T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYABİLİM DALI

AMİNOALKİNLERİN METAL KATALİZLİ HALKALAMA REAKSİYONLARI

Nurgül ÇANTA

Danışman
Prof. Dr. Mustafa ESKİCİ

MANİSA–2024

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalında akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, tezin yazımında akademik ve etik kurallara aykırı herhangi bir yapay zekâ ve program kullanmadığımı beyan ederim.

Nurgül ÇANTA

ÖZET

Doktora Tezi

AMİNOALKİNLERİN METAL KATALİZLİ HALKALAMA REAKSİYONLARI

Nurgül ÇANTA

Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ESKİCİ

Bu tez çalışması siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen farklı koruma gruplu kiral aminoalkinlerin metal katalizli halkalama reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerin sentezlerine yönelik bir metod geliştirilmesini kapsamaktadır. Aminoalkinlerin metal katalizli hidroaminasyon çalışmaları ağırlıklı olarak altın (I) katalizör ile araştırılmıştır. Bununla birlikte aminoalkinler alternatif farklı metal katalizörler (gümüş ve demir) kullanılarak pirol ve pirolidin türevi halkalı bileşiklerin sentezlerine yöntem geliştirme amacı ile kapsamlı olmayacak şekilde incelenmiştir.

Çalışma kapsamında metal katalizli halkalama çalışmalarında başlangıç bileşikleri olarak reaksiyonlarındaki koruyucu grup etkilerini araştırmak için farklı koruma gruplu kiral *N*-Bn, Ts, CBz, Boc aminoalkinler kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan halkalama öncüsü aminoalkinler alkinür yapılarının 1,2-siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından sentezlenmiştir. *N*-CBz, Bn, Ts ve Boc fenil alaninol türevi 1,2 siklik sülfamidatlar literatür prosedürlerine uygun olarak iki basamaklı yöntem ile öncü aminoalkollerinden sentezlenmiştir. Sentezlenen *N*-CBz, Bn, Ts, Boc model fenilalanin türevi 1,2-sülfamidatların fenilasetilenür ile sübstitüsyon reaksiyonlarından halkalama öncüsü *N*-Bn, Ts, Boc kiral aminoalkin bileşikleri yüksek verimlerde, *N*-Cbz % 51 verim ile elde edilmiştir. *N*-Ts aminalkin bileşiğinin, altın (I) (Ph_3PAuCl)/$AgSbF_6$) katalizörü ile intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonundan elde edilen ürünün spektroskopik NMR sonuçları % 85 verimle siklik pirolidin imin türevi bir halkalı bileşik sentezlendiğini göstermiştir. *N*-Bn, CBz, Boc amino alkin bileşiğinin altın(I) katalizörüyle intramoleküler hidroaminayon reaksiyonlarından, başlangıç aminoalkin bileşiğinin reaksiyon ortamında tükenmesine rağmen izole edilerek spektroskopik karakterizasyonu yapılabilecek bir ürün elde edilememiştir. Söz konusu *N*-Bn, CBz, Boc amino alkin bileşiğinin altın(I) katalizörüyle halkalama reaksiyonları farklı değişkenler (çözücü, sıcaklık, katalizör miktarı, katkı madde ilavesi) altında kapsamlı bir şeklide araştırılmıştır, ancak hedeflenen halkalı piroldin türevi bileşikler sentezlenemiştir. Reaksiyon karışımında oluşturulan muhtemel reaksiyon ara ürünlerinin kararsız olduğu ve work up ve/veya kromotografik saflaştırma işlemleri esnasında bozunmuş olabileceği düşünülmüştür. Tez çalışmasının sonlarına doğru literatürde yayınlanan çalışmalar aminoalkinlerin altın katalizli halkalama reaksiyonlarında oluşan ara ürün iminyum yapılarının dış nükleofil kullanılarak yakalanması sonucu kararlı piroldin türevi halkalama ürünlerinin sentezlenmesini sağladığını göstermiştir. Tez kapsamında sınırlı zaman kalmasından dolayı reaksiyon şartlarında kararsız iminyum yapılarının söz konusu dış nükleofil kullanılması fikri ile kararlı reaksiyon ürünleri oluşturabilmesi noktasında bu literatür çalışmalarından faydalanılamamıştır.

Ayrıca mikrodalga etkisi altında *N*-Bn aminonoalkin bileşiği gümüş katalizörü ile hidroaminasyon reaksiyonu ve farklı elektronik ve sterik etkiye sahip *N*-Bn aminonoalkin sübstratlar kullanılarak Fe-katalizli halkalama reaksiyonu ile nitropirollerin sentezleri araştırılmıştır. Ancak bu iki metal katlizörün kullanıldığı incelenen reaksiyon şartlarında hedeflenen halkalı ürünler eldesi yönünde bir başarı sağlanamadığı için bu çalışmalar ileri bir aşamaya taşınmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Metal Katalizörü, Halkalama, Aminoalkinler.
2024, 98 sayfa

ABSTRACT

PhD Thesis

METAL CATALYZED CYCLIZATION REACTIONS OF AMINO ALKYNES

Nurgül ÇANTA

Manisa Celal Bayar University
Graduate School of Education
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa ESKİCİ

This thesis encompasses the development of a method for the synthesis of substituted pyrrolidine compounds by metal-catalyzed cyclization reactions of different protected chiral aminoalkynes obtained from acetylenic substitution reactions of cyclic sulfamidates. The metal-catalyzed hydroamination studies of aminoalkynes have been mainly investigated with gold (I) catalyst. In addition, aminoalkynes have been investigated separately, not comprehensively in dept, with the aim of developing methods for the synthesis of pyrrole and pyrrolidine-derived cyclic compounds using alternative metal catalysts (silver and iron).

In the scope of this study, chiral *N*-Bn, Ts, CBz, Boc aminoalkynes with different protecting groups were used as starting compounds in metal-catalyzed cyclization studies to investigate the effects of protecting groups in cyclization reactions. The cyclization precursor amino alkynes used in the study were synthesized from acetylenic substitution reactions of 1,2-cyclic sulfamidates with acetylides. *N*-CBz, Bn, Ts, and Boc-protected phenylalaninol derivatives of 1,2-cyclic sulfamidates were synthesized from precursor amino alcohols using a two-step method in accordance with literature procedures. From the acetylenic substitution reactions of the synthesized *N*-CBz, Bn, Ts, Boc model phenylalanine derivative 1,2 sulfamidates with phenylacetylene, the cyclization precursor *N*-Bn, Ts, Boc chiral aminoalkyne compounds were obtained in high yields, and *N*-CBz was obtained in 51% yield. The NMR spectroscopic results of the product from the intramolecular hydroamination reaction of *N*-Ts aminoalkyne compound with gold(I) (Ph_3PAuCl)/$AgSbF_6$ catalyst showed the synthesis of a cyclic pyrrolidine imine derivative with 85 % yield. Despite the comsumption of the starting aminoalkyne compound in the reaction medium, any characterizable product spectroscopically could not be isolated from intramolecular hydroamination reactions of *N*-Bn, CBz, Boc aminoalkyne compounds with gold(I) catalyst. The gold(I) catalyzed cyclization reactions of *N*-Bn, CBz, Boc aminoalkyne compounds were extensively investigated under various conditions (solvent, temperature, catalyst amount, additive addition), but the targeted cyclic pyrrolidine derivatives could not be synthesized. It was thought that the possible reaction intermediates formed in the reaction mixture were unstable, and may have been decomposed during the work-up and/or chromatographic purification processes. Towards the end of the thesis, literature studies revealed that capturing unstable iminium type reaction intermediates in gold-catalyzed cyclization reactions of aminoalkynes using external nucleophiles allowed for the synthesis of stable pyrrolidine derivative cyclization products. Due to the time limitation available for the thesis, the use of external nucleophiles for capturing unstable iminium intermediates in cyclization reactions in this thesis could not be examined in order to produce stable pyrroldine derived cyclic products.

The hydroamination reaction of the *N*-Bn aminoalkyne with a silver catalyst under the microwave effects and the synthesis of nitropyroles *via* Fe-catalyzed cyclization reactions using *N*-Bn aminoalkyne substrates with different electronic and steric effects were also investigated. As these cyclization reactions under the examined conditions did not provide any succes for the synthesis of the targeted cyclic products, this part of the study were not carried out further.

Keywords: Metal Catalyst, Cyclization, Aminoalkynes.
2024, 98 pages

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Bu tez çalışmasında siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen kiral aminoalkinlerin metal katalizli (ağırlıklı olarak altın (I), gümüş ve demir) halkalama reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerinin sentezlerine yönelik bir metod geliştirilmesi hedeflenmiştir. Tezin birinci bölümü literatür özetini, ikinci bölümü yapılan deneysel çalışmaları, üçüncü bölümde çalışmadan elde edilen bulguları ve tartışmaları, son bölümde ise çalışmanın ilerideki çalışmalar için ortaya çıkardığı önerileri kapsamaktadır.

Tez çalışmam süresince her aşamada benden bilgisini, özverisini ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda bilgilendiren çok değerli hocam Prof. Dr. Mustafa ESKİCİ' ye, tez izleme jürilerinde görev alan Sayın Prof. Dr. M. Sabih ÖZER ve Sayın Prof. Dr. Hilmi NAMLI' ya değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca yardımlarını esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı' ndaki tüm değerli hocalarıma ve çalışmamın uygulama kısmını destekleyen Celal Bayar Üniversitesi' ne teşekkürü borç bilirim.

Öğrenimim süresince ve tüm hayatım boyunca eğitimim için sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili aileme, Mehmet ÇANTA, Cennet ÇANTA' ya, en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Nurgül ÇANTA
Manisa, 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	**I**
ABSTRACT	**II**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	**III**
İÇİNDEKİLER	**IV**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	**VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ	**IX**
ŞEMALAR DİZİNİ	**X**
GİRİŞ	**1**

BİRİNCİ BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Siklik Sülfamidatlar	**2**
1.1.1. Siklik Sülfamidatların Yapısal Analizi ve Reaktivitesi	**2**
1.1.2. Siklik Sülfamidatların Sentezleri	**3**
1.1.2.1. Burgess Reaktifi Kullanarak Epoksit ve Diollerden Sülfamidat Sentezi	**4**
1.1.2.2. Hidojenasyon ve Transfer Hidrojenasyon Yöntemiyle Sülfamidat Sentezi	**5**
1.1.2.3. Metal Katalizli Nükleofilik Katılma ile Sülfamidat Sentezi	**7**
1.1.2.4. Siklik *N*-Sülfamidat Alkiletiminlerin Arillenmesi ile Sülfamidat Sentezi	**9**
1.1.2.5. Metal Katalizli C—H Aminasyon Yöntemiyle Sülfamidat Sentezi	**9**
1.1.2.6. Sülfamat Esterlerinin Aminohidroksilasyonu ile Sülfamidat Sentezi	**10**
1.1.2.7. Domino Metatez İle Sülfamidat Sentezi	**11**
1.1.2.8. 1,2-Aminalkollerden Sülfamidat Sentezi	**11**
1.2. Siklik Sülfamidatların Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları	**13**
1.2.1. Heteroataom Nükleofilleri	**14**
1.2.2. Karbon Nükleofilleri	**16**
1.2.2.1. Kararsız Karbon Nükleofilleri	**17**
1.2.2.2. Kararlı KarbonNükleofilleri	**17**
1.3. Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları	**18**
1.3.1. Altın Katalizli Halkalama Reaksiyonları	**19**
1.3.1.1. Genel Reaksiyon Mekanizması	**20**
1.3.1.2. Altın Katalizli Hidroaminasyon Reaksiyonlarının Mekanizmasını Etkileyen Faktörler	**23**
1.3.1.2.1. Nükleofilin Etkisi	**23**
1.3.1.2.2. Alkinin Etkisi	**23**
1.3.1.2.3. Ligand Etkisi	**24**
1.3.1.2.4. Karşı İyon Etkisi	**24**
1.3.1.2.5. AltınınYükseltgenme Basamağının Etkisi	**25**
1.3.1.3. Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Uygulamaları	**25**
1.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları	**32**
1.3.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyonları	**32**
1.3.2.2. Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyonları	**32**
1.4 Amaç	**33**

İKİNCİ BÖLÜM
MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Materyal 38
2.1.1. Kullanılan Aletler 38
2.1.2. Kullanılan Kimyasallar 38
2.2. Yöntemler 38
2.2.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi 39
2.2.1.1. *N*-Benzil Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi 39
2.2.1.1.1. (*S*)-Etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür Sentezi 39
2.2.1.1.2. Etil benzoil-L-fenilalaninat Sentezi 40
2.2.1.1.3. (*S*)-2-(Benzilamino)-3-fenilpropan-1-ol Sentezi 40
2.2.1.1.4. (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit Sentezi 41
2.2.1.2. *N*-CBz Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi 42
2.2.1.2.1. (*S*)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi 42
2.2.1.2.2. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi 43
2.2.1.2.3. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit Sentezi 44
2.2.1.3. *N*-Tosil Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi 45
2.2.1.3.1. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)etil-2-amino-3-fenilpropanoat Sentezi 45
2.2.1.3.2. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi 45
2.2.1.3.3.(*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit Sentezi 46
2.2.1.4. *N*-Boc Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi 47
2.2.1.4.1. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol Sentezi 47
2.2.1.4.2. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit Sentezi 48
2.2.2. Siklik Sülfamidatların Asetilenik Sübstitüsyon Ürünlerinin Sentezi 49
2.2.2.1. (*S*)-*N*-(1,5-Difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzen sulfonamit Sentezi 49
2.2.2.2. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi 50
2.2.2.3. (*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin Sentezi 50
2.2.2.4. (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin Sentezi 51
2.2.2.5. (*S*)- *N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi 51
2.2.2.6. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin Sentezi 52
2.2.3. Aminoalkinlerim Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları 53
2.2.3.1. Aminoalkinlerim Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 53
2.2.3.1.1. *N*-Ts Homopropargilamin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 53
2.2.3.1.2. *N*-Bn Homopropargilamin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 54
2.2.3.1.3. *N*-Boc Homopropargilamin Türevinin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 56
2.2.3.1.4. *N*-Cbz Homopropargilamin Türevinin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 57
2.2.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 58
2.2.3.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları 58

2.2.3.2.2. Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **58**

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. Siklik Sülfamidatlar Sentezi **60**
3.2. Asetilenik Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları **62**
3.3. Aminoalkinlerin Metal Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **65**
3.3.1. Aminoalkinlerin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **66**
3.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **75**
1.1.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **75**
1.1.2.2. Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları **75**

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

79

BEŞİNCİ BÖLÜM

EKLER

81

KAYNAKLAR **87**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bn	Benzil
CBz	Benziloksikarbonil
Ts	*p*-Toluen sülfonil
Boc	*tert*-Butoksikarbonil
HCl	Hidroklorik asit
H_2SO_4	Sülfürik asit
Et_3N	Trietilamin
NaOH	Sodyum hidroksit
$NaHCO_3$	Sodyum bikarbonat
Na_2SO_4	Sodyum sülfat
$MgSO_4$	Magnezyum sülfat
CaH	Kalsiyum hidrür
$AgSbF_6$	Gümüş hegzaflor antimonat
Ph_3PAuCl	Klorotrifenilfosfin altın
$SOCl_2$	Tiyonil klorür
SO_2Im_2	Sülfüril imidazol
DMAP	4-(dimetilamino)-piridin
$LiAlH_4$	Lityum alimünyumhidrür
HMPA	Hekzametilfosformamit
PhCOCl	Benzoil klorür
n-BuLi	*n*-Butil lityum
RuO_4	Rutenyum tetraoksit
$RuCl_3$	Rutenyum triklorür
$AllilSiMe_3$	Alliltrimetilsilan
Et_3SiH	Trietilsilan
$TMSN_3$	Trimetilsililazid
$FeCl_3$	Demir (III) klorür
$Al(NO_3)_3.9H_2O$	Aliminyumnitrat nonahidrat
EtOH	Etanol
EtOAc	Etil asetat
DCM	Diklorometan

DMF	*N*,*N*-Dimetil formamit
$CDCl_3$	Döterokloroform
CH_3CN	Asetonitril
$CHCl_3$	Kloroform
DCE	Dikloretan
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromotografisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
R*f*	Alıkonma faktörü
s	Singlet
d	Dublet
dd	dubletin dubleti
t	Triplet
q	Quintet
m	Multiplet
br	Geniş
j	Yarılma sabiti
π	Pi
S_N2	Nükleofilik Sübstitüsyon 2
α	Alfa
PET	Pozitron emisyon tomografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. L2 ve L3 Ligand 8
Şekil 5.1. (*S*)- Etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür ^{1}H NMR spektrumu 82
Şekil 5.2. (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin 2,2-dioksit ^{1}H NMR spektrumu 82
Şekil 5.3. (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin 2,2-dioksit ^{13}C NMR spektrumu 83
Şekil 5.4. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit spektrumu 83
Şekil 5.5. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit ^{13}C NMR spektrumu 84
Şekil 5.6. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol ^{1}H NMR spektrumu 84
Şekil 5.7. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit ^{1}H NMR spektrumu 85
Şekil 5.8. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol ^{1}H NMR Spekturumu 85
Şekil 5.9. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol ^{13}C NMR spektrumu 86
Şekil 5.10. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit ^{1}H NMR spekturumu 86
Şekil 5.11. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit ^{13}C NMR spekturumu 87
Şekil 5.12. (*S*)-*N*-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamit ^{1}H NMR spektrumu 87
Şekil 5.13. (*S*)-*N*-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzen sulfonamit spekturumu 88
Şekil 5.14. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin ^{1}H NMR spekturumu 88
Şekil 5.15. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin ^{13}C NMR spektrumu 89
Şekil 5.16. (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin ^{1}H NMR spektrumu 89
Şekil 5.17. (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin ^{13}C NMR spektrumu 90
Şekil 5.18. (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin^{1}H NMR spektrumu 90
Şekil 5.19. (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin ^{13}C NMR spektrumu 91
Şekil 5.20. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin ^{1}H NMR spektrumu 91
Şekil 5.21. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin ^{1}H NMR spektrumu 92
Şekil 5.22. Siklik pirolidin imin bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 92
Şekil 5.23. Siklik pirolidin imin bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu 93

ŞEMA DİZİNİ

	Sayfa
Şema 1.	3
Şema 2.	4
Şema 3.	5
Şema 4.	6
Şema 5	7
Şema 6	7
Şema 7.	8
Şema 8.	9
Şema 9.	10
Şema 10.	11
Şema 11.	11
Şema 12.	12
Şema 13.	12
Şema 14.	14
Şema 15.	14
Şema 16.	15
Şema 17.	15
Şema 18.	16
Şema 19.	16
Şema 20.	17
Şema 21.	17
Şema 22.	18
Şema 23.	19
Şema 24.	20
Şema 25.	22
Şema 26.	23
Şema 27.	25
Şema 28.	26
Şema 29.	26
Şema 30.	27
Şema 31.	27
Şema 32.	28
Şema 33.	28
Şema 34.	29
Şema 35.	29
Şema 36.	30
Şema 37.	31
Şema 38.	31
Şema 39.	32
Şema 40.	32
Şema 41.	33
Şema 42.	33
Şema 43.	34
Şema 44.	35
Şema 45.	36
Şema 46.	37
Şema 47.	37

Şema 48. 39
Şema 49. 40
Şema 50. 41
Şema 51. 41
Şema 52. 42
Şema 53. 43
Şema 54. 44
Şema 55. 45
Şema 56. 45
Şema 57. 46
Şema 58. 47
Şema 59. 48
Şema 60. 49
Şema 61. 53
Şema 62. 54
Şema 63. 55
Şema 64. 56
Şema 65. 57
Şema 66. 57
Şema 67. 58
Şema 68. 58
Şema 69. 60
Şema 70. 61
Şema 71. 62
Şema 72. 63
Şema 73. 63
Şema 74. 64
Şema 75. 64
Şema 76. 65
Şema 77. 66
Şema 78. 67
Şema 79. 67
Şema 80. 69
Şema 81. 70
Şema 82. 70
Şema 83. 71
Şema 84. 72
Şema 85. 73
Şema 86. 73
Şema 87. 74
Şema 88. 75
Şema 89. 76
Şema 90. 76
Şema 91. 77
Şema 92. 77
Şema 93. 80

GİRİŞ

Pirolidinler ve sübstitüe pirolidinler organik sentezde ayrı bir öneme sahiptir. Çok sayıda doğal ürünlerde, ilaçlarda ve biyolojik olarak aktif küçük moleküllerin yapısında sübstitüe pirolidin iskeletleri sıklıkla bulunmaktadır. Sübstitüe pirolidin türevlerine hızlı erişim sağlayan sentetik metodların gelişimi organik sentezde önemli bir amaçtır. Bu yapıların sentezlerinde kullanılan yöntemlerin çeşitliliğine rağmen, ılımlı koşullar altında sübstitüe pirolidin bileşiklerini sentezlemek için pratik ve etkili yolların geliştirilmesi son yıllarda büyük ilgi görmektedir.

Metal katalizörler içerisinde altın temelli homojen katalizör sitemlerine olan artan ilgi nedeni ile homojen altın katalizör sistemlerini kullanıldığı reaksiyonlar organik sentezde hızla büyüyen alanlarından biri olmuştur. Au katalizli reaksiyonlarda altının en önemli reaktivite modeli, C—C çoklu bağlarına nükleofillerin eklenmesidir. Çoklu bağa sahip değerli fonksiyonel aminoalkin bileşikleri, siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları ile etkili bir şekilde sentezlenebilmektedir. Bu çalışmada siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen kiral aminoalkinlerin metal katalizli halkalama reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerinin sentezlerine yönelik bir metod geliştirilmesi hedeflenmiş ve bu kapsamda yapılan araştırmaları içermektedir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Siklik Sülfamidatlar

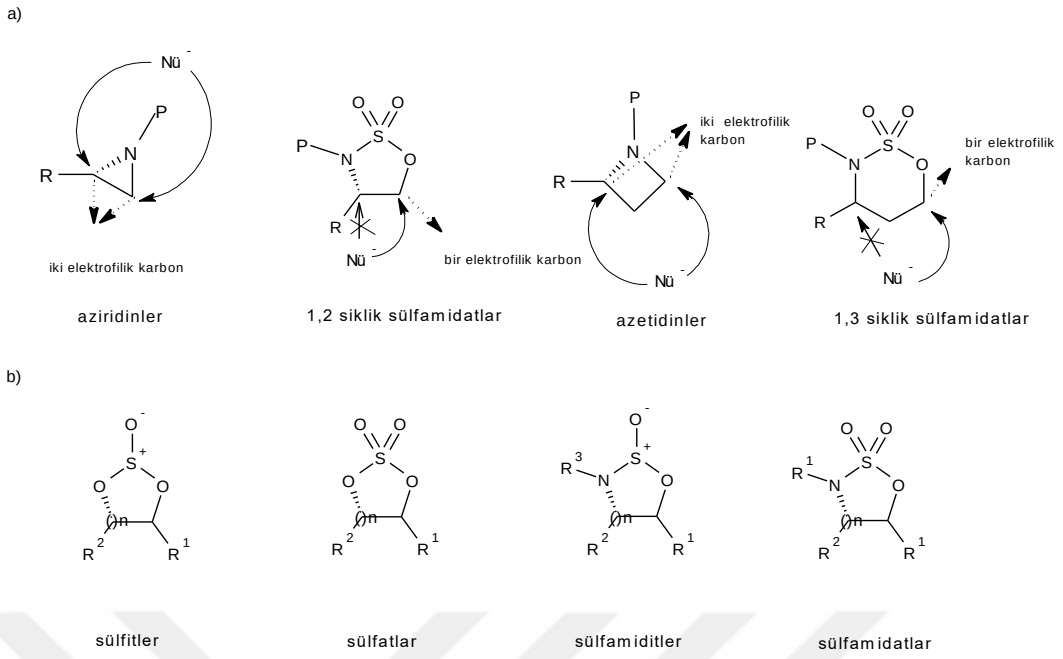
Siklik sülfamidatlar, amino asitlerden ve türevi amino alkollerden kolayca elde edilebilen ve C—O bağında kolay yer seçimli nükleofilik yer değiştirmeye uğrayabilen çok yönlü elektrofilik maddelerdir. Dolayısıyla sentetik olarak, beş ve altı üyeli halkalı sülfamidatlar, aziridinler ve azetidinlerin eşdeğeri bileşiklerdir. Bununla birlikte, siklik sülfamidatların, reaktivite ve seçicilik açısından aziridinler ve azetidinlere göre çeşitli avantajları vardır [1].

Siklik sülfatlar ve sülfamidatlar, kükürt, azot ve oksijen atomları taşıyan alkil zincirlerinin sentezi için fonksiyonel öncülerdir ve genellikle bu bileşikler alkilleyici reaktifler olarak kullanırlar. Siklik sülfatlar ve siklik sülfamidatlardan çıkarak çeşitli kimyasal ve biyolojik açıdan önemli moleküller hazırlanmıştır. Bununla birlikte siklik sülfamidatlar, pozitron emisyon tomografisinde (PET) kullanılarak kalbin invazif olmayan, in-vivo görüntülenmesi için alt tip seçici α-adrenerjik ligandların geliştirilmesinde ayrılmaz bir rol oynamıştır [2].

1.1.1. Siklik Sülfamidatların Yapısal Analizi ve Reaktivitesi

Siklik sülfamiditler (1,2,3-okzotiyozol 2-oksit) ve sülfamidatlar (1,2,3-okzotiyozol 2,2-dioksit) karşılık gelen amino alkolerin sülfit ve sülfat esterleri olup aziridinlerin sentetik eşdeğerleri olarak geliştirilmiş reaktiflerdir. Bu bileşik sınıfları uzun zamandır bilinmesine rağmen, organik sentezdeki genel uygulamaları ancak sentezlerine yönelik etkin yöntemlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur.

Siklik sülfamidit ve sülfamidat türevlerinin, bölgesel seçicilik sorunları olmaması nedeniyle aziridinlere göre daha iyi alternatifler olabilir; sülfamiditlerin aktifleştirilmiş bir formu olan sülfamidatlar, ılıman koşullar altında yer seçimli halka açılması için azotlu elektrofiller olarak büyük bir potansiyele sahiptir [1] (**Şema 1**).



Şema 1. (a) Aziridinler, Azetidinler ve Siklik Sülfamidatlardaki Nükleofilik Saldırı için Tercih Edilen Konumları **(b)** Diol ve Aminoalkollerin Siklik Sülfit-Sülfat ve Sülfamidit-Sülfamidat Türevleri.

Diğer bir avantajı ise siklik sülfamidat oluşumu amino alkoller için hidroksil grubunu nükleofilik saldırıya karşı aktifleştirirken aynı zamanda amin grubuna koruma sağlamasıdır. Buna ek olarak sülfamidatlardaki koruyucu gruplar kolay takılabilen ve uzaklaştırabilen gruplardır. Aziridin ve azetidindeki gibi aktifleştirici gruplara ihtiyaç yoktur, bu bileşikler kendiliğinden nükleofilik saldırıya karşı aktiftir. Bu koruyucu grup genellikle benzilik (Bn) koruma grubu olabilir ve katalitik hidrojenasyonla kolaylıkla uzaklaştırılır [3]. Literatürde *tert*-bütoksi karbonil (Boc), benziloksikarbonil (CBz), Tosil (P=Ts, p-toluensülfonil) v.b. azot koruyucu gurup içeren sülfamidatların sentezi ile ilgili çalışmalar yer almaktadır.

1.1.2. Siklik Sülfamidatların Sentezleri

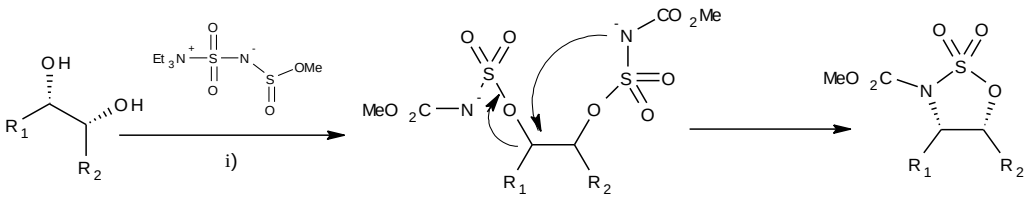
Mc Combie ve Parkes 1912 yılında siklik sülfamiditleri tesadüfen keşfetmiştir. Ancak, Deyrup ve Moyer'in 1969 yılında 1,3-aminoalkollerden aziridinleri hazırlama çalışmalarının sonucunda aziridin yerine siklik sülfamiditleri sentezlendikleri bu yıla kadar çok az kullanıldılar [1].

Deyrup ve Moyer'in çalışmasında kullanılan yöntem daha sonra sentezleri için pratik bir yöntem haline gelse de, ilk zamanlarda sülfamiditlerin düşük reaktivitesi ve sert reaksiyon koşulları kullanılması gerekliliği sentez çalışmalarında daha geniş kullanımlarını engellemiştir. Sülfamiditlerin bu zayıf reaktivitesi onlara karşılık gelen sülfamidatlara dönüştürülmesi ile giderilmiştir [1].

1.1.2.1. Burgess Reaktifi Kullanarak Epoksit ve Diollerden Sülfamidat Sentezi

Başlangıç maddeleri olarak aminalkoller kullanılmadan diollerden ve/veya epoksitlerden Burgess reaktifi ile siklik sülfamidatların sentezidir. Burgess reaktifi klorosülfonilizosiyonat (Et_3N^+ $SO_2N^-CO_2R$) trietilaminden iki basamaklı basit bir prosedür ile hazırlanır [4].

Nicolaou ve arkadaşları, Burgess reaktifi visinal diollere ve/veya allil epoksitlere uygulayarak, *S_N2* mekanizması yoluyla sübstitüe kiral sülfamidatları sentezlemişlerdir. Diollerin karşılık gelen sülfamidata doğrudan dönüşümünde diolün stereoelektronik durumuna ve yer seçimliliğine bağlı olarak tercih edilebildiği gözlenmiştir [5] (**Şema 2**). Ayrıca Hudlicky ve arkadaşları bu reaktifinin epoksitlere de uygulanması ile siklik sülfamidatların sentezlenebileceğini göstermiştir [6].



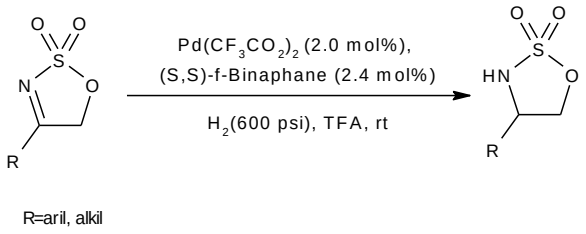
Şema 2. Şartlar ve Reaktifler; i) Burgerss Reaktifi, THF, Geri soğutma, 1 sa.

Ancak simetrik olmayan diollerin kullanımında halkalaşmada yer seçimliliği karmaşıklık yaratacağından dolayı, bu sistem visinal diollerden 1,2-siklik sülfamidat sentezi için pek güvenilir ve genel bir yöntem olarak görülmemektedir.

1.1.2.2. Hidrojenasyon ve Transfer Hidrojenasyon Yöntemiyle Sülfamidat Sentezi

Siklik sülfamidat iminler karşılık gelen sülfamidatlarına hidrojenlenebilirler [7]. Beş üyeli siklik iminlerin karşılık gelen α-hidroksi keton öncülerinden hazırlanması için birkaç yöntem mevcuttur. Bunlar arasında, en sık kullanılan yaklaşım, klorosülfonil izosiyanat (CSI) ve formik asitten *in situ* üretilen sülfamoil klorürün (H_2NSO_2Cl) kullanımıdır.

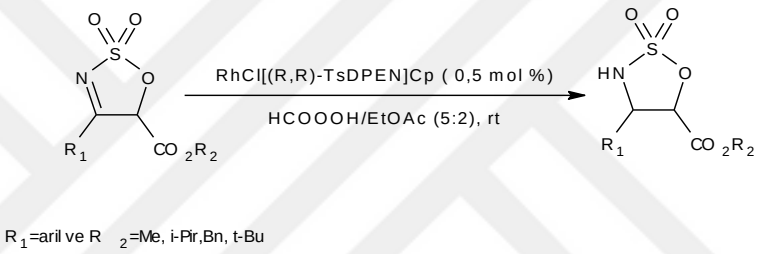
Prokiral, aktive edilmiş iminden yararlanılarak, siklik sülfamidat iminin asimetrik hidrojenasyonlarının geliştirilmesini amaçlayan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda istenen sülfamidatı yüksek verim ve enantiyo seçicilikte sağlayabilen bir dizi geçiş metali ve kiral ligand kombinasyonu kullanılmıştır. İlk çalışmalarda kullanılan bu güçlü katalitik sistemler tipik olarak sınırlı sübstratlar, yüksek maliyet ve çevre kirliliği gibi zorluklarla karşılaşan Ru, Rh, Ir ve Pd gibi değerli geçiş metallerine bağlıydı [8]. Zhou grubu 2008 yılında iki sübstrat sınıfından biri olan 4-sübstitüe siklik sülfamidat iminleri kullanarak, Pd katalizli asimetrik hidrojenasyonu rapor etmiştir **(Şema 3)**. Bu çalışmada optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında Pd kaynağı olarak $Pd(TFA)_2$, ligand olarak ise (*S,S*)-f-Binaphane ve sübstrata bağlı sübstitüent olarak 4-aril ve 4-alkil iminler kullanılarak ilgili sülfamidatlar % 94-99 verimle etkili bir şekilde indirgendiği gösterilmiştir [9].



Şema 3

Zhang ve arakadaşları, aril ve benzil sübstitüe siklik sülfamidat iminlerin çalışma ortamında geliştirilen ZhaoPhos ligandını kullanarak Ir katalizli asimetrik hidrojenasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada sübstrat olarak farklı elektronik ve sterik özelliklere sahip 4-aril iminler kullanılmıştır ve hedeflenen ürünler yüksek verim ve yüksek enantiyoseçicilikte elde edilmiştir [10].

Lee ve arkadaşları, 2010 yılında RhCl[(R,R)-TsDPEN]Cp* katalizörünün trietilamin ve formik asit (hidrojen kaynağı) kullanımında asimetrik hidrojen transferini katalizlediğini rapor etmişlerdir [11]. 2014 yılında aynı çalışma gurubu, daha önce geliştirdikleri ATH-DKR prosedürünü 5-karboksilat ester bağlı, R_1 gurubu olarak aril ve/veya alkil sübstitüe siklik sülfamidat iminlerin üzerinde kullanımını göstermiştir. Protokolün, çok çeşitli meta ve para sübstitüe aril iminlerin yanı sıra hetero aril sübstitüe iminleri tolere ettiği ve yüksek verim ve enantiyo seçicilikte siklik sülfamidat ürünlerini sağladığı gözlenmiştir [12] **(Şema 4)**. 2018 yılında raporladıkları çalışmalarında ise öncelikle sekiz yıl önce bildirilen 4-sübstitüe-5-alkil siklik sülfamidat imin sübstratları ATH-DKR reaksiyonu tekrar incelenmiş ve önceki çalışmalarında uygulanan reaksiyon koşulları tekrar düzenlenmiştir [13].

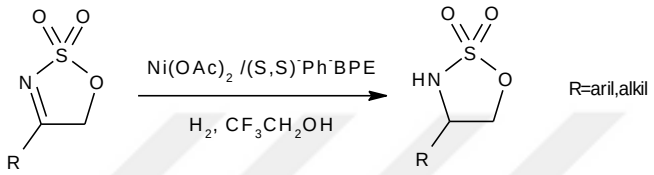


Şema 4. 4-Sübstitüe 5-Karboksilat Ester Siklik Sülfamidat İminlerin Rh Katalizli ATH-DKR Reaksiyonu.

Son zamanlarda, prokiral doymamış bileşiklerin Fe, Co ve Ni katalizli asimetrik hidrojenasyonu büyük ilgi görmüştür. Bu çalışmalar, birinci sıra geçiş metallerinin katalitik asimetrik (transfer) hidrojenasyondaki büyük potansiyelini göstermektedir. Birinci sıra geçiş metali katalitik sistemlerin; ucuz, toprakta bol, birinci sıra geçiş metallerinden hazırlanması nedeniyle bu katalitik sistemlerin geliştirilmesi için çalışmalar zamanla artmıştır. Bu katalitik yöntemlerin arasında, Ni katalizli asimetrik hidrojenasyon hala erken bir gelişme aşamasındadır.

Zhang ve çalışma gurubu 2012 yılında yaptıkları çalışmada ligand olarak ticari olarak temin edilebilen (*S*,*S*)-Ph-BPE kullanılarak 4-aril ve 4-alkil iminlerin Ni katalizli asimetrik hidrojenasyonu incelemiştir. 2019 yılında yaptıkları çalışmalarında ise aynı yöntem ile siklik sülfamidat iminlerden yüksek verim ve enantiyo seçiciliğe sahip kiral siklik sülfamidatların sentezini rapor etmiştir.

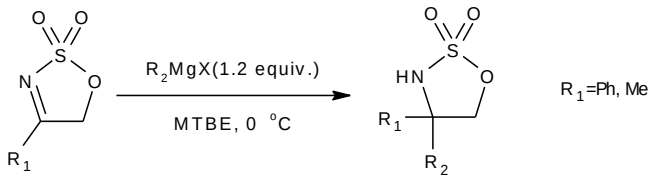
Bu çalışmada katalitik sistemde seçilen ligandların etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca hazırlanılan katalitik sistemin model sübtrat ile çalışılabilirliği farklı çözücü ortamlarında incelenmiş; MeOH, EtOH, *i*-PrOH, CF_3CH_2OH ve $(CF_3)_2CHOH$ (%62–>%99 dönüşüm, %91–%94) gibi çeşitli alkollü çözücülerde yüksek enantiyo seçicilikte orta ve yüksek verimde ürün dönüşümleri sağlanmıştır. THF, toluen, etilasetat, 1,4-dioksan gibi polar olmayan çözücülerde düşük verimde ürün dönüşümlerinin olduğunu ve bu sitemin diklormetan çözücü sisteminde etkili çalışmadığı bildirilmiştir [8] **(Şema 5)**.



Şema 5. Siklik Sülfamidat İminlerin Ni Katalizli Asimetrik Hidrojenasyonu

1.1.2.3. Metal Katalizli Nükleofilik Katılma ile Sülfamidat Sentezi

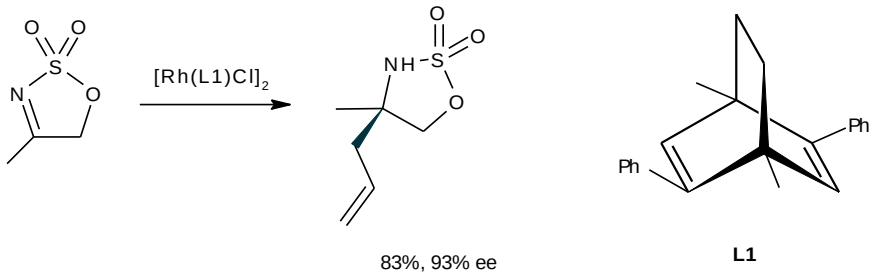
Siklik sülfamidat iminlerin birçok nükleofilik katılma reaksiyonları rapor edilmiş olup, bunların çoğu geçiş metal katalizörlerinin (örn. Rh ve Pd) ve farklı grignard bileşiklerinin kullanıldığı oldukça verimli protokollerdir. Chang ve Lee tarafından 4-fenil ve/veya 4-metil sübstitüe siklik sülfamidat iminlerin grignard reaktifleri ile 4-alkil sübstitüe siklik sülfamidat ürettiği reaksiyonlar incelenmiştir [14] **(Şema 6)**.



Şema 6. 4-Sübstitüe Siklik Sülfamidat İminlerin Grignard Reaktifi ile Reaksiyonu.

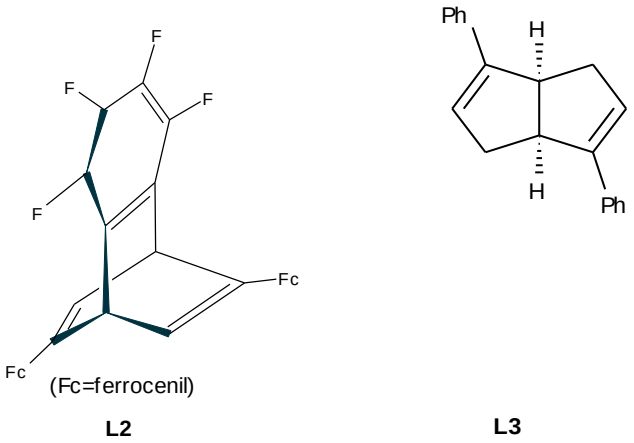
2013 yılında K.-I. Lee grubu, gem-diaril sülfamidat hazırlamak için 4-sübstitüe siklik sülfamidat iminlere Cu-katalizli bir grignard bileşiği ilavesini raporlamıştır [15].

Lam ve arkadaşları tarafından sübstrat olarak siklik sülfamidat imin bileşiğinin kullanıldığı çalışmada Rh katalizli bir nükleofilik (potasyum allil trifloroborat) allilasyon reaksiyonu bildirilmiştir [16] **(Şema 7)**.



Şema 7. 4-Metil Siklik Sülfamidat İmine Rh Katalizli Nükleofilik Allilasyonu

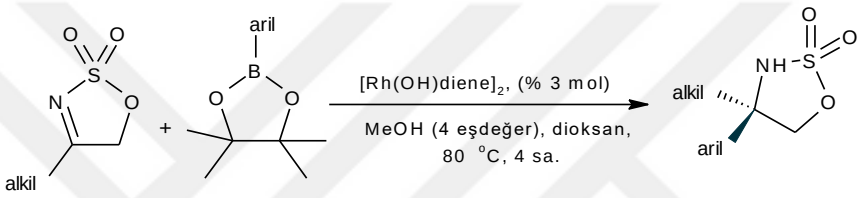
Lam ve arkadaşları'nın çalışmalarından faydalan Hayashi 4-aril siklik sülfamidat iminler ile ligand olarak L2 **(Şekil 2.1)**, Lin ve ark. ise 4-alkil siklik sülfamidat iminler ile ligand olarak L3 **(Şekil 2.1)** kullanarak Rh katalizli nükleofilik allilleme reaksiyonlarını başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir [17,18]. Benzer bir protokol ile 4-alkil siklik sülfamidat iminin Pd katalizli asimetrik bir arilasyon reaksiyonu, Morris tarafından 2018'de rapor edilmiştir [19].



Şekil 1.1. L2 ve L3 Ligand

1.1.2.4. Siklik *N*-Sülfamidat Alkilketiminlerin Arillenmesi ile Sülfamidat Sentezi

Feng, Lin ve arkadaşları, siklik *N*-Sülfamidat alkilketiminlerin arilboramat esterlerin 1,2-arillenmesi ile siklik sülfamidatların enantioseçimli sentezleri için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Rhodium/diene kompleksi kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda geniş bir fonksiyonel grup toleransı ve yüksek enantiyoseçicilik ile karakterize edilen reaksiyon ürünlerinin oluşumu gözlemlenmiştir. Sentezlenen sülfamidatlar kolaylıkla indirgenerek biyolojik açıdan ilginç kiral β-alkil-β-aril aminalkollerin sentezleri için uygun bir yöntem geliştirilmesine olanak sağlamıştır [20] **(Şema 8)**.



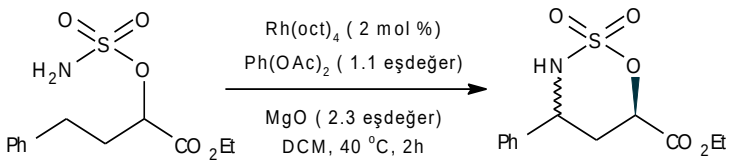
Şema 8. Siklik *N*-Sülfamidat Alkilketiminlerin Arillenmesi ile Siklik Sülfamidat Sentezi

1.1.2.5. Metal Katalizli C—H Aminasyon Yöntemiyle Sülfamidat Sentezi

Breslow ve Gellman 1982 yılında, demir veya manganez porfirinlerin varlığında (PhIdNT'lerle) bir azot kaynağı ile doymuş C—H bağlarının metal katalizli aminasyonu çalışmalarında siklohekzanı başarılı bir şekilde aminleyerek bu yaklaşıma öncülük etmiştir [21].

Breslow ve Gellman'ın çalışmalarından faydalanan Che aktive edilmemiş C—H bağına Ru veya Mn katalizörü kullanarak molekül içi azot ekleme (insertion) reaksiyonunu göstermiştir [22]. Bu strateji, bir Ru–porfirin kiral kompleksi tarafından aktifleştirilen doymuş C—H bağlarının enantiyo seçici molekül içi aminasyonu ile siklik sülfamidatların sentezine uygulanmıştır [23].

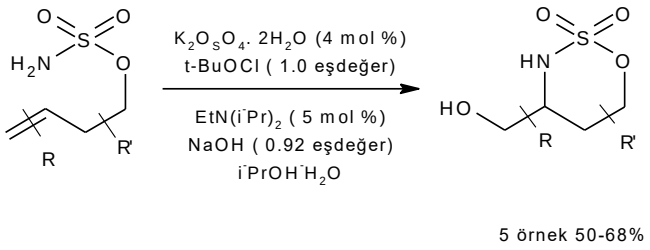
Du-Bois ve arkadaşları da benzer bir protokolü Rh katalizörü kullanarak geliştirmiştir [24]. Che ve Du-Bois'in çalışmalarında kullandıkları metot molekül içi sülfamat esteri halkalaması içerirken, halkalamanın çoğu zaman seçimli altılı halkalı sülfamidat oluşması ile sonuçlandığını bildirmiştir. Ayrıca halkalama stratejisinin bazı zor sübstratlar üzerinde uygulanması ile beş ya da yedi halkalı sülfamidatların sentezlenebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalar sülfamat esterlerinden sülfamidat sentezi için modüler bir metod olarak geliştirilmesine öncülük etmiştir. Cui ve He feniliyodoasetatın gümüş metali ile kombinasyonunu sülfamat esterlerinin molekül içi halkalamasına uygulamıştır. Azot atomunun aynı zamanda aziridin halkasının da üyesi olduğu yedi üyeli sülfamidatların sentezleri için Rh, Cu ve Au metal komplekslerinin kullanıldığı başka stratejiler de incelenmiştir. Metal katalizli C—H aktivasyonu ile siklik sülfamidatların sentezleri iyi uygulanabilir olmasına karşın sülfamidatların asimetrik sentezleri için genelleştirilememiştir. Che kiral mangan (III) shiff bazı komplekslerini uygularken Müller rodyum kiral komplekslerini siklik sülfamidatların enantiyo seçimli sentezi için katalizör olarak kullanmıştır. Her iki yaklaşımda molekül içi aminasyon reaksiyonun da orta düzey bir asimetrik indüksiyon ile ilerlediği gözlenmiştir. Ancak Du Bois'in kiral rodyumkarboksiamidat komplekslerini ve Blakey'in katyonik rutenyum (II)-pybox sistemlerini kullanımı kiral siklik sülfamidatların pratik sentezlerine uygun bir yöntem oluşturabilmektedir [1] **(Şema 9)**.



Şema 9. Metal Katalizli C—H Aminasyonu ile Siklik Sülfamidat Sentezi

1.1.2.6. Sülfamat Esterlerinin Aminohidroksilasyonu ile Sülfamidat Sentezi

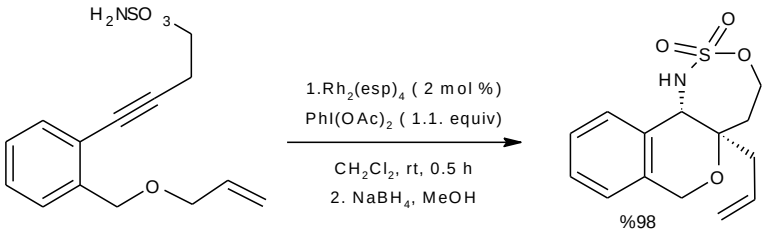
Allil alkol türevi karbamatların molekül içi amino hidroksillenmesinden esinlenen Kentworthy ve Taylor, homoallilik alkol türevi sülfamat esterleri aminohidroksilasyonunu kullanarak altılı siklik sülfamidatları sentezlemiştir [1] (**Şema 10**).



Şema 10. Sülfamat Esterlerinin Aminohidroksilasyonu ile Siklik Sülfamidat Sentezi

1.1.2.7. Domino Metatez ile Sülfamidat Sentezi

Blakey ve arkadaşları siklik sülfamidatların sentezi için metalonitren-alkin domino metatez-prosesini kullanarak yeni bir yöntem rapor etmiştir. Çalışmaları metalonitren türlerinin alkinle reaksiyona girip zwitter iyonik bir ara ürün oluşturması ve oluşan bu ara ürünün metal kayması mekanizmasıyla domino halkalaşmasını hızlandıran eş zamanlı imin indirgemesi hipotezine dayanmaktadır. Bu yöntemin altı ve yedi üyeli halka yapısındaki sülfamidatların sentezleri için kullanışlı olduğu bildirilmiştir [12] **(Şema 11)**.

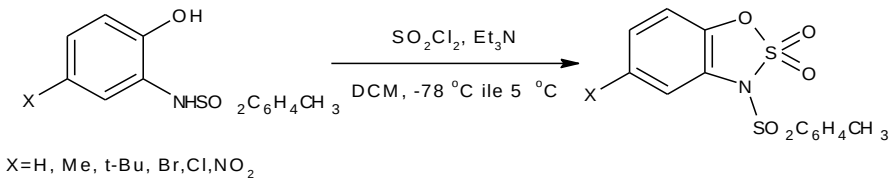


Şema 11. Domino Metatez ile Siklik Sülfamidat Sentezi

1.1.2.8. 1,2-Amino Alkollerden Sülfamidat Sentezi

Siklik sülfamidatlar 1,2-amino alkollerin SO_2Cl_2 veya SO_2Im_2 ile etkileştirilmesi ile direkt olarak tek basamakta elde edilebilirken; bu metod konformasyonel sıkı 2-amino fenol ve prolinol gibi 1,2-amino alkoller haricinde yarışmacı aziridin ve/veya azetidin oluşumundan dolayı sınırlı uygulama alanı bulmuştur ve genel pratik bir metod haline gelememiştir [25, 26].

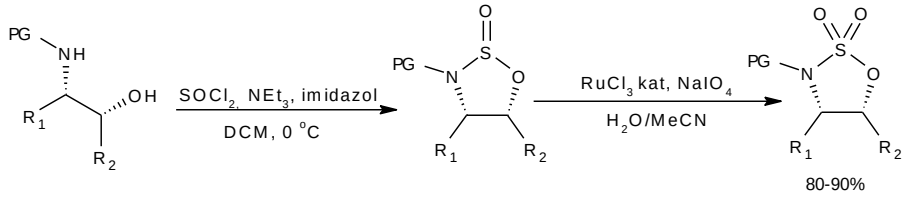
Tek basamaklı yönteme örnek olarak, 3-(*p*-toluensülfonil)-1,2,3-benzoksatiazol-2,2-dioksit, konformasyonel olarak sıkı başlangıç aminoalkolün DCM içersinde -78 °C' de SO_2Cl_2 ve Et_3N ile reaksiyonu ve ardından 58 °C'ye ısıtılmasıyla % 85 verimle sentezlenmişdir [25] **(Şema 12)**.



Şema 12. Konformasyonel Olarak Sıkı Aminoalkollerden Tek Basamaklı Yöntem ile Sülfamidat Sentezi

Benzer koşullar altında pirolinolün -78 °C' de SO_2Cl_2 ve Et_3N ile reaksiyonundan pirolinol siklik sülfamidatı % 67 verimle sentezlenmiştir. Ancak bu reaksiyon daha yüksek sıcaklıklarda başarılı olmamıştır [27]. Ayrıca konformasyonel sıkılığa sahip olmayan, lineer yapılı amino alkoller için sülfüril klorür kullanılan sentez yöntemi ilgili siklik sülfamidatların sentezlenmesine izin vermediği bilinmektedir.

Sülfüril klorür kullanımındaki sınırlamalar nedeniyle, siklik sülfamidatların aminoalkollerden sentezleri için pratik bir yöntem olarak iki aşamalı bir yaklaşım geliştirilmiştir. İlk basamakta aminoalkol tiyonilklorür ($SOCl_2$) ile trietilamin ve imidazol varlığında halojenli çözücülerde siklik sülfimitlere dönüştürülür. İkinci basamakta bu ara ürün siklik sülfimit su-asetonitril çözücü karışımı içersinde $RuCl_3$-$NaIO_4$ katalitik yükseltgeme sistemi ile siklik sülfamidata yükseltgenir **(Şema 13)**.



Şema 13. 1,2-Aminoalkollerden İki Basamaklı Yöntem ile Sülfamidat Sentezi

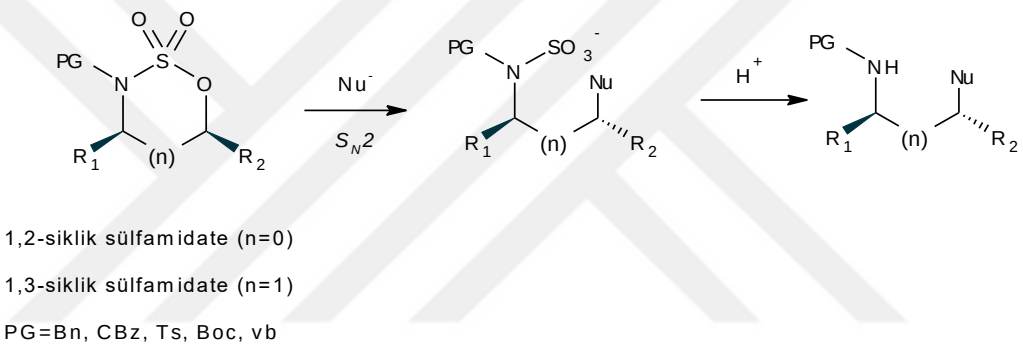
Bu yöntemde aziridin oluşumu ve dimerleşme reaksiyonları gibi bazı yan reaksiyonlardan kaynaklanan yan ürünlerin oluşumu gözlenebilmektedir [28]. Nükleofilik bir baz olarak imidazol kullanımı birinci basamaktaki sülfimit oluşumu sırasında bu yan ürünleri oluşturan reaksiyonların etkisini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca ilk basamaktaki sülfimit oluşumu reaksiyonu daha seyreltik bir çözelti ortamında yapıldığında bu yan ürünlerin oluşumu minimize edildiği bildirilmiştir [29]. Siklik sülfimitlerin sülfamidatlara yükseltgenmesi için *m*-kloroperoksibenzoik asit ve potasyum permanganat gibi farklı yükseltgeme reaktiflerinin kullanılması mümkün olmakla birlikte söz konusu yüksetgeme reaktifleri sülfimitlerin sülfamidatlara yükseltgemesi için etkin ve pratik yükseltgeme sistemi oluşturmamaktadır [28]. Dolayısıyla katalitik rutenyum/stokiyometrik sodyum periyodat yükseltgeme sistemi sülfimitlerin sülfamidatlara dönüşümü için en etkin yükseltgeme sistemi olmaya devam etmektedir.

Tez kapsamındaki araştırmalar için gerekli 1,2-siklik sülfamidatlar bu iki basamaklı sentez yöntemini kullanarak öncü aminoalkollerden kolaylıkla sentezlenebilmektedir. Sülfamidat öncüsü aminoalkoller ise L-aminoasitlerden literatür yöntemlerini kullanarak elde edilebilmektedir. Dolayasıyla literatür sentez yöntemleri uygulaması sürecinde azot atomu için farklı koruyucu grupların eklenmesinin mümkün olması sebebiyle tez kapsamındaki sülfamidatlar bu iki basamaklı sentez yaklaşımıyla sentezlenecektir.

1.2. Siklik Sülfamidatların Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

1,2- ve 1,3-Siklik sülfamidatların reaktivite profili, bir kaç önemli avantajı ile birlikte ilişkili olduğu aktive edilmiş aziridinler ve azetidinlere karşılık gelir. Aziridinler ve azetidinlerin aksine, siklik sülfamidatların nükleofilik yer değiştirmeye göre aktivasyonu büyük ölçüde halka gerginliğinden kaynaklanmamaktadır. Sülfamidat halka açma reaksiyonlarındaki reaktivesi SO_2 grubunun C—O bağını aktifleştirmesine bağlıdır ve bu onları çeşitli heteroatom ve karbon nükleofilleri ile reaksiyon veren iyi elektrofil yapar. Ayrıca, siklik sülfamidatların yer seçimli halka açılma reaksiyonlarına girme kabiliyeti sülfamidatların sentetik değerini arttırır [1].

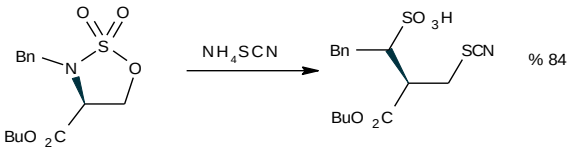
Siklik sülfamidatların halka açılma reaksiyonlarında nükleofil olarak azot, karbon, kükürt, oksijen ve halojen v.b. temelli çeşitli nükleofiller kullanılır. Karbon-oksijen bağındaki nükleofilik saldırı sülfamidatın halka yapısını açarak ara ürün olarak sülfamat esteri oluşturur. Bu esterin mineral asitli (2-5 N HCl ve/veya %10 sitrik asit v.b.) ortamda hidrolizinden yer değiştirme ürünü elde edilir **(Şema 14)**. Bu tür nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarında, tepkimelerin doğası gereği bir S_N2 tepkimesi olduğu için genellikle DMF, asetonitril veya aseton-su karışımı gibi polar çözücüler tercih edilir [27]. Özellikle karbon ve azot nükleofillerin kullanıldığı sübstitüsyon tepkimeleri, organik sentez açısından daha önemli görüldüğü için, bunlardan bazıları 1,2-siklik sülfamidatların reaktivitesini göstermesi açısından daha detaylı tartışılacaktır.



Şema 14. Siklik Sülfamidatların Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

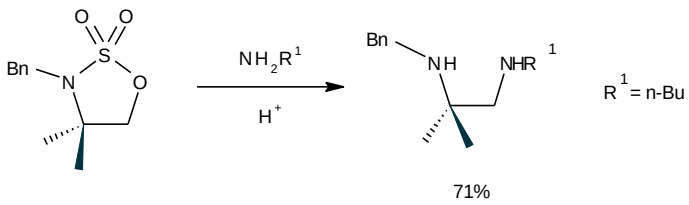
1.2.1. Heteroataom Nükleofilleri

Siklik sülfamidatların heteroatom nükleofillere karşı reaktivitesi kapsamlı bir şekilde literatürde incelenmiştir. Heteroatom nükleofillerden sülfür temelli nükleofiller, örneğin tiyoller ve tioasetat gibi, tersiyer elektrofilik merkeze sahip siklik sülfamidatların kullanıldığı reaksiyonlarda dahi temiz ve verimli bir şekilde reaksiyona girmiştir [30] **(Şema 15)**.



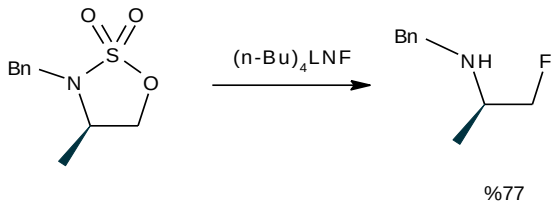
Şema 15. Amonyum tiyosiyanatın Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Nükleofilik azot primer amin, sekonder amin, azid, imidazol veya ilgili iskelete sahip heterosiklik sistemler olabilir. Azidler genellikle oldukça etkilidir, ancak aminler rekabet eden eliminasyon reaksiyonları nedeniyle genellikle azidlere göre daha az etkili olmaktadırlar. Primer ve sekonder aminler siklik sülfamidatlar ile etkili bir şekilde reaksiyona girerek ilgili diamin türevlerini oluşturur [30] **(Şema 16)**.



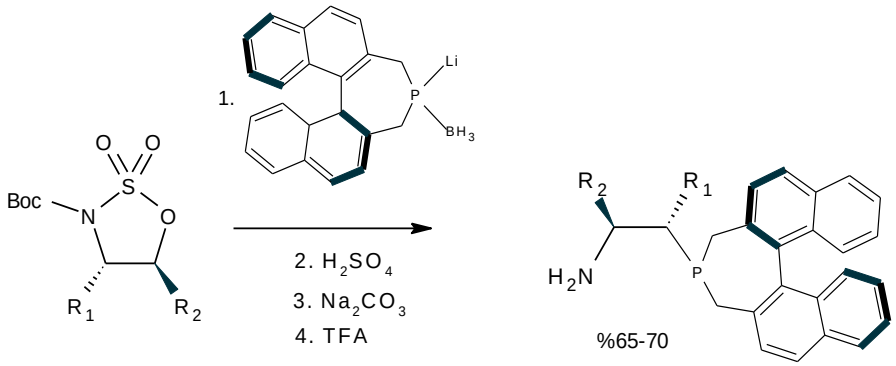
Şema 16. Sülfamidatların Amin Temelli Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Halojenler arasında flor iyonunun nükleofilik halka açılma reaksiyonları araştırılmış ve alaninol türevi sülfamidat ile β-aminoflorürler elde edilmiştir. Nükleofilik flor kaynağı olarak KF/CaF_2 veya amonyumflorürler kullanılmıştır [31] **(Şema 17)**.



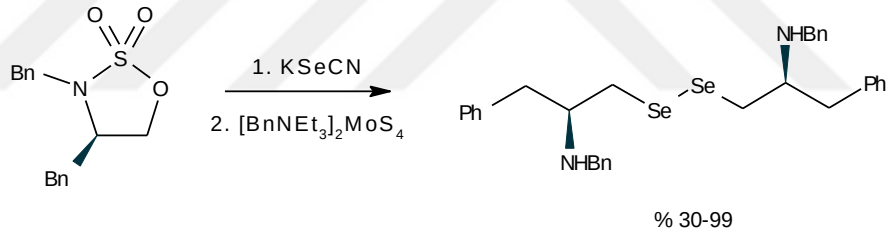
Şema 17. Sülfamidatların Halojen Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Fosforun reaksiyon koşullarına ve sübstrata karşı hassas oluşu nedeniyle çalışmalarda daha az tercih edilmiştir. Birçok *N*—P kiral ligandlar sentezlenmiş ancak yan ürün oluşumu nedeniyle saflaştırma aşamasında problemlerle karşılaşılmıştır [32]. Birden fazla kiral merkeze sahip protik aminofosfinlerin sentezi için *N*-Boc sülfamidatların fosfor temelli nükleofilik halka açılması reaksiyonları kullanılmıştır (**Şema 18**).



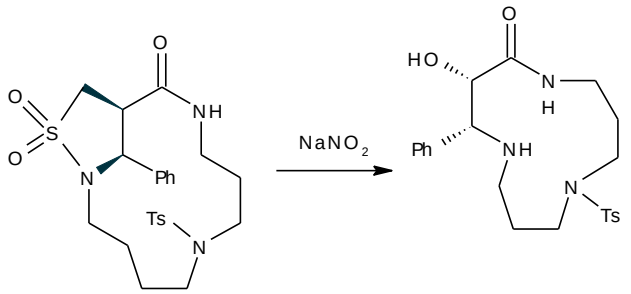
Şema 18. Sülfamidatların Fosfor Temelli Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Selenyum nükleofillerinin reaksiyonları incelendiğinde; Chandrasekoran ve arkadaşları, kiral *N*-benzil-β-aminodiselenitleri orta-iyi verimler ile sülfamidatları potasyum selenosiyanotlar ile açarak sentezlerini rapor etmişlerdir. Reaksiyon selenosiyonit ara ürünü üzerinden ilerlerken tetratiyomolibdat ile dimerleşme *N*-benzil-β-aminodiselenit ürünlerini vermiştir [33] (**Şema 19)**.



Şema 19. Sülfamidatların Selenyum Temelli Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

Oksijen nükleofilleri, özellikle alkoller gibi, genellikle rekabet eden eliminasyon reaksiyonları ve/veya kükürt atomuna yarışmacı nükleofilik saldırı gibi istenmeyen yan reaksiyonlara yatkın olmaları nedeniyle, heteroatom nükleofillerin en problemli grubunu oluşturmaktadır [29]. Siklik sülfamidat nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarında kuvvetli oksijen nükleofillerinin büyük çoğunluğunun kullanımında başarısız olunmuştur. İlk başarılı sülfamidat halka açılımı zayıf bazik oksijen nükleofilleri ile gerçekleştirilmiş ve daha ileri örneklendirmeler kararlı fenoksi iyonları ile olmuştur [34] (**Şema 20**).

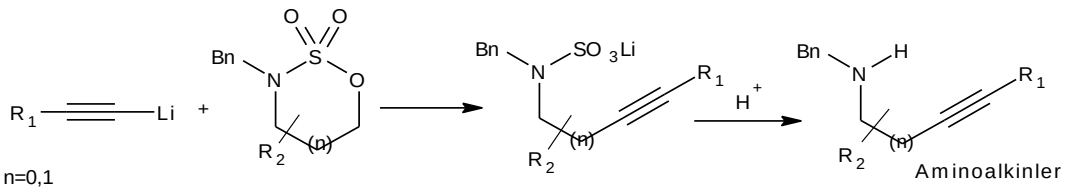


Şema 20. Oksijen Nükleofilleri ile Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonu

1.2.2. Karbon Nükleofilleri

Siklik sülfamidatlar üzerindeki araştırmalar göstermektedirki bu bileşikler nükleofilik saldırıya karşı reaktif elektrofillerdir ve özellikle karbon temelli nükleofillerle yapılan çalışmalarda yeni bir C—C bağı oluşturarak fonksiyonel kiral azotlu bileşiklerin sentezlerine etkin bir yöntem oluşturabilmektedir. Bu yaklaşım karbon zinciri uzatmaya olanak sağlayan bir yöntem olması nedeniyle, karbon nükleofilleri ile yer değiştirme reaksiyonlarınında önemini artırmaktadır.

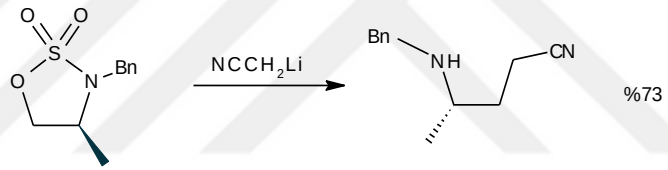
Karbanyon türü nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonları incelenirken, karbanyonun kararlılığı dikkate alınmalıdır. Kararlı olmayan karbanyonlar aynı zamanda kuvvetli bazlar oldukları için, sülfamidat bileşiğinin karbanyonun bazlık kuvvetini tolere etmesi gerekir. Balta ve arkadaşları alaninol sülfamidat ve/veya valinol sülfamidat ile lityum trietil ortopropiyolat sübstitüsyon çalışmalarında ara ürün olarak *N*-sülfamat esteri elde edildiğini ve bu ara ürünün asidik hidrolizi ile doymamış aminoesterlerin yüksek verimle oluşturulduğunu rapor etmişlerdir [3]. Bu çalışmanın kapsamı Karanfil ve arkadaşları tarafından aynı yöntem kulanılarak farklı siklik sülfamidat bileşikleri ve farklı karbon nükleofilleri kullanılarak genişletilmiştir [35] (**Şema 21**).



Şema 21

1.2.2.1. Kararsız Karbon Nükleofilleri

Sülfamidatların arillityum nükleofilleri ile halka açılmaları rapor edilmiştir. Alkillityumların sülfamidatlar ile sübstitüsyon reaksiyonları genellikle başarız olur. Ancak yumuşatılmış ve/veya kararlılaştırılmış nükleofilik karakterdeki karbon nükleofilleri ile başarılı sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirmek mümkündür. Alaninol türevi sülfamidatın di(*n*-butil) lityum kuprat, lityumlanmış asetonitril ve lityumlanmış 1,3-ditiyol gibi alkillityum yapılarıyla başarılı bir şekilde sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Aynı reaksiyonun *n*-BuLi veya PhLi ile gerçekleştirilmesi, muhtemelen elektrofilik C-5 ve S merkezlerine rekabetçi nükleofilik saldırıdan kaynaklanan kompleks ürünler karışımını vermiştir. Benzer şekilde sert nükleofillerin (alkillityum, grignard reaktifleri vb.) serin ve treonin türevi sülfamidatlar ile reaktif karbonil gurubuna rekabet eden nükleofilik saldırısından dolayı kompleks ürünler karışımı oluşturmuştur [36] **(Şema 22)**.

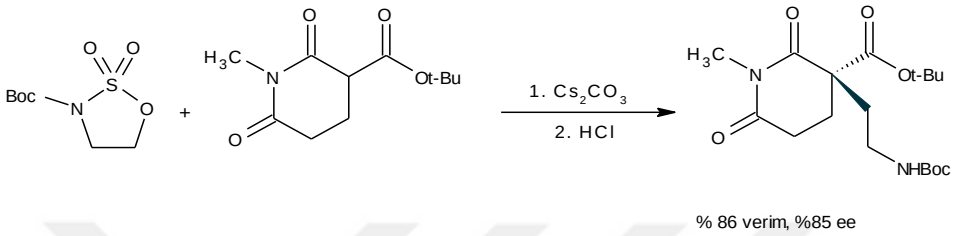


Şema 22. Kararsız Karbon Nükleofilleri ile Siklik Sülfamidat Halkası Açma

1.2.2.2. Kararlı Karbon Nükleofilleri

Karbon nükleofillerinin konjugasyon veya stabilizasyon ile yumuşatılmasının seçiciliği artırdığı düşünülmektedir. Siyanit iyonu en kararlı karbon nükleofilidir ve herhangi bir sülfamidat ile reaksiyona girerek karşılık gelen aminonitrili verebilir. Siklik sülfamidatlar ester, keton, amin gibi fonksiyonel grupların varlığında kararlı karbon nükleofillerinin çoğu ile halkalanmış ürünler oluşturabilir. Literatürde kuaterner stereomerkezinde aminoetilen ve aminopropilen iskeleti taşıyan birçok doğal bileşik bilinmektedir. Bu aminoalkanlar aziridin ve azetidinlerin enantioseçimli halka açılması ile kuaterner merkezlere katılabilir.

Ancak bu elektrofillerde azot üzerinde aktivasyon gereklidir ve genellikle geniş bir aktive edici grup araştırılmasına ihtiyaç duyarlar. Buna karşılık sülfamidatlar, *t*-butil-1-metil-2,6-dioksopiperidin-3-karboksilat ile çinkona türevi faz transfer katalizörü varlığında reaksiyonu halka açılma ürünlerinide verir. Sülfamidatlarda halka büyüklüğündeki ve azottaki koruma grubundaki değişiklik reaksiyon sonucunu değiştirmez [37, 38] **(Şema 23)**.



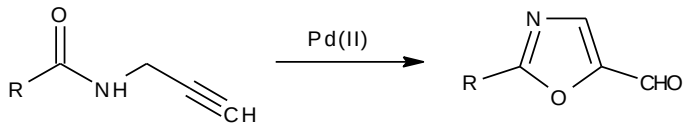
Şema 23. Kararlı Karbon Nükleofilleri ile Siklik Sülfamidat Halkası Açma

1.3. Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Alkinlerin ve/veya alkenlerin π bağları nükleofilik katılmaya karşı Cu, Ti, Sm, Nd, La, Sc, Zr, Ir, Y, Pd, Rh, Hg ve Au gibi çok çeşitli metal katalizör sistemleriyle aktifleştirilebilir [39]. Litaratürde farklı geçiş metal katalizörleri kullanılarak karbonil gruplarının ve amin guruplarının alkinlere nükleofilik katılması ve bunu izleyen kimyasal dönüşümler sonucunda halkalı bileşiklerin sentezini içeren bir çok çalışma yapılmıştır.

Hacksell ve Nilsson raporladıkları çalışmada bazı *N*-propargilik amitlerin, o zamana kadar belirlenen en uygun yöntemde kullanılan temel reaksiyon koşulları altında baz (NaH ve/veya K_2CO_3) katalizli halkalama ile karşılık gelen oksazollerin sentezlenebileceğini göstermiştir [40]. O zamana kadar, bu halkalama reaksiyonlarının sadece H_2SO_4 veya Hg(OAc) gibi reaktifler kullanılarak daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirildiği bildirilmiştir [41]. 2001 yılında yaptıkları çalışmada Cacchi ve ark. halkalama reaksiyonunu aril iyodürlerin varlığında gerçekleştirmek için katalitik miktarlarda Pd(0) kompleksleri kullanmıştır [42]. Costa ve arkadaşları 2002 yılındaki çalışmalarında ise, 5-alkoksikarbonilmetilen-3-oksazolinleri vermek için iki sübstütientli prop-2-inilkarboksamitlerin Pd(II) katalizli

oksidatif karbonilasyonunu bildirmiştir [43] **(Şema 24)**. Hem Hg(II) hem de Pd(II) katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonların, muhtemelen elektrofilik metal türleri tarafından üçlü bağın aktivasyonu ile başlatıldığı ileri sürülmüştür [41].



Şema 24. Paladyum Katalizli 1,5 Sübstitüe Furan Sentezi

Buna ek olarak literatür incelendiğinde, son yıllarda altın temelli homojen katalizör sitemlerine olan ilginin performans, pratiklik, katalitik etki, fonksiyonel grup toleransı gibi parametreler göz önüne alındığında olağanüstü artış gösterdiği görülmektedir [44,45]. Bu doğrultuda çalışmamızda *N*-sübstitüe aminoalkinlerin metal katalizli hidroaminasyon çalışmaları ağırlıklı olarak altın (I) katalizör ile yürütülmesi planlanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmada kullanılan sübstratların kapsamlı olmayacak şekilde alternatif olarak literatür taramalarında en uygun bulunan farklı metal katalizörler (gümüş ve demir) ile halkalaşma reaksiyonları araştırılacaktır.

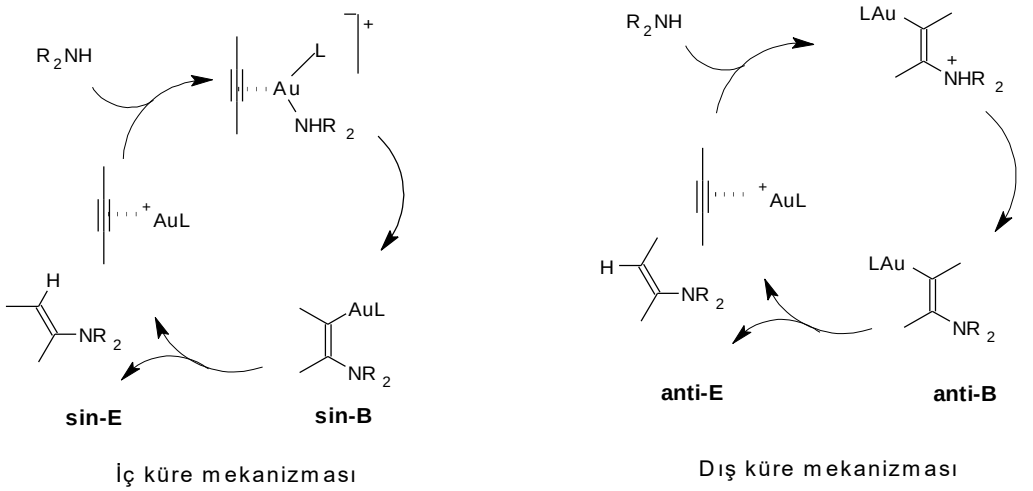
1.3.1 Altın Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Altının çeşitli oksidasyon durumlarındaki katalitik potansiyeli, son on yılda net bir şekilde ortaya çıkmıştır ve uzun zamandır katalitik amaçlar için kullanışsız olduğu düşünülen bu metalin, teknolojik öneme sahip çeşitli kimyasal reaksiyonlarda gerçekten eşsiz katalitik performanslar sağlayabildiği açıktır [46]. Altın metal nanoparçacıkları çoğunlukla yükseltgeme reaksiyonlarında kullanılırken [47], altın (I) ve daha az oranda altın (III) türleri çoğunlukla alkenler, alkinler, allenler, arenler ve heteroarenler gibi doymamış organik sübstratlarda halkalama veya moleküle fonksiyonel grup ekleme reaksiyonlarında çoklu bağı aktive etmek için kullanılmaktadır [48,49].

Altın katalizli alkinlere nükleofilik katılma reaksiyonlarını içeren çalışmalar ilk olarak 1990' ların sonunda literatüre girmiştir. Son 20 yıl içinde bu alandaki çalışmalar önemli ölçüde artmıştır. Bu çalışmalarda altın içeren yeni katalitik sistemler önerilmekte ve yeni sentetik uygulamalar tasarlanmaktadır. En önemlisi bu çalışmalarda yapılan birçok mekanistik çalışma ile altın katalizli reaksiyonların aşamaları, ara ürünler ve mekanizmayı etkileyen faktörler aydınlatılmaktadır [50]. Bununla birlikte, altın katalizli reaksiyonların aşağıda vurgulanacak olan mekanistik aşamaları büyük ölçüde altına bağlı ligandın türüne, özellikle atak yapan nükeofilin (HNu) ve oluşturulan altın kompleksin anyonunun doğasına, çözücüye, sübstrat yapılarına bağlı olduğu için bu reaksiyonların mekanistik açıklanması hakkında genel bir görüş hala eksiktir.

1.3.1.1. Genel Reaksiyon Mekanizması

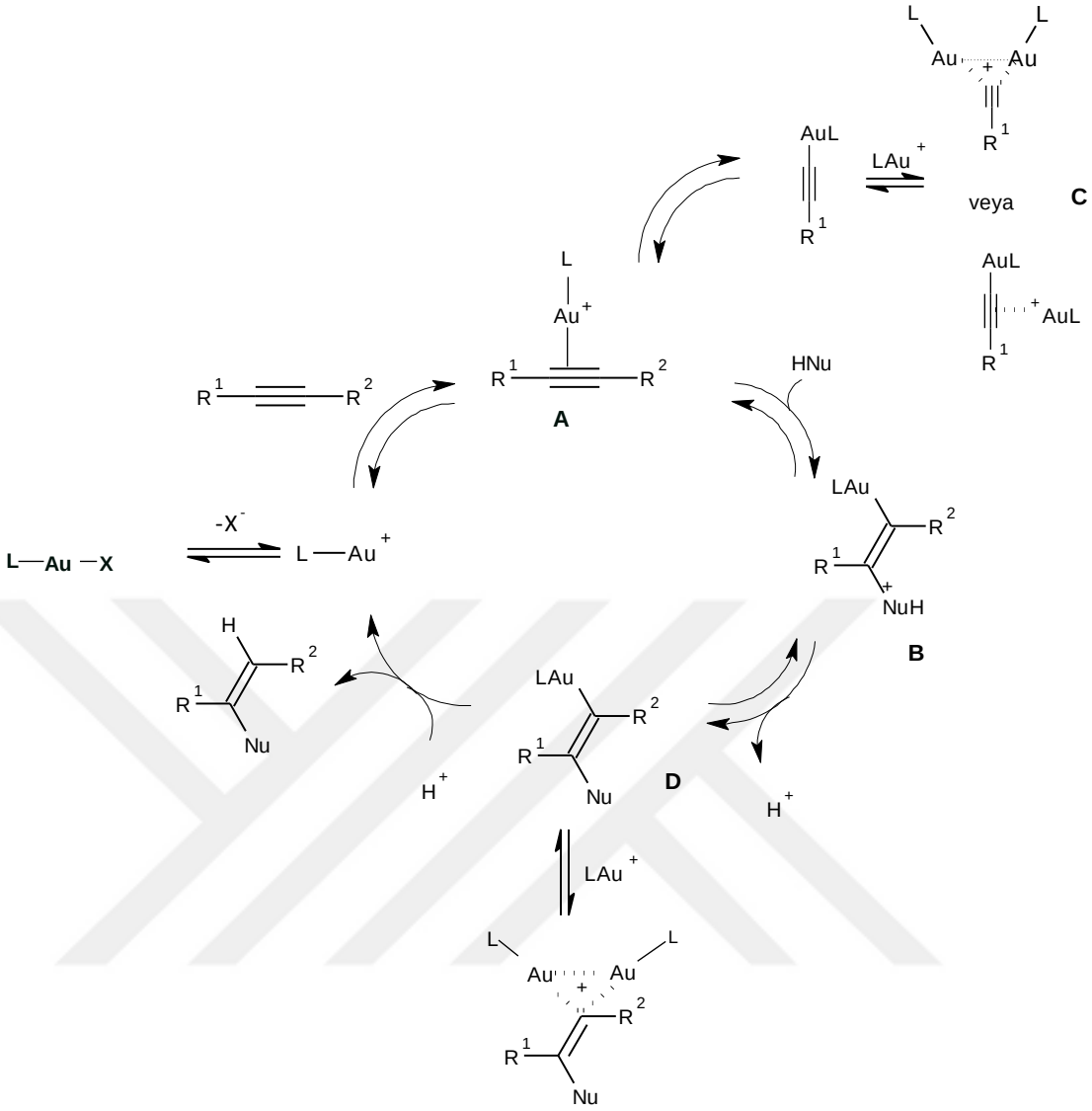
Reaksiyon mekanizmasının açıklanması ile ilgili literatürde yer alan ilk çalışmalarda reaksiyonun iç küre ve/veya dış küre mekanizması yoluyla ilerlediği yönünde iki farklı görüş yer almaktadır. İç küre mekanizması üçlü bağın altın katalizör ile aktivasyonu, üçlü bağı aktive eden Au ile amin bileşiği arasında altın—amin kompleks yapısının $[LAu(amin)]^+$ oluşması, altınla önceden koordine edilen HNR_2'nin iç nükleofilik saldırı ile üçlü bağa sin katılması, Au bileşiğinin yapıdan sin eliminasyonu ile birlikte hidrojenasyon basamaklarından oluşmaktadır **(Şema 25)**. Literatürde bu mekanizma görüşünü destekleyen bazı çalışmalarda altın-amin kompleksleri $[LAu(amin)]^+$ reaksiyonun ara ürünleri olarak tanımlanmıştır. Bu ara ürünlerin spektroskopik olarak tespiti ve Stradiotto [51] tarafından açıklanan moleküller arası reaksiyonda syn-E'nin stereoselektif oluşumu iç küre mekanizması için yeterli kanıt olarak kabul edilmiştir [52]. Dış küre mekanizmasında ise ilk basamakta üçlü bağın altın aktivasyonu, HNR_2'nin harici nükleofilik saldırısı ile bir altın-vinil ara ürünü oluşumu, HNR_2' den altına bağlı vinil karbona proton transferi ile ve AuL ayrılması ile anti-eklenme ürününün serbest bırakılması basamaklarını içerir **(Şema 25)**. Literatürdeki bazı çalışmalarda ise örneğin Bertrand ve arkadaşları [53] tarafından tarif edilen üçüncül bir amin parçasının molekül içi 5-endo-dig ve/veya 5-exo-dig ilavesi ile iyonik organo-altın komplekslerin oluşumu ve Hashmi [54] tarafından tanımlanan tek bir vinil-altın kompleksinin oluşumuda dış küre mekanizması için gerekli kanıt sağladığı kabul edilmiştir [52].



Şema 25. İç ve Dış Küre Mekanizması ile Alkinlerin Altın Katalizli Hidroaminasyon Reaksiyonu.

Alexander Zhdanko ve Martin E. Maier [52] altın katalizli hidroaminayon reaksiyonlarını içeren mekanistik çalışmalarında, bir vinil altın türünün protonasyonundan kaynaklanan, konformasyonel olarak esnek auroiminyum tuzları Au—Im' nin oluşumunu göstermektedir. Bu çalışmada C—CAu bağı etrafındaki dönmenin protodeaurasyonun stereospesifikliğinin kaybının nedeni olduğu ve bununda Stradiotto reaksiyonunun stereokimyasal sonucunu açıkladığı kabul edilmiştir. Böylece iç veya dış küre mekanizması hakkındaki bu belirsizliğin, bu çalışmada dış küre mekanizması lehine çözüldüğü rapor edilmiştir.

Günümüzde ise genel olarak alkinlere altın katalizli nükleofilik katılma reaksiyonları için oldukça kabul görmüş bir reaksiyon mekanizması vardır. Temel özelliklerinde mekanizma, katalitik olarak etkin bir yapı olan zayıf koordineli bir iç küre anyonu ile stabilize edilmiş bir katyonik altın merkezi (örneğin, bir altın (I) katalizörü için LAu+) oluşumu ve altının koordinasyonu ile alkin aktivasyonuna dayalı takip eden bir dizi reaksiyon basamağınını içermektedir. Bu basamaklar **Şema 26**' de gösterildiği gibi HNu tarafından dış nükleofilik saldırısı ile oluşan bir altın-vinil ara ürün oluşumu ilk basamağıdır. Takib eden basamaklarda HNu' den altına bağlı vinil karbon atomuna proton transferi sonucunda protonoliz ve alkine nükleofilin (HNu) anti-katılması sonucunda oluşan ürününün serbest bırakılması şeklinde ilerlediği düşünülmektedir [55].



Şema 26. Altın Katalizli Üçlü Bağa Nükleofilik Katılma Genel Reaksiyon Mekanizması

1.3.1.2. Altın Katalizli Hidroaminasyon Reaksiyonlarının Mekanizmasını Etkileyen Faktörler

1.3.1.2.1. Nükleofilin Etkisi: Bu reaksiyon potansiyel olarak farklı nükleofillerle yürütülebilir. Ancak nükleofilin bir Lewis bazı olduğu ve bu nedenle nükleofilin alkin ile altına koordinasyon için rekabet ederek katalizörün deaktivasyonuna neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla genellikle düşük Lewis bazik özelliği gösteren orta düzey etkiye sahip nükleofilik yapılar kullanılır [50].

1.3.1.2.2. Alkinin Etkisi: Alkinin yapısı altın katalizli nükleofilik katılma reaksiyonunun etkinliği için kayda değer bir öneme sahiptir. Öncelikle, π-koordineli terminal alkinler, koordine alkinillere dönüşebilir ve bu dönüşüm katalizör deaktivasyonuna neden olur. Buna karşın, π-koordineli terminal alkinler daha hızlı nükleofilik saldırıya uğrar ve daha kararlı vinil ara ürünlerini oluşturur [55]. Sterik olarak hacimli alkinlerde daha az etkili ve yavaş gerçekleşen reaksiyon sonucunda altına koordinasyonda zorluk yaşanabilir. Ancak en önemlisi, alkin sübstitüentleri tarafından sağlanan elektronik etkilerdir. Elektron bakımından fakir alkinler, dış nükleofilik saldırıya karşı daha kolay aktive edilirken, elektron bakımından zengin olanlar daha az etkindir. Altın katalizli reaksiyonlarda bu elektronik etkiler aynı zamanda bölgesel seçiciliği de etkileyebilir. Nükleofil, ara ürün **A**'daki (**Şema 26**) katyonik yükü en iyi stabilize eden altın koordineli karbon atomuna saldırır [50].

1.3.1.2.3. Ligand Etkisi: Nötr ligand L'nin altın üzerindeki etkisi düşünüldüğünde hem sterik hem de elektronik etkiler önem arz eder. Genellikle, katalitik sistemin reaktivitesini azaltan iki çekirdekli altın komplekslerin **D**'deki (**Şema 26**) oluşumunu önleyen ve altın kompleksinin bozunmasına karşı stabilizasyonunu sağlayan sterik olarak hacimli ligandlar kullanılır. Ligandın elektronik etkisi sterik etkiye göre daha karmaşıktır. Xu ve Hammond [56] çalışmasında gösterildiği üzere, elektronik etki nükleofilik saldırı aşamasını ve protonoliz aşamasını zıt bir şekilde etkilerler: İlk aşama elektron çeken ligandlar tarafından, ikinci aşama elektron veren ligandlar tarafından kolaylaştırılır. Sonuç olarak, reaksiyonda ligandın elektronik özelliklerindeki değişiklik reaksiyonlar üzerinde farklı davranışlar ortaya çıkarabilir [50].

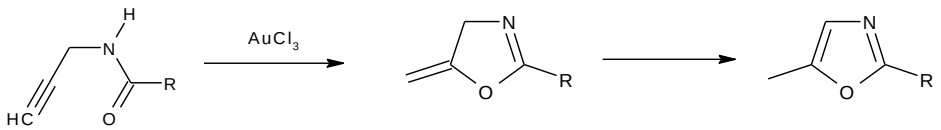
1.3.1.2.4. Karşı iyonun etkisi: Altın katalizindeki karşı anyon etkileri son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Bu reaksiyonlarda iç küre anyonunun Lewis bazikliği, daha iyi koordine olan anyonların altın merkezine bağlı kalma ve katalizörün aktivitesini azaltma eğiliminde olması nedeniyle önemli bir faktördür. Diğer taraftan çok zayıf koordineli bir anyon, ayrışmayı yavaşlatmak için gerekli reaksiyon koşulları sağlanmadıkça çözelti içinde ayrışma eğiliminde olan kararsız bir altın kompleks oluşumuna yol açabilir.

Ayrıca anyonik ligandın Brønsted bazlığı nükleofilik saldırıdan sonra serbest ürünün elde edilmesini sağlayan proton transferini kolaylaştırması nedeniylede önem kazanır, çok güçlü bir Brønsted bazı olan bir anyon ise protonu ayırır ve protonoliz basamağını durdurur [57, 58]. Son olarak anyonun bir hidrojen bağı yaparak koordineli alkinlere nükleofilik saldırı için HNu'yu aktifleştirmesi nedeniyle, anyonun hidrojen bağı yapabilme özelliği de etkili olabilir [58].

1.3.1.2.5. Altının Yükseltgenme Basamağı Etkisi: Altın katalizli alkine nükleofilik katılma reaksiyonları üzerine yapılan araştırmaların çoğu altın (I) kompleksleri ile gerçekleştirilmiş olsa da, bazı çalışmalar altın (III) kompleksleri ile de araştırılmıştır. Altın (III) kompleksinin yeterli kararlılıkta olduğu durumlarda, altın merkezinin altından (I) den daha elektrofilik olması beklenir. Ayrıca, altının (III) daha yüksek elektronegatifliği, ara ürün **D**'deki altın-vinil bağını karbon atomuna karşı daha az polarize eder ve protonolize uğramaya daha az eğilimli hale getirir [50].

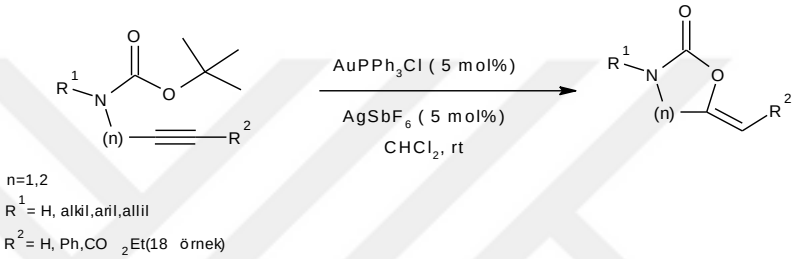
1.3.1.3. Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Uygulamaları

Altın katalizli reaksiyonlar, alkinlerin C—C bağının fonksiyonlandırılması için önemli bir sentetik araçtır. Katalizör olarak altının kullanıldığı reaksiyonlar 1987'de ilk olarak tanımlanmıştı, ancak altın katalizine olan ilginin artmaya başladığı 2000 yılına kadar pek fazla ilgi görmemiştir [52]. Hashmi ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada allenil ketonların karbonil oksijen atomlarının nükleofiller olarak davranabileceğini ve altın (III) katalizörlüğünde 5-endo-trig halka kapama yöntemiyle furan bileşiklerinin sentezlenebileceğini göstermiştir [59]. Bu strateji aynı çalışma gurubu tarafından terminal alkinil gruplarına sahip olan *N*-propargil karboksamitlerden 5-egzo dig halka kapama ile furan bileşiklerinin sentez çalışmalarına uygulanmıştır. Bu çalışmada reaksiyonun ^{1}H NMR spektroskopisi ile izlenebilen bir alenik ara ürün oluşumu yoluyla ilerdiği gösterilmiş ve bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir [41] (**Şema 27**).



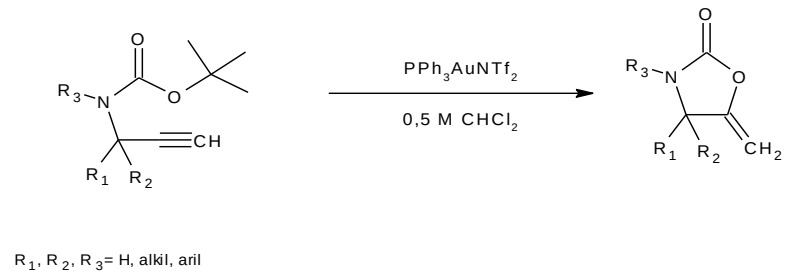
Şema 27. Proparjilik Amitlerin $AuCl_3$ Katalizli Halkalama Reaksiyonu

2006 yılında yapılan iki farklı çalışmada Au(I) katalizörlüğünde farklı gümüş katalizörleri kullanılarak *N*-Boc sübstitüe alkinilaminlerden ilgili okzalidinon bileşiklerinin sentezleri rapor edilmiştir (**Şema 28**). Reaksiyonlarda nükleofilik saldırı oksijen atomu üzerinden yürümektedir. Bu çalışmalardan Carettero ve Adrio tarafından gerçekleştirilen çalışmada, reaksiyonda katalizör olarak klorotrifenil fosfin altın ($AuPPh_3Cl$) ve gümüş hegzaflor antimonat'ın ($AgSbF_6$) eşit eşdeğerler ile oluşturulan kompleks bileşiğin $Au(PPh_3)SbF_6$ kullanımının altın katalizörün tek kullanımına oranla daha reaktif olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda azot atomu üzerinde fonksiyonel grupların varlığının verim üzerine etkileri araştırılmıştır [60].



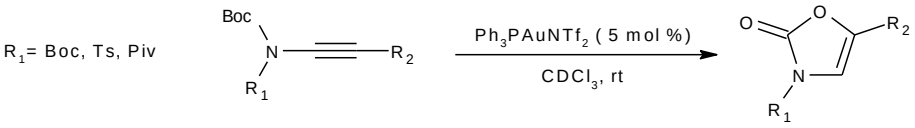
Şema 28. Katyonik Au(I)-Katalizli Halkalama Reaksiyonu

Aynı yılda Carettero ve gurubunun çalışmalarından yararlanan Fabien Gagosz ve Buzas, çalışmalarında benzer *tert*-butil karbamatlar ile katalizör olarak havada kararlı PPh_3AuNTf_2 kullanılarak benzer bulgular elde etmiş ve azot atomunun tersiyer olarak fonksiyonlandırması ile yüksek verimle oksazolidinonun sentezlenebileği göstermiştir (**Şema 29**) [61].



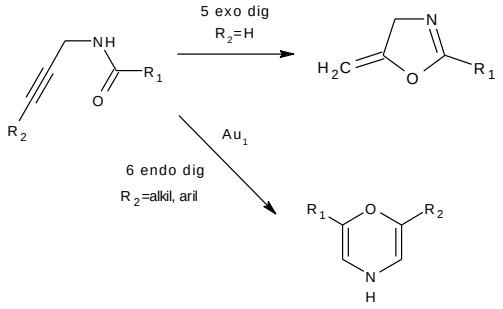
Şema 29. Altın (I) Katalizli Sübstitüe Oksazolidinon Sentezi

Hashmi ve ark. 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında Gagosz katalizörü (PPh_3AuNTf_2) kullanılarak altın katalizli hidroaminasyon reaksiyonlarında sübstrat olarak *tert*-butil *N*-alkinil karbamatların kullanımını araştırmıştır. *N*-alkinil karbamatlarda azot üzerinde ikinci alıcı olarak Boc (*tert*-bütoksikarbonil) gurubu dışında Ts (Tosil), PIV (Pivaloil) gurubunun yer aldığı sübstratlarda kullanılmıştır. Genel olarak, bu sübstratların verimleri yüksek olmasada, mekanistik olarak halkalaşma reaksiyonunun incelenmesine izin vermiştir [62] (**Şema 30**).



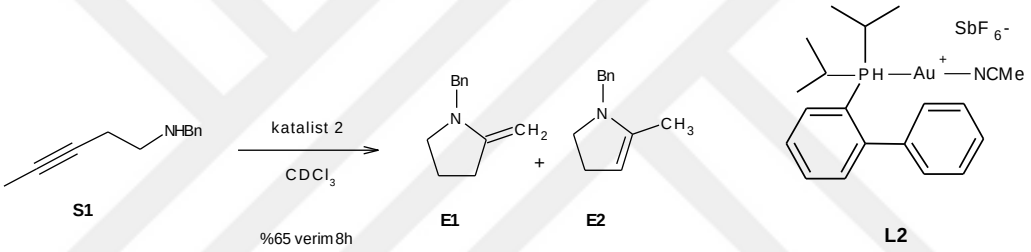
Şema 30. Altın Katalizli Oksazolidinon Sentezi

N-Propargil karboksamitlerin altın katalizli hidroaminasyon reaksiyonlarının kapsamı uç alkin yapısına sahip karboksamitlerin yerine iç alkin yapısına sahip farklı *N*-propargil karboksamitleri kullanarak genişletilmiştir. Farklı altın (I) ve altın (III) katalizörleri kullanılarak iç alkin sübstratları beklenilen oksazol ürünlerine verimli bir şekilde dönüştürülememiştir. Ancak çok uzun reaksiyon süresi sonunda varlığı spekstroskopik bulgularla kanıtlanan piperidin türevi heterosiklik bir yapıya dönüşümü gözlenmiştir (**Şema 31**). Reaksiyon optimizasyonu için katalizör miktarı, çözücü türü ve protodemetalasyon basamağını yavaşlattığını düşünülen eklenen bazın türü değiştirilerek farklı şartlarda reaksiyon parametreleri incelenmiştir. Baz olarak trietilamin (Et_3N) çözücü olarak benzen ve toluen çözücülerinde yüksek verimlerde ürün dönüşümü gözlenmiştir [63].



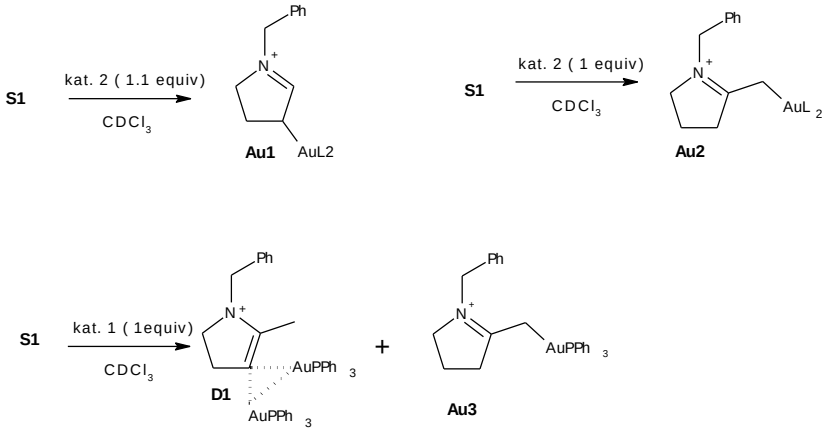
Şema 31. Proparjilik Amitlerin Au Katalizli Halkalama Reaksiyonu

Zhdanko ve ark. tarafından 2014 yılında NMR spektroskopik yönetmi kullanılarak altın (I)-katalizli hidroaminasyon reaksiyon mekanizması üzerine deneysel bir araştırma rapor edilmiştir [52]. Bu araştırmada altın katalizörü reaksiyon ortamında oluşturmak yerine (***in situ)*** reaksiyon ortamına önceden hazırlanarak eklenilmektedir. Mekanistik bir görüş sunabilmek için ara basamakta oluşan sübstart altın kompleksleri tanımlanarak reaksiyon ilerleyişi ^{1}H NMR spektroskopisiyle takib edilmiştir. Altın katalizli halkalama reaksiyonları $CDCl_3$ içersinde çoğunlukla katalizör olarak da katalist **2** ($L2AuNCMe^{+}$ SbF_6^{-}) kullanılmıştır ve yavaş bir halkalama reaksiyonu gözlenmiştir. ^{1}H NMR spektroskopisiyle izlenen reaksiyon ortamında iki organo altın türünün **Au1** ve **Au2** hemen oluştuğu ancak bir kaç dakika sonra sadece **Au2** kaldığı ve 8 saat sonunda ana ürün olarak bir enamin **E1/E2** karışımı vererek sübstratın dönüşümü sağlandığı gözlenmiştir (**Şema 32)**.



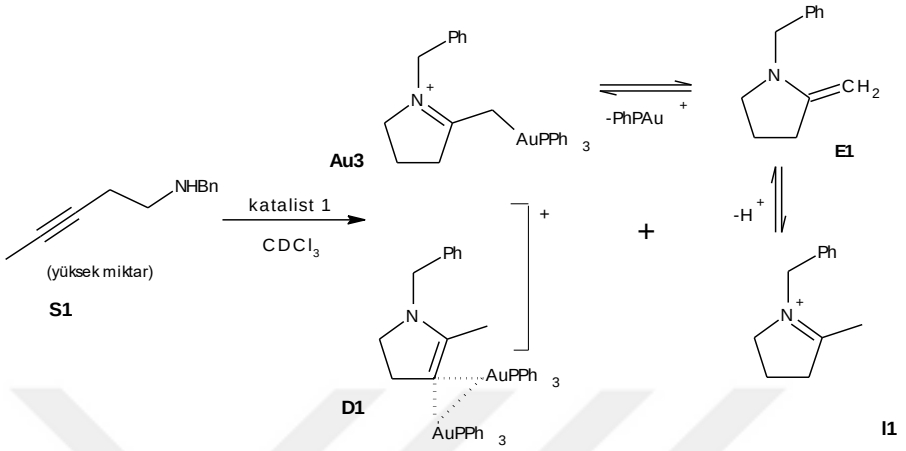
Şema 32. Altın Katalizli Hidroaminasyon Reaksiyonu

Ayrıca incelenen reaksiyon şartlarında sübstrat miktarının artırılması ile **Au2** dönüşümünü hemen sağlandığı, katalizör fazlalığının ise **Au1** oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (**Şema 33**).



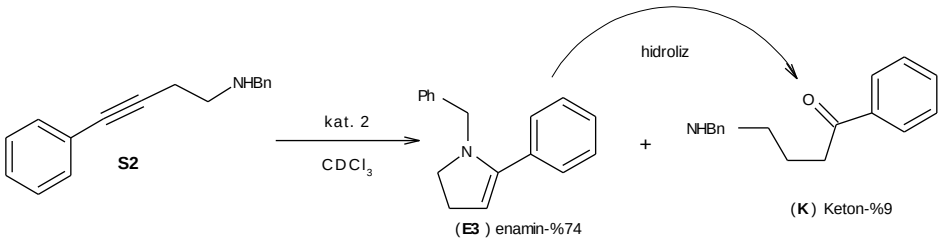
Şema 33. Altın Enamin Kompleks Sentezi

Sterik olarak daha az engellenmiş katalizör **1** ($Ph_3PAuNCMe^+$ SbF_6^-) kullanımı hızlı bir değişimdeki **D1, Au3, E1** ve **I1** (iminyum tuzu) yapılarından oluşan bir ürünler karışımına yol açtığı görülmüştür [52] **(Şema 34)** .



Şema 34. Altın ve Proton Değişim Süreci

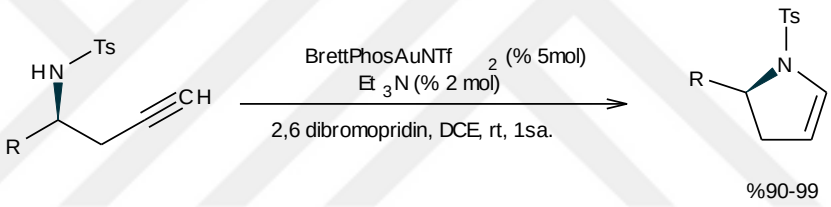
Aynı çalışma kapsamında hacimli bir sübstitüentin bağlı olduğu bir iç alkin sübstratının halkama reaksiyonu araştırılmıştır. Hidroaminasyon reaksiyonunda yüksek verimle ve tek enamin ürünü **E3** dönüşümü sağlanmıştır. Reaksiyon sonunda enamin ürün bileşiğinin hidrolizi sonucunda oluştuğu düşünülen aminoketon bileşiğinin oluşumu da gözlenmiştir [52] **(Şema 35)**.



Şema 35. Altın Katalizli Hidroaminasyon Reaksiyonu

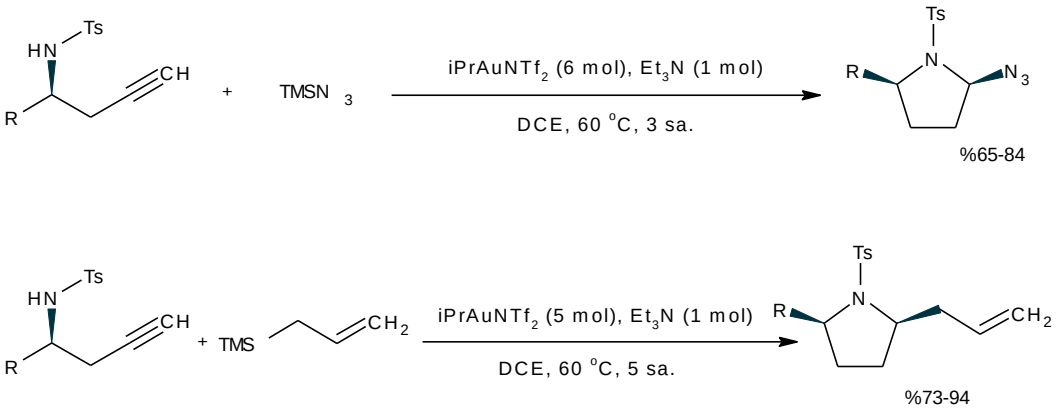
Ye ve arkadaşları 2014 yılında terminal aminoalkinlerin altın katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonlarını araştırmıştır. Seçilen kiral homopropargil sülfonamidler sübstrat olarak kullanılmış ve bu sübstratlar farklı sterik ve elektronik etkiye sahip altın katalizörleri ve farklı baz varlığında hidroaminasyon reaksiyonları incelenmiştir.

Altın katalizörü olarak BrettPhosAuNTf$_2$ ve belirlenen baz kullanımının % 90-99 ürün verimi sağladığı ancak diğer katalizör sistemlerinin kullanımında istenilen ürün dönüşümünün gerçekleşmediği veya çok düşük oranında gerçekleştiği, yüksek dimerizasyon ürününe dönüşümün olduğu ve sübstratının tam olarak reaksiyona girmediği raporlanmıştır. Sonuç olarak reaksiyon sisteminde belirlenen koşullarda bir baz kullanılmasıyla istenmeyen aminoketon türevi hidroliz ara ürünlerin, dimerizasyon yan ürünlerin oluşumu engellenerek hedeflenen pirolidin türevi enaminlerin sentezlenebileceği gösterilmiştir. Halkalama reaksiyonu anti-Markovnikov katılması şeklinde yürümektedir [64] **(Şema 36)**. Bu çalışma ile terminal aminoalkinlerin altın katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları ile elde edilen pirolidin enaminlerin iminyum iyonu oluşumuyla fonksiyonlandırılması sonucu 2,5-disübstitüe pirolidinlerin sentezine yönelik bir sentez stratejinin geliştirilmesi imkan sağlayabileceği gösterilmiştir.



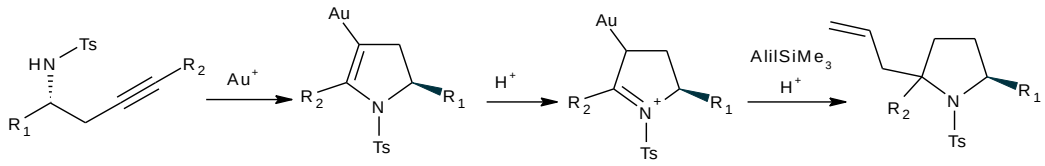
Şema 36. Homopropargil Sülfonamidlerden Altın Katalizli 2,3-dihidropirol Sentezi

Aynı çalışma gurubu 2019 yılında homopropargil sülfonamidlerden altın katalizli hidroaminasyon ile 2,5-disübstitüe pirolidin sentezi ile ilgili çalışmalarını raporlamışlardır. Bu çalışmada sübstrat olarak bir uç aminoalkin bileşiği ve dış karbon nükleofil olarakda azidotrimetilsilan (TMSN$_3$), alliltrimetilsilan (TMSC$_3$H$_6$) kullanılmıştır. Reaksiyon şartları optimizasyonu için farlı sterik ve elektronik etkiye sahip altın ve gümüş katalizör sistemleri ile baz katkısı olarak Et$_3$N farklı konsantrasyonlarında çalışmalar yapılmış ve optimize edilen şartlarda farklı R gurubuna sahip homopropargil sülfamidatların anti-markovnikov hidroaminasyonu sağlanmıştır [65] **(Şema 37)**.



Şema 37 Homopropargil Sülfonamidlerden Altın Katalizli 2,5 disübstitüe Pirolidin Sentezi

2022 yılında Ye ve gurubunun çalışmalarından faydalan Fuwa kullanılan prosedür ile iç alkinler üzerinde çalışmalarını yürütmüş. Ancak izole edilen ürün verimlerinin düşük (%18) olması nedeni ile deneysel değişkenleri değiştirilerek optimum deney şartları oluşturmuştur. Dikloretan ve toluen gibi polar olmayan çözücüler polar çözücülere oranla daha fazla tercih edilmiştir. Katalizör sitemi olarak Ph_3PAuCl ve $AgSbF_6$ belirlenmiştir. Fakat bu şartlar altında çalışılan reaksiyonun tekrarlanabilir bulunmamıştır. Ye'nin original raporunun protodeauration adımı için gerekli proton kaynağı barındırmadığı ve tekrarlanabilirlikteki eksikliğin reaksiyon karışımındaki proton eksikliğinden kaynaklanabileceği ve proton kaynağı olarak benzoik asidin eklenmesinin sübstratın temiz tüketimi ile sonuçlandığı raporlanmıştır **(Şema 38)** [66].

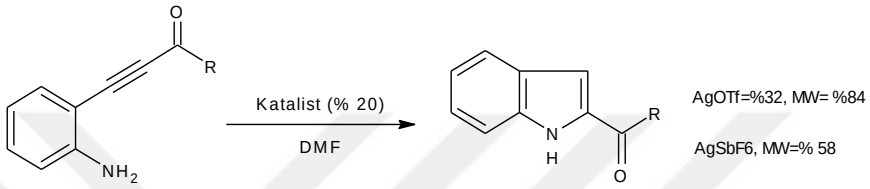


Şema 38 Alkin Hidroaminasyonu, İminyum oluşumu ve Nükleofilik katılma ile Pirolidin Sentezi

1.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Reaksiyonları

1.3.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyonları

2018 yılında yayınlanan Marinelli' nin çalışmasında aminoalkinlerin katalizör olarak sadece gümüş türevleri kullanıldığında mikrodalga etkisi altında daha yüksek verimle ürün eldesi sağlanmıştır. Bu çalışmada mikrodalga kullanımında altın katalizör kullanımında başarısız olunurken, gümüşün katalizör olarak kullanımında ise halkalamayı katalizleme etkisini artırdığı görülmüştür [67] **(Şema 39)**.

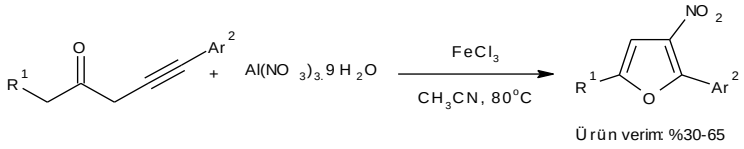


Şema 39

1.3.2.1. Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Yan ve Wang hidroksi alkinlerden Fe-katalizli halkalama yoluyla nitrofuranları sentezlemişlerdir. Reaksiyon koşullarının optimizasyonu için farklı değişkenler altında Fe-katalizli halkalama reaksiyonu araştırılmıştır. Reaksiyon şartlarında çözücü olarak asetonitrilin en etkili olduğu ve reaksiyon sıcaklığı değişiminin verim üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

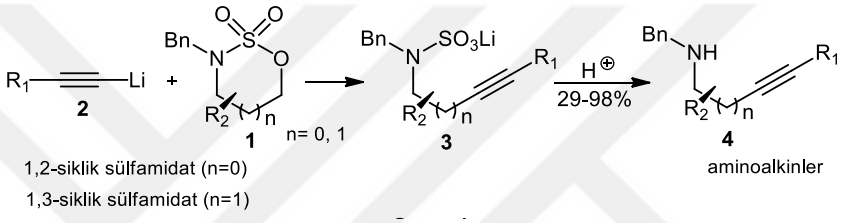
Ayrıca sübstrat yapısındaki aril halkasında elektron veren ve elektron çeken grupların etkinliği araştırılmıştır. Aromatik halka üzerindeki Me ve OMe gibi elektron veren gruplarıyla çeşitli homopropargilik alkollerle uyumlu olduğu ve ürün eldesi %35-65 verimle sağladığı rapor edilmiştir [68] (**Şema 40)**.



Şema 40. Homopropargilik Alkollerin Fe Katalizli Tandem Halkama Reaksiyonu

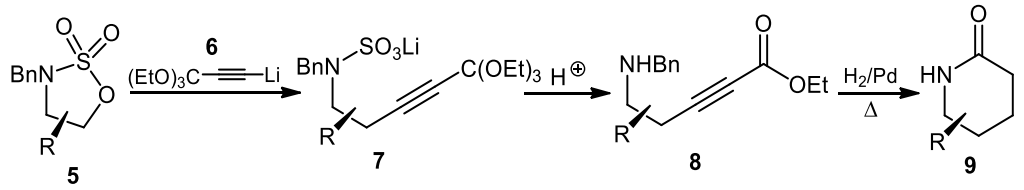
1.4. Amaç

Siklik sülfamidatlar üzerindeki araştırmalar gösteriyor ki bu bileşikler nükleofilik saldırıya karşı reaktif elektrofillerdir. Önceki yapılan çalışmalarımızda sülfamidatların **1** alkinür yapılarına **2** karşı yüksek reaktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir [35] (**Şema 41**). Sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları ara ürün *N*-sülfat esterlerini **3** oluşturur. Oluşan ara ürünlerin asidik ortamdaki hidrolizinden yüksek verimlerde aminoalkin bileşikleri **4** elde edilmiştir. Primer karbon merkezli 1,2-sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarında özellikle etkin oldukları gözlenmiştir.



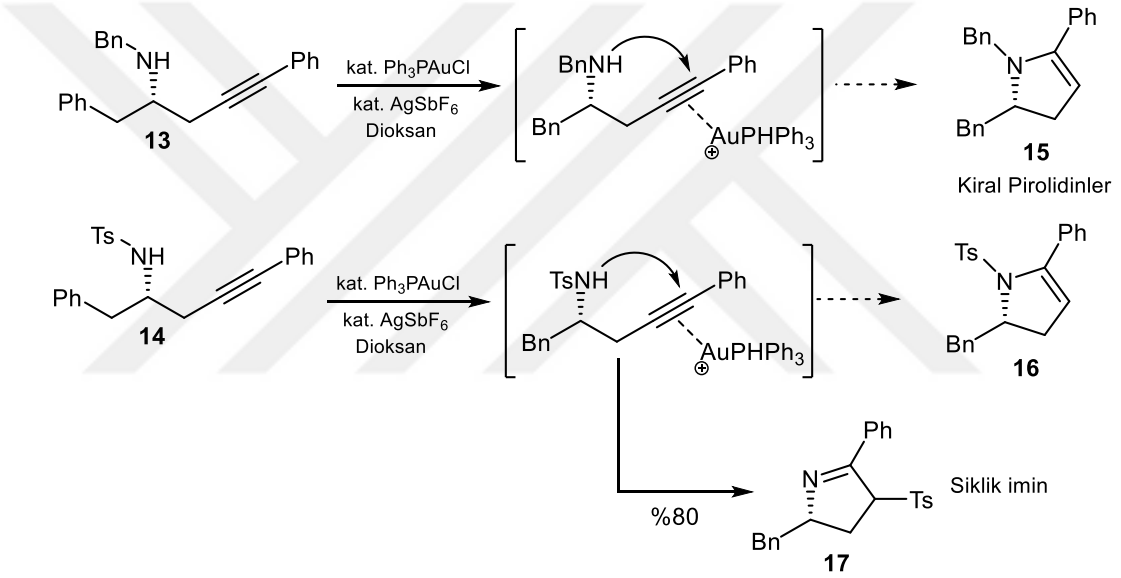
Şema 41

Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen aminoalkinler değerli fonksiyonel bileşiklerdir. Örnek olarak sübstitüsyon reaksiyonlarında fonksiyonel bir alkinür kullanıldığında ara ürünün **7** asidik ortamda amino grubunu serbest bırakarak ortoester grubunuda etil esterine hidrolizlendiği görülmüştür (**Şema 42**). Fonksiyonel δ-amino α,β-doymamış esterlerin **8** hidrojenasyonu ve termal halkalaşmasından laktam bileşikleri **9** sentezlenmiştir [69]. Bu strateji sübstitüe piperidonların asimetrik sentezine yönelik yeni bir halkalama yöntemi oluşturmaktadır.



Şema 42

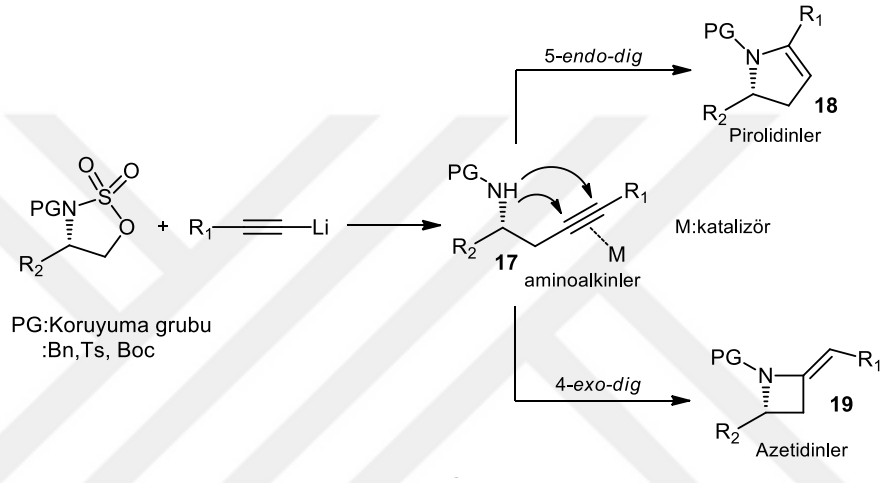
Asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen aminoalkinlerin organik sentezde kullanım potansiyellerinin genişletilmesine yönelik bir başka araştırmamızda, aminoalkinlerin altın katalizörlü intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırılmıştır [70] (**Şema 43**). Benzilli aminoalkinin **13** intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonu şartlarında bozunduğu gözlenmiş ve herhangi bir reaksiyon ürünü **15** elde edilememiştir. Tosilli alkinin **14** altın katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonundan % 80 verimde bir halkalama ürünü elde edilmiştir. Ancak elde edilen ürün beklenen bir pirolidin enamin **16** türü ürün olmadığı gözlenmiştir. Spektroskopik analizler ürünün siklik imin **17** türü bir ürün olduğunu göstermektedir.



Şema 43

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında tez çalışmasının amacı, 1,2-siklik sülfamidatlar ve terminal alkinlerden sentezlenecek iç aminoalkinlerin metal katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerinin sentezine yönelik bir sentez yönteminin geliştirilmesidir. Bu kapsamda metal katalizli halkalama reaksiyonlarında ağırlıklı olarak Au (I) katalizörü kullanımının araştırılması öngörülmüştür. Literatür taramaları sonucunda ayrıca gümüş ve demir katalizörlerininde aminoalkinlerin metal katalizli halkalama reaksiyonlarındaki etkinliklerinin kısaca araştırılması planlanmıştır.

Bir metal katalizörü aminoalkinlerin **17** üçlü bağını intramoleküler halkalama reaksiyonlarına karşı aktifleştirerek iki pozisyondan halkalaşma gerçekleştirebilir. Literatürde yaygın bilinen Baldwin kuralına göre 5-*endo-dig* halkalaşma moduna göre kiral pirolidin **18** veya 4-*exo-dig* halkalaşma moduna göre azetidin **19** bileşikleri sentezlenebilir.[12] Termodinamik olarak 5-*endo-dig* yeğlenen bir halkalaşma iken 4-*exo-dig* yeğlenmeyen bir halkalaşmadır. Dolayısıyla aminoalkinlerin metal katalizli intramoleküler halkalaşma reaksiyonlarından pirolidinlerin **18** sentezleri öngörülmektedir (**Şema 44**).



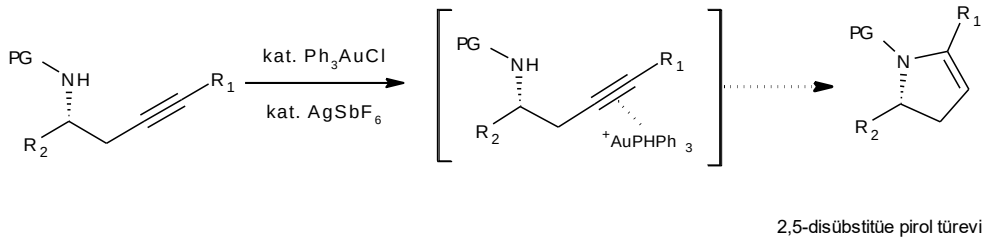
Şema 44

Bu çalışmada aminoalkinlerin üçlü bağının intramoleküler reaksiyonlara karşı aktifleştirilmesinde metal katalizör olarak ağırlıklı olarak Au (I) kompleksleri kullanılacaktır.

Altın kompleksleri diğer geçiş metali komplekslerinden öncelikle azot ve oksijen atomlarına olan farklı ilgileri ile ayrılır. İkinci fark özellikle C(sp3)—H aktivasyon reaksiyonlarında belirgindir. Altın kompleksleri, altının bazen karbofilik veya hatta alkinofilik katalizör özelliklerinden kaynaklı, özellikle üçlü bağ olmak üzere çoklu bağları aktive edebilir. Altın ile üçlü bağ aktivasyonunun ardından molekül içi veya moleküller arası nükleofilik saldırı, özellikle heterosiklik bileşiklerin sentezinde yeni C—C ve C—heteroatom bağlarının oluşumuna yönelik bir metod geliştirilmesini sağlar.

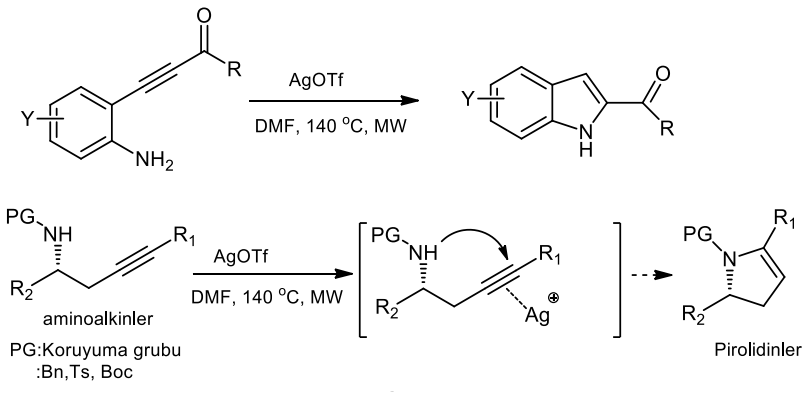
Son zamanlarda Au katalizörleri organik sentez araştırmacıları tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [71]. Altın(I) içeren katyonik katalizör $[Ph_3PAu]+$ çok çeşitli dönüşümler için kullanılır. Bu altın kompleks en az iki yöntemle hazırlanabilir: $(Ph_3P)AuMe$'nin asit [72] ile reaksiyonu ve $(Ph_3P)AuCl$'nin gümüş tuzu AgX, [73] ile değişim reaksiyonu ile sentezlenebilir. Burada X genellikle zayıf koordine edici özellilere sahip bir anyondur [SbF_6^-, TfO^-, Tf_2N^- ; (Tf= CF_3SO_2)]. İkinci yaklaşımın, aside duyarlı sübstratlarda etkili olmasından ve bazı durumlarda gümüş katalizi ile verimi kayda değer derecede artırması nedeniyle daha yaygın olarak tercih edilmektedir.

Çalışmamızda ağırlıklı olarak katalitik miktarda (% 5 mol ve daha az miktarda) altın (I) kompleksi ($Ph_3PAuCl/AgSbF_6$) katalizör sisteminin kullanılması öngörülmüştür. Homojen altın katalizli aminoalkinlerin hidroaminasyon reaksiyonlarıyla sübstitüe kiral pirolidin enaminlerin sentezlerine geliştirilecek yöntemdeki çözücü, katalizör, azot atomu için koruyucu grup (PG) ve R_1, R_2 yapılarına bağlı olarak sterik ve/veya stereo elektronik etkilerin araştırılması planlanmıştır. Farklı polarlıkta çözücü sistemleri ve azot atomu için farklı koruyucu gruplar (PG=Bn, Cbz, Boc, Ts) incelenecektir (**Şema 45**).



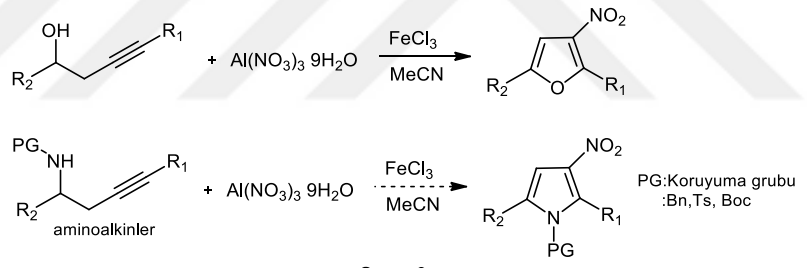
Şema 45

Ayrıca son yapılan çalışmalarda bazı aminoalkinlerin halkalaşma reaksiyonlarını gümüşün mikrodalga etkisi altında katalizlediği rapor edilmiştir [67] (**Şema 46**). Söz konusu çalışmada altın katalizörü halkalama reaksiyonunun katalizinde başarısız olurken, gümüş katalizörünün mikrodalga etkisiyle halkalamayı katalizlediği raporlanmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda sentezlenecek aminoalkinlerin gümüş katalizörü ile mikro dalga etkisi altında halkama reaksiyonlarıda incelenecektir.



Şema 46

2013 yılında yayınlanan bir başka çalışmada hidroksi alkinlerin Fe-katalizli halkalaşmasıyla nitrofuranların sentezi rapor edilmiştir [68] **(Şema 47**). Bu çalışmadan esinlenerek çalışmamızda sentezlenen aminoalkinlerin Fe-katalizli halkalamasıyla nitropirollerin sentezlerine yeni bir yöntem geliştirilmesi araştırılacaktır.



Şema 47

2. MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Aletler

NMR : Bruker MERCURYplus-AS400 400 MHz (Ege Üniversitesi)

Rotary Evaporatör: IKA-RV06-ML

UV-Lambası:UVLS-26P Rechargable UV Lamp

2.1.2. Kullanılan Kimyasallar

THF	: Merck	Metanol	: Merck
Etilasetat	: Merck	$SOCl_2$	: Merck
Asetonitril	: Merk	HMPA	: Aldrich
Hekzan	: Merck	Boc_2O	: Merck
Aseton	: Merc	Trietilamin	: Acros
HCl	: Carlo Erba	Sodyumbikarbonat	: Merck
Celite	: Merck	İmidazol	: Alfa Asear
$MgSO_4$(susuz)	: Merck	Asetik asit	: Merck
H_2SO_4	: Carlo Erba	Dietileter	: Merck
Diklormetan	: Merck	$LiAlH_4$	: Merck
Etanol	: Merck	$RuCl_3$	: Merck
n-Butil lityum	: Merck	Ts-Cl	: Merck
CBz-Cl	: Merck	Benzoil klorür	: Merck
Sodyumyum Hidroksit	: Merck	Fenil asetilen	:Merck
Piridin	: Merck	DMAP	: Merck
$NaIO_4$	: Carlo Erba	Na_2SO_4(susuz)	: Merck
Ph_3PAuCl	:Merck	$AgSbF_6$	:Merck
Sitrik Asit	:Merc	$FeCl_3$	:Merc
$Al(NO_3)_3.9H_2O$	:Merc	Dioxan	:Merc

2.2. Yöntemler

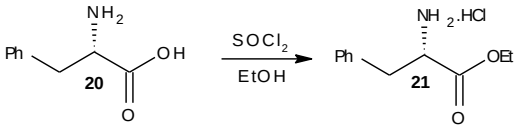
Çalışmamızda kullanılan tüm kimyasal reaktifler ve çözgenler uluslararası firmalardan temin edilmiştir, gerekli bir saflaştırma işlemi yapıldığı belirtilmemiş ise alındığı gibi kullanılmıştır. İndirgeme ve bütil lityumun kullanıldığı reaksiyonlarda ve metal kataliz ile halkalama reaksiyonlarında tetrahidrofuran (THF), 1,4-Dioxan yeni olarak $LiAlH_4$ den damıtılarak kullanılmıştır. Reaksiyonları izlemek amacıyla İnce Tabaka Kromotografisi (TLC), alüminyum plakalar üzeri Merck silikajel ile kaplanmış kullanılmıştır. İnce tabaka kromotografisi (TLC) görüntülemesi için UV lambası veya $KMnO_4$ ile renklendirme sistemi kullanılmıştır. Bileşiklerin NMR spektrumları $CDCl_3$ içersinde Ege Üniversitesi EBİLTEM (400 MHz) alınmıştır.

2.2.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi

Çalışmamızda kullanılan fenil alanin türevi Bn, CBz, Ts ve Boc koruyucu guruba sahip sikllik sülfamidatlar literatürde sentezleri bilinmektedir ve bu sülfamidatların bazıları önceki çalışmalarımızda laboratuvarımızda sentezlenmiştir. Laboratuvarımızda önceki çalışmalarımızda sentezlenen sülfamidatların ve bunların sentezleri sırasında ara basamakta oluşturulan bileşiklerin yapısal karakterizasyonu yapılmamıştır, elde edildiği gibi bir sonraki basamakta kullanılmıştır. Yeni sentezlenen sülfamidatların ve ara basamakta oluşturulan bileşiklerinin yapısal karakterizasyonu yapılmıştır.

2.2.1.1. *N*-Benzil Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi [69]

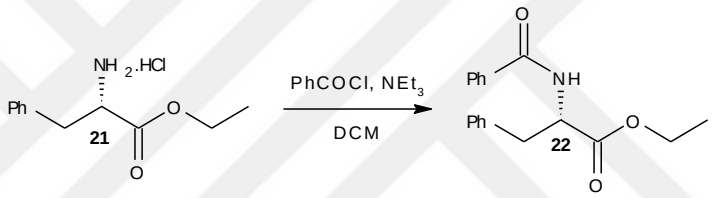
2.2.1.1.1. (*S*)-Etil 2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür (21) Sentezi



Şema 48

Fenil alanin **20** (33 g, 200 mmol) 300 ml susuz etanoldeki buz banyosunda soğutulmuş süspansiyonuna tiyonil klorür (27,6 ml, 380 mmol) yavaşça eklendi. İşlem sonrasında katılaşma gözlendi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Kaynama sonrasında oluşan çökelek çözündü ve berrak bir çözelti oluştu. Çözelti oda sıcaklığına soğutuldu, evaparatörde çözgen ortamdan uzaklaştırıldı. Beyaz katı (*S*)-etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **21** oluştu. Sentezlenen ham ürün % 99 verimle elde edildi ve bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı. (*S*)-etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **21**'in erime noktası: 56 ^{o}C; referans erime noktası: 55-58 ^{o}C [69] ve TLC, R*f*: 0.54 [(EtOAc: Hekzan)1:3].

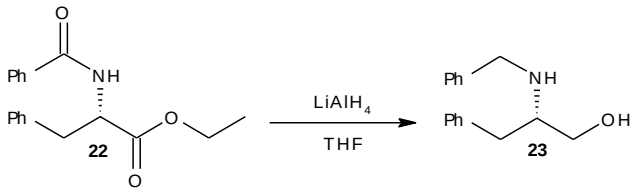
2.2.1.1.2. Etil benzoil-L-fenilalaninat (22) Sentezi



Şema 49

(*S*)-Etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür (8 g, 41,3 mmol) **21** buz banyosunda tutulan 120 mL DCM içindeki süspansiyonuna, sırasıyla NEt_3 (16 mL, 115 mmol), benzoil klorürün (6,5 mL, 66 mmol) 25 mL'lik DCM çözeltisi yavaşça eklendi. İlave işlemi sonrasında reaksiyon oda koşullarına getirilerek 3 saat karıştırıldı. 150 mL su eklenerek seyreltme yapıldı ve fazlar birbirinden ayrıldı. Organik faz 100 mL (2N HCl çözeltisi), 100 mL (doygun $NaHCO_3$ çözeltisi), 100 mL (doymuş tuz çözeltisi) sırası ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM-Hekzan karışımıyla kristallendirilerek katı renksiz bir ürün elde edildi. Etil benzoil-L-fenilalaninat **22** bileşiği 13 gram olarak % 88 verimle elde edilmiştir; renksiz kristal, erime noktası:120 °C (DCM-Hekzan); referans erime noktası:120 °C (DCM-Hekzan) [69] , TLC, R*f*: 0.56 [(EtOAc: Hekzan) 1:2].

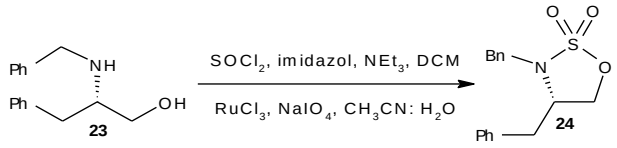
2.2.1.1.3. (*S*)-2-(Benzilamino)-3-fenilpropan-1-ol (23) Sentezi



Şema 50

LAH (3,75 g, 100 mmol) üzerine 120 mL kuru THF eklendi. 25 mL kuru THF ile çözünmüş olan etil benzoil-L-fenilalaninat **22** bileşiği (12 g, 40 mmol) 0 °C'de karışımın üzerine yavaş bir şekilde 1 saat süresince eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra karışım 3 saat reflüks yapıldı. Reaksiyon karışımı 5 mL saf su ile söndürüldü ve 3 saat sonra yapılan TLC kontrolü başlangıç maddesinin bittiğini gösterdi ve %10'luk 5 mL NaOH çözeltisi ile hidroliz yapıldı. Oluşan beyaz çökelek yıkama yapılarak Celite® den süzüldü. Organik fazlar birleştirildikten sonra Na_2SO_4 ile kurutma yapıldı ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Benzil amin alkol **23** bileşiği 9 gram olarak % 93 toplam verimle elde edilmiştir. Elde edilen aminoalkol herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

2.2.1.2.4. (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin 2,2-dioksit (24) Sentezi



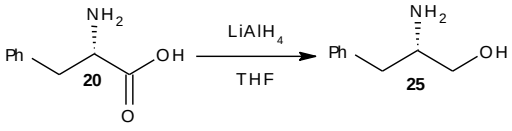
Şema 51

Tiyonil klorürün (1,66 mL, 22,6 mmol) 15 ml DCM içindeki çözeltisi, fenil alaninol **23** (4,8 g, 20 mmol), imidazol (4,53 g, 80 mmol) ve trietilamin (6,1 mL, 44 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 150 ml DCM çözeltisine yavaş bir şekilde ilave edildi. İki saat kontrollü bir şekilde karıştırma işlemine 0 ^oC' de devam edildi.

TLC kontrolünde amino alkolün bittiğinin görülmesi sonunda reaksiyon karışımına 100 ml su eklendi ve fazlar birbirinden ayrıldı. Su fazı 70 ml DCM ile bir kez daha ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek 100 ml su ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Siklik sülfimit açık sarı sıvı şekilde elde edildi. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı. Sülfimit ürünü hemen 150 ml asetonitrilde çözülerek buz banyosunda soğutuldu. Sırasıyla 24 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (6,5 g, 30 mmol) ve 100 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC konrtrollü olarak siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (5 saat) karıştırıldı. Çözelti 150 ml eter ile seyreltilerek fazlar ayrıldı. Sulu faz 100 ml eter ile ekstraksiyon yapılıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz sırasıyla, 100 ml doymuş $NaHCO_3$ ve 100 ml doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve DCM-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal fenilalaninol siklik sülfamidat bileşiği **24** % 90 verimle 5,43 gr olarak elde edildi; renksiz kristal, erime noktası: 66 °C (DCM-Hekzan); referans erime noktası: 65-66 °C (DCM-Hekzan) [69], TLC, R*f*: 0,33 [(EtOAc: Hekzan) 1:4 ' dür. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 2.72 (1H, dd, *J*=9.6 ve 13.6), 3.00 (1H, dd, *J*=5.2 ve 13.6), 3.71-3.78 40 (1H, m), 4.21 (1H, dd, *J*= 5.2 ve 8.4), 4.26-4.34 (3H, m), 7.01 (2H, d, *J*=6.8, Ar-H), 7.23-7.37 (8H, m, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 38.66, 51.00, 60.28, 70.65, 127.58, 128.69, 129.09 (çakışık iki pik), 129.20,129.29, 134.84, 135.45

2.2.1.2. *N*-CBz Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi [69]

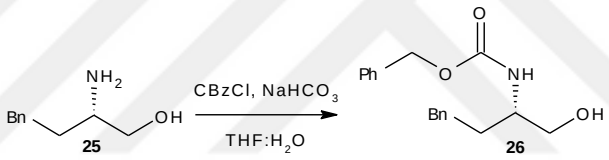
2.2.1.2.1. (*S*)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (25) Sentezi



Şema 52

$LiAlH_4$'ün (1,7 g, 44,8 mmol) buz banyosunda soğutulmuş 90 mL kuru THF'deki süspansiyonuna 10 ml kuru THF' de çözünmüş fenilalanin bileşiği **20** (4,56 g, 30,2 mmol) karışıma yavaş bir şekilde yaklaşık 30 dakika buz banyosu üzerinde eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra karışım ısıtılarak geri soğutucu altında 24 saat karıştırıldı. TLC kontrolünde tepkimenin tamamlandığı görüldü. Buz banyosunda karışıma 6 ml su yavaş bir şekilde eklenerek söndürme gerçekleştikten sonra 6 ml % 10'luk NaOH çözeltisi karışıma eklendi. Beyaz çökelek oluşumu gözlendikten sonra karışım 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Süspansiyon süzüldü, çökelekler 3 kez (3x20) eter ile yıkandı. Süzüntü Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra vakumda evapore edildi. Ham amino alkol **25** bileşiği 4,5 gram olarak % 97 verimle elde edildi. Elde edilen aminoalkol herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

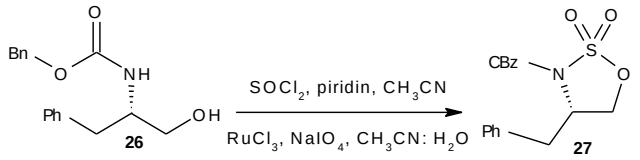
2.2.1.2.2. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (26) sentezi



Şema 53

CBzCl (3,57 g, 21 mmol) amin alkolün **25** (3,1 g, 20,5 mmol) ve $NaHCO_3$'ün (3.36 g, 0.040 mol) 0 °C'de 50 mL THF ve 50 mL saf su çözeltisine damla damla eklendi. Reaksiyon karışımı 0 °C'de 15 dakika karıştırıldıktan sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırma işlemine devam edildi. Reaksiyon karışımının pH= < 2 olması için karışıma 1M HCl 12 mL eklendi. EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı (2x40mL). Organik fazlar sırasıyla doymuş $NaHCO_3$ (10 mL), doymuş tuzlu su (10 mL) ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham CBz amin alkol **26** ürünü 5,7 gram olarak % 97,2 verimle elde edildi. CBz amino alkol **26** bileşiği üzerinde herhangi bir ilave saflaştırma işlemi yapılmadan, bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı.

2.2.1.2.3.(*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit (27) Sentezi

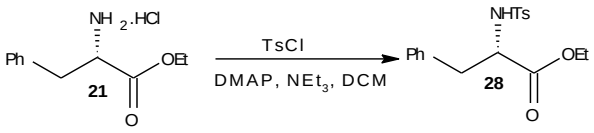


Şema 54

Tiyonil klorürün (5,24 g, 44,4 mmol) 10 ml asetonitril içindeki çözeltisi, CBz amin alkol **26** (5 g, 17.5 mmol) ve -40 °C'de soğutulmuş 125 ml asetonitrilden oluşan çözeltisine yavaş bir şekilde eklendi. 2 saat sonra TLC kontrolünde tepkimenin gerçekleştiği görüldü ve reaksiyon karışımına 8,54 mL piridin eklendi. Karışımın evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra etil asetat ile süzülerek çökelekler atıldı. Renkli safsızlıklar kısa bir silika kolonundan geçirilerek uzaklaştırıldı ve elde edilen sülfamidit bileşiği kararsız yapısından dolayı vakit kaybetmeden yükseltgenme basamağında kullanıldı. Buz banyosunda soğutulmuş CBz-Sülfimit bileşiğinin (5,6 gram, 16,9 mmol) 80 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 40 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (7,5 g, 34,6 mmol) ve 60 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC takibinde siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (30 dakika) karıştırıldı. Çözelti 100 ml eter ile seyreltilerek fazlar ayrıldı. Sulu faz 60 ml eter ile ekstraksiyon yapılıp organik fazlar birleştirildi. Organik faz 60 ml doymuş $NaHCO_3$ ve 90 ml doymuş tuz çözeltisiyle sırasıyla yıkandı ve $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen sülfamidat, renkli rutenyum safsızlıklardan ayırmak için kısa bir silika kolonundan geçirildi ve eter-hekzan çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Renksiz kristal 4,99 gram CBz-Sülfamidat **27** % 85 verimle elde edildi; TLC, R*f*: 0,5 [(EtOAc: Hekzan) 1:5]. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.91-2.99 (1H, m), 3.37 (1H, dd, *J*=2.8 ve 13.2), 4.34-4.38 (1H, m), 4.47-4.53 (2H, m), 5.33 (2H, s), 7.20 (2H, d, *J*=6.8, Ar-H), 7.26-7.44 (8H, m, Ar-H) δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 37.69, 58.94, 69.08, 69.46, 127.58, 128.01, 128.70, 128.71, 129.10, 129.41, 134.46, 134.83, 149.72.

2.2.1.3. *N*-Tosil Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi [70]

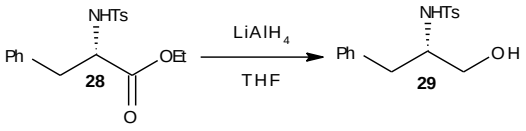
2.2.1.3.1. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-etil-2-amino-3-fenilpropanoat (28) Sentezi



Şema 55

Daha önce elde edilen (*S*)-etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür **21** (9,5 g, 41,3 mmol), DMAP (1,0 g, 8,26 mmol) ve NEt_3 (12,65 mL, 90,86 mmol) içeren buz banyosunda soğutulmuş 85 ml DCM çözeltisine TsCl'nin (8,83 g, 45,43 mmol) 40 mL DCM içindeki çözeltisi yavaş bir şekilde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat oda şartlarında karıştı. TLC kontrolü sonrasında DCM ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar sırasıyla önce doymuş $NaHCO_3$ (50 mL) ardından doymuş tuzlu su (50 mL) ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 12 gram (*S*)-*N*-(p-toluensulfonil)etil-2-amino-3-fenilpropanoat **28** bileşiği %83 verimle elde edildi. Ham ürün herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

2.2.1.3.2. (*S*)-*N*-(p-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (29) Sentezi

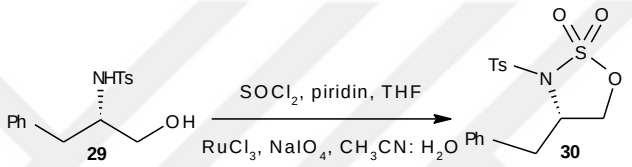


Şema 56

$LiAlH_4$'ün (2,74 g, 72,6 mmol) buz banyosunda soğutulmuş 170 mL kuru THF'deki süspansiyonuna 170 ml kuru THF' de çözünmüş etil tosil-L-fenilalaninat **28** (12 g, 34,6 mmol) karışıma buz banyosunda yavaş bir şekilde yaklaşık 1 saatte eklendi. Buz banyosunda 43 mL su ile söndürme yapıldıktan sonra 1N, 43 mL NaOH çözeltisi eklendi, oluşan çökelek yıkama yapılarak süzüldü. Ekstraksiyondan sonra

organik fazlar sırasıyla önce HCl ardından doymuş tuzlu su ile yıkandı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ts-Amin alkol **29** bileşiği 9,82 gram olarak % 93 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,56 [(EtOAc: hekzan) 1:1] δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 2,39 (1H, s, br, OH), 2.43 (3H, s), 2.70 (1H, dd, *J*=7.2 ve 14), 2.80 (1H, dd, *J*=6.8 ve 13.6), 3.44- 3.57 (2H, m), 3.66 (1H, dd, *J*=3.6 ve 11.2), 5.13(1H, d, br, *J*=7.2, N-H), 7.00 (2H, d, *J*=2.8 ArH), 7.19-7.23 (5H, m, Ar-H), 7.61 (2H, d, *J*=8, Ar-H)

2.2.1.3.3. (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit (30) Sentezi



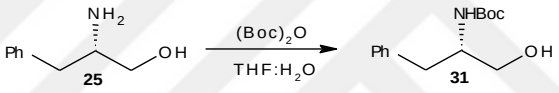
Şema 57

Ts-amin alkol **29** (7.76 g, 25.5 mmol) ve -78 °C'de soğutulmuş 135 ml THF'den oluşan çözeltisine önce tiyonil klorür (2.6 mL, 25.5 mmol) ardından 24 mL THF'de çözünmüş (5,15 mL, 63,8 mmol) piridin damla damla eklendi. TLC takibindeki reaksiyonun 1 saat sonra gerçekleştiği görüldü. Eter ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar sırasıyla önce doymuş $NaHCO_3$ (20 mL) ardından doymuş tuzlu su (20 mL) ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ts-Sülfimit ürünü 7,22 gram olarak %80 verimle elde edildi ve üzerinde herhangi bir ilave saflaştırma işlemi yapılmadan, bir sonraki basamakta elde edildiği gibi kullanıldı. TLC, R*f*: 0.1 [(Hegzan: EtOAc) 1:1] Elde edilen sülfamidit bileşiği kararsız yapısından dolayı vakit kaybetmeden yükseltgenme basamağında kullanıldı. Buz banyosunda soğutulmuş Ts-Sülfimit bileşiğinin (7,2 g, 20,8 mmol) 140 ml asetonitrildeki çözeltisine sırasıyla 40 mg rutenyum triklorür, sodyum periyodat (7,2 g, 30,4 mmol) ve 110 ml su ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC kontrolünde siklik sülfimit bitinceye kadar buz banyosunda (15 dakika) karıştırıldı. Eter ile 3 kez ekstraksiyon yapılıp organik fazlar birleştirildi.

Organik faz sırasıyla, doymuş $NaHCO_3$ ve doymuş tuz çözeltisiyle yıkandı ve $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 1:1:5 EtOAc: DCM: Hegzan → 1:1:4 EtOAc: DCM: Hegzan çözücü sistemleri kullanarak kolon kromotografisi ile saflaştırıldı ve DCM-hekzan çözücü karışımından kristallendirilen renksiz kristal Ts-Sülfamidat **30** 2,06 g olarak % 27 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,5 [(EtOAc: Hekzan) δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.50 (3H, s), 3.06 (1H, dd, *J*=10.8 ve 13.6), 3.45 (1H, dd, *J*=3.6 ve 14), 4.13-4.27 (3H, m), 7.22 (2H, d, *J*=7.2 Ar-H), 7.28-7.44 (5H, m, Ar-H), 8.02 (2H, d, *J*=8 Ar-H).

2.2.1.4. *N*-Boc Türevi 1,2 Siklik Sülfamidat Sentezi [74]

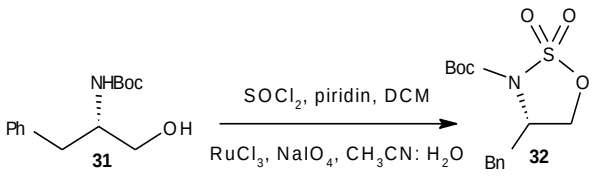
2.2.1.4.1. (*S*)-*N*-(*tert*-Butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (31) Sentezi



Şema 58

Daha önceden sentezlenen yöntemle tekrar elde edilen fenil alanin türevi amin alkol'ün **25** (4 g, 26,5 mmol) 23 ml kuru THF içerisindeki çözeltisine sırasıyla Boc anhidrit (6,28 ml, 29,15 mmol), $NaHCO_3$ (2,34 g, 26,5 mmol) ve 23 ml su oda sıcaklığında eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştı. TLC kontrolü yapıldıktan sonra EtOAc ile (2x100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar doymuş $NaHCO_3$ (50ml), doymuş tuzlu su (50 mL) ile yıkandı, Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:6) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. Boc amin alkol **31** bileşiği 5,1 gram olarak % 78 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,33 [(EtOAc:Hekzan) 1:3] δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 1.41 (9H, s), 2.61 (1H, s, br, OH), 2.84 (2H, d, br, *J*=6.8), 3.54 (1H, dd, br, *J*= 5.6 ve 11.2), 3.65 (1H, dd, br, *J*=4 ve11.2), 3.86 (1H, s, br), 4.83 (1H, s, br, NH), 7.18-7.31 (5H, m, ArH), 7.23-7.37 (8H, m, Ar-H)

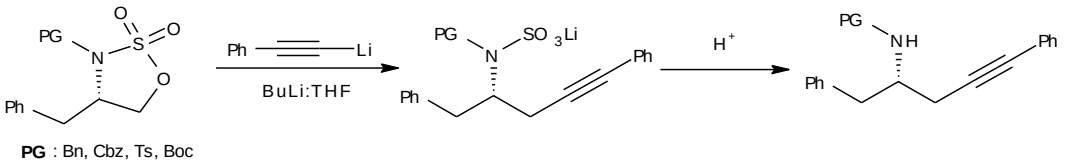
2.2.1.4.2. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1, 2, 3-okzatiazolidin-2,2-dioksit (32) Sentezi



Şema 59

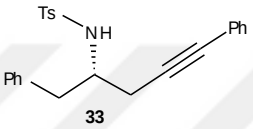
CH_2Cl_2 (20,0 mL) içerisindeki (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol **30** (5 g, 19,9 mmol) çözeltisi, -40 °C soğutulmuş CH_2Cl_2 (20,0 mL) içerisindeki $SOCl_2$ (3,63 mL, 49,6 mmol, 250 mol %) çözeltisine -40 °C reaksiyon şartlarında 1 saat içerisinde yavaş bir şekilde eklendi. Piridine (8,4 mL, 104 mmol, 525 mol %) -40 °C deki reaksiyon karışımına 30 dakikada yavaş bir şekilde eklendi. Reaksiyon karışımı -40 °C 2 h karıştırıldı. CH_2Cl_2/EtOAc (1:1) karışımı eklenerek süzüldü. Süzüntü doymuş tuz çözeltisi (10 ml) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalan ham ürün CH_3CN (20.0 mL) içerisinde çözüldü ve buz banyosunda soğutuldu. $NaIO_4$ (4.66 g, 21,9 mmol), $RuCl_3$ (20.6 mg, 0.10 mmol), ve su (20.0 mL) reaksiyon karışımına 0 °C de eklendi ve 15 dakika bu reaksiyon şartlarında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve 2 h karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolünde takip edildi. Reaksiyon tamamlanmasının ardından EtOAc (20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar doymuş $NaHCO_3$ (15 mL), doymuş tuz çözeltisi (15mL) ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:8) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. Renksiz kristal Boc-Sülfamidat **32** bileşiği 8,2 gram olarak % 65 verimle elde edildi. R*f*: 0,52 [(EtOAc:Hekzan) 1:4] Erime noktası: 135 °C; referans erime noktası: 134.4-135.0 °C [74]; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) : 1.56 (9H, s), 2.88-2.96 (1H, m), 3.36 (1H, dd, *J* = 4.0 ve 12), 4.30-4.34 (1H, m), 4.41- 4.48 (2H, m), 7.21-7.37 (5H, m, Ar H); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm): 27.92, 37,83, 58.53, 68.73, 85.56, 127.49, 129.06, 129.43, 135.11, 148.47.

2.2.2. Siklik Sülfamidatların Asetilenik Sübstitüsyon Ürünlerinin Sentezi [69,70]



Şema 60. 1,2 Siklik Sülfamidatların Nükleofilik Sübstütisyon Reaksiyonları

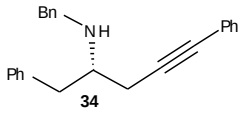
2.2.2.1.(*S*)-*N*-(1,5-Difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensülfonamit(33) Sentezi [70]



33

n-Bütil lityum reaktifi, (6,3 mL, 10 mmol, %15 lik hekzandaki çözeltisi) fenil asetilenin (1,030 g, 10 mmol) 50 mL kuru THF'deki argon gazı altında -10 °C'ye tuz-buz banyosu ile soğutulmuş çözeltisine yavaş yavaş eklenerek reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. Oluşturulan alkinür çözeltisine fenilalanin 1,2-siklik sülfamidatın **30** (1840 mg, 5 mmol) 5 mL kuru THF içindeki çözeltisi argon gazı atmosferinde yavaş bir şekilde eklendi. TLC kontrollü deneyde reaksiyon karışımı plam 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 8 mL 5N HCl eklenip gece boyu (16 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Hidrolizin ardından reaksiyon karışımına 1N, 60 mL NaOH çözeltisi eklendi ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:5) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı ve eter-hekzan çözücü karışımında kristallendirilerek renksiz katı 1.580 mg (*S*)-*N*-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzenesulfonamit **33** % 80 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3] , δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.41 (3H, s), 2.53-2.54 (2H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.89 (1H, d, geniş (N-H), *J*=8.4), 7.14 (2H, d, *J*=6.4, Ar-H), 7.21-7.44 (10H, m, Ar-H), 7.70 (2H, d, *J*=8.0, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 21.54, 25, 40.31, 53.59, 83.98, 84.82, 123.07, 126.82, 127, 128.17, 128.32, 128.67, 129.38, 129.68, 131.71, 136.77, 137.44, 143.31.

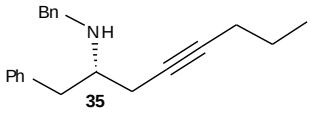
2.2.2.2. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (34) Sentezi [69]



34

Fenil asetilenin (1,12 g, 11,2 mmol) 50 mL kuru THF ve 3,75 mL HMPA'deki argon gazı altında tuz-buz banyosu (-10 °C) ile soğutulmuş çözeltisine *n*-bütil lityum reaktifi (2 mL, 11,4 mmol, %15 lik hekzandaki çözeltisi) yavaş bir şekilde eklendi ve reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırılırdı. Oluşturulan alkinür çözeltisine fenilalanin 1,2-siklik sülfamidatın **24** (2,0 g, 6.6 mmol) 4 mL kuru THF içindeki çözeltisi damla damla argon gazı atmosferinde eklendi. Reaksiyon karışımı gece boyu oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC kontrolü tepkimenin tamamlandığı görüldü. Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 13 mL 5N HCl eklenip gece boyu (15 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Reaksiyon karışımının pH'sı doymuş $NaHCO_3$ çözeltisi ile 8-9'a ayarlandı ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:9) ile (1:3) artan polarite ile) saflaştırıldı ve eter-hekzan çözücü karışımında kristallendirilerek açık sarı renkte 2.1 gram (*S*)-*N*-benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** % 90 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3]. δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.50 (1H, dd, *J*=5.6 ve 16.8), 2.56 (1H, dd, *J*=5.6 ve 16.8), 2.88-2.93 (2H, m), 3.02-3.09 (1H, quintet, *J*=6), 3.82 (1H, d, *J*=13.2), 3.90 (1H, d, *J*=13.2), 7.18-7.43 (15H, m, Ar-H).

2.2.2.3. (*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (35) Sentezi [69]

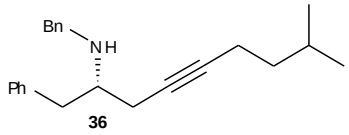


35

(*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **35**, fenilalanin türevi 1,2 siklik sülfamidatın **24** *n*-propil asetilen ile sübstitüsyon reaksiyonu ile oluşan ürünüdür. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** bileşiğinin sentezinde kullanılan metod ile (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **35** bileşiği % 90 verimle açık sarı sıvı

olarak sentezlenmiştir. Kolon kromotografisi ile [(EtOAc:Hekzan) 1:3] saflaştırıldı. TLC, R*f*: 0,63 [(EtOAc:Hekzan) 1:3] δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 0.99 (3H, t, *J*=7.2), 1.53 (2H, septet, *J*=7.6), 2.17 (2H,tt, *J*=2.4 ve 6.8), 2.26-2.36 (2H, m), 2.78-2.95 (3H, m), 3.86 (1H, d, *J*=13.2), 3.90 (1H, d, *J*=13.2), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H).

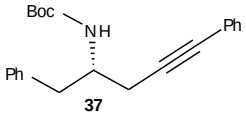
2.2.2.4. (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin (36) Sentezi [69]



36

(*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin **36**, fenilalanin türevi 1,2 siklik sülfamidatın **24** izopentilasetilen ile sübstitüsyon reaksiyonu ile oluşan ürünüdür. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** bileşiğinin sentezinde kullanılan metod ile (*S*)-*N*-benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin **36** bileşiği % 87 verimle açık sarı sıvı olarak sentezlenmiştir. Kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:10) ile (1:6) artan polarite ile) saflaştırıldı. TLC, R*f*: 0,51 [(EtOAc:Hekzan) 1:6], δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 0.89 (6H, d, *J*=6.8), 1.40 (2H, q, *J*=6.8), 1.70 (1H, nonet, *J*=6.4), 2.17-2.22 (2H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.77-2.95 (3H, m), 3.77 (1H, d, *J*=13.2), 3.85 (1H, d, *J*=13.2), 7.17-7.30 (10H, m, Ar-H).

2.2.2.5. (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (37) Sentezi

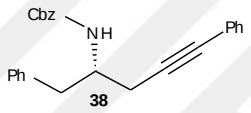


37

Fenil asetilenin (328,9 mg, 3,19 mmol) 8 mL kuru THF'deki argon gazı altında -78 °C'ye soğutulmuş çözeltisine sırasıyla HMPA (0,5 mmol) 0,75 ml, *n*-bütil lityum reaktifi (1,97 mL, 3,13 mmol, %15 lik hekzandaki çözeltisi) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. Oluşturulan alkinür çözeltisine fenilalanin 1,2-siklik sülfamidatın **32** (500 mg, 1,597 mmol) 1,5 mL kuru THF içindeki çözeltisi şırınga yardımıyla argon gazı atmosferinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı TLC kontrollü takibi yapılarak, -78 °C 6 saat ve kendi halinde

soğumaya bırakılarak oda sıcaklığında 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 1,6 mL %10 luk sitrik asit eklenip gece boyu (15 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Hidrolizin ardından reaksiyon karışımına 1N, 24 mL NaOH çözeltisi eklendi ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:10) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. **37** % 80 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,61 [(EtOAc:Hekzan) 1:4] , δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 1.44 (9H, s), 2.53 (1H, dd, *J*=5,6 ve 16.8), 2.60 (1H, dd, *J*=5.6 ve 16.8), 2.92-3.03 (2H, m), 4.07 (1H, s), 4.79 (1H, s), 7.22-7.34 (8H, m, Ar-H), 7.44-7.48 (2H, m, Ar-H).

2.2.2.6. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (38) Sentezi



38

Fenil asetilenin (328,9 mg, 3,19 mmol) 8 mL kuru THF'deki argon gazı altında -78 °C'ye soğutulmuş çözeltisine sırasıyla HMPA (0,5 mmol) 0,75 ml, *n*-bütil lityum reaktifi (1,97 mL, 3,13 mmol, %15 lik hekzandaki çözeltisi) yavaş yavaş eklendi ve reaksiyon karışımı 30 dakika karıştırıldı. Oluşturulan alkinür çözeltisine fenilalanin 1,2-siklik sülfamidatın **27** (500 mg, 1,49 mmol) 1,5 mL kuru THF içindeki çözeltisi argon gazı atmosferinde yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon karışımı TLC kontrollü takibi yapılarak, -78 °C 6 saat ve kendi halinde soğumya bırakılarak oda sıcaklığında 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 1,4 mL %10 luk sitrik asit eklenip gece boyu (15 saat) karıştırılarak hidrolizlendi. Hidrolizin ardından reaksiyon karışımına 1N, 24 mL NaOH çözeltisi eklendi ve dietileter ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:10) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı. (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **38** bileşiği % 51 verimle elde edildi. TLC, R*f*: 0,59 [(EtOAc:Hekzan) 1:4], δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.52-2.68 (2H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 4.03-4.19 (2H, m), 5.12 (2H, s), 7.24-7.52 (15H, m, Ar-H)

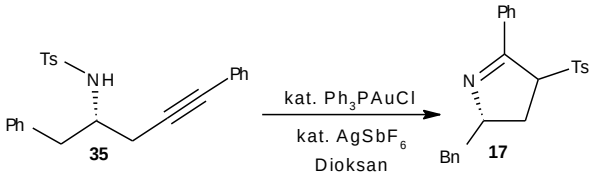
2.2.3 Aminoalkinlerin Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları

2.2.3.1. Aminoalkinlerin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyonu Çalışmaları

Bu çalışma bölümü, *N*-koruyucu guruplu aminoalkinlerin altın katalizli halkama reaksiyonları sonucunda sübstitüe pirol, pirolidin, oksazol ve/veya imin bileşiklerinin sentezine bir yöntem oluşturabilmek için incelenen literatürdeki deneysel koşullar ve değişkenlerle yapılan çalışmaları içermektedir.

2.2.3.1.1. Homopropargilamin *N*-Ts (*N*-Tosil) Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

Daha önce yapılan çalışmada Tosilli fenil alanin türevi amino alkinin altın katalizli halkalama reaksiyonundan bir pirolidin enamin türü ürün oluşmasını beklerken, % 80 verimde siklik imin türü bir ürün oluştuğu gözlenmişti. Bu çalışmada aynı reaksiyon şartlarında önceki yapılan çalışmanın tekrarı yapıldı. NMR sonuçları aynı maddenin sentezlendiğini gösterdi.



Şema 61. *N*-Ts Aminoalkinin Altın Katalizli Reaksiyonu

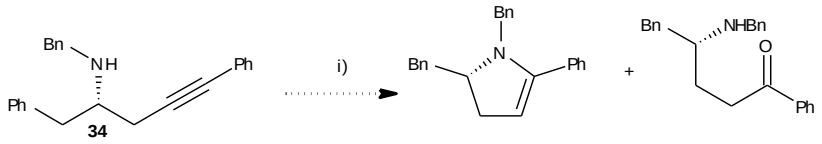
Klorotrifenil fosfin altın katalizörü (19,8 mg, 0,04 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat (14,1 mg, 0,04 mmol) 0,50 mL dioksandaki çözeltisine 0,50 mL dioksanda çözünmüş (S)-*N*-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzenesulfonamit **35** bileşiği (300 mg, 0,77 mmol) argon ortamında eklendi. Tepkime 80 °C' de ısıtılarak 20 saatte tamamlandı. Elde edilen ürün kolon kromotografisi ile (EtOAc: Hekzan (1:6) ile (1:4) artan polarite ile) saflaştırıldı ve renksiz katı 246 mg **17** bileşiği % 85 verimle sentezlendi. TLC, R*f*: 0,5 [(EtOAc:Hekzan) 1:3 δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 2.01-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 3.30 (1H, dd, *J*=5.6 ve 14.0), 4.11-4.20 (1H, m), 4.86 (1H, d, *J*=9.6), 7.13-7.41 (10H, m, Ar-H), 7.49 (2H, d,

J= 8.4, Ar-H) 7.71 (2H, d, *J*=7.6, Ar-H), δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) (ppm) 21.59, 33.58, 42.29, 72.51, 72.98, 126.40, 128.20, 128.40, 128.61, 128.94, 129.29, 128.54, 130.61, 132.97, 134.56, 138.16, 145.11, 164.97 .

2.2.3.1.2. Homopropargilamin *N*-Bn (*N*-Benzil) Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

Daha önce laboratuvarda yapılan çalışmada benzil koruma gruplu fenil alanin türevi aminoalkinin altın katalizli halkalama reaksiyonu belirlenen değişken şartlarda çalışılmıştır, ancak hedeflenen ürün sentezlenememişti. Çalışmamızda benzil koruma gruplu fenil alanin türevi aminoalkinin altın katalizli reaksiyonları iki yöntem altında incelenmiştir. Yöntem **A** reaksiyon şartları önceki çalışmada incelenen reaksiyon şartlarını ifade etmektedir [70]. **B** yönteminde ise litaratür taramaları sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda planlanan halkalama reaksiyon şartlarını ifade etmektedir [60, 62].

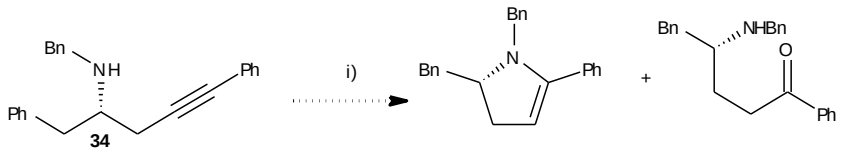
A Yöntem



Şema 62 Şartlar ve Reaktifler: i) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, dioksan, 90 °C, 20 sa., argon atm.

Klorotrifenil fosfin altın katalizörü (14,85 mg, 0,030 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat (10,6 mg, 0,030 mmol) 1 mL kuru dioksandaki oda koşullarındaki çözeltisine (S)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** (195 mg, 0,60 mmol) bileşiğinin 1 mL dioksan içerisindeki çözeltisi argon ortamında şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı 90°C' de ısıtılarak 20 saat boyunca karıştırıldı. TLC kontrollü deneyde reaksiyonunda başlangıç substratının tamamen tükenmediği ve 2 ürün oluşumu gözlendi. Reaksiyon karışımına ürün izolasyonu için kolon kromotografisi (EtOAc: Hekzan (1:8) ile (1:4) artan polarite ile) yapıldı. Kolon kromotografi sonrasında herhangi bir izole edilebilen ürün elde edilemedi.

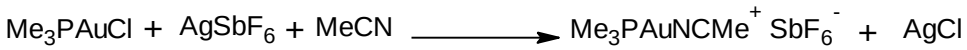
B Yöntem



Şema 63 Şartlar ve Reaktifler: i) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, DCM, rt, 4 sa., argon atm.

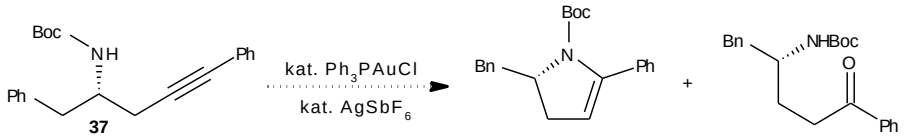
Klorotrifenil fosfin altın altın katalizörü % 5 mmol (7,42 mg, 0,015 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat % 5 mmol (5,3 mg, 0,015 mmol) 3 mL DCM içerisine argon atm altında eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırma yapıldı. Bu çözeltiye (S)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** (97,5 mg, 0,30 mmol) bileşiğinin 3 mL DCM içerisindeki çözeltisi şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırıldı. Ayrıca katalizör miktarı % 10 ve % 12,5 oranında, çözücü olarak dioksan ve THF, reaksiyon sıcaklığı 60 ^oC'de, ön hazırlık aşamasında ortama CaH_2 ilavesi, reaksiyon süresi 36 saat olacak şekilde sırasıyla tek değişken olarak ayrı tepkime ortamlarında araştırıldı.

Benzil koruma gruplu fenil alanin türevi aminoalkin **34** bileşiğine ek olarak sırasıyla sübstrat olarak (*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **37**, **(***S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin **38** kullanılarak Alexander Zhdanko ve Martin E. Maier [52] çalışmasında belirtilen şartlarda katalizör hazırlanarak, çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılarak, oda sıcaklığında, CaH_2 varlığında, reaksiyon süresi 6 saat olarak çalışma tekrarlandı. TLC kontrollü bu çalışmada reaksiyon sonunda 2 farklı madde oluşumunu gösteren spotlar gözlendi. Ancak izolasyon çalışmalarında bu iki ürün izole edilemedi.



2.2.3.1.3. Homopropargilamin *N*-Boc (*N*-*tert*-butiloksikarbonil) Türevinin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

Homopropargilamin *N*-Boc türevinin altın katalizli halkalama reaksiyon çalışmaları, öncelikle (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilaminin **37** kullanılarak hem **yöntem A** şartlarında hemde **yöntem B** şartlarında araştırılmıştır.

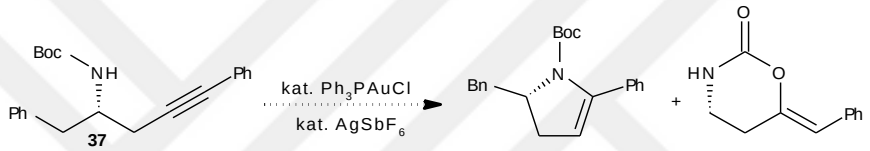


Şema 64

Klorotrifenil fosfin altın katalizörü (14,85 mg, 0,030 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat (10,6 mg, 0,030 mmol) 1 mL kuru dioksandaki oda koşullarındaki çözeltisine (S)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **37** (211 mg, 0,60 mmol) bileşiğinin 1 mL dioksan içerisindeki çözeltisi argon ortamında şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı 90 °C' de ısıtılarak 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolünde takip edildi. TLC kontrollü deneyde reaksiyonunda başlangıç substratının tamamen tükenmediği ve 2 ürün oluşumu.; TLC, R*f*: 0.5[(EtOAc:Hekzan) 1:4] ve Rf: 0.40 [(EtOAc:Hekzan)1:4] gözlendi. Reaksiyon karışımına ürün izolasyonu için kolon kromotografisi (EtOAc: Hekzan (1:8) ile (1:4) artan polarite ile) yapıldı. Spektroskopik analiz sonuçlarında kolon kromotografisi ile ürünün ayrılamayan bir karışım olduğu belirlendi. Sadece reaksiyon karışımının ^{13}C NMR spektrumunda karbonil bölgesinde bileşiğin keton içeren bir yapı olduğunu destekleyen bir pik görüldü. Ancak ürün karekterizasyonunu sağlayacak net bir spektroskopik veri elde edilemedi.

İkinci aşamada aynı sübstrat **B** Yönteminde belirtilen reaksiyon şartlarında tekrarlandı. Reaksiyonda halka kapanmasının oksijen üzerinden yürüyebileceği literatürde bilinmekteydi. Dolayısyla (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilaminin **37** bileşiğinin altın katalizli halkalama reaksiyonunda benzer şekilde oksazolidinon türü ürün elde edebileceğimizi düşündük.

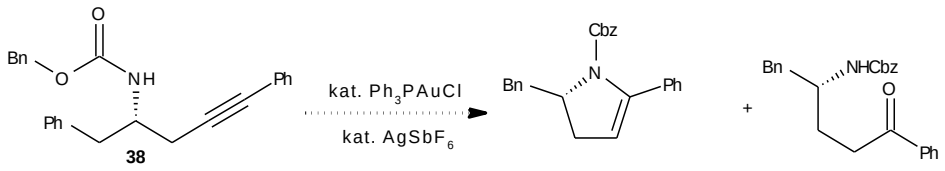
Klorotrifenil fosfin altın katalizörü %5 mmol (7,42 mg, 0,015 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat %5 mmol (5,3 mg, 0,015 mmol) 3 mL DCM içerisine argon atm altında eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırma yapıldı. Bu çözeltiye (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **37** (105,6 mg, 0,30 mmol) bileşiğinin 3 mL DCM içerisindeki çözeltisi şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolünde takib edildi. TLC kontrollü deneyde reaksiyonunda başlangıç substratının tamamen tükenmediği ve 2 ürün oluşumu gözlendi. Reaksiyon karışımına ürün izolasyonu için kolon kromotografisi (EtOAc: Hekzan (1:8) ile (1:4) artan polarite ile) yapıldı. Reaksiyon karışımından ürün izolasyonu aşamalarında bir ürün izolasyonu sağlanamadı.



Şema 65

Bu belirtien reaksiyon şartlarından sübstrat değiştirilmeden, katalizör miktarı % 10 oranında, dioxan ve THF çözücülerinde, ön hazırlık aşamasında ortama CaH_2 eklenerek, reaksiyon süresi 36 saat, ortama 15 ppm Et_3N eklenmesi, ortama 90 ppm EtOH eklenmesi sırasıyla tek değişken olarak ayrı tepkime ortamlarında araştırıldı. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda tüm reaksiyonlarda reaksiyon karışımından ürün izolasyonu aşamalarında bir ürün izolasyonu sağlanamadı.

2.2.3.1.4. Homopropargilamin *N*-Cbz (*N*-benziloksikarbonil) Türevinin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

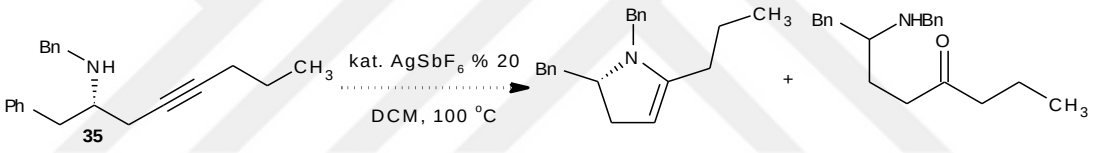


Şema 66

Klorotrifenil fosfin altın katalizörü % 5 mmol (7,42 mg, 0,015 mmol) ve gümüş hegzaflor antimonat % 5 mmol (5,3 mg, 0,015 mmol) 3 mL DCM içerisine argon atm altında eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırma yapıldı. Bu çözeltiye (S)-*N*-(benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **40** (110 mg, 0,30 mmol) bileşiğinin 3 mL DCM içerisindeki çözeltisi şırıngayla eklendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon TLC kontrolünde takip edildi. TLC kontrollü deneyde reaksiyonunda başlangıç sübstratının tamamen tükenmediği ve 2 ürün oluşumu gözlendi. Reaksiyon karışımına ürün izolasyonu için kolon kromotografisi (EtOAc: Hekzan (1:8) ile (1:4) artan polarite ile) yapıldı. İzole edilebilecek bir ürün elde edilemedi.

2.2.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

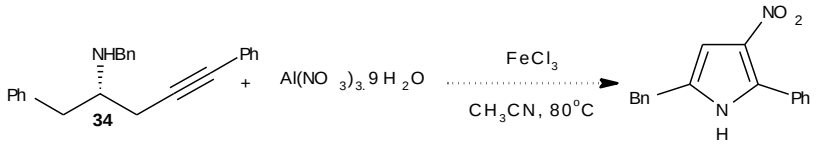
2.2.3.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları



Şema 67

0,2 mmol (S)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **35**, gümüş hegzaflor antimonat (14,1 mg 0,04 mmol) 1,2 ml DCM içerisine eklendi. Reaksiyon karışımı 100 ^{o}C 24 saat karıştırıldı. TLC kontrollü deneyde 24 saat sonrasında reaksiyon tamamlanmadı. Reaksiyon karışımı herhangi bir işlem yapılmadan kolon kromotografisi Hekzan:EtOAc (8:1) ile saflaştırılmaya çalışıldı. İzole edilebilecek bir ürün elde edilemedi.

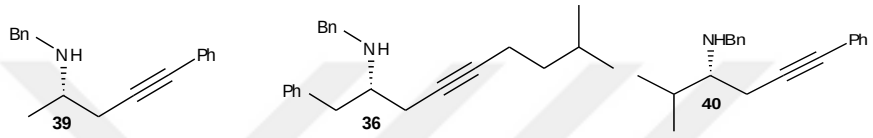
2.2.3.2.2 Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları



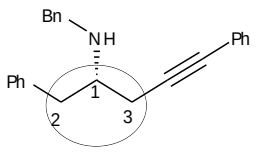
Şema 68

Argon atmosfer altında, 100 mg (*S*)-*N*-benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** (0,31mmol), 58,12 mg $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (0,23 mmol) ve 10,07 mg $FeCl_3$ (0,062 mmol) sırasıyla 3,1 mL MeCN içerisine eklendi. TLC kontrollü reaksiyon karışımı 80°C 12 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü evaparatorde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün Hekzan:EtOAc (10:1) ile kolon kromotografisi ile saflaştırıldı. % 65 verimle bir ürün elde edildi. TLC, R*f*: 0,62 [(EtOAc:Hekzan) 1:10].

Aynı reaksiyon şartları **36, 39, 40** numaralı üç bileşik için araştırılmıştır. TLC kontrollerinde tek ürün (%76- 86 verim aralığında) sentezlenmiştir.



(*S*)-*N*-benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **34** reaksiyon şartlarında oluşturduğu ürünün ^1H NMR spektroskopik analizi elde edilen bileşiğin spektrumunda görülen proton sinyalleri başlangıç maddesi proton sinyalleri ile uyumlu olduğunu ancak aminoalkin bileşiği' nin (**34)** 1, 2, 3 numaralı protonların kimyasal kayma değerlerinde değişme olduğu gösterdi. Elde edilen ürünün kütle spektroskopisi incelemesinde bileşiğin kararsız olmasından dolayı molekül ağırlığı tespit edilemedi. Mevcut spektroskopik analizler ürünün tam olarak yapısal karakterizasyonunu sağlayacak net bir sonuç üretmedi. Fakat elde edilen ürünün hedeflenen nitropirolidin yada pirol türevi halkalı yapıda bir bileşik olmadığı spektroskopik sonuçlardan açık olarak görüldüğünden elde edilen bileşiğin tam olarak spektroskopik karakterizasyonunu yapılmadı.

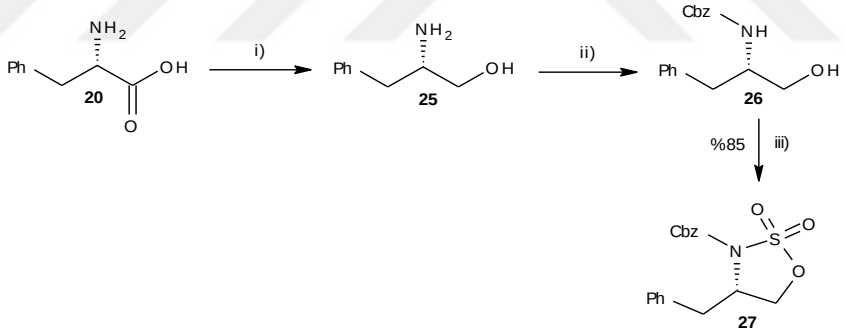


3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

3.1. Siklik Sülfamidatların Sentezi

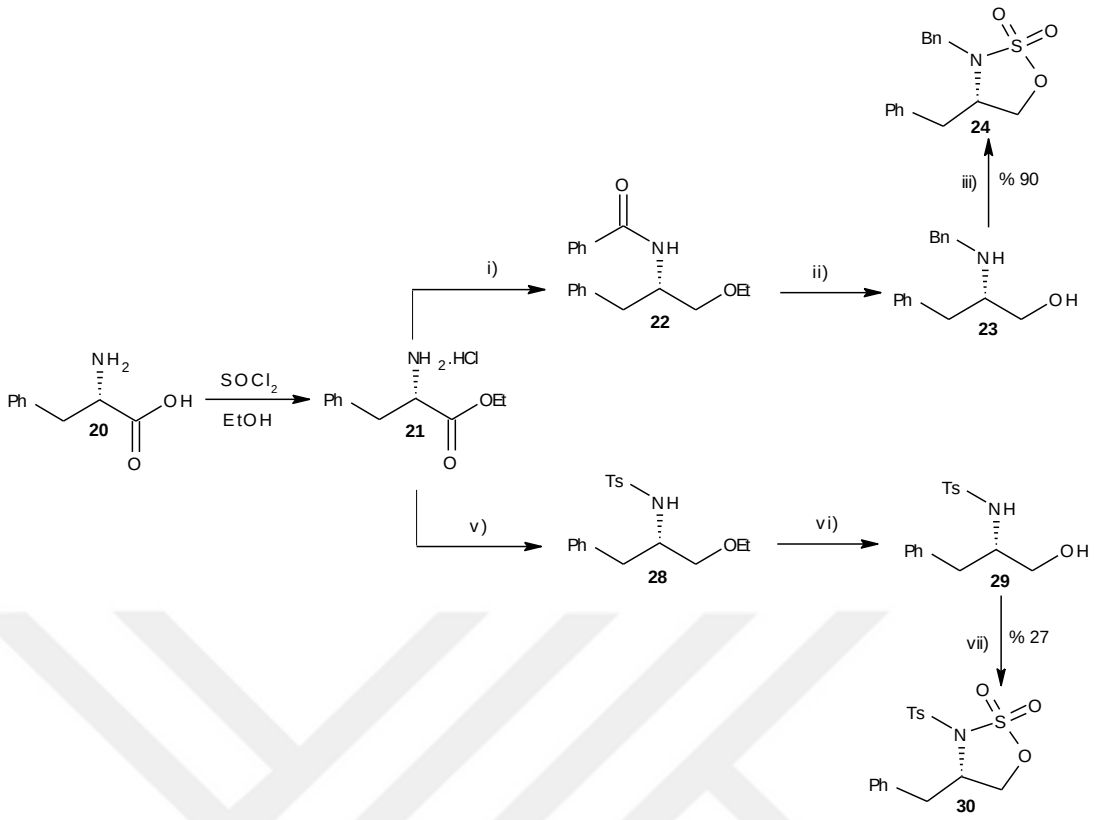
Tez kapsamında kullanılacak amino alkinlerin sentez çalışmaları için öncelikle CBz, Bn, Ts ve Boc koruma grubuna sahip fenil alaninol türevi 1,2 siklik sülfamidatlar sentezlendi. Bu sülfamidatlar (**24**), (**27**), (**30**) ve (**32**) daha önce literatürde sentezlenmiştir ve yapısal özellikleri bilinmektedir [69, 70].

1,2-Siklik sülfamidatların (**24**, **27**) sentezlerinde genellikle herhangi bir problem ile karşılaşılmamıştır ve yüksek verimle sentezlenmiştir. CBz koruyucu gurubunu içeren sülfamidatın oluşumunda, ilk basamakta fenilalaninin **20** geri soğutma şartlarında $LiAlH_4$ reaktifi ile karboksilik asit grubunun indirgenmesinden fenil alaninol **25** bileşiği elde edildi. Amino grubunun Cbz türevi şeklinde korunması CBz-Cl reaktifiyle etkileştirilmesiyle sağlandı. CBz aminoalkolden **26** standart iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonu kullanarak hedeflenen *N*-CBz fenilalanin türevi sülfamidat **27** litaratür verimleri oranında sentezlendi.



Şema 69. Şartlar ve Reaktifler: i) $LiAlH_4$,THF, geri soğutma, **ii)** CBz-Cl, $NaHCO_3$, THF/H_2O, **iii)** $SOCl_2$, CH_3CN, piridin,-40 ^oC/Ru-$NaIO_4$, H_2O:MeCN

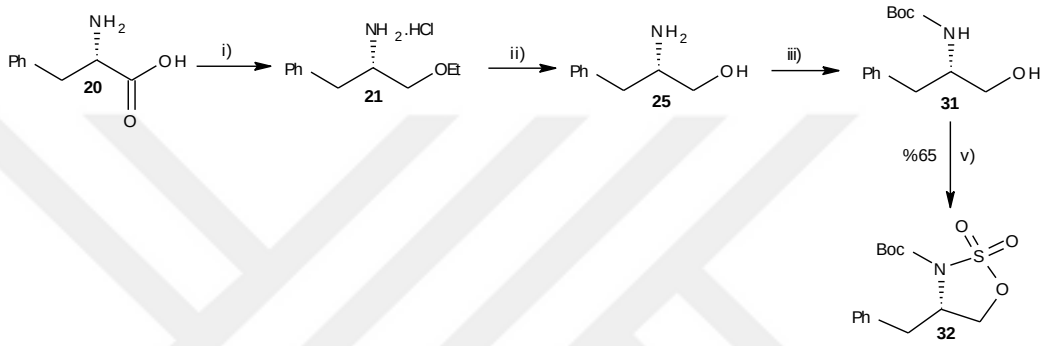
Bn (**24)** ve Ts (**30)** koruma grublu sülfamidatlar benzer bir şekilde öncelikle esterleşme, koruyucu gurup ilavesi (benzoilleme veya tosilleme), indirgeme ve iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonları kullanılarak sentezlendi. Tosil koruma grubuna sahip fenilalaninolün iki basamaklı sülfamidat oluşum reaksiyonları daha düşük reaksiyon sıcaklığında -78 °C de gerçekleştirildi. Bn koruma gruplu sülfamidat (**24)** literatür prosedürelerine uygun olarak etkili bir sentezlenmiştir.



Şema 70. Şartlar ve Reaktifler: i) PhCOCl, NEt_3, DCM **ii)** $LiAlH_4$, THF, geri soğutma **iii)** $SOCl_2$, CH_3CN, imidazol, NEt_3, 0 ^oC/ Ru-$NaIO_4$, H_2O: CH_3CN **v)** TsCl, Dimap, NEt_3, DCM **vi)** $LiAlH_4$, THF, geri soğutma **vii)** $SOCl_2$, THF, piridin,-78 ^oC,/ Ru-$NaIO_4$, H_2O:CH_3CN

Ts koruma gurubuna sahip siklik sülfamidatın (**30**) literatür çalışmasında yükseltgeme reaksiyonunda uzun reaksiyon sürelerinde bozunmaların meydana geldiği ve reaksiyon sonunda düşük verimle sülfamidat sentezi raporlanmıştı [69]. Bu veriler ışığında çalışmamızda araştırılan reaksiyon şartlarında sülfimit ürününün sülfamidat yükseltgeme reaksiyonu daha düşük reaksiyon sıcaklığında ve 5-10 dakikalık karıştırma süresinde gerçekleştirildi. Ancak sülfamidat ürününün bozunmasının önüne geçilemedi ve düşük verimle (%27) Ts koruma gurubuna sahip sülfamidat **30** sentezlendi. Sonuç olarak araştırılan asetilenik nükleofilik substütisyon reaksiyonları için yeterli miktarda Ts koruma gurubuna sahip sülfamidat sentez çalışmalarında üretilebilmiştir.

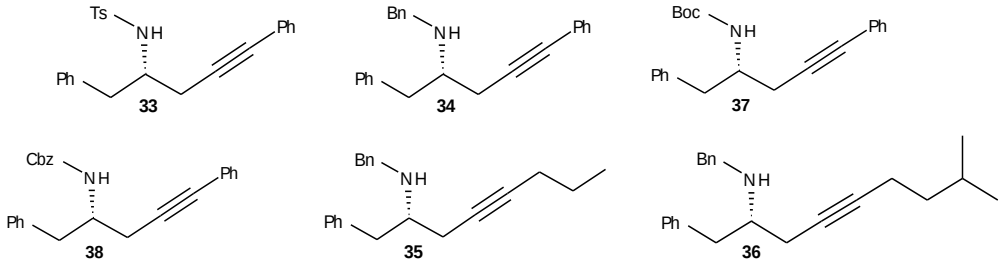
Boc koruyucu gurup içeren sülfamidatların oluşumunda Bn (**24)** ve Ts (**30)** koruma gruplu sülfamidatların sentez yöntemlerine benzer şekilde ilk basamakta fenilalanin **20** fenilalaninin hidroklorür tuzuna **21** dönüştürüldü ve indirgeme işlemi sonrasında koruma grubu eklendi. Boc grubuna sahip fenilalaninolün halkalaması -40 °C de $SOCl_2$ reaktifiyle-kontrollü bir şekilde piridin eklenmesini içeren sülfimit oluşumunun devamında Ru-$NaIO_4$ bazlı yükseltgeme şartlarını gerçekleştirildi. Şartların optimizasyonu sağlandıktan sonra sülfamidat **32** % 65 verimle sentezlenmiştir.

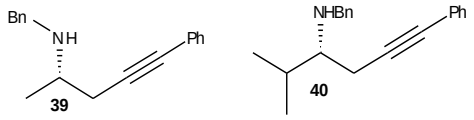


Şema 71. Şartlar ve Reaktifler: i) $SOCl_2$, EtOH **ii)** $LiAlH_4$, DCM, geri soğutma **iii)** **(**$(Boc)_2O$, THF:H_2O **v)** $SOCl_2$, CH_3CN, piridin, -40 ^oC/Ru-$NaIO_4$, H_2O:CH_3CN.

3.2. Asetilenik Nükleofilik Sübstitüsyon Çalışmaları

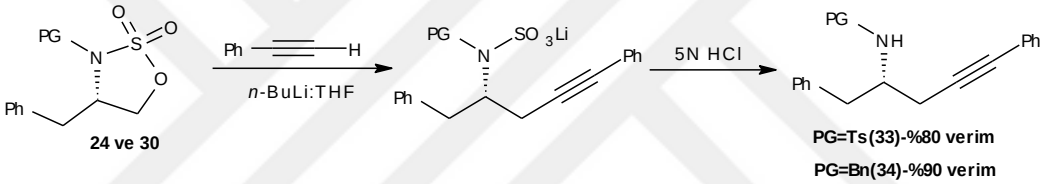
Çalışmalarımızda **8** aminoalkin bileşiği kullanılmıştır. Bu aminoalkin bileşikleri; (*S*)-*N*-(1,5-difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamit(**33**), (*S*)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin(**34**), (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin(**35**), (*S*)-*N*-benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin(**36**), (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (**37**), (*S*)-*N*-(benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin(**38**)' dir.





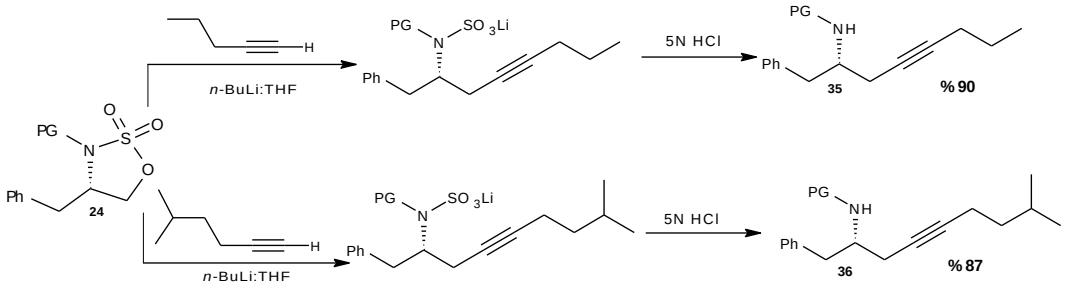
Bunlardan **33**, **34**, **35, 36,** labortuvarımızda daha önceki sentez çalışmalarında geliştirilen yöntemleri kullanılarak sentezlenmiştir. Aminoalkinler **37** ve **38** ise literatürde geliştirilen sentez yöntemlerine uygun olarak sentezlenmiştir.

Fenil asetilenin, fenilalaninol sülfamidat (**24** ve **30**) ile reaksiyonundan *N*-sülfamat ara ürünü oluşturuldu. Bu ara ürünün 5N HCl ile hidrolizinden önceki çalışmalara paralel olarak kiral aminoalkin bileşikleri yüksek verimlerde sentezlendi. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra Ts-aminoalkin (**33**) % 80 verim, Bn-aminoalkin bileşiği (**34**) % 90 verim ile sentezlendi.



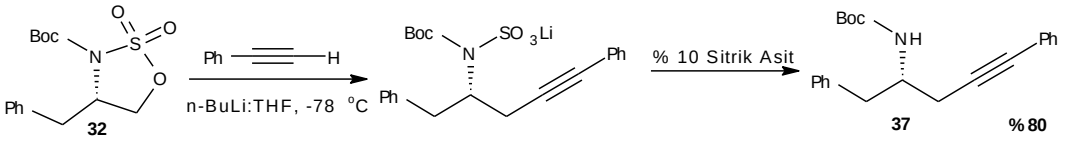
Şema 72

Benzil koruma guruplu fenil alaninol sülfamidatın (**24**), *n*-propil asetilen ile sübstitüsyon reaksiyonundan (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (**35**) % 90 verimle ve izopentilasetilen ile sübstitüsyon reaksiyonundan (*S*)-*N*-benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin (**36**) % 87 verimle sentezlenmiştir.



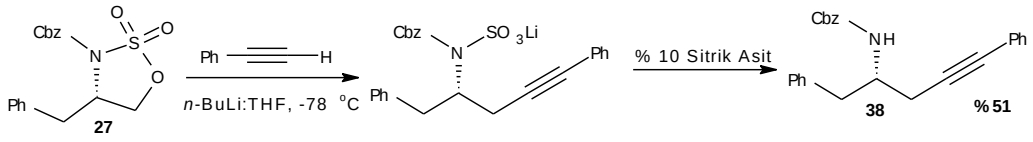
Şema 73

Bu çalışma için sentezlenen Boc koruyucu gurup içeren sülfamidatın (**32**) fenil asetilen ile alkilleme çalışmaları inert atmosferde -40 °C gerçekleştirilmiştir. *N*-sülfamat ara ürünü oluşturuldu. Oluşturulan *N*-sülfamat ara ürünü reaksiyon karışımına 1,6 mL %10 luk sitrik asit eklenip gece boyu karıştırılarak hidrolizlendi. Kromatografik saflaştırma işlemlerinden sonra Boc-aminoalkin (**37**) % 70 verim ile elde edildi. Reaksiyon şartlarının optimizasyonu için -78 °C reaksiyon tekrarlanmıştır. Bu durumda *N*-Boc aminoalkin bileşiği % 80 verimle elde edilmiştir.



Şema 74

Daha önce laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda CBz koruyucu grubuna sahip sülfamidatın (**27)** asetilenik sübstitüsyon tepkimesi araştırılmıştır. Söz konusu asetilenik sübstitüsyon reaksiyonundan hedeflenen aminoalkinin (**38)** sentez reaksiyonu çeşitli değişken parametreler kullanılarak incelenmiştir. Reaksiyonun TLC incelenmesinden başlangıç sülfamidatın tükendiğini göstermesine rağmen, asidik hidrolizden sonra reaksiyon ortamından herhangi bir izole edilebilecek ürün elde edilememiştir [70]. Dolayısıyla çalışmamızda asidik hidroliz aşamasında güçlü asit kullanımı nedeni ile ürünün parçalanabileceği öngörüsü ile Boc-aminoalkin sentezinde kullandığımız % 10 sitrik asit ile hidroliz aşaması gerçekleştirildiğinde % 51 verimle *N*-CBz aminoalkin ürünü **38** sentezlenebilmiştir.



Şema 75

3.3. Aminoalkinlerin Metal Katalizli Halkalama Reaksiyonları

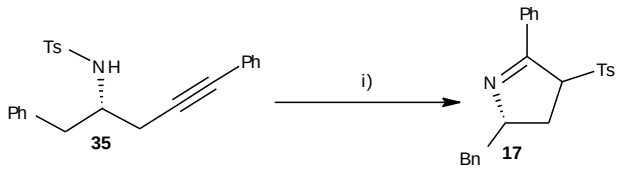
Çalışmada sentezlenen azot atomu için koruyucu gruplu (PG=Bn, Boc, Cbz, Ts) *N*-amino alkinlerin altın, demir ve gümüş katalizli, halkama reaksiyonları araştırılmıştır.

3.3.1. Aminoalkinlerin Altın Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından *N*-Bn, Ts, Cbz, Boc aminoalkin bileşiklerinin sentezlenmesi sonrasında intramoleküler hidromaninasyon reaksiyonları ile substitüe pirolidin bileşiklerine sentez yönteminin geliştirilmesi aşamasına geçildi. Homejen altın(I) katalizör sistemi olarak altın(I) kompleksi (trifenil)PAuCl/$AgSbF_6$ kullanıldı.

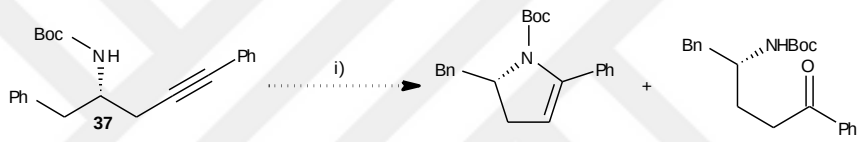
Başlangıçta Ts, Bz ve Boc koruyucu gurubu içeren fenil alanin türevi *N*-aminoalkin bileşikleri (**35**, **34**, **37**), laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmalarda belirlenen reaksiyon şartarında (**A yöntemi**) araştırılmıştır.

Bu çalışmalardan Ts koruyucu gurubu içeren fenil alanin türevi *N*-aminoalkin **35** bileşiklerinin kullanıldığı durumda önceki yapılan çalışmalara paralel sonuçlar elde edilmiştir. Reaksiyon karışımının kromatografik saflaştırmasından % 85 verimde saf bir siklik imin türevi ürün **17** elde edildi. İzole edilen ürününün ^{13}C ve ^{1}H NMR sonuçları siklik imin türü yapıyı göstermektedir.



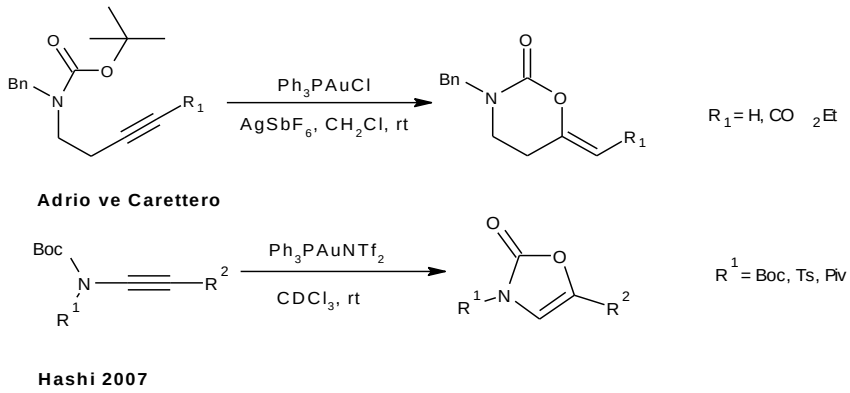
Şema 76. Şartlar ve Reaktifler: A Yöntemi; i) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, dioksan, 90 °C, 20 sa., argon atm.

Sübstrat olarak *N*-Boc aminoalkin **37** bileşiğinin kullanıldığı (**A yöntemi**) çalışmada halkama raeksiyonu belirgin şekilde sübstrat dönüşümü göstermiştir. Reaksiyon karışımının TLC ile takip edilmesi 2 reaksiyon ürün oluşumunu işaret etmiştir. Ancak söz konusu reaksiyon ürünlerinin ^{13}C ve ^{1}H NMR spektroskopik karakterizasyon sonuçları hedeflenen reaksiyon ürünlerinin yapısını sağlayacak sonuçlar üretmemiştir. Bu şartlar altında sentezlenen ürününlerin ayrılamayan bir karışım olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda karbonil bölgesinde gözlenen pik ürün karışımda karbonil bileşiği varlığının olabileceğini ve keton bileşiği ve/veya türevi bileşiklere işaret etmektedir. Sonuç olarak *N*-Boc aminoalkin **37** bileşiğinin bu reaksiyon şartlarında altın katalizörlü halkalama reaksiyonu çalışmalarından arzu edilen halkalı pirolidin türevi bileşiği elde edilememiştir.



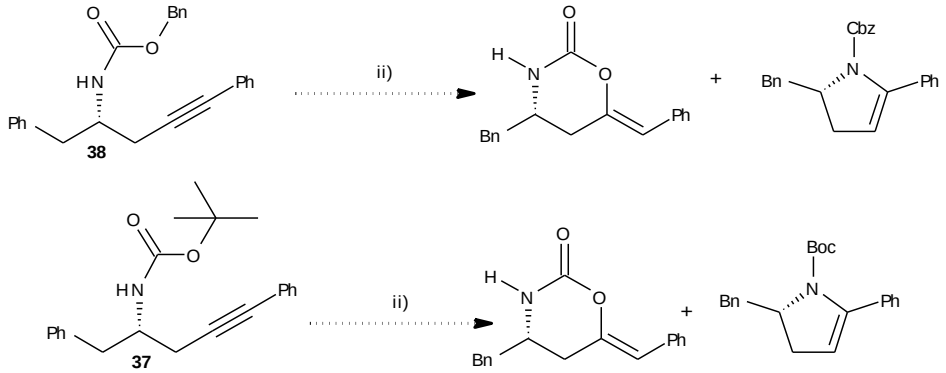
Şema 77 Şartlar ve Reaktifler: A Yöntemi; i) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, dioksan, 90 °C, 20 sa., argon atm.

Hashi ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada Au (III) katalizörü kullanılarak terminal alkin içeren propargil amitlerden 5-ekzo dig halkalama stratejisi ile furan bileşiklerinin sentezlenlenebileceği gösterilmiştir [41]. Hashi ve gurubu tarafından yapılan başka bir çalışmada Au (I) katalizörü kullanılarak Boc koruyucu gurup içeren *N*-alkinil karbamatlardan 5-endo dig halkalama stratejisi ile okzalidinon bileşiklerinin sentezleri bildirilmiştir [62]. Bu çalışmalarda halkalama reaksiyonunun karbamat oksijeni üzerinden gerçekleştiği bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir. Adrio ve Carettero tarafından yapılan başka bir çalışmada iç alkin içeren propargilik *tert*-butil karbamatlardan 5-exo dig ve homopropargilik *tert*-butil karbamatlardan belirlenen reaksiyon şartlarında karbonil oksijeni üzerinden 6-exo dig halka kapama modu ile okzalidinon bileşiklerini sentezlendiği raporlanmıştır [60] (**Şema 78**).



Şema 78. Karbamatların Au (I) katalizli Halkalama Reaksiyonu

Mevcut literatür örneklerinden yola çıkarak çalışmamızda kullanılan yapısında karbonil gurubu içeren *N*-Boc aminoalkin ve *N*-Cbz aminoalkinlerin Au(I) katalizörleri kullanılarak gerçekleşen halkalama reaksiyonlarında muhtemel ürünlerin pirolidine ve muhtemel yan ürün ketona ek olarak karbamat karbonil oksijeni üzerinden halkalaşma reaksiyonunun gerçekleşebileceğini ve okzalidinon türevi bileşikleri oluşturabileceğini işaret etmektedir. Dolayısıyla bu iki sübstrata Adrio ve ark. çalışmalarında kullandıkları reaksiyon şartlarıda **(B yöntemi)** uygulanmıştır. Reaksiyon ortamının TLC ile incelenmesinden başlangıç sülfamidatın azalması ve yeni 2 ürün oluşumu gözlenmesine rağmen, kromatografik saflaştırma çalışmalarından her iki sübstrat reaksiyonlarından karaterize edilebilecek reaksiyon ürünleri izole edilememiştir.



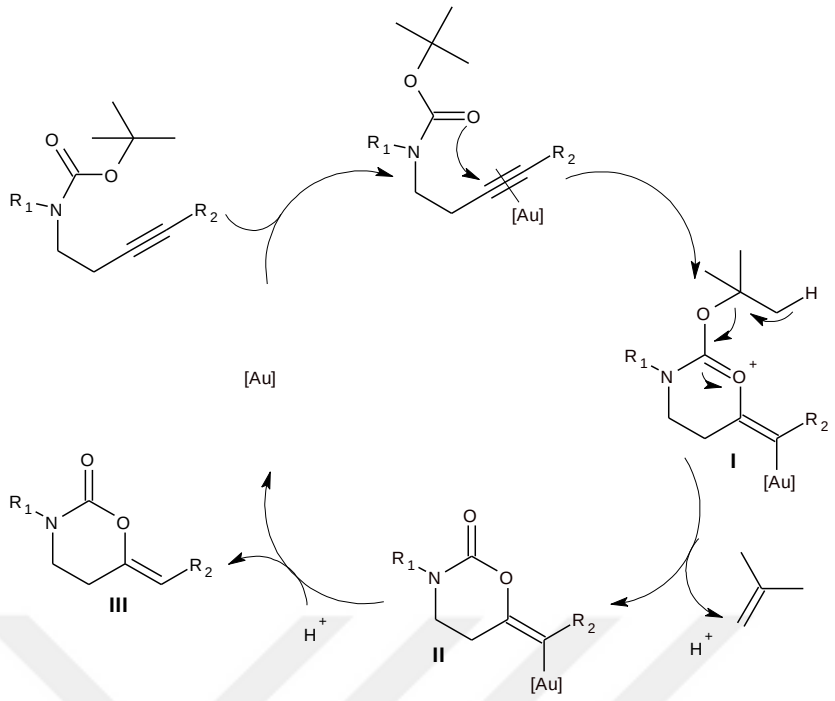
Şema 79. Şartlar ve Reaktifler: B Yöntemi; ii) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, DCM, argon atm 4 sa.

Ayrıca sübstrat olarak *N*-Boc aminoalkin **37** bileşiğinin kullanıldığı reaksiyon koşulları; katalizör miktarı % 10 olarak artırılarak, çözücü olarak dioksan ve THF kullanılarak, ön hazırlık aşamasında ortama CaH_2 eklenerek, reaksiyon süresi 36 saat olarak, ortama 15 ppm Et_3N eklenerek, ortama 90 ppm EtOH eklenerek sırasıyla tepkime ortamlarında araştırılmıştır.

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda ortama CaH_2 eklenmesi reaksiyonda başlangıç madde miktarını azalttığı ve ürün oluşumu artırdığı, reaksiyon ortamına EtOH, Et_3N eklenmesinin ve reaksiyon süresi uzatılmasında ürün oluşumu azaltığı, katalizör miktarının % 10 artışının başlangıç sübstratının tamamen tükettiği gözlenmiştir. Ancak reaksiyon ortamının dikkatlice TLC ile takip edilmesinden başlangıç maddesi *N*-Boc aminoalkin tükendiğini göstermesine rağmen, work-up ve kromatografik izolasyon çalışmaları sonrasında reaksiyon ortamından herhangi bir karakterize edilebilecek bir ürün elde edilememiştir. İncelenen değişkenler ürün izolasyonu konusunda bir iyileştirme sağlamamıştır.

Literatür çalışmaları dikkatlice incelendiğinde Hashi ve ark. raporladığı çalışmada Au (I) katalizörü olarak $[Ph_3PAu]NTf_2$, Adrio ve Carettero tarafından yapılan çalışmada $Au(PPh_3)SbF_6$ katalizörü kullanılmıştır. Halka kapama reaksiyonlarında sübstrat olarak ise terminal alkin içeren *N*-Boc propargilaminler ve iç alkin içeren Boc koruma gurublu *N*-propargilaminlerin kullanımında başarılı sonuçlar elde edilmiştir [62, 60].

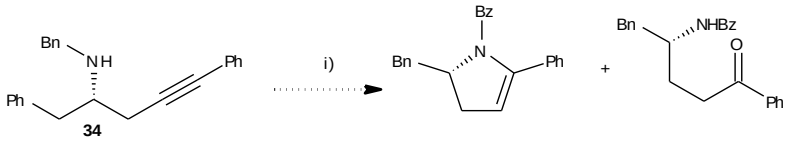
Hashi ve ark. raporladığı çalışmada bu reaksiyonun üç basamaklı bir reaksiyon mekanizması üzerinden ilerlediği yönünde bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yaklaşımda ilk olarak, Au (I) katalizörü kullanılarak aktive olmuş üçlü bağa karbamat karbonil gurubu oksijen atomunun nükleofilik saldırısı sonucu vinil-altın ara ürün (I) oluşturulmaktadır. Bu ara ürün *tert*-butil gurubunun elimasyon reaksiyonu kapsayarak parçalanması ve yapıdan bir H ve izobütenin ayrılması sonucu okzalidinone-Au kompleksine (II) dönüşmektedir. Son basamakta vinil-altın ara ürünün protanasyon sonrasında okzalidinon oluşumu (III) ile katalitik döngü tamamlayacak şekilde bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir [62].



Şema 80 Katyonik Au Katalizli Okzalidinon Sentezi Önerilen Reaksiyon Mekanizması

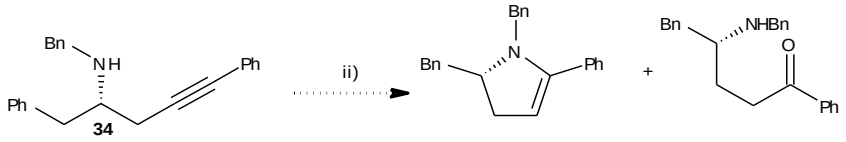
Sübstrat olarak *N*-Boc aminoalkin **37** ve *N*-Cbz aminoalkin bileşiğinin **38** Au (I) katalizörü ile azot ve/veya oksijen üzerinden halka kapama reaksiyonu ile pirolidin ve oksazaol bileşiklerinin sentezine yönelik çalışmalar araştırılan şartlarda başarısız olmuştur. Reaksiyon ortamının TLC ile incelenmesinden başlangıç aminalkin bileşiğinin tükendiğini göstermesine rağmen work up ve kromotografik saflaştırma sonrasında karakterize edilebilecek bir reaksiyon ürünü elde edilememiştir. Reaksiyon karışımında bulunan maddelerin kararsız olduğu tahmin edilmektedir. Reaksiyon sırasında oluşan ürünlerin work up ve kromotografik saflaştırma işlemleri esnasında bozunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Sübstrat olarak fenil alanin türevi *N*-Bn aminoalkin bileşiğinin **34** kullanıldığı (**A yöntemi**) reaksiyon şartlarında izole edilebilecek herhangi bir ürün elde edilememiştir.



Şema 81. Şartlar ve Reaktifler: A Yöntemi; i) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, dioksan, 90 °C, 20 sa., argon atm.

N-Bn aminoalkin bileşiği **34**, hedeflenen ürün oluşumu çalışmalarında katkı sağlayabilmesi amacıyla sübstrat olarak yapısında karbamat gurubu bulunan aminoalkinlerin incelendiği reaksiyon şartları (**B yöntemi)** ve belirlenen değişken reaksiyon şartları (reaksiyon sıcaklığı, çözücü değişimi, katkı maddesi eklenmesi, katalizör miktarı değişimi) altında araştırılmıştır. Yapılan TLC kontrollü çalışmalarda farklı 2 ürün dönüşümünü gösteren spotlar görülmesine rağmen reaksiyon karışımından bir reaksiyon ürününün izolasyonu aşamalarında karakterize edilebilecek bir bileşik izole edilememiştir. Reaksiyon şartlarında yapılan değişikler hedeflenen ürün oluşumu yönünde bir başarı sağlamamıştır. Ancak katalizör miktarı artışının ve reaksiyon sıcaklığı artışının reaksiyonda başlangıç madde miktarını azalttığı ve ürün oluşumu artırdığı gözlenmiştir.

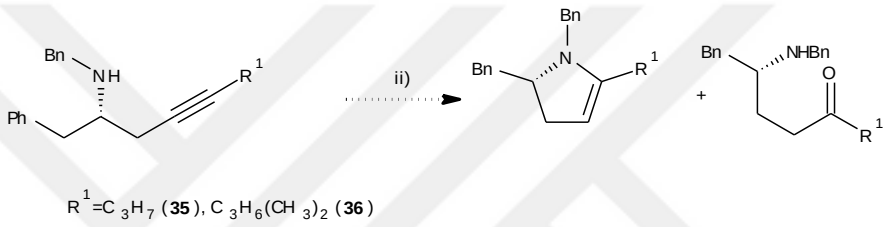


Şema 82. Şartlar ve Reaktifler: ii) %5 mmol kat. Ph_3PAuCl, % 5 mmol kat $AgSbF_6$, DCM, rt, 4 sa., argon atm.

Alexander Zhdanko ve Martin E. Maier çalışmalarında belirtilen şartlarda Au katalizörü *in situ* olarak kullanılması yerine altın katalizörü önceden aşağıdaki denkleme göre ayrı bir şekilde hazırlanarak kullanılmıştır [52].

$$Me_3PAuCl + AgSbF_6 + MeCN \longrightarrow Me_3PAuNCMe^{+}\ SbF_6^{-} + AgCl$$

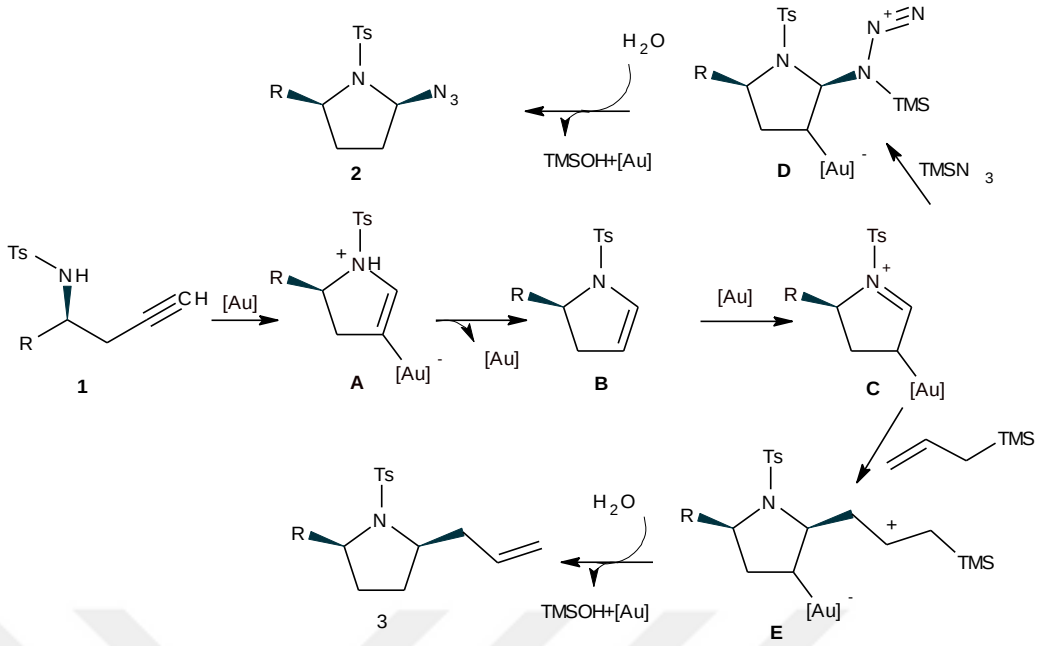
N-Bn aminoalkin bileşiği **34** referans makaleye uygun olarak katalizörün önceden hazırlanmasının bir katkı sağlaması açısından bu çalışmada araştırılan **B** yöntemi reaksiyon şartlarında katalizör önceden hazırlanarak da kullanılmıştır. Ancak bu denemeler izole edilebilecek bir reaksiyon ürünü elde edilmesi yönünde bir katkı sağlamamıştır. Sübstrat olarak yapısında (R^1) düz zincir alkin kullanımının ürün eldesi konusunda elektronik ve/veya sterik etkilerinin incelenmesi amacı yönelik sübstrat olarak (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **35**, **(***S*)-*N*-benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin **36** kullanılmıştır. TLC kontrollü bu çalışmalarda sübstrat dönüşümü gerçekleşmiş ancak izole edilebilecek bir ürün eldesi konusunda bir etki sağlamamıştır.



Şema 83

Araştırma çalışmalarımızın deneysel çalışma bölümü tamamlandığı süreçte Fuwa ve ark. [75] "***Stereoselective Tandem Synthesis of Pyrrolidine Derivatives under Gold Catalysis: An Asymmetric Synthesis of (−)-Lepadiformine A***" adlı çalışması 2022 yılında yayınlanmıştır. Ye ve gurubunun 2019 yılında raporladığı çalışmasından yararlanan Fuwa bu çalışmadaki reaksiyon şartlarına paralel şekilde bir dış nükleofil kullanmıştır. Çalışılan reaksiyon şartları verim ve tekrarlanabilirlik yönünden optimizasyonu sağlanarak daha ileri bir aşamaya taşınmıştır. Ayrıca şansız bir şekilde çalışmamızın deneysel çalışma bölümü süresinde incelenen literatür çalışmalarında 2019 yılındaki Ye ve gurubunun çalışmaları fark edilememiştir.

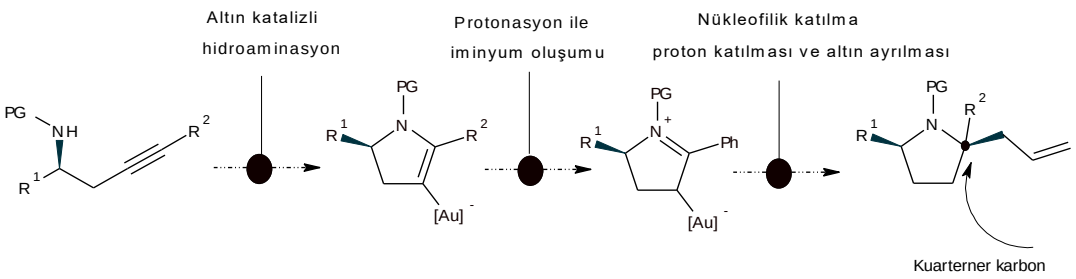
Ye ve gurubu ağırlıklı olarak uç alkin içeren homopropargil sülfonamidlerden altın (I) katalizi reaksiyonlarını incelemiş ve 2019 yılı çalışmasında aynı tip sübstratların altın katalizli dış nükleofil olarak alliltrimetilsilan ve $TMSN_3$ katılımı ile 2,5 disübstitüe pirolidin bileşiklerini sentez çalışmalarını yayınlamıştır [65] **(Şema 84).**



Şema 84

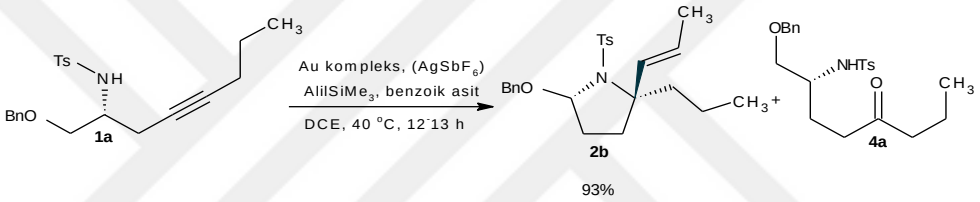
Bu çalışmasında homopropargil sülfonamitler **1**'in altın katalizli molekül içi hidroaminasyonu ile 5-endo-dig halka kapama yaparak dihidropirol ara maddeleri **B**' ye dönüştüğü, daha sonra altın tarafından desteklenen iminyum ara ürünleri **C**' ne dönüştüğü ve son olarak azidosilan ve allilsilanın iminyum ara ürünlerine nükleofilik saldırısıyla hedeflenen pirolidin türevi **2** ve **3** ürünlerinin sentezlenmesini sağladığı gösterilmiştir.

Ye ve gurubunun çalışmasından yararlanan Fuwa ve ark. 2022 tarihli çalışmasında ve sübstrat olarak iç alkin içeren homopropargil sülfonamitleri kullanmış ve proton eklenmesi ve altın eliminasyon aşaması için gerekli bir proton kaynağı içermediğini ve tekrarlanabilirlik eksikliği olduğunu, bu nedenle proton kaynağı olarak benzoik asit eklenmesi ile ürünün daha yüksek saflıkta ve verimde elde edilebildiğini göstermiştir. Son basamakta bir dış nükleofil olarak alliltrimetilsilanın nükleofilik katılması ile molekül yapısından altın çıkışı ve protonun katılımı gerçekleşmiş ve molekül ara iminyum iyon yapısından yüksüz izole edilebilen kararlı bir yapıya dönüşmüştür **(Şema 85)** [75].



Şema 85

Aynı çalışmanın deneysel bölümünde **1a** belirtilen reaksiyon şartlarında % 93 verimle **2b'** nin eldesi sağlarken aynı reaksiyon şartlarında çözücü olarak polar olmayan DCE yerine CH_3CN kullanıldığında, reaksiyon ana ürünü olarak %70 verimle oluşan amino keton bileşiği **4a** oluşumunu rapor etmiştir.

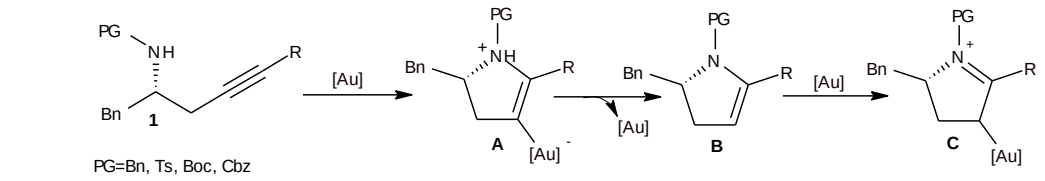


Şema 86

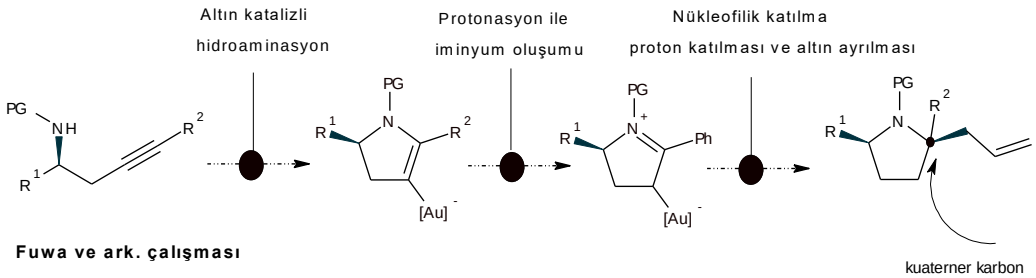
Fuwa 2023 yılında yayınladığı altın katalizli 2,5-disübstitüe pirolidin sentezlerini içeren çalışmasında nükleofilik katılma için allil trimetilsilan yerine Et_3SiH kullanarak pirolidin sentezlerini gerçekleştirmiştir [76].

Yeni yayınlanan literatür çalışmaları ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlar doğrultusunda tez kapsamında incelenen reaksiyonlar değerlendirildiğinde; Au katalizörü kullanılarak aminalkinlerin hidroaminasyon reaksiyonlarında altın-iminyum tuzu **A**, dihidropirol ara ürünleri **B**, altın-iminyum iyonu **C** ara basamakta oluşabilecek muhtemel yapılardır (**Şema 85**). Araştırılan reaksiyon şartlarında aminoalkin bileşiklerinin reaksiyon ortamında tükenmesi, molekül içi hidroaminasyon ve iminyum iyonu oluşumu basamaklarının gerçekleştiğini ve ara basamak ürünlerinin oluştuğunu işaret etmektedir. Ara ürün **A** ve/veya **C** iminyum iyonlarını reaksiyon karışımından work up ve kromatografik saflaştırma aşamalarında kararlı kalabilecek reaksiyon ürününe dönüştürlemediği

düşünülmektedir. Bu ara ürünün veya ürünlerin yapıları altın kordineli, reaktif iminyum pirolidin türevi yapılar olması sebebiyle work up ve kromatografik saflaştırma aşamalarında kararsızlık oluşturup bozunmaya sebep olduğu ve hedeflenen pirolidin türevi halkalı bileşiklerin izolasyonuna izin vermediği düşünülmektedir. Ye ve Fuwa çalışmalarında benzer altın kordineli, reaktif iminyum pirolidin türevi yapılar olması rağmen, söz konusu iminyum yapılarını dış nükleofil kullanımı ile yakalanarak izole edilebilecek kararlı 2,5-disübstitüe pirolidin türevi reaksiyon ürünlerinin elde edilmesine izin verebilmektedir. Çünkü toplam reaksiyonun sonunda elde edilen pirolidin ürünlerinin yapısında π bağı bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise sentezlenmesi hedeflenen pirolidin türevi bileşiklerin yapısında π bağı bulunmaktadır, ve reaksiyon ortamındaki altın türevlerine koordine olarak reaktif hale getirip work up ve saflaştırma aşamalarında kararlı kalabilecek piroldin türevi ürünlerin elde edilmesine izin vermediği düşünülmektedir. Dolayısıyla tez kapsamında yapılan aminoalkinlerin altın katalizli halkama çalışmalarından hedeflenen pirolidin türevi halkalı bileşiklerin sentezini mümkün olamamıştır. Ye ve Fuwa' nın çalışmalarında olduğu gibi bir dış nükleofik yapı kullanımı söz konusu olması durumunda, bizim çalışmamızda aminoalkinlerin altın katalizli halkalama reaksiyonları muhtemelen başarılı bir halkama sterejisi oluşturarak 2,5-disübstitüe piroldinlerin sentezlerine yönelik bir yöntem oluşturabilirdi. Ancak deneysel çalışmalarımızın sonlarına doğru bu literatür çalışmaları yayınlandığı için, deneysel tez çalışmaları süresinde söz konusu literatür çalışmalarından fikirsel olarak faydalanılamamıştır.



Tez çalışması



Fuwa ve ark. çalışması

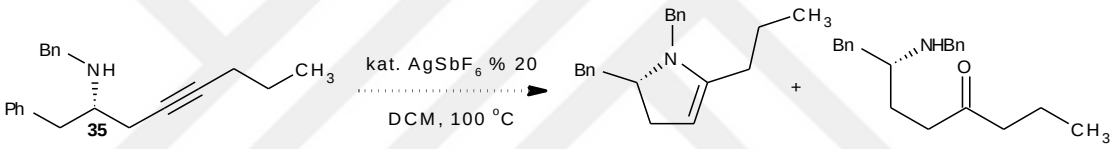
Şema 87

3.3.2. Aminoalkinlerin Diğer Metal Katalizli Halkalama Reaksiyon Çalışmaları

3.3.2.1. Aminoalkinlerin Gümüş Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Çalışmamızda ilk basamakta mikrodalga etkisi olmadan gümüş katalizörü ile aminoalkin bileşiğinin hidroaminasyon reaksiyonu araştırılıp, ikinci basamakta aynı reaksiyon şartları altında mikrodalga etkisinin reaksiyon verimi üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Sübstrat olarak (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin **35** hegzaflor antimonat katalizörü ile mikro dalga etkisi olmadan halkama reaksiyonu araştırılmıştır. Bu gümüş katalizörlü halkalama çalışmasında 24 saat sonrasında izole edilebilen bir ürün elde edilemedi.

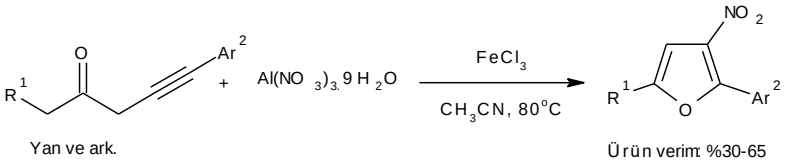


Şema 88

Aminoalkilin **35** gümüş katalizli halkalama reaksiyonu şartları birinci basamaktaki şartlar uygulanarak yapıldığında TLC sonucuna göre başlangıç maddesi aminoalkin, reaksiyon şartlarından etkilenmeden kalmıştır. İlk basamakta hedeflenen ürünün elde edilememesi nedeniyle ikinci basamak mikrodalga etkisinin araştırılması aşamasına geçilmemiştir.

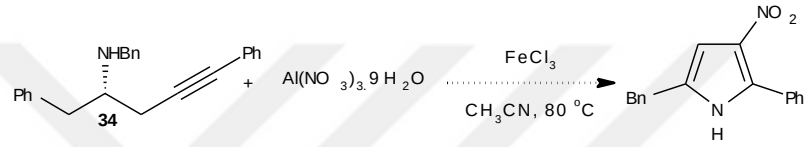
3.3.3.2 Aminoalkinlerin Demir Katalizli Halkalama Reaksiyonları

Yan ve Wang 2013 yılında yaptıkları çalışmada hidroksi alkinlerin Fe-katalizli halkalama reaksiyonu ile nitrofuran bileşiklerinin sentezini yayınlamıştır [67]. Bu çalışmadan esinlenerek çalışmamızda sentezlenen aminoalkinlerin Fe-katalizli halkalama reaksiyonu ile nitropirollerin sentezlerine yönelik yeni bir yöntem geliştirilebileceği öngörülmüştür.



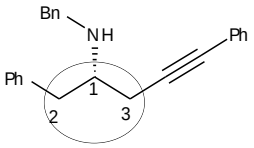
Şema 89

Çalışmamızda öncelikle araştırılan reaksiyon şartlarında sübstrat olarak fenil alanin türevi *N*-Bn aminoalkin (**34**) bileşiği kullanıldı. TLC kontrollü deneyde 12 saat sonrasında % 65 verimle bir reaksiyon ürünü elde edilmiştir.



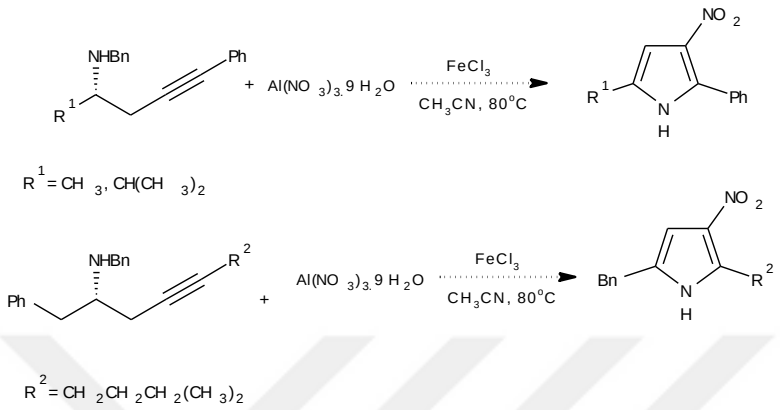
Şema 90

İzole edilen ürünün ^{1}H NMR spektroskopik analiz sonuçları incelendiğinde bileşiğin nitropirolidin türevi halka yapıda bileşik olmadığı ve başlangıç maddesi bileşiğinin yapısında olduğu ancak yapıdaki 1, 2, 3 numaralı karbon atomu üzerindeki protonlarının kimyasal kayma değerleri değiştiği görülmüştür. Elde edilen ürünün kütle spektroskopisi incelemesinde bileşiğin kararsız olmasından dolayı molekük ağırlığı tespit edilemedi. Mevcut spektroskopik analizler ürünün tam olarak yapısal karakterizasyonunu sağlayacak net bir sonuç üretmedi. Fakat elde edilen ürünün hedeflenen nitropirolidin yada pirol türevi halkalı yapıda bir bileşik olmadığı spektroskopik sonuçlardan açık olarak görüldüğünden elde edilen bileşiğin tam olarak spektroskopik karakterizasyonunu yapılmadı.



34

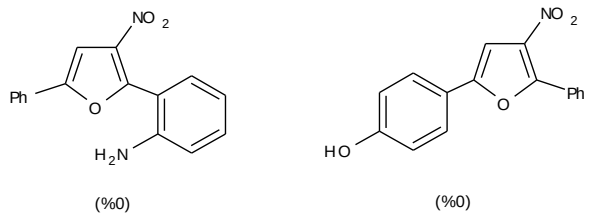
Reaksiyon mekanizması üzerinde sübstitüent etkisinin araştırılması için (*S*)-*N*-benzil-8-metil-1-fenil-4-in-2-nonilamin (**36**), (*S*)-*N*-benzil-5-fenil-4-in-2 pentilamin (**39**), (*R*)-*N*-benzil-2-metil-6-fenil-5-in-4-hekzilamin (**40**) bileşikleri araştırılan reaksiyon şartlarında sübstrat olarak kullanılmıştır.



Şema 91

TLC kontrollerinde araştırılan reaksiyon şartlarında üç sübstratın reaksiyon ürünü olarak bir ürün (%76- 86 verim aralığında) sentezlendi. Ancak izole edilen maddelerin karekterizasyon çalışmalarından ilk çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Literatür çalışmasında reaksiyon koşullarının optimizasyonu için çeşitli parametreler altında halkalama reaksiyon araştırılmıştır. Elektron veren Me, diMe ve OMe gruplarıyla çeşitli homoproparjilik alkollerle tutarlı olduğu ve % 35-65 verimle ürün eldesi sağladığı ancak benzen halkasında -NH_2 ve -OH grubu bulunan substratlar bu reaksiyon sistemine uymadığı ve hedeflenen halkalı ürünler elde edilemediği bildirilmiştir.



Yan ve ark.

Şema 92

Literatür çalışmasında benzen halkasında -NH_2 ve -OH grubu bulunan substratlar istenen ürünün elde edilememesi sonucu, bizim çalışmamızdaki azot üzerinden pirollere halkama starjesindeki başarısızlığı destekler niteliktedir. Araştırılan reaksiyon şartlarında, elde edilen spektroskopik sonuçlar amino alkinlerin Fe katalizli halkalama reaksiyonlarından nitro pirol türevi halkalı bileşikler sentezi noktasında, hedeflenen halkama strajesini desteklemediği için bu noktadaki çalışmalar daha ileri aşamaya taşınmamıştır ve bu nedenle elde edilen reaksiyon ürünün kapsamlı karakterizasyonu yapılmamıştır.

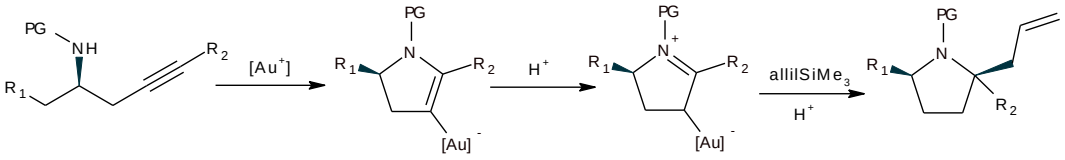
4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada bazı 1,2-siklik sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonlarından elde edilen kiral aminoalkinlerin metal katalizli intramoleküler hidroaminayon reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerine yeni bir sentez yönteminin geliştirimesi hedeflenmiştir. İlk olarak Cbz, Bn, Ts ve Boc koruma gruplarına sahip model fenilalanin türevi 1,2-siklik sülfamidatlar literatür çalışmalarına paralel olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen *N*-Cbz, Bn, Ts, Boc korumalı model fenilalanin türevi 1,2-sülfamidatların asetilenik sübstitüsyon reaksiyonları araştırılmıştır. *N*-Bn, Ts, Boc aminoalkin bileşikleri yüksek verimlerde ve *N*-Cbz aminoalkin bileşiği % 51 verim ile sentezlendi.

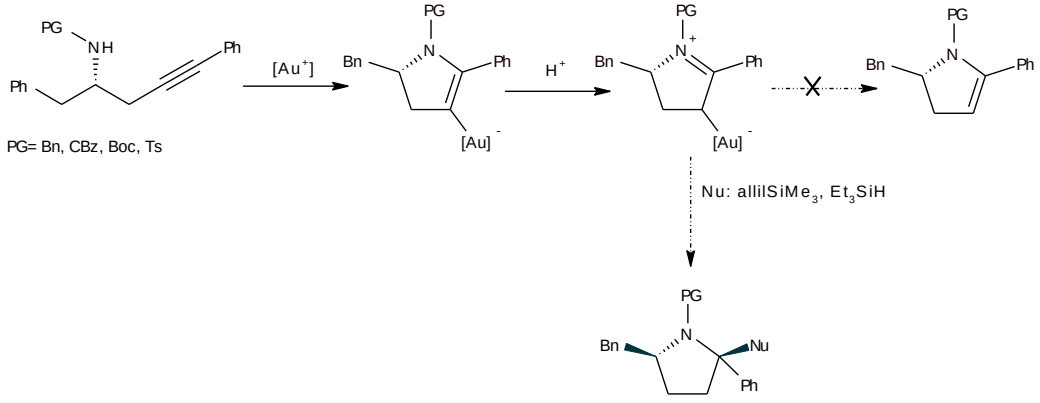
Asetilenik substitüsyon reaksiyonu ile elde edilen aminoalkinlerin ağırlıklı olarak altın(I) katalizli olmak üzere metal katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonları araştırılmıştır. *N*-Ts aminoalkin bileşiğinin altın (I) katalizli intramoleküler hidroaminasyon reaksiyonunda laboratuvarımızda daha önceden yapılan çalışma sonuçlarını NMR bulguları ile destekleyen aynı ürün sentezlenmiştir. *N*-Bn, Cbz, Boc aminoalkin bileşiğinin altın(I) katalizörüyle intramoleküler hidroaminayon reaksiyonlarından, başlangıç aminoalkin bileşiğinin reaksiyon ortamında tükenmesine ve TLC kontrolünde birden fazla ürün görünmesine rağmen izole edilerek spektroskopik karakterizasyonu yapılabilecek bir ürün elde edilememiştir. Çalışmamızın deneysel kısmı tamalandığında, literatür de yayınlanan iki çalışma, aminoalkinlern altın katalizli halkalama reaksiyonlarında oluşan muhtemel iminyum ara ürünlerin dış nükleofil kullanımı ile yakalanarak izole edilebilecek kararlı 2,5-disübstitüe pirolidin türevi reaksiyon ürünlerine dönüştürülebileceğini göstermiştir. Literatür çalışmaları reaksiyon mekanizması kapsamında tekraralanabilirlik eksikliği ve altın çıkışı aşamasındaki proton kaynağı eksikliği benzoik asit gibi dış proton kaynağı kullanılması ile aşılabilmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda söz konusu altın katalizli halkalama reaksiyonlarında doğru solvent seçiminin önemli olduğu belirtilmektedir. Asetonitril gibi polar çözücülerin kullanımı karmaşık reaksiyon karışımları sağladığı ve polar olmayan çözücü (DCE veya toluen) kullanımı, temiz ürün oluşumunu sağladığı vurgulanmıştır. Tez kapsamında yaptığımız araştırmalarda dioksan, THF, DCM, MeCN gibi daha polar çözücüler kullanılmıştır.

Dolayısıyla tez kapsamında araştırılan altın katalizli kiral aminoalkinlerin metal katalizli intramoleküler hidroaminayon reaksiyonları ile sübstitüe pirolidin bileşiklerine yeni bir sentez yöntemi geliştirilmesi hedefine yönelik araştırmalarda sonuç üretememe noktasındaki sebeplerin, uygun şartlarda (proton kaynağının kullanılması, DCE gibi polar olmayan çözücü kullanımı) reaksiyon ortamında oluşan altın koordineli iminyum ürünün kararsızlık oluşturmasına bağlı olarak bozunmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Tezin deneysel çalışmaları tamamlandığı zamanlarda literatür çalışmaları yayınlandığı için tez kapsamında bu literatür çalışmalarından şansız bir şekilde faydalanılamamıştır. Bu durumda uygun şartlarda altın kordineli iminyum ürünün kararlı hale getirebilecek bir dış nükeofil kullanılması ile tez çalışmamızın temel amacı olan aminoalkinlerden halkalı pirolidin türevi bileşiklerin sentezlenmesini mümkün hale getirebilirdi **(Şema 92)**. Dolayısyla tez kapsamındaki aminoalkinlerin altın katalizli halkalama reaksiyonlarında karşılaşılan sorunların uygun şartlarda bir dış nükeofil kullanılması stratejesi ile üstesinden gelinebileceği düşünülmektedir. Bu fikir bu alandaki ileri çalışmalara bir temel oluşturabilir.

Fuwa ve ark çalışması reaksiyon şartları: Ph_3PAuCl (5 mol%), $AgSbF_6$ (5 mol%), $AllilSiMe_3$ (4.0 eşdeğer.),benzoik asit (1.0 eşdeğer) DCE, 40 ^oC



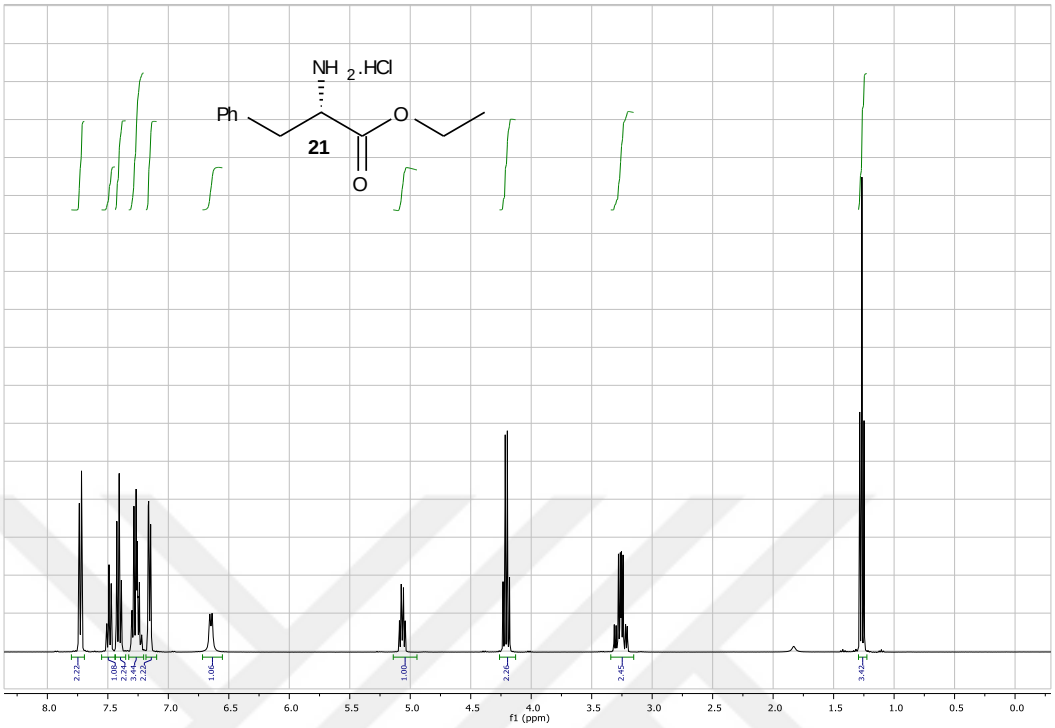
Tez çalışması reaksiyon şartları: Ph_3PAuCl (5 mol%), $AgSbF_6$ (5 mol%), çözücü(DCM,dioksan,THF, CH_3CN), katkı maddesi(NaH, EtOH, Et_3N), sıcaklık (oda sıcaklığı, 90 ^oC)



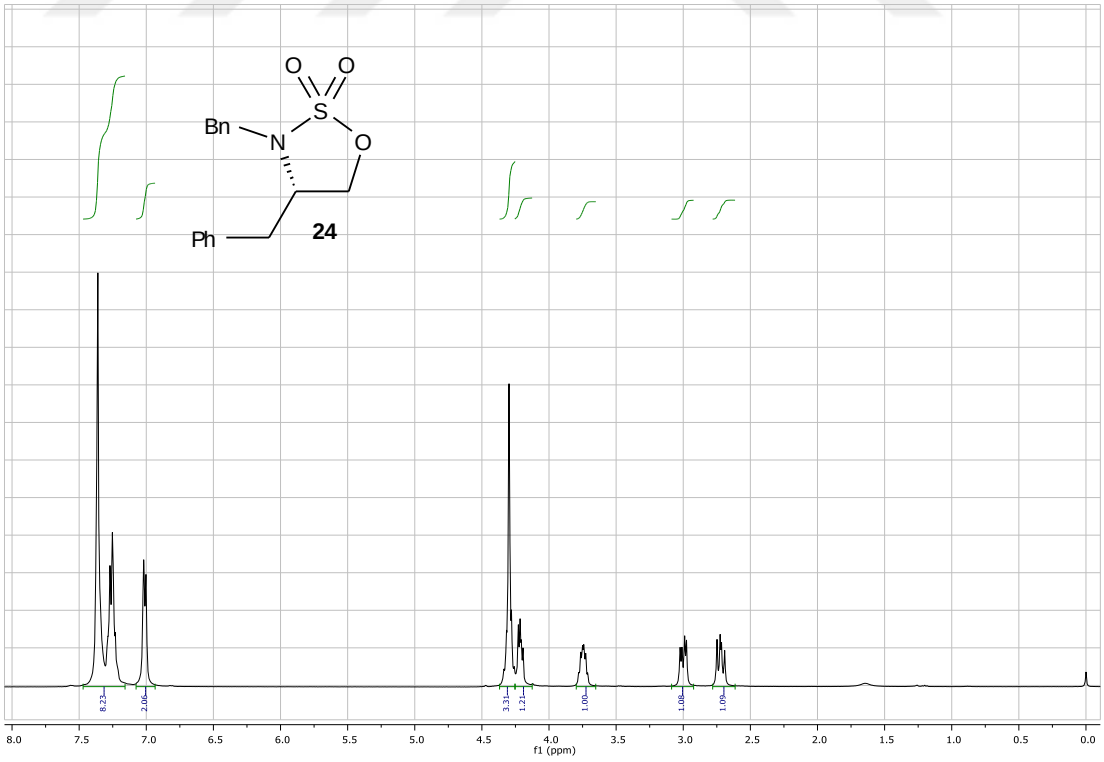
Şema 93

Ayrıca mikrodalga etkisi altında gümüş katalizörü ile aminoalkin bileşiğinin hidroaminasyon reaksiyonu ve aminoalkinlerin Fe-katalizli halka kapama reaksiyonu ile nitropirollerin sentezlerine yönelik yapılan çalışmalarımızda hedeflenen ürün eldesi yönünde bir başarı sağlanamadığı için bu çalışmalar ileri bir aşamaya taşınmamıştır.

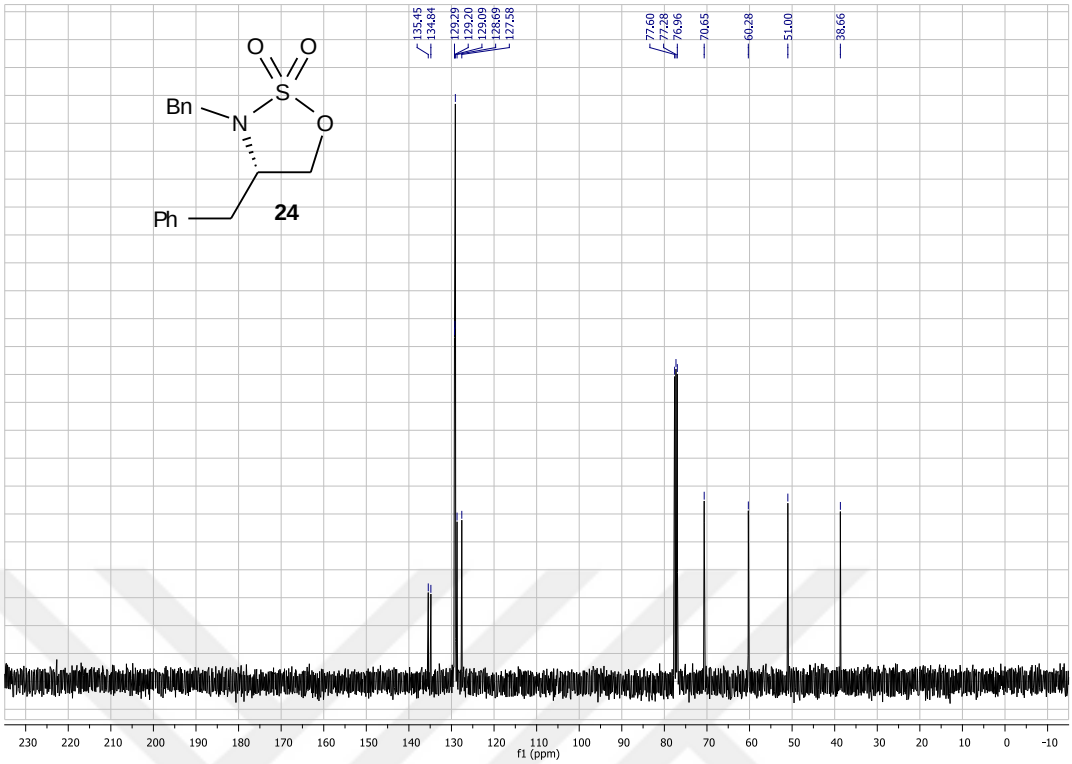
5. EKLER



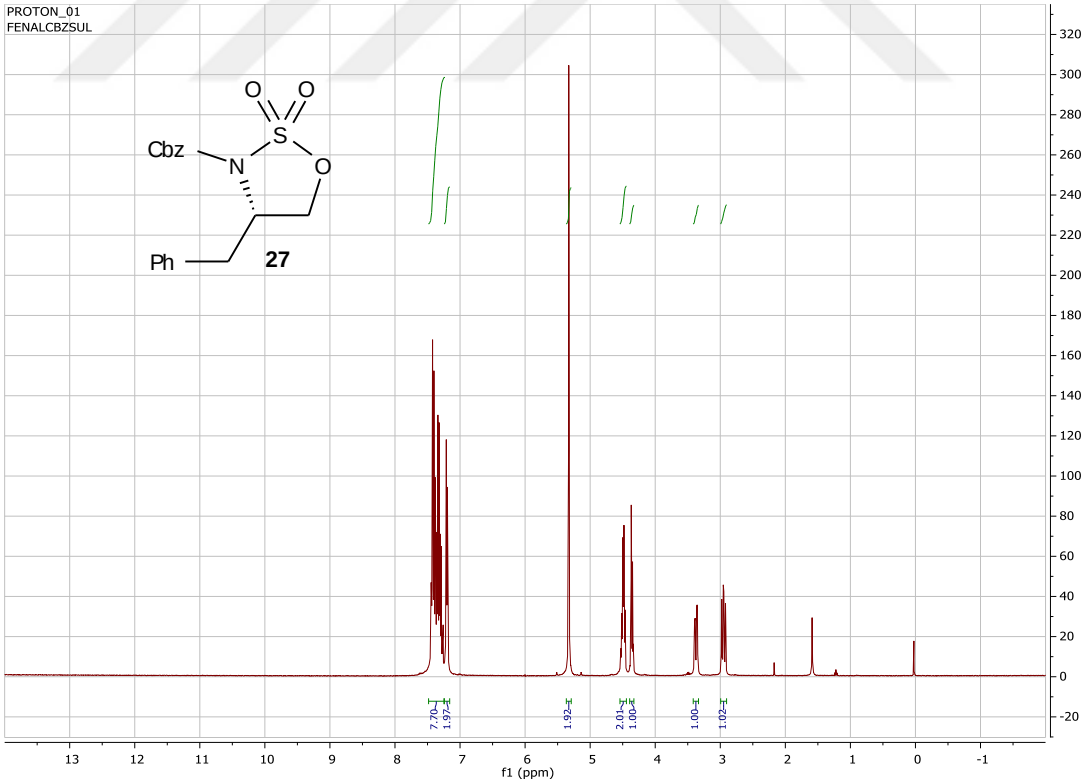
Şekil 5.1 (*S*)-Etil-2-amino-3-fenilpropanoat hidroklorür (**21**) ^{1}H NMR spekturumu



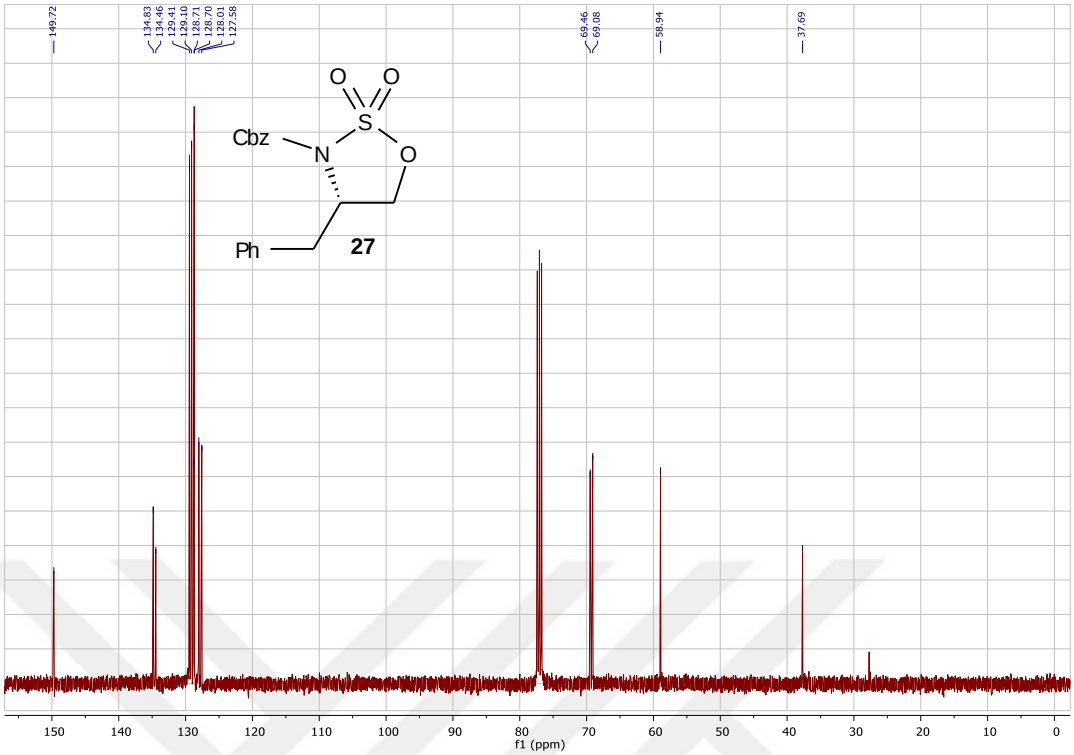
Şekil 5.2 (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit (**24**) ^{1}H NMR spekturumu



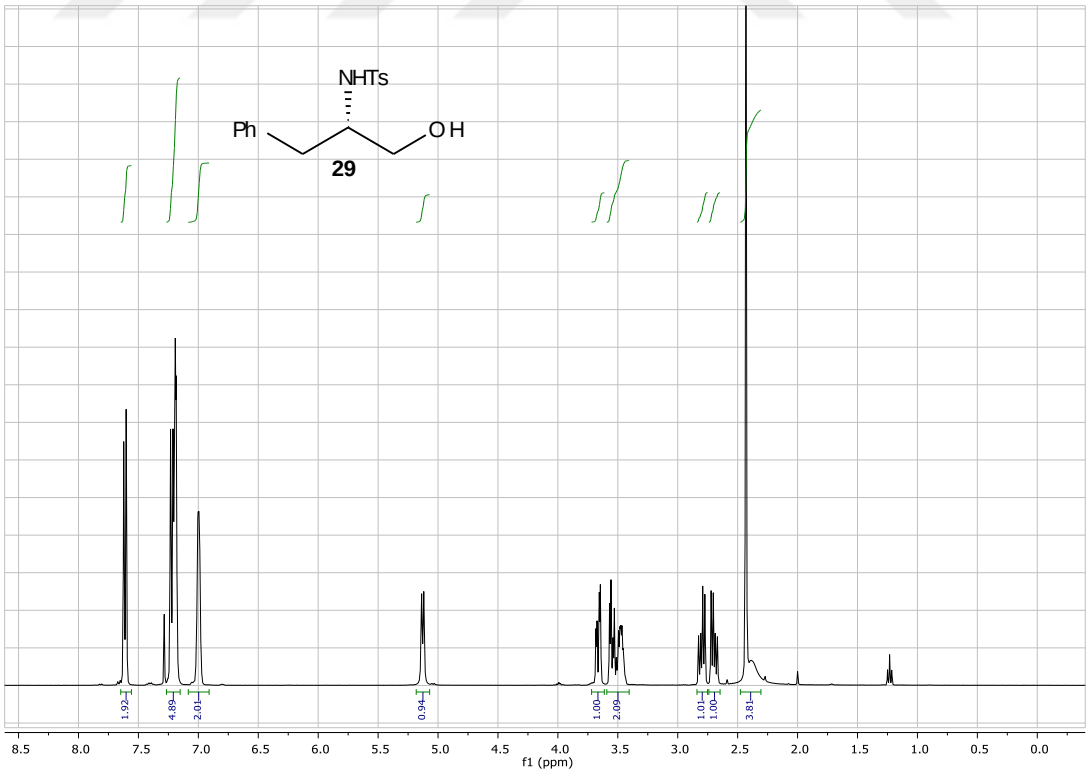
Şekil 5.3 (*S*)-3,4-dibenzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit (**24**) ^{13}C NMR spekturumu



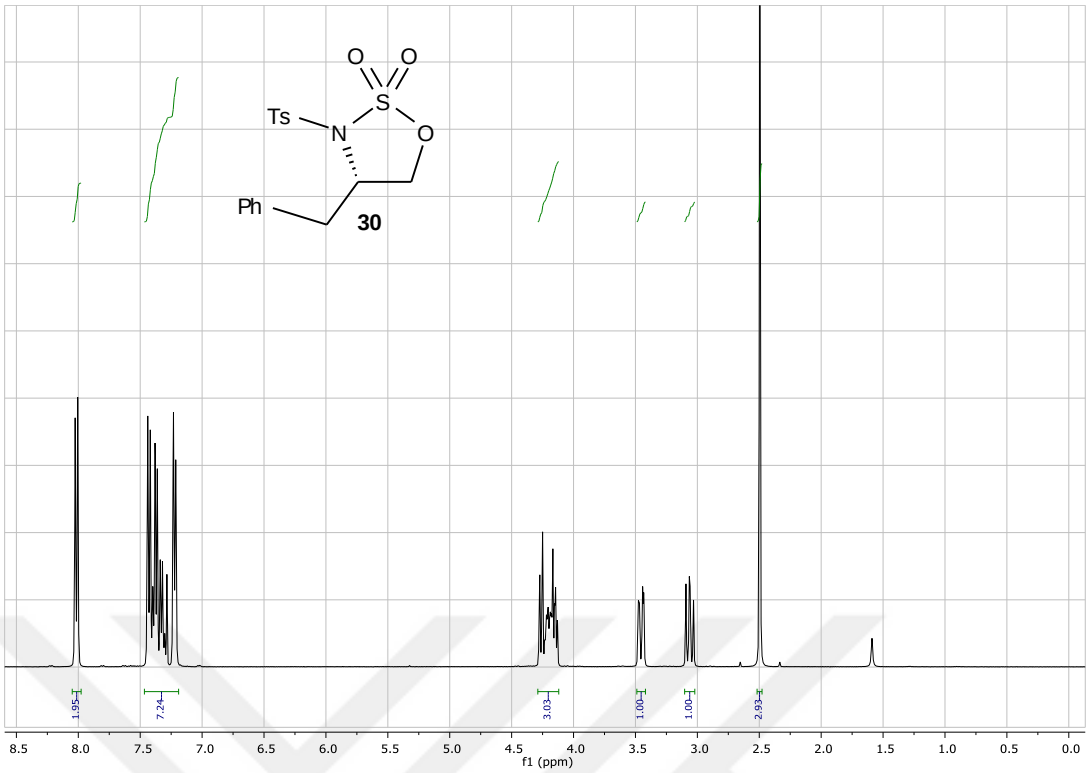
Şekil 5.4 (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit **(27)** ^{1}H NMR spektrumu



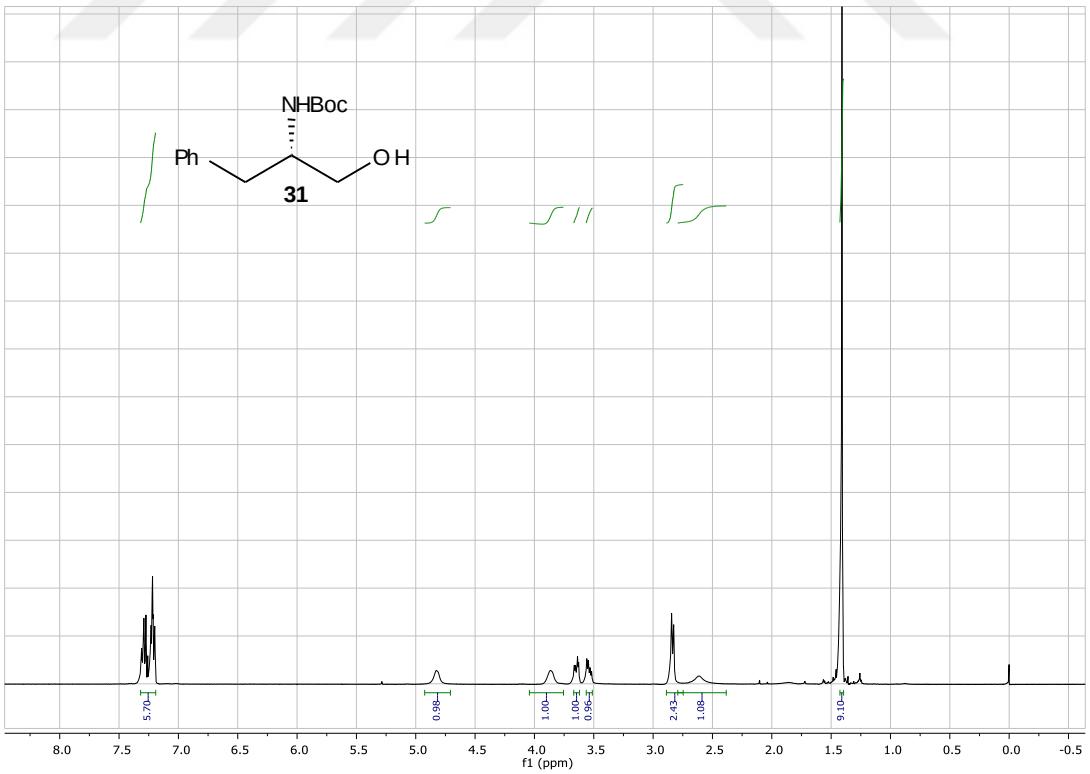
Şekil 5.5 (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit **(27)** ^{13}C NMR spektrumu



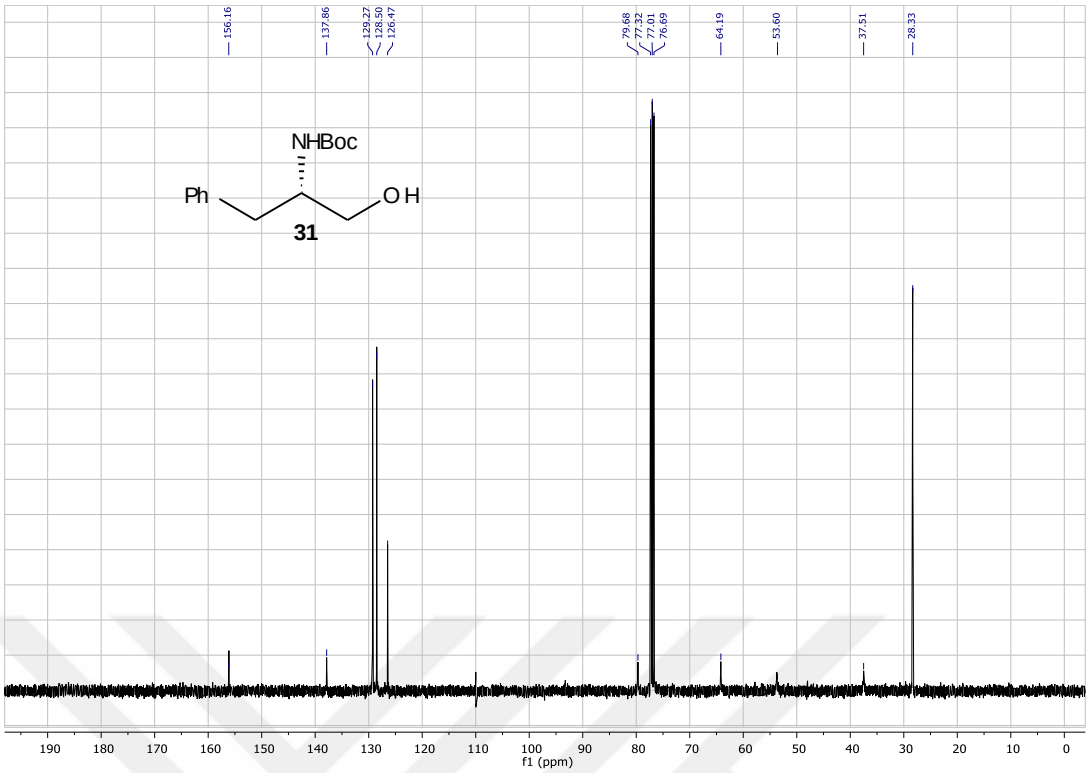
Şekil 5.6 (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol **(29)** ^{1}H NMR spektrumu



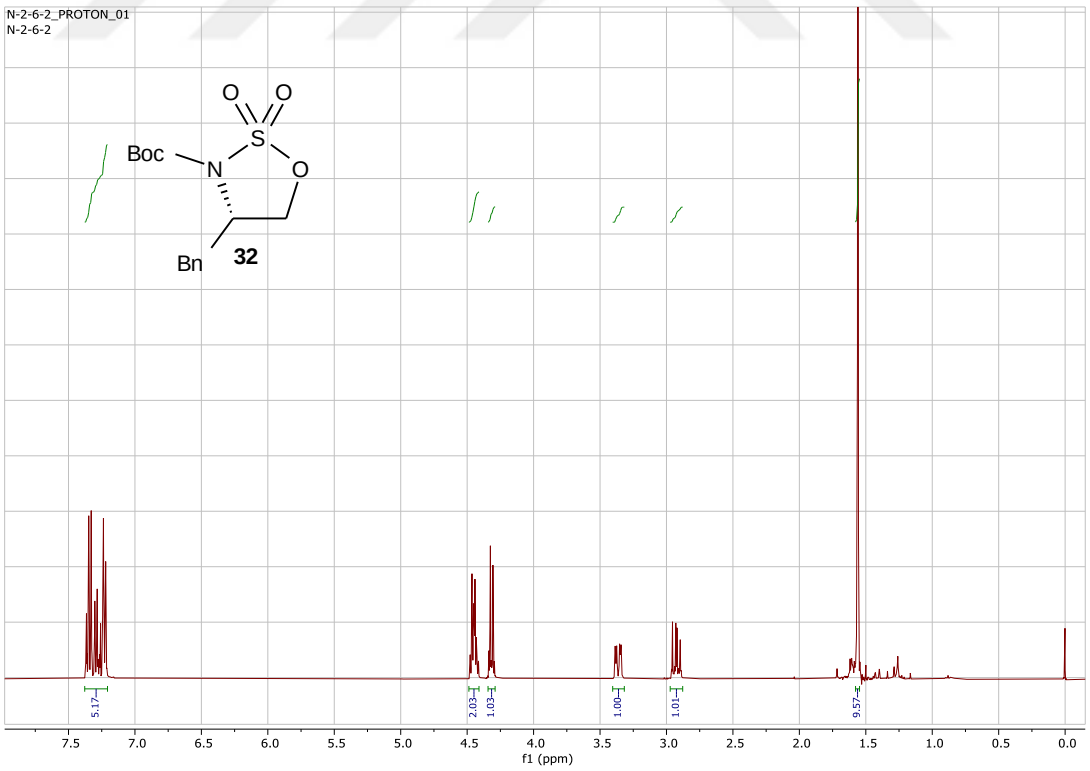
Şekil 5.7 (*S*)-*N*-(*p*-Toluensulfonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit **(30)** ^{1}H NMR spektrumu



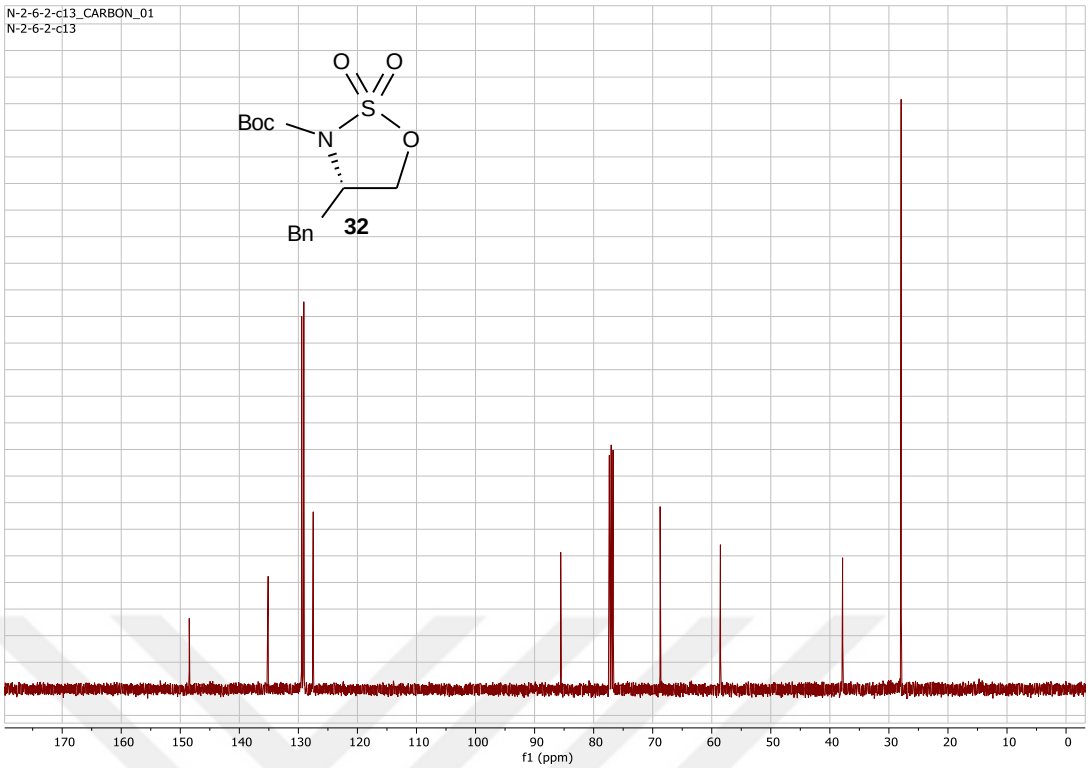
Şekil 5.8 (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol **(31)** ^{1}H NMR spekturumu



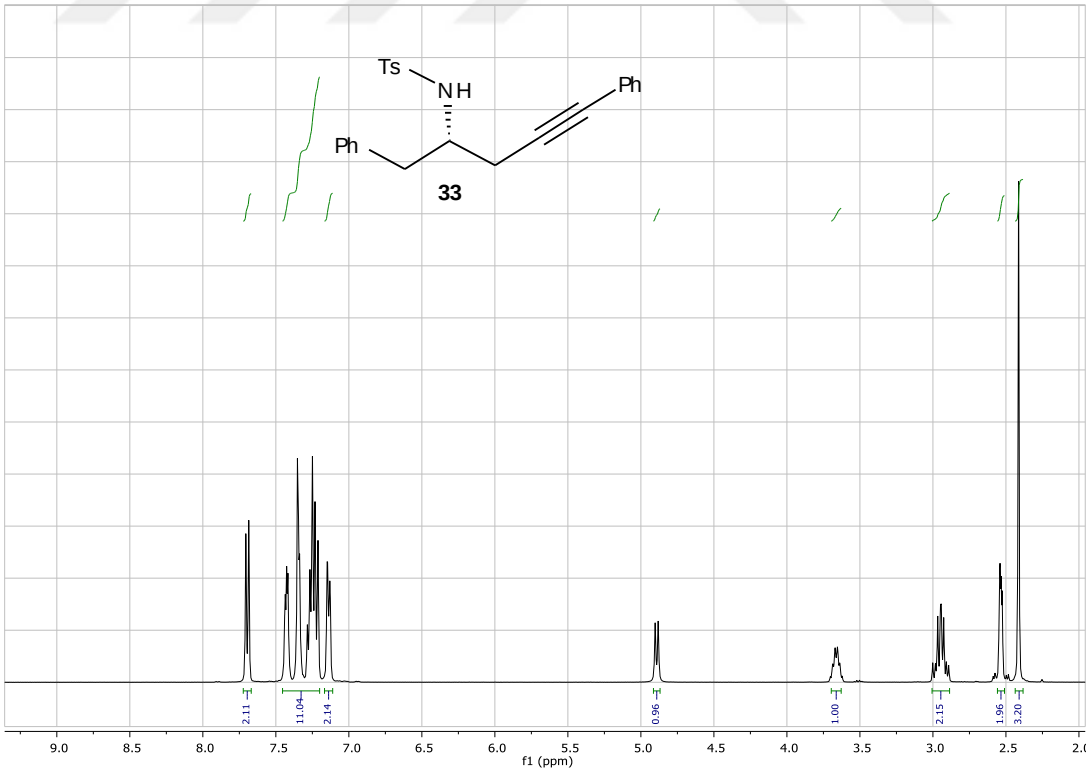
Şekil 5.9 (*S*)-*N*-(*tert*-Butiloksikarbonil)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol **(31)** ^{13}C NMR spekturumu



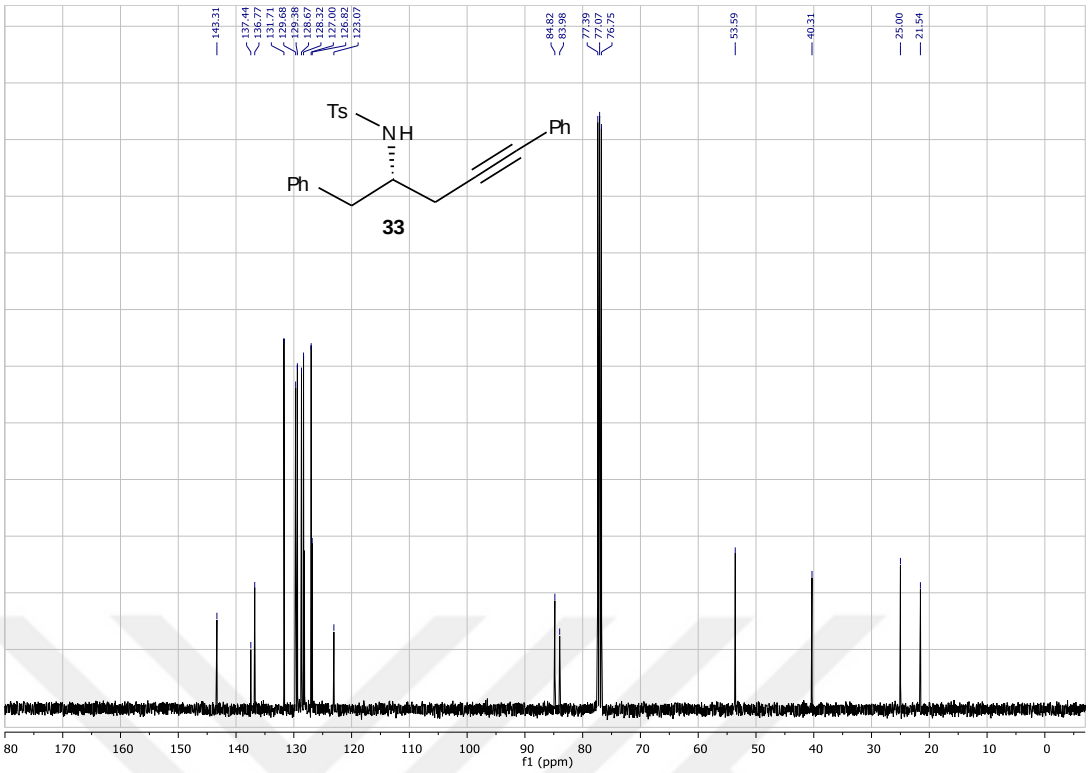
Şekil 5.10 (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1,2,3-okzatiazolidin-2,2-dioksit **(32)** ^{1}H NMR spekturumu



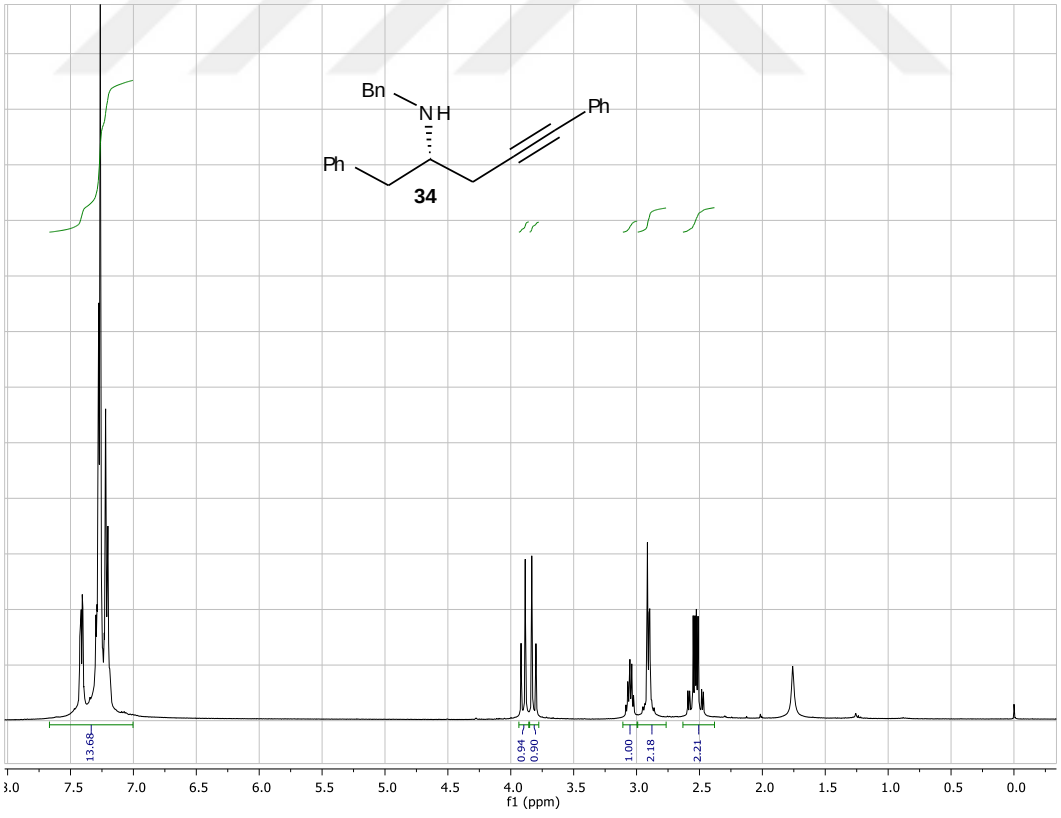
Şekil 5.11 (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-4-benzil-1, 2, 3-okzatiazolidin-2,2-dioksit **(32)** ^{13}C NMR spekturumu



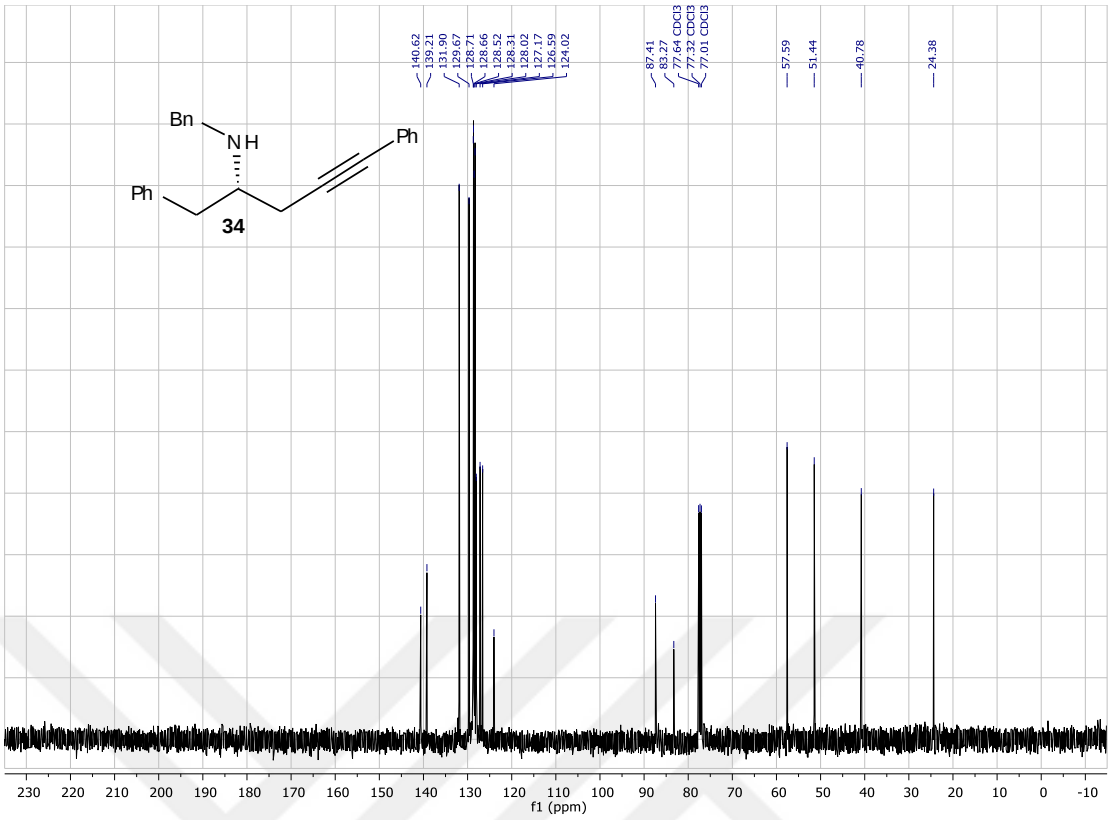
Şekil 5.12. (*S*)-*N*-(1,5-Difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamit **(33)** ^{1}H NMR spektrumu



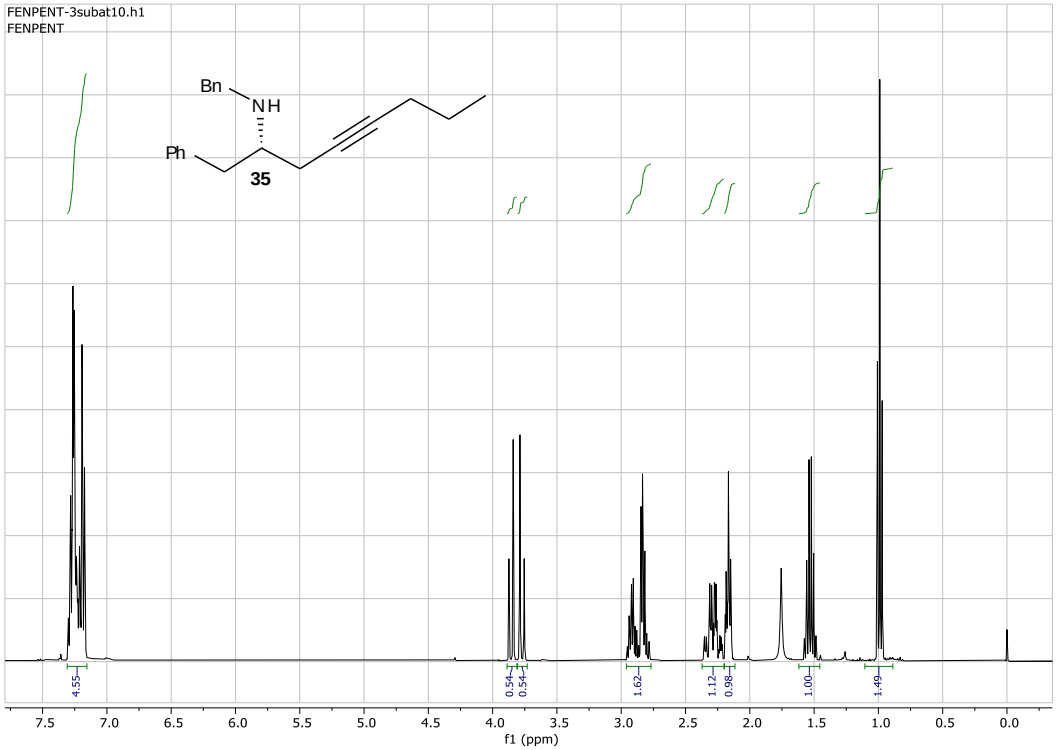
Şekil 5.13. (*S***)-*N*-(1,5-Difenilpent-4-in-2-il)-4-metilbenzensulfonamit (33)** ^{13}C NMR spektrumu



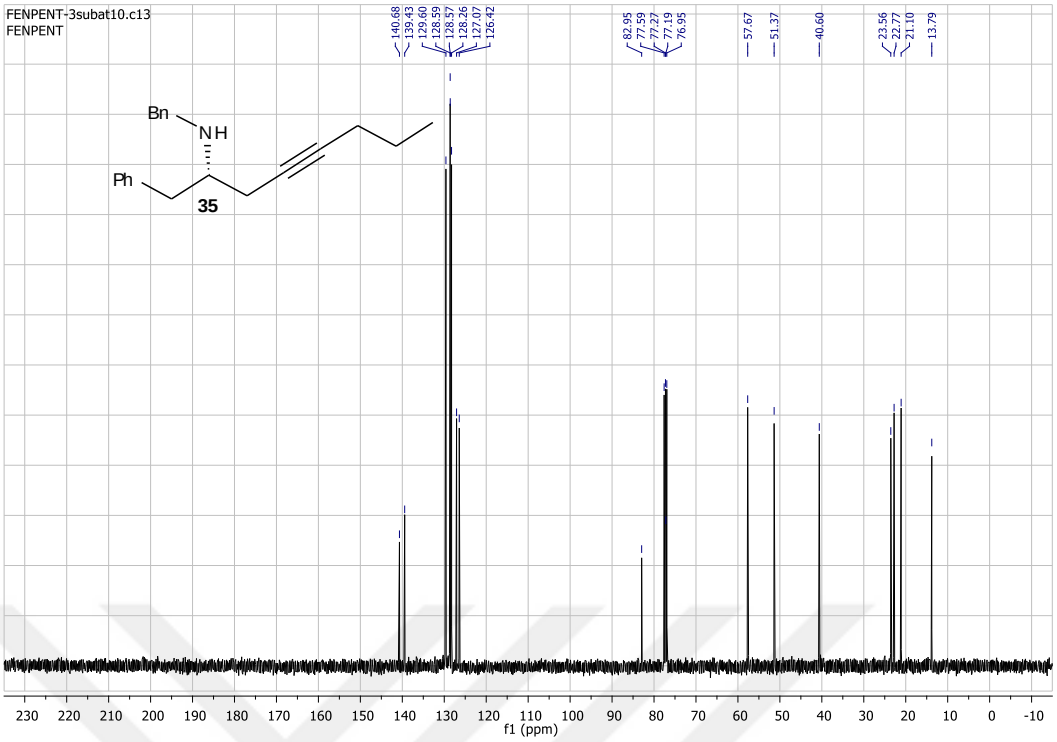
Şekil 5.14. (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin (**34**) ^{1}H NMR spektrumu



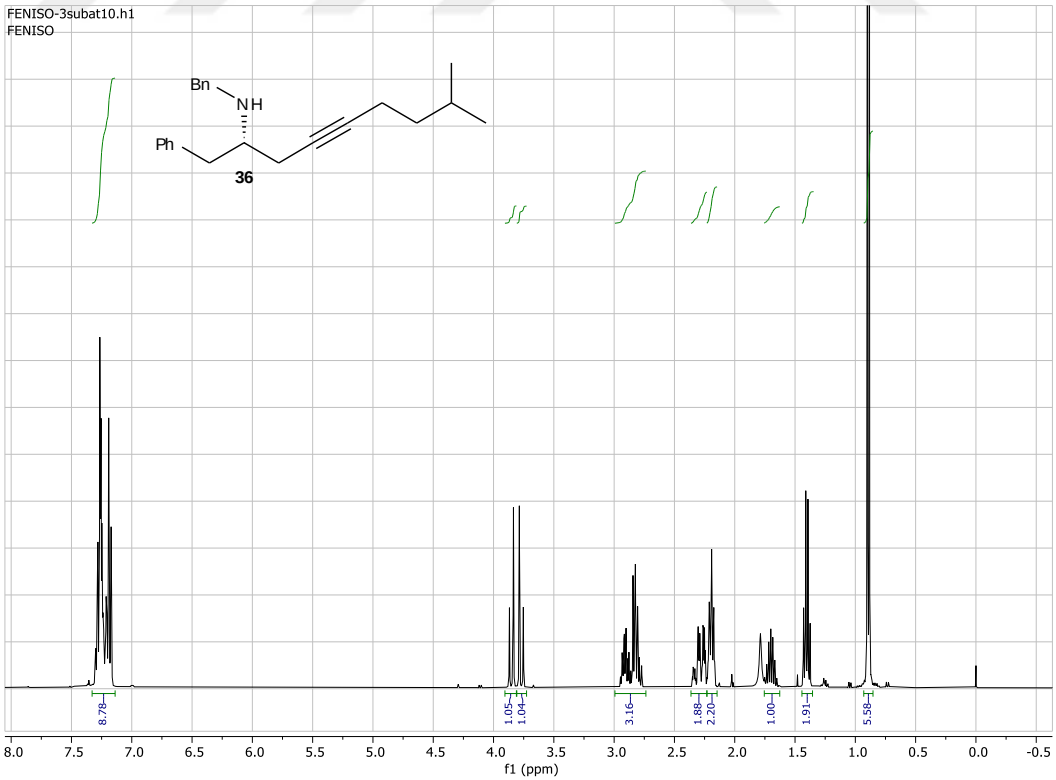
Şekil 5.15 (*S*)-*N*-Benzil-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **(34)** ^{13}C NMR spektrumu



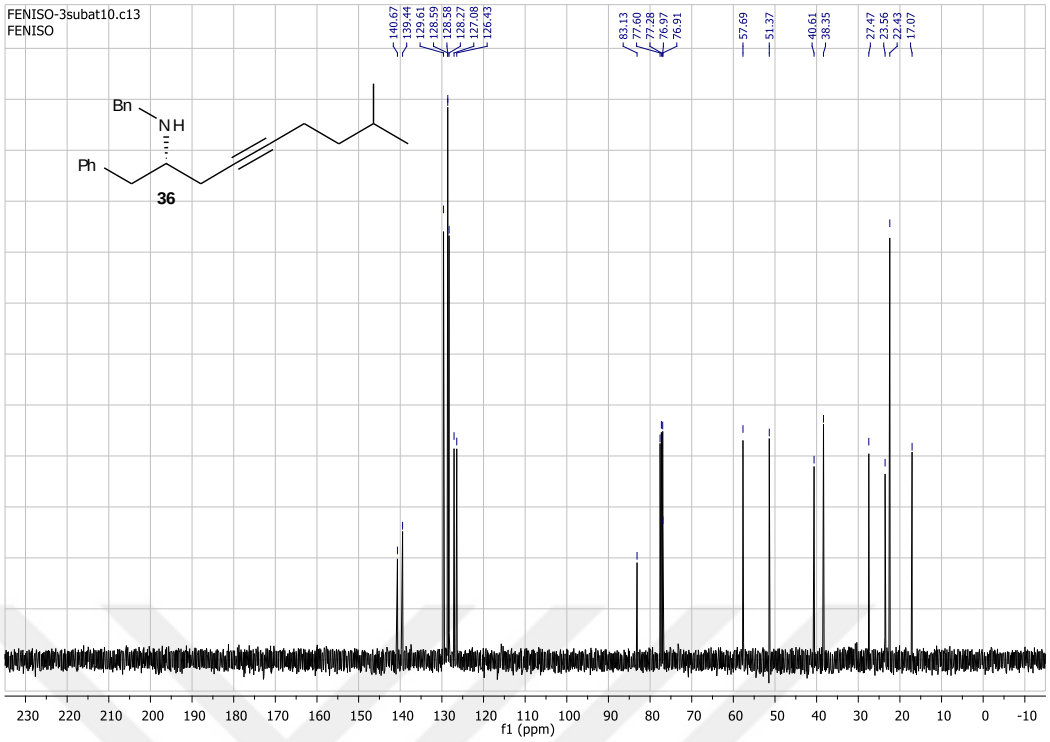
Şekil 5.16 (*S*)-*N*-Benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (**35**) ^{1}H NMR spektrumu



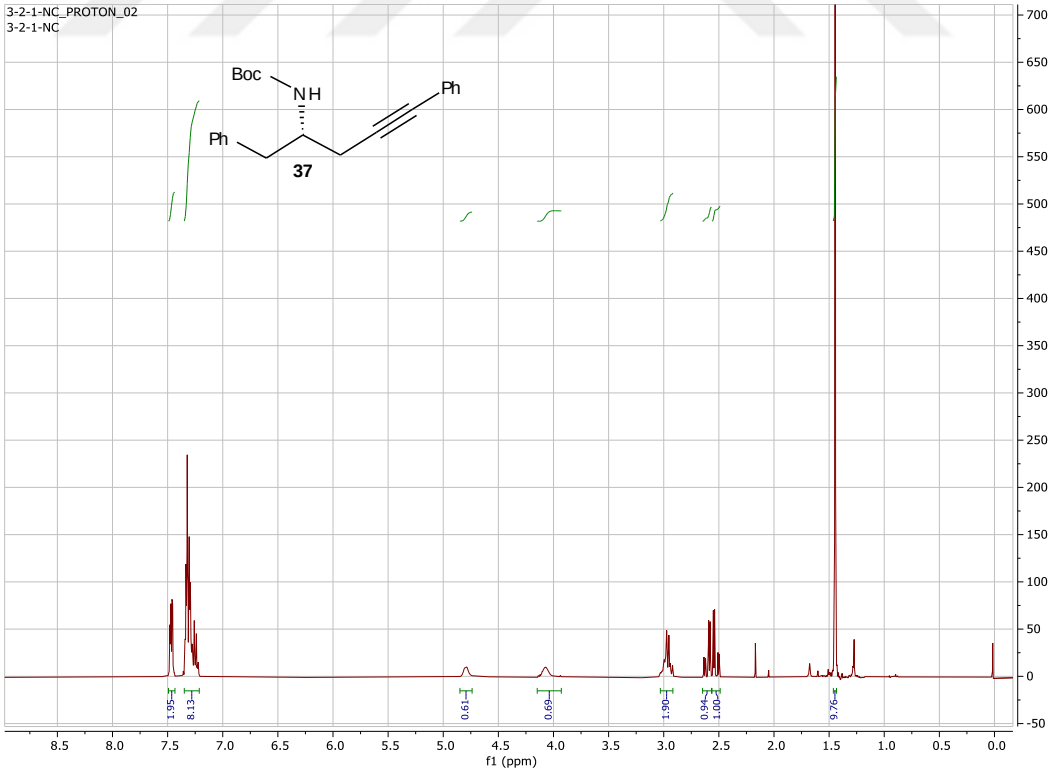
Şekil 5.17 (*S*)-*N*-benzil-1-fenil-4-in-2-oktilamin (**35**) ^{13}C NMR spektrumu



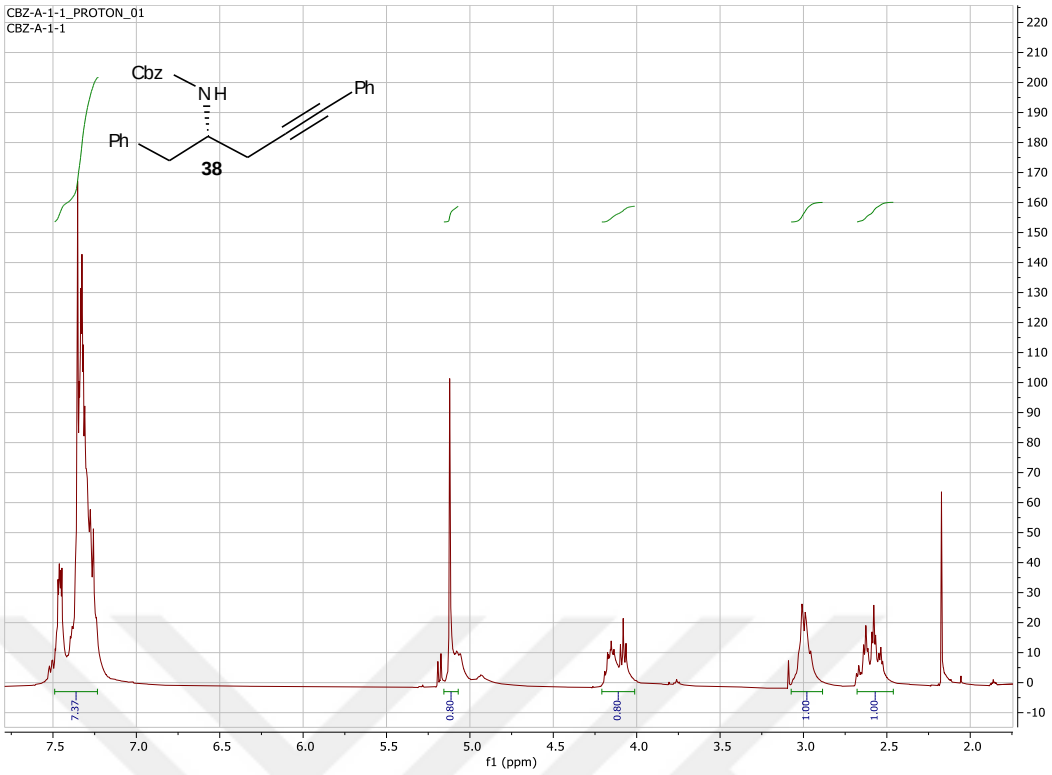
Şekil 5.18 (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin **(36)** ^{1}H NMR spektrumu



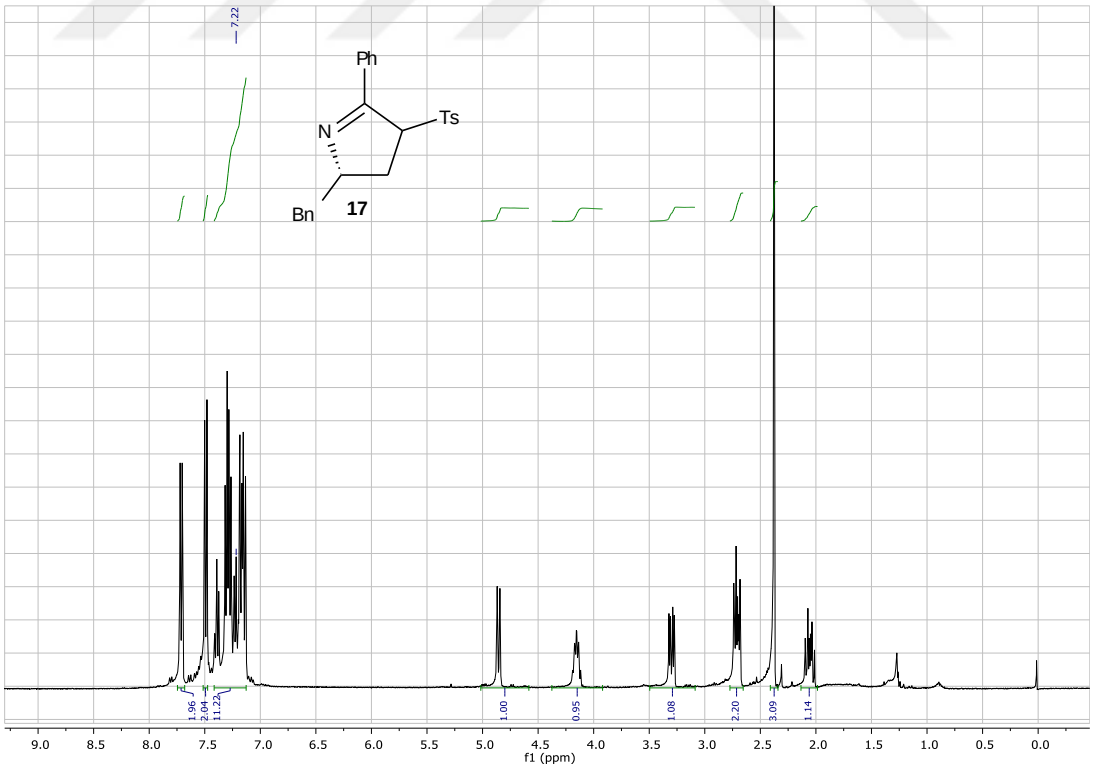
Şekil 5.19 (*S*)-*N*-Benzil-8-metil-1-fenil-4-in 2-nonilamin **(36)** ^{13}C NMR spektrumu



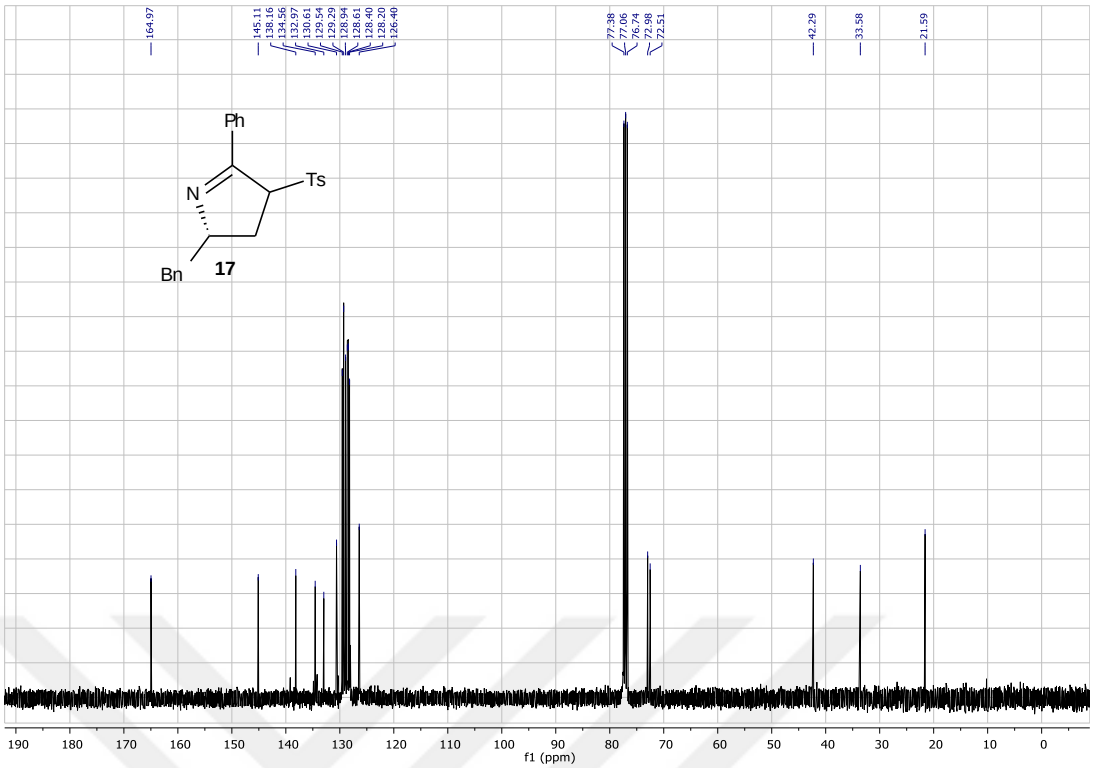
Şekil 5.20 (*S*)-*N*-(*tert*-butiloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **(37)** ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 5.21 (*S*)-*N*-(Benziloksikarbonil)-1,5-difenil-4-in-2-pentilamin **(38)** ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 5.22. Siklik pirolidin imin bileşiğinin **(17)** ^{1}H NMR spektrumu



Şekil 5.23. Siklik pirolidin imin bileşiğinin **(17)** ^{13}C NMR spektrumu

KAYNAKLAR

1) Baig, R., Nadagouda, M., Varma, R. Cyclic Sulfamidate Enabled Syntheses of Amino Acids, Peptides, Carbohydrates, and Natural Products. Aldrichimica ACTA. 2015, 71-80.

2) Posakony, J., Grierson, J. R., Tewson, T. J. New Routes to N-Alkylated Cyclic Sulfamidates. The Journal of Organic Chemistry. 2002, 67, 5164-5169.

3) Balta, B., 1,2-Siklik Sülfamidatlar ile Kiral Piperidin Sentezine [3+3] Halkalama Stratejisi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Manisa, 2009, 87s. (Yüksek Lisans Tezi).

4) Atkins, G. M., Burgess, E. M., The reactions of an N-sulfonylamine inner salt. Journal of the American Chemical Society. 1968, 90, 4744-4745.

5) Nicolaou, K. C., Snyder S. A., Longbottom, D. A., Nalbandian, A. Z., Huang, X. New Uses for the Burgess Reagent in Chemical Synthesis: Methods for the Facile and Stereoselective Formation of Sulfamidates, Glycosylamines, and Sulfamides. Chemistry-A European Journal. 2004, 10, 5581-5606.

6) Leisch, H., Saxon, R., Sullivan, B., Hudlicky, T. Chiral Version of the Burgess Reagent and its Reactions with Epoxides. Synlett. 2006, 3, 445-449.

7) Pham, Q.W., Hyland, C. J. T., Pyne, S.G. Five-membered cyclic sulfamidate imines: versatile scaffolds for organic synthesis. Organic Biomolecular Chemistry 2020, 18, 7460-7684

8) Yuanhua, L., Zhiyuan, Y., Xuefeng, T., Xiu-Qin, D., Xumu, Z. Nickel-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Cyclic Sulfamidate Imines: Efficient Synthesis of Chiral Cyclic Sulfamidates. iScienes. 2019, 19, 63–73

9) Wang, Y. Q., Yu, C. B., Wang, D. W., Wang, X. B., Zhou, Y. G. Enantioselective synthesis of cyclic sulfamidates via Pd-catalyzed hydrogenation. Organic Letter. 2008, 10, 2071–2074

10) Yuanhua, L., Yi, H., Zhiyuan, Y., Gongyi, L., Xiu-Qin, D ., Zhang., X. Enantioselective Access to Chiral Cyclic Sulfamidates Through Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. Advanced Synthesis and Catalysis. 2019, 361, 1582–1586

11) Lee, H.-K., Kang, S., Choi, E. B. Stereoselective Synthesis of Norephedrine and Norpseudoephedrine by Using Asymmetric Transfer Hydrogenation Accompanied by Dynamic Kinetic Resolution. The Journal of Organic Chemistry. 2012, 77, 5454-5460.

12) Kim, J.A., Seo, Y. J., Kang, S., Han, J., Lee, H.K. Stereoselective synthesis of 4-substituted-cyclic sulfamidate-5-carboxylates by asymmetric transfer hydrogenation accompanied by dynamic kinetic resolution and applications to concise stereoselective syntheses of (−)-epi-cytoxazone and the taxotere side-chain. Chemical Communications. 2014, 50, 13706–13709

13) Kim, H.R., Achary, R., Lee, H.K. DBU-Promoted Dynamic Kinetic Resolution in Rh-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of 5 Alkyl Cyclic Sulfamidate Imines: Stereoselective Synthesis of Functionalized 1,2-Amino Alcohols. The Journal of Organic Chemistry. 2018, 83, 11987–11999.

14) Chang, S., Lee, E.E. Grignard Additions to Cyclic Sulfamidate Imines: Synthesis of N-Substituted Quaternary Sulfamidate Building Blocks. Synthesis. 2010, 2361–2366

15) Pitchaiah, A., Kim, M., Hwang, I., Lee, K.-I. Entry to Tertiary Carbinamines Bearing a gem-Diaryl Group by Copper-Catalyzed Grignard Addition to Cyclic Sulfamidate Imines. Current Organic Synthesis. 2013, 10, 798–802.

16) Luo, Y., Hepburn, H. B., Chotsaeng, N., Lam, H. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Nucleophilic Allylation of Cyclic Imines with Allylboron Reagents. Angewandte Chemie International EditionAngew. 2012, 51, 8309–8313.
17) Nishimura, T., Ebe, Y., Fujimoto H., Hayashi, T. Asymmetric synthesis of gem-diaryl substituted cyclic sulfamidates and sulfamides by rhodium-catalyzed arylation of cyclic ketimines. 2013, 49, 5504–5506.
18) Chen, Y.J., Chen, Ya-H., Feng, C.G., Lin, G. L. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Arylation of Cyclic N-Sulfamidate Alkylketimines: A New Access to Chiral β-Alkyl-β-aryl Amino Alcohols. American Chemical Society. 2014, 16, 3400–3403.
19) Chen, W., Meng, D., Zemba, B.N., Morris, W.J. Palladium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Cyclic Sulfamidates and Application to a Synthesis of Verubecestat. Organic Letters. 2018, 20, 1265–1268.
20) Chen, Y.-J., Chen, Y.-H., Feng, C.-G., Lin, G.-Q. Enantioselective RhodiumCatalyzed Arylation of Cyclic N-Sulfamidate Alkylketimines: A New Access to Chiral β-Alkyl-β-aryl Amino Alcohols. Organic Letters. 2014, 16, 3400-3403.
21) Breslow, R., Gellman, S. H. Intramolecular nitrene carbon-hydrogen insertions mediated by transition-metal complexes as nitrogen analogs of cytochrome P-450 reactions. Journal of the American Chemical Society. 1983, 105, 6728-6729.
22) Yu, X.-Q., Huang, J.-S., Zhou, X.-G., Che, C.-M. Amidation of Saturated C−H Bonds Catalyzed by Electron-Deficient Ruthenium and Manganese Porphyrins. A Highly Catalytic Nitrogen Atom Transfer Process. Organic Letters. 2000, 2, 2233-2236.
23) Lin, X., Che, C.-M., Phillips, D. L. Reaction Mechanism and Stereoselectivity of Ruthenium−Porphyrin-Catalyzed Intramolecular Amidation of Sulfamate Ester: A DFT Computational Study. The Journal of Organic Chemistry. 2008, 73, 529-537.
24) Espino, C. G., Wehn, P. M., Chow, J., Du Bois, J. J. Synthesis of 1,3-Difunctionalized Amine Derivatives through Selective C−H Bond Oxidation. Journal of the American Chemical Society. 2001, 123, 6935-6936.
25) Andersen, K. K., Bray, D. D., Chumpradit, S., Clark, M. E., Habgood, G. J., Hubbard, C. D., Young, K. M. 1,2,3-Benzoxat hiazole 2,2-Dioxides: Synthesis, Mechanism of Hydrolysis, and Reactions with Nucleophiles The Journal of Organic Chemistry. 1991, 56, 6508.
26) Aguilera, B., Fernández-Mayoralas, A., Jaramillo, C. Use of Cyclic Sulfamidates Derived from D-Allosamine in Nucleophilic Displacements: Scope and LimitationsTetrahedron 1997, 53, 5863.
27) Alker D., Doyle D. J., Harwood L. M., McGregor A. The Direct Synthesis of The Cyclic Sulfamidat of (S)-Prolinol: Simultane N-Protection and Activation Towards Nucleophilic Displacement of Oxygen. Tetrahedron: Asymmetry. 1990, 1, 877-890.
28) Melendez, R. E., Lubel, W. D., Synthesis and Reactivity of Cyclic Sulfamidates. Tetrahedron. 2003, 59, 2851-2616.
29) Williams, A. J. Cyclic Sulfates and Sulfamidates For Asymmetric N-Heterocycle Synthesis. University of Bristol. Bristol. 2003. (Doktora Tezi).
30) John F. Bower., J. F., Rujirawanicha, J., Gallagher, T. N-Heterocycle construction via cyclic sulfamidates. Applications in synthesis. Organic & Biomolecular Chemistry, 2010, 8, 1505–1519.
31) Posakony, J. J., Tewson, T. J. Fluoroamines via Chiral Cyclic Sulfamidates. Synthesis. 2002, 766-770.

32) Guo, R., Lu, S., Chen, X., Tsang, C.-W., Jia, W., Sui-Seng, C., Amoroso, D., Abdur-Rashid, K. Synthesis of Chiral Aminophosphines from Chiral Aminoalcohols via Cyclic Sulfamidates. The Journal of Organic Chemistry. 2010, 75, 937-940.
33) Nasir Baig, R. B., Chandrakala, R. N., Sai Sudhir, V., Chandrasekaran, S. Synthesis of Unnatural Selenocystines and β-Aminodiselenides via Regioselective Ring-Opening of Sulfamidates Using a Sequential, One-Pot, Multistep Strategy. The Journal of Organic Chemistry. 2010, 75, 2910-2921.
34) Okuda, M., Tomioka, K. Stereo- and regiochemical aspects of the Mitsunobu reaction in synthesis of chiral amino ether ligands for asymmetric reactions. Tetrahedron Letters. 1994, 35, 4585-4586.
35) Eskici, M., Karanfil, A., Özer, M.S., Sarıkürkcü, C. Reactivity of Cyclic Sulfamidates towards Lithium Acetylides: Synthesis of Alkynlated Amines. Tetrahedron Letters. 2011, 52, 6336-6341.
36) Pound, M. K., Davies, D. L., Pilkington, M., de Pina Vaz Sousa, M. M., Wallis, J. D. New Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Cyclic Sulfate Esters and Cyclic Sulfamidates. Tetrahedron Letters. 2002, 43, 1915-1918.
37) Bower, J. F., Švenda, J., Williams, A. J., Charmant, J. P. H., Lawrence, R. M., Szeto, P., Gallagher, T. Cyclic Sulfamidates as Vehicles for the Synthesis of Substituted Lactams. Organic Letters. 2004, 6, 4727-4730.
38) Moss, T. A., Alonso, B., Fenwick, D. R., Dixon, D. J. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Alkylations with Cyclic Sulfamidates. Angewandte Chemie International Edition. 2010, 49, 568-571.
39) Müller, T. E., Hultzsch, K.C., Yus, M., Foubelo, F., Tada, M. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes. Chemical Reviews. 2008, 108, 3795-3892.
40) Nilsson, B. M., Hacksell, U. J. Base-Catalyzed cyclization of N-propargylamides to oxazoles. Journal of Heterocyclıc Chemıstry. 1989, 26, 269-275.
41) Stephen, A., Hashmi, K., Jan P. Weyrauch, J.P., Frey, W., Bats, J.W. Gold Catalysis: Mild Conditions for the Synthesis of Oxazoles from N-Propargylcarboxamides and Mechanistic Aspects. Organıc Letters. 2004, 6, 4391-4394.
42) Arcadi, A., Cacchi, S., Cascia, L., Fabrizi, G., Marinelli, F. Preparation of 2,5-Disubstituted Oxazoles from N-Propargylamides. Organic Letters. 2001, 3, 2501-2504.
43) Bacchi, A., Costa, M., Gabriele, B., Pelizzi, G., Salerno, G. Efficient and General Synthesis of 5-(Alkoxycarbonyl)methylene-3-oxazolines by Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Prop-2-ynylamides. The Journal of Organic Chemistry. 2002, 67, 4450-4457.
44) Dorel, R., Echavarren, A. M. Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. Chemical Reviews. 2015, 115, 9028-9072.
45) Gorin, D.J., Toste, F.D. Relativistic Effects in Homogeneous Gold Catalysis. Nature. 2007, 446, 395-4003.
46) Villa, A., Prati, L. Gold Catalysis: Preparation, Characterization, and Applications. Ed: Laura Prati, Pan Stanford Publishing, Singapore, 2016, 526 s.
47) Ma, Z., Dai, S. Heterogeneous Gold Catalysts and Catalysis; RSC Catalysis Series. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2014. 634s.
48) Toste, F.D., Michelet, V. Gold Catalysis: An Homogeneous Approach; Catalytic Science Series. Imperial College Press, London, UK, 2014. 564s
49) Slaughter, L.M., Aponick, A. Homogeneous Gold Catalysis; Topics in Current Chemistry, Springer: Cham, Switzerland, 2015. 288s.

50) Leung, C.H., Baron, M., Biffis, A.Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Hydrofunctionalizations—Mechanistic Insights. Catalysts. 2020, 10, 1210-1245.
51) Hesp, K. D., Stradiotto, M. Stereo- and Regioselective Gold-Catalyzed Hydroamination of Internal Alkynes with Dialkylamines. Journal of the American Chemical Society. 2010, 132, 18026–18029.
52) Zhdanko, A., Maier, M. E., Mechanistic Study of Gold(I)- Catalyzed Hydroamination of Alkynes: Outer or Inner Sphere Mechanism?. Angewandte Chemie International Edition. 2014, 53, 7760−7764.
53) Zeng, X., Kinjo, R., Donnadieu, B., Bertrand, G. Serendipitous Discovery of the Catalytic Hydroammoniumation and Methylamination of Alkynes. Angewandte Chemie International Edition. 2010, 122, 954 – 957.
54) Hashmi, A. S. K,. Ramamurthi, T. D., Rominger, F. On the Trapping of Vinylgold Intermediates. Advanced Synthesis & Catalysis. 2010, 352, 971 – 975
55) Sciortino, G., Muñoz-López, S., Lledós, A. Ujaque, G. Comparative Mechanistic Study on the [Au(NHC)]+-Catalyzed Hydration of Alkynes, Alkenes, and Allenes. Organometallics. 2020. 39, 3469–3479.
56) Wang, W., Hammond, G.B., Xu, B. Ligand Effects and Ligand Design in Homogeneous Gold(I) Catalysis. Journal of the American Chemical Society. 2012, 134, 5697–5705.
57) Jia, M.İ Bandini, M. Counterion Effects in Homogeneous Gold Catalysis. ACS Catalysis. 2015, 5, 1638–1652.
58) Zuccaccia, D., Del Zotto, A., Baratta, W. The Pivotal Role of the Counterion in Gold Catalyzed Hydration and Alkoxylation of Alkynes. Coordination Chemistry Reviews. 2019, 396, 103–116.
59) Hashmi, A. S. K., Schwarz, L., Choi, J., T. M. Frost. A New Gold Catalyzed Binding, Angewandte Chemie. 2000, 112, 2382 – 2385.
60) Robles-Machin, R., Adrio, J., Carretero, J.C. Gold-Catalyzed Synthesis of Alkylidene 2-Oxazolidinones and 1,3-Oxazin-2-ones. The Journal of Organic Chemistry. 2006, 71, 5023-5026.
61) Buzas, A., Gagosz, F. Gold(I)-Catalyzed Formation of 5-Methylene-1,3-oxazolidin-2-ones. Synlett . 2006, 17, 2727–2730.
62) Hashmi, A. S. K., Salathe, R., Frey, W. Gold-Catalyzed Cyclization of N-Alkynyl Carbamates. Synlett. 2007, 11, 1763–1766.
63) Hashmi, A. S. K., Schuster, A.M., Rominger, F. Gold Catalysis: Isolation of Vinylgold Complexes Derived from Alkynes. Angewandte Chemie International Edition. 2009, 48, 8247 –8249.
64) Yu, Y-F., Shu, C., Zhou, B., Li, j., Zhoua J-M., Ye, L.-W., Efficient and practical synthesis of enantioenriched 2,3-dihydropyrroles through gold-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of chiral homopropargyl sulfonamides. Chemical Communications. 2015, 51, 2126-2129.
65) Tan, T.-D., Chen, Y.-B., Yang, M.-Y., Wang, J.-L., Su, H.-Z., Hong, F.-L., Zhou, J.-M., Ye, L.-W. Stereoselective synthesis of 2,5- disubstituted pyrrolidines via gold-catalysed anti-Markovnikov hydroamination-initiated tandem reactions. Chemical Communications. 2019, 95, 9923-9926.
66) Atsushi Y, A., Hanzawa, R., Fuwa, H. Stereoselective Tandem Synthesis of Pyrrolidine Derivatives under Gold Catalysis: An Asymmetric Synthesis of (−)-Lepadiformine A. Organic Letters. 2022, 24, 34, 6237–6241.
67) Rode, N.D., Abdalghani, I., Arcadi, A., Aschi, M., Chiarini, M., Marinelli, F. Synthesis of 2-Acylindoles via Ag- and Cu-Catalyzed anti-Michael Hydroamination

of β-(2-Aminophenyl)-α,β-ynones: Experimental Results and DFT Calculations. The Journal of Organic Chemistry.
68) Wang, T., Jiang, Y., Wang, Y., Yan, R. Fe-Catalyzed Tandem Cyclization fort he Synthesis of 3-Nitrofurans from Homopropargylic Alcohols and $Al(NO_3)_3.9H_2O$. Organic & Biomolecular Chemistry. 2018, 16, 5232-5235
69) Karanfil, A., Balta, B., Eskici, M. A [3+3] Cyclization Strategy for Asymmetric Synthesis of Alkyl Substituted Piperidine-2-ones Using 1,2-Cyclic Sulfamidates: a Formal Synthesis of (S)-Coniine from L-Norvaline. Tetrahedron. 2012, *68*, 10218-10229.
70) Keten, R. Bazı Aminoalkinlerin İntramoleküler Hidroaminasyon Reaksiyonları, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Manisa, 2018, 82 sayfa, (Yüksek Lisans Tezi).
71) Alyabyev, S.B., Beletskaya I.A. Gold as a catalyst. Part I. Nucleophilic addition to the triple bond. Russian. Chemical. Reviews. 2017, 86 (8) 689-749.
72) Teles, J.H., Brode, S., Chabanas, S. Cationic Gold(i) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes. Angewandte Chemie International Edition. 1998. 37 1414 -1418.
73) Smith, J-J K., Staben, S.T., Toste, F.D. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of â-Ketoesters with Alkyne. Journal American Chemical Society. 2004,126, 4526-4527.
74) Wolfard, J., Xu., J., Zhang, H., Chung, C. K., Synthesis of Chiral Tryptamines via a Regioselective Indole Alkylation. Organic Letters. 2018, 20, 5431-5434.
75) Nakagawa, H., Fuwa, H. Au-catalyzed stereodivergent synthesis of 2, 5-disubstituted pyrrolidines: total synthesis of (+)-monomorine I and (+)-indolizidine 19 5B. Chemical Comminication. 2023, 59, 10121-10124.
76) Nakagawa, H., Fuwa, H. Au-catalyzed stereodivergent synthesis of 2, 5-disubstituted pyrrolidines: total synthesis of (+)-monomorine I and (+)-indolizidine 19 5B. Chemical Comminication. 2023, 59, 10121-10124.