

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HALKALI ENAMİNLERİN ASETİLENİK YAPILARLA [2+2]
SİKLOKATILMA ÜRÜNLERİ**

Yeşim Fatma YARAPSANLI

KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Yrd.Doç.Dr. Nesimi ULUDAĞ

TEKİRDAĞ 2017

Her hakkı saklıdır.

Bu tez NKÜBAP tarafından NKUBAP.00.10.YL.14.06 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Yrd.Doç.Dr. Nesimi ULUDAĞ danışmanlığında, Yeşim Fatma YARAPSANLI tarafından hazırlanan " Halkalı Enaminlerin Asetilenik Yapılarla [2+2] Siklokatılma Ürünleri" isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Yrd. Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

İmza:

Üye: Prof. Dr. Temine ŞABUDAK

İmza:

Üye: Doç. Dr. Mehmet ODABAŞI

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HALKALI ENAMİNLERİN ASETİLENİK YAPILARLA [2+2] SİKLOKATILMA ÜRÜNLERİ

Yeşim Fatma YARAPSANLI

Namık Kemal Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd.Doç.Dr.Nesimi ULUDAĞ

Enaminlerin [2+2] siklokatalmaları, heterosiklik oluşum prosesindeki çeşitliliğinden dolayı önem taşımaktadır. Enaminler, sekonder amin ve ketonlarla hazırlanır. Enaminlerin siklokatalma tepkimelerinde siklobüten halkaları türevleri, halka açılma tepkimesi ile 1,3-dienaminlere dönüştürülür. Bu çalışmada, halkalı ketonlardan sentezlenen enaminlerin, 1,4-dimetoksi-2-butin ve 2-butin-1,4-diol ile olan reaksiyonları araştırıldı. Bazı durumlarda siklokatalma ürünleri izole edildi. Oluşan siklobüten ürünleri ısıtılarak 2 karbon atomu ile halka açılması gerçekleştirildi. Polar çözücü kullanıldığı zaman, enaminlerin 1,4-dimetoksi-2-butin ve 2-butin-1,4-diol ile reaksiyonundan farklı ürünler elde edildi. Bu esnada reaksiyon sıcaklığı da önemli oldu. Sonuç olarak, farklı çözücü ve farklı sıcaklıkta enaminlerin siklokatalma tepkimeleri araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Enamin, [2+2]siklokatalma, 1,3-dienamin, 1,4-dimetoksi-2-butin, 2-butin-1,4-diol, siklobüten

2017, 54 Sayfa

ABSTRACT

Msc. Thesis

A STUDY ABOUT [2+2] CYCLOADDITION REACTIONS BETWEEN CYCLIC ENAMINES AND ACETYLENES

Yeşim Fatma YARAPSANLI

Namık Kemal University
Graduate School Of Natural And Applied Science
Department Of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Nesimi ULUDAG

Enamine [2+2]cycloadditions have drawn attention because of their versatility in a range of heterocycles forming process. Enamines are generally prepared by condensation of a suitable amine and ketone, undergo cycloaddition reactions to yield cyclobutene derivatives which then isomerize to 1,3-dienamine with expansion of the ring. In this study, enamines derived from cyclic ketones react with 1,4-dimethoxy-2-butyne and 2-butyne-1,4-diol to produce intermediate cyclobutene adducts which have, in several cases, been isolated. These cyclobutenes on heating, undergo bond rearrangement with expansion of the cyclic ketone ring by two carbon atoms. However, when polar solvents such as methanol are used, the reaction of enamine with 1,4-dimethoxy-2-butyne and 2-butyne-1,4-diol behaves differently to yield. Reaction temperature was also important. Finally, we reported herein the cycloaddition reaction of enamines in different solvents and at different temperature.

Keywords: Enamine, [2+2]cycloadditions, 1,3-dienamine, 1,4-dimethoxy-2-butyne, 2-butyne-1,4-diol, cyclobutene.

2017, 54 Pages

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

δ	: Kimyasal Kayma
d	: Dublet
dd	: Dublet Dublet
ddd	: Triple Dublet
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared (Kızıl ötesi)
J	: Yarılma sabiti
λ	: Dalga boyu
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
MS	: Kütle spektroskopisi
ν	: Frekans
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	: Per Part Million
t	: Triplet
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV	: Ultraviyole (Mor ötesi)
pTsOH	: P-Toluen Sülfonik Asit
MeOH	: Metil Alkol

TEŞEKKÜR

Beni bugünlere ulaştıran, her daim yanımda olan ve beni yüreklendiren çok değerli anneme ve babama şükranlarımı sunarım. Birlikte hayatı paylaştığım, zor günleri birlikte aştığımız, tez hazırlık döneminde sabır ve anlayış gösteren sevgili eşim ve canım oğluma gönül dolusu teşekkür ederim. Yüksek lisans eğitimimin ilk gününden son anına dek bilgisi ve engin tecrübesiyle yolumu aydınlatan, çok değerli hocam, tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Nesimi ULUDAĞ 'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen kardeşim Yasin MURAT 'a ve değerli öğrencim Hülya ŞAKINER 'e yürekten teşekkür ederim.

Yeşim Fatma YARAPSANLI

Mayıs, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZETi
ABSTRACTii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİiii
TEŞEKKÜRiv
İÇİNDEKİLERv
ŞEKİL DİZİNİvii
ÇİZELGE DİZİNİx
1. GİRİŞ1
2. KURAMSAL TEMELLER VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR3
2.1. Enamin Kavramı ve Enaminlerin Tarihçesi.....	3
2.2.Enaminlerin Sentez Yöntemleri.....	5
2.2.1.Stork Enamin Tepkimesi.....	5
2.2.2 Bischler-Napieralski Reaksiyonu ile Enamin Sentezi.....	7
2.2.3.Cıva Asetat ile Oksidasyon Yöntemi.....	7
2.3. Enaminlerin Genel Özellikleri.....	8
2.4. Enaminlerin Oluşum Reaksiyonlarının Kinetiği.....	9
2.5. Çeşitli Enaminler.....	10
2.6. Enaminlerin Sınıflandırılması.....	10
2.6.1. Azot Atomunun Substitusyon Derecesine Göre.....	10
2.6.1.1. Primer Enaminler.....	10
2.6.1.2. Sekonder Enaminler.....	11
2.6.1.3 Tersiyer Enaminler.....	11
2.6.2. Çifte Bağın Konumuna Göre.....	12
2.6.2.1.Asiklik Enaminler.....	12
2.6.2.2.Endosiklik Enaminler.....	12
2.6.2.3. Eksosiklik Enaminler.....	13
2.6.2.4. Heterosiklik Enaminler.....	13
2.6.2.5. Bisiklik Enaminler.....	13
2.7. Enaminlerin Hidrolizi.....	14
2.8. Enaminlerin Arilleme Reaksiyonları.....	14

2.9. Enaminlerin Açıl Halojenür ile Olan Raksiyonları.....	15
2.10. Enaminlerin Alkil Halojenürlerle Olan Reaksiyonları.....	15
2.11. Enaminlerin Oksidasyonu.....	16
2.12. Koruyucu Grup Olarak Enaminler.....	17
2.13. Enaminlerin Siklokatalıma Reaksiyonları.....	17
2.14. Enaminlerin Elektrofilik Alkinlerle Reaksiyonları.....	19
2.15. Asetilenlerle Sıcaklığa Bağlı Olan Siklokatalıma Reaksiyonları.....	21
2.15.1. Aromatik Olmayan Bileşiklerin Asetilenlerle Olan Reaksiyonları.....	21
2.15.2. Heteroaromatik Bileşiklerin Asetilenlerle Olan Reaksiyonları.....	24
2.16. [2+2] Sikloizomerizasyon Tepkimeleri.....	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	28
3.3. Çalışmanın Sentez Planı.....	28
4. SENTEZLER VE ARAŞTIRMA BULGULARI.....	29
4.1. Halkalı Enaminlerin Sentezi.....	29
4.1.1. Morfolin Enamin (D ₁) Sentezi.....	29
4.1.2. Piperidin Enamin (D ₂) Sentezi.....	31
4.1.3. Pirolidin Enamin (D ₃) Sentezi.....	31
4.2. Halkalı Enaminlerin Asetilenik Yapılarla Olan Katılma Reaksiyon Sentezleri.....	32
4.2.1.1,2Metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8Siklooktadien(2) Nolu Bileşik Sentezi.....	32
4.2.2.7,8-Hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0]Okten(3)NoluBileşikSentezi.....	34
4.2.3.1,2Hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8 Siklooktadien (7) Nolu Bileşik Sentezi.....	35
4.2.4.7,8Metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]okten (4) Nolu Bileşik Sentezi.....	37
4.2.5.1,2Metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) Nolu Bileşik Sentezi.....	38
4.2.6.7,8 Metoksimetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8) Nolu Bileşik sentezi.....	41
4.2.7.1,2Metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9) Nolu Bileşik Sentezi.....	42
4.2.8.1,2Hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien (11) Nolu Bileşik Sentezi.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	54

Şekil.1.1. Morfolin enamin sentezi.....	1
Şekil.1.2. Enaminlerin asetilen ile [2+2] siklokatalıma reaksiyonu	1
Şekil.2.1. Enamin –imin tautomerliği.....	3
Şekil.2.2. β -Karbonuna bağlı elektron çekici gruplarda enamin-imin tautomerik dengesi..	3
Şekil.2.3.Enamin yapısı.....	4
Şekil.2.4.Mannich ve Davidsen'in ilk enamin sentezi.....	4
Şekil.2.5.Karbonil bileşikleri ve sekonder aminden enamin sentezi.....	5
Şekil.2.6.Stork enamin reaksiyonu.....	5
Şekil.2.7.Halkalı sekonder aminler.....	6
Şekil.2.8.Pirolidin enamin sentezi.....	6
Şekil.2.9.Enaminin nükleofilik yapısı.....	6
Şekil.2.10.Bischler – Napieralski reaksiyonu.....	7
Şekil.2.11.Tersiyer halkalı aminlerin cıva asetat ile oksidasyon yöntemi.....	8
Şekil.2.12.İmin oluşumu.....	8
Şekil.2.13.Enamin-imin tautomerisi.....	8
Şekil.2.14.Enamin çeşitleri.....	10
Şekil.2.15.Primer enamin yapısı.....	11
Şekil.2.16.Sekonder enaminlerin tautomerleşmesi.....	11
Şekil.2.17.Asiklik enamin yapısı.....	12
Şekil.2.18.Endosiklik enaminler.....	12
Şekil.2.19.Eksosiklik enaminler.....	13
Şekil.2.20.Heterosiklik enaminler.....	13
Şekil.2.21.Bisiklik enaminler.....	13
Şekil.2.22.Enaminlerin hidrolizi.....	14
Şekil.2.23.Enaminlerin arilleme reaksiyonları.....	15
Şekil.2.24.Enaminlerin açıl halojenür ile olan reaksiyonu.....	15
Şekil.2.25.Enaminlerin alkil halojenürlerle olan.reaksiyonu.....	16
Şekil.2.26.Michael katılma reaksiyonu.....	16

Şekil.2.27.Enaminlerin oksidasyonu.....	17
Şekil.2.28.Enaminlerin katılma tepkimeleri	18
Şekil.2.29.Enaminlere [2+2] siklokatılma tepkimeleri	18
Şekil.2.30.Enaminlerin dimetil asetilendikarboksilat ile olan katılma tepkimesi.....	19
Şekil.2.31.Siklokatılma tepkimelerinde elektronların etkileşimi.....	20
Şekil.2.32.Huisgen'in [2+2] siklokatılma reaksiyonu.....	21
Şekil.2.33.Aromatik olmayan bileşiklerin asetilenlerle olan reaksiyonları	22
Şekil.2.34.Azot içeren heterosiklik bileşiklerin,asetilenik esterlerle olan reaksiyonları.....	23
Şekil.2.35. Dihidroazosin sentezi.....	23
Şekil.2.36. 3- (1- piroolidinil) benzo [b] tiyofenin (10) dimetil asetilendikarboksilat ile [2+2] siklokatılması.....	24
Şekil.2.37.[2+2] Sikloizomerizasyon tepkimesi.....	25
Şekil.2.38. Reinhoudt ve Kouwenhoven'in substitüe olmamış 1- benzoksepin sentezi.....	26
Şekil.4.1 Morfolin enamin(D ₁) sentezi.....	29
Şekil.4.2. Deen-stark düzeneği.....	30
Şekil.4.3. Morfolin enamin sentezindeki son aşama olan vakumda ayrımsal damıtma düzeneği.....	30
Şekil.4.4. Piperidin enamin (D ₂) sentezi.....	31
Şekil.4.5. Piroolidin enamin(D ₃) sentezi.....	31
Şekil.4.6.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2)nolu bileşik sentezi.....	32
Şekil. 4.7.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2)nolubileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	33
Şekil.4.8.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2) nolu bileşiğin GC-MS spektrumu.....	33
Şekil.4.9.7,8-hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0] okten (3) nolu bileşik sentezi.....	34
Şekil.4.10.7,8-hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0]okten (3) nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	35
Şekil.4.11. 1,2hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8siklooktadien (7) nolu bileşik sentezi.....	35
Şekil.4.12.1,2hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8siklooktadien(7)nolu bileşiğin ¹ HNMR spektrumu.....	36
Şekil.4.13. 7,8-metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]okten (4)nolu bileşik sentezi.....	37

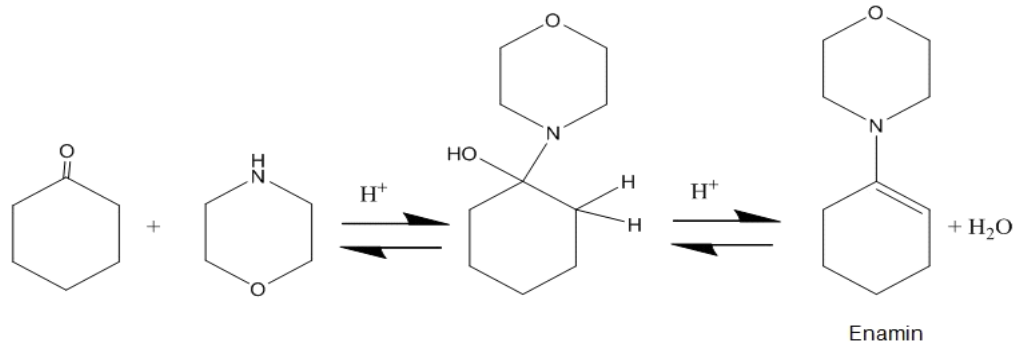
Şekil.4.14.7,8-metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]okten (4) nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	38
Şekil.4.15.1,2-metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5)nolu bileşik sentezi.....	38
Şekil.4.16.1,2-metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	39
Şekil.4.17.1,2-metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5)nolu bileşiğin sentezi (çözücü metanol).....	40
Şekil.4.18.1,2-metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien (5) nolu bileşiğin(çözücü metanol) ¹ H NMR spektrumu.....	40
Şekil.4.19.7,8-metoksimetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8) nolu bileşik sentezi.....	41
Şekil.4.20.7,8-metoksimetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8)nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	42
Şekil.4.21.1,2-metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9)nolu bileşik sentezi.....	42
Şekil.4.22.1,2-metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9)nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	43
Şekil.4.23.1,2-metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9) nolu bileşik sentezi (çözücü metanol).....	44
Şekil.4.24.1,2-metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9) nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu(çözücü metanol).....	44
Şekil.4.25.1,2-hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien (11) nolu bileşik sentezi.....	45
Şekil.4.26.1,2-hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(11)nolu bileşiğin ¹ H NMR spektrumu.....	46

Çizelge2.1. Sekonder aminlerin hız ve asitlik sabitleri.....	9
Çizelge 5.1.Morfolin enamin (D ₁), piperidin enamin(D ₂) ve pirolidin enaminin (D ₃), 1,4-dimetoksi-2-butin (X) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma reaksiyon ürünleri.....	47
Çizelge 5.2. Morfolin enamin (D ₁), piperidin enamin(D ₂) ve pirolidin enaminin (D ₃) 2- butin - 1,4 -diol (Y) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma ürünleri.....	48
Çizelge.5.3.Morfolin enamin (D ₁), piperidin enamin(D ₂) ve pirolidin enaminin (D ₃)1,4-dimetoksi-2-butin(X) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma reaksiyonu ürünlerinin verim analizi.....	49
Çizelge.5.4. Morfolin enamin (D ₁), piperidin enamin(D ₂) ve pirolidin enaminin (D ₃) 2 -butin- 1,4- diol (Y) ile olan katılma ürün verim analizi.....	50

1.GİRİŞ

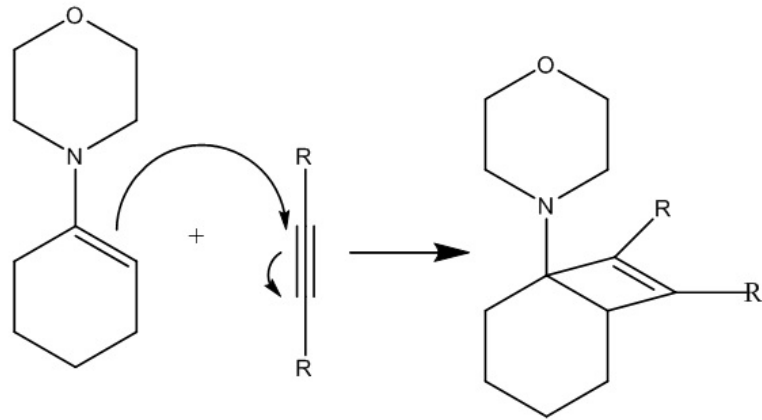
Enaminlerin sentezi için ilk genel yöntemi Mannich ve Davidsen aldehitler ve sekonder halkalı aminlerden sentezleyerek gerçekleştirdiler.

Enaminler, karbonil bileşiklerinden ve ikincil aminlerden (morfolin, piperidin,pirolidin) kolaylıkla asit katalizörü ile katılma ve ayrılma reaksiyonlarıyla hazırlanırlar.



Şekil.1.1. Morfolin enamin sentezi

Sentezlenen bu enaminler, elektronca fakir olan üçlü bağ içeren asetilenik yapılara katılma tepkimesi vermektedirler.



Şekil.1.2. Enaminlerin asetilen ile [2+2] siklokatalma reaksiyonu

Bu katılma tepkimeleri perisiklik tepkimeleri olup [2+2] siklokatalımlarıdır. Burada oluşan dörtlü halkanın oluşmasını etkileyen -R gruplarıdır. Eğer elektron çekici ise farklı bir tür mekanizma ile yürümektedir. Bu reaksiyonlarda, çözücünün etkisi önemlidir. Çözücünün polar yada apolar olmasına göre farklı ürünler elde edilir.

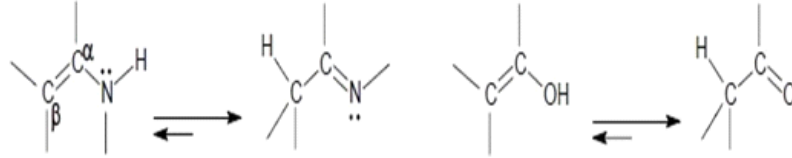
Bu çalışmamızda, sikloheksanon ve halkalı sekonder aminler olan morfolin, piperidin ve pirolidin ile enamin sentezleri gerçekleştirildi.

Daha sonra sentezlenen bu enaminlere, 1,4-dimetoksi-2-butin ve 2-butin-1,4-diol ile gerçekleşen katılma reaksiyonlarını inceledik. Ayrıca bu enaminlerin benzen ve metilalkol gibi polar ve apolar çözücülerindeki [2+2] siklokatalıma ürünlerini araştırdık.

2. KURAMSAL TEMELLER VE ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Enamin Kavramı ve Enaminlerin Tarihçesi

Enamin terimi ilk olarak 1927 de Wittig ve Blumenthal tarafından bir enol yapısıyla bağdaştırılarak ileri sürülmüştür(Wittig ve Blumenthal 1927). Enaminler, α pozisyonunda amino grubu içeren vinil aminlerdir. α Hidrojenine sahip karbonil bileşiklerindeki keto-enol tautomerliğine benzer bir şekilde, N-atomunda en az bir tane H atomu içeren enaminlerde bir enamin - imin tautomerliği gösterirler.Burada genellikle, imin yapısına termodinamik açıdan daha eğilimlidirler. (Rappoport 'den akt.Özokan 2007)



Şekil.2.1. Enamin-imin tautomerliği

β - Karbonuna nitril,nitro,karbonil ve tiyokarbonil gibi elektron çekici doymamış gruplar bağlı olduğu takdirde, enamin-imin tautomerik dengesi hemen hemen tümüyle enamin yönüne kaymaktadır.(Rappoport 'den akt. Özokan 2007)



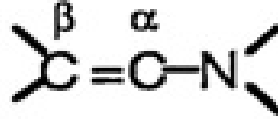
ENAMİN

İMİN

Z = -CN,-NO₂,-COR,-CSR

Şekil.2.2. β -Karbonuna bağlı elektron çekici gruplarda enamin-imin tautomerik dengesi.

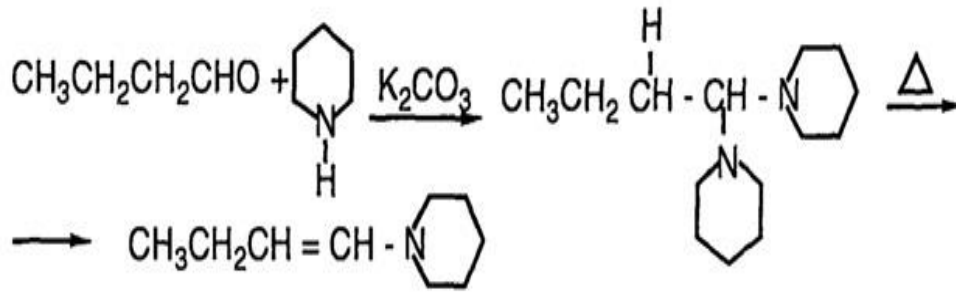
Enamin terimi α , β doymamış tersiyer aminlerle eş anlamlıdır.



Şekil.2.3.Enamin yapısı

Enamin kimyası hakkında temel düzeyde ilk çalışmayı 1936 yılında Mannich ve Davidsen yapmıştır. 1954 yılında Stork ve çalışma grubu karbonil bileşiklerinin elektrofilik olefinler ve alkil halojenürlerle alkillenmesi ve asit halojenürlerle açillenebilmesi için karbonil bileşiklerini enamin türevlerine dönüştürmüşlerdir.

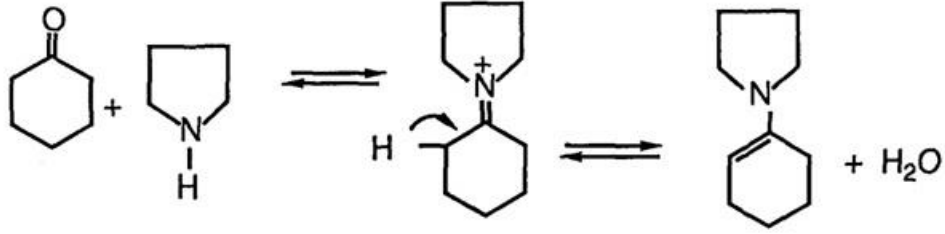
Enamin sentezi için kullanışlı ilk genel yöntemi, Mannich ve Davidsen (Mannich ve Davidsen 1936) 1936 yılında, aldehitler ve sekonder halkalı aminlerden enamin sentezleyerek gerçekleştirdiler. Bu durumda aldehit ve sekonder amin K_2CO_3 varlığında ve düşük sıcaklıkta (yaklaşık $0^{\circ}C$) reaksiyona girerek 1,1-diaminlere yada aminallere dönüşerek oluşan ürünler, destile edildiğinde enamin elde edilmiştir.(Böhme ve Ellenberg 1959)



Şekil.2.4.Mannich ve Davidsen'in ilk enamin sentezi

Bu reaksiyonda aldehit yerine keton, K_2CO_3 yerine de CaO kullanılırsa reaksiyon daha yüksek sıcaklıkta gerçekleşmektedir.

Steroidler üzerinde çalışmalar yapan Herr ve Heyl enamin sentezleri üzerinde daha kullanışlı bir yöntem öne sürmüşlerdir(Herr ve Heyl 1952 1953 1955). Buna göre karbonil bileşiği ve sekonder aminin aşırısı çözülür ve sistem geri soğutucu altında ısıtılır, bu sırada ortam azot atmosferinde tutulur ve açığa çıkan su azeotropik olarak su ayırıcı ile uzaklaştırılır. (Dulou ve Elkik 1967)

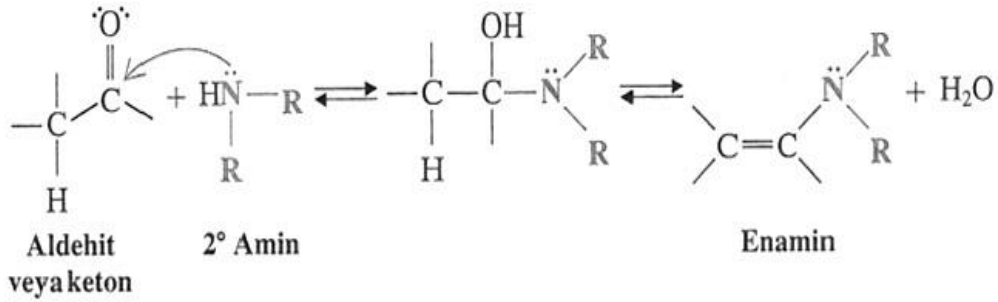


Şekil.2.5.Karbonil bileşikleri ve sekonder aminden enamin sentezi

2.2. Enaminlerin Sentez Yöntemleri

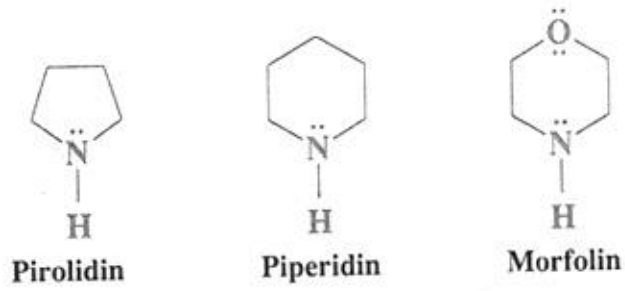
2.2.1. Stork Enamin Tepkimesi

Aldehit ve ketonlar ikincil aminlerle tepkimeye girdiğinde enaminler olarak adlandırılan bileşikler oluşur. Enamin oluşumunun genel tepkimesi aşağıda verilmiştir.



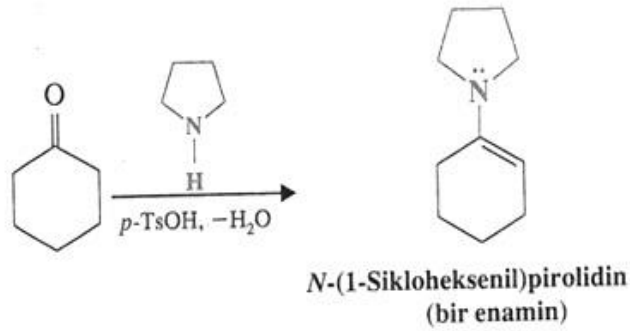
Şekil.2.6.Stork enamin reaksiyonu

Enamin oluşumunda bir su molekülünün ayrılması gerektiğinden, enamin eldeleri genellikle suyun azeotrop olarak veya bir kurutma reaktifi kullanılarak uzaklaştırılması sağlanacak şekilde yapılır.Suyun ortamdan uzaklaştırılmasıyla tepkime tamamlanıncaya kadar tek yönlü olarak devam eder.Enamin oluşumu eser miktarda asit kullanılarak da katalizlenir.Enaminlerin sentezinde pirolidin, piperidin ve morfolin gibi halkalı yapıdaki ikincil aminler yaygın olarak kullanılır.



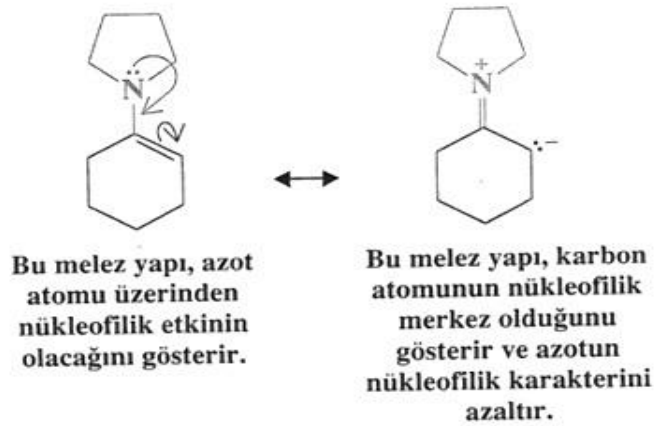
Şekil.2.7.Halkalı sekonder aminler

Örneğin sikloheksanon, pirolidin ile aşağıdaki şekilde tepkime vermektedir.



Şekil.2.8.Pirolidin enamin sentezi

Enaminler iyi nükleofillerdir ve rezonans yapılarının incelenmesiyle, enamin yapılarının hem bir nükleofilik karbon hemde nükleofilik azot atomu içerdiği görülür.



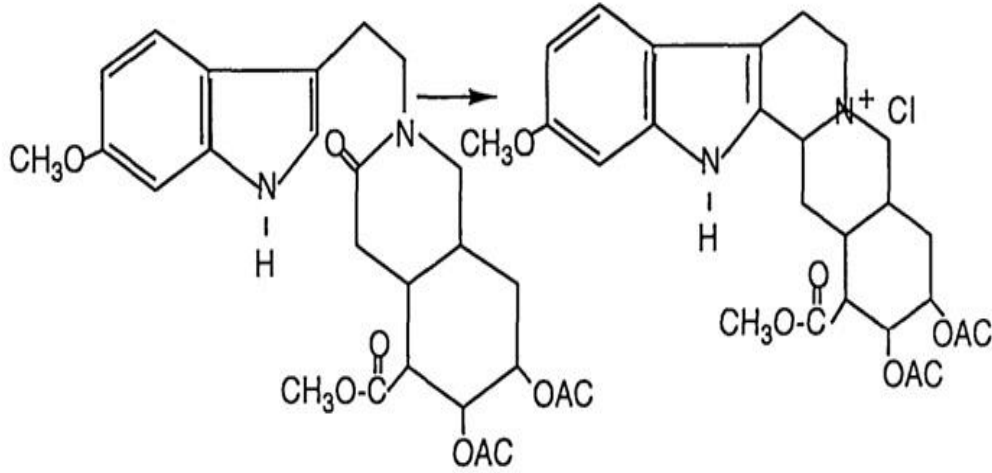
Şekil.2.9.Enaminin nükleofilik yapısı

Enaminlerde, C atomunun nükleofilik karakteri, bu reaktiflerin sentezlerde yaygın olarak kullanılmasını sağlar.

2.2.2. Bischler – Napieralski Reaksiyonu ile Enamin Sentezi

Bu yöntemle PO_5 ve $POCl$ kullanılarak enaminlerin iminyum tuzları elde edilir.

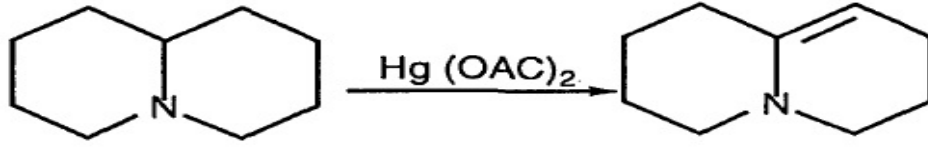
Bischler - Napieralski reaksiyonu ile 3,4-dihidroizoquinolin türevlerinin sentezleri gerçekleşir.(Whaley ve Gouindachari 1951)



Şekil.2.10.Bischler -Napieralski reaksiyonu

2.2.3. Cıva Asetat İle Oksidasyon Yöntemi

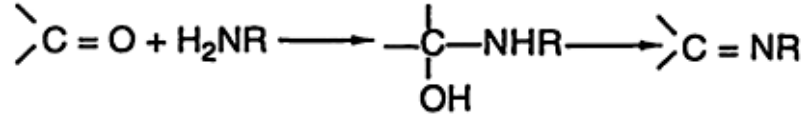
Leonard, genel bir halkalı enamin sentezi yöntemi olarak, tersiyer halkalı aminlerin cıva asetat ile oksidasyonu yöntemini geliştirdi. Deneysel yöntemine göre bir mol quinolizidine ve dört mol cıva asetat (%5 asetik asit içinde) çözeltisi bir buhar banyosunda geri soğutucu sisteminde ısıtıldığında, 1.5 saat sonra %92'lik teorik miktarda cıva asetat çöker. Ürün dehidroquinolizidin %60 verimle elde edilir. (Leonard ve ark. 1955)



Şekil.2.11.Tersiyer halkalı aminlerin cıva asetat ile oksidasyon yöntemi

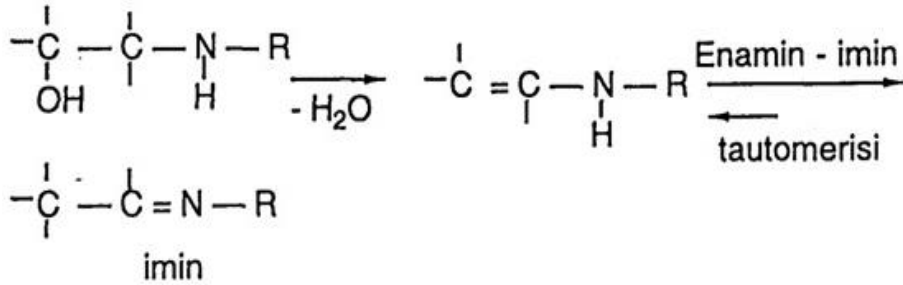
2.3. Enaminlerin Genel Özellikleri

Amin, karbonil bileşikleri ile nükleofilik katılma tepkimeleri verebilirler. Amin primer ise ürün karbon-azot çift bağı içeren imindir.



Şekil.2.12.İmin oluşumu

Eğer karbonil bileşiği α Hidrojeni içeriyorsa, çevrilme ile eliminasyon olur ve enamin oluşur. Fakat bu ürün kararsız olduğundan tautomerik formu imine dönüşür.



Şekil.2.13.Enamin-imin tautomerisi

Enaminler faydalı sentetik ara ürünlerdir.Bu bileşikler enolat anyonlarından farklı olarak yüksüzdürler.Rezonans hibritlerinin dipolar karakteri ile karbon nükleofilik özellik kazanarak etkinlik gösterir.

Enaminler, nükleofil olarak etkin oldukları için tepkimelerinde baza gerek yoktur. Tepkime şartları ılımlıdır.Buna rağmen enolat anyonları için daha etkin şartlar gereklidir.

2.4.Enamin Oluşum Reaksiyonlarının Kinetiği

Enamin türü bileşiklerin oluşum hızını iki faktör etkiler.

1-Sekonder amino gruplarının bazlığı ve sterik çevresi.

2-Karbonil grubunun yapısı ve sterik çevresi.

Pirolidin, daha zayıf bazik özelliğe sahip morfoline göre daha hızlı enamin tepkimesi verir. Piperidin ise bazikliği ve sterik çevresi yönünden pirolidine benzer. Bu aminlere ait hız ve asitlik sabitleri aşağıda verilmiştir.

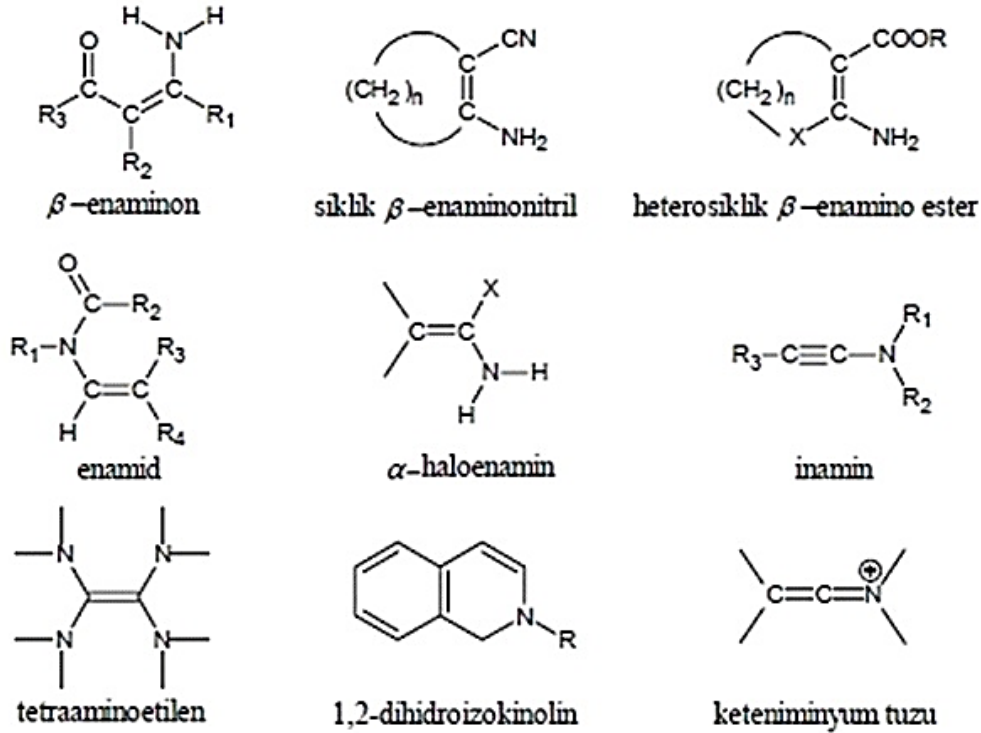
Çizelge2.1. Sekonder aminlerin hız ve asitlik sabitleri

	K	pKa	Ka
Pirolidin	1.3×10^{-3}	11.27	5.37×10^{-12}
Piperidin	1.6×10^{-3}	11.123	7.37×10^{-12}
Morfolin	2.44×10^{-6}	8.33	4.67×10^{-9}

Enamin oluşumundahız belirleyen basamak dehidratasyonbasamağıdır.Bu üç aminin dehidratasyon basamağındaki hızları farklıdır.

Siklopentanon en hızlı reaksiyona giren keton iken, bunu sikloheksanon izler.Sikloheksanonun reaksiyon hızı ise daha büyük halkalı ketonlardan fazladır. α -konumunda mono süstitüe halkalı ketonların reaksiyon hızı ana keton reaksiyonun hızından karşılaştırılabilir oranda azdır.

2.5. Çeşitli Enaminler



Şekil.2.14.Enamin çeşitleri

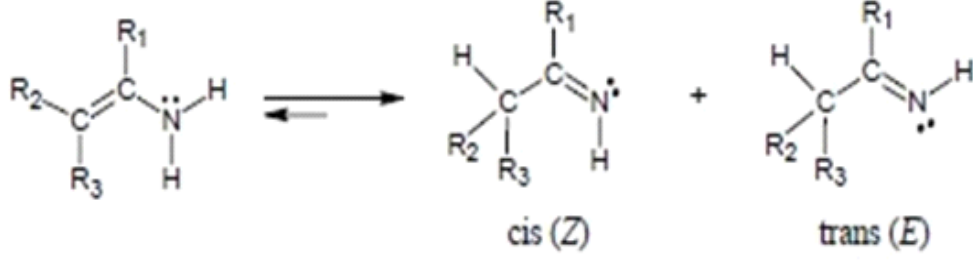
2.6. Enaminlerin Sınıflandırılması

Enaminlerin, hem azot atomunun substitusyon derecesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak; hem de çifte bağın konumuna göre asiklik, endosiklik,eksosiklik,heterosiklik ve bisiklik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6.1. Azot Atomunun Substitusyon Derecesine Göre

2.6.1.1. Primer Enaminler

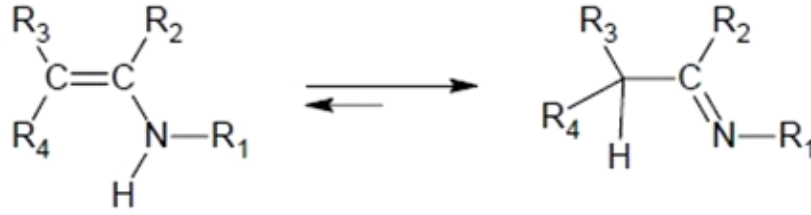
Primer enaminler, azot atomu üzerinde subtüent olarak iki hidrojen atomu içermekte ve genellikle termodinamik açıdan daha kararlı olan iminlere kolaylıkla tautomerize olmaktadır. İminlere dönüşüm sonucunda C=N çift bağı etrafında cis-trans (syn-anti veya E,Z) geometrik izomerizasyonu oluşmaktadır.(Rappoport'den akt. Özokan 2007)



Şekil.2.15.Primer enamin yapısı

2.6.1.2. Sekonder Enaminler

Sekonder enaminler, azot atomu üzerinde substituent olarak bir hidrojen atomu ve bir alkil veya aril grubu içermekte ve primer enaminlerde olduğu gibi, genellikle daha stabil imin formuna tautomerize olmaktadır .(Rappoport'den akt. Özokan 2007)



Şekil.2.16.Sekonder enaminlerin tautomerleşmesi

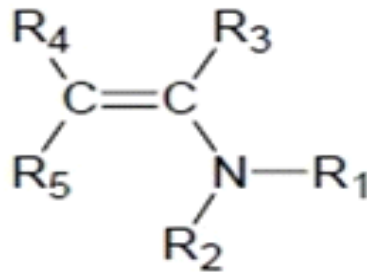
2.6.1.3. Tersiyer Enaminler

Enamin türleri içerisinde en önemli yeri olan tersiyer enaminler, azot atomunda hidrojen içermediği için tautomerizasyon göstermemekte ve sekonder aminlerin aldehitler veya ketonlar ile reaksiyonlarından kolaylıkla sentezlenebilmektedir. Reaksiyonda açığa çıkan su, azeotropik destilasyon yöntemiyle veya potasyum karbonat, kalsiyum oksid gibi kurutucuların kullanımıyla uzaklaştırılabilmektedir.(Rappoport'den akt. Özokan 2007)

2.6.2. Çifte Bağın Konumuna Göre

2.6.2.1. Asiklik Enaminler

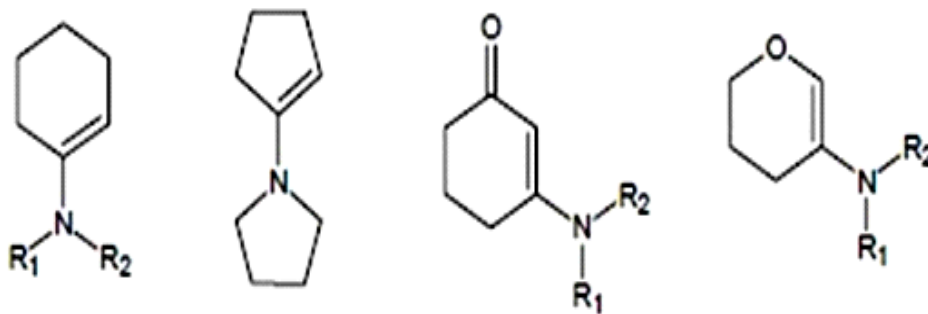
α - Pozisyonunda hidrojen içeren tersiyer asiklik enaminlerin ($R_3=H$; $R_4,R_5=$ alkil veya aril) sentezinde aldehitler kullanılmaktadır. $R_3=$ Alkil veya aril grubu içerenlerin eldesinde ise, asiklik ketonlardan yararlanılmaktadır. R_4 ve R_5 gruplarının farklı olduğu bileşiklerde $C=C$ çifte bağı etrafında E,Z geometrik izomerliği görülmektedir.(Rappoport'den akt. Özokan 2007)



Şekil.2.17.Asiklik enamin yapısı

2.6.2.2. Endosiklik Enaminler

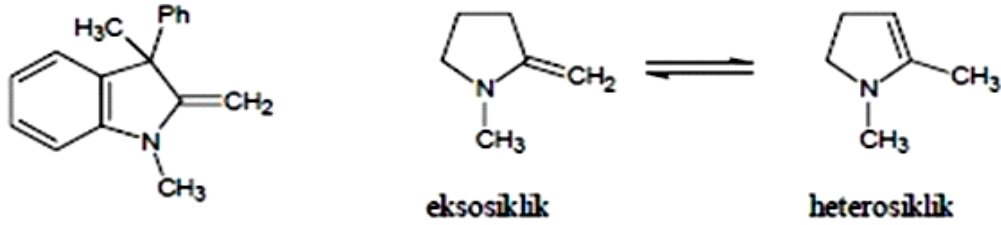
$C=C$ Çifte bağının üyesi olduğu ve azot atomunun substituentleriyle birlikte bu halkanın dışında kaldığı enaminler endosiklik olarak sınıflandırılmaktadır. Endosiklik tersiyer enaminler, sekonder aminlerin siklik ketonlarla verdikleri reaksiyonlardan kolaylıkla elde edilmektedir (Rappoport'den akt. Özokan 2007).



Şekil.2.18.Endosiklik enaminler

2.6.2.3. Eksosiklik Enaminler

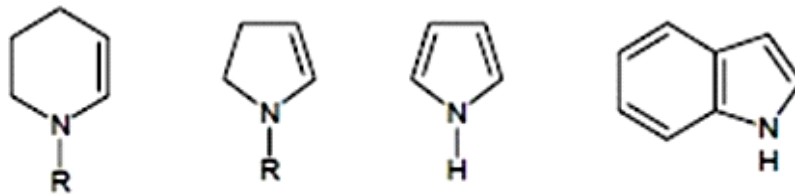
Halka üyesi olarak azot atomunu içeren ve C=C çifte bağının halka dışında kaldığı siklik enaminler, eksosiklik olarak sınıflandırılmaktadır (Rappoport'den akt. Özokan 2007).



Şekil.2.19.Eksosiklik enaminler

2.6.2.4. Heterosiklik Enaminler

Azot atomunun ve C=C çifte bağının aynı halkanın üyesi olduğu enaminler heterosiklik olarak nitelendirilmektedir. Heteroaromatik bir bileşik olan pirol, genellikle enamin olarak düşünülmemekte; buna karşılık indol, verdiği reaksiyonlar itibarıyla heterosiklik enamin sınıfına dahil edilebilmektedir.(Rappoport'den akt. Özokan 2007)

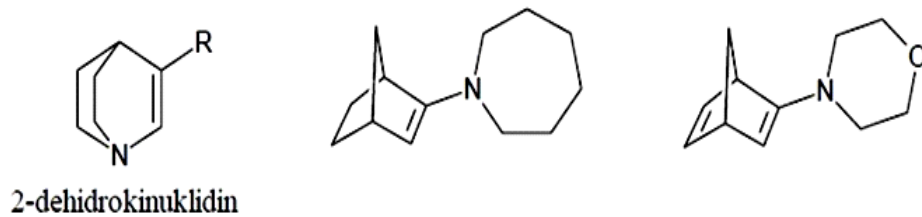


Şekil.2.20.Heterosiklik enaminler

2.6.2.5. Bisiklik Enaminler

2-Dehidrokinuklidinler, enamini oluşturan azot atomunu ve C=C çifte bağını tamamiyle bisiklik sistem içinde bulundurması nedeniyle, gerçek bisiklik enaminlerdir.

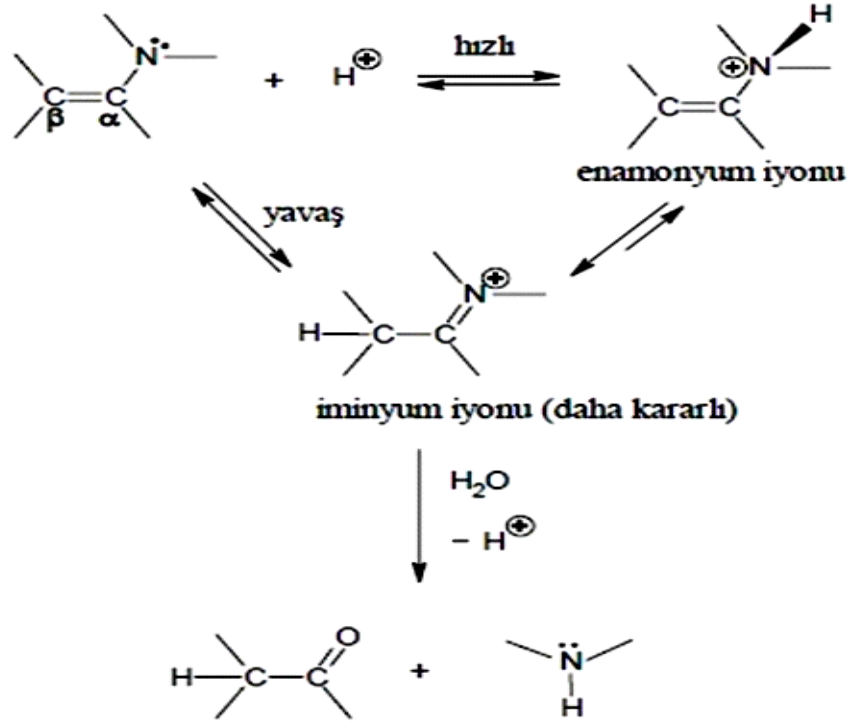
Bisiklik ketonların sekonder aminlerle reaksiyonlarından elde edilen enaminler de, bisiklik enamin olarak nitelendirilmektedir (Rappoport'den akt. Özokan 2007).



Şekil.2.21.Bisiklik enaminler

2.7. Enaminlerin Hidrolizi

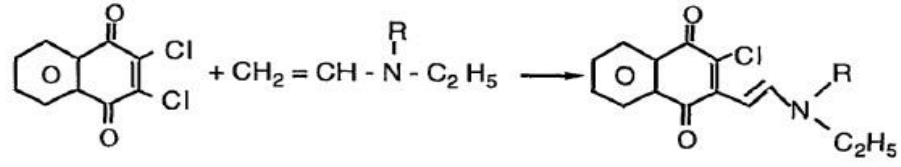
Enaminlerin hidrolizlenmesinde, öncelikle protonlanma (azot veya β -karbonuna) gerçekleşmektedir. Azot üzerine protonlanma sonucu enamonyum iyonu, β -karbonunun protonlanması sonucu ise iminyum iyonu oluşmaktadır. Su veya başka bir nükleofil, potansiyel enerjisi düşük olan iminyum iyonuna atak yapmakta ve proton çıkışını takiben enaminin hidrolizi meydana gelmektedir. (Rappoport'den akt. Özokan 2007)



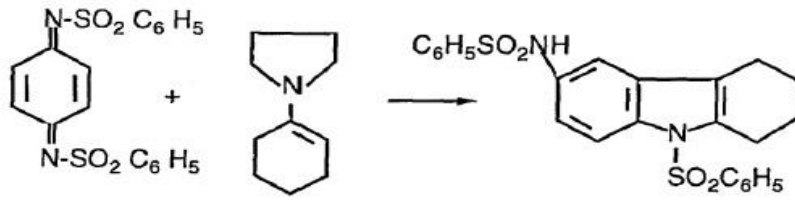
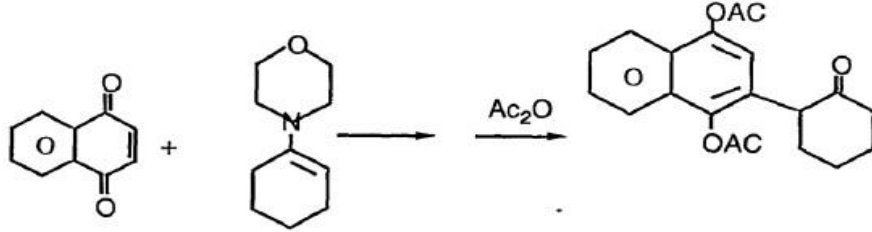
Şekil.2.22.Enaminlerin hidrolizi

2.8. Enaminlerin Arilleme Reaksiyonları

Enaminlerin pozitif yüklü olefinlerle olan reaksiyonları geliştirilerek enaminlerin p-kinon ve kinon sülfonamitlerle arilleme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Böylece benzofuranların ve indollerin daha kolay bir sentez yolu mümkün olmuştur. (Brannock ve ark. 1963)



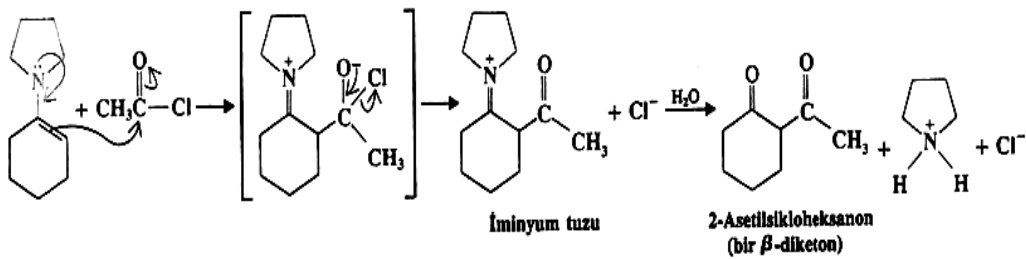
R = C₂H₅ veya H



Şekil.2.23.Enaminlerin arilleme reaksiyonları

2.9. Enaminlerin Açıl Halojenür İle Olan Reaksiyonları

Enaminler bir açıl halojenür veya bir asit anhidritle tepkimeye girdiğinde ürün C-açillenmiş bileşiktir. Oluşan iminyum iyonu, ortama su katıldığı zaman hidroliz olur ve tepkime sonunda β-diketonlar elde edilir (Solomons 2002).

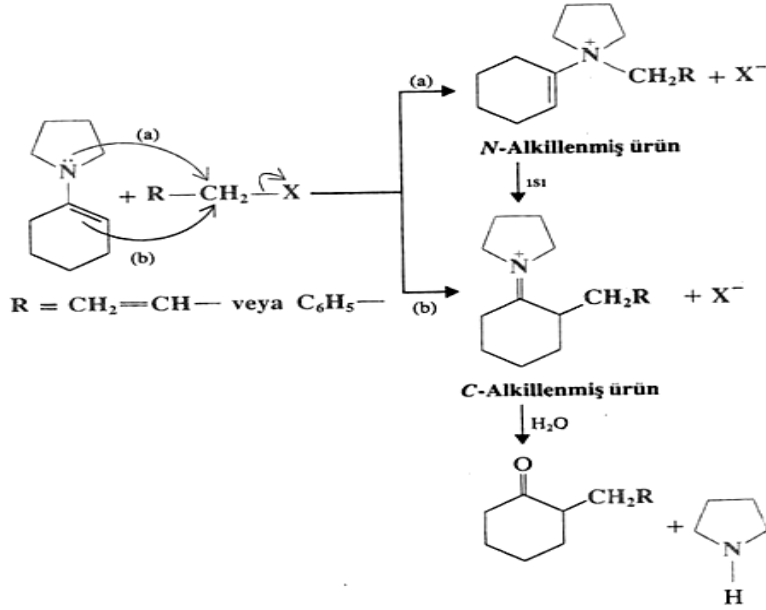


Şekil.2.24.Enaminlerin açıl halojenür ile olan reaksiyonu

2.10. Enaminlerin Alkil Halojenürlerle Olan Reaksiyonları

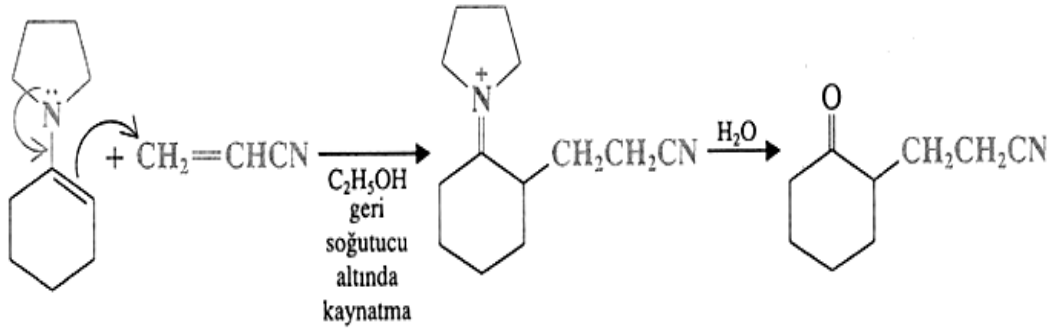
Enaminle yapılan alkilemeler S_N2 tepkimesiyle olur. Bu yüzden tepkimelerde alkilleme reaktifi olarak metil, birincil, allilik ve benzilik halojenürler kullanılır. Alkilleme sonucu N-alkillenme ürünü elde edilir. N-alkillenme ürünü ısıtılarak C-alkil bileşiklerine

dönüştürülür. Bu tepkime özellikle alkil halojenür, allilik halojenür, benzilik halojenür veya α -haloasetik ester olduğunda yeğlenir. (Solomons 2002)



Şekil.2.25.Enaminlerin alkil halojenürlerle olan reaksiyonu

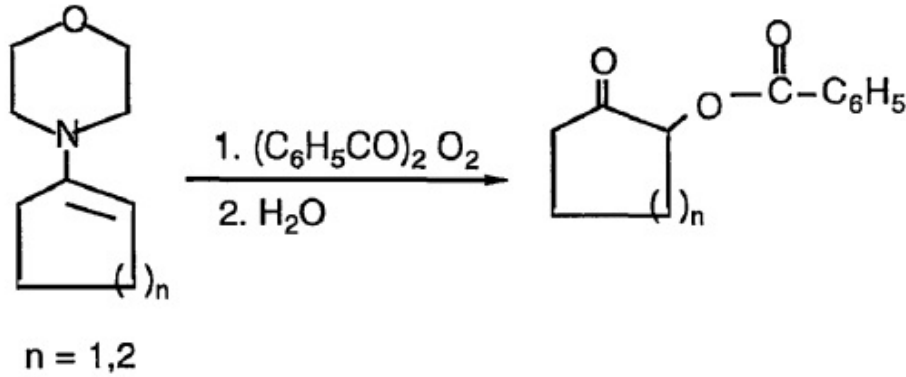
Enaminler ayrıca Michael katılma tepkimelerinde de kullanılabilirler.Aşağıdaki reaksiyon örnek olarak verilmiştir .



Şekil.2.26.Michael katılma reaksiyonu

2.11. Enaminlerin Oksidasyonu

Enaminlerin, talyum triasetat ile oksitlenmesi α -asetoksiyi verir (Kuehne 1968). Bunun yanısıra, morfolinosikloheksen ve morfolinosiklopenten benzoil peroksit ile reaksiyonu sonucu α -benzoiloksi ketonlar elde edilir. (Augistinen 1962 ve Lawesson ve ark. 1963)



Şekil.2.27.Enaminlerin oksidasyonu

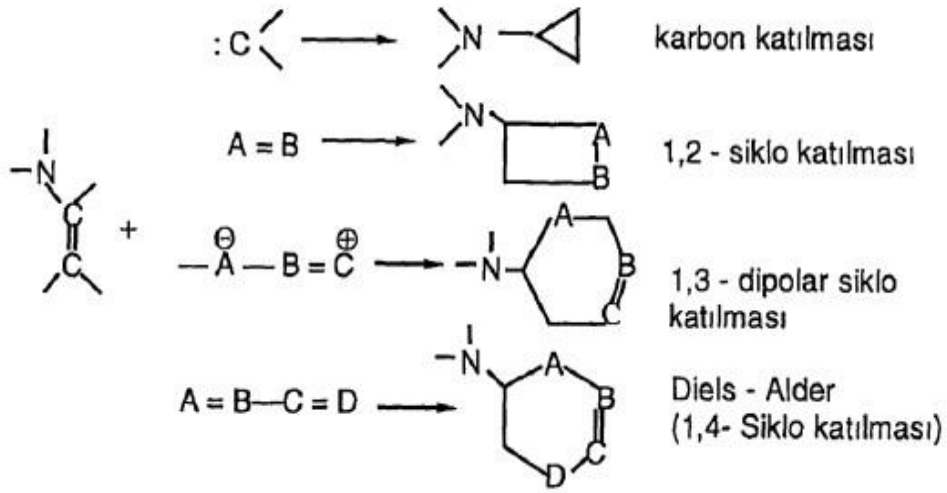
2.12. Koruyucu Grup Olarak Enaminler

Primer aminler ve β - dikarbonil bileşiklerinden vinil grubu içeren amidlerin oluşması, azotun nükleofilik özelliğini büyük miktarda azaltarak hidrolize olabilen amin türevlerinin oluşmasını sağlar.Böylece bu türevler, peptit sentezlerinde koruyucu grup olarak kullanılır (Dane ve ark. 1962, Dane ve Dockner 1965).

2.13. Enaminlerin Siklokatalıma Reaksiyonları

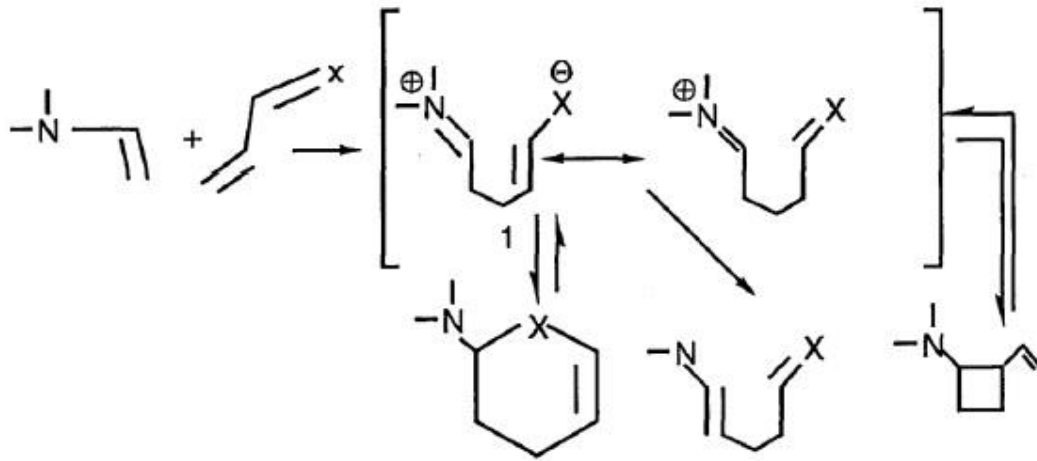
Enaminlerdeki karbon atomlarının siklokatalıma verdiği, birçok reaksiyonda gösterilmiştir. Bu tip reaksiyonlarda siklokatalımanın iyonik mekanizması yoksa uyumlu mekanizma üzerinden mi yürüdüğü saptanamamıştır. İyonik siklokatalımda ilk basamak enaminin β - pozisyonuna elektrofilik etki olup, tepkime enaminin α - pozisyonuna nükleofilik etki ile devam etmektedir.

Bunun yanısıra enaminler karbenle katılma yapıp siklopropan oluştururlar. Alken ve alkinlerle 1,2-katılması ile siklobütan ve siklobüten verirler. Ayrıca 1,3-dipolar bileşiklerle katılma reaksiyonu ve dienlerle de Diels-Alder reaksiyonu vermektedir.



Şekil.2.28.Enaminlerin katılma tepkimeleri

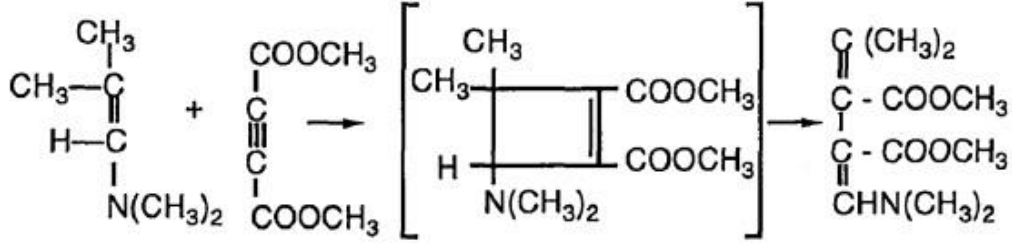
[2+2] siklokatılma tepkimeleri organik sentezlerde çok sık gözlenir. Halkalı ketonlardan elde edilen enaminlerin karbon sayısını iki karbon arttıran halka büyütme tepkimeleri bunlara örnektir (Cook 1969). Bu tepkimeler birçok doğal ürünün sentezinde en önemli basamaktır. Enaminlerin elektrofilik alkenlerle tepkimesinde bir veya daha fazla ürün elde edilebilir. Bu ürünler basit alkilleme ürünü, 1,2- siklokatılma ve 1,4- siklokatılma ürünleridir.



Şekil.2.29.Enaminlere [2+2]siklokatılma tepkimeleri

Bu iyonik katılmada ilk basamak 1 no'lu ana ürün oluşur. Bu basamaktan sonra iki olasılık vardır. Ya halkalaşma olur ya da proton eliminasyonu ile alkilleme ürünü oluşur.

Enaminler, elektrofilik alkinlerle de siklokatalıma tepkimeleri verirler. Dimetil asetilendikarboksilat ile önce siklobüten ara ürün oluşturup, bu ara ürünün hemen parçalanması ile dienaminodiester meydana gelir (Brannock ve ark. 1963).

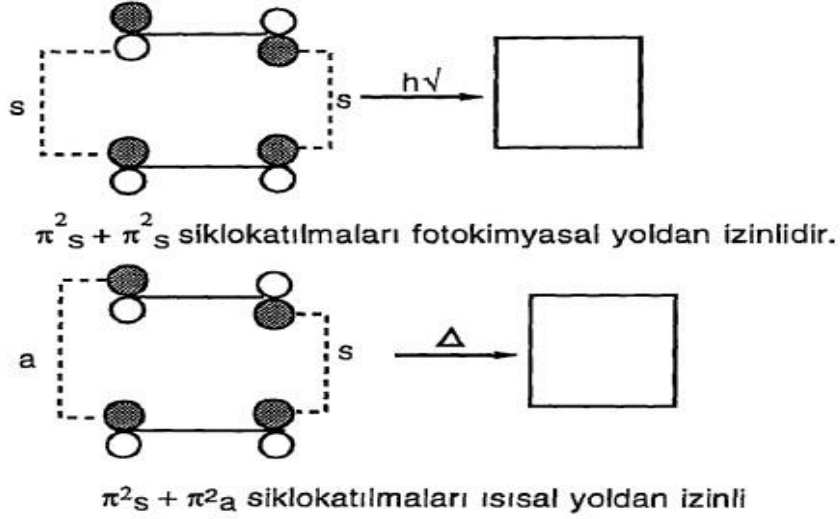


Şekil.2.30.Enaminlerin dimetil asetilendikarboksilat ile olan katılma tepkimesi

2.14. Enaminlerin Elektrofilik Alkinlerle Reaksiyonları

Alkenlerin, polienlerin iki molekülünün birleşip halkalı ürün oluşturdukları birçok reaksiyon vardır. Genel olarak siklokatalıma reaksiyonu, herbirisinin bir veya iki konjuge çift bağı olan doymamış iki molekülünün birbirine katılmasıdır.

Siklokatalıma, herbir bileşenin π elektronları sayısını göstermek suretiyle $\pi_s + \pi_s$, $\pi_s + \pi_a$ veya $\pi_a + \pi_a$ şeklinde ifade edilir. Moleküllerin karşılaşması sonucu orbitalleri birbiri üzerine biner ve siklokatalıma oluşur. Bu işleme etkiyen gerekli enerji simetri bakımından izinli siklo katılma tepkimelerinde ısıtma ile sağlanırken, simetri bakımından izinli olmayan siklokatalımda fotoliz ile sağlanır. Siklokatalıma tepkimeleri suprafasiyal ve antrafasiyal olarak 2 türlü olur. Tepkimenin gerçekleşmesi için alkenlerden birinin LUMO'su ile diğerinin HOMO'su arasında etkileşme olmalıdır. Sınır orbital yaklaşımına göre iki alkenin siklokatalıma reaksiyonunda $\pi_a^2 + \pi_s^2$ işlemi aynı fazlar örtüştüğü için simetri izinlidir.



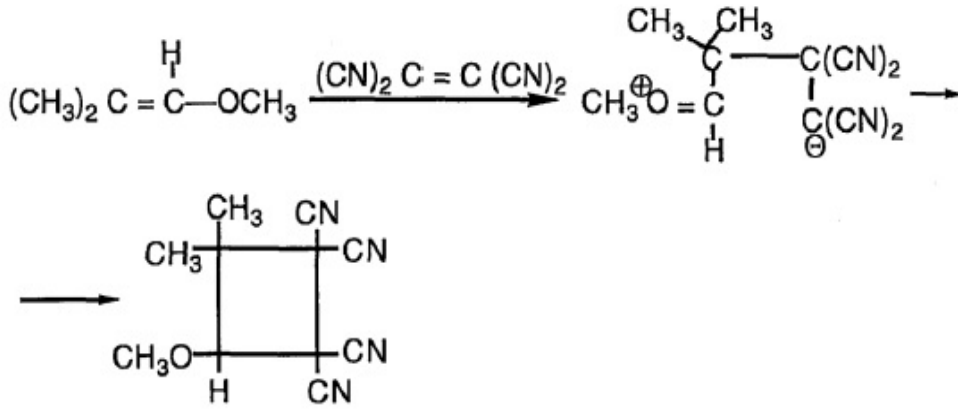
Şekil2.31.Siklokatalıma tepkimelerinde elektronların etkileşimi

$\pi^2_s + \pi^2_s$ yaklaşımında orbitallerin aynı fazları örtüşmediği için uyumlu tepkime gerçekleşmez, tepkime simetri izinli değildir. Heterosiklik bileşiklerin [2+2] siklokatalıma ve [2+2] sikloreversiyon reaksiyonları çeşitli örneklerle açıklıkla belirtilmiştir. Önemli β -laktam, antibiyotikler, penisilin ve sefalosforin C, heterosiklik bileşiklerin ketenlerle siklokatalımları sonucu elde edilmişlerdir (Acheson ve ark. 1974).

İki olefinin reaksiyona girerek siklobütan halkasının oluştuğu sıcaklığa bağlı [2+2] siklokatalıma reaksiyonlarının mekanizması üzerinde çalışılmıştır (Huisgen 1977). 2 tane π sisteminin ($\pi^2_s + \pi^2_s$) yaklaşımı Woodward-Hoffman kuralına göre uyumlu bir şekilde gerçekleşmez. Bu yasak iki yeni sigma bağının ardarda iki basamaklı tepkime modeliyle aşılabilir.

Huisgen'e göre sıcaklığa bağlı [2+2] siklokatalıma reaksiyonları tek bir basamakta değil, iki veya daha fazla basamakta olmaktadır (Huisgen 1977).

Huisgen tetrasiyanoetilen ile enol eterlerinin reaksiyonları üzerinde çalışmıştır. Siklokatalıma reaksiyonunun hızı üzerine önemli çözücü etkileri olduğunu görmüş ve dipolar ara bileşik oluştuğunu belirtmiştir.



Şekil.2.32.Huisgen'in [2+2] siklokatalıma reaksiyonu

Tetrasianoetilen, vinil eterlerle [2+2] siklokatalıma tepkimesi iki farklı çözücüde gerçekleştirilmiş, tepkime hızı K(asetonitril)/K (sikloheksan) 63000 olarak bulunmuştur. Bu sonuç aktivasyon basamağında yük ayrımının ortaya çıktığını ve iki ayrı nötr molekülden yük ayrımı olan bir ara ürün oluştuğunu ortaya çıkarmaktadır. Hem sterokimyasal hem de kinetik incelemeler sonucunda tetrasianoetilen ile vinil eterlerinin [2+2] siklokatalıma reaksiyonlarında dipolar arabileşik oluştuğu saptanmıştır.

2.15. Asetilenlerle Sıcaklığa Bağlı Olan Siklokatalıma Reaksiyonları

Asetilenlerle olan siklokatalıma reaksiyonları ise 2 grupta toplanabilir.

- 1) Aromatik olmayan heterosiklik bileşiklerle olan reaksiyonlar,
- 2) Heteroaromatik bileşiklerle olan reaksiyonlar.

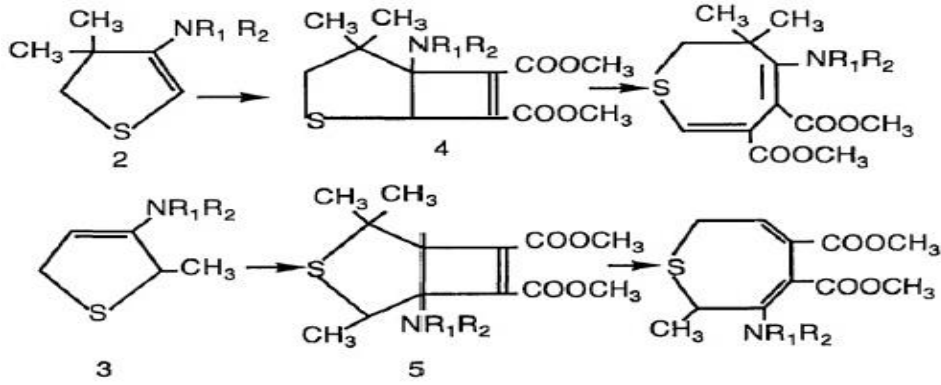
2.15.1. Aromatik Olmayan Bileşiklerin Asetilenlerle Olan Reaksiyonları

Bu grupta dimetil asetilendikarboksilat gibi elektron çeken substitüentler bağlanmış olan asetilen ile çekirdeğinde elektronca zengin C=C bağı bulunan heterosiklik bileşiklerin reaksiyonları verilmektedir.

Aynı şekilde elektron veren substitüentlerin bağlandığı asetilen, elektron eksikliği olan C = C veya C = N çift bağları bulduran heterosiklik bileşik ile reaksiyona girer. Heterosiklik çekirdekteki C = C bağının elektron yoğunluğuna diğer halkadaki atomların karakteri etkidiği gibi (Örneğin enamın tipi çift bağ içeren azotlu heterosiklik bileşiklerde

olduğu gibi) elektron veren (-NR,-R veya -SR) veya elektron çeken (-NO₂,-COOR gibi) substituentlerin bulunması da etkiler.

Amino grubu ile substitüe edilmiş 5 ve 6 üyeli heterosiklik bileşiklerin de dimetil asetilendikarboksilat ile siklokatalıma reaksiyonu verdiği belirtilmiştir (Reinhoudt ve Leliveld 1972). Bu çalışma alkillenmiş 4-amino-dihidrotiyofen (2 ve 3) bileşikleri dietil eter içerisinde dimetil asetilendikarboksilat ile reaksiyona girerek oda sıcaklığında 4 ve 5 türü bileşikler vermiştir. Bu bileşiklerde 100⁰C de dioksan içerisinde kaynatıldığında dihidrotiyepinlere dönüştüğü bulunmuştur.



Şekil.2.33.Aromatik olmayan bileşiklerin asetilenlerle olan reaksiyonları

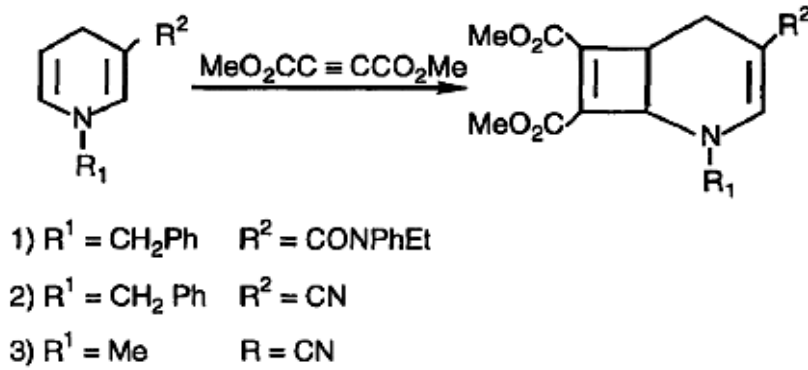
Sonuçta oluşan tiyepenlerin yapıları NMR spektrometresiyle saptanmıştır. Aynı çalışmada alkillenmemiş tiyofen ile benzer deneyler tekrarlanmış ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

- Siklokatalıma tepkimesinde 4-5 pozisyonundaki enamın çift bağı 3-4 pozisyonundakine göre daha etkindir.Çünkü kükürt atomu, enamının β - karbon atomunun negatif yükünü artırır.
- Enamın çift bağının β - karbonuna substitüentler siklokatalımanın hızını azaltır.
- Reaksiyon hızı amino substitüentinin yapısına göre pirolidin,morfolin,piperidin yönünde azalır. Çünkü β – karbon atomuna daha iyi elektron pompalar.

Reinhoudt ve Kouwenhoven tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada ise heterosiklik ketonlardan oluşan enamınlarla aktifleştirilmiş asetilenlerin siklokatalıma reaksiyonları için genel bir yöntem önerilmiştir (Reinhoudt ve Kouwenhoven 1973). Siklokatalıma reaksiyonu, enamının β – karbon atomunun, asetilen üçlü bağına nükleofilik etkisi ve bunun sonucunda halka kapanması ile gerçekleşmektedir. Elde edilen siklokatalıma ürünleri ısısızdır. İnert bir çözücüde ısıtıldıkları zaman monosiklik dienaminlere dönüürler. Dienaminlerin yapısı ise NMR spektrometresi ile saptanmıştır. Isısız

izomerizasyonun hızlı olması amino substitüentinin elektron verme özelliğine bağlı olduğu belirtilse de daha ayrıntılı bir kinetik çalışma yapıldığında siklokatalıma ürününün yapısının izomerizasyon basamağından daha az etkili olduğu görülür. Fakat amino grubu olarak yapıya piroolidin bağlı olduğunda morfolin bağlı bileşiklere göre daha hızlı reaksiyon verir. Buna göre izomerizasyon dipolar karakterde bir geçiş hali üzerinde olmaktadır.

Azot içeren heterosiklik bileşiklerin asetilenik esterlerle çeşitli reaksiyonları Acheson tarafından yapılmıştır.



Şekil.2.34. Azot içeren heterosiklik bileşiklerin,asetilenik esterlerle olan reaksiyonları

Acheson ve Paglietti tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada 1,2-dihidro-1-fenilpiridin eter içerisinde dimetil asetilendikarboksilat ile dihidroazosine dönüştürülmüştür. (Acheson ve Paglietti 1973)



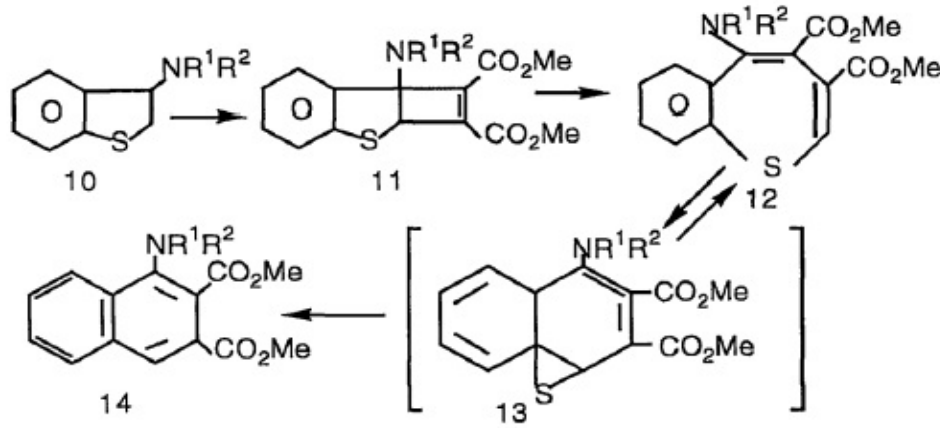
Şekil.2.35. Dihidroazosin sentezi

Bu reaksiyon basit dihidropiridinlerin (8) halka büyütmesi yoluyla dihidroazosinlere (9) dönüşmesinin ilk örneğidir ve araürün olarak siklobüten halkasının oluşabileceği belirtilmektedir.

2.15.2. Heteroaromatik Bileşiklerin Asetilenlerle Olan Reaksiyonları

Furan, tiyofen gibi heteroaromatik bileşiklerin, asetilenlerle reaksiyonları sonucu 7 üyeli bileşikler elde edilebilir. Benzotiyepinler, benzoksepinler ve tiyepinler gibi heterosiklik heptadienler bu yolla başarılı şekilde sentezlenmişlerdir.

Reinhoudt ve Kouwenhoven tarafından yapılan bir çalışmada 3- (1- pirolidinil) benzo [b] tiyofenin (10) dimetil asetilendikarboksilat ile [2+2] siklokatalması sonucu tek basamakta benzotiyepin elde edilmiştir (Reinhoudt ve Kouwenhoven 1972).



Şekil.2.36. 3- (1- pirolidinil) benzo [b] tiyofenin (10) dimetil asetilendikarboksilat ile [2+2] siklokatalması

Sentezlenen benzotiyepin ısıtıldığında naftalin türevlerine dönüşmüştür. 3- (1- Pirolidinil) benzo [b] tiyofenin enamin çift bağı aromatik 10 π elektronlu sistemin bir parçasını oluşturup [2+2] siklokatalma reaksiyonunda aromatik çekirdeğin rezonans enerjisi kaybolur. Siklo katılma sonucu oluşan ara ürün (11) üzerinden (12) oluşur. Araürünün (11)oluştugu reaksiyon karışımından alınan örneklerin NMR spektrumlarının alınmasıyla saptanmıştır. Bu konuda aynı araştırmacıların yaptıkları daha sonraki bir çalışmada reaksiyon -20°C de kloroform içerisinde gerçekleştirilmiş ve (11) araürünü elde edilmiştir (Reinhoudt ve Kouwenhoven 1974). Düşük sıcaklıkta elde edilen NMR verileri yapıyı doğrulamıştır. Bu bileşik oda sıcaklığında izole edilip saflaştırılmak istendiğinde hızla (12) nolu bileşiğe izomerleşmiştir. Buna göre izomerleşmenin, düşük enerji gerektiren aşırı polarlanmış bir

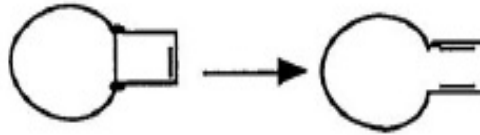
geçiş hali üzerinden olduğu düşünülmektedir. Çünkü köprü başındaki karbon atomuna bağlı elektron veren pirolidino substitüenti ve ayrıca elektron alan özellikte diğer köprü başı karbonuna bağlı kükürt atomu vardır. 11 bileşiğinin izomerleşme hızı, kükürt yerine oksijen ve azot içeren bileşiklere göre daha fazladır. Elde edilen benzotiyepin ise ısısal olarak oldukça kararlıdır ve benzen içerisinde geri soğutma ile kaynatıldığında naftalin türevlerine dönüşmektedir.

Tiyepin türevlerinin elde edilmesiyle ilgili birçok araştırma yapılmış fakat başarılı olunamamıştır. Çünkü 7 üyeli halka oluştuktan sonra bileşiğin çok çabuk kükürt kaybettiği görülmüştür.

2.16. [2+2] Sikloizomerizasyon Tepkimeleri

Mekanizma açısından, siklokatalma reaksiyonları ile sikloizomerizasyon reaksiyonları arasında bir fark yoktur. Siklokatalma veya sikloizomerizasyon reaksiyonlarından hangisinin oluşacağı reaksiyona giren maddelerle, reaksiyon ürünlerinin serbest enerjisine bağlıdır.

İzomerizasyon reaksiyonlarının büyük bir çoğunluğu sıcaklığa bağlı olarak oluşur. Fakat fotokimyasal sikloizomerizasyon tepkimeleri de vardır. Sıcaklığa bağlı olan bir sigma bağının kırılıp konjuge 4π elektron sisteminin oluştuğu aşağıdaki reaksiyon uyumlu ve çok basamaklı olarak oluşur.



Şekil.2.37.[2+2] Sikloizomerizasyon tepkimesi

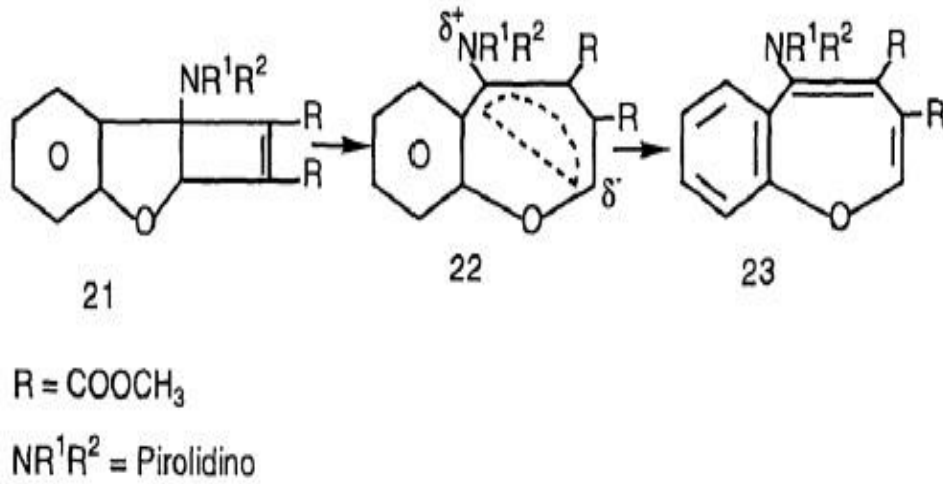
Orbital simetrilerinin korunması yönünden bakarsak bu şekilde elektrosiklik proses konrotatorik halka açılması ile gerçekleşmelidir. Burada belirtilen sistemler cis bisiklik bileşiklerdir. Bu sistemlerde konrotatorik proses, disrotatorik prosesle göre daha baskın olması gerekirken, reaktant asimetrik olarak substitüe olmuşsa hem disrotatorik hem de konrotatorik proses için aktivasyon enerjisi düşecektir. Eğer halka açılması sterik yönden disrotatorik işleme zorlanıyorsa dien sisteminin veya siklobüten halkasının asimetrik substitüsyonu disrotatorik işlemin aktivasyon enerjisini düşürecektir.

Çeşitli azohetero bisiklo bileşiklerin reaksiyon sonuçları karşılaştırıldığında, [2+2] sikloizomerizasyon reaksiyonunun hızının azot atomunun pozisyonuna oldukça bağlı olduğu görülür. Özellikle kırılan sigma bağı azot atomuna endosiklik bağ ile bağlandığı zaman siklobüten halkası çok hızlı sikloizomerizasyon verir. Elektron çifti verebilen endosiklik amino grubunun bulunması, uyumlu izinli olmayan disrototarik [2+2] sikloizomerizasyon reaksiyonunun aktivasyon enerjisini yeterli derecede düşürür.

[2+2] sikloizomerizasyon reaksiyonlarında, kırılan sigma bağına bağlı bulunan azot atomunun hızlandırıcı etkisi yalnızca endosiklik konum ile sınırlandırılmıştır. Köprüdeki karbon atomlarından birine ekzosiklik pozisyonda bağlı olan amino grubu içeren heterosiklik bileşikler de düşük sıcaklıklarda [2+2] sikloizomerizasyon reaksiyonu verirler. Bu reaksiyonlar doymamış veya kısmen doymuş orta büyüklükte halka içeren heterosiklik bileşiklerin sentezinde çok fazla kullanılır.

Bu bileşiklerin [2+2] sikloizomerizasyon reaksiyonlarının kinetik çalışmaları, bu reaksiyonların amino substitüentinin elektron verme gücüne (1-pirolidinil > 4- morfolinil > 1- piperidinil) bağlı olduğunu göstermiştir.

Reinhoudt ve Kouwenhoven'in bir çalışmasında substitüe olmamış 1- benzoksepin elde edilmiştir. (Reinhoudt ve Kouwenhoven 1974)



Şekil.2.38.Reinhoudt ve Kouwenhoven'in substitüe olmamış 1- benzoksepin sentezi

Sonuçlara göre 21'in 23'e dönüşmesi bir geçiş hali üzerinden olur ve köprüyü oluşturan C-C bağı oldukça polarize olmuştur. Pirolidino substitüentinin azot atomu kısmi pozitif yüklenirken C₁ kısmi negatif yüklenmiştir. Siklobüten halkasının açılması ısısal kararlığı çok fazla (400⁰C ' e kadar) olan diğer cis konumunda substitüent içeren siklobüten halkaları göz önüne alındığında oldukça hızlı bir proses gibi gözükmektedir. Bu bileşiklerin ısısal kararlılığı Woodward- Hoffman kurallarına uymaktadır ki buna göre izinli konrotator prosesi enerji yönünden tercih edilmeyen halka açılması ürünlerinin oluşmasını hızlandırır. 21 no'lu bileşikte halka açılması köprü başındaki karbon atomunun amino substitüenti içermesine bağlanmaktadır. Ayrıca azot atomunun serbest elektron çifti oluşmakta olan 1,3- dien sistemiyle örtüşerek geçiş halini kararlı kılmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez için başlangıç maddesi olarak 1,4-dimetoksi-2-butin ve 2-butin-1,4-diol, morfolin, piperidin, pirolidin kullanılmıştır. Kullanılan diğer kimyasallar: Periyodikasit, metanol, tetrahidrofuran, sodyum karbonat, kloroform, sodyum sülfid, etilasetat, sikloheksan, diklorometan, hidroklorik asit, n-hekzan, dietileter, sodyum hidroksit, magnezyum sülfat, potasyum hidroksit, ter-bütanol, izopropil alkol, aseton, silica jel (kolon kromatografisi için), TLC içinde Silica gel 60 F₂₅₄ kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

¹H NMR spektrumları, 400 MHz'de Bruker 400 spektrometre üzerinde kaydedildi. ¹H NMR 25⁰C ' de CDCl₃ kullanılarak ölçüldü. Kimyasal kaymalar, milyon başına kısımlar olarak ifade edilir ve bağlama sabitleri Hz cinsinden verilmektedir. IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR spektrometresi kullanıldı.

Kütle spektrumları Agilent 5973 modeli GS-MS ile ölçülmüştür. Erime noktası tayini için Elektro termal IA 9000 kullanıldı. Maddelerin R_f değerleri Desega Minuvis UV lambası kullanılarak tayin edilmiştir.

3.3. Çalışmanın Sentez Planı

Sentez planına göre, hedefimiz halkalı enaminlerin, 1,4- dimetoksi -2- butin ve 2- butin- 1,4- diol ile olan [2+2] siklokatalma reaksiyonları ve oluşan ürün yapılarını aydınlatılmaktır. Bunun için önce halkalı sekonder aminler olan morfolin, piperidin ve pirolidini sikloheksanon ile enamin sentezlerini gerçekleştirdik. Daha sonra 1,4- dimetoksi -2- butin ile 2- butin- 1,4- diol 'ün [2+2] siklokatalma reaksiyonlarını sentezleyerek, oluşan katılma ürünlerinin ısıl izomerizasyonu gerçekleştirdik. [2+2] siklokatalma ürünü oluşumu sırasında bazı ürünlerin doğrudan halka açılması ürününe dönüştüğünü gözlemledik.

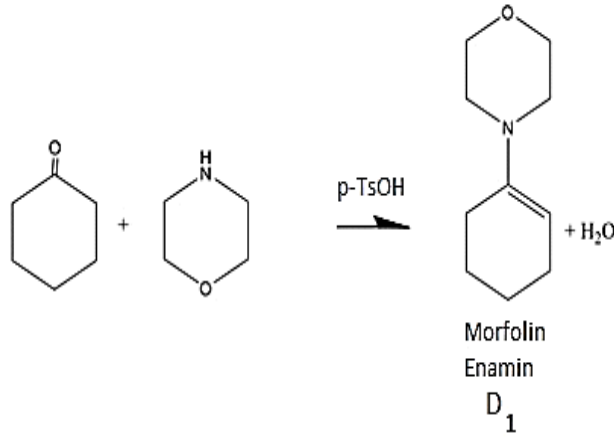
Bu reaksiyonlarda polar ve apolar çözücü kullanarak, bu çözücülerin reaksiyonun verimi ve işleyişi üzerine etkisini araştırdık. Çalışmalarımızda, asetilenik yapıya bağlı -OCH₃ ve -OH gruplarının elektron çekici yada elektron verici olmasının katılma reaksiyonu üzerindeki etkisini araştırdık.

4. SENTEZLER VE ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Halkalı Enaminlerin Sentezi

Sikloheksanon ile sırasıyla morfolin, piperidin ve pirolidin reaksiyonları sonucu morfolin enamin, piperidin enamin ve pirolidin enamin elde edildi.

4.1.1. Morfolin Enamin(D₁) Sentezi



Şekil.4.1 Morfolin enamin(D₁) sentezi

20.0 g (203.7mmol) sikloheksanon ve 34.0 g(11.48 mmol) morfolin 300 ml benzende çözülerek Deen-stark düzeneği kuruldu. Katalizör olarak p-toluen sülfonik asit katıldı. Reaksiyon boyunca, açığa çıkan suyu damla damla ayırdık. 90 dakika sonra su çıkışı tamamen bitmiş oldu. 12 saat sonunda reaksiyon sona erdi. Benzen, rotary evaporatörde basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra vakumda ayrışsal damıtma yapılarak morfolin enamin ürünü(D₁) elde edildi.(4.02g, 24.02mmol)

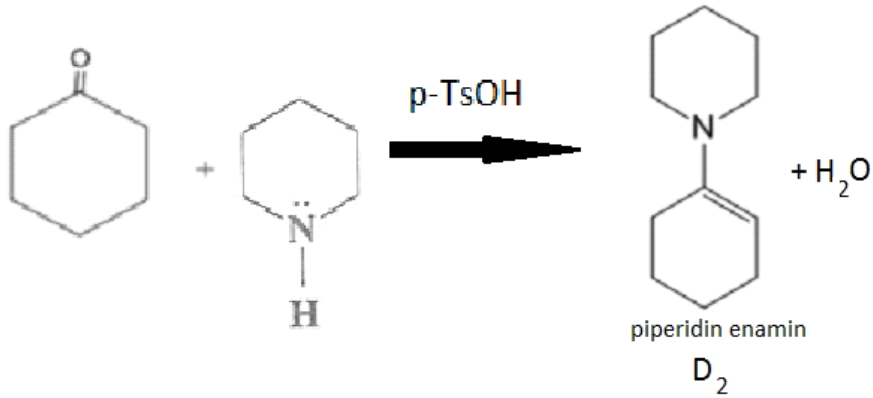


Şekil.4.2. Deen-stark düzeneği



Şekil.4.3. Morfolin enamin sentezindeki son aşama olan vakumda ayrımsal damıtma düzeneği

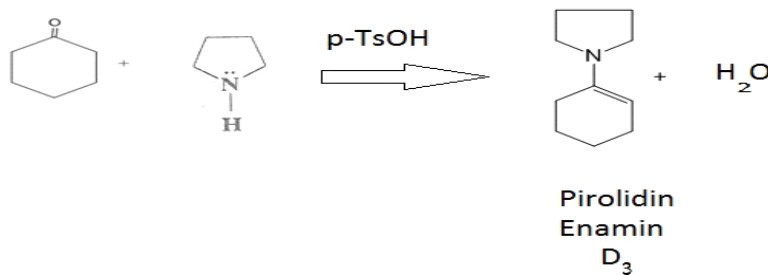
4.1.2 Piperidin Enamin(D₂) Sentezi



Şekil.4.4. Piperidin enamin (D₂) sentezi

9.0 g (10.19 mmol) sikloheksanon ve 16.4g(192.6 mmol) piperidin 300 ml benzende çözülerek Deen-stark düzeneği kuruldu. Katalizör olarak p-toluen sülfonik asit katıldı. Reaksiyon boyunca, açığa çıkan suyu damla damla ayırdık. 120 dakika sonra su çıkışı tamamen bitmiş oldu. 24 saat sonunda reaksiyon sona erdi. Benzen, rotary evaporatörde basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra vakumda ayrışsal damıtma yapılarak piperidin enamin ürünü(D₂) elde edildi.(12.04g ,36.42mmol)

4.1.3 Pirolidin Enamin(D₃) Sentezi



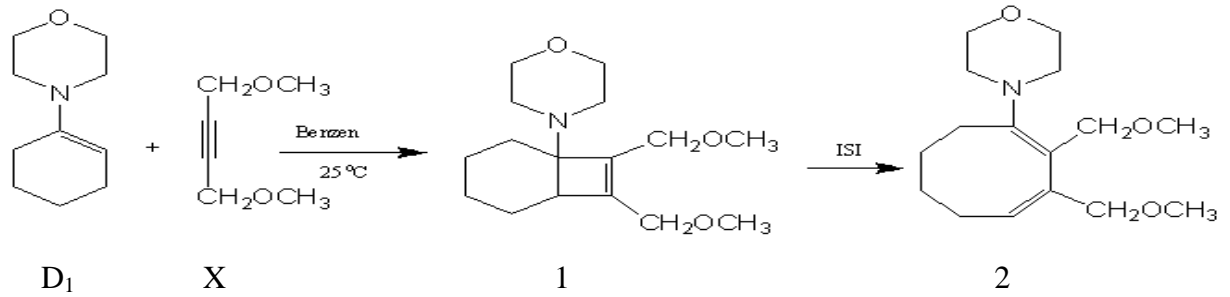
Şekil.4.5. Pirolidin enamin(D₃) sentezi

9.0 g (10.19mmol) sikloheksanon ve 14g(197.18 mmol) pirolidin 200 ml benzende çözülerek Deen-stark düzeneği kuruldu. Katalizör olarak p-toluen sülfonik asit katıldı. Reaksiyon boyunca, açığa çıkan suyu damla damla ayırdık. 120 dakika sonra su çıkışı

tamamen bitmiş oldu. 24 saat sonunda reaksiyon sona erdi. Benzen, rotary evaporatörde basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra vakumda ayrımsal damıtma yapılarak pirolidin enamin ürünü(**D₃**)elde edildi.(16.04g ,106.10mmol)

4.2. Halkalı Enaminlerin Asetilenik Yapılarla Olan Katılma Reaksiyon Sentezleri

4.2.1.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2)nolu bileşik sentezi

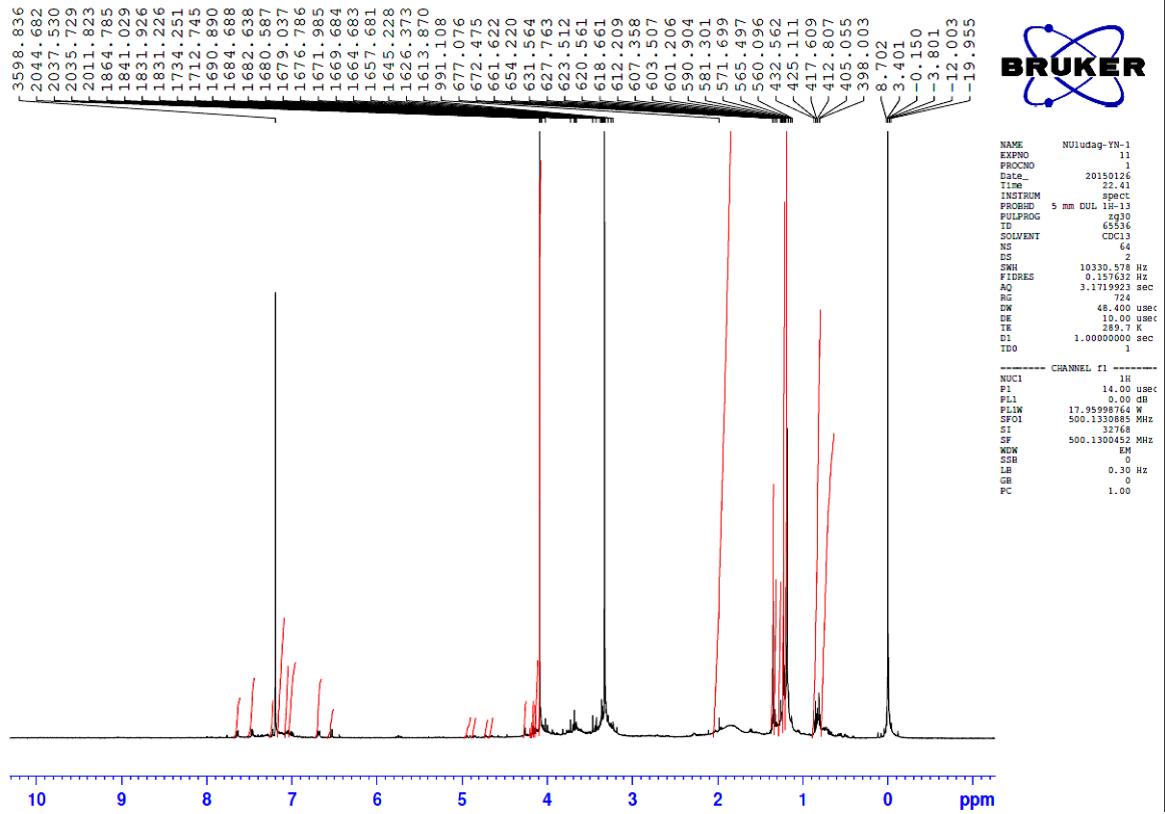


Şekil.4.6.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2)nolu bileşik sentezi

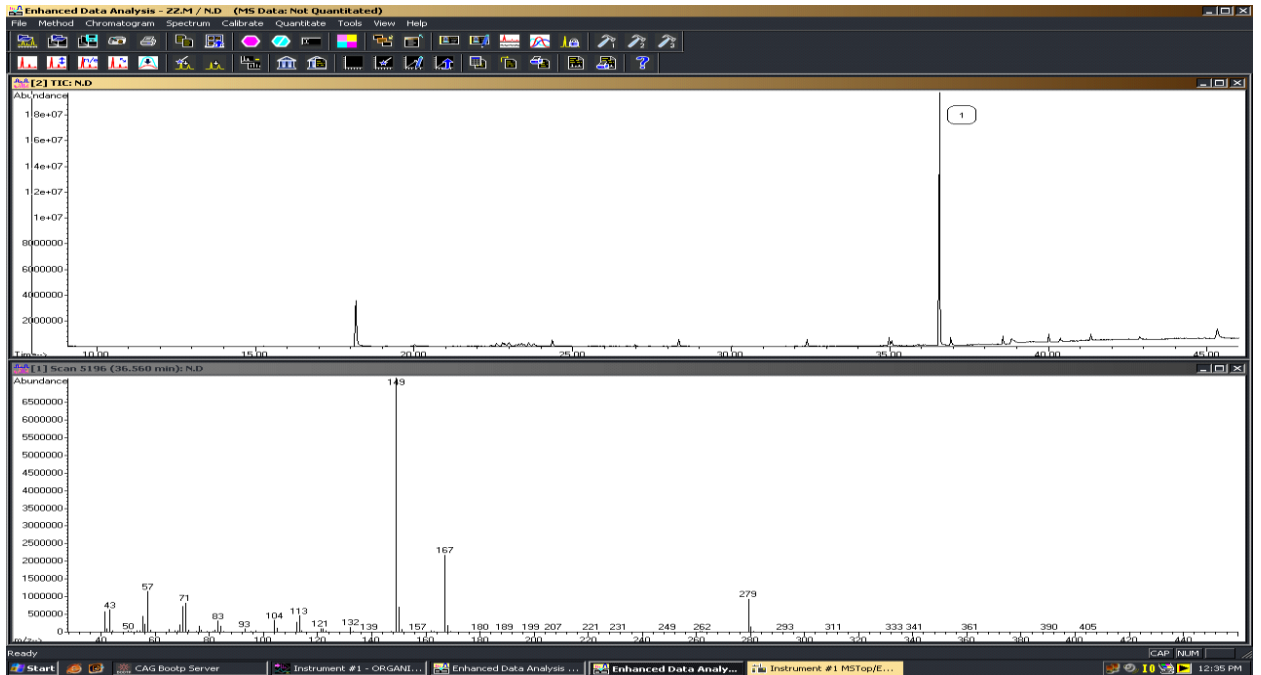
1,4-dimetoksi-2-butin'in (**X**) (10.46 mmol, 1.2 mL) 20mL benzendeki çözeltisi , N-(1-sikloheksenil)morfolin(**D₁**)(11.95 mmol, 2 g) 30 ml benzendeki çözeltisine azot atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yağimsı ürün etil asetat ile kromatografi yapıldı. 0.76 g (%56) yağimsı ürün (**1**) elde edildi. Bu bileşik 50 mLbenzende çözüldü.Geri soğutucu azot atmosferi altında 16 saat kaynatıldı. Reaksiyonun ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra benzen, rotary evaporatörde basınç altında uzaklaştırıldı.Etilasetat kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.Sarı renkli bir sıvı ürün olan**2** nolu bileşik elde edildi.(1,2g %68)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.7-6.5 (dd, 1H, CH=C), 4.4, 4.2 (2s, 4H, 2xCH₂), 3.8-3.6 (m, 4H, NCH₂)3.4-3.2 (m, 4H, NCH₂CH₂), 2.2, 2.4(2s, 6H, OCH₃), 1.4-0.7 (m, 8H, CH₂ CH₂ CH₂ CH₂); ms: m/z 279 (20) [M-2], 167 (40), 139 (100) .

Hesaplanan C₁₆H₂₇NO₃: C, 68.71; H, 9.59; N, 4.91. Bulunan: C, 68.79; H, 9.50; N, 4.86.



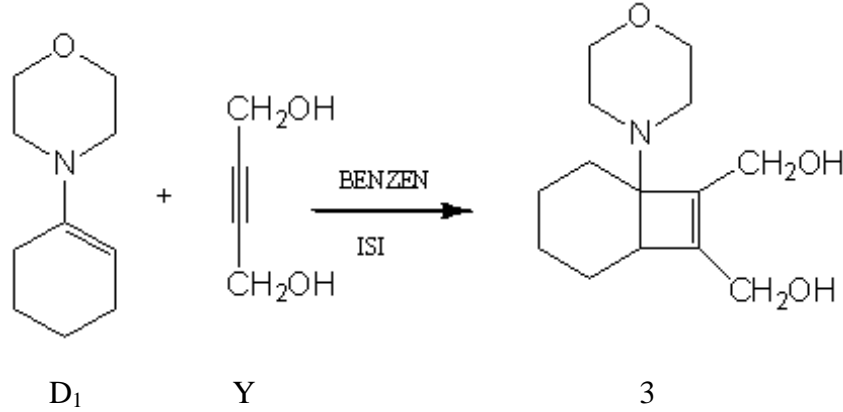
Şekil. 4.7.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2)nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



Şekil.4.8.1,2 metoksimetil-8-(4morfolinil)-2,8siklooktadien (2) nolu bileşiğin GC-MS spektrumu

Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanılarak reaksiyon tekrarlandı. Aynı ürün elde edildi. Bu basamakta da (1) nolu bileşik izole edilemezken, doğrudan halka açılması olan (2) nolu bileşik sentezlendi. (0.95g %54)

4.2.2.7,8-hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0]okten (3) nolu bileşik sentezi

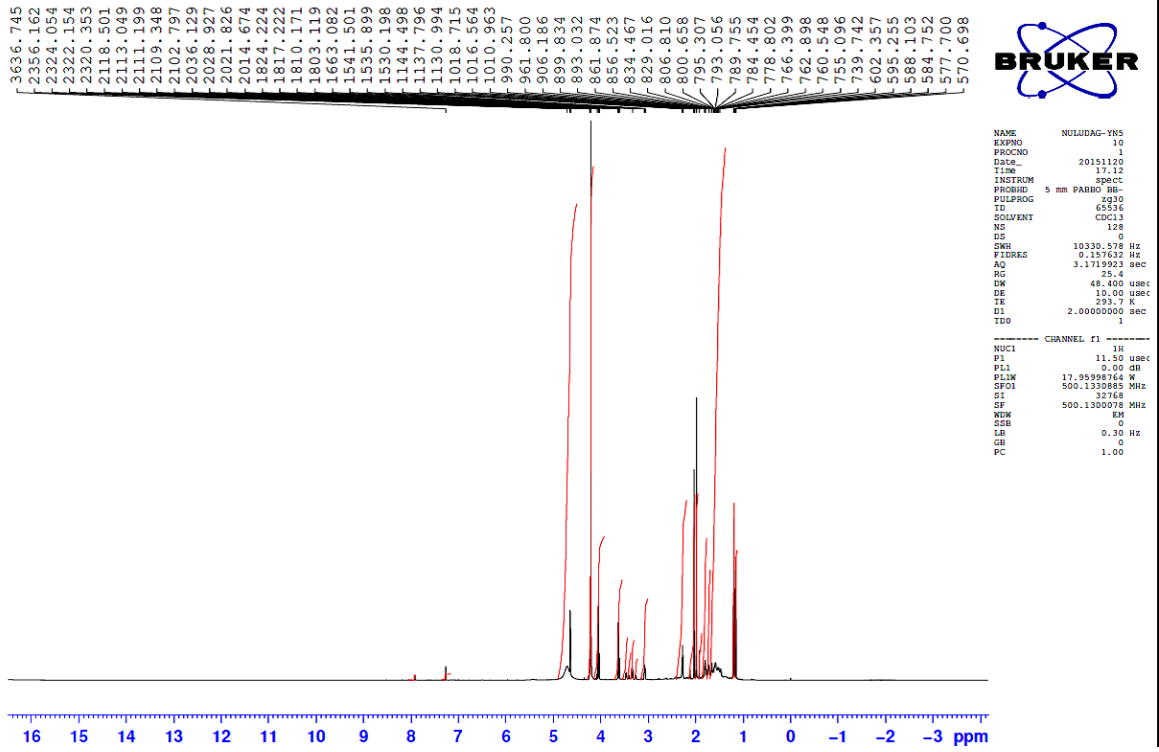


Şekil.4.9.7,8-hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0]okten (3) nolu bileşik sentezi

2-Butin-1,4-diol'ün (Y) (13.94 mmol, 1.2 mL) 20 mL benzendeki çözeltisi , (N-(1-sikloheksenil)morfolin(D₁))(11.96 mmol, 2 g) 30 ml benzendeki çözeltisine azot atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım ısıtıcı manyetik karıştırıcı ile 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda beyaz kristalli ürün (3) nolu bileşik elde edilerek, diklor metan ile kromatografi yapıldı. (1,21 g, %81) (E.N=65-67⁰C)

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.65 (t, 1H, CH=C), 4.2 (2s, 4H; CH₂), 4.08-4.02 (s 2H, OH), 2.3 (m, 2H, CH₂), 2.05 (m, 12H, CH₂).

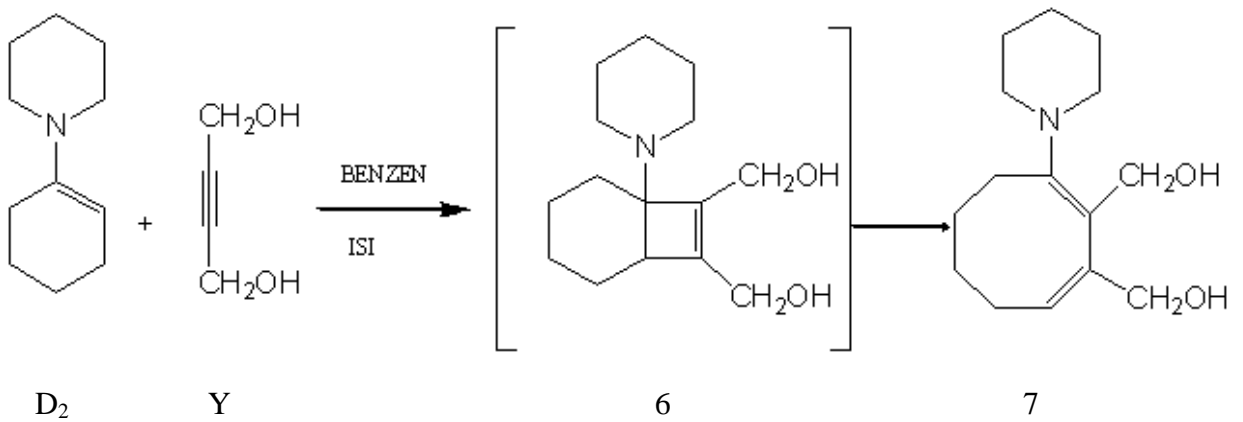
Hesaplanan C₁₄H₂₃NO₃: C, 66.41; H, 9.16; N, 5.61. Bulunan: C, 66.9; H, 9.19; N, 5.41.



Şekil.4.10. 7,8-hidroksimetil-1-(4-morfolinil)bisiklo[4,2-0]okten (3) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanılarak reaksiyon tekrarlandı. Aynı ürün elde edildi (3 nolu bileşik). (1.045g %70)

4.2.3. 1,2hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8siklooktadien (7) nolu bileşik sentezi

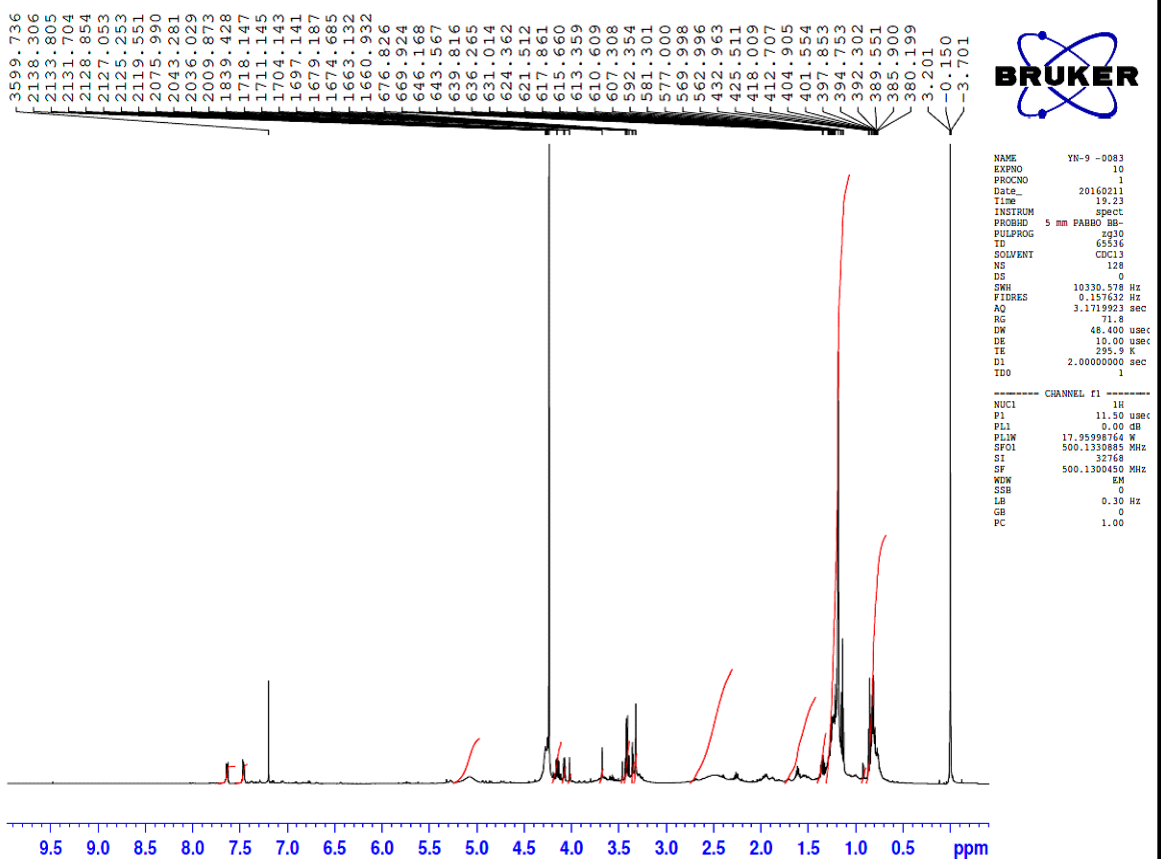


Şekil.4.11. 1,2hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8siklooktadien (7) nolu bileşik sentezi

2-Butin-1,4-diol'ün (Y) (13.94 mmol, 1.2 mL) 20 mL benzindeki çözeltisi , (N-(1-sikloheksenil)piperidin(D₂) (12.11 mmol, 2.0 g) 30 ml benzindeki çözeltisine azot atmosferi altında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım ısıtıcı manyetik karıştırıcı ile 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yağimsı ürün(7)nolu bileşik (1.29 g, %86)elde edildi.Kloroform ile kromatografi yapılarak, dietil eter ile kristallendirildi (E.N 67 °C).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.7 ve 7.5 (2d, 1H, CH=C), 5.2 (2s, 4H, CH₂), 4.35 (2s, 2H, OH), 4-17-4.02 (m, 6H, CH₂), 2.05-1.2 (m, 12H, CH₂).

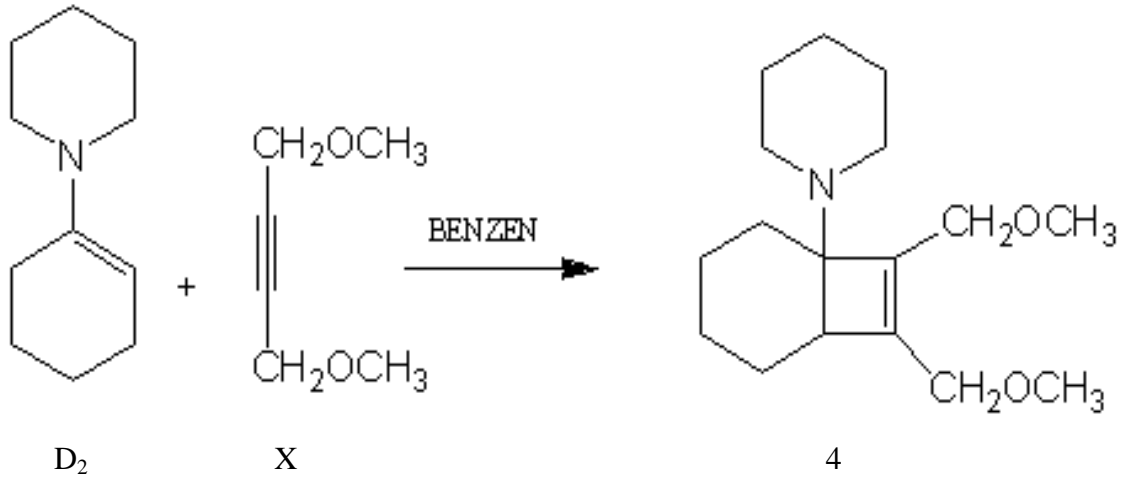
Hesaplanan C₁₅H₂₅NO₂: C, 71.67; H, 10.02; N, 5.57. Bulunan: C, 71.73; H, 10.19; N, 5.63



Şekil.4.12.1,2hidroksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8siklooktadien(7)nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanılarak reaksiyon tekrarlandı. Aynı ürün elde edildi. Bu basamakta da 6 nolu bileşik izole edilemezken, doğrudan halka açılması olan 7 nolu bileşik sentezlendi.(1.08g %72)

4.2.4. 7,8metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]kten (4)nolu bileşik sentezi

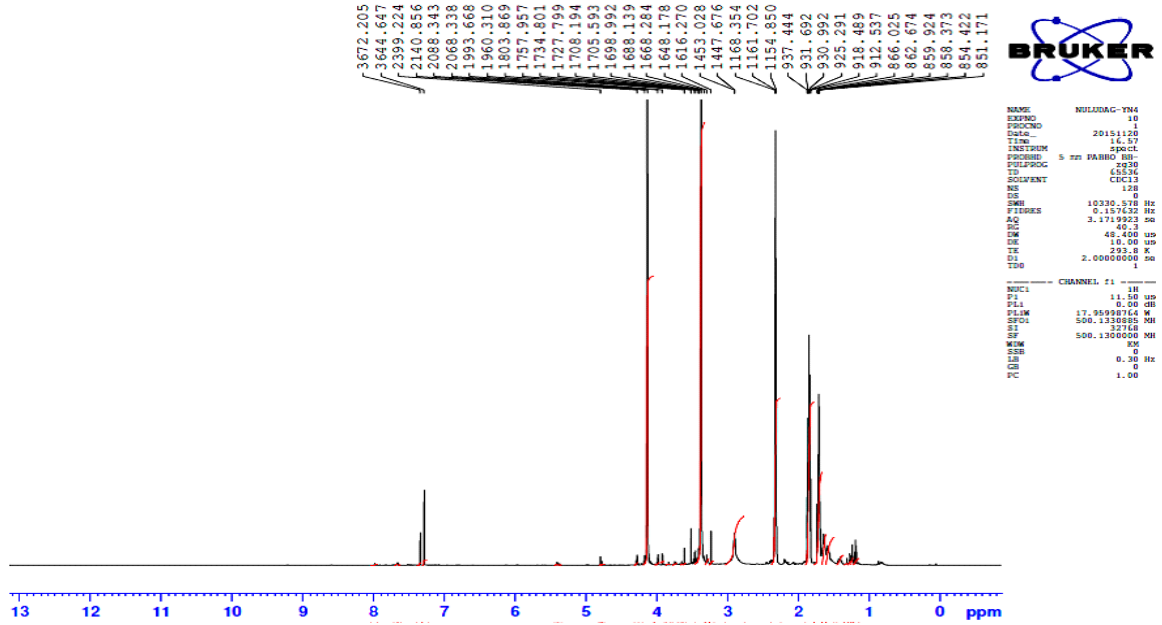


Şekil.4.13.7,8metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]kten (4)nolu bileşik sentezi

1,4-dimetoksi-2-butin (X) (10.46 mmol, 1.2 mL) 20 mL benzendeki çözeltisi , N-(1-sikloheksenil)piperidin(D₂) (6.05 mmol, 2.0 g) 30 ml benzendeki çözeltisine azot atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yağimsı ürün diklormetan ile kromatografi yapıldı.Yağimsı ürün (4) nolu bileşik(2.46 g, %73)elde edildi.

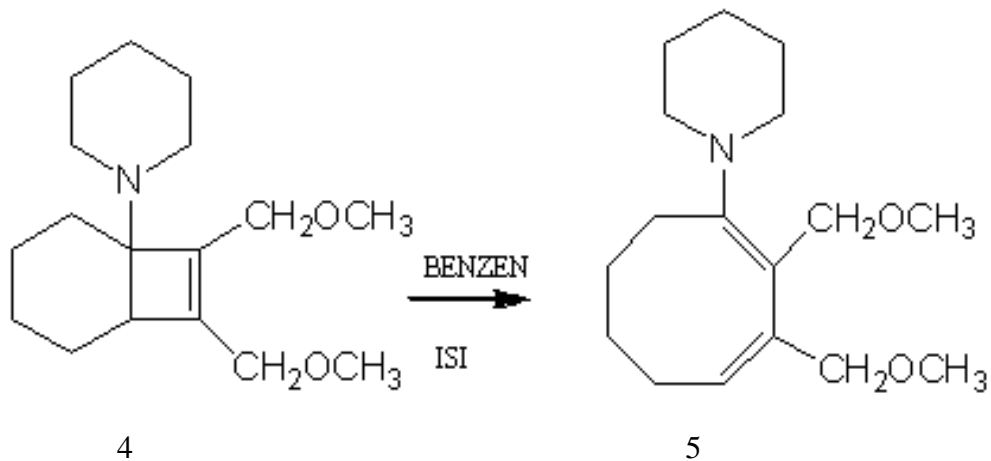
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.2 ve 4.1 (2s, 4H, CH_2), 2.28 (2s, 6H, OCH_3), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.35-2.38 (t, 1H, CH), 1.9-1.8 (m, 6H), 1.75-1.63 (m, 6H).

Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 73.07; H, 10.45; N, 5.01. Bulunan: C, 73.9; H, 10.51; N, 5.47.



Şekil.4.14.7,8metoksimetil-1-(4-piperidinil)bisiklo[4,2,0]okten(4) nolu bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu

4.2.5. 1,2metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşik sentezi

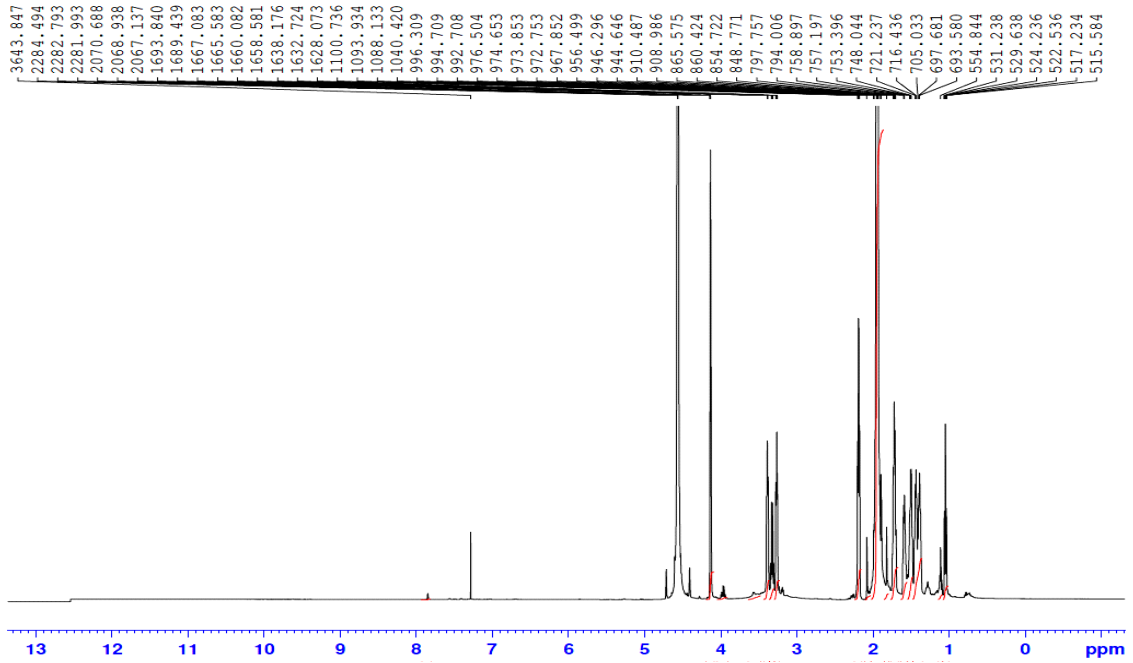


Şekil.4.15.1,2metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşik sentezi

1 g (3.58 mmol)4nolu bileşik benzende 50 mL çözüldü.Geri soğutucu azot atmosferi altında 8 saat kaynatıldı. Reaksiyonun ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra benzen, rotary evaporatörde basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün (5)nolu bileşik elde edildi. (0.67g, %67)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.9 ve 7.3 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.18 ve 4.1(2s, 4H, CH_2OCH_3), 4.15 (2s, 6H, OCH_3), 3.4-3.22 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.23-2.18 (t, 2H, CH_2), 2.08-1.35 (m, 12H, CH_2).

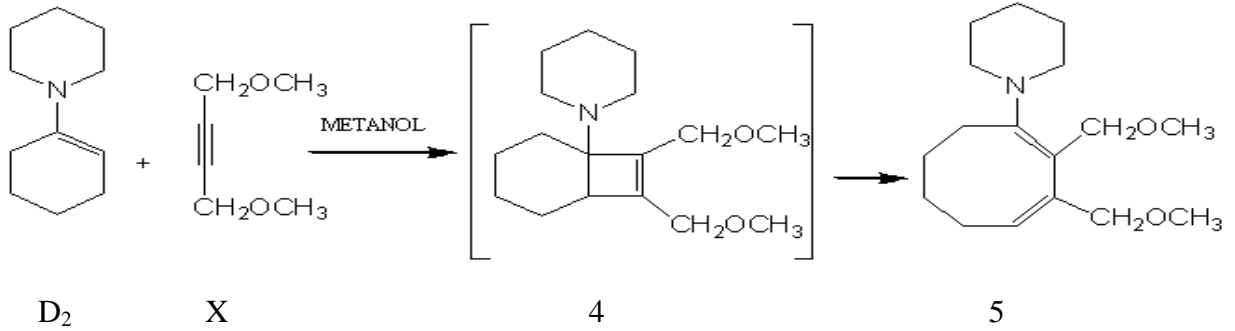
Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 73.71; H, 10.21; N, 5.96. Bulunan: C, 73.89; H, 10.84; N, 5.81.



Şekil.4.16.1,2metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşiğin

$^1\text{H NMR}$ spektrumu

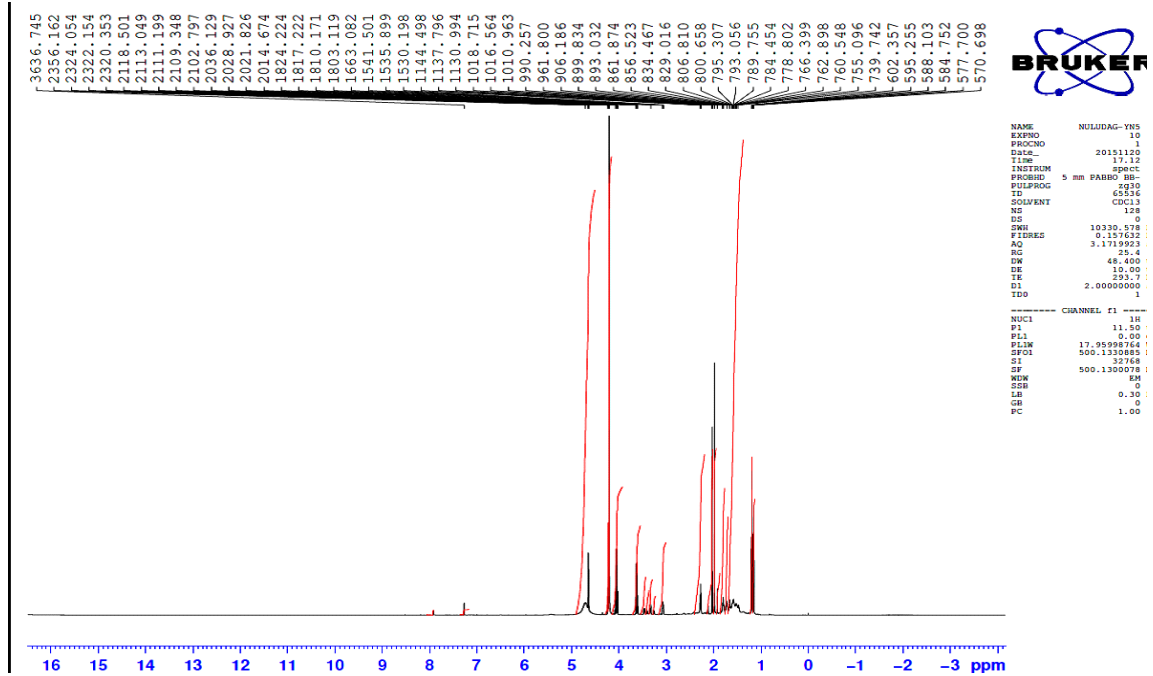
Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanarak reaksiyonu tekrarladık. Yine aynı ürün elde edildi. Bu basamakta da 4 nolu bileşik izole edilemeyip, doğrudan halka açılması olan 5 nolu bileşik sentezlendi.(0.55g %55)



Şekil.4.17.1,2metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşiğin sentezi (çözücü metanol)

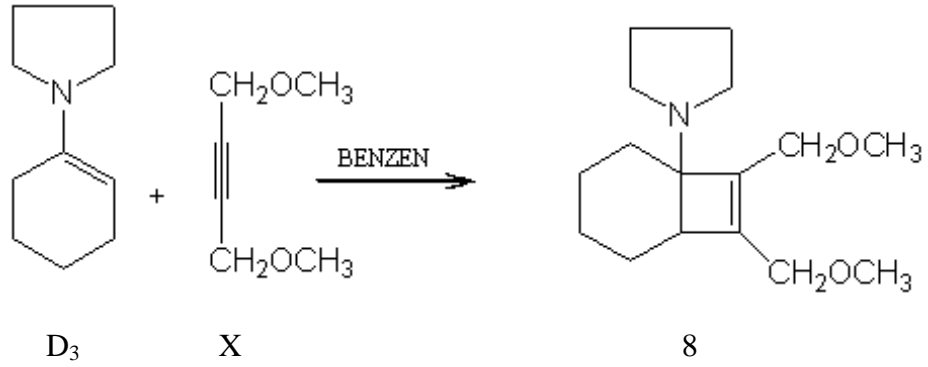
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.9 ve 7.3 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.18 ve 4.1 (2s, 4H, CH_2OCH_3), 4.15 (2s, 6H, OCH_3), 3.4-3.22 (m, 4H, NCH_2CH_2), 2.23-2.18 (t, 2H, CH_2), 2.08-1.35 (m, 12H, CH_2).

Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: C, 73.71; H, 10.21; N, 5.96. Bulunan: C, 73.89; H, 10.84; N, 5.81.



Şekil.4.18.1,2metoksimetil-8-(4-piperidinil)-2,8-siklooktadien(5) nolu bileşiğin (çözücü metanol) ^1H NMR spektrumu

4.2.6.7,8metoksimetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8) nolu bileşik sentezi

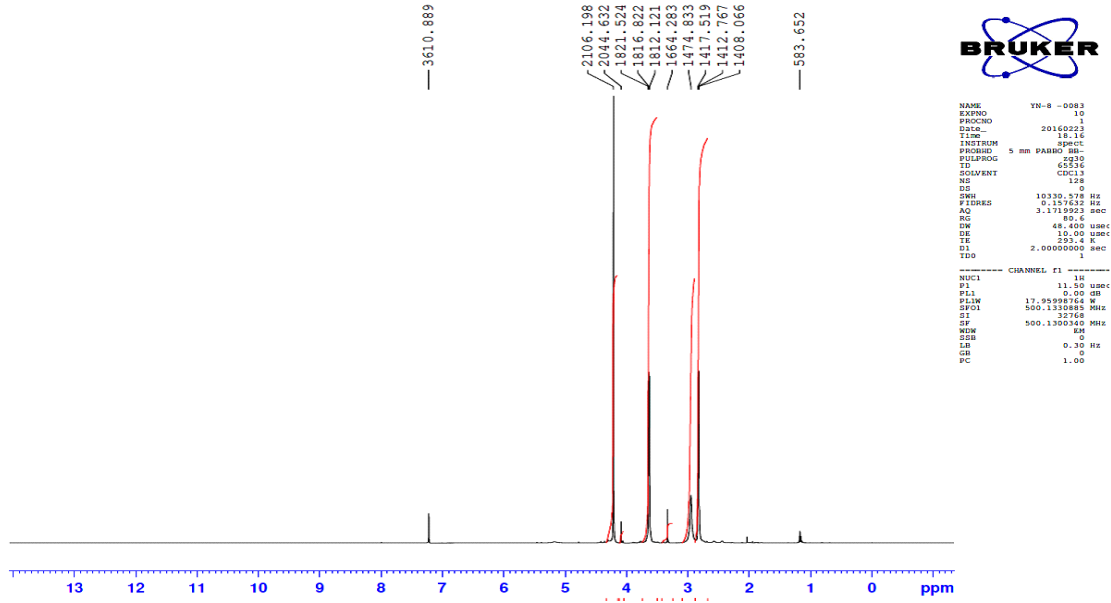


Şekil.4.19.7,8metoksimetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8) nolu bileşik sentezi

1,4-dimetoksi-2-butin'in (X) (10.46 mmol, 1.2 mL) 20 mL benzendeki çözeltisi , N-(1-sikloheksenil)pirolidin(D₃) (13.23 mmol, 2.0 g) 30 ml benzendeki çözeltisine azot atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporötörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yağimsı ürün (8) nolu bileşik(2.8 g, %81) elde edildi.Etilasetat-diklormetan (1:1) ile kromatografi yapıldı.

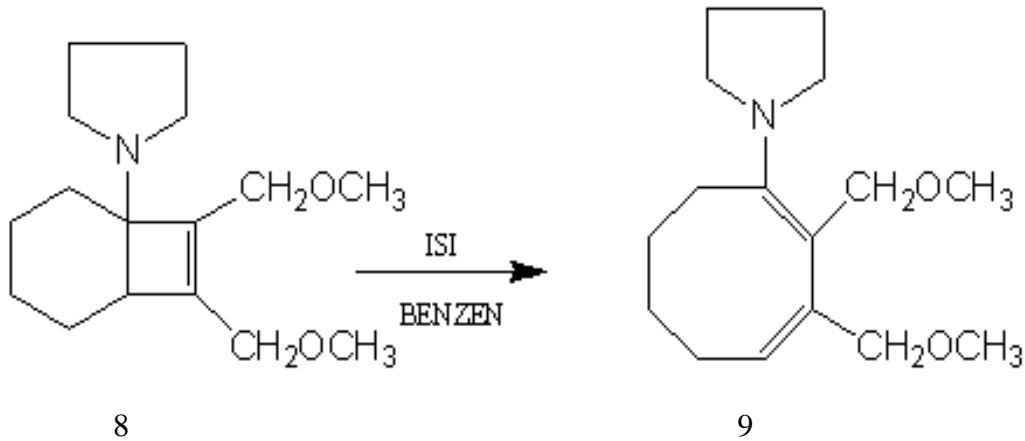
^1H NMR (CDCl_3): δ 4.21 ve 4.09 (2s, 4H, CH_2), 3.7-3.6 (t, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.3 (2s, 6H, OCH_3), 3.0-2.78 (m, 6H, CH_2), 2.2-1.1 (m, 6H, CH_2).

Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: C, 72.40; H, 10.28; N, 5.26. Bulunan: C, 72.51; H, 10.19; N, 5.32.



Şekil.4.20.7,8metoksümetil-1-(4-pirolidinil)bisiklo[4,2,0]okten(8)nolu bileşiğin ^1H NMR Spektrumu

4.2.7.1,2metoksümetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9)nolu bileşik sentezi

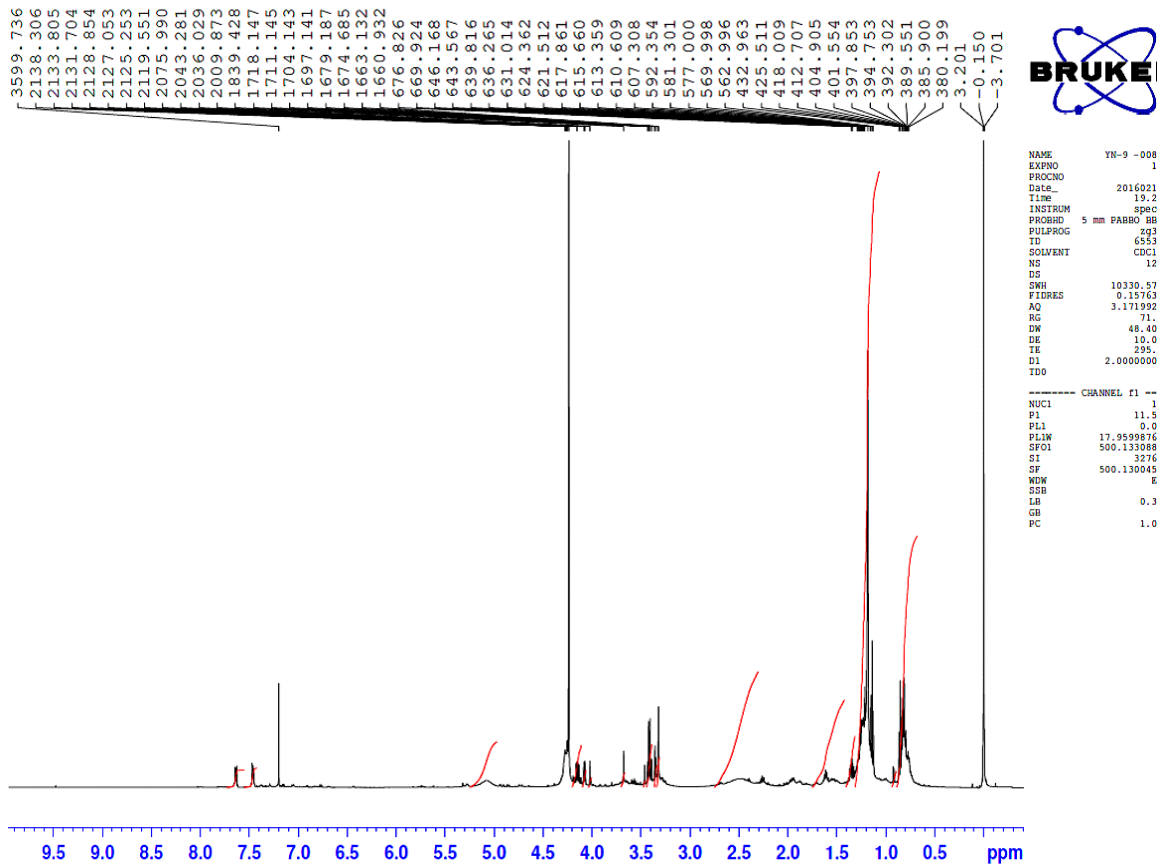


Şekil.4.21.1,2metoksümetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9)nolu bileşik sentezi

8 nolu bileşik 1.0 g (3.77 mmol), 50 mL benzende çözüldü. Geri soğutucu azot atmosferi altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyonun ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra benzen rotary evapörötörde basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra etil asetat kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Yağimsı ürün 9 nolu bileşik elde edildi. (0.78g, %78)

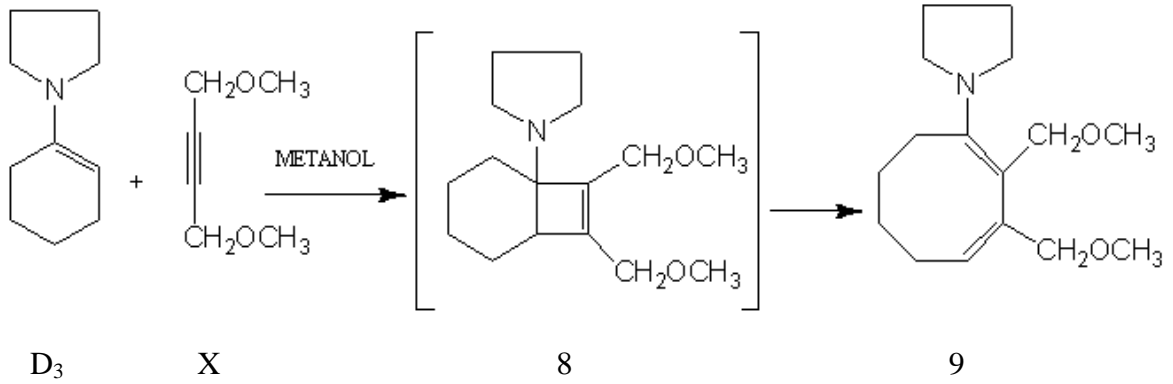
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.67-7.61 ve 7.48-7.45 (m, 1H), 4.23 (2s, 6H, OCH_3), 4.15-4.02 (m, 6H, CH_2), 1.5-1.2 (m, 6H, CH_2)

Hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: C, 72.49; H, 10.21; N, 5.19. Bulunan: C, 72.55; H, 10.31; N, 5.12.



Şekil.4.22.1,2metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien(9)nolu bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu

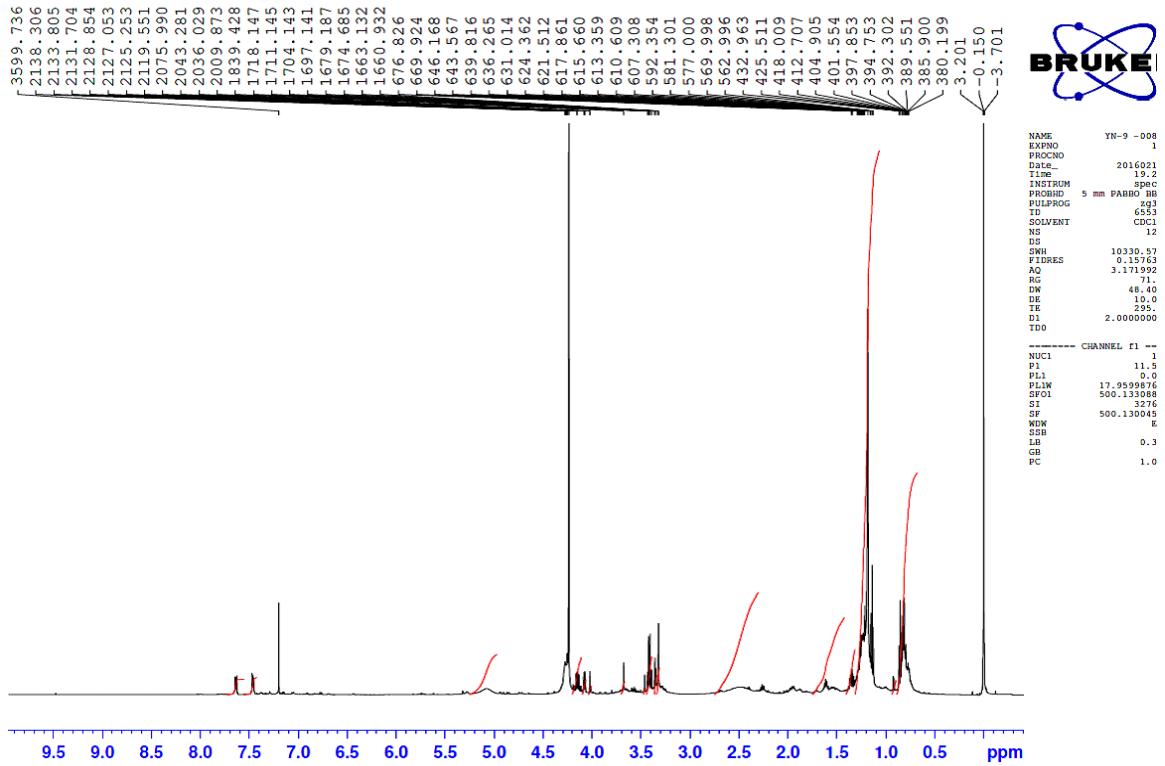
Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanılarak reaksiyon tekrarlandığında, aynı ürün elde edildi. Bu basamakta da 8 nolu bileşik izole edilemeyip, doğrudan halka açılması olan 9 nolu bileşik sentezlendi.(0.7g %70)



Şekil.4.23.1,2metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklootadien(9)nolubileşiksentezi(çözücü metanol)

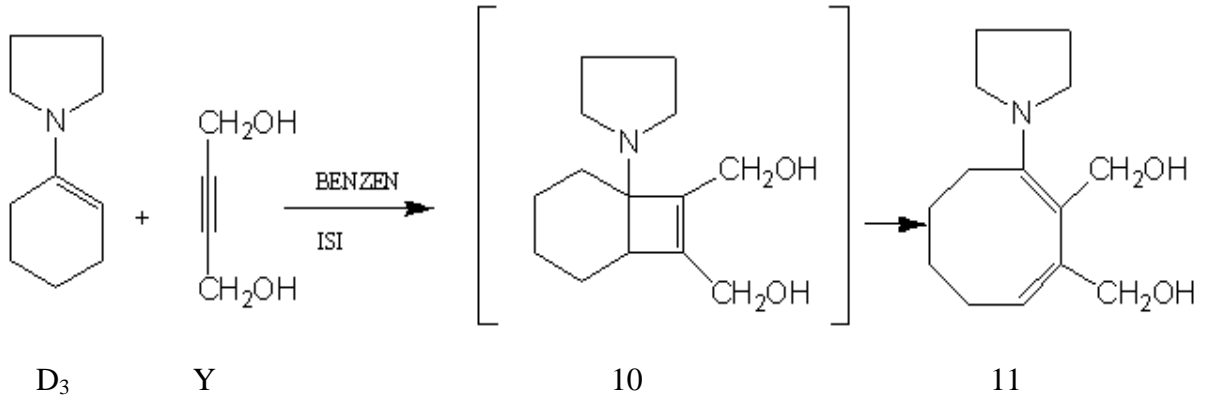
1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67-7.61 ve 7.48-7.45 (m, 1H), 4.23 (2s, 6H, OCH_3), 4.15-4.02 (m, 6H, CH_2), 1.5-1.2 (m, 6H, CH_2).

Hesaplanan $C_{17}H_{27}NO_2$: C, 72.49; H, 10.21; N, 5.19. Bulunan: C, 72.55; H, 10.31; N, 5.12.



Şekil.4.24.1,2metoksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklootadien(9) nolu bileşiğin 1H NMR spektrumu(çözücü metanol)

4.2.8. 1,2hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien (11)nolu bileşik sentezi

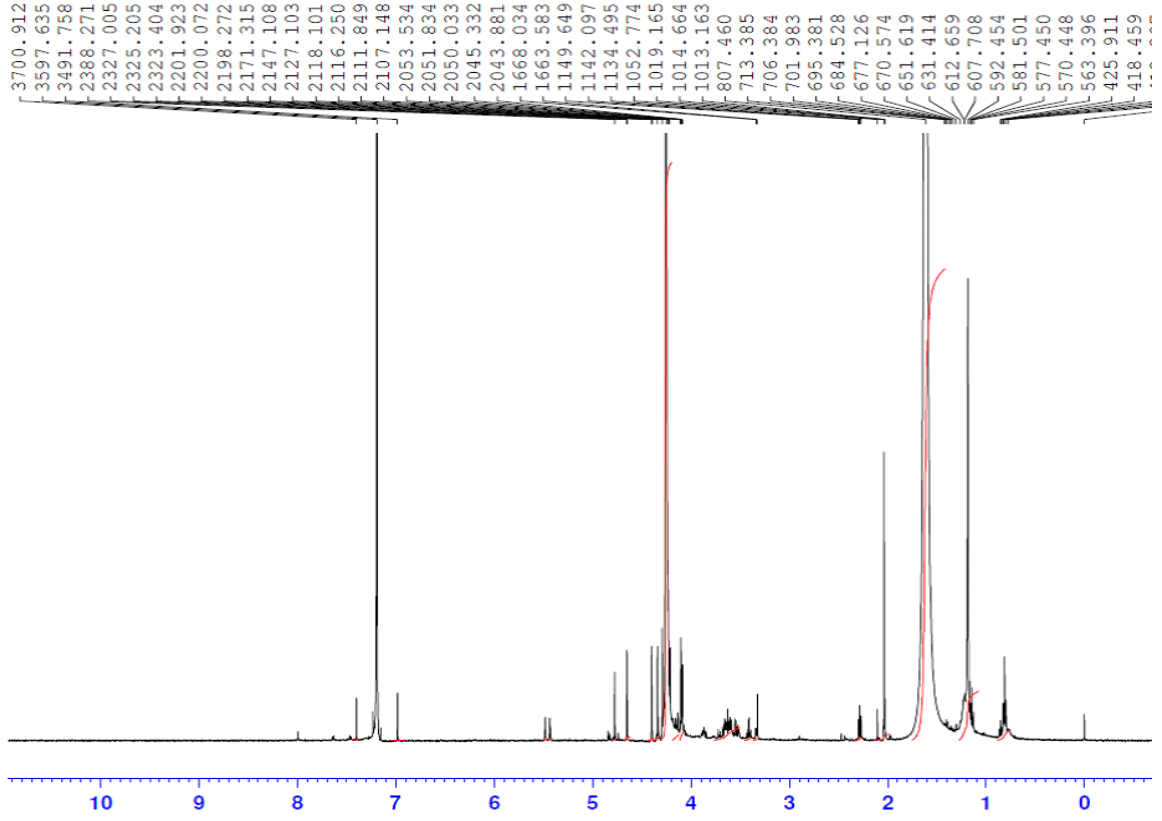


Şekil.4.25. 1,2hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien (11) nolu bileşik sentezi

2-Butin-1,4-diol'ün (Y) (13.94 mmol, 1.2 mL) 20 mL benzendeki çözeltisi , N-(1-sikloheksenil)pirolidin (D₃)(12.11 mmol, 2 g) 30 ml benzendeki çözeltisine azot atmosferi altında 2 saatlik periyot içerisinde damla damla eklendi. Daha sonra karışım ısıtıcılı manyetik karıştırıcı ile 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonunda yağimsı ürün (11)nolu bileşik (2.6g, %91) elde edildi.Oluşan ürün kloroform ile kromatografi yapılarak, dietil eter ile kristallendirildi. (E.N: 73-75 °C)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 ve 6.95 (2d, 1H, CH=C), 4.77 ve 4.65 (2s, 2H, OH), 4.41 (t, 2H, CH₂), 4.35-4.05 (m, 4H, CH₂), 3.90-3.31 (m, 6H, CH₂), 2.31-2.27 (t, 2H, CH₂), 1.22-1.18 (m, 2H; CH₂).

Hesaplanan C₁₄H₂₃NO₂: C, 70.85; H, 9.77; N, 5.90. Bulunan: C, 71.02; H, 9.68; N, 5.83.



Şekil.4.26.1,2hidroksimetil-8-(4-pirolidinil)-2,8siklooktadien (11)nolu bileşiğin¹H NMR spektrumu

Çözücü olarak benzen yerine metanol kullanılarak reaksiyon tekrarlandı. Aynı ürün elde edildi. Bu basamakta da **10** nolu bileşik izole edilemeyip, doğrudan halka açılması olan **11** nolu bileşik sentezlendi.(2.26g %80)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Enaminlerin, literatürde elektrofilik asetilenlerle farklı çözücülerde [2+2] siklokatılma reaksiyonları olarak birçok araştırması vardır. [2+2] siklokatılma tepkimeleri π bağlarının kırılmasıyla gerçekleşir.[2+2] siklokatılma reaksiyonları, elektrofile bağlı grupların elektron çekici yada elektron verici olmasının tepkime üzerine etkisinin araştırılması, literatüre katkı sağlayacaktır.

Yapılan çalışmada $-OCH_3$ ve $-OH$ gruplarının etkisi benzen ve metanol çözücülerde farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda 2- butin- 1,4- diol (Y) ile olan katılma tepkimeleri ancak ısı ile gerçekleşti.

Çizelge 5.1. Morfolin enamin (D_1), piperidin enamin(D_2) ve pirolidin enaminin (D_3), 1,4 dimetoksi-2-butin (X) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma reaksiyon ürünleri

	BENZEN	BENZEN (Δ)	METANOL
Morfolin enamin	[2+2]Siklokatılma	Katılma Ürünü	Katılma Ürünü
Piperidin enamin	[2+2]Siklokatılma	Katılma Ürünü	Katılma Ürünü
Pirolidin enamin	[2+2]Siklokatılma	Katılma Ürünü	Katılma Ürünü

Morfolin enamin (D_1), piperidin enamin(D_2) ve pirolidin enaminin (D_3), 1,4-dimetoksi-2- butin (X) ile benzende oda sıcaklığında [2+2] siklokatılma ürünü vermiştir. Aynı çözücü içinde ısıtma sonucu her üç enaminde de halka açılmasıyla katılma ürünü elde edilmiştir.

Çözücü metanol olduğunda,her üç enaminde de,1,4- dimetoksi-2-butin(X) ile katılma ürünü elde edilmiştir.

Çizelge 5.2. Morfolin enamin (D_1), piperidin enamin(D_2) ve pirolidin enaminin (D_3) 2- butin-1,4- diol (Y) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma ürünleri

	BENZEN (Δ)	METANOL
Morfolin enamin	[2+2] siklokatılma	[2+2] siklokatılma
Piperidin enamin	Katılma ürünü	Katılma ürünü
Pirolidin enamin	Katılma ürünü	Katılma ürünü

2-butin-1,4-diol (Y) yapısındaki -OH grubunun elektron verme özelliği -OCH₃ den fazla olduğu için, katılma reaksiyonunun gerçekleşmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden ısıtma yoluyla, katılma reaksiyonu gerçekleştirildi. Piperidin enamin(D_2) ve pirolidin enamin (D_3) 2- butin-1,4- diol (Y) benzende ısı sonucu katılma ürünü verirken, morfolin enamin (D_1)

bazlık kuvvetinin diğerlerine göre az olmasından dolayı [2+2] siklokatılma ürünü vermektedir.

Piperidin enamin(D₂) ve pirolidinenamin (D₃), 2-butin-1,4-diol (Y) ile metanol içinde katılma ürünü verirken, morfolin enamin (D₁) aynı nedenden dolayı [2+2] siklokatılma ürünü vermiştir.

Çizelge.5.3. Morfolinenamin (D₁), piperidinenamin(D₂) ve pirolidinenaminin (D₃) 1,4-dimetoksi-2-butin (X) ile olan benzen ve metanol çözücülerindeki katılma reaksiyonu ürünlerinin verim analizi

	BENZEN	BENZEN (Δ)	METANOL
Morfolin enamin	%56	%68	%54
Piperidin enamin	%73	%67	%55
Pirolidin enamin	%81	%78	%70

Yukarıdaki verim çizelgesine göre pirolidinenaminin (D₃) 1,4- dimetoksi-2- butin (X) ile benzende, oda sıcaklığında gerçekleşen katılma ürünü, en yüksek verime sahiptir.

Morfolinenamin (D₁), diğer enaminlere göre, benzende oda sıcaklığında en düşük verime (%56) sahiptir.

Bunun nedeni,morfolinin bazlığına bakıldığında,piperidin ve pirolidine göre en düşük bazlığa sahiptir.Bundan dolayı,enamini oluşturan halkalı aminlerin,bazlıkları reaksiyon üzerine etkisi fazladır.Bu nedenlerden dolayı reaksiyon verimini etkilemektedir.

Metanol çözücüsü içinde, pirolidinenaminin (D₃), 1,4-dimetoksi-2-butin (X) ile yaptığı katılma ürünü, en yüksek verime sahiptir. (%70)

Metanol içinde katılma ürün verimleri, benzene göre daha azalmıştır.Bunun nedeni metanolün, polar protik çözücü olmasından dolayı,katılma sırasında ara basamaklarda yükler meydana gelmektedir.Oluşan bu yükün polar bir çözücü tarafından sarılması reaksiyon verimini azaltmaktadır.Perisiklik ve siklokatılma tepkimeleri,benzen gibi apolar çözücülerde gerçekleştirilir.Yaptığımız bu çalışmada da çözücü etkisinin,literatüre paralel şekilde yürüdüğünü tespit etmiş olduk.

Çizelge.5.4. . Morfolinenamin (D₁), piperidinenamin(D₂) ve pirolidinenaminin (D₃) 2- butin-1,4- diol (Y) ile olan katılma ürün verim analizi

	BENZEN (Δ)	METANOL
Morfolin enamin	%81	%70
Piperidin enamin	%86	%72
Pirolidin enamin	%91	%80

Yukarıdaki çizelgeye göre pirolidinenaminin (D₃), 2-butin-1,4-diol (Y) ile olan katılma ürünü verimi %91 olarak en yüksek verime sahiptir. Metanol çözücüsünde ise yine pirolidin enaminden(D₃) en yüksek verime sahip katılma ürünü elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmalara göre 2- butin-1,4-diol (Y) ile olan katılma ürün verim sonuçları 1,4-dimetoksi-2-butin (X) 'e göre daha yüksek ve genellikle katı kristaller halinde elde edilmiştir.Bunun nedeni,diol yapıları asetilenik yapıya indüktif olarak daha fazla elektron vermektedir.Bundan dolayı,reaksiyon normal oda sıcaklığında yürümemiştir.Ancak yüksek ısıda katılma ürünü gözlemledik.Bu esnada ısı ile gerçekleştirdiğimiz tepkimenin,% de veriminin oda sıcaklığında katılma gösteren -OCH₃ ' e göre yüksek olduğunu tespit ettik.-OCH₃ grubunun indüktif olarak -OH grubuna göre daha zayıf elektron vermesinden dolayı tepkime oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

KAYNAKLAR

- Acheson, R.M. ve Paglietti, G.,1973, New 1,2 -Dihydroazocine synthesis : J. C. S. Chem Comm. , 665
- Augistinen R.L. 1962 J. Org. Chem. 28, 581.
- Böhme,H ve Ellenberg H. 1959, Ber., 92, 1608.
- Brannock K.C., Burpitt., Goodlet, V.W ve Tnweatt, J.G ,1963 Enamine Chemistry II. Reactions With D.M.A.D. : J. Org. Chem., 28, 1464.
- Brannock K.C. ve Kuhne, M.E.1964 ve Shvedan 1965
- Cook A.G. 1969, Anamines, Synthesis, struce and reactions: Dekker, Newyork and London, 55-99
- Dane, E. ve Dockner T.,1965 Ber., 98, 789.
- Dulou R. Ve Elkik E., 1967, Bull. Soc. Chim. France.
- Herr,M ve Heyl,F.W. , 1952, J Am. Chem. Soc. 74, 3627.
- Herr,M ve Heyl,F.W. , 1953, J Am Chem. Soc. 75, 5927.
- Herr,M ve Heyl,F.W. , 1955, J Am Chem. Soc. 77, 488.
- Husigen R., 1977, Can Tetramethylene Intermediates be Intercepted Acc. Of. Chem. Res., 10, 199.
- Kuehne, M.E., 1968, J. Am Chem. Soc., 84, 837.
- Leonard N.J, Hay A.S ve Gash V.W., 1955 J. Am. Chem. Soc., 77, 439.
- Mannich, C ve Davidsen, H., 1936, Über einfache Enamine mit tertiar gebundenem stickstoff : Ber., B69, 2106.
- Özokan K.G., 2007,Yeni Hidrokinolinon Bileşiklerinin Sentezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Doktora Tezi s 17-24
- Reinhoudt D.N. ,ve Kouwenhoven, C. G., 1972, Synthesis of Benzo [b] thipins, a class of 12 π -Electron Heterocycles : J.C.S Chem. Comm., 1232.

- Reinhoudt, D.N ve Kouwenhoven, C.G., 1973, , Synthesis of thiepin and thiocin derivatives via ring enlargement : Rec. Trav. Chim. Pays. Bas. 92, 865.
- Reinhoudt, D.N.ve Kouwenhoven, C.G., 1974, A Novel route for the synthesis of 1-benzoxepins and some of the their reactions : Rec.J. of the Royal Net. Chem. Soc., 93/5, 129.
- Reinhoudt, D.N ve Leliveld, C.G.,1972, Synthesis of 2,3 and 2.7- Dihydrothiepins: Tet. Lett., No:31 3119.
- Solomons, G. Ve Fryhle C.,2002, Organik Kimya, 7. Basım Çeviri: Gürol Okay ve Yılmaz Yıldırım. s: 904,905,906
- Whaley, W.M ve Gouindachari T.R., 1951, Org. Reac., 6,83
- Wittig, G.ve Blumenthal, H., 1927, Chem. Ber., No.60, 1085P

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Tekirdağ'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Tekirdağ'da tamamladıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Kimya Öğretmenliği bölümünden mezun oldu. Yüksek lisans eğitimini, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında tamamladı. Şahinler Bilkont A.Ş' de kimya mühendisliği, Muratlı METEM, Tekirdağ Anadolu Ticaret Meslek Lisesi ve Özel Tekirdağ Yaşam Anadolu Sağlık Meslek Lisesinde kimya öğretmenliği görevinde bulundu.