

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PİROLİN TEMELLİ KİRAL ORGANOKATALİSTLERİN
SENTEZİ VE BUNLARIN ALDOL REAKSİYONLARINDAKİ
ASİMETRİK İNDÜKSİYON ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI:
DENEYSEL VE TEORİK BİR YAKLAŞIM**

Nevin ARSLAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DIYARBAKIR

ŞUBAT 2014

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Nevin ARSLAN tarafından yapılan “Pirolin Temelli Organokatalistlerin Sentezi ve Bunların Aldol Katılma Reaksiyonlarındaki Asimetrik İndüksiyon Etkilerinin Araştırılması: Deneysel ve Teorik Bir Yaklaşım” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

<u>Ünvanı</u>	<u>Adı Soyadı</u>
Başkan :	Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU
Üye :	Prof. Dr. Bülent ALICI
Üye :	Prof. Dr. Hasan Çetin ÖZEN
Üye :	Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL
Üye :	Doç. Dr. Yılmaz TURGUT

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 28/02/ 2014

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

/ /2014

Doç.Dr. Mehmet YILDIRIM

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışma esnasındaki olumlu yönlendirmelerinden, vermiş oldukları her türlü destekten, bilgi ve tecrübelerini paylaştıklarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU'na şükran ve saygılarımı sunarım.

Çalışma esnasında yakın desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Yılmaz TURGUT'a, Doç. Dr. Mehmet KARAKAPLAN'a, Doç. Dr. Mahmut TOĞRUL'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Başta Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Berrin ZİYADANOĞULLARI olmak üzere Kimya Bölümündeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Uzman Dr. Cezmi KAYAN'a ve HPLC analizlerini yapmamda yardımcı olan Murat AZİZOĞLU'na ve çalışma arkadaşlarım Dr.Şafak ÖZHAN KOCAKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Selami ERCAN'a ve manevi desteklerinden ötürü arkadaşlarım Dr. Nermin MERİÇ ve Dr. Bircan ÇEKEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP-07-01-22 nolu doktora projesi) tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı DÜBAP'a ve TÜBİTAK'a (110T809 nolu proje) teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi büyük katkıları olan aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
EK LİSTESİ.....	XV
KISALTMA VE SİMGELER.....	XVI
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1. Asimetrik Organokataliz.....	5
2.2. Organokatalizörlerin Gelişim Süreci.....	6
2.3. Katalizörler.....	11
2.3.1. Özel Katalizörler.....	13
2.3.1.1. Prolin.....	14
2.3.1.2. Sinkona Alkaloidler	14
2.3.1.3. Taddol ve Türevleri	15
2.3.1.4. Binaftol Türevleri	15
2.4. Reaksiyon Türleri.....	15
2.4.1. Kovalent Kataliz	15
2.4.2. Kovalent olmayan organokataliz	16
2.5. Prolin Temelli Organokatalizörlerin Sentezi.....	16
2.5.1. Mannich reaksiyonları	17
2.5.2. Michael Katılma Reaksiyonları	22
2.5.3. α -Oksidasyon	31
2.5.4. α -Aminasyon	33
2.5.5. α -Sülfenilasyon.....	35

2.5.6.	α -Halojenasyon	36
2.5.7.	Siklokatılma reaksiyonları	36
2.5.8.	Çeşitli Reaksiyonlar	37
2.5.8.1.	Karbon-karbon bağ oluşumu	37
2.5.8.2.	Epoksidasyon ve Oksidasyon	39
2.5.8.3.	İndirgeme	40
2.5.9.	Prolin Katalizli Aldol Reaksiyonları	40
2.5.9.1.	Farklı Ortamlardaki Aldol Reaksiyonları	48
2.5.9.2.	Çapraz Aldol Reaksiyonları	50
2.5.9.3.	Molekül içi Aldol Reaksiyonu	51
2.5.9.4.	Aldol İle Bağlantılı Reaksiyonlar	52
2.6.	Hesaplamalı Kimya	53
2.6.1.	Moleküler Modelleme	55
2.6.2.	Kuantum Kimyası	57
2.6.3.	Kuantum Kimyası Metotları	57
2.6.3.1.	<i>ab initio</i> Metot	57
2.6.3.2.	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi	58
2.6.3.3.	Yarı Amprik Kuantum Kimya Metotları	59
2.6.4.	Temel Setler	59
2.6.4.1.	Minimal Temel Setler	60
2.6.4.2.	Split Valens Temel Setler	61
2.6.4.3.	Düzlem Dalga Temel Setleri	61
2.6.5.	Moleküler Mekanik	62
2.6.5.1.	Force Field	63
2.6.6.	Moleküler Dinamik	63
2.6.7.	Bağlanma Enerjisi	64
2.6.8.	Moleküler yapı	65
2.6.9.	Serbest Enerji	66
2.6.10.	Reaksiyon Koordinatı	66

2.6.11.	Geçiş Hali	67
2.7.	Organokatalizin Hesaplamalı Metotları.....	68
2.7.1.	Enamin/İminyum Katalizi.....	69
2.7.1.1.	Prolin ve Prolin Türevleri.....	69
	- Molekül içi Aldol Reaksiyonu.....	69
	- Hajos-Parrish Reaksiyonunun mekanizması.....	70
	- Stereoseçiciliğin kökeni.....	71
	- Prolin Türevleriyle Kataliz.....	72
3.	MATERYAL ve METOT	73
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	73
3.2.	Bilgisayarlı Kimya.....	74
3.3.	Çıkış Maddelerinin Sentezi.....	76
3.3.1.	2,9-Disüstitüe-1,10 Fenantrolinlerin sentezi	76
3.3.1.1.	1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboksialdehit	76
3.3.1.2.	1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboaldoloksim	77
3.3.1.3.	2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin	78
3.3.1.4.	ter-bütil (2S)-2-({[(2S)-1-[(ter-bütoksi) karbonil] pirolidin-2-il]formamido} metil1,10-fenantrolin-2-il)metil}karbonil)pirolidin-1-karboksilat(1).....	79
3.3.1.5.	(2S)-N- [(2S)-Pirolidin -2-ilformamido]metil}-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (1a).....	81
3.3.1.6.	ter-bütil (2S)-2-({[3-({[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-il]formamid} metil)fenil]metil}karbamoil)pirolidine-1-karboksilat (2).....	82
3.3.1.7.	(2S)-N-[(3-({[(2S)-pirolidin-2-ilformamido]metil}fenil)metil] pirolidine-2-karboksiamit (2a).....	84
3.3.1.8.	ter-bütil(2S)-2-({3-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido]fenil} karbamoil)pirolidin-1-karboksilat (3).....	85
3.3.1.9.	(2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirolidin-2-karboksiamit (3a).....	87
3.3.10.	ter-bütil(2S)-2-({2-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido]siklohegzil} karbamoil) pirolidine-1-karboksilat (4)	89
3.3.11.	(2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzil}pirolidin-2-karboksiamid (4a).....	90
3.4.	Asimetrik Aldol Reaksiyonları İçin Genel Prosedür.....	91

3.4.1.	Genel Yöntem.....	91
3.4.2.	Asimetrik Aldol Reaksiyonlarının sonuçları.....	92
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	101
4.1.	Sentez.....	101
4.2.	Enantiyomerik Fazlalık Analizi	101
4.3.	Reaksiyonlar için Optimum Şartların Belirlenmesi	102
4.4.	Enantiyomerik Fazlalığın Kökeni	102
4.5.	Hesapsal Kimya	103
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	108
6.	KAYNAKLAR.....	111
	EKLER.....	131
	ÖZGEÇMİŞ.....	133

ÖZET

PIROLİN TEMELLİ KİRAL ORGANOKATALİSTLERİN SENTEZİ VE BUNLARIN ALDOL REAKSİYONLARINDAKİ ASİMETRİK İNDÜKSİYON ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL VE TEORİK BİR YAKLAŞIM

DOKTORA TEZİ

Nevin ARSLAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2014

Optikçe aktif bileşikler ilgili çalışmalar endüstriyel ve akademik alanda çok önemli bir yer tutar. Asimetrik kataliz optikçe aktif bileşiklerin sentezi için ideal bir yöntem olarak kabul edilebilir. Stereokimyada asimetrik indüksiyon, sübstrat, reaktif, katalist veya çevredeki kiral bir özelliğinin etkisi sonucu bir enantiyomer veya diyastreoizomerden birinin seçici oluşumu olarak tanımlanır. Asimetrik indüksiyon asimetrik sentezde temel bir olgu olarak yer almakta olup ilk kez Emil Fischer tarafından karbohidratlar üzerindeki çalışmalarıyla literatüre girmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle metal içeren kiral ligantlar içermektedir. Konunun önemi 2001 Nobel Kimya ödülüyle taçlandırılmıştır.

Bu çalışmada C₂ simetrisine sahip prolin temelli 4 adet organokatalizörler sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Elde edilen 4 adet organokatalizörlerin Aldol tepkimelerindeki asimetrik indüksiyon etkileri araştırıldı. Deneysel çalışmalara başlamadan önce sentezlenecek ligantların hangi tür Aldol reaksiyonu için etkili olabileceği teorik olarak çalışıldı ve alınan sonuçlar doğrultusunda reaksiyonlar seçildi. Elde edilen sonuçlar teorik olanlarla kıyaslandı. Bu hesaplamalar için katalistlerin moleküler dinamik dvaranımları için amber9 kullanılırken bu katalistlerin katalizledikleri reaksiyonlar için temel, geçiş ve ürün halleri içinse Gaussian 03 paket programı kullanılarak hesaplamalar b3lyp/6-31+g(d) seviyesinde yapıldı.

Anahtar Kelimeler pirolin,asimetrik indüksiyon,organokatalist, moleküler modelleme

ABSTRACT

DESIGNING PROLINE-BASED CHIRAL ORGANOCATALYSTS AND THEIR
ASYMMETRIC INDUCTION EFFECTS ON ALDOL REACTIONS: AN
EXPERIMENTAL AND THEORETICAL APPROACH

Ph.D. THESIS

Nevin ARSLAN

UNIVERSITY OF DICLE
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

2014

Studies concerning optically active compounds occupy very important places both in industry and academic fields. Asymmetric catalysis is considered as an ideal method for synthesizing optically active compounds. Asymmetric induction in stereochemistry is described as the preferential formation of one enantiomer or diastereoisomer over the other in a chemical reaction as a result of the influence of a chiral feature present in the substrate, reagent, catalyst or environment, which is a key element in asymmetric synthesis, first introduced by Emil Fischer based on his work on carbohydrates. The field received three Nobel Chemistry prizes for its importance.

The study involves designing 4 new asymmetric organocatalysts with C₂ symmetry based on proline and test their effects in asymmetric Aldol reactions. Molecular modelling approaches have also been applied to predict the reasons behind the enantiomeric discrimination of Aldol reactions induced by these organocatalysts. Amber9 was used to predict molecular dynamic features of organocatalysts while Gaussian03 was used to predict the energy levels of reactant, transition and product states of catalysed Aldol reactions in order to understand the enantiomeric discrimination induced by these organocatalyst. The quantum mechanical calculation was performed at b3lyp/6-31+g(d) level.

Key Words Proline, asymmetric induction, organocatalysts, Aldol, molecular modelling

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge No		Sayfa
Çizelge 3.1.	2S)-N-[(9-[[(2S)-Pirolidin-2-il-formamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil]pirolidin-2-karboksiamit(1a) ilekatalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu	91
Çizelge 3.2.	(2S)-N-[(9-[[(2S)-Pirolidin-2-il-formamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (1a) ile katalizlenen Benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu	92
Çizelge 3.3.	(2S)-N-[(3-[[(2S)-pirolidin-2il formamido] metil} fenil)metil] pirolidine-2-karboksiamit (2a) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu	93
Çizelge 3.4.	(2S)-N-[(3-[[(2S)-pirolidin-2ilformamido] metil}fenil) metil] pirolidine-2-karboksiamit(2a) ilekatalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu	94
Çizelge 3.5.	2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido] fenil} pirrolidin-2-karboksiamit (3a) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu	95
Çizelge 3.6.	(2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirrolidin-2-karboksiamit (3a)ile katalizlenen Benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu	96
Çizelge 3.7.	(2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzill}pirolidin-2-karboksiamit (4a) ile katalizlene 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu [a]	97
Çizelge 3.8.	(2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzill}pirolidin-2-karboksiamit (4a) ile katalizlenen Benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu	98
Çizelge 3.9.	Rasem Benzaldehit Türevleri için yapılan optimizasyon çalışmaları	99
Çizelge 4.1.	Organokatalist 3a 'nın katalizlediği süstitüte benzaldehitlerin seton ile verdiği Aldol kenetlenme reaksiyonlarına ilişkin geçiş halleri için B3LYP/6-31+g(d) seviyesinde hesaplanan enerji değerleri ve iki enantiyomer arasındaki fark	109

Çizelge 4.2	3a 'nın katalizlediği süstitüte benzaldehitlerin aseton ile verdiği Aldol reaksiyonlarındaki her bir enantiyomerin oluşumuna ilişkin geçiş hallerindeki bağ mesafeleri.	110
--------------------	--	-----

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Von Liebig'in oksamit sentezi	7
Şekil 2.2.	Kinin ve kinidinin katalizör olarak kullanılması	8
Şekil 2.3.	L-prolin katalizli Robinson annulasyonu	9
Şekil 2.4.	Woodward'un eritromisin sentezinde <i>D</i> -prolin ortamında intramoleküler aldol reaksiyonu	10
Şekil 2.5.	L-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu ve önerilen geçiş hali	17
Şekil 2.6.	<i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları	18
Şekil 2.7.	Siyanasyonve allilasyon ile Mannich reaksiyonlarının kullanımı	18
Şekil 2.8.	Prolin bağlantılı organokatalist örnekleri	19
Şekil 2.9.	Katalizör 4 tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu	19
Şekil 2.10.	Katalizör 9 tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu	20
Şekil 2.11.	Katalizör 10 tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu	20
Şekil 2.12	Asiklik aminler tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu	21
Şekil 2.13.	<i>anti</i> seçici asimetrik Mannich reaksiyonu ve uygun geçiş hali	22
Şekil 2.14.	Amin katalizli Michael katılma reaksiyonları için aktivasyon modelleri	23
Şekil 2.15.	<i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonları	23
Şekil 2.16.	Prolin temelli peptitler tarafından katalizlenen asimetrik Michael reaksiyonu	24
Şekil 2.17.	Enonlar için malonatların asimetrik Michael katılma reaksiyonu	24
Şekil 2.18.	İmidazol-temelli organokatalizörlerin temsili örnekleri	25
Şekil 2.19.	Organokatalitik Michael katılma reaksiyonları yoluyla warfarinin asimetrik sentezi	25
Şekil 2.20.	Organokatalitik Mukaiyama-Michael reaksiyonu yoluyla γ -bütenolidlerin asimetrik sentezi	26

Şekil 2.21.	Siklopentadienin asimetrik vinylogous Michael katılma reaksiyonu	26
Şekil 2.22.	Katalizör 14 tarafından katalizlenen diastereoseçici domino Michael-aldol reaksiyonu	27
Şekil 2.23.	Heteroatom nükleofillerin organokatalitik asimetrik konjuge katılma reaksiyonları	27
Şekil 2.24.	Organokatalitik domino Michael-aldol reaksiyonu yoluyla benzopiran türevlerinin asimetrik sentezi	28
Şekil 2.25.	<i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonu	28
Şekil 2.26.	Pirolidin ve Pirolidin bağlantılı organokatalizörleri temsil eden örnekler	29
Şekil 2.27.	Tuzlu suda Diamin 29 •TFA katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonu	30
Şekil 2.28.	Prolidin-piridin konjugat baz katalizörleri 30-32 tarafından katalizlenen ketonların nitrolefinlere asimetrik Michael katılma reaksiyonları	30
Şekil 2.29.	Asimetrik Michael katılma reaksiyonları için diğer tip organokatalizörler ve önerilen geçiş hali	31
Şekil 2.30.	Aldehit ve ketonların <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik α -aminoksilasyon reaksiyonu	32
Şekil 2.31.	Moleküler oksijen ile aldehitlerin direk olarak <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik oksidasyonu	32
Şekil 2.32.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik α -aminoksilasyonun sentetik çeşitliliği	33
Şekil 2.33.	Aldehitlerin <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik α -aminasyonu ve önerilen geçiş hali	34
Şekil 2.34.	Fonksiyonlandırılmış β -amino alkollerin <i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik sentezi	34
Şekil 2.35.	Aldehitlerin organokatalitik asimetrik sülfenilasyonu	35
Şekil 2.36.	Aldehitlerin Organokatalitik asimetrik α -florasyonu	36
Şekil 2.37.	α,β -doymamış karbonil bileşikler ile siklopentadienin organokatalitik asimetrik Diels-Alder reaksiyonu	37
Şekil 2.38.	Pirolinlerin organokatalitik asimetrik Friedel-Craft alkilasyonu	37
Şekil 2.39.	Elektronca zengin benzen türevlerinin Organokatalitik Friedel-Craft alkilasyonu	38

Şekil 2.40.	Organokatalitik asimetrik Morita-Baylis-Hillman reaksiyonu ve geçiş hali	38
Şekil 2.41.	Diamin katalizli asimetrik Morita-Baylis-Hillman reaksiyonu	39
Şekil 2.42.	Kiral aminler tarafından katalizlenen olefinlerin asimetrik	39
Şekil 2.43.	α,β -Doymamış aldehitlerin organokatalitik asimetrik indirgenmesi	40
Şekil 2.44.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	41
Şekil 2.45.	<i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için önerilen geçiş hali	42
Şekil 2.46.	<i>L</i> -Prolin katalizli <i>anti</i> -1,2-diol türevlerinin asimetrik sentezi	42
Şekil 2.47.	<i>L</i> -Prolin katalizli TBS-korumalı hidroksiasetonun asimetik aldol reaksiyonu	43
Şekil 2.48.	<i>L</i> -prolin katalizli kiral α -amino aldehitlerin asimetrik aldol reaksiyonu	43
Şekil 2.49.	Formaldehitin <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	44
Şekil 2.50.	Tiopiranonun <i>L</i> -Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	44
Şekil 2.51.	<i>L</i> -prolin katalizli aldolreaksiyonlarında suyun etkisi	45
Şekil 2.52.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için makul mekanizma	46
Şekil 2.53.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarına basıncın etkisi	46
Şekil 2.54.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldolreaksiyonlarına dayalı atropizomerik amidlerin dinamik kinetik rezülasyonu	47
Şekil 2.55.	Fenilglukolatların <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	47
Şekil 2.56.	CF ₃ CHO türevlerinin <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	47
Şekil 2.57.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında suyun etkisi	48
Şekil 2.58.	PEG’de <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	49
Şekil 2.59.	İyonik sıvılarda <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu	49
Şekil 2.60.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik çapraz aldol reaksiyonu	50
Şekil 2.61.	<i>N</i> -korumalı aminoasetaldehitin <i>L</i> -prolin katalizli asimetrik çapraz aldol reaksiyonu	51
Şekil 2.62.	<i>L</i> -prolin katalizli molekül içi aldol reaksiyonu	51
Şekil 2.63.	Moleküler içi asimetrik aldol reaksiyonu yoluyla (+)-kokainin enantioseçici sentezi	52

Şekil 2.64.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik nitro aldol reaksiyonu	52
Şekil 2.65.	<i>L</i> -prolin katalizli asimetrik nitro –aldol reaksiyonu için makul mekanizma	53
Şekil 2.66.	Hajos ve Parrish reaksiyonunun önerilen dört mekanizması	70
Şekil 3.1.	1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboksialdehit sentezi	75
Şekil 3.2.	1,10-Fenantrolin-2,9-dikarboaldoksim sentezi	76
Şekil 3.3.	.2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin sentezi	78
Şekil 3.4.	ter-bütil (2S)-2-({[(2S)-1-[(ter-bütoksi) karbonil] pirolidin-2-il] formamido} metil-1,10-fenantrolin-2-il) metil} karbonil) pirolidin-1-karboksilat (1)	79
Şekil 3.5.	(2S)-N- [(2S)-Pirolidin -2-ilformamido]metil}-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (1a)	81
Şekil 3.6.	ter-bütil (2S)-2-({[3-({[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-il]formamid} metil) fenil]metil} karbomoil)pirolidine-1-karboksilat(2) ‘nin sentezi.	82
Şekil 3.7.	(2S)-N-[(3-({[(2S)-pirolidin-2-il formamido]metil} fenil)metil] pirolidine-2-karboksiamitin (2a) sentezi	84
Şekil 3.8.	ter-bütil(2S)-2-({3-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido]fenil} karbamoil)pirolidin-1-karboksilatın sentezi (3)	85
Şekil 3.9.	(2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirrolidin-2-karboksiamit (3a)	87
Şekil 3.10.	ter-bütil (2S)-2-({2-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido] siklohegzil} karbamoil) pirolidine-1-karboksilatın sentezi (4)	88
Şekil 3.11.	(2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzil}pirolidin-2-karboksiamitin (4a) sentezi	90
Şekil 4.1.	(Sol) <i>Re</i> -yüzünden gerçekleşen ve <i>Renantiyomerine</i> yol açan reaksiyon için öngörülen geçiş halli. (Sağ) <i>Si</i> -yüzünden gerçekleşen ve <i>Senantiyomerine</i> yol açan reaksiyon için öngörülen geçiş halli.	103

Şekil 4.2.	Organokatalizör 3a 'nın aseton ile verdiği enamine türevinin 20 ns süreyle MD trajektorilerinden elde edilen zaman karşı potansiyel enerjisi	104
Şekil 4.3.	RMSD (sağ) değişimleri	104
Şekil 4.4.	Organokatalist 3a 'nin aseton ile verdiği enamine türevinin 20 ns süreyle MD trajektorilerinden elde edilen verilerin küme analizleri sonucu elde edilen ve yoğunlukları fen fazla olan üç konformerlerin üst-üste çakıştırılması sonucu elde edilen görüntüsü.	105
Şekil 4.5.	Organokatalist 3a 'nin katalizlediği aseton ve 4-Cl Benzaldehit arasındaki Aldol kondenzasyon reaksiyonundaki R ve S enantiyomerlerin oluşumuna yol açan geçiş hallerin yapısı..	107

EK LİSTESİ

Ek No

SayfaNo

Ek 1.

HPLC KROMATOGRAMLARI

131

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMSO	:Dimetilsülfoksit
TEA	:Trietil amin
CDCl ₃	:Döterokloroform
CH ₂ Cl ₂	:Diklorometan
Dak.	:Dakika
DEPT	:Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	:N,N'-Dimetilformamit
DMSO-d ₆	:Döterodimetilsülfoksit
Dön.	: Dönüşüm
ee	: Enantiyomerik fazlalık
DCC	: Disiklohegzilkarbodiimit
DNP	: 2,4-Dinitro fenol
EDC	: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
HOBt	: Hidroksibenzotriazol
Et ₃ N	: Trietilamin
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HETCOR	: Heteronükleer korrelasyon (¹³ C- ¹ H)
IR	: Infrared
<i>J</i>	: Kapling sabiti
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	: Part Per Million (milyonda bir)
R	: Alkil
THF	: Tetrahidrofuran
sa	: Saat
<i>v</i>	: Frekans (cm ⁻¹)
<i>δ</i>	: Kimyasal Kayma
MD	: Moleküler Dinamik
MM	: Moleküler Mekanik

1.GİRİŞ

Stereokimyada asimetrik indüksiyon (IUPAC Compendium of Chemical Technology) sübstrat, reaktif, katalist veya çevredeki kiral bir özelliğin etkisi sonucu bir enantiyomer veya diastreoizomerden birinin seçici oluşumu olarak tanımlanır. Asimetrik indüksiyon asimetrik sentezde temel bir olgu olarak yer almakta olup ilk kez Emil Fischer tarafından karbohidratlar üzerindeki çalışmalarıyla literatüre girmiştir (Koskinen 1993). Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle metal içeren kiral katalizörler içermekte olup bu çalışmaların önemi 2001 Nobel Kimya ödülüyle taçlandırıldı (Noyori ve ark. 2002). Organokatalizörler asimetrik organik sentezde metal-katalizörlere alternatif olarak ortaya çıktı ve işlemsel olarak basit, kolay ve ucuz temin edilebilir olması, düşük toksisiteye sahip olması ve ayrıca hava/neme karşı dirençli olmalarından dolayı güçlü bir sentetik metot haline gelmiştir.

Kiral bir organik molekülün enantiyoseçici bir dönüşümü katalizlediği asimetrik organokataliz hızla gelişen bir alandır. Organokatalizörler faz transfer katalizinde, kinetik rezulasyonlarda ve birçok asimetrik sentezde yaygın olarak kullanılırlar. Her ne kadar bu reaksiyonların birçoğu organometalik kataliz ve biyoorganik katalizin çok çalışan alanlarında tamlayıcı yaklaşımlara sahip olsa da asimetrik organokataliz bazı önemli özelliklere sahiptir.

Metal-ligand komplekslerinin aksine organokatalizörler genellikle aerobik koşullara dayanıklıdır ve suyun hızla uzaklaştırılmasını gerektirmezler. Enzimlerden daha geniş bir substrat alanına sahiptirler ve birçok organik çözücüde kullanılabilirler. Organokatalizörler doğal kiral molekülerden elde edilebilir veya sentezlenebildikleri gibi katı faz sentezine ve yüksek verim yeteneğine sahip tarama teknikleriyle uyumludurlar.

Bazı Popüler organokatalizörler organometalik kimyada ligand olarak bilinir ve asimetrik katalizör olarak kullanılabilirler. Diğer organokatalizör türleri bilinen biyoorganik katalizörlere nitelik ve mekanistik yönden benzerler ve çoğu kez enzim mimiği olarak adlandırılırlar.

Özellikle;

- Sinkona alkolaidler
- Amino asitler ve türevleri
- Küçük peptit temeli moleküller

Heteroazolium katalizörler olmak üzere birçok organik molekül asimetrik katalizör olarak kullanılır.

L-Prolin-katalizli reaksiyonların keşfinden(Hajjos 1974) sonra bu amino asit çok yoğun bir şekilde organokatalist olarak çalışıldı (Hao ve ark. 2007). Organokatalitik asimetrik sentez kapsamlı olarak çalışılmaktadır ve optikçe aktif organik bileşiklerin hazırlanmasında önemli prosedürler geliştirilmiştir. Bu alanda araştırma faaliyetleri son on yılda hızla ilerlemiştir(Kotsuki ve ark. 2007). Prolin temelli organokatalizörler:

- 1) Mannic reaksiyonlarını
- 2) Michael Katılma reaksiyonlarını
- 3) α -oksidasyon
- 4) α -aminasyon
- 5) α -sulfenilasyon
- 6) α -halojenasyon
- 7) Siklokatılma reaksiyonları
- 8) C-C bağ oluşumu, epoksidasyon, oksidasyon ve indirgeme gibi Miscellaneous reaksiyonları
- 9) Prolin katalizli aldol reaksiyonlarını içerir.

Organokataliz, birçok sentetik kimyacı tarafından yoğun ilgi görmektedir. Bu reaksiyonların mekanizmalarının anlaşılması üzerine yapılan çalışmaların çoğu hesaplamalı araştırmalar veya hem deneysel hem de diğer tamamlayıcı hesaplamalı çalışmalardan oluşmaktadır.

Kimyanın herhangi bir diğ er alanı kadar organokataliz de hem ampirik keşifler hem de hesaplamalı kavramlar yoluyla ilerlemektedir. Kuantum mekaniksel hesaplamalar özellikle de yoğunluk fonksiyonel teorisi DFT (density fuctional theory) günümüzde deneysel kimyacılar tarafından çalışılan gerçek kimyasal sistemlere uygulanabilmektedir.

Geçtiğimiz on yılda organokataliz üzerine yapılan hesaplamalı araştırmaların hızla gelişmesi List, Lerner ve Barbas tarafından prolin katalizli intermoleküler aldol reaksiyonu ve MacMillan tarafından kiral amino asit türevi aminlerin katalizi alanındaki keşiflerden beri bu alana olan yoğun ilgiyi göstermektedir. Organokatalizörlerin başarılı uygulamaları ile kataliz ve se iciliğın kökeninin anlaşılması üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaya devam etmektedir (List 2007).

2. KAYNAK ÖZETİ

2.1. Asimetrik Organokataliz

Metal kompleksler ve enzimler gibi küçük organik moleküller de kimyasal dönüşümleri katalizleyebildikleri bilinmektedir. Organokatalizör olarak adlandırılan bu bileşikler, bir metal element içermeyen az miktarda kullanılarak organik kimyasal reaksiyonların dönüşümlerini hızlandırırlar.

Bu zengin tarihi geçmişine rağmen küçük organik moleküllerin kiral katalizör olarak kullanılması ancak yakın zamanlarda asimetrik sentezde önemli bir yöntem olarak görülmeye başlandı. Organokataliz hem ayırt edici bilimsel ilgi hem de bu yeni alanın muazzam potansiyelinin bilinmesinden dolayı pratik sentez paradigmasına doğru gelişim göstermiştir (Berkessel ve Gröger 2005), (Dalko ve Moisan 2005), (List ve Bolm 2004). Burada sorulması gereken soru kimyacıların küçük organik moleküllerden kiral katalizör olarak yararlanmakta neden bu kadar geç kaldıklarıdır. Metal kompleks türevi kataliz enantioselektif reaksiyonlarda hızla kullanılmaya başlarken neden kimya camiası asimetrik organokatalizin önemini fark etmedi?

Temel olarak asimetrik organokataliz reaksiyonları uzun bir süre elverişsiz ve alanı sınırlı olarak kabul edildi. Buna paralel olarak organometalik katalizörler tüm reaksiyon türleri için esnek bir alan sağladı ve bu yüzden orantısız bir ilgi gördü. Her ne kadar günümüzde asimetrik katalizdeki reaksiyonların çoğu organometalik komplekslere dayanmaya devam etse de bu durum değişmektedir ve organokataliz organik kimyanın giderek daha önemli bir bölümünü oluşturmakta ve metale dayalı ve biyoorganik metotlara göre birçok avantaj sağlamaktadır.

Günümüzde reaksiyonlar aerobik bir ortamda ve sulu çözücülerde gerçekleştirilebilmektedir. Gerçekten de suyun varlığı reaksiyonun hızı ve seçiciliği açısından genellikle faydalıdır. Pahalı olmayan ve kararlı olan bu katalizörlerin çalışma kolaylıkları ve kolayca bulunabilmeleri bu katalizörleri karmaşık yapıların sentezi için ilgi çekici bir metot haline getirmektedir. Organokatalitik reaksiyonlar daha önce geliştirilen sistemlerin aksine çok bileşenli veya domino tipi çok basamaklı (Seayad ve List 2004) reaksiyonlar için zengin bir platform sunarak ürünlerin yapısal karmaşıklığını oldukça stereokontrollü bir biçimde artırır. Ayrıca organokataliz daha az

2. KAYNAK ÖZETLERİ

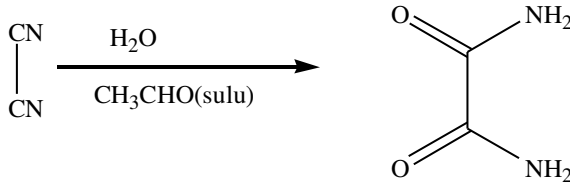
toksiktir. Bilinen organik katalizörler arasında toksik olanların sayısı çok azdır ve bu katalizörlerde metal sızması riski yoktur. Ayrıca, pahalı geri kazanma işlemleri gerektirmez. Günümüzde giderek artan sayıda endüstriyel işlemler asimetrik organokatalizörlere dayanmakta ve bu katalizörler çevre dostu olduklarından standart metal katalizörlerin yerini almaktadır (Bernard ve Bulov 2004).

2.2. Organokatalizörlerin Gelişim Süreci

Organokatalitik reaksiyonların tarihi zengin bir geçmişe dayanmaktadır. Şekerler gibi yapı bloklarının oluşumunda bu katalitik reaksiyonlar yer almıştır. Bu şekilde organokatalitik reaksiyonlar canlı dünyasında homokiraliteğin ortaya çıkmasını ve yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Meteoritlerde % 15'e kadar enantiyomerik olarak fazla bulunabilen *L*-alanin ve *L*-izovalin gibi enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş amino asitler, glikoaldehitin aldol tipi dimerleşmesini ve şeker türevlerini oluşturan glikolaldehit ile formaldehit arasındaki reaksiyonları katalizledikleri bilinmektedir. Örneğin Pizzarello ve Weber, Murchison meteoritinde bulunan *L*-izovalinin glikolaldehidin sudaki kendiliğinden aldolleşme reaksiyonunu katalizleyerek *L*-treos ve *D*-eritroz gibi aldol ürünlerini sırasıyla % 10.7±1.2 ve %4.8±0.9 enantiyomerik fazlalıkla (ee) verdiğini gösterdiler (Pizzarello ve Weber 2004). Aldol tipi kenetlenme reaksiyonları için en etkin doğal amino asit katalizörü olarak bilinen pirolin, meteoritlerde nadiren bulunur. Yıldızlar arası bulutlarda gerçekleşen asimetrik fotoliz yoluyla karmaşık ve farklı karbonhidratların inşasıyla taklit edilmiştir. Bu nedenle bu aldol ürünlerin RNA ve DNA gibi karmaşık moleküllerin öncülleri olma olasılığı vardır. Prebiyotik RNA büyük bir ihtimalle şekerlerin kiral templat olarak kullanıldığı ve yaşam için gerekli olan birçok anahtar biyokimyasal dönüşümleri kontrol etmede merkezi bir rol oynamıştır. Örneğin proteindeki amino asit homokiralitesinin asimetrik aminoaçılleme sırasında belirlendiği düşünülmektedir. Bu aminoaçılleme protein sentezinde birinci basamak olduğundan RNA dünyasından protein dünyasına geçişte kritik öneme sahiptir. Bu kavrama göre amino asitlerin seçiciliği (*L* veya *D*) büyük oranda RNA'nın homokiralitesi tarafından belirlenmiştir.

Organik moleküller sentetik kimyanın ilk zamanlarından beri katalizör olarak kullanılmaktaydı. Gerçekten de ilk organokatalitik reaksiyonun keşfi asetaldehit varlığında disiyanın oksime dönüştüğünü (Şekil 2.1.) kazayla bulan J.Von Liebig'e

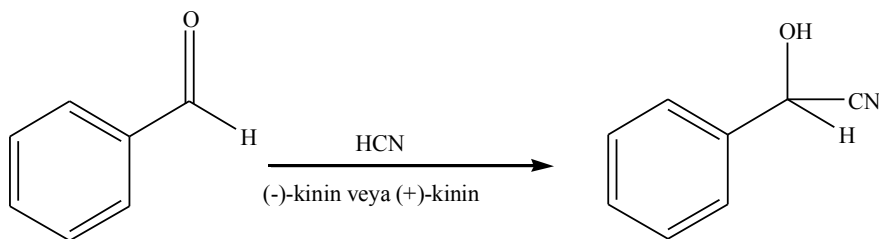
dayandırılmaktadır. Sonraları bu etkin reaksiyon, Degussa oksamit sentezinin temelini oluşturduğundan endüstriyel uygulama olanağı buldu.



Şekil 2.1. Von Liebig'in oksamit sentezi

Elbette enzimlerin ve enzim fonksiyonlarının keşfinin asimetrik katalitik reaksiyonlarının keşfi üzerine önemli bir etkisi vardır. İlk asimetrik reaksiyon olan dekarboksilatif kinetik ayrılma, *Penicillium glauca* organizmasının amonyum tartaratın rasemik bir çözeltisinde enantiyomerlerden birini (*D*) daha hızlı bozduğunu gözlemleyen Pasteur tarafından keşfedildi. Asimetrik dekarboksilasyon reaksiyonları 1900'lerin başlarında George Breiding tarafından enzimatik olmayan koşullar altında tekrar incelendi. Breiding canlı organizmalarda gözlenen enzim aktivitesinin kimyasal kökenini bulmak istiyordu. İlk deneyimlerinde *D* ve *L* limonenlerdeki optikçe aktif komfor karboksilik asidin termal dekarboksilasyonunda enantiyomerik zenginleştirmeyi gösterdi. Bu çalışmanın devamında bu dekarboksilasyon reaksiyonunu nikotin yada kinidin gibi kiral alkoidlerin varlığında inceledi ve bu kinetik ayırmanın temel kinetik denklemlerini kurdu. İlk asimetrik C-C bağı oluşum reaksiyonu da Breiding'e atfedilmiştir. Bu önemli başarı izole bir enzim olan emulsin varlığında benzaldehide HCN katılmasıyla mandelonitril hazırlayan Rosenthaler'in çalışmasıyla ilişkilidir. Breiding psödoenantiyomerik kinin ve kinidin gibi alkoloidleri katalizör olarak kullanarak (**Şekil 2.2.**) da bu reaksiyonu gerçekleştirdi. Bu çalışmalar öncü çalışmalar olduğundan çok önemliysede reaksiyonların enantiyoseçiciliği % 10'dan daha azdı.

2. KAYNAK ÖZETLERİ



Şekil 2.2. Kinin ve kinidinin katalizör olarak kullanılması

Birinci Dünya savaşından sonra katalitik dönüşümler giderek daha çok önem kazandıysa da o zamanlar asimetrik reaksiyonlar sadece akademik bir merak olarak görülüyordu. Hem etkin saflaştırma yöntemlerinin olmaması hem de güvenilir analiz yöntemlerinin eksikliği enantiyoseçiciliğin belirlenmesini zorlaştırıyordu. Bu nedenle genellikle katalizörlerden kaynaklanan kiral bir safsızlığın varlığı doğru ee değerlerinin tespit edilmesini zorlaştırıyordu.

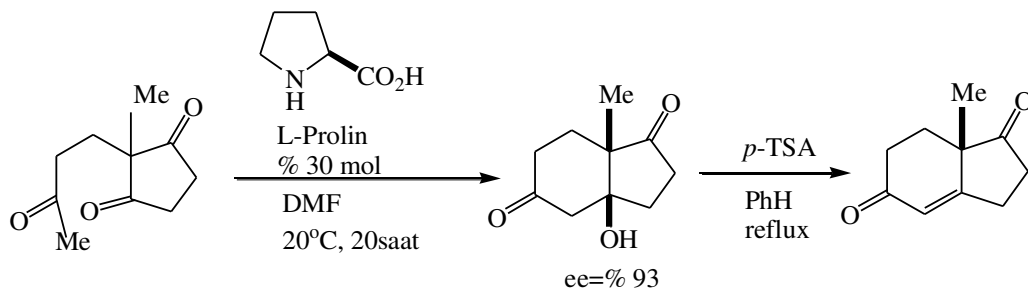
Alkoidler (özellikle strikin, brusin ve sinkona alkaloidler) ve amino asitler (kısa oligopeptitler dahil) gibi azot içeren doğal ürünler test edilen organik katalizörler arasındaydı. Rasemik sekonder alkollerin açılratif kinetik olarak ayrılması 1920'lerin sonlarında Fransada Vavon ve Peignier ve bunlardan bağımsız olarak Almanya da Wegler tarafından başlatıldı. Bu araştırmacılar brusin ve strikinin mezo alkollerin kinetik olarak ayrılmasını düşük ee değerleriyle de olsa enantiyomerik olarak ayırdılar.

Yine burada basit amino asitler yada küçük oligopeptitlerle katalizlenen reaksiyonları geliştiren Wolfgang Langenbeck'in katkısı unutulmamalıdır. Bu çalışmaların büyük bir bölümü basit amino asitler yada küçük peptitler kullanılarak enzim fonksiyonlarını taklit eden reaksiyonlar üzerineydi. Bu nedenle ilk keşfedilen reaksiyonlardan birinin enamin türü reaksiyonlar olması sürpriz değildir. Bu bulgu 1909 yılında aldehitler ile karboksilik asitler ya da esterler ile aktif metilen grupları arasındaki Knoevenagel türü kenetlenme reaksiyonunda amin katalizörlerinin etkili olduğunu gösteren Dakin tarafından keşfedildi. Bu reaksiyon aldol ve benzeri dönüşümlere de uygulandı ve 1930'ların başlarından itibaren sistematik olarak başarıyla yürütüldü.

1950'lerin ortalarında Prelog tarafından Breiding'in asimetrik siyanohidrin sentezi yeniden incelendi ve asimetrik sentez kavramının gelişmesine yol açarak daha

etkin sentezlerin geliştirilmesini sağladı. Sentetik olarak önemli seviyelerdeki enantiyoseçiciliğin başlaması 1950'lerin sonlarında Preceus tarafından O-asetilkinini katalizör olarak kullanarak metil fenil ketenin (-)- α -fenil metilpropiyonata dönüştürülmesiyle sağlandı. Bu oldukça etkileyici sonuç sinkona katalizör sistemi için olası diğer reaksiyonların araştırılmasına esin kaynağı oldu. Bergson ve Langstrom 2-(hidroksimetil) kinuklidini katalizör olarak kullanıp β -keto esterlerin akroleine ilk Michael katılmasını gerçekleştirdiler. Enantiyomerik fazlalığı tespit etmeseler de ürünlerin optikçe aktifliğini bildirdiler. Wynberg ve çalışma arkadaşları sinkona alkoidlerini kiral Lewis baz/nükleofilik katalizör olarak kullanılarak yoğun çalışmalar yürüttüler ve bu alkaloid sınıfının çok yönlü bir katalizör olduğunu gösterip karbonil bileşiklerine 1,2 ve 1,4 –nükleofilik katılma reaksiyonlarını gerçekleştirdiler. İlginçtir ki bu çalışmalarda doğal sinkona alkaloidlerin nükleofil ve elektrofil olarak aktive etme ve yönlendirmede hem tersiyer amin hem de hidroksil grubunu kullandığından bifonksiyonel katalizör oldukları ileri sürüldü.

Organokatalitik reaksiyonların tarihinde diğer önemli bir olay 1970'lerin başlarında etkin *L*-prolin katalizli asimetrik Robinson annulasyonun keşfidir. Molekül içi bir aldol reaksiyonu olan Hajos-Parrish-Eder-Saver-Wiechert reaksiyonu doğal bileşiklerin sentezinde önemli bazı ara ürünlerin elde edilmesini sağlayarak (Şekil 2.3.). Wieland-Miescher ketonu için pratik ve enantiyoseçici bir yol açtı. Bu çalışmaların kökeni Langenbeck'in önceki çalışmalarına ve Stork ile çalışma arkadaşlarının enamin kimyası üzerinde yoğun araştırmalarına dayanmaktadır.

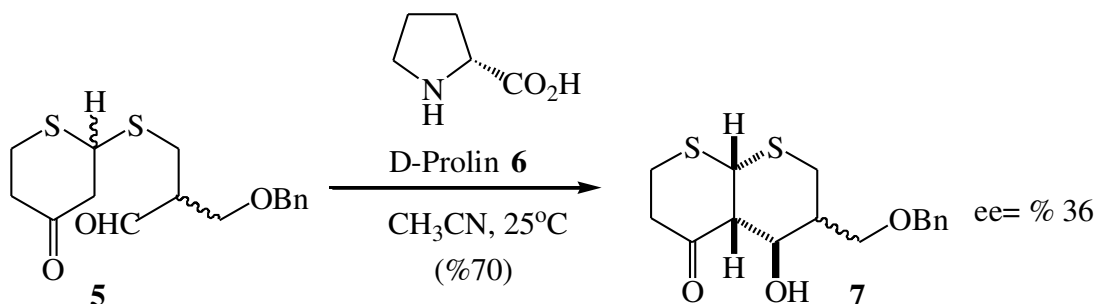


Şekil 2.3. *L*-prolin katalizli Robinson annulasyonu

Bu *L*-prolin katalizli annulasyon sentetik ve mekanistik açıdan yoğun bir ilgi gördü. (*D*)-fenilalanin gibi bazı amino asitlerin de *L*-prolin gibi katalitik etki gösterdiği bulundu. Ancak o zamanki uygulamalar Woodward'in eritromisin sentezinde olduğu gibi tek bir maddeyle sınırlıydı (Şekil 2.4). Bu sentezde *D*-Prolin (6) katalizliğinde

2. KAYNAK ÖZETLERİ

rasemik bir keto aldehit **5** aldolizasyon için kullanıldı. Eritronolid yapısının tüm kiral merkezleri sadece % 36 ee veren bu zayıf reaksiyondan elde edildi. Ancak optikçe saf bir **7** ürününün basit kristallendirme ile ayrılması bu işlemi oldukça pratik hale getirdi (Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. Woodward'un eritromisin sentezinde D-prolin ortamında intramoleküler aldol reaksiyonu

1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında hem daha etkin asimetric organokatalizörler hem de organokatalitik reaksiyonların geliştirilmesi yönünden açık bir dönüm noktası olmuştur. Bu zaman periyodunda iyon eşleme mekanizmalarıyla yürüyen birçok reaksiyon gerçekleştirildi. Yine kiral diketopiperazinler Inoue tarafından asimetric hidrosiyantasyon için kiral Bronsted asidi olarak geliştirdi ve bu reaksiyon birkaç yıl sonra Lipton ve Jacobsen grupları tarafından aldimlerin etkin bir hidrosiyantasyonu amacıyla geliştirildi. Etkin faz transfer reaksiyonların ortaya çıkması Merck'teki araştırmacıların katalitik miktarda süstitüe N-benzilsinkoninyum halojenürlerin (% 50 NaOH/Toluen) varlığında süstitüe 2-fenil-1-indanon sistemlerin oldukça yüksek bir enantiyoseçicilik ile (%94'e kadar) alkillenebildiğini göstermeleri 1980'lerin ortasına kadar gider. Burada Kagan'ın öncülük ettiği kiral amin katalizli siklokatalizma reaksiyonlarını ve Julia reaksiyonu denilen poliamino ya da reçine bağlı poliamino asit kullanılarak tri- ve bifazik koşullarda kalkonların enantiyoseçici oksidasyonunun ilk örneklerini de hatırlamak gerekir. 1990'ların sonlarında List ve Barbas tarafından Hajos-Parrish-Eder-Wiechert reaksiyonunun tekrar incelenmesiyle enantiyoseçici çapraz aldol reaksiyonları, Mannich, Michael ve Diels-Alder türü dönüşümler gerçekleştirilmeye başlandı (Dalko 2004).

2.3. Katalizörler

Metaller kolaylıkla Lewis asitlerini oluştururken organik katalizörler heteroatom merkezli Lewis bazı oluşturmaya meyillidir. Bu katalizörler arasında N- ve P- temelli yapılar en çok çalışılan katalizörler olup azotun doğadaki bolluğu fosfordan daha çok olduğundan amin katalizörler fosforlu katalizörlerden daha kolay bulunabilmeleridir. Katalizde kullanılan hiçbir doğal P içeren kiral substrat yoktur, bu katalizörlerin hepsi insan yapımıdır (Methot ve Roush 2004). Fosfor temelli katalizörlerin önemli bir avantajı bu katalizörlerin hem nükleofilik hem de stereojenik reaksiyon merkezli olarak davranabilmeleridir. Fosfor atomunun azot atomuna göre Brosted bazlığının farklı olması baz katalizli sekonder reaksiyonların önlenmesinde önemli bir avantajdır.

Organokatalitik sistemler sadece Lewis bazı olarak değil Lewis asidi olarak da davranabilirler. Proton, doğada bulunan en yaygın Lewis asidi olup hidrojen bağının doğasına göre iki formda bulunabilir: Polar kovalent ($RX-H$) ve ($RX^+H \dots Y^-$). Polar kovalent bağda kiral bilgiler kiral anyon tarafından sağlanıyorken polar iyonik bağda anyon akiral olup enantiyoseçicilik protonu kompleksleştiren kiral bir ligand (genellikle bir amin bazı) tarafından sağlanır.

Diğer bir aktivasyon sınıfı azotun spesifik reaktivitesiyle ilişkili olup aminokataliz olarak adlandırılır. Amin katalizörler ya enamin ya da iminyum ara ürünlerini verirler (List 2001). Enamin aktivasyonu reaksiyon merkezindeki elektron yoğunluğunu artırırken iminyum aktivasyonunu azaltır. Bu tür reaksiyonun kendine özgü bir özelliği aynı merkezin elektronca zengin ile elektronca fakir (yani asit-baz formu) durumlar arasında hızla denge kurulabilmesidir. Bu dengeyi bir yandan reaktiviteyi aktive ederken diğer yandan ligandın kinetik labiliğine(lability) katkı sunan protonlanma-deprotonlanmayı göz önüne alarak daha iyi anlayabiliriz. Bu aktivasyonun özgünlüğü aynı merkezin reaksiyon koşullarına bağlı olarak hem Lewis asidi hem de Lewis bazı olarak davranabilmesinden kaynaklanır. Aynı karışımda her iki ara ürün de oluşuyorken bu yapıların bağıl derişimlerinin reaksiyon koşullarına bağlı olarak değişmesi tamamen değişik bir mekanizma üzerinden yürüyen ve genellikle farklı ürünlerin oluşmasına neden olan kimyasal dönüşümlere yol açar. Daha da önemlisi bir katalizör aynı reaksiyon ortamında birbirini tamamlayan nükleofil/elektrofil

2. KAYNAK ÖZETLERİ

aktivasyonunu (yani reaksiyonları enamin ve iminyum ara ürünleri üzerinden) katalizleyebilir (Yang ve ark. 2005).

Organik katalizin diğer bir özel alanı bir Lewis bazı tarafından Lewis asidinin aktifleştirilmesidir. Bu kataliz zayıfça elektron çeken merkezlerin elektron yoğunluğunu düzenlemede güçlü bir araçtır. Böyle bir etkileşim donör ile akseptör arasında meydana gelir ve ilgili merkez atomun elektron yoğunluğunu azaltır.

Katalitik aktivitenin tek bir (genellikle bir Lewis asidi) (Shibasaki ve ark.1997) fonksiyon üzerinden ortaya çıktığı organometalik katalizörlerin aksine kullanılan etkin organokatalizörlerin çoğunun birden fazla aktif merkezi bulunmaktadır. Bu katalizörlerin büyük çoğunluğu bir Brönsted asit ve Lewis bazı merkezine sahip olan bifonksiyonel katalizörlerdir. Bu katalizörlerin hem donörü hem akseptörü aktive edebilmeleri hem reaksiyonu hızlandırdıklarından hem de oldukça organize bir geçiş halini meydana getirdiklerinden seçiciliği artırır. Geçiş halindeki hidrojen bağı etkileşimleri spesifik moleküllerin ve karmaşık geometrik yapıların oluşmasındaki ana itici gücü oluştururlar (Westheimer 1985). Bu nedenle protein ve nükleik asit sekonder ve tersiyer yapılar ve birçok doğal ve yapay host-guest kompleksler kısmen molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı oluşumunun yönlendirici etkisine dayanmaktadır (Jeffrey ve ark. 1994). Brönsted asitler de kimyasal dönüşüme aktif olarak katılabilir. Aslında bir çok durumda kiral proton aktarımı işlemin hem hızını hem de seçiciliğini belirler.

İlk katalizörler rijit bir gövdeye sahip ve doğal olarak oluşan moleküller olarak tanımlansalar da organokatalitik reaksiyonlar organometalik reaksiyonların ligand kimyasından geliştirilmiştir. Günümüzde metal katalizli reaksiyonlar için geliştirilen ligandların çoğu hala en iyi performans gösteren organokatalizörler arasındadır. Paradoksal olarak bu ligandlar katalitik olarak aktif olduklarının farkına varılmadan sadece kiral yapılar olarak düşünülmekteydi. Sentetik moleküllerin doğal moleküllere göre temel avantajları enantiyomerlerinin kolay bulunabilmesi ve kolaylıkla değiştirilebilen yapılar olmalarıdır. Ayrıca doğal olarak oluşan analogu bulunmayan bileşik sınıfları da elde edilebilir. Katalitik çalışmalarda kullanılmak üzere doğal olarak oluşan fosfor içeren kiral bir ligand yoktur, ancak bu açığı kapatmak için yoğun bir

sentez çalışması yürütülmektedir. Bu bağlamda katalizör geliştirme amacıyla tamamlayıcı iki strateji bulunmaktadır:

- etkin bir katalizör ailesinin, genellikle özel bir sınıfın yapısında değişiklikler yapma (Yoon ve ark. 2003)
- çok sayıda katalizör üretme, bunları test etme ve en iyi kinetik/seçicilik profilini veren katalizörü seçme.

Hem yeni katalizör yapılarını üretme hem de reaksiyonları değerlendirme otomizasyonun ve bilgisayarlı kimyanın yoğun olarak kullanılması yeni katalizör yapılarının ortaya çıkarılmasını kolaylaştırmaktadır. Bu yaklaşım özellikle organik ya da sulu çözeltilerde belirli sekonder yapılara dönüşen peptit temelli katalizörleri hazırlamada yararlıdır. “Oligopeptit yaklaşımının” birçok avantajı vardır. Birincisi, kombinasyonlu sentez metotları kullanılarak katalizörün etkinliği amino asitlerin doğası değiştirilerek geliştirilebilir. İkincisi, enzimlerle karşılaştırıldığında oligopeptitlerin yapılarının daha basit olması mekanizma üzerindeki araştırmaları kolaylaştırır. Üçüncüsü metodun esnek olması büyük bir kullanım kolaylığı sağlar. Zıt enantiyomerlerli ya da diastereomerlerli bir peptit dizisini hazırlamak mümkündür. Böyle bir yapıyı enzimlerle hazırlamak ise pek mümkün değildir. Ayrıca kiral eklentinin sterik engellemesi katalizörün reaktivitesini azaltıyorsa reaktivite ve seçicilik sorunlarını çözmede bu oligopeptit yaklaşımı bir çözüm yolu sunabilir. Buradaki strateji kataliz merkezinin çevresinde enzimlerdeki çok benzeyen karmaşık bir çevrenin basitleştirilmiş bir sürümünü kurmak ve böylece kiral bölgenin aktif merkezinden uzak olmasını sağlamaktır. Bu yapay enzimler bir aktif merkez (örn. İmidazol) ve α/β -turn ya da α/β -hairpin gibi temel bir sekonder yapıyı içeren kısa bir oligopeptit dizisini oluşturabilirler.

2.3.1. Özel katalizörler

Bazı katalizörler birbiriyle ilişkili olmayan birçok kimyasal dönüşümü çok iyi bir etkinlikle katalize edebilirler. “Özel” terimi birçok değişik biyolojik hedefe karşı aktivite gösteren farmasötik bileşik sınıflarını tanımlamada kullanılan terime benzetilerek söylenmiş bir terimdir. Gerçekten de giderek artan sayıda bu tür bileşik ortaya çıkmaktadır.

2.3.1.1. Prolin

L-Prolin belki de en meşhur organokatalizördür. Normalde *L*-Prolin formu kullanılsada prolin her iki enantiyomerik formda da bulunur. Prolin gerçekten sekonder amin fonksiyonalitesi gösteren tek doğal amino asit olup azot atomunun pKa'sı diğer amino asitlerden yüksek olduğundan nükleofilliği diğer amino asitlerinkinden daha yüksektir (Sukumaran ve Hanefeld 2005). Bu nedenle pirolin özellikle karbonil bileşikleri ya da Michael akseptörlerine karşı nükleofil olarak davranabilir ve iminyum iyonu ya da enamin oluşturur. Bu reaksiyonlarda amino asidin karboksilik fonksiyonu bir Brönsted asidi olarak davrandığından prolinin bifonksiyonel bir katalizör olmasını sağlar.

Prolin katalizli reaksiyonların yüksek ve genellikle istisnai enantiyoseçicilikleri prolin molekülünün geniş bir hidrojen bağı ağıyla oldukça organize olmuş geçiş hallerini yönetme kapasitesiyle açıklanabilir. Prolin katalizli reaksiyonların hepsinde geçiş halindeki (Bahmanyar ve ark. 2003) yük dengesini sağlamak ve C-C bağı oluşmasını kolaylaştırmak için prolinin amin yada karboksilik grubundan alkoksit yada imide proton aktarılması gereklidir. Aminokataliz reaksiyonlarındaki basamakların çoğu denge halindeyken katalizörün nükleofilliğinin artması ortamda bulunan elektrofiller ile birçok yeni reaksiyonun oluşmasına neden olduğundan turnover sayısını düşürür. Ancak bu dezavantaj dengeye daha fazla katalizör eklenerek aşılr.

Yinede prolinin bazı dezavantajları vardır. Örneğin α -dallanmamış aldehitlerin dimerleşmesi ya da oligomerleşmesinde yarışan reaksiyonlardan kaçınmak çok zordur. Asetaldehit ya da astofenonun aldol reaksiyonlarının verimi ve seçiciliği genellikle düşüktür (Nakadai ve ark.2002).

2.3.1.2. Sinkona Alkaloidler

Kinin, kinidin, sinkonin ya da sinkonidin gibi psödoenantiyomerik formlara sahip olan kolaylıkla bulunabilir ve ucuz sinkona alkoidler en etkin katalizörlerdendir. Sinkona alkoidler sentez yararlılıklarını sağlayan anahtar yapısal özellik doğal bileşiğin yakın polar hidroksil fonksiyonunu tamamlayan tersiyer kinuklidin azotunun varlığıdır. Bu Lewis asidik (H-Bağı) ve Lewis bazik (kinuklidin azotu) merkezlerinin varlığı sinkona alkaloidler bifonksiyonel kataliz haline getirir.

Geçmişte sinkona alkaloidler modifikasyonu ile seçicilik kaybı olduğundan bu bileşikler katalizör olarak kabul edilmedi. Basit olefinler asimetrik dihidroksilasyonunda dimerik sinkona alkaloidlerin kullanılması modifiye sinkonaların ilgi odağı olmalarını sağlayan temel olaydır. Gerçekten de çok çeşitli türevleri geniş bir reaksiyon aralığında yüksek seçicilik sağlamaktadır.

2.3.1.3. TADDOL ve Türevleri

(TADDOL) tetraaril-1,3-dioksalon -4,5-dimetanol en eski ve en sıra dışı kiral yardımcı maddelerden biridir. TADDOL'un ilk tasarımı doğal kaynaklardan iki katlı simetrik en ucuz kiral başlangıç maddesi olan tartarik asitten türetilmiştir. TADDOL'un iki hidroksil grubu çift hidrojen bağı donörü olarak davranabilir ve bu gruplar kolaylıkla substitüe olarak birçok türevinin elde edilmesini sağlar.

2.3.1.4. Binaftol Türevleri

1,1'-Binaftil-2,2'-diol (BINOL) ve bisdifenilfosfonat (BINAP) türevlerinin enantiyomerik atropizomerleri biaril bağı etrafındaki dönmenin sınırlandırılmış olması nedeniyle oluşan aksiyal disimetriyi kullanmak amacıyla geliştirilen moleküllerdir. Son 15 yılda bu bileşikler hem stokiyometrik hem dekatalitik asimetrik reaksiyonlarda en yaygın olarak kullanılan ligandlar olmuş ve yakın zamanlarda birçok analogları ve türevleri geliştirilmiştir.

2.4. Reaksiyon Türleri

Normalde Organokatalitik reaksiyonlar kiral metal kompleksi içeren katalizli reaksiyonlardan ya çok sıkı ya da çok gevşek bir geçiş yapısı üzerinden yürürler. Çok sıkı bir geçiş yapısı üzerinden yürüyen reaksiyonlar sınıfına katalizör ile substrat arasındaki bağ enerjisi 15 kcal mol^{-1} 'ü geçen ve kovalent bağlı reaktifler olarak davranan bileşikler grubuna girerken ikinci reaksiyon sınıfına kovalent olmayan kompleksler üzerinden yürüyen, iyon eşleşmesinin baskın etkileşim olduğu ve bağ enerjisinin 4 kcal mol^{-1} 'den az olduğu etkileşimler yapan reaksiyonlar grubuna girer.

2.4.1. Kovalent Kataliz

Organokataliz reaksiyonlarının büyük çoğunluğu aktif kompleksi oluşturan katalizör-süstrat katılma ürününün kovalent bir şekilde oluşması üzerinden yürür.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Aminoasitler, peptitler, alkaloidler ve sentetik azot içeren moleküllerin kiral katalizör olarak kullanıldıkları amin temelli reaksiyonlar kovalent katalizin tipik bir örneğidir. Ayrıca iminyum ara ürünleri oluşması üzerinden yürüyen enamin döngüsü ya da yüklü hızlandırılmış reaksiyonlar, Morita-Baylis-Hilman reaksiyonları, karben katalizli reaksiyonlar, epoksidasyon, siklopropanasyon ve azidirasyon gibi asimetrik ylid reaksiyonları; kiral dioksiran yada okzaziridin katalizörlerin *in situ* üretildiği oksidasyonlar da kovalent katalizin tipik örneklerindendir.

2.4.2. Kovalent olmayan organokataliz

Zayıf etkileşimler tarafından hızlandırılan çok sayıda asimetrik organokataliz reaksiyonu bulunmaktadır. Bu tür katalizli reaksiyonlarda katalizör ile sübstrat arasında nötral host-guest kompleksleşmesi yada asit-baz birleşmesi görülür. Birinci tür etkileşim enzimlerin reaktantları aktif merkezde kovalent bağ oluşturmaksızın bir araya getirdiği reaksiyonlara benzer.

Zayıf asit-baz kiral kompleks oluşumu, homojen ve aynı zamanda faz-transfer şartları altında katyon/anyon birleşmesine mutakip hidrojen bağ katalizini ve deprotonlamayı temsil eder.

2.5. Prolin Temelli Organokatalizörlerin sentezi

Organokatalitik asimetrik sentez konusu kapsamlı olarak çalışılmakta olup optikçe aktif organik bileşiklerin hazırlanmasında önemli prosedürler geliştirilmiş ve bu alanda araştırma faaliyetleri son on yılda hızla ilerlemiştir. Prolin temelli organokatalizörler:

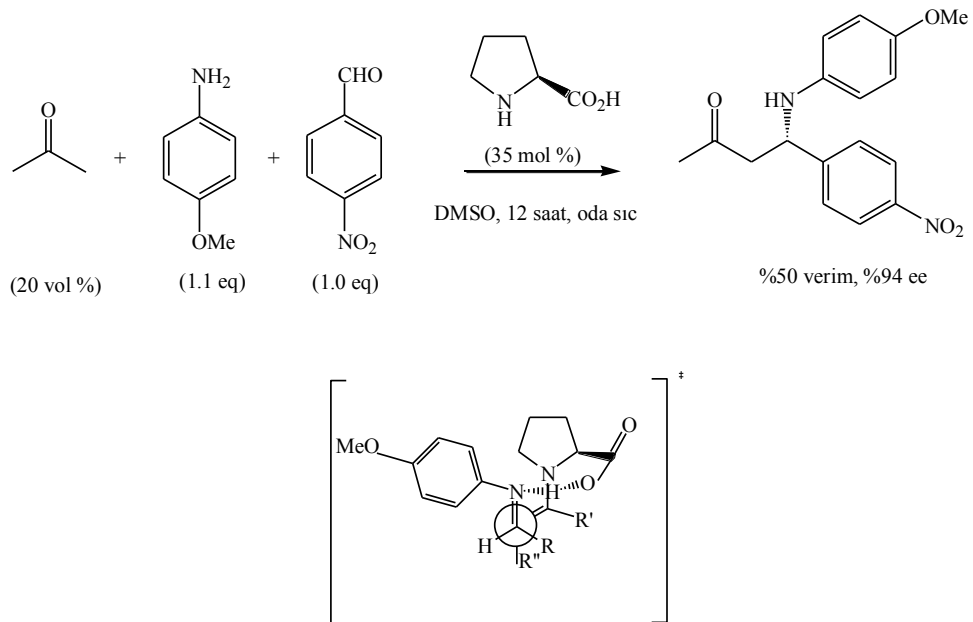
- 1) Mannic reaksiyonlarını
- 2) Michael Katılma reaksiyonlarını
- 3) α -oksidasyon
- 4) α -aminasyon
- 5) α -sülfenilasyon
- 6) α -halojenasyon
- 7) Siklokatılma reaksiyonları
- 8) C-C bağ oluşumu, epoksidasyon, oksidasyon ve indirgeme gibi çeşitli reaksiyonlar

9) Prolin katalizli Aldol reaksiyonlarını içerir.

2.5.1. Mannich Reaksiyonları

Mannich reaksiyonu aldehit, keton ve β -amino karbonil bileşiklerinin hazırlanması için amin kullanarak en önemli çok bileşenli yoğunlaştırma reaksiyonlarından biridir. Bu tür reaksiyonların aldol kondezasyonuna benzer olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle organokatalitik sistemler kullanılarak çeşitli yaklaşımlar rapor edilmiştir (Gröger ve Wilken 2004).

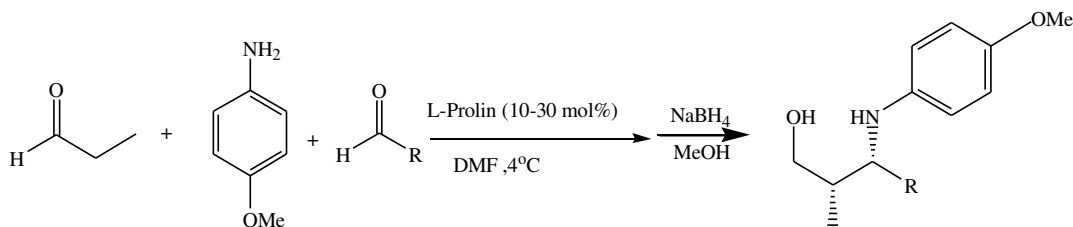
2000 yılında List ve çalışma arkadaşları bir organokataliz olarak *L*-pirolin kullanarak asimetrik Mannich reaksiyonunun ilk örneğini bildirdiler (List 2000). Örneğin *L*-Pirolin (35 mol%) varlığında *p*-anisidine ve *p*-nitrobenzaldehit, asetonun (aşırı) reaksiyonunu %94 ee ve %50 verim ile istenilene yaklaşılmıştır. (Şekil 2.5.). Önerilen mekanizma; *p*-anisidin ve *p*-nitrobenzaldehiten *in situ* oluşan imin ile *L*-prolin ve asetonun elde edilen enamin arasındaki hidrojen-bağımlı içeren aktivasyon modunu içerir. Bu modelde ürünün stereokimyası geçiş halinde prolin kısımları ile anisidin arasındaki sterik itme sonucu gerçekleşir (Bahmanyar ve Houk 2003).



Şekil 2.5. *L*-prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonu ve önerilen geçiş hali

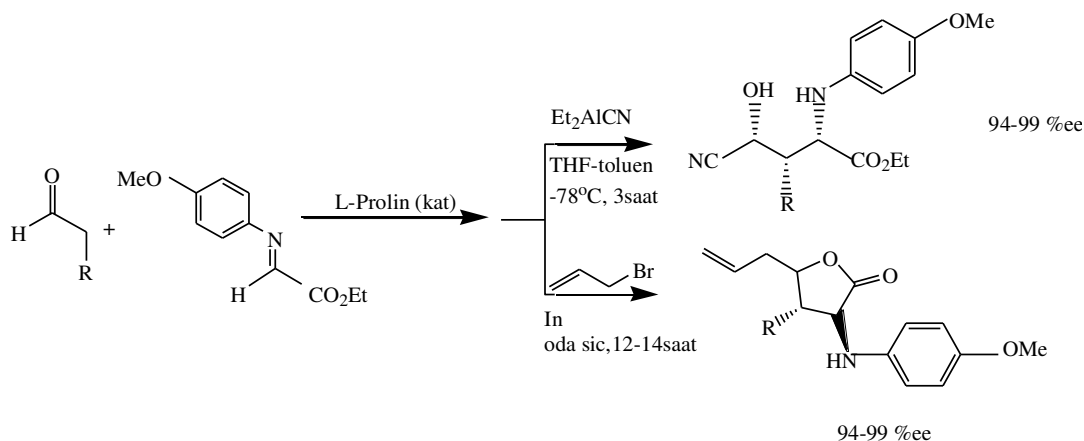
2. KAYNAK ÖZETLERİ

Barbas III (Cordova ve ark. 2002), Cardova (Cordova 2003), ve Hayashi (Hayashi ve ark. 2003) bağımsız olarak kurdukları prolin-katalizli reaksiyonlarla aminler ile iki farklı aldehit çeşidi kullanarak çapraz Mannich reaksiyonunun oluşumu için oldukça önemli gelişmeler kat ettiler (Şekil 2.6.) Azot-heterosikliklerin kısa sentezi için bu uygulamalara başvurdular.



Şekil 2.6. L-Prolin katalizli asimetrik çapraz Mannich reaksiyonları

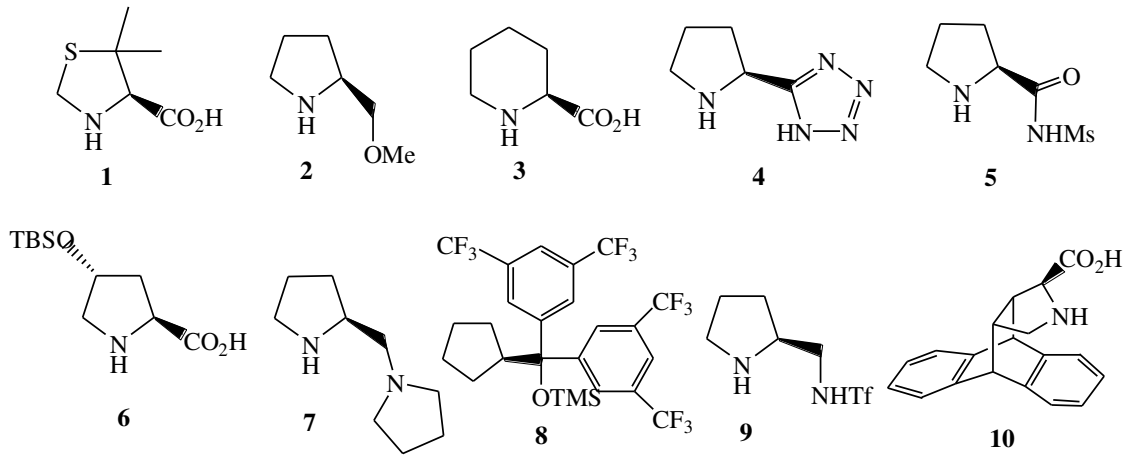
Prolin katalizli Mannich reaksiyonlarının sentetik kullanımı Wittig olefinasyon, allilasyon, siyanasyon gibi diğer C-C bağı oluşturma metotları kullanılarak amino şeker türevlerini içeren çeşitli bileşiklerin oluşturulmasında yaygın olarak uygulanmıştır (Şekil 2.7.) (Hayashi ve ark. 2003), (İbrahim ve ark. 2004).



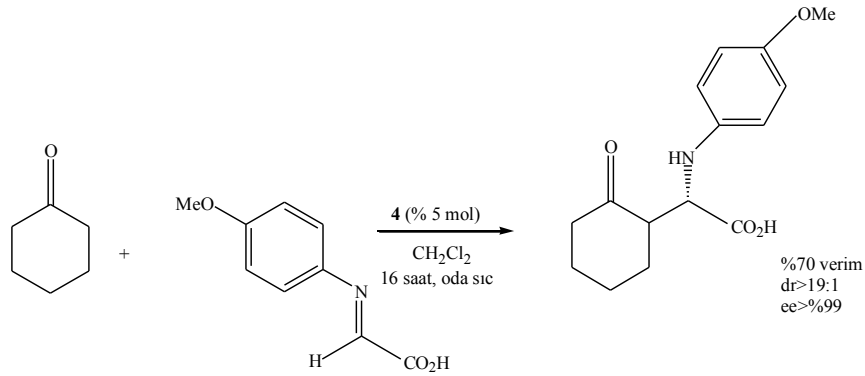
Şekil 2.7. Siyanasyon ve allilasyon ile Mannich reaksiyonlarının kullanımı

Prolin katalizli Mannich reaksiyonu genellikle akseptör olarak çekme özelliği taşıyan aldehitler için başarılıdır. Daha az reaktif sübstratlar için basınç altında mikrodalga kullanımı ve ultrasonik tekniklerinin kullanımının yararlı olduğu bulunmuştur (Westermann ve Neuhaus 2005), (Kantam ve ark. 2006).

Prolinin kiralitesi yeni organokatalistlerin tasarlanmasında kritik bir rol oynar ve bu yüzden bu yapının çoğu organokatalistin tasarlanmasında yer almıştır. (Şekil 2.8.). Buna ek olarak asimetrik Mannich reaksiyonlarının Şekil 2.9.-2.11.'da uygulamalarının tipik örnekleri verilmiştir.

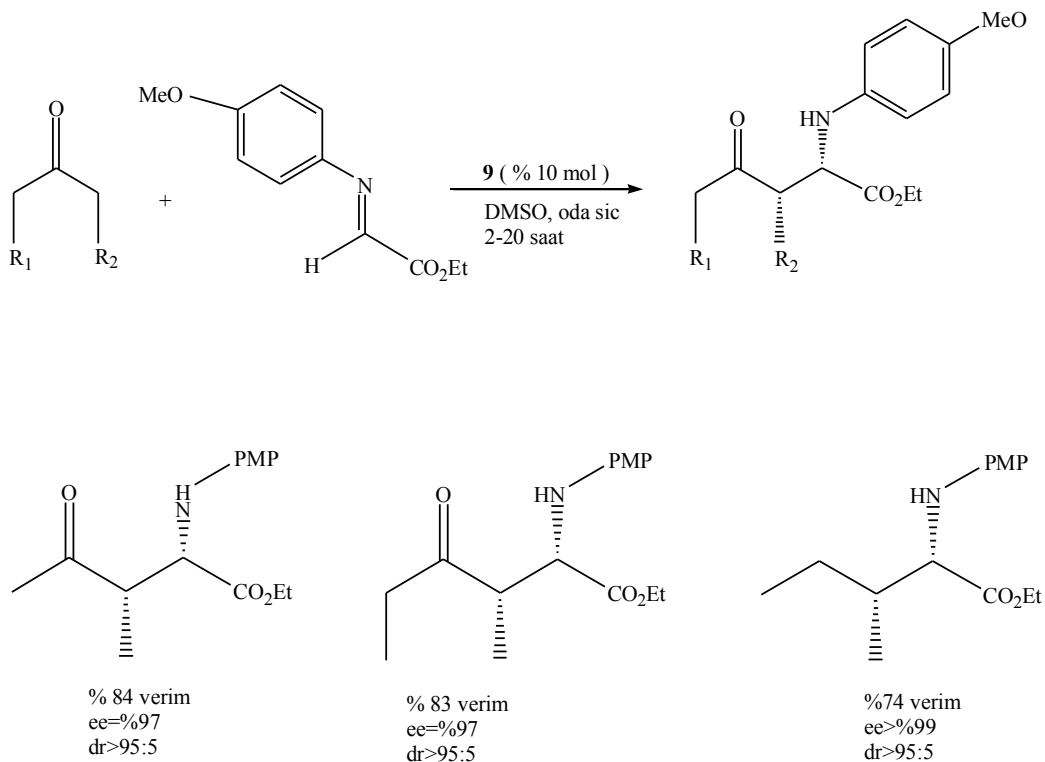


Şekil 2.8. Prolin bağlantılı organokatalist örnekleri

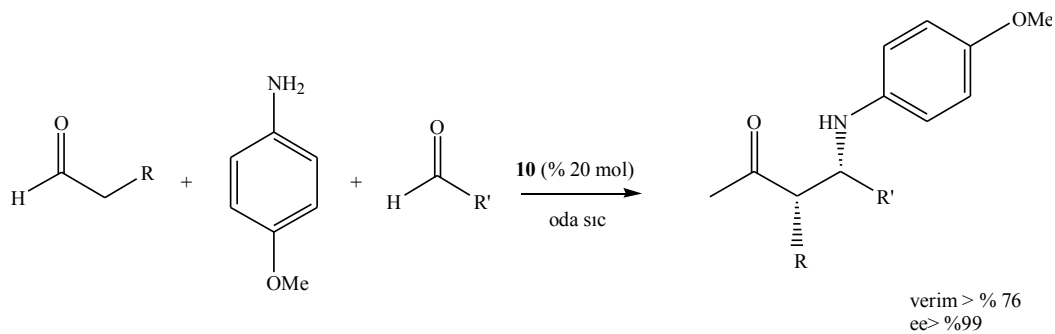


Şekil 2.9. Katalizör 4 tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu

2. KAYNAK ÖZETLERİ

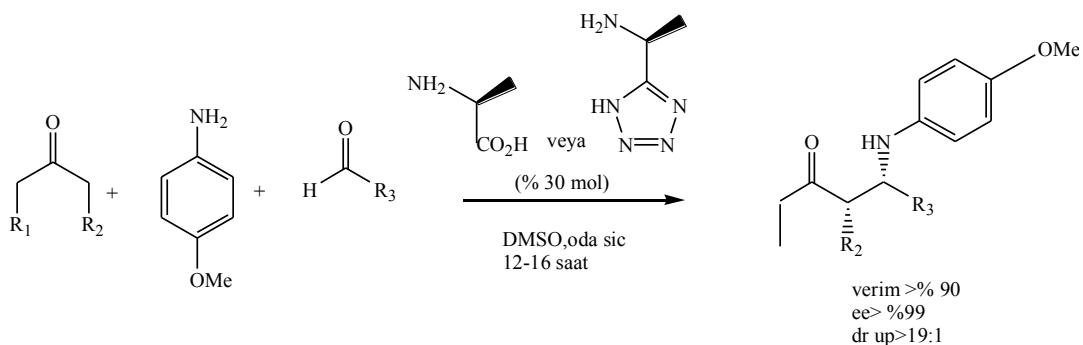


Şekil 2.10. Katalizör **9** tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu



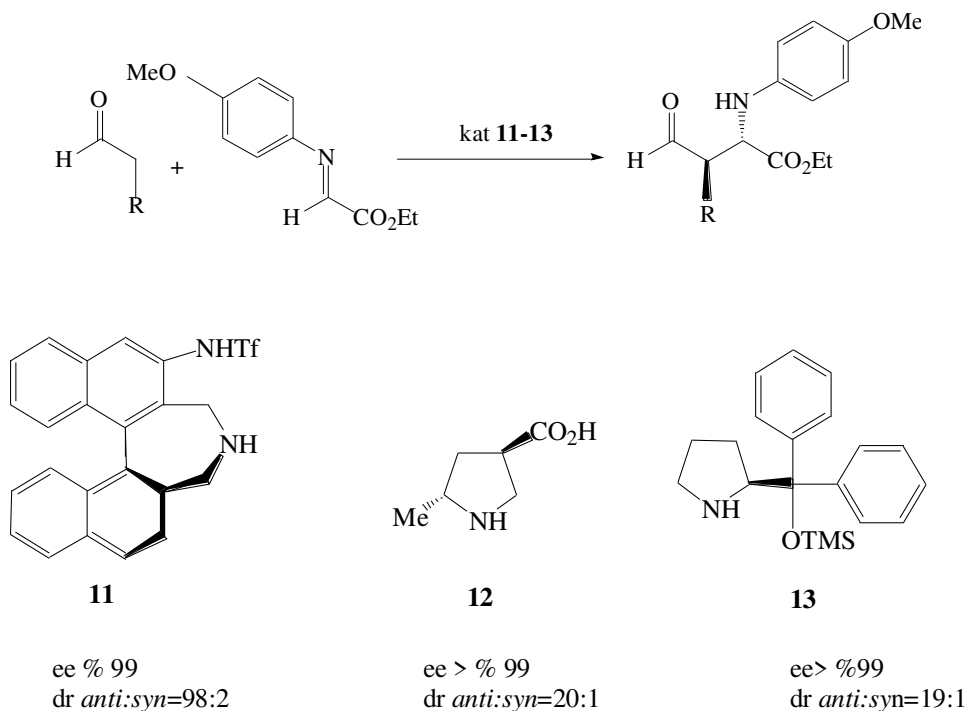
Şekil 2.11. Katalizör **10** tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu

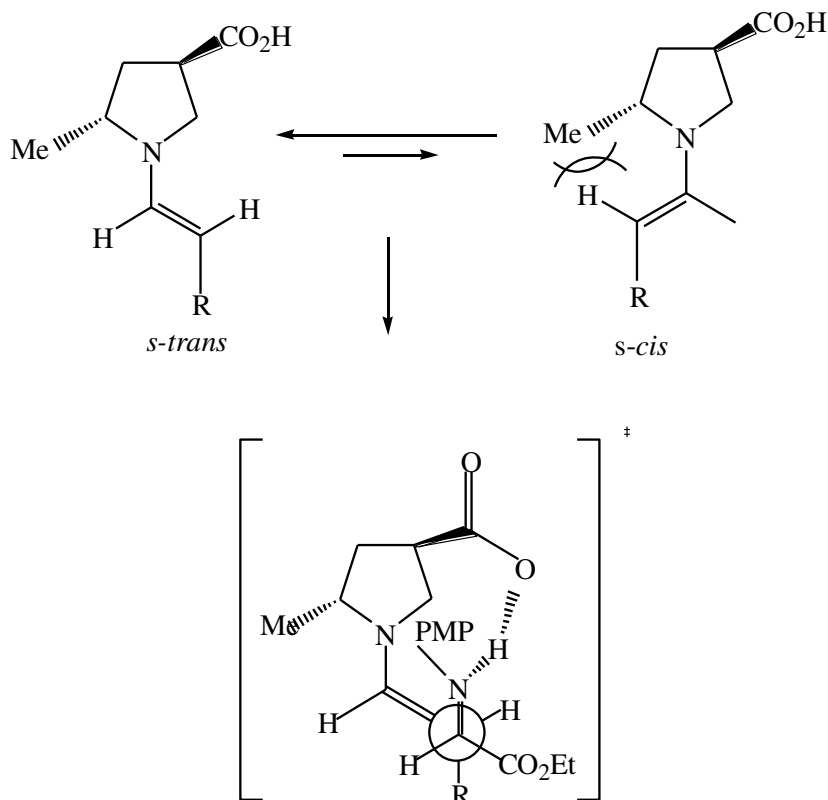
Benzer sistemlerde olduğu gibi, *L*-alanin ve tetrazol homoloğu gibi asiklik amin katalizörlerinin bu tür Mannich reaksiyonlarında kullanımı yüksek reaktivite, diastereoseçicilik ve enantiyoseçicilik gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.12) (Wu ve ark. 2004).



Şema 2.12. Asiklik aminler tarafından katalizlenen asimetrik Mannich reaksiyonu

Prolin katalizli asimetrik Mannich reaksiyonunun stereokimyasal sonucu genellikle *syn*-seçici olup bu nedenle **Şekil 2.6**'da gösterildiği gibi imin substratına si-yüzünden saldırı son derece uygun bir yapı sağlar. Diğer yandan son zamanlarda *anti* seçici dönüşümlerin gelişimine büyük bir ilgi olmuştur (**Şekil 2.13**).





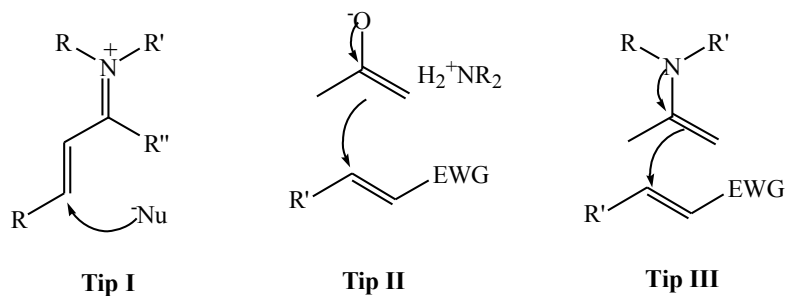
Şekil 2.13. *anti* seçici asimetrik Mannich reaksiyonu ve uygun geçiş hali

Örneğin, Maruka ve çalışma arkadaşları aksiyal kiral amino sülfanamid katalizör **11**'in yüksek *anti*-seçicilik (*anti*/*syn*= 98:2) ile etkin katalitik aktivite gösterdiğini bildirdiler (Kano ve ark. 2005). Barbas III (kat **12**) ve Cordova (kat **13**) kendi moleküler tasarımına dayalı benzer sonuçlar elde ettiler (Mitsumori ve ark. 2006), (İbrahim ve Cordova 2006). Gözlenen yüksek *anti* seçicilik enamin ara ürününün oluştuğunun varsayımıyla açıklanabilir. Bu üründe prolin çekirdeği üzerindeki metil grubu ile enamin çift bağı üzerindeki vinil protonu arasındaki sterik itmenin az olması *s-trans* konformasyonunun *s-cis* konformasyona göre daha çok tercih etmesini sağlamaktadır.

2.5.2. Michael Katılma Reaksiyonları

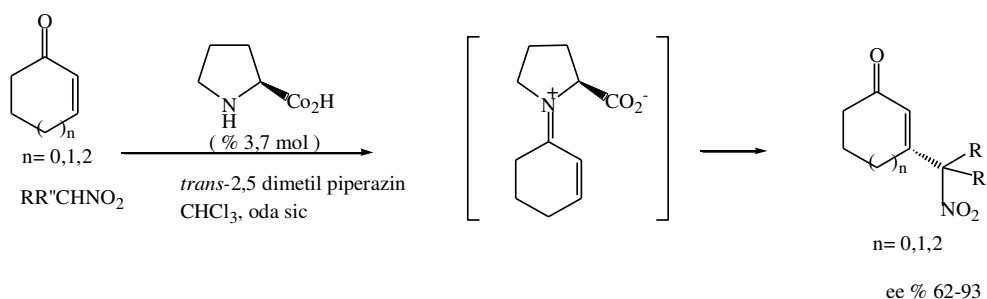
Michael katılma reaksiyonu organik sentezde C-C bağı oluşturma reaksiyonlarının en önemlilerinden biri olup her yıl organokatalitik asimetrik dönüşüm üzerine pek çok sayıda makale yayınlanmıştır (Berner ve ark. 2002). Genel olarak amin

katalizli Michael katılma reaksiyonu üç aktivasyon modeli olarak sınıflandırılabilir (Şekil 2.14); Bir iminyum iyonu parçacığının oluşması yoluyla Michael akseptörünün aktivasyonu (Tip I), akseptör ile reaksiyona giren bir enolat ara ürününün oluşması yoluyla Michael donörünün aktivasyonu (Tip II), ve son olarak bir enamın ara ürününün oluşması yoluyla karbonil donörünün aktivasyonu (Tip III).



Şekil 2.14. Amin katalizli Michael katılma reaksiyonları için aktivasyon modelleri

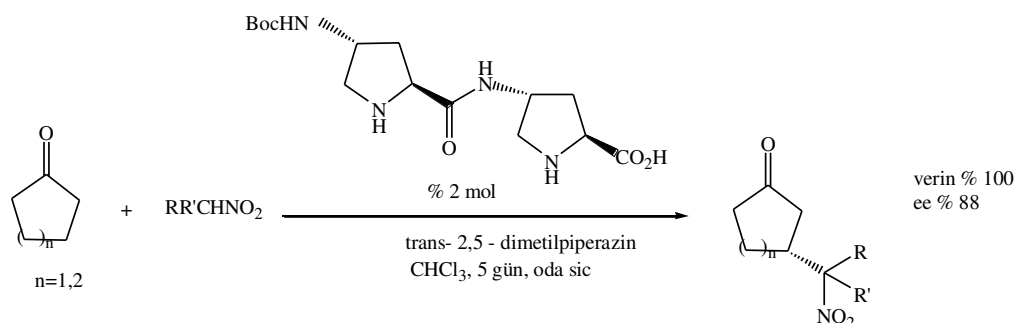
1993'te, Yamaguchi ve arkadaşları bir *L*-Prolin rubidyum tuzu kullanarak asimetrik Michael katılma reaksiyonlarının Tip I modelini bildirdi (Yamaguchi ve ark. 1993). Yakın bir zamanda Hanessian ve çalışma arkadaşları *L*-Prolinin katalizörlüğünde ve *trans*-2,5-dimetilpiperazin katkı maddesi olarak katıldığında çeşitli nitro alkanların siklik enonlara asimetrik Michael katılması reaksiyonun yüksek enantiyoseçicilik (%62-93 ee) ile gerçekleştiğini buldular (Şekil 2.15) (Hanessian ve Pham 2000). Nitroalkan reaksiyon ortamında oluşan iminyum karboksilat iyonu ara ürüne daha az sterik engeli re-face(yüzünden) nükleofilik atak yapar.



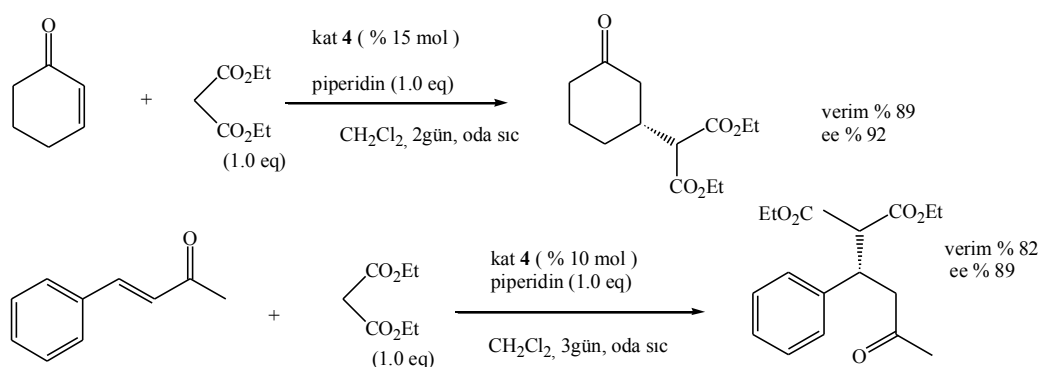
Şekil 2.15. *L*-Prolin katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonları

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu örneklerin dışında, prolinin katalizör olarak direk kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bunun yerine katalizör olarak prolin-temelli peptitlerin kullanımı (**Şekil 2.16**) (Tsogoeva ve ark. 2004) veya Michael donörleri olarak aktif metilen bileşiklerinin kullanımı daha uygun gibi görünmektedir (**Şekil 2.17**) (Gryko 2005), (Kotrusz ve Toma 2006).



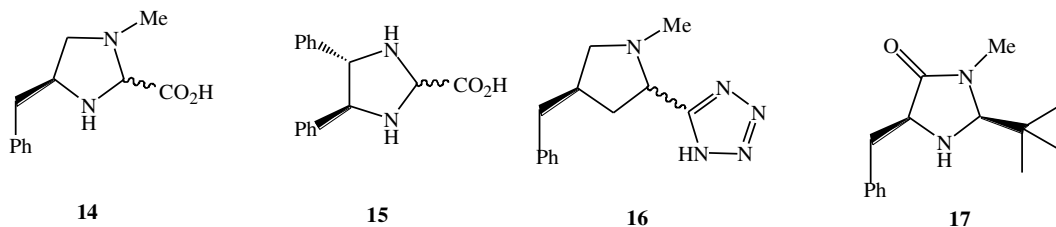
Şekil 2.16. Prolin temelli peptitler tarafından katalizlenen asimetrik Michael reaksiyonu



Şekil 2.17. Enonlar için malonatların asimetrik Michael katılma reaksiyonu

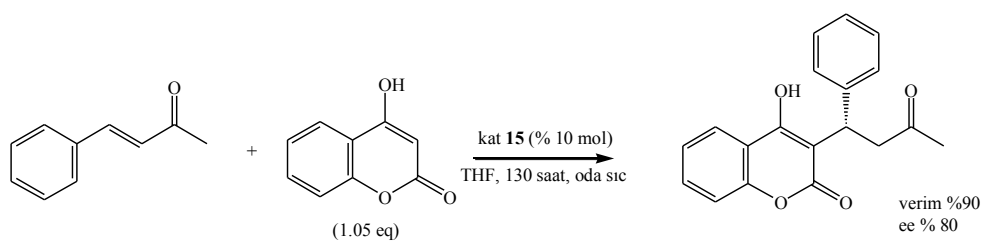
Asimetrik Michael katılma reaksiyonlarında kullanılmak üzere yeni organokatalizörlerin geliştirilmesi çeşitli araştırma grupları tarafından yoğun olarak incelenmiştir. Bunlar arasında, Ley'in tetrazol katalizörü **4** (Kotrusz ve Toma 2006), Jorgensen'in imidazolidin katalizörü **14-16** (Halland ve ark. 2002), (Perieto ve ark.

2005) ve MacMillan'ın katalizörü **17** (Wang ve ark. 2005) temsili örnekleridir (**Şekil 2.18**).



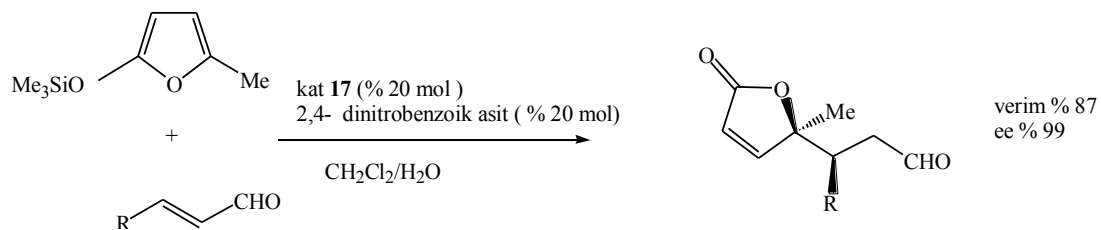
Şekil 2.18. İmidazol-temelli organokatalizörlerin temsili örnekleri

Bu katalizörlerin sentetik kullanımına pıhtılaşmayı önleyici bir madde olan warfarinin tek basamaklı ve enantiyomerik olarak zenginleştirilmiş bir formda sentezi (**Şekil 2.19**) (Halland ve ark.2003) ve sililoksi furanların Michael donörleri olarak Mukaiyama-Michael tipi katılması yoluyla yüksek enantiyoseçicilik ile (%99 ee'ye kadar) γ -bütenolid türevlerinin sentezi örnek olarak verilebilir (**Şekil 2.20**) (Brown ark. 2003).



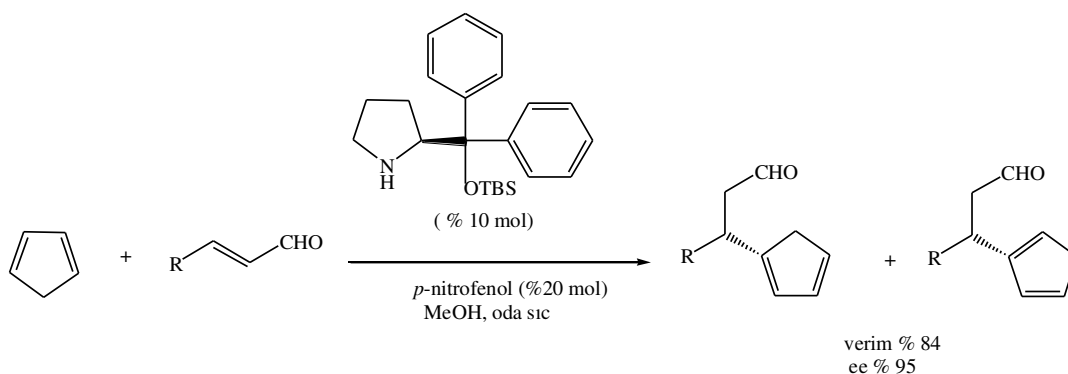
Şekil 2.19. Organokatalitik Michael katılma reaksiyonları yoluyla warfarinin asimetric sentezi

2. KAYNAK ÖZETLERİ



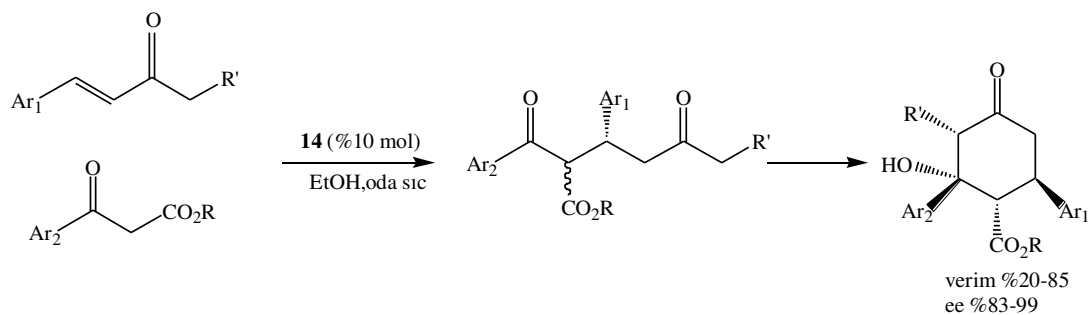
Şekil 2.20. Organokatalitik Mukaiyama-Michael reaksiyonu yoluyla γ-bütenolidlerin asimetrik sentezi

Organokatalizörü **13** ile bağlantılı sadece birkaç örnek olmasına rağmen bu katalizörün akseptör olarak α-β doymamış aldehytler kullanarak vinylogous tipi Michael katılma reaksiyonunu aktive edebileceği bilinmektedir (**Şekil 2.21**) (Xie ve ark. 2006), (Gotoh ve ark. 2006).



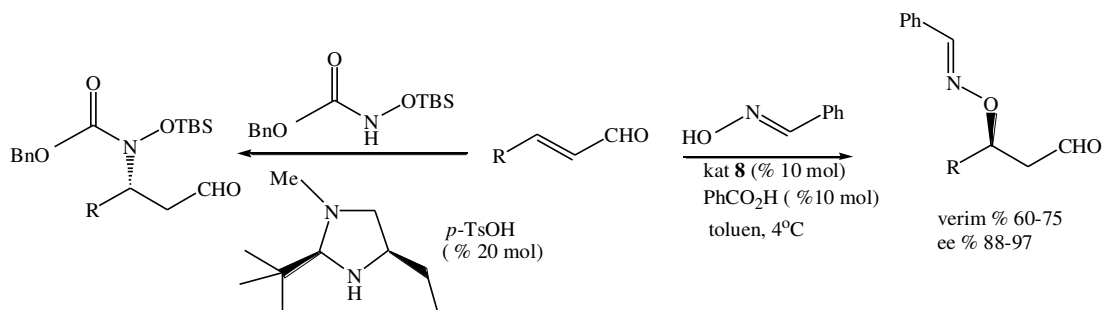
Şekil 2.21. Siklopentadienin asimetrik vinylogous Michael katılma reaksiyonu

Jorgensen ve çalışma arkadaşları β-keto esterlerin α,β-doymamış ketonlara enantiyo ve diastereoseçici domino Michael aldol reaksiyonlarının **14**'nolu katalizörü kullanarak oldukça başarılı bir strateji ile gerçekleştirebileceğini bildirdiler (**Şekil 2.22**) (Pulkkinen ve ark. 2004).



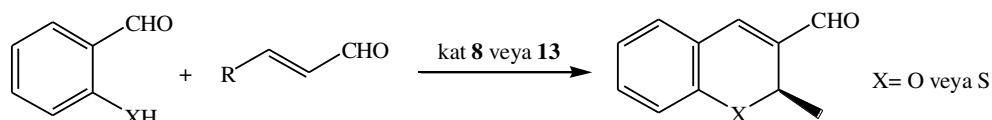
Şekil 2.22. Katalizör **14** tarafından katalizlenen diastereoseçici domino Michael-aldol reaksiyonu

Aktivasyonun Tip I modu ile gerçekleştiği birde genel olarak yüksek enantiyoseçicilik ile aromatik oksimler, N-siloksikarbamatlar, alkol, azid, tiyoller gibi hetero-atom nükleofillerin konjuge katılmaları için genel olarak uygulanabilir (Şekil 2.23) (Marigo ve ark. 2005). Bu stratejinin uzantısı olarak asimetrik domino Michael-aldol reaksiyonları geliştirildi (Barandau ve ark. 2006). Bu reaksiyonlar enantiyomerik olarak saf formda benzopiran türevlerini hazırlamak için uygun bir yol oluşturur (Şekil 2.24).



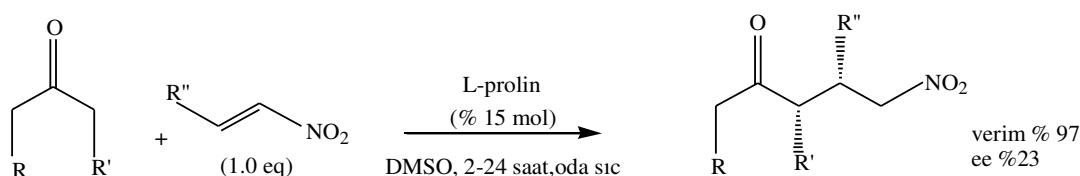
Şekil 2.23. Heteroatom nükleofillerin organokatalitik asimetrik konjuge katılma reaksiyonları

2. KAYNAK ÖZETLERİ



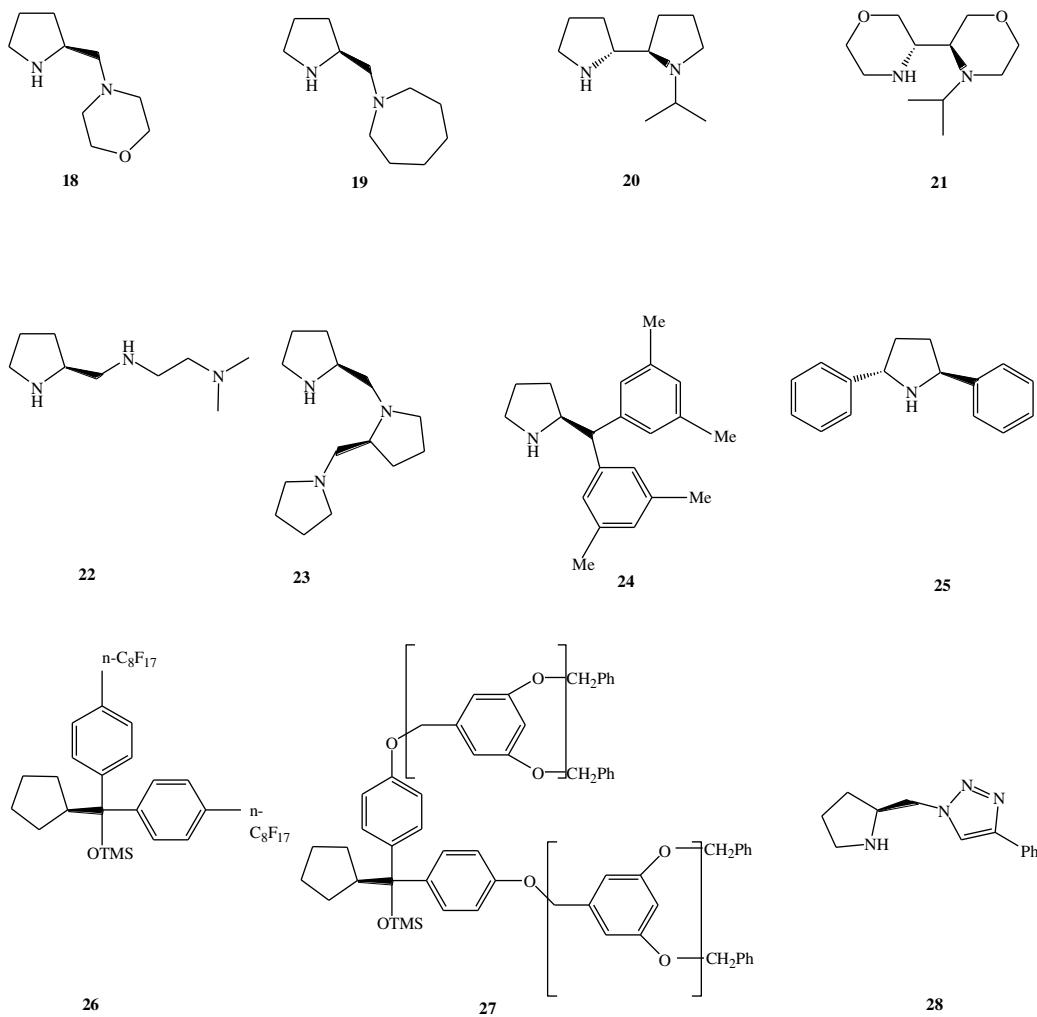
Şekil 2.24. Organokatalitik domino Michael-aldol reaksiyonu yoluyla benzopiran türevlerinin asimetrik sentezi

2001 yılında, List ve çalışma arkadaşları, ilk kez bir organokatalizör olarak *L*-prolin kullanarak nitroolefinler ile ketonların asimetrik Michael katılma etkilerinin araştırılmasını bildirmiştir (**Şekil 2.25**) (List ve ark. 2001). Öte yandan, (*S*)-homopirrolinin kullanımının başarılı olduğu Oriyoma ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (Terakado ve ark. 2007). Buna ek olarak prolin temelli küçük peptitler ve ilgili katalizörler List ve Cordova tarafından tanıtıldı (Martin ve List 2003).



Şekil 2.25. *L*-Prolin katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonu

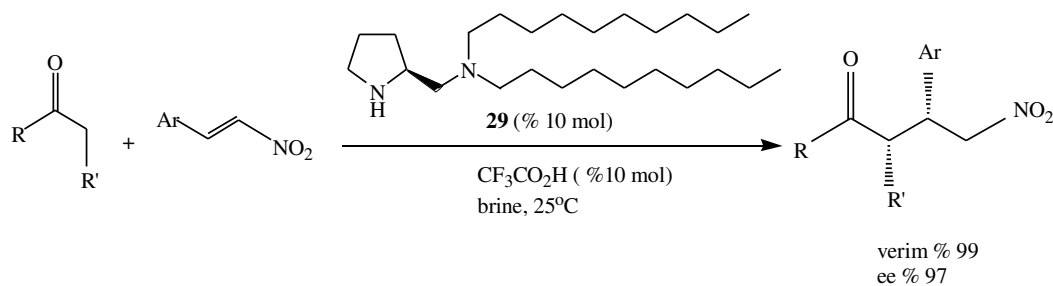
Bu alanda çabaların çoğu bir reaktif merkez olarak prolidin parçası ile yeni kiral organokatalizör gelişimine yönelik oldu. Aşağıdaki **Şekil 2.26** bazı katalizörlerin **18-28** temsili örnekleri verilmiştir (Betancort ve Barbas 2001), (Hagivara ve ark. 2004), (Alexakis ve Andrey 2002).



Şekil 2.26. Pirolidin ve Pirolidin bağlantılı organokatalizörleri temsil eden örnekler

Takabe ve çalışma arkadaşları (Mase ve ark. 2006) lipofilik bir alkil yan zincirine sahip yeni bir daimin katalizörü **29**'un yeni bir reaksiyon ortamı olarak tuzlu suda şaşırtıcı derecede güçlü katalitik aktivite gösterdiğini buldular (**Şekil 2.27**).

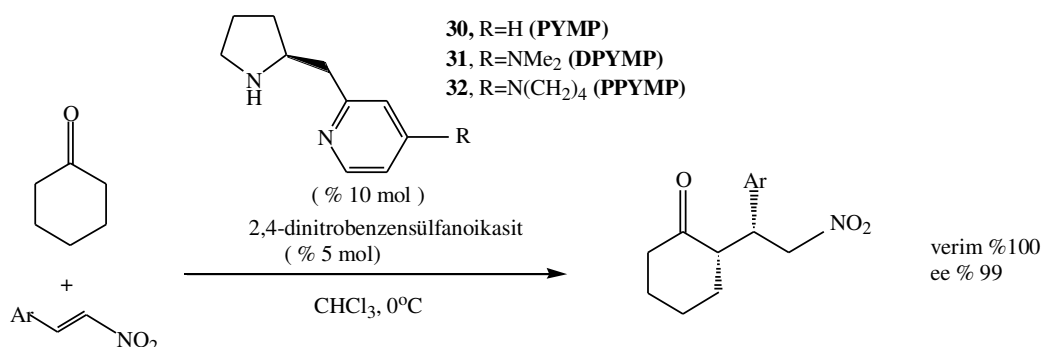
2. KAYNAK ÖZETLERİ



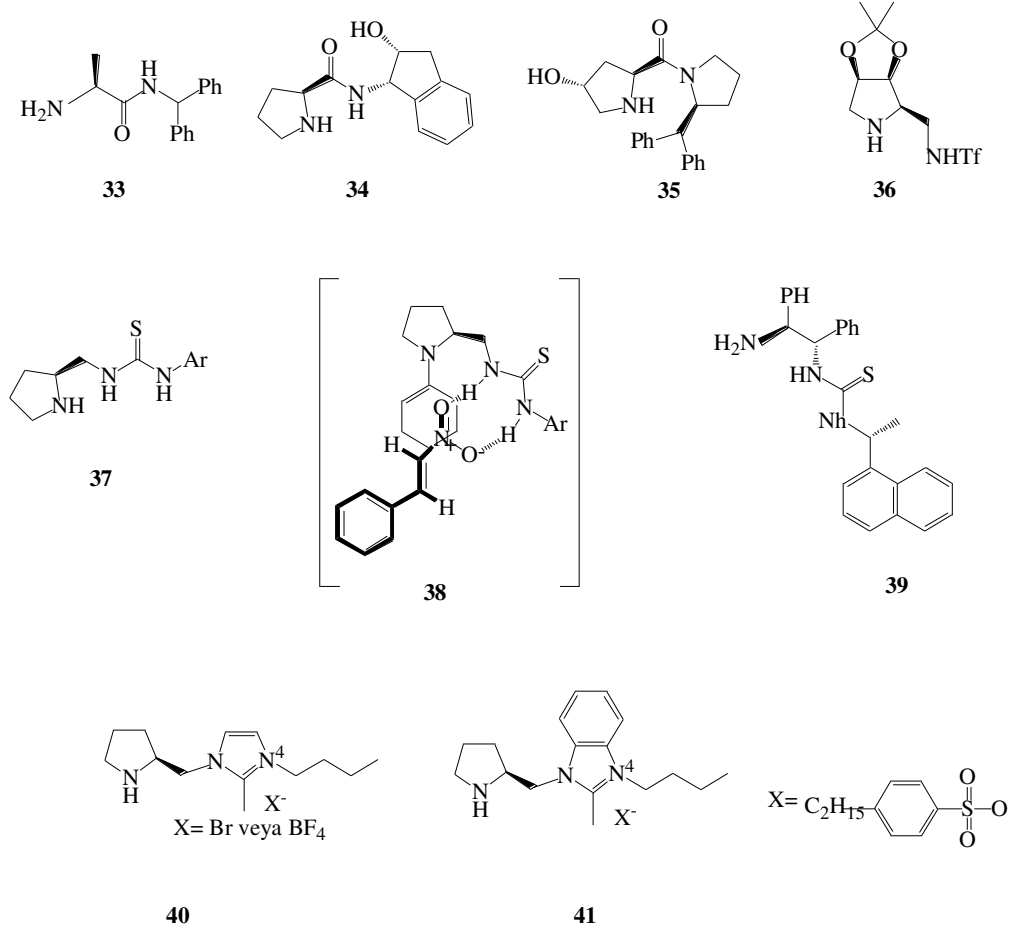
Şekil 2.27. Tuzlu suda Diamin 29•TFA katalizli asimetrik Michael katılma reaksiyonu

Prolidin kiral halkaya bitişik rijit bir baz olarak piridin halkası üzerinden yeni katalizör geliştirilmesine yönelik yoğun bir çaba harcanmaktadır (Ishii ve ark. 2004). Bu bağlamda üç tür katalizör PYMP(**30**), DPYMP (**31**) ve PPYMP (**32**) *L*-prolinden hazırlandı ve bunlardan **31** ve **32** nolu katalizörler yüksek verimlilik, diastereoseçicilik (dr) ve enantioseçicilik (%100 kadar verim, 99:1 'e kadar dr ve %99'a kadar ee) ile ilgili reaksiyonları katalizledikleri bilinmektedir (**Şekil 2.28**).

Fazladan bifonksiyonel katalizör olarak kiral amidler **33-35** (Xu ve Cordova 2006), sülfonamidler **9** ve **36** (Wang ve ark. 2005), tiyoüreler **37** ,**39** (Cao ve ark. 2006) ve iyonik sıvı konjugatlar **40** ve **41** (Luo ve ark. 2006)'in oldukça etkin olduğu bildirilmiştir (**Şekil 2.29.**). Özellikle tiyoüre tipi katalizörünün(**37**) kullanmadaki itici kuvvet geçiş hali **38**'de gösterildiği gibi tiyoürenin nitroolefin akseptörlleri ile güçlü hidrojen bağı oluşturma özelliğine dayandırılabilir. Diğer yandan **40** ve **41** gibi iyonik sıvı konjugat katalizörlerinin kullanılması bunların geri dönüştürülebilir olmasından kaynaklanıyor.



Şekil 2.28. Prolidin-piridin konjugat baz katalizörleri **30-32** tarafından katalizlenen ketonların nitroolefinlere asimetrik Michael katılma reaksiyonları

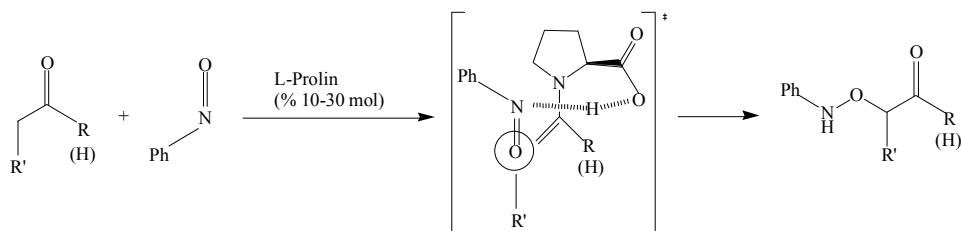


Şekil 2.29. Asimetrik Michael katılma reaksiyonları için diğer tip organokatalizörler ve önerilen geçiş hali

2.5.3. α -Oksidasyon

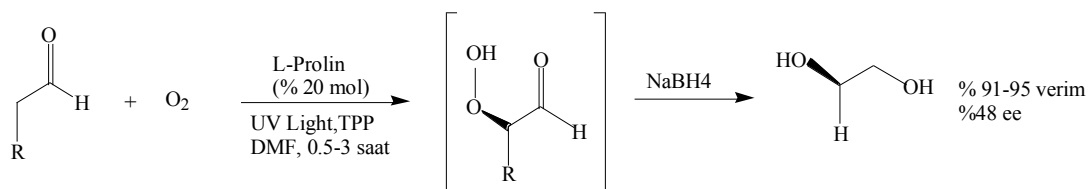
Karbonil bileşiklerinin α -konumuna oksijen atomunun katılması organik sentezde oksidasyon olarak görülebilir. Bu işlemde organokataliz yoluyla asimetriği oluşturmak için nitrozo bileşikler elektrofil olarak kullanılabilirler ve aldol reaksiyonuna mekanizma yönünden benzediklerinden bu reaksiyona nitroso aldol reaksiyon olarak adlandırılır (Merino ve Tejero 2004). Aslında Zhong (Zhong 2003), MacMillan (Brown ve ark. 2003), Hayashi (Hayashi ve ark. 2003), Cordova (Cordova ve ark. 2004) birbirlerinden bağımsız olarak ve yaklaşık olarak aynı zamanda prolinin α -oksidasyon reaksiyonlarında nerdeyse mükemmel bir enantioseçicilik ile (%97-99 ee'ye kadar) kusursuz bir katalizör olarak davranılabileceğini buldular (Şekil 2.30.). Bu metot metalsiz oksidasyon sistemlerinde oldukça önemli olabilir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ



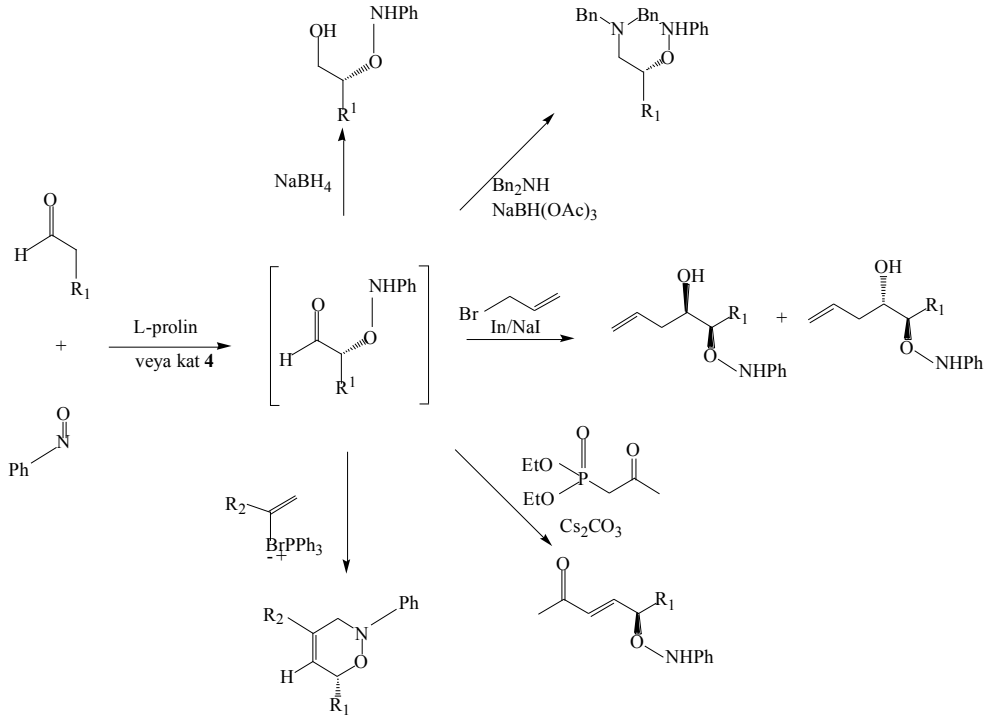
Şekil 2.30. Aldehit ve ketonların *L*-prolin katalizli asimetrik α -aminoksilasyon reaksiyonu

Cordova ve çalışma arkadaşları diğer olası yükseltgen maddeleri de araştırdılar ve iodozobenzen, *N*-sülfoniloksaziridinler ve hata moleküler oksijenin etkin bir biçimde oksijen atomu transferini etkileyebileceğini buldular (**Şekil 2.31**) (Engqvist ve ark. 2005), (Sunden ve ark. 2004).



Şekil 2.31. Moleküler oksijen ile aldehitlerin direk olarak *L*-prolin katalizli asimetrik oksidasyonu

α -aminoksilasyon reaksiyonu *mezo* bileşiklerin asimetrik desimetrizasyonunda da yararlıdır (Ramachary ve ark. 2005). Ayrıca bu metotdun diğer sentetik bir faydası, indirgemenin, indirgeyici aminasyon, allilasyon ve Witting olefinasyonu gibi diğer grup dönüşümleri ile birleştirilerek yapılabilir olmasıdır (**Şekil 2.32**) (Zhong 2004), (Kumarn ve ark. 2006).



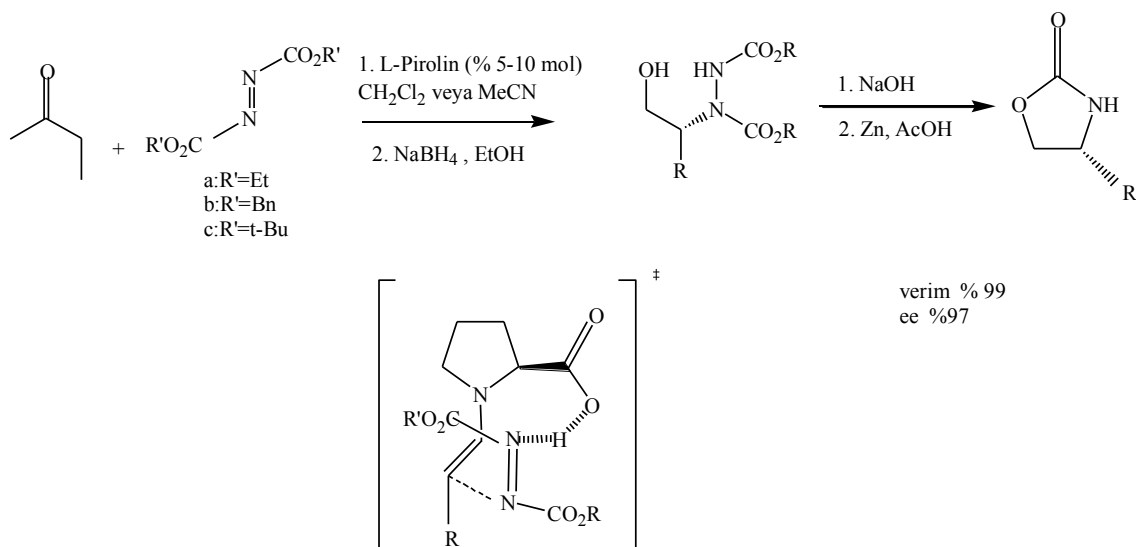
Şekil 2.32. *L*-prolin katalizli asimetrik α -aminoksilasyonun sentetik çeşitliliği

2.5.4. α -Aminasyon

Bir karbonil bileşiğinin α -konumunda asimetrik aminasyon gerçekleştirmek biyolojik açıdan ilginç α -amino alkol gibi bileşiklere kolay ulaşmayı sağladığından organik sentezde önemli bir araçtır. Bu reaksiyon uygun azot temelli elektrofiller kullanılarak yapılan α -oksidasyonun bir benzeri olarak kabul edilebilir (Duthaler 2003).

Bu alandaki ilk etkin yaklaşım Jorgensen ve List tarafından birbirlerinden bağımsız olarak neredeyse aynı zamanda *L*-prolini katalizör olarak kullandıkları azodikarboksilat türevleri ile gerçekleştirdikleri reaksiyonlar örnek verilebilir (% 99'a kadar verim, %97'ye kadar ee) (Şekil 2.33) (Bøgevig ve ark. 2002), (List 2002).

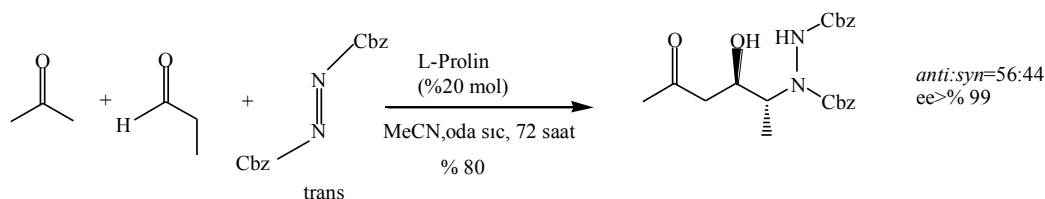
2. KAYNAK ÖZETLERİ



Şekil 2.33. Aldehitlerin *L*-prolin katalizli asimetrik α -aminasyonu ve önerilen geçiş hali

Diğer katalizör türlerini yada iyonik sıvıları yeni bir reaksiyon ortamı olarak kullanımı üzerine birçok çalışma yapılmıştır (Dahlin ve ark. 2004). α -Dalanmış aldehitlerin asimetrik aminasyonu yüksek enantioseçicilik ile (% 99 ee'ye kadar) α,α -disüstitüe amino aldehitlerin etkin bir şekilde hazırlanmasını sağlamıştır (Chowdari ve Barbas III 2005).

Barbas III ve çalışma arkadaşları tek basamaklı bir işlemde iki stereojenik karbon merkezine sahip β -amino alkol türevlerini aldehitler, ketonlar ve azodikarboksilatlar kullanarak hazırlamak için yeni bir strateji geliştirdiler (Şekil 2.34).



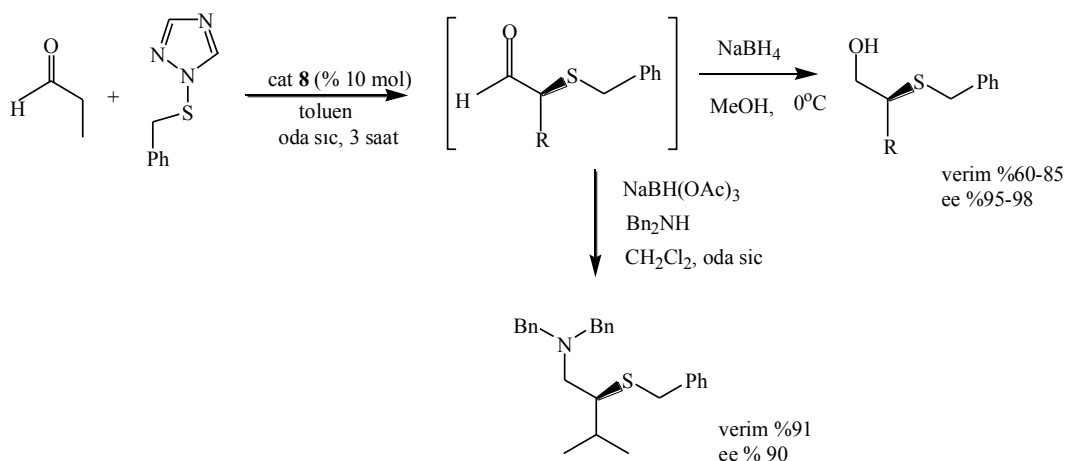
Şekil 2.34. Fonksiyonlandırılmış β -amino alkollerin *L*-Prolin katalizli asimetrik sentezi

2.5.5. α -Sülfenilasyon

Organokataliz yoluyla aldehit yada ketonların α -konumlarına bir heteroatom yerleştirmek mevcut olan metotlar arasında α -sülfenilasyon ve α -selenilasyonun sentetik çalışmaları nispeten enderdir (Marigo ve ark. 2006).

2004 yılında Wang ve çalışma arkadaşları %20-30 mol **9** katalizörünün varlığında *N*-(feniltiyo)ftalimiti bir sülfenilasyon maddesi olarak kullanarak asimetric olmayan aldehit ve ketonların α -sülfenilasyonunun ilk örneğini gerçekleştirdiler (Wang ve ark. 2004). Benzer şekilde *N*-(fenilseleno)ftalidi bir selenyum kaynağı olarak kullanarak bir α -selenilasyon metotdu geliştirdiler (Wang 2004).

Kısa bir süre sonra Jorgensen ve çalışma arkadaşları **8** katalizörünü kullanarak aldehitlerin α -sülfenilasyonu için oldukça enantioseçici bir işlem keşfettiler (%98'e kadar ee)(Şekil 2.35).

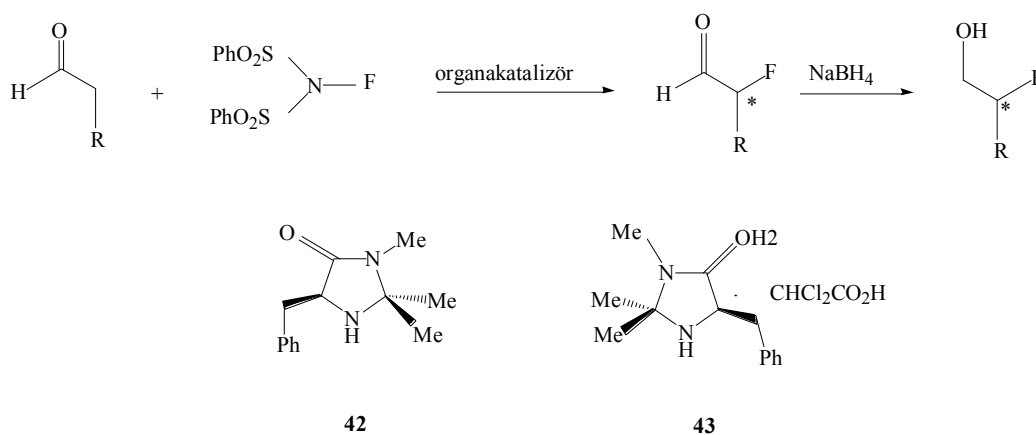


Şekil 2.35. Aldehitlerin organokatalitik asimetric sülfenilasyonu

2.5.6. α -Halojenasyon

Enantiyomerce saf α -halojenil karbonil bileşiklerin kolay hazırlanması ve biyolojik özelliğinden dolayı bu konu yoğun bir ilgi çekmiştir. Özellikle organokatalitik dönüşümlerin fizibilitesini doğrulamak için bu reaksiyon önemlidir (Pihko 2006).

2005 yılında dört farklı araştırma grubu tarafından aldehitlerin asimetrik α -floronasyonu gerçekleştirildi: Enders, Jorgensen, Barbas III ve MacMillan. Son üç grup N-florobenzenesulfonimidi (NFSI) florlama maddesi olarak kullanıp mükemmel enantiyoseçicilikler (%86-99 ee) elde ettiler (Şekil 2.36).

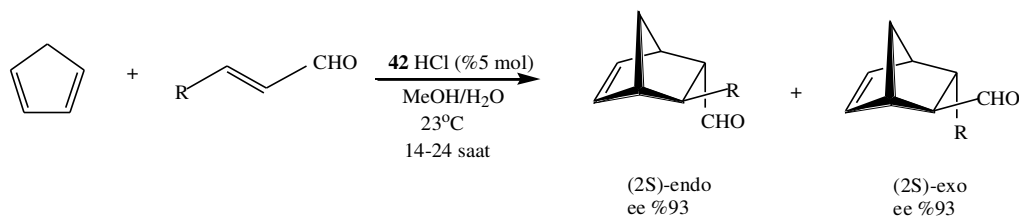


Şekil 2.36. Aldehitlerin Organokatalitik asimetrik α -florasyonu

2.5.7. Siklokatılma reaksiyonları

Diels-Alder reaksiyonu organik sentezde en güçlü araçlardan biridir. Son otuz yıldır etkin asimetrik dönüşümlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar önemli bir ilgi çekmektedir. Bu alanda yeni asimetrik katalizörlerin keşfi önemli bir olay iken organokatalitik sistemlerden de yararlanılır (Lelais 2006).

2000 yılında, MacMillan ve çalışma arkadaşları imidazolidinon tipi katalizör **42**'nin varlığında siklopentadienin α,β doymamış aldehitler ile asimetrik Diels-Alder reaksiyonu için yeni bir metal içermeyen metot geliştirdiler (Şekil 2.37) (Ahrendt 2000).



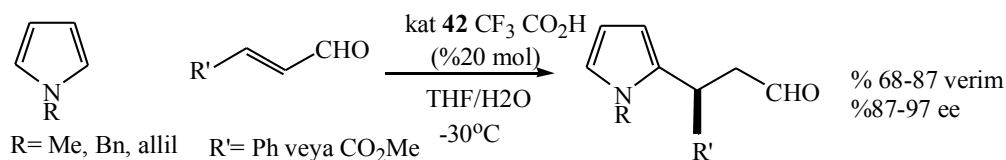
Şekil 2.37. α,β -doymamış karbonil bileşikler ile siklopentadienin organokatalitik asimetrik Diels-Alder reaksiyonu

2.5.8. ÇEŞİTLİ REAKSIYONLAR

2.5.8.1. Karbon-karbon bağ oluşumu

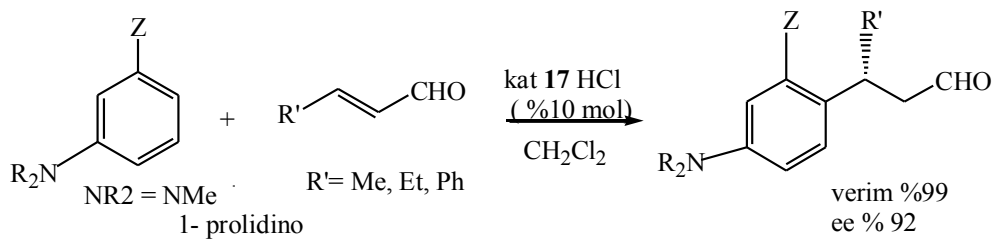
Organokatalizin ilk aşaması genellikle karbonil bileşiklerinin kiral sekonder aminlerle tersinir bir şekilde iminyum iyonu araürünleri oluşturacak şekilde kenetlenmesi ile sürüklenmektedir. Bu işlem α,β -doymamış karbonil sistemlerin LUMO enerjisini düşürmede özellikle avantajlıdır (Beeson ve ark. 2007). Böylece bu tip reaksiyonun enantiyoseçici elektrofilik aromatik süstitüsyon yani elektronca zengin aromatik sistemlerin Friedel-Craft alkilasyonuna uygulanabilir olduğunu göstermektedir.

Bu beklenti ile 2001 yılında MacMillan ve çalışma arkadaşları imidiazalidinon katalizör **42**'yi kullanarak (Şekil 2.38) *N*-metilpirolin ile Friedel-Craft alkilasyonunun ilk örneğini denediler. Bu metot birçok α,β -doymamış aldehytler için etkilidir ve alkilasyon ürünleri yüksek verimlerle ve mükemmel seçicilikle (%87-97 ee) elde edildi. Ayrıca bu metodun yararlılığı diğer elektronca zengin aromatik bileşiklerin alkilasyonunda gösterilmiştir (Şekil 2.39) (Paras ve MacMillan 2001).



Şekil 2.38. Pirolinlerin organokatalitik asimetrik Friedel-Craft alkilasyonu

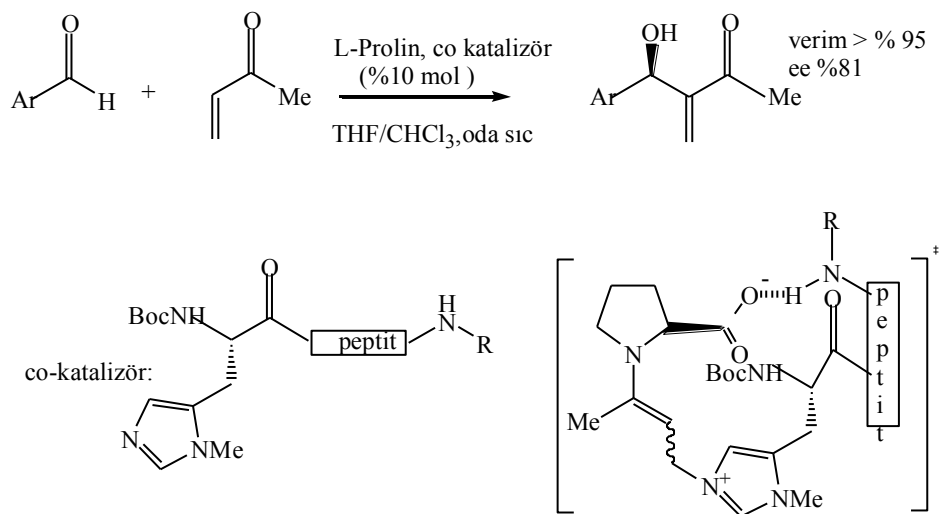
2. KAYNAK ÖZETLERİ



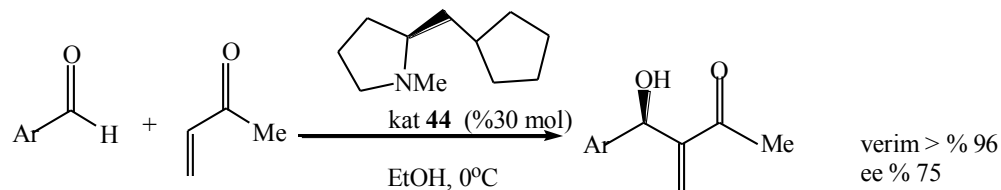
Şekil 2.39. Elektronca zengin benzen türevlerinin Organokatalitik Friedel-Craft alkilasyonu

Miller ve çalışma arkadaşları *N*-metil histidin bağlı peptitlerin katılmasının Morita-Baylis-Hillman enantioseçiciliğini %81 'ee kadar artırılabilirliğini gösterdiler (Şekil 2.40) (Imbriglio ve ark. 2003).

Diğer yandan Hayashi ve çalışma arkadaşları tersiyer daimin **44**'un istenilen reaksiyonunu etkin bir biçimde katalizlediğini buldular (% 75'e kadar ee) (Şekil 2.41).



Şekil 2.40. Organokatalitik asimetrik Morita-Baylis-Hillman reaksiyonu ve geçiş hali

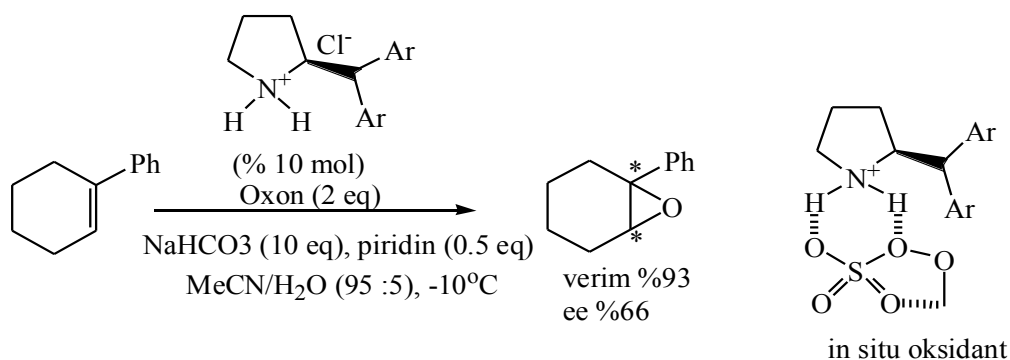


Şekil 2.41. Diamin katalizli asimetrik Morita-Baylis-Hillman reaksiyonu

2.5.8.2. Epoksidasyon ve Oksidasyon

Sharplesin iyi bilinen asimetrik epoksidasyonu gibi asimetrik epoksidasyon için yeni ve etkin sistemlerin keşfine yönelik yoğun bir çaba harcanmaktadır. Metal katalizli sistemlerle karşılaştırıldığında organokatalizinkullanılması pek uygun bir strateji değildir. Katalizörlerdeki azot atomunun yükseltgenmesi genellikle kaçınılmazdır.

2003 yılında Aggarwal ve çalışma arkadaşları oxonu bir yükseltgen olarak kiral bir prolidin tuzunda katalizör olarak kullanılarak olefinlerin asimetrik epoksidasyonu iyi verimler (%91'e kadar) ve orta derecede enantiyoseçicilikler ile (% 66'ya kadar ee) gerçekleştirildi (**Şekil 2.42**) (Adamo 2000).

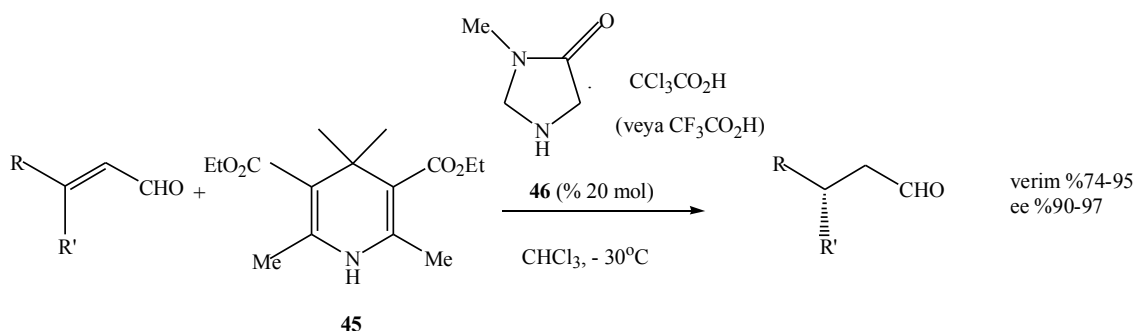


Şekil 2.42. Kiral aminler tarafından katalizlenen olefinlerin asimetrik epoksidasyonu ve *in situ* oluşan oksidantın geçiş hali

2.5.8.3. İndirgeme

Organik sentezde Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) ve Flavin adenin dinükleotit (FADH₂) gibi koenzimler kullanılarak biyolojik indirgenme sistemlerini taklit etmeye yönelik ilgiyi paralel şekilde organokatalizör temel hidrür indirgenmesi sentetik kimyacılar tarafından oldukça ilgi çekmektedir.

List ve MacMillan birbirlerinden bağımsız olarak α,β -doymamış aldehit ya da ketonların konjuge indirgenmesinin imidazolidinin **46** katalizliğinde stokiyometrik miktarda Hantzsch esteri **45** varlığında mükemmel enantiyoseçicilikler ile (%90-77 ee) etkin bir biçimde gerçekleştiğini gösterdiler (Şekil 2.43) (Ouellet ve ark. 2005).



Şekil 2.43. α,β -Doymamış aldehitlerin organokatalitik asimetrik indirgenmesi

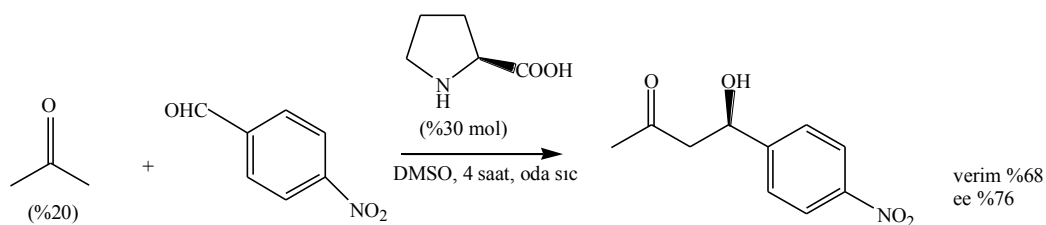
2.5.9. Prolin Katalizli Aldol Reaksiyonları

Katalitik asimetrik sentez, modern organik kimyada hızla büyüyen en önemli alanlardan biridir ve bugüne (Noyori 1994) kadar bu alanda çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu bağlamda, neden Knowles, Sharpless ve Noyori 2001 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandıkları ortadadır.

Asimetrik metal katalizörlerin olağanüstü yeteneği birçok alanda köklü olmasına rağmen, madde bilimi, tıbbi kimya ve doğal ürünler kimyası dahil olmak üzere ilginin büyük çoğunluğu son zamanlarda asimetrik organokatalizör olarak adlandırılan ve yeni organik ürünler vermek için yeni asimetrik katalizör geliştirme odaklı olmuştur. Bu araştırma fırtınası sadece yüzyılın başından sonra başladı ve bazı önemli araştırma makaleleri ve bildiriler yayınlanmıştır (Berkessel ve Gröger 2005), (List 2001).

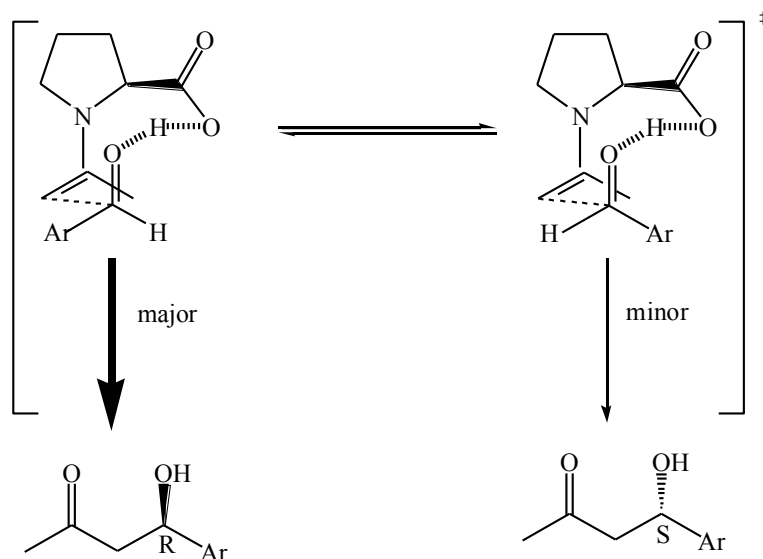
Organokatalizör türleri arasında, doğal olarak oluşan siklik α -amino asit olan *L*-prolin yaygın olarak çalışılmıştır. Tarihsel olarak *L*-prolin önce Yamada'nın asimetrik Robinson annulasyonunda optikçe aktif olan sekonder aminlerin yararlı olduğu konusunda önem kazanmıştır (Yamada 1969). Kısa bir süre sonra, Eder, Sauer, ve Wiechert (Eder ve ark. 1971), Hajos ve Parrish (Hajos ve Parrish 1974), ve Agami (Agami ve ark. 1984) yüksek enantioselecicilik ile *L*-prolin katalizli asimetrik Robinson annulasyonu üzerine çalışmalar yayınladılar.

2000 yılında, List, Lerner ve Barbas III bir organokatalizör olarak *L*-prolin kullanarak doğrudan intermoleküler asimetrik aldol reaksiyonunu bildirdi (List ve ark. 2000), (Sakthivel 2001). Örneğin Dimetil sülfoksit (DMSO)'da *L*-prolin varlığında (% 30 mol) *p*-nitrobenzaldehit ile asetonun(aşırı) reaksiyonun %76 ee ve % 68 verim ile istenilen aldol ürününü verdiği bildirildi (**Şekil 2.44**). Ticari olarak mevcut olan farklı α -amino asit türleri tarandı ve *L*-prolin veya *trans*-4-hidroksi-*L*-prolin'in bu tip asimetrik aldol reaksiyonlarında en umut verici katalizör olduğu öngörüldü. Bu asimetrik aldol reaksiyonun mekanizması ve teorisi üzerine çalışmalar Houk'un (Bahmanyar ve Houk 2001), (Arnó 2002) grubu tarafından yoğun bir şekilde çalışılmış ve *L*-prolin katalizli aldol reaksiyonu için genel bir geçiş hali modeli önerilmiştir (**Şekil 2. 45**). Bu modelde prolin katalizörü ikili etki ile aktivasyonu sağlar: Prolidin amini bir nükleofilik enamin araürünü oluşturmak üzere keton ile etkileşir ve karboksilik grubu bir internal hidrojen bağı oluşturma yoluyla hem aldehitin elektrofilitasını artırır hem de amin saldırısı sırasında aldehitteki karbonil oksijeni üzerine gelişen negatif yükü azaltır. Büyük aromatik gruplarının geçiş halindeki tercihi *re*-yüzün seçiciliğine yol açar ve enamin sübstitüentinden uzak bir pozisyonda kalmayı tercih eder.



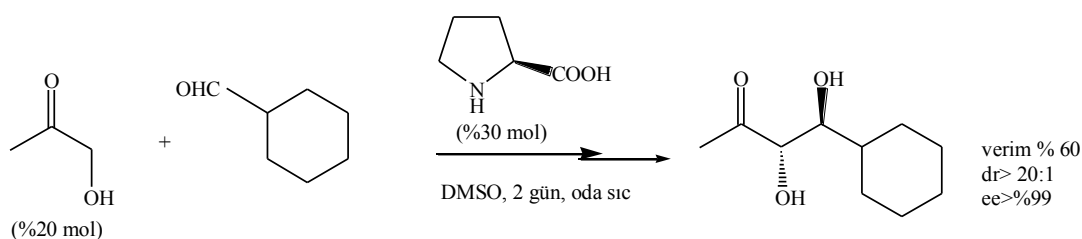
Şekil 2 44. *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

2. KAYNAK ÖZETLERİ

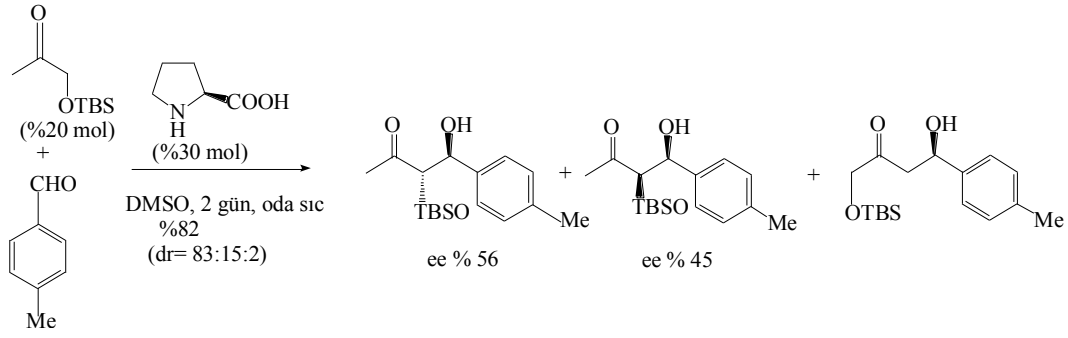


Şekil 2.45. L-Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için önerilen geçiş hali

Bu sonuçlar çeşitli aldehitler ile ketonların kenetlenme reaksiyonları için faydalı sonuçlar verir. Bunun tipik bir örneği bir keton donör komponenti ($dr > 20:1$, $ee > \%99$) olarak hidroksiaseton kullanarak *anti*-1,2-diol türevlerinin yüksek bir şekilde diastereoseci ve enantioseçici sentezi verilebilir (**Şekil 2.46**) (Notz ve List 2000). Bu durumda reaksiyon sadece daha çok süstitüe karbon atomunda oluşur. Aksine (*ter*-bütildimetilsilileter) TBS-korumalı hidroksi aseton sübstrat olarak kullanıldığında, *anti*-yaklaşımın diastereo ve enantioseçicilikte azalmaya neden olduğu görülmüştür (**Şema2.47**) (Liu ve ark. 2003).

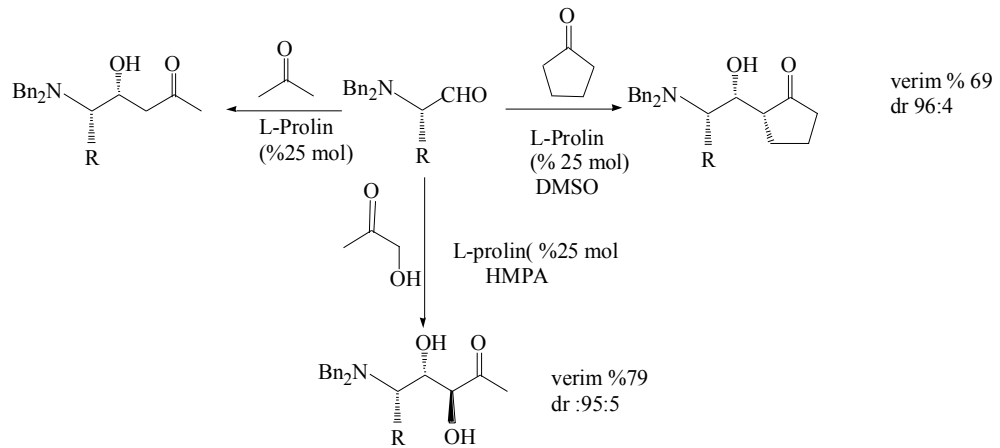


Şekil 2.46. L-Prolin katalizli *anti*-1,2-diol türevlerinin asimetrik sentezi



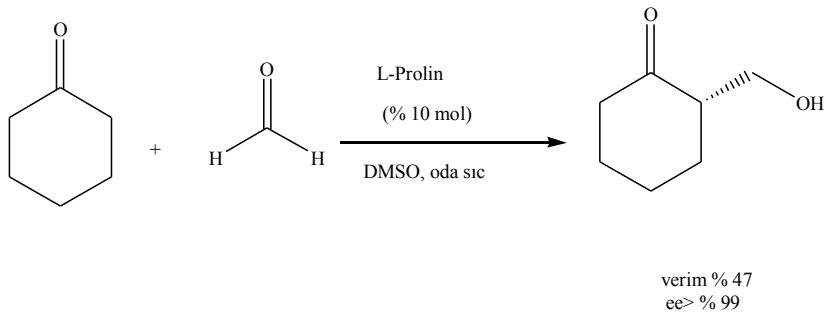
Şekil 2.47. *L*-Prolin katalizli TBS-korumalı hidroksiasetonun asimetik aldol reaksiyonu

Bir çok keton-aldehit kombinasyonlarını kullanan diğer örnekler birkaç sübstitute hidroksiketon türevlerinin hazırlanmasında prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarının yararını açıkça gösteriyor: α -amino aldehitlerle γ -amino- β -hidroksiketon türevlerinin diastereoseçici sentezi orta halden mükemmele kadar değişen oranda verim sağlamaktadır.(**Şekil 2.48**) (Pan va ark. 2004). Formaldehit ile asimetrik α -hidroksimetilasyonun % 99'dan fazla ee verdiği (**Şekil 2.49**),(Casas 2004) ve tetrahidro-4H-tiopiran-4-on ile 3-pentanonun eşdeğerine yönelik uygun bir yol mükemmel enantiyoseçicilikler vermektedir (**Şekil 2.50**) (Ward 2004).

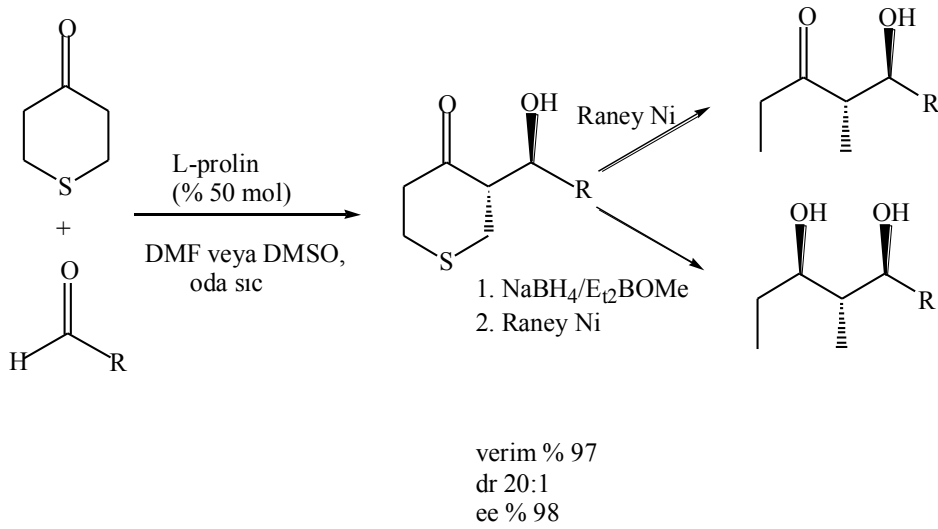


Şekil 2.48. *L*-prolin katalizli kiral α -amino aldehitlerin asimetrik aldol reaksiyonu

2. KAYNAK ÖZETLERİ

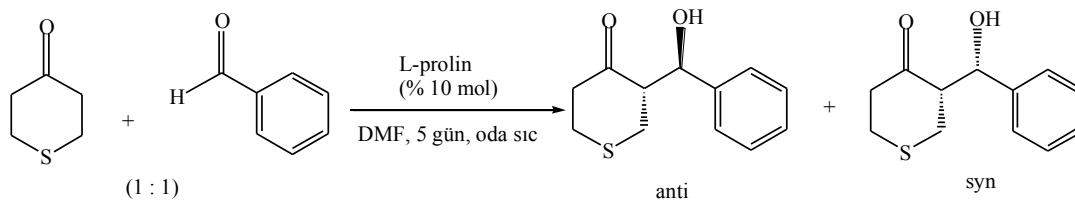


Şekil 2.49. Formaldehitin *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu



Şekil 2.50. Tiopiranonun *L*-Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

Su ilavesi ile aldol reaksiyonlarının hızlandırılabileceği (Şekil 2.51) (Pihko ve ar. 2006) ve bir katkı maddesi olarak kiral diollerin enantioseçiciliği önemli oranda artırabildiği bildirilmiştir (Zhou ve Shan 2006).

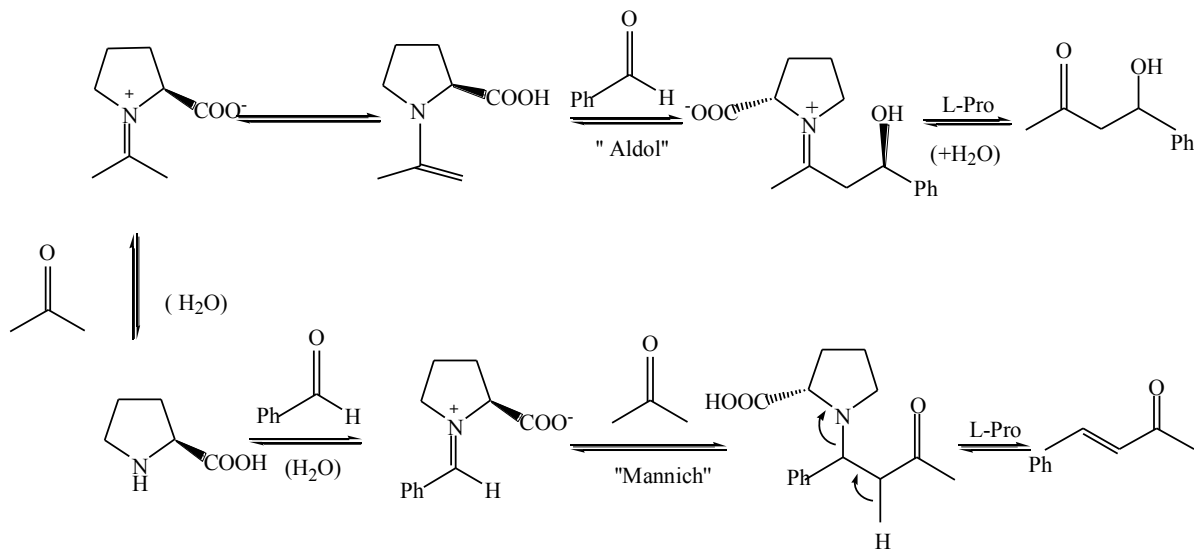


su (%mol)	dönüşüm (%)	anti/syn	ee(anti) (%)
0	3	>20:1	65
100	22	>20:1	86
200	37	>20:1	93
500	60	>20:1	98
1000	41	>20:1	92

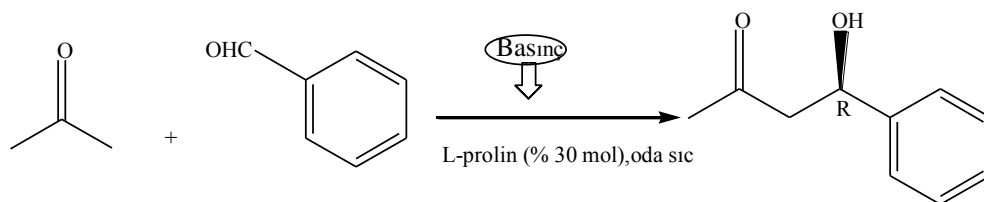
Şekil 2.51. *L*-prolin katalizli Aldol reaksiyonlarında suyun etkisi

Bu aldol reaksiyonlarının temel sınırları nispeten uzun bir reaksiyon periyodunda DMF ve DMSO gibi yüksek kaynama noktalı polar çözücülerini kullanma ihtiyacı ve önemli miktarda dehidrat yan ürünlerin oluşmasıdır. Enon yan ürünlerinin oluşması prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında normal aldol ile Mannich tipi işlemler birbirleriyle yarışmaktadır (**Şekil 2.52**). Bu problemin, reaksiyonun yüksek basınç altında yaparak çözüleceği bulundu (**Şekil 2.53**) (Sekiguchi ve ark. 2003). Bu nötral koşullar altında donör aseton molekülünün nükleofilliğini (DMSO içinde pKa 26.5) enamin ile karşılaştırıldığında daha düşük olmasından dolayı aldol işleminin hızı Mannich reaksiyonunun hızından çok daha fazla olması beklenir. Bunu sadece bu örnekle sınırlandıramayız mikrodalga gibi fiziksel kuvvetlerin kullanılması prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarını hızlandırmada güçlü bir teknik olabilir (Mossé 2006).

2. KAYNAK ÖZETLERİ



Şekil 2.52. *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları için makul mekanizma

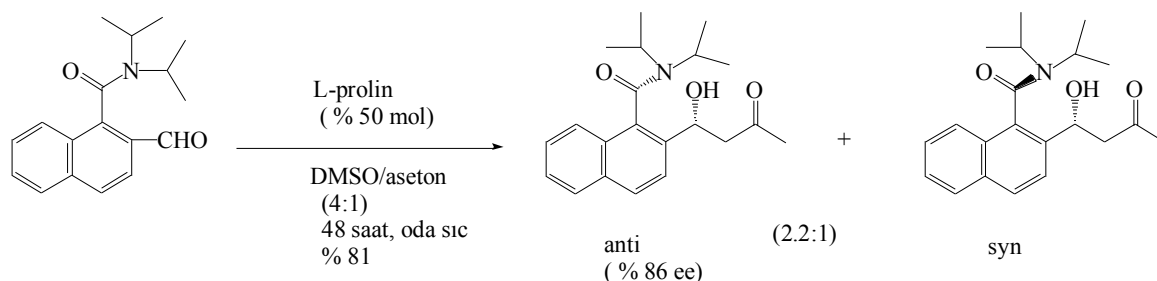


kosullar	verim (%)	ee(%)
0.1 MPa, 24-48 saat	62	60
0.2 GPa, 24saat	90	72
0.5 GPa, 24saat	90	64
0.8 GPa,24saat	88	63

Şekil 2.53. *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarına basıncın etkisi

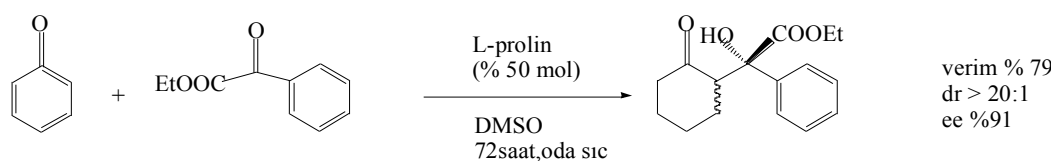
Birçok durumda *L*-prolin katalizliğinde ketonların α -süstitüe olmayan aldehitlerle doğrudan kenetlenme aldol katılma ürününü iyi verimlerle vermez (List ve ark. 2001). Bu durum bu aldehitlerin kendiliğinden aldol kenetlenmesine uğramalarından kaynaklandığı düşünülür. Bu problemin üstesinden düz zincirli alifatik aldehitlerin yeni syntonları geliştirilerek gelindi.

Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarına dayalı antropizomerik amitlerin dinamik kinetik rezölusyonuna yönelik bazı ilgi çekici yaklaşımlar literatürde anlatılmıştır (Şeki 2.54) (Chan ve ark. 2004).

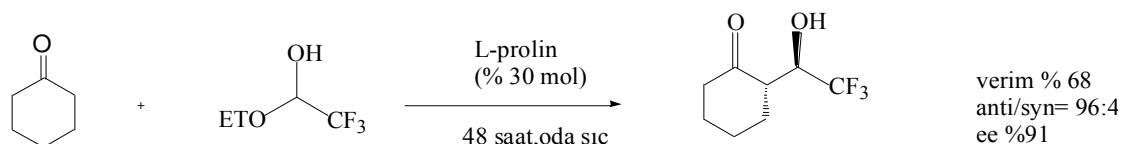


Şekil 2.54. L-prolin katalizli asimetrik aldolreaksiyonlarına dayalı atropizomerik amidlerin dinamik kinetik rezölusyonu

Prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonları aldol akseptörü olarak ketomalonatlar (Bøgevig 2002), açıl siyanidler (Shen ve ark. 2005), fenilglukolatlar (Tokuda ve ark. 2005) (Şekil 2.55), 1,2-diketonlar (Samanta ve Zhao 2006), α -ketofosfanatlar (Samanta 2006), trifloroasetaldehit etil hemiasetal (Funabiki 2006) (Şekil 2.56), ve izatinler (Chen ve ark. 2006) gibi bir çok diğer aktif karbonil bileşiklerinde etkili olduğu gösterilmiştir:



Şekil 2.55. Fenilglukolatların L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

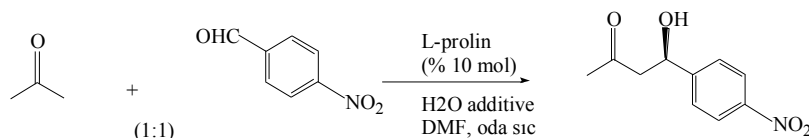


Şekil 2.56. CF₃CHO türevlerinin L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

2.5.9.1. Farklı Ortamlardaki Aldol Reaksiyonları

Asimetrik katalizde çözücü önemli bir rol oynar. Bu anlamda suyun bir çözücü olarak kullanılmasına yönelik yoğun bir ilgi vardır. Sulu ortamdaki (Brogan ve Dickerson 2006) organokatalizle ilgili bazı sorunlar varsa da sulu ortamlardaki asimetrik reaksiyonlar muhtemelen çevre dost sistemlerin giderek artan öneminden dolayı oldukça yararlıdırlar.

2002 yılında, Barbas III ve çalışma arkadaşları *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonunun sulu ortamda oldukça düzgün bir şekilde yürüdüğünü gösterdiler (Córdova ve ark. 2002). Daha sonra diğer gruplarla seçiciliğin ve reaksiyon hızının sulu ortamda organik çözücülere göre daha iyi olduğunu gösterdiler (Peng ve ark. 2003). Örneğin asetonun *p*-nitrobenzaldehit ile aldol reaksiyonunda su katılması aşırı keton kullanılmasına gerek kalmaksızın verimi önemli ölçüde artırmaktadır (Şekil 2.57) (Nyberg ve ark. 2004). En iyi sonuç % 66 ee ve % 41 verim ile % 500 mol su ile elde edildi. Bu önemli gözlemlere rağmen asimetrik aldol reaksiyonlarında suyun rolü hala belirsizdir ve araştırılması gereken bir konudur.

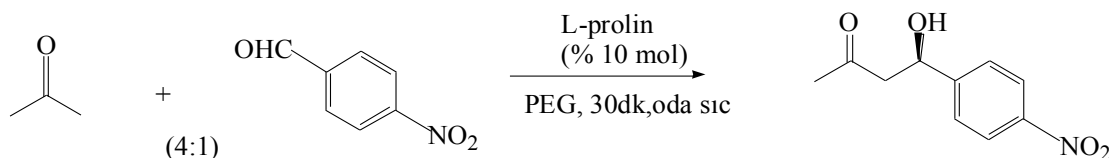


H ₂ O (% mol)	reaksiyon süresi (gün)	verim (%)	ee (%)
0	6	10	58
50	3	20	65
100	3	24	69
200	3	27	68
300	3	32	69
500	3	41	66
1000	3	78	49

Şekil 2.57. *L*-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında suyun etkisi

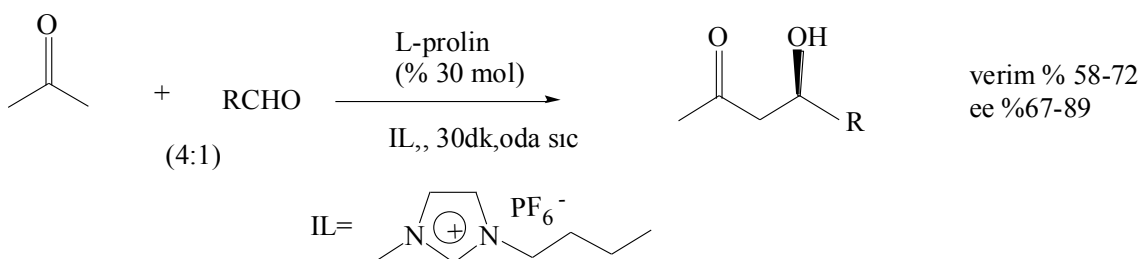
Benzer bir şekilde çoğunlukla ortalama enantiyoseçicilikle de olsa bir Zn-prolin katalizörü kullanarak sulu ortamlarda gerçekleştirilen asimetrik aldol reaksiyonları da anlatılmıştır (Darbre ve Machuqueiro 2003).

Prolin katalizli aldol reaksiyonlarında polietilenglikolün (PEG) çözücü olarak kullanılması çözücü ve katalizörün tekrar kullanılabileceğini göstermektedir (**Şekil 2.58**) (Chandrasekhar ve ark. 2004). Katalizör ve çözücü 10 kez kullanıldıktan sonra bile katalitik aktivitede önemli bir kayıp gözlemlenmemiştir.



Şekil 2.58. PEG’de L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

Doğal ortamlarda organik dönüşümleri araştırmak amacıyla iyonik sıvılardaki asimetrik reaksiyonlar da geliştirilmiştir (**Şekil 2.59**) (Loh ve ark. 2002). Bu nedenle birçok durumda Mannich-tipi yan ürün oluşumunu azaltmak ve prolin katalizörünü tekrar kullanmak karşılaştırılabilir verim ve ee’lerle mümkün olmuştur. Bu da toplamda reaksiyonların ekonomikliğini sağlamaktadır.



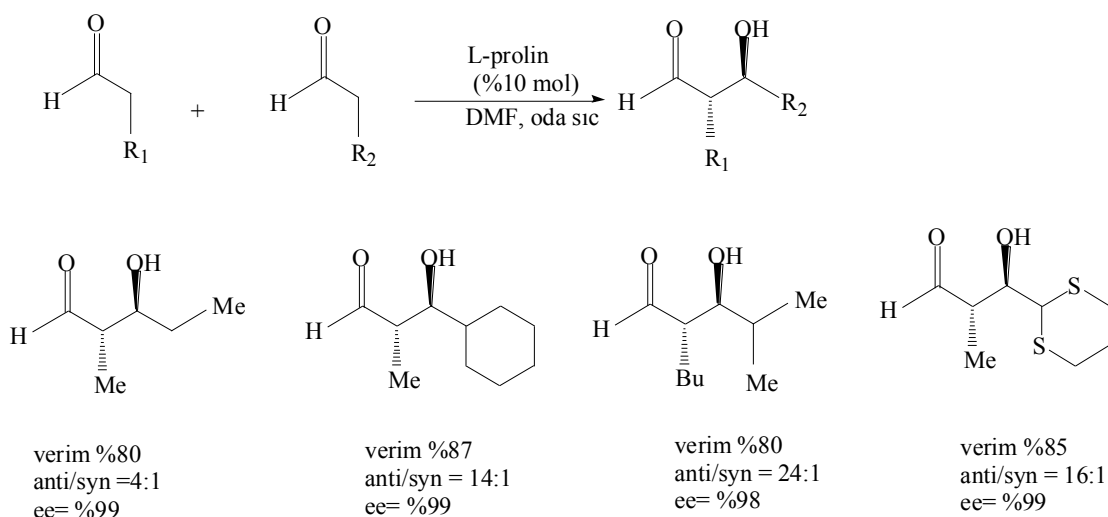
Şekil 2.59. İyonik sıvılarda L-prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonu

Sentetik değeri hala tam belli değilse de heterojen ortamlarda asimetrik reaksiyonlarla ilgili birçok çalışma vardır (Kellogg 2007). Bu yaklaşımla beraber amino asit kataliziyle asimetrik reaksiyonları termodinamik olarak incelemek önemli bir konu olmaya başlamıştır (Klusman 2006).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

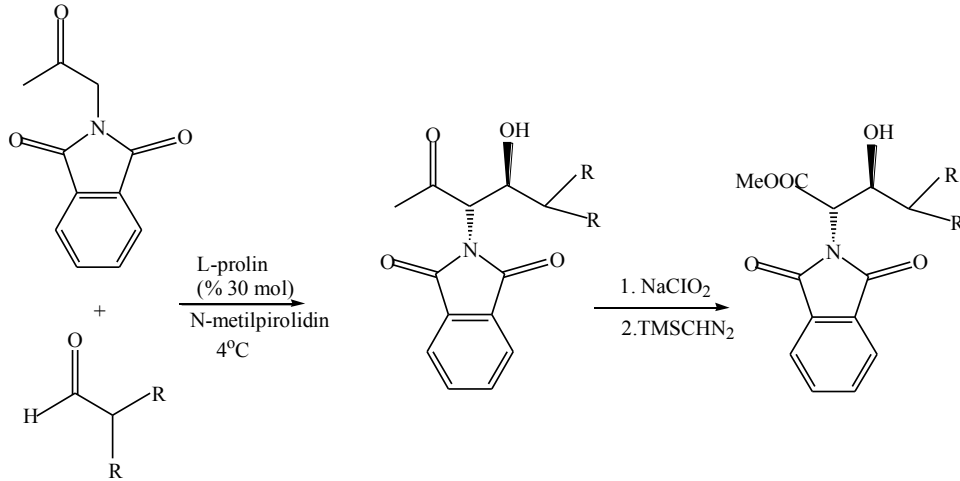
2.5.9.2. Çapraz Aldol Reaksiyonları

Yukarıda anlatıldığı gibi prolin-katalizli asimetrik aldol reaksiyonlarında ketonun (donör) aldehit ile (akseptör) kenetlenmesi ile ilgili yoğun bir çaba harcanmaktadır. Buna karşılık prolin katalizli asimetrik aldehit-aldehit kenetlenmesi yani çapraz aldol reaksiyonundan ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu reaksiyonlar birçok optikçe aktif β -hidroksi aldehitleri tek basamakta elde edilmesini sağlayabilir. Örneğin MacMillan ve çalışma arkadaşları bir şırınga pompalı katılma tekniğiyle eşdeğer veya eşdeğer olmayan aldehitlerin çapraz aldol reaksiyonu için oldukça diastereoseçici ve enantioseçici bir yöntem geliştirdiler (dr 24:1'e kadar) (**Şekil 2.60**) (Northrup 2002). Cordova iyonik sıvı içindeki reaksiyonların da başarılı olduğunu gösterdi (Córdova 2004).



Şekil 2.60. L-prolin katalizli asimetrik çapraz aldol reaksiyonu

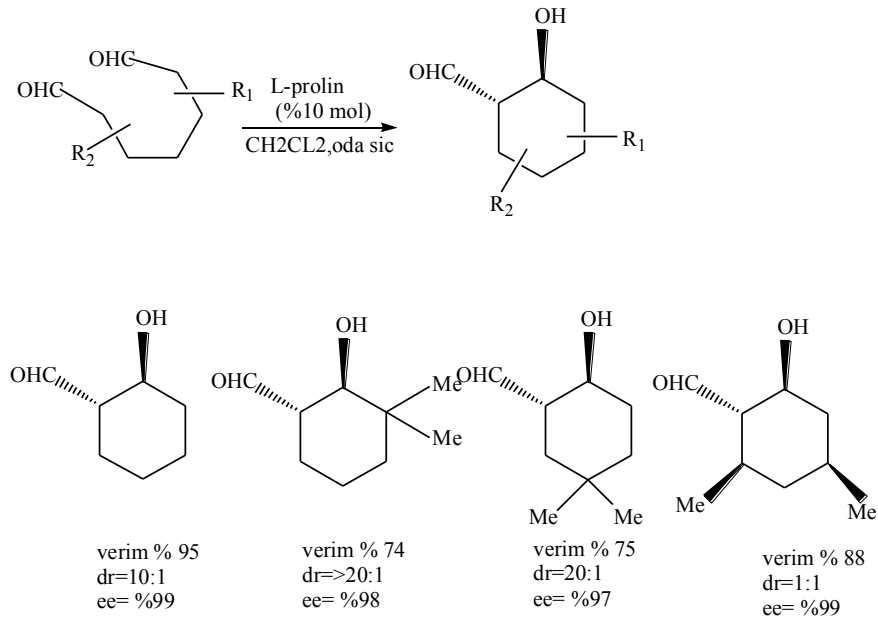
Prolin katalizli asimetrik çapraz aldol reaksiyonu bir aldehit donörü olarak en korumalı amino-aset aldehitlerde de olduğu ve *anti*- β -didroksi- α -amino asit türevlerinin uygun bir yola elde edilmesini sağladığı rapor edildi (**Şekil 2.61**) (Thayumanavan 2004). Bu tür bir asimetrik çapraz aldol reaksiyonunun metal katalizli allilasyonlar gibi diğer karbon-karbon bağı oluşturan metotlarla beraber kullanılması poliketit yapı bloklarını bir basamakta sentezlemek için yeni bir strateji sunar (Källström 2005).



Şekil 2.61. *N*-korunmalı aminoasetaldehitin *L*-prolin katalizli asimetrik çapraz aldol reaksiyonu

2.5.9.3. Molekül içi aldol reaksiyonu

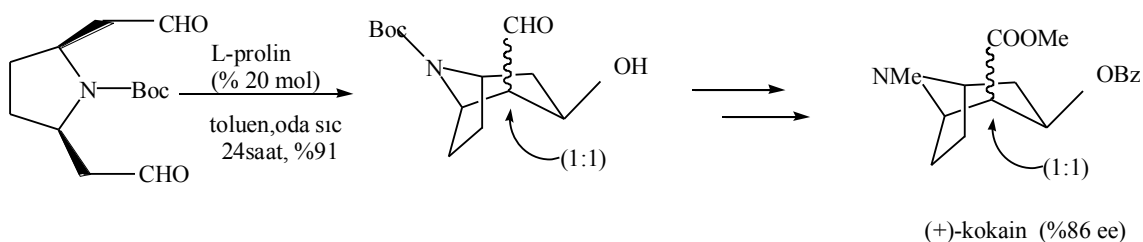
Yukarıdaki stratejinin molekül içi dönüşümlere uygulanması halkalı aldol ürünlerin sentezine hızlı bir yol sağlar. Gerçektende List ve çalışma arkadaşları dialdehit sübstratlar kullanarak prolin katalizli molekül içi aldol reaksiyonlarını oldukça diastereo- ve enantiyoseçici bir şekilde yaptılarsa da bu reaksiyonlar altı üyeli halkalı bileşiklerin oluşturulmasıyla sınırlıdır (Şekil 2.62) (Pidathala 2003).



Şekil 2.62. *L*-prolin katalizli molekül içi aldol reaksiyonu

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Diğer yandan Pearson ve çalışma arkadaşları tropen alkoloid iskeletlerini hazırlamak için meso dialdehitlerin molekül içi asimetrik aldol reaksiyonlarına dayalı bir strateji geliştirdiler (**şekil 2.63**) (Mans 2004). Böylelikle, aldol katılma ürününün 5 basamaklı dönüşümü % 86 ee ile (+)-kokainin toplam sentezini sağladı.

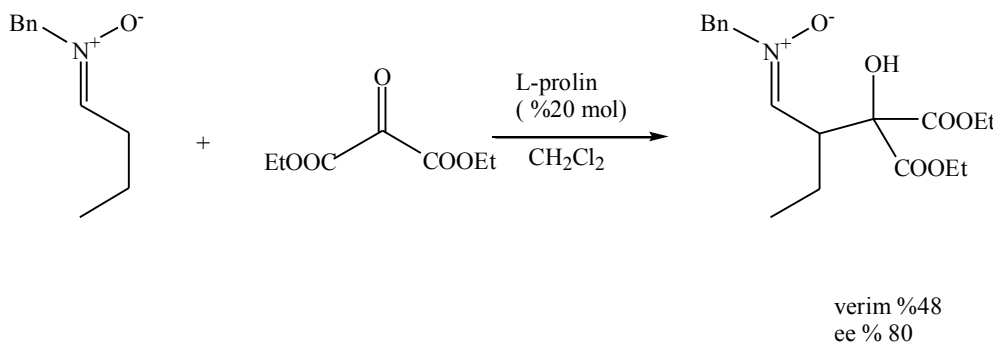


Şekil 2.63. Moleküler içi asimetrik aldol reaksiyonu yoluyla (+)-kokainin enantiyoseçici sentezi

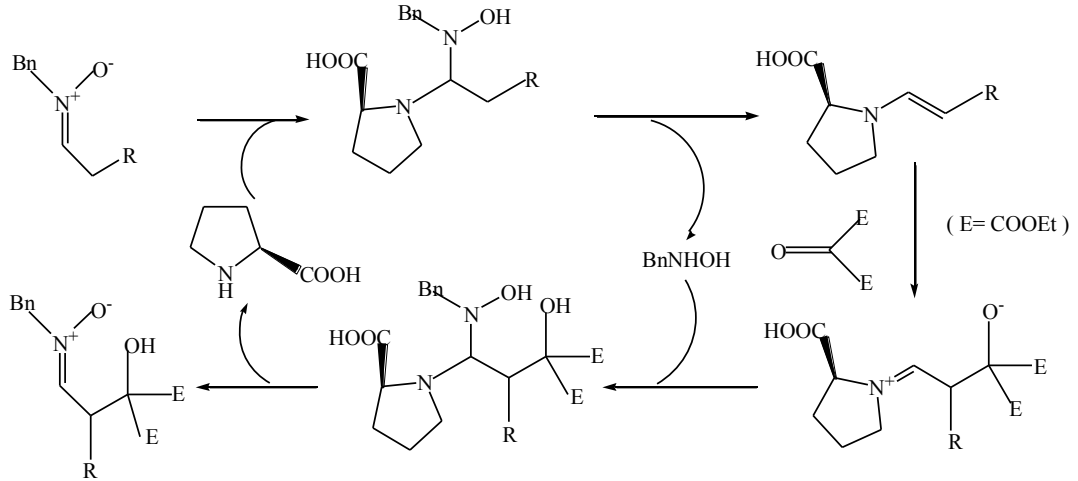
Bu örneklerde görüldüğü gibi prolin katalizli asimetrik aldol reaksiyonunu molekül içi versiyonu asiklik ve kiral olmayan bileşiklerden siklik ve kiral molekülleri elde etmede uygun bir yöntem sunar (Kurteva ve Afonso 2005)

2.5.9.4. Aldol ile bağlantılı reaksiyonlar

Nitronlar prolin katalizli reaktif karbonil bileşikleriyle nitroaldol reaksiyonunu vermek üzere önemli nükleofiller olarak davranırlar (Enders 2006) Tipik bir örnek Şekil 2.64’de gösterilmiştir. Bu reaksiyonu açıklayan mantıklı bir mekanizma Şekil 2.65’te özetlenmiştir.



Şekil 2.64. L-prolin katalizli asimetrik nitro aldol reaksiyonu



Şekil 2.65. *L*-prolin katalizli asimetrik nitro –aldol reaksiyonu için makul mekanizma

Prolin katalizli enantiyoseçiciliğin dietil oksomalonata bir enamin bileşiğinin katılması aşamasında gerçekleştiği düşünülebilir. Yukarıda anlatıldığı gibi Robinson anulasyonunda prolin katalizli bir asimetrik reaksiyonun kullanılması Eder, Sauer ve Wiechert, Hajos ve Parrish tarafından iyice anlatılmıştır. Yakın zamanlarda bu reaksiyonların ileri aşamaları yayınlanmış ve çok daha seçici organokatalizörler geliştirilmiştir.

2.6. Hesaplamalı Kimya

Teorik kimya terimi kimyanın matematiksel bir açıklaması olarak tanımlanabilirken bilgisayarlı kimya genellikle bir matematiksel metot yeterince iyi geliştirildiğinde ve bir bilgisayarda uygulanabildiğinde kullanılır. Burada kimyanın sadece çok az bir yönü tam olarak hesaplanabildiği için tam ve mükemmel kelimeleri burada kullanılmaz ancak kalitatif ya da yaklaşık olarak kantitatif hesaplamalı bir şemada kimyanın neredeyse bütün yönleri bulunabilir (.Smith 1997), (Ramachandran 2008).

Moleküler, çekirdekler ve elektronlardan oluşur. Bu nedenle de moleküler üzerinde kuantum mekaniği metotları uygulanabilir. Tam olarak görece Schrödinger denklemini çözmede bazı ilerlemeler kat edildiyse de bilgisayarlı kimyacılar çoğu kez relativistick düzeltmeler eklenmiş, relativistic olmayan Schrödinger denklemini çözmeye çalışmaktadırlar. Prensipde Schrödinger denklemi ya zamana bağlı ya da zamandan bağımsız bir şekilde eldeki problemleri uygun bir şekilde çözmek için

2. KAYNAK ÖZETLERİ

kullanılabilir ancak pratikte çok küçük sistemler hariç bu mümkün değildir. Bu nedenle dikkatli yaklaşımlar hesaplama maliyeti ile doğruluk arasındaki en iyi uygulamayı başarmaya çalışır. 10-40 elektron içeren moleküllerin özellikleri rutin ve doğru bir şekilde modellenabilir. Birkaç düzine elektron içeren daha büyük moleküllerin uygulanması DFT gibi yaklaşık metotlarda hesaplamalı bir şekilde izlenebilir. Fakat bu metot biyokimyadakiler gibi kompleks kimyasal reaksiyonları açıklamak için yeterli olmayabilir. Büyük moleküller daha çok yarı amprik yöntemlerle çalışılır. Daha büyük moleküller ise moleküler mekanik olarak adlandırılan klasik mekanik metotlar ile çalışılabilir (Schaefer 1972), (Leach 2001), (Boys 1956).

Teorik kimyada kimyacılar, fizikçiler ve matematikçiler kimyasal dönüşümlerin reaksiyon mekanizmalarını, atomik ve moleküler özelliklerini tahmin etmek için bilgisayar programları ve algoritmalar geliştirirler. Buna karşın hesaplamalı kimyacılar özel kimyasal sorunlar için metotlar ve var olan basit bilgisayar programlarını uygularlar (Richards 1971). Hesaplamalı kimyanın uygulama alanları aşağıdaki temel konuları kapsar;

1- Bir laboratuvar sentezi için bir başlangıç noktası bulmada veya spektroskopik piklerin kaynağı ve konumu gibi deneysel verileri anlamada yardımcı olur.

2-Şuana kadar yeterince bilinmeyen moleküllerin biline bilirliliğini sağlamada veya deneysel yola kolayca çalışılmamış reaksiyon mekanizmalarının araştırılmasına olanak sağlar.

3-Hesaplamalı kimya deneysel kimyacılar yardımcı olabilir veya onları tamamen yeni kimya konuları bulmaya teşvik eder.

4-Çekirdeklerin konumu değiştirilirken enerji hiperyüzeyi üzerindeki sabit noktaları bulmak amacıyla kuvvetlerin simulasyonu kullanılarak moleküllerin yapıları tahmin edilebilir.

5-Kimyasal yapı ile özellikleri (QSPR ve QSAR) arasında korelasyonu kurmak için hesaplamalı kimya kullanılır.

6-Bileşiklerin verimli sentezine yardımcı olur.

7-Diğer moleküllerle spesifik yollarla etkileşen moleküller tasarlanabilir.

2.6.1. Moleküler Modelleme

Moleküller modelleme molekül davranışlarını modelleyen ya da taklit eden hesaplamalı tekniklere ve teorik yaklaşımlara karşılık gelen kolektif bir terim olup biyoloji ve madde bilimi alanlarında olduğu gibi moleküller sistemleri incelemek için kullanılan teknikleri küçük kimyasal sistemlerden büyük biyolojik moleküllere ve malzeme gruplarına kadar değişiklik gösteren alanlarda uygulayabilir. En basit hesaplamalar ele yapılabilir. Fakat büyük boyutlu sistemlerin moleküller modellemesini yapmak için kaçınılmaz olarak bilgisayarlara ihtiyaç duyulmaktadır. Moleküller modelleme tekniklerinin en yaygın özelliği moleküler sistemlerin atom seviyesini açıklamaktır. En düşük bilgi seviyesi küçük bir atom grubudur (Patel 2001), (Wainwright).

Moleküller mekanik ve moleküller modelleme ile aynı anlamdadır ve modellerin arkasındaki fiziksel temelleri tanımlamada klasik mekanik/Newton mekaniğinin kullanılmasına karşılık gelir.

Moleküler modeller tipik olarak atomları, çekirdekleri, elektronları kolektif bir şekilde bir kütle ile ilişkili noktasal yükler olarak ifade eder. Komşu atomlar arasındaki etkileşimleri yay benzeri etkileşimler van der Waals kuvvetleri olarak tanımlanır. Lennard-Jones potansiyeli yaygın olarak van der Waals kuvvetlerini tanımlamada kullanılır. Elektrostatik etkileşimler Coulomb kanunlarına dayanılarak hesaplanır. Atomlara Karteziyen veya iç koordinatlarda koordinatlar verilir ve dinamik simülasyonda bunlara hızlar da atfedilebilir. Atomik hızlar bir makroskopik miktar olan sistemlerin sıcaklığı ile ilişkilidirler. Kolektif ve matematiksel ifade bir potansiyel fonksiyon olarak bilinir. Bu da kinetik ve potansiyel enerjilerin toplamına eşit olan ve termodinamik bir miktara karşılık gelen sistemin iç enerjisine bağlıdır. Potansiyel enerjiyi minimize eden metotlar enerji minimizasyon teknikleri olarak biliniyorken zamana bağlı sistemin davranışını modelleyen metotlar moleküller dinamik olarak bilinir (Berna 1964), (Allinger 1977), (Lenguer 1996).

$$E = E_{bonds} + E_{angle} + E_{dihedral} + E_{non-bonded} \quad (2.6.1.1)$$

$$E_{non-bonded} = E_{electrostatic} + E_{van der Waals} \quad (2.6.1.2)$$

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Potansiyel bir fonksiyon olan bu denklem moleküller potansiyel enerjiyi denklem **2.6.1.1**'deki enerji terimlerinin toplamı olarak hesaplar. Denklem **2.6.1.1** bağ uzunluklarının, bağ açılarının, gerginlik açılarının denge değerlerinden sapmasını göstermektedir. Denklem **2.6.1.2**'de ise bağ yapmamış atom çiftlerinin van der Waals ve elektrostatik etkileşimlerini gösterir. Denge bağ uzunlukları, bağ açıları kısmi yük değerleri, kuvvet sabitleri ve van der Waals parametrelerin hepsi bir kuvvet alanı olarak bilinir. Moleküler Mekanik uygulamaları değişik matematiksel ifadeleri kullanır ve bu nedenle potansiyel fonksiyon için değişik sabitleri vardır. Yaygın olarak kullanılan ve kuvvet alanları (force fields) bilinen bilgiler deneysel verilere uygun olarak yüksek seviyede kuantum hesaplamaları kullanılarak geliştirildi. Enerji minimizasyon teknikleri tüm atomlar için sıfır noktası konumunu diğer bir deyişle lokal bir enerji minimumu bulmak için kullanılır. En düşük enerji halleri daha karardır ve yaygın olarak kimyasal ve biyolojik işlemlerdeki rolü göz önüne alınır. Bir moleküller dinamik simülasyonu denklem **2.6.1.3**'deki ikinci kanun olan Newton hareket kanunlarını çözmek için kullanılır.

$$F=m.a \quad (2.6.1.3)$$

Farklı integrasyon algoritmaları kullanan Newtonun hareket kanunu integrasyonu uzay ve zamanda atomik yörüngeler verir. Bir atom üzerindeki kuvvet potansiyel enerji fonksiyonunun negatif eğimi olarak tanımlanır (Kitchen ve ark 2004).

Enerji minimizasyon tekniği benzer sistemlerin hallerini karşılaştırmada statik bir durum fotoğrafı elde etmede yararlı iken moleküler dinamik sıcaklık etkilerinin dahil olduğu dinamik prosesler hakkında bilgi sunar. Göz önüne alınması gereken çözücü etkisi moleküllerin davranışlarında önemli bir faktördür ve bu etkiler su gibi çözücülerin varlığında veya vakum ortamında modellendirilebilir. Çözücü moleküllerini içeren sistemlerin simülasyonları explicit dış çözücü simülasyonları olarak adlandırılırken vakumdaki simülasyon sistemlerin simülasyonları ise gaz fazı simülasyonları olarak adlandırılır. Çözücü etkisi, implicit (iç) solvasyon simülasyonları olarak bilinen farklı amprik matematiksel ifadeler ile tahmin edilir (Jorgensen 1991).

2.6.2. Kuantum Kimyası

Kuantum Kimyası kimyadaki problemleri ve sorunları çözmek için kuantum alan teorisine ve kuantum mekaniğine başvuran teorik kimyanın bir dalıdır. Atom ve moleküllerin etkinliklerine bağlı olan elektronik davranışların tanımını kuantum kimyasının uygulama alanlarından biri olup bu uygulama fizik ve kimya arasındaki sınırı oluşturur. Ve bu alana her iki bilim dalındaki bilim insanları tarafından önemli katkılar yapılmıştır. Kuantum kimyası fizikokimyanın yanı sıra atom fiziği ve moleküler fizik alanları ile güçlü bir örtüşme gösterir ve matematiksel olarak moleküler düzeyde maddenin temel davranışlarını tanımlar. Prensipde kuantum kimyası bu teoriyi kullanarak bütün kimyasal sistemleri açıklayabilir. Pratikte, sadece en basit kimyasal sistemler yalnızca kuantum mekanik terimler ile gerçekçi bir şekilde araştırılabilir ve en pratik amaçlar için Hartree-Fock, Post Hartree-Fock veya Densitey functional theory gibi yaklaşımlar yapılmalıdır. Bu yüzden kuantum mekaniğinin detaylı olarak anlaşılması kimyanın çoğu alanı için gerekli değildir, çünkü kuantum teorisinin önemli özellikleri (esas olarak orbital yaklaşımları) basit terimlerle anlaşılabilir ve uygulanabilir. Kuantum mekaniğinde Hamiltonian veya bir parçacığın fiziksel durumu iki operatörün toplamı olarak ifade edilebilir. Bu iki operatörlerden biri potansiyel enerjiye diğeri de kinetik enerjiye karşılık gelir. Kuantum kimyasında kullanılan Schrödinger denklemindeki Hamiltonian operatörleri elektron spin terimlerini içermezler. Hidrojen atomunun Schrödinger denkleminin çözümleri atomik orbitallerin dalga fonksiyonlarını ve değişik orbitallerin bağlı enerjisini verir. Helyum, lityum ve karbon gibi diğer atomları anlamak için orbital yaklaşımları kullanılabilir (Wei 2004), (Preuss 1968).

2.6.3. Kuantum Kimyası Metotları

2.6.3.1. *ab initio* metot

Hesaplamalı Kimyada kullanılan programlar moleküler Hamiltonian ile bağlantılı moleküler Schrödinger denklemini çözen birçok farklı kuantum kimyasal yöntemlere dayanır. Deneysel veriler içermeyen, teorik ilkelerle doğrudan elde edilen ve denklemlerinde empirik ve yarı empirik parametreler içermeyen metotlar *ab initio* metot olarak adlandırılır. Bu demek değildir ki tek bir çözüm vardır; çözümlerin hepsi yaklaşık kuantum mekaniksel hesaplamalardır. Diğer bir deyişle belirli bir yaklaşım

2. KAYNAK ÖZETLERİ

titizlikle ilk ilkeler (Kuantum Teorisi) üzerinde tanımlanır ve sonra nitelikleri önceden bilinen bir hata payı içinde problem çözülür. Eğer sayısal iteratif (tekararlamalı) metotlar kullanılmak zorundaysa tam bir doğruluğu elde edene kadar buradaki amaç yenilik yapmaktır. *ab initio* elektronik yapı hesaplamasının en basit tipi Hartre-Fock (HF) şeklindedir. Bu hesaplamalarda kolumbik elektron-elektron itmesi özellikle dikkate alınmaz. Bu itmenin yalnızca ortalama etkisi hesaplamaya dahil edilmektedir. Basis (temel) set büyüklüğü arttıkça enerji ve dalga fonksiyonu Hartre-Fock limiti denilen bir limite doğru gider. Post-Hartre-Fock olarak bilinen pek çok hesaplama çeşitleri bir Hartre-Fock hesaplama ile başlar ve sonra elektronik koleraysan da denilen elektron-elektron itmesini düzeltir. Bu metotlar limite yaklaştıklarında relativistik olmayan Schrödinger denkleminin çözümünde yaklaşırlar. Deneyler ile tam bir uyum elde etmek için her ikisine de ağır atomlar için gerçekten önemli olan relativistik ve spin orbital terimlerini de dahil etmek gereklidir. Bu yaklaşımların hepsinde, metot seçimine ek olarak bir basis seti de seçmek gereklidir. Moleküler orbitali atomik orbitallerin lineer kombinasyonu (linear combination of atomic orbitals: LCAO) anstazı ile genişletmekte kullanılan ve genellikle molekülün değişik atomlarının merkezinde bulunan bu fonksiyon seti bir metot seviyesi ve basis set tanımlamayı gerektirir. HF dalga fonksiyonu tek bir konfigrasyonludur ya da determinanttır. Bazı durumlarda özellikle bağ kırılması işlemleri için bu oldukça yetersizdir ve birçok konfigrasyonun kullanılması gerekmektedir. Burada konfigrasyon ve temel fonksiyonların katsayıları birlikte optimize edilir. Toplam moleküler enerji, moleküler geometrinin fonksiyonu olarak bir başka değişle potansiyel enerji yüzeyi olarak değerlendirilebilir (Rapaport 2004).

2.6.3.2. Yoğunluk fonksiyonel teorisi

Yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT, density functional theory) yöntemleri, en yaygın fonksiyonlarında ampirik veriler ya da daha karmaşık hesaplamalardan türetilen parametreler kullanılsa da moleküler elektronik yapıda belirlenen *ab initio* metotlar olarak kabul edilir. Bu aynı zaman da bu metotlara yarı ampirik metotlar da denilebileceği anlamına gelir. En iyisi bu metotları kendi içinde sınıflandırmaktır. DFT’de toplam enerji dalga fonksiyonundan çok toplam elektron yoğunluğu olarak ifade edilir. Bu tip hesaplamalarda bir Hamiltonian yaklaşımı ve toplam elektron yoğunluğunun yaklaşık bir ifadesi vardır. DFT metotları çok az hesaplama zorluğu ile çok doğru sonuçlar verebilir. DFT’nin dezavantajları ise *ab initio* metotların aksine

fonksiyon formları geliştirilerek metotları geliştirmek için sistematik bir yolun bulunmamasıdır (Streett 1978).

2.6.3.3. Yarı Ampirik Kuantum Kimya Metotları

Yarı-Ampirik kuantum kimya yöntemleri HF formalizmine dayanmaktadır. Fakat ampirik verilerden bazı parametreler elde eder ve bir çok yakınlıştırmalarda bulunurlar. Yakınlıştırmada bulunmayan HF yöntemleri çok zor olduğundan yarı-ampirik kuantum kimya metotları büyük molekülerin uygulamaları için bilgisayarlı kimyada çok önemlidir.

Yarı-Ampirik metotlar Hamiltonian'ın iki elektron çifti içermeyen ampirik metotlar olarak adlandırılır.

Pi elektron sistemleri için Erich Hückel tarafından önerilen Hückel metodu en iyi metot iken bütün değerklik elektron sistemleri için ise Roald Hoffman tarafından önerilen genişletilmiş Hückel metodu daha uygun bir metotdur (Tuckerman 1991).

2.6.4. Temel Setler

Kimyada bir temel set, katsayıları veya ağırlıkları belirlenecek fonksiyonların lineer bir kombinasyonu olarak genişleyen moleküler orbitalleri oluşturmak için kullanılan bir fonksiyon setidir. Genellikle bu fonksiyonlar atom merkezli atomik orbitallerdir. Fakat bağları veya ortaklanmamış elektron çiftlerini merkezinde bulunduran fonksiyonlar bir p orbitalinin iki lobunun merkezinde bulunan elektron çifti olarak kullanılırlar.

Modern hesaplamalı kimyada, kuantum kimyasal hesaplamalar tipik olarak temel fonksiyonların sınırlı bir seti içinde uygulanırlar. Bu durumda ele alınan dalga fonksiyonlarının hepsi vektör olarak gösterilirler.

Dalga fonksiyonlarının bileşenleri kullanılan temel set içindeki temel fonksiyonların linear bir kombinasyonunda bulunan katsayılara karşılık gelir. Bu durumda operatörler bu sınırlı temelde (rank two tensors) matrix olarak gösterilirler.

Moleküler hesaplama yapıldığında molekül içindeki her bir atomik çekirdeğin merkezinde bulunan sınırlı sayıdaki atomik orbitallerden oluşan bir temel set yaygın olarak kullanılır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Gaussian tipi orbitaller ‘den (GTOs) oluşan yüzlerce temel setler geliştirilmiştir. Bunların en küçüğü minimal temel setler olarak adlandırılır ve bu setler tipik olarak her bir atomdaki elektronların hepsini temsil eden minimum sayıdaki temel fonksiyonlardan oluşuyorken büyük temel setler ise her bir atomda onlarca hata yüzlerce temel fonksiyon içeren setlerden oluşabilir.

Minimal temel setlere en yaygın katkı muhtemelen yıldız (*) işareti ile gösterilen polarizasyon fonksiyonlarının katılmasıdır. İki yıldız işareti (**) polarizasyon fonksiyonlarının hidrojen ve helyum gibi hafif atomlara da katıldığını gösterir bu fonksiyonlar ek bir düğüm noktasına sahip olan yardımcı fonksiyonlardır. Örneğin bir minimal temel sette’ki hidrojen atomunda bulunan tek temel fonksiyon 1s atomik orbitaline yakınlştırılan bir fonksiyon olur. Bu temel sette polarizasyon katıldığında temel sette 1p fonksiyonu katılması olur. Böylece temel sette esneklik kazandıran bu eklemeler hidrojen atomlarından oluşan moleküller orbitallerinin hidrojen çekirdeği etrafında daha asimetrik olmasını sağlar. Bağ yapmamış atomun elektronların enerji çevresini küresel olarak asimetrik olmasını sağladığından bu durum atomlar arasındaki bağların daha doğru bir şekilde ele alınmasında önemli bir sonuçtur. Bunun gibi d tipi fonksiyonlarda değerklik p orbitalinin temel setine, f fonksiyonları ise d tipi orbitalin temel setine katılabilir. Başka bir kesin gösterge temel sette hangi ve kaç sayıda fonksiyonun katılacağını tam olarak belirtir.

Temel setlere diğerk bir yaygın katılma işlemi artı (+) işareti ile gösterilen difüzyonlardır. İki artı işareti (++) difüzyon fonksiyonların hidrojen ve helyum gibi hafif atomlara da katılabileceğini gösterir. Bu fonksiyonlar atom çekirdeğinden uzakta olan atomik orbitallerin “kuyruk” kısmını daha doğru bir şekilde gösteren Gaussian temel fonksiyonlarıdır. Bu ek temel fonksiyonlar anyonları ve diğerk büyük “yumuşak” moleküler sistemleri incelemede önemli olabilir.

2.6.4.1. Minimal Temel Setler

Minimal temel setler için yaygın adlandırma X’in tamsayı olduğu STO-XG şeklinde gösterim şeklidir. Bu X değeri tek bir temel fonksiyondan oluşan Gaussian ilkel fonksiyonların sayısını gösterir. Bu temel setlerde aynı sayıdaki Gaussian’ın (primitivler) çekirdek ve valens orbitallerini oluştururlar.

Minimal temel setler tipik olarak araştırma yayın kalitesi için yetersiz olan yaklaşık sonuçlar verirler. Fakat büyük benzerlerinden daha kolay sonuç verirler. Minimal temel setler olarak kullanılan en yaygın set listesi; STO-2G, STO-3G, STO-6G, STO-3G* -STO-3G polarize fonksiyon versiyonudur.

2.6.4.2. Split valens temel setleri

Split-valens temel setlerin gösterimi tipik olarak $X\text{-}YZg$ şeklindedir. Bu durumda X her bir çekirdek atomik orbital temel fonksiyondan oluşan ilkel Gaussian sayısını gösterir. Y ve Z ise valens orbitalerinin her birinin iki temel fonksiyondan oluştuğunu gösterir. Bunlardan ilki Y ilkel Gaussian fonksiyonunun linear bir kombinasyonundan oluşurken, diğeri ise Z ilkel Gaussian fonksiyonlarının linear bir kombinasyonundan oluşur. Bu durumda tireden sonraki iki sayının varlığı bu temel setin bir split-valens ikili-zeta temel set olduğunu gösterir. Split-valens üçlü ve dörtlü-zeta temel setleri $Z\text{-}YZVg$, $X\text{-}YZWVg$ gibi sembollerle gösterilir. İşte Split-valens basis setlerin en yaygın örnekleri şunlardır. 3-21g, 3-21g* (polarize), 3-21+g (difüz fonksiyonları), 6-31g, 6-31g*, 6-31+g*, SV(P) SVP. Yaygın olarak kullanılan çoklu zeta temel setleri şöyledir; cc-pVDZ- ikili-zeta MC pVTZ- üçlü-zeta, cc-pVQZ- dörtlü zeta, cc-pV5Z- beşli-zeta, vb. aug-cc-pVDZ, vb. Difüz fonksiyonları eklenmiş önceki temel setlerin Augment olmuş versiyonları, TZVPP- üçlü-zeta, QZVPP-dörtlü-zeta şeklindedir.

Yukarıdaki temel setlerin bazılarının başındaki ‘cc-p’ tutarlı polarize temel setler anlamına gelir. Bu setler yalnızca valens orbitalerin (V valens anlamına gelir) ikili/üçlü/dörtlü/beşli zeta setleridir ve elektronik enerjinin temel set limitinin tamamına yakınsamasını sağlayan polarizasyon fonksiyonlarının (d,f,g vb) ard arda büyük kabuklarını içerir. Bu setler korelasyonlu ya da HF hesaplamaları sonrası beceri durumunu gösterir.

2.6.4.3. Düzlem dalga temel setleri

Lokalize temel setlerin yanı sıra düzlem dalga temel setleri de kuantum kimyasal simülasyonda kullanılmaktadır. Tipik olarak belirli bir hesaplama için seçilen spesifik bir kesim enerjisinin altındaki sınırlı sayıdaki düzlem dalga fonksiyonları kullanılır. Bu fonksiyonlar periyodik sınır şartlarını içeren hesaplamalarda oldukça popülerdir. Lokalize fonksiyonlarla karşılaştırıldığında, düzlem dalga temel fonksiyonları

2. KAYNAK ÖZETLERİ

kodlandırma ve bunlarla belirli integral ve operasyonları gerçekleştirmek daha kolaydır; ayrıca temelde setlerdeki bütün fonksiyonlar karşılıklı olarak ortogonal iken düzlem dalga temel setleri temel set süperpozisyon hatası vermezler. Fakat bu setler gaz fazı hesaplamaları için daha uygundur.

2.6.5. Moleküler mekanik

Moleküler mekanik ifadesi, moleküler sistemleri modellemek için Newton mekaniğinin uygulanması anlamına gelir. Moleküler mekanik force field (MMFF) kullanılarak bütün sistemlerin potansiyel enerjisini hesaplar. Moleküller mekanik büyük biyolojik sistemlerin yanı sıra küçük molekülleri ve birkaç binden milyonlarcaya kadar değişen atom gruplarını incelemek için kullanılabilir. Parametreleştirme için kullanılan bileşiklerin bir veri tabanını meydana getiren parametreler ve fonksiyonlar kümesi olan force field, moleküler mekanik hesaplamalarında kritik bir öneme sahiptir. Çünkü belirli bir molekül sınıfı örneğin proteinlere karşı parametrize edilen bir force field diğer moleküllerle olan ilişkilerini açıklar. Atomlarla ilgili bütün moleküler mekanik metotlar aşağıdaki özelliklere sahiptir; her bir atom tek bir parçacık olarak simüle edilir ve her bir parçacığın bir yarıçapı (tipik olarak van der Waals yarıçapı) kutuplanabilirliği ve sabit bir net yükü belirtilir.

Bağ etkileşimleri deneysel ya da hesaplanan bağ uzunluğuna eşit olan bir denge mesafesindeki “yaylar” gibi düşünülür.

Moleküler Mekanik ile Moleküler Dinamik birbiriyle bağlantılı, fakat birbirinden farklıdır. MD’nin örneğin simülasyon yaklaşımını kullanarak optimizasyona da uygulanabilirse de MD’nin temel amacı molekülün hareketlerini modellemektir. MM ise daha çok farklı moleküler sistemlerin potansiyel enerji yüzeylerini incelemek için daha statik enerji minimizasyon yöntemlerini uygular. Fakat MM bir lokal minimum etrafındaki potansiyel enerji yüzeyinin dikliğini ya da farklı konformerler arasındaki enerji bariyerleri gibi önemli dinamik parametreleri de sağlayabilir. MD ve MM genellikle aynı klasik force field’e dayanırlar. Ancak MD DFT gibi kuantum kimyasal yöntemler de kullanabilir. MM ayrıca genel hatlarıyla moleküler modellemedeki bir teknik setini belirtmek amacıyla da kullanılır (Sugita 1999), (Brenner 1990).

2.6.5.1. Force Field

Moleküler Mekanik bağlamında bir force field (genellikle ama mutlaka atomlar değil) parçacıklardan oluşan bir sistemin potansiyel enerjisini açıklamak amacıyla kullanılan fonksiyon formu ya da parametre seti anlamına gelir. Force field fonksiyonları ve parametre setleri hem deneysel çalışmalar hem de yüksek seviyedeki kuantum mekanik hesaplamalardan elde edilir. “Tüm atom” force field’leri bir sistemdeki hidrojen dahil her bir atom için parametre sağlarken “bileşik atom” force field’leri metil ve metilen (CH_3 ve CH_2) gruplarındaki hidrojen ve karbon atomlarını tek bir etkileşim merkezi olarak görür. Proteinlerin uzun süreli simülasyonlarında sık sık kullanılan “kaba-tanecikli” force field’ler artan hesaplama etkinliği için daha da soyutlanmış temsiller sağlarlar.

2.6.6. Moleküler Dinamik

Moleküler Dinamik (MD) atom ve molekülerin bilinen fizik kanunlarına göre belirli bir süreliğine etkinleşmelerine izin verilen bir bilgisayar simülasyon formudur. Genellikle moleküler büyük parçacıklardan oluştuğundan böyle kompleks sistemlerin özelliklerini analitik olarak bulmak imkansızdır. MD simülasyonu numaralama yöntemi kullanarak bu problemi çözer. MD teorik ile laboratuvar deneyleri arasındaki ara yüzü gibi olduğu için bunu bir sanal deney olarak anlayabiliriz (Billete 2001).

MD, kanunları ve teorileri matematik, fizik ve kimya kaynaklı olan multidisipliner bir alandır. MD, bilgisayar bilimi ve bilgi teorisinden gelen algoritmaları kullanır. MD köken olarak 1950’li yıllarda teorik fizik içinde gibi düşünülmüştü, fakat günümüzde daha çok biomoleküllerde ve malzeme biliminde uygulanmaktadır.

En azından 19 yy’da Boltzman’dan beri maddenin hareket eden parçacıkların etkileşiminden oluştuğunu bilmemize rağmen birçok kişi hala molekülleri rijit müze modeli olarak düşünmektedir. Richard Feynman 1963’te “canlıların yaptığı her şey atomların titreşmesi ve kımıldamasına bağlı olarak anlaşılabilir” dedi. MD’nin önemli katkılarından biri proteinler ve DNA gibi moleküllerin hareket eden makineler olduğunun farkına varılmasını sağlamasıdır. MD moleküler yapı, hareket ve fonksiyon arasındaki bağlantıyı araştırır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Moleküler dinamiğin bilgisayarlar tarafından simüle edilebilmesinden önce bazıları, makroskobik küreler gibi fiziksek modellerle çalışarak zor çalışmalar yürütülür. Buradaki fikir bu küreleri bir sıvının özelliklerini taklit edecek şekilde düzenlemektir. J.D Bernal'in 1962 yılındaki sözlerinden bir alıntı şöyledir: "... birçok plastik top aldım ve bu topları uzunlukları 2.75'ten 4.00 inçe kadar değişen çubuklarla birleştirdim. Bunu ilk defa beş dakikada bir rahatsız edildiğim ve sonra ne yaptığımı unuttuğum ofisimde yapmaya çalıştım" Neyse ki günümüzde bilgisayarlar simülasyonu yoluyla bağları takip ediyorlar.

MD "sayılarla istatistiksel mekanik" ve doğanın kuvvetlerini taklit ederek geleceği tahmin etmenin "Newton mekaniğinin Laplace vizyonu" olarak da adlandırılır. MD, Newton mekaniğini sanal bir mikroskop olarak kullanarak doğayı taklit etmeye çalışır. Ancak uzun MD simülasyonları matematiksel olarak sorunlu olduğundan bu durum kümülatif sayısal hatalara yol açar. Sadece bu durum bile MD metodunun bir molekülünün zaman içinde geçtiği yolu incelememizi sağlayan bir moleküler dinamik teknikleri faz alanındaki temsili davranışlar için ayrıntılı zamanı ve alanı ayırma gücü sağlar.

MD daha formal olarak moleküler modelleme ve bilgisayar simülasyonunun belli bir disiplini. MD, moleküler mekaniğe dayanarak Newton hareket denklemlerinin sayısal çözümlerini yani denge ve dinamik özellikleri hakkında bilgi sağlamak için bir atom ya da molekül sistemine uygulanan Hamilton mekaniğin çözümlerini verir. MD metodunun ana hükmü istatistiksel benzerlik ortalamalarının sistemin zaman ortalamalarına eşit olmasıdır. Buna Ergodik hipotezi denir (Heterocycles, 1998).

2.6.7. Bağlanma Enerjisi

Bağlanma enerjisi bir bütünü birbirlerinden ayrı parçalar halinde ayırmak için gerekli mekanik enerjidir. Bir bağ sistemi, kendisini oluşturan parçaların her birinden daha düşük bir potansiyel enerjiye sahiptir. Bu durum sistemi bir arada tutan şeydir. Normalde bu, pozitif bir bağlanma enerjisine karşılık gelir.

Genel olarak bağlanma enerjisi bir nesneyi bir arada tutan kuvvetlere karşı yapılması gereken mekanik iş. Öyle ki nesneyi artık daha fazla ayırmanın fazladan pek iş gerektirmeyeceği kadar uzak mesafelere nesnenin bileşenleri gitmiş olur.

Nükleer bağlanma enerjisi güçlü nükleer kuvvetlerden türetilir ve bir çekirdeğin serbest proton ve nötronlarına ayırmak için gereken enerjidir. Bu durumda artık parçacıkların birbirinden uzaklığı sonsuz olur (güçlü nükleer kuvvetin artık parçacıkların etkileşimini sağlayamayacağı kadar uzak).

Atomik seviyede bir atomun, atomik bağlanma enerjisi elektromagnetik etkileşimlerden türetilir ve bir atomu serbest elektron ve çekirdeğine ayırmak için gerekli enerjidir.

Bağ yapmış sistemlerde eğer bağlanma enerjisi sistemden kaldırılırsa, bu enerji bağ yapmamış sistemden kütlenin çıkarılmasıdır. Çünkü bu enerjinin de kütlesi vardır ve eğer bu enerji bağlanma sırasında sistemden çıkarılırsa sistemin kütlesi azalmış olur. Bu işlemde sistemin kütlesi korunmuyor, çünkü bağlanma sırasında sistem kapalı değildir.

2.6.8. Moleküler yapı

Bir yapının toplam enerjisi genellikle rölativistik terimlerin dahil olmadığı ve zamana bağlı Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümleri ve elektronlara çekirdeklere göre çok daha hızlı olmasına dayalı olarak elektron hareketleri ile çekirdek hareketlerinin birbirinden ayrılmasını sağlayan ve Schrödinger denklemini basitleştiren Born-Oppenheimer yaklaşımı kullanılarak belirlenir. Bu durumda toplam enerji, sabit çekirdek konumlarındaki elektronların elektronların artı çekirdeklerin itme enerjisinin bir toplamı olarak değerlendirilir. Bunun dikkate değer bir istisnası elektronları ve çekirdekleri ortak bir temelde ele alan ve direkt kuantum kimyası denilen belli yaklaşımlardır. Daha önce de bahsedildiği gibi yoğunluk fonksiyonel metotlar (DFT) ve yarı-amprik metotlar ana konum varyantlarıdır. Çok büyük sistemlerin toplam enerjileri moleküler mekanik kullanılarak bulunur.

Bir molekül formülü birçok molekül izomerini gösterebilir. Her izomer, tüm çekirdeklerin koordinatlarına bağlı olarak toplam enerjiden (elektronların enerjisi artı çekirdekler arasındaki itmenin enerjisinden) üretilen potansiyel enerji yüzeyindeki bir lokal minimumdur. Sabit bir nokta, çekirdeklerin bütün yer değiştirmelerinin enerji türevinin sıfır olduğu bir geometridir. Bir lokal minimumu, bütün bu yer değiştirmelerin bir enerji artışına yol açtığı bir sabit noktadır. En düşük enerjiye sahip olan lokal minimuma global minimum denilir ve minimum en kararlı izomere karşılık gelir. Eğer

2. KAYNAK ÖZETLERİ

her iki yönde de toplam enerjiyi azaltan bir özel koordinat varsa bu reaksiyon koordinatıdır. Sabit noktaları bu şekilde belirleme işlemine geometri optimizasyonu denilir.

Bütün atomik koordinatlara göre enerjinin birinci türevlerini hesaplamak için etkili metotlar varsa moleküler yapıları ve geometriyi optimize etmek uygun olur. Harmonik hareketin olduğu varsayılırsa ilgili ikinci türevlerin değerlendirme titreşim frekanslarının tahmin edilmesini sağlar. Bazı yönlerden daha da önemlisi bu değerlendirme sabit noktaların tanımlanmasını sağlar. İlgili frekanslar, ikinci türevlerin matriksinin Eigen değerleriyle ilişkilidir. Eğer bütün Eigen değerleri pozitif ise bütün frekanslar gerçektir ve bu sabit nokta bir lokal minimumdur. Eğer bir Eigen değeri negatif (hayali bir frekans) ise sabit nokta bir geçiş yapısına karşılık gelir. Eğer birden fazla negatif Eigen değeri (özgün değer, öz değer) gözlenirse sabit nokta karmaşık bir nokta olup genellikle pek ilgi çekmez. Bu durumda eğer yerel minimumları ve geçiş yapılarını arıyorsak araştırmamızı farklı bir yere kaydırmamız gerekir.

2.6.9. Serbest Enerji

Bir reaksiyonun serbest enerjisi o reaksiyonun meydana gelip gelmeyeceğini belirtiyorken kinetik ise bu reaksiyonun ne kadar hızlı gerçekleşeceğini belirler. Bir reaksiyon çok ekzotermik olabilir, ancak çok yavaş ise pratikte meydana gelmez. Eğer bir giriş maddesi iki farklı ürün oluşturuyorsa reaksiyonun kinetik kontrollü olduğu belirli durumların dışında termodinamik olarak en kararlı ürün oluşur. Birbirlerine dönüşen iki giriş maddesinin her biri farklı bir ürüne dönüşüyorsa ürün oranını belirlemede Curtin-Hammet ilkesi uygulanır. Serbest enerji bağlantılarından bir reaksiyonun hız sabitleri hakkında tahminler yapmak mümkündür. Kinetik izotop etki, reaksiyona giren maddelerden birinin bir atomunun izotoplarıyla yer değiştirdiği kimyasal reaksiyonun hızının farkıdır. Kimyasal kinetik kimya mühendisliğinde bir kimyasal reaktördeki kalma süresi ile ısı aktarımı ve polimer kimyasında ise molar kütle dağılımı hakkında bilgi verir (Paci 2002).

2.6.10. Reaksiyon Koordinatı

Kimyada bir reaksiyonun koordinatı reaksiyonun ilerleyişini gösteren soyut bir boyutlu koordinattır. Bir ya da daha fazla moleküler varlığın dönüşmesi esnasında değişen geometrik bir parametredir. Reaksiyon koordinatları çoğunlukla reaksiyonun potansiyel enerji profilini (potansiyel enerji yüzeyinin bir kesitini) göstermek için serbest enerjiye karşı çizilir.

Geçiş hali teorisinin kurulmasında reaksiyon koordinatı reaktiflerin klasik koordinatlarından elde edilen ve doğrusal grafik veren koordinattır. Bu koordinatlar her reaksiyon basamağında reaktiflerin konfigrasyonundan geçiş hali üzerinden ürünlerin konfigrasyonuna doğru düzenli bir şekilde gider. Reaksiyon koordinatı tipik olarak reaktiflerden ürünlere doğru potansiyel enerji gradienti yolunu takip etmek üzere seçilir. Örneğin, moleküler hidrojenin homolitik olarak ayrışmasında bağ uzunluğuna karşılık gelen koordinattır.

2.6.11. Geçiş Hali

Bir kimyasal reaksiyonun geçiş hali, reaksiyon koordinatı boyunca özel bir konfigrasyon oluşturur ve bu reaksiyon koordinatı boyunca gözlenen en yüksek enerjili hal olarak tanımlanır. Bu noktada tamamen tersinmez olan bir reaksiyon olduğu varsayılarak çarpışan reaktiflerin moleküler gidişatları incelenir. Reaktant molekülleri arasındaki bir çarpışma başarılı bir reaksiyona yol açabilir ya da açmayabilir. Sonuç, relatif kinetik enerji, relatif yönlenme ve moleküllerin iç enerjisi gibi faktörlere bağlıdır. Çarpışan iki molekül, aktifleşmiş bir kompleks oluşturup birbirlerine bağlansa bile bu moleküller tekrar reaktantlara ayrılabilir.

Geçiş hali kavramı birçok kimyasal reaksiyon hız teorisinde önemli olmuştur. Bu kavram ilk olarak 1935 yılında geliştirilen (Aktifleşmiş Kompleks Teorisi de denilen) geçiş hali teorisiyle başlamıştır. Geçiş hali teorisi günümüzde hala kullanılmaya devam eden temel kimyasal kinetik kavramlarını ortaya koymuştur.

Kuantum mekaniğinin kurallarından dolayı geçiş hali yakalanamaz ya da doğrudan gözlenemez. Ancak zekice tasarlanan spektroskopik teknikler geçiş halini anlamamıza yardımcı olabilir. Femtosaniye IR spektroskopisi tam olarak bu amaçla geliştirilmiştir ve geçiş noktasına çok yakın moleküler yapıyı bu teknikle incelemek

2. KAYNAK ÖZETLERİ

mümkündür. Çoğu kez enerjileri geçiş halinin enerjisinden çok düşük olmayan reaktif ara ürünler reaksiyon koordinatı üzerinde bulunabilir ve bu iki halin enerjileri birbirine o kadar yakın olur ki reaktif ara ürünler ile geçiş hali arasında bir ayırım yapmak mümkün olmayabilir (J Mol Struct.2004).

2.7. Organokatalizin Hesaplamalı Metodu

Organokataliz, birçok sentetik kimyacı tarafından yoğun ilgi görmektedir. Bu reaksiyonların mekanizmalarının anlaşılması üzerine yapılan çalışmaların çoğu hesaplamalı araştırmalar veya hem deneysel hem de diğer tamamlayıcı hesaplamalı çalışmalardan oluşmaktadır.

Kimyanın herhangi bir diğer alanı kadar organokataliz de hem ampirik keşifler hem de hesaplamalı kavramlar yoluyla ilerlemektedir. Kuantum mekaniksel hesaplamalar özellikle de yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) günümüzde deneysel kimyacılar tarafından çalışılan gerçek kimyasal sistemlere uygulanabilmektedir.

Geçtiğimiz on yılda organokataliz üzerine yapılan hesaplamalı araştırmaların hızla gelişmesi List, Lerner ve Barbas tarafından prolin katalizli intermoleküler aldol reaksiyonu ve MacMillan tarafından kiral amino asit türevi aminlerin katalizi alanındaki keşiflerden beri bu alana olan yoğun ilgiyi göstermektedir. Organokatalizörlerin başarılı uygulamaları ve kataliz ve seçiciliğin kökeninin anlaşılması üzerine yapılan çalışmaların sayısı hızla artmaya devam etmektedir.

DFT son yirmi yılda büyük kimyasal sistemlerin yüksek doğrulukla maliyet etkin bir yöntemi olarak tercih edilmektedir. Burada anlatılan çalışmaların çoğu kuantum mekanik hesaplamalarında bir standart olan 6-31G(d) basis setli B3LYP (fonksiyonunu kullansa da yeni fonksiyonlar geliştirilmeye devam etmektedir. Bir çok yeni fonksiyonun mevcut olması ve özellikle B3LYP'in hızla gelişen performansı DFT metotlarının anahtar organik reaksiyonların tahmin etmesine yönelik çabaları artırmaktadır. B3LYP'in iyi bilinen eksiklikleri arasında orta aralıklı korelasyonları ve foto dallanma etkilerini yeterince açıklayamaması , $\pi \rightarrow \sigma$ dönüşümlerinde belirgin hatalara yol açan delokalizasyon hataları ve stereoseçicilikleri belirlemede kilit önemde olan bağ yapmayan ve uzun mesafe etkilerinin yanlış açıklanması bulunmaktadır. Karşılaştırma sonuçları da yeni fonksiyonların bazı önemli sorunları belirgin bir seviyede düzelttiklerini göstermektedir. Özellikle dağılım etkilerini ele alan yeni

gelişmeler reaksiyon profilleri ve stereoseçicilikleri için şimdi artık daha güvenli modeller sağlamaktadır.

Karşılaştırmaların çoğu stereoseçicilikten çok enerji üzerine odaklanmaktadır. Stereoseçicilik için kullanılan sistematik karşılaştırma daha karmaşık teknikler gerekmektedir. Şimdiye kadar stereoseçiciliğe dayalı böyle bir karşılaştırma sadece üç reaksiyon için mevcuttur ve B3LYP’li değişik basis setler bulunuyorsa da entalpi ve serbest enerji kullanılarak sadece birkaç sonuç karşılaştırılmıştır. Stereoizomerik geçiş yapıları çok benzer olduğundan bu yapıların enerjileri hesaplanan değerler ile deneysel değerler arasındaki uygunluğu gösterildiği gibi doğru bir şekilde hesaplanabilir.

Daha yakın bir zamanda Harvey, polar maddelerin tipik iki organik reaksiyonunu (Wittig ve Morita-Baylis-Hillman reaksiyonları) farklı teori düzeylerinde inceledi. B3LYP dahil birçok standart hesaplamalı metodun kalitatif olarak faydalı olduğunu, ancak büyük reaktif partnerler için enerjinin yanlış yönlendirici olabileceğini bildirdi. Hız sabitlerinin kantitatif olarak ise tahmin edilmesinin zor olduğunu belirtti. Bu çalışmalar gösteriyor ki B3LYP, reaksiyon mekanizmalarının ve seçiciliklerinin kalitatif olarak anlaşılması yönünden değerli katkılar sunuyorsa da karmaşık organik sistemlerde enerjinin daha doğru sonuç veren test yöntemleriyle karşılaştırılması gerekebilir. Diğer yandan, Simon ve Goodman B3LYP’in yeni metotlardan sadece biraz daha az doğru sonuçlar verdiğini buldular ve organik reaksiyon mekanizmalarında B3LYP’in kullanılmasını tavsiye ettiler.

2.7.1. Enamin/İminyum Katalizi

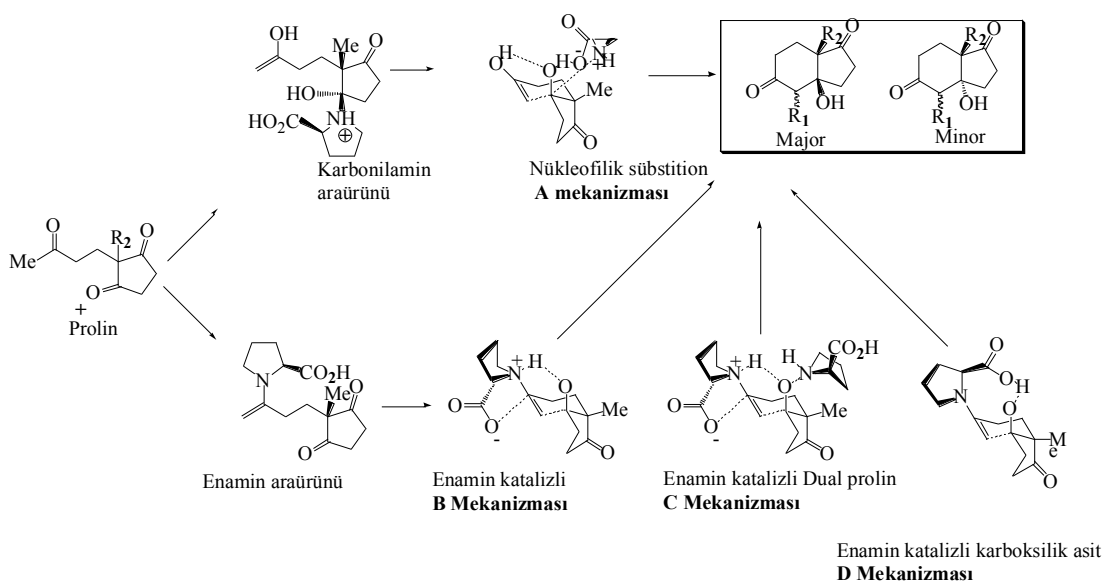
2.7.1.1. Prolin ve Prolin Türevleri

—Molekül içi Aldol Reaksiyonu

Hajos-Parrish reaksiyonu bazen ilk organokatalitik enantioseçici dönüşüm (1971) olarak kabul edilir. İki grup Hoffmann La Roche’den Hajos ve Parrish ve Schering AG’den Eder, Saver ve Wiechert bu dönüşümleri içeren bir dizi makale ve patent yayınladılar. Bu keşif steroidler, terpenoid ve taksolün kilit önemdeki bir yapı elemanı olan ve Wieland-Miescher ketonu denilen enedionların stereoseçici sentezini mümkün kılmıştır.

—Hajos-Parrish Reaksiyonunun mekanizması

C-C bağ oluşum basmağına ilişkin dört mekanizma önerilmiştir (**Şekil 2.64**). Hajos ve Parrish tarafından ileri sürülen iki orijinal mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi katalizle yer değıştiren ekzosiklik enol eterin bir karbinolamine nükleofilik saldırı yapmasıdır (**A mekanizması**). İkinci mekanizma karboksilat yardımıyla bir enaminyum tarafından nükleofilik saldırı ve bununla eş zamanlı olarak bir proton transferidir (**B mekanizması**). Agami, gözlediğı küçük bir doğrusal olmayan etkiye dayalı olarak prolinin ikinci bir molekülünün karboksilik asitten proton transfer işlemine dahil olabileceğini önerdi (**C mekanizması**). Sonuncu mekanizma ise Jung tarafından 1976 yılında önerilen enamın ucunun bir nükleofilik saldırısıyla birlikte eş zamanlı olarak tek bir prolin katalizörünü içeren alkoksida proton transferinden oluşmaktadır (**D mekanizması**).



Şekil 2.66 Hajos ve Parrish reaksiyonunun önerilen dört mekanizması

Houk ve çalışma arkadaşları bu reaksiyonun önerilen mekanizmaları için detaylı bir DFT araştırması yaptılar. B3LYP/6-31 G(d) seviyesinde geometri optimizasyonları yapılırken enerjiler B3LYP/6-31+G (d ,p) United Atom Khon Sham (UAKS) yarıçapları

kullanılarak Dimetilsülfoksit (DMSO) için tek noktalı Polarize Kontinuum Model (PCM) solvasyon düzeltmeleri ile hesaplandı. Geçiş halindeki karbinolamin ara ürününün enerjisi (**A mekanizması**) katalizlenmemiş reaksiyonun enerjisinden daha yüksek olarak bulunmuştur. Böyle bir geçiş halinin enerjisi bu ara ürünün enerjisinden de yüksek olur. Enamin proton transferini sağlamak için düzlemsellikten sapmasından dolayı **B mekanizması** ~30 kcal/mol kadar enerji dezavantajına sahiptir. Diğer bir prolin molekülünün katılmasıyla entropi arttığından **C mekanizması** da dezavantajlı olur. **D mekanizması** enerji yönünden avantajlıdır. Reaksiyon bu mekanizma ile katalizsiz olarak yürüdüğünde ~10 kcal/mol daha düşük enerjili bir geçiş hali üzerinden yürür. Bu mekanizmanın tercih edilmesinin nedeni düzlemsel enaminin daha nükleofil olmasına ve karboksilik asit tarafından karbonil elektrofilinin aktifleşmesine bağlanabilir. Kinetik izotop etki deneyleri ve hesaplamalar hız belirleyici basamağın C-C bağ oluşumundan önce gerçekleştiğini göstermiştir.

—Stereoseçiciliğin kökeni

Hajos-Parrish reaksiyonunun stereoseçiciliği Houk ve çalışma arkadaşları tarafından B3LYP/6-31G(d) seviyesi kullanılarak da incelenmiştir. İki sandalye Zimmerman-Traxler benzeri geçiş hali mümkündür: *syn* ve *anti*. *syn* ve *anti*, enaminin karboksilik aside göre yönlenmesine karşılık gelir. *Anti* geçiş hali, deneysel olarak gözlenen bir ürünün oluşumuna yol açıyorken *syn* minor ürünün oluşmasına yol açar.

Hajos-Parrish reaksiyonunun enantioseçiciliği her bir geçiş halinin optimum enamin nükleofilliğine ulaşabilmesine ve karbonil elektrofilinin üzerinde oluşan negatif yükün en yüksek elektrostatik stabilizasyonuna bağlıdır. Düzlemsel bir enamin, enamine optimum bir nükleofilik sağlar ve C-C bağ oluşmasıyla meydana gelen geometrik sapmayı minimize eder.

Anti geçiş halinin enamini *syn* geçiş halinin enaminiinden daha düzlemseldir. *Syn* geçiş halinin bu bozulması daha yakın bir alkoksit proton aktarımı ihtiyacından doğar. Bu proton aktarımı da pirolin halkasının geometrisinde bozulmaya yol açar. Buna karşılık *anti* geçiş halinde karboksilik asit ile alkoksit arasındaki uzaklık yeterli olduğundan böyle bir yapı bozulması gerçekleşmez.

—Pirolin Türevleriyle Kataliz

Houk ve çalışma arkadaşları bir dizi prolin türeviyle katalizlenen Hajos-Parrish reaksiyonundaki stereoseçiciliğinin kökenlerini ve tahminlerini de anlattılar. B3LYP/6-31G(d) geometri optimizasyonundan sonra B3LYP/6-311+G(2df,p) ile tek noktalı enerjiler reaksiyonun gerçekleştiği türevlerin tam enantioseçiciliklerini gösterdi. Bu metot kombinasyonu hesaplanan ile deneysel stereoseçicilikler arasında mükemmel korelasyon sağladı. Houk-List modeli tüm katalizörlerin deneysel olarak gözlenen stereoseçiciliklerin temellerini anlatmaktadır.(List 2007).

3. MATERYAL VE METOT

Kullanılan kimyasallar Fluka, Merck ya da Aldrich'ten ticari olarak temin edilip, bir kısmı kullanılmadan önce saflaştırılmıştır. Kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi için Silika jel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silika jel / TLC kart (F₂₅₄) kullanıldı. Kimyasal kayma (δ) ve eşleşme sabitleri (J) sırasıyla ppm (parts per million) ve Hertz olarak hesaplandı. Trietilamin ise kullanılmadan önce CaH₂ (kalsiyum hidrür) ile destillenerek ve de metalik sodyum ile etkileştirilerek kurutulmuş ve saflaştırılmıştır. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları ve element analizleri ile aydınlatıldı. Bu bileşiklere ait IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektrumları, element analiz sonuçları, optik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler metot kısmında verilmiştir.

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Neucuprin	12. Sodyumsülfat	23. Asetik asit
2. Selenyumdioksit	13. Trifloro asetik asit	24. 2-Propanol
3. Dioksan	14. 2,6- Diamino pridin	25. Sodyumbisülfat
4. Hidroksilamin hidroklorid	15. α,α Diamino m-ksilen	26. Hidroklorik asit
5. Perklorik asit	16. 4-Klorobenzaldehit	27. Metalik Sodyum
6. %10 Palladiyum	17. 4-Nitrobenzaldehit	28. Magnezyum Sülfat
7. t-Boc Pirolin	18. 2-Klorobenzaldehit	29. Cellite
8. HoBt	19. 2-Nitrobenzaldehit	30. SodyumKlorür
9. DCC	20. 2,4-Dinitrofenol	31. Moleküler elek
10. EDC	21. Benzoik asit	32. Sitrik asit
11. Trietilamin	22. Palmitik asit	33. DNP

Bu maddeler Merck, Fluka ve aldrich firmalarından sağlanmıştır.

Element analizleri CARLO-ERBA 1108 model cihazla, IR spektrumları MATTSON 1000 FTIR Model spektrometreyle, ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz), ve iki boyutlu NMR (DEPT, COSY, HETCOR) spektrumları BRUKER DPX-400 High Performance Digital FT-NMR spektrometreyle, Spesifik çevirme açıları ($[\alpha]_D$) PERKIN ELMER 341 model polarimetre cihazı ve erime noktaları GALLENKAMP model cihaz ile ölçülmüştür. Enantiyomerik fazlalıkları (ef) HPLC CHIRALCEL OD-H (4.6 mm x 250 mm, 5 μm) ve AS-3 (4.6 mm x 250 mm, 3 μm) kolon, UV ve kiral dedektör, BIORAD 2800 model pompa kullanılarak tespit edildi.

3.2. Bilgisayarlı Kimya

Gausview 03 (Billete 2001) paket programı kullanılarak ilgili ligantların aseton ile oluşturdukları enamine bileşikleri tasarlandı ve tüm bileşikler yarı-ampirik metot AM1 (Tuckerman 1991) ile optimize edildi. Bütün kuantum mekanik optimizasyonlar Gaussian 03 (J Mol Struct.2004) paket programı ile yapıldı. Bu hesaplamalardan elde edilen çıktılar kullanılarak AMBER (v9) (referans) paket programında yer alan antechamber ile bu bileşiklerdeki atom yükleri AM1-bcc ile belirlendi. General Amber Force Field ile bu bileşikler için parametreler belirlendi. Amber içindeki xleap programı kullanılarak ilgili bileşikler için topoloji/kordinat dosyaları hazırlandı.

Bu enaminlerin aldehitlerle vereceği uygun konformasyonları belirlemek için bunların moleküler dinamik davranışları incelendi. Bunun için her bir bileşik önce toplamda 1000 adımda (500 step descart ve daha sonra 500 conjugate gradrat) (igb=0) amber içinde yer alan SANDER (REF) programı kullanılarak minimize edildi ve buna mutakip sırasıyla bileşik 0 K'den 600 K'ne kadar ısıtıldı daha sonra sistem 600 K'de 20 ns süreyle simule edildi. Bu sıcaklıklardan elde edilen MD trajektorilerinden kümeleme analizi yapılarak başlıca konformerlerin sayıları bulundu. En fazla olan konformerler seçilerek 300 K' e kadar soğutuldu ve 300 K'de sistem simule 20 ns süreyle simüle edildi. Zamana karşı MD trajektörilerinden elde edilen RMSD değişimleri amber içindeki ptraj programı ile yapıldı. Yapıların görüntüleme ve kümeleme analizleri Chimera ile zaman karşı potansiyel enerji ve RMSD değerleri ise Graphad programı ile yapılmıştır. Moleküler dinamik hesaplamalarında elde edilen ve yoğunluğu fazla olan enamin konformerine manuel olarak aldehit yerleştirildi ve oluşan bu komplekste DFT metodu kullanılarak B3LYP/6-31+g(d) seviyesinde C-C bağının taranmasıyla

maksimum enerjiye tekabül eden bir yapı elde edildi. Daha sonra elde edilen bu yapıda calcall komutu kullanılarak geçiş halinin yapısı araştırıldı. Böylece hayali bir negatif frekansa sahip her bir enantiyomere giden geçiş halleri tespit edildi.

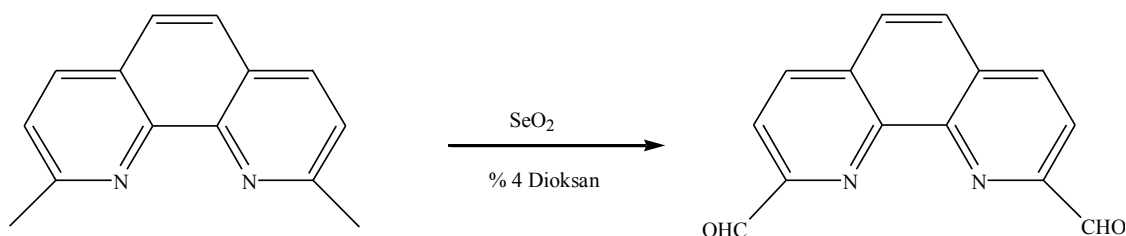
Elde edilen yapıların gerçek geçiş hali olup olmadıkları IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) ile zamana karşı test edildi.

3.3. ÇIKIŞ MADDELERİNİN SENTEZİ

3.3.1. 2,9-Disübstitüe-1,10 Fenantrolinlerin sentezi

1,10-Fenantrolin-2,9-dikarboksialdehit, 1,10-Fenantrolin-2,9-dikarboaldoksim ve 2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin bileşikleri literatür bilgilerine göre sentezlenmiştir (Chandler ve ark. 1980).

3.3.1.1. 1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboksialdehit



Şekil 3.1. 1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboksialdehit

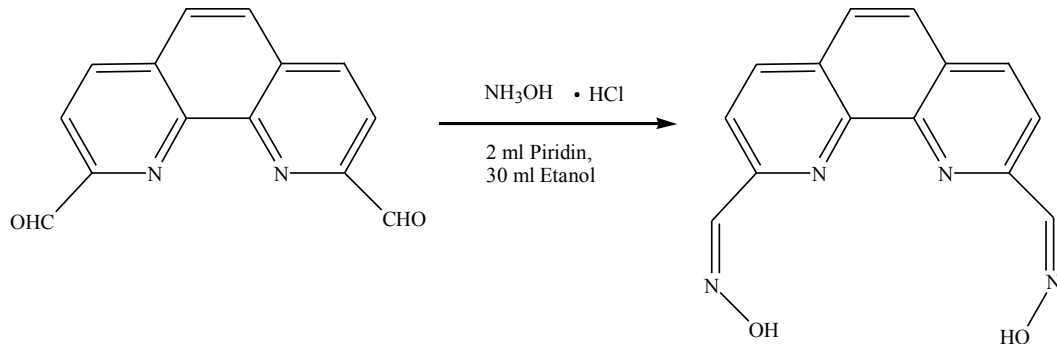
2,9-Dimetil-1,10- Fenantrolin (neocuprine) (13.8 mmol, 3 g) , SeO₂ (67.6 mmol, 7.5 g) ve 200 mL % 4'lük dioksan çözeltisi 2 saat 110 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon sırasında ortamın rengi selenyum nedeniyle beyazdan kırmızıya dönüştüğü gözlemlendi. Elde edilen çözelti sıcak sıcak süzöldükten sonra , dioksan içinde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim 2.4 gr (%70), E.n: 231-232 °C.

¹H NMR (δ ppm, DMSO): 8.21-8.43 (m, 4H, H-3+H-4), 8.72-8.80 (m, 2H, H-5), 10.36 (s, 2H, CHO).

¹³C NMR (δ ppm, DMSO): 194.18 (CHO), 152.61 (C-2), 145.69 (C-10b), 138.85 (C-4), 131.88 (C-4a), 129.67 (C-5), 120.55 (C-3).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3388, 3383, 2848, 1608, 1555, 1280, 868.

3.3.1.2. 1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboaldoloksim



Şekil 3.2. 1,10-Fenantrolin-2,9-dikarboaldoksim

1,10- Fenantrolin-2,9-Dikarboksialdehit (2.1 mmol, 1,0 g), Hidroksilamin hidroklorit (14.5 mmol, 1 g) ve Piridin (2 mL), etanol (30 mL) ile 2 saat boyunca 80 °C’de reflux edildi. Reaksiyon sonucunda kahverengi bir katı kısım çöktü. Çöken bu katı kısım etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim 0.4 g (% 72), E.n: 243-245°C.

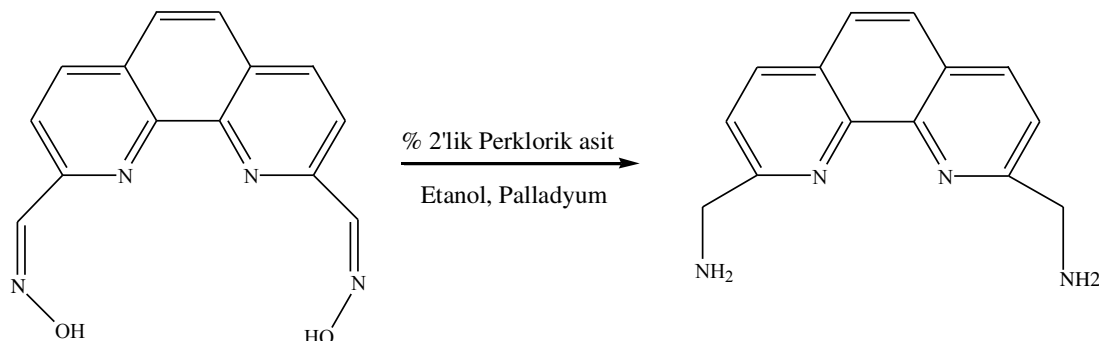
Element Analizi $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$ için hesaplanan: C 73.26; H 5.38; N 21.36; bulunan: C 73.16; H 5.18; N 21.34

^1H NMR (δ ppm, DMSO): 8.43 (s, 1H, CH=), 8.04 (s, 1H, H-5), 8.52 (d, 1H, H-4 , $J=8.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, H-3 , $J=8.0$ Hz), 11.94 (d, 1H, OH).

^{13}C NMR (δ ppm, CDCl_3): 152.3 (CHNOH), 149.61 (C-2), 144.5 (C-10b), 137.35 (C-4), 127.00 (C-4a), 128.67 (C-5), 119.55 (C-3).

IR (KBr tablet cm^{-1}): 3181, 3056, 2848, 2573, 1596, 1520, 1379, 1013, 865, 804.

3.3.1.3. 2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin



Şekil 3.3. 2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin

1,10-Fenantrolin-2,9-dikarboaldoksim (1.9 mmol, 0.5g) , % 2'lik perklorik asit içeren etanol (100 mL) ve aşırı miktarda alınan % 10'luk paladyum karbon ile atmosferik basınç (14 psi) altında H₂ gazı ile oda sıcaklığında yaklaşık olarak 5 saat süresince hidrojenlendi. Reaksiyon bitikten sonra çözelti kaynayana kadar ısıtıldı ve sıcak sıcak celite üzerinden süzüldü. Daha sonra bu süzüntü vakum altında uçurularak katı bir kısım elde edildi. Elde edilen bu katı kısım etanol-eter karışımı ile kristalendirilerek saflaştırıldı. Verim 0.7 gr (%70), E.n:283-285 °C.

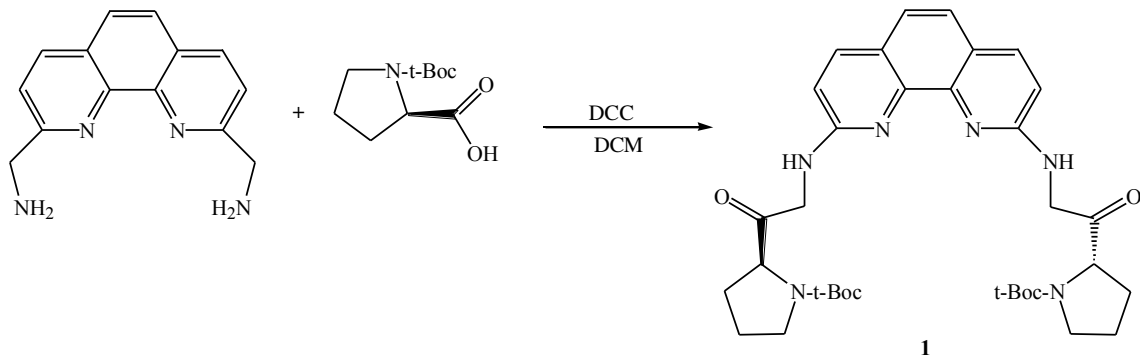
Element Analizi C₁₄H₁₇Cl₂N₄O_{8.5} için hesaplanan: C 37.50; H 3.80; N 12.51; bulunan: C 37.90; H 3.80; N 12.30.

¹H NMR (δ ppm, DMSO): 8.70 (d, 2H, H-4, *J*= 8.4 Hz), 8.00 (s, 2H, H-5), 7.97 (d, 2H, H-3, *J*=8.0 Hz), 4.77 (s, 4H, CH₂).

¹³C NMR (δ ppm, DMSO): 42.83 (CH₂NHO), 151.84 (C-2), 140.99 (C-10b), 140.70 (C-4), 129.29 (C-4a), 127.36 (C-5), 123.49 (C-3).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3585, 3583, 3157, 3050, 2973, 1608, 1498, 1047, 895.

3.3.1.4. ter-bütil (2S)-2-([9-([2S)-1-[(ter-bütoksi) karbonil] pirolidin-2-il] formamido} metil-1,10-fenantrolin-2-il) metil} karbonil) pirolidin-1-karboksilat (1)



Şekil 3.4 ter-bütil (2S)-2-([9-([2S)-1-[(ter-bütoksi) karbonil] pirolidin-2-il] formamido} metil-1,10-fenantrolin-2-il) metil} karbonil) pirolidin-1-karboksilat (1)

Buz banyosundaki 50 mL'lik bir balondaki 10 mL diklorometana 2,9-Bis(aminometil)-1,10-Fenantrolin (0.5 mmol, 0.2 g), trietilamin (1mmol, 125 µl) ve Boc-L-Prolin (1 mmol, 0.4 g) konuldu. Karışıma bir huni yardımıyla yavaş yavaş disiklohegzilkarbodiimit (DCC) (1mmol, 0.4 g) ilave edildi. Karışım iki saat boyunca buz banyosunda karışmaya bırakıldı. Daha sonra bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen karışımdaki çöken disiklohegzil üre süzgeç kağıdından filtre edilerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye 50 mL diklorometan ilave edildi ve daha sonra doymuş NaHCO₃ (3x15mL) çözeltisi ve saf su ile birkaç defa yıkanıp organik çözücü MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu ve kalan kısım (1) bileşiği vermek üzere silika jel kolon dolgu maddesi ve Toluen/MeOH/TEA (5/1/1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı. Verim 170 mg (% 60), E.n: 96-101⁰C, [α]_D²⁰: -6.3 (c 1, CH₂Cl₂).

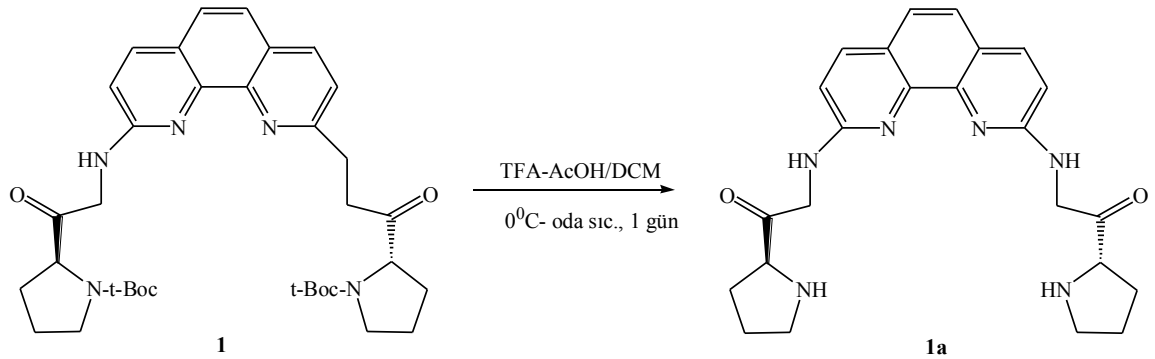
Element Analizi C₃₄H₄₄N₆O₆ için hesaplanan: C 48.54; H 7.01; N 13.28;
bulunan: C 48.52; H 7.03; N 13.26; bulunan

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.36 (yayvan, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, H-5), 7.75 (d, 2H, H-2 ve H-3, $J=7.2$ Hz), 5.03 (yayvan, 2H, Ar-CH₂), 4.53-4.47 (m, 1H, CHC=O), 3.40-3.76 (m, 2H, CH₂), 1.91-2.22 (m, 4H, CH₂), 1.11-1.42 (m, 9H, CH₃).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 173.23 (C=O), 172.90 (C=O), 157.43, 154.52, 144.78 (Ar-quaterner C), 137.12, 127.85, 126.15 (Ar-C), 80.04 (O-C), 61.42 (CH), 47.25 (N-CH₂), 45.22 (Ar-CH₂), 31.55 (CH-CH₂), 28.33 (CH₂-CH₂), 28.08 (CH₃)

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3318, 3079, 2928, 1667, 1532, 1391, 1160, 855.

3.3.1.5. (2S)-N- [(9-[[(2S)-Pirolidin-2-ilformamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (1a)



Şekil 3.5. (2S)-N- [(2S)-Pirolidin -2-ilformamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (**1a**)

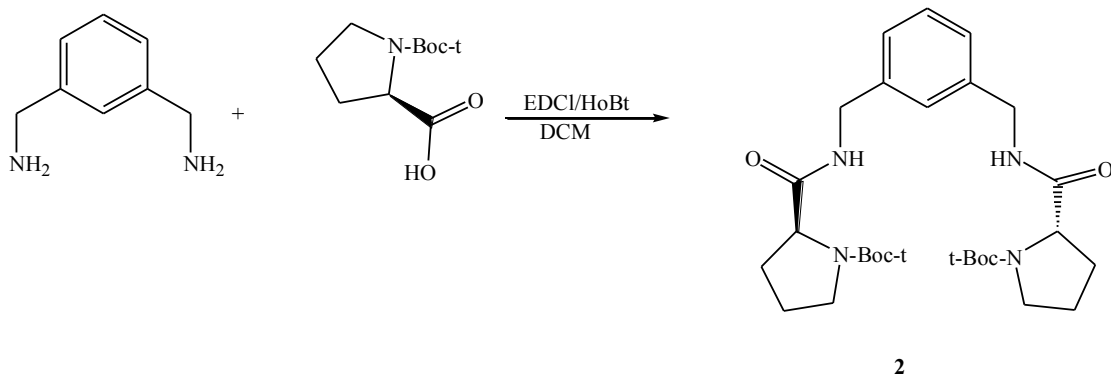
t-Boc- Amid (**1**) (0.15 mmol, 0.09 g) diklorometanda çözüldü ve 0⁰ C’de iyice karıştırıldı. Daha sonra üzerine TFA/AcOH (1:1) (161 µl) eklendi. Bir gece oda şartlarında karıştırıldıktan sonra çözücü evapore edildi ve kalan kısmın üzerine 1N NaOH (5 mL) eklendi. Karışım DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Kahverengi (**1a**) bileşiği elde edildi. Verim 70 mg olup % 99 olarak kaydedildi.

Element Analizi C₂₄H₂₈N₆O₂ için hesaplanan: C 66.65; H 6.53; N 19.43; bulunan: C 66.63; H 6.51; N 19.41

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.68 (yayvan, 1H, N-H), 8.24-8.26 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.80 (m, 2H, Ar-H), 4.98(d, 2H, CH₂, J=6.0 Hz), 3.87-3.91 (m, 1H, CH), [(2.97-3.07) (2.20-2.25) (m, 2H, CH₂NH)], 2.34 (yayvan, 1H, NH), 1.77-2.06 (m, 4H, CH₂).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 175.57 (C=O), [(158.73, 144.95, 137.16, 127.95, 126.18, 122.09)(Ar-C)], 60.84(CHC=O), 47.32((C-4), 45.33 (CH₂Ar), 30.92(C-2), 26.24(C-3).

3.3.1.6. ter-bütil (2S)-2-([3-([[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-il]formamid} metil) fenil]metil]karbomoil)pirolidine-1-karboksilat (2)



Şekil 3.6. . ter-bütil (2S)-2-([3-([[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-il]formamid} metil) fenil]metil]karbomoil)pirolidine-1-karboksilat (**2**) 'nin sentezi.

t-Boc-Pirolin (4.6 mmol, 1,0 g) kuru diklorometanda (10 mL) çözünerek 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra soğutulan bu çözeltiye sırasıyla 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit hidroklorür EDCI (4.6 mmol, 0.90 g) ve 1-hidroksibenzotriazolmonohidrat HOBt (4.6 mmol, 0.7 gr) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta α,α' -Diamino-m-ksilen (2.3 mmol, 312 mg) kuru DCM'daki (5mL) çözelti şırınga ile on beş dakikada ilave edildi. İlave etme işlemi bitikten sonra oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı. Karışım süzülerek DCM uçuruldu. CHCl₃ (50 mL) çözülen reaksiyon karışımı sırasıyla H₂O (2x10 mL), doymuş NaHCO₃ (3x15 mL) ile yıkanarak organik fazlar birleştirildi ve susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu . Çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalan kısım etilasetata kristalendirilerek saflaştırıldı. Verim 250 mg(%65), E.n:171-172°C, $[\alpha]_D^{21}$: -65.2 (c 1, CH₂Cl₂).

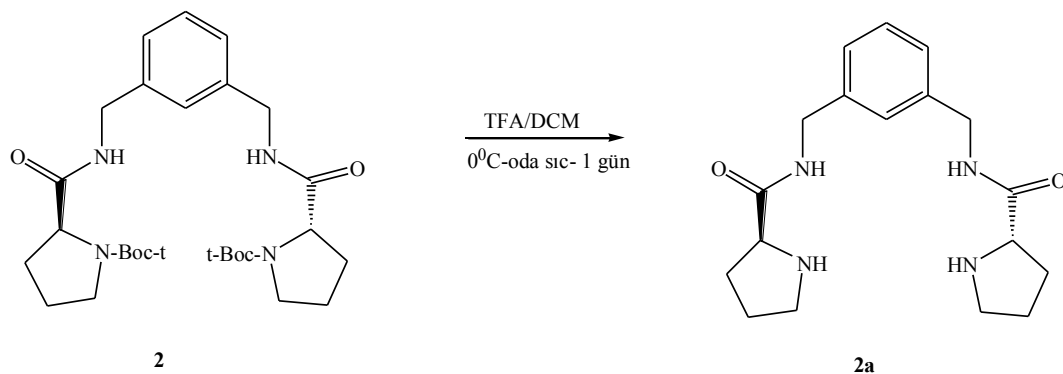
Element Analizi $C_{28}H_{42}N_4O_6$ için hesaplanan: C 63.37; H 7.98; N 10.56; bulunan: C 63.35; H 7.95; N 10.54.

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 7.17-7.28 (m, 4H, Ar-H), 6.42 (yayvan, 1H, NH), 4.36 (yayvan, 6H, CH₂-Ar ve O=CCH), 3.45 (yayvan, 4H, N-CH₂), 1.90-1.96 (m, 8H, CH₂), 1.44 (s, 18H, CH₃).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 172.44 (C=O), 138.74 (Ar), 129.05 (Ar-C), 126.73 (2xAr-C) 80.46 (O-C), 60.07 (O=CCH), 47.14 (N-CH₂), 43.14 (Ar-CH₂), 28.32 (CH₃), 24.97 (CH₂), 24.65 (CH₂).

IR (KBr tablet cm^{-1}): 3313, 2976, 2927, 1682, 1552, 1398, 1123, 891.

3.3.1.7. (2S)-N-[(3-[(2S)-pirolidin-2-ilformamido]metil}fenil)metil]pirolidine-2-karboksiamit (2a)



Şekil 3.7. (2S)-N-[(3-[(2S)-pirolidin-2-ilformamido]metil}fenil)metil]pirolidine-2-karboksiamitin (**2a**) sentezi

t-Boc- Amid (**2**) (0.55 mmol, 0.3 g) diklorometanda çözüldü ve 0°C'de iyice karıştırıldı. Daha sonra üzerine TFA/AcOH (1:1) (631 µl) eklendi. Bir gece oda şartlarında karıştırıldıktan sonra çözücü evapore edildi ve kalan kısmın üzerine 1N NaOH (5 mL) eklendi. Karışım DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Sarımsı vizkoz (**2a**) bileşiği elde edildi. Verim 170 mg olup % 93 olarak kaydedildi.

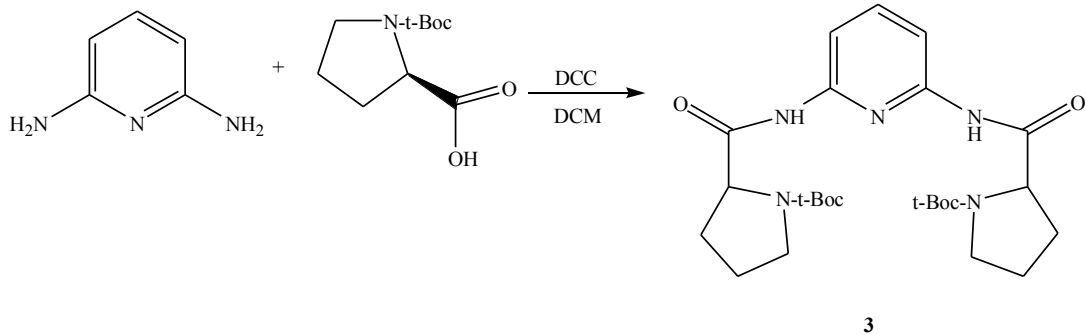
Element Analizi C₁₈H₂₆N₄O₂ için hesaplanan: C 65.43; H 7.93; N 16.96; bulunan: C 65.45; H 7.95; N 16.94.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 8.11 (s, 2H, N-H), 7.13-7.28 (m, 4H, Ar-H), 4.39 (d, 4H, NH-CH₂-Ar J=6.0 Hz), 3.82-3.85 (m, 2H, O=CCH), 2.97-3.03 (m, 4H, NH-CH₂), 2.87-2.93 (m, 2H, NH), 2.11-2.21 (m, 4H, CH₂-NH), 1.90-1.97 (m, 4H, CH₂-CH), 1.64-1.89 (m, 4H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 175.01 (C=O), 139.05 (quarterner Ar), [128.90-126.73-126.45 (Ar-C)], 60.64 (O=CCH), 47.19 (N-CH₂), 42.93 (Ar-CH₂), 30.92 (CH₂CH), 26.12 (CH₂-CH₂).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3287, 3061, 2927, 2868, 1645, 1514, 1243, 1110, 699.

3.3.1.8 ter-bütil (2S)-2-({3-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido]fenil} karbamoil)pirolidin-1-karboksilat (3)



Şekil 3.8. ter-bütil(2S)-2-({3-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2 amido]fenil} karbamoil)pirolidin-1-karboksilatın sentezi (**3**)

Buz banyosundaki 50 mL’lik bir balondaki 10 mL diklorometana 2,6-Diaminopridin (1.2 mmol, 125 mg), ve Boc-L-Prolin (2.3 mmol, 0.5 g) konuldu. Karışıma bir huni yardımıyla yavaş yavaş disiklohegzilkarbodiimit (DCC) (2.3 mmol, 0.5 g) ilave edildi. Karışım iki saat boyunca buz banyosunda karışmaya bırakıldı. Daha sonra bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen karışımdaki çöken disiklohegzil üre süzgeç kağıdından filtre edilerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye 50 mL diklorometan ilave edildi ve daha sonra doymuş NaHCO_3 (3x15mL) çözeltisi ve saf su ile birkaç defa yıkanıp organik çözücü MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu ve kalan kısım (**3**) bileşiği vermek üzere silika jel kolon dolgu maddesi ve EtoAC/MeOH (50/1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı. Verim 170 mg (% 60), E.n: 223-224⁰C, $[\alpha]_D^{21}$: -79 (c 1, CH_2Cl_2).

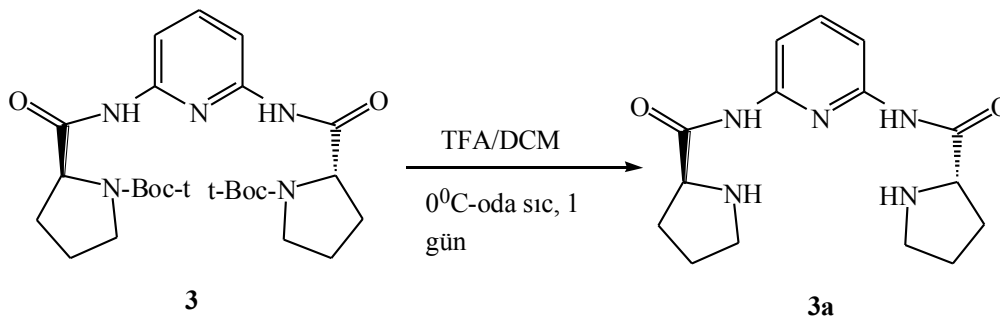
Element Analizi C₂₅H₃₇N₅O₆ için hesaplanan: C 59.63; H 7.41; N 13.91; bulunan: C 59.60; H 7.40; N 13.90.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 9.27 (yayvan, 1H, N-H), 8.21 (yayvan, 1H, NH), 7.91.(d, 2H, H-2, J=7.6 Hz), 7.69 (yayvan, 1H, H-3), 4.29-4.47 (m, 2H, O=C CH), 3.58 (yayvan, 4H, N- CH₂), 1.94-2.43 (m, 8H, CH₂), 1.43 (s, 18, CH₃).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 171.26 (C=O), 170.53 (C=O), 149.29 (quarternar Ar), 140.60- (C-3), 109.48 (C-2), 80.96 (O-C), 62.11 (O=CCH), 47.19 (N-CH₂), 33.96 (CH₂), 30.98 (CH₂), 28.33 (CH₃).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3343 , 2972, 2930, 1688, 1545, 1441, 1154, 1116, 930, 804.

3.3.1.9 (2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirolidin-2-karboksiamit (3a)



Şekil 3.9. (2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirolidin-2-karboksiamitin (3a) sentezi

t-Boc- Amid (**3**) (0.55 mmol, 0.3 g) diklorometanda çözüldü ve 0°C’de iyice karıştırıldı. Daha sonra üzerine TFA/AcOH (1:1) (631 µl) eklendi. Bir gece oda şartlarında karıştırıldıktan sonra çözücü evapore edildi ve kalan kısmın üzerine 1N NaOH (5 mL) eklendi. Karışım DCM (3x15 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Sarımsı (**3a**) bileşiği elde edildi. Verim 178 mg olup % 98 olarak kaydedildi. E.n:165-167°C, [α]_D^{18.5}: +10.8 (c 0.25, CH₂Cl₂).

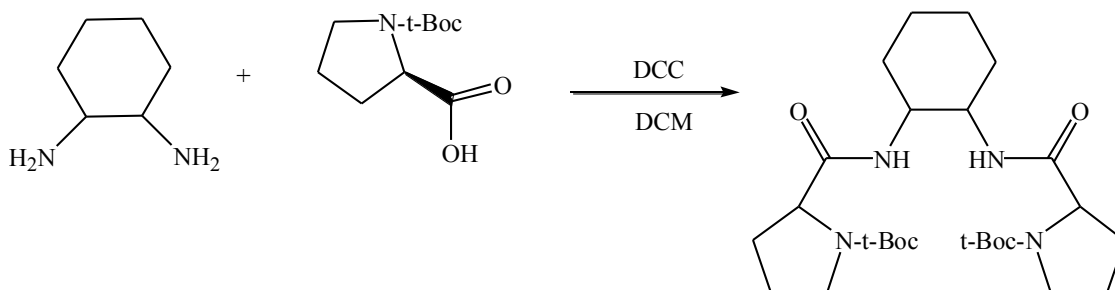
Element Analizi C₁₅H₂₁N₅O₂ için hesaplanan: C 59.39; H 6.98; N 23.09; bulunan: C 59.36; H 6.906; N 23.07.

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 9.99 (s, 2H, N-H), 7.95 (d, 2H, H-2, J=7.8), 7.70.(t, 1H, H-3, J=7.8 Hz), 3.86-3.89 (m, 2H,O=C-C-H), 3.05-3.10 (m, 4H,NH- CH₂), 1.77-2.23 (m, 10H, CH₂ ve NH).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 174.18 (C=O), 149.43 (C-1), 140.56- (C-3), 109.09 (C-2), 61.11 (O=CCH), 47.36 (N-CH₂), 30.86 (CH₂), 26.28 (CH₂).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3319, 3208, 2928, 2851, 1688, 1583, 1491, 1446, 1293, 1110,795.

3.3.1.10. ter-bütil (2S)-2-({2-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido] siklohegzil} karbamoil) pirolidine-1-karboksilat (4)



Şekil 3.10. ter-bütil (2S)-2-({2-[(2S)-1-[(ter-bütoksi)karbonil]pirolidin-2-amido] siklohegzil} karbamoil) pirolidine-1-karboksilatın sentezi (**4**)

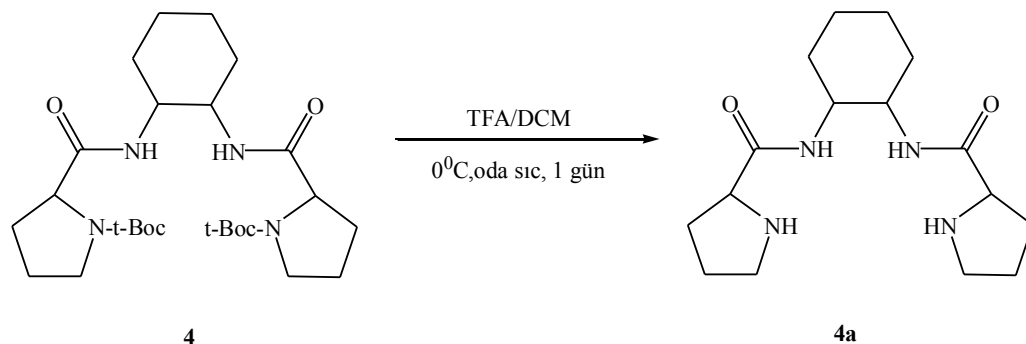
Buz banyosundaki 50 mL'lik bir balondaki 10 mL diklorometana 1.2-Siklohegzan Diamin (1.2 mmol, 131 mg), ve Boc-L-Prolin (2.3 mmol, 0.5 g) konuldu. Karışıma bir huni yardımıyla yavaş yavaş disiklohegzilkarbodiimit (DCC) (2.3 mmol, 0.5 g) ilave edildi. Karışım iki saat boyunca buz banyosunda karışmaya bırakıldı. Daha sonra bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Elde edilen karışımdaki çöken disiklohegzil üre süzgeç kağıdından filtre edilerek uzaklaştırıldı. Süzüntüye 50 mL diklorometan ilave edildi ve daha sonra doymuş NaHCO_3 (3x15mL) çözeltisi ve saf su ile birkaç defa yıkanıp organik çözücü MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu ve kalan kısım (**4**) bileşiği vermek üzere silika jel kolon dolgu maddesi ve Hegzan /Etilasetat (3:1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı. Verim 370 mg (% 60), E.n: 89-90 °C, $[\alpha]_D^{25}$: -57.8 (c 2, CHCl_3).

Element Analizi $C_{26}H_{44}N_4O_6$ için hesaplanan: C 61.39; H 8.72; N 11.13; bulunan: C 61.36; H 8.70; N 11.11.

1H NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 6.67 (yayvan, 1H, N-H), 4.14 (yayvan, 1H, CH-CO-NH), 3.56 (yayvan, 1H, CH-NH), 3.40 (yayvan, 2H, CH₂-N), 1.71-2.01 (m, 6H, CH₂CHNH+CH₂CHN+CH₂CH₂N), 1.41. (s, 9H, CH₃), 1.18-1.27 (m, 2H, CH₂CH₂CHN).

^{13}C NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 172.26 (OC=O), 154.70 (NC=O), 80.34 (C-CH₃), .61.51- (CH-NH), 60.53 (CH₂-N), 53.04 (CH-NH), 47.07 (CH₂-CH-C=O), 33.27 (CH₂CH-NH), 28.12 (CH₃), 25.38 (CH₂CH₂CH), 23.81 (CH₂CH₂CHNH).

3.3.1.11. (2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzill}pirolidin-2-karboksiamid (4a)



Şekil 3.11. (2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzill}pirolidin-2-karboksiamid
tin (**4a**) sentezi

t-Boc- Amid (**4**) (2,3 mmol, 1,1 gr) diklorometanda çözüldü ve 0°C’de iyice karıştırıldı. Daha sonra üzerine TFA/AcOH (1:1) (2.5 ml) eklendi. Bir gece oda şartlarında karıştırıldıktan sonra çözücü evapore edildi ve kalan kısmın üzerine 1N NaOH (15 ml) eklendi. Karışım DCM (3x15 ml) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve evapore edildi. Sarımsı (**4a**) bileşiği elde edildi. Verim 7.60 g olup % 99 olarak kaydedildi. E.N=145-147°C, [α]_D²⁰: -35.4. (c 1, CHCl₃).

Element Analizi C₂₅H₃₇N₅O₆ için hesaplanan: C 62.31; H 8.72; N 18.17; bulunan: C 62.29; H 8.70; N 18.15.

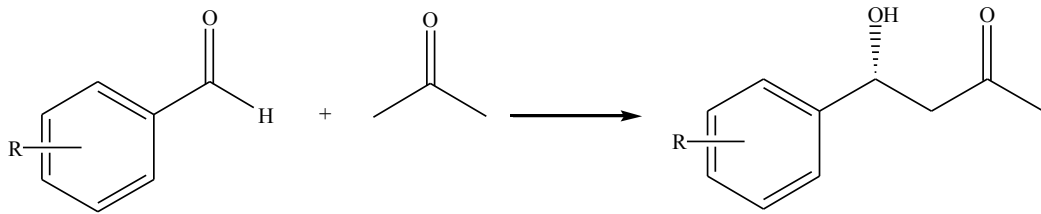
¹H NMR (δ ppm, CDCl₃): 7.70 (yayvan, 1H, O=CC-H), 3.71-3.74 (m, 1H, O=CCH), 3.64-3.67 (m, 1H, NH-C), 2.90-3.04 (m, 2H, NHCH₂), 2.85 (yayvan, 1H, NH), 2.01-2.18 (m, 2H, cy-CH₂, H-2), 1.68-1.84 (m, 4H, PrCH₂CH₂), 1.27-1.35 (m, 2H, cy-CH₂, H-3).

¹³C NMR (δ ppm, CDCl₃): 175.51 (C=O), 60.60 (O=CCH), 52.64 (cy-CH, C-1), 47.15- (NHCH₂), 109.48 (C-2), 32.62 (O=CCHCH₂), 30.82 (O=CCHCH₂CH₂), 26.14 (Cy-CH₂, C-2), 24.74 (Cy-CH₂, C-3).

IR (KBr tablet cm⁻¹): 3308, 2926, 2858, 1631, 1506, 1445, 1108, 878.

3.4. ASİMETRİK ALDOL REAKSİYONLARI İÇİN GENEL PROSEDÜR

3.4.1. Genel Yöntem



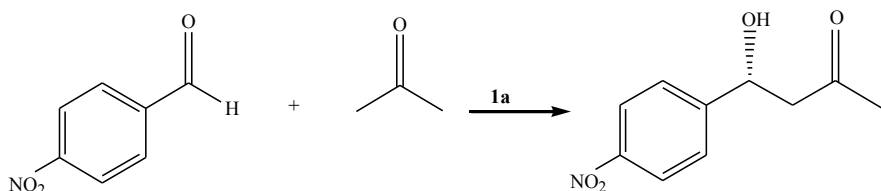
Şekil 3.12. Aldehitlerin aseton ile verdiği genel Aldol reaksiyonu

Sentezlenen organokatalizörler(**1a-4a**) (0.025 mmol, %10) kuru DCM (0.5ml) içerisinde çözüldü. Daha sonra belli sıcaklıklarda aseton (1.25 mmol), aldehit (0.25 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun bitip bitmediği azalan aldehit miktarına bakılarak TLC ile takip edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra doygun amonyum klorür (5mL) çözeltisi ilave edildi ve etilasetat (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz doygun NaHCO₃ ile yıkanıp üzerinden Hegzan :Etilasetat (3:1) ile saflaştırıldı. Aldehitlerin Aldol reaksiyonları için yapılan optimizasyon çalışmaları **Çizelge 3.1, 3.3, 3.5, 3.7'** de özetlendi. Sübstitüe Benzaldehit (4-Nitro, 4-Kloro, 2-Nitro, 2-Kloro) için Aldol reaksiyonları yapıldı ve bulunan sonuçlar **Çizelge 3.2, 3.4, 3.6, 3.8'** de verildi.

Oluşan Aldol ürünlerinin HPLC'deki yerlerini saptayabilmek için Benzaldehit türevlerinin aseton ile verdiği rasem Aldol bileşikleri literatür bilgilerine göre sentezlenmiştir (Daniela ve ark. 2010). Bu verilere göre çalışılan rasemik karışımlara ilişkin çözücü ve kolonda alıkonulma süreleri **Çizelge 3.9'**da verilmiştir. Bu rasemlere ait kromatogramlar **Ek 1.1'**te verilmiştir.

3.4.2. Asimetrik Aldol reaksiyonlarının sonuçları

Çizelge 3.1. (2S)-N-[(9-[[[(2S)-Pirolidin-2-il-formamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (**1a**) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu



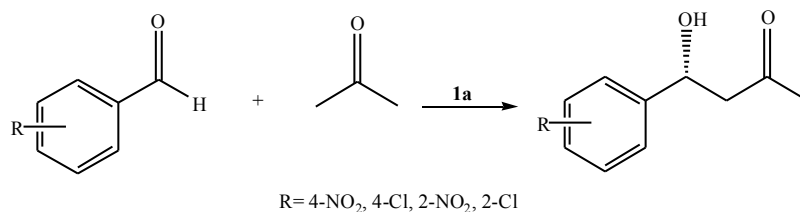
Sıra	Katalizör (% mol)	Çözücü	Katkı maddesi (%mol)	Sıcaklık	Verim ^a	ee ^b (%mol)
1	1a (% 10 mol)	MeOH	—	2°C	65	19
2	1a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	—	2°C	80	37
3	1a (% 10 mol)	Aseton	—	2°C	90	33
4	1a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	DNP	-10	80	50
5	1a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Palmitik asit (% 10 mol)	-10	80	50
6	1a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit (%10 mol)	-10	80	40
7	1a (% 20 mol)	CH ₂ Cl ₂	Palmitik asit (%10 mol)	-10	85	50

Reaksiyon Koşulları:

a Reaksiyon verimi Aldol ürününe göre hesaplanmıştır.

b HPLC ile belirlendi.(Kolon türü AS-3).

Çizelge 3.2. (2S)-N-[(9-[[[(2S)-Pirolidin-2-il-formamido]metil]-1,10-fenantrolin-2-il) metil] pirolidin-2-karboksiamit (**1a**) ile katalizlenen Benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu [a]



Sıra	Katalizör	Substrat	Ürün	Verim(%) ^[b]	ee(%) ^[c]	Konfigrasyon
1	1a			91	50	R
2	1a			71	46	R
3	1a			85	40	R
4	1a			65	23	R

Reaksiyon Koşulları:

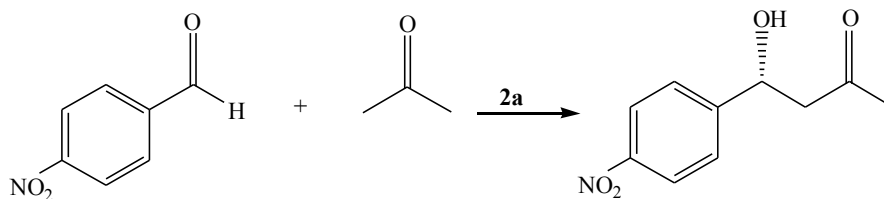
[a]. Substrat(0.25), Katalizör (%10 mol), Aseton (1.25 mmol), Palmitik asit (%10 mol), CH₂Cl₂(0.5 ml).

[b]. Reaksiyon verimi oluşan Aldol ürününe göre hesaplanmış olup saflığı NMR ile kontrol edilmiştir.

[c].HPCL ile tespit edildi.(Kolon türü AS-3)

3. MATERYAL ve METOT

Çizelge 3.3. (2S)-N-[(3-[[[(2S)-pirolidin-2il formamido]metil}fenil)metil]pirolidine-2-karboksiamit (**2a**) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu



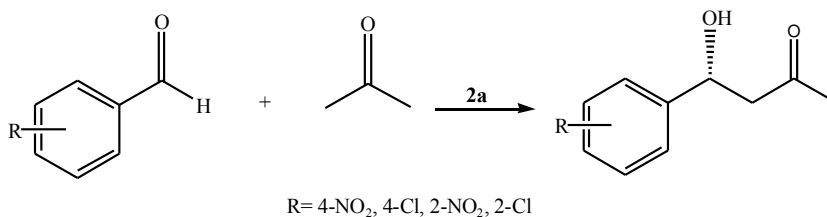
Sıra	Katalizör (% mol)	Çözücü	Katkı maddesi(%mol)	Sıcaklık	Verim ^a	ee ^b (%mol)
1	2a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	DNP	2°C	90	15
2	2a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	2°C	90	13
3	2a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Palmitik asit	2°C	90	3
4	2a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	DNP	-10°C	90	9
5	2a (% 10 mol)	Aseton	DNP	-10°C	90	30
6	2a (% 10 mol)	MeOH	DNP	-10°C	90	25

Reaksiyon koşulları: 4-NitroBenzaldehyt (0.25 mmol), Aseton (1.25 mmol),Katkı maddesi (% 10 mol).

a Reaksiyon verimi Aldol ürününe göre hesaplanmıştır..

b HPLC ile belirlendi.(Kolon türü AS-3).

Çizelge 3.4. (2S)-N-[(3-[[[(2S)-pirolidin-2il formamido]metil}fenil)metil]pirolidine-2-karboksiamit (**2a**) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu [a].



Sıra	Katalizör	Substrat	Ürün	Verim(%) ^[b]	ee(%) ^[c]	Konfigrasyon
1	2a			91	30	R
2	2a			71	17	R
3	2a			85	45	R
4	2a			65	19	R

Reaksiyon Koşulları:

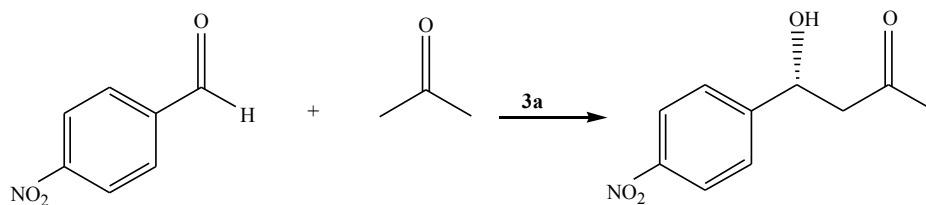
[a]. Substrat(0.25), Katalizör (%10 mol), Aseton (1.25 mmol), 2,4-DNP (%10 mol), Aseton (0.5 ml).

[b]. Reaksiyon verimi oluşan Aldol ürününe göre hesaplanmış olup saflığı NMR ile kontrol edilmiştir.

[c].HPCL ile tespit edildi.(Kolon türü AS-3).

3. MATERYAL ve METOT

Çizelge 3.5. 2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirrolidin-2-karboksiamit (**3a**) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu



Sıra	Katalizör (% mol)	Çözücü	Katkı maddesi(%mol)	Sıcaklık	Verim ^a	ee ^b (%mol)
1	3a (% 10 mol)	H ₂ O	—	25°C	75	11
2	3a (% 10 mol)	DMSO	—	25°C	85	31
3	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	—	25°C	90	46
4	3a (% 10 mol)	Aseton	—	25°C	90	10
5	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	—	2°C	90	50
6	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	DNP	2°C	90	40
7	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Palmitik asit	2°C	90	27
8	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	2°C	90	52
9	3a (% 10 mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	-10°C	90	15
10	3a (% 20 mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	2°C	90	52

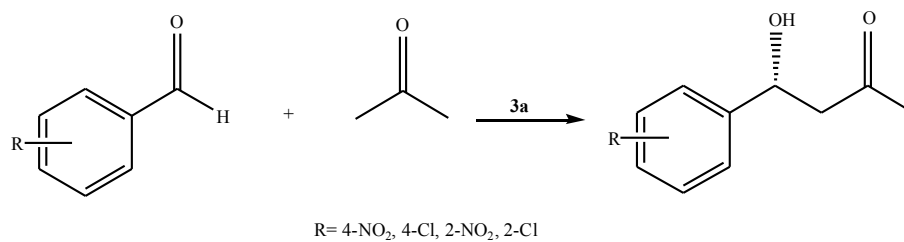
Reaksiyon koşulları:

4-NitroBenzaldehit (0.25 mmol),Aseton (1.25 mmol), Katkı maddesi (%10 mol).

a Reaksiyon verimi Aldol ürününe göre hesaplanmıştır.

b HPLC ile belirlendi.(Kolon türü AS-3).

Çizelge 3.6. 2S)-N-{3-[(2S)-pirolidin-2-amido]fenil}pirrolidin-2-karboksiamit (**3a**) ile katalizlenen benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu [a]



Sıra	Katalizör	Substrat	Ürün	Verim(%) ^[b]	ee(%) ^[c]	Konfigrasyon
1	3a			91	52	R
2	3a			71	17	R
3	3a			85	37	R
4	3a			65	11	R

Reaksiyon koşulları:

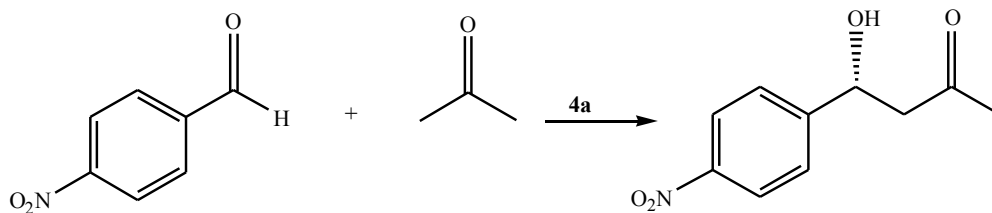
[a] Katalizör (0.025 mmol), Substrat (0.25 mmol), DCM (0.5ml) ve benzoik asit (0.025 mmol), 2°C.

[b] Reaksiyon verimi oluşan Aldol ürününe göre hesaplanmıştır.

[c] HPLC ile belirlenmiştir. (Kolon türü AS-3).

3. MATERYAL ve METOT

Çizelge 3.7 (2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzil}pirolidin-2-karboksiamit (**4a**) ile katalizlenen 4-Nitrobenzaldehitin Aldol reaksiyonu [a]



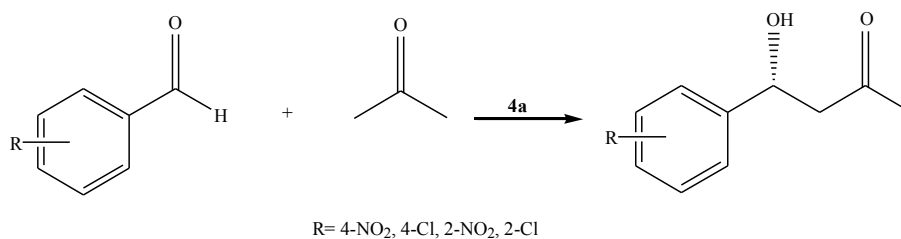
Sıra	Katalizör (% mol)	Çözücü	Katkı maddesi(%mol)	Sıcaklık	Verim ^a	ee ^b (%mol)
1	4a (%10mol)	CH ₂ Cl ₂	—	2°C	90	40
2	4a (% 10mol)	CH ₂ Cl ₂	DNP	2°C	90	17
3	4a (% 10mol)	CH ₂ Cl ₂	Palmitik asit	2°C	90	50
4	4a (% 10mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	2°C	90	52
5	4a (% 10mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	-10°C	90	40
6	4a (% 20mol)	CH ₂ Cl ₂	Benzoik asit	2°C	90	52

Reaksiyon koşulları: 4-NitroBenzaldehit (0.25 mmol), Aseton (1.25 mmol)

a Reaksiyon verimi Aldol ürününe göre hesaplanmıştır..

b HPLC ile belirlendi.(Kolon türü AS-3)

Çizelge 3.8. (2S)-N-{2-[(2S)-pirolidine-2-amido]siklohegzil}pirolidin-2-karboksiamit (**4a**) ile katalizlenen Benzaldehit türevlerinin Aldol reaksiyonu



Sıra	Katalizör	Substrat	Ürün	Verim(%) ^[b]	ee(%) ^[c]	Konfigrasyon
1	4a			95	52	R
2	4a			70	19	R
3	4a			85	61	R
4	4a			65	40	R

Reaksiyon koşulları:

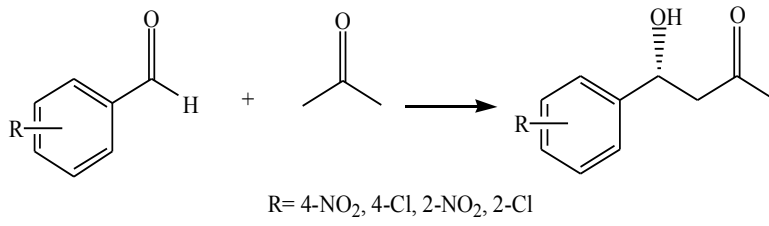
[a] Katalizör (0.025 mmol), Substrat (0.25 mmol), DCM (0.5ml) ve benzoik asit (0.025 mmol), 2°C.

[b] Reaksiyon verimi oluşan Aldol ürününe göre hesaplanmıştır.

[c] HPLC ile belirlenmiştir.(Kolon türü AS-3).

3. MATERYAL ve METOT

Çizelge 3.9. Rasem Benzaldehit Türevleri için yapılan optimizasyon çalışmaları



Sıra	Substrat	Rasem	Kolon türü (nm)	Çözücü Hegzan/ <i>i</i> -PrOH	Akış Hızı ml/dk	Konfigrasyon
1			AS-3/254	80/20	1	R
2			AS-3/254	90/10	1	R
3			AS-3/254	70/30	1	R
4			AS-3/254	90/10	1	R

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1.Sentez:

Bütün organokatalizörler, başarılı bir şekilde ve yüksek verim ve saflıkta elde edildi. Bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları yanı sıra COSY ve DEPT spektrumlarıyla aydınlatıldı. Bunlara ilaveten bütün bileşikler için C, H ve N analizleri yapıldı. 2,9-bis(aminometil)-1,10-fenantrolin'nin perklorat tuzunun DCC, trietilamin' in Boc-*L*-prolinin reaksiyonu sonucu Organokatalizör **1** % 60 verimle elde edildi. Koruma grubu içeren **1** bileşiği ise TFA ile gerçekleşen reaksiyonundan % 99' luk yüksek verimle koruma grubu içermeyen **1a** bileşiği elde edildi. Organokatalizör **2** bileşiği ise α,α' -Diamino-*m*-ksilen'nin EDCI/HOBt ile reaksiyonundan % 65 verimle elde edildi. Elde edilen **2** bileşiğinin TFA ile muamelesinden % 93 gibi yüksek bir verimle koruma grubu t-BOC içermeyen **2a** bileşiği elde edildi. Benzer şekilde 2,6-Diamino pridin'nin ve Boc-*L*-Prolin'nin DCC ile muamelesinden **3** bileşiği elde edildi. **3** bileşiğinin TFA ile muamelesinden % 93'lük verimle **3a** bileşiği elde edildi. Aynı işlem diğer organokatalizör ile yapıp % 50 verimle **4** ve % 95 verimle **4a** bileşiği elde edildi.

4.2. Enantiyomer Fazlalık Analizi:

Organokatalizörlerin enantiyomerik fazlalıklarını belirlemek için önce her bir sübstitüe benzaldehittin aseton ile verdiği rasemik karışımların reaksiyonları daha önce literatürdeki yöntemlere göre yapıldı (Daniela ve ark. 2010). Bu rasemik karışımlardan oluşan enantiyomerlerin ayrılması için optimum kolon ve çözücü sistemi belirlendi. Bu verilere göre çalışılan rasemik karışımlara ilişkin çözücü ve kolonda alıkonulma süreleri **Çizelge 3.9'**da verilmiştir. Bu veriler bütün reaksiyonlara ilişkin rasemik karışımların bu şartlarda başarılı bir şekilde ayrıldıkları görülmektedir.

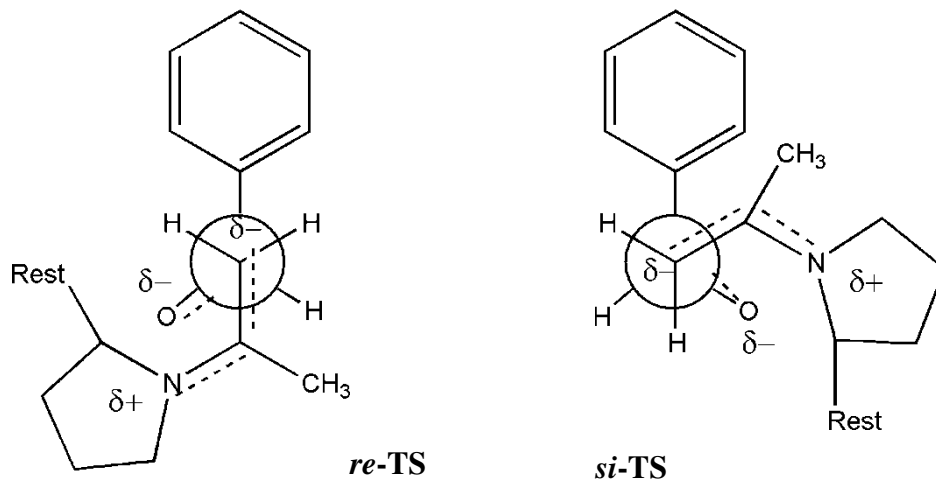
4.3. Reaksiyonlar için Optimum Şartların Belirlenmesi:

Organokatalizörlerin asetonun sübstitüte benzaldehitlerle verdiği Aldol reaksiyonlarındaki katalitik etkilerinin belirlenmesi ve katalizlenen reaksiyonların optimum şartlarını belirlemek için reaksiyonlara ilişkin çeşitli parametreler değiştirilerek araştırıldı. Bu parametreler sırasıyla, organokatalizör miktarı, reaksiyon süresi, sıcaklık, çözücü ve katkı (addictive) maddesi olarak verilebilir. Her bir organokatalizöre ilişkin bu değişikliklerin katalizli reaksiyonlar üzerindeki etkileri **Çizelge 3.1, 3.3, 3.5, 3.7** de verilmiştir. Bulgular organokatalist **1a**'nın 2- ve 4-sübstitüte benzadehitlerin asteton ile verdikleri Aldol kenetlenme reaksiyonlarını % 23-50 arasında bir enantiyoseçicilikle ve 4-sübstitüte olan aldehitlerin reaksiyonlarını 2-olanlarınkine oranla daha iyi bir seçicilikle katalizlerken benzer olarak **3a** organokatalizörü aynı reaksiyonları % 11-52 arasında bir enantiyoseçicilikle ve 4-sübstitüte olan aldehitlerin reaksiyonlarını 2-sübstitüte olanlara göre daha iyi bir seçicilikle katalizlediğini göstermektedir (**Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.6**). **2a** ve **4a** katalistlerinin ise aynı reaksiyonları sırasıyla % 17-45 ve % 19-61 arasında bir enantiyoseçicilikle katalizlerken **1a** ve **3a**'nın aksine bu katalistler 2-sübstitüte aldehitleri 4-sübstitüte olanlara oranla daha iyi bir seçicilikle katalizledikleri görülmektedir (**Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.8**). Öyle anlaşıyor ki 2- ve 4- sübstitütedeki bu yapısal seçiciliğinin kaynağı organokatalizörlerin yapısal benzerlikleri ile ilişkilendirilebilir. Bu katalistlerin ilginç bir şekilde nasıl yapısal seçicilik gösterdiklerini izah etmek zordur. Muhtemeldir ki asit varlığında **1a** ve **3a** bileşiklerindeki piridin halkasındaki bazik azot atomu protonlanır ve bu durumda geçiş halinde aldehit fonksiyonu bu asit fonksiyonu ile bir şekilde etkileşir. Dolayısıyla fenil halkasında 2- pozisyonundaki gruplar sterik olarak her iki enantiyomerin oluşumuna yol açan geçiş halinde katalistlere sterik olarak zayıf bağlanmış olacak ve dolayısıyla enantiyoseçicilik daha az beklenilecektir.

4.4. Enantiyomer Fazlalığının Kökeni:

Deneyssel veriler bütün organokatalizörlerin (**1a-4a**) aseton ile nitrostitüte benzaldehit arasındaki Aldol kondenzisasyon reaksiyonlarında *R* enantiyomerin fazla oluştuğunu göstermektedir. Bu reaksiyonlarda enantiomerik diskriminasyona neden olan ana sebeplerden birisi iki enantiyomere yol açan reaksiyonların geçiş hallerindeki enerji farkıdır. Burada beklenildiği gibi *re*-yüzüne saldırı ile *R* enantiyomer oluşurken *si*-

yüzündeki saldırı sonucu *S* enantiyomer oluşmaktadır. İlgili reaksiyonlardaki iki enantiyomere yol açan geçiş halleri için öngörülen yapılar **Şekil 4.1**'de verilmiştir.



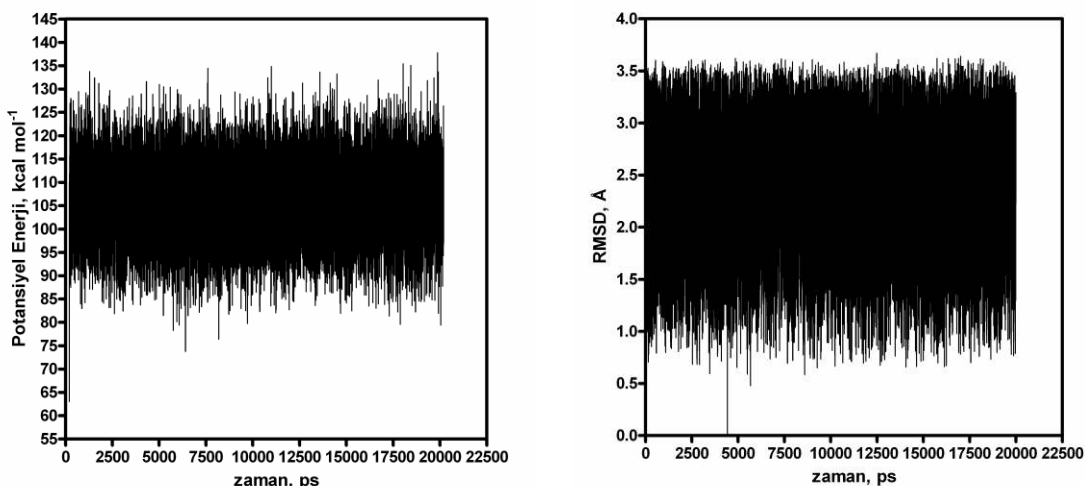
Şekil 4.1. (Sol) *re*-yüzünden gerçekleşen ve *R* enantiyomerine yol açan reaksiyon için öngörülen geçiş hali. (Sağ) *si*-yüzünden gerçekleşen ve *S* enantiyomerine yol açan reaksiyon için öngörülen geçiş hali.

Önerilen bu iki geçiş haline bakıldığında *S* enantiyomere yol açan ve benzaldehittin *Si*-yüzüne yapılan saldırı neticesinde oluşan reaksiyonuna ilişkin geçiş hali diğer enantiyomerin oluşumuna yol açan geçiş hallinden daha yüksek enerjili olması beklenilmektedir. Bu farkın sebebi açıkça *si*-TS'de benzaldehitteki fenil grubu ile organokatalizörün 1-etil-pirolidin grubu arasındaki siterik etkileşimden ileri geldiği öngörülmektedir. Bu iki yapı arasındaki enerji farkının büyüklüğü enantiyomerik fazlalığının oranını belirler. Organokatalizörlerin katalizledikleri sübstitüe benzaldehitlerin aseton ile verdiği reaksiyonların enantiyomerik fazlalıkları **Çizelge 3.2, 3.4, 3.6, 3.8**'de verilmiştir.

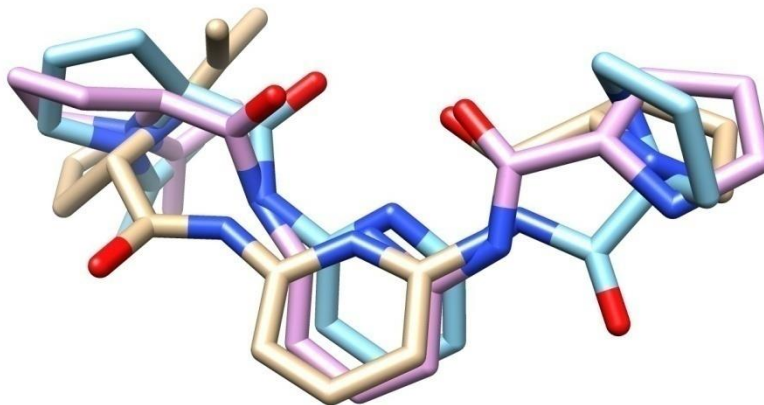
4.5. Hesapsal Kimya:

Organokatalizörlerin katalizledikleri ilgili Aldol reaksiyonlarındaki enantiyomerik fazlalığın kaynağını belirlemek için organokatalizör **3a**'nın katalizlediği benzaldehit ve 4- ile 2- sübstitüe benzaldehitlerin aseton ile verdiği Aldol reaksiyonundaki her bir enantiyomer oluşumuna yol açan reaksiyonlara ilişkin geçiş hali yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT) ile araştırıldı. Bu iki hal arasındaki enerji farkı bize bu organokatalizörün

neden olduğu enantiyomerik fazlalığın kaynağını atomik seviyede öngörmemizde yardımcı olur. Benzer sistemler için bu yöntemle enantiyomerik fazlalığın kaynağı Houk ve çalışma arkadaşları tarafından başarılı bir şekilde çalışılmıştır (Houk ve ark. 2004). Bu hesaplamayı doğru bir yapıyla başlayabilmemiz için bu reaksiyonda enantiyomerik fazlalığa yol açan geçiş hallerinin yapılarının belirlenmesi için doğru model ile başlamak lazımdır. Bu reaksiyonlardaki enantiyomerik fazlalığa yol açan adımın geçiş halleri organokatalistler ile aseton arasında oluşan enamin ile benzaldehitlerin reaksiyonudur. Dolayısıyla bu adıma ilişkin geçiş halini belirlemede kritik olan enaminin olası konformasyonlarını öngörmek için bu bileşiğin konformasyon analizi materyal ve metot bölümünde belirtildiği gibi moleküler dinamik (MD) hesaplamalarla yapıldı. Bu hesaplamalar molekülün dinamik özellikleri hakkında da bilgi vermektedir. Bu davranışlar organokatalizörlerin katalitik etkinliklerinin öngörülmesinde önemli ipuçları vermektedir. 20 ns süreyle yapılan MD hesaplamalardan zamana karşı potansiyel enerji ve RMSD (root means quare deviation) değişimleri sırasıyla **Şekil 4.2** ve **Şekil 4.3**'de verilmiştir. MD trajektorilerden (yörüngelerden) elde edilen kümeleme analizleri enamin için yoğunluğu daha fazla olan başlıca üç tane konformasyon bulundu (**Şekil 4.4**). Bu her bir konformerin 300 küme içindeki yoğunlukları sırasıyla 42, 34 ve 27 olarak bulundu.



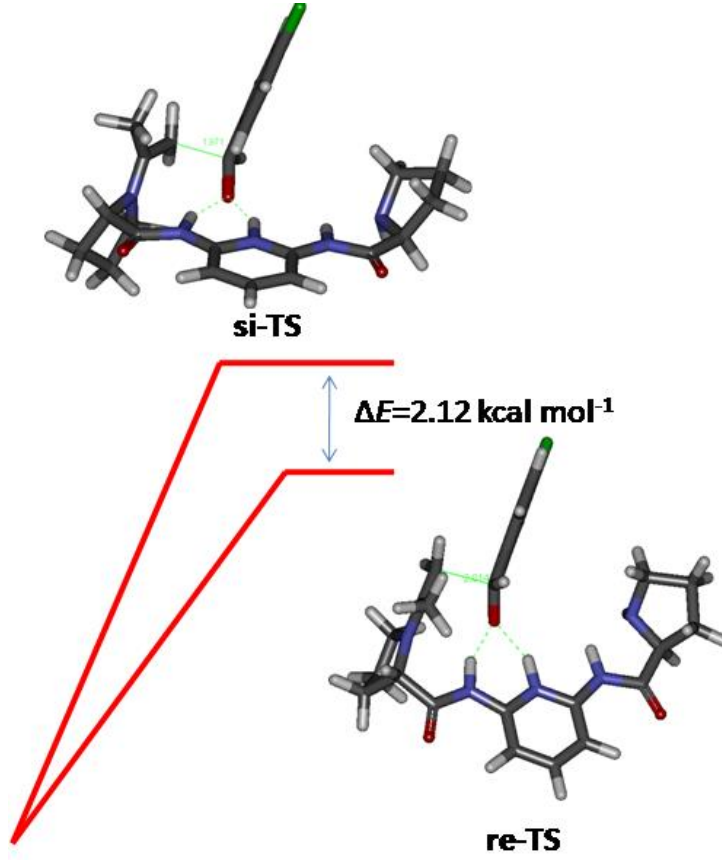
Şekil 4.2- Şekil 4.3. Organokatalizör **3a**'nın aseton ile verdiği enamine türevinin 20 ns süreyle MD trajektorilerinden elde edilen zaman karşı potansiyel enerji (sol) ve RMSD (sağ) değişimleri.



Şekil 4.4. Organokatalist **3a**'nın aseton ile verdiği enamine türevinin 20 ns süreyle MD trajektorilerinden elde edilen verilerin küme analizleri sonucu belirlenen ve yoğunlukları fazla olan üç konformerin üst-üste çakıştırılması sonucu oluşan görüntü. Daha sade görüntü için hidrojenlerin gösterilmesi ihmal edilmiştir. Toplam 300 küme içinden açık kahverengi 42 küme; açık mavi 32 küme ve pembe olan ise 27 kümeye tekabül etmekte.

Bu konformasyonlar arasında yoğunluğu fazla olan seçilerek bunun aldehit ile olan kompleksi ve bu kompleksten materyal ve metot kısmında anlatıldığı gibi enamine ve aldehit arasında C-C bağının taranmasıyla (yakınlaştırılarak) her bir enantiyomerin oluşumuna giden geçiş halleri tespit edildi. Diğer süstitüte benzaldehitler için geçiş halleri benzaldehit için tespit edilen yapılardan türetildi. Organokatalist **3a**'nın ilgili reaksiyondaki her bir enantiyomere ilişkin hesaplanan geçiş hallerinin enerjileri ve bu iki enantiyomer arasındaki enerji farkları **Çizelge 4.1**'te verilmiştir. Bu organokatalizörün 4-klorobenzaldehittin aseton ile verdiği Aldol kenetlenme reaksiyonundaki her bir enantiyomerin oluşumuna yol açan geçiş hallerinin yapıları **Şekil 4.5**'te verilmiştir. Burada daha önce deneysel veriler için önerilen modellere paralel yapılar hesapsal yolla bulunmuştur (B3LYP/6-31+g(d) seviyesinde). *R* enantiyomerine yol açan reaksiyonun geçiş hallinin (*re*-yüzünden gerçekleşen reaksiyon) enerjisi diğer *S* enantiyomerine yol açan reaksiyonun geçiş hallinin (*si*-

yüzünden gerçekleşen reaksiyon) enerjisinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu iki yapı arasında enerji farkı $2.12 \text{ kcal mol}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu fark yaklaşık olarak yaklaşık olarak % 95'lik bir enantiyomer fazlalığına tekabül etmekte olup deneysel olarak bulunan değerden daha yüksek bir orana karşılık gelmektedir. **3a**'nın katalizlediği sübstitüe benzaldehitlerin aseton ile vergiği Aldol reaksiyonlarındaki her bir enantiyomerin oluşumuna ilişkin geçiş hallerindeki C-C, NH(amid)-H ve NH(piridin)-O bağ mesafeleri karşılaştırıldığında (**Çizelge 4.2**) bunların bütün *si-TS*'lerde daha kısa oldukları görülmektedir. Bu da *si*-yüzünden gerçekleşen ve *S* enantiyomerine yol açan reaksiyonun diğer enantiyomerin oluşumuna yol açan reaksiyondan daha ilerlediğini göstermektedir (Michael Page and Andrew Williams, Organic and Bio-organic Mechanism, Longman, 1997). Deneysel verilere göre **3a** organokatalistin sübstitüe benzaldehitlerin aseton ile verdiği Aldol kenetlenme reaksiyonlarındaki seçiciliği 4-Nitro > 2-Nitro > 4-Cl > 2-Cl olarak bulunmuşken teorik olarak hesaplanan sıralama 2-Nitro > 2-Cl > 4-Nitro > 4-Cl > H olarak bulunmuştur. Bu veriler arasındaki farklılıklar belki kullanılan DFT metodunun enantiyomerik fazlalığa yol açan uzun mesafe etkileşimlerini iyi tahmin etmemelerine bağlanabilir (Tsuzuki ve ark. 2001), (Cerny 2005), (Allen ve ark. 2002), (Hobza ve ark. 1995). Teorik hesaplardan elde edilen ve deneysel verilerle çelişen diğer bir bulgu ise **3a** organokatalizörün 2-sübstitüe olan aldehitlerin reaksiyonlarını 4-sübstitüe olanlara oranla daha iyi diskrimine etmesidir.



Şekil 4.5. Organokatalizör **3a**'nın katalizlediği aseton ve 4-klorobenzaldehit arasındaki Aldol kondenzasyon reaksiyonundaki *R* ve *S* enantiyomerlerin oluşumuna yol açan geçiş hallerin yapısı

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada *L*-pirolin-temeli 4 adet yeni organokatalist sentezlendi ve bunların aseton ile sübstitüe benzaldehit arasındaki Aldol reaksiyonlarındaki asimetric indüksiyon etkileri araştırıldı. Bu organokatalistlerin ilgili reaksiyonları % 61'ye kadar enantiyomer fazlalıkla katalizledikleri görüldü. Enantiyomerik fazlalıkların kökeni teorik hesaplamalarla desteklendi. Bu organokatalizörlerin ilgili reaksiyonlar için diskriminasyon etkileri benzer yapılar ile mukayese edildiklerinde daha düşük olmakla birlikte bu bileşiklerde yapısal değişikliğin kolay gerçekleşmesinden dolayı bu katalizörlerde teorik hesaplamalardan elde edilen veriler ışığında iyileştirmeler gerçekleştirilebilir. Dahası bunlar aseton dışında diğer ketonların, özellikle halkalı olanların sübstitüe benzaldehitlerle verdikleri Aldol kenetlenme reaksiyonlarındaki etkileri araştırılmalıdır. Bununla birlikte teorik hesaplamalar yardımıyla bu katalizörlerin Henry, Michael katılma reaksiyonları gibi diğer reaksiyonlardaki indüksiyon etkileri de araştırılabilir.

Çizelge 4.1. Organokatalist **3a**'nın katalizlediği sübstitüe benzaldehitlerin seton ile verdiği Aldol kenetlenme reaksiyonlarına ilişkin geçiş halleri için B3LYP/6-31+g(d) seviyesinde hesaplanan enerji değerleri ve iki enantiyomer arasındaki fark.

Benzaldehitler	E_{re} , Hartree	E_{se} , Hartree	ΔE , kcal mol ⁻¹	% ee ^a
benzaldehit	-1471.22215390	-1471.21937616	1.74	30
4-nitro	-1675.72596387	-1675.72250216	2.17	96
2-nitro	-1675.72400000	-1675.71802922	3.74	99
4-kloro	-1930.81582189	1930.81243831	2.12	95
2-kloro	-1930.81579944	-1930.81166636	2.59	98

[a] ee değerleri $ee = \frac{e^{(-\delta\Delta G/RT)} - 1}{e^{(-\delta\Delta G/RT)} + 1}$ denkleminde hesaplanmıştır. (Severin ve ark 2009)

Çizelge 4.2. **3a**'nın katalizlediği sübstitüte benzaldehitlerin aseton ile verdiği Aldol reaksiyonlarındaki her bir enantiyomerin oluşumuna ilişkin geçiş hallerindeki bağ mesafeleri.

Geçiş Halleri	C-C	NH(amid)-O	NH(piridin)-O
re-TS-H	1.999	1.737	1.728
si-TS-H	1.962	1.724	1.716
re-TS-4NO ₂	2.059	1.774	1.771
si-TS-4NO ₂	2.017	1.749	1.759
re-TS-2NO ₂	2.125	1.820	1.767
si-TS-2NO ₂	2.062	1.760	1.748
re-TS-4Cl	2.014	1.749	1.736
si-TS-4Cl	1.971	1.727	1.730
re-TS-2Cl	2.049	1.771	1.739
si-TS-2Cl	2.004	1.735	1.731

6. KAYNAKLAR

- Adamo, I., Benedetti, F., Berti, F., Campaner, P. 2006. Stereoselective Hydroazidation of Amino Enones: Synthesis of the Ritonavir/Lopinavir Core. *Org. Lett.*, 8 (1): 51-54.
- Adamo, M. F. A., Aggarwal, V. K., Sage, M. A. 2000. Epoxidation of Alkenes by Amine Catalyst Precursors: Implication of Aminium Ion and Radical Cation Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (34): 8317-8318.
- Agami, C., Levisalles, J., Sevestre, H. 1984. Extension of the proline-catalysed asymmetric annelation to diketones. A new case of kinetic resolution. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984 (7): 418-420.
- Agami, C., Meynier, F., Puchot, C., Guilhem, J., Pascard, C. 1984. Stereochemistry-59 [☆]: New insights into the mechanism of the proline-catalyzed asymmetric robinson cyclization; structure of two intermediates. asymmetric dehydration. *Tetrahedron*, 40 (6): 1031-1038.
- Aggarwal, V. K., Lopin, C., Sandrinelli, F. 2003. New Insights in the Mechanism of Amine Catalyzed Epoxidation: Dual Role of Protonated Ammonium Salts as Both Phase Transfer Catalysts and Activators of Oxone. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (25): 7596-7601.
- Ahrendt, K. A., Borths, C. J., MacMillan, D. W. C. 2000. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (17): 4243-4244.
- Alcaide, B., Almendros, P., Luna, A., Torres, M. R. 2006. Proline-Catalyzed Diastereoselective Direct Aldol Reaction between 4-Oxoazetidines-2-carbaldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.*, 71 (13): 4818-4822.
- Alexakis, A., Andrey, O. 2002. Diamine-Catalyzed Asymmetric Michael Additions of Aldehydes and Ketones to Nitrostyrene. *Org. Lett.*, 4 (21): 3611-3614.
- Allen, MJ., Tozer, DJ. 2002. Helium dimer dispersion forces and correlation potentials in density functional theory. *J. Chem. Phys.*, 117: 11113-11120.
- Allinger, Norman. 1977. "Conformational analysis. 130. MM2. A hydrocarbon force field utilizing V1 and V2 torsional terms. *Journal of the American Chemical Society.*, 99 (25): 8127–8134.

6. KAYNAKLAR

Almasi, D., Alonso, D. A., Nájera, C. 2007. Organocatalytic asymmetric conjugate additions. *Tetrahedron: Asymmetry*, 18 (3): 299-365.

Almasi, D., Alonso, D. A., Nájera, C. 2006. Enantioselective conjugate addition of ketones to β -nitrostyrenes catalyzed by 1,2-amino alcohol-derived prolinamides. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17 (14): 2064-2068.

Andrey, O., Alexakis, A., Bernardinelli, G. 2003. Asymmetric Michael Addition of α -Hydroxyketones to Nitroolefins Catalyzed by Chiral Diamine. *Org. Lett.*, 5(14):2559-2561.

Ari Koskinen, John Wiley & Sons. 1993. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*.

Arnó, M., Domingo, L. R. 2002. Density functional theory study of the mechanism of the proline-catalyzed intermolecular aldol reaction. *Theor. Chem. Acc.*, 108 (4): 232-239. b) Rankin, K. N., Gault, J. W., Boyd, R. J. 2002. Density Functional Study of the Proline-Catalyzed Direct Aldol Reaction. *J. Phys. Chem. A.*, 106 (20): 5155-5159.

Aroyan, C. E., Vasbinder, M.M., Miller, S. J. 2005. Dual Catalyst Control in the Enantioselective Intramolecular Morita–Baylis–Hillman Reaction. *Org. Lett.*, 7 (18): 3849-3851.

Austin J. F., MacMillan, D.W. C. 2002. Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (7): 1172-1173.

Tuttle, J. B., Ouellet, S. G., MacMillan, D. W. C. 2006. Organocatalytic Transfer Hydrogenation of Cyclic Enones. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(39):12662-12663.

Bahmanyar, S and. Houk, K. N. 2003. Origins of opposite absolute stereoselectivities in proline-catalyzed direct Mannich and aldol reactions. *Org. Lett.*, 5 (8): 1249-1251.

Bahmanyar, S., Houk, K. N. 2001. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 123 (51): 12911-12912.

Bahmanyar, S., Houk, K.N. 2003. Origins of Opposite Absolute Stereoselectivities in Proline-Catalyzed Direct Mannich and Aldol Reactions. *Org. Lett.*, 5 (8): 1249–1251; (b) Bahmanyar, S., Houk, K.N., Martin, H.J., List, B. 2003. Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of

Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (9): 2475–2479.

Bahmanyar, S., Houk, K. N. 2001. Transition States of Amine-Catalyzed Aldol

Beeson, T. D., Mastracchio, A., Hong, J.-B., Ashton, K., MacMillan, D. W. C. 2007. Enantioselective Organocatalysis Using SOMO Activation. *Science*, 316 (5824): 582-585.

Berkessel, A. and Gröger, H. 2005. 'Asymmetric Organocatalysis,' Wiley-VCH, New York, b) 'New Development of Organocatalyst,' ed. by M. Shibasaki, CMC-Shuppan, Tokyo, 2006.

Berkessel, A., Gröger, H. 2005. Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis. VCH, Weinheim.

Bernal, J. D. 1964. The Bakerian lecture, The structure of liquids". *Proc. R., Soc*, 280 (1382): 299-322.

Bernard, H., Bulow, G., Lange, U.E.W., Mack, H., Pfeiffer, T., Schafer, B., Seitz, W., Zierke, T. 2004. Technical Scale Synthesis of a New and Highly Potent Thrombin Inhibitor. *Synthesis*, 2004(14):2367–2375; (b) Breuer, M., Ditrich, K., Habicher, T., Hauer, B., Kessler, M., Stürmer, R., Zelinski, T. 2004. Industrial methods for the production of optically active intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43(7):788–824.

Berner, O. M., Tedeschi, L., Enders, D. 2002. Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes. *Eur. (Reviews). J. Org. Chem.*, 2002 (12): 1877-1894.

Betancort, J. M., Barbas III, C. F. 2001. Catalytic Direct Asymmetric Michael Reactions: Taming Naked Aldehyde Donors. *Org. Lett.*, 3(23): 3737-3740.

Billeter, S.R.; Webb, S.P., Agarwal, P.K., Iordanov, T., Hammes-Schiffer, S. 2001. "Hydride Transfer in Liver Alcohol Dehydrogenase: Quantum Dynamics, Kinetic Isotope Effects, and Role of Enzyme Motion". *J Am Chem Soc*, 123: 11262–11272.

Bobbio, C., Gouverneur, V. 2006. Catalytic asymmetric fluorinations. *Org. Biomol. Chem.*, 11:2065-2075.

Bøgevig, A., Kumaragurubaran, N., Jørgensen, K. A. 2002. Direct catalytic asymmetric aldol reactions of aldehydes. *Chem. Commun.*, 2002(6):620-621.

Bøgevig, A., Juhl, K., Kumaragurubaran, N., Zhuang, W., Jørgensen, K. A. 2002. Direct Organocatalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41 (10): 1790-1793.

Bøgevig, A., Sundén, H., Córdova, A. 2004. Direct Catalytic Enantioselective α -Aminoxylation of Ketones: A Stereoselective Synthesis of α -Hydroxy and α,α' -Dihydroxy Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43 (9): 1109-1112.

Box, V.G. 1998. "The anomeric effect of monosaccharides and their derivatives. Insights from the new QVBMM molecular mechanics force field". *Heterocycles*, 48 (11): 2389–417.

Box, V.G. 2004. "Stereo-electronic effects in polynucleotides and their double helices". *J Mol Struct.*, 689 (1-2): 33–41.

Boys, S. F.; Cook G. B., Reeves C. M., Shavitt, I. 1956. "Automatic fundamental calculations of molecular structure". *Nature*, 178 (2): 1207

Brandau, S., Maerten, E., Jørgensen, K. A. 2006. Asymmetric Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydrothiophenes by Organocatalytic Domino Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (46): 14986-14991.

Brenner, D. W. 1990. Empirical potential for hydrocarbons for use in simulating the chemical vapor deposition of diamond films. *Phys. Rev. B*, 2 (15), 9458.10.1103 / *Phys Rev B*, 42.9458. Brogan, A. P., Dickerson, T. J., Janda, K. D. 2006. Enamine-Based Aldol Organocatalysis in Water: Are They Really "All Wet"? *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45 (48): 8100-8102.

Brown, S. P., Brochu, M. P., Sinz, C. J., MacMillan, D. W. C. 2003. The Direct and Enantioselective Organocatalytic α -Oxidation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (36): 10808-10809.

Cao, C.-L., Ye, M.-C., Sun, X. L., Tang, Y. 2006. Pyrrolidine–Thiourea as a Bifunctional Organocatalyst: Highly Enantioselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins. *Org. Lett.*, 8 (14): 2901-2904.

Cao, Y. J., Lu, H.-H., Lai, Y. Y., Lu, L. Q., Xiao, W.J. 2006. An Effective Bifunctional Thiourea Catalyst for Highly Enantio- and Diastereoselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins. *Synthesis*, 2006 (22): 3795-3800.

- Casas, J., Sundén, H., Córdova, A. 2004. Direct organocatalytic asymmetric α -hydroxymethylation of ketones and aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 45 (32): 6117-6119.
- Cerny, J. , Hobza, P., 2005. The X3LYP extended density functional accurately describes H-bonding but fails completely for stacking. *PhysChemChemPhys.*, 7: 1624-1626.
- Chan, V., Kim, J. G., Jimeno, C., Carroll, P. J., Walsh, P. J. 2004. Dynamic Kinetic Resolution of Atropisomeric Amides. *Org. Lett.*, 6 (12): 2051-2053.
- Chandrasekhar, S., Narsihmulu, Ch., Reddy, N. R., Sultana, S. S. 2004. Asymmetric aldol reactions in poly(ethylene glycol) catalyzed by L-proline. *Tetrahedron Lett.*, 45 (23): 4581-4582.
- Chen, G., Wang, Y., He, H., Gao, S., Yang, X. and Hao, X. 2006. L-Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Condensation of *N*-Substituted Isatins with Acetone .*Heterocycles.*, 68 (11); 2327-2333.
- Chowdari, N. S., Barbas III, C. F. 2005. Total Synthesis of LFA-1 Antagonist BIRT-377 via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Quaternary Stereocenter. *Org. Lett.*, 7 (5): 867-870.
- Córdova, A. 2003. One-Pot Organocatalytic Direct Asymmetric Synthesis of γ -Amino Alcohol Derivatives. *Synlett*, 2003 (11): 1651-1654.
- Córdova, A. 2004. Direct catalytic asymmetric cross-aldol reactions in ionic liquid media. *Tetrahedron Lett.*, 45 (20) :3949-3952.
- Córdova, A. 2004. The Direct Catalytic Asymmetric Cross-Mannich Reaction: A Highly Enantioselective Route to 3-Amino Alcohols and α -Amino Acid Derivatives. *Chem. Eur. J.*, 10 (8): 1987-1997.
- Córdova, A. 2004. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. *Acc. Chem. Res.*, 37 (2): 102-112.
- Córdova, A., Notz, W., Barbas III, C. F. 2002. Direct organocatalytic aldol reactions in buffered aqueous media. *Chem. Commun.*, 2002 24): 3024-3025.
- Córdova, A., Nozt, W., Zhong, G., Betancort, J. M., Barbas III, C. F. 2002. A Highly Enantioselective Amino Acid-Catalyzed Route to Functionalized α -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (9): 1842-1843.

Córdova, A., Sundén, H., Bøgevig, A., Johansson, M., Himo, F. 2004. The Direct Catalytic Asymmetric α -Aminooxylation Reaction: Development of Stereoselective Routes to 1,2-Diols and 1,2-Amino Alcohols and Density Functional Calculations. *Chem. Eur. J.*, 10 (15): 3673-3684.

Córdova, A., Sundén, H., Engqvist, M., Ibrahim, I.,

Casas, J. 2004. The Direct Amino Acid-Catalyzed Asymmetric Incorporation of Molecular Oxygen to Organic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (29): 8914-8915.

Dahlin, N., Bøgevig, A., Adolfsson, H. 2004. N-Arenesulfonyl-2-aminomethylpyrrolidines equation image Novel Modular Ligands and Organocatalysts for Asymmetric Catalysis. *Adv. Synth. Catal.*, 346 (9-10): 1101-1105.

Dalko, P. I. 2007. Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Dalko, P.I., Moisan, L. 2005. *Angew. Chem. Sonderausgabe* A147–A184; (b) Hayashi, Y.J. *Synth. Org. Chem. Jpn.* 63, 464–477.

Darbre, T., Machuqueiro, M. 2003. Zn-Proline catalyzed direct aldol reaction in aqueous media. *Chem. Commun.*, 2003(9):1090-1091.

Duthaler, R. O. 2003. Proline-Catalyzed Asymmetric α -Amination of Aldehydes and Ketones—An Astonishingly Simple Access to Optically Active α -Hydrazino Carbonyl Compounds. (Review): *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42(9): 975-978.

Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. 1971. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 10(7): 496-497.

Enders, D., Niemeier, O., Straver, L. 2006. Asymmetric Organocatalytic Synthesis of *cis*-Substituted Dihydrobenzofuranols via Intramolecular Aldol Reactions. *Synlett*, 2006(20):3399-3402.

Engqvist, M., Casas, J., Sundén, H., Ibrahim, I., Córdova, A. 2005. Direct organocatalytic asymmetric α -oxidation of ketones with iodosobenzene and N-sulfonyloxaziridines. *Tetrahedron Lett.*, 46(12):2053-2057.

Funabiki, K., Yamamoto, H., Nagaya, H., Matsui, M. 2006. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reaction of trifluoroacetaldehyde ethyl hemiacetal with ketones. *Tetrahedron Lett.*, 47(31):5507-5510.

Gotoh, H., Masui, R., Ogino, H., Shoji, M., Hayashi, Y. 2006. Enantioselective Ene Reaction of Cyclopentadiene and α,β -Enals Catalyzed by a Diphenylprolinol Silyl Ether. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(41): 6853-6856.

Gröger, H., Wilken, J. 2001. The Application of L-Proline as an Enzyme Mimic and Further New Asymmetric Syntheses Using Small Organic Molecules as Chiral Catalysts. (Reviews) *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 (3): 529-532.

Gryko, D. 2005. Organocatalytic transformation of 1,3-diketones into optically active cyclohexanones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16 (7): 1377-1383.

Hagiwara, H., Okabe, T., Hoshi, T., Suzuki, T. 2004. Catalytic asymmetric 1,4-conjugate addition of unmodified aldehyde in ionic liquid. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 214 (1): 167-174.

Hajos, Z. G., Parrish, D. R. 1974. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J. Org. Chem.*, 39 (12): 1615-1621.

Halland, N., Aburel, P. S., Jørgensen, K. A. 2003. Highly Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to Acyclic α,β -Unsaturated Enones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (6): 661-665.

Halland, N., Aburel, P. S., Jørgensen, K. A. 2004. Highly Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic Asymmetric Domino Michael–Aldol Reaction of β -Ketoesters and α,β -Unsaturated Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43(10):1272-1277.

Halland, N., Hazell, R. G., Jørgensen, K. A. 2002. Organocatalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to α,β -Unsaturated Enones Using Novel Imidazoline Catalysts. *J. Org. Chem.*, 67(24):8331-8338.

Hanessian S., Pham, V. 2000. Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes to Cycloalkenones, *Org. Lett.*, 2 (19): 2975-2978.

Hanessian, S., Govindan, S., Warriar, J. S. 2005. Probing the “additive effect” in the proline and proline hydroxamic acid catalyzed asymmetric addition of nitroalkanes to cyclic enones. *Chirality*, 17 (9): 540-543.

Hayashi, Y., Yamaguchi, J., Hibino, K., Shoji, M. 2003. Direct proline catalyzed asymmetric α -aminooxylation of aldehydes. *Tetrahedron Lett.*,44 (45): 8293-8296.

Hayashi, Y., Tsuboi, W., Shoji, M., Suzuki, N. 2003. Application of High Pressure Induced by Water-Freezing to the Direct Catalytic Asymmetric Three-Component List-Barbas-Mannich Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (37): 11208-11209.

Hayashi, Y., Tsuboi, W., Ashimine, I., Urushima, T., Shoji, M., Sakai, K. 2003. The Direct and Enantioselective, One-Pot, Three-Component, Cross-Mannich Reaction of Aldehydes. *Angew. Chem. Int.Ed.*,42(31): 3677-3680.

Hayashi, Y., Yamaguchi, J., Sumiya, T., Shoji, M. 2004. Direct Proline-Catalyzed Asymmetric α -Aminooxylation of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*,43 (9): 1112-1115.

Hajos, Zoltan G., Parrish, David R.1974. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry *J. Org. Chem.*, 39 (12); 1615-1621.b) Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. 1971. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angewente.*,10 (7): 496-497.

Hobza, P., Sponer, J., Reschel ,T. 1995. Density functional theory and molecular clusters. *J ComputChem.*, 16: 1315-1325.

Ibrahim I.,Córdova, A. 2005. Amino acid-catalyzed direct enantioselective synthesis of β -amino- α -oxyaldehydes. *Tetrahedron Lett.*,46 (16): 2839-2843.

Ibrahim, I., Casas, J., Córdova, A. 2004. Direct Catalytic Enantioselective α -Aminomethylation of Ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*,43 (47): 6528-6531.

Ibrahim, I., Zou, W., Engqvist, M., Xu, Y., Córdova, A. 2005. Acyclic Chiral Amines and Amino Acids as Inexpensive and Readily Tunable Catalysts for the Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *Chem. Eur. J.*,11 (23): 7024-7029.

Ibrahim, I., Córdova, A. 2006. Direct catalytic asymmetric anti-selective Mannich-type reactions. *Chem. Commun.*,2006 (16): 1760-1762.

Imbriglio, J. E., Vasbinder, M. M., Miller, S. J. 2003. Dual Catalyst Control in the Amino Acid-Peptide-Catalyzed Enantioselective Baylis–Hillman Reaction. *Org. Lett.*, 5 (20): 3741-3743.

Ishii, T., Fujioka, S., Sekiguchi, Y., Kotsuki, H. 2004. A New Class of Chiral Pyrrolidine–Pyridine Conjugate Base Catalysts for Use in Asymmetric Michael Addition Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (31): 9558-9559.

IUPAC Compendium of Chemical Technology, 1996, 68, 2200.

Jeffrey, G.A., Saenger, W. 1994. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Springer, Berlin. (b) Lonergan, D.G., Deslongchamps, G., Toma's, S. 1998. A remarkable adenine-binding cleft based on a hydroxyimide scaffold. *Tetrahedron Lett.* 39(43):7861–7864.

Jorgensen, W.L. 1991. Rusting of lock and key model for protein and ligand binding . *Science*, 254(5034):954-5.

Johnson, E.R., Wolkow, R.A., Dilabio, G.A. 2004. Application of 25 density function alsto dispersion-bound homomolecular dimers. *ChemPhysLett* 394:334-338.

Joseph, J., Ramachary, D. B., Jemmis, E. D. 2006. Electrostatic repulsion as an additional selectivity factor in asymmetric proline catalysis. *Org. Biomol. Chem.*, 14:2685-2689.

Källström, S., Erkkilä, A., Pihko, P. M., Sjöholm, R., Sillanpää, R., Leino, R. 2005. Consecutive Proline-Catalyzed Aldol Reactions and Metal-Mediated Allylations: Rapid Entries to Polypropionates. *Synlett*, 2005 (5): 751-756.

Kano, T., Hato, Y., Maruoka, K. 2006. Design of a C₂-symmetric chiral pyrrolidine-based amino sulfonamide: application to *anti*-selective direct asymmetric Mannich reactions. *Tetrahedron Lett.*, 47 (48): 8467-8469.

Kano, T., Yamaguchi, Y., Tokuda, O., Maruoka, K. 2005. *anti*-Selective Direct Asymmetric Mannich Reactions Catalyzed by Axially Chiral Amino Sulfonamide as an Organocatalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 127 (47): 16408-16409.

Kantam, M. L., Rajasekhar, Ch. V., Gopikrishna, G., Reddy, K. R., Choudary, B. M. 2006. Proline catalyzed two-component, three-component and self-asymmetric Mannich reactions promoted by ultrasonic conditions. *Tetrahedron Lett.*, 47(33):5965-5967.

Kellogg, R. M. 2007. The Crystallization Behavior of Proline and Its Role in Asymmetric Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (4): 494-497.

Kitchen, DB., Decornez, H., Furr, JR., Bajorath, J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature reviews. Drug discovery* 3 (11): 935-49.

Klussmann, M., Iwamura, H., Mathew, S. P., Wells, D. H., Jr., U., Pandya, A. Armstrong, and D. G.Blackmond. 2006 . Thermodynamic control of asymmetric amplification in amino acid catalysis. *Nature.*, 441: 621-623

Kotrusz, P.and. Toma, S. 2006. L-Proline catalysed Michael additions of different active methylene compounds to α -enones in ionic liquid.ARKIVOC. 2006 (v): 100-109.

Kotsuki, H., Ilkiskima, H., Okuyama, A. 2008. Organocatalytic asymmetric synthesis using proline and related molecules. (part1 and part2)(rewiev).,75 (4): 757-797.

Kristyan, S., Pulay, P. 1994. Can (semi) local density functional theory account for the London dispersion forces. *ChemPhysLett.* 229: 175-180

Kumar I., Rode, C. V. 2006. Stereoselective synthesis of 2-amino-1,3,5-hexane triols using l-proline catalyzed aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17 (5): 763-766.

Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A. 2002. Direct L-Proline-Catalyzed Asymmetric α -Amination of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (22): 6254-6255.

Kumarn, S., Shaw, D. M., Ley, S. V. 2006. A highly selective, organocatalytic route to chiral 1,2-oxazines from ketones. *Chem. Commun.*, 2006 (30): 3211-3213.

Kumarn, S., Shaw, D. M., Longbottom, D. A., Ley, S. V. 2005. A Highly Selective, Organocatalytic Route to Chiral Dihydro-1,2-oxazines. *Org. Lett.*, 7 (19): 4189-4191.

Kurita, N., Sekino, H. 2003. Ab initio and DFT studies for accurate description of van der Waals interaction between rare-gas atoms. *Int J Quantum Chem.*, 91: 355-362.

Kurteva, V. B., Afonso, C. A. M. 2005. A direct intramolecular asymmetric catalytic aldol cyclodehydration of *meso*-3,4-disubstituted-1,6-dialdehydes. *Tetrahedron.* 61 (1): 267-273.

Leach, A. R. 2001. *Molecular Modelling: Principles and Applications* (2nd Edition).

Lelais, G and MacMillan, D. W. C. Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation. *Aldrichimica Acta.*, 39: 79-87.

Lenguer, T., Rarey, M..1996. Computational methods for biomolecular docking". *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 261: 470-489.

Li, H., Zu, L., Xie, H., Wang, J., Jiang, W., Wang, W. 2007. Enantioselective Organocatalytic Double Michael Addition Reactions. *Org. Lett.*, 9 (9): 1833-1835.

List, B. 2000. The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 122(38):9336-9337. b) List, B., Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J. 2002. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*,124(5): 827-833. c) Pojarliev, P., Biller, W. T., Martin, H. J., List, B. 2003. Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohol Derivatives via Proline-Catalyzed Mannich Reaction *Synlett*, 2003(12): 1903-1905. d) Yang, J. W., Stadler, M., List, B. 2007. Proline-Catalyzed Mannich Reaction of Aldehydes with N-Boc-Imines. *Angew. Chem. Int. Ed.*,46(4): 609-611.

List, B. 2001. Asymmetric aminocatalysis. *Synlett*, 11: 1675–1686.

List, B. 2002. Direct Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*,124 (20): 5656-5657.

List, B. Bolm, C. 2004. Special issues on asymmetric organocatalysis. *Adv. Synth. Catal.*, 346: 1007–1249;(b) Houk, K.N., List, B. 2004. *Acc. Chem. Res.*, 37 (8): 487-487.

List, B., Pojarliev, P., Castello, C. 2001. Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol

List, B., Lerner, R. A., Barbas III, C. F. 2000. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*,122 (10): 2395-2396.

List, B., Pojarliev, P., Martin, H. J. 2001. Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins. *Org. Lett.*, 3 (16): 2423-2435.

List, B. 2002. Proline-catalyzed asymmetric reactions. *Tetrahedron*, 58 (28): 5573-5590.

Li, H., Wang, Ji.; E-Nunu, T., Zu, L., Jiang, W., Wei, S., Wang, Wei. 2007. One-pot approach to chiral chromenes via enantioselective organocatalytic domino oxa-Michael-aldol reaction, Chem. Commun., 2007(5): 507-509.

Liu, H., Peng, L., Zhang, T., Li, Y. 2003. L-Proline catalyzed asymmetric aldol reactions of protected hydroxyacetone. New. J. Chem., 27(8):1159-1160.

Loh, T.-P., Feng, L.-C., Yang, H.-Y., Yang, J.-Y. 2002. L-Proline in an ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions. Tetrahedron Lett., 43(48): 8741-8743.

Luo, S., Mi, X., Zhang, L., Liu, S., Xu, H., Cheng, J.-P. 2006. Functionalized Chiral Ionic Liquids as Highly Efficient Asymmetric Organocatalysts for Michael Addition to Nitroolefins. Angew. Chem. Int. Ed., 45(19):3093-3097.

Mans, D. M., Pearson, W. H. 2004. Total Synthesis of (+)-Cocaine via Desymmetrization of a *meso*-Dialdehyde. Org. Lett., 6(19):3305-3308.

Marigo, M., Schulte, T., Franzén, J., Jørgensen, K. A. 2005. Asymmetric Multicomponent Domino Reactions and Highly Enantioselective Conjugated Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Aldehydes. J. Am. Chem. Soc., 127(45): 15710-15711.

Marques, M. M. B. 2006. Catalytic Enantioselective Cross-Mannich Reaction of Aldehydes. Angew. Chem. Int. Ed., 45(3): 348-352.

Martin, H. J., List, B. 2003. Mining Sequence Space for Asymmetric Aminocatalysis: N-Terminal Prolyl-Peptides Efficiently Catalyze Enantioselective Aldol and Michael Reactions. Synlett, 2003(12):1901-1902. b) Xu, Y., Zou, W., Sundén, H., Ibrahim, I., Córdova, A. 2006. Small Peptide-Catalyzed Enantioselective Addition of Ketones to Nitroolefins. Adv. Synth. Catal., 348(4-5):418-424.

Mase, N., Watanabe, K., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., Barbas III, C. F. 2006. Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with β -Nitrostyrene in Brine. J. Am. Chem. Soc., 128(15):4966-4967.

Merino, P., Tejero, T. 2004. Organocatalyzed Asymmetric α -Aminoxylation of Aldehydes and Ketones—An Efficient Access to Enantiomerically Pure α -Hydroxycarbonyl Compounds, Diols, and Even Amino Alcohols. (Reviews) Angew. Chem. Int. Ed., 43(23), 2995-2997.

- Method, J.L., Roush, W.R. 2004. Nucleophilic Phosphine Organocatalysis. *Adv. Synth. Catal.* 346(9-10):1035–1050.
- Mitsumori, S., Zhang, H., Cheong, P. H.-Y., Houz, K. N., Tanaka, F., Barbas III, C. F. 2006. Direct Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions Catalyzed by a Designed Amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 128 (4): 1040-1041.
- Mossé S., Alexakis, A. 2006. Organocatalyzed Asymmetric Reactions via Microwave Activation. *Org. Lett.*, 8 (16): 3577-3580.
- Münch, A., Wendt, B., Christmann, M. 2004. A Mannich-Cyclization Approach for the Asymmetric Synthesis of Saturated N-Heterocycles. *Synlett*, 2751-2755.
- Nakadai, M., Saito, S., Yamamoto, H. 2002. Diversity-based strategy for discovery of environmentally benign organocatalyst: diamine–protonic acid catalysts for asymmetric direct aldol reaction. *Tetrahedron*, 58 (41): 8167–8177; (b) Tang, Z., Jiang, F., Yu, L.-T., Cui, X., Gong, L.-Z., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., Wu, Y.-D. 2003. Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 125 (18): 5262–5263.
- Northrup, A. B., MacMillan, D. W. C. 2002. The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (24): 6798-6799. b) Storer, R. I., MacMillan, D. W. C. 2004. Enantioselective organocatalytic aldehyde–aldehyde cross-aldol couplings. The broad utility of α -thioacetal aldehydes. *Tetrahedron*, 60 (35): 7705-7714.
- Notz W., List, B. 2000. Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (30): 7386-7387.
- Notz, W., Tanaka, F., Barbas III, C. F. 2004. Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions. *Acc. Chem. Res.*, 37 (8): 580-591.
- Noyori, R. 1994. ‘Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis,’ John Wiley & Sons, New York,
- Nyberg, A. I., Usano, A., Pihko, P. M. 2004. Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde Aldol Reactions are Accelerated by Water. *Synlett*, 2004 (11): 1891-1896.

Ouellet, S. G., Tuttle, J. B., MacMillan, D. W. C. 2005. Enantioselective Organocatalytic Hydride Reduction. *J. Am. Chem. Soc.*,127 (1): 32-33.

Paci, E.; Vendruscolo, M., Karplus, M. 2002. Validity of Go Models: Comparison with a Solvent-Shielded Empirical Energy Decomposition. *Biophys J*, 83: 3032–3038.

Pan, Q., Zou, B., Wang, Y., Ma, D. 2004. Diastereoselective Aldol Reaction of N,N-Dibenzyl- α -amino Aldehydes with Ketones Catalyzed by Proline. *Org. Lett.*,6 (6): 1009-1012.

Paras,N. A., MacMillan, D. W. C. 2001. New Strategies in Organic Catalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel–Crafts Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.*,123 (18): 4370-4371.

Patel, S.; MacKerell, Jr. AD; Brooks III, Charles L CHARMM. 2004 . fluctuating charge force field for proteins: II protein/solvent properties from molecular dynamics simulations using a nonadditive electrostatic model. *J Comput Chem*, 25 (12): 1504–1514. Peng, Y.-Y., Ding, Q.-P., Li, Z., Wang, P. G., Cheng, J.-P. 2003. Proline catalyzed aldol reactions in aqueous micelles: an environmentally friendly reaction system. *Tetrahedron Lett.*, 44 (19): 3871-3875.

Pidathala, C., Hoang, L., Vignola, N., List, B. 2003. Direct Catalytic Asymmetric Enolexo Aldolizations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42 (24): 2785-2788.

Pihko, P. M. 2006. Enantioselective α -Fluorination of Carbonyl Compounds: Organocatalysis or Metal Catalysis?(Reviews) *Angew. Chem. Int. Ed.*,45 (4): 544-547.

Pihko, P. M., Laurikainen, K. M., Usano, A., Nyberg, A. I., Kaavi, J. A. 2006. Effect of additives on the proline-catalyzed ketone–aldehyde aldol reactions. *Tetrahedron*, 62 (2-3): 317-328.

Pizzarello, S.,Weber, A.L. 2004. Prebiotic amino acids as asymmetric catalysts. *Science*, 303:1151.

Preuss, H. 1968. Das SCF–MO–P(LCGO)-Verfahren und seine Varianten. *International Journal of Quantum Chemistry*, 2 (5): 651.

Prieto, A., Halland, N., Jørgensen, K. A. 2005. Novel Imidazolidine-Tetrazole Organocatalyst for Asymmetric Conjugate Addition of Nitroalkanes. *Org. Lett.*,7 (18): 3897-3900.

Pulkkinen, J., Aburel, P. S., Halland, N., Jørgensen, K. A. 2004. Highly Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic Domino Michael-Aldol Reactions of β -Diketone and β -Ketosulfone Nucleophiles with α,β -Unsaturated Ketones. *Adv. Synth. Catal.*, 346 (9-10): 1077-1080.

Ramachandran, K.I., Deepa, G and Krishnan Namboori. P.K. 2008. *Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications*, , Springer-Verlag GmbH

Ramachary, D. B., Barbas III, C. F. 2005. Direct Amino Acid-Catalyzed Asymmetric Desymmetrization of *meso*-Compounds: Tandem Aminooxylation/O–N Bond Heterolysis Reactions. *Org. Lett.*, 7 (8): 1577-1580.

Ramón, J. and Yus, M. 2005. Asymmetric Multicomponent Reactions (AMCRs): The New Frontier. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 (11): 1602-1634.

Rapaport, D. C. 2004. *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. United Kingdom at the University Press, Cambridge.

Reactions between Ketones and α -Unsubstituted Aldehydes. *Org. Lett.*, 3 (4): 573-575.

Reactions Involving Enamine Intermediates: Theoretical Studies of Mechanism, Reactivity, and Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(45):11273-11283.

Richards, W. G.; Walker, T. E. H and Hinkley R. K. A 1971 bibliography of ab initio molecular wave functions. Oxford: Clarendon Press.

Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas III, C. F. 2001. Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(22):5260-5267.

Samanta, S., Zhao, C.-G. 2006. Asymmetric direct aldol reaction of 1,2-diketones and ketones mediated by proline derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 47(20): 3383-3386.

Samanta, S., Zhao, C.-G. 2006. Organocatalytic Enantioselective Synthesis of α -Hydroxy Phosphonates. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(23):7442-7443.

Schaefer, Henry F. 1972. III *The electronic structure of atoms and molecules*. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Co. 146.

Seayad, J. List, B. 2004. Catalytic asymmetric multi-component reactions. Eds: Zhu, J. Bienayme, H. Multi-Component Reactions. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. (b) Ramachary, D.B. Kishor, M., Reddy, G.B. 2006. Development of drug intermediates by using direct organocatalytic multi-component reactions *Org. Biomol. Chem.* 4:1641–1646; (c) Guo, H.-C. Ma, J.-A. 2006. Catalytic Asymmetric Tandem Transformations Triggered by Conjugate Additions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(3):354–366.

Sekiguchi, Y., Sasaoka, A., Shimomoto, A., Fujioka, S., Kotsuki, H. 2003. High-Pressure-Promoted Asymmetric Aldol Reactions of Ketones with Aldehydes Catalyzed by *L*-Proline. *Synlett*, 2003(11):1655-1658.

Schneebeli, S.T., Hall, M. L., Breslow, Ronald and Friesner, R. 2009. Quantitative DFT modeling of the enantiomeric excess for dioxirane-catalyzed epoxidations. *J Am Chem Soc.*, 131(11): 3965–3973.

Shen, Z., Li, B., Wang, L., Zhang, Y. 2005. Proline-catalyzed aldol reactions of acyl cyanides with acetone: an efficient and convenient synthesis of 1,3-diketones. *Tetrahedron Lett.*, 46(50); 8785-8788. Shibasaki, M., Sasai, H., Arai, T. 1997. Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36(12):1236–1256; (b) Gröger, H., 2001. The Development of New Monometallic Bifunctional Catalysts with Lewis acid *and* Lewis Base Properties, and their Application in Asymmetric Cyanation Reactions. *Chem. Eur. J.*, 7(24):5246–5251.

Smith, S. J.; Sutcliffe B. T., 1997. The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Reviews in Computational Chemistry.*, 70: 271–316.

Streett, W.B., Tildesley, D.J., Saville, G. 1978. Multiple time-step methods in molecular dynamics. *Mol Phys*, 35(3): 639-648.

Sugita, Yuji.; Yuko, O. 1999. Replica-exchange molecular dynamics method for protein folding. *Chem Phys Letters*, 314: 141–151. Sukumaran, J., Hanefeld, U. 2005. Enantioselective C–C bond synthesis catalysed by enzymes. *Chem. Soc. Rev.* 34(6):530–542.

- Sundén, H., Engqvist, M., Casas, J., Ibrahim, I., Córdova, A. 2004. Direct Amino Acid Catalyzed Asymmetric α Oxidation of Ketones with Molecular Oxygen. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43(47):6532-6535.
- Terakado, D., Takano, M., Oriyama, T. 2005. Highly Enantioselective (*S*)-Homoproline-catalyzed Michael Addition Reactions of Ketones to β -Nitrostyrenes. *Chem. Lett.*, 34(7): 962-963.
- Thayumanavan, R., Tanaka, F., Barbas III, C. F. 2004. Direct Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions of α -Amino Aldehydes: Expedient Syntheses of Highly Enantiomerically Enriched *anti*- β -Hydroxy- α -amino Acids. *Org. Lett.*, 6(20):3541-3544.
- Tokuda, O., Kano, T., Gao, W.-G., Ikemoto, T., Maruoka, K. 2005. A Practical Synthesis of (*S*)-2-Cyclohexyl-2-phenylglycolic Acid via Organocatalytic Asymmetric Construction of a Tetrasubstituted Carbon Center. *Org. Lett.*, 7 (22): 5103-5105.
- Tsogoeva, S. B., Jagtap, S. B., Ardemasova, Z. A., Kalikhevich, V. N. 2004. Trends in Asymmetric Michael Reactions Catalysed by Tripeptides in Combination with an Achiral Additive in Different Solvents. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004(19):4014-4019.
- Tsogoeva, S. B., Jagtap, S. B., Ardemasova, Z. A. 2006. 4-trans-Amino-proline based di- and tetrapeptides as organic catalysts for asymmetric C-C bond formation reactions. *Tetrahedron:Asymmetry*, 17(6):989-992.
- Tsogoeva, S. B., Jagtap, S. B. 2004. Dual Catalyst Control in the Chiral Diamine-Dipeptide-Catalyzed Asymmetric Michael Addition. *Synlett*, 2004(14):2624-2626.
- Tsogoeva, S. B. 2007. Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions. *Eur. J. Org. Chem.*, 2007(11):1701-1706.
- Tsuzuki, S., Luthi, H.P. 2001. Interaction energies of van der Waals and hydrogen bonded systems calculated using density functional theory: Assessing the PW91 model. *J Chem Phys* 114:3949-3957.
- Tuckerman, M.E., Berne, B.J., Martyna, G.J. 1991. Molecular dynamics algorithm for multiple time scales: Systems with long range forces *J Chem Phys*, 94(10):6811-6815.
- Wainwright, T.E. 1959. Studies in Molecular dynamics. I. General Method *J. Chem. Phys*, 31(2): 459

Wang, J., Li, H., Mei, Y., Lou, B., Xu, D., Xie, D., Guo, H., Wang, W. 2005. Direct, Facile Aldehyde and Ketone α -Selenenylation Reactions Promoted by L-Prolinamide and Pyrrolidine Sulfonamide Organocatalysts. *J. Org. Chem.*, 70 (14): 5678-5687.

Wang, J., Li, H., Zu, L., Wang, W. 2006. Highly Enantioselective Organocatalytic Michael Addition Reactions of Ketones with Chalcones. *Adv. Synth. Catal.*, 348 (4-5): 425-428.

Wang, W., Li, H., Wang, J. 2005. Enantioselective Organocatalytic Mukaiyama–Michael Addition of Silyl Enol Ethers to α,β -Unsaturated Aldehydes. *Org. Lett.*, 7 (8): 1637-1639.

Wang, W., Li, H., Wang, J., Liao, L. 2004. Direct, organocatalytic α -sulfenylation of aldehydes and ketones. *Tetrahedron Lett.*, 45 (44): 8229-8231.

Wang, W., Wang, J., Li, H. 2004. A Simple and Efficient L-Prolinamide-Catalyzed α -Selenenylation Reaction of Aldehydes. *Org. Lett.*, 6(16):2817-2820.

Wang, W., Wang, J., Li, H. 2005. Direct, Highly Enantioselective Pyrrolidine Sulfonamide Catalyzed Michael Addition of Aldehydes to Nitrostyrenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44(9):1369-1371.

Ward, D. E., Jheengut, V. 2004. Proline-catalyzed asymmetric aldol reactions of tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-one with aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 45(45):8347-8350.

Ward, D. E., Jheengut, V., Akinnusi, O. T. 2005. Enantioselective Direct Intermolecular Aldol Reactions with Enantiotopic Group Selectivity and Dynamic Kinetic Resolution. *Org. Lett.*, 7 (6): 1181-1184.

Wei, BQ., Weaver, LH., Ferrari, AM., Matthews, BW., Schoichet, BK. 2004. Testing a flexible receptor docking algorithm in a model binding site. *J. Mol. Biol.*, 337(5): 1161-82.

Westheimer, F.H. 1962. Mechanisms related to enzyme catalysis. *Adv. Enzymol.* 24:441–482; (b) Westheimer, F.H. 1985. *Adv. Phys. Org. Chem.* 21:1–35.

William S. Knowles, Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture 2001), *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345(1-2), 2003, 3-13; (b) Ryoji Noyori, Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture), *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008-2022, 2002; (c) K. Barry Sharpless, Searching for New Reactivity (Nobel Lecture), *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2024-2032, 2002.

Wu, Y.-S., Shao, W.-Y., Zheng, C.-Q., Huang, Z.-L., Cai, J., Deng, Q.-Y. 2004. Studies on Direct Stereoselective Aldol Reactions in Aqueous Media. *Helv. Chim. Acta*, 87(6):1377-1384.

Wu, Y.-S., Cai, J., Hu, Z.-Y., Lin, G.-X. 2004. A new class of metal-free catalysts for direct diastereo- and regioselective Mannich reactions in aqueous media. *Tetrahedron Lett.*, 45 (48): 8949-8952.

Xie, J.-W., Yue, L., Xue, D., Ma, X.-L., Chen, Y.-C., Wu, Y., Zhu, J., Deng, J.-G. 2006. Organocatalytic and direct asymmetric vinylogous Michael addition of α,α -dicyanoolefins to α,β -unsaturated aldehydes. *Chem. Commun.*, 2006 (14): 1563-1565.

Xu, D., Luo, S., Yue, H., Wang, L., Liu, Y., Xu, Z. 2006. Ion-Supported Chiral Pyrrolidines as Enantioselective Catalysts for Direct Michael Addition of Nitroalkenes in [BMIm]PF₆. *Synlett*, 2006 (16): 2569-2572.

Xu, Y., Córdova, A. 2006. Simple highly modular acyclic amine-catalyzed direct enantioselective addition of ketones to nitro-olefins. *Chem. Commun.*, 2006 (4): 460-462.

Yamada, S., Hiroi, K., Achiwa, K. 1969. Asymmetric synthesis with amino acid I asymmetric induction in the alkylation of keto-enamine. *Tetrahedron Lett.*, 10 (48): 4233-4236.

Yamada, S., Otani, G. 1969. Asymmetric synthesis with amino acid II asymmetric synthesis of optically active 4,4-disubstituted-cyclohexenone. *Tetrahedron Lett.*, 10 (48): 4237-4240.

Yamaguchi, M., Shiraishi, T., Hiramata, M. 1993. A Catalytic Enantioselective Michael Addition of a Simple Malonate to Prochiral α,β -Unsaturated Ketones and Aldehydes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 32 (8): 1176-1178.

Yang, J.W., Hechavarria Fonseca, M.T., List, B. 2005. Catalytic asymmetric reductive Michael cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* 127(43):15036–15037; (b) Huang, Y., Walji, A., Larsen, C.H., MacMillan, D.W.C. 2005. Enantioselective Organo-Cascade Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* 127:15051–15053.

Yoon, T.P., Jacobsen, E.N. 2003. Privileged Chiral Catalysts. *Science*. 299: 1691–1693.

Z. G. Hajos and D. R. Parrish,. 1990. 1 H-Indene-1,5(6 H)-dione, 2,3,7,7a-tetrahydro-7a-methyl-, (S). *Org. Synth., Coll. Vol.*, 7: 363.

Zhong, G. 2003. A Facile and Rapid Route to Highly Enantiopure 1,2-Diols by Novel Catalytic Asymmetric α -Aminoxylation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.*,42(35): 4247-4250.

Zhong, G. 2004. Tandem aminoxylation-allylation reactions: a rapid, asymmetric conversion of aldehydes to mono-substituted 1,2-diols. *Chem. Commun.*2004 (5): 606-607.

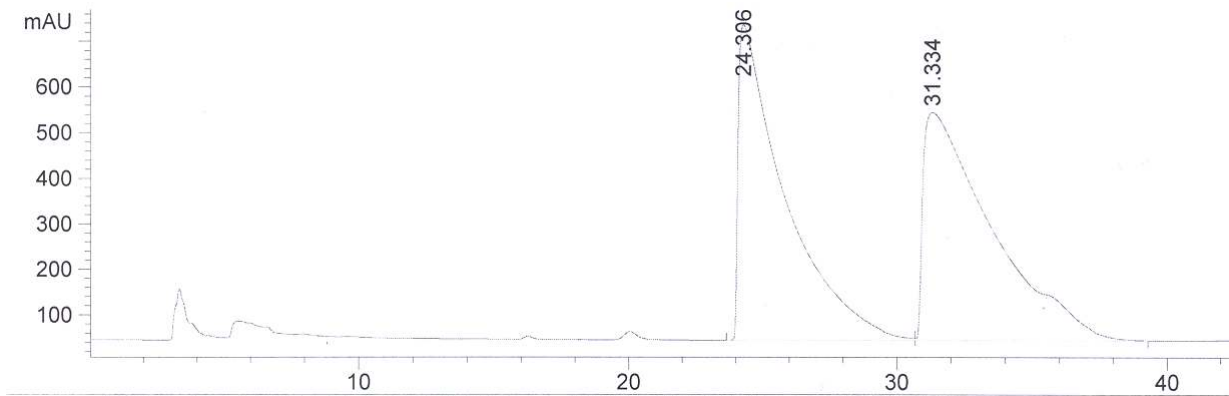
Zhou Y., Shan, Z. 2006. Chiral Diols: A New Class of Additives for Direct Aldol Reaction Catalyzed by L-Proline. *J. Org.Chem.*, 71 (25): 9510-9512.

Zhou, Y., Shan, Z. 2006. (*R*)- or (*S*)-Bi-2-naphthol assisted, L-proline catalyzed direct aldol reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 17 (11): 1671-1677.

EKLER

Ek 1.HPLC KROMATOGRAMLARI

Kromatogram 1.1.Aseton ile 4-Nitro benzaldehit arasındaki genel Aldol reaksiyonuna ait rasemik kromatogram

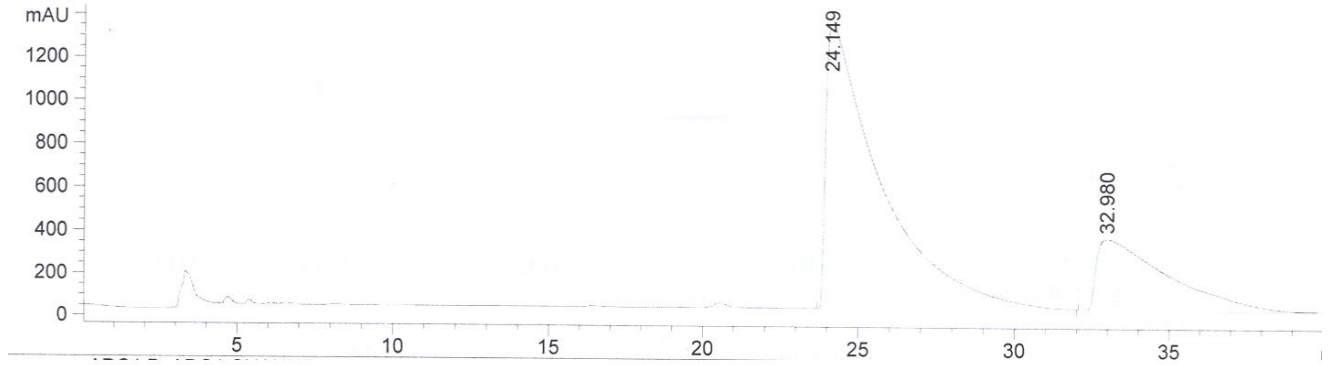


	Alıkonma Zamanı	Bolluk Yüzdesi %
<i>R</i> -enantiyomer	24.3	49
<i>S</i> -enantiyomer	31.3	51

Reaksiyon verimi= % 85

Ek 1. devam

Kromatogram 1.2. 3a tarafından katalizlenen Aseton ile 4-Nitro benzaldehit arasındaki genel Aldol reaksiyonuna ait kromatogram



	Alıkonma Zamanı	Bolluk Yüzdesi %
<i>R</i> -enantiyomer	24.3	75
<i>S</i> -enantiyomer	31.3	25

Optik verim (% ee) = $(75-25)/100 \times 100 = \%50$ *R*

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nevin ARSLAN
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 01/10/1981
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Yunus Emre Lisesi\ Diyarbakır 1995-1998.

Lisans : Dicle üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü 1999-2003.

Yüksek Lisans : Dicle üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D. 2004-2006.

Doktora : Dicle üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D. 2007-2014.