

**Sülfidlerin Kiral N-Halamine Türevleri Ile  
Oksidasyonu: Yeni Bir Yöntem Ile Metalsız Ortamda  
Kiral Sülfoksit Sentezi**

**Program Kodu: 1001**

**Proje No: 112T350**

Proje Yürütücüsü:  
**Doç. Dr. Akın Akdağ**

**Bursiyer(ler):**

KIVANÇ AKKAŞ	01/11/2012	31/01/2014
ESRA NUR DOĞRU	01/03/2014	01/11/2014
PERİHAN ÖZTÜRK	06/02/2014	01/11/2014
GÖZDE NUR COŞKUN	12/09/2013	01/03/2014
HALİL İPEK	01/11/2012	08/03/2013

OCAK 2015  
ANKARA

## Önsöz

Bu projede kiral N-kloraminler kullanılarak sülfidlerin stereoseçici olarak sülfoksitlere yükseltgenmesi incelenmiştir. Altı tane kiral amin, amit ve imit içeren madde sentezlenmiştir. Bu sentezlenen maddeler klorlanarak, tiyoanisol ile tepkimeye sokulmuştur. Elde edilen sülfoksitler ayrıştırılarak, kiral kolonlu HPLC ile enantiyomerik fazlalıkları belirlenmiştir. Bu tepkime daha önce hiç denenmemiş bir tepkimedir. İki yıllık bir süre zarfında bu tepkimenin çalışabilirliği kanıtlanmıştır. Bu proje TÜBİTAK tarafından 1001 projesi olarak (112T350) desteklenmiştir. Bu destekle bu proje çalışılır bir vaziyete getirilmiştir ve literatüre yeni bir yöntem olarak sunulmuştur. Projenin final raporunun daha okunabilir hale getirilmesine katkıda bulunan ve gözümde kaçan bilimsel hataları uygun bir biçimde ifade eden proje hakemine minnetarım. Bu proje daha fazla geliştirilmeye uygun bir projedir. TÜBİTAK'a kariyerimin ilk projesini desteklediği için teşekkür ederim.

## İçindekiler

Özet	v
Abstract	vi
1.Giriş	1
2.Projenin Amacı ve Yöntem	4
3. Sonuçlar	5
3.1. 1 No'lu Bileşik	6
3.2. 2 No'lu Bileşik	9
3.3. 3 No'lu Bileşik	9
3.4. 4 No'lu Bileşik	10
3.5. 5 No'lu Bileşik	11
3.6. 6 No'lu Bileşik	12
3.7. Bilgisayar Destekli Çalışmalar	13
4. Tartışma	14
5. Kaynakça	15
6. Deneysel	17
7.Ekler	24
7.1. NMR Verileri	24
7.2. IR Verileri	34
7.3. HPLC Verileri	40

## Tablo ve Şekil Listeleri

Şekil 1. Sülfidlerin sülfoksitlere yükseltgenmesi	1
Şekil 2. Bazı biyolojik aktivite gösteren kiral kükürt atomu içeren bileşikler	2
Şekil 3. Metal bazlı yükseltgenmeler için kullanılan ligandlar	2
Şekil 4. Sülfidleri kiral sülfoksitlere yükseltgeyen organik bileşikler	3
Şekil 5. Corey-Kim tepkimesinin mekanizması	3
Şekil 6. Projede kullanılması önerilen bileşikler	4
Şekil 7. Bu çalışmada kullanılan amin, amit ve imit içeren bileşikler	5
Şekil 8. Bu proje için öngörülen mekanizma	6
Şekil 9. 1 No'lu bileşiğin sentezi	7
Şekil 10. Dihidroklorinasyon mekanizması	7
Şekil 11. (3S,4S)-3,4-dibenzoilpirolidin-2,5-dion'un sentezi	11
Şekil 12. Klor pozisyonunun değişmesinin potansiyel enerji diagramı	13
Şekil 13. Teorik çalışmalar sonucunda daha iyi sonuç alacağımızı düşündüğümüz bileşiğin iskeleti	13
Tablo 1. N-Cl bağının su içindeki hidroliz denge sabitleri	6
Tablo 2. Tolüen içerisinde 1 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar	8
Tablo 3. Asetonitril içerisinde 1 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar	8
Tablo 4. 1 No'lu bileşiğin değişik çözücülerde verdiği sonuçlar	8
Tablo 5. 2 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	9
Tablo 6. 3 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	9
Tablo 7. 4 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	10
Tablo 8. Asetonitril içerisinde 4 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar	10
Tablo 9. 5 No'lu bileşiğin tolüen içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	11
Tablo 10. 5 No'lu bileşiğin asetonitril içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	12
Tablo 11. 6 No'lu bileşiğin tolüen içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi	12

## Özet

### Sülfidlerin Kiral N-Halamine Türevleri İle Oksidasyonu: Yeni Bir Yöntem İle Metalsiz Ortamda Kiral Sülfoksit Sentezi

Kiral sülfoksitler biyolojik aktivite göstermektedir. Kiral sülfoksitlerin asimetric olarak sentezlenmesi için kirial metal kompleksleri ve kirial peroksitler kullanılmıştır. Kirial peroksitler ile yapılan asimetric sülfoksidasyon çalışmaları başarılı olmalarına rağmen bu maddelerle çalışmak kolay değildir. Bu çalışmada *N*-kloramin türevleri kullanarak kükürt içeren maddelerin metal kullanılmadan asimetric olarak yükseltgenmesi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bunun için kirial maddeler sentezlenmiş olup bu maddeler klorlanarak *N*-kloramin türevleri elde edilmiştir. Yükseltgenme tepkimelerinde, kirialite azottan kükürde klor transferi ile aktarılmıştır. *N*-kloraminler kullanarak yapılan çalışmalarda enantiyomerce zenginleşmiş sülfoksitler elde edilmiştir. Bu sonuçlar ayrıca teorik olarak da hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda amin-Cl ile iyon çifti ara ürün olduğu ve imid-Cl üzerinden klor transferinin, S<sub>N</sub>2 mekanizmasıyla gerçekleştiği bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar olumludur ancak, optimizasyon çalışmaları henüz tamamlanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: asimetric yükseltgeme, kirial sülfoksitler, *N*-kloraminler

## Abstract

### **Oxidation of sulfides with chiral N-halamine derivatives: A new method for the synthesis of chiral sulfoxides without metals**

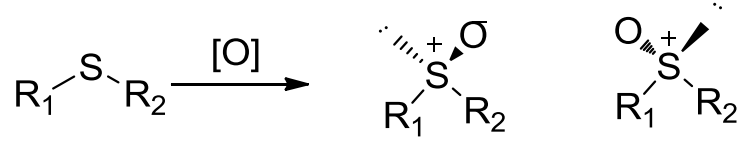
Chiral sulfoxides are present in many biologically active compounds. Asymmetric synthesis of the sulfoxides has been performed by chiral metal complexes and chiral peroxides. Although the asymmetric organooxidation of sulfides by chiral peroxides proved to be successful, peroxides are difficult to handle and obtain. In this study, a new metal free method has been developed to oxidize sulfides to chiral sulfoxides with easily accessible chiral *N*-chloramines. For this purpose, chiral reagents were synthesized and chlorinated to yield *N*-chloramines. In oxidation reactions, chiral information has been transferred to sulfides with the transfer of chlorine onto sulfur from nitrogen. With *N*-chloramines, we observed enantioenriched sulfoxide formation. The results were also subjected to computational studies. These studies revealed that the amine-Cl goes through anion pair intermediate while imide-Cl transfers chlorine in an S<sub>N</sub>2 fashion. The observed results have been promising, yet the conditions still need to be further optimized.

Key Words: asymmetric oxidation, chiral sulfoxides, *N*-chloramines



# 1. Giriş

Sülfoksitler sülfidlerin oksidasyonu sonucu oluşan bileşiklerdir. Genel olarak bir sülfoksitin oluşum tepkimesi aşağıda verilmiştir. Burada kükürt üzerinde bulunan gruplar elektron çifti ile birlikte kükürt üzerinde tetrahedral bir yapı oluştururlar. Eğer oksidasyonda herhangi bir kiral bilgi verici kullanılmamışsa, elde edilen ürün iki enantiyomerin karışımı, yani rasemik bir karışım oluşur (**Şekil 1**).



**Şekil 1.** Sülfidlerin sülfoksitlere yükseltgenmesi

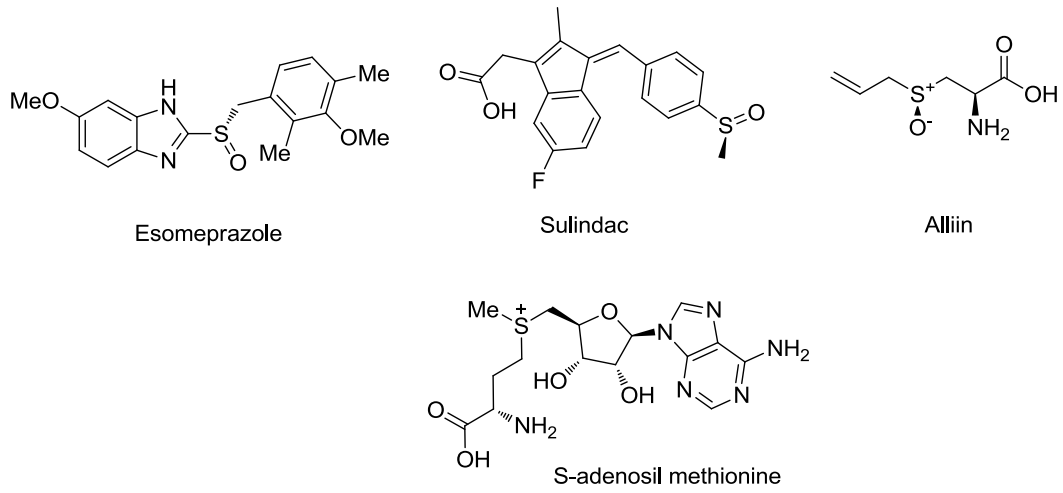
Yukarıda belirtildiği gibi eğer bu tepkimede  $\text{R}_1$  ve  $\text{R}_2$  birbirlerinden farklı iseler, oluşan tetrahedral yapıda, kükürt etrafındaki gruplar değişik olduğundan, sülfoksit kiral olur. Yukarıdaki tepkimede eğer oksidasyon kiral bir katalizör eşliğinde yapılırsa kiral bir sülfoksit elde edilir. Yani oluşan enantiyomerlerden biri diğerinden daha fazla oluşur.

“Esomeprazole” in gastrik asit salınımını inhibitörü olarak bulunmasından sonra,<sup>1</sup> bu kiral yapıların etkili bir şekilde yapılması için araştırmalar hızlanmıştır. Bu esnada ilaç hammadesi olan birçok kiral sülfoksit bulunmuştur.<sup>2</sup> Bunun yanında, kiral kükürt atomu içeren maddeler doğada da mevcuttur. Örneğin, Alliin (sarımsakta bulunur) ve S-adenozilmetiyonin (biyolojik sistemlerde metilleme için kullanılır) bilinen örneklerden ikisidir (**Şekil 2**).<sup>3</sup>

**Şekil 2**'de verilen dört örnek, kiral sülfoksitlerin sentezinin önemli olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra yeni kiral sülfoksit türevleri ilaç hammadesi olarak araştırılmaktadır. Kiral sülfoksitler biyolojik aktivite göstermelerinin yanında, yeni kiral yapıların sentezinde kiral bilgi aktarıcı olarak da kullanılmaktadır.

Kiral sülfoksitler genelde kiral ligand bağlanmış metal kullanılarak sentezlenmektedir.<sup>4</sup> Bu da kiral sülfoksitlerin büyük miktar sentezlerinde

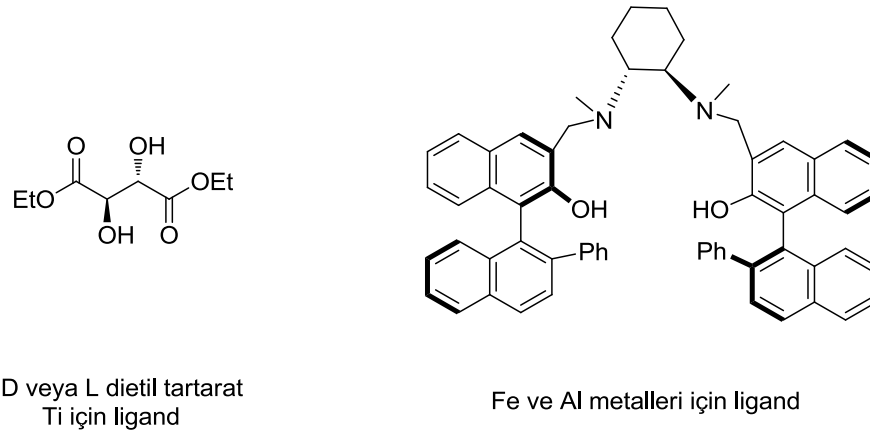




**Şekil 2.** Biyolojik aktivite gösteren kiral kükürt atomu içeren bazı bileşikler

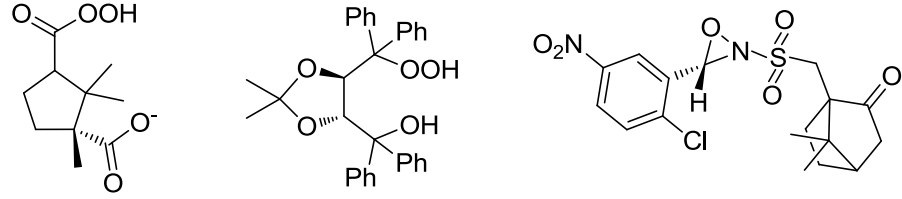
Metalden tamamen arındırılmış saf madde elde etmeyi zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla bu projede, metal yerine kiral halaminler kullanılarak kiral sülfoksitlerin sentezi yapılacaktır.

Daha önce yapılan asimetric sülfidlerin sentezinde hep kiral ligandların bağlı olduğu metaller kullanılmıştır. İlk asimetric sülfoksit sentezi Kagan tarafından yapılmıştır.<sup>5</sup> Kagan Sharpless alil alkollerinin epoksitletmesinde  $Ti(O-iPr)_4$  / (R,R)-DET/ $H_2O$ /TBHP(1:2:1:1) sistemini kullanarak %70-90 arasında değişen ee değerleri ile %70 verim elde etmiştir. Bu yöntem asimetric sülfoksit elde etmek için en çok kullanılan yöntemdir. Titanyum dışında kullanılan metaller vanadyum, demir, mangan, bakır, tungsten, osmiyum, zirkonyum, molibden ve alüminyumdur.<sup>6</sup> Bu metallerin tamamı kiral ligand eşliğinde bu tür reaksiyonlarda kullanılmıştır. Bu ligandlardan en bilindik olanları aşağıda verilmiştir (**Şekil 3**).



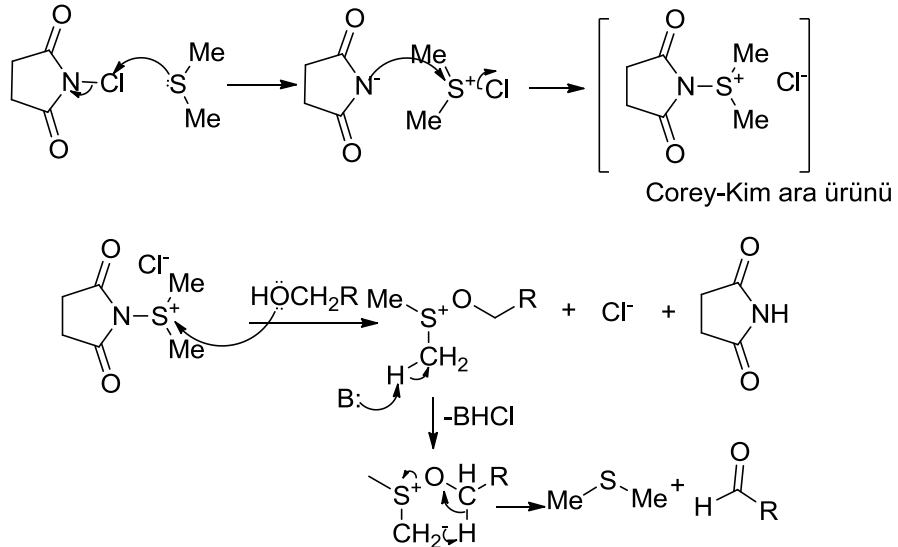
**Şekil 3.** Metal bazlı yükseltgenmeler için kullanılan ligandlar

Metal içermeyen oksidantlar da bu tür reaksiyonlar için kullanılmıştır.<sup>7</sup> Bunlar genelde asimetrik peroksitler, asimetrik oksaziridinler ve hipervalent iyot içeren bileşiklerdir. Fakat bu tür reaktantların sentezi uzun ve zordur. Bu tür reaksiyonlarda kullanılan bir kaç örnek aşağıda verilmiştir (**Şekil 4**).



**Şekil 4.** Sülfidleri kiral sülfoksitlere yükseltgeyen organik bazlı bazı bileşikler

*N*-halaminlerin sülfid oksidasyonunda kullanılan en bilindik yöntemlerden biri Corey-Kim oksidasyonudur.<sup>8</sup> Burada yükseltgenmiş kükürt ara ürün olarak görülmektedir. Bu oksidasyonda ilk olarak klor atomu kükürt atomuna transfer edilmektedir (kükürt oksitlenmektedir). Daha sonra imid anyonu kükürt üzerindeki klor atomu ile S<sub>N</sub>2 tepkimesi sonucunda yer değiştirir (Corey-Kim ara ürünü oluşur). Bundan sonraki aşamada alkolün oksijeni imid ile yer değiştirir. **Şekil 5**'te de görüldüğü üzere kükürt atomu oksitlenmiş ara ürünler üzerinden bu reaksiyonu gerçekleştirir. Eğer bu reaksiyonda alkol yerine su kullanılsaydı, elde edilen ürün bir sülfoksit olurdu.



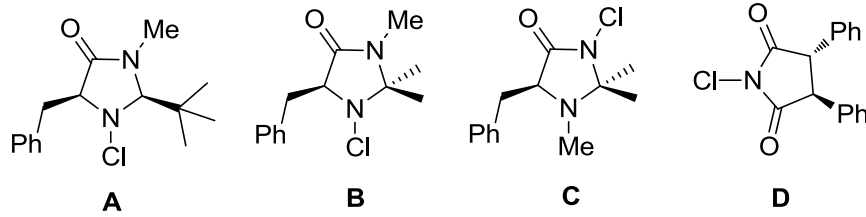
**Şekil 5.** Corey-Kim tepkimesinin mekanizması

Başka bir çalışmada ise, klorlanmış hidantoin içeren bir polimer ile hardal gazı sülfoksite dönüştürülerek etkisiz hale getirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda Corey-Kim reaksiyonuna benzer bir mekanizma bilgisayar destekli modelleme ile önerilmiştir.<sup>9</sup> Bu ve benzeri oksidasyon reaksiyonlarının hiçbirinde herhangi bir kiral yapı kullanılmamış ve önerilmemiştir.

## 2. Projenin Amacı ve Yöntem

Bu raporun giriş kısmında da belirtildiği gibi, kiral sülfoksitlerin sülfidlerden sentezi için bir çok metot mevcuttur. Metal bazlı oksidasyon metotları hassas metotlardır. Mevcut kiral peroksitler ise kullanılması kolay olmayan reaktiflerdir. Dolayısıyla, biz daha kullanışlı bir metot için bu çalışmayı yaptık. Önerdiğimiz bu metot literatürde mevcut değildir.

Bu projede sülfidleri sülfoksitlere çevirmek için üç çeşit azot içeren madde önerilmiştir (**A**, **B**, **C** ve **D**). Bu maddeler amin (**A** ve **B**), amit (**C**), ve imit (**D**) azot bileşikleridir.

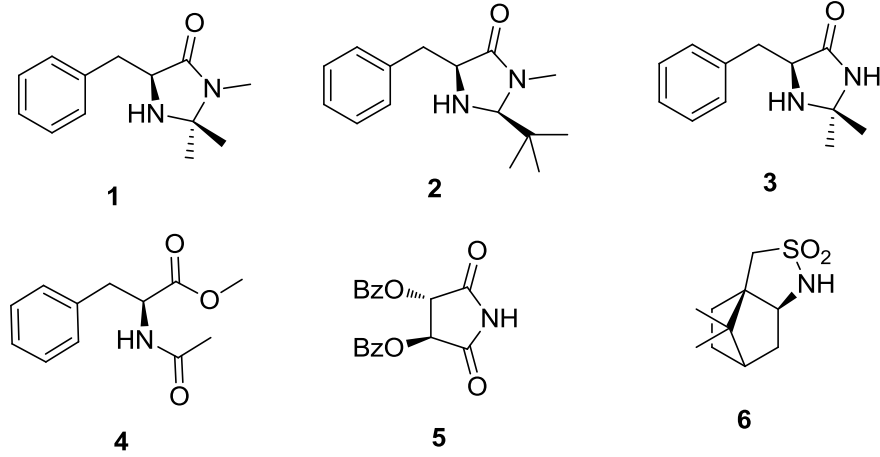


**Şekil 6.** Projede kullanılması önerilen bileşikler

Bu proje kapsamında yapılmak istenen maddelerin hipoklaröz acid ile klorlanması esnasında sorunlar (HCl eliminasyonu) çıktığından, bileşikler deney esnasında NCS kullanılarak klorlanmışlardır (projenin B planı). Ayrıca **Şekil 6**'da verilen **C** ve **D** bileşiklerinin sentezlerinin bu proje beklenenden daha zor olması nedeni ile, bu bileşiklerin yerine aynı fonksiyonel grubu içeren maddeler kullanılmıştır. Bir başka nedende, bu projenin amacı *N*-kloraminler ile enantiyomerik olarak sülfidlerin sulfoksitlere oksitlenmesi olduğundan, aşağıda verilen diğer maddelere de yöneldik. Bu bileşiklerden **A** ve **B** kloruz halleri, **1** ve **2** nolu bileşik olarak sentezlenmişlerdir. **C** bileşiği bütün çabalarımıza rağmen temiz olarak elde edilememiştir, bu bileşiğin yerine **3**, **4** ve **6** nolu bileşikler denenmiştir. Çünkü **3**, **4** ve **6** nolu bileşikler amit içermektedir. İmit için de (**D** bileşiği) **5** nolu bileşik sentezlenmiş ve önerdiğimiz deneylerde kullanılmıştır. Sentezlenen bütün aminler, **5** nolu bileşik hariç, hipoklaröz

acid ile tepkilerlerinde bozunmuşlardır. Bu nedenle, birincil klorlama ajanı olarak *N*-klorosüksinimit kullanılmıştır.

Genel olarak stereoseçici olarak sülfidleri sülfoksitlere oksitlenmesi için kiral *N*-kloramin kullanmayı önerdik. Kiral amin, amit ve imit azot atonları için bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir(**Şekil 7**). Bu azot atomları klorlanmış ve fenilmetil sülfidin fenilmetilsülfoksite oksitlenmesi için kullanılmıştır.



**Şekil 7.** Bu çalışmada kullanılan amin, amit ve imit içeren bileşikler

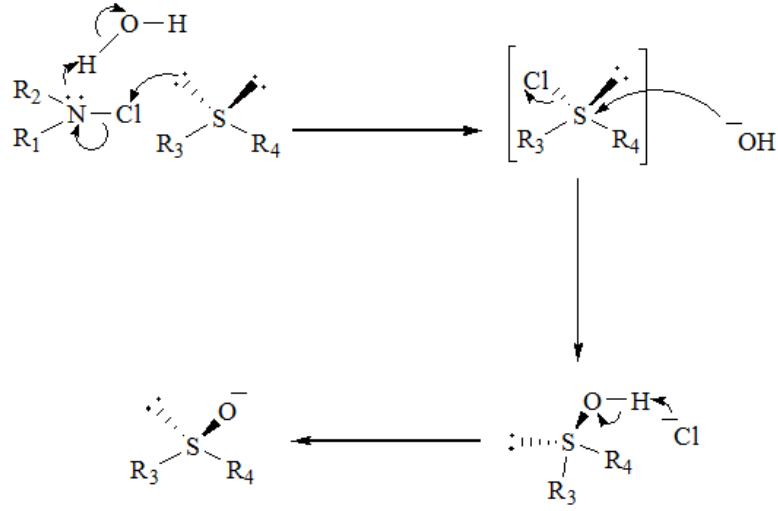
Buradaki temel fikir Corey-Kim oksidasyonundan alınmıştır. Bu oksidasyon mekanizması klor atomunun *N*-klorosüksinimitten kükürte geçişini göstermektedir. Bu aşamada kiral bir *N*-klor-azot bileşi kullanılırsa, bu klor transferi stereoseçici olur. Böyle bir tepkime daha önce kiral olmayan sülfoksitlerin sentezi için kullanılmıştır.

### 3. Sonuçlar

Bu çalışmada **1**,<sup>10</sup> **2**,<sup>10</sup> **3**,<sup>10</sup> **4**, **5**<sup>11</sup> ve **6** No'lu bileşikler klorlanmış ve fenilmetilsülfid oksitlenmesinde kullanılmıştır. Bu bileşikler klorlanabilir amin, amit ve imit azot atomları içermektedirler. Bu bileşiklerin sentezi ve kullandıkları tepkimeler aşağıda tek tek açıklanmıştır. Ayrıca yapılan bilgisayar destekli çalışmalar da raporun sonunda açıklanmıştır.

Bu projede iki basamak öngörülmüştür (**Şekil 8**):

- 1) **1,2,3,4,5** ve **6** bileşiklerindeki azot atomlarının klorlanması
- 2) Klorlanmış maddelerin sülfidlerin kiral sülfoksitlere yükseltgenmesinde kullanılması



**Şekil 8.** Bu proje için öngörülen mekanizma

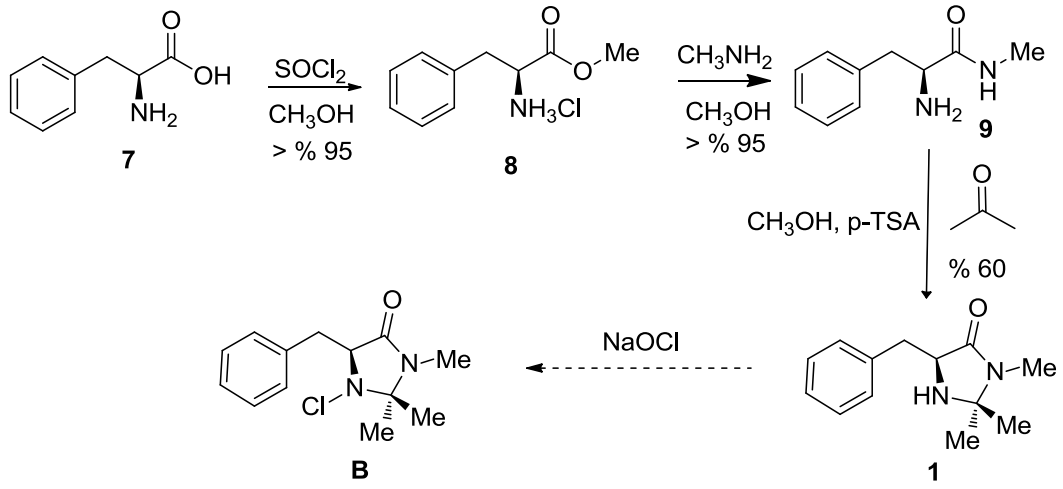
N-Cl bağının kararlılığı, amin-Cl>amit-Cl>imit-Cl şeklindedir. Bu bağların su içindeki hidroliz denge sabitleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Dolayısı ile imit-Cl grubu içeren bir bileşik aminle karıştırıldığında, imitteki azot atomuna bağlı klor amindeki azot atomunun üzerine transfer olur. Bu termodinamik olarak seçilen bir durumdur. Bu yöntem kullanılarak bileşiklerimiz NCS ile klorlanmıştır. Yalnızca imit içeren maddemizin klorlanmasında HOCl kullanılmıştır.

**Tablo 1.** N-Cl bağının su içindeki hidroliz denge sabitleri

N-kloramin	Hidroliz Denge Sabiti
Amin-Cl	$<10^{-12}$
Amit-Cl	$<10^{-9}$
Imit-Cl	$<10^{-4}$

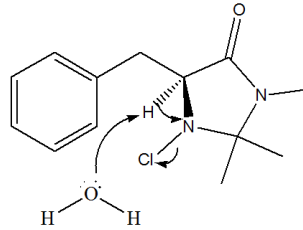
### 3.1. 1 No'lu Bileşik

Bu bileşik (S)-fenilalanininden başlayarak sentezlenmiştir. Fenilalaninil metil esteri yapıldıktan sonra, metilamin ile tepkimeye sokulmuş ve fenilalaninin metillenmiş amiti elde edilmiştir. Bu amitin aseton ile asit katalizörlüğünde tepkimesi bize 1 No'lu bileşiği vermiştir (**Şekil 9**).



**Şekil 9.** 1 No'lu bileşiğin sentezi

1 No'lu bileşik öncelikle hipokloröz asit ile klorlanmak istenmiş, fakat bu klorlanma istenen tepkimeyi vermemiştir. 1 No'lu bileşik parçalanmıştır, buna da dihidrohalojenlenmenin neden olduğu düşünülmüştür (**Şekil 10**). Dolayısıyla, 1 No'lu bileşik N-klorosüksinimit ile klorlanmıştır. Bu tepkimenin gerçekleştiği iyot testi ( $2\text{I}^- \rightarrow \text{I}_2$  (kahverengi)) ile ispatlanmıştır. Klorlanmış 1 No'lu bileşik kararlı olmadığı için, hemen fenilmetil sülfid ile tepkimeye sokulmuştur. Bu tepkimelerin sonuçları aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.



**Şekil 10.** Dihidroklorinasyon mekanizması

İlk olarak tolüen tepkimenin çözücüsü olarak seçilmiştir. Değişik sıcaklıklarda fenilmetil sülfid sülfoksite oksitlenmiştir. Tepkimenin enantiyoseçiciliği de kiral kolon ihtiva eden HPLC ile yapılmıştır. Sonuçlar **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Tolüen içerisinde 1 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee%)
25 °C	12
0 °C	18
-10 °C	16
-78 °C	10

Tolüen içerisindeki reaksiyondan sonra, çözücünün polaritesini arttırarak bu tepkime tekrarlanmıştır. Tepkimeyi asetonitril içerisinde yapıldığında **Tablo 3** deki sonuçlar elde edilmiştir.

**Tablo 3.** Asetonitril içerisinde 1 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	2
0 °C	23
-10 °C	6
-78 °C	6

Yukarıdaki sonuçlar, 0 °C de en yüksek enantiyoseçiciliğin elde edildiğini göstermiştir. Bu sebeple sıcaklık 0 °C de sabitlenerej, **Tablo 4** de verilen çözücüler denenmiştir.

**Tablo 4.** 1 No'lu bileşiğin değişik çözücülerde verdiği sonuçlar

Çözücü	Enantiyoseçicilik (ee %)
Dimetilformamit	12
Diklorometan	10
<i>tert</i> -Bütanol	14

### 3.2. 2 No'lu Bileşik

Bu bileşik 1 No'lu bileşiğin eldesinde olduğu gibi (S)-fenilalaninden sentezlenmiştir. (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamit (9) ile 2,2,2-trimetilasetaldehyt kondenzasyonundan 2 No'lu bileşik elde edilmiştir. Bu bileşik de 1 No'lu bileşik gibi klorlanmış ve fenilmetil sülfid ile tepkimeye sokulmuştur ve **Tablo 5**'te de özetlenen sonuçlar elde edilmiştir. Bu bileşik tolüen içerisinde 1 No'lu bileşikten daha yüksek enantiyoseçicilik vermediği için diğer çözücülerde denenmemiştir.

**Tablo 5.** 2 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	2
0 °C	6
-10 °C	4
-78 °C	2

### 3.3. 3 No'lu Bileşik

(S)-fenilalaninin metil esteri amonyak ile tepkimesinden (S)-2-amino-3-fenilpropanamit elde edilmiştir. Bu amitin aseton ile tepkimesinden 3 No'lu bileşik elde edilmiştir. Bu bileşik kullanılabilir amin azotu ve amit azotu içermektedir. Bu maddenin klorlanması için 2 eşdeğer oranda NCS kullanılmıştır. Bu bileşiğin tolüen içerisindeki fenilmetil yükseltgenme tepkimesi **Tablo 6**'da özetlenmiştir. Bu bileşik de yüksek enantiyoseçicilik göstermediği için diğer çözücüler denenmemiştir.

**Tablo 6.** 3 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	2
0 °C	7
-10 °C	2
-78 °C	4



### 3.4. 4 No'lu Bileşik

4 No'lu bileşik sadece amit içerir. Bu bileşikfenilalaninin metil esterinin asetik anhidrit ile tepkimesinden elde edilmiştir. Bu bileşik de NCS ile klorlanmış ve fenilmetil sülfid ile tepkimeye sokulmuştur. Tolüen içerisinde elde edilen sonuçlar **Tablo 7**'de özetlenmiştir. Bu bileşik asetonitril içerisinde tepkimeye sokulmuş ve **Tablo 8** de özetlenen sonuçlar elde edilmiştir. Asetonitril enantiyoseçiciliği düşürdüğü için diğer çözücüler denenmemiştir.

**Tablo 7.** 4 No'lu bileşiğin fenilmetil sülfidi tolüen içinde değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

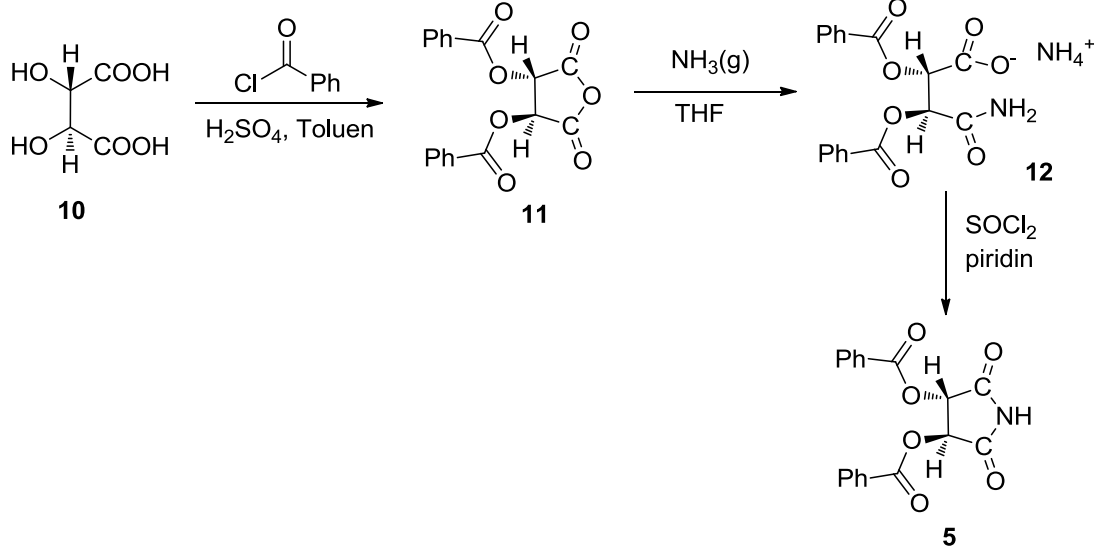
Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	6
0 °C	22
-10 °C	19
-78 °C	19

**Tablo 8.** Asetonitril içerisinde 4 No'lu bileşiğin değişik sıcaklıklarda verdiği sonuçlar

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	10
0 °C	12
-10 °C	8
-78 °C	9

### 3.5. 5 No'lu Bileşik

Bu bileşik tartarik asitten başlanılarak sentezlenmiştir. Bu bileşiğin sentezi için aşağıdaki **Şekil 11**'de verilen strateji kullanılmıştır.



**Şekil 11.** (3S,4S)-3,4-dibenzoilpirolidin-2,5-dion'un (5) sentezi

5 No'lu bileşik hipokloröz asit içerisinde 1 saat bekletilerek klorlanmıştır. Klorlanmış 5 No'lu bileşik değişik şartlarda fenilmetil sülfid ile tepkimeye sokulmuştur. Tolüen içerisindeki tepkime -10 °C'de en yüksek enantiyoseçiciliği göstermiştir (**Tablo 9**). Fakat aynı enantiyoseçicilik asetonitril çözücü olarak kullanıldığında gözlemlenememiştir (**Tablo 10**).

**Tablo 9.** 5 No'lu bileşiğin tolüen içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	4
0 °C	4
-10 °C	20
-78 °C	8

**Tablo 10. 5** No'lu bileşğin asetonitril içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	5
0 °C	6
-10 °C	11
-78 °C	8

### 3.6. 6 No'lu bileşik

6 No'lu bileşik Aldrich'ten satın alınmıştır. Bu bileşik de NCS kullanılarak klorlanmıştır. Bu bileşğin diğer amitelere nazaran daha aktif olmasını beklenirken, sonuçların bunu desteklemediği gözlemlenmiştir. **Tablo 11**'de tolüen içersinde yapılan deney sonuçları özetlenmiştir.

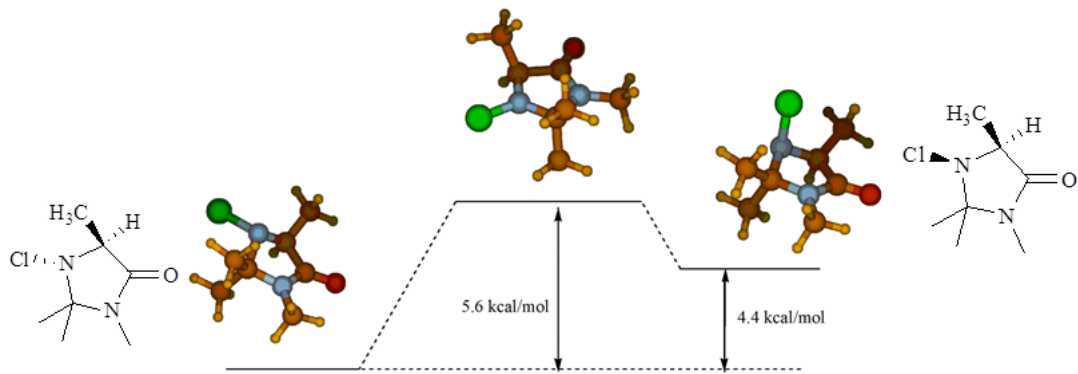
**Tablo 11. 6** No'lu bileşğin tolüen içinde fenilmetil sülfidi değişik sıcaklıklarda yükseltgemesi

Sıcaklık	Enantiyoseçicilik (ee %)
25 °C	6
0 °C	7
-10 °C	6
-78 °C	4

### 3.7. Bilgisayar destekli Çalışmalar

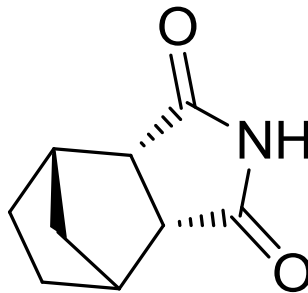
Klorlanmış 1 No'lu bileşiği modellenirken, azot üzerindeki klor atomu iki yönde olabilir: amino asit yan grubunun tarafında ya da tersinde. Bunu modellemek için alanin aminositinden elde edilen 1 No'lu bileşiğin türevi kullanılmıştır.

Klor metil grubu ile aynı tarafta ya da tersinde olabilir. Bu bir dengedir. Bu denge tepkimesi modellendiğinde (B3LYP/SVP),<sup>12</sup> klor metil ile ters durduğunda 4.40 kcal/mol daha kararlı olmaktadır. Fakat klorun yön değiştirmesi için çok yüksek bir aktivasyon enerjisi gerekmemektedir (**Şekil 12**).



**Şekil 12.** Klor pozisyonunun değişiminin potansiyel enerji diagramı

Buradaki düşük çevrilme enerjisi sonuçların düşük enantiyoseçicilik göstermesinin nedeni olabilir. Diğer bir neden ise bu tepkimelerin  $S_N1$  gibi ya da  $S_N2$  gibi olması olabilir. Bu durumu modellediğimizde ise imit üzerindeki klor sülfide  $S_N2$  gibi geçerken, amin ve amit üzerindikiler ise  $S_N1$  gibi geçişini öngördük. Ayrıca imit üzerindeki klor atomunda pozisyonu değişikliği söz konusu değildir. Dolayısıyla, **Şekil 13** verilen maddenin kiral türevlerinin daha iyi sonuç vereceğini öngörülmüştür. Bu bileşik ileriki çalışmalarımıza temel teşkil edecektir.



**Şekil 13.** Teorik çalışmalar sonucunda daha iyi sonuç alınacağı düşünülen bileşiğin iskelet yapısı

## 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada sentezlenen N-kloraminlerin fenilmetil sülfidi stereoseçici olarak sülfoksite yükseltgediğini gözlemlenmiştir. Değerleri çok yüksek olmadığı halde enantiyoseçicilik elde edilmiştir. Bu tür bir reaksiyonun ilk defa bu proje kapsamında yapılıyor olması, aslında sonuçların daha da geliştirilebileceğini göstermektedir.

En yüksek enantiyoseçicilik 1 No'lu bileşik kullanıldığında elde edilmiştir. Teorik çalışmalar 1 No'lu bileşiğin  $S_N1$  gibi klor transferi yapıldığını bize önermektedir. Yani amin-Cl içeren bir bileşik ile enantiyoseçiciliğin hiç bir zaman % 100 oranında gerçekleşmeyeceğini öngördük. Bunun yanında, imit-Cl içeren bir bileşiğin çok daha iyi sonuçları verebileceğini teorik hesaplar bize önermiştir. 5 No'lu bileşikte imit-Cl bağı etrafında büyük bir sterik etki yaratılamaması bu bileşiğin 1 No'lu bileşik kadar iyi sonuçlar vermemiştir. Bu proje resmi olarak bittiği halde, proje kapsamındaki çalışmalarımız devam etmektedir. Çıkan sonuçlar makale haline getirildiği zaman bu projeye atıfta bulunulacaktır. Halihazırda bu çalışmada elde edilen sonuçlar Phosphorous, Sulfur and Silicon and the Related Elements dergisine gönderilmiştir.

Proje kapsamında verilen ve sentezlenmesi gereken maddeler modifiye edilerek sentezlenmiştir. Yani klorlanabilir azot atomu içeren maddelerin hepsi sentezlenmiş ve denenmiştir.

## 6. KAYNAKÇA

1. Negri, A. L.; del Valle, E. E. "Hypomagnesaemia/hypokalemia associated with the use of esomeprazole" *Current Drug Safety* 2011, 6, 204-206.
2. Legros, J.; Dehli, J.R.; Bolm, C. "Applications of Catalytic Asymmetric Sulfide Oxidations to the Syntheses of Biologically Active Sulfoxides" *Advanced Synthesis & Catalysis* 2005, 347, 19-31
3. Wu, S.E.; Huskey, W.P.; Borchardt, R.T.; Schowen, R.L. "Chiral instability at sulfur of S-adenosylmethionine" *Biochemistry* 1983, 22, 2828-2832.
4. O'Mahony, G. E.; Kelly, P.; Lawrence, S.E.; Maguire, A. R. "Synthesis of enantioenriched sulfoxides" *ARKIVOC* 2011, 1-110.
5. Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. "An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides" *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 8188-93.
6. Fernández, I; Khair, N. "Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides" *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651–3706.
7. (a) Fukuda, N.; Ikemoto, T. "Imide-Catalyzed Oxidation System: Sulfides to Sulfoxides and Sulfones" *J. Org. Chem.* 2010, 75, 4629-4631. (b) Thenraja, D.; Subramaniam, P.; Srinivasan, C. "Kinetics and mechanism of oxidation of aromatic sulfides and arylmercaptoacetic acids by N-chlorosuccinimide" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2002, 2125-2129.
8. Corey, E. J.; Kim, C. U. "New and highly effective method for the oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds" *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7586-7 1972.
9. Akdag, A.; Liang, J.; Worley, S. D. "Oxidation of Organic Sulfides by N-Halamine Compounds" *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* 2007, 182, 1525-1533.
10. Samulis, L.; Tomkinson, N.C.O. "Preparation of the MacMillan imidazolidinones" *Tetrahedron* 2011, 67, 4263-4267.
11. Gonzalez, S.V.; Carlsen, P. "Tartaric Acid Amides by the Gabriel Route" *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 3495–3502.
12. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K.

N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

13. Tsukano, C.; Yokouchi, S.; Girard, A.-S.; Kuribayashi, T.; Sakamoto, S.; Enomoto, T.; Takemoto, Y. "Platinum catalyzed 7-endo cyclization of internal alkynyl amides and its application to synthesis of the caprazamycin core" *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 6074.

14. Cai, C.; Deng, F.; Sun, W.; Xia, C. "New Bidentate Phosphorus Ligands Based on a Norbornane Backbone for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation" *SYNLETT* 2007, 3007–3010.

## 7. DENEYSEL

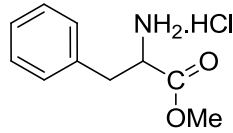
Aksi belirtilmediği sürece tüm kimyasallar Sigma-Aldrich' den satın alınarak kullanılmıştır. Tüm neme duyarlı deneyler azot gazı altında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlarda sıcaklık 0°C'ye buz kullanılarak, -10°C'ye buz ve sodium klorür karışımı kullanılarak -78°C' ye ise kuru buz ve aseton karışımı kullanılarak ayarlanmıştır. NMR spektroskopisi analizleri için 400 MHz Bruker Spectrospin Advance DPX NMR spektrometresi kullanılmış olup, çözücü olarak CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O ve d<sub>6</sub>-DMSO kullanılmıştır. NMR çözücüler Merck' ten satın alınmıştır. Kimyasal kaymalar ppm cinsinden belirtilmiş olup standart olarak tetrametilsilan kullanılmış, eşleşme sabitleri (J) ise Hertz (Hz) cinsinden belirtilmiştir. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR verileri A bölümünde verilmiştir. Polarimetrik analizler Rudolph Scientific Autopol III polarimetre cihazı ile yapılmıştır. IR analizleri Bruker Platinum ATR-IR bölümünde verilmiştir. Maddelerin erime noktaları Stuart SMP11 cihazı ile belirlenmiştir. HPLC kromatogramları (bölüm C) Agilent 1100 HPLC cihazı ile elde edilmiştir ve bu analizlerde kiral OD-H kolonu, n-Hexane:*i*-propanol (90:10) çözücü sistemi ile birlikte kullanılmıştır. GC-Mass analizleri Agilent 7890A GC cihazı ile elde edilmiştir. Kolon kromatografisi için Merck 60 (0.040-0.063 mm) silika jel kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi analizlerinde spotlar, UV-lambası and iyot kullanılarak yorumlanmıştır. Teorik hesaplamalar Gaussian 09, A.02 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Teorinin seviyesi makalede belirtilmiştir.



### Tiyoanisolün kiral oksidasyonu için optimize edilmiş prosedür:

(S)-5-Benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (**1**) (0.9 g, 4.13 mmol) ve *N*-klorosüksinimid (0.9 g, 6.21 mmol) oda sıcaklığında asetonitril (30 mL) içerisinde 2 saat karıştırılır. Reaksiyon karışımı 0°C 'ye kadar soğutulur ve bu sıcaklıkta tiyoanisol (0.47 mL, 4.00 mmol) eklenir. Karışım 0 °C' de 30 dakika karıştırılır ve su (0.1 mL, 5.55 mmol) eklenir. Karışım 0 °C' de 1 saat süresince karıştırılır ve reaksiyon bitirilir. Reaksiyon sonrasında çözücü uçurulur. Diklorometan ve doymuş sodium sülfid çözeltisi ile ekstraksiyon yapılarak, sülfon ve *N*-süksinimit üründen ayrılır. Ayrılan organik faz MgSO<sub>4</sub>(s) kullanılarak kurutulur ve çözücü uçurulur. Sonrasında yapılan ince tabaka kromatografisi analizinde, fenilmetil sülfoksit dışında ortamda tiyoanisol ve (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (**1**) olduğu görülmüştür. Bu maddelerin varlığı GC-mass spektroskopisi ile de kanıtlanmıştır (m/z: 140.0). Fenilmetil sülfoksiti ayırmak için hekzan:etil asetat (50:10) çözücü sistemi ile kolon kromatografisi yapılmış ve fenilmetil sülfoksit 37% kimyasal verimle ayrılmıştır (açık sarı sıvı). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.68-7.46 (m, 5H, fenil), 2.73 (s, 3H, metil). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 144.8, 131.0, 123.4, 123.5, 43.9. Kiral HPLC analizlerinde 23% enantiyomerik seçicilik kaydedilmiştir. Optik dönme [ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>25</sup>(D) = -0.066° olarak gözlemlenmiştir. (Birçok optik dönme değeri ölçülmüştür, bu değer en çok tekrarlanandır. Optik dönmenin sadece işareti dikkate alınmıştır ve bunun sonucunda elde edilen sülfoksitlerin "S" konfigürasyonunda olduğu görülmüştür. Enantiyomerik seçicilik HPLC verileri ile belirlenmiştir. IR: 1033 cm<sup>-1</sup> (S=O) gerilmesi.

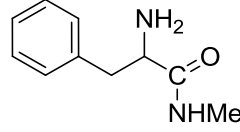
### (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit (**8**) sentezi<sup>10</sup>



*L*-Fenilalanin (**7**) (1.00 g, 6.06 mmol) kuru metanol (25.00 mL) içerisinde çözülmüştür. Sonrasında karışım 0 °C'ye kadar soğutulmuş ve ortama tiyonil klorür (0.44 mL, 6.06 mmol) damla damla eklenmiştir. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırılıp, geri dönüşümlü soğutucu altında 2 saat süresince ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçurularak (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit (**8**) beyaz katı olarak elde edilmiştir. Ürün dietil eter ile iki kez yıkanarak temizlenmiştir. Erime noktası: 146-150 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ 8.81 (bs, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7.41-7.23 (m, 5H, fenil), 4.27 (bs, 1H, CH), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (dd, *J*=13.9, 5.7, 1H, HCH), 3.15 (dd, *J*=13.9, 7.5, 1H, HCH). <sup>13</sup>C NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 100 MHz) δ 169.3, 134.7, 129.3, 128.5, 127.2, 53.2, 52.5,

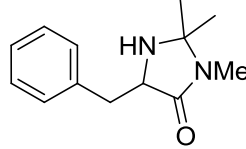
35.8. IR: 2835  $\text{cm}^{-1}$  (C-H) gerilmesi, 1744  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) gerilmesi, 1238  $\text{cm}^{-1}$  (C-N) gerilmesi.

### (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamit (9) sentezi<sup>10</sup>



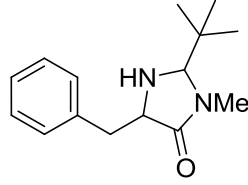
(S)-Metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit (**8**) (1.00 g, 4.65 mmol) kuru metanol (25.00 mL) içerisinde 1 saat karıştırılır. Kütlece 40% metilamin sulu çözeltisi (1.00 mL, 29.21 mmol) eklenir ve karışım 18 saat süresince oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon bitirildikten sonra çözücü uçurulur ve (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamit (**9**) (kahverengi viskos sıvı) elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.62 (bs, 1H, Amit-H), 7.57-7.33 (m, 5H, fenil), 3.65 (m, 1H, CH), 3.27 (dd,  $J=3.6, 3.5$ , 1H, HCH), 2.76 (2 tane s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd,  $J=9.1, 2.1$ , 1H, HCH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  174.7, 137.9, 129.3, 128.7, 126.8, 56.5, 41.0, 25.8. IR: 2945  $\text{cm}^{-1}$  (C-H) gerilmesi, 1646  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) gerilmesi, IR: 1411  $\text{cm}^{-1}$  (C-N) gerilmesi.

### (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (1) sentezi<sup>10</sup>



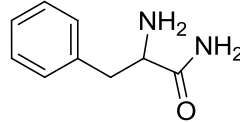
(S)-2-Amino-N-metil-3-fenilpropanamit (**9**) (1.00 g, 5.62 mmol) metanol (25.00 mL) içerisinde çözülür ve ortama katalizör olarak *p*-TSA (20 mg, 0.11 mmol). Sonra, karışıma kuru aseton (5.00 mL, 68.09 mmol) eklenir ve karışım geri dönüşümlü soğutucu altında 20 saat süresince ısıtılır. Reaksiyon bittikten sonra çözücü uçurulur ve (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on (**1**) (kahverengi viskoz sıvı) elde edilir. Bu sıvı doymuş NaHCO<sub>3</sub> solusyonu ile yıkanır ve dietil eter ile ekstraksiyon yapılır. Ether fazı MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulur ve süzülen eter fazı uçurulunca kahverengi viskoz bir madde elde edilir. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.36-7.23 (m, 5H, fenil), 3.83 (m, 1H, CH), 3.17 (dd,  $J=14.2, 4.4$ , 1H, HCH), 3.06 (dd,  $J=14.2, 6.8$ , 1H, HCH), 2.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  173.4, 137.2, 129.5, 128.6, 126.8, 125.9, 75.6, 59.3, 37.3, 27.2, 25.3, 25.2. IR: 2974  $\text{cm}^{-1}$  (C-H) gerilmesi, 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O) gerilmesi, 1425  $\text{cm}^{-1}$  (C-N) gerilmesi.

### (2S,5S)-2-tert-bütil-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-on (2) sentezi<sup>10</sup>



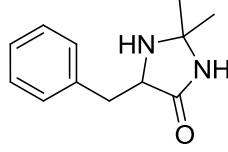
(S)-2-Amino-N-metil-3-fenilpropanamit (**9**) (1.00 g, 5.62 mmol) yeni damıtılmış kuru tetrahidrofuran içerisinde çözülür (25.00 mL). Sonrasında karışıma moleküler elekler eklenmiştir. Karışıma katalizör olarak ferrik klorür (20 mg, 0,12 mmol) eklenir ve sonrasında trimetilasetaldehit (0.66 mL, 6.12 mmol) eklenir. Karışım 20 saat boyunca geri dönüşümlü soğutucu altında ısıtılır ve sonrasında çözücü uçurularak 2-*tert*-bütil-5-benzil-3-methylimidazolidin-4-on diastereomerik karışımı elde edilir. Sonrasında ürün doymuş hidroklorik asit-eter çözeltisi içinde çözüldüğünde oluşan çökelti süzülerek (2S,5S)-2-*tert*-bütil-5-benzil-3-methylimidazolidin-4-on (**2**) hidroklorür tuzu beyaz katı olarak izole edilir (kristallenme çözücüsü dietil eter). Erime noktası: 182-186 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.34-7.21 (m, 5H, fenil), 4.08 (s, 1H, NCHN), 3.72 (m, 1H, CH), 3.16 (dd, *J*=13.8, 3.9, 1H, HCH), 2.96 (dd, *J*=13.8, 7.6, 1H, HCH), 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>). IR: 2870 cm<sup>-1</sup> (C-H) gerilmesi, 1702 cm<sup>-1</sup> (C=O) gerilmesi, 1396 cm<sup>-1</sup> (C-N) gerilmesi.

### (S)-2-amino-3-fenilpropanamit sentezi<sup>13</sup>



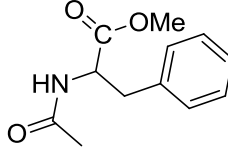
(S)-Metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit (**8**) (1.00 g, 4.65 mmol) %28'lik sulu amonyum hidroksit çözeltisinde 18 saat süresince karıştırılır. Sonrasında çözücü uçurulur ve (S)-2-amino-3-fenilpropanamit beyaz katı olarak elde edilir (kristallendirme çözücüsü etanol). Erime noktası: 212-216 °C. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz) δ 7.36-7.25 (m, 5H, fenil), 7.24-7.18 (m, 2H, amit NH<sub>2</sub>), 4.04 (m, 1H, CH), 3.10 (dd, *J*=14.1, 6.7, 1H, HCH), 3.02 (dd, *J*=14.1, 7.5 1H, HCH). <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 100 MHz) δ 175.4, 137.0, 132.0, 131.7, 130.4, 57.1, 39.9. IR: 3179 cm<sup>-1</sup> (amine N-H) gerilmesi, 1660 cm<sup>-1</sup> (amite C=O) gerilmesi.

### (S)-5-benzil-2,2-dimetilimidazolidin-4-on (3) sentezi



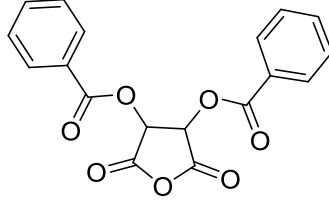
(S)-2-Amino-3-fenilpropanamit (1 g, 6.09 mmol) metanol (25.00 mL) içerisinde çözülür. Sonrasında karışıma katalizör olarak *p*-TSA (20 mg, 0.11 mmol) ve kuru aseton (5.00 mL, 68.09 mmol) eklenir. Sonrasında karışım 20 saat süresince geri dönüşümlü soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon bitirildikten sonra çözücü uçurulur ve (S)-5-benzil-2,2-dimetilimidazolidin-4-on (kahverengi viskos sıvı elde edilir). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.86 (s, 1H, amit NH), 7.40-7.19 (m, 5H, fenil), 3.88 (m, 1H, CH), 3.14 (dd, *J*=14.2, 4.5, 1H, HCH), 3.03 (dd, *J*=14.2, 6.8, 1H, HCH), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 176.9, 137.1, 129.5, 128.6, 126.8, 72.4, 60.1, 37.1, 29.8, 29.3. IR: 3250 cm<sup>-1</sup> (amin N-H) gerilmesi, 1691 cm<sup>-1</sup> (amit C=O) gerilmesi. HRMS: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>OH 205.1341 [M-H]<sup>+</sup>; 205.1332.

### (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat (4) sentezi<sup>14</sup>



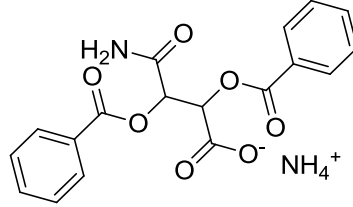
(S)-Metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit (**8**) (1.00 g, 4.65 mmol) doymuş sodyum bikarbonat çözeltisi kullanılarak nötrale edilmiştir. Sonrasında nötrale edilen ester diklorometan ve su ile ekstraksiyon yapılarak ayrılmıştır. Diklorometanda çözülmüş olan ester (25.00 mL) karışımına asetik anhidrit (0.57 mL, 6.12 mmol) eklenmiştir ve karışım oda sıcaklığında 2 saat süresince karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçurulmuş ve (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat (**4**) beyaz katı olarak elde edilmiştir. Erime noktası: 74-78 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.34-7.06 (m, 5H, Fenil), 5.9 (d, *J*=8Hz, 1H, NH), 4.91 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172.13, 169.62, 135.84, 129.24, 128.59, 127.14, 53.12, 52.33, 37.85, 23.13.. IR: 2930 cm<sup>-1</sup> (C-H) gerilmesi, 1719 cm<sup>-1</sup> (ester C=O) gerilmesi, 1660 cm<sup>-1</sup> (amit C=O) gerilmesi.

### (2R, 3R)-dibenzoiltartarik anhidrid (11) sentezi<sup>11</sup>



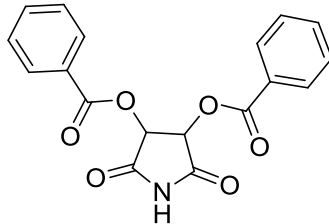
*L*-Tartarik asit (**10**) (1g, 6.66 mmol) tolüende çözülür ve reaksiyon karışımına benzoil klorür (2.35 mL, 19.98) ve sülfürik asit (0.05 ml, 1.02 mmol) eklenir. Karışım 3 saat süresince geri dönüşümlü soğutucu altında ısıtılmıştır ve (2*R*,3*R*)-dibenzoiltartarik anhidrit (**11**) beyaz katı olarak elde edilmiştir (kristallendirme çözücüsü tolüen). Oluşan kristaller süzülerek toplanır ve tolüen ile yıkanır. Erime noktası: 188-192 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ 8.02-7.61 (m, 10H, fenil), 5.88 (s, 2H, CH). <sup>13</sup>C NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 100 MHz) δ 167.1,164.6, 134.1, 129.4, 129.0, 71.4. IR: 1820 cm<sup>-1</sup> (O=C-O) gerilmesi, 1736 cm<sup>-1</sup> (ester C=O) gerilmesi.

### (2R, 3R)- 2,3-dibenzoil-3-carbamoilpropionat sentezi



(2*R*,3*R*)-Dibenzoiltartarik anhidrit (**11**) (1g, 2.7 mmol) tetrahidrofuran içerisinde amonyum çözeltisinde (25ml) çözülür. Karışım oda sıcaklığında ve azot gazı atmosferi altında 8 saat boyunca karıştırılır. Çözücü uçurulur ve (2*R*-3*R*)-2,3-dibenzoil-3-karbamoilpropionat (beyaz katı) elde edilir (**12**). Erime noktası: 106-110 °C. Bu madde sonraki stepte direkt olarak kullanılmıştır. IR: 1680 cm<sup>-1</sup> (amit C=O) gerilmesi, 1239 cm<sup>-1</sup> (karboksilik asit C-O) gerilmesi.

### (3S,4S)-3,4-dibenzoilpirolidin-2,5-dion (5) sentezi



(2*R*-3*R*)-2,3-Dibenzoil-3-karbamoilpropionat (**11**) (1g, 2.8 mmol) tionil klorür içerisinde çözülmüştür ve karışıma piridin (0.6 ml, 8.4 mmol) eklenmiştir. Karışım 30 dakika süresince 60 °C' de karıştırılmıştır. Sonrasında tionil klorür uçurulmuştur ve diklorometan eklenmiştir. Diklorometan eklendikten sonra oluşan çökelti süzülerek toplanmıştır. Çözücü uçurulduktan sonra (3*S*,4*S*)-3,4-

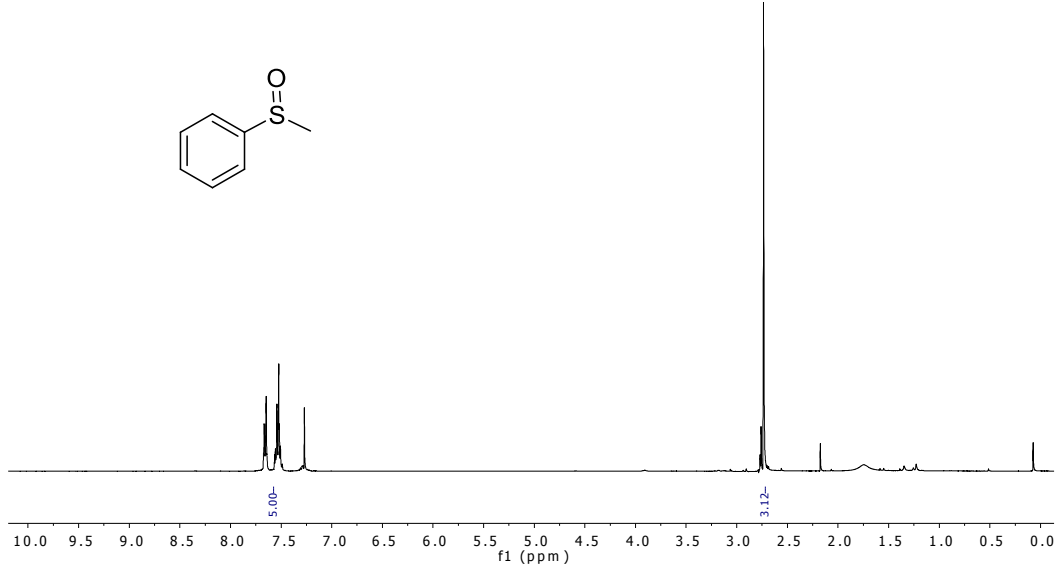


difenilpirolidin-2,5-dion (beyaz katı) elde edilmiştir (kristallendirme çözücüsü diklorometan). Erime noktası: 106-110 °C. <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) δ 12.15 (s, 1H, NH), 8.04-7.54 (m, 10H, fenil), 6.22 (s, 2H, CH). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 170.61, 164.97, 134.18, 129.60, 128.94, 128.17, 73.87. IR: 3577 cm<sup>-1</sup> (N-H) gerilmesi, 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O) gerilmesi, 1272 cm<sup>-1</sup> (amit C-N) gerilmesi. HRMS: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>Na 362.0641 [M+Na]<sup>+</sup>; 362.0649.

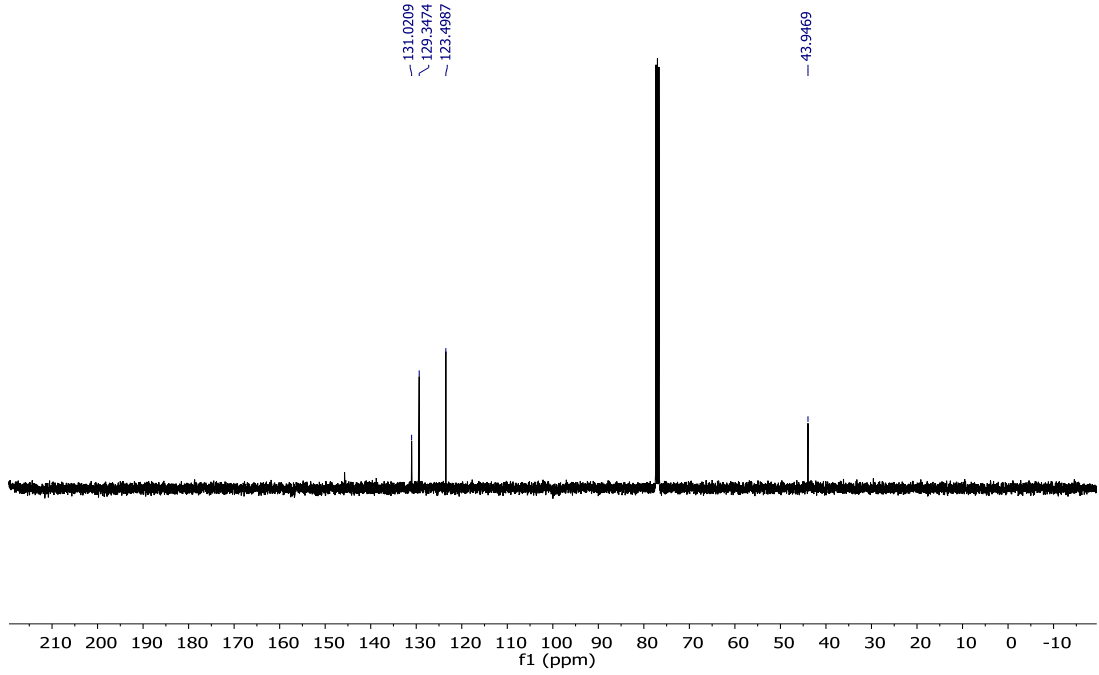
## 8. EKLER

### a. NMR VERİLERİ

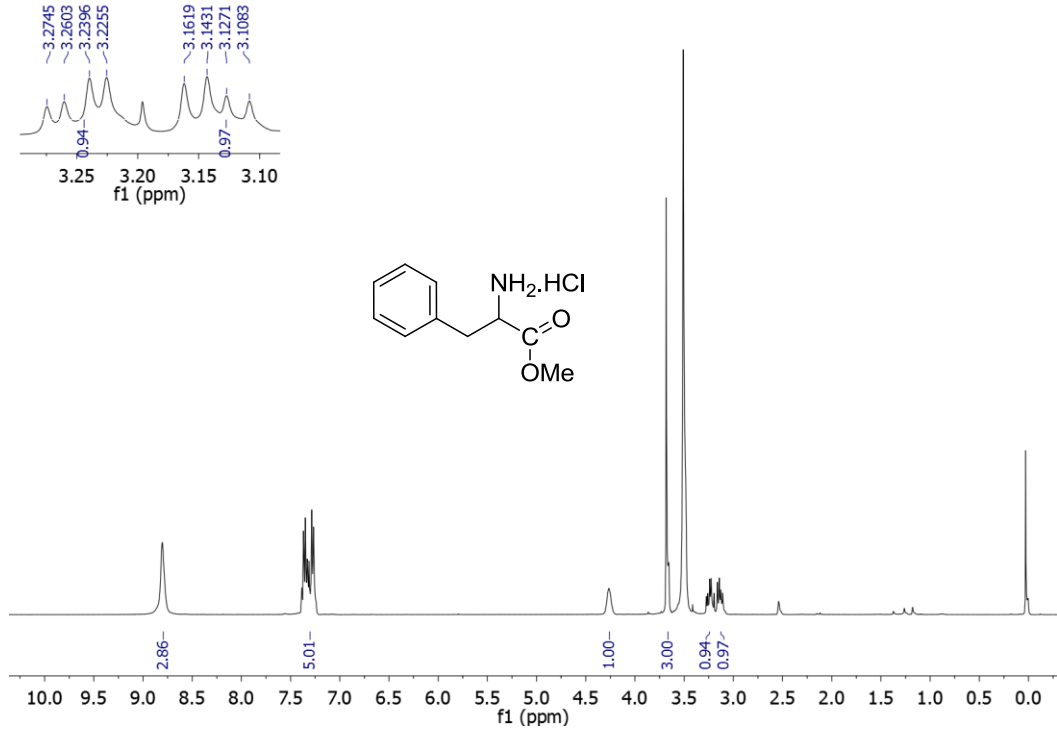
NMR verileri 400 MHz Bruker Spectrospin Advance DPX NMR cihazı ile ölçülmüştür.



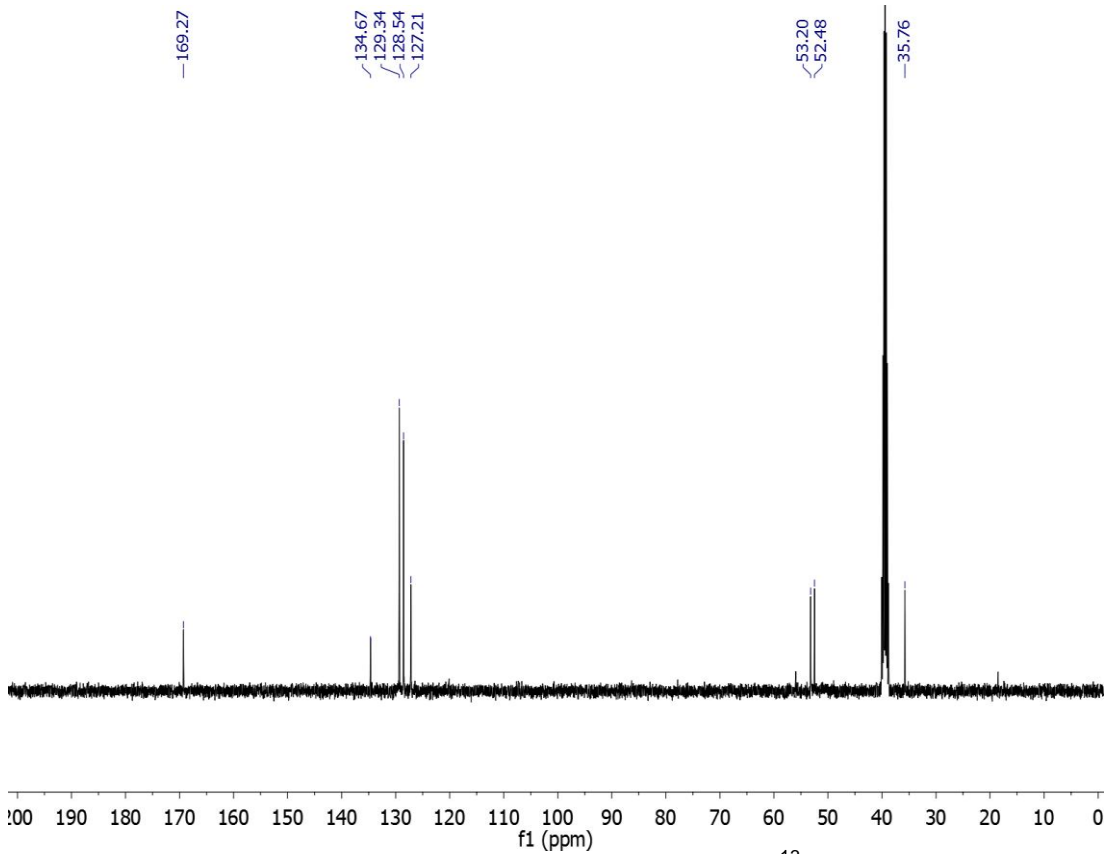
Şekil A1- Fenil metil sülfoksit <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil A2- Fenil metil sülfoksitin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

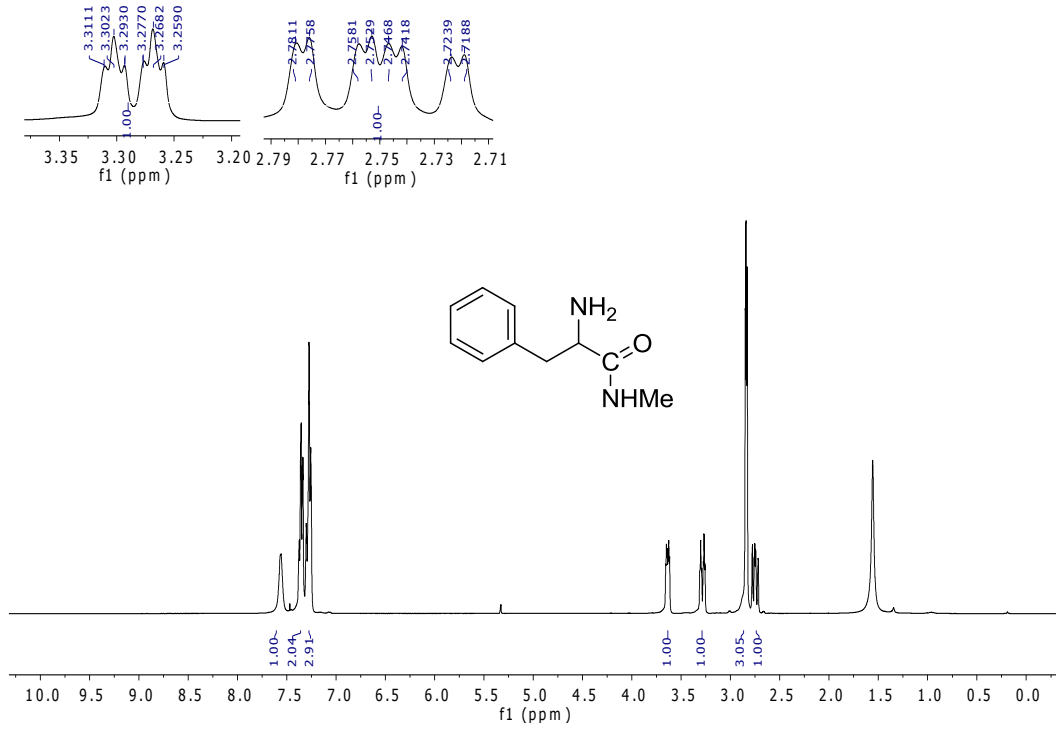


**Şekil A3-** (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanat hidroklorit 1H NMR spectrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)

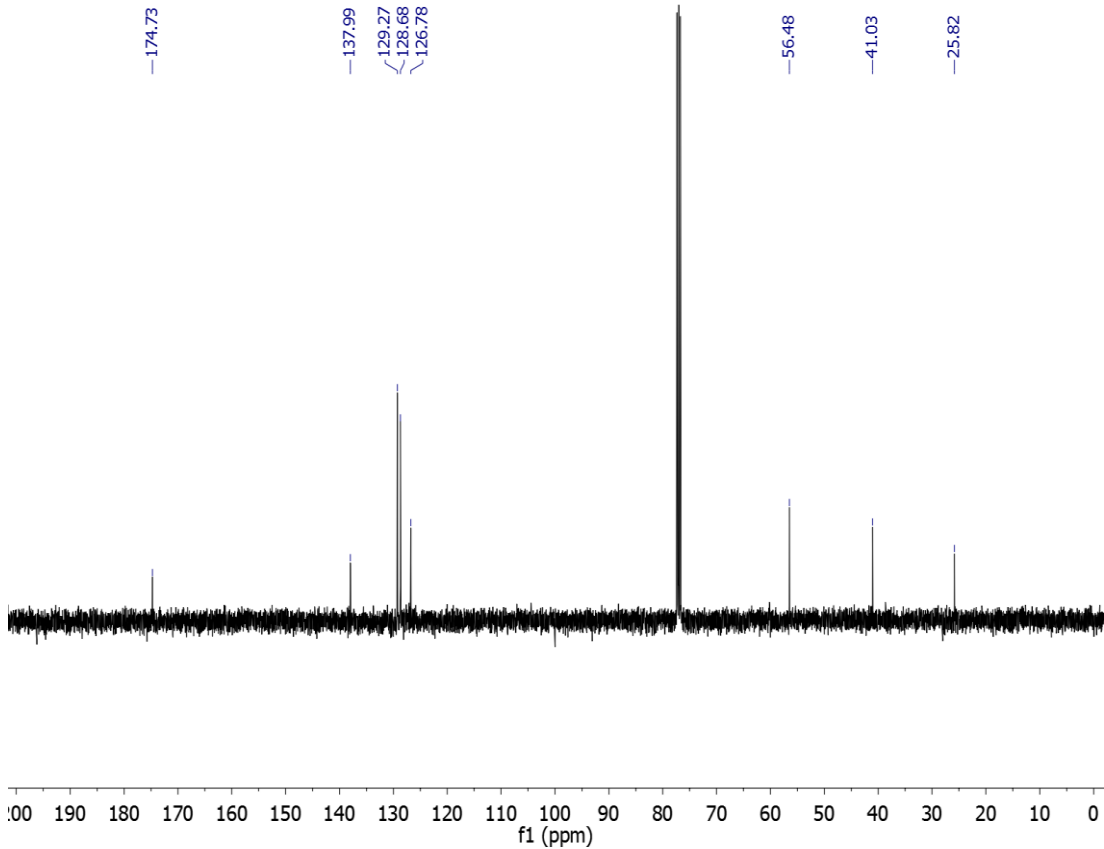


**Şekil A4-** (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit in <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)

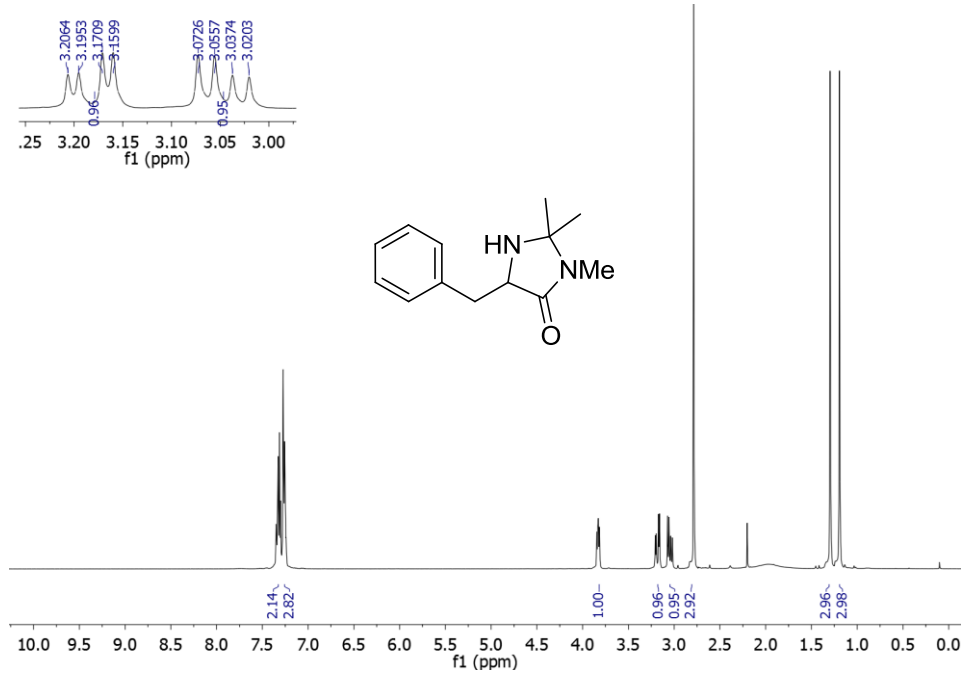




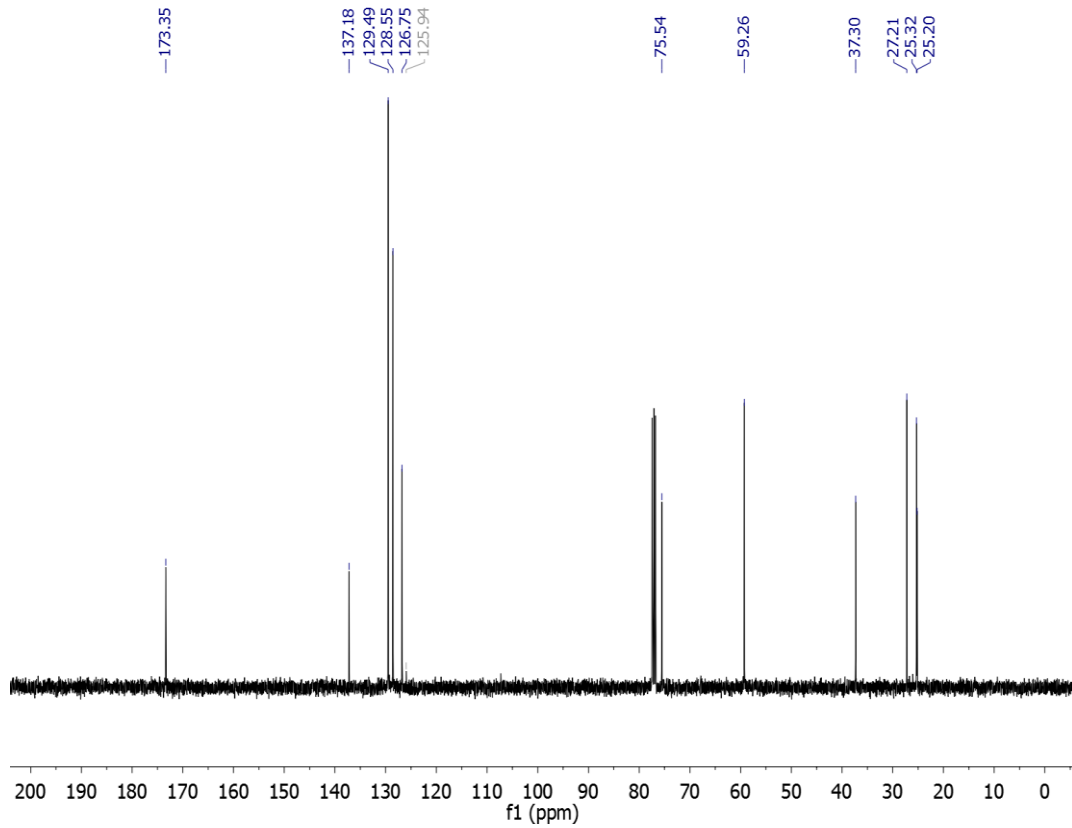
**Şekil A5-** (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamitin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



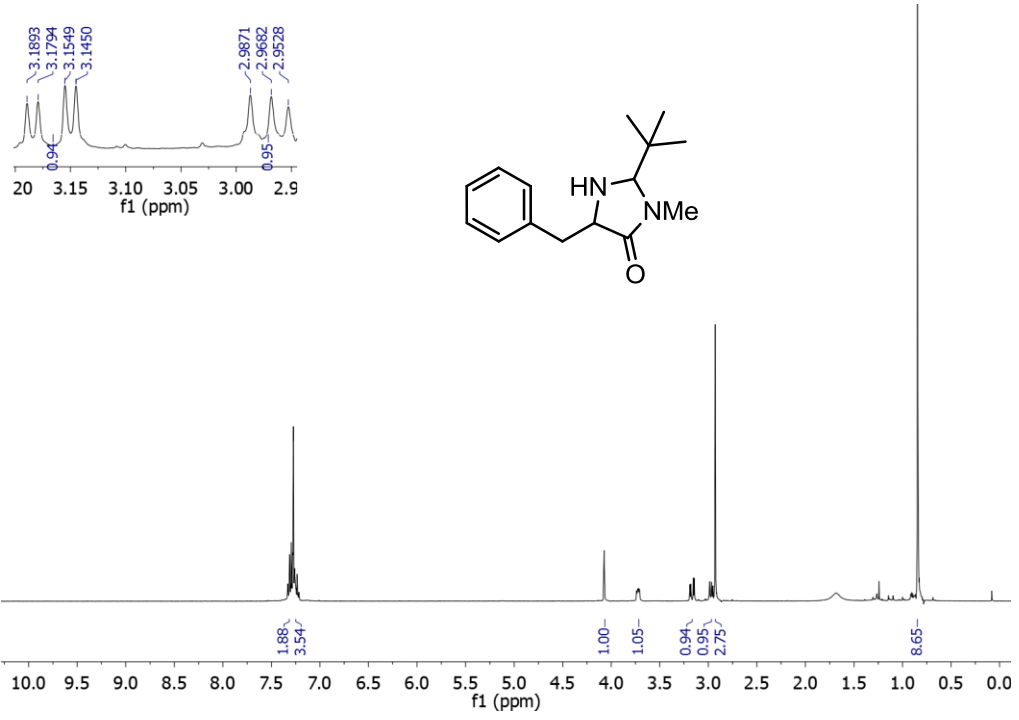
**Şekil A6-** (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamitin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



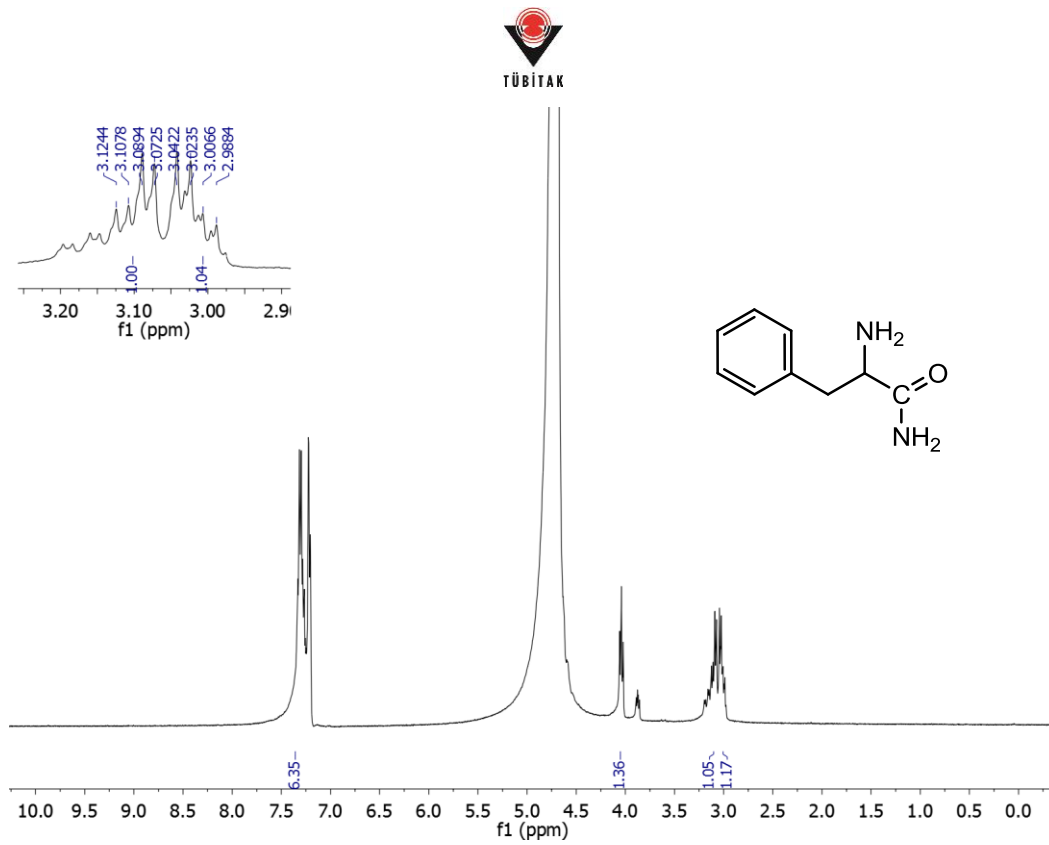
**Şekil A7-** (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-onun <sup>1</sup>H NMR Spectrumu (CDCl<sub>3</sub>)



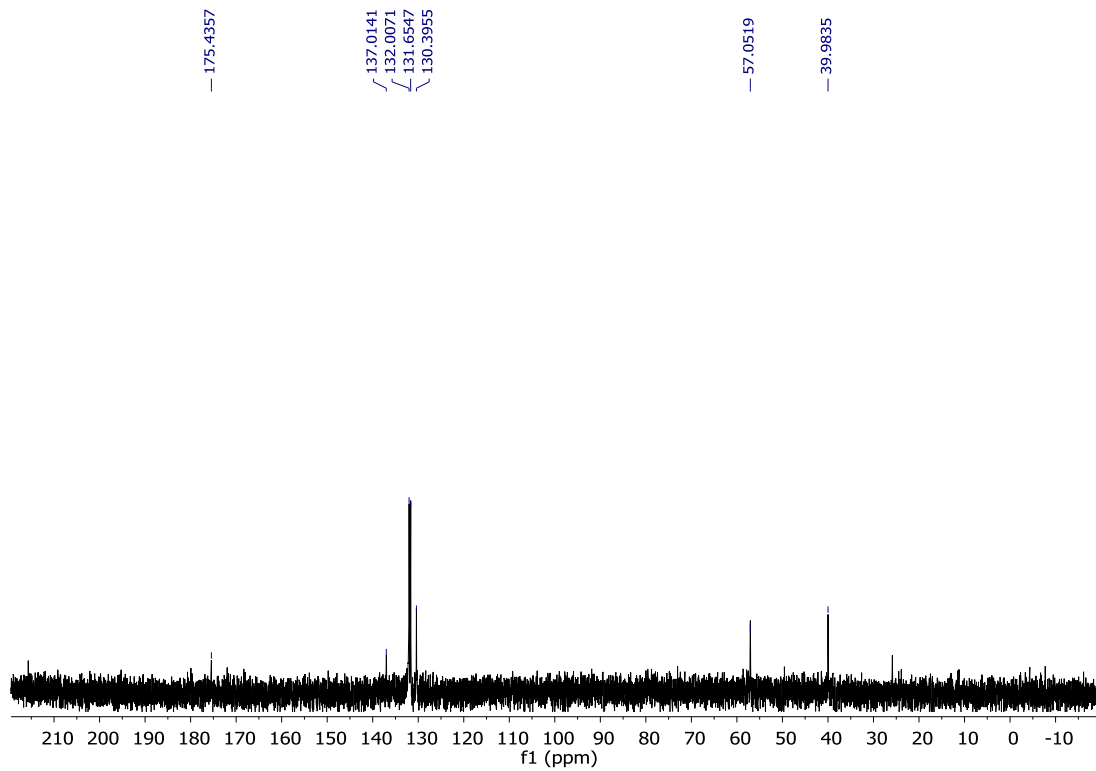
**Şekil A8-** (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-onun <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



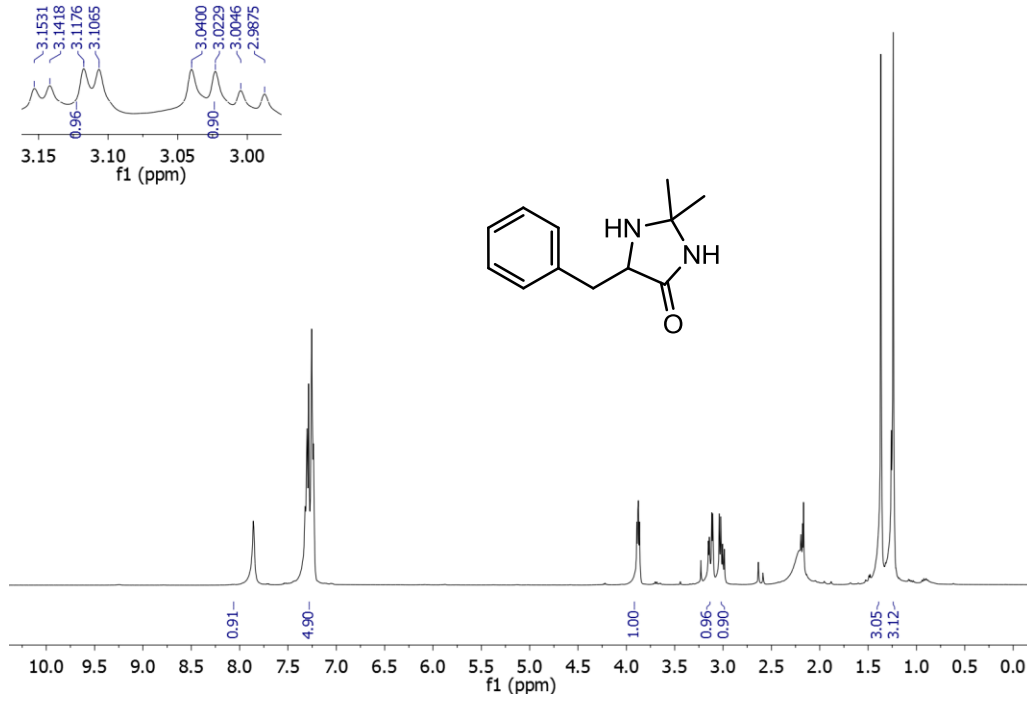
**Şekil A9-** (2S,5S)-2-tert-bütül-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-onun <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



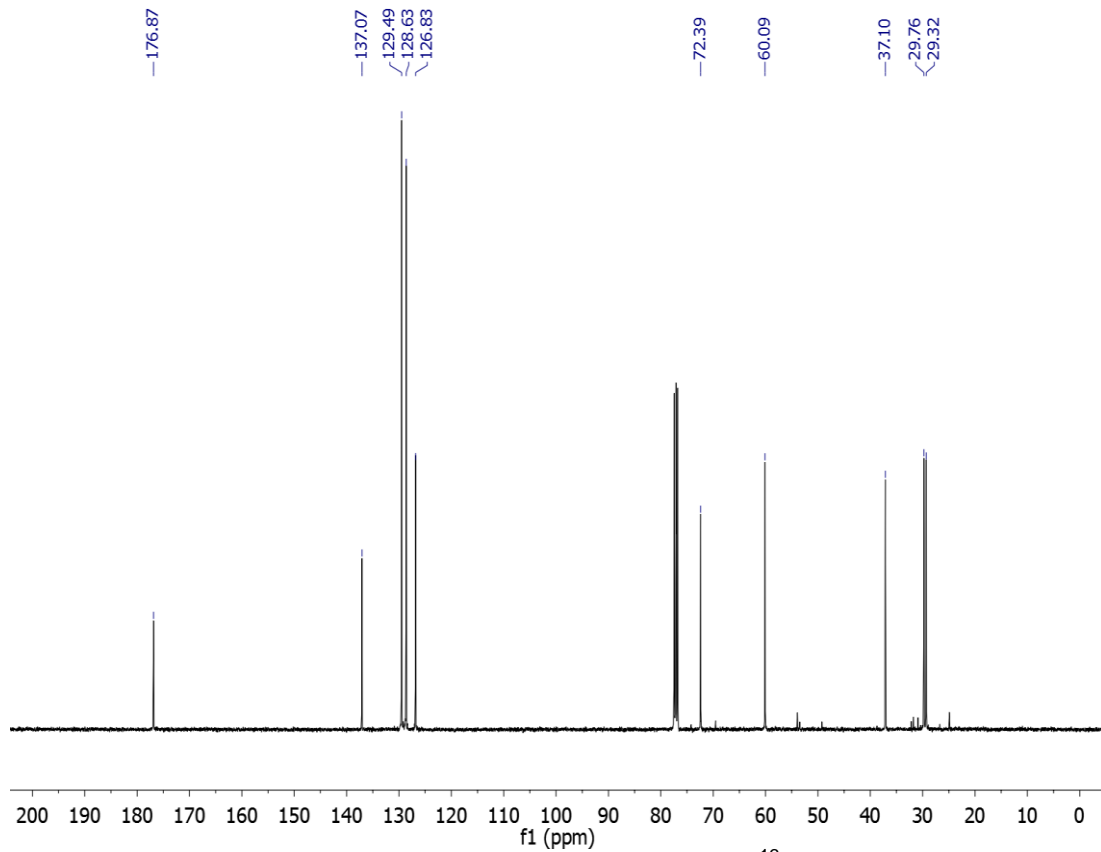
**Şekil A11-** (S)-2-amino-3-fenilpropanamitin  $^1\text{H}$  NMR Spectrumu ( $\text{D}_2\text{O}$ )



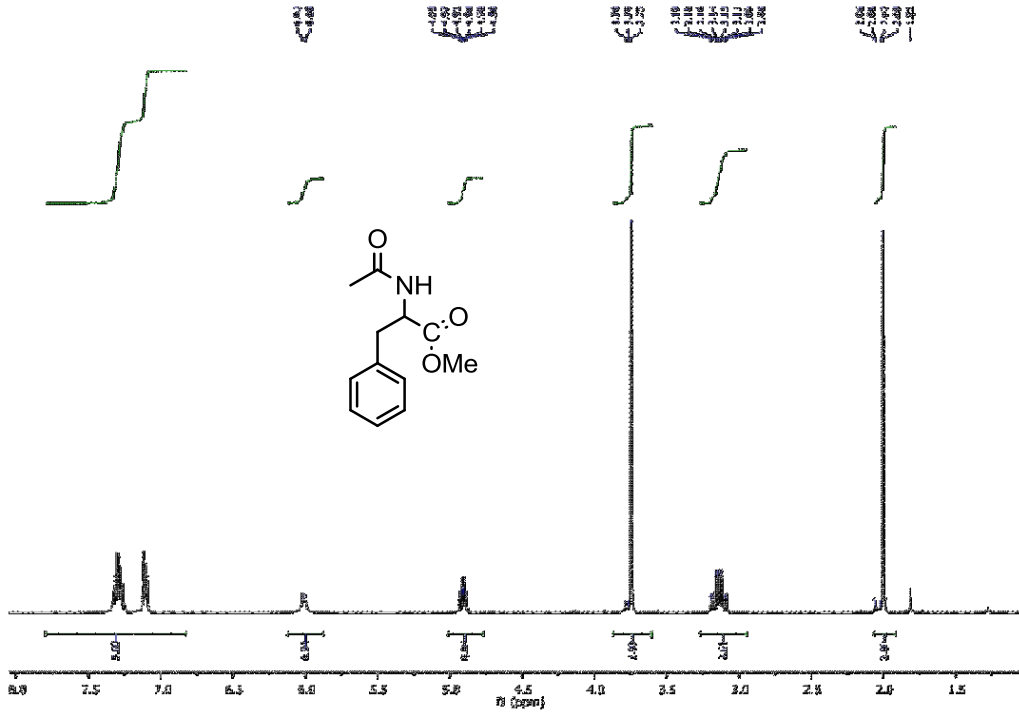
**Şekil A12-** (S)-2-amino-3-fenilpropanamitin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu ( $\text{D}_2\text{O}$ )



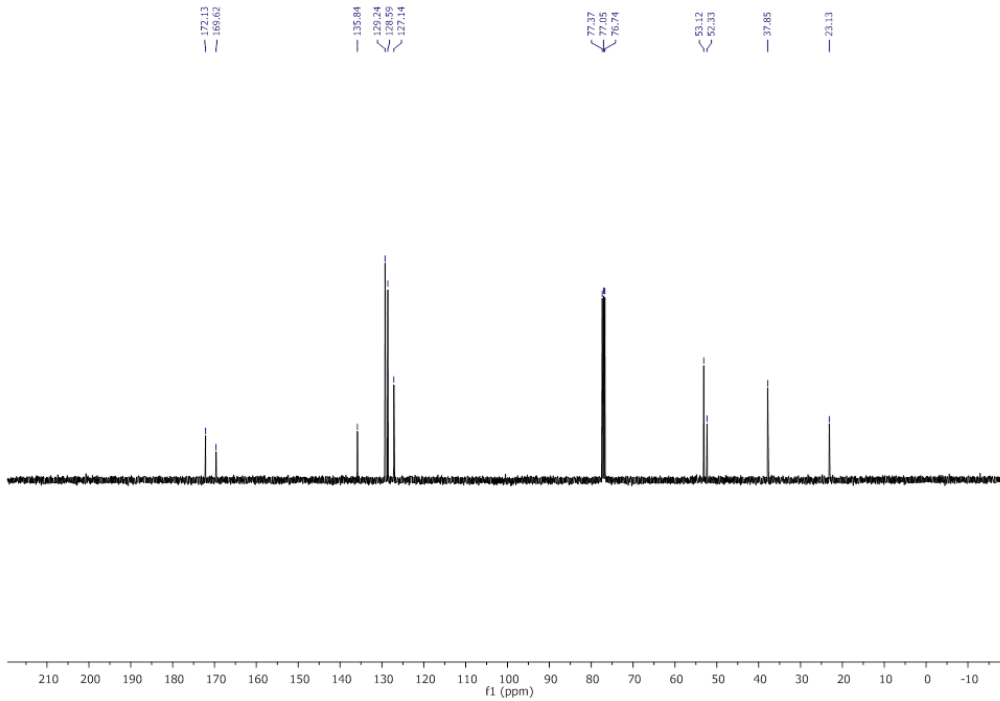
**Şekil A13-** (S)-5-benzil-2,2-dimetilimidazolidin-4-onun  $^1\text{H}$  NMR spectrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



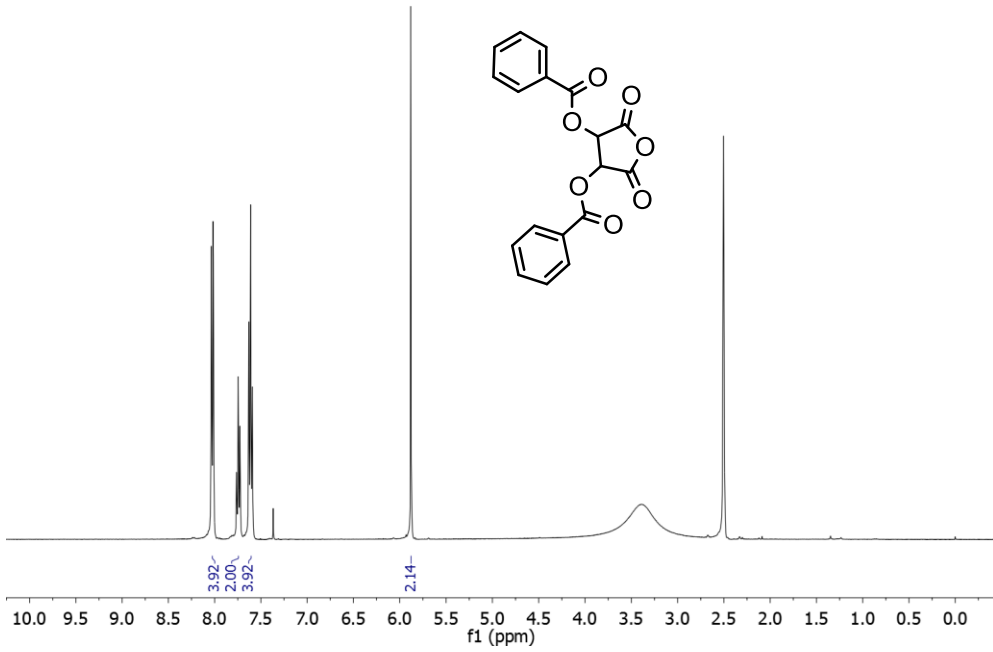
**Şekil A14-** (S)-5-benzil-2,2-dimetilimidazolidin-4-onun  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



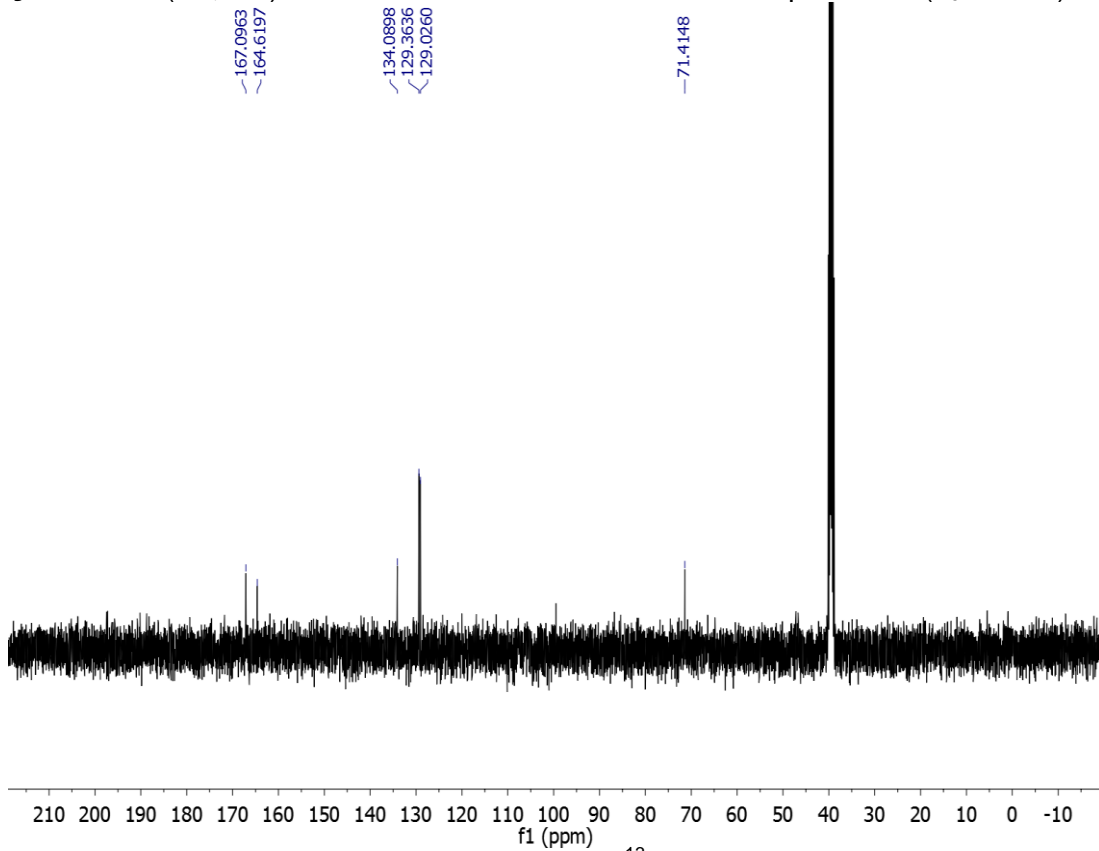
Şekil A15- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



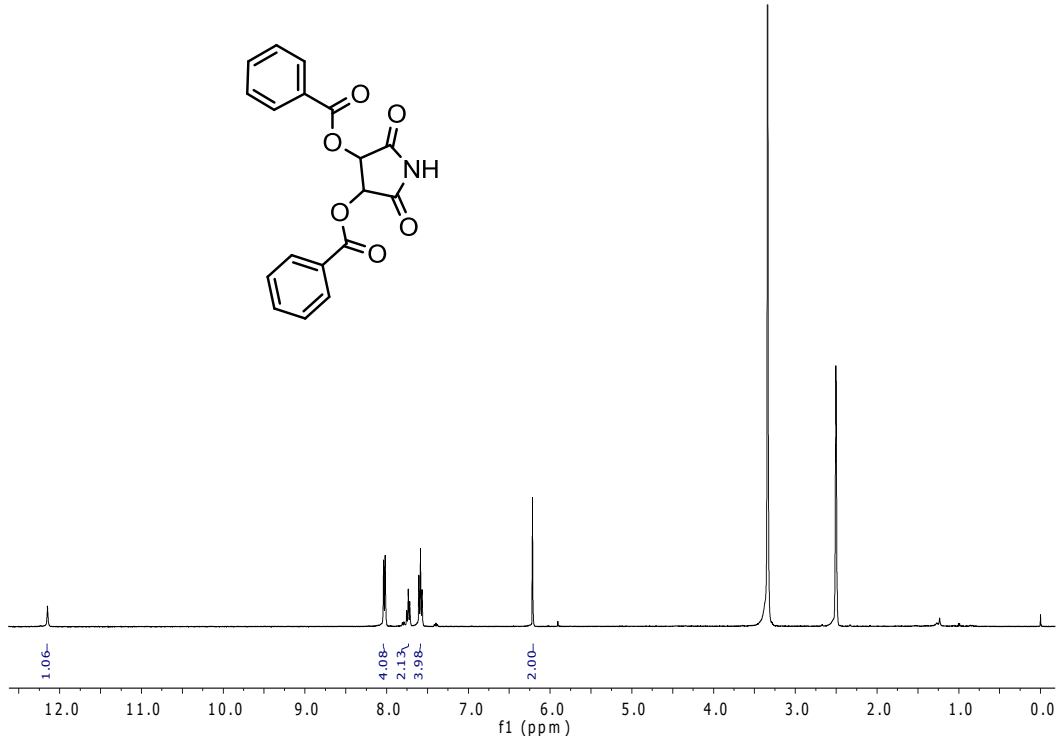
Şekil A16- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoatın <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



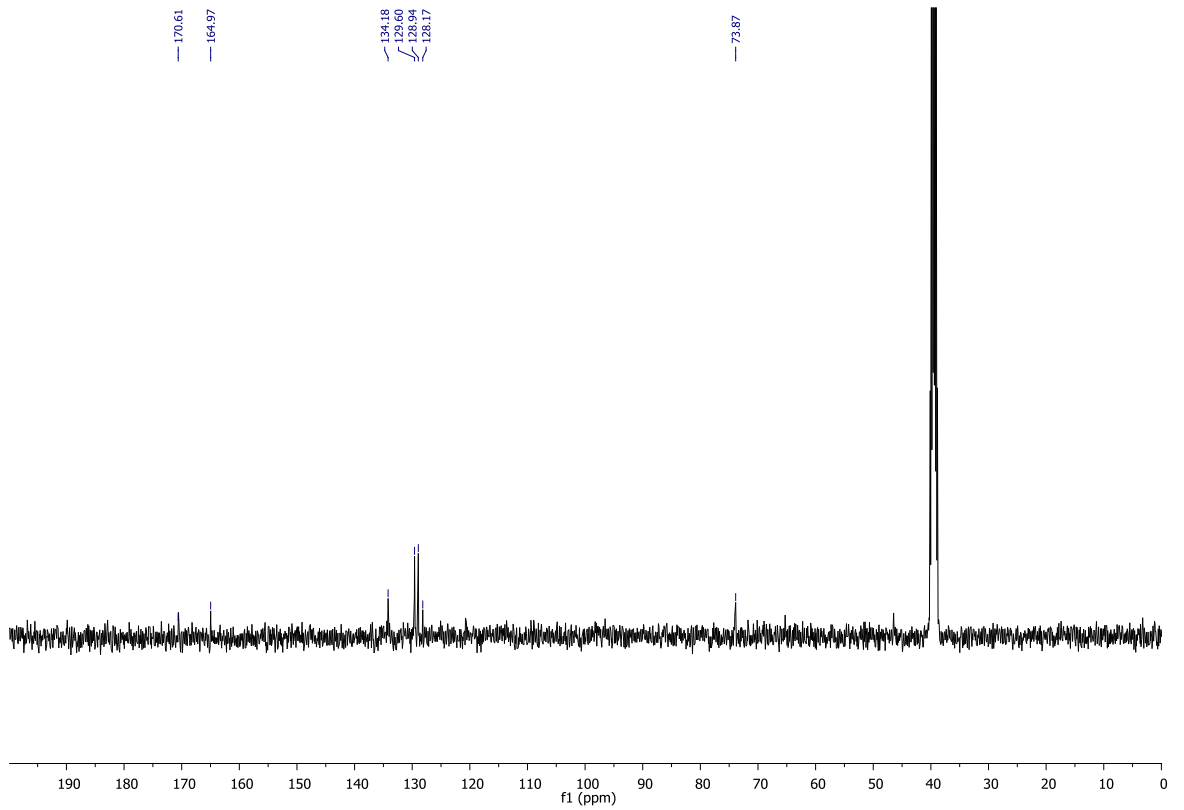
Şekil A17- (2R, 3R)-dibenzoiltartarik anhidridin 1H NMR spectrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)



Şekil A18- (2R, 3R)-dibenzoiltartarik anhidridin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)



**Şekil A19-** (2R, 3R)- 2,3-dibenzoil-3-karbamoilpropionatinın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)

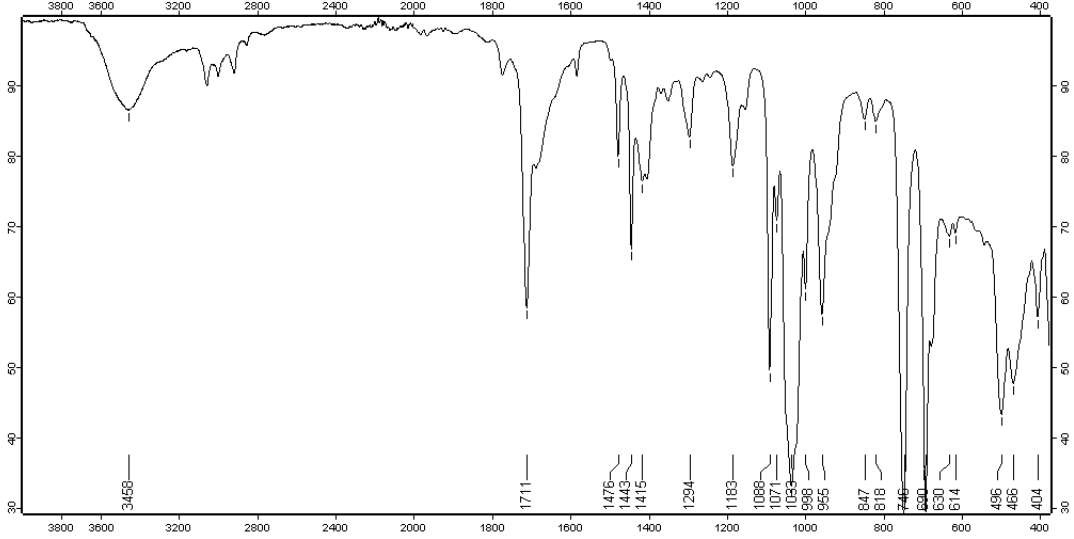


**Şekil A20-** (2R, 3R)- 2,3-dibenzoil-3-karbamoilpropionatinın <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (d<sub>6</sub>-DMSO)

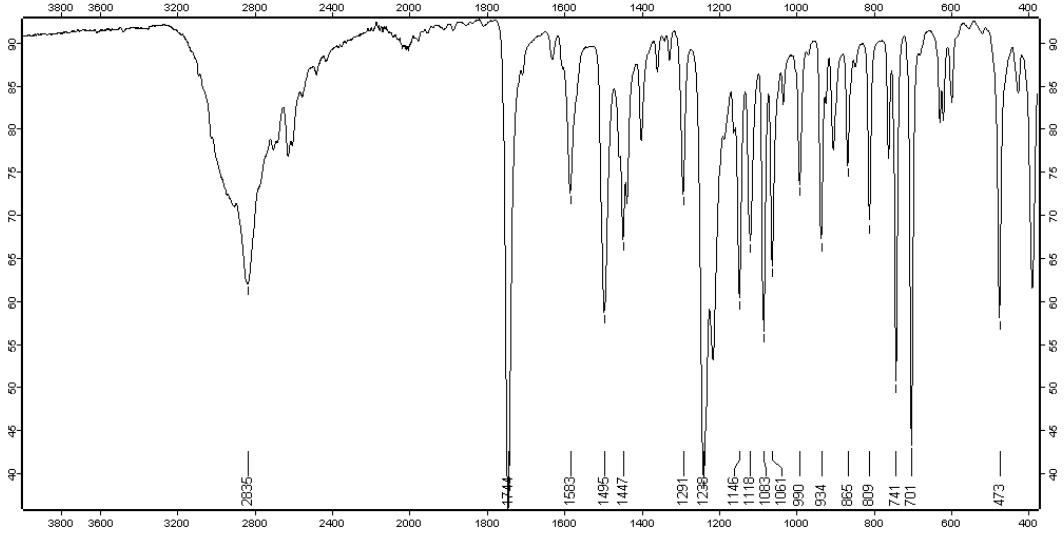


## b. IR VERİLERİ

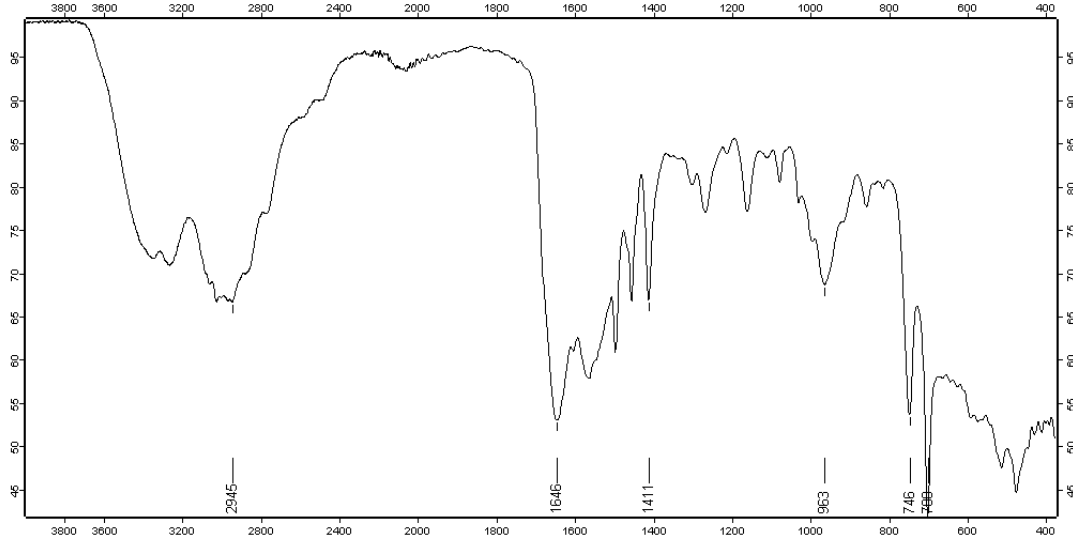
IR spektrumları Bruker Platinum ATR-IR spektrometresi ile elde edilmiştir.



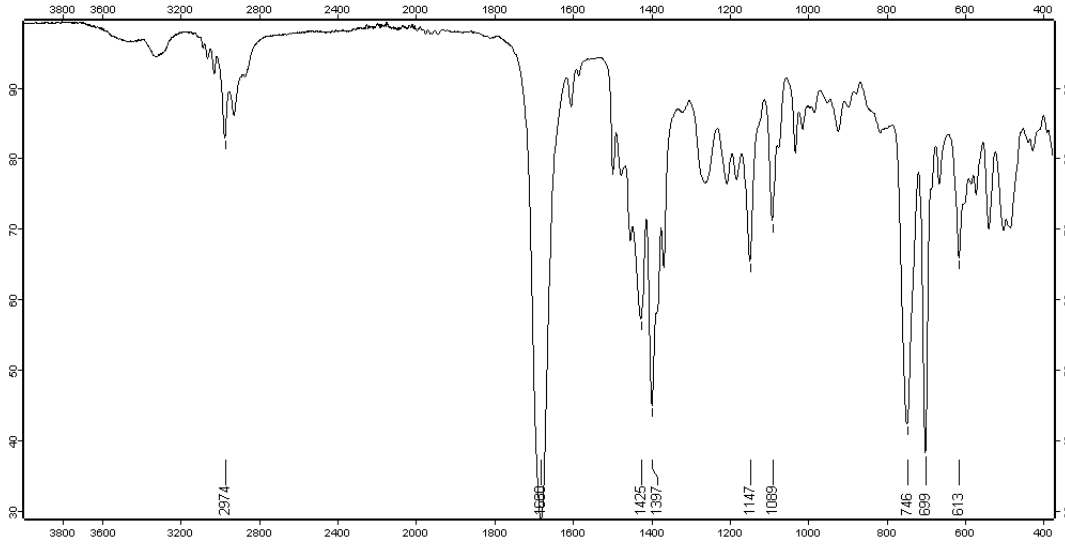
Şekil B1- Fenilmetil sülfoksitin IR spektrumu



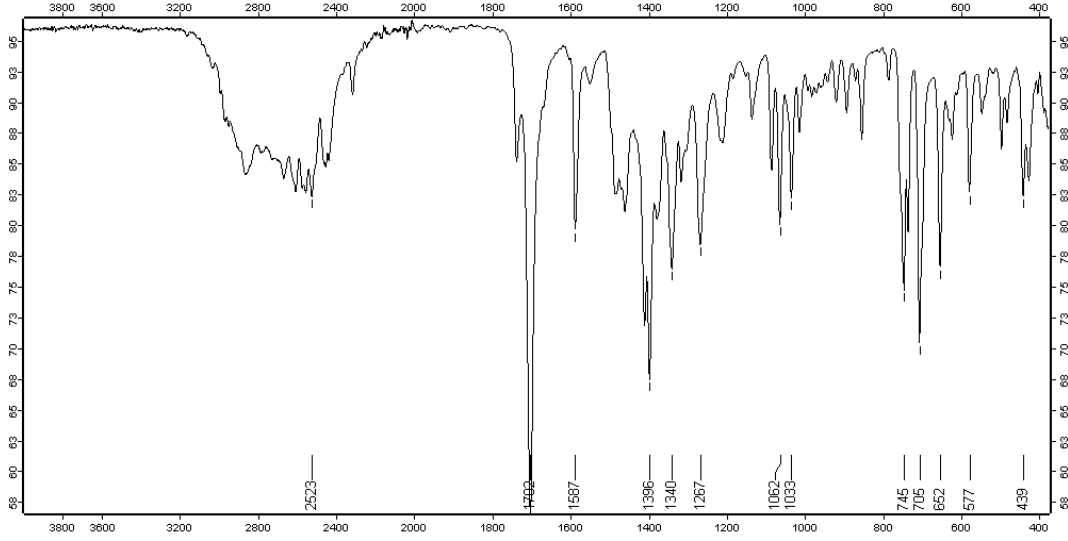
Şekil B2- (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorit in IR spektrumu



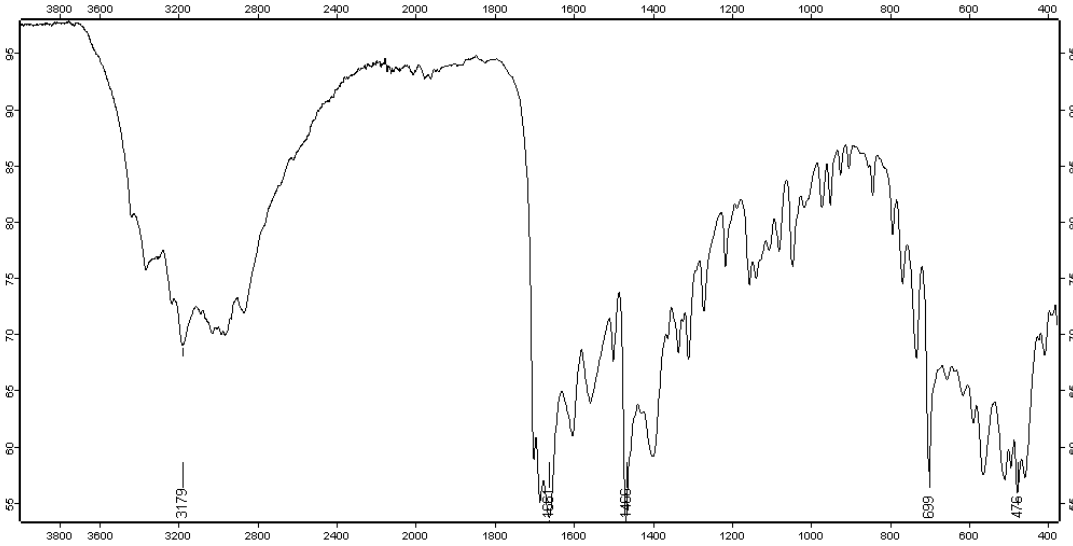
**Şekil B3-** (S)-2-amino-N-metil-3-fenilpropanamit in IR spektrumu



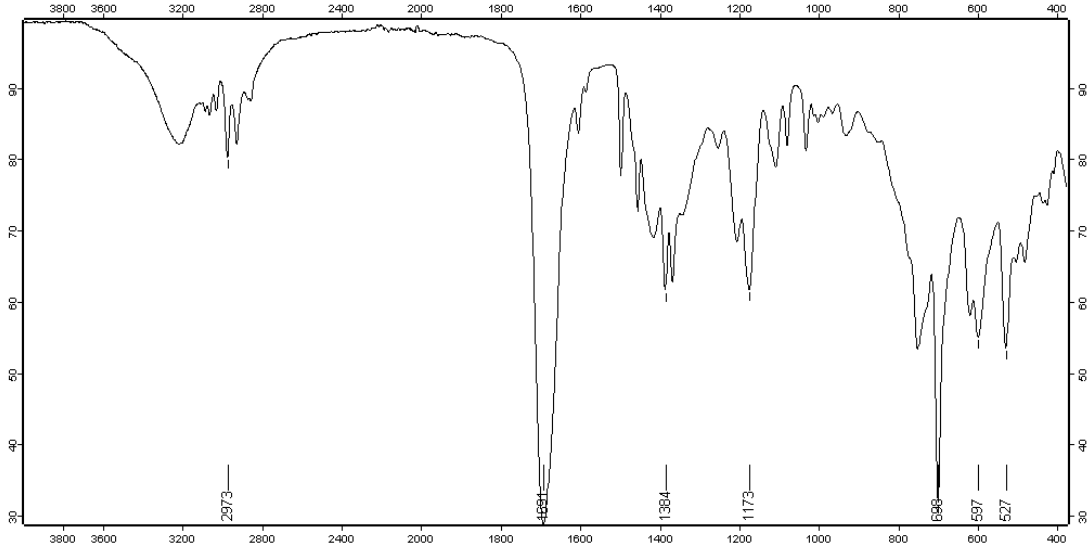
**Şekil B4-** (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-onun IR spektrumu



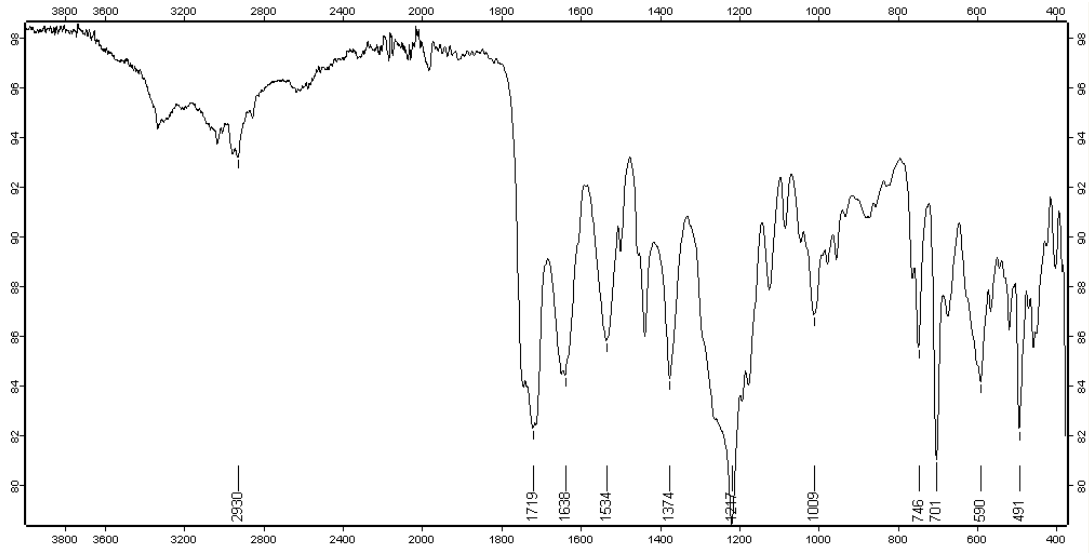
Şekil B5- (2S,5S)-2-tert-bütül-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-onun IR spektrumu



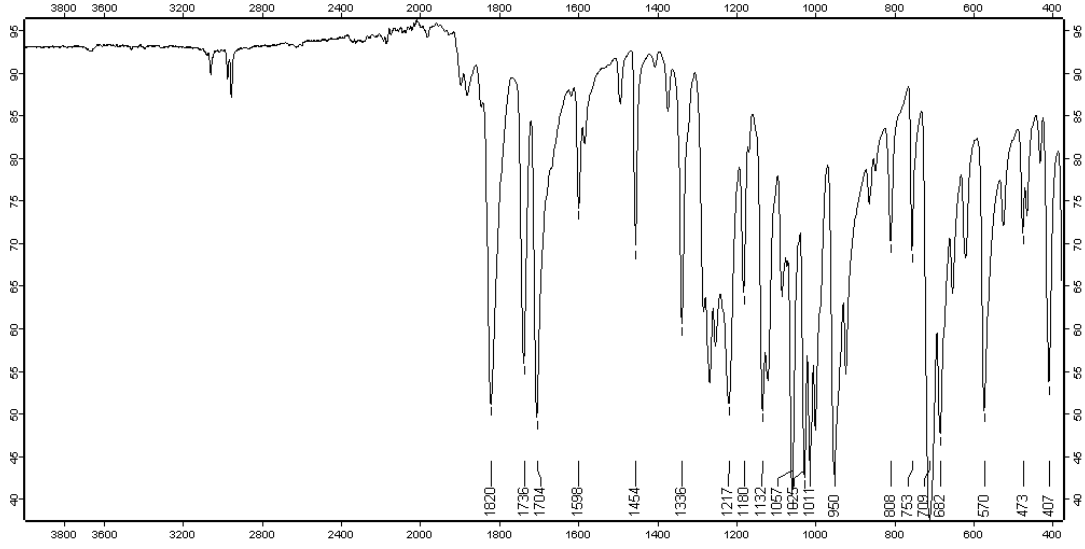
Şekil B6- (S)-2-amino-3-fenilpropanaminin IR spektrumu



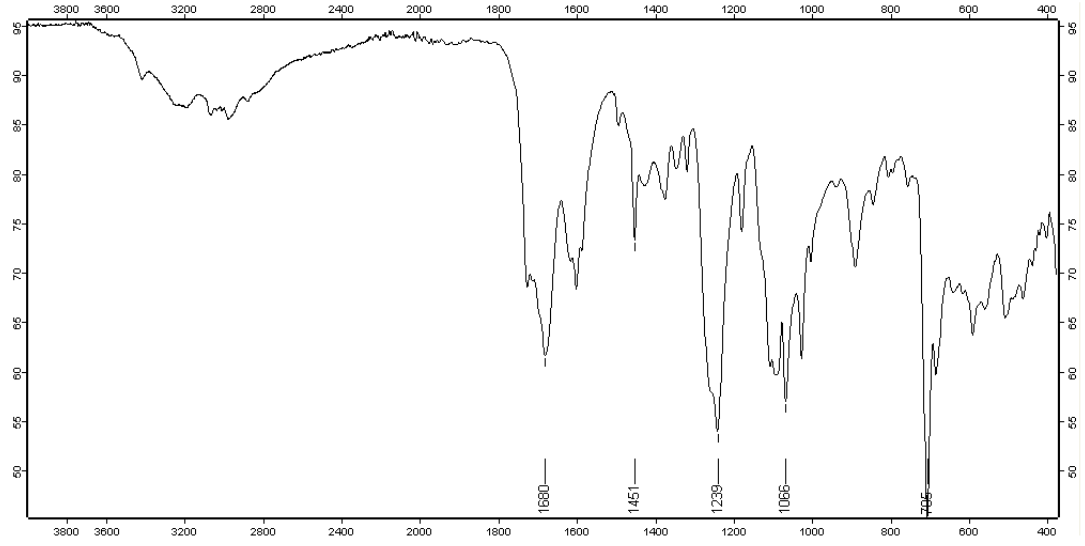
Şekil B7- (S)-5-benzil-2,2-dimetilimidazolidin-4-onun IR spektrumu



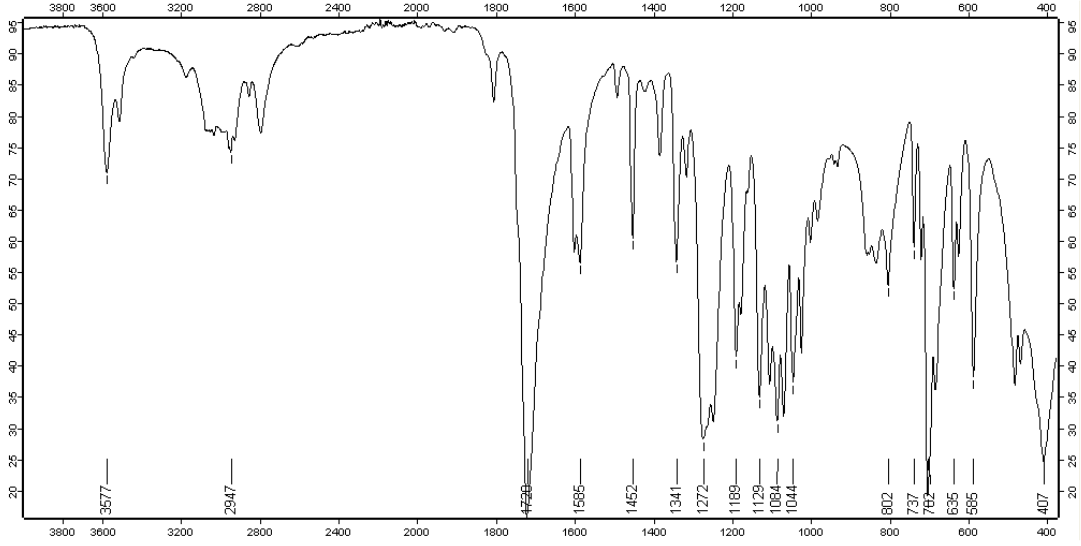
Şekil B8- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoatın IR spektrumu



Şekil B9- (2R, 3R)-dibenzoiltartarik anhidridin IR spektrumu



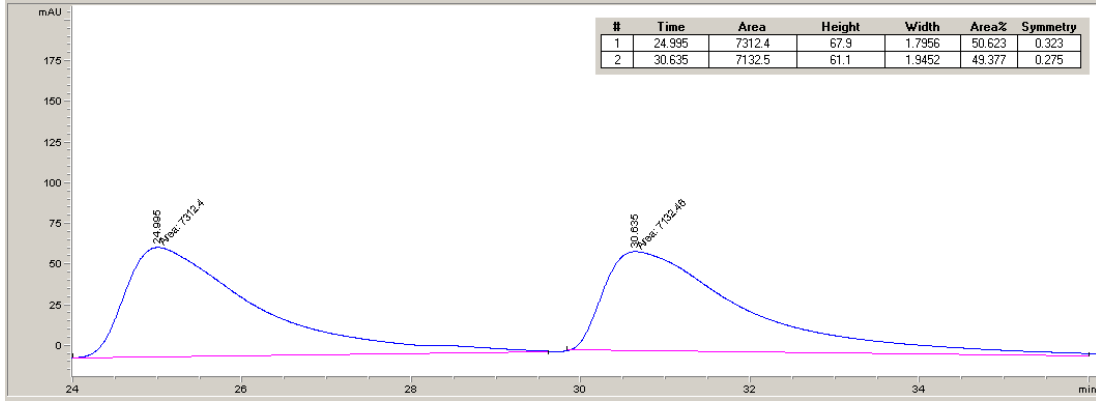
Şekil B10- (2R, 3R)- 2,3-dibenzoil-3-karbamoilpropionatin IR spektrumu



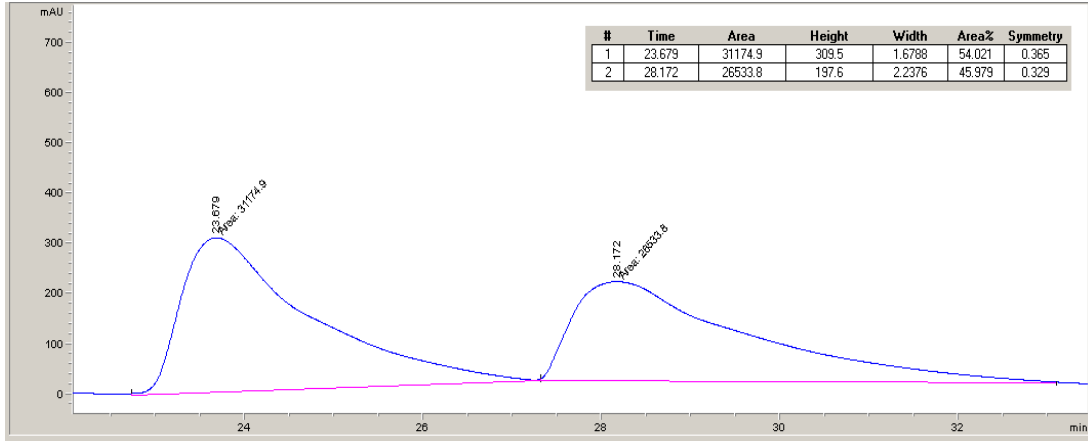
Şekil B11- (3S,4S)-3,4-difenilpirrolidin-2,5-dionun IR spektrumu

## c. HPLC VERİLERİ

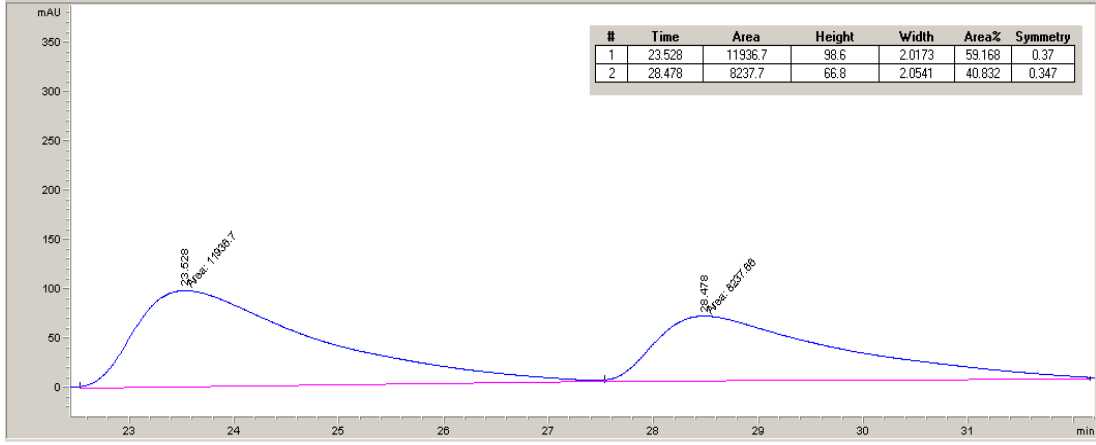
Tüm HPLC analizleri Agilent 1100 HPLC cihazında yapılmıştır ve OD-H kiral kolunu ile n-Hexane:2-propanol (90:10) çözücü sistemi kullanılmıştır.



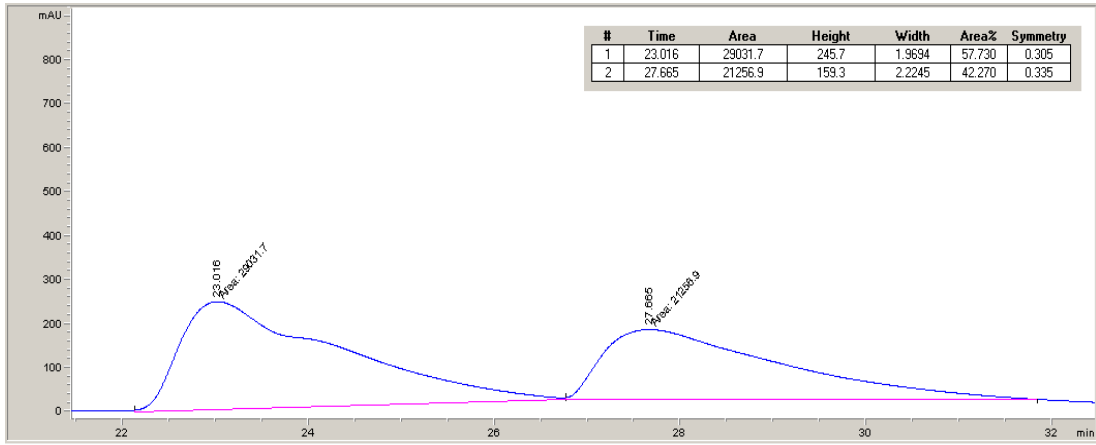
Şekil C1- Rasemik fenilmetil sülfoksit karışımının kiral HPLC spektrumu



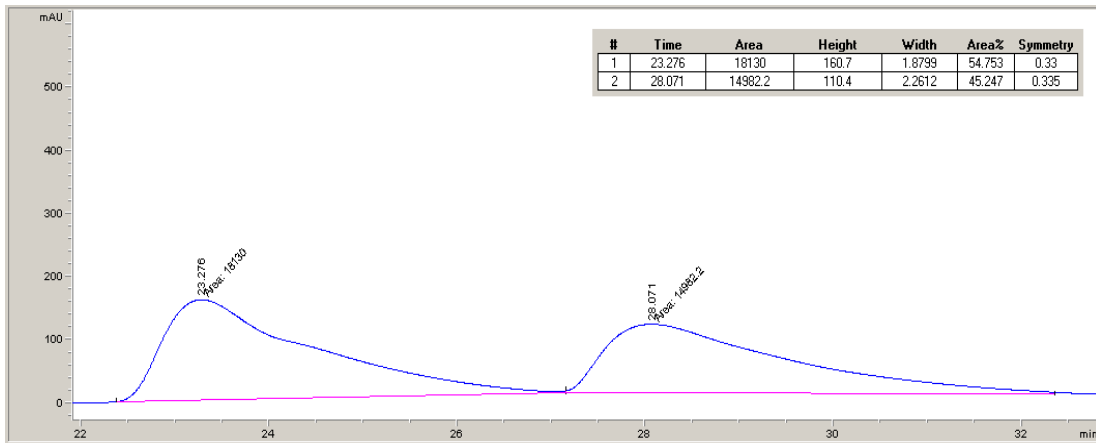
Şekil C2- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile tolüende 25°C'de



Şekil C3- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile tolüende 0°C'de

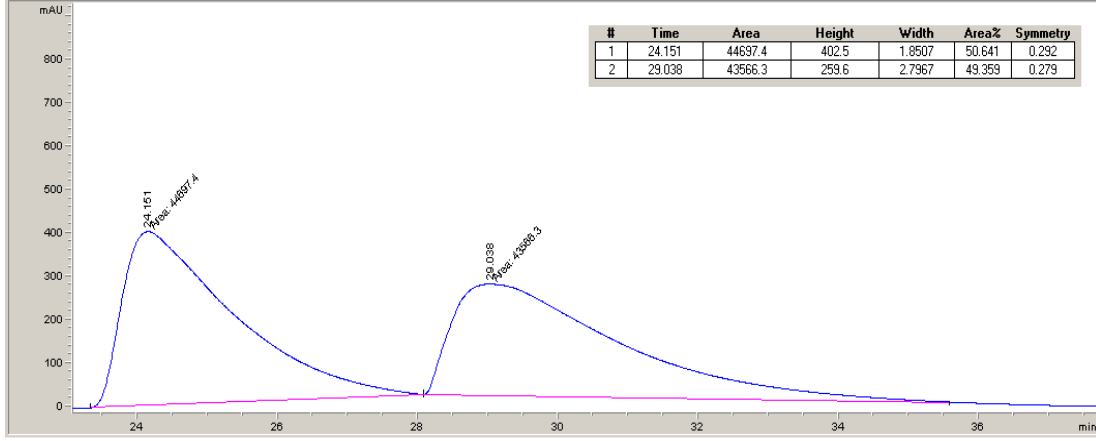


Şekil C4- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile tolüende -10°C'de

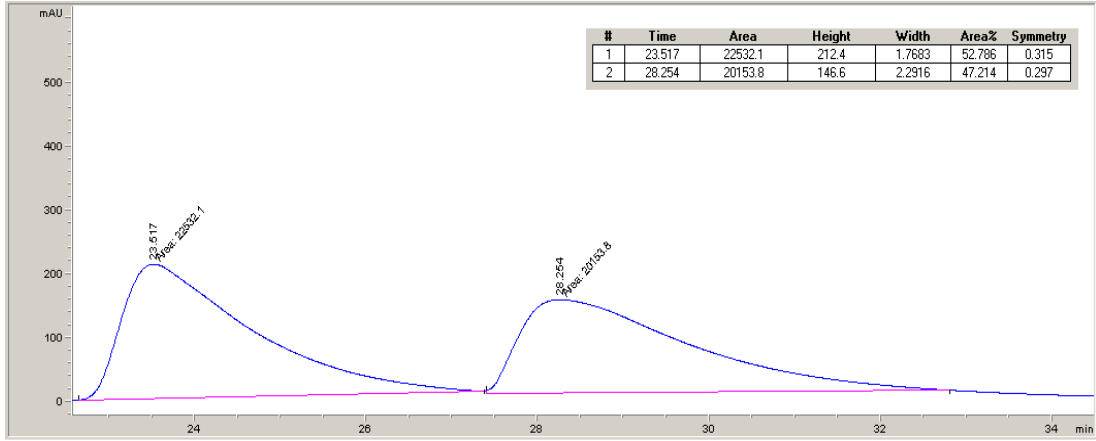


Şekil C5- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile tolüende -78°C'de

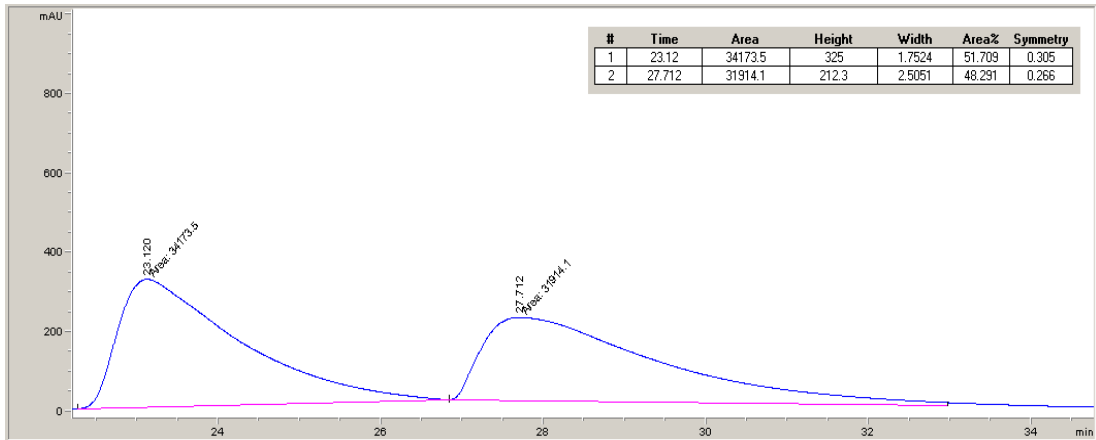




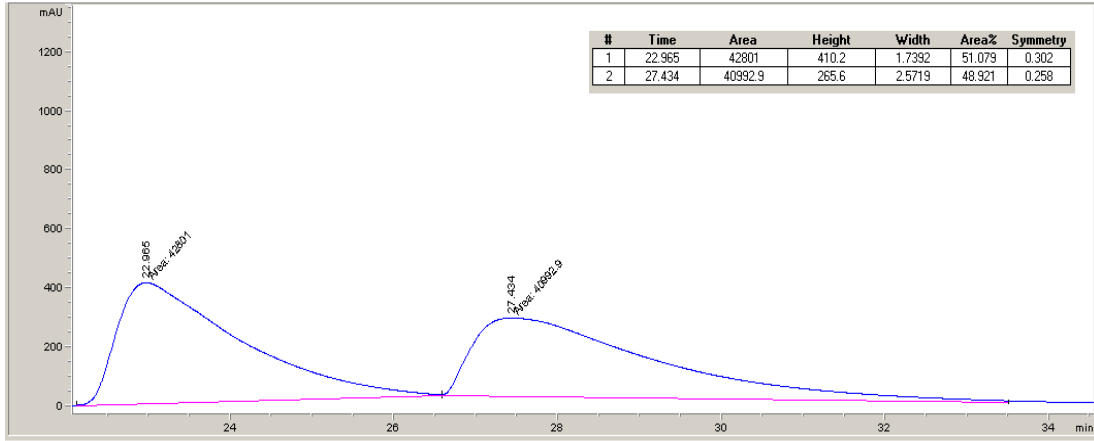
**Şekil C6-** (2S,5S)-2-tert-bütül-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-on ile tolüende  
25°C'de



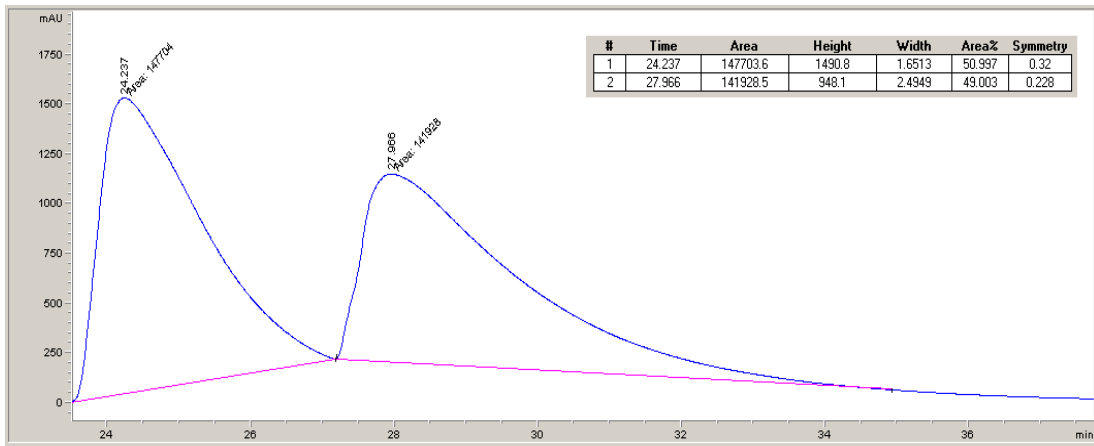
**Şekil C7-**(2S,5S)-2-tert-bütül-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-on ile tolüende  
0°C'de



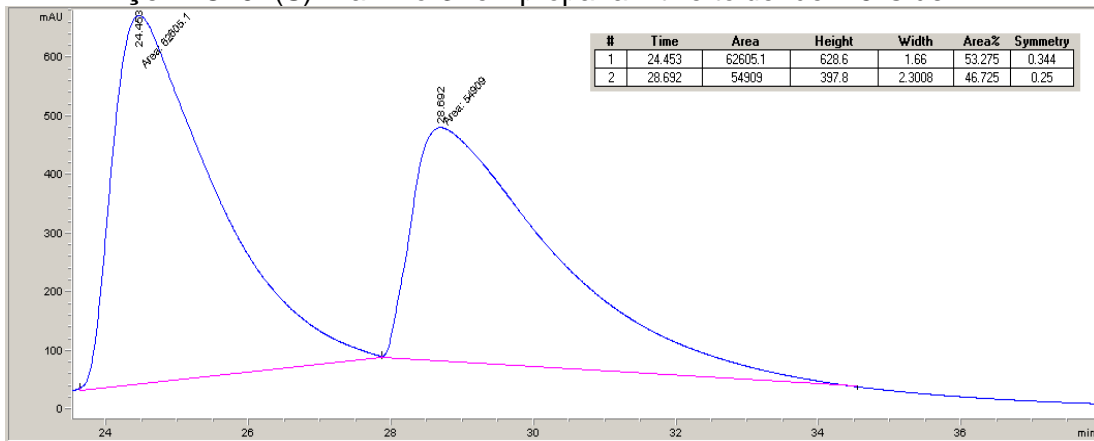
**Şekil C8-**(2S,5S)-2-tert-bütül-5-benzil-3-metilimidazolidin-4-on ile tolüende -  
10°C'de



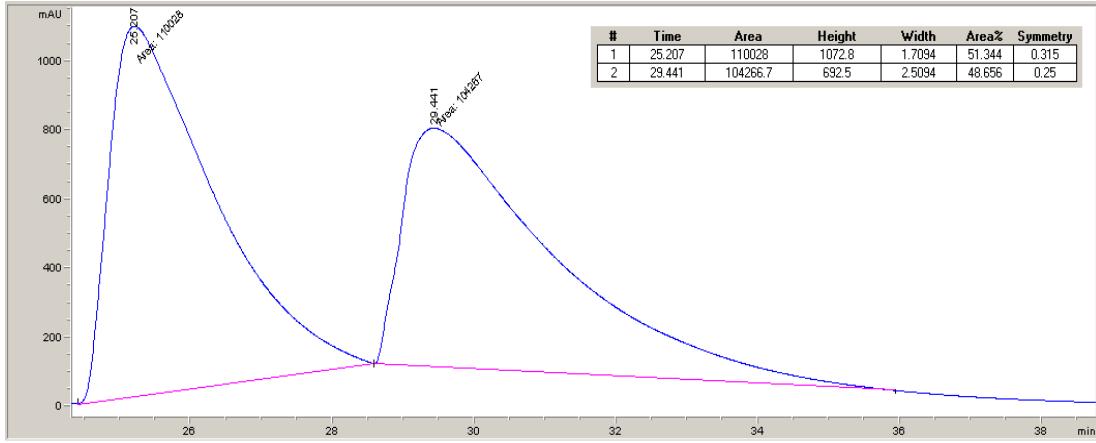
Şekil C9-(2S,5S)-2-tert-bütil-5-benzil-3-metimidazolidin-4-on ile tolüende - 78°C'de



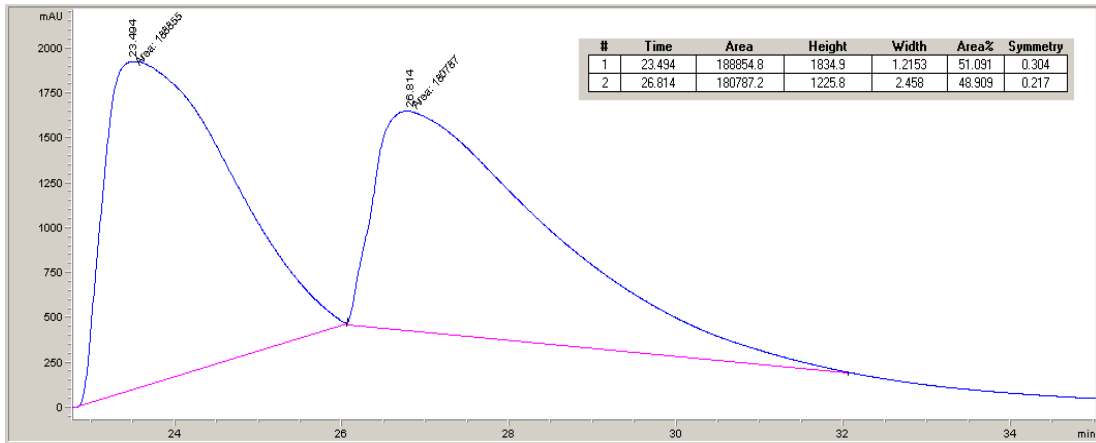
Şekil C10- (S)-2-amino-3-fenilpropanamit ile tolüende 25°C'de



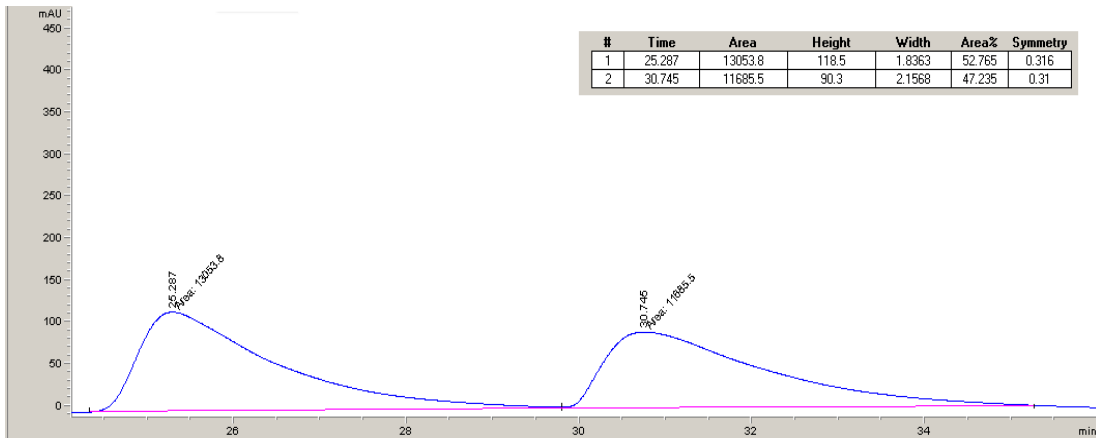
Şekil C11- (S)-2-amino-3-fenilpropanamit ile tolüende 0°C'de



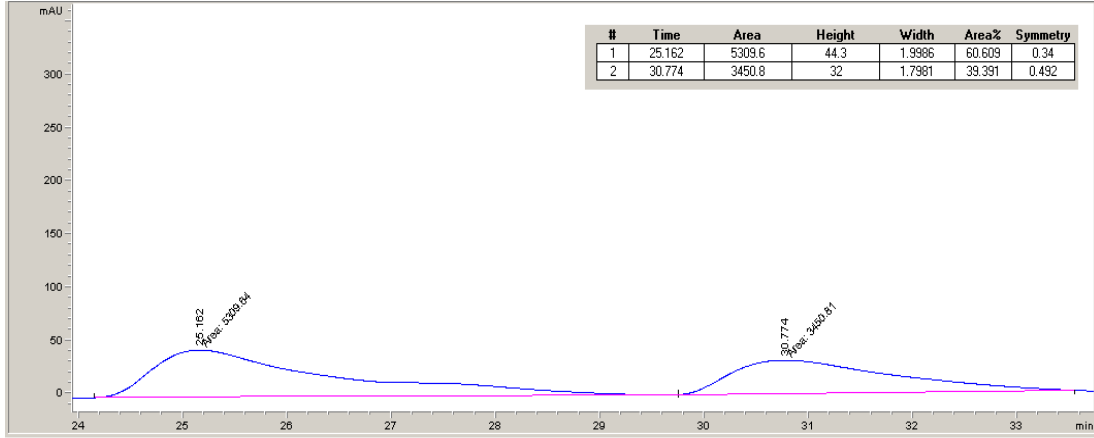
Şekil C12- (S)-2-amino-3-fenilpropanamit ile tolüende -10°C'de



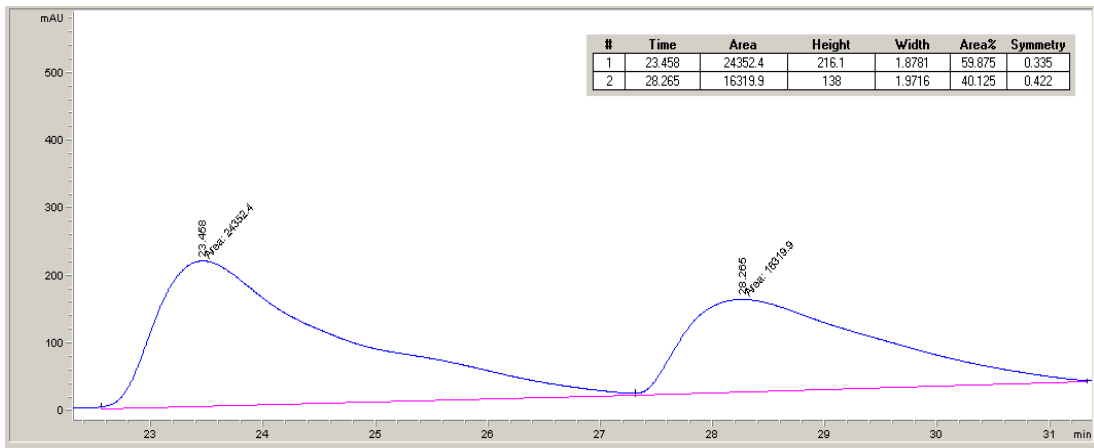
Şekil C13- (S)-2-amino-3-fenilpropanamit ile tolüende -78°C'de



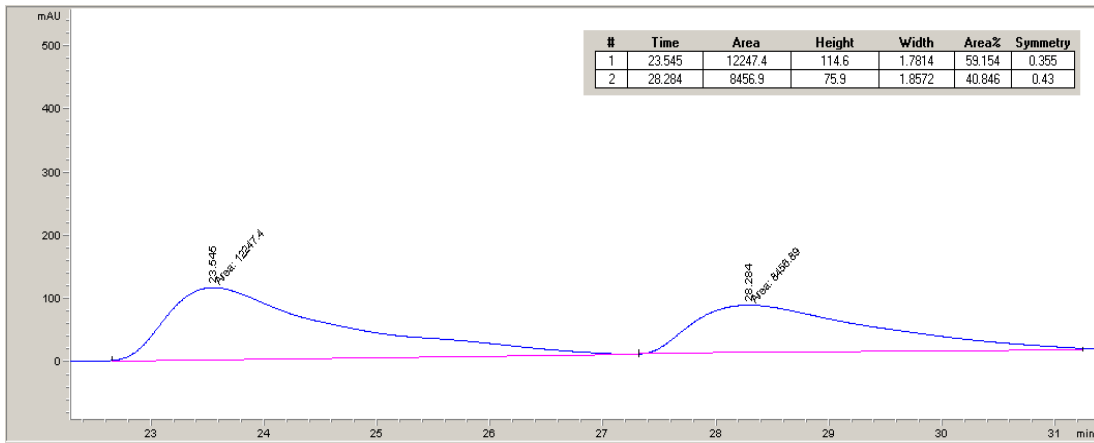
Şekil C14- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat tolüende 25°C'de



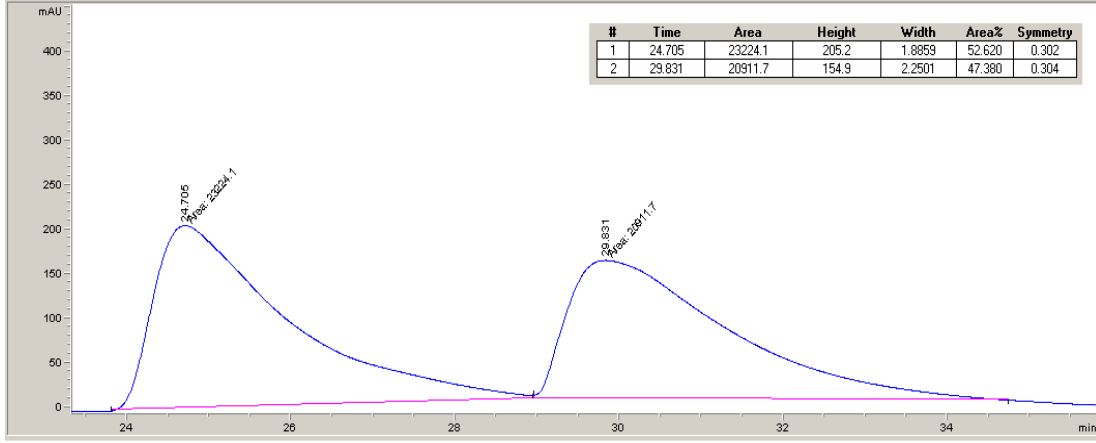
Şekil C15- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat tolüende 0°C'de



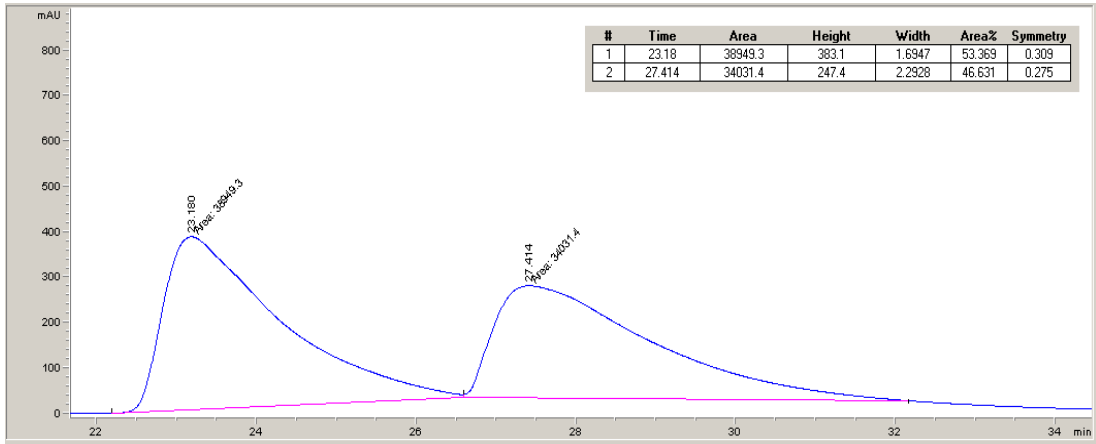
Şekil C16- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat tolüende -10°C'de



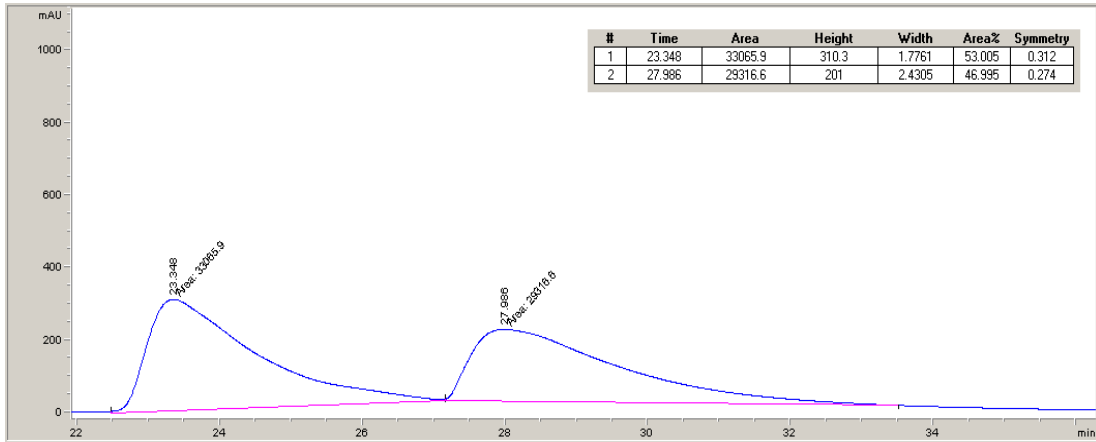
Şekil C17- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat tolüende -78°C'de



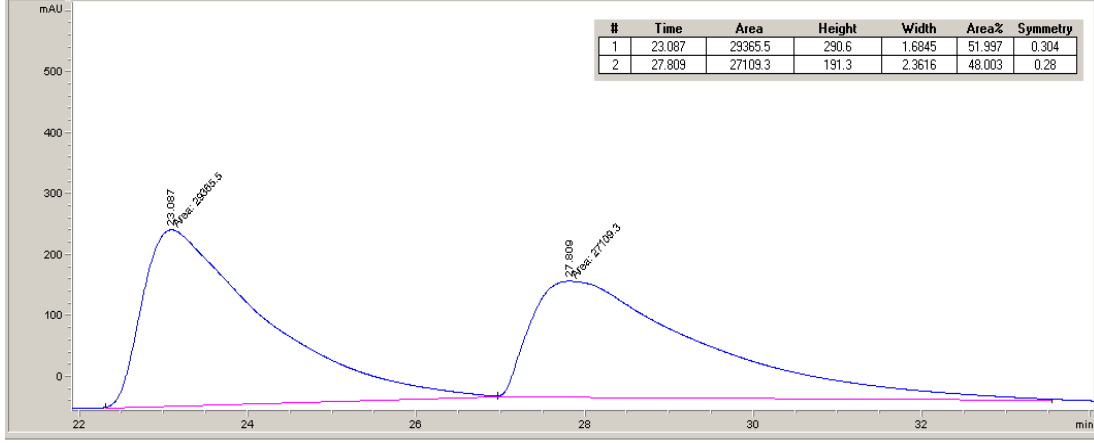
Şekil C18- (1R)-(+)-2,10-Kamforsultam ile tolüende 25 °C'de



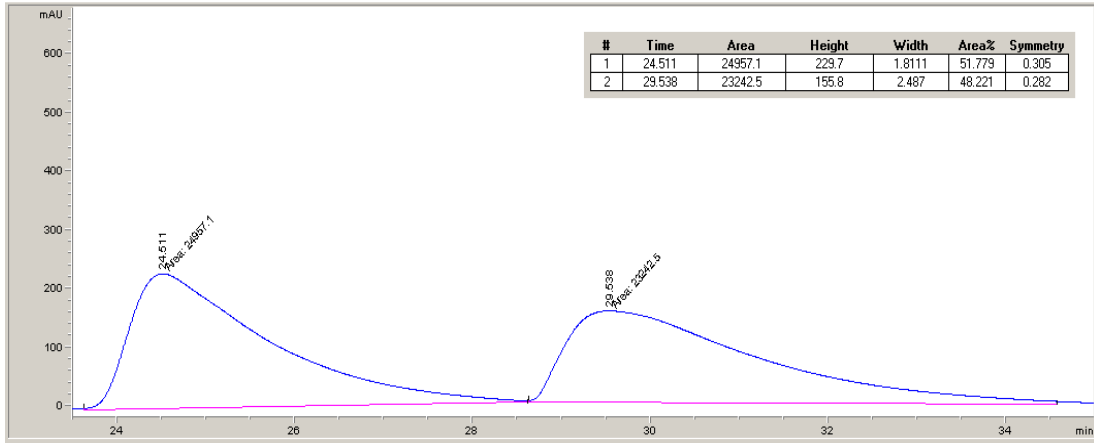
Şekil C19- (1R)-(+)-2,10-Kamforsultam ile tolüende 0 °C'de



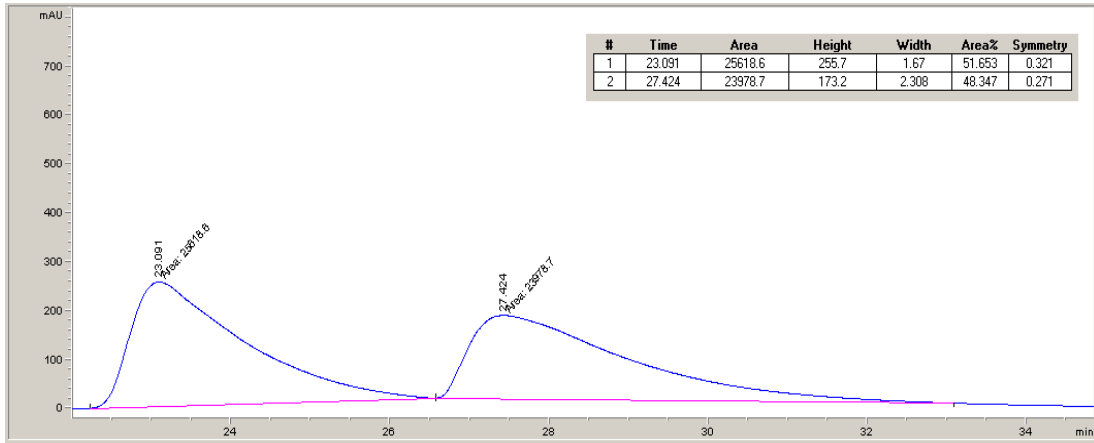
Şekil C20- (1R)-(+)-2,10-Kamforsultam ile tolüende -10 °C'de



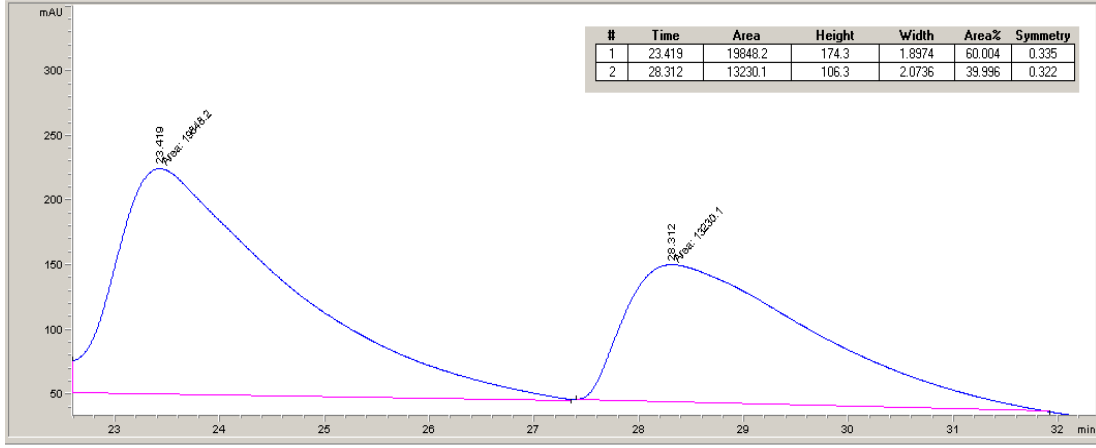
Şekil C21- (1R)-(+)-2,10-kamforsultam ile tolüende -78 °C'de



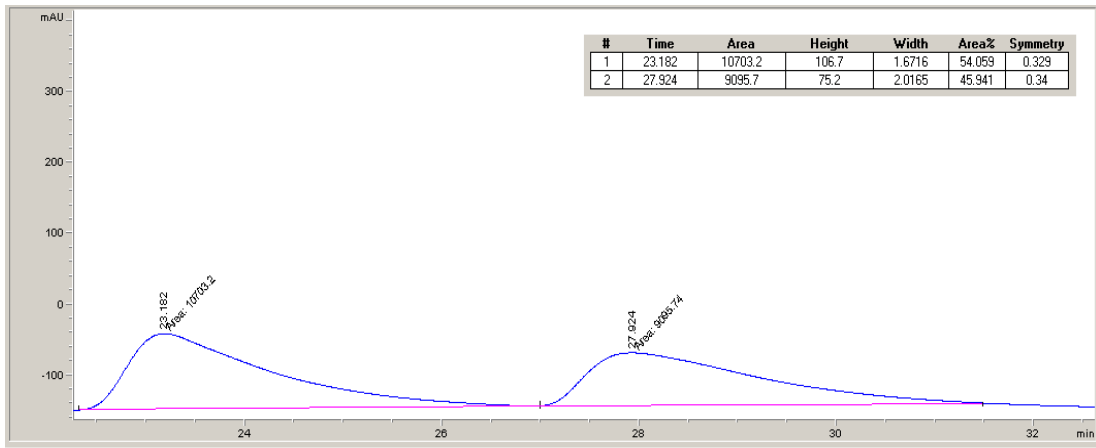
Şekil C22- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile tolüende 25 °C'de



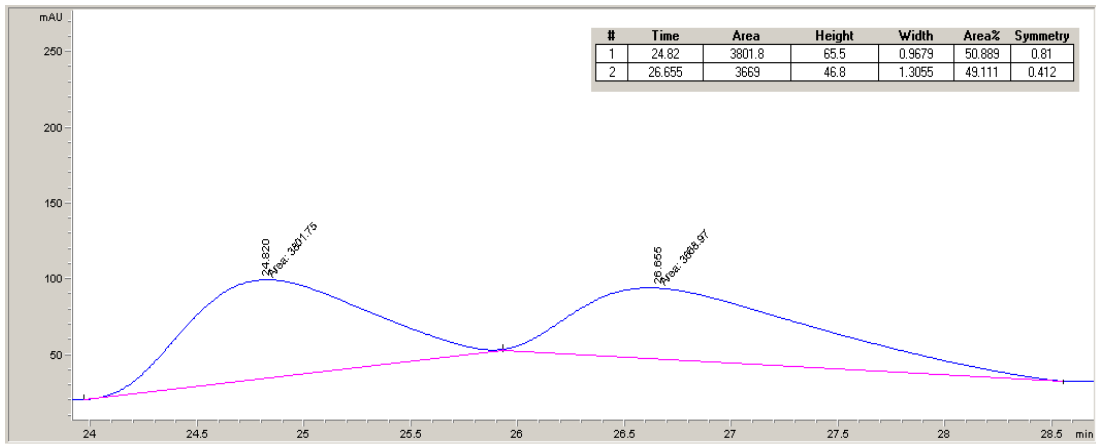
Şekil C23- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile tolüende 0 °C'de



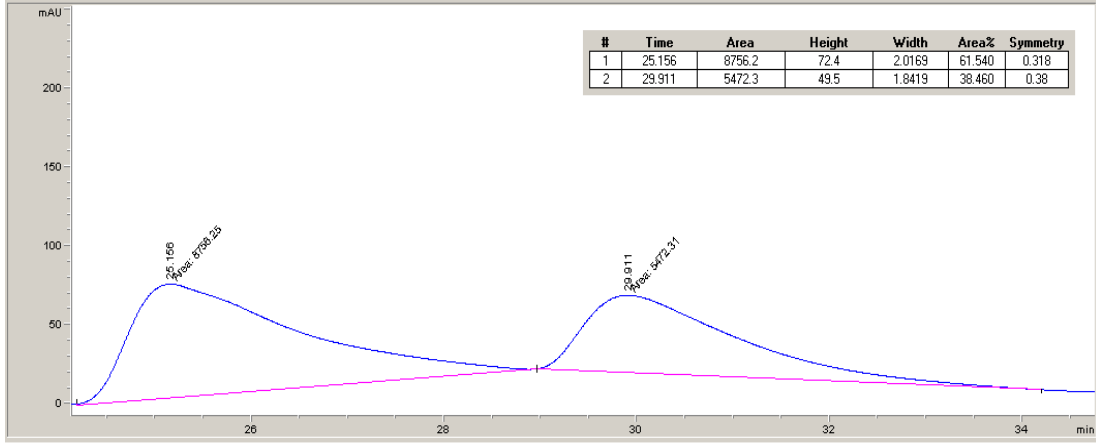
Şekil C24- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile tolüende -10°C'de



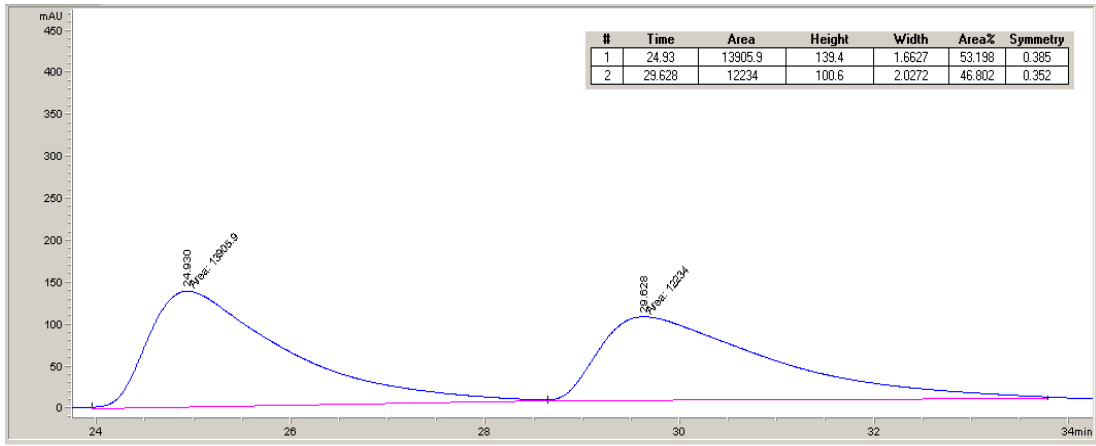
Şekil C25- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile tolüende -78°C'de



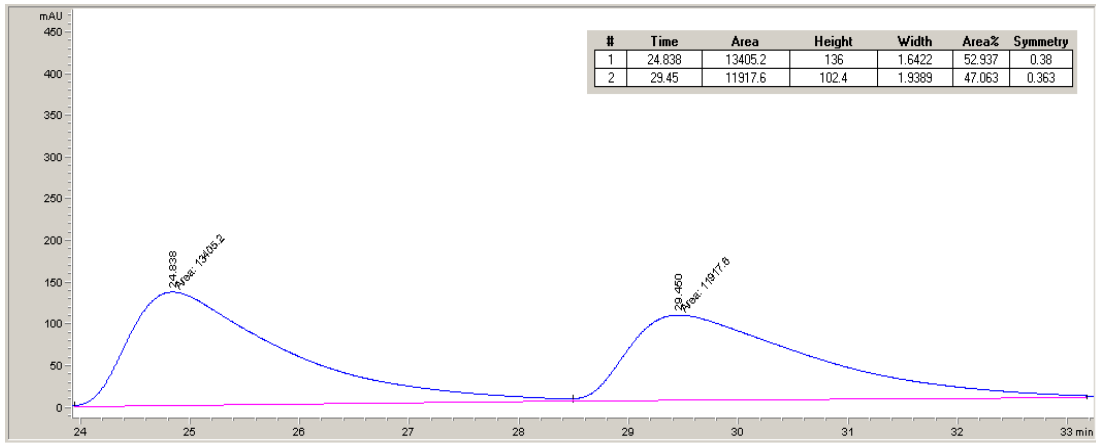
Şekil C26- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile asetonitrilde 25°C'de



Şekil C27- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile asetonitrilde 0°C'de

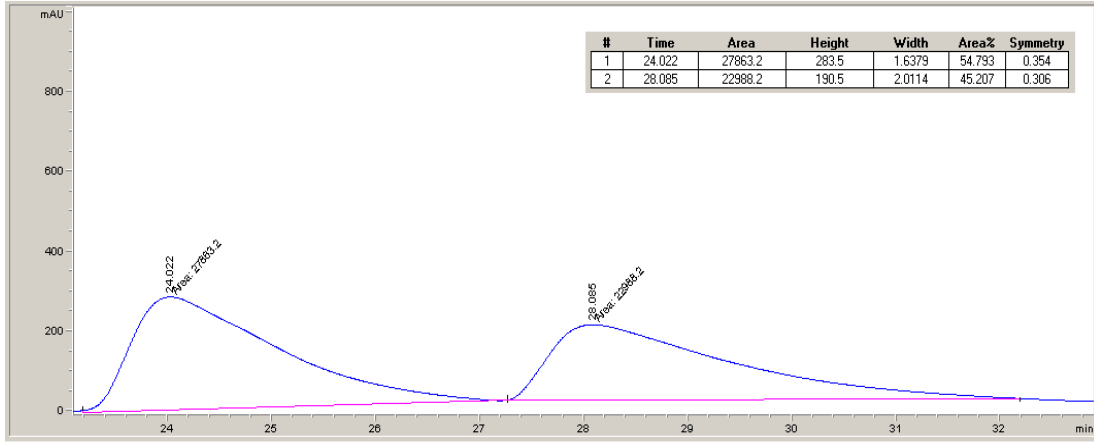


Şekil C28- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile asetonitrilde -10°C'de

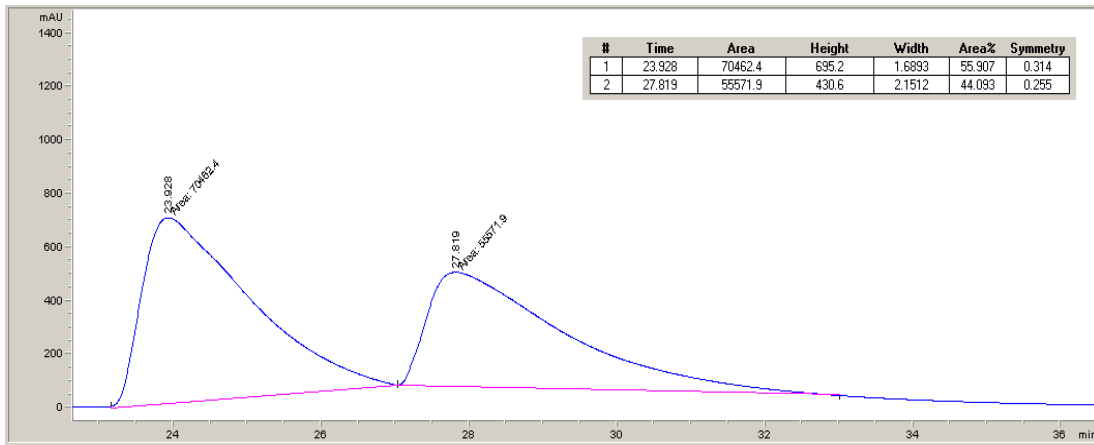


Şekil C29- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile asetonitrilde -78°C'de

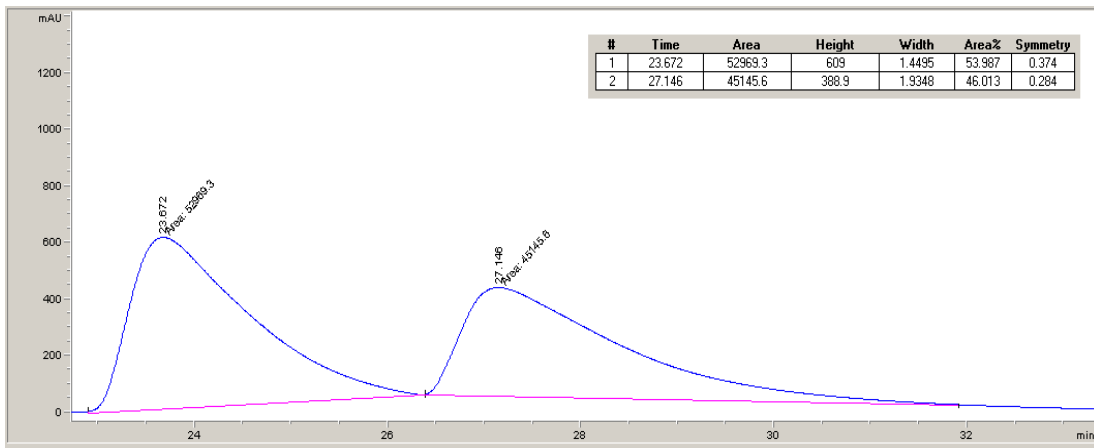




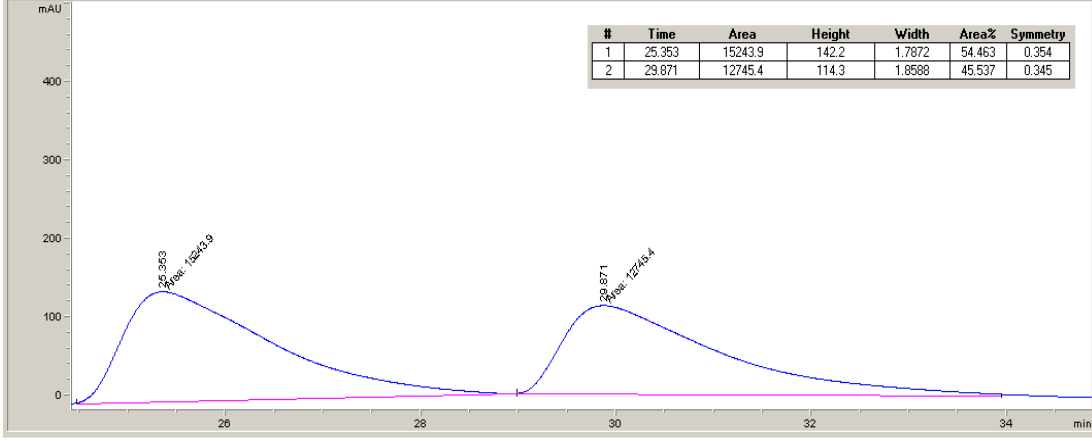
Şekil C30- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat ile asetonitrilde 25°C'de



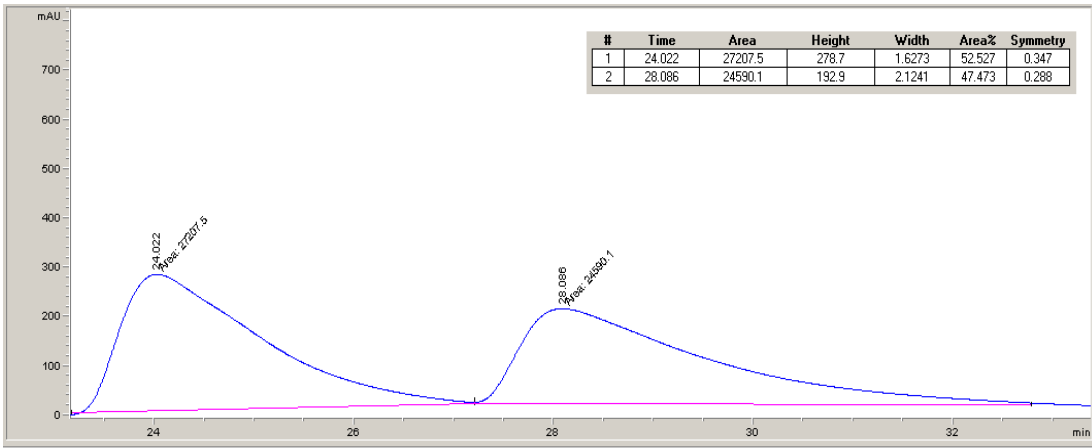
Şekil C31- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat ile asetonitrilde 0°C'de



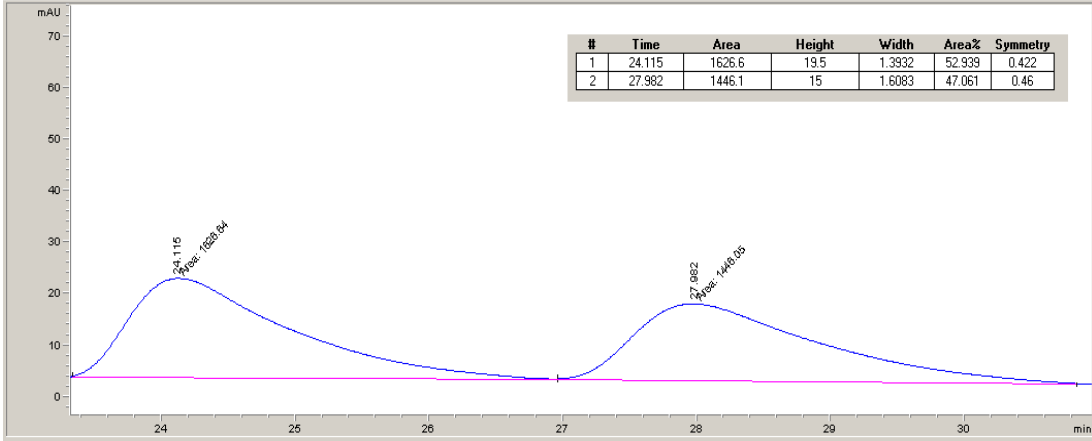
Şekil C32- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat ile asetonitrilde -10°C'de



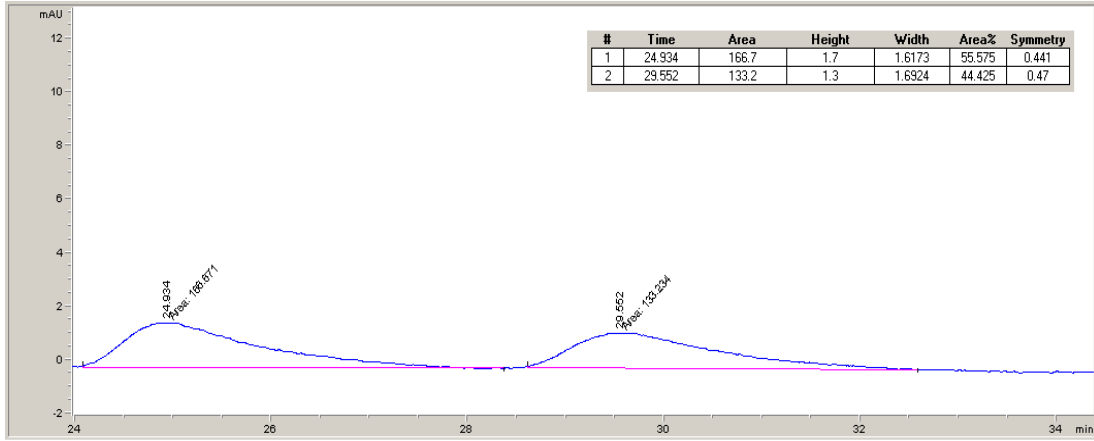
Şekil C33- (S)-metil 2-asetamito-3-fenilpropanoat ile asetonitrilde -78°C'de



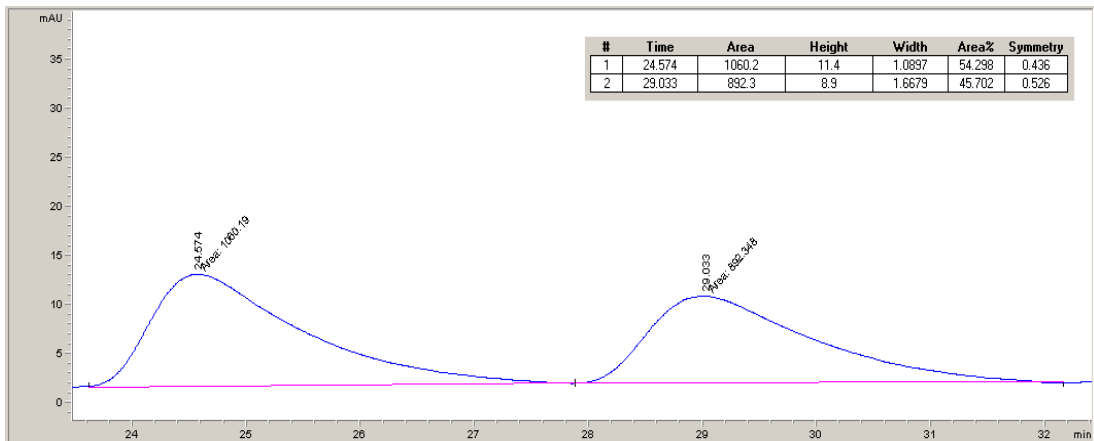
Şekil C34- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile asetonitrilde 25°C'de



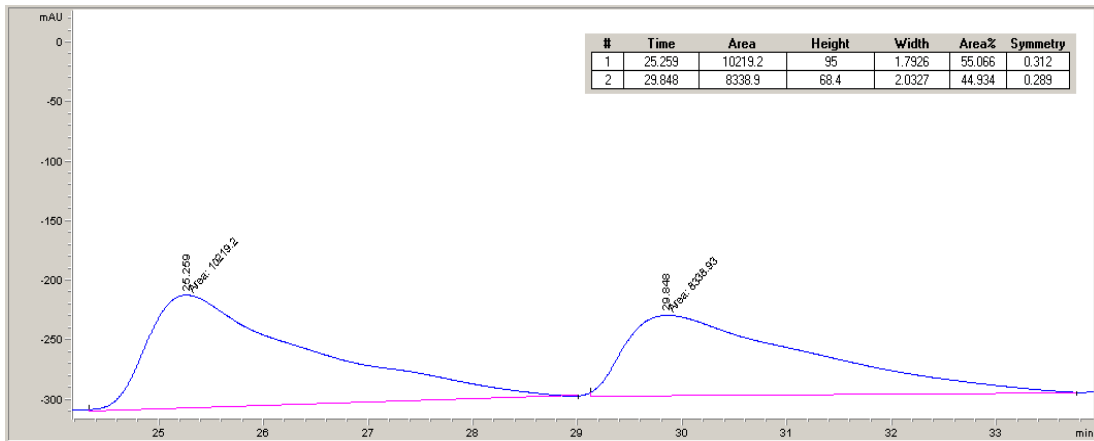
Şekil C35- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile asetonitrilde 0°C'de



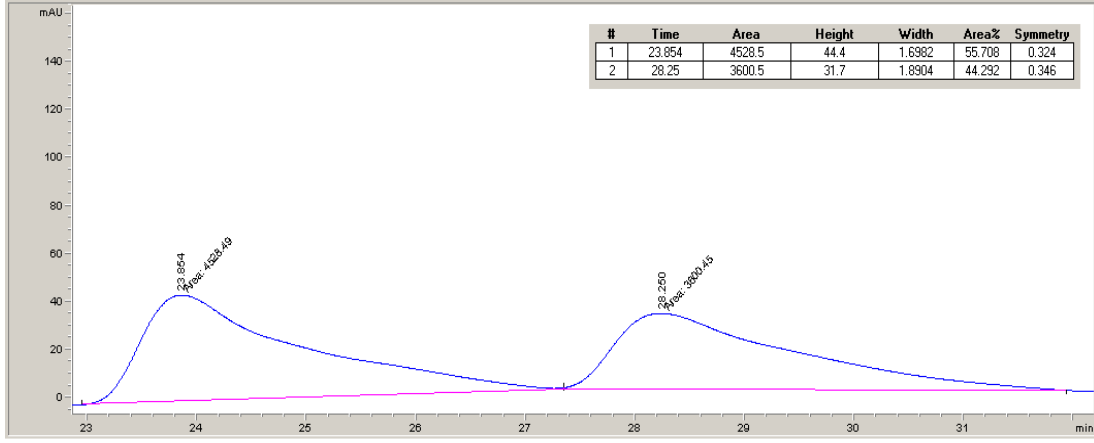
Şekil C36- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile asetonitrilde -10°C'de



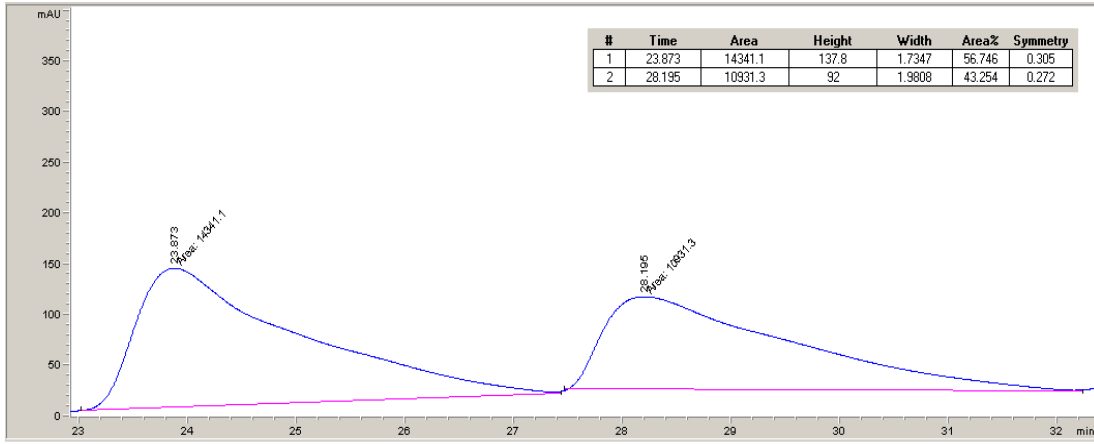
Şekil C37- (3S,4S)-3,4-difenilpirolidin-2,5-dion ile asetonitrilde -78°C'de



Şekil C38- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile diklorometanda 0°C'de



Şekil C39- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile Dimetilformamit -  
10°C'de



Şekil C40- (S)-5-benzil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-on ile *tert*-bütanol -10°C'de

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Doç. Dr. AKIN AKDAĞ
Proje No:	112T350
Proje Başlığı:	Sülfidlerin Kiral N-Halamine Türevleri İle Oksidasyonu: Yeni Bir Yöntem İle Metalsız Ortamda Kiral Sülfoksit Sentezi
Proje Türü:	1001 - Araştırma
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2012 - 01/11/2014
Onaylanan Bütçe:	140300.0
Harcanan Bütçe:	115313.53
Öz:	<p>Kiral sülfoksitler biyolojik aktivite göstermektedir. Kiral sülfoksitlerin asimetric olarak sentezlenmesi için kirali metal kompleksleri ve kirali peroksitler kullanılmıştır. Kirali peroksitler ile yapılan asimetric sülfoksidasyon çalışmaları başarılı olmalarına rağmen bu maddelerle çalışmak kolay değildir. Bu çalışmada N-kloramin türevleri kullanılarak kükürt içeren maddelerin metal kullanılmadan asimetric olarak yükseltgenmesi için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bunun için kirali maddeler sentezlenmiş olup bu maddeler klorlanarak N-kloramin türevleri elde edilmiştir. Yükseltgenme tepkimelerinde, kirali azottan kükürde klor transferi ile aktarılmıştır. N-kloraminler kullanılarak yapılan çalışmalarda enantiyomerce zenginleşmiş sülfoksitler elde edilmiştir. Bu sonuçlar ayrıca teorik olarak da hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda amin-Cl ile iyon çifti ara ürün oluştuğu ve imid-Cl üzerinden klor transferinin, SN2 mekanizmasıyla gerçekleştiği bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar olumludur ancak, optimizasyon çalışmaları henüz tamamlanmamıştır.</p>
Anahtar Kelimeler:	asimetric yükseltgeme, kirali sülfoksitler, N-kloraminler
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır