

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İMİNLERDEN BAŞLAYARAK BİYOLOJİK AKTİF OLABİLECEK
HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ**

İLAYDA KOSER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2014

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İMİNLERDEN BAŞLAYARAK BİYOLOJİK AKTİF OLABİLECEK
HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ**

İlayda KOSER tarafından hazırlanan tez çalışması 19.09.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 112T880 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tüm çalışmam boyunca benimle en yakından ilgilenen, en kısıtlı zamanlarında bile benden yardım ve desteğini esirgemeyen ve her detayla titizce ve sabırla ilgilenen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a en içten minnettarlıklarım ile sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan Arş. Gör. Dr. Ömer Tahir Günkara'ya ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, sevgili arkadaşlarım doktora öğrencisi Bilgesu Onur Sucu'ya ve yüksek lisans öğrencisi Necla Mor'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışma ortamında yanımda olan bütün laboratuvar arkadaşlarıma, bu deneyim ve paylaştığımız güzel zamanlar için çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca her konuda gösterdikleri destekteleriyle, hep yanımda olan aileme ve yakın arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 112T880) sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Eylül, 2014

İlayda KOSER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	3
1.3 Hipotez	4
BÖLÜM 2	
DİKETEN	5
2.1 Genel Bilgi	5
2.2 Keten	7
2.3 Sililketenler	8
2.4 Halojen Substitue Ketenler	9
2.5 Oksijen-Substitue Ketenler	10
2.6 Sülfür- ve Selenyum-Substitue Ketenler	11
2.7 Azot- ve Fosfor-Substitue Ketenler	11
2.8 Alkiliden Ketenler	12
2.9 Siyanoketenler	13
2.10 Açılketenler	13
2.11 İminoketenler (İmidoilketenler).....	14
2.12 1-Alkinilketenler	15
2.13 Aril- ve Hetarilketenler.....	15
2.14 Alkenilketenler	16

2.15 Alkil- ve Sikloalkilketenler	17
2.16 Kettenlerin Azot Analoglarının (Keteniminler) Kimyası	18

BÖLÜM 3

SCHIFF BAZLARI	20
3.1 Giriş	20
3.2 Adlandırma.....	20
3.3 Özellikler	23
3.3.1 Fiziksel Özellikler	23
3.3.2 Geometrik Özellikler	23
3.3.3 Tautomerlik.....	24
3.4 Elde Edilme Reaksiyonları	25
3.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu.....	25
3.4.2 Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları	26
3.4.3 Yükseltgenme Reaksiyonları ile	26
3.5 Reaksiyonları	27
3.5.1 Tuz Oluşumu	27
3.5.2 Kompleks Oluşumu	27
3.5.3 α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi.....	28
3.5.4 β -Laktamların (Azetidin-2-on) Elde Edilmesi	28
3.5.5 Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi.....	29
3.5.6 β -Amino Asidlerin Oluşumu	29
3.5.7 4-Tiyazolidinonlar.....	30
3.6 Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatalizma Çalışmalarından Örnekler	30
3.6.1 Asimetrik α -Diazo- β -Ketonların İmin Reaksiyonları: 4H-1,3-oksazin-4-on Sentezi.....	30
3.6.2 Schiff Bazları ve Elektron Eksiği Olan Alkenlerin α -Amino Asit Katalizörlüğünde 1,3-Dipolar Siklokatalizma Reaksiyonu	31
3.6.3 N-İyodosakkarin (NISac): İmin ve Enonların Formal [4+2] Siklokatalizma Reaksiyonları İçin Geri Dönüşümlü Olarak Kullanılabilen Katalizör.....	32
3.6.4 İterbiyum Triflat Katalizörlüğünde Alkoks-Substitue Elektron Alıcı Siklobütan Sentezi ve Bu Bileşiklerin İminlerle [4+2] Siklokatalizma Reaksiyonları: Piperidinlerin Stereoselektif Sentezi	33
3.6.5 Kobalt(III) Porfirin Katalizörlüğünde Gerçekleşen Aza-Diels-Alder Reaksiyonları	34
3.6.6 İminlerin Substitue Süksinik Anhidritlerle Gerçekleştirdiği Formal Siklokatalizma Reaksiyonu Yolu ile γ -Laktam Sentezi	34

BÖLÜM 4

3,4-DİHİDRO-2H-1,3-OKSAZİN-4-ON BİLEŞİKLERİ	36
4.1 Genel Bilgi	36
4.2 1,3-Oksazinlerin Biyolojik Aktivliği	43

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR	45
5.1 Materyal ve Yöntem	45
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	45
5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	46
5.1.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması	46
5.1.4 Renk Reaktifinin Hazırlanması	47
5.2 4-Kloro- <i>N</i> -(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_{11}H_8ClNS$)	48
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	48
5.3 <i>N</i> -(4-Klorofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid (Bileşik 2, $C_{15}H_{12}ClNO_2S$) ve 3-(4-Klorofenil)-6-metil-2-(tiyofen-2-il)-2 <i>H</i> -1,3-oksazin-4(3 <i>H</i>)-on (Bileşik 3, $C_{15}H_{12}ClNO_2S$) Bileşiklerinin Hazırlanması.....	50
5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	51
5.3.2 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	56
5.4 1-Fenil- <i>N</i> -(tiyofen-2-il-metilen)metanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, $C_{12}H_{11}NS$)	61
5.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	61
5.5 <i>N</i> -Benzil-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, $C_{16}H_{15}NO_2S$).....	63
5.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	64
5.6 4-Floro- <i>N</i> -(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, $C_{11}H_8FNS$)	69
5.6.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	69
5.7 3-(4-Florofenil)-6-metil-2-(tiyofen-2-il)-2 <i>H</i> -1,3-oksazin-4(3 <i>H</i>)-on (Bileşik 7, $C_{15}H_{12}FNO_2S$) ve <i>N</i> -(4-Florofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 8, $C_{15}H_{12}FNO_2S$)	71
5.7.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	72
5.7.2 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	77
5.8 4-Bromo- <i>N</i> -(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, $C_{11}H_8BrNS$).....	82
5.8.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	82
5.9 <i>N</i> -(4-Bromofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 10, $C_{15}H_{12}BrNO_2S$)	84
5.9.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	85
5.10 4-Metil- <i>N</i> -(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, $C_{12}H_{11}NS$).....	90
5.10.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	90
5.11 3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)- <i>N</i> - <i>p</i> -tolilbütanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 12, $C_{16}H_{15}NO_2S$)	92
5.11.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	93
BÖLÜM 6	
TARTIŞMA VE SONUÇ	98
KAYNAKLAR	102

ÖZGEÇMİŞ.....	106
---------------	-----

KISALTMA LİSTESİ

APT	Attached Proton Test
Eq.	Ekivalent
Et ₃ N	Trietilamin
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
LC	Likid Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Ketenin dimerleşmesi	7
Şekil 2.2 Trimetilsililketen sentezi.....	8
Şekil 2.3 Sililketenler ve aldehitlerin Lewis asit katalizli siklokatılması ile β -laktonların sentezi	9
Şekil 2.4 Trialkilsilil(vinil)ketenler ve karbenoid reaktiflerinin [4+1] anulasyonu ile siklopentanonların sentezi.....	9
Şekil 2.5 Dikloroketenin [2+2] siklokatılma reaksiyonu ile siklobutanon ve siklobutenon sentezi	10
Şekil 2.6 Bellus-Claisen düzenlemesi	10
Şekil 2.7 Krominyum-karben komplekslerinin fotolizi ile oluşan oksijen-substitue ketenlerin iminlerle siklokatılma reaksiyonu sonucu β -laktam sentezi	11
Şekil 2.8 Wolff düzenlemesi ile sülfür-substitue ketenlerin [2+2] siklokatılması	11
Şekil 2.9 Krominyum-karben komplekslerinin fotolizi ile oluşan azot-substitue ketenlerin amino asit esterleri ile katılma reaksiyonu sonucu peptid sentezi	12
Şekil 2.10 Meldrum asit türevlerinin termolizi ile alkiliden ketenlerin eldesi	12
Şekil 2.11 Malonik asitten karbon suboksit eldesi	12
Şekil 2.12 Zwitterazido bölünmesi ile klorosiyanoketen ve <i>ter</i> -butilsiyanoketen eldesi... ..	13
Şekil 2.13 2,2,6-Trimetil-4 <i>H</i> -1,3-dioksin-4-on'un termolizi ile asetilketen eldesi	14
Şekil 2.14 İminoketen alt sınıfları.....	14
Şekil 2.15 İmidoilketenlerden açılketenimin oluşum dengesi	14
Şekil 2.16 Arilketenlerden 2-arilalkanoik asit esterlerinin katalitik asimetrik sentezi....	15
Şekil 2.17 Alkenilketenin alt sınıfları	16
Şekil 2.18 Siklobutenonların elektrosiklik halka açılması ile 1,3-dienlerle vinilketenlerin [4+4] anulasyonu	16
Şekil 2.19 Siklobutenonlar ya da diazoketonlar ile alkinlerin benzanulasyon reaksiyonu	17
Şekil 2.20 4-Alkenil-4-hidroksisiklobutenonların termolizi üzerinden benzanulasyon reaksiyonu	17
Şekil 2.21 Alkilketenlerin altsınıfları.....	18
Şekil 2.22 Arndt-Eistert reaksiyonunda ara ürün olarak alkilketenler.....	18
Şekil 2.23 Sekonder karboksamidlerin dehidrasyonu ile keteniminlerin oluşması.	19
Şekil 3.1 Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi	20

Şekil 3.2 4-Kloro- <i>N</i> -(4-klorobenziliden)anilin bileşiğinin yapısı	21
Şekil 3.3 4-İmino-2,5-sikloheksadien-1-on bileşiğinin yapısı	21
Şekil 3.4 <i>N,N</i> ¹ -Dimetil-1,4-naftokinondiimin bileşiğinin yapısı	22
Şekil 3.5 Geometrik izomerliğin genel gösterimi	24
Şekil 3.6 Tautomerliğin genel gösterimi	24
Şekil 3.7 Schiff bazının enamin-imin dönüşümü	24
Şekil 3.8 Asetoasetik esterin, benzilamin ve α -feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları	25
Şekil 3.9 Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı	25
Şekil 3.10 α -Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu	26
Şekil 3.11 Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları	26
Şekil 3.12 <i>N</i> -kloroanilin ve C-kloro- <i>N</i> -benzilidenanilin Grignard belirteciyle reaksiyonu	26
Şekil 3.13 İminlerin tuz oluşumu	27
Şekil 3.14 İminlerin kompleks oluşumu	27
Şekil 3.15 α -Laktamların elde edilmesi	28
Şekil 3.16 β -Laktamların elde edilmesi	28
Şekil 3.17 Trirazin türevleri ve azetidonların elde edilmesi	29
Şekil 3.18 Karboksilli asit türevlerinden ve iminlerden β -amino asitlerin sentezi	30
Şekil 3.19 4-Tiyazolidon reaksiyonu	30
Şekil 3.20 4 <i>H</i> -1,3-oksazin-4-on sentezi	31
Şekil 3.21 Schiff bazlarının ve elektron eksikliği olan alkenlerin α -amino asit katalizöründe 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonu	32
Şekil 3.22 1,3-Oksazinlerin [4+2] siklokatalizasyon reaksiyonu ile elde edilmesi	33
Şekil 3.23 Piperidinlerin stereoselektif sentezi	34
Şekil 3.24 Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi	34
Şekil 3.25 2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi	35
Şekil 4.1 Oksazonların genel gösterimi	36
Şekil 4.2 Diketenlerin C=N bağına siklokatalizasyon reaksiyonu ile 1,3-oksazinlerin eldesi ..	37
Şekil 4.3 Diketenlerin <i>N</i> -trimetilsilil ketiminelere siklokatalizasyon reaksiyonu ile oksazinlerin eldesi	38
Şekil 4.4 Diketenin Schiff bazlarına 1,4-siklokatalizasyon reaksiyonları	39
Şekil 4.5 Aromatik imido esterlerle diketenin reaksiyonu	40
Şekil 4.6 Alifatik imido esterlerle diketenin reaksiyonu	41
Şekil 4.7 1,3-Oksazin bileşiğinin ısı ile pirimidin türevine dönüşüm mekanizması	42
Şekil 4.8 Diketenin aktif metilen grubu içeren imido esterlerle reaksiyonu sonucu oluşan çeşitli bileşikler	42
Şekil 4.9 Metil 1-(2-piridil)asetimidattan piridon eldesi	43
Şekil 4.10 Spiro yapıya sahip oksazin eldesi	43
Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	49
Şekil 5.2 Bileşik 2'in FTIR spektrumu (ATR)	52
Şekil 5.3 Bileşik 2'nin LC-MS Spektrumu	53
Şekil 5.4 Bileşik 2'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	54
Şekil 5.5 Bileşik 2'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)	55
Şekil 5.6 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)	57

Şekil 5.7 Bileşik 3'ün LC-MS Spektrumu.....	58
Şekil 5.8 Bileşik 3'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	59
Şekil 5.9 Bileşik 3'ün APT Spektrumu (CDCl_3)	60
Şekil 5.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)	62
Şekil 5.11 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR).....	65
Şekil 5.12 Bileşik 5'in LC-MS Spektrumu	66
Şekil 5.13 Bileşik 5'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	67
Şekil 5.14 Bileşik 5'in APT Spektrumu (CDCl_3)	68
Şekil 5.15 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR).....	70
Şekil 5.16 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR).....	73
Şekil 5.17 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu	74
Şekil 5.18 Bileşik 7'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	75
Şekil 5.19 Bileşik 7'nin APT Spektrumu (CDCl_3)	76
Şekil 5.20 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR).....	78
Şekil 5.21 Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu	79
Şekil 5.22 Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	80
Şekil 5.23 Bileşik 8'in APT Spektrumu (CDCl_3)	81
Şekil 5.24 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)	83
Şekil 5.25 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR)	86
Şekil 5.26 Bileşik 10'ün GC-MS spektrumu	87
Şekil 5.27 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	88
Şekil 5.28 Bileşik 10'un APT Spektrumu (CDCl_3)	89
Şekil 5.29 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR).....	91
Şekil 5.30 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (ATR).....	94
Şekil 5.31 Bileşik 12'nin GC-MS Spektrumu.....	95
Şekil 5.32 Bileşik 12'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	96
Şekil 5.33 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	97

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Keten türlerinin yapıları ve isimlendirilmesi	5
Çizelge 3.1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri	22
Çizelge 4.1 Aromatik imido esterlerden oksazin eldesinin verim değerleri	40
Çizelge 4.2 Alifatik imido esterlerden oksazin eldesinin verim değerleri	41
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler	45

İMINLERDEN BAŞLAYARAK BİYOLOJİK AKTİF OLABİLECEK HETEROHALKALI BİLEŞİK SENTEZLERİ

İlayda KOSER

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Günümüzde; farmakolojik, pestisid, antimikrobiyal gibi özellikler gösterebilen biyolojik aktif gruplarıyla ilaç endüstrisine hizmet eden kimyasal maddelerin başını çeken heterohalkalı bileşikler hala bu alanda önemini korumaktadır. Literatürdeki heterohalkalı bileşik sentezlerinin temelini çeşitli halka kapanması reaksiyonları oluşturmaktadır.

Çalışmamızın amacı; başta ilaç olmak üzere farmakoloji, tıp, canlı sistem araştırmaları gibi alanlarda kullanılabilecek çeşitli aktiviteye sahip yeni birçok heterohalkalı bileşiğin aldehit ya da imin bileşiklerinden önerilen mekanizma üzerinden siklokatılma ya da 1,4-katılma reaksiyonlarıyla elde edilmelerini içermektedir. İmin bileşikleriyle birçok halka kapanması reaksiyonu çalışılmıştır ancak kaynaklarda, bizim seçtiğimiz başlangıç molekülleriyle imin bileşiklerinin önerilen siklokatılma çalışmaları olmaması nedeniyle tez özgün değere sahip olup, bilime bu alanda katkı göstermesi beklenmektedir. Sentezlenen yeni moleküllerin biyolojik aktivite çalışmalarıyla canlı sistemlerdeki etkisi de incelenirse bu alanda da değerlendirilmesi olasıdır. Ayrıca, elde edilecek moleküllerden yeni sentezlerin hazırlanma olasılığı nedeniyle yaygın etkisi söz konusudur.

Anahtar Kelimeler: İminler, Asetilketen, 1,3-Oksazin-4-on, Diels-Alder, Siklokatılma reaksiyonları.

**SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE HETEROCYCLIC COMPOUNDS
STARTING FROM IMINES**

İlayda KOSER

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Nowadays, heterocyclic compounds such as pharmacological, pesticides, antimicrobial features can be demonstrated by biologically active groups that serve the pharmaceutical industry is still important in this field. Various cyclization reactions forms the basis of the literature syntheses of heterocyclic compounds.

The aim of our study; particular drug, including pharmacology, medicine, living systems research in areas can be used a variety of activities with many new heterocyclic compounds, aldehyde or imine compounds of the proposed mechanism to cycloaddition or 1,4-addition reaction with obtaining contains.

Imine compounds with the many ring closure reaction has been studied only in the sources, we selected the starting molecule with the imine compounds suggested cycloaddition studies due to lack of thesis original value is fitted with science in this field contribution is expected to show. Biological activity of the molecules to be synthesized in living systems with working effect is possible to assess in this area if examined. Also, the preparation of the new synthesis of molecules to be obtained, there is widespread effects because of the possibility.

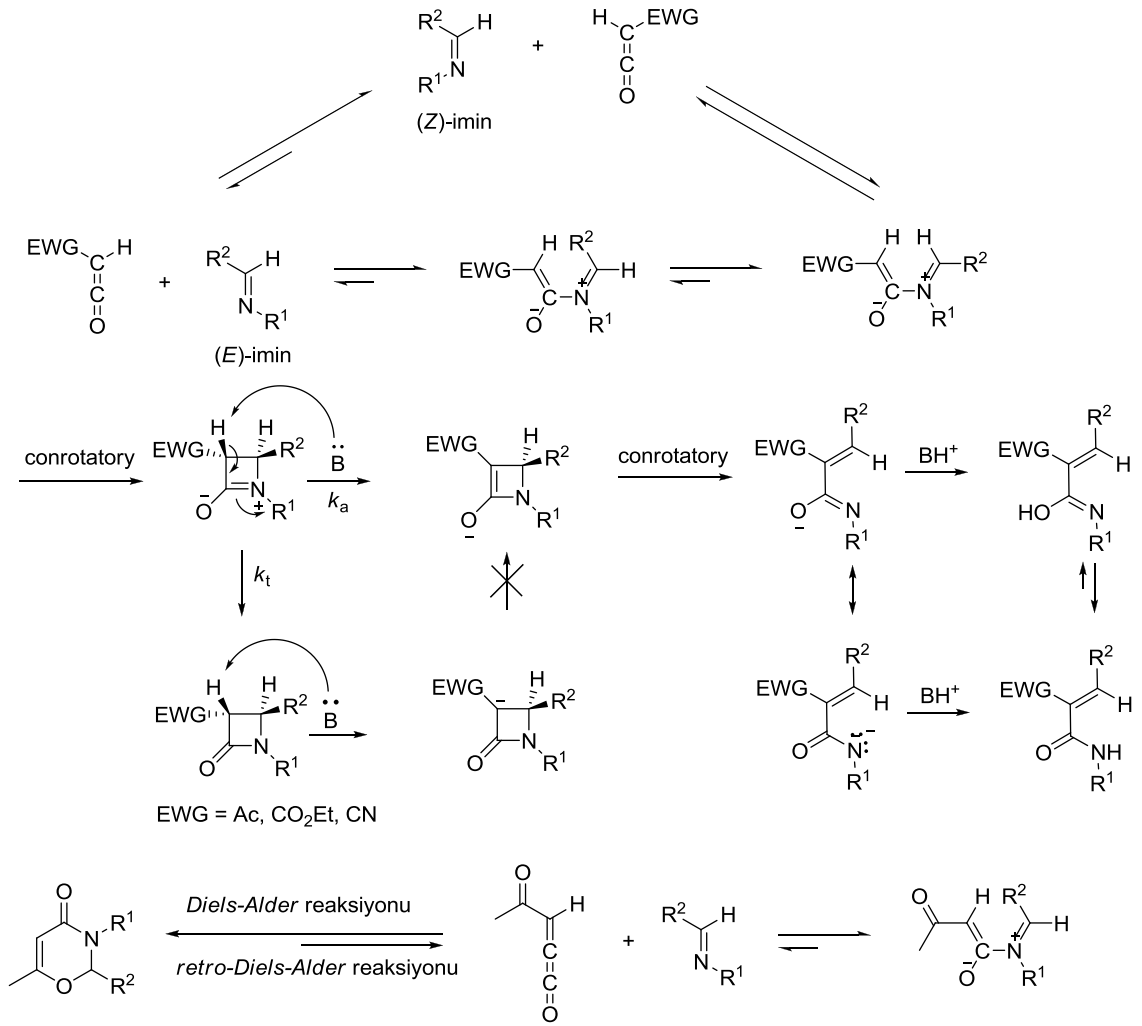
Key words: İmines, Acetylketene, 1,3-Oxsazine-4-on, Diels-Alder, Cycloaddition reactions.

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Keten ve iminlerin siklokatılması (Staudinger siklokatılma), çeşitli β -laktamların sentezi için genel bir yöntemdir. β -Laktamlar, antibiyotik olarak organik ve farmasötik sentetik kimyada geniş bir uygulama alanına sahip önemli bileşiklerdir [1].

Elektron çekici grup taşıyan iminlerin ketenlerle reaksiyonu ise β -laktam halkasının açılması sonucu α,β -alkenamidlerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır.



Bu grup bileşikler, asidik ortamda halka kapanması reaksiyonu sonucu çeşitli biyolojik aktif heterohalkalı bileşikler vermeleri nedeniyle oldukça önemlidir.

Diğer taraftan, ketenlerle iminlerin Diels-Alder reaksiyonu sonucu 1,3-oksazin-4-on bileşikler oluşmaktadır. Bu bileşiklerin biyolojik aktivliği uzun bir süredir ilgi odağı olmuştur. Dolayısıyla kaynaklarda tetrahidro-1,3-oksazin başta olmak üzere kapsamlı bilgiler bulunmaktadır.

2-Pozisyonunda substitue grup taşıyan tetrahidro-1,3-oksazinler; bronşiyaldilatör, kan basıncı yükseltici, merkezi sinir sistemi yatıştırıcı maddesi ve fungusit olarak oldukça etkili bileşiklerdir. Birçok *N*-substitue (alkil, açıl ve aralkil) tetrahidro-1,3-oksazinler; iltihap önleyici ve bakteri öldürücü özelliklere sahiptir. Genel olarak, *N*-nitroso-tetrahidro-1,3-oksazinler kanserojen aktiviteye sahiptir. *N*-sülfonil-tetrahidro-1,3-oksazinler; damar genişletici (vazodilatör), idrar sökücü, herbisit (bitki öldürücü) ve

bakteri öldürücü olarak kullanılmaktadır. 5-Nitro-tetrahidro-1,3-oksazinler, onkostatik özelliklerinin yanı sıra antitümör, antiprotozoal ve sitotoksik özelliklere sahiptirler.

Tetrahidro-1,3-oksazin-2-on bileşikleri, analjezik, spazmolitik (spazm tedavi edici), merkezi sinir sistemi uyarıcı, barbitürat antagonist ve antikonvülsant ilaç olarak oldukça etkilidirler. 5,6-Dihidro-4*H*-1,3-oksazinler ise analjezik, spazmolitik, yatıştırıcı, iltihap önleyici ve merkezi sinir sistemi uyarıcı gibi önemli özelliklere sahiptirler. 3,4-Dihidro-2*H*-1,3-oksazin-2,4-dionlar, tarım kimyasalları olarak etkilidirler ve ayrıca böcek ilacı, bitki koruma maddesi olarak da kullanılmaktadırlar. 2,3-Dihidro-6*H*-oksazin-2,6-dionlar, nükleik asit antimetabolik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle bu bileşik ve türevlerinin sentezi alanındaki araştırmalar ilgi odağı haline gelmiştir [2].

Bu nedenle, tezin teorik kısmı Schiff bazları, ketenler ve oksazin-4-on bileşikleri hakkında genel bilgiden oluşmaktadır.

1.2 Tezin Amacı

Bölüm 1.1’de incelenen literatür ve bilgilerin ışığı altında çalışmamızda, biyolojik aktif olabilecek ve immünilojik sistemlerde kullanılabilecek yeni oksazin-4-on, α,β -alkenamid gibi heterohalkalı bileşiklerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Kaynaklarda yer alan bu tür bileşikler heterohalkalı bir substitue grup içermekte olup elde edilen bileşiklerin de verimleri düşüktür. Bu nedenle, başlangıç maddemizden biri olan Schiff bazlarını hazırlarken aldehit olarak tiyofen-2-karbaldehit seçtik. Böylece elde edilecek tüm yeni bileşikler tiyofen halkası içerecekti. Diğer taraftan, asetilketen ile Schiff bazının reaksiyon şartlarını incelediğimizde en iyi verimle bileşikler toluenin çözücü olarak kullanılmasıyla elde ettik. Trietilamini de baz olarak katalitik miktarda kullandık.

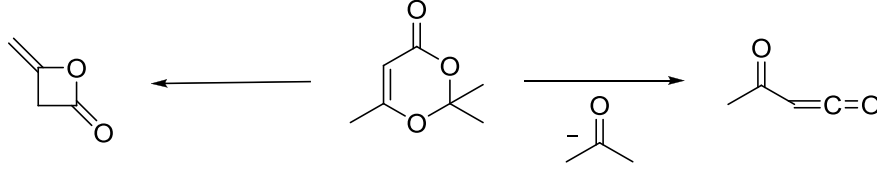
Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmıştır.

Son aşamada ise bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları için çeşitli kuruluşlarla bağlantıya geçilecektir.

1.3 Hipotez

İlaç endüstrisinde kullanılabilecek, biyolojik aktivite gösteren, heteroatom taşıyan bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada başlangıç maddesi olarak hetaril grubu taşıyan Schiff bazları sentezlenmiştir.

2,2,6-Trimetil-1,3-dioksin-4-on bileşiği de dipolar nükleofil olarak seçilmiştir. Isıtıldığında aseton kaybederek dipolar tautomerleri vermektedir.



Bu dipolar tautomerler ve Schiff bazlarının toluende ve trietilamin katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu, bir dizi heteroatom taşıyan yeni bileşikler sentezlenmiştir. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmış olup taşıdıkları heteroatomlar sayesinde biyolojik aktivite çalışmaları için önemli farmokolojik etkilerinin bulunabileceği düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

DİKETEN

2.1 Genel Bilgi

Bu bölüm, ketenler ve keteniminlerin yanı sıra ketenlerin kükürt, selenyum ve tellüryum analoglarının sentez ve uygulamalarını kapsamaktadır. Substituentler, ketenlerin C₂ karbonuna saldırırlar ve bu pozisyonda bağlı substituent türüne göre 17 farklı ürün sınıfını oluştururlar.

Çizelge 2. 1 Keten türlerinin yapıları ve isimlendirilmesi

Ürün Türü	Yapısal Formül
Ketenler	$\text{=}\cdot\text{=O}$
Sililketenler	$\text{Si}^1_3\text{R}\text{=}\cdot\text{=O}$
Halojen substitue ketenler	$\text{X}\text{=}\cdot\text{=O}$ X= F, Cl, Br, I
Oksijen substitue ketenler	$\text{R}^1\text{O}\text{=}\cdot\text{=O}$

Çizelge 2.1 Keten türlerinin yapıları ve isimlendirilmesi (devamı)

Sülfür ve selenyum substitue ketenler	$\text{R}^1\text{X}-\text{C}=\text{O}$ $\text{X}=\text{S}, \text{Se}$
Azot ve fosfor substitue ketenler	$\text{R}^1_2\text{X}-\text{C}=\text{O}$ $\text{X}=\text{N}, \text{P}$
Alkilidenketenler	$\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$
Siyanoketenler	$\text{NC}-\text{C}=\text{O}$
Açılketenler	$\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}=\text{O}$
İmidoketenler	$\text{R}^1-\text{C}(\text{NR}^2)=\text{C}=\text{O}$
1-Alkinilketenler	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{O}$
Aril ve hetarilketenler	$\text{Ar}_1-\text{C}=\text{O}$
Alkenilketenler	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$
Alkil ve sikloalkilketenler	$\text{R}^1-\text{C}=\text{O}$
Bisketenler	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}=\text{O}$

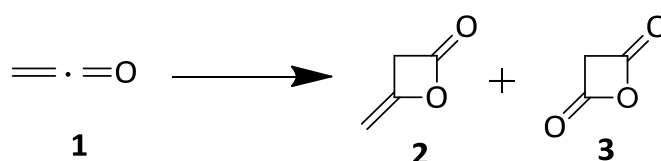
Çizelge 2.1 Keten türlerinin yapıları ve isimlendirilmesi (devamı)

Ketenlerin sülfür, selenyum ve telluryum analogları	$\text{=}\cdot\text{=X}$ X= S, Se, Te
Keteniminler	$\text{=}\cdot\text{=NR}_1$

Ketenlerin birçoğu reaktiftir ve hızlı bir şekilde dimerleşir ya da polimerleşirler. Bu nedenle, ketenlerin elde edilme yöntemlerinin çoğunda keten ürünü izole edilemez fakat bir nükleofilik ya da ketenofilik π -bağı reaksiyonu ile keten ara ürünü reaksiyon ortamında oluşturulur. Ketenlerin sentezi için en yaygın kullanılan yöntem, karboksilik asit türevlerinin eliminasyon reaksiyonlarıdır.

2.2 Keten

Keten molekülü (**1**), keskin kokulu bir gazdır, beklemesi üzerine dimerleşerek 19:1 oranında **2** ve **3** dimerlerini oluşturur [3].



Şekil 2.1 Ketenin dimerleşmesi

Keten, ilk defa 1907 yılında asetik anhidrit, etil asetat ya da asetonun sıcak bir platin tel üzerinden pirolizi ile hazırlanmıştır [4] ve asetik asit pirolizinden elde edilme prosesi günümüzde ketenin endüstriyel eldesinde kullanılır [5]. Laboratuarda en yaygın kullanılan yöntem ise Hurd lambası içinde sıcak bir metal alevi ile aseton pirolizidir [6], [7]. Kullanılan diğer yöntemler ise; açıl halojenürlerden dehidrohalojenasyon, 2-haloaçıl halojenürlerden 1,2-dehalojenasyon ile indirgeme ve alkinil eterlerin retro-en reaksiyonlarıdır.

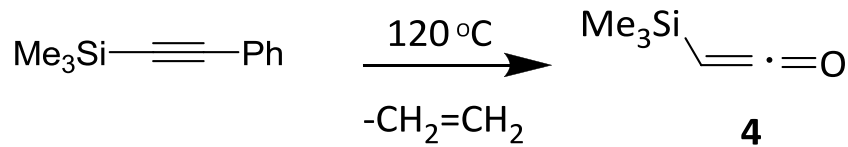
Ketenin organik sentezlerde oldukça yaygın bir kullanımı vardır. Oldukça reaktif bu karbonil bileşiği, uygun koşullar altında çeşitli nükleofilik bileşikler asetiller ve alkenler, alkinler ve aldehitlerle [2+2] siklokatılma reaksiyonu verir. Ancak ketenlerin

dimerleşmeye eğilimi yüzünden siklokatalıma reaksiyonları sınırlıdır. Bu nedenle, dikloroketen gibi daha reaktif olan ketenler [2+2] siklokatalıma reaksiyonlarında kullanılır.

2.3 Sililketenler

Sililketenler, diğer ketenlerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı davranışlar gösterirler. Hiperkonjugasyon ve indüktif etki sililketenin dimerleşmeye olan eğilimini ve katalizör olmadan π -bağları ile [2+2] siklokatalımlar vermesini engeller. Diğerlerinin aksine, sililketenler genellikle izole edilebilir ve destilasyon ya da kromatografik yöntemlerle saflaştırılabilir.

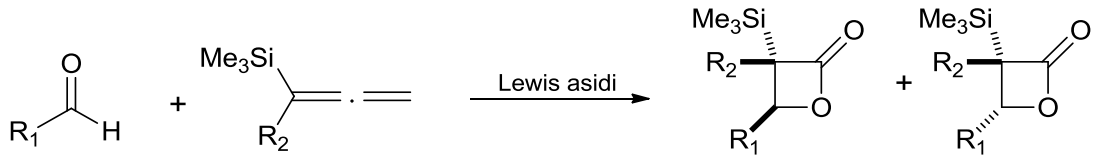
Sililketenlerin birçok hazırlanma metodu vardır. Trimetilsililketenin (**4**) sentezi için en uygun yöntem, trimetil(2-fenilethinil)silanın termolizidir [8].



Şekil 2.2 Trimetilsililketen sentezi

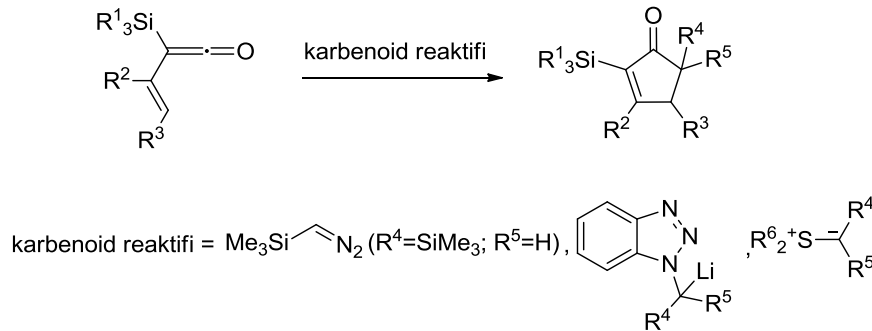
Trimetilsililketen sıvıdır, kararlıdır ve destilasyon ile saflaştırılır (kn: 81-82°C). Diğer sililketenler, açılhalojenürlerin dehidrohalojenasyonu, sililasetik asitlerin dehidratasyonu ve sililasetik anhidritlerin termolizi gibi çeşitli eliminasyon reaksiyonları ile hazırlanırlar. α -Diazo- α -silil ketonların Wolff düzenlemesi, sililketenlerin çeşitli alt sınıflarının sentezinde başka yararlı metodlar sağlar.

Sililketenler, karboksilik ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli temel taşları görevi görürler. Özellikle sililketenler aldehitlerle [2+2] siklokatalıma reaksiyonu vererek β -laktonları oluştururlar [9], [10]. Bu dönüşüm Lewis asit katalizlidir ve kiral Lewis asit katalizörleri kullanılarak enantiyoselektif ürünler elde edilebilir.



Şekil 2.3 Sililketenler ve aldehitlerin Lewis asit katalizli siklokatılması ile β -laktonların sentezi

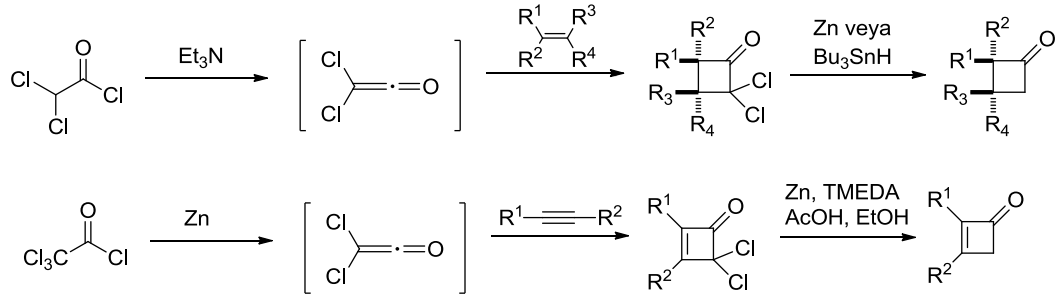
Silil(vinil)ketenler, Diels-Alder, hetero-Diels-Alder ve [4+1] anulasyon reaksiyonları ile pek çok substitue siklopentanonların eldesinin temel taşlarıdır [11], [12].



Şekil 2.4 Trialkilsilil(vinil)ketenler ve karbenoid reaktiflerinin [4+1] anulasyonu ile siklopentanonların sentezi

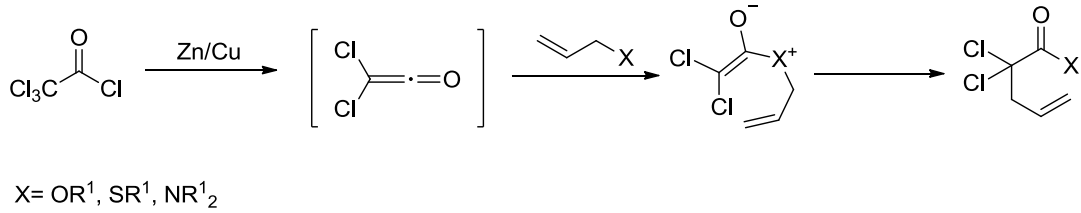
2.4 Halojen Substitue Ketenler

Ketenlerin fluoro-, kloro-, bromo-, iyodo- ve dihalo türevleri vardır. Elektron çekici gruplar ketenleri kararsız hale getirir ve bu ketenler oldukça reaktif maddeler olarak öngörülür. Organik sentezler açısından, dikloroketen bu grubun en önemli üyesidir. Oldukça reaktif olan bu keten izole edilemez ve uygun bir ketenofil ile reaksiyon ortamında oluşturulur. En yaygın kullanılan dikloroketen elde yöntemleri; bir baz ile (genellikle Et_3N) dikloroasetil klorürün dehidroklorinasyonu ve aktif çinko ile trikloroasetil klorürün 1,2-dehidroklorinasyon ile indirgenmesidir [13], [14]. Bu metodlar siklobutanon ve siklobutenon sentezinde kullanılır. [2+2] Siklokatılma reaksiyonlarında dikloroketen ketenden daha reaktiftir ve keten ile reaksiyon vermeyen alken ve alkinlerle iyi verimlerle reaksiyon verir. Bu katılma ürünleri çinko ve tributalkalay hidrür ajanları azaltılarak deklorinasyona maruz bırakılabilir ve bu iki adım sonucunda keten ile siklokatılma reaksiyonlarında doğrudan ulaşılamayan siklobutanon ve siklobutenonlar elde edilir.



Şekil 2.5 Dikloroketenin [2+2] siklokatılma reaksiyonu ile siklobutanon ve siklobutenon sentezi

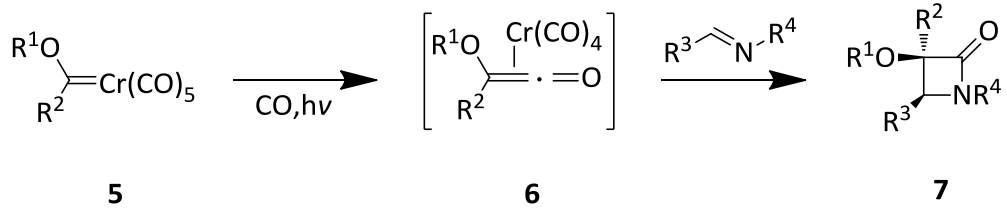
Haloketenler, diğer sentetik uygulamalarda özellikle Bellus-Claisen (Keten-Claisen) düzenlemesinde sentetik ara ürünler olarak görev alırlar [15], [16].



Şekil 2.6 Bellus-Claisen düzenlemesi

2.5 Oksijen-Substitue Ketenler

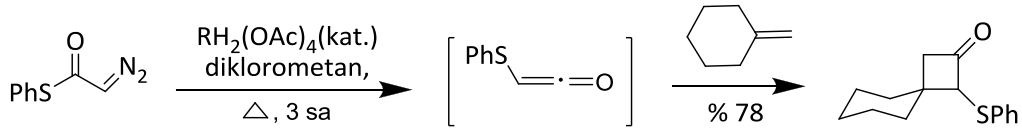
Bu grup, alkoksiketenleri, ariloksiketenleri, siloksiketenleri, açiloksiketenleri ve sülfoniloksiketenleri içerir. Genellikle, bu ketenler kararsızdır ve hızla dimerleşir ya da polimerleşirler ve bu yüzden uygun ketenofilik bileşiklerle reaksiyon ortamında geçiş ara ürünü olarak oluşturulmalıdırlar. Diğer keten türleri için olduğu gibi karboksilik asit türevlerini içeren eliminasyon reaksiyonları, oksijen-substitue ketenler için en yaygın yöntemdir. Bu keten türü için özel bir metod, Fischer-tipi krominyumkarben komplekslerinin fotolizidir [15]. Krominyum-karben kompleksi (**5**) ışık yayarak keten kompleksine (**6**) dönüşür ve bu kompleks bir imin ile [2+2] siklokatılma reaksiyonu vererek **7'** yi oluşturur (Staudinger β-laktam sentezi).



Şekil 2.7 Krominyum-karben komplekslerinin fotolizi ile oluşan oksijen-substitue ketenlerin iminlerle siklokatılma reaksiyonu sonucu β-laktam sentezi

2.6 Sülfür- ve Selenyum-Substitue Ketenler

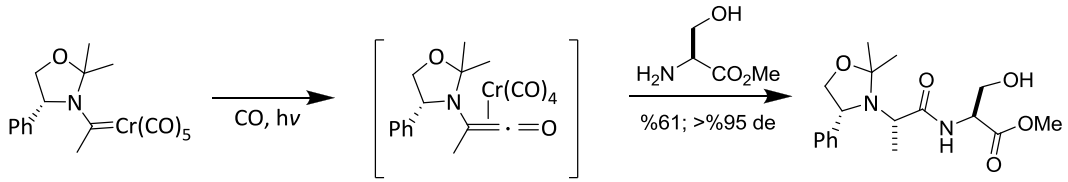
Halojen ve oksijen-substitue ketenlerle karşılaştırıldığında bu keten sınıfının daha kararlı olduğu düşünülmese de rağmen, nadiren izole edilebilirler ve genellikle reaksiyon ortamında oluşturulurlar. Sülfür-substitue ketenlerin en yaygın kullanılan sentez yöntemi, karboksilik asit türevlerinin eliminasyon reaksiyonlarıdır. α-Diazotiyoesterlerin Wolff düzenlemesi bu reaksiyonda tamamlayıcı olarak kullanılır. Şekil 2.8’de bu işlem için özellikle kullanışlı olan dirodyumtetraasetat katalizli Wolff düzenlemesi örnek verilmiştir. Son derece reaktif arilsülfonilketenler; alkenler, alkinler ve iminlerle iyi bir verimle 4 üyeli halka ürünleri oluştururlar [18], [19].



Şekil 2.8 Wolff düzenlemesi ile sülfür-substitue ketenlerin [2+2] siklokatılması [18]

2.7 Azot- ve Fosfor-Substitue Ketenler

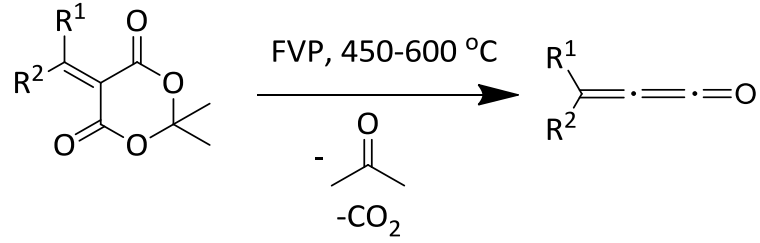
Oksijen-substitue ketenlere benzer elde edilme yöntemleri vardır. Bunlardan en önemlileri, α-amino asit türevlerinin eliminasyonu ve Fischer-tipi krominyum-amino karben komplekslerinin fotoliz reaksiyonlarıdır. Aminoketen türevini oluşturmak için ikinci adım, fotoliz sonucu oluşan dipeptit ile amino asit esterinin reaksiyonudur [20].



Şekil 2.9 Krominyum-karbon komplekslerinin fotolizi ile oluşan azot-substitue ketenlerin amino asit esterleri ile katılma reaksiyonu sonucu peptid sentezi

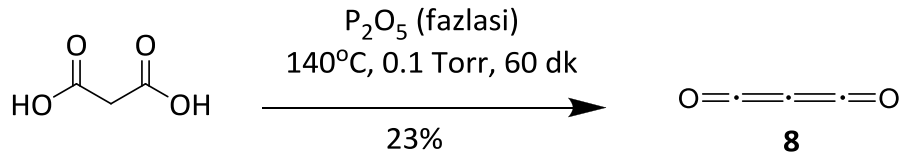
2.8 Alkiliden Ketenler

Bu tür ketenlerin iki alt sınıfı olup, bunlar; substitue metilen ketenler ve karbon suboksitir. Alkiliden ketenler için en yaygın kullanılan yöntem; Meldrum asidinin alkiliden türevlerinin termolizidir. Meldrum asidinin alkiliden türevleri, Meldrum asidinin aldehitler ve ketonlarla kondenzasyonu sonucu üretilir [21].



Şekil 2.10 Meldrum asit türevlerinin termolizi ile alkiliden ketenlerin eldesi [21]

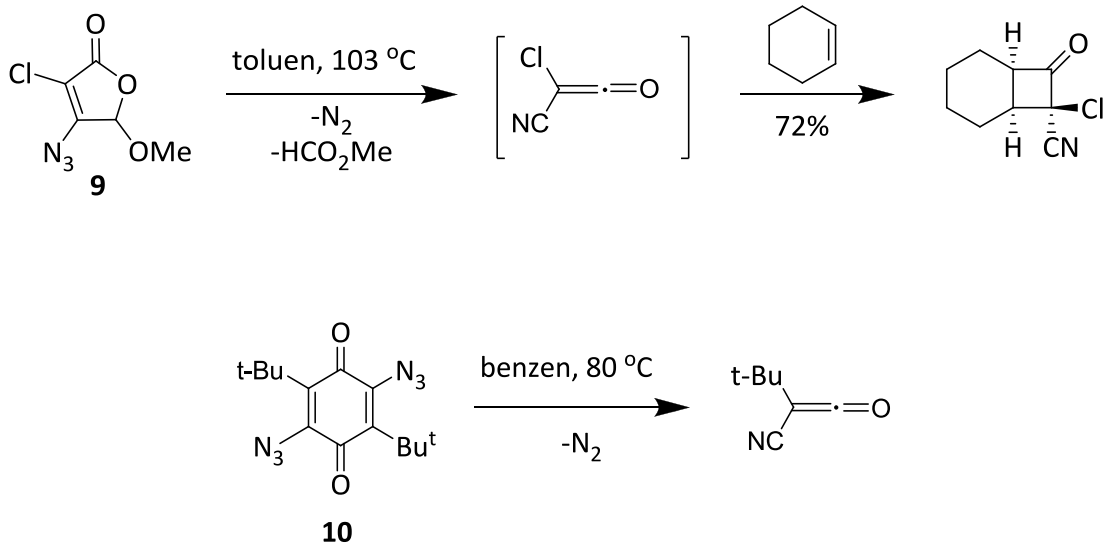
Karbon suboksit (**8**) göz yaşartıcı ve tahriş edici bir gazdır (kn 7°C), kısa süreli saklama için çözücü içerisinde kararludur. Bu bileşiğin eldesi için en yaygın metodlardan biri malonik asit ile fosfor pentoksit karışımının ısıtılması ve destillenerek elde edilmesidir [22].



Şekil 2.11 Malonik asitten karbon suboksit eldesi [22]

2.9 Siyanoketenler

Bu ketenlerin eldesi için en kullanışlı yol Zwitterazido bölünmesidir [23]. Örneğin; 4-azido-3-kloro-5-metoksifuran-2-(5H)-on (**9**) termolizi klorosiyanoketenlerin elde edilmesinde kullanılır. Klorosiyanoketenler oldukça reaktiftirler, siklohekzen gibi birçok alkenle hızlı bir şekilde [2+2] siklokatalıma reaksiyonu verirler [24]. 2,5-Diazido-3,6-di-*ter*-butilbenzo-1,4-kinon (**10**) benzen içinde ısıtıldığında *ter*-butilsiyanoketen oluşur. *ter*-butilsiyanoketen oldukça kararlı olup benzen ve toluen gibi aromatik çözücüler içerisinde saklanabilir.

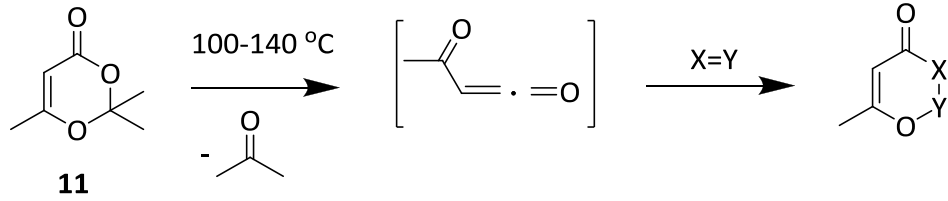


Şekil 2.12 Zwitterazido bölünmesi ile klorosiyanoketen ve *ter*-butilsiyanoketen eldesi [24], [25], [26]

2.10 Açılketenler

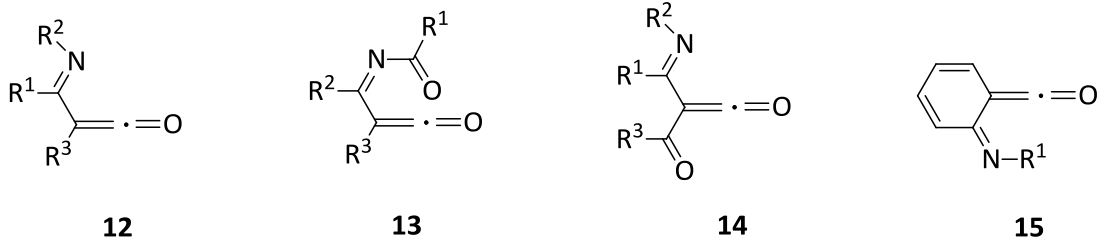
Bu tür ketenler karboksilik asit türevlerinden başlanarak eliminasyon reaksiyonları ile elde edilir. 2-Diazo-1,3-dikarbonil bileşiklerinin Wolff düzenlemesi bir başka açılketen sentez yöntemidir. Ketenlerin bu sınıfı için son derece önemli bir yöntem, 2,2-dimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on türevlerinin termolizidir. Bu bileşikleri 100-150 °C'de ısıtma [4+2] sikloreversiyon (Retro-Diels-Alder) reaksiyonunu tetikler ve açılketen ile aseton oluşur. Bu yöntem, genellikle bir ketenofil varlığında oluşur ve ketenofil bir sonraki adımda gerçekleşecek olan [2+2] veya [4+2] siklokatalıma reaksiyonu için açılketeni kararsızlaştırır. Şekil 2.13 asetilketen hazırlanmasında bu yöntemi gösterir. Bu durumda

başlangıç maddesi olarak kullanılan 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on (**11**) asit katalizörlüğünde asetonun ketene katılması ile kolayca hazırlanır.



Şekil 2.13 2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on'un termolizi ile asetilketen eldesi

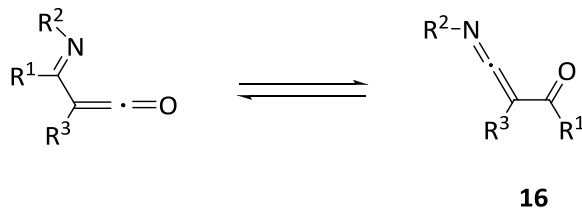
2.11 İminoketenler (imidoilketenler)



R^2 =alkyl, aryl, hetaryl

Şekil 2.14 İminoketen alt sınıfları

Şekil 2.14'de görüldüğü gibi iminoketenlerin birçok alt sınıfı vardır. *N*-alkil-, *N*-aril-, *N*-hetaril-substitue imidoilketenler (**12**), *N*-açilimidoilketenler (**13**), açilimidoilketenler (**14**) ve 6-oksometilensiklohekza-2,4-dien-1-imin (**15**) imidoilketenlerin alt sınıflarını oluştururlar. Bu ketenlerin oluşumu için kullanılan metodların birçoğu heterosiklik bileşiklerin termolizini içerir. Bazı durumlarda, bu reaksiyonlar için gerekli yüksek sıcaklıklarda, [1,3] düzenlemesi ile imidoilketen ürünleri açilketeniminlerle (**16**) dengede kalırlar.



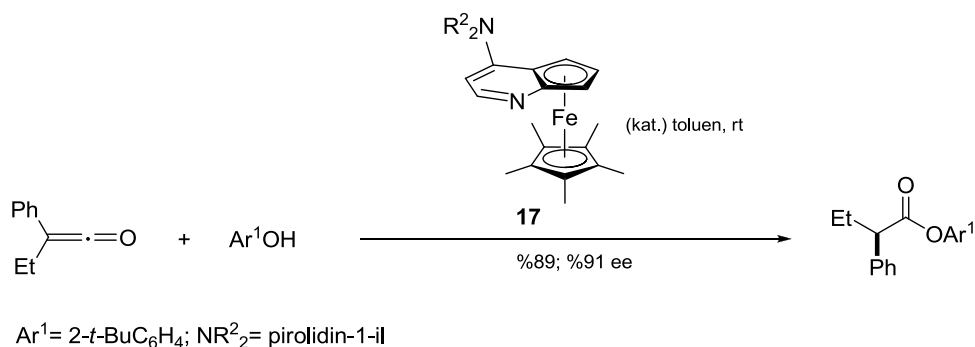
Şekil 2.15 İmidoilketenlerden açilketenimin oluşum dengesi

2.12 1-Alkinilketenler

Bugüne kadar ketenlerin bu sınıfıyla ilgili çok az bilgi elde edilmiştir. 1-Alkinilketenler, Retro-Diels-Alder reaksiyonları ve alkoksidinlerin termolizi ile oluşturulur. Alkinilsianoketenler ise 2,5-dialkinil-3,6-diazidobenzo-1,4-kinonların termolizi ile elde edilir.

2.13 Aril- ve Heterilketenler

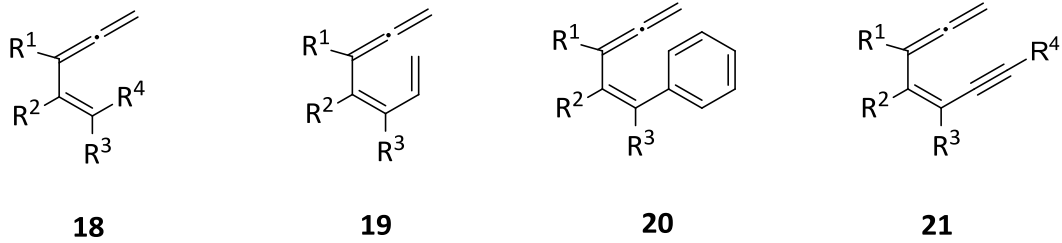
Aril- ve hetarilketenler, ketenlerin en çok çalışılan sınıflarından birisidir. Difenilketen, 1905 yılında Staudinger tarafından izole edilmiştir ve karakterize edilen ilk kalıcı ketendir [27]. Arilketenlerin birçoğu çözücü içerisinde stabildir ve diarilketenler izole edilebilen katılardır. Bu sınıfının üyelerinin hazırlanması genellikle standart keten sentezleriyle aynıdır. Karboksilik asit türevlerinin eliminasyon reaksiyonları ve α -diazoaril ketonların Wolff düzenlemesi önemli sentez metodlarıdır. Aril- ve hetarilketenler, organik sentezlerde geniş bir uygulama alanına sahiptir, özellikle açılme ajanları ve siklobutanonların ve β -laktamların oluşumunu sağlayan alkenler ve iminlerle [2+2] siklokatlma reaksiyonlarında kullanılır. Arilketenler çözücü içerisindeki kararlılığı nedeniyle, daha az kararlı ketenlerle sağlanamayan dönüşümlerde kullanılır. Örneğin; 2-arilalkanoik asit ester türevlerinin katalitik asimetrik sentezi için reaktiftir. Bu reaksiyonun stereokimyasal ilerlemesinin, ketene fenol ilavesiyle oluşan enolat ara ürününün enantioselektif protonasyonu ile sağlandığı düşünülmektedir. Kiral Bronsted asidi katalizör olarak (**17**) kullanılır.



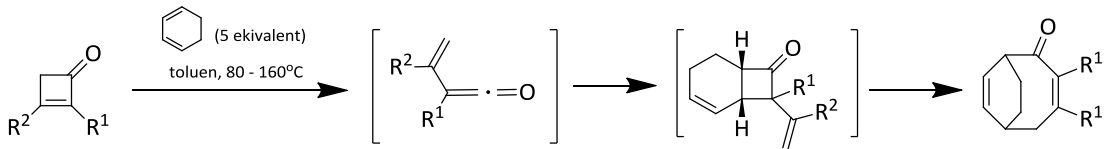
Şekil 2.16 Arilketenlerden 2-arilalkanoik asit esterlerinin katalitik asimetric sentezi [28]

2.14 Alkenilketenler

Şekil 2.17’de gösterildiği üzere, alkenilketenlerin çeşitli alt sınıfları vardır (**18-21**). Birçok alkenilketenler hızlı bir şekilde [4+2] hetero-Diels-Alder reaksiyonu vererek dimerleşir ve ara ürün olarak kullanılmak üzere reaksiyon ortamında oluşturulurlar. Vinilketenler (**18**), α,β - ve β,γ -doymamış karboksilik asit türevlerinin eliminasyon reaksiyonları ve α' -diazoo- α,β -doymamış ketonların Wolff düzenlemesi ile hazırlanırlar. Vinilketenlerin sentezi için tek yöntem, siklobutenonların ısıtma ya da fotokimyasal olarak ışık yayma yoluyla 4-elektron elektrosiklik halka açılmasıdır. Şekil 2.18, 8-üyelı karboksilik bileşiklerin sentezi için [4+4] anulasyon yöntemi içeren bir örnek göstermektedir [29].



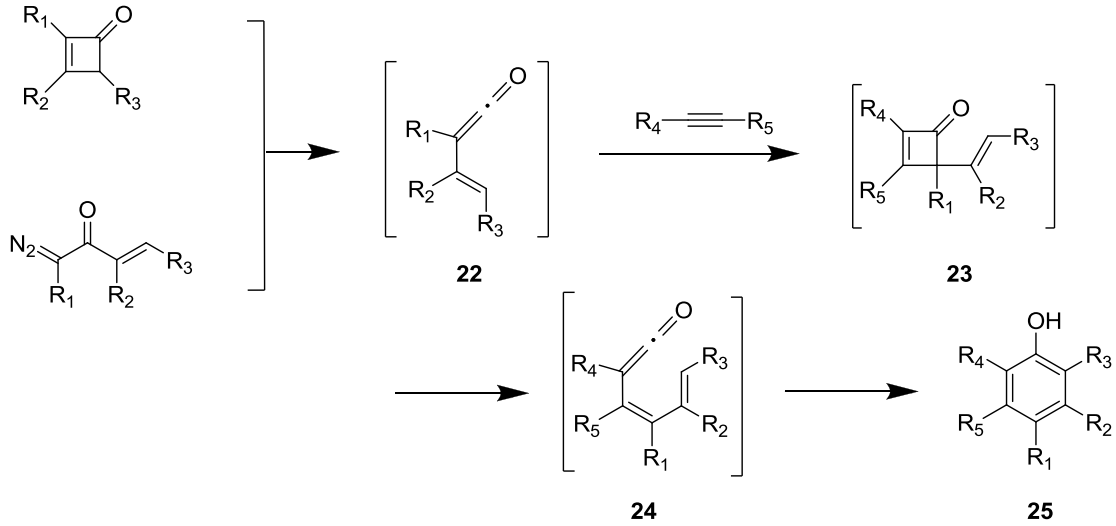
Şekil 2.17 Alkenilketenin alt sınıfları



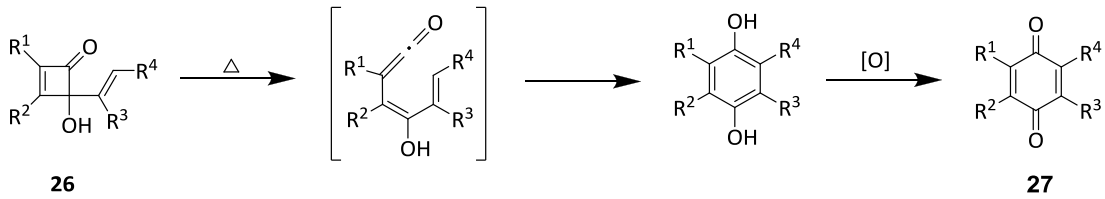
Şekil 2.18 Siklobutenonların elektrosiklik halka açılması ile 1,3-dienlerle vinilketenlerin [4+4] anulasyonu [29]

1,3-Dienilketenler (**19**) ve 2-arilvinilketenler (**20**), benzenoid aromatik halkalarının oluşumu için ara ürün olarak görev aldıklarından alkenilketenlerin önemli alt sınıflarıdır. Şekil 2.19, bir siklobutenon ya da diazoketon ile bir alkinin benzanulasyon reaksiyonunu göstermektedir. Bu işlem ardarda gelen birkaç perisiklik reaksiyon ile devam eder. İlk olarak, termoliz ya da ışınlama ile geçici vinilketen ara ürünü (**22**) oluşturulur ve bu ara ürün alkin ile [2+2] siklokatalım reaksiyonu verir. Oluşan siklobutenon (**23**) elektrosiklik halka açılması ile 1,3-dienilketen (**24**) oluşturur, bu 1,3-dienilketen (**24**) hızla 6-elektron elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirir ve hemen ardından tautomerizasyona uğrayarak fenolik ürün (**25**) oluşturur [30], [31].

Şekil 2.20’de gösterildiği gibi, 4-alkenil-4-hidroksisiklobutenon (**26**) termoliz ile benzo-1,4-kinon (**27**) oluşmasını sağlar. Organometalik bileşiklerin siklobuten-1,2-dionlara katılması ile (**26**) tipi siklobutenonlar oluşur [32], [33].



Şekil 2.19 Siklobutenonlar ya da diazoketonlar ile alkinlerin benzanulasyon reaksiyonu [30], [31]

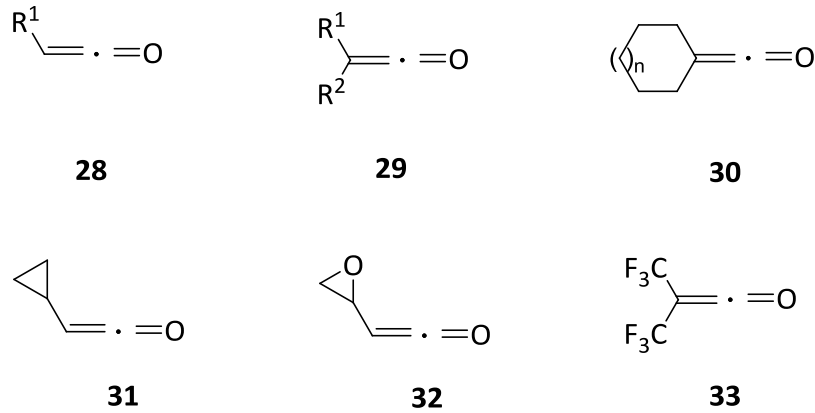


Şekil 2.20 4-Alkenil-4-hidroksisiklobutenonların termolizi üzerinden benzanulasyon reaksiyonu [32], [33]

2.15 Alkil- ve Sikloalkilketenler

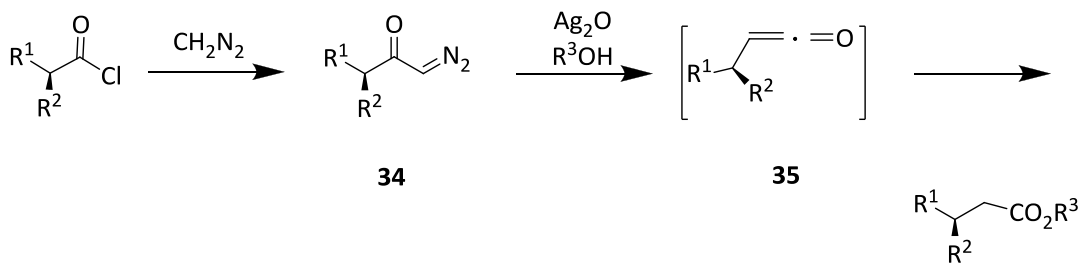
Monoalkilketenler (**28**), dialkilketenler (**29**), oksometilensikloalkanlar (sikloalkilketenler) (**30**), siklopropilketenler (**31**), oksiranilketenler (**32**) ve floroalkilketenler (**33**) bu grubun üyeleridir. Bu grubun ilk üyesi olan dimetilketenin 1906 yılındaki keşfinden sonra, alkilketenler kapsamlı olarak incelenmiştir. Saf alkilketenler genellikle dimerleşmelerine ve havanın nemi ile karboksilik asit oluşturmalarına rağmen çoğu çözücü içerisinde karardır. Dialkilketenler, monoalkilketenlerden daha karardır ve di-*ter*-butilketen gibi koruyucu grup içeren türevleri sterik olarak daha da karardır. Çeşitli karboksilik asit türevleri ile başlayan

eliminasyon reaksiyonları ve diazoketonların Wolff düzenlemesi alkilketenlerin sentezi için en çok kullanılan yöntemlerdir.



Şekil 2.21 Alkilketenlerin altsınıfları

Alkilketenler önemli sentetik transformasyonlarda ara ürünler olarak görev alırlar. Örneğin, Arndt–Eistert reaksiyonunda karboksilik asid türevi Wolff çevrilmesiyle diazoketonu (**34**) verir, bu bileşikten oluşan alkilketene (**35**), β-dialkil substitue asid esterlerinin oluşumunu sağlar (Şekil 2.22) [34]. Alkilketenlerin alkenlerle, iminlerle ve aldehitlerle [2+2] siklokatılma reaksiyonları siklobutanonlara, β-laktamlara ve β-laktonlara ulaşılmasını sağlar.

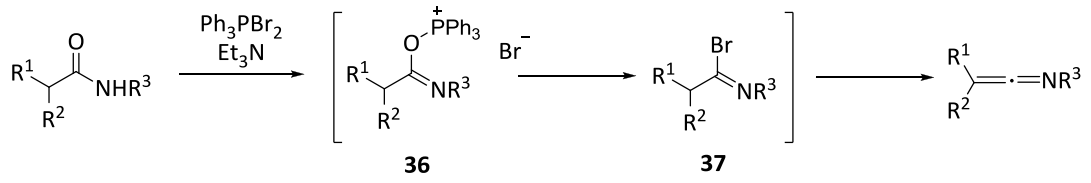


Şekil 2.22 Arndt-Eistert reaksiyonunda ara ürün olarak alkilketenler

2.16 Ketenlerin Azot Analoglarının (Keteniminler) Kimyası

Bu bileşikler benzer ketenler ile karşılaştırıldığında, daha yüksek kararlılık sergileme eğilimindedirler. Keteniminlerin sentezi için kullanılan en yaygın yöntem, trietilamin varlığında trifenilfosfin ve brom ile sekonder karboksamidlerin reaksiyonudur. Bu dönüşümün, imidoil bromüre (**37**) dönüşen oksifosfonyum tuzunun (**36**) oluşumu ile

gerçekleştiği düşünülmektedir. Amin içeren baz ile dehidrobrominasyondan sonra ketenimin oluşur.

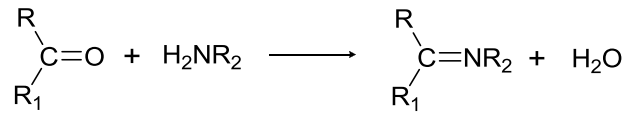


Şekil 2.23 Sekonder karboksamidlerin dehidrasyonu ile keteniminlerin oluşması.

SCHİFF BAZLARI**3.1 Giriş**

Genel olarak karbonil bileşiklerinin, primer aromatik amin, hidroksilamin, semikarbazid ve substitue hidrazin gibi azot içeren bazik maddelerle olan kondenzasyon reaksiyonları organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu bazik maddeler, karbonil bileşiklerini karakterize eden türevlerin sentezlerinde kullanıldıkları için karbonil reaktifleri olarak adlandırılırlar.

Aldehidler ve ketonlar, primer aminlerle kondenzasyona girerek Schiff bazları olarak ya da eğer amin aromatik ise Aniller olarak bilinen azometinleri oluştururlar [35].



R=alkil, aril, H; R₁= alkil ya da aril

R₂=alkil, aril, -NH₂, -NH-alkil, -NHCONH₂, -OH, H

Şekil 3.1 Aldehit ve ketonlardan Schiff bazı eldesi

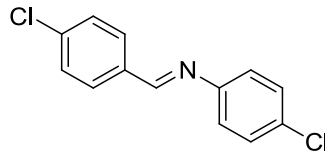
3.2 Adlandırma

Bu bileşikler, genel bir sınıflandırma ile iminler olarak ya da daha spesifik olarak aldiminler ve ketiminler, RCH=NR¹ ve R₂C=NR¹ olarak da adlandırılırlar [36].

İminler genellikle türetildikleri aldehid ya da ketonun ismine –imin kelimesi eklenerek veya –aldimin ve –ketimin son ekleri kullanılarak ifade edilirler. Örneğin: $\text{CH}_3\text{CH}=\text{NCH}_3$, asetaldehid metilimin ya da *N*-metilasetaldimin, $\text{CH}_3\text{N}=\text{C}(\text{CHMe}_2)_2$, ise *N*-metildiizopropil ketimin olarak adlandırılır.

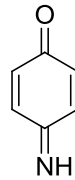
Aminler, anilinden türedikleri zaman genellikle “anil” ismi de kullanılır. Örneğin: $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NPh}$, benzofenon anil olarak adlandırılır.

Özellikle substitue bir aminden türeyen ya da amin üzerindeki bir fonksiyonel grubun vurgulanması için bu bileşikler, aldehid ve keton kısmı bir substituent olacak şekilde “iliden” son ekinin kullanılmasıyla örneğin; $\text{PhCH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$, *N*-benzilidensulfanilik asid ve 4-Kloro-*N*-(4-klorobenziliden)anilin olarak da isimlendirilirler.



Şekil 3.2 4-Kloro-*N*-(4-klorobenziliden)anilin bileşiğinin yapısı

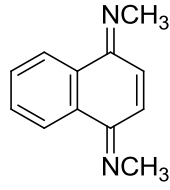
Tam tersine, amin kısmı substituent olarak alındığında örneğin; 4-imino-2,5-sikloheksadien-1-on olarak adlandırılması yapılır.



Şekil 3.3 4-İmino-2,5-sikloheksadien-1-on bileşiğinin yapısı

$\text{Ph}-\text{C}(=\text{NPh})-\text{COOH}$ için α -feniliminofenilasetik asid olarak adlandırılmasına da rastlanılmaktadır.

Birden fazla amin grubu var ise di-, tri- gibi ekler kullanılmaktadır. Örneğin: *N,N*-Dimetil-1,4-naftokinondiimin şeklinde adlandırılmaktadır.



Şekil 3.4 *N,N'*-Dimetil-1,4-naftokinondiimin bileşiğinin yapısı

Aşağıdaki çizelgede bu bileşiklerin kaynaklarda bulunan farklı adlandırma sistemleri özet şeklinde listelenmiştir [35].

Çizelge 3. 1 Schiff bazlarının adlandırılma sistemleri

$RR^1C=NR^2$	
İsim	Substituent
İmin	$R^2=H$
Amin (ilidenamin)	$R^2=\text{alkil (R) ya da aril (Ar)}$
Aldimin	$R=R$ ya da Ar ; $R^1=H$
Ketimin	$R, R^1=R$ ya da Ar
Schiff bazı	$R=Ar$; $R^1=H, R^2=R, Ar$
Aniller	$R, R^1=R, Ar, H$; $R^2=Ar$

3.3 Özellikler

3.3.1 Fiziksel Özellikler

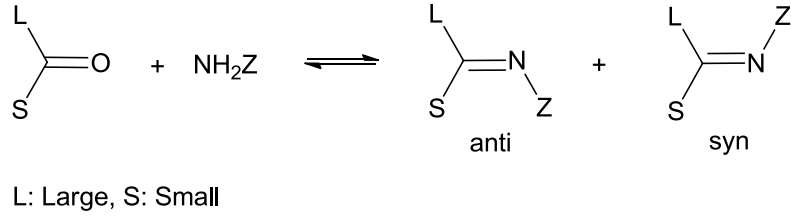
Azot üzerinde substituent bulundurmayan küçük molekül ağırlıklı iminler kolaylıkla polimerize olduklarından çok az bilinmektedirler. Örneğin, formaldimin $\text{CH}_2=\text{NH}$ elde etmek için yapılan tüm reaksiyonlarda beklenen ürünün yerine bir gem-diamin türü olan heksametilentetramin, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ vermektedir. Bu yüzden formaldimin hakkında fazla bilgi edinilememiştir. Asetaldimin bir likid olarak belirtilmişse de, kolaylıkla katı bir trimere dönüşmektedir. Dolayısıyla kaynama noktası kaydedilememiştir. Benzaldimin kararsız bir yağ iken, benzofenonimin oldukça kararlı bir maddedir. Azot atomu üzerindeki substituent iminlerin kararlılığını oldukça arttırmaktadır. Örneğin; *N*-etilpropiyonaldimin, Et-N=CHEt , kaynama noktası 48°C olan kararlı bir likiddir.

İminler, karşılıkları olan aminlerden daha az baziktirler. Örneğin; *p*-klorobenzaldehid anil için $\text{pK}_a=2.8$ iken, anilin için $\text{pK}_a= 4.6'$ dır. Bunun sebebi bazı etkilere dayandırılabilir. Amin yapısından, imin yapısının oluşumu sırasında, bazikliği büyük ölçüde azaltan sp^3 hibritleşmesinden sp^2 hibritleşmesine dönüşüm meydana gelir. Diğer taraftan anilin azotundaki ortaklanmamış elektron çiftini bulunduran orbital benzen halkasının π orbitalleri ile üst üste çakışır, oysa bu durum aniler için geçerli değildir. Ayrıca, alifatik iminlerin bazikliği asid çözeltisinde çok hızlı hidrolize olduklarından ölçülememektedir.

($\text{C}=\text{N}$) Sistemi zayıf bir kromofordur. Ultraviyole alanda absorpsiyon gösterir. Fenil grubuyla konjugasyon, absorpsiyonu görünür bölgeye kaydırır. Benzofenonimin ve onun *N*-metil türevi renksiz iken, aromatik aldehid ve ketonların anilleri genellikle sarıdır. Bu sistemde infrared gerilme bandları genellikle $1665\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ 'de, ($\text{C}=\text{N}$) olduğu durumda ise $1665\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir [36].

3.3.2 Geometrik Özellikler

Karbonil belirteçleriyle oluşturulan kondenzasyon ürünlerinde farklı geometrik izomerler görülebilir. Bu izomerler, genellikle, çifte bağa komşu grupların pozisyonlarına göre *syn*- ve *anti*- olarak ifade edilirler [37].

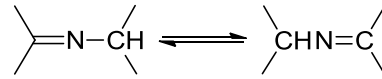


Şekil 3.5 Geometrik izomerliğin genel gösterimi

Schiff bazlarının syn- ve anti- izomerleri arasındaki enerji farkı oldukça düşüktür. Bu yüzden farklı izomerlerin birbirinden ayrılması genellikle mümkün değildir.

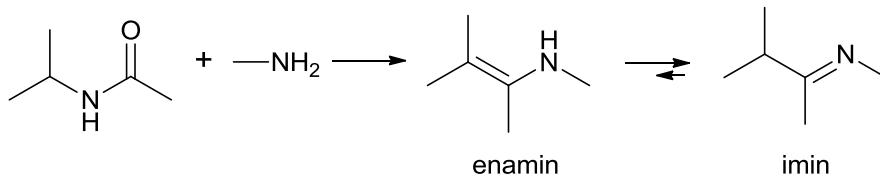
3.3.3 Tautomerlik

α -Hidrojenine sahip alifatik aminler, kondenzasyonu iki tautomer iminin elde edilmesi şeklinde yürütür [37].

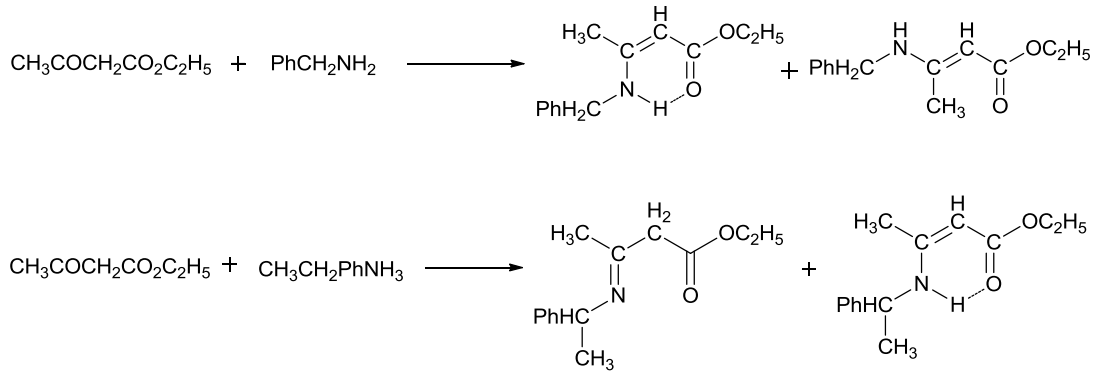


Şekil 3.6 Tautomerliğin genel gösterimi

Buna ek olarak, aktif metilen gruplarına sahip karbonil bileşikleriyle yapılan kondenzasyon sonucu, enamin tautomerleri oluşabilir [38].



Şekil 3.7 Schiff bazının enamin-imin dönüşümü



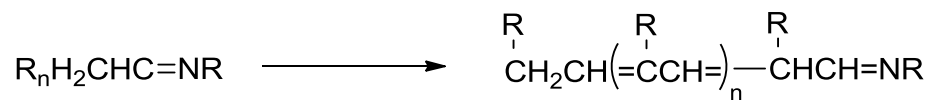
Şekil 3.8 Asetoasetik ester, benzilamin ve α-feniletilamin ile olan kondenzasyon reaksiyonları [37]

3.4 Elde Edilme Reaksiyonları

3.4.1 Aldehid ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonu

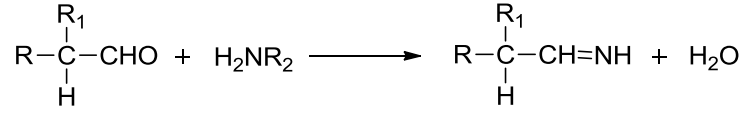
Aldehid ve ketonların aminlerle ile olan kondenzasyon reaksiyonları genellikle azeotropik destilasyonla ve ortamda oluşan suyun uzaklaşabileceği çözücülerde başarılı olmaktadır.

α-Pozisyonunda substituent içermeyen alifatik aldehidlerin, aminler ile olan kondenzasyon reaksiyonlarının ilk aşamasında imin oluşsa da bu aldehidler kolaylıkla aldol kondenzasyonunu meydana getireceklerinden genellikle dimerik ya da polimerik maddeleri verirler [38].



Şekil 3.9 Schiff bazlarının aldol kondenzasyonu ile oluşan polimerik yapısı

α-Pozisyonunda dallanma gösteren alifatik aldehidler, aminler ile kolaylıkla kondanse olur ve iyi bir verimle iminleri oluştururlar. Tek bir α-hidrojene sahip olan iminler daha ileri kondenzasyona uğrayamazlar [38].

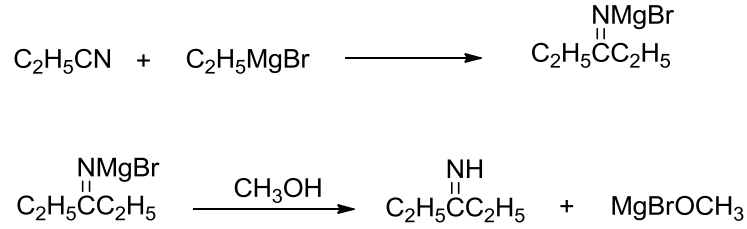


Şekil 3.10 α-Hidrojene sahip aldehitlerle aminlerin kondenzasyon reaksiyonu

Ayrıca, tersiyer alifatik ve aromatik aldehidler de oda sıcaklığında aminlerle kondense olarak kantitatif bir verimle iminleri meydana getirirler [38].

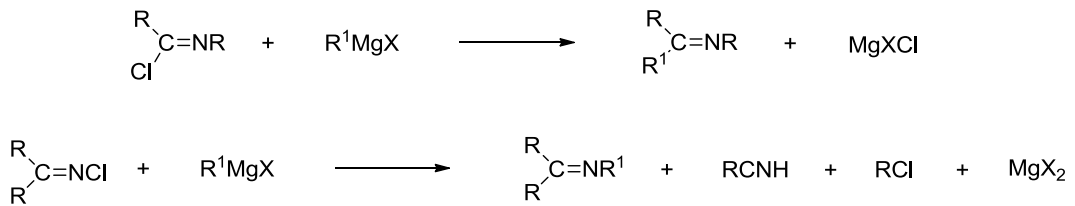
3.4.2 Organometalik Bileşik İçeren Kondenzasyon Reaksiyonları

Alifatik nitriller, alifatik Grignard belirteçleriyle reaksiyona girerek yüksek bir verimle ketiminler verirler [35].



Şekil 3.11 Organometalik bileşik içeren kondenzasyon reaksiyonları

N-kloroiminleri ve C-kloro-N-benzilidenanilinlerin, kloro grupları, Grignard belirteçleriyle reaksiyona girerek karşılıkları olan iminleri iyi bir verimde oluştururlar [35].



Şekil 3.12 N-kloroanilin ve C-kloro-N-benzilidenanilinin Grignard belirteciyle reaksiyonu

3.4.3 Yükseltgenme Reaksiyonları

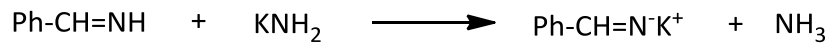
Primer ve sekonder alifatik aminler, hidroperoksit ve peroksitlerle yükseltgenerek iminleri oluştururlar. Nitekim 4-metil-2-pentilamin, t-butilhidroperoksit ile

yükseltgenerek %66'lık bir verimle 2-(4-metilpentiliden)-4-metil-2-pentilamin'i oluşturur [35].

3.5 Reaksiyonları

3.5.1 Tuz Oluşumu

İminler, normal olarak mineral asitlerle tuzlarını oluştururlar, ancak asid katalizli hidrolizden dolayı sulu çözeltilerde tuzları hazırlamak ya da elde etmek zordur. Hatta alkol içerisinde bile güçlükler olabilir, bazı aldimin hidroklorürlerin alkolize uğradığı gözlemlenmiştir. Hidroksilik çözücülerin bulunmadığı ortamda imin tuzları çok daha kararlı olmaktadır. Benzofenon imin hidroklorür 230-250 °C'de bozunmaya uğramaksızın süblimleşir. Substitue olmamış iminler, zayıf asidik =NH içerdiklerinden, bazlarla tuz oluşturmaya yatkındırlar. Magnezyum ve lityum tuzları çok bilinmektedir, bunlar organometalik belirteçlerin eklenmesiyle nitrilleri oluştururlar. Benzaldiminin potasyum amid ile muamelesi bir iminin potasyum tuzunu vermektedir [36].

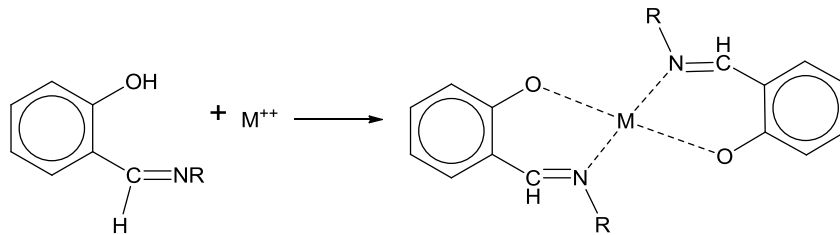


Şekil 3.13 İminlerin tuz oluşumu

Tuzlar, su ile hidroliz edildiğinde iminler tamamen serbest hale geçerler.

3.5.2 Kompleks Oluşumu

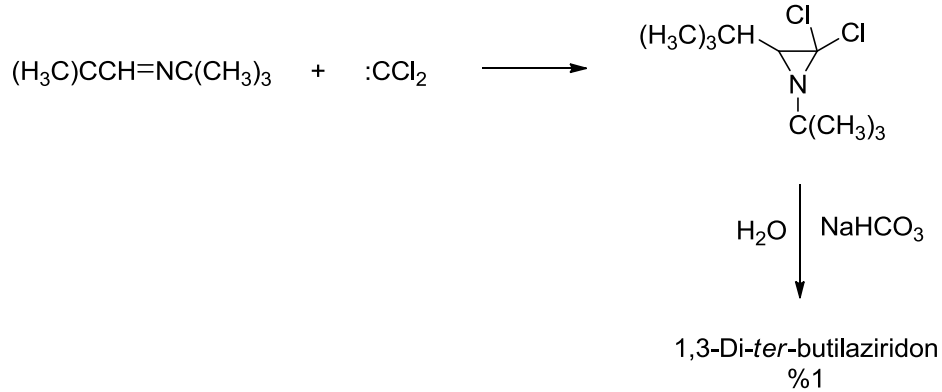
İminler, birçok ağır metal iyonu ile kompleks oluştururlar. Örneğin; salisilaldehitten meydana getirilen Schiff bazları, iki-dişli bazende üç dişli ligandların eldesini sağlamaktadırlar [36].



Şekil 3.14 İminlerin kompleks oluşumu

3.5.3 α -Laktamların (Aziridonlar) Elde Edilmesi

N-Neopentiliden-*ter*-butilamin'e, diklorokarben katılmasıyla 1,3-di-*ter*-butilaziridon elde edilmektedir:



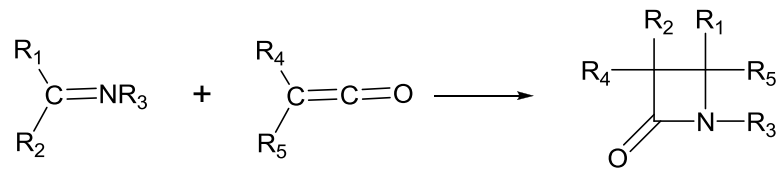
Şekil 3.15 α -Laktamların elde edilmesi

Bu reaksiyon, üç üyeli heterosiklik bileşikteki CCl_2 grubunun halka açılması olmaksızın karbonil grubuyla yer değiştirmesini sağladığı için oldukça ilginçtir. Ancak sterik engellemeler nedeniyle verim çok düşüktür.

Ayrıca, Schiff bazlarının ($C=N$) bağına diklorokarben katılarak dikloroaziridonlar hazırlanabilmektedir [39].

3.5.4 β -Laktamların (Azetidin-2-on) Elde Edilmesi

Substitue iminler, difenil- ve dimetilketen ile muamele edildikleri zaman β -laktamları meydana getirmektedirler [40].



a: $R_1 = C_4H_8NO-$, $R_2 = H$, $R_3 = Ph$, $R_4=R_5 = Me$ ve Ph

b: $R_1 = Ph$, $R_2 = MeS-$, $R_3 = Ph$, $R_4=R_5 = Me$ ve Ph

c: $R_1 = H$, $R_2 = -OMe$, $R_3 = R_4 = t\text{-but-}$, $R_5 = CN$

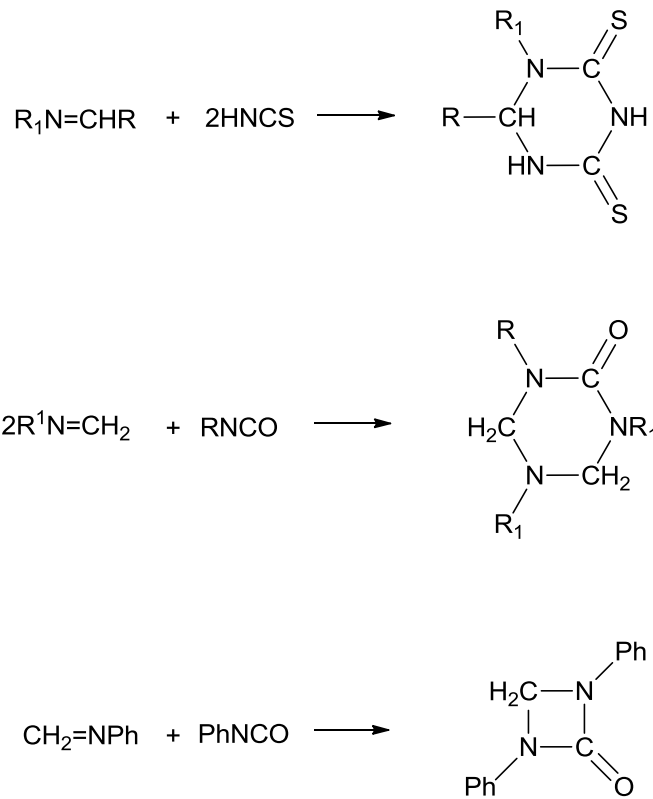
Şekil 3.16 β -Laktamların elde edilmesi

Bir tersiyer baz varlığında substitue asetik asid türevlerinin iminlere katılması ile de çeşitli β -laktamlar elde edilmiştir. Ayrıca, birçok asid klorür ve anhidrid karışımlarının uygun iminlere katılmasıyla da çeşitli β -laktamlar hazırlanmıştır.

İnsan sağlığı açısından son derece önemli olan β -laktam halkası içeren penisilinlerin bulunmasıyla bu bileşiklerin değeri artmış ve değişik substitue gruplar taşıyan çok çeşitli β -laktamlar sentezlenmiştir.

3.5.5 Triazin Türevleri ve Azetidonların Elde Edilmesi

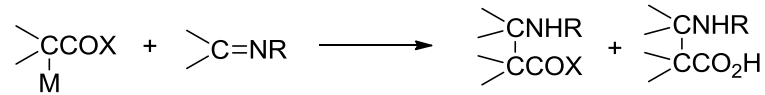
Schiff bazlarına ketenlerin katılmasında olduğu gibi benzer reaksiyonlar izosiyanatlar ve izotiyosiyanatlarla da meydana gelmekte ve sonuçta triazin türevleri ya da azetidonlar oluşmaktadır [36].



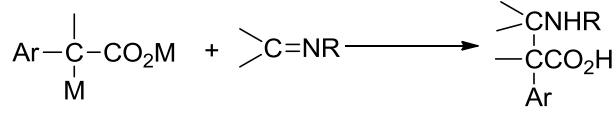
Şekil 3.17 Trirazin türevleri ve azetidonların elde edilmesi

3.5.6 β -Amino Asidlerin Oluşumu

α -Bromo asidlerin tuzları, tetrahidrofuran içerisinde ve çinko varlığında iminlerle reaksiyona girer; asid hidrolizinden sonra β -amino asidler meydana gelir [41].



(X=OR, NR₂; M=ZnBr, Li)

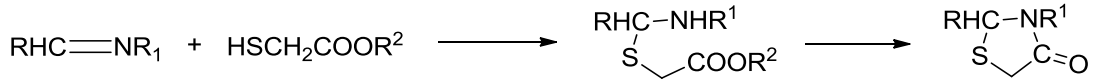


(M=MgBr, Li, Na)

Şekil 3.18 Karboksilli asid türevlerinden ve iminlerden β-amino asidlerin sentezi

3.5.7 4-Tiyazolidinonlar

Schiff bazlarıyla, merkaptasetik esterlerin reaksiyonunda ilk basamakta yeni bir C-S bağı oluşmakta ve daha sonra halka kapanmasıyla 2,3-disubstitue 4-tiyazolidinonlar meydana gelmektedir [42].



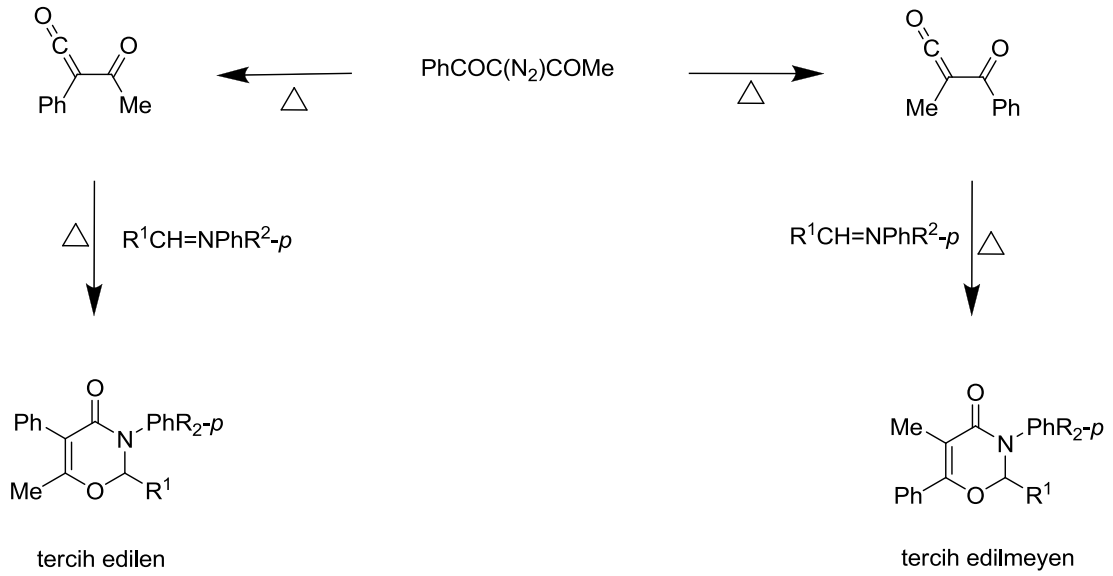
Şekil 3.19 4-Tiyazolidon reaksiyonu

4-Tiyazolidinonların; antibiyotik, diüretik, organoleptik, tüberkulostik, antileukemik, antibakteriyel ve antiparasitikal gibi birçok biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur ve bu nedenle çeşitli substitue gruplar içeren 4-tiyazolidinonlar incelenmiştir [43], [44], [45], [46].

3.6 Son Yıllarda Schiff Bazlarıyla Yapılan Siklokatılma Çalışmalarından Örnekler

3.6.1 Asimetrik α-Diazo-β-Ketonların İmin Reaksiyonları: 4H-1,3-oksazin-4-on Sentezi

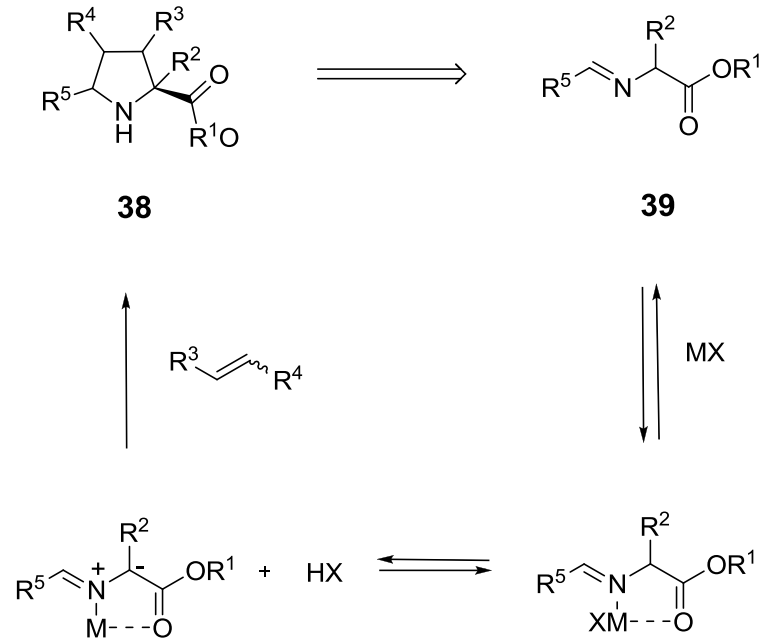
2001 yılında Jiayi Xu ve Liangbi Chen tarafından yapılan bu çalışma, asimetrik α-diazo-β-ketonların (2-diazo-1-fenil-1,3-bütandion), çeşitli substitue grup taşıyan iminlerle yaptığı siklokatılma reaksiyonlarını içermektedir. Yeni bileşikler, 2-diazo-1-fenil-1,3-bütandionun fenil grubu göçü ile gerçekleşen Wolff reaksiyonu ile elde edilen asetilfenilketenler ve iminlerin siklo katılması sonucu sentezlenmiştir [47].



Şekil 3.20 4H-1,3-oksazin-4-on sentezi

3.6.2 Schiff Bazları ve Elektron Eksiği Olan Alkenlerin α -Amino Asit Katalizörlüğünde 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu

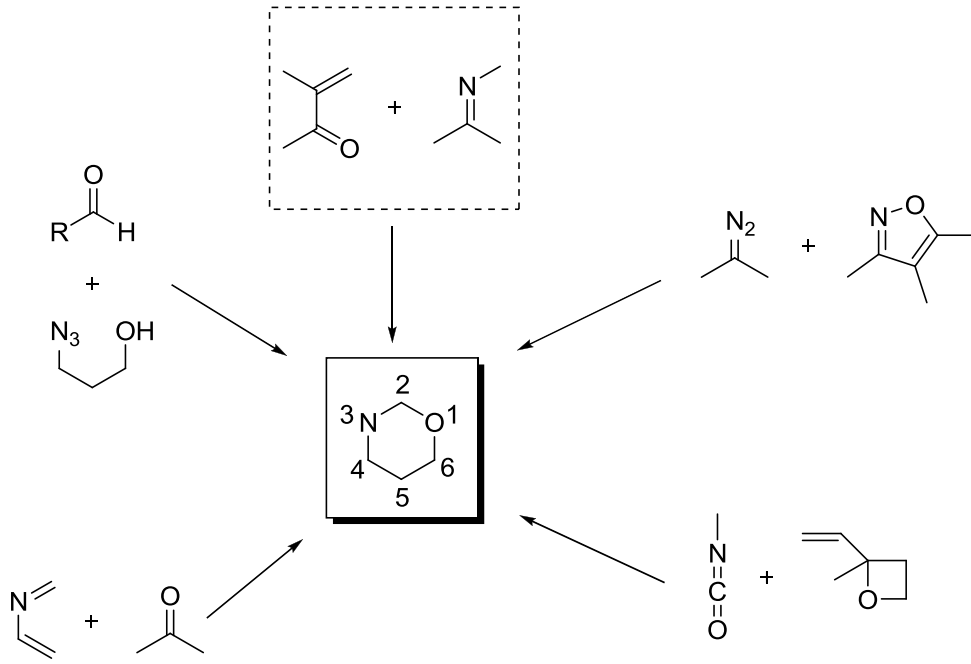
K. V. Kudryavtsev ve A. A. Zagulyaeva'nın yapmış olduğu 2008 yılına ait bu çalışma; [3+2] siklokatılma reaksiyonlarını içermektedir. [3+2] Siklokatılma reaksiyonları, biyolojik aktif sınıf oluşturan prolin ve türevlerinin (**38**) sentezi için oldukça etkili ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Schiff bazlarıyla (**39**) gerçekleştirilen bu siklokatılma reaksiyonu pirolin ve türevlerini vermektedir. Bu Schiff bazları, (**39**) aldehitler ve primer amino grubu içeren amino asit esterlerinden kolaylıkla hazırlanabilir [48].



Şekil 3.21 Schiff bazlarının ve elektron eksikliği olan alkenlerin α -Amino Asit katalizörlüğünde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu

3.6.3 *N*-İyodosakkarin (NISac): İmin ve Enonların Formal [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları İçin Geri Dönüştürülebilir Katalizör

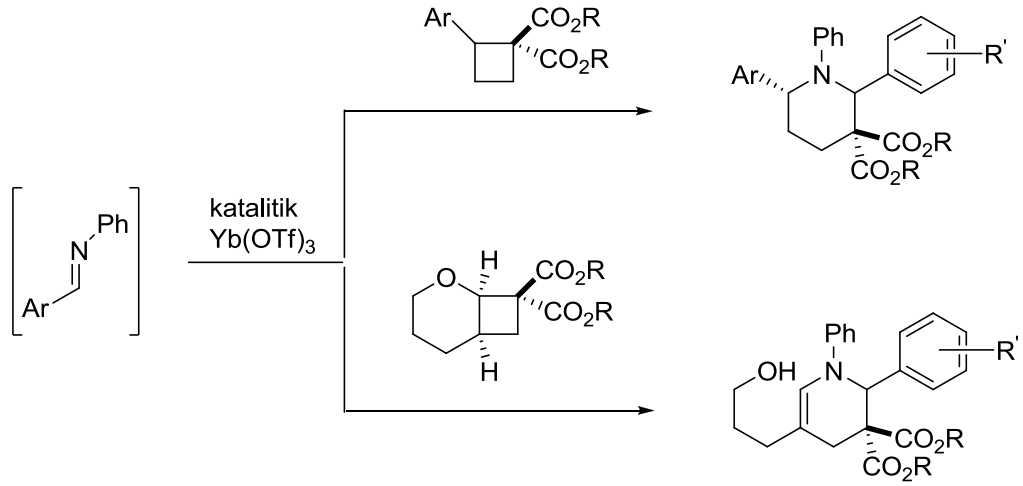
Yadav ve Rai tarafından yapılan 2010 yılına ait bu çalışma, 1,3-oksazinleri içermektedir. 1,3-Oksazinler, hem doğal bileşiklerde hem de diğer biyoaktif moleküllerde bulunan önemli bileşiklerdir. Antibiyotik, antitümör ajan, analjezik ve antikonvülzan potansiyellerinden dolayı da büyük önem taşımaktadırlar. 1,3-Oksazinler, antipsikoz ajan, serotonin ve dopamin reseptörlerinin olası tetikleyicileri olmaları nedeniyle de ilgi odağı haline gelmişlerdir. 1,3-Oksazin grubunu bitişik halka olarak içeren Efavirenz (Sustiva), FDA tarafından onaylanmış ilaç olup ve halen AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal açıdan 1,3-oksazinler; 1,3-amino alkol, *o*-nitroanilin, β -laktam, piridin, pirimidin ve kinolin gibi biyolojik ve tıbbi önem taşıyan moleküllerin sentezinde kullanılan etkin başlangıç maddeleridir. Ayrıca, 1,3-oksazin türevleri, birçok doğal ürünlerin sentezinde etkin ara ürün olarak kullanılmakta ve asimetrik sentezlerde kiral kataliz özellikleri ile de tanınmaktadırlar [49].



Şekil 3.22 1,3-Oksazinlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonu ile elde edilmesi

3.6.4 İterbiyum Triflat Katalizörlüğünde Alkoksü-Substitue Elektron Alıcı Siklobütan Sentezi ve Bu Bileşiklerin İminlerle [4+2] Siklokatılma Reaksiyonları: Piperidinlerin Stereoselektif Sentezi

Pagenkopf ve çalışma arkadaşlarının 2010 yılına ait olan bu çalışmasında; iminler, Lewis asit katalizörlüğünde ve siklopropanlarla ile yürütülen [3+2] siklokatılma reaksiyonlarında, stereoselektif pirolidin türevlerini elde etmek üzere dipolarofil olarak kullanılmıştır. Aşağıda; Yb(OTf)₃ katalizörlüğünde uygun süstitüe siklobütan ve iminlerin [4+2] siklokatılma reaksiyonları aracılığıyla piperidin elde edilmesi görülmektedir [50].

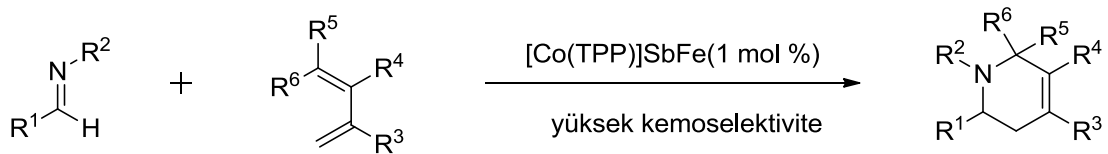


Şekil 3.23 Piperidinlerin stereoselektif sentezi

3.6.5 Kobalt(III) Porfirin Katalizörlüğünde Gerçekleşen Aza-Diels-Alder Reaksiyonları

Matsubara ve grubu 2012 yılında yaptıkları çalışmada, dienlerin iminlerle gerçekleştirdiği [4+2] siklokatılma reaksiyonlarını incelemişlerdir. Bu reaksiyonlar, doğal ürünler ve ilaç sentezinde kullanılmak üzere yüksek potansiyel aktivite gösteren piperidin gibi önemli yapılar oluşturması açısından çok kullanılan yöntemlerdir.

Basit 1,3-Dienlerin (Danishefsky dienlerinden daha az reaktif moleküller) iminlerle katyonik kobalt(III)porfirin katalizörlüğünde aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşikler elde edilmiştir [51].



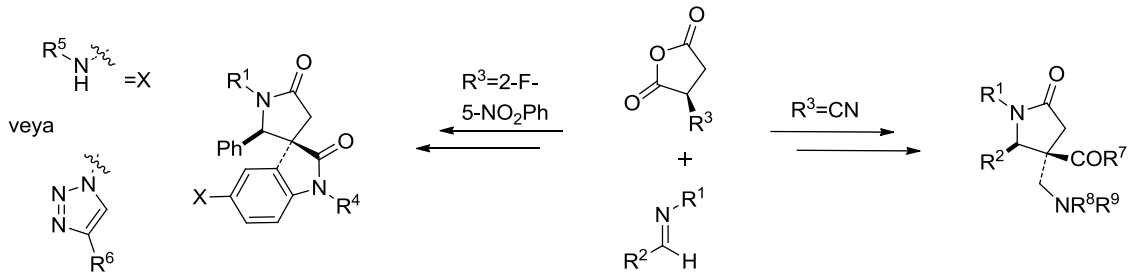
Şekil 3.24 Aza-Diels – Alder reaksiyonları sonucu piperidin bileşiklerinin eldesi

3.6.6 İminlerin Substitue Süksinik Anhidritlerle Gerçekleştirdiği Formal Siklokatılma Reaksiyonu Yolu ile γ -Laktam Sentezi

γ -Laktamlar, ilaç sektöründe biyolojik olarak önem taşıyan maddelerin ve doğal ürünlerin sentezi için önemli altyapıları temsil etmektedirler. Ayrıca spirobisiklik

laktamlar, doğada biyolojik olarak aktif halde olan birçok maddede de bulunmaktadır.

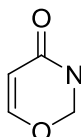
İminler ve siklik anhidritler arasında gerçekleşen formal siklokatılma reaksiyonları, birçok küçük molekülün sentezi için başlangıç reaksiyonları olarak kullanılmaktadırlar. Elektron çekici grup içeren süksinik anhidritler, aril-substitüe asetil esterlerin etil bromoasetat ile alkilleme reaksiyonundan elde edilir. Bu hazırlanan anhidritler, iminlerle formal siklo katılma reaksiyonlarına uğratarak γ -laktamları verirler. D. Q. Tan ve çalışma grubunun 2012 yılında yaptığı çalışmada, 2-floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği yüksek verimli reaksiyonlar sonucu ise çeşitli γ -laktam türevleri elde edilmiştir [52].



Şekil 3.25 2-Floro-5-nitrofenilsüksinik anhidritlerin iminlerle verdiği reaksiyonlar sonucu çeşitli γ -laktam türevlerinin elde edilmesi

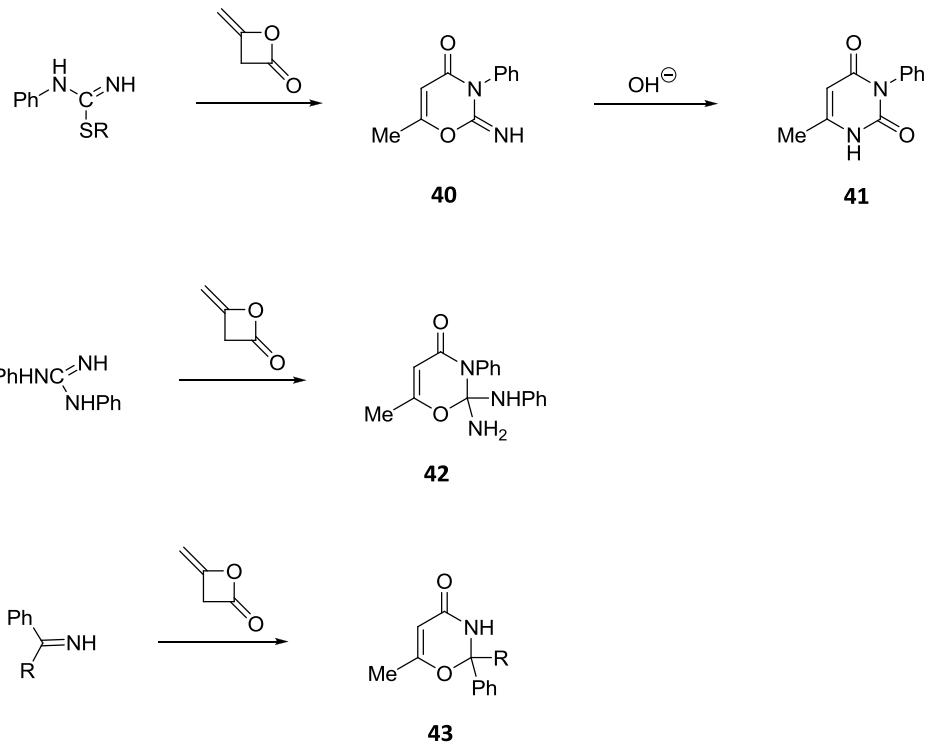
3,4-DİHİDRO-2H-1,3-OKSAZİN-4-ON BİLEŞİKLERİ [53]

4.1 Genel Bilgi



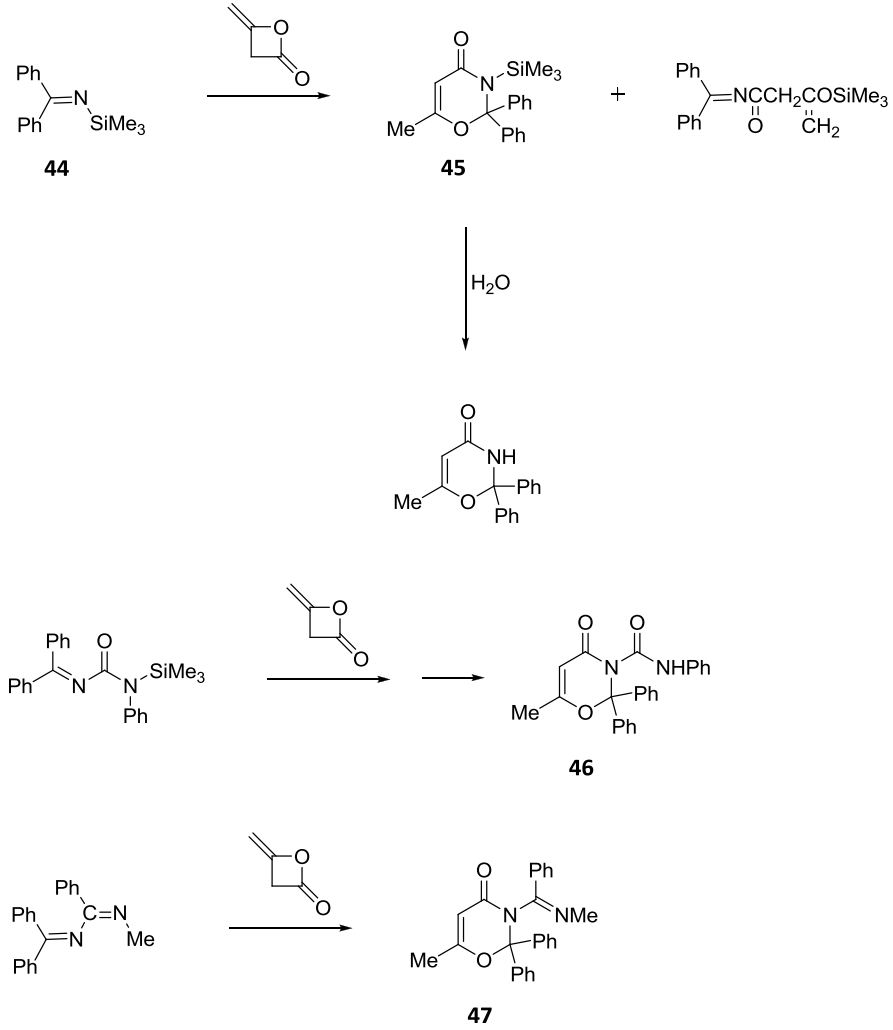
Şekil 4.1 Oksazonların genel gösterimi

Oksazonların hazırlanmasında kullanılan diketenler çok yönlü reaktiflerdir. Bilindiği gibi etil asetoasetat, pirimidin ve piridin gibi *N*-heterosiklik yapıların önemli bir sentetik öncü maddesidir. Diketenler, asetoasetik asitin molekülü anhidritleşmesi ile elde edilir ve bu bileşikler pirimidinlerin sentezinde kullanılırlar. Örneğin; diketen üre ile reaksiyona girerek 6-metilurasil meydana getirir. Ancak, Lacey ve çalışma grubu, diketenin *S*-alkiltiyoüre ile reaksiyonunun pirimidin türevlerini elde etmek için yeterli olmadığını göstermiştir. Diketenlerin C=N bağına siklokatılma reaksiyonu, 1,3-Oksazinleri (**40**) oluşturur ve bu oksazinlerin alkaliler ile reaksiyonları sonucu pirimidin türevleri (**41**) kolaylıkla sentezlenebilmiştir. Aynı şekilde, guanidin türevlerinin diketen ile reaksiyonu sonucu 1,3-oksazinler (**42**) elde edilmiştir. Ayrıca, 1,3-oksazinler (**43**), diketene, C=N bağının 1,2-siklokatılma reaksiyonu sonucunda yüksek verimle elde edilebilmişlerdir.



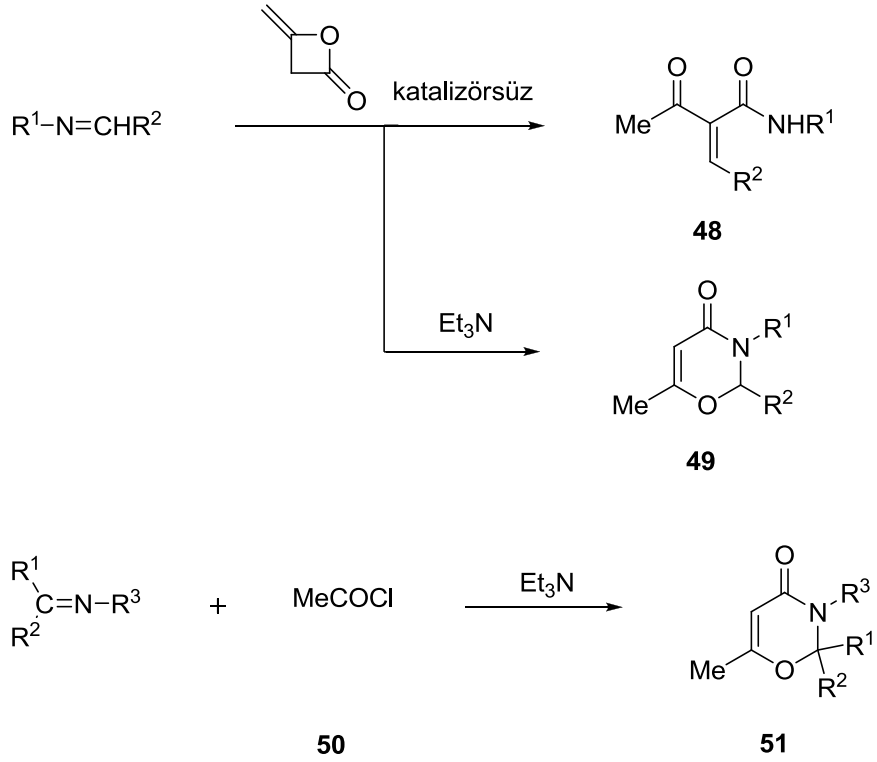
Şekil 4.2 Diketenlerin C=N bağına siklokatalıma reaksiyonu ile 1,3-oksazinlerin eldesi

Ishii ve çalışma grubunun organometalik bileşikler alanında yaptığı çalışmalarına göre *N*-trimetilsilil ketiminlerin (**44**), diketenlerle benzer şekilde reaksiyona girerek oksazinleri (**45**) oluşturduğu belirlenmiştir. *N*-süstitüeoksazinler (**46** ve **47**) aynı yöntemle elde edilmişlerdir.



Şekil 4.3 Diketenlerin *N*-trimetilsilil ketiminlere siklokatılma reaksiyonu ile oksazinlerin eldesi

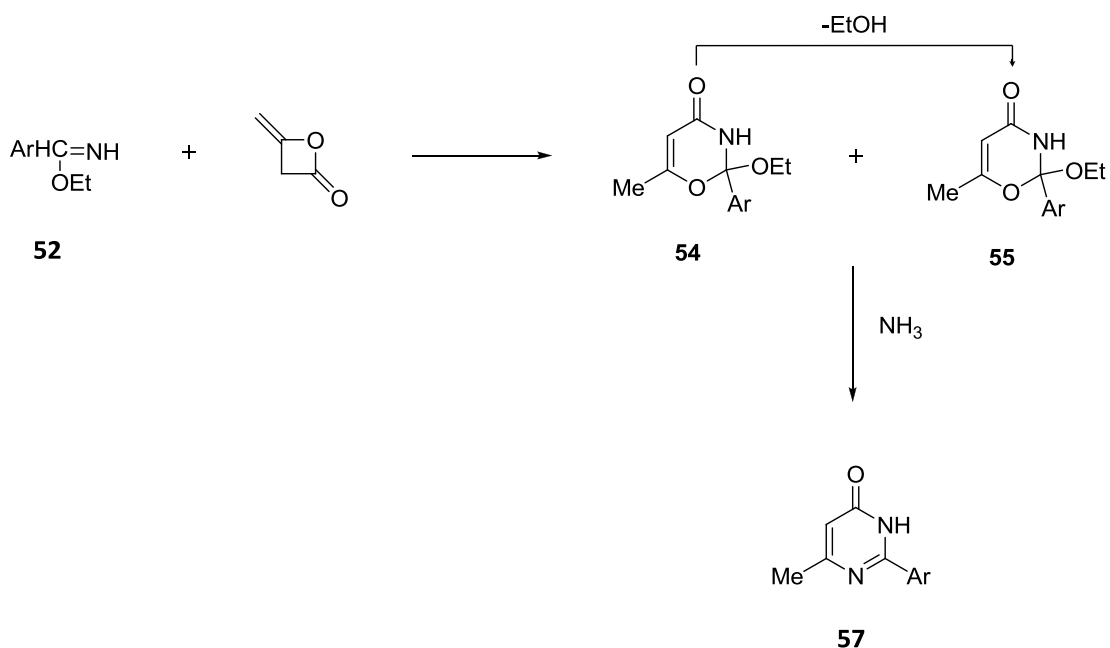
Schiff bazlarının diketenlerle reaksiyonundan 2-alkiliden asetoasetamid (48) sentezlenirken trietilamin varlığında oksazinler (49) sentezlenmiştir. Aynı zamanda, oksazinler (51), Schiff bazı ve asetil klorürün (50), trietilamin katalizörlüğünde reaksiyonu ile de sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda; diketen, ketenin dimerleşmesi ile oluşmuştur. Diketenin 1,4-siklokatılma reaksiyonu ile oksazinleri (51) verdiği düşünülmektedir. Diketenin, Schiff bazlarına 1,4-siklokatılması aşağıda gösterilmektedir:



Şekil 4.4 Diketenin Schiff bazlarına 1,4-siklokatalıma reaksiyonları

Diketenlerin, imido ester bileşiklerindeki C=N bağı ile yaptığı siklokatalıma reaksiyonu sonucu 1,3-oksazinlerin elde edildiği rapor edilmiştir. Bu reaksiyondan elde edilen oksazinlerin, diğer oksazinlerden farklı ve spesifik reaktivitelere sahip oldukları gözlenmiştir. İmido esterler, nitriller üzerinden kolaylıkla elde edilebilir ve 2-pozisyonunda çeşitli substituentler içeren 1,3-oksazinler bu yöntemle hazırlanabilir.

Alifatik (**56**) ve aromatik (**53**) imido esterlerin diketenlerle reaksiyonları sonucu sırasıyla 3,4-dihidro-2*H*-1,3-oksazin-4-on (**54**) ve (**53**) bileşikleri elde edilmiştir. Çizelge 4.1’de gösterildiği gibi, aromatikimido ester bileşikleri kullanıldığında, **55** bileşiği yan ürün olarak oluşmuştur. 2-Piridil ve 2-kinolil kullanıldığında, **54** türevi bileşiklerin izole edilemediği ve **55** türevi bileşiklerin tek ürün olarak sentezlendiği gözlenmiştir. Bileşik **54** bileşiği, etanol eliminasyonu ile kolaylıkla 4*H*-1,3-oksazin-4-on (**55**) yapısına dönüşmüştür. **54** ve **55** bileşiklerinin amonyak ile muamele edilmesi sonucu ise pirimidonlar (**57**) sentezlenmiştir.



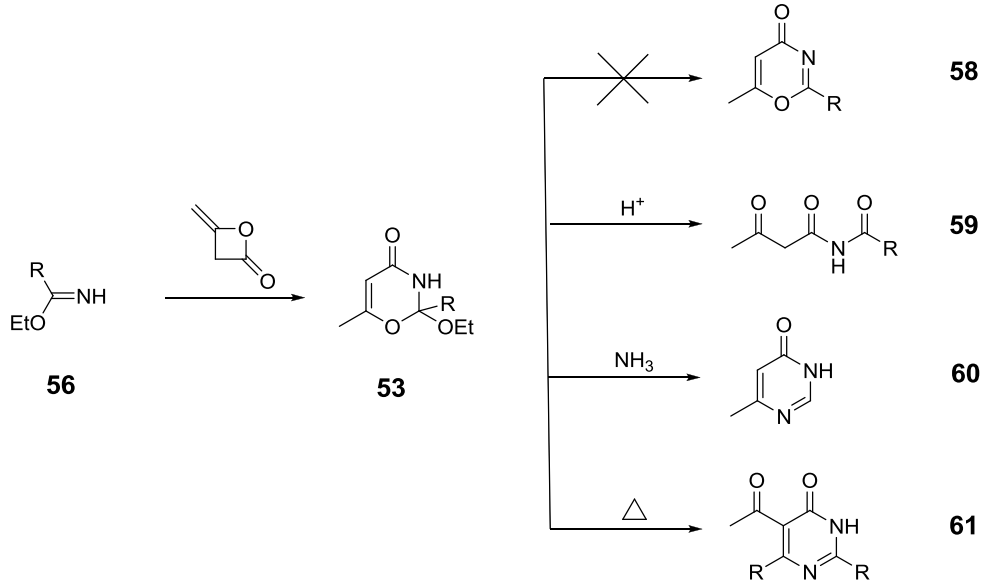
Şekil 4.5 Aromatik imido esterlerle diketenin reaksiyonu

Çizelge 4. 1 Aromatik imido esterlerden oksazin eldesinin verim değerleri

	Ar	54	55	57
a	Ph	%21	%16 (81)	%60
b	2-Py	-	%13 (41)	%67
c	3-Py	%33	%31	%25
d	4-Py	%40	%35	%18
e	2-Qu	-	%30 (49)	%71

Aromatik imido esterlerden farklı olarak, alifatik imido esterlerden (**56**) elde edilen 1,3-oksazinlerin (**53**) etanol eliminasyonu oldukça zordur ve **53**'nin **58**'ye dönüşmediği gözlenmiştir. **53** yapısındaki bileşikler kolaylıkla hidroliz edilebilir ve bunun sonucunda *N*-asetilasetamit (**59**) sentezlenmiştir. Amonyak ile muamele edilmesi sonucunda ise pirimidonlar (**60**) elde edilmiştir. **53** yapısına sahip oksazinlerin ısıtılması sonucunda self kondenzasyon meydana gelir ve bunun sonucunda da 5-asetilpirimidon (**61**) bileşiği oluşmuştur. Bu reaksiyonun mekanizması hala belirsiz olsa da, **61** bileşiğinin

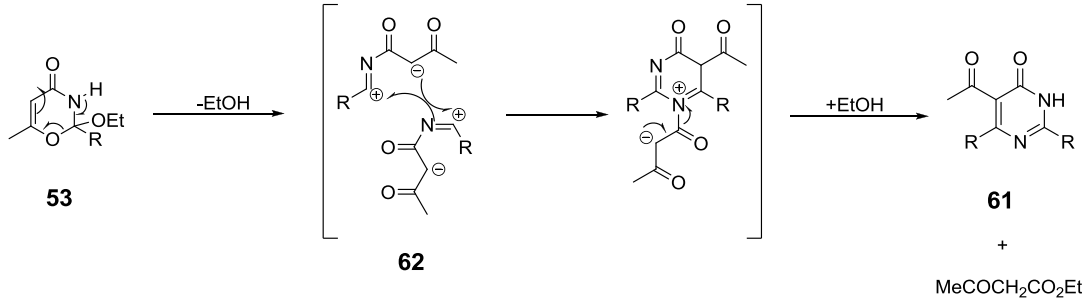
formasyonu Şekil 4.6' daki gibi açıklanmıştır: etanol eliminasyonu ile birlikte heterolitik halka açılması sonucu **62** elde edilir ve **62** bileşiğinin self kondenzasyonu sonucu **61** bileşiği sentezlenir.



Şekil 4.6 Alifatik imido esterlerle diketenin reaksiyonu

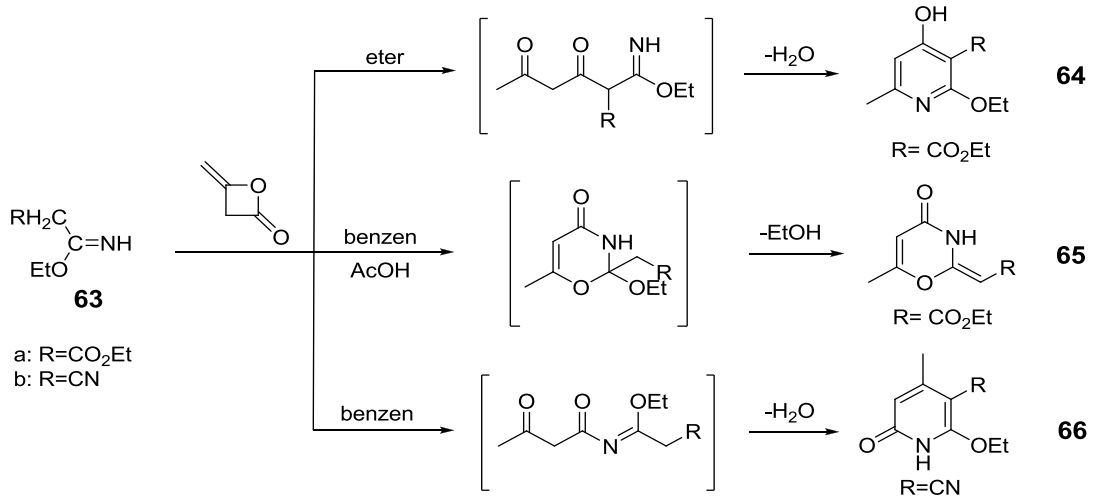
Çizelge 4. 2 Alifatik imido esterlerden oksazin eldesinin verim değerleri

	R	53	59	60	61
a	Metil	%63	%78	%60	%65
b	Etil	%91	%60	%89	%81
c	İzopropil	%93	%63	%97	%65
d	Benzil	%55	%72	%43	%64



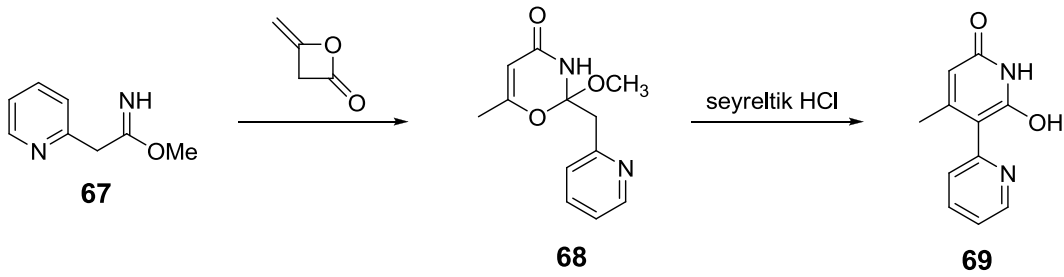
Şekil 4.7 1,3-Oksazin bileşiğinin ısı ile pirimidin türevine dönüşüm mekanizması

Diketenlerin aktif metilen grubu içeren imido esterlerle reaksiyonu her zaman 1,3-oksazinleri vermemiştir. Örneğin etil etoksikarbonilasetimide (**63a**), eter varlığında diketen ile reaksiyona girerek piridin türevlerini (**64**) oluşturmuştur. Ancak bu reaksiyon benzen ile katalitik miktarlarda kullanılan asetik asit varlığında gerçekleştirildiğinde, 1,3-oksazin (**65**) sentezlenmiştir. Diketenin etil siyanoasetimidat (**63b**) ile reaksiyonu sonucu 1,3-oksazin elde edilemezken bu reaksiyon ile piridon türevleri (**66**) tek ürün olarak sentezlenmiştir.



Şekil 4.8 Diketenin aktif metilen grubu içeren imido esterlerle reaksiyonu sonucu oluşan çeşitli bileşikler

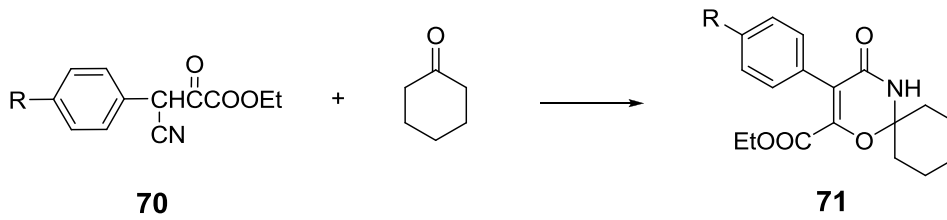
Diketenlerin, metil 1-(2-piridil)asetimidat (**67**) gibi imido esterlerle reaksiyonları piridon türevlerini vermezken, dihidro-1,3-oksazinler (**68**) yüksek verimle elde edilmiştir. Bileşik **68** asit ile muamele edilerek piridon türevlerine (**69**) dönüştürülmüştür.



Şekil 4.9 Metil 1-(2-piridil)asetimidattan piridon eldesi

Diketenlerin bu reaksiyondaki aktifliğinin, kullanılan imido esterin yapısına bağlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Dolayısıyla bu teknikle, değişik özellikte birçok ürün, farklı imido esterler kullanılarak sentezlenmiştir.

Spiro yapıya sahip olan oksazinler, Cordier ve çalışma grubu tarafından sentezlenmiştir. Bu çalışmada, **71** bileşiği yapısındaki oksazinlerin, β -siyano- α -keto asit türevlerinin (**70**) sikloheksanon ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edildiği raporlanmıştır.



Şekil 4.10 Spiro yapıya sahip oksazin eldesi

4.2 1,3-Oksazinlerin Biyolojik Aktifliği

1,3-Oksazinlerin biyolojik aktifliği uzun bir süredir ilgi odağı olmuştur. Dolayısıyla kaynaklarda tetrahidro-1,3-oksazin başta olmak üzere kapsamlı bilgiler bulunmaktadır.

2-Pozisyonunda grup taşıyan tetrahidro-1,3-oksazinler; bronşiyaldilatör, kan basıncı yükseltici, merkezi sinir sistemi yatıştırıcı maddesi ve fungusit olarak oldukça etkili bileşiklerdir. Birçok *N*-substitue (alkil, açıl ve aralkil) tetrahidro-1,3-oksazinler; iltihap önleyici ve bakteri öldürücü özelliklere sahiptir. Genel olarak, *N*-nitroso-tetrahidro-1,3-oksazinler kanserojen aktiviteye sahiptir. *N*-sülfonil-tetrahidro-1,3-oksazinler; damar genişletici (vazodilatör), idrar sökücü, herbisit (bitki öldürücü) ve bakteri öldürücü

olarak kullanılmaktadır. 5-Nitro-tetrahidro-1,3-oksazinler, onkostatik özelliklerinin yanı sıra antitümör, antiprotozoal ve sitotoksik özelliklere sahiptirler.

Tetrahidro-1,3-oksazin-2-on bileşikleri, analjezik, spazmolitik (spazm tedavi edici), merkezi sinir sistemi uyarıcı, barbitürat antagonist ve antikonvülsant ilaç olarak oldukça etkilidirler. 5,6-Dihidro-4*H*-1,3-oksazinler ise analjezik, spazmolitik, yatıştırıcı, iltihap önleyici ve merkezi sinir sistemi uyarıcı gibi önemli özelliklere sahiptirler. 3,4-Dihidro-2*H*-1,3-oksazin-2,4-dionlar, tarım kimyasalları olarak etkilidirler ve ayrıca böcek ilacı, bitki koruma maddesi olarak da kullanılmaktadırlar. 2,3-Dihidro-6*H*-oksazin-2,6-dionlar, nükleik asit antimetabolik aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle bu bileşik ve türevlerinin sentezi alanındaki araştırmalar ilgi odağı haline gelmiştir.

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzil amin	Merck	801812
<i>p</i> -Bromoanilin	Merck	801600
Diklorometan	Merck	106049
Etil asetat	Merck	100864
<i>p</i> -Floroanilin	Alfa Aesar	1016989
<i>n</i> -Hekzan	Merck	101782
<i>p</i> -Kloroanilin	Alfa Aesar	2034014
Kloroform	Merck	102431
<i>m</i> -Ksilen	Merck	108681
Metanol	Merck	822283
Potasyum permanganat	Teknik	-
Sea sand	Merck	107711
Silikajel 60	Merck	107739
Tiyofen-2-karbaldehit	Merck	808161
Toluen	Merck	108325
<i>p</i> -Toluidin	Teknik	-
Trietilamin	Merck	808352

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

2,2,6-Trimetil-4H-1,3-dioksin-4-on	Aldrich	498181
------------------------------------	---------	--------

5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, “Heidolph” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” (70-230 mesh) ile “Camag 254 / 366 nm” UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile “Perkin-Elmer, FT-IR” spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında “Varian-INOVA-500 MHz NMR” cihazı, Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarında Bruker-500 MHz NMR cihazı ile çözücü olarak CDCl_3 ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda, Agilent 6890N GC-System-5973 MSD cihazı ile ölçüldü.

LC-MS spektrumları Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS cihazı ile İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında alındı.

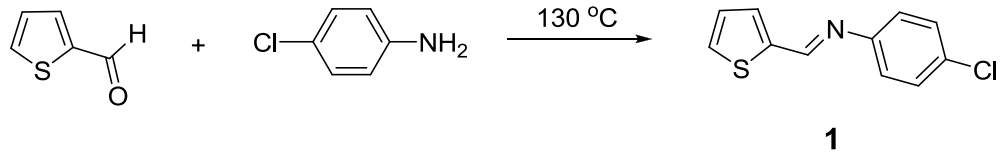
5.1.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz CaSO_4 (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (kaynama noktası 89.4°C) [54].

5.1.4 Renk Reaktifinin Hazırlanması

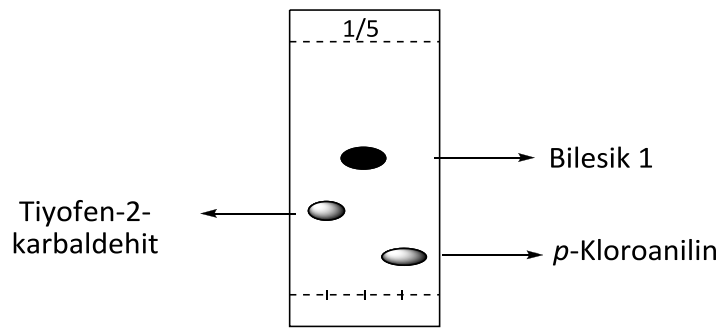
Sodyum karbonat (3.75 g) ve potasyum permanganat (0.75 g) 150 mL suda çözülerek kullanıldı.

5.2 4-Kloro-*N*-(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C₁₁H₈ClNS)

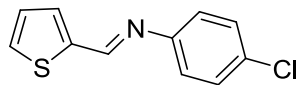


p-Kloroanilin (1 mmol, 126.18 mg) üzerine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 127.57 mg) eklendi. Reaksiyon 24 saat boyunca 130 °C'ye ayarlı yağ banyosunda çözücüsüz olarak ısıtıldı ve TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Sarı katı elde edildi. Bu yöntem kaynaklarda bulunmamaktadır.

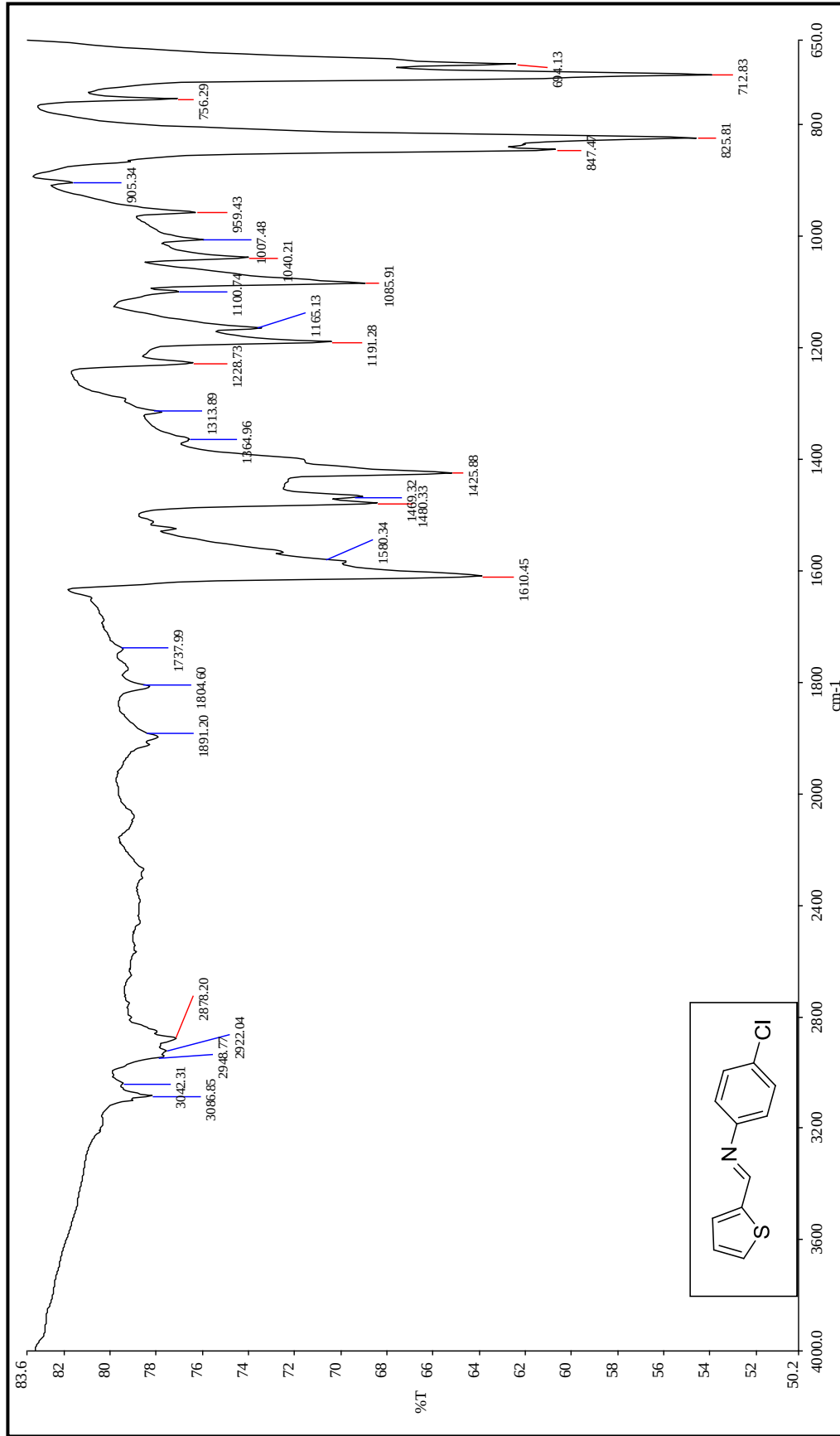
Sarı renkli katı, en. 126-130 °C [55]; R_f = 0.55 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan); verim % 90.



5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

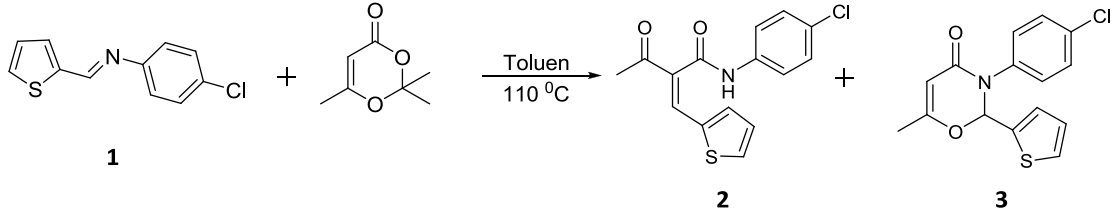


FTIR (ATR): ν = 3086 ve 3042 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2948, 2922 ve 2878 (alifatik, C-H gerilimleri), 1610 ve 1580 (aromatik, C=N ve C=C gerilimleri), 1480, 1469 ve 1425 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 825 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 712 ve 694 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.



Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)

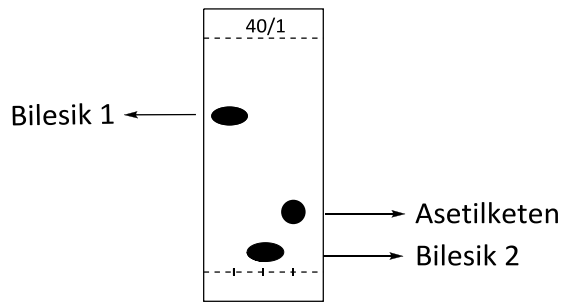
5.3 N-(4-Klorofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid (Bileşik 2, C₁₅H₁₂ClNO₂S) ve 3-(4-Klorofenil)-6-metil-2-(tiyofen-2-il)-2H-1,3-oksazin-4(3H)-on (Bileşik 3, C₁₅H₁₂ClNO₂S) Bileşiklerinin Hazırlanması



Tek boyunlu balon içerisine bileşik **1** (1 mmol, 221 mg) konuldu ve 10 mL toluen içerisinde çözüldü. Üzerine 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioksin-4-on bileşiği (1 mmol, 142 mg) konuldu. Daha sonra trietilamin (0.2mmol, 20.2 mg) eklendi. 110 °C' deki yağ banyosunda 6-7 saat kaynatıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra toluen vakumda uzaklaştırıldı.

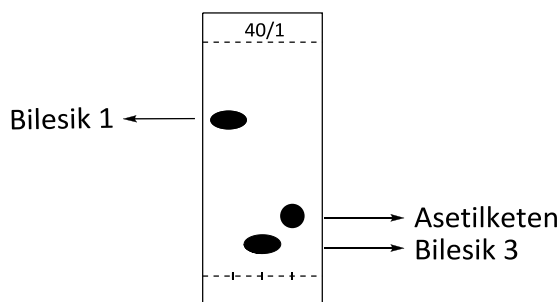
Bileşik 2, 40:1 diklorometan/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ve 40:1 diklorometan/*n*-hekzan çözücü karışımıyla preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Açık sarı renkli katı madde, en. 140.8-141.6 °C; R_f = 0.07 (40:1 Diklorometan/*n*-hekzan); verim % 63.6.

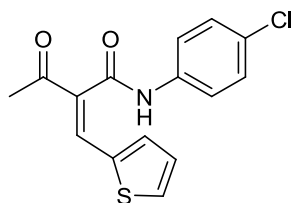


Bileşik 3, 40:1 diklorometan/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ve 40:1 diklorometan/*n*-hekzan çözücü karışımıyla preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Kahverengi yağimsı madde; R_f = 0.14 (40:1 diklorometan/*n*-hekzan); verim % 22.3.



5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

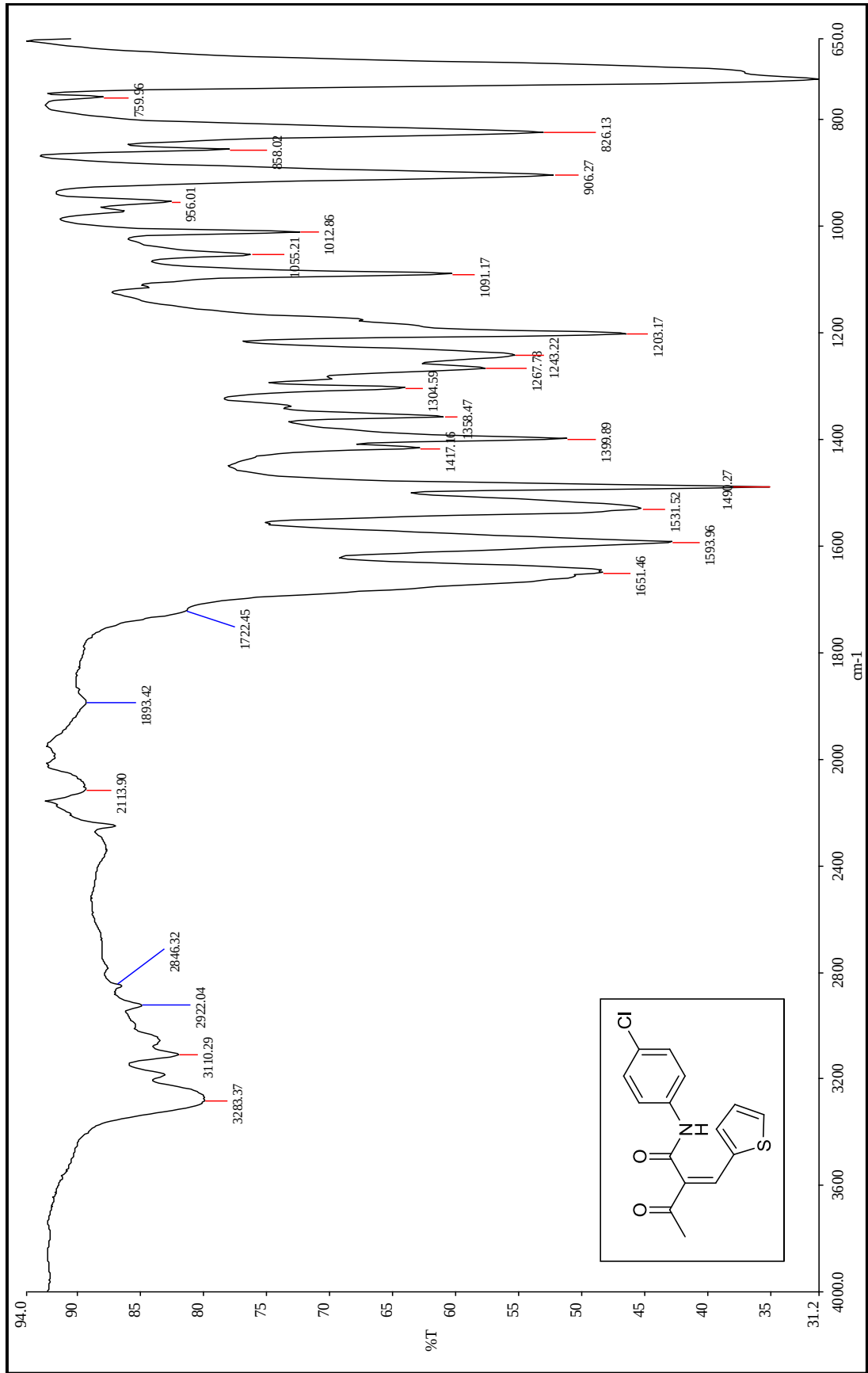


FTIR (ATR): ν = 3283 (NH gerilimi), 3110 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2846 (alifatik, C-H gerilimleri), 1651 (C=O gerilimi), 1593 (C=C gerilimi), 1490, 1417 ve 1399 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1092 (C-N salınımı), 826 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 759 ve 693 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

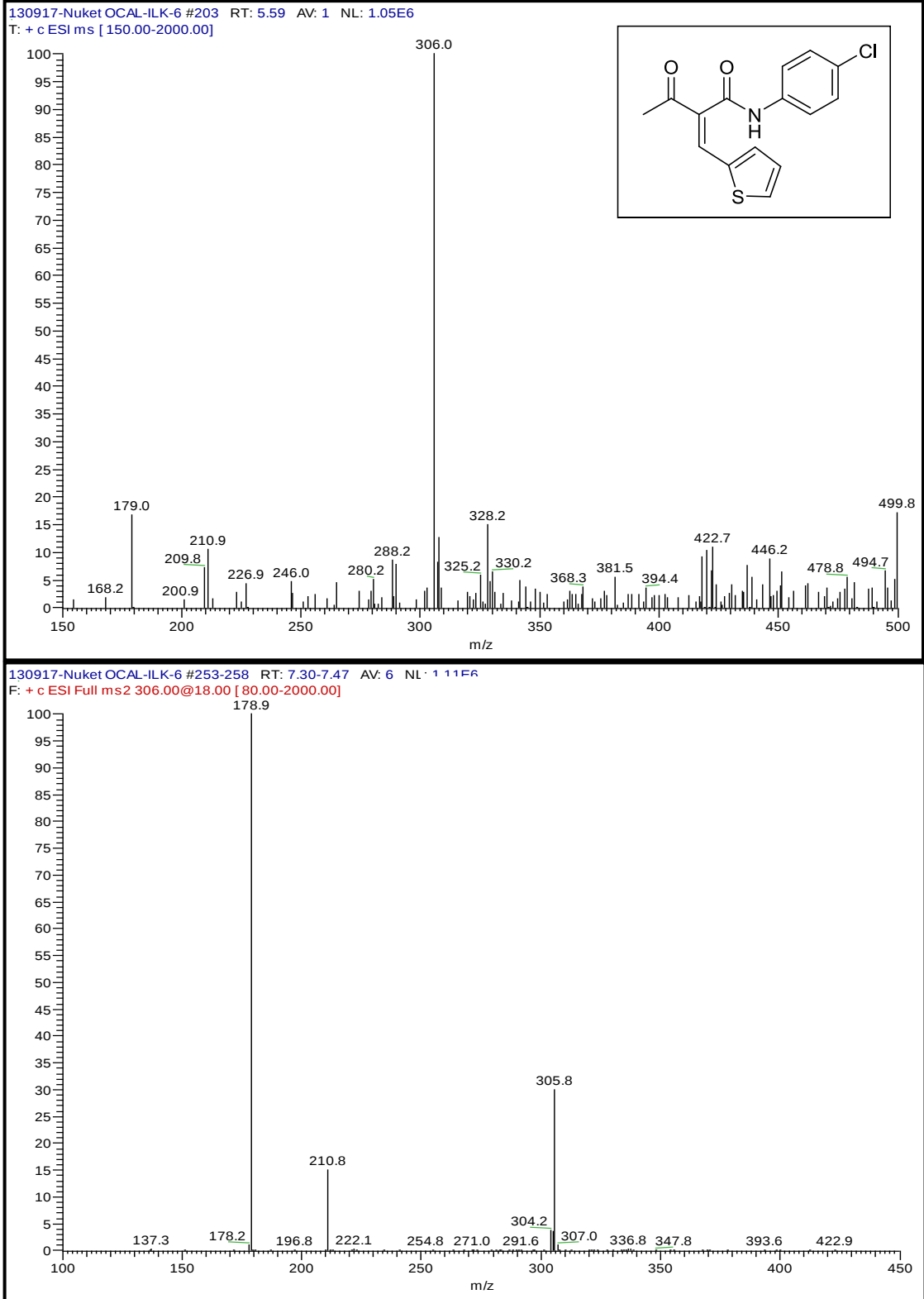
LC-MS (ESI): 306 $[\text{M}^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.44 (s, 3H, CH_3), 7.04-7.06 (m, 1H, ArH), 7.24 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.43 (d, J = 3.46 Hz, 1H, ArH), 7.53 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, J = 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, CH), 9.19 (brs, 1H, NH) ppm.

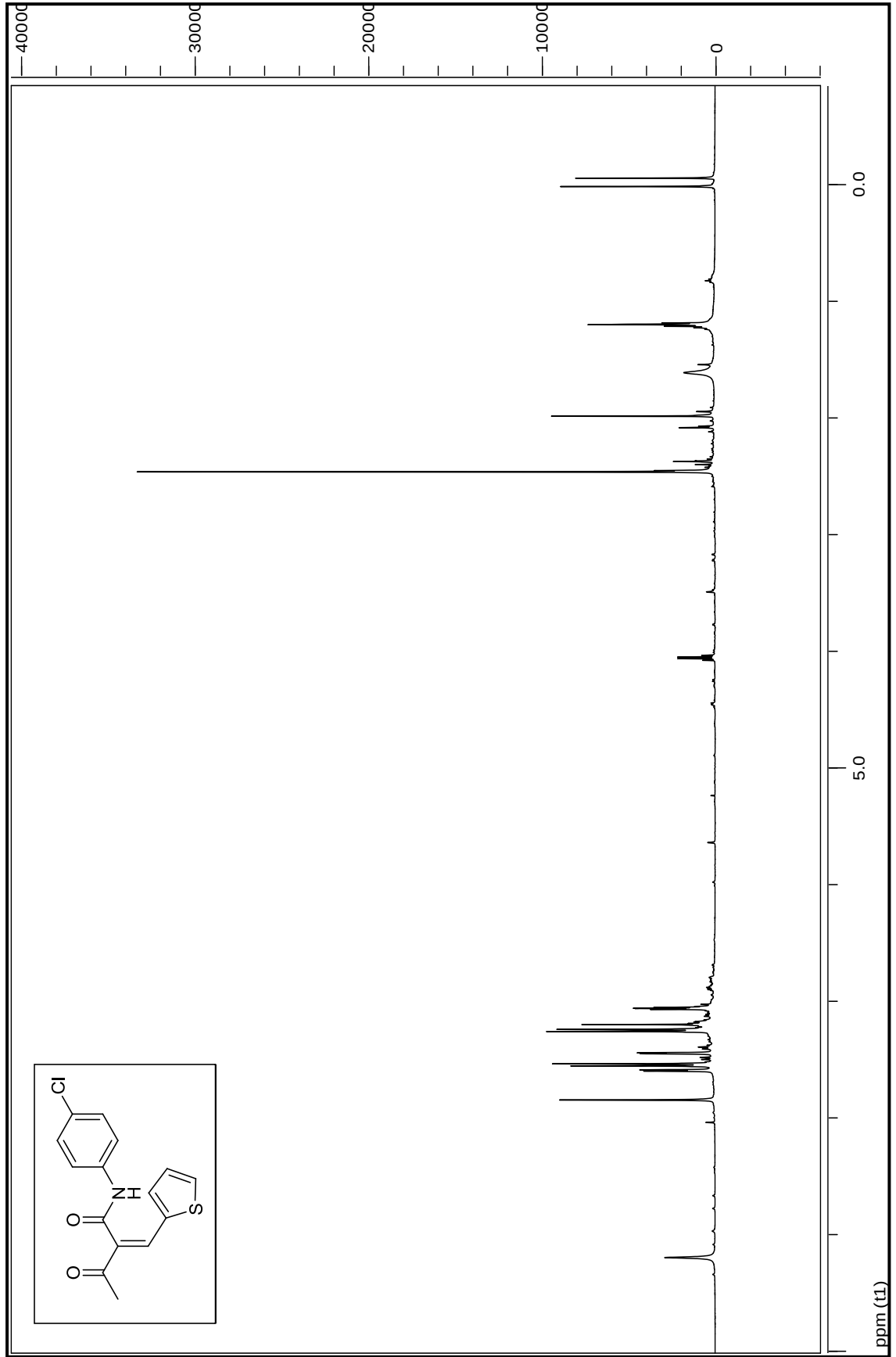
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 27.31 (CH_3), 121.63 (2xCAr), 127.68 (CAr), 129.09 (CAr), 129.29 (2xCq), 129.65 (Cq), 135.81 (CAr), 136.33 (Cq), 136.47 (Cq), 138.20 (CAr), 139.81 (CH), 163.82 (C=O), 198.02 (C=O) ppm.



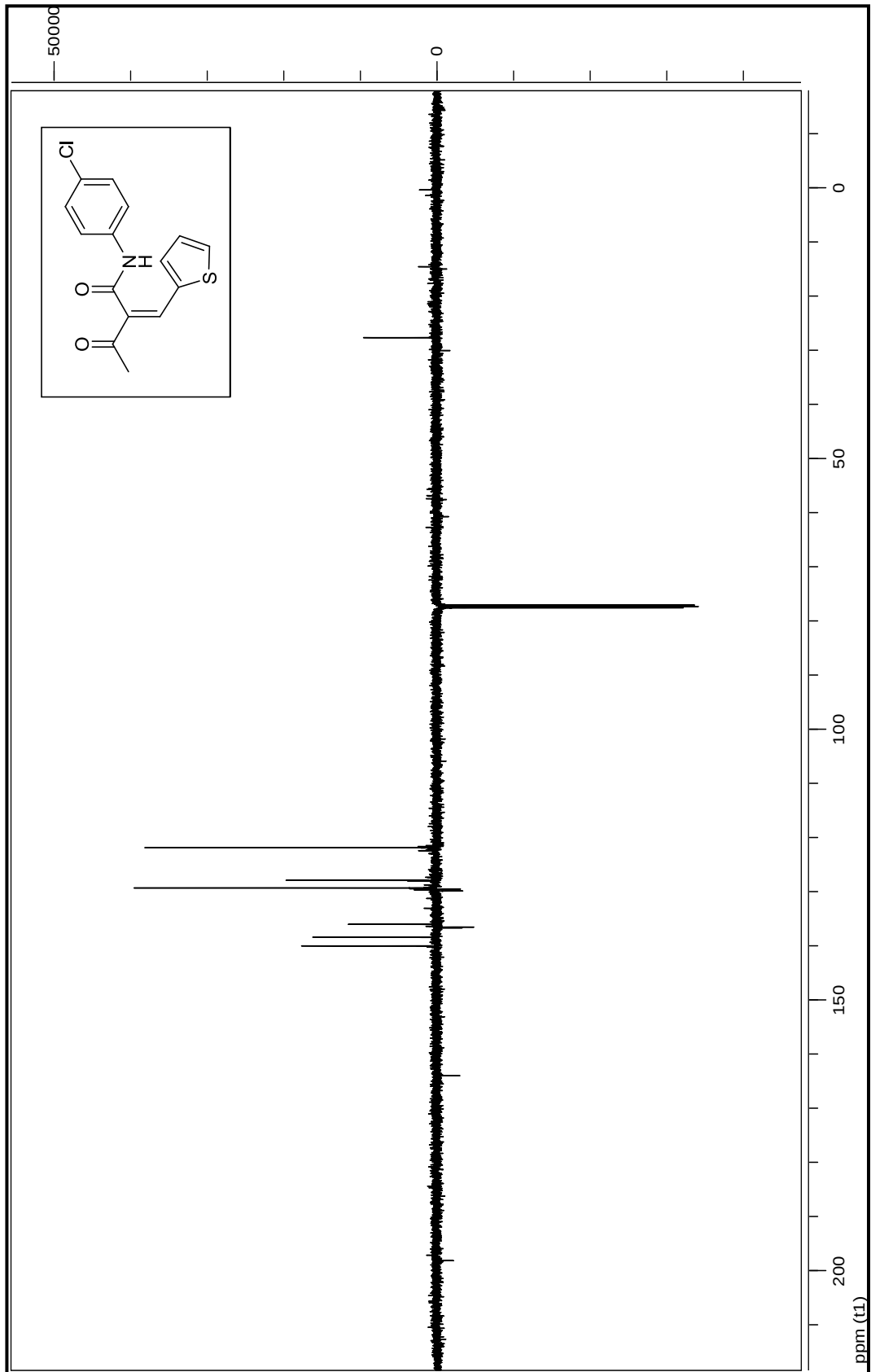
Şekil 5.2 Bileşik **2'**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.3 Bileşik 2'nin LC-MS Spektrumu

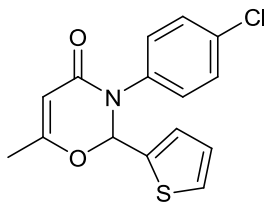


Şekil 5.4 Bileşik **2**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.5 Bileşik **2**'nin APT Spektrumu (CDCl_3)

5.3.2 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

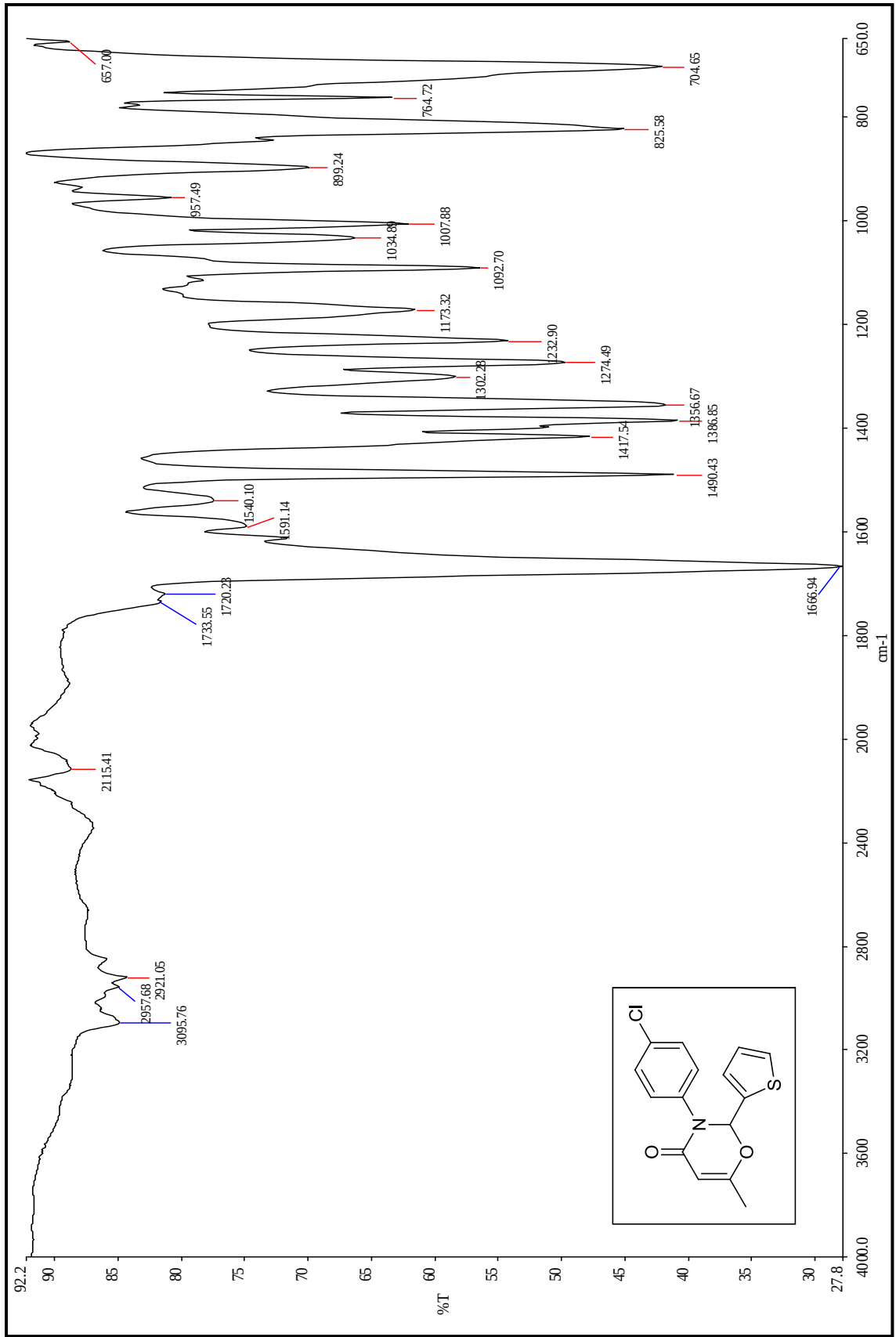


FTIR (ATR): ν = 3095 (aromatik, =C-H gerilimi), 2957 ve 2921 (alifatik, C-H gerilimleri), 1666 ve 1591 (C=O ve C=C gerilimleri), 1540 (C=C gerilimi), 1490, 1417 ve 1386 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1092 (C-N salınımı), 704 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

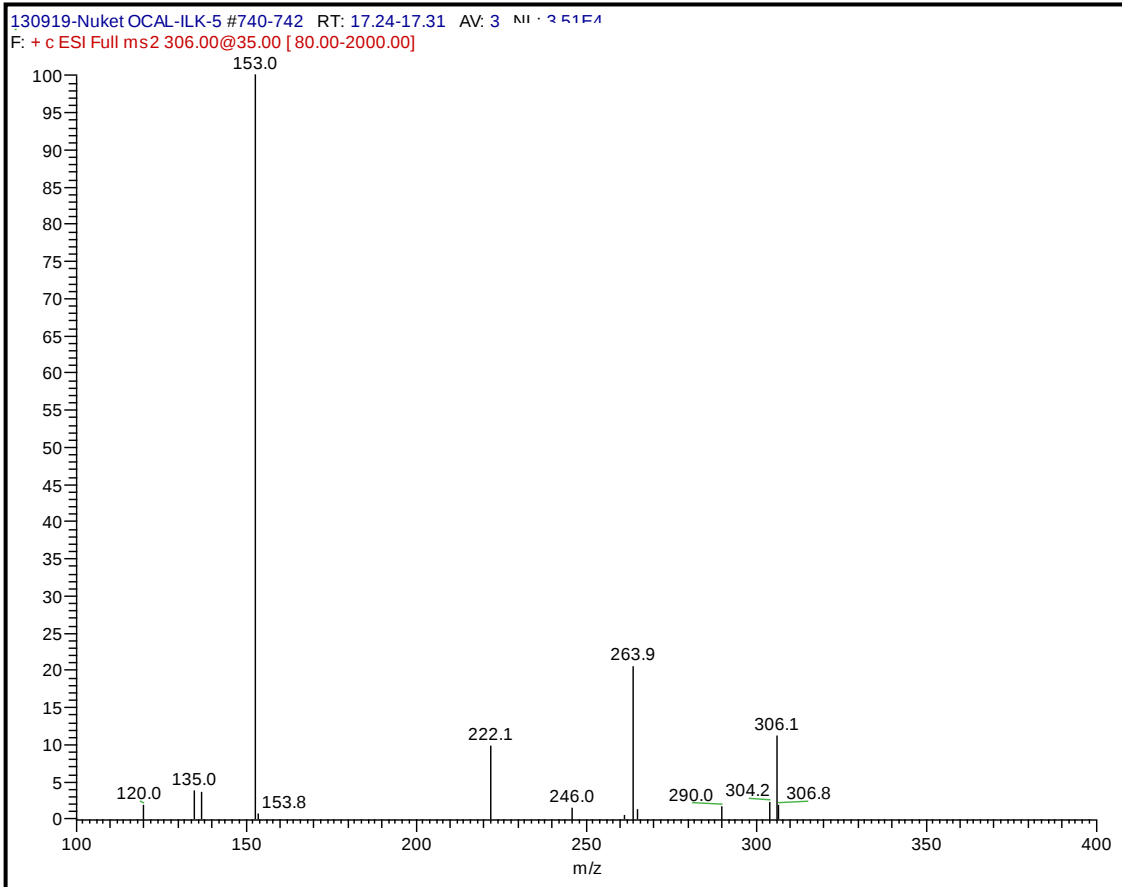
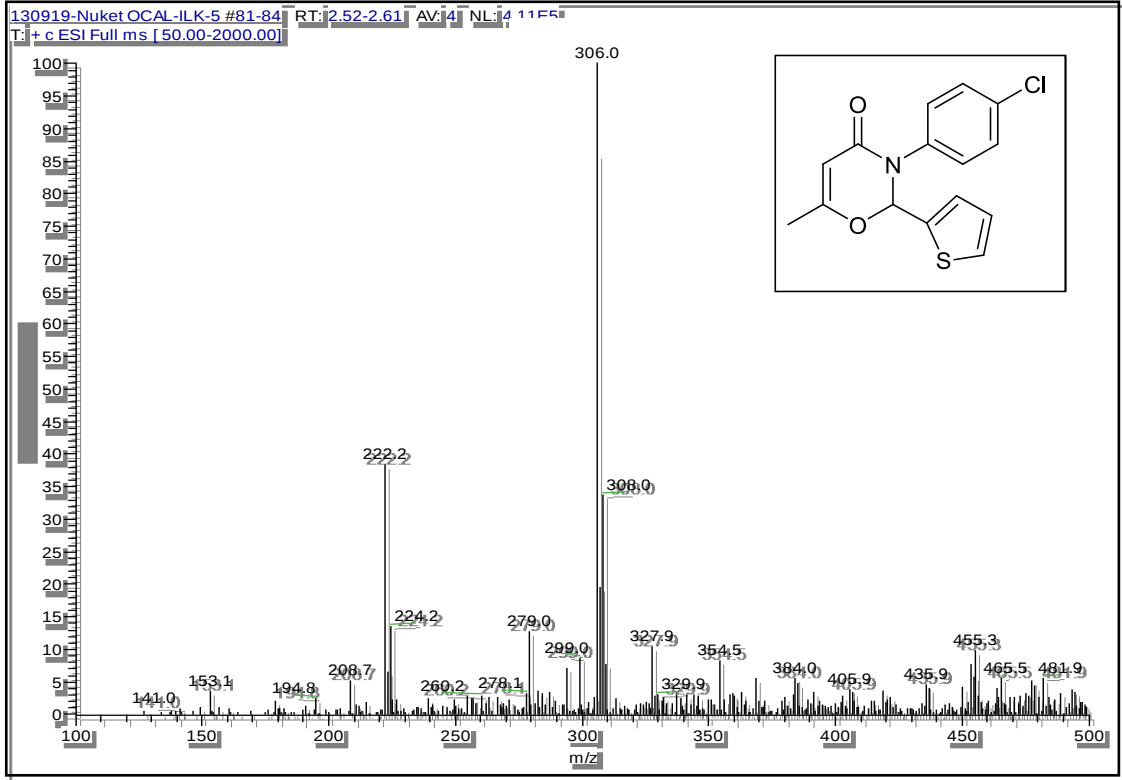
LC-MS (ESI): 306 $[\text{M}^+]$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.97 (s, 3H, CH_3), 5.40 (s, 1H, CH), 6.74 (brs, 1H, ArH), 6.97 (dd, J = 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.11-7.12 (m, 1H, ArH), 7.23 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.35 (dd, J = 0.94; 4.73 Hz, 1H, ArH) ppm.

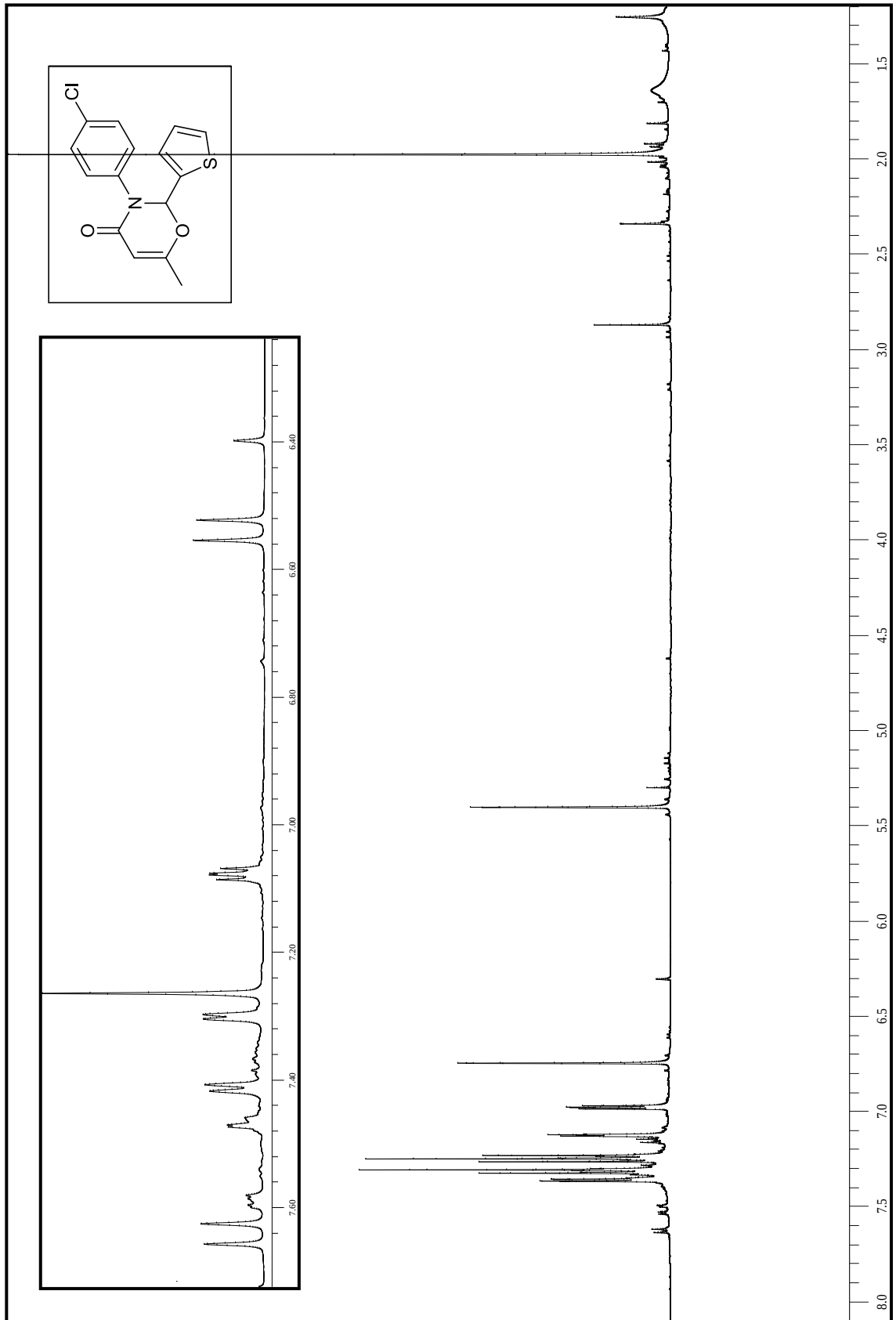
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 19.85 (CH_3), 86.93 (CH), 101.32 (CH), 126.45 (2xCAr), 126.74 (CAr), 127.34 (CAr), 128.15 (CAr), 129.20 (2xCAr), 131.98 (Cq), 137.66 (Cq), 140.20 (Cq), 161.66 (Cq), 164.71 (C=O) ppm.



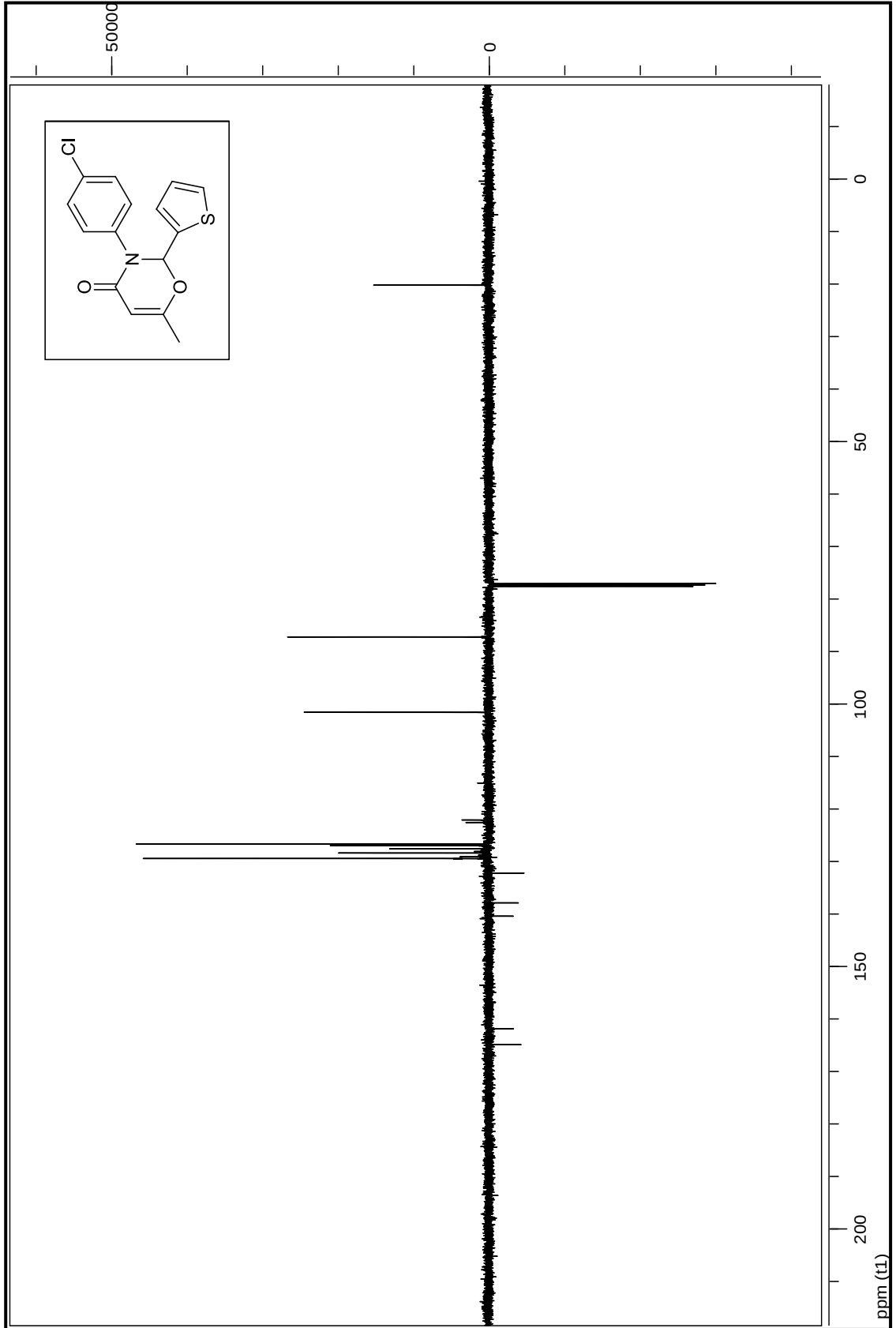
Şekil 5.6 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.7 Bileşik 3'ün LC-MS Spektrumu

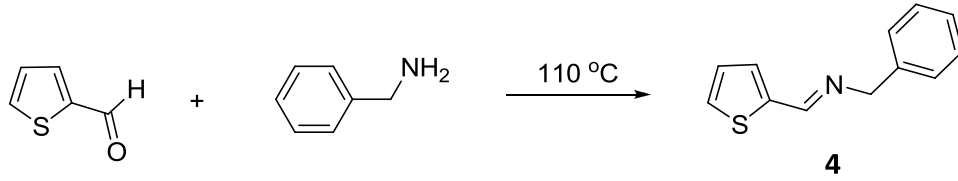


Şekil 5.8 Bileşik **3'**ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



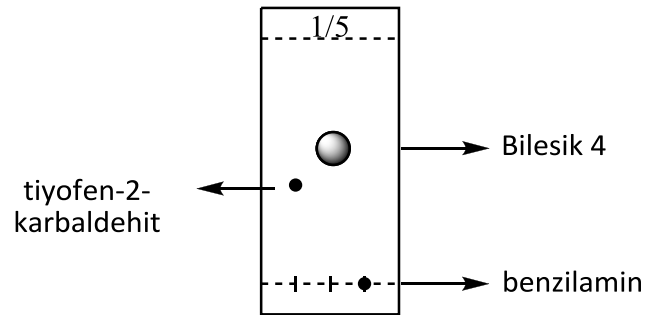
Şekil 5.9 Bileşik **3'**ün APT Spektrumu (CDCl₃)

5.4 1-Fenil-*N*-(tiyofen-2-il-metilen)metanamin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C₁₂H₁₁NS)

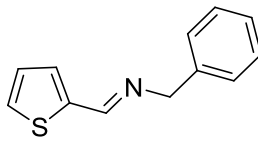


Tek boyunlu balon içerisine benzilamin (1 mmol, 107.2 mg) konuldu. Üzerine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 127.6 mg) konularak 110 °C'de 2-3 saat kaynatıldıktan sonra yapılan TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Bu yöntem kaynaklarda bulunmaktadır.

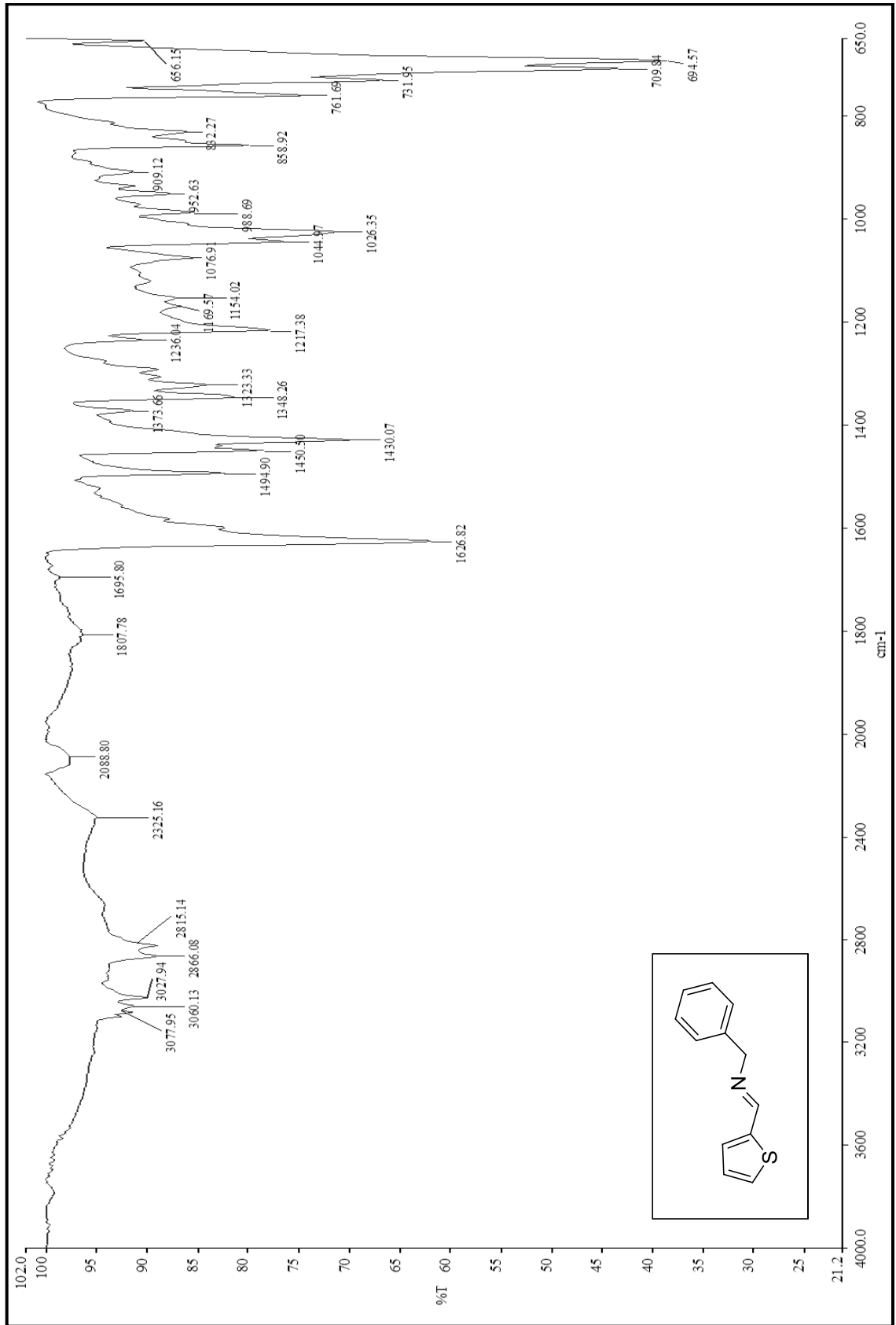
Beyaz renkli katı, kn. 152 °C [56]; R_f = 0.55 (1:5, etil asetat/*n*-hekzan), verim % 80.



5.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

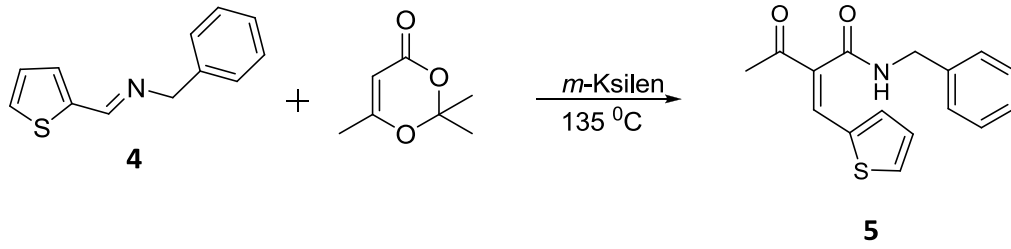


FTIR (ATR): ν = 3077, 3060 ve 3027 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2866 ve 2815 (alifatik, C-H gerilimleri), 1626 (C=N ve C=C gerilimi), 1494, 1450 ve 1430 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 709 ve 694 (monosubstituearomatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.



Şekil 5.10 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)

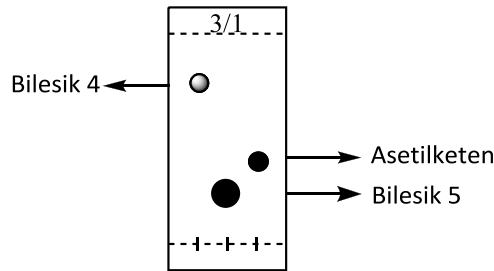
5.5 N-Benzil-3-okso-2-(tiyofen-2-il-metilen)bütanamid Bileşiğinin Hazırlanması
(Bileşik 5, C₁₆H₁₅NO₂S)



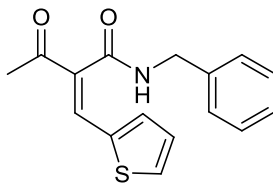
Tek boyunlu balon içerisine bileşik 4 (1 mmol, 207 mg) konuldu ve 10 mL *m*-ksilen içerisinde çözüldü. Üzerine 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioksin-4-on bileşiği (1 mmol, 142 mg) konuldu. Daha sonra trietilamin (0.2mmol, 20.2 mg) eklendi. 135 °C' deki yağ banyosunda 3-4 saat kaynatıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra *m*-ksilen vakumda uzaklaştırıldı.

Bileşik 5, 1:2 etil asetat/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ve 1:2 etil asetat/*n*-hekzan çözücü karışımıyla preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f = 0.24 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan); verim % 65.8.



5.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

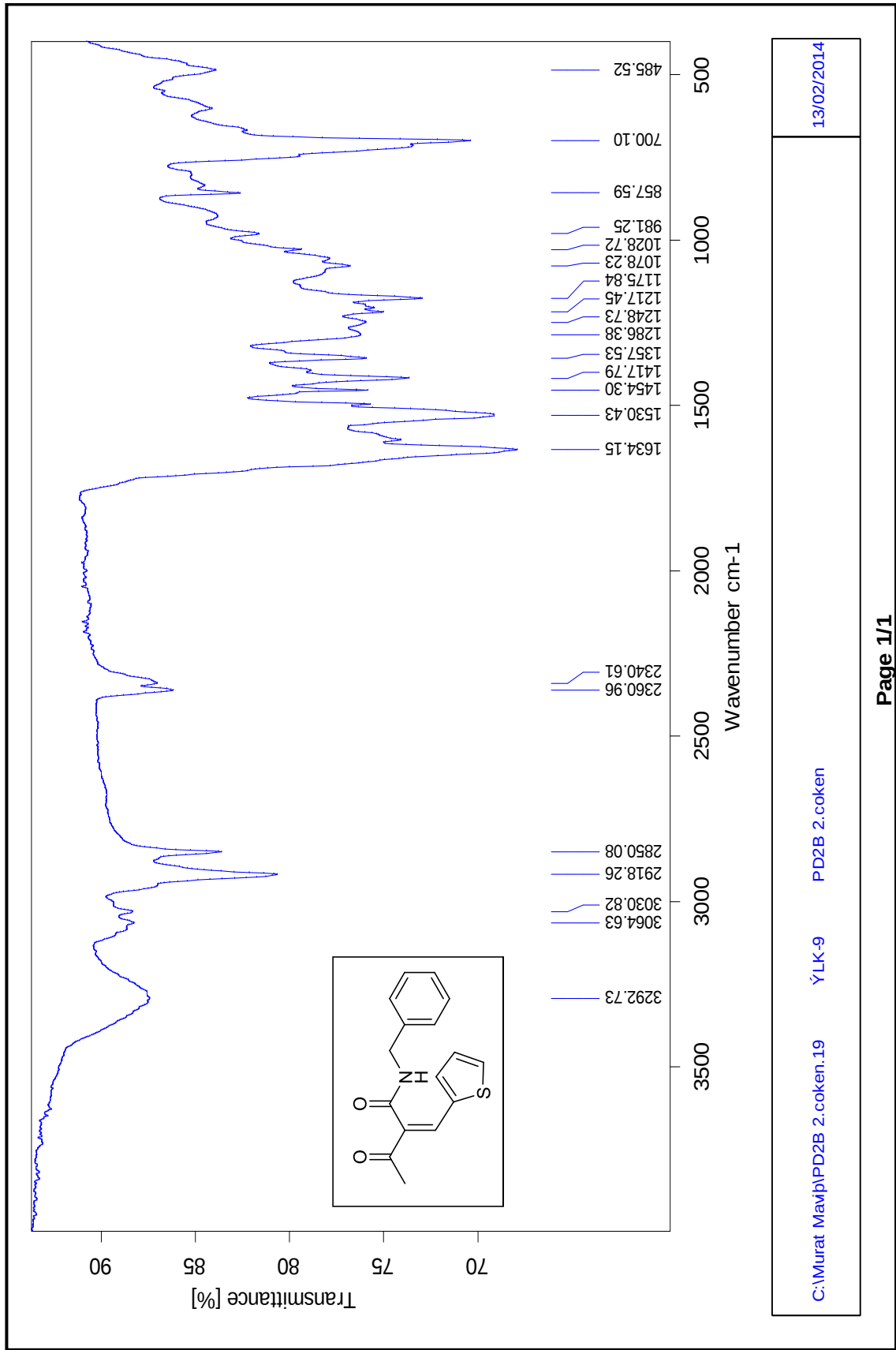


FTIR (ATR): ν = 3292 (NH gerilimi), 3064 ve 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2918 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1634 (C=O gerilimi), 1530 (C=C gerilimi), 1454, 1417 ve 1357 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1078 (C-N salınımı), 700 ve 697 (monosubstituearomatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

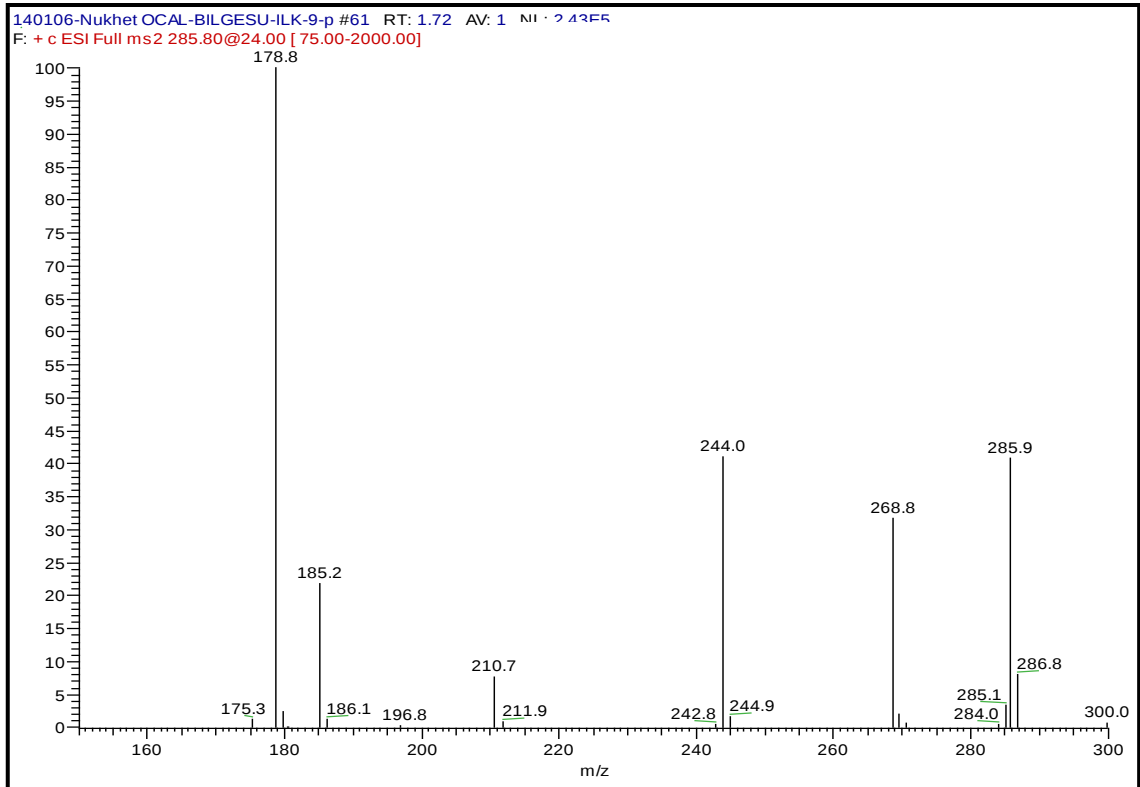
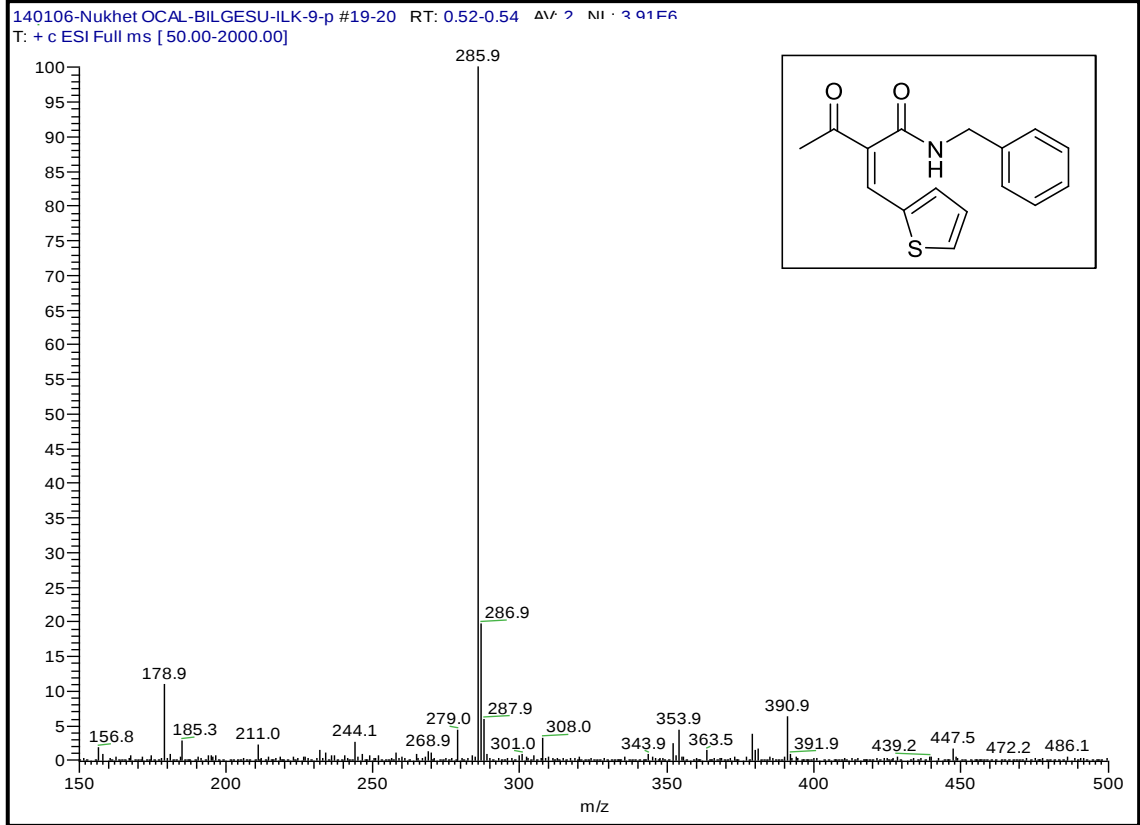
LC-MS (ESI): 285.90 [M^+].

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.46 (d, J = 5.99 Hz, 2H, CH_2), 7.01-7.03 (m, 1H, ArH), 7.07 (brs, 1H, NH), 7.12 (d, J = 3.78 Hz, 1H, ArH), 7.22-7.29 (m, 5H, ArH), 7.45 (d, J = 5.99 Hz, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, CH) ppm.

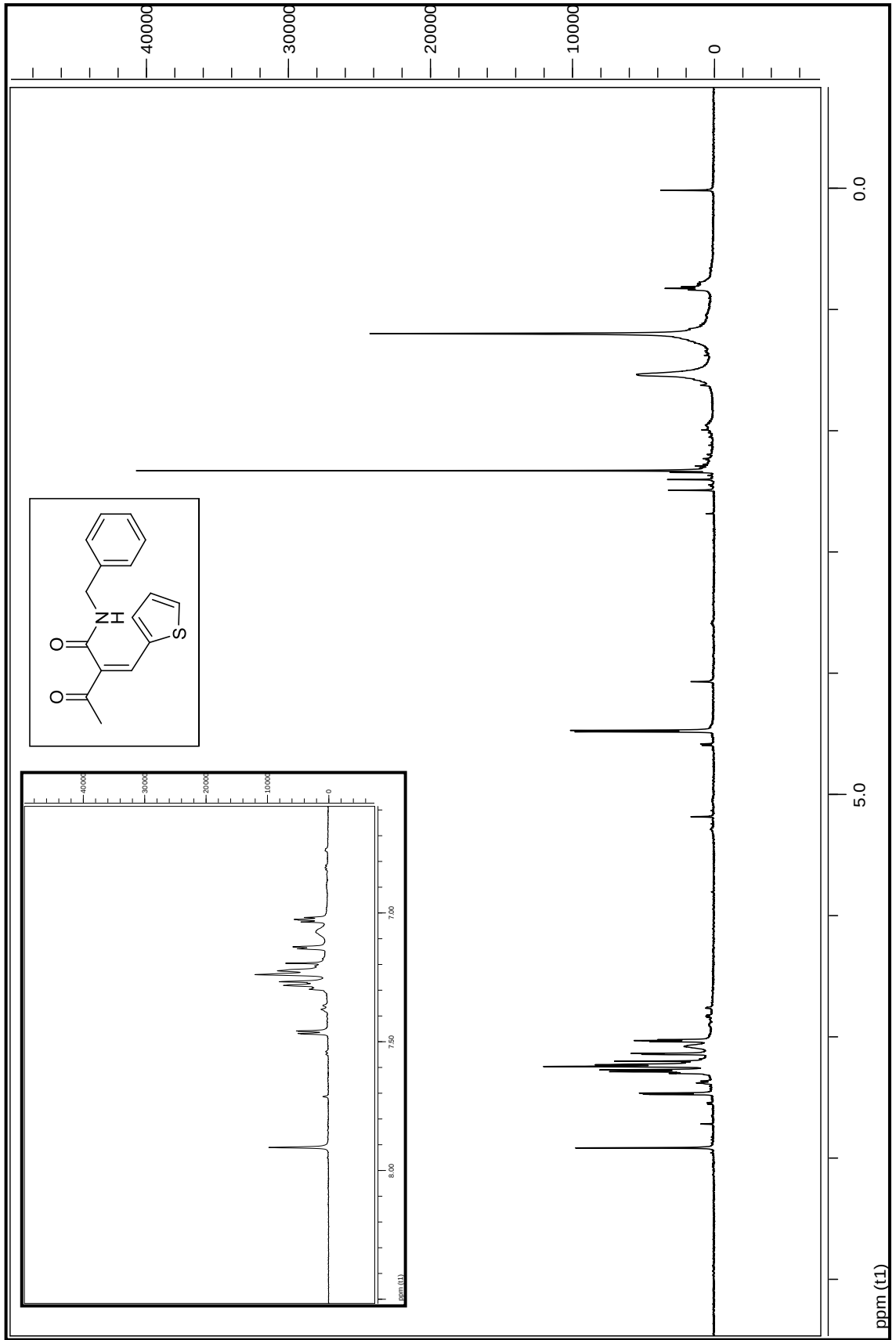
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 29.73 (CH_3), 44.12 (CH_2), 127.41 (CAr), 127.96 (CAr), 128.64 (CAr), 128.93 (CAr), 131.17 (CAr), 132.20 (CAr), 132.69 (CAr), 133.69 (Cq), 134.01 (CAr), 134.20 (CH), 136.45 (Cq), 136.47 (Cq), 137.82 (Cq), 163.12 (C=O), 198.02 (C=O) ppm.



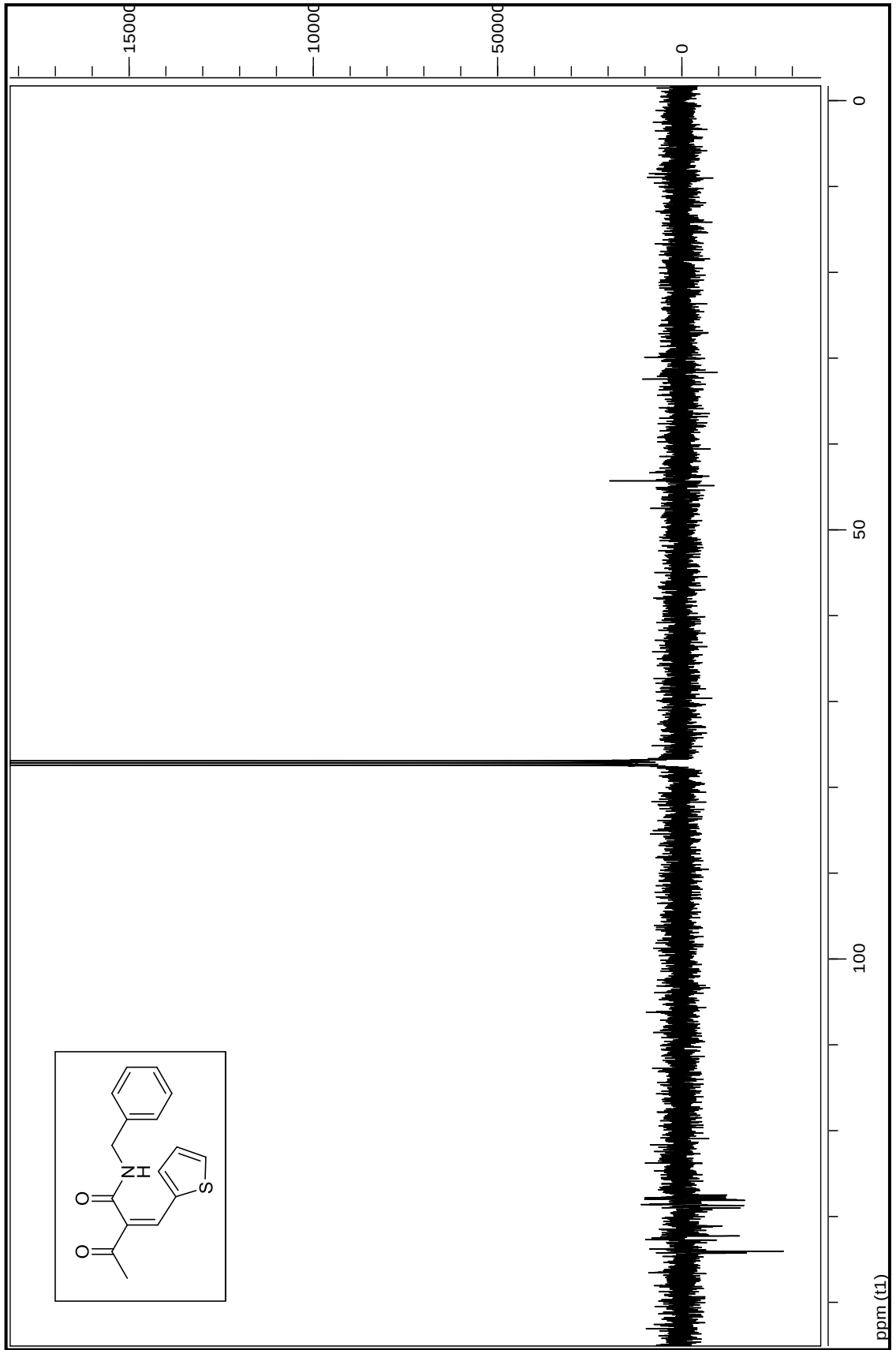
Şekil 5.11 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.12 Bileşik 5'in LC-MS Spektrumu

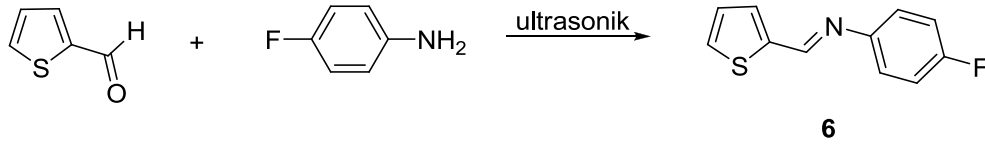


Şekil 5.13 Bileşik **5**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



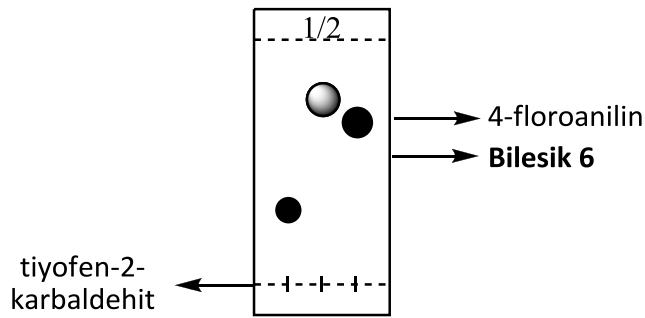
Şekil 5.14 Bileşik 5'in APT Spektrumu (CDCl₃)

5.6 4-Floro-*N*-(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C₁₁H₈FNS)

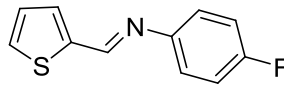


Tek boyunlu balon içerisine *p*-floroanilin (1 mmol, 111 mg) konuldu. Üzerine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 127.6 mg) konularak ultrasonik banyoda oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı sonra yapılan TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Açık sarı renkli katı elde edildi. Bu yöntem kaynaklarda bulunmamaktadır.

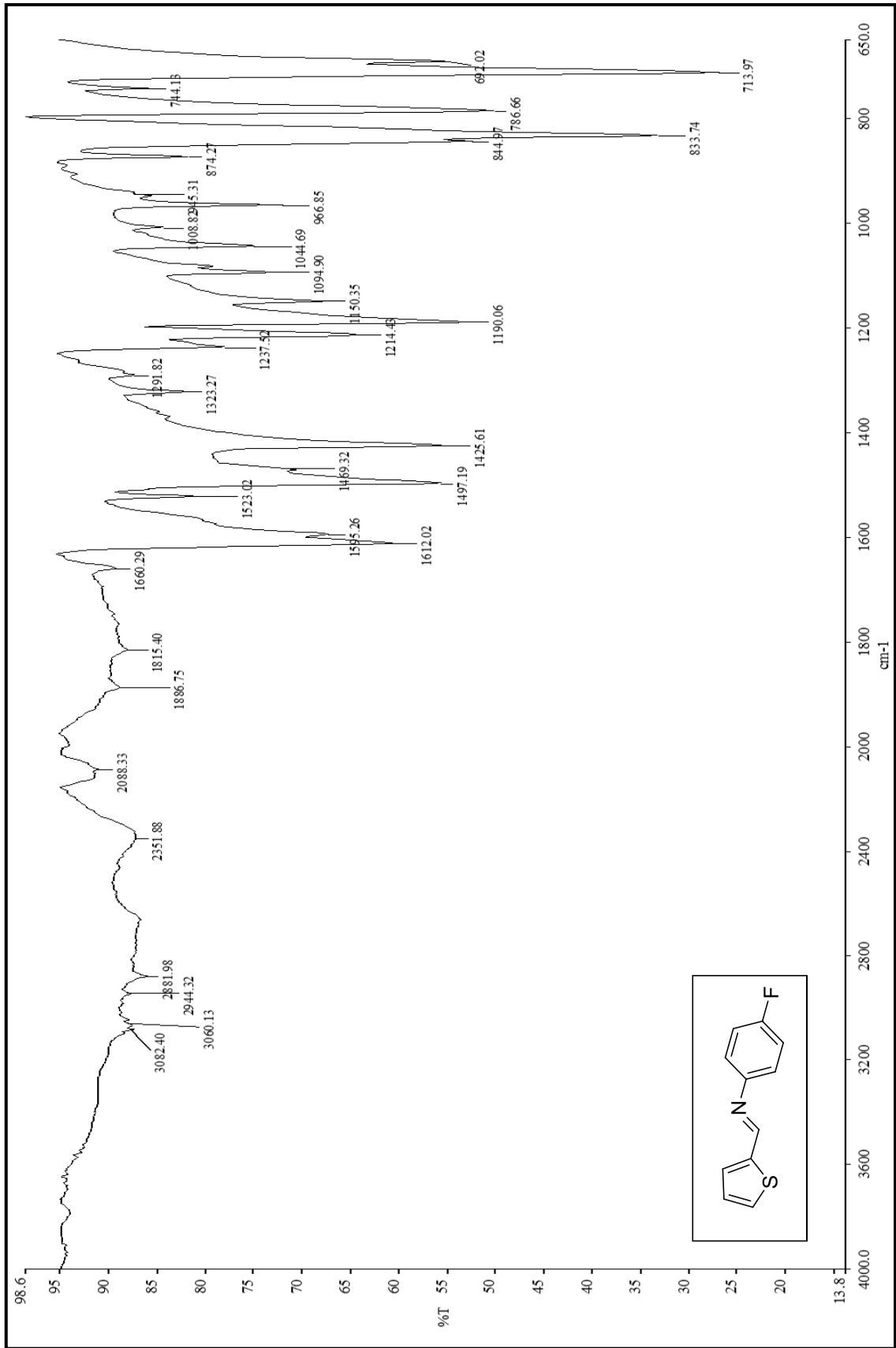
Açık sarı renkli katı, en. 38-39 °C [57]; $R_f = 0.76$ (1:2 etil asetat/*n*-hekzan), verim % 94.



5.6.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

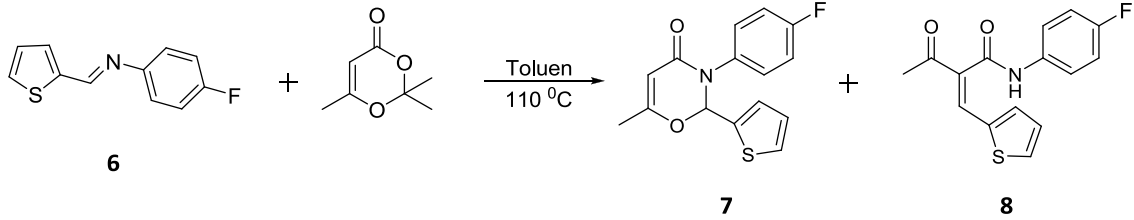


FTIR (ATR): $\nu = 3082$ ve 3060 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2944 ve 2981 (alifatik, C-H gerilimleri), 1612 ve 1595 (C=N ve C=C gerilimleri), 1523 , 1497 ve 1425 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 786 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 713 ve 692 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 5.15 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)

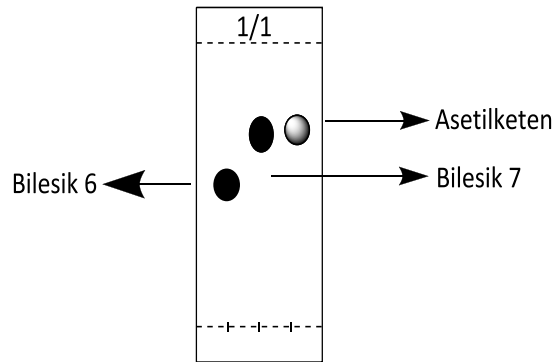
5.7 3-(4-Florofenil)-6-metil-2-(tiyofen-2-il)-2H-1,3-oksazin-4(3H)-on (Bileşik 7, C₁₅H₁₂FNO₂S) ve N-(4-Florofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-ilmtilen)bütanamid Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 8, C₁₅H₁₂FNO₂S)



Tek boyunlu balon içerisine bileşik **6** (1 mmol, 205.6 mg) konuldu ve 10 mL tolueen içerisinde çözüldü. Üzerine 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioksin-4-on bileşiği (1 mmol, 142 mg) konuldu. Daha sonra trietilamin (0.2mmol, 20.2 mg) eklendi. 110 °C' deki yağ banyosunda 6-7 saat kaynatıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra tolueen vakumda uzaklaştırıldı.

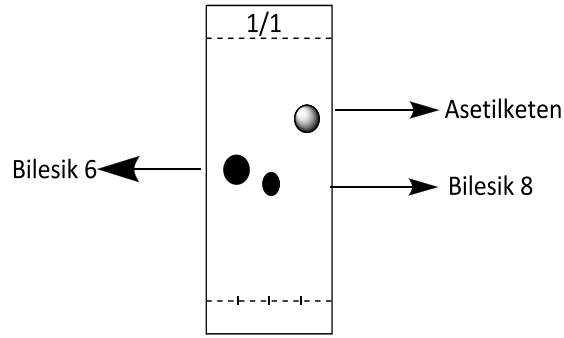
Bileşik 7, 1:1 etil asetat/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak iki defa yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı renkli yağimsı madde; $R_f = 0.67$ (1:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim % 37.

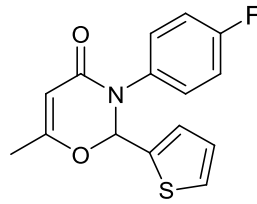


Bileşik 8, 1:1 etil asetat/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak iki defa yapılan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı renkli katı madde; en. 177.9-179.3 °C; $R_f = 0.45$ (1:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim % 52.



5.7.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

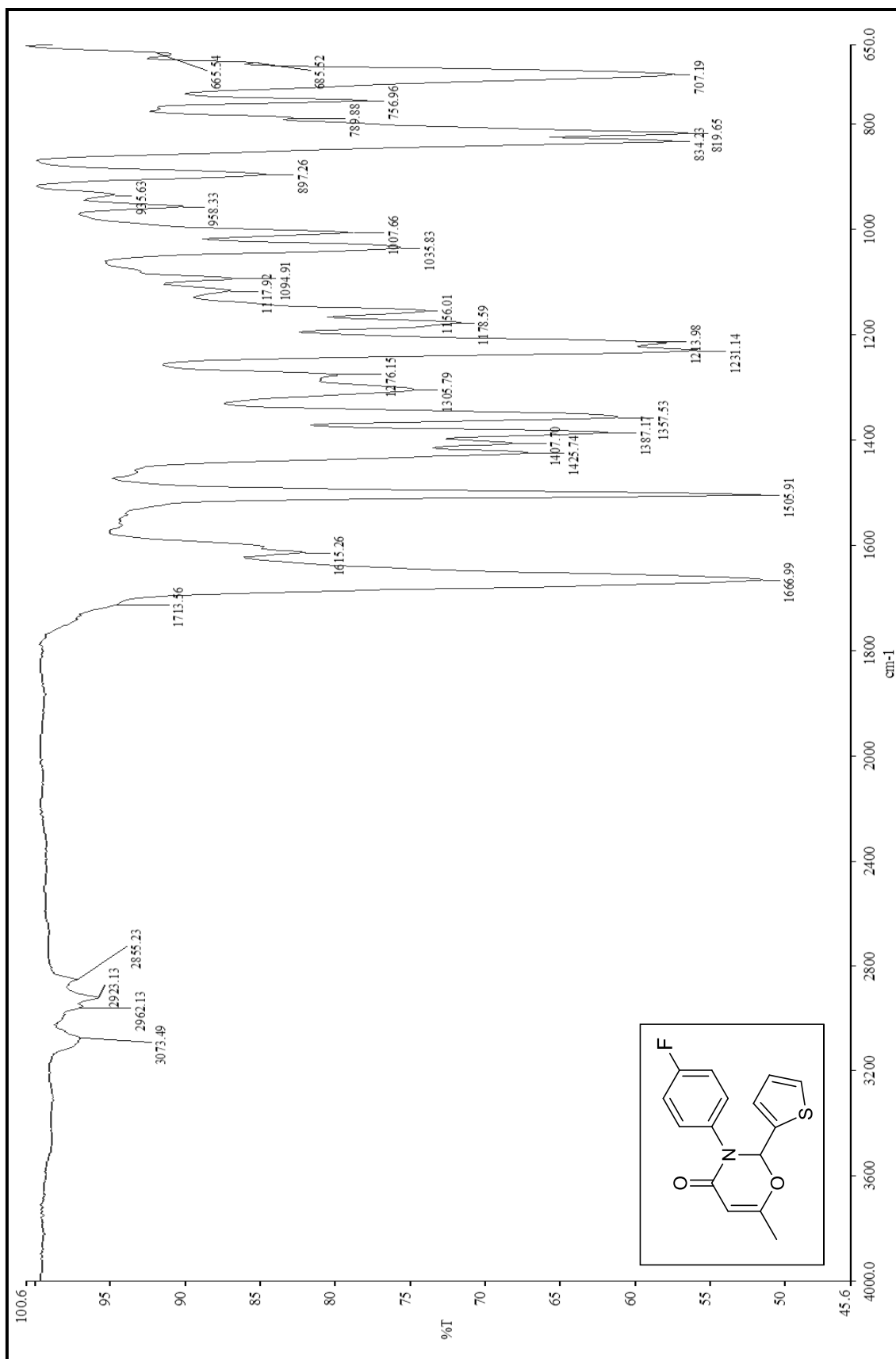


FTIR (ATR): ν = 3073 (aromatik, =C-H gerilimi), 2962, 2923 ve 2855 (alifatik, C-H gerilimleri), 1616, 1615 ve 1505 (C=O ve C=C gerilimleri), 1540 (C=C gerilimi), 1437, 1425 ve 1387 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1231 ve 1178 (C-O halka gerilimleri), 1035 (C-N salınımı), 819 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 707 ve 685 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

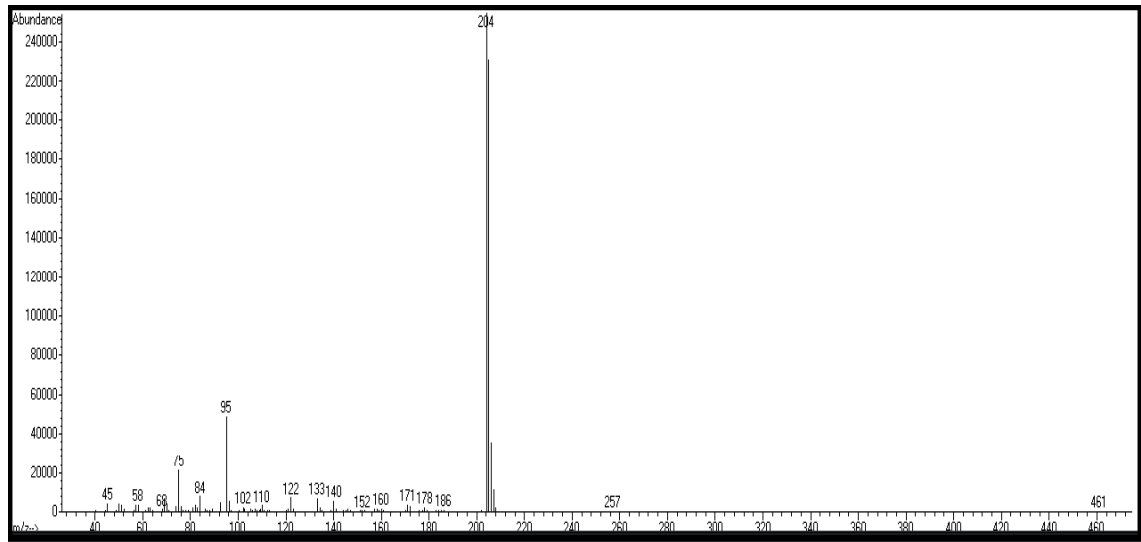
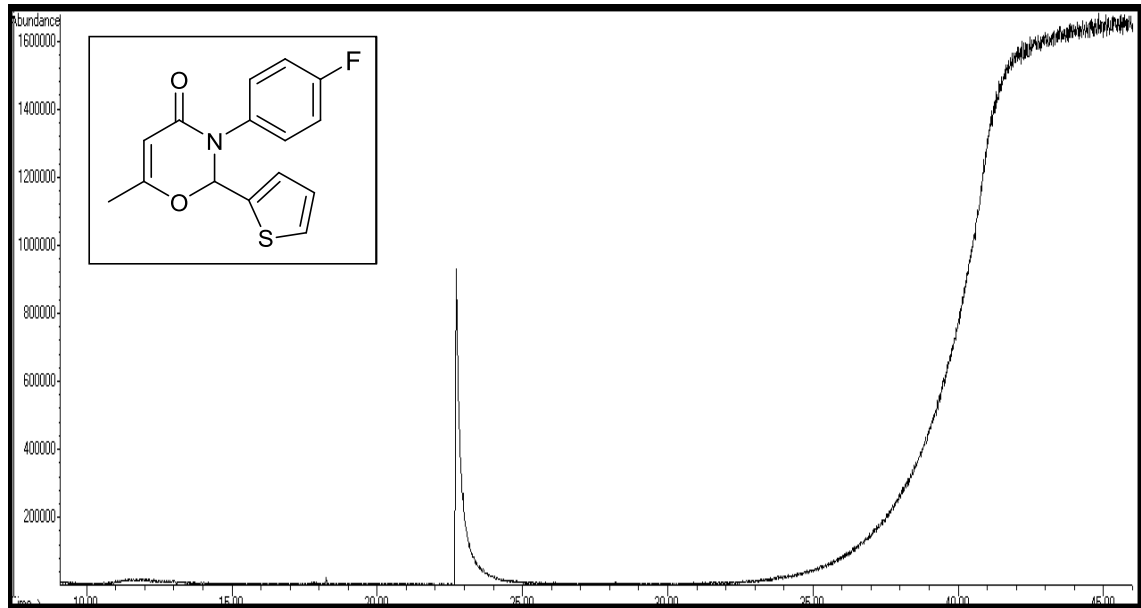
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 289 (M^+), 204 ($M^+ - C_4H_3S$), 186 ($M^+ - C_4H_3FS$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.90 (s, 3H, CH_3), 5.33 (s, 1H, CH), 6.65 (s, 1H, =CH), 6.90 (dd, $J=3.46$; 5.04 Hz, 1H, ArH), 6.96 (d, $J= 8.82$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J=3.46$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, $J=8.82$ Hz, 2H, ArH), 7.27 (dd, $J=1.26$; 5.04 Hz, 1H, ArH) ppm.

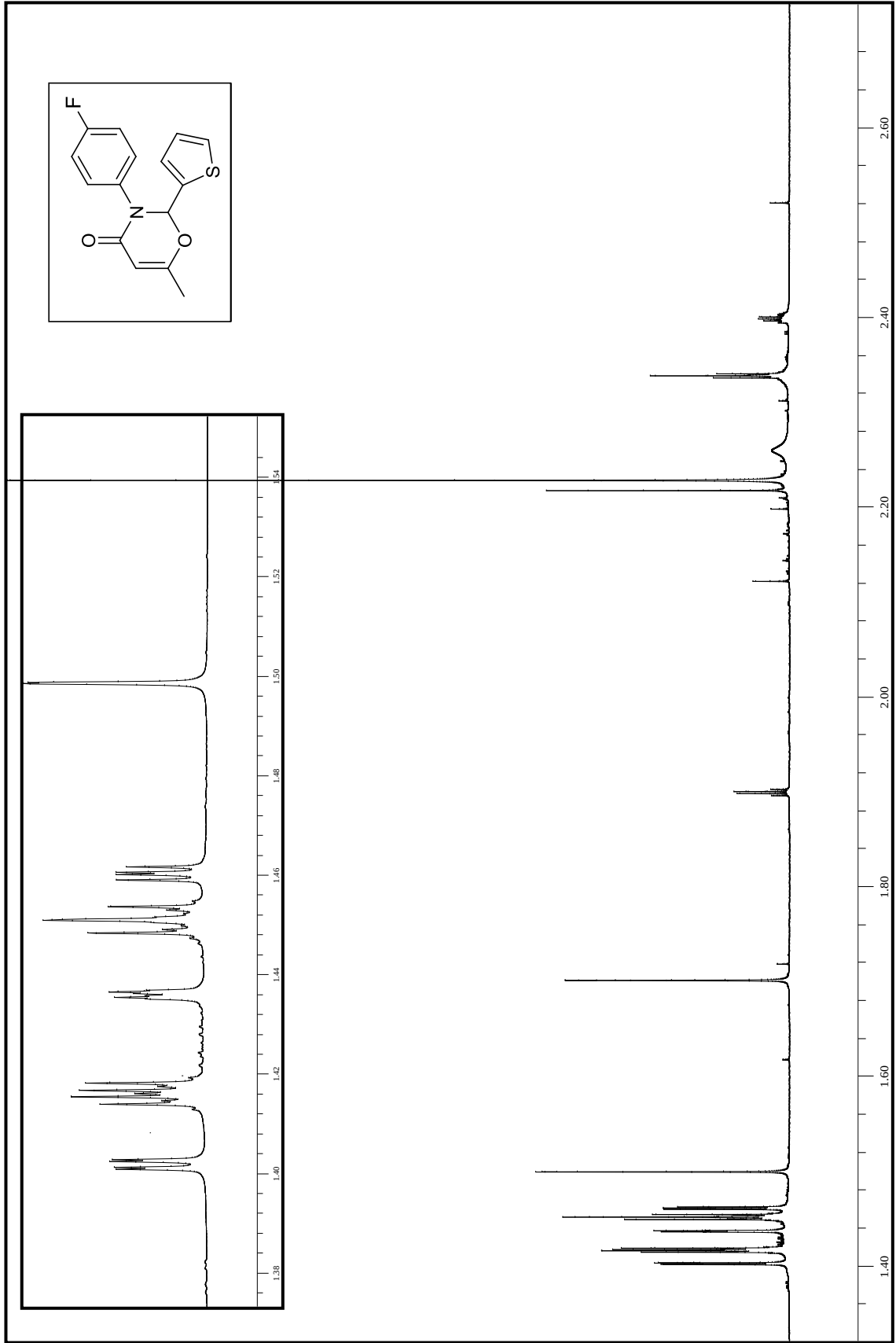
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 18.98 (CH_3), 86.15 (CH), 98.63 (CH), 114.82 (CAr), 115.00 (CAr), 125.63 (CAr), 126.23 (CAr), 126.33 (CAr), 126.40 (CAr), 127.07 (CAr), 134.09 (Cq), 139.16 (Cq), 158.88 (Cq), 160.80 (Cq), 163.61 (C=O) ppm.



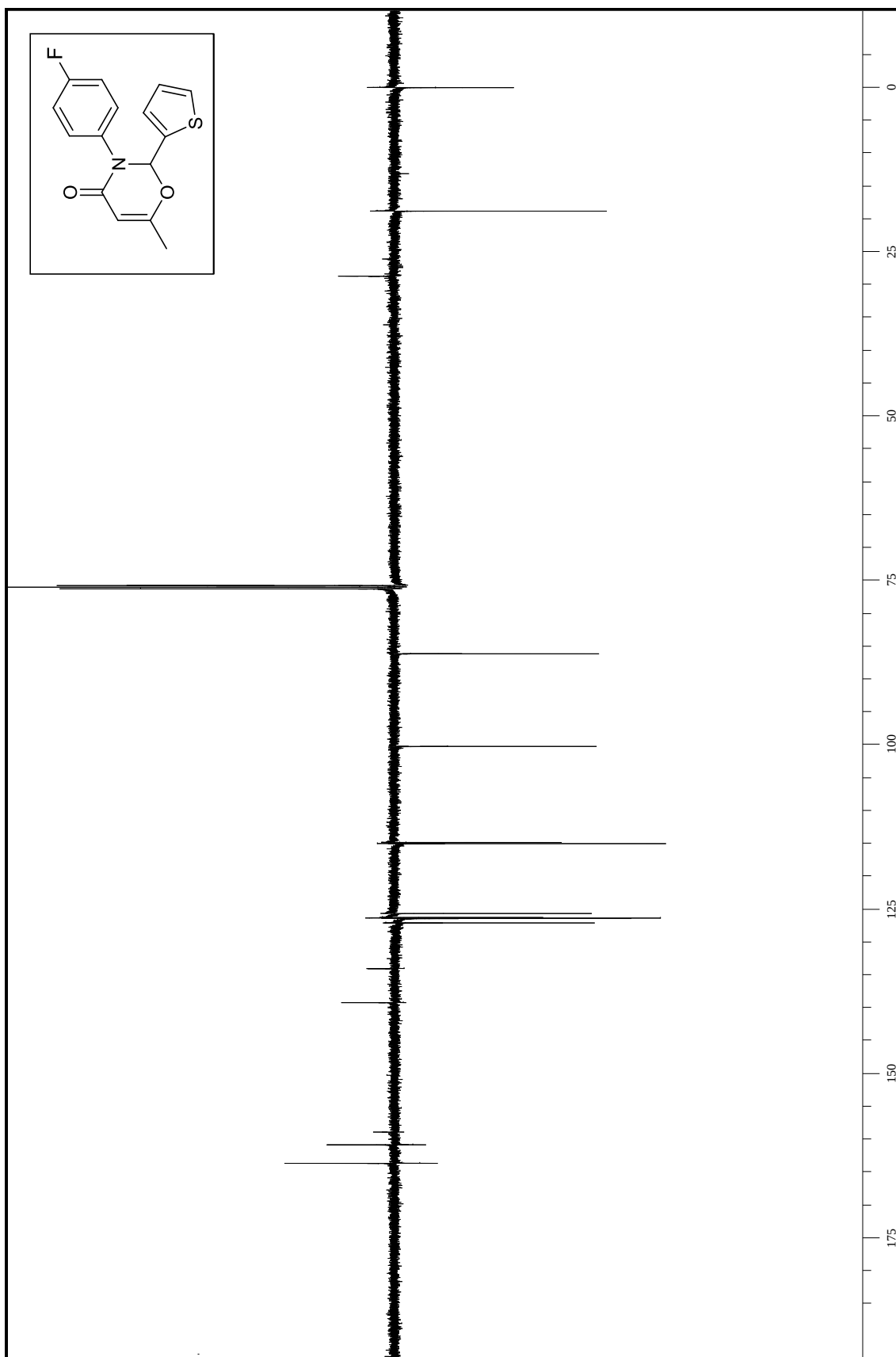
Şekil 5.16 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.17 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu

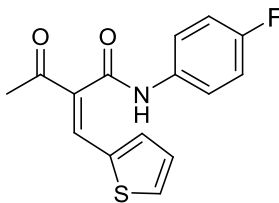


Şekil 5.18 Bileşik **7**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.19 Bileşik **7'**'nin APT Spektrumu (CDCl_3)

5.7.2 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

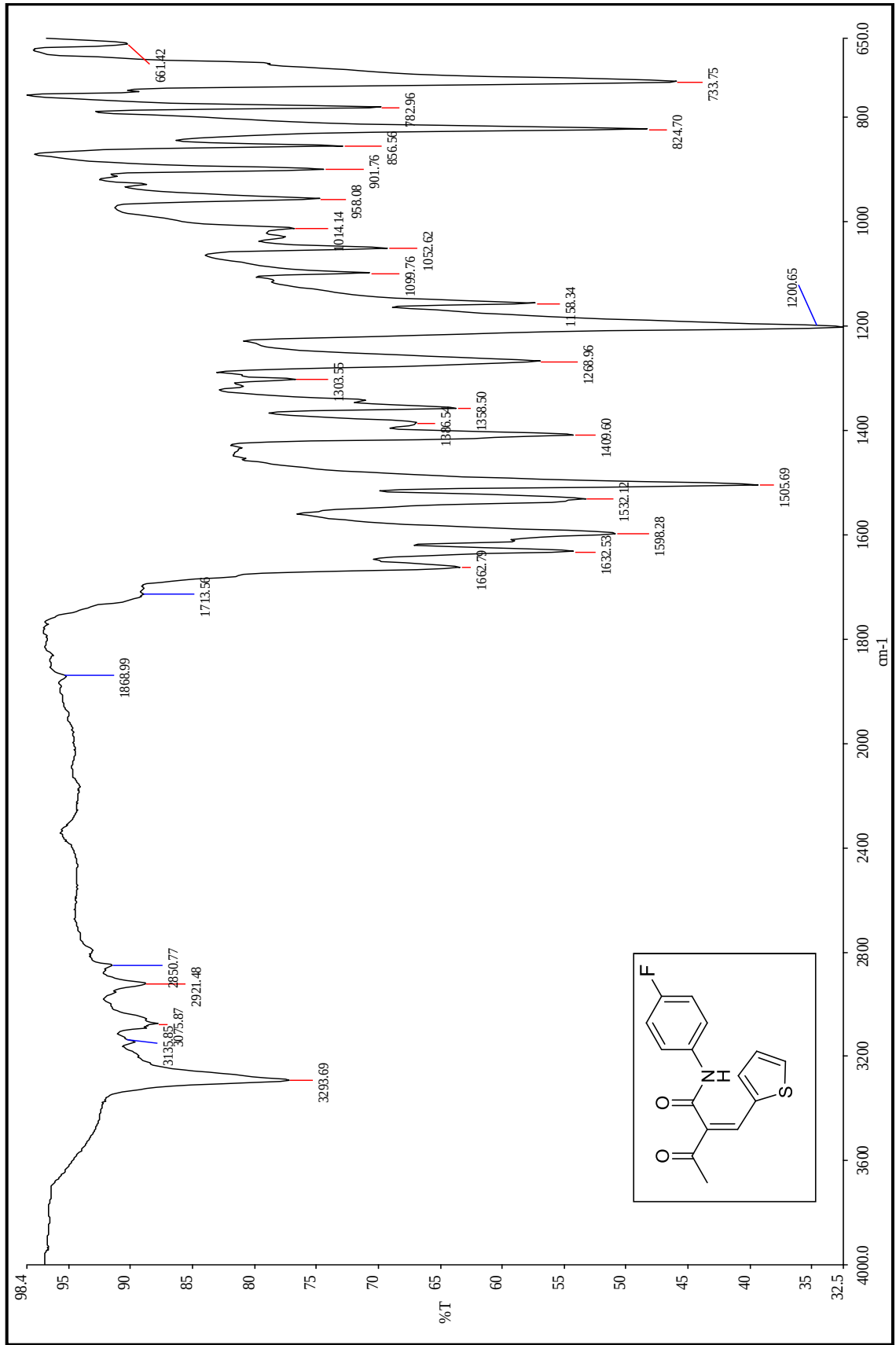


FTIR (ATR): ν = 3293 (NH gerilimi), 3135 ve 3075 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2921 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1662 ve 1632 (C=O gerilimleri), 1598, 1532 ve 1505 (C=C gerilimleri), 1409, 1386 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1200 ve 1158 (C-O halka gerilimleri), 1052 (C-N salınımı), 782 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 733 ve 661 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

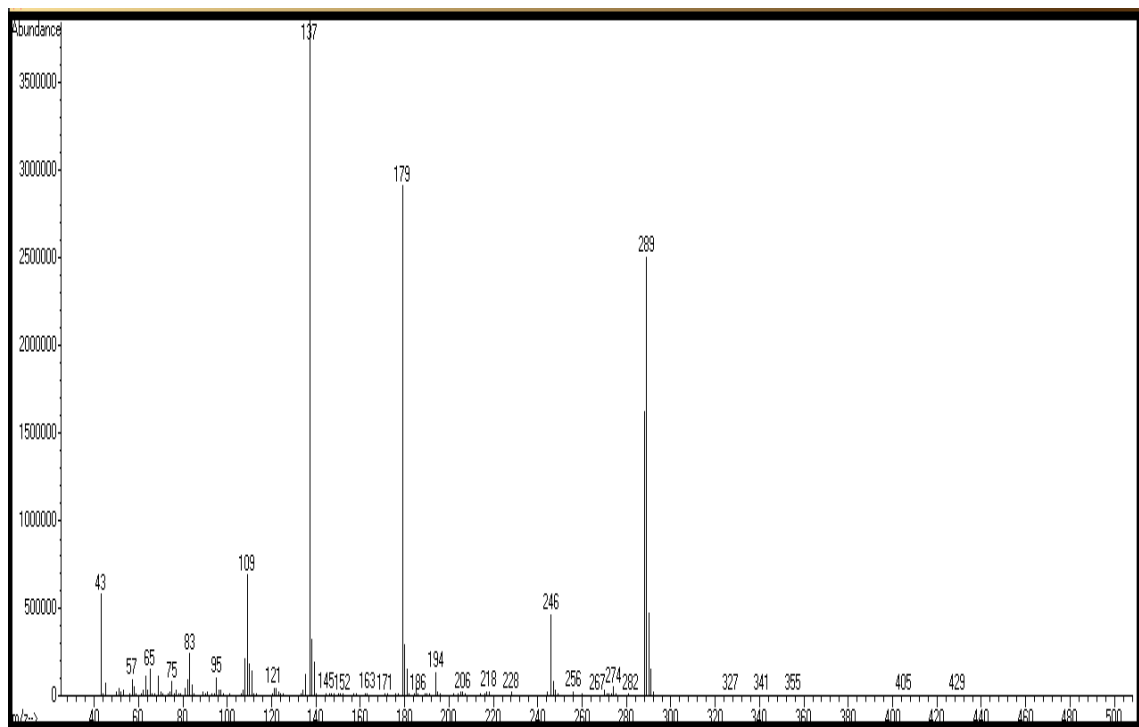
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 289 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.44 (s, 3H, CH_3), 6.98 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.05 (dd, J = 3.78; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, J = 3.78 Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, J = 8.51 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, J = 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, =CH), 9.05 (brs, 1H, NH) ppm.

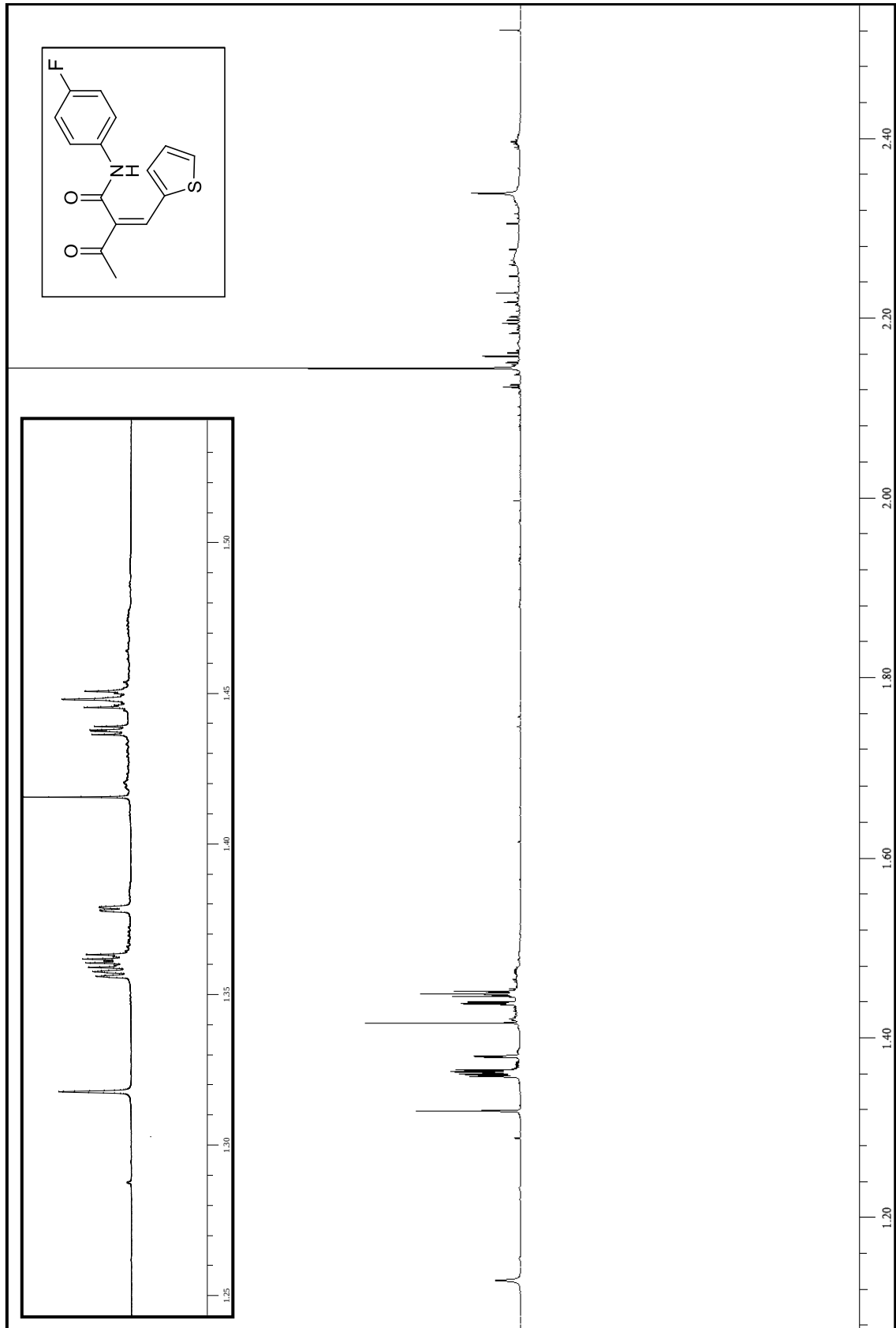
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 27.23 (CH_3), 115.35 (CAr), 122.20 (CAr), 127.39 (CAr), 129.64 (Cq), 133.75 (Cq), 135.49 (CAr), 136.25 (Cq), 137.94 (CAr), 138.76 (CAr), 139.07 (CAr), 139.23 (CH), 158.63 (Cq), 163.89 (C=O), 197.85 (C=O) ppm.



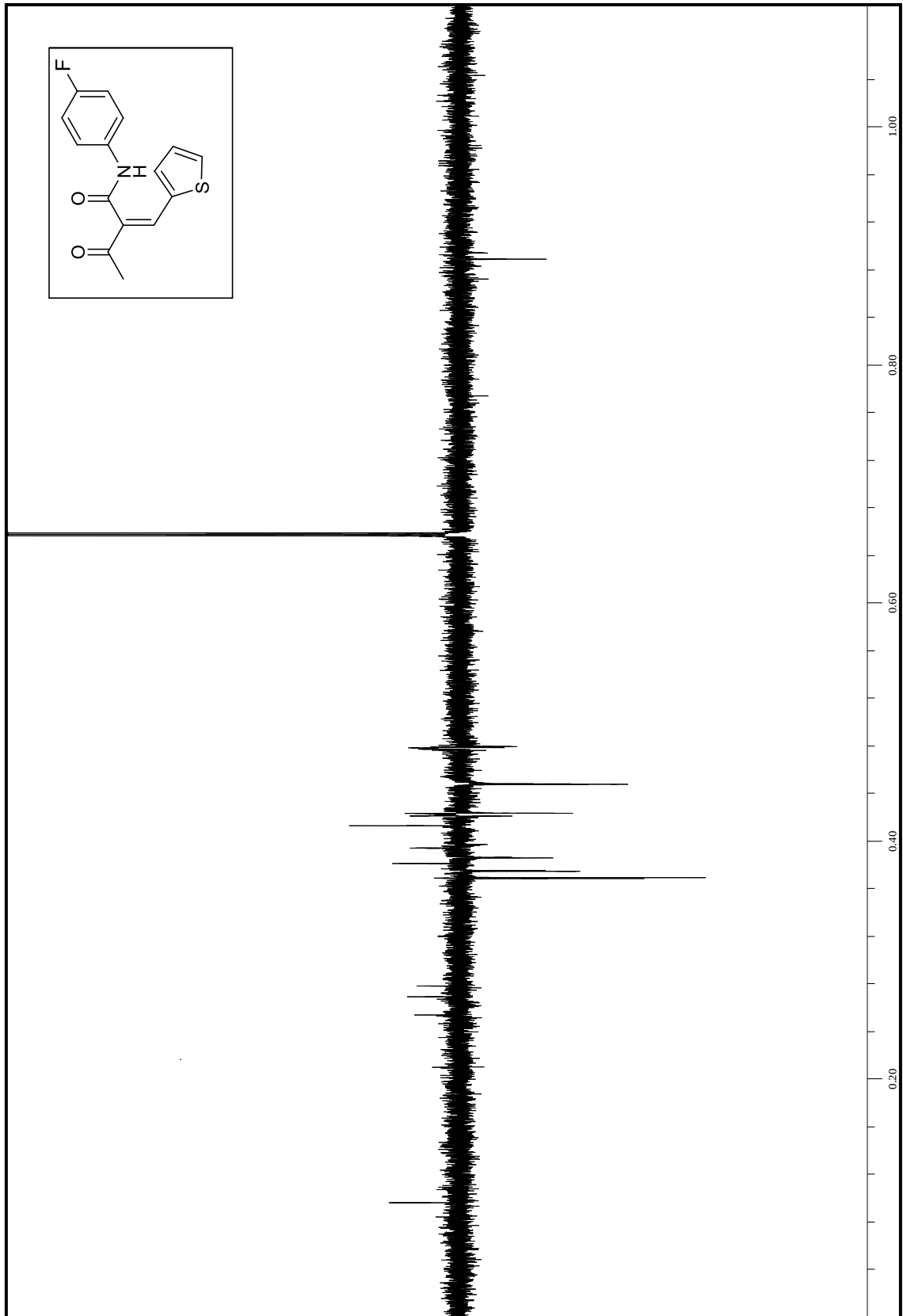
Şekil 5.20 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.21 Bileşik 8'in GC-MS spektrumu

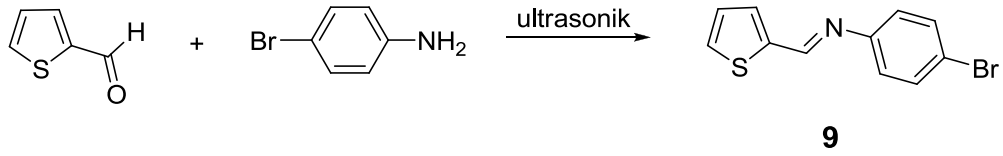


Şekil 5.22 Bileşik **8**'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



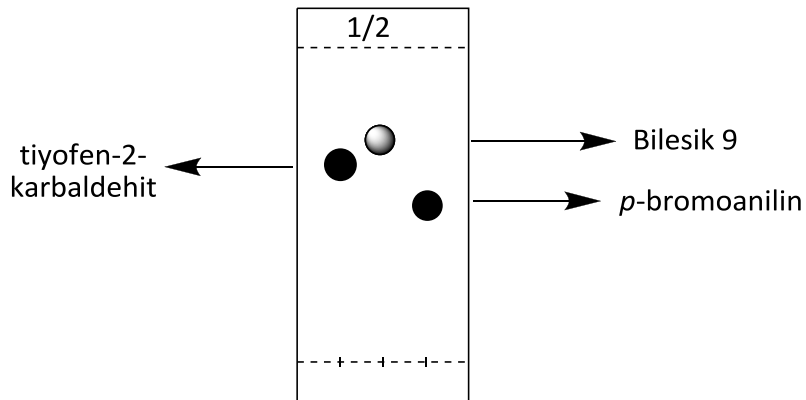
Şekil 5.23 Bileşik **8**'in APT Spektrumu (CDCl₃)

5.8 4-Bromo-*N*-(tiyofen-2-il-metilen)anilin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C₁₁H₈BrNS)

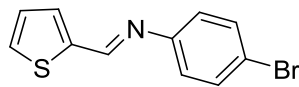


Tek boyunlu balon içerisine *p*-bromoanilin (1 mmol, 172 mg) konuldu. Üzerine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 127.6 mg) konularak ultrasonik banyo altında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı sonra yapılan TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı Açık sarı renkli katı elde edildi. Bu yöntem kaynaklarda bulunmamaktadır.

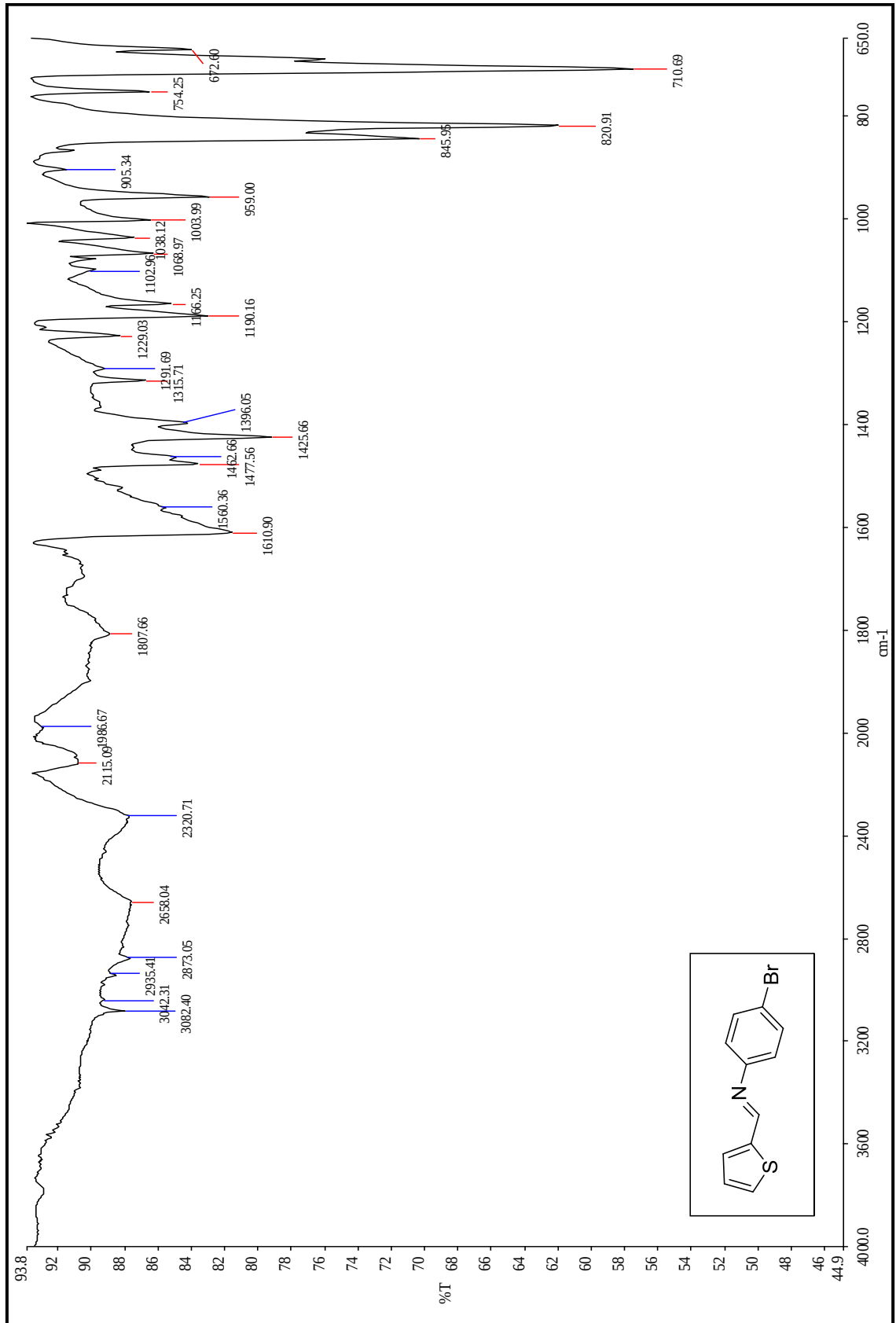
Sarı renkli kristaller, en. 49-51 °C [58]; $R_f = 0.71$ (3:1, etil asetat/*n*-hekzan), verim % 73.



5.8.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): $\nu = 3082$ ve 3042 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2935 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1610 ve 1560 (C=N ve C=C gerilimleri), 1477 , 1462 ve 1425 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 820 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 710 ve 672 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

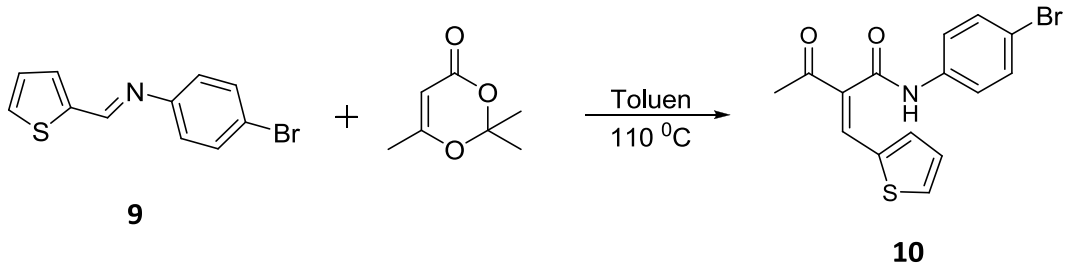


Şekil 5.24 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)

5.9 *N*-(4-Bromofenil)-3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetlen)bütanamid

Bileşiğinin

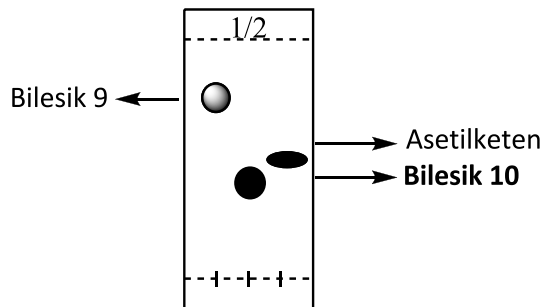
Hazırlanması (Bileşik 10, C₁₅H₁₂BrNO₂S)



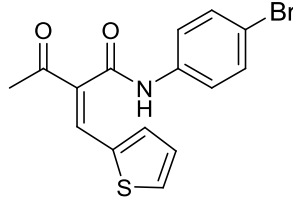
Tek boyunlu balon içerisinde bileşik 9 (1 mmol, 266 mg) konuldu ve 10 mL tolüen içerisinde çözüldü. Üzerine 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on bileşiği (1 mmol, 142 mg) konuldu. Daha sonra trietilamin (0.2mmol, 20.2 mg) eklendi. 110 °C' deki yağ banyosunda 7-8 saat kaynatıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra tolüen vakumda uzaklaştırıldı.

Bileşik 10, 1:2 etil asetat/*n*-hekzan çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli katı madde, en. 95-96 °C; R_f = 0.40 (1:2, etil asetat/*n*-hekzan); verim % 65.



5.9.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

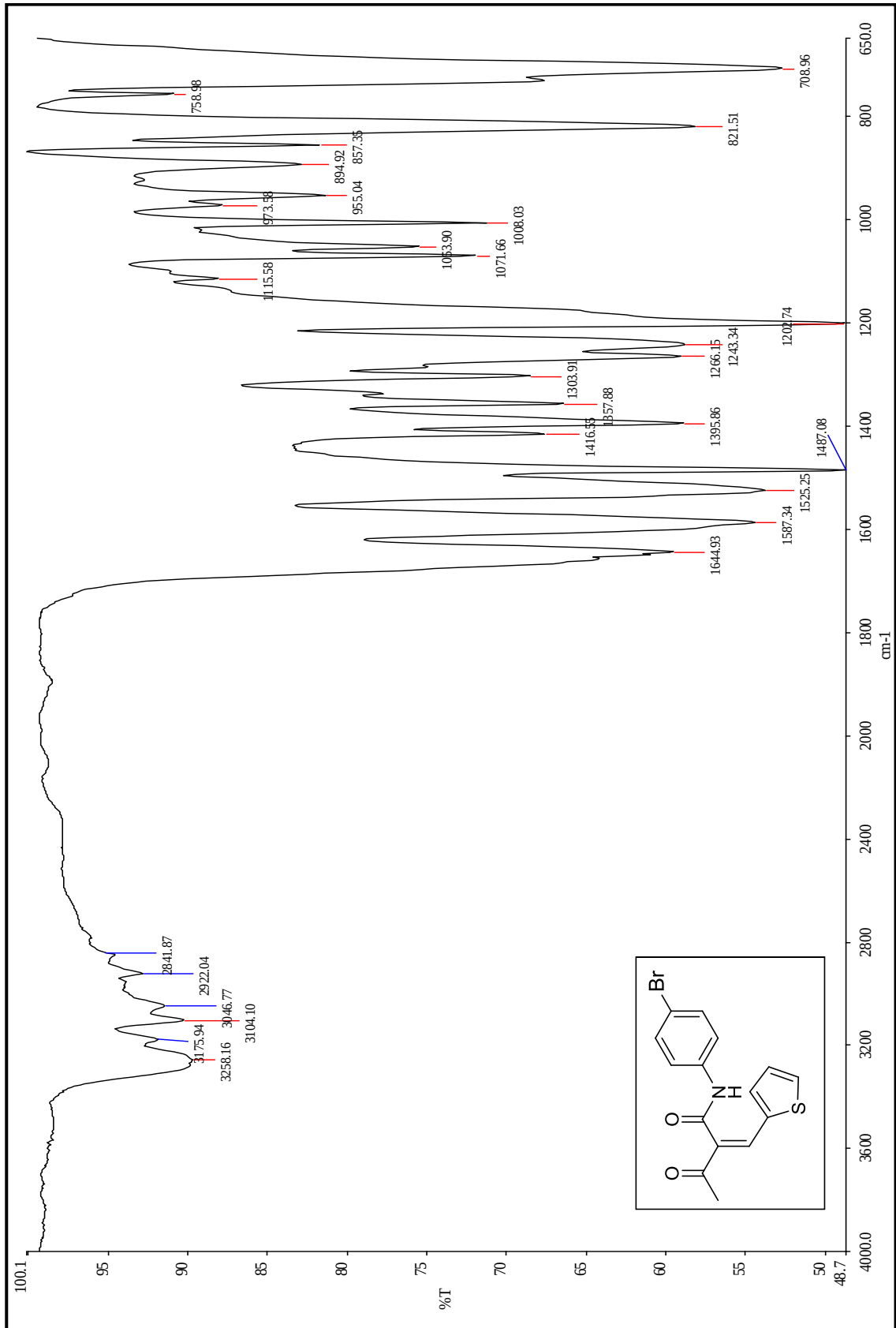


FTIR (ATR): ν = 3258 (NH gerilimi), 3104 ve 3046 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2922 ve 2841 (alifatik, C-H gerilimleri), 1644 (C=O gerilimi), 1587, 1525 ve 1487 (C=C gerilimleri), 1416 ve 1395 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1202 (C-O halka gerilimi), 821 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 708 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

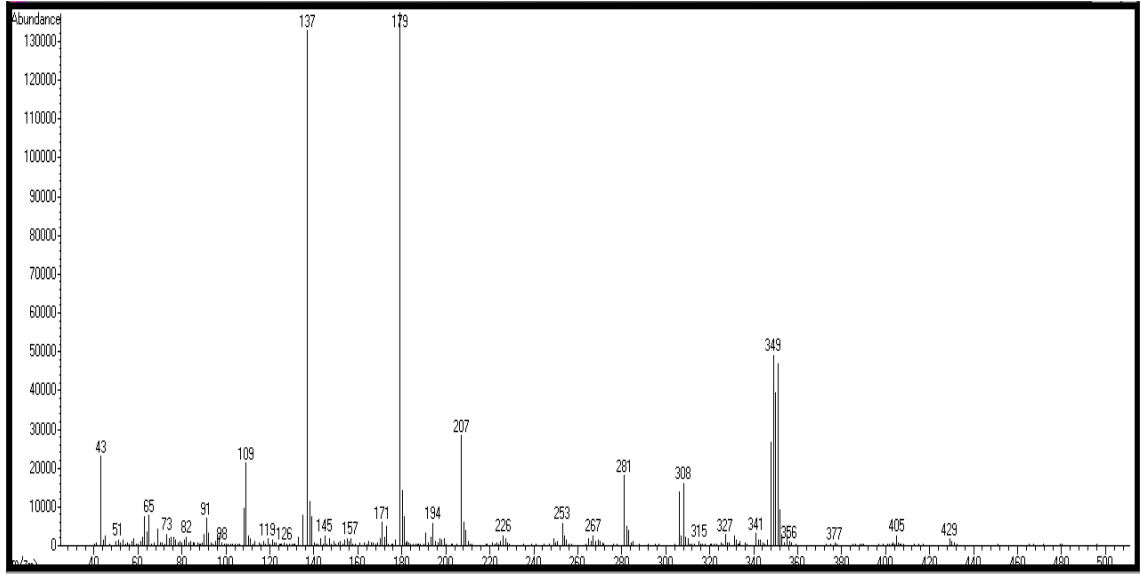
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 349 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.43 (s, 3H, CH_3), 7.04 (dd, J = 3.46; 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.38 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.42 (d, J = 3.46 Hz, 1H, ArH), 7.48 (d, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, J = 5.04 Hz, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, =CH), 9.22 (brs, 1H, NH) ppm.

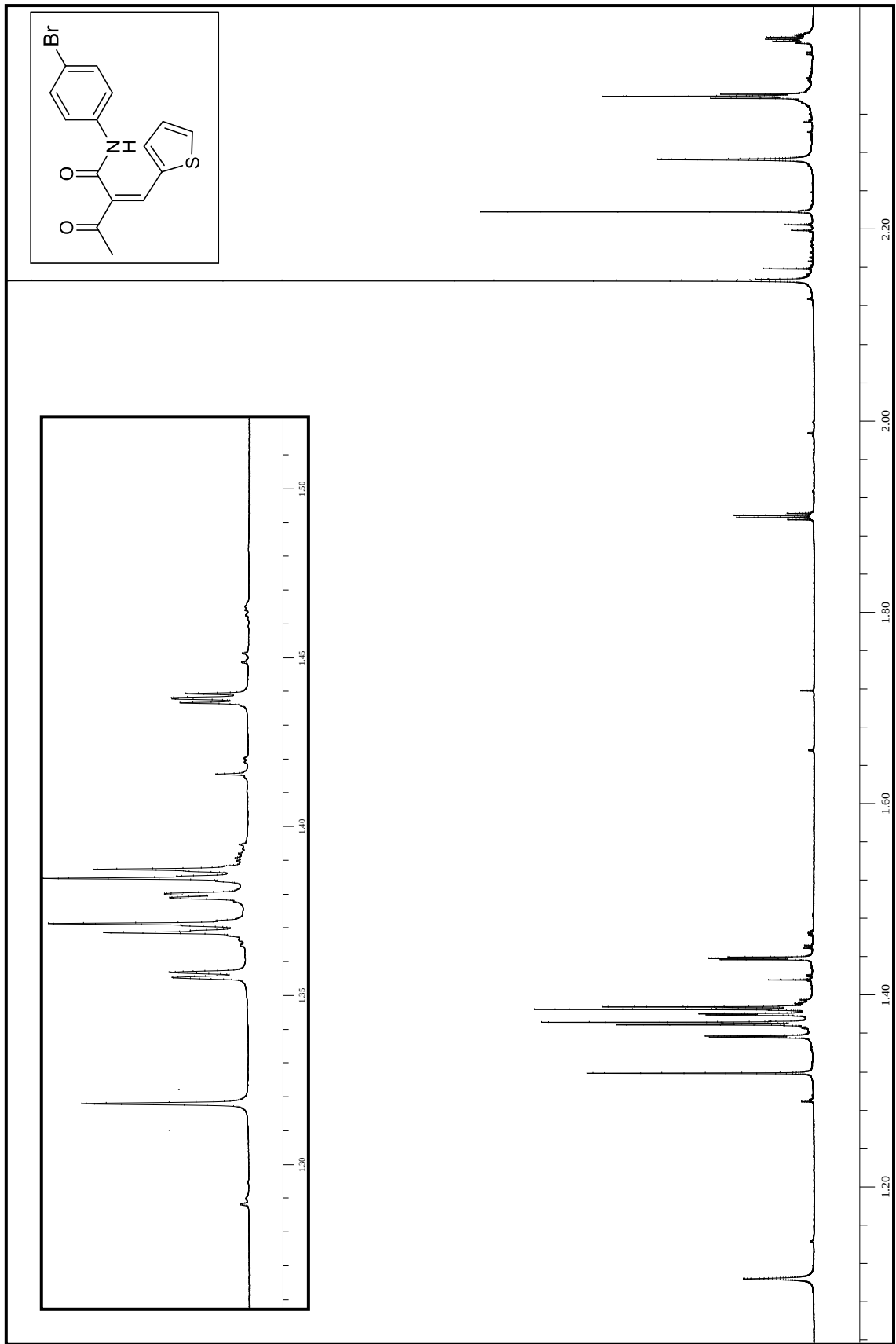
APT (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 26.16 (CH_3), 116.27 (Cq), 120.93 (2xCAr), 126.63 (CAr), 128.36 (Cq), 131.00 (2xCAr), 134.72 (CAr), 135.46 (Cq), 135.84 (Cq), 137.10 (CAr), 138.71 (=CH), 162.70 (C=O), 196.89 (C=O) ppm.



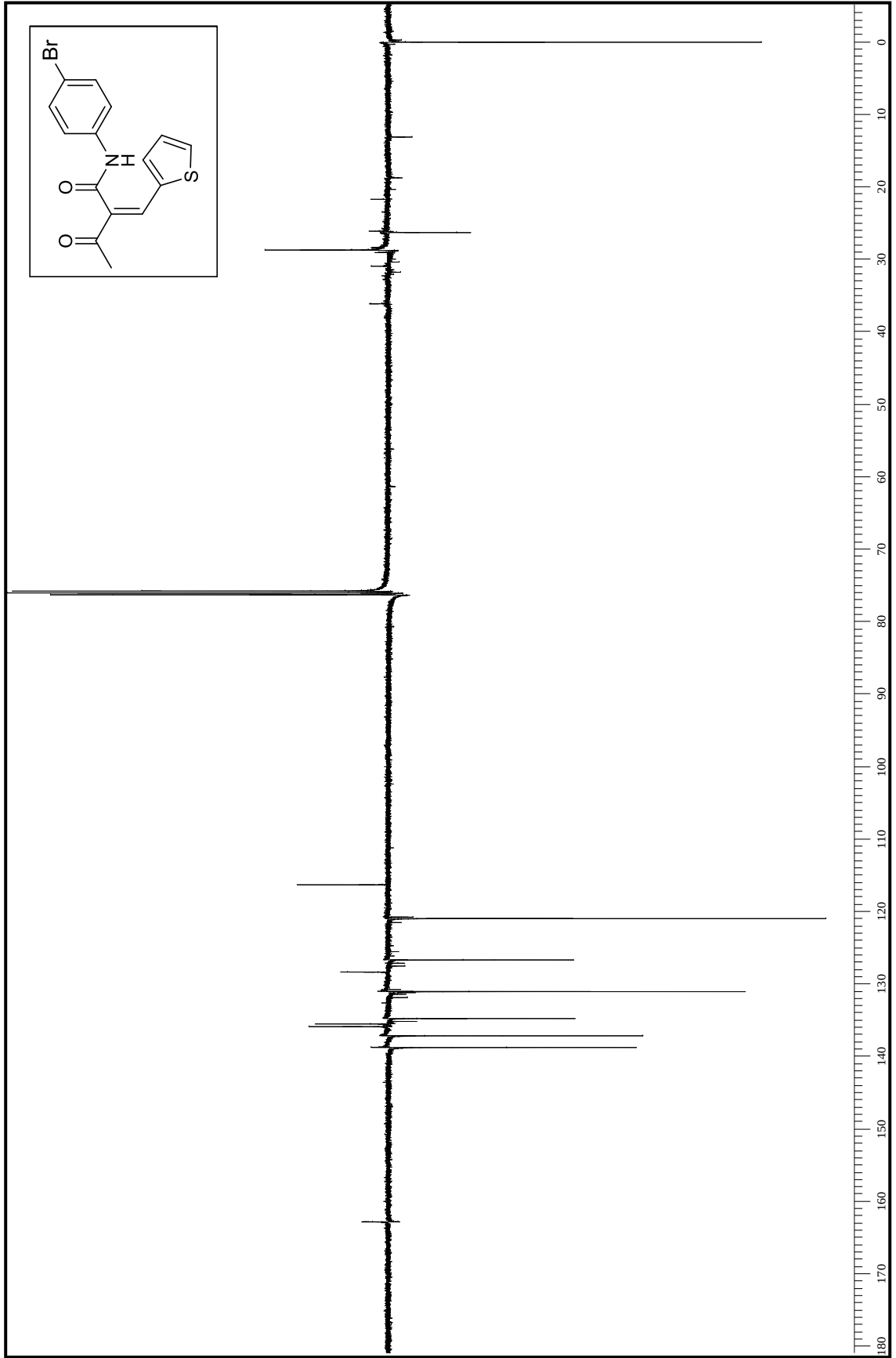
Şekil 5.25 Bileşik **10'**un FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.26 Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu

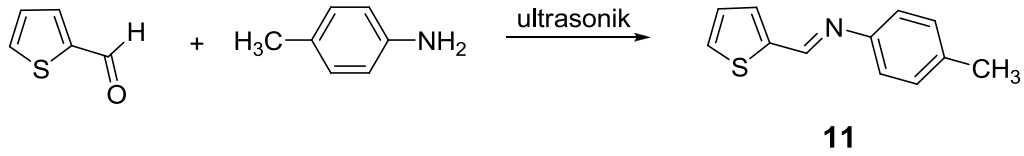


Şekil 5.27 Bileşik **10'**un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



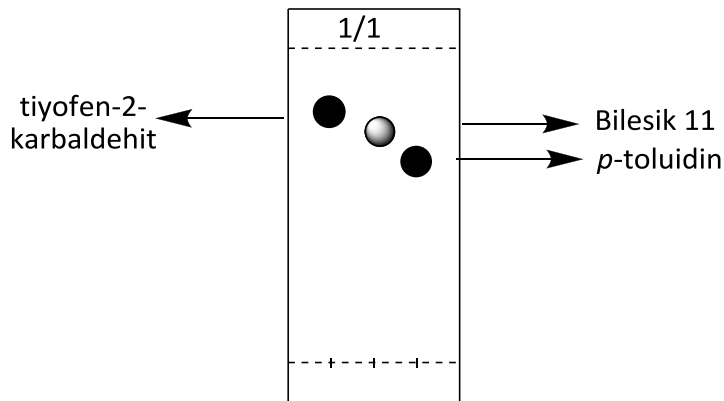
Şekil 5.28 Bileşik **10**'un APT Spektrumu (CDCl₃)

5.10 4-Metil-N-(tiyofen-2-ilmetlen)anilin Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 11, C₁₂H₁₁NS)

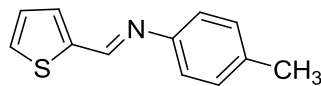


Tek boyunlu balon içersine *p*-toluidin (1 mmol, 107 mg) konuldu. Üzerine tiyofen-2-karbaldehit (1 mmol, 127.6 mg) konularak ultrasonik banyo altında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı sonra yapılan TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Kahverengi renkli katı elde edildi. Bu yöntem kaynaklarda bulunmamaktadır.

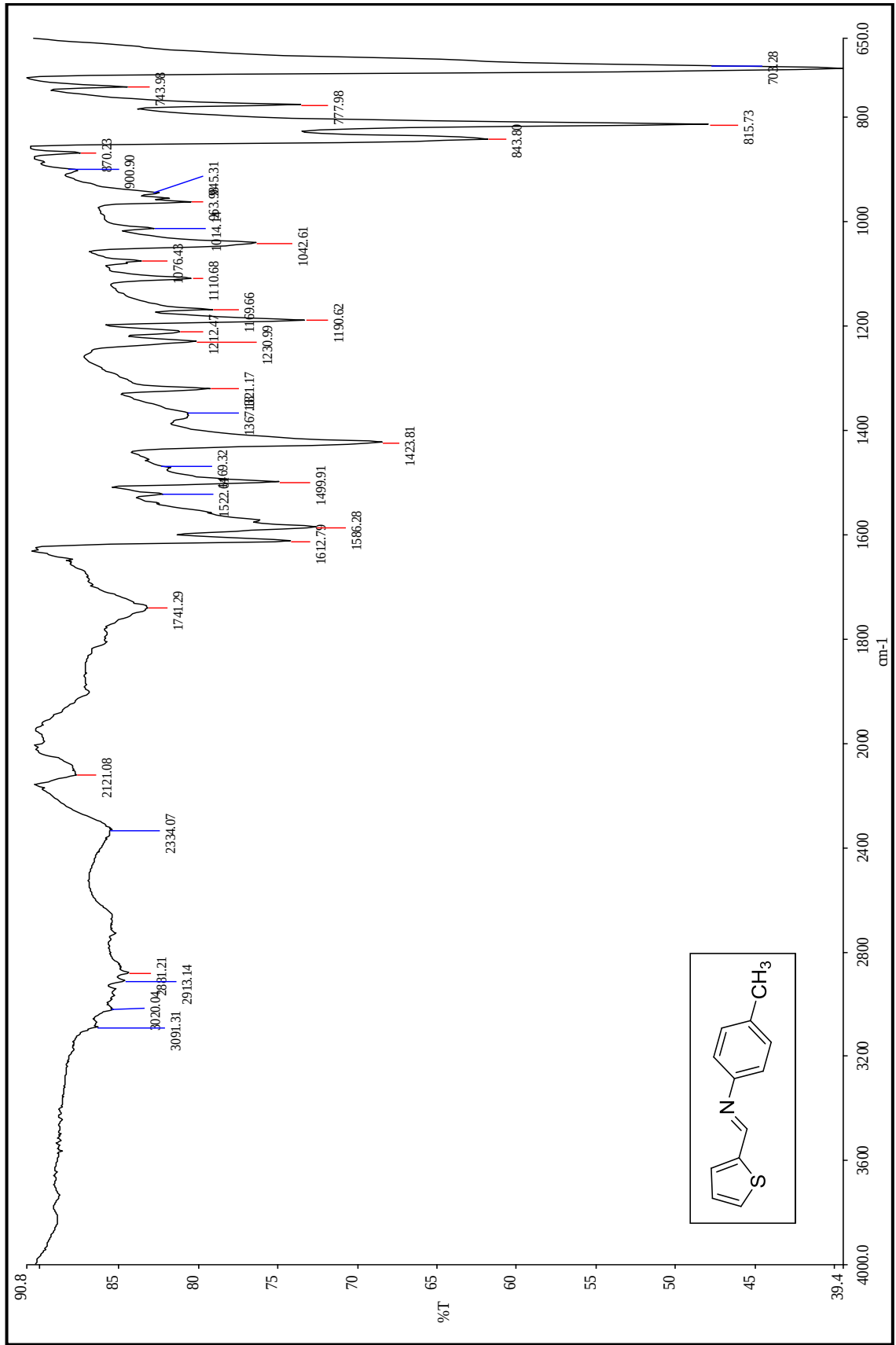
Kahverengi renkli katı, en. 54-55 °C [55]; R_f = 0,73 (1:1, etil asetat/*n*-hekzan), verim % 80.



5.10.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): ν = 3091 ve 3020 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2913 ve 2881 (alifatik, C-H gerilimleri), 1612 ve 1586 (C=N ve C=C gerilimleri), 1499, 1423 ve 1367 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 815 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 709 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.



Şekil 5.29 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (ATR)

Bileşiğinin Hazırlanması



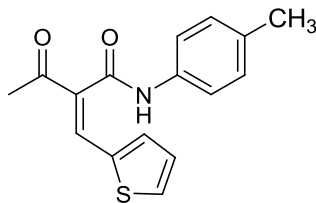
12

Asetilketen

Bilesik 12

Thin Layer Chromatography (TLC) plate showing the separation of compounds 11 and 12. The plate has a dashed line at the top labeled $1/2$. Compound 11 is represented by a grey circle near the top. Compound 12 is represented by a black circle and a black oval near the bottom. Arrows point from the labels "Bilesik 11" and "Asetilketen Bilesik 12" to their respective spots.

5.11.1 Bileşik 12'in Spektroskopik Analiz Verileri

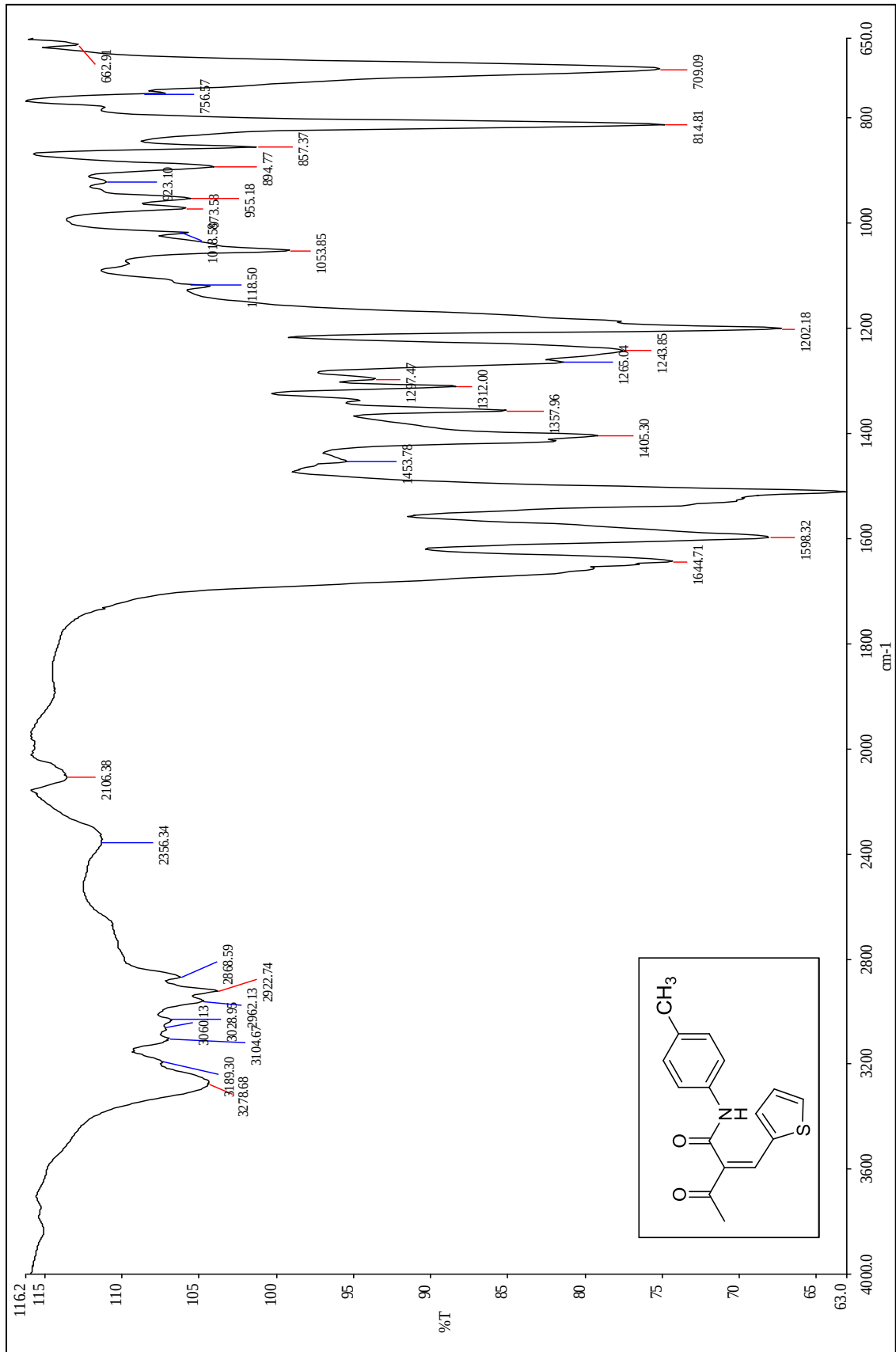


FTIR (ATR): ν = 3278 (NH gerilimi), 3104 ve 3028 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2962, 2922 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1644 (C=O gerilimi), 1598 ve 1552 (C=C gerilimleri), 1405, 1357 ve 1312 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1202 ve 1118 (C-O halka gerilimleri), 1053 (C-N salınımı), 756 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 709 ve 662 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

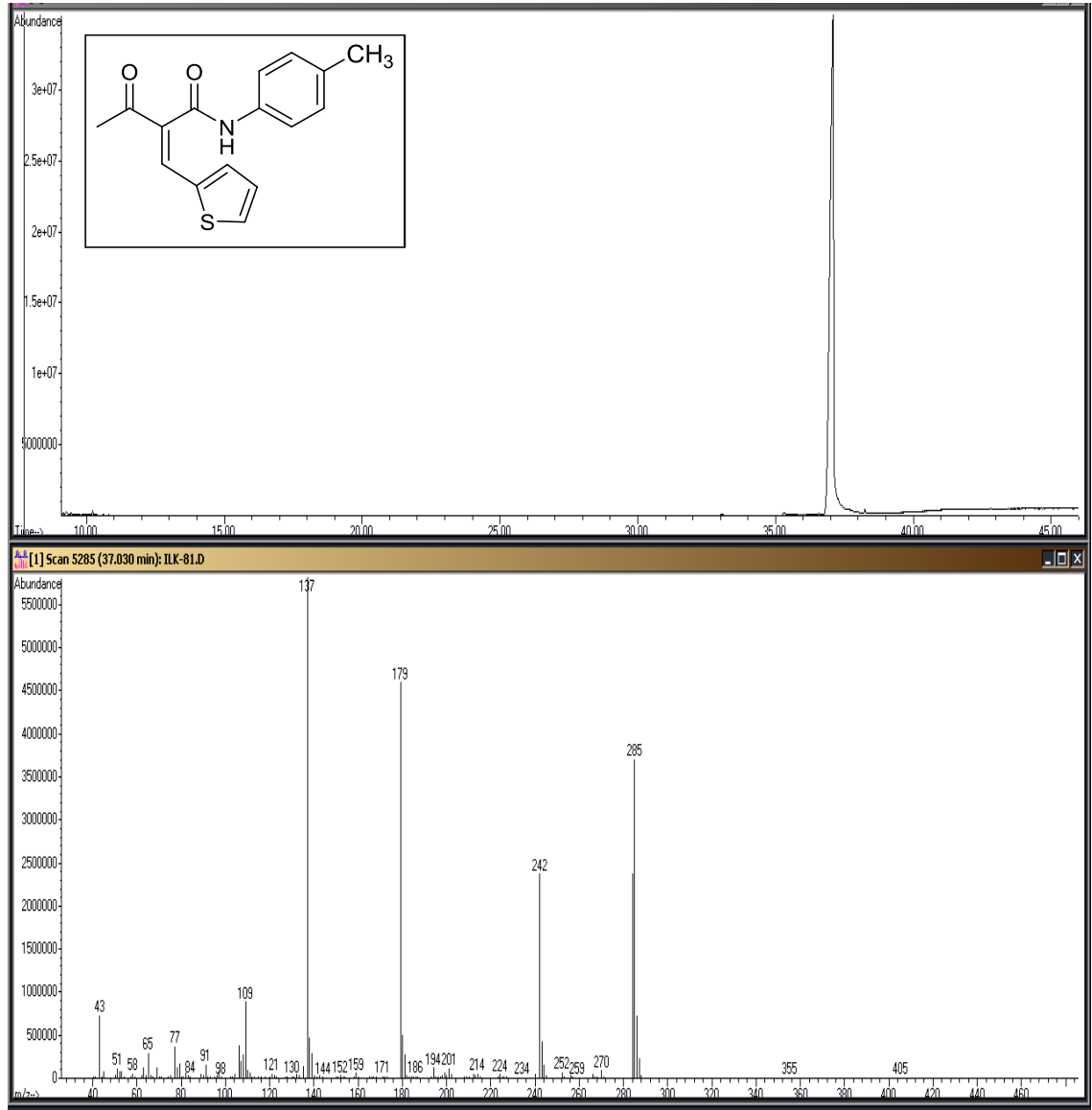
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 285 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.51 (d, J = 4.73 Hz, 3H, CH_3), 7.09-7.12 (m, 1H, ArH), 7.19 (d, J = 8.19 Hz, 2H, ArH), 7.49 (t, J = 3.46 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, J = 8.19 Hz, 2H, ArH), 7.60-7.61 (m, 1H, ArH), 7.86 (d, J = 4.73 Hz, 1H, =CH), 8.82 (brs, 1H, NH) ppm.

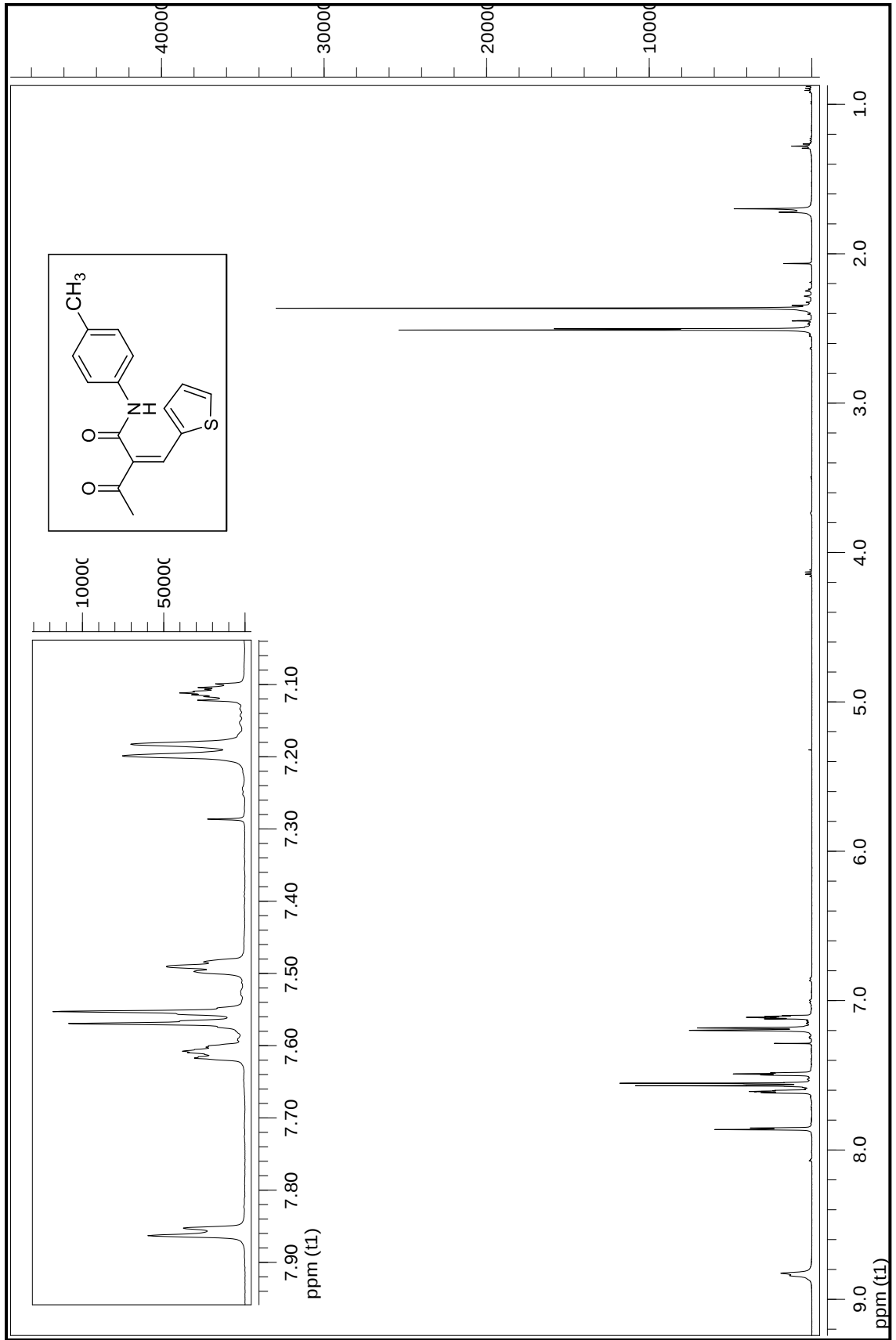
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 20.97 (CH_3), 27.29 (CH_3), 120.36 (2xCAr), 127.71 (CAr), 129.57 (2xCAr), 130.78 (Cq), 134.45 (Cq), 134.51 (CAr), 135.11 (Cq), 136.50 (Cq), 136.92 (CAr), 137.23 (CH), 164.15 (C=O), 197.09 (C=O) ppm.



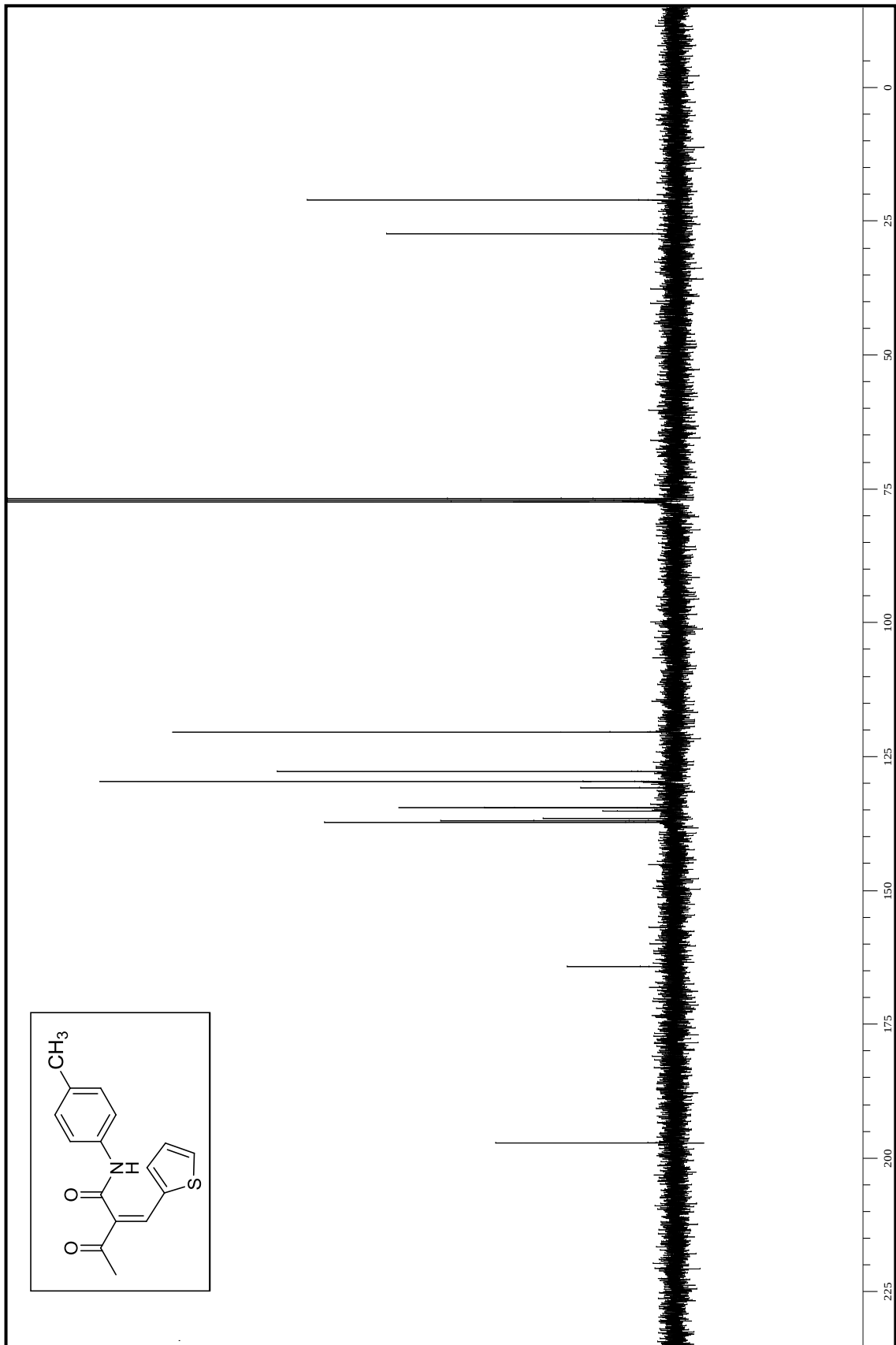
Şekil 5.30 Bileşik **12'**'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.31 Bileşik 12'nin GC-MS Spektrumu



Şekil 5.32 Bileşik **12**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

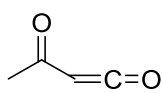


Şekil 5.33 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

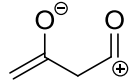
BÖLÜM 6

TARTIŞMA VE SONUÇ

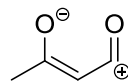
Diketen gergin bir molekül olup ($E=22.5$ kcal/mol) kolaylıkla halka açılmasıyla asetilketen (**1**) veya asetilketenin dipolar tautomerleri (**2** ve **3**) gibi reaksiyon verir.



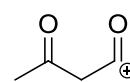
1



2

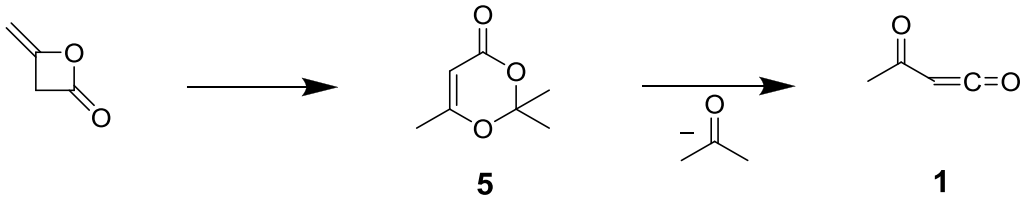


3

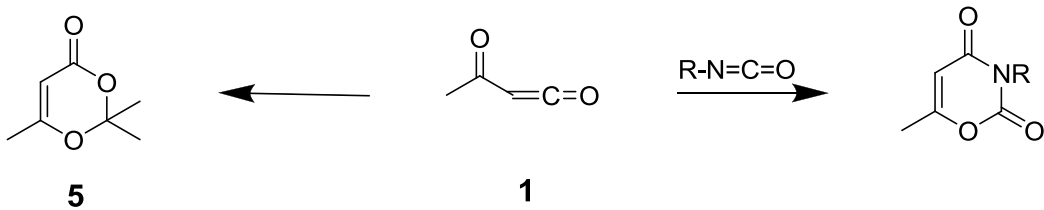


4

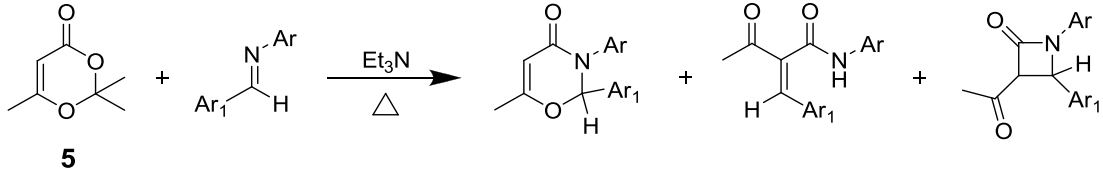
Bu dipolar tautomerler, α,β -dikarbonil katyonuna (**4**) eşdeğerdir [59]. 2,2,6-Trimetil-1,3-dioksin-4-on ısıtıldığında aseton kaybederek bu tautomerleri kolaylıkla verir.



1976 yılında Jager ve Wenzelburger reaktif **5**'in siyanat, siyanamid ve izosiyanatlarla reaksiyonlarından 1,3-oksazin türevlerini hazırlamışlardır [60].

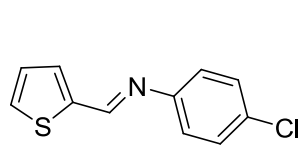


1982 ve 1983 yıllarında Kato ve çalışma grubu, reaktif **5**'i kullanarak aromatik iminlerle oksazin-4-on, azetidinon ve 2-benziliden asetoasetamitleri düşük verimlerle elde etmişlerdir [2].

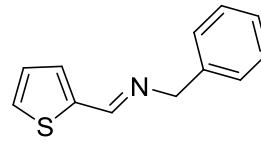


Kato ve grubunun araştırmalarından yola çıkarak bu bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla başlatılan çalışmada; heteroaminlerle hazırlanan Schiff bazlarıyla asetilketenin reaksiyonlarına kaynaklarda rastlanmadığı için 4-metil-2-aminopiridin, bir dizi imin bileşiklerini hazırlamak için amin olarak seçildi. Bu şekilde oluşan bileşiklerle de bu heterohalkalı aminin piridin olması nedeniyle reaksiyonun bazikliğini artırarak Kato ve çalışma grubunun rastlamadığı ve ileride detaylı açıklanacak yeni dipolar katılma bileşikleri elde edildi.

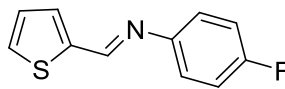
Çalışmada başlıca beş Schiff bazı hazırlandı. Bu bileşikler;



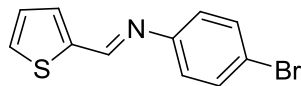
Bilesik 1



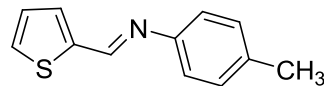
Bilesik 4



Bilesik 6



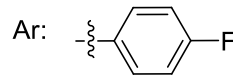
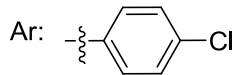
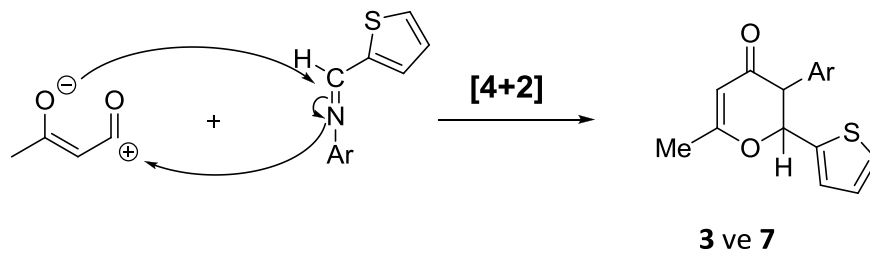
Bilesik 9



Bilesik 11

Kaynak araştırmalarına göre asetilketen ile çalışmalar, trietilamin varlığında kuru kuruya ısıtılarak ya da        olarak *m*-ksilen kullanılarak yapıldığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada da optimum şartları sağlamak ve verimi artırmak amacıyla çeşitli denemeler yapılmıştır. En iyi çalışma şartı olarak trietilamin varlığında toluen de kaynatma saptanmıştır.

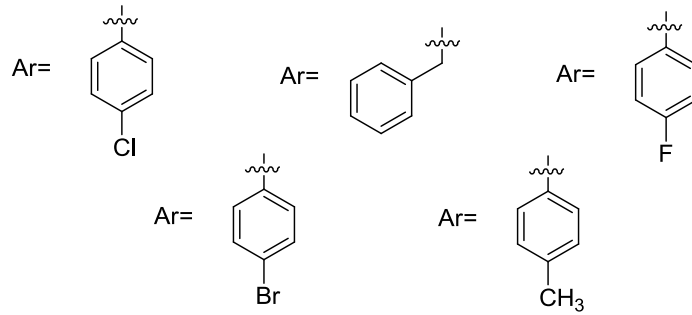
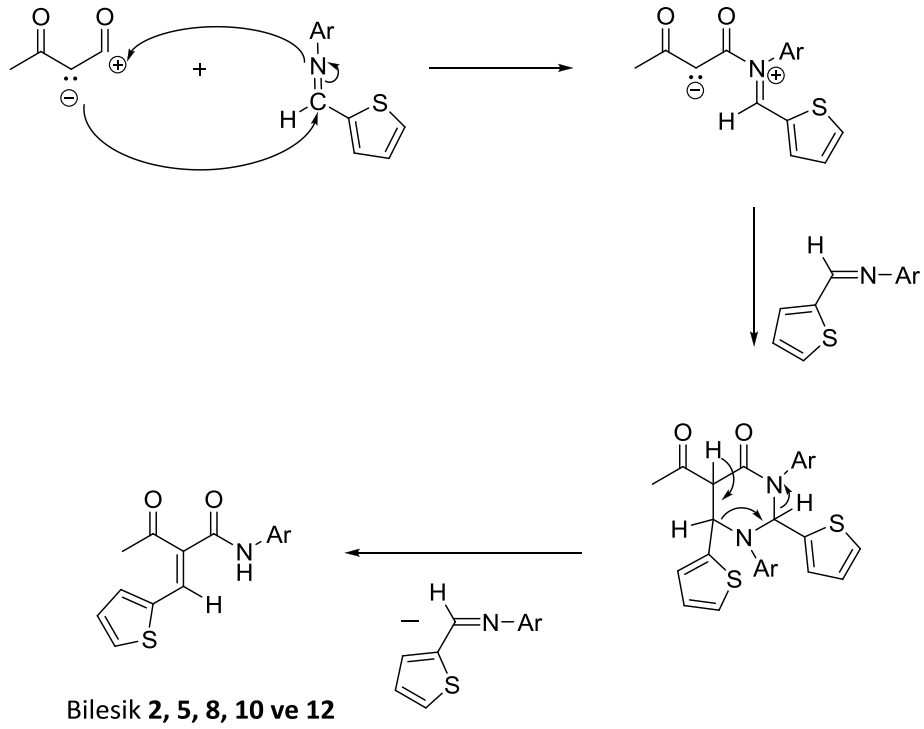
1,3-Oksazin-4-on bileşikleri (Bileşik **3** ve **7**) aşağıdaki mekanizma doğrultusunda beklenen bileşikler olarak siklokatalıma reaksiyonları (Diels-Alder) sonucunda elde edildi.



Bu yeni bileşiklerin ¹H NMR çalışmalarında bileşiğin kiral merkezindeki hidrojen beklendiği şekilde 5.35 ppm civarında singlet olarak gözlendi. Alkenik hidrojen ise daha aşağı alanda kimyasal kayma verdi. Bileşiklerin kütle spektrumları da beklenen molekül ağırlıkla vermektedir.

4H-1,3-oksazin-4-on bileşikleri, çok fonksiyonlu azot içeren heterohalkalı bileşiklerin fonksiyonlu sentezi için önemlidir. Bu oksazinlerin sentezi için birçok yöntem önerilmiştir. Bu yöntemler, diketen veya asetilketenin etkileşimiyle [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarını veya 2,3-dihidrofuran-2,3-dion bileşiğin termolizini içerir.

Bu bileşiklerin yanı sıra gene beklenen asetoamid türevi de (Bileşik **2**, **5**, **8**, **10** ve **12**) sentezlenmiştir.



Bu bileşiklerin ^1H NMR ile yapılan yapı tayininde $=\text{CH}$ bağındaki hidrojen oldukça aşağı alanda singlet olarak rezonans olmaktadır. Ayrıca, ^{13}C NMR spektrumunda asetil grubundan dolayı 190-200 ppm civarında karbonil karbonu, amid karbonunun 165 ppm yanı sıra yer almaktadır. Bileşiğin FTIR spektrumundaki NH bandı da yapının bu şekilde oluşumunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, beş Schiff bazından başlayarak yedi tane yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen her bir bileşik mekanizmalarla aydınlatılmıştır. Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Bu destek için sonsuz teşekkürlerimizi iletiriz.

KAYNAKLAR

- [1] Mo, S. ve Xu, J., (2012). "Mechanistic Investigation of the Ring Opening in the Staudinger Cycloaddition Involving Ketenes with Electron-Withdrawing Substituents", *Helvetica Chimica Acta*, 95(7): 1079-1086.
- [2] Sato, M., Ogasawara, H., Yoshizumi, E. ve Kato, T., (1983). "Reaction of 2,2,6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-one with Imines", *Tetrahedron Letters*, 31(6): 1902-1909.
- [3] Tenud, L., Weilenmann, M. ve Dallwigk, E., (1977). *Helvetica Chimica Acta*, 60:975.
- [4] Wilsmore, N. T. M., (1907). *Journal of the Chemical Society*, 91:1938.
- [5] Miller, R., Abaecherli, C., Said A. ve Jackson, B., (2003). *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 18:717.
- [6] Hurd, C. D., (1941). *Organic Syntheses Collective*, 1:330.
- [7] Williams, J. W., (1940). *Journal of Organic Chemistry*, 5:122.
- [8] Ruden, R. A., (1974). *Journal of Organic Chemistry*, 39:3607.
- [9] Pommier, A. ve Pons, J. M., (1995). *Synthesis*, 729.
- [10] Pommier, A. ve Pons, J. M., (1993). *Synthesis*, 441.
- [11] Loebach, J. L., Bennett, D. M. ve Danheiser, R. L., (1998). *Journal of the American Chemical Society*, 120:9690.
- [12] Davie, C. P. ve Danheiser R. L., (2005). *Angewandte Chemie International Edition*, 44:5867.
- [13] Stevens, H. C., Reich, D. A., Brandt, D. R., Fountain, K. R. ve Gaughan E. J., (1965). *Journal of the American Chemical Society*, 87:5257.
- [14] Brady, W. T., Liddell, H. G. ve Vaughn, W. L., (1966). *Journal of Organic Chemistry*, 31:626.
- [15] Gonda, J., (2004). *Angewandte Chemie International Edition*, 43:3516.
- [16] Malherbe, R. ve Bellus D., (1978). *Helvetica Chimica Acta*, 61:3096.

- [17] Hegedus, L. S., (1997). *Tetrahedron*, 53:4105.
- [18] Lawlor, M. D., Lee, T. W. ve Danheiser, R. L., (2000). *Journal of Organic Chemistry*, 65:4375.
- [19] Danheiser, R. L., Okamoto, I., Lawlor, M. D. ve Lee, T. W., (2003). *Organic Syntheses*, 80:160.
- [20] Dubuisson, C., Fukumoto, Y. ve Hegedus, L. S., (1995). *Journal of the American Chemical Society*, 117:3697.
- [21] Gaber, A. E. A. M. ve McNab, H., (2001). *Synthesis*, 2059.
- [22] Stock, A. ve Stoltzenburg, H., (1917). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 50:498.
- [23] Moore, H. W., (1979). *Accounts of Chemical Research*, 12:125.
- [24] Fishbein, P. L. ve Moore H. W., (1984). *Journal of Organic Chemistry*, 49:2190.
- [25] Weyler, W. Jr., Duncan, W. G. ve Moore, H. W., (1975). *Journal of the American Chemical Society*, 97:6187.
- [26] Moore, H. W. ve Weyler, W. Jr., (1971). *Journal of the American Chemical Society*, 93:2812.
- [27] Staudinger, H., (1905). *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 38:1735.
- [28] Wiskur, S. L. ve Fu, G. C., (2005). *Journal of the American Chemical Society*, 127:6176.
- [29] Danheiser, R. L., Gee. S. K. ve Sard, H., (1982). *Journal of the American Chemical Society*, 104:7670.
- [30] Danheiser, R. L. ve Gee. S. K., (1984). *Journal of Organic Chemistry*, 49:1672.
- [31] Danheiser, R. L., Brisbois, R. G., Kowalczyk, J. J. ve Miller, R. F., (1990). *Journal of the American Chemical Society*, 112:3093.
- [32] Liebeskind, L. S., Iyer, S. ve Jewell C. F. Jr., (1986). *Journal of Organic Chemistry*, 51:3065.
- [33] Perri, S. T., Foland, L. D. ve Decker, O. H. W., (1986). *Journal of Organic Chemistry*, 51:3067.
- [34] Bachmann, W. E. ve Struve, W. S., (1942). *Organic Reactions New York*, 1:38.
- [35] Sandler, S. R. ve Karo, W. (1986). *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, San Diego.
- [36] Smith, P. A. S., (1965). *Open-Chain Nitrogen Compounds*, W. A. Benjamin Inc., New York.
- [37] Reeves, R. L., (1966). *The Chemistry of The Carbonyl Group*, Interscience Publishers, London.
- [38] Layer, R. W., (1962). *Chemical Reviews*, 68:489-510.

- [39] Cook, A. G. ve Fields, E. K., (1962). *Journal of Organic Chemistry*, 27:3686.
- [40] Sammes, P. G., (1976). *Chemical Reviews*, 76:113-55.
- [41] Bellassoued, M., Arous-Chtara, R. ve Gaudemar, M., (1982). *Journal of Organometallic Chemistry*, 231:185-9.
- [42] Hilgetag, G. ve Martini, A., (1972). *Preparative Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, New York.
- [43] Kouznetsov, V., Öcal, N., Turgut, Z., Zubkov, F., Kaban, Ş., ve Varlamov, A. V., (1998). "Allylation and Heterocycloaddition Reactions of Aldimines: Furan- and Quinolinecarboxaldehydes", *Monatshefte für Chemie*, 129:671-77.
- [44] Öcal, N., Yolaçan, Ç., Kaban, S., Leonor, Y., Vargas, M. ve Kouznetsov, V., (2001). "Transformations of Schiff Bases Derived from the Quinoline-8-carbaldehyde. Synthesis of C-8 Substituted Quinolines", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38:233-238.
- [45] Mendez, L. V. Y., Kouznetsov, V., Poveda, J. C., Yolaçan, Ç., Öcal, N., ve Aydoğan, F., (2001). "Transformations of 4-*N*-Arylamino-4-(8-quinolinyl)-1-butenes and 3-aryl-2-(8-quinolinyl)-4-thiazolidinones", *Heterocyclic Communications*, 7(2): 129-134.
- [46] Aydoğan, F., Öcal, N., Turgut, Z., ve Yolaçan, Ç., (2001). "Transformations of Aldimines Derived from Pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of Thiazolidino-Fused Compounds", *Bulletin of Korean Chemical Society*, 22(5):476-479.
- [47] Xu, J. ve Chen, L., (2002). "Reactions of Unsymmetrical α -Diazo- β -Diketones with Imines: Syntheses of 4*H*-1,3-Oxazin-4-ones", *Heteroatom Chemistry*, 13(2):165-166.
- [48] Kudryavtsev, K. V. ve Zagulyaeva, A. A., (2008). "1,3-Dipolar Cycloaddition of Schiff Bases and Elektron-Deficient Alkenes, Catalyzed by α -Amino Acids", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(3):378.
- [49] Yadav, L. D. S. ve Rai, A., (2010). "*N*-Iodosaccharin (NISac): A New Reusable Catalyst for Formal [2+4] Cycloaddition of Imines and Enones", *Tetrahedron Letters*, 51:4045.
- [50] Pagenkopf, B. L. ve Abd Rabo Moustafa, M. M., (2010). "Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of Alkoxy-Substituted Donor-Acceptor Cyclobutanes and Their Formal [4+2] Cycloaddition with Imines: Stereoselective Synthesis of Piperidines", *Organic Letters*, 12(21): 4732-4733.
- [51] Matsubara, S., Kurahashi, T. ve Wakabayashi, R., (2012). "Cobalt(III) Porphyrin Catalyzed Aza-Diels-Alder Reaction", *Organic Letters*, 14(18):4794.
- [52] Shaw, J. T., Tan, D. Q., Atherton, A. L., Smith, A. J., Soldi, C., Hurley, K. A. ve Fettinges, J. C., (2012). "Synthesis of a γ -Lactam Library via Formal Cycloaddition of Imines and Substituted Succinic Anhydrides", *ACS Combinatorial Science*, 14:218.

- [53] Tetsuzo, K., (1980). "Recent Advances in the Chemistry of 1,3-Oxazines", *Heterocycles*, 14(9):1355-1361,1390-1391.
- [54] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [55] Kouznetsov, V. V., Vargas, M., Leonor, Y., Sortino, M., Vasquez, Y., Gupta, M. P., Freile, M., Enriz, R. D. ve Zacchino, S. A., (2008). "Antifungal and Cytotoxic Activities of Some N-substituted Aniline Derivatives Bearing a Hetaryl Fragment", *British Journal of Pharmacology*, 154(2): 440-450.
- [56] Tian, H., Yu, X., Li, Q., Wang, J. ve Xu, Q., (2012). "General, Green and Scalable Synthesis of Imines from Alcohols and Amines by a Mild and Efficient Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Reaction in Open Air at Room Temperature", *Advanced Synthesis and Catalysis*, 354(14-15): 2671-2677.
- [57] Powell, A. B., Brown, J. R., Vasudevan, K. V., ve Cowley A. H., (2009). "Facile Syntheses of Thiophene-Substituted 1,4-Diazabutadien (α -Diimine) Ligands and Their Conversion to Phosphenium Triiodide Salts", *Dalton Transactions*, 14: 2521-2527.
- [58] Rueping, M. ve Azap, C., (2006). "Cooperative Coexistence: Effective Interplay of Two Brønsted Acids in the Asymmetric Synthesis of Isoquinuclidines", *Angewandte Chemie International Edition*, 45(46): 7832-7835.
- [59] Shaabani, A., Seyyedhamzeh, M., Maleki, A. ve Hajishaabandha, F., (2010). "Diketene as an Alternative Substrate for a New Biginelli-Like Multicomponent Reaction: One-Pot Synthesis of 5-Carboxamide Substituted 3,4-Dihydropyrimidine-2(1*H*)ones", *Tetrahedron*, 66: 4040-4042.
- [60] Jaeger, G. ve Wenzelburger, J., (1976). *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1689.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : İlayda KOSER
Doğum Tarihi ve Yeri : 13/05/1988 - Kartal
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ilayda_koser@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	İşletme Yönetimi	Yıldız Teknik Üniversitesi	2014
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lise		Habire Yahşi Lisesi	2006