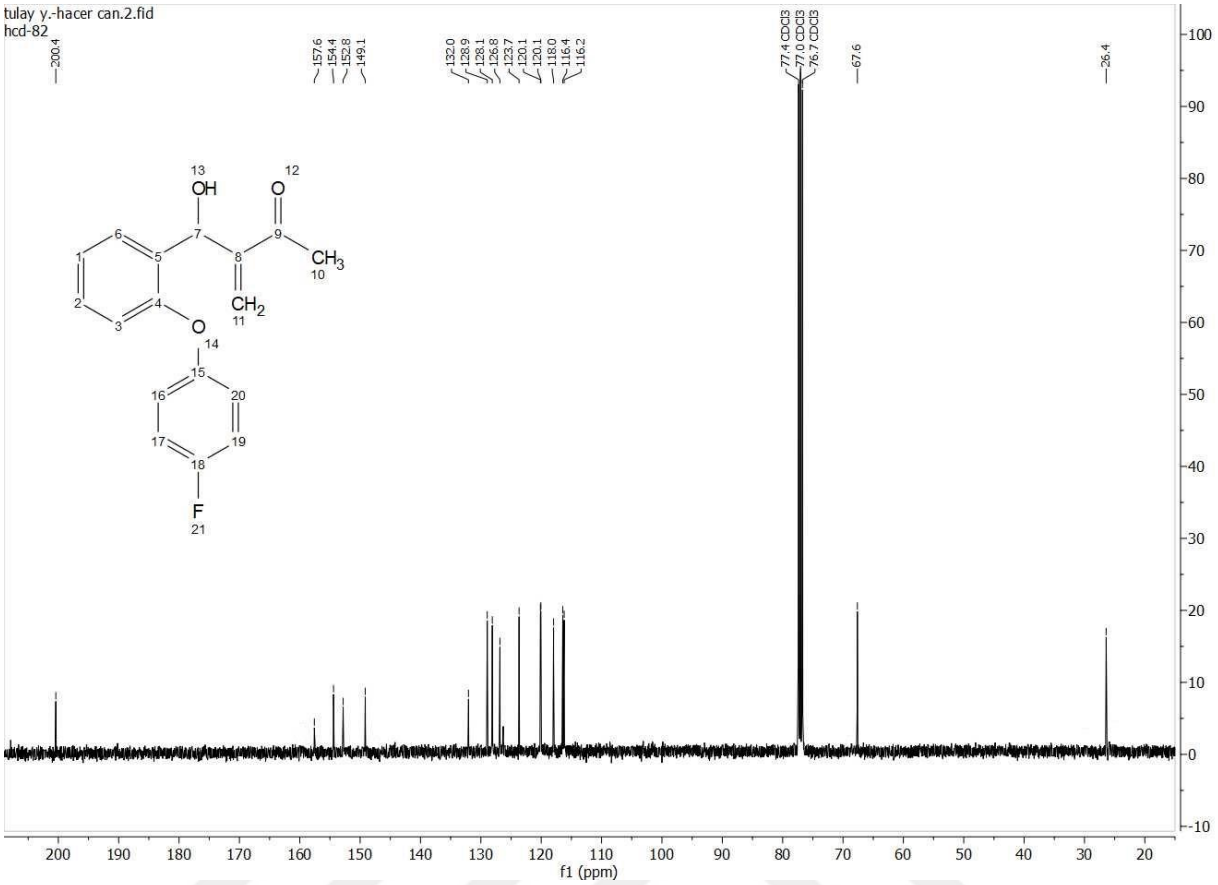
Tablo 4.1: 3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-82)

Bileşiğin Adı	3-((2-(4-florofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}FO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	286.30
Verim (%)	66.4
Fiziksel Formu	Uçuk sarı sıvı
IR (cm^{-1})	3416, 3070, 2922, 1668, 1497, 1484, 1448, 1364, 1246, 1208, 1190, 1026, 834, 780
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.14 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 5.85-5.93 ve 5.98-6.04 (dd, 2H, J=50.4, 31.7 Hz), 6.18 (s, 1H), 6.78-6.80 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, J=8.0 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.4, 67.6, 116.2-123.7 (5C), 126.8, 128.1-132.0 (3C), 149.1, 152.8-154.4 (2C), 157.6, 200.4
MS(EI) m/z	(m-1=285), 199, 175, 43
HPLC	RT: 18.489 dk (minor) RT: 29.350 dk (major) %ee: %33 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 0.5 ml/dk, 60 dk, 25°C, 250 nm)



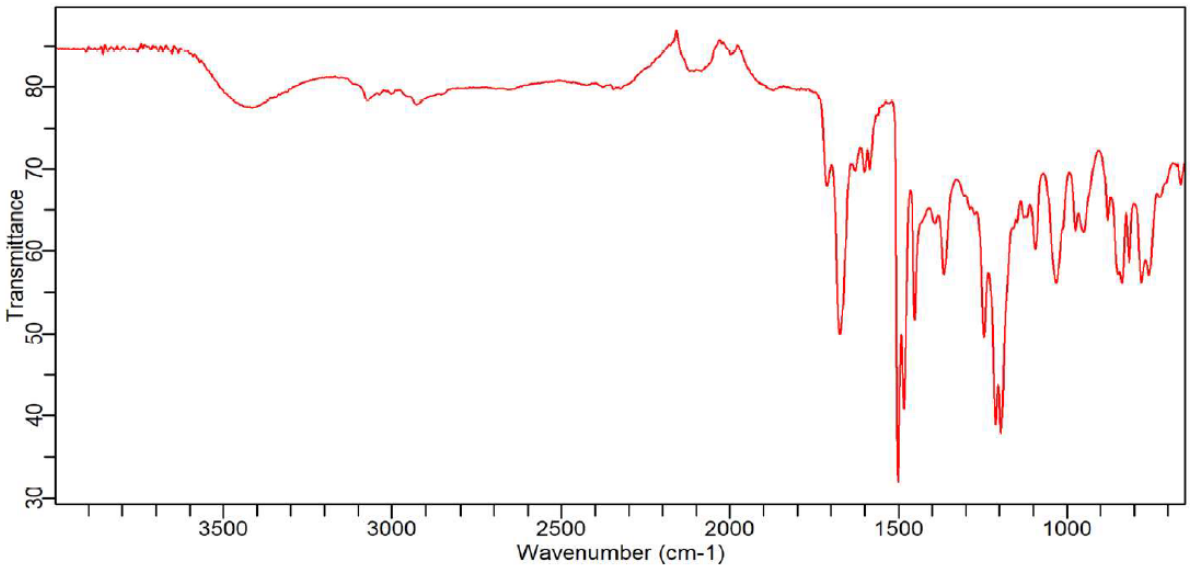
Şekil 4.1: HCD-82'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.14 ppm de broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.35 ppm de singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.85-5.93 ve δ = 5.98-6.04 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.18 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.78-6.80 ppm arasında dublet, 16, 17, 19, 20, numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.94-7.04 ppm arasında multiplet, 1 ve 2 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.16-7.27 ppm arasında multiplet, 6 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.53 ppm de dublet vermektedir.



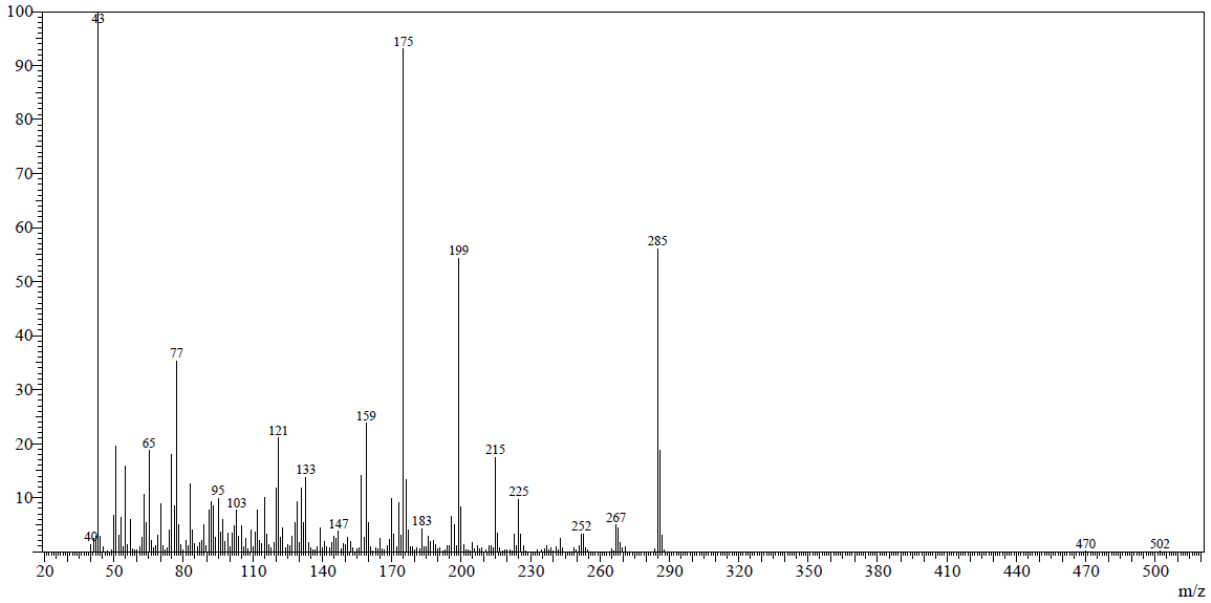
Şekil 4.2: HCD-82'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.4 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.6 ppm de sinyal vermektedir. 1, 3, 16, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 116.2-123.7 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 126.8 ppm de, 2, 5 ve 6 numaralı aromatik CH grubu karbonları 128.1-132.0 ppm arasında, 8 numaralı CH grubu karbonu 149.1 ppm de, 4 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 152.8-154.4 ppm arasında, 18 numaralı CH grubu karbonu 157.6 ppm de ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.4 ppm de sinyal vermektedir.

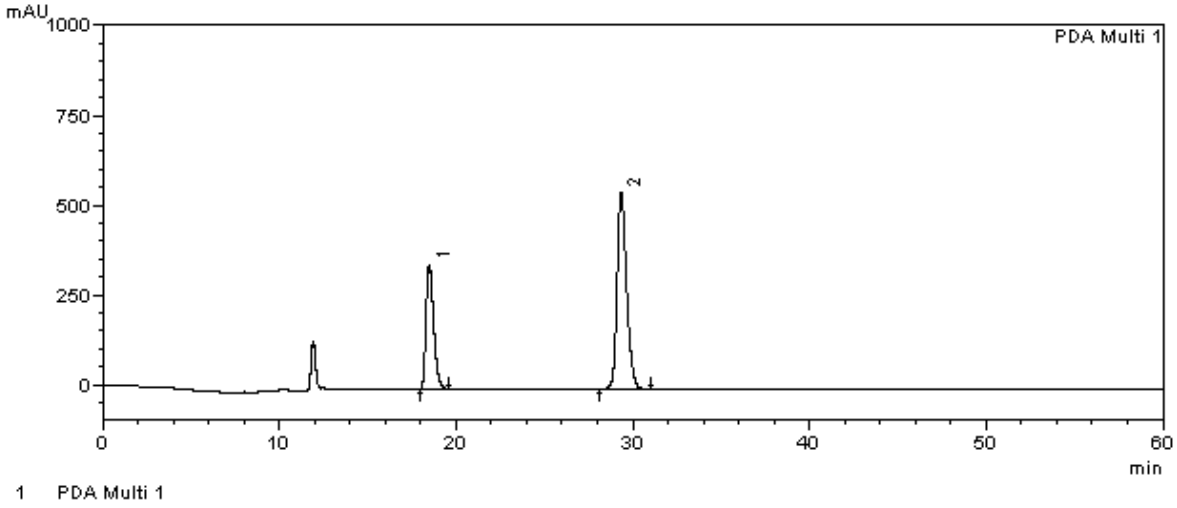


Şekil 4.3: HCD-82'nin IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3416 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3070-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1668-1484 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-780 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.4: HCD-82'nin MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

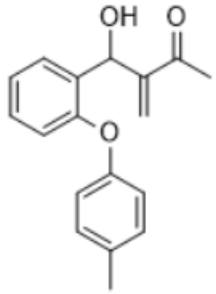
PDA Ch1 250nm 4nm

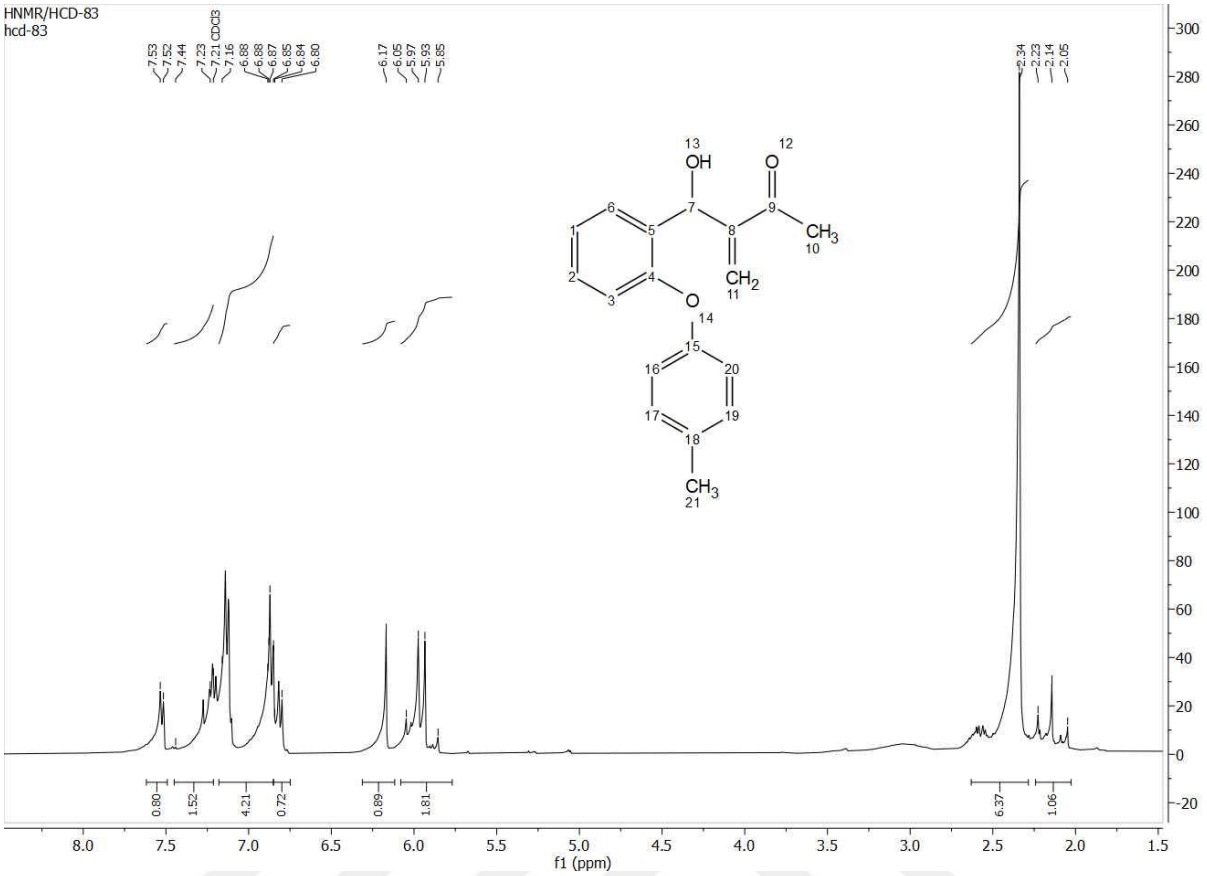
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	18.489	10466036	339996	33.727	38.560	0.000
2	29.350	20565560	541741	66.273	61.440	12.393

Şekil 4.5: HCD-82'nin HPLC Spektrumu

4.1.2. 3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-83)

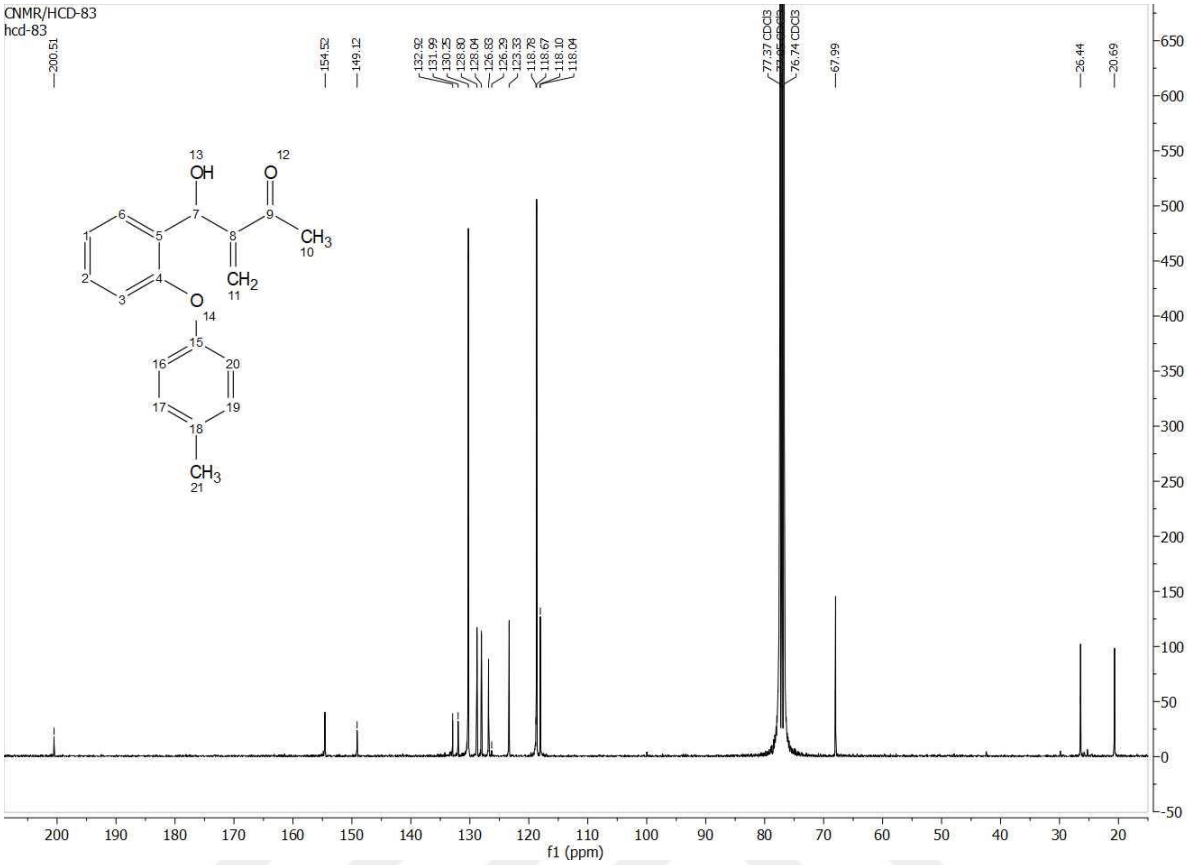
Tablo 4.2: 3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-83)

Bileşiğin Adı	3-(hidroksi(2-(p-toliloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	282.33
Verim (%)	85.0
Fiziksel Formu	Limon sarısı sıvı
IR (cm^{-1})	3444, 3027, 2922, 1671, 1502, 1484, 1451, 1226, 1205, 1021, 875, 826, 755
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.05-2.23 (br s, 1H), 2.34 (s, 6H), 5.85-5.93 ve 5.97-6.05 (dd, 2H, J= 47.6, 30.9 Hz), 5.97 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.80-6.84 (d, 1H, J=20.5 Hz), 6.85-7.16 (m, 4H), 7.23-7.44 (m, 2H), 7.51-7.53 (d, 1H, J=7.7 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 20.69, 26.44, 67.99, 118.04-118.78 (4C), 123.33, 126.29-130.25 (5C), 131.99, 132.92, 149.12-154.52 (2C), 200.51
MS(EI) m/z	(m-1=281), 195, 175, 43
HPLC	RT: 27.025 dk (enantiyomer pikleri ayrılmamıştır) (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (95:5), f: 1 ml/dk, 60 dk, 25°C, 253 nm)



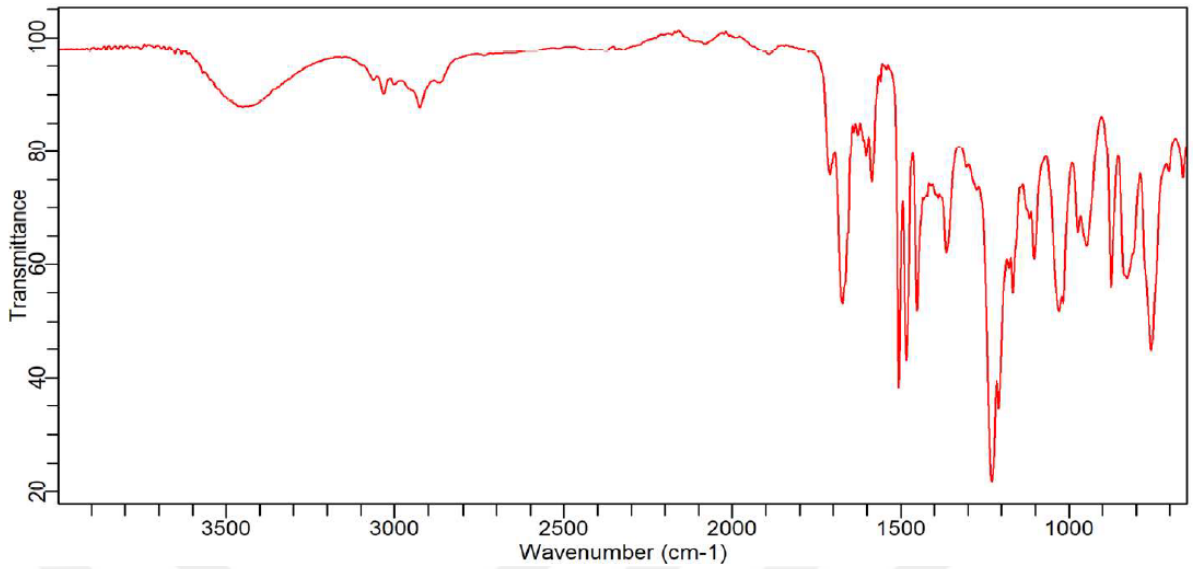
Şekil 4.6: HCD-83'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.05-2.23 ppm arasında broad singlet, 10 ve 21 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.34 ppm de singlet olarak görülmektedir. 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.85-5.93 ve δ = 5.97-6.05 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.17 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.80-6.84 ppm arasında dublet, 16, 17, 19, 20, numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.85-7.16 ppm arasında multiplet olarak, 1 ve 2 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.23-7.44 ppm arasında multiplet, 6 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.51-7.53 ppm arasında dublet vermektedir.



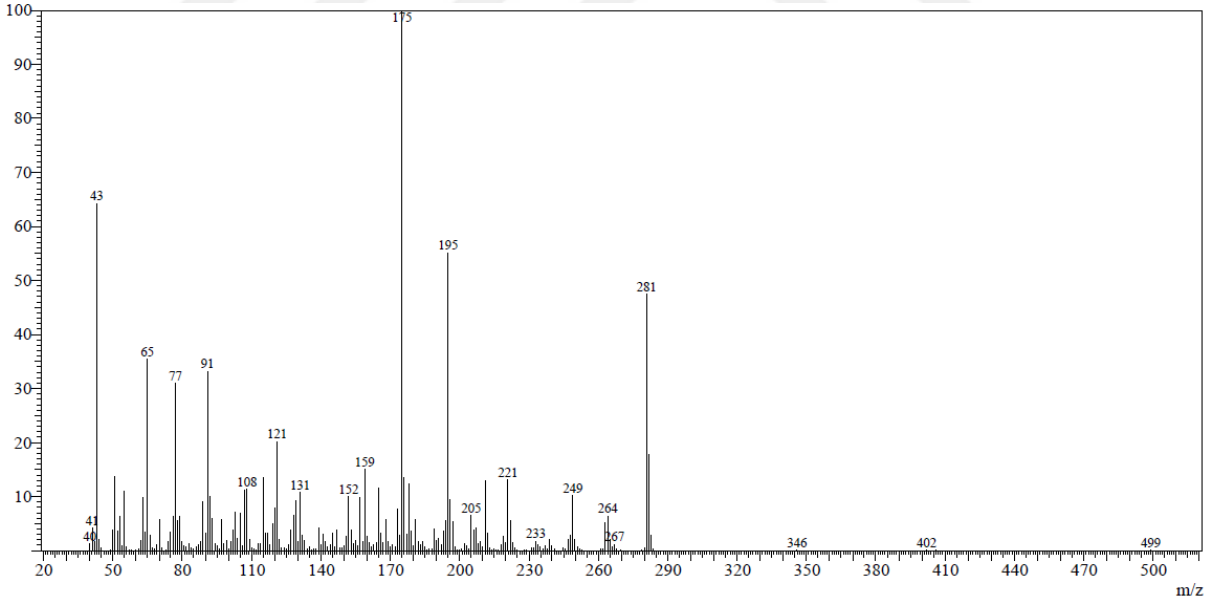
Şekil 4.7: HCD-83'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 21 numaralı CH_3 grubu karbonu 20.69 ppm de, 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.44 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.99 ppm de sinyal vermektedir. 1, 3, 16 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 118.04-118.78 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 123.33 ppm de, 2, 5, 6, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 126.29-130.25 ppm arasında, 18 numaralı CH grubu karbonu 131.99 ppm de, 8 numaralı CH grubu karbonu 132.92 ppm de, 4 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 149.12-154.52 ppm de ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.51 ppm de sinyal vermektedir.

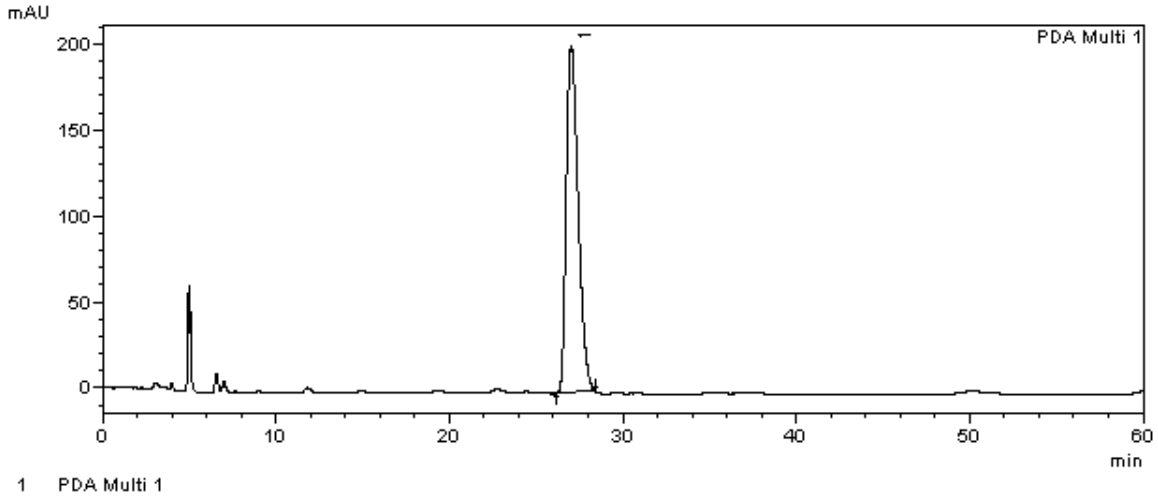


Şekil 4.8: HCD-83'ün IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3444 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3027-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1671-1484 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1451-755 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.9: HCD-83'ün MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

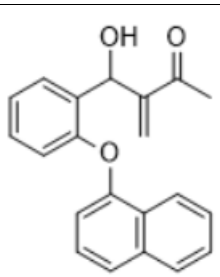
PDA Ch1 253nm 4nm

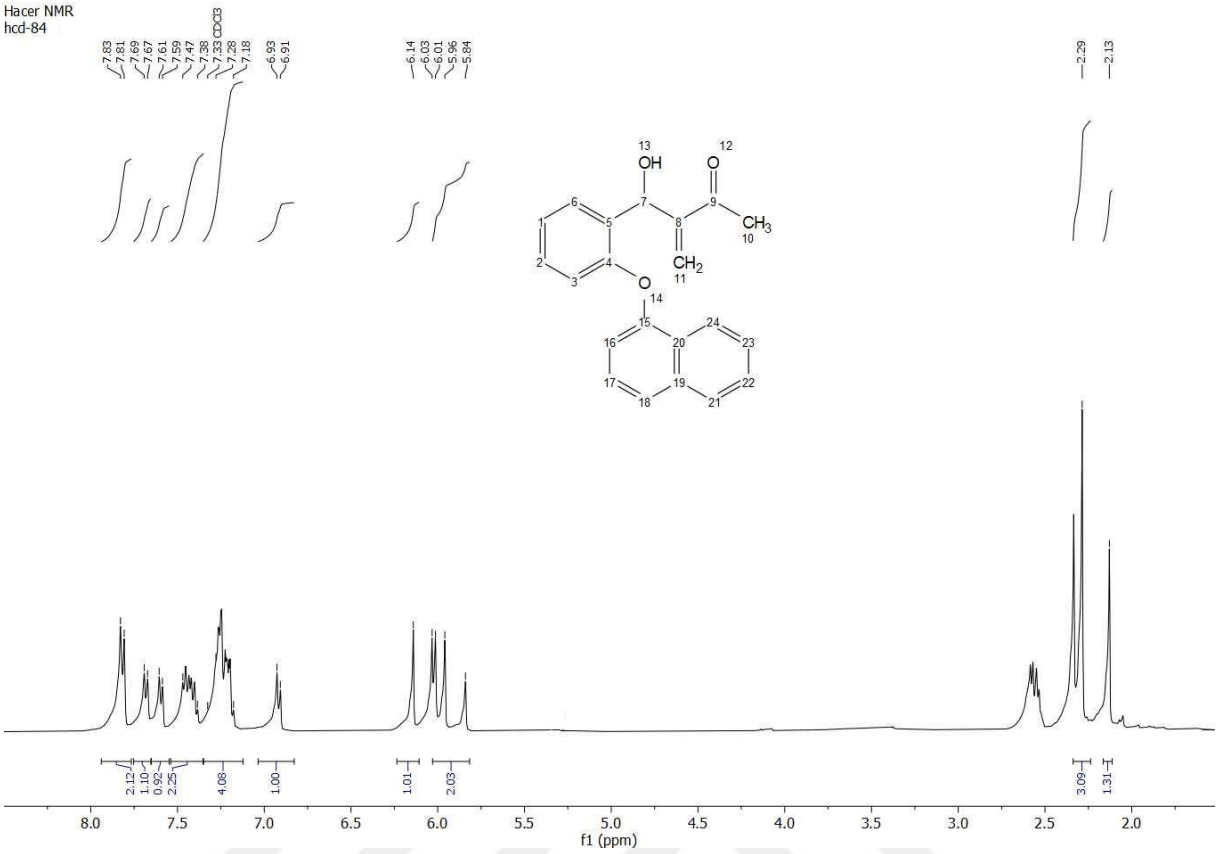
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	27.025	9636890	200555	100.000	100.000	0.000
Total		9636890	200555	100.000	100.000	

Şekil 4.10: HCD-83'ün HPLC Spektrumu

4.1.3. 3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-84)

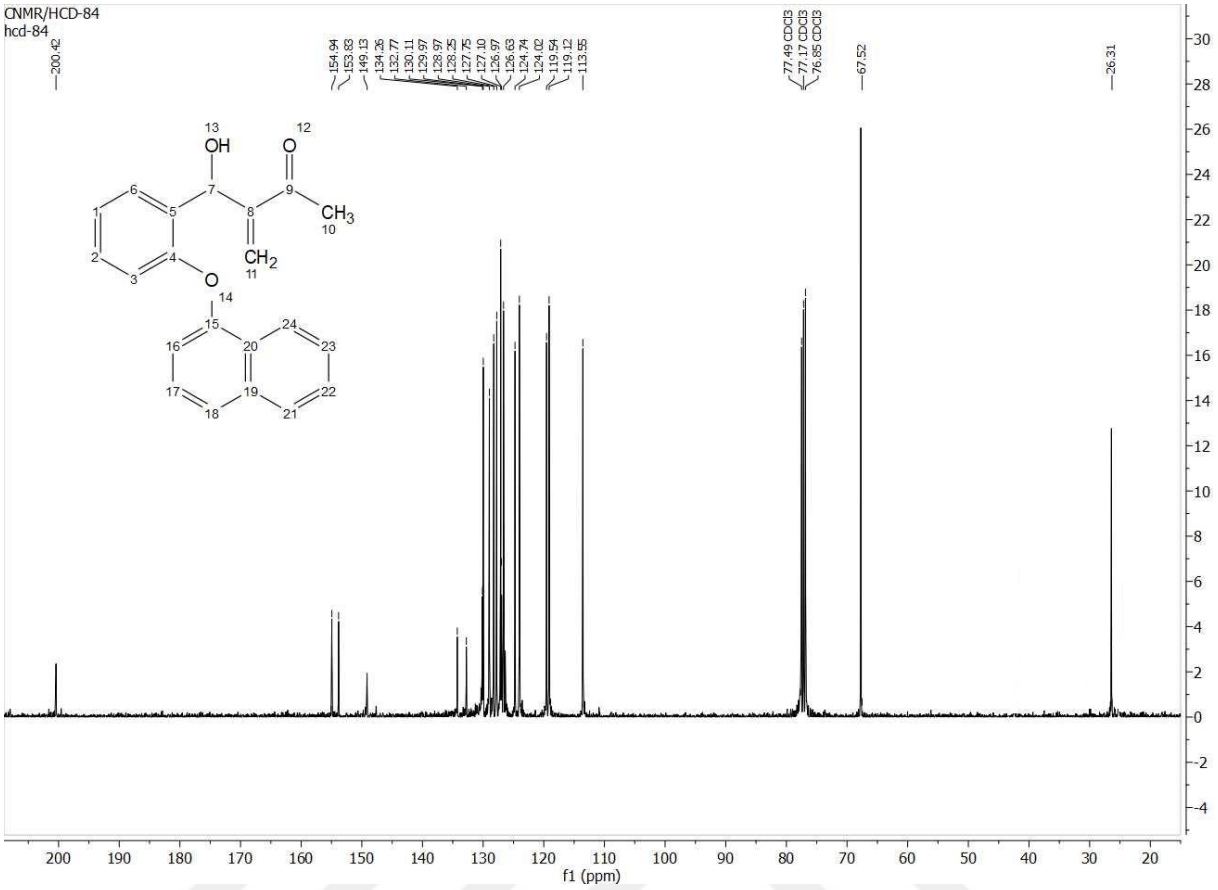
Tablo 4.3: 3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-84)

Bileşiğin Adı	3-(hidroksi(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	318.37
Verim (%)	64.36
Fiziksel Formu	Uçuk sarı sıvı
IR (cm^{-1})	3439, 3057, 2922, 1671, 1625, 1581, 1507, 1481, 1448, 1359, 1243, 1220, 1159, 1118, 1023, 959, 908, 849, 809, 752, 729
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.13 (br s, 1H), 2.29 (s, 3H), 5.84-5.96 ve 6.01-6.03 (dd, 2H, J= 68.9, 48.0 Hz), 6.14 (s, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.18-7.28 (m, 4H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.59-7.61 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.67-7.69 (d, 1H, J=7.8 Hz), δ = 7.81-7.83 (d, 2H, J=8.6 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.31, 67.52, 113.55-124.02 (4C), 124.74-126.63 (2C), 126.97, 127.10-128.97 (4C), 129.97-134.26 (4C), 149.13-154.94 (3C), 200.42
MS(EI) m/z	(m-1=317), 300, 231, 175, 43
HPLC	RT: 18.749 dk (minor) RT: 19.455 dk (major) %ee: %59 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 253 nm)



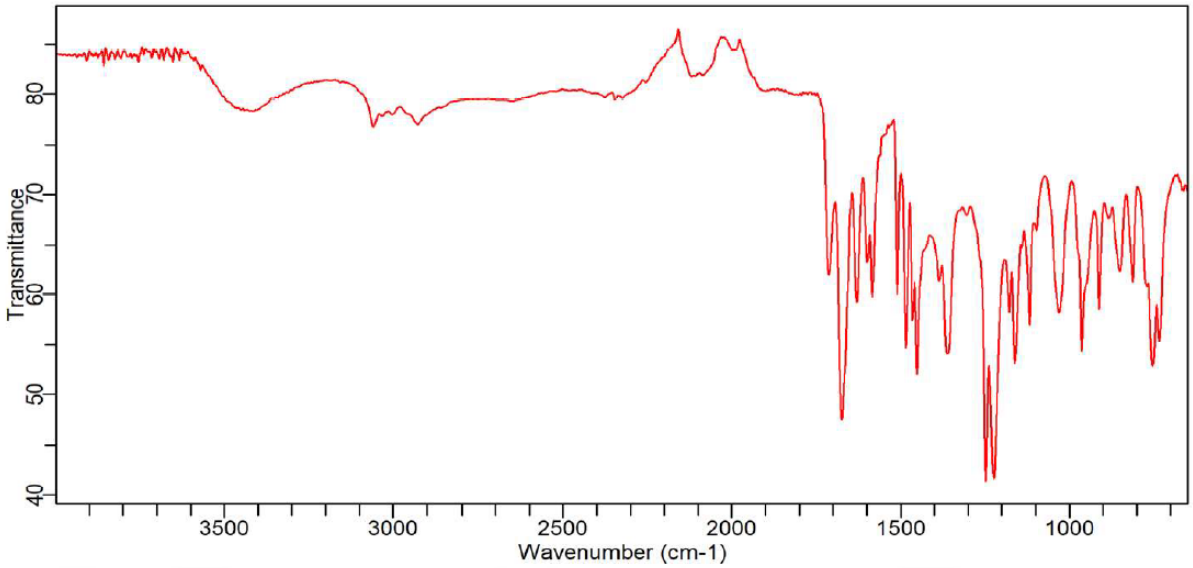
Şekil 4.11: HCD-84'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.13 ppm de broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.29 ppm de singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.84-5.96 ve δ = 6.01-6.03 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.14 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.91-6.93 ppm arasında dublet, 16, 17, 1 ve 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.18-7.28 ppm arasında multiplet olarak, 22 ve 23 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.38-7.47 ppm arasında multiplet, 6 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.59-7.61 ppm arasında dublet, 18 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.67-7.69 ppm arasında dublet, 21 ve 24 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.81-7.83 ppm arasında dublet vermektedir.



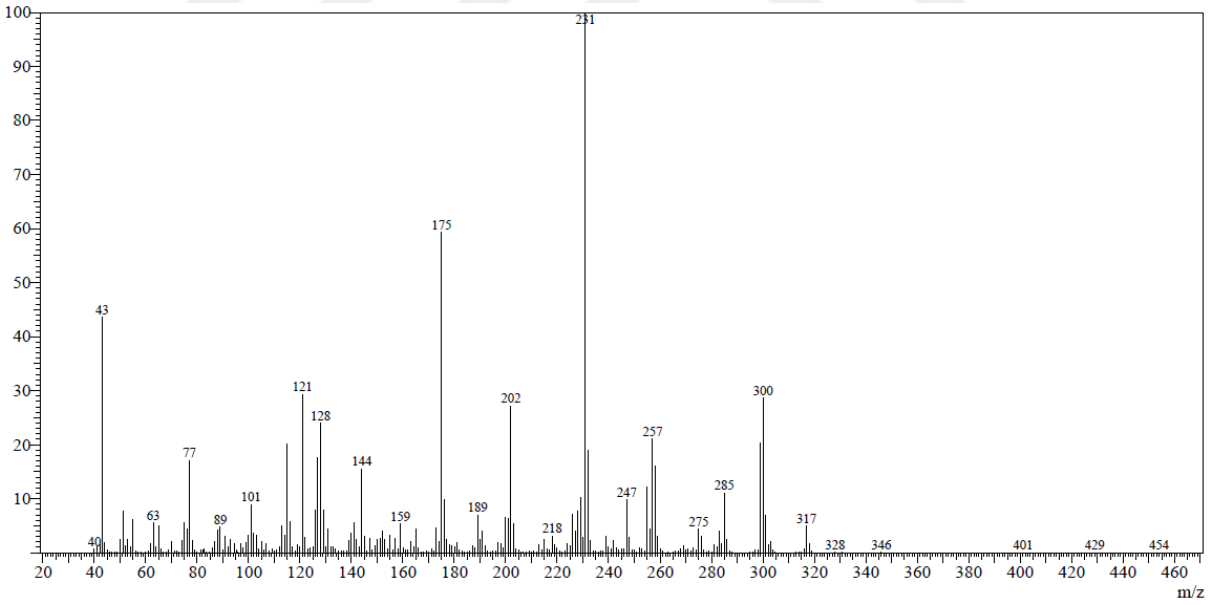
Şekil 4.12: HCD-84'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.31 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.52 ppm de sinyal vermektedir. 1, 3, 16 ve 18 numaralı aromatik CH grubu karbonları 113.55-124.02 ppm arasında, 20 ve 24 numaralı aromatik CH grubu karbonları 124.74-126.63 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 126.97 ppm de, 17, 21, 22 ve 23 numaralı aromatik CH grubu karbonları 127.10-128.97 ppm arasında, 2, 5, 6 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 129.97-134.26 ppm arasında, 8, 4 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 149.13-154.94 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.42 ppm de sinyal vermektedir.

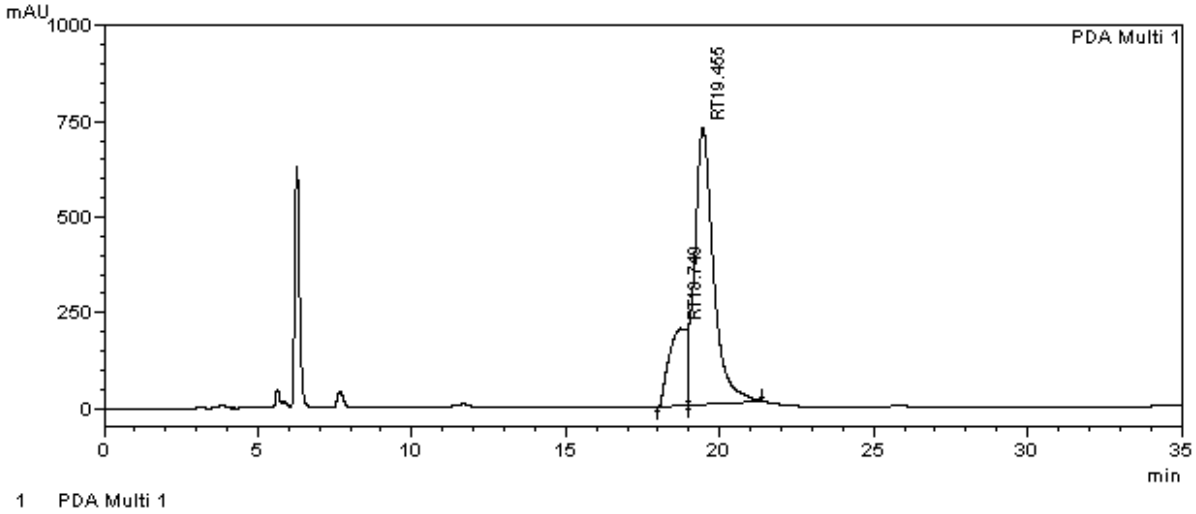


Şekil 4.13: HCD-84'ün IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3439 cm-^{1} de OH gerilme sinyali, 3057-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1671-1481 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-729 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.14: HCD-84'ün MS Spektrumu



<Results>

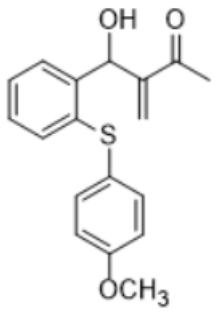
PDA Ch1 253nm 4nm

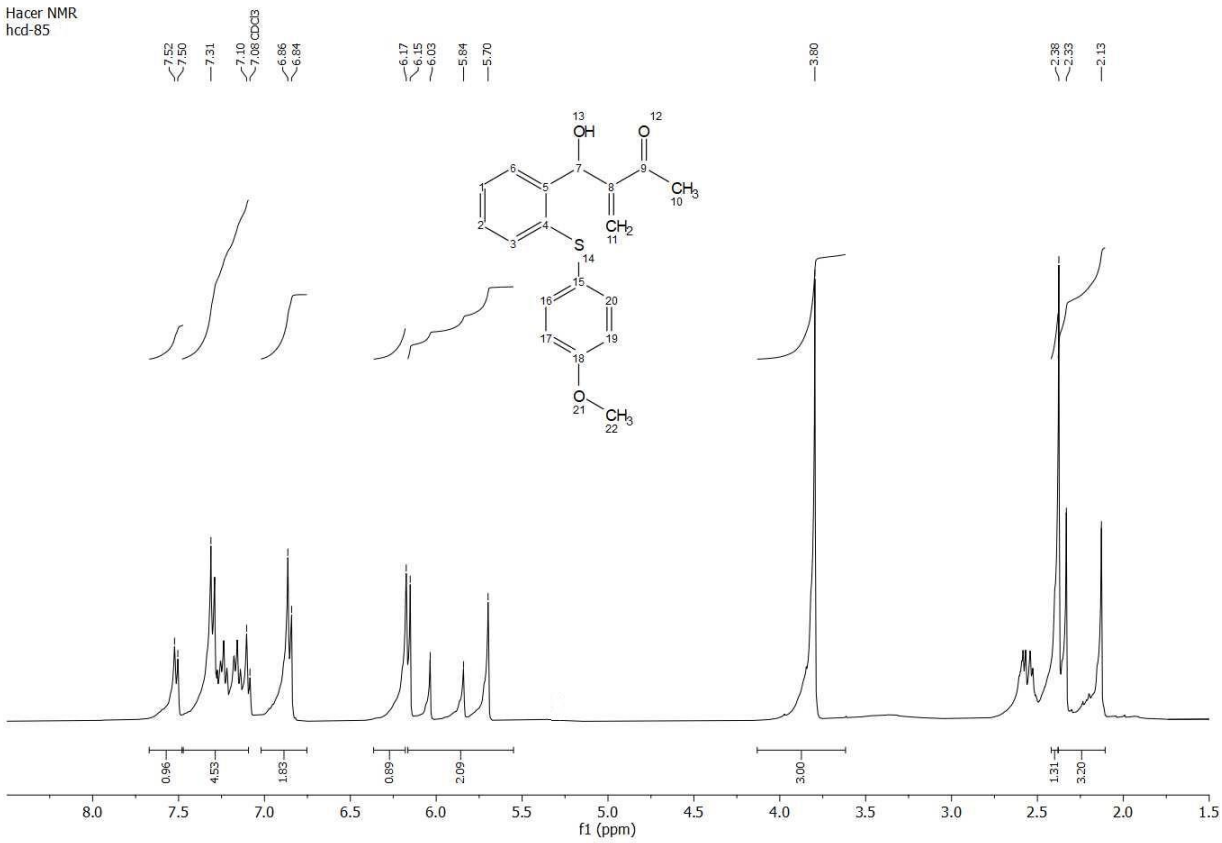
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	18.749	7974495	202442	20.501	22.059	0.000
2	19.455	30923570	715296	79.499	77.941	0.178
Total		38898065	917738	100.000	100.000	

Şekil 4.15: HCD-84'ün HPLC Spektrumu

4.1.4. 3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-85)

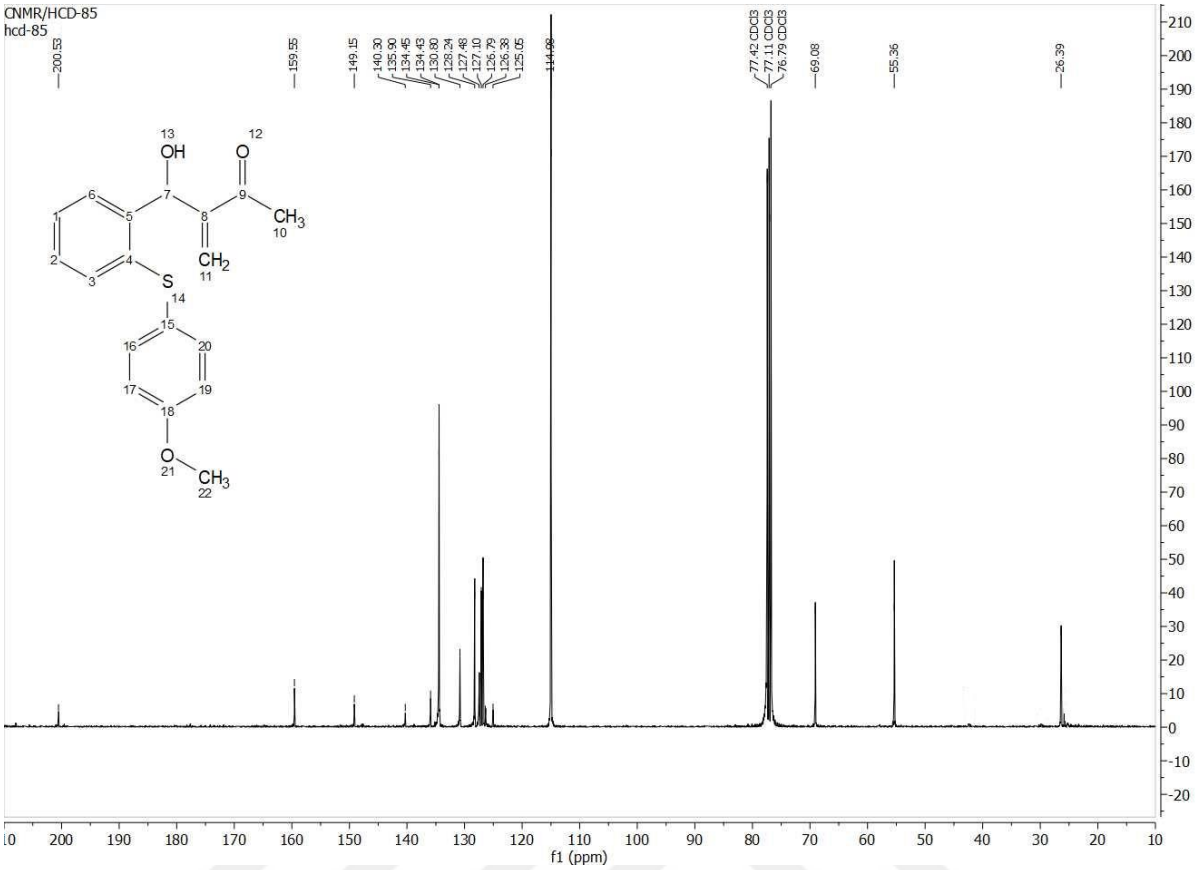
Tablo 4.4: 3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-85)

Bileşiğin Adı	3-(hidroksi(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	314.40
Verim (%)	41.18
Fiziksel Formu	Uçuk sarı sıvı
IR (cm^{-1})	3434, 3057, 3001, 3024, 2927, 2830, 1671, 1591, 1492, 1440, 1361, 1282, 1238, 1172, 1026, 829, 757, 732
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.13 (s, 3H), 2.33-2.38 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.70-5.84 ve 6.03-6.15 (dd, 2H, J= 134.6, 57.3 Hz), 6.17 (s, 1H), 6.84-6.86 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10-7.31 (m, 5H), 7.50-7.52 (d, 1H, J=7.7 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.39, 55.36, 68.08, 114.98-125.05 (2C), 126.38, 126.79-134.45 (7C), 135.90-140.30 (2C), 149.15, 159.55, 200.53
MS(EI) m/z	(m=314), 175, 163, 43
HPLC	RT: 22.731 dk (minor) RT: 28.517 dk (major) %ee: %1 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 253 nm)



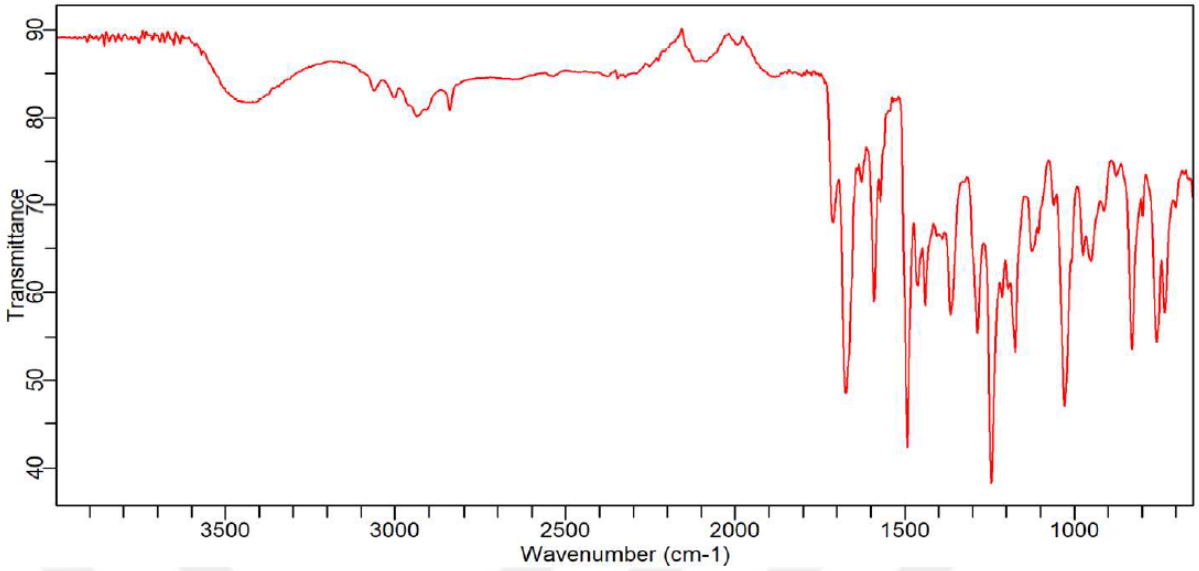
Şekil 4.16: HCD-85'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.13 ppm de singlet, 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.33-2.38 ppm arasında broad singlet, 22 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 3.80 ppm de singlet olarak görülmektedir. 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.70-5.84 ve δ = 6.03-6.15 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.17 ppm de singlet olarak görünmektedir. 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.84-6.86 ppm arasında dublet, 1, 2, 6, 16 ve 20 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.10-7.31 ppm arasında multiplet olarak, 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.50-7.52 ppm arasında dublet vermektedir.



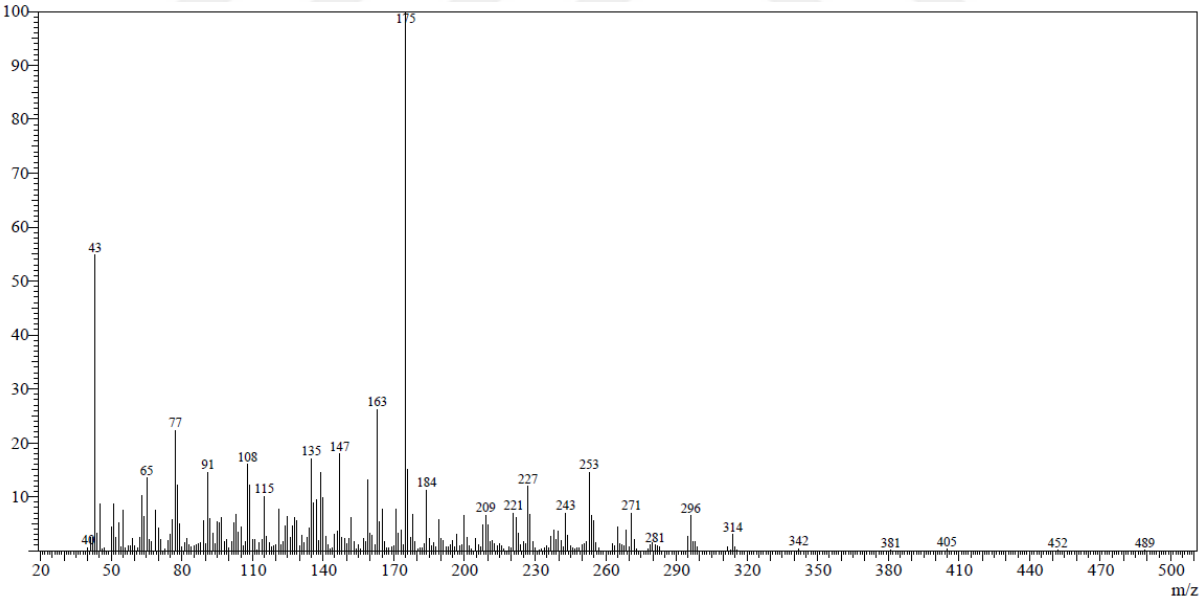
Şekil 4.17: HCD-85'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.39 ppm de, 22 numaralı CH_3 grubu karbonu 55.36 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 69.08 ppm de sinyal vermektedir. 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 114.98-125.05 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 126.38 ppm de, 1, 2, 3, 6, 15, 16 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 126.79-134.45 ppm arasında, 4 ve 5 numaralı aromatik CH grubu karbonları 135.90-140.30 ppm arasında, 8 numaralı CH grubu karbonu 149.15 ppm de, 18 numaralı CH grubu karbonu 159.55 ppm de ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.53 ppm de sinyal vermektedir.

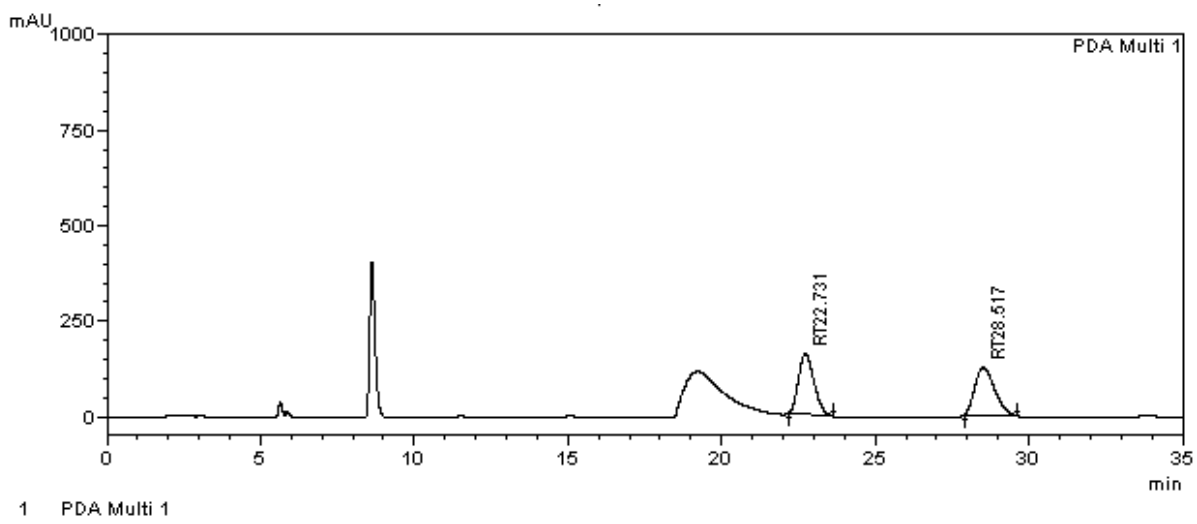


Şekil 4.18: HCD-85'in IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3434 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3057-2830 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1671-1492 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1440-732 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.19: HCD-85'in MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

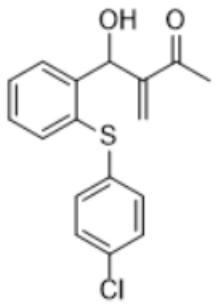
PDA Ch1 253nm 4nm

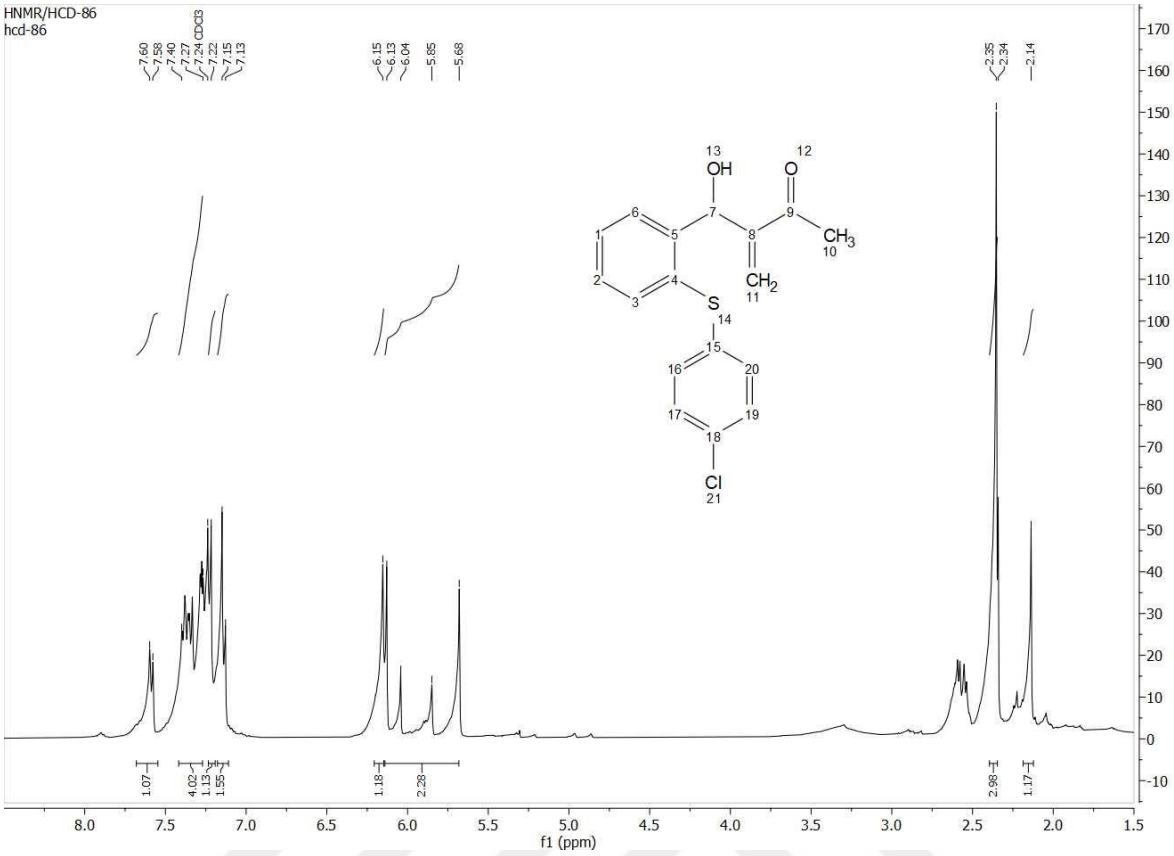
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	22.731	5633366	160252	49.747	56.024	0.000
2	28.517	5690604	125789	50.253	43.976	5.358
Total		11323970	286041	100.000	100.000	

Şekil 4.20: HCD-85'in HPLC Spektrumu

4.1.5. 3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-86)

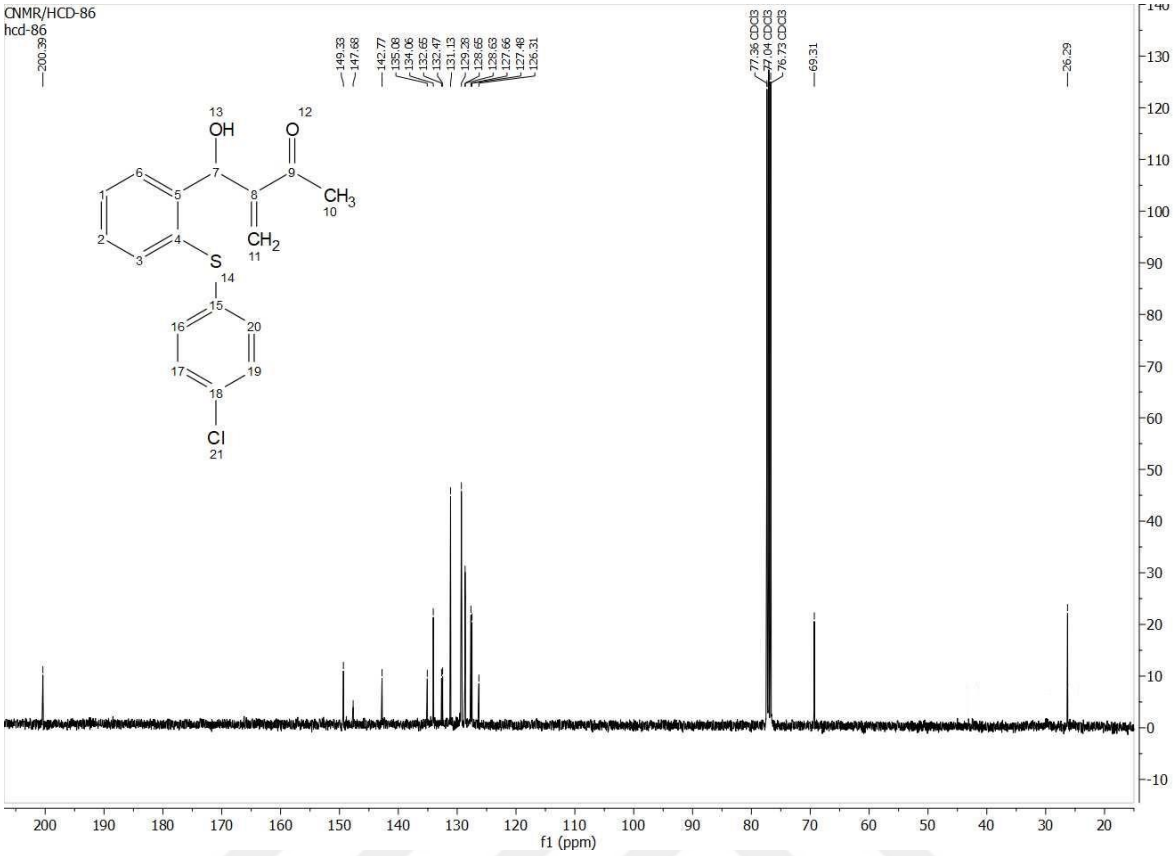
Tablo 4.5: 3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-86)

Bileşiğin Adı	3-((2-((4-klorofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}ClO_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	318.82
Verim (%)	56.22
Fiziksel Formu	Limon sarısı sıvı
IR (cm^{-1})	3428, 3060, 2924, 1701, 1673, 1471, 1364, 1085, 1008, 814, 755
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.14 (br s, 1H), 2.34-2.35 (s, 3H), 5.68-5.85 ve 6.04-6.13 (dd, 2H, J= 143.7, 68.9 Hz), 6.15 (s, 1H), 7.13-7.15 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.58-7.60 (d, 1H, J=8.0 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.29, 67.31, 126.31, 127.2-48-142.77 (11C), 147.68-149.33 (2C), 200.39
MS(EI) m/z	(m-1=317), 175, 43
HPLC	RT: 15.675 dk (minor) RT: 16.202 dk (major) %ee: % 11 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 253 nm)



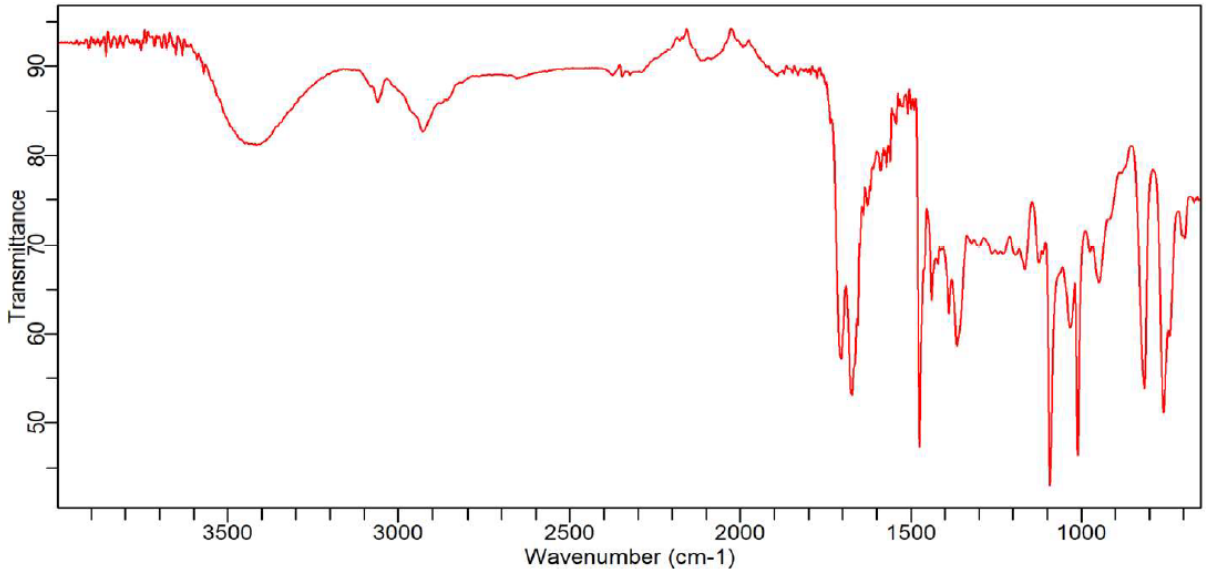
Şekil 4.21: HCD-86'nın ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.14 ppm de broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.34-2.35 ppm arasında singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.68-5.85 ve δ = 6.04-6.13 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.15 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3 ve 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.13-7.15 ppm arasında dublet, 17 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.22 ppm de singlet olarak, 1, 2, 19 ve 20 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.27-7.40 ppm arasında multiplet, 16 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.58-7.60 ppm arasında dublet vermektedir.



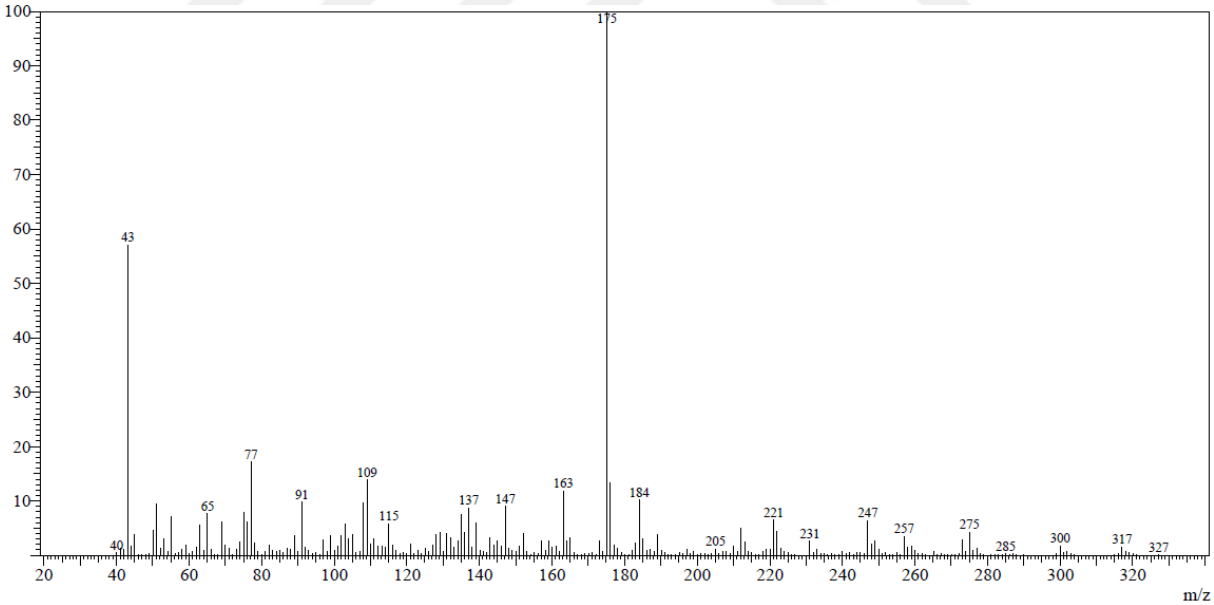
Şekil 4.22: HCD-86'nın ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.29 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.31 ppm de sinyal vermektedir. 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 126.31 ppm de, 1, 2, 3, 4, 6, 15, 16, 17, 18, 19 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 127.2-48-142.77 ppm arasında, 5 ve 8 numaralı aromatik CH grubu karbonları 147.68-149.33 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.39 ppm de sinyal vermektedir.

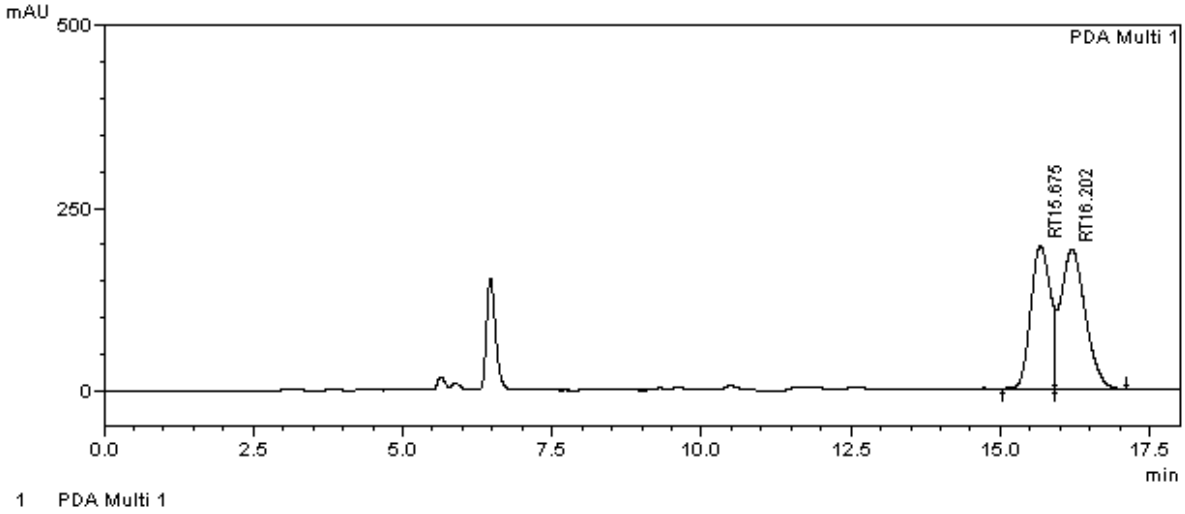


Şekil 4.23: HCD-86'nın IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3428 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3060-2924 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1701-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1364-755 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.24: HCD-86'nın MS Spektrumu



<Results>

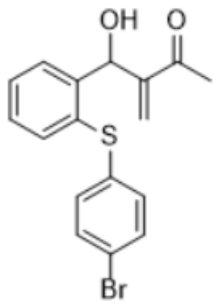
PDA Ch1 253nm 4nm

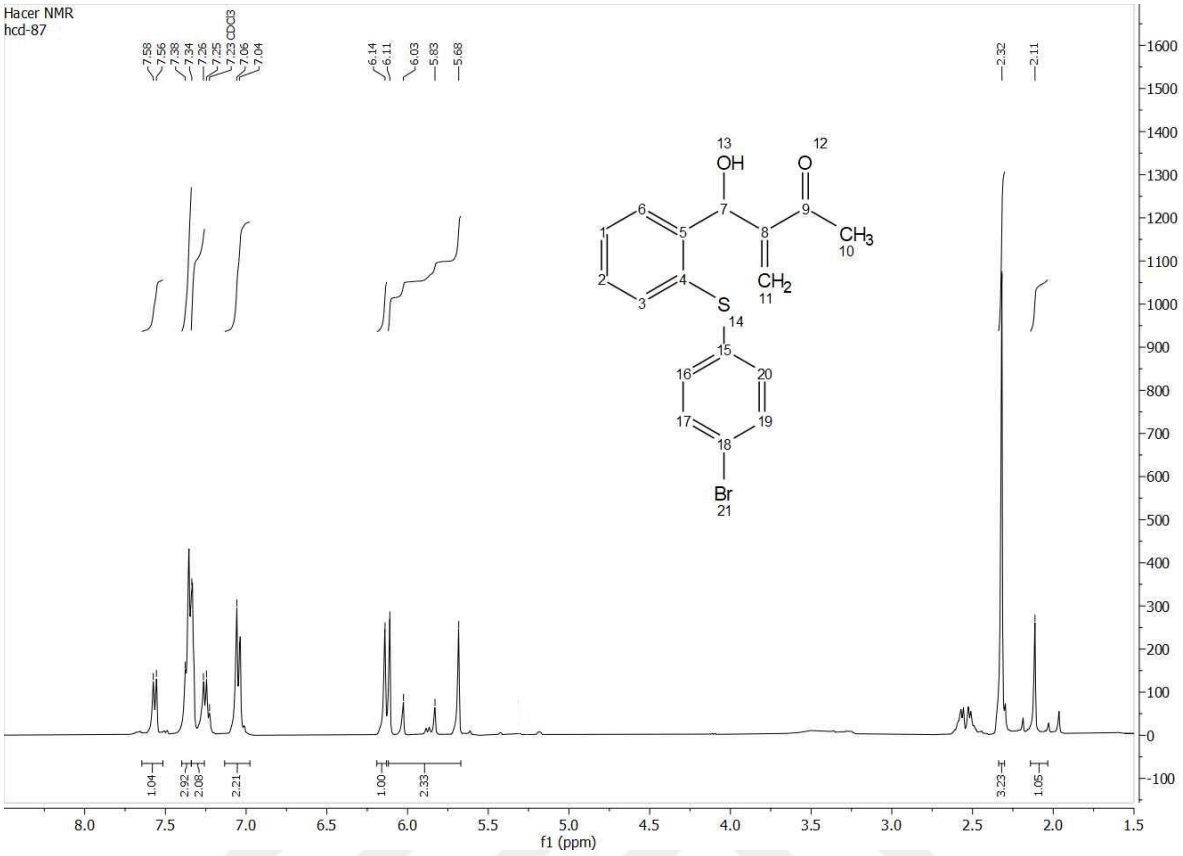
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	15.675	4477651	189505	44.776	49.873	0.000
2	16.202	5522416	190469	55.224	50.127	0.673
Total		10000068	379974	100.000	100.000	

Şekil 4.25: HCD-86'nın HPLC Spektrumu

4.1.6. 3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-87)

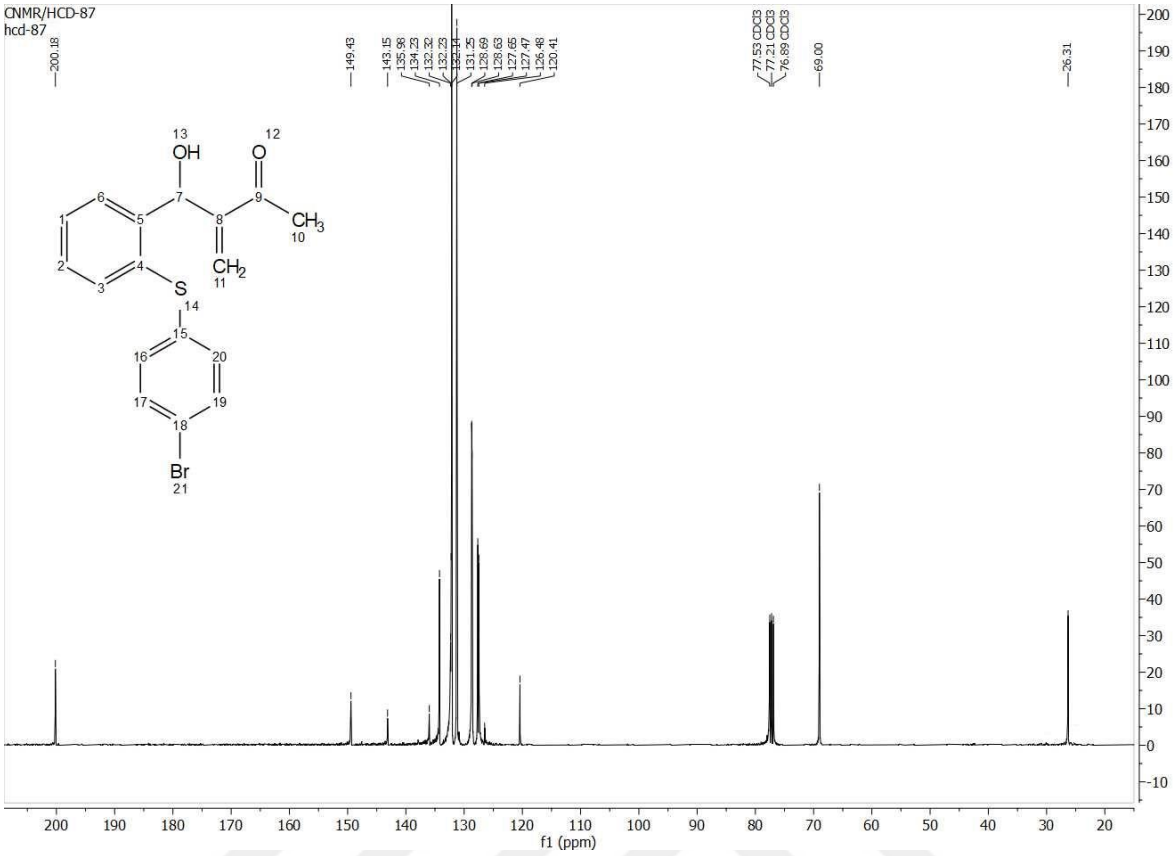
Tablo 4.6: 3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-87)

Bileşiğin Adı	3-((2-((4-bromofenil)tio)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}BrO_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	363.27
Verim (%)	54.00
Fiziksel Formu	Uçuk sarı sıvı
IR (cm^{-1})	3423, 3060, 2924, 1673, 1466, 1361, 1082, 1026, 1003, 809, 755, 729
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.11-2.19 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 5.68-5.83 ve 6.03-6.11 (dd, 2H, J= 137.0, 59.9 Hz), 6.14 (s, 1H), 7.04-7.06 (d, 2H, J=6.4 Hz), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.56-7.58 (d, 1H, J=7.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.31, 69.00, 120.41, 126.48-128.69 (5C), 131.25-132.32 (4C), 134.23-149.43 (4C), 200.18
MS(EI) m/z	(m-2=361), 175, 43
HPLC	RT: 15.281 dk (major) RT:16.568 dk (minor) %ee: %18 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 205 nm)



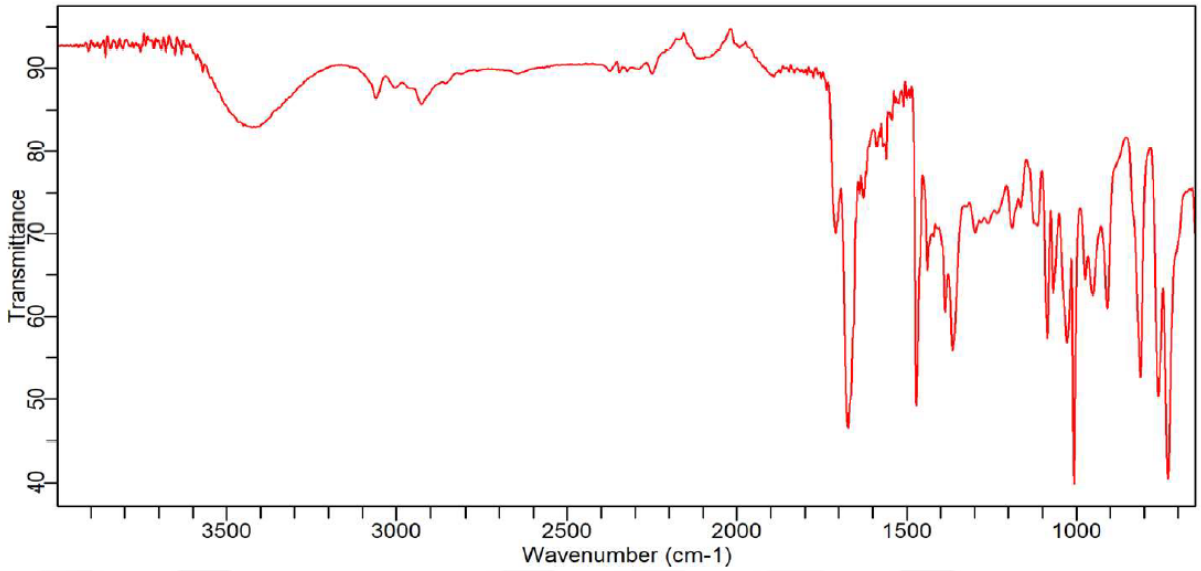
Şekil 4.26: HCD-87'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.11-2.19 ppm arasında broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.32 ppm de singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.68-5.83 ve δ = 6.03-6.11 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.14 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3 ve 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.04-7.06 ppm arasında dublet, 1 ve 17 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.25-7.26 ppm arasında multiplet olarak, 2, 19 ve 20 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.34-7.38 ppm arasında multiplet, 16 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.56-7.58 ppm arasında dublet vermektedir.



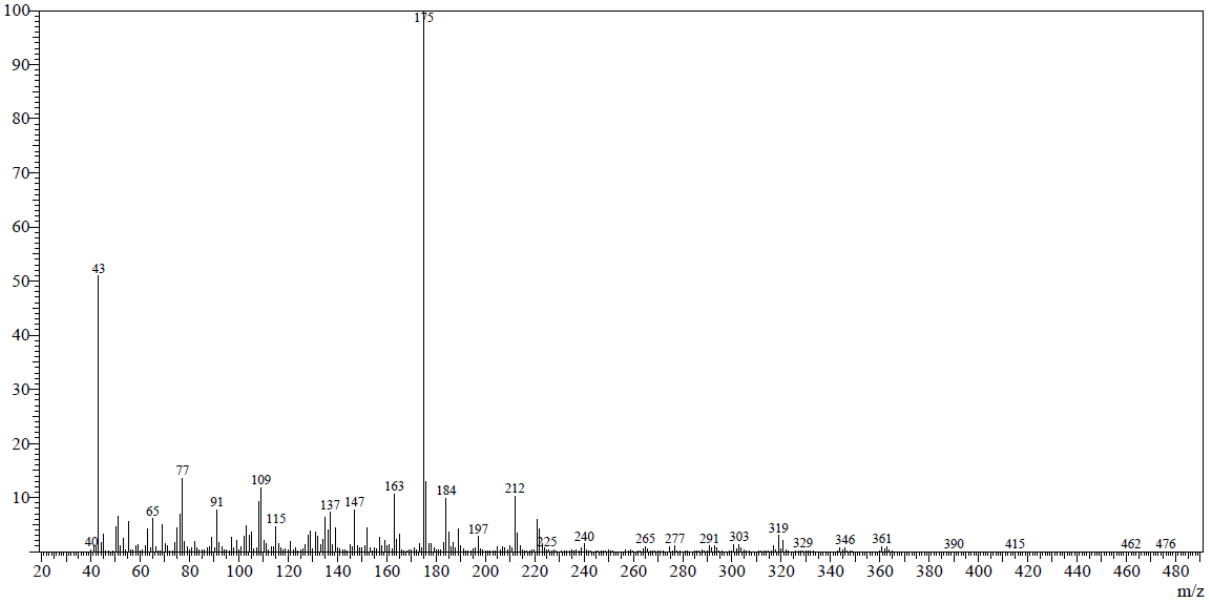
Şekil 4.27: HCD-87'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.31 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 69.00 ppm de sinyal vermektedir. 18 numaralı CH_2 grubu karbonu 120.41 ppm de, 1, 2, 3, 6 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 126.48-128.69 ppm arasında, 16, 17, 19 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 131.25-132.32 ppm arasında, 4, 5, 8 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 134.23-149.43 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.18 ppm de sinyal vermektedir.

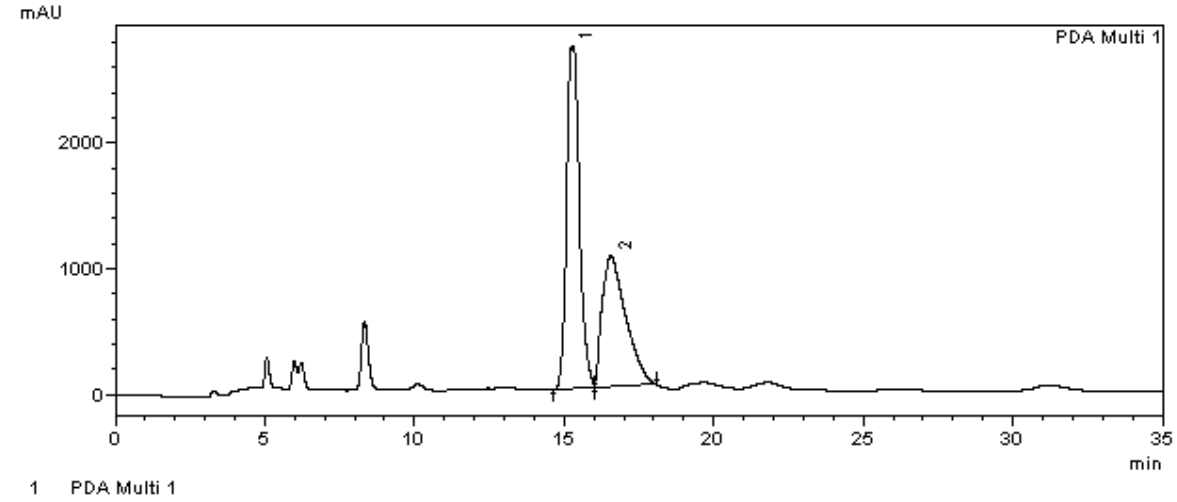


Şekil 4.28: HCD-87'nin IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3423 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3060-2924 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1673-1466 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1361-729 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.29: HCD-87'nin MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

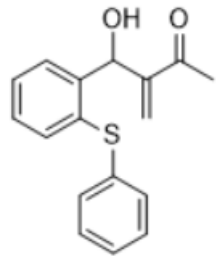
PDA Ch1 205nm 4nm

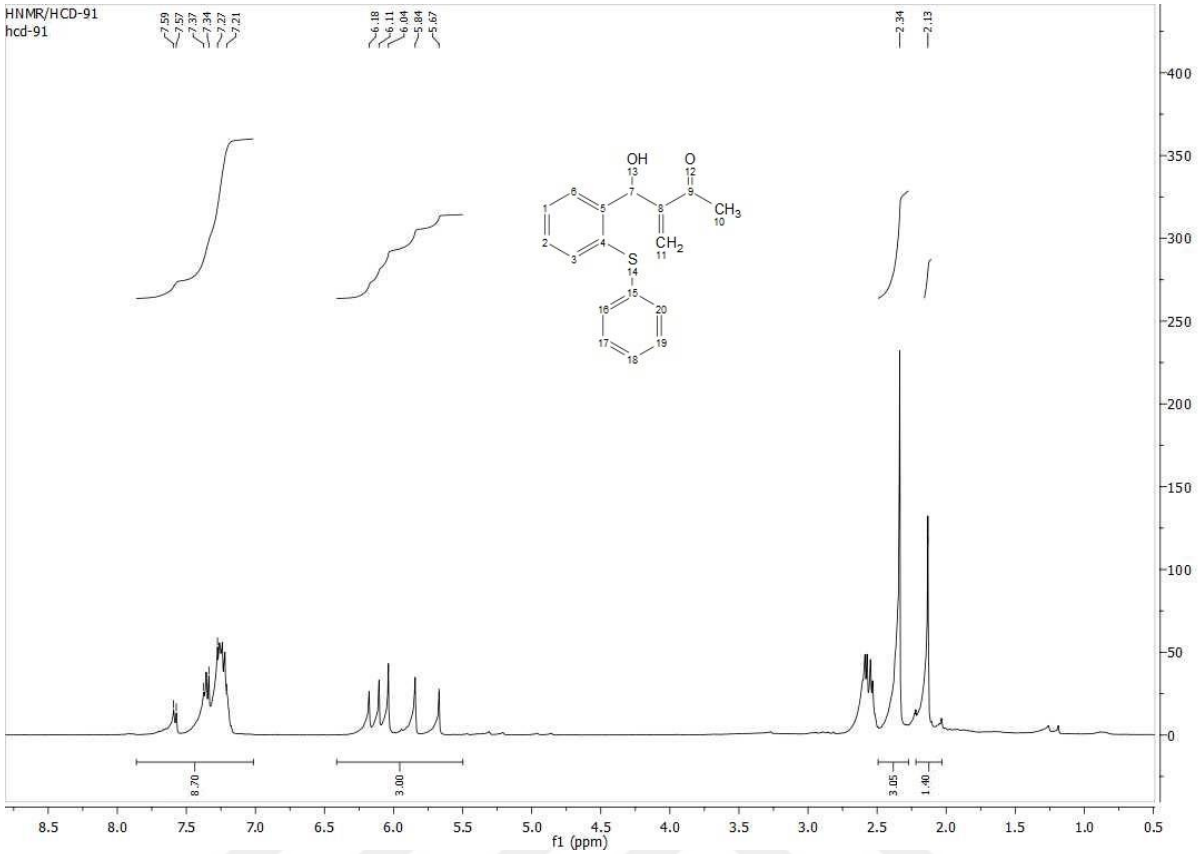
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	15.281	81654844	2701284	58.947	72.424	0.000
2	16.568	56868625	1028547	41.053	27.576	1.123
Total		138523469	3729831	100.000	100.000	

Şekil 4.30: HCD-87'nin HPLC Spektrumu

4.1.7. 3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-91)

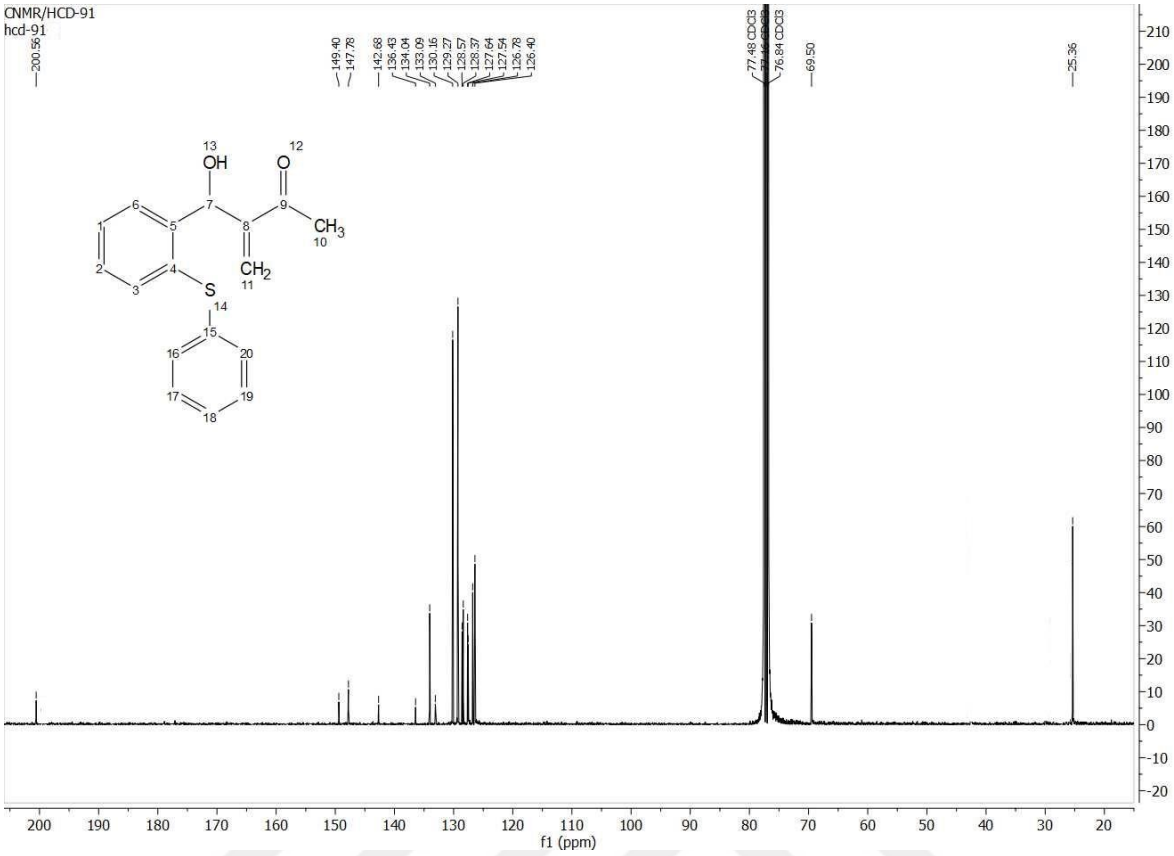
Tablo 4.7: 3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-91)

Bileşiğin Adı	3-(hidroksi(2-(feniltio)fenil)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{16}O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	284.37
Verim (%)	64.45
Fiziksel Formu	Limon sarısı sıvı
IR (cm^{-1})	3426, 3052, 2924, 1701, 1671, 1579, 1471, 1435, 1359, 1023, 734, 686
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.13 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 5.67-5.84 (d, 1H, J= 69.1 Hz), 6.04 (s, 1H), 6.11-6.18 (d, 1H, J= 28.7 Hz), 7.21-7.59 (m, 9H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 25.36, 69.50, 126.40, 126.78-127.64 (3C), 128.37-129.27 (3C), 130.16-134.04 (3C), 136.43-149.40 (3C), 200.56
MS(EI) m/z	(m-1=283), 175, 43
HPLC	RT: 14.103 dk (minor) RT: 17.191 dk (major) %ee: % 3 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 253 nm)



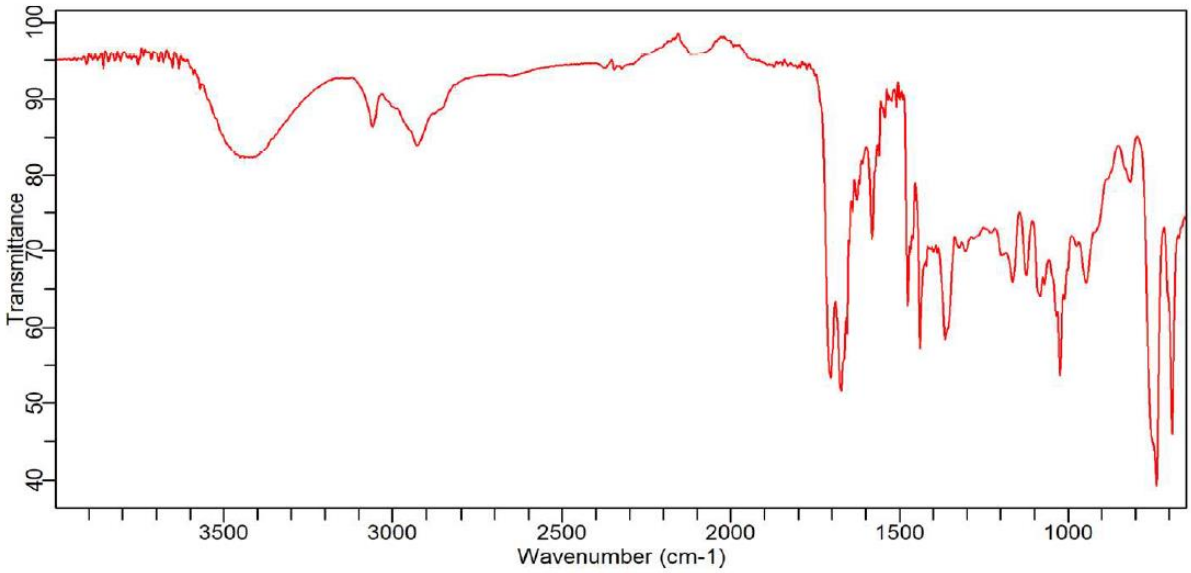
Şekil 4.31: HCD-91'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.13 ppm de broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.34 ppm de singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenlerinden biri δ = 5.67-5.84 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ =6.04 ppm de singlet olarak, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenlerinden diğeri δ = 6.11-6.18 ppm arasında dublet olarak, 1, 2, 3, 6, 16, 17, 18, 19 ve 20 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.21-7.59 ppm arasında multiplet olarak vermektedir.



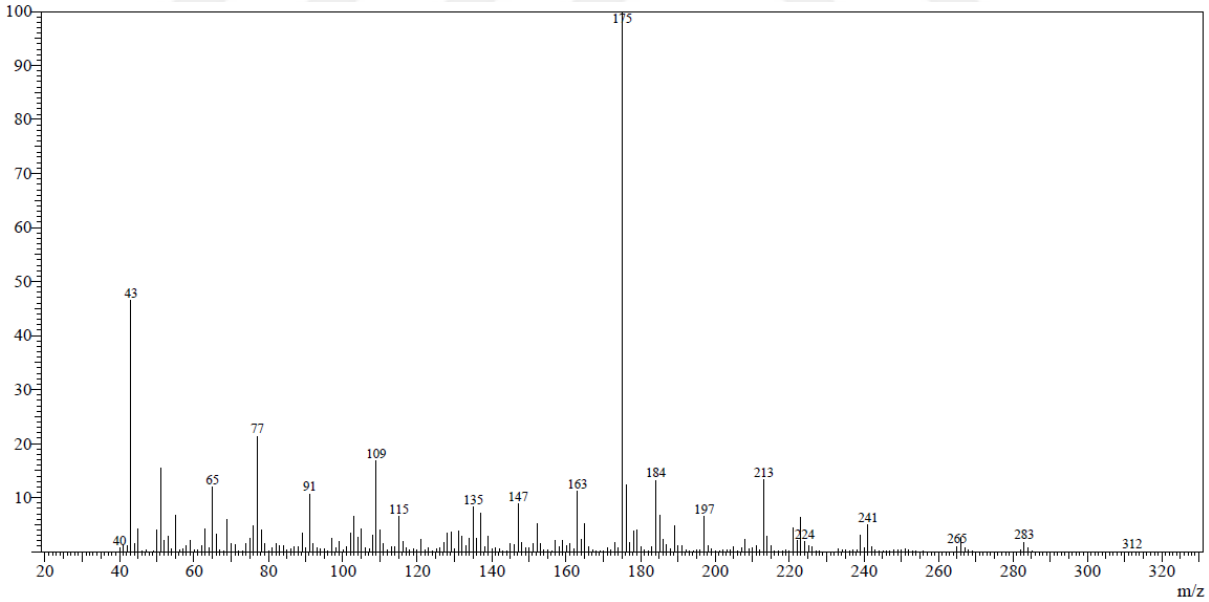
Şekil 4.32: HCD-91'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 25.36 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 69.50 ppm de sinyal vermektedir. 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 126.40 ppm de, 1, 2 ve 18 numaralı aromatik CH grubu karbonları 126.78-127.64 ppm arasında, 6, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 128.37-129.27 ppm arasında, 3, 16 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 130.16-134.04 ppm arasında sinyal vermektedir. 4, 5, 8 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 136.43-149.40 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.56 ppm de sinyal vermektedir.

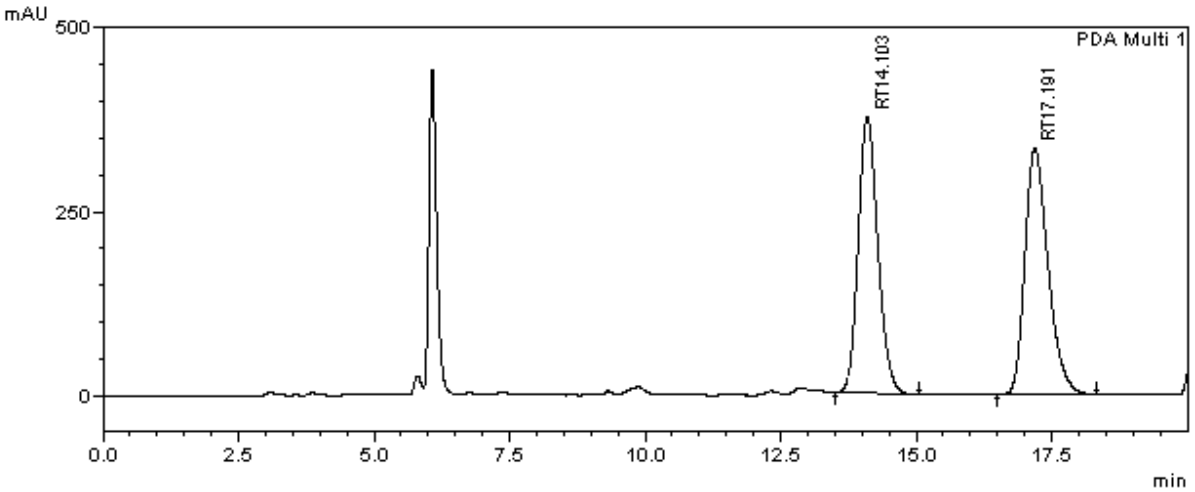


Şekil 4.33: HCD-91'in IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3426 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3052-2924 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1701-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1435-686 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.34: HCD-91'in MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

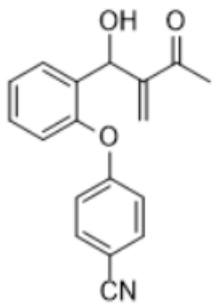
PDA Ch1 253nm 4nm

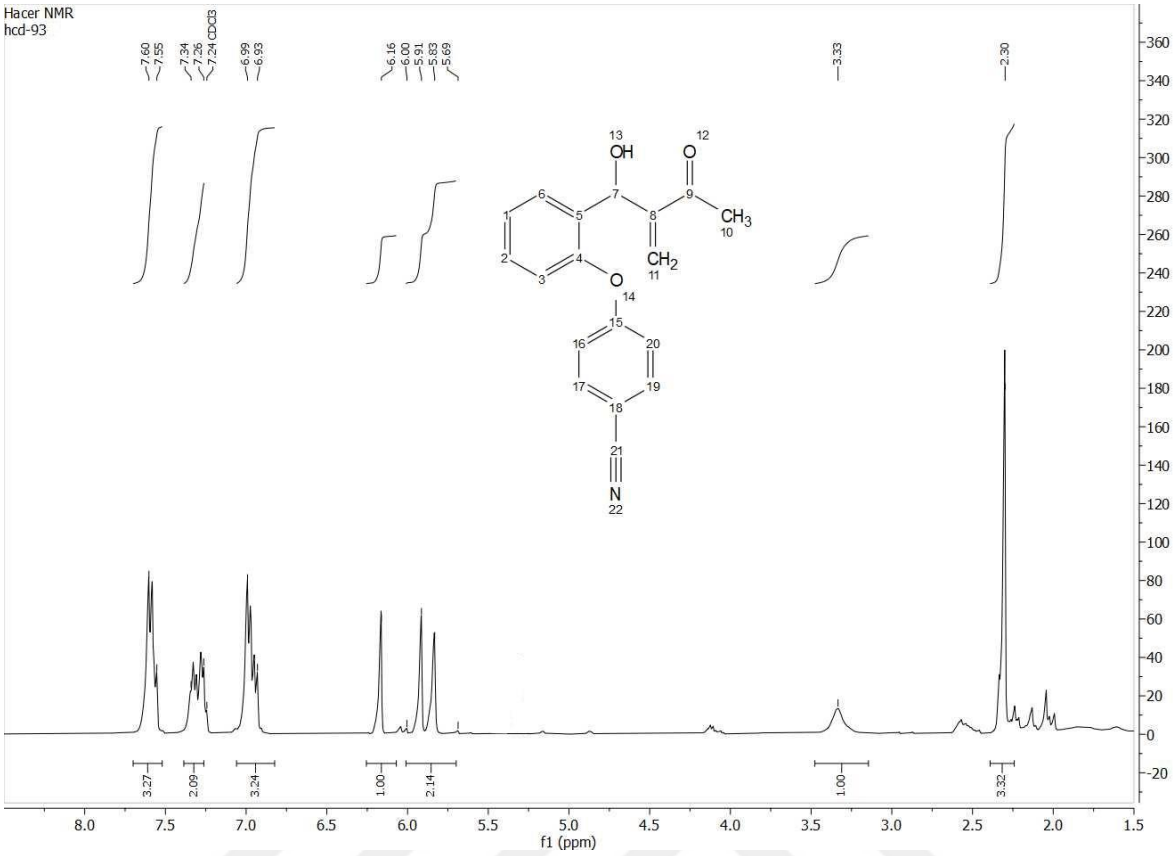
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	14.103	9457925	369284	48.708	52.913	0.000
2	17.191	9959612	328621	51.292	47.087	4.243
Total		19417537	697905	100.000	100.000	

Şekil 4.35: HCD-91'in HPLC Spektrumu

4.1.8. 4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril (HCD-93)

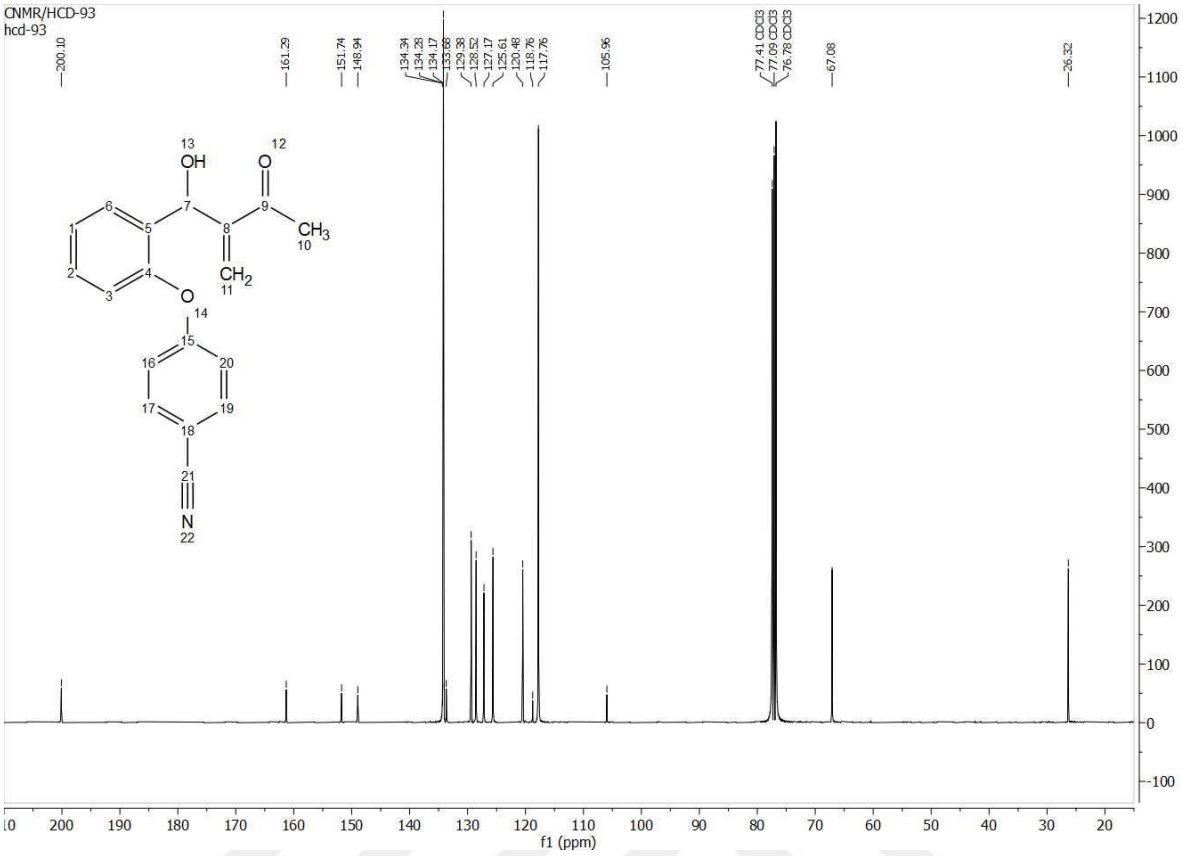
Tablo 4.8: 4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril (HCD-93)

Bileşiğin Adı	4-(2-(1-hidroksi-2-metilen-3-oksobütil)fenoksi)benzonitril
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{15}NO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	293.32
Verim (%)	90.14
Fiziksel Formu	Uçuk sarı sıvı
IR (KBr, cm^{-1})	3439, 3063, 2924, 2226, 1668, 1599, 1579, 1499, 1481, 1451, 1364, 1233, 1164, 1031, 837, 765
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.30 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 5.69-5.83 ve 5.91-6.00 (dd, 2H, J= 90.8, 59.5 Hz), 6.16 (s, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.32, 67.08, 105.96, 117.76-127.17 (5C), 128.52, 129.38-134.34 (5C), 148.94-161.29 (3C), 200.10
MS(EI) m/z	(m-1=292), 206, 175, 43
HPLC	RT: 20.191 dk (major) RT: 21.549 dk (minor) %ee: % 30 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 253 nm)



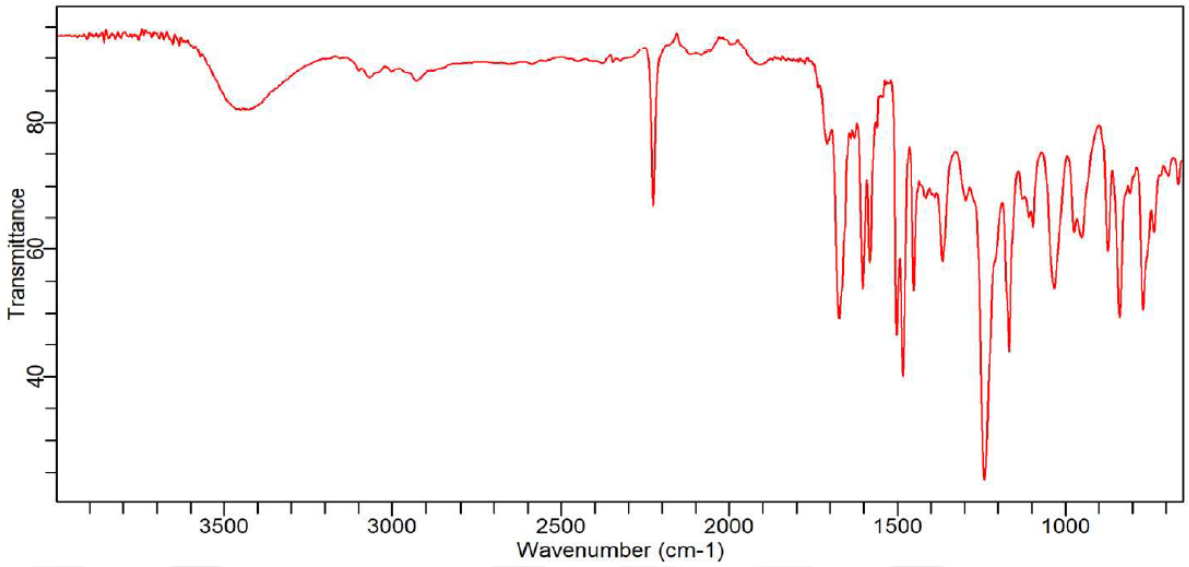
Şekil 4.36: HCD-93'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.30 ppm de singlet, 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 3.33 ppm de broad singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.69-5.83 ve δ = 5.91-6.00 ppm arasında dublet dublet olarak görünmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.16 ppm de singlet olarak görülmektedir. 3, 6 ve 20 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.93-6.99 ppm arasında multiplet, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.26-7.34 ppm arasında multiplet olarak, 1, 2 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.55-7.60 ppm arasında multiplet olarak vermektedir.



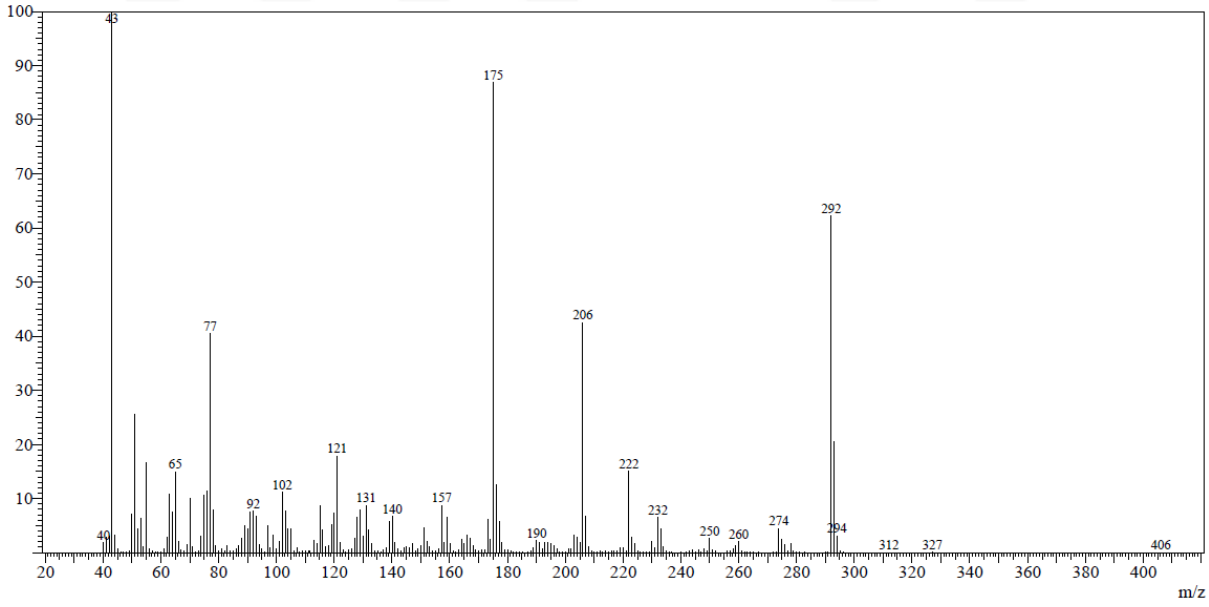
Şekil 4.37: HCD-93'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.32 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.08 ppm de sinyal vermektedir. 18 numaralı CH grubu karbonu 105.96 ppm de, 1, 3, 16, 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları ve 21 numaralı -CN grubu karbonu 117.76-127.17 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 128.52 ppm de, 2, 5, 6, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 129.38-134.34 ppm arasında sinyal vermektedir. 4, 8 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 148.94-161.29 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.10 ppm de sinyal vermektedir.

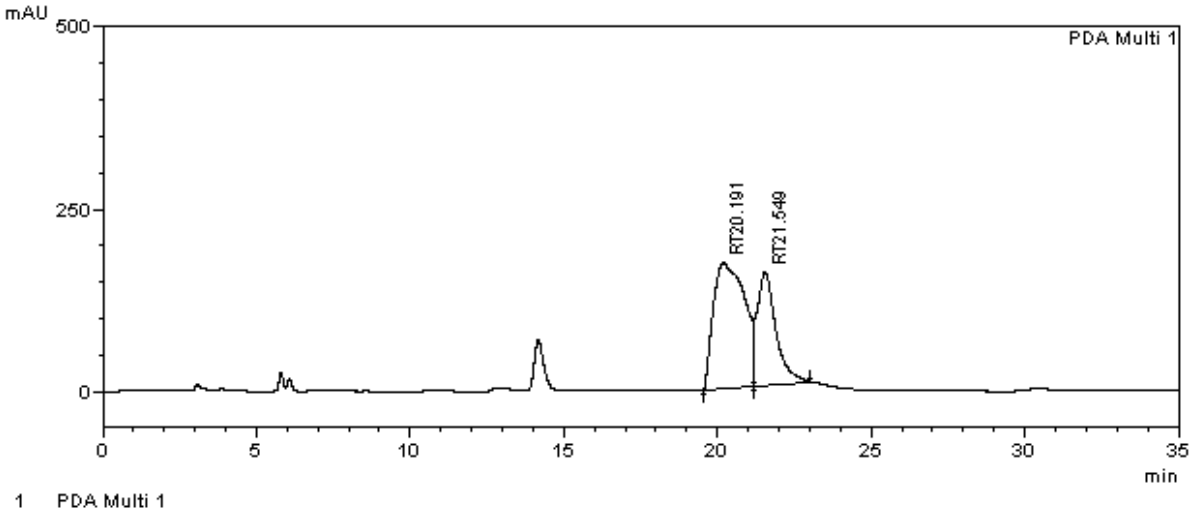


Şekil 4.38: HCD-93'ün IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3439 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3063-2924 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 2226 cm^{-1} de C≡N gerilme sinyalleri bulunmaktadır. 1668-1481 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1451-765 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.39: HCD-93'ün MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

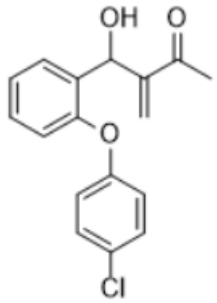
PDA Ch1 253nm 4nm

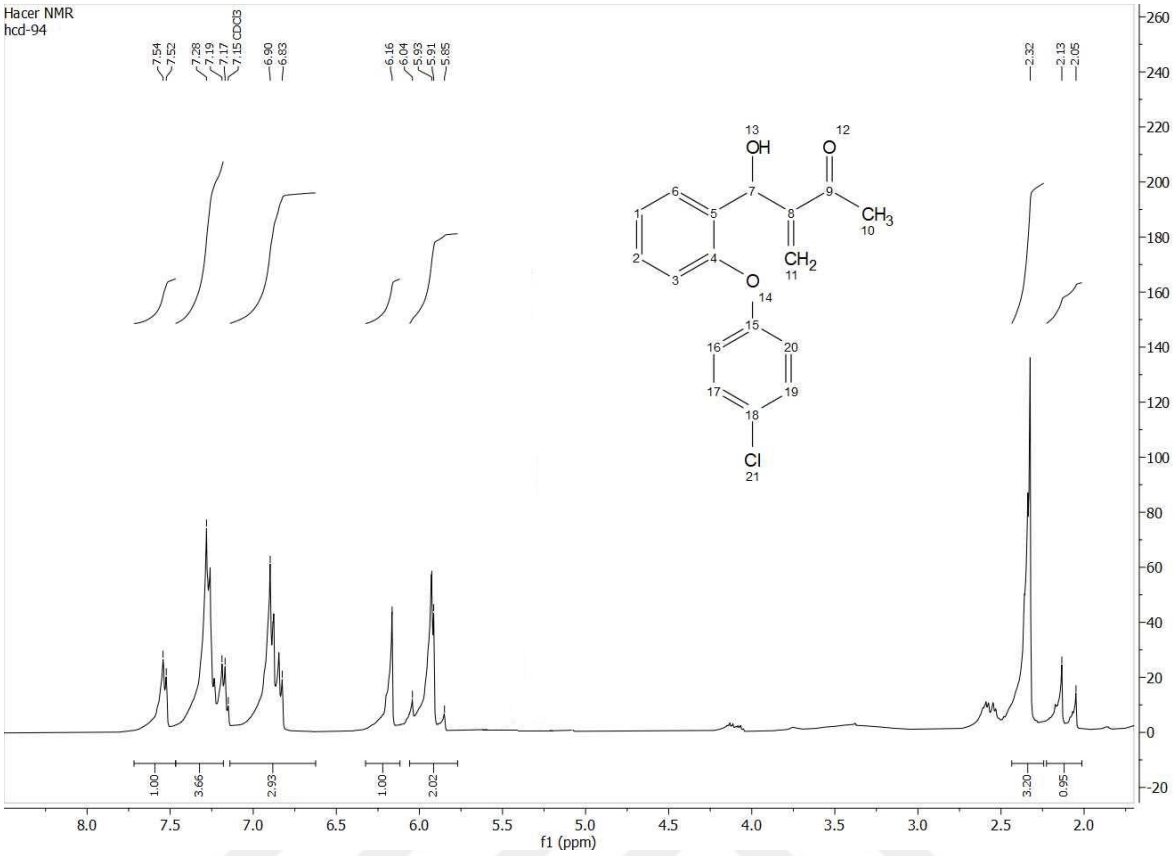
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	20.191	12123908	172340	64.751	52.700	0.000
2	21.549	6599881	154682	35.249	47.300	0.791
Total		18723788	327023	100.000	100.000	

Şekil 4.40: HCD-93'ün HPLC Spektrumu

4.1.9. 3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-94)

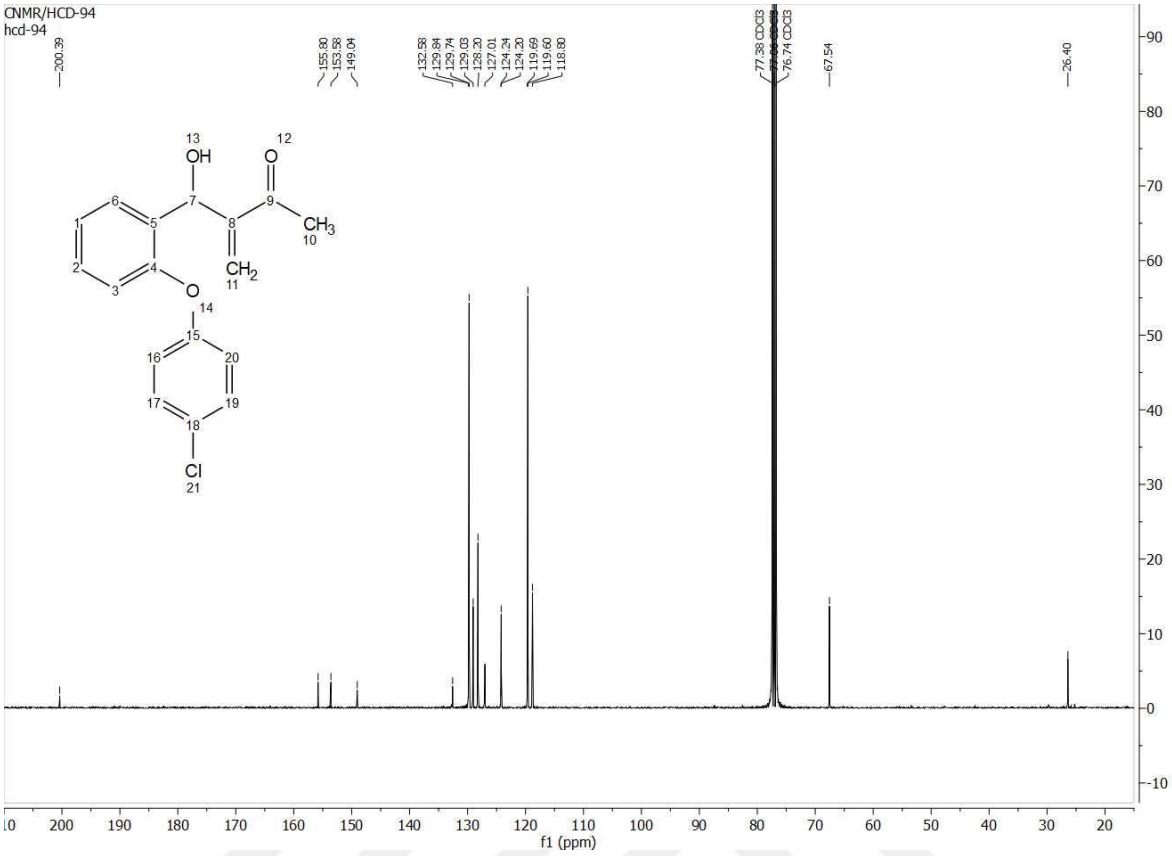
Tablo 4.9: 3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on (HCD-94)

Bileşiğin Adı	3-((2-(4-klorofenoksi)fenil)(hidroksi)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}ClO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	302.75
Verim (%)	67.25
Fiziksel Formu	Şeffaf sıvı
IR (cm^{-1})	3426, 3063, 3029, 2922, 1668, 1579, 1479, 1451, 1228, 1087, 1031, 1006, 826, 757
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.05-2.13 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 5.85-5.91 ve 5.93-6.04 (dd, 2H, J= 29.4, 24.4 Hz), 6.16 (s, 1H), 6.83-6.90 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.52-7.54 (d, 1H, J=6.0 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.40, 67.54, 118.80-124.20 (4C), 124.24, 127.01-132.58 (6C), 149.04-155.80 (3C), 200.39
MS(EI) m/z	(m-1=301), 215, 175, 43
HPLC	RT: 12.798 dk (mojor) RT: 15.244 (minor) %ee: % 52 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 209 nm)



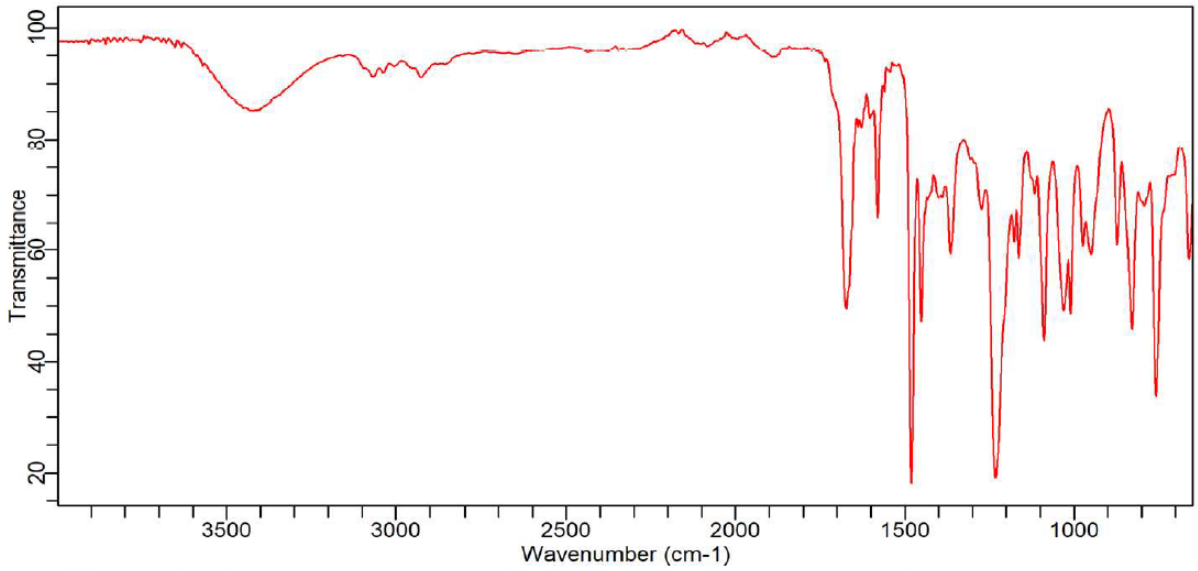
Şekil 4.41: HCD-94'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.05-2.13 ppm arasında broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.32 ppm de singlet, 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.85-5.91 ve δ = 5.93-6.04 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.16 ppm de singlet olarak görünmektedir. 3, 6 ve 20 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.83-6.90 ppm arasında multiplet, 1, 2, 17 ve 19 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.17-7.28 ppm arasında multiplet, 16 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.52-7.54 ppm de dublet vermektedir.



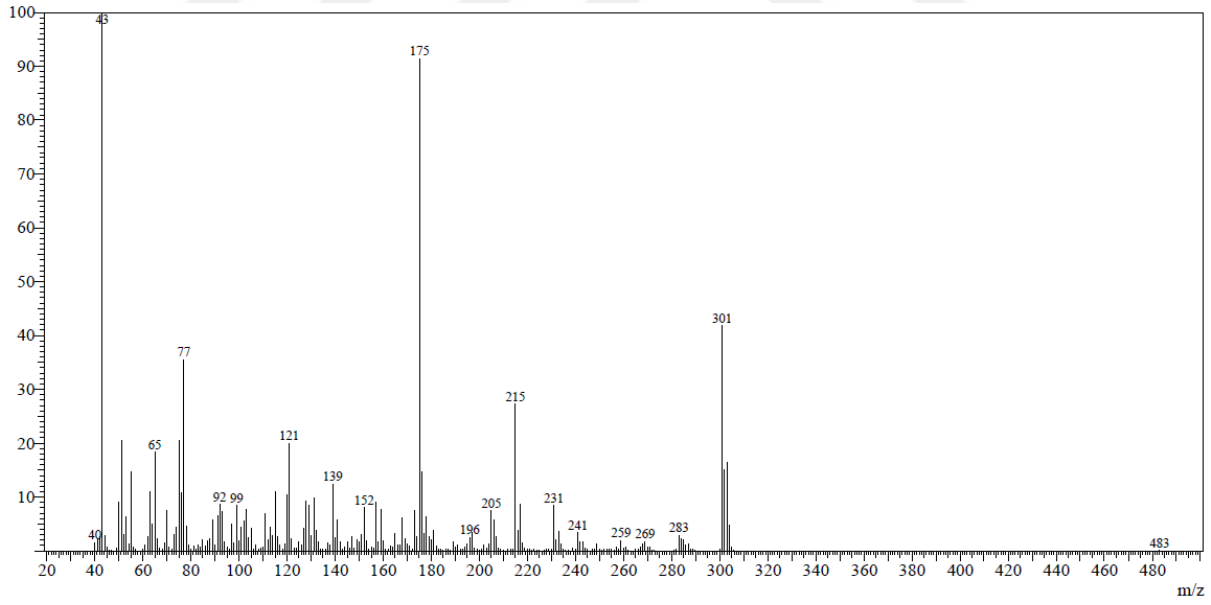
Şekil 4.42: HCD-94'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.40 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.54 ppm de sinyal vermektedir. 1, 3, 16 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 118.80-124.20 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 124.24 ppm de, 2, 5, 6, 17, 18 ve 19 numaralı aromatik CH grubu karbonları 127.01-132.58 ppm arasında, 4, 8 ve 15 numaralı aromatik CH grubu karbonları 149.04-155.80 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.39 ppm de sinyal vermektedir.

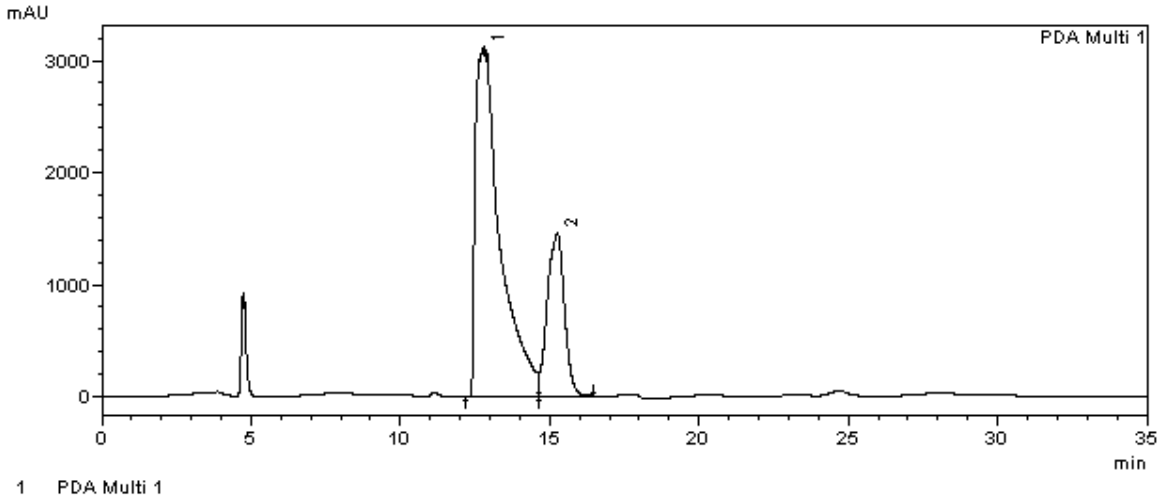


Şekil 4.43: HCD-94'ün IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3426 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3063-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1668-1479 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1451-757 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.44: HCD-94'ün MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

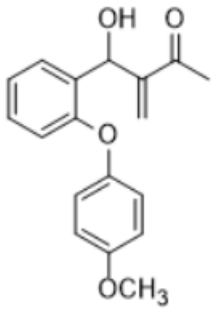
PDA Ch1 209nm 4nm

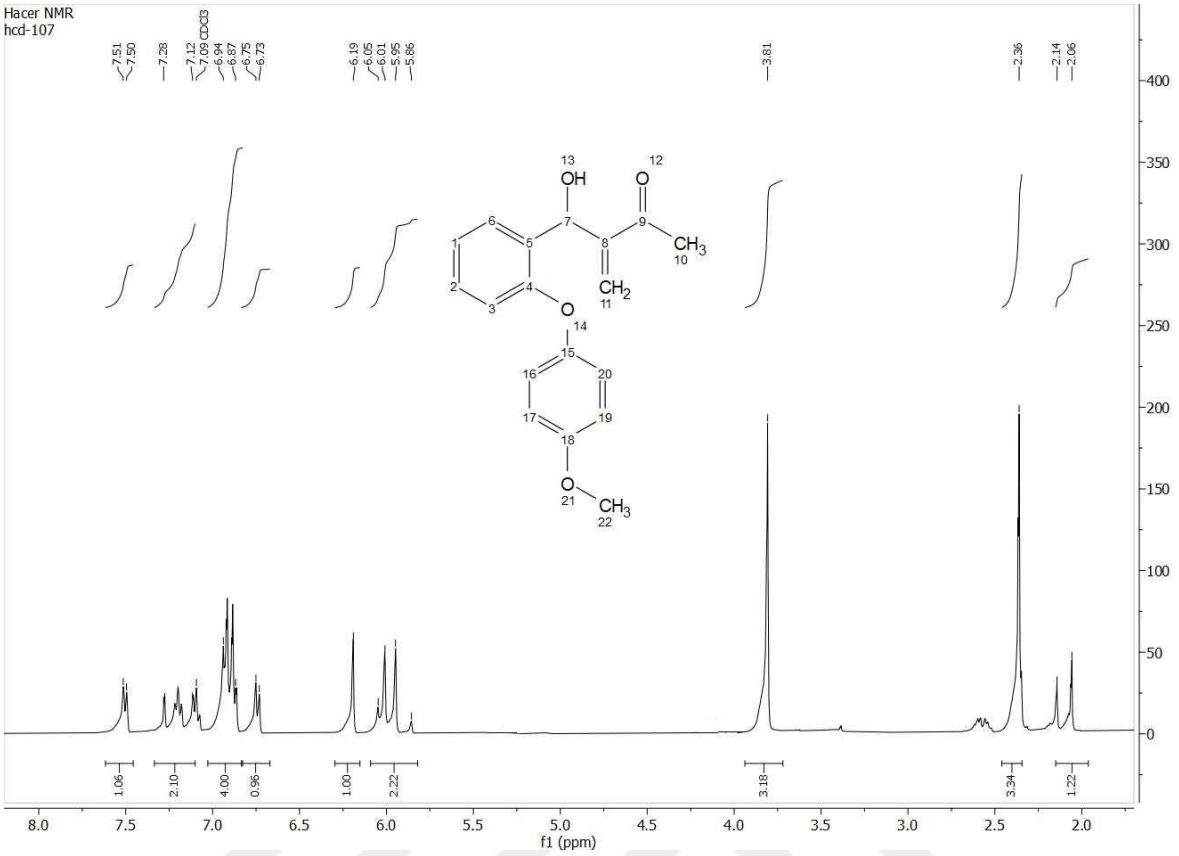
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	12.798	179116525	3089851	75.736	68.138	0.000
2	15.244	57385297	1444878	24.264	31.862	2.437
Total		236501822	4534729	100.000	100.000	

Şekil 4.45: HCD-94'ün HPLC Spektrumu

4.1.10. 3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-107)

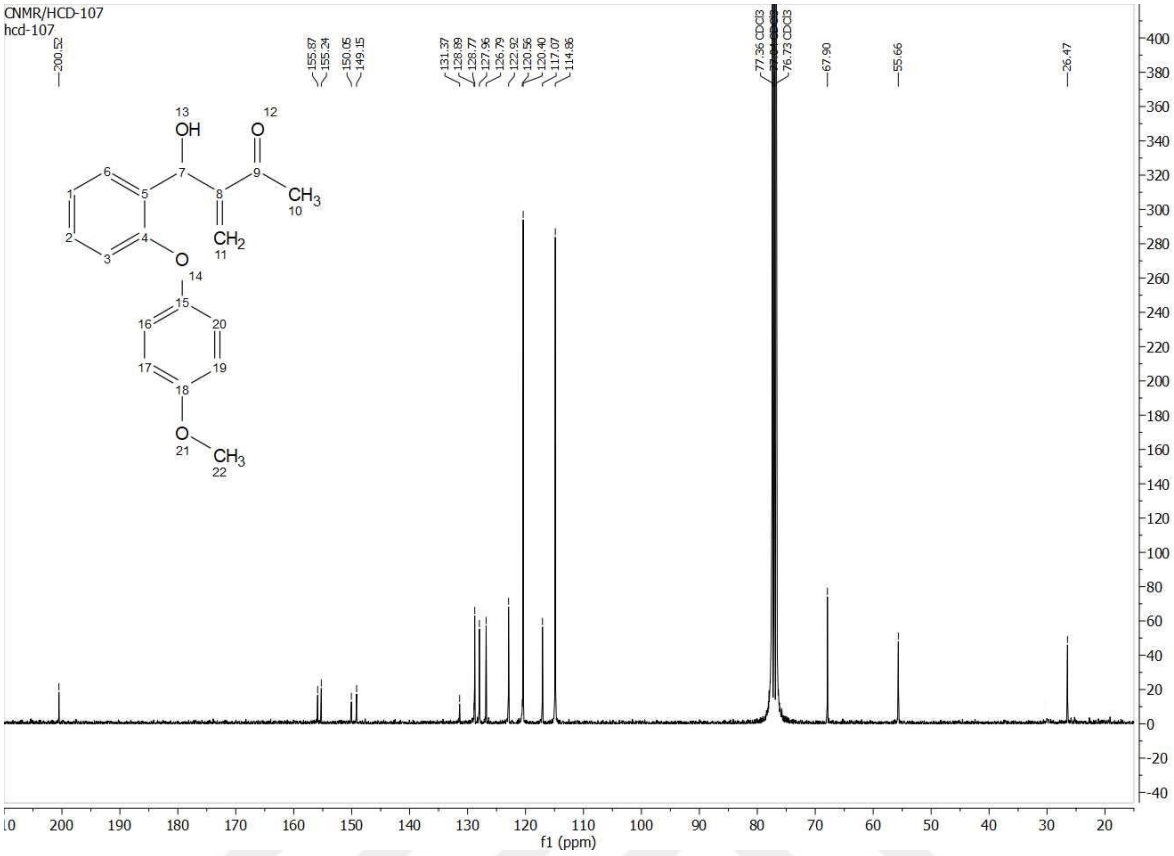
Tablo 4.10: 3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on (HCD-107)

Bileşiğin Adı	3-(hidroksi(2-(4-metoksifenoksi)fenil)metil)but-3-en-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_4$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	298.33
Verim (%)	71.83
Fiziksel Form	Limon sarısı sıvı
IR (cm^{-1})	3459, 3063, 2996, 2924, 2832, 1671, 1499, 1484, 1448, 1218, 1174, 1098, 1031, 1029, 947, 875, 832, 757
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.06-2.14 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.86-5.95 ve 6.01-6.05 (dd, 2H, J= 60.8, 36.5 Hz), 6.19 (s, 1H), 6.73-6.75 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.87-6.94 (m, 4H), 7.12-7.28 (m, 2H), 7.50-7.51 (d, 1H, J=7.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 26.47, 55.66, 67.90, 114.86-126.79 (6C), 127.96, 128.77-131.37 (3C), 149.15-155.87 (4C), 200.52
MS(EI) m/z	(m-1=297), 211, 175, 108, 43
HPLC	RT: 20.643 dk (minor) RT: 21.300 dk (major) %ee: %32 (Chiralcel AD, Hekzan:İPA (90:10), f: 1 ml/dk, 35 dk, 25°C, 205 nm)



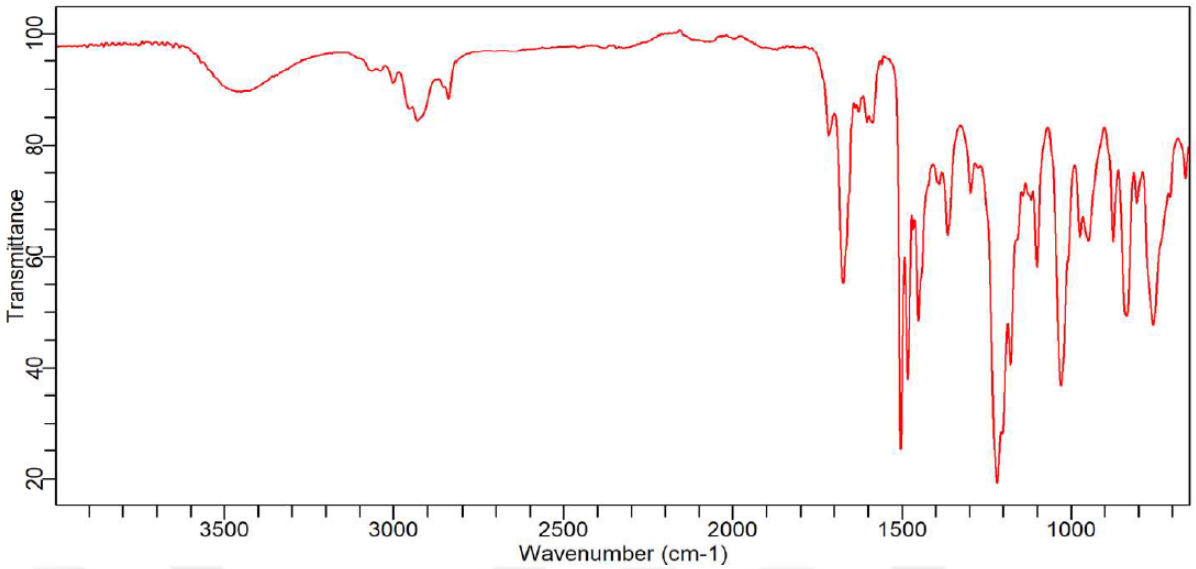
Şekil 4.46: HCD-107'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 13 numaralı OH grubu hidrojeni δ = 2.06-2.14 ppm arasında broad singlet, 10 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.36 ppm de singlet, 22 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 3.81 ppm de singlet olarak görülmektedir. 11 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.86-5.95 ve 6.01-6.05 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 7 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.19 ppm de singlet olarak görünmektedir. 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.73-6.75 ppm arasında dublet, 1, 2, 16 ve 20 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.87-6.94 ppm arasında multiplet, 17 ve 19 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.12-7.28 ppm arasında multiplet, 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.50-7.51 ppm arasında dublet vermektedir.



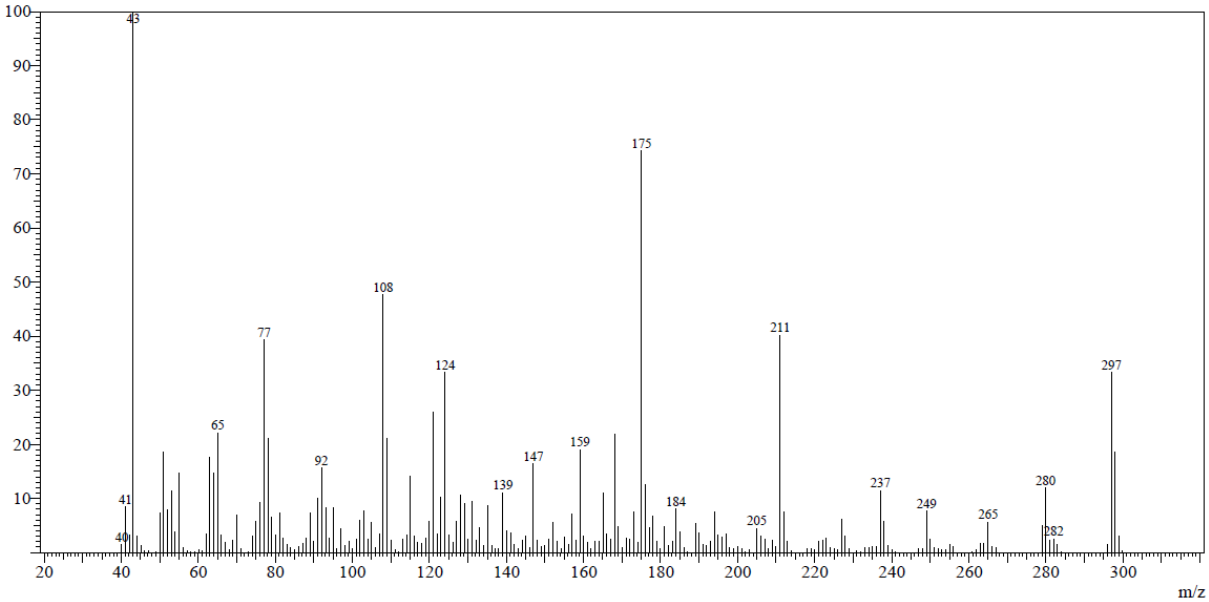
Şekil 4.47: HCD-107'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 10 numaralı CH_3 grubu karbonu 26.47 ppm de, 22 numaralı CH_3 grubu karbonu 55.66 ppm de, 7 numaralı CH grubu karbonu 67.90 ppm de sinyal vermektedir. 1, 3, 16, 17, 19 ve 20 numaralı aromatik CH grubu karbonları 114.86-126.79 ppm arasında, 11 numaralı CH_2 grubu karbonu 127.96 ppm de, 2, 5 ve 6 numaralı aromatik CH grubu karbonları 128.77-131.37 ppm arasında, 4, 8, 15 ve 18 numaralı aromatik CH grubu karbonları 149.15-155.87 ppm arasında ve 9 numaralı C=O karbonu ise 200.52 ppm de sinyal vermektedir.

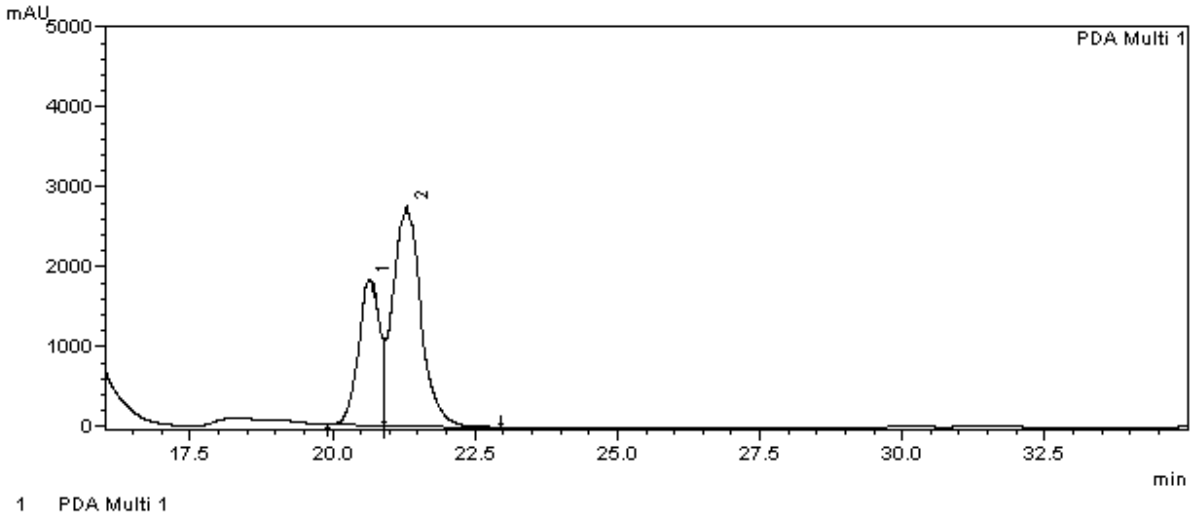


Şekil 4.48: HCD-107'nin IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3459 cm^{-1} de OH gerilme sinyali, 3063-2832 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1671-1484 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-757 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.49: HCD-107'nin MS Spektrumu



1 PDA Multi 1

<Results>

PDA Ch1 205nm 4nm

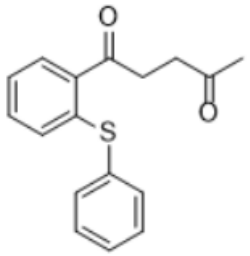
Peak #	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %	Resolution
1	20.643	47766336	1808661	33.946	39.714	0.000
2	21.300	92946801	2745602	66.054	60.286	0.855
Total		140713137	4554263	100.000	100.000	

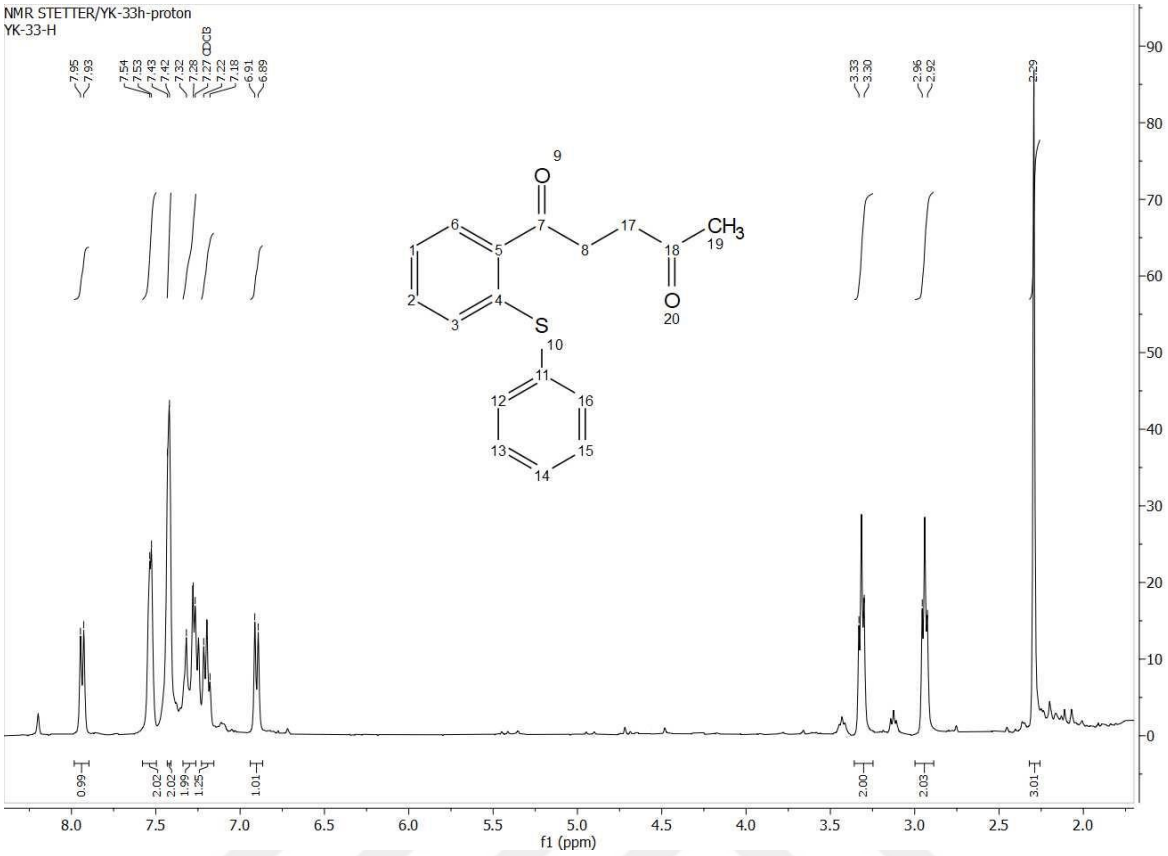
Şekil 4.50: HCD-107'nin HPLC Spektrumu

4.2. STETTER REAKSİYONU İLE ELDE EDİLEN MİCHAEL KATILMA ÜRÜNLERİ

4.2.1. 1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion (YK-33-h)

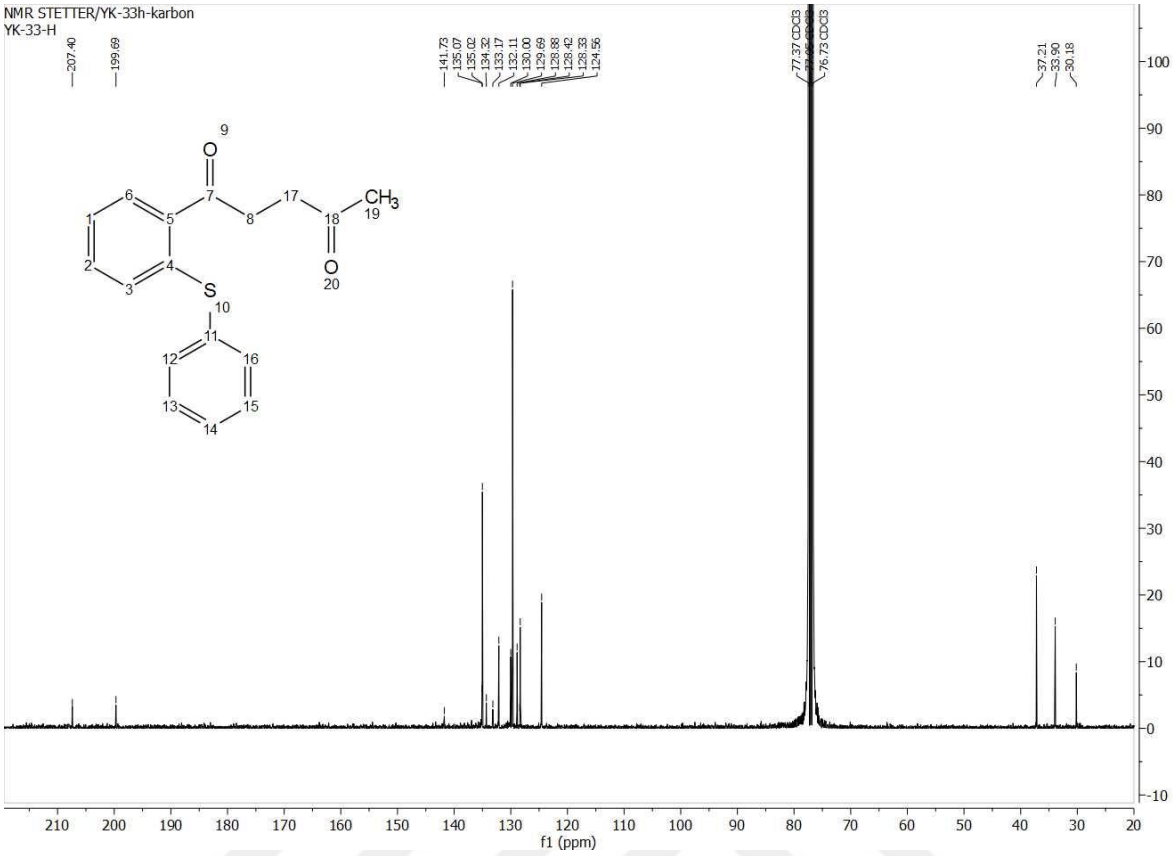
Tablo 4.11: 1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion (YK-33-h)

Bileşiğin Adı	1-(2-(feniltio)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{16}O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	284.37
Verim (%)	98.13
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3055, 2914, 2850, 1707, 1666, 1579, 1558, 1458, 1433, 1353, 1205, 1162, 1023, 990, 959, 739, 691
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.29 (s, 3H), 2.92-2.96 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.30-3.33 (t, 2H, J=6.6 Hz), 6.89-6.91 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 2H), 7.93-7.95 (d, 1H, J=7.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.18, 33.90, 37.21, 124.56-141.73 (12C), 199.69, 207.40
MS(EI) m/z	(m=284), 213, 184, 131, 43



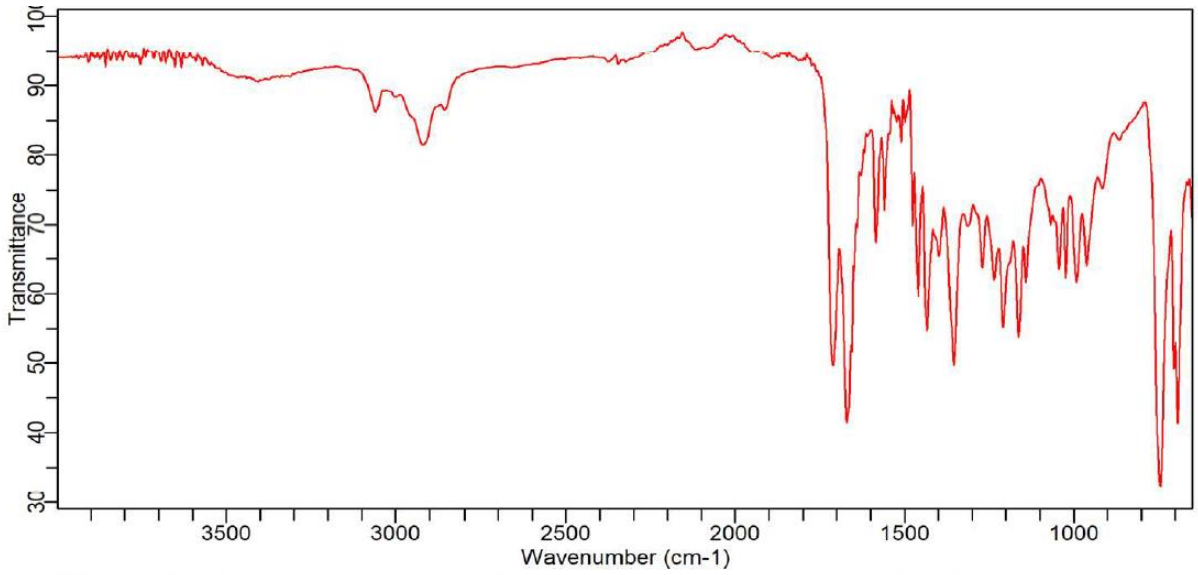
Şekil 4.51: YK-33-h'ın ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.29 ppm arasında singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.92-2.96 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.30-3.33 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 12 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.89-6.91 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 14 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.18-7.22 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.28-7.32 ppm arasında multiplet, 1 ve 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.42-7.43 ppm arasında multiplet, 3 ve 16 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.53-7.54 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.93-7.95 ppm arasında dublet vermektedir.



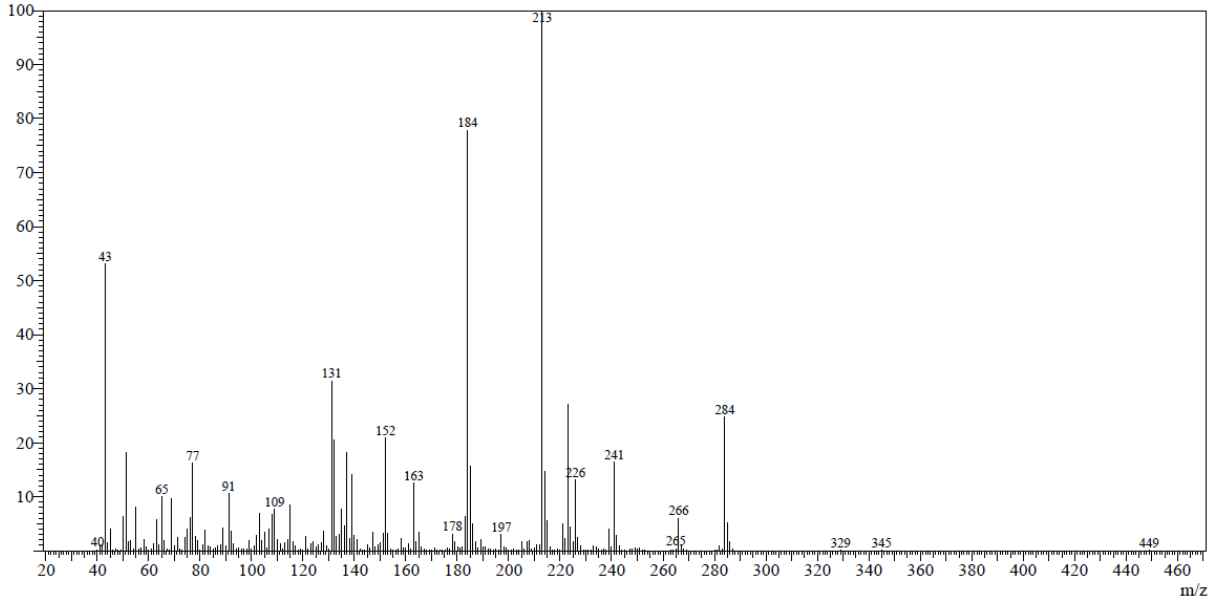
Şekil 4.52: YK-33-h'ın ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.18 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 33.90 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.21 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 124.56-141.73 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.69 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.40 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.53: YK-33-h'ın IR Spektrumu

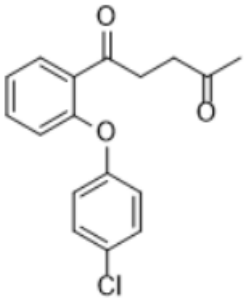
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3055-2850 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1707-1558 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1458-691 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

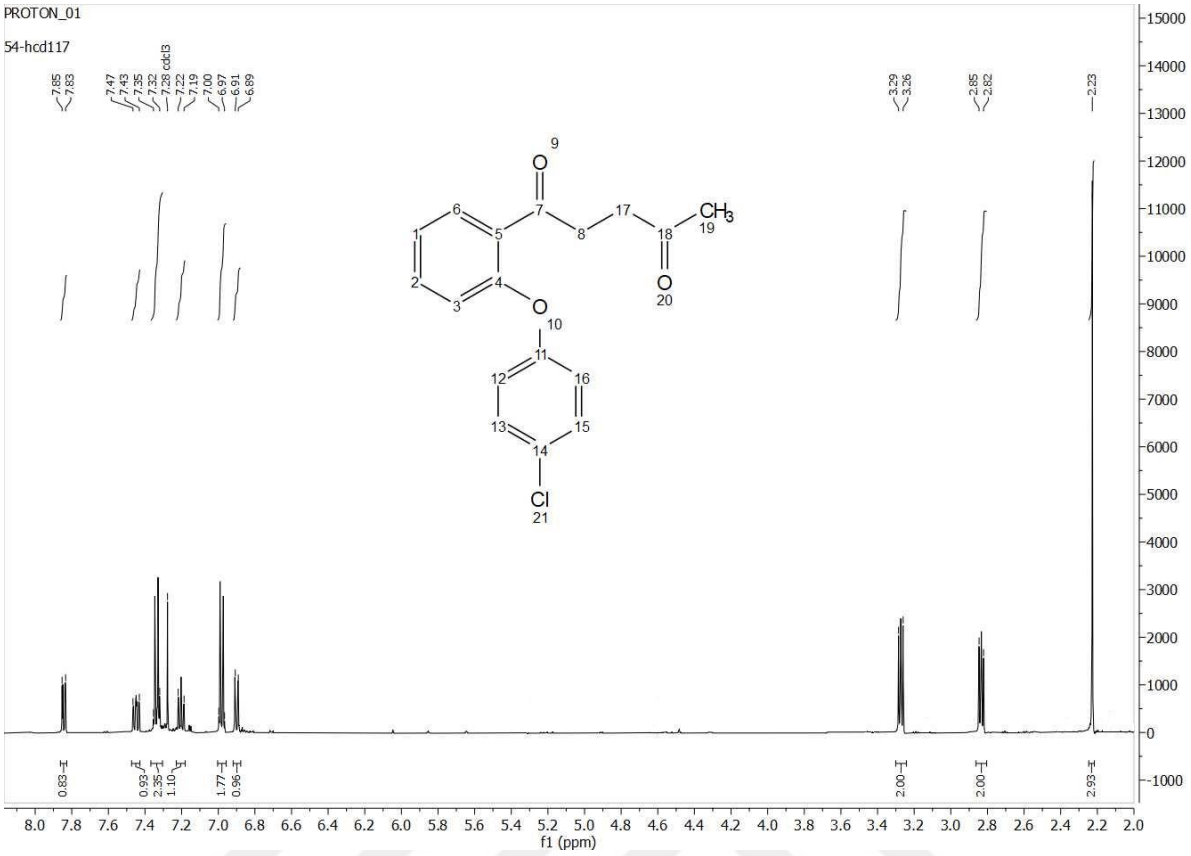


Şekil 4.54: YK-33-h'ın MS Spektrumu

4.2.2. 1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-117)

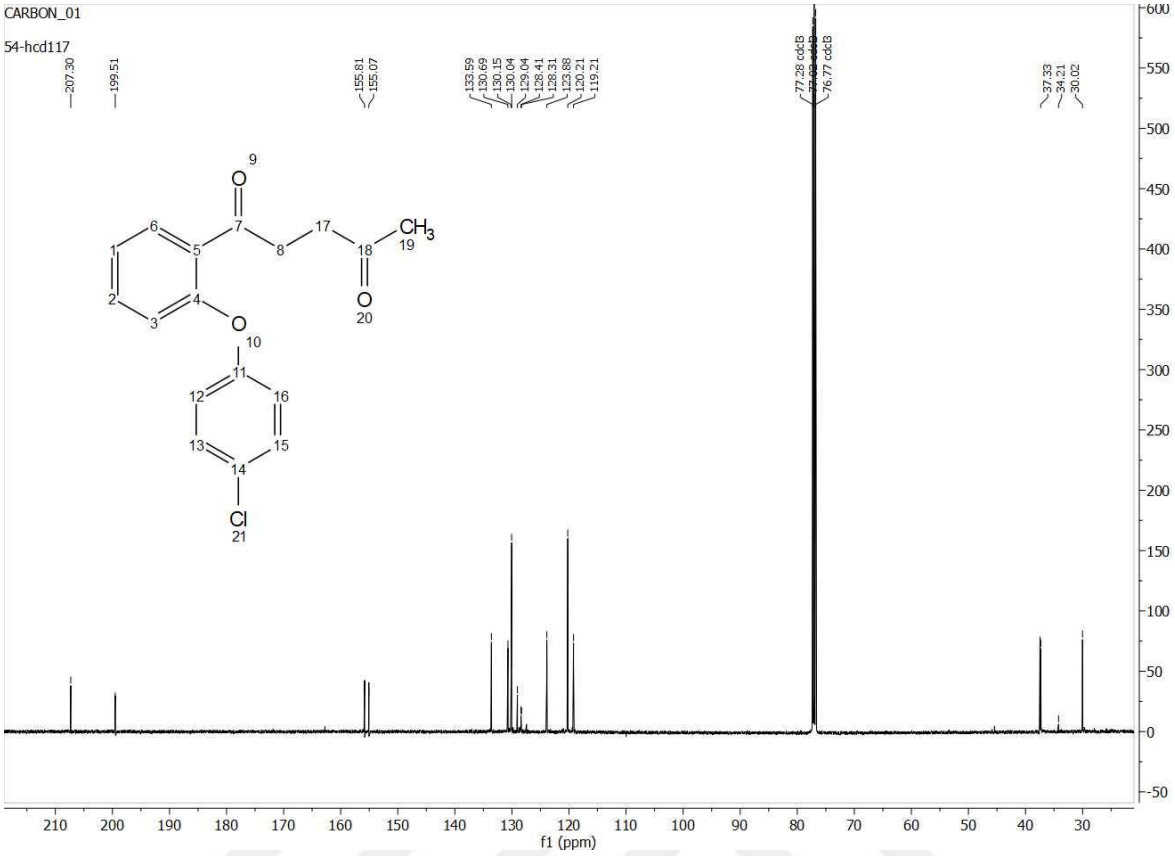
Tablo 4.12: 1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-117)

Bileşiğin Adı	1-(2-(4-klorofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}ClO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	302.75
Verim (%)	96.21
Fiziksel Formu	Uçuk kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3060, 2914, 1712, 1673, 1597, 1571, 1474, 1448, 1356, 1233, 1162, 1087, 1006, 829, 760
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.82-2.85 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.26-3.29 (t, 2H, J=5.4 Hz), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.83-7.85 (d, 1H, J=9.6 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.02, 34.21, 37.33, 119.21-133.59 (10C), 155.07-155.81 (2C), 199.51, 207.30
MS(EI) m/z	(m=302), 241, 231, 175, 139, 43



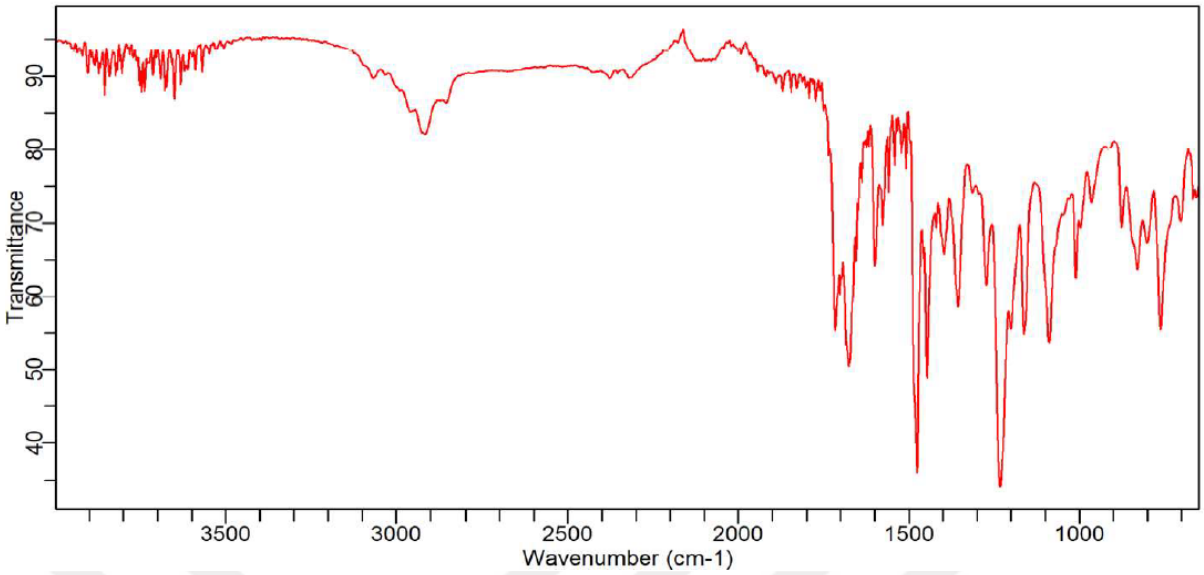
Şekil 4.55: HCD-117'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.85 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.26-3.29 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.89-6.91 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. 3 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 6.97-7.00 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 1 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.19-7.22 ppm arasında multiplet, 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.32-7.35 ppm arasında multiplet, 12 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.43-7.47 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.83-7.85 ppm arasında dublet vermektedir.



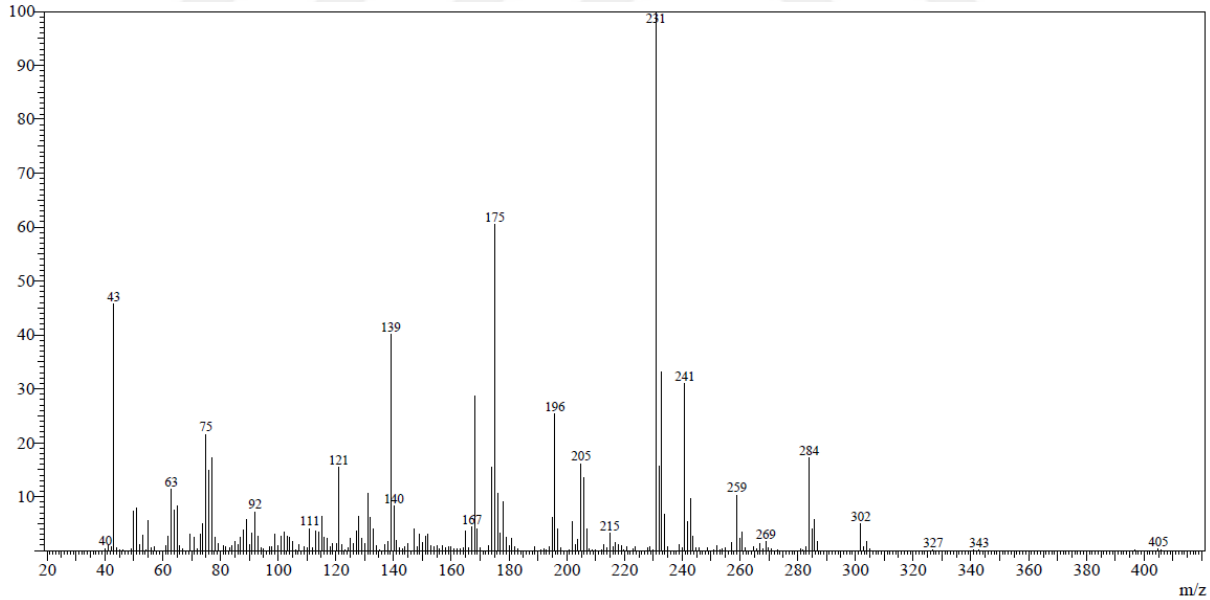
Şekil 4.56: HCD-117'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.02 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 34.21 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.33 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 119.21-133.59 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 155.07-155.81 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu 199.51 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.30 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.57: HCD-117'nin IR Spektrumu

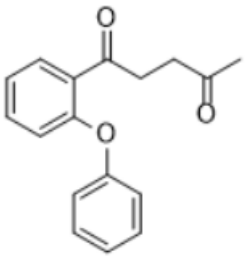
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3060-2914 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1474 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-760 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

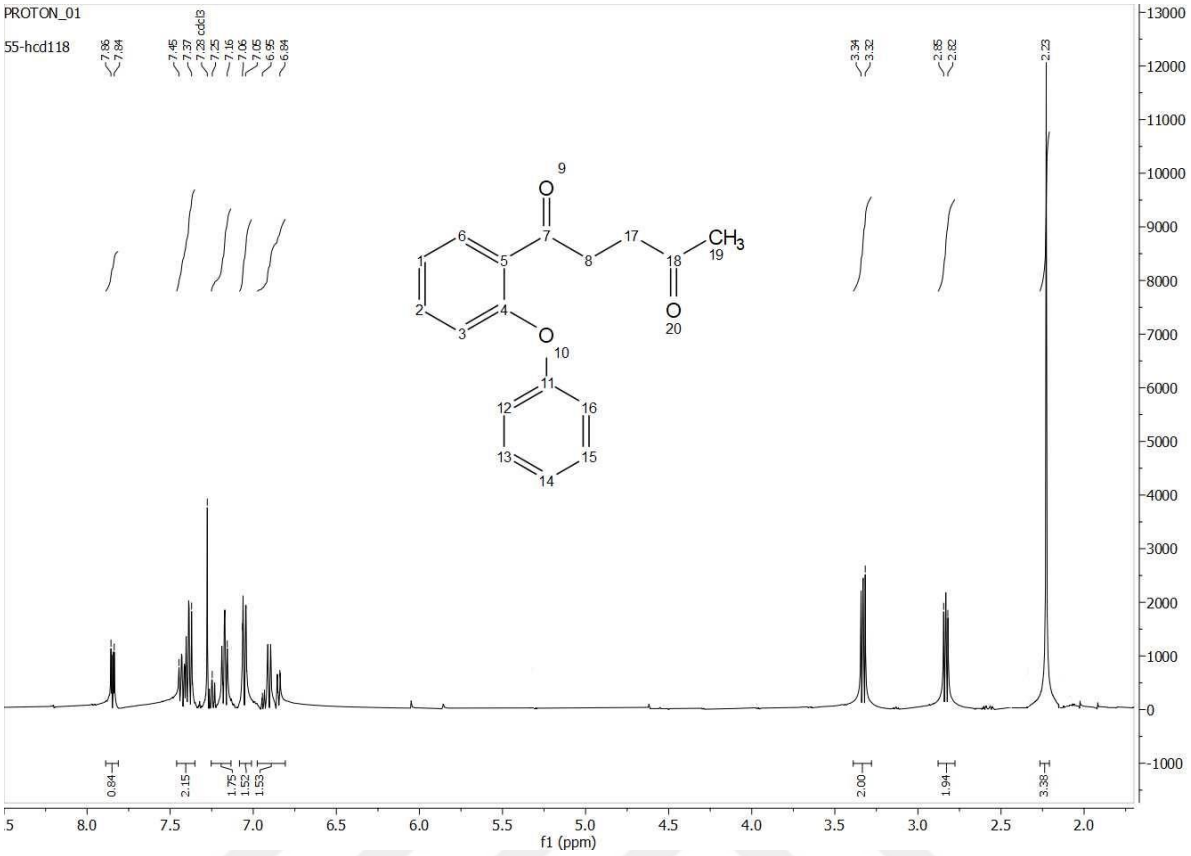


Şekil 4.58: HCD-117'nin MS Spektrumu

4.2.3. 1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion (HCD-118)

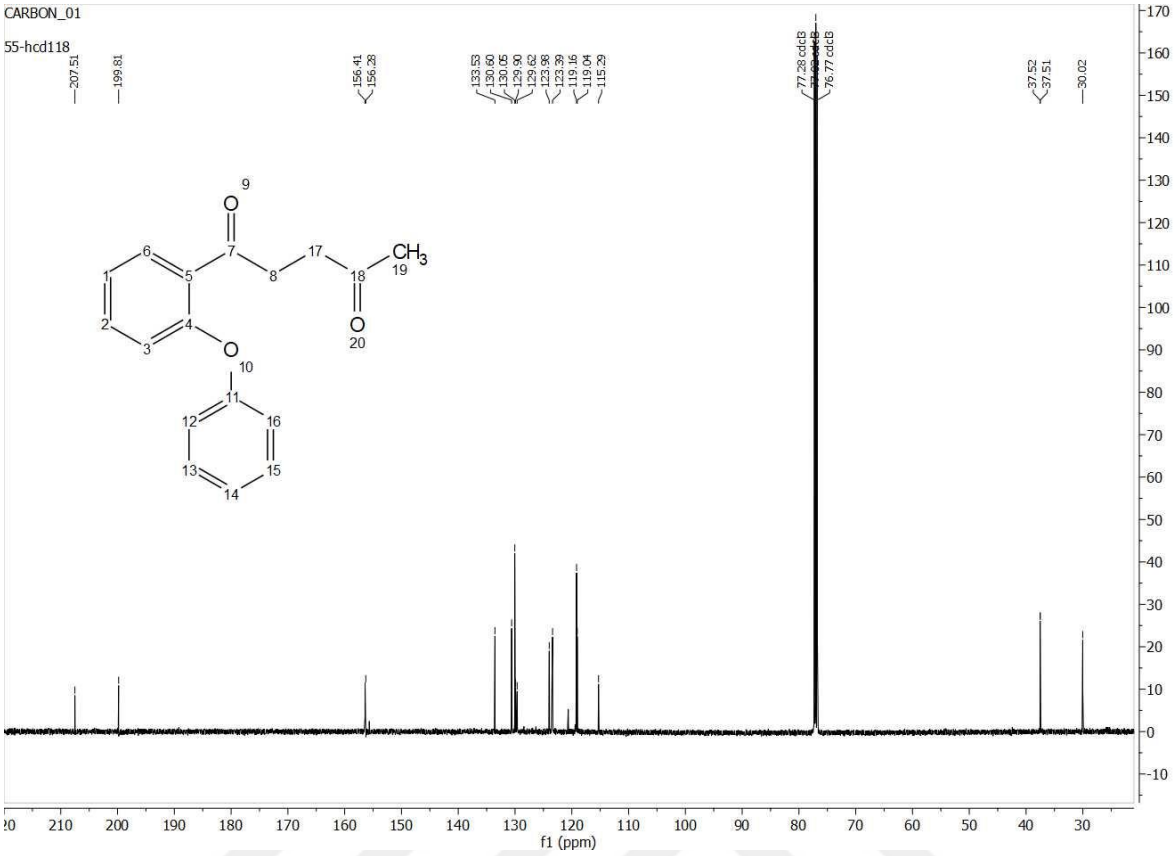
Tablo 4.13: 1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion (HCD-118)

Bileşiğin Adı	1-(2-fenoksifenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{16}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	268.31
Verim (%)	76.58
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3060, 2917, 1712, 1671, 1594, 1571, 1471, 1446, 1356, 1269, 1228, 1159, 1108, 1070, 995, 878, 798, 747, 688
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.82-2.85 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.32-3.34 (t, 2H, J=6.0 Hz), 6.84-6.95 (m, 2H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.84-7.86 (d, 1H, J=9.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.02, 37.51, 37.52, 115.29-133.53 (10C), 156.28-156.41 (2C), 199.81, 207.51
MS(EI) m/z	(m=268), 197, 175, 77, 43



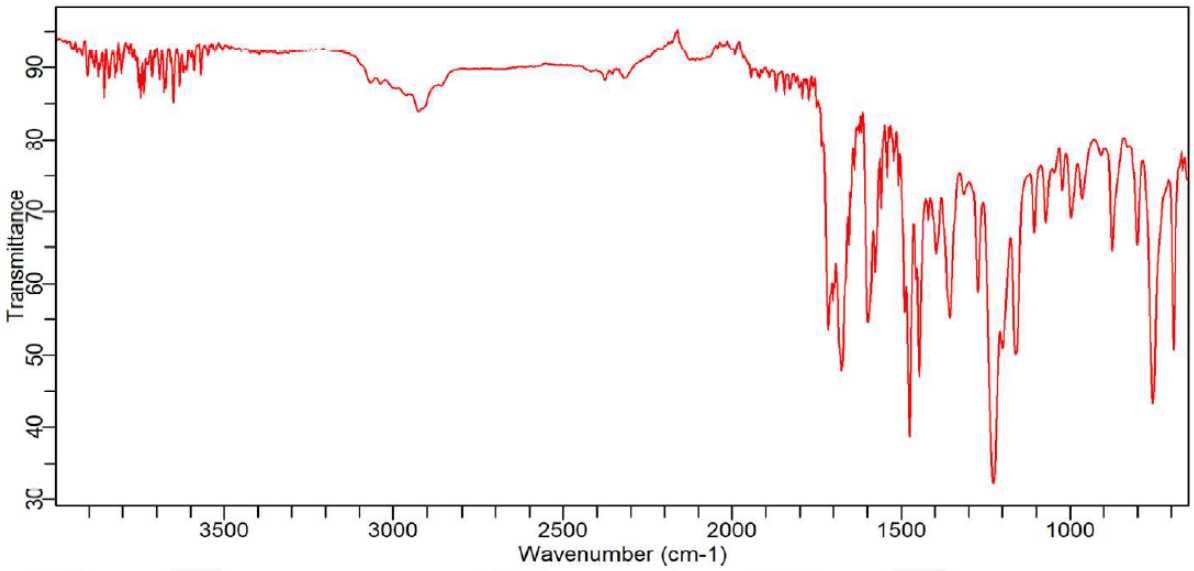
Şekil 4.59: HCD-118'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.85 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.32-3.34 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 1 ve 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.84-6.95 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. 3 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.05-7.06 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.16-7.25 ppm arasında multiplet, 12 ve 14 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.37-7.45 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.84-7.86 ppm arasında dublet vermektedir.



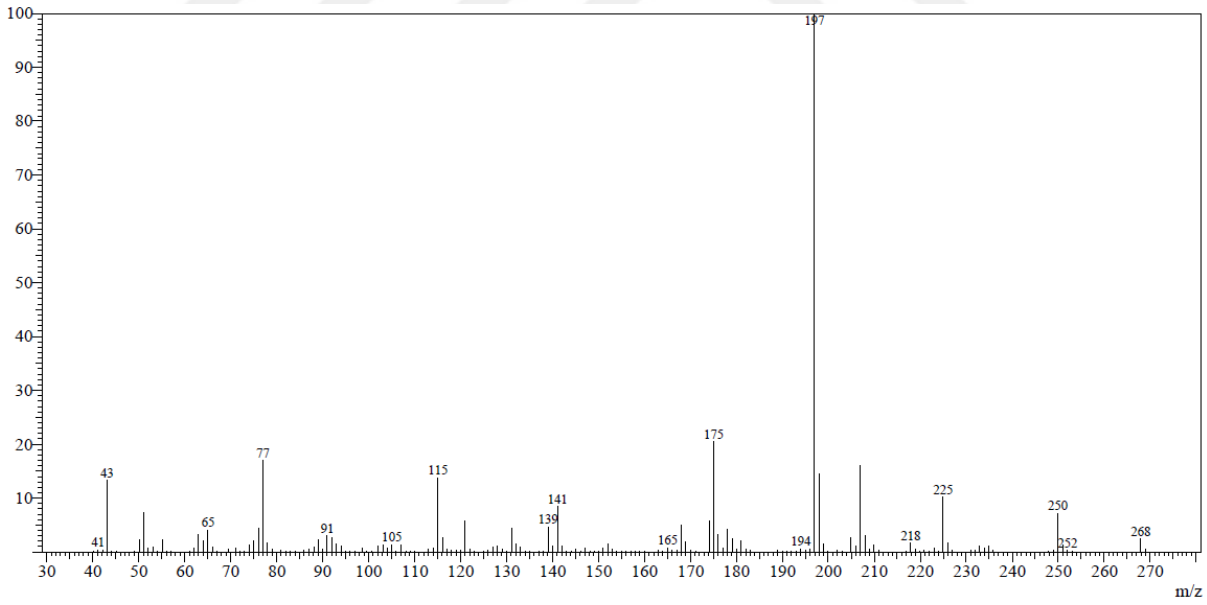
Şekil 4.60: HCD-118'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.02 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.51 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.52 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 115.29-133.53 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 156.28-156.41 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.81 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.51 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.61: HCD-118'in IR Spektrumu

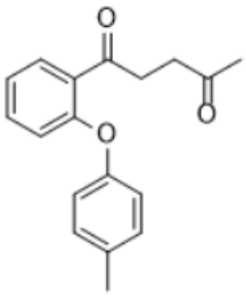
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3060-2917 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1446-688 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

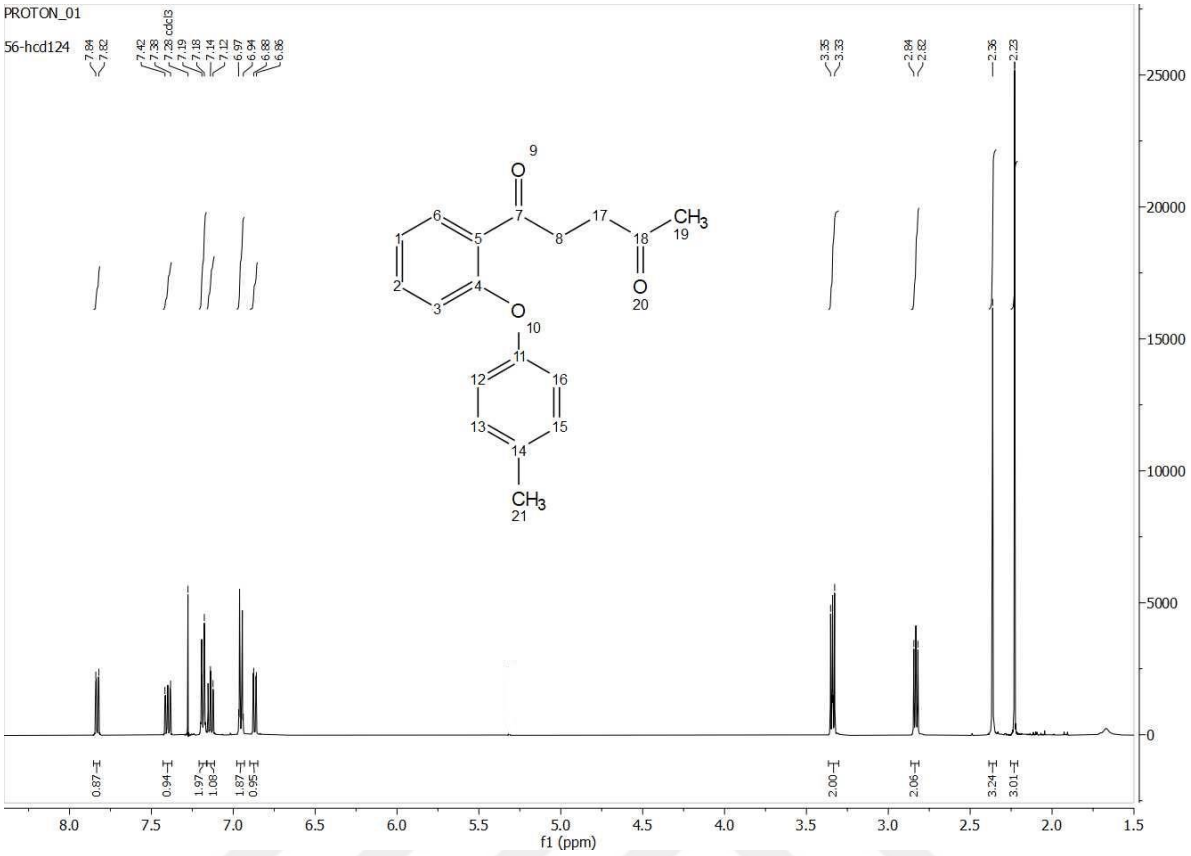


Şekil 4.62: HCD-118'in MS Spektrumu

4.2.4. 1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-124)

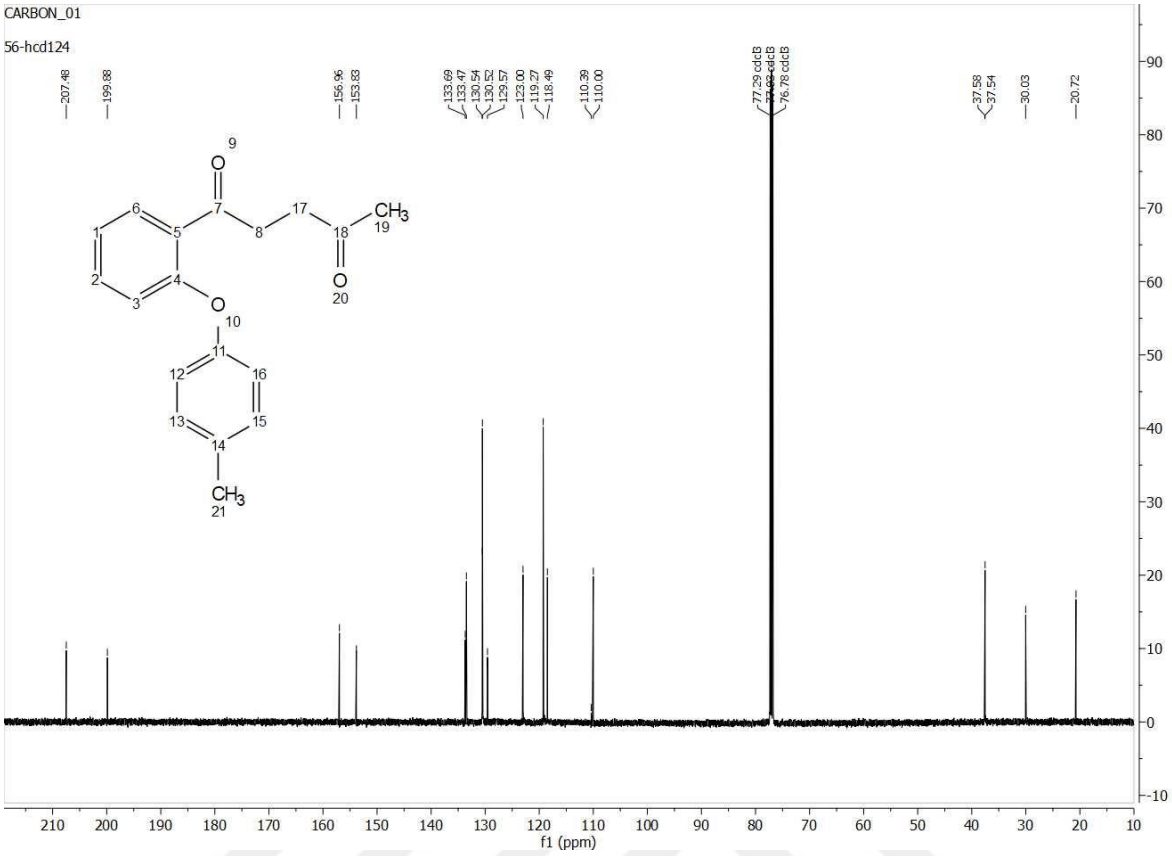
Tablo 4.14: 1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-124)

Bileşiğin Adı	1-(2-(p-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	282.33
Verim (%)	56.28
Fiziksel Formu	Uçuk kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3065, 3027, 2922, 1712, 1673, 1594, 1504, 1471, 1448, 1361, 1274, 1226, 1162, 1103, 990, 883, 837, 762
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82-2.84 (t, 2H, J=5.5 Hz), 3.33-3.35 (t, 2H, J=6.2 Hz), 6.86-6.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.18-7.19 (m, 2H), 7.82-7.84 (d, 1H, J=9.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 20.72, 30.03, 37.54, 37.58, 110.00-133.69 (10C), 153.83-156.96 (2C), 199.88, 207.48
MS(EI) m/z	(m=282), 211, 174, 121, 43



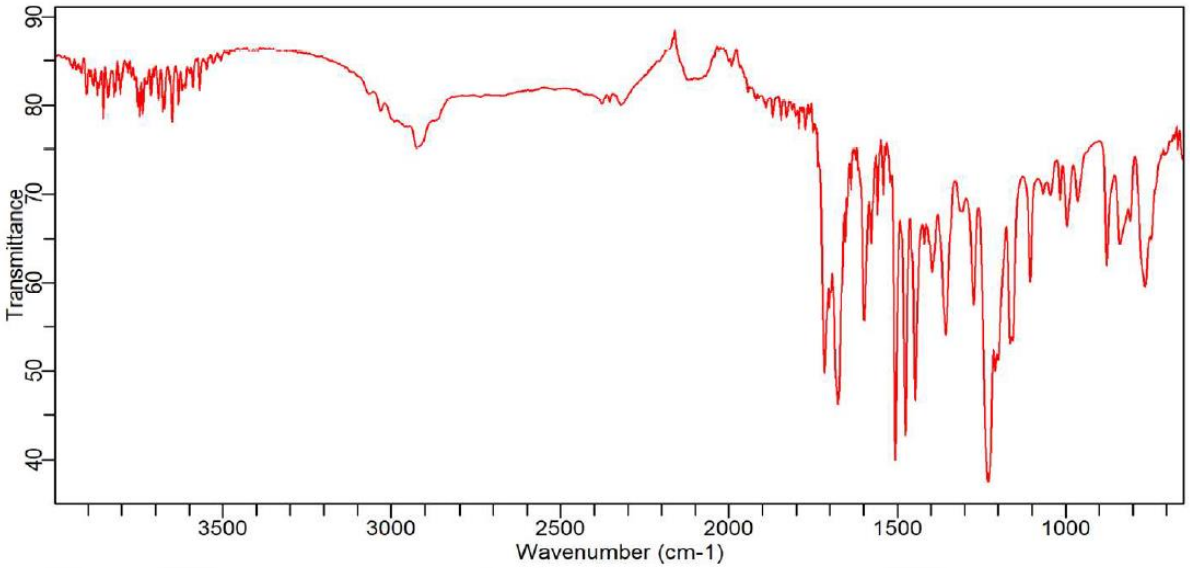
Şekil 4.63: HCD-124'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 21 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.36 ppm de singlet vermektedir. 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.84 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.33-3.35 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.86-6.88 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 12 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 6.94-6.97 ppm arasında multiplet, 1 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.12-7.14 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.18-7.19 ppm arasında multiplet, 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.38-7.42 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.82-7.84 ppm arasında dublet vermektedir.



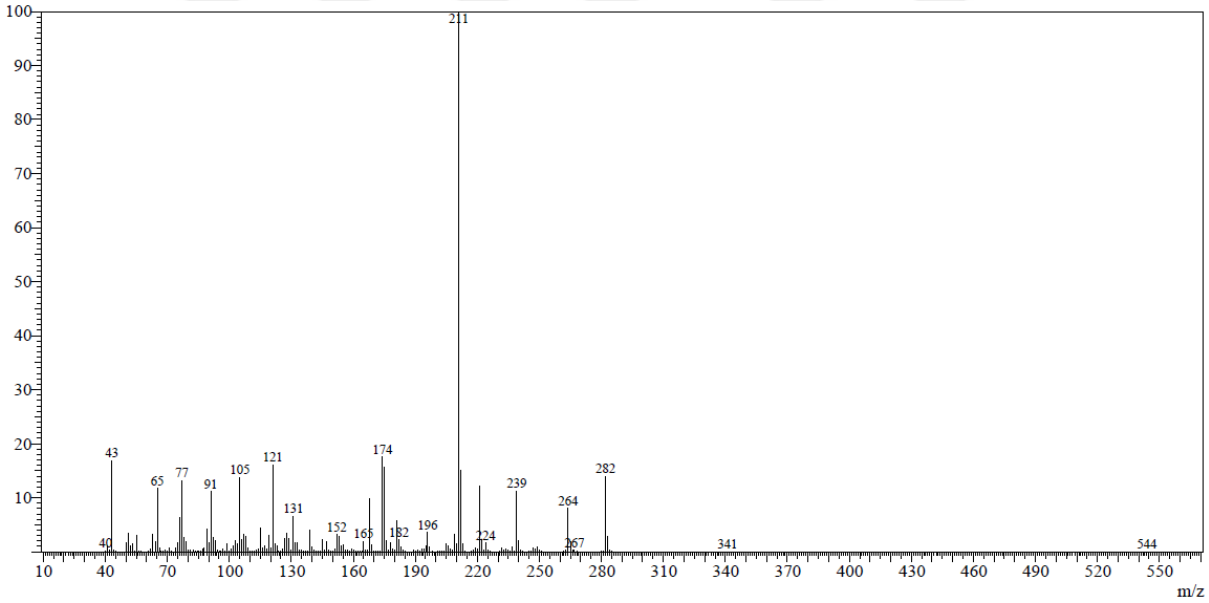
Şekil 4.64: HCD-124'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 21 numaralı CH_3 grubu karbonu 20.72 ppm de, 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.03 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.54 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.58 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 110.00-133.69 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 153.83-156.96 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.88 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.48 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.65: HCD-124'ün IR Spektrumu

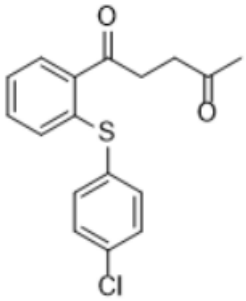
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3065-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-762 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

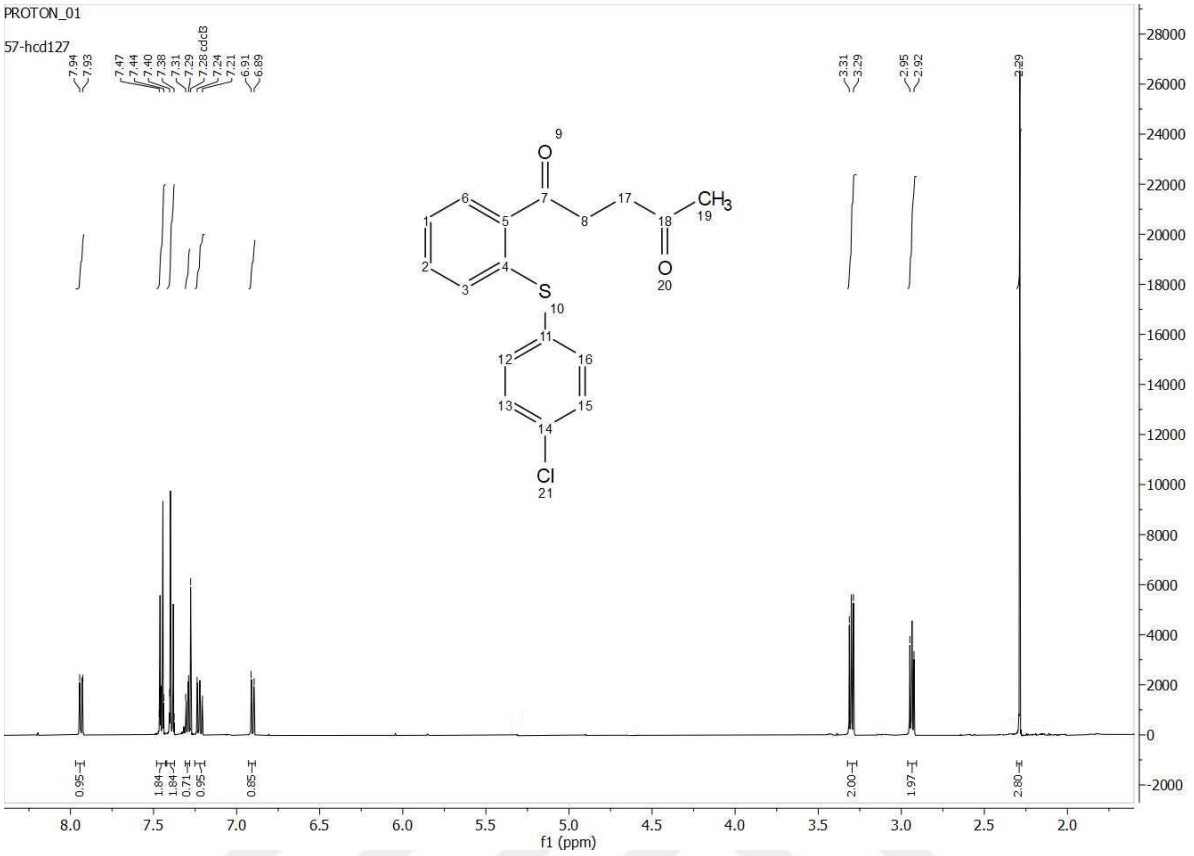


Şekil 4.66: HCD-124'ün MS Spektrumu

4.2.5. 1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-127)

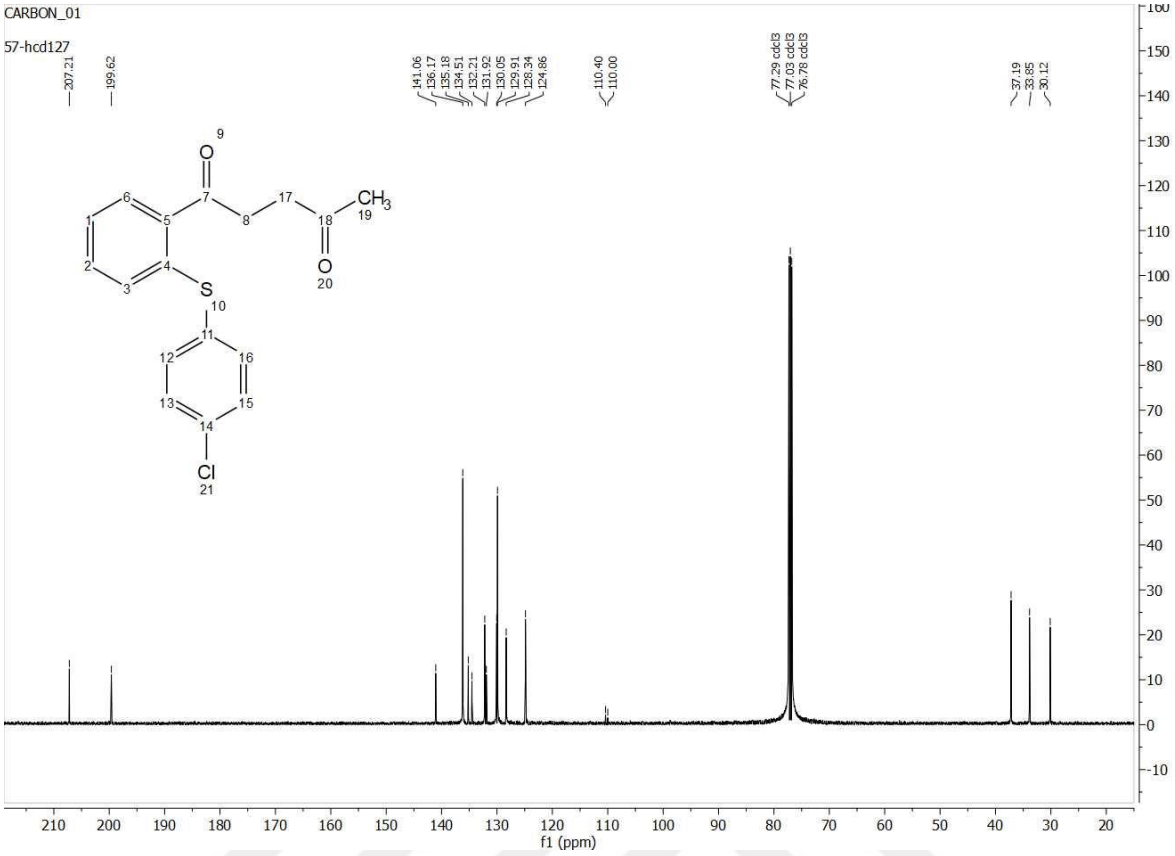
Tablo 4.15: 1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-127)

Bileşiğin Adı	1-(2-((4-klorofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}ClO_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	318.82
Verim (%)	50.39
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3078, 2960, 2912, 2850, 1714, 1668, 1558, 1471, 1458, 1430, 1353, 1261, 1238, 1213, 1164, 1093, 1041, 1011, 983, 959, 824, 755, 745, 678
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.29 (s, 3H), 2.92-2.95 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.29-3.31 (t, 2H, J=6.2 Hz), 6.89-6.91 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.93-7.94 (d, 1H, J=9.0 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.12, 33.85, 37.19, 110.00-141.06 (12C), 199.62, 207.21
MS(EI) m/z	(m=318), 257, 247, 212, 184, 137, 43



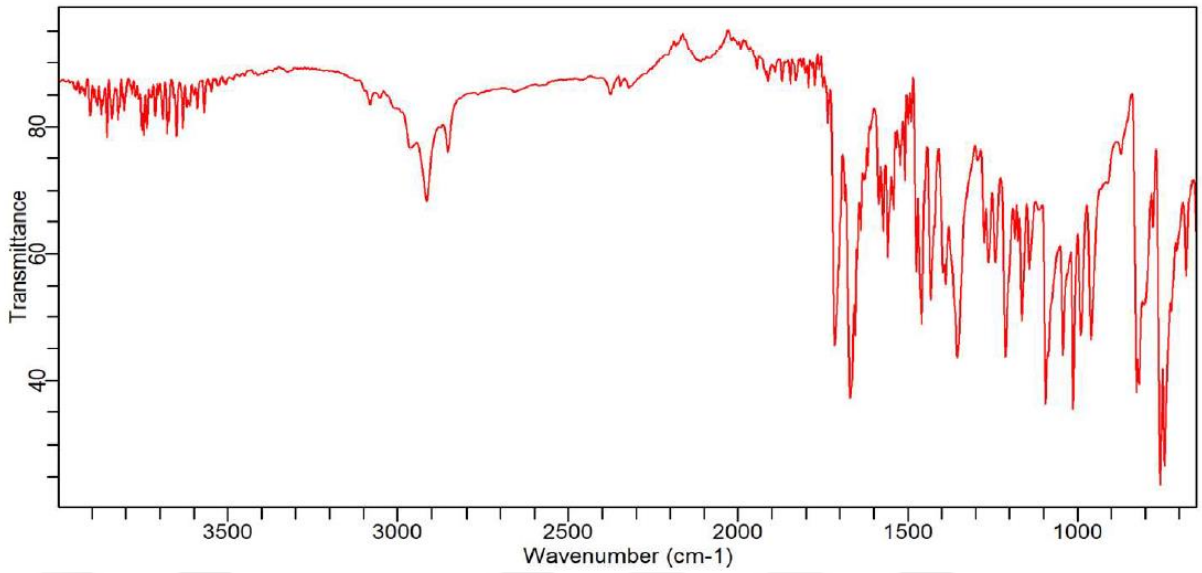
Şekil 4.67: HCD-127'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.29 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.92-2.95 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.29-3.31 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.89-6.91 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 1 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.21-7.24 ppm arasında multiplet, 2 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.29-7.31 ppm arasında multiplet, 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.38-7.40 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 12 ve 16 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.44-7.47 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.93-7.94 ppm arasında dublet vermektedir.



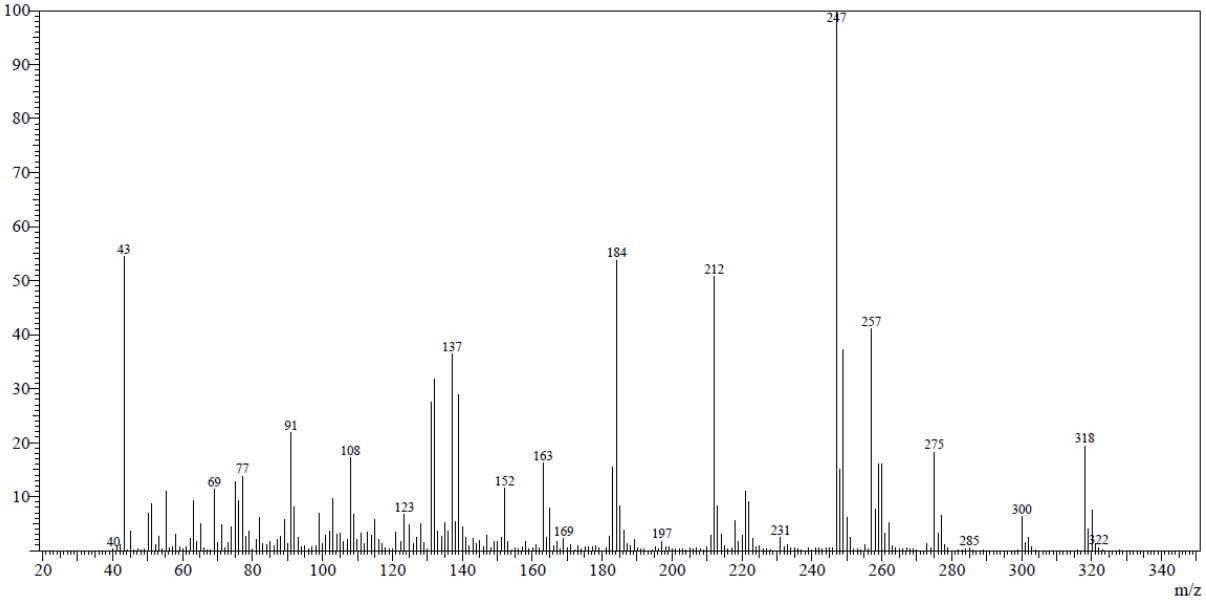
Şekil 4.68: HCD-127'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.12 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 33.85 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.19 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 110.00-141.06 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.62 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.21 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.69: HCD-127'nin IR Spektrumu

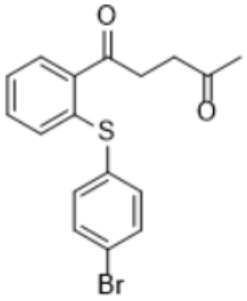
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3078-2850 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1714-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1458-678 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

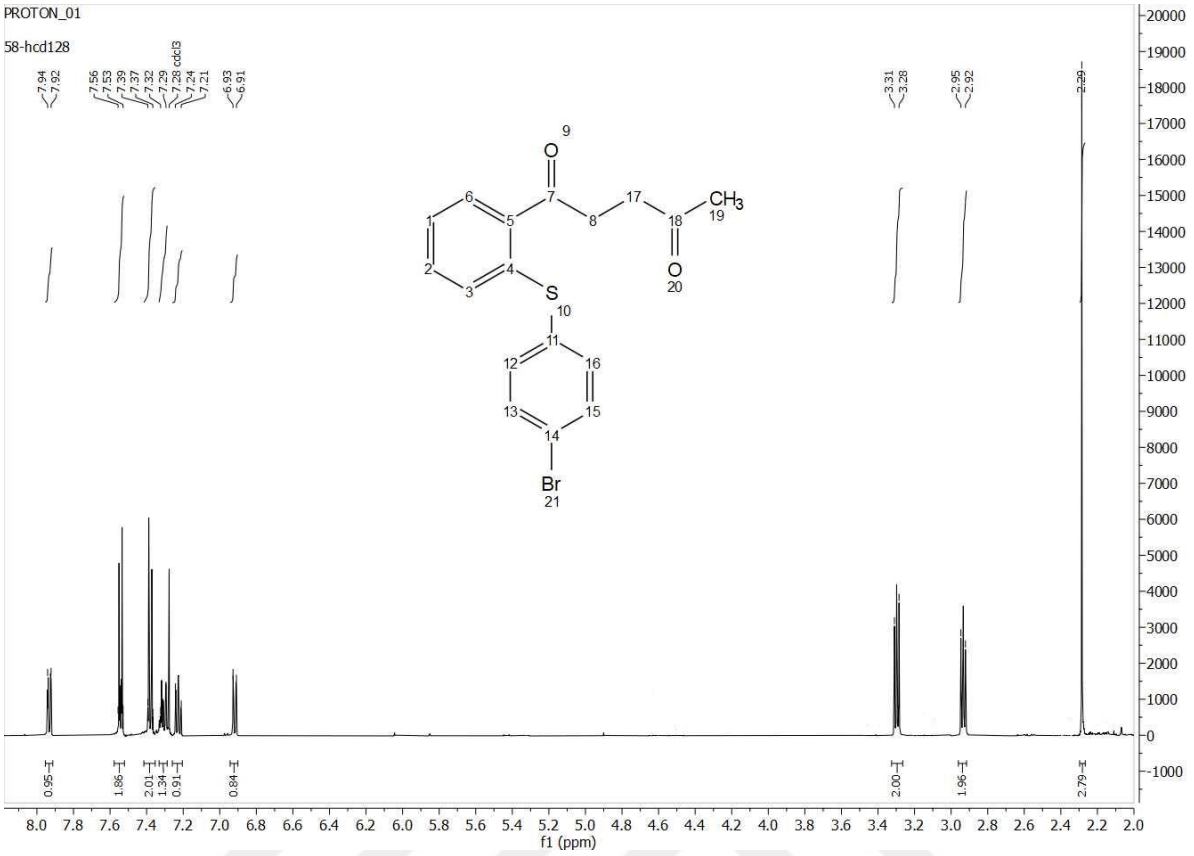


Şekil 4.70: HCD-127'nin MS Spektrumu

4.2.6. 1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-128)

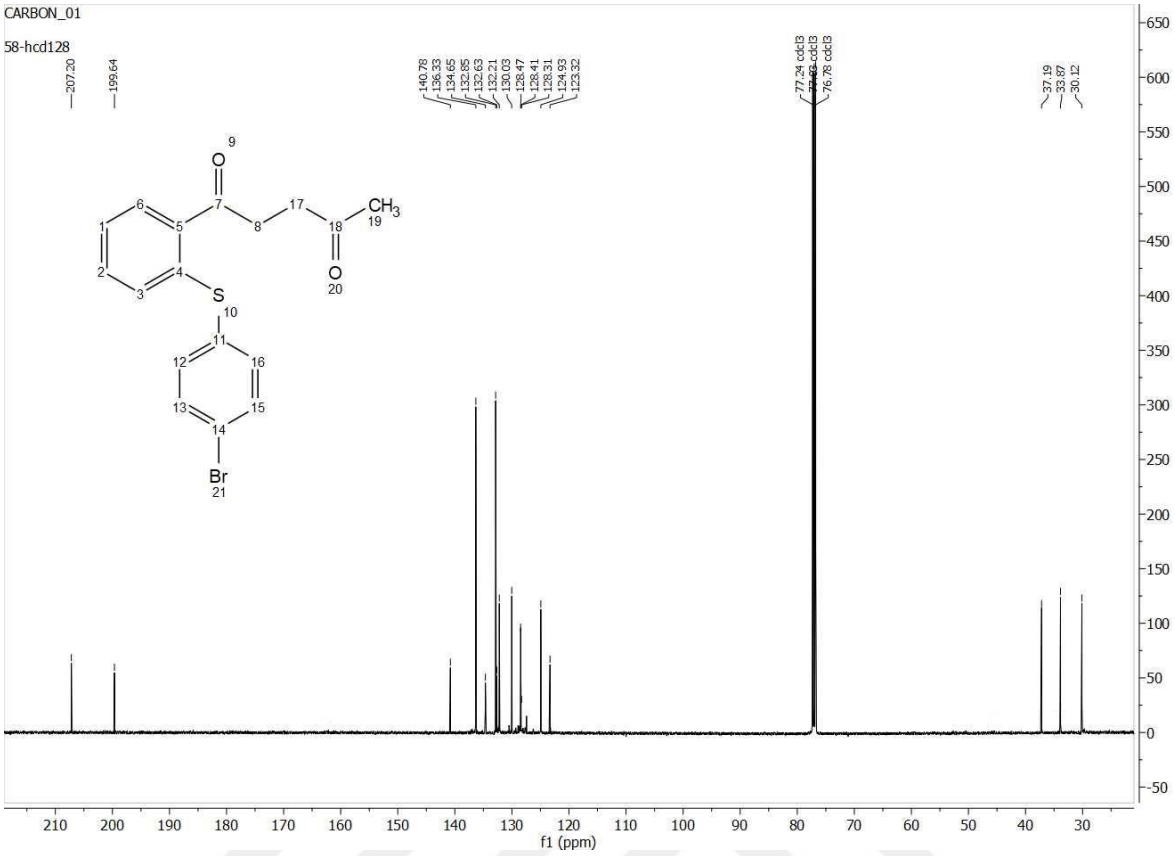
Tablo 4.16: 1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-128)

Bileşiğin Adı	1-(2-((4-bromofenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}BrO_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	363.27
Verim (%)	57.60
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (KBr, cm^{-1})	3057, 3027, 2914, 2853, 1709, 1661, 1581, 1558, 1461, 1430, 1359, 1269, 1208, 1162, 1062, 1006, 957, 811, 745, 696
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.29 (s, 3H), 2.92-2.95 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.28-3.31 (t, 2H, J=6.5 Hz), 6.91-6.93 (d, 1H, J=9.4 Hz), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.92-7.94 (d, 1H, J=9.4 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.12, 33.87, 37.19, 123.32-140.78 (12C), 199.64, 207.20
MS(EI) m/z	(m+2=365), 212, 184, 137, 43



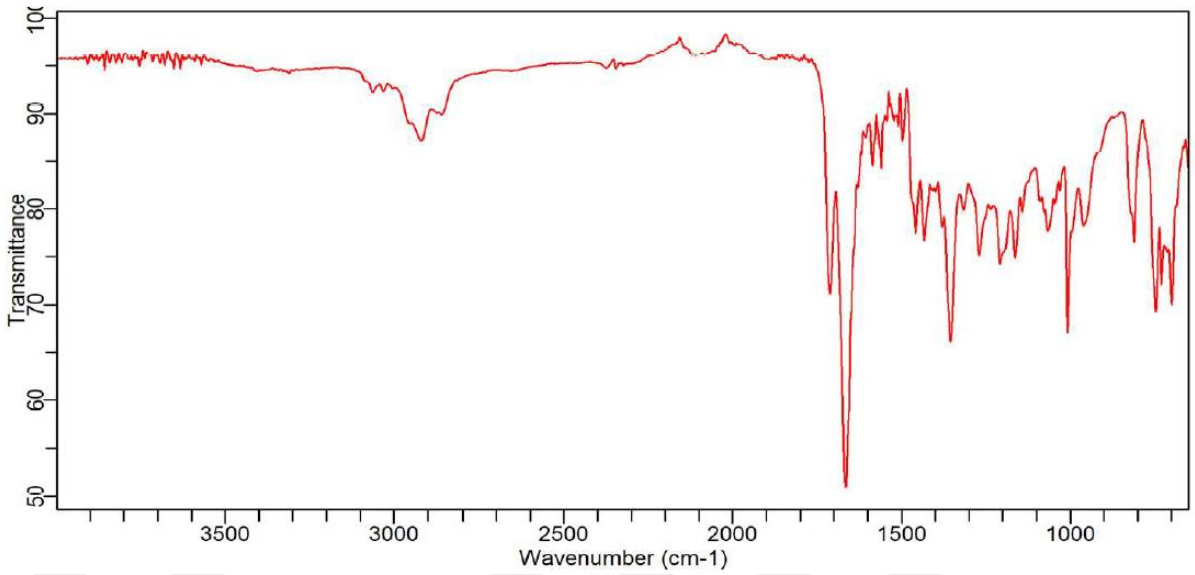
Şekil 4.71: HCD-128'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.29 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.92-2.95 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.28-3.31 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.91-6.93 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 1 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.21-7.24 ppm arasında multiplet, 2 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.29-7.32 ppm arasında multiplet, 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.37-7.39 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 12 ve 16 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.53-7.56 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.92-7.94 ppm arasında dublet vermektedir.



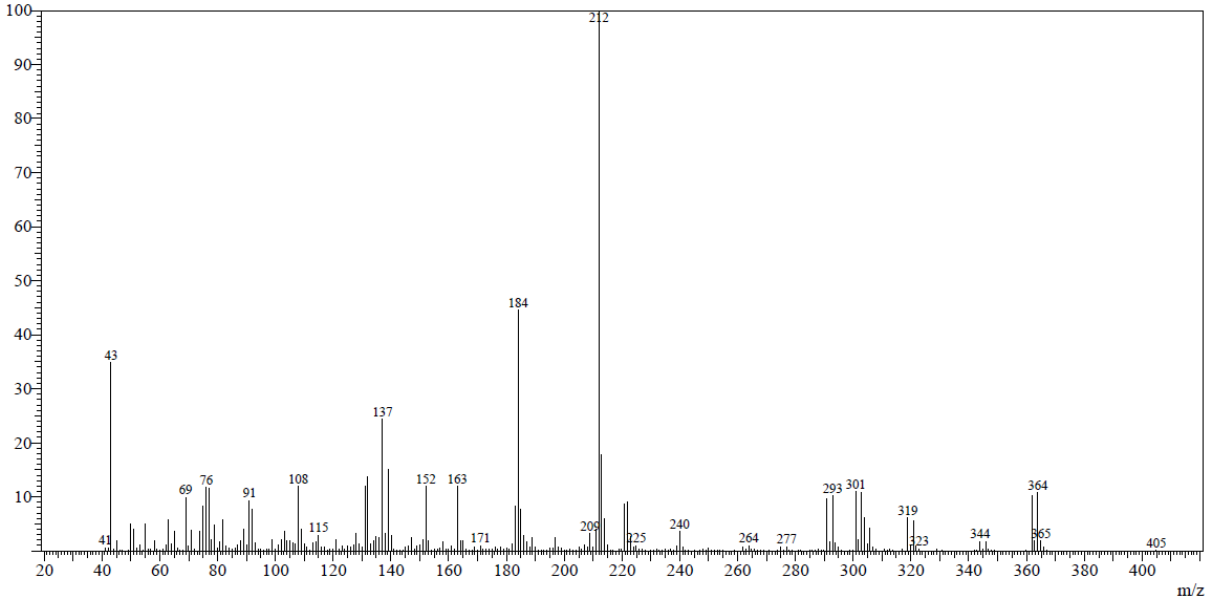
Şekil 4.72: HCD-128'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.12 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 33.87 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.19 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 123.32-140.78 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.64 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.20 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.73: HCD-128'in IR Spektrumu

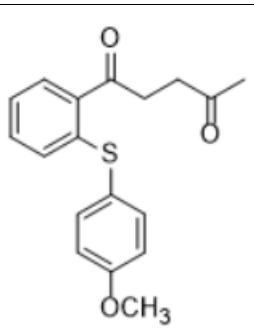
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3057-2853 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1709-1461 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1430-696 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

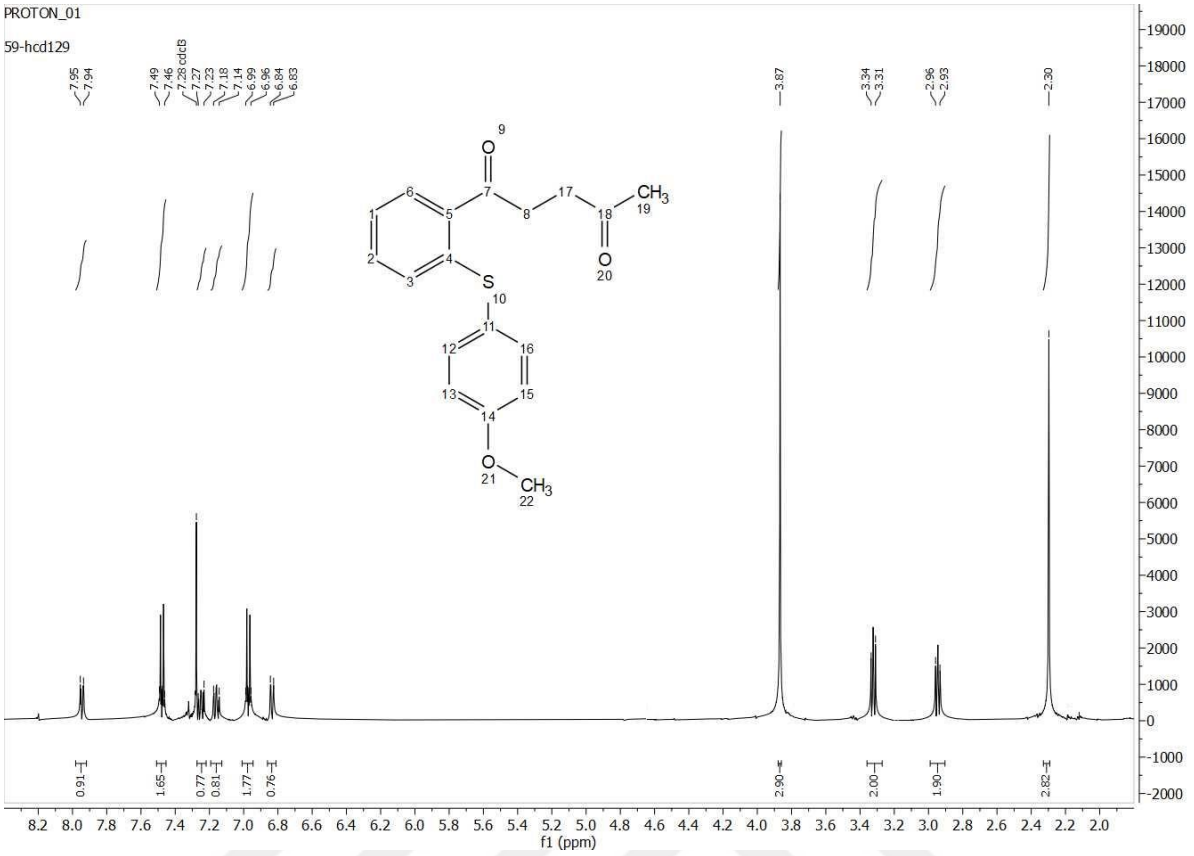


Şekil 4.74: HCD-128'in MS Spektrumu

4.2.7. 1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-129)

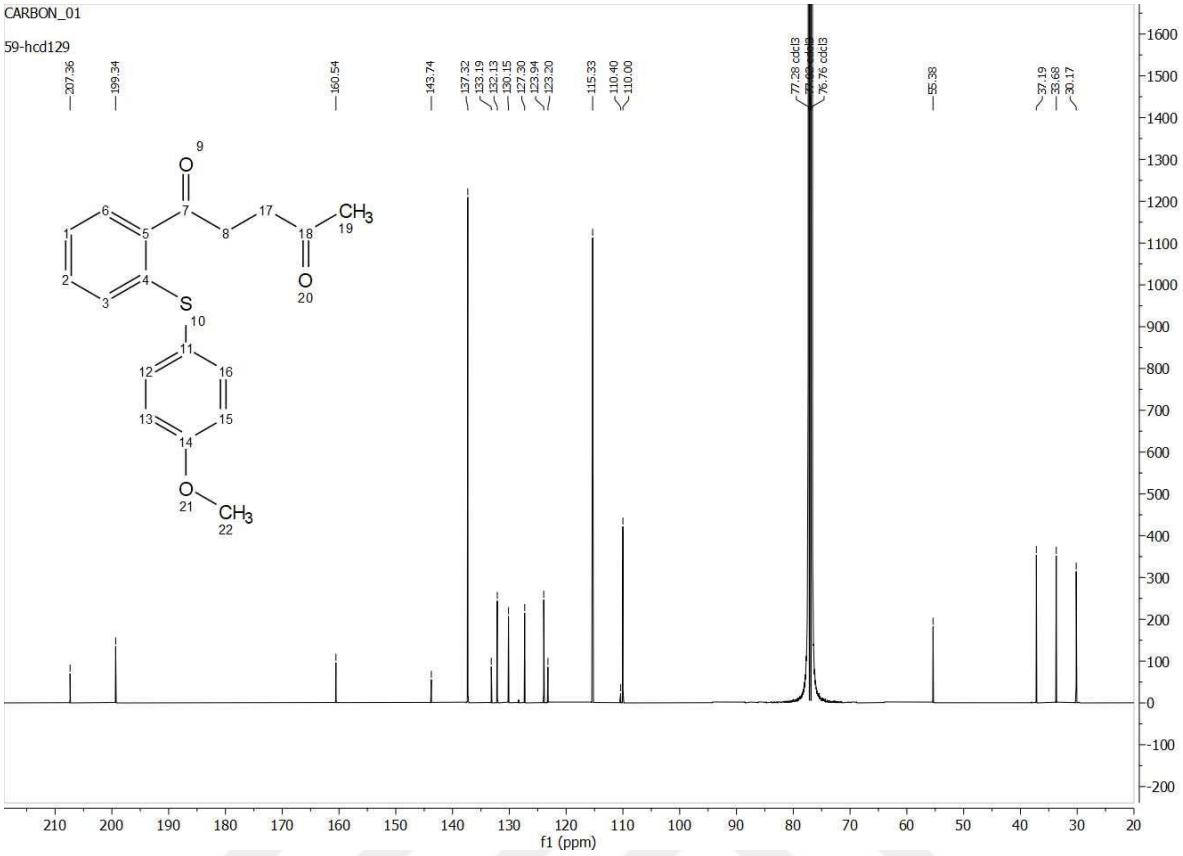
Tablo 4.17: 1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-129)

Bileşiğin Adı	1-(2-((4-metoksifenil)tio)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	314.40
Verim (%)	50.88
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3068, 2996, 2912, 2835, 1712, 1671, 1597, 1499, 1471, 1443, 1356, 1274, 1218, 1195, 1154, 1105, 1031, 993, 883, 844, 762
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.30 (s, 3H), 2.93-2.96 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.31-3.34 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.87 (s, 3H), 6.83-6.84 (d, 1H, J=9.4 Hz), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, 1H, J=9.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.17, 33.68, 37.19, 55.38, 110.00-143.74 (11C), 160.54, 199.34, 207.36
MS(EI) m/z	(m=314), 253, 243, 228, 200, 171, 163, 43



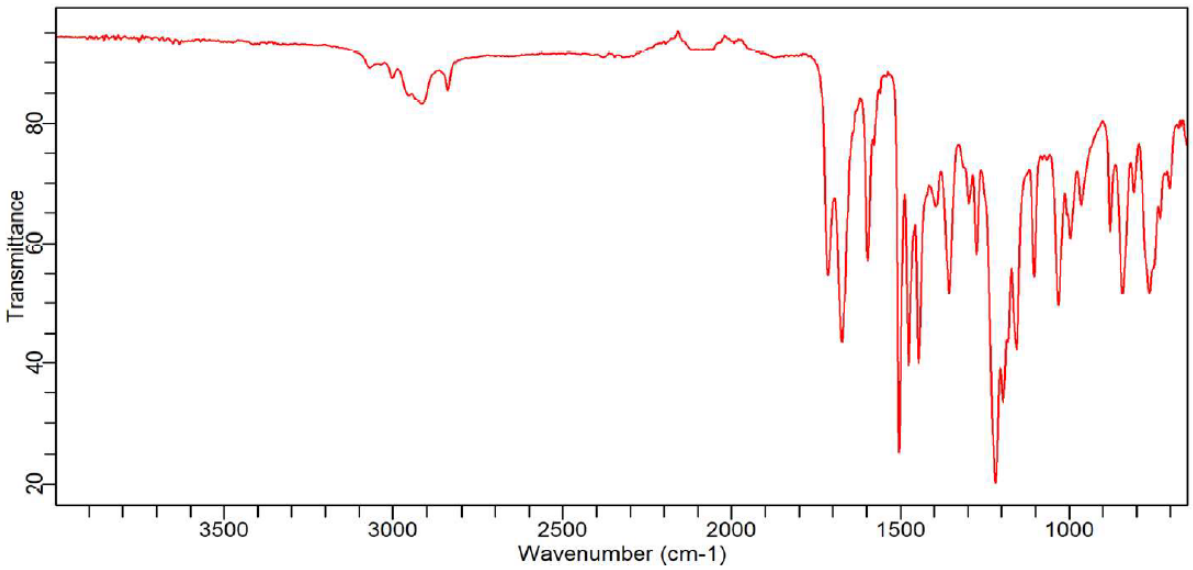
Şekil 4.75: HCD-129'un ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.30 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.93-2.96 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.31-3.34 ppm arasında triplet vermektedir. 22 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 3.87 ppm de singlet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.83-6.84 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 12 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 6.96-6.99 ppm arasında multiplet, 1 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.14-7.18 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.23-7.27 ppm arasında multiplet, 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.46-7.49 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.94-7.95 ppm arasında dublet vermektedir.



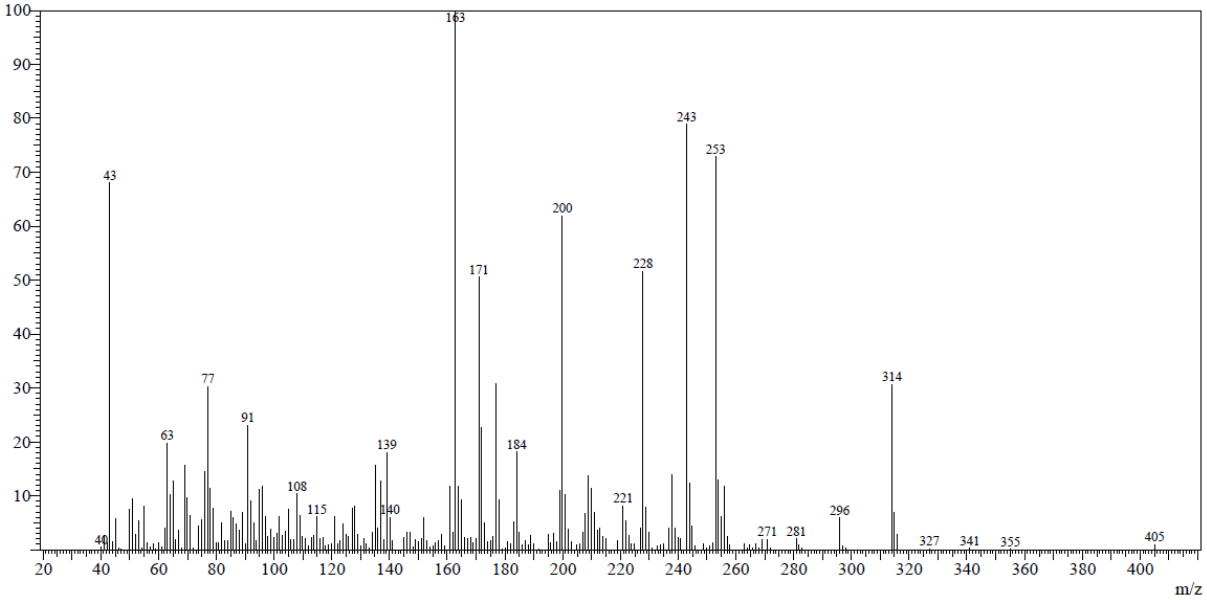
Şekil 4.76: HCD-129'un ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.17 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 33.68 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.19 ppm de, 22 numaralı CH_3 grubu karbonu 55.38 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 110.00-143.74 ppm arasında, 14 numaralı aromatik CH grubu karbonu 160.54 ppm de, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.34 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.36 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.77: HCD-129'un IR Spektrumu

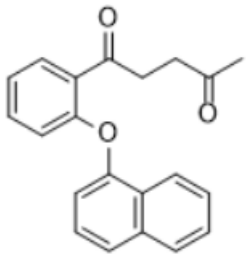
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3068-2835 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1443-762 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

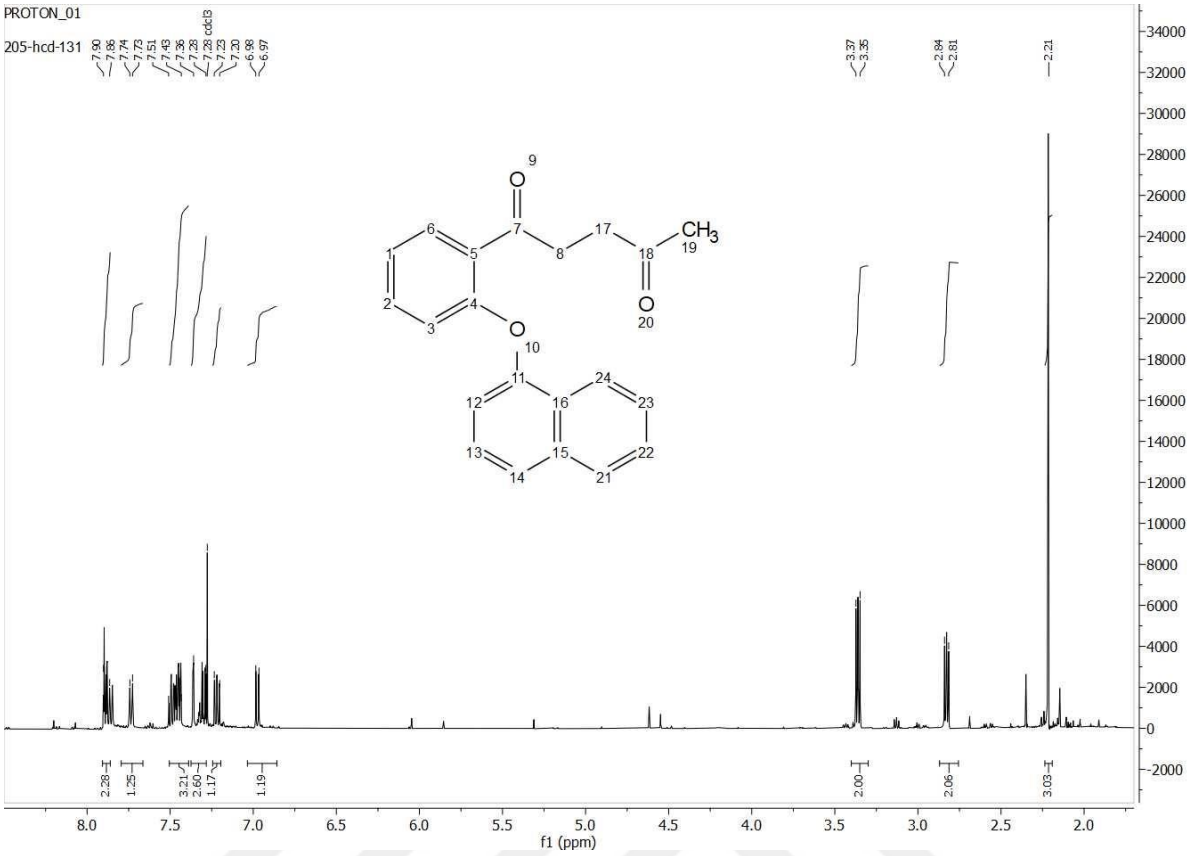


Şekil 4.78: HCD-129'un MS Spektrumu

4.2.8. 1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-131)

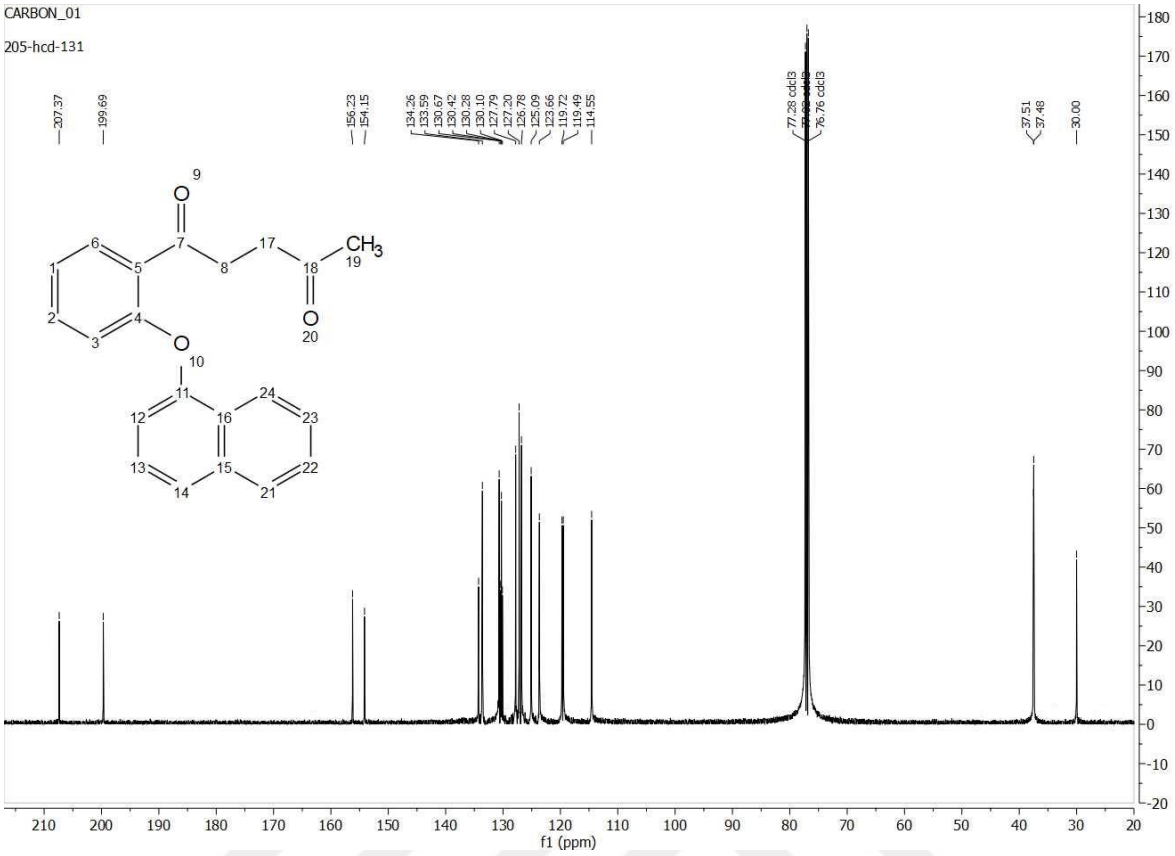
Tablo 4.18: 1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-131)

Bileşiğin Adı	1-(2-(naftalen-1-iloksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{21}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	318.37
Verim (%)	60.68
Fiziksel Formu	Kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3052, 2953, 2914, 1712, 1676, 1599, 1504, 1474, 1464, 1446, 1353, 1246, 1220, 1156, 962, 911, 811, 752
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.21 (s, 3H), 2.81-2.84 (t, 2H, J=7.7 Hz), 3.35-3.37 (t, 2H, J=6.3 Hz), 6.97-6.98 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.73-7.74 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.86-7.90 (m, 2H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.00, 37.48, 37.51, 114.55-134.26 (14C), 154.15-156.23 (2C), 199.69, 207.37
MS(EI) m/z	(m=318), 257, 247, 174, 43



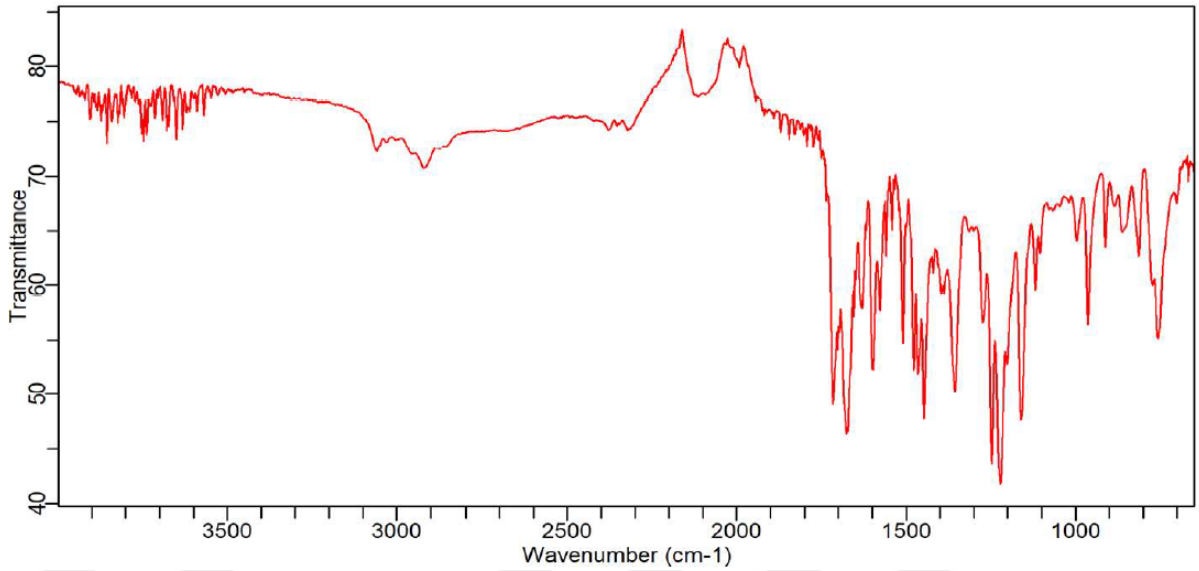
Şekil 4.79: HCD-131'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.21 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.81-2.84 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.35-3.37 ppm arasında triplet vermektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.97-6.98 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 2 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 7.20-7.23 ppm arasında multiplet, 1, 6 ve 13 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.28-7.36 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 14, 22 ve 23 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.43-7.51 ppm arasında multiplet, 12 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.73-7.74 ppm arasında dublet, 21 ve 24 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.86-7.90 ppm arasında multiplet vermektedir.



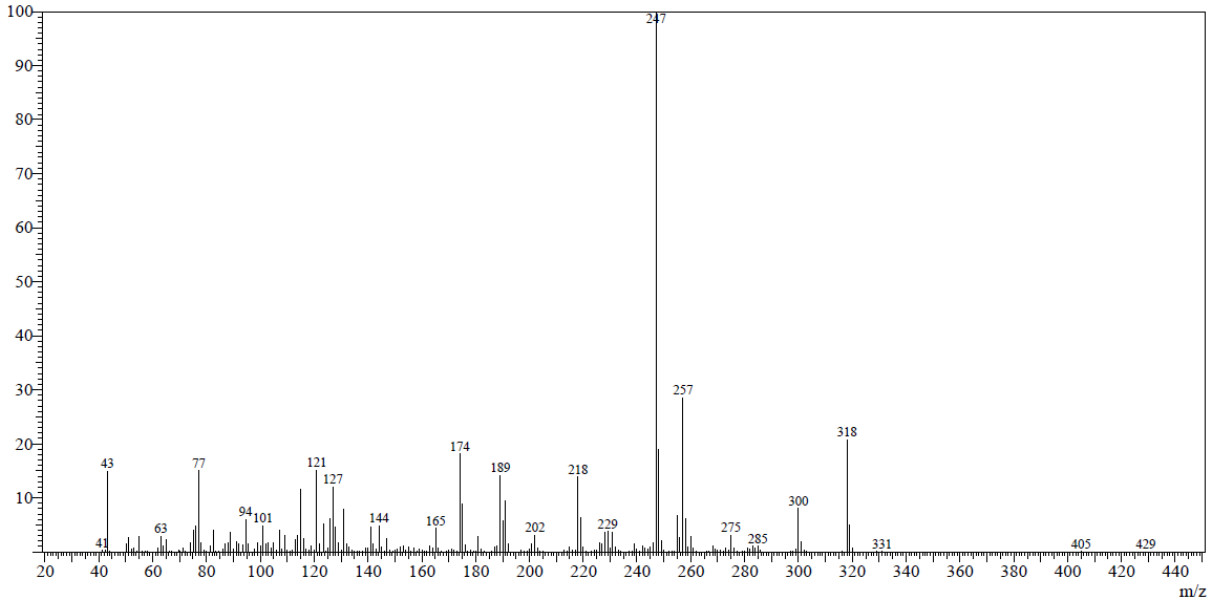
Şekil 4.80: HCD-131'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.00 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.48 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.51 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15, 16, 21, 22, 23 ve 24 numaralı aromatik CH grubu karbonları 114.55-134.26 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonu 154.15-156.23 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.69 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.37 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.81: HCD-131'in IR Spektrumu

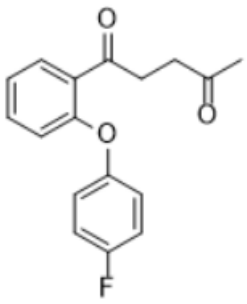
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3052-2914 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1464 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1446-752 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

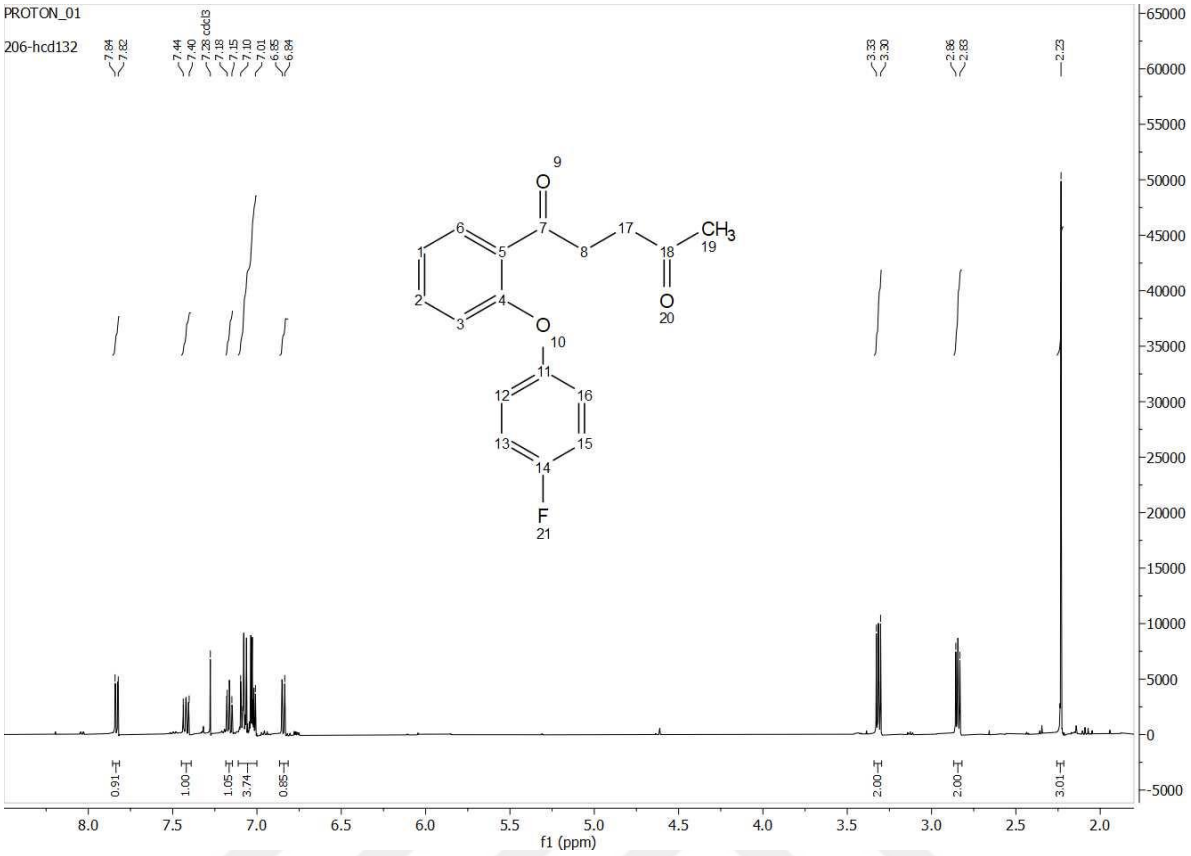


Şekil 4.82: HCD-131'in GC-MS Spektrumu

4.2.9. 1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-132)

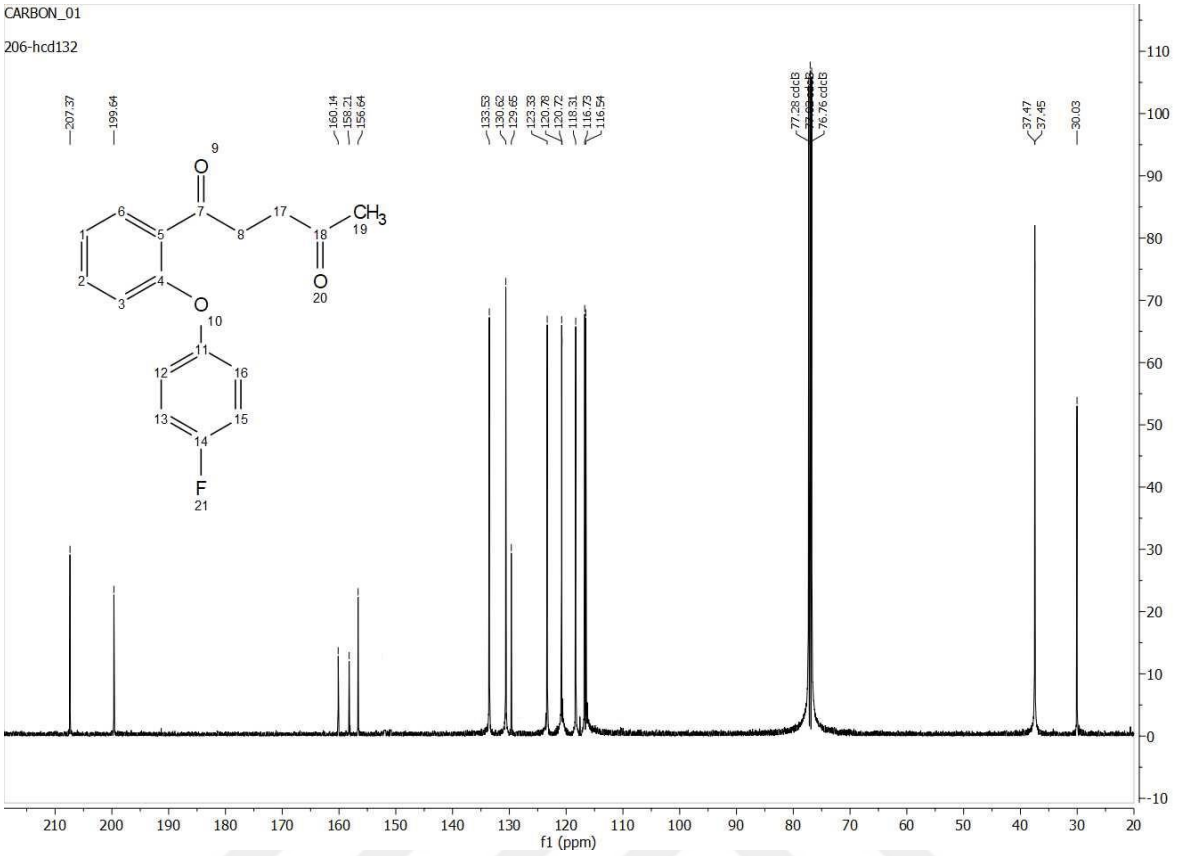
Tablo 4.19: 1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-132)

Bileşiğin Adı	1-(2-(4-florofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}FO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	286.30
Verim (%)	75.47
Fiziksel Formu	Uçuk kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3070, 2912, 1712, 1673, 1597, 1502, 1474, 1443, 1353, 1272, 1208, 1182, 1156, 1108, 1090, 995, 847, 816, 765
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.83-2.86 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.30-3.33 (t, 2H, J=6.4 Hz), 6.84-6.85 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.82-7.84 (d, 1H, J=9.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.03, 37.45, 37.47, 116.54-133.53 (9C), 156.64-160.14 (3C), 199.64, 207.37
MS(EI) m/z	(m=286), 215, 175, 133, 43



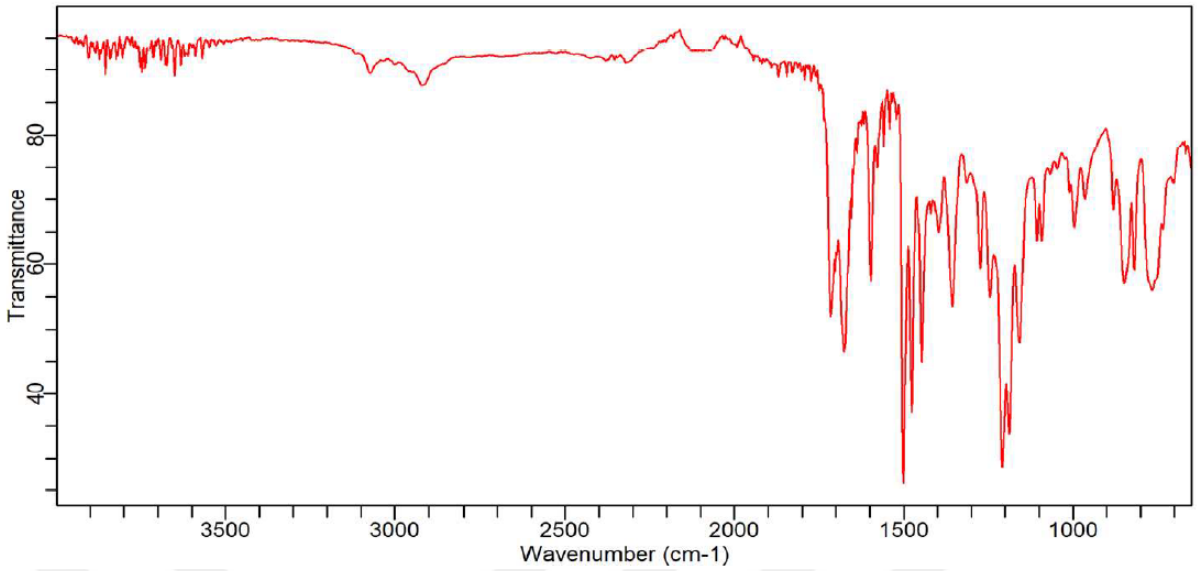
Şekil 4.83: HCD-132'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.83-2.86 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.30-3.33 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.84-6.85 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 1, 2, 12 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.01-7.10 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 13 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.15-7.18 ppm arasında multiplet, 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.40-7.44 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.82-7.84 ppm arasında dublet vermektedir.



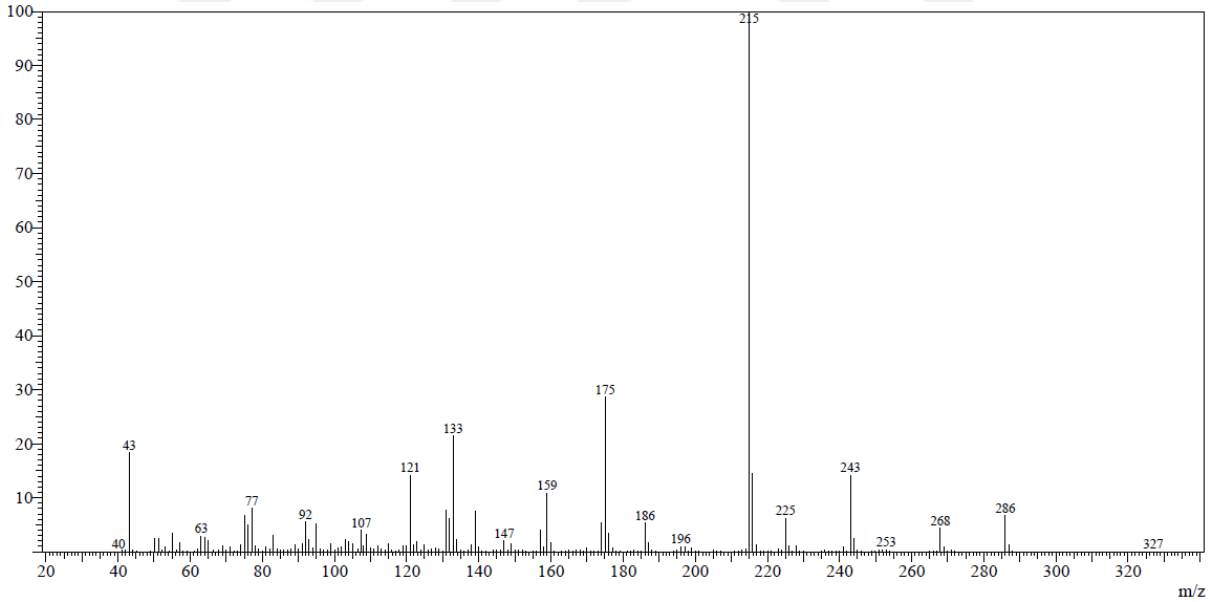
Şekil 4.84: HCD-132'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.03 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.45 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.47 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 116.54-133.53 ppm arasında, 4, 11 ve 14 numaralı aromatik CH grubu karbonları 156.64-160.14 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu 199.64 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.37 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.85: HCD-132'nin IR Spektrumu

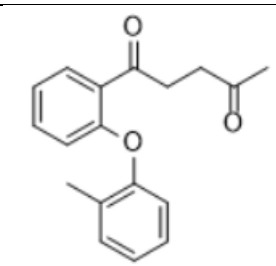
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3070-2912 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1474 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1443-765 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

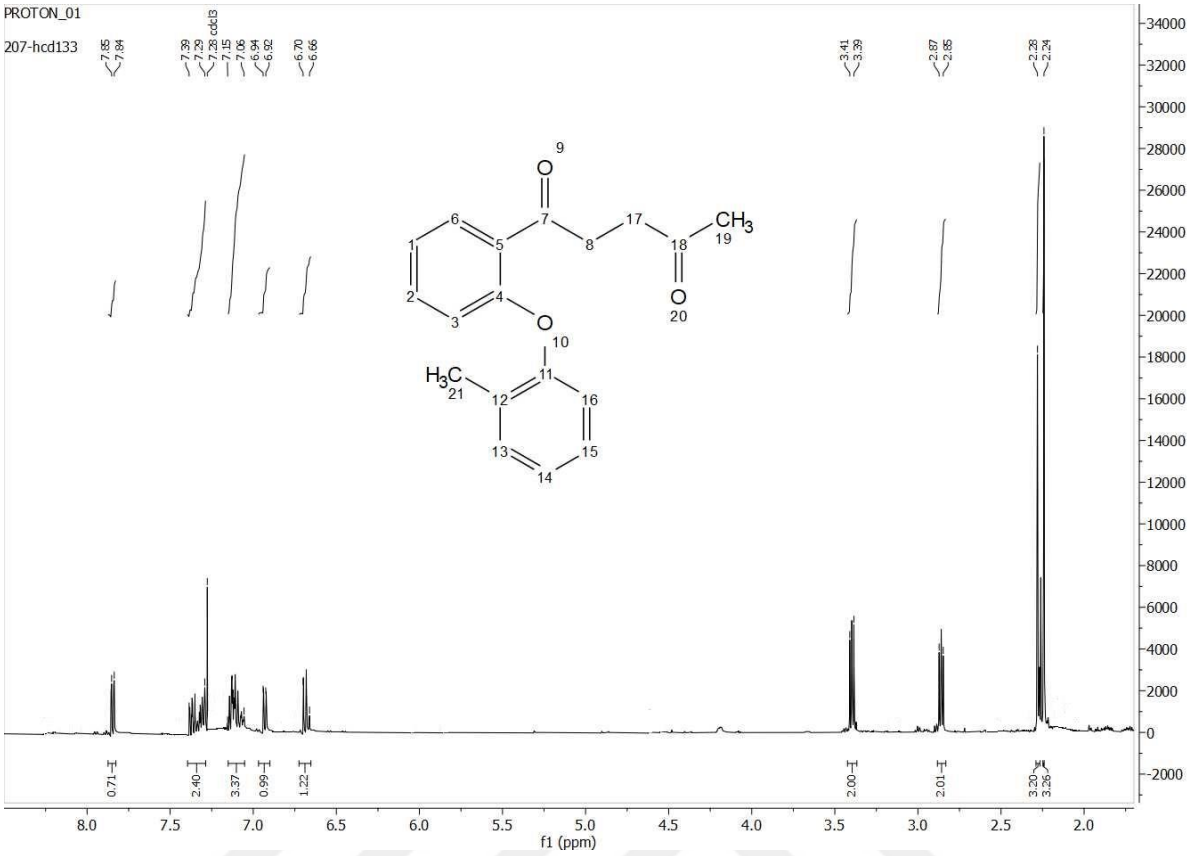


Şekil 4.86: HCD-132'nin GC-MS Spektrumu

4.2.10. 1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-133)

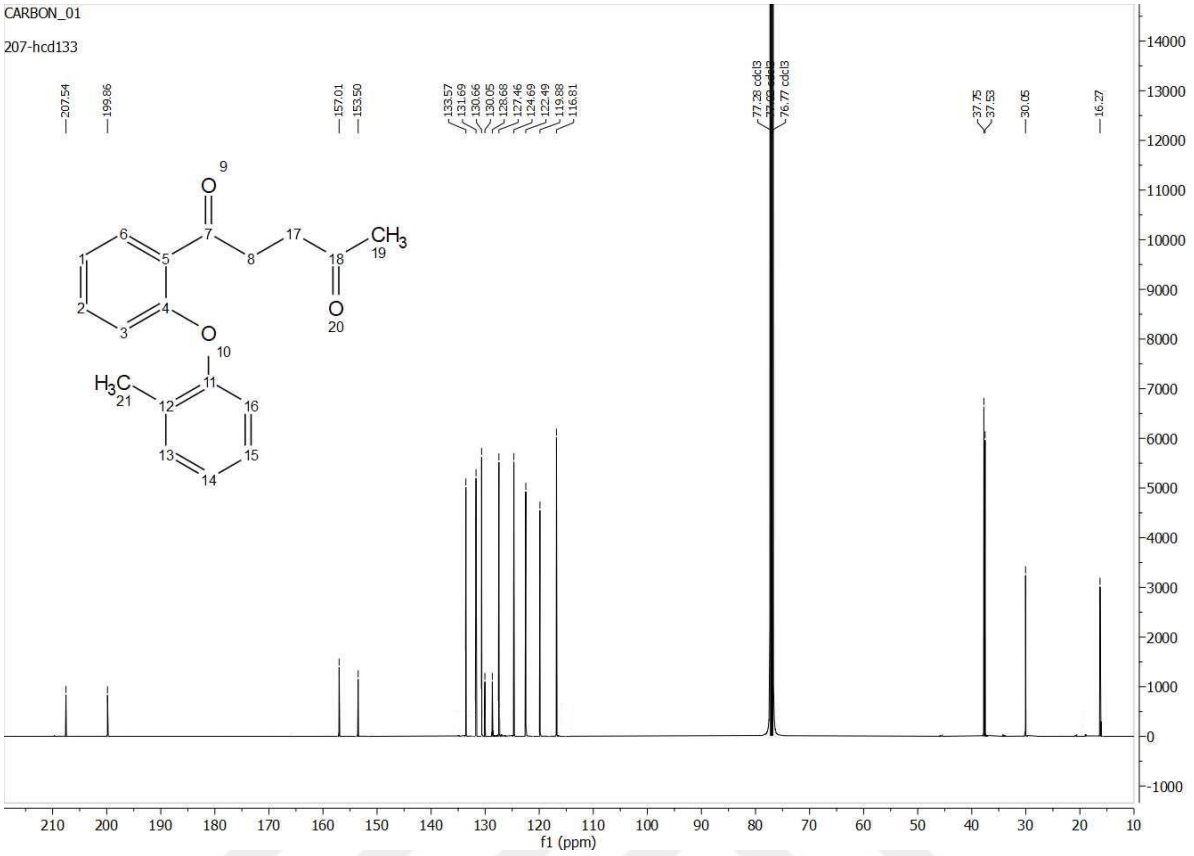
Tablo 4.20: 1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-133)

Bileşiğin Adı	1-(2-(o-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	282.33
Verim (%)	55.17
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3068, 3027, 2917, 1714, 1673, 1597, 1574, 1471, 1448, 1356, 1228, 1182, 1151, 1110, 1041, 1034, 995, 875, 750
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.85-2.87 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.39-3.41 (t, 2H, J=6.8 Hz), 6.66-6.70 (d, 1H, J=19.3 Hz), 6.92-6.94 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.84-7.85 (d, 1H, J=7.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 16.27, 30.05, 37.53, 37.75, 116.81-133.57 (10C), 153.50-157.01 (2C), 199.86, 207.54
MS(EI) m/z	(m-1=281), 218, 91, 65



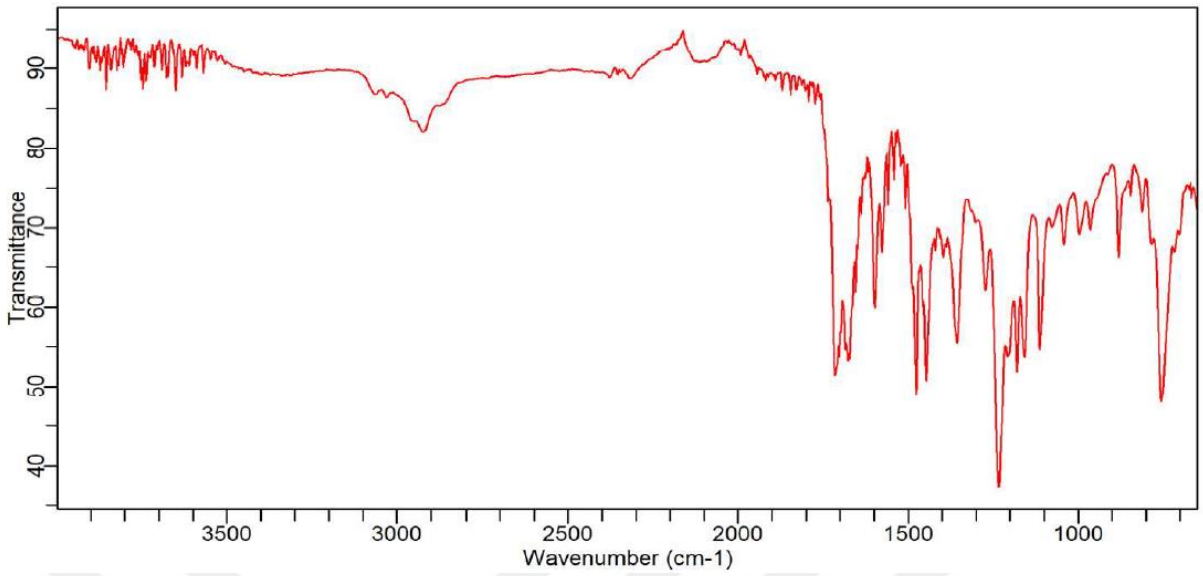
Şekil 4.87: HCD-133'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.24 ppm de singlet, 21 numaralı CH_3 grubu hidrojeni δ = 2.28 ppm de singlet vermektedir. 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.85-2.87 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.39-3.41 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.66-6.70 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 16 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.92-6.94 ppm arasında dublet, 1, 2 ve 13 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.06-7.15 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 14 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.29-7.39 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.84-7.85 ppm arasında dublet vermektedir.



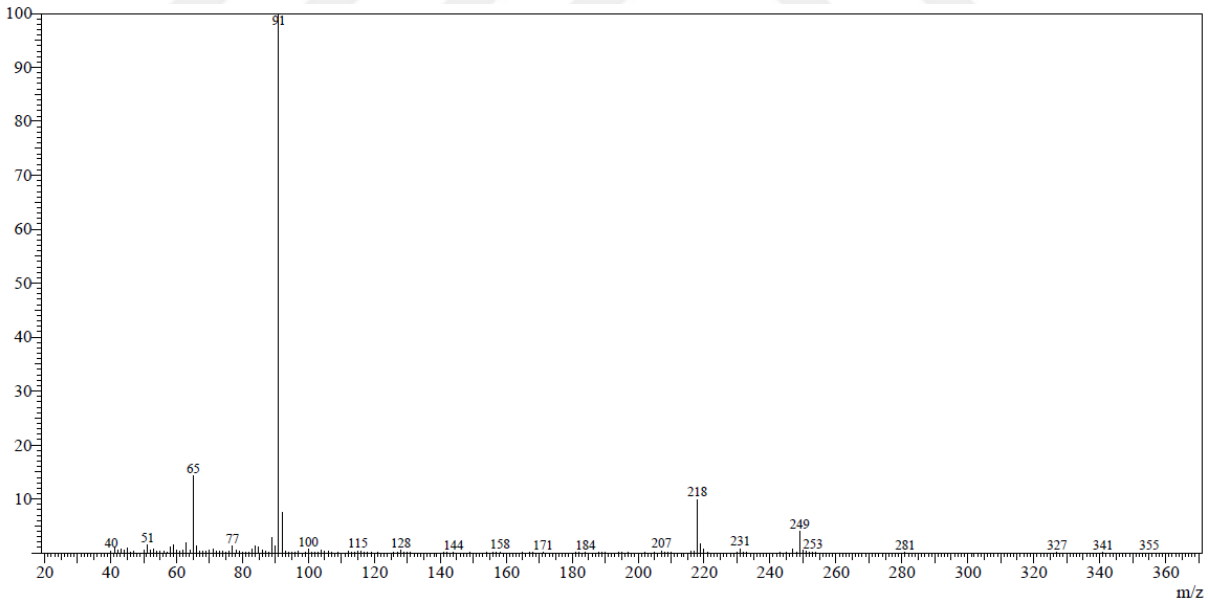
Şekil 4.88: HCD-133'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 21 numaralı CH_3 grubu karbonu 16.27 ppm de, 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.05 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.53 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.75 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 116.81-133.57 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 153.50-157.01 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.86 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.54 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.89: HCD-133'ün IR Spektrumu

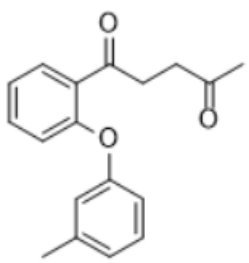
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3068-2917 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1714-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-750 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

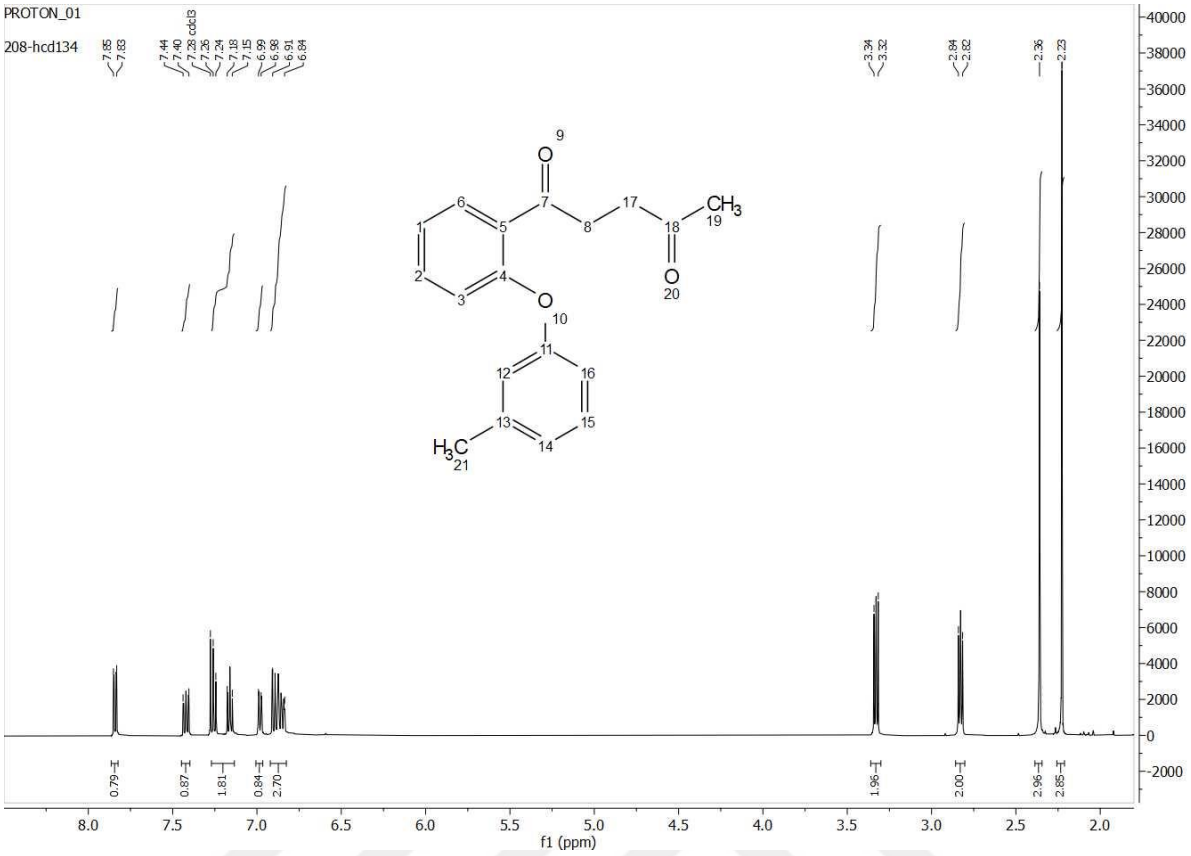


Şekil 4.90: HCD-133'ün GC-MS Spektrumu

4.2.11. 1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-134)

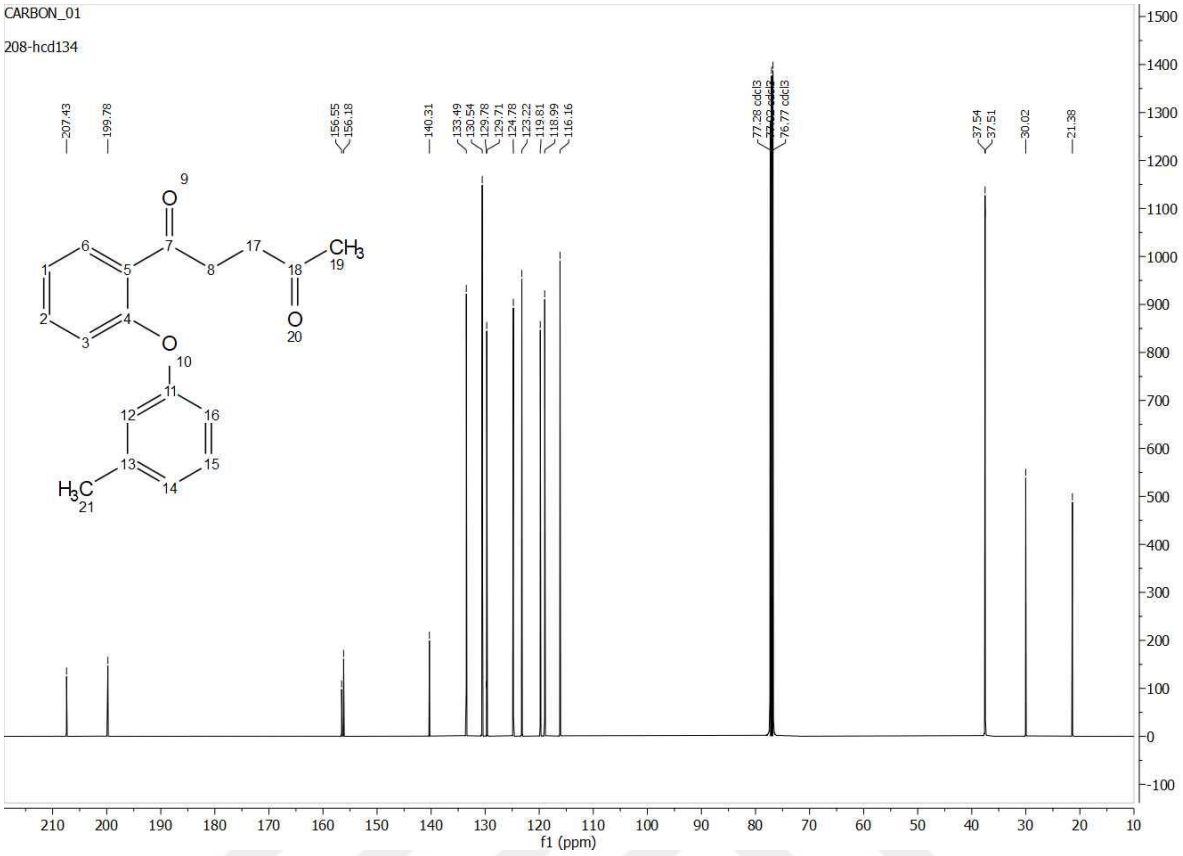
Tablo 4.21: 1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-134)

Bileşiğin Adı	1-(2-(m-toliloksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	282.33
Verim (%)	58.29
Fiziksel Formu	Açık kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3061, 3024, 2914, 1714, 1676, 1594, 1574, 1471, 1448, 1359, 1246, 1215, 1156, 1139, 1105, 993, 936, 765, 688
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82-2.84 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.32-3.34 (t, 2H, J=7.1 Hz), 6.84-6.91 (m, 3H), 6.98-6.99 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.15-6.26 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.83-7.85 (d, 1H, J=9.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 21.38, 30.02, 37.51, 37.54, 116.16-133.49 (9C), 140.31, 156.18-156.55 (2C), 199.78, 207.43
MS(EI) m/z	(m=282), 211, 175, 121, 65, 43



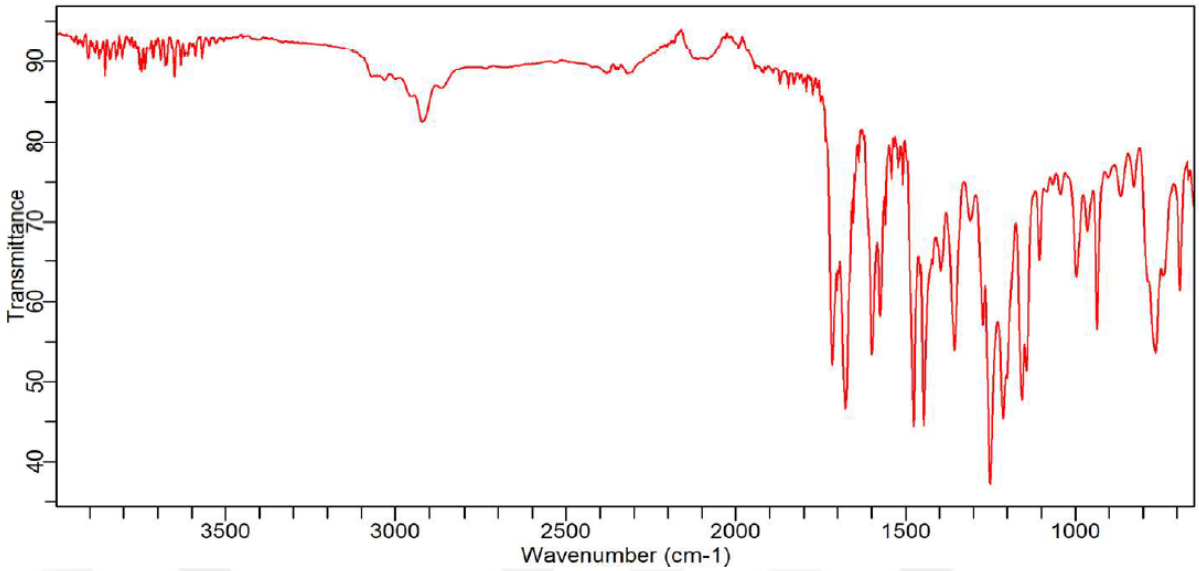
Şekil 4.91: HCD-134'ün ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 21 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.36 ppm de singlet vermektedir. 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.84 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.32-3.34 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 1, 2 ve 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.84-6.91 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. 16 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 6.98-6.99 ppm arasında dublet, 14 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.15-7.26 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 12 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.40-7.44 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.83-7.85 ppm arasında dublet vermektedir.



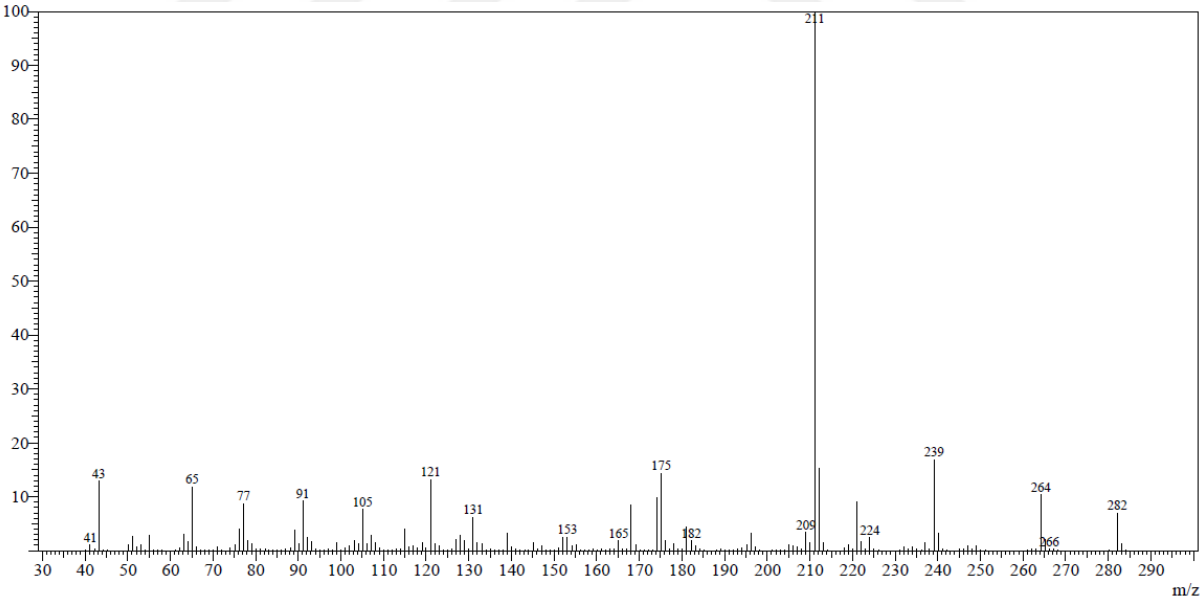
Şekil 4.92: HCD-134'ün ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 21 numaralı CH_3 grubu karbonu 21.38 ppm de, 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.02 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.51 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.54 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 116.16-133.49 ppm arasında, 13 numaralı aromatik C-C grubu karbonu 140.31 ppm de, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 156.18-156.55 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.78 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.43 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.93: HCD-134'ün IR Spektrumu

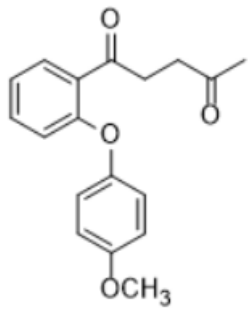
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3061-2914 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1714-1471 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1448-688 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

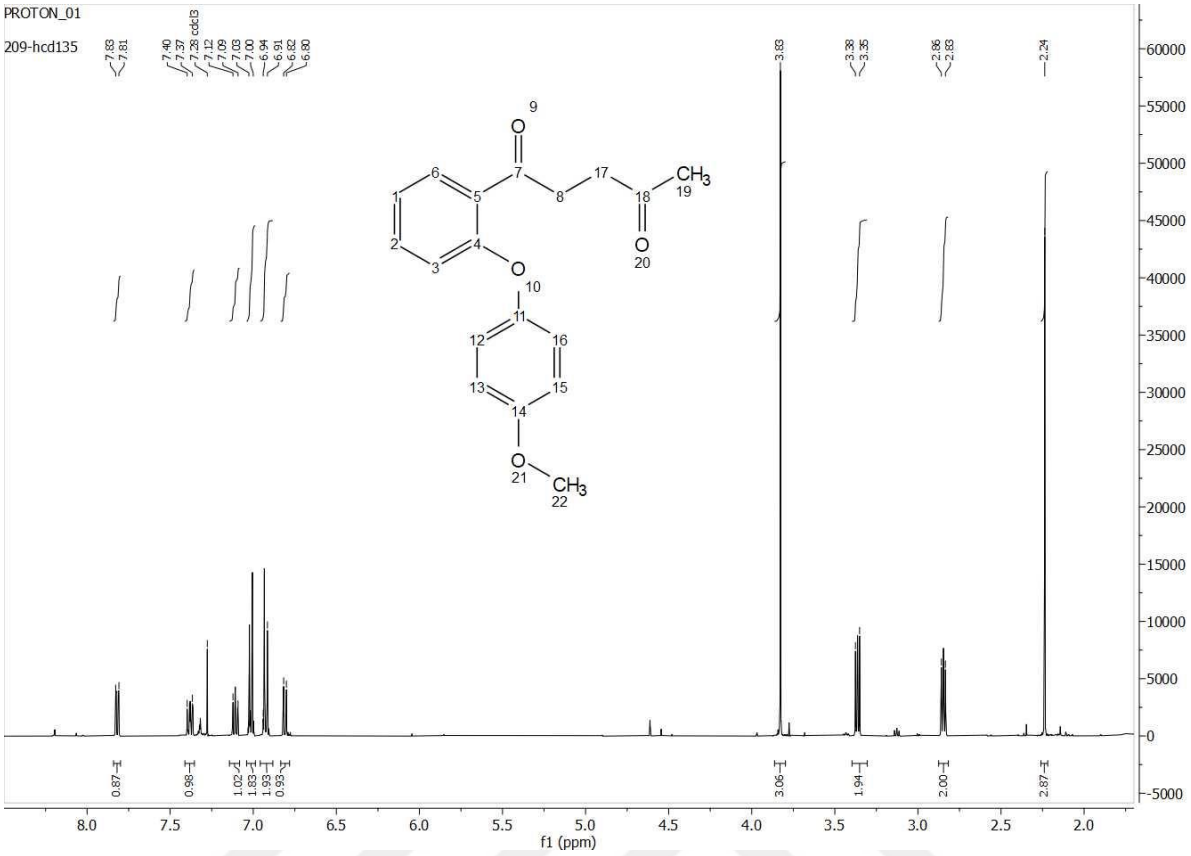


Şekil 4.94: HCD-134'ün GC-MS Spektrumu

4.2.12. 1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-135)

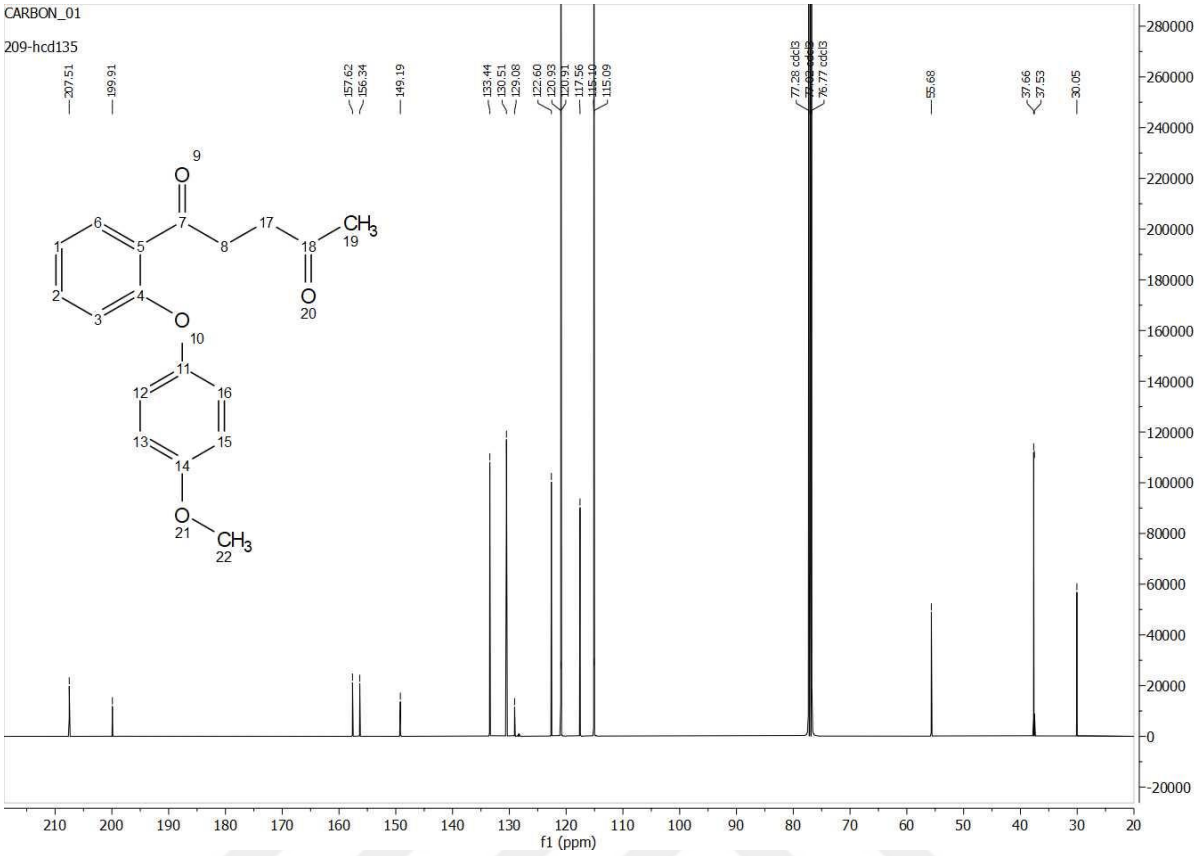
Tablo 4.22: 1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-135)

Bileşiğin Adı	1-(2-(4-metoksifenoksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_4$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	298.33
Verim (%)	80.56
Fiziksel Formu	Kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3068, 2999, 2914, 2832, 1714, 1671, 1504, 1474, 1446, 1356, 1274, 1218, 1192, 1156, 1100, 1029, 993, 875, 844, 760
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.24 (s, 3H), 2.83-2.86 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.35-3.38 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 6.80-6.82 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.81-7.83 (d, 1H, J=9.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.05, 37.53, 37.66, 55.68, 115.09-133.44 (9C), 149.19, 156.34-157.62 (2C), 199.91, 207.51
MS(EI) m/z	(m=298), 280, 227, 184, 174, 77, 43



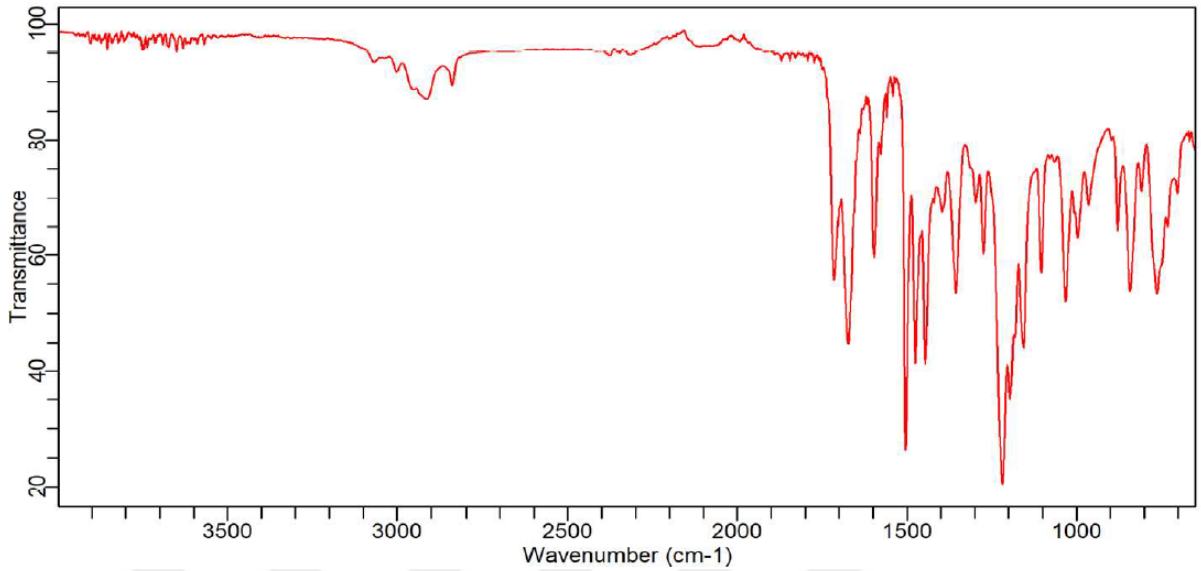
Şekil 4.95: HCD-135'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.24 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.83-2.86 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.35-3.38 ppm arasında triplet vermektedir. 22 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 3.83 ppm de singlet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.80-6.82 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 12 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 6.91-6.94 ppm arasında multiplet, 1 ve 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.00-7.03 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 13 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.09-7.12 ppm arasında multiplet, 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.37-7.40 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.81-7.83 ppm arasında dublet vermektedir.



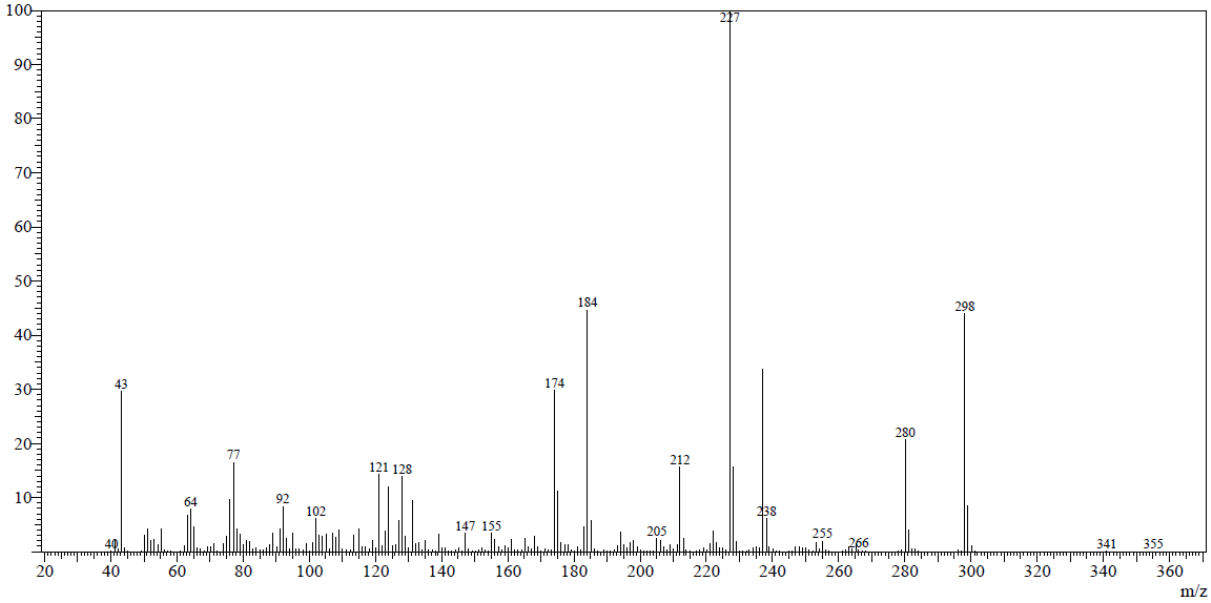
Şekil 4.96: HCD-135'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.05 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.53 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.66 ppm de, 22 numaralı CH_3 grubu karbonu 55.68 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 115.09-133.44 ppm arasında, 14 numaralı aromatik CH grubu karbonu 149.19 ppm de, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 156.34-157.62 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.91 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.51 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.97: HCD-135'in IR Spektrumu

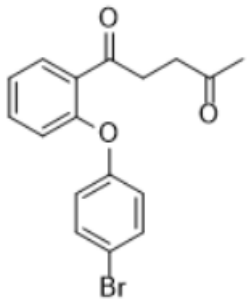
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3068-2832 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1714-1474 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1446-760 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

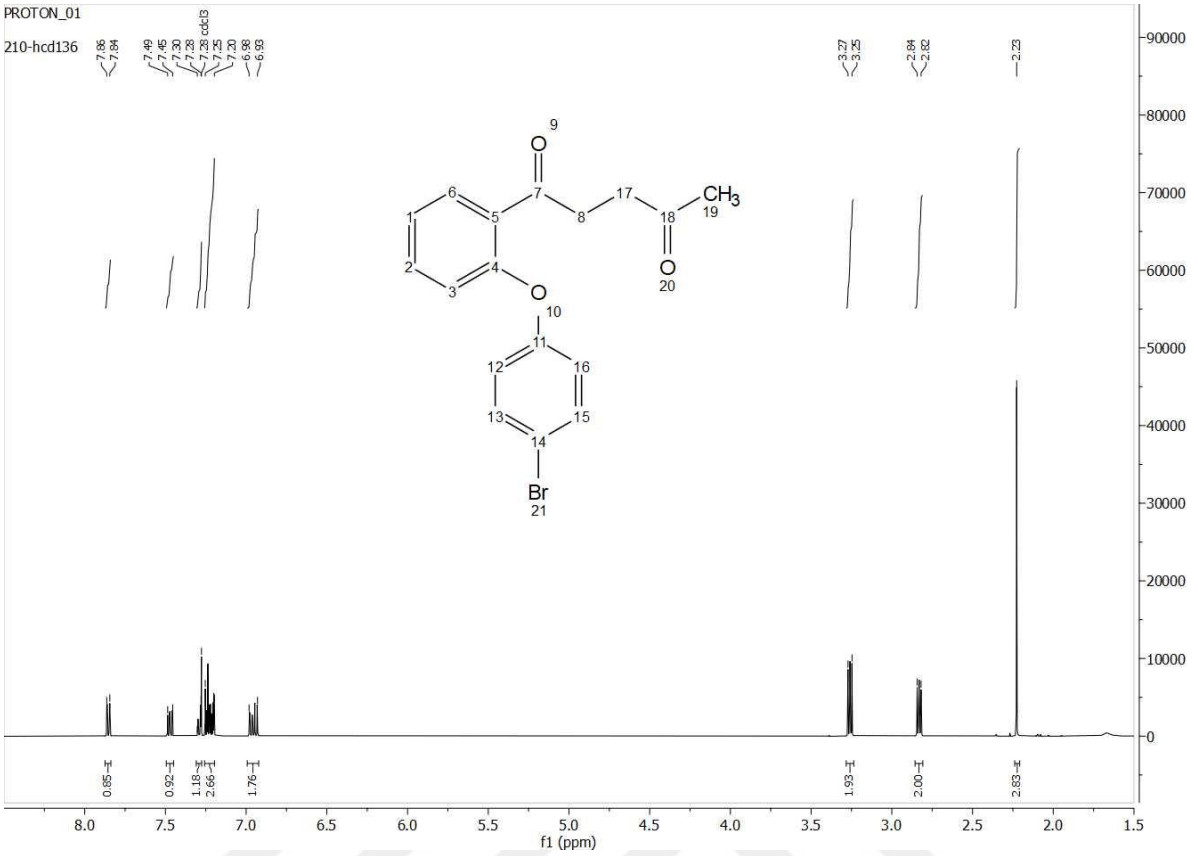


Şekil 4.98: HCD-135'in GC-MS Spektrumu

4.2.13. 1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-136)

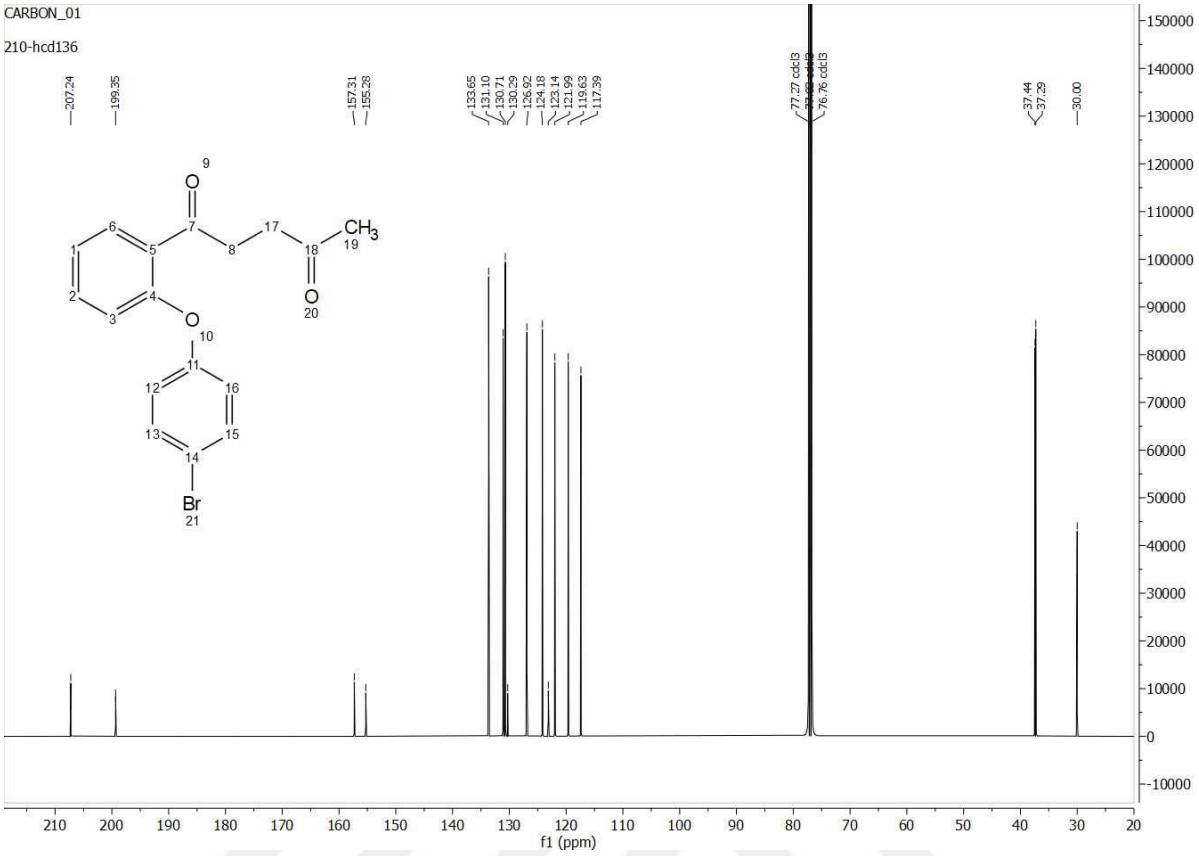
Tablo 4.23: 1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-136)

Bileşiğin Adı	1-(2-(4-bromofenoksi)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{15}BrO_3$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	347.20
Verim (%)	85.26
Fiziksel Formu	Uçuk kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3063, 2953, 2912, 1714, 1681, 1594, 1571, 1469, 1446, 1353, 1267, 1220, 1156, 1105, 1057, 995, 893, 765
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.23 (s, 3H), 2.82-2.84 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.25-3.27 (t, 2H, J=6.2 Hz), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.84-7.86 (d, 1H, J=9.5 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 30.00, 37.29, 37.44, 117.39-133.65 (10C), 155.28-157.31 (2C), 199.35, 207.24
MS(EI) m/z	(m+1=348), 275, 196, 175, 139, 76, 43



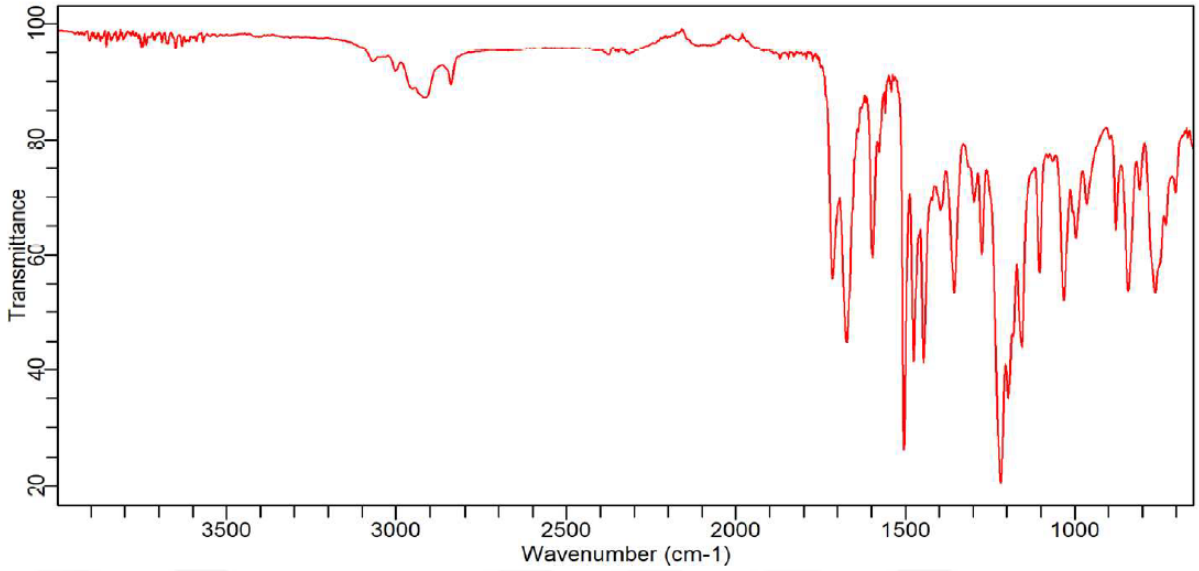
Şekil 4.99: HCD-136'nın ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm de singlet, 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.84 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.25-3.27 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 13 ve 15 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.93-6.98 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. 3, 12 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.20-7.25 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 1 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.28-7.30 ppm arasında multiplet, 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.45-7.49 ppm arasında multiplet, 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.84-7.86 ppm arasında dublet vermektedir.



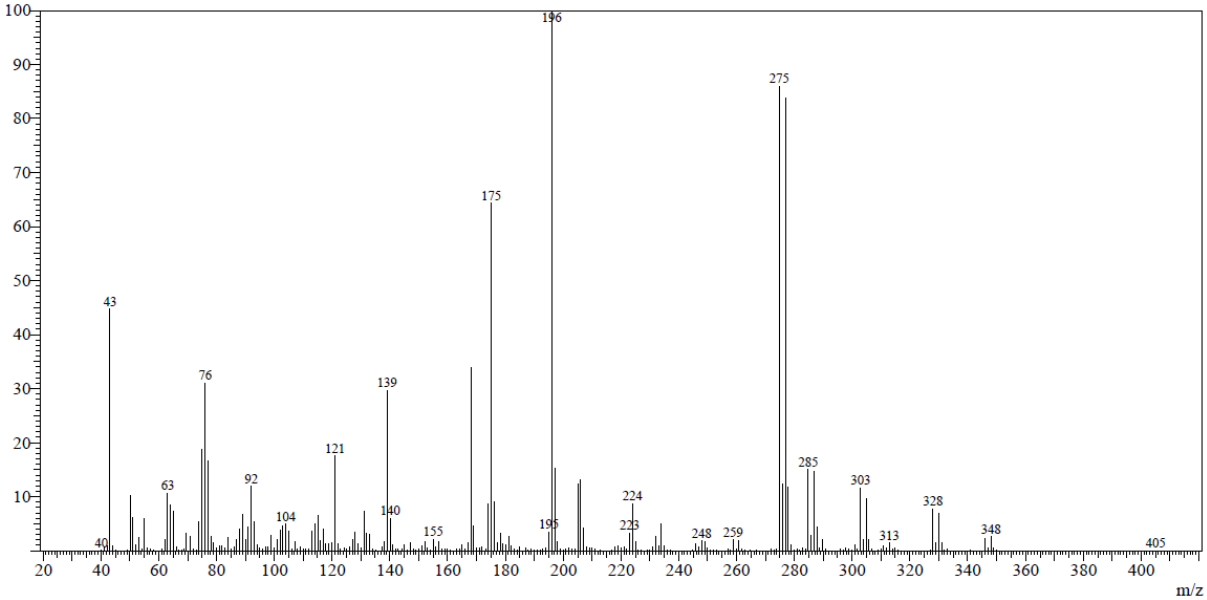
Şekil 4.100: HCD-136'nın ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.00 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.29 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.44 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 5, 6, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 117.39-133.65 ppm arasında, 4 ve 11 numaralı aromatik CH grubu karbonları 155.28-157.31 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu 199.35 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.24 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.101: HCD-136'nın IR Spektrumu

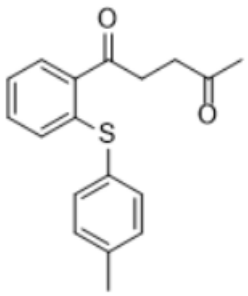
Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3063-2912 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1714-1469 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1446-765 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

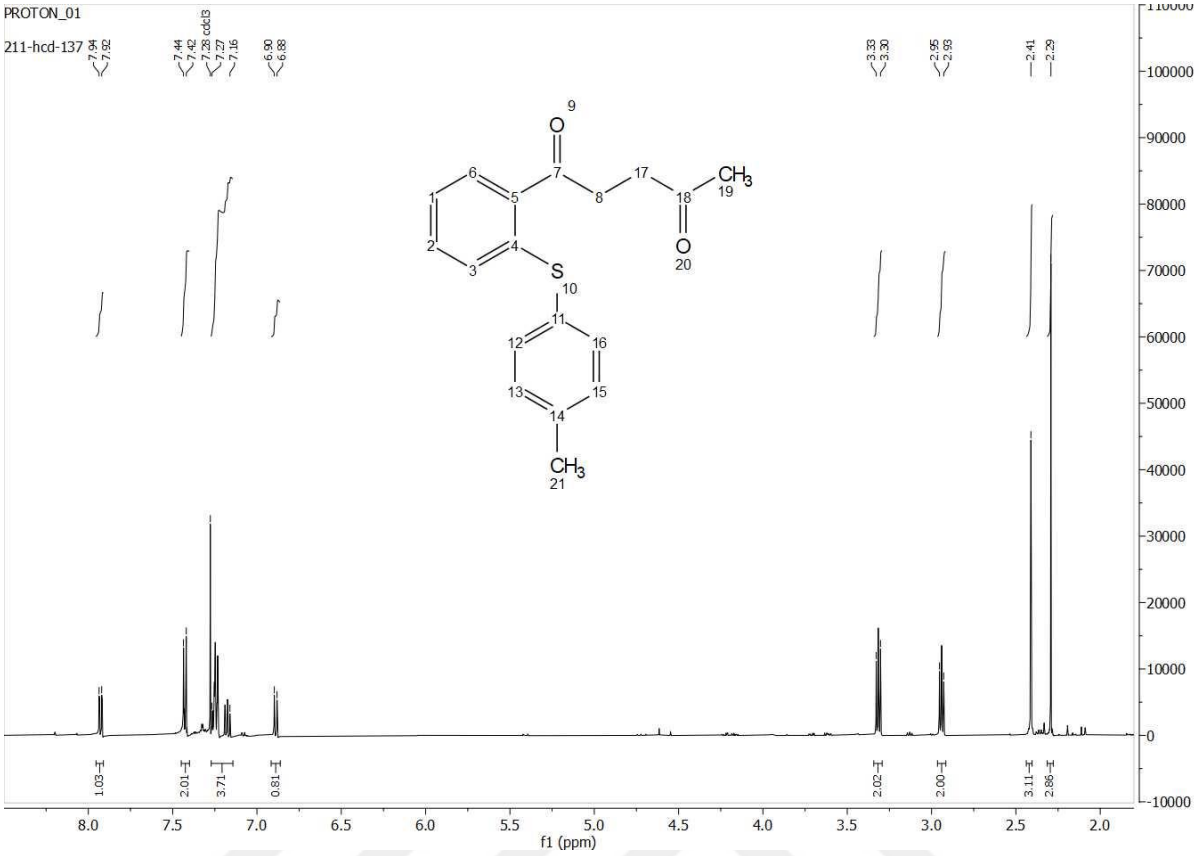


Şekil 4.102: HCD-136'nın GC-MS Spektrumu

4.2.14. 1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-137)

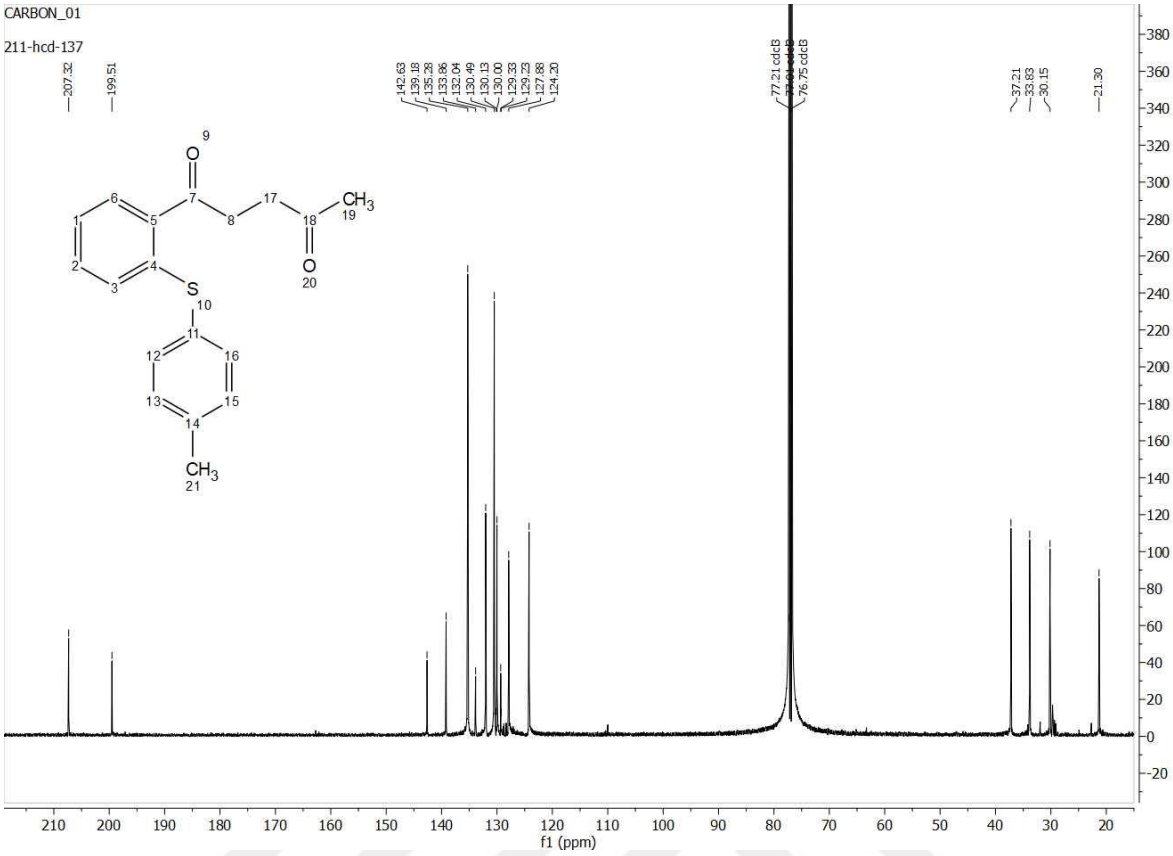
Tablo 4.24: 1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion (HCD-137)

Bileşiğin Adı	1-(2-(p-toliltiyo)fenil)pentan-1,4-dion
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{18}O_2S$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	298.40
Verim (%)	66.52
Fiziksel Formu	Kahve sıvı
IR (cm^{-1})	3075, 3019, 2912, 1712, 1671, 1584, 1556, 1492, 1464, 1433, 1394, 1353, 1269, 1233, 1203, 1159, 1139, 1044, 990, 957, 803, 757
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 2.29 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.93-2.95 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.30-3.33 (t, 2H, J=7.3 Hz), 6.88-6.90 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.16-7.27 (m, 4H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.94-7.92 (d, 1H, J=7.8 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 21.30, 30.15, 33.83, 37.21, 124.20-142.63 (12C), 199.51, 207.32
MS(EI) m/z	(m=298), 227, 184, 163, 91, 77, 43



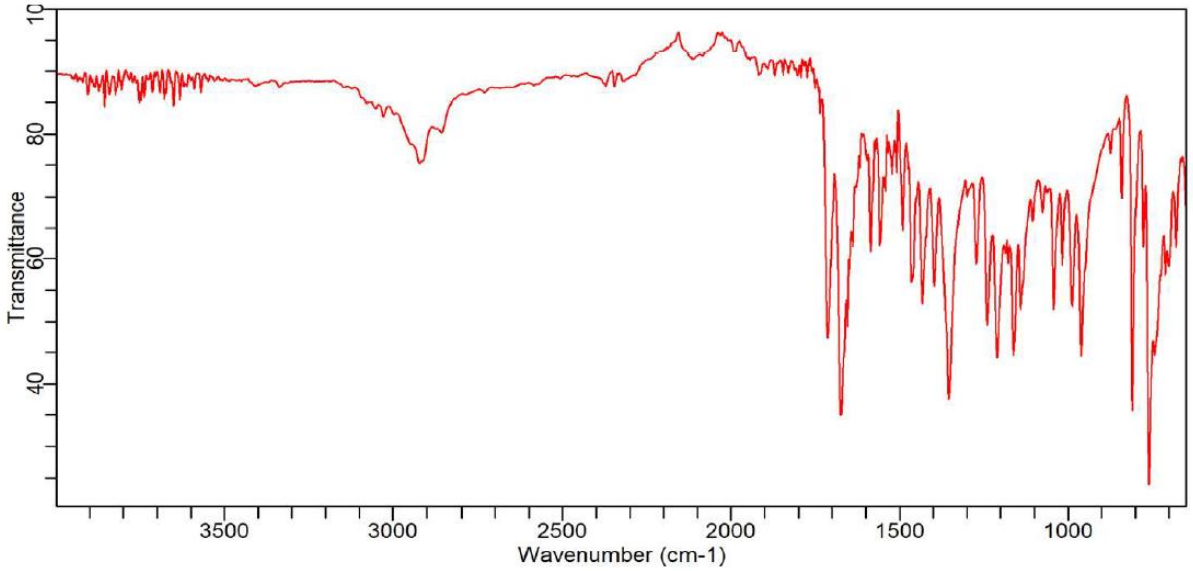
Şekil 4.103: HCD-137'nin ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 19 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.29 ppm de singlet, 21 numaralı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.41 ppm de singlet vermektedir. 17 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.93-2.95 ppm arasında triplet, 8 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 3.30-3.33 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. 3 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.88-6.90 ppm arasında dublet olarak görülmektedir. 12, 13, 15 ve 16 numaralı CH grubu hidrojenleri δ = 7.16-7.27 ppm arasında multiplet, 1 ve 2 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.42-7.44 ppm arasında multiplet olarak görünmektedir. 6 numaralı aromatik CH grubu hidrojeni δ = 7.92-7.94 ppm arasında dublet vermektedir.



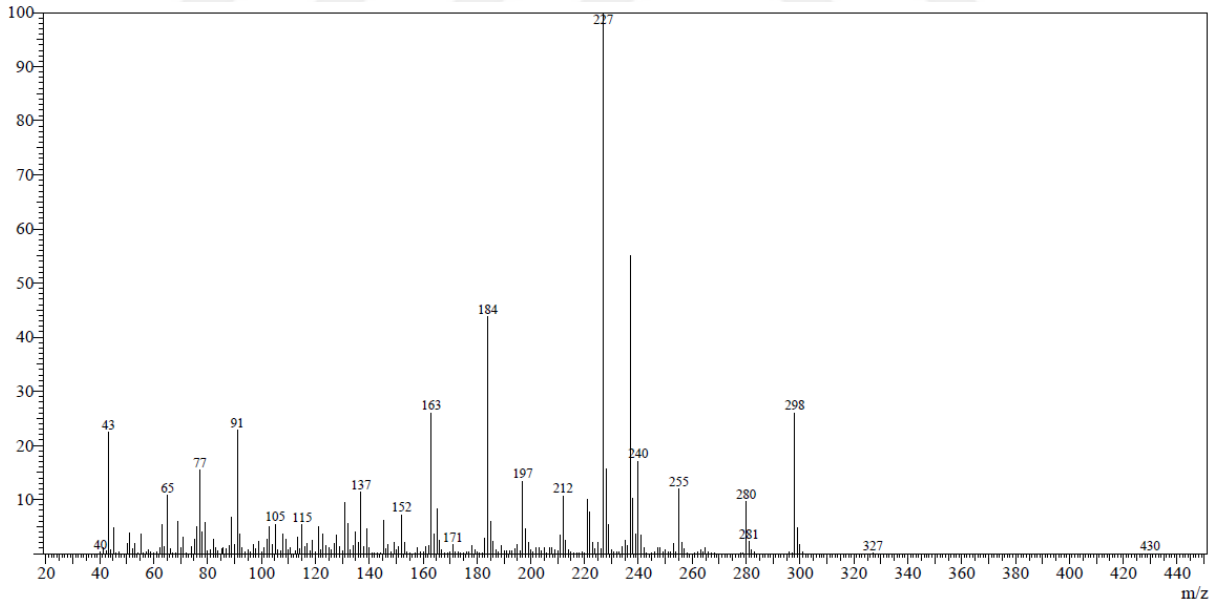
Şekil 4.104: HCD-137'nin ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 21 numaralı CH_3 grubu karbonu 21.30 ppm de, 19 numaralı CH_3 grubu karbonu 30.15 ppm de, 8 numaralı CH_2 grubu karbonu 33.83 ppm de, 17 numaralı CH_2 grubu karbonu 37.21 ppm de sinyal vermektedir. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16 numaralı aromatik CH grubu karbonları 124.20-142.63 ppm arasında, 7 numaralı C=O karbonu ise 199.51 ppm de ve 18 numaralı C=O karbonu ise 207.32 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.105: HCD-137'nin IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3075-2912 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1712-1464 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1433-757 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

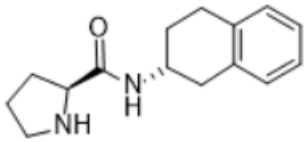


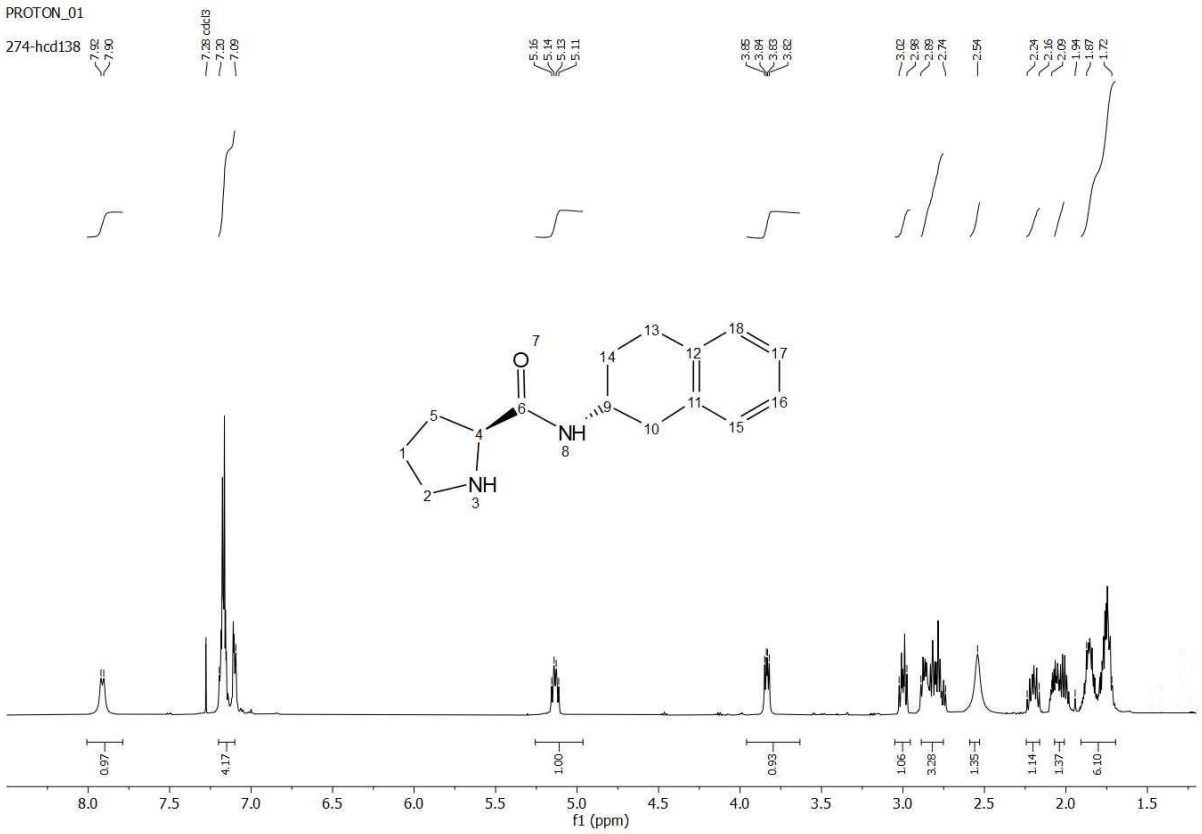
Şekil 4.106: HCD-137'nin GC-MS Spektrumu

4.3. KATALİZÖR ÜRÜNÜ

4.3.1. (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid (HCD-138)

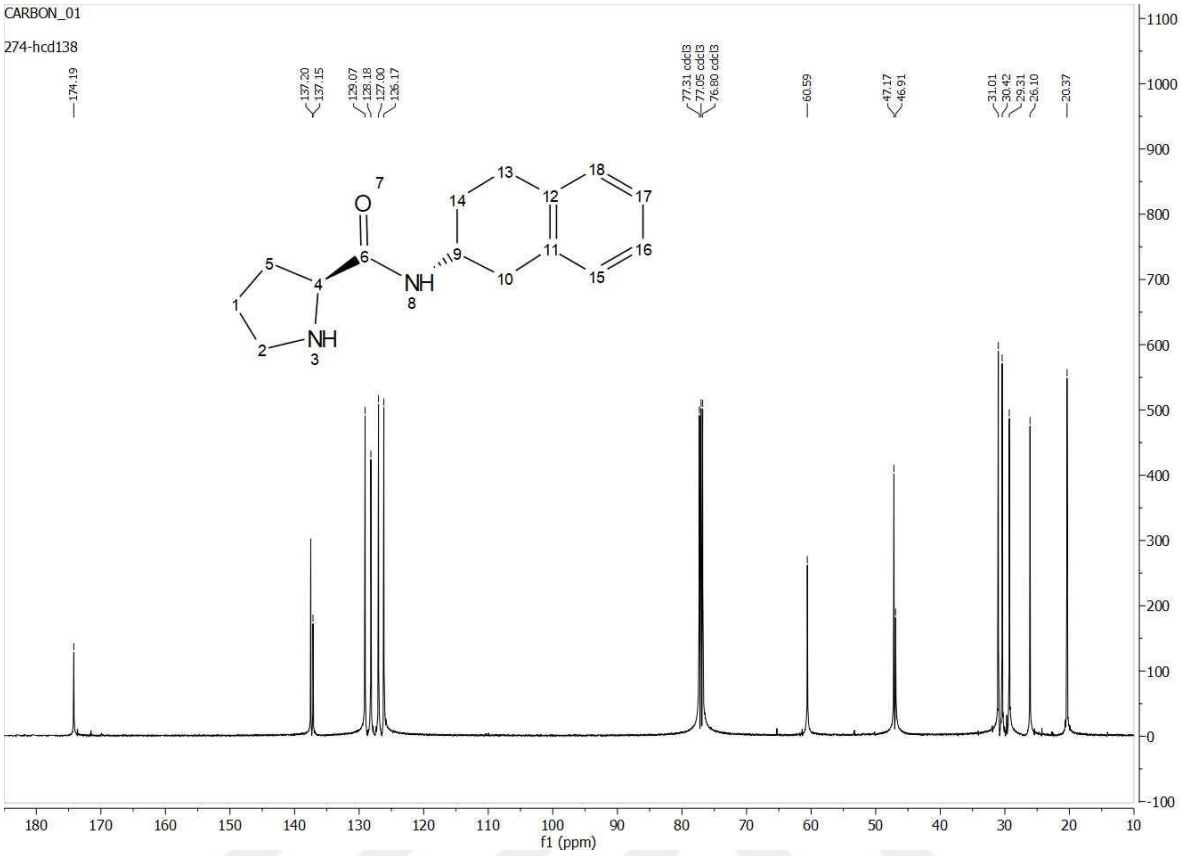
Tablo 4.25: (S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid (HCD-138)

Bileşiğin Adı	(S)-N-((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidin-2-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{15}H_{20}N_2O$
Mol Tartısı (g/mol^{-1})	244.16
Verim (%)	84.75
Fiziksel Formu	Kahverengi katı
IR (cm^{-1})	3284, 3259, 2948, 2928, 2917, 2855, 2029, 1652, 1507, 1441, 1296, 1103, 1072, 864, 740, 698
^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	δ 1.72-1.87 (m, 6H), 1.94-2.24 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.74-3.02 (m, 4H), 3.82-3.85 (dd, 1H, J= 9.0, 5.3 Hz) 5.11-5.16 (dd, 1H, J= 13.7, 7.9 Hz), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.90-7.92 (d, 1H, J= 8.4 Hz)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$)	δ 20.37, 26.10-31.01 (4C), 46.91-47.17 (2C), 60.59, 126.17-129.07 (4C), 137.15-137.20 (2C), 174.19
MS(EI) m/z	(m=244), 129, 115, 70



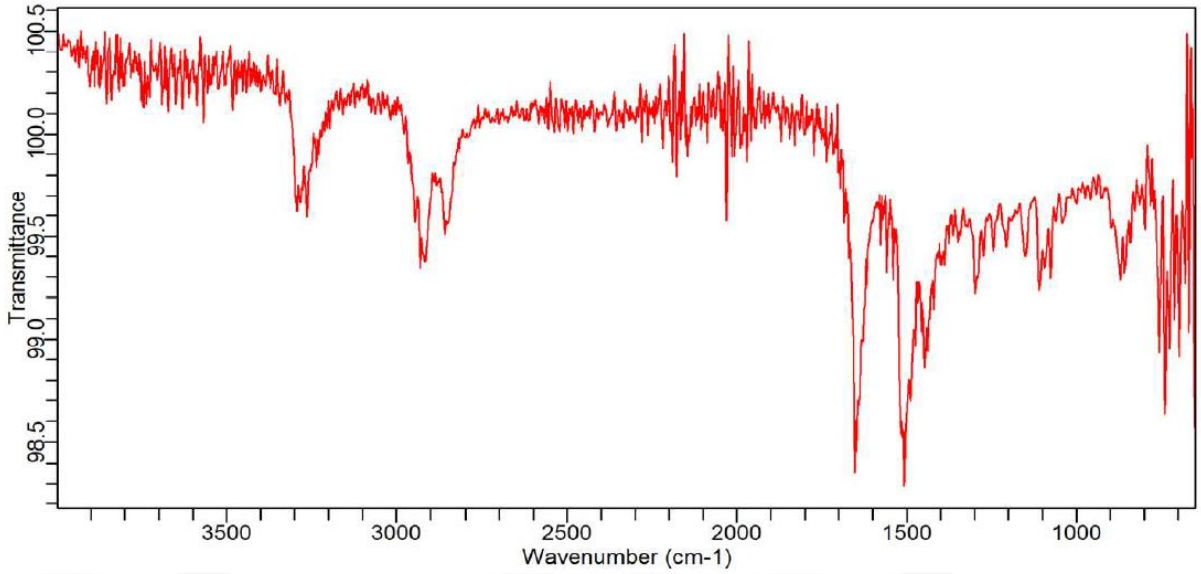
Şekil 4.107: HCD-138'in ^{1}H-NMR'ı

Bileşiğin ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 1, 5 ve 14 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 1.72-1.87 ppm arasında multiplet, 13 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 1.94-2.24 ppm arasında multiplet vermektedir. 3 numaralı NH grubu hidrojeni δ = 2.54 ppm de broad singlet, 2 ve 10 numaralı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.74-3.02 ppm arasında multiplet vermektedir. 4 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 3.82-3.85 ppm arasında dublet dublet olarak, 9 numaralı CH grubu hidrojeni δ = 5.11-5.16 ppm arasında dublet dublet olarak görülmektedir. 15, 16, 17 ve 18 numaralı aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 7.09-7.20 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. 8 numaralı NH grubu hidrojeni δ = 7.90-7.92 ppm arasında dublet olarak görülmektedir.



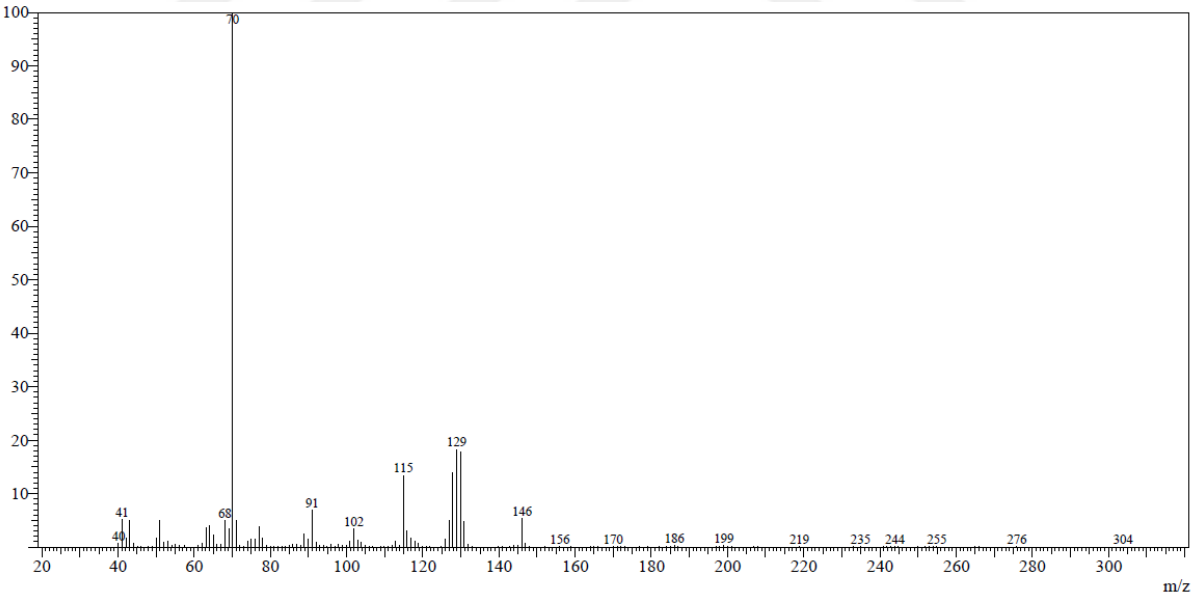
Şekil 4.108: HCD-138'in ^{13}C-NMR'ı

Bileşiğin ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde; 5 numaralı CH_2 grubu karbonu 20.37 ppm de, 1, 10, 13 ve 14 numaralı CH_2 grubu karbonları 26.10-31.01 ppm arasında, 2 ve 9 numaralı CH_2 ve CH grubu karbonları 46.91-47.17 ppm arasında sinyal vermektedir. 4 numaralı CH grubu karbonu 60.59 ppm de, 15, 16, 17 ve 18 numaralı aromatik CH grubu karbonları 126.17-129.07 ppm arasında, 11 ve 12 numaralı aromatik CH grubu karbonları 137.15-137.20 ppm arasında, 6 numaralı C=O karbonu ise 174.19 ppm de sinyal vermektedir.



Şekil 4.109: HCD-138'in IR Spektrumu

Bu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde; 3284-3259 cm^{-1} arasında N-H gerilme sinyalleri, 2948-2029 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1652-1507 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme sinyalleri, 1441-698 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.



Şekil 4.110: HCD-138'in GC-MS Spektrumu

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında organik sentez alanında sıklıkla kullanılan Michael katılma reaksiyonunun çeşitlerine ve dolayısı ile elde edilen farklı Michael katılması ürünlerine yer verilmiştir. Michael reaksiyonunun oxa, aza, sülfa, fosfa-Michael, metal katalizli, asimetrik, enantiyoselektif, katalitik enantiyoselektif, diastereoselektif gibi çeşitlerinin yanısıra Bayliss Hillman, Stetter gibi farklı çeşitleri bulunmaktadır. Reaksiyonun çok çeşitli olmasının sebebi ise kullanılan başlangıç donör ve akseptörlerinin ve buna bağlı olarak da reaksiyon koşullarının çok geniş bir alanı kapsamasındandır. Michael katılma ürünleri de aynı sebepten çok çeşitlidir ve kompleks yapıların geliştirilmesinde kullanılabilecek önemli ara ürün veya başlangıç olabilecek molekül yapılarıdır. Michael katılması yeni C-C bağı oluşturması bakımından da organik sentez alanında çok önemlidir. Bu özellikleri sebebiyle de birçok ilaç maddesinin total sentezinde ara basamaklarından birini oluşturmaktadır.

Bayliss Hillman sonucu elde edilen ürünler kiral olmaları bakımından ve yapılarındaki fonksiyonel gruplar sayesinde ilaç sentezlerinde kullanılabilecek önemli ara ürünlerdir. Bunun dışında çok farklı organik sentez reaksiyonları içinde başlangıç ya da ara ürün oluşturabilecek niteliktedir (Lebargy ve diğ., 2018) (Mehta ve diğ., 2009) (Das ve diğ., 2006)

Stetter sonucu elde edilen 1,4-diketon ürünleri de molekül yapıları sayesinde ilaç sentezlerinde kullanılabilecek önemli ara ürünlerdir. Bunun dışında çok farklı organik sentez reaksiyonları içinde başlangıç ya da ara ürün oluşturabilecek niteliktedir (Kaur ve diğ., 2021) (Pavithra ve Ethiraj, 2022) (Hou ve diğ., 2022) (Chen ve diğ., 2022).

Özellikle bu tez çalışmasında sentezlenen yapılar uygun reaksiyon koşullarının geliştirilmesiyle halka kapatılarak yeni heterohalkalı ve orijinal bileşiklerin sentezi için çok elverişlidir. Bu tür çalışmalar ileriki hedeflerimiz arasındadır. Çünkü heterohalkalı ve farklı işlevsel substituentlerin bulunduğu birçok ilaç veya ilaç etken madde geliştirilmiştir. Bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezi ile biyolojik aktivitesi yüksek olma ihtimali olan yeni bileşiklerin keşfi mümkün olacaktır. Biz de bu tez çalışması ile yeni heterohalkalı bileşiklerin öncüsü olabilecek orijinal yapılarda vinil alkoller ve 1,4-diketonların sentezleri için özgün yöntemler geliştirmeyi başardık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında farklı katalizörler ile orijinal yapıda Michael katılma ürünlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca yeni bir prolin türevi katalizör sentezlenerek Michael katılma denemelerinde kullanılmıştır.

Michael katılma denemelerinde öncelikle sentezlediğimiz ve daha önce bu reaksiyonda kullanılmamış orijinal yapılı kalkonlara katılma çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar için sentezlediğimiz kalkonlar (K1-K21) ve farklı reaksiyon şartları denenmiştir. Denediğimiz asimetrik ve rasemik Michael katılma çalışmaları ayrı ayrı olarak aşağıda özetlenmiştir.

Asimetrik Michael Katılması:

1.Yöntem: Öncelikle literatürde var olan bir kalkon (K1) sentezlenerek metot geliştirme çalışmaları yapılmış ve bilinen bir kalkon üzerinden metotun işleyip işlemediği görülmek istenmiştir. Koşul denemeleri için; yardımcı madde, çözücü, sıcaklık, katalizör oranı ve farklı katalizör denemeleri yapılmıştır. Asimetrik katılma denemelerinde K1 kalkonunun koşul denemeleri sonucu az da olsa verim verdiği (%22 verim ve %62 ee) 1.yöntem geliştirildikten (Ti(IV)izopropilat/Prolin/MeOH, oda sıc., Siklohekzanon:K1 kalkonu (1:5)) sonra optimum koşulları belirlenen metot farklı katalizörler (KAT-8, KAT-9, KAT-10, KAT-11 ve KAT-12) ile uygulanmıştır. Daha önceki farklı çalışmalarda sentezlenmiş olan katalizörler (katalizörlerin sentezi ve yapıları Bölüm 3.3.2'de verilmiştir) ile pirolinden daha iyi bir sonuç alınamamıştır.

2.Yöntem: Optimum koşullar belirlendikten sonra, 1.yöntemde kullanılan başlangıç maddelerinden siklohekzanon yerine başka Michael vericileri kullanılarak asimetrik katılma denemesi yapılmıştır. Denemesi yapılan dietil malonat, 1,3-sikloheksadion ve asetilaseton yapıları ile daha iyi bir sonuç alınamamıştır.

3.Yöntem: Bu iki yöntem dışında, Hayashi-Jorgensen katalizörünün Michael katılmasında kullanılan bir yöntemi de uygulanmıştır. Asimetrik katılma için denenen bu 3.yöntem (HCD-30/benzoik asit/dikloroetan, oda sıc., Siklohekzanon:K1 kalkonu (1:1)) ile de yine iyi bir sonuç alınamamıştır.

Asimetrik Michael katılması için denenen bu 3 yöntemden sonra rasem denemelere başlanmıştır.

Rasem Michael Katılması:

1.Yöntem: Rasemik Michael katılması için daha önceden sentezlediğimiz yeni yapılardaki kalkonlara siklohekzanonun katılma çalışmalarını yaptık. İlk olarak daha ılımlı bir baz olan K_2CO_3 kullandık. K1 kalkonuna siklohekzanonun katılma reaksiyonu için; reaktantları ve bazı metanolde çözerek oda sıcaklığında karıştırdık. Düşük verimler alınan sonuçlardan sonra diğer farklı orijinal kalkonlar için de aynı baz denenmiştir. Farklı kalkonlarla (K2, K6, K12, K13 ve K14) yapılan rasem denemelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tablo 3.8'de verilen sonuçlara göre denenen kalkonlardan çoğu reaksiyon vermemiştir.

Bazın daha kuvvetli olması gerektiği düşünülerek aynı çözücü ve sıcaklıkta %40'lık NaOH ile reaksiyon tekrarlanmıştır. Yine reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür. Bu sebeplerle rasem denemeler içinde koşul denemeleri yapılmaya karar verilmiştir. Bir adet kalkon (K2) seçilip ona koşul denemelerinin uygulanması düşünülmüştür. Bu kalkon seçilirken literatürde var olan K1 kalkonu dışındaki orijinal kalkonlardan biri olmasına dikkat edilmiştir. İlk olarak K_2CO_3 varlığında çözücü denemeleri yapılmıştır.

Farklı çözücüler denenmiş olunup MeOH ve DMSO ile daha iyi sonuçlar alınmış olmasına rağmen, düşük verimlerde yeni bir ürün elde edilmiştir. Fakat sentezlenen ürünün istenilen katılma ürünü olmadığı yapılan analizler sonucunda anlaşılmıştır. Yine de bu iki çözücü koşulunda bu sefer baz değiştirilerek % 40'lık NaOH kullanılarak reaksiyon denemelerine devam edilmiştir. Fakat sonuç elde edilememiştir. Daha sonra yine baz olarak K_2CO_3 kullanılarak MeOH varlığında 65°C'de, DMSO varlığında ise 80°C'de (çözücülerin kendi kaynama sıcaklıklarında) reaksiyon tekrarlanmış ve yine hiçbir sonuç alınamamıştır.

Rasem denemelerinde kullanılan bu 1.yöntem ile iyi sonuçlar alınamayınca koşul ve farklı metot denemeleri yapılmıştır.

2.Yöntem: Öncelikle yöntemler arasındaki farkı ve yöntemin işlevselliğini daha iyi anlamak adına başlangıç olarak yine K2 yapısı seçilmiştir. Bu başlangıç kalkonu ile siklohekzanon kullanılarak NaH ve sodyum tert-butilat gibi farklı bazlar ile THF varlığında deneme yapılmıştır. Bu yöntem ile de istenilen sonuçlar alınamamıştır.

3.Yöntem: Michael katılma reaksiyonlarında sık kullanılan bir yöntem olan Grignard yöntemi denenmiştir. K2 kalkonu ve p-bromo benzen kullanılarak Mg ve kuru THF varlığında deneme yapılmış ve düşük verim ile yeni bir ürün elde edilmiştir.

Daha sonra aynı metot farklı kalkon türevlerine (K2, K4, K5, K8, K10 ve K15) de uygulanmıştır. Ve bu kalkonların ya hiç sonuç vermediği ya da çok düşük verim verdiği görülmüştür (Tablo 3.9). Yani bu metotun farklı türevlere uygulanabilirliği olmadığı görülmüştür. Bu sebeple farklı yöntem araştırmasına devam edilmiştir.

4.Yöntem: Farklı bir Michael donorü kullanılmasına karar verilmiş ve yeni bir metot (Kataliz/Toluen, oda sıc., K2:Asetilaseton (1:1.5)) denenmiştir. Katalizör olarak birkaç farklı Lewis asitleri kullanılmıştır. Bunlar; TFA, Cu(II)triflorometansülfonat, $FeCl_3.6H_2O$ ve Ti(IV)izopropilat'tır. Bu katalizörlerden en iyi sonuç Fe tuzu ile alınmıştır. Farklı kalkonlara (K1, K2, K3, K6, K8, K10, K14, K16, K17 ve K18) uygulanmıştır ve bazıları ile çok düşük verimli sonuçlar elde edilirken bazıları ile hiç sonuç elde edilememiştir (Tablo 3.10). Fakat elde edilen ürünün ^{1}H-NMR analizinden, istenen ürünün oluşmadığı anlaşılmıştır.

Bu yöntemin ek olarak prolin eklenerek asimetrik denemesi de yapılmıştır. Sonuç alınamamıştır.

5.Yöntem: Daha sonra asetil aseton sabit tutularak farklı bir yöntem denenmiştir. Farklı bir kalkon ile denenen bu metot (Amberlyst-15/DCM, reflüks, K16:Asetilaseton (2:1)) ile de sonuç alınamamıştır. Ayrıca K1 ve K3 kalkonuna bu metot uygulanmış ve hiçbir sonuç alınamamıştır (Tablo 3.11).

6.Yöntem: Bölüm 3.3.1'de verilen kalkon sentezi için kullanılan metot denenmiş. Öncelikle K16 kalkonu asetil aseton ile baz olarak %40'lık NaOH ve çözücü olarak MeOH varlığında reaksiyona sokulmuş fakat yine istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Farklı kalkonlara (K3, K4, K5, K7, K8, K9, K11, K16, K17, K18, K19, K20 ve K21) da uygulanmış ve sonuç alınamamıştır (Tablo 3.12).

Kalkonlara rasem ve asimetrik Michael katılmasından iyi sonuçlar elde edilemeyince; sentezi yapılan yeni kalkonlardan vazgeçilip farklı Michael donör ve akseptörleri arayışına gidilmiştir. Tabiî ki bu da tamamen farklı yöntemler denemek ve yeniden metot geliştirmek anlamına

gelmektedir. Bu şekilde yola çıkarak Bölüm 3.3.3'de sentezi yapılan aldehitler (1-14) ile Bayliss Hillman ve Stetter reaksiyonları denenmiştir. Metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır.

Bayliss Hillman Reaksiyonu ile Michael Katılması:

Öncelikle Bölüm 3.3.3'de gösterilen aldehitlerden biri başlangıç olarak seçilerek, Michael katılma reaksiyonunun bir çeşidi olan Bayliss Hillman reaksiyonu için metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Aldehit olarak denemelerde kullanılmak üzere **(8)** nolu aldehit (2-(4-metoksifenoksi)benzaldehit) seçilmiştir. Metot koşulları için çözücü, Lewis bazı ve katalizör, katalizör (KAT-1, KAT-2, KAT-3, KAT-4, KAT-5, KAT-6, KAT-7, KAT-8, KAT-9, KAT-11, HCD-30, HCD-138 ve Prolin), sıcaklık ve süre denemeleri yapılmıştır. Yapılan denemeler HPLC ile kontrol edildiğinde yeni ürünlerin kiral ürünler olduğu görülmüştür. Bu yüzden sadece verim artırma çalışmaları değil bunlara ek olarak %ee (enantiyomerik fazlalık) artırmaya yönelik de çalışmalar yapılmıştır. Optimum koşullar sağlandığında (Prolin/DMAP/DMSO:H_2O (8:2), oda sıc., 4 gün, Aldehit (8) :MVK (1:3)) verim %71 ve ee %32 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 3.13 - 3.18 arasındaki tablolarda gösterilmiştir.

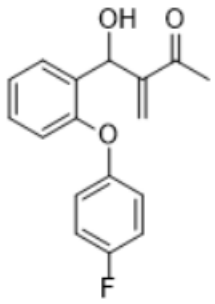
Katalizör Denemeleri: Koşul olarak denenen katalizörler daha önceden başka çalışmalarda sentezlenmiş olup (Bölüm 3.3.2'de bilgileri verilmiştir), bu tez çalışmasında sadece HCD-30 ve HCD-138 numaralı katalizörler (Bölüm 3.3.2'de sentezi verilmiştir) sentezlenmiştir. Ve hiçbir katalizör deneme sonucu prolin ile alınan sonuçlara ulaşamamıştır. HCD-30 katalizörü Hayashi-Jorgensen katalizörü olarak Michael katılmalarında sıklıkla kullanıldığı için denemelerde kullanılmıştır. Yeni bir pirolin türevi katalizör olan HCD-138 katalizörü ise sentezlenmiş olup bu katalizörle elde edilen sonuçlar; verim %48 ve ee %28 şeklindedir.

Sıcaklık Denemeleri: Yapılan sıcaklık denemelerinde sıcaklık arttıkça %ee oranının düşmesi ve uzun zaman yüksek sıcaklık ile muamele edildiğinde ise verimin de düştüğü görülmüştür. HPLC de analiz edildiğinde verimin düşme sebebinin sıcaklık artışının rasemleşmeyi arttırmış olması olduğu görülmüştür.

Süre Denemeleri: Sıcaklık denemesinden alınan sonucun benzeri bir sonuç, uzun süreler reaksiyon devam ettiğinde de (10.günde) görülmüştür. Yine verim ve %ee nin uzun süre reaksiyon devam ettiğinde düştüğü görülmüştür. Reaksiyon süresi kullanılan başlangıç aldehitlerine göre ufak tefek farklılıklar göstermektedir (4-6 gün arası).

Geliştirilen Bayliss Hillman metotu farklı aldehitlere uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 3.18'de verildiği şekildedir. Ürünlerin %ee (%1-%59) ve %verimleri (%41-%90) farklılıklar göstermektedir. Bazı yapıların özellikle % ee değerlerinin çok düşük olduğu görülmüştür (HCD-85 ve HCD-91). Kolon kromatografisi ile hegzan:etilasetat (9:1) yürütücüsü varlığında saflaştırılabilmektedir. Elde edilen tüm ürünlerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR, GC-MS ve HPLC ile aydınlatılmıştır.

HCD-82 ürünü üzerinden H-NMR sonuçları incelendiğinde; yapıdaki OH grubu hidrojeni δ = 2.14 ppm de broad singlet, C=O grubuna komşu olan CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.35 ppm de singlet, bağlanan MVK yapısının CH_2 grubu hidrojenleri δ = 5.93 ve δ = 5.98 ppm de singlet olarak görülmektedir. OH grubuna bağlı olan CH grubu hidrojeni δ = 6.18 ppm de singlet olarak görünmektedir. Aromatik CH grubu hidrojenleri δ = 6.78-6.80 ppm arasında dublet, δ = 6.94-7.04 ppm arasında multiplet, δ = 7.16-7.27 ppm arasında multiplet, δ = 7.53 ppm de dublet vermektedir.



Şekil 6.1: HCD-82'nin yapısı

HCD-82 ürünü üzerinden ^{13}C-NMR sonuçları incelendiğinde; yapıdaki C=O grubuna komşu olan CH_3 grubu karbonu 26.4 ppm de, OH grubunun bağlı olduğu CH grubu karbonu 67.6 ppm de sinyal vermektedir. Aromatik CH grubu karbonları 116.2-123.7 ppm arasında, bağlanan MVK yapısının CH_2 grubu karbonu 126.8 ppm de, diğer aromatik CH grubu karbonları 128.1-132.0 ppm arasında, 149.1 ppm de, 152.8-154.4 ppm de, 157.6 ppm de ve C=O karbonu ise 200.4 ppm de sinyal vermektedir.

HCD-82 ürünü üzerinden IR sonuçları incelendiğinde; 3416 cm-1 de OH piki, 3070-2922 cm^{-1} arasında C-H gerilme sinyalleri, 1668-1484 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilmeleri, 1448-780 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme pikleri bulunmaktadır.

HCD-82 ürünü üzerinden MS sonuçları incelendiğinde; M-1=285 olarak molekül ağırlığının bir proton eksiği görülmektedir.

HCD-82 ürünü üzerinden HPLC sonuçları incelendiğinde; RT: 18.489 dk (minor) RT: 29.350 dk (major) şeklinde enantiyomerler sinyal vermiştir.

Stetter Reaksiyonu ile Michael Katılması:

Öncelikle Bölüm 3.3.3'de gösterilen aldehitlerden biri başlangıç olarak seçilerek, Michael katılma reaksiyonunun bir çeşidi olan Stetter reaksiyonu için metot geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Aldehit olarak denemelerde kullanılmak üzere **(10)** nolu aldehit (2-(feniltio)benzaldehit) seçilmiştir. Metot koşulları için çözücü, baz, katalizör (EHMT, BHMT, EMİ, Bu-Me$İF_4$ ve $BMİF_6$) ve süre denemeleri yapılmıştır. Optimum koşullar sağlandığında (BHMT/ % 30eq. TEA/DMSO, oda sıc., 1 gün, Aldehit (10):MVK (1:2.5-3)) verim %98 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 3.19-3.20 no'lu tablolarda gösterilmiştir. Stetter reaksiyonu sonucu tek bir ürün elde edilmektedir, başlangıç çoğunlukla tamamen bitmekte ya da çok az kalmaktadır. Kolon kromatografisi ile hegzan:etilasetat (9:1) yürütücüsü varlığında kolaylıkla saflaştırılabilmektedir.

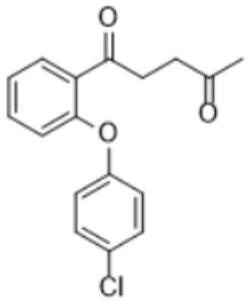
Katalizör Denemeleri: Katalizör denemeleri sonucu Tablo 3.20'de görüldüğü gibi EHMT ile %45 verim ve BHMT ile %91 verim elde edilirken diğer katalizörler çok düşük ya da hiç verim elde edilememiştir.

Baz-Baz Oranı ve Süre Denemeleri: Baz denemeleri; katalizör olarak BHMT, çözücü olarak DMSO varlığında 1 gün oda sıcaklığında karıştırılarak gerçekleştirilmiştir Baz denemeleri sonucu GC-MS'de reaksiyon kontrol edilmiştir. En iyi dönüşümün TEA ile olduğu görülmüştür. Baz oranı olarak %10 eq. ve %30 eq. denenmiş ve %30 eq. ile daha iyi verim elde edilmiştir (Tablo 3.21).

Katalizör denemeleri yapılırken reaksiyonların süreleri de takip edilmiş ve 24. Saatten sonra verimde hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu sebeple reaksiyon süresi 1 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 3.21).

Geliştirilen Stetter metotu farklı aldehitlere uygulanmıştır. Sonuçlar Tablo 3.22'de verildiği şekildedir. Ürünlerin %verimleri farklılıklar göstermektedir (%50-%96). Elde edilen tüm ürünlerin yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve GC-MS ile aydınlatılmıştır.

HCD-117 ürünü üzerinden ^{1}H-NMR sonuçları incelendiğinde; bağlanan MVK'daki C=O grubuna bağlı CH_3 grubu hidrojenleri δ = 2.23 ppm arasında singlet, yine aynı C=O grubuna bağlı CH_2 grubu hidrojenleri δ = 2.82-2.85 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. Diğer C=O grubunun yanındaki CH_2 grubu hidrojenleri ise δ = 3.26-3.29 ppm arasında triplet olarak görülmektedir. Aromatik CH grubu hidrojeni δ = 6.89-6.91 ppm arasında multiplet, δ = 6.97-7.00 ppm arasında multiplet δ = 7.19-7.22 ppm arasında multiplet, δ = 7.32-7.35 ppm arasında multiplet, δ = 7.43-7.47 ppm arasında multiplet, δ = 7.83-7.85 ppm arasında dublet vermektedir.



Şekil 6.2: HCD-117'nin yapısı

HCD-117 ürünü üzerinden ^{13}C-NMR sonuçları incelendiğinde; bağlanan MVK'daki C=O grubuna bağlı CH_3 grubu karbonu 30.02 ppm de, aromatik halkaya bitişik bulunan C=O grubuna bağlı CH_2 grubu karbonu 34.21 ppm de sinyal vermektedir. Bağlanan MVK'daki C=O grubuna bağlı CH_2 grubu karbonu 37.33 ppm de sinyal vermektedir. Aromatik CH grubu karbonları 119.21-133.59 ppm arasında, 155.07-155.81 ppm arasında, aromatik halkaya bağlı C=O karbonu 199.51 ppm de ve bağlanan MVK'daki C=O karbonu ise 207.30 ppm de sinyal vermektedir.

HCD-117 ürünü üzerinden IR sonuçları incelendiğinde; 3060 cm^{-1} de aromatik C-H gerilmeleri, 2914 cm^{-1} de alifatik C-H gerilmeleri, 1712-1474 cm^{-1} arasında C=O ve C=C gerilme titreşimleri, 1448-760 cm^{-1} arasında C-O ve C-C gerilme sinyalleri bulunmaktadır.

HCD-117 ürünü üzerinden MS sonuçları incelendiğinde; M=302 olarak molekül ağırlığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

Basavaiah, D., Rao, A.J., ve Satyanarayana, T., 2003, Recent advances in the Baylis - Hillman reaction and applications, *Chemical Reviews*, 103 (3), 811–891.

Berner, O.M., Tedeschi, L., ve Enders, D., 2002, Asymmetric Michael additions to nitroalkenes, *European Journal of Organic Chemistry*, (12), 1877–1894.

Bhanja, C., Jena, S., Nayak, S., ve Mohapatra, S., 2012, Organocatalytic tandem Michael addition reactions: A powerful access to the enantioselective synthesis of functionalized chromenes, thiochromenes and 1,2-dihydroquinolines, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8, 1668–1694.

Can, H. ve Yusufoğlu, A., 2017, *Değişik Yapılarda Yeni Ketoollerin Sentezi ve Reaksiyonları*, Yüksek Lisans, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Chen, K., Chen, Z., Yang, S., Wu, S., Zhang, Y., ve Shi, F., 2022, Organocatalytic Atroposelective Synthesis of N−N Axially Chiral Indoles and Pyrroles by De Novo Ring Formation, *Angewandte Chemie International Edition*, 61 (17).

Christmann, M., 2005, New developments in the asymmetric Stetter reaction, *Angewandte Chemie - International Edition*, 44 (18), 2632–2634.

Das, B., Banerjee, J., Chowdhury, N., Majhi, A., ve Holla, H., 2006, Remarkably Chemoselective Reduction of Unmodified Baylis-Hillman Adducts by InCl 3 /NaBH 4 : Application to the Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Alkenones Including Two Alarm Pheromones, *Synlett*, 2006 (12), 1879–1882.

Enders, D., Lüttgen, K., ve Narine, A., 2007, Asymmetric Sulfa - Michael Additions, *Synthesis*, (7), 959–980.

Enders, D., Wang, C., ve Liebich, J.X., 2009, Organocatalytic asymmetric aza-Michael additions, *Chemistry - A European Journal*, 15 (42), 11058-11076.

Gangliang, H. ve Xue, L., 2017, Applications of Michael Addition Reaction in Organic Synthesis, *Current Organic Synthesis*, 14 (4), 568–571.

Hall, A., Atkinson, S., Brown, S.H., Chessell, I.P., Chowdhury, A., Giblin, G.M.P., Goldsmith, P., Healy, M.P., Jandu, K.S., Johnson, M.R., Michel, A.D., Naylor, A., ve Sweeting, J.A., 2007, Discovery of novel, non-acidic 1,5-biaryl pyrrole EP1 receptor antagonists, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17 (5), 1200–1205.

Hasdemir, B., Yaşa, H., Yıldız, T., Küçük, H.B., ve Onar, H.Ç., 2020, Asymmetric Synthesis of Chiral γ- and δ-Amino Esters Using Trichlorosilane Activated with a Lewis Base Catalyst, *ChemistrySelect*, 5 (20), 6035–6039.

Hou, L., Huang, W., Wu, X., Qu, J., ve Chen, Y., 2022, Nickel-Catalyzed Carbonylation of Cyclopropanol with Benzyl Bromide for Multisubstituted Cyclopentenone Synthesis, *Organic Letters*, 24 (14), 2699–2704.

Ikawa, M., Stahmann, M.A., ve Link, K.P., 1944, Studies on 4-Hydroxycoumarins. V. The Condensation of α,β-Unsaturated Ketones with 4-Hydroxycoumarin, *Journal of the American Chemical Society*, 66 (6), 902–906.

Kaur, N., Grewal, P., ve Poonia, K., 2021, Dicarbonyl compounds in O- heterocycle synthesis, *Synthetic Communications*, 51 (16), 2423–2444.

Kennepohl, D., Farmer, S., ve Reusch, W., 2020, Conjugate Additions: The Michael Reaction, *Organic Chemistry*, 23:10.

Krause, N. ve Hoffmann-Röder, A., 2001, Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions, *Synthesis*, 2, 171-196.

Lebargy, C., De Schutter, C., Legay, R., Pfund, E., ve Lequeux, T., 2018, Radical Allylation: E-Selective Radical Conjugate Addition–Elimination Reaction from Morita–Baylis–Hillman Adducts, *Synlett*, 29 (01), 46–50.

Li, G., Xiao, Q., Li, C., Wang, X., ve Yin, D., 2011, A facile preparation of tetralins from arene-1,4-diones using titanium(IV) chloride and triethylsilane, *Tetrahedron Letters*, 52 (50), 6827–6830.

Mehta, G., Bhat, B.A., ve Suresha Kumara, T.H., 2009, An expeditious, bidirectional synthesis of furofuranones: a new application of Morita–Baylis–Hillman adducts, *Tetrahedron Letters*, 50 (47), 6597–6600.

Melchiorre, P. ve Jørgensen, K.A., 2003, Direct enantioselective Michael addition of aldehydes to vinyl ketones catalyzed by chiral amines, *Journal of Organic Chemistry*, 68 (11), 4151–4157.

Michael, A. ve Schulthess, O., 1892, Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren, *Journal für Praktische Chemie*, 45 (1), 55–63.

Nguyen, H., Oh, S., Henry-Riyad, H., Sepulveda, D., ve Romo, D., 2011, Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Bicyclic β-Lactones Via Nucleophile-Catalyzed Aldol-Lactonization (NCAL), *Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 121–137.

Nising, C.F. ve Brase, S., 2012, Recent developments in the field of oxa-Michael reactions, *Chemical Society Reviews*, 41 (3), 988–999.

Pansare, S. V. ve Pandya, K., 2006, Simple diamine- and triamine-protonic acid catalysts for the enantioselective Michael addition of cyclic ketones to nitroalkenes, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (30), 9624–9625.

Pavithra, D. ve Ethiraj, K.R., 2022, Tetrabutylammonium Bromide (TBAB) Promoted Metal-Free Synthesis of 2 H -Indazolo[1,2- b]Phthalazinetriones and Pyrazolo[1,2- b]Phthalazines from Benzylalcohol through Aerobic Oxidation, Sequential Addition-Cyclization with Phthalhydrazide and β-Diketone, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42 (2), 344–357.

Reyes, E., Uria, U., Vicario, J.L., ve Carrillo, L., 2016, The Catalytic, Enantioselective Michael Reaction, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 1–898.

Shi, M., Jiang, J.K., ve Li, C.Q., 2002, Lewis base and L-proline co-catalyzed Baylis-Hillman reaction of arylaldehydes with methyl vinyl ketone, *Tetrahedron Letters*, 43 (1), 127–130.

Szcześniak, P., Staszewska-Krajewska, O., Furman, B., ve Młynarski, J., 2017, Asymmetric Synthesis of Cyclic Nitrones via Organocatalytic Michael Addition of Aldehydes to

Nitroolefins and Subsequent Reductive Cyclization, *ChemistrySelect*, 2 (9), 2670–2676.

Tumminakatti, S., Khatri, B., Krishnamurti, V., Athavale, V., ve Prabhakaran, E.N., 2015, Solution structural features of N-acyl homoserine lactones, *Tetrahedron Letters*, 56 (42), 5771–5775.

Wang, J., Li, H., Lou, B., Zu, L., Guo, H., ve Wang, W., 2006, Enantio- and diastereoselective michael addition reactions of unmodified aldehydes and ketones with nitroolefins catalyzed by a pyrrolidine sulfonamide, *Chemistry - A European Journal*, 12 (16), 4321–4332.

Wen, S., Li, P., Wu, H., Yu, F., Liang, X., ve Ye, J., 2010, Enantioselective organocatalytic phospha-Michael reaction of α,β-unsaturated ketones, *Chemical Communications*, 46 (26), 4806–4808.

Yang, H.M., Gao, Y.H., Li, L., Jiang, Z.Y., Lai, G.Q., Xia, C.G., ve Xu, L.W., 2010, Iron-catalyzed Michael reactions revisited: A synthetically useful process for the preparation of tri-carbonyl compounds and chiral warfarin, *Tetrahedron Letters*, 51 (29), 3836–3839.

Yıldırır, Y., Akar, A., Alankuş Çalışkan, Ö., Ay, M., Doğan, Ö., Gülce, A., Gümrükçüoğlu, İ., Halifeoğlu, İ., Kırmızıgül, S., Kızılcan, N., Küçükbay, H., Odabaşoğlu, M., Seçen, H., Yaylı, N., Yekeler, H., Yılmaz, M., Yusufoğlu, A., 2014, Karbonil Bileşikleri II-Tautomerizm ve Aldol Tepkimeleri, Yaşamın Kalbi, In:Yıldırır, Y. (ed.), 14, Bilim Yayıncılık, Ankara, 9789755560779, 713.

Yıldız, T., 2015, An oxazaborolidine-based catalytic method for the asymmetric synthesis of chiral allylic alcohols, *Tetrahedron Asymmetry*, 26 (8–9), 497–504.

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

Yıldız, T. ve Küçük, H.B., 2017, An organocatalytic method for the synthesis of some novel xanthene derivatives by the intramolecular Friedel-Crafts reaction, *RSC Advances*, 7 (27), 16644–16649.

Yıldız, T. ve Yusufoğlu, A., 2010, Asymmetric synthesis of new chiral long chain alcohols, *Tetrahedron Asymmetry*, 21 (24), 2981–2987.