İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HALKA YAPIDA KOMŞU 3-OKSO ve 4-KARBALKOKSİ FONKSİYONLARINI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ ve DİAZO TÜREVLERİ ÜZERİNDEN OLASI REAKSİYONLARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Zafer Ömer ÖZDEMİR
509981048

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 2 Eylül 2002
Tezin Savunulduğu Tarih : 9 Eylül 2002

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Olcay ANAÇ (İ.T.Ü)
Diğer Jüri Üyeleri Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU (İ.Ü.)
Doç.Dr. Özkan SEZER (İ.T.Ü.)

EYLÜL 2002

ÖNSÖZ

α,β-konjuge ketonların diazobiskarbonil bileşikleriyle verdikleri katalitik reaksiyonlarda 1,5-kapanmasıyla dihidrofuran türevleri oluşmaktadır. Bu çalışmada bu reaksiyonların amido keto esterlerle uyarlanma olasılıkları araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, bana her türlü maddi ve manevi desteği veren sayın hocam Prof. Dr. Olcay Anaç'a, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Özkan Sezer'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Daut-Özdemir'e, Araş. Gör. Füsun Şeyma Güngör'e ve bütün anabilim dalı hoca ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan anneme ve babama gösterdikleri her türlü yardım için ve son olarak fedakarlığı için eşime teşekkür ederim.

EYLÜL 2002 ZAFER ÖMER ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ **ii**

İÇİNDEKİLER **iii**

ÖZET **v**

SUMMARY **x**

BÖLÜM 1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

BÖLÜM 2. TEORİK KISIM **3**

2.1 Araştırma Grubumuzun "Diazo Bileşikleri ve Reaksiyonları" Konusunda Bugüne Kadar Yapmış Olduğu Çalışmalar 3

2.2 Son Yıllarda Diazoamido Esterlerle Gerçekleştirilen Çalışmalar 19

BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM 25

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler 25

3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler 26

3.3 Enon Bileşiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonlarına Ait Genel Prosedür 26

3.3.1. 3-Metiliden-2-norbornanon'un Dimetil Diazomalonatla Reaksiyonu 27

3.4 p-Tosilazid Sentezi 29

3.5 Halkalı KetonlarınEtoksikarboksilasyonu İçin Dietilkarbonatın Kullanıldığı Genel Reçete 30

3.5.1. Sikloheksanon'dan 2-Okso-sikloheksan karboksilik asitetil esteri Sentezi 31

3.5.2. Siklododekanon'dan 2-Okso-siklodekan karboksilik asitetil esteri Sentezi 32

3.5.3. Sikloheksen1 ondan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezi 32

3.6. Dietil Oksalat Sentezi 33

3.7. Sikloheksen1 ondan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezi İçin Brenner'e Ait Reçete 33

3.8 Sikloheksen1 ondan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezine Ait Modifiye Reçete 38

3.9.Siklodesen-1-on'dan 10-Karbetoksisiklodesen-1-on Sentezi İçin Brenner'e Ait Reçete 48

3.10. Siklohepten-1-on'dan 7-Karbetoksisiklohepten-1-on Sentezi (Yeni Bir Modifikasyon Reçetesi) 50

3.11. Tosilazidle Diazo Transferi İçin Genel Reçete 54
3.11.1 Tosilazidle 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester'in Reaksiyonu 54
3.11.2 Tosilazidle Halkalı Doymuş Ketonların Reaksiyonu 59
BÖLÜM 4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA 61
KAYNAKLAR 65
EKLER 70
ÖZGEÇMİŞ 92

Tablo Listesi

TABLO	Sayfa No
Tablo 2.1	12

Şema Listesi

ŞEMA	Sayfa No
Şema 1	v
Şema 2	vi
Şema 3	vii
Şema 4	viii
Şema 5	viii
Şema 6	viii
Şema 7	xi
Şema 8	x
Figure 1	xi
Figure 2	xi
Figure 3	xii
Figure 4	xiii
Figure 5	xiii
Figure 6	xiii
Figure 7	xiii
Figure 8	xiv
Şema 2.1. Dimetil Diazomalonatın Bazı Olefinlerle Katalitik Reaksiyonu	4
Şema 2.2. Olefinler ve Asetilenler Varlığında Dimetil Diazomalonatın Fotolizi	4
Şema 2.3. Dimetil Diazomalonatın *cis*-Bisiklo[3.3.0]okt-2-en ile Reaksiyonu	4
Şema 2.4. Dimetil Diazomalonat ve Etil Asetoasetatın Siklohepten ile Katalitik Reaksiyonu	5
Şema 2.5. Dimetil Diazomalonatın 1-Fenilsiklododesen ile Katalitik Reaksiyonu	5
Şema 2.6. Dimetil Diazomalonatın Polibutadien ile Reaksiyonu	5
Şema 2.7. Polimerik Diazometilenlerin Sentez ve Reaksiyonları	5
Şema 2.8. 3-(3,5-Dimetil-2-Furoil)-4-Aril-5-Karbetoksi- Δ^2- Pirazolin Sentezi	6
Şema 2.9. Metilheptenonun Ketal Türevinin Siklopropanasyon Reaksiyonu	6
Şema 2.10. Bazı Terpenlerin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonları	7
Şema 2.11. Vinilkobalt(III)porfirinlerin Sentezi	7
Şema 2.12. Açilasetaldehitlerin Nötral-Asidik Ortamda Transdiazolanma Reaksiyonu ile α-Diazo-β-Oksoaldehit Sentezi	9
Şema 2.13. Vilsmeier-Haack-Arnold Formilasyonu	10

ŞEMA	Sayfa No
Şema 2.14. Çeşitli 4-Açil-1H-1,2,3-Triazol Türevleri Sentezleri	11
Şema 2.15. Tek Aşamada Benzisoksazol Türevleri Sentezi	13
Şema 2.16. Siklik Enonlarda Siklopropanasyon Reaksiyonu	15
Şema 2.17. Asiklik Enonlarda Siklopropanasyon Reaksiyonu	15
Şema 2.18. Sikloheksen-1-on'un Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonu	16
Şema 2.19. α, β- Konjuge Metilketonların Diazo Bileşikleri ile Katalitik Reaksiyonu Sonucunda Dihidrofuran Türevi Bileşiklerin Sentezi	16
Şema 2.20. α,β- Konjuge Aldehitlerin Dikarbonilli Karbenlerle Reaksiyonları	18
Şema 2.21. 1,3-Dioksepinin Etil Diazoasetat ile Reaksiyonu	18
Şema 2.22. Allilik ve Vinilik Asetallerin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonları	19
Şema 2.23 Diazoamido Esterin Sentezi	20
Şema 2.24 Diazoamido Esterin Isısal Koşullarda Verebileceği Olası Ürünler	21
Şema 2.25 Diazoamido Esterlerin Katalitik Koşullarda Verebileceği Olası Ürünler	21
Şema 2.26 "Push-pull" Karbonil-ylid Dipol Oluşumu ve Katılma Reaksiyonu	22
Şema 2.27 Amonyum-ylid ve Karbonil-ylid Arasında Metal Katalizörün Neden Olduğu Transizyon	23
Şema 2.28 Amonyum-ylid veya Karbonil-ylid Oluşumu İle Oluşan Ürünler	23
Şema 2.29 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Olşumu	24
Şema 2.30 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Olşumu	24
Şema 2.31 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Olşumu	24
Şema 4.1	61
Şema 4.2	63
Şema 4.3	63
Şema 4.4	64

ŞEMA	Sayfa No
Şema 4.5	64

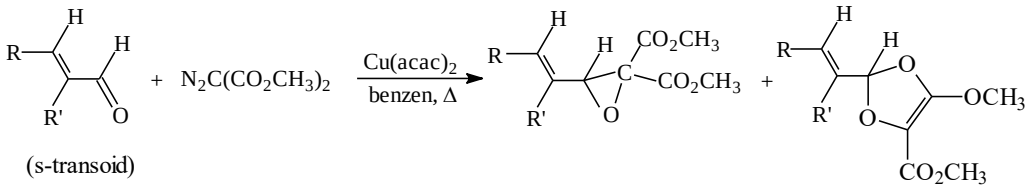
HALKA YAPIDA KOMŞU 3-OKSO ve 4-KARBALKOKSİ FONKSİYONLARINI İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZİ ve DİAZO TÜREVLERİ ÜZERİNDEN OLASI REAKSİYONLARI

ÖZET

α,β-Konjuge keton ve aldehitlerin bazı diazobiskarbonil bileşikleriyle (dimetildiazomalonat : dmdm ve etilasetodiazoasetat : eada) olan reaksiyonları bir karbonil-ylid üzerinden yürür ve çoğu kez çeşitli halka kapanma ürünleri verir.

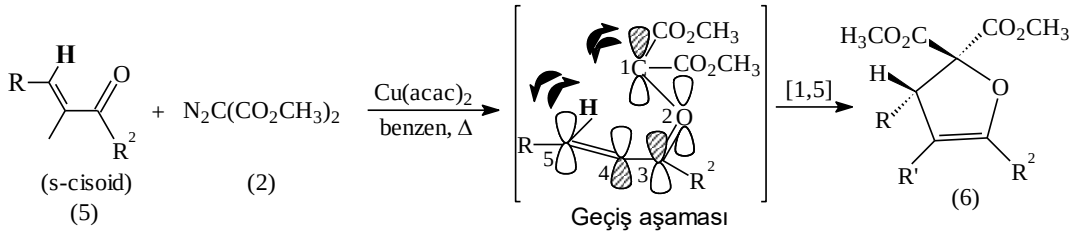
Araştırma grubumuz yakın zamanlarda α,β-konjuge ketonların çeşitli diazobiskarbonil türevleriyle olan reaksiyonlarını incelemektedir ve bu genel kapsamda çeşitli tezler ve projeler gerçekleştirilmektedir.

α,β-Konjuge aldehitler, ağırlıklı olarak sadece aldehit fonksiyonu üzerinden yürüyen yani konjuge çift bağın reaksiyonda aktif rol oynamadığı ürünlere neden olmaktadır. Bu reaksiyonlarda ilk aşamada oluşan karbonil-ylidi farklı şekillerde aldehit karbonuna yönlenmekte ve epoksit (3) ve dioksol (4) türevi bileşikler oluşturmaktadır (Şema 1). Karbonil-ylidin sadece aldehit karbonuna yönlenmesinde aldehit karbonunun güçlü elektrofilliği ve α,β-konjuge aldehitlerin ağırlıklı transoid yapıda olması etken rol oynamaktadır.



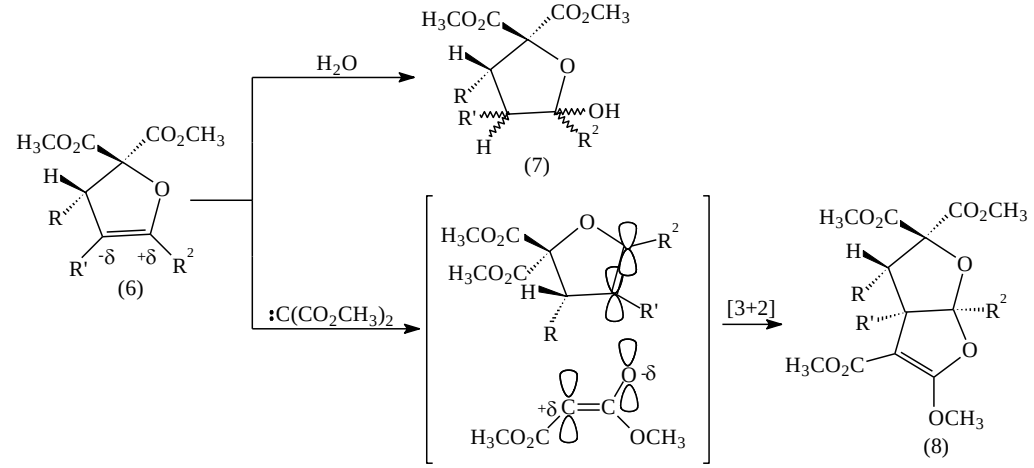
Şema 1

α,β-Konjuge ketonlar ise sterik yapıları uygunsa bir karbonil-ylidi üzerinden perisiklik 1,5-kapanması reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini (6) oluştururlar. Perisiklik reaksiyonun bilinen gereksinimleri nedeniyle α,β-konjuge ketonun ağırlıklı s-cisoid (tek bağa göre alken ve karbonil fonksiyonlarının cis konumda bulunması) olması ayrıca 1,5-kapanmasına sterik olarak engel olmaması için alken ucunda cisoid konumdaki sübstitüentin hidrojen olması gerekmektedir (Şema 2).



Şema 2

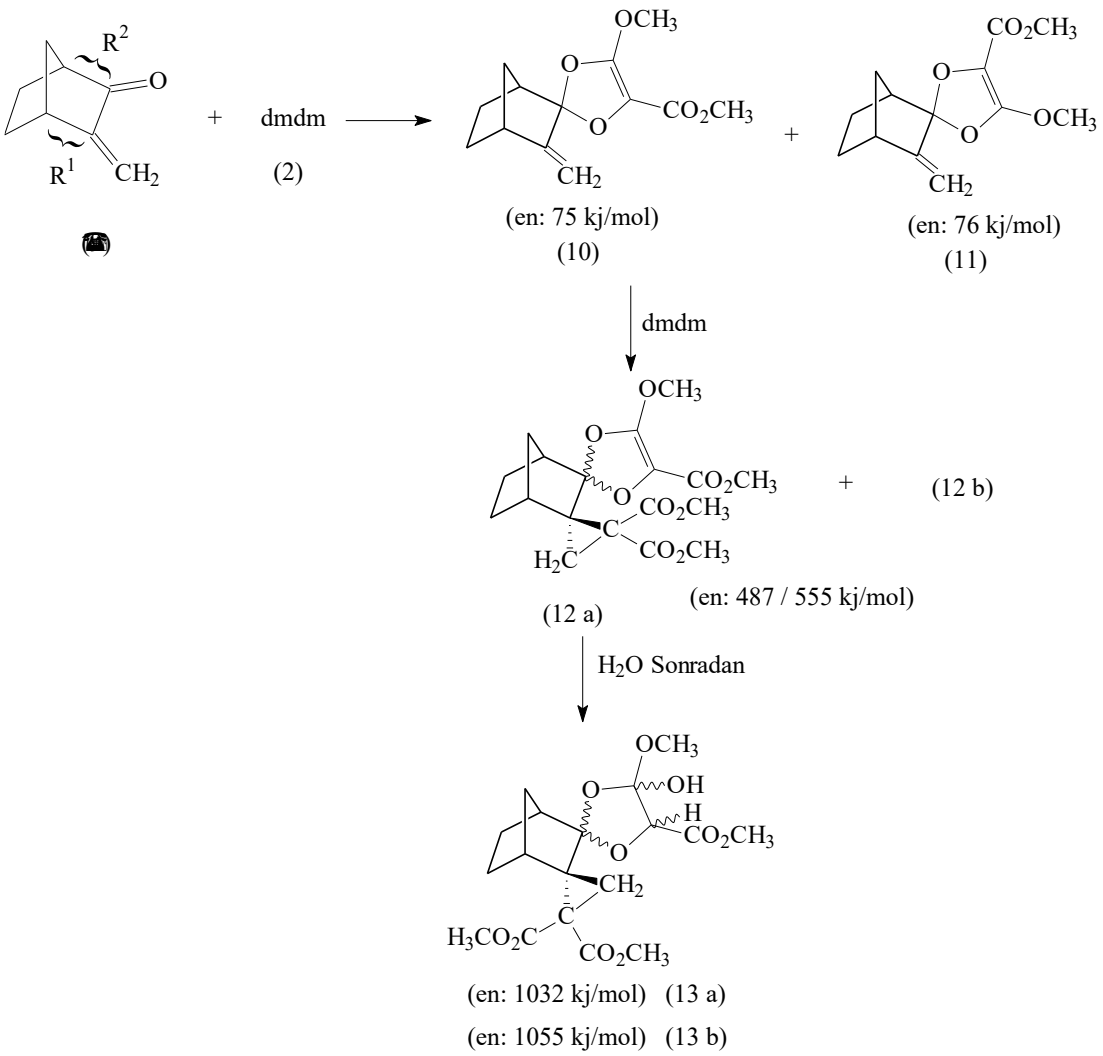
Bu dihidrofuran türevleri (6) çift bağın yeni bir karben/karbenoidle reaksiyonuna engel olabilecek sterik hacimlerdeki R, R^1, R^2 grupları içeriyorlarsa yüksek verimlerle ve tek cins ürün olarak elde edilebilir. Fakat çift bağ etrafındaki öncelikle R^1 ve R^2, ikincil önemde olarak R yeterince hacimli gruplar değilse bu kez oluşmuş dihidrofuran türevinin alken fonksiyonuna yeni bir karben/karbenoidin 1,3-dipolar yapısı şekilsel bir *[3+2]* ürünü verecek şekilde katılır. Bu ikinci aşama reaksiyonda bir furanofuran türevi oluşacaktır (8) (Şema 3). Diğer taraftan dihidrofuran türevi (6) çok kolaylıkla nem kapabilir ve tekabül eden (7) izomerlerini verebilir.



Şema 3

Araştırma grubumuz mevcut bulgularını genel kurallara dönüştürebilmek ve bir yandan da yeni α,β-konjuge olan veya olmayan karbonil türevleriyle benzeri reaksiyonları inceleyebilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yürütmektedir. Bu bağlamda bu yüksek lisans tezi çerçevesinde aşağıda belirtilen analog reaksiyon modellerin üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

i) Enon türevi olarak sabit-cisoid yapıda olan ve bir ölçüde engelli R^1 ve R^2 grupları içeren konjuge bir keton (3-metiliden-2-norbornanon) (9) seçilmiştir. Bu enonun hacimli bir karben/karbenoidle (dimetildiazomalonat) (2) moleküller arası katılma reaksiyonu incelenmiştir (Şema 4):



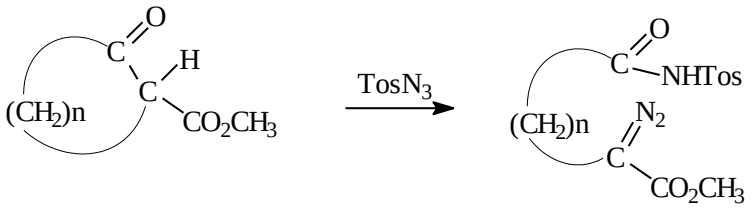
Şema 4

Sabit cisoid yapıdaki 3-metiliden-2-norbornanonun oksonyum ylidi oluşturabildiği fakat oluşan bu oksonyum ylidin siklik 1,5 kapanma reaksiyonunu veremediği düşünülmektedir. Yakın zamanda Birney ve grubunun yaptığı bir çalışmada da benzer bir keten bileşiğinin [4+2] perisiklik reaksiyonunu veremediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da aynı nedenden dolayı dihidrofuran türevlerinin oluşmadığı fakat dioksol türevlerinin yeni ve fonksiyonel bileşikler olarak oluştuğu gözlenmiştir.

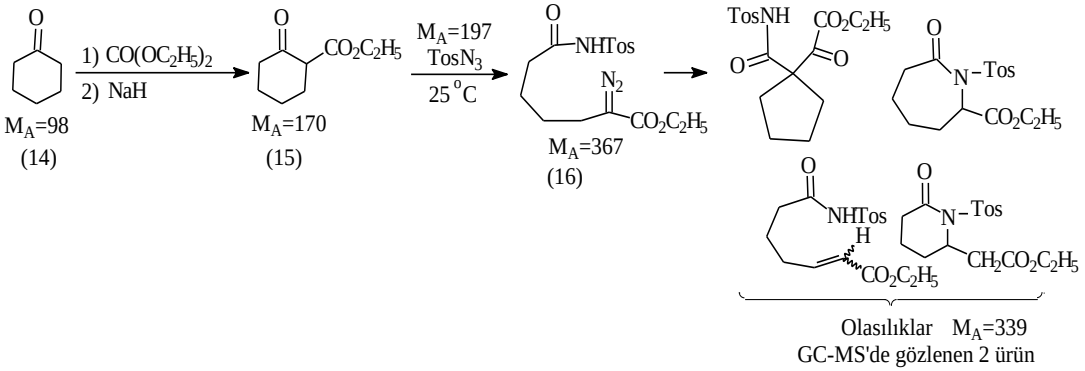
ii) L. Benati ve grubunun ve bir ölçüde Padwa ve grubunun çalışmalarına (Şema 5) analog bir şekilde diğer ucunda amido grubu olan diazoesterlerin molekül-içi karben/karbenoid reaksiyonlarının çeşitlendirilmesi gerçekleştirilmiştir. (Böylelikle daha sonraki amaca da -iii şıkkı- temel oluşturulmaya çalışılmıştır.)

Bu bağlamda bu çalışmada daha önce Benati grubu tarafından yapılmış olan etil-2-diazo-6-(N-tosilkarbamoil)heksanoat bileşiğiyle (16) ve yeni bir analog bileşiği olan etil-2-diazo-12-(N-tosilkarbamoil)dodekanoat (19) bileşiklerinin sentezleri

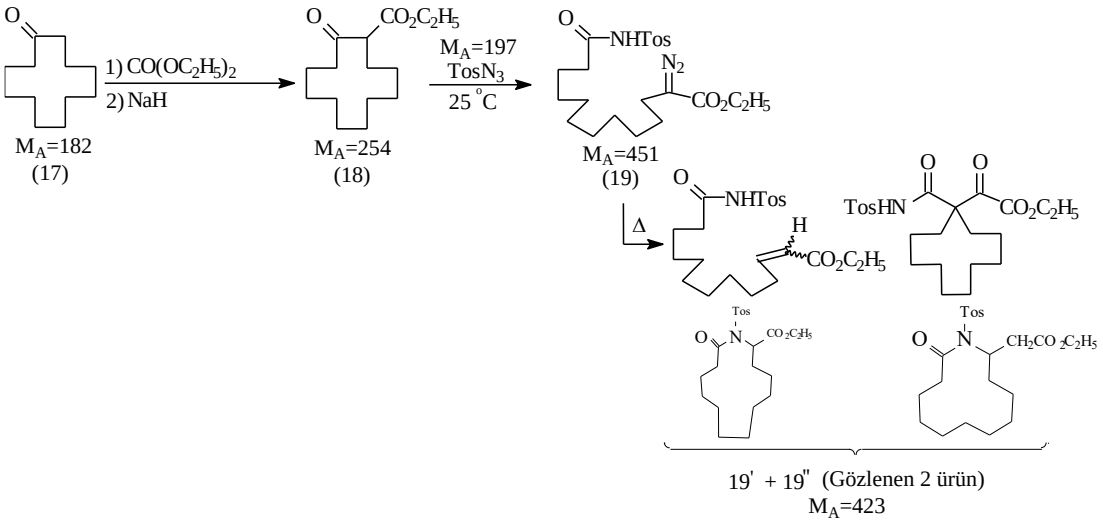
gerçekleştirilmiştir. Ham reaksiyon karışımlarının GC-MS ile ön incelemeleri yapılmıştır (Şema 6, Şema 7).



Şema 5

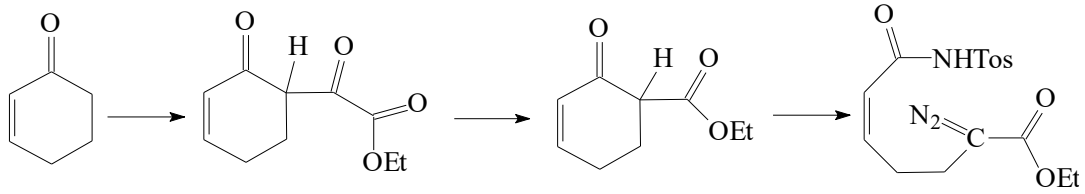


Şema 6



Şema 7

iii) Literatürde α,β-konjuge ketonlarla ve α,β-konjuge aldehitlerle ilgili çalışmaların bulunmasına rağmen α,β-konjuge amidlerin diazo bileşikleriyle reaksiyonlarına ait çalışmalar yoktur. Eğer bu model için öncelikle molekül-içi reaksiyonlar denenirse başarı olasılığı daha kuvvetli olabilir. Bu yaklaşımla L. Benati ve grubunun öncülük ettiği amido grubu içeren diazoester oluşturma modelinin yeni bir uyarlamasının denenmesi amaçlanmıştır. Benzeri bir sentez planıyla uygun halkalı doymamış ketonlardan (sikloheksen-1-on, siklohepten-1-on, siklodesen-1-on) çıkılarak aşağıda özetlenen reaksiyon aşamalarıyla konjuge çift bağlı amido grubu içeren diazoesterlere varılması amaçlanmıştır (Şema 8). Aşağıda sikloheksen-1-on bileşiğine ait ilgili çok aşamalı sentezler geliştirdiğimiz özgün reçetelerle gerçekleştirilmiştir. Bunlardan 6-karbetoksisikloheksen-1-on'un tosilazidle reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ham reaksiyon karışımına ait GC-MS, ^{1}H-NMR analizleri deneysel bölümde verilmiştir.



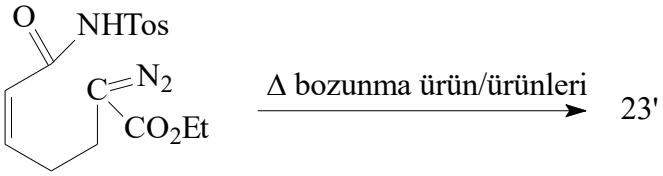
(20) (21) (22) (23)

Şema 8

Ön denemelerin verilerine göre :

15 ve 18 nolu bileşiklerin tosil azidle reaksiyonunda hedeflenen diazo türevlerinin bazılarına ait verileri ham ürünün GC-MS analizinde gözlemlemek mümkündür.

23 nolu α,β-konjuge amido içeren diazo esterin sentezinin bir ölçüde başarılabildiği GC-MS analizleri ile gözlenebilmiştir. Yine bu 23 nolu diazo türevinin ısısal dekompozisyon ürünlerine de (23') rastlanmıştır.



Ma= 365

(23)

SYNTHESIS OF CYCLIC COMPOUNDS WITH NEIGHBORING 3-OXO and 4-CARBALKOXY FUNCTIONS and THEIR POSSIBLE REACTIONS VIA DIAZO FUNCTIONS

SUMMARY

When treated with α-diazo-β-dicarbonyl compounds (e.g. dimethyl diazo malonate, ethyl acetodiazoacetate, etc.), α,β-unsaturated ketones/aldehydes react via carbonyl ylide intermediates yielding ring closure products most times.

Our research group has been investigating the reactions of α,β-unsaturated ketones with several diazo-biscarbonyl compounds and many projects and dissertations had been realized on the aforementioned topic.

α,β-Unsaturated aldehydes mainly yields products which forms via incorporation of the aldehyde function only, i.e. the unsaturation not taking place in the ring closure. In these reactions, the ylide intermediate binds itself to the carbonyl carbon in two different ways to produce epoxyde (3) and dioxole (4) derivatives (figure 1). Carbonyl-ylide only go to the aldehyde carbon, because of the strong electro negative effect of aldehyde carbon and transoid forms of α,β-Conjugate aldehydes are effective.

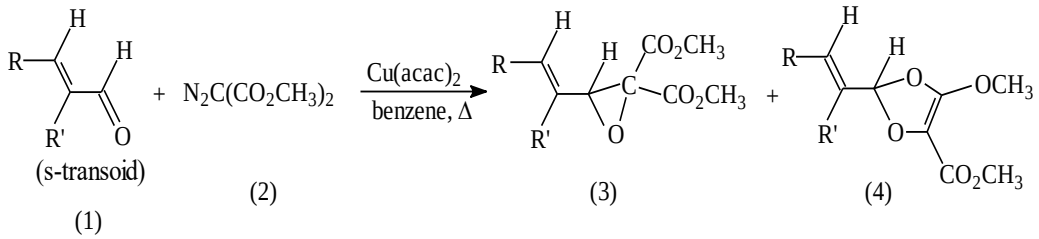


Figure 1

On the other hand, the ylides from α,β-unsaturated ketones with appropriate sterical demands usually realize a pericyclic 1,5-closure to yield dihydrofuran derivatives (6). For the reaction to be geometrically allowed, it is necessary that the α,β-unsaturated ketone to be mainly in cisoid conformation without a substituent on the cisoid position of the olefinic terminus (figure 2).

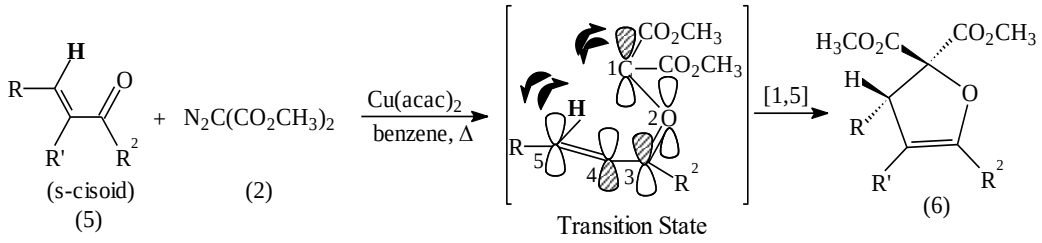


Figure 2

These dihydrofuran derivatives (6) can be obtained in high yields as the only (major) products provided that they possess sterically hindering R, R^1 and R^2 groups which can prevent a second molecule of a carbene/carbenoid's approach. If the R^1 and R^2 groups (and the R group with secondary importance) are not of enough hindrance, than the olefinic site of the newly formed dihydrofuran yields a formal [3+2] adduct with the carbenic species, thus giving rises in the formation of second step furanofuran derivatives (8). On the other hand, the dihydrofuran 6 can easily react with traces of moisture to produce isomeric mixtures of (7).

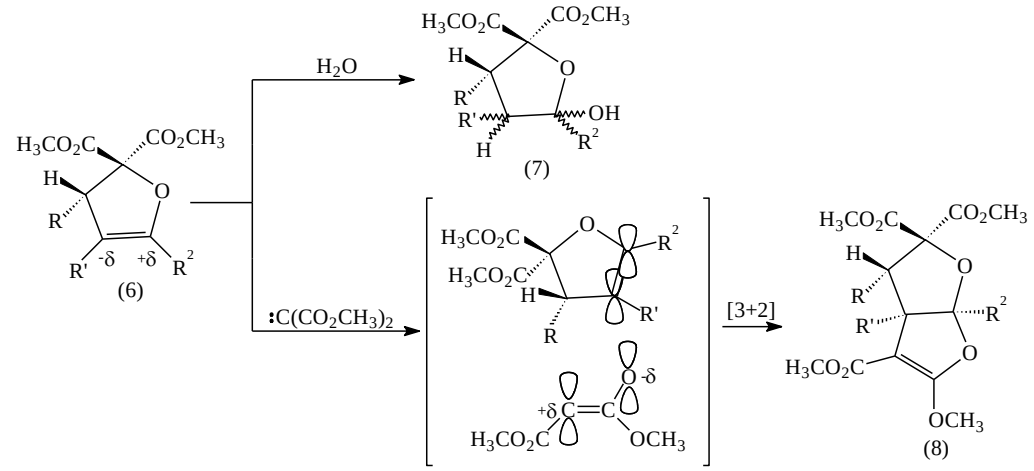


Figure 3

In order to extract general rules from the currently available data, our research group is currently performing several studies including the similar reactions of new carbonyl derivatives. Being a part of these studies, this M.Sc. work focused on the analogous reaction models outlined below:

i) 3-Methylene-2-norbornanone was chosen as a fixed-cisoid enone, which also possess R^1/R^2 groups of slight sterical hindrance. The reaction of this enone with a crowded carbene/carbenoid (from dimethyl diazomalonate) was investigated (figure 4):

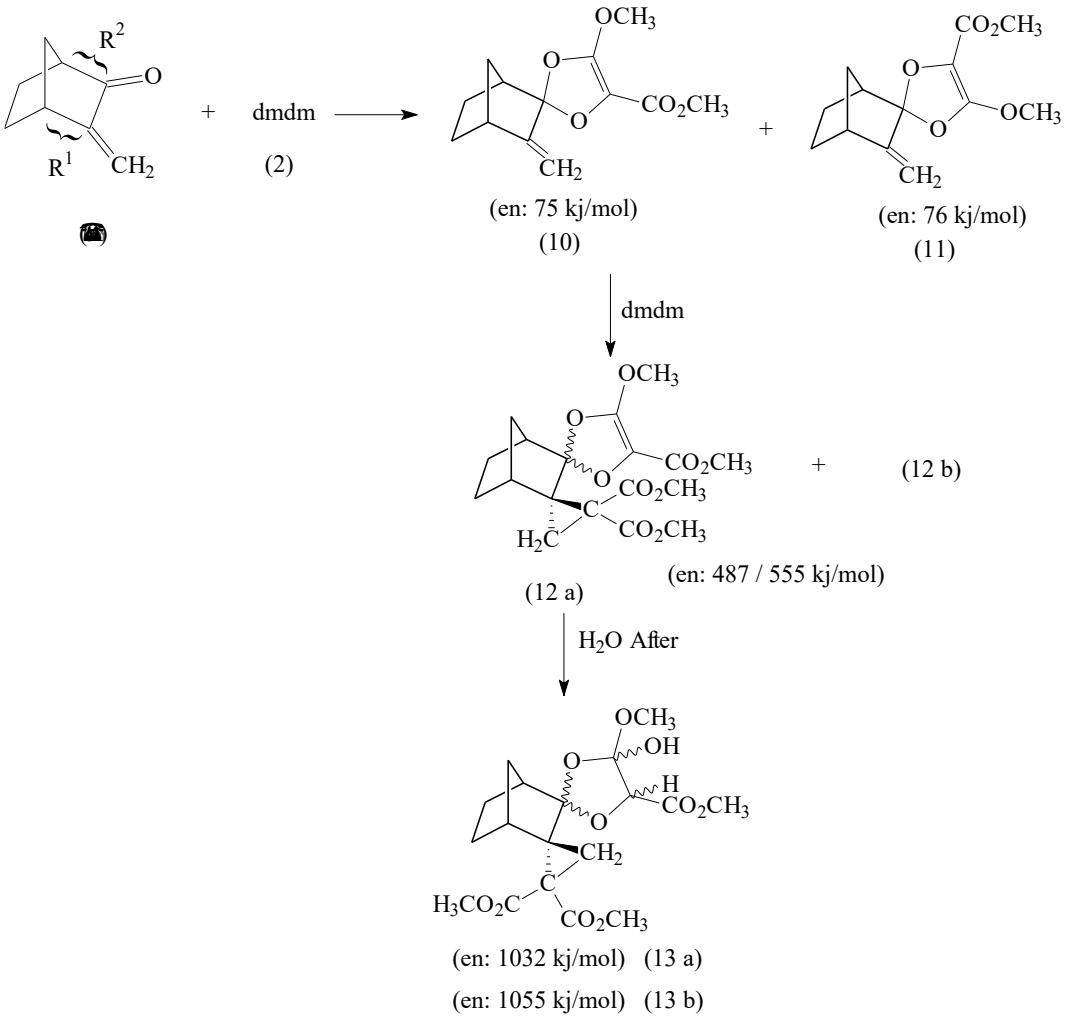


Figure 4

With fixed cisoid structure, 3-methylene-2-norbornanone could form oxonium ylide but this ylide couldn't yield 1,5 ring closure reaction in accordance with a very recent research of Birney et al. In their report Birney and co-workers explained the extra angle strain that inhibited the pericyclic pathways. So our reaction couldn't yield dihydrofuran derivatives but instead yielded dioxol derivatives as a new functional compounds.

ii) As an analogy to the works of Benati (and also to those of Padwa), intramolecular carbenic reactions of several α-diazo-ω-carboxamido esters were realized (figure 5). This also served as a basis for the next (iii) part.

This part of this work consists the syntheses of ethyl 2-diazo-6-(N-tosylcarbamoyl)hexanoate (15) and ethyl 2-diazo-12-(N-tosylcarbamoyl)dodecanoate (18). Preliminary investigations of the crude mixtures were realized using GC-MS (figure 6 ; figure 7).

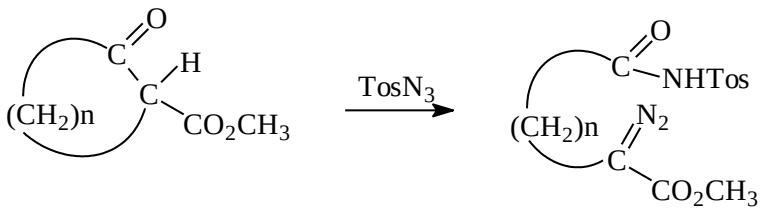


Figure 5

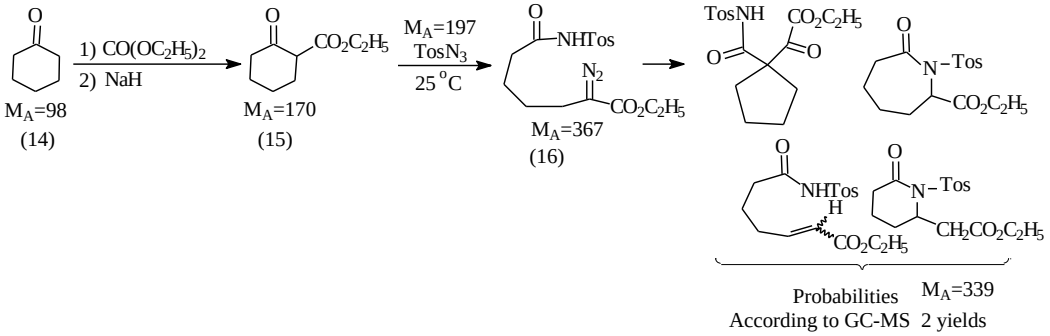


Figure 6

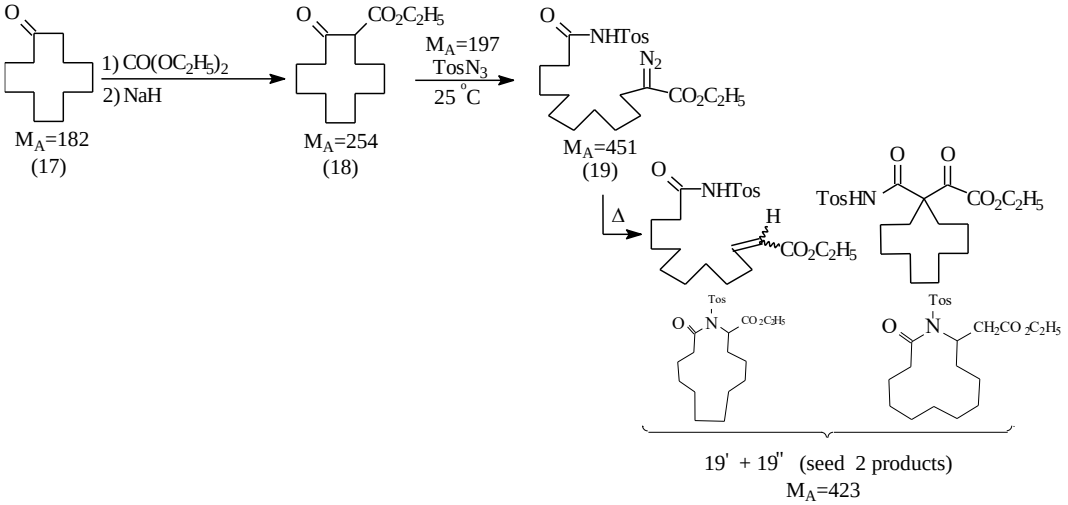
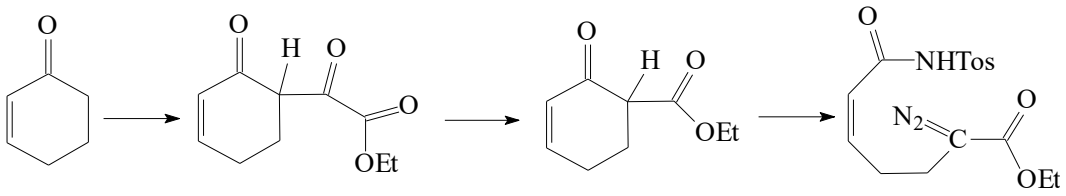


Figure 7

iii) Despite the fact that the reactions of α,β-unsaturated ketones/aldehydes with diazo-originated carbene/carbenoids exist in the literature, those of α,β-unsaturated amides are not known. This model can especially be successful if would be tried intramolecularly. For this approach (figure 8), an extension of Benati's pioneering work was planned and the syntheses of α-diazo-ω-carboxamido esters with unsaturations in conjugation to the carbamoyl group (20: fig. 20, 21: fig. 8, and fig. 6) are tried using a similar synthetic approach.

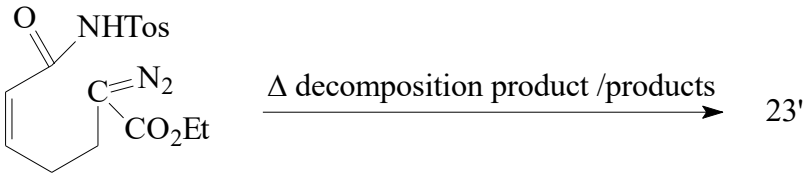


(20) (21) (22) (23)

Figure 8

In the reactions of 15 and 18 with tosylazide some decomposition peaks of expected diazo derivatives could be observed in GC-MS.

On the other hand α,β-conjugated diazo amido ester (23) could be achieved, some decomposition peaks related could be seen in GC-MS analyses.



Ma= 365

(23)

BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Farmakolojik araştırmalara göre doğal ürünlerin hastalıkları iyileştirmesindeki reaktivitelerinin, çoğu kez yapılarındaki çoklu halkalardan kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Belli polisiklik iskeletler üzerinde yapılacak türevlendirmeler ilaç sentezleri için doğru stratejilerdir. Molekül-içi dipolar siklokatılma reaksiyonları mevcut yapıda yeni halka/halkaları kolaylıkla oluşturabildikleri için belli yapısal polisiklik iskelet modellerinin oluşturulmasında sıklıkla kullanılır. Bu anlamda diazoamido esterlerinin oluşturabilecekleri karbonil-ylid ara ürünlerinin 1,3-dipol karakterlerinden veya amonyum-ylidlerin verebileceği diğer reaksiyonlardan yararlanılabilir. Molekülün uygun stereokimyadaki bir başka yerinde bulunabilecek dipolarofillere bu 1,3-dipolün molekül-içi katılma reaksiyonuyla yeni halkalar oluşturulabilir.

Bu dipolarofil-dipol katılmasındaki regiokimyanın istenilen hedefe yönlendirilebilmesi için 1,3-dipolün ve dipolarofilin elektronik ve sterik yapısına, halkanın sterik olarak mümkün olup olmadığına ve geçiş halindeki bağsız etkileşimlere dikkat edilmesi gerekir.

Son yıllarda araştırma grubumuzun çalışma alanlarından birisi de α,β-konjuge keton/aldehitlerin katalitik koşullarda diazobiskarbonil bileşikleriyle verdikleri moleküller-arası reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda oluşan karbonil-ylid ara ürünleri 1,5-halka kapanması reaksiyonu ile yeniden düzenlenmekte ve dihidrofuran türevlerini oluşturmaktadır. Bu reaksiyon bu tez çerçevesinde bir sabit cisoid yapıda uygun yerleştirilmiş reaktif grup içeren halkalı bir enonla yinelenmek istenmiştir. Sonra da aynı molekülün farklı yerlerinde diazokarbonil ve amid fonksiyonlarının bulunduğu uygun çıkış alken bileşiklerinin benzeri, fakat bu kez molekül-içi, reaksiyonlarının çalışılması planlanmıştır. Bu aşamalardaki sonuçların

yardımıyla diazokarbonil ve konjuge amid fonksiyonlarının molekül-içi katalitik reaksiyonlarda karbonil-

ylid/amonyum-ylid üzerinden verebileceği reaksiyonların irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu karbonil-ylid/amonyum-ylidlerin yol açabileceği molekül-içi düzenlenme reaksiyonları özgün polisiklik iskeletleri verebilecektir.

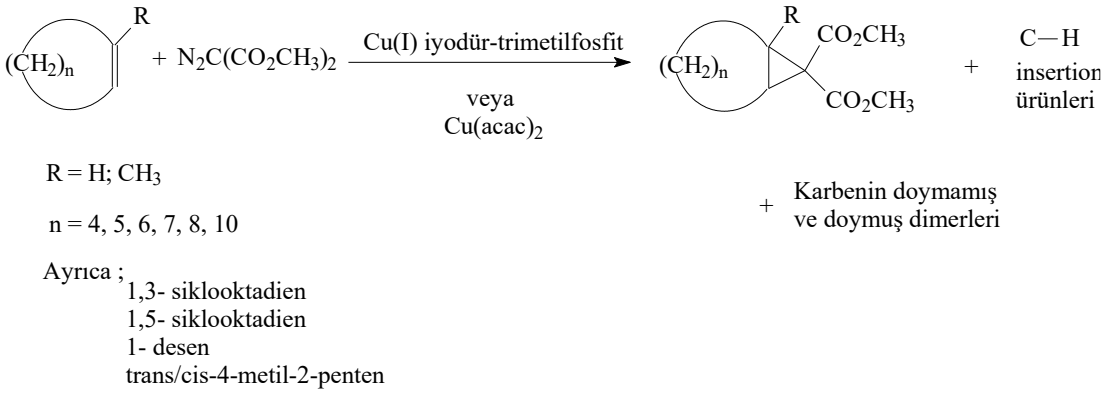
Bu tür çatılar alkoloidler başta olmak üzere doğal bileşiklerin yapılarının sentezlenebilmesinde büyük önem taşımaktadır.

BÖLÜM 2. TEORİK KISIM

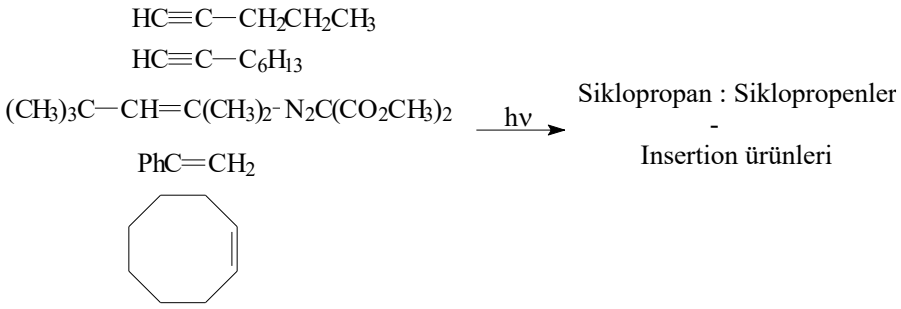
2.1 Araştırma Grubumuzun "Diazo Bileşikleri Sentez ve Reaksiyonları" Konusunda Bugüne Kadar Yapmış Olduğu Çalışmalar

İTÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki "Diazo Bileşikleri Sentezleri ve Reaksiyonları" konusu ile ilgili araştırmalar 1975 yılında Olcay Anaç'ın Prof.Dr. A.Cevdet Aydoğan yönetimindeki "Doktora Çalışması" ile başlamıştır. Konu o günlerde yeni yeni güncellik kazanmıştır ve W. Kirmse [1], M.Regitz [2], D.S.Wulfman [3] gibi araştırmacılar ve onların çalışma gruplarının önderliğinde gelişmiştir. Günümüzde ise ders kitaplarına giren temel bir konu olma özelliği kazanmıştır. Halen, "Karbenlerin Oluşumları ve Reaksiyonları" konusunda dünyada çok değerli ekipler yoğun bir şekilde çalışmaktadırlar ve artan sayılarda araştırma sonuçlarını yayınlamaktadırlar [4, 5].

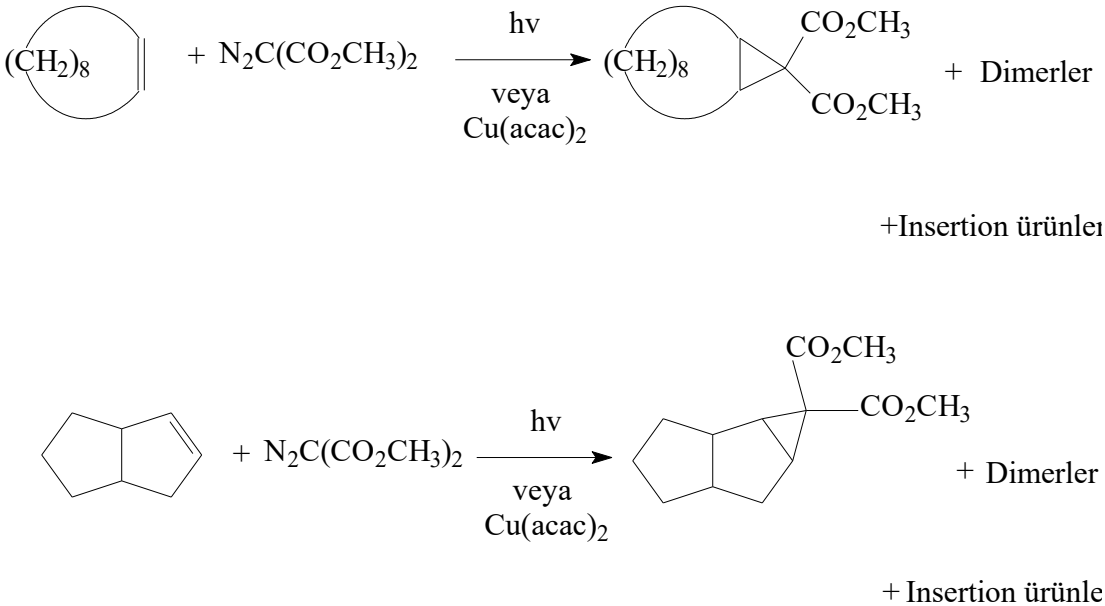
O. Anaç önceleri, D.S. Wulfman ve grubunun [3] 1970 li yılların başında gerçekleştirmekte olduğu araştırmalara paralel bir şekilde, genel olarak "Alken/Alkin/Sikloalkenlerin Dimetil Diazomalonat ile Katalitik Reaksiyonları" içeriği ile çalışmıştır (Şema 2.1-2.11).



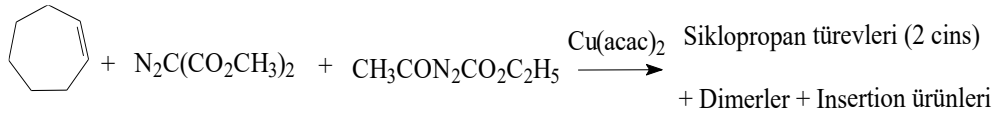
Şema 2.1. Dimetil Diazomalonatın Bazı Olefinlerle Katalitik Reaksiyonu [6]



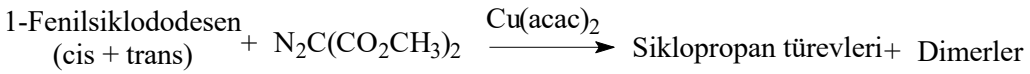
Şema 2.2. Olefinler ve Asetilenler Varlığında Dimetil Diazomalonatın Fotolizi [7]



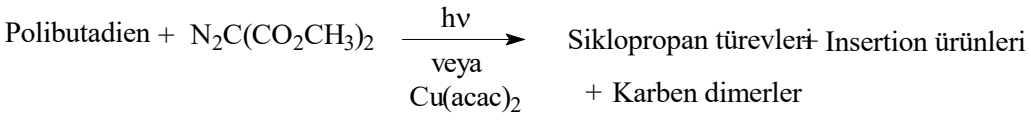
Şema 2.3. Dimetil Diazomalonatın *cis*-Bisiklo[3.3.0]okt-2-en ile Reaksiyonu [8]



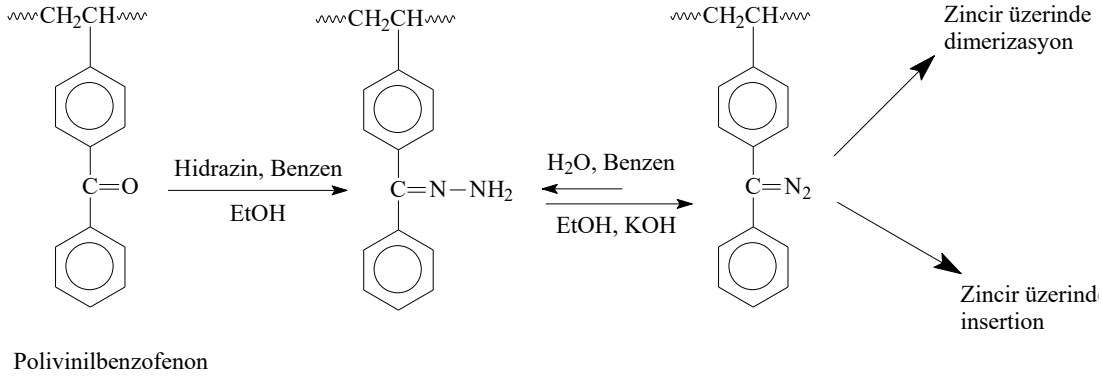
Şema 2.4. Dimetil Diazomalonat ve Etil Asetoasetatın Siklohepten ile Katalitik Reaksiyonu [9]



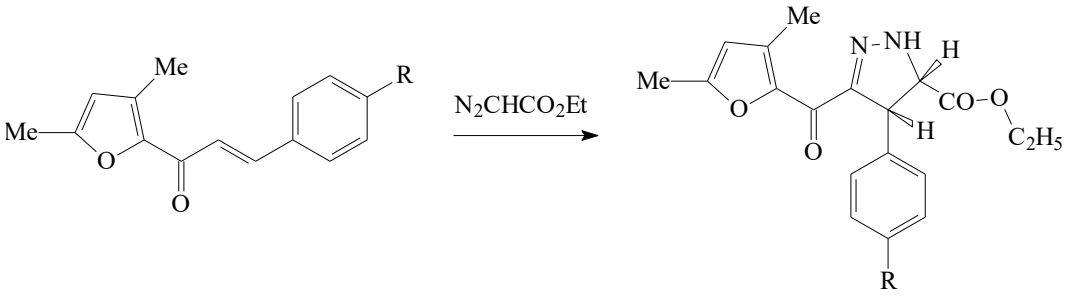
Şema 2.5. Dimetil Diazomalonatın 1-Fenilsiklododesen ile Katalitik Reaksiyonu [10]



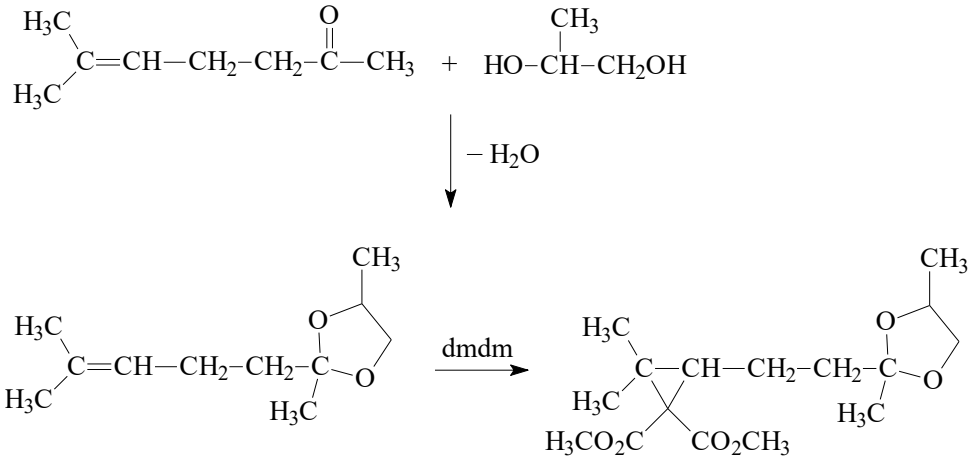
Şema 2.6. Dimetil Diazomalonatın Polibutadien ile Reaksiyonu [11]



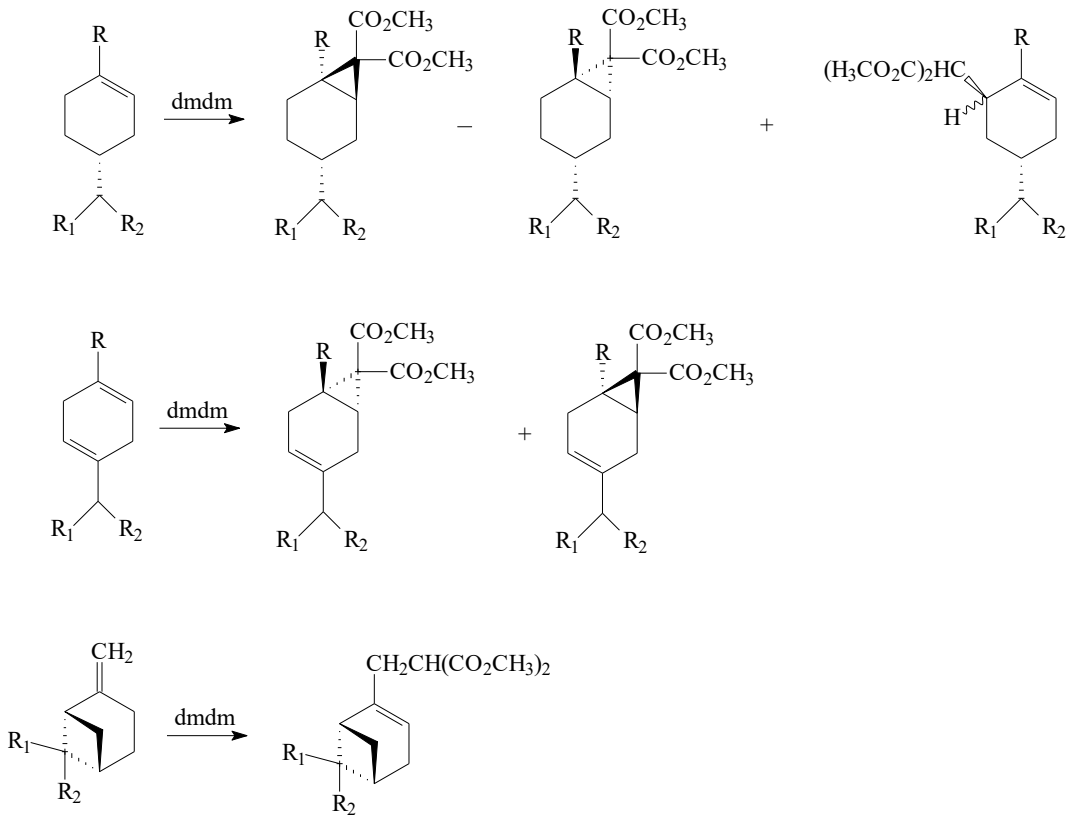
Şema 2.7. Polimerik Diazometilenlerin Sentez ve Reaksiyonları [12]



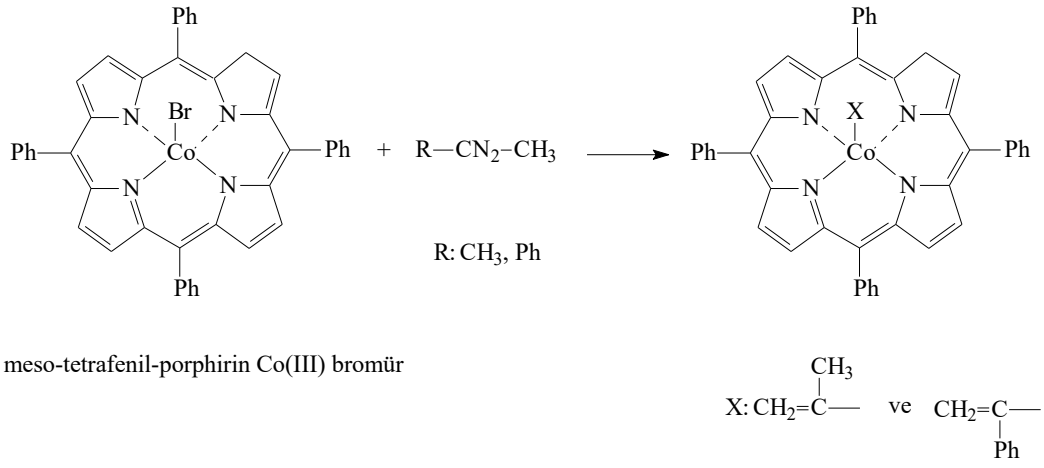
Şema 2.8. 3-(3,5-Dimetil-2-Furoil)-4-Aril-5-Karbetoksi- Δ^2- Pirazolin Sentezi [13]



Şema 2.9. Metilheptenonun Ketal Türevinin Siklopropanasyon Reaksiyonu [14]



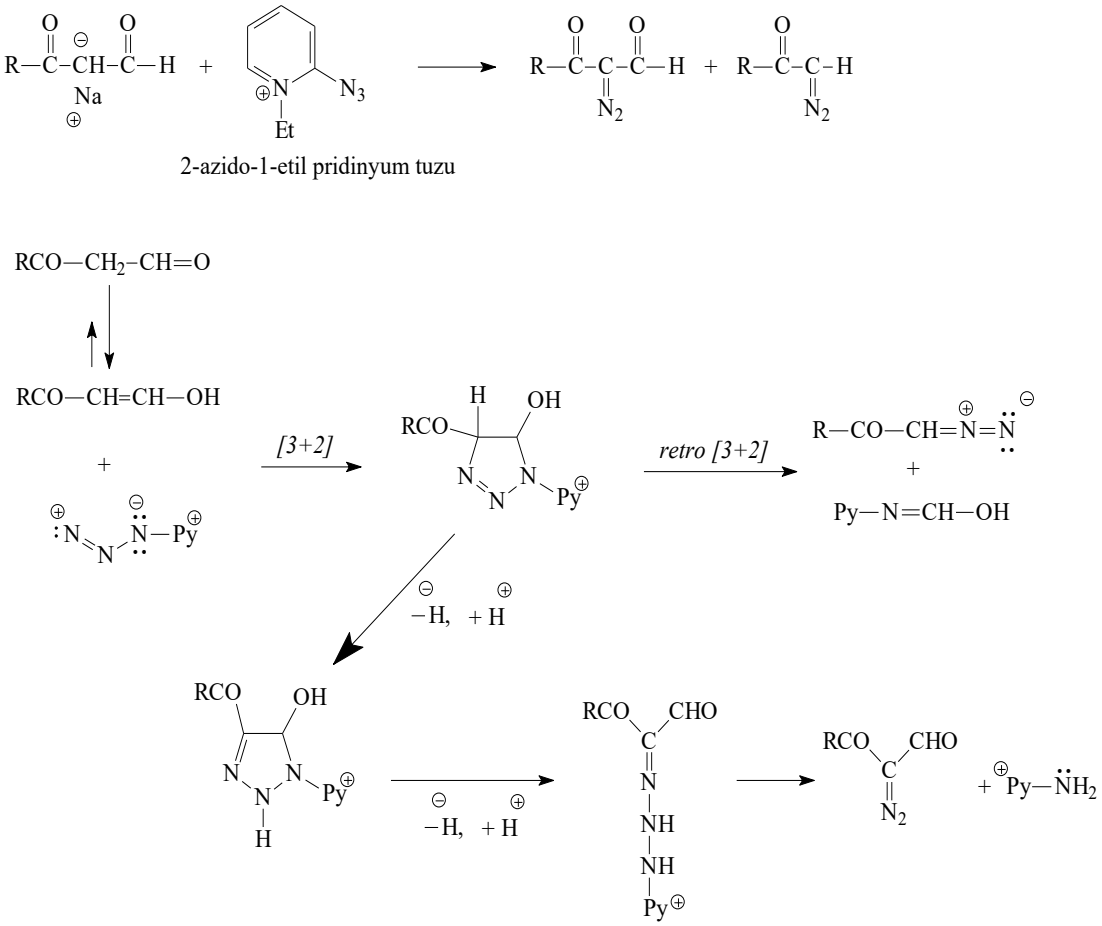
Şema 2.10. Bazı Terpenlerin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonları [15]



Şema 2.11. Vinilkobalt(III)porfirinlerin Sentezi [16]

Bu çalışmalar zaman zaman farklı araştırma gruplarıyla koordinasyonlar sonucunda da gerçekleşmiştir. Reaksiyonlarda, farklı koşullardaki mekanizmalara yorum getirilmeye çalışılmış, polimerlerle modifikasyonlar yapılmış, terpenlerin türevleri sentezlenmiş, zaman zaman reaksiyonlardaki stereoselektiviteler vurgulanmıştır.

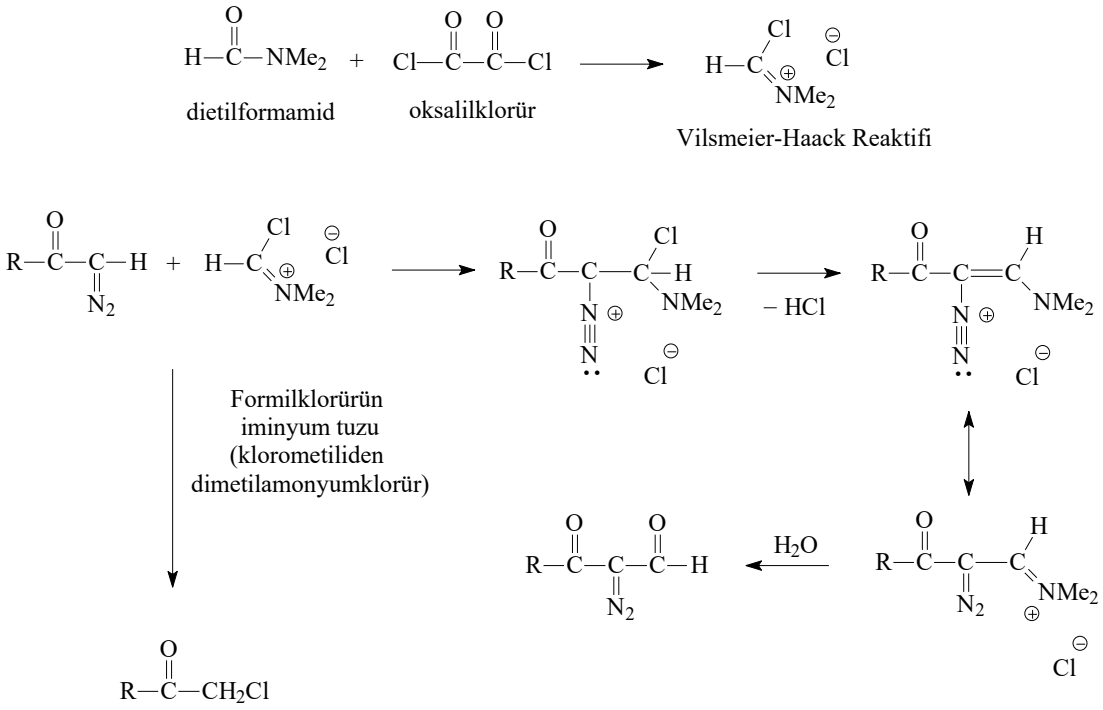
Bu araştırmalar sürerken Ö.Sezer konuya paralel bir çalışma olarak, O.Anaç yönetimindeki "Doktora Tezi" çerçevesinde "Yeni Diazo Bileşikleri" sentezlerine yönelmiştir. Tezinde, daha önce sadece üç örnekte düşük verimlerle ve farklı yöntemlerle elde edilebilmiş olan α-diazo-β-oksoaldehitleri, nötral-asidik ortamda açilasetaldehitlerin transdiazolanma reaksiyonu ile genel bir yöntemle sentezlemeyi başarmıştır [17] (Şema 2.12). Araştırmada 21 adet açilasetaldehit ile (Bunlar Clasien Kondenzasyonu ile elde edilmişlerdir ve bazıları orijinaldir.) çalışılmıştır. Neticede, R grubunun elektron verici gruplar olduğu (R= *t*-Butil; 2,4-$(MeO)_2$-C_6H_3 ; 3,5-Me_2-Furan-2-il) olasılıklar dışında, vasattan-yükseğe değişen verimli ürünler ele geçmiştir. Yöntem konuyla ilgili çevrelerde kabul görmüştür [17].



Şema 2.12. Açilasetaldehitlerin Nötral-Asidik Ortamda Transdiazolanma Reaksiyonu ile α-Diazo-β-Oksoaldehit Sentezi [17]

R grubunun elektron verici sübstitüentler içermesi durumunda düşük verimlerin ortaya çıkması sentezle ilgili araştırmaların devam etmesine yol açmıştır.

Doç. Dr. Ö. Sezer'in denetiminde ve Prof. Dr. A. Akar'ın katkılarıyla devam eden çalışmalarda Araş. Gör. Kadir Dabak o güne değin sadece düşük verimli iki örneğin sentez edilebildiği "Arnold's Formilasyonu" reaksiyonunu yeniden ele almıştır [18] (Şema 2.13).



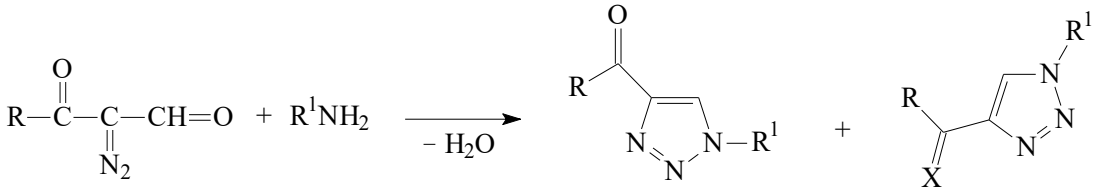
Şema 2.13. Vilsmeier-Haack-Arnold Formilasyonu [18]

Bu metotta çıkış olarak kullanılan açil-diazometanların sentezi için de yine Regitz-Yates metodundan yararlanılmıştır ve açil,formil-β-dikarbonil bileşiklerine tosilazidle "Deformilatif Diazolama" reaksiyonu uygulanmıştır. Açildiazometanların reaksiyon partneri olarak da *in situ* Vilsmeir-Haack formilleme reaktifi kullanılmıştır. Araştırma, -daha önce başarısız olduğunun belirtildiği bileşikler dahil çok sayıda α-diazo-β-okso-aldehitlerin sentezinde bu yöntemin rahatlıkla uygulanabildiğini göstermiştir.

Bu aşamada, α-diazo-β-okso-aldehitlerin iki ayrı metotla ve kolaylıkla yeterli verimlerde sentez edilebildiğinin tespiti söz konusudur.

Çalışmalar daha sonra bu orijinal diazo-bileşiklerinin bazı türevlerinin sentezi ile sürdürülmüştür. Önce diazo-fonksiyonunun türeve katıldığı modifikasyon reaksiyonları incelenmiştir (Daha sonra da diazo fonksiyonunun azot kaybı ile karbene dönüştüğü ve reaksiyon verdiği türevler incelenecektir).

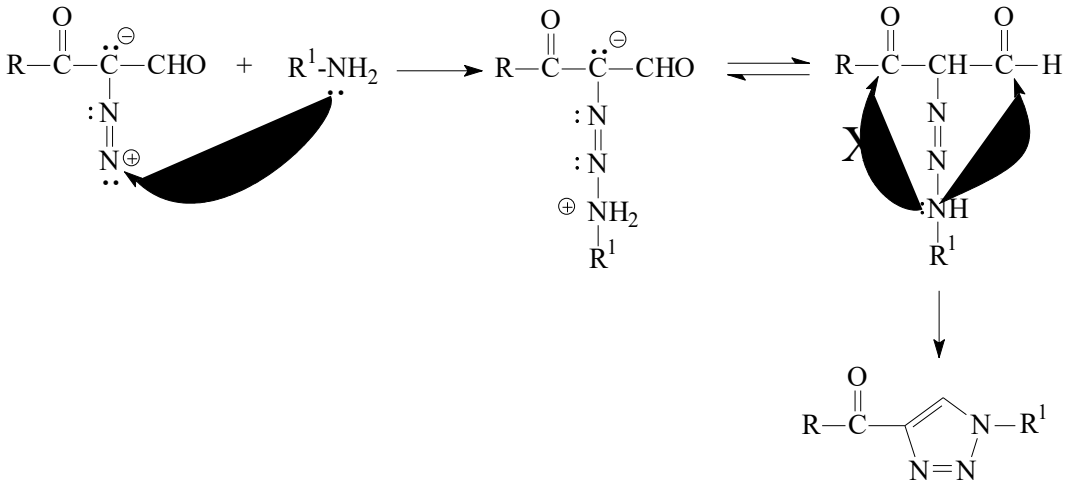
Modifikasyon çalışmalarının ilkinde α-diazo-β-okso-aldehitler anilin/amonyak/hidroksilamin/semikarbazid ile reaksiyona sokulmuş ve çeşitli 4-açil-1H-1,2,3-triazol türevleri ele geçmiştir [19, 20] (Şema 2.14).



R = Me : i-Pr : i-Bu : Naft-1-il : 4-Cl-C_6H_4 : 3,4-Cl_2-C_6H_3 : 2,4-Cl_2-C_6H_3 : 2,4-Br_2-C_6H_3 2,4,6-Me_3-C_6H_2

R^1 = Ph : H : HO-$CONHNH_2$

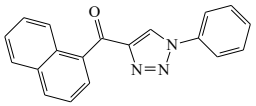
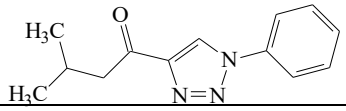
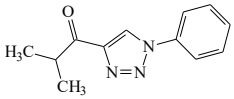
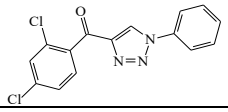
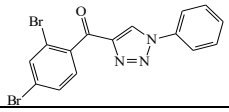
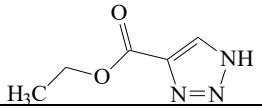
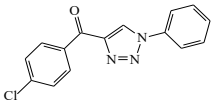
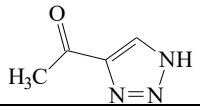
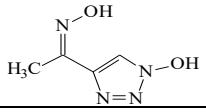
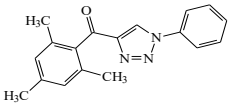
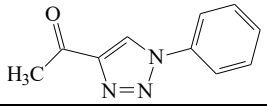
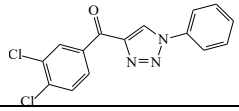
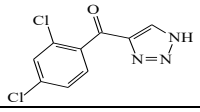
X = O : N-OH : NH_2CO-NH-N



Şema 2.14. Çeşitli 4-Açil-1H-1,2,3-Triazol Türevleri Sentezleri [19]

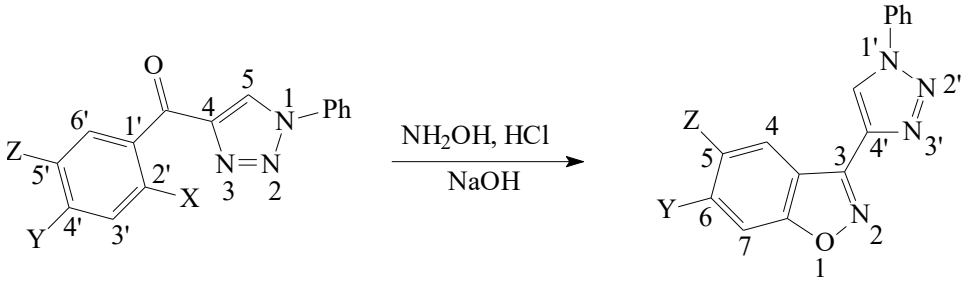
Çalışma regiospesifik olarak yürümüş ve bu bakımdan sıklıkla kullanılan "azid+asetilen türevi" metodu ile ancak selektif olarak gerçekleşen triazol sentezi yöntemine üstünlük göstermiştir. Ele geçen bu triazol türevleri USA, TCAAF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Southern Research Institute, GWL Hansen's Disease Center, Colorado State University) kuruluşunca talep edilmiştir. İncelemeye alınan örneklerden R:Naft-1-il, R′:Ph ; R:1-Propil, R:2,4-Cl_2-C_6H_5, R′:Ph olanları tüberküloza karşı sırası ile %83, 78, 50 ve 49 oranlarında inhibisyon etkisi göstermiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Tüberküloz İnhibisyonu Test Sonuçları

Bileşik	% İnhibisyon
	83
	78
	50
	49
	29
	29
	24
	14
	12
	10
	5
	0
	0

Bu sonuçlar konuyla ilgili çalışmalara ivme kazandırmış ve analog yeni 21 adet türev sentez edilmiş ve incelenmek üzere gönderilmiştir.

Modifikasyon çalışmalarının en son aşamasında bu yeni triazol bileşiklerinin o-halo-benzoil sübstitüentli olanlarının sayısı arttırılmıştır. Bu yeni 4-(o-halobenzoil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazollerin oksimlerine, oksimlerin de "aromatik nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu"na girerek benzisoksazol türevlerine dönüşmesi tek aşamada, *in situ* olarak, gerçekleştirilmiştir [21] (Şema 2.15).

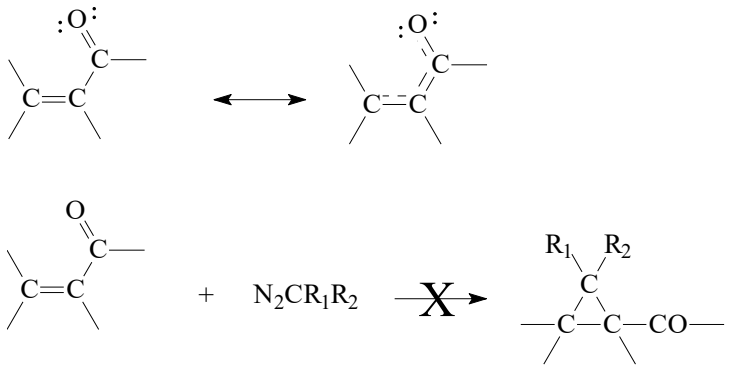


Şema 2.15. Tek Aşamada Benzisoksazol Türevleri Sentezi [21]

Böylelikle biyolojik aktivite taşıması muhtemel iki fonksiyonu -triazol ve benzisoksazol- aynı bileşikte içeren türevler sentez edilmiş olmaktadır. Bu yapıların da özellikle tüberküloz önleyici aktivasyonunun incelenmesi söz konusudur.

Yukarda özetlenmeye çalışıldığı gibi, bir taraftan diazo fonksiyonu azotlarının korunarak türetildiği "Yeni Diazo Bileşikleri Sentezleri ve Bu Bileşiklerin Modifikasyonları" olarak sürdürülürken diğer taraftan "Bilinen Diazo Bileşiklerinden Ele Geçirilen Karben/Karbenoidlerin Farklı Fonksiyonel Gruplar da İçeren Alken/Sikloalkenlerle Reaksiyonları içerikli araştırmalara da devam edilmiştir. Bu çerçevede "α,β-Enonlar"la başlayan çalışmalar konuya yeni bir mekanizma kazandırılmasıyla sonuçlanmıştır:

Teorik olarak "α,β-konjuge-karbonilli yapılarda çift bağın nükleofilliği azalır. Bu nedenle konjuge-karbonil fonksiyonunun elektrofilik karbenlerle direkt reaksiyonlarında tatmin edici verimlerle siklopropan vermesi beklenilemez [22, 23].



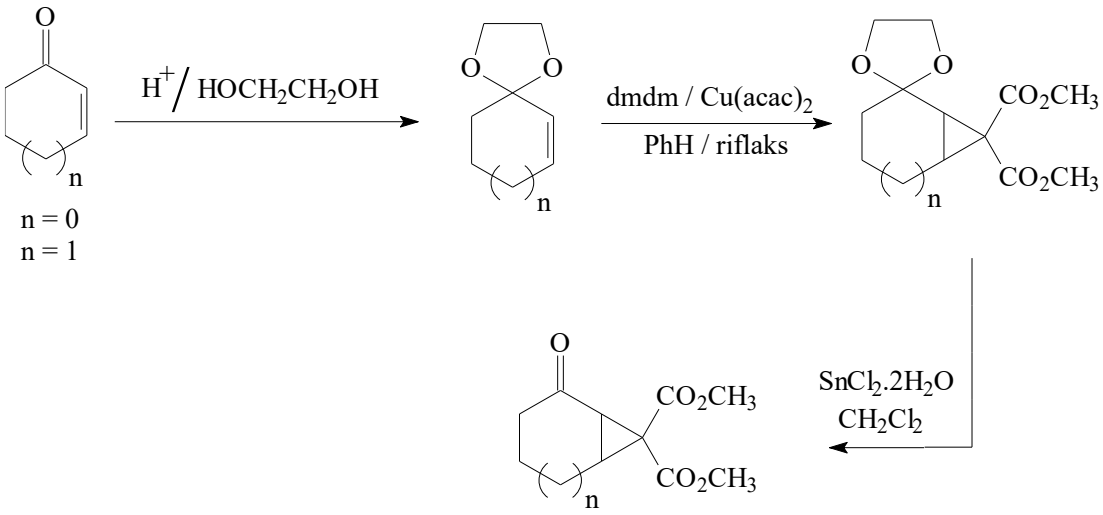
Bu aşamada, α,β-enonların diazo bileşikleri ile reaksiyonları incelendiğinde şu sonuçlar gündeme gelebilir:

i) Eğer amaç, α,β-enonların yeterli dönüşümlerle siklopropanasyonu ise, indirekt bir yöntemle bunu başarmak mümkün müdür?

ii) α,β-Enonların, elektrofilik karbenlerle direkt siklopropanasyon reaksiyonu vermesi olası değilse başka bir reaksiyonun varlığı söz konusu olabilir mi?

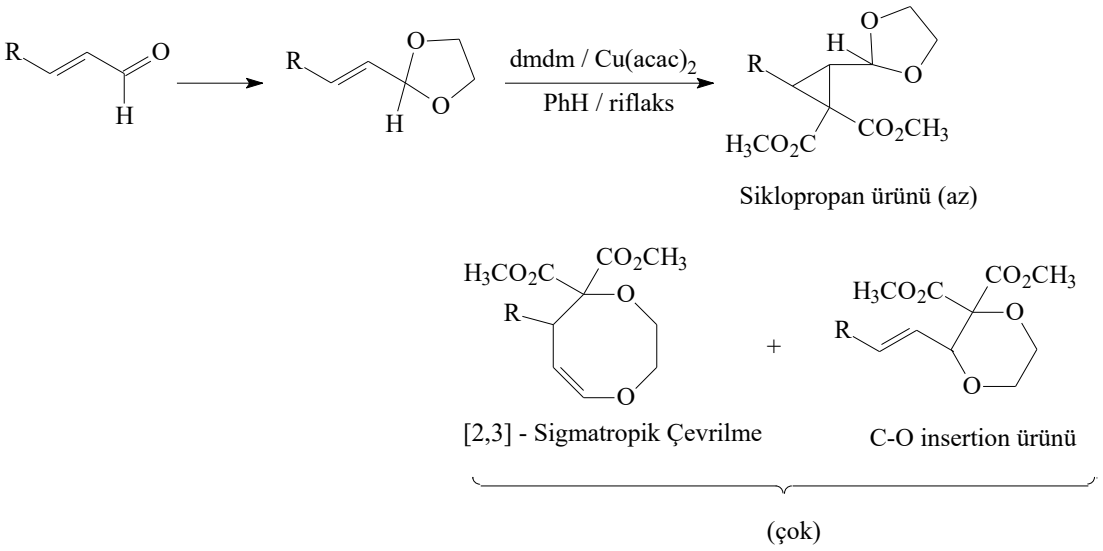
Birbirine paralel olarak yürütülmesi gereken bu iki çalışma iki ayrı araştırmaya konu olmuştur:

i) Doyle ve grubunun [22, 23] açık zincirli iki enal örneğinde (akrolein ve sinnamaldehit) denediği ve siklopropan türevi elde edilmesinde başarısız olduğu yöntem grubumuzca da siklik ve asiklik enon/enal örnekleriyle tekrarlanmıştır. Yöntem çift bağın nükleofilliğini azaltan α,β-konjuge karbonilin ketal türevine dönüştürülüp geçici olarak etkisizleştirilmesi, sonra bileşiğin siklopropanasyonu ve sonuçta ketal fonksiyonunun hidrolizi ile çıkış karbonilin yeniden oluşturulması şeklindeki "karbonilin geçici olarak deaktive edilmesi" yaklaşımının bir uygulamasıdır. Çalışmamızda [24] siklik iki α,β-konjuge enon örneğinde metot başarılı olmuştur ve siklik enonlardan siklopropan elde edilmesine genel bir yöntem olabilir [24] (Şema 2.16).



Şema 2.16. Siklik Enonlarda Siklopropanasyon Reaksiyonu [24]

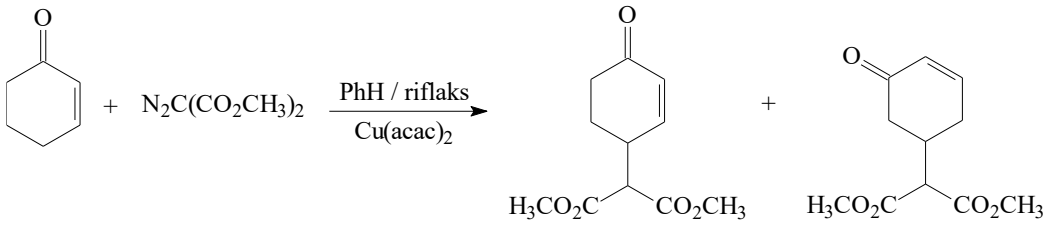
Diğer taraftan iki adet asiklik enal örneğinde (krotonaldehit ve sinnamaldehit) daha çok oksonyum-ylid üzerinden yürüyen çevrilme ürünleri ele geçmiştir [24] (Şema 2.17).



Şema 2.17. Asiklik Enonlarda Siklopropanasyon Reaksiyonu [24]

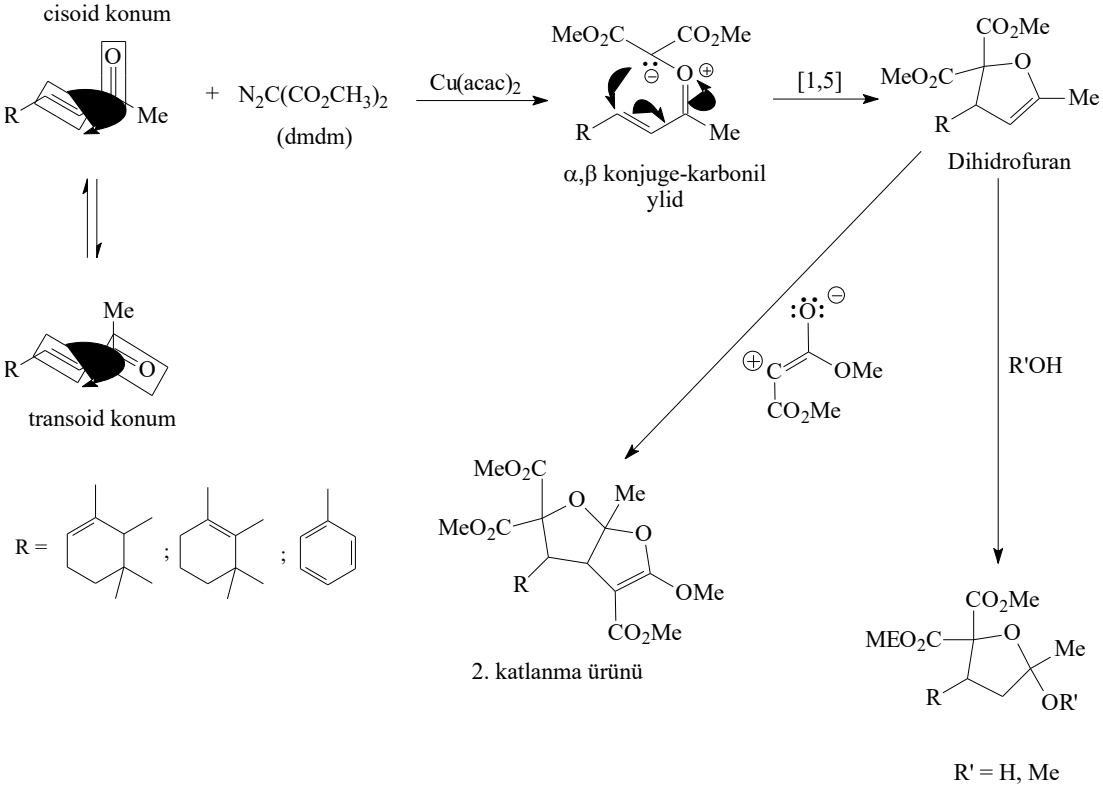
ii) Yine aynı çalışmada yukarıda sözü edilen (Şema 2.16) siklohekz-2-en-1-on çıkış bileşiği katalitik koşullarda direkt olarak dmdm ile reaksiyona sokulmuş ve siklopropan oluşumu bakımından reaksiyonun kontrolü amaçlanmıştır. Gerçekten de

beklenildiği gibi siklopropan bileşiği yerine C-H insertion ürünleri oluşmuştur [24] (Şema 2.18).



Şema 2.18. Sikloheksen-1-on'un Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonu [24]

Fixed-*transoid* konumda bulunan siklik bir α,β-konjuge-keton olan bu bileşiğin reaksiyonundan sonra fixed-transoid olmayan bazı asiklik α,β-konjuge-metil-ketonların yine dmdm ile direkt katalitik reaksiyonlarının incelenmesi sonucunda yeni bir mekanizma ortaya çıkmıştır [25] (Şema 2.19).



Şema 2.19. α, β- Konjuge Metilketonların Diazo Bileşikleri ile Katalitik Reaksiyonu Sonucunda Dihidrofuran Türevi Bileşiklerin Sentezi [25]

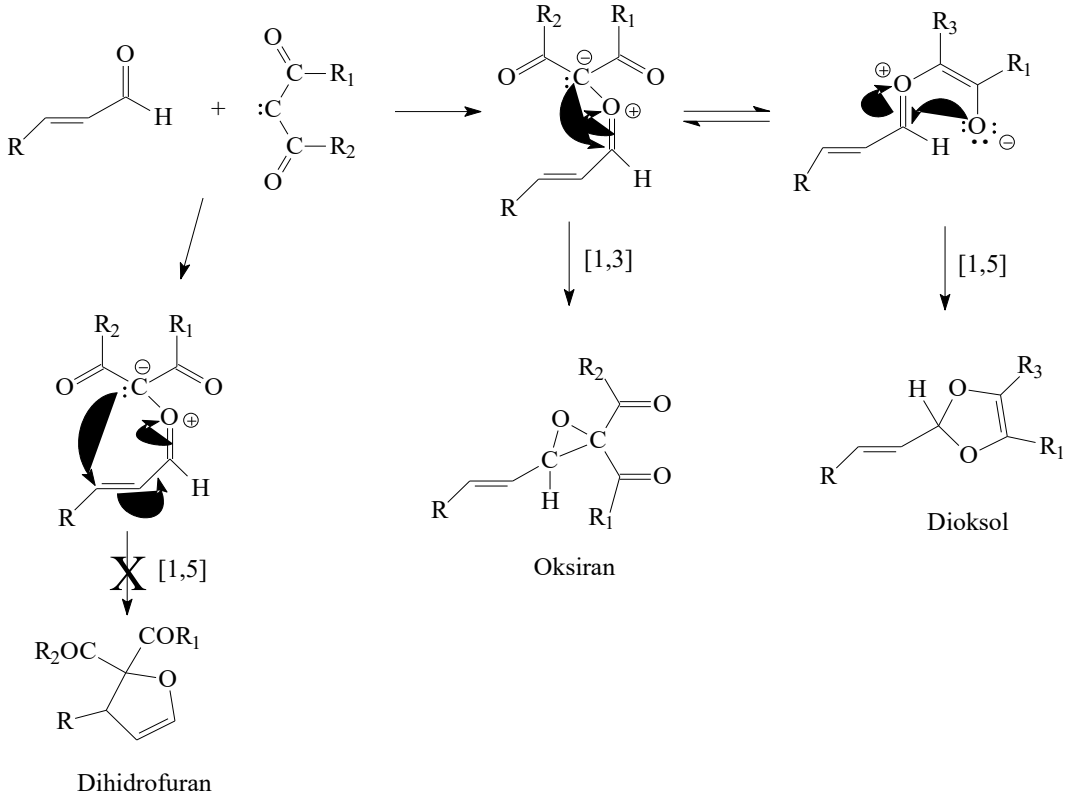
Bu mekanizmada, karbenin/karbenoidin karbonil fonksiyonu tarafından tutulmasıyla oluşan α,β-konjuge-karbonil ylide [1,5]-halka kapanması reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini vermiştir. Yine aynı çalışmada belli türevlerde karşılaşılan stereospesivite/selektiviteler de vurgulanmıştır. Prof. Dr. O. Anaç yönetiminde Araş. Gör. A. Daut Özdemir tarafından gerçekleştirilen "Doktora Çalışması"nın ilk kısmı olarak 1997'de yayınlanan bu yöntem de bilim çevrelerinde kabul görmüştür. Metodun uygulanabilirlik sınırlarının daha genel çerçevede belirlenebilmesi amacı ile çalışmalar sürdürülmektedir. Yine A. Daut Özdemir'in tez araştırmaları çerçevesinde gerçekleştirdiği -henüz yayınlanmamış olan- çalışmalarda yeni enon, enal ve diazo bileşikleriyle de aşağıda belirtilen katalitik reaksiyonlar incelenmiştir [26]: kroton aldehit, sinnamaldehit, metilvinil keton ve mesitil oksitin dimetildiazomalonat ile, metilvinil keton, mesitil oksit, α-ionon ve benzalasetonun etil asetodiazoasetat ile ve β-iononun etil diazoasetat ile reaksiyonları.

Bu çalışmaların sonuçlarına göre, α,β-konjuge aldehitlerin güçlü elektrofilik karakterdeki dikarbonilli karben ile reaksiyonlarında, yine öncelikle α,β-konjuge-karbonil ylidler oluşmaktadır. Fakat daha sonra reaksiyonun yönü değişmektedir. Şöyle ki ylidin nükleofilik karbon ucunun [1,5]-kapanma reaksiyonu gözlenememektedir. Bunun yerine nükleofilik karbon ucunun daha elektrofil olan aldehit karbonuna [1,3] kapanması ile "oksiran" türevleri oluşumu ve/veya karbene bağlı iki adet karbonil fonksiyonundan en uygun olanın oluşturacağı "yeni oksijen nükleofili"nin yine aldehitin elektrofilik karbonuna yönlenmesi ile oluşan yeni [1,5]-kapanma reaksiyonu ile "dioksol" türevlerinin oluşumu söz konusu olmaktadır [26] (Şema 2.20).

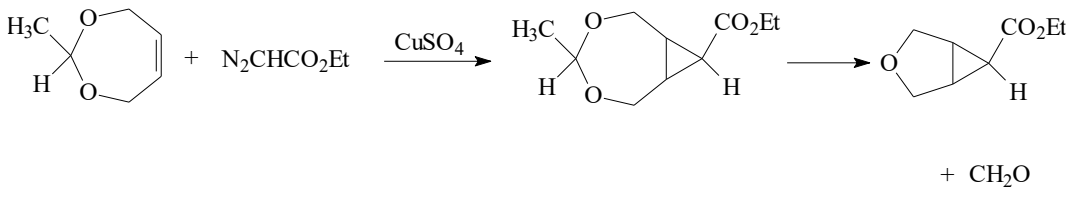
Bu konuda Huisgen'in [27] ve Alonso'nun [28] farklı çıkışlarla ve koşullarla gerçekleştirdikleri yakın çalışmalar ve biribiriyle tam uyuşamayan verileri de bulunmaktadır.

Çalışma grubumuzun gerçekleştirdiği konuyla ilgili bir diğer çalışma ise N. Talınlı yönetiminde Araş. Gör. Bekir Karlığa' nın Yüksek Lisans Tezi çerçevesinde yürütülmüştür [29]. Bu çalışmada üzerinde çok sınırlı sayıda araştırmalar olan halkalı

allilik asetallerin diazobiskarbonil bileşiği ile reaksiyonları irdelenmiştir. Konuya yakın tek kaynak olan Jenderralla grubunun [30] araştırmasında, etildiazoasetat 1,3-dioksepinle reaksiyonda tek ürün olarak siklopropan türevi vermiştir (Şema 2.21) ve hiç oksonyum-ylid ürününe rastlanılmamıştır.

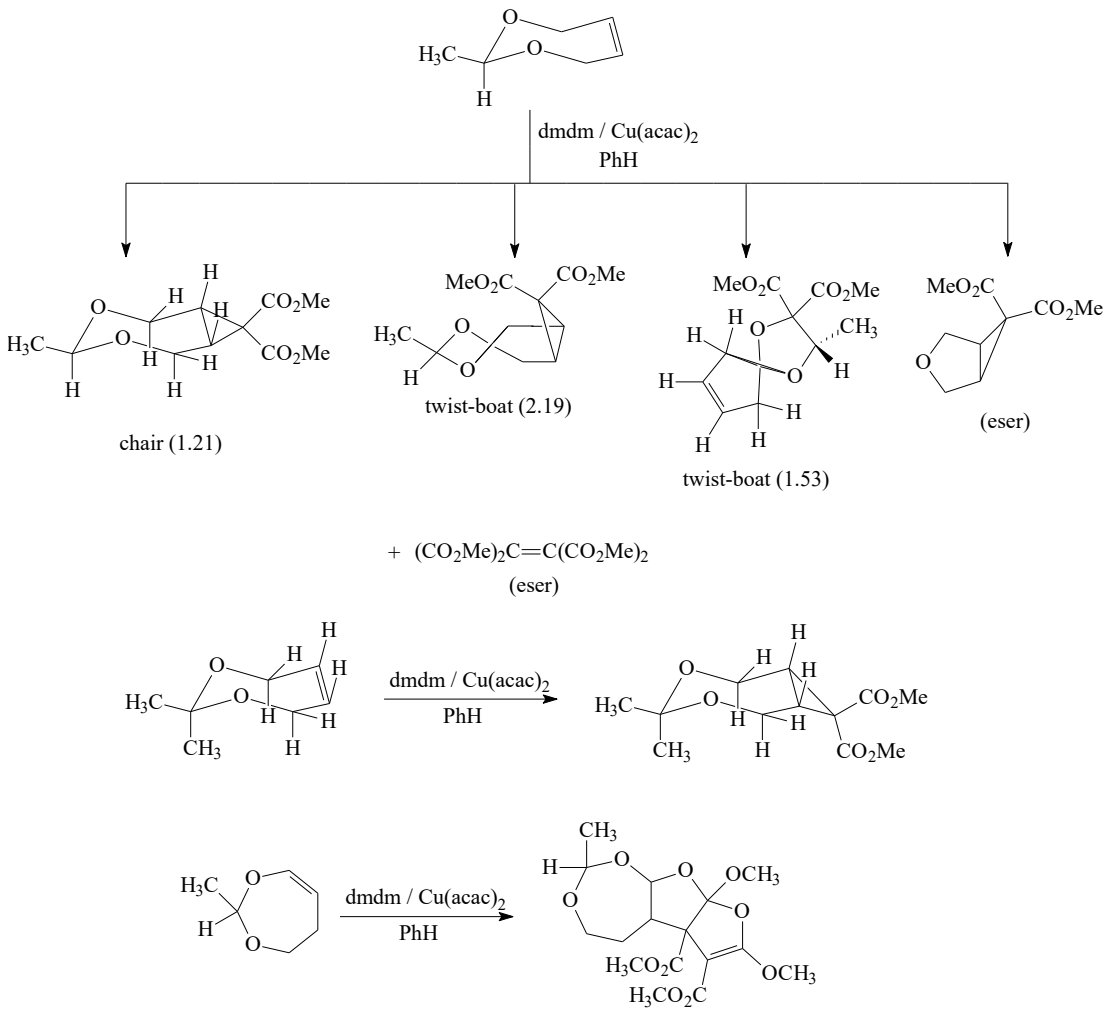


Şema 2.20. α,β- Konjuge Aldehitlerin Dikarbonilli Karbenlerle Reaksiyonları



Şema 2.21. 1,3-Dioksepinin Etil Diazoasetat ile Reaksiyonu [30]

Grubumuzun araştırmasında iki adet allilik ve bir adet vinilik asetal, dimetil diazomalonat ile reaksiyona sokulmuş, mevcut literatürlere göre farklı ürünler, farklı konformasyonlarda ele geçirilmiştir (Şema 2.22). [29]



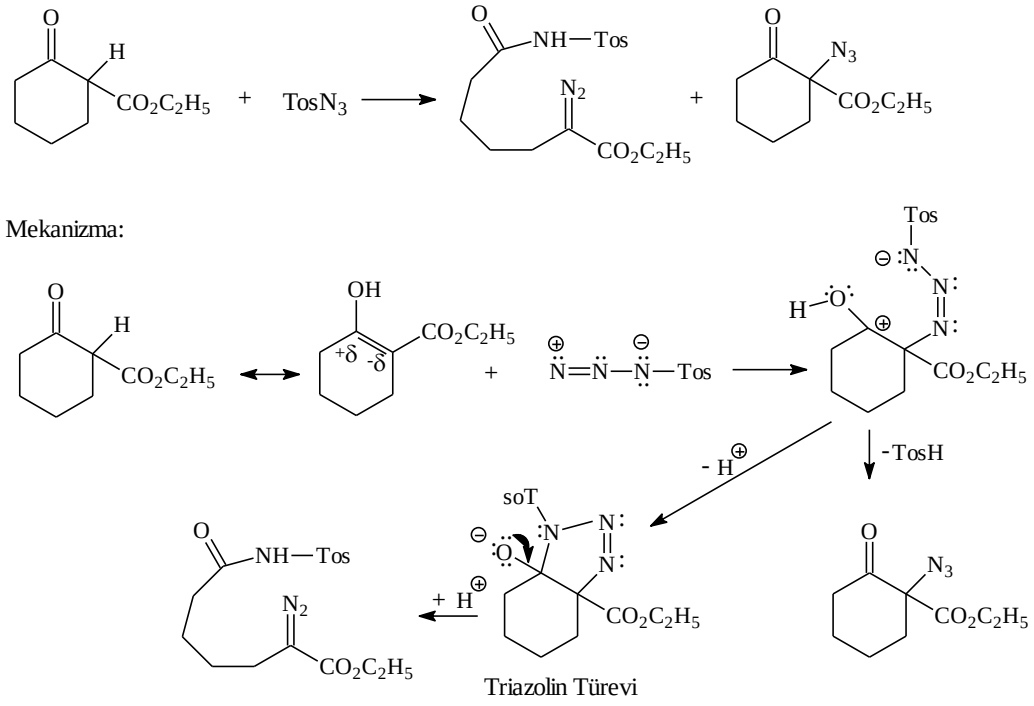
Şema 2.22. Allilik ve Vinilik Asetallerin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonları [29]

2.2 Son Yıllarda Diazoamido Esterlerle Gerçekleştirilen Çalışmalar

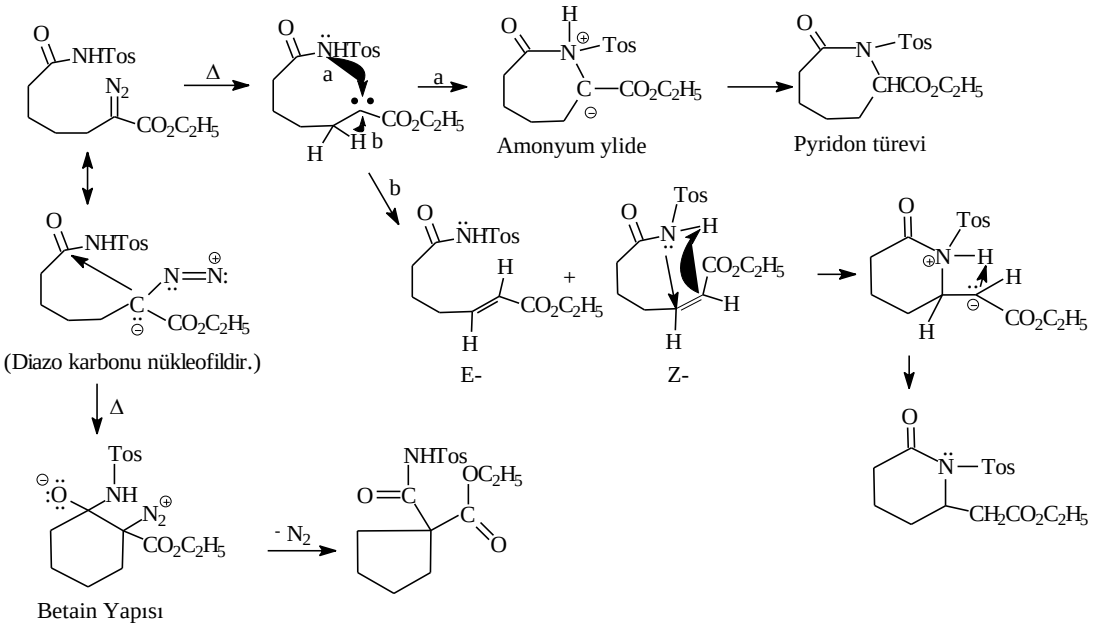
L. Benati [31] ve çalışma grubu 1997 yılındaki yayınlarında α-karbalkoksi sikloalkanonların tosil azidle reaksiyonlarında ucunda tosil amid fonksiyonu içeren diazo esterleri sentezlemişlerdir. Bu amidodiazo esterlerinin ısısal ve Rh(II) asetat katalizörlüğündeki molekül-içi reaksiyonlarını incelemişlerdir. Araştırma grubunun çalışmaları bir örnek reaksiyonla Şema 2.23-25'te özetlenmektedir.

Padwa ve araştırma grubu 1997' den bu yana gerçekleştirdikleri çok sayıdaki yayınlarında [32-37] farklı diazoamido esterlerin molekül-içi katalitik reaksiyonlarına ağırlık vermektedirler. Aşağıda bu çalışmalara ait bazı temel reaksiyonlar özetlenmektedir.

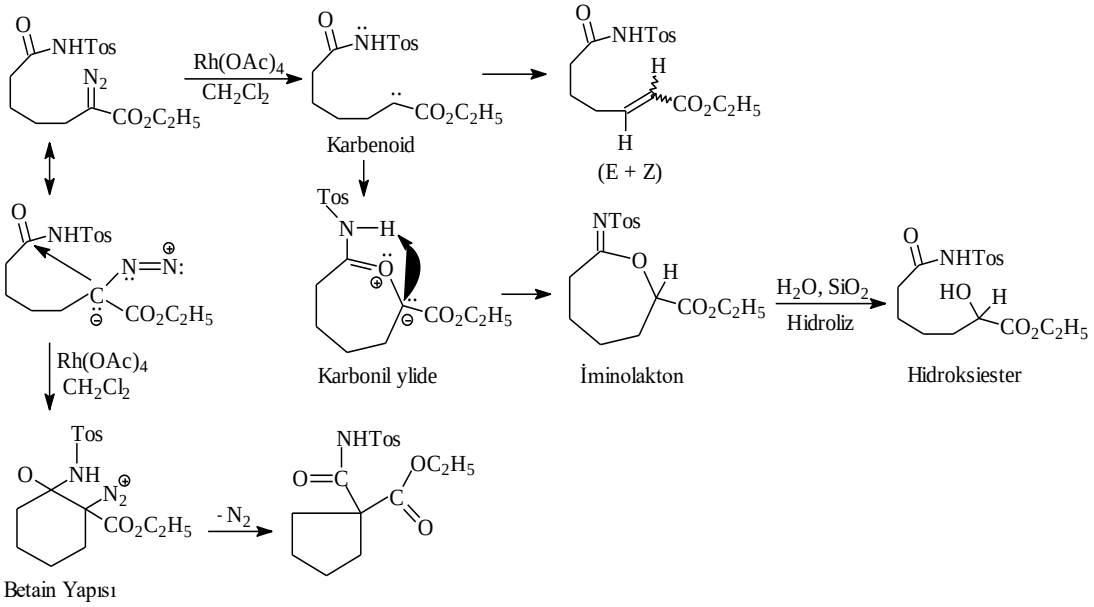
Bir çalışmada N-alkenil-sübstitüe 3-karbetoksi-2-piperidon (B) n-bütilmagnezyum klorür ve sonra da etildiazomalonil klorür ile reaksiyonundan diazoamido keto ester (C) ele geçmektedir. Diazoamido keto esterlerin rodyum (II) asetatla reaksiyonundan "push-pull" karbonil-ylid dipolleri (D) oluşmaktadır. Bu dipoller ise molekül içinde çift bağla katılma reaksiyonu (E) vermektedir. Piperidon halkasının dışındaki amido karbonilinin sp^2 yapısı reaksiyon için gerekli stereokimyayı sağlamaktadır (Şema 2.26) [32].



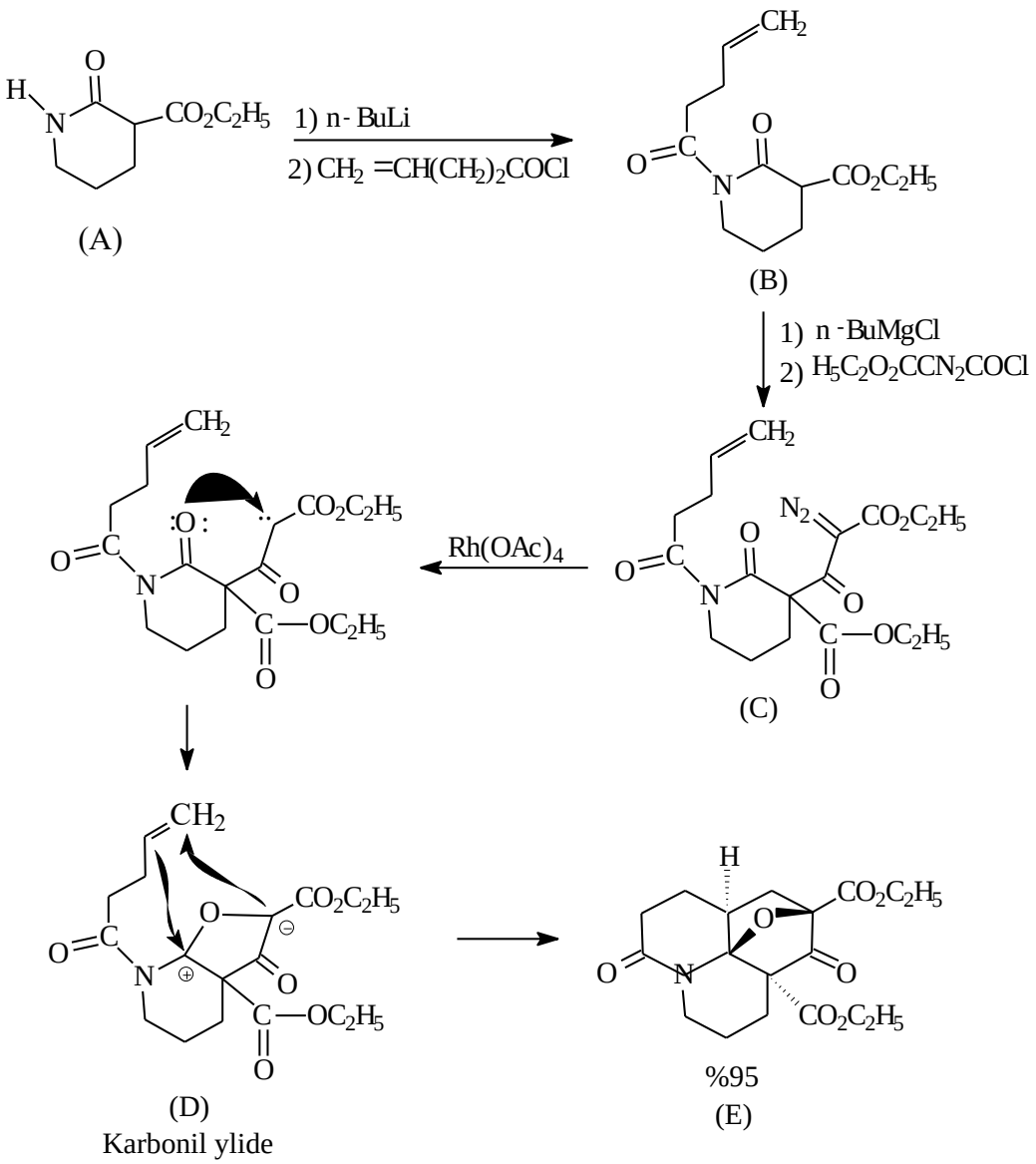
Şema 2.23 Diazoamido Esterin Sentezi [31]



Şema 2.24 Diazoamido Esterin Isısal Koşullarda Verebileceği Olası Ürünler [31]

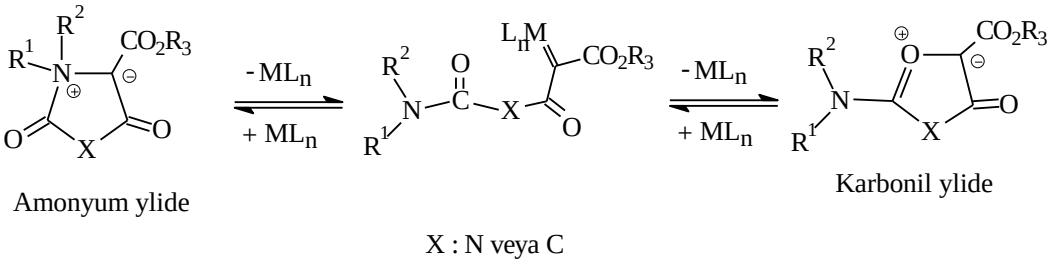


Şema 2.25 Diazoamido Esterlerin Katalitik Koşullarda Verebileceği Olası Ürünler [31]



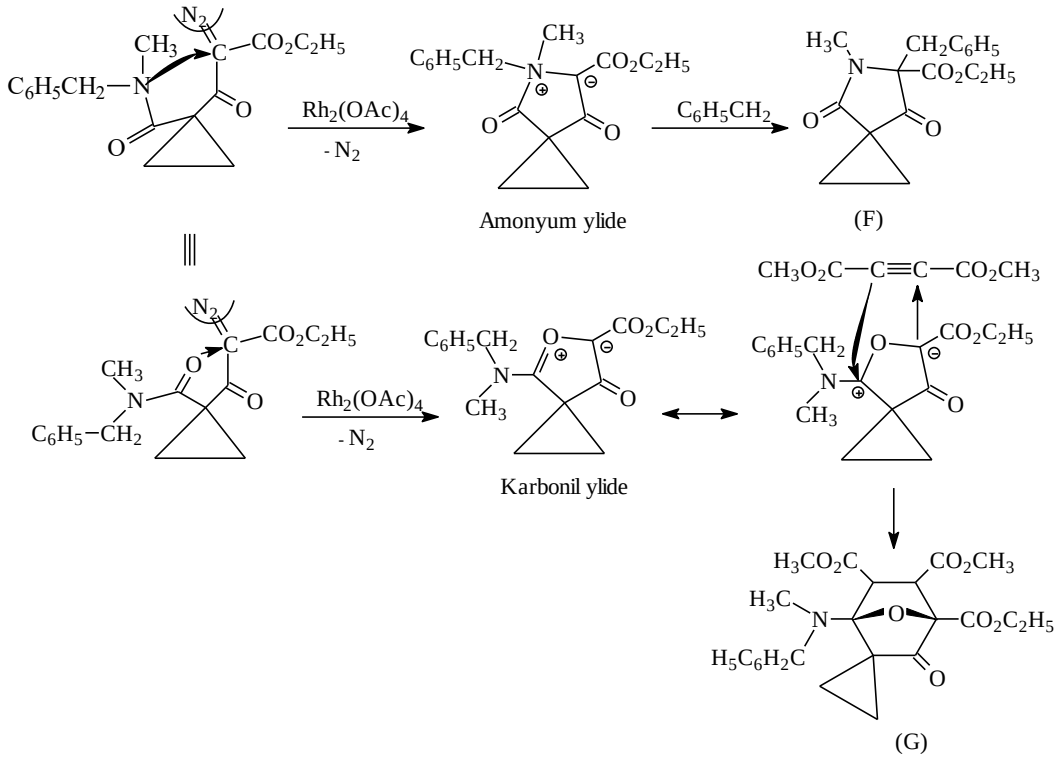
Şema 2.26 "Push-pull" Karbonil-ylid Dipol Oluşumu ve Katılma Reaksiyonu [32]

Bu mekanizmadan da yararlanarak araştırma grubu 1998 yılında Aspidosperma alkoloidinin pentasiklik iskeletini oluşturmayı başarmıştır [33]. Çalışma grubu daha sonra [33-37] açık zincirli bazı diazoamidlerin reaksiyonlarını incelemiştir. Açık zincirli bu diazoamido keto esterlerin reaksiyon ortaklarına göre değişen oranlarda amonyum-ylid ve izomerik karbonil-ylidlerini oluşturduğu belirtilmektedir.Bu ylidlerin izole edilebildiği durumlardan da söz edilmektedir. Fakat ylidlerin özellikle kendi yapıları uygunsa verebildikleri kararlı yeniden düzenlenmiş ürünlerle, kendi yapıları uygun değilse ylid-tutucularla (dipolarofillerle) oluşturdukları katılma ürünleriyle kesinlikle kanıtlanabilirler (Şema 2.27). Ayrıca çalışmada amonyum-ylidleri ve karbonil-ylidleri arasında transizyon metal katalizörün neden olduğu bir dengeden söz edilmektedir.

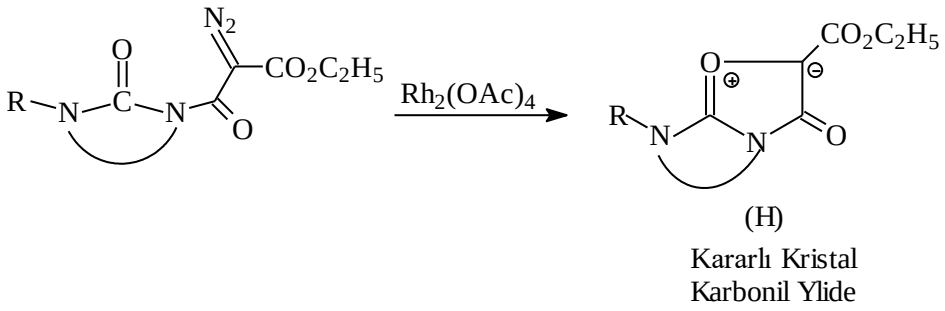


Şema 2.27 Amonyum-ylid ve Karbonil-ylid Arasında Metal Katalizörün Neden Olduğu Transizyon

Reaksiyon ortamında dipolarofil reaktifler (Dimetilasetilendikarboksilat = DMAD, N-Metilmaleikimid) yoksa ürünler ağırlıklı olarak amonyum-ylidden türemektedir (F) (Şema 2.28). Dipolarofillerin varlığında ise ürünlerin cinsi daha çok karbonil-ylid kökenli olmaktadır (G) (Şema 2.29). Uygun konformasyonal yapılardaki diazoamido keto esterlerden çıkıldığında da ağırlıklı olarak yine karbonil-ylid türevleri oluşabilmektedir. (H) Şema 2.29, (E) Şema 2.26, (I) Şema 2.31, Şema 2.31 (J).

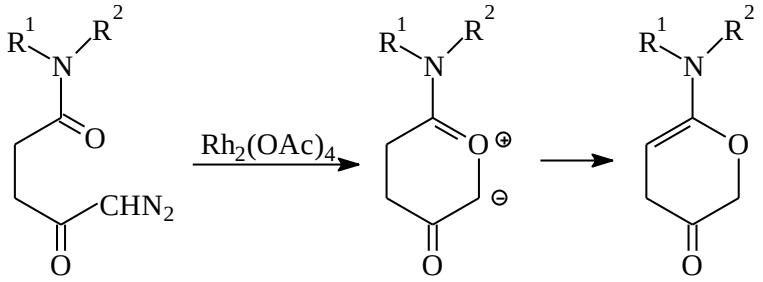


Şema 2.28 Amonyum-ylid veya Karbonil-ylid Oluşumu İle Oluşan Ürünler

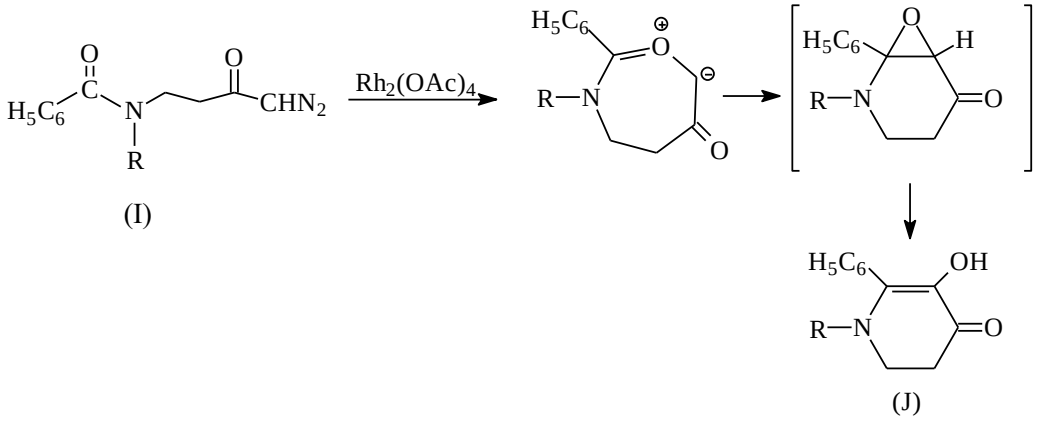


(H)
Kararlı Kristal
Karbonil Ylide

Şema 2.29 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Oluşumu



Şema 2.30 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Oluşumu



(I)

(J)

Şema 2.31 Uygun Konformasyonal Yapılardaki Diazoamido Esterlerle Ağırlıklı Karbonil-ylid Türevi Oluşumu

BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler

IR spektrumları JASCO FT-IR 5300 model cihazda kaydedilmiş, dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

NMR spektrumları 250 MHz Bruker cihazda kaydedilmiş, kimyasal kaymalar TMS iç standarta göre δ (ppm) cinsinden, etkileşme sabiti J ise Hz cinsinden verilmiştir.

Analitik gaz kromatografisi Philips PU-4400 model cihazda FID (Flame Ionization Detector) ve %3 OV 17 dolgulu kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hidrojen, taşıyıcı gaz (azot) ve hava basınçları sırasıyla 3, 2.4, ve 3 Bar'dır. İnjeksiyon ve dedektör sıcaklığı 300 °C dir. Kolon sıcaklık programları;

GC-MS kromatografisi iki ayrı cihaz ve kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Cihaz A:
GC: Hewlett-Packard 5890a
Kolon: HP-1 (25 m, cross-linked fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon
MS: HP 5680

Cihaz B:
GC: Hewlett-Packard 6890
Kolon: HP-5 (30 m, % 5 fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon
MS: HP 5973

Koşul a : 150 °C'de 7 dakika izotermal, 5 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'de 15 dakika izotermal

Koşul b : 95 °C'de 20 dakika izotermal, 5 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'de 20 dakika izotermal

Koşul c: 100 °C'de 5 dakika izotermal, 10 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'de 10 dakika izotermal

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0.2 mm kalınlığında Alumina (nötral) ve Silica tabakalar; Preparatif-TLC (p-TLC) çalışmalarında ise aynı malzemeler 1 mm kalınlığında tabakalar halinde kullanılmıştır.

Kolon kormatografisi çalışmaları 70-230 mesh Alumina (nötral) ve Silica ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

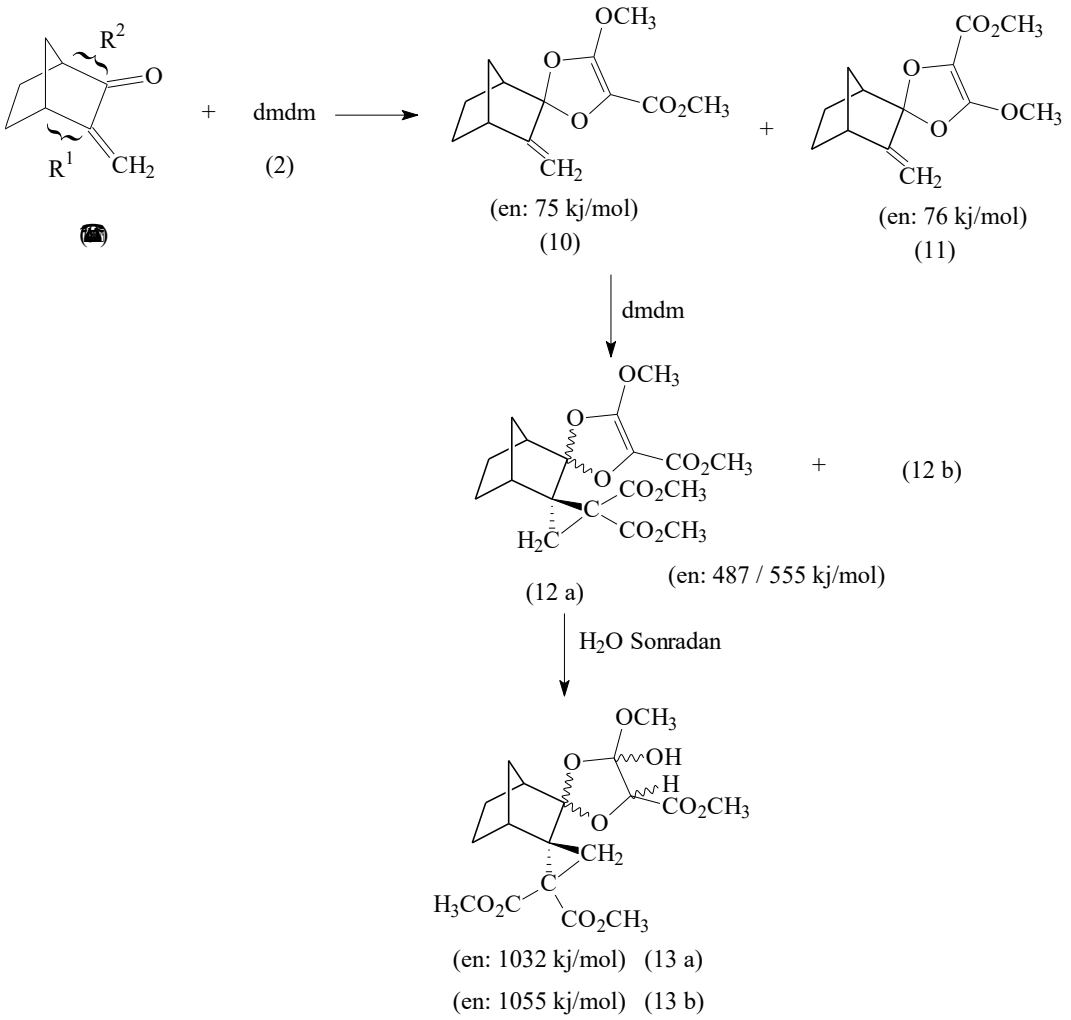
Deneylerde kullanılan çıkış bileşikleri ve katalizörler Merck, Fluka veya Aldrich firmalarından satın alınan kimyasallardır. Bütün çözücüler Merck, Fluka veya Carlo Erba firmalarından temin edilen sentez kalitesinde kimyasallardır.

3.3. Enon Bileşiğinin Dimetildiazomalonat ile Reaksiyonu [3]

30 mmol enon bileşiğinin benzendeki çözeltisine (2 mmol / 1 ml) 0.14 mmol $Cu(acac)_2$ katalizörü eklenir. Geri soğutucu altında kaynamakta olan bu çözelti üzerine, 20 mmol diazo bileşiğinin benzendeki çözeltisi (4 mmol / 1 ml) yaklaşık 1 damla / 10 dakika hızla damlatılır. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi gözlendikten sonra reaksiyon sona erdirilmiştir. (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} 'deki karakteristik $C=N_2$ bandının yok olması). Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Katalizörden kurtulmak amacı ile ham ürün kısa Alumina (nötral) kolondan geçirilmiştir.

3.3.1. 3-Metiliden-2-norbornanon'un Dimetil Dizao Malonat ile Reaksiyonu

Bölüm 3.3 de verilen reçete uygulanmıştır. Dimetil diazomalonat damlatması bittikten 25 saat sonra alınan IR spektrumunda diazo bandının yok olduğu gözlenmiş ve reaksiyon sona erdirilmiştir.



Ham deney sonuçları: IR de 1650 cm^{-1} de zayıf ve 1747 cm^{-1} de şiddetli bandlar gözlenmiştir. Diazo bölgesinde (2098 cm^{-1}) daha önce gözlenen band yok olmuştur.

Koşul a uygulanmış ve Ek 1 deki GC spektrumu elde edilmiştir.

Koşul a GC-MS (Cihaz B)' de uygulanmış ve Ek 2 deki spektrum elde edilmiştir.

GC-MS kolonunda ki Rt verileri

R_t10.842 (10 nolu bileşik) %74 (GC-MS oranı)

m/z : 252($M^{+\cdot}$, 35), 224 (40), 192 (200), 165 (20), 160 (35), 137 (30), 113 (20), 132 (10), 165 (40), 77 (20), 59 (20)

Rt^a = 10.461 mass yarılması aynı diğer bir bileşik gözlenmiştir.(%16 GC-MS oranı)

m/z: 252 ($M^{+\cdot}$, 30) 224 (5), 193 (30), 176 (10), 165 (18), 137 (100), 105 (50)

Rt^a= 24.376 (%6 GC-MS oranı)

m/z: 382 ($M^{+\cdot}$, 60), 351 (59), 345 (80), 341 (95), 323 (60), 291 (45), 286 (48), 283 (50), 259 (100), 223 (40), 207 (60), 203 (50), 191 (55), 145 (40), 115 (41) 105 (42), 91 (65), 77 (55), 59 (58)

Reaksiyon bitiminde elde edilen ham karışıma (katalizörlü) preparatif TLC yapılmıştır (CCl_4 2ml : Etilasetat 0.7 ml; Alumina plaka). TLC'de 2 zonunda ağırlıklı olarak 10 nolu bileşiğin izomerleri elde edilmiştir. Ek 3; GC-MS, Koşul a, Cihaz A

Ham ürünün katalizörden temizlenmesi ve ürünlerin ayrılması amacı ile Alumina (nötral) kolondan sırası ile benzen, heksan, eter, diklormetan, ve aseton solventleri ile kromatografi işlemi gerçekleştirilmiştir.

Herbir solventle kazanılan ekstrata farklı koşullarda TLC uygulanmıştır. (CCl_4 2ml : Etilasetat 0.7 ml; Alumina ve Silica plaka), (Heksan 2ml : Etilasetat 0.5 ml Alumina ve Silica plaka)

CCl_4 2ml : Etilasetat 0.7 ml; Alumina plaka koşulu ile benzen ekstratıyla yapılan (bu ekstrat B kodu ile zonları ise rakamla gösterilecektir) preparatif TLC'de B4 ve B5 zonlarında ağırlıklı olarak 10 nolu dioksol türevi bileşikler gözlenmiştir. Ek 4; GC-MS, Koşul a, Cihaz A. Ağırlıklı iki izomerin oranları 3 :1'dir.

10 nolu bileşiğin

NMR spektrum yorumları (Ek 5)

Ana izomer

^{1}H-NMR(δ): (B5'den elde edilen madde) 4.97 (br.s., =CH, 1H), 4.7 (br.s., =CH, 1H), 384 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.26 (br.s., 1H, köprü başı), 2.91 (br.s., köprü başı), 1.6-1.9 (6H, m)

Ek 6

^{13}C-NMR(δ); (B4'den) 168.886, 165.26, 164.38, 150.047, 106.93; 75.27; 67.858, 52.90; 45.09; 39.49; 36.49; 25.203; 22.4

B3'de ise %74 saflıkta (12a+12b) bileşiğinin iki izomeri tesbit edilmiştir. (Ek 7 ve 7A)

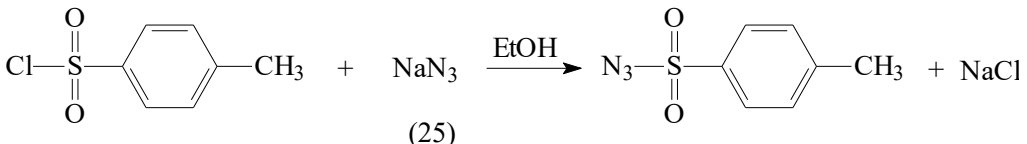
GC-MS; Koşul c, Cihaz A (Ek 8)

^{1}H NMR(δ) 12a+12b izomeri karışık. (Ek 9)

3.95; 3.83; 3.79; 3.76; 3.75; 3.73; 3.67; 3.65 de toplam 12 protonluk 8 adet singlet gözlenmiştir. Ayrıca 1.98 – 1.2 'de 6 protona karşıllık gelen multipletler, 2.1 – 2.95 arasında da 4 protona karşılık gelen multipletler gözlenmiştir.

3.4. p-Tosilazid Sentezi [38]

p-Tosilazid, p-toluensulfonilklorürün sodyum azid ile tepkimesinden, Regitz prosedürüne göre sentezlenmiştir. [38]

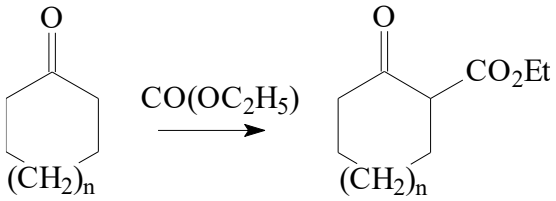


(24) (25) (26)

190.5 gr p-toluensulfonilklorür (24) 1 lt etanolde çözülür, eğer çözünme tam gerçeleşmez ise 100-200 ml kadar aseton ilave edilir. Karışım çözünene kadar 45 ^{o}C de ısıtılır. 71.5 gr sodyum azid (25) 200 ml suda çözülür ve her iki çözelti bir defada birbirine karıştırırlır. Reaksiyon süresince oluşan sodyum klorür çökeceğinden reaksiyon karışımına devamlı olarak manyetik karıştırma yapılır. Bu şekilde reaksiyon oda sıcaklığında 2.5 saat devam ettirilir. Reaksiyon sonucunda oluşan sodyum klorürü uzaklaştırmak için karışım süzülür ve süzüntü kullanılan etanolün hacimce 6 katı kadar suyla seyreltilir. Tosil azid (26) alt faz olarak ayrılır. Suyla çok kez yıkanan p-tosil azid $MgSO_4$ veya Na_2SO_4 ile kurutulur. Sonuçta elde edilen p-tosilazid renksiz ve yoğun bir maddedir. Reaksiyonun verimi % 70-75 kadardır. Oluşan ürün gerektiği takdirde tuz-buz banyosu içinde kristallendirilerek saflaştırılabilir.

IR: :2127 cm^{-1}

3.5 Halka Yapılı Ketonların Etoksikarboksilasyonu İçin Dietilkarbonatın Kullanıldığı Genel Reçete [39]



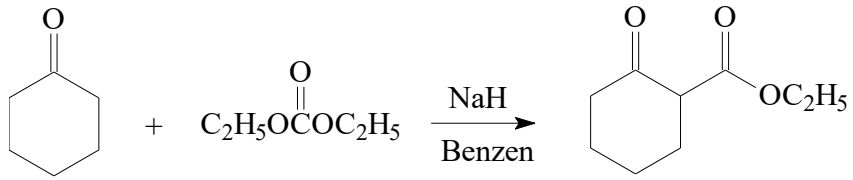
2 lt'lik 3 boyunlu bir balon mekanik karıştırıcı ve 250 ml'lik sabit damlatma hızına sahip damlatma hunisi ve havaya açılan ucu civa tuzağına bağlanmış (reaksiyon ortamına hava girişini engellemek için) bir geri soğutucu ile donatılır. 0.85 mol NaH eklenir. NaH'ün mineral yağı 100 ml benzenle 4 kez pipetle yıkanarak giderilir.

Mineral yağ giderildikten sonra NaH'a 400 ml benzen bunu takiben 0.6 mol dietilkarbonat eklenir. Bu karışım riflaks sıcaklığına ısıtılır. Riflakstaki karışıma 0.3 mol halka yapılı keton 100 ml benzen içinde damlatma hunisinden damla damla 3-4 saat içinde damlatılır. Ekleme tamamlandıktan sonra, bu karışım hidrojen çıkışı tamamlanana kadar riflaksta bırakılır (15-20 dk.).

Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduğunda 60 ml glasiyel asetik asit damla damla ilave edilir ve ağır, hamurumsu katı ayrılır. Buzlu su (yaklaşık 200 ml) damla damla eklenir. Bütün katı madde çözeltiye girene kadar karıştırmaya devam edilir (bu noktada sulu faz asidik olmalıdır, gerekirse asetik asitin fazlası eklenir). Benzen fazı ayrılır ve sulu faz 3 kez 100 ml benzenle ekstrakte edilir. Toplanan benzen fazı 3 kez 100 ml su ile yıkanır. Benzen ve fazla dietil karbonat su trompu ile hafif ısı ile uzaklaştırılır. Kalan materyal 100 ml'lik bir balona aktarılır ve damıtılarak saflandırılır.

3.5.1. Sikloheksanon'dan 2-Okso-sikloheksankarboksilik asit etilesteri Sentezi

3.5'te verilen reçeteye göre sentezlenmiştir.

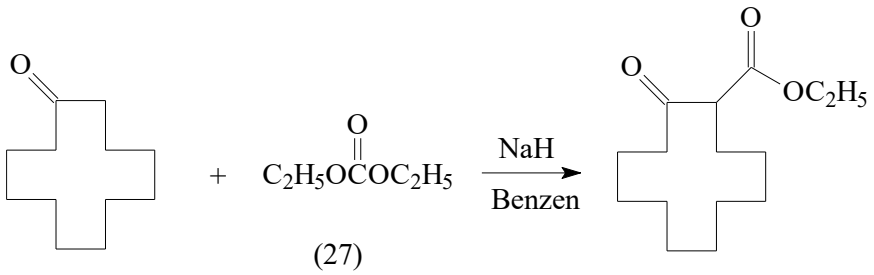


(14) (27) (28)

IR 1610 cm^{-1} (küçük omuz), 1650 cm^{-1}, 1710 cm^{-1}, 1750 cm^{-1} (iki uçlu eşit şiddette)

3.5.2. Siklododekanon'dan 2-Okso-siklododekankarboksilik asit etilester Sentezi

3.5'te verilen reçeteye göre sentezlenmiştir.



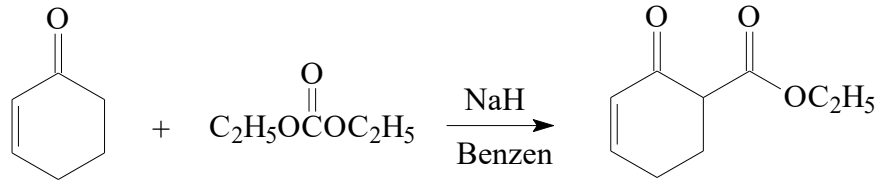
(17) (27) (29)

IR (cm^{-1}) 1710, 1750 ve 2970'de keskin bantlar

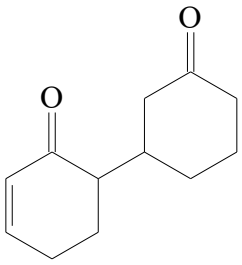
Ek 10 GC-MS : Koşul c, Cihaz A

3.5.3. Sikloheksen-1-on'dan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezi

3.4'te verilen reçeteye göre sentezlenmeye çalışılmış fakat başarısız olunmuştur. Keton (20) kendisi ile Michael katılması verip bir dimer (30) oluşturmuştur.



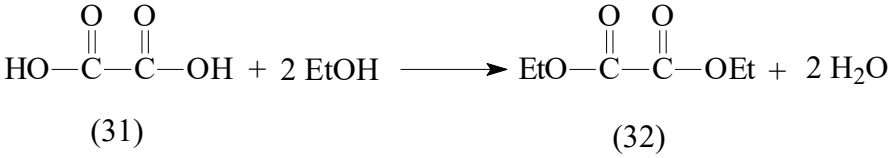
(20) (27) (22)



Michael dimeri
(Bisikloheksil-3-ene-2,3'-dion)

(30)

3.6. Dietil Oksalat Sentezi [40]



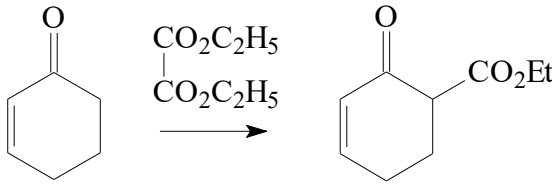
(31) (32)

3 mol susuz Oksalik asit (31) ($C_2H_2O_4$) (270.12 gr) yaklaşık 1.5 lt Etilalkolde (≈25.7 mol) çözülür. Karışıma 500 ml Toluen ilave edilir.

Karışım 5 saat süre ile geri soğutucu altında riflaks edilir. Sonra vakumda Su + Toluen + Etilalkol azeotropu kn. 74°C'de uçurulur. Daha sonra sodyum karbonatla yıkanır. $MgSO_4$'le kurutulur.

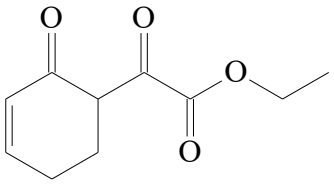
IR(cm^{-1}) 1730 ve 1100'de keskin

3.7. Sikloheksen-1-on'dan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezi İçin Brenner'e Ait Reçete [41]



(20) (32) (22)

3.7 gr Na (0.161 mol) 45 ml susuz Etilalkolde çözülür. Soğutulan çözelti, -12 °C'de azot altında karıştırılan 24 gr (0.165 mol) etiloksalat (32) ve 15 gr (0.156 mol) sikloheksen-1-on'a (20) eklenir. Bu sırada sıcaklık –5 °C'yi geçmemelidir. Ekleme tamamlandıktan sonra, bu karışım 5 °C'de 15 saat karışmaya bırakılır. Buz ve eşdeğer miktarda H_2SO_4 eklenir ve karışım buzlu su ile seyreltilir. Yıkama ve ekstraksiyon işlemleri yapılır. Ele geçen ekstrat damıtılır. Damıtma 22 gr. Parlak sarı madde verir kn. 147-160 °C/10 mm. Bunun çoğunluğu glioksalattır (21).



glioksalat
(Okso-(2-okso-sikloheks-3-enyl)-
asetik asit etil ester)

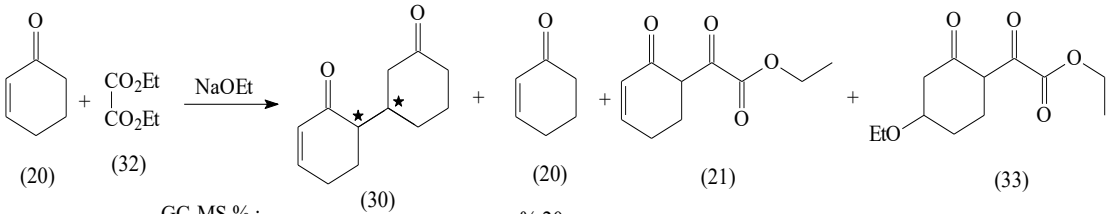
(21)

2 kez bu damıtma ürününün 1 gr cam tozu ve çok az demir tozu ile damıtılmasıyla 7.2 gr açık sarı sıvı, kn 67-76°C/0.3 mm (4 gr değişmemiş glioksalat ve macun) ele geçer. Bu madde 2 kez daha damıtılır ele geçen ürünün (22) kn 73-74°C/0.3mm dir.

IR(cm^{-1}) 1680 1720

Brenner'in reçetesi 5 kez dikkatle tekrarlandığı halde ham ürünün GC-MS analizinde istenen ürün ancak eser miktarda gözlenebilmektedir. Bu tesbit reçetenin daha detaylı incelenmesi ve modifiye edilmesi gereksinimini doğurmuştur.

Brenner'in reçetesinde ilk aşamadaki destilatta ağırlıklı olarak çıkış sikloheksen-1-on'un Michael dimeri (30), eser miktarda Okso-(2-okso-sikloheks-3-enyl) asetik asit etil esteri (21) ve yine az miktarda bu ürüne etil alkol katılmasıyla oluşmuş türev (33) (3-etoksi sikloheksanon) ele geçmektedir.



(20) (32) (30) (20) (21) (33)

GC-MS % :

% 30
Michael dimeri
Rt = 13.692
Rt = 15.116
Ma = 192
(2 diastereomer)

% 20
Reaksiyona
girmemiş
çıkış
Rt = 5.4
Ma = 96

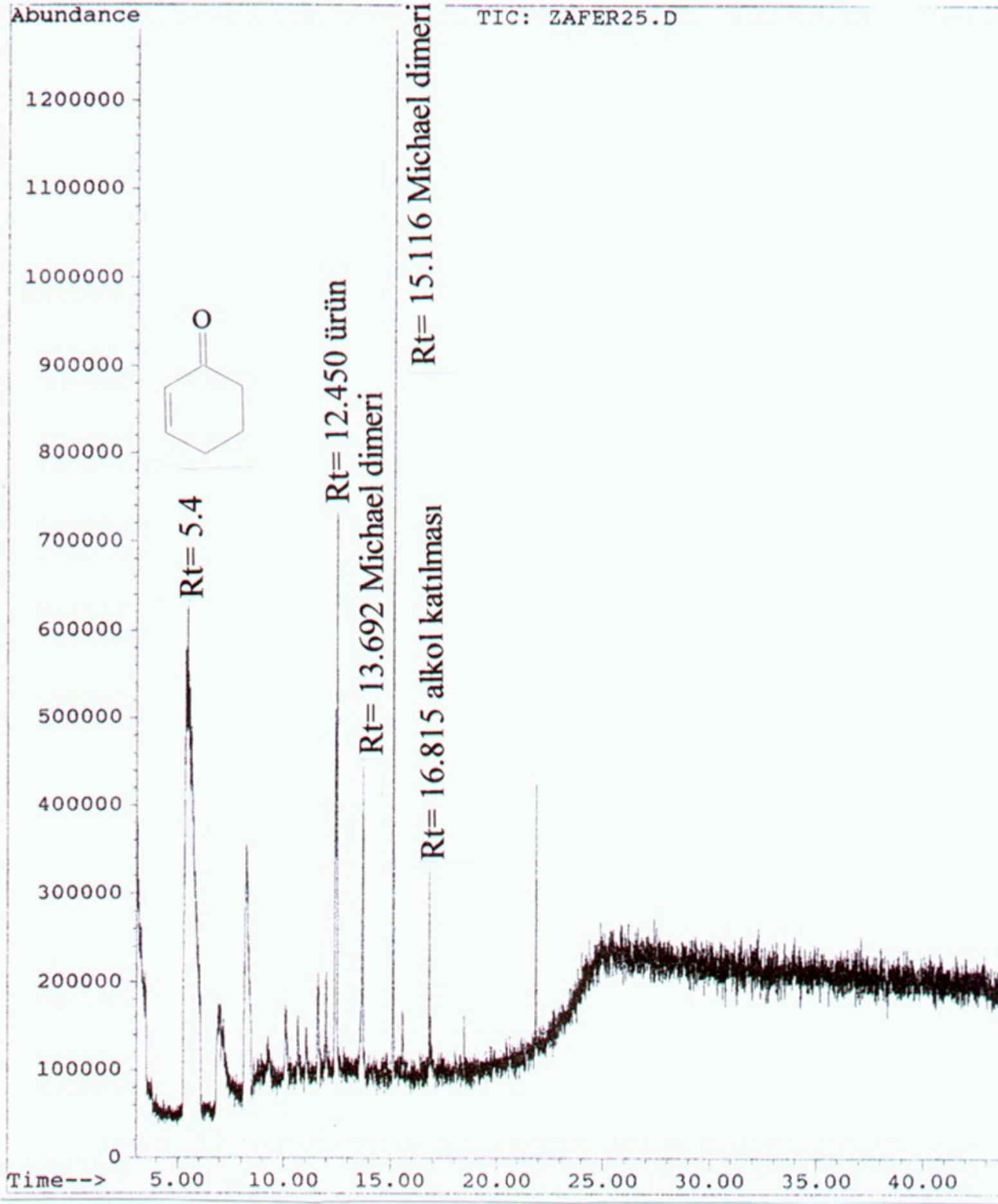
Eser miktarda
Rt = 12.450
Ma = 196

% 3.3
Rt = 16.815
Ma = 242

GC-MS; Koşul c, Cihaz A

Resim zafer 25.D = Destilat =

GC-MS; Koşul c, Cihaz A

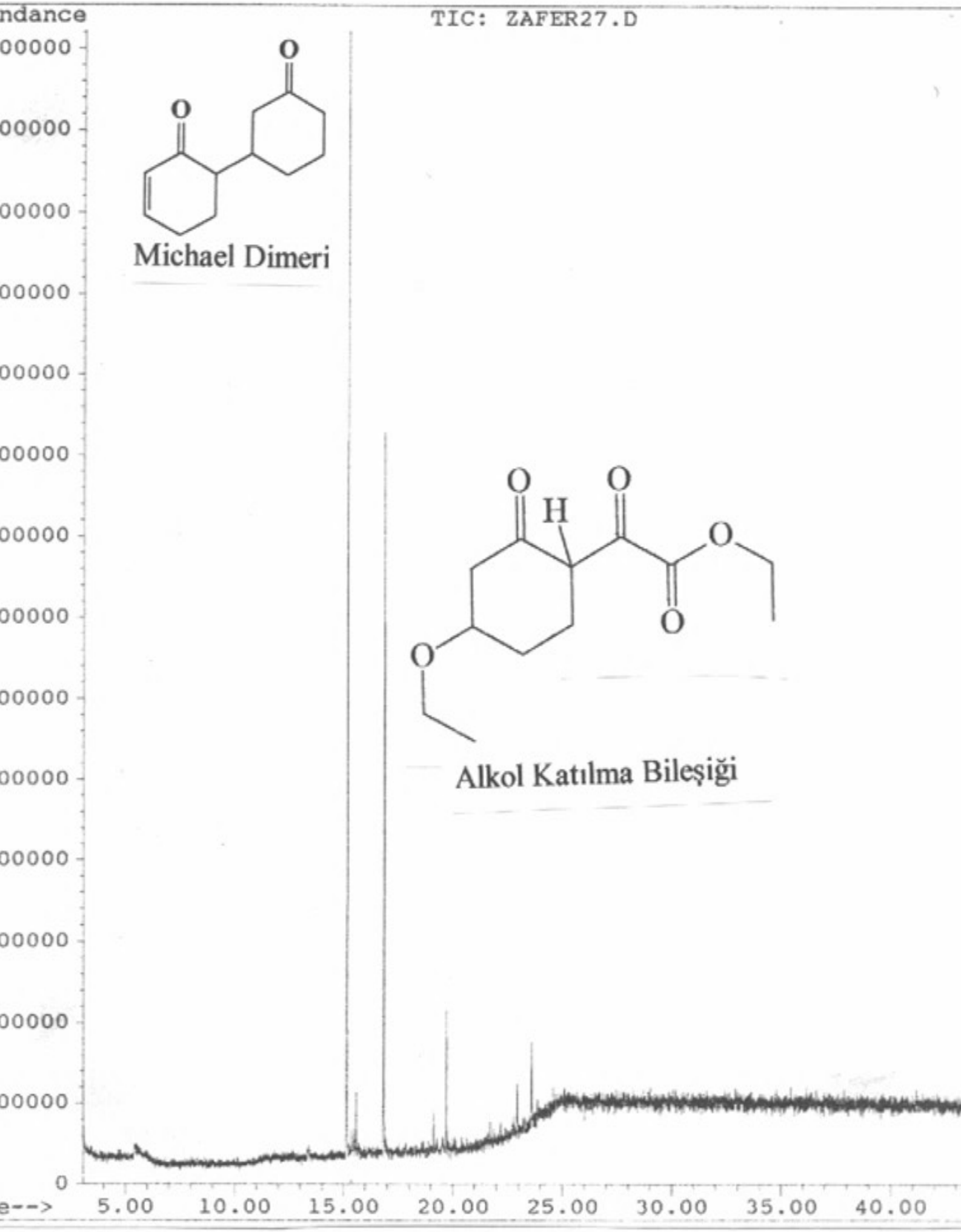


Destilasyon bakiyesinin GC-MS'inde ise ağırlıklı ürün yine Michael dimeridir (30). Yanında ise alkol katılmasına ait bileşik (33)'de bulunmaktadır.

GC-MS; Koşul c, Cihaz A

resmi Zafer 27.D =Destilat bakiyesi=

Destilata ait kolon kromatografisinde (silica kolondan, CH_2Cl_2 ile) kromatografi sonrasındaki kolon dolgusunun bol solventle işlenmesi Michael dimerlerinden (30) birisine ait diastereomeri saf olarak vermektedir.

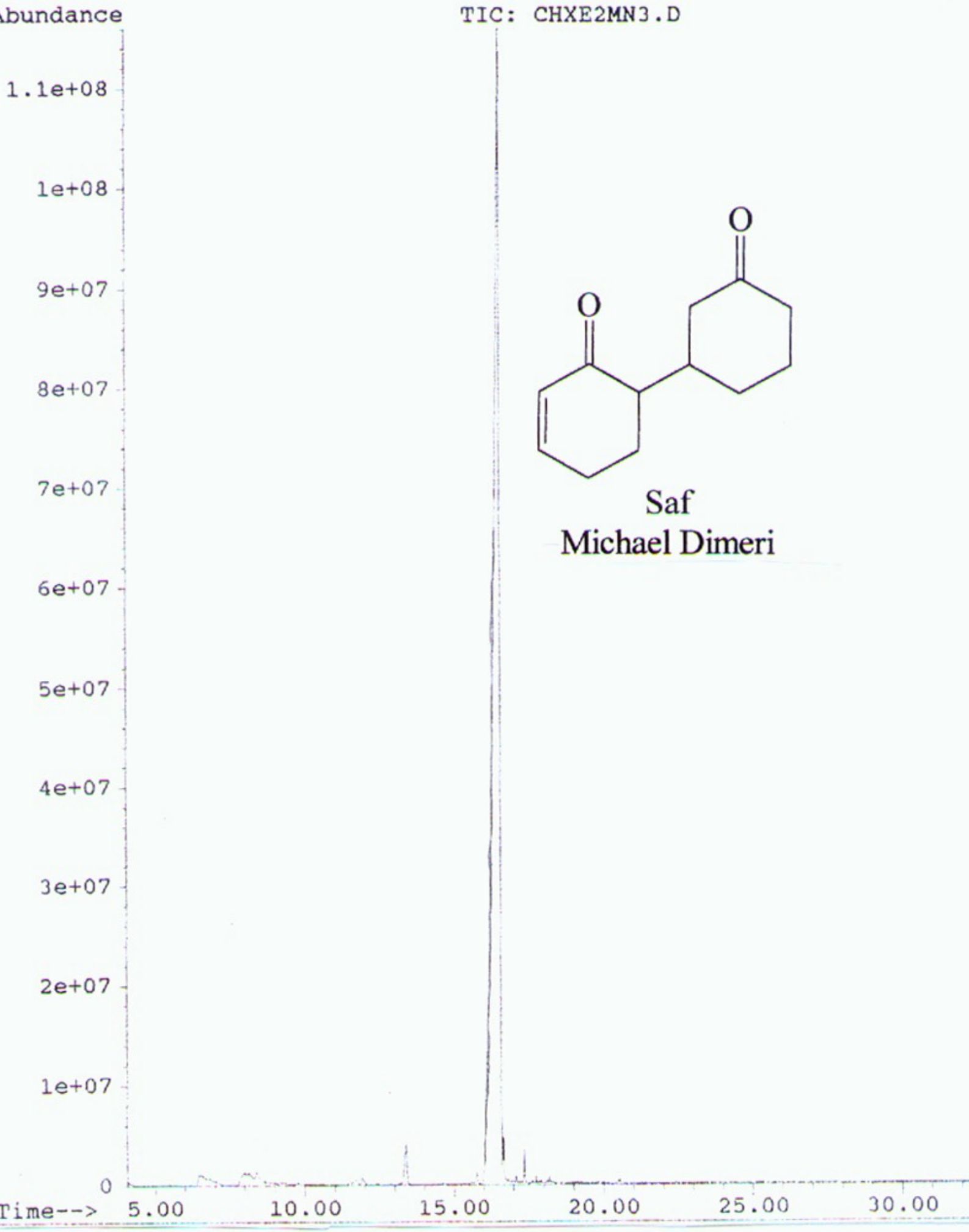

ndance
TIC: ZAFER27.D
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
0
e-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
40.00
O
O
Michael Dimeri
O
H
O
O
O
O
Alkol Katılma Bileşiği

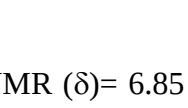
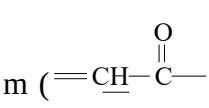
GC-MS; Koşul c, Cihaz A

Chxe ‘MN.^D
RESİM

m/z 192 (M^+; 80), 173 (6), 163 (7), 149 (20), 136 (70), 121 (50), 108 (69), 84 (60), 79 (78), 77 (76), 66 (55), 55 (60), 42 (100), 39 (85)

IR(cm^{-1}) = 1600-1700 (iki eşit uçlu kuv.), 2000 (yok) Ek 11


Abundance
TIC: CHXE2MN3.D
1.1e+08
1e+08
9e+07
8e+07
7e+07
6e+07
5e+07
4e+07
3e+07
2e+07
1e+07
0
Time-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
O
O
Saf
Michael Dimeri

^{1}H-NMR (δ)= 6.85 m (); 6.69 d (); 2.97 (b,s, Köprü başı 1H); 2.4 – 2.2 (9H); 1.98 – 1.7 (4H) (Ek 12)

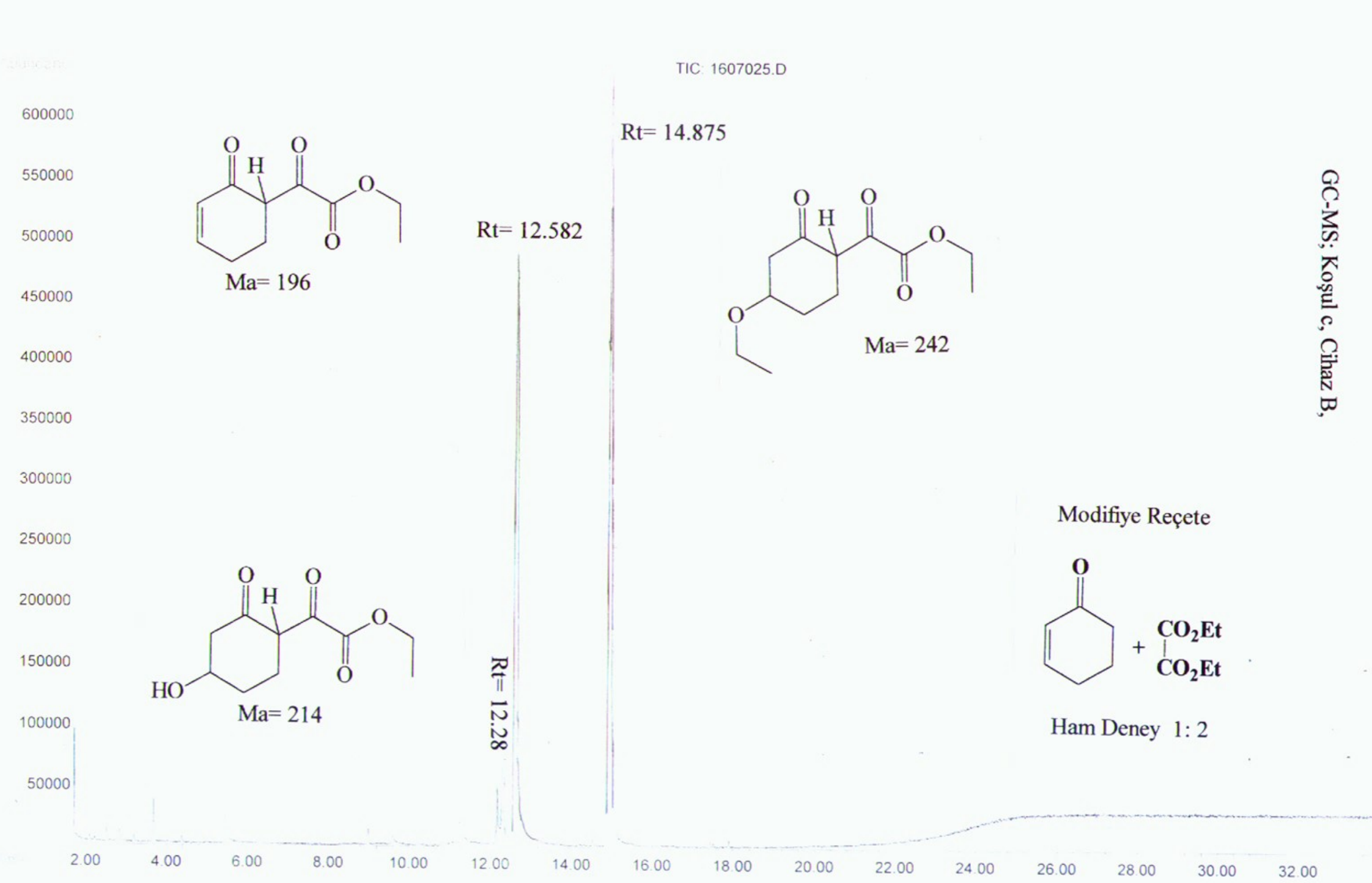
Brenner'in reçetesinin o zaman mevcut olmayan tekniklerle ayrıntılı analizinden sonra bu reçetenin pratik bir anlamının olmadığı sonucuna varılmıştır. Mevcut reçetede esas ürün çıkış sikloheksen-1-on'un Michael dimeri (30) olmaktadır. O halde reaksiyon ortamındaki sikloheksen-1-on (20) miktarını her an minimuma indirip dimer yapmasına engel olmak gerekmektedir. Bu bakımdan yeni bir çalışma koşulu denenmiştir.

3.8 Sikloheksen-1-on'dan 2-Okso-sikloheks-3-enekarboksilik asit etil ester Sentezine Ait Modifiye Reçete

Bu çalışmada 2 mol dietiloksalat (32) ve 1 mol sodyum etoksit soğutulmakta olan (-12°C) reaksiyon balonuna konulmuştur. Azot atmosferinde karıştırılmakta olan bu karışıma 1 mol sikloheksen-1-on (20) yavaşça damla damla eklenmiştir. Reaksiyon sonundaki standart işlemler yapılmış ve ham ürün vakumda destile edilmiştir. 80-120°C (≈ 4ml) de geçen ana destilatın GC-MS analizinde reaksiyona girmemiş çıkış sikloheksen-1-on dışında 2 bileşik gözlenmiştir. Bunlar istenen ürün (21) ve ona alkol katılmış türevidir (33). Michael dimerine (30) rastlanılmamıştır. (33)'de istenen mekanizmanın bir sonucu olduğuna göre bu aşamada istenen dönüşüm başarılmıştır. ((33) daha sonraki Fe tozu ile vakumdaki işlem sırasında alkolünü kaybetmekte ve esas ürüne dönüşmektedir.

GC-MS; Koşul c, Cihaz B,

160725.D


TIC: 1607025.D
600000
550000
500000
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
30.00
32.00
Rt= 14.875
Rt= 12.582
Rt= 12.28
Ma= 196
Ma= 242
Ma= 214
Modifiye Reçete
+
Ham Deney 1: 2
GC-MS; Koşul c, Cihaz B,

Rt = 12.582

m/z= 196 ($M^{\dot{+}}$,15); 167 (10), 123(100), 96 (15), 95 (17), 77 (8), 67 (12), 55 (18)

Rt = 14.875

m/z= 242 ($M^{\dot{+}}$,15); 198 (9), 169(70), 152 (8), 123 (100), 97 (35), 95 (40), 69 (25), 55 (45)

Bu karışımın kolon kromatografisinde (silica kolon, CH_2Cl_2.ile) üç fraksiyon alınmıştır. Bu fraksiyonlara ait GC-MS analizleri karşılaştırma amacı ile altalta aşağıda verilmektedir. Hepsi için GC-MS; Koşul c, Cihaz A

Kolon 1'de istenen ürün ağırlıklıdır.

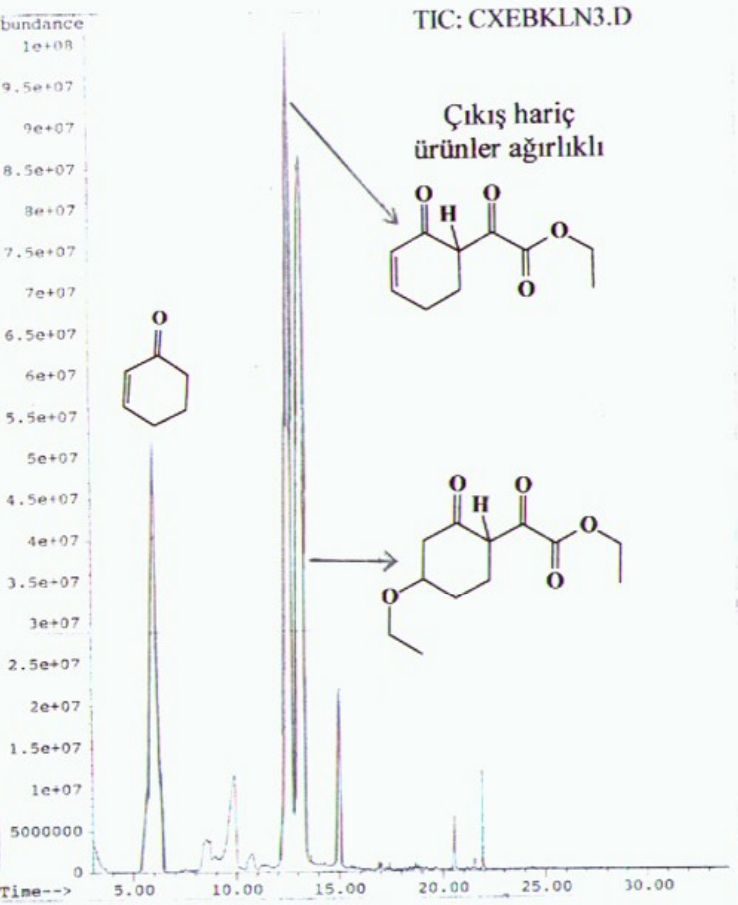
Kolon 2'de safsızlık fazladır.

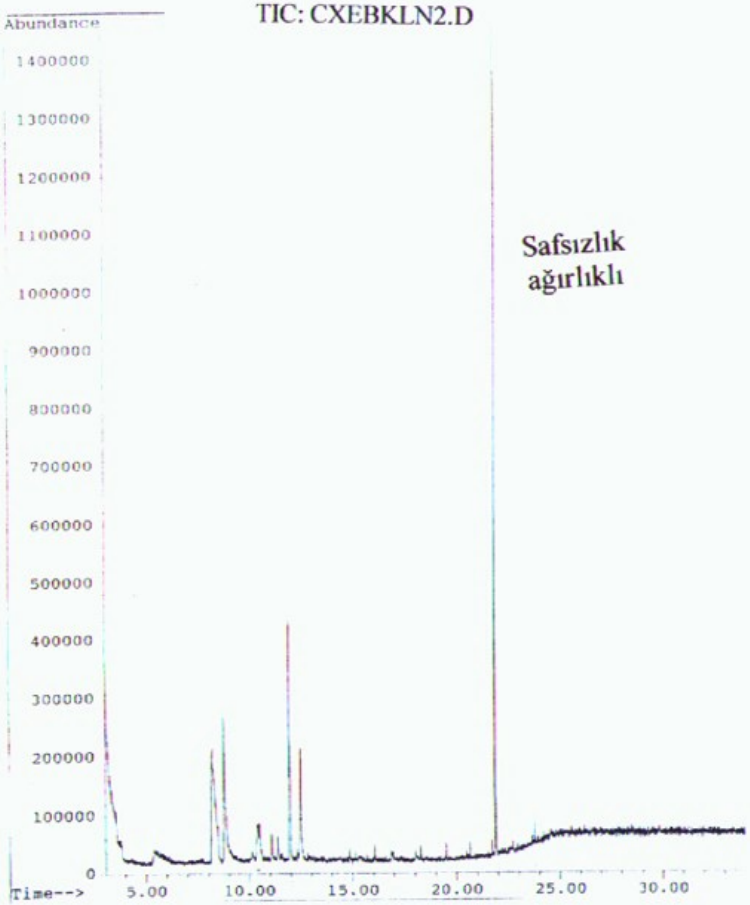
Kolon 3; Bu fraksiyon gerçekte çıkış hariç tamamen ürün ağırlıklıdır. Kolon kromatografisi sırasında solventlerden su katılması olmuştur. Saf solvent kullanıldığında bu problem ortaya çıkmayacaktır. Zaten su ve alkol katılmış türevler (35, 33) sonraki Fe tozu ile vakum destilasyonu sırasında esas ürüne dönüşmekte ve sorun yaratmamaktadır.

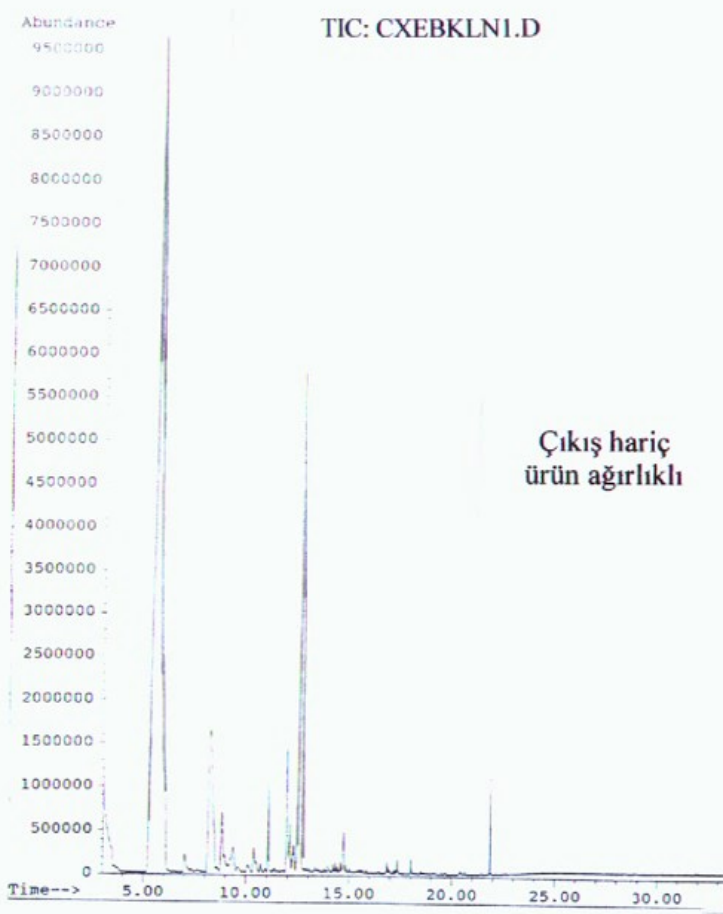
Kolon 1 (solventle)
CYXEKLN1.D

Kolon 2

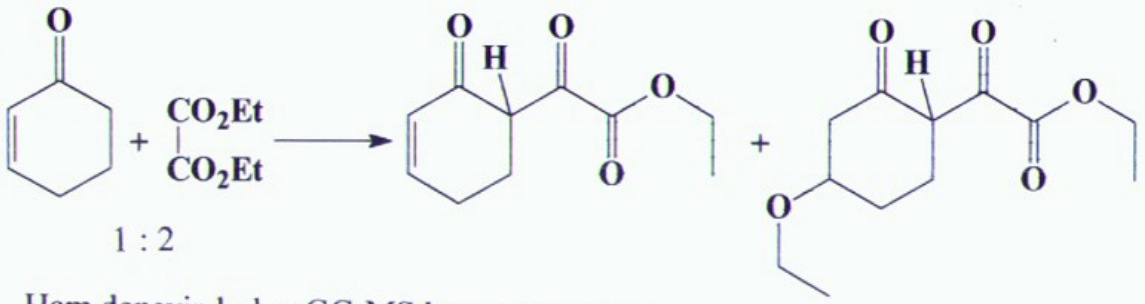
Kolon 3







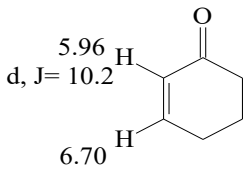
Modifiye Reçete



Ham deneyin kolon GC-MS kromatogramları

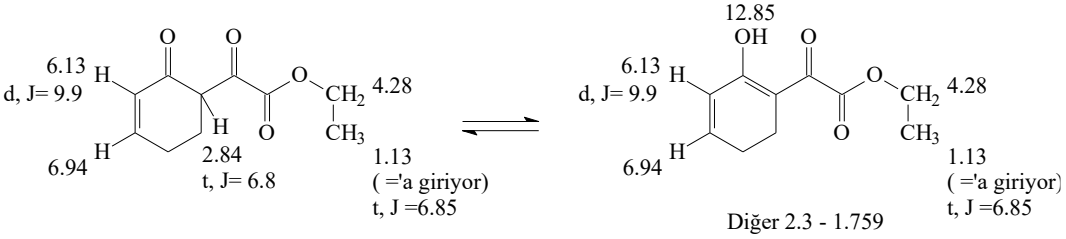
Kolon 3 ‘e ait karışımın ^{1}H-NMR ve D_2O exchange

^{1}H-NMR analizleri aşağıda özetlenmektedir.



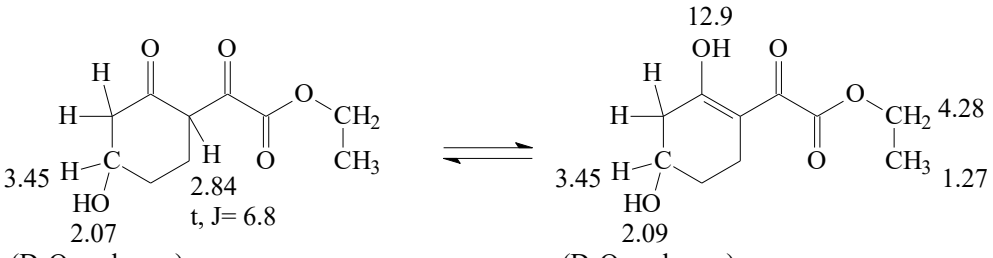
(20)

% 22



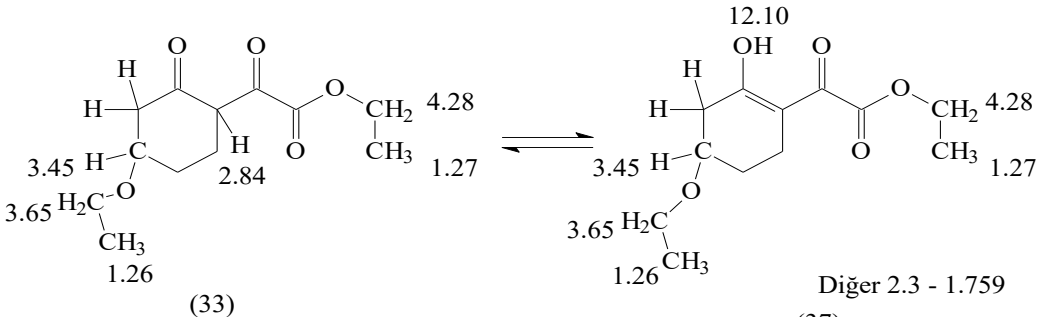
(21) (34)

% 37



(35) (36)

% 37



(33) (37)

% 3.5

^{1}H-NMR (δ) $CDCl_3$ CXEBKLN3 (D_2O) 12 Aug tarihli

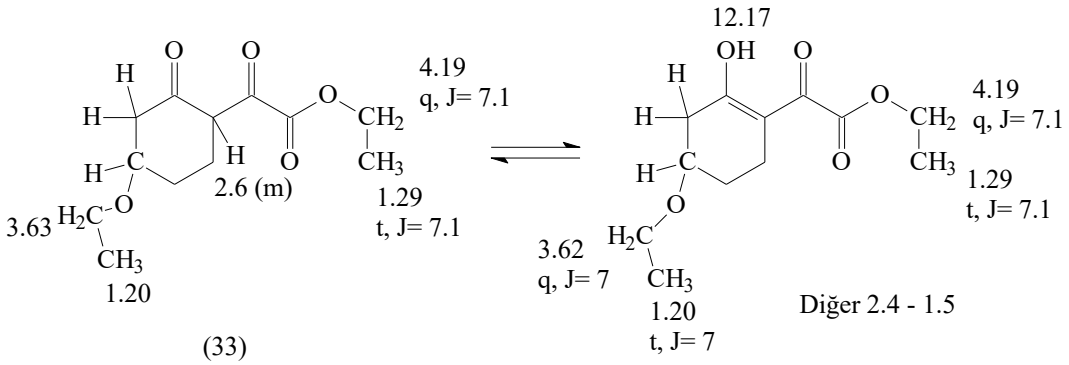
NMR resmiçin boş bırakıldı

OH
D2O'dan
6.9521
6.7842
6.5961
6.4536
5.9847
5.9375
5.9029
5.7838
5.7490
5.1222
4.6002
4.3901
4.1026
4.0780
3.9669
3.7832
3.4794
3.2848
2.6471
2.5216
2.4354
2.3556
2.3112
2.2945
2.1522
1.9553
1.5915
1.1235
1.0214
.9460
13.0511
PPM

Yine bu karışıma ait p-TLC çalışmasında (silica plaka, heksan-etil asetat (1:1)) p-TLC 6 nolu zonun ekstrasyonunda alkol katılma (33) türevi enol yapısında (37) saf olarak ele geçirilmiştir.

CXBEYT6 (CDCL3)

O
O
O
HO
O
O
O
H
O



(33) (37)

Daha sonra kolon 3'ten gelen ham karışım Fe tozu ve cam boncuklarla vakumda 17 saat riflaksta bırakılmıştır. Riflaks sonunda bu ham karışıma ait GC-MS analizinde çıkış sikloheksen-1-on dışında ağırlıklı olarak (21) ve onun Fe ile reaksiyonundan oluşan (22) bileşikleri karışım halinde ele geçmiştir.

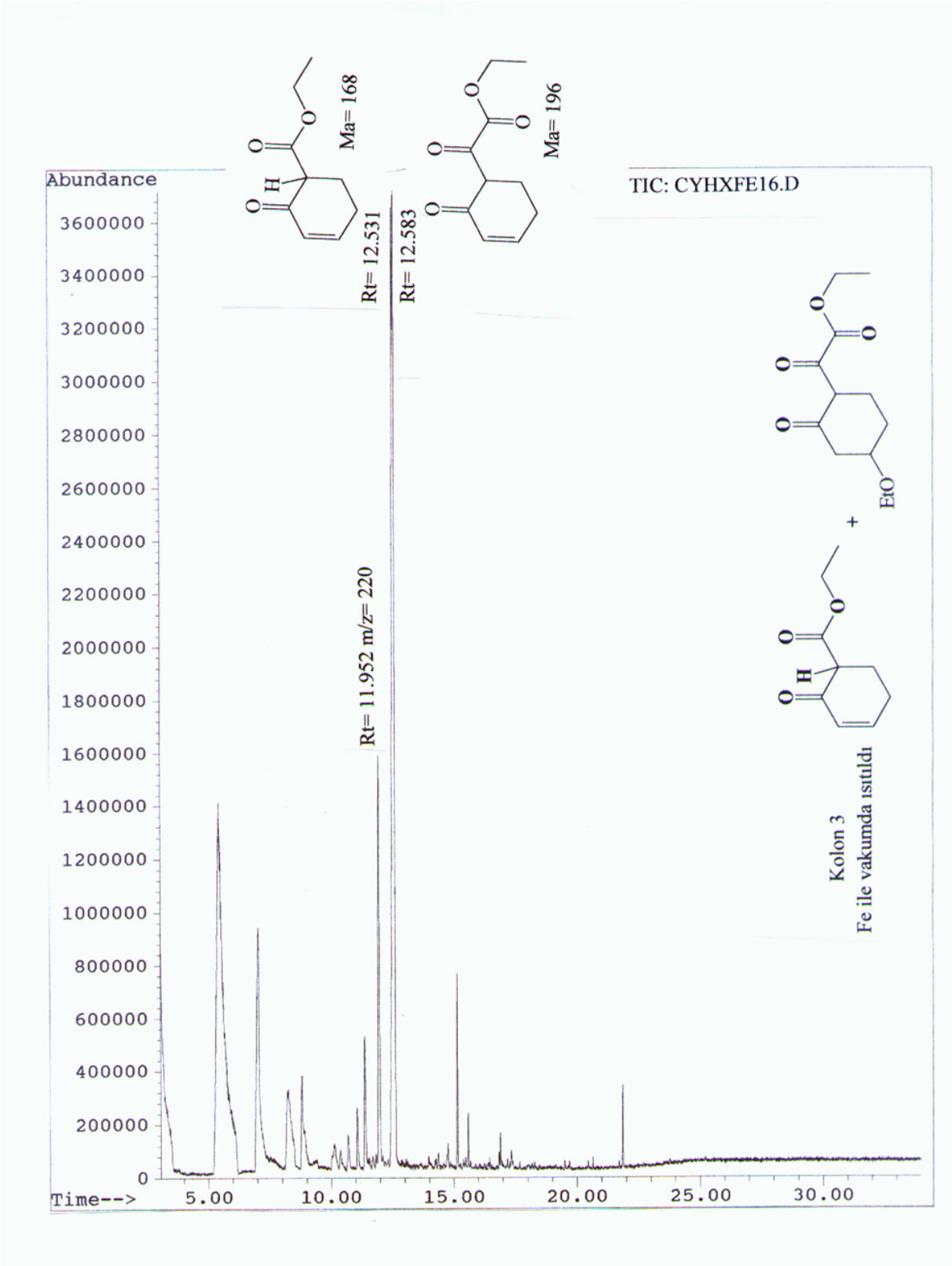
Fe tozu ile bu kadar uzun süre vakum riflaksında ısıtılmada bile istenen dönüşüm tam olarak olmamaktadır. Dikkati çeken bir diğer nokta da su ve alkol katılma türevlerinin (35, 33) bu aşamada yok olmasıdır. Ayrıca Fe öncesi karışımda küçük yüzdeli olan Rt= 11.952'deki Ma= 220 piki Fe ile işlem sonunda artmaktadır. (Bu bileşik $TosN_3$ ile gerçekleştirilen sonraki reaksiyonda da kalmaktadır.)

GC-MS Koşul c, Cihaz A

Rt= 11.952 m/z= 220 ($M^{+\cdot}$,49), 205 (100), 189 (4), 177 (5), 161 (8), 145 (10), 133 (15), 112 (14), 115 (30), 105 (45), 91 (35), 77 (30), 41 (10)

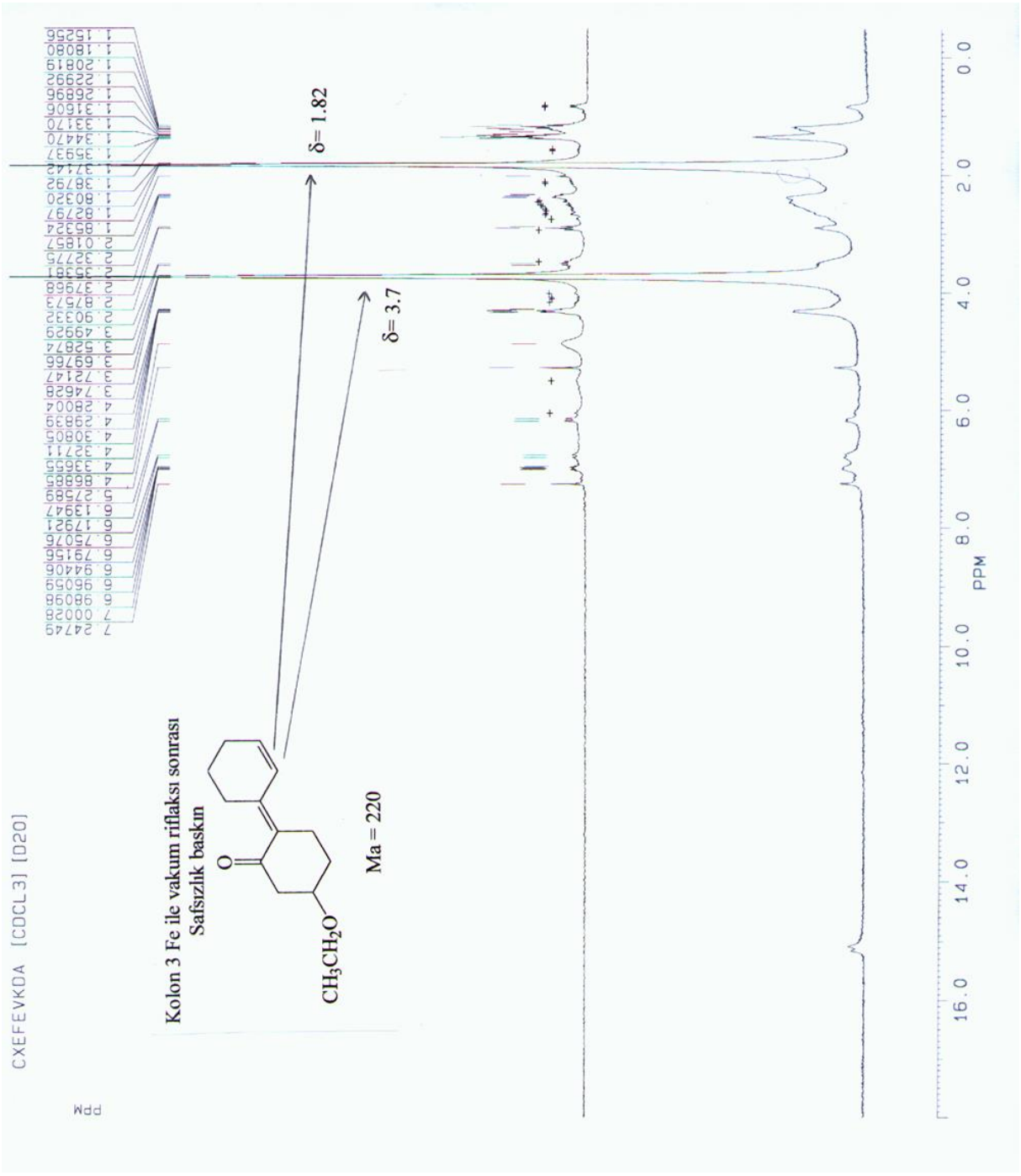
Rt= 12.531 (%44) m/z= 168 ($M^{+\cdot}$,5), 151 (30), 123 (100), 95 (35), 77 (25), 67 (20), 55 (27), 39 (18)

Rt= 12.583 (%56) m/z= 196 ($M^{+\cdot}$,15); 168 (M^{+}-CO;7), 151 (10), 123 (100), 95 (35), 77 (25), 67 (25), 55 (40), 39 (20)

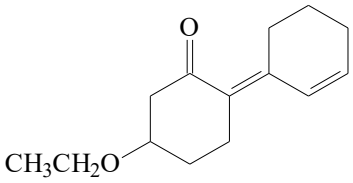

Abundance
TIC: CYHXFE16.D
3600000
3400000
3200000
3000000
2800000
2600000
2400000
2200000
2000000
1800000
1600000
1400000
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
Time-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
Ma= 168
Ma= 196
Rt= 12.531
Rt= 12.583
Rt= 11.952 m/z= 220
EtO
+
Kolon 3
Fe ile vakumda ısıtıldı

CXEFEVKDA

^{1}H-NMR (δ)



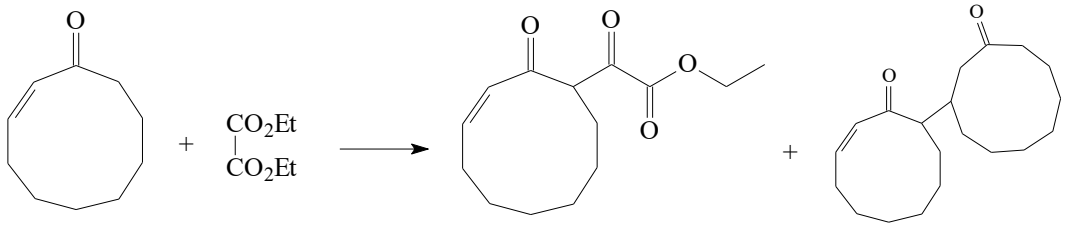
^{1}H-NMR'da da (33)'ün eser miktarlarda bulunduğu gözlenmektedir. Diğer taraftan uzun süreli vakum riflaksından kaynaklandığı düşünülen ve (38) yapısında olduğu önerilen bileşiğe ait baskın pikler δ= 3.7 ve δ= 1.82 de gözlenmektedir.



Ma = 220

(38)

3.9 Siklodesen-1-on'dan 10-Karbetoksisiklodesen-1-on Sentezi İçin Brenner'e Ait Reçete [41]



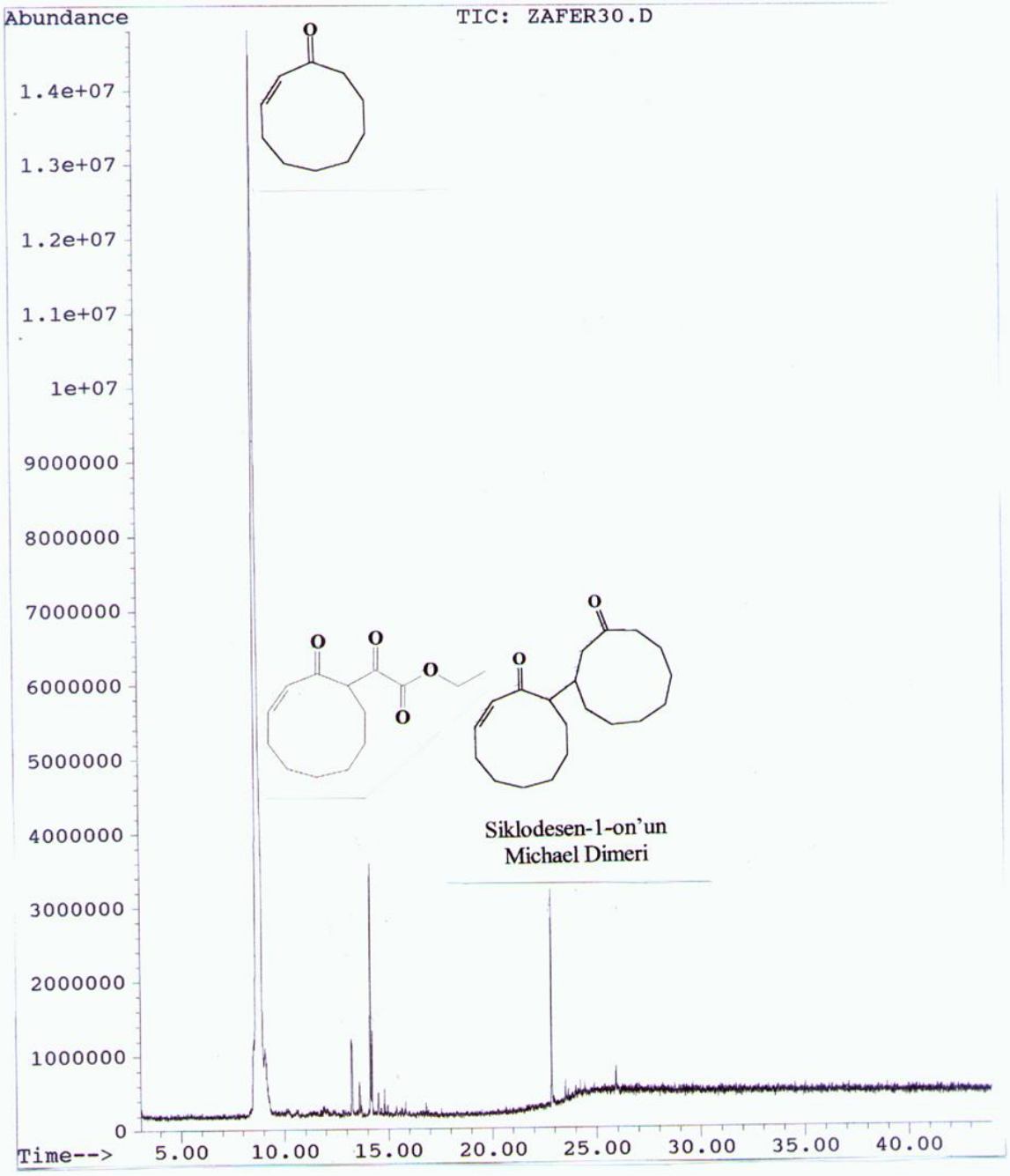
(39) (32) (40) (41)

Brenner'in reçetesi ile yapılan çalışmada Fe tozu ile 15 saat vakumda riflaks sonucunda ele geçen ham karışıma ait GC-MS kromatogramı aşağıda verilmiştir.

GC-MS analiz sonucuna göre, yine ağırlıklı ürün Michael dimeridir (41).

Reçete çok başarısızdır.

GC-MS; Koşul c, Cihaz A



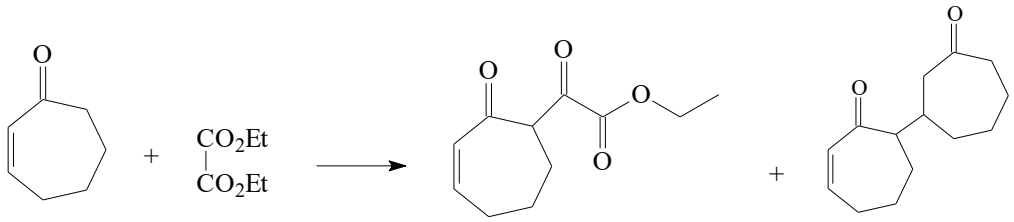
49

ZAFER30.D

Bu aşamadaki ham karışım ağırlıklı çıkış siklodesen-1-on (39) içermektedir. Bir ön çalışma olabilmesi amacıyla bu ham karışım $TosN_3$ (26) ile reaksiyona sokulmuştur. Yeni reaksiyon karışımının IR'inde reaksiyona girmemiş tosilazid dışında 2000 cm^{-1} civarında yeni bir bant gözlenememiştir. Bu durum eser miktarda (40)'ın dönüşümü tamamlansa bile IR'de belirgin bir farklılığa neden olamadığını göstermektedir.

IR (cm^{-1})= 1600, 1730, 2050 (Ek 12)

3.10 Siklohepten-1-on'dan 7-Karbetoksisiklohepten-1-on Sentezi (Yeni Bir Modifikasyon Reçetesi)

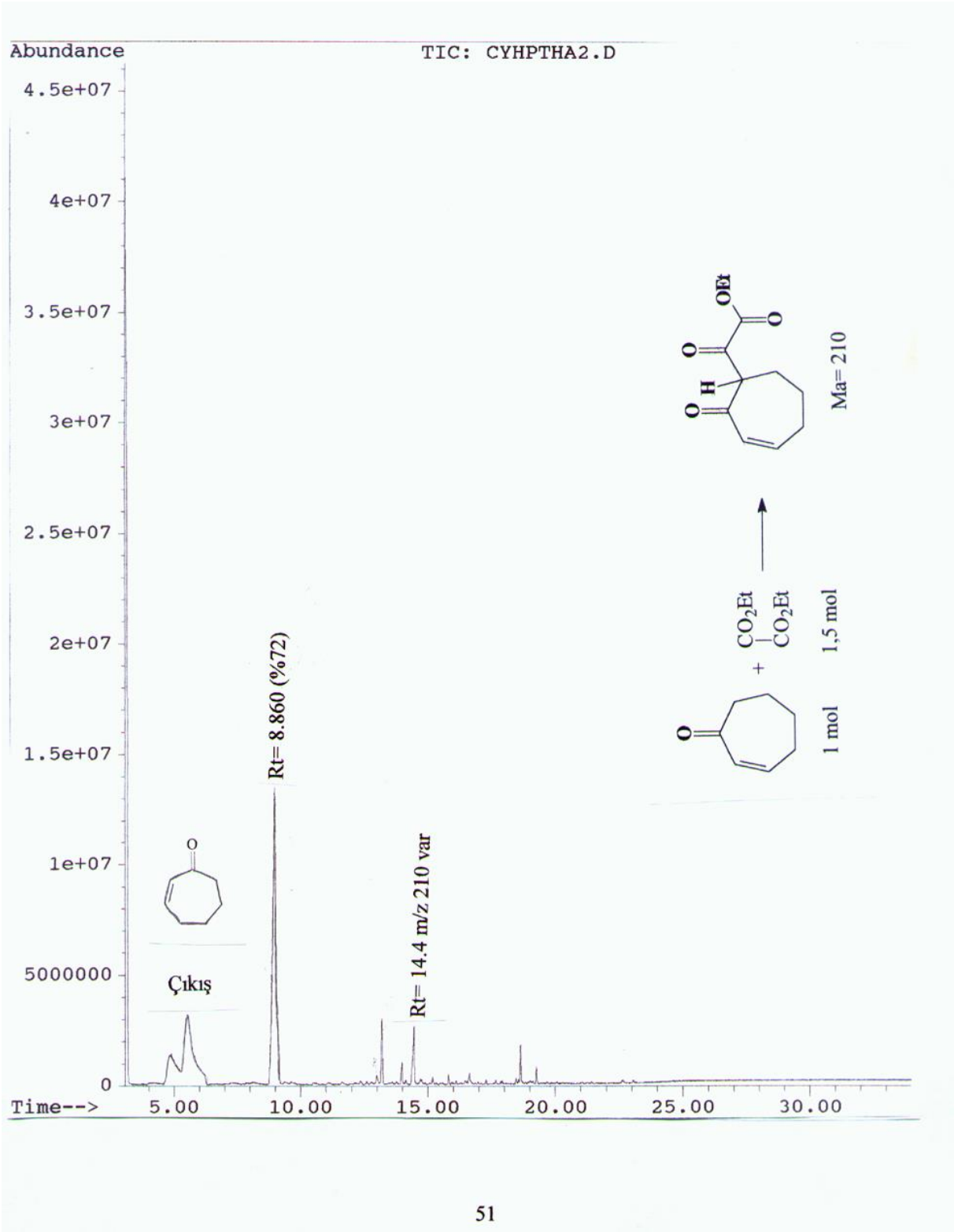


(42) (32) (43) (44)

İlk modifikasyon reçetemizde reaksiyon balonuna 2 mol dietiloksalat (32) ve 1 mol $NaOCH_3$ koyup buna 1 mol sikloalken-1-onu (sikloheksen-1-on) damlatmıştık. Sonuçta yüksek dönüşümle istenen ürün ve onun alkol katılmış türevini (33) elde etmiştik. (33) sonraki Fe tozu ile ısıtmada yine istenen türeve dönüştürmüştük.

Bu kez ilk aşamada alkol katılma türevini yok edebilme dşüncesiyle yeni bir modifikasyon yapılmıştır. Bu yeni reçetede balona 1.5 mol dietiloksalat (32) konulmuş, iki ayrı yerden 1 mol siklohepten-1-on (42) ve 1 mol sodyum etoksit damlatılmıştır. Standart işlemler sonrası destilasyon öncesi ham ürünün GC-MS analizi aşağıda verilmektedir. Koşul c, Cihaz A

GC-MS; Koşul c, Cihaz A



51

GC-MS CYHPTHA.D

GC-MS spetrumunda % 72 oranındaki Rt= 8.860'daki pik aşağıdaki m/z yarılmalarını vermektedir.

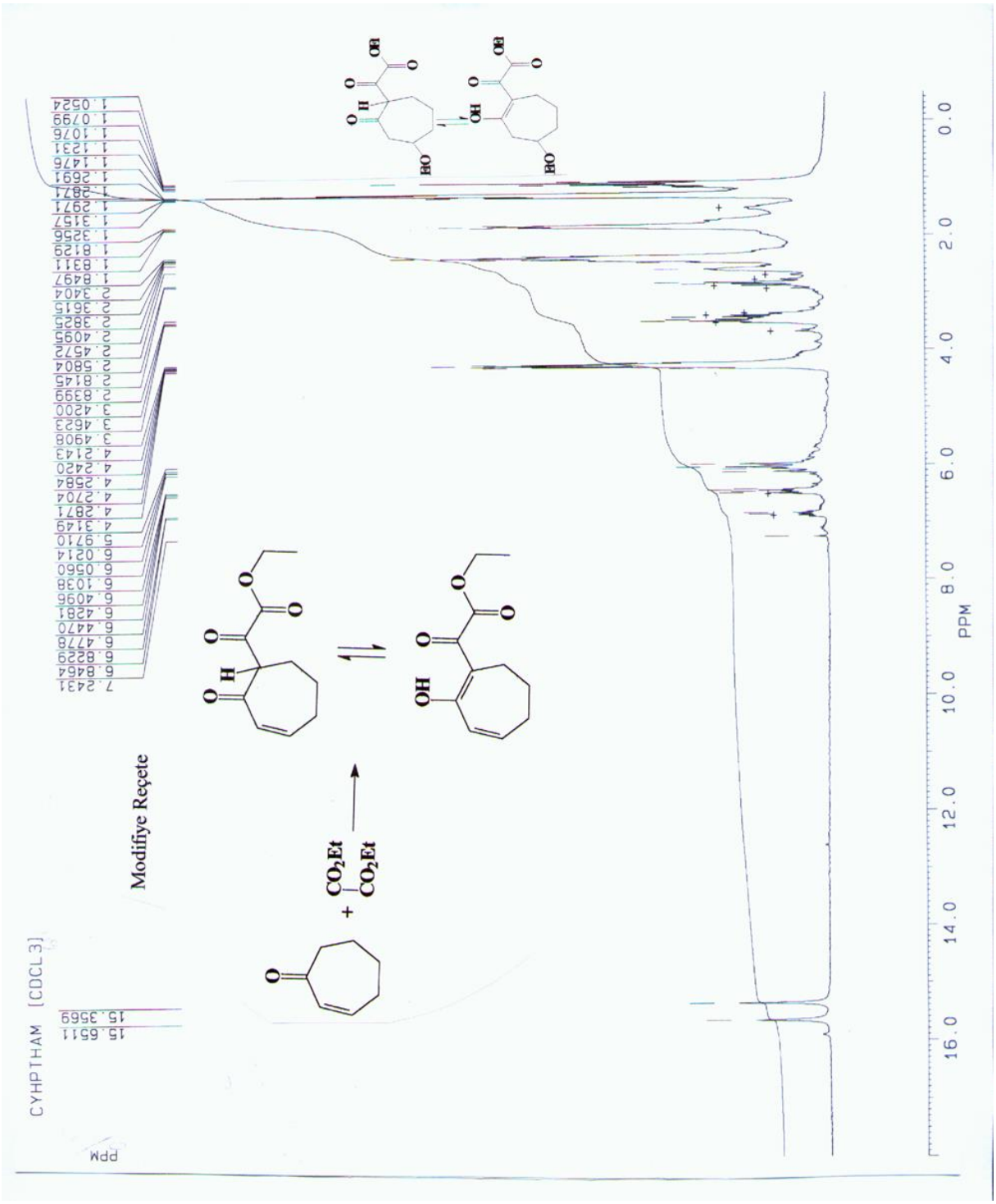
m/z= 157 (5), 141 (6), 112 (80), 98 (85), 85 (100), 72 (55), 55 (100), 43 (90). İstenen ürüne ait olabilir.

Rt= 14.44'deki pikte belirgin m/z= 210 vardır ve çok düşük yüzdeli olup istenen ürüne (43) veya onun alkol katılmış türevine (46) ait yarılmaları göstermektedir.

m/z= 210 (M+, 30), 182 (10), 164 (5), 137 (45), 119 (20), 109 (30), 95 (5), 91 (8); 81 (100), 55 (40), 53 (43); 39 (25)

IR(cm^{-1})= 1739, 2980, 3200 (Ek 13)

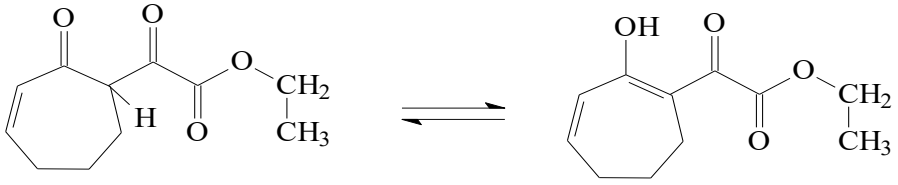
Bu ham karışımın 1H-NMR spektrumundan da henüz kesin bir yorum alabilmek mümkün olamamıştır.



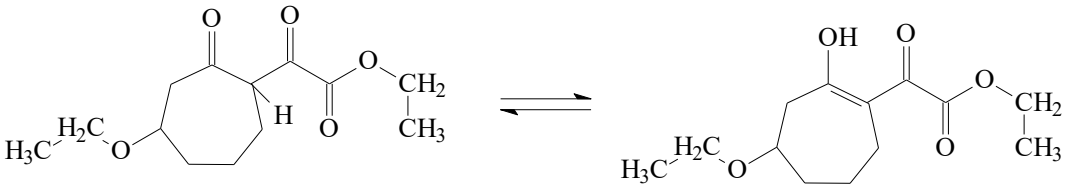
CYHPTHAM ($CDCl_3$)

Spektrumda δ=15.65 ve 15.36 da iki adet tipik enol protonu vardır. δ= 4.25de ester protonları güçlüdür.

Genel görünüm



(43) (45)



(46) (47)

karışımı şeklindedir.

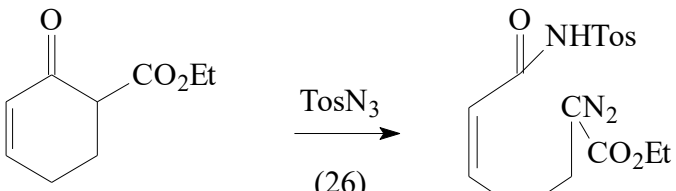
Çalışma bu aşamadadır ve devam edilecektir.

3.11. Tosil Azidle Diazo Transferi İçin Genel Reçete [31]

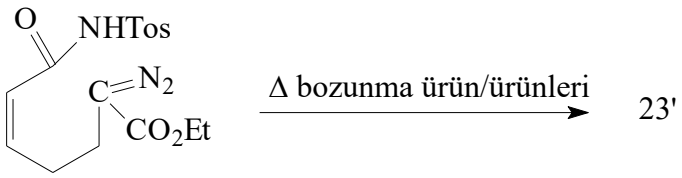
Halkalı keton oda sıcaklığında 1 eşdeğer tosil azid ve 1 eşdeğer trietilamin susuz tetrahidrofuran içinde 4 saat boyunca reaksiyona sokulur. Bu süre sonunda, çıkış maddelerinin tamamen tükenmesi TLC ile gözlenir. Ham karışım kolon kromatografisi ile temizlenir.

3.11.1. Tosil Azidle 6-Karbetoksisikloheksen-1-on'un Reaksiyonu

3.11 reçetesi uygulanarak yapılmıştır.



(22) (26) (23)



Mw=365

(23)

23’ Rt=44.17 bozunma ürünü m/z: 199 (15), 184 (40), 155 (60), 91 (100=, 65 (25)

19 Rt=25.53

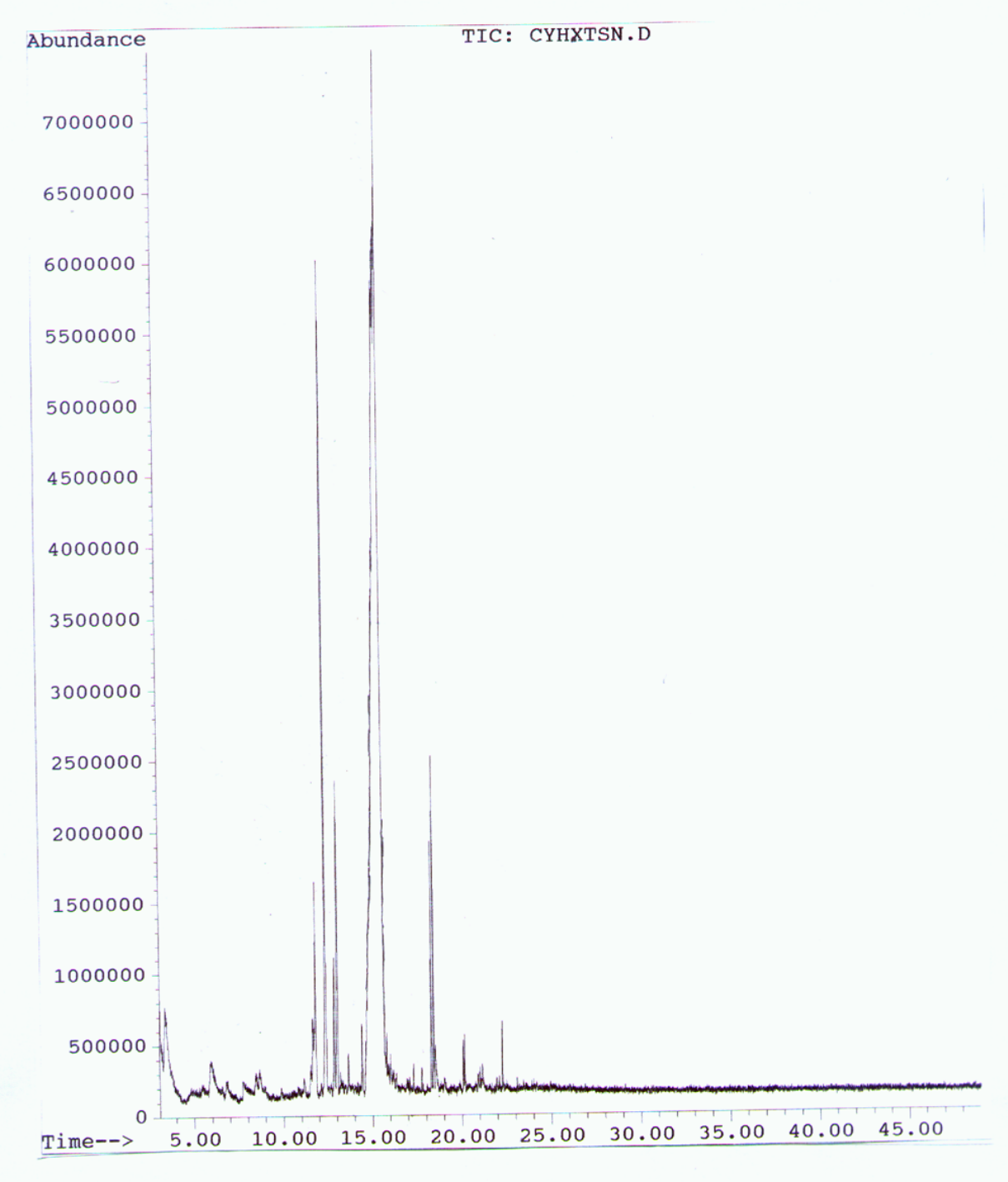
Ek 9

GC-MS; Koşul b, Cihaz B

m/z: 155 (5), 140 (30), 112 (90), 111 (35), 97 (80), 95 (85), 84 (65), 69 (80), 67 (100)

Fe tozu ile vakumda ısıtılmış ham karışım genel reçeteye göre tosilazidle reaksiyona sokulmuştur. Ham karışıma ait GC-MS ayrıca TLC kromatografisi (silica plaka, petrol eteri-dietil eter (1:1)) ve IR spektrometresi sonuçları aşağıda verilmektedir.

IR (cm^{-1}) = 3493, 2986, 2131.53 (tosilazid bölgesi), 2087.17 (yeni), 1730, 1610, 1448, 1363 (Ek 14)



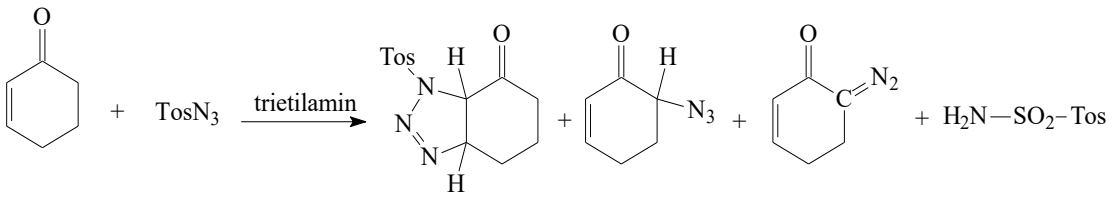
GC-MS CYHXTSN.D

Standart $TosN_3$ için Rt= 16.757 – 18.724

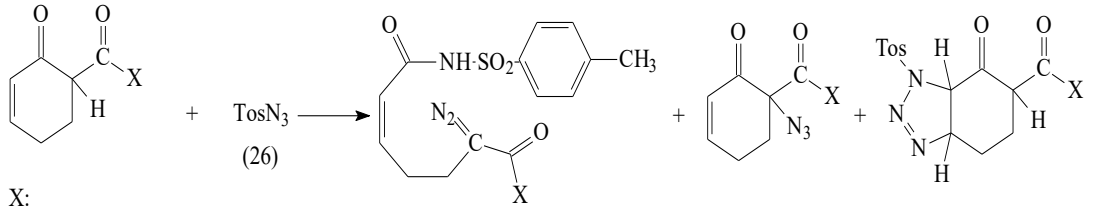
Ham karışıma ait p-TLC (silica plaka, petrol eteri-dietil eter (1:1)) ile ele geçen zonlara ait özel GC-MS ve IR sonuçları aşağıda verilmektedir.

GC-MS	TLC bölgeleri	IR(cm^{-1})
GC-MS analizlerine göre ürünlerin çoğunun mevcut koşullarda GC kolonundan çıkamadığı anlaşılmaktadır.	5 $TosN_3$ bölgesi	3400, 2131 (kuv.),1730(yok)(Ek 16)
	4	3400, 2131(zyf),1730 (zyf) (Ek 17)
	3 ara bölge	
	2	3400, 2085 (zyf), 1730 (zyf) (Ek 18)
	1	3400, 2085, 1730 (zyf) (Ek 19)
	Start üstü (sarı)	3400, 2087 ve 1730 (Ek 20)
	Start (kahverengi)	3400, 2087 ve 1730(Ek 21)

Ham karışımın içeriğine göre $TosN_3$ (26) ile reaksiyonda oluşabilecek teorik ürünler çok geniş bir varsayımla aşağıda özetlenmektedir.

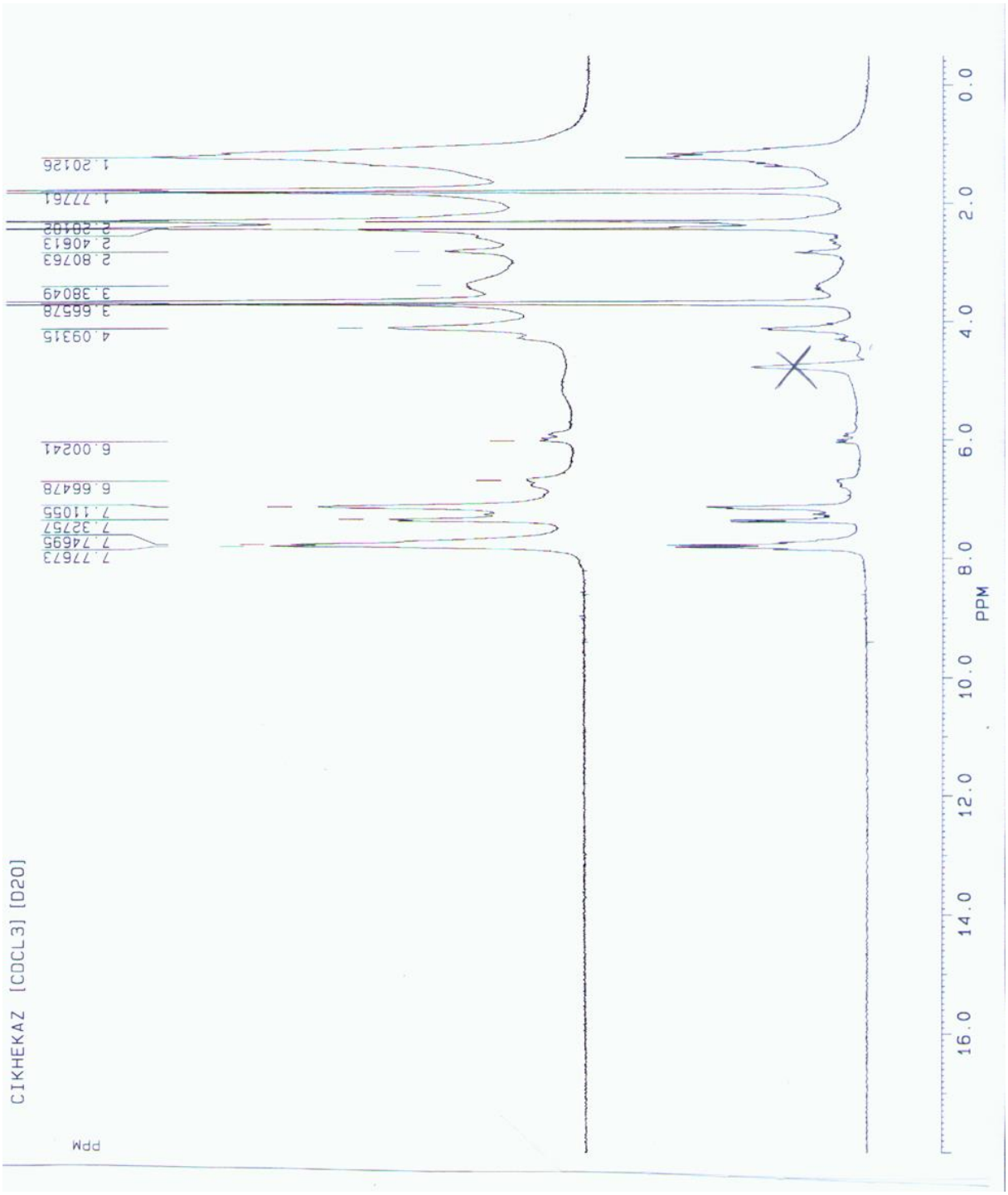


Ma= 96 (20) Ma= 197 (26) Ma= 138 (48) Ma= 137 (49) Ma= 122 (50) Ma= 170 (51)



Ma= 196 (21) Ma= 168 (22) Ma= 393 (52) Ma= 365 (23) Ma= 237 (53) Ma= 209 (54) Ma= 393 (55) Ma= 365 (56)

Reaksiyonun ham karışımına ait D_2O exch. ^{1}H-NMR aşağıda verilmektedir.


CIKHEKAZ [CDCL3] [D2O]
PPM
1.20126
1.77761
2.20182
2.40613
2.80763
3.38049
3.66578
4.09315
6.00241
6.66478
7.11055
7.32757
7.74695
7.77673
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0

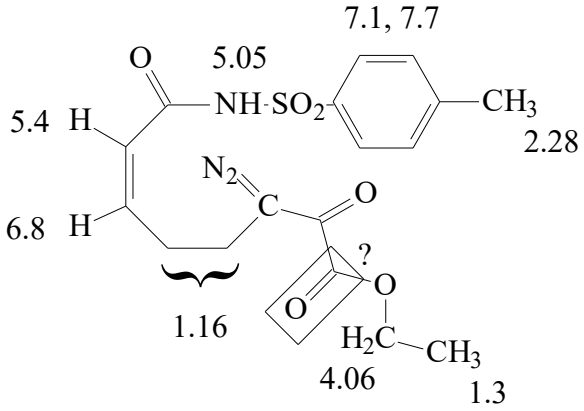
CIKHE2A2

Spektrumda Fe öncesi ve sonrasında gözlenen Rt= 11.952 safsızlığa ait δ≈ 3.7 ve 1.8'deki pikler *X* ile iptal edilmiştir.

Spektrumda δ= 4.1 de estere, δ= 6.03 ve 6.7 de alkene, δ= 7.7 ve 7.1 de aromatiğe ait uygun veriler vardır. Spektrumda δ=4.75'deki geniş pik D_2O exch. ile yok olmaktadır.

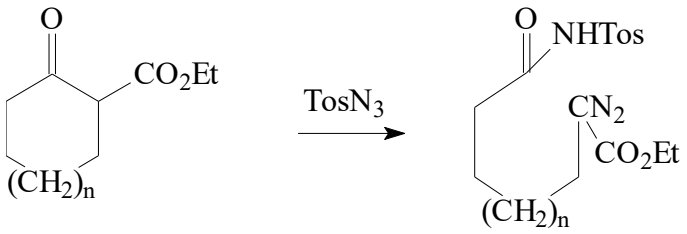
p-TLC kazımalarına ait zonların çoğu GC kolonundan çıkamamaktadır. Start ve Start-üstü zonların IR ve ^{1}H-NMR'ları istenen bileşiğe bir ölçüde uygunluk göstermektedir.

Start



(52)

3.11.2. Tosilazidle Halkalı Doymuş Ketonların Reaksiyonu



n=1 Sikloheksanon 2 karboksilat

IR(cm^{-1}) 1600, 1710 keskin , 2050

n=7 Siklododekanon 2 karboksilat

IR 1610, 1705 (1610la eşit şiddette), 2080

n=1 için

GC-MS; Koşul b, Cihaz A

($M^{+\cdot}$, 170), 142, 124, 114, 101, 96, 86, 68, 55, 39 R_t: 9.99

253(2), 185(2), 171(100), 155(70), 107(65), 91(95), 80(30), R_t: 10.512

298(30), 280(7), 275(65), 267(28), 207(68), 155(35), 142(25), 108(100), 91(65), 73(10) R_t: 24.825

294(15), 281(80), 275(30), 267(13), 207(100), 196(85), 184(50), 155(45), 108(5), 91(45) R_t: 27.554

n=7için

GC-MS; Koşul b, Cihaz A

182($M^{+\cdot}$, 60), 167(5),149(6), 139(27),125(43), 111(65), 98(80), 83(50), 71(74), 58(54), 55(100) R_t:7.16

254($M^{+\cdot}$, 6), 209(18), 143(12), 130(19), 126(20), 112(21), 98(100), 84(15), 73(16), 55 (50) R_t:14.8

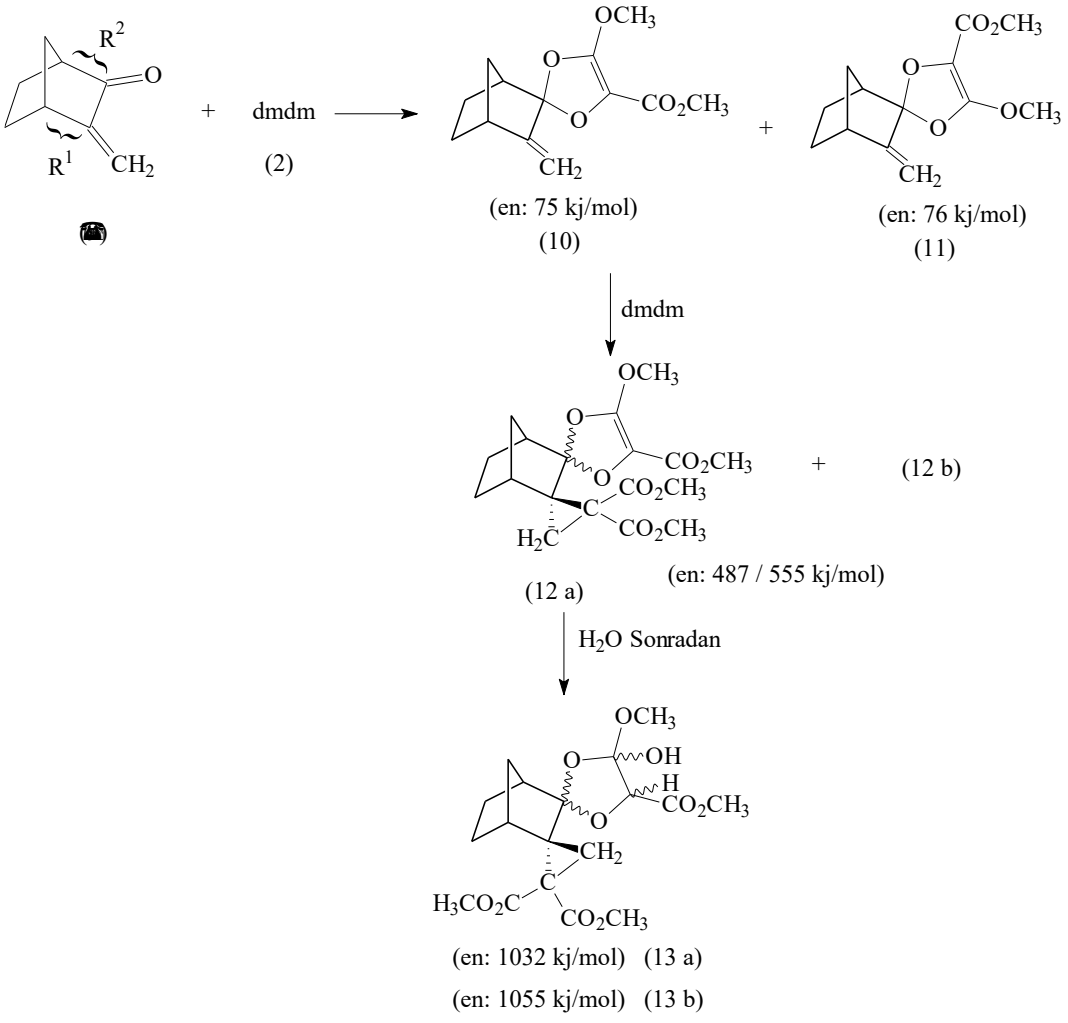
254($M^{+\cdot}$, 20), 209(45), 143(15), 130(28), 126(30), 112(40), 98(100), 84(15), 73(10), 55(40) R_t:17.151

185(5), 171(100), 155(75), 139(5), 107(55), 91(95), 80(25) R_t:10.650 (Parçalanma ürünü)

Elde edilen verilerle ileriki çalışmalarda, daha geniş kapsamlı çalışmalar gerçekleştirilecektir.

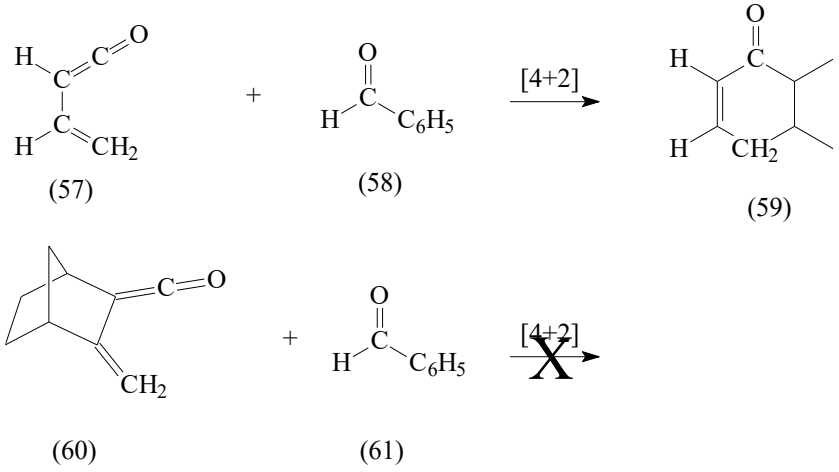
BÖLÜM 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çalışmanın ilk aşamasında sabit-*cisoid* yapıda ve bir ölçüde engelli R^1 ve R^2 grupları içeren konjuge bir keton olan 3-metililiden-2-norbornanon' un dimetildiazomalonat ile $Cu(acac)_2$ katalizörlüğündeki moleküller-arası reaksiyon incelenmiştir. Reaksiyon sonunda ele geçen ham reaksiyon karışımının GC-MS analizi yüzdeleri aşağıdaki ürün dağılımını vermektedir. MM2 Hesaplamalarına göre izomerler için enerji değerleri Şema 4.1'de belirtilmektedir.



Şema 4.1

Sabit-cisoid yapıdaki 3-metiliden-2-norbornanon'un oksonyum ylidi oluşturabildiği fakat oluşan bu oksonyum ylidin perisiklik 1,5 kapanma reaksiyonunu veremediği gözlenmiştir. Buna ait çok yakın bir çalışmadaki [43] ketenlerin (60), açık zincirli ketenlerin (57) benzaldehitle (58) ve kolaylıkla yaptıkları *[4+2]* perisiklik katılma reakiyonlarını veremedikleri belirtilmektedir.



(57) (58) (59)

(60) (61)

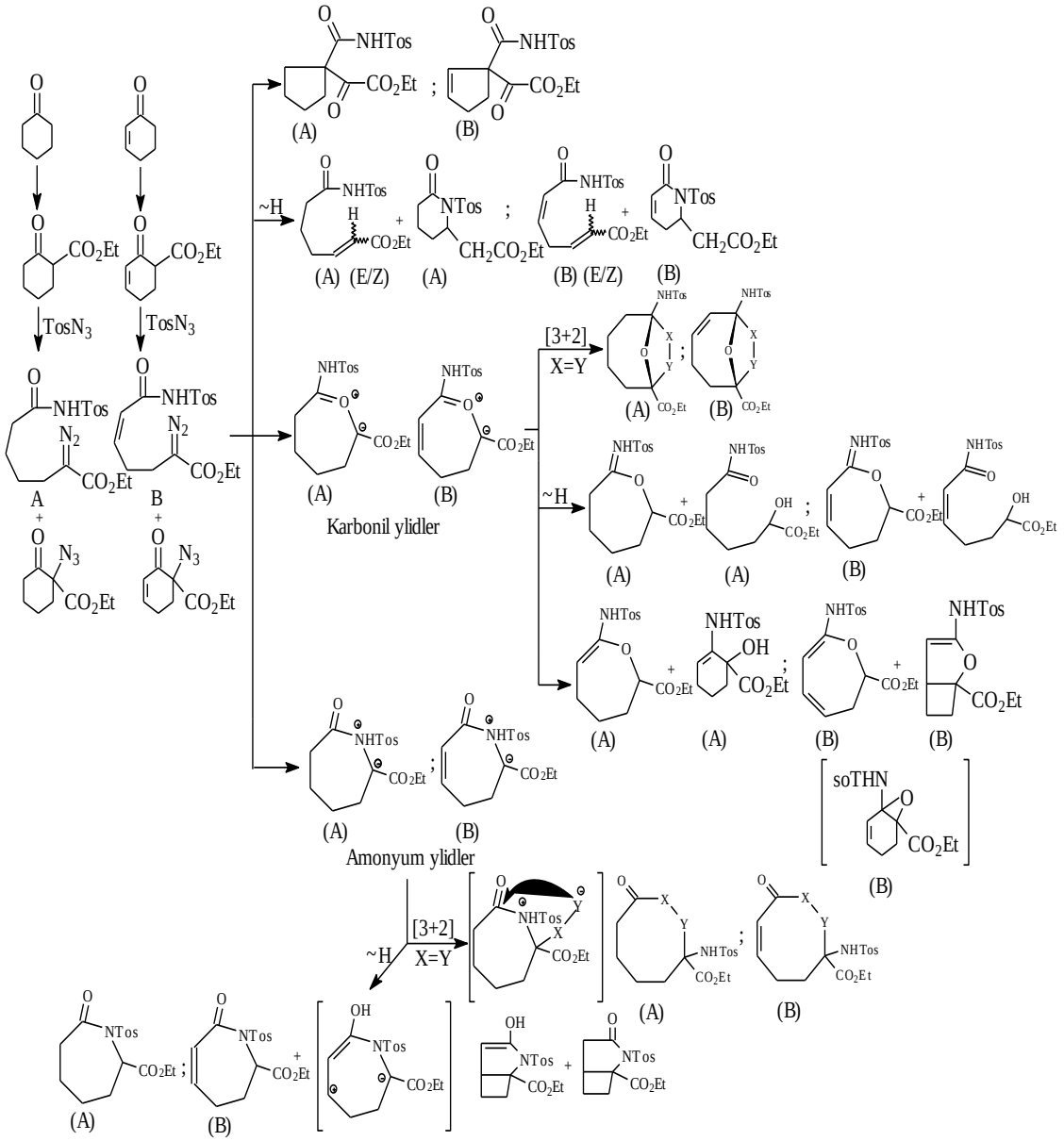
Teorik ve deneysel olarak ispatlandığına göre (60)'daki dien yapısı mevcut köprü nedeniyle gerilmekte ve perisiklik geçişe uygun olamamaktadır.

Bizim çalışmamızda da bu nedenle dihidrofuran türevlerinin oluşmadığı fakat dioksol ve türevlerinin yeni fonksiyonel bileşikler olarak oluştuğu gözlenmiştir.

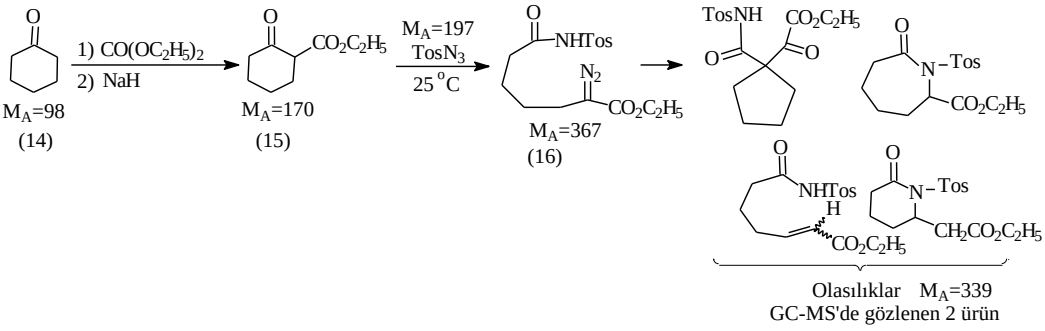
Çalışmanın sonraki aşamasında Padwa ve grubu [32-37] Benati ve grubunun [31] amido ketoesterlere gerçekleştirdikleri molekül-içi çalışmaların bizim araştırma konularımızdan olan enonların diazobiskarbonil türevleriyle olan moleküller-arası reaksiyonlarına uyarlanması amacıyla ön çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla çok sayıda ön deneme yapılmış ve GC-MS analizleriyle hedefe uyabilecek modellerin tespitine çalışılmıştır. İleride seçilen uygun modellerle daha kapsamlı çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

Sikloheksanon ve Sikloheksen-1-ondan çıkılarak oluşturulacak amido ve α,β-konjuge amidodiazoketoesterlerin verebileceği ürünlere ait tüm reaksiyon olasılıkları teorik olarak Şema 4.2'de verilmektedir.

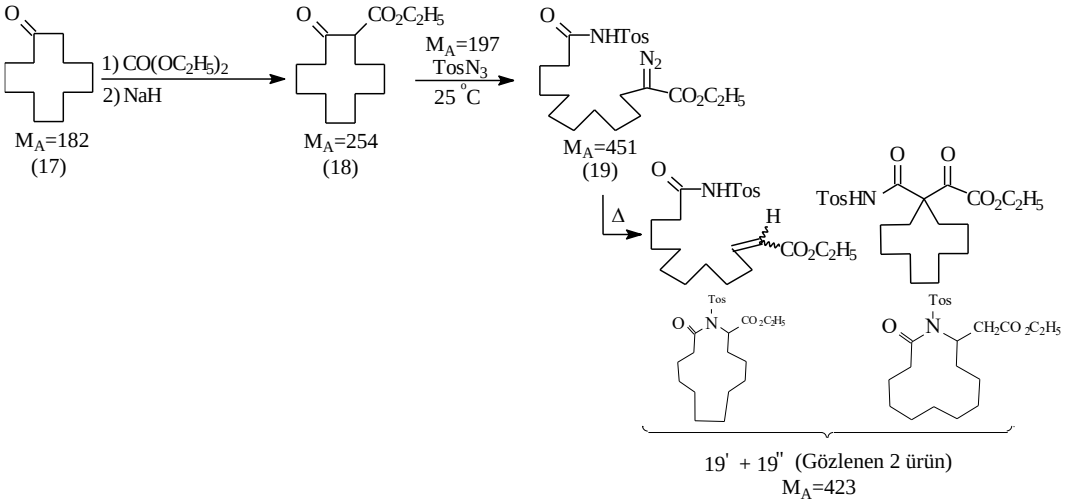
Şema 4.3, 4.4 ve 4.5'de ise mikro-ölçeklerde yapılan ön çalışmalar sadece GC-MS analizleriyle incelenmektedir.



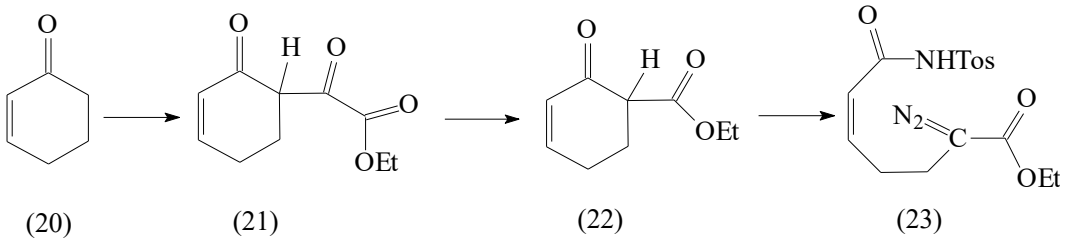
Şema 4.2 Etil2-Diazo-6-(N-Tosilkarbamoil)heksanoat ve Heksanoat Olası Reaksiyon Ürünleri [1-8]



Şema 4.3



Şema 4.4



Şema 4.5

Ön denemelerin verilerine göre :

15 ve 18 nolu bileşik tosil azidle reaksiyonunda hedeflenen diazo türevlerini oluşturmuştur. Bu diazonun termal dekompozisyon ürünleri GC-MS ile kısmen gözlenebilmektedir.

23 nolu α,β-konjuge amido içeren diazo esterin sentezinin bir ölçüde başarılabildiği Şema 4.2 B yolu GC-MS analizleri ile gözlenebilmiştir. Yine GC-MS de 23 nolu diazo türevinin ısısal dekompozisyon ürünlerine de (23') rastlanmıştır.

KAYNAKLAR

[1] **Kirmse, W.,** 1971. *Carbene Chemistry,* **2nd** ed., Academic Press, New York

[2] **Regitz, M.,** 1966. Reaktionen Aktiver Methylenverbindungen mit Aziden, XII. Synthese von Diacyl-diazomethanen durch Diazogruppen-ubertragung, *Chem. Ber.,* **99**, 3128-3147

[3] **Wulfman, D.S., Mc Daniel, R.S., Peace, B.W.,** 1979. Metal Salt Catalyzed Carbenoids-XIII, On the Mechanisms of Cyclopropanation and Allylic C-H Insertions by Diazo Esters in the Presence of Olefins and Homogeneous Copper Catalysts, *Tetrahedron,* 32, 1241-1249 (1979); **32**, 1251-1255

[4] **Padwa, A., Hornbuckle, S.F.,** 1991. Ylide Formation from the Reaction of Carbenes and Carbenoids with Heteroatom Lone Pair, *Chem. Rev.,* **91**, 263-309

[5] **Maas, G.,** 1987. Transition-Metal Catalyzed Decomposition of Aliphatic Diazo Compounds, New Results and Applications in Organic Synthesis, *Top. Curr. Chem.,* **137**, 75-253

[6] **Anaç, O., Aydoğan, C.,** 1982. The Catalyzed Decomposition of Dimethyl Diazomalonate with Some Olefins, *Chimica Acta Turcica,* **10** (2), 113-120

[7] **Anaç, O., Aydoğan, C., Yağcı, Y.,** 1983. Direct Photolysis of Dimethyl Diazomalonate in the Presence of Some Olefins and Acetylenes, *Chimica Acta Turcica,* **11**(2), 221-226

[8] **Anaç, O.,** 1986. Some Observations on the Catalytic and Direct Photolytic Reactions of cis-Bicyclo [3.3.0] oct-2-ene with Dimethyl Diazomalonate, *Rev. Roum. Chim.,* **31** (8), 787-793

[9] **Anaç, O., Mazlumoğlu, T., Aydoğan, C.,** 1989. The Reactions of Ethyl Diazoacetate and Dimethyl Diazomalonate with Cycloheptene in the Presence of Copper(II)Acetylacetonate, *Pak, J. Sci. Ind. Res.,* **32** (3), 145-147

[10] **Günaydın, K., Anaç, O.,** 1991. Investigation of the Reaction of Dimethyl Diazomalonate with 1-Phenylcyclododecene in the Presence of Copper(II)Acetylacetonate, *Rev. Roum. Chim.,* **36** (11-12), 1325-1329

[11] **Yağcı, Y., Anaç, O., Mazlumoğlu, T.,** 1989. Modification of Polybutadienes by Catalytic and Photochemical Decomposition of Dimethyl Diazomalonate, *D. Angew. Makromol. Chem.,* **169**, 93-100

[12] **Anaç, O., Sezer, Ö., Yağcı, Y.,** 1990. Synthesis and Reactions of Polymeric Diazomethylenes, *J. Polym. Mater.,* **7**, 281-283

[13] **Günaydın, K., Anaç, O., Bologa, U.L., Balaban, A.T.,** 1994. Synthesis and Spectra of 3-(3,5-Dimethyl-2-Froyl)-4-Aryl-5-Carbethoxy-Δ^2-Pyrazolines, *Heterocyclic Commun.,* **1**, 69-75

[14] **Anaç, O., Talınlı, N.,** 1993. Studies in Acetalization Reactions of Some Terpenes, *Bull. Soc. Chim. Belg.,* **102** (2), 79-87

[15] **Anaç, O., Talınlı, N., Mazlumoğlu, T., Sezer, Ö.,** 1990. New Odorous Compounds Derived from Some Terpenes, *J. Soc. Cosmet. Chem.,* **41**, 93-102

[16] **Anaç, O., Sezer, Ö., Daut, A.,** 1995. Synthesis and Copolymeization of Vinyl Cobalt(III)Porphyrins, *D. Angew. Makromol. Chem.,* **226**, 213-217

[17] **Sezer, Ö., Anaç, O.,** 1994. Diazoaldehyde Chemistry, Part I, Transdiazotization of Acylacetaldehydes in Neutral-to-Acidic Medium. A Direct Approach to the Synthesis of α-Diazo-β-oxo-aldehydes, *Helv. Chim. Acta.,* **77**, 2323-2334

[18] **Sezer, Ö., Dabak, K., Anaç, O., Akar, A.,** 1997. Vilsmeir-Haack Formylation of Diazo Compounds: A Re-investigation, *Helv. Chim. Acta.,* **80**, 960-965

[19] **Sezer, Ö., Dabak, K., Akar, A., Anaç, O.,** 1996. Diazoaldehyde Chemistry, Part-3, Synthesis of 4-Acyl-1H-1,2,3-triazole Derivatives, *Helv. Chim. Acta.,* **79**, 449-453

[20] **İçli, S., Ashley, A. S., Timur, C., Anaç, O., Sezer, Ö., Dabak, K.,** 1999. Fluorescence Emission Studies on 1-Phenyl-4-Aroyl (and Acyl)- 1H-1,2,3-Triazoles; *J. Lumin.,* **82** (1), 41-48 .

[21] **Sezer, Ö., Dabak, K., Anaç, O., Akar, A.,** 1999. Synthesis of Triazolylbenzoisoxazole Derivatives; *Heterocyclic Commun.,* **5**, 83-88

[22] **Doyle, M.P., Griffin, J.H., Chinn, M.S., Leusen, V.D.,** 1984. Rearrangement of Ylides Generated from Reactions of Diazo Compounds with Allyl Acetals and Thioketals by Catalytic Methods. Heteroatom Acceleration of the [2,3]-Sigmatropic Rearrangement, *J. Org. Chem.,* **49**(11), 1917-1925

[23] **Doyle, M.P., Bagheri, V., Harn, N.K.,** 1988. Facile Catalytic Methods for Intramolecular Generation of Allylic Oxonium Ylides and Their Stereoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement, *Tetr.Letters,* **29** (40), 5119-5122

[24] **Anaç, O., Sezer, Ö., Daut, A.,** 1995. Reaction of Enone-Ethylene Ketals with Methyl Diazomalonate/bis(acetylacetonato) Copper(II), *Helv. Chim. Acta.,* **78**, 2036-2041

[25] **Anaç, O., Daut, A.,** 1997. Reactions of α,β-Enones with Diazo Compounds, **Part 2**, Synthesis of Dihydrofuran Derivatives, *Liebigs Ann./Recueil*, 1249-1254

[26] **Daut, A.,** α,β-Doymamış Karbonil Bileşiklerinin Karbenoidlerle Halkalaşma Reaksiyonları *(Doktora Tezi),* **Şubat 1999**, İ.T.Ü.-Fen Bilimleri Enstitüsü

[27] **Huisgen, R., March, P.,** 1982. Three-Component Reactions of Diazomalonıc Ester, Benzaldehyde and electrophilic Olefins, *J. Am. Chem. Soc.,* **104**, 4953-4954

[28] **Alonso, M.E., Garcia, M.C., Chıtty, W.,** 1985. Synthesis of Polysubstituted Dioxoles from the Cycloaddition of Diazo Dicarbonyl Compounds to Aldehydes and Ketones under Copper(II) Catalysis, *J. Org. Chem.,* **50**, 3445-3449

[29] **Talınlı, N., Karlığa, B., Anaç, O.,** 2000. Investigations on the reactions of a carbonylcarbene with substituted 1,3-dioxepines, *Helv. Chim. Acta.*,**83**, 966-971

[30] **Jenderralla, S.,** 1982. *Chem. Ber.,* **115**(1), 201-209,

[31] **Benati, L., Nanni, D., Spagnolo, P.,** 1997. Diazo Transfer Reactions of Tosyl Azide with Carbocyclic β-Keto-esters: Production and Decomposition of Ring-opened N-Tosylcarbamoyl-substituted α-Diazo Esters, J. Chem. Soc., Perkin Trans-1, 457-461

[32] **Weıngarten, M.D., Preın, M., Price, A.T., Snyder, J.P., Padwa, A.,** 1997. Theoretical Insights Regarding the Cycloaddition Behavior of Push-Pull Stabilized Carbonyl Ylides, J. Org. Chem., **62**, 2001-2010

[33] **Padwa, A., Price, A.T.,** 1998. Synthesis of the Pentacyclic Skeleton of the Aspidosperma Alkaloids Using Rhodium Carbenoids as Reactive Intermediates, J. Org. Chem., **63**, 556-565

[34] **Padwa, A., Hasegawa, T., Liu, B., Zhang, Z.J.,** 2000. Rhodium(II)-Catalyzed Cyclization of Amido Diazo Carbonyl Compounds, J. Org. Chem., **65**, 7124-7133

[35] **Padwa, A., Zhang, Z.J., Zhi, L.,** 2000. Cyclization-Cycloaddition Cascade of Rhodium Carbenoids Using Different Carbonyl Groups. Highligting of the Position of Interaction, J. Org. Chem., **65**, 5223-5232

[36] **Padwa, A., Snyder, J.P., Curtis, E.A., Sheehan, S.M., Worsencroft, K.J., Kappe, C.D.,** 2000. Rhodium(II)-Catalyzed Equilibration of Push-Pull Carbonyl and Ammonium Ylides. A Computationally Based Understanding of the Reaction Pathway, J. Am. Chem. Soc., **122**, 8155-8167

[37] **Padwa, A., Dimtroff, M., Liu, B.,** 2000. Formal Synthesis of (±)-Dendrobine: Use of Amidofuran Cycloaddition/Rearrangement sequence, Org. Letters, **2/20**, 3233-3235

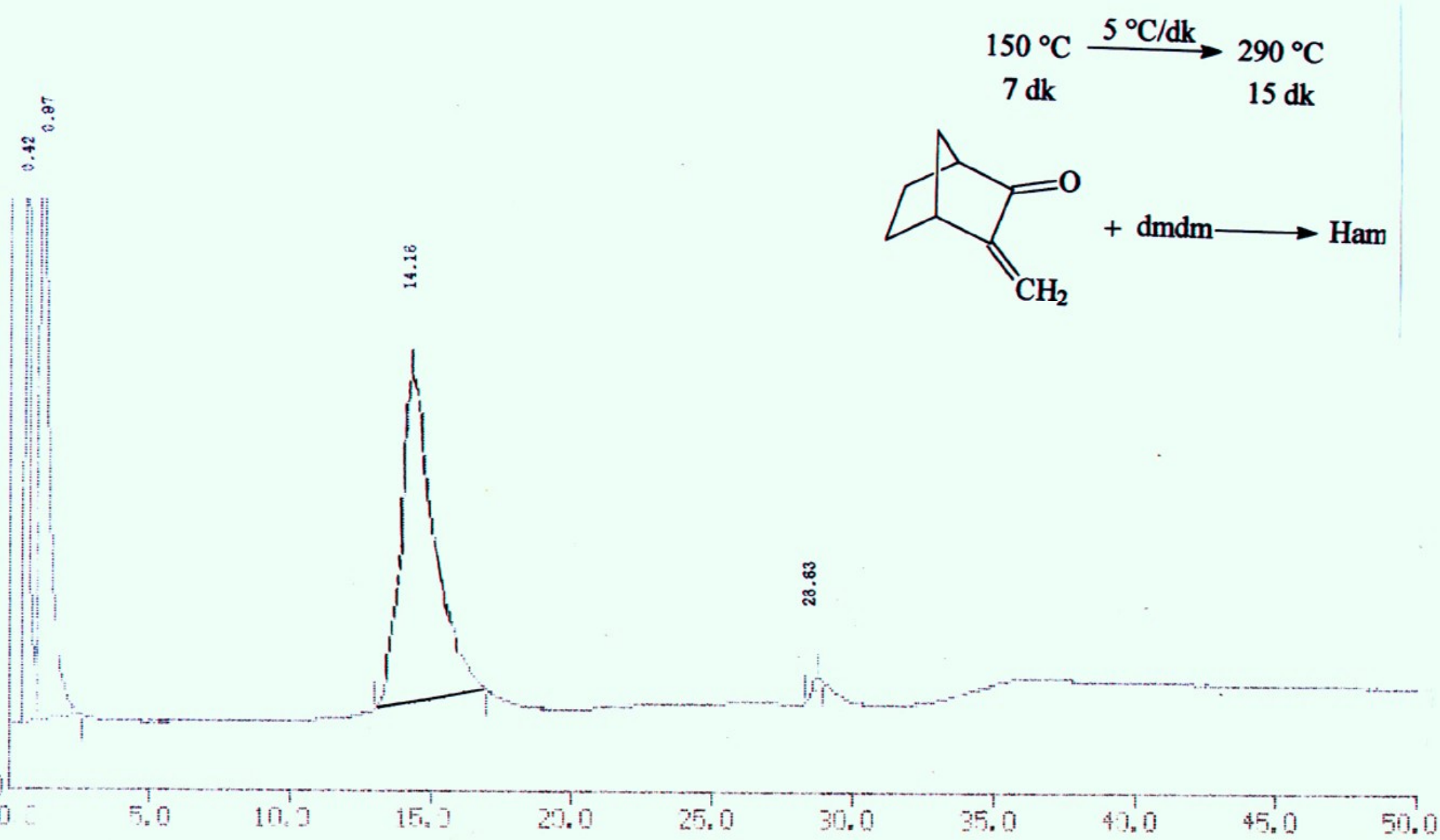
[38] **Regitz, M., Hocker, J., Liedhegener, A.,** 1973. Organic Syntheses, Coll. **5**, 179-183

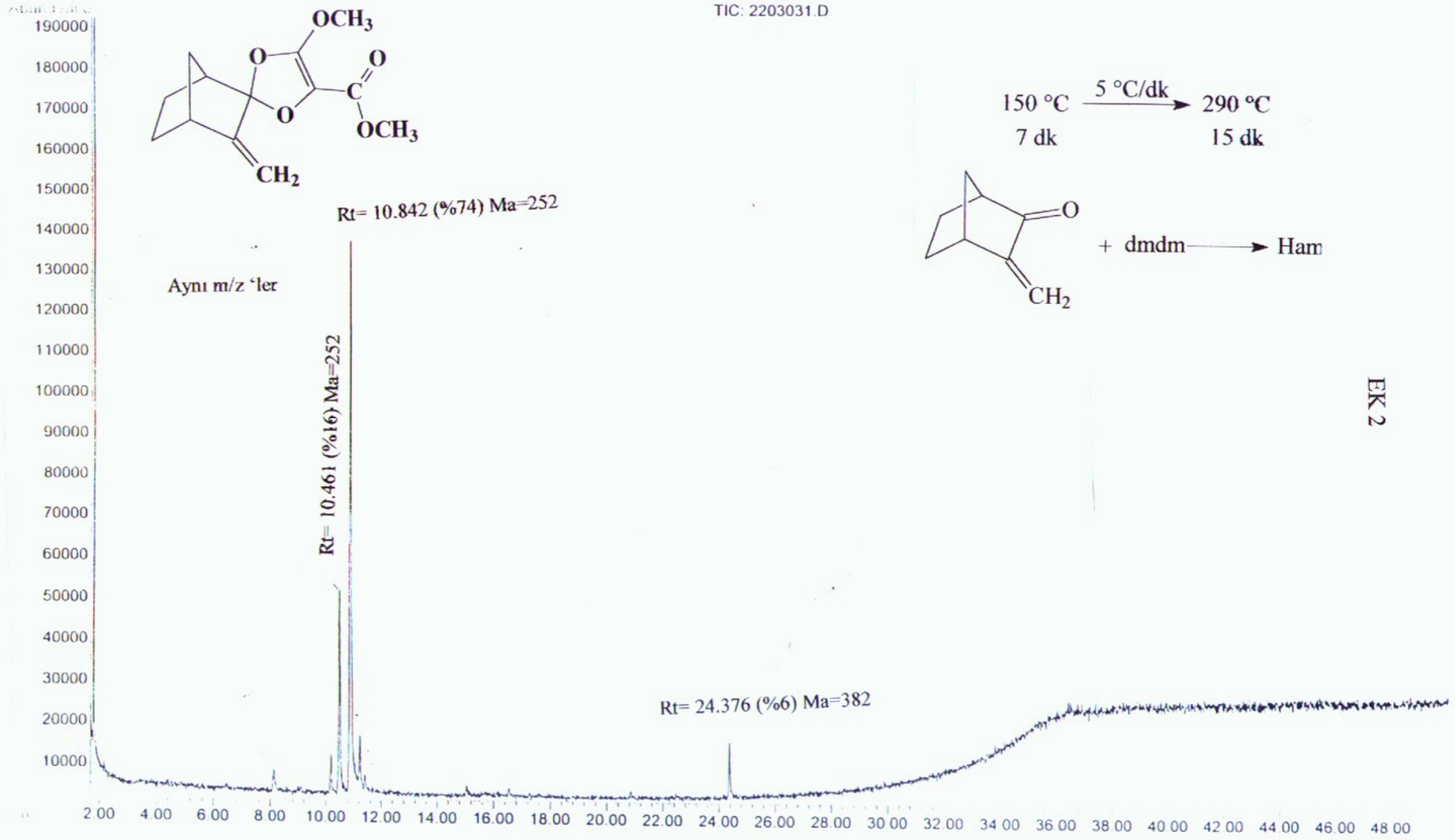
[39] **Krapcho, A.P., Diamanti, J., Caven, C., Bingham, R.,** Organic Syntheses, Coll. **2**, 198-201

[41] **Brenner, J. E.,** 1961. Journal of Organic Chem. **26**, 22-27

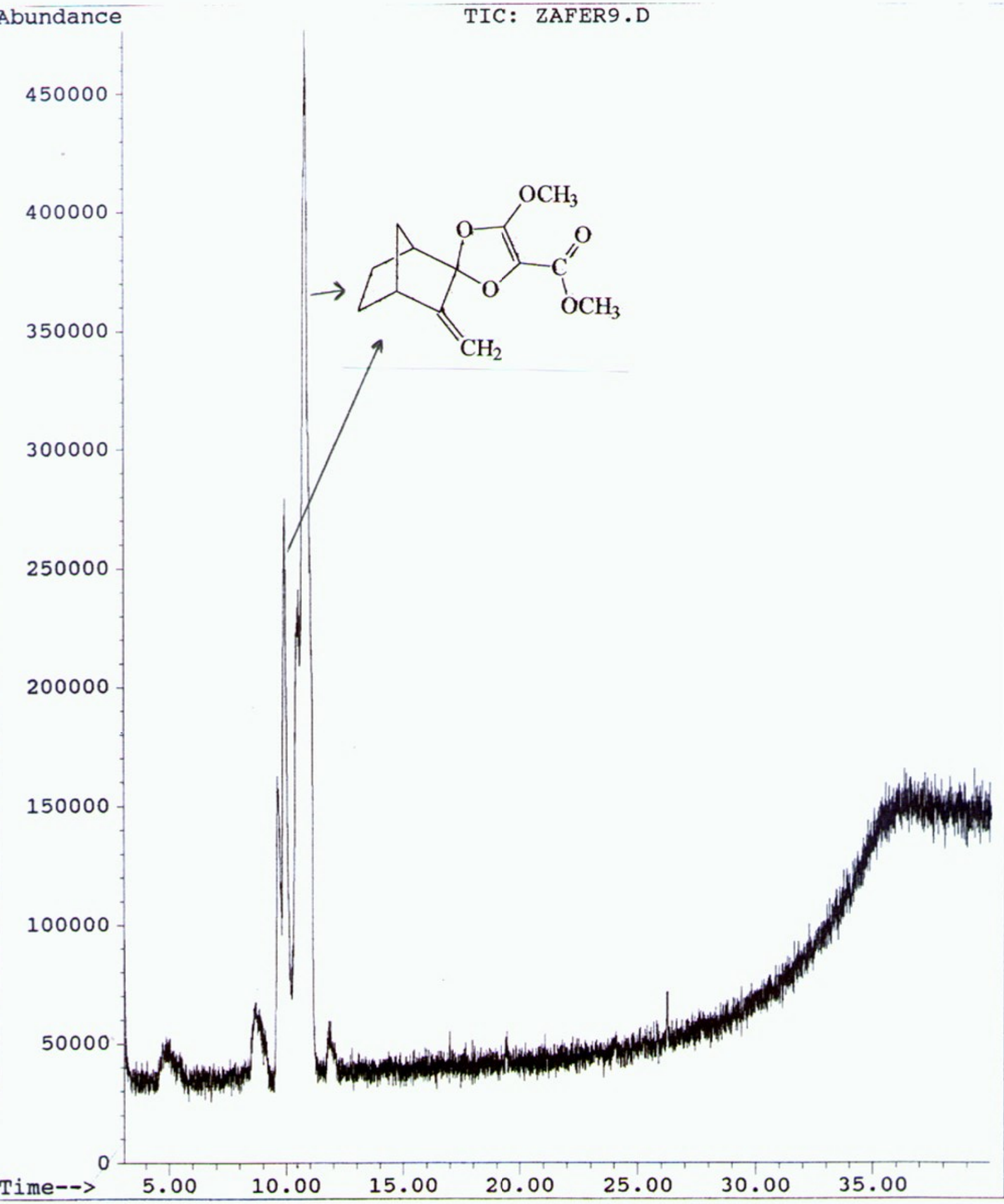
[42] **Gebhardt, B., Mayer, R.,** 1960. Berichte **93** 1212,

[43] **Birney et al,** 2001. Reinvestigation of the Reactions of Camphorkenete: Structural Evidence for Pseudopericyclic Pathways J. Org. Chem., **66**, 5832 – 5833

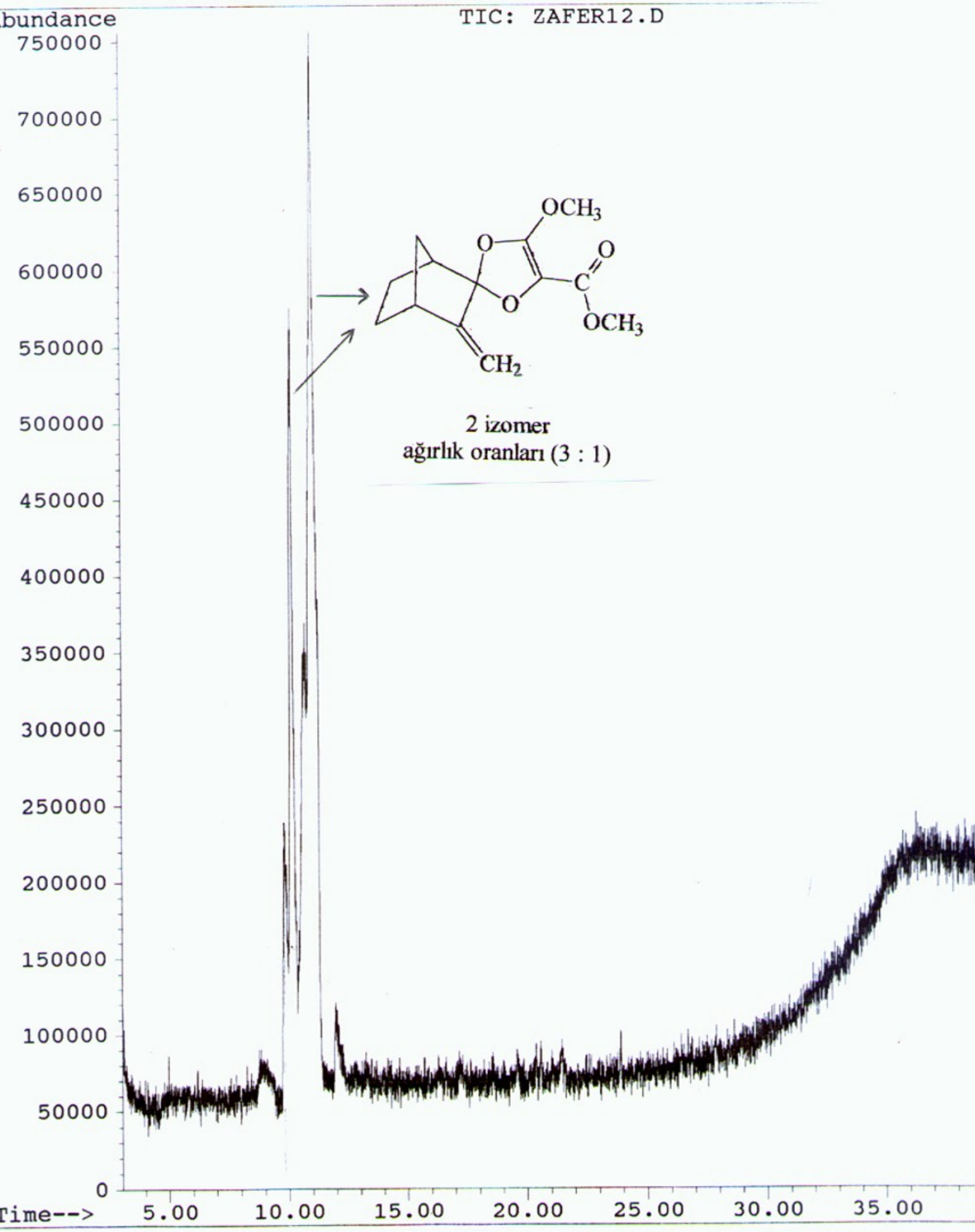

150 °C
7 dk
5 °C/dk
290 °C
15 dk
O
CH2
+ dmdm
Ham
0.42
0.97
14.18
28.63
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
45.0
50.0

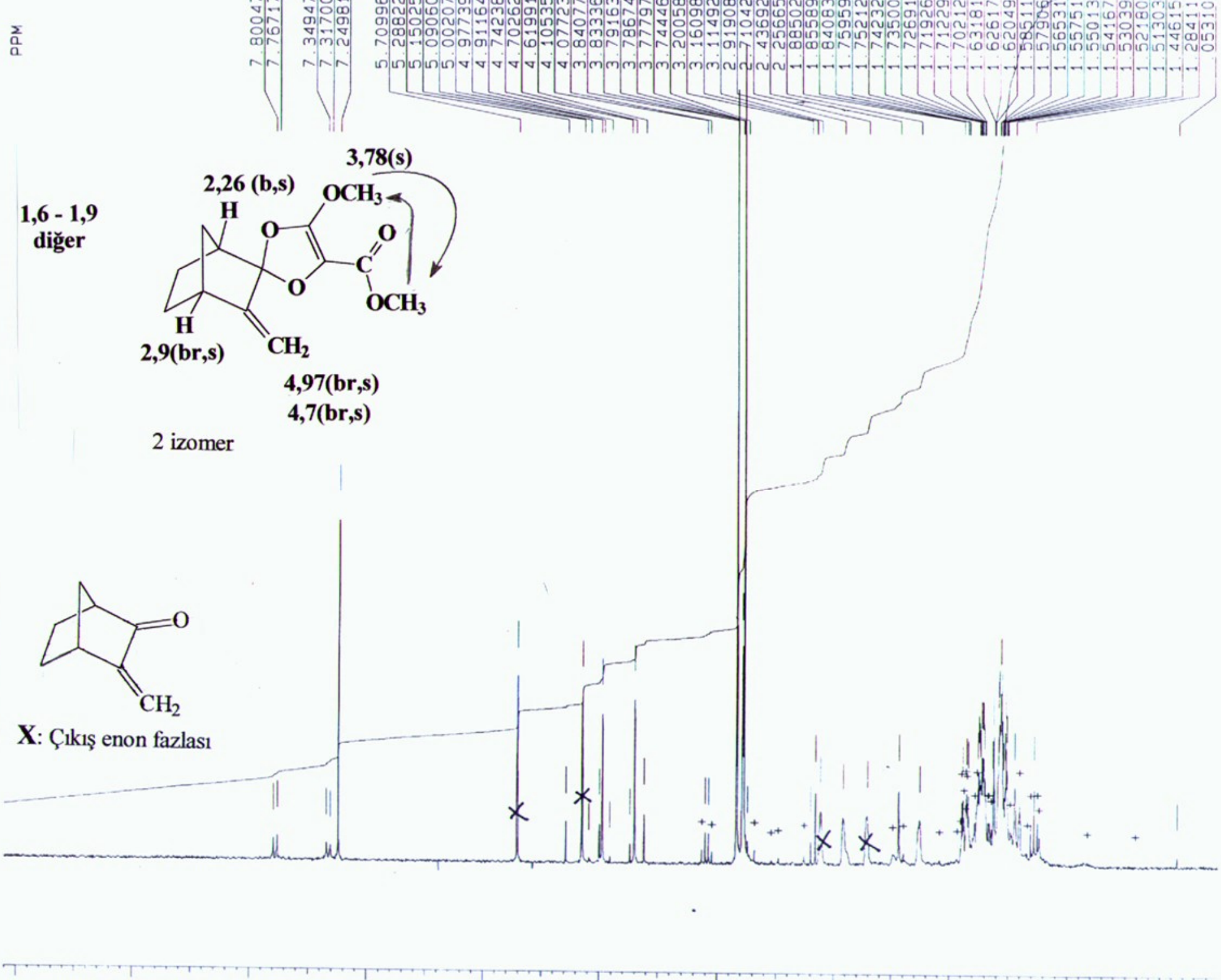

TIC: 2203031.D
OCH3
O
O
C
O
OCH3
CH2
Rt= 10.842 (%74) Ma=252
Aynı m/z 'ler
Rt= 10.461 (%16) Ma=252
Rt= 24.376 (%6) Ma=382
150 °C
7 dk
5 °C/dk
290 °C
15 dk
O
CH2
+ dmdm
Ham
EK 2
190000
180000
170000
160000
150000
140000
130000
120000
110000
100000
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
30.00
32.00
34.00
36.00
38.00
40.00
42.00
44.00
46.00
48.00

EK 3


Abundance
TIC: ZAFER9.D
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
Time-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
OCH3
O
O
C
O
OCH3
CH2

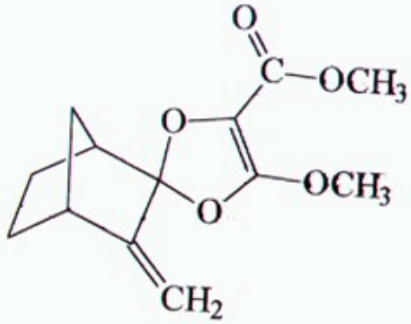
EK 4


Abundance
TIC: ZAFER12.D
750000
700000
650000
600000
550000
500000
450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
Time-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00
OCH3
O
O
C
O
O
OCH3
CH2
2 izomer
ağırlık oranları (3 : 1)


3,78(s)
2,26 (b,s)
H
OCH3
O
O
C
O
OCH3
1,6 - 1,9
diğer
H
2,9(br,s)
CH2
4,97(br,s)
4,7(br,s)
2 izomer
O
CH2
X: Çıkış enon fazlası

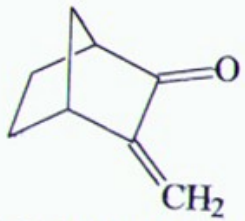
EK 5





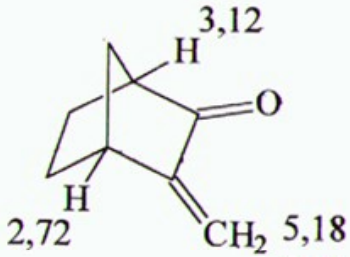
2 izomer

EK 6



200, 150, 112, 49, 43, 38, 29, 23.5





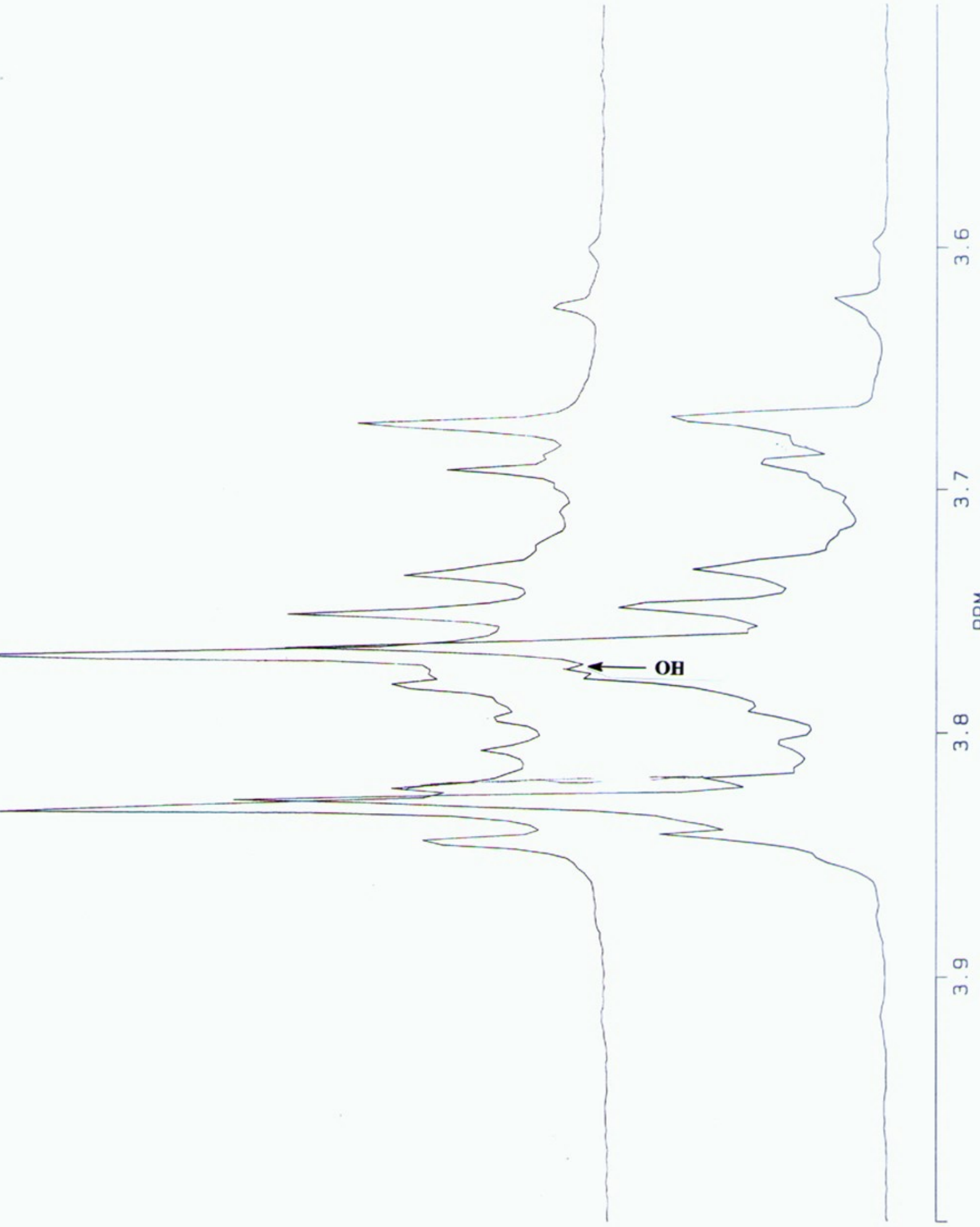
X: Çıkış enon fazlası

1. katlanmadan gelen safsızlık

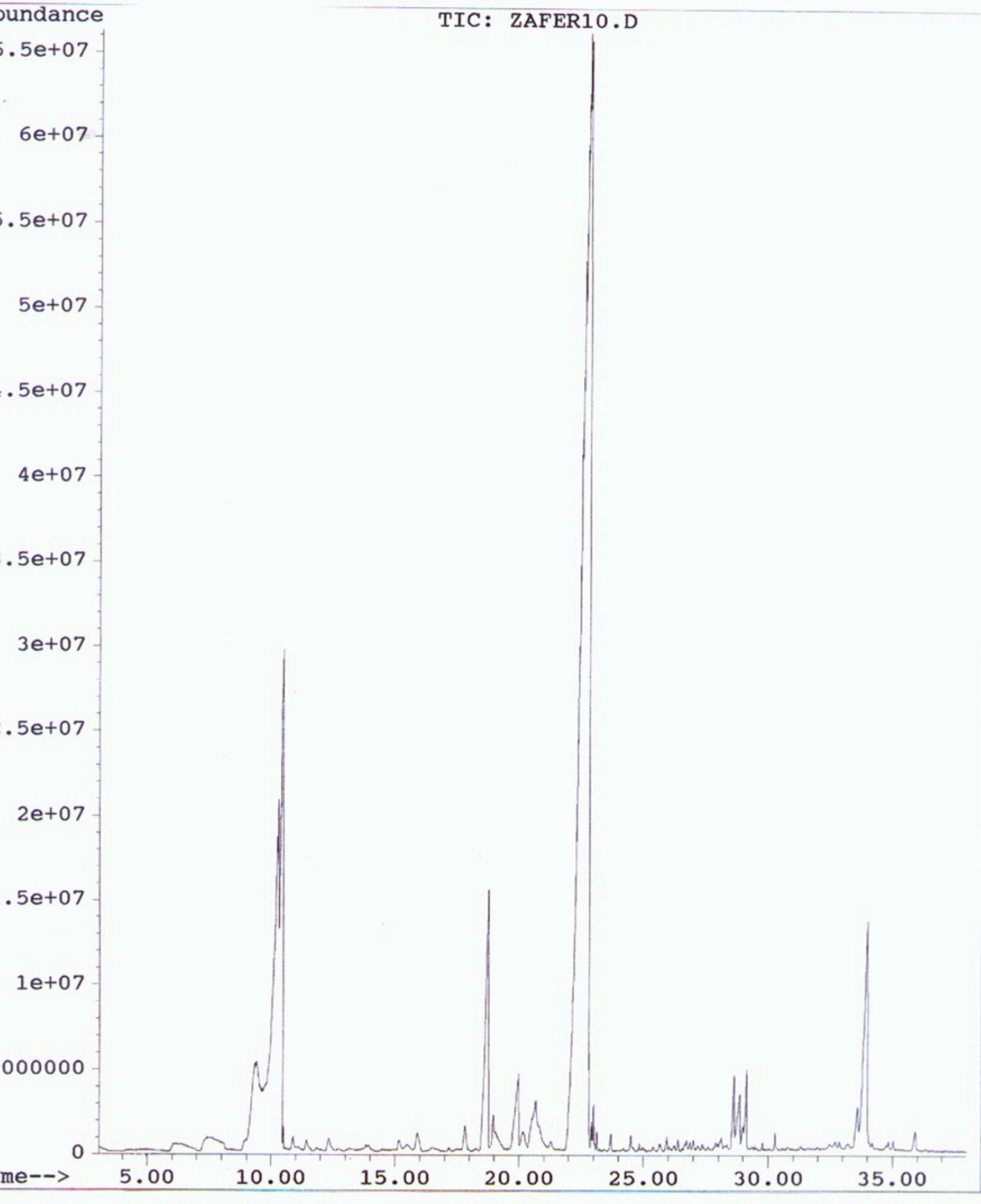
D_2O'dan

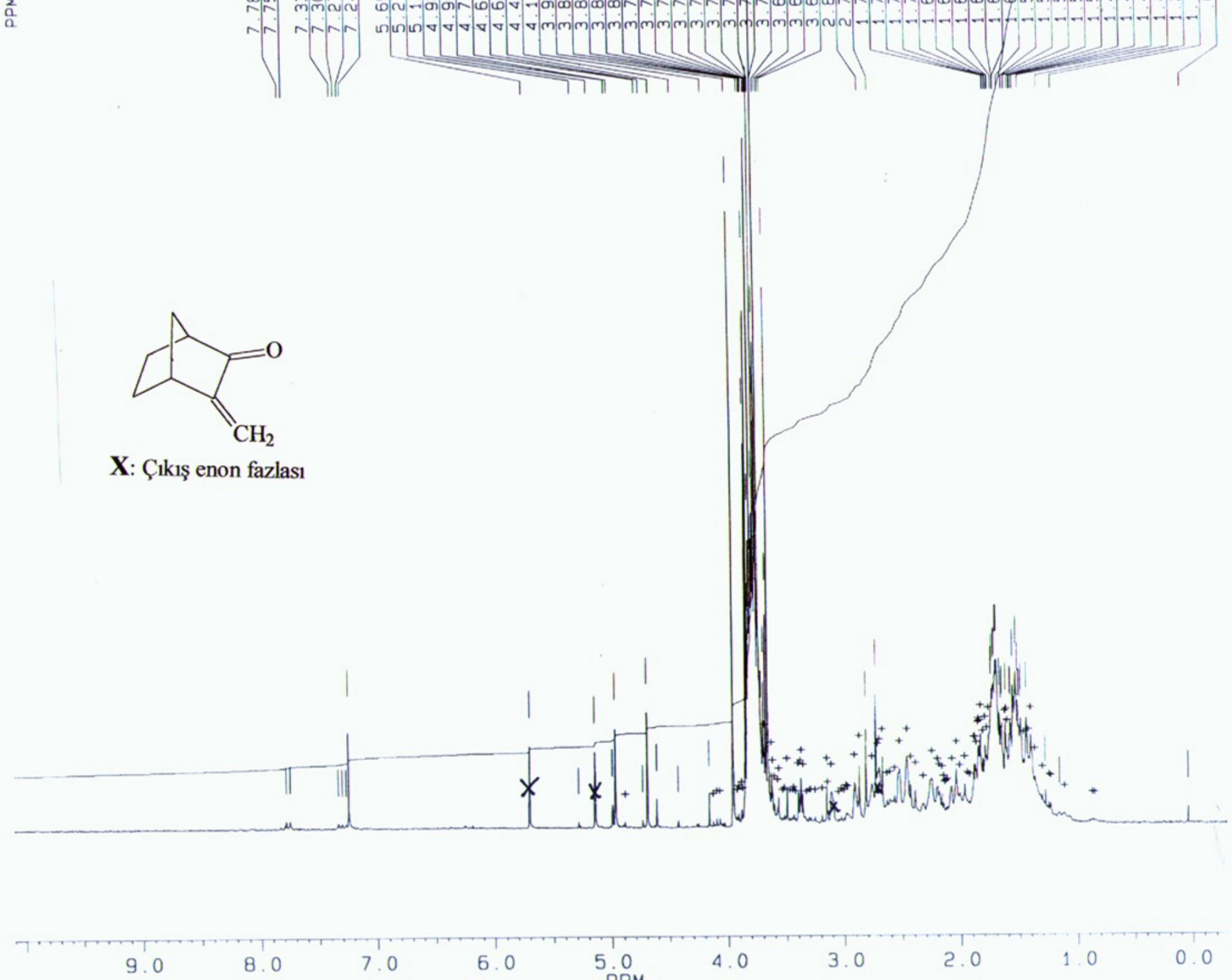
EK 7

EK 7A



EK 8

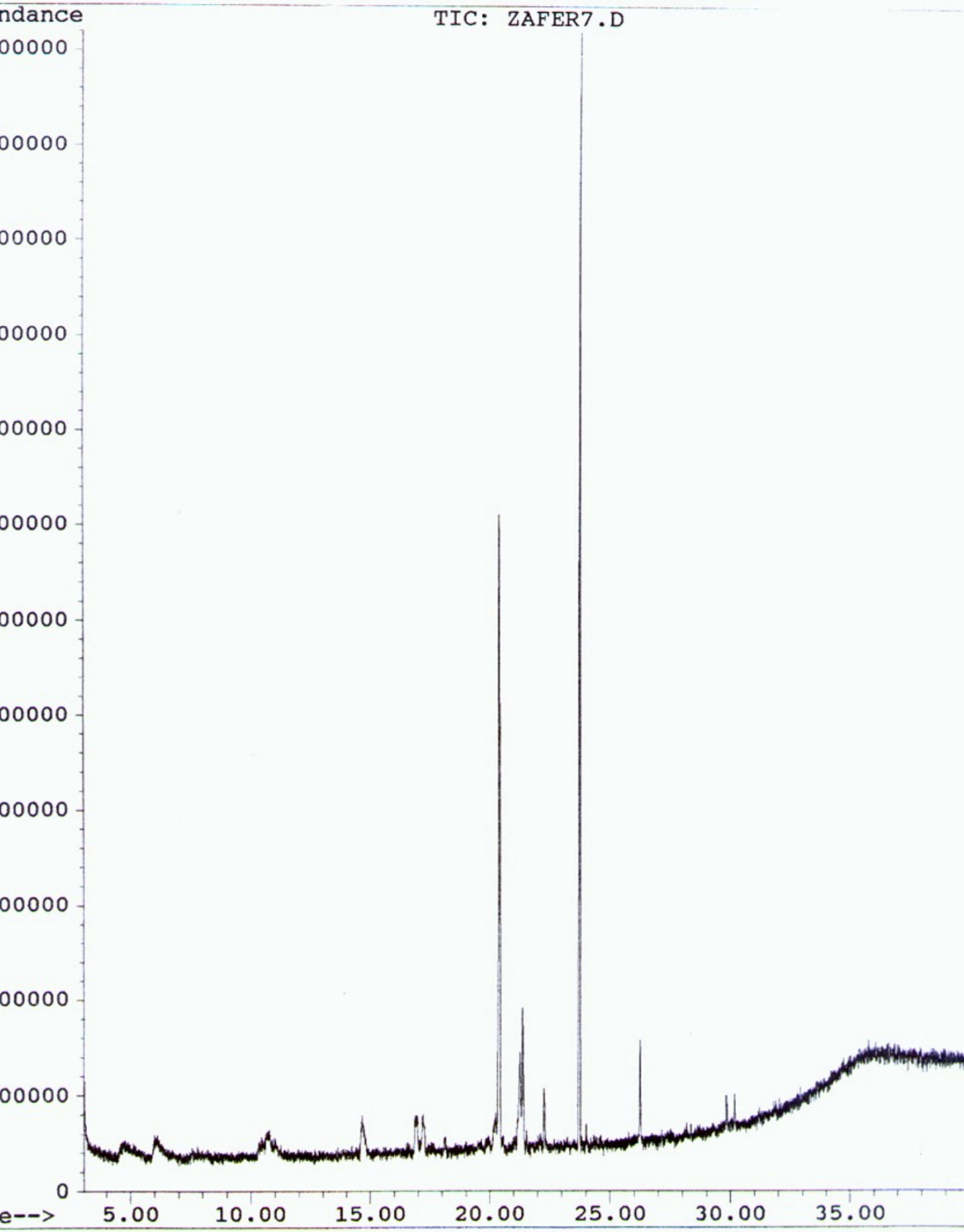

TIC: ZAFER10.D
oundance
5.5e+07
6e+07
5.5e+07
5e+07
.5e+07
4e+07
.5e+07
3e+07
.5e+07
2e+07
.5e+07
1e+07
000000
0
me-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00



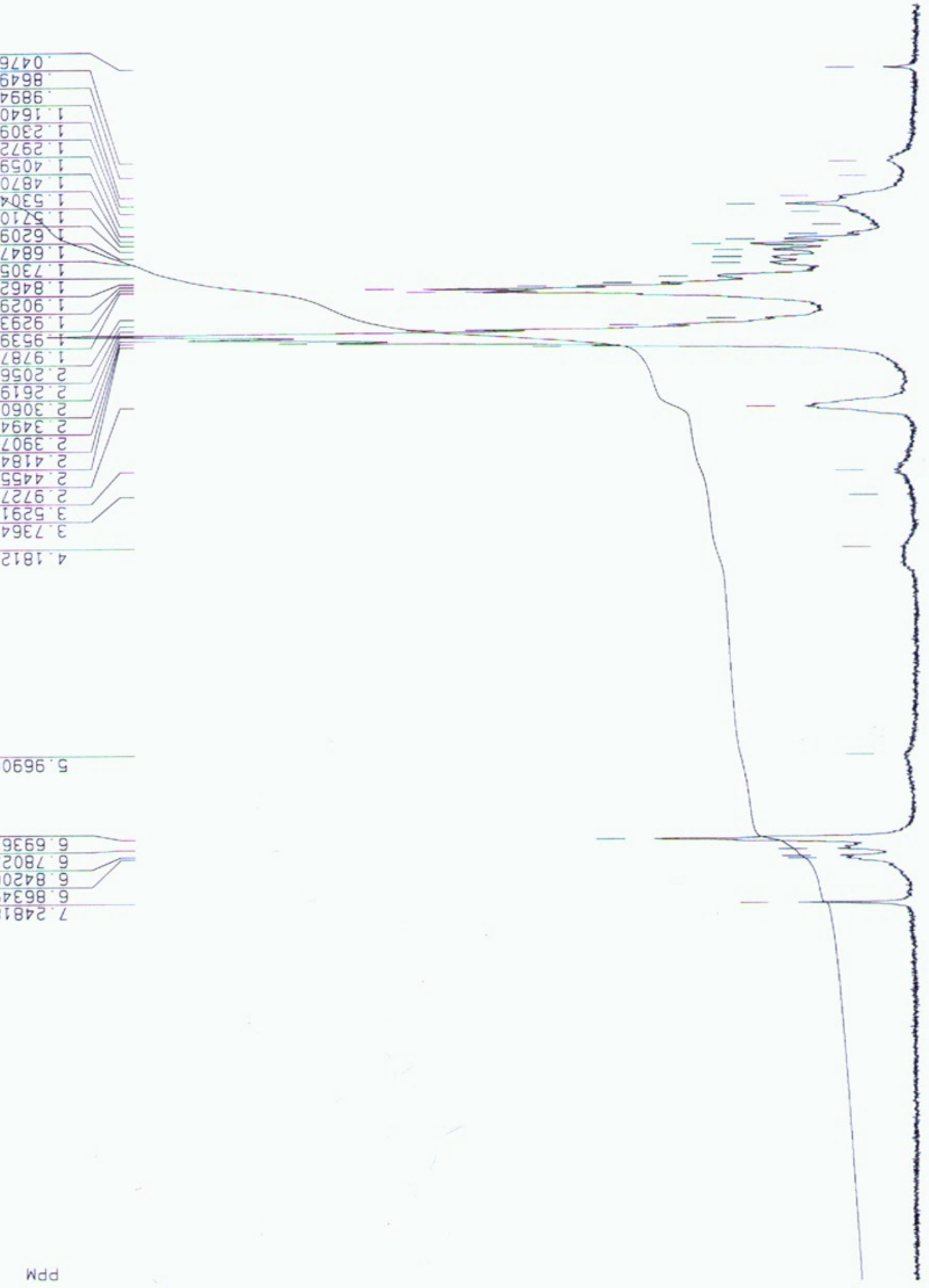
X: Çıkış enon fazlası

EK 9

EK 10


ndance
TIC: ZAFER7.D
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
00000
0
e-->
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
30.00
35.00

EK 12


.0476
.8649
.9894
1.1640
1.2309
1.2972
1.4059
1.4870
1.5304
1.5710
1.6209
1.6847
1.7305
1.8462
1.9029
1.9293
1.9539
1.9787
2.2056
2.2619
2.3060
2.3494
2.3907
2.4184
2.4455
2.9727
3.5291
3.7364
4.1812
5.9690
6.6936
6.7802
6.8420
6.8634
7.2481
PPM

ÖZGEÇMİŞ

12 Nisan 1977 ‘de İstanbul’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamlayarak 1994’de İstanbul Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girdi. 1998 yılında lisans öğrenimini tamamladı. Aynı yıl İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimyagerlik Programında yüksek lisans öğrenimine başladı.