TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3,3-DİMETİL-1,2-SİKLOPENTADİON'UN DİMETİLTİYOKARBAMATININ SENTEZİ VE DİMETİLTİYOKARBAMATIN, AZÜR VE TİYOSİYANÜR NÜKLEOFİLLERİ İLE REAKSİYONLARI

HİLAL ESEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Prof. Dr. ÖMER ZAİM

EDİRNE-2008

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

3,3-DİMETİL-1,2-SİKLOPENTADİON'UN DİMETİLTİYOKARBAMATININ SENTEZİ VE DİMETİLTİYOKARBAMATIN, AZÜR VE TİYOSİYANÜR NÜKLEOFİLLERİ İLE REAKSİYONLARI

HİLAL ESEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Ömer ZAİM

EDİRNE-2008

ÖZET

3,3-Dimetil-1,2-siklopentandion'un dimetiltiyokarbamatının sentezi ve dimetil tiyokarbamatın azür ve tiyosiyanür nükleofilleri ile reaksiyonları

Diosfenoller doğada da bulunabilen önemli organik bileşiklerdir. Doğal ürünlerin sentezlerine kimyacıların artan ilgisi diosfenollerin önemini daha da arttırmıştır. Diosfenollerin polifonksiyonel yapıları başlangıç maddesi olarak kullanılabilirliklerini arttırmakta ve kompleks moleküllerin sentezlerinde yer almalarını sağlamaktadır. Aktive edici grup olarak dimetiltiyokarbomoil grubu kullanılarak, diosfenollerin enolik hidroksilinin Cl^- ve Br^- nükleofilleriyle yer değiştirme reaksiyonları bilinmektedir. Dimetiltiyokarbomoiloksi grubu sayesinde asidik koşullarda molekül içi halka oluşumu ile nükleofilik sübstitüsyon gerçekleştirilebilmektedir. Bu çalışmada, bir diosfenolden başlayarak farklı bir diosfenol elde edilmiştir. Bu yeni diosfenol, tiyokarbamatına dönüştürülmüş, ardından N_3^- ve SCN^- nükleofilleri ile diosfenol tiyokarbamatın sübstitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

SUMMARY

Synthesis of 3,3-dimethyl-1,2-cyclopentandione dimethylthiocarbamate and its reactions with azide and thiocyanate nucleophiles.

Diosphenols are important organic compounds which may be found in nature. The increasing intrest of the chemists in synthesis of natural products made diosphenols increasingly important. Polyfunctional structure increases the usage of diosphenols as starting materials in order to synthesize the complex molecules. Substitution reactions of enolic hydroxyl of diosphenols with chloride and bromide ions using dimethylthiocarbmoyl as an activating group is known. Nucleofilic substitution may ocur with intramolecular ring formation under acidic conditions through dimethylthiocarbomoyloxy group.In this study, a new diosphenol was synthesized starting from another diosphenol. This new diosphenol was converted to it's thiocarbamate, and then it was treated with N_3^- and SCN^- in boiling CH_3CN-acidic acid solvent system to afford the substitution.

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1.1 Buchu Camphor 2

Şekil 2.1.2 Biyolojik olarak aktif diosfenol örnekleri 3

Şekil 2.1.3 *Spriostachy africana'*dan izole edilen diosfenoller 3

Şekil 2.1.4 *Excoecaria parvifolia*'dan izole edilmiş bir diosfenol 4

Şekil 2.1.5 3-metil-1,2- siklo pentadion (siklotin) 4

Şekil 2.1.6 Diosfenollerin enolizasyonu 5

Şekil-2.2.1 2-Benzal ketonların oksidasyonu 6

Şekil 2.2.2 .Metiltiyoketonlardan diosfenol sentezi 6

Şekil 2.2.3 IBX ile 1,2-diollerin oksidasyonu 7

Şekil 2.2.4 Siklik ketonların baz katalizli oksidasyonu 7

Şekil 2.2.5 Selenyum dioksit (SeO_2) oksidasyonu 8

Şekil-2.2.6 Dibrominasyon ile diosfenol sentezi 9

Şekil-2.2.7. α,β-epoksiketonlarıdan diosfenol sentezi 9

Şekil-2.3.1 Diosfenollere uygulanan Claisen çevrimi 10

Şekil-2.3.2 Benzilik asit çevrimi 11

Şekil-2.3.3 Diosfenollere Micheal katılması 12

Şekil-2.3.4 Chagas Hastalığı'na karşı etkin maddelerin sentezi 12

Şekil-2.4.1 Karbonil grubunun korunması için asetalleştirme reaksiyonu 15

Şekil-2.4.2 Aldehitin dimetil asetallendirmesi 15

Şekil-2.4.3 HBF_4-SiO_2 kullanıldığı karbonil koruması reaksiyonu 16

Şekil-2.4.4 Karbonil grubunun silillenmesi 17

Şekil-2.4.5 Esterin hidrolizi 17

Şekil-2.4.6 Sülfürik asit ile korumanın uzaklaştırılması 18

Şekik-2.4.7 2N HCl ile korumanın uzaklaştırılması 18

Şekil-2.4.8 Dimetil asetallerin uzaklaştırılması 19

Şekil-2.4.9 Enolik hidroksilin esterleştirilmesi 20

Şekil-2.4.10 Enolik hidroksilin eterleştirilmesi 20

Şekil-2.4.11 Hidroksilin karbonatına dönüştürülmesi 21

Şekil-2.4.12 Alkil eterlerin uzaklaştırılması 21

Şekil-2.4.13 Silil koruma grubunun uzaklaştırılması 22

Şekil-2.4.14 Karbonatın uzaklaştırılması 22

Şekil-2.5.1 Enol silil eterlerin α-alkilasyonu 23

Şekil-2.5.2 Sikloheksandiondianyonun mono alkilasyonu 24

Şekil-2.5.3 NaOH ile alkilasyon 24

Şekil-2.5.4 2-metil siklohekzanon'un alkilasyonu 25

Şekil-2.5.5 Diosfenolün allilasyonu 26

Şekil-2.6.1 Fenollerin tiyofenollere dönüşümü 27

Şekil-2.6.2 S-allil dimetiltiyokarbamatlara dönüşüm 28

Şekil-2.6.3 Piridin N-oksitlerin deoksijenasyonu 28

Şekil-2.6.4 2 e 4 sübstitüeli piridin N-oksitlerin reaksiyonları 29

Şekil-2.6.5 Primer ve sekonder alkollerin dehidrasyonu 30

Şekil-2.7.6 Alkollerin halojenürlere dönüşümü 30

Şekil-2.7.1 Siklotinin dimetiltiyokarbomoil klorür ile reaksiyonu 31

Şekil-2.7.2 Enolatın dietiltiyokarboil klorür ile reaksiyonu 32

Şekil-2.7.3 Tek faz sistemi ile dimetiltiyokarbamata dönüşüm 32

Şekil-2.7.4 Tiyofosgenin kullanıldığı dimetiltiyokarbamatlama reaksiyonu 33

Şekil-2.8.1 Diosfenol tiyokarbamatlarının klor ve brom iyonları ile reaksiyonları 33

Şekil-2.8.2 Diosfenol tiyokarbamatın nükleofillerle olan reaksiyon mekanizması 35

Şekil-2.8.3 Diosfenolün klor ile reaksiyonu 36

Şekil-2.8.4 3-Sübstitüeli diosfenol tiyokarbamatlarının halojenür ile reaksiyonu 36

Şekil-2.8.5 3-Sübstitüeli diosfenolün klor ve brom ile olan reaksiyon mekanizması 37

Şekil-2.8.6 Diosfenol tiyokarbamatlarının hidrojen ile enolik oksijenin yer değiştirmesi reaksiyonlar 38

Şekil-2.8.7 Yer değiştirme reaksiyonunun mekanizması 38

Şekil-3.3.1 Diosfenol Tiyokarbamatlarının sentezi 42

Şekil-3.3.2 Diosfenol tiyokarbamatların nükleofillerle reaksiyonu 43

Şekil 4.1.1 2-Asetoksi-3-Metil-Silkopent-2-en-1-on eldesi 45

Şekil 4.1.2 2-Asetoksi-3-Metil-Siklopent-2-en-1-on Propilen Ketal eldesi 46

Şekil-4.1.3 3-Metil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi 47

Şekil-4.1.4. 3,3-Dimetil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi 47

Şekil-4.1.5 5,5-Dimetil-2-Hidroksi-Siklopent-2-en-1-on eldesi 48

Şekil-4.1.6 5,5-Dimetil-2-(Dimetiltiyokarbomoiloksi)-Siklopent-2-en-1-on eldesi 49

Şekil-4.1.7 5,5-Dimetil-2-Tiyosiyanato-Siklopent-2-en-1-on eldesi 50

Şekil-4.1.8 5,5-Dimetil-2-Azido-Siklopent-2-en-1-on eldesi 51

Şekil-6.1: 62 nolu molekülün NMR spektrumu 54

Şekil-6.2: 62 nolu molekülün ^{13}C spektrumu 55

Şekil-6.3: 62 nolu molekülün IR spektrumu 56

Şekil-6.4 63 nolu molekülün NMR spektrumu 57

Şekil-6.5 73 nolu molekülün NMR spektrumu 58

Şekil-6.6 185 nolu molekülün NMR spektrumu 59

Şekil-6.7: 187 nolu molekülün NMR spektrumu 60

Şekil-6.8: 188 nolu molekülün NMR spektrumu 61

Şekil-6.9: 188 nolu molekülün IR spektrumu 62

Şekil-6.10: 188 nolu molekülün ^{13}C spektrumu 63

Şekil-6.11: 188 nolu molekülün GC-MS spektrumu 64

Şekil-6.12: 189 nolu molekülün NMR spektrumu 65

Şekil-6.13: 189 nolu molekülün IR spektrumu 66

Şekil-6.14: 189 nolu molekülün ^{13}C spektrumu 67

Şekil-6.15: 189 nolu molekülün GC-MS spektrumu 68

Şekil-6.16: 190 nolu molekülün NMR spektrumu 69

Şekil-6.17: 190 nolu molekülün IR spektrumu 70

Şekil-6.18: 190 nolu molekülün ^{13}C spektrumu 71

Tablo-2.8.1 Klor ve bromla reaksiyona sokulmuş 5 diosfenol 34

Tablo-2.8.2 Diosfenol tiyokarbamatından hazırlanmış enonlar 39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AcOH	Asetik Asit
Ac_2O	Asetikanhidrit
DME	Etilen Glikol Dimetil Eter
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
ETSA	Etil Trimetil Asetat
Hz	Hertz
IBX	İyodoksi Benzoik Asit
MABR	Metilaluminyum Bis (4-brom 2,6-di-tert-bütiferoksit)
MeOTf	Metil Triflat
p-TsOH	p-Toluen Sülfonikasit
TBAF	Tetra n-Butil Amonyum Florüt
TBDMS	t-Butil Difenil Silil
TBDPS	t-Butil Difenil Silil
t-BuOH	Tersiyer Butanol
t-BuOK	Potasyum Tersiyer Butoksit
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
ppm	part per milion
m	multiplet
s	singlet
dd	double dublet
dt	double triplet
t	triplet
d	doublet

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	**i**
SUMMARY	**ii**
1.GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Diosfenoller	2
2.2. Diosfenol sentezleri için genel yöntemler	6
2.2.1. 2-Benzal ketonların oksidasyonu ile hazırlanması	6
2.2.2. α-Metiltiyo ketonlardan hazırlanması	6
2.2.3. IBX ile 1,2-diollerin oksidasyonu ile hazırlanması	7
2.2.4. Siklik ketonların baz katalizli oksidasyonu ile hazırlanması	7
2.2.5. Selenyum diosit oksidasyonu ile hazırlanması	8
2.2.6. Dibromasyon ile hazırlanması	9
2.2.7.6-Metil-2-piridon kullanarak α,β epoksi ketonlardan hazırlanması	10
2.3. Diosfenollerin sentetik kullanımları	11
2.4. Organik Sentezlerde Koruyucu Gruplar	14
2.4.1. Karbonil grupları için koruma reaksiyonları	14
2.4.2. Hidroksil grupları için koruma reaksiyonları	19
2.5. Alkilasyon Yöntemleri	23
2.5.1. Enolik silil eterlerden hazırlanması	23
2.5.2. Hekzandiondianyonundan geçerek hazırlanması	24
2.5.3. Kuvvetli baz NaH ‘ün deprotonasyonu ile hazırlanması	24
2.5.4. Asetilasyon sonucu hazırlanması	25
2.5.5. Claisen Çevrimine uğramış diosfenollerden hazırlanması	26
2.6. Tiyokarbamatların sentetik kullanımları	27
2.7. Diosfenol tiyokarbamatlarının sentezi	29
2.8. Diosfenol Tiyokatbamatlarının Reaksiyonları	33
2.8.1. Diosfenol tiyokarbamatlarının klor ve brom iyonları ile reaksiyonları	33
2.8.2. 3-Sübstitüeli diosfenoltiyokarbamatlarının halojenür ile reaksiyonları	36

2.8.3. Diosfenol tiyokarbamatlarının hidrojen ile enolik oksijenin yer değiştirmesi reaksiyonları 38

3. MATERYAL VE YÖNTEM 40

3.1. Kullanılan Kimyasallar 40

3.2. Kullanılan Alet ve Gereçler 41

3.3 Kullanılan Yöntemler 42

3.3.1. Diosfenol Tiyokarbamatının Sentezlenmesi İçin Genel Yöntem 42

3.3.2. Diosfenol Tiyokarbamatının $^{-}N_3$, ^{-}SCN, ^{-}CN ve ^{-}OCN Nükleofilleriyle Reaksiyonu İçin Genel Yöntem 43

4.DENEYLER VE SONUÇLAR 44

4.1. Diosfenolün ve Diosfenol Tiyokarbamatının hazırlanması 44

4.1.1. Deney: 2-Asetoksi-3-Metil-Silkopent-2-en-1-on eldesi 45

4.1.2. Deney. 4.1.2: 2-Asetoksi-3-Metil-Siklopent-2-en-1-on Propilen Ketal 46

4.1.3. Deney: 3-Metil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi 47

4.1.4. Deney: 3,3-Dimetil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi 47

4.1.5. Deney: 5,5-Dimetil-2-Hidroksi-Siklopent-2-en-1-on eldes 48

4.1.6. Deney: 5,5-Dimetil-2-(Dimetiltiyokarbomoiloksi)-Siklopent-2-en-1-on eldesi 49

4.1.7. Deney: 5,5-Dimetil-2-Tiyosiyanato-Siklopent-2-en-1-on eldesi: 50

4.1.8. Deney: 5,5-Dimetil-2-Azido-Siklopent-2-en-1-on eldesi 51

:

5. TARTIŞMA 52

6. EK A

KAYNAKLAR

TEŞEKKÜR

ÖZGEÇMİŞ

1.Giriş

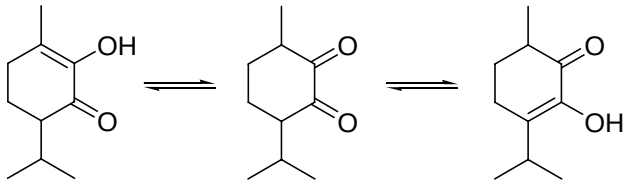
Diosfenoller (α-hidroksi-α,β-doymamış 5 ve 6'lı siklik ketonlar) doğal ürün kimyasında önemli maddelerdir. Birçok doğal ürünün yapısında diosfenol grubu bulunmaktadır. Bu doğal ürünleri sentetik yollarla elde etmek kimyacılar için cazip bir konudur. Ayrıca diosfenollerden başlayarak yine doğal diosfenol bileşikleri veya farklı doğal kompleks moleküller sentezlemek mümkündür. Diosfenol üzerine yapılan çalışmalar, diosfenollerin kimyasal dönüşümlerinin çeşitliliği içindeki potansiyelini göstermektedir. Diosfenoldeki karbonil gruplarının yapısal farklılıkları ve eşsiz fonksiyonelliği, yaratıcı uygulamaların gelişimi için izin verir. Bu noktada, Claisen çevriminin uygulanmasından sonra diosfenollerin önemleri daha da artmıştır. Bu çevrim vasıtasıyla sterik olarak problemli karbon üzerine C-C bağı oluşturulabilmiştir. Diosfenoller (5 ve 6'lı halkalar için) α-halo-α,β-doymamış ketonlara dönüştürülerek sentetik olarak kullanışlı ürünler elde edilmiştir. Diosfenoller dimetiltiyokarbomoil klorürle reaksiyona sokularak diosfenol tiyokarbamatları elde edilmiş ve bu tiyokarbamatların, tiyokarbomoiloksi grupları sayesinde nükleofillerle reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada bir diosfenolden başlayarak farklı bir diosfenolün sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentezde başlangıç diosfenolünde bulunan hidroksil ve karbonil gruplarının koruma reaksiyonları gerçekleştirilip iki reaktif grup korunmuştur. Amaçladığımız metillemeyi yapabilmek için enolik hidroksilin koruma grubu kaldırılmış, metilleme reaksiyonu başarıyla yapılmıştır. Elde edilen molekülün diosfenol formuna dönüşebilmesi için karbonil grubunun koruması kaldırılmış ve istenen sonuç diosfenole ulaşılmıştır. Sentezlenen diosfenol, dimetiltiyokarbomoil klorür ile reaksiyona sokulmuş ve dimetiltiyokarbamatı elde edilmiştir. Diosfenol dimetiltiyokarbamat halojen dışındaki nükleofillerle reaksiyona sokularak, tiyokarbomoiloksi grubu ile yerdeğiştirme reaksiyonları incelenmiştir. Yer değiştirme reaksiyonu asidik koşullarda ve güçlü nükleofil kullanılarak gerçekleştiği için $^{-}N_3$ ve ^{-}SCN kullanılmış sonuç olarak α-azido ve α-tiyosiyanato bileşikleri ele geçmiş ve bu elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle kanıtlanmıştır.

2. KURUMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1.. Diosfenoller

Diosfenoller (α-hidroksi, α-β doymamış ketonlar) doğal ürün kimyasında önemli maddelerdir. Diosfenoller adından da anlaşıldığı gibi fenoller ile benzer karakteristik özellikler göstermektedir. Diosfenolleri fenollerden ayırt etmemizi sağlayan sadece sodyumbikarbonattaki çözünürlük farklarıdır. (BOZ 2005)

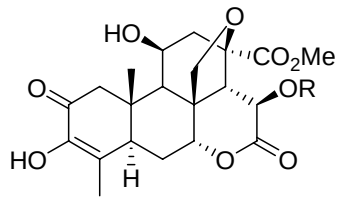
Doğal bir bileşik olan Buchu Camphor **(1)**, *diosma betulina*'nın uçucu yağlarından izole edilmiştir ve parfümeride olduğu gibi tat verici olarak da kullanılır. (ZAİM,1989)



1 2 3

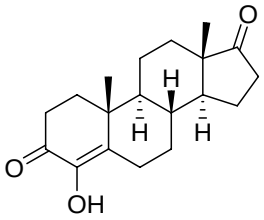
Şekil 2.1.1 Buchu Camphor

Aynı zamanda diosfenoller biyolojik olarak aktif bileşiklerin bir bölümü içinde bulunmaktadırlar. Örnek verecek olursak Kuassinoid briceantin **(4)** 'in antikanser özelliği bilinmektedir. Moleküllerin bu ailesinin benzer üyelerinden biride olan 3-metil-1,2-siklohekzandion **(6)** kahve aromasının bir elemanı olarak bilinmektedir. (Schroeder 2005)



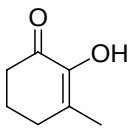
R=(E)-COCH=C(Me)CHMe2
Bruceantin

4



4-Hidroksiandrost-4-en-3,17-dion

5

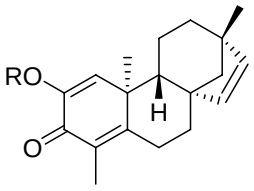


3-Metil-1,2-siklohekzandion

6

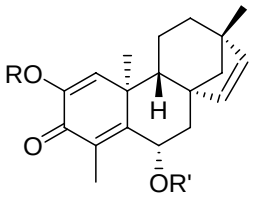
Şekil 2.1.2 Biyolojik olarak aktif diosfenol örnekleri

Doğada bulunan diosfenollerden 4,5,6 N.M. Munkambwe ve çalışma arkadaşları tarafından *spriostachy africana* adlı bitkinin ortasındaki sert kısımdan izole edilmiştir. İzole edilen üç bileşikte kristal halde bulunmaktadır. (Munkabwe, 1997)



7 R=H

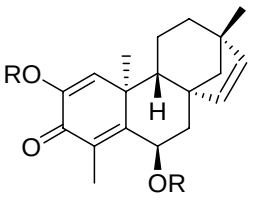
7a R=Ac



8 R= R'= H

8a R= R'= Ac

8b R= Ac, R'= H

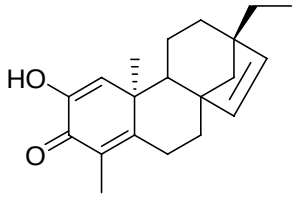


9 R= H

9a R= Ac

Şekil 2.1.3 *Spriostachy africana'*dan izole edilen diosfenoller

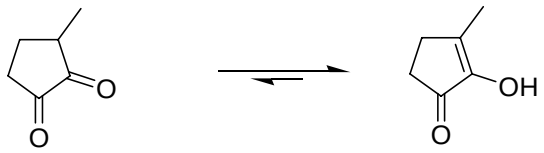
7,8,9 nolu diosfenoller *excoecaria parvifolia*'dan da izole edilmiştir fakat farklı bir diosfenol olan 10 nolu bileşik ilk olarak bu bitkiden izole edilmiştir. (Grace 2007)



10

Şekil 2.1.4 *Excoecaria parvifolia*'dan izole edilmiş bir diosfenol

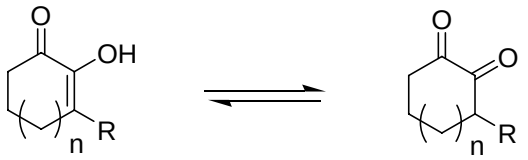
En basit diosfenollerden biride 3-metil-1,2- siklo pentadion (siklotin) **(11)**'dur. Yiyecek ve tatlılarda karamellik vermesi için kullanılır. (Zaim, 1989)



11 12

Şekil 2.1.5 3-metil-1,2- siklo pentadion (siklotin)

Diosfenoller mono enol ve diketo formları arasında bir denge ile karakterize edilmektedir. Daha küçük halkalar içinde bu bileşikler özellikle bu formda bulunmaktadır fakat halka boyutu arttıkça daha fazla bükülebilir olacak ve diketo formunun miktarı artacaktır. Bunun kanıtı, halka boyu altıdan yediye çıkarıldığında infrared –OH absorsbsiyonunun şiddeti keskin bir şekilde azalması halka boyutu on olduğunda ise tamamen ortadan kaybolmasıdır. Enolizasyon daha küçük halkalarda fazla yaygındır, çünkü karboniller arasında uygun olmayan dipol etkileşimlerle sonuçlanan düzlemsel cis konfigrasyonla iki karbonil hapsedilmiştir. Halkadaki çift bağ ve karboniller arasındaki konjugasyon mono enol formunu favori kılar. (Schroeder 2005)

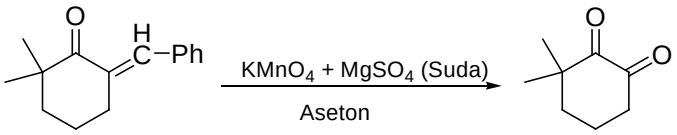


12 14

Şekil 2.1.6 Diosfenollerin enolizasyonu

2.2. Diosfenol Sentezleri İçin Genel Yöntemler

2.2.1 2-Benzal ketonların oksidasyonu ile hazırlanması

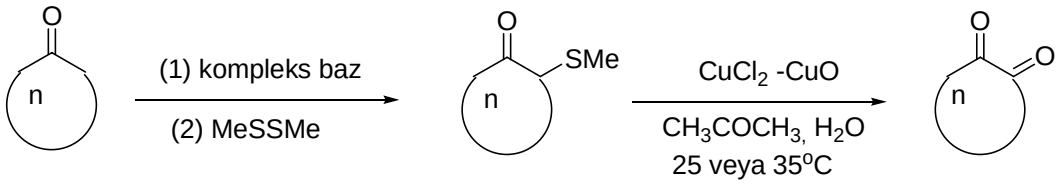


15 16

Şekil-2.2.1 2-Benzal ketonların oksidasyonu

2-Benzal ketonların asetondaki çözeltisine Potasyum permanganat ve magnezyum sülfatın sudaki çözeltisi buz banyosunda yavaş yavaş ilave edilerek diosfenol sentezi başarılmıştır.

2.2.2.Metiltiyoketonlardan, 1,2 diketonların sentezi

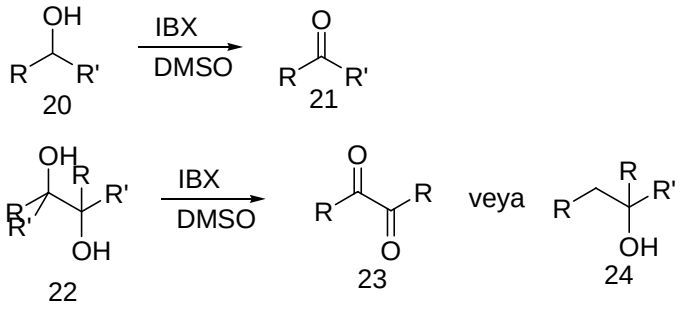


17 18 19

Şekil 2.2.2 .Metiltiyoketonlardan diosfenol sentezi

Metiltiyo ketonlar MeSSMe ve kompleks bazlar kullanılarak elde edilmiştir. Ayrıca bakır tuzlarını karbonil bileşiklerinin tiyo türevlerinin hidrolizleri için çok etkili maddeler olduğu bilimektedir. Bu bilgiler ışığında, α-metiltiyoketonlardan başlayarak bir adımda uygun koşullar altında 1,2 diketonların sentezi başarılmıştır. (Gregorie 1986)

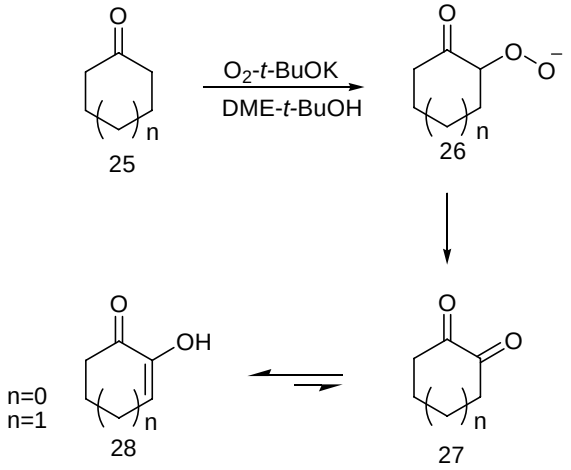
2.2.3. DMSO içinde IBX ile 1,2-diollerin oksidasyonu ile hazırlanması



Şekil 2.2.3 IBX ile 1,2-diollerin oksidasyonu

1,2-diolerin IBX oksidasyonları DMSO içinde oda sıcaklığında kolayca iyi verimler ile ilerler (Frigero, 1994)

2.2.4.Siklik ketonların baz katalizli oksidasyonu ile hazırlanması

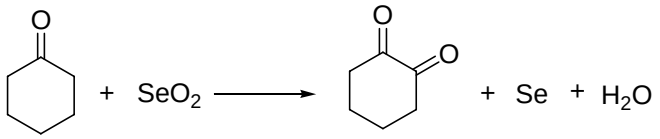


Şekil 2.2.4 Siklik ketonların baz katalizli oksidasyonu

Baz olarak kullanılan potasyum tersiyer bütoksitin varlığında tersiyer bütil alkol ve dimetoksi etan'ın karışımı içinde siklopentanonun oksidasyonu sonucu %18 glutarik asid; ana ürün olarak %37 verimle siklopentan 1,2-dion oluşturulmuştur.

Siklohekzanonun benzer koşullar altında oksidasyonuyla %10 verimle adipik asit, ana ürün olarakta %60 verimle siklohekzan 1,2-dion **(27)** reaksiyon karışımından izole edilmiştir. (Rao 1979)

2.2.5. Selenyum dioksit (SeO_2) oksidasyonu ile hazırlanması

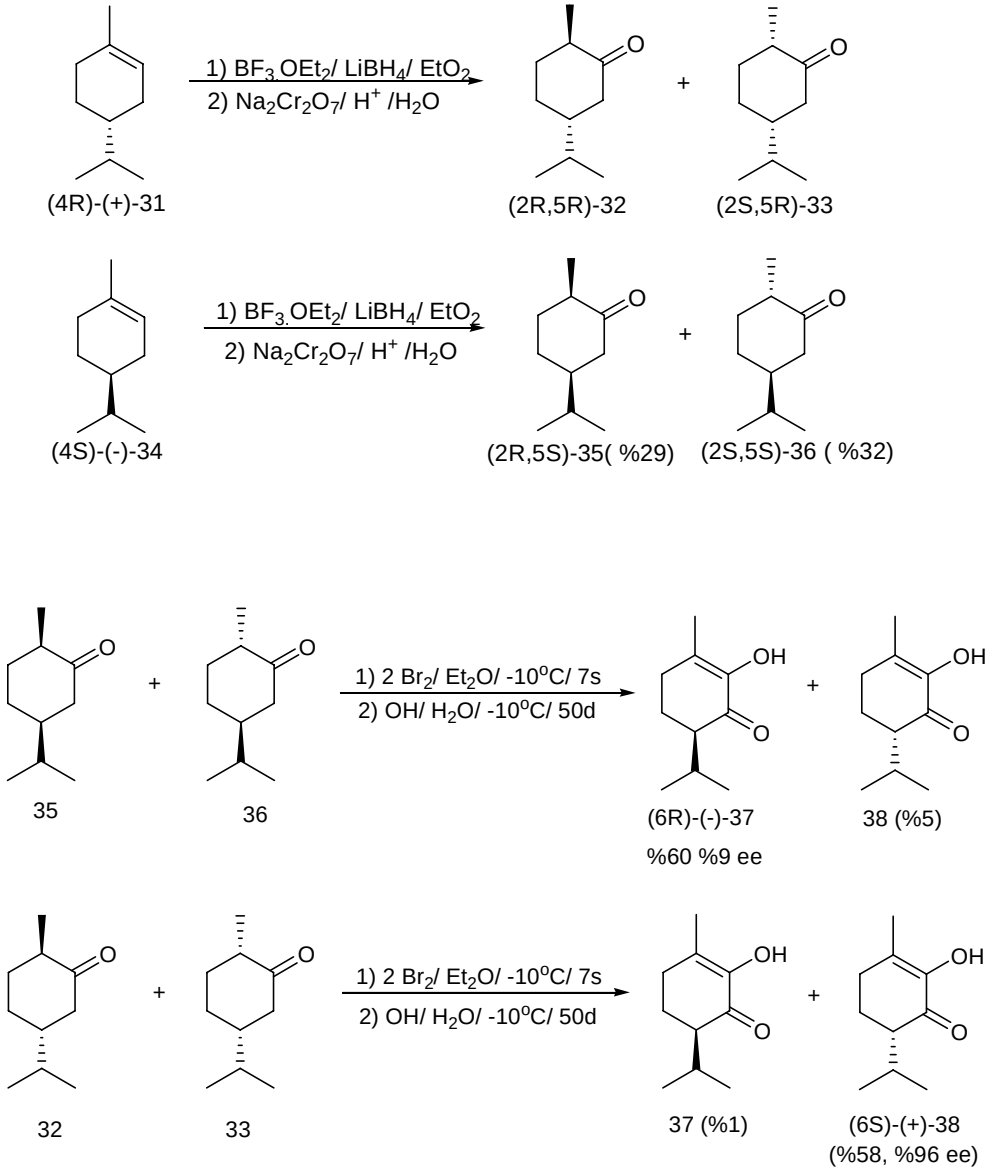


29 30

Şekil 2.2.5 Selenyum dioksit (SeO_2) oksidasyonu

Bir siklik ketonun dioksan su karışımında selenyum dioksitle reaksiyonunu takiben oluşan metalik selenyum süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra vakum destilasyonu uygulayarak 1,2 diketonlar sentezlenebilir. (Boz, 2005)

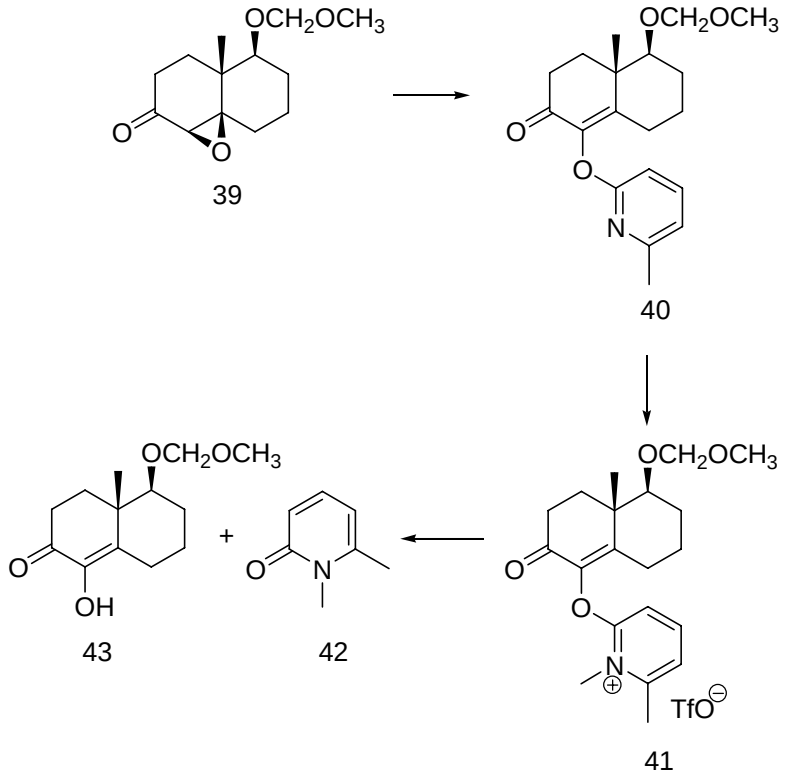
2.2.6. Dibrominasyon ile hazırlanması:



Şekil-2.2.6 Dibrominasyon ile diosfenol sentezi

Carvomenthone **(32,33,35,36)** diastereomerleri eter içinde 2 ekivalent brom ile brominasyonu gerçekleştirilmiş, daha sonra $^{-}$OH ile muamelesi sonucu diosfenol diastereomerleri elde edilmiştir. Bu çalışma ile Carvomenthone diastereomerleri stereo seçici olarak 6R ve 6S diosfenolleri vermişlerdir. Carvomenthone diastereomerleri de carvone **(31,34)** başlangıç maddesinden elde edilmişlerdir. (Schneider, 2002)

2.2.7. 6-metil-2-pridon anyon kullanılarak α,β-epoksiketonlarıdan sentezi

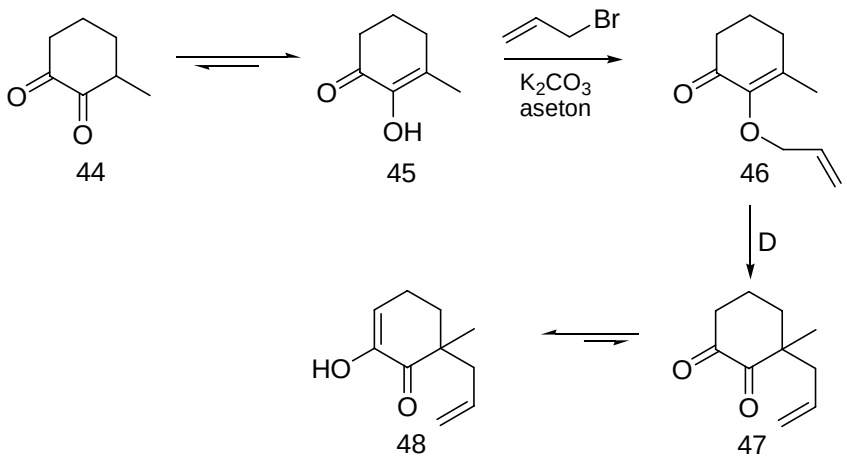


Şekil-2.2.7. α,β-epoksiketonlarıdan diosfenol sentezi

Ilımlı bazik koşullar altında, 6-metil-2-pridon **(42)** ile α,β-epoksi ketonların muamelesi sonucu diosfenol eterler elde edilmiştir. Diosfenol eterlerin ise hidrolize uğramasıyla diosfenollerin sentezi gerçekleştirilmiştir. (Ponaras, 2000)

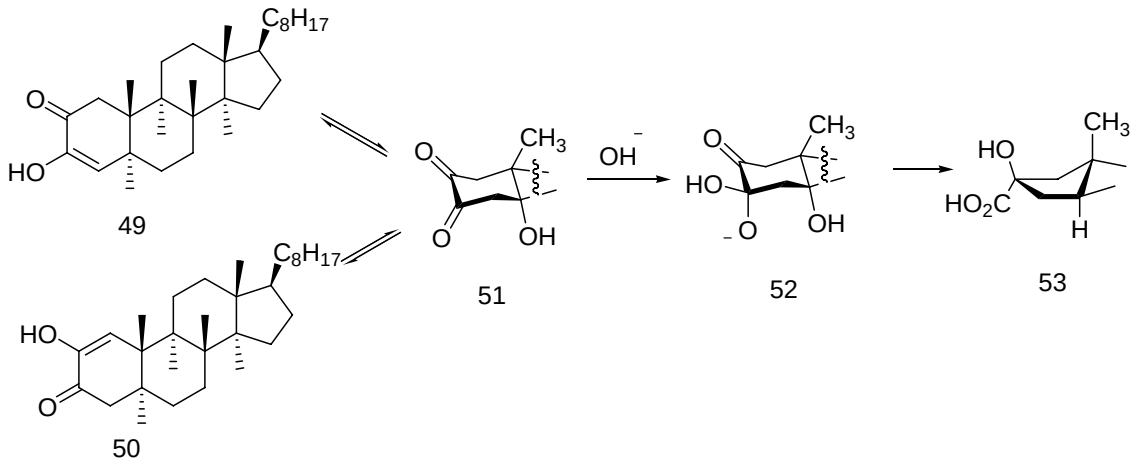
2.3. Diosfenollerin Sentetik Kullanımları

Eşsiz fonksiyonel gruplara sahip diosfenollerin, kompleks moleküllerin sentezinde kullanımları önem kazanmıştır. Doğal ürünlerin sentezinde de diosfenoller çoğu kez kullanılmışlardır. Özellikle diosfenollere uygulanan Claisen çevriminden sonra diosfenollerin sentetik açıdan önemleri daha da artmıştır. Claisen çevrimi diosfenol eterlere termal koşullarda uygulanmaktadır. Bu çevrimin sterik olarak problemli karbon merkezlerinde C-C bağı oluşturmasıyla doğal ürünlerin sentezlerinde önemli bir adım oluşturmuştur. (Ponaras, 1980)



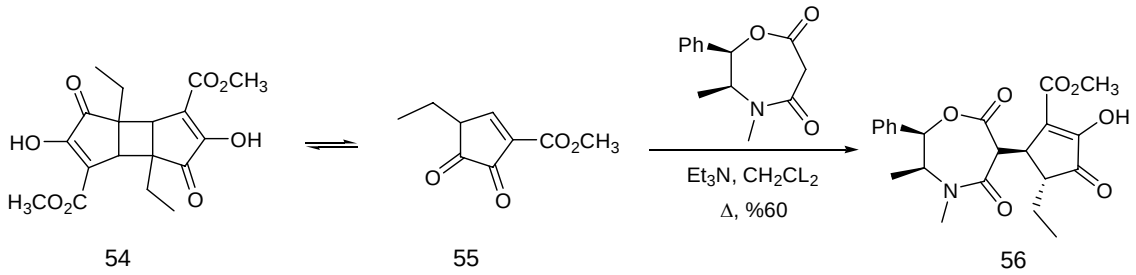
Şekil-2.3.1 Diosfenollere uygulanan Claisen çevrimi

Diosfenollerin kullanıldığı muhtemelen en iyi reaksiyon çalışması olan benzilik asit çevrimi halka küçülmesi yapmak için kullanışlı bir yöntemdir. Reaksiyon karbonil gruplarından birine hidroksilin tersinir katılması ile başlar ve halka küçülme ürünü çevrim ile sağlanır. Bu reaksiyon steroidlere başarıyla uygulanır. Halka küçülmesi sağlayan bu yöntem taksonların sentezinde kullanılmıştır. (Schroeder 2005)



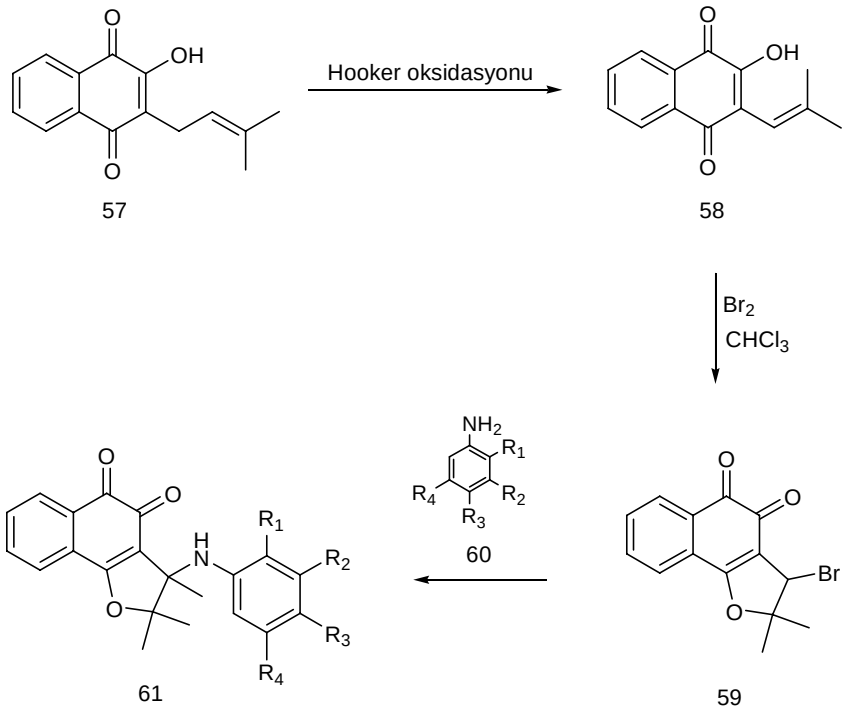
Şekil-2.3.2 Benzilik asit çevrimi

Diosfenollere kararlı enolatların konjuge katılması aşağıdaki gibi yürümektedir. Siklopetandion dimeri ile denge halindedir. Bu reaksiyonda kiral malonat türevi diosfenol ile Micheal katılması sonucu 56 nolu bileşiği %60 verimle vermiştir. Bu reaksiyon alkoloidlerin sentezinde kullanılmıştır. (Schroeder 2005)



Şekil-2.3.3 Diosfenollere Micheal katılması

Amerikan Trypanosomiasis'de denilen Chagas Hastalığı *Trypanosoma Cruzi* adlı parazitin sebep olduğu bir enfeksiyondur, bu parazite karşı sentezlenen bileşikler diosfenollerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı reaksiyonlar sonucu elde edilmişlerdir. En aktif bileşik 3-(4-methoksifenilamino)-2,3-dihidro-2,2-dimetilnafto(1,2-b)furan-4,5-dion **(61)** (Silva Junior, 2008)



Şekil-2.3.4 Chagas Hastalığı'na karşı etkin maddelerin sentezi

2.4. Organik Sentezlerde Koruyucu Gruplar

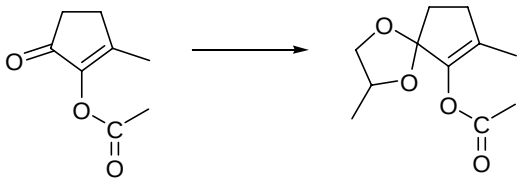
Multifonksiyonel bir bileşik içinde, bir reaktif alanda seçici olarak reaksiyon gerçekleştiğinde, diğer reaktif bölgeler geçici olarak bloke edilmelidir. Bu işi yapan ve bu amaç için gelişen birçok koruyucu grup vardır. Bir koruyucu grup gereksinimlerin her birini yerine getirmelidir. İleriki reaksiyonlarda sorun çıkarmadan, iyi verimlerle seçici olarak bir koruma sağlamalıdır. Yine koruyucu gruplar iyi verimlerle seçici olarak uzaklaştırılabilmelidir. Reaksiyonda daha ileri bir aşamadan kaçınmak için koruyucu gruplarda ek fonksiyonellik minimum olmalıdır.

Kimyacılar daha komplike yapıların sentezini gerçekleştirebilmek için korunmuş bileşiklerin oluşturulması ve uzaklaştırılması için daha etkili koruyucu gruplar geliştirmektedirler. Bizim çalışmamızda ise iki farklı koruma reaksiyonu gerçekleştirildi. İlk olarak bir hidroksilin koruması, ikinci olarak bir karbonil koruması yapıldı. Bu iki koruma reaksiyonu seçici oluşturma ve seçici uzaklaştırmalar gerektirdi. Bu gerçekleştirdiğimiz iki koruma reaksiyonunu alt başlıklar altında verilen yöntemlerde inceleyeceğiz. (Greene, 1991)

2.4.1 Karbonil grupları için koruma reaksiyonları:

Oluşturulması:

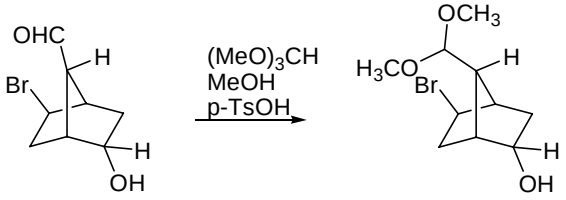
Karbonil grupları asiklik ve siklik asetal ve ketallerine, asiklik ve siklik ditiyoasetal ve ketallerine, siyanohidrinlerine, hidrazonlarına, oksimlerine dönüştürülerek korunabilmektedirler. Bu gruptan birkaç örnek ile karbonil gruplarının korunması açıklanmaya çalışılacak.



62 63

Şekil-2.4.1 Karbonil grubunun korunması için asetalleştirme reaksiyonu

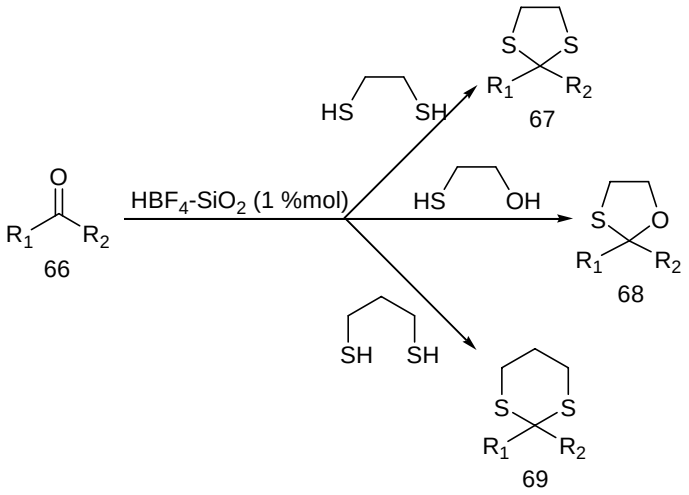
2-asetoksi-3-metilsiklopent-2-en-3-on **(62)** $SnCl_4$ varlığında propilen oksit ile reaksiyona sokulup, 2-asetoksi-3-metilsioklopent-2-en-1-on propilen asetal **(63)** %53 verimle elde edilmiştir. (Erickson 1964)



64 65

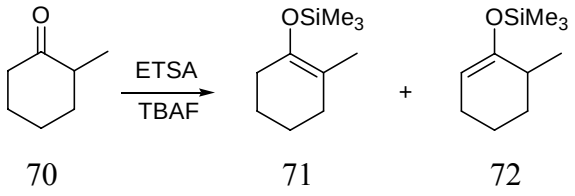
Şekil-2.4.2 Aldehitin dimetil asetallendirmesi

Antitümör antibiyotik Echinosporin sentezinin bir parçası olan bu koruma reaksiyonu, bir sonraki aşamada hidroksilin sorunsuz asetillenmesi için gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak metanol, $(MeO)_3CH$ ve p-TsOH 'ın kullanıldığı reaksiyonda %75 verim elde edilmiştir. (Kinsella, 1989)



Şekil-2.4.3 HBF_4-SiO_2 kullanıldığı karbonil koruması reaksiyonu

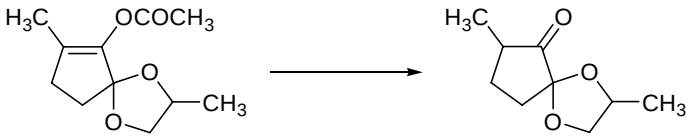
Katı destekli floroborikasit (HBF_4-SiO_2)'in çok küçük miktarının karbonil gruplarının korunması için etkili olduğu bulunmuştur. Reaksiyon oda sıcaklığında, çözücünün olmadığı koşullarda gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda HBF_4-SiO_2 katalizörü önemli bir aktivite kaybetmeksizin tekrar tekrar kullanılabilmiştir. (Kamble, 2007)



Şekil-2.4.4 Karbonil grubunun silillenmesi

Bu çalışmada tetra n-butil amonyum florürün katalitik miktarı varlığında etil trimetilsilil asetat (ETSA) ile ketonlar ve alkoller mükemmel verimlerle silillerine dönüştürülmüştür. 2-metilsiklohekzanonda **(70)** TBAF ve ETSA varlığında dioksan ile geri yıkaması sonucu silil enol eterler elde edilmiştir. (Nakamura, 1975)

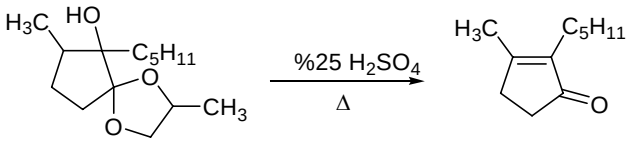
Uzaklaştırılması:



63 73

Şekil-2.4.5 Esterin hidrolizi

3-Metil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal **(63)** %10 NaOH ile 25^{o}C'de sabunlaştırılmıştır.Yarım saat süren bu reaksiyon %80 verimle gerçekleştirilmiştir. (Erickson 1964)

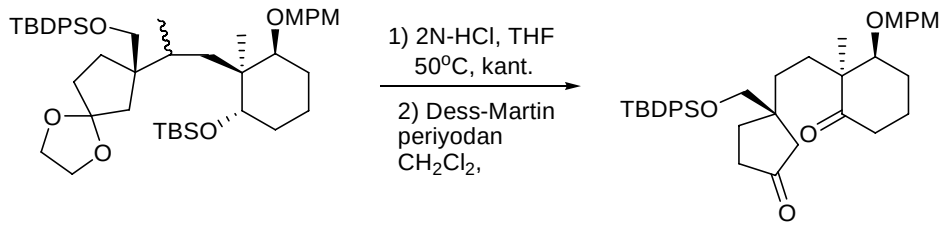


74 75

Şekil-2.4.6 Sülfürik asit ile korumanın uzaklaştırılması

Bu reaksiyonda propilen ketal %25'lik H_2SO_4 ile geri yıkaması sonucu uzaklaştırılmıştır. (Erickson 1964)

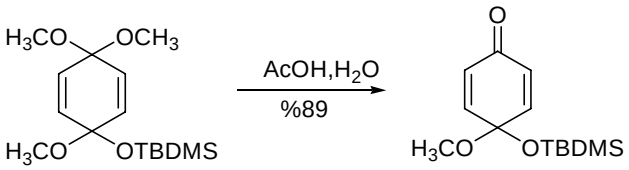
,



76 77

Şekik-2.4.7 2N HCl ile korumanın uzaklaştırılması

Bu çalışmada asidik koşullar altında etilen ketal uzaklaştırılmıştır. (Watanabe 2007)



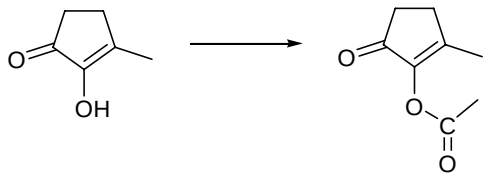
78 79

Şekil-2.4.8 Dimetil asetallerin uzaklaştırılması

Bu yöntemle dimetil asetaller, asetikasit ve su varlığında % 89 verimle uzaklaştırılıp ketona dönüştürülmüşlerdir. (Greene, 1991)

2.4.2 Hidroksil Grupları İçin Koruma Reaksiyonları

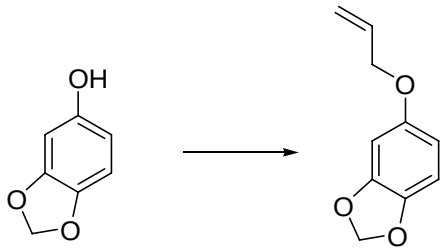
Oluşturulması



12 62

Şekil-2.4.9 Enolik hidroksilin esterleştirilmesi

Alkoller ve fenoller piridin varlığında asetil klorür ile muamele edildiğinde esterleri oluştururlar. Reaksiyon sırasında serbest hale geçen HCl ortamdaki piridin tuzuna dönüşerek ayrılır. Bu çalışmada siklotinin enolik hidroksilinin korunması reaksiyonunda bu yöntemi kullandık. Bu yöntemle siklotinde var olan denge kapsamında meydana gelen diketon formu önlenmiş, sadece bir keton yalnız bırakılmıştır (Loudon, 1983)

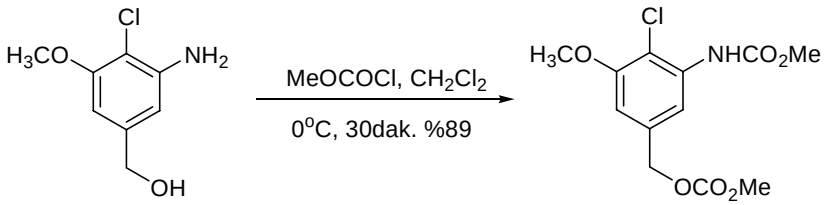


80 81

Şekil-2.4.10 Enolik hidroksilin eterleştirilmesi

Miuo ve çalışma arkadaşları fenolleri eterlerine dönüştürmek için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde fenoller, katalitik miktarda palladyum(II)asetat ve titanyum isopropoksit ile allil alkol kullanılarak eterlerine dönüştürülmektedir. (Jarowicki, 1997)

Alkoller ayrıca silil eterlerine dönüştürülerek de korunmaktadırlar. Böyle bir korumaya örnek ise $Me_3SiCH_2CH=CH_2$, TsOH, CH_3CN'in kullanıldığı 70-80 ^oC' de 1-2 saat içinde %90-95 verimle gerçekleşen bu reaksiyon verilebilir. Olah ve çalışma arkadaşları allilsilanları kullanarak alkolleri, fenolleri ve karboksilik asitleri korumayı başarmışlardır. Bu koruma reaksiyonu esnasında bir katalizör olarak CF_3SO_3H kullanıldığında reaksiyon gerçekleşmemiştir. Bu yöntem t-butildimetilsilil türevlerinin oluşumu içinde uygulanabilir. Siklohekzanolün silileterleri t-butildimetilsilandan %95 verimle hazırlanmışlardır. İyod, brom, trimetilsilil bromür ve trimetilsilil iyodür de katalizör olarak kullanılmıştır.

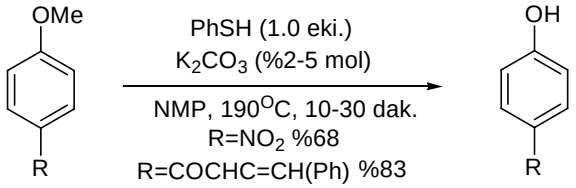


82 83

Şekil-2.4.11 Hidroksilin karbonatına dönüştürülmesi

Hidroksil grupları karbonatlarına dönüştürülerek de korunmaktadırlar. Karbonatlar esterlere benzer bazik hidroliz ile ayrılabilirler. Genelde karbonatlar ikinci alkil sübstitüentin özelliklerinin avantajlarından yararlanarak ayrılırlar. Alkolleri karbonatlarına dönüştürme reaksiyonları aminlerin korunması içinde kullanılabilmektedir. Beklenildiği gibi karbamatların bazik hidrolizi karbonatların bazik hidrolizinden daha zordur. (Greene, 1991)

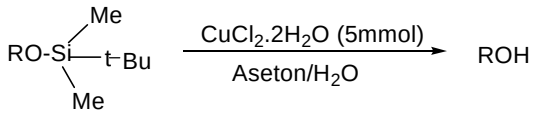
Uzaklaştırılması:



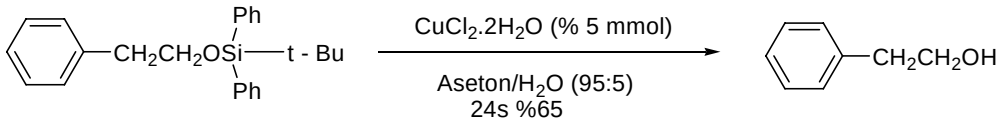
84 85

Şekil-2.4.12 Alkil eterlerin uzaklaştırılması

Alkil eterlerin uzaklaştırılması için son zamanlarda geliştirilen bir prosedür olan bu yöntem, baz olarak potasyum karbonatın katalitik miktarının kullanıldığı ve1-metil-2-pirolidon (NMP) içindeki tiyofenolün sadece bir ekivalentinin kullanılmasıyla yürüyen bir reaksiyondur. Reaksiyonlar 190 ^{o}C'de 10 ile 30 dakika arasında tamamlanır. Ayrıca α,β-doymamış karbonil bileşikleri bu koşullar altında tiyolatın Michael katılmasına uğramazlar. (Jarowick, 1997)



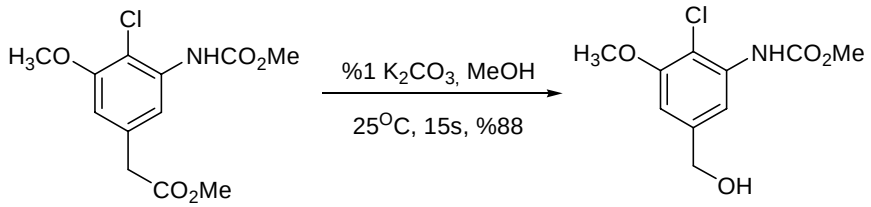
86 87



88 89

Şekil-2.4.13 Silil koruma grubunun uzaklaştırılması

Bu reaksiyonda, t-butil difenil silil koruma grubu bakır(II) klorür dihidratın katalitik miktarının varlığında aseton/su içinde geri yıkaması sonucu uzaklaştırılmıştır. TBDPS koruma grubu uzaklaştırılması TBDMS grubunun uzaklaştırılmasından daha uzun bir süre almasına rağmen bu şartlar altında gerçekleştirilebilmiştir. (Tan, 2000)



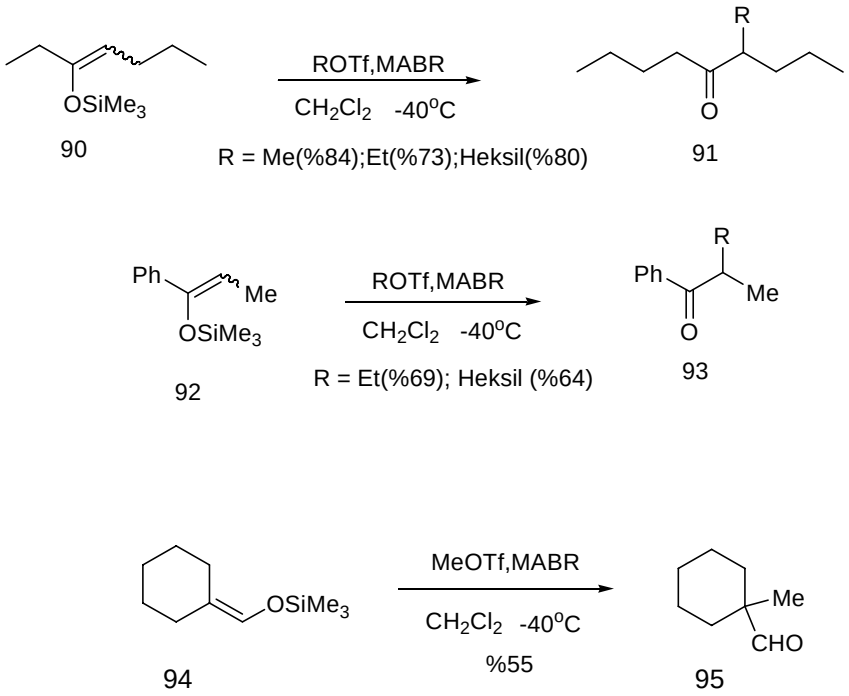
83 82

Şekil-2.4.14 Karbonatın uzaklaştırılması

Karbonat grubu bazik hidrolizle uzaklaştırılmıştır. (Greene, 1991)

2.6.Alkilasyon Yöntemleri

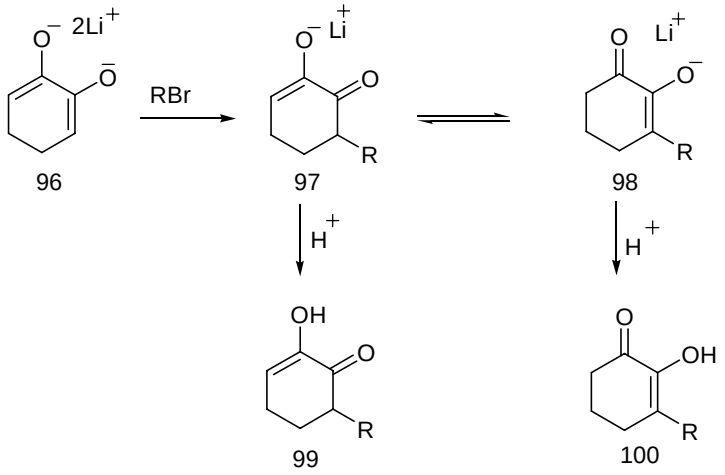
2.5.1. Enolik silil eterlerden hazırlanması



Şekil-2.5.1 Enol silil eterlerin α-alkilasyonu

Enol silil eterlerin α-alkilasyonu -20°C ile -40°C'leri arasında CH_2Cl_2 içerisinde 1 ekivalent Metilaluminyum Bis (4-brom 2,6-di-tert-bütiferoksit) varlığında 2 ekivalent alkil triflat ile gerçekleştirilmiştir. (Maruoka, 1992)

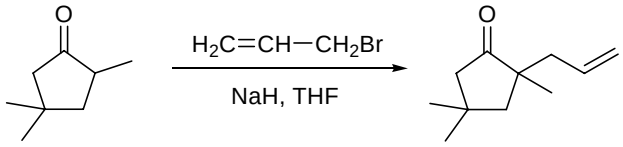
2.5.2.Heksadiondianyonundan geçerek hazırlanması



Şekil-2.5.2 Sikloheksandiondianyonun mono alkilasyonu

Mono alkilasyon THF içinde Lityum diisoropilamin tarafından oluşturulmuş sikloheksandiondianyonundan geçerek gerçekleştirilmiştir (Utaka, 1985).

2.5.3. Kuvvetli baz NaH ün deprotonasyonu ile hazırlanması



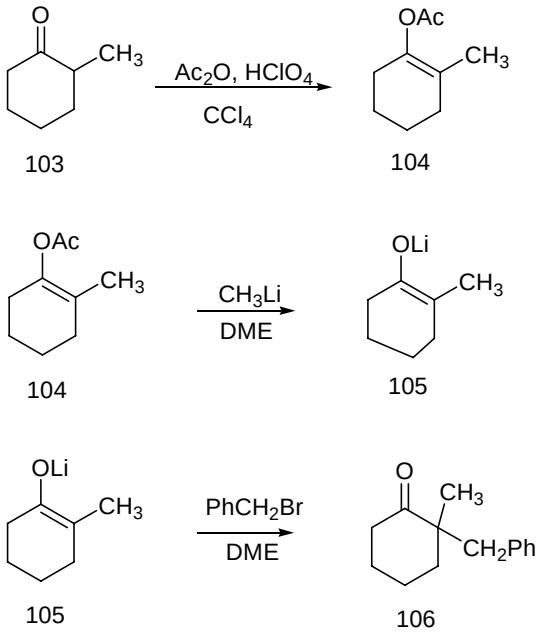
101 102

Şekil-2.5.3 NaH ile alkilasyon

Siklopentanon çözücü olarak THF ve baz olarak NaH ile termodinamik kontrollü koşullar altında allil bromür ile 2 pozisyonundan alkillenmesi

gerçekleştirilmiştir. Solvent ve bazın bu özel kombinasyonu denenmiş (NaH/DME, NaH/DMF,KOtBu/tBuOH,THF) baz solvent kombinasyonlarının çeşitleri arasındaki en uygunu olduğu görülmüştür. 2-allil-2,4,4-trietilsiklopentanon **(102)** bileşiği literatürde dört adımda hazırlanmasına karşın bu çalışmada bir adımda hazırlanmıştır. Bileşik ^{13}C, ^{1}H, IR spektral bilgilerinin karşılaştırılması ile saptanmıştır. (Rao, 1989)

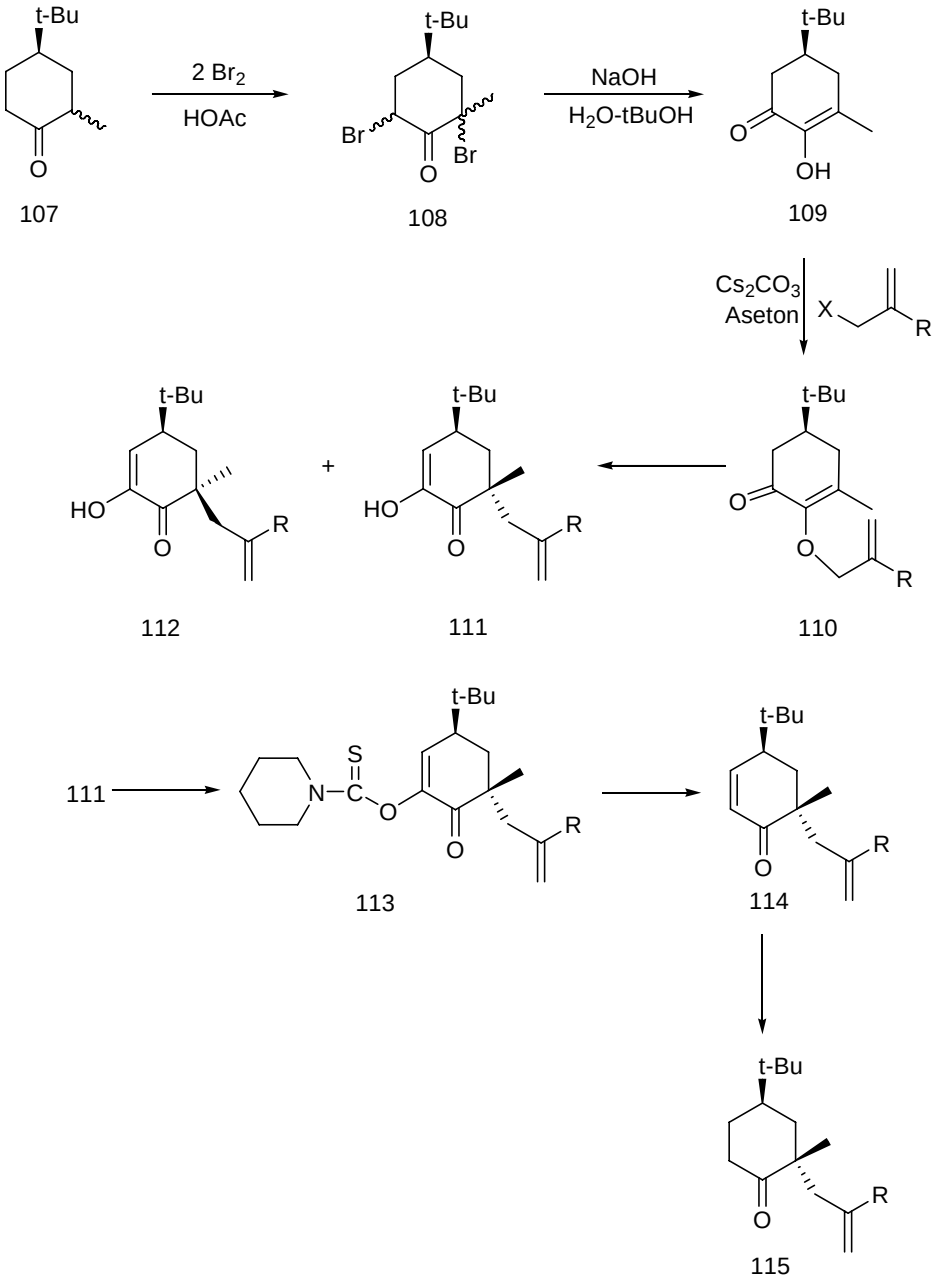
2.5.4 Asetilleme sonucu hazırlanması



Şekil-2.5.4 2-metil siklohekzanon'un allilasyonu

Bu reaksiyonda öncelikle 2-metil siklohekzanon **(103)** CCl_4 içerisinde asetik anhidrit ile asetillendirilmiştir. Baz olarak MeLi kullanılarak 1-asetoksi-2-metil 1-siklohekzen **(104)** deki asetat grubu uzaklaştırılıp asıl yapı lityum tuzuna dönüştürülmüştür. Daha sonra MeI ile α-pozisyonundan bir metilleme gerçekleştirilmiştir. Buradaki amaç alkillemenin 6 pozisyonundan değil 2 pozisyonundan gerçekleştirilmek istenmesidir. (Org. Syn.,1988)

2.5.5 Claisen Çevrimine uğramış diosfenollerden hazırlanması



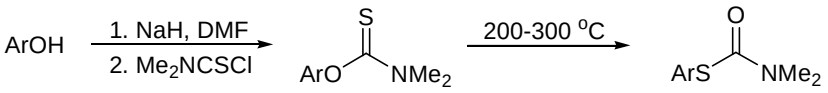
Şekil-2.5.5 Diosfenolün allilasyonu

Bu çalışmada Claisen düzenlenmesine uğramış diofenolün aksiyal allillasyonu incelenmiştir. Claisen çevrimi, için ulaşılabilir substratlar oldukları için bu konu sikloalkenil allil eterler üzerinde çalışılmıştır.

111 ve 112 Wallach yöntemi ile %65 verimle sentezlenen diosfenol 109'dan hazırlanmıştır. Piridin içinde 11'nın 1M çözeltisi 12 saat boyunca ısıtılarak %89 verimle iki diosfenolün 84:16 oranlarında karışımları elde edilmiştir. Büyük orandaki diosfenol 2a dönüştürülmüş daha sonra 7a da 15 dakika kaynayan asetik asit içinde üç ekivalent Lityum iyot ve Lityum asetat ile muamele edilmesi sonucu %70 verimle deoksijenlenmiş ürün 88 oluşmuştur konjuge çift bağın seçici indirgenmesi sonucu bilinen 9 bileşiği elde edilmiştir. (Ponaras, 1980)

2.6.Tiyokarbamatların sentetik kullanımları

Fenollerin tiyofenollere dönüşümü

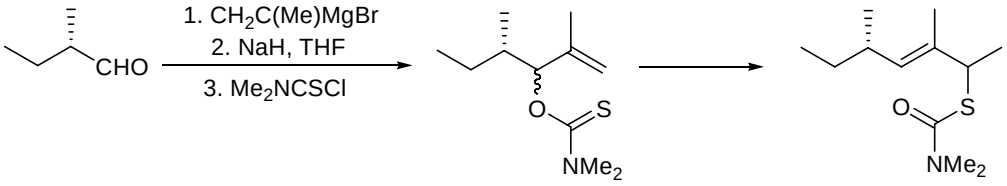


116 117 118

Şekil-2.6.1 Fenollerin tiyofenollere dönüşümü

O-Aril dimetiltiyokarbamatlar dimetiltiyokarbomoil klorür ve baz ile fenollerin muamelesi sonucu hazırlanmışlardır. 200-300 ^{o}C'ye ısıtıldığında S-aril dimetiltiyokarbamatlarına dönüşmektedirler. Bu dönüşüme Newman-Kwart düzenlenmesi denmektedir

Allilik alkollerin 1,3-düzenlenmiş S-allil dimetiltiyokarbamatlarına dönüşümü

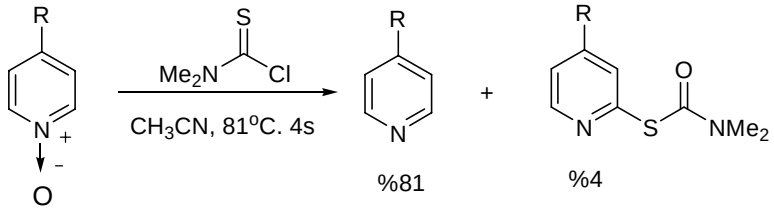


119 120 121

Şekil-2.6.2 S-allil dimetiltiyokarbamatlara dönüşüm

Allilik dimetiltiyokarbamatlar 100-130 ^{o}C'ye ısıtıldığında [3,3]-sigmatropik çevrime uğramaktadırlar. Bu ürünler baz ile hidroliz olabilmekte veya lityum alüminyum hidrür ile allilik tiyollere indirgenebilmektedirler. (Paquette, 1995)

Piridin N-oksitlerin dimetiltiyokarbomoil klorür ile deoksijenasyonu



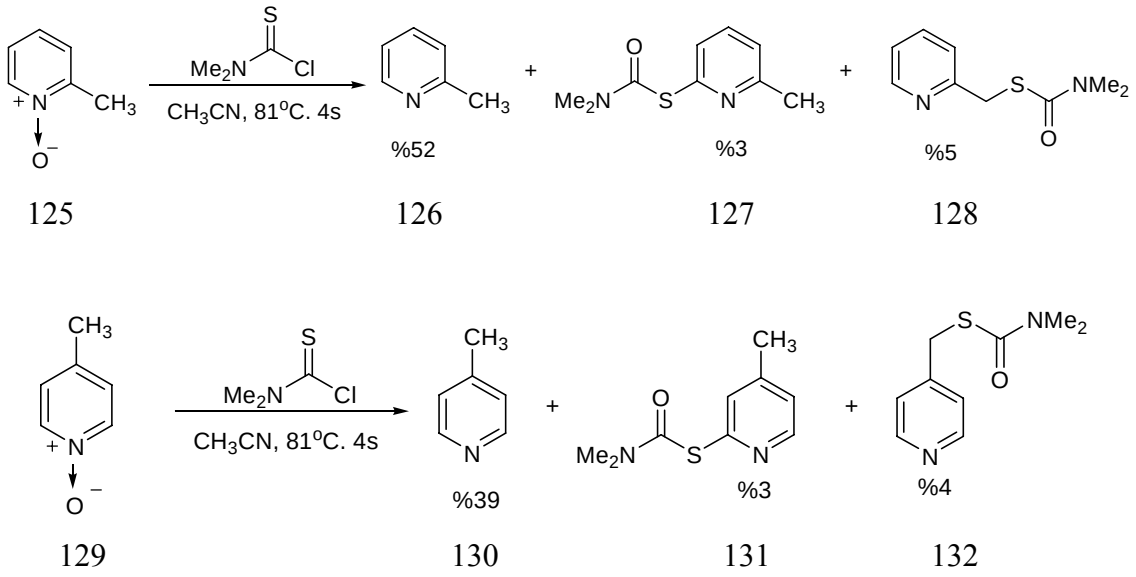
122 123 124

Şekil-2.6.3 Piridin N-oksitlerin deoksijenasyonu

Bu çalışmada piridin N-oksitlerin kimyasal olarak seçici yeni bir yöntemle deoksijenasyonu incelenmiştir. Çeşitli 4-sübstitüeli piridin N-oksitler, genel prosedürler kullanılarak dimetiltiyokarbomoil klorür ile muamele edildiğinde, piridinler ve ona eşlik

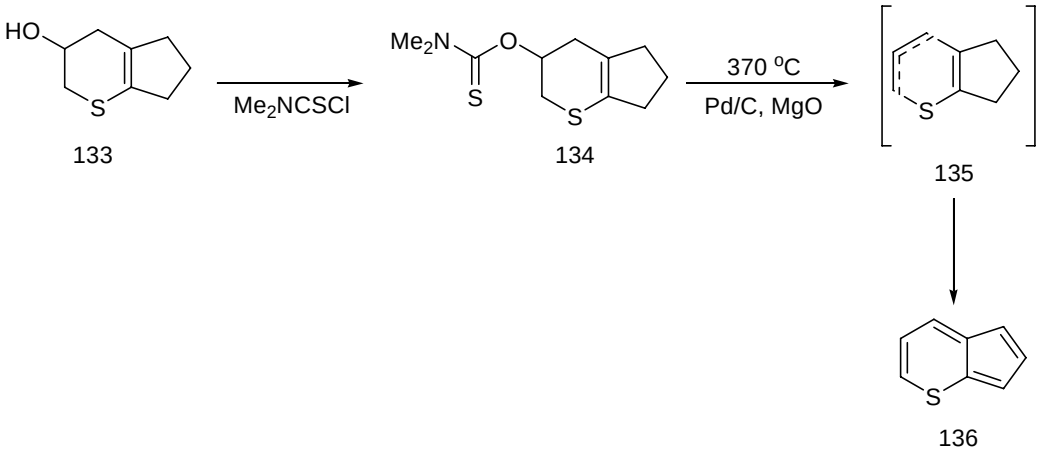
eden 2-dimetiltiyo piridinler elde edilmiştir. 2 ve 3 sübstitüeli ve 3,5 disübstitüentli piridinlerde benzer davranışı göstermektedirler.

C-2 veya C-4'te CHXY taşıyan piridin N-oksitler ise başka yan bir reaksiyon sergilemiştir. (Ponaras ve Zaim, 2006)



Şekil-2.6.4 2 ve 4 sübstitüeli piridin N-oksitlerin reaksiyonları

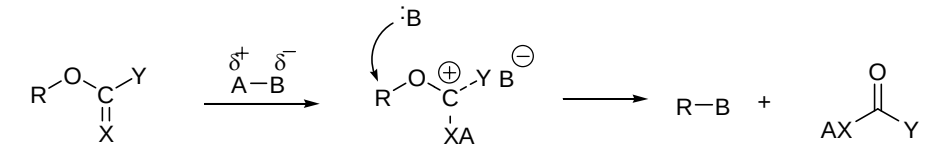
Primer ve sekonder alkollerin dehidrasyonu



Şekil-2.6.5 Primer ve sekonder alkollerin dehidrasyonu

Bir β-hidrojen taşıyan primer ve sekonder alkollerin tiyokarbamatları 180-200 ^{o}C'ye ısıtıldığında alkenleri vermektedirler (Paquette, 1995)

Alkollerin halojenürlere dönüşümü



X=S , Y= SR'

X=S , Y=Ph

X=S , Y= NR_2'

X= Se , Y= Ph

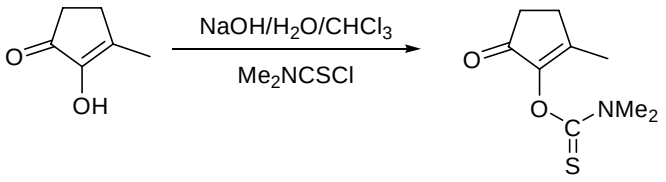
Şekil-2.7.6 Alkollerin halojenürlere dönüşümü

Benzen-sülfonil klorür, bromür ve metil iyodür gibi halojenür oluşturabilme yeteneğine sahip bir elektrofil ile tiyokarbamatların reaksiyonu alkil halojenürleri vermektedir.(ZAİM, 1989)

2.7. Diosfenol Tiyokarbamatlarının Sentezi

5 ve 6 üyeli halkaya sahip çeşitli sübstitüsyon örnekli 13 diosfenolün enolik hidroksili dimetil tiyokarbamatlarına dönüştürülmüştür. Bu tiyokarbamatların hazırlanması için 4 farklı yöntem kullanılmıştır.

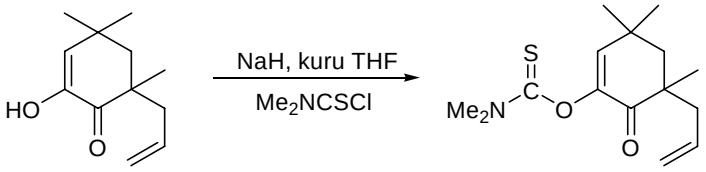
(1) Özellikle 5 üyeli halkalar için, kloroform/su gibi iki faz reaksiyon sistemi 8 diosfenol tiyokarbamatın sentezi için en iyi sonuçları vermiştir. Çeşitli organik çözücüler karşılaştırılmış, kloroformun bu reaksiyonlar için en iyi çözücü olduğu kanıtlanmıştır. Bazların karşılaştırılması sonucunda LiOH'in en iyi baz olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da bu sistem kullanılmıştır ve iyi sonuçlar elde edilmiştir.



12 140

Şekil-2.7.1 Siklotinin dimetiltiyokarbomoil klorür ile reaksiyonu

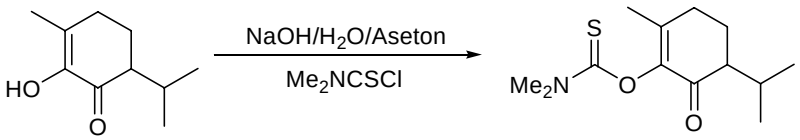
(2) Hacimli bir halka olan 8 üyeli diosfenol için yukarıdaki sistem iyi sonuçlar vermemiştir. Farklı bir yöntem olan tek fazlı sistem kullanılmıştır. Diosfenol NaH/THF ile muamele edilerek protonu uzaklaştırılmış elde edilen enolat dimetiltiyokarbomoil klorür ile reaksiyona sokulduğunda %50 verimle 110 oluşmuştur.



141 142

Şekil-2.7.2 Enolatın dietiltiyokarboil klorür ile reaksiyonu

(3) Başka tek faz sistemi ise diosfenol tiyokarbamatların üçüncüsünü yapmak için kullanılmıştır. Yüksek konsantrasyonda NaOH çözeltisi varlığında aseton içinde diosfenol ve dimetiltiyokarbomoil klorür birlikte kaynatılmıştır. Bu yöntem elverişli görünmesine rağmen, kromatografik saflaştırılması zor olan karışık ürünler vermiştir.

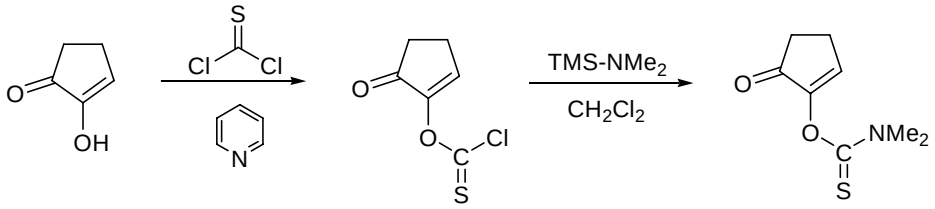


143 144

Şekil-2.7.3 Tek faz sistemi ile dimetiltiyokarbamata dönüşüm

(4) Yukarıda tanımlanan yöntemlerle basit diosfenol 1,2-siklopentadion **(145)** için tiyokarbamatının hazırlanmasın da başarılı olunamamıştır bundan dolayı farklı bir yaklaşım denenmiştir.

Tiyofosgen ile piridin içinde diosfenolün reaksiyonu, dimetil aminotrimetil silan ile muamele edilen klorotiyokarbonil diosfenol 147 elde edilmiştir. Fakat bu yöntem ileri düzeyde saflaştırma gerektiren ürünleri vermiştir. (Zaim,1989)



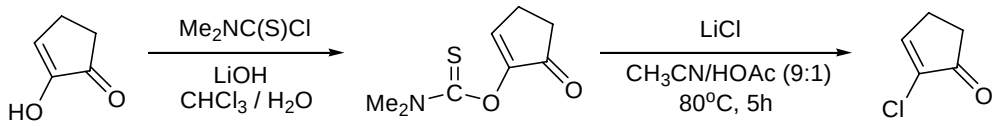
145 146 147

Şekil-2.7.4 Tiyofosgenin kullanıldığı dimetiltiyokarbamatlama reaksiyonu

2.8. Diosfenol Tiyokatbamatlarının Reaksiyonları

2.8.1 Diosfenol tiyokarbamatlarının klor ve brom iyonları ile reaksiyonları:

Monoketonlardan vinil klorürün hazırlanması, klorür ile hidroksilin yer değiştirmesi için kullanılan geleneksel maddeler ($SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5) diosfenoller için başarılı olamamıştır. Aktif olmayan sp^2 karbonunda iyi ayrılan gruplar ile bile nükleofilik yer değiştirmenin çok zor olması bu durumu sürpriz olmaktan çıkarmıştır. Tiyokarbomoiloksi grubunun verebildiği reaksiyona dayanarak bu dönüşüm ılımlı bir prosedürle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem Şekil-2.8.1'de örneklendirilmiştir. 2-kloro-2-siklopenten-1-on **(148)**'a %80 dönüşüm sağlanmıştır.

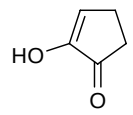
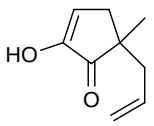
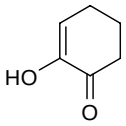
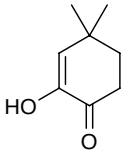
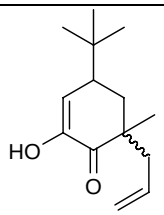
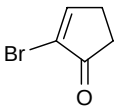
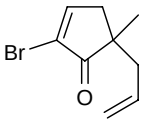
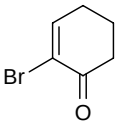
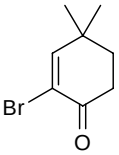
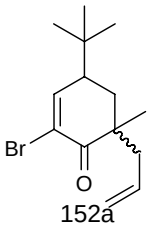
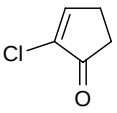
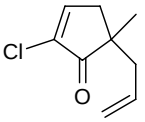
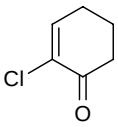
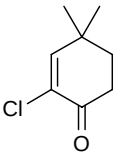
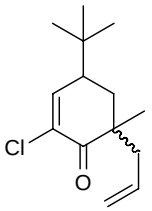


145 147 148

Şekil-2.8.1 Diosfenol tiyokarbamatlarının klor ve brom iyonları ile reaksiyonları

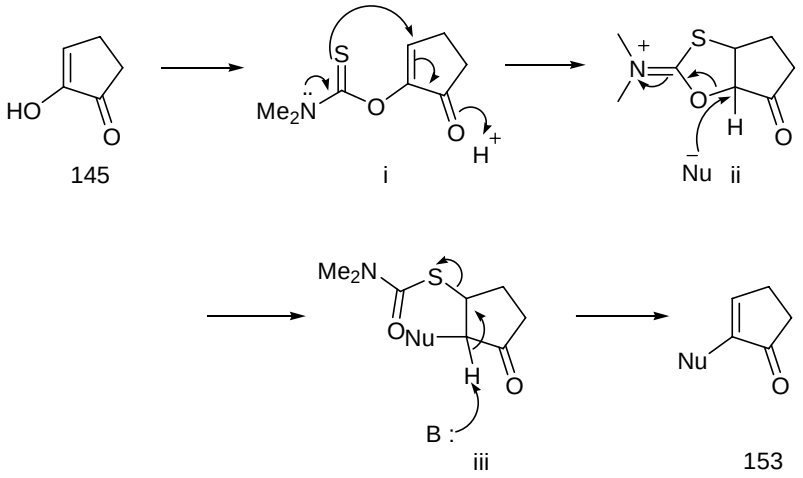
Diosfenol ilk olarak tiyokarbamatına çevrilmiştir. Halojen ile yer değiştirmesi 9:1 asetonitril:asetik asit içinde 0.2 M dimetiltiyokarbamatın çözeltisi ile 3 ekivalent Lityum klorür veya bromürün 5-24 saat aralığında 80 ^{o}C de kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir. 5 diosfenolün sonuçları tabloda gözükmektedir.

Tablo-2.8.1 Klor ve bromla reaksiyona sokulmuş 5 diosfenol

 145	 149	 150	 151	 152
 145a	 149a	 150a	 151a	 152a
 145b	 149b	 150b	 151b	 152b

Bu yöntemi kullanarak flor ile hidroksilin yer değiştirmesi gerçekleştirilememiş, farklı bir yöntem denenmiştir. 3b, asetonitril/asetik asit içinde veya asetonitril içinde piridinyum poli(hidrojen florür) ile muamele edilmiştir. Fakat bu yöntemle de α-floro enonlar keşfedilememiştir.

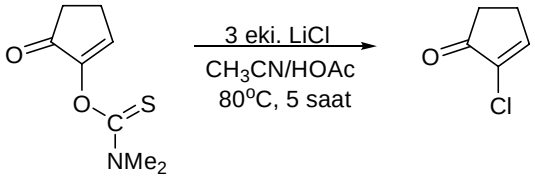
Bu reaksiyon içindeki aktive edici grup olarak dialkiltiyokarbamatların reaksiyon mekanizmasında tiyoamid içindeki sülfürün molekül içi konjuge katılmasıyla ii ürününü, bu ürününde nükleofil ile reaksiyonuyla iii ürününün oluştuğu düşünülmüştür. Dimetiltiyokarbamik S-asidin eliminasyonuyla 153 nolu ürünü oluşmaktadır. (Ponaras ve Zaim, 1986)



Şekil-2.8.2 Diosfenol tiyokarbamatın nükleofillerle olan reaksiyon mekanizması

Bizim çalışmamızda da 5,5-dimetil-1,2-siklopentandion **(186)** tiyokarbamatına dönüştürüldükten sonra halojen dışındaki nükleofillerle reaksiyonları incelenmiştir. Bu nükleofiller N_3^- ve SCN^- olup, reaksiyon 1:1 asetik asit: asetonitril içinde 1 ekivalent diosfenoltiyokarbamatı ile 10 ekivalent NaN_3 ve KSCN'ın mumelesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen 2-azido-5,5-dimetil-siklopent-1-en-2-on **(190)** bileşiği çabuk bozunan bir madde olup %50 verimle elde edilmiştir. 5,5-dimetil-2-tiyosiyanato-siklopent-1-en-2-on bileşiği **(189)** ise %68 verimle elde edilmiştir.

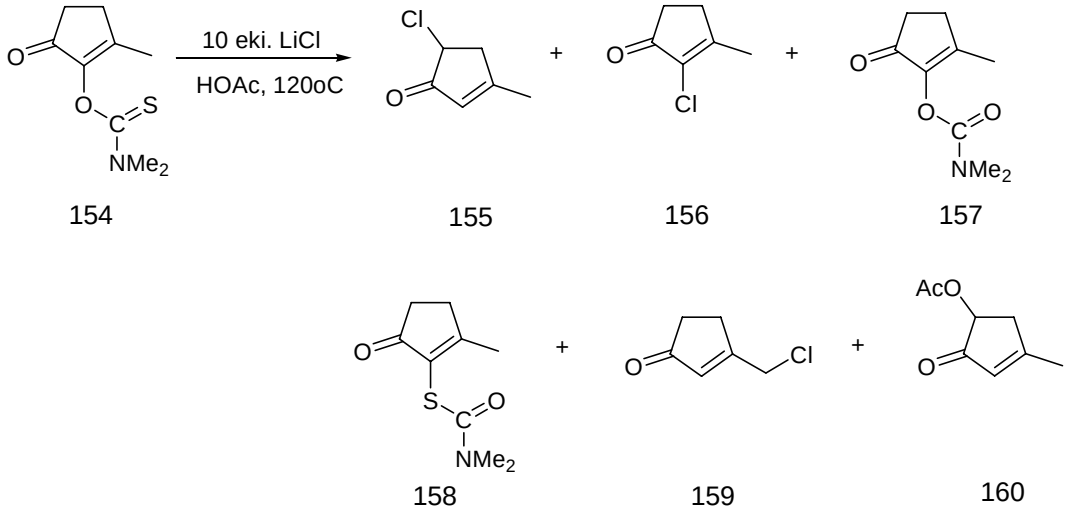
2.8.2 3-Sübstitüeli diosfenol tiyokarbamatlarının halojenür ile reaksiyonları



147 148

Şekil-2.8.3 Diosfenolün klor ile reaksiyonu

1 nolu bileşikte bulunan vinilik H yerinde metilin olmasından doğan basit yapısal değişiklik reaksiyonun rotasını değiştirmiştir. Böylece, siklotin dimetiltiyokarbamat kaynayan asetik asit içinde Lityum klorür ile muamele edildiğinde klorür sadece C-2' ye değil aynı zamanda C-5'de bağlanmaktadır.



154 155 156 157

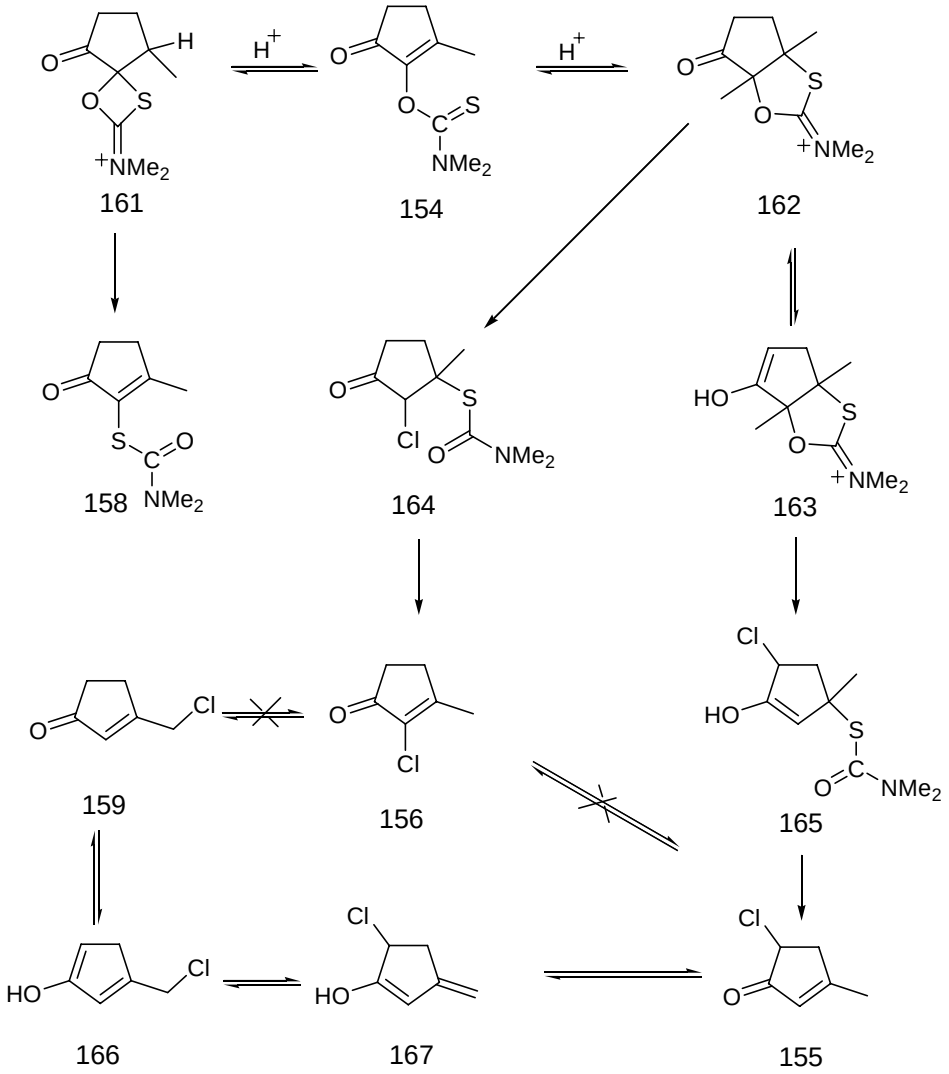
158 159 160

Şekil-2.8.4 3-Sübstitüeli diosfenol tiyokarbamatlarının halojenür ile reaksiyonu

10 ekivalent Lityum klorür içeren kaynayan asetik asit içindeki 3'ün 0.2 M çözeltisinin periyodik olarak analizleri yapılmıştır. 1saat sonra 3 nolu bileşik %30

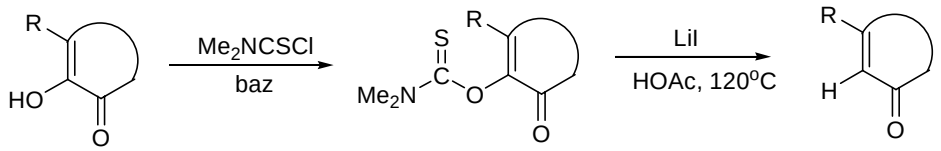
olduğunda dört yeni bileşiğin varlığı görülmüştür. 4,5,6,7. 3 saat sonra reaksiyon karışımı tekrar analiz edilmiştir. Bu analizin sonucunda iki yeni ürünün oluştuğu görülmüştür. 8 ve 9. Reaksiyonun 30 saat ilerlemesine izin verildiğinde sadece 5 6 7 görülmüştür. Diğer ürünler ise buharlaşmayan maddeler şeklinde bozunmaya uğramışlardır.

Aşağıdaki mekanizmada; 11'e halkalanma sonrası C-2'ye klorürün atağı 5'i oluşturmuştur. Bu yer değiştirme yavaştır. Klorür iyonunun 13 üzerinden atağı C-5'e bağlanmayı sağladığı görülmüştür. (Ponaras ve Zaim, 1987)



Şekil-2.8.5 3-Sübstitüentli diosfenolün klor ve brom ile olan reaksiyon mekanizması

2.8.3 Diosfenol tiyokarbamatlarının hidrojen ile enolik oksijenin yer değiştirmesi reaksiyonları

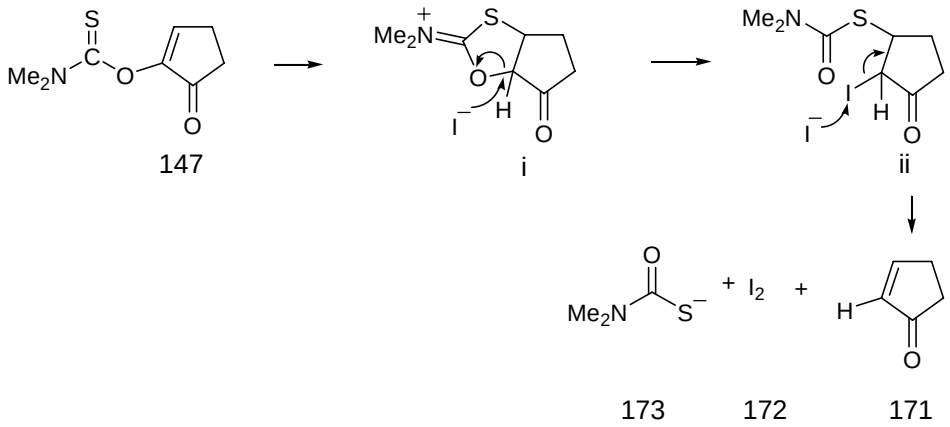


168 169 170

Şekil-2.8.6 Diosfenol tiyokarbamatlarının hidrojen ile enolik oksijenin yer değiştirmesi reaksiyonları

Diosfenol dialkiltiyokarbamatlar sıcak asetikasit içinde iyodür iyonu ile muamele edildiğinde yüksek verimle enonlara dönüştürülmüştür.

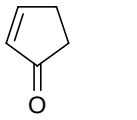
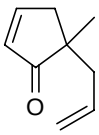
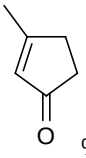
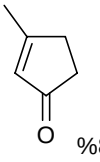
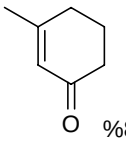
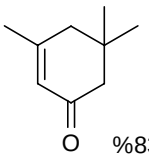
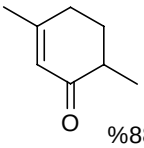
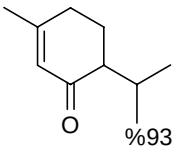
Daha önceki çalışmalarda diosfenollerin dialkil tiyokarbamatları bromür ve klorür iyonu ile sübstitüsyon reaksiyonu verip, R = H olduğunda α-halo,β-doymamış ketonlar, R = Alkil olduğunda ürünler karışımı ele geçmiştir. Fakat bu koşullar altında I iyonu tiyokarbamatın oluşturduğu halkaya saldırıp açarken, diğer I iyonu gelip halkadan I'u alıp bir eliminasyon gerçekleştirmiştir. (Ponaras ve Zaim, 1988)



Şekil-2.8.7 Yer değiştirme reaksiyonunun mekanizması

Tablo 2.7.1 de bu yöntemle hazırlanmış enonlar görülmektedir. (Ponaras, 1987)

Tablo 2.8.2 Diosfenol tiyokarbamatından hazırlanmış enonlar

 %55 174	 %91 175	 %95 176	 %88 177
 %85 178	 %83 179	 %88 180	 %93 181

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Kimyasallar:

3-Metil-1,2-Siklopentandion (Aldrich)
Propilen oksit (Aldrich)
Asetilklorür (Merck)
Piridin (Merck)
Dimetil Tiyokarbomoil Klorür (Aldrich)
Kalay (IV) Klorür (Aldrich)
Aseton (Teknik)
Dietileter (Merck)
Kloroform (Teknik)
Metilen Klorür (Teknik)
Karbon Tetra Klorür (Teknik)
Sodyum Hidroksit (Teknik)
Lityum Hidroksit (Aldrich)
Kalsiyum Klorür (Teknik)
Sodyum Bikarbonat (Teknik)
Sodyum Azid (Merck)
Potasyum Tiyosiyanat (Panreac)
Sodyum hidrür (Merck)
Asetonitril (Aldrich)
Asetik Asit (Merck)
Hekzan (Teknik)
Etil Asetat (Teknik)
Tetrahidrofuran (Merck)
Sülfirik asit (Merck)
Magnezyum Sülfat (Merck)
Silikajel 60 (Aldrich)

3.2. Kullanılan Alet ve Gereçler

Elektro-mag, 300 ^{o}C termostatlı ısıtıcı

Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademe karıştırıcı hız ayarı

Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 tip Rotevaparatör

Nüve EV =(Vakum etüvü, 250 ^{o}C, -760 mmHg vakummetre

Electrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450^{o}C termostatlı

Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası

Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası

Azot tüpü

Shimadzu IR 470 Infrared Spektrometresi

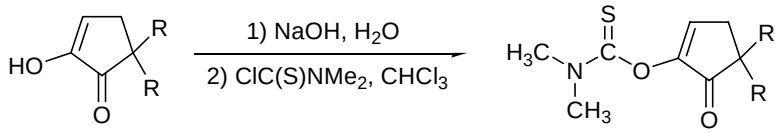
Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans spektrofotometresi

Gec Avery dört haneli terazi

3.3. Kullanılan Yöntemler

Burada yapılan çalışmalar, daha önce yapılmış ve literatüre geçmiş olan çalışmalardan örnek alınarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada diosfenol tiyokarbamatının bazı nükleofillerle yer değiştirme reaksiyonları incelendi. Reaksiyon asidik şartlarda azid ve tiyosiyanat nükleofilleriyle gerçekleştirildi. Çalışmamız için gerekli olan diosfenol 3-metil-1,2-siklopentandion **(12)** (siklotin)'u satın aldık. 3,3-dimetil-1,2-siklopentandionu **(186)** 3-metil-1,2-siklopentandiondan başlayarak bir sıra koruma reaksiyonunun ardından kuru THF içinde NaH ve MeI tarafından metilleme ile sentezledik. Sentezlemiş olduğumuz 3,3-dimetil-1,2-siklopentandionu diosfenol tiyokarbamatların sentezi için genel yönteme göre tiyokarbamatlarına dönüştürdük. Elde ettiğimiz tiyokarbamatların N_3^- ve SCN^- nükleofilleriyle yer değiştirme reaksiyonlarını inceledik.

3.3.1 Diosfenol Tiyokarbamatlarının sentezlenmesi için genel yöntem:



R= Metil

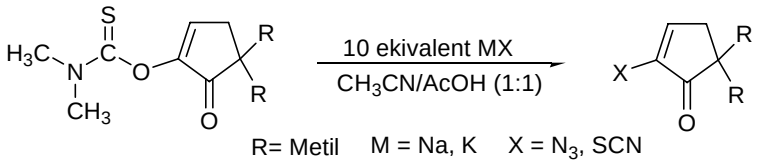
182 183

Şekil-3.3.1 Diosfenol Tiyokarbamatlarının sentezi

Kloroform / su çift fazlı sistemi diosfenol tiyokarbamat sentezi için oldukça iyi sonuçlar vermiştir.

Bu yöntemle 5,5-dimetil-2-dimetil tiyokarbomoiloksi-2-siklopenten-1-on **(188)** sentezi gerçekleştirilmiştir.

3.3.2. Diosfenol tiyokarbamatların $^{-}N_3$, ^{-}SCN, nükleofilleriyle reaksiyonu için genel yöntem



183 184

Şekil-3.3.2 Diosfenol tiyokarbamatların nükleofillerle reaksiyonu

Diosfenol tiyokarbamatı 10 ekivalent sodyum azid ve potasyum tiyosiyanat ile kaynayan asetikasit:asetonitril karışımında reaksiyonları gerçekleştirildi.

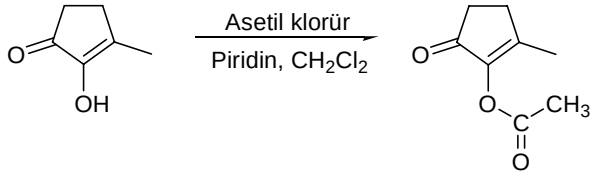
Bu reaksiyon için 10 ekivalent nükleofil ve 1:1 asetikasit:asetonitril en iyi sonuçları vermiştir.

4. DENEYLER VE SONUÇLAR

4.1. Diosfenolün ve Diosfenol Tiyokarbamatının hazırlanması

3,3-Dimetil-1,2-siklopentandion **(186)** sentezi için 3-metil-1,2-siklopentandion **(12)** kullandık. Bu bileşiği sentezleyebilmek için değişik koruma, korumayı uzaklaştırma ve metilleme yöntemleri denedik. Bu bileşiği sentezlerken öncelikle enolik hidroksili, hidroksil grupları için koruma reaksiyonları başlığı altındaki asetil klorür ile esterleştirme yöntemi ile koruduk. Bir sonraki aşamamız 1 nolu karbonil grubunu koruma reaksiyonuydu. Bu karbonil grubu, karbonil grupları için koruma reaksiyonları başlığı altındaki Lewis asidi varlığında asetalleri hazırlama yöntemi ile koruduk. Bu korumadaki amaç, 1 nolu karbonil grubunun α pozisyonundaki asidik protonun herhangi bir reaksiyon vermemesini sağlamaktı. 3 nolu karbona bir metil bağlayabilmek için ilk olarak gerçekleştirdiğimiz korumayı uzaklaştırdık. Bunun için karbonil grupları için koruma reaksiyonları başlığı altındaki koruma gruplarının uzaklaştırılması bölümündeki %10 NaOH ile uzaklaştırma yöntemini kullandık. 3 nolu karbona ikinci bir metilin bağlanabilmesi için buradaki asidik protonu 10 ^{o}C ‘de NaH ile kopardıktan sonra MeI ile metillenmesini sağladık. 3 nolu karbonuna metillemeyi gerçekleştirdiğimiz diosfenolü elde etmek için son olarak koruduğumuz 1 nolu ketonun korumasını, karbonil grupları için koruma reaksiyonları başlığı altındaki korumanın uzaklaştırılması bölümündeki diketallerin uzaklaştırılması yöntemi ile gerçekleştirdik. Tüm bu reaksiyonlardan sonra 3,3-dimetil-1,2-siklopentandionu **(186)** elde ettik. Bu bileşik kararsız olup kolon kromotografisi esnasında bozulduğundan tiyokarbamatına dönüştürülüp saflaştırıldı. IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spektrumları alınarak yapı aydınlatıldı. Daha sonra diosfenol tiyo karbamat N_3^-, SCN^- nükleofilleriyle yer değiştirme reaksiyonları gerçekleştirildi. Elde edilen ürünler kolon kromotografisi ile saflaştırılıp, spektroskopik yöntemlerle yapılar aydınlatıldı.

Deney 4.1.1: 2-Asetoksi-3-Metil-Silkopent-2-en-1-on eldesi:



12 62

Şekil 4.1.1 2-Asetoksi-3-Metil-Silkopent-2-en-1-on eldesi

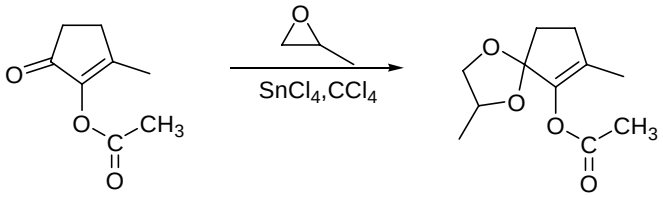
18 g (160 mmol) 2-hidroksi-1-metil-1-siklopent-3-on **(12)** 100 ml CH_2Cl_2 içinde çözüldü. Üzerine 15,7 ml (173 mmol) piridin eklendi. 30 ml CH_2Cl_2 17,01 ml (206 mmol) asetil klorür damla damla 2 saatte 0 ^oC de eklenerek karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışımda oluşan piridinyum klorür tuzu süzülerek ayrıldı. Sıvı organik fazda kalmış olan bir miktar piridin %10 HCl çözeltisi ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Organik faz ayrılıp doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı. $MgSO_4$ üzerinden kurutulup süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı. 2-propanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. (Beyaz kristal, e.n.: 62.1^oC, Verim= %62.7)

IR (cm $^{-1}$) : 3626, 3529, 3432, 2996, 2974, 2874, 2413, 2098, 1477, 1782, 1734, 1661, 1443, 1394, 1346, 1224, 1103, 1055, 1006, 885

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.98(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.44-2.47(m, 2H), 2.56-2.58(m, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 15, 20, 28, 32, 146, 161, 167, 200

Deney 4.1.2: 2-Asetoksi-3-Metil-Siklopent-2-en-1-on Propilen Ketal eldesi



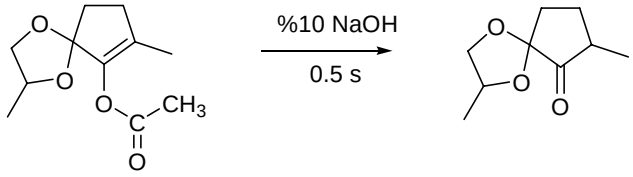
62 63

Şekil 4.1.2 2-Asetoksi-3-Metil-Siklopent-2-en-1-on Propilen Ketal eldesi

15,52 g (100 mmol) 2-asetoksi-3-metil-siklopent-2-en-1-on **(62)** ve 13,9 ml (200 mmol) propilen oksit 75 ml CCl_4 içerisinde çözüldü. Üzerine 0.58 ml (5 mmol) kalay (IV) klorür 20 ^oC'de eklendi ve yaklaşık 3 saat karıştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı 50 ml % 10 NaOH çözeltisi ile hidroliz edildi. Organik faz ayrılıp doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı. Bu madde kararsız olup saflaştırma esnasında bozulduğundan, saflaştırma yapılmaksızın reaksiyonlara devam edildi, dolayısıyla verim hesabı yapılamadı. Reaksiyonların sonunda elde edilen diosfenol, tiyokarbamatlama basamağında saflaştırıldı.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24-1.26 (d, j: 5.27, 3H), 4.15-4.27 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2,55-2.57 (m. 2H), 1.98 (s, 3H), 2.20 (s,3H)

Deney 4.1.3: 3-Metil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi:



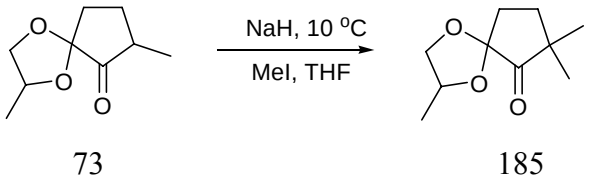
63 73

Şekil-4.1.3 3-Metil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi

19.55 g (92.2 mmol) 2-asetoksi-3-metil-siklopent-2-en-1-on propilen ketal **(63)** üzerine 65 ml %10 NaOH çözeltisi eklenerek 25 ^{o}C de yarım saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 30 ml eter porsiyonları ile 3 defa ekstırakte edildi. Eter fazları birleştirilip doygun NaCl çözeltisi ile yıkandıktan sonra $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21-1.23 (d, j: 6.15, 3H), 4.47-4.62 (m, 1H), 4.01-4.25 (m. 2H), 1.04-1.08 (dt, j: 2.34-2.19, 3H), 1.83-2.25 (m, 1H), 1.40-1.54 (m, 4H)

Deney 4.1.4: 3,3-Dimetil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi :



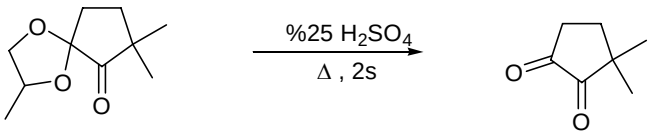
73 185

Şekil-4.1.4. 3,3-Dimetil-1,2-Siklopentadion-1,1-Propilen Ketal eldesi

Bir balon içerisinde 25 ml kuru THF ve 2.2g (92.3 mmol) NaH süspansiyon oluşturacak şekilde karıştırıldı. Üzerine azot gazı altında, 10 ^{o}C de 50 ml kuru THF içindeki 7.8g (46.15 mmol) 3-metil-1,2-silopentandion-1,1-propilen ketal **(73)** damla damla eklendi. Yarım saat karıştırıldıktan sonra 25 ml kuru THF içindeki 9.14 ml MeI damlatma hunisi yardımı ile katıldı ve 2 saat boyunca 10 ^{o}C de karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 25 ml suya döküldü, su fazı 50 ml eter porsiyonları ile 3 defa ekstakte edildi. Eter fazları birleştirildi. Doygun NaCl ile yıkanıp, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.28 (d, j:5.25, 3H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.09-4.28 (m,2H), 1.06 (s, 6H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.78-2.08 (m, 2H)

Deney 4.1.5: 5,5-Dimetil-2-Hidroksi-Siklopent-2-en-1-on eldesi



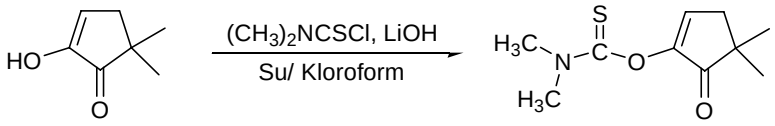
185 186

Şekil-4.1.5 5,5-Dimetil-2-Hidroksi-Siklopent-2-en-1-on eldesi

6.78g (36.8 mmol) 3,3-dimetil-1,2-siklopentandion-1,1-propilen ketal **(185)** 20 ml %25 H_2SO_4 çözeltisi ile 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 20 ml suya döküldü ve doygun $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralleştirildi. Su fazı 25ml CH_2Cl_2 porsiyonları ile üç defa ekstrakte edildi. CH_2Cl_2 fazı doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.07 (s, 6H), 2.29-2.3 (d,j: 3.25 ,2H), 6.36-6.38 (t,j: 3.07,1H)

Deney 4.1.6: 5,5-Dimetil-2-(Dimetiltiyokarbomoiloksi)-Siklopent-2-en-1-on eldesi:



187 188

Şekil-4.1.6 5,5-Dimetil-2-(Dimetiltiyokarbomoiloksi)-Siklopent-2-en-1-on eldesi

5.14 g (40.8 mmol) 5,5-Dimetil-2-hidroksi-siklopent-2-en-1-on **(187)** ve 1.71g (40.8 mmol) LiOH 40 ml su ile çözüldü. Hızla karıştırılan sisteme 5.01 g (123 mmol) dimetiltiyokarbomoil klorürün 40 ml kloroformdaki çözeltisi katıldı. Karışım 2 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda kloroform fazı ekstraksiyonla ayrıldı. Su fazı kloroformla ekstrakte edildi. Kloroform fazları birleştirilerek doygun NaCl çözeltisi ile yıkanıp $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Beyaz kristal, e.n.: 91.6^oC)

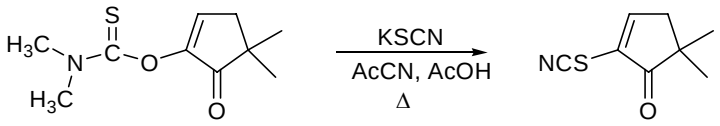
IR (cm $^{-1}$) : 2963, 2923, 2864, 2371, 2233, 1740, 1661, 1563, 1484, 1405, 1287, 1247, 1188, 1129

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 (s, 6H), 2.51-2.52 (d, j: 2.92,2H), 7.08-7.10 (t, j:2.78, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ

GC-MS.: (CI, R.T: 16.62, M^+: 214.1)

Deney 4.1.7: 5,5-Dimetil-2-Tiyosiyanato-Siklopent-2-en-1-on eldesi:



188 189

Şekil-4.1.7 5,5-Dimetil-2-Tiyosiyanato-Siklopent-2-en-1-on eldesi

0.2 g (0.93 mmol) 5,5-dimetil-2-(dimetiltiyokarbomoiloksi)-siklopent-2-en-1-on **(188)** ve 0.9 g (9.3 mmol) potasyumtiyosiyanat 10 ml (1:1) asetonitril:asetik asit karışımında kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 20 ml suya döküldü ve $NaHCO_3$ ile asetik asit nötralleştirildi. Su fazı CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. CH_2Cl_2 fazı doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı, $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim %68, sarı sıvı)

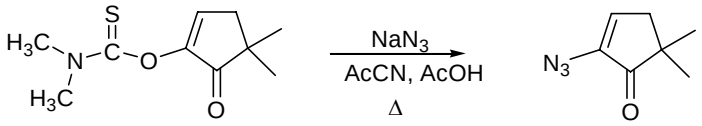
IR (cm $^{-1}$) : 3066, 2970, 2932, 2874, 2164, 1724, 1589, 1474, 1435, 1397, 1301, 1246, 1129, 1013, 975

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,18 (s,6H), 2.67-2.68 (d, j:2.92, 2H), 7.66-7.68 (t, j:3.07, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25,44.6,44.9,110,129,157,206

GC-MS.: (CI, R.T.:16.86, M^+:168)

Deney 4.1.8: 5,5-Dimetil-2-Azido-Siklopent-2-en-1-on eldesi:



188 190

Şekil-4.1.8 5,5-Dimetil-2-Azido-Siklopent-2-en-1-on eldesi

0.37 g (1.73 mmol) 5,5-dimetil-2-(dimetiltiyokarbomoiloksi)-siklopent-2-en-1-on **(188)**ve 1.13 g (17.3 mmol) sodyum azid 10 ml (1:1) asetonitril:asetik asit karışımında kaynatıldı. Reaksiyonunun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım 20 ml suya döküldü ve $NaHCO_3$ ile asetik asit nötralleştirildi. Su fazı CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. CH_2Cl_2 fazı doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı, $MgSO_4$ ile kurutuldu. Süzülerek çözücüsü rotevaparatörde uzaklaştırıldı. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

IR (cm $^{-1}$) :2972, 2123, 1734, 1637,1467, 1370, 1321

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.09 (s,6H), 2.37-2.38 (d, j: 3.22, 2H), 6.69-6.71 (t, j:3.22, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25, 41, 44, 129, 140, 208

5. TARTIŞMA

187 nolu bileşiğin NMR spektrumunda 1.07'de integrali 6 olan singlet siklopentanon halkasına bağlı iki özdeş CH_3'ü göstermektedir. 2.29-2.3'de integrali 2 olan dublet halkadaki CH_2'yi, 6.36-6.38'de integrali 1 olan triplet ise halkadaki vinilik karbonun protonunu göstermektedir. Enolik hidroksilin hidrojeni ise 5.2'de görülmektedir. Bu bileşik kararsız olup kolon kromatogrofisi esnasında bozunduğundan saflaştırılması gerçekleştirilememiş, dimetiltiyokarbomoil klorür ile reaksiyona sokularak dimetil tiyokarbamatına dönüştürülüp saflaştırılmıştır. Dolayısıyla 187 nolu bileşiğin diğer spektrumları alınamamıştır. Fakat NMR spektrumu bileşik ile ilgili beklediğimiz her piki açıkça göstermiştir.

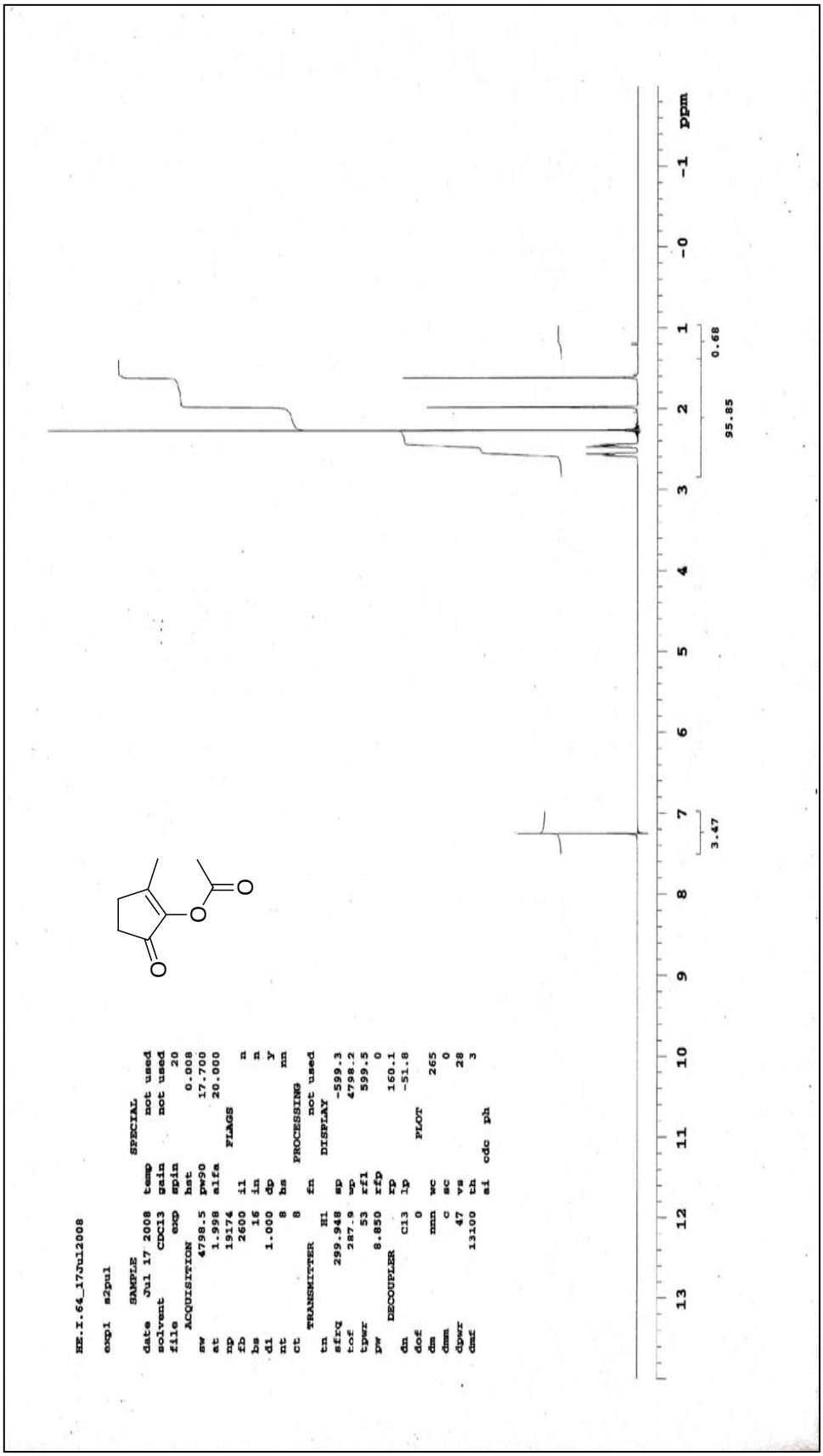
188 Nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 1.18'de integrali 6 olan pik siklopentanon halkasına bağlı iki özdeş CH_3'leri göstermekte, 2.51'de integrali 2 olan pik halkadaki CH_2'yi, 3.26 ve 3.39 daki iki singlet azota bağlı CH_3 gruplarını göstermektedir. Kimyasal kayması 7.1 olan triplet halkadaki vinilik hidrojeni göstermektedir. IR spektrumunda 1740'cm^{-1}'de C=O grubunu ve 1661 cm^{-1}'de C=C grubunun yapmış olduğu absorbsiyon bantları görülmektedir. ^{13}C spektrumunda 25 ppm'de iki özdeş CH_3,144 ve 150 ppm'de vinilik karbonlar, 203 ppm'de C=O grubu, 39 ppm'de kuartner karbon, 40 ppm'de CH_2, 42 ve 43 ppm'de azota bağlı CH_3'ler görülmektedir. GC-MS ile CI tekniği kullanılarak yapılmış analizinde ise kütlenin bir fazlası şeklinde 214.1 açıkça görülmektedir.

189 Nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 1.18'de integrali 6 olan singlet siklopentanon halkasına bağlı iki özdeş CH_3'leri, 2.67-2.68'de integrali 2 olan dublet halkadaki CH_2'yi, 7.66-7.68'de integrali 1 olan triplet ise vinilik karbona bağlı protonu göstermektedir. IR spektrumunda 2164 görülen ^{-}SCN grubuna ait absorbsiyon bandı molekülümüzü destekleyen en önemli kanıttır. 1724 cm^{-1}'de C=O grubunun, 1589 cm^{-1}'de C=C grubunun yapmış oldukları absorbsiyonlar görülmektedir. ^{13}C'de 25 ppm'de iki özdeş CH_3'ü, 44 ppm'de CH_2 karbonunu, 44 ppm'de kuarterner karbonu, 108 ve 110 ppm de ise vinilik karbonlar görülmektedir. 206 ppm C=O grubunu 157

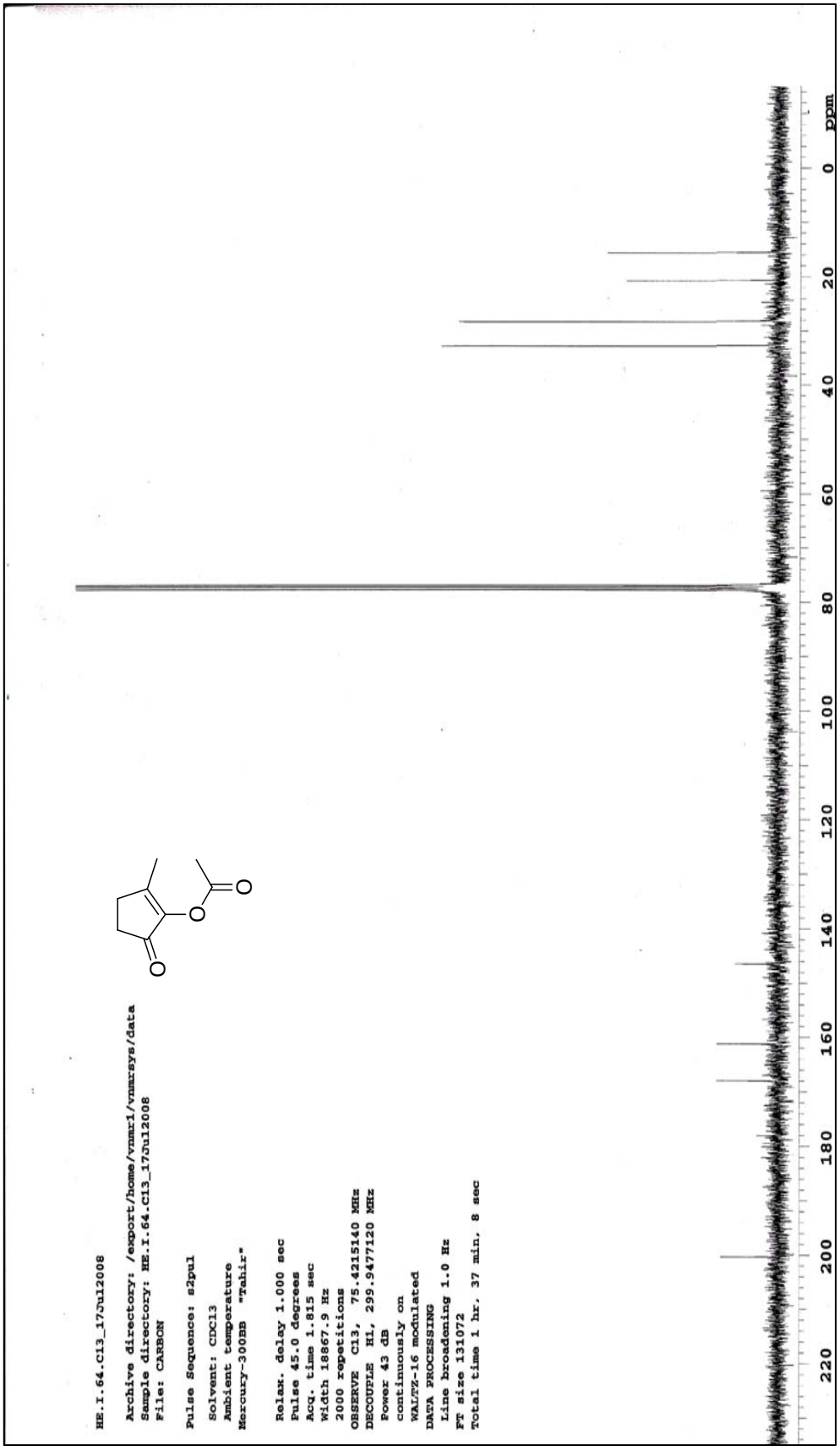
ppm'de ise SCN grubunun varlığı görülmektedir. GC-MS'te ise kütlenin bir fazlası şeklinde 168'i görmekteyiz.

190 nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumunda 1.09 ppm'de integrali 6 olan singlet siklopentanon halkasına bağlı iki özdeş CH_3'ü, 2.37-2.38 ppm'de integrali 2 olan dublet halkadaki CH_2'yi, 6.69-6.71 ppm'de integrali 1 olan triplet ise vinilik karbonu göstermektedir. IR spektrumunda N_3 grubunun 2123 cm^{-1}'de yapmış olduğu bu absorbsiyon molekülümüzün en önemli kanıtıdır. Diğer absorbsiyon bantların da ise 1734 cm^{-1}'de C=O ve1637 cm^{-1}'de C=C, 2972 cm^{-1}'de ise iki özdeş CH_3 görülmektedir. ^{13}C spektrumunda 24 ppm'de özdeş CH_3 karbonlarını, 41 ppm'de CH_2 karbonunu 42 ppm'de kuarterner karbonu, 128 ve 129 ppm'de ise vinilik karbonlar görülmektedir. C=O karbonu ise 208 ppm'de görülmektedir.

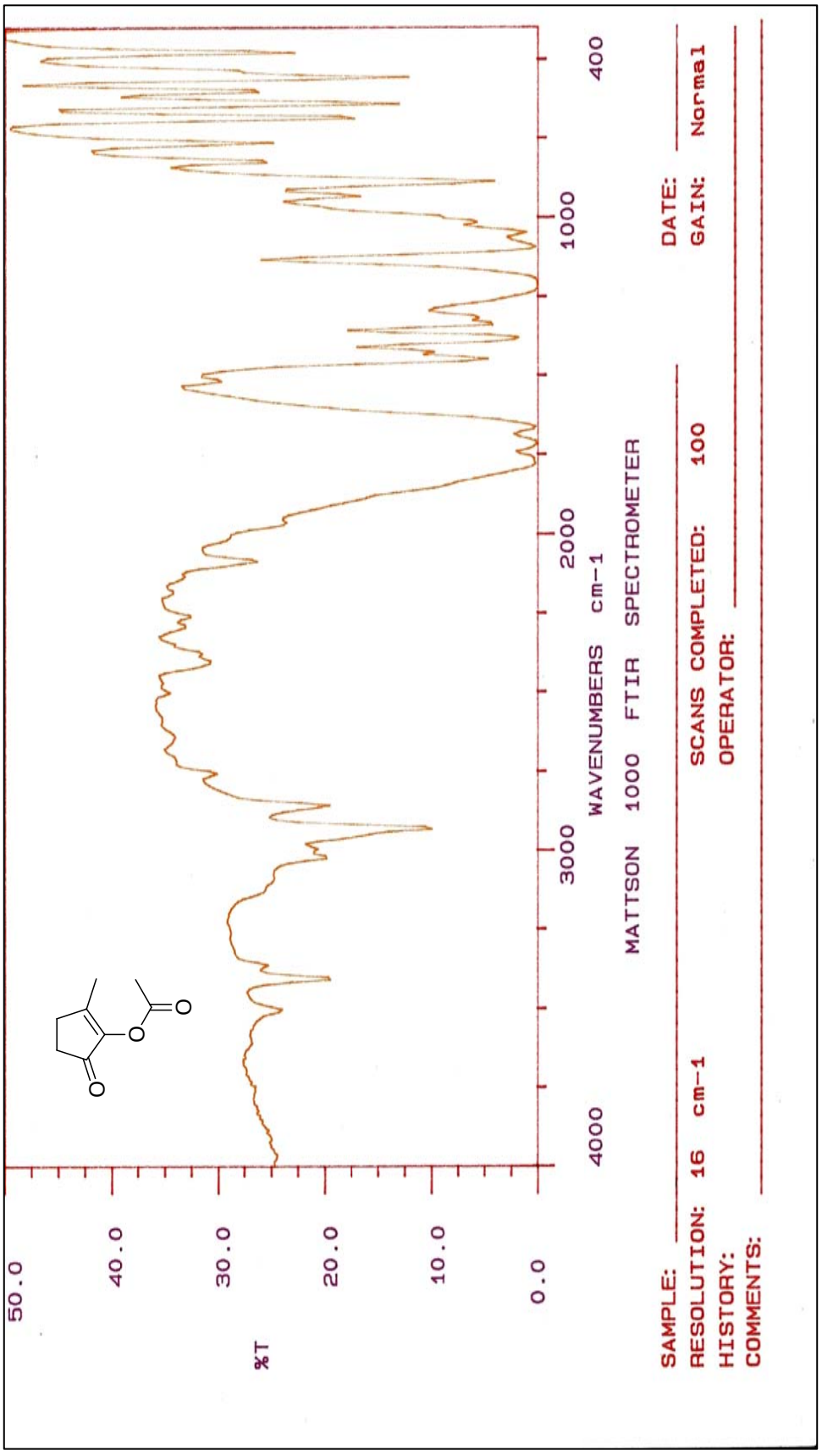
EK A



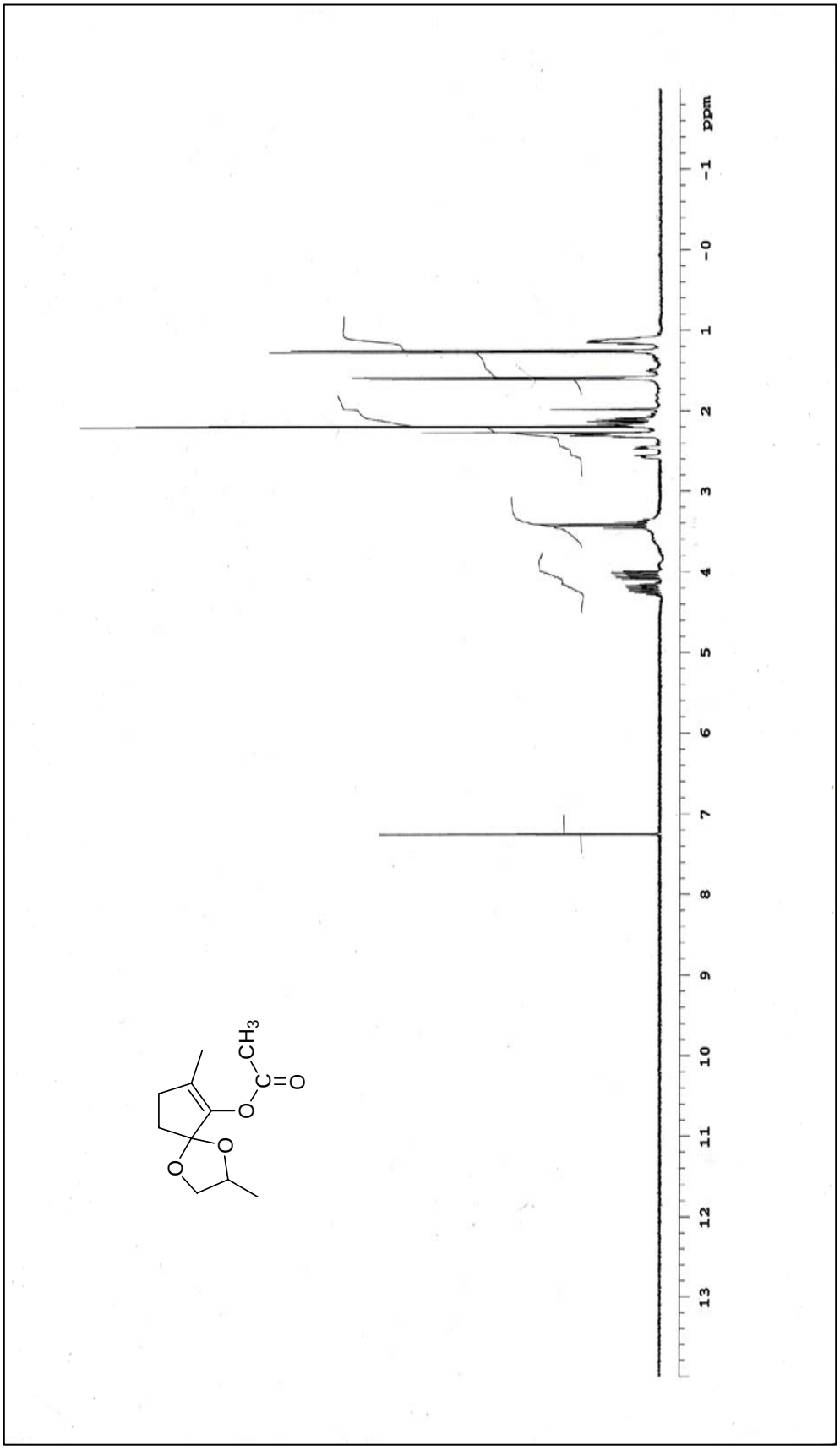
Şekil-6.1: 62 nolu molekülün NMR spektrumu



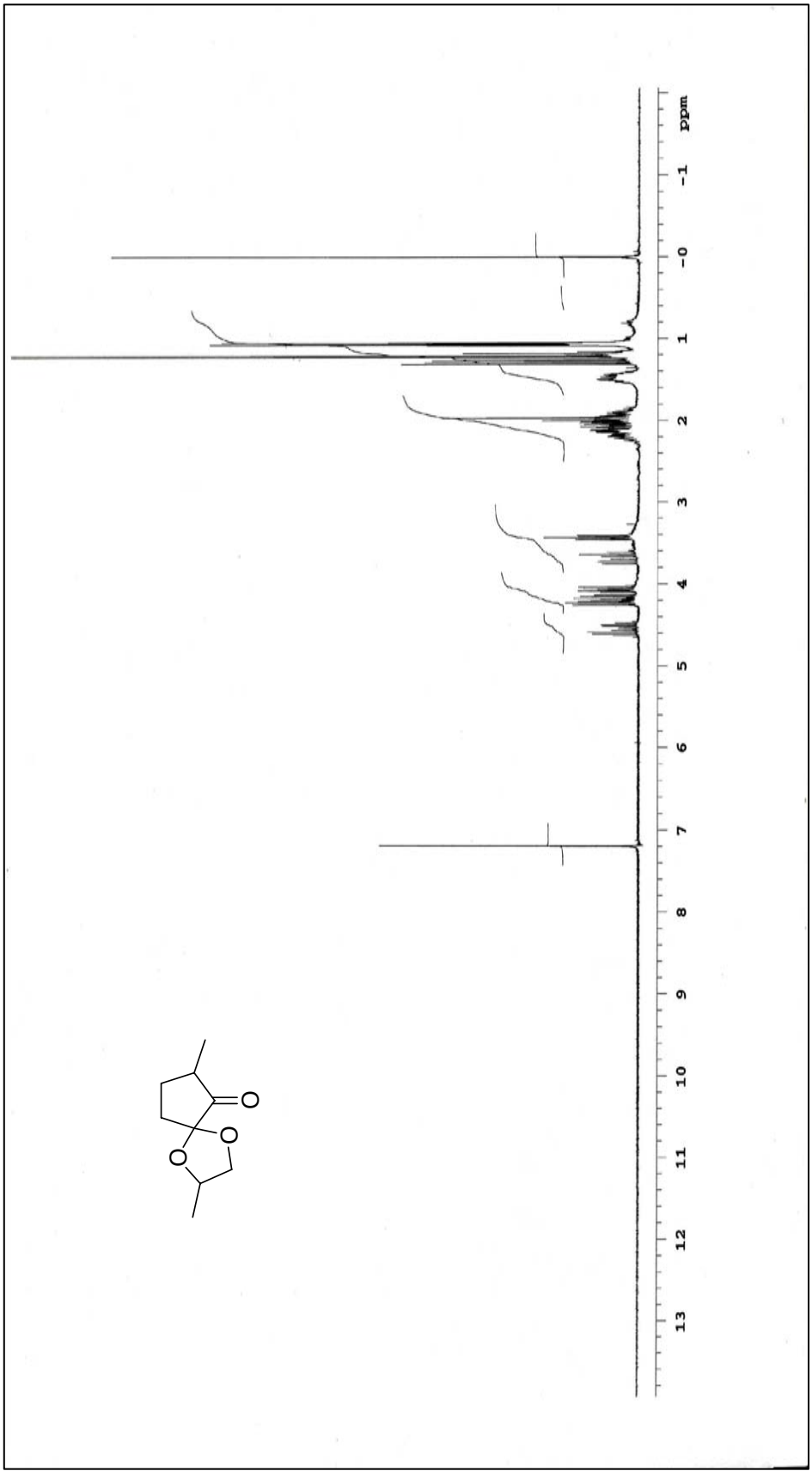
Şekil-6.2: 62 nolu molekülün ^{13}C spektrumu



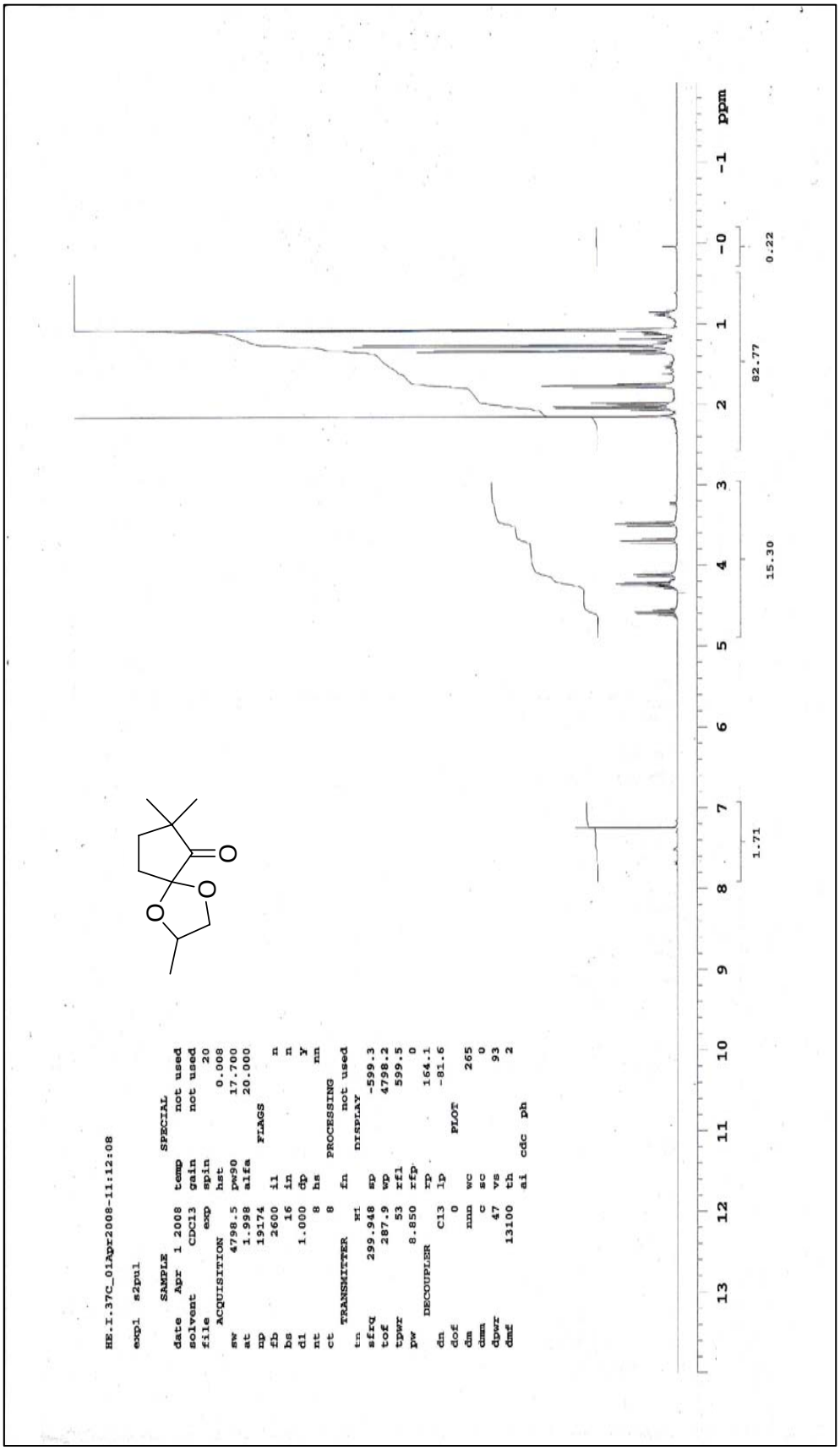
Şekil-6.3: 62 nolu molekülün IR spektrumu



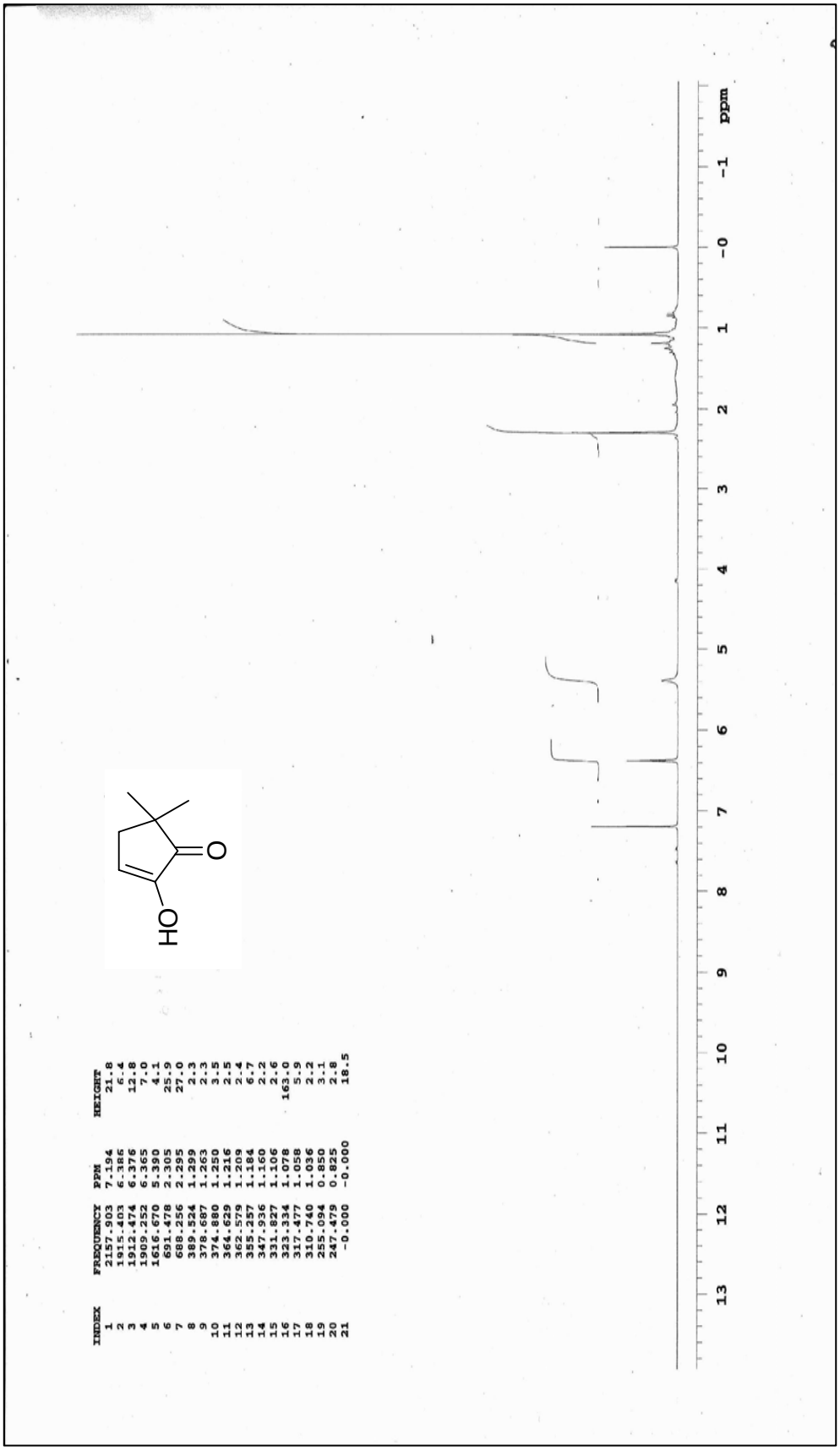
Şekil-6.4: 63 nolu molekülün NMR spektrumu



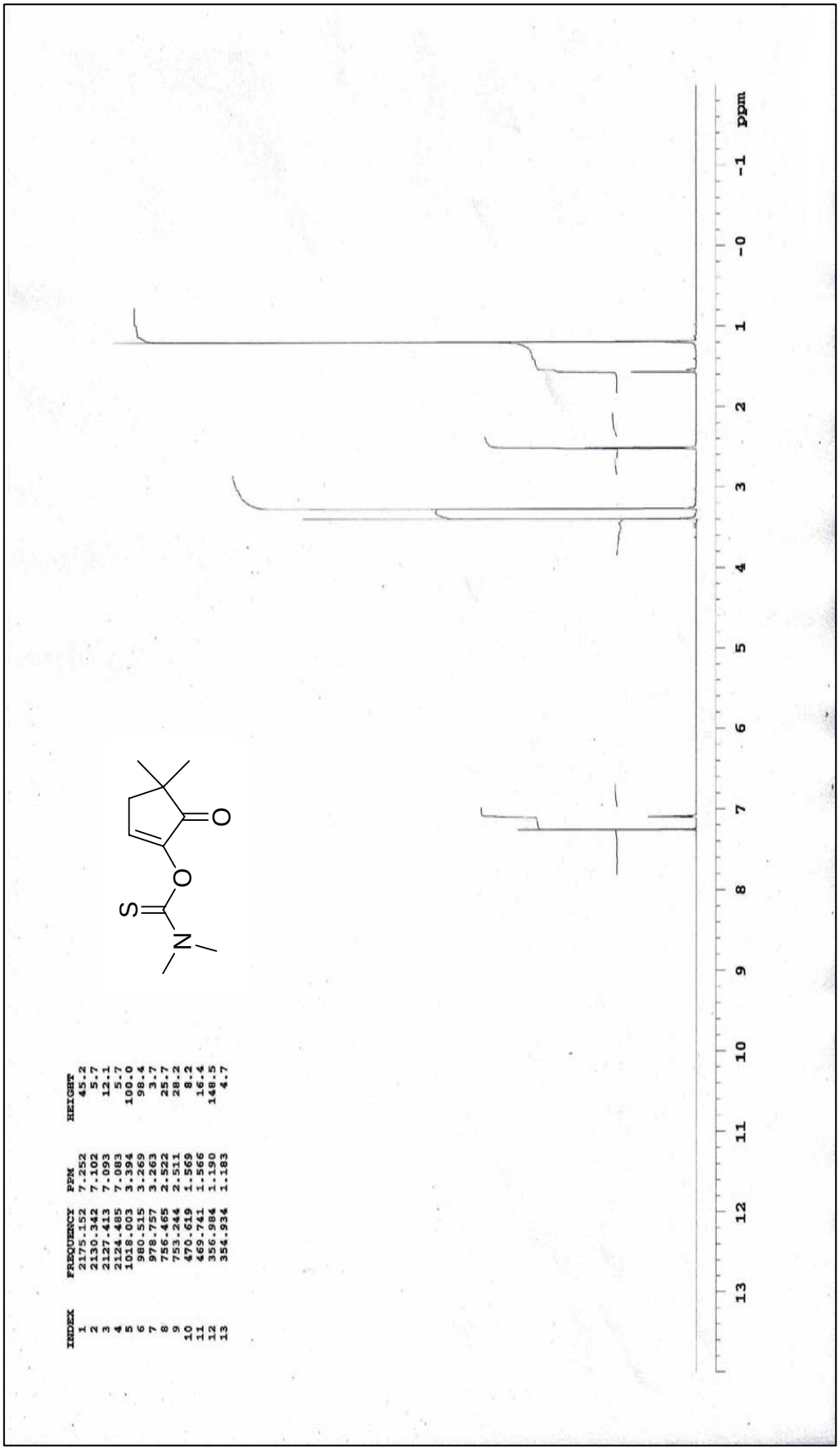
Şekil-6.5: 73 nolu molekülün NMR spektrumu



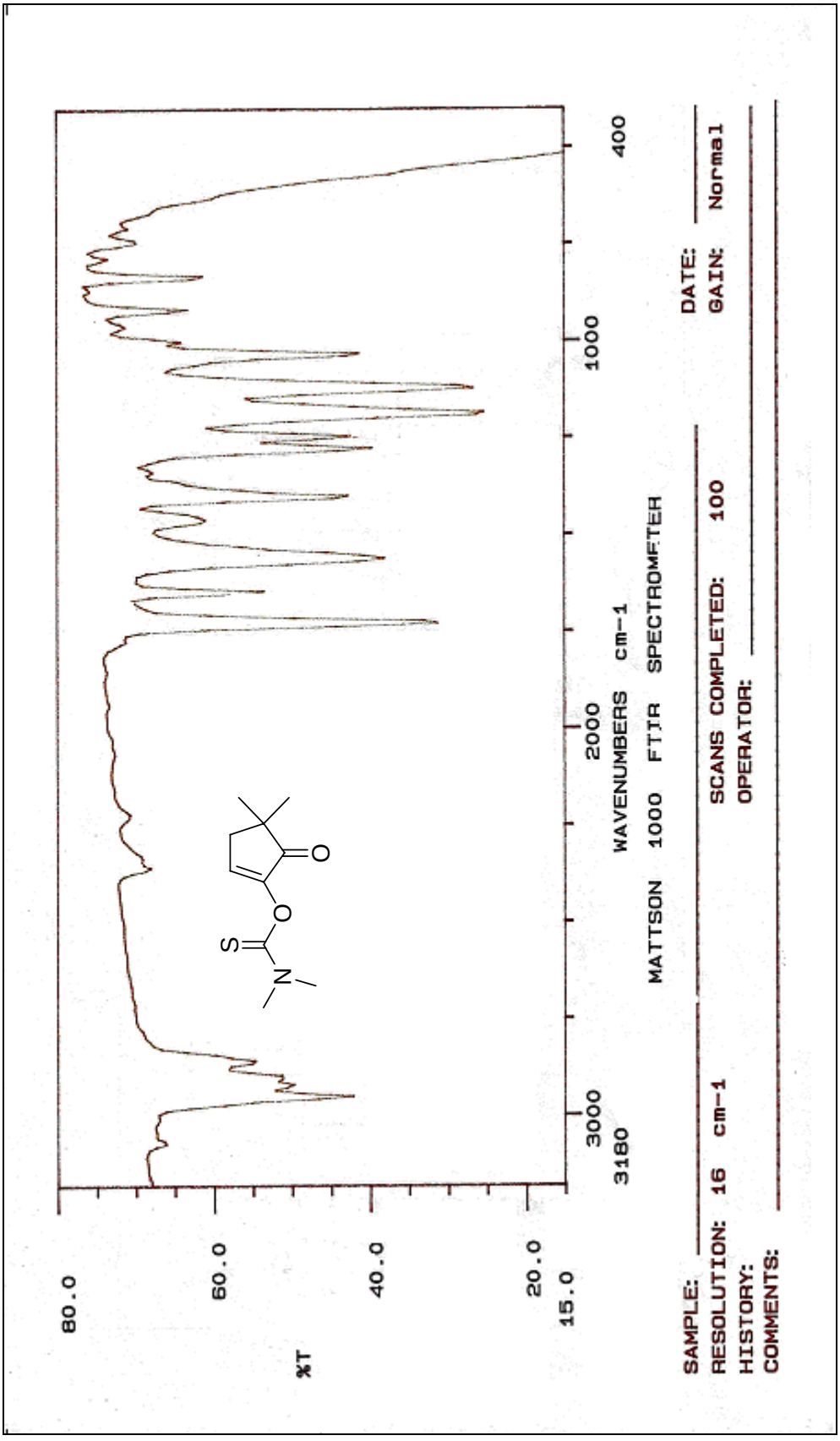
Şekil-6.6:185 nolu molekülün NMR spektrumu



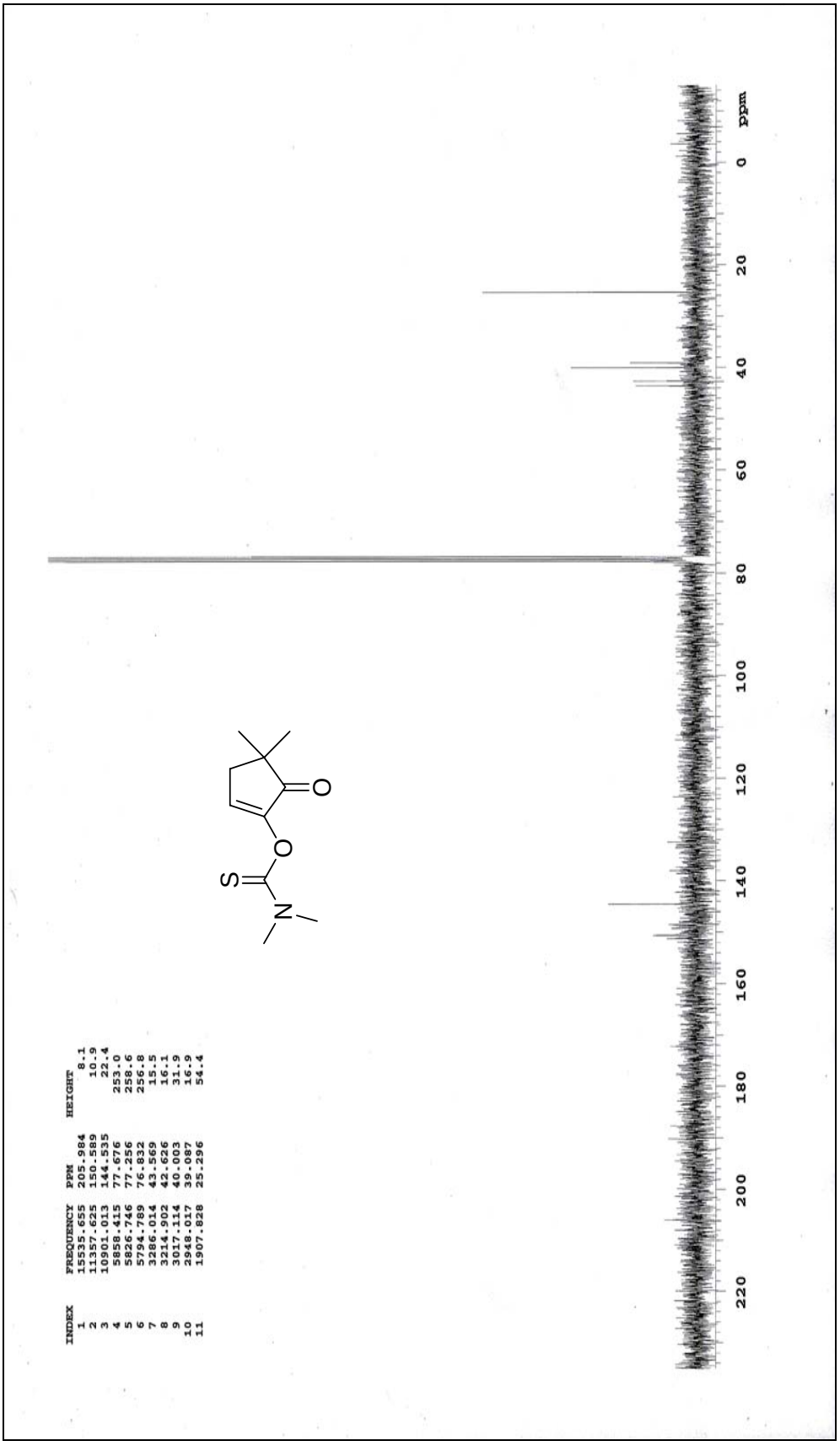
Şekil-6.7: 187 nolu molekülün NMR spektrumu



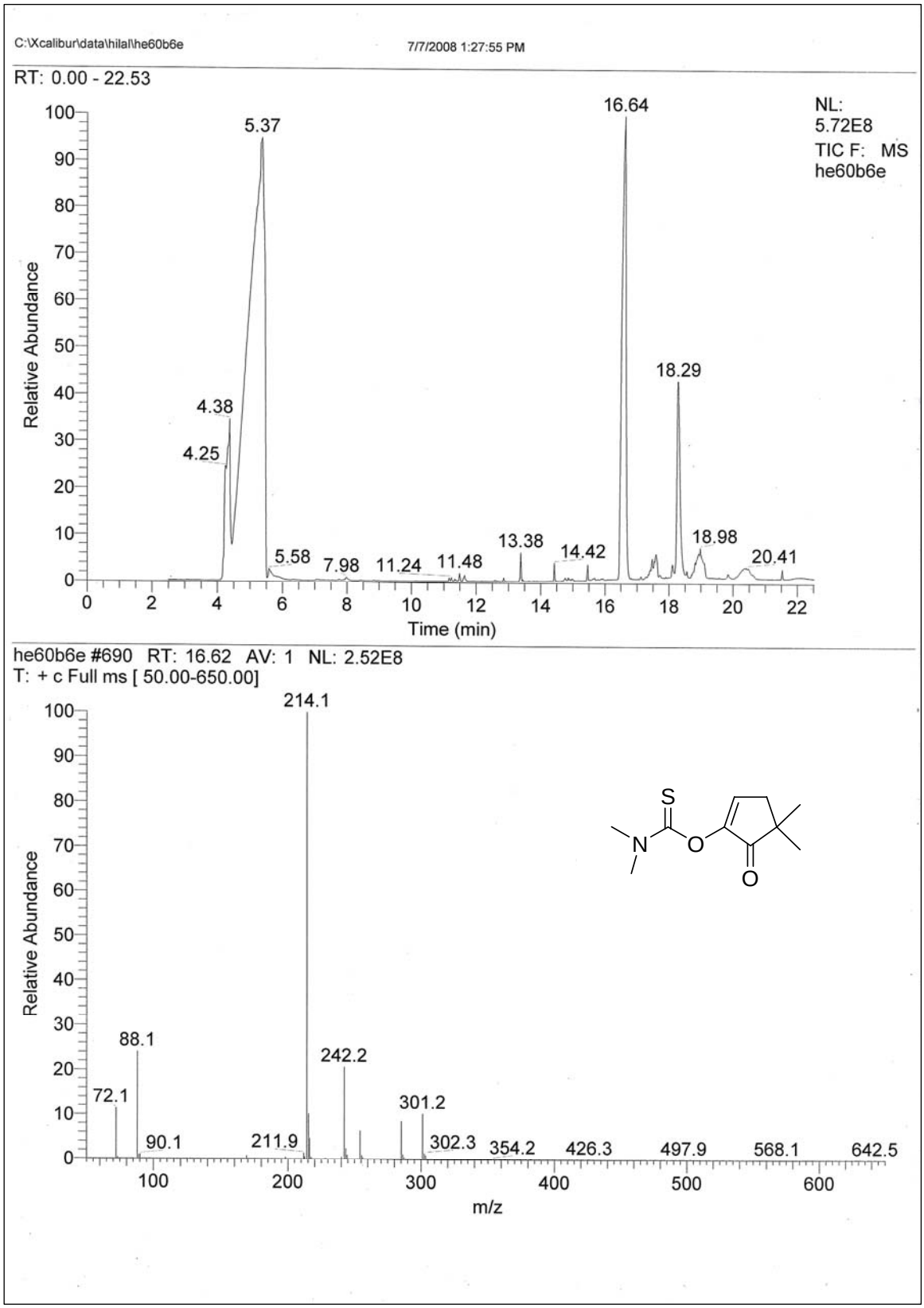
Şekil-6.8: 188 nolu molekülün NMR spektrumu



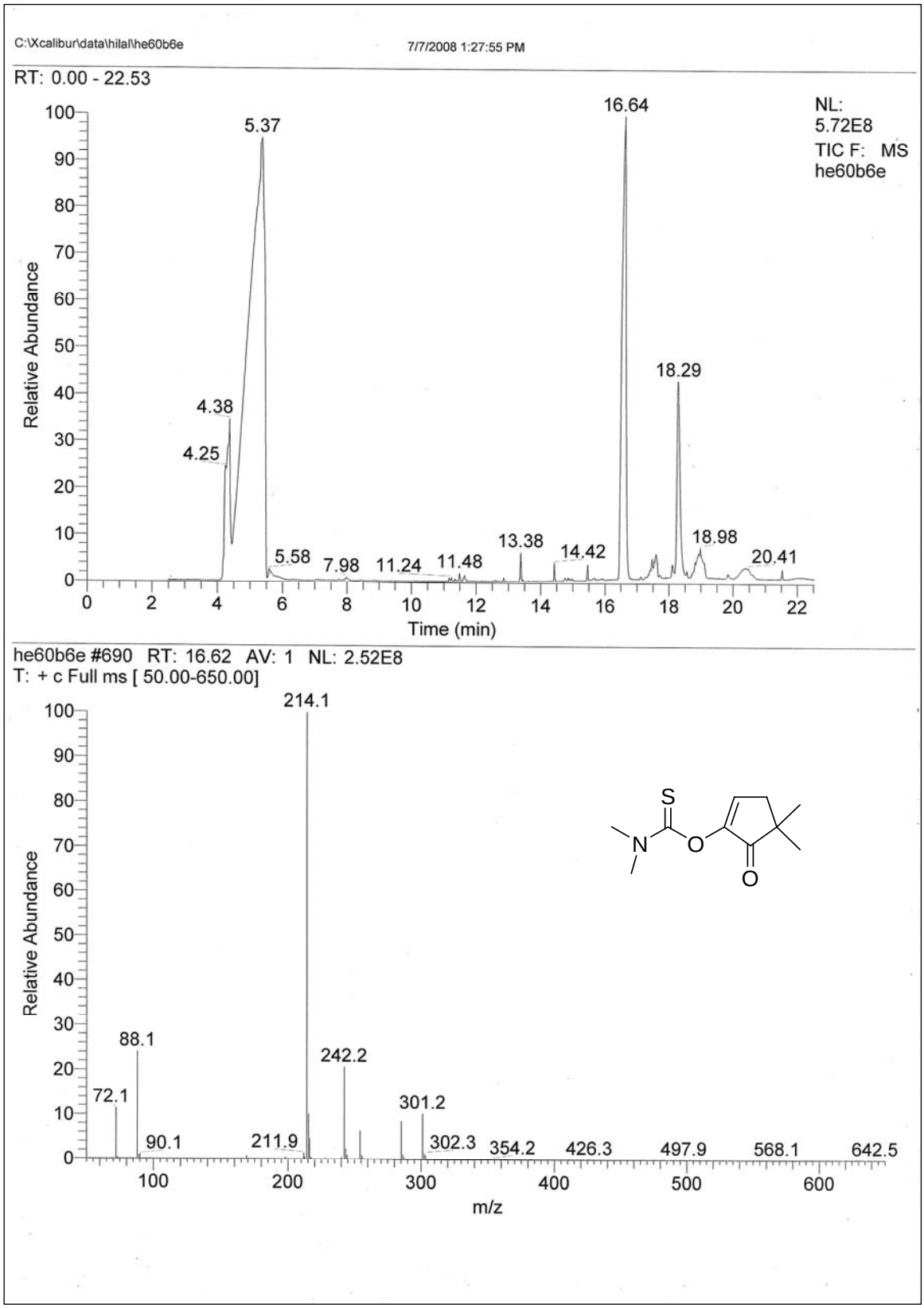
Şekil-6.9: 188 nolu molekülün IR spektrumu



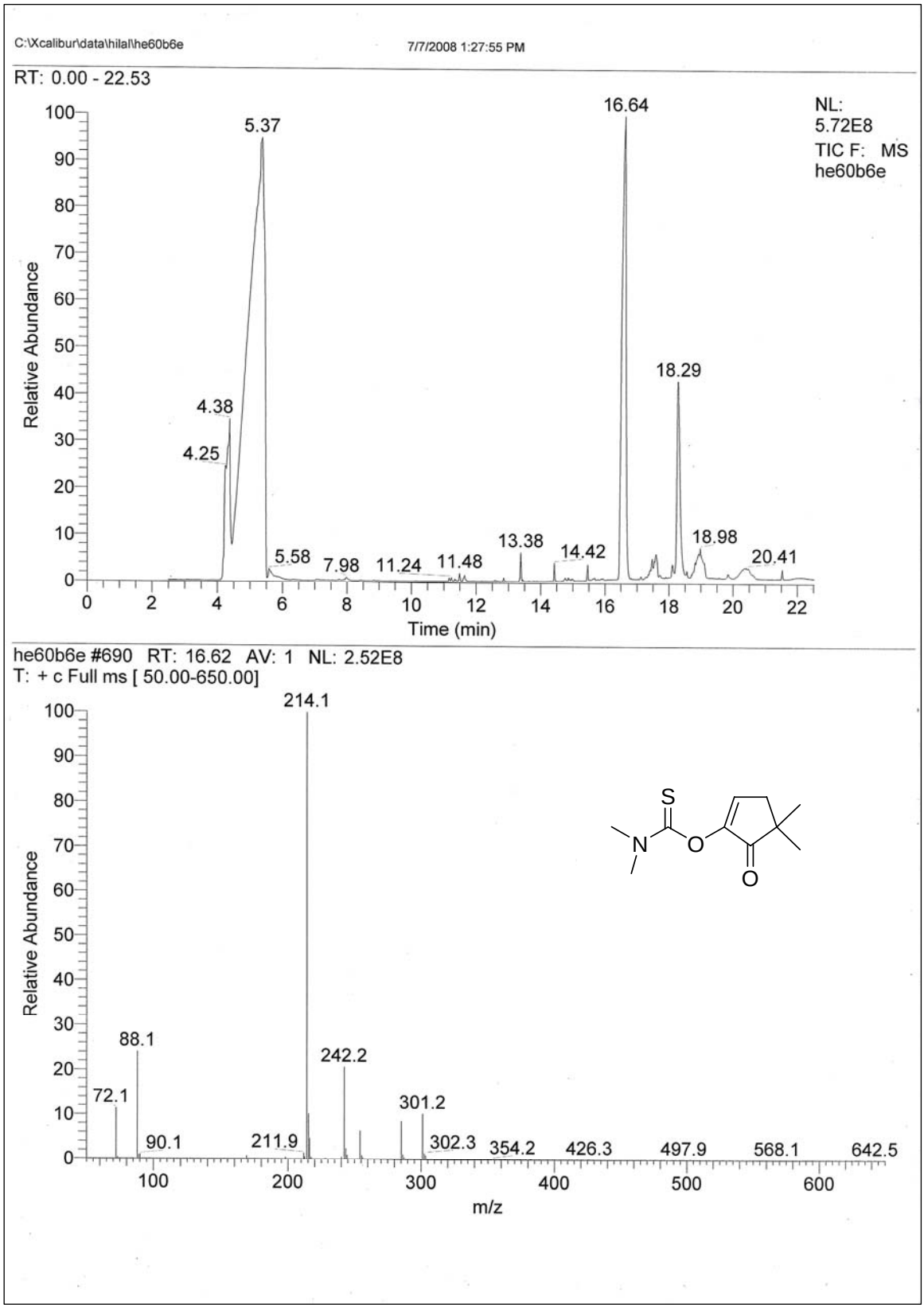
Şekil-6.10: 188 nolu molekülün ^{13}C spektrumu



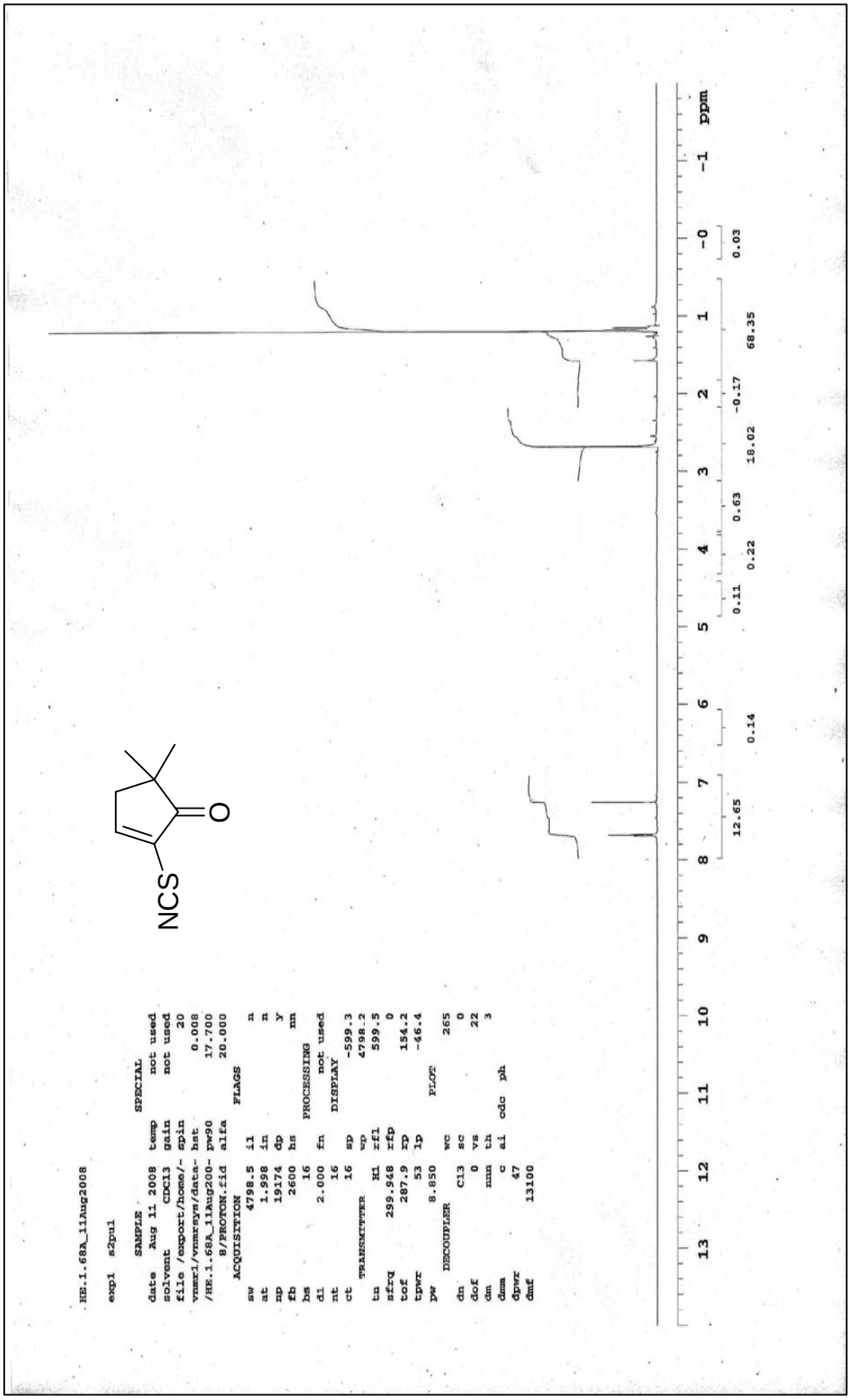
Şekil-6.1.11: 188 nolu molekülün GC-MS spektrumu



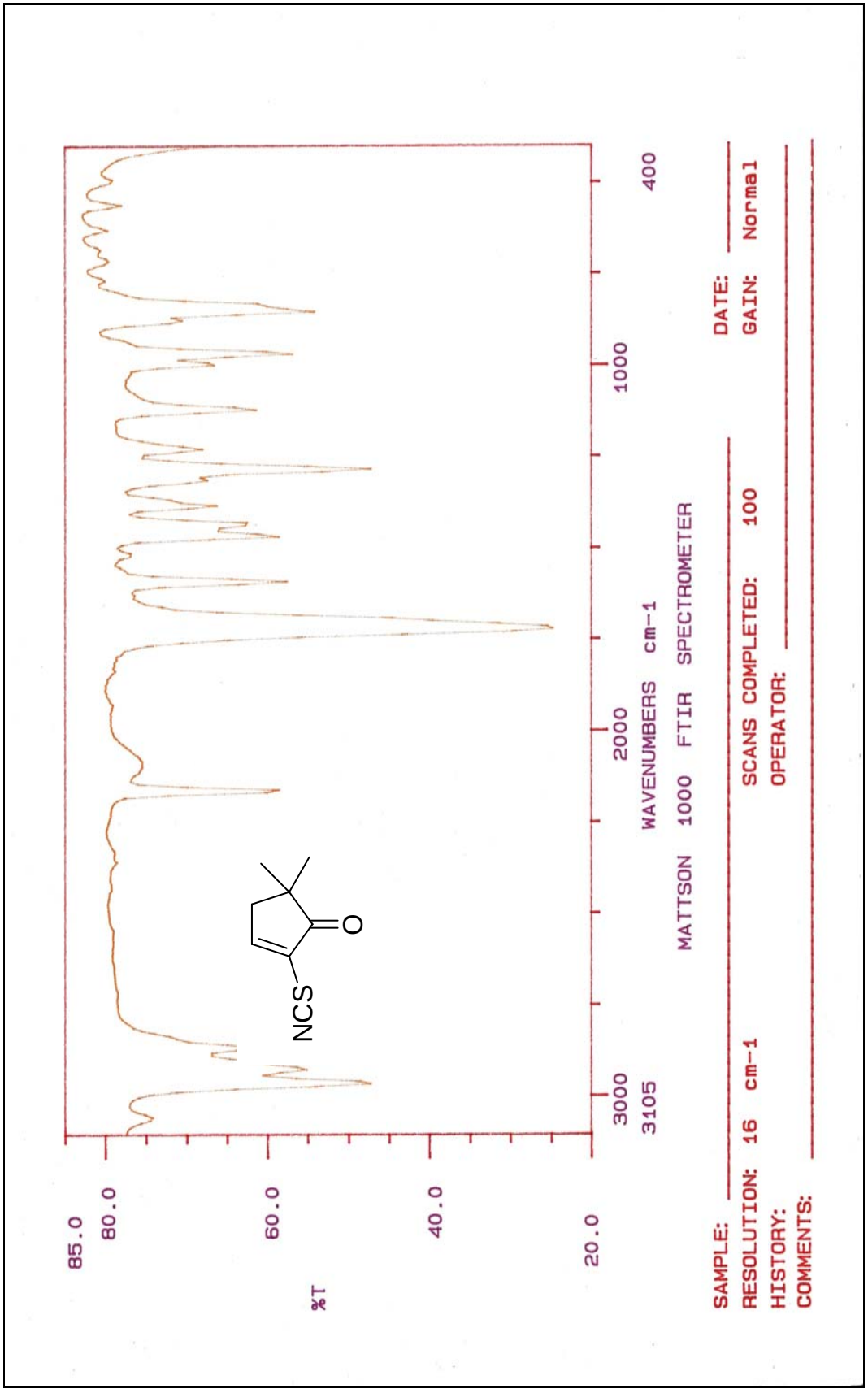
Şekil-6.1.11: 188 nolu molekülün GC-MS spektrumu



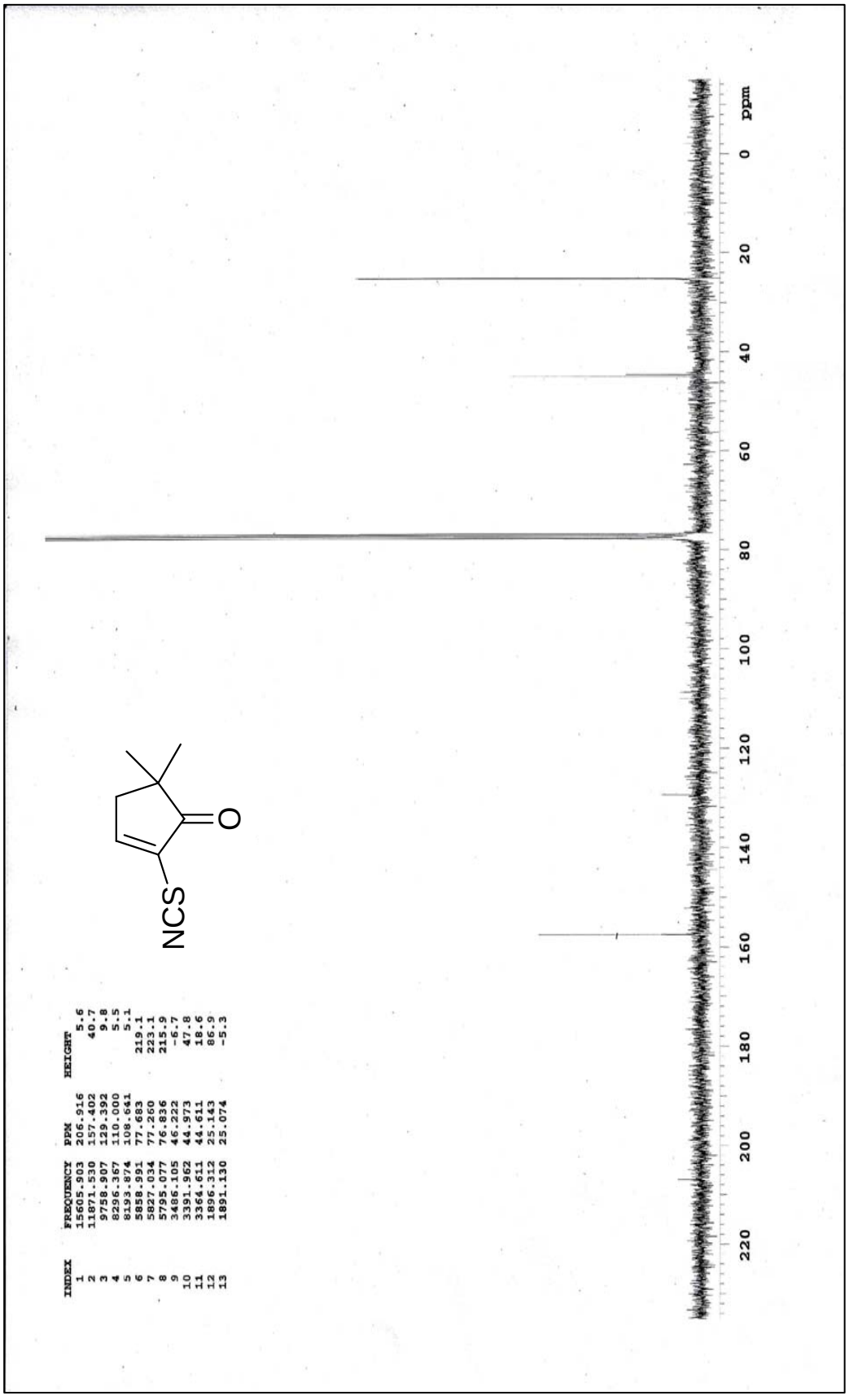
Şekil-6.1.11: 188 nolu molekülün GC-MS spektrumu



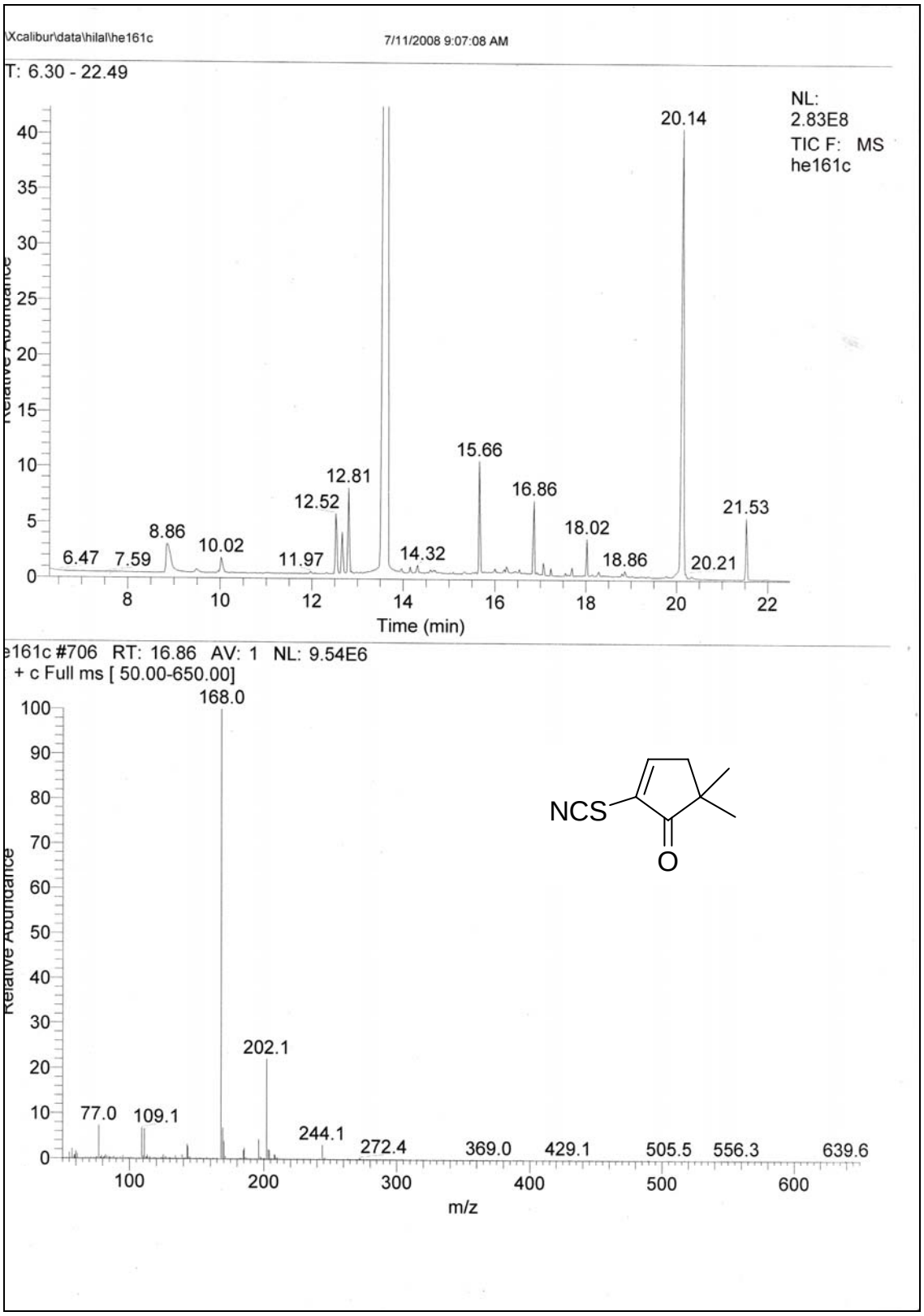
Şekil-6.12: 189 nolu molekülün NMR spektrumu



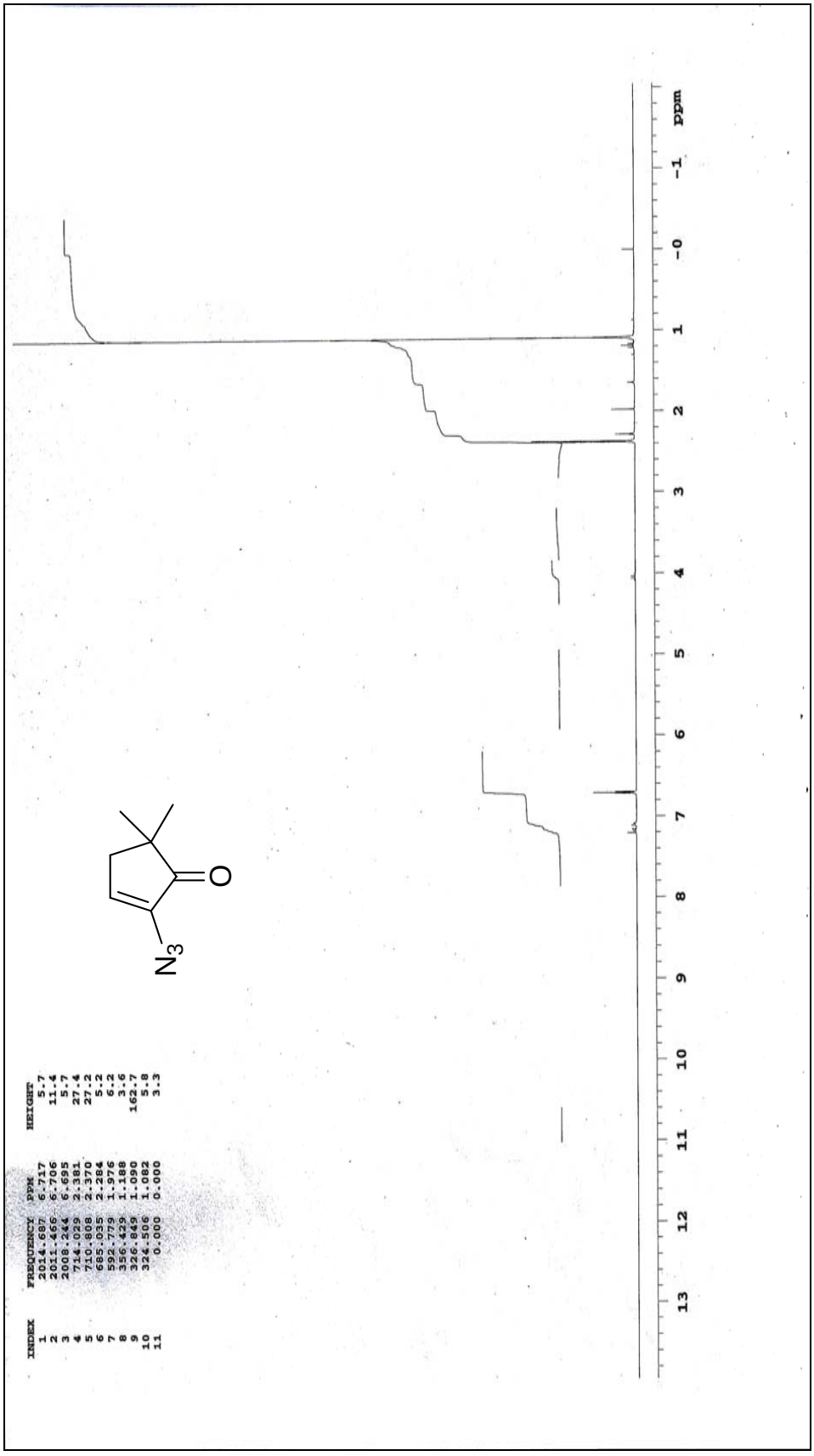
Şekil-6.13: 189 nolu molekülün IR spektrumu



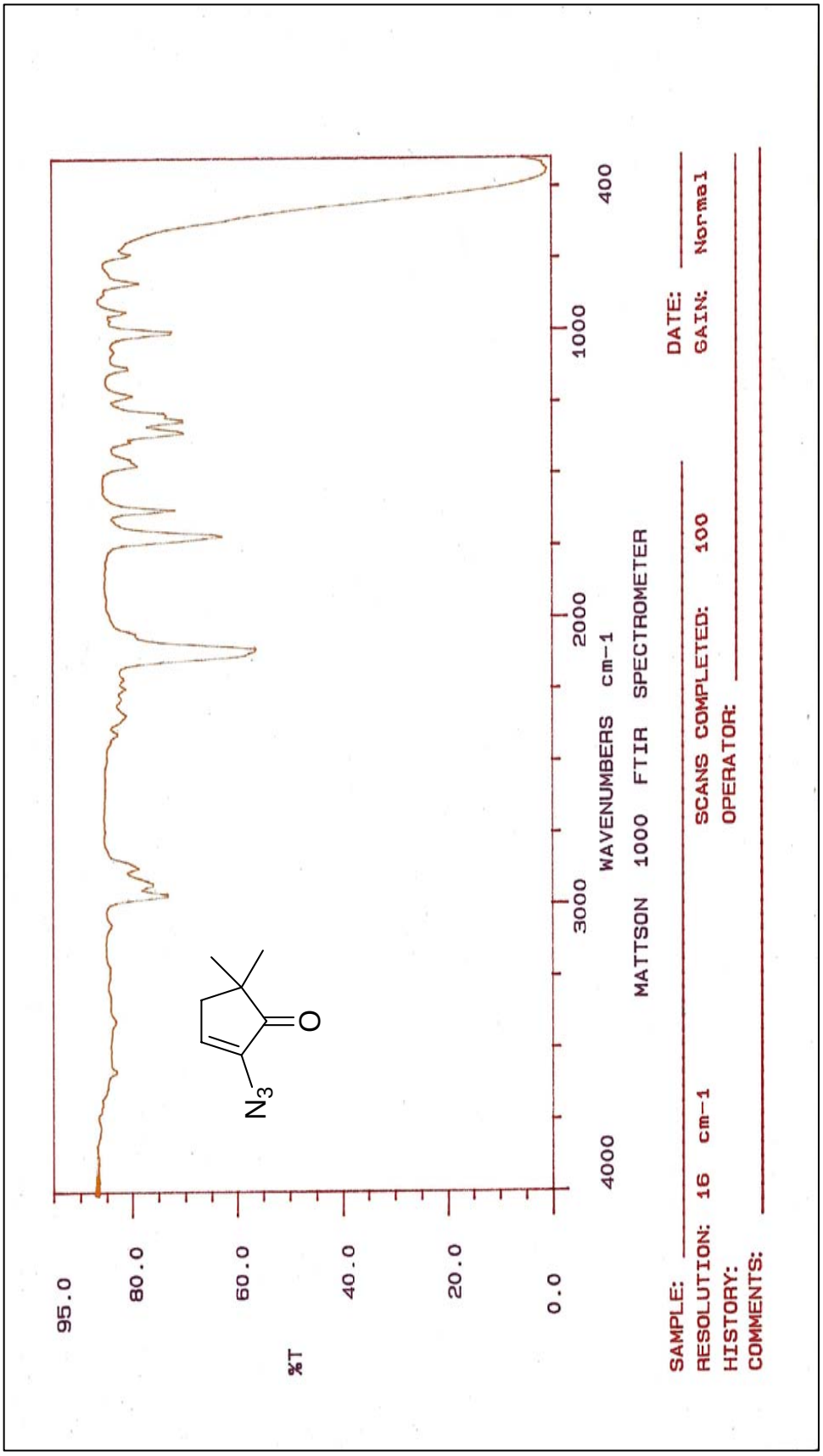
Şekil-6.14: 189 nolu molekülün ^{13}C spektrumu



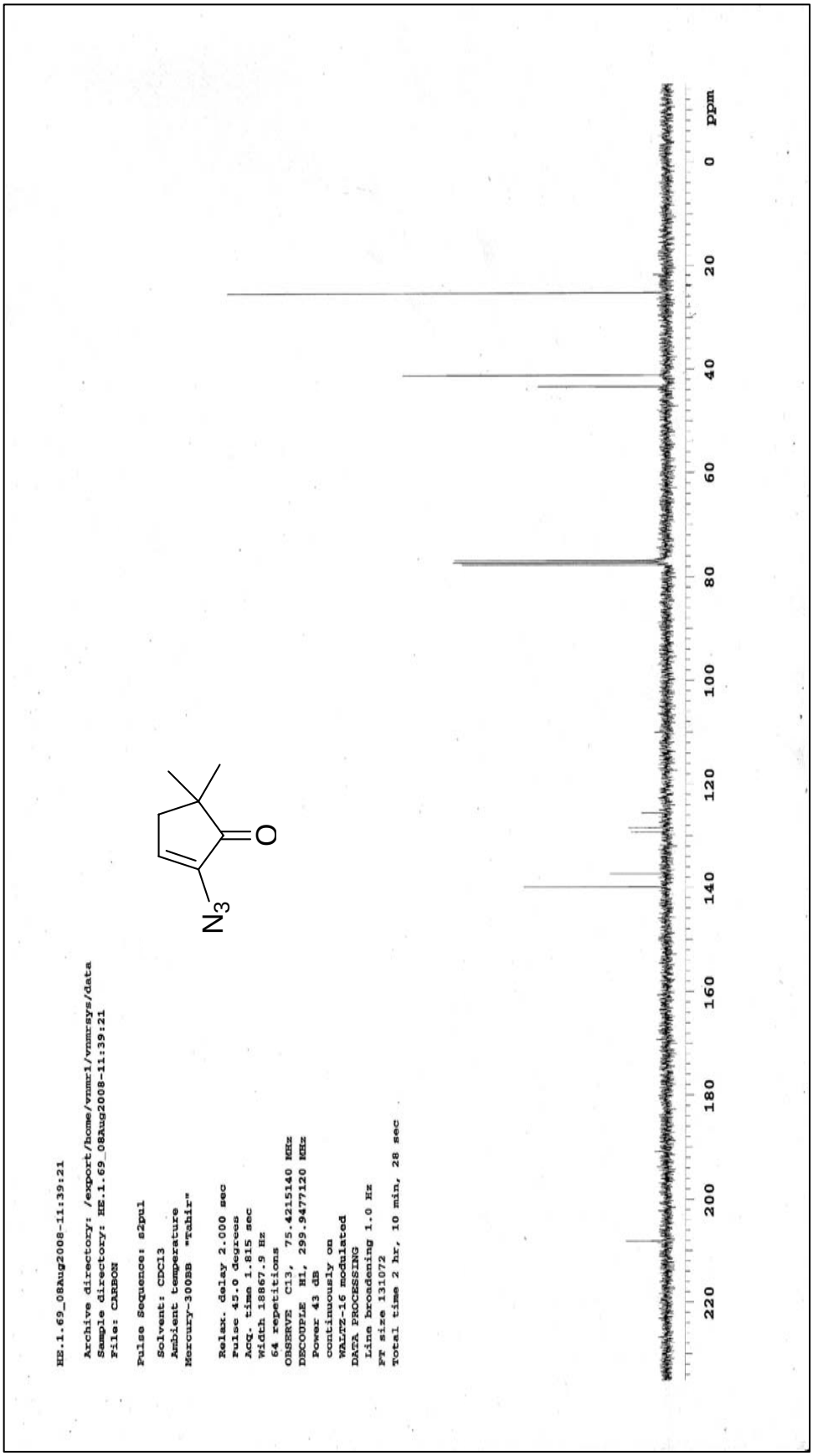
Şekil-6.1.15: 189 nolu molekülün GC-MS spektrumu



Şekil-6.16: 190 nolu molekülün NMR spektrumu



Şekil-6.17: 190 nolu molekülün IR spektrumu



Şekil-6.18: 190 nolu molekülün ^{13}C spektrumu

KAYNAKLAR

1- Boz M., 2005. "Diosfenollerde yeni reaksiyonlar: a) Diosfenol Tiyo Karbamatların Cl^-, Br^-, I^- Dışındaki Nükleofillerle Reaksiyonları b) Dallanmış Diosfenol ω-Haloalkil Eterlerde Radikalik Halka Kapanma Reaksiyonları ve Bölge Seçiciliğin İncelenmesi", Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü

2- Erickson J. L. E., Collins F. E., 1964, "A Novel Synthesis of Dihydrojasmone" Chemical Reviews, 30,1050-1052

3- Frigero M, Santagostino M., 1994 "Amild Oxidizing Reagent for Alcohols and 1,2-diols: o-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in DMSO" Tetrahedron Letters,35,43,8019-8022.

4- Grace M. H., Faraldos J. A. Lila M.A. Coates R. M., 2007 "ent-Beyerane diterpenoids from the heartwood of *Excecaria parvifolia"* Pytochemitry, 68, 546-553.

5- Greene T. W., Wuts P. G. M, 1991, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, INC, 181

6- Gregorie B., Carre M. C., Caubere P., 1986 , "Arync Condensation of Ketone Enolates. 17. New general access to Benzocyclobutene Derivates" J. Org. Chem., 51,9,1419-1427.

7- Junior E.N.S., Souza M.C.B.V., Fernandes M.C., Monno-Barreto R. F. S., Pinto A. V., Ferreira V.F., Castro S.L, 2008, "Synthesis and anti-*Typanosoma cruzi* activity of deritaves from nor-lapachones and lapachones" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16, 5030-5038

8- Jarowicki K., Kocienski P., 1998, " Protecting Groups" J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1., 4011

9- Kamble V.T., Bondgar B.P., Muley D. B., Jashi N.S., 2007, "An expedient and efficient chemoselective protection of carbonl compounds and transthioacetalization of O,O- and S,O-acetals catalyzed by HBF_4-SiO_2" Journal of Molecular Catalysis, 70-75

10- Kinsella M. A., Klaish V. J., Weinreb S. M., 1989, "Approaches to the Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Echinosporin" J. Org. Chem., 55, 105-111

11- Loudon M. G., 1983, "Organic Chemistry" Addison-Wesley Publishing Company, 1064-1065

12- Maruoka K., Sato J., Yamamoto H., 1992, "Methylaluminum Bis (4-bromo-2,6-di-terbutylphenoxide) as a Key Reagent for Effecting Primary α-Alkylation of Carbonyl Compounds" J. Am. Chem. Soc.,114, 4422-4423

13- Munkabwe .M., Maswabi T., Hughes A., 1997, "Diosphenols from Spirostachys Africana" Phytochemitry, 45, 6, 1217-1220

14- Nakamura E., Murofushi T., Shimizu M., Kuwajima I., 1975, "Quaternary Ammonium Enolates as Synthetic Intermediates. Trimethylsilylacetate: A New Class of Silylating Reagent for Ketones and Alcohols" J. Am. Chem. Soc., 98, 8, 2346-2348

15- Paquette L.A. , 1995, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis , Jhon Wiley&Sons , Vol 3, Dib-Dio, 2174.

16- Ponaras A.A., 1980, Axial Allylation in the Diosphenols Claisen Rearrengement" Tetrahedron Leters, 21, 4803

17- Ponaras A.A., Zaim Ö., 1986, "Synthetic Eloboration of Diosphenols: Replacement of Hydroxyl by Halogen" J. Org. Chem. 51, 24,4741-4743.

18- Ponaras A. A., Zaim Ö., 1987, "Synthetic Elaboration of Diosphenols. 2. Manifold Pathways in the Reaction Cyclotene Dimetylthiocarbamate with Halide Ion"; Journal of Organic Chemistry, *52*, 5630.

19- Ponaras A. A., Zaim Ö., Pazo Y. and Ohannesian L., 1988, "Synthetic Elaboration of Diosphenols. 3. Replacement of Enolic Oxygen by Hydrogen" J. Org. Chem., 53, 5, 1110-1112

20- Ponaras A.A. Meah M. M. Y. , 2000, "Conversation of α,β-epoxyketones to Diosphenols Using 6-Methyl-2-Pyridone Anion as an Hyddroxide Equivalnt" Tetrahedron Letters, 41, 9031-9035

21- Ponaras A. A., Zaim Ö., 2006, "Deoxygenation of Pyridine N-Oxides with Dimethylthiocarbomoyl Chloride" J. Heterocyclic Chem., 43, 1-4.

22- Rao D. V., Stuber F. A., Ulrich H., 1979, "Base-Catalized Autoxidation of cyclic Ketones" J. Org. Chem., 44, 3, 456-458

23- Rao Y. K., Nagarajan M., 1989 "Formal Total Synthesis of (+,-)-Silphinene via Radical Cyclization" J. Org. Chem., 54, 5678-5683

24- Schroeder G. M., Cyclic 1,2- Diketones as Building Blocks in Organic Synthesis" Sandford Universty, Standford

25- Tan Z. P., Wang L., Wang J. B., 2000, "Deprotection of t-Butyldimethylsiloxy (TBDMS) Protecting Group with Catalytic Copper (2) Chloride Dihydrate" Chinese Chemical Letters, 11, 9, 753-756

26- Utaka M., Kuriki H., Sakai T., Takeda A., 1985, "New Synthesis of Jasmine Lactone and Related δ-Lactones from 1,2-Cyclohexanedione. Proparation and Dye-Sensitized Photooxygenation of 3-(2-Alkenyl)- and 3-(2-Alkynyl)-1,2-cyclohexanediones" J. Org. Chem., 51, 935-938

27- Watanabe H., Nakada M., 2007, "Synthetic Studies on (-)-Scarbronine A" Tetrahedron Letters, 49, 1518-1522

28- Zaim O, 1989, "Synthetic Elobaration of Diosphenols : a) Replacement of hydroxyl by halogen and Halojen and hydrogen b) Free radical cyclazation of dosphenols ω-haloalkyl ethers to heterobicyclic compounds" Ph. D. Thesis, Washington D. C.,

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ömer Zaim'e

Çalışmalarımda her zaman yakından ilgilenen ve yardım eden Arş. Gör. Dr. Mesut Boz ve Arş. Gör. Hafize Çalışkan'a

Bugünlere gelmemi sağlayan ve yaşamım boyunca beni her zaman destekleyen aileme

Organik Kimya ve Biyokimya Araştırma Laboratuarında çalışan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma

Eğitim hayatımda bir adım daha atmamı sağlayan kıymetli hocalarım Arş. Gör. Dr. Özlem Demirkıran ve Yrd. Doç. Dr. Hülya Yağar'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

8. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğrenimimi K. Sinekli Köyü İlkokul'u ve Hasan Öz Varnalı İlk Öğretim Okul'unda, lise öğrenimimi Silivri Lisesinde tamamladım.

2002 yılında Trakya Üniversitesi'nde Kimya lisans öğrenimime başladım. 2006 yılında mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilimdalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım.