



**KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN
TASARIM VE SENTEZİ**

Arya KARGAR



**KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN
TASARIM VE SENTEZİ**

Arya KARGAR



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN TASARIMI VE SENTEZİ

Arya KARGAR

Prof. Dr. Necdet COŞKUN

(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
ORGANİK KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA-2018

TEZ ONAYI

Arya KARGAR tarafından hazırlanan “**KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN TASARIMI ve SENTEZİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği /oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: (Prof. Dr. Necdet COŞKUN

İmza

Başkan: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

U:Ü. Fen Fakültesi

Organik Kimya Anabilim Dalı

İmza

Üye: Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

U:Ü. Fen Fakültesi

Organik Kimya Anabilim Dalı

İmza

Üye: Doç. Dr. Oktay ASUTAY

N. K:Ü. Fen Fakültesi

Kimya Anabilim Dalı

İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

02/02/2018 (Tarih)

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

Beyan ederim.

02/02/2018

İmza

Arya KARGAR

ÖZET

Yüksek Lisans

KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN TASARIMI VE SENTEZİ

Arya KARGAR

Uludağ Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Organik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

Günümüzde modern organik kimyanın ana hedeflerinden biri basit yöntemlerle kolayca elde edilebilir katalizör sentez yöntemi geliştirmektir. Bizim amacımız yeni bir yaklaşım ile yeni imidazolidin tipi asimetrik organokatalizörleri tasarlamak, sentezlemek ve yöntemi optimize etmektir. Katalizörlerinin sentez planında, farklı kiral aminler (aminoasitler vb.), kullanılarak hazırlanan kiral nitronlar **1a-i** sentezlendi. Sentezlenen kiral nitronlar, geliştirilen yöntemler ile deoksijenasyon TMSCl - Zn sisteminde **2a-i** bileşikleri orta verim ile elde edildi. İmidazolin-3-oksitlerin indirgenme ürünlerini elde edebilmek için **2a-i** bileşiklerinin farklı koşullarda **3a-i** kiral katalizörlerini vermek üzere indirgenmeleri denendi. Bununla birlikte, bunları indirgenme yönündeki tüm girişimler başarısız olmuştur, karşılık gelen izomerik dihidro-imidazolin veya **2** ve **4** karışımı reaksiyon ürünleri olarak izole edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik Organokataliz, Nitronlar, İmidazolinler,

2018, xi + 66 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

DESIGN AND SYNTHESIS OF CHIRAL IMDAZOLDINE CATALYSTS

Arya KARGAR

Uludağ University

Graduate School of Natural and Applied Sciences Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

The main purpose of modern organic chemistry is to develop simple methods for the synthesis of organic catalysts. Our goal is to design and synthesize imidazolidine type organocatalysts by a new approach and to optimize the developed method. According to the synthesis plan, variety of chiral amines (aminoacids etc) were used in the preparation of chiral nitrones **1a-i**. The latter were subjected to deoxygenation by a newly developed method, using TMSCl - Zn system, to give compounds **2a-i** with moderate yields. The obtained imidazolines were attempted to convert to chiral imidazolidines **3a-i** applying different reduction conditions. However, all attempts to reduce them failed, instead the corresponding isomeric dihydro-imidazoline or the mixture of **2** and **4** were isolated as reaction products.

Key words: Asymmetric Organocatalysis, Nitrones, İmidazoline.

2018, xi + 66 pages.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda bilgisini, tecrübesini ve ilgisini samimiyetle benden esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Necdet COŞKUN'a en kalbi duygularla teşekkür eder, emeğinin kelime karşılıklarının kifayetsiz kalacağını belirterek şükranlarımı sunarım.

Araştırmalarım süresince, vizyon genişletici bilimsel değerlendirmeleri ve içten diyaloglarıyla katkı sunan ilk günden itibaren bana desteği olan, her alanda yardımlarını esirgemeyen, kendi deneyimlerini eksiksiz olarak bana aktaran ve üzerimde çok büyük emeği olan Araş. Gör. Dr. Meliha ÇETİN KORUKÇU ve Dr. Gamze DOĞANER KOZ'a çok teşekkür ederim. Tez izleme komitesindeki hocalarım Prof. Dr. Mustafa Tavaslı'a, ve Doç. Dr. Oktay ASUTAY'a teşekkür ederim.

Mekandan ve koşullardan bağımsız olarak gönülden sunduğu manevi desteklerini her daim yaşadığım ve hissettiğim organik laboratuvarındaki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu noktaya ulaşmamda gösterdikleri maddi manevi desteğin kelimelerdeki karşılığını bulmak gibi beyhude bir çabaya girmeyeceğim değerli aileme minnettarım.

GFER Teknolojik A. Ş' dan sağladığı destekten dolayı şükranlarımı sunarım.

Arya KARGAR

02/02/2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vii
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	vi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGE DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.2. Tezin amacı.....	2
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Asimetrik organokataliz.....	8
2.2. İmidazolin Tipi Kiral Organokatalizörler.....	10
2.3. İmidazolidin Tipi Kiral Katalizörler.....	13
2.4. Kiralite.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. MATERYAL.....	19
3.1.1. Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi.....	19
3.1.2. İnfrared Spektrometresi.....	19
3.1.3. Elementel Analiz Cihazı.....	19
3.1.4. CombiFlaş Chromatografisi.....	19
3.1.5. Erime Noktası Cihazı.....	19
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.3. YÖNTEM.....	22
3.3.1. 4-Fenil-2,5-1H-imidazol-3-oksitlerin sentezi.....	22
3.3.1.1. (S)-4-Fenil-1-(1-feniletıl)-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1a).....	22
3.3.1.2. (S)-1-(Bütan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1b).....	22
3.3.1.3. (R)-1-(1-Metoksi-1-oksopropan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit sentezi (1c).....	23
3.3.1.4. (R)-Etoksi-1-okso-3-fenilpropan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1d).....	24
3.3.1.5. (R)-1-(1-Metoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1e).....	25
3.3.1.6. (R)-1-(1-Metoksi-4-metil-1-oksopentan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1f).....	25
3.3.1.7. (2R,3S)-1-(1-Metoksi-3-metil-1-oksopentan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1g).....	26
3.3.1.8. (R)-1-[1-Metoksi-4-(metilsülfonil)-1-oksobutan-2-il]-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1h).....	27
3.3.1.9. (R)-1-(1,4-Dimetoksi-1,4-dioksobutan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1i).....	28
3.3.1.10. 1-[3-(1H-indol-3-il)-1-metoksi-1-oksopropan-2-il]-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1j).....	28
3.3.2. 4-Fenil-2,5-1H-imidazol-3-oksitlerin Deoksijenasyonları.....	29
3.3.2.1. (S)-4-Fenil-1-(1-feniletıl)-2,5-dihidro-1H-imidazol (2a).....	29
3.3.2.2. 1-(S)-1-(Sek-bütıl)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol (2b).....	30

3.3.2.3. Metil (R)-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoate (2c).....	30
3.3.2.4. Metil (R)-3-fenil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoate (2d).....	30
3.3.2.5. Metil (R)-3-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)butanoate (2e).....	31
3.3.2.6. Metil (R)-4-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)pentanoate (2f).....	31
3.3.2.7. Metil (2R,3S)-3-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)pentanoate (2g).....	31
3.3.2.8. Metil (R)-4-(metilsülfonil)-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)butanoate (2h).....	32
3.3.2.9. 1,3-Dimetil 2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanedioate (2i).....	32
3.3.3. (S)-4-fenil-1-(1-feniletıl)-2,3-dihidro-1H-imidazole sentezi (4a) enamin.....	32
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	34
4.1. Kiral nitronların sentezi.....	34
4.2. Kiral nitronların deoksijenasyonu ile imidazolinlerin sentezi.....	36
4.3. İmidazolinlerin indirgenmesi ile kirale imidazolidinlerin sentezi.....	38
5. ÖNERİLER.....	40
6. KAYNAKLAR.....	41
EKLER.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
dk	Dakika
MHz	Megahertz
sa	Saat
°C	Santigrat derece
%	Yüzde

Kısaltmalar	Açıklama
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FTIR	Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Kat	Katalizör
THF	Tetrahidrofur
Ph	Fenil
nm	Nanometre
NHC	N-Heterosiklik Karben
TMSCl	Trimetilklorosilan
dk	Dakika
PTP1B	Protin tyrosin fosfat 1B
ee	enantiyomer fazlalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.2.1. Sentezi hedeflenen reaksiyon genel şeması.....	3
Şekil 2.1. Diazol türevleri.....	4
Şekil 2.2. İmidazolidin türevi.....	5
Şekil 2.3. Exo ve endo heksahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta [a] pentalene-1,3-dionları.....	6
Şekil 2.4. 2-D Seçilen beş bileşiğin kimyasal isimleri ve yapısı.....	7
Şekil 2.5. Reaktifler ve koşullar: (a) piperidine; (b) K ₂ CO ₃ , acetone, etil bromoacetat ve NaH, DMF, Organoklorin bileşkileri.....	8
Şekil 2.6. İmidazolidin türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.1.1. Esomeprazole, Atorvastatin, Clopidogrel ilaçların yapısı.....	9
Şekil 2.2.1. İmidazol(in)lerin aza-Wittig ile regioseçici eldeleri.....	10
Şekil 2.2.2. Azido-sulfonamidlerin sentezi.....	10
Şekil 2.2.3. Sulfonamidlerin açillenmesi ve aza-Wittig halkakapanması ile 2-imidazolinlerin sentezi.....	12
Şekil 2.2.4. Nitroolefinlerin Michael reaksiyonunda katalizör olarak kullanılan imidazolin türü katalizörler.....	12
Şekil 2.2.5. C ₃ -simetrik trisimidazolin (III) ligandı ile katalizlenen Michael reaksiyonu.....	12
Şekil 2.4.5. Ttüriflorometil aldimin ile 2-imidazolin sentezi.....	13
Şekil 2.2.5. Kiral 1,1'-binaftalen yapısı taşıyan bazı kiral imidazolin-fosfin türü ligandların sentezi.....	13
Şekil 2.2.7. Asimetrik allikali alkilasyon reaksiyonunda ligand'ın katalitik davranışı....	13
Şekil 2.3.1. 2-Nitropropanın benzilidenaseton ile reaksiyonu ve kullanılan katalizörler	14
Şekil 2.3.2. Kat-c' nin hazırlanması.....	14
Şekil 2.3.3. Kiral imidazolidinon ve aminor örnekleri.....	14
Şekil 2.3.4. Halkalı yapıdaki kiral aminor katalizörün sentezi.....	15
Şekil 2.4.1. Carvan türevi.....	16
Şekil 2.4.2. Aldoz redüktaz inhibitörleri olarak kiral 2H-kromen-N-imidazolo-amino asit konjüгатlarının tasarımı ve sentezi.....	17
Şekil 2.4.3. Anti ve syn-2-imidazolinler.....	17
Şekil 2.4.4. İmidazolidine sentezi.....	18
Şekil 2.4.5. Triflorometil aldimin ile 2-imidazolin sentezi.....	18
Şekil 4.1.2. Nitron sentezi.....	34
Şekil 4.1.4. L-Triptofan metil ester hidroklorür ile yapılan çalışma.....	35
Şekil 4.2.1. Nitronun mevcut yöntemler ile deoksijenasyonu.....	36
Şekil 4.2.2. Nitronun TMSCL/Zn sistem ile deoksijenasyonu.....	37
Şekil 4.3.1. imidazolin indirgenmesi.....	38

ÇİZELGE LİTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1.1. (1a-i) Bileşiklerin formüller tablosu.....	35
Çizelge 4.1.2. ‘de sentezlenen yeni kiral nitronların erime noktaları ve verimleri yer almaktadır.....	36
Çizelge 4.2.1. (2a-i) Bileşiklerin formüller tablosu.....	37
Çizelge 4.2.2. ‘de sentezlenen yeni imidazolinlerin erime noktaları ve verimleri yer almaktadır.....	38
Çizelge 4.3.1. (4a) Bileşiğin formüla tablosu.....	39
Çizelge 4.3.1. ‘de sentezlenen yeni imin-enamin bileşiğin erime noktası ve verimi yer almaktadır.....	39

1. GİRİŞ

Heterohalkalı bileşikler, organik bileşiklerin en büyük sınıfını oluştururlar. Doğada yaygın olarak bulunmaları, yaşamın hemen her kesiminde kullanılmaları, özellikle de ilaçların yapılarında yer almaları dolayısıyla son derece büyük öneme sahiptir (Hart ve ark. 1998).

Tabiatta bulunan bileşikler arasında, bilhassa ilaç olarak kullanılan, alkalın reaksiyonlu ve bitkilerden elde edilen bazı zehirli maddeler, yani alkaloidler heterohalkalı sistemlere sahiptirler. Ayrıca kana kırmızı renk veren madde ile yapraklara yeşil rengi veren maddelerin yapısında da heterohalkalı sistemler vardır. Bazı heterohalkalı bileşiklerin boya sanayisinde kullanılmaları, birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır. Karbonhidratlar, nükleik asitler, peptidler ve proteinler heterohalkalı moleküllere örnek gösterilebilir. Diğer heteroatomları içeren moleküller arasında fotoğrafçılıkta kullanılan bazı moleküller, terpenler ve steroidler sayılabilir. Yaşamda bu kadar yaygın bir şekilde karşılaşılan bu moleküllerin detaylı bir şekilde kimyasal araştırmalara konu olması doğaldır. Bu incelemeler sentez nedeni ile olabildiği gibi, olası biyolojik etkinlikleri ve kullanılabilecekleri yerlerin belirlenmesi için de yapılmaktadır. Yine bu araştırmalar, deneysel olabildiği gibi özellikle 1930'lu yıllardan sonra teorik çalışmalara başlanmış ve bilgisayar teknolojisine paralel olarak geliştirilen paket programlar ile başarılı çalışmalar yapılmıştır (Breusch ve ark. 1960).

Heterohalkalı bileşikler de karboksilik bileşikler gibi aromatik veya alifatik olabilir. Örneğin, piridin aromatik bir bileşik, piperidin ise alifatik heterohalkalı bileşiktir (Oskay E. 1975).

1.2. Tezin Amacı

Modern asimetrik katalizör alanında, çeşitli karbon-karbon bağ oluşum reaksiyonları arasında kiral organo katalizör reaksiyonu temel bir role sahiptir. Bu metod, biyolojik aktif doğal ürünlerde ve farmasötik olarak ilgi çekici ara ürünlerde bulunan çok yönlü sentetik motifler olan kiral organo katalizörlerin bileşiklerine ulaşmak için yararlı bir yol sağlamaktadır. Bu reaksiyon için yeni asimetrik metodların gelişimi büyük ilgi çekmektedir.

Enantiyoseçici organokatalizörlerin çevre duyarlılığı ve ekonomik hassasiyetler açısından diğer katalizör türlerine üstün gelmesi, stereoseçici reaksiyonlarda etkin bir rol kazanmasını sağlamıştır. Bu rolün hakkını verecek şekilde yeni ve etkin tasarımlara açık olan bu araştırma alanı, her geçen gün yüksek stereoseçici, atom ekonomisi ve düşük enerji tüketimi gibi normlarda kayda değer gelişmeler göstererek modern organik sentezde özellikle amino katalitik yaklaşımlarda basit ve ılımlı şartlar sunmaktadır.

Amacımız; Michael, Aldol ve Henry reaksiyonu gibi asimetrik C-C bağ oluşum reaksiyonlarında organokatalizör olarak kullanılabilen, yeni imidazolidin tipi kiral bileşikler tasarlamak, sentezlemek ve yöntemi optimize etmektir.

Bu amaçlar doğrultusunda gerçekleştirilen çalışmalar:

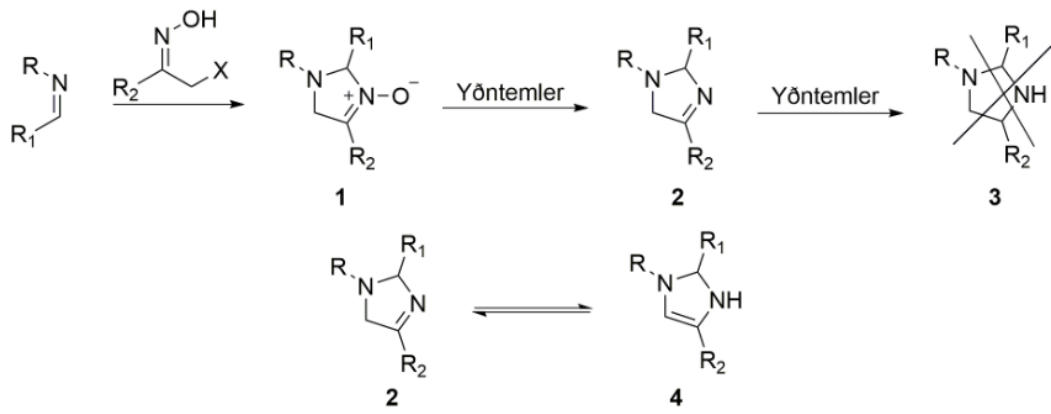
Bu amaçlar doğrultusunda gerçekleşen çalışmalar şöyle sıralanabilir:

Kiral imidazolidin katalizörlerin tasarımı ve sentezi:

Nitrozoalken ve oluşturulmuş iminlerin reaksiyonlarından kiral nitronların sentezleri.

Nitronların deoksijenasyonları.

İmidazol Bileşiklerinin indirgenmeleri ile kiral organokatalizörlerin bileşiklerinin sentezleri.



Şekil 1.2.1. Sentezi hedeflenen reaksiyon genel şeması

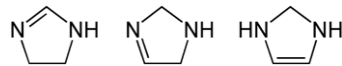
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Son birkaç yılda, organik kataliz, özellikle de kiral organik kataliz üzerinde araştırma faaliyetlerinde muazzam bir artış olmuştur. Basit organik moleküller, çok çeşitli temelde önemli dönüşümleri katalize edebilir ve bu da son derece enantioseçici ürünlere yol açabilir. Organometalik katalizörlerin aksine, organik katalizörler metal içermezler ve böylece farmasötik endüstrisinde daha fazla kullanılabilirlik kazanırlar. Bununla birlikte, organik katalizörler hala yüksek katalizör yükleme gereksinimi ve ürün akışından katalizör ayırma zorluğu gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Katı destekli katalizörler bu zorluklara çözüm sunabilir (Zhang ve ark. 2006).

İmidazolidinler ve türevleri biyolojik olarak aktif farmakoforlar ve tıbbi kimyada önemli sentetik ara maddelerindedir. Bu bileşikler koordinasyon kimyasında ve homojen kataliz de hem halkalı guanidinlerin hem de N-heterosiklik karben (NHC) ligandlarının öncüllerini oluştururlar. Anti-kanser anti-diyabetik, anti-konvulsan (Vücuttaki istek dışı kasılmaları önleyen ilaçlardır ve özellikle sara hastalığında görülen kaşıntıları önlemede etken olurlar), anti-tümör, anti-aritmik (kalpteki düzensiz elektriksel aktiviteye bağlı anormal kalp ritimlerini tedavi etmek için kullanılan ilaçlar), anti-parazitik ve anti-mikrobik gibi geniş fizyolojik aktiviteler nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Ayrıca Chagas hastalığının (Trypanosoma cruzi parazitiyle meydana gelen, ani başlayan ve kronikleşebilen bir enfeksiyon hastalığıdır ve her yıl dünyada 45.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır) tedavisinde de etki göstermektedir (Badru ve Singh 2014).

Enantioseçici organokatalizörler asimetrik sentezde önemli bir alan haline gelmiştir. Bu alanda asimetrik bağ oluşumunu yönlendirmek için kiral aminlerin kullanımı, iminyum ve enamın katalizörleri olarak adlandırılan son derece güçlü ve birbirini tamamlayan organokatalizörler grubunu oluşturmaktadır. Enamın katalizörler ile bazı orjinal reaksiyonlar 70' in üzerinde pek çok alanda uygulanabilir enantioseçici dönüşümler haline gelmiştir.

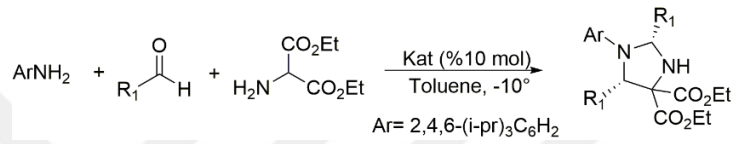
Heterohalkalı bileşiklerin türevlerinden özellikle azot içeren moleküllerin farmasötik, biyolojik ve medikal kullanımları yanında teknolojik kullanımları da çok yaygındır. Bu bileşiklerden halkada iki azot ihtiva eden beşli halkalar Diazol halkalarıdır.



Şekil 2.1. Diazol türevleri

Optik olarak aktif imidazolidinler organik sentezde geniş uygulamalara sahip önemli ara maddelerdendir. İlk substitüe imidazolidin sentezi 1952'de rapor edilmiştir. İmidazolidinler, geleneksel olarak 1,2-diaminlerin ve aldehitlerin yoğunlaştırma reaksiyonu ile hazırlanmıştır. En yaygın olarak, bir veya her ikisinin azot merkezi bir alkil veya benzil (Bn) grubu ile substitüe edilmiştir (Bergmann ve ark. 1952).

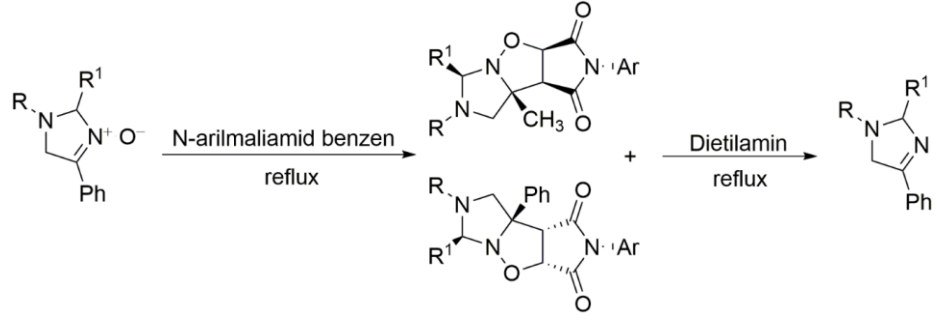
Şekil 2.2. da, azometin ilidler ve aldehitler, amino esterler ve anilinleri doğrudan enantiyoseçicilik derecesi yüksek olan kiral imidazolidinler halinde birleştiren iminler arasındaki ilk asimetrik katalitik üç bileşenli 1,3-dipolar halkakatılma göstermiştir (Wei-Jun ve ark. 2008).



Şekil 2.2. İmidazolidine türevi

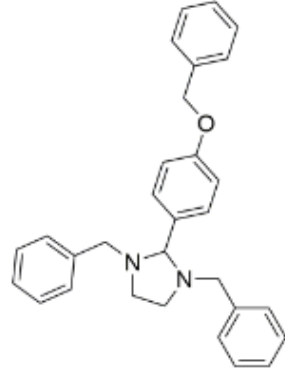
Çok işlevselleştirilmiş kiral ligandlar kullanarak iyi organize olmuş bir reaksiyon küresinin oluşturulması, stereo kontrollü katalizör için büyüleyici bir hedefdir. Asimetrik katalizin önemli araştırma konusu, dünya çapındaki kimyagerlerin çeşitli metal-katalizli reaksiyonlar için çok sayıda kiral ligand geliştirmelerini sağlamıştır. Modern kimya, reaksiyon mekanizmasının detaylı bir şekilde anlaşılmasını sağlayarak katalizör tasarımını mümkün kılmış olsa da geleneksel yöntemlerle yeni ligandların geliştirilmesi için hala çok zaman ve sıkı çalışma gerekmektedir. Moleküler karmaşıklığa kolay erişim sağlayan kombinatoriyal kimya, yapay katalizörleri akılcı ve hızlı bir şekilde keşfetmemize ve geleneksel yöntemin asıl sorunlarını çözmemize olanak tanır (Arai ve ark. 2008).

1,4-Diarilimidazolin 3-oksitler benzen içerisinde N-arilmalimidler ile reaksiyonları sonucu ağırlıklı olarak ilgili endo ürünler oluşmuştur. Kiral imidazolin 3-oksitler, cis-endo ürünleri vermek üzere diastereo-spesifik olarak (tetrahidroimidazol halkasının cis konfigürasyonu) ve diastereoseçicilik olarak reaksiyona girmiş. Maleimid'in aromatik halkasında bulunan Sübstitüentlerin reaksiyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Coşkun ve ark. 2006).

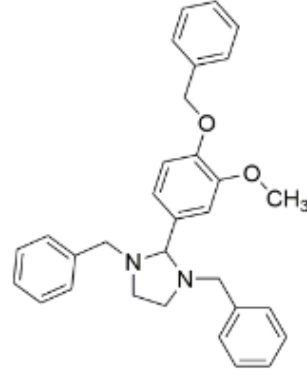


Şekil 2.3. Ekzo ve endo hekzahidro-7-oksa-2,5,6a-triaza-siklopenta [a] pentalene-1,3-dionları

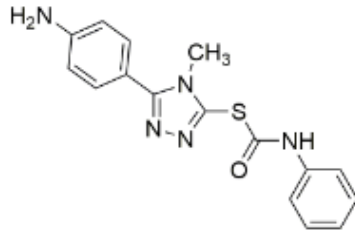
Amiloid b (Ab) proteininin toplanması ve nörotoksitesi Alzheimer hastalığının karakteristik bir özelliğidir (Ab). Das ve Scott ın yeni bir çalışmasında imidazolidin bileşiklerine Ab agregasyonunun gerçekleştiği ve bu durumun Alzheimer hastalığına karşı etkisi olduğu ortaya konmuştur (Das ve Scott 2017).



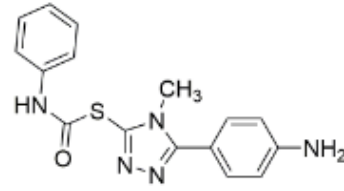
1,3-dibenzil-2-[3-(benziloksi)fenil]imidazolidin



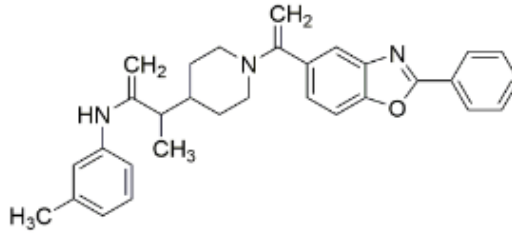
1,3-dibenzil-2-[4-(benziloksi)-3-metoksifenil]imidazolidin



2-[[5-(4-aminofenil)-4-metil-4H-1,2,4-trizol-3-il]sülfenil]-N-(4-metilfenil)asitamid



2-[5-(4-aminofenil)-4-metil-4H-1,2,4-trizol-3-il]sülfenil-N-fenil]asitamid

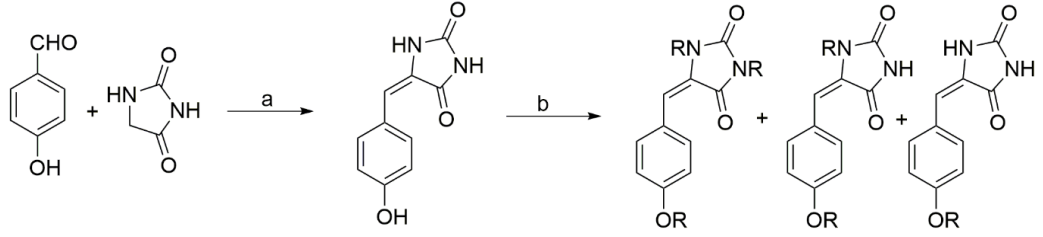


N-[(3-metilfenil)metil]-2-[1-(2-fenil-1,3-benzoksazol-5-kabonal)pipiridin-4-il]propanamid

Şekil 2.4. 2-D Seçilen beş bileşiğin kimyasal isimleri ve yapısı

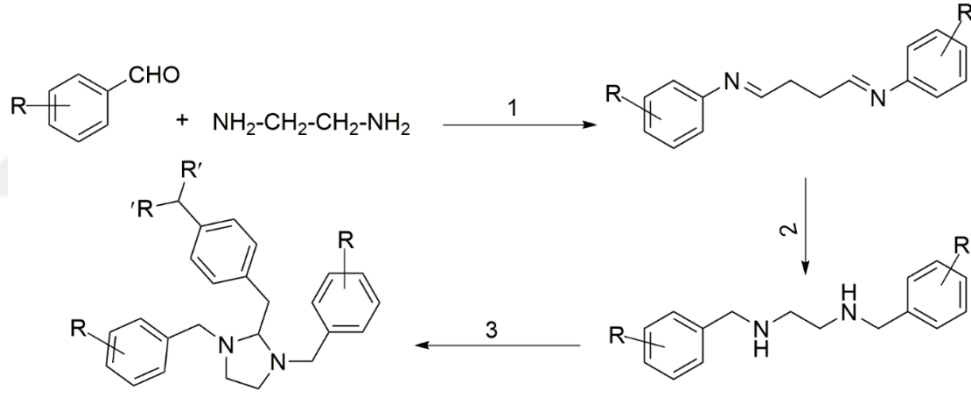
Tip 2 diyabet, insan organizmasının insülin direncinden kaynaklanan çeşitli vasküle komplikasyonlar ile ilişkilidir. 300 milyondan fazla kişi tip 2 diyabetten mustarip durumda ve çare aramaktadır. Bu nedenle, spesifik insülin hassaslaştırıcı ilaçların geliştirilmesi devam etmektedir (Wang ve ark. 2015).

Maiyan ve arkadaşların çalışmasında, bir seri yeni imidazolidin-2,4-dion türevi tasarlanmış, sentezlenmiş ve PTP1B inhibitör aktiviteleri için denenmiştir.



Şekil 2.5. Reaktifler ve koşullar: (a) piperidine; (b) K_2CO_3 , acetone, etil bromoasetat veya NaH, DMF, Organoklorür bileşikleri

Yeni bir çalışmada, güçlü, güvenli ve oral yoldan aktif anti-inflamatuar ajanlar geliştirmek için imidazolidin heterohalkalı halkalı farmasötik ajanlar tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bir takım substitüe imidazolidin türevleri (3a-k) etilen diamin ve aromatik aldehytlerden başlayarak sentezlenmiştir. İmidazolidin türevleri (3a-k), Wistar albino sıçanlarında ve Swiss albino farelerinde beklenen anti-inflamatuar ve analjezik etkinlik açısından sırasıyla araştırılmıştır (Husain ve ark. 2016).



Şekil 2.6. İmidazolidin türevlerinin sentezi

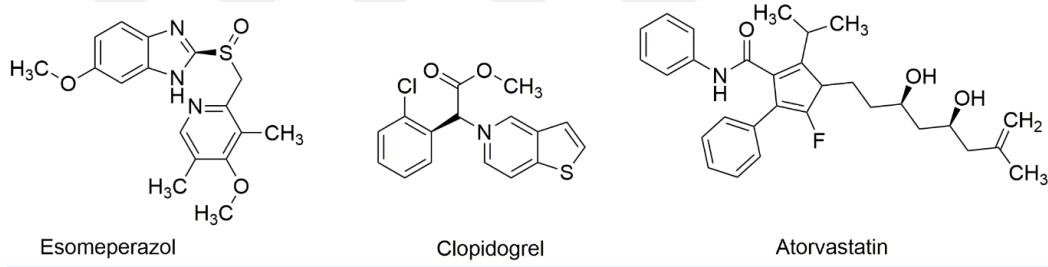
2.1. Asimetrik Organokataliz

Yaşadığımız bu yüzyıl asimetrik organokatalizörlerin tasarımı ve geliştirilmesi üzerine yoğun bir araştırma rüzgarına tanıklık etmektedir. Aldehit ve ketonlardan türeyen iminyum iyonları ya da enamın ara ürünlerinin oluşumuna dayanan asimetrik prosesler, çeşitli karbon-karbon ve karbon-heteroatom bağ oluşum reaksiyonlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu reaksiyonlar yüksek derecede stereokontrol ile ilerlemektedir (Hanessian ve ark. 2011).

Bitki ve hayvan yaşamında önemli rol oynayan kiralite aynı zamanda tarım, ilaç ve kimya endüstrilerinde hayati bir öneme sahiptir. Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin hazırlanması, enantiyomerlerin farklı aktivite gösterebilme yeteneğinden dolayı bu sektörler açısından oldukça talep gören bir vazife haline gelmiştir (Sanchez ve ark. 2011).

Kiralitenin ilaca kazandırdığı biyolojik ve farmakolojik özellikler, kiral ilaçların global farmasötik pazarda önemli bir güç olarak varlığını devam ettirmesine imkan sağlamaktadır. 2010 yılında dünya genelinde en çok satan 10 ilaçtan 7'si enantiyosaf yapı olarak üretilmiştir (Murai ve ark. 2011).

Organik kimya gelişim gösterdikçe birçok doğal ürün kaynaklarından izole edilip kimyasal yapıları aydınlatılmış ve bu süreçte asimetric terapötik ajanlar sentezlenmiş ve tanımlanmıştır.



Şekil 2.1.1. Esomeprazole, Clopidogrel Atorvastatin, ilaçların yapısı

Bunlar arasında; ilk üçü 15 milyar dolar fatura ile Nexium® (Esomeprazole), Lipitor® (Atorvastatin,) ve Plavix® (Clopidogrel,) ilaçlarıdır (Arroniz ve Escolano 2012).

Bileşiklerin enantiyoseçimli olarak sentezlenmesini mümkün kılan yöntemlerin geliştirilmesi organik senteze yeni bir perspektif getirmiştir. Saf enantiyomerik formda elde edilen bileşiklerin sunduğu avantajlar ve kullanım alanları asimetric sentezi güncel bir araştırma alanı haline getirmiştir. Yakın zamana dek en etkili asimetric katalizörler geçiş metali kompleksleri ve enzimlerden oluşmaktayken günümüzde bunların yerini organokatalizörler almıştır (Moyano ve ark. 2011).

Organokataliz, kimyasal reaksiyonların substokiyometrik miktarda kullanılan küçük organik bileşikler ile hızlandırılmasıdır. Organokatalizörlerin bilinen katalizör

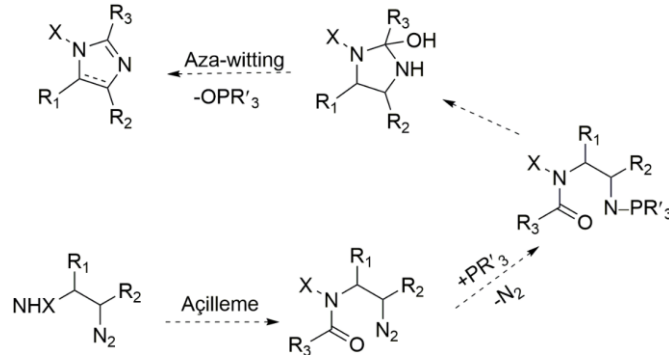
sistemlerine göre birçok üstünlüğü bulunmaktadır. En önemli avantajları, kolay hazırlanabilmeleri, kararlı bileşikler olmaları, havaya açık ve sulu ortamda kullanılabilmesi ve reaksiyon sonunda metal kirliliğinin olmamasıdır.

2.2. İmidazolin Tipi Kiral Organokatalizörler:

İmidazol içeren alkaloidler, biyoaktivitesi olan ve organik sentezler açısından oldukça önemli geniş bir bileşik sınıfıdır. 4,5-dihidro-1*H*-imidazolinler (2-İmidazolinler) doğada daha az bulunurlar ancak medikal kimyada oldukça yaygın kullanıma sahiptirler. Optikçe aktif imidazolinler, kiral template, katalizör öncüleri ve asimetric sentezler için ligand olarak önem taşırlar. Enantiyomerik saflıktaki imidazolinler genel olarak 1,2-diaminlerden amidoalkollerden ve diğer başlangıç maddelerinden Lewis asitleri kullanılarak, imidoil halojenürlerden veya esterlerden oluşan ara ürünlerden veya molekül içi yer değiştirmelerden hazırlanabilirler. *Aza*-Wittig halka kapanması da, hassas öncülerle bile, oksazolinlere ve tiazolidinlere götüren, oldukça güçlü bir yöntem olarak önem kazanmıştır (Hyodo ve ark. 2012).

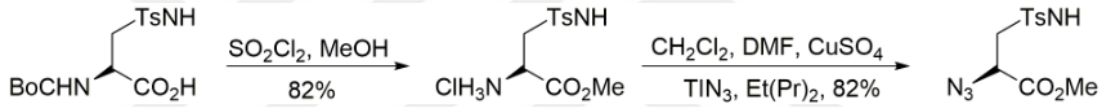
Genelde imidazolin homologlarına götüren dönüşümlerde oldukça zorlu reaksiyon kuşullarına veya özel substratlara gereksinim duyulmaktadır. Daha ılıman kuşullarda gerçekleştirilebilecek sentez yöntemleri giderek önem kazanmıştır. Literatürde imidazolin türevlerinin sentezlerine ve organokatalitik uygulamalarına yönelik çeşitli çalışmalar yer almaktadır (Loos ve ark. 2009).

İmidazolinlerin ve imidazollerin sentezleri, N-açillenmiş azido sulfonamidlerin özellikle nötral kuşullarda, *aza*-Wittig yöntemi ile regiokontrollü olarak gerçekleştirilmiştir

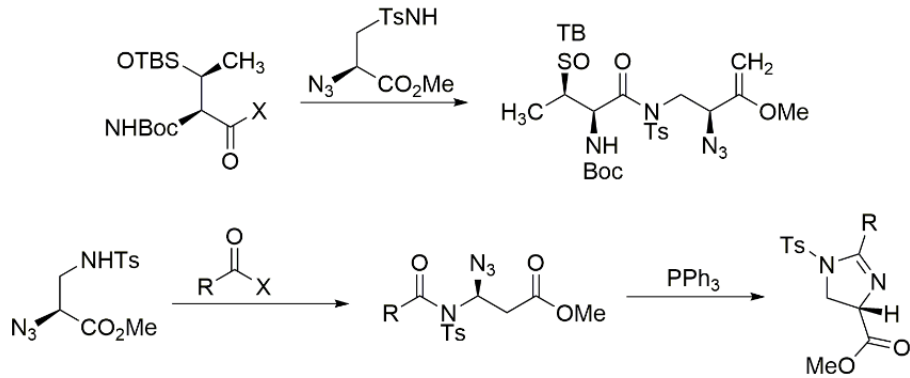


Şekil 2.2.1. İmidazolinlerin *aza*-Wittig ile regioseçici eldeleri

Kiral diaminopropionik asit türevleri olan azido-sülfonamidler (Şekil 2.2.2.), peptit-bazlı tiazolinlerin ve oksazolinlerin oluşturulmasında (Şekil 2.2.3.) kullanılabilen önemli yapılarıdır.



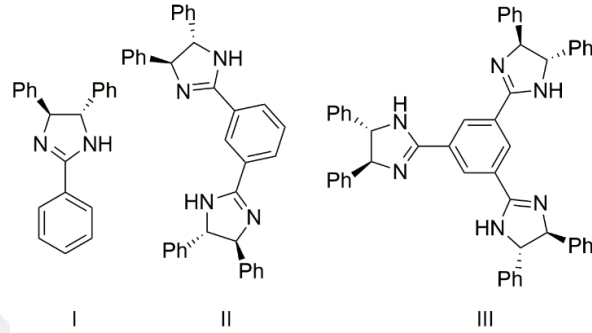
Şekil 2.2.2. Azido-sulfonamidlerin sentezi



Şekil 2.2.3. Sulfonamidlerin açılmesi ve *aza*-Wittig halkakapanması ile 2-imidazolinlerin sentezi

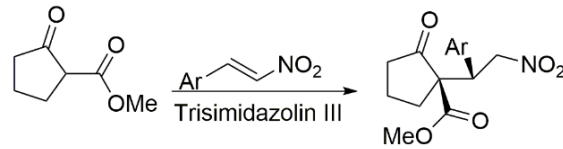
Moleküler simetri, genellikle geçiş halini basitleştiren, olası diastereomerik reaksiyonları azaltan ve enantioseçiciliği arttıran, dolayısıyla yeni katalizörler tasarlanırken en çok önemsenen unsurlardan biridir. C₃-simetrik yapılar, metal katalizli reaksiyonlarda ve asimetric organokatalizörlerde oldukça yaygındırlar. C₃-simetrik

moleküllerle ilgili çalışmalar daha az olmakla birlikte kiral ligand olarak sentezlenmiş bazı C_3 -simetrik moleküllerin metal katalizli reaksiyonlarda etkin oldukları bilinmektedir (Murai ve ark. 2011). **Şekil 2.2.4.** ta yer alan monoimidazolinler **I**, bisimidazolinler **II** ve trisimidazolinler **III**' ün, α -süstitüe β -keto esterlerin nitroolefinlere enantiyoseçici konjuge katılmalarında katalitik aktiviteleri araştırılmıştır.



Şekil 2.2.4. Nitroolefinlerin Michael reaksiyonunda katalizör olarak kullanılan imidazolin türü katalizörler

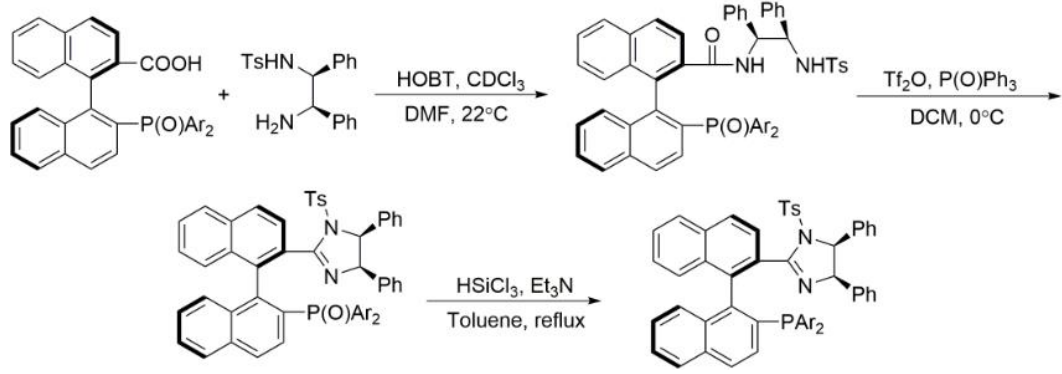
C_3 -simetrik trisimidazolinlerin en etkili ligandlar oldukları belirlenmiştir (% 97 verim, %90 ee, **Şekil 2.2.5.**).



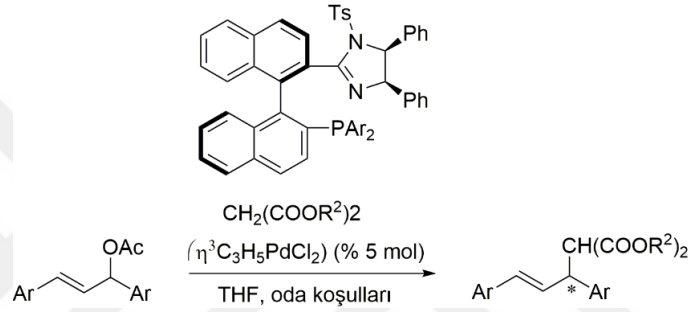
Şekil 2.2.5. C_3 -simetrik trisimidazolin (III) ligandı ile katalizlenen Michael reaksiyonu

Şekil 2.2.6. da, kiral 1,1'-binaftalen yapısı taşıyan bazı kiral imidazolin-fosfin türü ligandların sentezi yer almaktadır. Sentezlenen bu katalizörler, Pd-katalizli allilik substitüsyon reaksiyonlarında kullanılmışlardır (Mei ve yuan, 2011).

(*R*)-BINDPCA' dan ((*R*)-(-)-2-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil-2'-asit) sentezlenen ligandların asimetrik allilik alkillemede ılıman koşullarda oldukça etkin oldukları (%98' e varan *ee*) rapor edilmiştir.



Şekil 2.2.6. Kiral 1,1'-binaftalen yapısı taşıyan bazı kirial imidazolin-fosfin türü ligandların sentezi



Şekil 2.2.7. Asimetrik allilik alkilasyon reaksiyonunda ligand'ın katalitik davranışı

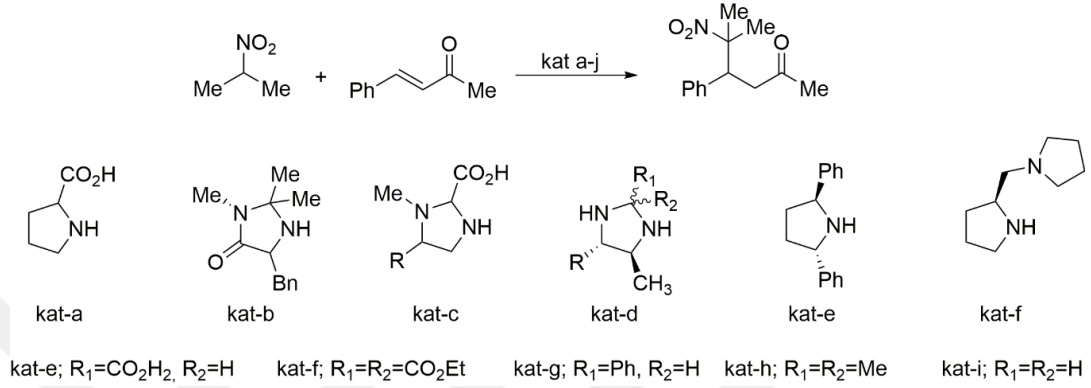
2.3. İmidazolidin Tipi Kiral Katalizörler:

Optikçe aktif imidazolidinler, organik sentezlerde oldukça geniş kullanım alanı olan önemli yapı taşlarıdır. Azometin ilidlerin iminlerle 1,3-dipolar halkakatalılma reaksiyonları, imidazolidinlerin stereomerkez içerecek şekilde sentezlerinde en etkili ve atom-ekonomik yöntemdir (Liu ve ark. 2008). Azometin ilidlerin elektronca eksik olefinlerle, metal-bazlı veya organik katalizörler beraberinde, enantiyoseçici 1,3-dipolar halkakatalılma reaksiyon örnekleri oldukça fazladır.

Kiral imidazolidinler, literatürde en başarılı organokatalizörler arasında yer alan L-prolin ve imidazolidinonların etkinlik gösteremediği bazı asimetrik reaksiyonlarda son derece etkindirler. Fenilalaninden yola çıkılarak hazırlanmış olan imidazolin katalizörleri ile gerçekleştirilen asiklik ve siklik nitroalkanların çeşitli α,β-doymamış enonlara katılmaları, yüksek verimlerle ve %86' ya varan *ee* ile gerçekleştirilmiştir.

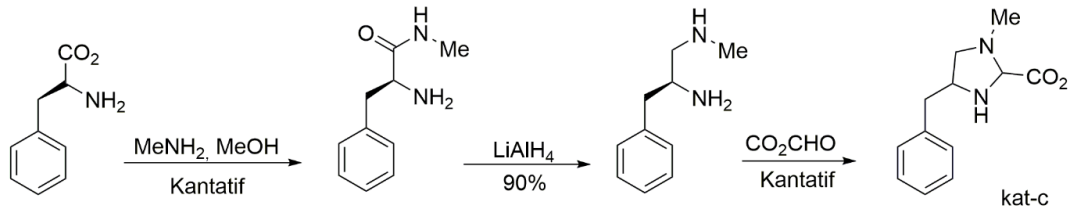
2-Nitropropanın benzilidenaseton ile reaksiyonunda katalizör olarak çeşitli kirial aminler kullanılmıştır. Literatürde oldukça geniş kullanıma sahip oldukları bilinen L-prolin ve

imidazolidinonların (**kat-a** ve **kat-b**) bu reaksiyonda etkili olmadıkları tespit edilmiştir (%5 *ee*). Bu sonuç literatürde yer alan prolin-katalizli Michael katılmalarındaki sonuçlarla paralellik göstermiştir. Mac Millan katalizörü olarak bilinen **kat-b** katalizörü de Michael reaksiyonunda etkili olamamıştır (Halland ve ark. 2002).



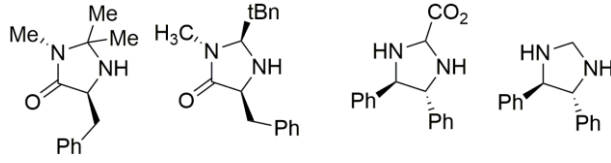
Şekil 2.3.1. 2-Nitropropanın benzilidenaseton ile reaksiyonu ve kullanılan katalizörler

Fenilalaninin önce metanolde tiyonil klorür ile muamele edilmesi, devamında karbonil grubunun indirgenmesi ve glioksalik asit ile halka kapanması sonucu kolayca oluşturulabilen **kat-c** katalizörünün (**Şekil 2.3.2.**) 2-nitropropanın benzilidenaseton ile reaksiyonunda en etkili katalizör olduğu rapor edilmiştir (% 100 verim ve %79 *ee*).



Şekil 2.3.2. Kat-c' nin hazırlanması

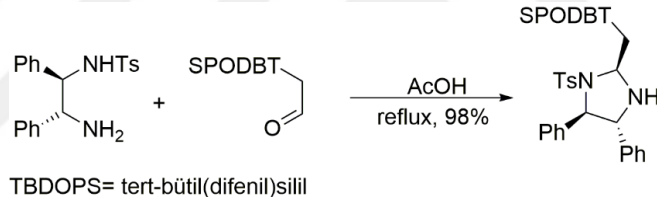
Kiral imidazolidinonlar, Diels-Alder katılmalarında, ketonların α -klorlanmasında, Michael katılmalarında, enonlara konjuge hidrür katılmalarında ve aldol reaksiyonlarında oldukça yüksek enantiyoseçicilik sağlarlar.



Şekil 2.3.3. Kiral imidazolidinon ve aminal örnekleri

Aminaller, asimetrik α -aminasyonda, ketonların bromlanması ve enonlara nükleofilik katılmalarda kullanılırlar (Gosiewska ve ark. 2010).

Şekil 2.3.4. ta sentezi verilen kararlı aminal, asimetrik C-C ve C-N bağı oluşumu reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmış ve %98 *ee*' ye varan sonuçlara ulaşabileceği rapor edilmiştir. Sentezlenmiş olan bu kararlı aminal yapısının hem kendisinin hem de HCl tuzunun sikloheksadien ve akrolein arasındaki Diels-Alder reaksiyonundaki katalitik etkileri de araştırılmış ve %72 *ee*' ye varan sonuçlarla *endo* ürünün baskın olarak oluştuğu rapor edilmiştir.

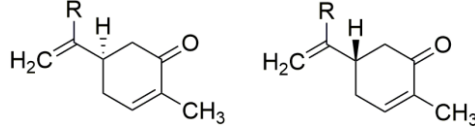


Şekil 2.3.4. Halkalı yapıdaki kiral aminal katalizörün sentezi

2. 4. Kiralite:

Kirallık doğanın temel oluşum ve yasalarının bir sonucudur. Kiral moleküller insanı etkileyen yollar dahil, pek çok farklı özellik gösterirler. Örneğin biyolojik aktif iki enantiyomer farklı çevrelerde farklı davranışlar gösterebilir. Doğada birçok optikçe aktif bileşik, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Optikçe aktif molekülün iki formu arasında fiziksel farklılıklar küçük görünmesine rağmen, tek bir fonksiyonel grubun uzaydaki yönelimi molekülün özelliklerini oldukça değiştirmektedir. Bir terpen olan Carvonun iki enantiyomeri farklı davranışlar göstermektedir. Örneğin (+)-carvon kimyon tohumu yağının ana bileşegi olup yağın karakteristik kokusundan sorumluyken; onun enantiyomeri olan (-)-carvon, nane yağının ana bileşegidir ve bunun karakteristik kokusunu verir. Carvon enantiyomerlerin aynı şekilde kokmaması gerçeği bu bileşikler algılayan burundaki algılayıcı kısımların kiral olduğunu, uygun bir enantiyomerin

kendine uygun bir kısma uyacağını göstermektedir (Itsuno ve ark. 1987, Cho ve ark. 1990, Hong ve ark. 1994).



Şekil 2.4.1. Carvon türevi

İlaç etkileşimlerinin çoğunda; kiral biyolojik maddelerle olan etkileşimlerinden dolayı, her bir enantiyomer; aktivite, nüfuz, toksisite, taşıma mekanizması ve metabolik rota yönünden farklı özelliklere sahip olabilir. Bu yüzden enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezine giderek artan yoğun bir talep bulunmaktadır. Onlar arasında, prokiral ketonların sekonder alkollere indirgenmesi birçok biyolojik dönüşümde ara ürün olarak önemli bir rol alır.

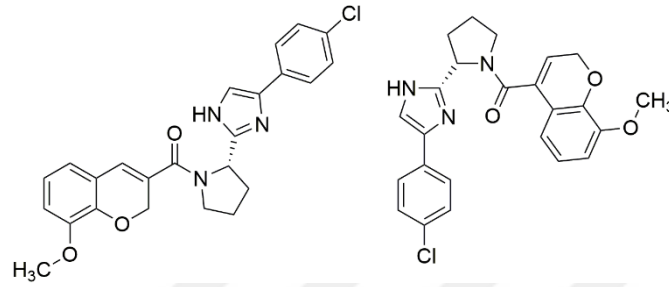
Doğada birçok optikçe aktif bileşik, enzimleri taklit ederek kiralite meydana getirir. Lösin, fenilalanin, trosin ve triptofan vb. amino asitlerin bazı enantiyomerleri farklı tat ve koku sergilerler. L-Form acımsı bir tat verirken D-form tatlı olabiliyor (Csuk ve Glanzer 1991).

Farmakoloji, zirai ilaç, vitamin vb. alanlarda kiral malzemelerin enantiyosaf kullanılmasının avantajlı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (Wainer ve Drayer 1988).

Bugün artık sıvı kristallar ve geri dönüşümlü polimerler (biodegradable) gibi yeni materyallerin bir bileşiği olarak kullanılmaktadırlar. Ticari ilaçların yaklaşık %50'si kiral olmasına rağmen, Piyasada mevcut ilaçların yarısından daha azı enantiyomerikçe saf halde bulunmaktadır. İki enantiyomerin farklı fizyolojik etki gösterdiği bilinmektedir.

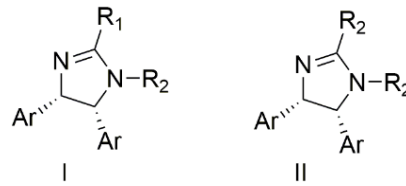
Diabetes mellitus, ülkelerdeki yaklaşık 300 milyon insanı etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Diyabetik hastaların önemli bir kısmı nöropati, nefropati, retinopati ve katarakt gibi uzun vadeli ikincil komplikasyonlardan muzdariptir. Diyabetik hastalarda çeşitli yollar ve düzenleyici şebekeler önerilmiştir, bunlar özellikle de ilginçtir; ilk keşfedilen poliol yolu, diyabetik komplikasyon ve patogeneizde asal öneme sahip mekanizma olarak kabul edilmektedir. Gudipudi. G ve arkadaşlarının çalışmasında Aldo

redüktaz (ALR2) inhibitörleri, diyabetik komplikasyonlara karşı mücadele için uygulanabilir bir mod sağlar. ALR2 aktif bölge yakınlıklarında esneklik ve yakındaki iki alfa sarmalında muhtemel kaymalar sergilemektedir. Bu nedenle, kromen-3-imidazollerin amino asit konjüгатlarının yeni bir serisi tasarlanmış ve doğal izoflavonoidlere dayalı olarak sentezlenmiştir (Gudipudi ve ark. 2016).



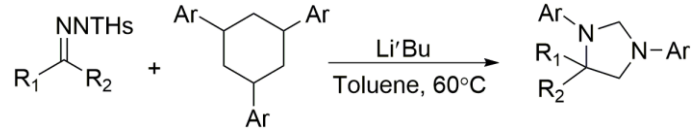
Şekil 2.4.2. Aldoz redüktaz inhibitörleri olarak kiral 2H-kromen-N-imidazolo-amino asit konjüгатlarının tasarımı ve sentezi

2-İmidazolinler, beş üyeli heterosikliklerin oldukça değerli bir sınıfını temsil eder ve analjezik ve anti-inflamatuar aktivite, kardiyovasküler aktivite, anti-neoplastik aktivite, Anti-fungal aktivite, vb aktivitelere sahiptirler. Ayrıca, bu ayrıcalıklı iskeletin stereokimyası, NF-KB önleyici iskelet **I** ve p53 aktivatör çerçevesi **II** ile temsil edilen çeşitli biyolojik özelliklerini göstermek için sentezlenmiştir (Qiao ve ark. 2017).



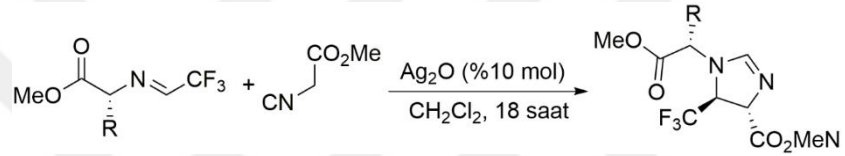
Şekil 2.4.3. Anti-2-imidazolin NF-kB inhibitör ve syn-2-imidazolinler p53-katalizör

Şekil 2.4.4. ta görünlü İmidazolidinlere karşı yeni bir protokol, metal içermeyen reaksiyon koşullarında substratlar olarak tosil hidrazonlar ve heksahidro-1,3,5-triazinler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Önemlisi, LiOtBu'nun rolü sadece diazo'yu serbest bırakmakla kalmayıp aynı zamanda halkalaşmayı da desteklemek olduğu rapor edilmiştir (Pei ve ark. 2017).



Şekil 2.4.4. İmidazolidin sentezi

Amino esterlerden türifluorometil aldiminler, başlıktaki bileşikleri elde etmek için çok iyi başlangıç malzemeleri olduğu kanıtlanmıştır. Çok güncel bir çalışmada; amino asit esterlerinden elde edilen trifluorometil aldiminler, kiral 2-imidazolinlerin sentezinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Trulli ve ark. 2017)



Şekil 2.4.5. Triflorometil aldimin ile 2-imidazolin sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1. Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve bazı iki boyutlu NMR spektrumları GFER A. Ş' de Bruker 600MHz NMR cihazında kaydedilmiştir.

3.1.2. İnfrared Spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin İnfrared spektrumları GFER A. Ş' de (FTIR) Jasko, FT-IR 6800 spektrofotometreleriyle alınmıştır.

3.1.3. Elementel Analiz Cihazı

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri GFER A. Ş' de Leco TrupSpec cihazında gerçekleştirilmiştir.

3.1.4. CombiFlaş Chromatografi

CombiFlaş Chromatografisi cihazı ile maddeler saflaştırılmıştır.

3.1.5. Erime Noktası Cihazı

Katı bileşiklerin erime noktaları OptiMelt erime noktası cihazı ile belirlenmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
2-Bromoasetofenon	Sigma-Aldrich	349887
Hidroksilamin Sülfat	Acros	10039-54-0
(S)-(-)- α -Metilbenzilamin	Sigma-Aldrich	115568
(S)-(+)-Sec-Bütilamin	Sigma-Aldrich	296651
L-Alanin metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	330639
L-Fenilalanin metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	P17202
L-Valin metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	860271

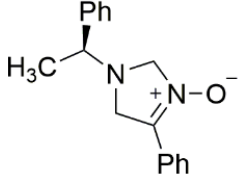
L-Lösün metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	L1002
L-İsolösün metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	58920
L-Metiyonin metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	860409
L-Aspartik asit dimetil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	456233
L-Triptofan metil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	364517
Formaldehit%37	Sigma-Aldrich	252549
Sodyum karbonat	Sigma-Aldrich	223530
Sodyum sülfat	Sigma-Aldrich	238597
Metanol	Merck	82283.2500
THF	Merck	108114.2500
Kloroform	Merck	822265.2500
Etil asetat	Merck	100864-2500
Benzen	Merck	101782.2500
Petrol eteri	Merck	
Çinko	Riedel de Haen	31653-250
Çinko klorür	Sigma-Aldrich	208086
Diklorometan	Merck	822271.2500
Sodyum borohidür	Sigma-Aldrich	213462
lityum alüminyum hidrür	Sigma-Aldrich	593702
Bakır II klorür	Sigma-Aldrich	220011
Alüminyum klorür	Sigma-Aldrich	7446-70-0

(S)-(-)- α,α -Difenil-2-pirolidinmetanol	Sigma-Aldrich	368199
Etanol	Merck	818670.2500
CDCL ₃ -d ₆	Sigma-Aldrich	865-49-6
Azodikarbonamid	Merck	S6100284
Potasyum hidroksit	Sigma-Aldrich	1310-58-3
Hekzan	Tekim	110-54-3
Silikajel	Merck	1.07739.1000

3.3. YÖNTEM

3.3.1. 4-Fenil-2,5-dihidro-1H-İmidazol-3-oksitlerin sentezi:

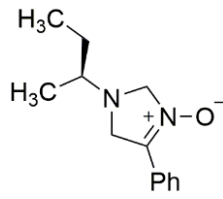
3.3.1.1. (S)-4-Fenil-1-(1-feniletıl)-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1a)



(S)-(-)- α -Metilbenzilaminin (5 mmol, 1.21 g) 8 mL metanoldeki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) ve %36'lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 ml) eklenerek oda sıcaklığında 25 dk karıştırıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) eklendi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Metanol uçuruldu ve 10 mL saf su eklenerek kloroform ile (3 x 10 mL) ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilmiş organik faz susuz sodyum sülfat ile (8 g) kurutuldu. Süzme işleminden sonra düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan), ele geçen ürün vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.890 g, %73, Beyaz kristal, En. 149-152 °C. IR (ATR) $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1572; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1233 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz DMSO- d_6): δ (ppm) 8.28 – 8.19 (m, 2H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 4.69 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.31–4.12 (m, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 1H), 3.81 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 1.35 (t, 3H, $J = 19.8$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 136.5; 131.3; 129.6; 128.6; 127.9; 127.2; 126.3; 83.5; 82.4; 62.5; 55.9; 23.1; 22.2. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (266.34) için hesaplanan C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52; O, 6.01; Bulunan C, 76.69; H, 6.76; N, 10.52; O, 6.01.

3.3.1.2. (S)-1-(Sek-bütıl)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1b)

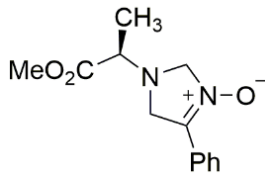


(S)-(+)-Sec-bütılaminin (5 mmol, 0.365 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) ve %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenerek oda sıcaklığında 25 dk karıştırıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) eklendi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı.

Metanol uçurulur ve 10 mL. saf su eklenerek kloroform ile (3 x 10 mL.) ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilmiş organik faz susuz sodyum sülfat ile (8 g) kurutuldu. Süzme işleminden sonra düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.328 g, %45, Beyaz kristal, En. 142°C. IR (ATR) $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1577; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1232 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 8.25 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 – 7.39 (m, 2H), 4.84 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz), 4.29 – 4.13 (m, 2H), 2.67 (q, 1H, $J = 6.5$ Hz), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.49 – 1.39 (m, 1H), 1.12 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.97 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 137.7; 130.6; 128.6; 127.4; 126.7; 81.5; 58.9; 55.1; 27.29; 16; 9.8. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (218.3) için hesaplanan C, 71.55; H, 7.81; N, 13.52; O, 7.09; Bulunan C, 71.69; H, 8.25; N, 12.84; O, 7.33.

3.3.1.3. (R)-1-(1-Metoksi-1-oksopropan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1c)



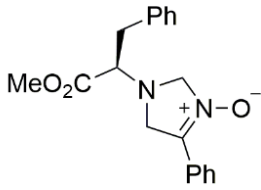
L-Alanin metil ester hidroklorürün (5 mmol, 0.697 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) ilave edildi. L-Alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı.

Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) ilave edildi ve geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra ısıtma işlemi durduruldu ve reaksiyon karıştırılması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzülüp soğuk metanol (3 x 10 mL.) ile yıkandı sıvı kısmı ürün olarak alındı ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.151 g, %22, Sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1580; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1285; $\nu_{\text{C=O}}$ 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 8.29 – 8.19 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 5.06 – 4.94 (m, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 1.45 (t, $J = 6.1$ Hz,

3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$); δ (ppm) 172.8; 137.2; 130.7; 128.6; 127.2; 126.7; 80.6; 58.6; 55; 52.1; 16.12. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (248.282) için hesaplanan C, 62.22; H, 6.94; N, 12.06; O, 19.58; Bulunan C, 62.69; H, 6.76; N, 11.52; O, 19.01.

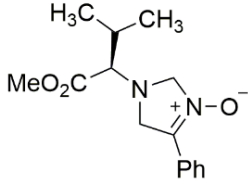
3.3.1.4. (R)-(Metoksi-1-okso-3-fenilpropan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1d)



L-Fenilalanin metil ester hidroklorürün (5 mmol, 1.07 g) 8 mL metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklendi ve l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenerek geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzüldü ve soğuk metanol ile yıkandı, sıvı kısmı ürün olarak alındı, sonra düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile metanol uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.218 g, %20, En. 104-105°C, Beyaz katı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=O}}$ 1730; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1575; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1233 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 8.33 – 8.01 (m, 2H), 7.54 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.30 (m, 5H), 5.10 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 5.02 – 4.90 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.41 (d, 2H, $J = 14.5$ Hz), 3.79 (t, 1H, $J = 12.2$ Hz), 3.63 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H, $J = 14.1, 7.0$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 14.1, 8.2$ Hz), 1.53 – 1.35 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$); δ (ppm) 171.7; 136.9; 130.6; 128.8; 128.6; 128.6; 126.9; 80.3; 64.5; 54.9; 51.9; 36.6; 30.3; 29.6; 29.3; 29.7. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (324.381) için hesaplanan C, 70.50; H, 5.81; N, 8.52; O, 14.99; Bulunan C, 70.37; H, 6.16; N, 8.64; O, 14.81.

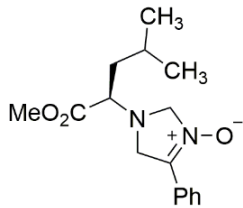
3.3.1.5. (R)-1-(1-metoksi-3-metil-1-oksobutan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1e)



L-Valin metil ester hidroklorür (5 mmol, 0.838 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) ekledikten sonra geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzülüp soğuk metanol ile yıkandı sıvı kısmı ürün olarak alındı ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.172 g, %21, Sıvı. IR (ATR) $\nu_{C=O}$ 1725; $\nu_{C=N-O}$ 1579; $\nu_{C=N-O}$ 1229 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 8.13 (dd, 2H, $J = 3.4, 2.2$ Hz), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 4.81 – 4.76 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 4.16 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.55 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 3.01 (dd, 1H, $J = 9.7, 2.5$ Hz), 1.02 – 0.97 (m, 3H), 0.90 – 0.83 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 172; 130; 128; 127.7; 127.2; 126.8; 80; 69.9; 54.6; 51.6; 29.2; 19.6; 19.4. $C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276.336) için hesaplanan C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14; O, 17.37; Bulunan C, 65.37; H, 6.76; N, 10.64; O, 17.81.

3.3.1.6. (R)-1-(1-Metoksi-4-metil-1-oksopentan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1f)

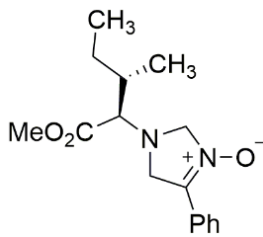


L-Lösin metil ester hidroklorürün (5 mmol, 0.908 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenip ve l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklendi ve geri

soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon tamamlandı. Reaksiyon süzülüp soğuk metanol ile yıkandı sıvı kısmı ürün olarak alındı sonra, düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.157 g, %21, Sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1724; $V_{C=N-O}$ 1573; $V_{C=N-O}$ 1226 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 8.15 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 5.16 – 5.08 (m, 1H), 4.86 – 4.78 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 4.19 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 3.65 – 3.61 (m, 3H), 3.04 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz), 1.98 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 172.8; 137.2; 130.6; 128.6; 127.3; 126.7; 80.1; 60.7; 54.5; 51.8; 39.4; 24.7; 22.8; 21.9 $C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290.363) için hesaplanan C, 65.90; H, 7.81; N, 9.52; O, 15.99; Bulunan C, 66.20; H, 7.58; N, 9.65; O, 16.35.

3.3.1.7. 1-((2R, 3S)-1-Metoksi-3-metil-1-oksoptan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1g)

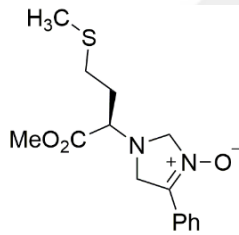


L-İsolösin metil ester hidroklorürün (5 mmol, 0.908 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenip ve geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenir ve 1.5 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzüldü ve soğuk metanol ile yıkanıp sıvı kısmı ürün

olarak alındı ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.225 g, %25, Sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1730; $V_{C=N-O}$ 1579; $V_{C=N-O}$ 1232 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 8.15 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.45 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.18 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 3.67 – 3.57 (m, 3H), 3.26 – 3.08 (m, 1H), 1.98 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 3H), 0.91 – 0.84 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 172; 137.2; 130.7; 128.6; 127.2; 126.7; 80; 67.9 54.6; 51.6; 35.3; 25.6; 15.6; 10.7. $C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290.363) için hesaplanan C, 66.18; H, 7.64; N, 9.56; O, 16.53; Bulunan C, 66.20; H, 7.58; N, 9.65; O, 16.55.

3.3.1.8. (R)-1-[1-Metoksi-4-(metiltio)-1-oksobutan-2-il]-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1h)

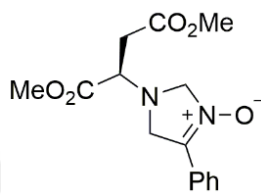


L-Metiyonin metil ester hidroklorürün (5 mmol, 0.998 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığına 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenip ve geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenip ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzülüp soğuk metanol ile yıkandı sıvı kısmı ürün olarak alındı düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.266 g, %27, Sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1727; $V_{C=N-O}$ 1579; $V_{C=N-O}$ 1223 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 4.89 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 4.29 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 3.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.94

– 1.84 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$); δ (ppm) 172.2; 137.2; 130.7; 128.6; 127.2; 126.8; 80.2; 60.9; 54.6; 52.1; 30.5; 29.7; 29.6; 15.4. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (308.4) için hesaplanan C, 58.42; H, 6.54; N, 9.08; O, 15.56; Bulunan C, 58.60; H, 6.58; N, 9.65; O, 15.55.

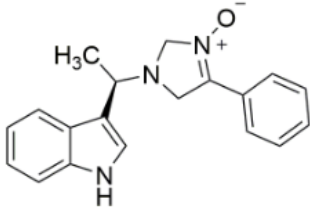
3.3.1.9. (R)-1-(1,4-Dimetoksi-1,4-dioksobutan-2-il)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-3-oksit (1i)



L-Aspartik asit dimetil ester hidroklorürün (5 mmol, 0.998 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenip l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenip ve geri soğutucu ile reaksiyon ısıtarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzüldü ve soğuk metanol ile yıkanıp sıvı kısmı ürün olarak alındı, düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.443 g, %45, Sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=O}}$ 1727; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1578; $\nu_{\text{C=N-O}}$ 1233 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 8.15 (s, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 3H), 4.94 (d, 1H, $J = 18.7$ Hz), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.98 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.65 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 – 3.35 (m, 1H), 2.89 – 2.59 (m, 2H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 171.5; 170.7; 130.8; 128.6; 126.7; 80.4; 68.7; 59.4; 54.8; 52.4; 35.5; 34.6. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (292.291) için hesaplanan C, 57.53; H, 5.52; N, 9.58; O, 26.66; Bulunan C, 57.20; H, 5.58; N, 9.65; O, 26.55.

3.3.1.10. 1-(1-(1H-indol-3-il)etil)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazole 3-oksit (1j)



L-Triptofan metil ester hidroklorürün (5 mmol, 1.27 g) 8 mL. metanoldaki çözeltisi üzerine sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek l-alanin metil ester hidroklorür tükenene dek oluşan beyaz süspansiyon oda sıcaklığında 30 dk karıştırıldı. Reaksiyonda %36 lık sulu formaldehit çözeltisi (5 mmol, 0.5 mL.) eklenip ve geri soğutucu ile reaksiyon ısıtılarak 1 saat karıştırıldı ve 1 saat sonra reaksiyon ısıtma işlemi durduruldu. Reaksiyon karıştırması devam ederken, oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakıldı. Reaksiyon balonu alüminyum folyo ile kapatılıp fenasil bromür oksim (5 mmol, 1.07 g) ve sodyum karbonat (2.5 mmol, 0.265 g) eklenerek 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK kontrolü ile fenasil bromür oksimin tükendiği gözlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon süzülüp ve soğuk metanol ile yıkandı sıvı kısmı ürün olarak alındı ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% 75/25, EtAc/Hekzan) ve vakum etüvünde kurutuldu.

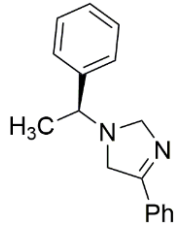
Verim 245 g, % 19, En. 94°C, Katı sarı. C₂₁H₂₁N₃O₃ (363.418). (1j) ürün izole edilmedi.

3.3.2. 4-Fenil-2,5-dihidro-1H-İmidazol-3-oksitlerin Deoksijenasyonları:

Genel prosedür:- 4-Fenil-2,5-dihidro-1H-İmidazol-3-oksit (0.5 mmol), THF (8 mL.) içerisinde çinko tozu (1.5 mmol, 0.098 g) ve trimetilsilil klorür (1.5 mmol, 0.162 g) beraberinde 3 saat boyunca geri soğutucu altında azot atmosferinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF uçurulup, 10 mL. saf su eklenerek etil asetat ile (3 x 10 mL.) ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilmiş organik faz susuz sodyum sülfat (5 g) ile kurutuldu. Süzme işleminden sonra düşük basınç altında döner buharlaştırıcı ile çözücü uçuruldu. Ürün flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (% , 25/75, EtAc/Hekzan), ele geçen ürün vakum etüvünde kurutuldu.

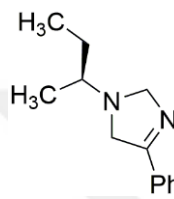
3.3.2.1. (S)-4-Fenil-1-(1-feniletıl)-2,5-dihidro-1H-imidazol (2a)

Verim 0.135 g, %58, Sarı sıvı. IR (ATR) V_{C=N} 1605 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz CDC13): δ (ppm) 7.78 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.40 –



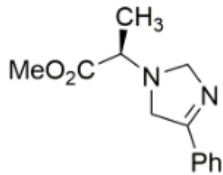
7.32 (m, 6H), 5.39 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.32 (s, 1H), 4.84 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 4.12 (dd, 1H, $J = 6.1, 3.0$ Hz), 1.93 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.7; 130.9; 128.6; 128.5; 127.3; 127; 124.7; 82.1; 63.8; 59; 58.4; 23.65; 18.4. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (250.345) için hesaplanan C, 81.60; H, 7.20; N, 11.20; Bulunan C, 81.20; H, 7.58; N, 11.65.

3.3.2.2. (S)-1-(Sek-bütül)-4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol (2b)



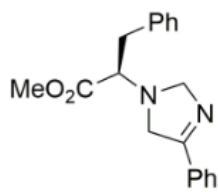
Verim 0.073 g, %34, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=N}}$ 1602 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 7.56 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 5.84 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.32 (s, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.10 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 2.87 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 2.62 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 1.70 – 1.53 (m, 6H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 139.3; 135.8; 124.7; 114; 64.6; 31.9; 31.4; 30.3; 29.7; 27.7; 14.1. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (202.301) için hesaplanan C, 77.18; H, 8.97; N, 13.85; Bulunan C, 77.55; H, 8.58; N, 13.65.

3.3.2.3. Metil (R)-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoate (2c)



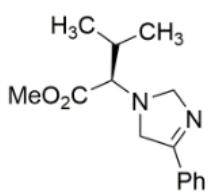
Verim 0.016 g, %21, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{\text{C=O}}$ 1745; $\nu_{\text{C=N}}$ 1628 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.91 (q, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 1.46 – 1.29 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 170.4; 136.7; 128.6; 127; 124.8; 113.6; 80.1; 55.2; 33; 29.7; 18.5. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232.283) için hesaplanan C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06; O, 13.78; Bulunan C, 67.20; H, 7.18; N, 12.65; O, 13.55.

3.3.2.4. Metil (R)-3-fenil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanoate (2d)



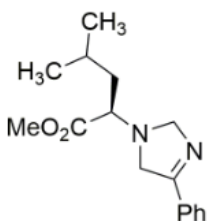
Verim 0.022 g, %73, Sarı sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1741; $V_{C=N}$ 1604 cm^{-1} . 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 7.73 – 7.66 (m, 3H), 7.34 (m, 6H), 6.96 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H) 5.07 – 4.88 (m, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 172.4; 137.5; 131; 128.6; 127.4; 126.8; 124.9; 80.9; 65; 56.8; 51.4; 37.8; 29.7; 14.3. $C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308,801) için hesaplanan C, 74; H, 6.54; N, 9.02; O, 10.38; Bulunan C, 74.20; H, 6.58; N, 9.65; O, 10.55.

3.3.2.5. Metil (R)-3-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)butanoate (2e)



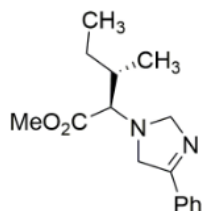
Verim 0.017 g, %11, Sarı sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1727; $V_{C=N}$ 1625 cm^{-1} . 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 7.70 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 5.04 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.80 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 3H), 0.90 (d, 3H, $J = 13.1$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 172.7; 170; 132.6; 130.9; 128.5; 127.4; 80.5; 69.3; 55.9; 51.2; 29.8; 19.8; 19.3. $C_{16}H_{20}N_2O_2$ (260.337) için hesaplanan C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76; O, 12.29; Bulunan C, 69.20; H, 7.58; N, 9.95; O, 12.55.

3.3.2.6. Metil (R)-4-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)pentanoate (2f)



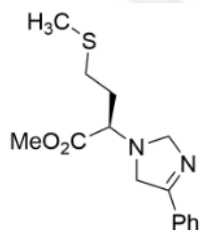
Verim 0.023 g, %19, Sarı sıvı. IR (ATR) $V_{C=O}$ 1731; $V_{C=N}$ 1626 cm^{-1} . 1H NMR (600 MHz $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 7.70 (d, 2H, $J = 11.8$ Hz), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 5.02 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.85 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.21 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 4.05 (d, 1H, $J = 14.4$ Hz), 3.66 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz), 3.53 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.53 (t, 1H, $J = 6.7$ Hz), 1.32 – 1.13 (m, 3H), 0.89 (t, 3H, $J = 3.5$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ (ppm) 173.6; 169.9; 132.6; 130.9; 128.5; 127.3; 80.7; 60.7; 56.2; 51.5; 40.3; 25.1; 22.7; 22.3. $C_{16}H_{22}N_2O_2$ (274.364) için hesaplanan C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21; O, 11.66; Bulunan C, 70.20; H, 8.58; N, 10.65; O, 11.55.

3.3.2.7. Metil (2R,3S)-3-metil-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)pentanoate (2g)



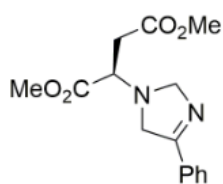
Verim 0.010 g, %6, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{C=O}$ 1727; $\nu_{C=N}$ 1625 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 7.71 (d, 2H, $J = 16.1$ Hz), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 5.01 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.78 (d, 1H, $J = 13.1$ Hz), 4.22 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J = 14.5$ Hz), 3.61 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 1.79 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.25 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 0.88 (dd, 6H, $J = 13.5, 6.2$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 172.7; 170; 132.6; 130.9; 128.5; 127.3; 80.6; 67.7; 56; 51.2; 35.9; 25.8; 15.6; 10.9. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (274.364) için hesaplanan C, 70.04; H, 8.08; N, 10.21; O, 11.66; Bulunan C, 70.20; H, 7.98; N, 10.65; O, 11.55.

3.3.2.8. Metil (R)-4-(metiltio)-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)butanoate (2h)



Verim 0.032 g, %16, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{C=O}$ 1735; $\nu_{C=N}$ 1605 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 7.70 (t, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.56 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 5.00 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 4.09 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 3.72 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 3.68 – 3.58 (m, 3H), 2.56 (d, 2H, $J = 14.7$ Hz), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 172.9; 169.8; 131; 128.6; 127.3; 124.8; 80.7; 61.1; 56.4; 53; 51.7; 30.7; 29.6; 15.5. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (292.4) için hesaplanan C, 61.62; H, 6.89; N, 9.58; O, 10.94; Bulunan C, 61.20; H, 6.58; N, 9.65; O, 10.55.

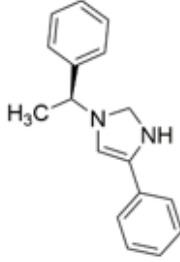
3.3.2.9. Dimetil (R)-2-(4-fenil-2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)propanedioate (2i)



Verim 0.019 g, %6, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{C=O}$ 1732; $\nu_{C=N}$ 1628 cm^{-1} . ^1H NMR (600 MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 7.86 – 7.75 (m, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 5.15 – 5.08 (m, 1H), 5.05 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 3H), 2.94 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 2.77 – 2.66 (m, 1H). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ (ppm) 171.3; 169.7; 131.1; 128.6; 128.5; 127.4; 127; 80.8;

74.6; 59.2; 56.6; 52.1; 29.7. C₁₄H₁₈N₂O₄ (276.292) için hesaplanan C, 62.06; H, 5.84; N, 09.14; O, 22.16; Bulunan C, 62.20; H, 5.58; N, 09.65; O, 22.55.

3.3.3. (S)-4-Fenil-1-(1-feniletil)-2,3-dihidro-1H-imidazol sentezi (4a) enamin



İmidazolin **1a** 'nın (0.32 mmol, 0.018 g), THF (3 mL.) içerisinde lityum alüminyum hidrür (0.8 mmol, 0.5 mL.) beraberinde 1 saat azot atmosferinde oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon bitince buz banyosunda karışmaya devam ederken damla-damla kloroform/su eklendiğinde beyaz süspansiyon oluştu, reaksiyonu sonlandırıp ekstraksiyonu yapıldı ve bileştirilen organik fazlar susuz sodyum sülfat

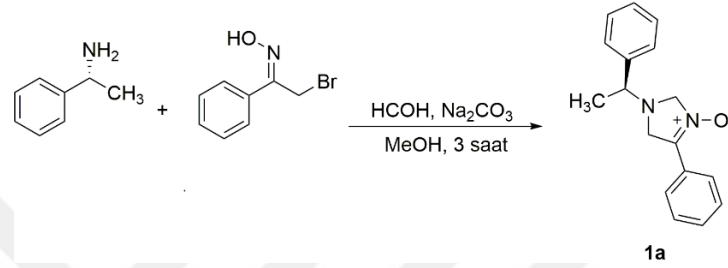
(5 g) ile kurutup çözücü uçuruldu ve vakum etüvünde kurutuldu.

Verim 0.008 g, %45, Sarı sıvı. IR (ATR) $\nu_{C=N}$ 1516 cm⁻¹. ¹H NMR (600 MHz CDCl₃-d₆): δ (ppm) 7.78 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.37 (t, 4H, $J = 6.9$ Hz), 7.28 (s, 2H), 5.39 (dd, 1H, $J = 14.0, 7.0$ Hz), 5.05 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.93 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃-d₆): δ (ppm) 170.7; 130.9; 128.6; 128.5; 127.3; 127; 124.7; 82.1; 63.8; 59; 58.4; 23.65; 18.4. C₁₇H₁₈N₂ (250.345) için hesaplanan C, 81.56; H, 7.25; N, 11.19; Bulunan C, 81.20; H, 7.58; N, 11.65.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

4.1. Kiral nitronların sentezi

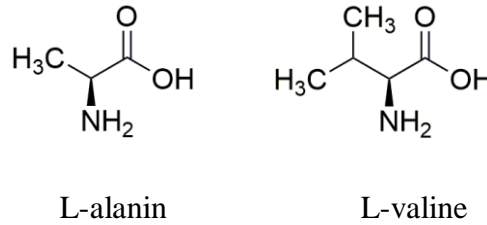
Kiral nitron sentezleri, daha önce laboratuvarımızda geliştirilen ve son yıllarda üzerinde bazı iyileştirmeler yapılan bir prosedür kullanılarak gerçekleştirildi (Coskun ve Çetin, 2010).



Şekil 4.1.2. (S)-1-feniletilamin kullanılarak gerçekleştirilen nitron sentezi

Nitronlar hazırlanan iminlerin halo oksimlerle bazik koşullardaki reaksiyonlarından elde edilir. Çeşitli amino asitlerin ester türevleri ile fenasil bromür oksimin reaksiyonları denenmiştir. Şekil 4.1.2. de (S)-1-feniletilamin kullanarak gerçekleştirilen nitronun sentez şeması örnek olarak görülebilir.

Daha sonra gerçekleştirilen denemelerde, kiral amin gövdesinin, en uygun kiral merkez kaynağı olan amino asitlerden sağlanması planlandı. Bu amaçla, aynı yöntem L-alanin ve L-valine kullanılarak tekrarlandı. Fakat bu reaksiyonlar sonucunda hedeflenen kiral nitronlar izole edilemedi.

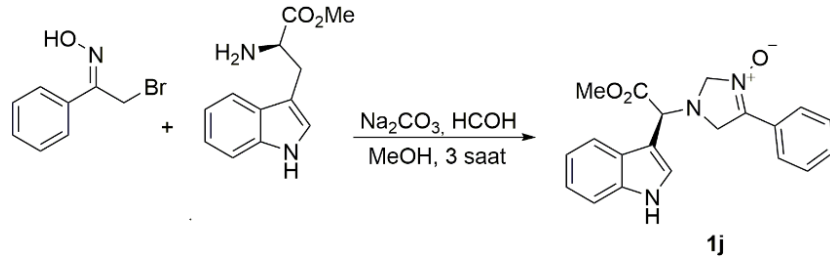


L-alanin

L-valine

Reaksiyon karışımlarının ¹HNMR analizleri amino asitlerin esterleri ile kiral nitronların sentezlenebileceğini fakat özellikle amino asit türevleri için reaksiyon koşullarının optimize edilmesi gerektiği gösterilmiştir.

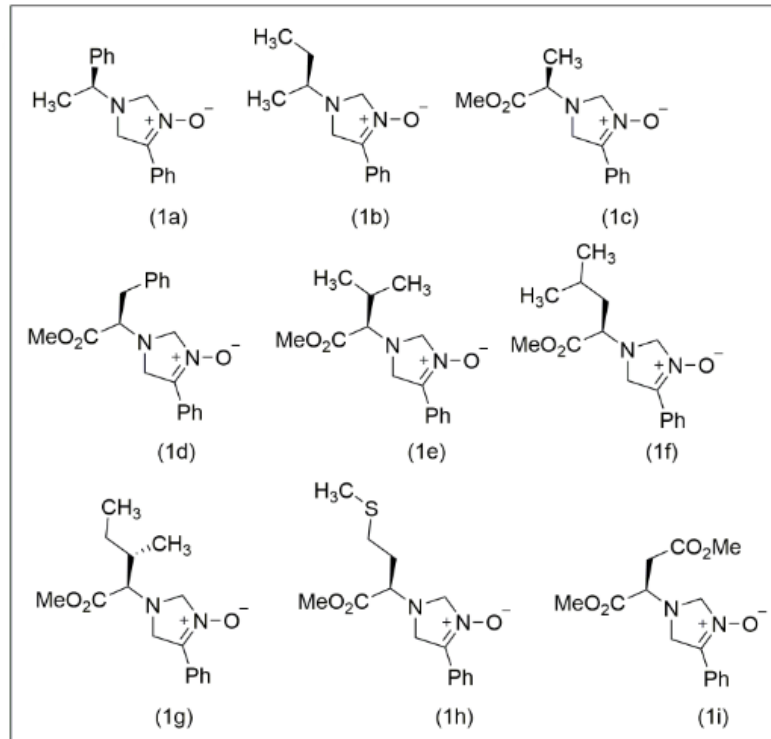
Tezin bu aşamasında amino asit esterleri alternatif olarak denendi. L-Alanin, L-fenilalanin, L-valin, L-lösin, L-isölösin, L-metiyonin, L-aspartik asit metil esterleri kullanılarak reaksiyonlar başarılı bir şekilde gerçekleştirildi.



Şekil 4.1.4. L-Triptofan metil ester hidroklorür ile yapılan çalışma

Alternatif olarak L-triptofan metil ester hidroklorür ilk adımda formaldehit Schiff bazlarının izole edilip sonraki adımda nitronun sentezlenmesi planlanmış fakat bu yaklaşım ile hedeflenen nitronlar elde edilememiştir.

Çizelge 4.1.1. (1a-i) Bileşiklerin formüller tablosu

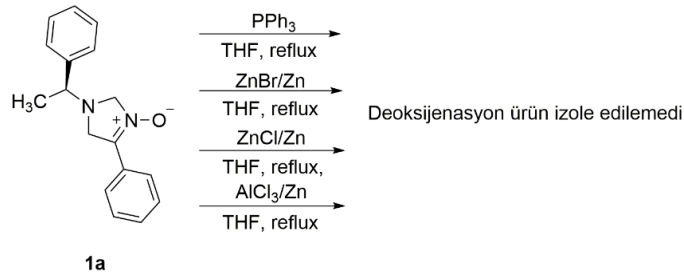


Çizelge 4.1.2. ‘de sentezlenen yeni kiral nitronların erime noktaları ve verimleri yer almaktadır.

Sıra	Bileşik	E. N. (°C)	Verim %
1	1a	(149-152)	73
2	1b	(142)	45
3	1c	yağımsı	22
4	1d	(104-105)	20
5	1e	yağımsı	21
6	1f	yağımsı	21
7	1g	yağımsı	25
8	1h	yağımsı	27
9	1i	yağımsı	45

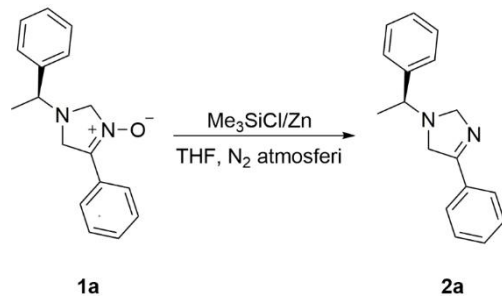
4.2. Kiral nitronların deoksijenasyonu ile imidazolinlerin sentezi

Nitron (**1a-i**) deoksijenasyonu için öncelikle literatürde yer alan yöntemler denenmiş (Kumar ve ark. 2012, Dutta ve Konwar, 1998, Sivasubramanian ve ark. 1995), ancak bu yöntemlerin hiçbiri kiral nitronlar (**1a-i**)’ in deoksijenasyonunda başarılı olamamıştır.



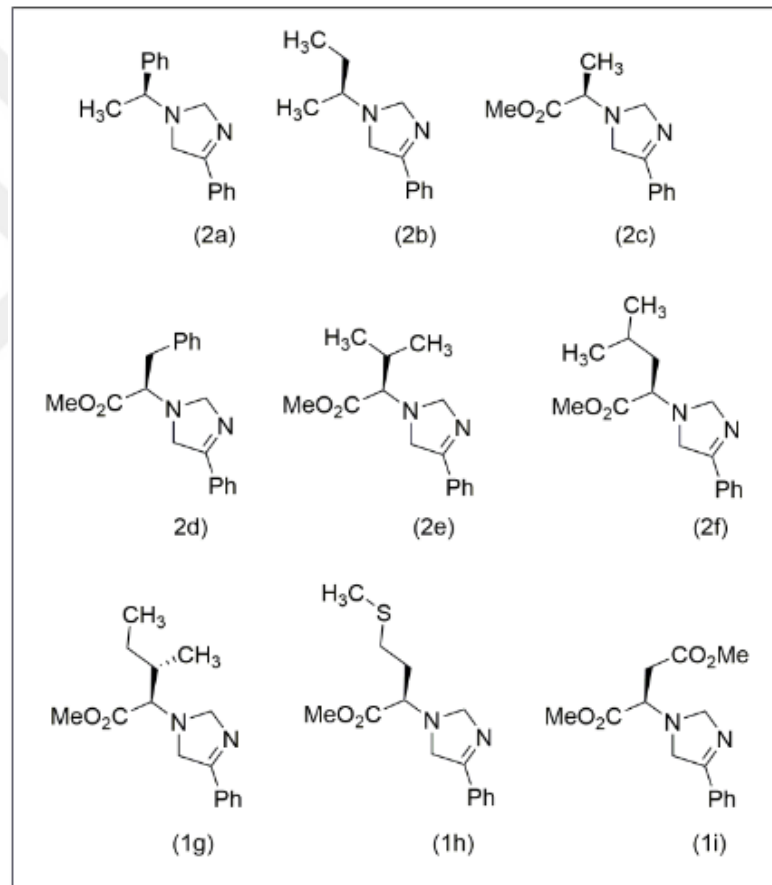
Şekil 4.2.1. Nitronun mevcut yöntemler ile deoksijenasyonu

Deoksijenasyon adımı literatürde mevcut yöntemler başarılı olamayınca, laboratuvarımızda gerçekleştirilmiş olan benzer bazı deneylerden yola çıkılarak literatürde henüz yer almayan TMSCl/Zn sistemi kullanılarak imidazolinler (**2a-i**) elde edilmiştir.



Şekil 4.2.2. Nitronun $\text{Me}_3\text{SiCl/Zn}$ sistem ile deoksijenasyonu

Çizelge 4.2.1. (2a-i) Bileşiklerin formüller tablosu

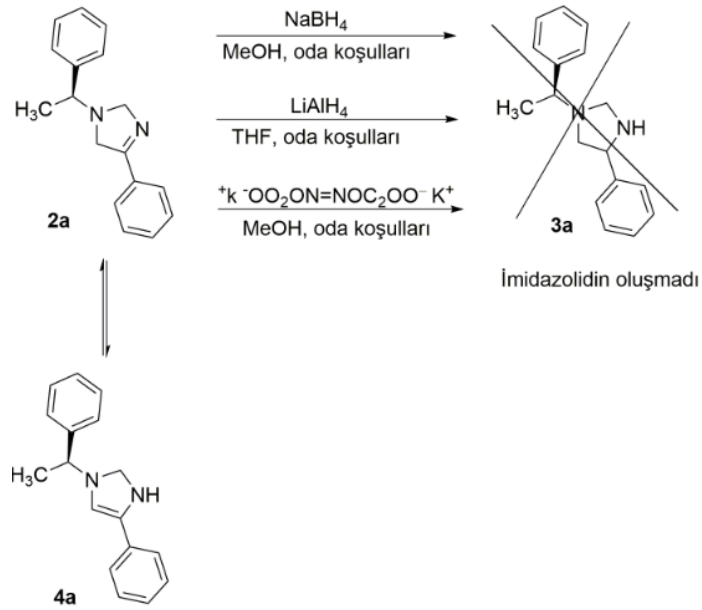


Çizelge 4.2.2. 'de sentezlenen yeni imidazolinlerin erime noktaları ve verimleri yer almaktadır.

Sıra	Bileşik	E. N. (°C)	Verim%
1	2a	Sıvı	58
2	2b	Sıvı	34
3	2c	Sıvı	21
4	2d	Sıvı	73
5	2e	Sıvı	11
6	2f	Sıvı	19
7	2g	Sıvı	6
8	2h	Sıvı	16
9	1i	Sıvı	6

4.3. İmidazolinlerin indirgenmesi ile kiral imidazolidinlerin sentezi

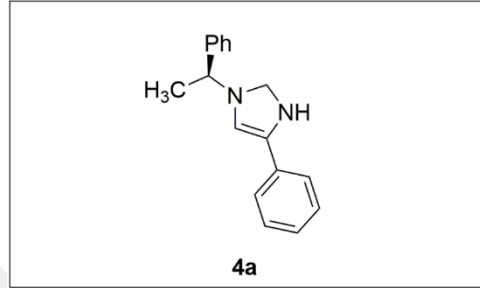
İmidazolin uygun çözücüler içerside hidrürler idirgenmeleri beklenen imidazolidin ürünü yerine imin-enamin tautomerik karışımını vermiştir. Reaksiyon karışımının ¹HNMR analizi ile karışımın enamin içerdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.3.1. İmidazolin indirgenmesi

Sonuç olarak, araştırmanın ilk aşamasında kiral nitronlar (**1a-i**), ikinci aşamasında imidazolin (**2a-i**) yapıları sentezlenmiş, fakat L-triptofan metil ester kullanarak yapılan reaksiyonda planlanan nitron elde edilememiştir. Son adım olan indirgenme basamağında imin-enamin tuatomerik karışımı ele geçmiştir.

Çizelge 4.3.1. (4a) Bileşiğin formüla tablosu



Çizelge 4.3.1. 'de sentezlenen yeni imin-enamin bileşiğin erime noktası ve verimi yer almaktadır.

Sıra	Bileşik	E. N. (°C)	Verim%
1	4a	yağımsı	45

Sonuç olarak bu tez projesi kapsamında;

- Amino asit esterleri kullanılarak 9 adet yeni, kiral nitron bileşiği sentezlendi.
- Kendi geliştirdiğimiz yöntem kullanılarak kiral nitronların deoksijenasyonu gerçekleştirildi.
- Böylece 9 adet yeni, kiral imidazolin bileşiği elde edildi.
- NMR, IR ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak tüm bileşiklerin yapı tayini gerçekleştirildi.
- İmidazolinlerin, hidrür indirgenmeleri ile imidazolidinlere dönüştürülemediği ve bu aşamada katalitik hidrojenasyon gibi farklı yaklaşımlara gereksinim duyulduğu belirlendi.
- Hidrür indirgeme ortamında imin-enamin tautomerik dengesinin yer aldığı belirlendi.

5. ÖNERİLER

Laboratuvarımızda geliştirilen yöntemler kullanılarak, **19** adet kiral yeni bileşik ile tamamlanan projenin ilk aşaması gelecek proje planlarına da yön vermektedir.

- Bu proje sayesinde kiral organokatalizör havuzuna yeni üyeler eklendi. Sentezlenen bileşiklerin, özellikle C-C bağ oluşum reaksiyonlarındaki katalitik aktiviteleri ve stereo seçimlilikleri incelenecektir.
- İmidazolinlerin indirgenmesi aşamasında farklı katalitik yaklaşımlar denenerek imidazolidin türevleri elde edilecektir.
- Sentezlenen bileşiklerin her biri ileri biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılacaktır.
- İlk aşamada sentezlenen kiral nitronların siklo katılma reaksiyonlarından elde edilecek ürünler biyolojik aktivite açısından ilgi çekici bulunmaktadır.

6. REFERANSLAR

Hart H., Hart D. J., Craine L. E. 1998. Organik Kimya, (Çev. T.Uyar), Ankara.

Oskay E. 1975. Organik Kimya, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara

Yugen Zhang., Lan Zhao., Su Seong Lee and Jackie Y. Ying. 2006. Enantioselective Catalysis over Chiral Imidazolidin-4-one Immobilized on Siliceous and Polymer Coated Mesocellular Foams. *Adv. Synth. Catal.*, 348: 2027 – 2032.

Rahul Badru and Baldev Singh. 2014. Synthesis of imidazolidin-2-ones employing dialkyl carbonates as an ecofriendly carbonylation source. *RCS. Ad.*, 4: 38978

E. D. Bergmann., E. Meeron., Y. Hirshberg., S. Pinchas. 1952. Reaction products of primary β -hydroxy-amines with carbonyl compounds. IV. Infrared and ultraviolet absorption spectra of ethylenediamine derivative. *Rec. Trav. Chim.*, 71(2): 200–212.

Wei-Jun Liu, Xiao-Hua Chen, and Liu-Zhu Gong. 2008. Direct Assembly of Aldehydes, Amino Esters, and Anilines into Chiral Imidazolidines via Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Org. Lett.*, Vol. 10, No. 23.

Necdet Coşkun., Habibe Mert., Nevin Arıkan. 2006. Dipolar cycloadditions of imidazoline 3-oxides with *N*-arylmaleimides. Synthesis and diethylamine induced ring-opening of *exo* and *endo* hexahydro-7-oxa-2,5,6a-triaza-cyclopenta[*a*]pentalene-1,3-diones. *Tetrahedron Letters*, 1351–1359.

Takayoshi Arai., Naota Yokoyama and Akira Yanagisawa. 2008. A Library of Chiral Imidazoline–Aminophenol Ligands: Discovery of an Efficient Reaction Sphere. *Chem. Eur. J.*, 14: 2052 – 2059.

Sukanya Das., Scott D. Smid. 2017. Identification of dibenzyl imidazolidine and triazole acetamide derivatives through virtual screening targeting amyloid beta aggregation and neurotoxicity in PC12 cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 130: 354-364.

Mei-Yan Wang, Yuan-Yuan Jin, Hui-Yu We, Li-Song Zhang, Su-Xia Sun, Xiu-Bo Chen, Wei-Li Dong, Wei-Ren Xu, Xian-Chao Cheng, Run-Ling Wang. 2015. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of imidazolidine-2,4-dione derivatives as novel protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 103: 91-104.

Asif Husain., Aftab Ahmad., Shah Alam Khan., Mohd Asif., Rubina., Bhutani., Fahad A., Al-Abbasi. 2016. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24: 104–114.

Hanessian, S., Stoffman, E., Mi, X. ve Renton, P. 2011. “Applications of Organocatalytic Asymmetric Synthesis to Drug Prototypes-Dual Action and Selective Inhibitors of n-Nitric Oxide Synthase with Activity Against the 5-HT_{1D/1B} Subreceptors”. *Organic Letters*, 13(5): 840-843.

Sanchez, J.M., Busto, E., Fernandez, V.G., Malpartida, F. and Gotor, V. 2011. “Asymmetric Chemoenzymatic Synthesis of Miconazole and Econazole Enantiomers. The Importance of Chirality in Their Biological Evaluation”. *The Journal of Organic Chemistry*, 76: 2115-2122.

Mei, L-Y., Yuan, Z-L., Shi, M. 2011. Chiral Imidazoline–Phosphine Ligands for Palladium Catalyzed Asymmetric Allylic Substitutions. *Organometallics*, 30, 6466 – 6475.

Murai, K., Fukushima, S., Nakamura, A., Shimura, M., Fujioka, H. 2011. C₃-Symmetric Chiral Trisimidazoline: The Role of a Third Imidazoline and Its Application to the Nitro Michael Reaction and the α -Amination of β -Ketoesters. *Tetrahedron*, 67: 4862-4868.

Arroniz, C and Escolano, C. 2012. “Strategies for the Synthesis of Enantiopure Compounds Focused on Organocatalysis”. *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*, II, 115-134.

Moyano, A., Rios, R. 2011. Asymmetric Organocatalytic Cyclization and Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 111, 8, 4703-4832.

Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C. 2000. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 4243.

Brandau, S., Landa, A., Franz en, J., Marigo, M., Jørgensen, K. A. 2006. Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to α , β -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams and Lactons, *Angew. Chem., Int. Ed.* 45, 4305.

M. C. Caterina, I. A. Perillo, L. Boiani, H. Pezaroglo, H. Cerecetto, M. González, A. Salerno, 2008. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 2226-2234.

Hyodo, K., Nakamura, S., Shibata, N. 2012. Enantioselective Aza-Morita–Baylis Hillman Reactions of Acrylonitrile Catalyzed by Palladium(II) Pincer Complexes having C₂ Symmetric Chiral Bis(imidazoline) Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 10337-10341.

Loos, P., Riedrich, M., Arndt, H-D. 2009. Aza-Wittig Access to Chiral Imidazol(in)es. *Chem. Commun.*, 14: 1900-1902.

Russo, A., Fusco, C. D., Lattanzi, A. 2012. Enantioselective Organocatalytic α -Heterofunctionalization of Active Methines. *RSC Advances*, 2, 385-397.

Liu, W-J., Chen, X-H., Gong, L-Z. 2008. Direct Assembly of Aldehydes, Amino Esters, and Anilines into Chiral Imidazolidines via Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Org. Lett.*, 10, 23.

Halland, N., Hazell, R. G., Jørgensen, K. A. 2002. Organocatalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to α , β -Unsaturated Enones Using Novel Imidazoline Catalysts. *J. Org. Chem.*, 67: 8331-8338.

Gosiewska, S., Soni, R., Clarkson, G. J., Wills, M. 2010. Synthesis and Use of a Stable Aminal Derived from TsDPEN in Asymmetric Organocatalysis. *Tetrahedron Letters*, 51: 4214-4217.

Itsuno, S., Sakurai, Y., Ito, K., Hirao, A., Nakahama, S. 1987. Catalytic Behavior of Optically Active Amino Alcohol–Borane Complex in the Enantioselective Reduction of Acetophenone Oxime O-Alkyl Ethers. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 60, 395-396.

Cho, B.T., Chun, Y.S., 1990. Asymmetric reduction of N-substituted ketimines with the reagent prepared from borane and (S)-(-)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol (itsuno's reagent): enantioselective synthesis of optically active secondary amines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1*. 3200-3201.

Hong, Y., Gao, Y., Nie, X., Zepp, C.M. 1994. Asymmetric reduction of α -ketoimines with oxazaborolidine catalysts: A novel, practical approach to chiral arylolethanolamines. *Tetrahedron Let*, 35, 5551-5554.

Csuk, R., Glanzer, B.I., 1991. Baker's yeast mediated transformations in organic chemistry. *Chem. Rev*, 91, 49-97.

Wainer, I. W., Drayer, D. E (Eds). 1988. The Industrial Synthesis of Pure Enantiomers. *Drug Stereochemistry* Dekker, N. Y.

Gudipudi, G. Venu, S. Shaym, P. Malini, D. Alaparathi, Srinivas Bandaru, Vijay K. Pasala, Prasad Rao Chittineni, G.L.David Krupadanam, Someswar R. Sagurthi. 2016. Design and synthesis of chiral 2H-chromene-N-imidazolo-amino acid conjugates as aldose reductase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124: 750-762.

Shuo Qiao, Cody B. Wilcox, Daniel K. Unruh, Bo Jiang and Guigen Li. 2017. Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Chiral N- Phosphonyl Imines with Methyl Isocyanacetate for Accessing 2- Imidazolines with Switchable Stereoselectivity. *J. Org. Chem*, 82: 2992–2999.

Laura Trulli, Fabio Sciubba, Stefania Fioravanti. 2017. Chiral *trans*-carboxylic trifluoromethyl 2-imidazolines by a Ag₂O-catalyzed Mannich-type reaction. *Tetrahedron*, S0040-4020(17)31291-7.

Necdet Coskun, Meliha Çetin. 2010. Thermal rearrangements of tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-2,3- dicarboxylates. Synthesis of 3H-imidazol-1-ium ylides and their silver derivatives. *Tetrahedron*, 66: 2053–2060.

Kumar, Muniappan Thirumalai; Jegannathan, Sundararajan; Dharaniya, Sakthivel. 2012. Deoxygenation of nitrones using NaBH₄ silicagel system. *International Journal of Chemical Sciences*, 10(4), 2027-2032.

Dutta, Dilip K.; Konwar, Dilip. 1998. Efficient Deoxygenation of Nitrones and Heteroarene N-Oxides. *Journal of Chemical Research, Synopses*, (5), 266-267.

Sivasubramanian, S.; Ramamoorthy, V.; Balasubramanian, G. 1995. Synthesis of aldimines by deoxygenation of nitrones. *Organic Preparations and Procedures International*, 27(2), 221-4.



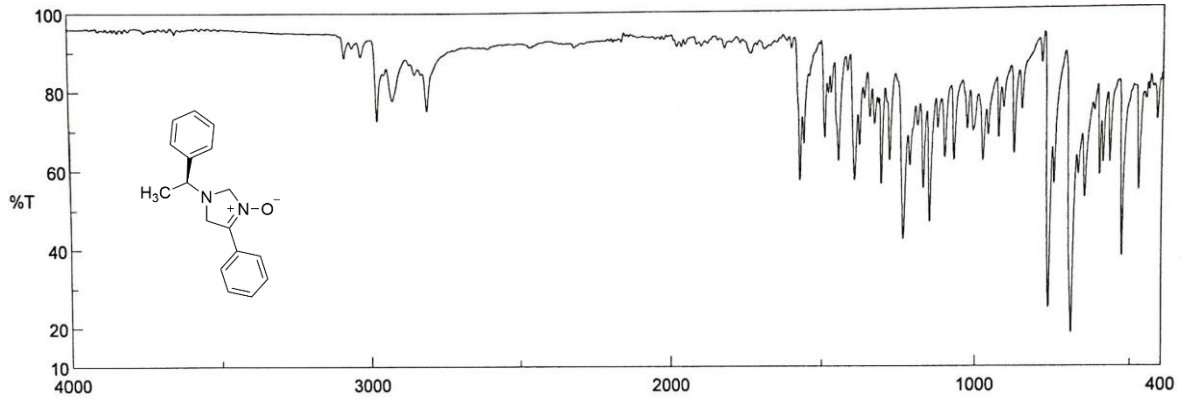


EKLER DİZİNİ

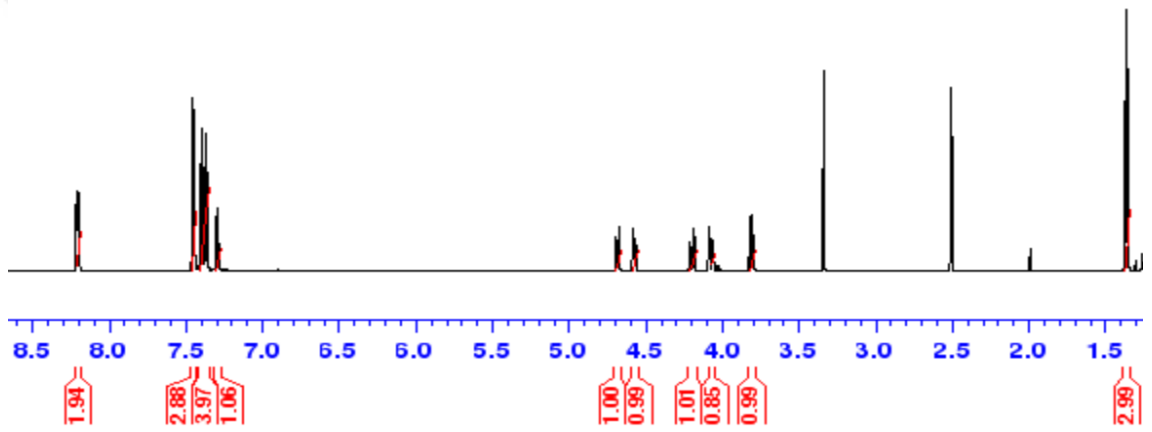
EKLER

Sayfa

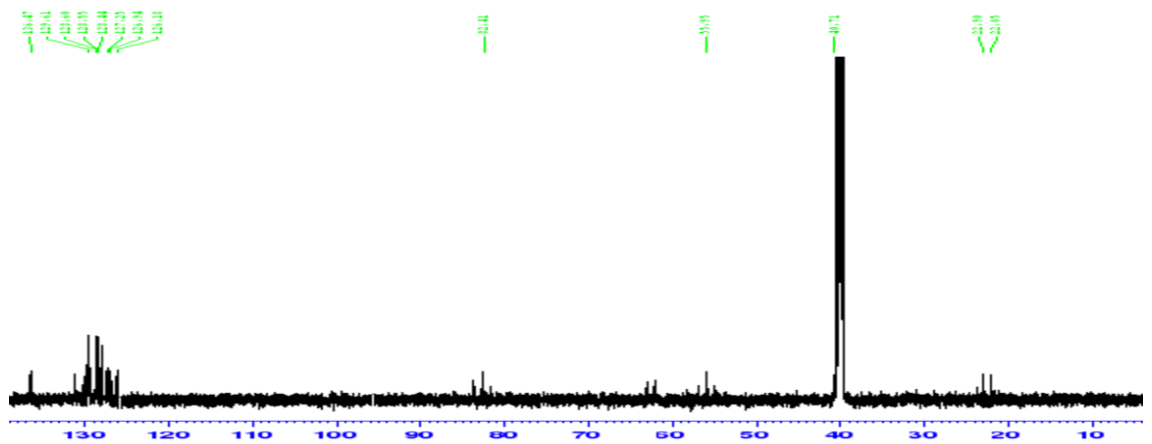
Ek 1. Bileşik 1a 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	47
Ek 2. Bileşik 1b 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	48
Ek 3. Bileşik 1c 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	49
Ek 4. Bileşik 1d 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	50
Ek 5. Bileşik 1e 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	51
Ek 6. Bileşik 1f 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	52
Ek 7. Bileşik 1g 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	53
Ek 8. Bileşik 1h 'in IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	54
Ek 9. Bileşik 1i 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	55
Ek 10. Bileşik 2a 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	56
Ek 11. Bileşik 2b 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	57
Ek 12. Bileşik 2c 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	58
Ek 13. Bileşik 2d 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	59
Ek 14. Bileşik 2e 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	60
Ek 15. Bileşik 2f 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	61
Ek 16. Bileşik 2g 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	62
Ek 17. Bileşik 2h 'in IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	63
Ek 18. Bileşik 2i 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	64
Ek 19. Bileşik 4a 'nin IR, ¹ H NMR, ¹ CNMR spektrumu.....	65



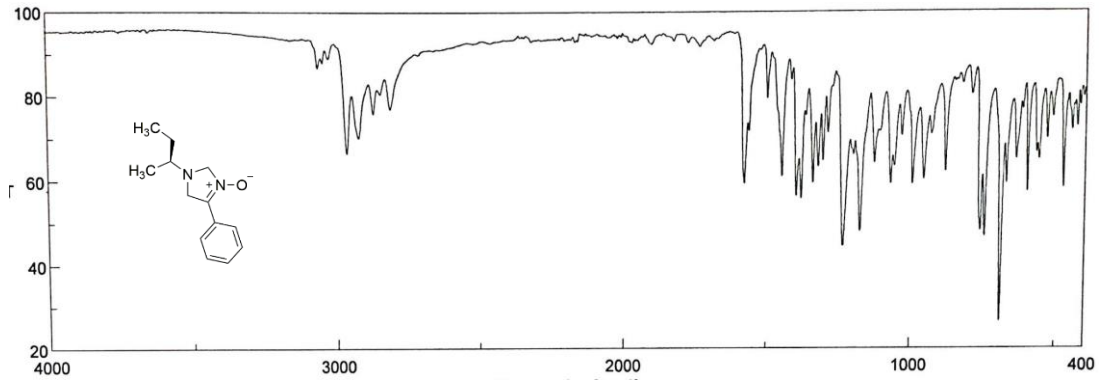
Ek 1. Bileşik 1a'nın IR spektrumu



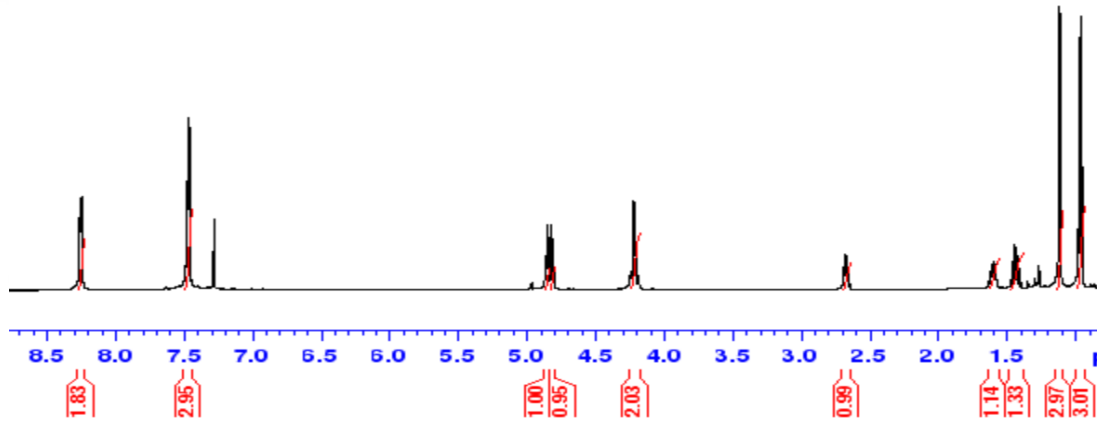
Ek 1.1. Bileşik 1a'nin ¹H NMR spektrumu



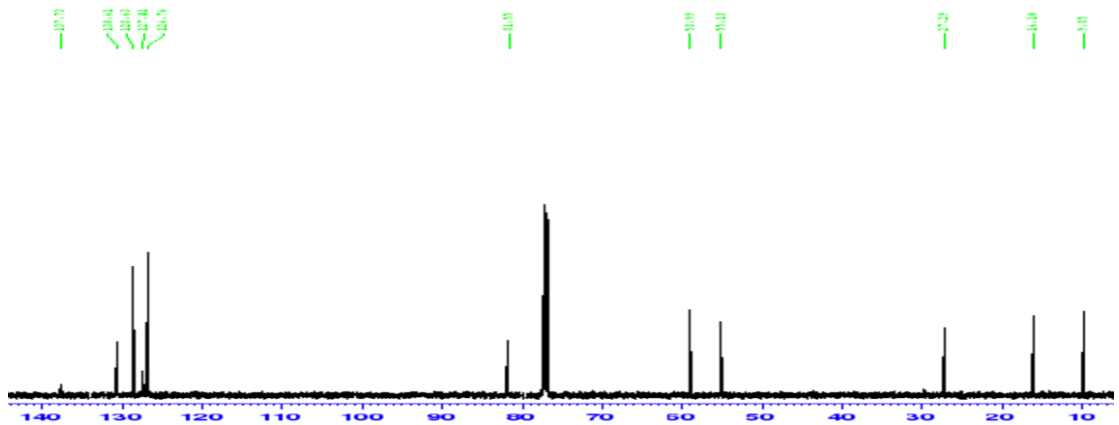
Ek 1. 2. Bileşik 1a'nin ¹³C NMR spektrumu



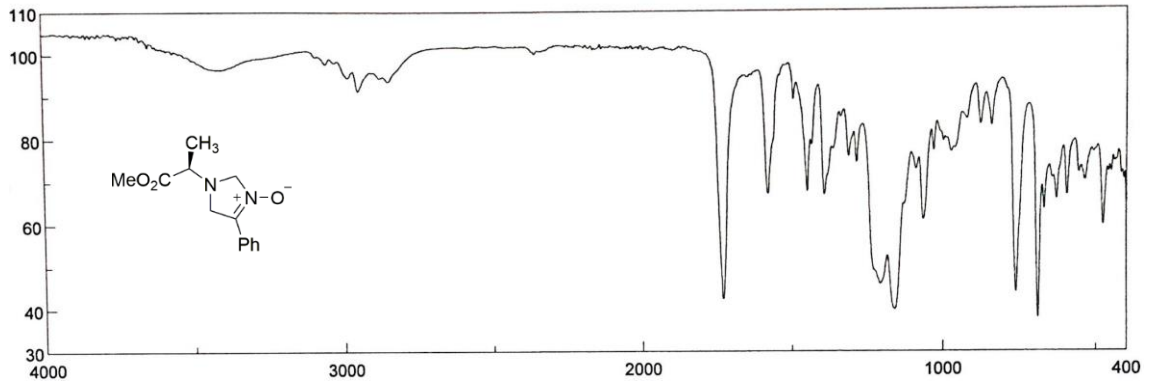
Ek 2. Bileşik 1b'nin IR spektrumu



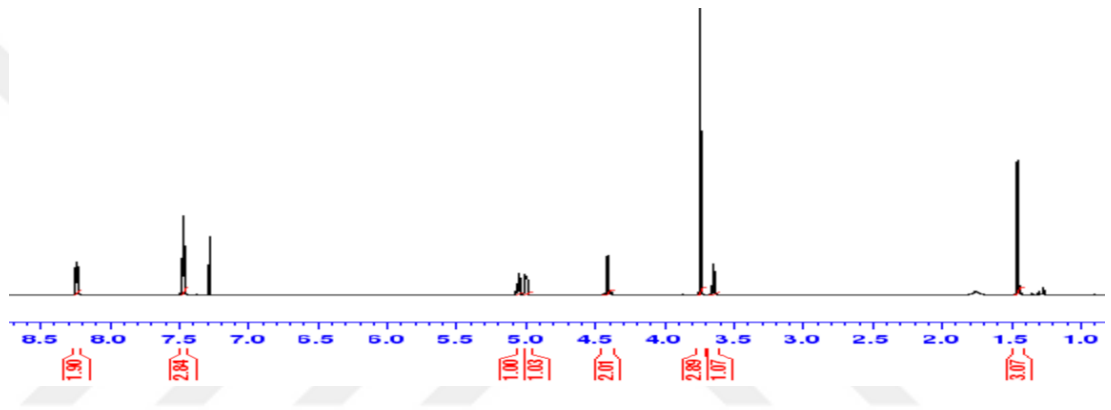
Ek 2.1. Bileşik 1b'nin ^1H NMR spektrumu



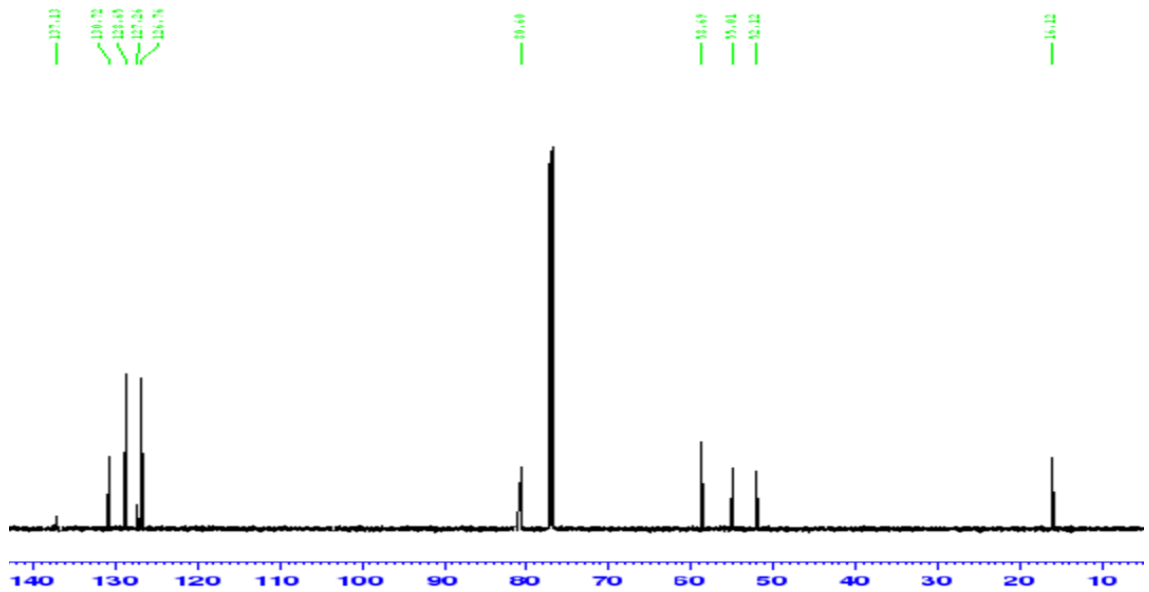
Ek 2.2. Bileşik 1b'nin ^{13}C NMR spektrumu



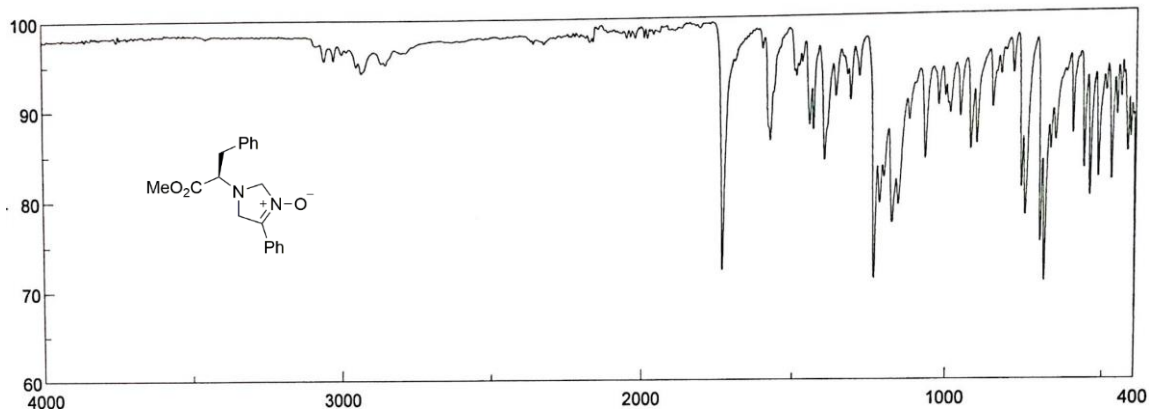
Ek 3. Bileşik 1c'nin IR spektrumu



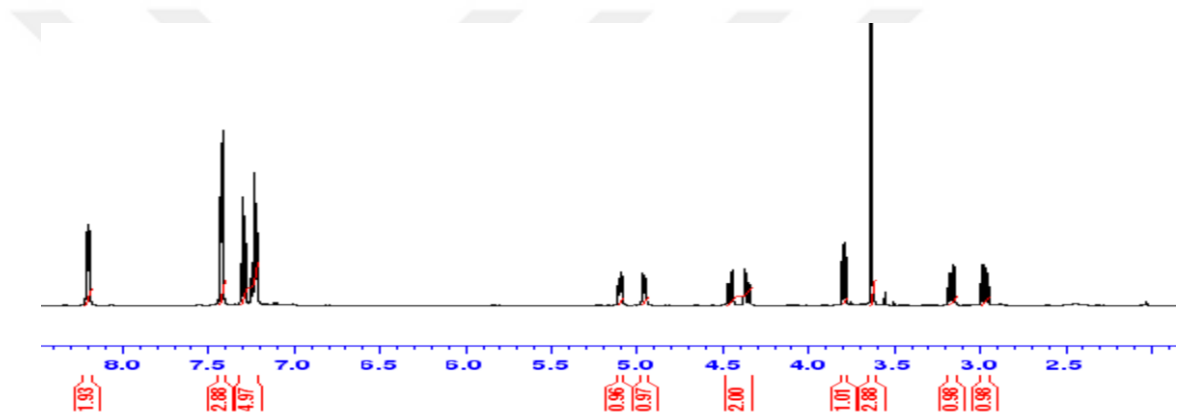
Ek 3.1. Bileşik 1c'nin ^1H NMR spektrumu



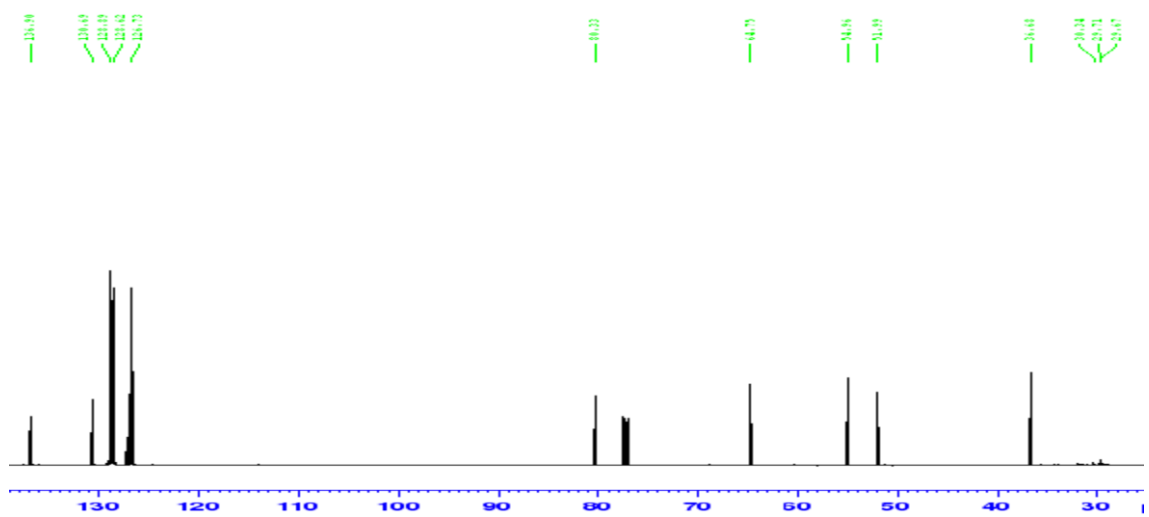
Ek 3.2. Bileşik 1c'nin ^{13}C NMR spektrumu



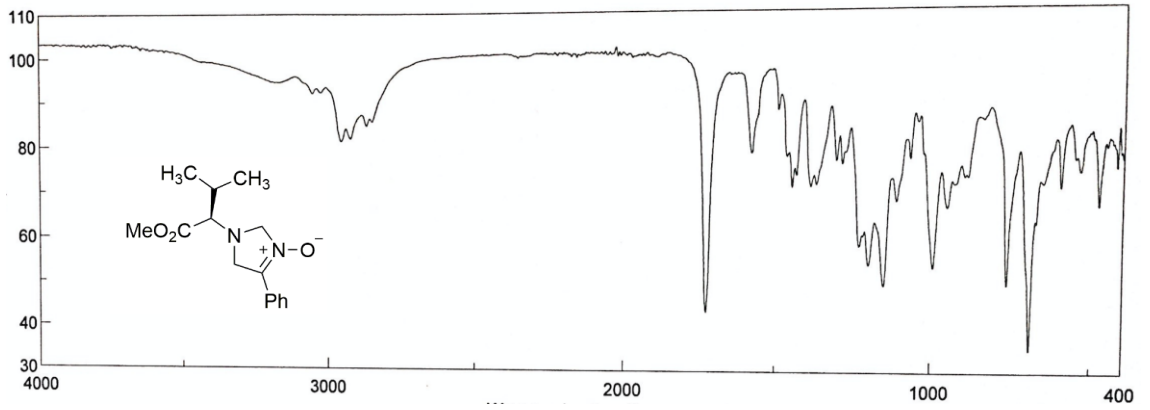
Ek 4. **Bileşik 1d**'nin IR spektrum



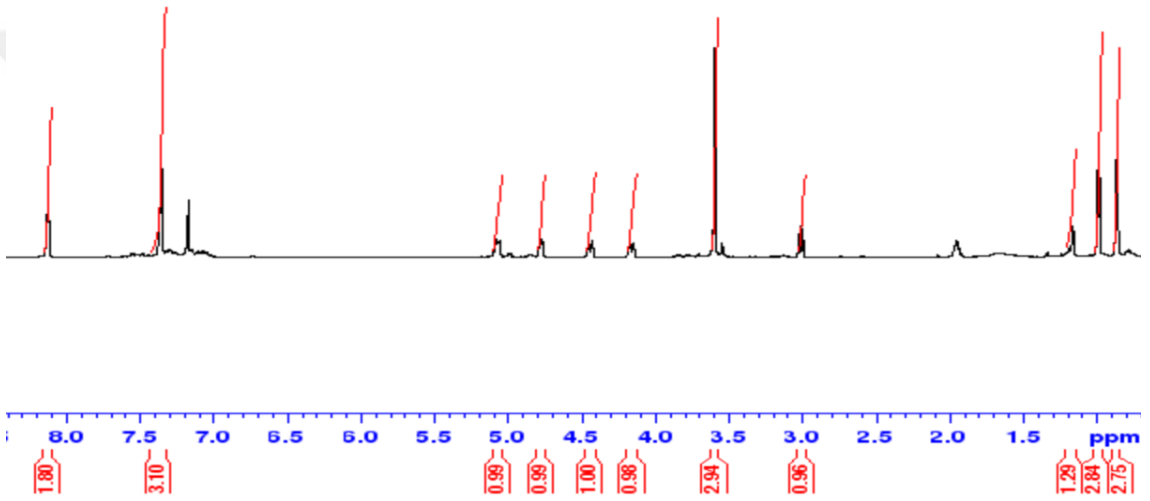
Ek 4.1. **Bileşik 1d**'nin ^1H NMR spektrumu



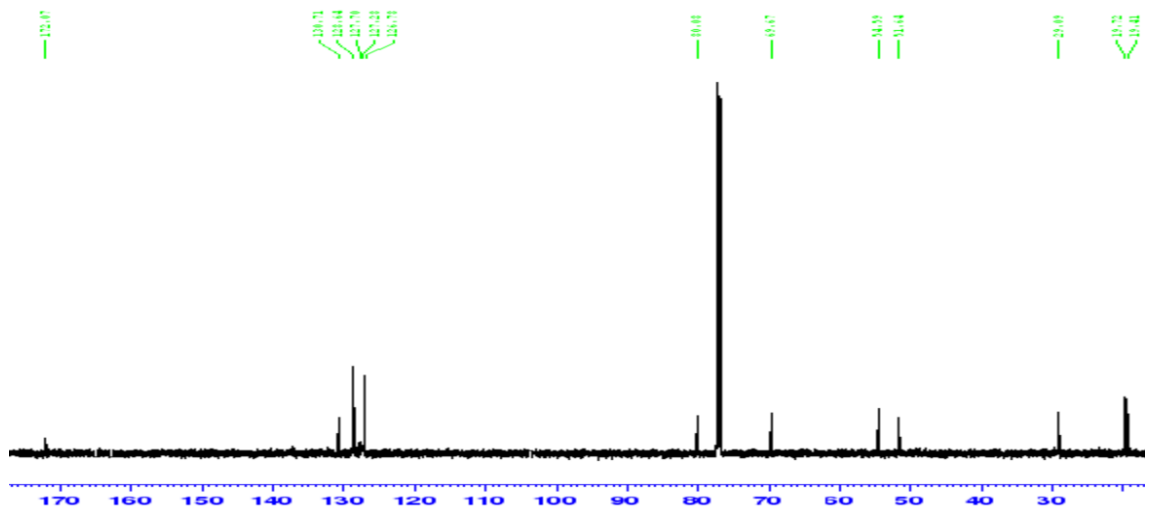
Ek 4.2. **Bileşik 1d**'nin ^{13}C NMR spektrumu



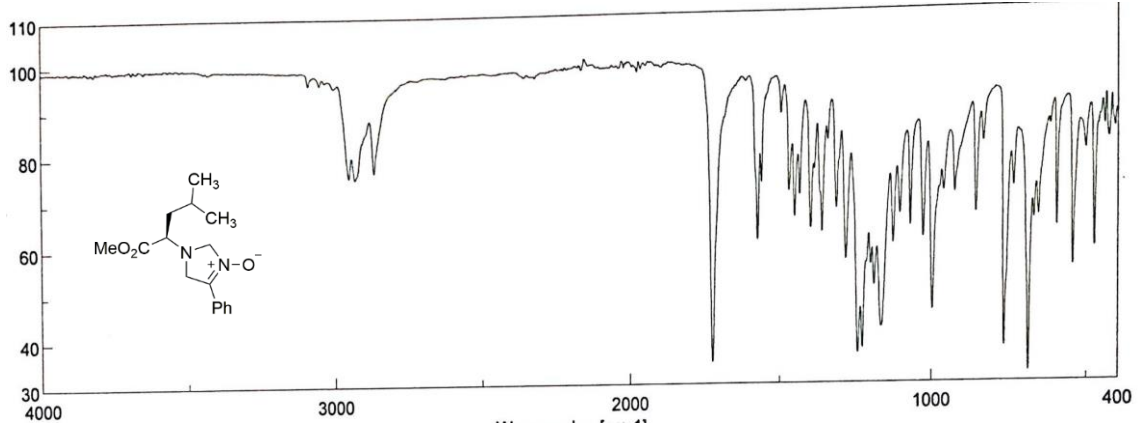
Ek 5. Bileşik 1e'nin IR spektrumu



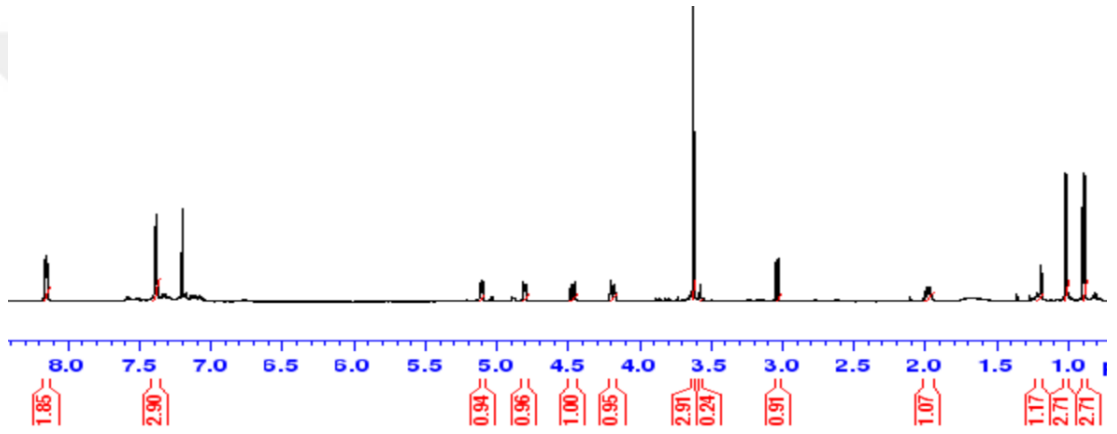
Ek 5.1. Bileşik 1e'nin ¹H NMR spektrumu



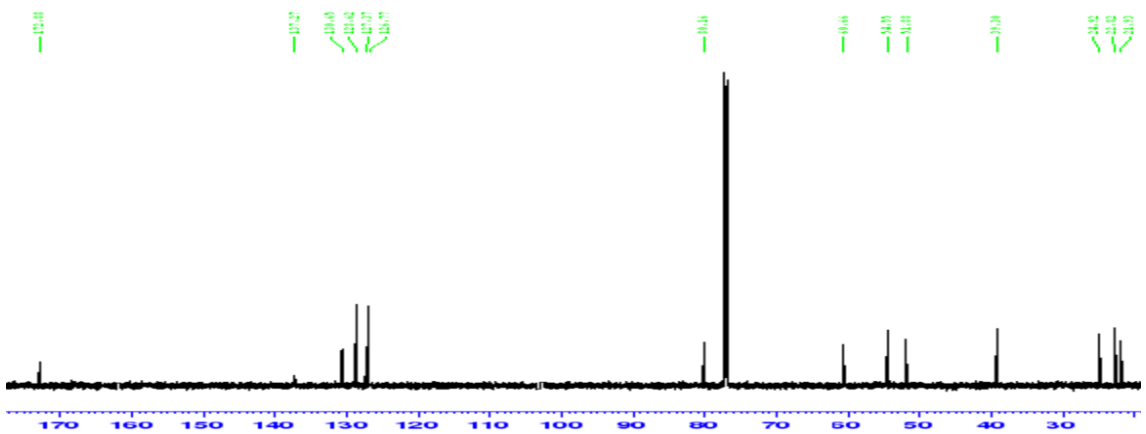
Ek 6. Bileşik 1e'nin IR spektrumu



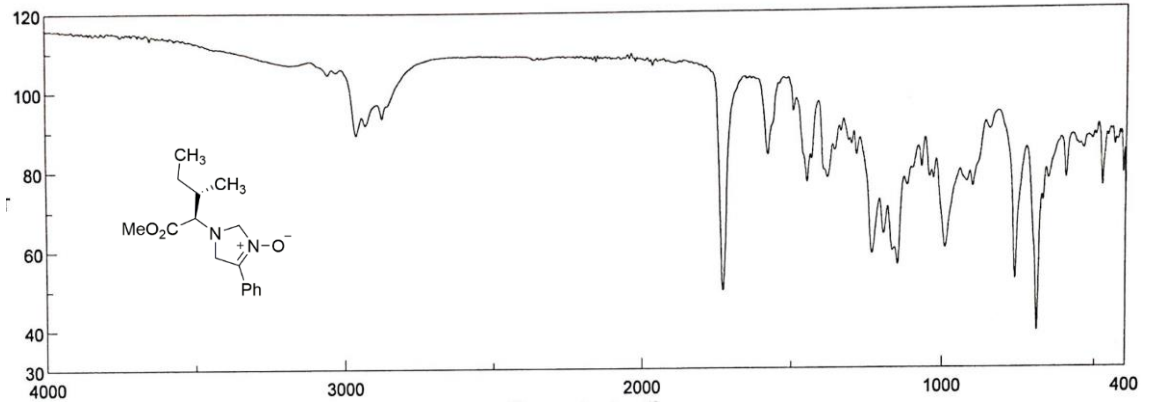
Ek 6.1. **Bileşik 1f**'nin IR spektrumu



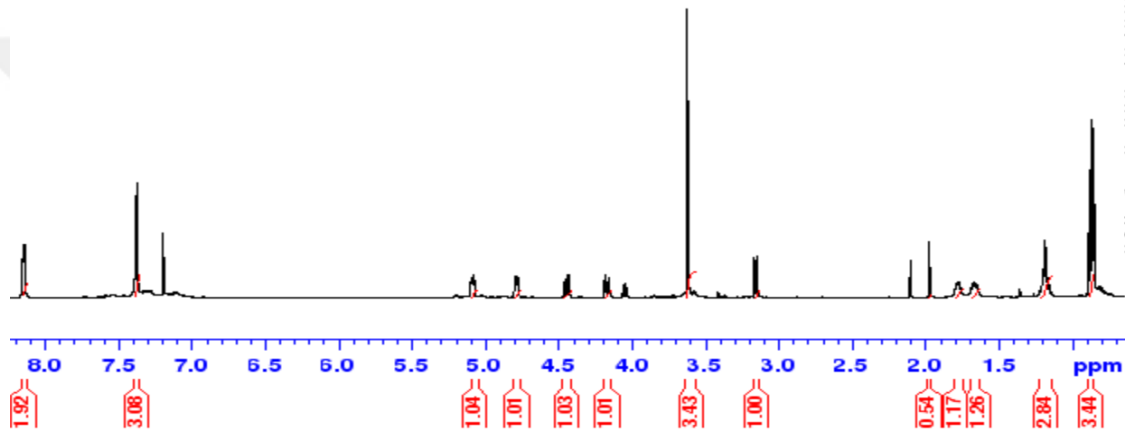
Ek 6. **Bileşik 1f**'nin ^1H NMR spektrumu



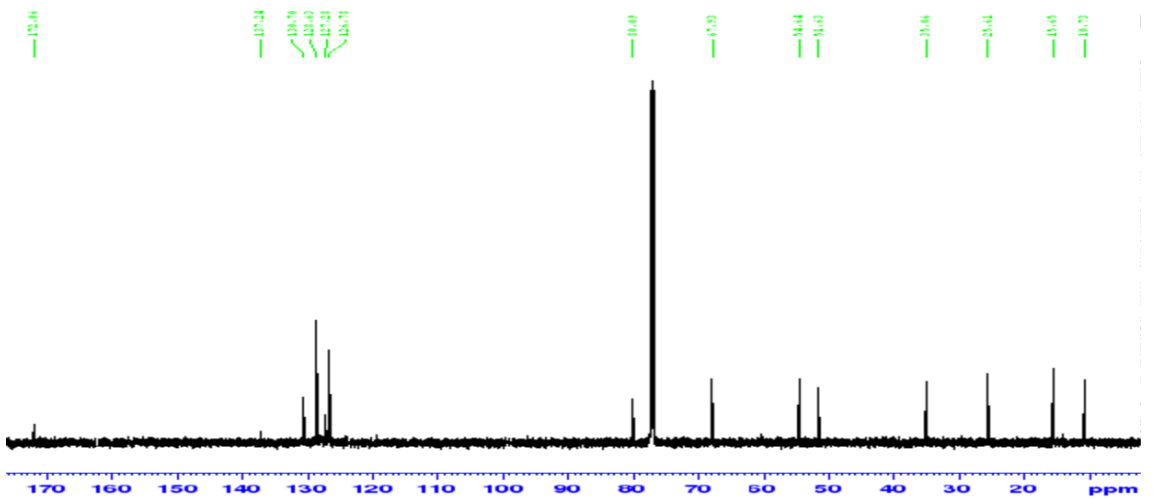
Ek 6.2. **Bileşik 1f**'nin ^{13}C NMR spektrumu



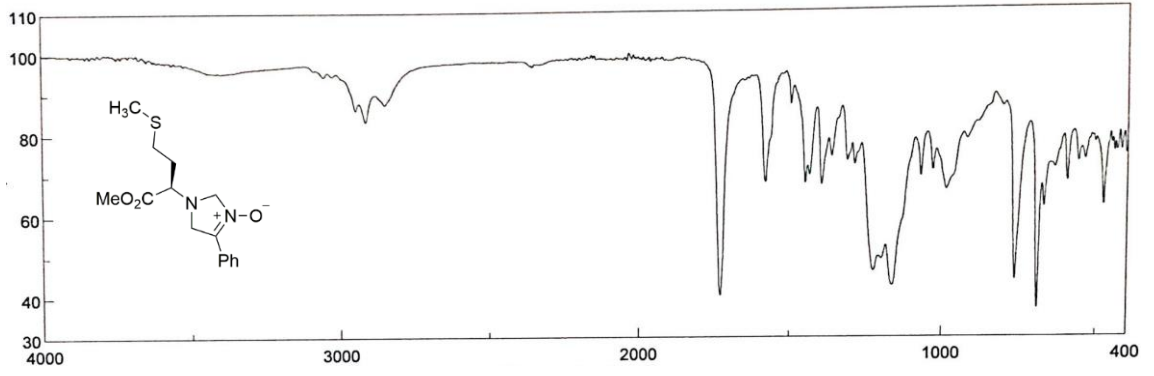
Ek 7. Bileşik 1g'nin IR spektrumu



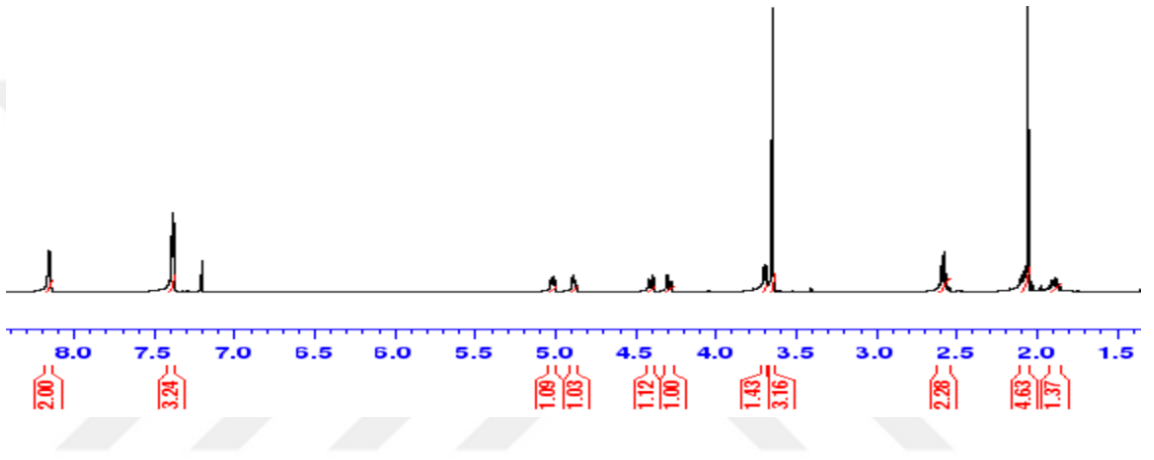
Ek 7.1. Bileşik 1g'nin ¹H NMR spektrumu



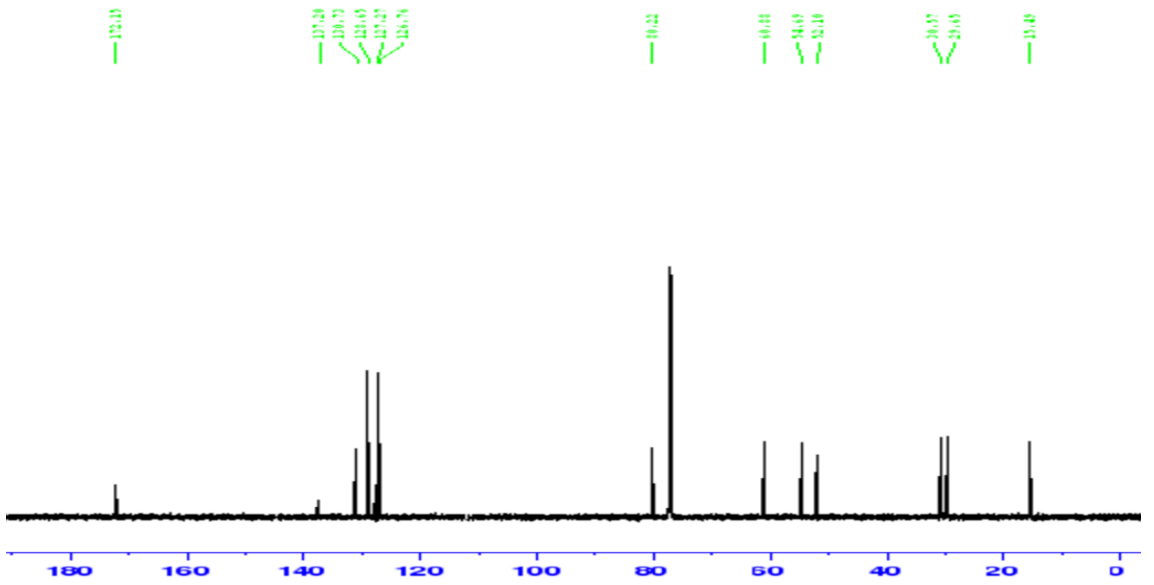
Ek 7.2. Bileşik 1g'nin ¹³C NMR spektrumu



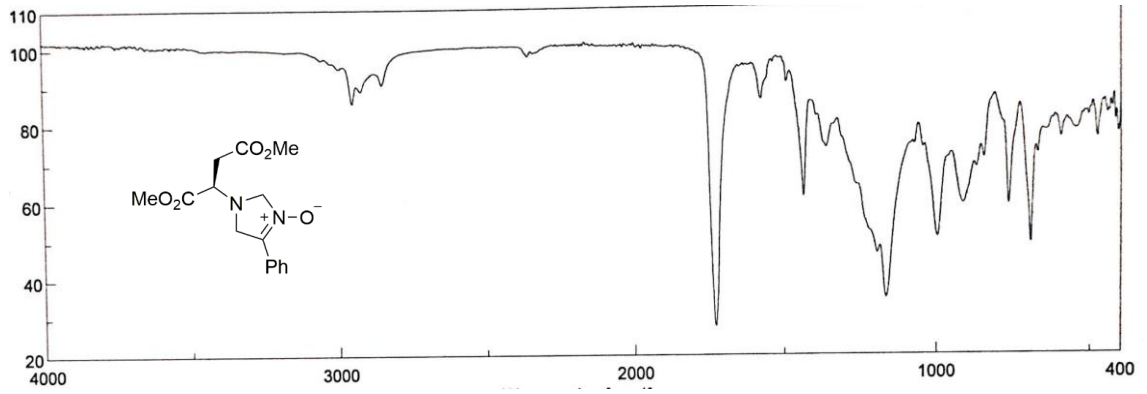
Ek 8. Bileşik 1h'in IR spektrumu



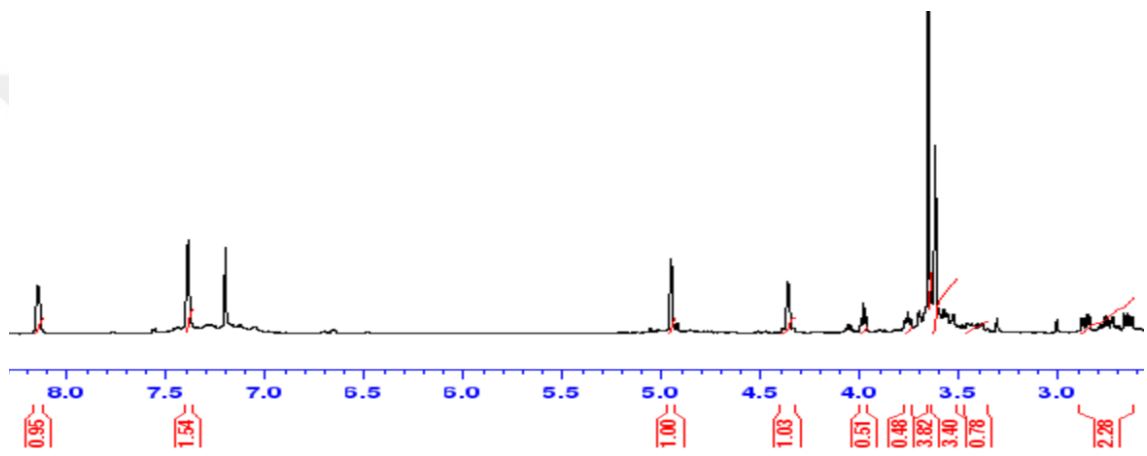
Ek 8.1. Bileşik 1h'in ^1H NMR spektrumu



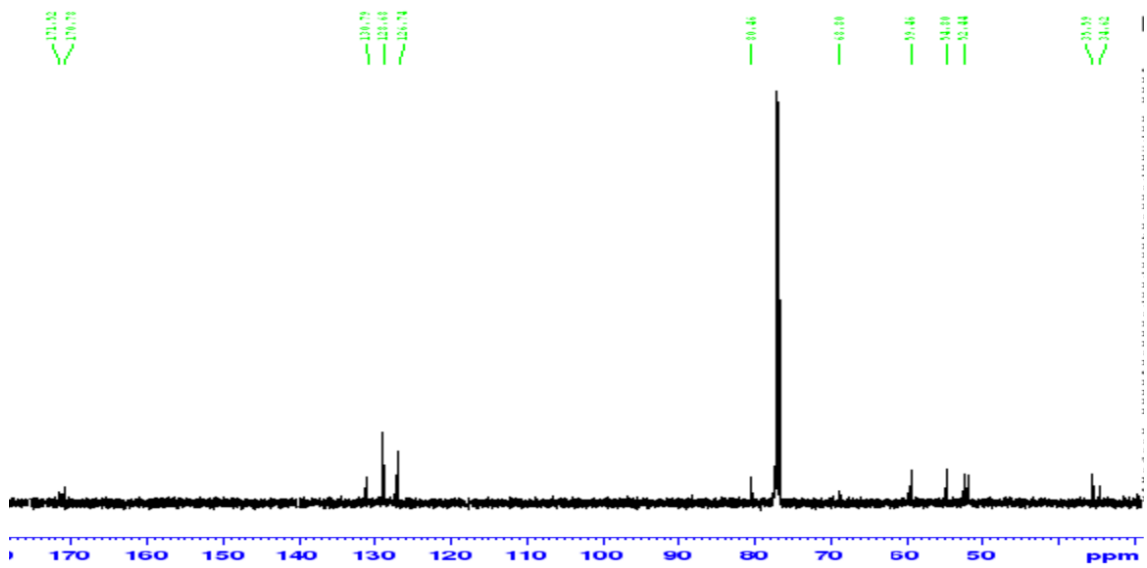
Ek 8.2. Bileşik 1h'in ^{13}C NMR spektrumu



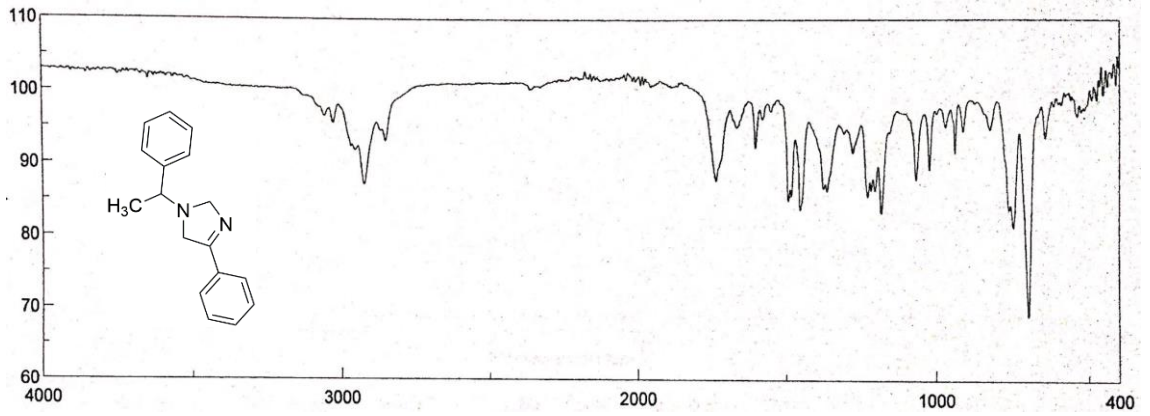
Ek 9. Bileşik 1i'in IR spektrumu



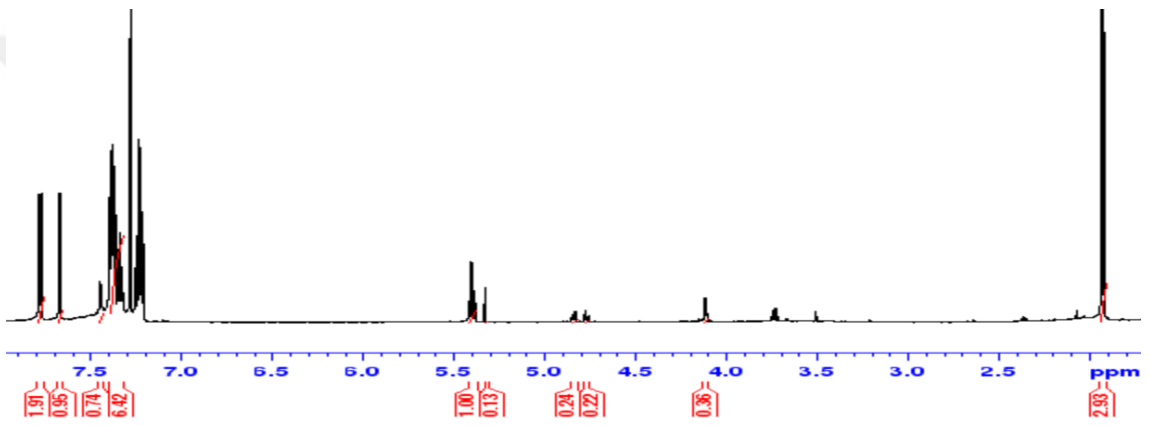
Ek 9.1. Bileşik 1i'in ^1H NMR spektrumu



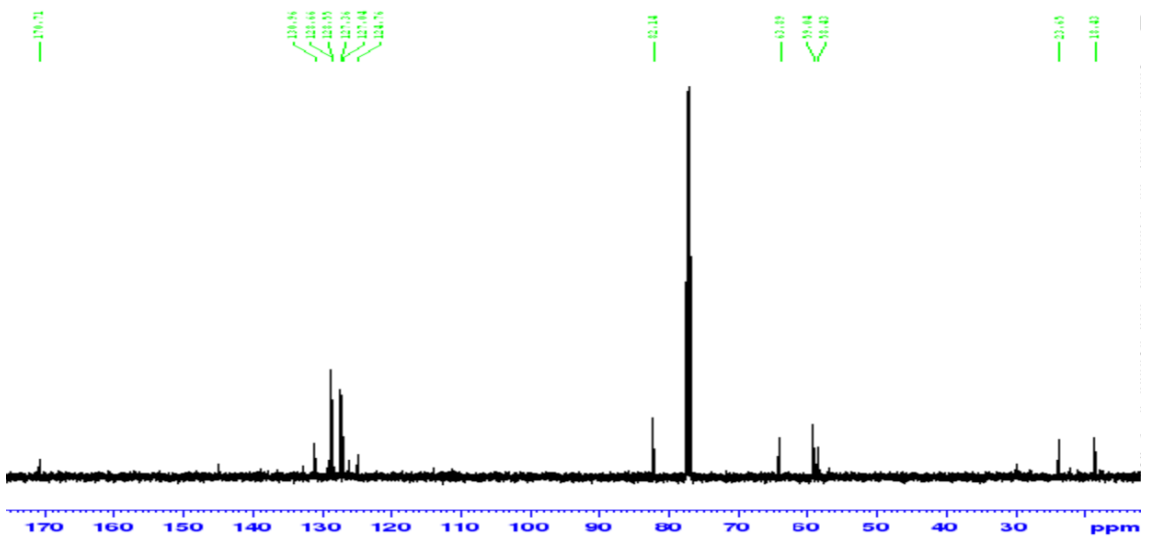
Ek 9.2. Bileşik 1i'in ^{13}C NMR spektrumu



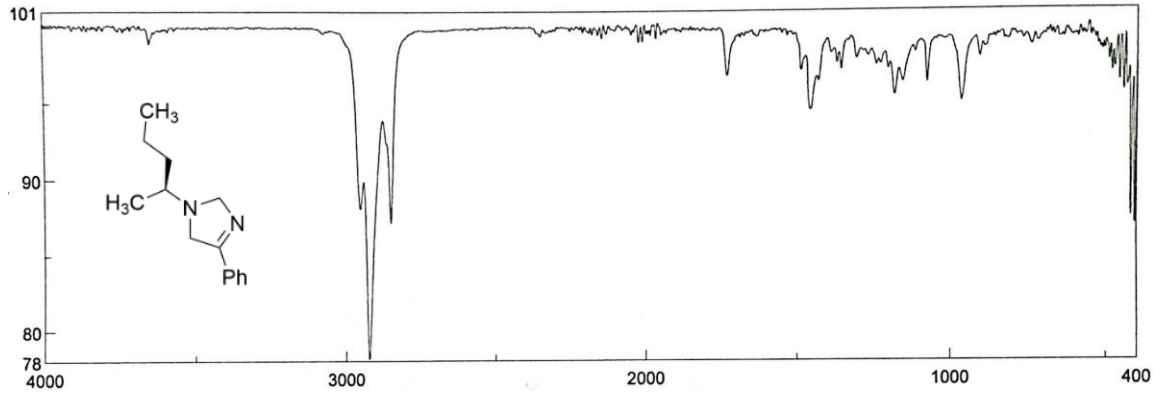
Ek 10. **Bileşik 2a**'nin IR spektrumu



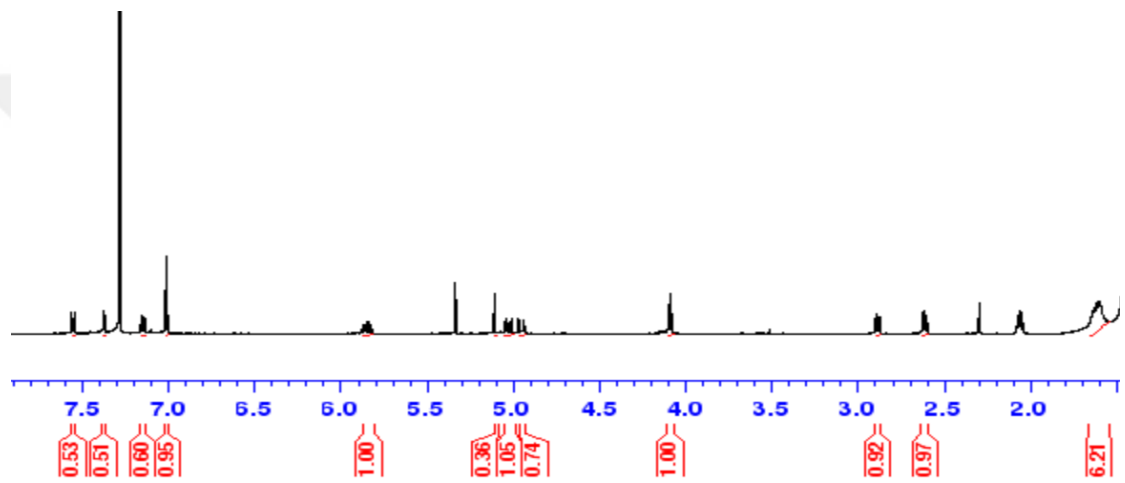
Ek 10.1. **Bileşik 2a**'nin ^1H NMR spektrumu



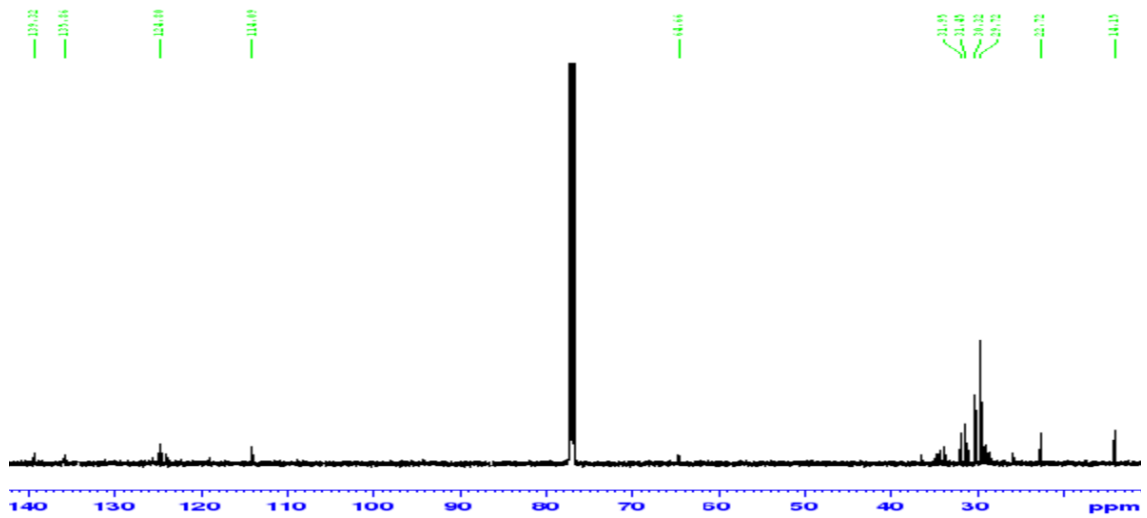
Ek 10.2. **Bileşik 2a**'nin ^{13}C NMR spektrumu



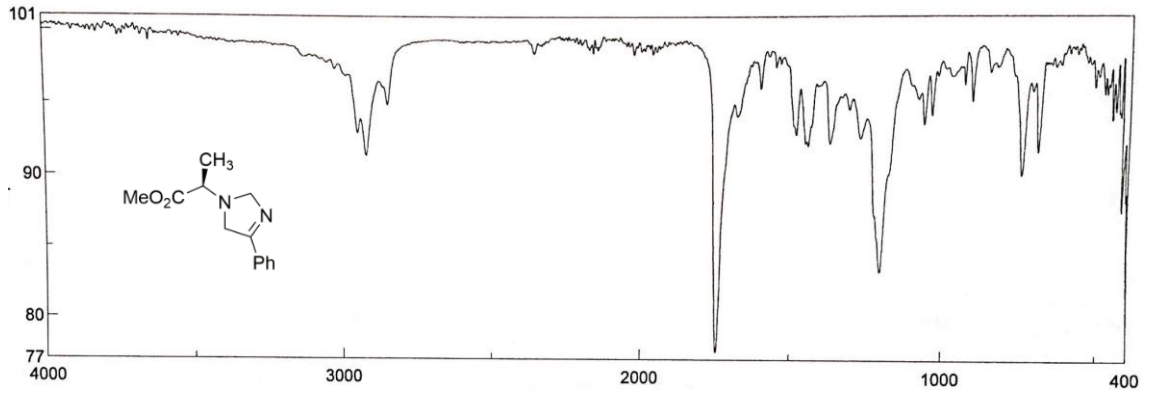
Ek 11. **Bileşik 2b**'nin IR spektrumu



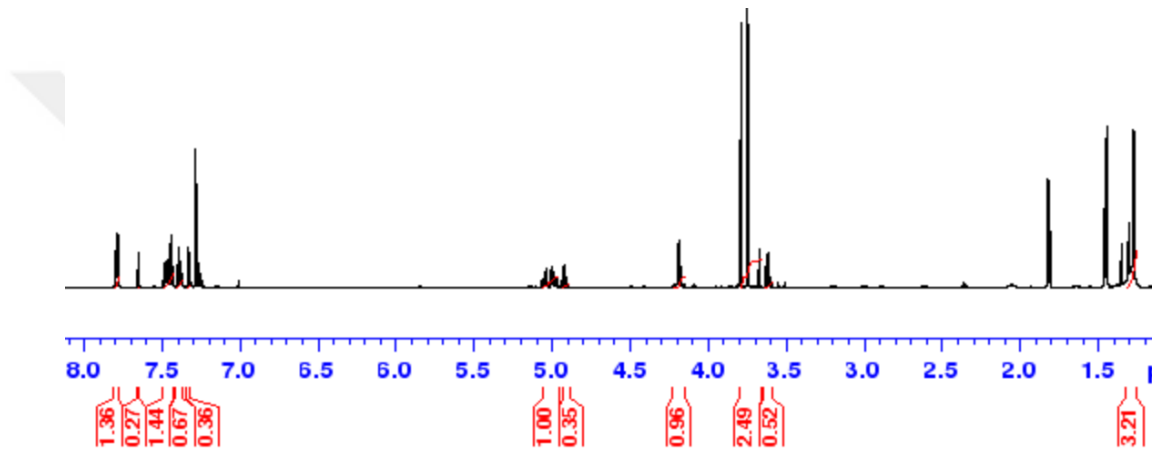
Ek 11.1. **Bileşik 2b**'nin ^1H NMR spektrumu



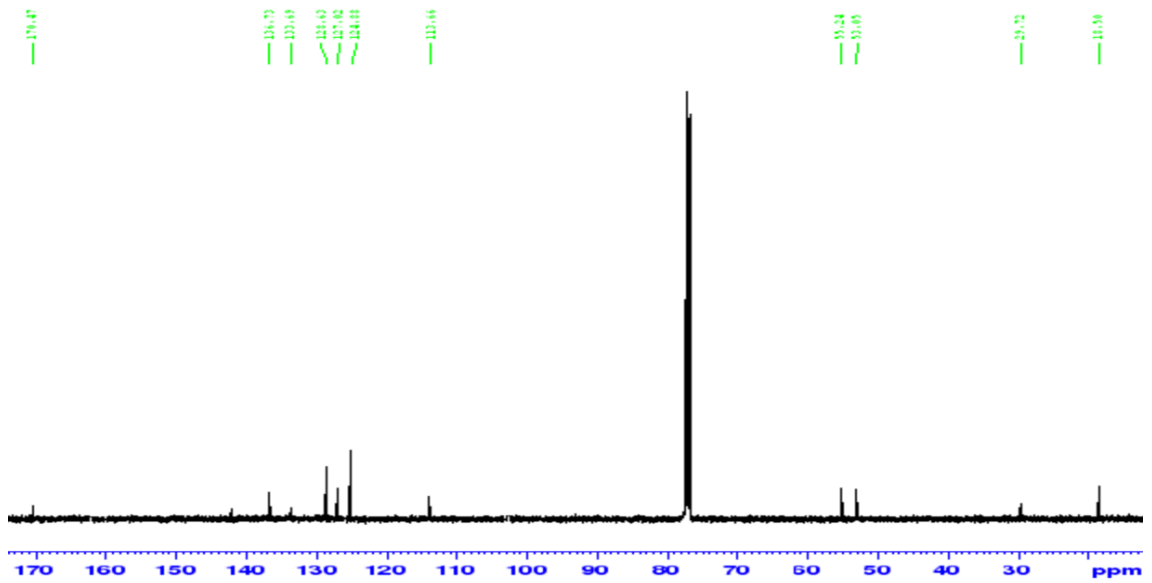
Ek 11.2. **Bileşik 2b**'nin ^{13}C NMR spektrumu



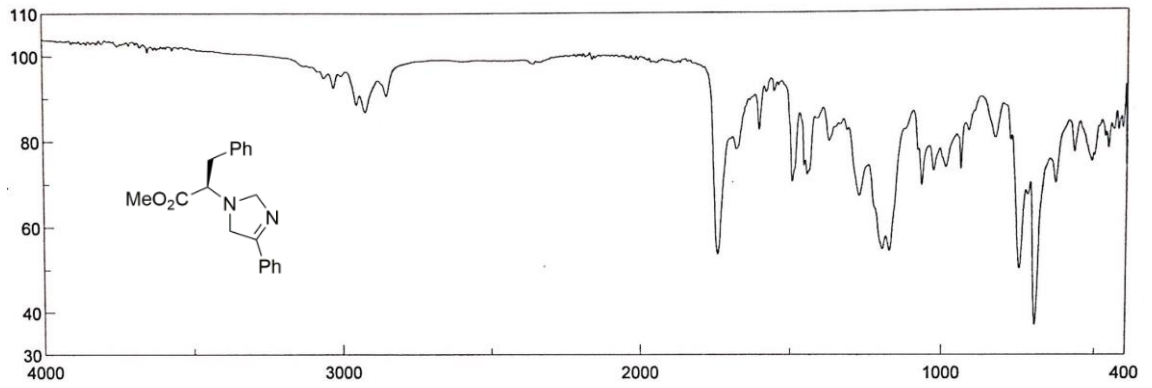
Ek 12. Bileşik 2c'nin IR spektrumu



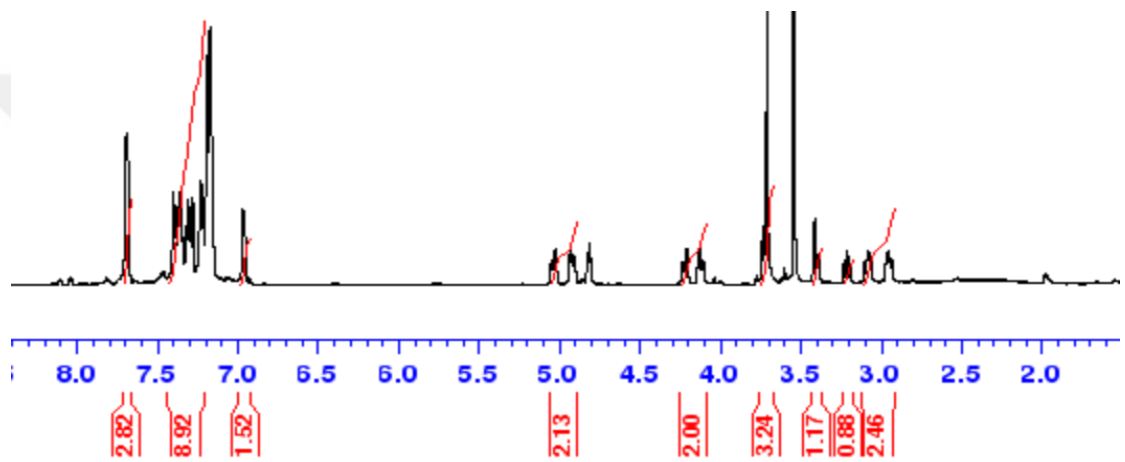
Ek 12.1. Bileşik 2c'nin ¹H NMR spektrumu



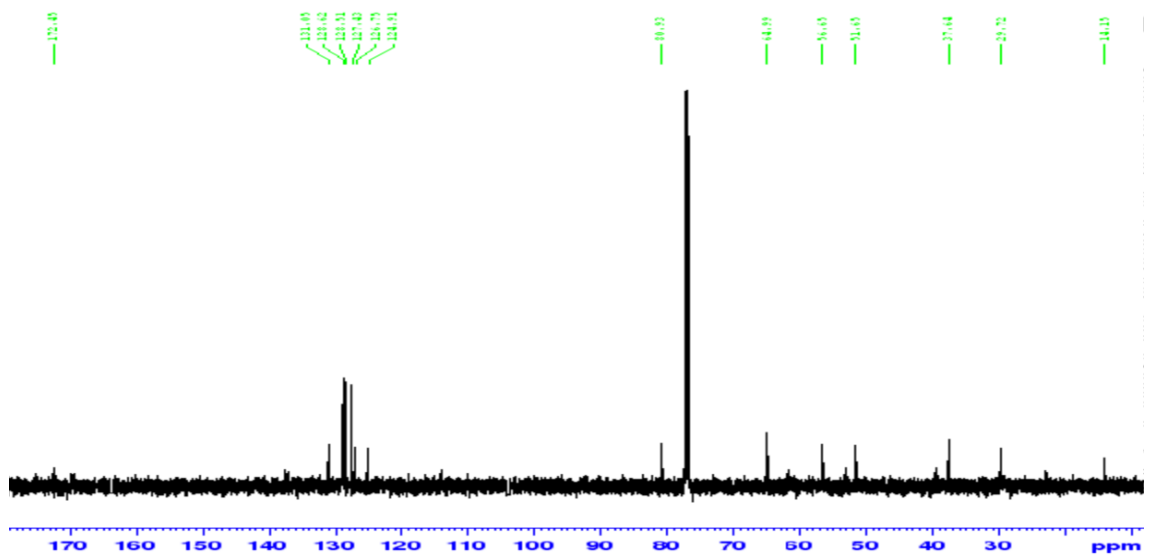
Ek 12.2. Bileşik 2c'nin ¹³C NMR spektrumu



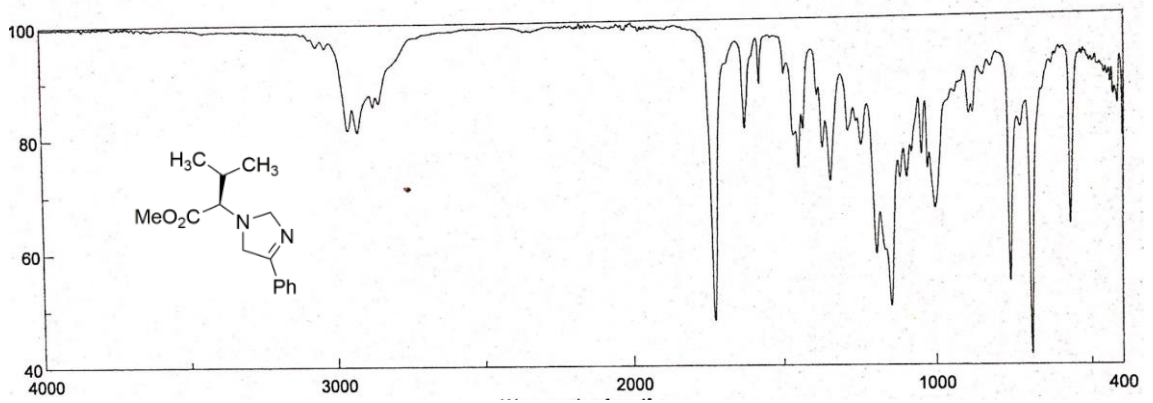
Ek 13. **Bileşik 2d**'nin IR spektrumu



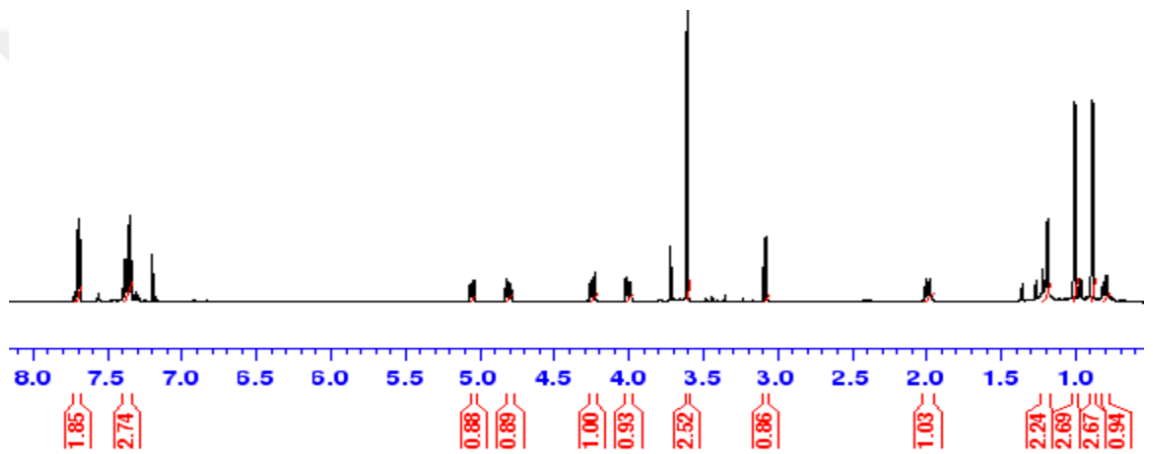
Ek 13.1. **Bileşik 2d**'nin ^1H NMR spektrumu



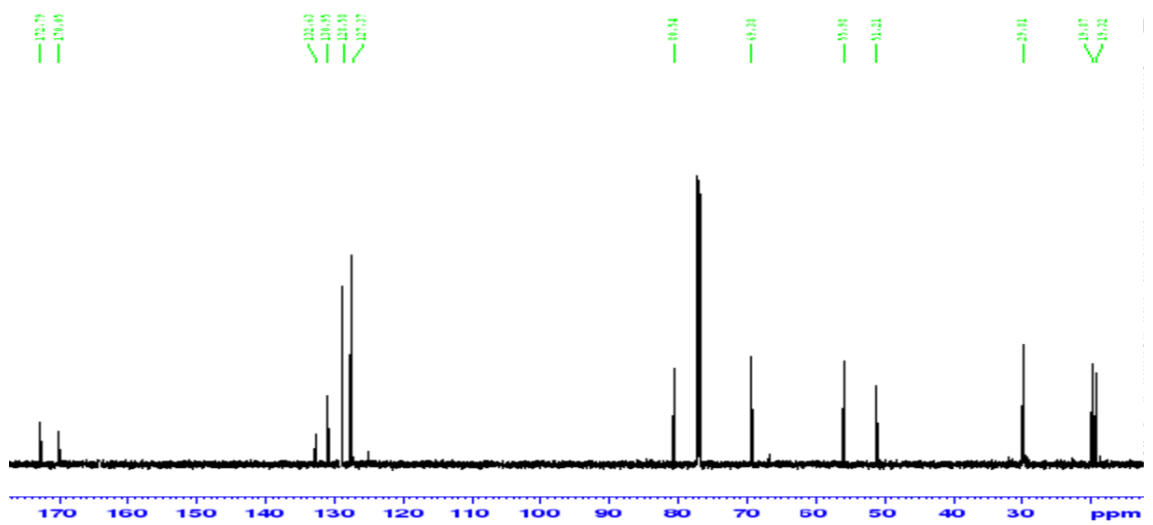
Ek 13.2. **Bileşik 2d**'nin ^{13}C NMR spektrumu



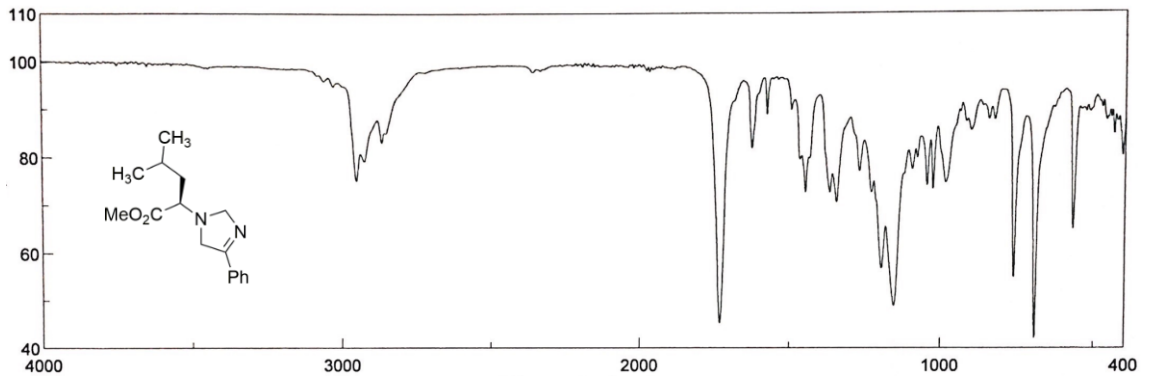
Ek 14. **Bileşik 2e**'nin IR spektrumu



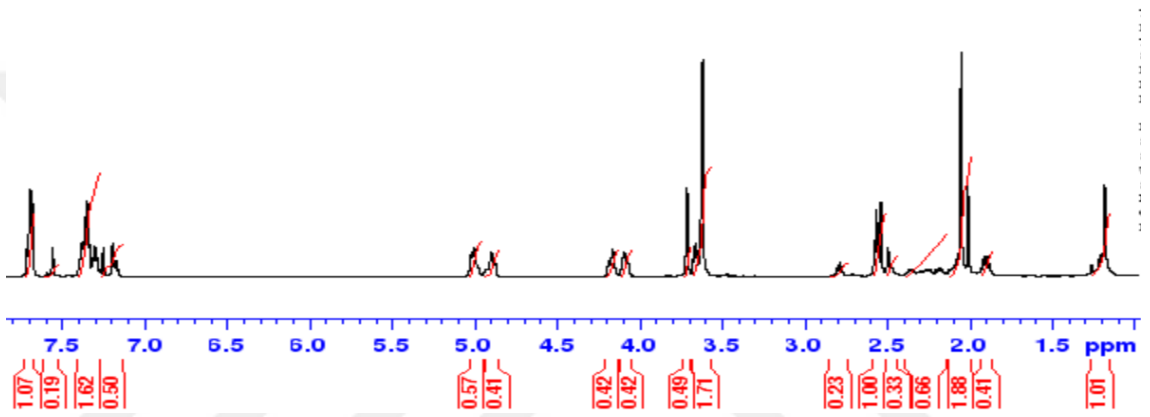
Ek 14.1. **Bileşik 2e**'nin ^1H NMR spektrumu



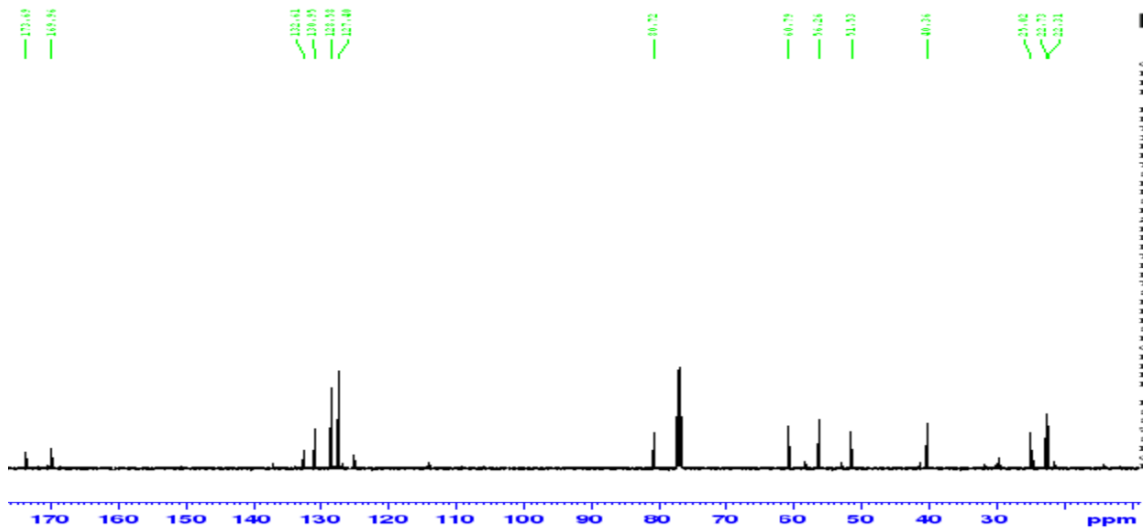
Ek 14.2. **Bileşik 2e**'nin ^{13}C NMR spektrumu



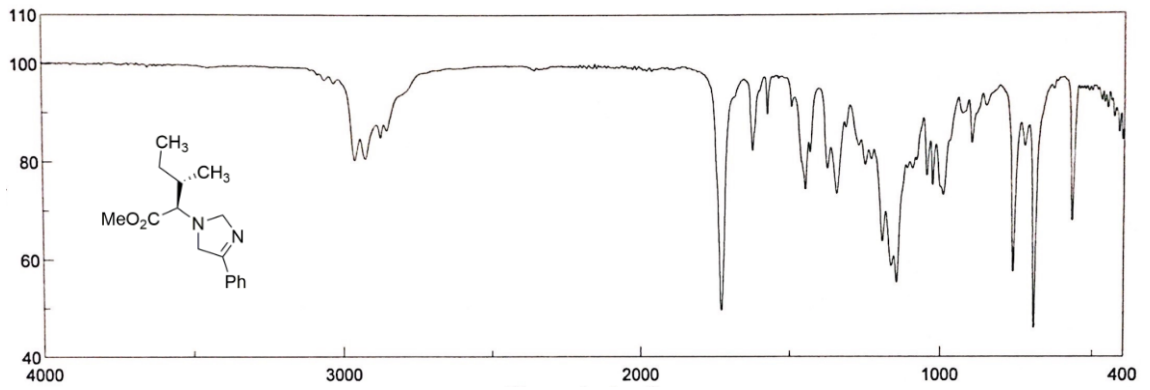
Ek 15. Bileşik 2f'nin IR spektrumu



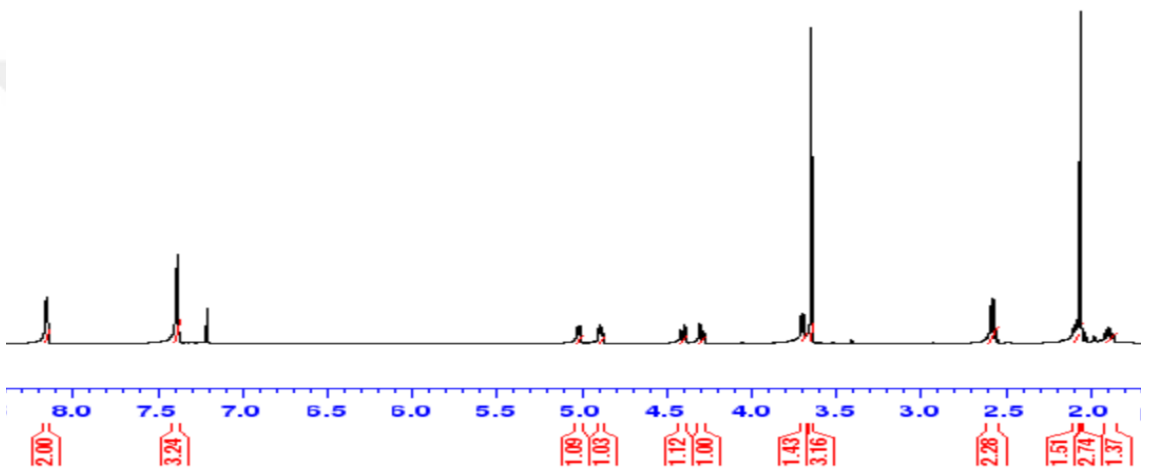
Ek 15.1. Bileşik 2f'nin ¹H NMR spektrumu



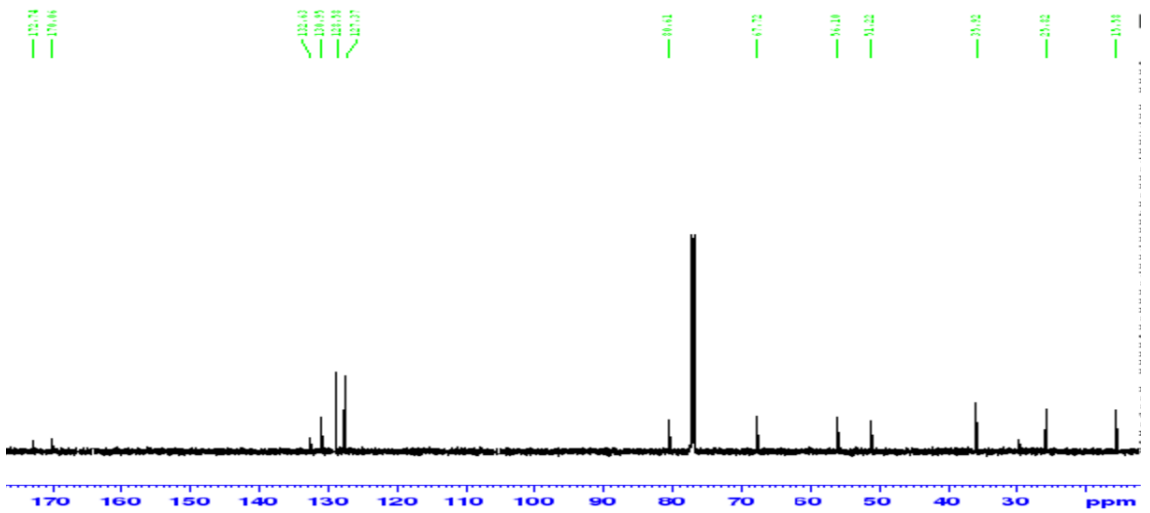
Ek 15.2. Bileşik 2f'nin ¹³C NMR spektrumu



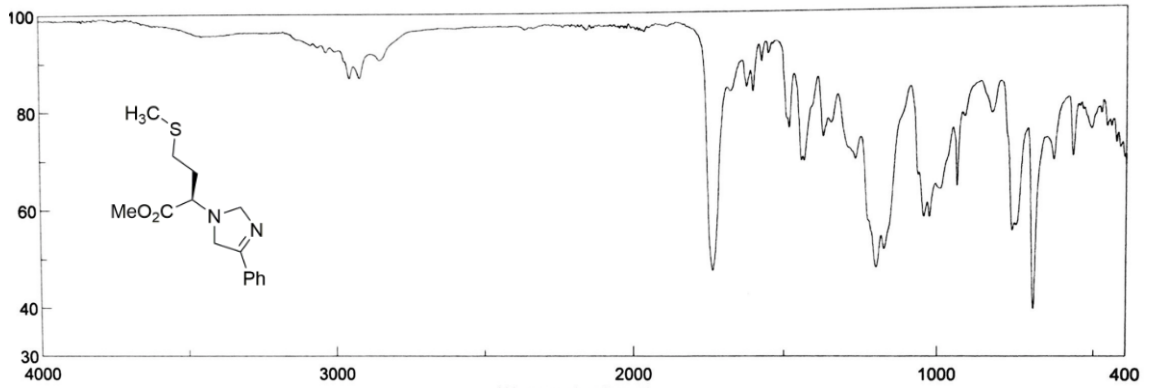
Ek 16. Bileşik 2g'nin IR spektrumu



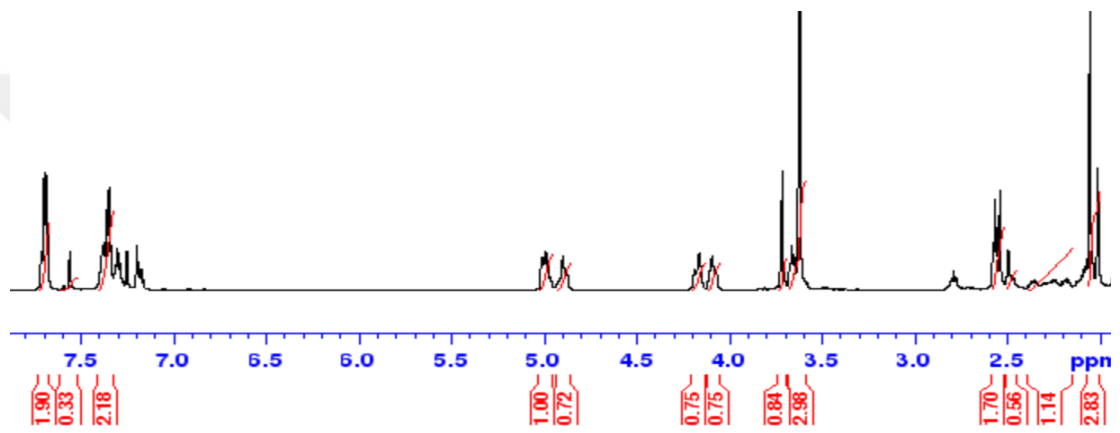
Ek 16.1. Bileşik 2g'nin ¹H NMR spektrumu



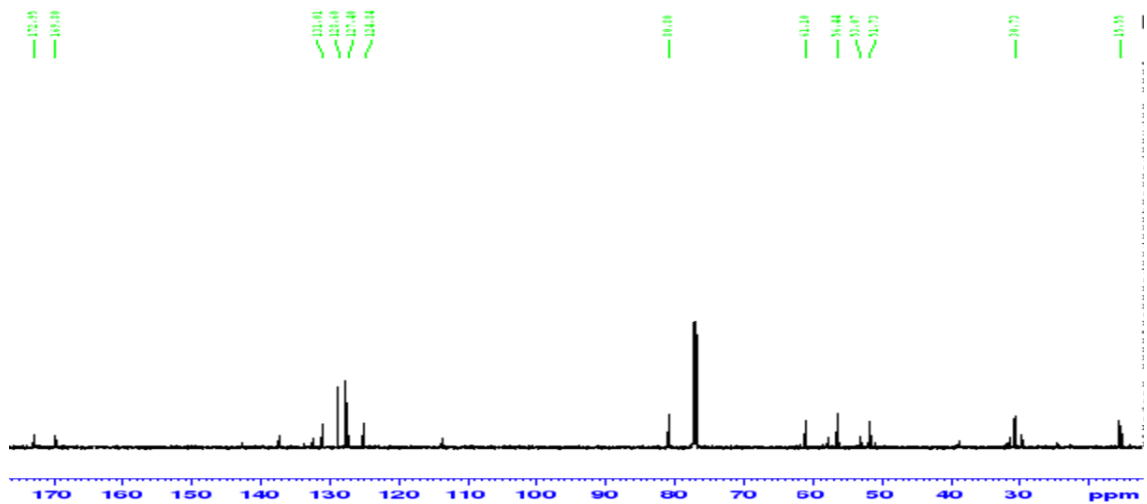
Ek 16.2. Bileşik 2g'nin ¹³C NMR spektrumu



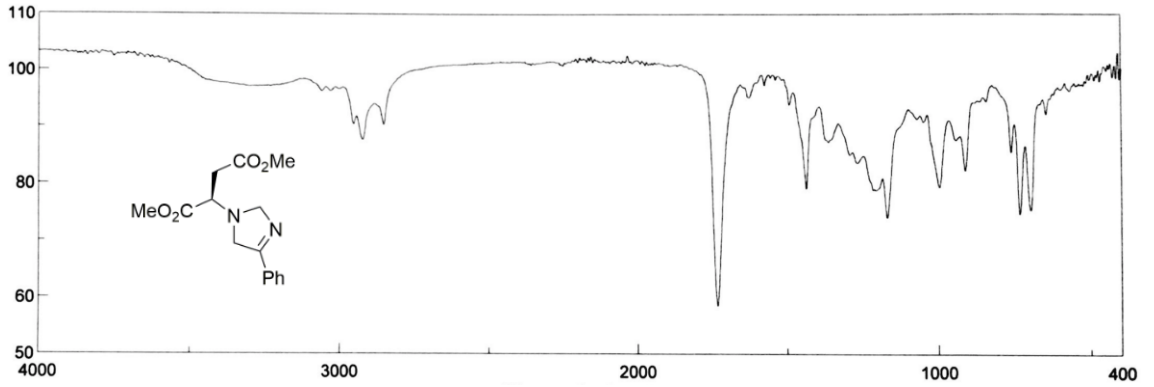
Ek 17. **Bileşik 2h**'in IR spektrumu



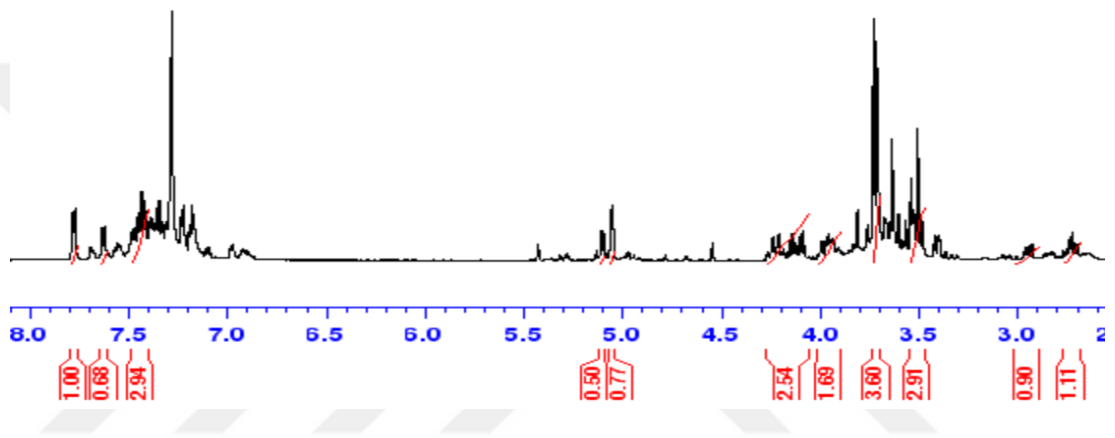
Ek 17.1. **Bileşik 2h**'in ^1H NMR spektrumu



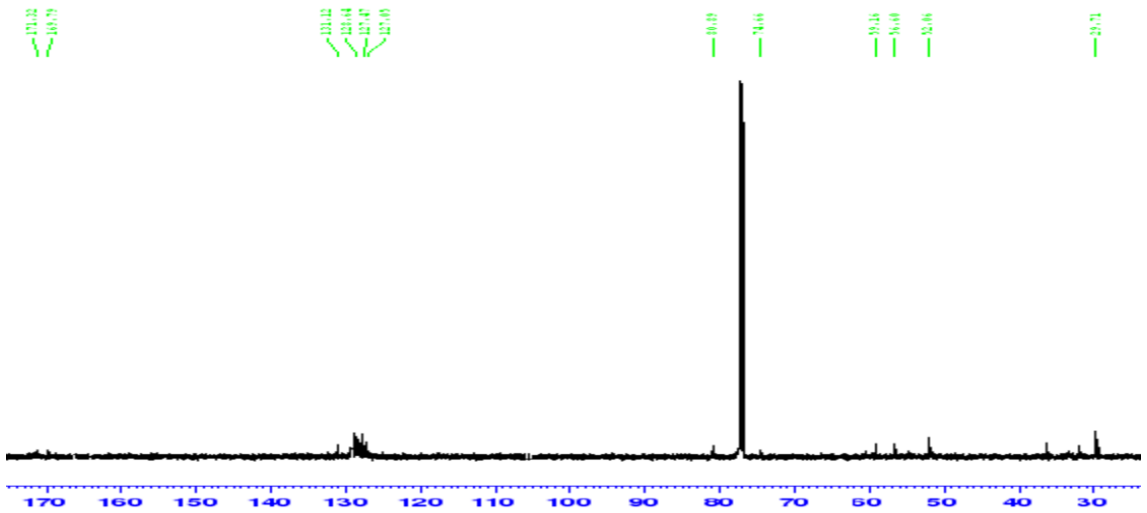
Ek 17.2. **Bileşik 2h**'in ^{13}C NMR spektrumu



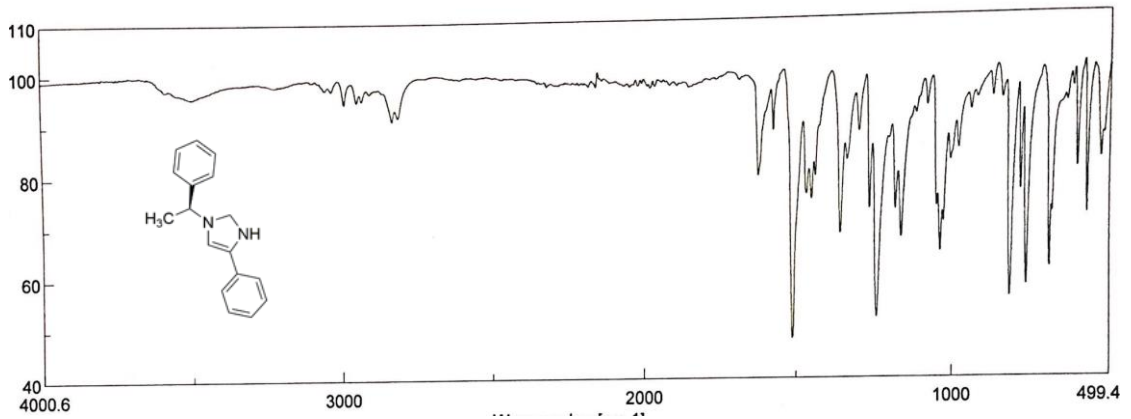
Ek 18. **Bileşik 2i**'nin IR spektrumu



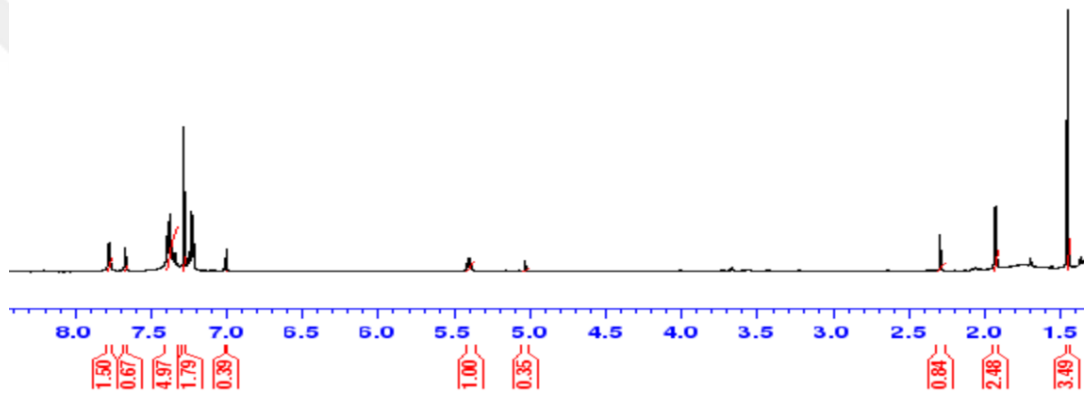
Ek 18.1. **Bileşik 2i**'nin ^1H NMR spektrumu



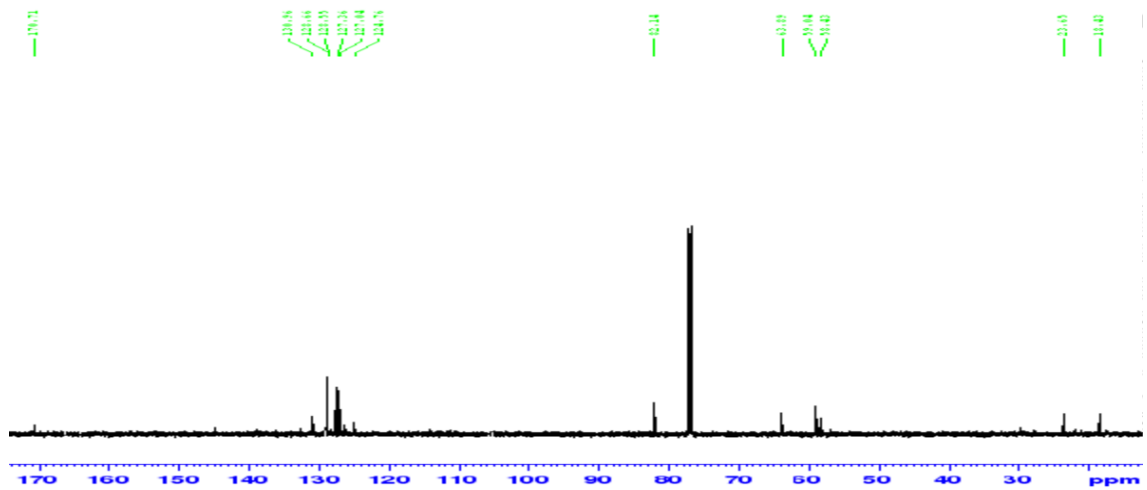
Ek 18.2. **Bileşik 2i**'nin ^{13}C NMR spektrumu



Ek 19. **Bileşik 4a**'nin IR spektrumu



Ek 19.1. **Bileşik 4a**'nin ^1H NMR spektrumu



Ek 19.2. **Bileşik 4a**'nin ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Arya KARGAR

Doğum Yeri : Afganistan

Doğum Yılı : 1991

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Genel Khadeja lisesi Afganistan 2009

Lisans : Kimya Mühendisi Jawzjan Üni. Afganistan 2013

Y. Lisans : Organik Kimya Uludağ Üniversitesi 2018

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

İletişim (e-posta) : arya.kargar1@gmail.com

Yayımları :

TEZ ONAYI

Arya KARGAR tarafından hazırlanan "KİRAL İMİDAZOLİDİN KATALİZÖRLERİN TASARIMI ve SENTEZİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği /oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: (Prof. Dr. Necdet COŞKUN)

İmza



Başkan: Prof. Dr. Necdet COŞKUN

İmza

U:Ü. Fen Fakültesi

Organik Kimya Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Mustafa TAVASLI

İmza

U:Ü. Fen Fakültesi

Organik Kimya Anabilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Oktay ASUTAY

İmza

N. K:Ü. Fen Fakültesi

Kimya Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım


Prof. Dr. Ali BAYRAM

Enstitü Müdürü

02/02/2018 (Tarih)



