

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOLOJİK AKTİVİTE GÖSTEREN HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ**

Kimyager Nuray AKKOCA

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL (YTÜ)

İSTANBUL, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
ÇİZELGE LİSTESİ	iv
ÖNSÖZ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. α -HİDROJENİ İÇEREN REAKSİYONLAR	1
1.1 Giriş	1
1.2 Karbonil Kondenzasyon Mekanizması	1
1.3 α -Substitusyona Karşı Karbonil Kondenzasyonu	4
1.4 Karışık Aldol Kondenzasyonu	6
1.5 Molekülicü Aldol Kondenzasyonları	9
1.5.1 Bir Reaksiyonun Termodinamiksel Kinetik Kontrolü	10
1.6 Claisen Kondenzasyonu	12
1.6.1 Biyokimyasal Karbonil Kondenzasyon Reaksiyonları	16
1.7 Dieckmann Çevrimi	19
1.8 Michael Katılması Reaksiyonu	20
1.9 Robinson Anulasyonu	20
1.10 Sentezlerde Karbonil Kondenzasyonları	24
2. MATERYAL VE YÖNTEM	33
2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
2.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	34
3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR	35
3.1 Genel Bilgiler	35
3.2 1-Metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O)	36
3.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	37
3.3 (5-Hidroksi-1-metil-N,3-difenil-1H-pirazol-4-karbotiyoamid) Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₁₇ H ₁₅ N ₃ OS)	39
3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	40
3.4 4-(3,4-Difeniltiyazol-2(3H)-iliden)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₂₅ H ₁₉ N ₃ OS)	43
3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	44

3.5	4-(4-Klorobenziliden)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₁₇ H ₁₃ N ₂ OCl)	47
3.5.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	48
3.6	4-(4-Metilbenziliden)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-on Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O)	51
3.6.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	52
3.7	2-(1-Metil-5-okso-3-fenil-1,5-dihidropirazol-4-iliden)-3-feniltiyazolidin-4,5-dion Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S).....	55
3.7.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	56
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....		59
KAYNAKLAR		62
ÖZGEÇMİŞ		63

KISALTMA LİSTESİ

DMF	:Dimetilformamid
FTIR	:Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	:İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	:Tetrametilsilan

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	Aldol kondenzasyon reaksiyonu.....	1
Şekil 1.2	Enolat iyonu oluşumu	2
Şekil 1.3	Karbonil bileşiği ile enolat iyonu reaksiyonu.....	2
Şekil 1.4	α - β doymamış ürün oluşumu.....	3
Şekil 1.5	Bazik ortamda kondenzasyon dengesi.....	3
Şekil 1.6	Bazik ortamda asetonadan aldol ürünü eldesi.....	3
Şekil 1.7	Aldol ürününün dehidrasyonu.....	4
Şekil 1.8	Alkilleme reaksiyonu.....	5
Şekil 1.9	Aldol kondenzasyonu mekanizması	6
Şekil 1.10	Karışık aldol kondenzasyonu.....	6
Şekil 1.11	α -Hidrojeni içermeyen karbonil bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu	7
Şekil 1.12	Knoevenagel Reaksiyonu.....	8
Şekil 1.13	Sillil enol eter den kompleks oluşumu.....	9
Şekil 1.14	Moleküllü aldol kondenzasyonu.....	9
Şekil 1.15	2,6-Heptadion bileşiğinin moleküllü aldol kondenzasyonu	10
Şekil 1.16	Enolat iyonlarının karşılaştırılması.....	11
Şekil 1.17	Metil (2-metilsiklopentenil) keton bileşiğinin sentezi	12
Şekil 1.18	β -Ketoester oluşumu	12
Şekil 1.19	Ester deprotonasyonu.....	13
Şekil 1.20.	Karbonil substitusyon reaksiyonu.....	13
Şekil 1.21	Asidik ortamda enolat iyonunun protonlanması.....	14
Şekil 1.22	Etil asetoasetat oluşumu	14
Şekil 1.23	α -Karbonunda hidrojen içermeyen β -ketoesterin reaksiyonu	15
Şekil 1.24	Karışık Claisen Reaksiyonu	15
Şekil 1.25	Etil formiyat ile ketonun reaksiyonu	15
Şekil 1.26	Koenzim A yapısı	16
Şekil 1.27	Asetil CoA yapısı.....	16
Şekil 1.28	Asetil CoA'nın kondenzasyon reaksiyonu.....	17
Şekil 1.28	Biyokimyasal sistemlerde Asetil CoA'dan yağ asidi oluşumu.....	18
Şekil 1.30	Asetil koenzim A ve Bütanoil koenzim A'nın reaksiyonu	18
Şekil 1.31	2-Etoksikarbonilçikloheksanon bileşiğinin sentezi	19
Şekil 1.32	Dieckmann Çevrimi	20
Şekil 1.33	Michael Katılması Reaksiyonu.....	20
Şekil 1.34	Etil-2-asetil-5-oksoheksanoat.....	22
Şekil 1.35	1-Pirolidinheksen(Enamin) den 2-(3-oksobutil)sikloheksanon oluşumu	22
Şekil 1.36	Robinson Anulasyonu	23
Şekil 1.37	Michael reaksiyonunda olası enolat iyonları.....	24
Şekil 1.38	Kararlı Enolat iyonu oluşumu.....	25
Şekil 1.39	Östron hormonunun sentezi.....	26
Şekil 1.40	Jasmon bileşiğinin yapısı.....	27
Şekil 1.41	Substitue 1,4-dikarbonil bileşiğinin moleküllü aldol kondenzasyonu	27
Şekil 1.42	Furan hidrolizi	28
Şekil 1.43	Jasmon hidrolizi	28

Şekil 1.44	Witting reaksiyonu.....	28
Şekil 1.45	2-Metilfuran ile propenalın Michael katılması.....	29
Şekil 1.46	2-Metilfuran'ın Michael katılması	29
Şekil 1.47	Z-8-Undekan-2,5-dion'un sentezi.....	30
Şekil 1.48	Z-8 –Undekan-2,5-dion bileşiğinin sentezi (2).....	31
Şekil 1.49	3-Ditianil türevi hazırlanması.....	31
Şekil 3.1	Bileşik 1'in Hazırlanması.	36
Şekil 3.2	Bileşik 1'in FTIR spektrumu (KBr)	38
Şekil 3.3	Bileşik 2'nin Hazırlanması	39
Şekil 3.4	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (KBr)	41
Şekil 3.5	Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	42
Şekil 3.6	Bileşik 3'ün Hazırlanması.	43
Şekil 3.7	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr)	45
Şekil 3.8	Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	46
Şekil 3.9	Bileşik 4'ün Hazırlanması	47
Şekil 3.10	Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr)	49
Şekil 3.11	Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	50
Şekil 3.12	Bileşik 5'in Hazırlanması	51
Şekil 3.13	Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr)	53
Şekil 3.14	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	54
Şekil 3.15	Bileşik 6'nın Hazırlanması	55
Şekil 3.16	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr)	57
Şekil 3.17	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	58

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1.1 Bazı tipik Michael donörlerine örnekler.....	21
Çizelge 2.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	33

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında yardımlarını, desteğini ve güvenini eksik etmeyen, bütün bilgi ve tecrübesiyle bize ışık tutan değerli hocam Prof.Dr. Nüket ÖCAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında başlangıç maddelerinin temininde ve deney esnasında yardımcı olan, çalışmalarını yürütürken her konuda yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Zuhal TURGUT, Doç.Dr.Feray AYDOĞAN ve Yrd.Doç.Dr.Çiğdem YOLAÇAN'a, deneysel çalışmamla ilgili her durumda bilgisini, yardımını ve arkadaşlığını paylaşan Arş.Gör.Gökçe GÖKSU'ya ve deneysel çalışma sırasındaki bitmeyen desteği için Arş.Gör.Emine BAĞDATLI ve emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim

Okul hayatım ve tüm yaşantım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her yol ayrımında sonuna kadar yanımda olduklarını hissettiren aileme saygı ve sevgilerimi sunarım

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikleri hazırlamak için sentetik ara ürün olarak kullanılan bileşiklerdir. N-C-S bağlarını içeren tiyazoller, tiyazolinler ve tiyazolidinler gibi hetero bileşiklerini bu reaktif yardımıyla elde etmek mümkündür. Kükürtlü bu bileşikler, pestisidal, nematosidal, herbisidal, bakterisidal, anti-kanser gibi çeşitli biyolojik ve psikolojik aktiviteler gösterirler.

Diğer taraftan, pirazolin-5-on türevleri, katalizör ve potansiyel antitümör uygulamaları başta olmak üzere geniş bilimsel ve teknik uygulama maddeleri olarak heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar.

Bu çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni heterohalkalı bileşikleri sentezlemeyi planlamıştır. Birinci aşamada, başlangıç maddeleri olarak, aktif metilen grubuna sahip 1-metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on bileşiği hazırlanmıştır. Bu bileşiğin bazik ortamda fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonunu takiben oluşan karbotiyonik asit fenilamidin (bileşik 2) fenasil bromür ve okzalil klorür ile halka kapanması reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada 1-metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on bileşiğinin çeşitli aromatik aldehitlerle benziliden türevleri hazırlanmıştır. Son aşamada tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR ve ¹H NMR çalışmaları ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fenil izotiyosiyanat, pirazol-5-on, benziliden türevleri, biyolojik aktivite.

ABSTRACT

Isothiocyanates have been used as synthetic intermediates to prepare biologically active heterocyclic compounds. It is possible to obtain the heterocycles such as thiazoles, thiazolines and thiazolidines containing N-C-S bonds by this reagent. These sulfur heterocycles exhibit various biological and physiological activities such as pesticidal, nematocidal, herbicidal, bactericidal and anti-cancer.

On the other hand, pyrazoline-5-one derivatives are an important class of heterocyclic compounds with wide scientific and technical application as materials in catalysis and potential antitumor medications.

This study planned to synthesize new heterocycles having possible biological activities. In the first step, 1-methyl-3-phenyl-1,4-dihydropyrazol-5-one having active methylene group as the starting materials were prepared. This compound was reacted with phenyl isothiocyanate in basic medium and carbothioic acid phenylamide (**2**) compound was obtained. Then, their ring closure reactions were prepared by phenacyl bromide and oxalyl chloride. In the second step, 1-methyl-3-phenyl-1,4-dihydropyrazol-5-ones compounds were reacted with different aldehydes to give benzylidene derivatives. In the last step, structure determinations of all new compounds were identified by FTIR and ¹H NMR spectroscopic data.

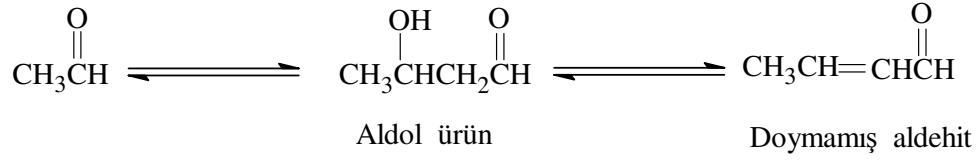
Key Words: Phenyl isothiocyanate, pyrazoline-5-one, benzylidene derivatives, biological activity.

1. α -HİDROJENİ İÇEREN REAKSİYONLAR (Daley and Daley, 2005)

1.1 GİRİŞ

Bir kondenzasyon reaksiyonunda iki yada çoğunlukla daha fazla bileşik bir araya gelerek ya da kondenzasyona uğrayarak, su gibi küçük moleküllerin ayrılmasıyla yeni bir bileşik oluşur.

Keton ve aldehytlerin karbonil kondenzasyon reaksiyonları, ‘aldol kondenzasyon reaksiyonları’ olarak isimlendirilir. Çünkü karbonil bileşiği ve aldol ürünü dengede bulunur ve genellikle aldol ürünü α,β - doymamış aldehyt veya keton vermek üzere ileri reaksiyona uğrar.



Şekil 1.1 Kondenzasyon reaksiyonu

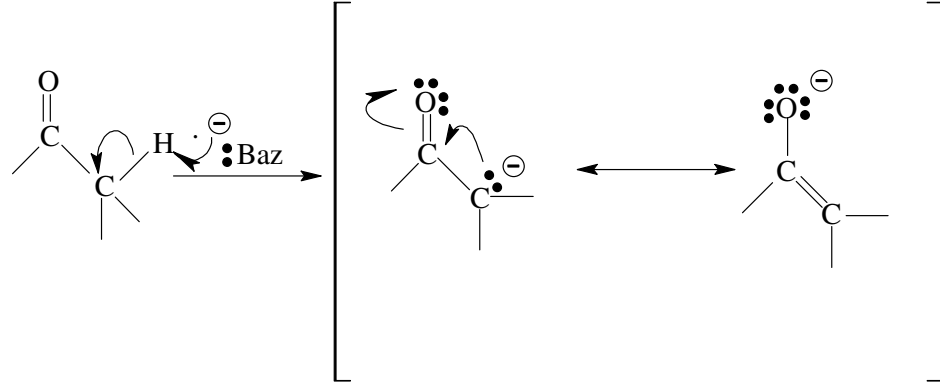
Karbonil kondenzasyon reaksiyonları, organik kimyada geniş uygulama alanı olan reaksiyonlardır. Aldehyt, keton, ester, amid, tiyoester ve nitril gibi karbonil grubu içeren çeşitli gruplara uygulanabilir.

Karbonil kondenzasyon reaksiyonları, hem organik sentezlerde ve hem de biyokimyasal sistemlerde çok yönlü kullanılan reaksiyonlardır.

1.2 Karbonil Kondenzasyon Mekanizması

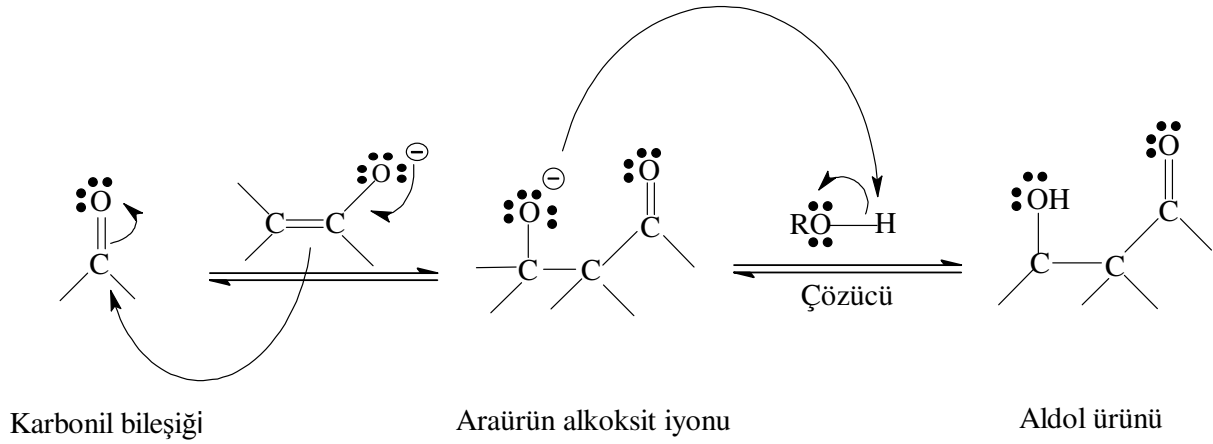
Sentetik olarak kullanılan birçok karbonil ya da aldol reaksiyonları baz katalizlidir. Bir karbonil kondenzasyon mekanizması, α -substitisyon reaksiyonunun mekanizmasına benzer.

İlk aşamada, karbonil bileşiği bir enolat iyonu oluşturur:



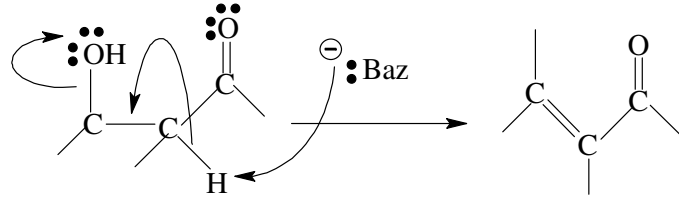
Şekil 1.2 Enolat iyonu oluşumu

Sonraki adımda, nükleofilik enolat iyonu, diğer karbonil bileşiğinin elektrofilik karbonil karbonuna nükleofil olarak katılır:



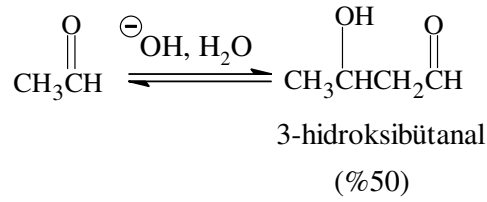
Şekil 1.3 Karbonil bileşiği ile enolat iyonunun reaksiyonu

Karbonil bileşiği ile enolat iyonunun reaksiyonundan bir alkoksit ara ürün iyonu oluşur. Bu iyon protonlanarak aldol ürününü oluşturur. Genellikle karbonil kondenzasyon reaksiyonları, su yada alkol gibi küçük bir molekülün ayrılmasıyla α,β -doymamış ürünleri verir:



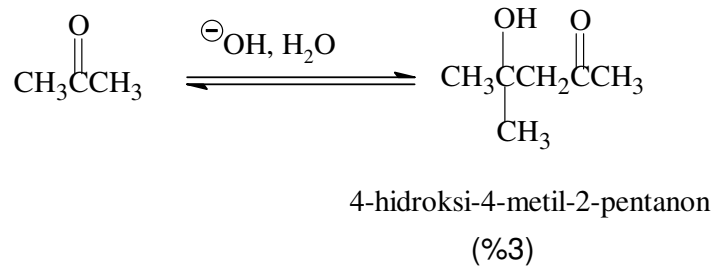
Şekil 1.4 α - β doymamış ürün oluşumu

Aldol kondenzasyon reaksiyonu, reaktanlarla aldol ürünü arasında bir dengenin olduğu tersinir bir reaksiyon olarak tanımlanır. Örneğin sulu bazik ortamda etanal, % 50 oranında aldol ürünü oluşturur



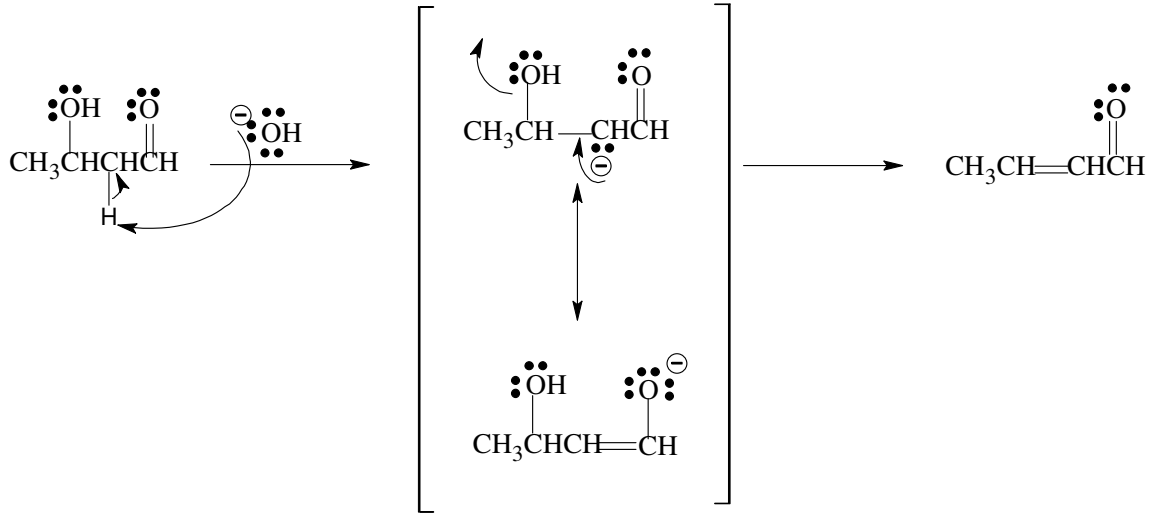
Şekil 1.5 Bazik ortamda kondenzasyon dengesi

Aldol kondenzasyonları, sterik etkilere karşı duyarlıdır ve bu faktör, bir kondenzasyon reaksiyonunun dengedeki aldol ürünü verimiyle kontrol edilir. Etanal yerine aseton kullanıldığında aldol ürününde %5 'lik bir kayıp gözlenir. Asetondan oluşan aldol ürünü, etanalden oluşan aldol ürününe göre daha sterik olarak kalabalıklaşma yapar:



Şekil 1.6 Bazik ortamda asetonun aldol ürünü eldesi

Kimyacılar, aldol ürününün kendiliğinden α,β - doymamış aldehit veya ketona dehidratasyona uğramasından dolayı aldol ürününü izole edemezler. Dehidratasyon iki aşamada meydana gelir. Birinci aşamada, baz, bir enolat iyonu oluşturmak üzere bir proton koparır. Sonra enolat iyonu, hidroksil grup kaybederek α,β - doymamış keton yada aldehit verir. $-\text{OH}$ grup, normalde çok zayıf ayrılan bir gruptur fakat bu reaksiyonda enolat iyonu daha güçlü bir baz olduğundan, $-\text{OH}$ kolaylıkla ayrılır.



Şekil 1.7 Aldol ürününün dehidrasyonu

İyi bir verim elde etmek için reaksiyon karışımını ısıtmak dehidratasyonu hızlandırır. Çünkü, α,β - doymamış karbonil bileşiği, β -ketoalkolden çok daha karardır. Isı aldol dengesini ürün yönüne kaydırır.

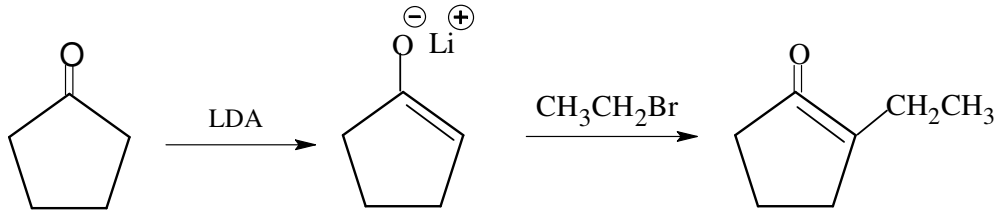
1.3 α -Substitusyona Karşı Karbonil Kondenzasyonu

Aldol kondenzasyon reaksiyonları ve α -substitusyon reaksiyonları benzer koşullar altında meydana gelir. Her iki reaksiyon da genellikle bazik çözeltide iyi yürür ve her ikisinde de enolat iyonu ara üründür. Tüm reaksiyon koşulları her iki yöntemde de benzer olmasına rağmen, ayrıntılar farklıdır.

Bir α -substitusyon reaksiyonu genellikle substrat ve kuvvetli bazın ekivalent miktarda karıştırılması ile başlatılır. Bu adım, reaksiyon karışımına elektrofil eklenmeden önce enolat iyonunun hızlı ve tamamıyla oluşmasına izin verir. Ayrıca, α -substitusyonu

genellikle düşük sıcaklıkta gerçekleşir. Örneğin, bir ketonun alkilasyonu -78°C 'de THF'de eşdeğer LDA ile en iyi sonuç verir.

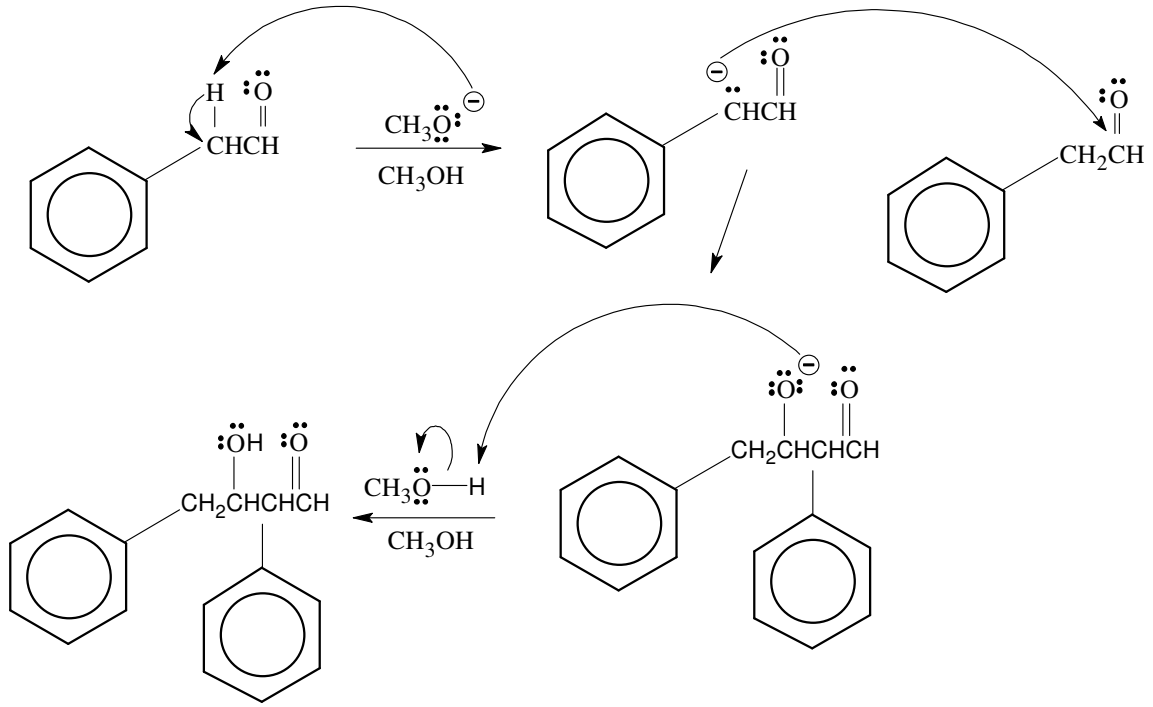
Reaksiyon çok hızlı ilerler. Kondenzasyon reaksiyonunda enolat iyonu ile tepkime verecek keton ortamda kalmaz. LDA'nın eklenmesinden hemen sonra, reaksiyon alkil halojenür eklenmesi için hazırdır. Enolat iyonu ile alkil halojenürün reaksiyonu ile alkilleme tamamlanır:



Şekil 1.8 Alkilleme reaksiyonu

α -Substitusyon reaksiyonuna karşılık, aldol kondenzasyonu için katalitik miktarda baz gerekir. Kondenzasyon reaksiyonunun amacı karbonil bileşiğinden az miktarda enolat iyonu meydana getirerek aldol kondenzasyon miktarını arttırmaktır.

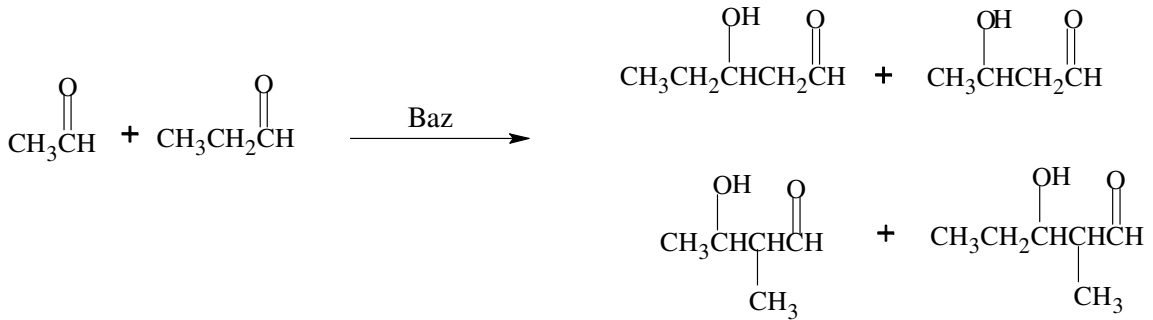
Karbonil bileşiğinin konsantrasyonu ile karşılaştırılırsa enolat iyonunun konsantrasyonu düşüktür. Fakat kondenzasyon reaksiyonu bazı yeniden meydana getirir. Baz diğer molekülün enolat iyonunu oluşturur, dönüşümlü olarak bu da başka bir kondenzasyon reaksiyonunu getirir. Pratikte, her bir mol substrat başına yaklaşık olarak 0,05 mol baz eklenir. Son olarak aldol kondenzasyonunu α -substitusyon reaksiyonundan daha yüksek sıcaklıkta yürür. Çünkü yüksek sıcaklık reaksiyonun dehidratasyon payını hızlandırır.



Şekil 1.9 Aldol Kondenzasyonu Mekanizması

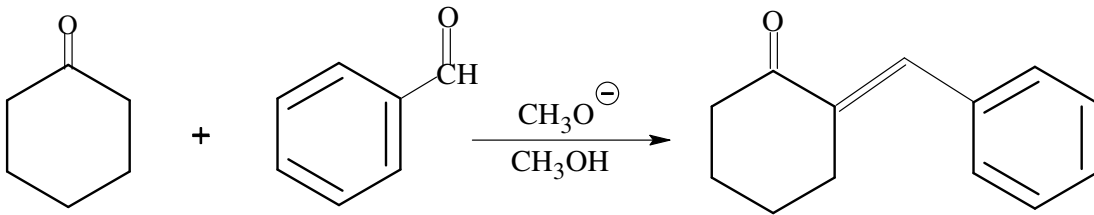
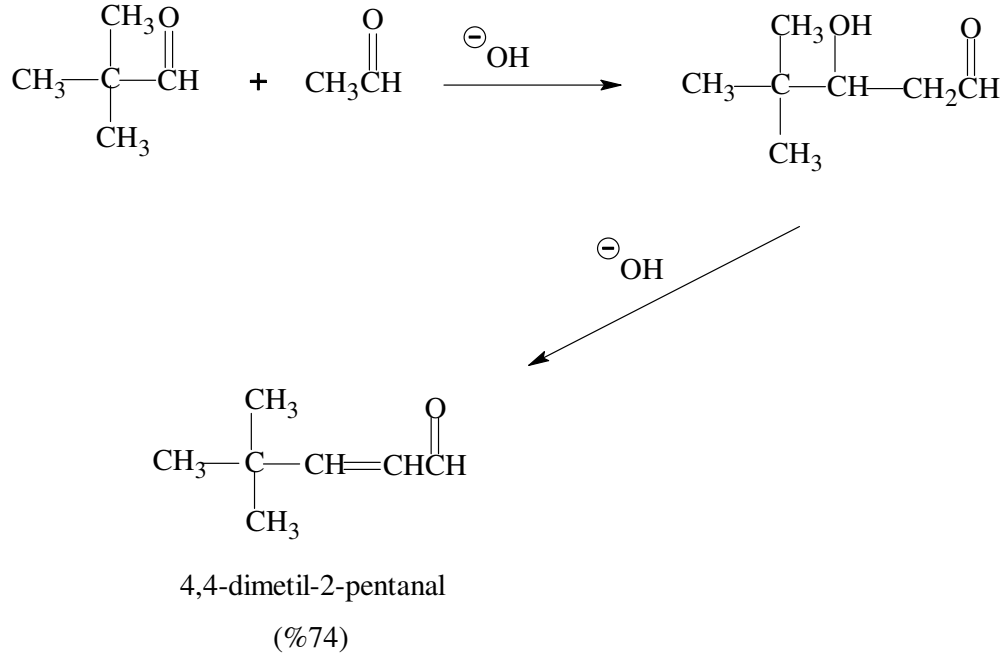
1.4 Karışık Aldol Kondenzasyonu

Birçok karışık aldol kondenzasyonlarında iki farklı karbonil bileşiğinin reaksiyonu sonucu 4 farklı ürün karışımı meydana gelir. Her iki karbonil bileşiği enolat iyonu oluşturur. Bu enolat iyonlarının her biri, karbonil bileşiği ile tepkimeye girebilir. Örneğin; karışık aldol kondenzasyonunda etanal ve propanal aşağıdaki dört ürünü verir:



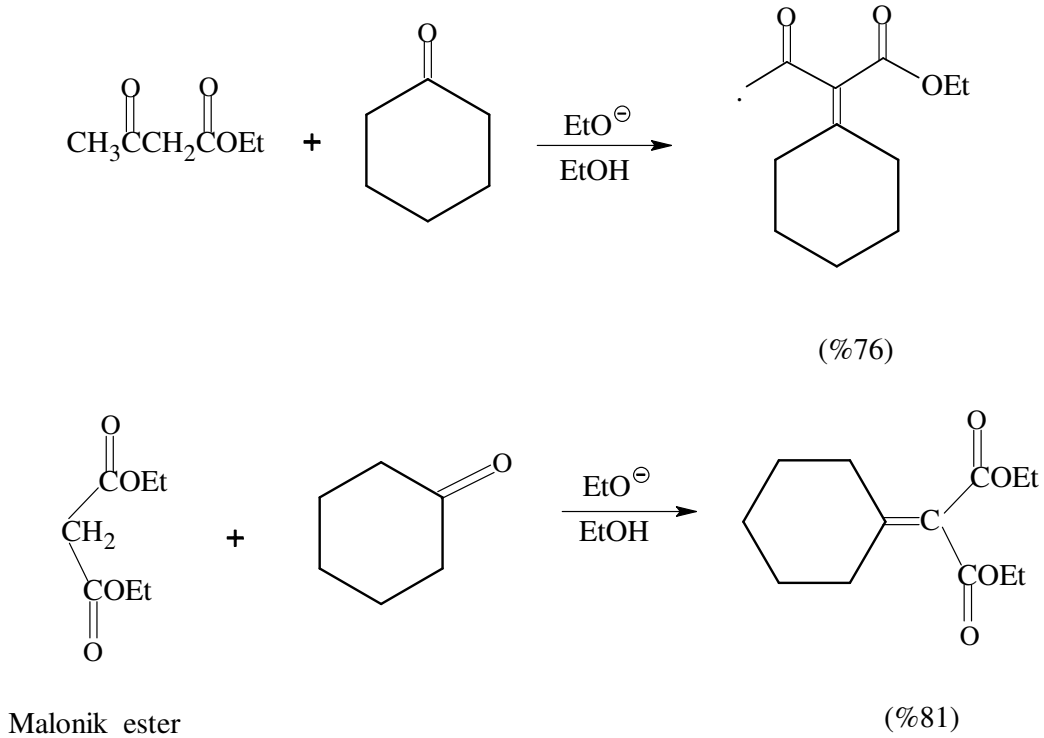
Şekil 1.10 Karışık aldol kondenzasyonu

Benzer reaktivite gösteren iki karbonil bileşikli karışık aldol kondenzasyonu, ürün sayısından dolayı pek kullanışlı değildir. Bununla birlikte; eğer bir karbonil bileşiğinin α -hidrojeni yoksa, yada bir bileşiğin enolat iyonu oluşturması diğerinden kat kat daha kolaysa, reaksiyon kullanışlı olabilir. Hiçbiri enolat iyonu oluşturamıyorsa, hiçbiri de kondenzasyon reaksiyonunu başlatamaz. Fakat her ikisinde, kondenzasyon reaksiyonunda enolat iyonu ile tepkimeye girer. α -Hidrojeni içermeyen bir karbonil bileşiğinin varlığında, bir karbonil bileşiğinin enolat iyonu oluşturması, reaksiyonun sadece bir karışık kondenzasyon ürünü oluşturmasına izin verir.



Şekil 1.11 α -Hidrojeni içermeyen karbonil bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu

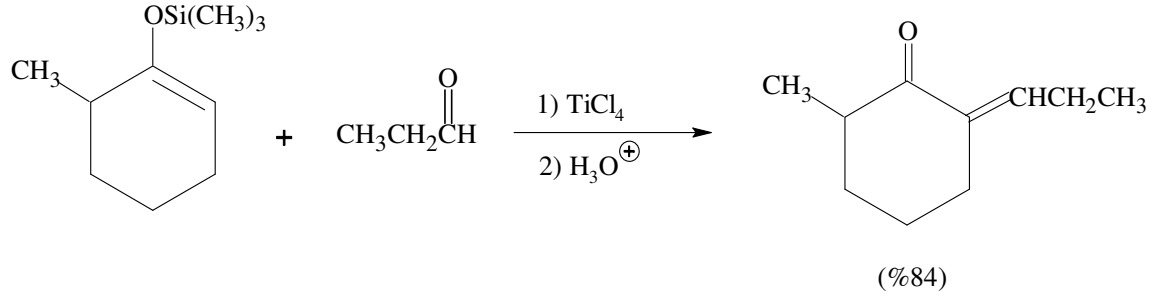
Asetoasetik ester ve malonik ester gibi β -dikarbonil bileşikleri, diğer dikarbonil bileşiklerinden daha asidiktir. Bu yüzden enolat iyonunu diğer karbonil bileşiklerinden daha kolay oluştururlar. Bazık ortamda, asetoasetik ester ya da malonik ester ve bir başka karbonil bileşiğinin varlığında, enolat iyonu oluşumu asetoasetik ester yada malonik esterden sağlanır. Esterin enolat iyonunun karışık kondenzasyon reaksiyonunda diğer karbonil bileşiğiyle tepkimeye girmesi, simetrik kondenzasyon reaksiyonundaki esterden daha fazladır. Çünkü etoksit iyonu, ester enolat iyonundan daha kuvvetli bir bazdır. Etoksit iyonu esterden oldukça çabuk enolat iyonu oluşturur. Ve bu iyon diğer tepkime vermeyen karbonil bileşiği ile tepkimeye girer. 19.yy'ın sonunda Almanya'da Heidelberg Üniversitesi'nde, Emil Knoevenagel bu reaksiyonu bulduğu için bu reaksiyona "Knoevenagel Reaksiyonu" denir.



Şekil 1.12 Knoevenagel Reaksiyonu

Karışık aldol reaksiyonunda istenen ürünü elde etmenin en iyi yolu, diğer karbonil bileşiğini eklemeyen önce, enolat iyonunu karbonil bileşiklerinin birinden oluşturmaktır. Bunu yapmak için en verimli teknik ilk önce silli enol eter oluşturmak, oradan enolat iyonu ve daha sonra karbonil grubunun eklenmesidir. Bu yaklaşım, diğer karbonil bileşiğine saldırması istenen enolat iyonunun oluşmasına izin verir. Bu reaksiyonda

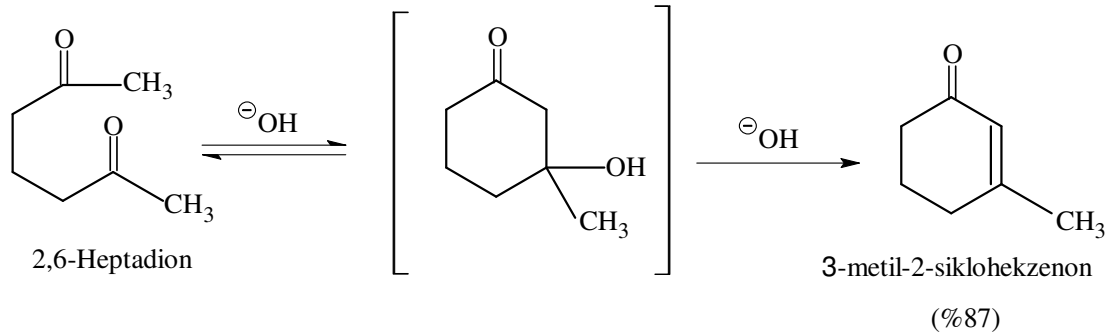
titanyum Lewis asidi olup karbonil oksijeni ile kompleks oluşturur. Bu kompleks karbonil karbonunu daha elektrofilik ve reaktif yapar.



Şekil 1.13 Sillil enol eter den kompleks oluşumu

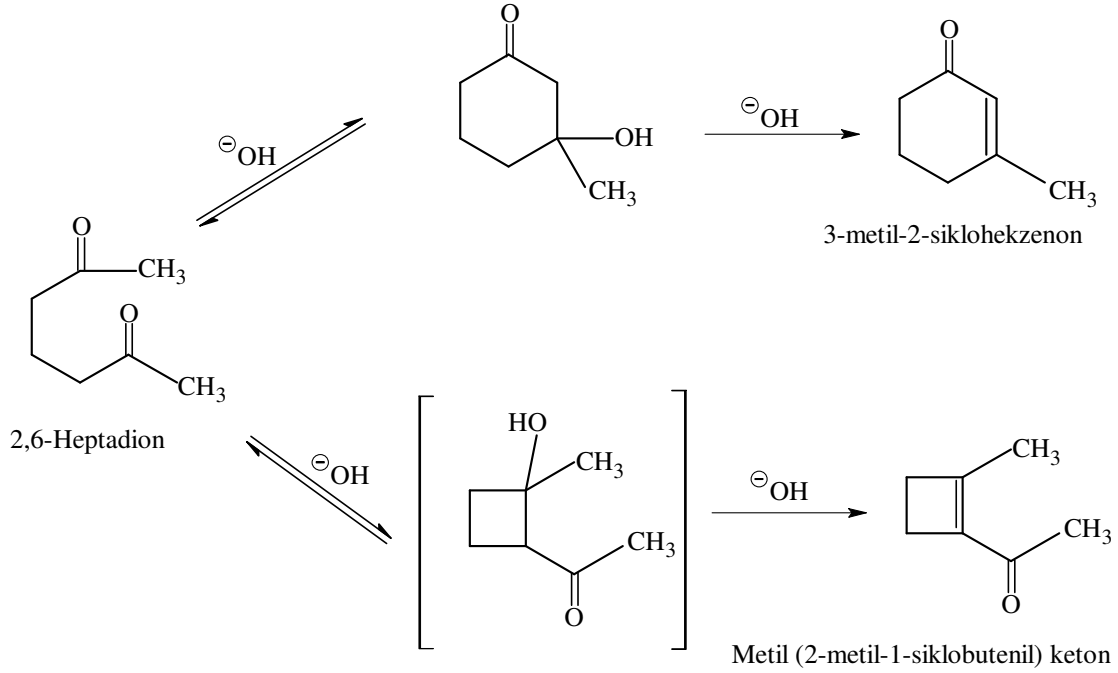
1.5 Moleküliçi Aldol Kondenzasyonları

Moleküliçi reaksiyon iki ayrı karbonil grubu içeren bir molekülde bu gruplar arasında gerçekleşir. Moleküliçi aldol kondenzasyonu aynı moleküldeki iki karbonil grubu arasında meydana gelir. Moleküliçi aldol kondenzasyonunda ürün halkalı bir moleküldür. Örneğin; bazık ortamda 2,6-heptadion'un reaksiyonundan 3-metil-2-sikloheksanon oluşur:



Şekil 1.14 Moleküliçi aldol kondenzasyonu

Temelde, yukarıdaki reaksiyonda iki olası ürün vardır. Bunlar 3-metil-2-siklohekzenon ve metil keton (2-metil-1-siklobütenil) dur.



Şekil 1.15 2,6-Heptadion bileşiğinin moleküliçi aldol kondenzasyonu

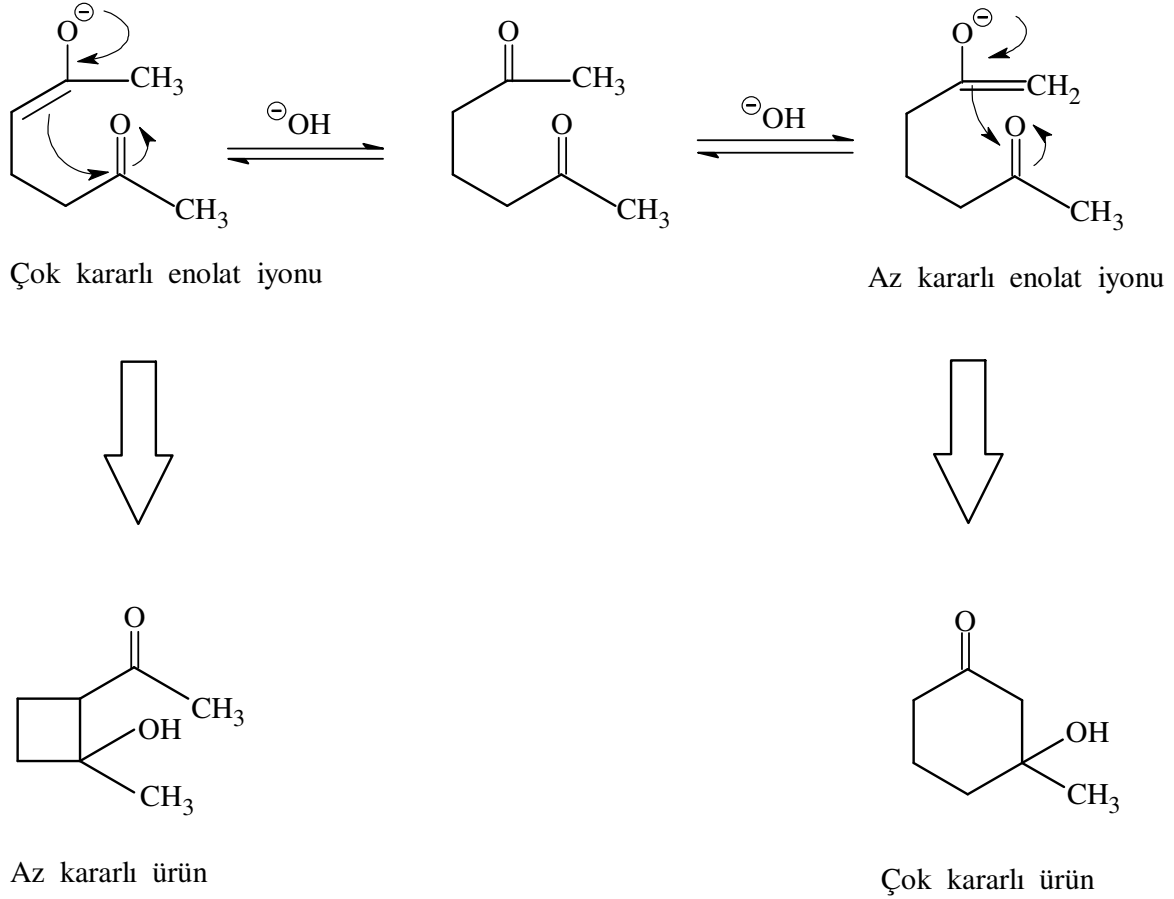
Bununla beraber, dört üyeli halkadaki halka gerginliğinden dolayı çok az metil keton (2-hidroksi-2-metilsiklobütül) oluşur. Altı üyeli halkada daha az halka gerginliği vardır, bu yüzden 2,6-heptadion kolayca oluşur ve istenen termodinamik ya da kararlı üründür. Ürünün regiospektivitesi, enolat iyonunun reaksiyona karışmasının ve aldol ürününün tersinirliğinin sonucudur. Bu yüzden metil keton (2-hidroksi-2-metilsiklobütül) enolat iyona geri bozunurken, bu durum enolat iyondan çok daha fazla 3-metil-2-çiklohekzenon oluşmasını sağlar.

1.5.1 Bir Reaksiyonun Termodinamiksel Kinetik Kontrolü

Moleküliçi aldol kondenzasyonunda 2,6-heptadion örneği aldol kondenzasyonuna bağlı önemli bir ilkeyi açıklar.

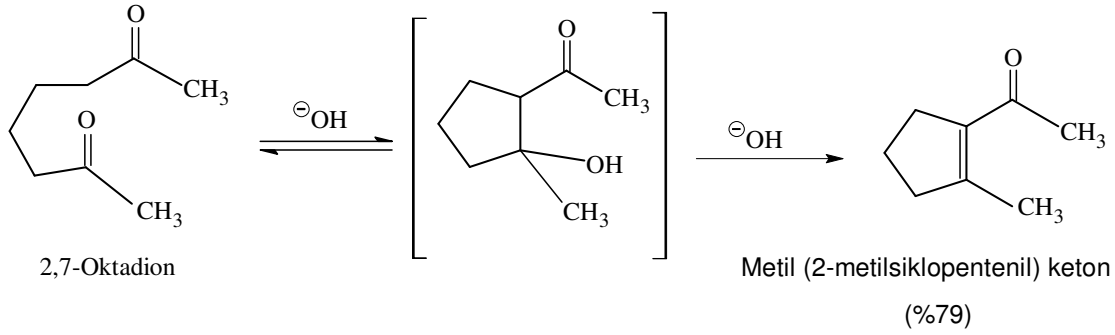
Reaksiyonun sonlanması, reaksiyonun gidişatıyla değil, ürünün kararlılığıyla belirlenebilir. Bilim adamları, ürün kararlılığının reaksiyonun neticesini belirlediği durumlarda, tepkimenin termodinamiksel olarak kontrol edildiğini söylerler.

Reaksiyon sonucunu en düşük enerji belirlediğinde reaksiyonun kinetik kontrolü yapılır. 2,6-heptadion'un aldol kondenzasyonundan iki enolat iyonu sentezlendiğinde, kendiliğinden biri daha kararlı, diğeri daha az kararlı olur. Çifte bağdan dolayı daha kararlı olan enolat iyonu çok iyi substitue dir. Genel olarak reaksiyon tersinir ise termodinamik kontrol, tersinir değilse kinetik kontrol gerektirir.



Şekil 1.16 Enolat iyonlarının karşılaştırılması

Moleküliçi aldol kondenzasyonunda her zaman ürün olarak beş yada altı üyeli halkalı yapı oluşur. Çünkü bunlar en kararlı halka yapılarıdır. Örneğin, 2,7-oktadion'un reaksiyonundan yedi değil beş üyeli halka oluşur. Bu durumda en kararlı ürün en kararlı enolat iyonundan (araürün) oluşur.

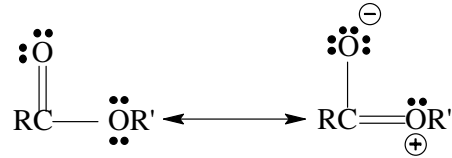


Şekil 1.17 Metil (2-metilsiklopentenil) keton bileşiğinin sentezi

1.6 Claisen Kondenzasyonu

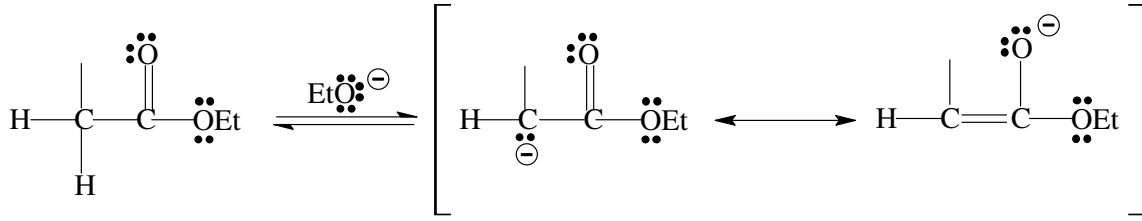
Claisen kondenzasyonunda, iki ester aldol reaksiyonundaki gibi β -ketoester oluşturmak üzere tepkimeye girer. Claisen kondenzasyonu sentetik olarak geniş kullanım alanına sahip olup Ludwig Claisen tarafından bulunmuştur. Claisen 1870'de Almanya'da Kiel Üniversitesinde profesörken iki esterin reaksiyonu üzerinde çalışmalar yapmıştır.

Esterin α -hidrojeni, aldehit yada ketonun α -hidrojeninden daha az asidiktir. Çünkü esterin karbonil karbonu aşağıdaki rezonansla kısmi pozitif yükü yüklenebilir:



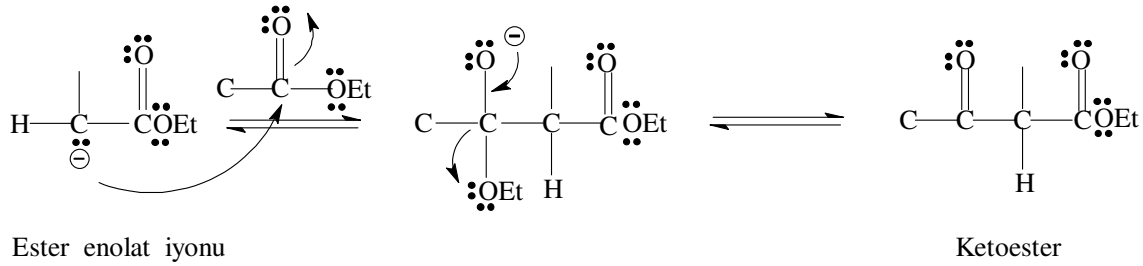
Şekil 1.18 β -ketoester oluşumu

Ester için pKa genellikle 23-25 civarındadır. Oysa aldehit yada keton için pKa 19-20 civarındadır. Sonuç olarak ester deprotonasyonu için aldehit yada ketondan daha kuvvetli bir baz alınır. Aldehit yada ketonun enolat iyonundan daha kuvvetli bir nükleofil olan ester enolat iyonu oluşur.



Şekil 1.19 Ester deprotonasyonu

Ester enolat iyonu bir ester molekülüyle nükleofilik substitusyon reaksiyonu oluşturur. Bu reaksiyonda bir alkoksit iyon ayrılarak β -ketoester meydana gelir. Reaksiyonun bu basamağı, karbonil substitusyon reaksiyonudur.

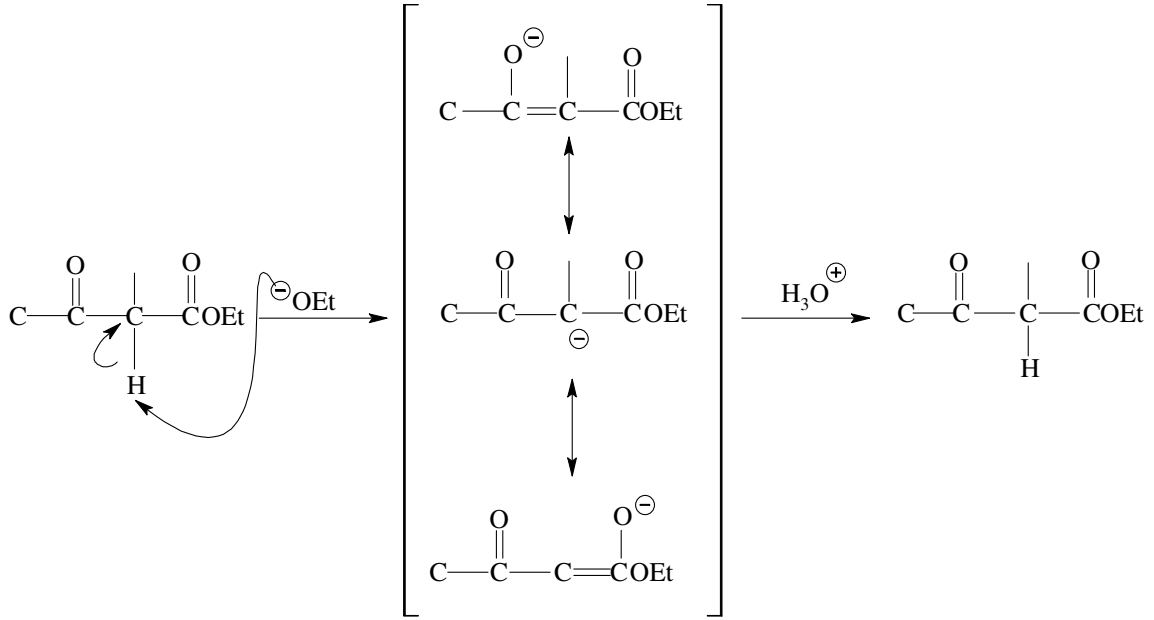


Ester enolat iyonu

Ketoester

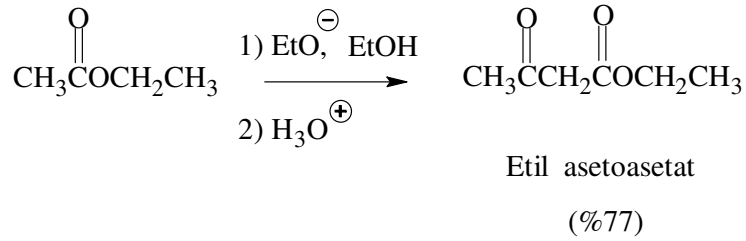
Şekil 1.20 Karbonil substitusyon reaksiyonu

Claisen kondenzasyonunda β -ketoester ürüne giden tüm basamaklar tersinirdir ve tüm denge pozisyonları ürünler değil, girenler yönüdedir. Buna rağmen; reaksiyon verimi oldukça iyidir. Claisen kondenzasyonunun verimi genelde iyidir. Çünkü, β -ketoester ara ürünü başlangıç esterlerinden çok daha asidiktir. Bu yüzden ürün oluşur oluşmaz, baz, iki karbonil grubu enolat iyonu oluştururken, karbondan bir proton uzaklaştırır. Bu reaksiyon tersinir değildir. Reaksiyon karışımına seyreltik asit ilave edilmesi enolat iyonunu protonlayarak β -ketoesteri yeniden oluşturur.



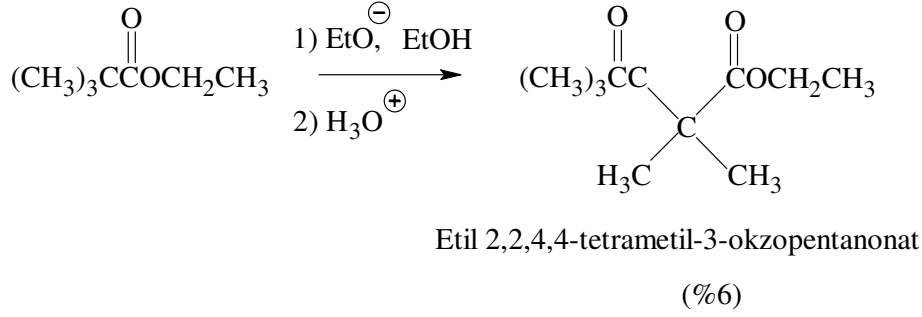
Şekil 1.21 Asidik ortamda enolat iyonunun protonlanması

Deprotonasyon basamağı kuvvetli ekzotermiktir. Ve reaksiyonu ilerleten bir kuvettir. Claisen kondenzasyonu, başlangıç esterleri α -karbonu iki yada daha fazla hidrojene sahipken daha iyi ürün verir.



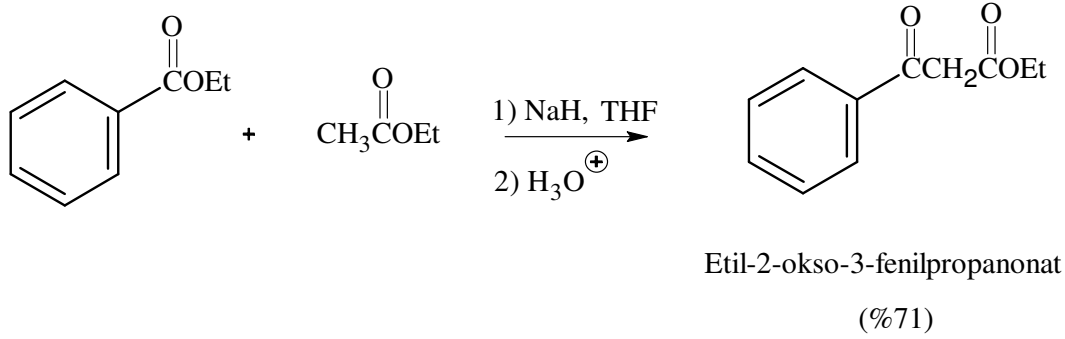
Şekil 1.22 Etil asetoasetat oluşumu

Eğer β -ketoesterin α -karbonunda hiç hidrojen yoksa verim oldukça düşüktür.



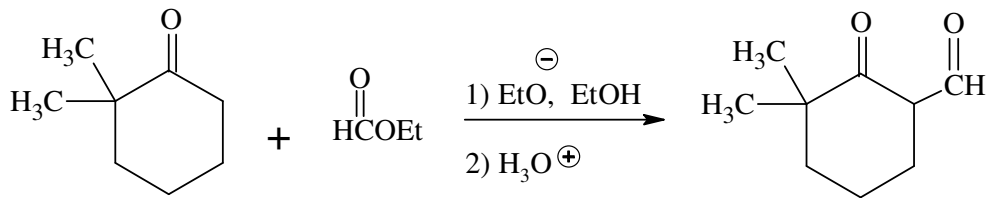
Şekil 1.23 α -Karbonunda hidrojen içermeyen β -ketoesterin reaksiyonu

Karışık Claisen kondenzasyonu, karışık aldol kondenzasyonuna benzer şekilde iki farklı ester içerir. Karışık Claisen kondenzasyonu eğer esterlerden birinin hiç α -hidrojeni yoksa iyi yürür. Hiç α -hidrojeni olmaması demek, bu esterin enolat iyonu oluşturamaması demektir.



Şekil 1.24 Karışık Claisen Reaksiyonu

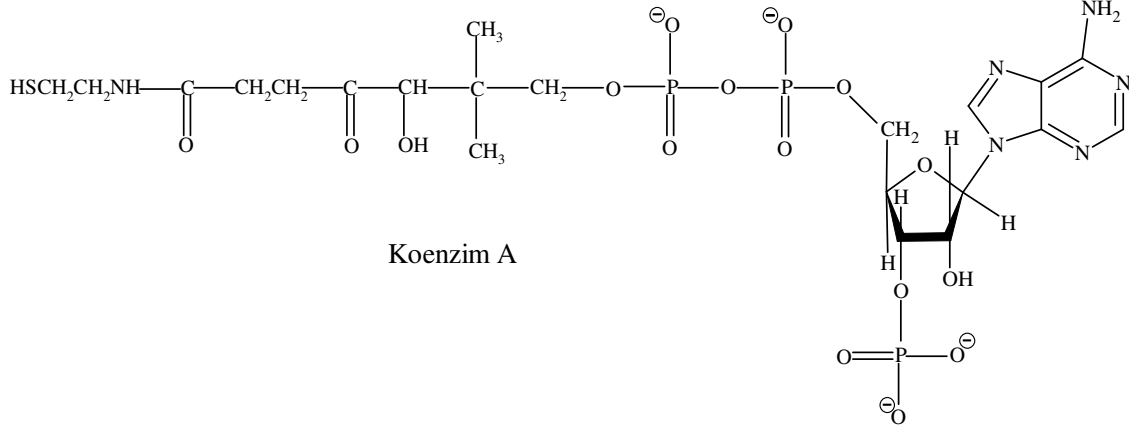
Karışık Claisen tipi kondenzasyon reaksiyonlarında etil formiyat α -hidrojeni içermediği için kullanılabilir. Reaksiyon ürünü tektir, çünkü aldehittir. Diğer reaktif keton olduğunda, özellikle iyi verimle ürün elde edilir



Şekil 1.25 Etil formiyat ile ketonun reaksiyonu

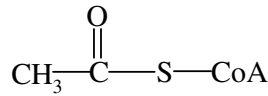
1.6.1 Biyokimyasal Karbonil Kondenzasyon Reaksiyonları

Claisen kondenzasyonu çeşitli biyokimyasal sistemlerde önem taşır. Bu sistemlerden biri asetil koenzim'dir (çoğunlukla asetil CoA olarak kısaltılır). Asetil koenzim A, asetik asit ve koenzim A'nın tiyoesteridir.



Şekil 1.26 Koenzim A yapısı

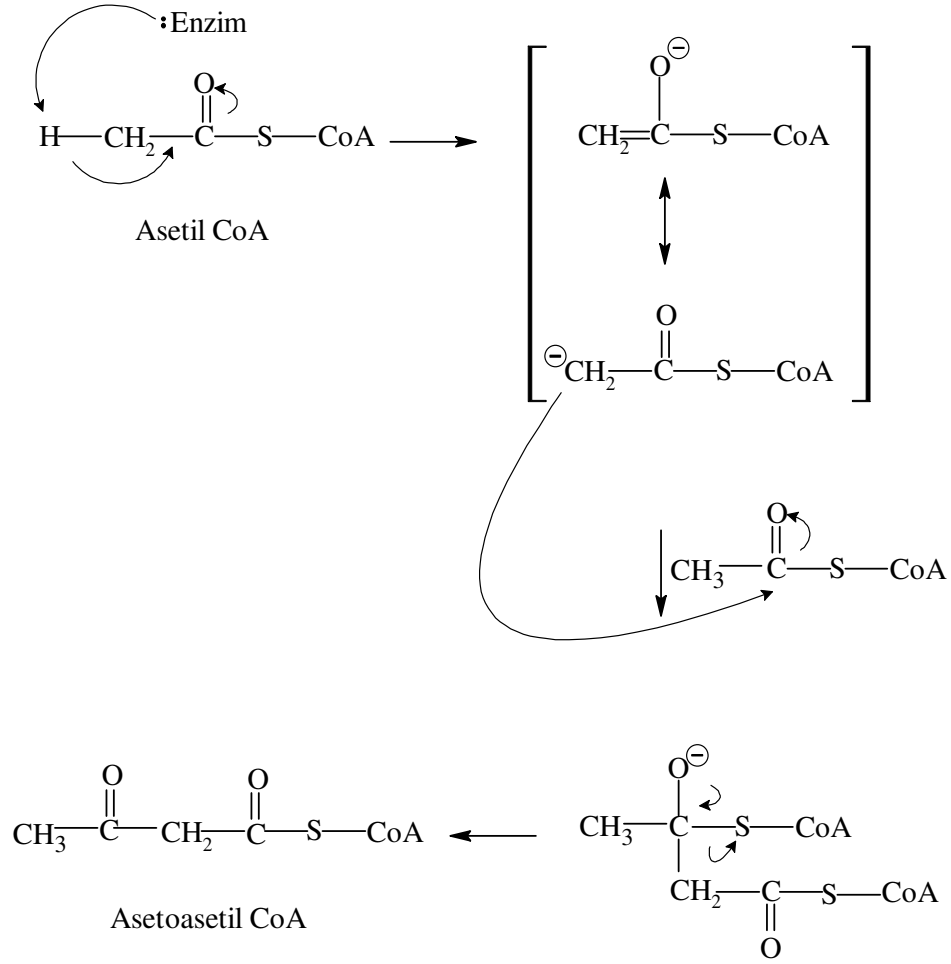
Koenzim A'nın tüm yapısını yazmaktansa, kimyacılar çoğunlukla HSCoA şeklinde kısaltarak aşağıdaki gibi yazarlar:



Asetil CoA

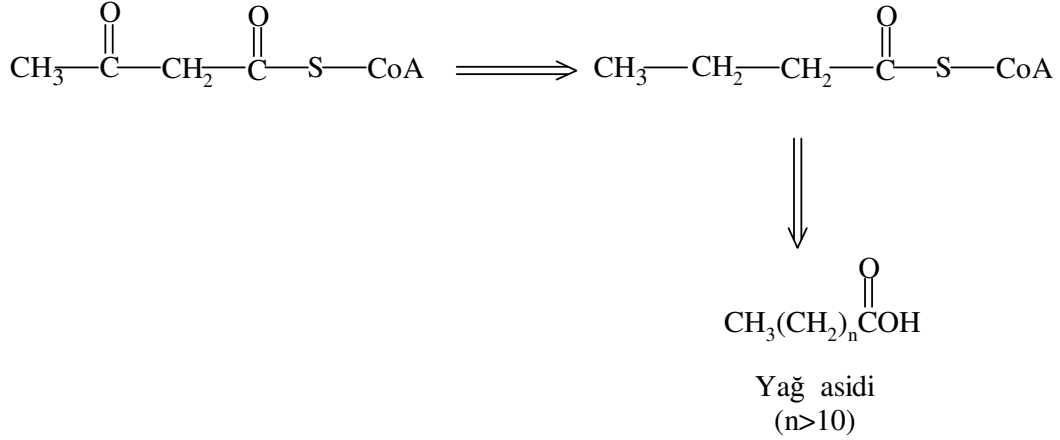
Şekil 1.27 Asetil CoA yapısı

Asetil CoA'daki kükürt karbonil grubunda α -substitusyon ve nükleofilik substitusyon reaksiyonlarını esterle daha kolay yapar. Çünkü kükürt karbonil karbonuna oksijen kadar yoğun elektron vermez. Bu yüzden tiyoesterin α -protonu, esterin α -protonundan daha asidiktir. Buna ek olarak sülfür iyonu oksijenden daha iyi ayrılır. β -ketotiyolaz enzimi asetil CoA'nın kondenzasyon reaksiyonunu şekildeki gibi katalizler:



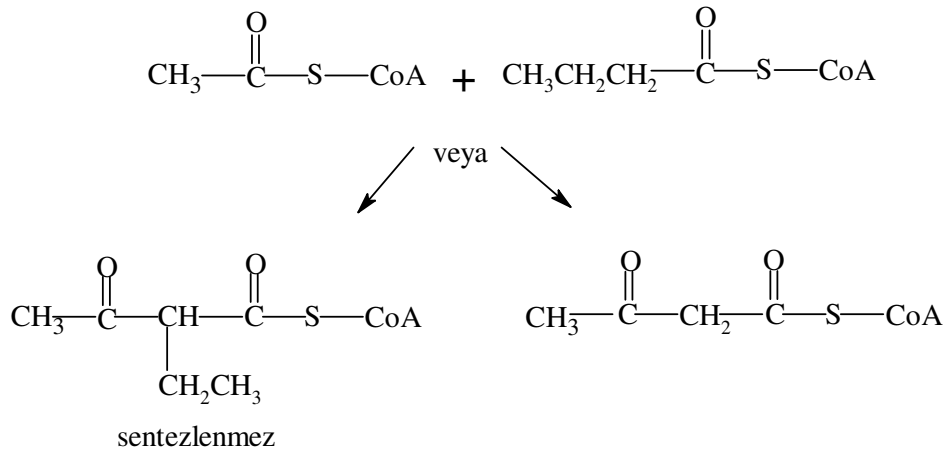
Şekil 1.28 Asetil CoA'nın kondenzasyon reaksiyonu

Sonraki basamaklar ketonu $-\text{CH}_2$ grubuna indirger. Bu yöntemin defalarca tekrarlanmasıyla biyokimyasal sistemlerde yağ asitleri olarak bilinen uzun zincirli karboksilik asitler sentezlenir.



Şekil 1.29 Biyokimyasal sistemlerde Asetil CoA'dan yağ asidi oluşumu

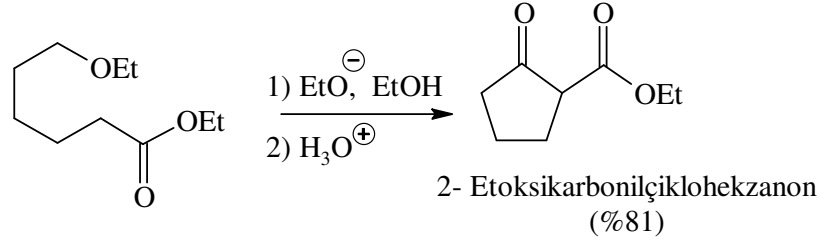
Bu reaksiyon, kimyasal yöntemin (Claisen Kondenzasyonu) amacına ulaştığını gösteren doğal bir örnektir. İkinci ve sonraki dizi reaksiyonlar karışık Claisen kondenzasyonlarıdır. Karışık Claisen kondenzasyon reaksiyonları, normalde kimyacıların sadece hayal edebileceği bir başarıyla sonuçlanmıştır. Örneğin Asetil koenzim A ve Bütanoil koenzim A'nın reaksiyonundan iki farklı ürün sentezlenebilmiştir. Bununla birlikte doğa yalnızca aşağıdaki ürünü üretir:



Şekil 1.30 Asetil koenzim A ve Bütanoil koenzim A'nın reaksiyonu

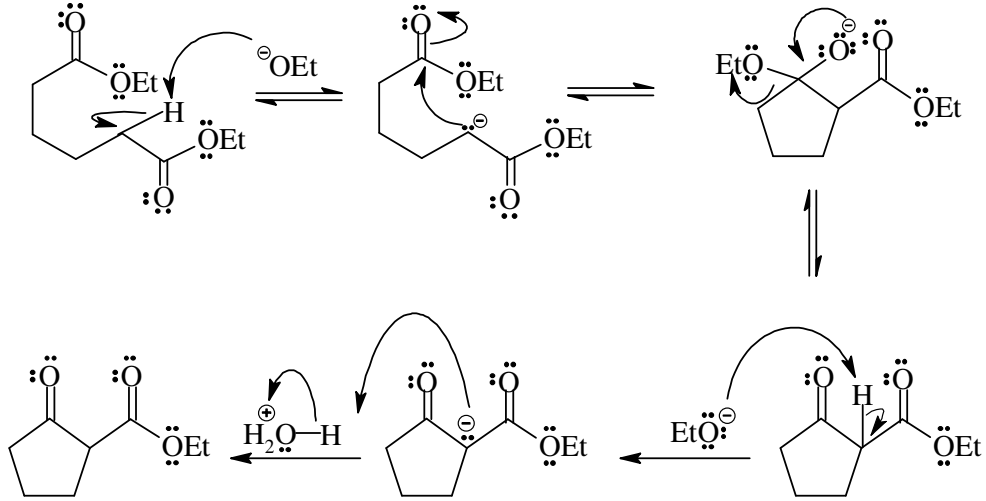
1.7 Dieckmann Çevrimi

Dieckmann çevrimi; 20.yüzyılın başlarında Almanya'da reaksiyonu bulan Walter Dieckmann'dan sonra bu isimle anıldı. Dieckmann çevrimi, moleküliçi Claisen kondenzasyonudur. Halkadaki ketonla β -ketoester oluşturur. Ester grup halkaya yan zincir olarak bağlanır. Moleküliçi aldol kondenzasyonuna benzer şekilde Dieckmann çevrimi beş yada altı üyeli halka oluşturduğunda daha iyi yürür. 1,6-Diester beş üyeli, 1,7-diester altı üyeli halka oluşturur.



Şekil 1.31 2-Etoksikarbonilçikloheksanon bileşiğinin sentezi

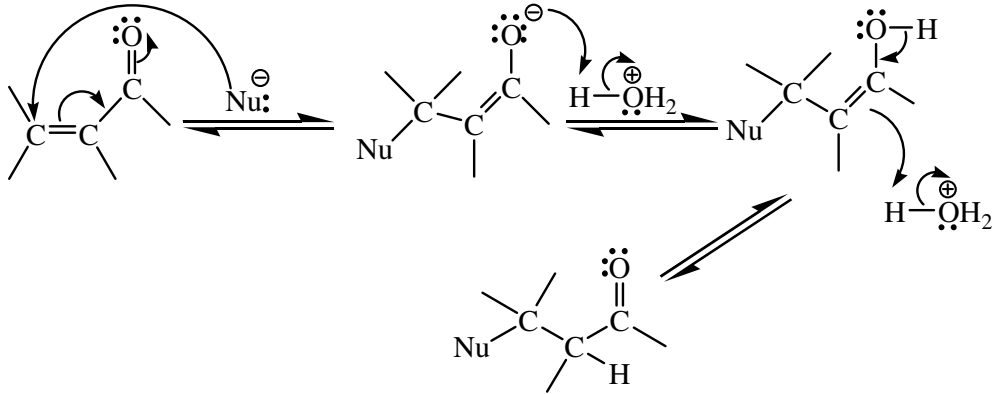
Dieckmann çevriminin mekanizması, Claisen kondenzasyon mekanizmasına benzerdir. İki ester gruptan biri enolat iyonuna dönüşür. Enolat iyonu halkalı tetrahedral ara ürün oluşturmak için diğer molekülün ucundan ikinci ester grubuna saldırır. Halkalı tetrahedral ara ürün bir alkoksit iyonu kaybederek yan zincirine ester bağlı β -ketoesteri oluşturur. Bu üç basamak Claisen kondenzasyonundaki basamaklara benzer olarak tersinirdir. Önce baz iki karbonil grubu arasındaki karbondan asidik protonu uzaklaştırır. Bununla birlikte ürün dengeden uzaklaştırılır. Bu basamakta Claisen kondenzasyonundaki son basamakla benzerdir. Ürünün geri kazanımı seyreltik asit eklenerek sağlanır.



Şekil 1.32 Dieckmann Çevrimi

1.8 Michael Katılması Reaksiyonu

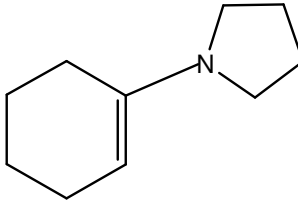
Nükleofil enolat iyonu olduğunda, reaksiyon Michael katılması olarak adlandırılır. Reaksiyonu ilk kez 1887'de Arthur Michael, Tufts Üniversitesinde profesör iken tanımladı.



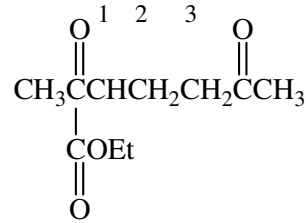
Şekil 1.33 Michael katılması reaksiyonu

En iyi enolat nükleofilleri Michael vericileri (donars) olarak tanımlanır. Bu nükleofiller β-dikarbonil bileşiklerinden ayrılırlar. β-Dikarbonil bileşiğinin karbonil grubu yerine nitril veya nitro grupları gibi elektron çekici grup içeren bileşikler iyi nükleofillerdir. Çizelge 1.1'de bazı yaygın Michael donörleri listelenmiştir. Elektrofiller çoğunlukla Michael akseptörleri olarak isimlendirilirler. Bu akseptörler konjuge karbonil, nitro ya da nitril grupları içerirler.

Çizelge 1.1 Bazı Tipik Michael Donörlerine Örnekler

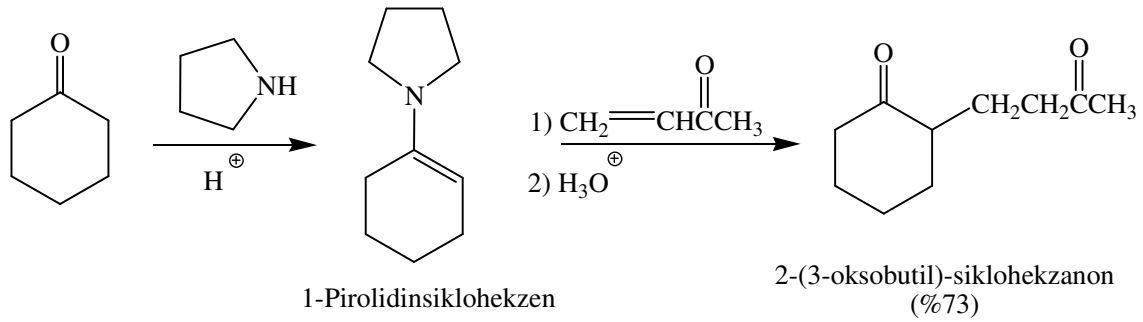
<u>Michael Donör</u>	<u>Örnek</u>
Enamin	
β -Dikarbonil	$\text{EtOC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{Et}$
Nitroalkan	CH_3NO_2
Dialkilkuprat	$(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$
β -Siyanokarbonil	$\text{N}\equiv\text{CCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{Et}$

Michael reaksiyonunun sentezinde, iki elektron çekici fonksiyonel grup, karbonil, nitril ya da nitro gruplardan herhangi ikisi birbirinden üç karbonla ayrılır. Örneğin bir önceki reaksiyonda donörden gelen karbonil bileşiği ile akseptörden çıkan karbonil arasında üç karbon vardır.



Şekil 1.34 Etil-2-asetil-5-oksoheksanoat

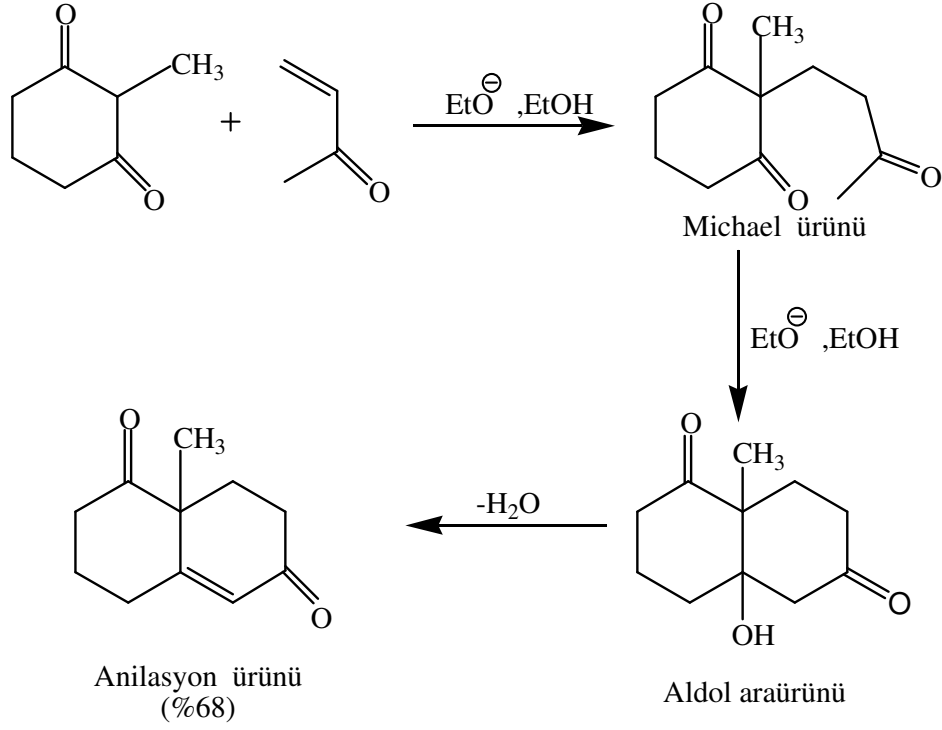
Enamin grubu çok iyi bir Michael donördür.



Şekil 1.35 1-Pirolidinheksen (Enamin)'den 2-(3-oksobutil)-sikloheksanon oluşumu

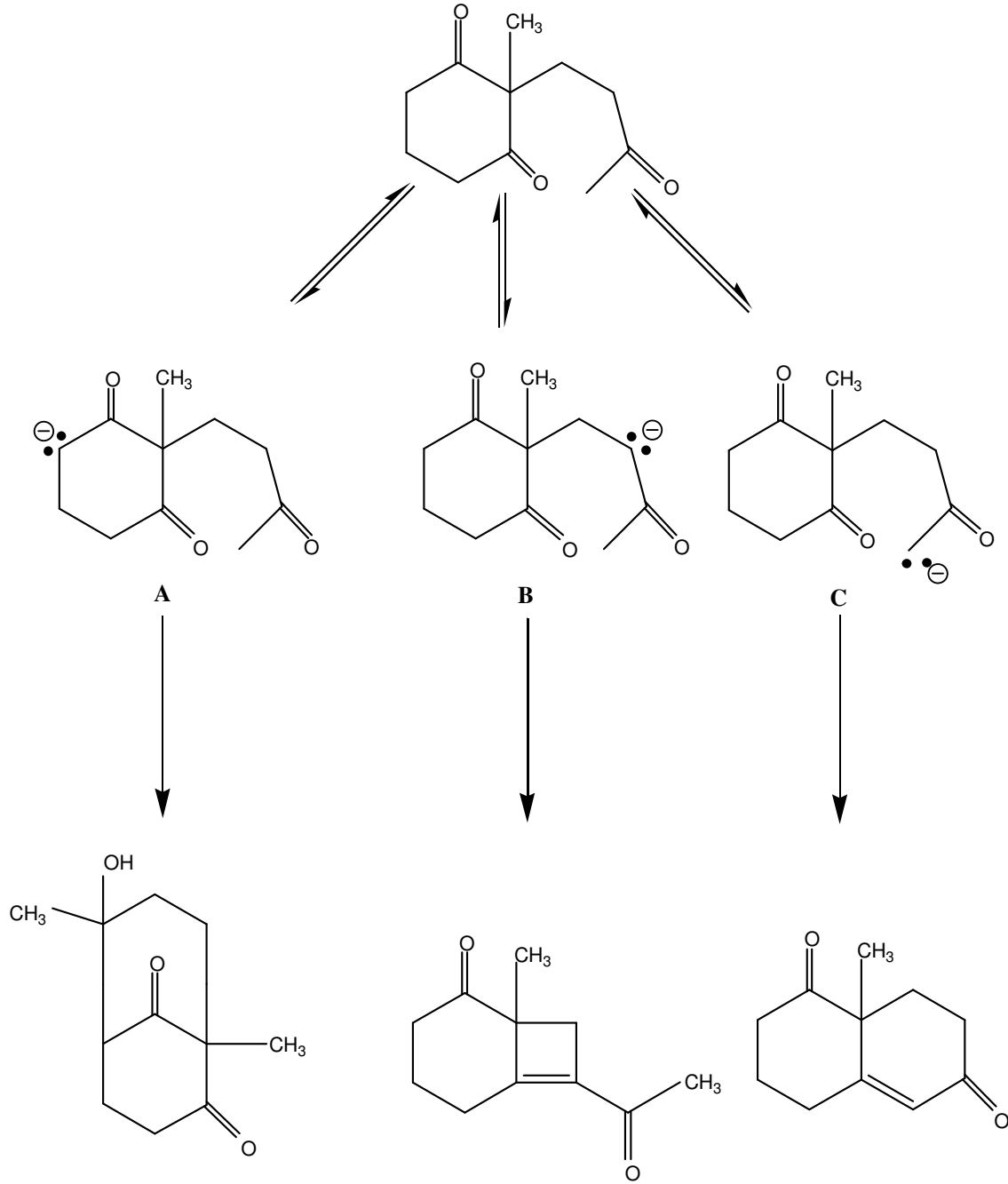
1.9 Robinson Anulasyonu Reaksiyonu

Hem kuvvetli asidik hemde kuvvetli bazik ortamda yer alan Michael katılması, 1,5-dikarbonil Michael ürünü ile sonlanmaz. İki karbonil grup arasında halkalı ürün oluşturacak molekülüçi aldol kondenzasyonu şeklinde devam eder. Bu reaksiyon dizisi Robinson anulasyonu olarak isimlendirilir. Robinson anulasyonu 1947'de Nobel ödülü kazanan İngiliz kimyacı Robert Robinson tarafından adlandırılmıştır.



Şekil 1.36 Robinson Anulasyonu

Diğer halka oluşum reaksiyonlarında olduğu gibi Robinson Anulasyon sentezi, üründeki halka gerilim miktarına bağlıdır. Bir Michael reaksiyonunda üç olası enolat iyonu oluşumu olabilir. Fakat ürünlerin halka gerginliği enolat iyonu A'dan meydana gelir. Enolat iyonu B, diğerlerinden daha az oluşur. Üç olası enolat iyonu ve bunlardan sentezlenen ürünler gösterilmiştir. Bu üç olası enolat iyonunun kararlılıkları karşılaştırılarak incelenirse enolat iyonu C, ana ürünü sentezler. Buna sebep, en az kararlı olan ara ürün olmasıdır.



Şekil 1.37 Michael reaksiyonunda olası enolat iyonları

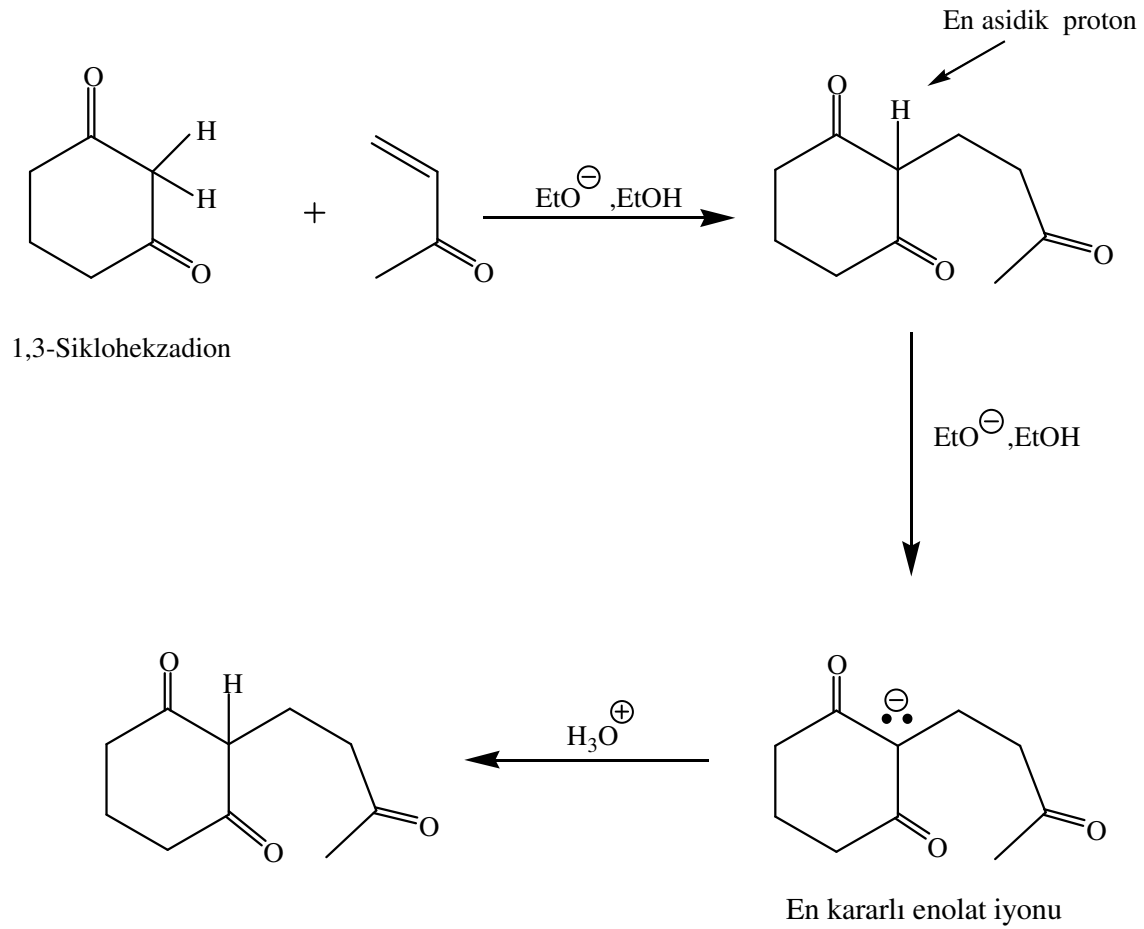
Enolat iyonu A'nın altı üyeli halka ürünü, enolat iyonu C'nin altı üyeli halka ürününden daha fazla sterik engellemeye uğrar. Bu gerilim bisiklik köprüden kaynaklanır.

Enolat iyonu B'nin dört üyeli halka ürünü küçük boyutuna rağmen yeterince kararlı değildir. Reaksiyonun Michael ürünü ile sonlanması ya da Robinson Anulasyonu şeklinde devam edip etmemesi Michael ürününün yapısına ve Robinson Anulasyon ürününün

kararlılık derecesine bağlıdır. Bu yüzden reaksiyon sonucunu ürün kararlılığı belirler, böylece reaksiyon termodinamik olarak kontrol edilir.

A, B ve C enolat iyonları arasındaki kararlılık farkı daha öncede bahsedildiği gibi çok azdır. Enolat iyonu oluşturmak üzere ayrılan üç protonunda pKa'ları birbirine çok yakındır. Bununla birlikte, aynı reaksiyon 2-metil-1,3-sikloheksadion yerine 1,3-sikloheksadion kullanılarak yürütülürse, enolat iyonlarından birinin kararlılığında daha büyük bir fark gözlenir.

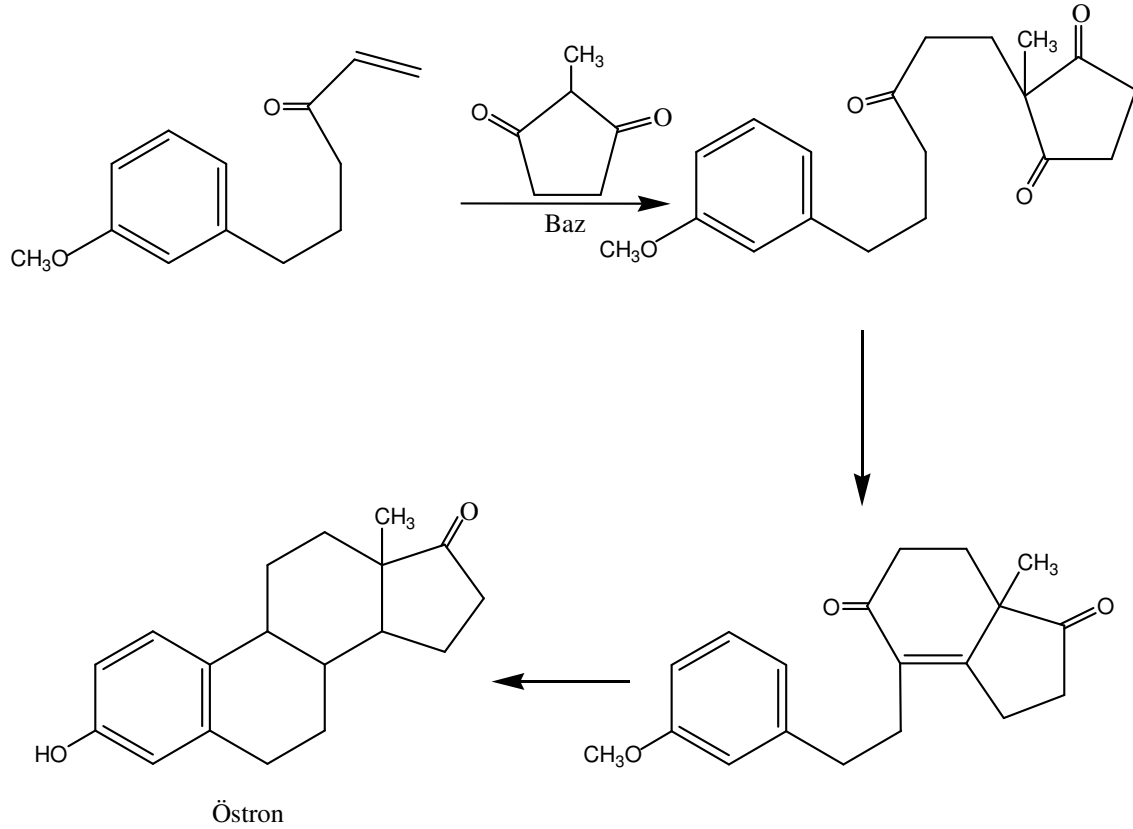
Yapısal olarak, 2-metil-1,3-sikloheksadion ile 1,3-sikloheksadion arasındaki tek fark, iki karbonil grubu arasındaki karbondan kaynaklanır. 2-Metil-1,3-sikloheksadion bileşiğinin metil grubu yerine; 1,3-sikloheksadion bileşiğinde hidrojen bağlıdır. 1,3-Sikloheksadion'da metil grubunun olmaması dördüncü olası enolat iyonunun oluşmasını sağlar. Bu dördüncü enolat iyonu diğer üç enolat iyonundan çok daha kararlıdır. Bu yüzden daha ağır basar.



Şekil 1.38 Kararlı enolat iyonu oluşumu

Robinson anulasyonunda bu enolat iyonundan oluşabilecek tek halka vardır. Oda dört üyelidir. Çünkü reaksiyon bir denge reaksiyonudur. Reaksiyon sonucu, ürün kararlılığı ile kontrol edilirse dört üyeli halka oluşumu beklenmez. Böylece Robinson anulasyonu oluşmaz.

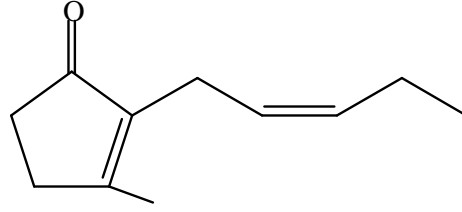
Robinson anulasyonu steroidlerin sentezinde çok yaygın olarak kullanılır. Özellikle östron hormonunun sentezi önemlidir. Çünkü östron, östrojenin metabolizmasında ve diğer steroidlerin hazırlanmasında kullanılır.



Şekil 1.39 Östron hormonunun sentezi

1.10 Sentezlerde Karbonil Kondenzasyonları

Karbonil kondenzasyonu, organik sentezlerde en çok kullanılan reaksiyonlar arasındadır. Örneğin, tüm dünyada ki parfümeri endüstrisi her yıl güzel koku olarak binlerce poundluk jasmon kullanır. Jasmon sentezi bir karbonil kondenzasyonu içerir.



jasmon

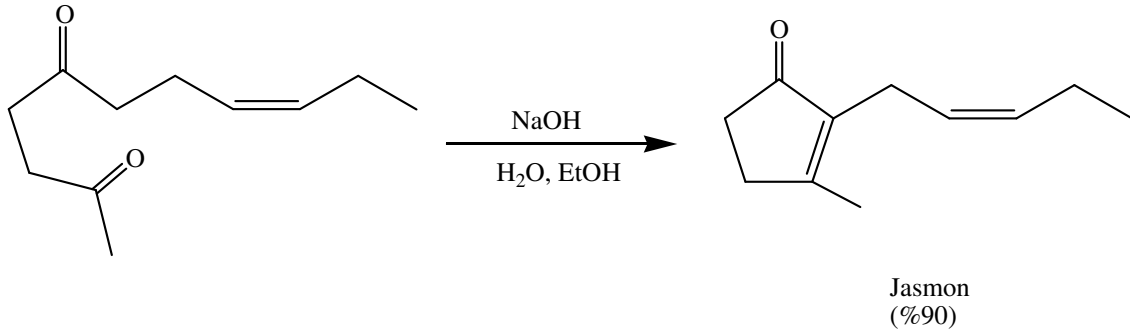
Şekil 1.40 Jasmon bileşiğinin yapısı

Kimyacılar ilk kez 1933'te yasemin çiçeklerinden jasmonu izole etmişlerdir.

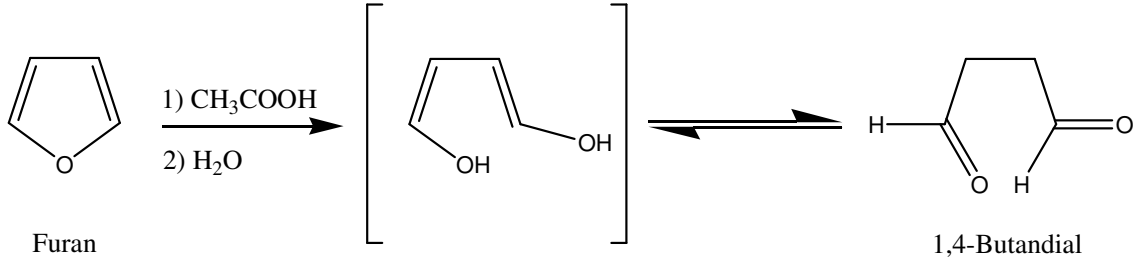
Retrosentezde son üründen başlangıç maddesine doğru, geriye çalışılır. Amaç laboratuarda kullanılabilecek sentez planı hazırlamaktır.

Jasmon'un yapısı sentez için kullanılabilecek iki ana yol hakkında fikir verir. Bunlardan ilki uygun fonksiyonel grup eklenecek beş üyeli halkanın ön oluşumu, ikincisi substitue 1,4-dikarbonil substrat çevrimiyle beş üyeli halka oluşumudur.

Retrosentezde ilk basamak substitue 1,4-dikarbonil bileşiğinin molekülüçi aldol çevrimidir. Laboratuar sentezinde bu basamak reaksiyonun anahtar basamağıdır. Molekülüçi aldol çevriminin verimi yaklaşık %90'dır.

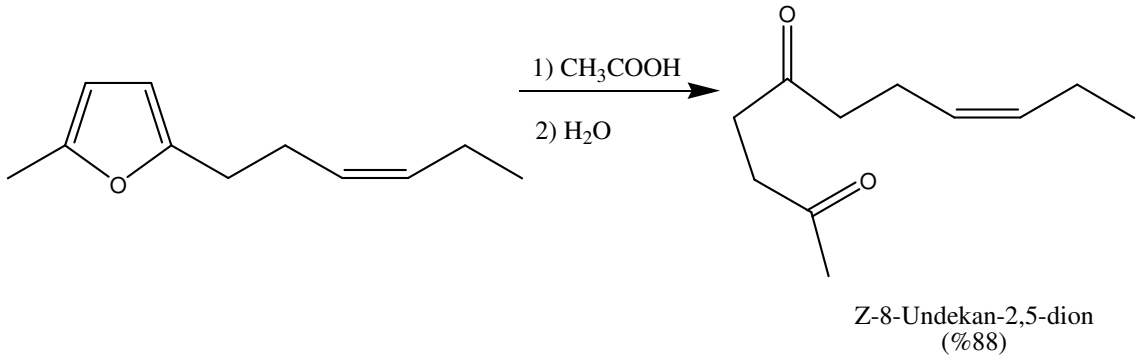
**Şekil 1.41** Substitue 1,4-dikarbonil bileşiğinin molekülüçi aldol kondenzasyonu

Molekülüçi aldol çevriminde kullanılan 1,4-dikarbonil bileşiği Z-8-undekan-2,5-dion dur ve iki yolla sentezlenebilir. İlk sentez substitue furanın asit katalizörlü halka açılma reaksiyonuyla doymamış dion eldesidir. Aromatik heterosiklik bir yapı olan furan çok az bir rezonans enerjisine sahiptir. Furan di-enol etere karşılık gelir. Furan hidroliz olduğunda 1,4-dikarbonil bileşiği oluşur.



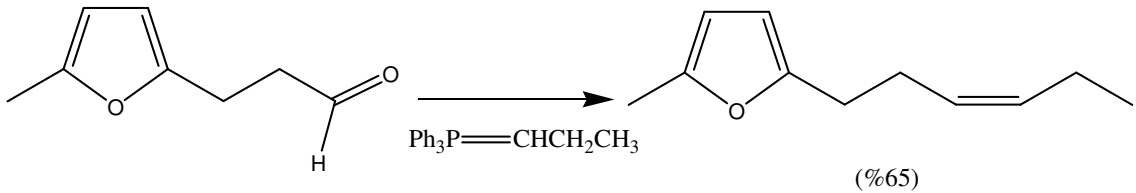
Şekil 1.42 Furan hidrolizi

Üstteki örnek 1,4-butandial oluşturan furan hidrolizini göstermektedir. Jasmon için, hidrolizden önce ikinci ve beşinci karbonlarda yan zincir olarak metil ve Z-3-hekzenil bağlı olmalıdır.



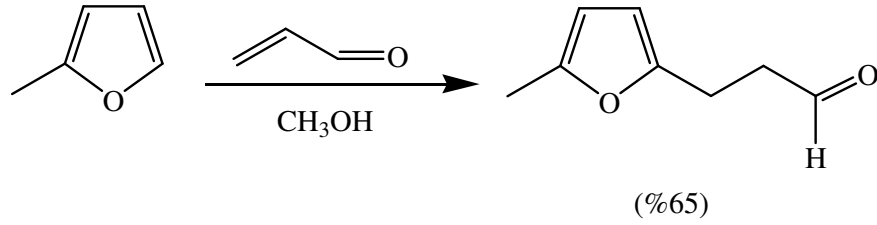
Şekil 1.43 Jasmon hidrolizi

Retrosentezinde sonraki adım, furan halkasındaki doymamış yan zinciri sentezlemektir. Bu basamak iki reaksiyondan oluşur ki bunlar Wittig reaksiyonu ve Michael katılması reaksiyonudur. Wittig reaksiyonu aldehit yan zincirini, doymamış yan zincirine çevirir. Wittig reaksiyonu %65'lik verimle gerçekleşir. Bunun %85'i istenilen Z izomeri, %15'i E izomeridir.



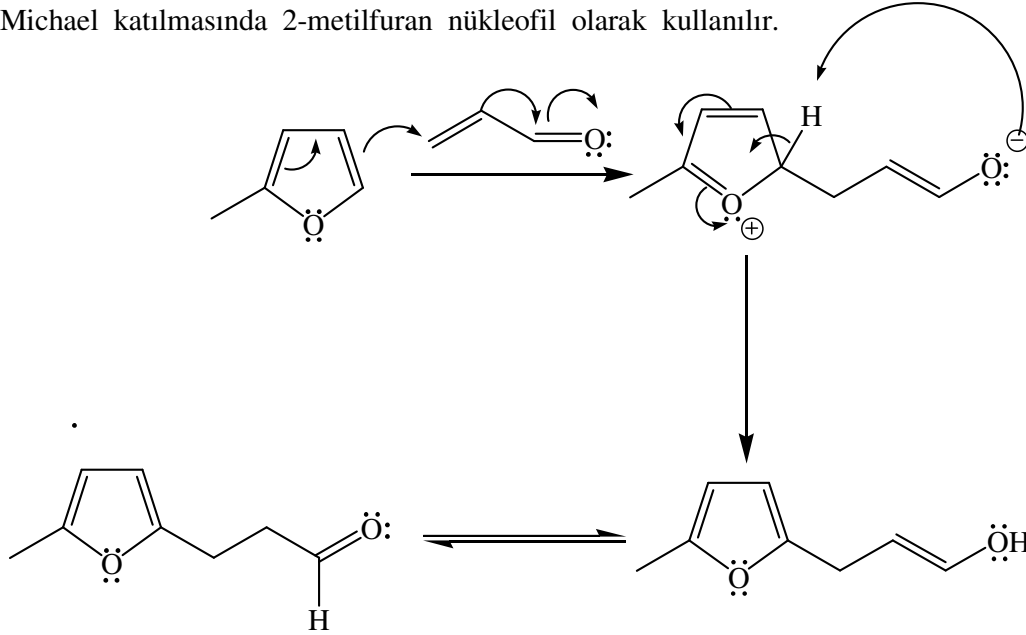
Şekil 1.44 Wittig reaksiyonu

Diğer reaksiyon furanın aldehit yan zinciri yoluyla 2-metilfuran ile propenalın Michael katılmasıdır. 2-Metilfuran ticari olarak kolaylıkla elde edilebilir, bu yüzden sentezlenmesine gerek yoktur. Çünkü retrosentezinde 2-metilfuran'dan daha geriye gidilemez. Laboratuvar sentezinde 2-metilfuran başlangıç maddesidir.



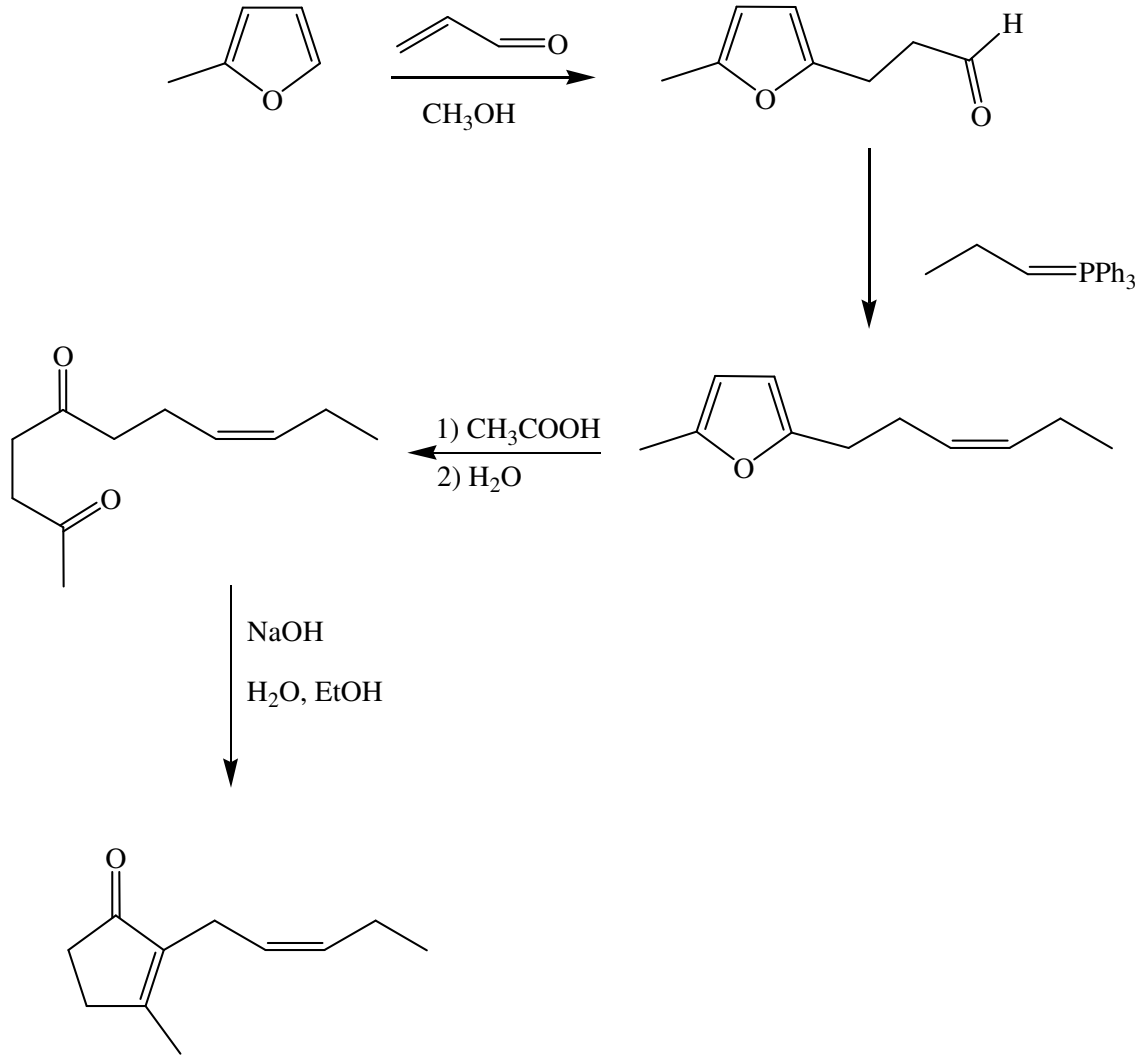
Şekil 1.45 2-Metilfuran ile propenalın Michael katılması

Michael katılmasında 2-metilfuran nükleofil olarak kullanılır.



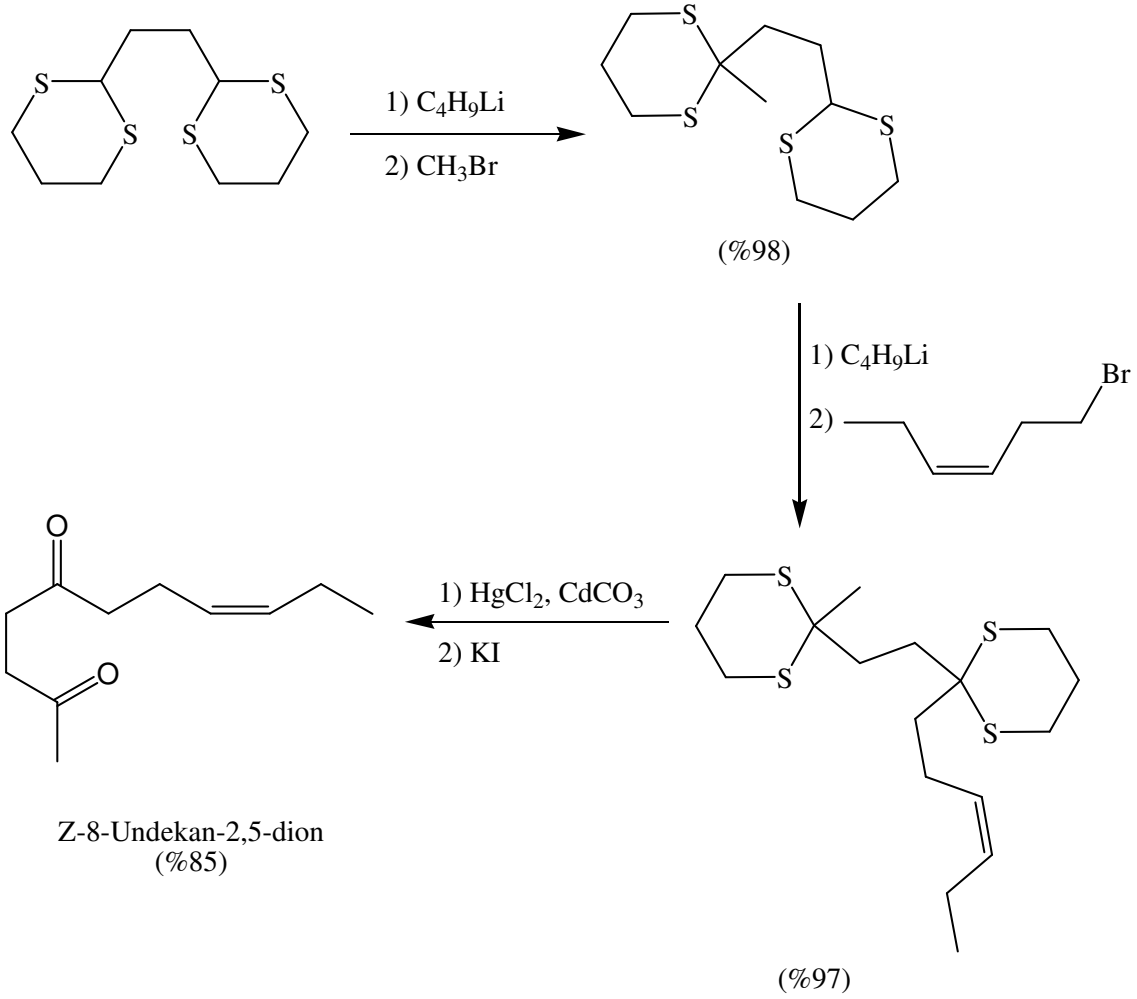
Şekil 1.46 2-Metilfuranın Michael katılması

Bu sentez yolunun verimi %35'dir. Diğer reaksiyonların verimi bundan çok daha yüksek olmasına rağmen, bu reaksiyonun her adımı tam yükseltgenme sağlar. Çok basamakta bu sentezde %35 verim kabul edilebilir bir değerdir. Aşağıda sentezin tamamı gösterilmiştir.



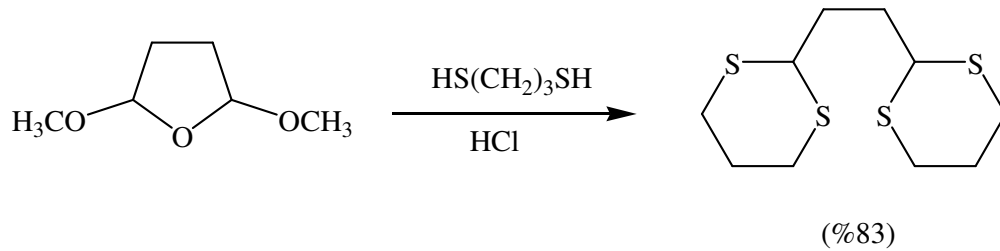
Şekil 1.47 Jasmon sentezi

İkinci sentez Z-8-undekan-2,5-dion'un sentezi, ilkinden çok farklıdır ve iki önemli avantajı vardır. Sentez %61 verimle gerçekleşir. İstenilen cis çifte bağı için çifte bağın oluşumu geometrik olarak spesifiktir.



Şekil 1.48 Z-8 –Undekan-2,5-dion bileşiğinin sentezi (2)

1,3-ditianil türevi hazırlamak için, asetal ile ditiyol, asitte tiyoasetal oluşturur. Asetal ticari olarak elde edilebilir. Böylece bu, retrosentezde son, laboratuvar sentezinde ilk adımdır.



Şekil 1.49 1,3-Ditianil türevi hazırlanması

DENEYSEL KISIM

2 MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 2.1 Kullanılan kimyasal maddeler

<u>Madde Adı</u>	<u>Firma Adı</u>	<u>Kod.No</u>
Dietil eter	Merck	100923
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Dioksan	Merck	103115
Etil asetat	Merck	100864
Etil benzoilasetat	Alfa Aesar	L05030
Etil alkol	Teknik	
Fenasil bromür	Fluka	77450
Fenil izotiyosiyanat	Merck	107118
Hidroklorik asit	Merck	100313
Kloroform	Merck	102431
Metil hidrazin	Merck	106008
n-Hekzan	Merck	807028
Okzalil Klorür	Merck	807066
p-Klorobenzaldehit	Merck	802453
Potasyum hidroksit	Merck	814353
p-Tolualdehit	Alfa Aesar	L04978

2.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin kristallendirilme işlemi sırasında çözücülerin geri kazanılması “IKA marka RV 05 ST 1 BP” döner buharlaştırıcı (Rotary Evaporator) da yapıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” digital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) “Merck, 5554” floresans indikatörlü silika jel tabakalar ve Camag 254/ 366 nm UV (Ultraviyole) Lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme uygun saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak Perkin Elmer FTIR spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda çekildi.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H) İstanbul Üniversitesi İleri Analiz Laboratuvarı’nda ve Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler ve Araştırma-Geliştirme Merkezi’nde Varian Mercury VX 400 cihazı’nda tetrametilsilan (TMS) standartı ile kloroform-D (CDCl_3) de alındı.

3. DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

3.1 Genel Bilgiler

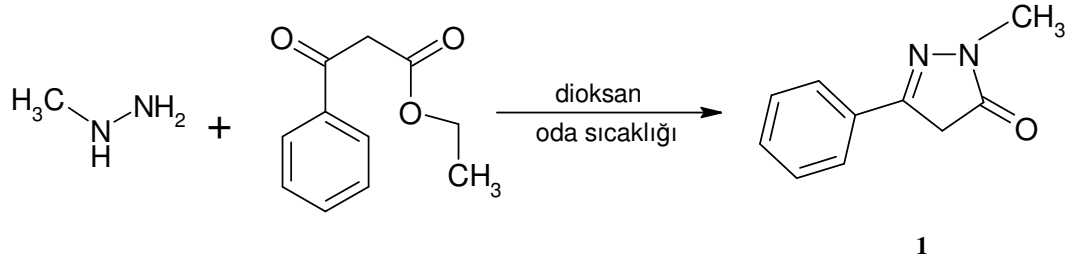
Organik kimyada önemli bir yeri olan heterohalkalı sistemler ve bunların süstitüe türevleri endüstriyel ve tıbbi alanda son derece yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Aril izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikler hazırlamak için önemli reaktifler olmaktadır (Mukerjee vd., 1991). Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidin gibi pestisidal, herbisidal, fungisidal, bakterisidal ve antiviral gibi çeşitli biyolojik ve psikolojik aktivitelere sahip kükürt içeren bileşikler, N-C-S bağı ile yeni biyolojik aktif olabilecek heterohalkalı sistemlerin oluşmasını sağlamaktadır (El-Desoky vd., 2002; Metwally vd., 2004). Heterohalkalı sistemler içinde yer alan hem azot ve hem de kükürt içeren 4-tiyazolidinonların; anestezik, analjezik, hipnotik, antituberkulostik özelliklere ve antibakteriyal, antileukemik, pestisid gibi aktivitelere sahip olup tarımsal ilaçların ve farmasötik amaçlı kimyasalların hazırlanmasında görev almaktadırlar.

Biyolojik aktif bu bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla hazırlanan çalışmada başlangıç maddesi olarak 1-metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on hazırlanmış ve bu bileşiğin aktif metilen grubuna sahip olması nedeniyle fenil izotiyosiyanatla olan reaksiyonların yanısıra Knoevenagel reaksiyonlarıyla da çalışılmıştır.

Yeni bileşiklerin yapıları, FTIR ve ¹H NMR spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

3.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 1-Metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C₁₀H₁₀N₂O)



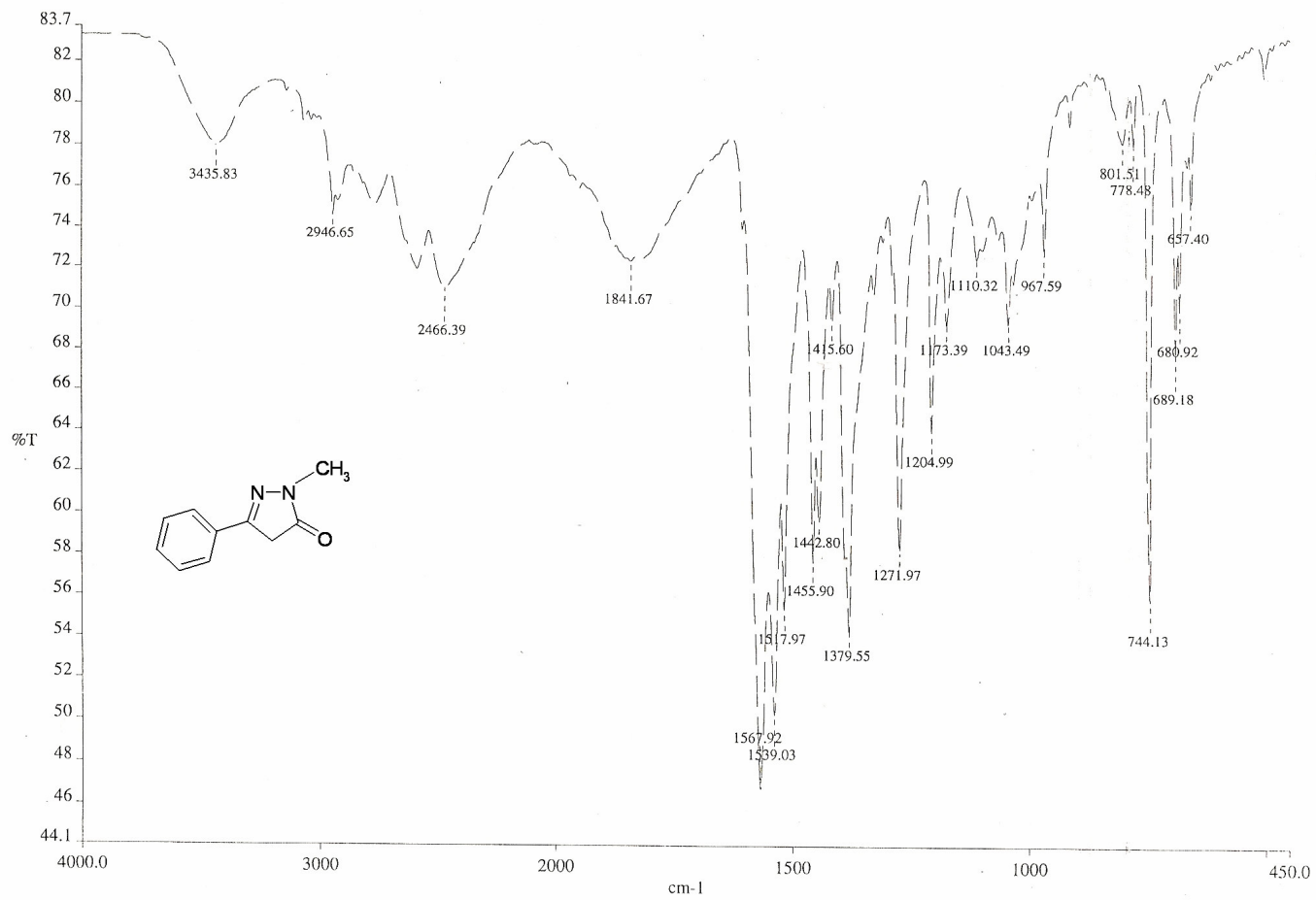
Şekil 3.1 Bileşik 1'in hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Patent, Jpn., 2005), metil hidrazin (69.108 mg, 1.5 mmol) ve etil benzoilasetat (250 mg, 1.5 mmol), dioksan (15 mL) içerisinde, azot atmosferi altında, oda sıcaklığında 23 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımından dioksanın döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılmasıyla elde edilen katı kurutuldu. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak yapıldı.

Beyaz renkli kristaller; en: 129–130 ° C, R_f =0.45, verim =% 80

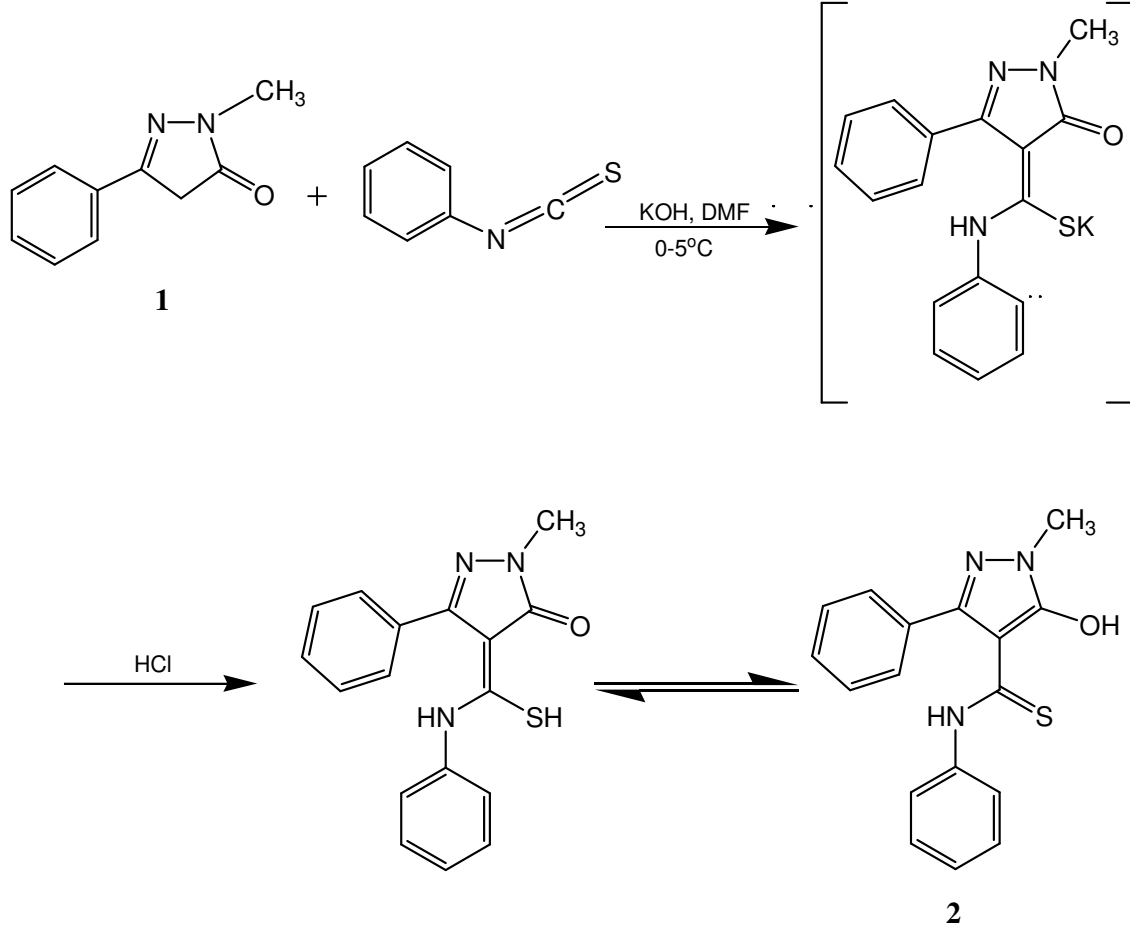
3.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr): $\nu = 3020$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2946 (alifatik, C-H gerilimi), 1567 (C=O gerilimi), 1539 (C=N gerilimi), 1455–1415 ve 1379 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimleri), 1204 ve 1173 (C-N gerilimleri), 744 ve 689 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



Şekil 3.2 Bileşik 1'in FTIR Spektrumu (KBr)

3.3 5-Hidroksi-1-metil-N,3-difenil-1H-pirazol-4-karbotiyoamid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₁₇H₁₅N₃OS)



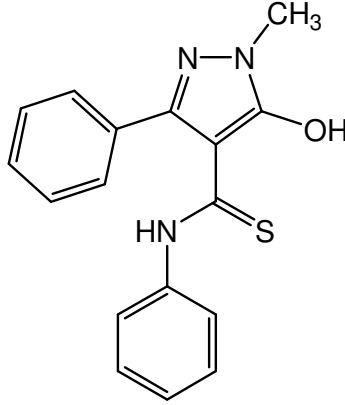
Şekil 3.3 Bileşik 2'nin hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Metwally, vd., 2004) İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (20 mL) çözülmüş bileşik 1 (230 mg, 1.32 mmol) ve KOH'li (74.15 mg, 1.32 mmol) çözeltiye enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (178.76 mg, 0.158 mL, 1.32 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu içerisinde (0-5°C) 12 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan hidroklorik asit (48.18 mg, 0.108 mL, 1.32 mmol) damla damla eklendi. 4 Saat daha karıştırılan reaksiyon karışımı, buzlu suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Ürün, 1:2 n-hekzan: etil asetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

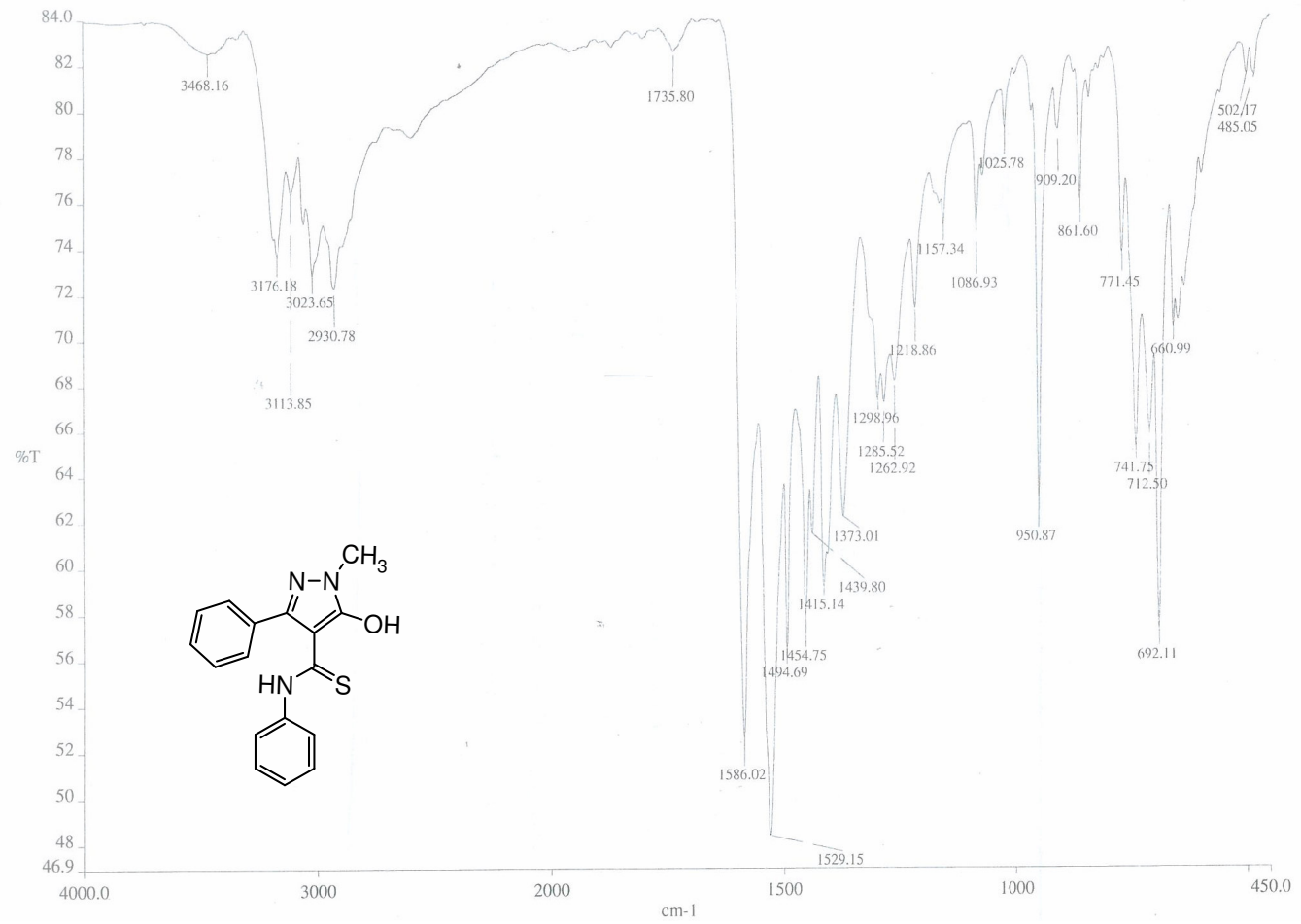
Sarı renkli kristaller; e.n: 126-128 °C, R_f= 0.34, verim= % 56

3.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr): $\nu = 3468$ (OH gerilimi), 3176 (NH gerilimi), 3113 ve 3023 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2930 (alifatik, C-H gerilimi), 1586 (C=N gerilimi), 1529 ve 1494 (C=C gerilimleri), 1415 ve 1373 (alifatik, düzlemici C-H eğilimleri), 1086 (C-N gerilimi), 741 ve 712 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=3.76$ (s, 3H, CH_3), 7.19 - 7.66 (m, 11H, aromatik ve OH), 8.56 (s, 1H, NH) ppm.

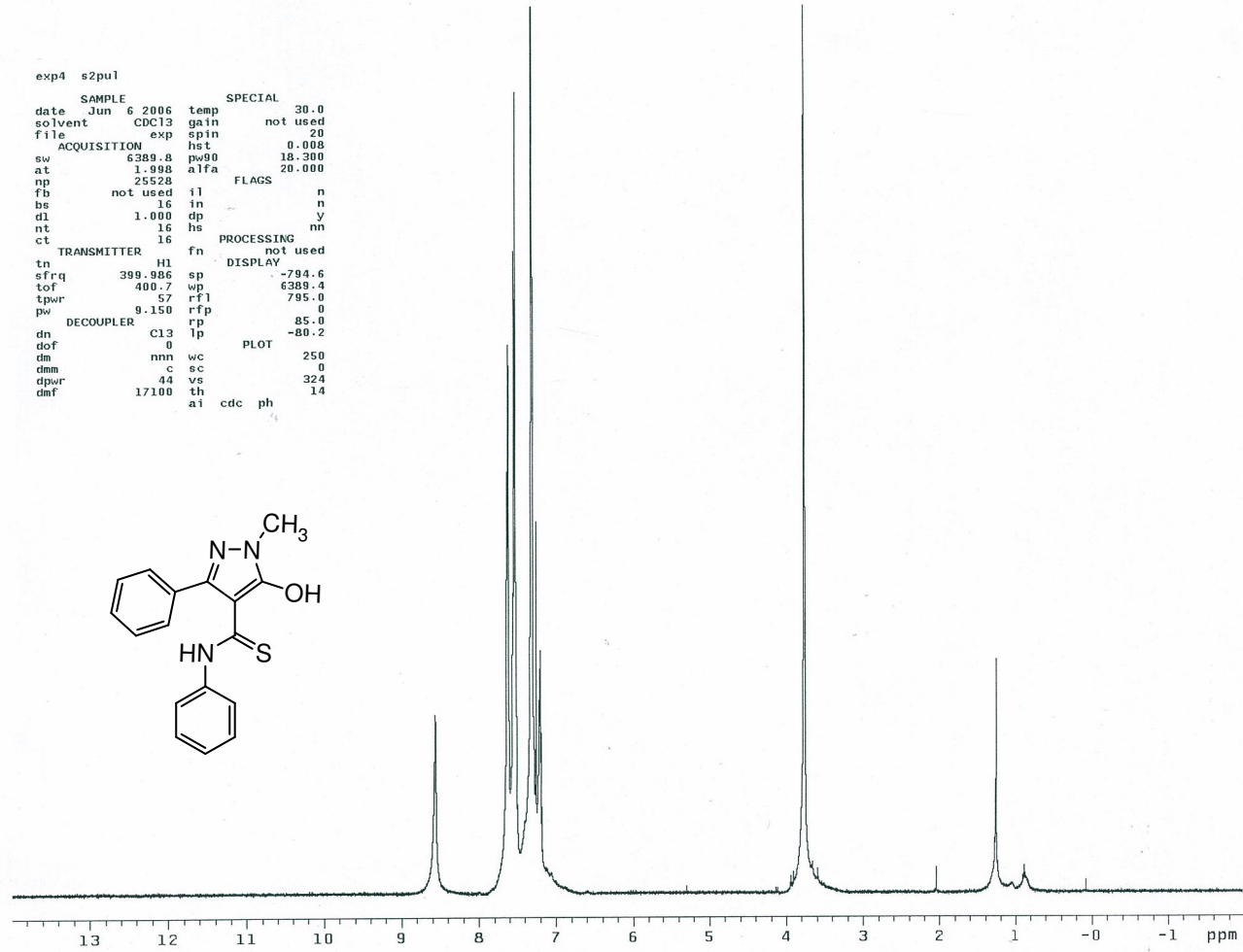


Şekil 3.4 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (KBr)

```

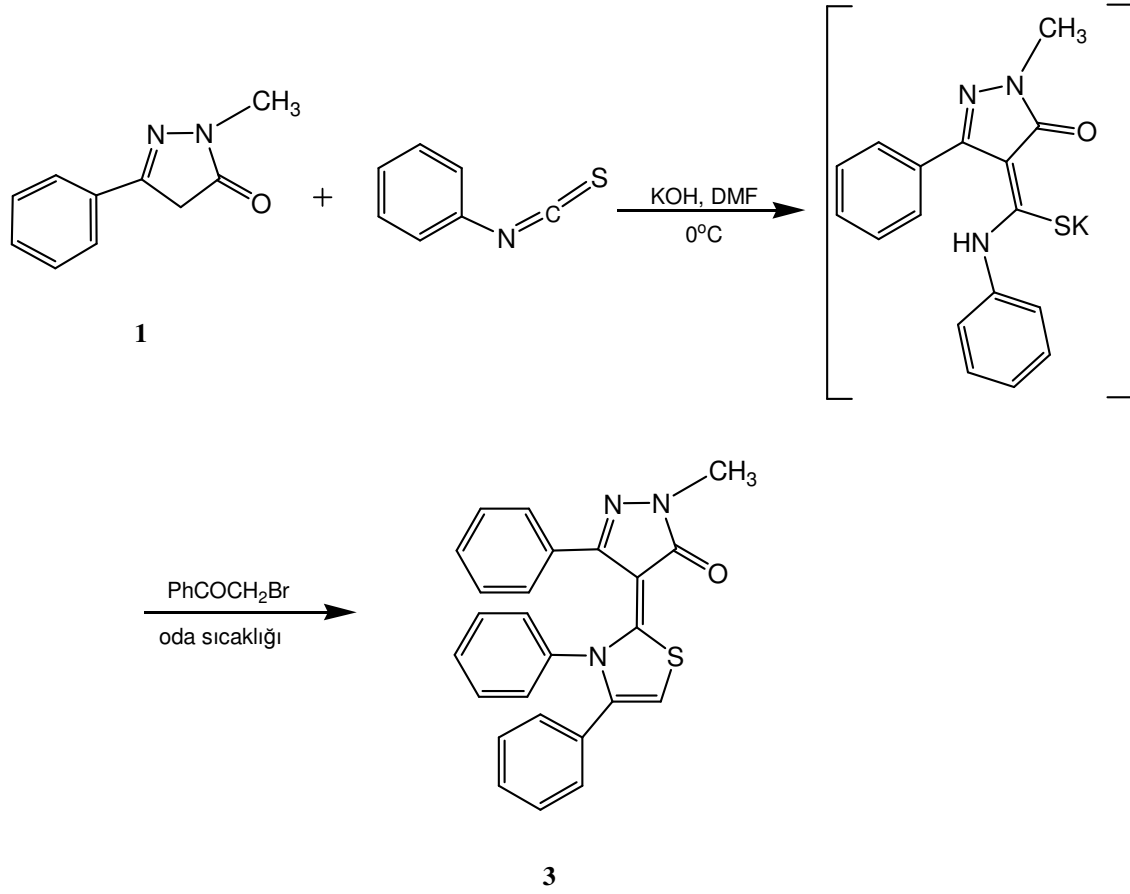
exp4 s2pu1
SAMPLE
date Jun 6 2006 temp 30.0
solvent CDCl3 gain not used
file exp hst 20
ACQUISITION exp hst 0.008
sw 6389.8 pw90 18.300
at 1.998 alfa 20.000
np 25528
fb not used il n
be 16 in n
dl 1.000 dp y
nt 16 hs nn
ct 16
TRANSMITTER fn not used
tn H1 DISPLAY
sfrq 399.986 sp -794.6
tof 400.7 wp 6389.4
tpwr 57 rfl 795.0
pw 9.150 rfp 0
dn DECOUPLER C13 rp 85.0
dof 0 lp -80.2
dm nnn wc 250
dmm c sc 0
dppw 44 vs 324
dmf 17100 th 14
ai cdc ph

```



Şekil 3.5 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

3.4 4-(3,4-Difeniltiyazol-2(3H)-iliden)-1-metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on Bileşinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₂₅H₁₉N₃OS)



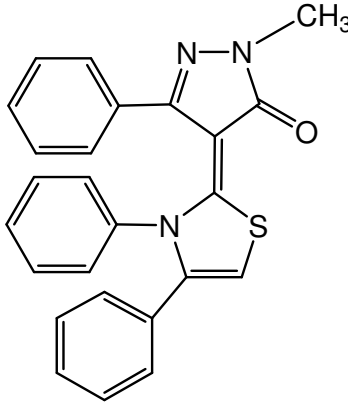
Şekil 3.6 Bileşik 3'ün hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Metwally, vd., 2004) İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (20 mL) çözülmüş bileşik 1 (312.5 mg, 1.32 mmol) ve KOH'li (74.15 mg, 1.32 mmol) çözeltiye, enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (178.76 mg, 0.158 mL, 1.32 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu içerisinde (0-5°C) 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan fenasil bromür (262.7 mg, 1.32 mmol) eklendi. Oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldıktan sonra soğuk suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. Çökelti, süzülerek etanolden kristallendirildi, dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. TLC kontrolleri 1:1 n-hekzan:etil asetat kullanılarak yapıldı.

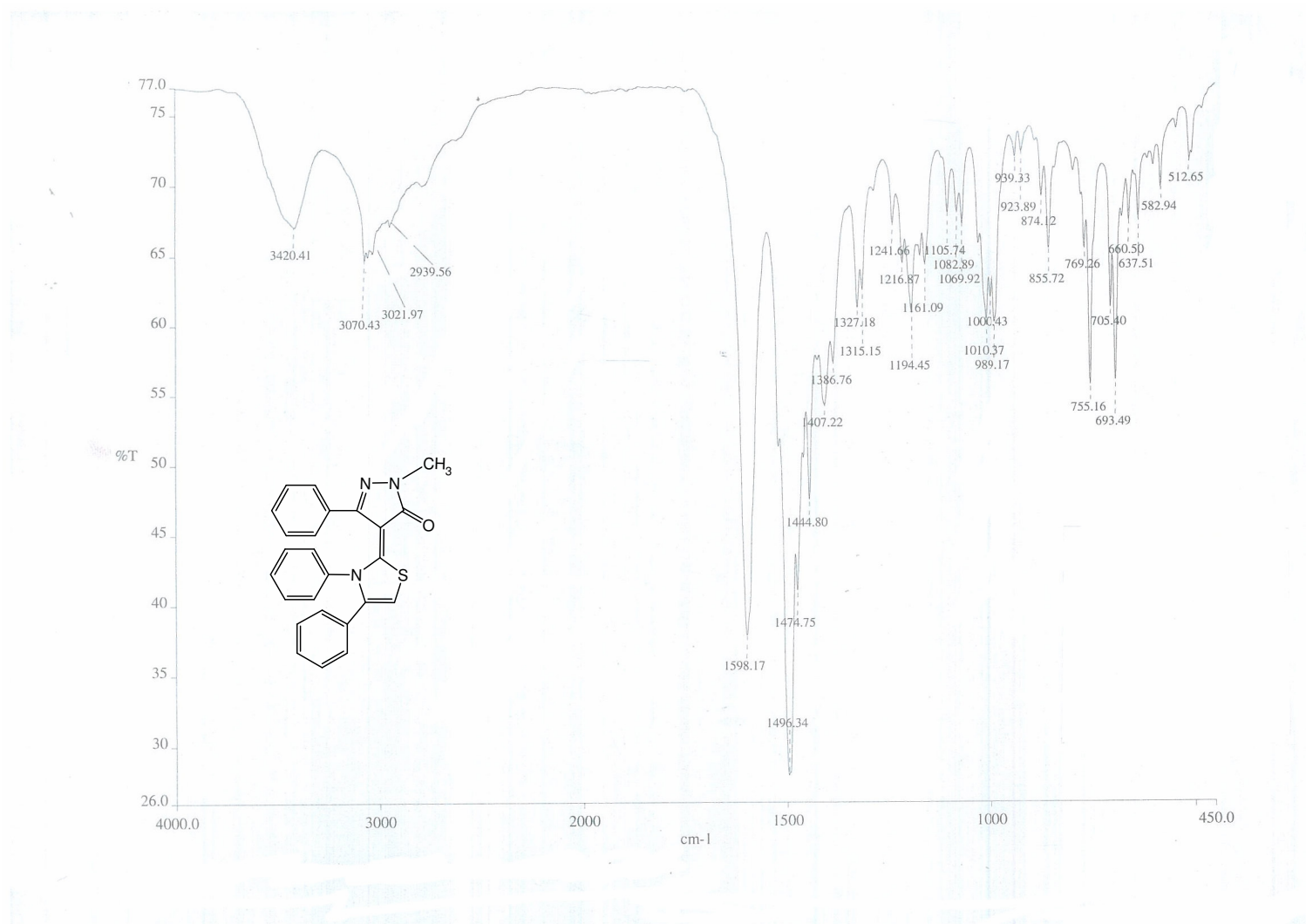
Sarı renkli kristaller; e.n: 224-226 °C, R_f= 0.05, verim= % 82

3.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (KBr): $\nu = 3070$ ve 3021 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2939 (alifatik, C-H gerilimi), 1598 (C=O gerilimi), 1496 ve 1474 (C=C gerilimleri), 1444 , 1407 ve 1386 (alifatik, düzlempiçi C-H eğilimleri), 1010 (C-N gerilimi), 705 ve 693 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1}



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3.57$ (s, 3H, CH₃), 6.88 (s, 1H, alkenik proton), 7.35 - 7.49 (m, 13H, aromatik), 7.78 - 7.80 (m, 2H, aromatik) ppm.

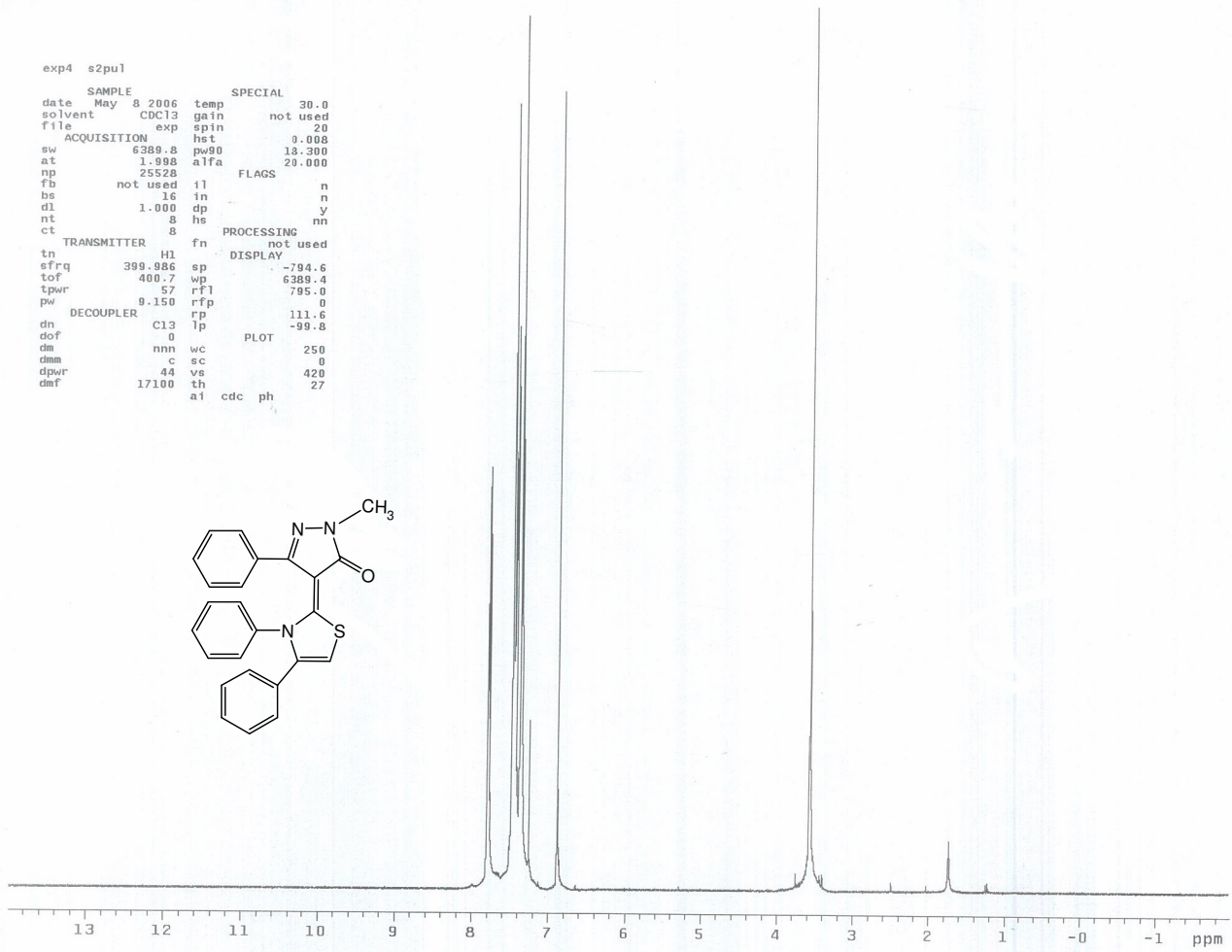
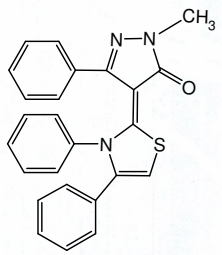


Şekil 3.7 Bileşik 3 'un FTIR Spektrumu (KBr)

```

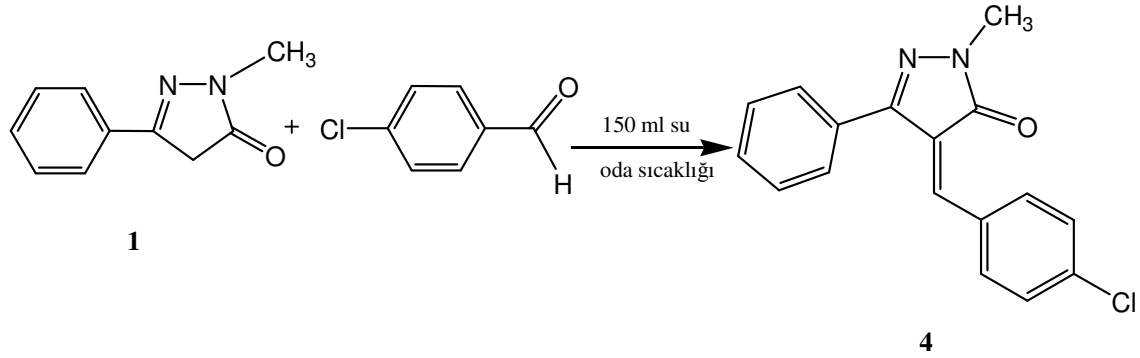
exp4 s2pu1
SAMPLE          SPECIAL
date May 8 2006 temp          30.0
solvent CDC13 gain          not used
file          exp spin          20
ACQUISITION    hst           0.008
sw 6389.8 pw90 13.300
at 1.998 alfa 20.000
np 25528
fb not used il n
bs 16 in n
dl 1.000 dp y
nt 8 hs nn
ct 8
TRANSMITTER    fn not used
tn H1
sfrq 399.986 ep -794.6
tof 400.7 wp 6389.4
tpwr 57 rfl 795.0
pw 9.150 rfp 0
DECOUPLER      rp 111.6
dn C13 lp -99.8
dof 0
dm nnn wc 250
dmm c sc 0
dppwr 44 vs 420
dmf 17100 th 27
ai cdc ph

```



Şekil 3.8 Bileşik 3'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

**3.5 4-(4-Klorobenziliden)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-on Bileşğinin Hazırlanması
(Bileşik 4, C₁₇H₁₃N₂OCl)**



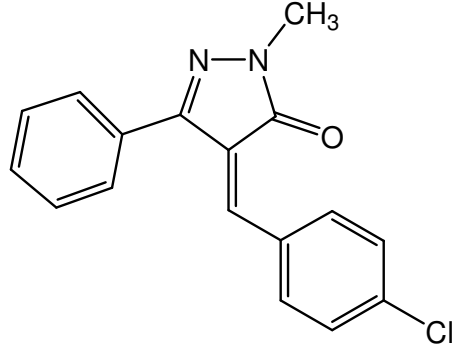
Şekil 3.9 Bileşik 4'ün hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Bhuyan, vd., 2005) Bileşik 1 (174 mg, 1 mmol) ve p-klorobenzaldehit (141 mg, 1 mmol), su (150 mL) içerisinde, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzöldü ve etil asetat ile kolon kromatografisi uygulanarak madde saflaştırıldı. Döner buharlaştırıcı ile çözücü uzaklaştırılarak elde edilen katı kurutuldu. TLC kontrolleri etil asetat kullanılarak yapıldı.

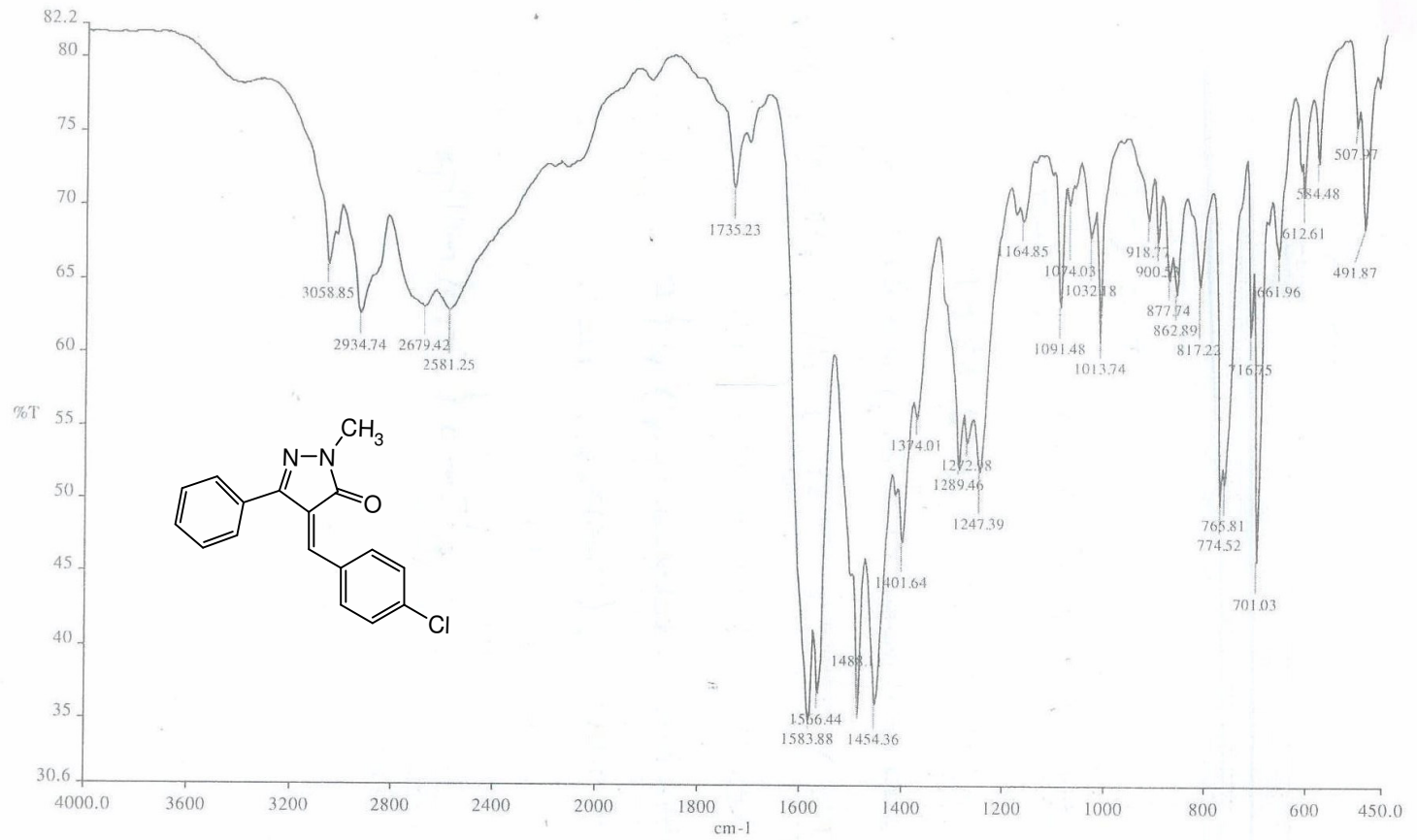
Sarı renkli kristaller; en: 210-211°C, R_f = 0.54, verim = % 40

4.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

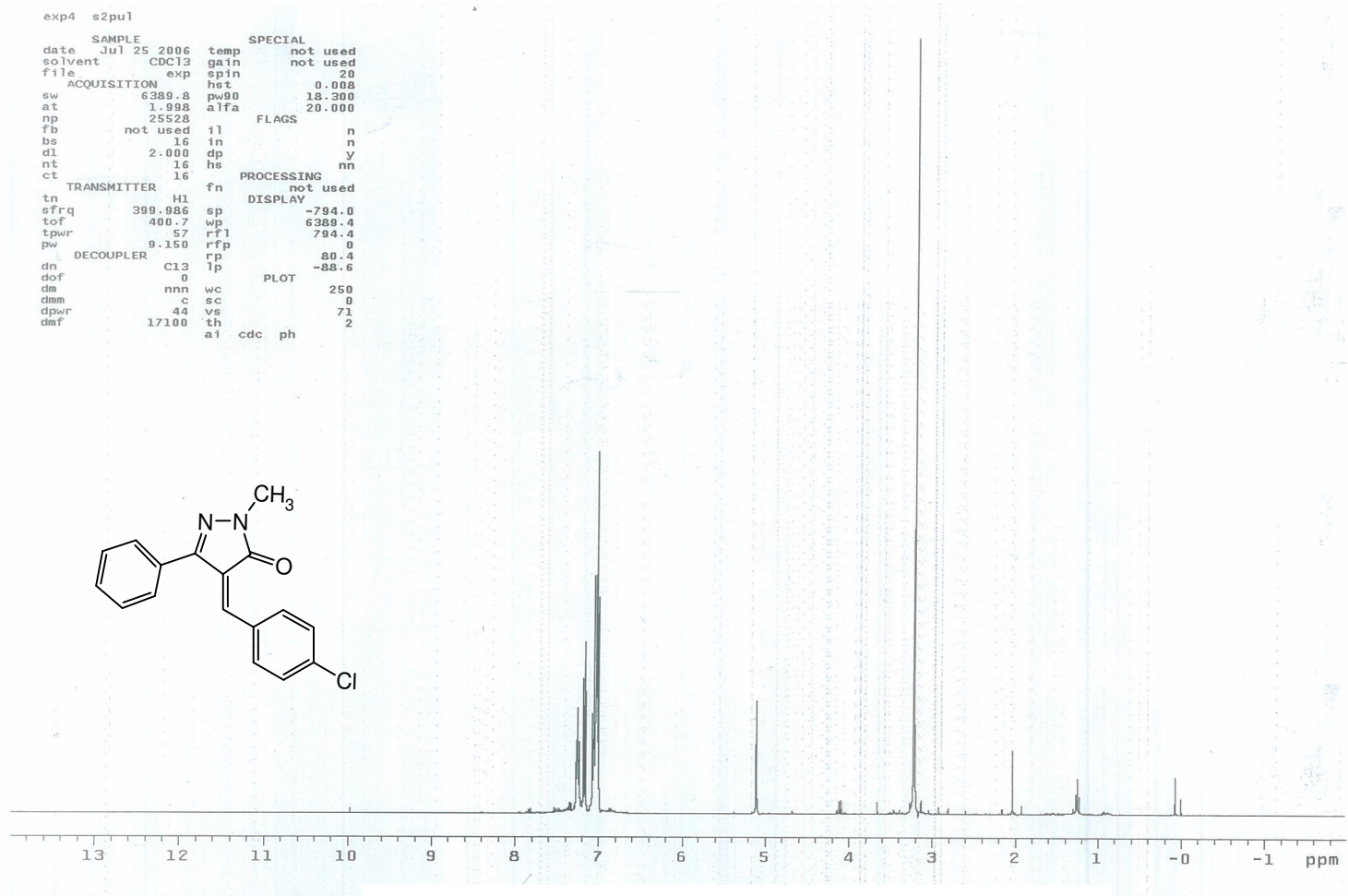
FTIR (KBr) : $\nu=$ 3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2934 (alifatik, C-H gerilimi), 1583 (C=O gerilimi), 1566 (C=N gerilimi), 1488, 1454, 1401 ve 1374 (alifatik, düzlemici C-H eğilimleri), 1091 (C-N gerilimi), 774 (p-substitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri), 716 ve 701 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=$ 3.27 (s, 3H, CH_3), 6.95-7.35 (m, 10H, aromatik ve =C-H) ppm.

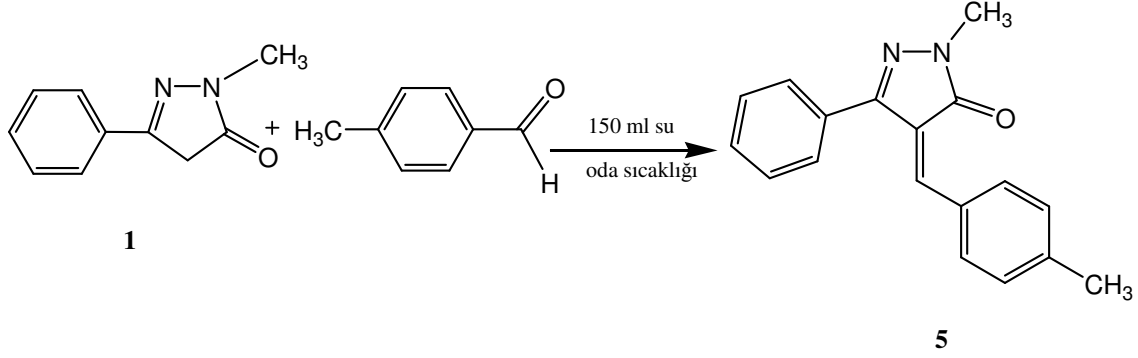


Şekil 3.10 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (KBr)



Şekil 3.11 Bileşik 4'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

**3.6 4-(4-Metilbenziliden)-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-on Bileşiğinin Hazırlanması
(Bileşik 5, C₁₈H₁₆N₂O)**



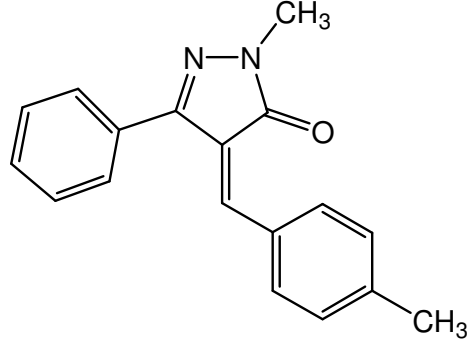
Şekil 12 Bileşik 5'in hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Bhuyan, vd., 2005) Bileşik 1 (174 mg ve 1 mmol) ve p-tolualdehit (120 mg, 1 mmol) su (150 mL) içerisinde, oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzülerek elde edilen katı karışımdan ayrıldı. Döner buharlaştırıcı ile çözücü uzaklaştırılarak madde kurutuldu. TLC kontrolleri etil asetat kullanılarak yapıldı.

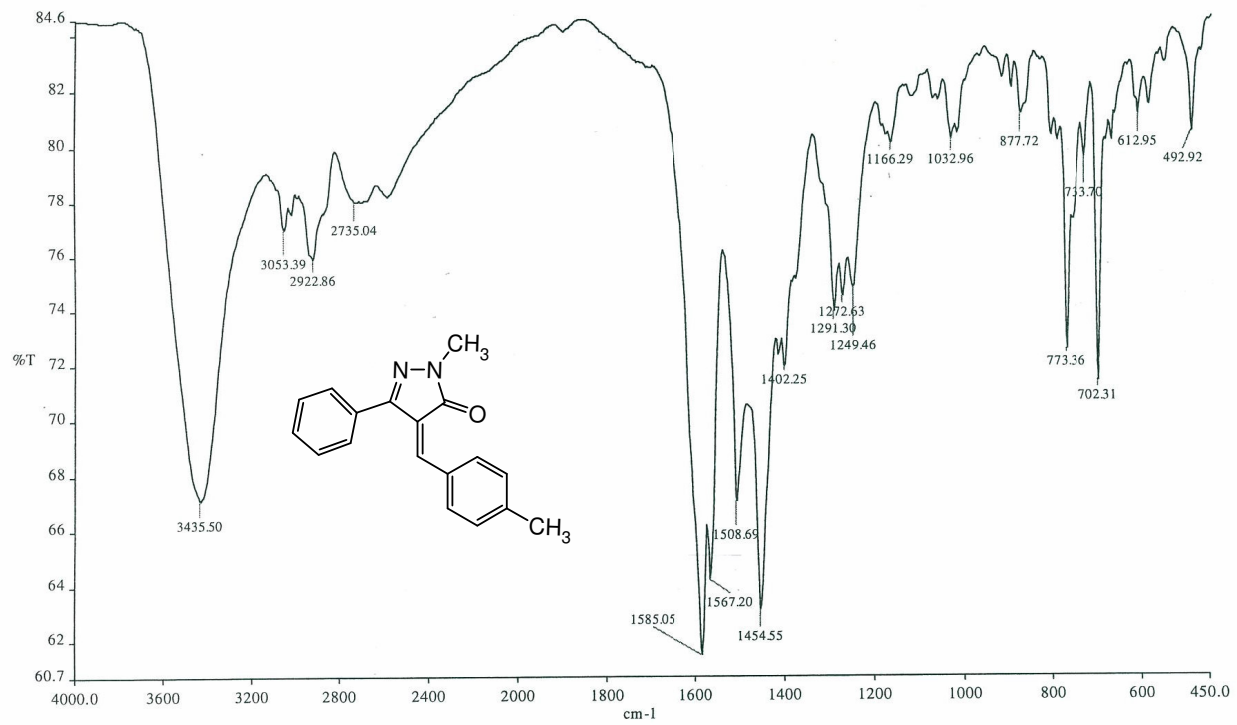
Beyaz renkli kristaller; en: 205°C, R_f = 0.38, verim = % 62

3.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (KBr) : $\nu=$ 3053 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 ve 2735 (alifatik, C-H gerilimleri), 1585 (C=O gerilimi), 1567 (C=N gerilimi), 1454 ve 1402 (alifatik, düzlemici C-H eğilimleri), 1032 (C-N gerilimi), 773 (p-substitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimi), 733 ve 702 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1}



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=$ 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.39 (s, 3H, CH_3), 6.99-7.30 (m, 10H, aromatik ve =C-H) ppm.

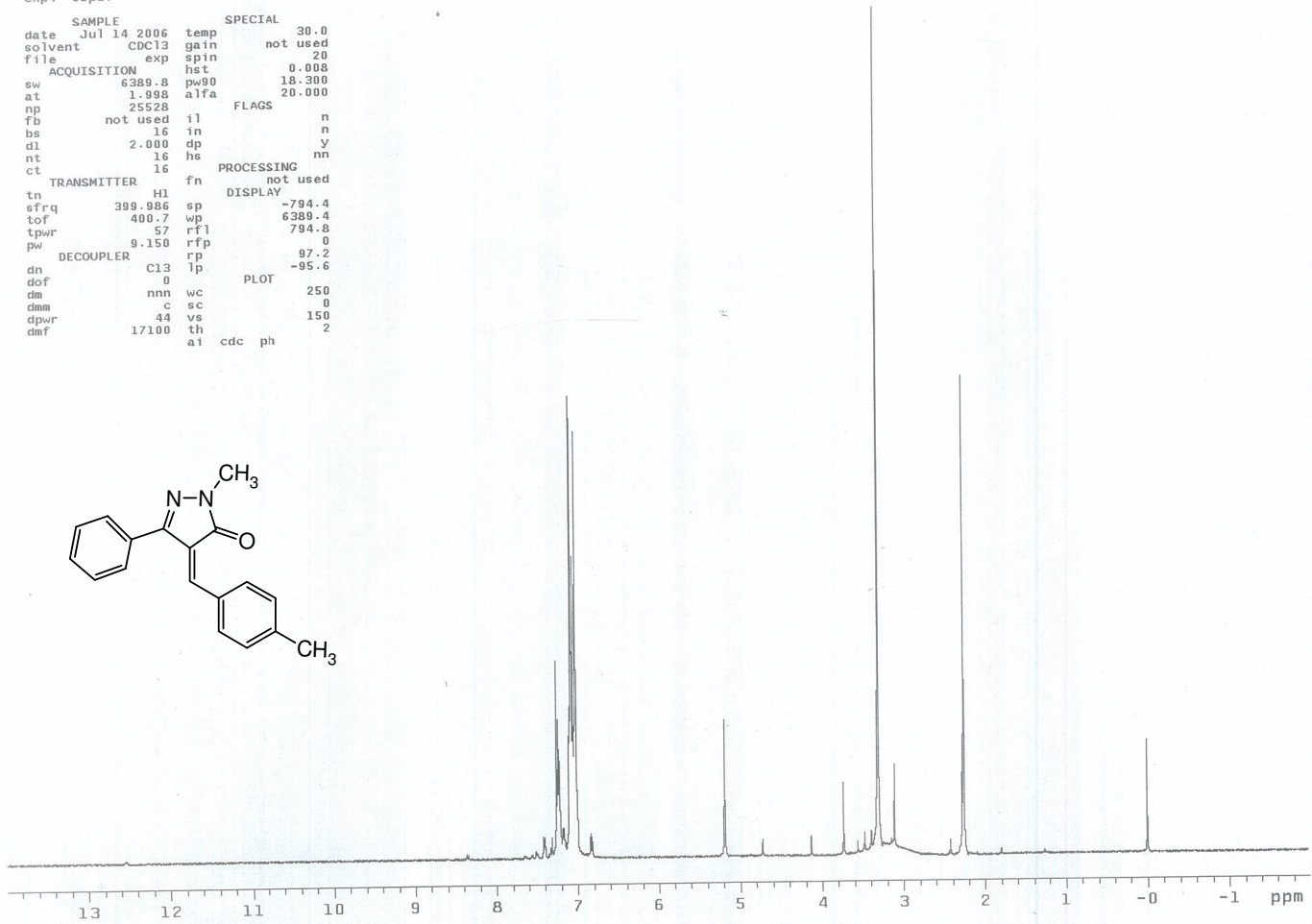


Şekil 13 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr)

```

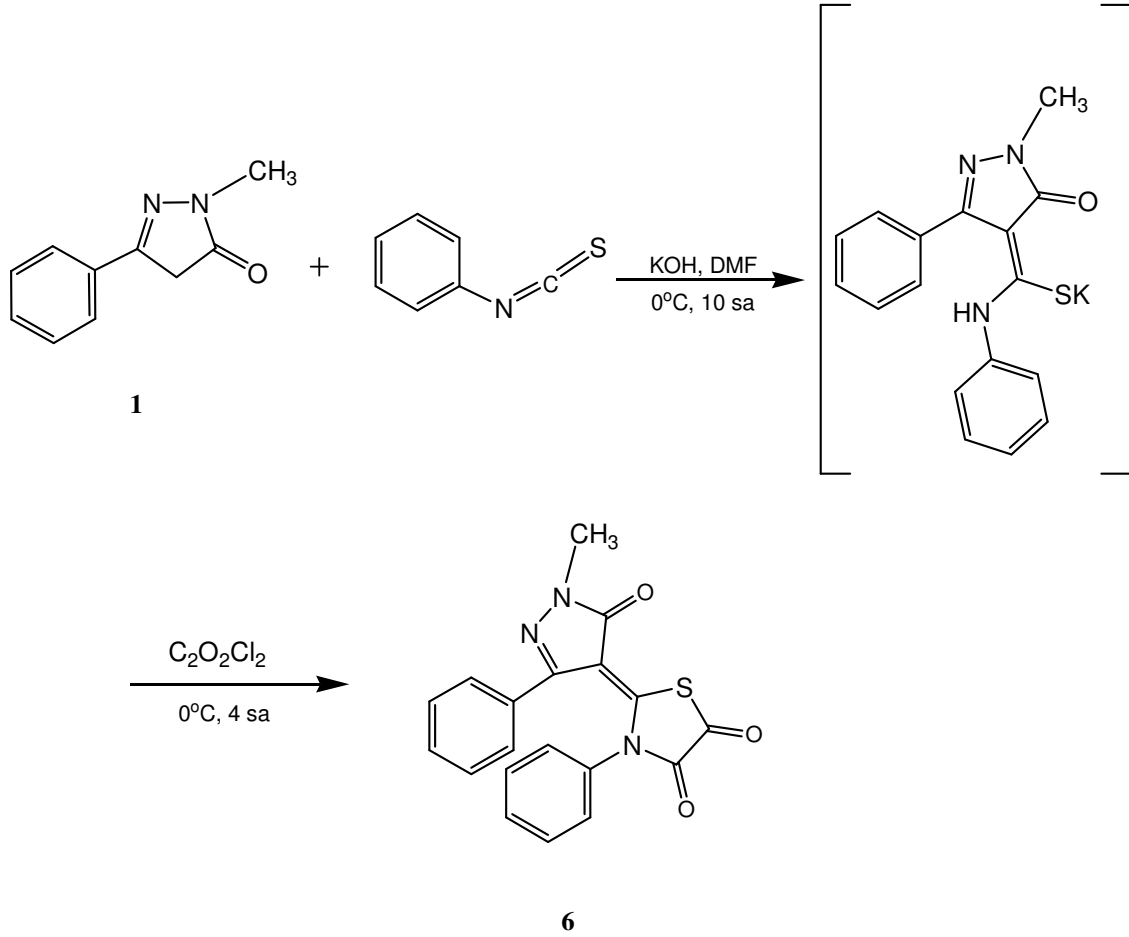
exp4 s2pu1
SAMPLE
date Jul 14 2006 temp 30.0
solvent CDCl3 gain not used
file exp spin 20
ACQUISITION hst 0.008
sw 6389.8 pw90 18.300
at 1.998 alfa 20.000
np 25528
fb not used il
bs 16 in n
dl 2.000 dp y
nt 16 hs nn
ct 16
TRANSMITTER fn PROCESSING
tn H1 fn not used
sfrq 399.986 sp DISPLAY -794.4
tof 400.7 wp 6389.4
tpwr 57 rfl 794.8
pw 9.150 rfp 0
DECOUPLER C13 rp 97.2
dn 0 lp -95.6
dof 0
dm nnn wc PLOT 250
dmm c sc 0
dpwr 44 vs 150
dmf 17100 th 2
ai cdc ph

```



Şekil 14 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

3.7. 2-(1-Metil-5-okso-3-fenil-1,5-dihidropirazol-4-iliden)-3-feniltiyazolidin-4,5-dion Bileşinin Hazırlanması (Bileşik 6, C₁₉H₁₃N₃O₃S)



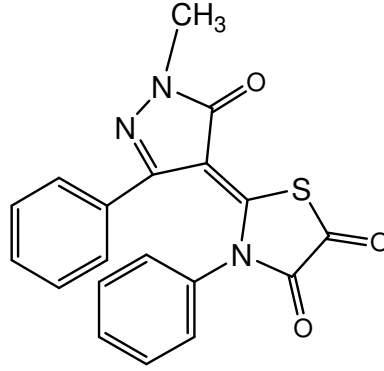
Şekil 15 Bileşik 6'nın hazırlanması

Kaynak verilerinden yararlanarak (Metwally vd., 2004) İki boyunlu balonda, DMF içerisinde (15 mL) çözülmüş bileşik 1 (174 mg, 1 mmol) ve KOH'li (56 mg, 1 mmol) çözeltiye, enjektör yardımıyla septum kolundan fenil izotiyosiyanat (135.5 mg, 0.12 mL, 1 mmol) eklendi. Azot atmosferi altında, buz banyosu içerisinde (0°C) 10 saat karıştırılan reaksiyon karışımına septum kolundan okzalil klorür (127 mg, 0.125 mL 1 mmol) eklendi. 0°C' de 4 saat karıştırıldıktan sonra soğuk suya dökülerek reaksiyon sonlandırıldı. TLC kontrolleri etil asetat kullanılarak yapıldı. Çökelti, süzülerek diklorometandan kristallendirildi.

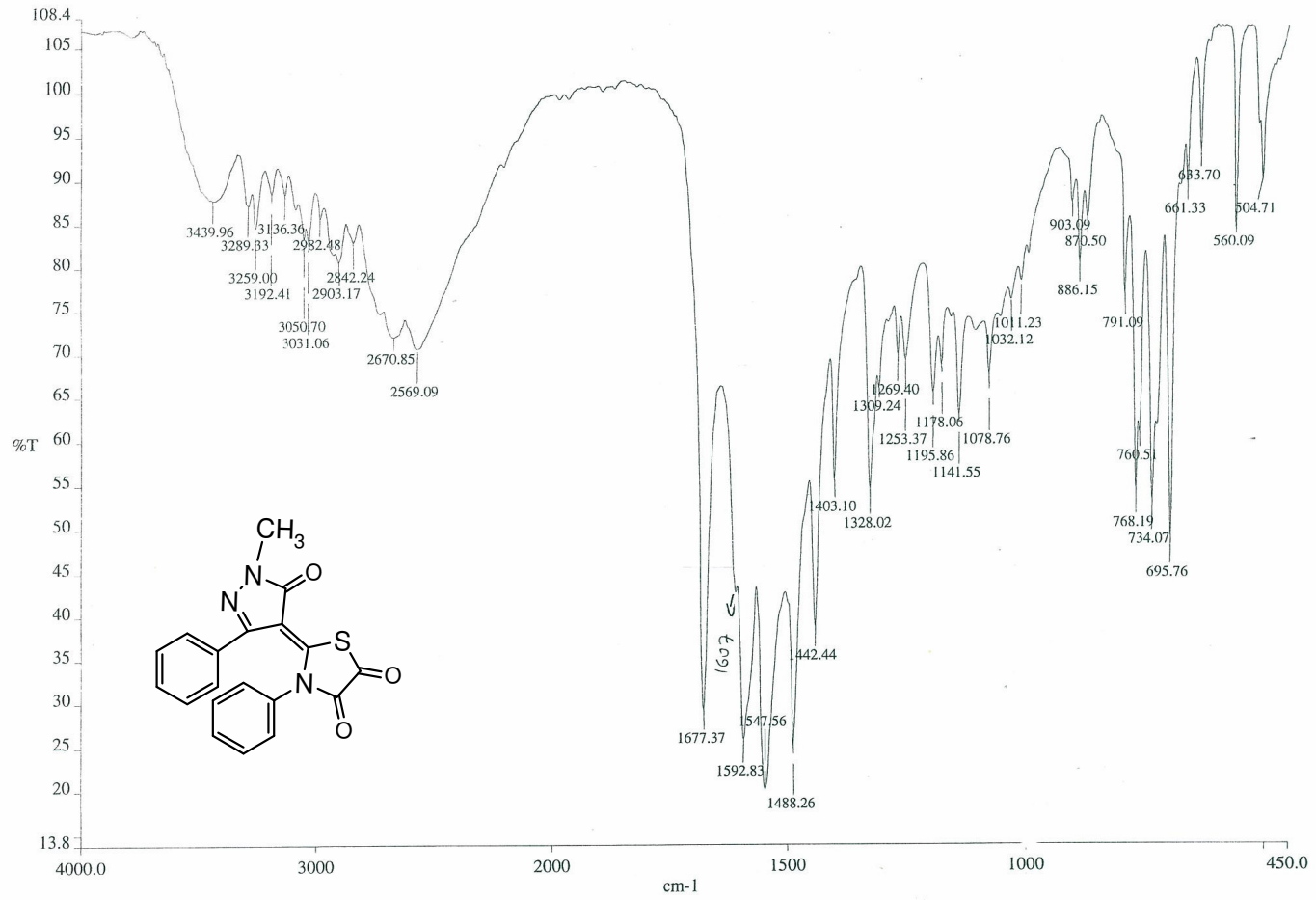
Krem renkli kristaller; e.n: >300 °C, R_f= 0.18, verim= % 62

3.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : $\nu=3050$ ve 3031 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2982 (alifatik, C-H gerilimi), 1677 (C=O gerilimi), 1607 (C=N gerilimi), 1488 ve 1442 (C=C gerilimleri), 1403 ve 1328 (alifatik, düzlemiçi C-H eğilimleri), 1178 (C-N gerilimi), 734 ve 695 (monosubstitue aromatik halka düzlemdışı C-H eğilimleri) cm^{-1}



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta= 3.79$ (s, 3H, CH_3), 7.07 - 7.65 (m, 10H, aromatik) ppm.

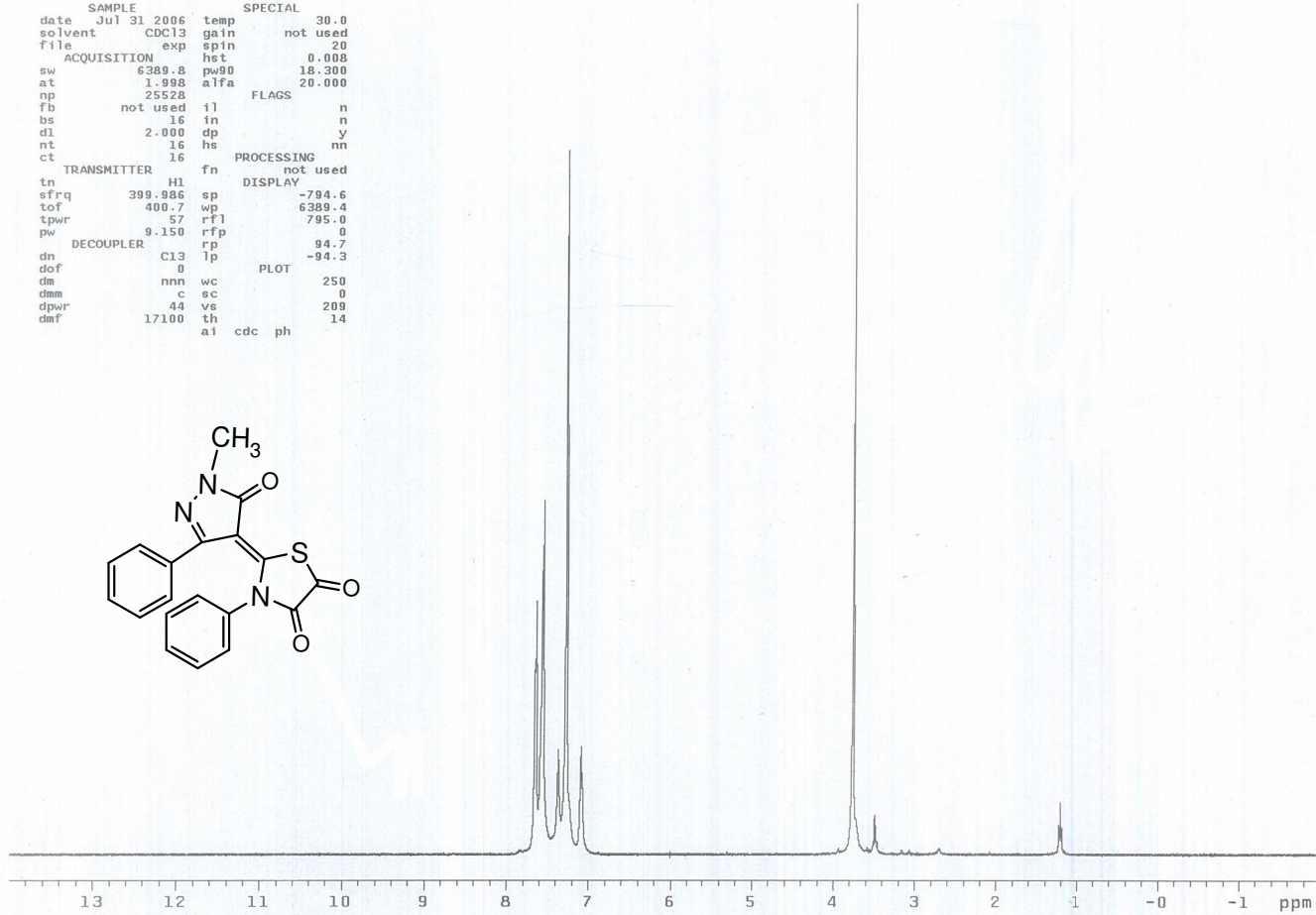
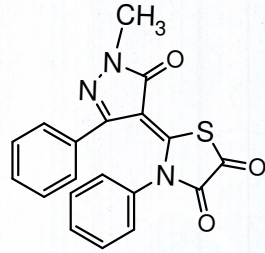


Şekil 16 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr)

```

exp4 s2pu1
SAMPLE
date Jul 31 2006 temp 30.0 SPECIAL
solvent CDCl3 gain not used
file exp sp1n 20
ACQUISITION hst 0.008
sw 6389.8 pw90 18.300
at 1.998 a1fa 20.000
np 25528 FLAGS
fb not used i1 n
bs 16 in n
dl 2.000 dp y
nt 16 hs mn
ct 16 PROCESSING
tn H1 fn not used
sfrq 399.886 sp DISPLAY
tof 400.7 wp 6389.4
tpwr 57 rfl 795.0
pw 9.150 rfp 0
DECOUPLER C13 rp 94.7
dof 0 lp -94.3
dm nnn wc PLOT 250
dmm c sc 0
dppwr 44 vs 209
dnt 17100 th 14
a1 cdc ph

```



Şekil 17 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

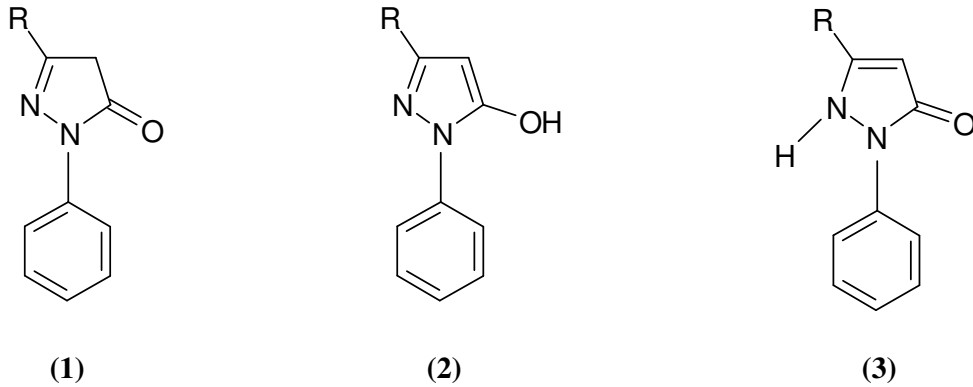
4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aril izotiyosiyanatlar, biyolojik aktif heterohalkalı bileşikleri hazırlamak için ara ürün olarak kullanılan yararlı reaktiflerdir. N-C-S bağının varlığında pestisidal, antikonvulsant, nematosidal, herbisidal, antiviral, fungusidal, bakterisidal ve anti-kanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon bileşiklerini elde etmek olasıdır.

Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla çalışmamızın birinci aşamasında α -H grubuna sahip 1-metil-3-fenil-1,4-dihidropirazol-5-on bileşiği (bileşik 1) literatüre göre hazırlanmıştır. (Eur. Pat. Appl., 2005).

Pirazolonların ticari boyalarda kullanımı dışında analjezik, fermisid, antimikrobiyal ve fungusid gibi geniş bir biyolojik aktivite içeren yapıları vardır. Bunun dışında α -H içermeleri nedeniyle organik sentez açısından da kullanım alanları geniştir. Bu türevlerin başlangıç maddeleri olarak kataliz sistemlerde bilimsel ve teknik uygulamaları, CVD için ve antitümör uygulamaları için reseptör olduğu çalışmalara rastlanmaktadır.

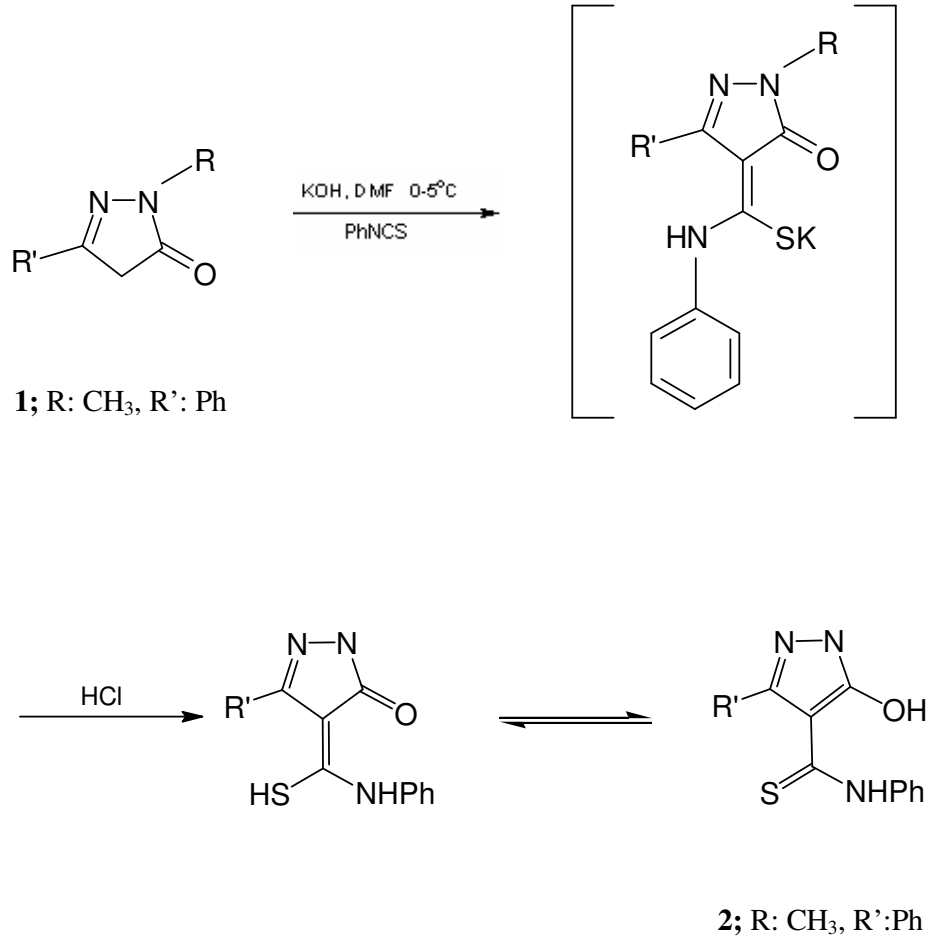
Elektron verici merkezi nedeniyle kompleks oluşturma yetenekleri de vardır. Reaksiyon ortamına ve yapısına bağlı gruplara dayanarak 3 temel tautomerik yapı içerir:



Şekil 4.1 Pirazolonların tautomerik yapıları (Patent, Jpn., 2005, Eur. Pat. Appl., 2005)

Özellikle difenilsubstitue pirazolin-5-onlar, (2) yapısında buldukları için α -metilen reaksiyonlarını yapmak zordur.

Bu bileşiğin ekimolar miktarda ve bazik ortamda fenil izotiyosiyanat ile etkileşimi sonucu bir potasyum sülfür tuzu oluşmakta (bileşik 2) ve asidlendirilerek serbest hale geçmektedir.



Şekil 4.2 Pirazol-5-on bileşiğinin fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu

Bu bileşiğin FTIR spektrumuna bakıldığında NH ve C=O gerilimleri beklenen yerlerde gözlenmektedir. (Lambert, vd., 1998.) ¹H NMR spektrumundaki gözlenen ve beklenen yerde bulunan NH piki de yapıyı desteklemektedir.

Bileşik **1**'in fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonunu takiben fenasil bromür eklenerek gerçekleştirilen ve saflaştırılan ürünün (bileşik **3**) proton NMR spektrumuna bakıldığında alkenik proton halka kapanmasının meydana geldiğini göstermektedir. Artan aromatiklik yapıyı desteklemektedir. Başlangıç maddesinin (bileşik **1**) bu kez okzalil klorür ile yapılan reaksiyonundan elde edilen bileşiğin (bileşik **6**) FTIR spektrumundaki karbonil grupları halkalaşmanın meydana geldiğini göstermektedir. Bu bileşiğin proton NMR spektrumunda başlangıç maddesinde yer alan α -hidrojenine rastlanmaması yapıyı doğrulamaktadır.

Başlangıç maddesi pirazolon bileşiğinin aromatik aldehidlerle gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonları ile benziliden türevleri de hazırlanmıştır (bileşik **4** ve bileşik **5**). Bu bileşiklerin yapıları da FTIR ve NMR spektroskopik çalışmalar ile aydınlatılmıştır.

Sonuç olarak, biyolojik aktif olabilecek beş yeni bileşik, α -metilen bileşiklerinin verdiği reaksiyon örneklerinden yararlanarak hazırlanmıştır. Elde edilen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları için Bayer ile işbirliğine gidilmiştir.

KAYNAKLAR

Daley, R. F. ve Daley, S. J. (2005) Carbonyl Condensation Reactions, Chapter 20, p 1052-1084

Deb, M.L. ve Bhuyan, P.J. (2005), Tetrahedron Letters, 46: 6453-6456.

El-Desoky, S. I., Etman, H. A., Bondock, S. B., Fadda, A. A. ve Metwally, M. A., (2002), Sulfur Letters, 25, 199- 205.

Eur. Pat. Appl., 25 pp, (2005).

Jpn. Kokai Tokkyo Koho,7 pp, (2005).

Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lightner, D.A. ve Cooks, R.G. *Organic Structural Spectroscopy*; Prentice-Hall: Upper Saddle River, NJ, 1998.

Mukerjee, A. K. ve Ashare, R. , (1991), Chem.Rev., 1.

Metwally, M.A., Keshk, E.M., Fekry, A. ve Etman, H.A., (2004), Phosphorus, Sulfur and Silicon, 179:2067-2079.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	11.10.1979	
Doğum yeri	Eskişehir	
Lise	1990–1997	Merzifon Anadolu Lisesi
Lisans	1998–2002	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2003–2006	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı