

Üre-Tiyöüre Temelli Şekerlerin Sentezi ve Enantiyoseçici Michael Katılmasında Organokatalitik Etkilerinin İncelenmesi

Özer IŞILAR¹ , Adnan BULUT^{2*} 

Öz

Glukofuranoz amin ve galaktopiranoz aminden üre ve tiyöüre temelli yeni organokatalizörlerin (7-10) sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır. Bu bileşikler, farklı diketonlara trans-β-nitrostiren'e enantiyoseçici Michael katılmasında organokatalizör olarak test edilmiştir. Sıcaklık, çözücü ve katkı maddeleri gibi parametreler ile yapılan optimizasyon sonucunda organokatalizörlerin %99 verim ve %11 enantiyomerik aşırılık ile katalizlediği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Enantiyoseçici sentez, Üre, Tiyöüre, Şeker, Organokatalizör.

Synthesis of Urea-Thiourea Based Sugars and Investigation of Organocatalytic Effects in Enantioselective Michael Addition

Abstract

Synthesis and characterization of urea and thiourea based novel organocatalysts (7-10) from glucofuranose amine and galactopyranose amine were obtained. These compounds were tested as organocatalyst for the enantioselective Michael addition of various diketones to trans-β-nitrostyrene. As a result of optimization parameters such as temperature, solvent and additives, the organocatalysts were catalyzed with 99% yield and 11% enantiomeric excess.

Keywords: Enantioselective synthesis, Urea, Thiourea, Sugar, Organocatalyst.

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kırıkkale, Türkiye, ozersilar@kku.edu.tr

² Kırıkkale Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kırıkkale, Türkiye, adnnblt@kku.edu.tr

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Geliş/Received: 01.08.2023

Kabul/Accepted: 18.02.2024

Yayın/Published: 15.03.2024

1. Giriş

Kiral bileşiklerin ve sentez yöntemlerinin önemi günden güne artarken, bu bileşiklerin sentezinde çevreci yaklaşımlar sağlayan organokatalizörler günümüzde önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur (Dondoni ve Massi, 2008). Kiral havuz yönteminde doğada hazır olarak bulunan bu maddelerin en önemli özelliği saf enantiyomer olarak bulunmaları ve bu nedenden dolayı ekonomik olmalarıdır (Blaser, 1992; Casiraghi ve ark., 1995). Doğada bol bulunan kiral yapılardan olan şekerler ise hem çevre hem de ekonomi açısından dikkat çekmektedir (Wojaczyńska ve ark., 2021). Karbonhidrat temelli organokatalizörler ile yapılan çalışmaların sayıca az olması, bu bileşik türünü daha da ilgi çekici kılmaktadır (Singh ve ark., 2022).

Karbonhidratlar bitkisel kaynaklı biyokütlelerin büyük çoğunluğunu kapsayan bileşeni olup, sentetik kimya için pahalı olmayan başlangıç maddeleridir (Faísca Phillips, 2014). Yüksek enantiyomerik saflıkta kiral moleküllerin üretiminde alternatif bir metot olarak ortaya çıkan organokataliz için karbonhidratlar, aynı zamanda katalizör tasarımı ve sentezi için kiral iskeletler olarak tanımlanmaktadır (Boysen, 2007).

Nükleofillerin elektronca yoksun olefinlere konjuge katılması çok fonksiyonlu karbon iskeletlerinin elde edilmesinde önemli bir araçtır (Berner ve ark., 2002). Michael katılmaları arasında karbonil bileşiklerinin α - β doymamış nitro olefinlere direkt katalitik katılması, kullanışlı yapı bloklarının atom-ekonomik anlamda eldesinde en basit yöntemlerden biridir (Enders ve Chow, 2006). Son yıllarda aldehitler ve ketonların yanı sıra malonik ester, ketoester, 1,3-diketonlar ve 1,3-dinitrillerin nitro olefinler gibi daha reaktif nükleofillere asimetric konjuge katılmasında verimli organokatalizörler olarak çeşitli küçük organik moleküller sentezlenmiştir (Enders ve ark., 2007; Tsogoeva, 2007). Karbonhidrat türevleri de çeşitli Michael katılma reaksiyonlarında başarılı organokatalizörler olarak kullanılmıştır (Gao ve ark., 2008; Liu ve ark., 2007; Lu ve ark., 2009).

Bu çalışmada; sentezlenen üre ve tiyoüre temelli şekerler, dietilmalonat ve 1,3-difenil-1,3-propandion'un trans- β -nitrostirene enantiyoseçimli olarak katılma tepkimesinde organokatalizör olarak kullanılmıştır. Sıcaklık, çözücü ve katkı maddeleri gibi parametreler ile verim ve enantiyomerik aşırılıklardaki değişimler incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

Tüm kimyasallar ve çözücüler Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisi Merck marka 250 μ m Silica Gel 60 F254 plakaları ile yapılmıştır. Kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırmalar Merck 0.040-0.063 mm silika üzerinden gerçekleştirilmiştir. Optik çevirme açıları Rudolph Autopol III cihazında, enantiyomerik aşırılıklar Chiralpak AD-H kiral

kolonu kullanılarak Shimadzu LC-20A sisteminde tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayini Stuart SMP50 aparatından, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker Spectrospin Avance DPX 400 spektrometresinde, HRMS spektrumları Agilent 6224 (TOF-ESI) spektrometresinde, FT-IR spektrumları Bruker Platinum cihazı kullanılarak karakterize edilmiştir.

2.1. Amino Şekerlerin Sentezi

6-*O*-tosil-1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (1).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedür uyarlanarak sentezlendi (Richardson, 1972). 2,0 mL piridin içerisinde 0,52 g 1,2:3,4-di -*O*-izopropiliden - α -D-galaktopiranoz çözüldü. Daha sonra 0,46 g *p*-toluensülfonil klorür ilave edildi. 24 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon su-buz ile çöktürme işlemi yapıldı ve ham ürün CHCl_3 ile organik faza alındı. Daha sonra bu faz MgSO_4 ile kurutuldu ve düşük basınçta çözücü uçuruldu. Silika jel üzerinden etil asetat:hekzan (1:7) ile saflaştırıldı. %90 verim, 0,74 g beyaz renkli katı ürün. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 144.9, 132.7, 129.6, 128.1, 109.5, 108.9, 96.1, 70.5, 70.4, 70.3, 68.2, 65.9, 25.9, 25.8, 24.9, 24.3, 21.6.

6-Azido-6-deoksi-1,2:3,4-di -*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (2).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedüre göre sentezlendi (Nayak ve Whistler, 1969). 14 mL DMF içerisinde, oda sıcaklığında 0,7 g (1) ve 0,44 g NaN_3 ilave edilip, geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra 25 mL destile su ilave edilip diklorometan ile organik faza alındı ve MgSO_4 ile kurutuldu. Çözgen düşük basınçta uzaklaştırılıp, ham ürün silika etil asetat:hekzan (1:7) ile saflaştırıldı. %83 verim, 0,4 g sarı renkli sıvı ürün. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 7.4, 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 12.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 109.6, 108.8, 96.3, 71.2, 70.7, 70.4, 66.9, 50.7, 26.0, 25.8, 24.9, 24.4.

6-Amino-6-deoksi-1,2:3,4-di -O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (3).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedür uyarlanarak sentezlendi (Streicher ve Wunsch, 2003). 13 mL THF içerisinde 0,38 g (2) çözüldü. -10 °C' de 0,2 g LiAlH₄ karışıma ilave edildi ve 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 10 mL saf su karışıma ilave edildi ve CHCl₃ ile organik faza alındı. %85 verim, 0,29 g açık sarı-sıvı madde elde edildi. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 109.1, 108.3, 96.3, 71.7, 70.7, 70.6, 69.4, 42.3, 26.0, 25.9, 24.9, 24.3.

1,2;5,6-di-O-izopropiliden-3-O-tosil- α -D-allofuranoz (4).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedür uyarlanarak sentezlendi (Richardson, 1972). Oda sıcaklığında 4,3 mL piridin içerisinde 1,0 g 1,2:5,6-di -O-izopropiliden- α -D-allofuranoz ve 0,73 g p-toluensülfonil klorür 48 saat karıştırıldı. (2) numaralı bileşiğin saflaştırma yöntemi kullanılarak %88 verimle 1,4 gram beyaz-katı madde elde edildi. E.N: 174-176 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 3.85 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.4 - 6.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 145.2, 133.2, 129.7, 128.4, 113.6, 109.9, 103.8, 77.9, 77.0, 76.6, 74.7, 65.2, 26.7, 26.6, 26.1, 25.1, 21.7.

3-Azido-3-deoksi-1,2;5,6-di-O-izopropiliden- α -D-glukofuranoz (5).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedüre göre sentezlendi (Nayak ve Whistler, 1969). 10 mL DMF içersine 0,45 g (4) ve 1,156 g (17,79 mmol) NaN₃ ilavesinden sonra 145-150 °C arasında 4 saat karıştırıldı. (3) numaralı bileşiğin saflaştırma yöntemi kullanılarak %83 verimle 0,25 gram renksiz berrak sıvı madde elde edildi. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 112.3, 109.6, 105.0, 83.4, 80.5, 73.0, 67.6, 66.4, 26.9, 26.6, 26.2, 25.1.

3-Amino-3-deoksi-1,2;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-glukofuranoz (6).

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedüre uyarlanarak sentezlendi (Streicher ve Wunsch, 2003). 15 mL THF içerisinde 0,5 g (5) çözüldü. Karışım -10 °C'ye soğutuldu. 0,27 g LiAlH₄ ilave edilerek 4 saat boyunca karıştırıldı. (2) numaralı bileşiğin saflaştırma yöntemi kullanılarak %74 verimle 0,34 gram açık sarı-sıvı madde elde edildi. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 4.05 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 13.1, 8.6, 4.1 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 111.1, 108.9, 104.8, 86.3, 81.3, 72.7, 67.8, 57.1, 26.6, 26.6, 25.9, 25.1.

2.2. Üre ve Tiyöüre Türevli Organokatalizörlerin Sentezi İçin Genel Prosedür

Bu bileşikler literatürde belirtilen prosedüre uyarlanarak sentezlendi (Okino ve ark., 2003). Oda sıcaklığında N₂ atmosferinde 5,0 mL THF, 1,0 mmol amino şeker ve 1,1 mmol 3,5-bis(triflorometil)fenil izo(tiyosiyanat 24 saat karıştırıldı. Çözücü düşük basınçta uzaklaştırılıp etil asetat:hekzan (1:5) karışımıyla silika jel ile saflaştırıldı.

(1,2:3,4-Di-*O*-izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-tiyürido]- α -D-galaktopiranoz (7).

Genel sentez yöntemi ile elde edildi. 0,26 g (3) ve 0,2 mL 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat kullanıldı. %88 verimle 0,47 gram açık sarı-katı madde elde edildi. E.N: 171-174 °C. $[\alpha]_D^{25} = -39.41$ (c 0.005, CH₂Cl₂). FTIR (ATR): 3302, 3102, 2987, 2933, 2862, 1549, 1467, 1386, 1275, 1211, 1168, 1198, 1021, 991, 832. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 181.8, 131.4, 123.3, 122.7, 120.6, 117.8, 108.9, 108.6, 95.6, 70.4, 69.8, 69.5, 44.0, 28.6, 24.9, 24.7, 23.8, 23.2. HRMS (ESI) Hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₅S [M + H]⁺: 531.1388; Bulunan: 531.1436.

(1,2;5,6-Di-*O*-izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-tiyürido]- α -D-glukofuranoz (8).

Genel sentez yöntemi ile elde edildi. 0,26 g (6) ve 0,2 mL 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat kullanıldı. %72 verimle 0,386 gram açık sarı-katı madde elde edildi. E.N: 67–70 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -10.49$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (ATR): 3365, 2988, 2964, 2938, 1702, 1538, 1473, 1383, 1277, 1215, 1171, 1127, 1068, 1016, 881. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.48 – 3.66 (m, 6H), 1.59 – 1.20 (m, 12H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 131.8, 123.4, 118.7, 109.9, 109.6, 71.5, 70.8, 70.5, 47.3, 45.1, 25.9, 25.6, 24.7, 24.3. HRMS (ESI) Hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₅S [M + H]⁺: 531.1388; Bulunan: 531.1192.

(1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden-6-deoksi-6-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-ürido]- α -D-galaktopiranozit (9)).

Genel sentez yöntemi ile elde edildi. 0,26 g (**3**) ve 0,2 mL 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat kullanıldı. %86 verimle 0,44 gram açık sarı-katı madde elde edildi. E.N: 159-162 °C. $[\alpha]_D^{25} = 14.11$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (ATR): 3358, 2988, 2937, 1702 1554, 1472, 1387, 1276, 1168, 1127, 1107, 1064, 988, 877. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.61 – 3.45 (m, 1H), 3.20 – 3.03 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.41 – 1.24 (m, 9H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 155.2, 140.7, 132.1, 124.4, 121.7, 118.0, 110.2, 109.8, 96.5, 71.5, 70.7, 66.7, 40.9, 31.6, 25.9, 25.7, 25.0, 24.5. HRMS (ESI) Hesaplanan C₂₁H₂₅F₆N₂O₆ [M + H]⁺: 515.1617; Bulunan: 515.1619.

(1,2;5,6-Di-*O*-izopropiliden-3-deoksi-3-[(3,5-bis(triflorometilfenil)-ürido]- α -D-glukofuranozit (10)).

Genel sentez yöntemi ile elde edildi. 0,26 g (**6**) ve 0,2 mL 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat kullanıldı. %55 verimle 0,28 gram açık sarı-katı madde elde edildi. E.N: 89-92 °C. $[\alpha]_D^{25} = -12.25$ (c 0.01, CH₂Cl₂). FT-IR (ATR): 3289, 2989, 1634, 1527, 1473, 1378, 1277, 1171, 1129, 1071, 1017, 885, 682. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.09 (m, 6H), 1.56 – 1.23 (m, 12H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 171.7, 124.3, 123.3, 118.8, 112.5, 110.6, 104.4, 84.3, 72.8, 67.3, 61.2, 60.6, 26.3, 26.0, 25.0, 21.0.

2.3. Enantiyoseçici Michael Katılması İçin Genel Prosedür

Bu bileşik literatürde belirtilen prosedüre uyarlanarak sentezlendi (Ye ve ark., 2005). Oda sıcaklığında 10 mL'lik reaksiyon tüpüne N₂ atmosferinde %10 mol oranında (0,05 mmol) organokatalizör (**7-10**), çözücü (1,25 mL), katkı maddesi (%10 mol, 0,05 mmol) *trans*- β -nitrostiren (0,5 mmol) ve diketon (1,3-difenil-1,3-propandion veya dietilmalonat) (1,0 mmol) ilave edilip 24 saat

karıştırıldı. Daha sonra çözgen düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve silika jel ile etil asetat-hekzan (1:3) kullanılarak ürün saflaştırıldı.

2-(2-nitro-1-feniletıl)-1,3-difenilpropan-1,3-dion (11).

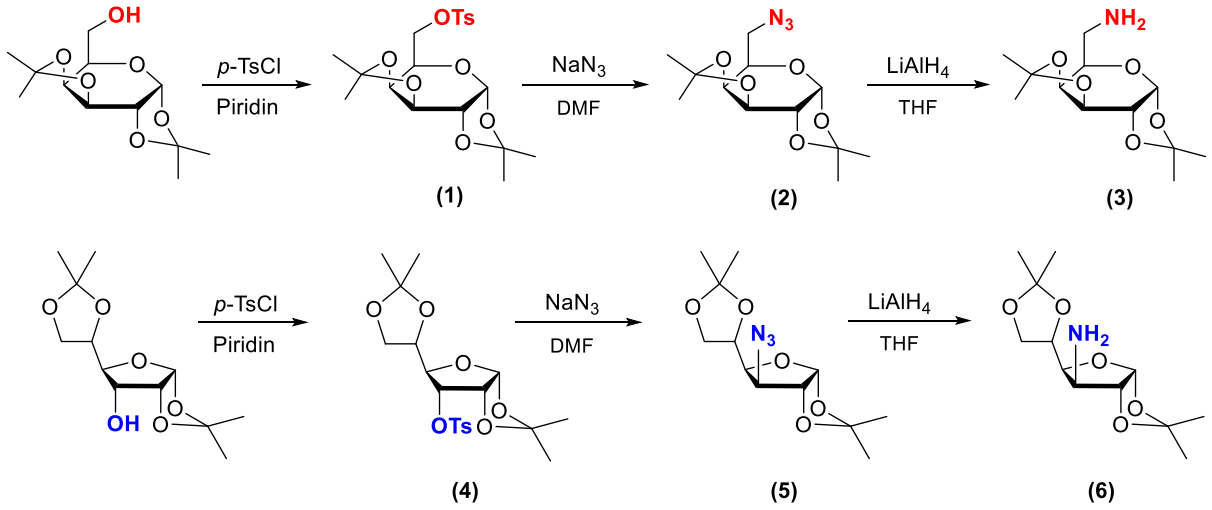
¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.31 (m, 7H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 5.05 – 4.91 (m, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 1H). ¹³C-NMR (DMSO, 101 MHz) δ 193.9, 193.7, 136.4, 136.1, 135.4, 134.0, 133.8, 128.8, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 127.5, 78.1, 57.4, 44.6. HPLC (AD-H Chiralpak, Hekzan/izopropanol= 90/10, 1,0 mL/dk, $\lambda = 254$ nm). $t_R = 11,3$ dk (minör) ve 24,8 dk (majör).

Dietil-2-(2-nitro-1-feniletıl)malonat (12):

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 – 7.14 (m, 5H), 4.89 (qd, $J = 13.1, 7.1$ Hz, 2H), 4.34 – 4.14 (m, 3H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 167.5, 166.8, 136.1, 128.9, 128.3, 128.0, 77.7, 62.1, 61.9, 54.8, 42.8, 13.8, 13.7. HPLC (AD-H Chiralpak, izopropanol-hekzan= 10/90, 1,0 mL/dk, $\lambda = 210$ nm). $t_R = 12,3$ dk (majör) ve 29,3 dk (minör).

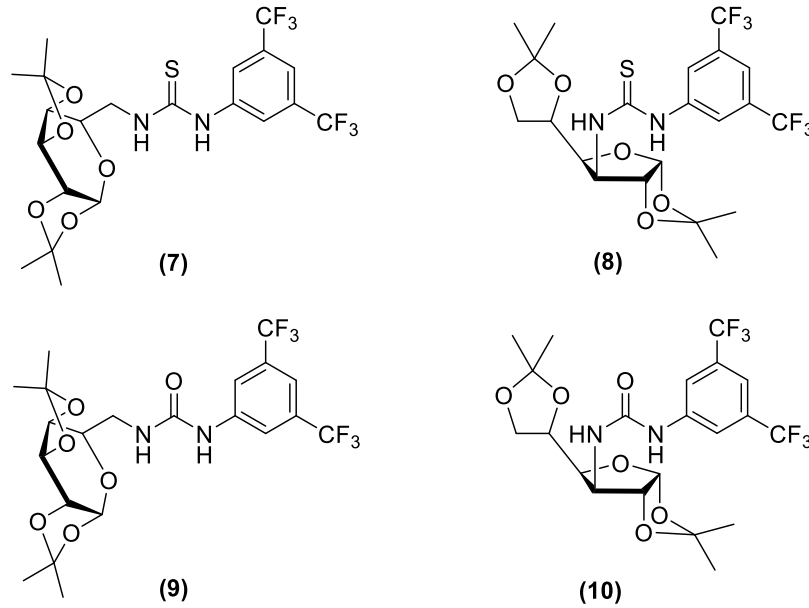
3. Bulgular ve Tartışma

Şeker grupları içeren aminlerin sentezinde ilk olarak şekerlere piridin içerisinde p-toluensulfonil klorür ile tosil grubu bağlanmıştır (1,4). Daha sonra bu bileşiklere DMF içerisinde çözülüp NaN₃ ile azit grubu bağlanmış (2,5) ve ardından LiAlH₄ ile amin grubuna (3,6) indirgenmiştir (Şekil 1).



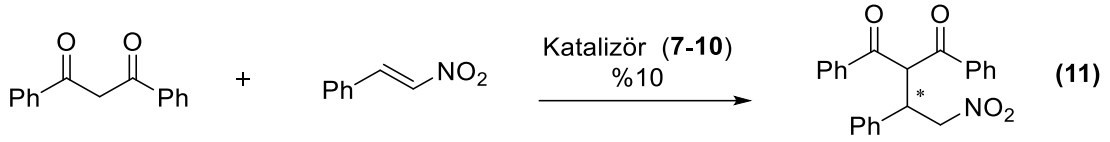
Şekil 1. Amino şekerlerin sentezi.

Sentezlenen şekerler aminler THF içerisinde çözülerek 3,5-bis(triflorometil)fenil izotiyosiyanat veya 3,5-bis(triflorometil)fenil izosiyanat ile reaksiyonu sonucunda tiyöüre (7,8) ve üre (9,10) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2). Grubumuz tarafından sentezlenen üre-tiyöüre organokatalizörlerin yapısal karakterizasyonu daha önce yapılmış anti-kanser çalışması ile rapor edilmiştir (Işıl ve ark., 2020).



Şekil 2. Sentezlenen organokatalizörlerin yapıları.

Sentezlenen organokatalizörler, 1,3-difenil-1,3-propanon ile *trans*- β -nitrostiren'in enantioseçici Michael katılmasında test edilmiştir (Şekil 3).



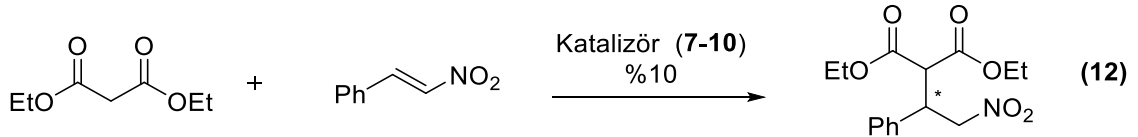
Şekil 3. 1,3-Difenil-1,3-propandion ile trans-β-nitrostiren'in enantiyoseçici Michael katılması.

Oda sıcaklığında diklorometan içerisinde yapılan reaksiyonlarda (Tablo 1, Deneme 1-4) en yüksek verimde ürün oluşumu (7) numaralı katalizör %62 ile elde edilmiştir. Daha sonra (7) numaralı katalizör ile farklı çözücülerde (Tablo 1, Deneme 5-9) ve diklorometan içerisinde farklı sıcaklıklarda (Tablo 1, Deneme 10-13) ürün oluşumu test edilmiş fakat verim artmamıştır. Bu denemeler esnasında Et₃N gibi bazik özellik gösteren katkı maddeleri ilavesi, farklı oranlarda katalizör miktarı, çözücü derişimi gibi parametreler incelense de ürün oluşumunda artış veya herhangi bir enantiyomerik aşırılık tespit edilememiştir.

Tablo 1. 1,3-Difenil-1,3-propandionun trans-β-nitrostirene enantiyoseçici katılmasında organokatalizörlerin etkisi.

Deneme	Katalizör	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	7	CH ₂ Cl ₂	25	62	Rasemik
2	8	CH ₂ Cl ₂	25	40	Rasemik
3	9	CH ₂ Cl ₂	25	12	Rasemik
4	10	CH ₂ Cl ₂	25	20	Rasemik
5	7	Hekzan	25	-	-
6	7	Toluen	25	40	Rasemik
7	7	THF	25	38	Rasemik
8	7	Etanol	25	20	Rasemik
9	7	DMSO	25	35	Rasemik
10	7	CH ₂ Cl ₂	10	55	Rasemik
11	7	CH ₂ Cl ₂	0	60	Rasemik
12	7	CH ₂ Cl ₂	-20	25	Rasemik
13	7	CH ₂ Cl ₂	-78	10	Rasemik

Başka bir substrat ile organokatalizörler, dietilmalonat ile trans-β-nitrostiren'in enantiyoseçici Michael katılmasında test edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Dietilmalonat ile trans-β-nitrostiren'in enantiyoseçici Michael katılması.

Dietil malonat ile yapılan denemelerde ise yine oda sıcaklığında diklorometan içerisinde en yüksek verimi (7) numaralı katalizör %90 oranında vermiştir (Tablo 2, Deneme 1-4). Aynı katalizör ile farklı çözücülerde yapılan denemelerde (Tablo 2, Deneme 5-9) en yüksek %80 verim ile ürün oluşmuştur. Katkı maddelerinin ürün oluşumuna etkisi incelendiğinde %99 oranında en yüksek verim

ve %11 oranında en yüksek enantiyomerik aşırılık, trietilamin varlığında gerçekleşmiştir (Tablo 2, Deneme 10). Baz taramasındaki amaç, malonil hidrojenin kopartılmasına yardım etmesidir. Trietilamin'in göreceli olarak kuvvetli baz olması, tepkimenin hızlanmasını sağlamıştır. Aynı şartlarda farklı çözücüler ile gerçekleşen denemelerde ise THF ve toluen ortamında sırasıyla %6 ve %7 oranında enantiyomerik aşırılık tespit edilmiştir (Tablo 2, Deneme 15,16).

Tablo 2. Dietilmalonatın trans- β -nitrostirene enantiyoseçici katılmasında organokatalizörlerin etkisi.

Deneme	Katalizör	Katkı	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)	ee (%)
1	7	-	CH ₂ Cl ₂	25	90	Rasemik
2	8	-	CH ₂ Cl ₂	25	66	Rasemik
3	9	-	CH ₂ Cl ₂	25	68	Rasemik
4	10	-	CH ₂ Cl ₂	25	40	Rasemik
5	7	-	Hekzan	25	-	-
6	7	-	Toluen	25	80	Rasemik
7	7	-	THF	25	80	Rasemik
8	7	-	MeCN	25	76	Rasemik
9	7	-	Etanol	25	40	Rasemik
10	7	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	99	11
11	7	DMAP	CH ₂ Cl ₂	25	90	9
12	7	DBU	CH ₂ Cl ₂	25	99	Rasemik
13	7	DIPEA	CH ₂ Cl ₂	25	50	Rasemik
14	7	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	62	Rasemik
15	7	Et ₃ N	THF	25	99	6
16	7	Et ₃ N	Toluen	25	99	7
17	7	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	52	Rasemik
18	7	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-78	-	-

4. Sonuçlar ve Öneriler

Bu çalışmada glukofuranoz ve galaktopiranoz grupları içeren üre ve tiyoüre türevleri (7-10) sentezlenmiş ve karakterizasyonu farklı spektroskopik yöntemlerle açıklanmıştır. Sentezlenen organokatalizörler asimetrik Michael katılmasında test edilmiştir. 1,3-Difenil-1,3-propandion ile yapılan denemelerde en yüksek dönüşüm %62 oranında gerçekleşirken ürünler rasemik olarak elde edilmiştir. Dietil malonat ile yapılan denemelerde en yüksek ürün oluşumu %99 oranında ve en yüksek enantiyomerik aşırılık %11 oranında tespit edilmiştir.

Teşekkür

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2017/060 numaralı araştırma projesiyle desteklenmiştir.

Yazarların Katkısı

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yazarlar, makalenin tüm süreçlerinde “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğunu, karşılaşılabilecek etik ihlallerden Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi ve yayın kurulunun herhangi bir sorumluluğunun bulunmadığını, bu çalışmanın Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi dışında herhangi bir akademik yayın ortamında değerlendirilmediğini beyan ederler.

Kaynaklar

- Berner, O. M., Tedeschi, L., & Enders, D. (2002). Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(12), 1877.
- Blaser, H. U. (1992). The chiral pool as a source of enantioselective catalysts and auxiliaries. *Chemical Reviews*, 92(5), 935–952.
- Boysen, M. M. K. (2007). Carbohydrates as Synthetic Tools in Organic Chemistry. *Chemistry - A European Journal*, 13(31), 8648–8659.
- Casiraghi, G., Zanardi, F., Rassu, G., & Spanu, P. (1995). Stereoselective Approaches to Bioactive Carbohydrates and Alkaloids-With a Focus on Recent Syntheses Drawing from the Chiral Pool. *Chemical Reviews*, 95(6), 1677–1716.
- Dondoni, A., & Massi, A. (2008). Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(25), 4638–4660.
- Enders, D., & Chow, S. (2006). Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one to Nitro Alkenes Employing Proline-Based Catalysts. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006(20), 4578–4584.
- Enders, D., Grondal, C., & Hüttl, M. R. M. (2007). Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(10), 1570–1581.
- Faísca Phillips, A. M. (2014). Applications of Carbohydrate-Based Organocatalysts in Enantioselective Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(33), 7291–7303.
- Gao, P., Wang, C., Wu, Y., Zhou, Z., & Tang, C. (2008). Sugar-Derived Bifunctional Thiourea Organocatalyzed Asymmetric Michael Addition of Acetylacetone to Nitroolefins. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(27), 4563–4566.
- Işıl, Ö., Bulut, A., Sahin Yaglioglu, A., Demirtaş, İ., Arat, E., & Türk, M. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel urea, thiourea and squaramide diastereomers possessing sugar backbone. *Carbohydrate Research*, 492, 107991.
- Liu, K., Cui, H.-F., Nie, J., Dong, K.-Y., Li, X.-J., & Ma, J.-A. (2007). Highly Enantioselective Michael Addition of Aromatic Ketones to Nitroolefins Promoted by Chiral Bifunctional Primary Amine-thiourea Catalysts Based on Saccharides. *Organic Letters*, 9(5), 923–925.

- Lu, A., Gao, P., Wu, Y., Wang, Y., Zhou, Z., & Tang, C. (2009). Highly enantio- and diastereoselective Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins catalyzed by a chiral glucose-based bifunctional secondary amine-thiourea catalyst. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(15), 3141.
- Nayak, U. G., & Whistler, R. L. (1969). Nucleophilic displacement in 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-3-O-(p-tolylsulfonyl)-.alpha.-D-glucopyranose. *The Journal of Organic Chemistry*, 34(12), 3819–3822.
- Okino, T., Hoashi, Y., & Takemoto, Y. (2003). Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 125(42), 12672–12673.
- Richardson, A. C. (1972). Amino Sugars via Reduction of Azides. In *General Carbohydrate Method* (pp. 218–224). Elsevier.
- Singh, S. K., Mishra, N., Kumar, S., Jaiswal, M. K., & Tiwari, V. K. (2022). Growing Impact of Carbohydrate-Based Organocatalysts. *ChemistrySelect*, 7(19).
- Streicher, B., & Wünsch, B. (2003). Synthesis of amino-substituted hexo- and heptopyranoses from d-galactose. *Carbohydrate Research*, 338(22), 2375–2385.
- Tsogoeva, S. B. (2007). Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007(11), 1701–1716.
- Wojaczyńska, E., Steppeler, F., Iwan, D., Scherrmann, M.-C., & Marra, A. (2021). Synthesis and Applications of Carbohydrate-Based Organocatalysts. *Molecules*, 26(23), 7291.
- Ye, J., Dixon, D. J., & Hynes, P. S. (2005). Enantioselective organocatalytic Michael addition of malonate esters to nitro olefins using bifunctional cinchonine derivatives. *Chemical Communications*, 35, 4481.