

## $\beta$ -Sülfonil Ketonların Sentez Yöntemleri

Abdullah Biçer<sup>1</sup>

### Özet

Bu derleme çalışmasında literatürde  $\beta$ -sülfonil ketonların sentez yöntemleri incelenmiş olup 120 yıllık süreci kapsamaktadır. İlk  $\beta$ -Aril- $\beta$ -sülfonil ketonlar ve  $\beta$ -Alkil- $\beta$ -sülfonil ketonlar güçlü asit ve bazlar kullanılarak yapılmış olup zamanla bu katalizör şartlarında yan ürünlerin oluşmasından dolayı farklı lewis asitleri, organometalik kompleksler ve makromoleküller kullanılmıştır. Bu derlemede önce  $\beta$ -sülfonil ketonların organik kimyadaki önemi ve sentez yolları genel olarak ele alınmıştır. Sentez yolları [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla, Grignard, Pulmerer/aldol kondenzasyonu üzerinden gerçekleşen sentez çalışmaları başta olmak üzere farklı sentez yolları incelenmiştir. Sentez çalışmalarında önerilen reaksiyon mekanizmaları da verilerek katılma reaksiyonlarında karbanyon karbotkatyon yada radikalik mekanizma üzerinden gittiği ayrıca belirtilmiştir. Son bölümde ise asimetric sentez çalışmaları ile ilgili literatüre yer verilmiştir. Bu derleme çalışmasında sentez ve mekanizma çeşitliliği açısından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

### 1. $\beta$ -Sülfonil Ketonların Önemi ve Sentez Yolları

$\beta$ -sülfonil ketonlar C-S bağ oluşum reaksiyonları ile elde edilen, organik kimya ve medisinal kimyada önemli bir yere sahip olan bileşiklerdendir. C-S bağ oluşum reaksiyonları: incelendiğinde literatürde en sık karşılaşılan yöntem tiyollerin/merkaptanların  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara veya aldehitlere 1,4-katılmasıyla  $\beta$ -aril- $\beta$ -merkapt ketonlar ve  $\beta$ -aril- $\beta$ -merkapt aldehitlerin sentezidir (Chu vd. 2005). Bu reaksiyonlar [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları olarak da bilinir.  $\beta$ -Aril- $\beta$ -merkapt ketonlar tiyokromanlar, benzotiazapinler, 4,5-dihidroizoksazoller gibi biyoaktif bileşiklerin sentezinde öncül moleküllerdendir (Kumar ve Akanksha 2007). Ayrıca, elektron çekici özelliğe sahip olan sülfid grubu reaksiyon ortamında oluşan radikal ve

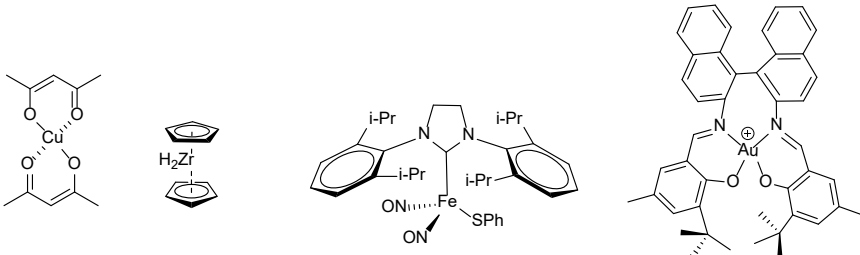
1 Öğr. Gör. Dr Abdullah Biçer, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü, abdullah.bicer@bilecik.edu.tr, <http://orcid.org/0000-0003-4648-1834>

karbokasyon ara ürünlerinin kararlı kalmasına katkıda bulunur(Chinchilla ve Najera 1997; Najera ve Sansano 1998; Paquette 2001).

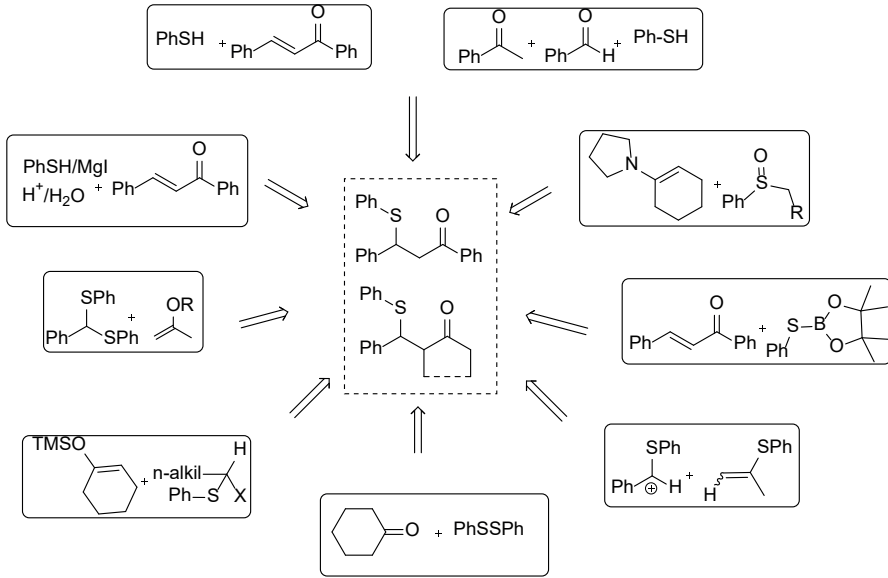
β-sülfonil ketonlar ketonların sentezi için literatürde hidrosülfenilasyon, β-tiyolasyon, tiyoalkilasyon terimi de kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin isimlendirmelerinde, β-sülfido karbonil, 2-merkaptto karbonil, β-aril-β-merkaptto ketonlar ve β-alkil-β-merkaptto ketonlar gibi farklı isimlendirmeler literatürde yapılmıştır. (Alt vd. 2013; Garst vd. 2013; Guo vd. 2010). Ayrıca konuyla ilgili ilk literatürlerde merkaptan ifadesi daha sık kullanılmakla birlikte günümüzde hem merkaptan hemde tiyol ifadeleri kullanılmaktadır. Tiyol ve merkaptan kelimeleri birbiri yerine kullanılabilir (Bilge ve Gürkan 1975). Tiyoller endüstride merkaptanlar olarak bilinir (Tözendimir 2020). Merkaptan kelimesi latine civa yakalayan anlamındaki “mercurum captans” kelimesinden türemiştir. IUPAC adlandırmasında ise tiyol olarak belirtilirler. Bunların yanı sıra SH grubu “sülfidril” grubu olarakta bilinir (Tözendimir 2020).

Tiyollerin [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında katalizör olarak güçlü asit ve bazlar, lewis asitleri ve metal kompleksleri kullanılabilir (Bicer 2019). Ancak katalizör olarak güçlü asit ve bazlar kullanıldığında self-kondenzasyon, polimerizasyon ve düzenlenme gibi reaksiyonlardan oluşan yan ürünler oluşabilmektedir (Bicer 2019; Chu vd. 2007; Prabhakar vd. 2007). Bu reaksiyonlarında alternatif olarak lewis asitleri, iyonik sıvılar, zeolitler, organometalik katalizörler ve PEG gibi çok sayıda makromoleküller kullanılabilir. Tiyol/merkaptan katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler Tablo 1’de verilmiştir (Alt vd. 2013; Chen ve Shi 2011; Chu vd. 2005, 2006, 2007; Corma vd. 2010; Davey ve Gwilt 1957; Hussain vd. 2007; Prabhakar vd. 2007; Garg vd. 2005; Khatik vd. 2006, ruheman vd. 2004; Yadav vd, 2003; Ye vd. 2023).

Tablo 1. Tiyol/merkaptan katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler

<b>Kuvvetli Asitler</b>
HCl, HClO <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub>
<b>Kuvvetli Bazlar</b>
NaOMe, Piperidin, Piridin, <i>t</i> -BuOK
<b>Levis Asitleri</b>
FeCl <sub>3</sub> , ZrCl <sub>4</sub> , ZrCl <sub>4</sub> -SiO <sub>2</sub> , InCl <sub>3</sub> , InI, InBr <sub>3</sub> , CdI <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> -Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Bi(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , Bi(OTf) <sub>3</sub> , La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O, Hf(OTf) <sub>3</sub> , CAN, NH <sub>4</sub> Cl-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> O, Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O, CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O, Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Pd, H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, AlCl <sub>3</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -ZnCl <sub>2</sub> , Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -KF, Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -DMF, SiO <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CaP <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , Yb(OTf) <sub>3</sub> , NbCl <sub>5</sub>
<b>Organometalik Kompleksler</b>

<b>Diğer Reaktifler</b>
Mg-Al hidrotalsitler, doğal fosfat-KF, BSA, PEG, <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr, [Pmim]Br, [Bmim]PF <sub>6</sub> /H <sub>2</sub> O, [Bmim]BF <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O, siklodekstrin-H <sub>2</sub> O, Naftion®, SAC-13, misel çözeltisi içinde SDS, zeolitler, kil, montmorilonit, montmorilonit- NiBr <sub>2</sub>

Michael katılma reaksiyonlarında en ucuz, en etkili ve en yüksek verimi elde etmek için katalizörler üzerine olan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir (Hussain vd. 2007; Ye vd. 2023).  $\beta$ -tiyokarbonil bileşikleri [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları dışında farklı çıkış bileşiklerinden yola çıkılarak Grignard, Pulmerer/aldol kondenzasyonu gibi yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Şekil 1'de kullanılan farklı sentez yöntemleri özetlenmiştir.



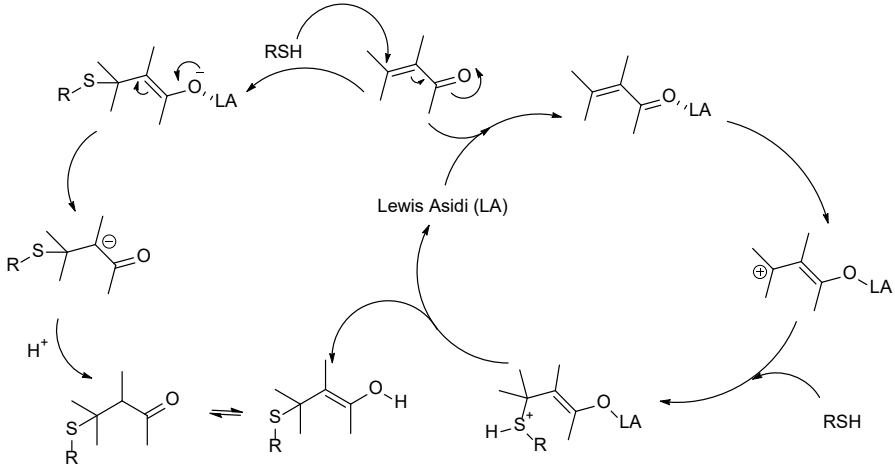
**Şekil 1.**  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan bazı reaksiyonlar

## 1.2. [1,4]-Michael katılma reaksiyonları ile $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

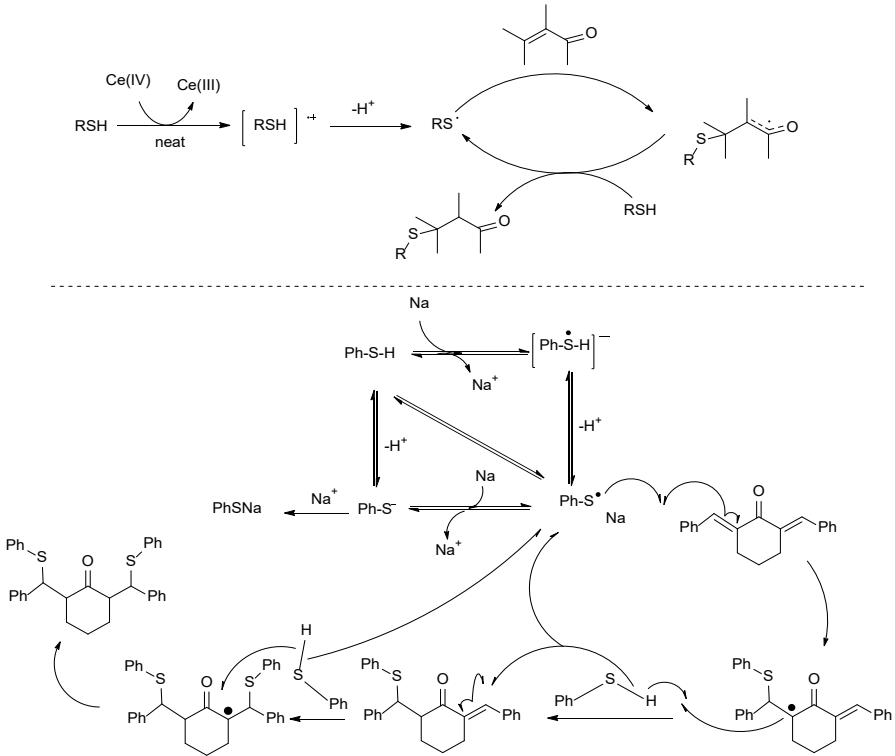
[1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde en yaygın kullanılan reaksiyondur. Bu reaksiyonda genellikle lewis asitleri katalizör olarak kullanılmaktadır. Lewis asidi ile yapılan reaksiyonlar için önerilen mekanizmaların biri karbokatyon ara ürünü üzerinden diğeri karbanyon ara ürünü üzerinden gidilecek şekilde ürün oluşumu gösterilmiştir (Chu vd. 2006; Garg vd. 2005; Prabhakar vd. 2007)(Şekil 2). Literatürde radikalik mekanizma ile yürüten reaksiyonlarda katalizör olarak CAN (seryum amonyum nitrat) ve Na metali kullanılmaktadır. Reaksiyon mekanizmasında fenilsülfid (PhS $\cdot$ ) araürünü oluşmakta ve bu radikalın  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine radikalik katılması Şekil 3'de gösterilmiştir (Chu vd., 2007; Biçer 2019).

$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşiklerine tiyollerin [1,4]-Michael katılma reaksiyonları ile ilgili ilk çalışma Posner tarafından yapılmıştır (Posner 1901 a,b; Posner 1902; Ruhemann 1904). Posner (1901) etanol içerisinde HCl katalizörlüğünde (1) nolu benzalasetofenona pentantiyolün katılma reaksiyonunda (2) nolu bileşiğin yanı sıra tiyol grubunun karbonil grubuna bağlanarak (3) nolu ditiyoasetal yapısının da oluşturduğunu rapor etmiştir.

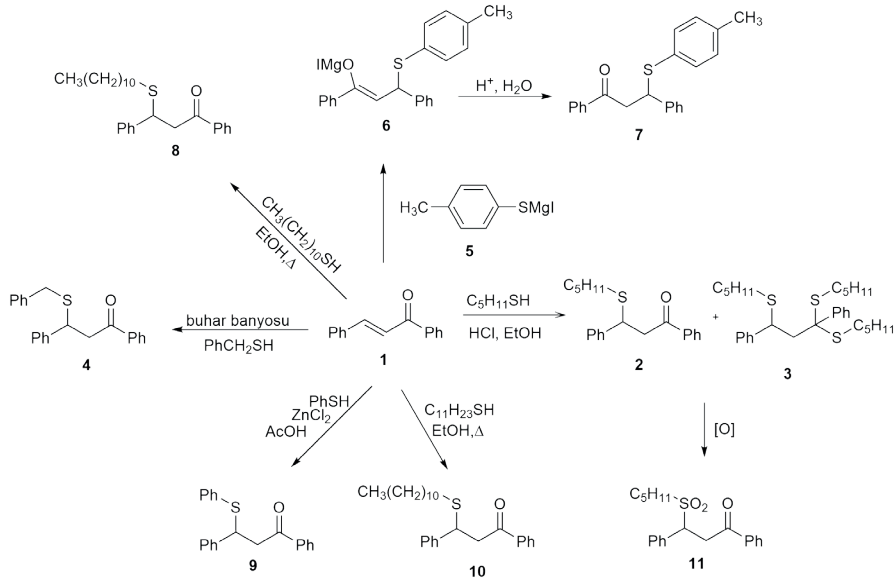
Oluşan ürünler yükseltgendiginde (3) nolu bileşikteki tiyol grupları yapıdan ayrılarak (11) nolu yükseltgenme ürününün vermektedir (Gilman ve Cason 1950) (Şekil 4).



Şekil 2. Lewis asit katalize [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyon mekanizmaları



Şekil 3. Radikalik yolla [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyon mekanizması

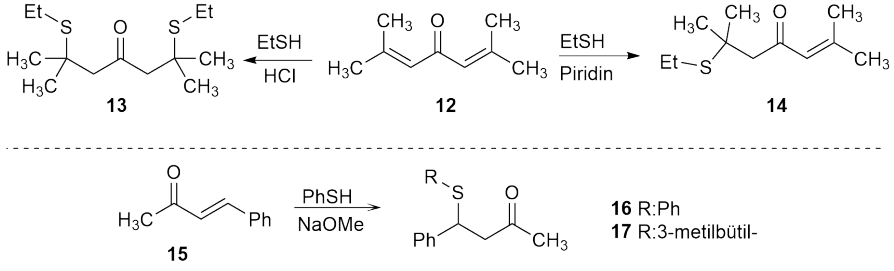


Şekil 4. Benzalasetofenona (1) tiyol türevlerinin katılma reaksiyonu

Posner (1902)  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine aromatik tiyollerin katılma reaksiyonunda sadece [1,4]-Michael katılma ürününün oluştuğunu gözlemlemiştir. Benzalasetofenona (1) asetik asit içerisinde ZnCl<sub>2</sub> katalizörlüğünde tiyofenolün katılması (9) nolu ürünü elde etmiştir (Gilman ve Cason 1950). Gilman ve King (1925) grignard reaksiyonuyla  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerinin sentezini incelemiştir. Grignard reaktifi (5) nolu *p*-toliltiyomagnezyum iyodürün benzalasetofenona katılmasıyla elde edilen araürünü (6) ve araürün hidroliz edince (7) nolu bileşiği sentezlemişlerdir. Nicolet (1931, 1935) benzalasetofenon ve benziltiyolün katalizör ve çözücü kullanmadan buhar banyosu sıcaklığında ısıtarak katılma ürünü olan (4) nolu bileşiği sentezlemiştir. Frank ve Smith (1946) etanol içinde benzalasetofenon (1) ile uzun alkil zincirine sahip *n*-dodesiltiyolün reaksiyonundan yüksek verimde (8) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 4).

Ruheman (1905a, b) kuvvetli baz olarak piperidin veya sodyum metoksit kullanarak gerçekleştirdiği reaksiyonlarda benzilidenaseton (15) bileşiğine tiyofenolün ve 3-metilbütil merkaptanın katılma reaksiyonunda (16) ve (17) nolu bileşiklerin oluştuğunu gözlemlemiştir. Thompson (1951) (12) nolu bileşiğin HCl katalizörlüğünde tiyoetanol ile reaksiyonundan bis-sülfid katıldığı ürünü (13), pridin katalizörlüğünde yapılan reaksiyondan ise mono-sülfid ürünü (14) nolu bileşikler elde etmiştir (Şekil 5). Thompson

(1949, 1951) elde ettiği mono-sülfit ve bis-sülfit bileşiklerinin antioksidan özelliklerini incelemiştir.

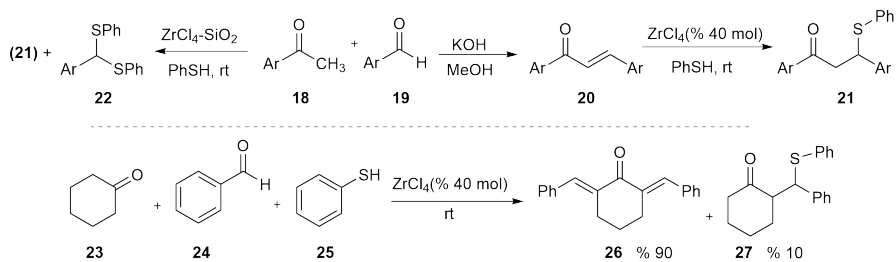


Şekil 5. (12) ve (15) Nolu moleküllere tiyol bileşiklerinin katılma reaksiyonları

Kumar ve Akanksha (2007)  $ZrCl_4$  katalizörlüğünde hem multi komponent reaksiyon ile hem de kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla ilgili  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir.  $ZrCl_4$ - $SiO_2$  katalizörüyle gerçekleştirdiği reaksiyonda istenilen ürünün yanı sıra çıkış bileşiği olan keton türevinin 1,1-katılma reaksiyon ürünü (22) nolu bileşiğini de elde etmişlerdir. Sikloheksanon bileşiğiyle yaptıkları tepkimede yan ürün olarak (27) nolu bileşiği ve (26) nolu bis-kalkon bileşiğini elde etmişlerdir. Bu reaksiyonlarda katalizör miktarı artırıldığında (% 80 mol oranında) ve reaksiyon süresi uzatıldığında ürün veriminin değişmediği, ancak tiyofenol miktarı artırıldığında yan ürünlerin oluştuğu gözlemlemişlerdir (Bicer 2019) (Şekil 6).

Kumar vd. (2011) (20) nolu bileşiği  $ZrCl_4$  (%25 mol) katalizörüyle kuru DCM ya da çözücüsüz ortamda reaksiyon tabii tutuklarında (21) nolu  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin anti-proliferatif, anti-osteoporotik ve anti-implantasyon aktivitelerini incelenmiştir.

Movassagh ve Rakhshani (2011) *t*-BuOK katalizörlüğünde multi komponent reaksiyon ile reaksiyon ortamında (18) ve (19) nolu bileşiklerden önce kalkon türevi (20) elde edilmiş ve reaksiyon ortamında tiyofenolün (20) nolu bileşiğe katılmasıyla (21) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiğini sentezlenmiştir (Şekil 6).

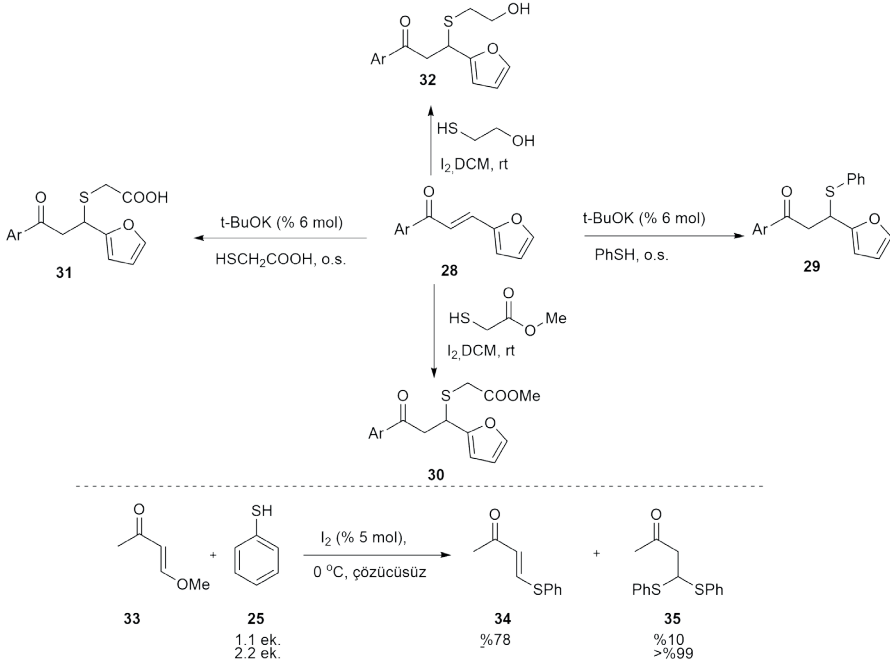


Şekil 6.  $ZrCl_4$  ve  $ZrCl_4-SiO_2$  katalizörleri ile [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

Ceylan vd. (2010) (**28**) nolu furan halkası içeren kalkon türevleri ile tiyofenol ve merkapto asetik asidi çözücüsüz ortamda *t*-BuOK (% 6 mol) katalizörlüğünde gerçekleştirdikleri reaksiyonda yüksek verimlerde (**31**) nolu  $\beta$ -merkapto karbonil türevlerini elde etmişlerdir.  $\beta$ -Merkapto karbonil türevlerinin insan patojeni bakterilere karşı antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Gürdere vd. (2008) ise metiltiyoglikolatın kalkonlara iyot katalizörlüğünde yaptıkları reaksiyonlarda (**30**) nolu  $\beta$ -merkapto karbonil türevlerini elde etmişlerdir. Yerli vd. (2012) furan halkası içeren kalkon türevlerine iyot katalizörlüğünde yaptıkları reaksiyonlarda 2-mercaptoethanol kullanarak (**32**) nolu  $\beta$ -tiyo karbonil türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 7).

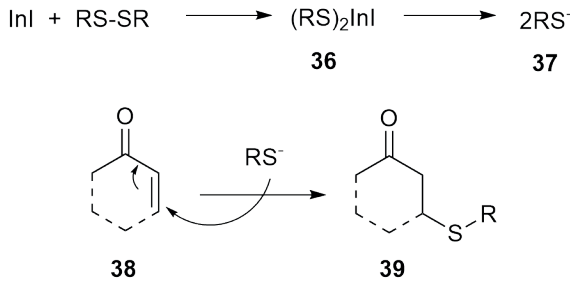
Chu vd. (2005) 4-metoksi-3-büten-2-on bileşiğinin iyot katalize reaksiyonlarını incelediklerinde 1.1 ekivalent (ek.) tiyofenol kullanıldığında tiyofenol grubunun metoksi grubuyla yer değiştirme ürünü olan (**34**) nolu bileşiği ve (**34**) nolu bileşiğe 1,4 katılma ürünü olarak (**35**) nolu bileşiği elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonu 2.2 ek. tiyofenol ile yaptıklarında %99 verimle (**35**) nolu bileşiği sentezlemişlerdir.





Şekil 7. *t*-BuOK ve I<sub>2</sub> katalizörleriyle kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

Ranu ve Mandal (2004, 2006) InI katalizörlüğünde farklı bir tiyol kaynağı olarak dialkilsüfit (RSSR) kullanarak reaksiyon ortamında (37) nolu tiyolat iyonu elde etmişlerdir. (38) nolu araürün  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar, aldehitler ve karboksilik esterlere katılarak ilgili  $\beta$ -ketosulfit (39) ve  $\beta$ -siyanosulfit bileşiklerini elde etmişleridir (Şekil 8).

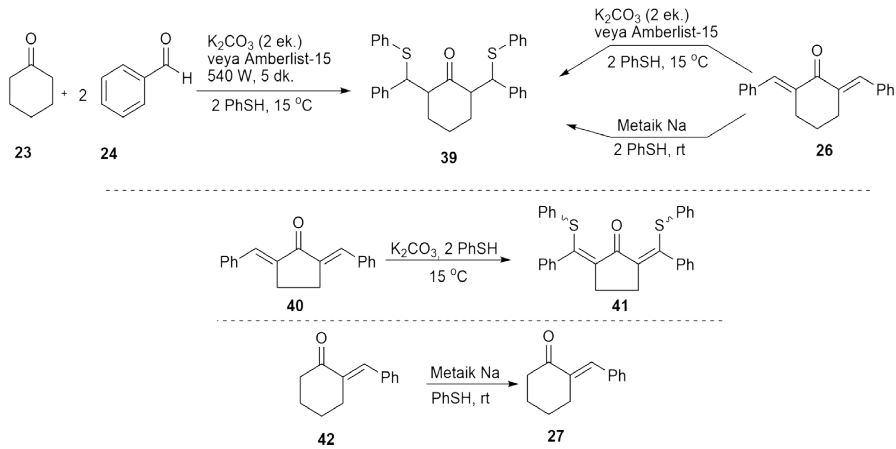


Şekil 8. InI (36) katalizörüyle  $\beta$ -ketosulfit (41) türevlerinin sentezi

Biçer vd. (2019) bisbenziliden sikloheksanon türü bis-kalkonlara (26) metalik sodyum katalizörlüğünde tiyofenolun katılma reaksiyonları ile

(42) nolu bis-sülfid türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bis-sülfid bileşiklerinin hCAI, hCAII, AChE, BChE ve ALR2 enzimlerine karşı inhibisyon özelliklerini incelemişlerdir (Biçer vd. 2019; Türkeş vd. 2023). Ayrıca bazı bis-sülfid türevlerinin elektrokromizm özellikleri incelenmiştir (Cin vd. 2019) (Şekil 9). Metalik sodyumla yapılan reaksiyonlarda Şekil 3'de belirtilen mekanizmadaki PhSNa tuzu yan ürün olarak oluşmaktadır (Biçer 2019).

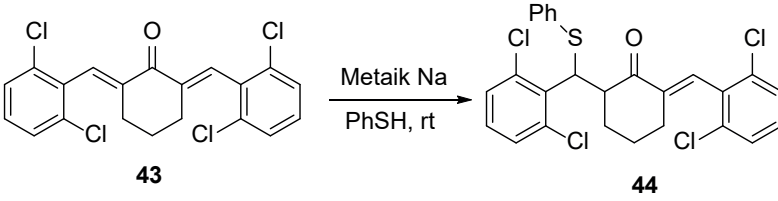
Aynı yıl içerisinde Guha vd. (2018)  $K_2CO_3$  ve Amberlist-15 katalizörlerini kullanarak bis-sülfid bileşiklerin sentezlemişlerdir. Ayrıca sikloheksanon (23), aromatik aldehit (24) ve tiyol bileşiğinden yola çıkarak mikrodalga şartlarında (42) nolu bis-sülfid bileşiklerini sentezlemişlerdir. Guha vd. (2018)  $K_2CO_3$  ile (40) nolu siklopentanondan elde edilen bis-kalkon bileşiğine tiyofenolun katılma reaksiyonunda diastreomer karışımı elde etmiştir. Aynı reaksiyon metalik sodyum katalizörlüğünde denendiğinde benzer sonuç elde edilmektedir. Şekil 6'da yan ürün olarak oluşan (27) nolu bileşik (42) nolu kalkon bileşiğinin metalik sodyum ve tiyofenol ile reaksiyonundan % 48 verimle elde edilmektedir. (27) nolu bileşik beyaz katı olup, E.N: 145-147 °C olarak tespit edilmiştir (Şekil 9).



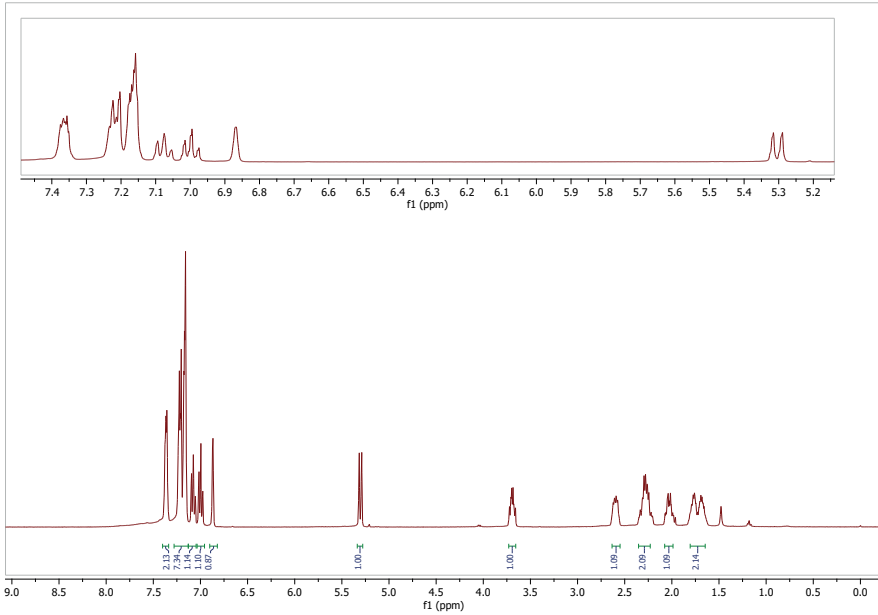
Şekil 9. Bis-kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

Bis kalkon bileşiklerine çift taraflı tiyol katılması literatürde bulunurken tek yönden katılma ürünü bulunmamaktadır. Bu katılma reaksiyonuyla ilgili yaptığım reaksiyonda (43) nolu bis-kalkon bileşiğine 1 ek. tiyofenol ve metalik Na ile (44) nolu mono-sülfid türevi elde edildi (Şekil 10) .

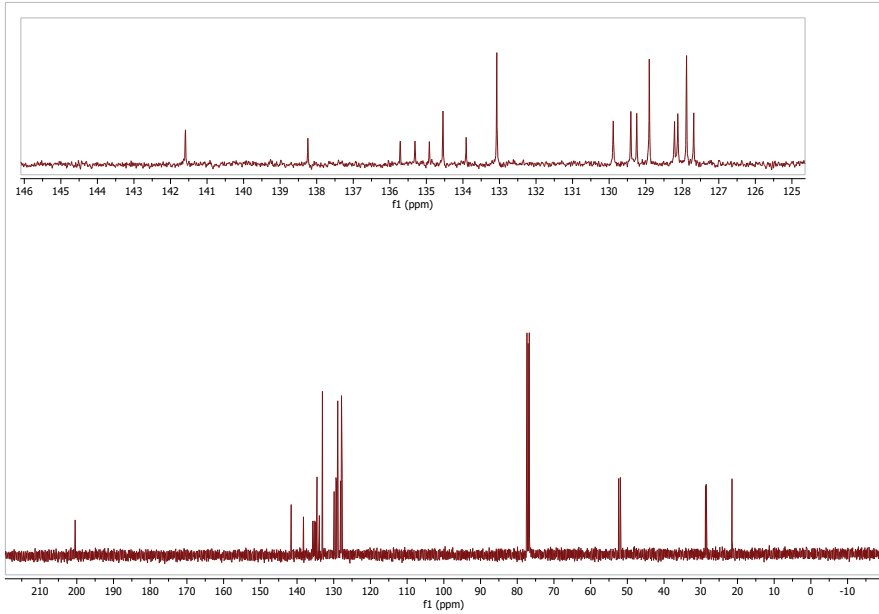
(E)-2-(2,6-diklorobenziliden)-6-((2,6-diklorofenil)(feniltiyometil)sikloheksanon (**44**):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.35 (m, 2H), 7.23- 7.16 (m, 7H), 7.08 (td,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.00(td,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (brs, 1H), 5.30 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 3.72- 3.66 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.33- 2.21 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H) (Şekil 11).  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.45, 141.59, 138.24, 135.72, 135.31, 134.92, 134.55, 133.91, 133.08, 129.89, 129.41, 129.24, 128.90, 128.21, 128.12, 127.88, 127.69, 52.37, 51.91, 28.71, 28.52, 21.48. (Şekil 12).



Şekil 10. Bis-kalkondan mono-sülfit türevinin sentezi



Şekil 11. (44) Nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

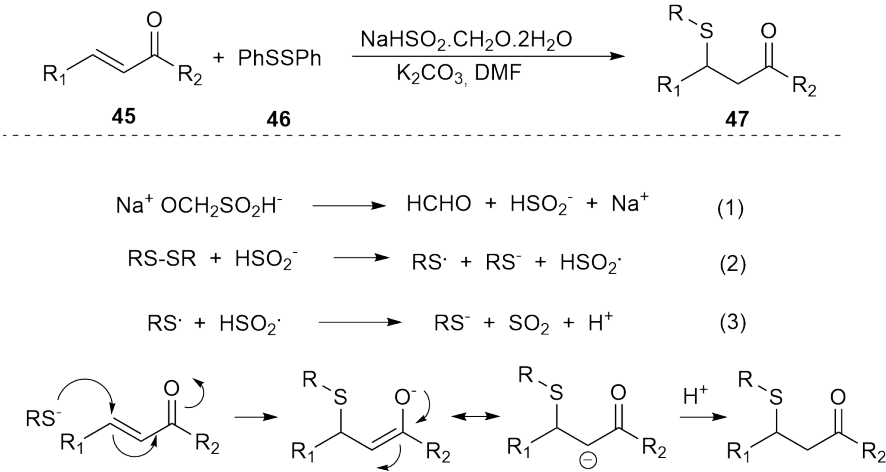


Şekil 12. (44) Nolu bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Mamouni vd. (2010) hayvan kemik unu (Animal Bone Meal (ABM)) katalizörlüğünde alifatik ve aromatik tiyollerin kalkonlara selektif Michael katılma reaksiyonlarını rapor etmişlerdir. Khatik vd. (2006) yılında katalizör kullanmaksızın su ortamında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine tiyollerin %80-95 verimle konjuge katılmasını rapor etmiştir. Chu vd. (2006) yaptıkları çalışmada Khatik grubunun prosedüründeki gibi çözücü olarak su kullanarak birebir aynı reaksiyonu yaptıklarında NMR analiz sonucuna göre reaksiyon verimini %15 olarak bulmuşlardır. Bu durumu ilgili çalışmalarında referanslarda not olarak belirtmişlerdir.

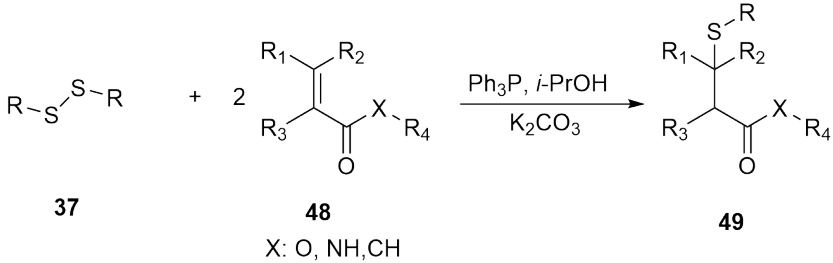
Azizi vd. (2011) skuarik asit (5mg) katalizörlüğünde su içerisinde oda sıcaklığında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerine aromatik amin ve tiyol bileşikleriyle olan reaksiyonlarından ilgili  $\beta$ -amino karbonil ve  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerini sentezlediklerini rapor etmişlerdir.

Guo vd. (2010) rongalitin ( $\text{Na}^+\text{HOCH}_2\text{SO}_2^-$ ) bazik ortamda 1,2-difenildisülfid (46) bileşiğiyle reaksiyonundan tiyolat anyonu elde ederek  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara (45) ve esterlere [1,4]-Michael katılma reaksiyonu (47) nolu  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez yoluyla tiyofenol doğrudan kullanılmadığından pis kokusunun önüne geçilmiştir (Şekil 13)



Şekil 13. Rongalitin katalizörülüğünde  $\beta$ -sülfido karbonil türevlerinin sentezi ve mekanizması

Bartolozzi vd. (2008) indirgeyici reaktif olarak  $\text{Ph}_3\text{P}$  ortamında  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bazı ile (37) nolu disülfid bileşiği ve (48) nolu  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiğinden (49) nolu [1,4]-tiya-Michael katılma ürünlerinin sentezini rapor etmişlerdir (Şekil 14)

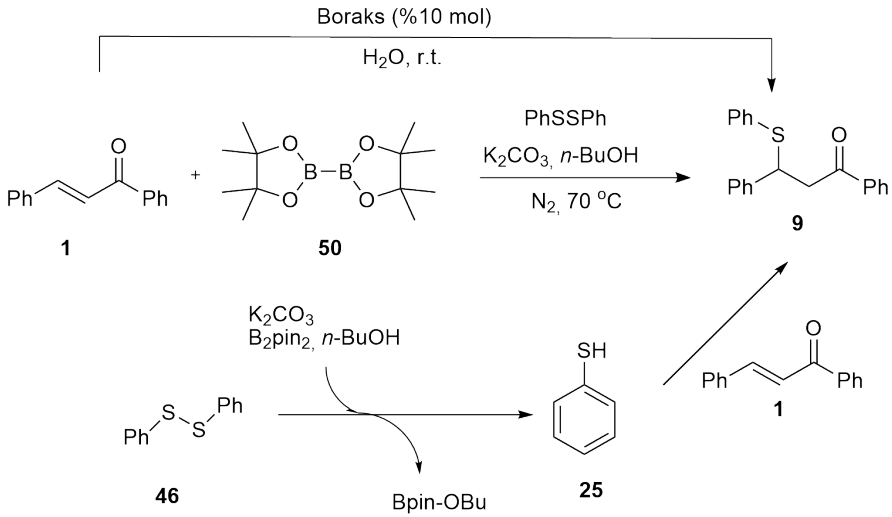


Şekil 14.  $\text{Ph}_3\text{P}$  ortamında  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bazı ile  $\beta$ -sülfido karbonil türevlerinin sentezi

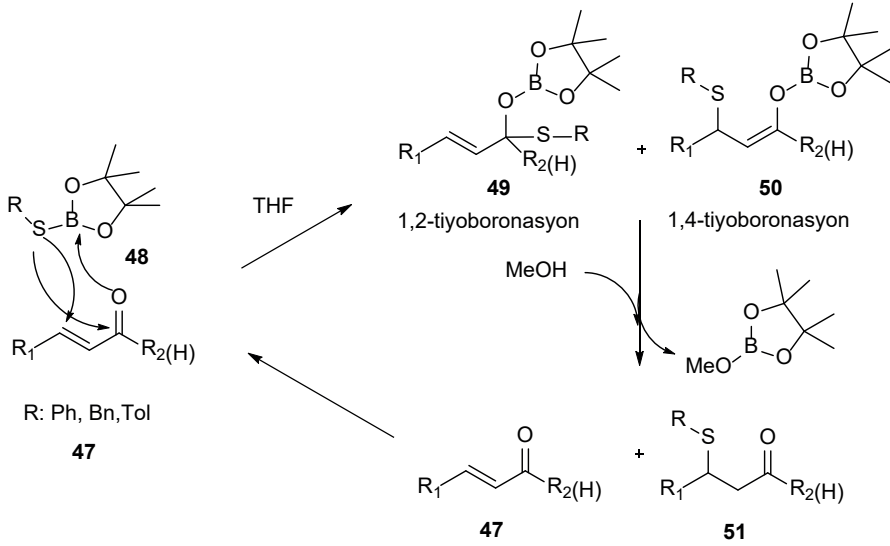
Hussain vd. (2007) boraks katalizli oda sıcaklığında su içerisinde  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar, nitriller ve esterler içeren tiyoller ve aminlerin Michael katılma reaksiyonlarını incelemişleridir. Bu reaksiyonda katalizörün bazik olması tiyol katılmasını katalizlemektedir. Metil akrilat ile tiyofenolün katılma reaksiyonlarını incelediklerinde sadece su ortamında %5 verimle ürün elde edilirken, %10 mol boraks ile verim %95'e kadar çıktığını rapor etmişlerdir (Şekil 15). Huang vd. (2019) (50) nolu bis(pinokolato)diboran ( $\text{B}_2\text{pin}_2$ ) reaktifiyle,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  katalizörü ve 1,2-difenildisülfid ( $\text{PhSSPh}$ ) (46) bileşikleri

kullanılarak kemoselektif olarak  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin  $\beta$ -tiyolasyonunu geliştirmişlerdir (Şekil 15).

Civit vd. (2015) katalizör olarak (48) nolu RS-Bpin reaktifini kullanarak  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlar ve aldehitlerden ilgili  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde karbonil grubunu RS-Bpin reaktifi üzerindeki bor atomu bağlanarak aktive ettiği bu sayede bor bile Lewis asit özelliği sayesinde karbonil grubunun oksijeniyle etkileşime girmekte ve RS-Bpin reaktifindeki tiyol grubunun [1,4] katılmasıyla ilgili  $\beta$ -tiyokarbonil bileşikleri elde edilmiştir (Bicer 2019) (Şekil 16).

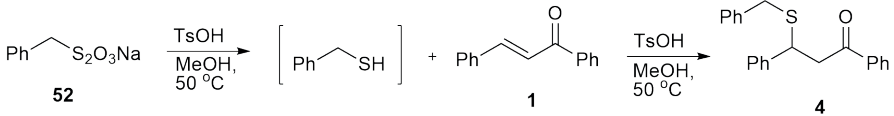


Şekil 15. Katalizör olarak bor bileşikleriyle  $\beta$ -sülfido karbonil türevlerinin sentezi



Şekil 16.  $\beta$ -tiyokarbonil bileşikleri için 1,4- ve 1,2-tiyoboronyasyon reaksiyonunu

Tiyol kaynağı olarak organik halojenürler ve sodyumtiyosülfattan üretilen (52) nolu Bunte tuzundan MeOH içerisinde TsOH varlığında reaksiyon ortamında benziltiyol oluşmakta ve benziltiyolün (1) nolu bileşiğine [1,4]-tiya-Michael katılmasıyla (4) nolu  $\beta$ -sülfido karbonil türevleri sentezlenmiştir (Lin vd. 2015)(Şekil 17).

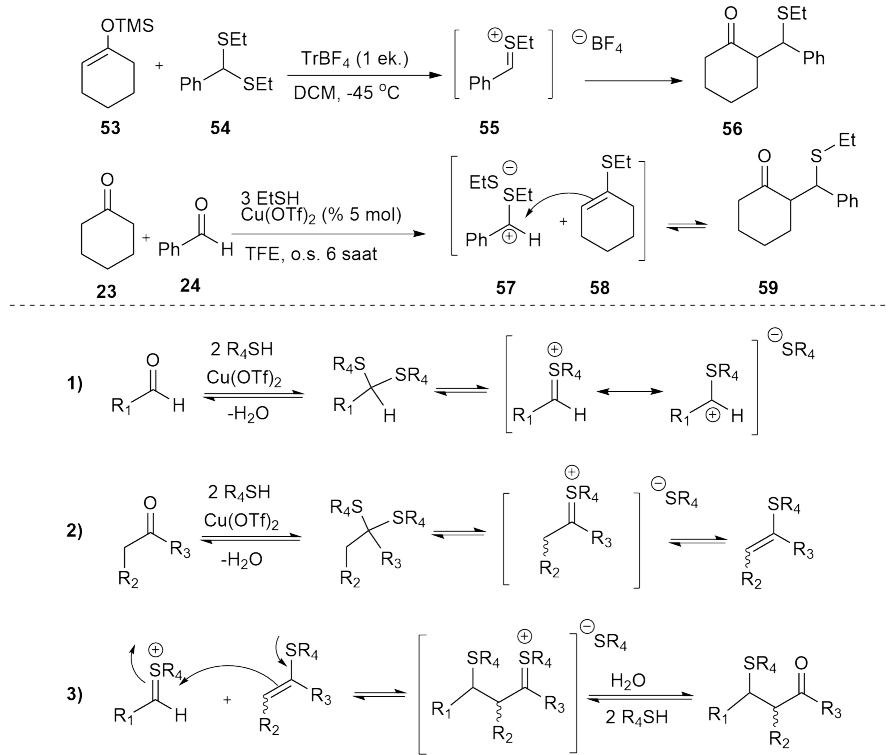


Şekil 17. Bunte tuzuyla  $\beta$ -sülfido karbonil türevlerinin sentezi

### 1.3. Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonuyla $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Bu tür reaksiyonlarda genellikle silil enol eterler ve bisalkil sülfan (54) ya da alkil sülfan (60) bileşikleri kullanılmaktadır. Ohshima vd. (1985) sikloheksanonun silil enoletleri (53) ile (54) nolu benzalditioasetalin tritilyum tetrafloroborat ( $\text{TrBF}_4$ ) katalizörlüğünde, Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonuyla (56) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiğini sentezlemişlerdir (Bicer 2019) (Şekil 18).

Parnes vd. (2014) TFE (2,2,2-trifloroetanol) çözücüsünde  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  katalizöründe aromatik ve alifatik aldehytler, ketonlar ve tiyol bileşiklerinin multikomponent reaksiyonundan  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 18).



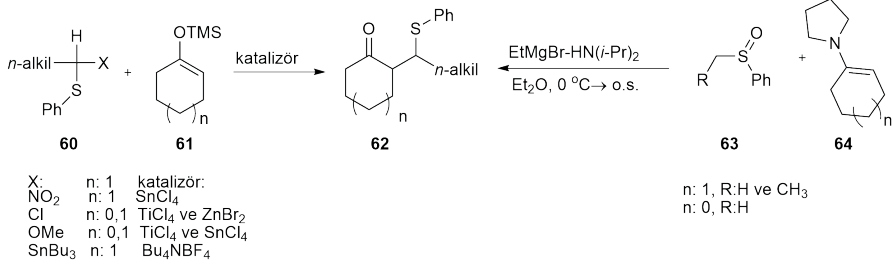
Şekil 18. Pummerer/Mukaiyama reaksiyonuyla  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Bu termodinamik kontrollü Pummerer/aldol reaksiyonunda aldehyt ile tiyol bileşiğinden oluşan (57) nolu elektrofilik tiyonyum iyonuna (58) nolu vinil sülfid bileşiğinin nükleofilik katılma reaksiyonuyla (59) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiği sentezlemişlerdir. Sentez için ön görülen reaksiyon mekanizması ilgili reaksiyonun altında verilmiştir

Literatürde alifatik yan zincire sahip bazı mono-sülfid (62) türevleri mevcut iken, alifatik yan zincir içeren bis-sülfid türevlerine rastlanılmamıştır. Mono-sülfid türevlerinin genellikle silil enol eter (61) ve 1-pirolidonsikloalkanon (64) türevleri kullanılarak sentezlendiği görülmektedir. Sililenoleter (61) ile alkil sülfan (60) bileşikleriyle ve alkilsülfon (63) ile 1-pirolidonsikloalkanon (64) türevleri kullanılarak mono-sülfid bileşikleri sentezlenebilmektedir

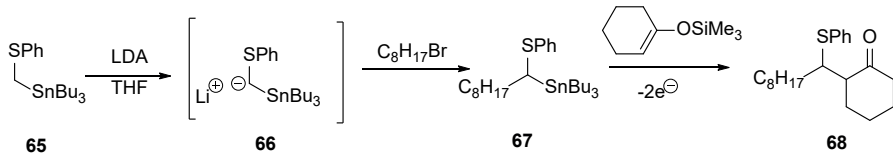


(Şekil 19). (Braga vd. 1999; Ono vd. 1981; Ono vd. 1987; Katritzky vd. 1996; Khan ve Paterson 1982; Kobayashi vd. 1998; Paterson ve Fleming 1979; Yoshida vd. 1993).



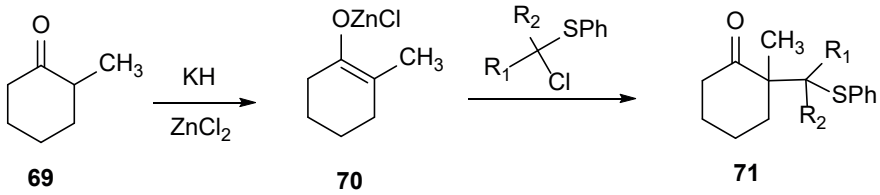
**Şekil 19. Sililenoleter ve 1-pirolidonsikloalkanon türevleri ile mono-sülfit bileşiklerinin eldesi**

Yoshida vd. (1993) silil enol eter ve allil silan gibi organosilisyum bileşikleri ile alfa konumunda heteroatom taşıyan organokalay bileşiğinin (65) anodik oksidasyonu ile yapılan reaksiyonda alkil yan zincir içeren (68) nolu  $\beta$ -tiyo karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 20).



**Şekil 20. Organokalay bileşikleriyle mono-sülfit bileşiklerinin eldesi**

Groth vd. (1993) çinko enolatların  $\alpha$ -klorosülfitler ile tiyoalkilasyonu ile ilgili  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini elde etmişlerdir. Elde edilen ürün  $\beta$ -tiyokarbonil ürünü olmasına karşın makalede  $\alpha$ -tiyoalkilasyon terimi kullanılmıştır. Bu reaksiyonda potasyum hidrür (KH) (69) nolu bileşikte karbonil bileşiğinin alfa konumundan proton koparmakta ve oluşan enol yapısına ZnCl<sub>2</sub> bağlanarak (70) nolu çinko enolat oluşur ardından  $\alpha$ -klorosülfit bileşiğine bağlanarak (71) nolu mono-sülfit ürününü vermektedir (Şekil 21).

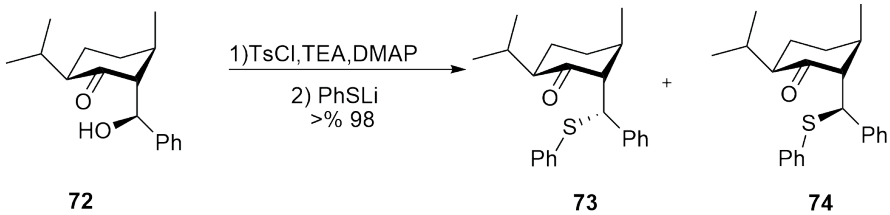


Şekil 21. Çinkoenolat bileşikleriyle mono-sülfid bileşiklerinin eldesi

#### 1.4. Diğer reaksiyon yolları $\beta$ -tiyokarbonil bileşiğinin sentezi

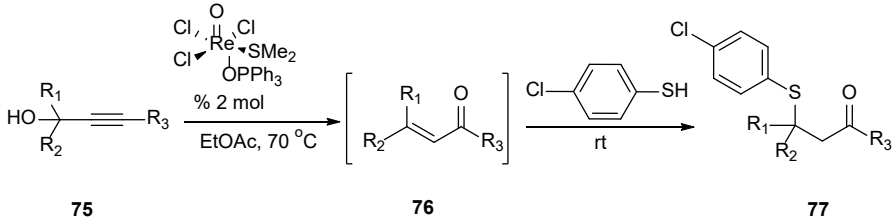
[1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları ve Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonları dışında  $\beta$ -hidroksi keton türevlerinin tiyol türevleriyle yerdeğiştirme reaksiyonlarıyla, propargil alkollerin renyum katalizörüyle Meyer-Schuster düzenlenme reaksiyonuyla, elementel kükürt ve aril halojenür bileşiklerinin reaksiyonu gibi farklı çıkış bileşiklerinden yola çıkılarak  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiğinin sentezi yapılabilmektedir.

Gardiner vd. (2002)  $\beta$ -hidroksi keton (72) bileşiğini önce tosilat türevine dönüştürüp ardından lityum tiyofenoksit ile yer değiştirme reaksiyonuna tabi tutarak iki tiyoeter ürünü (73) ve (74) nolu ürünü (minor ürün) elde etmişlerdir (Şekil 22).



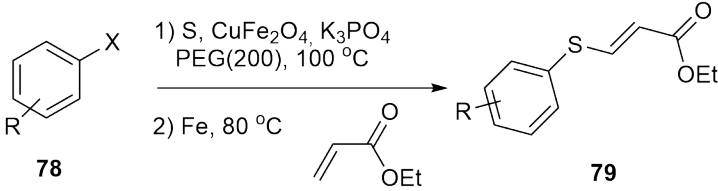
Şekil 22. Yer değiştirme reaksiyonu üzerinden  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Garst vd. (2013) propargil alkollerin (75) renyum katalizörü eşliğinde Meyer-Schuster düzenlenme reaksiyonuyla ilgili kalkon (76) bileşiklerini elde etmişlerdir. Ardından kalkon bileşiğine 4-klorotiyofenol bileşiğinin [1,4] Michael katılmasıyla (77) nolu  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 23).



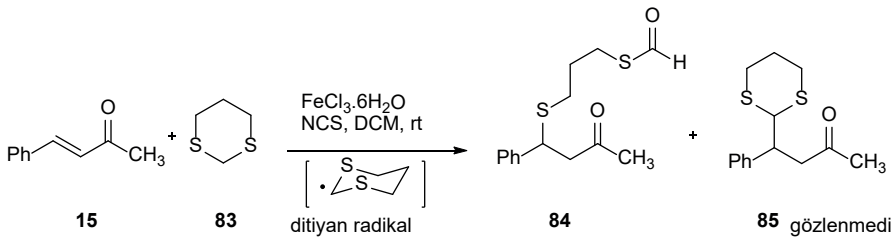
Şekil 23. Propargil alkoller üzerinden  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Gholinejad ve Firouzabadi (2015)  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  katalizörlüğünde elementel kükürt ve (78) nolu aril halojenür bileşiklerinin etilakrilat gibi elektron çekici grupları bulunan alkenlere katılmasıyla (79) nolu  $\beta$ -sülfido karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 24).



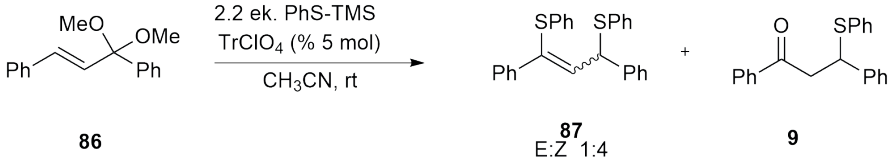
Şekil 24.  $\text{CuFe}_2\text{O}_4$  katalizörlüğünde "S" kullanarak  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Min vd. (2018) 1,3-ditiyanın (83)  $\text{FeCl}_3$  katalizörü ile kalkonlara (15) katılma reaksiyonuyla (84) nolu tiyoeter-tiyoformatların doğrudan sentezini gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon ortamında (83) nolu 1,3-ditiyanın [1,4] katılma reaksiyon ürünü olan (83) nolu bileşik oluşmamıştır. Reaksiyon ortamında hiçbir ditanilil çapraz eşleşme ürünü gözlenmemiştir (Şekil 25).



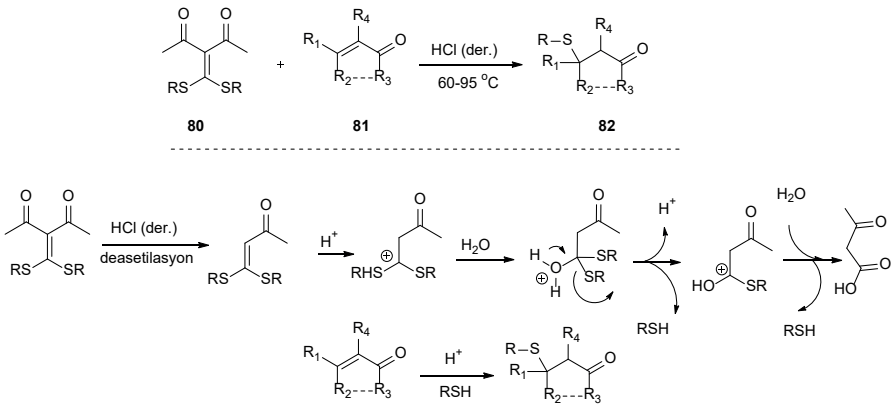
Şekil 25. 1,3-ditiyanın (83)  $\text{FeCl}_3$  katalizörlüğünde kalkonlara katılması

Soga vd. (1990) Asetonitril içerisinde  $\text{TrClO}_4$  katalizörlüğünde feniltiyotrimetilsilanın (Ph-S-TMS) dimetilasetal kalkonun (**86**) reaksiyonundan (**87**) (E ve Z karışımı 1:4) nolu tiyol türevleri ve (**9**) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil ürününü elde etmişlerdir (Şekil 26).



Şekil 26. Dimetilasetal kalkon (**86**) bileşiklerinden Michael katılma ürünlerinin eldesi

Lin vd. (2008) derisik HCl katalizörü ve farklı sıcaklıklarda (**80**) nolu tiyol kaynağı bileşiklerle kalkonların (**81**) reaksiyonunda (**82**) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 27). (**80**) Nolu tiyol kaynağının asidik ortamda RSH eldesine ait önerilen mekanizma Şekil 27'de verilmiştir.



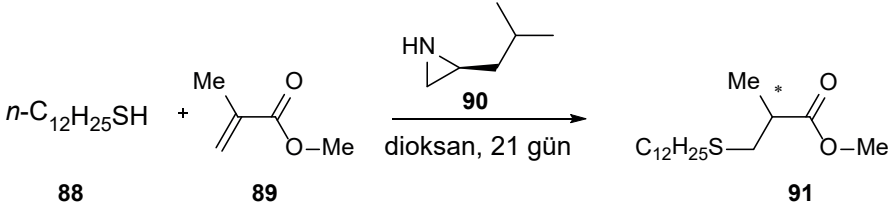
Şekil 27. (**80**) nolu tiyol kaynağı ile HCl katalizörlüğünde  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

### 1.5. Asimetrik Michael katılma reaksiyonlarıyla $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Katalitik asimetrik sentez kiral yapıların eldesinde kullanılan oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Katalitik reaksiyonlar arasında  $\alpha$ - $\beta$ -doymamış karbonil bileşiklere kükürtün enantiyoselektif konjuge katılması ile  $\beta$ -konumunda sterogenik karbon merkezi oluşturmaktadır (Skarzeswski vd. 2001). Tiyollerin enantiyomerik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında

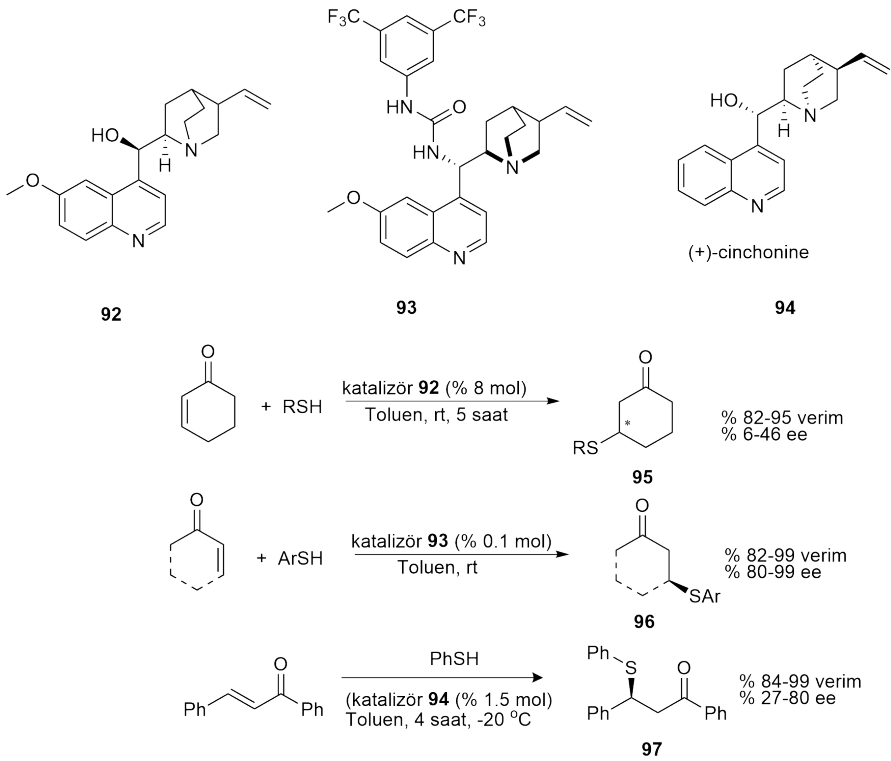
pek çok kiral ligant kullanılmaktadır (Tözendemir ve Tanyeli 2020, 2021; Yang vd. 2017).

Asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları (sulfa-Michael katılma) ile ilgili ilk çalışma (90) nolu katalizör ile (88) nolulauril merkaptanın ve (89) nolu metil metakrilata katılma reaksiyonundan (91) nolu bileşiğin eldesiyle başlamıştır (Inoue vd. 1968; Tözendemir 2020)(Şekil 28).

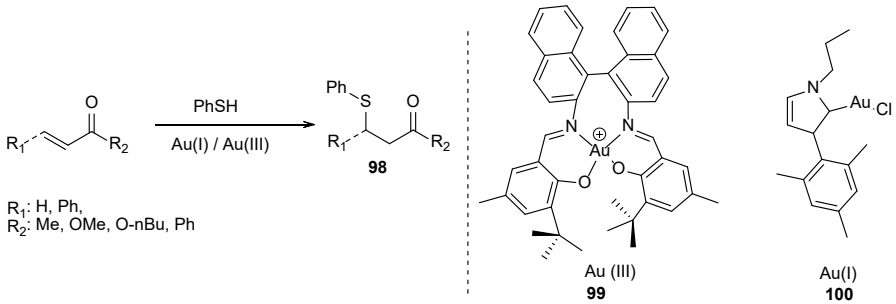


Şekil 28. Metil metakrilat ve lauril merkaptanın [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonu

Corma vd. (2010) altın (I) ve altın (III) komplekslerini ((99) ve (100)) kullanarak yüksek verim ve enantiyoseçicilikte alkinlerin ve elektron eksikliği olan olefinlerin hidrotiyalasyonu ile bir dizi vinil sülfid ve alkil sülfür bileşiğini sentezlemişlerdir. Ayrıca altının oksidasyon durumunun etkisi ve ligandın altın ve substratlar etrafındaki hacminin hidrotiyalasyon reaksiyonlarının aktivitesi ve seçiciliği üzerindeki etkisi incelenmiştir (Şekil 30).

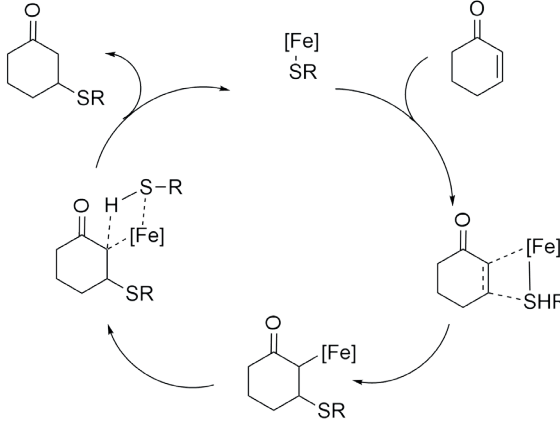
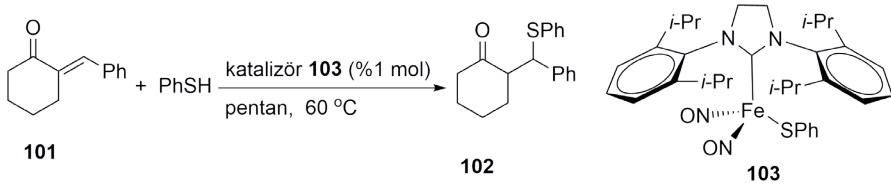


**Şekil 29.** Cinchona alkaloid türevleri ile asimetrik  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi



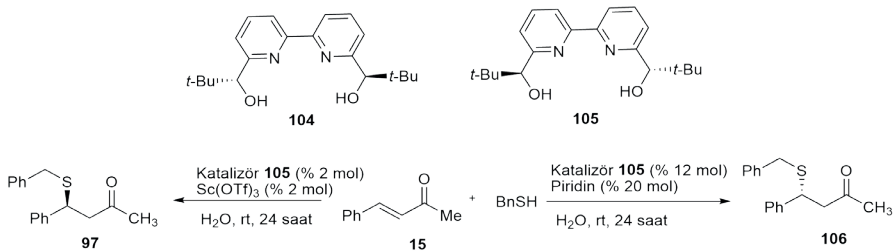
**Şekil 30.** Altın içeren komplekslerle asimetrik  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Alt vd. (2013) (**103**) nolu organometalik katalizörle olefinlere ve  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlara alifatik ve aromatik tiyollerin [1,4]-Michael katılma reaksiyonlarından (**102**) nolu  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 31). Bu çalışmada gerçekleşen bu reaksiyonu hidrosülfenilasyon olarak tanımlanmıştır. Reaksiyon mekanizmasında kalkona katılan PhS grubu organometalik demir kompleksi üzerinden bağlandığı Şekil 31'de göstermiştir.



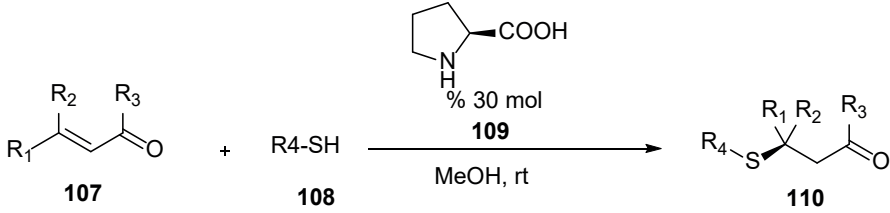
Şekil 31. Demir içeren komplekslerle asimetrik  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi ve reaksiyon mekanizması

Kitanosono vd. (2012) sulu ortamda kiral 2,2'-bipiridin (**105**) (%12 mmol) ve  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (%0.5 mmol) ve piridin (%20 mmol) katalizörler sistemiyle kalkon bileşiklerine ve tiyollerin asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla (**106**) nolu sülfid bileşiklerini % 92 verim % 91 ee ile sentezlemişlerdir. Bonollo vd. (2011) sulu ortamda (**104**) nolu bileşik ve  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (%2 mmol) lewis asidi ile kalkonlara tiyollerin asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla %97 verim %88 ee ile (**97**) nolu ürünü elde etmişlerdir (Şekil 32).



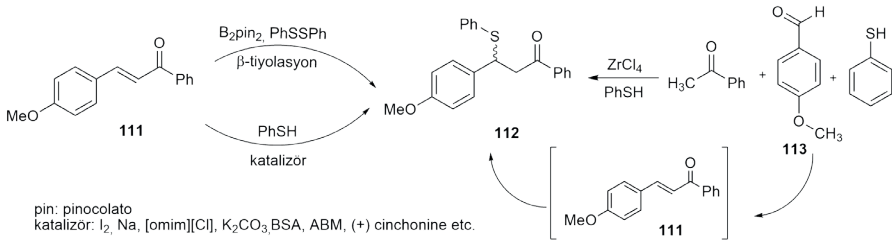
Şekil 32. Kiral 2,2'-bipiridin katalizörleriyle asimetrik  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Kumar ve Akanksha (2007) ılıman ve nötral koşullar altında aminokatalizörler kullanarak (ör. L-prolin (**109**)) [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında %39 ee ile (**110**) nolu ürünü elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonu S-prolinle yapıldığında, %45 ee ile sentezlemişlerdir (Şekil 33).



Şekil 33. L-prolin (**109**) ile asimetrik  $\beta$ -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

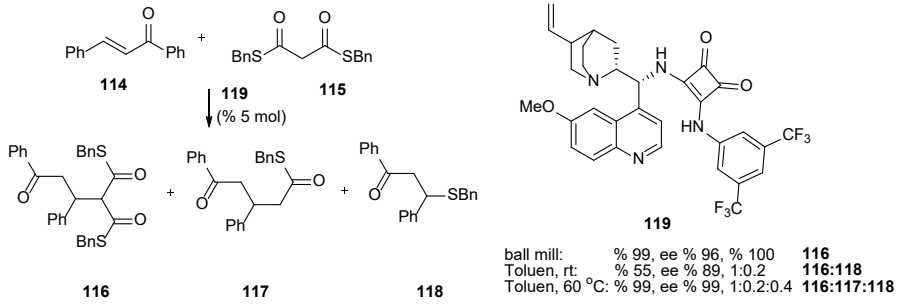
(**112**) nolu  $\beta$ -aril- $\beta$ -merkaptto keton bileşiği için üç farklı reaksiyon yolu Şekil 34'de gösterilmiştir. (**112**) nolu bileşiğin R izomeri BSA katalizörüyle %40 verim (%2 ee), (+)-cinchonine katalizörüyle %72 verim (%93 ee) ve metalik sodyum katalizörüyle %64 verim (%97.1 ee) oranlarında elde edilmiştir (Yakalı 2020) (Şekil 34).



Şekil 34. (**113**) nolu  $\beta$ -aril- $\beta$ -merkaptto keton türevlerinin sentez yöntemleri

Mala vd. (2023) kalkonlara (**119**) nolu katalizör ile (**115**) nolu ditiyomanolatın "ball mill" yöntemi ve toluen içerisinde reaksiyona tabi tutmuş ve bu reaksiyonlarda değişen oranlarda (**116**), (**117**) ve (**118**) ürünlerini elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonları dibenzilmalonat ile yaptıklarında reaksiyonda ürün elde edememiştir (Şekil 35).





Şekil 35.  $\beta$ -aril- $\beta$ -merkpto keton türevleri (118)'in sentezi

## REFERANSLAR

- Alt, I., Rohse, P., & Plietker, B. (2013). Mild Hydrosulfenylation of Olefins under Neutral Conditions Using a Defined NHC-Ligated Iron–Sulfur Catalyst. *ACS Catalysis*, 3(12), 3002-3005.
- Azizi, N., Saki, E., & Edrisi, M. (2011). Squaric acid as an impressive organo-catalyst for Michael addition in water. *Comptes Rendus Chimie*, 14(11), 973-977.
- Bartolozzi, A., Foudoulakis, H. M., & Cole, B. M. (2008). Development of a tandem base-catalyzed, triphenylphosphine-mediated disulfide reduction-Michael addition. *Synthesis*, 2008(13), 2023-2032.
- Biçer, A., Taslimi, P., Yakalı, G., Gülçin, I., Gültekin, M. S., & Cin, G. T. (2019). Synthesis, characterization, crystal structure of novel bis-thiomethylcyclohexanone derivatives and their inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Bioorganic chemistry*, 82, 393-404.
- Biçer, A. (2019). Sikloheksanon Yapısı İçeren Bis-sülfid, Bis-sülfon ve  $\beta$ -amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi ve Enzim İnhibisyon (hCA I, hCA II, AChE ve BChE) Çalışmaları, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bilge, A. N., & Gürkan, E. (1975). Çağlayan Kimya Sözlüğü (Türkçe-İngilizce)
- Bonollo, S., Lanari, D., Pizzo, F., & Vaccaro, L. (2011). Sc (III)-catalyzed enantioselective addition of thiols to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones in neutral water. *Organic Letters*, 13(9), 2150-2152.
- Braga, A. L., Dornelles, L., Silveira, C. C., & Wessjohann, L. A. (1999). Lewis Acid Mediated Selective Chalcogenalkylation of Silyl Enol Ethers with [O, S]-Acetals. *Synthesis*, 1999(04), 562-564.
- Braga, A. L., Dornelles, L., Silveira, C. C., & Wessjohann, L. A. (1999). Lewis Acid Mediated Selective Chalcogenalkylation of Silyl Enol Ethers with [O,S]-Acetals. *Synthesis*, 1999(04), 562-564.
- Ceylan, M., Gürdere, M. B., Gezegen, H., & Budak, Y. (2010). Potassium-Tertiary Butoxide-Assisted Addition of Thioglicolic Acid to Chalcone Derivatives Under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications®*, 40(17), 2598-2606.
- Chen, W., Shi, L. (2008). Ammonium chloride-catalyzed carbon–sulfur bond formation in water, *Catal. Commun.*, 9: 1079-1081.
- Chinchilla, R., Najera, C., (1997). Synthetic applications of sulfones as cationic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 1: 437-467.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Yao, C.F. (2005). Iodine-catalyzed Michael addition of mercaptans to  $\alpha$ - $\beta$ -unsaturated ketones under solvent-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 46: 4971-4974.

- Chu, C. M., Huang, W. J., Lu, C., Wu, P., Liu, J. T., Yao, C. F. (2006). The iron(III) chloride-mediated 1,4-addition of mercaptans to  $\alpha$ - $\beta$ -unsaturated ketones and esters under solvent free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 47: 7375-7380.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Kuo, C.W., Lu, C., Liu, J. T., Yao, C. F. (2007). Ceric ammonium nitrate (CAN) as a green and highly efficient promoter for the 1,4-addition of thiols and benzeneselenol to  $\alpha$ - $\beta$ -unsaturated ketones, *Tetrahedron*, 63: 1863-1871.
- Civit, M. G., Sanz, X., Vogels, C. M., Webb, J. D., Geier, S. J., Decken, A. Bo, C., Westcott, S.A., Fernandez, E. (2015). Thioboration of  $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated Ketones and Aldehydes toward the Synthesis of  $\beta$ -Sulfido Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 80: 2148-2154.
- Corma, A., González-Arellano, C., Iglesias, M., & Sánchez, F. (2010). Efficient synthesis of vinyl and alkyl sulfides via hydrothiolation of alkynes and electron-deficient olefins using soluble and heterogenized gold complexes catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 375(1), 49-54.
- Davey, W., & Gwilt, J. R. (1957). 197. Chalcones and related compounds. Part II. Addition of thiols and esters to the chalcone system. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1015-1017.
- Frank, R. L., Smith, P. V. (1946). The Preparation of Mercaptans from Alcohols 1, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (10): 2103-2104.
- Gardiner, J. M., Crewe, P. D., Smith, G. E., Veal, K. T., Pritchard, R. G., & Warren, J. E. (2003). Synthesis, stereostructure, and conformations of novel Bi- and trifunctional (+)-isomenthone derivatives. *Organic Letters*, 5(4), 467-470.
- Garg, S. K., Kumar, R., & Chakraborti, A. K. (2005). Copper (II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron letters*, 46(10), 1721-1724.
- Garst, A. E., Badiceanu, A. D., & Nolin, K. A. (2013). Synthesis of  $\beta$ -sulfanyl ketones via a tandem rearrangement-conjugate addition reaction catalyzed by a Re(V)-oxo complex. *Tetrahedron Letters*, 54(6), 459-461.
- Gholinejad, M., & Firouzabadi, H. (2015). One-pot odorless thia-Michael reaction by copper ferrite nanoparticle-catalyzed reaction of elemental sulfur, aryl halides and electron-deficient alkenes. *New Journal of Chemistry*, 39(8), 5953-5959.
- Gilman, H., Cason L. F. (1950). Some Addition Reactions of Chalcones. I, The Preparation of Some  $\gamma$ -Ketosulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (8): 3469-3472.
- Gilman, H., King, W. B. (1925). Some Reactions of Substituted Mercaptomagnesium Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, 47 (4): 1136-1143.

- Groth, U., Huhn, T., & Richter, N. (1993). Thioalkylation of enolates, II.– $\alpha$ -Thioalkylation of Zinc Enolates to  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Ketones. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1993(1), 49-54.
- Guha, C., Pal, R., & Mallik, A. K. (2012). A facile and highly diastereoselective synthesis of cis-2,4-diarylthiochromans. *Arkivoc*, 9, 85-94.
- Guha, C., Sepay, N., Halder, T., & Mallik, A. K. (2018). Remarkable diastereoselectivity of the thia-michael reaction on  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -di [(E)-benzylidene] alkanones: exclusive formation of a meso product. *Synlett*, 29(09), 1161-1166.
- Guo, W., Lv, G., Chen, J., Gao, W., Ding, J., & Wu, H. (2010). Rongalite® and base-promoted cleavage of disulfides and subsequent Michael addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones/esters: an odorless synthesis of  $\beta$ -sulfido carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 66(13), 2297-2300.
- Gürdere, M. B., Gezegen, H., Budak, Y., & Ceylan, M. (2012). Iodine-catalyzed addition of methyl thioglycolate to chalcones. *Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements*, 187(8), 889-898.
- Helder, R., Bolt, W., & Wynberg, H. (1977). Alkaloid catalyzed asymmetric synthesis. 3. Addition of mercaptans to 2-cyclohexene-1-one-determination of enantiomeric excess using C-13 NMR. *Tetrahedron Letters*, (25), 2181-2182.
- Hiemstra, H., & Wynberg, H. (1981). Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral.  $\beta$ -hydroxy amines. A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 103(2), 417-430.
- Huang, X., Li, J., Li, X., Wang, J., Peng, Y., & Song, G. (2019). Catalyst-free chemoselective  $\alpha$ -sulfenylation/ $\beta$ -thiolation for  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds. *RSC advances*, 9(45), 26419-26424.
- Hussain, S., Bharadwaj, S. K., Chaudhuri, M. K., & Kalita, H. (2007). Borax as an Efficient Metal-Free Catalyst for Hetero-Michael Reactions in an Aqueous Medium.
- Inoue, S., Ohashi, S. I., Tabata, A., & Tsuruta, T. (1968). Synthesis of optically active polymers by asymmetric catalysts. VIII. Asymmetric polyaddition of dimercaptan to dimethacrylate by optically active amine as catalyst. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 112(1), 66-72.
- Katritzky, A. R., Chen, J., & Belyakov, S. A. (1996).  $\alpha$ -(Benzotriazolyl) methyl phenyl thioethers: Convenient reagents for  $\alpha$ -phenylthioalkylation of silylated nucleophiles. *Tetrahedron letters*, 37(37), 6631-6634.
- Khan, H. A., & Paterson, I. (1982). O-silylated enolate phenylthioalkylation: a new synthesis of unsaturated 1, 5-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*, 23(23), 2399-2402.

- Khatik, G. L., Kumar, R., & Chakraborti, A. K. (2006). Catalyst-free conjugated addition of thiols to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated carbonyl compounds in water. *Organic letters*, 8(11), 2433-2436.
- Kitanosono, T., Sakai, M., Ueno, M., & Kobayashi, S. (2012). Chiral-Sc catalyzed asymmetric Michael addition/protonation of thiols with enones in water. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(35), 7134-7147.
- Kobayashi, K., Kawakita, M., Irisawa, S., Akamatsu, H., Sakashita, K., Morikawa, O., & Konishi, H. (1998).  $\alpha$ -Sulfenylation of carbonyl compounds at the  $\alpha$ -position via magnesium amide-induced enamine sulfenylation with sulfoxides. *Tetrahedron*, 54(12), 2691-2696.
- Kumar, A., Tripathi, V. D., Kumar, P., Gupta, L. P., Trivedi, R., Bid, H., & Chattopadhyay, N. (2011). Design and synthesis of 1, 3-biarylsulfanyl derivatives as new anti-breast cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(18), 5409-5419.
- Kumar, A., Akanksha, A (2007). Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. *Tetrahedron*, 63(45), 11086-11092.
- Kumar, A., Akanksha, A. (2007). Multicomponent, solvent-free synthesis of  $\beta$ -aryl- $\beta$ -mercapto ketones using zirconium chloride as a catalyst, *Tetrahedron Lett.*, 48: 873-8734.
- Xu, L. W., Li, L., Xia, C. G., & Zhao, P. Q. (2004). Efficient coupling reactions of arylalkynes and aldehydes leading to the synthesis of enones. *Helvetica chimica acta*, 87(12), 3080-3084.
- Lin, C., Zhao, X. L., Ouyang, Y., Yu, H. F., & Dong, D. W. (2008). Solvent-free Thia-Michael Addition Reactions Using 3-[Bis(alkylthio)methylene] pentane-2,4-diones as Efficient and Odorless Thiol Equivalents. *Chinese Journal of Chemistry*, 26(8), 1431-1434.
- Lin, Y. M., Lu, G. P., Cai, C., & Yi, W. B. (2015). An odorless thia-Michael addition using Bunte salts as thiol surrogates. *RSC Advances*, 5(34), 27107-27111.
- Mała, Ź. A., Janicki, M. J., Góra, R. W., Konieczny, K. A., & Kowalczyk, R. (2023). Mechanochemical Assisted Chemoselective and Stereoselective Hydrogen-Bonding Catalyzed Addition of Dithiomalonates to Enones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 365(19), 3342-3352.
- Mamouni, R., Abrouki, Y., El Haddad, M., Saffaj, N., El Antri, S., Routier, S., & Lazar, S. (2010). Animal bone meal (ABM): A novel natural catalyst for thia-michael addition. *Letters in Organic Chemistry*, 7(3), 269-271.
- Min, D., Yuan, X., Liu, T., Liu, J., & Tang, S. (2018). Fe-catalyzed dithiane radical induced C-S bond activation-addition to  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(9), 1795-1799.

- Movassagh, B., & Rakhshani, A. (2011). A mild and highly efficient one-pot three-component reaction for carbon-sulfur bond formation catalyzed by potassium tert-butoxide. *Chinese Chemical Letters*, 22(10), 1179-1182.
- Najera, C., Sansano, J. M., (1998). Synthetic applications of functionalized sulfones as carbanionic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2: 637-683.
- Nicolet, B. H. (1931). The Mechanism of Sulfur Labiliy in Cysteine and Its Derivatives. I. Some Thio Ethers Readily Split By Alkali. *J. Am. Chem. Soc.*, 53 (8): 3066-3072.
- Nicolet, B. H. (1935). The Addition of Mercaptans to Certain Double Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57 (6): 1098-1099.
- Ohshima, M., Murakami, M., Mukaiyama, T. (1985). A Convenient Method for The Preparation of  $\gamma$  -ketosulfides from Thioacetals, *Chem. Lett.*, 14: 1871-1874.
- Ono, N., Jun, T. X., Hashimoto, T., & Kaji, A. (1987). Lewis acid-induced nucleophilic substitution reactions of  $\alpha$ -nitro sulphides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (12), 947-948.
- Ono, N., Miyake, H. ve Kaji, A. (1981). A New Synhtesis of 2-Alkilyclopentanones, *Synthesis*, 12, 1003-1004.
- Paquette, L.A., (2001). The electrophilic and radical behavior of  $\alpha$ -halosulfonyl Systems, *Synlett*, (1): 0001-0012.
- Parnes, R., Narute, S., Pappo, D. (2014). Thiol-Promoted Selective Addition of Ketones to Aldehydes, *Org. Lett.*, 16: 5922-5925.
- Paterson, I., & Fleming, I. (1979).  $\alpha$ -Alkylation and  $\alpha$ -alkylidenation of carbonyl compounds: Lewis acid-promoted phenylthioalkylation of *o*-silylated enolates. *Tetrahedron Letters*, 20(23), 2179-2182.
- Posner, T. (1901). Zur Kenntniss der Disulfone. VI. Ueber Sulfonalderivate ungesättigter Ketone, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34 (2): 1395-1405.
- Posner, T. (1902). Zur Kenntniss der Disulfone. IX. Weitere Mittheilungen über schwefelhaltige Derivate ungesättigter Ketone. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35 (1): 799-816.
- Prabhakar, P., Suryakiran, N., Narasimhulu, M., & Venkateswarlu, Y. (2007). A mild and efficient 1,4-addition of thiols and phenols to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds using  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  as a catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 274(1-2), 72-77.
- Rana, N. K., Selvakumar, S., & Singh, V. K. (2010). Highly enantioselective organocatalytic sulfa-Michael addition to  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(6), 2089-2091.

- Ranu, B. C., & Mandal, T. (2004). Indium (I) iodide-promoted cleavage of dialkyl disulfides and subsequent Michael addition of thiolate anions to conjugated carbonyl compounds. *Synlett*, 2004(07), 1239-1242.
- Ranu, B. C., & Mandal, T. (2006). Indium (I) iodide promoted cleavage of dialkyl disulfides Application of the Michael addition of thiolate anions to conjugated carbonyl compounds and regioselective ring opening of epoxides. *Canadian journal of chemistry*, 84(5), 762-770.
- Ruhemann, S. (1904). The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds, *Proceedings of the Chemical Society*, 20 (3): No 287.
- Ruhemann, S. (1905). The combination of mercaptans with unsaturated ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 461-468.
- Ruhemann, S. (1905). The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 17-25.
- Skarżewski, J., Zielińska-Błajet, M., & Turowska-Tyrk, I. (2001). Simple preparation of enantiomeric Michael adducts of thiophenol to chalcones: easily available new chiral building blocks. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(13), 1923-1928.
- Soga, T., Takenoshita, H., Yamada, M., Han, J. S., & Mukaiyama, T. (1991). Reactions of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone acetals with trimethylsilyl cyanide and trimethylsilyl sulfides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 64(4), 1108-1117.
- Thompson, R. B. (1949). Stabilization of Organic Compounds, U. S. Patent 2,492,334.
- Thompson, R. B. (1951). Sulfur Compounds as Antioxidants Beta-Alkylmercaptoketones, *Ind. Eng. Chem.*, 43 (7): 1638-1641.
- Tözendemiř, D. (2020). Enantioselective sulfa-michael addition to trans-chalcone derivatives with quinine derived bifunctional organocatalysts, Doktora tezi, ODTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü
- Tözendemiř, D., & Tanyeli, C. (2020). The Synthesis of Chiral  $\beta$ -Naphthyl- $\beta$ -Sulfanyl Ketones via Enantioselective Sulfa-Michael Reaction in the Presence of a Bifunctional Cinchona/Sulfonamide Organocatalyst. *Beilstein Archives*, 2020(1), 129.
- Tözendemiř, D., & Tanyeli, C. (2021). The synthesis of chiral  $\beta$ -naphthyl- $\beta$ -sulfanyl ketones via enantioselective sulfa-Michael reaction in the presence of a bifunctional cinchona/sulfonamide organocatalyst. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17(1), 494-503.
- Türkeş, C., Demir, Y., Biçer, A., Cin, G. T., Gültekin, M. S., & Beydemir, ř. (2023). Exploration of Some Bis-Sulfide and Bis-Sulfone Derivatives as Non-Classical Aldose Reductase İnhibitors. *ChemistrySelect*, 8(5), e202204350.

- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Gakul B. (2003). Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF<sub>6</sub>/H<sub>2</sub>O System, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7098-7100.
- Yakalı, G. (2021). Examination of aggregation-induced enhanced emission in a propeller-shaped chiral nonconjugated blue emitter from restricted intramolecular rotation and J-type  $\pi\cdots\pi$  stacking interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 23(19), 11388-11399.
- Yang, J., Farley, A. J., & Dixon, D. J. (2017). Enantioselective bifunctional iminophosphorane catalyzed sulfa-Michael addition of alkyl thiols to unactivated  $\beta$ -substituted- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated esters. *Chemical Science*, 8(1), 606-610.
- Ye, M., Xu, Y., Song, T., & Gao, Z. (2023). NbCl<sub>5</sub>-catalyzed sulfa-Michael addition for constructing quaternary centers in enones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 21(35), 7100-7105.
- Yerli, G., Gezegen, H., Ceylan, M. (2012). Iodine-catalyzed addition of 2-mercaptoethanol to chalcone derivatives: Synthesis of the novel  $\beta$ -mercapto carbonyl compounds, *Org. Commun.*, 5 (2): 70-76.
- Yoshida, J. I., Itoh, M., & Isoe, S. (1993). Electrooxidative coupling of  $\alpha$ -heteroatom-substituted organostannanes and organosilanes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (6), 547-549.