Tek basamakta kiral C_2-simetriden C_1-simetriye geçiş: trans-(1R,2R)-siklohekzan-1,2-diamin'in Cu(I) katalizörlüğünde seçici mono heteroarilasyonu

Proje No: 113T011

Prof. Dr. Cihangir TANYELİ

Mayıs 2014

ANKARA

ÖNSÖZ

Tamamlanan projemizde toplam **11** adet özgün C_1-simetrik kiral Lewis bazik kataloforik birimli bifonksiyonel organokatalizör sentezlenmiştir. Sentezlenen organokatalizörlerin kiral iskeleti olarak literatürde yaygın olarak kullanılan ve geniş kullanım alanine sahip *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzadiamin bileşiği seçilmiştir. Bu bileşik C_2-simetrik özellik göstermekte ve yapısında iki adet eşit amin grubu bulunmaktadır. Sentetik tasarımlarımız sonucunda bu amin gruplarından bir tanesi seçici olarak çeşitli bromo substitute heteroaril birimleri ile fonksiyonlandırılmıştır. Bu amaç için grubumuzda daha önce bir örnek üzerinde geliştirdiğimiz bakır(I) kimyası kullanılmıştır. Bu yaklaşım literatürde ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilen tek basamakta seçici mono-*N*-piridilizasyon yöntemidir. Elde edilen tüm kiral organokatalizörler asit/baz tipi bifonksiyonel özelliğe dönüştürülebilmektedirler. Elde edilen tüm bileşiklerin yapılarının aydınlatılması tamamlanmıştır.

Uygulanan sentez yöntemi tek basamaklı olması nedeniyle atom ekonomik olarak tanımlanabilir ve ayrıca elde edilen ürünlerin stereoseçici tepkimelerde kullanılacak olması da "**Green Chemistry**" olarak bilinen ve kimya sektöründe çevre ile uyumu temel alan yaklaşım içerisinde yer almaktadır. Yapılan proje konusu kapsamında bir Yüksek Lisans öğrencisi tezini başarıyla tamamlayarak mezun olmuştur. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından desteklenmiş olan bu proje bursiyer öğrencinin akademik yaşamına ve araştırma grubumdaki bilimsel ilerlemeye çok önemli katkıda bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar Organik Kimya alanının yüksek etki faktörüne sahip dergilerinden birinde yayımlanmak üzere hazırlanmaktadır. Sonuç olarak ülke bilimine katkı sağlaması beklenen bu projenin tamamlanarak hayata geçirilmesine tam destek veren Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. Giriş 1

2. Genel Bilgiler 5

3. Gereç ve Yöntem 6

3.1. Kiral 2-aminoDMAP optimizasyon çalışmaları 6

3.2. C_1-Simetrik kiral Lewis bazik kataloforların bakır(I) kimyası ile direk sentez genel yöntemi..... 9

4. Bulgular ve tartışma 26

5. Sonuç 27

6. Referanslar 28

Tablo, Şema, Figür ve Şekil Listeleri

Tablo 1. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda çözücü etki çalışmaları

Tablo 2. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda katalizör yükleme çalışma sonuçları

Tablo 3. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda sıcaklık tarama sonuçları

Tablo 4. Özgün Lewis Bazik Kataloforlar

Şema 1. Çok basamaklı J. N. Johnston C_1-simetrik organokatalizör sentez şeması

Şema 2. Uyguladığımız tek basamaklı sentez şeması

Şema 3. Projede uygulanan genel sentez yöntemi

Şema 4. Kiral 2-aminoDMAP tek basamak sentez çalışması

Figür 1. Sentezlenen C_1-Simetrik kiral organokatalizör yapılar

Figür 2. Tek basamak seçici heteroarilasyon tepkime mekanizma önerisi

Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 3. 2 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4. 2 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 5. 3 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 6. 3 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 7. 4 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 8. 4 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 9. 5 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 10. 5 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 11. 6 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 12. 6 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 13. 7 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 14. 7 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 15. 8 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 16. 8 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 17. 9 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 18. 9 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 19. 10 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 20. 10 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 21. Johnston C_1-simetrik bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 22. Johnston C_1-simetrik bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

ÖZET

Özellikle ilaç endüstrisinde optikçe saf aktif bileşik sentezleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Asimetrik sentez olarak sınıflandırılan bu önemli yaklaşım genellikle kiral havuz, geçiş metalli kiral ligand uygulamaları, biyokatalizör kullanımları ve kiral yardımcı grup kullanımları gibi farklı stratejilerle gerçekleştirilmektedir. Son on yıldan bu yana asimetrik sentez alanında yeni bir yaklaşım olan organokatalizörler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tip katalizörler genellikle küçük organik bileşikleri içermekte ve tepkimeler tamamen "metal-free" ortamda gerçekleştirilmektedir. Endüstri ve temel bilim araştırmalarında hedeflenen ürünlerin ve uygulanan metodların çevreye zarar veren özelliklerinin olabildiğince azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması olarak gündeme gelen çevreye duyarlı "Green Chemistry" yaklaşımı, organokatalizörler ile yapılan asimetrik sentez çalışmaları ile tam bir örtüşme göstermektedir. Tamamladığımız proje bu yaklaşım çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

Literatürde mevcut tüm kiral katalizörler incelendiğinde, en yaygın kullanılan kiral ana iskeletin trans-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin olduğu görülmektedir. Kiral organokatalizör özelinde ise; bu kiral iskelete sahip C_1-simetrik bisamidin (BAM) tipi yapıların C_2-simetrik bisamidin (BAM) analoglarına göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmektedir. Kiral C_1-simetrik trans-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin organokatalizör iskeletlerinin sentezleri literatürde çok basamaklı koruma stratejili ve paladyum kimyası (pahalı, çabuk bozunabilen ligand gereksinimi) ile yapılmaktadır. Sonuçlanan projenin temelini, bu sorunu ortadan kaldırmaya yönelik Cu(I) kimyası oluşturmaktadır. Bu yöntem ile tek basamakta kiral C_2-simetrik trans-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin bileşiğine çeşitli azot içeren heteroaril gruplarının seçici olarak tek bir amin fonksiyonuna takılması başarılmıştır. Bu yöntem ile kiral C_2-simetrik bileşiğin daha yüksek aktivite gösterdiği ispatlanan kiral C_1-simetrik amidin yapılara dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. Proje sırasında toplam 10 adet özgün kiral organokatalizör sentezi yapılmıştır. Bu yapıların tümü, serbest amin fonksiyonuna üre, tiyoüre ve farklı heteroaril grupları takılarak bifonksiyonel organokatalizörlere dönüştürülme potansiyeline sahiptir. Bu sentezlere ilave olarak, literatürde organokatalitik aktivitesi çok iyi bilinen, Johnston ve grubu tarafından çok basamaklı koruma stratejisi ve paladyum kimyası ile düşük verimle elde edilen kiral C_1-simetrik bileşiğin sentezinin tek basamakta sentezi gerçekleştirimiştir. Kullanılması planlanan azot içerikli heteroaril halojenürlerin ticari olarak temin edilemeyenleri, literatür metodları ile sentezlenmiştir. Tek basamakta gerçekleştirilen bu sentez yöntemi için gerekli tüm optimizasyon çalışmaları (Cu(I) kaynakları, çeşitli bazlar, çözücüler, sıcaklık parametreleri v.b.) yapılarak en uygun koşullar tespit edilmiştir. Bu sonuçların özellikle organokatalizör alanında önemli etki yaratması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kiral C_2-simetri, kiral C_1-simetri, organokatalizör, Cu(I) kimyası, bifonksiyonel

ABSTRACT

The synthesis of optically pure bioactive compounds looms large particularly in the pharmaceutical industry. This approach classified mainly under asymmetric synthesis, is fulfilled generally by applying different strategies such as chiral pool, transition metal catalysis, biocatalysis and chiral auxiliaries. A new approach in the area of asymmetric synthesis called “Organocatalysis” has begun to evolve in the last decade. This type of catalysis is performed under “metal-free” conditions with organocatalysts which are pure small organic molecules. The use of organocatalysts in asymmetric synthesis overlaps with the “Green Chemistry” approach that targets environmentally friendly chemical applications both in industrial and academic researches. This project was fulfilled around this approach.

Literature survey on the field of chiral catalysts shows that the most widely used chiral backbone is *trans*-(1*R*,2*R*)-cyclohexan-1,2-diamin. In particular in the field of chiral organocatalyst, chiral C_1-symmetrical bisamidine (BAM) type structures show higher catalytic activity than the C_2-symmetrical analogous. Chiral C_1-symmetrical *trans*-(1*R*,2*R*)-cyclohexan-1,2-diamin organocatalyst backbone synthesis has been done *via* multistep protecting group strategy and palladium chemistry (expensive, required air sensitive ligands). Our completed project comprises Cu(I) chemistry to abrogate this synthetic problem. With this approach, we achieved to anchor various nitrogen containing heteroaryl units selectively to C_2-symmetrical *trans*-(1*R*,2*R*)-cyclohexan-1,2-diamin in a **single step**. We succeeded to transform C_2-symmetrical one into C_1-symmetrical amidine structures having better activity. In the project, it has been synthesized **10** novel chiral organocatalysts or as precursors. All have a potential to be transformed into bifunctional organocatalysts by anchoring urea, thiourea and different heteroaryl units. In addition to these, we synthesized the organocatalyst system known in the literature and synthesized by Johnston *et.al. via* multistep protecting group strategy with palladium chemistry, in a single step. Commercially unavailable heteroaryl halides were synthesized by us using literature procedures. Optimization studies (Cu(I) source, bases, solvents, temperature, etc..) of this single step method have been done to find out the best conditions. The results obtained can show high impact in particular in the field of organocatalysis.

Keywords: Chiral C_2-symmetry, Chiral C_1-symmetry, Organocatalyst, Cu(I) chemistry, Bifunctional

1. Giriş

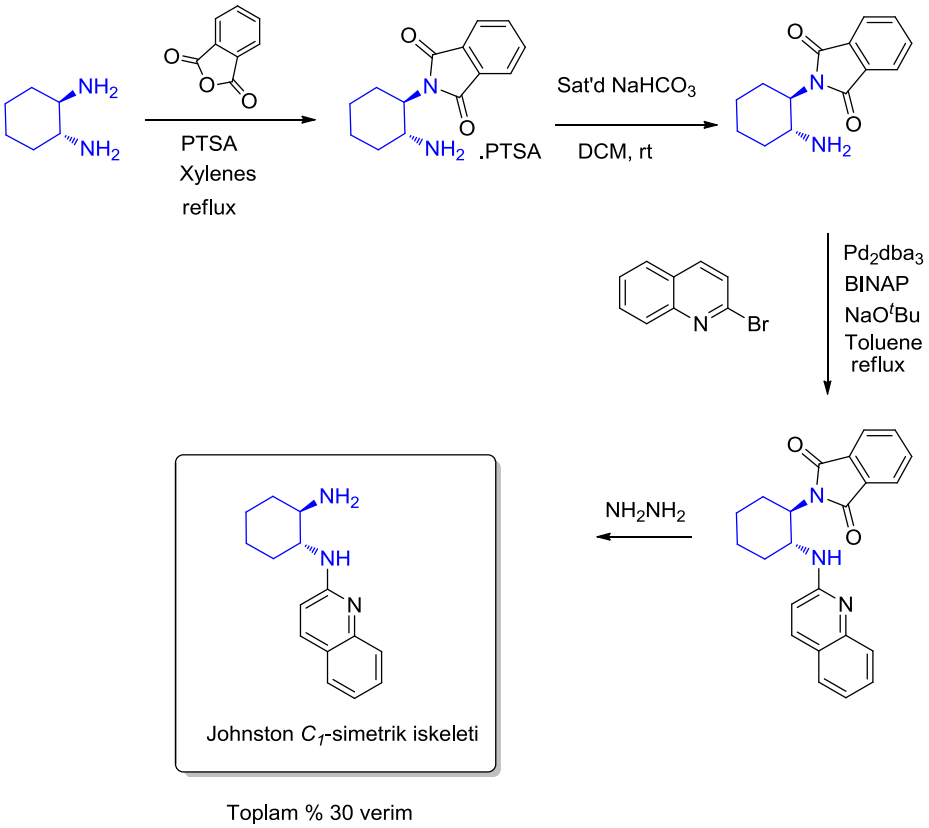
Daha önce desteklenen ve başarıyla tamamlanan **108T072** ve **110T870** nolu projelerimizde olduğu gibi, tamamladığımız bu projenin de "Green Chemistry" olarak adlandırılan kimyasal anlayışı temel alması sebebiyle, bu yaklaşım hakkında kısa ve genel bir bilginin benzer şekilde verilmesi düşünülmüştür. Bu yaklaşım 20 yıl önce ortaya atıldığında, en temel özelliği olarak kimyasal tepkimelerde hedeflenen ürünlerin ve uygulanan metodların çevreye zarar veren özelliklerinin olabildiğince azaltılması ya da tamamen ortadan kaldırılması olarak gündeme getirilmiştir.[1] Bu yaklaşım ilk ortaya konulduğunda daha çok endüstriyel üretimler düşünülmüş, ancak daha sonrasında akademik çalışmalarda da uygulanması gerekliliği üzerinde hassasiyetle durulmuştur. Bu konuda en büyük destek Nobel ödüllü kimyacı Ryoji Noyori'den gelmiş ve çalışmalarında süperkritik karbon dioksit'i çevreye zarar vermeyen çözücü olarak, sulu hidrojen peroksiti diğer metal içerikli yükseltgeyicilere alternatif olarak ve hidrojen gazını da asimetrik sentezlerde kullanmıştır.[2] Daha sonra bu yaklaşım Anastas[3-7] tarafından 12 temel kuralı kapsayacak şekilde formüle edilmiştir. "Green Chemistry" etkili bir şekilde başlangıç maddelerinin kullanılmasını, atıkların olabildiğince az olmasını, zehirli ve zararlı çözücülerin, reaktiflerin kullanılmamasını kapsamaktadır. Bu yaklaşımın gelişmesinde çok önemli rol üstlenen R. A. Sheldon[8] E faktörü kavramını ortaya atmıştır. E faktörü tanım olarak atıkların kütle miktarının hedeflenen ürünün kütlesine oranı olarak tanımlanmaktadır.[8,9-13] Yüksek E faktörü yüksek oranda atık anlamına gelmekte ve çevre üzerinde negatif bir etki yaratmaktadır. İdeal E faktörünün 0 olması gerekmektedir.

Stokiyometrik oranda reaktif yerine katalizör kullanılması da çevreye daha az zarar veren önemli bir faktördür. Stokiyometrik oranda reaktif sadece bir kez kullanılırken, katalizör kullanıldığında ise aktivitesi düşmediği sürece defalarca kullanılması mümkün olabilmektedir.

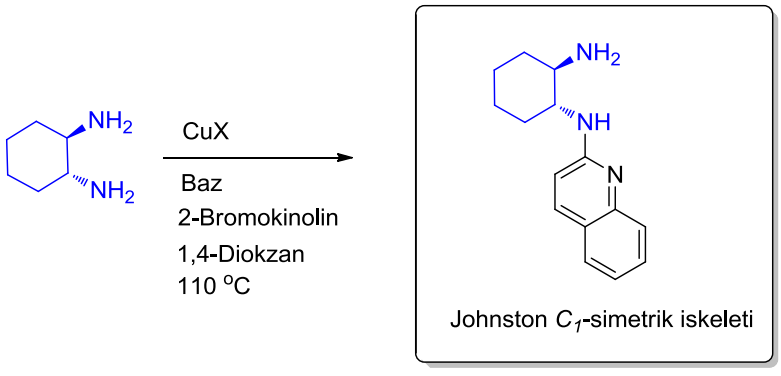
"Green Chemistry" yaklaşımı içerisinde en önemli parametrelerden birisi olan "atıkların en düşük seviyeye indirilmesi" özelliği, biyoaktif ürünlerin enantiyomer saflıklarını doğrudan içermektedir.[14] Kiral bir molekül biyolojik aktivite gösteriyor ise, bilindiği gibi bu özellik genellikle tek bir enantiyomerinden kaynaklanmakta, diğer enantiyomer ise istenilen özelliği çoğunlukla göstermemektedir. Bununda ötesinde, biyoaktivite göstermeyen enantiyomer bazı durumlarda toksik yan etkilere sebep olabilmektedir. Bunun en çarpıcı örneği olarak, 1960'larda yaşanan Talidomid adlı ilacın sebep olduğu trajik bebek doğumları gösterilebilir. Toksik etki olmasa dahi, istenilen doza ulaşılabilmesi için iki kat ilaç yüklemesi ya da istenmeyen enantiyomerinde sentezlenmesi gerekmektedir. Daha net bir tanımla, aktivite göstermeyen enantiyomer, bu yaklaşım çerçevesinde bir atık olarak karşımıza çıkmaktadır. Son 20 yılda, kiral ilaçların sentezlerinde saf ve biyoaktif özellik gösteren enantiyomerin seçici olarak sentezlenmesi eğilimi ağırlık kazanmıştır. Bu alanda, ekonomik ve çevre faktörleri göz önüne alındığında, katalitik metodlar yaygın kullanıma sahip olmuşlardır. Son 15 yılda artan oranda enantiyoseçici katalizörler yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu katalizörler içerisinde kiral metal kompleksleri, enzimler ve özellikle son on yılda organokatalizörler yeralmaktadır.[15] Bu yaklaşımın günümüzdeki öneminin bir diğer göstergesi olarak, enantiyoseçici katalizörler üzerine yaptıkları önemli çalışmalar sonucunda 2001 yılında Nobel ödülü kazanan Knowles, Noyori ve Sharpless'in çalışmaları gösterilebilir. Noyori kendi alanı olan asimetrik hidrojenasyon çalışmasının ideal bir "Green Chemistry" çalışması

olduğunu vurgulamaktadır.[16] Uzun yıllar boyunca asimetrik bir bileşiğin her iki enantiyomerini saf olarak elde etmenin tek yolunun kiral geçiş metali kompleksleri (katalizör) olabileceğine dair yaygın bir dogmatik görüş hüküm sürmüştür. Bu düşüncenin nedeni bir enzimin sadece tek bir enantiyomeri üretebileceği idi. Ancak bu dogmatik yaklaşım; yakın zamanlarda biyokatalizör alanında elde edilen ilerlemelerle ve enzimlerin seçici mutasyon veya çeşitli metotlarla yapısında oluşturulan değişimler sayesinde artık kırılmaya da başlanmıştır.[15,16] Günümüzde endüstriyel ölçekte gerçekleştirilen asimetrik kataliz uygulamaları enzimlerin geçiş metali kompleksleriyle başa baş yarıştıklarını göstermektedir.[17] Yüzyılın başında, bu iki uzak uç arasında enantiyomerce saf bileşiklerin eldesi için üçüncü bir asimetrik kataliz alanı olarak "**Organokataliz"** doğmuştur. Daha önceleri "**Metal-free**" kataliz adıyla anılan yaklaşık 40 yıllık bu serüvenin adını Macmillan "**Organokataliz**" olarak 1998'de güncellemiştir ve şu an dünya genelinde bu alan için kullanılan en yaygın isimdir.[15] Organokataliz terimi; yapıca basit, saf organik (genellikle C, H, O, N, S, P elementlerinden oluşan) bileşiklerin (**organokatalizör**) katalitik miktarda (sabstokiyometrik) kullanımıyla kimyasal reaksiyonların hızını arttırması olarak tanımlanmaktadır.[15,18] Organokatalizörlerin genellikle dayanıklı, ucuz, kolay bulunabilir ve toksik olmayan yapılara sahip olmaları ve her iki enantiyomerinin de zengin olarak elde edilebilmesi nedeniyle, 2000'li yılların başından bu yana bu alanda oldukça hızlı ve etkileyici gelişmeler elde edilmiştir. Organokatalizörlerin bir diğer önemli avantajı da oksijen ve nemle yapısal bozulmaya uğramamalarıdır.[15]

Yukarıda özetlemeye çalıştığım "Green Chemistry" kavramı ya da yaklaşımı, yapmış olduğum akademik çalışmalarımda 1995 yılından beri olabildiğince yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Tamamladığımız projede tasarlanan sentez yöntemi ve bunun sonucunda ulaşılan hedefler tamamen bu yaklaşımı içermektedir. Literatürde mevcut çok basamaklı sentez yöntemlerine alternatif tek basamaklı yöntem tasarımı, pahalı ve bozunmaya açık Pd yöntemi yerine Cu (I) kullanılması (ucuz, kolay temin edilebilen ve sentez koşulları Pd kimyasına göre rahat oluşturulan), asimetrik kataliz alanının önemli bir dalı olan özgün kiral C_1-simetrik organokatalizörlerin (her biri potansiyel organokatalizör özelliğe sahiptir) sentezlenmeleri, proje konusunun kapsadığı önemli alanları net bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu düşüncemizi daha net ortaya koyabilmek adına, literatürde organokatalizör alanında çok önemli bir yeri olan J. N. Johnston C_1-simetrik organokatalizör sentezinde uyguladıkları çok basamaklı düşük verimli sentez şeması (Şema 1) ve bizim uyguladığımız alternatif yöntem şeması (Şema 2) bilgileriniz sunulmaktadır.

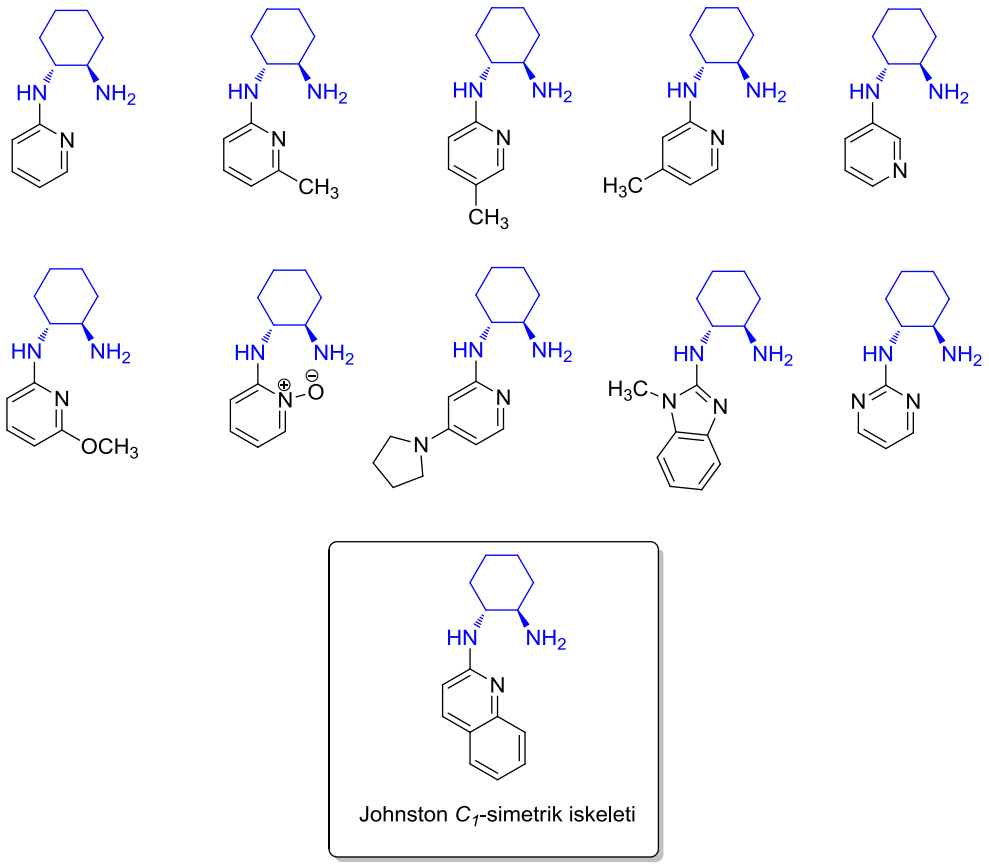


Şema 1. Çok basamaklı J. N. Johnston C_1-simetrik organokatalizör sentez şeması



Şema 2. Uyguladığımız tek basamaklı sentez şeması

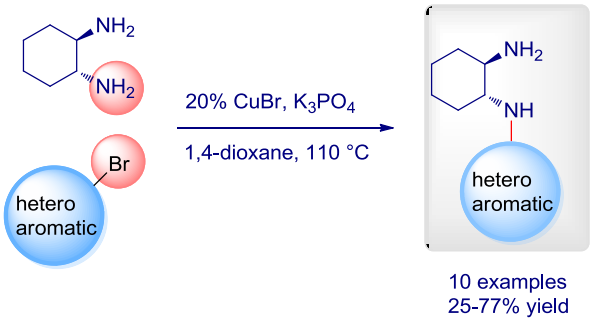
Projemizde sentezi başarıyla gerçekleştirilen C_1-simetrik kiral organokatalizörlerin yapıları Figür 1. de gösterilmektedir.



Figür 1. Sentezlenen C_1-Simetrik kiral organokatalizör yapılar

2. Genel Bilgiler

Yukarıda genel hatlarıyla belirtilen projemizin uygulama aşamasında hangi metodların kullanıldığı ve bu metodların "Green Chemistry" ana yaklaşımı içerisinde yer alıp almadığı hakkındaki bilgiler aşağıda verilmektedir. Projenin kapsamı iki ana kısımdan oluşmaktadır. Projenin ilk kısmında, grubumuzda daha önce gerçekleştirilen *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin'in eş reaktiviteye sahip iki primer amin gruplarından bir tanesini seçici olarak 2-haloDMAP ile Cu (I) katalizörleri kullanılarak 2-aminoDMAP grubuna dönüştürme temelinde yaptığımız optimizasyon çalışmaları yer almaktadır. İkinci kısmında ise, elde ettiğimiz en uygun koşul kullanılarak, çeşitli halojen substitute heteroaromatik bileşikler tek basamakta *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin'e seçici olarak takılma çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde, Şema 3'de gösterilen sentez koşulları uygulanarak 10 adet C_1-simetrik kiral organokatalizör iskeleti sentezlenmiştir.



Şema 3. Projede uygulanan genel sentez yöntemi

Özellikle seçici olarak heteroaromatik birimlerin C_2-simetrik kiral bileşiğimize tek basamakta C-N bağı ile takılabilmesi bu projenin en önemli kazanımıdır. Çok basamaklı sentez stratejisi ile düşük verimlerle elde edilebilecek olan ürünlerin tek basamakta elde edilebilmeleri projenin "Green Chemistry" kavramı ile çok büyük oranda örtüştüğünü göstermektedir.

Sonuç raporunun "Gereç ve Yöntem" bölümünde, yukarıda genel hatlarıyla bilgilerinize sunulan sentez stratejilerinin uygulamaları aşağıdaki sıra ile verilmektedir;

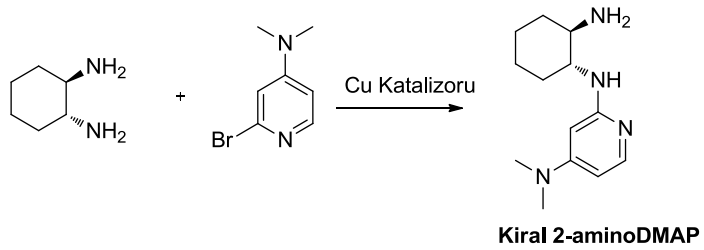
- Kiral 2-aminoDMAP optimizasyon çalışmaları
- Halojen substitüe heteroaromatik birimlerin tek basamakta seçici olarak kiral iskelete takılma çalışmaları
- Johnston'ın C_1-simetrik organokatalizör iskeletinin tek basamakta sentez çalışmaları

3. Gereç ve Yöntem

Elde edilen tüm bileşiklerin yapı aydınlatmalarında kullanılan cihazlar aşağıda verilmektedir; ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları belirtilen deutöre çözücüler içerisinde çözülmüş ve Brucker Spectrospin Avance DPX 400 spektrometresinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden ve tetrametilsilan referansı kullanılarak verilmektedir. Infrared spektrumları Mattson 1000 FT-IR spektrofotometresinde yapılmıştır. Literatürde bilinmeyen tüm bileşiklerin HRMS ölçümleri Agilent 6224 TOF LC/MS cihazında alınmıştır. Optik dönme değerleri 1 dm hücre içerisinde 20 °C da Rudolph Research Analytical Autopol III polarimetre cihazında ölçülmüştür. Kolon kromotagrafi çalışmalarında silica gel (60-mesh, Merck) dolgu sistemi kullanılmıştır. TLC kontrollerinde Merck 0.2-mm silica gel 60 F_{254} analitik aluminyum plakalar kullanılmıştır. Aşağıda bu projede elde edilen tüm bileşiklerin sentez yöntemleri ve yapı aydınlatmaları verilmektedir.

3.1. Kiral 2-aminoDMAP optimizasyon çalışmaları

Projemizin bu kısmında yapılan çalışmaların temelini teşkil eden ve kısaca tarafımızdan 2-aminoDMAP olarak adlandırılan bileşiğin sentez şeması aşağıda verilmektedir (Şema 4). Bu bileşik daha önce tamamladığımız 110T870 nolu projemizde sentezlenmiştir. Raporun bu aşamasında bu bileşiğin veriminin artırılmasına yönelik uyguladığımız optimizasyon çalışmaları yer almaktadır.



Şema 4. Kiral 2-aminoDMAP tek basamak sentez çalışması

İlk parametre olarak çözücünün kimyasal verim üzerindeki etkisi kontrol edilmiştir. Çalışmalarda %20 mol oranında CuBr katalizör olarak kullanılmıştır. Taraması yapılan beş adet çözücü arasında 1,4-diokzan en uygun çözücü olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar Tablo 1'de bilgilerinize sunulmaktadır.

Tablo 1. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda çözücü etki çalışmaları

Çözücü	CuBr(%mol)	Sıcaklık(°C)	Süre (saat)	Verim %
THF	20	110	24	36.3
DMSO	20	110	24	39.7
Toluen	20	110	24	26
DMF	20	110	24	25
1,4-Diokzan	20	110	24	60

Uygun çözücü tespiti sonrasında dikkatimizi kullanılan CuBr katalizörünün oranı üzerine yoğunlaştırdık. Çeşitli katalizör yükleme oranları (%1, 5, 10 ve %20 mol) kullanıldı. Bu parametreyi kontrol etmekteki amacımız, olabildiğince bakır(I) katalizörünü düşük oranda kullanıp kullanamıyacağımızı test etmekdi. Tablo 2'de gösterilen sonuçlar incelendiğinde; %1 mol oranında kullanıldığında oldukça düşük verim elde edilmiştir (%5 verim). Oran %5 ve %10 mole çıkarıldığında ise oldukça keskin bir artış gözlenmiştir (sırasıyla %43.5 ve %46 verim). Oran %20 mol olduğunda en yüksek verim elde edilmiştir (%60 verim).

Tablo 2. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda katalizör yükleme çalışma sonuçları

CuBr(mol)%	Sıcaklık(°C)	Süre (saat)	Verim %
1	110	24	5
5	110	24	43.5
10	110	24	46
20	110	24	60

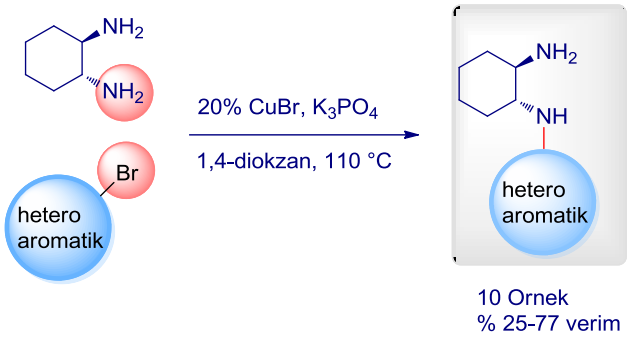
Optimizasyon çalışmalarının bir sonraki aşamasında sıcaklık taraması yapılmıştır. Dört farklı sıcaklıkta gerçekleştirilen tarama çalışmaları sonucunda, en uygun değer olarak 110°C bulunmuştur. Çalışma sonuçları Tablo 3'de bilgilerinize sunulmaktadır.

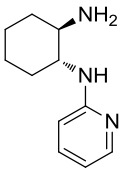
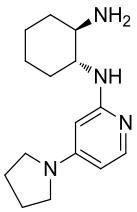
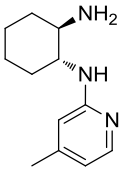
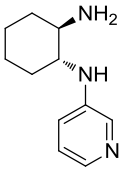
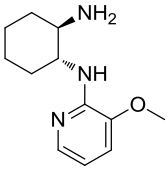
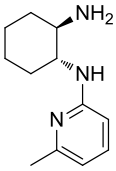
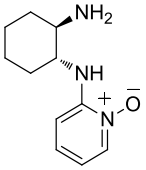
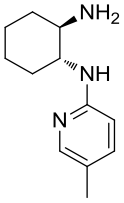
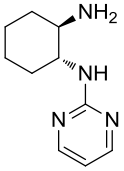
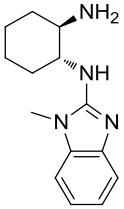
Table 3. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosiklohekzan'ın seçici mono-*N*-heteroarilasyonunda sıcaklık tarama sonuçları

CuBr(mol%)	Sıcaklık (°C)	Süre (saat)	Verim %
20	rt	24	8.5
20	60	24	26
20	90	24	41
20	110	24	60

Optimizasyon çalışmaları sonucunda, en uygun koşul olarak %20 mol bakır(I) katalizör yükleme oranı, 1,4-diokzan çözücüsü ve 110°C tepkime sıcaklığı tespit edilmiştir. Elde edilen optimizasyon koşulları kullanılarak grubumuzda mevcut bazik kataloforik kütüphanenin geliştirilmesi için C2-simetrik siklohekzadiamine tek basamakta farklı heteroaromatik birimler takılarak özgün C1-simetrik yapılar elde edilmiştir. On adet mono-heteroaril substitute ürünler %25-77 kimyasal verim aralığında başarıyla elde edilmiştir. Sonuçlar toplu olarak Tablo 4'de bilgilerinize sunulmaktadır.

Tablo 4. Özgün Lewis Bazik Kataloforlar



Ürün		Verim (%)	Ürün		Verim (%)
	1	53		6	40
	2	77		7	44
	3	44		8	36
	4	38		9	42
	5	42		10	25

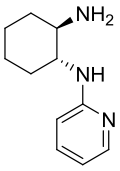
3.2. *C_1*-Simetrik kiral Lewis bazik kataloforların bakır(I) kimyası ile direk sentez genel yöntemi:

Uygulanan tüm tepkime koşulları bu yöntemle yapılmış, aynı mmol oranları kullanılmıştır.

Etüvde kurutulmuş şilenk balon içerisine CuBr (0.2 mmol) ve K_3PO_4 (2.0 mmol) yerleştirildi ve vakum uygulandı. Sonrasında argon ile doldurduldu. (*R,R*)-*trans*-Siklohekzan-1,2-diamin (1.20 mmol), Br-Heteroaromatik (1.0 mmol) ve 1 mL diokzan (argon atmosferinde Na-benzofenon üzerinden distillenmiş) ilave edildi. Şilenk balon sıkıca kapatıldı ve tepkime karışımı 110 °C de 24 saat karıştırıldı. Sonuç yeşilimsi-mavi suspansiyon oda sıcaklığına soğutuldu. Bu karışıma sırasıyla 2 mL su ve 2 mL derişik amonyak ilave edildi. Sonuç Prusya mavisi çözelti diklorometan ile ekstre edildi (3x25 mL). Toplanan diklorometan fazları brine (10 mL) ile yıkandı ve sonrasında $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu. Süzüntü vakum altında yoğunlaştırıldı ve sulu amonyak çözeltisi ile doyurulmuş diklorometan eluent sistemi kullanılarak flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Tüm bileşiklere ait veriler aşağıda bilgilerinize sunulmuştur.

1 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-piridin (1 mmol,95.8µl) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **1** nolu kahverengi katı bileşik %52.3 verimle elde edilmiştir.



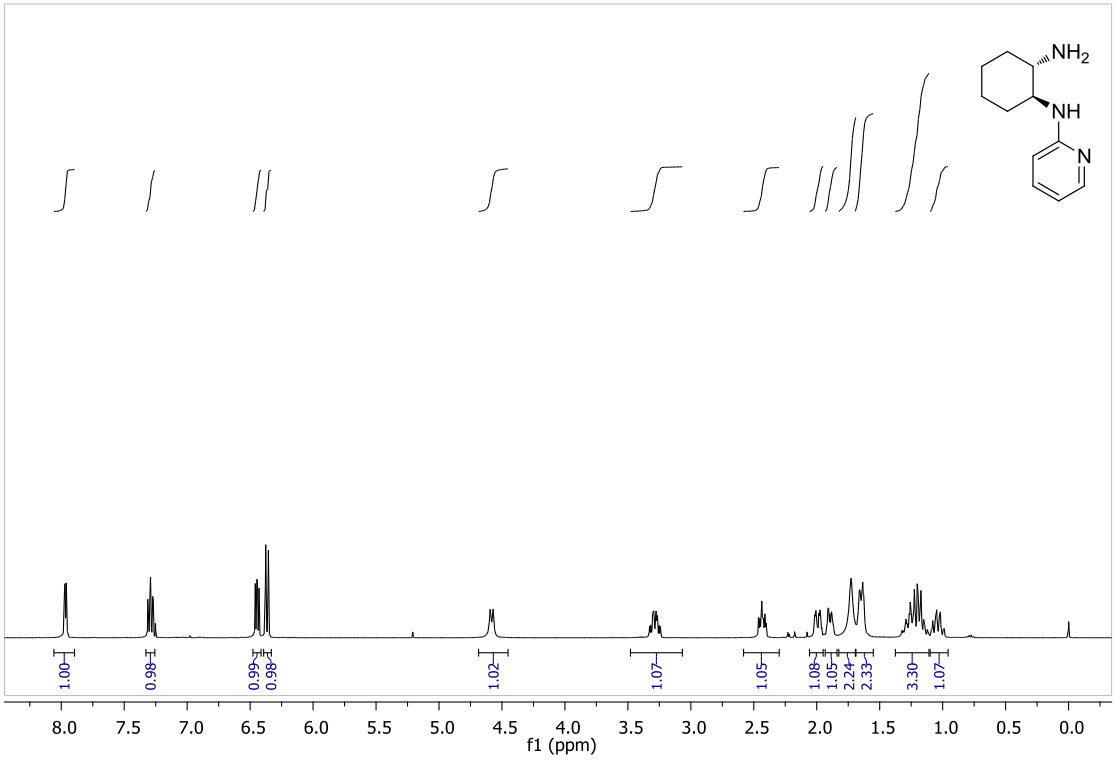
Mp: 110-114 °C $[\alpha]_D^{30}$= -54° (*c*=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (ddd, *J* = 5.0, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 7.1, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.36 – 3.19 (m, 1H), 2.43 (td, *J* = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.73 (bs, 2H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 0.96 (m, 1H).

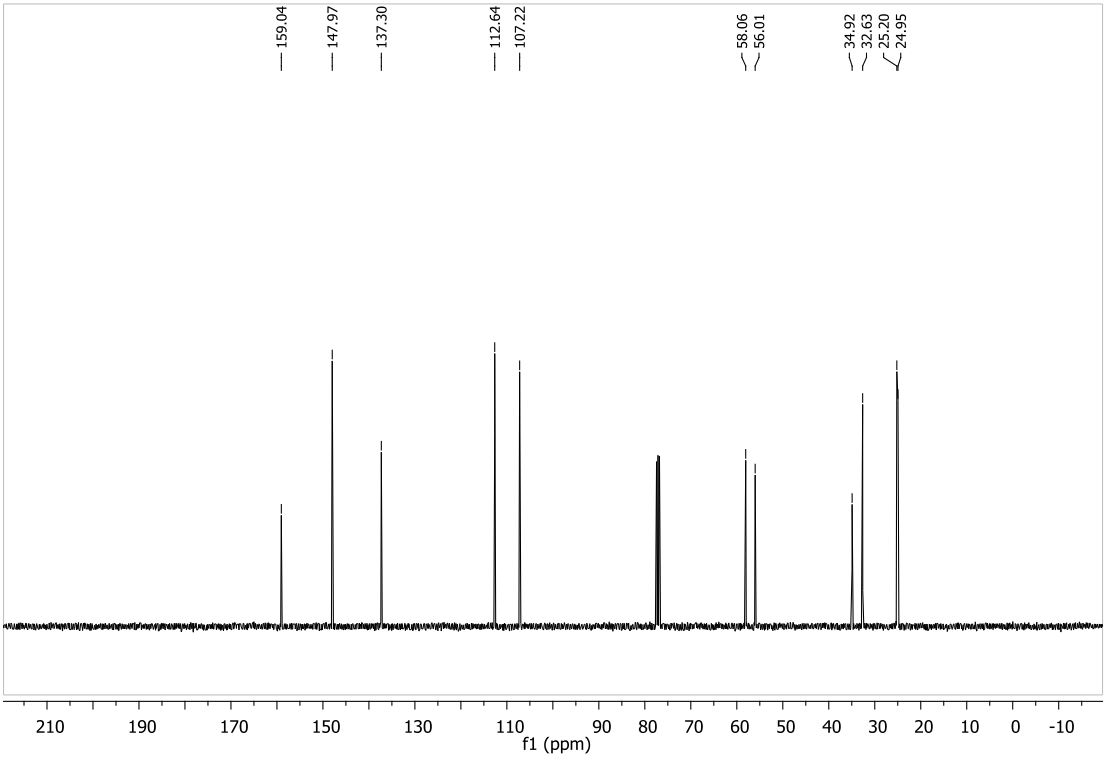
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0, 147.9, 137.3, 112.6, 107.2, 58.0, 56.0, 34.92, 32.6, 25.2, 24.9.

IR (neat) 3266, 2929, 2885, 1666, 1587, 1531, 1452, 1418, 800.

HRMS hesaplanan $C_{11}H_{18}N_3$ [M + H]+ 192.1501, bulunan 192.1427.



Şekil 1. 1 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

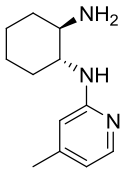


Şekil 2. 1 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

2 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-4-metilpiridin (1 mmol,111.3µl) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **2** nolu yarı katı bileşik %77 verimle elde edilmiştir.

$[\alpha]_D^{30}$= -61° (*c*=1, CH_2Cl_2).

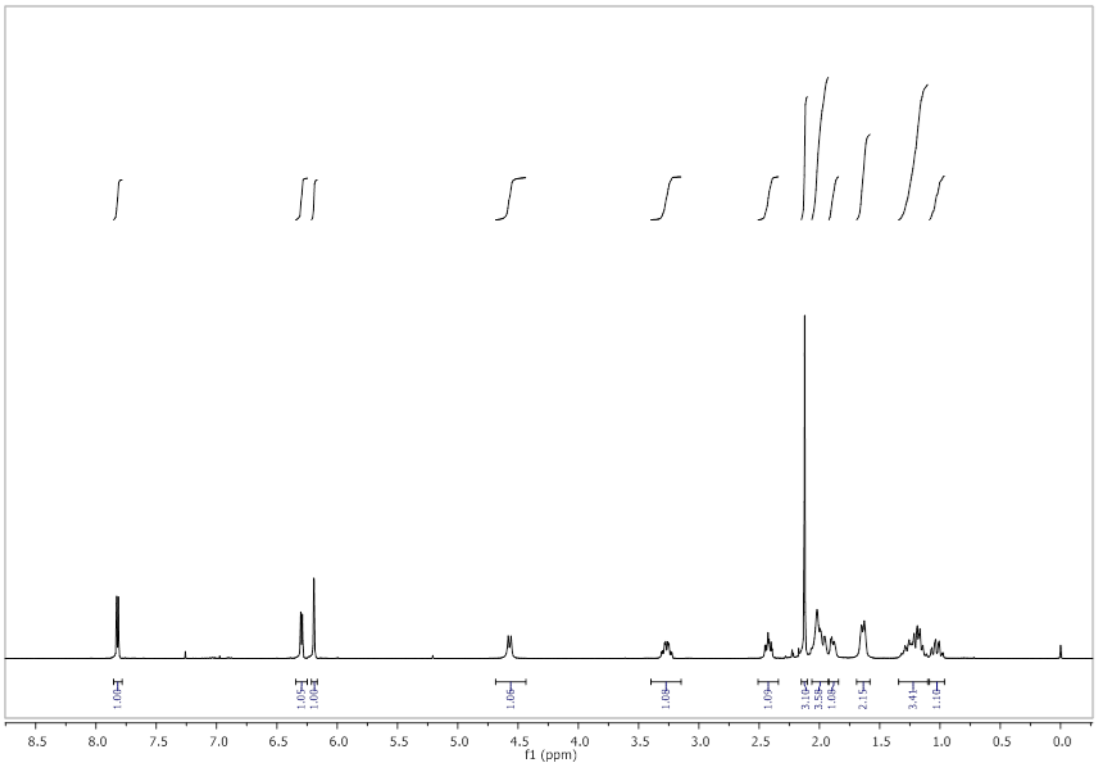


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.27 (qd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.51 – 2.34 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 3H), 1.92 – 1.84 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.34 – 1.10 (m, 3H), 1.08-0.96 (m, 1H).

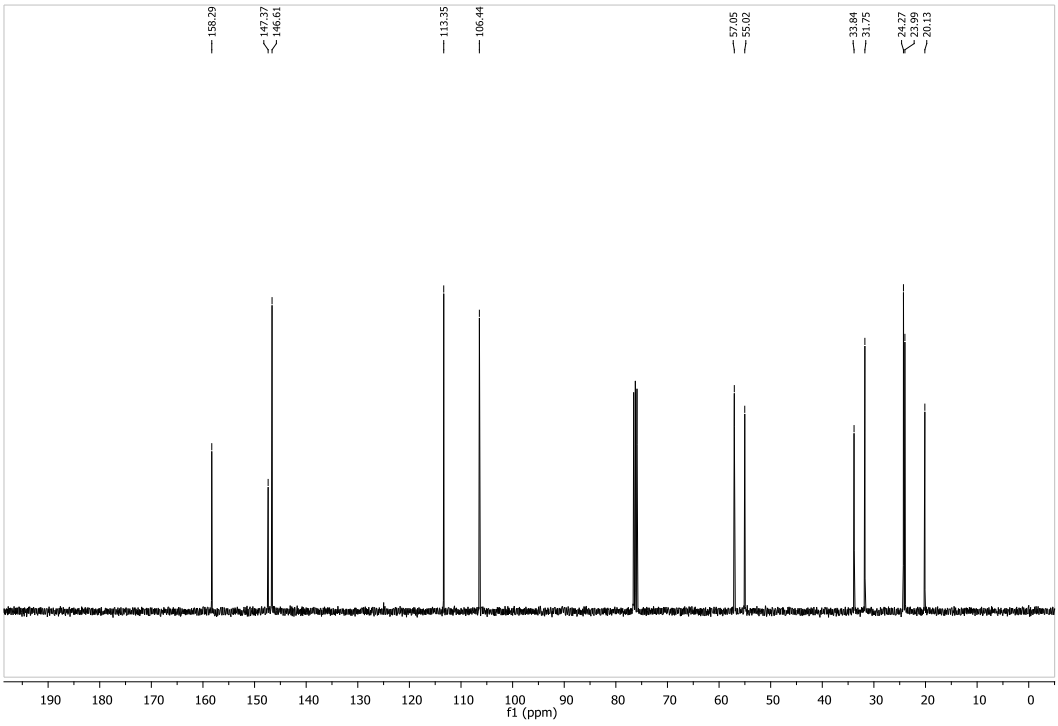
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.3, 147.4, 146.6, 113.4, 106.4, 57.1, 55.0, 33.8, 31.8, 24.3, 23.9, 20.1.

IR (neat) 3260, 2927, 2855, 1665, 1613, 1564, 1525, 1486, 795.

HRMS hesaplanan $C_{12}H_{20}N_3$ [M + H]+ 206.1657, bulunan 206.1650.



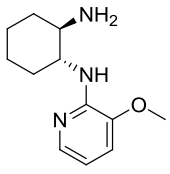
Şekil 3. 2 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 4. 2 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

3 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-3-piridinol literatür yöntemi kullanılarak 2-bromo-3-metoksipiridin elde edilmiştir.[19] Bileşik literatürde bilindiği için yapı aydınlatması verilmemiştir. ^1H NMR değerleri literatür ile tam bir uyum içerisindedir. 2-Bromo-3-metoksipiridin (1 mmol, 210 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **3** nolu kahverengi katı bileşik %44 verimle elde edilmiştir.



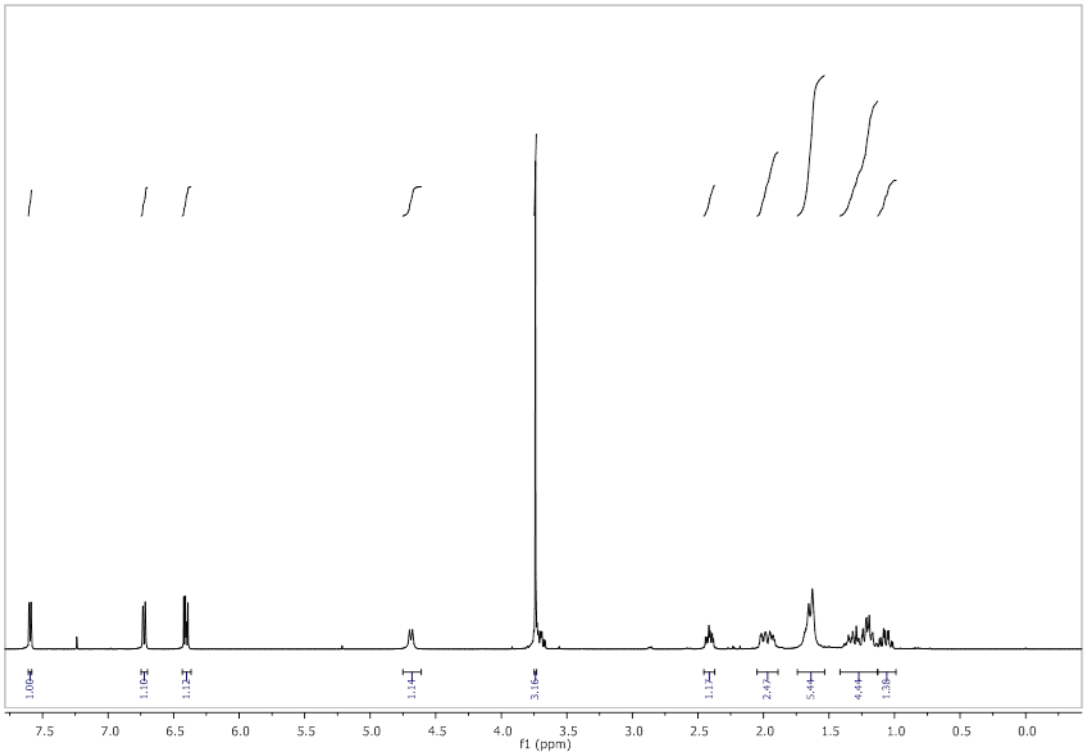
Mp : 67-69 °C $[\alpha]_D^{33}$= -59° (c=1, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (td, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 5H), 1.42 – 1.13 (m, 4H), 1.13 – 0.99 (m, 1H).

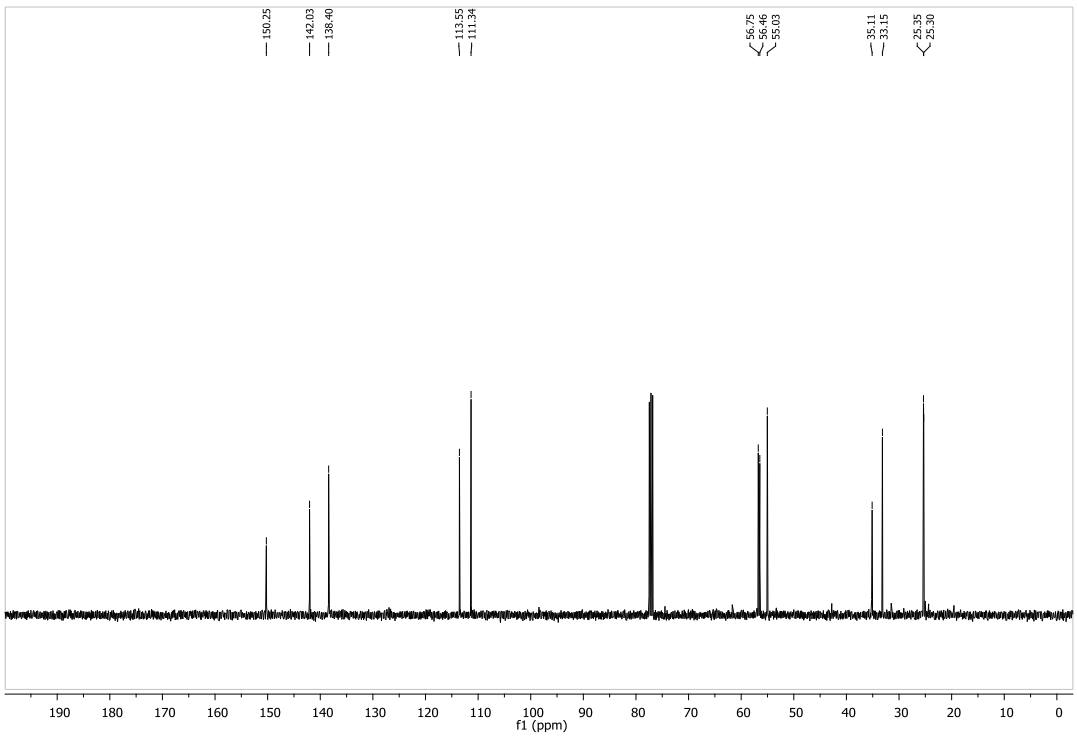
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3, 142.0, 138.4, 113.6, 111.3, 56.8, 56.5, 55.0, 35.1, 33.2, 25.4, 25.3.

IR (neat) 3423, 2976, 2927, 2854, 1663, 1604, 1500, 1451, 1417, 1176, 755.

HRMS hesaplanan $C_{12}H_{20}N_3O$ [M + H]+ 222.1606, bulunan 222.1610.



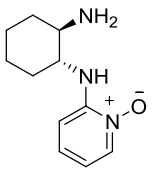
Şekil 5. 3 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 6. 3 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

4 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromopiridin-*N*-oksit (1 mmol, 189 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **4** nolu kahverengi katı bileşik %38 verimle elde edilmiştir.



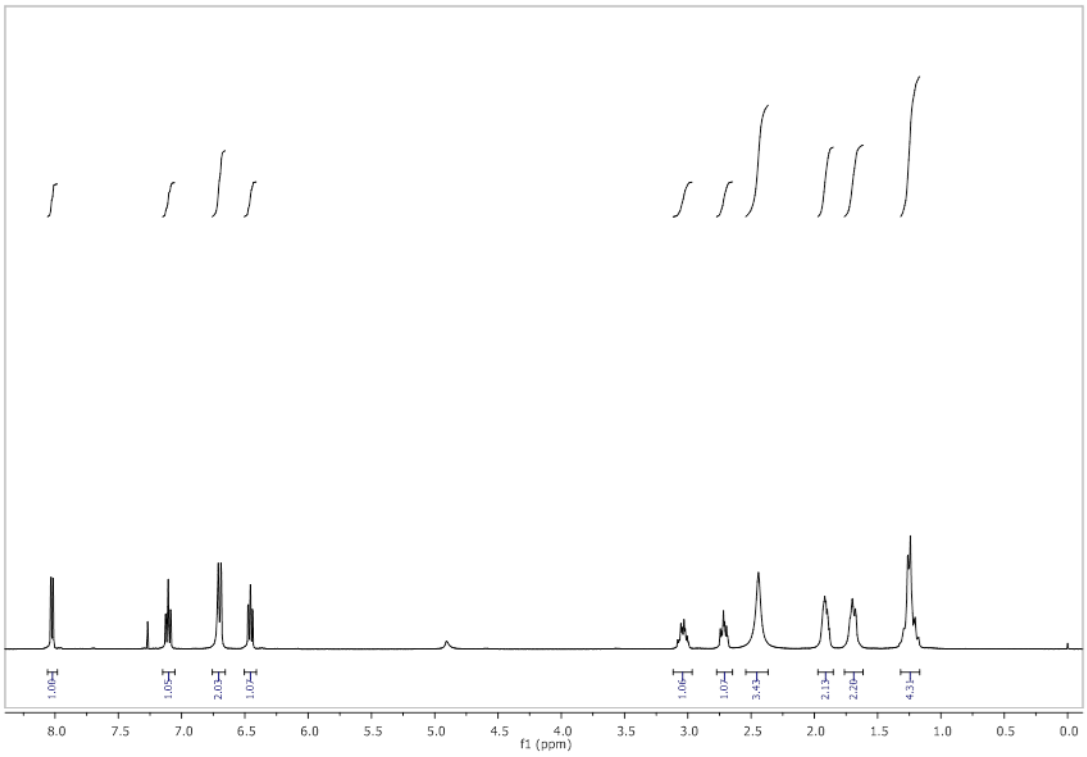
Mp: 115-117 °C $[\alpha]_D^{30}$= +28° (*c*=0.25, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 6.46 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 3.04 (qd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (bs, 3H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.32 – 1.17 (m, 4H).

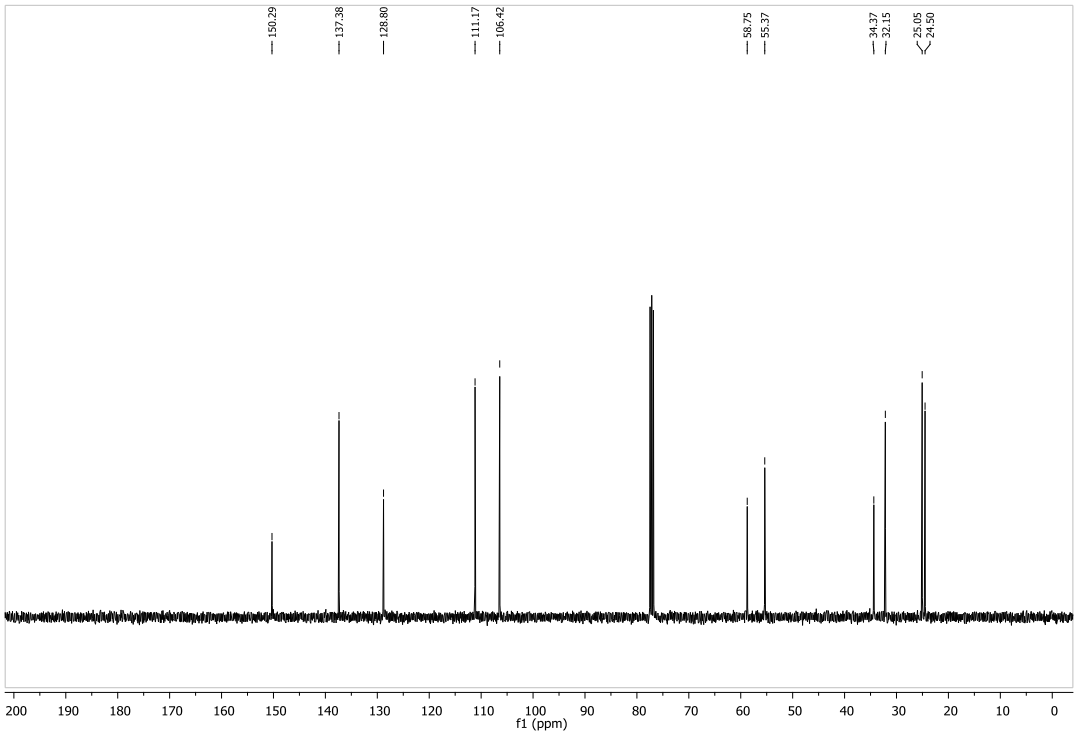
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.3, 137.4, 128.8, 111.1, 106.4, 58.8, 55.4, 34.4, 32.2, 25.1, 24.5.

IR (neat) 3261, 2933, 2859, 1623, 1571, 1526, 1445, 1194, 806, 751.

HRMS hesaplanan $C_{11}H_{18}N_3O$ [M + H]+ 208.1450, bulunan 208.1420.



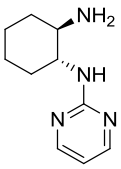
Şekil 7. 4 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 8. 4 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

5 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromopirimidin (1 mmol, 159 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **5** nolu kahverengi katı bileşik %42 verimle elde edilmiştir.



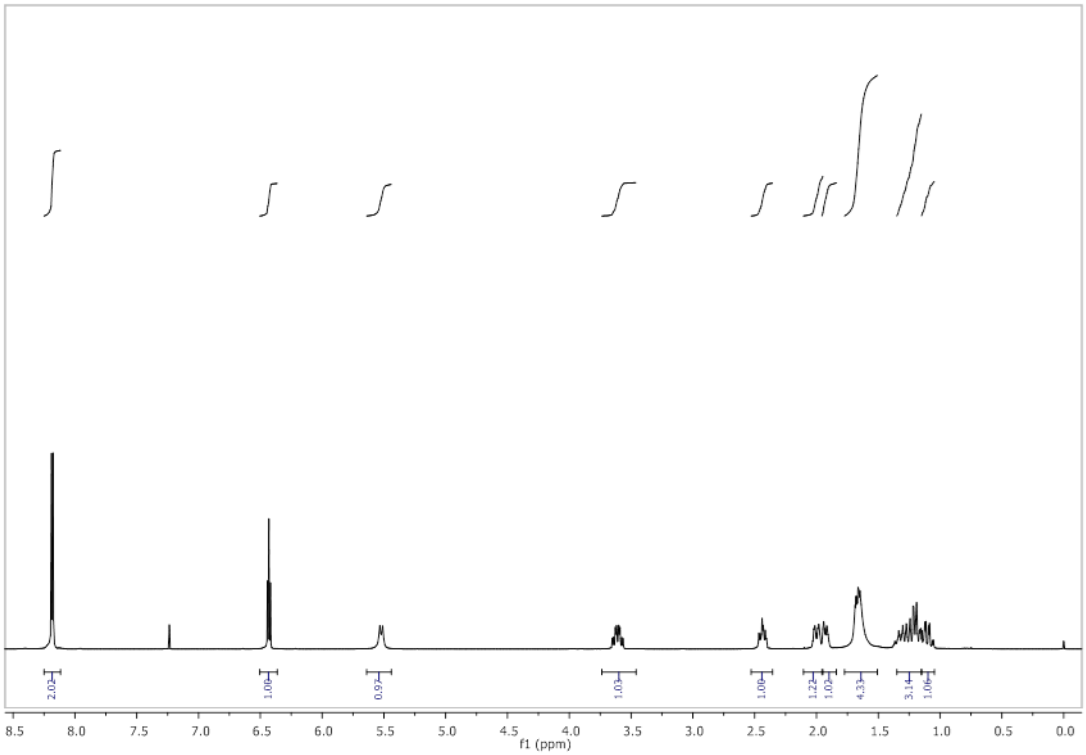
Mp: 110-112 °C. $[\alpha]_D^{29}$= -93° (*c*=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 1H), 2.43 (td, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 4H), 1.35 – 1.14 (m, 3H), 1.14 – 1.04 (m, 1H).

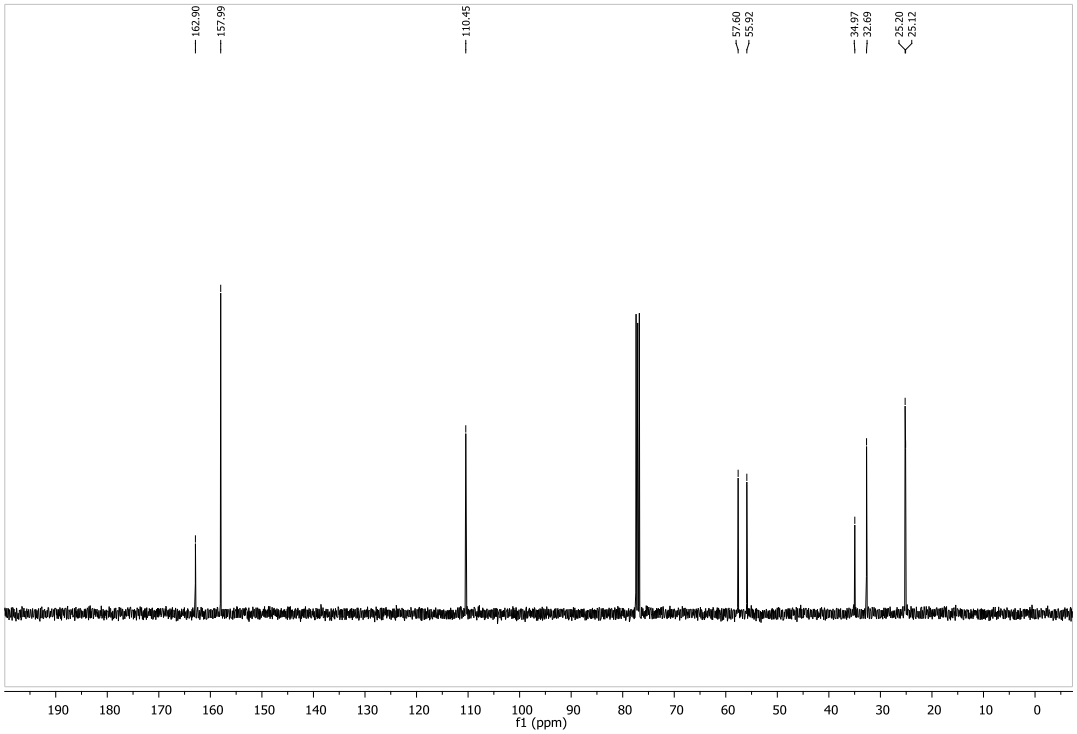
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 157.9, 110.5, 57.6, 55.9, 34.9, 32.7, 25.2, 25.1.

IR (neat) 3263, 2928, 2855, 1666, 1587, 1531, 1452, 1418, 800.

HRMS hesaplanan $C_{10}H_{17}N_4$ [M + H]+ 193.1453, bulunan 193.1450.



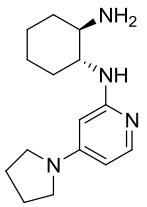
Şekil 9. 5 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 10. 5 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

6 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 4-(pirolidin-1-il)piridin literatür yöntemi kullanılarak 2-bromo-4-(pirolidin-1-il)piridin elde edilmiştir.[20] Bileşik literatürde bilindiği için yapı aydınlatması verilmemiştir. ^{1}H NMR değerleri literatür ile tam bir uyum içerisindedir. 2-Bromo-4-(pirolidin-1-il)piridin (1 mmol, 227 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **6** nolu kahverengi katı bileşik %40 verimle elde edilmiştir.



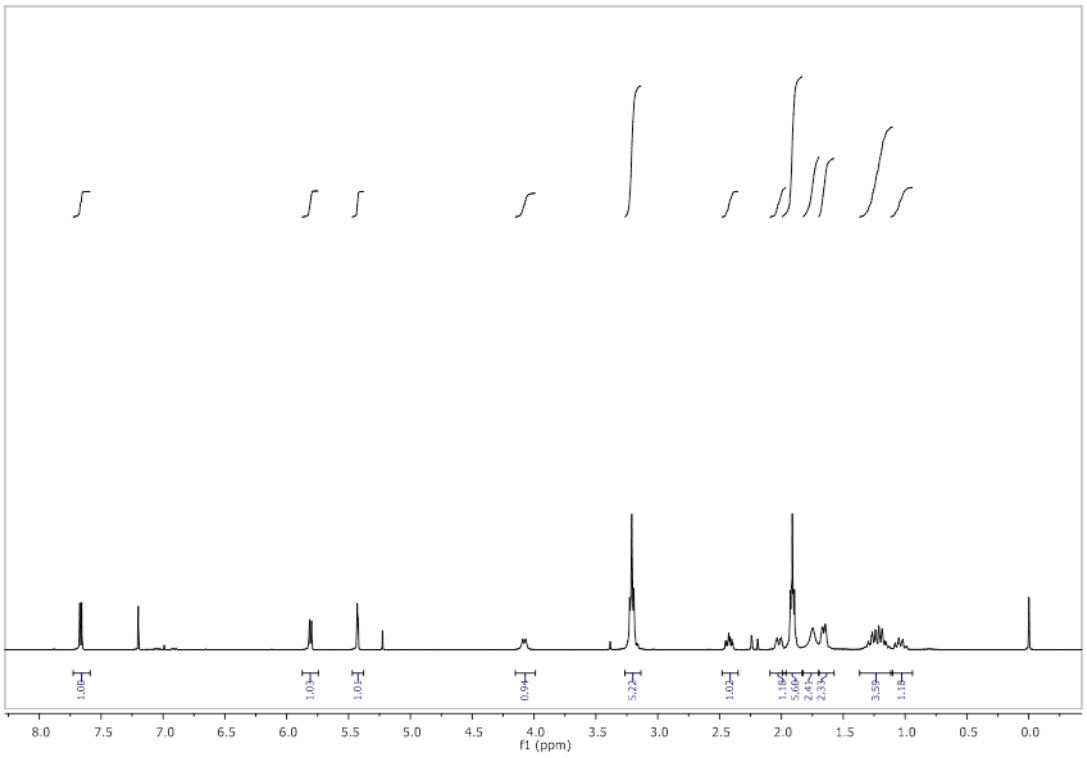
Mp: 117-120 °C. $[\alpha]_D^{36}$= -54° (c=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 5H), 2.42 (td, *J* = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 5H), 1.75 (bs, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.37 – 1.10 (m, 3H), 1.12 – 0.94 (m, 1H).

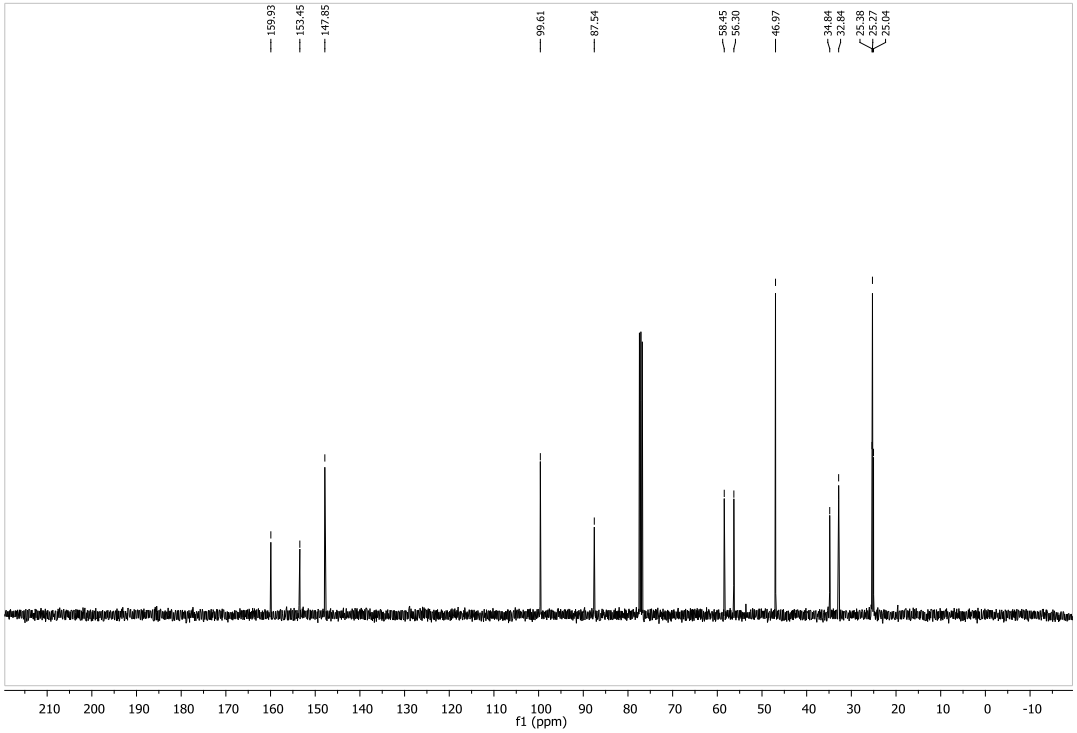
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.9, 153.4, 147.8, 99.6, 87.5, 58.5, 56.3, 46.9, 34.8, 32.8, 25.4, 25.3 25.0.

IR (neat) 3297, 2976, 2925, 2854, 1606, 1527, 1485, 1284, 803.

HRMS hesaplanan $C_{15}H_{25}N_4$ [M + H]+ 261.20, bulunan 261.1931.



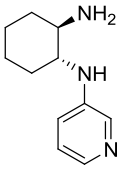
Şekil 11. 6 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 12. 6 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

7 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 3-bromopiridin (1 mmol,96.3µl) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **7** nolu yağımsı katı bileşik %44 verimle elde edilmiştir.



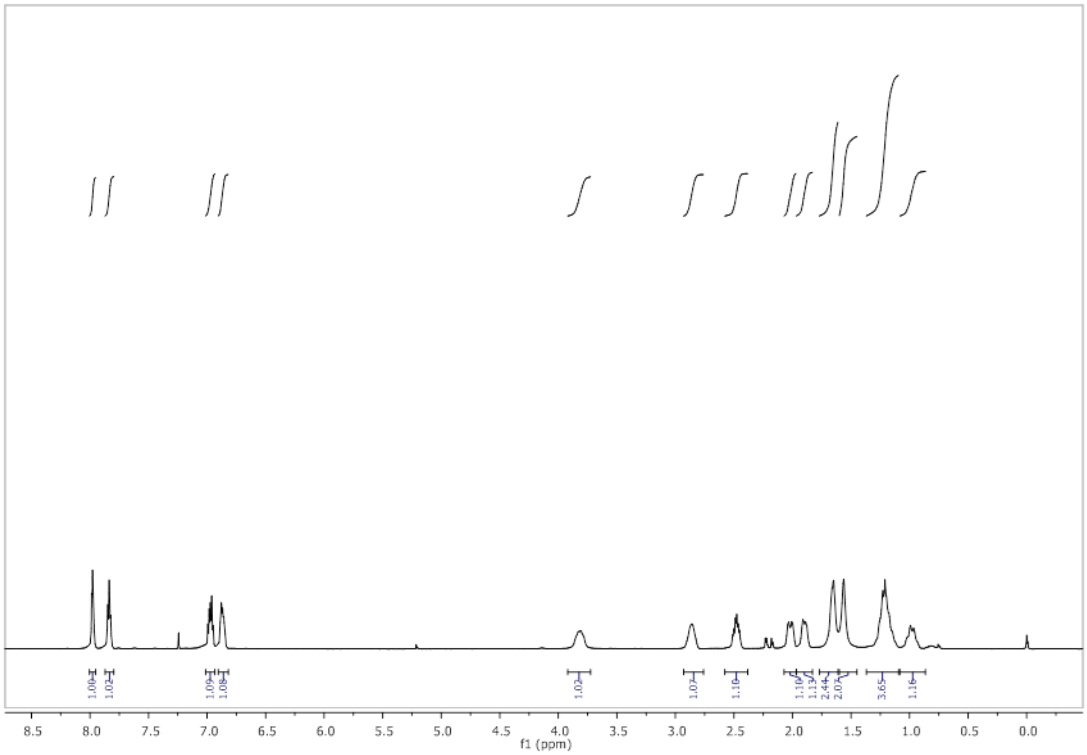
$[\alpha]_D^{35}$= -73° (*c*=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.86 (bs, 1H), 2.48 (td, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.32 – 1.10 (m, 3H), 1.08 – 0.90 (m, 1H)

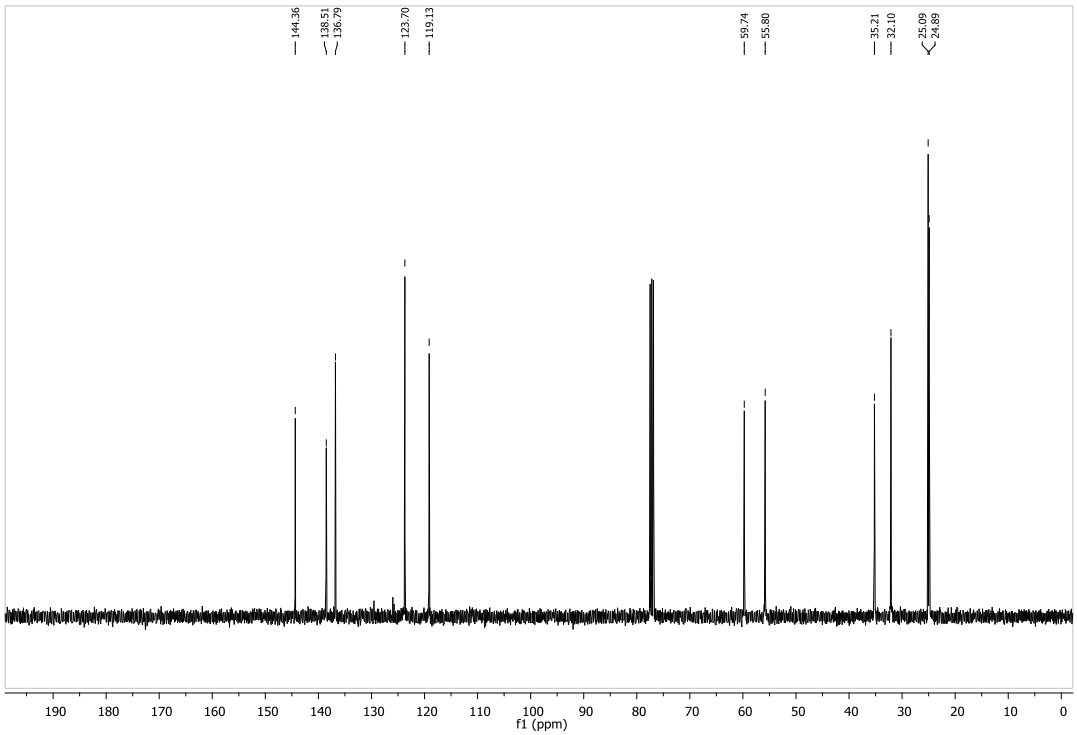
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.4, 138.5, 136.8, 123.7, 119.1, 59.7, 55.8, 35.2, 32.1, 25.1, 24.9.

IR (neat) 3265, 3101, 3046, 2928, 2855, 1666, 1585, 1483, 1321, 792.

HRMS hesaplanan $C_{11}H_{18}N_3$ [M + H]+ 192.1501, bulunan 192.1498.



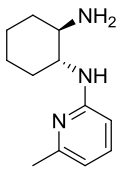
Şekil 13. 7 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 14. 7 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

8 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-6-metilpiridin (1 mmol,110µl) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **8** nolu yağımsı katı bileşik %36 verimle elde edilmiştir.



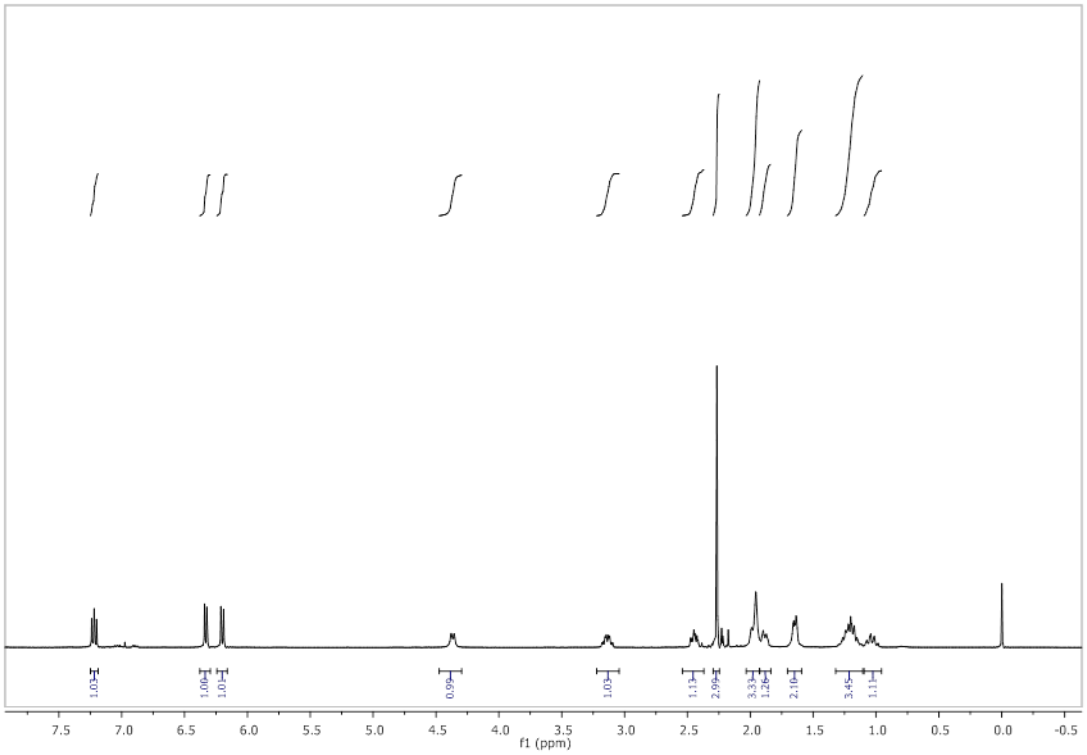
$[\alpha]_D^{33}$= -64° (*c*=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (t, *J* =7.71 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.14 (qd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.32 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 1H).

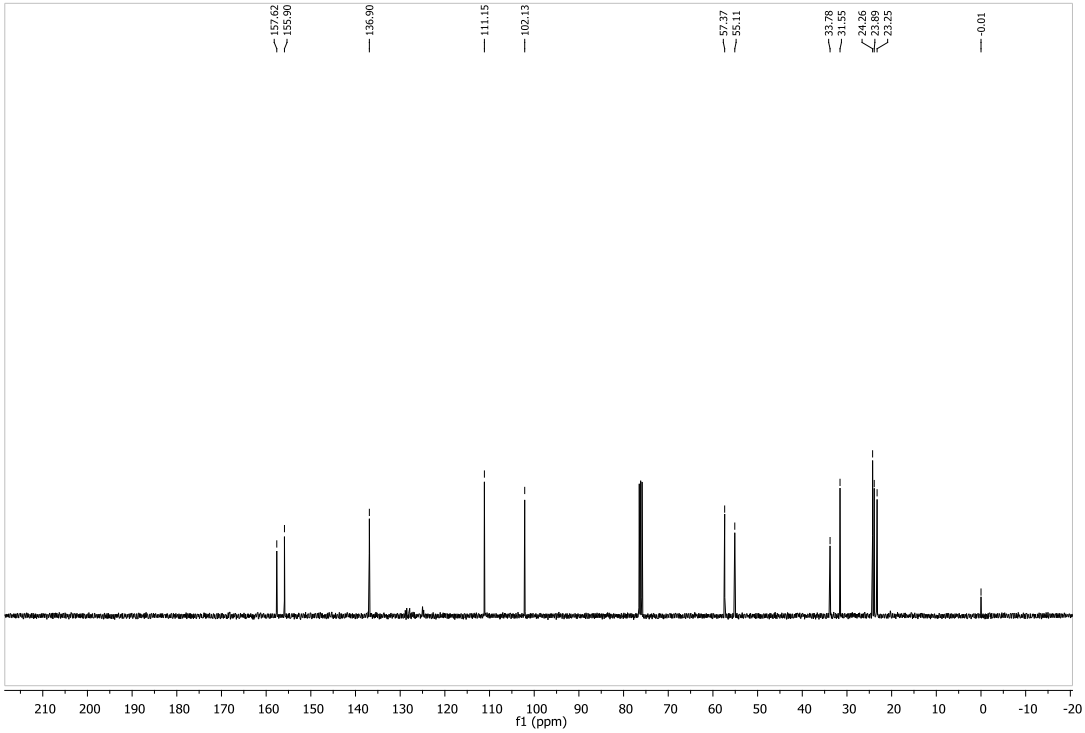
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.6, 155.9, 136.9, 111.2, 102.1, 57.4, 55.1, 33.9, 31.6, 24.3, 23.9, 23.3.

IR (neat) 3270, 2929, 2850, 1599, 1522, 1464, 1337, 778.

HRMS hesaplanan $C_{12}H_{20}N_3$ [M + H]+ 206.1600, bulunan 206.1594.



Şekil 15. 8 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

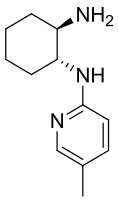


Şekil 16. 8 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

9 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-5-metilpiridin (1 mmol,172 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **9** nolu yağımsı katı bileşik %42 verimle elde edilmiştir.

$[\alpha]_D^{30}$= -65° (c=1, CH_2Cl_2).

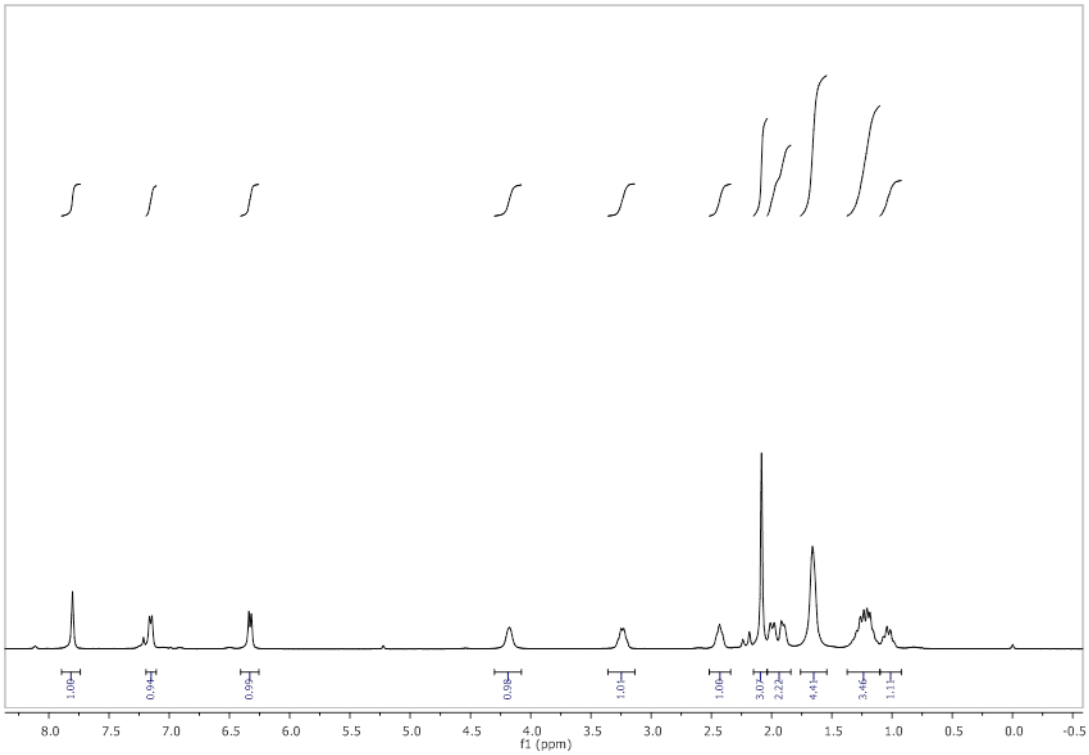


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18 (bs, 1H), 3.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (bs, 1H), 2.08 (s, 3H),1.99 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.91 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 1.66 (bs, 4H), 1.37 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 0.92 (m, 1H).

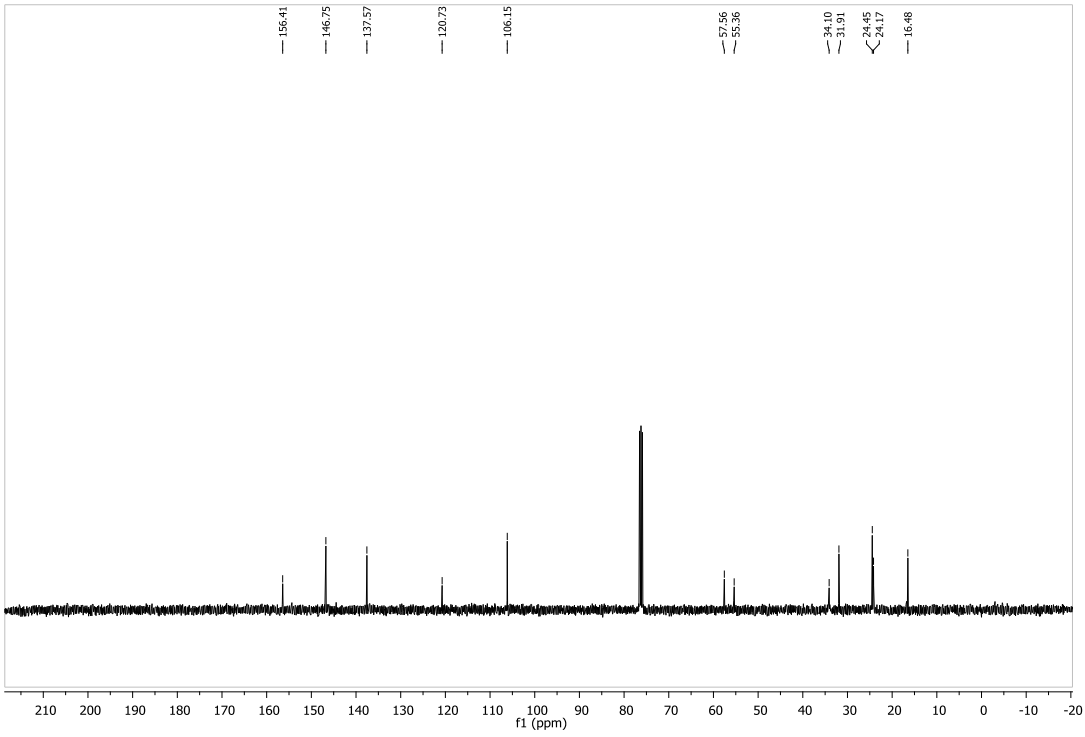
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4, 146.8, 137.6, 120.7, 106.2, 57.7, 55.4, 34.1, 31.9, 24.5, 24.2, 16.5.

IR (neat) 3266, 2978, 2926, 2856, 1614, 1500 1359, 1020, 819.

HRMS hesaplanan $C_{12}H_{20}N_3$ [M + H]+ 206.1657, bulunan 206.1653.



Şekil 17. 9 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu

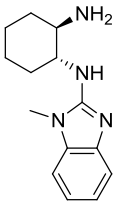


Şekil 18. 9 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

10 Nolu bileşiğin sentezi

Ticari olarak temin edilen 2-bromo-1-*H*-benzimidazol literatür yöntemi kullanılarak 2-bromo-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol elde edilmiştir.[19] Bileşik literatürde bilindiği için

yapı aydınlatması verilmemiştir. ^{1}H NMR değerleri literatür ile tam bir uyum içerisindedir. 2-Bromo-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (1 mmol, 197 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında **10** nolu kahverengi katı bileşik %25 verimle elde edilmiştir.



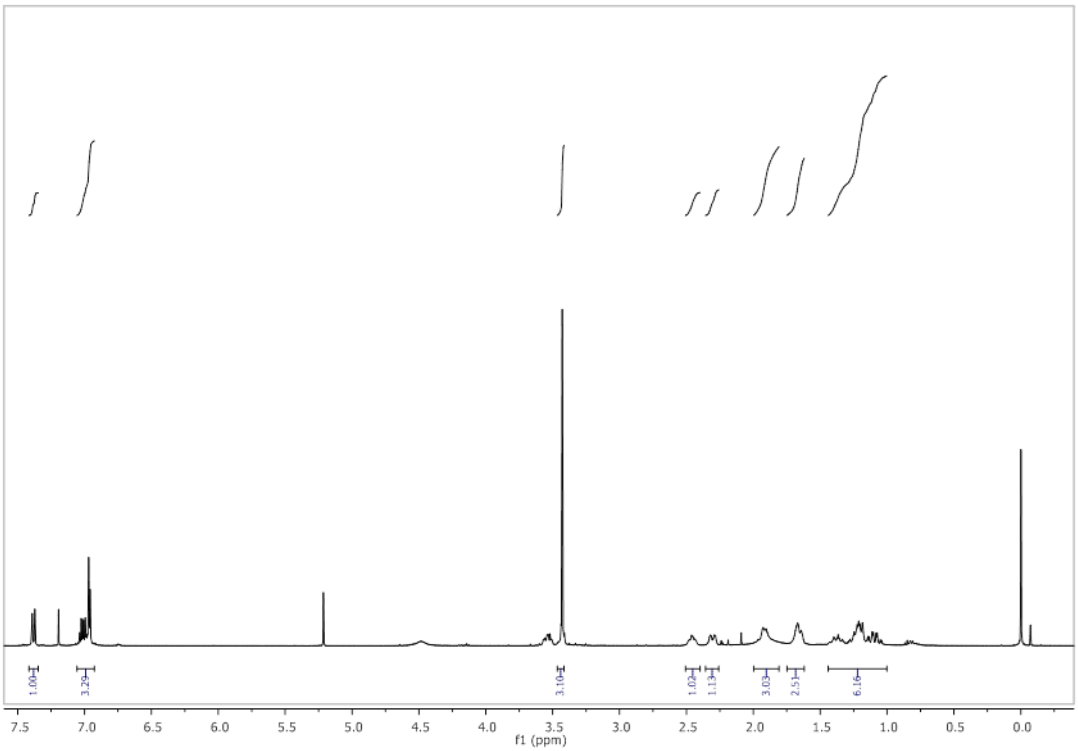
Mp: 73-75 °C. $[\alpha]_D^{30}$= -28° (*c*=0.25, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.92 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.01 – 1.80 (m, 3H), 1.72-1.59(m, 2H), 1.45 – 1.00 (m, 6H).

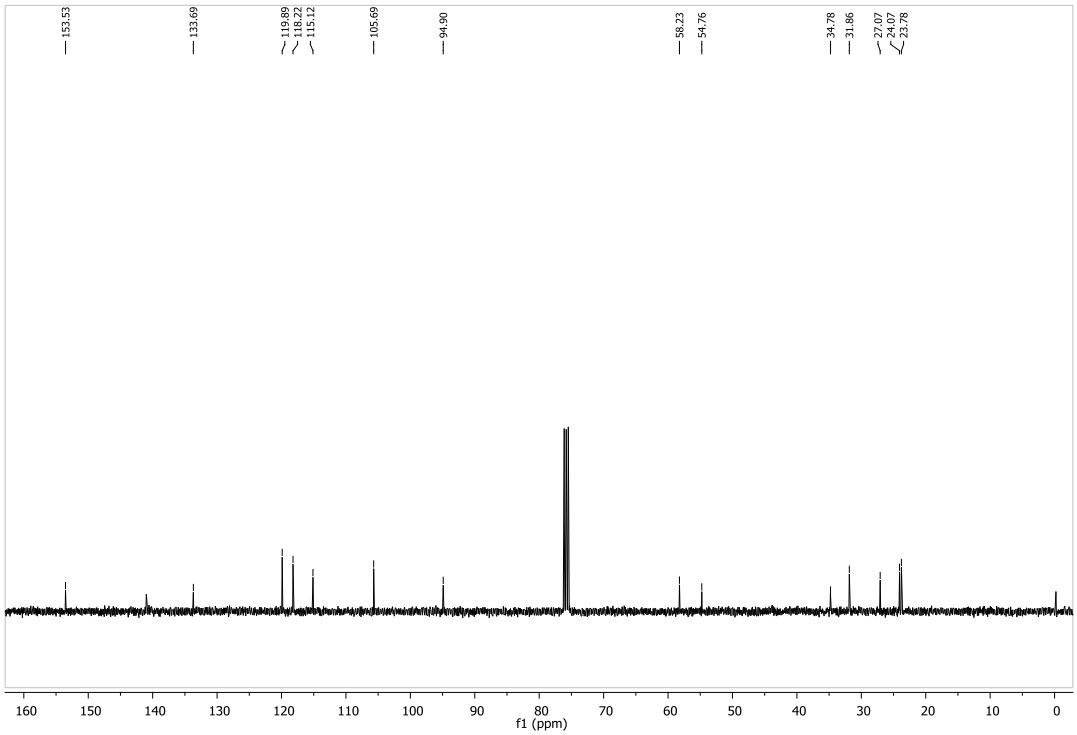
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 133.7, 119.9, 118.2, 115.1, 105.7, 94.9, 58.2, 54.7, 34.9, 31.9, 27.1, 24.1, 23.8.

IR (neat) 3330, 3053, 2859, 1618, 1570, 1448, 1281, 1236, 1128, 739.

HRMS hesaplanan $C_{14}H_{20}N_4$ [M + H]+ 245.1688, bulunan 245.1778.



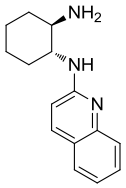
Şekil 19. 10 Nolu bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 20. 10 Nolu bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

Johnston *C*$_1$-simetrik bileşiğin sentezi

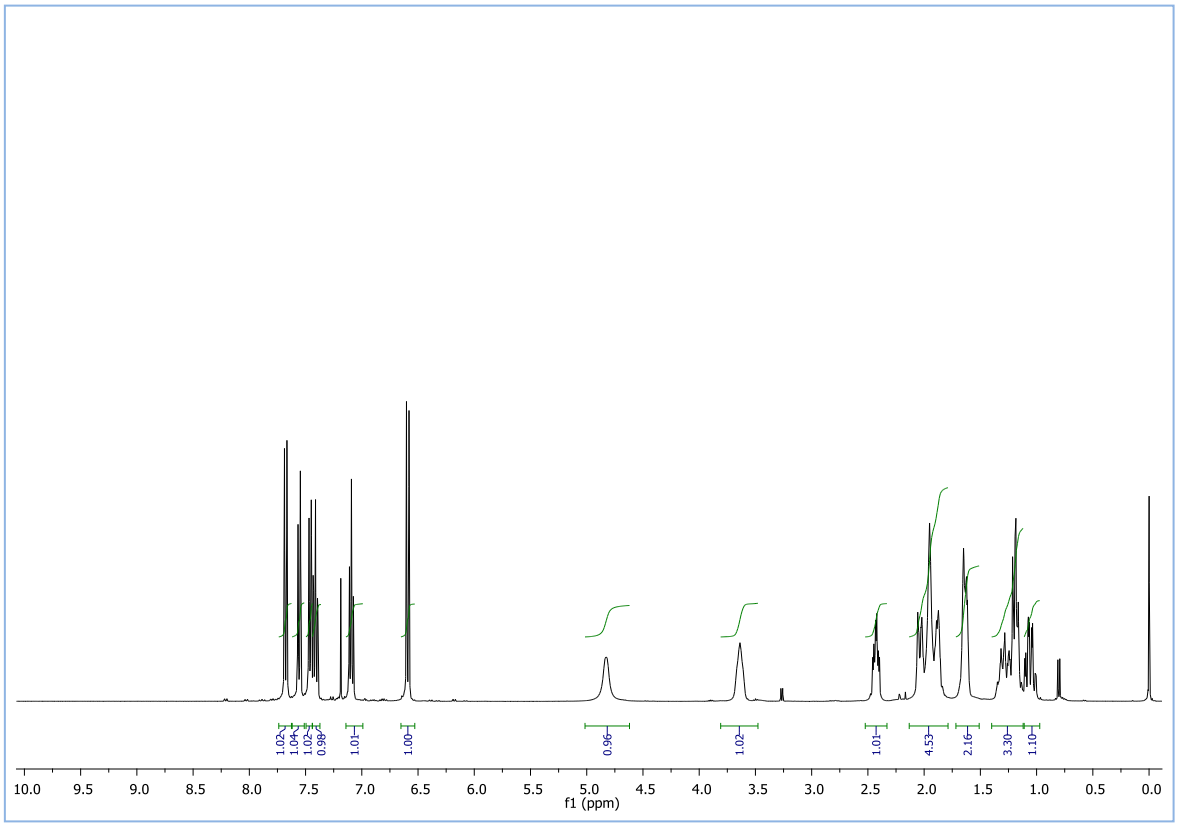
Ticari olarak temin edilen 2-bromokinolin (1 mmol,206 mg) kullanılarak uyguladığımız genel yöntem sonrasında kahverengi katı bileşik %60 verimle elde edilmiştir.



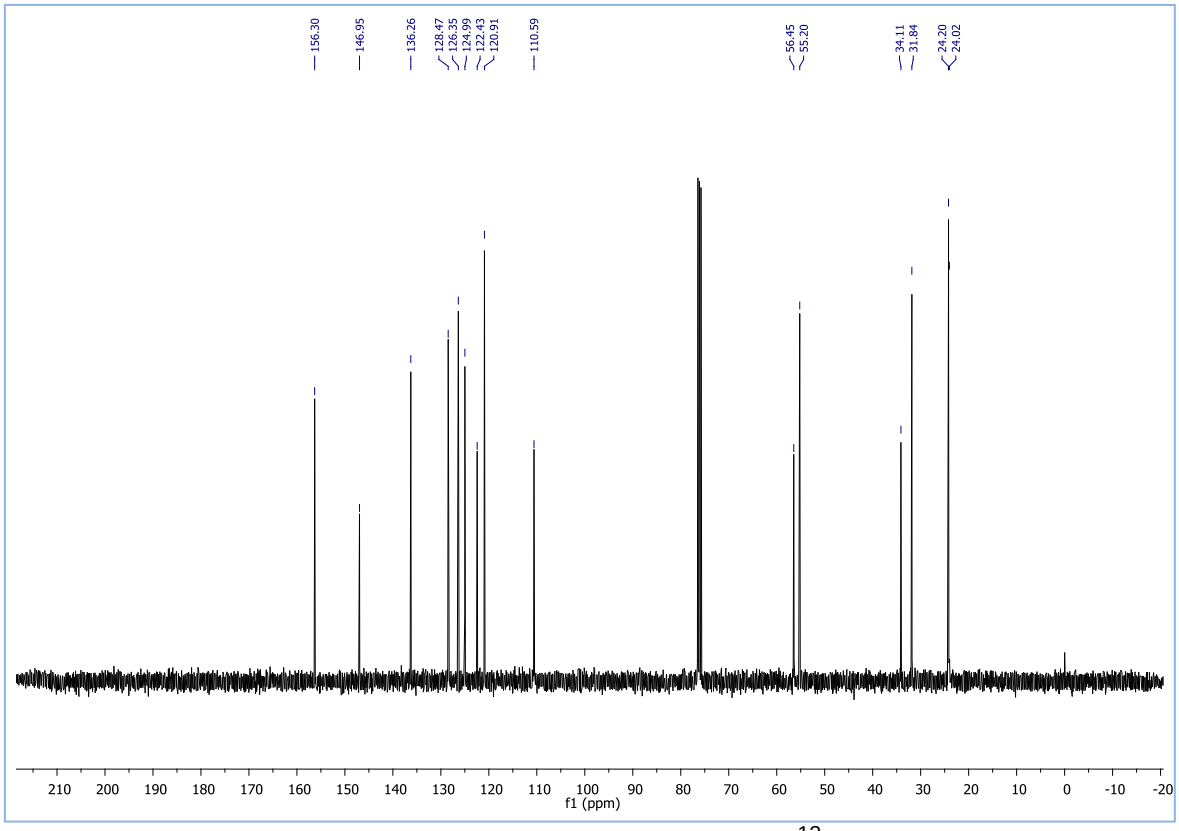
$[\alpha]_D^{33}$= -64° (*c*=1, CH_2Cl_2).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 – 1.11 (m, 1H), 1.12 – 1.37 (m, 3H), 1.63 (dd, *J* = 3.7, 10.0 Hz, 2H), 1.79 – 2.12 (m, 4H), 2.43 (td, *J* = 4.0, 10.1 Hz, 1H), 3.64 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 – 7.12 (m, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 1.5, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.48 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 25.1, 25.3, 32.9, 35.3, 56.3, 57.5, 111.6, 121.9, 123.5, 126.2, 127.3, 129.5, 137.2, 148.0, 157.2.
HRMS hesaplanan $C_{15}H_{20}N_3$ $[M + H]^+$ 242.1657, bulunan 242.1614.



Şekil 21. Johnston C_1-simetrik bileşiğin 400 MHz ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 22. Johnston C_1-simetrik bileşiğin 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu

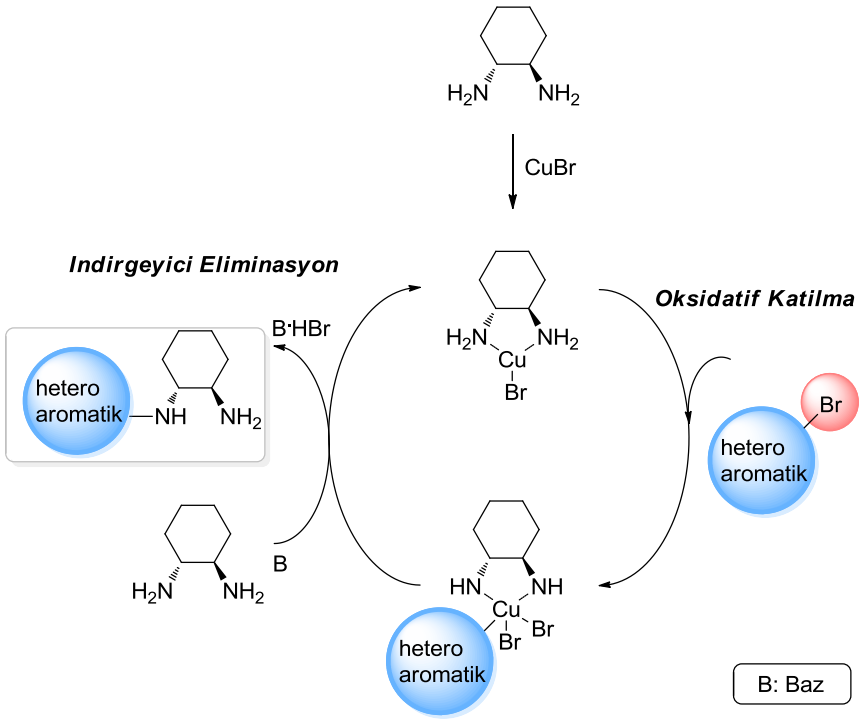
4. Bulgular ve Tartışma

Projemizde toplam **11** adet özgün (Johnston C_1-simetrik hariç) Lewis bazik katalofor birime sahip kiral C_1-simetrik organokatalizör ana iskelet sentezi başarıyla tamamlanmıştır. Tüm organokatalizörlerin yapıları Figür 1'de gösterilmektedir. Kiral organokatalizörlerin tasarımında *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin ana kiral kaynak olarak seçilmiştir.

Projenin temelini C_1-simetrik potansiyel asit/baz tipi bifonksiyonel organokatalizörlerin bazik katalaforik biriminin tek basamaklı sentez çalışmaları oluşturmaktadır. Bazik birim olarak halo substitute çeşitli heteroaromatik başlangıç bileşikleri tarafımızdan öngörülmüştür. Kiral kaynak olarak kullanılan *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin iki eşdeğer amin grup içermektedir. Asit ve baz katalaforik birimlerin ayrı ayrı bu eşdeğer aminler üzerine yerleştirilmesi literatürde karşılaşılan en temel sorundur. Literatürde uygulanan çok basamaklı sentez stratejilerine alternatif olarak, daha önce tamamlanan 110T870 nolu projemizde temelini attığımız bakır (I) kimyası kullanılarak tek basamakta seçici mono heteroarilasyon yöntemi gerçekleştirilmiştir. Toplam 11 adet bileşik tek basamakta %25-77 verim aralığında elde edilmiştir. Kimyasal verim değerleri düşük gibi algılanabilir, ancak literatürde mevcut olan çok basamaklı ve en yüksek %30 verim ile kıyaslandığında, en düşük verimin (%25) bile önemli bir değer olduğu görülmektedir.

Çalışmalar sırasında ilk aşamada optimizasyon denemeleri yoğun bir şekilde yapılarak en ideal tepkime şartları oluşturulmuştur. Bu şartlar kullanılarak tüm türevler elde edilmiştir. Karşılaşılan en büyük sorun, saflaştırma sırasında karşımıza çıkmaktadır. Ürünlerin yapıları incelendiğinde çok polar özelliğe sahip oldukları görülebilmektedir. Kolon kromatografi uygulamaları sırasında, ürünlerin kolon dolgu materyalleri tarafından tutuluyor olması, izolasyon verimlerinin düşük olmalarına sebep olmaktadır. Tepkimeler TLC ile takip edildiğinde oluşan ürünlerin izole edilen miktarlardan daha çok olduğu tarafımızdan gözlenmiştir. Bu gözleme dayalı soyut bir değerlendirme olacağı için belirgin bir oran vermek mümkün olmamaktadır.

Uyguladığımız modifiye edilmiş Ullman kenetlenme tepkimesi için tarafımızdan önerilen mekanizma aşağıda bilgilerinize sunulmaktadır.



Figür 2. Tek basamak seçici heteroarilasyon tepkime mekanizma önerisi

5. Sonuç

Tamamlamış bulunduğumuz projemizde **11** adet C1-simetrik özelliğe sahip Lewis bazik kataloforik birim içeren organokatalizör sentezlenmiştir. Proje çerçevesinde tek basamakta literatürde ilk kez bakır kimyası kullanılarak C_2-simetriye sahip kiral diamin bileşiğe çeşitli heteroaromatik birimler başarıyla takılmış ve C_1-simetrik özellik elde edilmiştir. Projeden elde edilen sonuçlar organik kimya alanının Kabul gören bir dergisinde yayımlanmak üzere hazırlanmaktadır. Yayımlanacak bu çalışma grubuma önemli bir prestij kazandırarark son yıllarda çok önemli gelişmeler gösteren bifonksiyonel organokatalizör alanında kendi özgün katalizör sistemlerimizle yer almamızı sağlayacaktır.

Yapılan proje kapsamında bir Yüksek Lisans öğrencisi tezini başarıyla tamamlayarak mezun olmuştur. Ayrıca elde edilen bulgular grubumda halen çalışmakta olan Y. Lisans öğrencileri tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bu bilgileri vermekteki amacım, yapılan projenin yeni alan açılımlarına oldukça uygun olduğunu vurgulamaktır. Bu proje çalışmalarında yer alan proje elemanı “Green Chemistry” kavramını oldukça iyi özümsemiş olup ilerideki akademik ya da endüstriyel yaşamında bu yaklaşımı uygulaması beklenmektedir.

Son yorum olarak, projede öngörülen hedeflerin tamamına ulaşılması şahsımı ve grubumu son derece mutlu etmiştir.

Referanslar

1. (a) Caruana, C. M. *Chem. Eng. Prog.* **1991**, *87,* 11; (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
2. Noyori, N. *Chemical Communications* **2005**, *14*, 1807.
3. Anastas, P. Warner J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, eds. **1998,** *Oxford Universty Press*, Oxford.
4. Anastas, T. P.; Williamson, T. C. *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes,* eds. **1998**, *Oxford University Press*, Oxford.
5. Anastas, T. P.; and Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
6. Anastas, T. P.; Heine, L. G.; Williamson, T. C. *Green Chemical Synthesis and Processes,* eds. **2000,** *American Chemical Society*, Washington DC.
7. Anastas, T. P.; Farris, C. A. *Bening by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*, ACS Symp. Ser. Nr. 577, eds. **1994**, *American Chemical Society*, Washington DC.
8. Sheldon, R. A. *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903.
9. Sheldon, R. A. *Chemtech*. **1994**, 38.
10. Sheldon, R. A. , *Chem. Ind. (London)* **1997**, 12.
11. Sheldon, R. A. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68,* 381.
12. Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000,** *72*, 1233.
13. Hudlicky, T.; Frey, A. D.; Koroniak, C. D.; Brammer, L. E. *Green Chem.* **1999**, *1*, 57.
14. Sheldon, R. A. *ChiroTechnology: the Industrial Synthesis of Optically Active Compounds* **1993**, Marcel Dekker, New York.
15. Berkessel, A.; Groerger, H. *Asymmetric Organocatalysis* **2005***,* Wiley-VCH, Weinhewim.
16. Noyori, R. *Proc. Ind. Nat. Sci. Acad*. **2006,** *72***,** 267.
17. a) Reetz, M. T. *Enzyme Functionality*, **2004**, 559-598; b) Drauz, K.; H. Waldmann (eds.), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
18. Blaser, H. U.; E. Schmidt (Eds.), *Asymmetric catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
19. Junheim, L.N.; McGill, J.M.; Trasher, K.J.; Herr, R.J.; Muralikrishna, V. PCT Int. Appl., 2005019212, 03 Mar 2005.
20. Cuperly D.; Gros, P.; Fort, Y. *J.Org. Chem*. **2002**, *67*, 238-241.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 110T870
Proje Başlığı: Tek basamakta kiral C_2-simetriden C_1-simetriye geçiş: *trans*-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin'in Cu(I) katalizörlüğünde seçici mono heteroarilasyonu
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Prof. Dr. Cihangir Tanyeli
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi, FEF-Kimya Bölümü, 06800 Ankara
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: -
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01/04/2013-30/04/2014
Öz (en çok 70 kelime): Kiral C_1-simetrik trans-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin organokatalizör iskeletlerinin sentezleri literatürde çok basamaklı koruma stratejili yapılmaktadır. Sonuçlanan projenin temelini, bu sorunu ortadan kaldırmaya yönelik Cu(I) kimyası oluşturmaktadır. Bu yöntem ile tek basamakta kiral C_2-simetrik trans-(1*R*,2*R*)-siklohekzan-1,2-diamin bileşiğine çeşitli azot içeren heteroaril gruplarının seçici olarak tek bir amin fonksiyonuna takılması başarılmıştır. Bu yöntem ile kiral C_2-simetrik bileşiğin daha yüksek aktivite gösterdiği ispatlanan kiral C_1-simetrik amidin yapılara dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir. Proje sırasında toplam 10 adet özgün kiral organokatalizör sentezi yapılmıştır.
Anahtar Kelimeler: Kiral C_2-simetri, kiral C_1-simetri, organokatalizör, Cu(I) kimyası, bifonksiyonel
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu mu? Evet ☐ Gerekli Değil ☒ Fikri Ürün Bildirim Formu'nun tesliminden sonra 3 ay içerisinde patent başvurusu yapılmalıdır.
Projeden Yapılan Yayınlar: Hazırlık aşamasındadır.
Ekte Bulunan "ARDEB Başarı Öyküsü Formu", "Kazanımlar" Bölümünde Belirtilen Kriterlere Göre Proje Çıktılarınızın Başarı Öyküsü Niteliği Taşıdığını Düşünüyorsanız "ARDEB Başarı Öyküsü Formu"nu doldurunuz.