

T.C.
AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASİMETRİK ALDOL TEPKİMELERİ İÇİN YENİ BİR
KATALİZÖR: HOMOBOROPROLİN'İN ASİMETRİK
KATALİZÖR ETKİSİNİN MODELLENMESİ**

Habibe DÜLGER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR
KASIM 2016

**T.C.
AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ASİMETRİK ALDOL TEPKİMELERİ İÇİN YENİ BİR
KATALİZÖR: HOMOBOOROPROLİN'İN ASİMETRİK
KATALİZÖR ETKİSİNİN MODELLENMESİ
(A NOVEL CATALYST FOR ASYMMETRIC ALDOL
REACTIONS: MODELLING THE EFFECT OF
HOMOBOOROPROLINE AS ASYMMETRIC CATALYST)**

Habibe DÜLGER

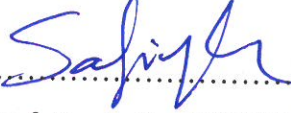
**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANLAR
Prof. Dr. Nadir DEMİREL
Prof. Dr. Safiye ERDEM**


**KIRŞEHİR
KASIM 2016**


Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

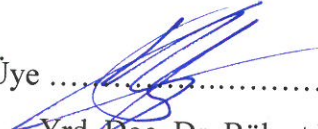
Bu çalışma jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Başkan  (İmza)
Prof. Dr. Safiye ERDEM

Üye  (İmza)
Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Üye  (İmza)
Doç. Dr. Gani KOZA

Üye  (İmza)
Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL

Üye  (İmza)
Yrd. Doç. Dr. Bülent BALTA

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

.../.../2016

Prof. Dr. Levent KULA
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içerisinde bulunan bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her ifade için bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Habibe DÜLGER



**ASİMETRİK ALDOL TEPKİMELERİ İÇİN YENİ BİR KATALİZÖR:
HOMOBOROPROLİN'İN ASİMETRİK KATALİZÖR ETKİSİNİN**

MODELLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Habibe DÜLGER

Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Kasım, 2016

ÖZET

Kiral amino boronik asitler, enzim inhibitörleri, anti kanser ajanları moleküler sensörler ve katalizör olarak geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Katalizör özellikleri oldukça ilgi çekmektedirler. Yakın zamanda Whiting ve arkadaşları prolin bazlı amino boronik asitleri sentezleyerek aseton ile *p*-nitrobenzaldehit arasındaki asimetrik aldol tepkimesinde etkili bir katalizör olduğunu gösterdiler. Reaksiyon mekanizmasının prolin katalizli aldol tepkimelerindeki gibi enamin üzerinden yürüdüğü önerildiğinden, bu yeni katalizör homoboroprolin olarak tanımlanmıştır. Prolin katalizli aldol tepkimelerinin mekanizmaları deneysel ve teorik olarak yoğun ilgi odağı olmuş ve detaylı olarak incelenmiş olmasına rağmen homoboroprolin ile gerçekleştirilen asimetrik aldol tepkimeleri çok yenidir ve mekanizması teorik olarak ilk kez bu tez çalışmasında modellenmiştir. Mekanizma aldehidin farklı yönelmeleri dikkate alınarak Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) PCM/M06-2X/6-31G(d,p) yöntemi ile aseton içerisinde modellendi. Gibbs serbest enerji aktivasyon engelleri hesaplanarak mekanizma aydınlatıldı ve enantioseçiciliği ortaya çıkaran etkenler açıklandı. Tez çalışması ile aydınlatılan mekanizma sayesinde yapısında kiral alkol merkezleri bulunan ilaç aktif maddelerin enantioseçici olarak elde edilmesini sağlayacak yol haritaları oluşturulabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik katalizör, homoboroprolin, aldol mekanizması, enantioseçici tepkime, M06-2X

Sayfa Adedi: 95

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Nadir DEMİREL, Prof. Dr. Safiye ERDEM

**A NOVEL CATALYST FOR ASYMMETRIC ALDOL REACTIONS:
MODELLING THE EFFECT OF HOMOBOROPROLINE AS
ASYMMETRIC CATALYST**

(Master of Science Thesis)

Habibe DÜLGER

Ahi Evran University, Institute of Science

November, 2016

ABSTRACT

Chiral amino boronic acids have a wide field of application including enzyme inhibitors, anti-cancer agents, molecular sensors and catalysts. As catalysts, they draw considerable amount of attention. Recently, Whiting et al. have synthesized proline based amino boronic acids and have showed that they are efficient catalysts in the asymmetrical aldol reaction between acetone and *p*-nitrobenzaldehyde. Since it is suggested that the reaction mechanism proceeds through enamine, as in proline-catalyzed aldol reactions, this new catalyst is identified as homoboroproline. Although the mechanisms of proline-catalyzed aldol reactions have been of great interest both experimentally and theoretically and have been examined in detail, asymmetrical aldol reaction occurring in the presence of homoboroproline is quite new and its mechanism has been modelled in the present thesis study for the first time. The mechanism has been modelled by Density Functional Theory (DFT) PCM/M06-2X/6-31(d,p) method in acetone, taking into account different orientations of the aldehyde. By means of Gibbs free energy activation barrier calculations, the mechanism has been clarified and factors that give rise to enantioselectivity have been explained. Through the mechanism demonstrated by the present thesis study, it will be possible to develop path models which will enable obtaining drug active substances possessing chiral alcohol centers in enantioselective fashion.

Keywords: Asymmetric catalyst, homoboroproline, aldol mechanism, enantioselective reaction, M06-2X

Number of Pages: 95

Advisor of Thesis: Prof. Dr. Nadir DEMİREL, Prof. Dr. Safiye ERDEM

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim boyunca desteğini üzerimden hiç eksik etmeyen, organik kimyaya var olan sevgimin üstüne sevgi katmamı sağlayan değerli danışman hocam Sn. Prof. Dr. Nadir DEMİREL'e teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle başarımda en büyük rolü üstlenen, maddi ve manevi her konuda desteğinin yoksunluğunu göstermeyen, her türlü sorunumda ilgisini eksik hissetmediğim, hayatımda karşıma çıkan en güzel şanslarımdan biri olan, değerli eş danışman hocam Sn. Prof. Dr. Safiye ERDEM'e (Marmara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü) sonsuz teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen, bu noktaya gelmemdeki en büyük destekçim olan, çıkan her zorlukta desteklerinden kuvvet alıp yoluma devam etmemi sağlayan sevgili aileme minnettarım.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca her türlü bilgisinden faydalanmamı sağlayan, görüş ve düşüncelerine sıkça ihtiyacım olan, desteğini üzerimde hiç eksik hissetmediğim sevgili arkadaşlarım Kübra ÇAKIR, Müge GÜLELİ ATBAKAR ve Lalehan ÖZALP başta olmak üzere laboratuvarında çalışan diğer sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bilgi ve düşünceleri ile bana yol gösteren sevgili arkadaşlarım Kübra Berna ARPALIK, Kübra KILIÇ ve Sümeyye KÖYBAŞI'na teşekkür ederim.

Bu tez çalışması TÜBİTAK BİDEB 2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yüksek Lisans Burs Programı 2014-3. Dönem kapsamınca desteklenmekte olup, TÜBİTAK'a vermiş olduğu maddi destekten dolayı teşekkür ederim (TÜBİTAK 2211 Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı).

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi BAPKO tarafından FEN-B-100615-0269 numaralı proje ile desteklenmektedir. Marmara Üniversitesi'ne vermiş olduğu maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Habibe DÜLGER

Bizim akıl, mantık, zeka ile hareket etmek en belirgin özelliğimizdir. Bütün hayatımızı dolduran olaylar bu gerçeğin delilidirler.

Mustafa Kemal ATATÜRK

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ | ix |
| TABLO LİSTESİ | xiii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI | 3 |
| 2.1 ASİMETRİK SENTEZ VE ÖNEMİ | 3 |
| 2.2 ASİMETRİK SENTEZ İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER | 7 |
| 2.2.1 Rasemat Rezolüsyonu | 7 |
| 2.2.2 Kiral Havuz | 8 |
| 2.2.3 Kimyasal Metodlar | 9 |
| 2.2.3.1 Kiral belirteçler | 9 |
| 2.2.3.2 Kiral katalizörler | 9 |
| 2.2.4 Biyoteknolojik Metodlar | 9 |
| 2.3 ORGANOKATALİZÖRLERİN KEŞFİ | 10 |
| 2.3.1 Kovalent Kataliz..... | 13 |
| 2.3.1.1 Enamin aktivasyonlu kataliz | 13 |
| 2.3.1.2 İminyum aktivasyonlu kataliz | 15 |
| 2.3.2 Kovalent Olmayan Kataliz | 18 |
| 2.3.2.1 Hidrojen bağlı ve brönsted asit aktivasyon kataliz türleri..... | 18 |
| 2.3.2.2 Brönsted baz ve bifonksiyonel aktivasyon kataliz türleri | 18 |
| 2.3.2.3 Faz transfer kataliz türleri | 20 |
| 2.4 PROLİN | 20 |
| 2.5 HOMOBOBOROLİN | 24 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM | 27 |
| 3.1 KULLANILAN EKİPMANLAR VE YÖNTEMLER | 27 |
| 3.1.1 Hesaplamalı Kimya | 27 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.2 Kuantum Mekaniği (QM) | 28 |
| 3.1.3 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT/DFT)..... | 30 |
| 3.1.4 YFT Yönteminin Güçlü/Zayıf Yönleri | 31 |
| 3.1.5 M06-2X Fonksiyoneli | 32 |
| 3.1.6 Geçiş Konumu Tespiti ve Optimizasyonu | 32 |
| 3.1.7 IRC (İçsel Reaksiyon Koordinatı-Intrinsic Reaction Coordinate) | 34 |
| 3.1.8 Çözücü Etkisi | 34 |
| 3.2 İZLENEN ÇALIŞMA PLANI..... | 35 |
| 4. BULGULAR VE TARTIŞMA | 37 |
| 4.1 KONFORMASYONEL ANALİZ VE AKTİF KONFORMASYONLARIN TESPİTİ | 37 |
| 4.2 (M1) (S)-1-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (R,R)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT → (S)-ALKOL (Sİ-YÜZDEN KATILMA)..... | 42 |
| 4.3 (M2) (S)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (S,S)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT → (S)-ALKOL (Sİ-YÜZDEN KATILMA)..... | 45 |
| 4.4 (M3) (S)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (R,R)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT → (R)-ALKOL (RE-YÜZDEN KATILMA)..... | 48 |
| 4.5 (M4) (S)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (S,S)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT → (R)-ALKOL (RE-YÜZDEN KATILMA)..... | 51 |
| 4.6 (M5) (R)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (R,R)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT →(R)-ALKOL (RE-YÜZDEN KATILMA)..... | 55 |
| 4.7 (M6) (R)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI YUKARI “UP”) + (R,R)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT →(S)-ALKOL (Sİ-YÜZDEN KATILMA)..... | 58 |
| 4.8 (M7) (S)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI AŞAĞI “DOWN”) + (R,R)- HİDROBENZOİN + ASETON + P-NO ₂ BENZALDEHİT → (S)-ALKOL (Sİ-YÜZDEN KATILMA)..... | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 4.9 (M8) (<i>S</i>)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI AŞAĞI “DOWN”) + (<i>R,R</i>)- HİDROBENZOİN + ASETON + <i>P</i> -NO ₂ BENZALDEHİT → (<i>R</i>)-ALKOL (<i>RE</i> -YÜZDEN KATILMA)..... | 64 |
| 4.10 (M9) (<i>R</i>)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI AŞAĞI “DOWN”) + (<i>R,R</i>)- HİDROBENZOİN + ASETON + <i>P</i> -NO ₂ BENZALDEHİT →(<i>R</i>)-ALKOL (<i>RE</i> -YÜZDEN KATILMA)..... | 67 |
| 4.11 (M10) (<i>R</i>)-HOMOBOROPROLİN (ENAMİN ÇİFT BAĞI AŞAĞI “DOWN”) + (<i>R,R</i>)- HİDROBENZOİN + ASETON + <i>P</i> -NO ₂ BENZALDEHİT →(<i>S</i>)-ALKOL (<i>SI</i> -YÜZDEN KATILMA)..... | 70 |
| 4.12 MEKANİZMA OLASILIKLARININ TOPLU DEĞERLENDİRİLMESİ VE ENANTİOSEÇİCİLİK..... | 72 |
| 4.13 SEÇİCİLİĞİ BERLİRLEYEN STEREOELEKTRONİK VE STERİK FAKTÖRLER | 77 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 80 |
| 6. KAYNAKLAR | 83 |
| EKLER..... | 88 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 94 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1.1 (S) konfigürasyona sahip homoboroprolin'in iki boyutlu çizimi ve üç boyutlu yapısı..... | 1 |
| Şekil 1.2. (S)-1-homoboroprolin katalizli enantiyoseçici aldol reaksiyonu..... | 1 |
| Şekil 1.3. (S) konfigürasyonuna sahip prolinin iki boyutlu çizimi ve üç boyutlu yapısı..... | 1 |
| Şekil 1.4. (S)-prolin katalizli aldol reaksiyonu | 2 |
| Şekil 2.1. (a) Karbon atomundan farklı stereomerkezler, (b) dört farklı gruplu düzgün dörtyüzlü bir atoma sahip olmayan kiral molekküller. | 3 |
| Şekil 2.2. Gliserik asidin gliseraldehitten sentezi | 4 |
| Şekil 2.3. Talidomid'in enantiyomerleri..... | 5 |
| Şekil 2.4. 3,4-Dihidroksi fenilalanin'in enantiyomerleri..... | 6 |
| Şekil 2.5. Albuterol'ün enantiyomerleri | 6 |
| Şekil 2.6. (a) Rasemik karışımın diastereomerik tuz oluşumuyla ayrılması, (b) Kinetik yarılmayla ayrılma, (c) Dinamik kinetik yarılmayla ayrılma..... | 8 |
| Şekil 2.7. Kiral havuz yöntemi ile enantiyosaf bileşiklerin sentezi..... | 8 |
| Şekil 2.8. Kiral katalizör ile enantiyosaf bileşiklerin sentezi | 9 |
| Şekil 2.9. Liebig'in oksimit oluşumu..... | 10 |
| Şekil 2.10. Sekonder amin katalizörlü Knoevenagel'in kondenzosyon reaksiyonu .. | 10 |
| Şekil 2.11. L-prolin katalizörlü ilk intramoleküler aldol reaksiyonu..... | 11 |
| Şekil 2.12. Kiral dipeptit katalizörlü siyanohidrin bileşiğinin sentezi..... | 12 |
| Şekil 2.13 L-prolin katalizli List'in direkt asimetric aldol reaksiyonu..... | 12 |
| Şekil 2.14. Kiral imidazolidinon kullanarak MacMillan'ın Diels-Alder reaksiyonu | 13 |
| Şekil 2.15. (S)-İpsenol bileşiğinin enantiyoseçici olarak sentezi..... | 13 |
| Şekil 2.16. Enamin aktivasyonlu kataliz döngüsü | 14 |
| Şekil 2.17. L-prolin katalizli aldolizasyon reaksiyonu için önerilen enamin mekanizması ve geçiş hali..... | 15 |
| Şekil 2.18. Prolidin türevi katalizli β -fonksiyonlandırmada nükleofilin <i>re</i> ve <i>si</i> yüzlerine yaklaşımı | 16 |
| Şekil 2.19. α , β -Doymamış karbonil bileşiklerinin amin-katalizli β -fonksiyonlandırması için genel mekanizma..... | 17 |

| | |
|--|----|
| Şekil 2.20. Asimetrik enamın ve iminyum aktivasyon katalizi için kullanılan hidrojen bağı-yönlendirici grup içeren kiral bileşikler | 17 |
| Şekil 2.21 Cinchona alkaloid türevleri..... | 19 |
| Şekil 2.22. Bifonksiyonel organokatalizör pirolidin-üre kullanımı | 19 |
| Şekil 2.23. Pirolidin-üre için Cao ve arkadaşlarının önerdiği geçiş konumu | 20 |
| Şekil 2.24. <i>L</i> -Prolin amino asidinin yapısı ve işlevi | 21 |
| Şekil 2.25. Prolin katalizli asimetrik aldol tepkimesine sikloheksanon enamın türevinin aldehit ile etkileşim ihtimalleri | 21 |
| Şekil 2.26. Prolin katalizli asimetrik aldol tepkimelerinde stereoseçicik ve önerilen Houk-List modeli | 23 |
| Şekil 2.27. (<i>R,R</i>)-Hidrobenzoin yapısı | 25 |
| Şekil 2.28. (<i>S</i>)-prolin'den (<i>R</i>)-homoboroprolin'in retro sentetik analizi | 25 |
| Şekil 2.29. (<i>R</i>)-1 homoboroprolin katalizli enantioseçici aldol reaksiyonu..... | 25 |
| Şekil 2.30. Homoboroprolin katalizli aldol reaksiyon mekanizması..... | 26 |
| Şekil 3.1. Basit bir reaksiyon için potansiyel eğrisi (a) iki boyutlu gösterim (b) üç boyutlu gösterim. | 33 |
| Şekil 3.2. M1-TS _{3up-si} yapısı için IRC grafiği..... | 34 |
| Şekil 4.1. (<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamın (<i>S</i> -6) katalizörünün çeşitli kararlı konformasyonları | 37 |
| Şekil 4.2. (<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamın (<i>R</i> -6) katalizörünün çeşitli konformasyonları | 38 |
| Şekil 4.3. Mekanizma1'den (M1) mekanizma10'a (M10) kadar olan stereokimya seçenekleri ve kullanılan numaralama sistemi..... | 40 |
| Şekil 4.4. (<i>S</i>)-1-homoboroprolin katalizli mekanizma1 (M1) için önerdiğimiz aldol reaksiyonu mekanizması | 41 |
| Şekil 4.5. <i>RR</i> -(<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantioselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>S</i>)-3 alkol ürünü..... | 42 |
| Şekil 4.6 M1 için <i>RR</i> -(<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>S</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 43 |
| Şekil 4.7. M1'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 44 |
| Şekil 4.8. <i>SS</i> -(<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantioselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>S</i>)-3 alkol ürünü..... | 45 |

| | |
|---|----|
| Şekil 4.9. M2 için <i>SS-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>S</i>)-3 alkol ürününü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 46 |
| Şekil 4.10. M2'ye ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 47 |
| Şekil 4.11. <i>RR-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>R</i>)-3 alkol ürünü..... | 48 |
| Şekil 4.12. M3 için <i>RR-(S)</i> -1hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>R</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 49 |
| Şekil 4.13. M3'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 50 |
| Şekil 4.14. <i>SS-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>R</i>)-3 alkol ürünü..... | 51 |
| Şekil 4.15. M4 için <i>SS-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>R</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 52 |
| Şekil 4.16. M4'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 53 |
| Şekil 4.17. <i>RR-(R)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu (M5) sonucu oluşan (<i>R</i>)-3 alkol ürün..... | 55 |
| Şekil 4.18. M5 için <i>RR-(R)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>R</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 56 |
| Şekil 4.19. M5'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 57 |
| Şekil 4.20. <i>RR-(R)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>S</i>)-3 alkol ürün | 58 |
| Şekil 4.21. M6 için <i>RR-(R)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>S</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar | 59 |
| Şekil 4.22. M6'ya ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 60 |
| Şekil 4.23. <i>RR-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>S</i>)-3 alkol ürün..... | 61 |
| Şekil 4.24. M7 için <i>RR-(S)</i> -1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>S</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar. | 62 |

| | |
|---|----|
| Şekil 4.25. M7'ye ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 63 |
| Şekil 4.26. <i>RR</i> -(<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>R</i>)-3 alkol ürün..... | 64 |
| Şekil 4.27 M8 için <i>RR</i> -(<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>R</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar..... | 65 |
| Şekil 4.28. M8'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 66 |
| Şekil 4.29. <i>RR</i> -(<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantioselektif aldol reaksiyonu (M9) sonucu oluşan (<i>R</i>)-3 alkol ürün..... | 67 |
| Şekil 4.30. M9 için <i>RR</i> -(<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>R</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar..... | 68 |
| Şekil 4.31. M9'a ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 69 |
| Şekil 4.32. <i>RR</i> -(<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (<i>S</i>)-3 alkol ürün..... | 70 |
| Şekil 4.33. M10 için <i>RR</i> -(<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (<i>S</i>)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar..... | 71 |
| Şekil 4.34. M10'a ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri..... | 72 |
| Şekil 4.35. (<i>S</i>)-1-homoboroprolin katalizli (<i>S</i>)-alkol ve (<i>R</i>)-alkol ürün oluşumu ihtimalleri (<i>S</i> -ürüne götüren yollar yeşil, <i>R</i> -ürüne götüren yollar kırmızı okla, seçiciliği belirleyen yolların okları ise kalın renklerle gösterilmiştir). | 74 |
| Şekil 4.36. (<i>R</i>)-1-homoboroprolin katalizli (<i>R</i>)-alkol ve (<i>S</i>)-alkol ürün oluşumu ihtimalleri (<i>R</i> -ürüne götüren yollar yeşil, <i>S</i> -ürüne götüren yollar kırmızı okla, seçiciliği belirleyen yolların okları ise kalın renklerle gösterilmiştir). | 76 |
| Şekil 4.37. Tercih edilen (<i>S</i> → <i>S</i> , <i>R</i> → <i>R</i>) ve edilmeyen (<i>S</i> → <i>R</i> , <i>R</i> → <i>S</i>) tepkimelerin TS1 yapılarında önemli etkileşim mesafeleri..... | 79 |
| Şekil 4.38. Homoboroprolin katalizli enantioseçici aldol tepkimesi için önerdiğimiz çalışma prensibi..... | 82 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1. Tek enantiyomer olarak satılan bazı ilaç örnekleri | 7 |
| Tablo 4.1. (<i>S</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (<i>S</i> -6) katalizörünün kararlı konformasyonlarının Gibbs serbest enerji değerleri | 38 |
| Tablo 4.2. (<i>R</i>)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (<i>R</i> -6) katalizörünün değişik konformasyonlarının Gibbs serbest enerji değerleri | 38 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

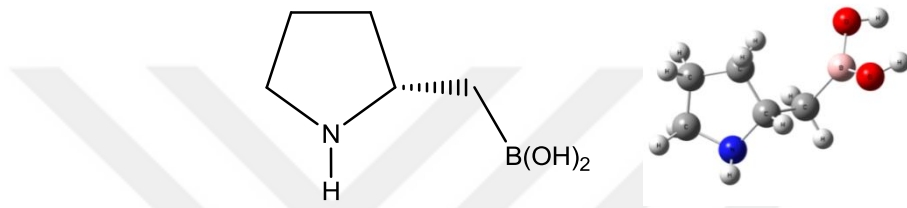
| | |
|-------------|---|
| ϵ | : Dielektrik sabiti |
| H | : Hamilton Operatörü |
| E | : Enerji |
| Ψ | : Dalga Fonksiyonu |
| K | : Kinetik enerji operatörü, |
| V | : Potansiyel enerji operatörü |
| i, j | : Elektron |
| a, b | : Çekirdek |
| \hbar | : Plank sabiti/ 2π |
| m_e | : Elektron kütlesi |
| m_a | : Çekirdek kütlesi |
| ∇ | : Laplace operatörü |
| e | : Elektron yükü |
| Z | : Atom numarası |
| r_{ij} | : i ve j parçacıkları arasındaki mesafe |
| r_{ia} | : i ve a parçacıkları arasındaki mesafe |
| H | : Elektronların kinetik enerjisi ve elektron-çekirdek arasındaki çekim kuvvetinden oluşan potansiyel enerjiyi kapsayan terimler |
| P | : Moleküler orbital katsayılarının karelerinin toplamından meydana gelen yoğunluk matrisi |
| J | : Elektronların birbirini itmesinden kaynaklanan potansiyel enerji |
| X | : Dalga fonksiyonunu antisimetrik yapmak için gerekli matematiksel terimler |
| V | : Çekirdek-çekirdek itmesinden dolayı oluşan potansiyel enerji |
| $E_X(\rho)$ | : Değişim terimi |
| $E_K(\rho)$ | : Korelasyon terimi |
| E^T | : Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerjiye ait terim |
| E^V | : Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerji tanımı |
| E^J | : Elektron-elektron itmesine ait terim |

| | |
|-----------------------|--|
| E^{XC} | : Geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimler |
| ΔG | : Reaksiyon Gibbs serbest enerjisi |
| ΔG[‡] | : Gibbs serbest aktivasyon enerjisi |
| ee | : Enantiyomerik fazlalık |
| Å | : Angstrom |
| DMF | : <i>N,N</i> -Dimetilformamit |
| QM | : Kuantum Mekanik |
| YFT(DFT) | : Yoğunluk fonksiyoneli teorisi(density functional theory) |
| HF | : Hartree Fock |
| M06-2X | : Minnesota Fonksiyoneli 06 ile %54 HF değiş-tokuş hibrit fonksiyoneli |
| SCF | : Self-Consistent Field |
| PCM | : Polarizable Continuum Model |
| IRC | : İçsel Reaksiyon Koordinatı(Intrinsic Reaction Coordinate) |
| PTC | : Faz Transfer Kataliz Sistemi |
| HCN | : Hidrojen siyanür |
| LUMO | :En düşük boş moleküler orbital(lowest unoccupied molecular orbital) |
| LCAO | : Atomik orbitallerin lineer kombinasyonları |
| MMFF | : Merck Molecular Force Field |
| M1 | : Mekanizma1 |
| M2 | : Mekanizma2 |
| M3 | : Mekanizma3 |
| M4 | : Mekanizma4 |
| M5 | : Mekanizma5 |
| M6 | : Mekanizma6 |
| M7 | : Mekanizma7 |
| M8 | : Mekanizma8 |
| M9 | : Mekanizma9 |
| M10 | : Mekanizma10 |

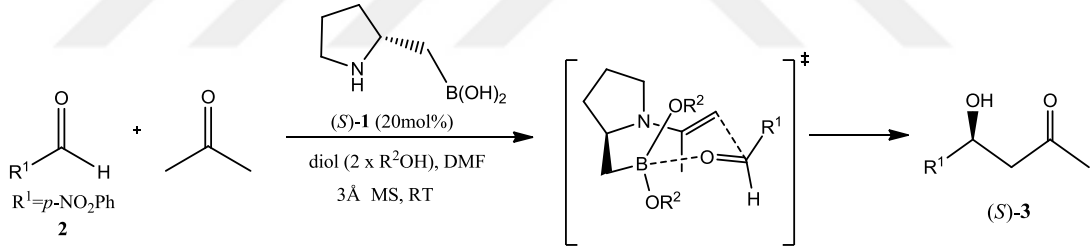
1. GİRİŞ

Kiral amino boronik asitler, enzim inhibitörleri, anti kanser ajanları, moleküler sensörler ve katalizör olarak geniş bir uygulama alanına sahiptirler.¹ Katalizör özellikleri oldukça ilgi çekmektedir.

Whiting ve grubu,² 2008 yılında asimetrik aldol tepkimeleri için oldukça etkili bir katalizör olan amino boronik asit türevi homoboroprolin'in (Şekil 1.1-1.2) sentezini gerçekleştirmişlerdir.

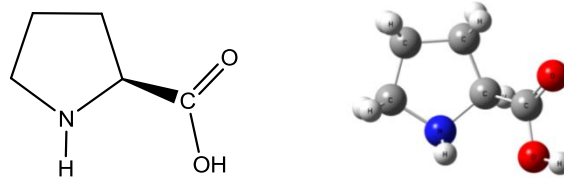


Şekil 1.1 (S) konfigürasyona sahip homoboroprolin'in iki boyutlu çizimi ve üç boyutlu yapısı

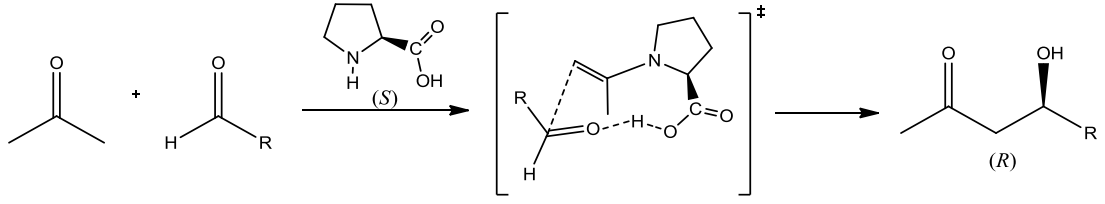


Şekil 1.2. (S)-1-homoboroprolin katalizli enantiyoseçici aldol reaksiyonu³⁻⁷

Bu katalizörün, enamin-Lewis asid çifti esasına dayanarak prolinin (Şekil 1.3-1.4) katalitik etkisine benzer bir şekilde çalıştığı önerilmektedir.



Şekil 1.3. (S) konfigürasyonuna sahip prolinin iki boyutlu çizimi ve üç boyutlu yapısı.



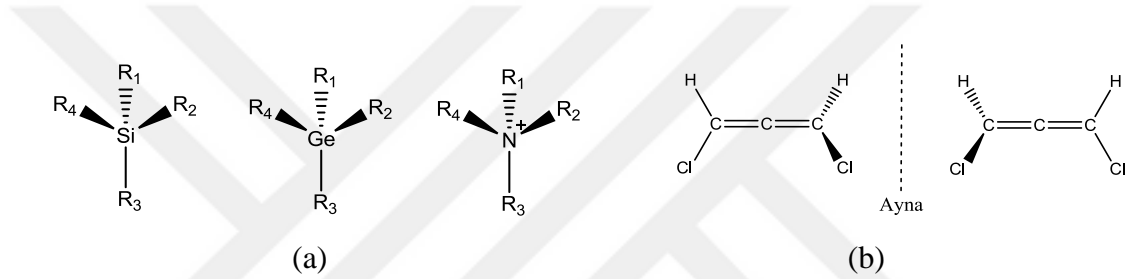
Şekil 1.4. (S)-prolin katalizli aldol reaksiyonu⁸⁻¹¹

Prolin katalizli aldol tepkimelerinin mekanizmaları hem teorik hem de deneysel olarak incelenmiş olmasına rağmen homoboroprolin ile gerçekleştirilen asimetric aldol tepkimeleri yeni sayılmakla birlikte teorik olarak ilk kez bu tez çalışmasında incelenmiştir. Bu reaksiyon mekanizmasının teorik olarak modellenmesi, tepkimedeki enantioseçiciliğin hangi faktörlerden etkilendiğini, reaksiyonun nasıl ve ne şekilde gerçekleştiğini anlamamızda faydalı olacaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 ASİMETRİK SENTEZ VE ÖNEMİ

Organik kimyada nihai hedeflerden biri, birden fazla kiral merkeze sahip kompleks doğal ürünlerin sentezini gerçekleştirmektir.⁶ Asimetrik sentezin en önemli noktası kiralitedir. Kiral molekül, simetri düzlemi olmayan moleküldür ve ayna görüntüsü olanlar birbirinin enantiyomerleridir. Enantiyomer çiftleri genellikle kendisine 4 farklı grup bağlanmış bir atom içeren moleküller olarak bilinmektedir. Bu atom kiral merkez (stereomerkez) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1).¹²



Şekil 2.1. (a) Karbon atomundan farklı stereomerkezler, (b) dört farklı gruplu düzgün dörtüzlü bir atoma sahip olmayan kiral moleküller.

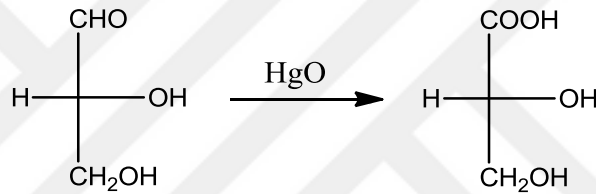
Allenlerin (b) π bağ düzlemleri birbirlerine dik olduğundan kiral yapıya sahiptirler.¹²

Louis Pasteur 1848 yılında tartarik asit tuzu çözeltisinden elde ettiği kristallerin birbirlerine ters yönde olduklarını fark ederek bu kristalleri el ile ayırmıştır. Bu iki kristal grubunun sulu çözeltileri polarize ışığı ters yönde çevirdiklerine 19. yüzyılda şahit olunmuştur. Kimyagerlerin molekül yapıları hakkında az bilgiye sahip oldukları ve fizikçilerin atomların varlığını kabul etmeye hazır olmaktan uzak olduğu bir zamanda molekül yapılarının yönü ile kristal grupların ayna simetrisi arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur. Bu bir molekülün sağ veya sola yönelmesinin, molekül içinde uzayda atomlarının mutlak yada göreceli pozisyonları ile ilgili durumlarla stereokimyanın gelişmesine yol açmıştır.^{13,14}

Yunanca el anlamına gelen cheir kelimesinden türemiş olan kiralite kavramına, ilk olarak 1893 yılında Lord Kelvin, “*Ben herhangi geometrik bir figüre ya da kiral noktaları olan bir gruba, eğer kendi ayna görüntüsü ile çakışmaları*

mümkün değilse kiraliteye sahiptir derim” cümlesi ile açıklık getirmiştir.¹⁴ Ardından Vladimir Prelog 1975 yılında aldığı Nobel Kimya Ödülü sırasındaki konuşmasında, “*Eğer bir nesne ayna görüntüsü ile translasyon ya da rotasyon sonucu çakışır hale getirilemez ise kiraldir*” cümlesi ile kiraliteyi açıklamıştır.¹⁵

Organik kimyacılar, stereoizomelerin karışımları yerine tek bir enantiyomer yada diastereomer formunda kiral bileşikler sentezlemek isterler. Böyle tepkimeler asimetrik sentez, enantiyoseçici sentez, stereoseçici sentez vs. şeklinde tanımlanırlar. Bunlardan sıklıkla karşılaşılan tür, iki enantiyomer ürün olasılığında birini yüksek verimle ana ürün olarak oluşturan enantiyoseçici tepkimelerdir. Bunu gerçekleştirmenin iki yolu vardır; ilki ve en sık kullanılanı, tek bir stereoizomerle senteze başlamak ve reaksiyon sırasında kiral merkezi etkilememektir (Şekil 2.2).¹⁶



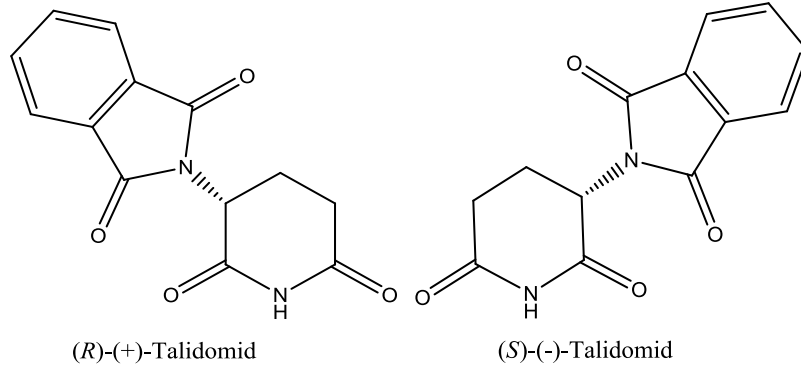
Şekil 2.2. Gliserik asidin gliseraldehitten sentezi

Optikçe aktif başlangıç maddesi ya önceki sentezlerden ya da rasemik karışımın ayrıştırılmasıyla elde edilir. Genellikle amino asitler, şekerler ve stereoitler gibi bir çok bileşik doğada tek enantiyomer ya da diastereomer halinde bulunduğundan başlangıç maddesi olarak kullanılabilir hazır bileşiklerdir. İkinci yol ise asimetrik sentezdir. Optikçe aktif maddeler kiral katalizör kullanılmadan inaktif başlangıç maddelerinden hazırlanamazlar. Bundan dolayı gerçek asimetrik sentez mümkün değildir. Ancak yeni bir stereojenik merkez için iki mümkün konfigürasyon eşit oranda oluşmak zorunda değildir. Bu oranı etkileyecek şekilde tasarımlar yapılarak tepkimenin asimetrik olması için uğraşlar son yıllarda büyük önem kazanmıştır.¹⁶

Canlı yaşamında önemli rol oynayan kiralite ve asimetrik sentez zamanla tarım, ilaç ve kimya sektörlerinde de önemli hale gelmiştir. Enantiyomerlerin farklı aktive göstermelerinden dolayı enantiyomerik bakımdan saf bileşiklerin elde edilmesi bu sektörler tarafından oldukça talep görmeye başlamıştır.¹⁷ İlaç içerisinde

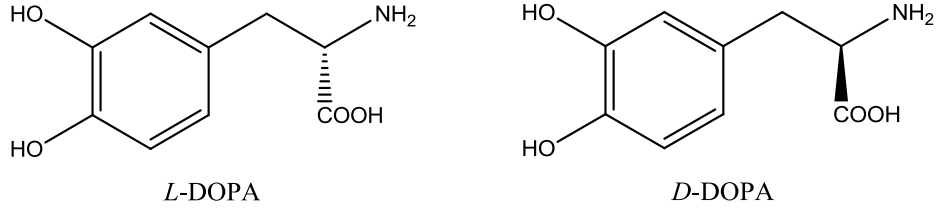
bulunan enantiyomerler fizikokimyasal olarak benzer özellikler gösterirken, biyolojik olarak yani yayılma, metabolizma ve boşaltım gibi durumlarda farklılık göstermektedirler. Buradan anlaşılacağı üzere biyolojik sistemlerde stereoselektif olarak etkindirler ve toksik etkileride farklıdır. Farmasötik alanda kiraliteden kaynaklı olarak biyolojik ve farmakolojik özelliklerle ayrılan enantiyomerler önemli yer tutmaktadırlar. 2010 yılında dünya genelinde satılan 10 ilaçtan 7 tanesi enantiyosaf olarak üretilmiştir. Bu ilaçlara örnek olarak Nexium®, Lipitor® ve Plavix® verilebilir.¹⁸ Diğer taraftan ise enantiyomerik olarak saf bileşiklerin eldesinin zorluğundan, maliyetinden yada rasemat halinin toksikoloji, farmakoloji ve teratoloji incelemeleri yapıldığından hala rasematları halinde üretilen ilaçlar da mevcuttur.¹⁹ İlaçların enantiyomerik olarak saf eldesi bu bakımdan büyük önem arz etmektedir.²⁰ Bu durumda, enantiyomerik olarak saf bileşiklerin elde edilebilmesine yönelik yıllar içerisinde çok fazla metod geliştirilmiştir.²¹

Anksiyolitik ilaç, talidomidin (*R*)-enantiyomeri, sıkıntı hissini azaltma ve rahatlatıcı özelliklere sahipken, (*S*)-enantiyomeri hamile kadınlara uygulanması sonucu 1960'lı yıllarda binlerce bebeğin sakat doğmasına veya ölü doğumların meydana gelmesine neden olmuştur (Şekil 2.3).²²



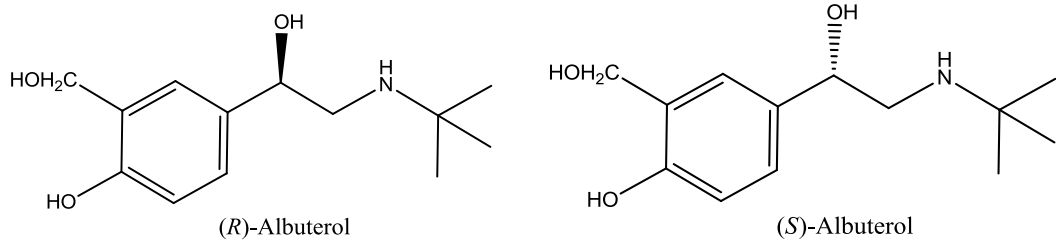
Şekil 2.3. Talidomid'in enantiyomerleri

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan *L*-DOPA tek enantiyomer olarak piyasaya sunulmaktadır, *D*-formu ise kandaki granülosit miktarını önemli ölçüde düşürmesi sonucunda ciddi yan etkiye sahiptir (Şekil 2.4).²³



Şekil 2.4. 3,4-Dihidroksi fenilalanin'in enantiyomerleri

Albuterol 4-[2-(*tert*-butilamino)-1-hidroksietil]-2-(hidroksimetil)fenol'ün rasemik karışımıdır ve bronşları genişletmek ve nefes almayı daha kolay hale getirmek için kullanılan bir adreseptör antagonistidir. (*R*)-albuterol bronkodilatör (bronşları genişletme) aktiviteye sahiptir. (*S*)-Albuterol ise etkin olmayıp, dolaylı olarak (*R*)-albuterolün faydalarını yok eder ve proinflamatuvar etkiye sahiptir. (*S*)-albuterol hakkında yavaşça bilgi edinildikçe, enantiyomerler arasında farmakodinamik farklılıklar olduğu görülmüştür. (*S*)-enantiyomer, tedavi yönünden etkili olan (*R*)-enantiyomere kıyasla birikmeye eğilimlidir. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar kiral değişimin temelini oluşturur, levalbuterol ((*R*)-albuterol) rasemik albuterol ile aynı bronkodilatör aktiviteye sahiptir fakat daha fazla yan etki göstermektedir¹⁴. Rasemik albuterol'ün saf (*R*) izomeri astımlı hastalar için bir tedavi seçeneği olmuştur (Şekil 2.5).²⁴



Şekil 2.5. Albuterol'ün enantiyomerleri

Tablo 2.1. Tek enantiyomer olarak satılan bazı ilaç örnekleri²³

| Kiral ilaç (Rasemat) | Enantiyomer | Tek enantiyomerin aktivitesi | Durum |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|
| İbuprofen | Dexibuprofen (S)-(+)-Ibuprofen | Antienflamatuvar | Avusturalya'da üretildi 1994 (tek enantiyomer). |
| Ketoprofen | Dexketoprofen (S)-(+)-Dexketoprofen | Antienflamatuvar | Avrupa'da üretildi 1998 (tek enantiyomer). |
| Bupivakain | Levobupivakain (S)-(-)-Bupivakain | Lokal anestezi | Amerika'da üretildi 2000 (tek enantiyomer). |
| Omeprazol | Esomeprazol (S)-(-)-Omeprazol | Proton pompa inhibitörü | Avrupa'da üretildi 2000 (tek enantiyomer). |
| Cetirizine | Levocetirizine (R)-(-)-Cetirizine | Alerji, antihistamin | Avrupa'da üretildi 2001 (tek enantiyomer). |

2.2 ASİMETRİK SENTEZ İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Enantiyosaf bileşiklerin sentezi için bütün metodları kapsayan “Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin sentezi” tanımı 1980 yılında Seebach tarafından yapılmıştır.¹⁸

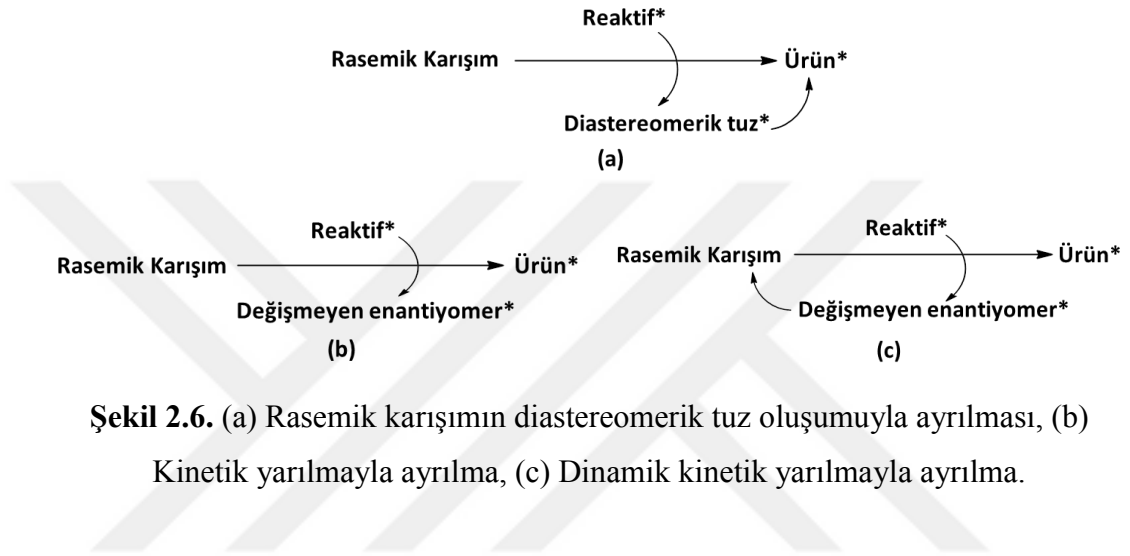
Asimetrik sentezde kullanılacak kiral grupların, kiral çevrenin ve kiral başlangıç maddelerinin seçimi çok önemlidir ve şu koşulları sağlamalıdır;

- Kullanılan grubun enantiyoseçiciliği yüksek olmalıdır.
- Reaksiyon sırasında yeni kiral merkezler oluşturmalıdır.
- Reaksiyon bittiğinde ortamda rasemik karışım bulunmamalı ve ortamdan kolayca uzaklaştırılabilmelidir.
- Enantiyosafliğinde hiç bir değişiklik olmadan yüksek verimle geri kazanımı olmalıdır.
- Elde edilmesi hızlı ve maliyetsiz olmalıdır.²⁵

2.2.1 Rasemat Rezolüsyonu

Rasemat rezolüsyonunun amacı (Şekil 2.6 (a)), rasemik karışımı kiral bir maddenin enantiyomeri ile reaksiyona sokarak diastereomerik tuzlara çevirip, tuzların çözünme farklılıklarından yararlanarak asit yada baz muamelesi ile

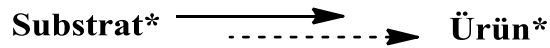
enantiyomerlerine geri dönüşümünü sağlamaktır.²⁵ Kinetik yarıлма (Şekil 2.6 (b)), kiral reaktif kullanılarak enantiyomerler arasında eşit olmayan reaksiyon oranlarına dayanır. Bu durumda reaksiyon hızı, daha az reaktif olan ve reaktif olmayan enantiyomerleri ayırarak geri kazanmak için yeterli olmalıdır. Dinamik kinetik yarıлма ise (Şekil 2.6 (c)), rasemik karışımın tek enantiyosaf bir ürüne dönüşümünü sağlar.¹⁸



Şekil 2.6. (a) Rasemik karışımın diastereomerik tuz oluşumuyla ayrılması, (b) Kinetik yarılmayla ayrılma, (c) Dinamik kinetik yarılmayla ayrılma.

2.2.2 Kiral Havuz

Kiral havuzun kaynağı doğadan elde edilen bileşiklerdir. Karbohidratlar, amino asitler, hidroksi asitler ve terpenler örnek verilebilir. İstenen son ürün ve kullanılan kiral bileşik, yapısal olarak benzer olduklarında bu yöntem daha yararlı hale gelir.¹⁸ Bu yöntemde istenilen ürüne ulaşabilmek için çok aşamalı yol izlenmelidir (Şekil 2.7).²⁵



Şekil 2.7. Kiral havuz yöntemi ile enantiyosaf bileşiklerin sentezi

2.2.3 Kimyasal Metodlar

Laboratuvar koşullarında enantiyosaf bileşiklerin eldesi için kimyagerler reaktif kontrollü durumlardan yararlanmaktadırlar. Bunlar; kiral belirteçler ve kiral katalizörlerdir.²⁵

2.2.3.1 Kiral belirteçler

Enantiyomerik olarak saf bileşiklerin eldesinde bu yöntemde, prokiral bir substrat kiral bir reaktif ile reaksiyona sokulur. Doğa, enzimler aracılığıyla bu yöntemi en çok kullanan durumdadır. Kullanılan reaktif seçici olmalıdır ve bu durum reaksiyonun adımlarının uzamasına sebep olmaktadır.²⁵

2.2.3.2 Kiral katalizörler

Kiral katalizör kullanımı yüksek enantiyomerik fazlalıkla (%ee) tek bir enantiyomerin prokiral bileşiklerden direkt olarak elde edilmesini sağlamaktadır (Şekil 2.8).²⁵ Kiral katalizörler senteze göre üç başlıkta toplanabilir. Bunlar; biyokatalizörler, organometalik katalizörler, organokatalizörlerdir.



Şekil 2.8. Kiral katalizör ile enantiyosaf bileşiklerin sentezi

2.2.4 Biyoteknolojik Metodlar

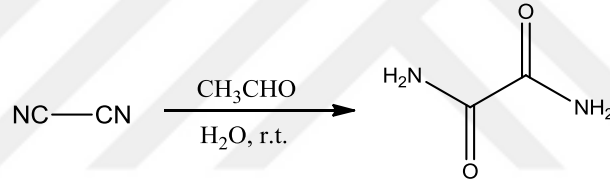
Enzimler enantiyosaf bileşiklerin eldesi için önemli bir yere sahiptirler. Enzimlerin yapı taşlarını oluşturan amino asitlerin üç boyutlu kompleks yapıları sebebiyle kemo- diastereo- regio- ve enantiyoselektif reaksiyonlarda rol almaktadırlar. Enzimlerde bulunan aktif bölgenin substratla olan ilişkisini açıklamak için anahtar-kilit modeli geliştirilmiştir. Bu modele göre substrat anahtar, enzim ise

kilit rolünü üstlenmiştir. Bu model ilk olarak 1894 yılında Emil Fischer tarafından geliştirilmiştir. Buradaki amaç enzimin spesifikliğini açıklayarak, substratın enzime bağlanabilmesi için üç boyutlu aktif bir yapıya sahip olması gerektiğidir.¹⁸ Ancak enzimlerle çalışmak, zaman açısından uzun sürmekle birlikte maliyetide yüksektir.

2.3 ORGANOKATALİZÖRLERİN KEŞFİ

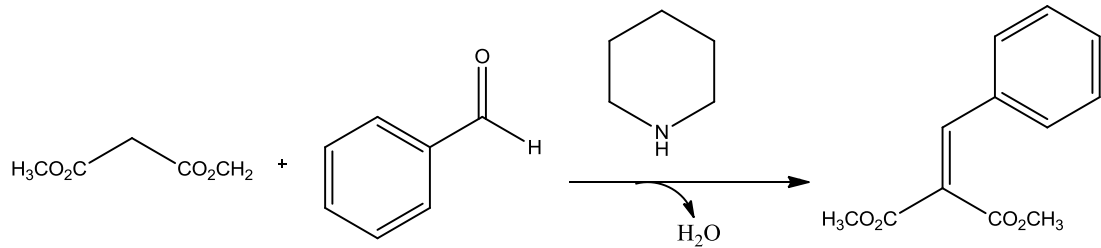
Organokatalizör yani organik katalizör kavramı 1900 yılında ilk defa Ostwald tarafından, organik molekülleri katalizör olarak enzimlerden ve inorganik bileşiklerden ayırt etmek amacıyla ortaya atılmıştır.¹⁵

Justus von Liebig 19. yüzyılda oksimit oluşumunu kolaylaştırmak için sulu asetaldehit'i kullanarak tepkimelerde organik katalizörü ilk defa kullanmıştır (Şekil 2.9).²⁶



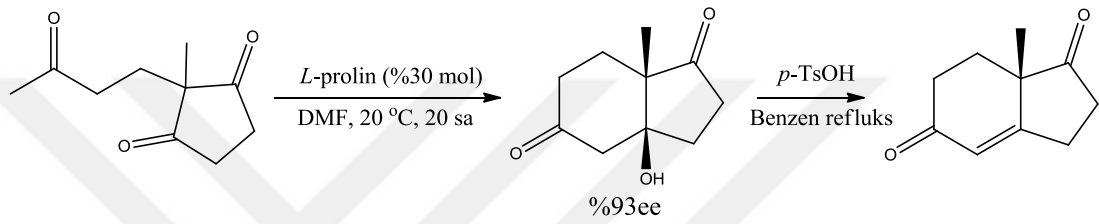
Şekil 2.9. Liebig'in oksimit oluşumu

Emil Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonunu hızlandırmak amacıyla piperidin (sekonder amin) organokatalizör olarak 1896 yılında kullanmıştır (Şekil 2.10).²⁶



Şekil 2.10. Sekonder amin katalizörlü Knoevenagel'in kondenzosyon reaksiyonu

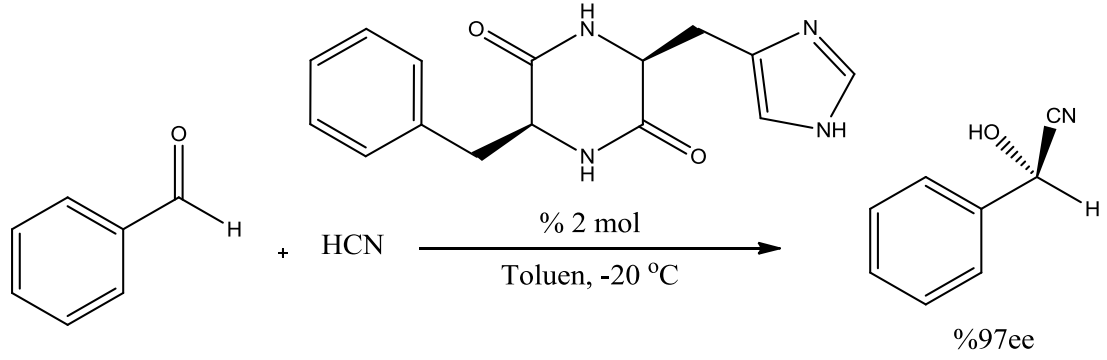
Hajos-Parrish-Eder-Wiechert-Sauer'in asimetrik reaksiyonu, organobileşik katalizör alanında kesinlikle tarihi bir dönüm noktasını temsil etmektedir. Bu molekül içi asimetrik aldol reaksiyonu, bağımsız olarak iki endüstriyel grup Schering ve Hoffmann-LaRoche tarafından 1970'li yılların başında geliştirilmiş ve genel olarak organobileşik katalizör kavramına ilk büyük katkıyı sağlayan bir tepkime örneğidir. Bu örnek tepkimede katalizör olarak *L*-prolin kullanılmıştır. Hajos ve Parris intramoleküler aldol reaksiyonunda triketonun prolin katalizli molekül içi aldol reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.11).²⁰



Şekil 2.11. *L*-prolin katalizörlü ilk intramoleküler aldol reaksiyonu

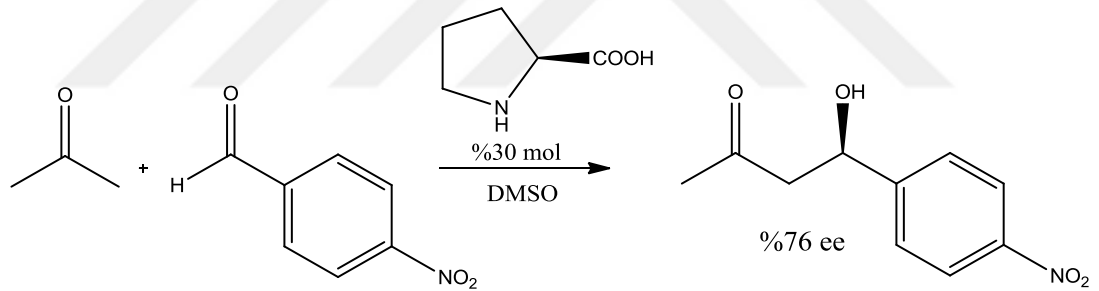
O günden sonra *L*-prolin katalizli aldol reaksiyonları oldukça ilgi çekmeye başlamıştır. Bu doğrultuda *L*-fenilalanin gibi diğer aminoasitlerin de, *L*-prolin gibi katalitik etki gösterebileceği düşünülmüştür.²⁷

Bu alanda önemli tepkimelerden biri de 1981 yılında *L*-histidin ve *L*-fenilalanin gibi kolay bulunan başlangıç maddelerinden (amino asitlerden) siklik dipeptit yapıların sentezlenmesidir. Bu katalizör sentezinin temel amacı, bu tür reaksiyonları katalizleyen oksinitralaz enzimine alternatif oluşturmaktır. Siklik dipeptit katalizörlüğünde gerçekleşen bu reaksiyon benzaldehite HCN katılmasını yüksek enantiyomerik fazlalıkla sağlamıştır (Şekil 2.12).²⁸ Bu reaksiyon sonucu oluşan siyanohidrinler α -hidroksi asit ve amino alkollerin sentezinde oldukça önemli kiral yapı taşlarını oluşturmaktadırlar.²⁵



Şekil 2.12. Kiral dipeptit katalizörlü siyanohidrin bileşiğinin sentezi

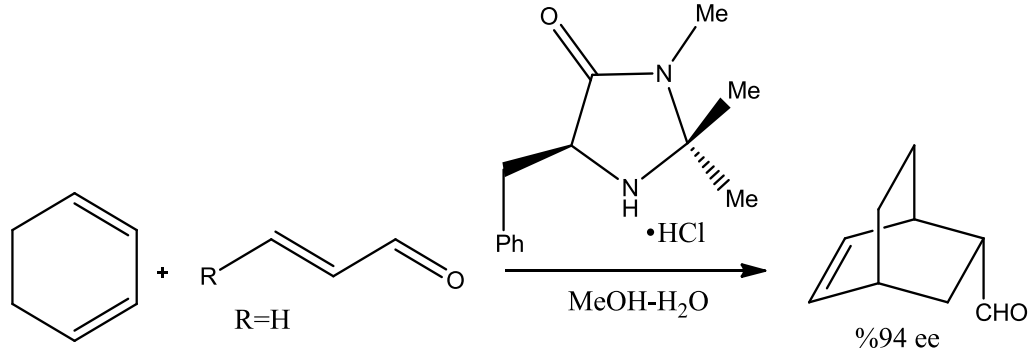
İlk olarak 2000 yılında List'in gerçekleştirdiği intermoleküler aldol reaksiyonu, organokatalizörlere olan ilginin yeniden canlanmasına ve gelişmesine neden olmuştur. List, prolinin asetonu enamin olarak aktive etmesini sağlamış ve çeşitli aldehitlerle aldol reaksiyonunda katalizör olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır (Şekil 2.13).⁸



Şekil 2.13 *L*-prolin katalizli List'in direkt asimetric aldol reaksiyonu

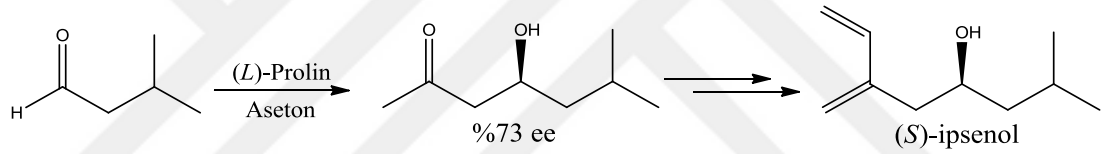
Çeşitli aldehitler ile bu reaksiyonu tekrarlayan List %97 verim ve %96 enantioseçicilik elde etmiştir.⁸

Buna paralel olarak MacMillan da kirale imidazolidinon kullanarak iminyum iyonu üzerinden Diels-Alder reaksiyonunu katalizlediğini belirtmiştir (Şekil 2.14).²⁹



Şekil 2.14. Kiral imidazolidinon kullanarak MacMillan'ın Diels-Alder reaksiyonu

2001 yılında List ve çalışma arkadaşları *L*-prolin katalizli direkt asimetrik aldol reaksiyonu için geliştirdikleri yöntemi, α -substitüe olmayan aldehytleri akseptör olarak kullanarak devam ettirmişlerdir (Şekil 2.15).³⁰ Bu yöntem ile böcek tuzağında kullanılan (*S*)-İpsenol bileşiğini yüksek enantiyoseçicilikle sentezlemişlerdir.³¹



Şekil 2.15. (*S*)-İpsenol bileşiğinin enantiyoseçici olarak sentezi

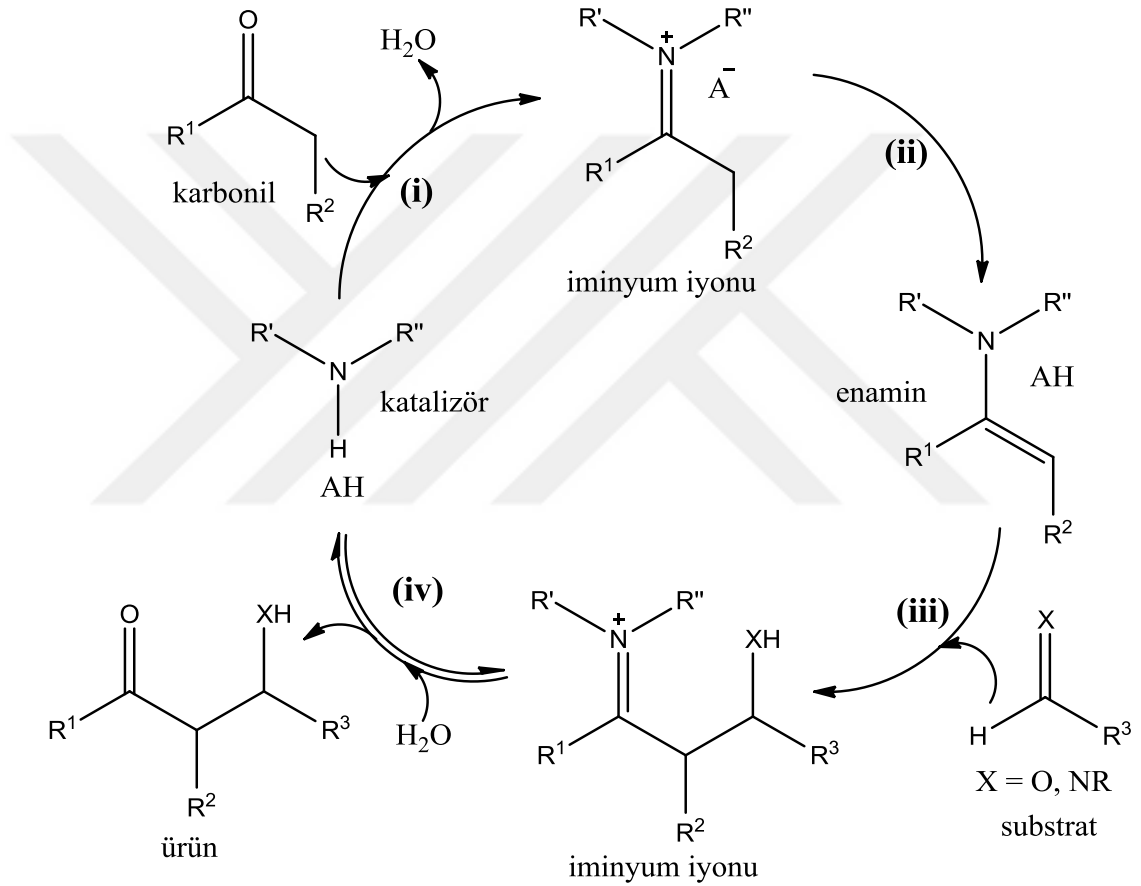
2.3.1 Kovalent Kataliz

Bu kataliz türünde gerçekleşen reaksiyonların büyük bir kısmında katalizör ve substrat kovalent etkileşimle bir kompleks oluştururlar. Amin bazlı bu tür reaksiyonların en bilindik örnekleri amino asitler, peptidler ve sentetik azot içeren moleküllerin kiral katalizör olarak kullanıldığı reaksiyonlarıdır.²⁵

2.3.1.1 Enamin aktivasyonlu kataliz

Enamin aktivasyonlu kataliz için prolinin katalizör olarak, aldol ve mannich reaksiyonlarında kullanılmasından sonra en yoğun talep gören organokatalitik reaksiyonlardan biri haline gelmiştir.³² Aldehit ve ketonların β -fonksiyonlandırılmasında en çok kullanılan metod olarak karşımıza enamin

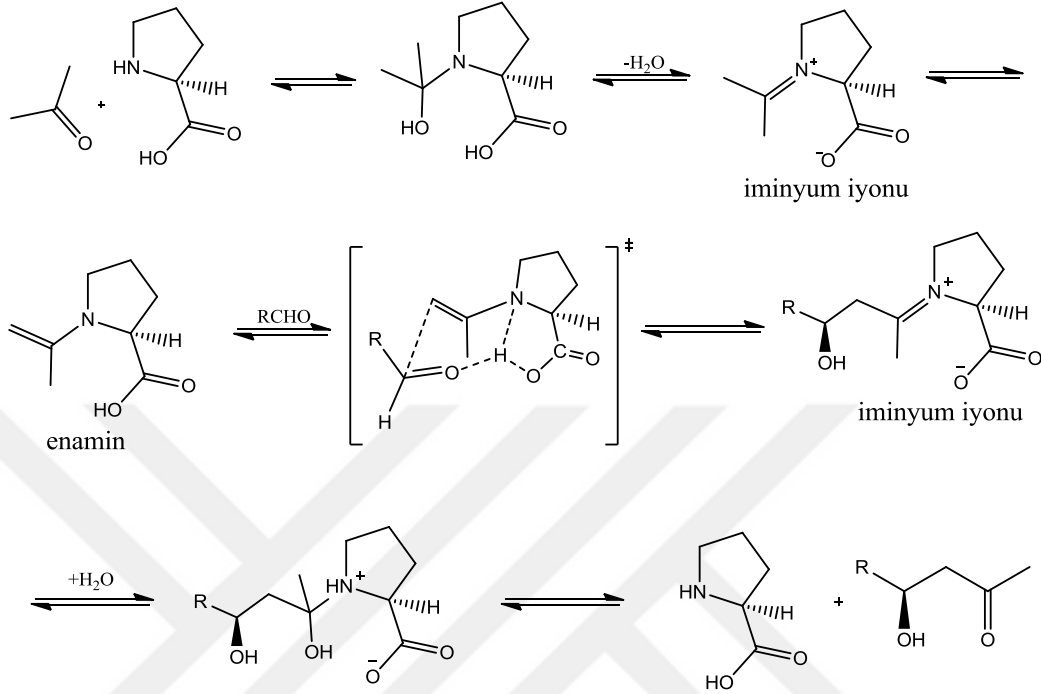
aktivasyonlu kataliz çıkmaktadır. Şekil 2.16'da enamin temelli katalitik döngü verilmiştir ve bu döngü i; amin içeren katalizör ve bir donör karbonil bileşiği arasında iminyum iyonu oluşumunu, ii; tautomerizasyon sonucu iminyum ara ürününden enamin oluşumunu, iii; substrat ve enamin arasında bir C-C (karbon-karbon) bağı oluşumunu ve tekrar bir iminyum iyon oluşumunu ve son olarak iv; iminyum iyonunun hidrolizi sonucu ürün açığa çıkarak ortama tekrar katalizör salınımını içermektedir.^{18,33,34}



Şekil 2.16. Enamin aktivasyonlu kataliz döngüsü

Prolinin katalizör olarak kullanıldığı aldol tepkimesine ait mekanizma Şekil 2.17'de görülmektedir. Bu tepkimenin önemli basamakları iminyum iyonu ara ürünü ile enamin ara ürününün oluşmasıdır. İminyum iyonunun oluşumu sistemin LUMO enerjisini düşürürken nükleofilik katılmaları ve α -deprotonlanmayı daha kolay bir hale getirmektedir. Enamin oluşumuyla deprotonlanma ve gerçek nükleofilik karbanyon eşdeğeri meydana gelir. Karbonil bileşiği ile reaksiyon çeşitli

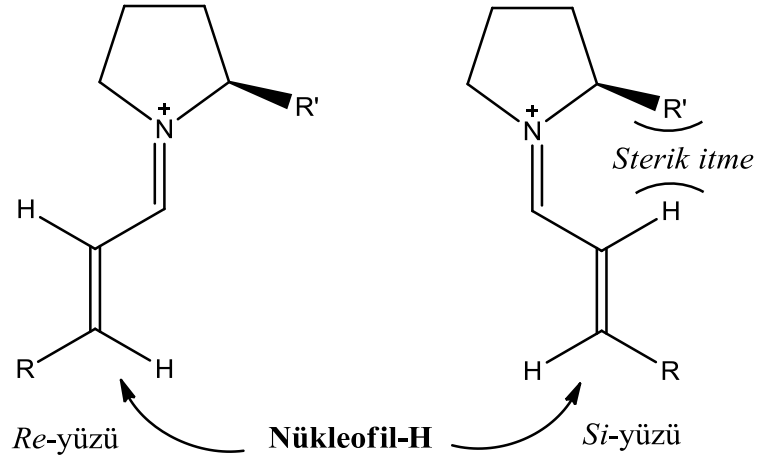
geçiş konumlarını oluşturarak ilerler ve hidroliz sonucu yüksek enantiyoseçicilikle ürün oluşumu gerçekleşir.³⁵



Şekil 2.17. L-prolin katalizli aldolizasyon reaksiyonu için önerilen enamin mekanizması ve geçiş hali

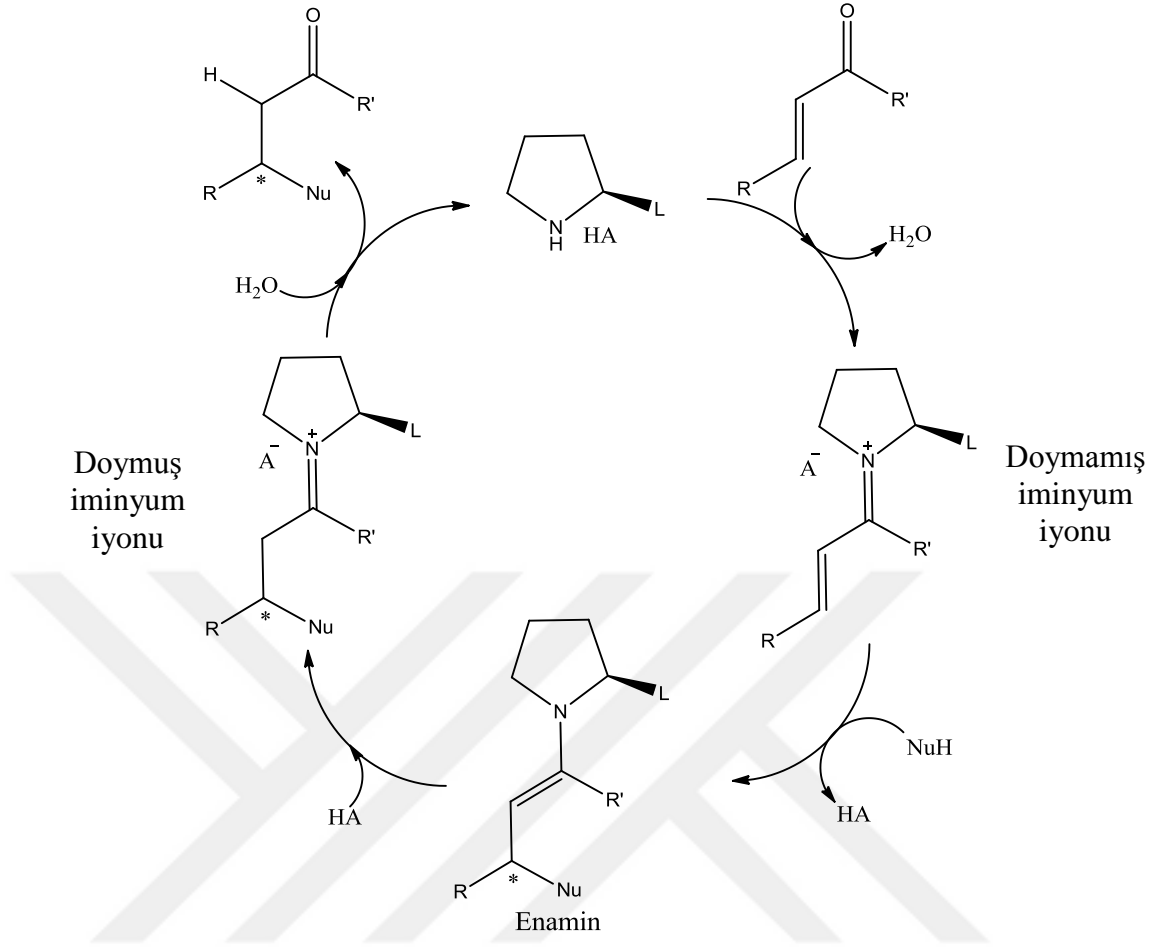
2.3.1.2 İminyum aktivasyonlu kataliz

İminyum iyonunun katalizlediği tepkimeler organobileşik katalizör alanında önemli başka bir katalitik kavram oluşturmuştur.³² Primer ya da sekonder amin ile karbonil bileşiğinin tersinir reaksiyonu sonucunda oluşan reaktif tür iminyum iyonudur. Nükleofillerle reaksiyonunun katalizini sağlayan bu oluşum LUMO enerjisinin de düşmesini sağlamaktadır. Enamin oluşum mekanizmasına benzerlik gösteren bu aktivasyon kataliz modeli α , β -doymamış karbonil bileşiklerinin β -fonksiyonlandırılmasında önemli reaksiyon türlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu iki model arasındaki en önemli farklılık, α -fonksiyonlamada H-bağı elektrofili yönlendirici rol üstlenirken, β -fonksiyonlandırmada ise bir diastereotopik yüzeyde meydana gelen sterik engel göze çarpmaktadır (Şekil 2.18).³⁶



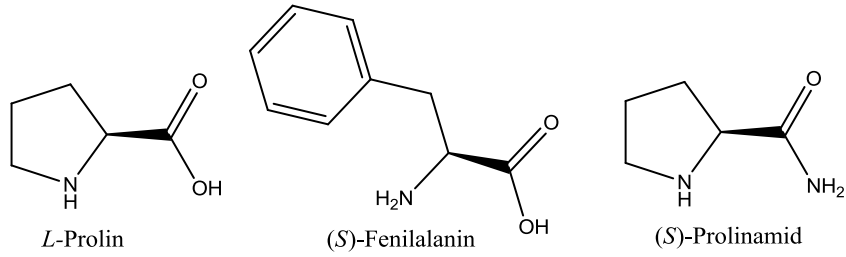
Şekil 2.18. Prolidin türevi katalizli β -fonksiyonlandırmada nükleofilin *re* ve *si* yüzlerine yaklaşımı

α , β -doymamış karbonil bileşiklerine nükleofillerle asimetrik konjuge katılma iminyum aktivasyonlu kataliz için genel bir strateji olarak söylenebilir. α , β -doymamış karbonil bileşiğinin β -fonksiyonlandırılması için katalitik döngüsü Şekil 2.19'da gösterilmiştir. Bu döngü, amin ile karbonil bileşiğinin asit destekli kondenzasyonu ile başlamaktadır ve doymamış iminyum iyonunun oluşumu sağlamaktadır. Bu reaktif ara ürün oluşumu sırasında β -konumunda nükleofilin katılmasına izin verir ve β -fonksiyonlandırılmış enamin oluşumu gerçekleştirir. Protonlanma sırasında doymuş iminyum iyonu ara ürünü oluşumu sağlanarak bu ara ürün hidrolizi sonucunda ortama tekrar katalizör ve ürün salınmıştır.³²



Şekil 2.19. α, β-Doymamış karbonil bileşiklerinin amin-katalizli β-fonksiyonlandırması için genel mekanizma

Şekil 2.20’de gösterildiği gibi hidrojen bağı yönlendirici grupları bulunan kiral bileşikler, iminyum aktivasyon katalizörü olarak kullanılmasına rağmen, genellikle hacimli asidik olmayan süstitüe aminlerle daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.³²



Şekil 2.20. Asimetrik enamin ve iminyum aktivasyon katalizi için kullanılan hidrojen bağı-yönlendirici grup içeren kiral bileşikler

2.3.2 Kovalent Olmayan Kataliz

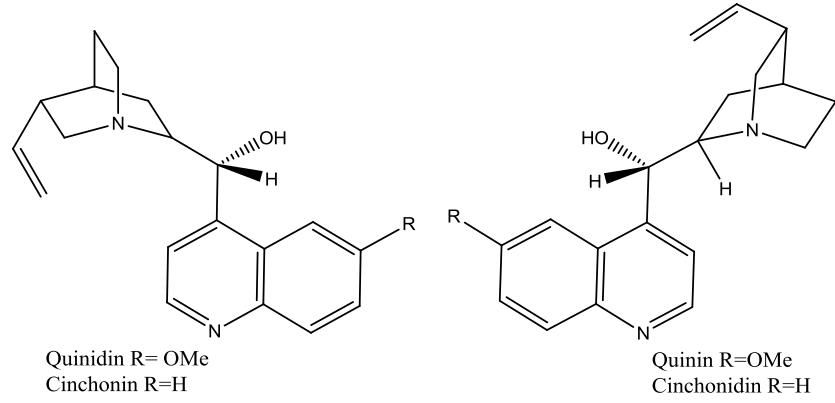
Bu kataliz türünde zayıf etkileşim gösteren organokatalik reaksiyonlar ele alınmaktadır. Bu tarz katalizörler, substrat ile arasında nötr konuk-konak ilişkisi yada asit-baz ilişkisi oluşturur. Konuk-konak durumunda enzimin aktif kısmında kovalent bir bağ oluşumu olmadan etkileşimleri gerçekleşir. Substrat ile arasında asit-baz ilişkisi oluşturan sistemler hidrojen bağlı ve faz transfer koşulları altında gerçekleşen reaksiyonları içermektedir.²⁵

2.3.2.1 Hidrojen bağlı ve brönsted asit aktivasyon kataliz türleri

Enzimler ve substratlar arasında hidrojen bağı ile gerçekleşen bu etkileşimler düşünüldüğünde biyolojik sistemler ve metabolik açıdan bu durum oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu biyolojik aktivasyon stratejisi farklı katalizörler tarafından taklit edilir.¹⁸ Geçiş konumu sırasında proton transferine bağlı olarak hidrojen bağlı katalizör yani hidrojenin hala katalizöre bağlı olduğu durum ve Brönsted asit aktivasyonlu katalizör ki burada da proton tamamen substrata aktarılmış olan durumdur. Bronsted asitleri organik reaksiyonları iki temel mekanizma ile hızlandırabilir; nükleofilik saldırı öncesinde bir ön denge aşamasında elektrofilin tersinir protonasyonu ile (spesifik asit kataliz) veya hız belirleme geçiş durumu aşamasında proton transferi ile (genel asit katalizörü).³⁷

2.3.2.2 Brönsted baz ve bifonksiyonel aktivasyon kataliz türleri

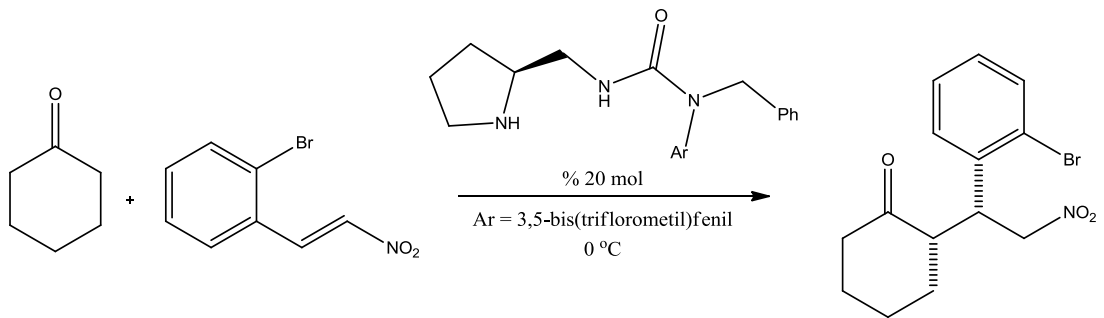
Bronsted baz katalizi pronükleofilin (kiral iyonik çifti) elektrofillerin reaktivitesini artırarak deprotone edebilen bir kiral baz kullanımına dayanmaktadır. Kiral katalizörler olarak en çok kullanılan Brönsted bazları cinchona alkaloidler ve türevleridir (Şekil 2.21).



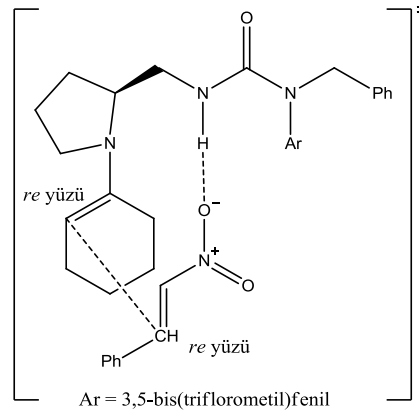
Şekil 2.21 Cinchona alkaloid türevleri

Cinchona alkaloidler organik sentezde en ayrıcalıklı kiral katalizörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Bu alkaloidler farklı yapısal özelliklerin aktivasyonunu sağlamaktan ve kiral bilginin substrata etkili iletiminden sorumludur.

Bifonksiyonel asimetrik kataliz ise, hem asidik hem de bazik aktivasyon özellikleri olan substratlarda kullanılmaktadır. Özellikle Nazarov halkalanması, siklokatılma tepkimelerinde ve çok bileşenli halkalanmalarda kullanılan bir katalizör çeşididir (Şekil 2.22).³⁸ Bu duruma en iyi örnek Cao ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen nitroalkenlere ketonların asimetrik Michael katılmaları için bifonksiyonel kataliz görevi gören prolidin-üre kullanmalarıdır. Hidrojen bağlarının etkisiyle yüksek enantiyo seçicilik sağlanmıştır (Şekil 2.23).³⁹



Şekil 2.22. Bifonksiyonel organokatalizör pirolidin-üre kullanımı



Şekil 2.23. Pirolidin-üre için Cao ve arkadaşlarının önerdiği geçiş konumu

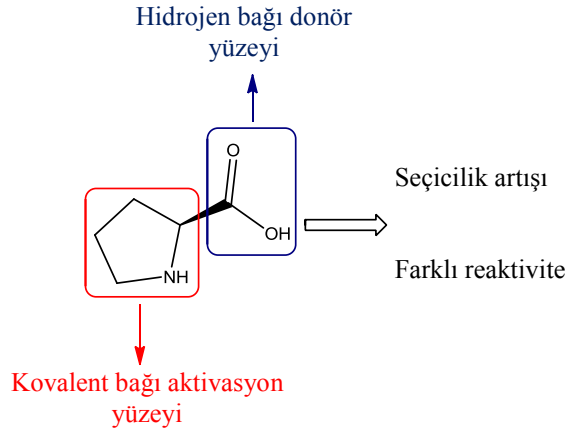
2.3.2.3 Faz transfer kataliz türleri

Enantioseçici faz transfer kataliz sistemi (PTC), heterojen bir ortam içerisinde gerçekleşen bir reaksiyonda reaktifin bir fazdan diğer bir faza geçişini kolaylaştırmak için kuaterner amonyum tuzlarının kullanıldığı bir kataliz türüdür. En çok kullanılan amonyum tuzları, cinchona alkaloid türevleri ve binaftilamin türevleridir. PTC sisteminde asimetrik indüksiyonun temeli, organik fazda gerçekleşen kiral iyonik çifti oluşumuna dayanır. Katı-sıvı ve sıvı-sıvı gibi sistemlerde organik kimyasalların sentezlenmesinde oldukça önem arz etmektedir.¹⁸

2.4 PROLİN

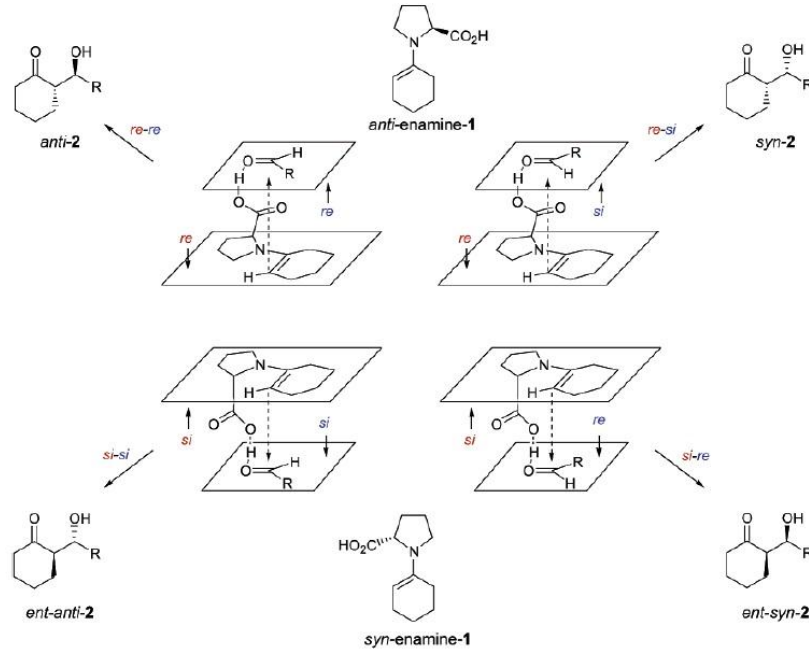
DNA'da kodlanmış 20 amino asitten biri olan prolinin keşfi 1900'lü yılların başında Hermen Emil Fischer tarafından yapılmıştır ve organik kimya alanında asimetrik sentezlerde ucuz kiral başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.²⁵ İlk olarak 1971 yılında intramoleküler aldol reaksiyonunda kullanılması merak konusu olmuştur (Bölüm 2.3, Şekil 2.11). Ardından List tarafından 2000 yılında ilk defa intermoleküler aldol reaksiyonunda kullanılmıştır (Bölüm 2.3, Şekil 2.13)

Prolin'in karboksilik asit bölgesi aldol akseptörünü kısmi hidrojen transferiyle aktive ederken, sekonder amin bölgesi ise aldol donörünün kovalent aktivasyonunda görev alır (Şekil 2.24). Bu çift aktivasyon modeli prolin temelli yeni asimetrik organokatalizörlerin sentezine yol açmıştır.⁴⁰



Şekil 2.24. *L*-Prolin amino asidinin yapısı ve işlevi

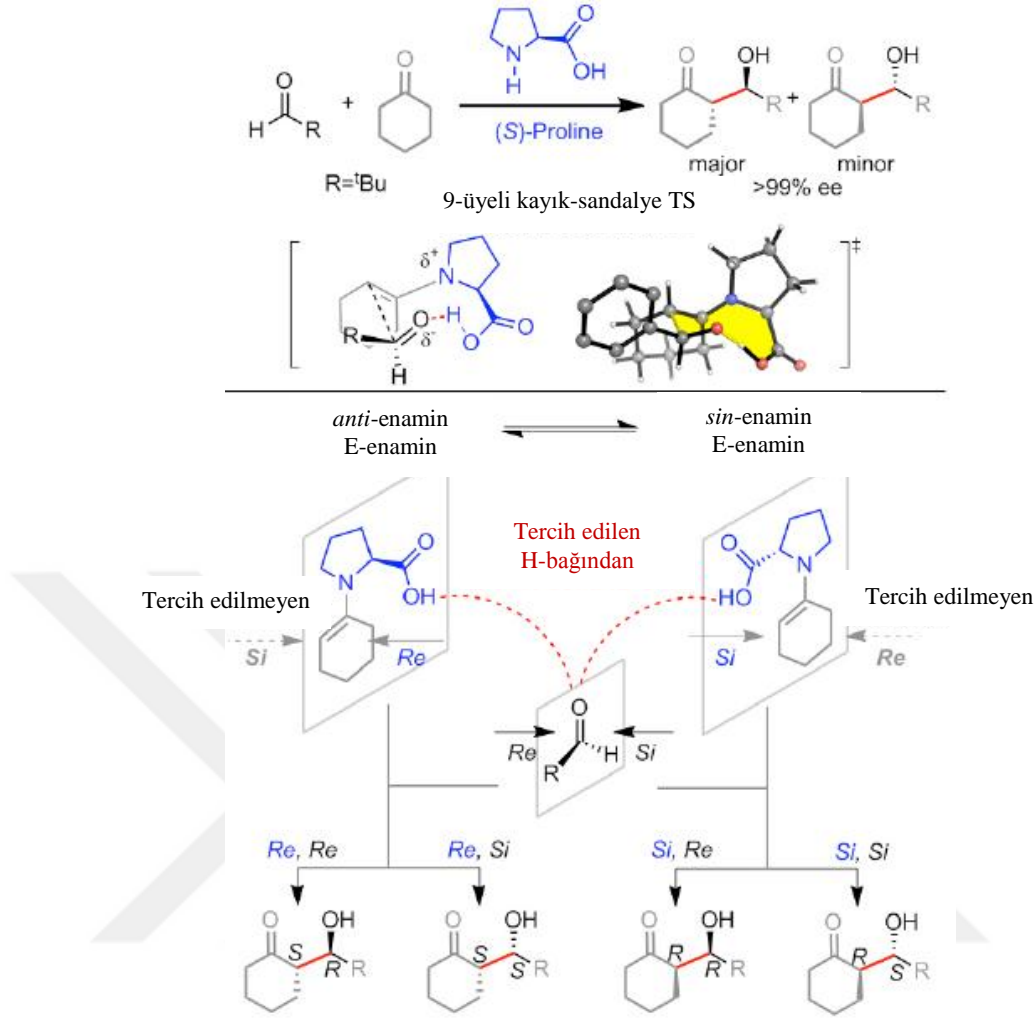
Prolinin katalitik etkisi hem deneysel kimyacıların hemde teorik kimyacıların dikkatini çekmektedir ve tepkime mekanizmaları teorik yöntemlerle detaylı olarak incelenmiştir.^{9-11,41-48} Houk ve grubu tarafından asimetrik aldol tepkimelerinin mekanizması ve stereoseçicilik B3LYP/6-31G* yöntemi ile araştırılmıştır.⁹ Söz konusu çalışmada katalizörün sikloheksanon enamin türevinin aldehit ile etkileşim ihtimalleri ve tüm olası ürünler Şekil 2.25'te şema şeklinde gösterilmiştir.



Şekil 2.25. Prolin katalizli asimetrik aldol tepkimesine sikloheksanon enamin türevinin aldehit ile etkileşim ihtimalleri

Prolin katalizörlü asimetrik aldol tepkimeleri hakkında son yıllarda List vd.⁸ ve MacMillan⁴⁹ çalışmaları ile önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Sentez alanındaki bu önemli gelişmelere paralel olarak, hesaplamalı çalışmalar da enantioseçiciliğin nasıl ortaya çıktığını açıklayan basit fakat güçlü modeller ortaya koymuştur.^{50,51}

Houk, List ve arkadaşları 2003 yılında sikloheksanon ve benzaldehit arasındaki prolin katalizli asimetrik intermoleküler aldol tepkimesini incelediler⁹. Bu çalışmada kullanılan YFT hesaplamaları sonucunda “Houk-List modeli” diye bilinen bir enantioseçicilik modelini önerdiler. Bu model, prolin ve benzer sistemlerde gözlenen stereoseçiciliğin sebebinin geçiş konumundaki C-C bağ oluşması ile ilişkili olduğunu genel bir prensip olarak ortaya koymuştur. Geometri optimizasyonları B3LYP/6-31G* yöntemi ile gaz fazında yapılmış ve daha sonra temsili çözücü etkisi CPCM metodu ve tek-nokta enerjisi hesapları ile dahil edilmiştir. Modellenen tüm mekanizma ihtimalleri Şekil 2.26’da gösterilmiştir. Hesaplamalar sonucunda anti-enamin’in *re*-yüzüne olan saldırının geçiş konumlarının (TS yapıları) daha düşük enerjili olduğu bulunmuştur. Bu TS yapılarında NCC-CO atomları yarı-sandalye konformasyonundadır ve karboksil grubu ile aldehit oksijeni arasında H-bağı oluşur (Şekil 2.26). Bu önerilen TS modelinin tepkimenin ürününü belirlemede anahtar rol oynadığı bulunmuştur. Buna ek olarak, prolin N atomuna komşu C’un hidrojeni ile oluşmakta olan alkoksit arasındaki etkileşim (NCH---O) de kararlılığı artırır. Söz konusu stereoindükleme modeli stereoseçiciliğin nasıl ortaya çıktığını mantıksal olarak hayal edebilmemizi sağlar. Buna göre, (*S,R*) diastereomerinin baskın olarak oluşması tahmin edilir ve deneysel olarak da beklenen seçicilik kantitatif miktarlarda gözlenmiştir.



Şekil 2.26. Prolin katalizli asimetrik aldol tepkimelerinde stereoseçicik ve önerilen Houk-List modeli⁵¹

Son olarak Rzepa ve arkadaşları⁴⁷ da bu tepkimeyi tekrar incelediler. Daha yeni modern hesaplamalı yöntemlerin sonuçları etkileyip etkilemediğini test ettiler. Daha yüksek seviye temel setler kullanarak, çözücü etkisini, dispersiyon etkisini ve kinetik izotop etkisini hesaplara dahil ettiler ve non-kovalent etkileşimleri incelediler. Buna alternatif olabilecek farklı mekanizma önerileri de incelendi ancak daha yüksek aktivasyon enerjileri bulundu. Bu çalışma, çok daha iyi yöntemlerle inceleme imkanımız olmasına rağmen, yaklaşık 15 yıl önce B3LYP/6-31G* yöntemine dayanarak önerilen Houk-List modelinin bugün de geçerliliğini koruduğunu göstermiştir. Diğer yandan, incelenen sisteme bağlı olarak, örneğin aromatik grupların çoğunlukta olduğu ve konformasyon serbestliği olan sistemlerde)

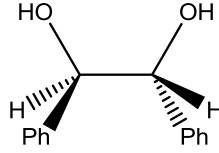
özellikle dispersiyon etkisinin ihmal edilmemesi gerektiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Krenske ve Houk⁵² tarafından incelenen stereoseçici [4+3] siklokatılma tepkimelerinde ters-sterik bir şekilde furan ve fenil grubunun aynı tarafa yönelmeyi tercih ettiği görülmüştür. Furan ve fenil halkaları non-kovalent dispersiyon etkileşimleri ile T-şeklinde yaklaşmayı tercih etmiştir. Söz konusu çalışmada M06-2X fonksiyoneli B3LYP'e kıyasla doğru sonuçlar vermiştir. Uyeda ve Jacobsen⁵³ da asimetrik Claisen düzenlenmesinde B3LYP/6-31G(d)'nin deneysel sonuçlarla zayıf uyum göstermesine rağmen M05-2X/6-31G(d)'nin başarılı olduğunu rapor etmiştir. Endo-ekzo seçiciliğin incelendiği bir başka çalışmada⁵⁴ ise PBE, PBE0, B3LYP fonksiyonelleri deneysel bulguların tersini tahmin ederken bunların dispersiyon düzeltilmiş fonksiyonellerin hepsi ve M06-2X endo-ekzo seçiciliği doğru tahmin etmiştir.

2.5 HOMOBOBOROPROLİN

Prolin'in kataliz etkisinden esinlenen Whiting ve arkadaşları 2008 yılında *N*-Boc-Pirolidin'den çeşitli reaksiyon koşullarında (*S*)-homoboroprolin'in sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.1). Bu aminoboronik asit katalizörünü *p*-nitrobenzaldehit ve aseton ile aldol reaksiyonunu gerçekleştirmek için kullanarak %90 verim ve %38 ee (enantiyomerik fazlalık) ile alkol ürününü elde etmişlerdir. Enantiyoseçiciliği arttırmak adına farklı denemeler yaparak en fazla %90 seçicilik elde etmişlerdir. Denemeler sonucunda enamın-Lewis asidi katalizi olarak homoboroprolin'e büyük ölçüde güvenleri artmıştır.² Aminoboronik asit uygulamalarını 2009 yılında Georgiou ve arkadaşları devam ettirerek çeşitli reaksiyonları katalizleyen farklı katalizörler de sentezlemişlerdir.³

2012 yılında ise Georgiou ve Whiting asimetrik aldol reaksiyonları için sentezledikleri homoboroprolin katalizörü üzerinde yoğunlaşarak iki yayın ve Georgiou tarafından bir doktora tezi literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışmalarda ilk olarak boronik asit türevlerine çeşitli dioller ilave edilerek reaksiyonun verim ve seçiciliği araştırılmıştır. Yapılan bu denemeler sonucunda *S*-homoboroprolin için en iyi verim ve seçiciliğin (*R,R*)-hidrobenzoin (Şekil 2.27) ile gerçekleştiği

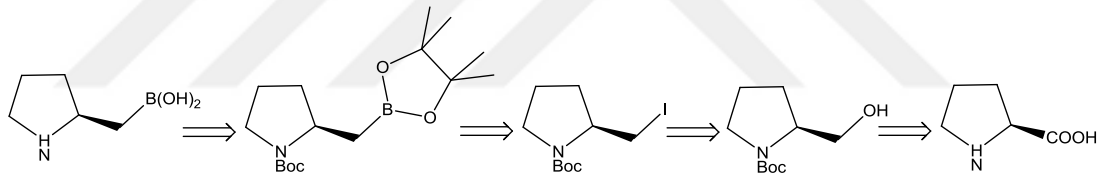
gözenmiştir. Daha sonra, çeşitli çözücü etkileri incelenmiş, en iyi sonuçlar aseton ve DMF varlığında elde edilmiştir (%87-88 verim ve %93-95 ee) (Şekil 1.2).^{4,5}



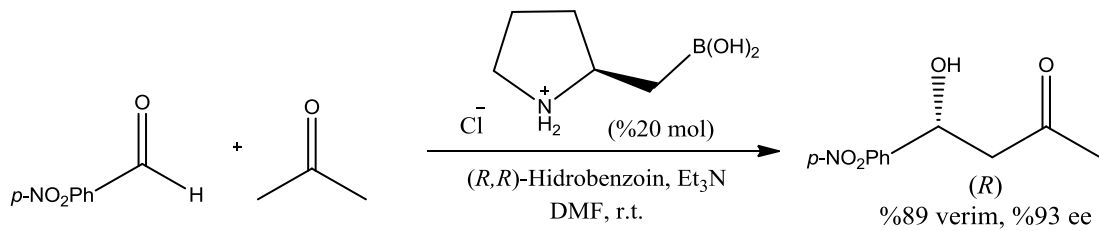
(R,R)-(+)-Hidrobenzoin

Şekil 2.27. (R,R)-Hidrobenzoin yapısı

Yapmış oldukları bir diğer çalışma ise (S)-prolin kullanarak (R)-homoboroprolin'in sentezlenmesidir. Retro sentetik analiz (Şekil 2.28) sonucunda (R)-homoboroprolin %95 enantiyo seçicilik ile elde edilmiştir. Gerekli reaksiyon koşulları sağlanarak (R)-homoboroprolin katalizi ile elde edilen alkol ürün %89 verim ve %93 enantiyo seçicilik ile sentezlenmiştir (Şekil 2.29).⁵



Şekil 2.28. (S)-prolin'den (R)-homoboroprolin'in retro sentetik analizi



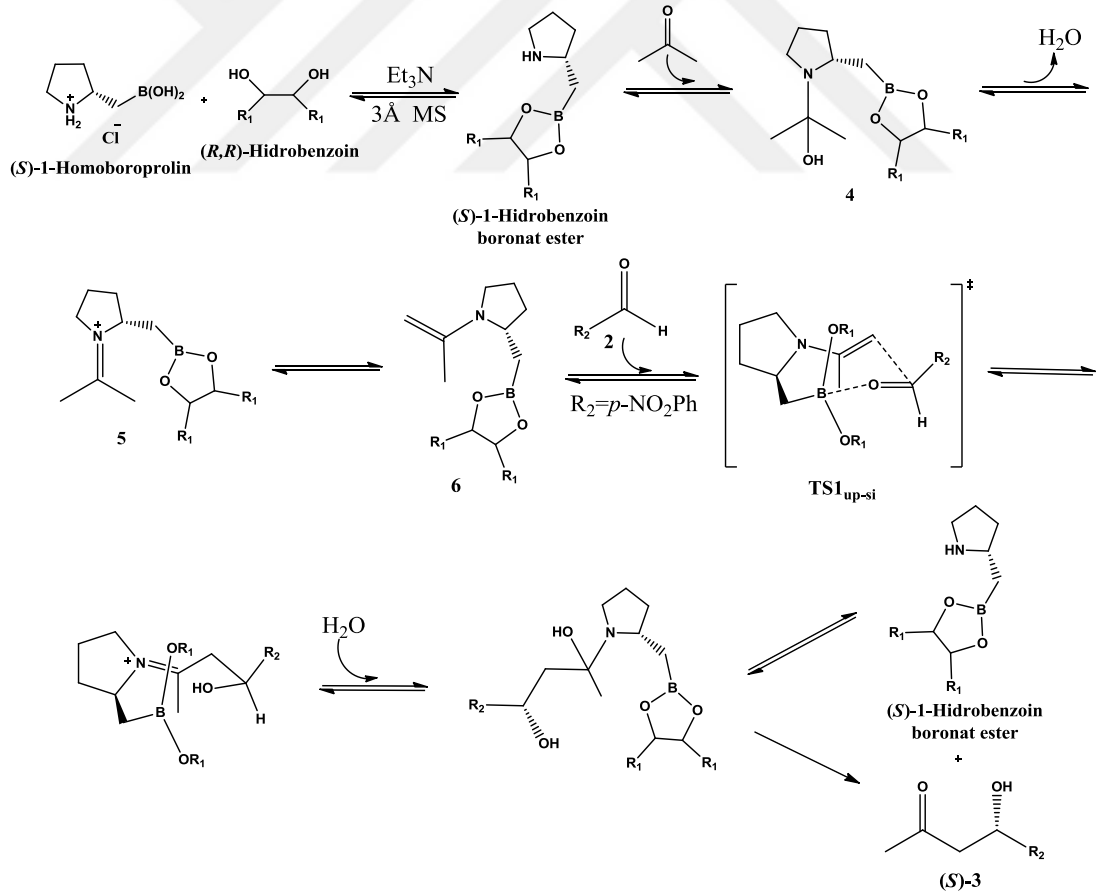
Şekil 2.29. (R)-1 homoboroprolin katalizli enantiyoseçici aldol reaksiyonu

2012 yılında Georgiou tarafından çıkarılan doktora tezinde yapılan tüm çalışmaların toplamı yer almaktadır.⁶

2013 yılında Whiting ve grubu tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışma ise Lewis asidi görevi gören boronik asit bölgesinin karbon zinciri uzunluğunun

katalitik etkisinin araştırılmasıdır. Buradaki amaç azot-bor etkileşiminin zayıflamasını sağlayarak aldol tepkimesindeki katalitik etkisinin ne şekilde değiştiğini görmek olmuştur. (*S*)-prolin kullanarak çeşitli katalizörler sentezlenmiş, bir, iki ve üç karbon zincir uzunlukları çeşitli reaksiyon koşullarında denenmiştir. Homoboroprolin'in katalizlediği reaksiyonların aksine denenilen diğer uzun zincirli potansiyel katalizörler çok daha düşük verim ve düşük enantiyo seçicilik vermiştir.⁷

Söz konusu deneysel çalışmalar ile literatüre sunulan bu yeni katalizör için Whiting ve grubu tarafından Şekil 2.30'da gösterilen ve (*S*)-prolin'in çift fonksiyonlu etkisine benzeyen mekanizma önerilmiştir. Buna göre, mekanizma Bölüm 2.3.1.1'de anlatılan enamin aktivasyonlu olarak ve Şekil 2.17'de (*S*)-prolin için gösterilen halkalı geçiş konumuna benzer şekilde düşünülmüştür. Bu mekanizma hakkında henüz teorik olarak herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilk kez bu tez kapsamında ele alınmıştır.



Şekil 2.30. Homoboroprolin katalizli aldol reaksiyon mekanizması⁶

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 KULLANILAN EKİPMANLAR VE YÖNTEMLER

Kullanılan Ekipmanlar: Marmara Üniversitesi Hesaplamalı Kimya Laboratuvarında bulunan iş istasyonları (Linux işletim sisteminde) hesaplamaları gerçekleştirmek için kullanıldı. PC bilgisayarlar (Windows işletim sisteminde) ise iş istasyonlarına bağlanarak verilen işleri takip etmek ve moleküllerin görüntülerini almak için kullanıldı.

Kullanılan Yazılımlar: Gaussian 09 Revision B.01,⁵⁵ GaussView yazılımları kuantum kimya hesaplamaları yapmak ve molekülleri 3-boyutlu görüntülemek için birlikte kullanıldı. Spartan14⁵⁶ yazılımı ise gerekli konformasyonel taramaların yapılmasında kullanıldı.

Kullanılan Yöntem: Kuantum mekanik elektronik yapı ve enerji hesapları uygulandı. Geometri optimizasyonu ve enerji hesaplamaları Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) M06-2X^{57,58} hibrit yoğunluk fonksiyoneli ve 6-31G(d,p) temel seti ile yapıldı. Termodinamik düzeltmeler Gaussian yazılımının varsayılan ayarları olan standart sıcaklık 25 °C (298 K) ve 1 atm basınç altında hesaplandı.

3.1.1 Hesaplamalı Kimya

Hesaplamalı kimya reaksiyonların fiziğin temel kanunları esas alınarak (kuantum mekanik, moleküler mekanik) bilgisayar ortamında görüntülenmesi ile kimyasal yapıların detaylı olarak incelenebildiği kimya alanının önemli gelişmeler kaydeden bir dalıdır.⁵⁹ Hesaplamalı kimya, kimyanın matematiksel karşılığı olmakla birlikte, deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü görevi görür. Hesaplamalı kimya ile kararlı yapılar, kararsız ara ürünler ve geçiş konumlarını sanal olarak gözlemlemek mümkündür, hatta var olmayan yapılarla bile çalışma olanağı sunar. Bu sebeple, deneysel çalışmalarda gözlemlenemeyen yapılar ve reaksiyonlar hakkında öngörülerde bulunabilir.^{60,61} Bu çıkarımlardan, hesaplamalı kimya bir kimyasal değişimin hızını ciddi şekilde yavaşlatarak izleyebilmemizi sağlayan bir

video kamera gibi aynı zamanda da molekülleri ve atomları büyüterek görmemizi sağlayan bir ultramikroskop gibi işlev görür.

Hesaplamalı kimya alanında kullanılan yöntemler, kuantum mekaniği prensiplerine dayalı olarak geliştirilmiş enerji hesaplama yöntemleridir ve moleküllerin elektronik yapıları hakkında önemli bilgiler verirler.

3.1.2 Kuantum Mekaniği (QM)

Kuantum mekaniğinin temel prensibi dalga-parçacık birlikteliğine dayanır. Max Plank, Einstein, Louis de Broglie ve Niels Bohr gibi Nobel ödülü almış bilim adamlarının çalışmaları atom ve moleküllerdeki çok küçük parçacıkların (elektronların) hareketlerinin klasik fizikteki Newton kanunları ile açıklanamayacağını, bu kadar küçük boyutlardaki parçacıkların dalga özelliklerinin öne çıktığını ve dalga fonksiyonları ile tarif edilmeleri gerektiğini göstermiştir. 20. Yüzyılın ilk yarısındaki bu çığır açıcı gelişmelere paralel olarak kuantum kimyası ortaya çıkmıştır. Kuantum kimyası prensipleri ile moleküllerin elektronik yapıları ve kimyasal reaktivlikleri hakkında önemli bilgiler elde edilebilir. Organik kimya alanında kuantum kimyasına dayalı yöntemler, organik moleküllerin dayanıklılığının saptanmasında, araürünlerin ve geçiş konumlarının belirlenmesinde, yük analizlerinin tahmininde, reaksiyon mekanizmalarının belirlenmesinde, NMR (nükleer manyetik rezonans) spektrumlarının yorumlanmasında ve organik bileşiklerin aromatik karakterlerinin belirlenmesinde kullanılır.⁶²

Kuantum kimyasında atom ve molekül yapısı ile ilgili bilgilere Schrödinger denkleminin çözümü yoluyla ulaşılır.⁶² Schrödinger denkleminin en kısa yazılış şekli denklem 3.1 de gösterilmiştir.

$$H \psi = E \psi \quad (3.1)$$

- H: Hamilton Operatörü
- E: Enerji
- ψ : Dalga Fonksiyonu

Dalga fonksiyonu, elektronun hareketini temsil eder ve bir genlik fonksiyonu olup, karesi elektronun bulunma olasılığını verir.⁶² Hamilton operatörü sistemin toplam enerji operatörüdür.⁶³

$$H = K + V \quad (3.2)$$

- K : Kinetik enerji operatörü,
- V : Potansiyel enerji operatörü

$$H = \underbrace{\frac{\hbar^2}{2} \sum_a \frac{1}{m_a} \nabla_a^2}_{1.\text{terim}} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2}_{2.\text{terim}} + \underbrace{\sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b e^2}{r_{ab}}}_{3.\text{terim}} - \underbrace{\sum_a \sum_i \frac{Z_a e^2}{r_{ia}}}_{4.\text{terim}} + \underbrace{\sum_j \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}}}_{5.\text{terim}} \quad (3.3)$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (3.4)$$

- i, j : elektron
- a, b : çekirdek
- \hbar : Plank sabiti/ 2π
- m_e : Elektron kütlesi
- m_a : Çekirdek kütlesi
- ∇ : Laplace operatörü
- e : Elektron yükü
- Z : Atom numarası
- r_{ij} : i ve j parçacıkları arasındaki mesafe
- r_{ia} : i ve a parçacıkları arasındaki mesafe
- 1.terim: Çekirdeklerin kinetik enerjilerine ait kısım.
- 2.terim: Elektronların kinetik enerjilerine ait kısım.
- 3.terim: Çekirdekler arası itme enerjisine ait kısım.
- 4.terim: Elektronlar ve çekirdeklerin çekimlerinin potansiyel enerjisine ait kısım
- 5.terim: Elektronlar arası itmenin potansiyel enerjisine ait kısım

Zamandan bağımsız bir şekilde Schrödinger denkleminin çözümüyle tanımlanan sistem yukarıda gösterilmiştir.^{64,65} Kuantum mekaniği prensiplerine

dayanarak Bu denklemin çözümü sadece tek elektron içeren H_2^+ iyonu için tam olarak gerçekleştirilebilmiştir. Çok elektronlu sistemler için denklemin çözülebilmesi ‘Hartree-Fock’ (HF) modelleri de denilen bazı yaklaşımların uygulanmasını zorunlu kılar. Bu yaklaşımlar; Born-Oppenheimer, Hartree-Fock, Atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarıdır (LCAO).⁶¹ HF yaklaşımlarının varyasyon ve öz uyumlu alan (Self Consistent Field: SCF) teorileri ile birlikte uygulanması sonucunda modern hesaplamalı kimya yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu yöntemler, yarı-deneysel, ab initio ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi (density functional theory: DFT) olmak üzere 3 sınıfa ayrılırlar. Bu tez çalışmasında yoğunluk fonksiyoneli teorisi (YFT) kullanıldığından kısaca aşağıda bahsedilmiştir.

3.1.3 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT/DFT)

Schrödinger teorisi kimyasal olaylardaki elektronik yapıyı aydınlatmak için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olsada Hohenberg ve Kohn tarafından Ab-initio yöntemlerine ilave olarak DFT yöntemi önerilmiştir.⁶² Bu teoride çok-elektronlu sistemlerin özellikleri “fonksiyoneller” (bir başka fonksiyonun fonksiyonları) kullanılarak temsil edilir. Yoğunluk fonksiyoneli ismi ise elektron yoğunluğunun fonksiyonellerinin değişken olarak kullanılmasından kaynaklanır.⁶⁶

Ab-initio yöntemlerde toplam enerjiyi veren denklem 3.5’te yazıldığı gibidir.

$$E_{HF} = \sum_{\mu\gamma} P_{\mu\gamma} H_{\mu\gamma} + \sum_{\mu\gamma\lambda\sigma} P_{\mu\gamma} P_{\lambda\sigma} (J_{\mu\gamma\lambda\sigma} - X_{\mu\gamma\lambda\sigma}) + V \quad (3.5)$$

- H = elektronların kinetik enerjisi ve elektron-çekirdek arasındaki çekim kuvvetinden oluşan potansiyel enerjiyi kapsayan terimler
- P = moleküler orbital katsayılarının karelerinin toplamından meydana gelen yoğunluk matrisi
- J = elektronların birbirini itmesinden kaynaklanan potansiyel enerjiyi kapsayan terimler

- X = Dalga fonksiyonunu antisimetrik yapmak için gerekli matematiksel terimler
- V = Çekirdek-çekirdek itmesinden dolayı oluşan potansiyel enerjiye ait terimler (Kinetik enerjileri Born-Openheimer yaklaşımı ile ihmal edilmektedir.)

DFT yöntemi ise enerjiyi elektron yoğunluğuna bağlı olarak ifade eder ve X terimi yerine toplam elektron yoğunluğunu (ρ) simgeleyen iki yeni fonksiyon kullanılır.⁶⁶

$$E_{DFT} = \sum P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \sum P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} J_{\mu\nu\lambda\sigma} + E_x(\rho) + E_k(\rho) + V \quad (3.6)$$

- $E_x(\rho)$: Değişim terimi
- $E_k(\rho)$: Korelasyon terimi

Günümüzde DFT metotları elektronik enerjiyi şöyle tanımlar,

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (3.7)$$

- E^T = Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerjiye ait terim
- E^V = Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerjiyi tanımlayan terimler
- E^J = Elektron-elektron itmesine ait terim
- E^{XC} = Geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimler.⁶¹

3.1.4 YFT Yönteminin Güçlü/Zayıf Yönleri

Hesaplamalı yöntemlerin her birinin güçlü ve veya zayıf yönleri vardır ve bu nedenle karakutu olarak değil bilinçli bir şekilde kullanılmaları gerekir. YFT yöntemleri kimya alanında 1990'lardan itibaren sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Hartree-Fock yöntemleri YFT yöntemlerinden daha pahalı olup, fazla bilgisayar zamanı gerektirmektedir. YFT yöntemi ise daha ucuza mal olması ve daha az bilgisayar zamanı gerektirmesinden dolayı tercih edilir. YFT yönteminin en önemli avantajı elektron etkileşimlerini (konfigürasyon etkileşimleri) de hesaplara dahil etmesidir. Halbuki standard HF yöntemleri SCF denklemlerinin çözümünün

zorluğundan dolayı bu elektron korelasyonunu ihmal eder ve yalnızca averaj bir etki olarak basitleştirir.

Bu avantajlarından dolayı, özellikle bazı hibrit YFT fonksiyonelleri (örneğin B3LYP) HF temel setleri ile birleştirilerek hesaplamalı kimyanın standard yöntemi olarak çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu standartlaşmış YFT fonksiyonellerinin moleküller-arası etkileşimleri (özellikle van der Waals kuvvetlerini, uzun mesafeli zayıf etkileşimleri), yük-transfer uyarılmalarını, geçiş hallerini tam doğru olarak tahmin edemedikleri ortaya çıkmıştır. Mevcut YFT yöntemlerinin bu zayıflıklarını gidermek son yılların popüler araştırma konularıdır. Mevcutlar modifiye edilerek veya düzeltme terimleri eklenerek sürekli yeni fonksiyoneller geliştirilmektedir.^{66,67}

3.1.5 M06-2X Fonksiyoneli

M06-2X son yıllarda geliştirilmiş olan ve dispersiyon etkisini de hassas bir şekilde hesaplara dahil edebildiği için sıkça kullanılmaya başlanmış yeni bir yöntemdir.^{57,58} Bu nedenle yaptığımız çalışmalarda kullanımı uygun görülmüştür.

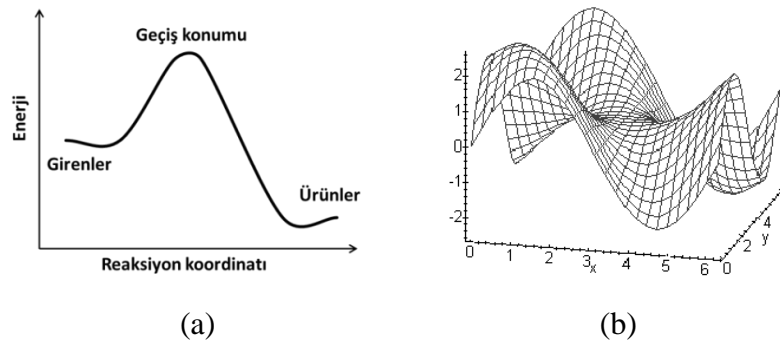
Hibrid yoğunluk fonksiyonellerinden biri olan M06 fonksiyonelinin parametreleri, geçiş metalleri ve ametalleri içeren veri setleri ile optimize edilmiştir ancak M06-2X fonksiyoneli, bölgesel olmayan değişimin (2X) iki kat fazla olması ile daha yüksek bir fonksiyoneldir ve sadece ametaller için parametrize edilmiştir. Bu nedenle M06-2X fonksiyoneli, ana grubun termokimyasını, kinetiğini, kovalent olmayan etkileşimlerini, elektronik uyarma enerjilerini hesaplamak için kullanılır.^{57,58} Son yıllarda geliştirilen hibrit yoğunluk fonksiyonellerine göre oldukça güvenilirdir. Çeşitli reaksiyonların mekanizmalarının modellenmesinde ve geçiş hallerinin optimizasyonunda üstünlüğü gösterilmiştir.

3.1.6 Geçiş Konumu Tespiti ve Optimizasyonu

Giren maddeler ve ürün arasındaki ilişkiyi tek boyutlu potansiyel enerji yüzeyinde kurmaya yarayan maksimum nokta geçiş konumudur. Maksimum nokta ile girenlerin arasındaki enerji farkı aktivasyon enerjisi olarak tanımlanır. Bu fark

reaksiyon hızının belirlenmesindeki en önemli faktördür. Geçiş konumu, çok boyutlu potansiyel enerji yüzeyindeki semer noktası olarak da tanımlanır. Ancak birçok semer noktası bulunabilir ki bunlar kararsız ara ürünler, sterik olarak birbirlerine engel oluşturan konformasyonlar da olabilir. Bu nedenle geçiş konumunu karakterize etmek biraz güç olabilir.⁶² Gaussian09 programı için geçiş konumu optimizasyonunda TS seçeneği ve opt=noeigen anahtar kelimeleriyle işlem yapılmaktadır. Farklı seçeneklerle de geçiş konumu optimizasyonu sağlanabilmektedir.⁶⁸

Potansiyel enerji yüzeyinde çok sayıda çukur ve tepe noktaları bulunmaktadır (Şekil 3.1). Bunlara “durgun noktalar” denir. Durgun noktaların karakterizasyonu frekans hesaplamaları ile yapılır. Minimum noktalarının titreşim frekanslarının hepsi (+) işaretlidir çünkü potansiyel enerji yüzeyinde minimum noktadan hangi yöne gidilirse gidilsin enerji artış gösterir. Geçiş konumunda enerjinin azalarak gittiği tek yön reaksiyon koordinatındaki yöndür. Bu nedenle sadece bir çeşit titreşim hareketi enerjinin düşmesine sebep olur ve bir tek titreşim frekansı (-) verir. Bu (-) frekansa sanal frekans adı verilir.⁶¹ TS anahtar sözcüğü ile yapılan optimizasyondan elde edilen yapının tek bir titreşim modunun sanal çıkması potansiyel enerji yüzeyindeki herhangi bir maksimum noktayı temsil eder. Ancak bu yapının bizim bulmak istediğimiz geçiş konumu olup olmadığını anlamak için sanal titreşim modunu animasyon ile incelemek gerekir. Sanal titreşim hareketi, bulmak istediğimiz TS yapısındaki kırılan ve oluşan bağların hareketini göstermelidir. Aksi takdirde bizi ilgilendirmeyen başka bir TS yapısıdır. Optimizasyon sonucunda doğru bir TS'nin elde edildiğinden tam olarak emin olmak için içsel reaksiyon koordinatı (IRC) hesabı yapılabilir.

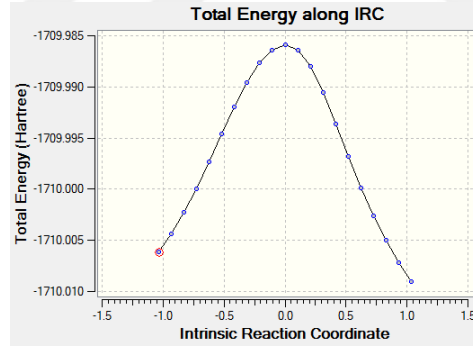


Şekil 3.1. Basit bir reaksiyon için potansiyel eğrisi (a) iki boyutlu gösterim (b) üç boyutlu gösterim.

3.1.7 IRC (İçsel Reaksiyon Koordinatı-Intrinsic Reaction Coordinate)

Teorik kimyada reaksiyon mekanizması modelleyebilmek için ilk olarak girenlerin, geçiş konumunun ve ürünlerin yapılarının potansiyel enerji yüzeyinin belirlenmesi gerekmektedir. Bazı reaksiyonlar için bu durum biraz daha güçtür ve bu reaksiyonu anlayabilmek için reaksiyon koordinatı izlenmesi uygun olmaktadır.⁶¹ İçsel reaksiyon koordinatı için geçiş konumundan yola çıkılır ve TS'nin vermiş olduğu hareket için ileri ve geri yönde ilerlemesi sağlanarak iki tane minimum enerjili yapı elde edilir. Bu yapılardan biri tepkime basamağının beklenen girenlerini diğeri ise ürünleri verdiği taktirde geçiş konumu doğrulanmış olur.

IRC hesabında ileri ve geri yönde adım sayısı Gaussian09 programı için varsayılan değeri 10'dur. Ancak 10'ar adımlık ilerleme giren ve ürüne yeterince yaklaşmadığı durumlarda adım sayısı gerektiğinde artırılabilir. Şekil 3.2'de görüldüğü üzere YFT(M06-2X)/6-31G(d,p) yöntemiyle yapılan IRC işleminde adım sayısı 10'dur, ileri ve geri yönde 10 adım, geçiş konumuyla birlikte ise toplamda 21 nokta elde edilmiştir.



Şekil 3.2. M1-TS_{3up-si} yapısı için IRC grafiği.

3.1.8 Çözücü Etkisi

Çoğu kimyasal reaksiyon çözücü içerisinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle teorik olarak da bu durum göz ardı edilemez. Çözücü etkisini hesaplara dahil edebilmek için iki çeşit yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi, çözücü moleküllerinin sistem içerisine gerçek (explicit) anlamda dahil edildiği durumdur. İkincisi ise, çözücünün dielektrik sürekli ortam olarak tanımlandığı ve temsili (implicit) olarak

basitleştirilerek ele alındığı yaklaşımdır. Bizim reaksiyon modellemesinde kullandığımız yöntem olan PCM (Polarized Continuum Model) çözücü temsilini dikkate alır. PCM yöntemi 1996 yılında Tomasi ve arkadaşları tarafından ilk olarak önerilmiştir.⁶⁹ Bu yöntem çözünen molekül için bir moleküler yüzey tanımlar ve bu yüzeyin çözücü ile etkileşimi hesaplanır. Bu modele göre, çözünen molekül çözücü molekülleri ile değil çözücünün dielektrik sabiti ile etkileşir ve çözücü uç küreleri tanımlanarak çözünen madde bu uçlar ile etkileşime girdikleri söylenir.⁶⁰ Temsili çözücü etkisi ile çözücünün dielektrik sabiti (ϵ) dikkate alınarak sistemin geometri, yük ve enerjisi üzerindeki etkisi hesaplara dahil edilmiş olur.

3.2 İZLENEN ÇALIŞMA PLANI

Literatürde Whitting ve grubu tarafından önerilen (Şekil 2.28) mekanizmanın 6 numaralı enamin üzerinden ilerlediği bilinmektedir. Mekanizmanın en önemli basamağı enamin 6'nın aldehit 2'ye katıldığı basamaktır. Çünkü, bu basamağın 8-üyelikli halkalı bir geçiş konumu üzerinden oluşması beklenmektedir ve prolin katalizli mekanizmalarda olduğu gibi enantioseçiciliği belirleyecek olan basamaktır. Bu nedenle, teorik modellemeler söz konusu basamaktan başlayarak gerçekleştirilmiştir.

Mekanizmanın modellenmesinde,

-Homoboroprolin'in her iki enantiyomeri (*R* ve *S*),

-Kullanılan diolün her iki enantiyomeri (*R,R*-hidrobenzoin, *S,S*-hidrobenzoin)

-Oluşan enaminin çift bağının duruş pozisyonu (çift bağ yukarı, çift bağ aşağı)

-*p*-NO₂ benzaldehit düzleminin *re*- ve *si*- yüzleri olmak üzere, tüm olası stereoizomerler dikkate alındı. Buna göre aşağıdaki 10 mekanizma ayrı ayrı modellendi:

- **Mekanizma1 (M1):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağ yukarı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)
- **Mekanizma2 (M2):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağ yukarı) + (*S,S*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)
- **Mekanizma3 (M3):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağ yukarı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

- **Mekanizma4 (M4):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı) + (*S,S*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)
- **Mekanizma5 (M5):** (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)
- **Mekanizma6 (M6):** (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)
- **Mekanizma7 (M7):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)
- **Mekanizma8 (M8):** (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)
- **Mekanizma9 (M9):** (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)
- **Mekanizma10 (M10):** (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

1. Her mekanizma için, her bir basamağa ait geçiş konumu, reaktant ve ürün (ara ürün) yapıları optimize edildi.
2. Optimize yapılara frekans hesaplamaları yapıldı.
3. Tepkime koordinatındaki tüm durağan noktalar tanımlandı.
4. Giren, araürün ve ürünler tümü gerçek olan titreşim frekansları ile, geçiş konumları ise tek sanal frekans ve IRC (içsel reaksiyon koordinatı) hesapları ile karakterize edildi.
5. Çözücü etkisi polarlaşabilir süreklilik modeli (Polarizable Continuum Model, PCM) ile hesaplara dahil edildi.
6. Tüm yapılar deneysel çalışmalarda da kullanıldığından aseton çözücüsü içerisinde optimize edildi.

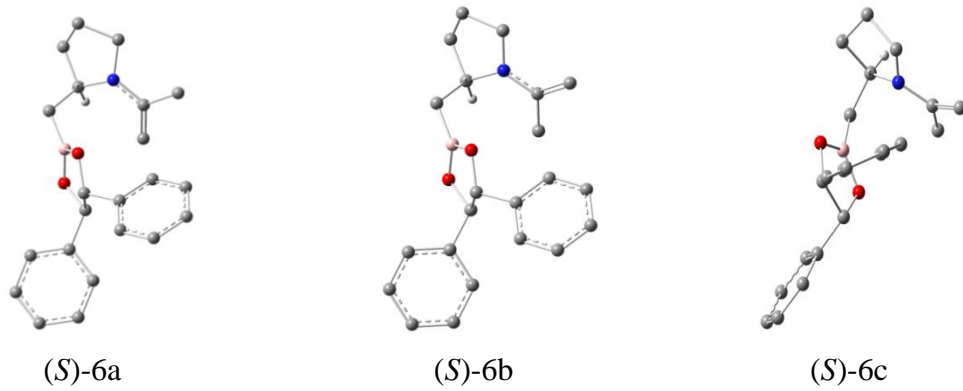
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 KONFORMASYONEL ANALİZ VE AKTİF KONFORMASYONLARIN TESPİTİ

Whitting ve grubu tarafından oluşacak alkol ürününün stereokimyasını belirleyen en önemli faktörün, katalizörün kiral merkezinin stereokimyası olduğu rapor edilmiştir.⁴⁻⁷ Diğer yandan modellenecek yapılar konformasyonel esnekliğe sahip olduklarından tepkime için uygun olan aktif konformasyonlarının belirlenmesi ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine (*S*)- ve (*R*)- homoboroprolin'e diol eklenmesi sonucu oluşan (*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve (*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester yapılarına dimetilketon ilavesiyle oluşan (*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*S*-6) ve (*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*R*-6) yapılarının aktif konformasyonları araştırıldı.

Mekanizma modellemelerinde başlangıç yapısı olarak kullandığımız (*S*)-6 ve (*R*)-6 türevlerinin tüm konformasyonları Spartan14 programında önce MMFF yöntemi ile tarandı. Her biri için yaklaşık 40-50 adet arasında konformasyon elde edildi. Bu konformasyonlar arasından duruşların modellediğimiz tepkimeye uygun olduğu kararlı konformasyonlar seçilerek her bir konformasyon PCM/M06-2X/6-31G(d,p) yöntemi ile çözücü olarak aseton varlığı içerisinde optimize edildi.

Yapılan konformasyonel analiz hesaplarından elde edilen kararlı konformasyonlar (Şekil 4.1) ve enerji değerleri aşağıda özetlenmiştir:



Şekil 4.1. (*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*S*-6) katalizörünün çeşitli kararlı konformasyonları

Tablo 4.1. (*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*S*-6) katalizörünün kararlı konformasyonlarının Gibbs serbest enerji değerleri (ΔG kkal/mol).

| Yapılar | G(au) | G(kkal/mol) | Relatif ΔG |
|-----------------|--------------|--------------|--------------------|
| (<i>S</i>)-6a | -1083.331092 | -679790.2602 | 0.00 down |
| (<i>S</i>)-6b | -1083.328387 | -679788.5628 | 1.70 up |
| (<i>S</i>)-6c | -1083.329439 | -679789.223 | 1.04 up |

Yapıların optimize hallerindeki enamin çift bağının duruşu incelendiğinde (*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*S*-6)'nın iki çeşit konformasyon içerdiğini görmekteyiz. Birinci durumda, yapıda bulunan enamin çift bağı duruş pozisyonunun (*S*-6a) aşağı doğru (down) konumlandığı, ikinci durumda ise, yapıdaki enamin çift bağı (*S*-6b ve *S*-6c) yukarı doğru (up) konumlandığı görülmektedir (Şekil 4.1). Tablo 4.1'de verilen bahsi geçen bütün yapıların enerji değerleri incelendiğinde ise, (*S*)-6a numaralı yapının diğer yapıların hepsinin içinde en düşük enerjiye sahip olduğu ancak diğer yapılarla (çift bağın yukarıda olduğu) arasındaki enerji farkının çok büyük olmadığı (1.0-1.7 kkal/mol) görülmektedir. Bu durum bizlere katalizörde bulunan enamin çift bağının duruş pozisyonunun önemini göstererek her iki durum için de mekanizma modellemelerinin gerekli olduğunu belirtir.



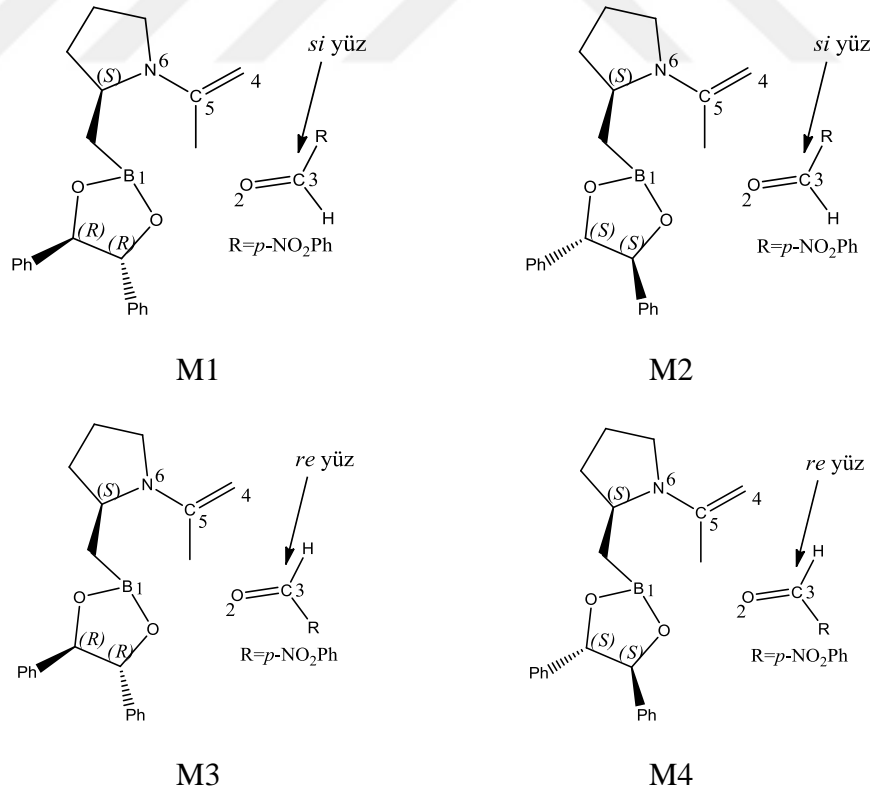
Şekil 4.2. (*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*R*-6) katalizörünün çeşitli konformasyonları

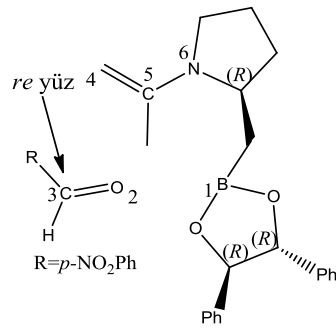
Tablo 4.2. (*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin (*R*-6) katalizörünün değişik konformasyonlarının Gibbs serbest enerji değerleri (ΔG kkal/mol).

| Yapılar | G(au) | G(kkal/mol) | Relatif ΔG |
|-----------------|--------------|--------------|--------------------|
| (<i>R</i>)-6a | -1083.329155 | -679789.0448 | 0.00 |
| (<i>R</i>)-6b | -1083.327301 | -679787.8814 | 1.16 |

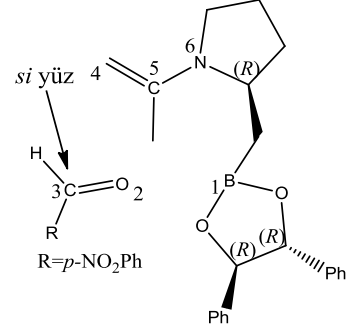
Diğer enantiyomer (*R*-6)'nın da (*S*-6) da olduğu gibi iki çeşit konformasyon içerdiğini gördük (Şekil 4.2). Bunlardan birinci durum, (*R*-6a) enamın çift bağının yukarıya doğru (up) yöneldiği konumdur. İkinci durum ise, (*R*-6b) enamın çift bağının aşağı doğru (down) yöneldiği konumdur (Şekil 4.2). Tablo 4.2 içerisinde yer alan enerji değerleri incelendiğinde ise, a konformasyonu diğer b yapısından daha düşük enerjiye sahiptir ve daha karardır. Ancak (*S*-6) enantiyomerinde olduğu gibi, yapılar arasındaki enerji değerleri büyük olmadığı için enamın çift bağı her iki konumda da durabilir. Yapılan mekanizma modellemelerinde her iki pozisyon da göz önüne alınarak reaksiyonun seçiciliğini ne derece etkileyeceğini anlamak açısından bütün olası ihtimallerin modellemeleri gerçekleştirildi.

Yapılan konformasyon taraması sonucu ortaya çıkan enamın çift bağının duruş pozisyonu (up/down) da dikkate alınarak, katalizörün (*S*)-1-homoboroprolin veya (*R*)-1-homoboroprolin olması, homoboroprolin eklenen diolün (*R,R*)-hidrobenzoin veya (*S,S*)-hidrobenzoin olması ve son olarak aldehidin reaksiyona *si* veya *re* yüzünden girecek olması ihtimalleri ve atom numaralandırması aşağıdaki çizimlerde gösterilmiştir (Şekil 4.3);

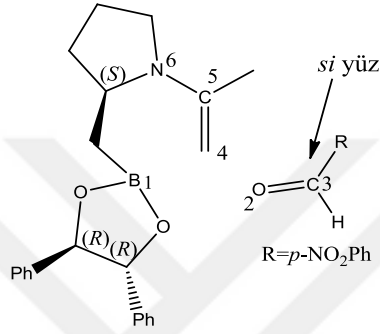




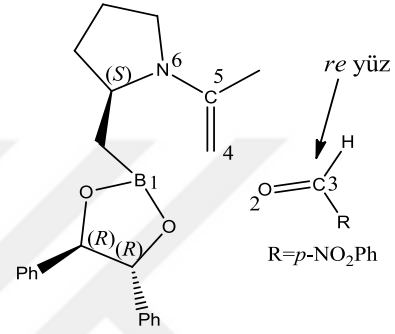
M5



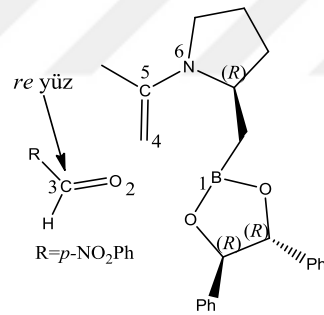
M6



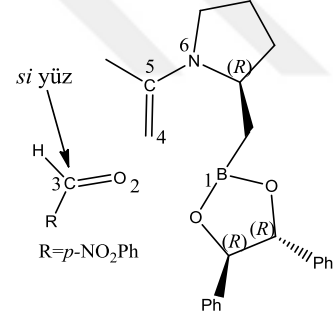
M7



M8



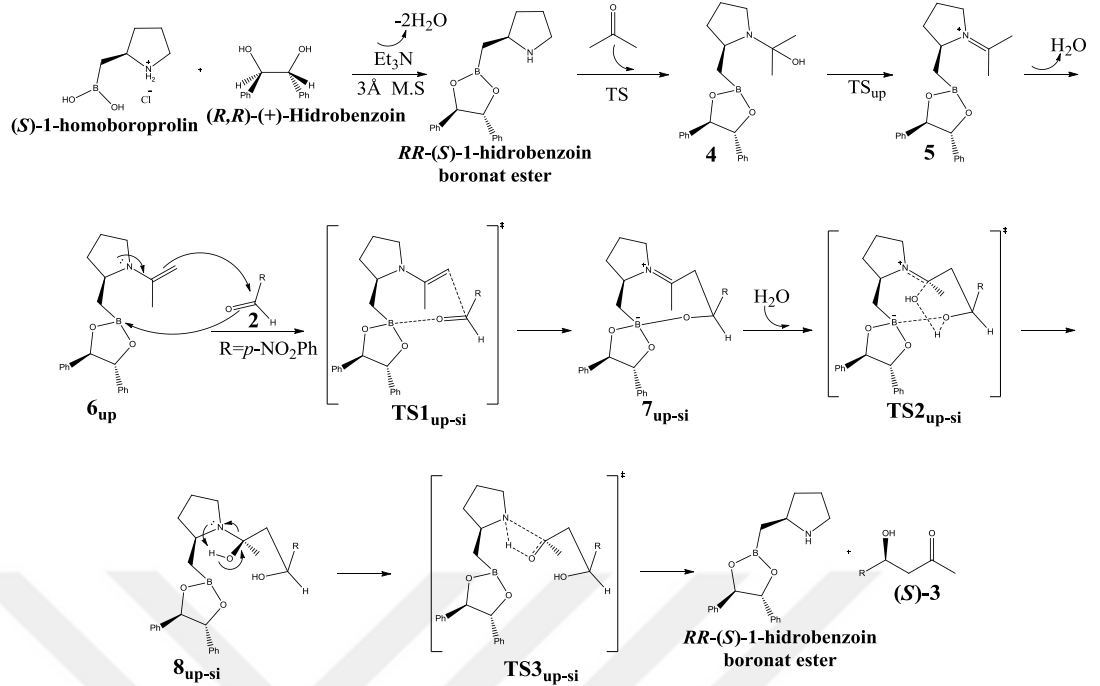
M9



M10

Şekil 4.3. Mekanizma 1'den (M1) mekanizma 10'a (M10) kadar olan stereokimya seçenekleri ve kullanılan numaralama sistemi

Whitting ve grubu tarafından (*S*)-1-homoboroprolin'in katalizlediği aldol reaksiyonu mekanizması Şekil 2.28'deki gibi önerilmiştir. Teorik olarak bu mekanizma üzerinde yaptığımız modellemeler sonucunda bizim önerdiğimiz mekanizma ise Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Stereoseçiciliğin sebebinin açıklanabilmesi için Şekil 4.3'te de belirttiğimiz gibi bütün ihtimallerin modellenmesi gerçekleştirilmiştir.



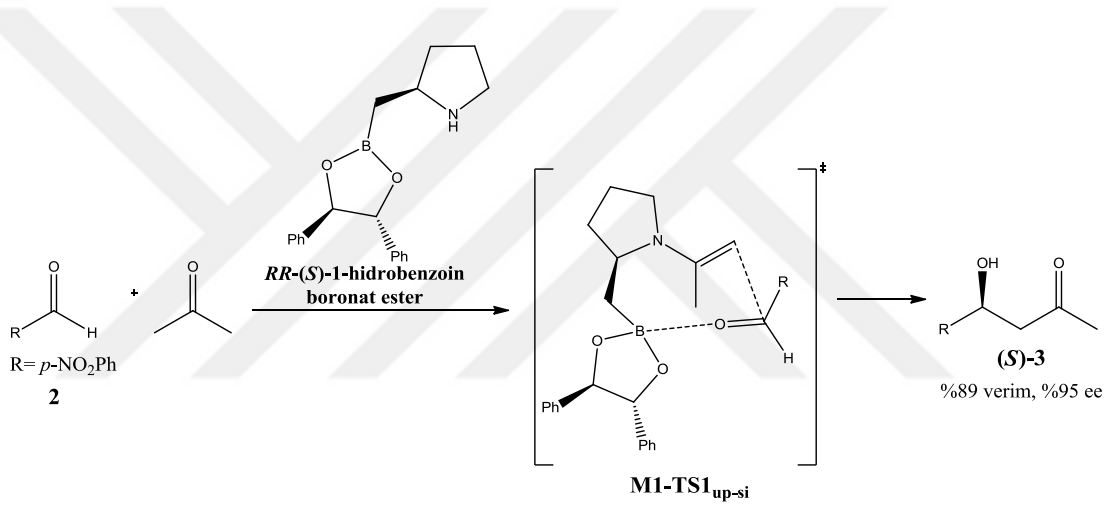
Şekil 4.4. (S)-1-homoboroprolin katalizli mekanizma1 (M1) için önerdiğimiz aldol reaksiyonu mekanizması

Şekil 4.4'te gösterilen isimlendirmelerde up-si veya up-re kısaltmalarının kullanım amacı şunlardır; “up” (S)-1-homoboroprolin'in reaksiyon boyunca aldığı yolda 6 numaralı yapıya dönüştüğünde üzerinde bulunan enamin çift bağ kısmının yukarıya baktığı durumu temsil etmektedir. Si veya re ise yaklaşan aldehidin reaksiyona si veya re yüzünden girmesini temsil etmektedir (Şekil 4.3). Aldehidin reaksiyona girdiği yüzey oluşacak olan alkol ürününün stereomerkezinin ne olacağı açısından önemlidir. Örneğin TS1_{up-si} adlandırması enamin çift bağının yukarıya doğru yöneldiğini, aldehidin ise si yüzünden reaksiyona girdiğini göstermektedir.

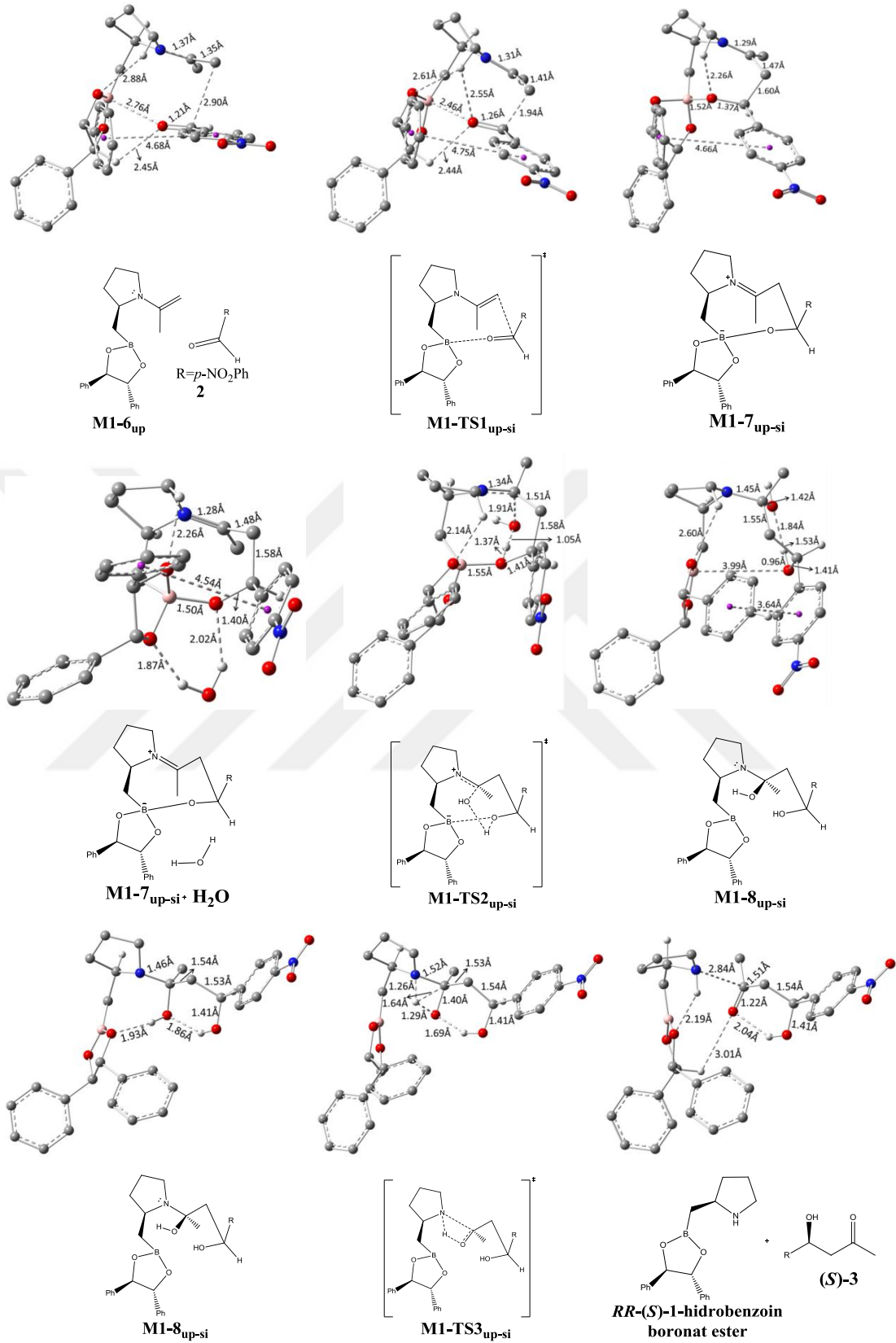
Modellenen 10 adet farklı ihtimali temsil eden mekanizmaların sonuçları aşağıda sırasıyla incelenmiştir.

4.2 (M1) (*S*)-1-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*R,R*)-hidrobenzoin
+ aseton + *p*-NO₂benzalhit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

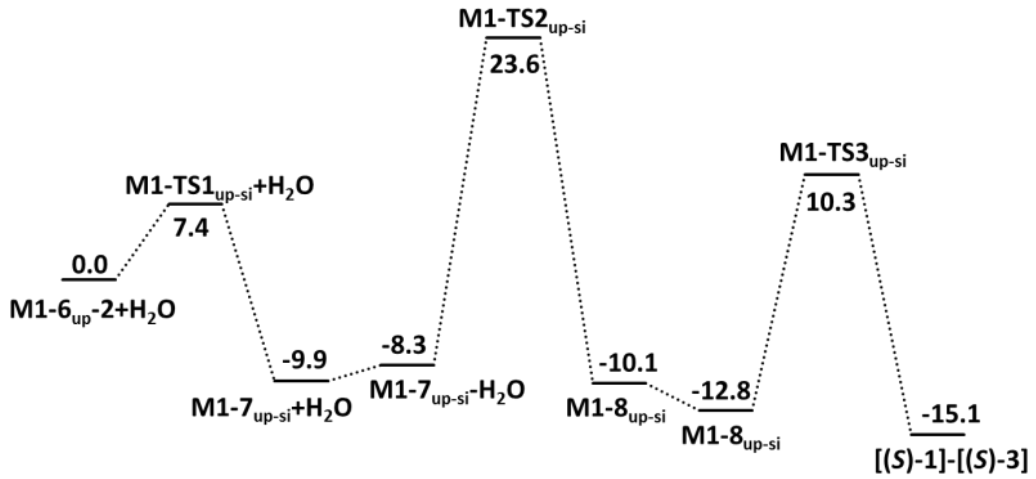
DeneySEL olarak (*S*)-1-homoboroprolin (*R,R*)-hidrobenzoin ile reaksiyona girerek *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşturmaktadır. *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ise aldehit ile tepkimesinden seçici olarak (*S*)-alkol ürününü vermektedir. Yani, aldehidin *si* yüzünden etkileşim göstererek reaksiyona katıldığını söylebiliriz. Bu durumdan dolayı teorik olarak modellemelerimize, deneysel de uyumluluk göstermesi bakımından, *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidi *si* yüzünden etkileştirerek başladık (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*S*)-3 alkol ürünü³⁻⁷



Şekil 4.6 M1 için *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*S*)-3 alkol ürününü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar



Şekil 4.7. M1'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Şekil 4.6'da optimize edilen yapıların 3-boyutlu görüntüleri ve iki boyutlu çizimleri gösterilmiştir. Bunlardan anlaşılacağı üzere *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *si* yüzünden etkileşimi sonucu birinci geçiş konumu M1-TS1_{up-si}, üzerinden 8 üyeli bir halka olan M1-7_{up-si} oluşmaktadır. Bir sonraki basamakta *S*-1-homoboroprolin'e diol eklenmesinde ortama çıkan iki mol suyun ve enamin oluşumu sırasında ortama çıkan bir su ile ortamda bulunan toplam üç mol sudan bir molünün reaksiyona ilave edilmesiyle ikinci geçiş konumu M1-TS2_{up-si} üzerinden M1-8_{up-si} yapısı optimize edildi. Üçüncü basamakta ise tepkime üçüncü geçiş konumundan geçerek alkol ürününü oluşturmaktadır. Proton transferiyle gerçekleşen bu basamakta ürün olarak aldehidin yönelimine göre (*S*)-3 alkol ürünü ve katalizör *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşarak tekrar ortama salınmıştır.

Birinci geçiş konumunun (M1-TS1_{up-si}) optimize edilebilmesi için gerekli reaksiyon koşulları sağlandığında görülmektedir ki, diol eklenmesi sonucu oluşan borlu halkadaki stereomerkezler *R*'dir, katalizördeki enamin çift bağı yukarıya doğru ve aldehidin *p*-NO₂Ph grubu aldehidin yönelmesine göre yukarıda bulunmaktadır. Birinci geçiş konumunu oluşturabilmek adına gerekli olan enerji engeli 7.4 kkal/mol (Şekil 4.7) gibi küçük bir değer ile gerçekleşmektedir. Stereoseçiciliğin belirlendiği bu basamak oldukça önemlidir.

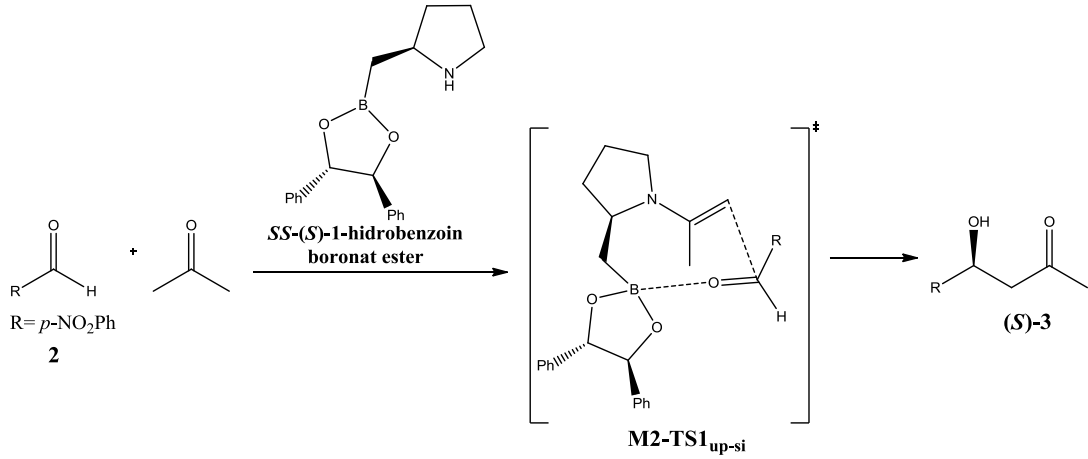
İkinci geçiş konumunda (M1-TS2_{up-si}) ise, *p*-NO₂Ph grubunun yukarıda olmasından ve öndeki fenil grubuyla yapmış olduğu çekici etkileşimden dolayı (T-

şekli fenil-fenil etkileşimi) pozisyonu değişmediği için, su molekülünün alanını daraltarak sterik olarak ortama girmesini zorlaştırmıştır. Bu durumda 23.6 kkal/mol lük (Şekil 4.7) bir enerji engelinin oluştuğu görülmüştür.

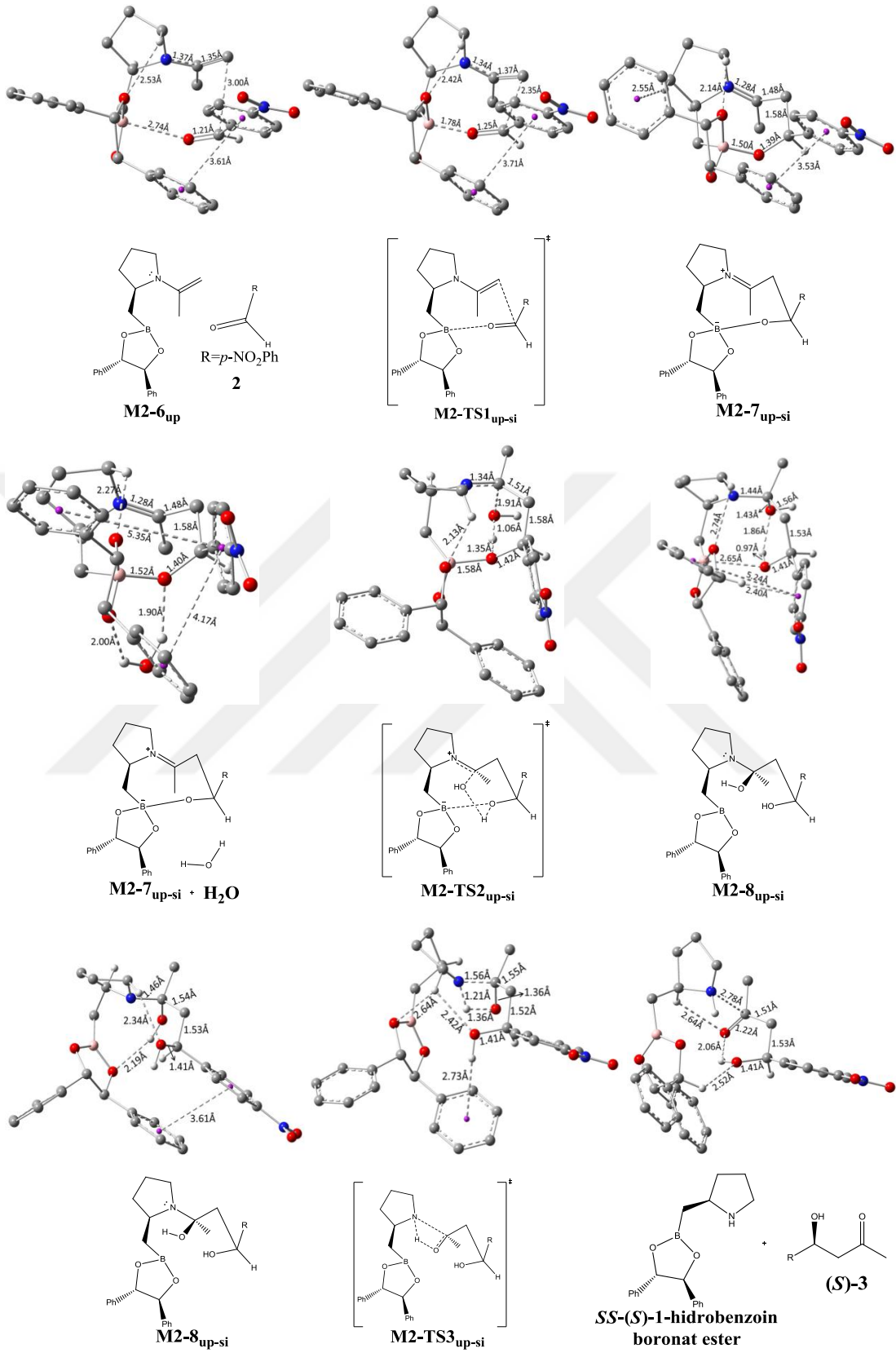
Üçüncü geçiş konumu (M1-TS3_{up-si}) ise hidroksi grubundan N atomuna proton transferi sonucu alkol ürününün oluşumunu sağlar. Burada suyun ortama girmesiyle bor-oksijen arasındaki bağ tamamen kopmuştur ve proton transferinin biraz daha kolay gerçekleşeceği sterik engelsiz rahat bir ortam oluşmuştur. Dörtlü gergin bir halka üzerinden ilerleyen proton transferi 10.3 kkal/mol (Şekil 4.7) enerji engeli ile ürün oluşumunu gerçekleştirmiştir.

4.3 (M2) (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*S,S*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

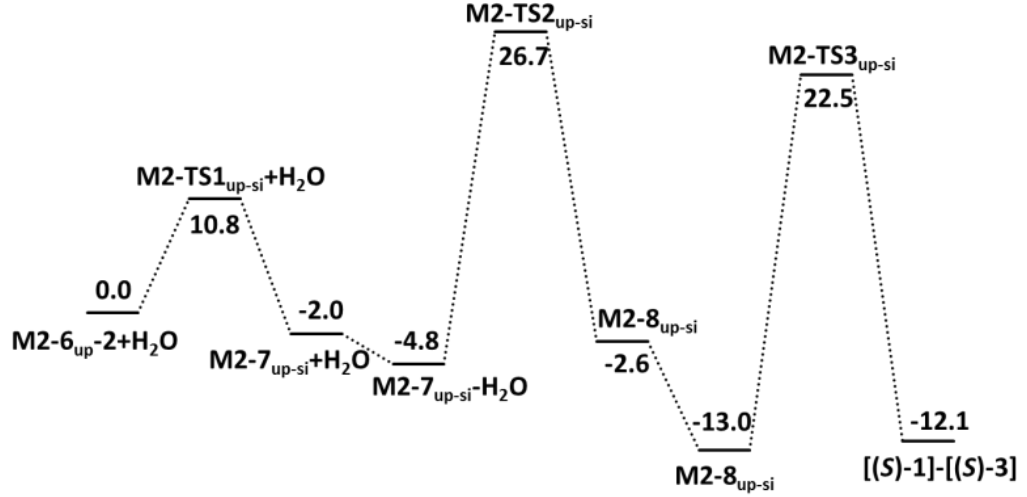
Bu mekanizma eklenen diolün stereokimyasının etkisini öğrenmek bakımından yapılması uygun görülmüştür. Bu mekanizmada (*S*)-1-homoboroprolin (*S,S*)-hidrobenzoin ile reaksiyona girerek, oluşturulan *SS*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester aldehydin *si* yüzünden etkileşim göstererek reaksiyon vermektedir. (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. *SS*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantioselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*S*)-3 alkol ürünü



Şekil 4.9. M2 için SS-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (S)-3 alkol ürününü veren aldol reaksiyonuna ait optimize edilmiş yapılar



Şekil 4.10. M2'ye ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Yaptığımız çalışmalardan alınan görüntüler ve iki boyutlu çizimlerinden de anlaşılacağı üzere (Şekil 4.9, 4.10) birinci geçiş konumu M2-TS1_{up-si}, SS-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *si* yüzünden etkileşimi sonucu araürün olarak 8 üyeli bir halka M2-7_{up-si} oluşumu gözlemlenmiştir. Bir sonraki basamakta (S)-1-homoboroprolin'e diol eklenmesinde ortama çıkan iki mol suyun ve enamin oluşumu sırasında ortama çıkan bir su ile ortamda bulunan toplam üç mol sudan bir molünün reaksiyona ilave edilmesi sonucu ikinci geçiş konumu M2-TS2_{up-si} oluşturulmuştur. İkinci geçiş konumunun ürünü olarak M2-8_{up-si} oluşturuldu ve bir sonraki işlem olarak üçüncü geçiş konumunun ve aynı zamanda alkol ürününün oluşumunu gözlemlediğimiz basamağa geçilmiştir. Proton transferiyle gerçekleşen bu basamakta ürün olarak aldehidin yönelimine göre (S)-3 alkol ürünü oluşumu gözlemlenmiş ve ortama yeniden SS-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester katalizörü salınmıştır (Şekil 4.9).

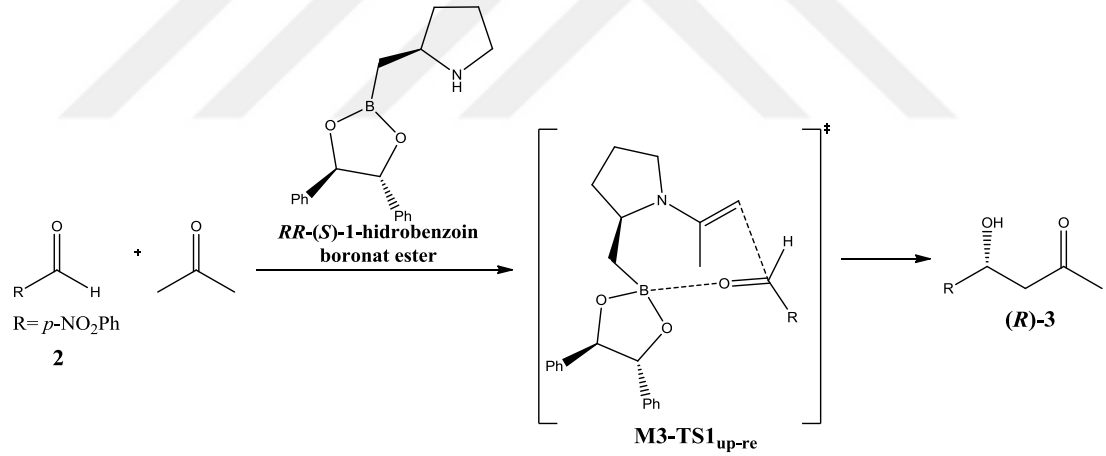
Birinci geçiş konumunun (M2-TS1_{up-si}) optimize edilebilmesi için gerekli reaksiyon koşulları sağlandığında görülmektedir ki, diol eklenmesi sonucu oluşan borlu halkadaki stereomerkezler (S)'dir, katalizördeki enamin çift bağı yukarıya doğru ve aldehidin *p*-NO₂Ph grubu aldehidin yönelmesine göre yukarıda bulunmaktadır. Birinci geçiş konumunu oluşturabilmek adına gerekli olan enerji engeli 10.8 kkal/mol (Şekil 4.10) gibi küçük bir değer ile gerçekleşmektedir.

İkinci geçiş konumuna (M2-TS2_{up-si}) gelindiğinde ise, aldehidin *p*-NO₂Ph grubu ile fenil halkasının birbirlerine dik gelecek şekilde konumlanması ve suyun ortama bu durumun sterik etkisinden dolayı zor girmesinden kaynaklı olarak 26.7 kkal/mol (Şekil 4.10) gibi yüksek bir enerji engeli oluşturmuştur.

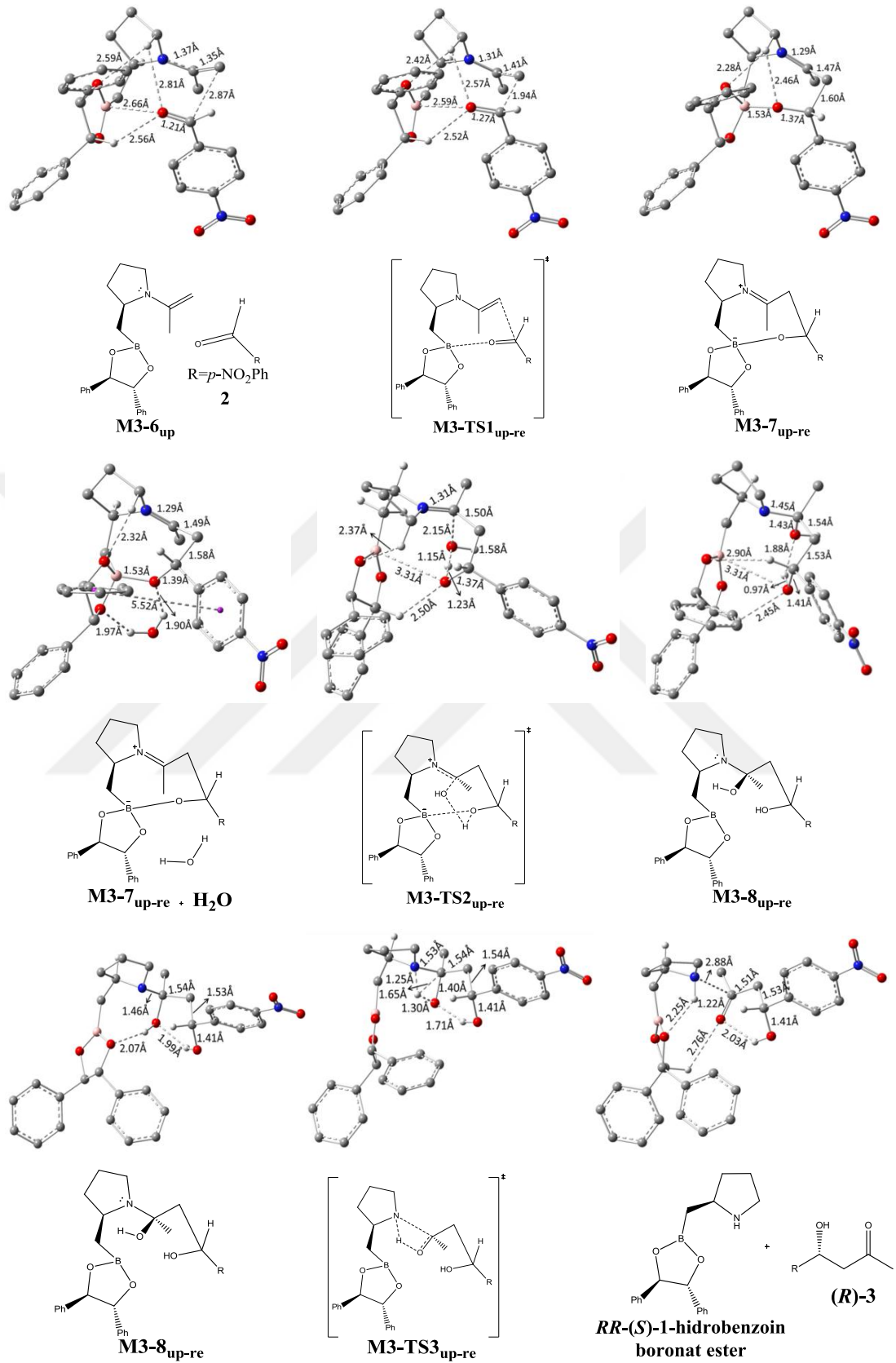
Üçüncü basamakta ise geçiş konumu (M2-TS3_{up-si}) üzerinden dörtlü bir halkalanma sonucu gerçekleşen proton transferi 22.5 kkal/mol (Şekil 4.10) enerji engeli oluşturmuştur.

4.4 (M3) (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

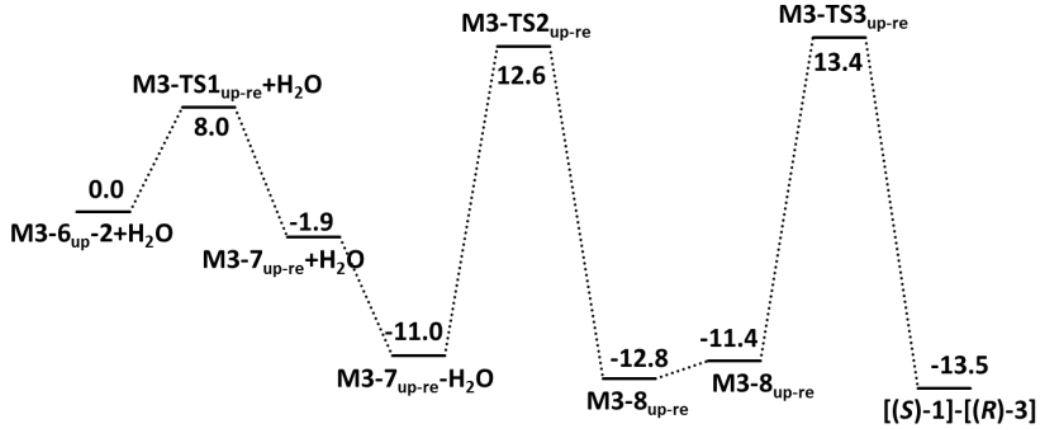
Bu mekanizma (M3), Mekanizma1 ile herşey aynı tutularak fakat sadece aldehidin *re*-yüzünden etkileşim göstermesini sağlayıp, (*R*)-3 ürününü oluşturma tercihini test etmek için çalışılmıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*R*)-3 alkol ürünü



Şekil 4.12. M3 için *RR*-(*S*)-1hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*R*)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar



Şekil 4.13. M3'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Şekil 4.12'teki optimize yapılarından anlaşılacağı üzere birinci geçiş konumunun M3-TS1_{up-re}, *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *re* yüzünden etkileşimi sonucu araürün olarak 8 üyeli bir halka M3-7_{up-re} oluşumu gözlemlenmiştir. Bir sonraki basamakta su katılması sonucu B-O bağı açılarak ikinci geçiş konumu M3-TS2_{up-re} üzerinden 1,3-diol türevi M3-8_{up-re} oluşmuştur. Üçüncü basamakta üçüncü geçiş konumu üzerinden alkol ürününün oluşumu gözlenmiştir. Proton transferiyle gerçekleşen bu basamakta aldehit *re* yüzünden yöneldiği için için ürün (*R*) stereokimya ile oluşmuş ve katalizör *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ortama yeniden salınmıştır.

Birinci geçiş konumunun (M3-TS1_{up-re}) optimize yapısı incelendiğinde görülmektedir ki, diol eklenmesi sonucu oluşan borlu halkadaki stereomerkezler *R*'dir, katalizördeki enamin çift bağı yukarıya doğru yönelmiş durumda ve aldehidin *p*-NO₂Ph grubu aldehidin yönelmesine göre aşağı pozisyonda bulunmaktadır. Birinci geçiş konumunu oluşturabilmek için gerekli olan enerji engeli 8.0 kkal/mol dir(Şekil 4.13).

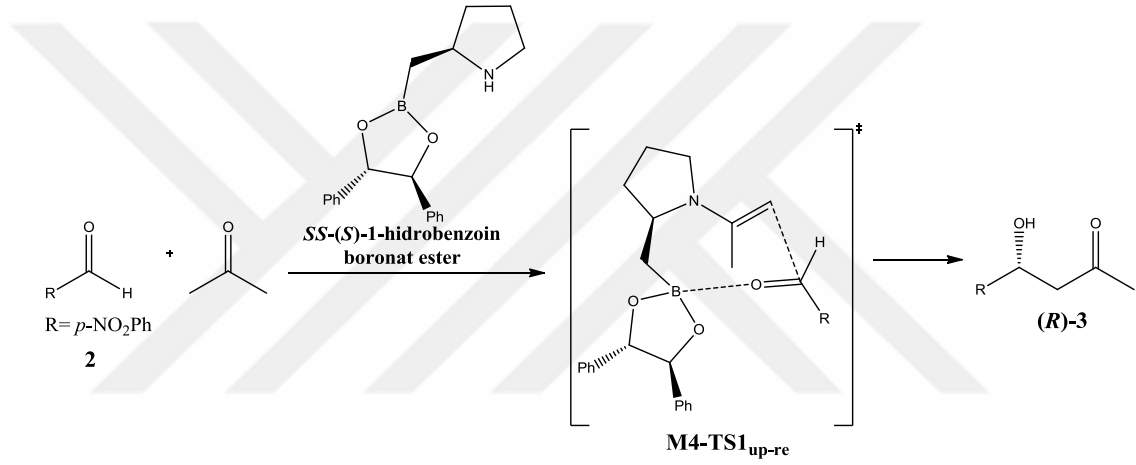
İkinci geçiş konumunda (M3-TS2_{up-re}) ise aldehidin *p*-NO₂Ph grubu aşağı konumda olmasından dolayısuyun yaklaşması için boş alan mevcuttur ve ortamda bulunan suyun reaksiyona girmesi 12.6 kkal/mol (Şekil 4.13) gibi küçük bir enerji engeli ile gerçekleşmektedir.

Üçüncü geçiş konumunda (M3-TS3_{up-re}) suyun ilavesiyle birlikte tamamen açılan bor-oksijen bağınında verdiği bir rahat ortamda proton transferi dörtlü halka

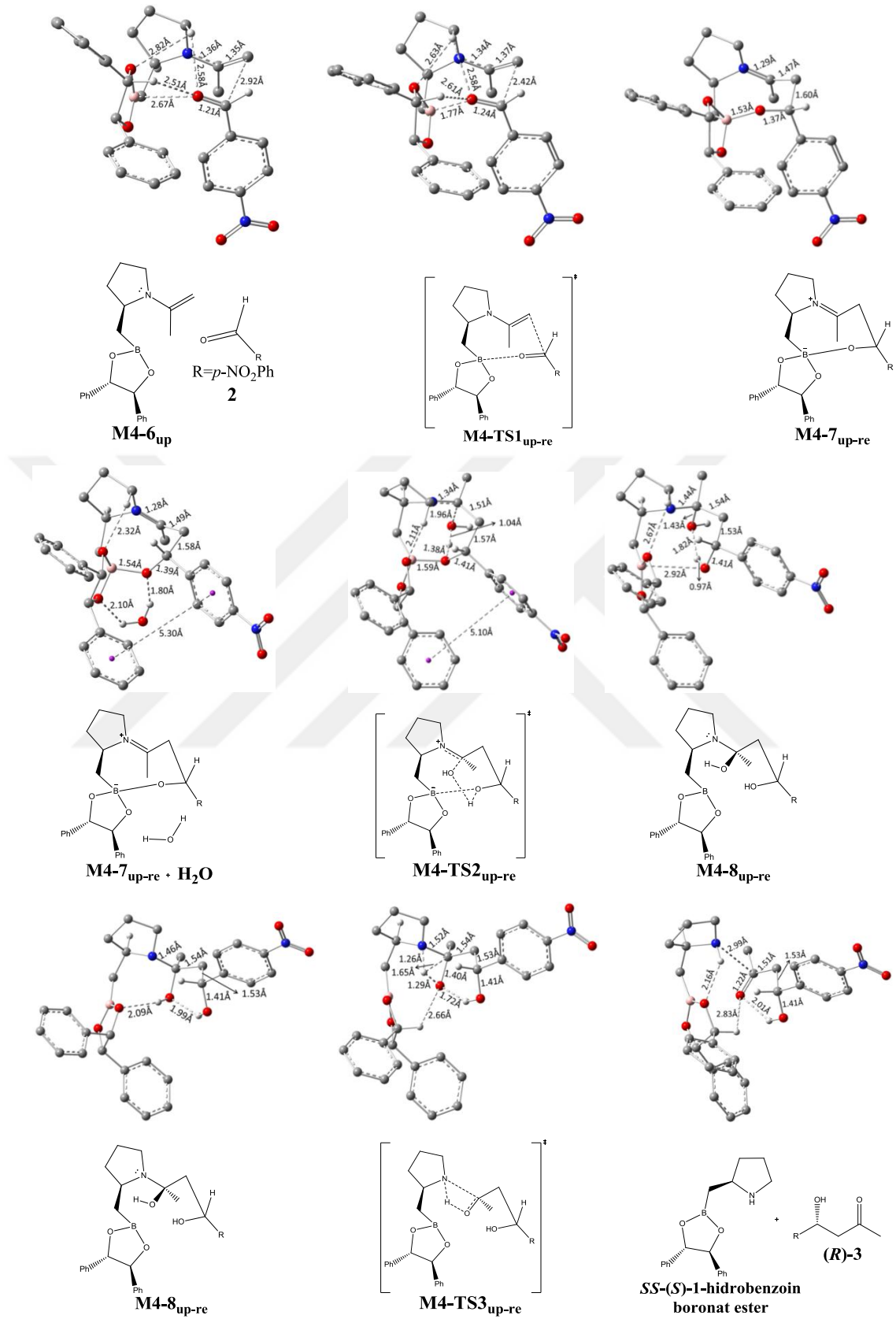
üzerinden 13.4 kkal/mol (Şekil 4.13) enerji engeli ile gerçekleşerek (*R*)-3 alkol ürün oluşumu gerçekleşti.

4.5 (M4) (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*S,S*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

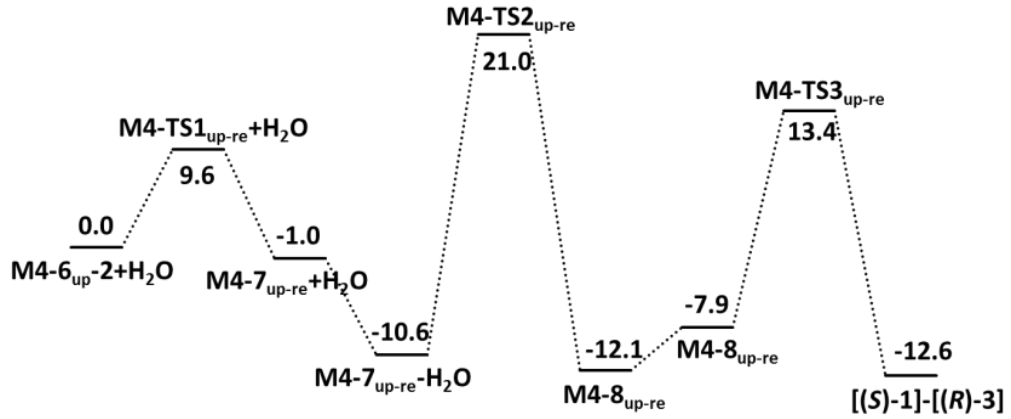
Mekanizma2 için gerçekleştirilen çalışma sonucu oluşan (*S*)-3 ürünüyle, bu mekanizma (M4) çalışmasında ortaya çıkacak olan (*R*)-3 ürününden hangisinin tercih edileceğini belirlemek için bu mekanizma çalışılmıştır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. *SS*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*R*)-3 alkol ürünü



Şekil 4.15. M4 için *SS-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*R*)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar



Şekil 4.16. M4'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Birinci basamakta geçiş konumu M4-TS1_{up-re}, SS-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *re* yüzünden etkileşimi sonucu araürün olarak 8 üyeli bir halka M4-7_{up-re} oluşumu gözlemlenmiştir. Bir sonraki basamakta bir mol suyun yapıya katılması ile ikinci geçiş konumu M4-TS2_{up-re} oluşturulmuştur. İkinci geçiş konumunun ürünü olarak M4-8_{up-re} oluşturuldu. Son basamakta üçüncü geçiş konumu (M4-TS3_{up-re}) üzerinden alkol ürünü oluşmuştur. Proton transferiyle gerçekleşen bu basamakta ürün olarak aldehidin yönelimine göre (*R*)-3 alkol ürünü gözlemlenmiş ve yeniden katalizör SS-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşmuştur (Şekil 4.15). Birinci geçiş konumu (M4-TS1_{up-re}) 9.6 kkal/mol enerji engeline sahipken, ikinci geçiş konumu (M4-TS2_{up-re}) 21.0 kkal/mol ve ürün oluşumu olan üçüncü geçiş konumu (M4-TS3_{up-re}) 13.4 kkal/mol enerji engeli ile gerçekleşmektedir (Şekil 4.16).

Mekanizma1'den mekanizma4'e kadar olan çalışmalarda katalizörün kiral merkezinin (*S*-1-homoboroprolin) ve oluşan alkol ürünlerin kiral merkezlerinin stereokimyası aynı olmasına dikkat ederek reaksiyonda kullanılan katalizörün yani (*S*-1-homoboroprolin)'in (*R,R*)-hirobenzoin ve (*S,S*)-hidrobenzoin kullanılarak oluşturulan *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve *SS*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester'de borlu halkada bulunan diol eklenmesinden oluşan kiral merkezlerin stereokimyasını karşılaştırdığımızda bize şu sonuçları verdiğini görmekteyiz;

Mekanizma1 ve mekanizma2 için (*S*)-3 alkol ürünü oluşumunda kullanılan *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve *SS*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester'in diol karşılaştırılmasını enerji değerlerine (Şekil 4.7 ve 4.10) bakarak yaptığımızda TS2_{up-si}

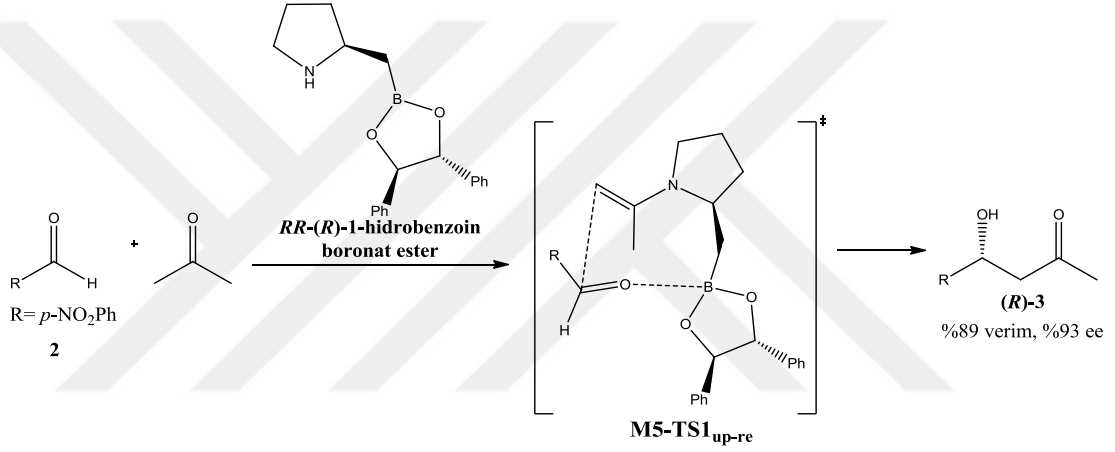
yapısı her iki mekanizmanın da hız belirleme basamağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat hız belirleme basamaklarının Gibbs serbest enerji engelleri kıyaslandığında ise *SS-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester kullanılarak oluşturulan mekanizmanın enerji engeli, *RR-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester kullanılarak oluşturulan mekanizmanınkinden yaklaşık 3 kcal/mol daha yüksektir. Bu durum bize (*S,S*)-hidrobenzoin kullanılarak oluşturulan katalizör ile gerçekleşen tepkimenin hızının çok daha yavaş olduğunu ve tepkimenin *RR-(S)*-1-hidrobenzoin ile daha kolay olacağını göstermektedir.

Aynı karşılaştırmayı mekanizma3 ve mekanizma4 için de yapacak olursak, (*R*)-3 alkol ürünü oluşumu için kullanılan *RR-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester ve *SS-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester'in enerji değerlerine (Şekil 4.13 ve 4.16) göre diol karşılaştırması yapıldığında hız belirleme basamaklarının farklı olduğu görülmektedir (M4 için ikinci, M3 için üçüncü basamak). Diğer yandan, *SS-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester kullanılarak oluşturulan mekanizmanın enerji engeli (21 kkal/mol), *RR-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester kullanılarak oluşturulan mekanizmanın değerinden (13.4 kkal/mol) daha yüksektir. Benzer sonuç (*S*)-3 alkol oluşumu için de gözlemlenmişti. Bu durum (*S*)-3 alkol ürünü oluşumunda da gözlemlediğimiz gibi, diol olarak (*S,S*)-hidrobenzoin kullanılarak oluşturulan katalizörün katalizlediği tepkimenin daha yavaş olduğunu ve *RR-(S)*-1-hidrobenzoin'in daha iyi bir diol seçeneği olduğunu belirtmektedir.

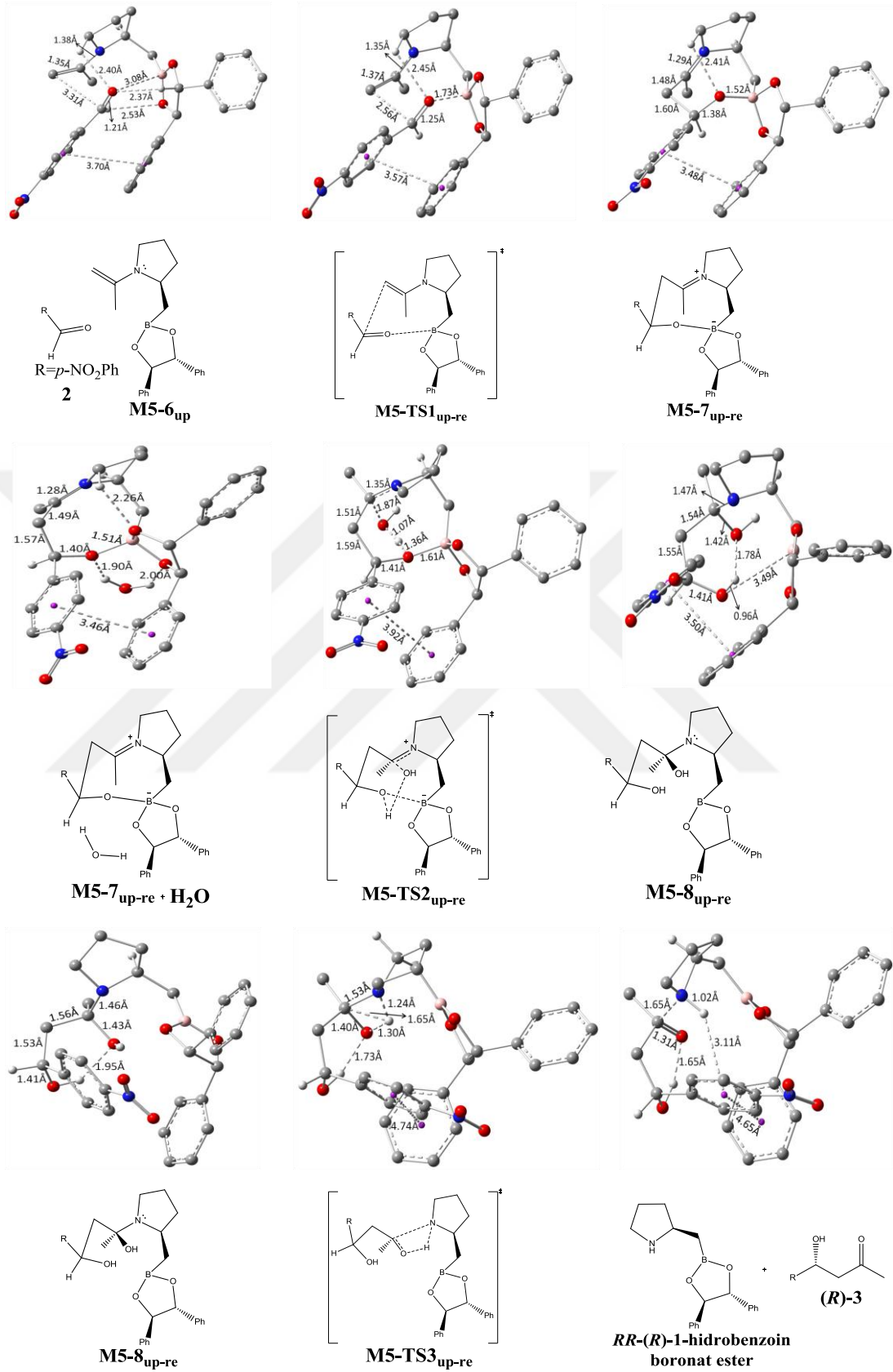
Deneysel olarak bir çok farklı diol kullanımı gerçekleştirilmiştir³ ancak en iyi sonuçların (*R,R*)-hidrobenzoin kullanılarak elde edildiği rapor edilmiştir.⁴⁻⁷ Sonuç olarak (*S*)-1-homoboroprolin'i, *RR-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester ve *SS-(S)*-1-hidrobenzoin boronat ester yapabilmek için eklenen diolün kiral merkezlerin stereokimyalarının önemini görmekteyiz. Kullanılan diol (*R,R*)-hidrobenzoin olduğunda enerji değerlerinden de anlaşıldığı üzere reaksiyonu hızlandırdığı görülmektedir. Bu durum deneysel yapılan çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir. Bu nedenle, diğer mekanizmalar (M5-M10) için diol olarak yalnızca (*R,R*)-hidrobenzoin kullanılarak oluşturulan katalizörlerin kullanımı yeterli görülmüştür.

4.6 (M5) (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

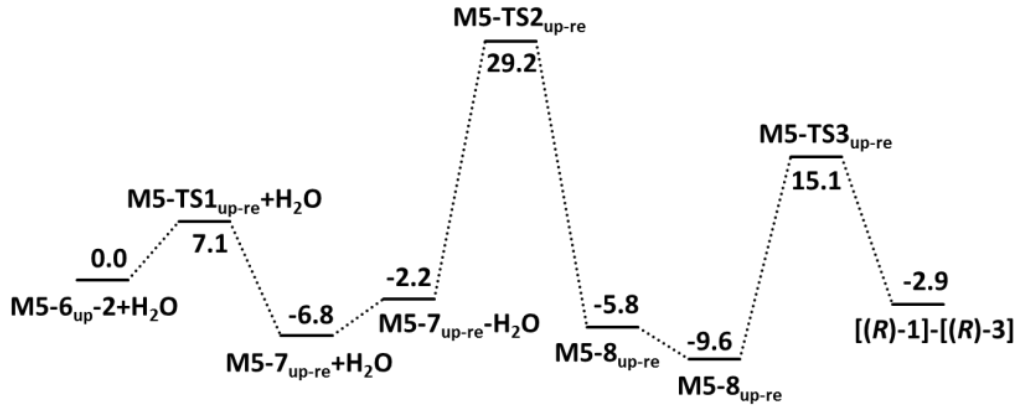
Deneyisel çalışmalarda (*R*)-1-homoboroprolin’in (*R,R*)-hidrobenzoin ile reaksiyona girerek *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşturduğu ve onun da aldehide katılırken enantiyoseçici bir reaksiyon ile (*R*)-alkol ürününü verdiği ispatlanmıştır. Bu nedenle, teorik olarak çalışmalarımızda deneyleri temsil etmesi bakımından bu mekanizmanın da modellenmesinin uygun olacağını düşündük (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu (M5) sonucu oluşan (*R*)-3 alkol ürün⁵



Şekil 4.18. M5 için *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*R*)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar



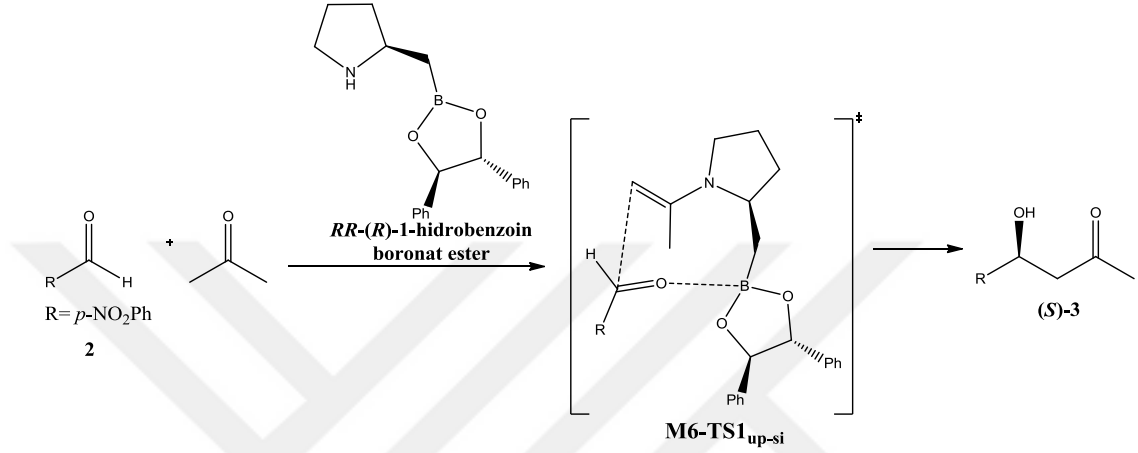
Şekil 4.19. M5'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Şekil 4.18'deki optimize edilmiş üç boyutlu yapılardan ve iki boyutlu çizimlerden de anlaşılacağı üzere birinci geçiş konumunda M5-TS1_{up-re} RR-(R)-1-hidrobzoin boronat ester ve aldehidin *re* yüzünden etkileşimi sonucu ara ürün olarak sekiz üyeli bir halka olan M5-7_{up-re} oluşumu gözlenmiştir. Bu yapılarda dikkati çeken bir özellik fenil gruplarının π - π istiflenme etkileşmesi sonucunda birbirine paralel konformasyonu tercih etmiş olmalarıdır. Bu tarz zayıf etkileşimlerin doğru bir şekilde hesaplamalarda dikkate alınması için seçilen YFT yöntemi çok önemlidir. Literatürde standart fonksiyonellerin bu konuda başarısız tahminler yaptıklarını gösteren pek çok örnek bulunmaktadır. Bizim kullandığımız M06-2X fonksiyoneli ise dispersiyon etkileşimlerini hassas bir şekilde hesaplamada oldukça başarılı olması nedeniyle son birkaç yıldır öne çıkmıştır.

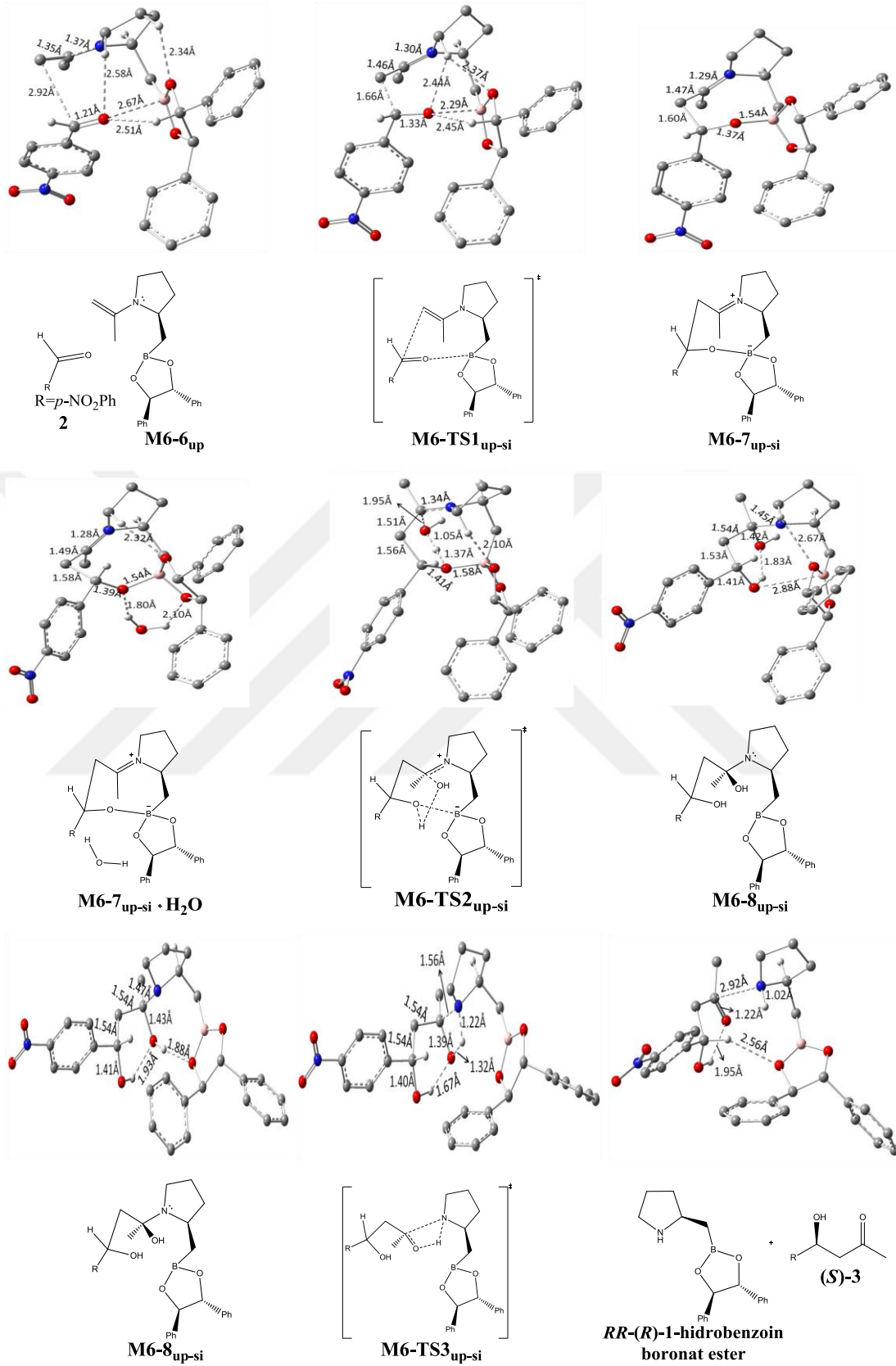
Mekanizmanın bir sonraki basamağında ikinci geçiş konumu M5-TS2_{up-re} üzerinden M5-8_{up-re} meydana gelmiştir. Proton transferiyle gerçekleşen üçüncü basamakta (R)-3 alkol ürünü ve katalizör RR-(R)-1-hidrobzoin boronat ester ortama tekrar salınmıştır. Hız belirleme basamağının 29.2 kkal/mol Gibbs serbest aktivasyon enerjisi ile M5-TS2_{up-re} basamağı olduğu görülmektedir (Şekil 4.19). 25 kkal/mol'den büyük aktivasyon bariyeri olan tepkimelerin oda sıcaklığında gerçekleşmesi zor olduğundan reaksiyonun bu mekanizma üzerinden ilerlemesi beklenmemektedir.

4.7 (M6) (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı yukarı “up”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

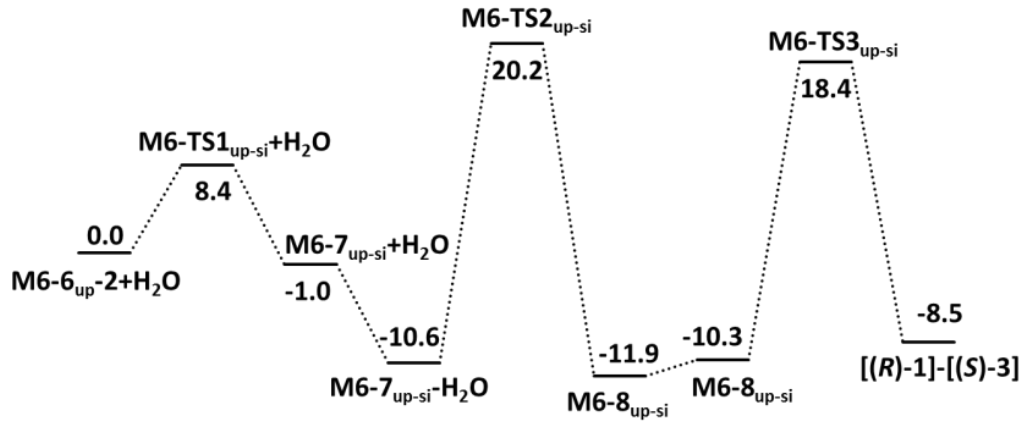
Mekanizma 6’ya ait tepkime özeti Şekil 4.20’de, optimize edilen yapılar Şekil 4.21’de ve tepkime koordinatı Şekil 4.22’de gösterilmiştir.



Şekil 4.20. *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*S*)-3 alkol ürün



Şekil 4.21. M6 için *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*S*)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonuna ait optimize edilen yapılar



Şekil 4.22. M6'ya ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

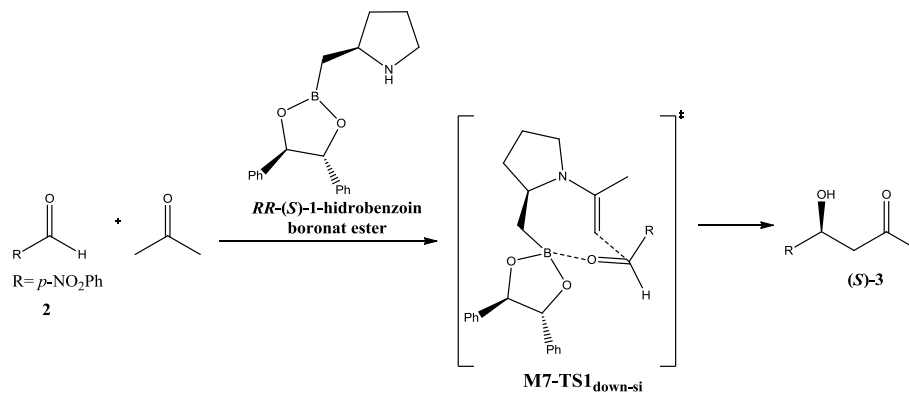
Şekil 4.21'deki optimize edilmiş yapılardan anlaşılacağı üzere birinci geçiş konumu M6-TS1_{up-si}, *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *si* yüzünden etkileşimi sonucu ara ürün olarak sekiz üyeli bir halka olan M6-7_{up-si} oluşumu gözlenmiştir. Bir sonraki basamakta ortamdaki suyun katılmasıyla ikinci geçiş konumu M6-TS2_{up-si} oluşumu gözlenmiştir. İkinci geçiş konumu ürünü olarak ise M6-8_{up-si} oluşmuştur. OH hidrojeninden N'a proton transferiyle gerçekleşen üçüncü basamakta ise aldehit *si* yüzünden etkileşimi sonucu (*S*)-3 alkol ürünü ve katalizör (*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester ortama tekrar salınmıştır. Bu reaksiyon için hız belirleme basamağı (*R*)-alkol ürünü veren M5 reaksiyonuyla benzer şekilde TS2 basamağıdır ve 20.2 kkal/mol aktivasyon enerjisine sahiptir (Şekil 4.22). Oda sıcaklığında bu bariyeri aşarak reaksiyonu gerçekleştirme ihtimali vardır. Ancak (*R*)-alkol ürünü oluşan mekanizmanın bariyerinden 9 kkal/mol daha düşük olduğundan, enamin çift bağı yukarı konumda iken M6 reaksiyonu çok daha çabuk gerçekleşecektir.

Yapılan deneysel ve teorik çalışmalardan da anlaşılacağı üzere kiral merkezlerin stereokimyası büyük önem taşımaktadır. Teorik olarak bu çalışmaya başlarken deneysel verilerle de uyumluluk göstermesi bakımından *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester kullanılarak oluşturulan (*R*) ve (*S*) kiral merkezli alkol ürünlerinin oluşum mekanizmalarını modelledik. Deneysel çalışmalar bize *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester kullanıldığında oluşacak olan (*R*)-alkol ürün veriminin (*S*)-alkol ürün veriminden yüksek olduğunu göstermektedir.⁴⁻⁷ Fakat bizim şu ana

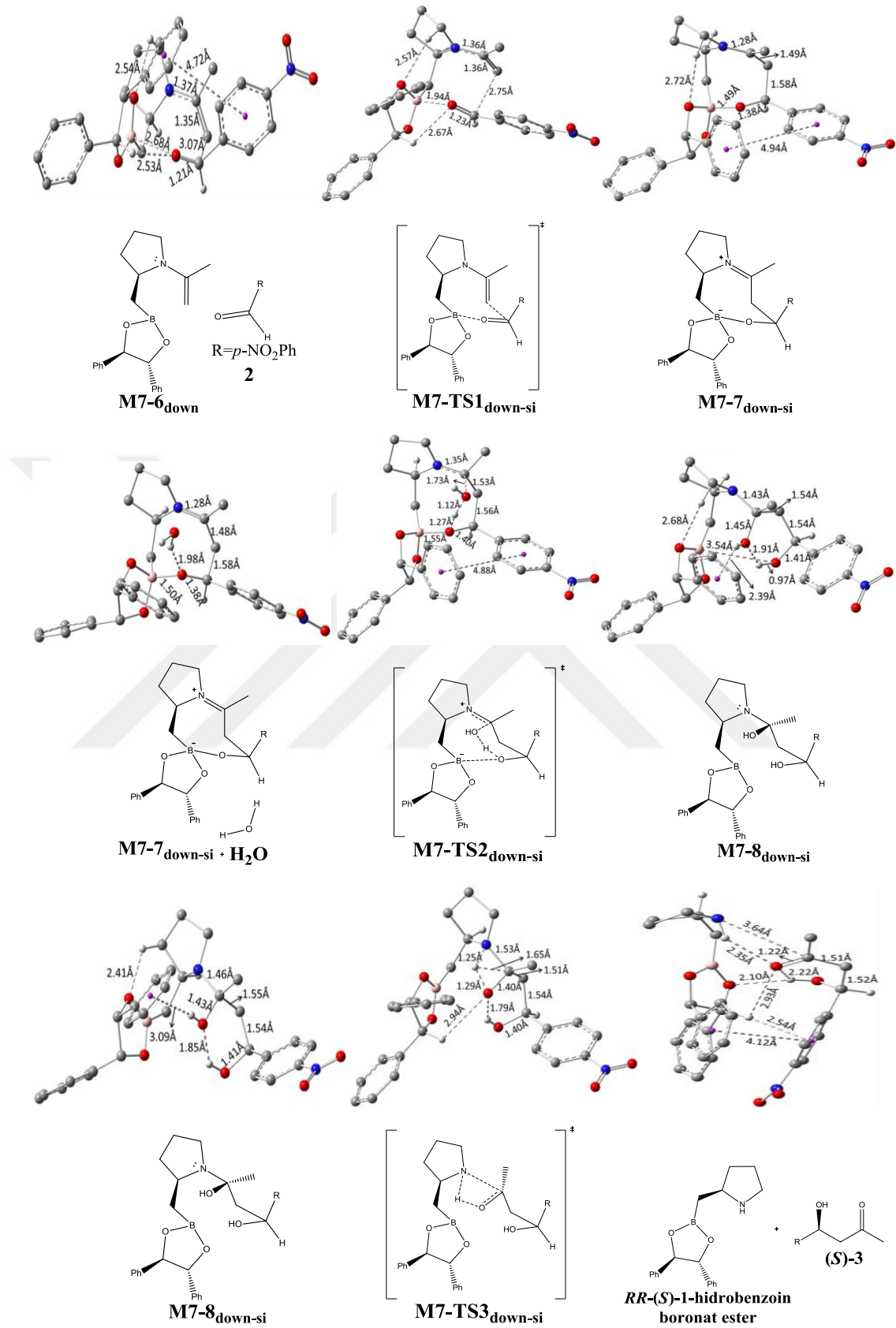
kadar elde ettiğimiz modellemeler deneysel verilere ters düşecek şekilde *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester kullanıldığında (*R*)-alkol ürünü oluşmasına ait mekanizmanın enerji engelini oda sıcaklığında gerçekleşemeyecek kadar yüksek tahmin etmiştir. Ulaşmış olduğumuz bu sonuç (*R*) seçicilik için tepkimenin farklı bir yoldan veya konformasyondan olması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, Tablo 4.2’de (*R*-6)’nın çift bağ yukarı olan konformasyonları 1.16 kkal/mol daha kararlı olmasına rağmen enamin çift bağ konumu aşağı olacak şekilde de mekanizmaların modellenmesi gerekmiştir. Mekanizmalar M7-M10 çift bağ aşağı konumda iken ortaya çıkan diğer 4 ihtimali temsil etmektedir.

4.8 (M7) (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı “down”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

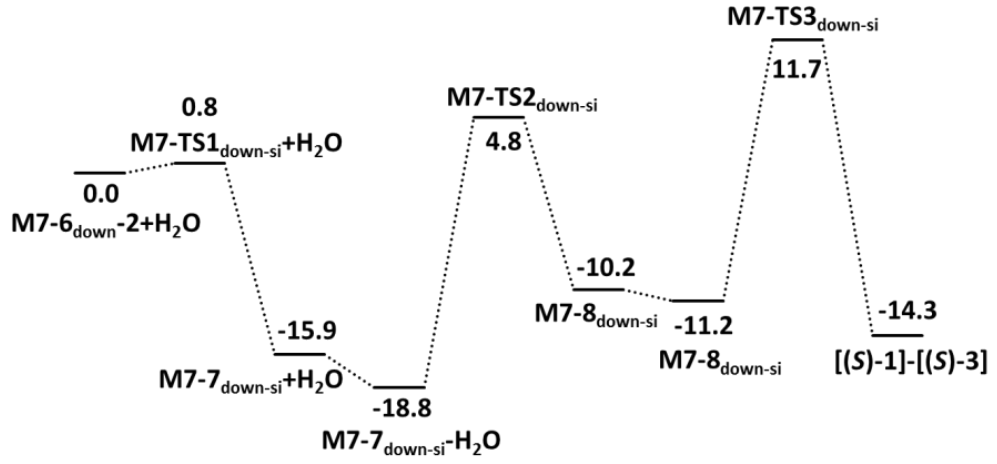
Deneysel sonuçlarda (*S*)-1-homoboroprolin kullanıldığında oluşan (*S*)-alkol ürününün enantiyo-fazlalığı ee = % 95’dir.⁷ Bir başka deyişle, (*S*)-1-homoboroprolin enantiyoseçici olarak (*S*)-alkol oluşmasını katalizlemektedir. Ancak deneysel olarak tespit edilmiş herhangi bir ara ürün bulunmadığı için enamin duruş pozisyonları ile ilgili bir veri mevcut değildir. Enamin çift bağının yukarı pozisyonu önceki mekanizma çalışmalarında incelenmiş olup, aşağı pozisyonundan (Şekil 4.23) elde edilen sonuçlar Şekil 4.24 ve 4.25’te verilmiştir.



Şekil 4.23. *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*S*)-3 alkol ürün



Şekil 4.24. M7 için RR-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (S)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize edilen yapılar.

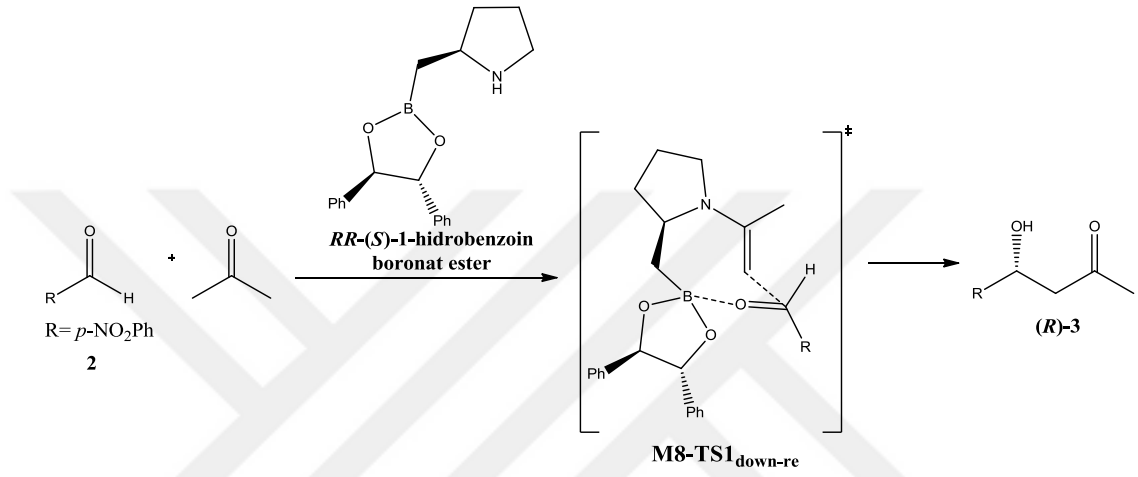


Şekil 4.25. M7'ye ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

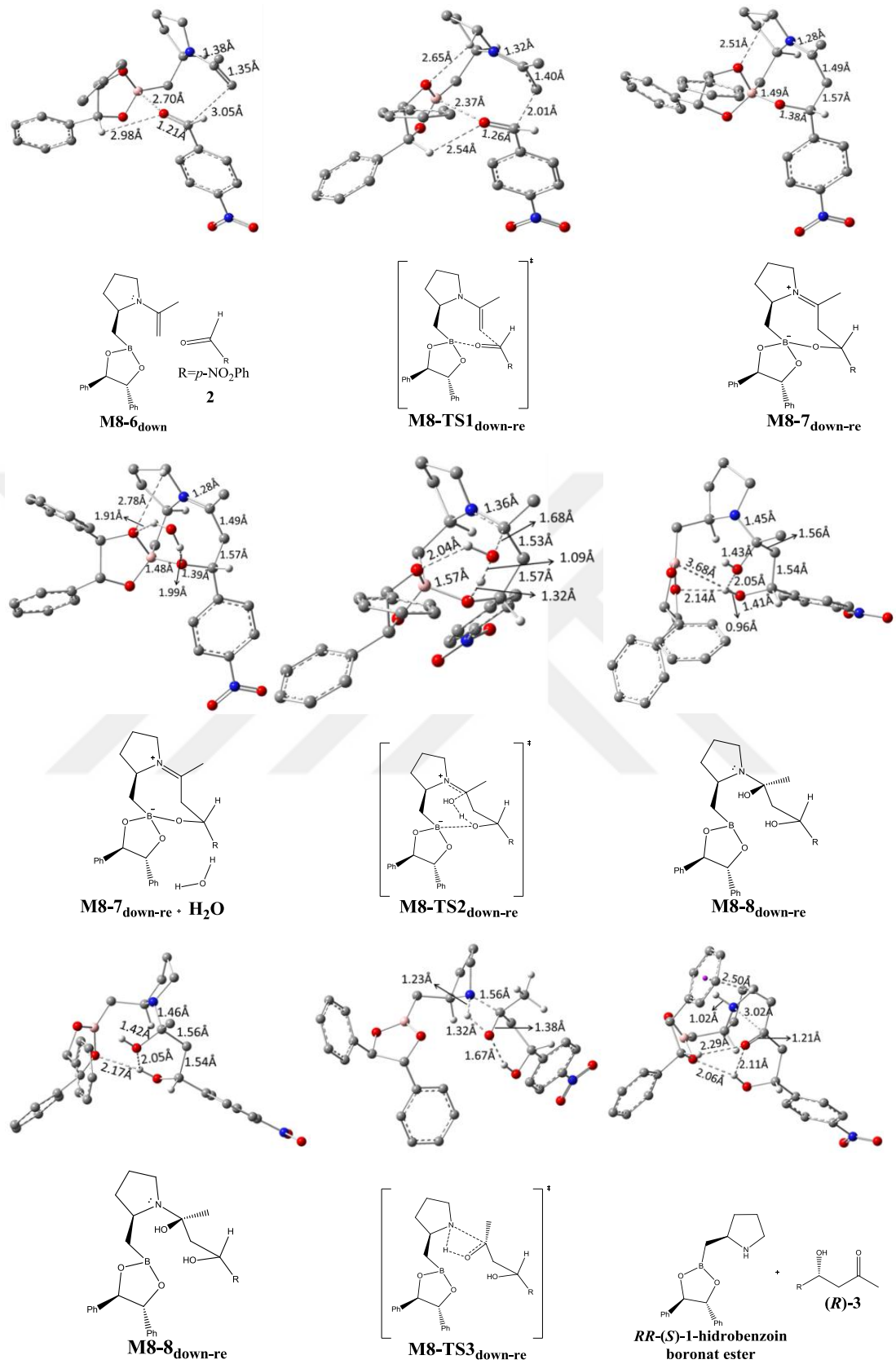
Birinci geçiş konumu M7-TS1_{down-si} *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *si* yüzünden etkileşimi sonucu ara ürün olarak sekiz üyeli bir halka olan M7-7_{down-si} oluşumu gözlenmiştir. Bir sonraki basamakta suyun katılması ile ikinci geçiş konumu M7-TS2_{down-si} üzerinden M7-8_{down-si} oluşmuştur. Proton transferiyle gerçekleşen üçüncü basamakta aldehidin *si* yüzünden etkileşimi sonucu (*S*)-3 alkol ürünü ve katalizör *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester ortama tekrar salınmıştır. Şekil 4.25'te görüldüğü gibi hız belirleme basamağı M7-TS3_{down-si} basamağıdır ve 11.7 Gibbs serbest aktivasyon enerjisine sahiptir. Tepkimenin oda sıcaklığında bu bariyeri kolayca aşabileceği ve *S*-alkol ürününü vereceği tespit edilmiştir. Stereoseçiciliğin belirlendiği birinci geçiş konumu M7-TS1_{down-si} basamağı ise 0.8 kkal/mol aktivasyon enerjisi ile hemen hemen enerji engelsiz olarak kolaylıkla gerçekleşmektedir.

4.9 (M8) (*S*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı “down”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

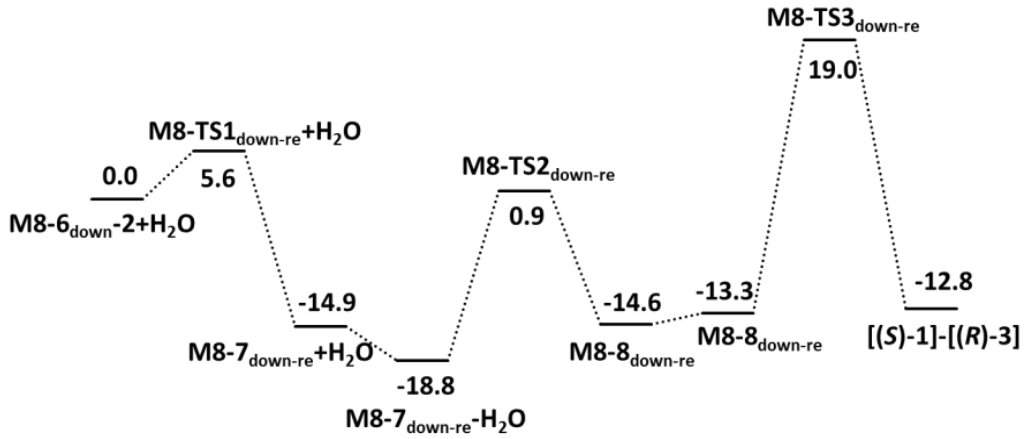
RR-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester-enamin de bulunan çift bağ duruş pozisyonu aşağı olacak şekilde (*R*)-alkol ürünü oluşum tepkimesi Şekil 4.26’da gösterilmiştir.



Şekil 4.26. *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*R*)-3 alkol ürün



Şekil 4.27 M8 için *RR*-(*S*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*R*)-3 alkol ürünü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar



Şekil 4.28. M8'e ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

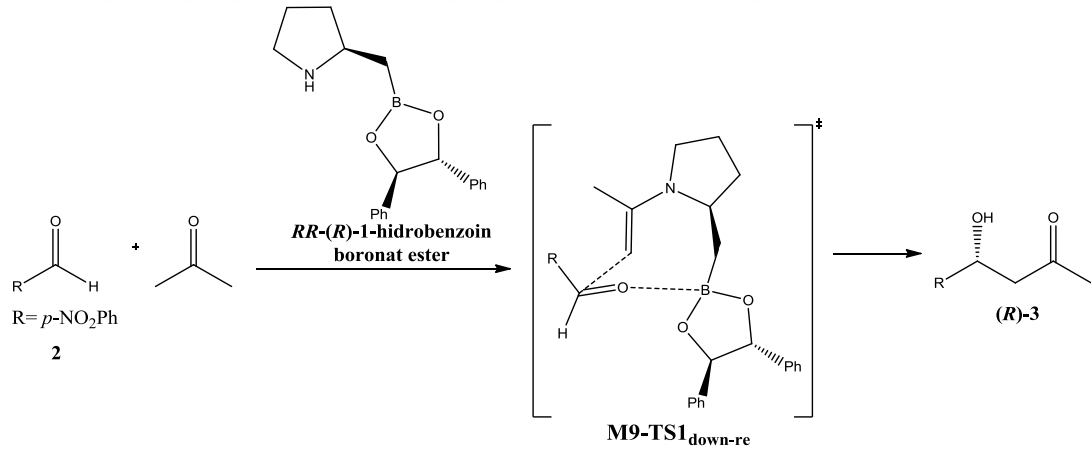
Şekil 4.27'deki optimize edilmiş üç boyutlu yapılardan ve iki boyutlu çizimlerden de anlaşılacağı üzere birinci geçiş konumu M8-TS1_{down-re} RR-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin *re* yüzünden etkileşimi sonucu ara ürün olarak M8-7_{down-re} sekiz üyeli bir halka oluşumu gözlenmiştir. Bir sonraki basamakta ikinci geçiş konumu M8-TS2_{down-re} üzerinden M8-8_{down-re} meydana gelmiştir. Proton transferiyle gerçekleşen son basamakta ise (R)-3 alkol ürünü ve katalizör RR-(S)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşmuştur. Hız belirleme basamağı M8-TS3_{down-re} basamağıdır ve 19.0 kkal/mol Gibbs serbest aktivasyon enerjisine sahiptir (Şekil 4.28). Tepkimenin oda sıcaklığında bu bariyeri aşabilme ihtimali vardır. Aştığı takdirde R-alkol ürünü oluşacaktır. Ancak (S)-alkolü oluşturan mekanizmanın bariyeri 7.3 kkal/mol daha düşük olduğundan çok daha hızlı gerçekleşecektir. Böylece, tepkimenin seçici olarak (S)-alkol oluşturacağı tespit edilmiştir.

Deneysel çalışmalardan ve yaptığımız teorik çalışmalardan da anlaşılacağı üzere katalizörün kiral merkezinin stereokimyası büyük önem taşımaktadır. Ancak alkol ürünün oluşumunda sağlanacak diğer faktörleri de düşündüğümüzde (S)-1-homoboroprolin'e eklenen aseton sonucunda oluşan enamın çift bağının duruş pozisyonu da mekanizmayı modellemek adına çok önemli olduğu görülmüştür. (S)-1-homoboroprolin'e eklenen aseton sonucu oluşan enamın çift bağının duruş pozisyonunu önceki modellediğimiz mekanizmalardan (M1-M6) farklı olarak enamın çift bağını aşağı pozisyonuna (M7-M10) alarak mekanizma modellemeleri gerçekleştirdik. Çıkan sonuçlardan anlaşılacağı üzere, Mekanizma7 ve mekanizma8

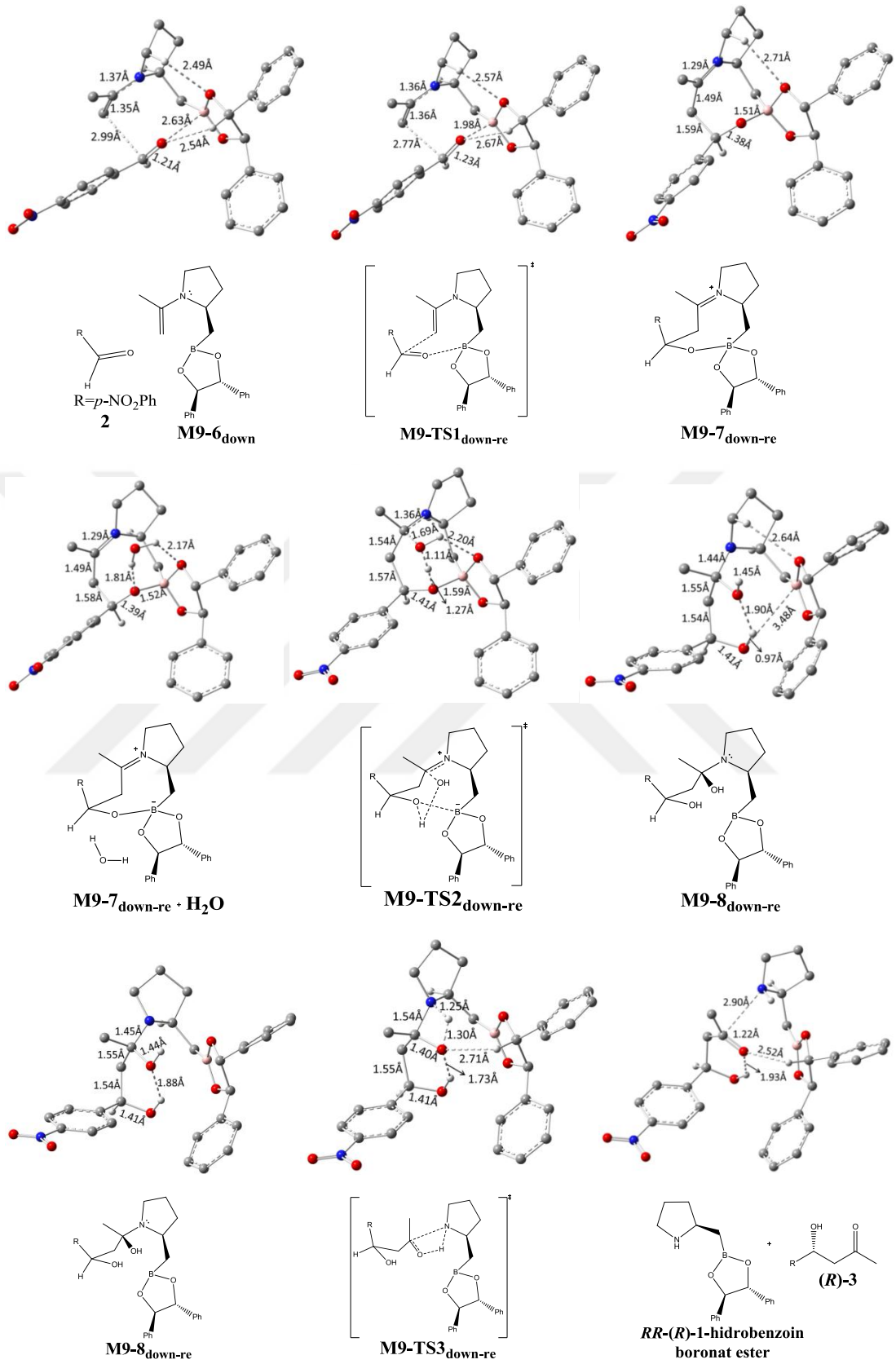
de enamin çift bağı aşığı pozisyona alıp gerekli mekanizma modellemeleri sağılandığıında deneysel verilere uygun sonuçlar elde edilmektedir. Yani; (*S*)-1-homoboroprolin kullanılarak oluşturulan (*S*)-alkol ürün oluşumu (*R*)-alkol ürün oluşumuna göre aktivasyon enerji bariyeri bakımından daha düşük çıkarak daha kolay bir şekilde gerçekleştiğı görülmüştür.

4.10 (M9) (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşığı “down”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit →(*R*)-alkol (*re*-yüzden katılma)

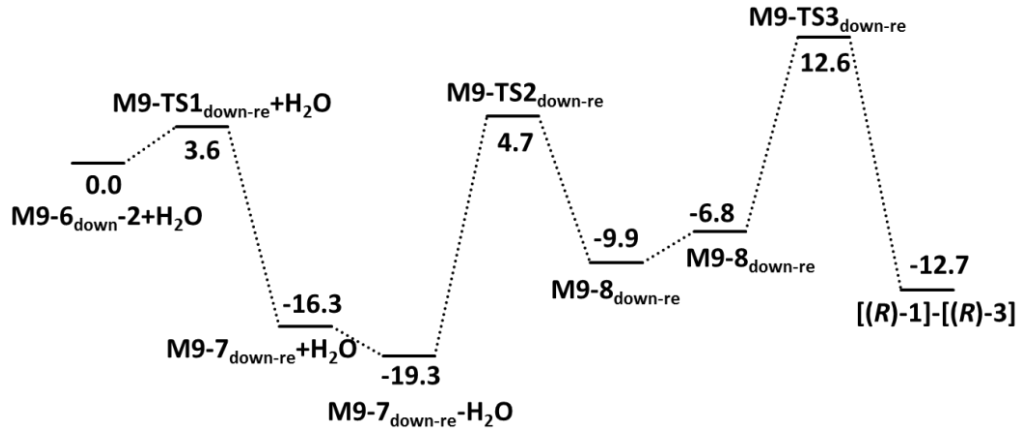
Deneysel yapılan çalışmalardan biri de (*S*)-prolin kullanılarak oluşturulan (*R*)-homoboroprolin’in asimetrik aldol tepkimesinde katalizör olarak kullanımıdır. (*R*)-homoboroprolin kullanılarak oluşturulan bu reaksiyonda ürün olarak (*R*)-3 alkol ürünü %89 verim ve %93 ee (enantiyomerik fazlalık) ile oluşumu gözlenmiştir.⁵ Ancak deneysel olarak bir araürün gözlenmesi mümkün olmadığından enamin çift bağı aşığı yönelmiş konumu ile de bu reaksiyonun modellenmesi uygun bulunmuştur (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen enantiyoselektif aldol reaksiyonu (M9) sonucu oluşan (*R*)-3 alkol ürün



Şekil 4.30. M9 için *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*R*)-3 alkol ürününü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar

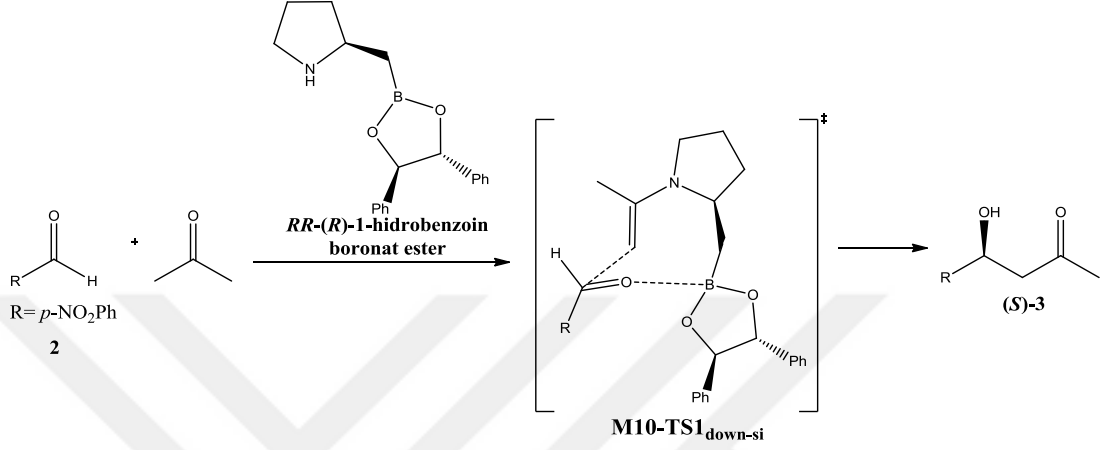


Şekil 4.31. M9'a ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

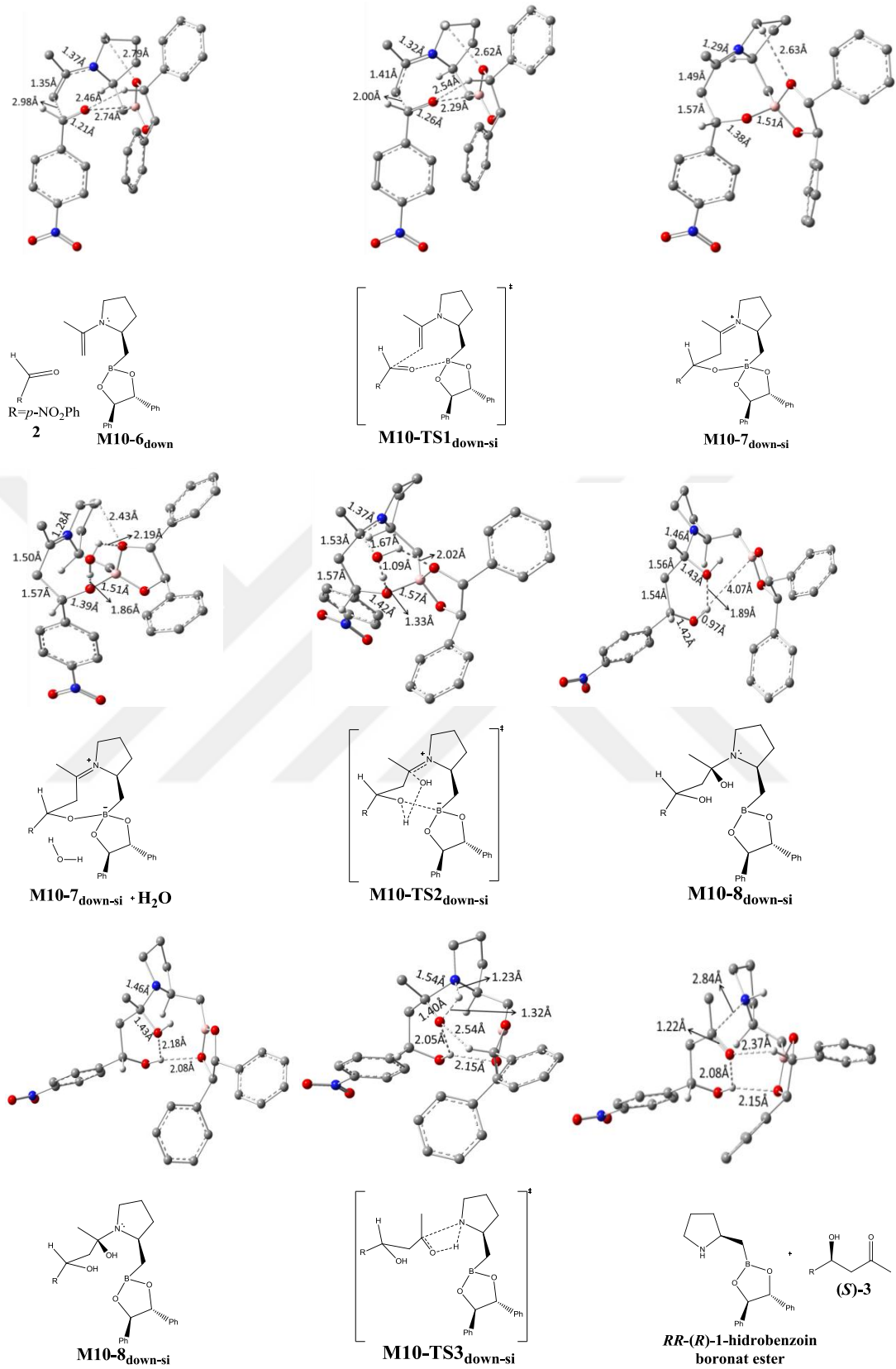
Şekil 4.29'da ana mekanizma ve Şekil 4.30'de optimize yapıları verilmiştir. Bu reaksiyonda ilk olarak *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat estere aseton ilavesiyle oluşan enamin çift bağı duruş pozisyonu aşağı olacak şekilde oluşturulduktan sonra ortama aldehidin gelmesiyle reaksiyon devam etmiştir. Aldehidin ortama *re* yüzünden katılması sonucunda (*R*)- kiral merkezli alkol ürünü oluşmaktadır. Bu durum birinci geçiş konumu için belirleyici özelliştir ve stereoseçiciliği göstermektedir. Birinci geçiş konumu olan M9-TS1_{down-re} sekiz üyeli bir halka oluşumu ile gerçekleşmiştir. Bir sonraki basamakta su eklenmesi ile ikinci geçiş konumu M9-TS2_{down-re} ürünü olarak ise M9-8_{down-re} meydana gelmiştir. Son olarak proton transferiyle *R*-3 alkol ürünü ve katalizör *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester oluşmuştur. Bu son basamak 12.6 kkal/mol Gibbs serbest aktivasyon enerjisi vermiştir (Şekil 4.31). Bu enerji oda koşullarında rahatlıkla aşılabilecek bir değer olduğundan reaksiyonun hızlı bir şekilde gerçekleşebilecektir.

4.11 (M10) (*R*)-homoboroprolin (enamin çift bağı aşağı “down”) + (*R,R*)-hidrobenzoin + aseton + *p*-NO₂ benzaldehit → (*S*)-alkol (*si*-yüzden katılma)

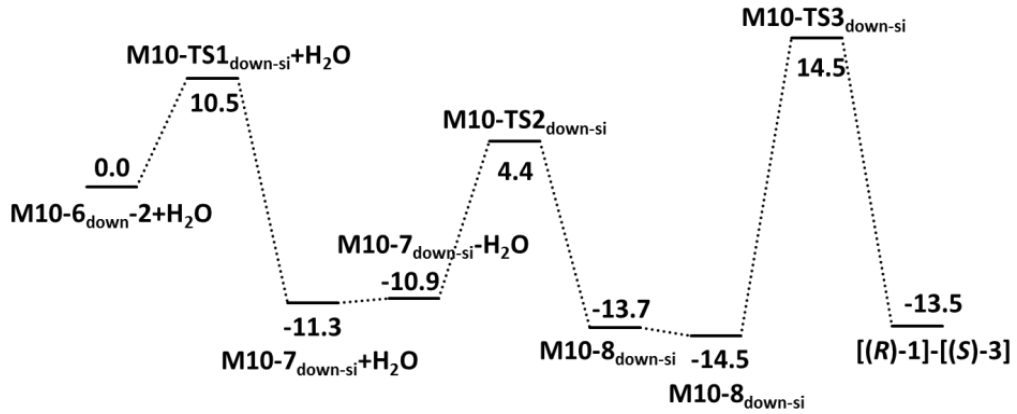
Mekanizma10 için net tepkime Şekil 4.32’de gösterilmiştir.



Şekil 4.32. *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu sonucu oluşan (*S*)-3 alkol ürün



Şekil 4.33. M10 için *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen ve (*S*)-3 alkol ürününü veren aldol reaksiyonu mekanizmasına ait optimize yapılar



Şekil 4.34. M10'a ait reaksiyon koordinatı boyunca gibbs serbest enerjileri (ΔG kkal/mol)

Şekil 4.33'te verilen çizimlerden ve optimize edilen üç boyutlu yapılardan da anlaşılacağı üzere birinci geçiş konumu M10-TS1_{down-si} RR-(R)-1-hidrobenzoin boronat ester ve aldehidin si yüzünden etkileşimi sonucu ara ürün olarak M10-7_{down-si} sekiz üyeli bir halka oluşumu gözlenmiştir. Bir sonraki basamakta ikinci geçiş konumu M10-TS2_{down-si} oluşumu ürünü olarak M10-8_{down-si} meydana gelmiştir. Üçüncü basamakta proton transferi sonucunda (S)-3 alkol ürünü oluşmuştur. 14.5 kkal/mol gibbs serbest aktivasyon enerjisi ile üçüncü basamak bu reaksiyonun hız belirleme basamağı olmuştur (Şekil 4.34). Oda koşullarında rahatlıkla aşılabilecek olan bu enerji değeri mekanizma⁹ ile karşılaştırılacak olursa yaklaşık olarak 2 kkal/mol daha yüksek olduğundan nispeten bu reaksiyon daha yavaş gerçekleşecektir.

4.12 MEKANİZMA OLASILIKLARININ TOPLU DEĞERLENDİRİLMESİ VE ENANTİOSEÇİCİLİK

Enamin çift bağının duruş pozisyonu ve aldehidin reaksiyona hangi yüzden yaklaşacağı bu seçiciliği etkileyen en önemli faktörler olduğundan bütün mekanizmalar için TS1 basamağı stereoseçiciliğin belirlendiği basamaktır. Bu nedenle, modellenen tüm mekanizmaların birinci basamaklarının aktivasyon enerjileri ve TS1 yapılarının enerji değerleri karşılaştırılarak sonuçlar topluca değerlendirilmiştir.

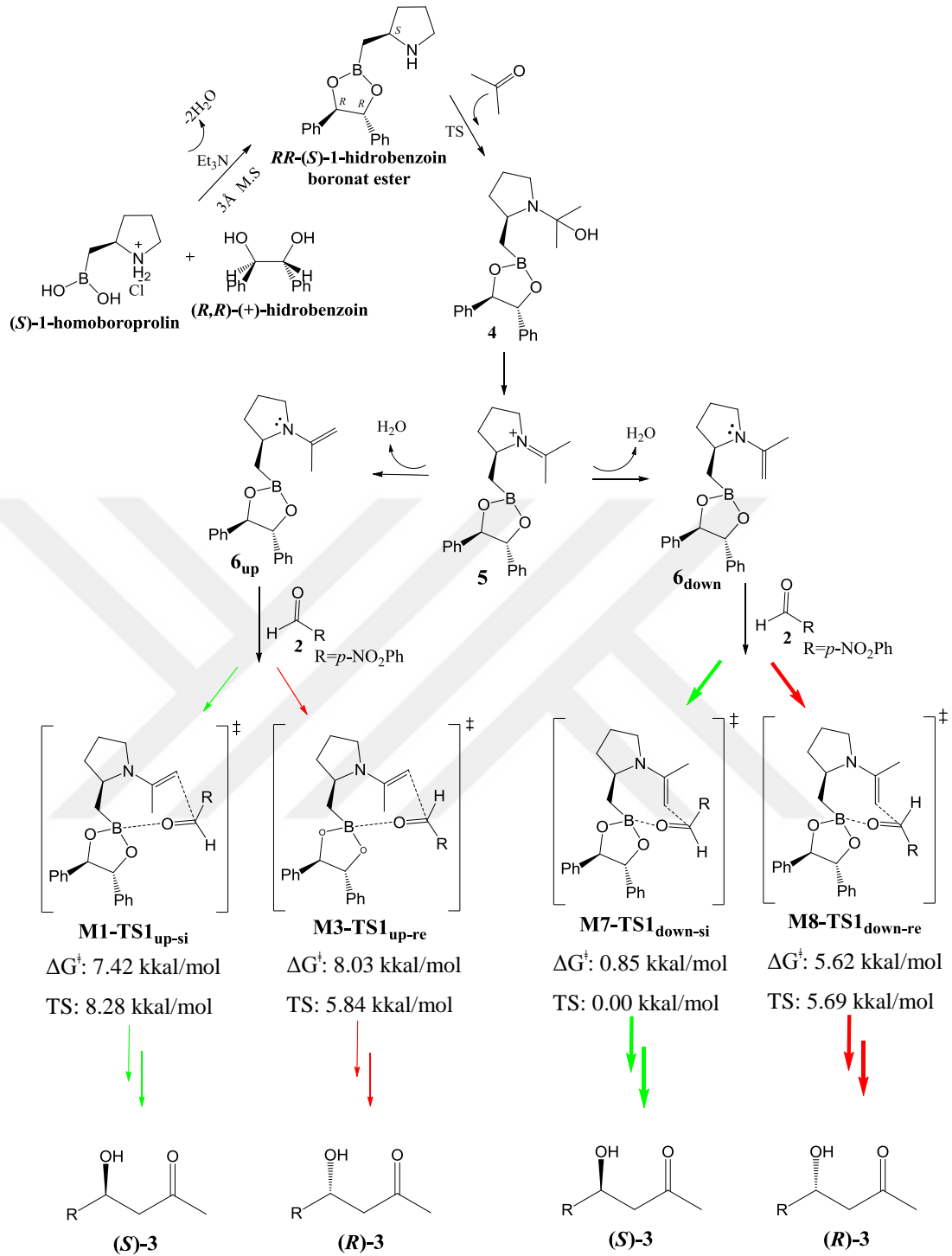
(S)-1-homoboroprolin katalizörünün seçiciliğe katkısını tespit etmek için *RR*-(S)-1-hidrobenzoin boranat ester üzerinden ilerleyen 4 farklı olasılığa ait sonuçlar Şekil 4.35'te gösterilmiştir. Buna göre, (S)-katalizörden (S)-ürünün oluşması ($S \rightarrow S$) iki olası mekanizma ile (M1 veya M7) geçiş konumları M1-TS1_{up-si} veya M7-TS1_{down-si} üzerinden olabilir. Bu mekanizmaların enantiyoseçici basamağın aktivasyon enerjileri kıyaslandığında M7'nin 6,57 kkal/mol daha düşük olduğu ve M7-TS1_{down-si}'nin 8.28 kkal/mol daha kararlı olduğu açıktır. Ayrıca bu ($S \rightarrow S$) mekanizmalarına ait (M1 ve M7) potansiyel enerji yüzeyleri incelendiğinde de M7'nin genel olarak tüm basamaklarının daha küçük aktivasyon enerjisine sahip olduğu da görülmektedir. Bu nedenle, tepkimenin M7-TS1_{down-si} geçiş konumu üzerinden ilerlemeyi tercih edeceği açıktır.

(S)-katalizörden (R)-ürünün oluşması ($S \rightarrow R$) da yine iki olası mekanizma ile M3-TS1_{up-re} veya M8-TS1_{down-re} üzerinden olabilir. Bu TS yapılarının enerji değerleri yakın olmasına rağmen M8-TS1_{down-re} az da olsa daha düşük enerjilidir ve M8'in Gibbs aktivasyon enerjisi 2,4 kkal/mol daha düşüktür. Doğal olarak tepkime M8 mekanizması ile ilerlemeyi tercih edecektir.

Yukarıdaki karşılaştırmalar sonucunda (S)-katalizör kullanılan tepkimede ürünün stereokimyasını tahmin etmek üzere ($S \rightarrow S$) için M7-TS1_{down-si}, ($S \rightarrow R$) için ise M8-TS1_{down-re} geçiş konumları dikkate alınmıştır. Bu iki yapı karşılaştırıldığında M7-TS1_{down-si} 5,69 kkal/mol daha düşük enerjilidir ve 4,8 kkal/mol daha küçük enerji engeline sahiptir. Sonuç olarak M06-2X/6-31G(d,p) hesaplamaları reaksiyon *S*-ürün oluşumunu tercih edeceğini doğru bir şekilde tahmin etmiştir.

Peng ve arkadaşlarının⁵¹ önerdiği reaksiyon serbest aktivasyon enerjisinin değişim farkına göre % enantiomerik fazlalık (ee) denklem 4.1 de verilmiştir. Bu formüle göre 4,8 kkal/mol'lük enerji farkı kullanılarak Ek. 1'de hesaplanan % ee 99.9 olarak bulunmuş olup deneysel değer (% 95 ee) ile kalitatif uyum içindedir.

$$ee: \frac{1 - e^{-\Delta\Delta G_{R/S}^\ddagger/RT}}{1 + e^{-\Delta\Delta G_{R/S}^\ddagger/RT}} \times 100 \quad (4.1)$$



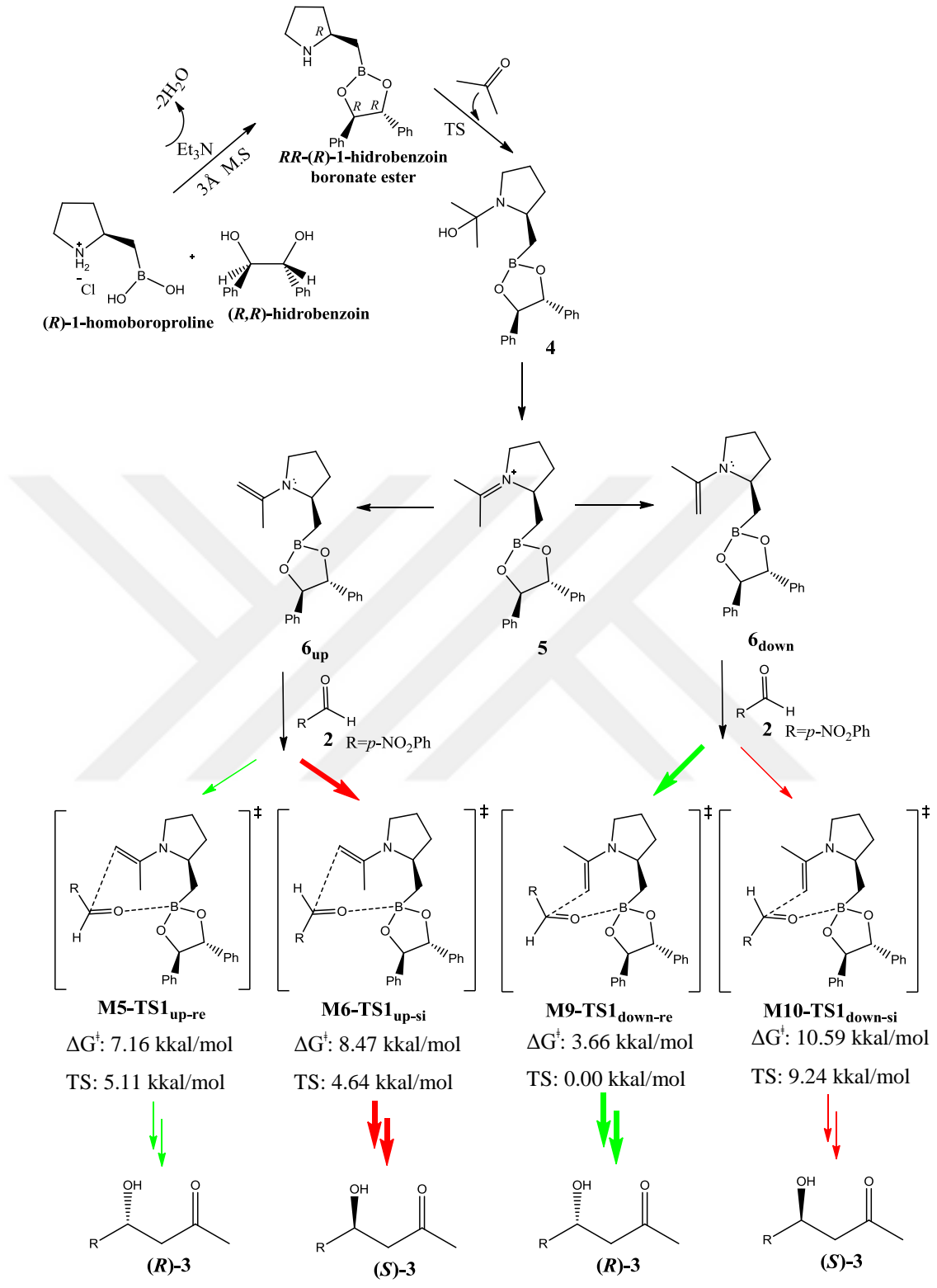
Şekil 4.35. (S)-1-homoboroprolin katalizli (S)-alkol ve (R)-alkol ürün oluşumu ihtimalleri (S-ürüne götüren yollar yeşil, R-ürüne götüren yollar kırmızı okla, seçiciliği belirleyen yolların okları ise kalın renklerle gösterilmiştir).

(*R*)-1-homoboroprolin'in seçiciliğe olan katkısını anlayabilmek için *RR*-(*R*)-1-hidrobenzoin boronat ester üzerinden ilerleyen 4 farklı olasılık Şekil 4.36'da gösterilmiştir. Buna göre (*R*)-homoboroprolin'den (*R*)-ürün (*R* → *R*) eldesi için iki olası mekanizma (M5 veya M9) birinci geçiş konumları M5-TS1_{up-re} veya M9-TS1_{down-re} üzerinden olabilir. Bu mekanizmaların enantiyoseçici basamağın aktivasyon enerjileri kıyaslandığında M9'un 3.5 kkal/mol daha düşük olduğu ve M9-TS1_{down-re}'nin 5.11 kkal/mol daha düşük enerjiye sahip olduğu açıktır. Ayrıca mekanizma5 ve mekanizma9'un potansiyel enerji yüzeyleri incelendiğinde M9'un genel olarak tüm basamaklarının daha küçük aktivasyon engeline sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle, tepkimenin M9-TS1_{down-re} geçiş konumu üzerinden ilerleyeceği tahmin edilir.

(*R*)-homoboroprolin'den (*S*)-ürün (*R* → *S*) eldesi için de yine iki olası mekanizma ile (M6 veya M10) birinci geçiş konumları M6-TS1_{up-si} veya M10-TS1_{down-si} üzerinden olabilir. Bu iki mekanizmanın TS1 yapılarının enerji değerleri yakın olmasına rağmen M6-TS1_{up-si} az da olsa daha düşük enerjiye sahiptir. Bu mekanizmaların enantiyoseçici basamağın aktivasyon enerjileri kıyaslandığında M6'nın 2.12 kkal/mol daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlardan tepkime M6 mekanizması ile ilerlemeyi tercih edecektir.

Yukarıda karşılaştırılması yapılan mekanizmalar için (*R*)-homoboroprolin kullanılan tepkimede ürünün stereokimyasını tahmin etmek üzere (*R* → *R*) için M9-TS1_{down-re}, (*R* → *S*) için ise M6-TS1_{up-si} geçiş konumları dikkate alınmıştır. Bu iki TS1 yapıları karşılaştırıldığında M9-TS1_{down-re} 4.64 kkal/mol daha düşük enerjilidir ve 4.8 kkal/mol daha küçük enerji engeline sahiptir. Sonuç olarak M06-2X/631G(d,p) hesaplamaları tepkimenin (*R*)-ürün oluşumunu tercih edeceğini doğru bir şekilde tahmin etmiştir.

Elde edilen 4.8 kkal/mol enerji farkından Denklem 4.1 e göre hesaplanan % *ee* (enantiyomer fazlalık) %99.9 olarak bulunmuş (Ek 2.) olup deneysel değer (%93 *ee*) ile kalitatif uyum içerisindedir.



Şekil 4.36. (R) -1-homoboroprolin katalizli (R) -alkol ve (S) -alkol ürün oluşumu ihtimalleri (R -ürüne götüren yollar yeşil, S -ürüne götüren yollar kırmızı okla, seçiciliği belirleyen yolların okları ise kalın renklerle gösterilmiştir).

4.13 SEÇİCİLİĞİ BELİRLEYEN STEREOELEKTRONİK VE STERİK FAKTÖRLER

Modellenen 10 adet mekanizmanın her birinde birbirine benzeyen üç adım söz konusudur. En yüksek enerji engeline sahip (hız belirleme basamağı) M1, M2, M4, M5, M6 için ikinci basamak (hidrasyon, 20,2-29,2 kkal/mol), M3, M7, M8, M9, M10 için ise üçüncü basamaktır (dehidrasyon). M3 mekanizması istisna olmak üzere, hız belirleme adımı hidrasyon basamağı (ikinci) olan mekanizmaların hepsinde enamin çift bağı yukarı konumdadır. Hız belirleme adımı dehidrasyon basamağı (üçüncü) olan mekanizmaların hepsinde ise enamin çift bağı aşağı konumdadır. Yapılar incelendiğinde bu durumun sebebi şu şekilde açıklanabilir: Çift bağı yukarı durduğu yapılarda su molekülün alt yüzeyinden katılmak zorunda kalmaktadır. Ancak, alt yüzey fenil halkaları ve diğer atomların daha kalabalık olduğu bir yüzey olup sterik engel yaratmakta ve söz konusu basamağın enerji engelini arttırmaktadır. Çift bağı aşağı durduğu yapılarda ise su moleküle üst yüzeyinden katılmaktadır. Molekülün üst yüzeyi, alt yüzeyinin tersine, çok daha boştur ve sterik engele neden olmaz. Bu nedenle, hidrasyon adımının enerji engeli azalarak yaklaşık 4 kkal/mol değerine düşer ve artık hız belirleyici adım değildir. Onun yerine üçüncü basamak hız belirleme basamağıdır. Diğer yandan, üçüncü basamağın (dehidrasyon) enerji engelleri 11,7-19,0 kkal/mol aralığında değişmekte olup çift bağı yukarı konumlandığı durumlardaki hız-belirleyici adıma göre çok daha kolay aşılabilecek engellerdir. Sonuç olarak, homoboroprolin katalizli asimetrik aldol tepkimelerinin genellikle çift bağı aşağı konumunu tercih ettiği anlaşılmıştır.

Stereoseçici tepkimelerde stereoseçiciliği ortaya çıkaran faktörleri belirleyen basamak hız belirleme basamağı olmayabilir. Stereoseçiciliği belirleyen adıma stereo-belirleyici/enantio-belirleyici adım denir. Modellenen mekanizmalarda enantio-belirleyici adım birinci adımdır. Bu nedenle, tepkimenin enantio-seçiciliğini açıklayabilmek amacıyla Şekil 4.35 ve 4.36'da seçiciliği belirleyen yollara (kalın oklar) ait optimize TS1 yapılarının geometrileri detaylı olarak incelenip karşılaştırılmıştır. Söz konusu TS1 yapıları Şekil 4.37'de toplu halde verilmiştir. Yapılardaki etkileşim mesafeleri incelendiğinde belirleyici iki etkileşim dikkati çekmektedir: 1) Katalizörün B atomu (B1) ile aldehitin karbonil O atomu (O2)

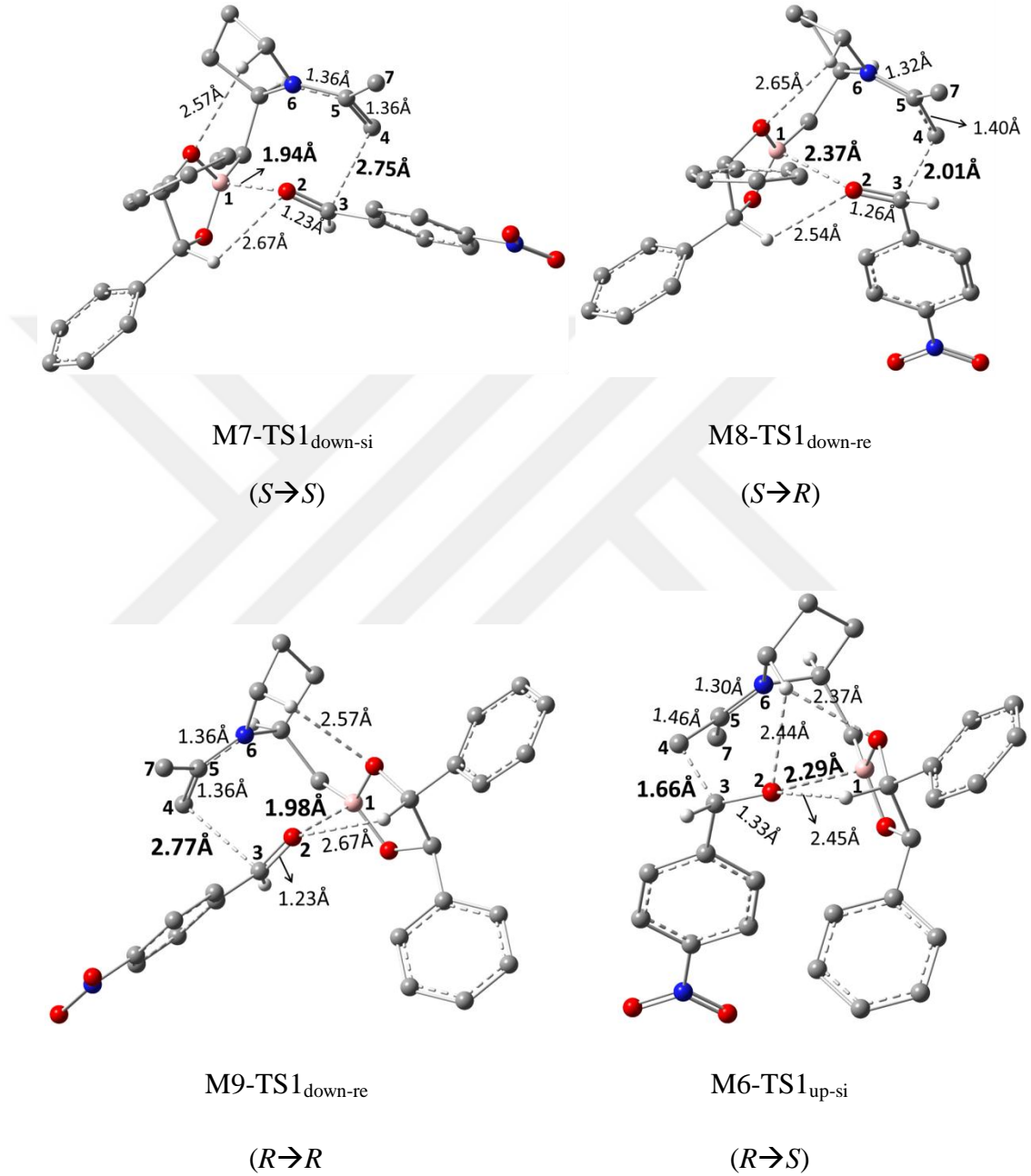
arasındaki etkileşim mesafesi 2) Aldehite katılan enamın C atomu (C4) ile aldehitin karbonil C'ü (C3) arasındaki etkileşim mesafesi. Bu uzunluklar Şekil 4.37 içerisinde koyu renk ile gösterilmiştir.

Seçici olarak tercih edilen ($S \rightarrow S$) ve ($R \rightarrow R$) tepkimelerinin TS1 yapılarında B1---O2 mesafesi sırasıyla 1,94 Å ve 1,98 Å olarak optimize olmuştur. Tercih edilmeyen ($S \rightarrow R$) ve ($R \rightarrow S$) tepkimelerinde ise söz konusu mesafeler 0,31-0,43 Å daha uzun olup sırasıyla 2,37 Å ve 2,29 Å hesaplanmıştır. Yani, tercih edilen tepkimelerde B---O etkileşimi çok daha kuvvetli olduğundan enantio-belirleyici basamağın geçiş konumlarını daha kararlı kılmaktadır. Bu durumda, doğal olarak şu soru akla gelir? Tercih edilen tepkimelerde B---O mesafesinin kısılmasına neden olan nedir? Burada ikinci önemli etkileşim C3---C4 devreye girmektedir. Tercih edilen tepkimelerde ($S \rightarrow S$, $R \rightarrow R$) bu mesafe 2,75/2,77 Å, tercih edilmeyende ($R \rightarrow S$, $S \rightarrow R$) ise çok daha kısa olup 1,66/2,01 Å değerindedir. ($S \rightarrow S$) ve ($R \rightarrow R$) tepkimelerinde C3-C4 mesafesinin uzun olmasına sebep ise enamine bağlı metil grubunun (C7) aldehitin fenil grubu ile aynı yöne bakması sonucu oluşan sterik engeldir. ($S \rightarrow S$) ve ($R \rightarrow R$) TS1 yapılarının her ikisinde de vinil metil grubu ve aldehitin fenil grubu birlikte yukarı yönelmiştir. Oluşan sterik itme C3-C4 etkileşiminin zayıflamasına, bu nedenle aldehitin B atomunun olduğu tarafa doğru kaymasına ve B ile daha kuvvetli etkileşmesine olanak sağlamıştır.

Kısacası, katalizördeki enamın çift bağının aşağı doğru konumlanması nedeniyle vinil metil karbonu C7 yukarı konumda olmak zorundadır. Aldehite *si*-yüzünden katılırken aldehitte bulunan fenilgrubu da yukarıda bulunmak zorundadır. Oluşan sterik etkiden dolayı C3-C4 etkileşimi (2.75-2.77 Å) zayıflarken B-O etkileşiminin (1.94-1.98 Å) güçlenmesine neden olur ve eş zamansız fakat tek basamakta 7 üyeli bisiklik halkalı geçiş konumu oluşumu gözlenir.

Tercih edilmeyen ($R \rightarrow S$) ve ($S \rightarrow R$) tepkimelerine ait TS1 yapılarında ise tam tersi bir durum gözlenmektedir. Vinil metil grubu (C7) ile aldehitin fenil halkası ters yönlere baktıkları için aralarında sterik engel azalmıştır ve C3-C4 mesafeleri çok daha kısadır (1,66/2,01 Å). C3-C4 etkileşimi kuvvetlendiği için aldehitin bor atomuna yaklaşması zorlaşmıştır. B1-O2 etkileşiminin zayıflaması TS1 yapılarının daha kararsız olmasına neden olmuştur. Burada dikkati çeken bir diğer nokta M6-TS1_{up-si} yapısında C3-C4 mesafesinin 1,66 Å'a kadar kısalmış olmasıdır. Vinil metil

C7 aşağıda ve aldehit fenil grubu da aşağıda olmasına rağmen, mesafe oldukça kısaldığı için aldehitin C3 atomu sp^3 karakter kazanmış ve tetrahedral geometriye benzemiştir. Bu sayede fenil grubunun C7 ile sterik engeli azalmıştır.



Şekil 4.37. Tercih edilen ($S \rightarrow S$, $R \rightarrow R$) ve edilmeyen ($S \rightarrow R$, $R \rightarrow S$) tepkimelerin TS1 yapılarında önemli etkileşim mesafeleri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada amacımız, homoboroprolin katalizli enantioseçici aldol reaksiyonlarında oluşacak olan alkol ürününün stereokimyasının hangi faktörlerden etkilendiğini belirlemek ve mekanizmayı aydınlatmaktır. Kullandığımız katalizör olan hidrobenzoin boronat ester 3 adet kiral merkeze sahiptir ve oluşacak olan alkol ürün ile beraber toplamda yapımızda 4 adet kiral merkez bulunmaktadır. Stereokimyanın önemli olduğu bu yapılarda özellikle kiral merkezlere odaklanarak reaksiyon mekanizmasını teorik açıdan inceledik. Çıkan sonuçlar kullanılan katalizörün kiral merkezinin, kullanılan diolün kiral merkezlerinin ve enamin duruş pozisyonlarının oluşacak olan alkol ürünün konfigürasyonunu belirlemede etkili olduğunu göstermiştir.

Homoboroprolin hidrobenzoin boronat ester-enamin türevinin (6 numaralı yapı) aldehite *re-* veya *si-*yüzünden eklendiği basamak enantio-belirleyici basamaktır. Bu nedenle, mekanizmalar bu birinci basamaktan başlayarak modellenmiştir. Tepkimenin seçiciliğine neden olan en önemli stereoelektronik etkinin TS1 yapısındaki B-O ve C-C bağ etkileşimlerinin şiddeti olduğu tespit edilmiştir. Homoboroprolin katalizli enantioseçici aldol tepkimesi için önerdiğimiz çift-fonksiyonlu asimetrik katalizörün seçicilik prensibi Şekil 4.38’de şema ile açıklanmıştır. Buna göre, elektron-verici enamin çift bağ karbon atomu ile karbonil karbonu arasındaki bağ zayıfladıkça elektron-alıcı bor atomu ile karbonil oksijeni arasındaki bağ da kuvvetlenmektedir. Daha kuvvetli B-O etkileşimi geçiş konumunu daha kararlı kılarak ($S \rightarrow S$) tepkimesinin ($S \rightarrow R$)’ye tercih edilmesini sağlamaktadır. Bu gözlemlerimizin temel nedeni ise ($S \rightarrow S$) veya ($R \rightarrow R$) tepkimelerinde C-C bağ oluşumu sırasında enaminin alilik karbonu ile aldehitin fenil grubu arasındaki sterik engeldir. Bu geçiş konumu modelimizin test edilmesi için ileride daha farklı teorik ve deneysel çalışmalar yapılabilir. Örneğin, Şekil 4.38’de önerdiğimiz açıklama doğru ise, aldehide veya enamin alilik pozisyonuna sterik engeli arttıracak gruplar takıldığında tepkimelerin seçiciliğinin artması beklenir.

Genel olarak, prolin ve homoboroprolin katalizli aldol mekanizmaları karşılaştırıldığında, her ikisi de enamin araürününe aldehitin katılması ile oluşan bir

halkalı geçiş konumu üzerinden ilerler. Fakat, her iki katalizör arasında aşağıdaki farklar mevcuttur.

1) Prolin katalizli aldol reaksiyonlarında (*S*)-prolin kullanılarak gerçekleşen reaksiyonda oluşan ürünün konfigürasyonunun (*R*)- olmasının aksine, (*S*)-homoboroprolin katalizli tepkimede rn (*S*)-konfigürasyonunda oluşur.

2) Reaksiyon modellemesini gerçekleŐtirirken prolin katalizli aldol reaksiyonunda ilk basamak proton transferiyle gerçekleŐmekteyken hidrobenzoin boronat ester katalizi ile yapılan aldol reaksiyonunda bu durumun üçüncü geçiş konumunda yani son basamakta gerçekleştiğini gözledik. Her iki mekanizma için ise bu adım reaksiyonun hızını belirleyen basamaktır.

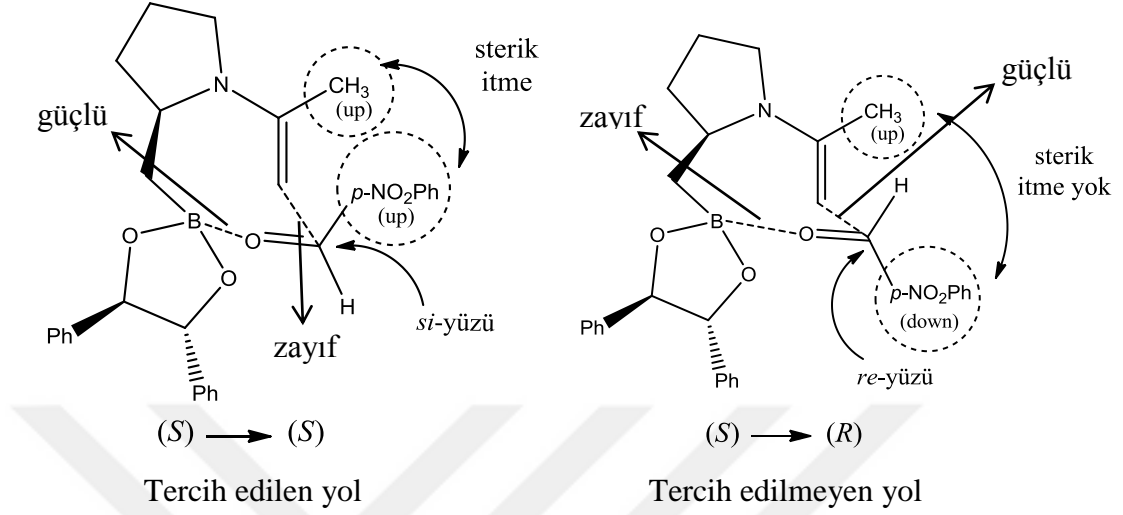
3) Literatürde prolin katalizli aldol reaksiyonu için yapılan teorik çalışmalardan anladığımız üzere enamin çift bağının yukarıya doğru olan duruş pozisyonu yapıya en kararlı halini kazandırırken, hidrobenzoin boronat ester ile katalizlenen aldol reaksiyonu için yaptığımız teorik çalıŐmamızda enamin çift bağının aŐađıya doğru konumlandığı durum yapıyı kararlı hale getirir ve sterik etkiyi azaltarak suyun kolay bir Şekilde ortama girip reaksiyonun daha hızlı devam etmesini sağlar.

Prolin katalizli aldol reaksiyonunda olduğu gibi kabul edip enamin çift bağı yukarı konumlanmış hali ile reaksiyonu modellediğimizde ise sterik etkilerin verdiği bir olumsuz durumla karŐılaŐarak suyun eklenmesi zorlaŐıp hız belirleme basamağının bu basamak olduğunu gözledik.

Prolin katalizli aldol reaksiyonunda suyun eklendiği basamakla hidrobenzoin boronat ester tarafından katalizlenen aldol reaksiyonu için suyun eklendiği basamağın aynı olmadığını, hatta hidrobenzoin boronat ester için su ekleme basamağı enamin çift bağı yukarıdaki konumdayken reaksiyonun hızını belirlemedeki en önemli unsur olduğunu gözledik. Prolin katalizli aldol reaksiyonu için protonun transfer olduğu basamak önemliyken, hidrobenzoin boronat ester için ise B-O bağının oluştuğu basamağın enatio-seçici basamak olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında, yeni bir asimetric aldol katalizörü olan homoboroprolin'in mekanizması ilk kez modellenmiŐ ve seçiciliğe neden olan geçiş konumu modeli açıklanmıştır. Elde edilen bulguların daha verimli reaksiyonların

planlanmasında ve hedefe yönelik daha etkili yeni organokatalizörlerin tasarlanmasında yol gösterici olacağına inanıyoruz.



Şekil 4.38. Homoboroprolin katalizli enantioseçici aldol tepkimesi için önerdiğimiz çalışma prensibi

6. KAYNAKLAR

1. Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2005**.
2. Arnold, K.; Batsanov, A.S.; Davies, B.; Grosjean, C.; Schütz, T.; Whiting, A.; Zawatzky, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3879 – 3881.
3. Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 756 – 768.
4. Georgiou, I.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2422 –2430.
5. Georgiou, I.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4110 –4113.
6. Georgiou, I. *Organocatalysis using Bifunctional Aminoboronic Acids - Application to the Asymmetric Aldol Reaction*, PhD theses, Durham University, Durham, 134s, **2012**.
7. Batsanov, A. S.; Georgiou, I.; Girling, P. R.; Pommier, L.; Shen, H. C.; Whiting, A. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *00*, 1-11.
8. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *Journal of the American Chemical Society.* **2000**, *122*, 2395-2396.
9. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem.Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
10. Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, H. Y. P.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916–7920.
11. Sunoj, R. B. *WIREs Computational Molecular Science* **2011**, *1*, 920-931.
12. Solomons, G.; Fryhle, C. *Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. **2000**.
13. Ernst, K. H. *Surface Science.* **2013**, *613*, 1-5.
14. Leffingwell, J.C. *Leffingwell Reports*, **2003**, *3(1)*, 1-27.
15. Yorulmaz, T. *Yeni Asimetrik Organokatalizörlerin Tasarımı Ve Organik Reaksiyonlardaki Uygulamaları*, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 198s, **2015**.
16. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, Inc. Canada, **2001**.
17. Sanchez, J. M.; Busto, E.; Fernandez, V. G.; Malpartida, F.; Gotor, V. *The Journal of Organic Chemistry.* **2011**, *76*, 2115-2122.

18. Arroniz, C.; Escolano, C. *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences II*. **2012**, 115-134.
19. Sekhon, B. S. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*. **2013**, 1(1), 10-36.
20. Gröger, H. *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings*, **2008**, 2, 141-158.
21. Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis, from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2005**.
22. Noyori, R. *Angewandte Chemie International Edition*. **2002**, 41, 2008-2022.
23. Kasprzyk-Hordern, B. *Chemical Society Reviews*. **2010**, 39, 4466-4503.
24. Nowak, R. *Current Allergy and Asthma Reports* **2003**, 3, 172–178.
25. Maviş, M. E. *Asimetrik Organokatalizörlerin Çeşitli Organik Reaksiyonlardaki Etkinliklerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 303s, **2014**.
26. Liu, F. *CHIRALITY* **2013**, 25, 675–683.
27. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726 - 3748.
28. Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481-2495.
29. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society*. **2000**, 122, 4243-4244.
30. List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, 3(4), 573-575.
31. Bisai, V.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4541-4580.
32. Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4703–4832.
33. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569.
34. List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557.
35. List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819–824.
36. Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178–2189.
37. Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520 – 1543.
38. Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4032 – 4035.
39. Cao, X. Y.; Zeng, J. C.; Li, Y. X.; Shu, Z. C.; Sun, X. L.; Wang, B.Q. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9703-9707.

40. Albrecht, L.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358 – 368.
41. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.
42. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.
43. Rankin, K. N.; Gauld, J. W.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, *106*, 5155-5159.
44. Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569.
45. Bock, D. A.; Lehmann, C. W.; List, B. *PNAS*, **2010**, *107*(48), 20636–20641.
46. Allemann, C.; Um, J. M.; Houk, K.N. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2010**, *324*, 31–38.
47. Armstrong, A.; Boto, R. A.; Dingwall, P.; Contreras-Garcia, J.; Harvey, M. J.; Mason, N. J.; Rzepa, H. S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057–2071.
48. Lam, Y. H.; Grayson, M. N.; Holland, M. C.; Simon, A.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 750–762.
49. MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308.
50. Cheng, G. J.; Zhang, X. H.; Chung, L. W.; Xu, L. P.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706-1725.
51. Peng, Q.; Duarte, F.; Paton, R. S. *Chem. Sov. Rev.* **2016**, DOI:10.1039/C6CS00573J.
52. Krenske, E. H.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 979-989.
53. Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5062-5075.
54. Johnston, R. C.; Cheong, P. H.Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5057-5064.
55. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, P. G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, T.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.;

- Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. M.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J. Gaussian 09, Revision B.01, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2010**.
56. SPARTAN 14, Wavefunction, Inc., Irvine, USA, <http://wavefun.com> , **2014**.
57. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Theor. Chem. Account.* **2008**, *120*, 215–241.
58. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
59. Aktepe, N. *Bazı N-Fenil Pirazol Türevlerinin Protonlanmasının Kuantum Kimyasal İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 64s, **2006**.
60. Özdemir, M. *Benzensülfonikası Hidrazit'in Konformasyon Analizi, Titreşim ve Kimyasal Kayma Değerlerinin DFT Metodu İle Hesaplanması*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 77s, **2007**.
61. Erdem, S. Hesapsal Organik Kimya Ders Notları, Erişim: <http://mimoza.marmara.edu.tr/~erdem>
62. Sarı, Ö. *Polihalojenlenmiş Nitrobütadienlerin Aromatik Aminlerle Verdiği Reaksiyon Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 97s, **2011**.
63. Çınar, Z. *Kuantum Kimyası İkinci Basım*, Çağlayan Yayınevi, İstanbul, **1994**.
64. Atalay, V. E. *Mao A Enziminin Aktif Bölgesinin OniomYöntemi ile Modellenmesi*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 138s, **2010**.
65. Parr, R.G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules* Oxford University Press, Newyork, **1989**.
66. Liu, Y.; Zhao, J.; Li, F.; Chen, Z. *Journal of Computational Chemistry* **2013**, *34*, 121–131.
67. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v.R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, A Wiley-Interscience Publication, New York Chichester Brisbane Toronto Singapore, **1986**.
68. Ayala, P. P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comp. Chem.* **1996**, *17*, 49-56.

69. Foresman, J. B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. “J. *Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098-16104.



EKLER

Ek. 1. *S*-Homoboroprolin katalizli aldol mekanizması modellemesinde enantiomerik fazlalık hesabı

R: 1.987 kal/molK

T: 298 K

$\Delta\Delta G_{R/S}^{\ddagger}$: 5.62-0.85= 4.77 kkal/mol= 4770 kal/mol

$$ee: \frac{1-3.172825453 \times 10^{-4}}{1+3.172825453 \times 10^{-4}} \times 100 \rightarrow \underline{\%99.9}$$

S-homoboroprolin'in enamin çift bağı down pozisyonundayken *S*-alkol ürün eldesini seçici görmektedir.

Ek. 2. *R*-Homoboroprolin katalizli aldol mekanizması modellemesinde enantiomerik fazlalık hesabı

R: 1.987 kal/molK

T: 298 K

$\Delta\Delta G_{R/S}^{\ddagger}$: 8.47-3.66= 4.81 kkal/mol= 4810 kal/mol

$$ee: \frac{1-2.965570162 \times 10^{-4}}{1+2.965570162 \times 10^{-4}} \times 100 \rightarrow \underline{\%99.9}$$

R-homoboroprolin'in enamin çift bağı down pozisyonundayken *R*-alkol ürün eldesini seçici görmektedir.

Ek 3. Mekanizma1 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M1-6up+2 | -1709.481623 | -1072699.718 | 0 |
| M1-TS1up-si | -1709.469804 | -1072692.302 | 7.4164225 |
| M1-7up-si | -1709.497413 | -1072709.627 | -9.908225 |
| M1-7up-si+SU | -1709.494893 | -1072708.045 | -8.326925 |
| M1-TS2up-si | -1709.443856 | -1072676.02 | 23.6987925 |
| M1-8up-si | -1709.497763 | -1072709.846 | -10.12785 |
| M1-8up-si | -1709.502075 | -1072712.552 | -12.83363 |
| M1-TS3up-si | -1709.465199 | -1072689.412 | 10.30606 |
| S-1 + S-3 | -1709.505834 | -1072714.911 | -15.1924025 |

Ek 4. Mekanizma2 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M2-6up+2 | -1709.484096 | -1072701.27 | 0 |
| M2-TS1up-si | -1709.466833 | -1072690.438 | 10.8325325 |
| M2-7up-si | -1709.487311 | -1072703.288 | -2.0174125 |
| M2-7up-si+SU | -1709.491864 | -1072706.145 | -4.87442 |
| M2-TS2up-si | -1709.44153 | -1072674.56 | 26.710165 |
| M2-8up-si | -1709.488367 | -1072703.95 | -2.6800525 |
| M2-8up-si | -1709.504829 | -1072714.28 | -13.0099575 |
| M2-TS3up-si | -1709.448103 | -1072678.685 | 22.5856075 |
| S-1 + S-3 | -1709.503523 | -1072713.461 | -12.1904425 |

Ek 5. Mekanizma3 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M3-6up+2 | -1709.486497 | -1072702.777 | 0 |
| M3-TS1up-re | -1709.473704 | -1072694.749 | 8.0276075 |
| M3-7up-re | -1709.489534 | -1072704.683 | -1.9057175 |
| M3-7up-re+SU | -1709.504075 | -1072713.807 | -11.030195 |
| M3-TS2up-re | -1709.466266 | -1072690.082 | 12.6949525 |
| M3-8up-re | -1709.50691 | -1072715.586 | -12.8091575 |
| M3-8up-re | -1709.504729 | -1072714.217 | -11.44058 |
| M3-TS3up-re | -1709.465108 | -1072689.355 | 13.4215975 |
| S-1 + R-3 | -1709.508054 | -1072716.304 | -13.5270175 |

Ek 6. Mekanizma4 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M4-6up+2 | -1709.487674 | -1072703.515 | 0 |
| M4-TS1up-re | -1709.472242 | -1072693.832 | 9.68358 |
| M4-7up-re | -1709.489398 | -1072704.597 | -1.08181 |
| M4-7up-re+SU | -1709.504609 | -1072714.142 | -10.6267125 |
| M4-TS2up-re | -1709.45418 | -1072682.498 | 21.017485 |
| M4-8up-re | -1709.507081 | -1072715.693 | -12.1778925 |
| M4-8up-re | -1709.500377 | -1072711.487 | -7.9711325 |
| M4-TS3up-re | -1709.466168 | -1072690.02 | 13.495015 |
| S-1 + R-3 | -1709.507912 | -1072716.215 | -12.699345 |

Ek 7. Mekanizma5 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M5-6up+2 | -1709.484856 | -1072701.747 | 0 |
| M5-TS1up-re | -1709.473441 | -1072694.584 | 7.1629125 |
| M5-7up-re | -1709.49574 | -1072708.577 | -6.82971 |
| M5-7up-re+SU | -1709.488506 | -1072704.038 | -2.290375 |
| M5-TS2up-re | -1709.43819 | -1072672.464 | 29.282915 |
| M5-8up-re | -1709.494132 | -1072707.568 | -5.82069 |
| M5-8up-re | -1709.500281 | -1072711.426 | -9.6791875 |
| M5-TS3up-re | -1709.460791 | -1072686.646 | 15.1007875 |
| R-1 + R-3 | -1709.489543 | -1072704.688 | -2.9410925 |

Ek 8. Mekanizma6 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|---------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M6-6up+2 | -1709.487691 | -1072703.526 | 0 |
| M6-TS1up-si | -1709.474194 | -1072695.057 | 8.4693675 |
| M6-7up-si | -1709.489418 | -1072704.61 | -1.0836925 |
| M6-7up-si+SU | -1709.504606 | -1072714.14 | -10.6141625 |
| M6-TS2up-si | -1709.455492 | -1072683.321 | 20.2048725 |
| M6-8up-si | -1709.506663 | -1072715.431 | -11.90493 |
| M6-8up-si | -1709.504123 | -1072713.837 | -10.31108 |
| M6-TS3up-si | -1709.45826 | -1072685.058 | 18.4679525 |
| R-1 + S-3 | -1709.501386 | -1072712.12 | -8.5936125 |

Ek 9. Mekanizma7 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M7-6down+2 | -1709.484369 | -1072701.442 | 0 |
| M7-TS1down-si | -1709.48301 | -1072700.589 | 0.8527725 |
| M7-7down-si | -1709.509771 | -1072717.381 | -15.939755 |
| M7-7down-si+SU | -1709.514442 | -1072720.312 | -18.8708075 |
| M7-TS2down-si | -1709.476583 | -1072696.556 | 4.885715 |
| M7-8down-si | -1709.500761 | -1072711.728 | -10.28598 |
| M7-8down-si | -1709.502303 | -1072712.695 | -11.253585 |
| M7-TS3down-si | -1709.465691 | -1072689.721 | 11.720445 |
| S-1 + S-3 | -1709.507172 | -1072715.75 | -14.3088825 |

Ek 10. Mekanizma8 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M8-6down+2 | -1709.482888 | -1072700.512 | 0 |
| M8-TS1down-re | -1709.473938 | -1072694.896 | 5.616125 |
| M8-7down-re | -1709.50666 | -1072715.429 | -14.91693 |
| M8-7down-re+SU | -1709.512987 | -1072719.399 | -18.8871225 |
| M8-TS2down-re | -1709.481357 | -1072699.552 | 0.9607025 |
| M8-8down-re | -1709.506156 | -1072715.113 | -14.60067 |
| M8-8down-re | -1709.504149 | -1072713.853 | -13.3412775 |
| M8-TS3down-re | -1709.452538 | -1072681.468 | 19.044625 |
| S-1 + R-3 | -1709.503342 | -1072713.347 | -12.834885 |

Ek 11. Mekanizma9 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|-----------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M9-6down+2 | -1709.48743 | -1072703.362 | 0 |
| M9-TS1down-re | -1709.481588 | -1072699.696 | 3.665855 |
| M9-7down-re | -1709.513536 | -1072719.744 | -16.381515 |
| M9-7down-re+SU | -1709.518195 | -1072722.667 | -19.3050375 |
| M9-TS2down-re | -1709.479854 | -1072698.608 | 4.75394 |
| M9-8down-re | -1709.503338 | -1072713.345 | -9.98227 |
| M9-8down-re | -1709.498366 | -1072710.225 | -6.86234 |
| M9-TS3down-re | -1709.467295 | -1072690.728 | 12.6347125 |
| R-1 + R-3 | -1709.50768 | -1072716.069 | -12.706875 |

Ek 12. Mekanizma10 yapılarının PCM/M06-2X/6-31G(d,p) optimizasyonlarından elde edilen Gibbs serbest enerjileri.

| ENERJİ | G (au) | G (kcal) | RELATİF ENERJİ |
|------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| M10-6down+2 | -1709.483747 | -1072701.051 | 0 |
| M10-TS1down-si | -1709.466865 | -1072690.458 | 10.593455 |
| M10-7down-si | -1709.501844 | -1072712.407 | -11.3558675 |
| M10-7down-si+SU | -1709.501147 | -1072711.97 | -10.9185 |
| M10-TS2down-si | -1709.476653 | -1072696.6 | 4.451485 |
| M10-8down-si | -1709.505671 | -1072714.809 | -13.75731 |
| M10-8down-si | -1709.506997 | -1072715.641 | -14.589375 |
| M10-TS3down-si | -1709.460576 | -1072686.511 | 14.5398025 |
| R-1 + S-3 | -1709.505392 | -1072714.633 | -13.5822375 |

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı: DÜLGER, Habibe

Uyruğu: T.C.

Doğum Tarihi ve Yeri: 03.06.1991, İSTANBUL

E-mail: habibe.111@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Lise: Rıfat Canayakın Lisesi (2005-2009)

Lisans: Ahi Evran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2009-2013)

Yüksek Lisans: Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü (2013-2016)

Yüksek Lisans Tezi: Asimetrik Aldol Tepkimeleri İçin Yeni Bir Katalizör: Homoboroprolin'in Asimetrik Katalizör Etkisinin Modellenmesi.

Ulusal Kongreler:

- 1. H. Dülger**, N. Demirel, S.S. Erdem, Asimetrik Aldol Tepkimeleri İçin Yeni Bir Katalizör: Homoboroprolin'in Asimetrik Katalizör Etkisinin Modellenmesi, 2.Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Ekim 2014, Ankara (Poster).
- 2. H. Dülger**, K. Çakır, V. E. Atalay, S. S. Erdem, Monoamin Oksidaz Enzimi Tarafından Katalizlenen Dopamin Oksidasyon Mekanizmasının Modellenmesi, 2.Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, 2-5 Haziran 2015, Kars (Poster).
- 3. K. Çakır**, H. Dülger, V. E. Atalay, S. S. Erdem, Monoamine Oksidaz Enzimidaki Flavın-N5 Araürün Oluşumu: Kataliz mi, İnhibisyon mu?, 2.Ulusal Hesaplamalı Kimya Kongresi, 2-5 Haziran 2015, Kars (Poster).

4. H. Dülger, **S. S. Erdem**, N. Demirel, S-Homoboroprolin'in Asimetrik Kataliz Mekanizmasının YFT Yöntemi İle Modellenmesi, III. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 5-8 Eylül 2016, Trabzon (Poster).

Uluslar Arası Kongreler:

1. **S. S. Erdem**, K. Çakır, H. Engin, V. E. Atalay, H. Dülger, Effect of active site residues and water molecules in amine oxidation mechanism of monoamine oxidase: A quantum cluster approach, 10th European Conference on Computational Chemistry, August 31 – September 3, 2015, in Fulda-GERMANY.

Görev Alınan Projeler:

1. TÜBİTAK-1001-KBAG113Z616 Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı, “Monoamin Oksidaz A ve B Enzimlerinin Nörotransmitter Aminleri (Serotonin/Dopamin) Oksitlemesi Aynı Mekanizmayla mı Farklı Mekanizmalarla mı Gerçekleşir?” – Bursiyer (15.03.2014-15.03.2016).
2. Marmara Üniversitesi FEN-B-100615-0269 Fen Bilimleri Bilimsel Araştırma Projesi “Asimetrik Aldol Tepkimeleri İçin Yeni Bir Katalizör: Homoboroprolin'in Asimetrik Katalizör Etkisinin Modellenmesi.” – Yüksek Lisans Öğrencisi (10.06.2015-10.06.2017).