

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ FEN EDEBİYAT FAKÜLTESİ
KİMYA BÖLÜMÜ

**8-FENİLMENTOLDEN TÜRETİLMİŞ α - β DOYMAMIŞ
ESTERLERİN 3-AMİNOKUINAZOLİNON İLE
DİASTEREOSEÇİCİ OLARAK AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Gencehan KARADAĞOĞLU

Danışman
Doç.Dr.Sabri ULUKANLI

Ocak-2007

KARS

KABUL ve ONAY

Gencehan KARADAĞOĞLU' nun Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı, "8-Fenil Mentolden Türetilmiş α,β Doymamış Esterlerin 3-Aminokuinazolinon ile Diastereoseçici Olarak Aziridinleştirilmesi" adlı çalışmanın tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

...../...../.....

	Ünvanı ve Adı Soyadı	İmza
Başkan	: Prof.Dr.Haydar YÜKSEK
Üye	: Doç.Dr.Sabri ULUKANLI
Üye	: Yrd.Doç.Dr.Muzaffer ALKAN

Bu tezin kabulü,Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... gün ve/..... sayılı kararıyla
onaylanmıştır.

.....

Prof.Dr.Vahit ALİŞOĞLU
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
EKLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL AZİRİDİNLEŞTİRME YÖNTEMLERİ.....	4
2.1. Alkenlere Nitren Katılması.....	4
2.2. Michael Katılması Tipi Aziridinleşme.....	5
3. STEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞME.....	6
3.1. Enantioselektif Aziridinleşirme.....	6
3.2. Diastereoseçici Aziridinleşme.....	7
3.2.1. N-Aminoheterosiklik Bileşikler Kullanılarak.....	7
Aziridinleşirme	
3.2.2. QNHOAc ile Aziridinleşme ve Peroksitlerle	9
Epoksitleşme Arasındaki İlişki	
3.2.3. QNHOAc Kullanılarak Diastereoizomerik	11
Aziridinleşirme	
3.2.3.1. Reaktif Kontrollü Diastereoizomerik Aziridinasyon....	11
3.2.3.2. Substrat Kontrollü Diastereoizomerik Reaksiyonlar	14
ve Aziridinleşirme	
4. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	22
4.1. 2-Propionilaminobenzoik asit Metil Esterinin Sentezi.....	24
4.2. 3-Amino-2-Etil-3H-Kuinazolin-4-on Sentezi.....	25
4.3. 8-Fenilmentol Sentezi	26
4.4. 2-Metil-But-2-Enoik Asit 5-Metil-2-(1-metil-1-feniletıl)...	30
Sikloheksil Esterinin Sentezi	
4.5. 3-Metil-But-2-Enoik Asit 5-Metil-2-(1-metil-1-feniletıl)....	31
Sikloheksil Esterinin Sentezi	
4.6. 5-Metil-2-3- Akrilat Esterinin Sentezi.....	32
4.7. 5-Metil-2-Hekz-2-Enoat Esterinin Sentezi	33
4.8. (1s,2r,5s)-5-Metil-2-(2-fenilpropan-2-il)	34
Sikloheksil 1-(2-etil-4-okzokuinazolin-3(4h)-il)	
-2,3-Dimetilaziridin-2-karboksilat'ın Sentezi	

4.9. (1s,2r,5s)-5-Metil-2-(2-fenilpropan-2-il).....	35
Sikloheksil 1-(2-etil-4-okzokuinazolin-3(4h)-il)- 3,3-Dimetilaziridin-2-Karboksilat'ın Sentezi	
4.10. (1s,2r,5s)-5-Metil-2-(2-fenilpropan-2-il).....	37
Sikloheksil 1-(2-etil-4-okzokuinazolin-3(4h)-il)- 3-(4-metoksifenil) Aziridin-2-Karboksilat'ın Sentezi	
4.11. (1s,2r,5s)-5-Metil-2-(2-Fenilpropan-2-İl).....	38
Sikloheksil 1-(2-Etil-4-Okzokuinazolin-3(4h)-İl)- 3-Propilaziridin-2-Karboksilat'ın Sentezi	
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR.....	40
6. ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER.....	48
9. ÖZGEÇMİŞ	69

ÖZET

Optikçe aktif 8-fenilmentol bileşiği, α - β doymamış asit ya da asit klorürleri kullanılarak esterleştirildi. Aziridinler, α - β doymamış esterler ve 3-asetoksiaminokuinazolinon kullanılarak 3-aminokuinazolinon'un kurşun(IV) asetat tarafından oksidasyonu ile sentezlendi. Aziridinleştirme işlemi heksametildisilazan (HMDS) ortamında gerçekleştirildi hem aziridinleştirme hem de asetoksilasyon adımında oluşan 2 equivalent asetik asit uzaklaştırıldığı için elde edilen verimler 3,3-dimetil akrilik asit esterinden türemiş aziridin hariç diğerlerinde iyiden mükemmel derecede bulundu ve diastereoseçicilik NMR spektrofotometresi ile ölçülerek teyit edildi. Elde edilen bileşiklerin tanımlanması ise MS, NMR, spektrofotometreleri ile yapıldı.

Anahtar Sözcükler: α - β doymamış esterler, aziridin, heksametildisilazan.

SUMMARY

DIASTEREOSELECTIVE AZIRIDINATION OF α - β UNSATURATED ESTERS DERIVED FROM 8-PHENILMENTHOL WITH 3-AMINOQUINAZOLINONE

Optically active compound 8-phenilmenthol was esterified using α - β unsaturated acid or acid chlorides. The aziridines were synthesised with the α - β unsaturated esters and using 3-acetoxyaminoquinazolinone that was derived by Lead (IV) acetate oxidation of 3-aminoquinazolinon. The aziridination procedure was carried out in the presence of hexamethyldisilazane (HMDS) which scavenges two equivalent acetic acid formed acetoxylation step as well as aziridination step. Excep 3,3-dimethyl acrylate derived, in most cases aziridine yields were good to excellent and complete diastereoselection was obtained measuring by NMR spectrophotometer. The identification compounds were made by MS and NMR spectrophotometers.

Key words: α - β -unsaturated esters, aziridine, hexamethyldisilazane.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Bu tezi hazırlamamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan, danışman hocam Doç.Dr.Sabri ULUKANLI'ya ve arkadaşım Şemistan KARABUĞA'ya, NMR yardımlarından dolayı Doç.Dr.Cavit Kazaz'a, Doç.Dr.Hamdullah Kılıç'a, LCMS yardımlarından dolayı Arş.Gör.Osman Üçüncü'ye ve kimya bölümünde bana çalışma imkanını veren Prof.Dr.Haydar Yüksek'e ve Yrd.Doç.Dr.Muzaffer ALKAN'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Gencehan KARADAĞOĞLU

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: <i>Diels</i> -Alder Katılması Reaksiyonunda Kullanılan Kiral Bileşikler	15
Tablo 2: 72 No'lu Bileşiğe Organometalik Bileşiklerin Katılması Sonucu Elde Edilen Diastereoseçicilik	16

EKLER DİZİNİ

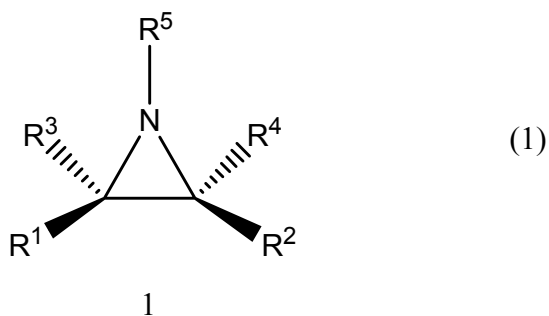
		Sayfa No
Ek Şekil 1	95 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	49
Ek Şekil 2	46 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	50
Ek Şekil 3	101 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	51
Ek Şekil 4	105 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	52
Ek Şekil 5	107 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	53
Ek Şekil 6	109 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	54
Ek Şekil 7	111 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	55
Ek Şekil 8	112 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	56
Ek Şekil 9	112 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	57
Ek Şekil 10	113 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	58
Ek Şekil 11	113 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	59
Ek Şekil 12	113 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	60
Ek Şekil 13	114 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	61
Ek Şekil 14	114 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	62
Ek Şekil 15	115 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	63
Ek Şekil 16	115 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	64
Ek Şekil 17	115 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	65
Ek Şekil 18	116 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu	66
Ek Şekil 19	116 Bileşiğinin ¹³ C NMR Spektrumu	67
Ek Şekil 20	116 Bileşiğinin Kütle Spektrumu	68

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

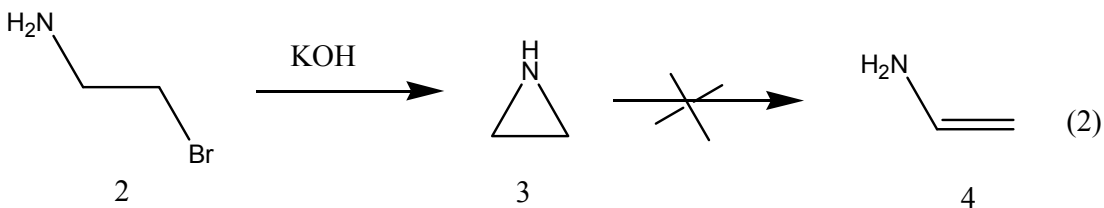
Me	: Metil
Ph	: Fenil
Et	: Etil
Bu^t	: <i>tert</i> -Butil
LTA	: Kurşun (IV) asetat
HMDS	: Hekzametildisilazan
QNHOAc	: N-Asetoksiaminokuinazolinon
PNHOAc	: N-Asetoksiaminoftalimit
Nü	: Nükleofil
DCC	: Disikloheksilkarbodiimit
DMAP	: Dimetilaminopiridin
THF	: Tetrahidrofuran
TBDMS	: <i>tert</i> -Bütildimetilsilyum
Et₃N	: Trietilamin
Het	: Hetero
P	: Ftalimit
Ts	: Tosil

1. GİRİŞ

Aziridinler, azot içeren üç üyeli heterohalkalı bileşiklerdir. Aziridinlerin reaktivitesi, substitüe olmamış aziridininin her bir üyesinin halka gerilme enerjisinden kaynaklanır (26.7 kcal/mol). Aziridininin bu reaktivitesi sonucu doğal ürünlerin üretimi ve organik sentezde oldukça önemlidir. Bundan dolayı özellikle elde edilen optikçe aktif aziridinler organik kimyada büyük bir önem kazanmıştır (Denklem 1).



Gabriel [2] 19.yüzyılın sonlarına doğru 1,2 dibromoetilamini baz ile muamele ederek vinilamin hazırlamayı düşünmüştür. Fakat bunun yerine bilinmeyen bir şekilde etilen aziridini sentezlemiştir (Denklem 2).

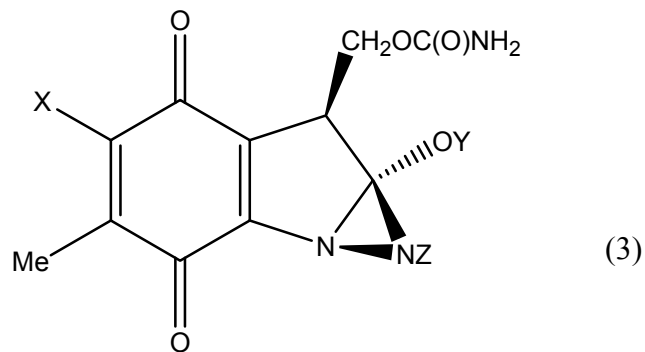


Gerçek halkalı yapı Marcwald tarafından tespit edilmiştir. Bu metoda göre, azot grubunun ayrılan grup brom ile molekül içi yer değiştirmesidir. Bu metot daha sonraları üç üyeli halkalı sistemlerin sentezi için genel bir metot olmuştur.

Aziridinlerin yüksek gergin enerjili olmasına rağmen, nükleofilik saldırılar ile halka açılması, aktifleştirilmemiş aziridinlerde genelde pek mümkün değildir. Aktifleştirilmesi için protonlaştırılması, aziridin azotunun quaterner hale gelmesi,

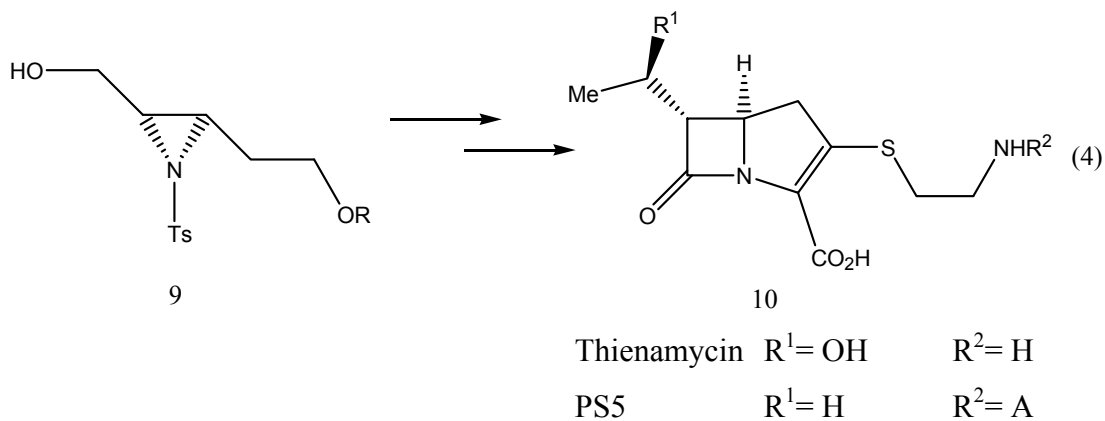
lewis asidi ilavesi veya azottaki hidrojen yerine elektron çeken bir substitue grup ile yer değiştirmesi sonucu nükleofilik saldırıların halka açılmasına duyarlılığı artar.

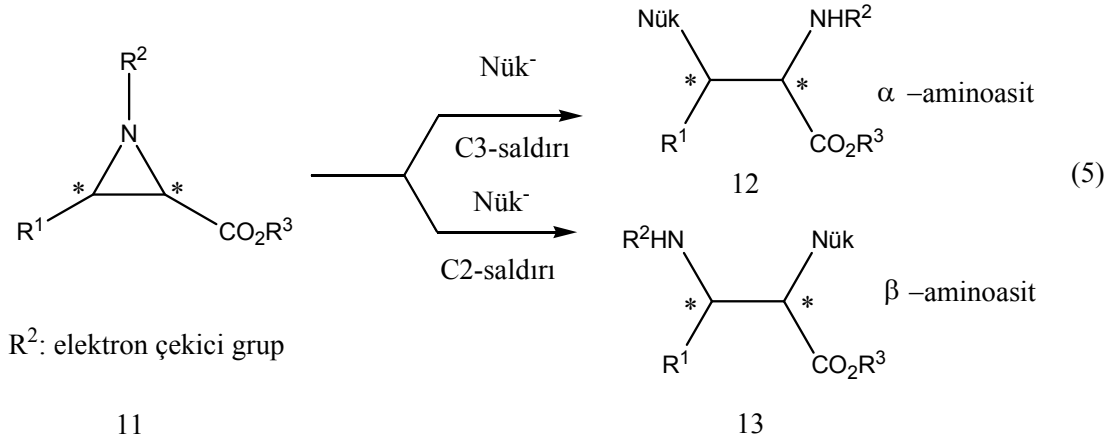
Aziridinler mitomycin ve porfiromycin gibi doğal bileřiklerde bulunur. Bu bileşikler, potansiyel anti tümör ve antibiyotik ajanlardır [1], (Denklem 3).



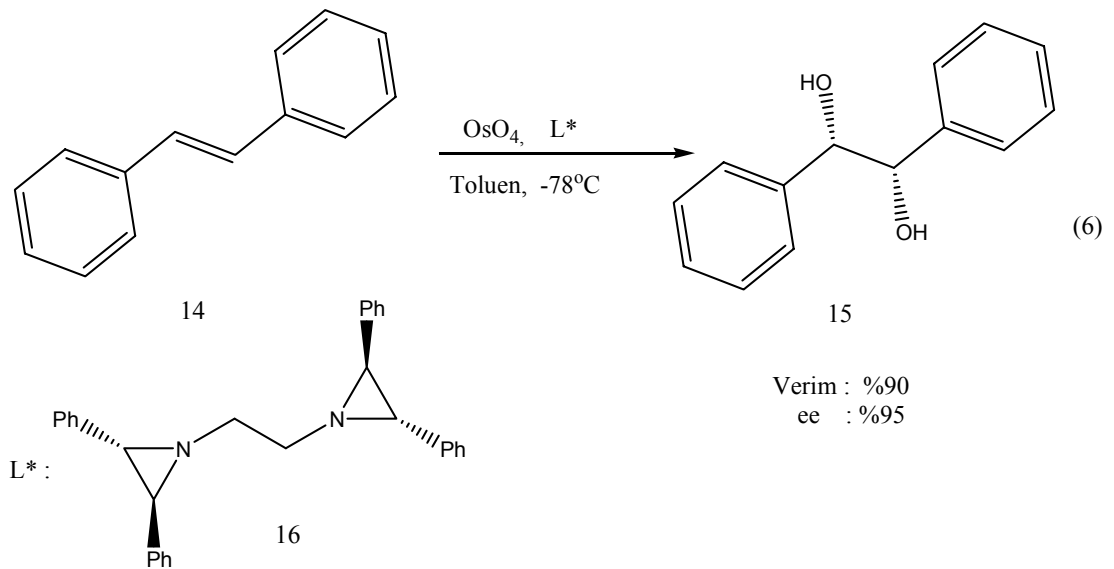
- 5 Mitomycin A : X=OMe, Y=Me, Z=H
 6 Mitomycin B : X=OMe, Y=H, Z=Me
 7 Mitomycin A : X=NH₂, Y=Me, Z=H
 8 Porfiromycin A : X=NH₂, Y=Me, Z=Me

Aziridinleştirme yöntemleri daha az ulaşılabilir olan ürünler için potansiyel sentetik yollar sunar. Thienamycin ve PS-5 gibi kuvvetli antibiyotik ilaçların sentezinde önemli bir fonksiyon olan beta laktamların ve yeni aminoasitlerin oluşumu için başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Denklem 4,5).





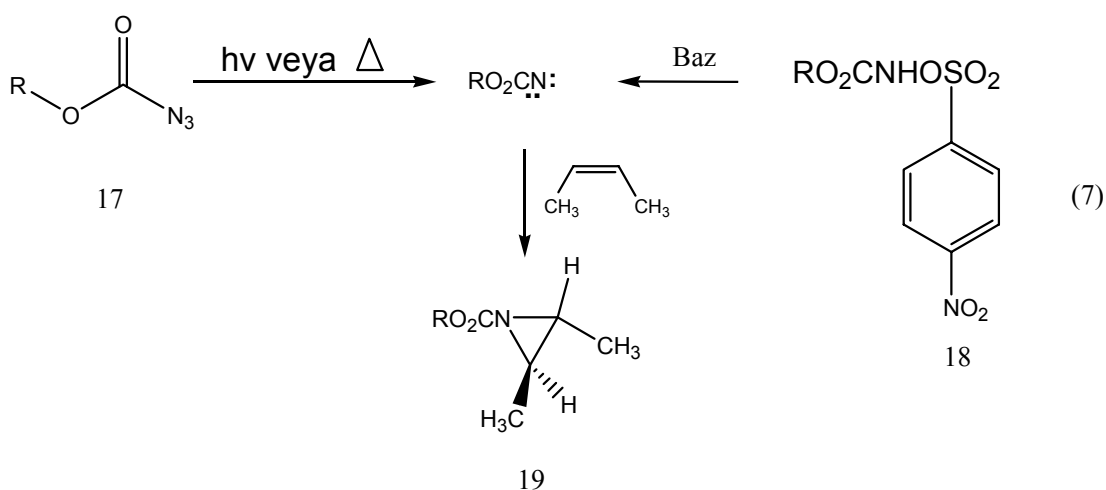
Optikçe aktif aziridinler sadece sentez için kullanılan bir başlangıç maddesi değil aynı zamanda asimetrik katalizör yapısında ligant olarak ta kullanılmıştır. D.Tanner ve arkadaşları, OsO₄ kullanarak asimetrik dihidroksilasyonda, kullandığı aziridin içeren bir seri ligantlar sentezlemiştir. Kullanılan aziridinler üzerindeki N-N bağı arasındaki alifatik zincir uzunluğuna göre dihidroksilasyon reaksiyonunda aldığı verim (%90) ve enantiyoaşırılıkta (%95ee) en iyi sonucu **16** nolu aziridin bileşiği ile almışlardır [1,2], (Denklem 6).



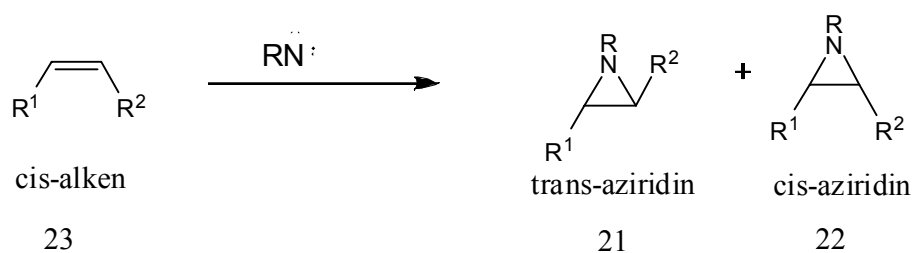
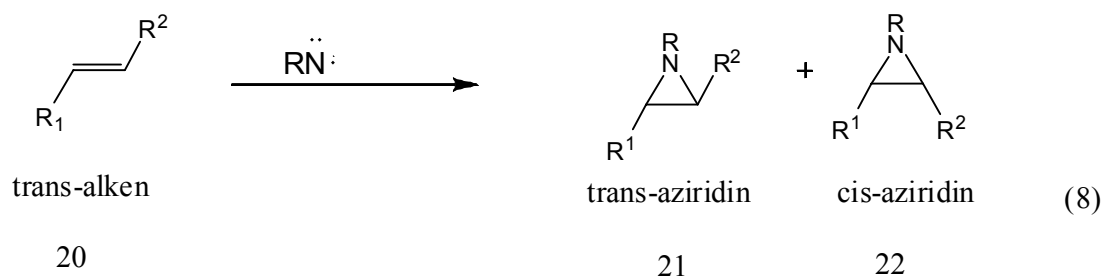
2. GENEL AZİRİDİNLEŞTİRME YÖNTEMLERİ

2.1. Alkenlere Nitren Katılması

Aziridinler ve halka açılma ürünleri ile kiral aminoasitler, aminoalkoller, aminler ve diaminler elde edilebilmektedir. Literatürde, alkenleri aziridinlere nitren katılmasıyla elde etme yöntemi, Lwowski ve arkadaşları tarafından yaygın olarak çalışılmıştır [3-7]. Bu yöntemde, alkoksi karbonil azit **17** ısı veya ultraviyole altında nitrene, yada **denklem 7** deki **18** nolu bileşiğin bir baz ile muamelesi sonucunda nitrene çevrilerek alkene ilavesi sonucunda da aziridinler sentezlenmektedir (Denklem 7).

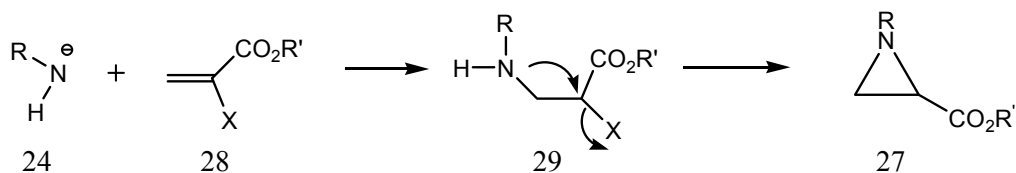
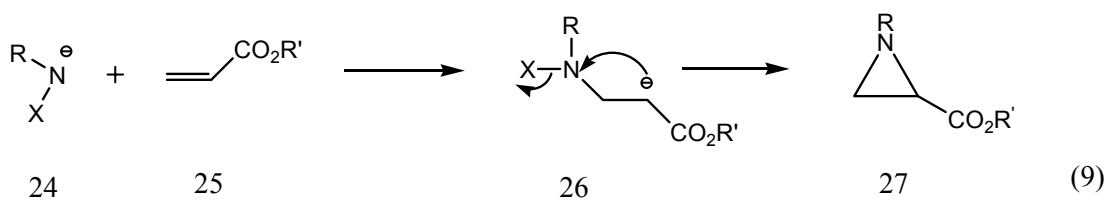


Fakat bu yöntemin dezavantajı, reaksiyonun stereoözü olmamasıdır. Yani *cis* alkenin aziridinleştirilmesi sonucunda *cis* ve *trans*, *trans* alkenin aziridinleştirilmesinde ise yine aynı şekilde *cis* ve *trans* aziridinlerin karışımı oluşmaktadır. Bu da, organik reaksiyonlarda istenilen ürünün dışında yan ürünlerin oluşmasına neden olmakta ve ekstra bir saflaştırma gerektirdiğinden ekonomik bulunmamaktadır (Denklem 8).



2.2. Michael Katılması Tipi Aziridinleşme

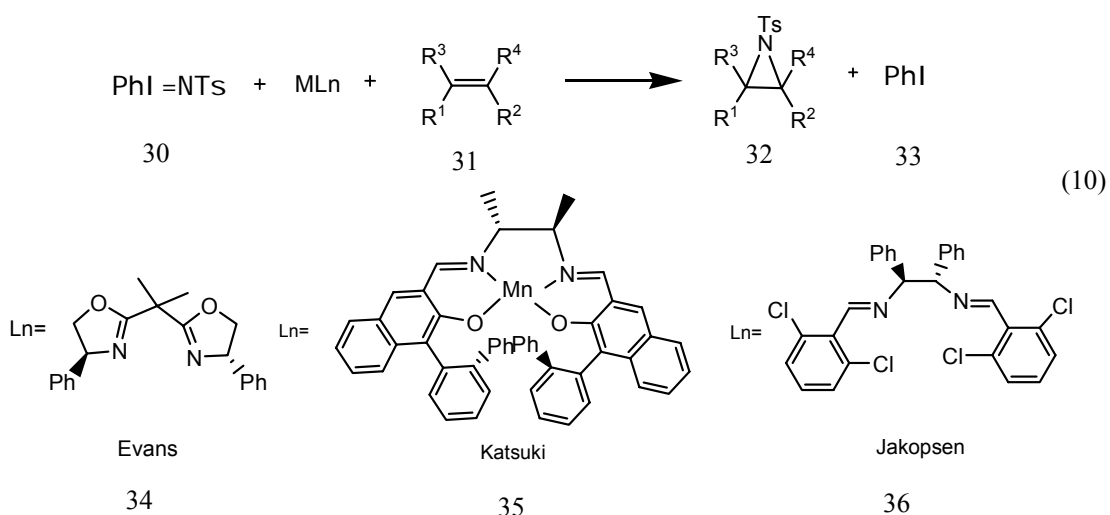
Bu aziridinleştirme metodunun da dezavantajı, reaksiyonun iki basamaklı mekanizma üzerinden yürümesidir ki bu da reaksiyonu stereoözü yapmamaktadır. Yukarıda bahsedilen sorun bu reaksiyonda da gerçekleşmektedir. Yani, başlangıçta kullanılan alkenin konfigürasyonu ürünlerde korunamamaktadır [8-10], (Denklem 9).



3. STEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞME

3.1. Enantioselektif Aziridinleşme

Literatürde en sık karşılaşılan aziridinleştirme yöntemlerinden biri olup, Evans [11,12], Jacobsen [13,14], Katsuki [15] ve arkadaşlarının ilk olarak çalışmış olduğu katalitik enantioseçici aziridinleşme yöntemidir. Bu aziridinleşme yönteminde, elde edilen aziridinler çok iyi bir enantioseçicilik (kiral ligandlar eşliğinde) vermiş olsa da reaksiyonda kullanılan azot kaynağı N-Tosiliminofeniliodinan'ın ara ürünü yine nitreni vermektedir (Denklem 10).

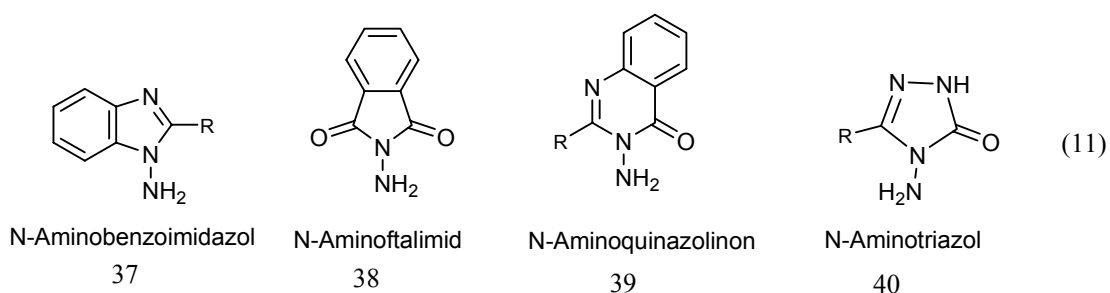


Bu reaksiyonunda dezavantajı, daha önce de bahsetmiş olduğumuz gibi nitren katılması üzerinden yürümesi, oluşan aziridinlerin stereoözümlü olmamasına neden olmaktadır. Yani oluşacak ürünlerde *cis*-alkenden *cis* ve *trans*-aziridinler, *trans*-alkenden de yine *cis* ve *trans*-aziridinler oluşmaktadır.

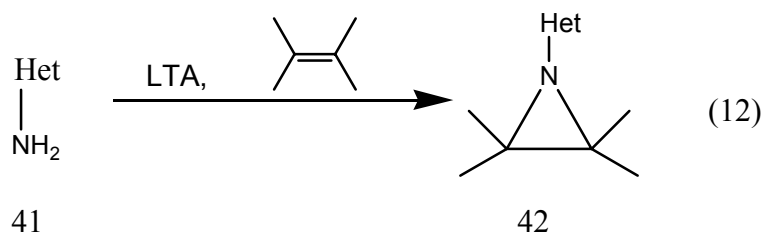
3.2. Diastereoseçici Aziridinleşme

3.2.1. N-Aminoheterosiklik Bileşikler Kullanılarak Aziridinleşme

N-Amino heterohalkalı bileşikler, C.W. Rees ve arkadaşları [16,17] tarafından ilk olarak 1960'lı yılların sonunda Leicester Üniversitesinde alkenleri aziridinlere dönüştürmekte kullanılmıştır. Bunlardan bazıları **denklem 11** de gösterilen *N*-aminobenzoimidazol, *N*-aminoftalimid, *N*-aminokuinazolinon ve *N*-aminotriazol'dur (Denklem 11).



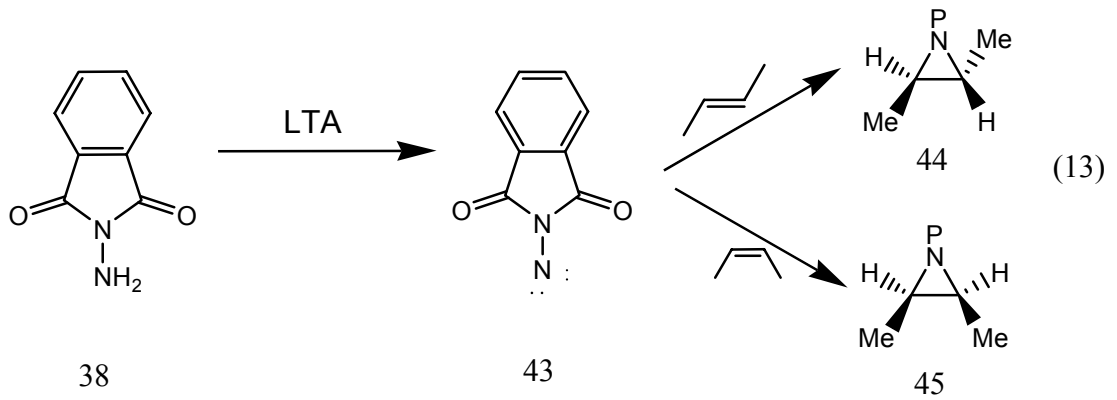
N-Amino heterohalkalı bileşiklerin kurşun (IV) asetat [Pb(OAc)₄] ile alkenlere ilavesi genelde yüksek verimlerle (%50- %80) aziridinler oluşturmuştur (Denklem 12).



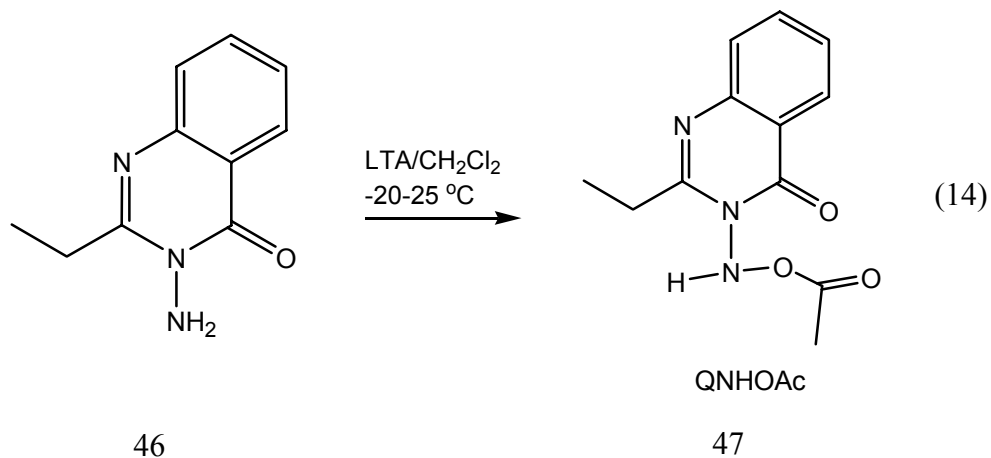
Bu yöntem ile, N-aminoheterosiklik bileşiklerin kurşun (IV) asetat ile (LTA) oksidasyonu, elektron yoğunluğu fazla alkenlere (stiren, butadien vb.) ve aynı zamanda elektron yoğunluğu az olan alkenlere (akrilat, krotonat vb.) ilavesi sonucu da aziridinler elde edilmektedir. Bu özelliği bakımından perasit kullanılarak,

epoksitleştirme reaksiyonlarına göre üstünlük gösterir. Yani, perasitler (perbenzoik asit) elektron yoğunluğu az alkenleri epoksitlere dönüştürememektedir.

İlk zamanlar, bu reaksiyondaki ara ürün nitren olarak düşünülmüş ve reaksiyonun stereoözgü olması da singlet nitren üzerinden yürümesi olarak düşünülmüştür. LTA ile yapılan aziridinleştirme ile *cis* alkenin aziridinleşmesinde *cis*, *trans* alkenin aziridinleştirilmesinde ise *trans* azirinler elde edilmiştir [16,18], (Denklem 13).

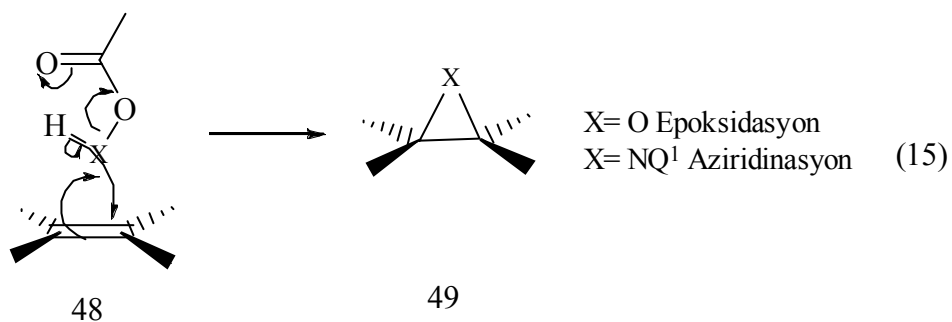


Fakat daha sonra, Kelly tarafından yapılan çalışmalar, N-aminoheterosiklik bileşiklerdeki aziridinleştirme ara ürününün yukarıda gösterilen nitren değil de N-asetoksiaminokuinazolinon (47) olduğu bulunmuştur [19]. 2-Etil-3-aminokuinazolinon'un LTA ile oksidasyonu NMR tüpü içerisinde gerçekleştirilmiş ve sinyallerin yorumlanması sonucunda 3-pozisyonundaki amin grubunda bulunan hidrojen sinyallerinin (yaklaşık 4.5 ppm) ortadan kaybolduğu ve 10 ppm civarında bir proton ve asetoksi grubundaki metil grubuna ait sinyaller detekte edilmiştir (Denklem14).

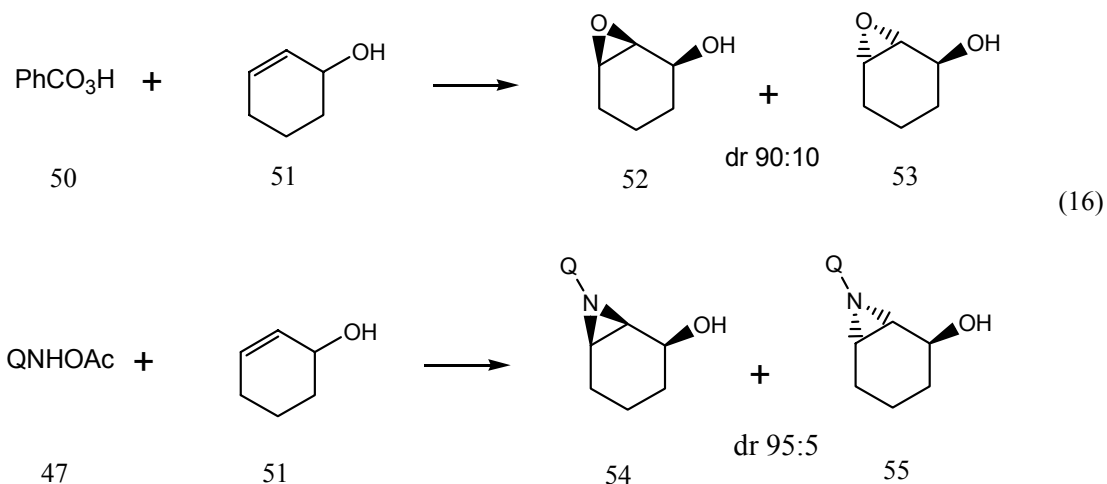


3.2.2. QNHOAc ile Aziridinleştirme ve Peroksitlerle Epoksitleşme Arasındaki İlişki

Alkenlerin, peroksitlerle epoksitlere çevrilmesi Bartlett mekanizması üzerinden yürüdüğü bilinmektedir. Aynı zamanda alkenin 3-asetoksiaminokuinazolinon (QNHOAc) ile aziridinleştirmeside Bartlett mekanizması üzerinden yürüdüğü düşünülmüştür [19], (Denklem 15).

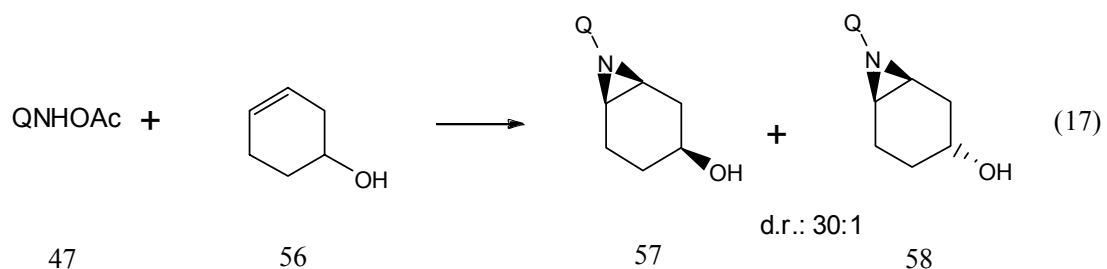


Bunu destekleyecek yönde sikloheksen-2-ol'ün epoksitleştirilmesi ile elde edilen *cis* ve *trans* ürünler 90:10 oluşurken, QNHOAc (47) kullanılarak elde edilen aziridinleştirme ürününün *cis* ve *trans* oranı 95:5 olduğu görülmüştür [20], (Denklem 16).

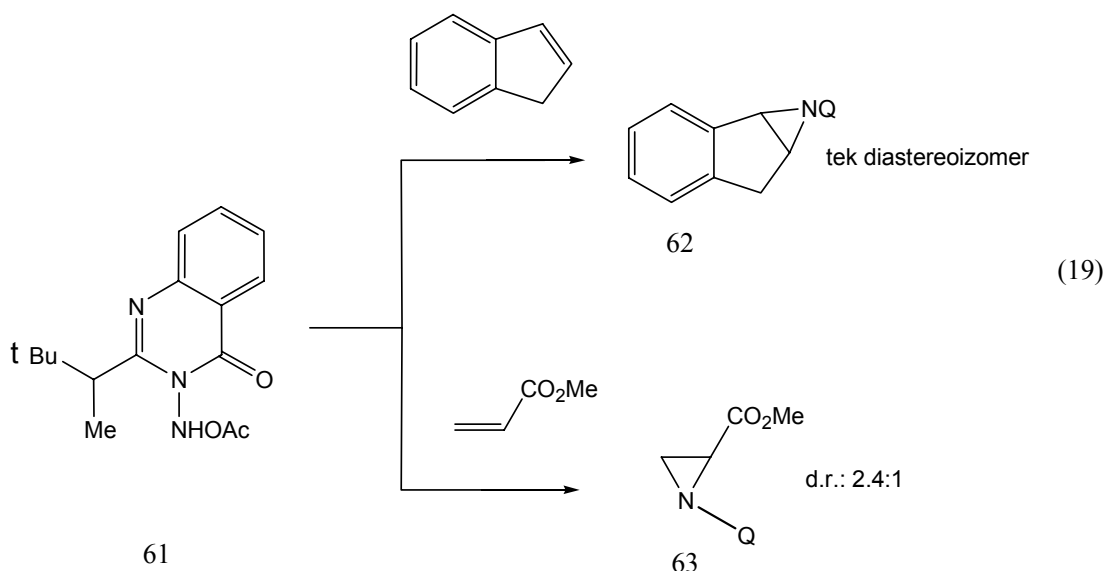


Bunun aksine her iki reaktif oranında gözle görülür farklılıklar da gözlenmiştir. RCO_3H ile elektron yoğunluğu fazla alkenin, (örn. Metil akrilat) epoksitleştirme reaksiyon veriminin çok düşük olmasına karşılık, QNHOAc (**47**) ile yapılan reaksiyonlarda elektron yoğunluğu fazla alkenlerin (stiren, stilben, sinamik asit ester...) aziridinleştirilmesinin yanında elektron yoğunluğu az (Metil akrilat, Metilmetakrilat) alkenlerinde iyi verimlerle aziridin oluşturduğu görülmüştür.

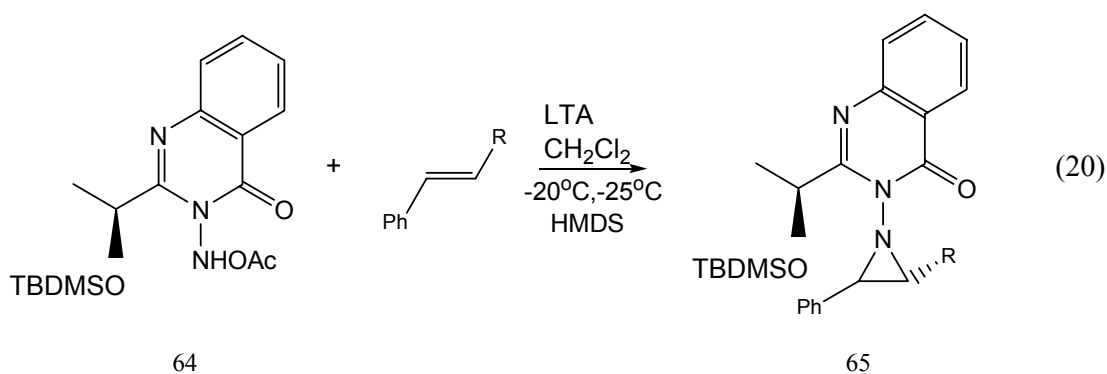
Diğer bir farklılık ise, sikloheksen-4-ol'ü peroksi asitler çok az bir diastereo seçicilikle epoksitlere çevirirken QNHOAc (**47**) ile yapılan aziridinleştirme daha iyi bir diastereoseçicilik göstermiştir [21], (Denklem 17).



kuinazolinon-4-on kullanılarak indenin aziridinleştirilmesinde, tek bir diastereoizomer sentezlenmiştir. Aynı şekilde metil akrilat aziridinleştirildiğinde, diastereoizomerik oran 2,4:1 gibi çok düşük bulunmuştur [22,23], (Denklem 19).



Fakat yukarıdaki kuinazolinonun metil akrilat ile trifloro asetik asit ortamında ilavesi söz konusu olduğunda, bu diastereoizomerik oran 14:1 gibi bir diastereoizomerik orana yükseldiği de daha sonraki çalışmalarda bulunmuştur (Denklem 20).



R= H dr: 5:1

R= Me dr: 5:1

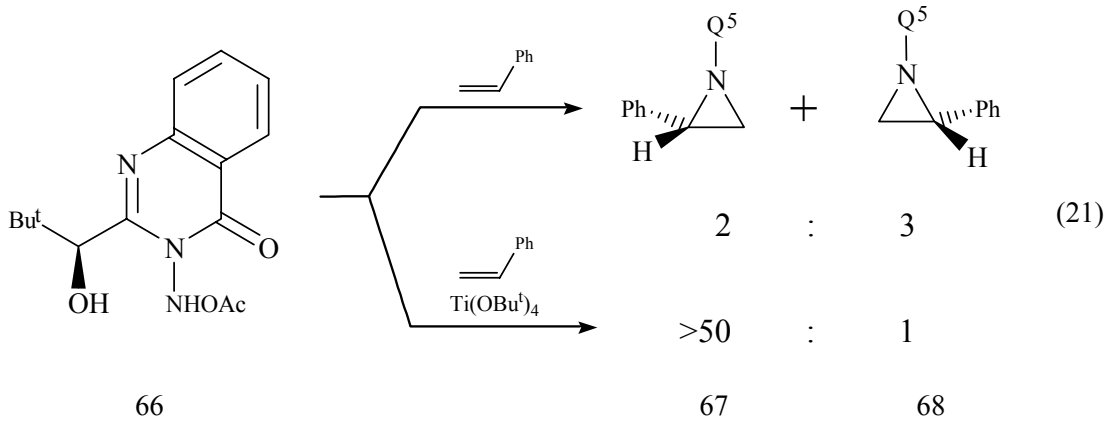
R= CH₂Cl dr: 10:1

R= CHCl₂ dr: 20:1

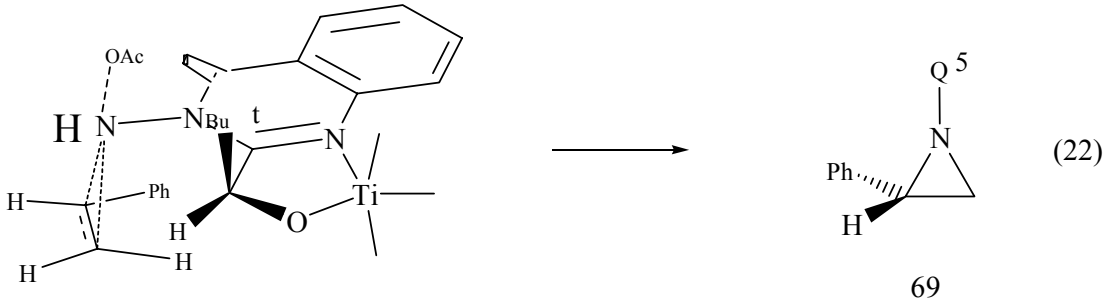


Laktik asitten türetilmiş kuinazolinon kullanılarak, stiren ve türevlerinin aziridinleştirilmesi çalışmasında da diastereoizomerik aziridinler, 5:1 den $\geq 50:1$ gibi oranlar vermiştir [24].

Şelat kontrollü ($\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$) diastereoseçici aziridinleştirme çalışmasında, örnek olarak *t*-Lösinden türetilmiş kuinazolinonun, alkenleri aziridinasyonunda elde edilen diastereoizomerik oranlar yukarıdaki reaksiyonlarda bulunan oranlara göre, hemen hemen birçok alken için daha yüksek bulunmuştur. Fakat reaksiyon, $\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$ ortama ilave edilmediği zaman bu oranlar çok aşağılara düşerek diastereo seçicilik hemen hemen yok olmuştur [25], (Denklem 21).

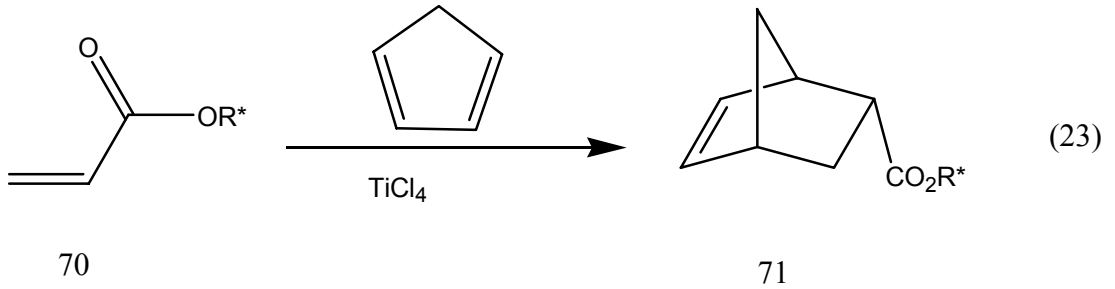


$\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$, kuinazolinon üzerinde oksijen ve azot ile şelat oluşturarak, alkil grubun C-C bağı etrafındaki dönmeyi engelleyerek yani, konformasyonunu sabitleştirerek; alkenin kiral gruptaki *t*-butil grubunun zıt yönünden yaklaştığı öne sürülmüş ve bu sayede alkenin kuinazolinona tek bir yönden yaklaşarak neredeyse tek bir diastereoizomerik ürün oluşturduğu yapılan çalışmalar ortaya koymuştur (Denklem 22).



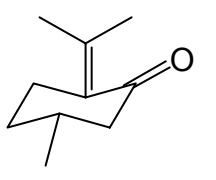
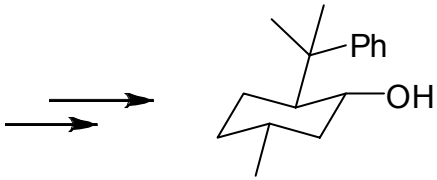
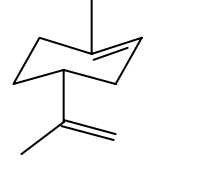
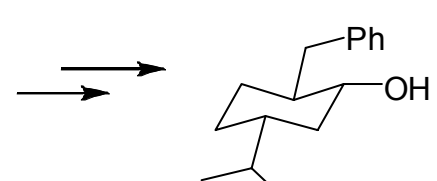
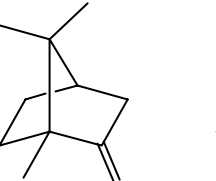
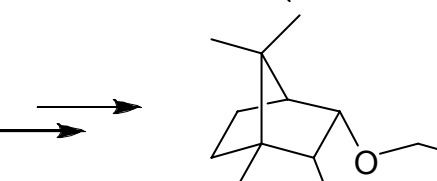
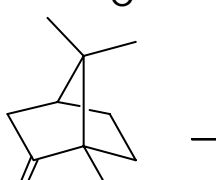
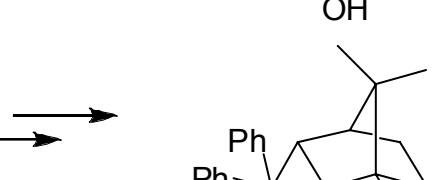
3.2.3.2. Substrat Kontrollü Diastereoizomerik Reaksiyonlar ve Aziridinleşme

Literatürde, kullanılan çeşitli yardımcı kiraller ve bu yardımcı kirallerle elde edilen esterler üzerinde Micheal tipi katılmalar, organo metalik reaktiflerinin katılmaları, dien katılmaları, epoksidasyonlar ve aziridinleştirilmelerin olduğu bilinmektedir. Bu yardımcı kiral esterleri ile yapılan reaksiyonlarda, diastereoizomerik oranların, yardımcı kiralin özelliğine göre değiştiği görülmektedir. Doğal ürünlerden elde edilen **denklem 23** deki yardımcı kiral akrilat esterlerinin dien katılması sonucu oluşan diastereoizomerik oranı tablo 1 de gösterilmiştir [26], (Denklem 23).

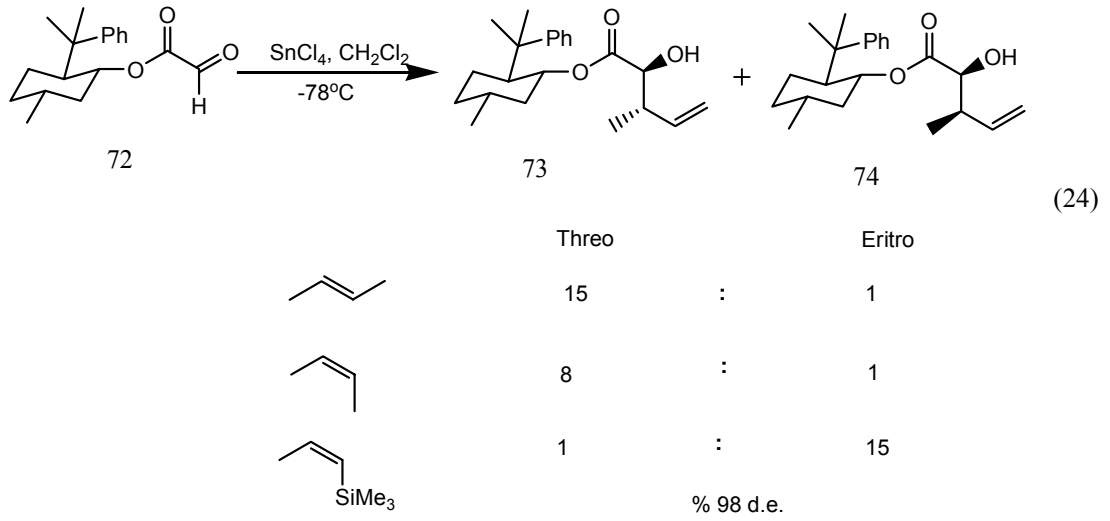


Aşağıdaki tabloda da görüleceği gibi, Diels-Alder katılması sonucu, yüksek oranlarda enantiosaf ürünler elde edilmiştir. Oppolzer'in bu çalışması ile 8-fenilmentolün akrilat esterinin ucuz olması ve yüksek diastereo seçicilikte Diels-Alder katılma ürünü vermesi ümit verici olmuştur. Bu da, diğer yardımcı kirallerin 8-fenilmentol kadar kullanımının yaygın olmadığını gösterir.

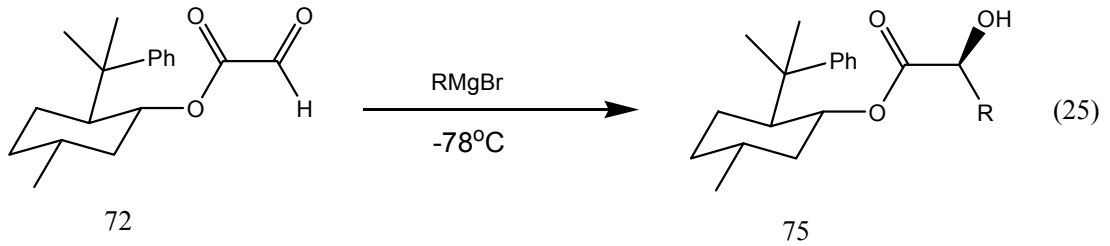
Tablo 1 Diels-Alder Katılması Reaksiyonunda kullanılan Kiral Bileşikler

Başlangıç materyali	Yardımcı kiral	ee (konf)
		89 (R)
		63 (R)
		88 (S)
		82.7 (S)

Whitesell' in kalay aracılığıyla gliokzalatlara yaptığı *ene* reaksiyonlarının sonucu kiral alkoller elde edilmiştir [27], (Denklem 24).



Nükleofilik katılmaların bir çeşidi olarak Whitesell 8-fenil mentol gliokzalatlarnın hem alkil hem de aril organomagnezyum reaktiflerinin kullanılarak kiral alkollerini yüksek diastereoizomerik oranda elde etmiştir [27], (Denklem 25).



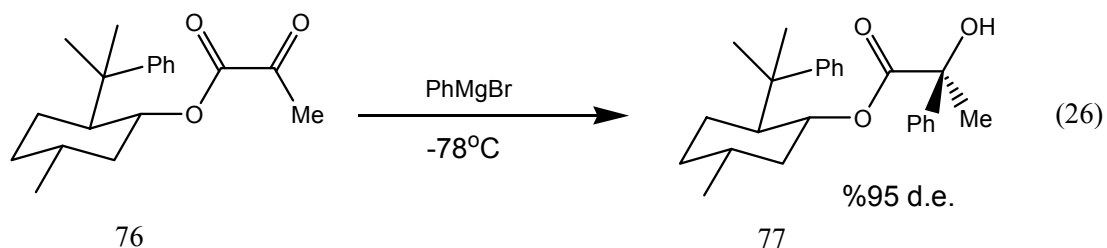
Tabloda görüldüğü gibi çeşitli organometalik bileşiklerin düşük sıcaklıklarda yüksek diastereoizomerik oranlarda ürünler oluşturduğu görülmektedir.

Tablo 2 72 No'lu Bileşiğe Organometalik Bileşiklerin Katılması Sonucu Elde Edilen Diastereoseçicilik

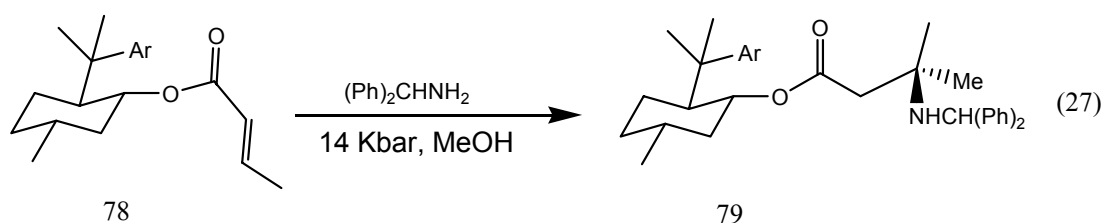
Reaktif	Sıcaklık (derece)	Verim	% d.e.
MeMgBr	0	%62	90
MeMgBr	-78	%86	99,4
Me(CH ₂) ₅ MgBr	-78	%82	99,2
Me(CH ₂) ₇ MgBr	-78	%80	98,1
PhMgBr	-78	%90	99,1
SikloheksilMgBr	-78	%80	98,8

MeLi	-78	%74	0
MeLi/LiClO ₄	-78	%80	60

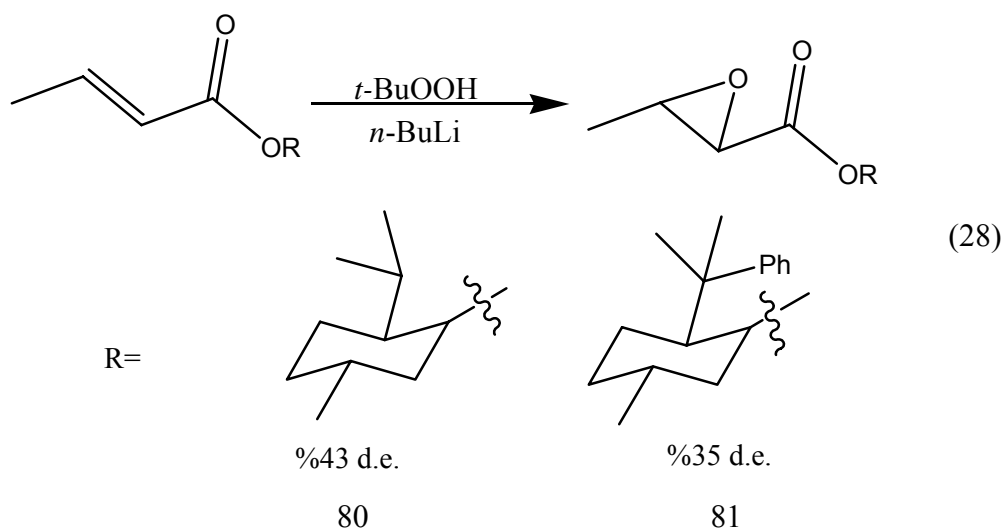
Hatta 8-fenilmentolün pruvat esterinin grignard katılması sonucu %95 d.e' den daha yüksek bir oranda elde edildiği görülmüştür [27], (Denklem 26).



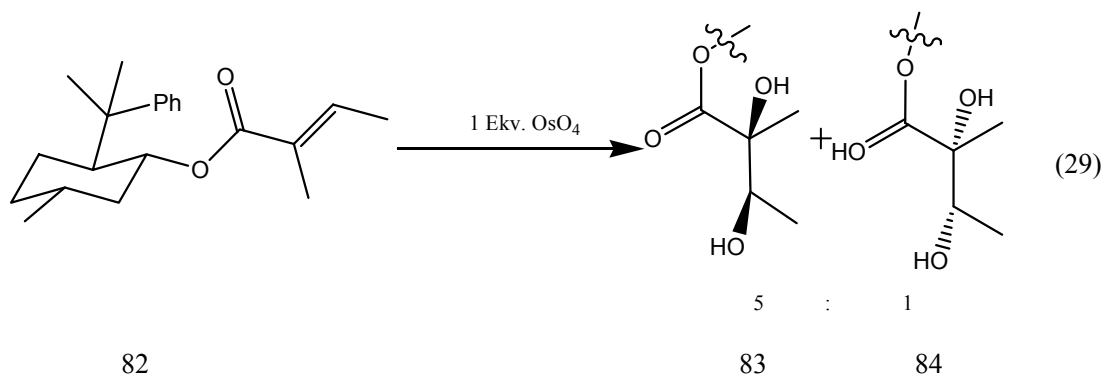
François Dumas ve arkadaşlarının, Micheal tipi katılmaları sonucu, yüksek basınçta difenilmetilaminin 8-fenilmentolün krotonat esterine ilavesinde, aril grubunun sırasıyla H, Ph ve p-naftil olarak değiştirilmesi sonucu elde ettikleri diastereoizomerik oranı sırasıyla %10, %60, %99 olarak elde etmişlerdir [28], (Denklem 27).



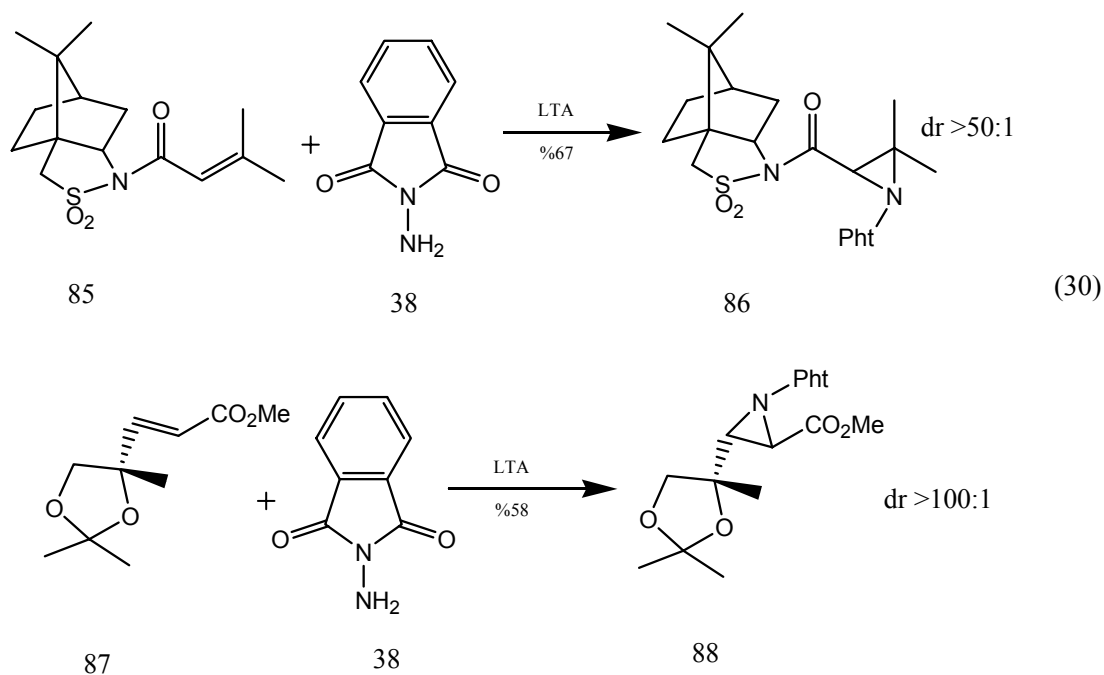
Mentol ve 8-fenilmentolün akrilat esterlerinin epokside oksidasyonu gerçekleştirildiğinde, düşük diastereoizomerik oran elde edilmiştir [27], (Denklem 28).



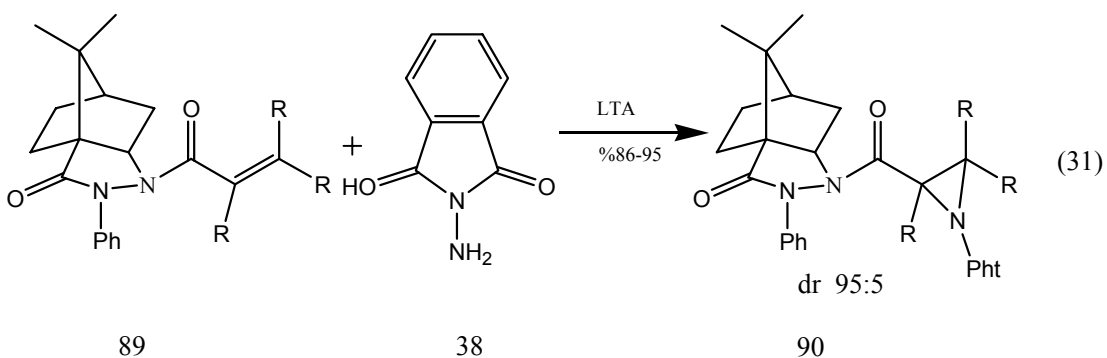
Bunun yanında, Takano ve arkadaşları, 8-fenilmentolün tiglat esterinin osminyumtetraoksit ile dihidroksilasyonu sonucu, diol oluşumundaki diastereoizomerik oranı, 5:1 olarak beklenenden düşük bir oranda bulmuşlardır [29], (Denklem 29).



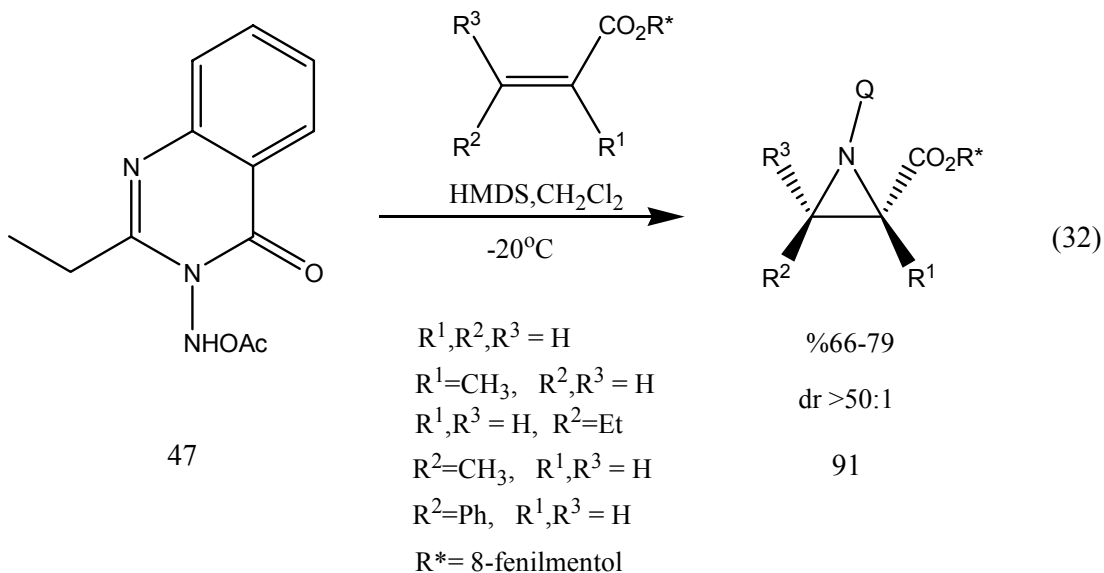
Reaktif kontrollü diastereoselektif aziridinleştirmede, reaksiyonlarına göre substrat kontrollü diastereoselektif aziridinleştirme reaksiyonunu karşılaştıracak olursak, literatürde yok denecek kadar azdır. Oppolzerin [30] kiral yardımcı reaktifi bulunduran α - β -doymamış amid ve şeker türevi bulunduran α - β -doymamış esterlerin, *N*-aminoftalimidin LTA ile oksitleşmesiyle aziridinleştirme reaksiyonlarının sonucunda, çok yüksek diastereo seçicilikle aziridinlere dönüştürme çalışmaları, substrat kontrollü aziridinleştirmenin ilk örnekleridir (Denklem 30).



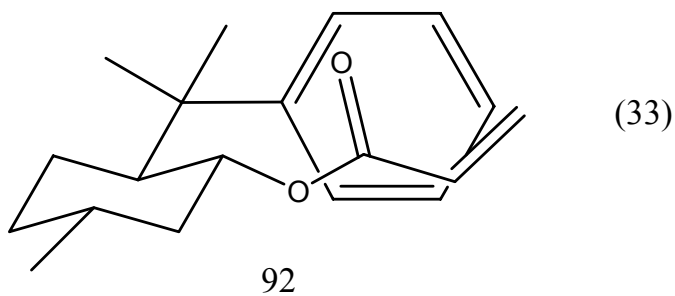
Yukarıdaki çalışmanın bir benzerinin 2001 yılında Chen ve Yang [31] kiral kamfor *N*-enoylpirazolidinondan türemiş amitlere, *N*-aminoftalimidin (PhtNH₂) LTA ile oksidasyonu katılması sonucunda da çok yüksek verim ve diastereo seçicilikte aziridinler sentezlemiştir (Denklem 31).



Ulukanlı ve arkadaşları, 3-asetoksiaminokuinazolinon kullanarak 8-fenilmentolün ester türevlerinin HMDS ortamında aziridinasyonunda, yüksek verim ve yüksek diastereoizomerik oran elde etmişlerdir [32], (Denklem 32).

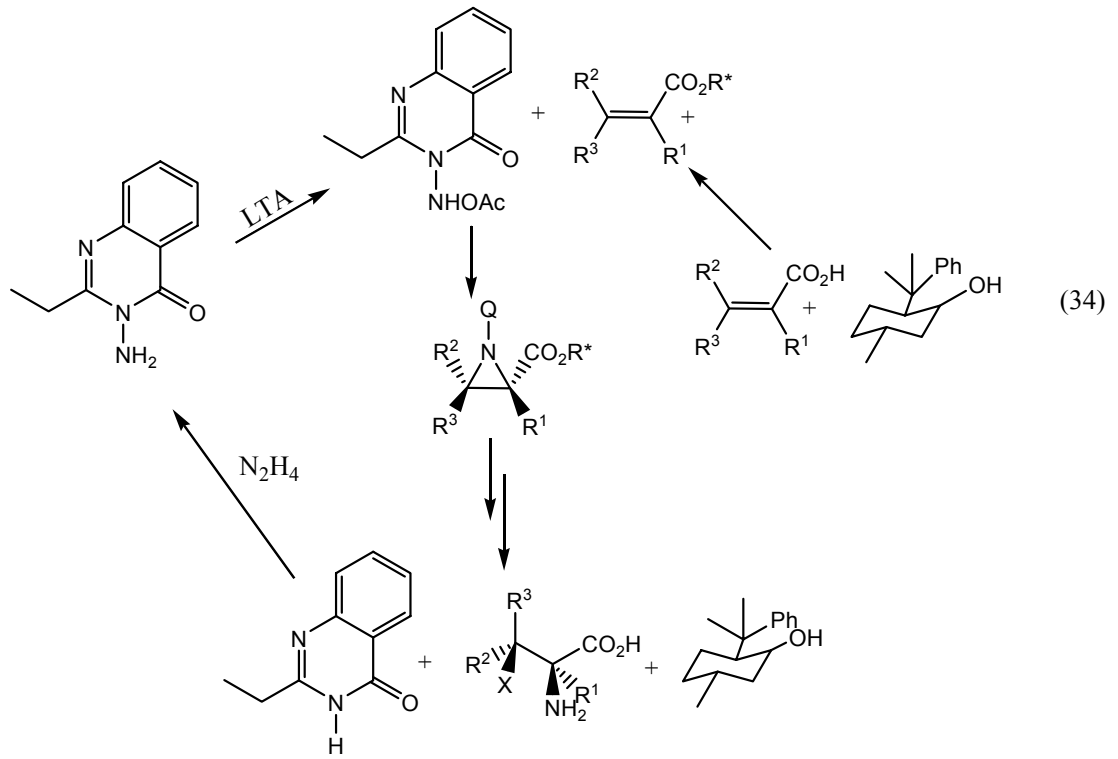


Bu çalışmaların sonucu, substrat kontrollü organometalik katılmalar, michael tipi katılmalar, diels-alder katılmaları, aziridinasyon ve diğer reaksiyonlardaki katılmalar sonucu, 8-arilmentolün reaksiyonları yüksek oranlarda diastereoseçici olmaktadır. Esterin olefinik p orbitalleri ile mentol üzerindeki arilin p orbitalleri bir şekilde örtüşerek, esterin olefinik protonlarının alt veya üst bölümünün, kısmen veya arilik pozisyonundaki gruba göre tamamen kapanmasını sağlamakta ve reaksiyonun katılma ürününün baskın olarak serbest olan tek yönden gerçekleştirmektedir (Denklem 33).



Yukarıdaki şekilde de görüleceği gibi 8-fenil mentolün olefinik π orbitalleri ile mentol üzerindeki fenilin π orbitalleri örtüşmektedir [26].

Yapmayı düşündüğümüz çalışmada, 3-asetoksiaminokuinazolinon kullanarak 8-fenilmentol'ün çeşitli esterlerinin aziridinasyonu sonucu elde edeceğimiz ürünler, bir sonraki basamak olan halka açılma reaksiyonları sonucu, optikçe aktif doğal ve doğal olmayan aminoasit bileşiklerinin veya türevlerinin sentezinde ilk adım olacaktır (Denklem 34).



4. MATERYAL ve YÖNTEMLER

Reaksiyonda Kullanılan Malzemeler Aşağıda Sıralanmıştır:

Metilantranilat (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanıldı.)

Propiyonik anhidrit (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Hidrazin monohidrat (Aldrich %100 lük olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

(+) Pulegon (fluka %85 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Bromobenzen (Fluka % 99.5 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

izo-Propanol (Riedel %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Kloroasetil klorür (Aldrich %98 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Trietilamin (Aldrich %99.5 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Disikloheksilkarbodiimit (Fluka %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır)

Dimetilaminopiridin (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Metakrilik asit klorür (Aldrich %99 lık olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

2-metil sinamik asit (Fluka %99 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Tiglik asit (Aldrich %98 lik olup reaksiyonda idrek kullanılmıştır.)

3,3-dimetil akrilik asit (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Kurşun (IV) asetat (Aldrich %95 lik olup içindeki asetik asit uçurulduktan sonra kullanılmıştır.)

N-N Dimetil Anilin (Aldrich %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Etil Asetat (Riedel %99 luk olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Hekzan (Yerli destillenerek kullanılmıştır.)

Etil eter (Fluka %99 luk olup sodyum metali üzerinden kurutulmuştur.)

Etanol (Yerli %88 lik olup CaCO₃ üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

Toluen (Riedel %99 lık olup P₂O₅ üzerinden destillenerek kullanılmıştır)

Tetrahidrofuran (Merck %99 olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Diklorometan (Yerli P₂O₅ üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

NaHCO₃ (Riedel)

Na₂SO₄ (Fluka)

Magnezyum şerit (Aldrich)

Bakır bromür(Aldrich)

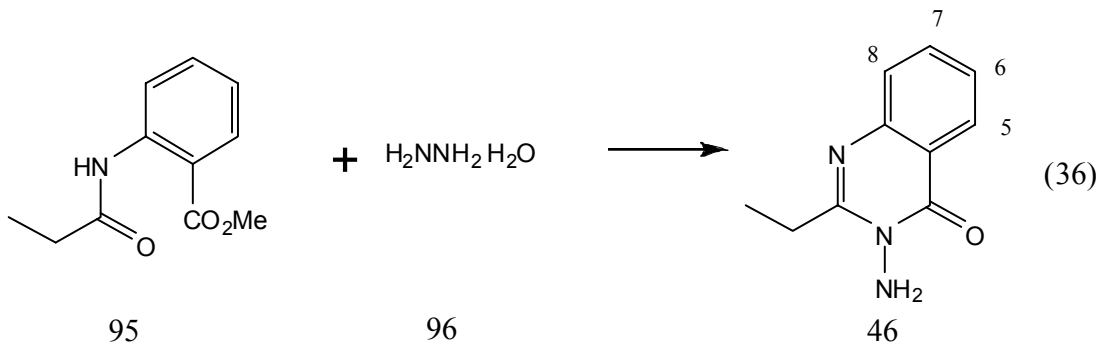
Potasyum hidroksit (Riedel)

Sodyum metali (Aldrich)

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Elektrothermal 9100 cihazı kullanılmış, kütle (MS) spektrumları Atatürk Üniversitesi (ATU) Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Laboratuvarlarında, MS için Thermo Finnigan cihazı kullanılmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları için CDCl₃ kullanılmış ve Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Varian Gemini 200 ve Varian Mercury 400 MHz lik cihazlarda alınmış ve su kısaltmalar kullanılmıştır; singlet (s), dublet (d), dublet ve dublet (dd), dublet dublet ve dublet (ddd), dublet ve triplet (dt), dublet ve quartet (dq), triplet (t), quartet (q) ve multiplet (m).

Sentezlenen maddelerin hepsi ham olarak ve reaksiyon ortamından alınan örneklerin üzerinde ince tabaka kromatografisi yapılmış ve Merck firmasından temin edilen alüminyum levhalar üzerinde 0.2 mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254 nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Rutin olarak saflaştırma işleminde kolon kromatografisi (ildam) kullanılmış çözücü olarak hekzan (destile) ve etil asetat kullanılmıştır. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler Na₂SO₄ veya MgSO₄ kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur.

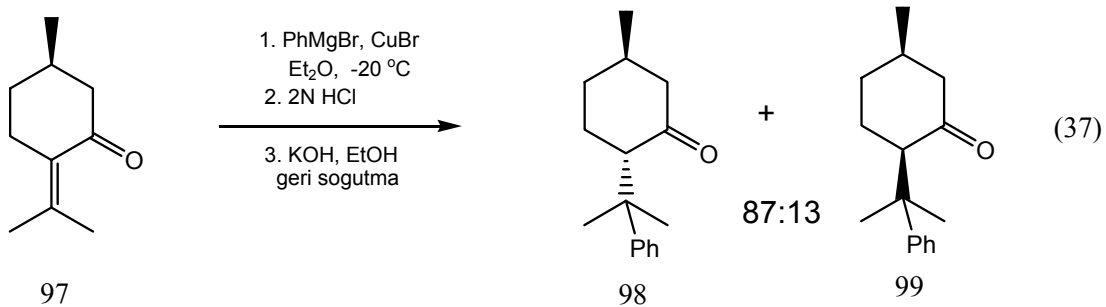
4.2. 3 AMİNO-2-ETİL-3H-KUİNAZOLİN-4-ON SENTEZİ



2-Propiyonilamino benzoik asit metil ester (15g, 72.46 mmol), hidrazin hidrat (18g, 362.3 mmol) ve etanol (100 ml) 250 cm³ lük bir balon içerisinde ve yağ banyosunda geri soğutucu takılarak 120 °C da 6 saat kaynatıldı. Balon içerisindeki etanolün fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kloroform ilave edilip (100 ml) su ile (2x100 ml) yıkandıktan sonra organik faz ayrıldı, kurutuldu (Na₂SO₄) ve süzüldü. Kloroform fazı buharlaştırıldıktan sonra elde edilen katı madde etanoldan kristallendirildi (9.5g, %62). E.n.: 123-125 °C (lit^[2].152-153 °C). (Denklem 36).

¹H NMR (400 MHz) δ: 1.30(3H, t, 7.5 Hz, CH₂CH₃), 3.07 (2H, q, j 7.5 Hz, CH₂CH₃), 4.91 (2H, s, NH₂), 7.44 (1H, ddd, 1.3, 6.95 ve 8.0 Hz, (H-6), 7.67-7.75 (2H, m, H-7 ve H-8) ve 8.22 (1H, dd, 1.3 ve 8.0 H-5).

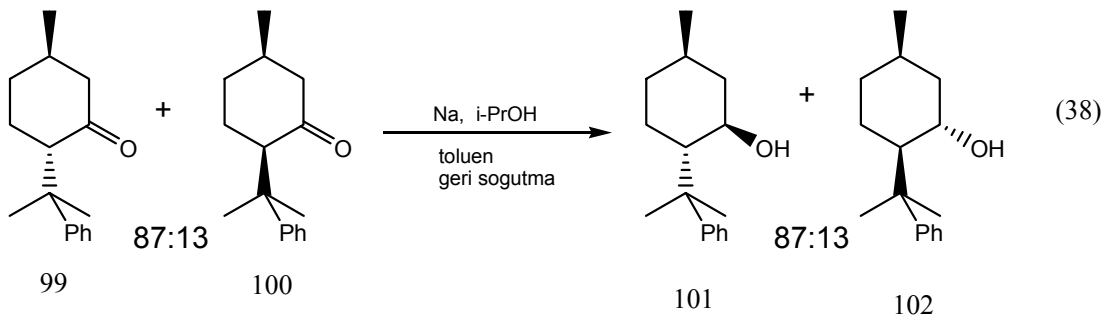
4.3. 8-FENİLMENTOL SENTEZİ



250 ml lik üç boyunlu balona geri soğutucu üzerine kurutma tüpü yerleştirildi. Balonun bir ucu kapatıldı ve diğer ucuna da basınç ayarlı damlatma hunisi yerleştirildi. Balonun içine magnezyum metali (13,75 gr, 573 mmol) ve üzerine kuru dietileter (60 ml) (sodyum metali üzerinden) ilave edildi. Basınç ayarlı damlatma hunisi içine bromobenzen (98 ml, 418 mmol) konularak, bromobenzenin 9-10 ml'si bir anda ilave edildi. Reaksiyon karıştırılmadan eterin kaynama noktasına kadar ısıtılmaya başlandı. Grignard reaktifi oluşmaya başlayınca reaksiyon ekzotermik olduğundan kaynamada hızlı bir artış gözlemlendi. Basınç ayarlı damlatma hunisinde kalan bromobenzenin üzerine dietileter (100ml) ilave edilerek bromobenzen karışımı 30 dakikada yavaş yavaş ilave edildi. Bir saat sonra magnezyum şeritin bitimi ile reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendi. Toplam 375 ml olacak şekilde dietileter ilave edildi. Sistemin ağzı hava almayacak şekilde kapatıldı. Elde edilen ürün (1,6 N) [39] vişne rengindeydi.

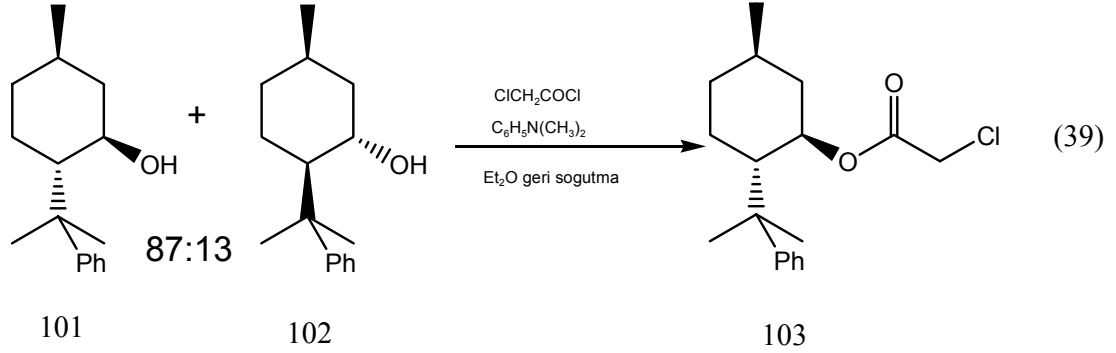
Üç boyunlu 500 ml lik balon tamamen kurutuldu ve -20 derecede kriyostat içinde mekanik karıştırıcı altında balon içine CuBr (5,5 gr, 39 mmol) ilave edildi. Üzerine 50 ml eter ilave edilerek hızla karıştırılarak balon içinden sürekli azot gazı geçirildi. Grignard çözeltisi -20°Cdeki bakır bromür üzerine çift uçlu iğne (chemflex) ile ilave edildi. Yarım saat -20°C reaksiyon karıştırıldı. Balona takılı diğer uçtaki basınç ayarlı damlatma hunisi içine pulegon (50gr 329 mmol) dietileter (60 ml) çözeltisi 2 saatte damla damla ilave edildi. Koyu yeşil bir renk oluştu ve 20

saat reaksiyon bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon ürünü ayırma hunisi içindeki buzlu HCl (300 ml, 2N) üzerine ilave edildi. Dietileter fazı ekstrakte edilerek ayrıldı. Sulu faz amonyum klorür (50 gr) ile doyurularak dietileterle (3x100 ml) ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Organik faz NaHCO₃ (150 ml) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen renkli ürün tek boyunlu 1000 ml lik bir balona etanol (600 ml), su (80 ml) ve KOH (88 gr, 1571 mmol) ile 3,5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ürünündeki etanol döner buharlaştırıcıda 200 ml kalıncaya kadar uçurulması sağlandı. Sulu faz NaCl ile doyurularak dietileterle (5x150 ml) ekstrakte edildi ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kalan renkli madde vakum pompasından (10 mmHg basınçta) destillendi. 140-157 °C deki destilat aralığı toplandı (51gr, %52). Elde edilen madde açık sarı bir yağ halindeydi (Denklem 38).

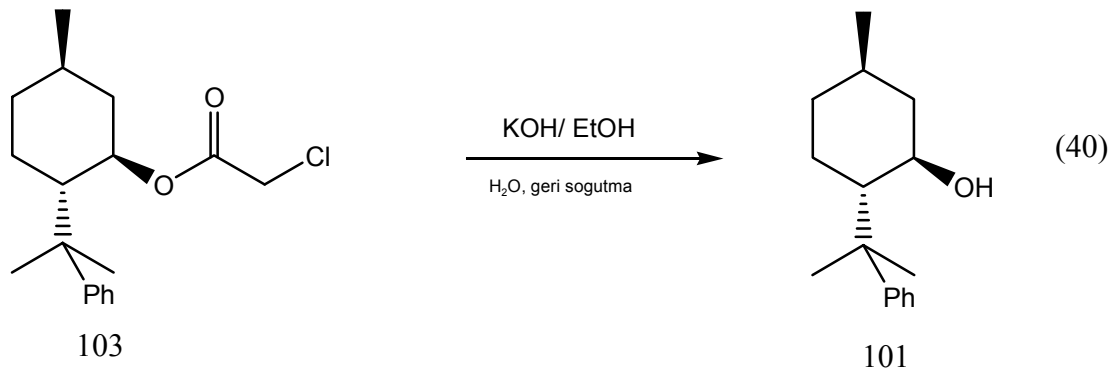


500 ml lik üç boyunlu balonun bir ucuna geri soğutucu ve üzerine kurutma tüpü, bir ucuna mekanik karıştırıcı ve diğer ucuna da basınç ayarlı damlatma hunisi konarak düzenek kuruldu. Sodyum metali (16gr, 695mmol) 250ml toluen (fosforpentaoksit üzerinden destillendi.) içinde sodyum metali tamamen çözününceye kadar geri soğutucu altında kaynatıldı. Basınç ayarlı damlatma hunisinden keton (51gr, 221mmol) ve izo-propil alkol (40gr,667mmol) karışımı ilave edildi. İlave işlemi 20 dk. tamamlandı. Reaksiyon 10 saat sonra bitirilerek soğutuldu. Yıkama yapılırken ayırma hunisine buzlu su (300ml) konuldu soğutulan reaksiyon ürünü ayırma hunisinde dikkatlice çalkalandı. Sulu faz NaCl ile doyurularak organik faz ayrıldı, sulu faz dietileterle (3x100ml) ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. MgSO₄ ile kurutuldu. Dietileter döner buharlaştırıcıda uçurularak kalan madde vakum pompasında destillendi (10mmHg'da 140-157°C

arasındaki destilat toplandı (40gr, %78). Elde edilen destilatın rengi açık sarı yağ halindeydi (Denklem 39).



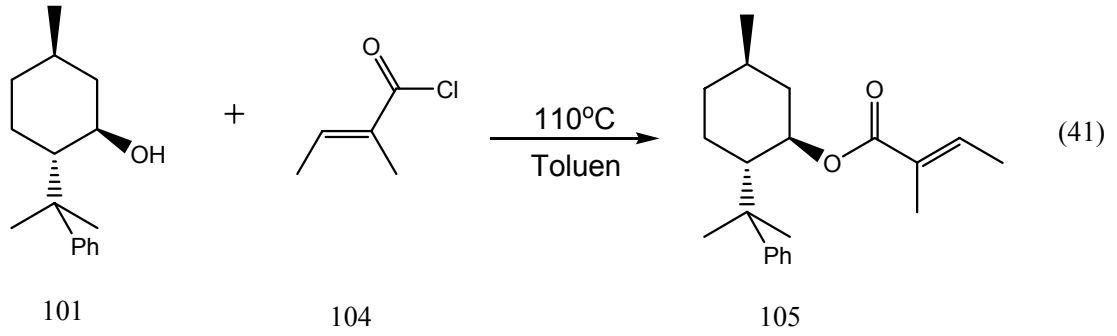
250 ml lik üç boyunlu balon geri soğutucu ve üzerine kurutma tüpü yerleştirildi. Magnetik karıştırıcı altında 50 ml lik basınç ayarlı damlatma hunisi balonun bir ucuna yerleştirilerek düzenek kuruldu. Alkol karışımı (40gr, 172 mmol) balona konularak üzerine *N,N*-dimetilanilin (21gr, 173 mmol) ve dietileter (40 ml) ilave edildi. Karışımın sıcaklığı 0°C 'ye kadar soğutularak basınç ayarlı damlatma hunisindeki kloroasetil klorür (21gr, 185 mmol) 30 dk. içinde ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra reaksiyon karışım oda sıcaklığına getirildi 3,5 saat geri soğutma yapıldıktan sonra reaksiyon bitirilerek dietileter uçuruldu. Kalan madde diklorometanda (100 ml) çözünerek su (100 ml) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak diklorometan çözücüsü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen yağimsı madde etanoldan kristallendirilerek minör diastereoizomer ortamdan uzaklaştırıldı (26gr, %49) . Elde edilen katı madde beyaz renkte olup En: 82-84 $^\circ\text{C}$ 'dir (Denklem 40).



1000 ml lik balon içine ester (26gr, 84 mmol) üzerine etanol (600 ml) su (80ml) ve KOH (9,5 gr, 169 mmol) ilave edilerek balon üzerine geri soğutucu yerleştirilerek 3 saat ısıtma yapıldı. Reaksiyon bitiminden sonra etanol döner buharlaştırıcıdan 150 ml kalıncaya kadar uçuruldu. Sulu faz NaCl ile doyurularak dietileterle (3x100ml) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu (19gr, %97). Elde edilen madde vakum pompasında destillendi (17gr, %87). 10 mmHg basınçta 140-157°C arasındaki destilatlar toplandı. Elde edilen madde renksiz yağimsı olup, ¹H NMR spektrumu analizi sonucunda literatürle uyduğu gözlemlendi.

¹H NMR 200 MHz (CDCl₃) δ: 0.76–1.91 (9H, m), 0.89 (3H, d, 6.5 Hz, CH₃CH), 1.3 (3H, s, CH₃CPh), 1.43 (3H, s, CH₃CPh), 3.54 (1H, dt, 4 ve 10 Hz, HCO) ve 7.15–7.46 (5H, m, PhH).

4.4. 2-METİL-BUT-2-ENOİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTERİNİN SENTEZİ



25 ml lik bek alevi ile kurutulmuş balona 8-fenil mentol (0.85g, 3.66 mmol) tartılarak üzerine toluen (2 ml fosforpentaoksit üzerinden destillenmiş) ilave edilerek 0°C de yine toluen (1 ml) içinde çözülmüş tiglikasit klorür (1.736g, 14.65 mmol) ilavesi 10 dakikada yapıldı. İlaveler tamamlandıktan sonra yağ banyosunun sıcaklığı 110°C ye çıkartılarak 20 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontrolde ürünün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon çözeltisi üzerine CH₂Cl₂ (30 ml) ilave edilerek NaHCO₃ (50 ml) ile iki kez ekstraksiyon yapıldı. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutulurak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (20:1 Hekzan:Etil Asetat). (Denklem 41).

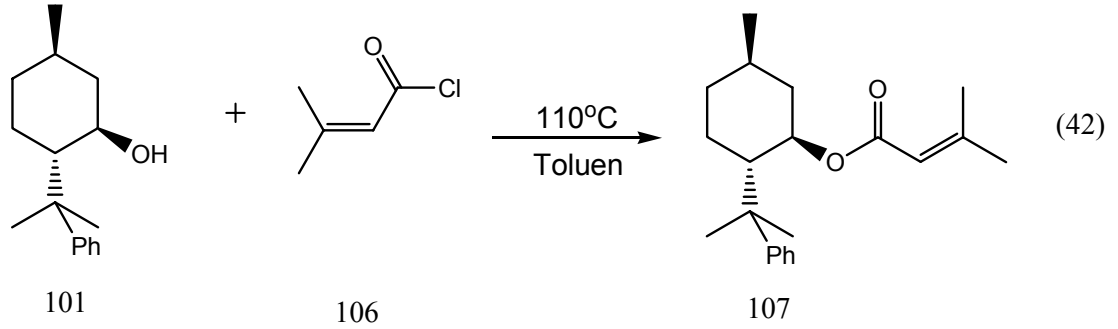
Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı : 0.55g

Verim: %48

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.83-2.09 (14H, m) 0.86 (3H, d, j 6.6 Hz CH₃CH) 1.2 (3H, s, CH₃CPh) 1.3 (3H, s, CH₃CPh) 4.89 (1H, dt, j 4.39 ve 10.6 Hz CHO) 6.19 (1H, m, CH₃CHC) 7.07-7.27 (5H, m, Ph)

4.5. 3-METİL-BUT-2-ENOİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTERİNİN SENTEZİ



25 ml lik bek alevi ile kurutulmuş balona 8-fenil mentol (1.1g, 4.74mmol) tartılarak üzerine toluen (2 ml fosforpentaoksit üzerinden destillenmiş) ilave edilerek 0°C de yine toluen (1 ml) içinde çözünmüş 3-Metil-but-2-enoil klorür (2.25g, 18.96mmol) ilavesi 10 dakikada yapıldı. İlaveler tamamlandıktan sonra yağ banyosunun sıcaklığı 110°C ye çıkartılarak 8 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontrolde ürünün oluştuğu ve bittiği gözlemlendi. Reaksiyon çözeltisi üzerine CH₂Cl₂ (30ml) ilave edilerek NaHCO₃ (50ml) ile iki kez ekstraksiyon yapıldı. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (20:1 Hekzan: Etil Asetat). (Denklem 42).

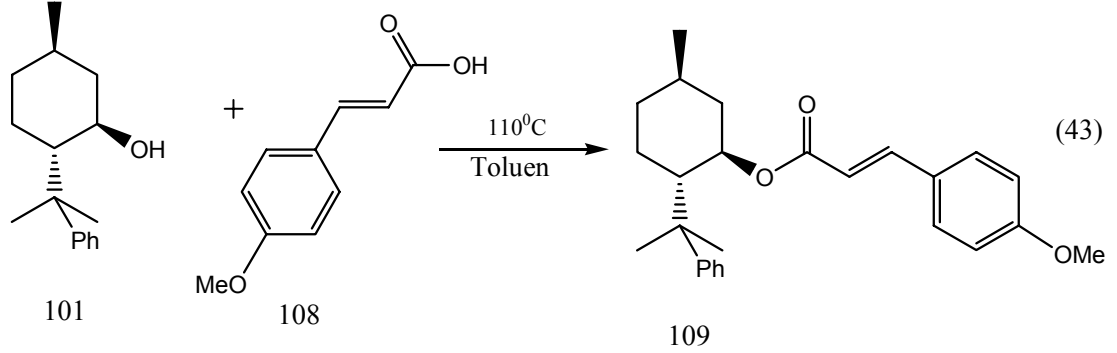
Elde edilen ürün yağlımsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı : 1.452g

Verim: %98

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 0.86-2.46 (8H, m) 0.84 (3H, dd, 4 ve 6.6 Hz, CH₃CH), 1.20 (3H, s, CH₃CPh), 1.23 (3H, s, CH₃CPh), 1.31 (6H, s, (CH₃)₂C), 4.80 (1H, m, HCO), 5.29 (1H, d, 0.7, CHC(CH₃)₂), 7.1-7.3 (5H, m, Ph)

4.6. (E)-((1R,2S,5R)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL)SİKLOHEKZİL) 3-(4-METOKSİFENİL) AKRİLAT ESTERİNİN SENTEZİ



Buz banyosunda 50ml lik bir balona 8-fenil mentol (0.7g, 3.01 mmol) tartılarak üzerine toluen ilave edildi. 0°C de toluen (1 ml) içinde çözülmüş p-Metoksisinnamik asit klorür (2.440g, 12.4mmol) ilavesi 10 daikada yapıldı. İlaveler tamamlandıktan sonra yağ banyosunun sıcaklığı 110°C ye çıkartılarak 20 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontrolde ürünün oluşmadığı gözlemlendi. Bu kez 0°C de bu karışım üzerine N,N Dimetilanilin (1.54 g, 12,7 mmol) ilave edilerek tekrar geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon çözeltisi üzerine HCl (50 ml, 2M) ve NaHCO₃ (50 ml) ilave edilerek solüsyon CH₂Cl₂ ile ekstraksiyon edildi. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (5:1 Hekzan:Etil Asetat) (Denklem 43).

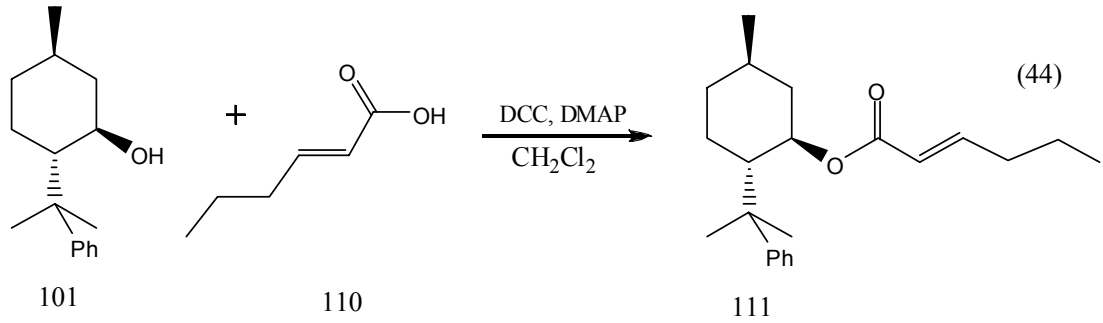
Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı : 1.18 g

Verim : % 99

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 0.85-2.13 (8H, m), 0.88 (3H, d, J 6.2 Hz, CH₃CH), 1.23 (3H, s, CH₃CH₃CPh), 1.32 (3H, s, CH₃CH₃CPh), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.89 (1H, dt, J 4.4 ve 10.6 Hz HCO), 5,64-7.36 (10H, m, Ph, Ar ve CH-Ar)

4.7. (E)-((1R,2S,5R)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL)SİKLOHEKZİL) HEKZ-2-ENOAT ESTERİNİN SENTEZİ



Buz banyosunda 50 ml lik bir balona 8-fenil mentol (0.5g, 2.155 mmol), DMAP (0.09 g, 0.43 mmol) ve hekzenoik asit (0.492 g, 4.31 mmol) diklorometan (10 ml) içinde çözünerek karıştırıldı. Karışım üzerine diklorometan (5 ml) içinde çözülmüş DCC (0.89 g, 4.3 mmol) damlalıklarla yavaş yavaş ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek esterleşmesi için bir gün karıştırıldı. Organik faz sırasıyla HCl (50 ml, 2M) ve NaHCO₃ (100 ml) solüsyonu ile yıkandı. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (5:1 Hekzan:Etil Asetat) (Denklem 44).

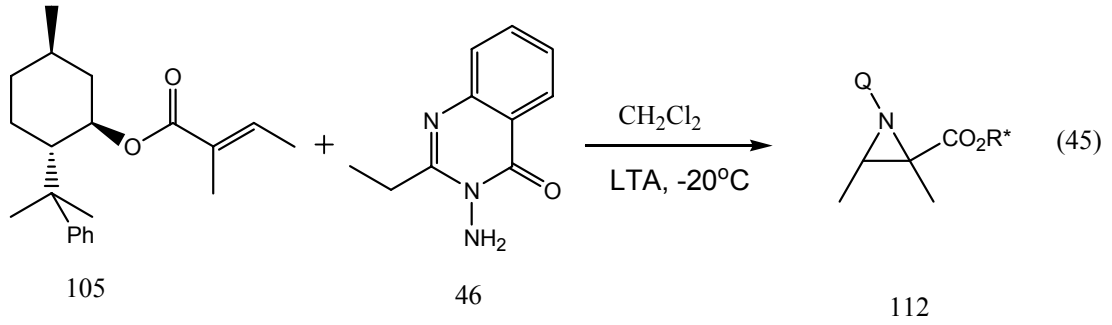
Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı: 610 mg

Verim : % 71

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.81-2.06 (12H, m) 0.86 (3H, d, J 6.6 Hz CH₃CH) 0.9 (3H, t, J 7.3 Hz CH₃CH₂) 1.21 (3H, s, CH₃CH₃CPh) 1.30 (3H, s, CH₃CH₃CPh) 4.83 (1H, dt, J 4.4 ve 10.6 Hz HCO) 5.26 (1H, dt, J 1.83 ve 15.7 Hz CHCO) 6.53 (1H, dt, J 6.96 ve 15.7 Hz CHCH₂CH₂CH₃) 7.08-7.28 (5H, m, Ph)

4.8. (1S,2R,5S)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL) SİKLOHEKZİL 1-(2-ETİL-4-OKZOKUİNAZOLİN-3(4H)-İL)-2,3-DİMETİLAZİRİDİN-2-KARBOKSİLAT'ın SENTEZİ



Toz halindeki kuru LTA (619 mg, 1.396 mmol) (kurşuntetraasetat) -20 ve -25 °C de diklorometan (4 ml) içinde çözünerek 30 dakikada porsiyonlar halinde 3-aminokuinazolinon (240mg, 1.269mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan N-asetoksiaminokuinazolinon ara ürünü 2-Metil-but-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil esterini (200 mg, 0.636 mmol) ve HMDS (408 mg, 2.534 mmol) karışımı üzerine ilave edilerek 2 saat sonra oda sıcaklığına çıkartıldı. Oda sıcaklığında reaksiyon oluşumu için 30 dakika daha karıştırılarak NaHCO₃ (100 ml) ilave edildi ve CH₂Cl₂ (50 ml) ile ekstraksiyon edildi. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (6:1 Hekzan: Etil Asetat) (Denklem 45).

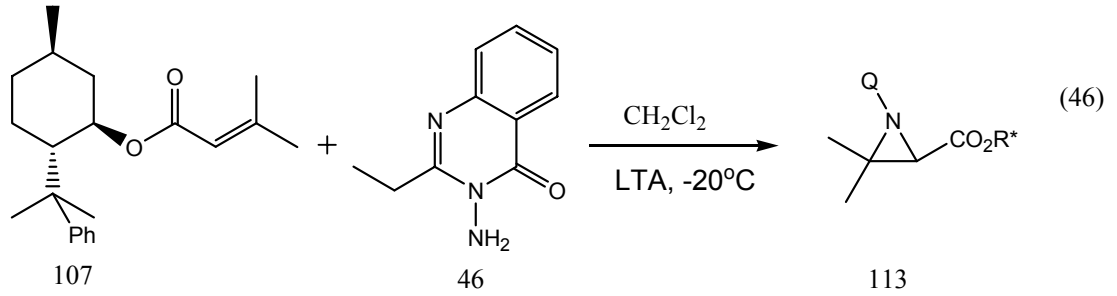
Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı : 280 mg

Verim : % 89

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.82-2.14 (17H, m) 0.9 (3H, d, j 6.3 Hz CH₃CH) 1.15 (3H, s, CH₃CPh) 1.23 (3H, s, CH₃CPh) 1.46 (3H, d, j 5.9 Hz CH₃CH trans ester) 2.77 (1H, br, aziridin protonu) 2.84 (2H, br, CH₃CH₂Q) 4.75 (1H, br, CHO) 7.09-7.65 (8H, m, Ph ve 3H (Q)) 8.13 (1H, d, j 6.3 Hz, (Q5H))

4.9. (1S,2R,5S)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL) SİKLOHEKZİL 1-(2-ETİL-4-OKZOKUİNAZOLİN-3(4H)-İL)-3,3-DİMETİL AZİRİDİN-2-KARBOKSİLAT'ın SENTEZİ



Toz halindeki kuru LTA (619 mg, 1.396 mmol) (kurşuntetraasetat) -20ve -25 0 °C de diklorometan (4ml) içinde çözünerek 30 dakikada porsiyonlar halinde 3-aminokuinazolinon (240 mg, 1.269 mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan N-asetoksiaminokuinazolinon ara ürünü 3-Metil-but-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester (200 mg, 0.636 mmol) ve HMDS (408 mg, 2.534 mmol) karışımı üzerine ilave edilerek 2 saat sonra oda sıcaklığına çıkartıldı. Oda sıcaklığında reaksiyon oluşumu için 30 dakika daha karıştırılarak NaHCO₃ (100 ml) ilave edildi ve CH₂Cl₂ (50 ml) ile ekstraksiyon edildi. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutulurak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (6:1 Hekzan: Etil Asetat) (Denklem 46).

Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

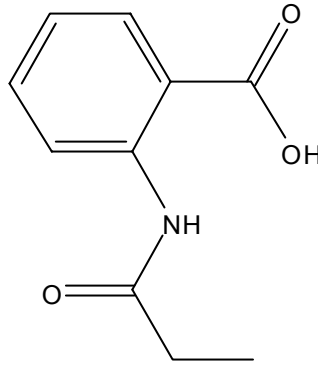
Elde edilen madde miktarı : 53mg

Verim : % 17

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.81-2.3 (8H, m) 1.9 (3H, s, CH₃CCH₃Ph) 1.22 (3H, s, CH₃CCH₃Ph) 1.33 (3H, s, CH₃CCH cis ester) 1.56 (3H, s, CH₃CCH trans ester) 1.38 (3H, t, j 7.33 Hz, CH₃CH₂Q) 2.71 (2H, m, QCH₂CH₃) 2.99 (1H, m, (CH₃)₂CCHCO₂R*) 4.93 (1H, dt, j 6.6 ve 11.7 Hz CHO) 6.95-7.69 (8H, m, 5H Ph ve 3H (Q).) 8.16 (1H, dd, j 1.46 ve 8.06 Hz)

^{13}C NMR: δ 18.8, 20.1, 22.0, 26.5, 26.9, 27.2, 27.6, 31.6, 34.7, 40.1, 41.7, 50.3, 52.2, 121.3, 125.2, 125.6, 126.4, 126.5, 127.0, 128.1, 133.9, 146.1, 151.5, 157.6, 160.21, 160.29, 160.31, 166.9 ve 167.0.

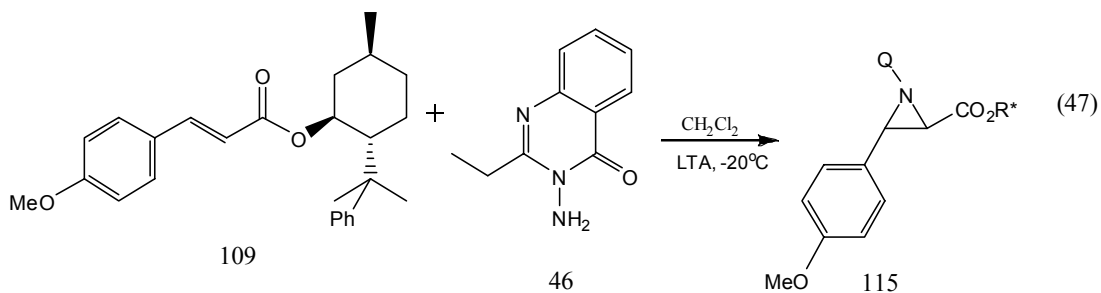
Reaksiyonda oluşan yan ürün için madde miktarı 30 mg olarak ayrıldı. Bilinmeyen bu madde için ^1H NMR'ı alındı. Yapısının aşağıdaki bileşik ile uyumlu olduğu düşünüldü.



114

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, j 7.7 Hz CH_3CH_2) 2.52 (2H, q, j, 7.33 ve 15.05 Hz CH_2CH_3) 7.12 (1H, p, j, 1.1 ve 8.43 Hz (Ar 4H)) 7.59 (1H, m, (Ar 5H)) 8.13 (1H, dd, j 1.46 ve 8.06 Hz (Ar 3H)) 8.75 (1H, dd, j 0.73 ve 8.43 Hz (Ar 6H)) 11.08 (1H, s, NH)

4.10. (1S,2R,5S)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL)SİKLOHEKZİL 1-(2-ETİL-4-OKZOKUİNAZOLİN-3(4H)-İL)-3-(4-METOKSİFENİL) AZİRİDİN-2-KARBOKSİLAT'ın SENTEZİ



Toz halindeki kuru LTA (619 mg, 1.396 mmol) (kurşuntetraasetat) -20ve -25 0°C de diklorometan (4 ml) içinde çözünerek 30 dakikada porsiyonlar halinde 3-aminokuinazolinon (240 mg, 1.269 mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan N-asetoksiaminokuinazolinon ara ürünü (1R,2S,5R)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)sikloheksil 3-(4-metoksifenil) akrilat ester (250 mg, 0.636 mmol) ve HMDS (408 mg, 2.534 mmol) karışımı üzerine ilave edilerek 2 saat sonra oda sıcaklığına çıkartıldı. Oda sıcaklığında reaksiyon oluşumu için 30 dakika daha karıştırılarak NaHCO₃ (100 ml) ilave edildi ve CH₂Cl₂ (50 ml) ile ekstraksiyon edildi. Çözücü fazı Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (7:1 Hekzan: Etil Asetat) (Denklem 47).

Elde edilen ürün yağmsı açık sarı renklidir.

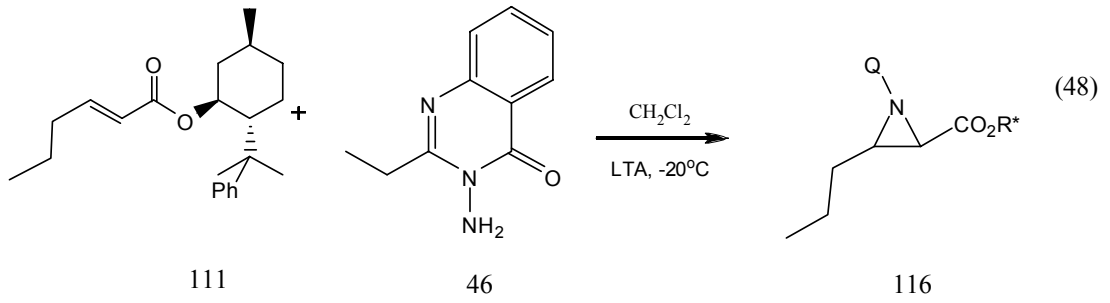
Elde edilen madde miktarı : 305 mg

Verim : % 83

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.53-1.76 (8H,m alifatik CH ve CH₂) 0.68 (3H, d, J 6.5 Hz CHCH₃) 0.93 (3H, s, CH₃CCH₃Ph) 0.98 (3H, s, CH₃CPhCH₃) 1.16 (3H, t, J 7.3 Hz CH₃CH₂) 2.53-3.11 (2H, br, CH₃CH₂Q) 3.77 (3H, s, CH₃OPh) 4.64 (1H, dt, J 4.2 ve 10.7 CHO) 4.91 (1H, d, CHCO₂R aziridin) 6.25 (1H, br, CHPh aziridin) 6.84-7.75 (12H, m, 9H PhAr ve 3H(Q)) 8.15 (1H, dd, J 1 ve 7.98 Hz (Q-5H))

^{13}C NMR: δ 11.2, 21.8, 24.7, 26.6, 27.2, 31.2, 34.4, 39.5, 40.6, 49.6, 55.5, 66.3, 72.3, 76.6, 113.8, 120.5, 125.2, 125.3, 126.3, 126.9, 127.3, 128.11, 128.13, 131.6, 134.5, 147.1, 151.8, 159.5, 162.0 ve 170.9

4.11. (1S,2R,5S)-5-METİL-2-(2-FENİLPROPAN-2-İL)SİKLOHEKZİL 1-(2-ETİL-4-OKZOKUİNAZOLİN-3(4H)-İL)-3-PROPİLAZİRİDİN-2-KARBOKSİLAT'ın SENTEZİ



Toz halindeki kuru LTA (483 mg, 1.09 mmol) (kurşuntetraasetat) -20 ve -25 °C de diklorometan (4 ml) içinde çözünerek 30 dakikada porsiyonlar halinde 3-aminokuinazolinon (172 mg, 0.91 mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan N-asetoksiaminokuinazolinon ara ürünü (1R,2S,5R)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il) sikloheksil hekzenoat esteri (150 mg, 0.45 mmol) ve HMDS (293 mg, 1.815 mmol) karışımı üzerine ilave edilerek 2 saat sonra oda sıcaklığına çıkartıldı. Oda sıcaklığında reaksiyon oluşumu için 30 dakika daha karıştırılarak NaHCO_3 (100 ml) ilave edildi ve CH_2Cl_2 (50 ml) ile ekstraksiyon edildi. Çözücü fazı Na_2SO_4 ile kurutulularak çözücü döner buharlaştırıcıdan basınç altında buharlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen ham ürün için kolon kromatografisi yapılarak ürün saflaştırıldı (7:1 Hekzan:Etil Asetat) (Denklem 48).

Elde edilen ürün yağimsı açık sarı renklidir.

Elde edilen madde miktarı : 235 mg

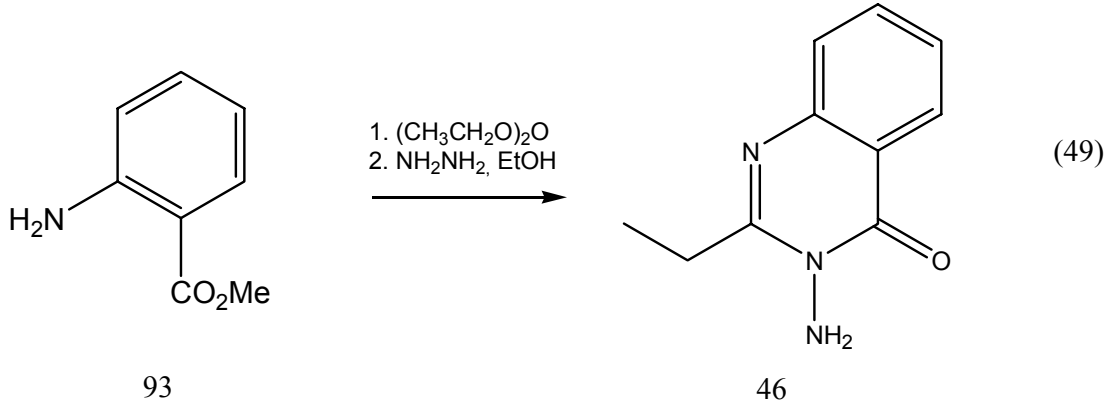
Verim : % 99

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, d, J 6.4 Hz CHCH_3) 0.92-2.11 (12H, m alifatik CH ve CH_2) 1.04 (3H, t, 7.2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.18 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CCH}_3\text{Ph}$) 1.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CPhCH}_3$) 1.34 (3H, t, J 7.3 Hz CH_3CH_2) 2.41 (1H, b, aziridin-H) 2.65-2.96 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Q}$) 6.25 (1H, br, aziridin-H) 4.63 (1H, dt, J 4.2 ve 10.7 CHO) 7.11-7.66 (8H, m, 5H Ph ve 3H(Q)) 8.13 (1H, d, J 7.98 Hz (Q-5H)).

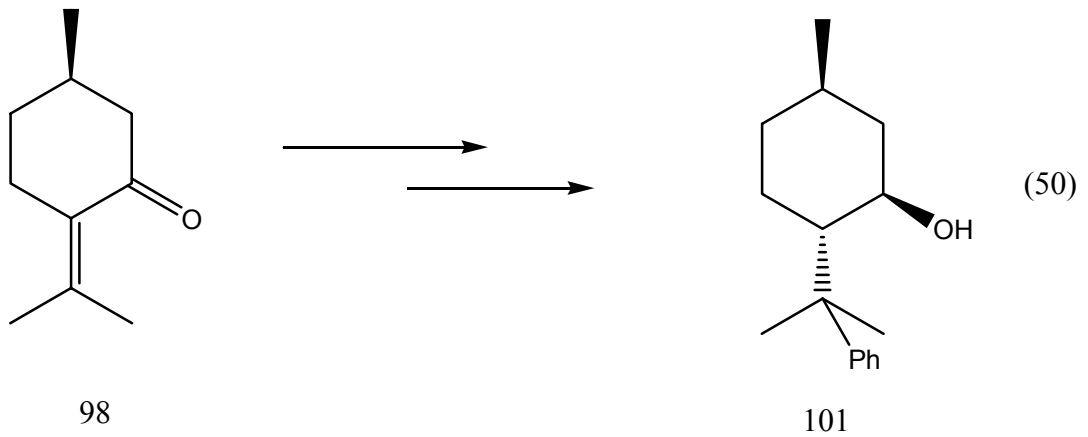
^{13}C NMR: δ 10.6, 14.3, 19.2, 21.9, 24.7, 26.6, 28.4, 31.3, 32.7, 34.5, 39.8, 41.1, 47.7, 50.4, 51.9, 76.2, 121.4, 125.3, 125.5, 126.2, 126.4, 127.1, 128.1, 133.6, 146.3, 151.7, 156.3, 160.1 ve 165.6.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

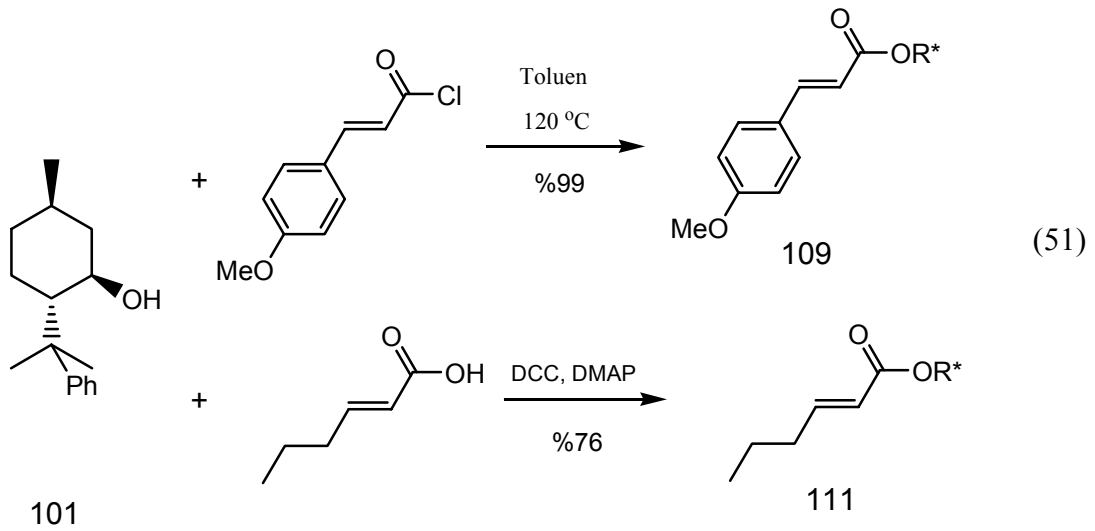
Tez çalışmamızın amacı, daha önce laboratuvarımızda bir seri sentezi gerçekleştirilen aziridinlerde kullanılan substratlarının sayısını artırarak elde edilmiş olan sonuçların devamı niteliğindedir. Bu vesile ile 3-aminokuinazolinon bileşiği metil antranilattan başlayarak sentezlenmiştir. Sentezlenen 3-aminokuinazolinon, ^1H NMR ve erime noktası tayini yöntemleriyle karşılaştırıldığında hedef molekülümüzle aynı olduğu tespit edilmiştir (Denklem 49).



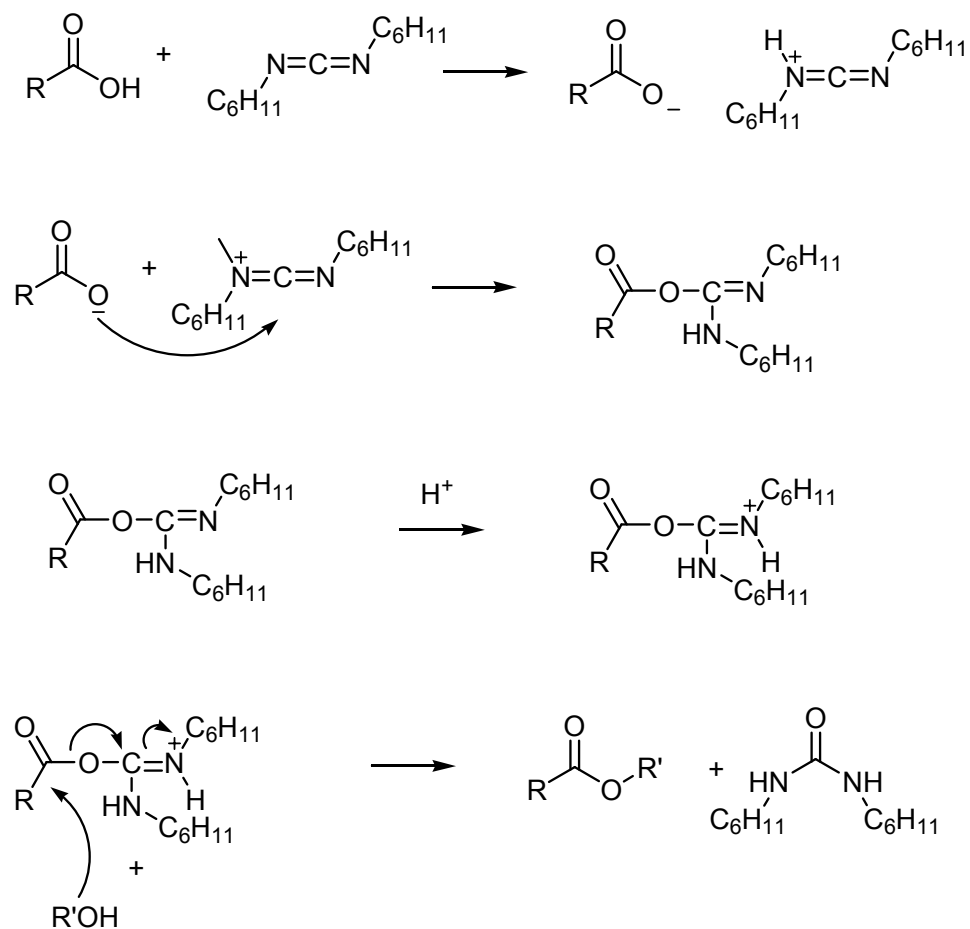
3-Aminokuinazolinon sentezinin yanısıra, substrat olarak kullandığımız olefinik esterlerin sentezinde kullandığımız 8-fenilmentol (**101**) bileşiği daha önce laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz basamaklar (4 basamakta) takip edilerek (+)-pulegon (**98**) bileşiğinden başlayarak sentezi gerçekleştirildi (Denklem 50).



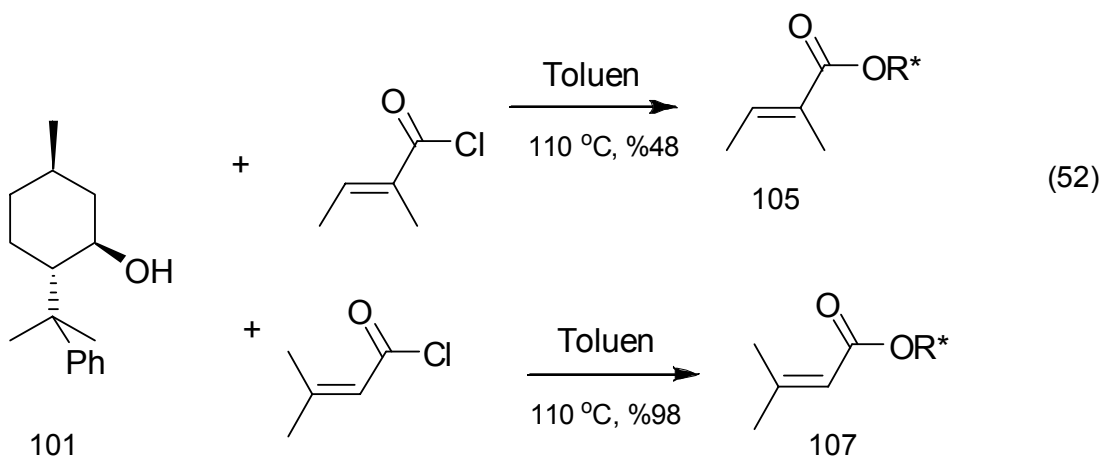
Elde edilen optikçe aktif kiral 8-fenilmentol (**101**) bileşiği α,β -doymamış asit ya da asit klorürler kullanılarak esterleştirilmesi reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Denklem 51).



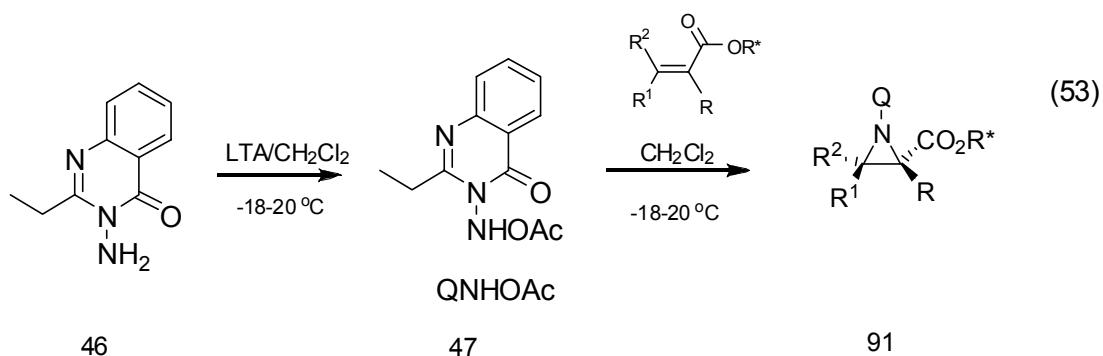
p-Metoksisinamik asit klorür 8-fenilmentol ile esterleştirme reaksiyonunda %99 varan mükemmel bir verim ile gerçekleşirken aynı şartlarda hekzenoik asitin klorürü ile yapılan reaksiyon maalesef başarılı olamamıştır. Reaksiyon şartları asit klorür başlangıç maddesinin yerine asitin kendisini kullanarak disikloheksilkarbadimit (DCC) ve dimetilaminopiridin (DMAP) reaktifleriyle aşağıdaki reaksiyon mekanizması ile esterine (%76) yine iyi bir verimle dönüştürülmüştür. Elde edilen α,β -doymamış esterlerin, ^1H NMR spektrumlarının incelenmesi sonucunda, alkolün bağlı bulunduğu karbonun protonunun 3.54 ppm den yaklaşık 5 ppm civarlarına kayması ve bunun yanında olefinik protonları ve diğer sinyallerinde yapıyı desteklediği gözlenmiştir.



Diğer taraftan, tıglik asit ve 3,3-dimetil akrilik asit klorürlerinin 8-fenilmentol esterleştirilmesi reaksiyonları ise toluen içerisinde $110\text{ }^\circ\text{C}$ de ısıtılmasıyla % 48 ve çok iyi bir verimle (%98) akrilik asit esterlerine çevrilmiştir (Denklem 52).

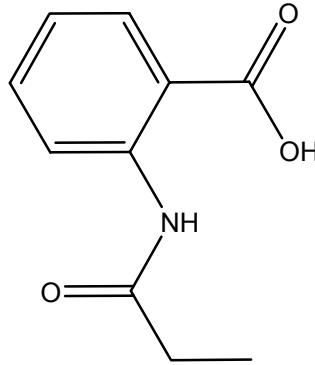


Sentezi gerçekleştirilen yukarıdaki α,β -doymamış esterler prosedürü daha önceki çalışmalarımızdan[32] elde edilmiş optimum şartlar takip edilerek 2 mol ekvalent 3-aminokuinazolinonun (**46**) kurşun (IV) asetat ile oksidasyonunun ara ürünü olan 3-asetoksiaminokuinazolinon (**47**) bileşiğinin hekzametildisilazan ortamında alkenlere ilavesi ile aziridinler sentezlenmiştir (Denklem 53).



R*=kiral grup ((-)-8-fenilmentol)		
112	R, R ¹ = CH ₃ , R ² =H	%89
113	R ¹ , R ² =CH ₃ ve R=H	%17
115	R ¹ =4-metoksifenil, R ve R ² =H	%83
116	R, R ² =H, R ¹ = CH ₂ CH ₂ CH ₃	%99
		dr:>30:1
		dr:>30:1
		dr:>30:1
		dr:>30:1

Kiral akrilat esterlerinin aziridinlere çevrilme reaksiyonları, substrat kontrollü diastereoseçici olarak herbirinin ¹H NMR spektrumları incelenerek tek bir diastereoizomeri verdiği karar verilmiş ve 3,3-dimetilakrilik asitten türemiş kiral esterlerin (**107**) verimi hariç diğerlerinde %99 lara varan mükemmel bir verimle sonuçlanmıştır. 3,3-dimetilakrilik asitten türemiş esterlerin aziridinleştirme reaksiyonunun ham ürünü kolon kromatografisi sonucunda aziridinin yanında ikinci bir yan ürün daha vermiştir (30 mg). Bu bilinmeyen ürünün ¹H NMR spektrumu alındığında kuinazolinon sentezlenmesi basamağında kullanılan metil antranilatın propanoyil türevinin asidi 114 olduğuna karar verilmiştir. Karşılaştırılan her iki N-propanoyil metil antranilat ile N-propanoyil metil antranilik asitin ¹H NMR spektrumları esterik metil grubu hariç birbiriyle tamamen örtüştüğü gözlenmiştir. ¹H NMR spektrumunun yanında ¹³C NMR spektrumu da incelendiğinde N-propanoyil metil antranilik asitin karbon sayılarına eşit olduğu gözlenmiştir.



114

Gerçekleştirilen substrat-kontrollü diastereoseçici aziridinleştirme reaksiyonlarındaki yüksek diastereoseçimlilik, esterin karbonil grubunun p-orbitalleri ile alkenin p-orbitalleri arasında bir etkileşim söz konusu olduğundan[32], 3-asetoksiaminokuinazolinon bileşiği ara geçiş konumunda alkene yaklaşırken sadece bir yüzünden yaklaştığından dolayı reaksiyon sonucunda olabilecek diastereoizomerlerden sadece birini baskın bir şekilde ortaya çıkartmıştır. Elde etmiş olduğumuz diastereoseçimlilik daha öncede bahsettiğimiz gibi 8-fenilmentolden türetilmiş gliokzalatlara organometalik bileşiklerin katılması reaksiyonlarına[27] benzer sonuçlar vermesinin yanında, benzer reaksiyon ile gerçekleştirilmiş olan yine 8-fenilmentolden türetilmiş alkenlerin epoksitleştirmesine göre üstünlük göstermiştir.

6. ÖNERİLER

Bu tez çalışması ve bir önceki çalışmalarımızdan[32] elde etmiş olduğumuz aziridinlerin nükleofilik ve elektrofilik halka açılma reaksiyonları incelenerek α -veya β -amino asitlerin sentezlerinin gerçekleştirilmesi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- (1) **Osborn, H. M. I., Sweeney, J.**, "The Asymmetric Synthesis of Aziridines", *Tetrahedron Asym.*, 8: 1693-1715 (1997).
- (2) **Gattrell, W.T.**, "Aziridines: Stereokontrol of Ring-Making and Ring-Breaking", Doktora tezi, *University of Leicester*, 6-8, (1997).
- (3) **Subbaraj, A., Subba, O. R., Lwowski, W.**, "Functionalization of Phenyl Rings by Imidoyl Nitrenes", *J.Organic Chemistry*, 54: 3945-3952 (1989).
- (4) **Lwowski, W., Mattingly, T. W.**, *J. Am. Chem. Soc.*, 87: 1947-1958 (1965).
- (5) **Lwowski, W., Maricich, T.**, "Carbathoxynitrene by α -Elimination. Reactions with Hydrocarbons", *J. Am. Chem. Soc.*, 87: 3630-3637 (1965).
- (6) **Lwowski, W.**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 6: 897-1012 (1967).
- (7) **Padwa, A., Woolhouse, A. D.**, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Pergamon: Oxford.
- (8) **Fioravanti, S., Pellacani, L., Stabile, S., Tardella, P. A., Ballini, R.**, "Solvent-free aziridination of alpha-nitroalkenes", *Tetrahedron.*, 54: 6169-6176 (1998).
- (9) **Furukawa, N., Yoshimura, T., Ohtsu, M., Akasaka, T., Oae, S.**, "One step synthesis of aziridines by the Michael type addition of free sulfimides : Preparation and absolute configuration of optically active acylaziridines" *Tetrahedron.*, 36: 73-80 (1979).
- (10) **Preira, M. M., Santos, P. P. O., Reis, L. V., Lobo, A. M., Prabhakar, S.**, "N-Hydroxy-N-Pivaloylanilines - a New Aziridinating Agent", *Journal of Chemical Society Chemical Communications.*, 38-40 (1993).
- (11) **Evans, D. A., Faul, M. M., Bilodeau, M. T., Anderson, B. A., Barnes, D. M.**, "Bis(Oxazoline) Copper-Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Aziridination of Olefins", *J. Am. Chem. Soc.*, 115: 5328-5329 (1993).
- (12) **Evans, D. A., Faul, M. M., Bilodeau, M. T.**, "Development of the Copper-Catalyzed Olefin Aziridination Reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, 116: 2742-2753 (1994).
- (13) **Li, Z., Conser, K. R., Jacobsen, E. N.**, "Asymmetric Alkene Aziridination with Readily Available Chiral Diimine-Based Catalysts", *Journal of American Chemical Society.*, 115: 5326-5327 (1993).

- (14) **Zhang, W., Lee, N. H., Jacobsen, E. N.**, "Nonstereospecific Mechanisms in Asymmetric Addition to Alkenes Result in Enantiodifferentiation after the 1st Irreversible Step", *Journal of American Chemical Society.*, 116: 425-426 (1994).
- (15) **Nishikori, H., Katsuki, T.**, "Catalytic and highly enantioselective aziridination of styrene derivatives", *Tetrahedron Letters.*, 37: 9245-9248 (1996).
- (16) **Atkinson, R. S., Rees, C. W.**, *Journal of Chemical Society (C).*, 772-774 (1969).
- (17) **Anderson, D. J., Gilchrist, T. L., Rees, C. W.**, *J. Chem. Soc. (C).*, 576-578 (1970).
- (18) **Atkinson, R. S., Rees, C. W.**, *Journal of Chemical Society Chemical Communications.*, 1230-1234 (1967).
- (19) **Atkinson, R. S., Grimshire, M. J., Kelly, B. J.**, "Aziridination by Oxidative Addition of N-Aminoquinazolones to Alkenes - Evidence for Non-Involvement of N-Nitrenes", *Tetrahedron.*, 45: 2875-2886 (1989).
- (20) **Atkinson, R. S., Kelly, B. J.**, "Aziridination of Cyclohex-2-Enols and 3-Substituted Cyclohexenes-Comparison with Epoxidation", *Journal of Chemical Society Perkin Transactions I.*, 1515-1519 (1989).
- (21) **Atkinson, R. S.; Kelly, B. J.; McNicolas, C.**, "Aziridination of Cyclohex-3-En-1-ol" *Journal of Chemical Society Chemical Communications.*, 562-564 (1989).
- (22) **Atkinson, R. S., Tughan, G.**, "Chiral Aziridination of Alpha,Beta-Unsaturated Esters and Ketones Using N-Nitrenes in the Presence of Trifluoroacetic-Acid", *Journal of Chemical Society Perkin Transactions.*, 2803-2807 (1987).
- (23) **Atkinson, R. S., Darrah, C. M., Kelly, B. J.**, "Aziridination of Alkenes by 3-Amino-2-Ethylquinazolin-3h-4-One and Lead Tetra-Acetate-Trifluoroacetic Acid", *Tetrahedron Letters.*, 28: 1711-1712 (1987).
- (24) **Atkinson, R. S., Claxton, T. A., Lochrie, I. S. T., Ulukanli, S.**, "Aziridination of styrene derivatives with 3-acetoxyaminoquinazolinones: probing transition state geometry from changes in diastereoselectivity", *Tetrahedron Letters.*, 39: 5113-5116 (1998).
- (25) **Atkinson, R. S., Ayscough, A. P., Gattrell, W. T., Raynham, T. M.**, "Diastereoselective aziridination of alkenes using 3-acetoxyamino-2-(1-hydroxyalkyl)quinazolin-4(3H)-ones in the presence of titanium(IV) tert-

- butoxide", *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1.*, 2783-2793 (1998).
- (26) **Oppolzer, W., Kurth, M., Reichlin, D., Chapuis, C., Mohnhaupt, M., Moffatt, F.**, "Asymmetric Induction in Diels-Alder Reactions to Acrylates Derived from Chiral Sec-Alcohols - Preliminary Communication", *Helvetica Chimica Acta.*, 286: 2802-2807 (1981).
- (27) **Whitesell, J.K.**, "Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries", *Chemical Reviews.*, 92: 953-954 (1992).
- (28) **Mezrhab, B., Dumas, F., d'Angelo, J., Riche, C.**, "Crystal-Structure of Crotonic Acid Ester of the Highly Potent Chiral Auxiliary Trans-2-[1-(2-Naphthyl)-1-Methylethyl] Cyclohexanol - a Direct Evidence for the Critical Participation of Intramolecular Pi-Stacking Interaction in a Diastereofacial Differentiation Process", *J.Organic Chemistry.*, 59: 500-503 (1994).
- (29) **Hatakeyama, S., Matsui, Y., Suzuki, M., Sakurai, K., Takano, S.**, "Enantioselective Synthesis of (+)-Citroviral Using Asymmetric Hydroxylation of Tiglate Esters", *Tetrahedron Letters.*, 52: 6485-6488 (1985).
- (30) **Kapron, J.T., Santarseiro, B.D., Vederas, J.C.**, "N-Phthalimidoaziridines by Diastereoselective Addition to Alpha, Beta-Unsaturated Amides-a Route to Chiral Beta-Substituted Alpha-Hydrazino Acid-Derivatives", *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1074-1076 (1993).
- (31) **Yang, K.S., Chen, K.**, "A Facile and Highly Diastereoselective Aziridination of Chiral Camphor *N*-Enoylpyrazolidinones with *N*-Aminophthalimide", *J.Org.Chem.*, 66: 1676-1679 (2001).
- (32) **Ulukanlı, S., Karabuga, S., Çelik, A., Kazaz, C.**, "Substrate-controlled diastereoselective aziridination of alkenes using 3-acetoxyamino quinazolinone in the presence of hexamethyldisilazane", *Tetrahedron Letters.*, 46: 197-199 (2005).

EKLER

6

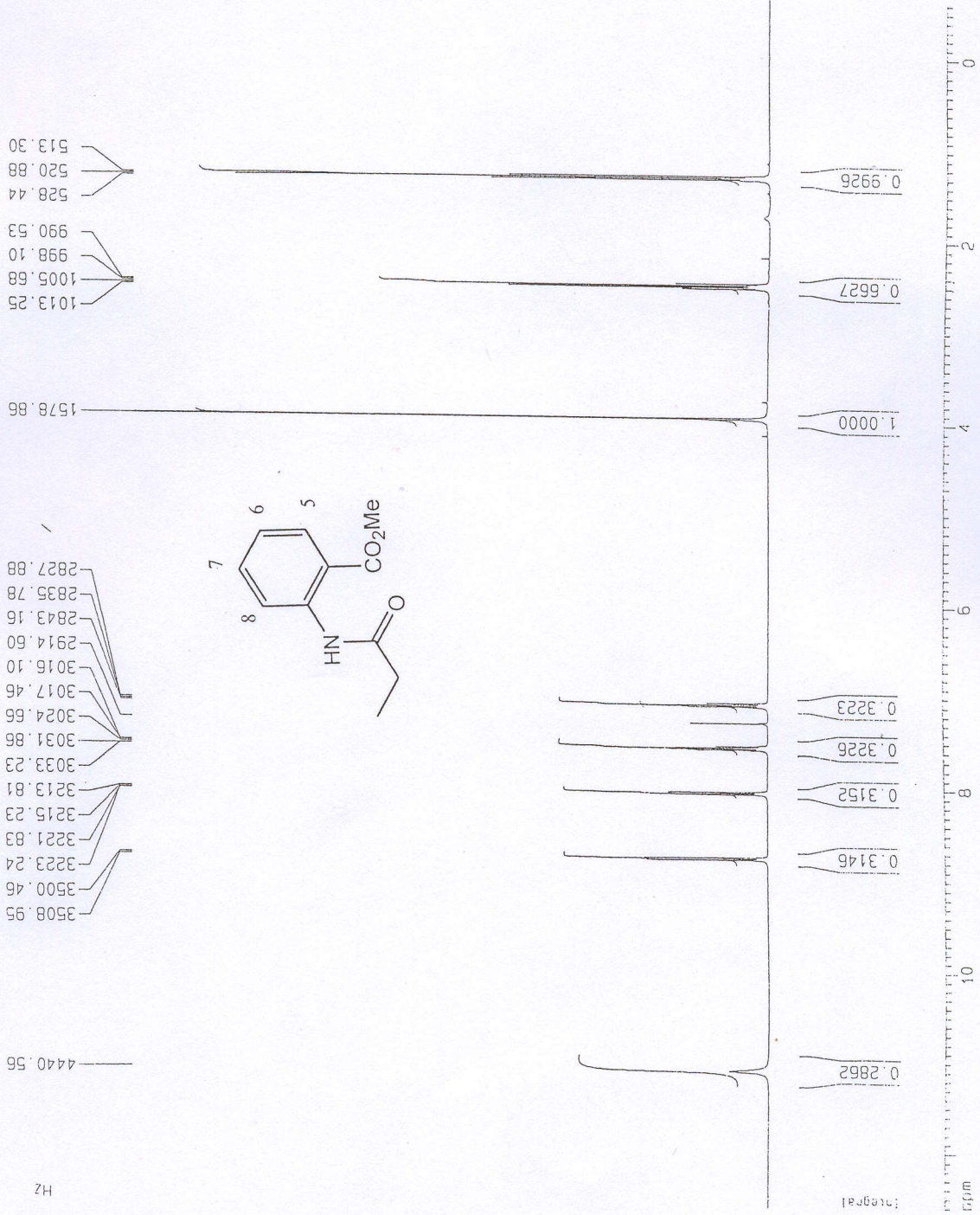
Current Data Parameters
 NAME 275u03
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030228
 Time 17.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm GNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 512
 DM 60.400 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

10 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 12.616 ppm
 F1 5048.13 Hz
 F2P -0.656 ppm
 F2 -262.38 Hz
 PPMCM 0.66360 ppm/cm
 HZCM 265.52545 Hz/cm



Ek Şekil 1 95 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

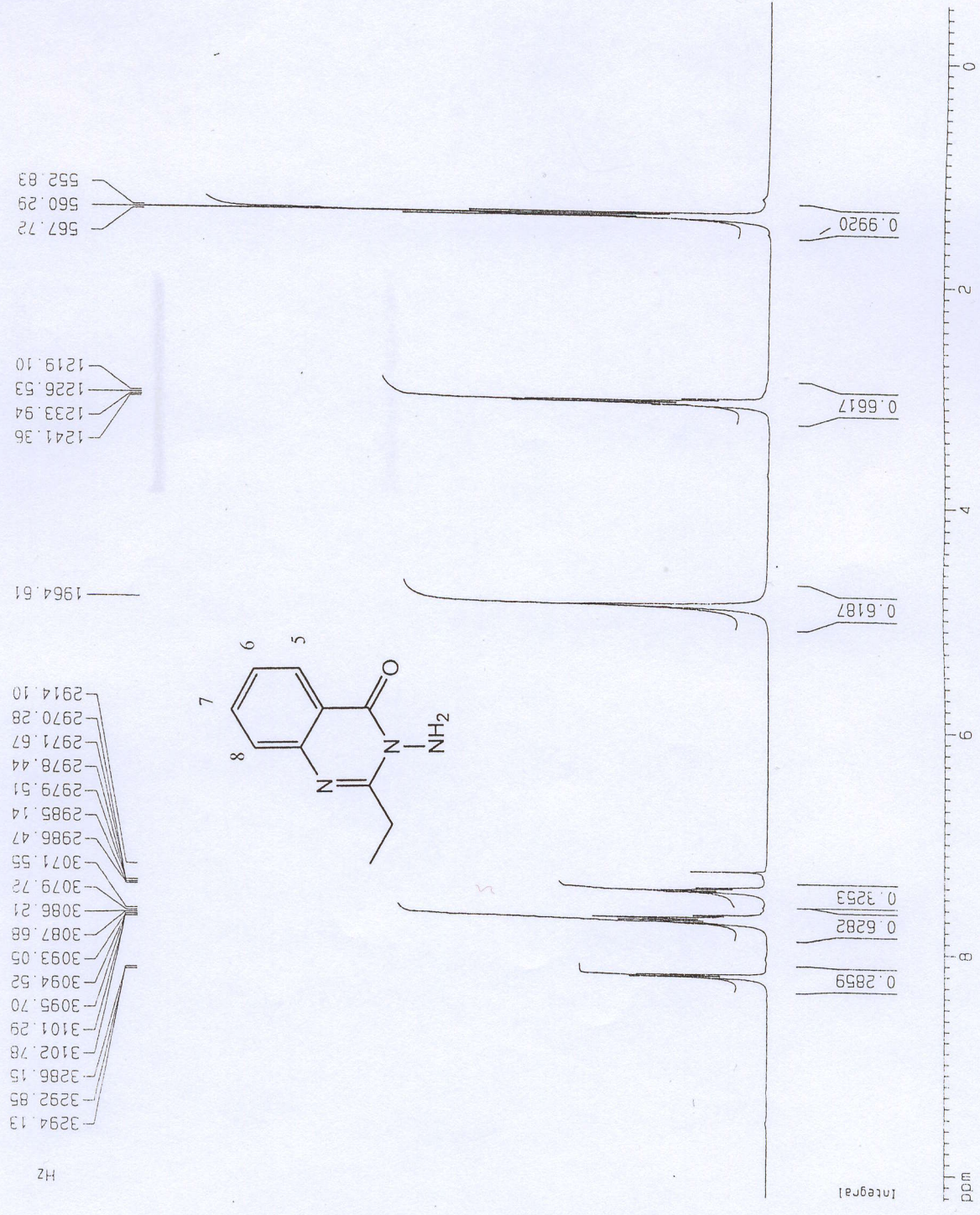
Current Data Parameters
 NAME 275U03
 EXPNO 9
 PROGNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030228
 Time 17.20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 23
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 256
 DW 60.400 usec
 DE 21.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

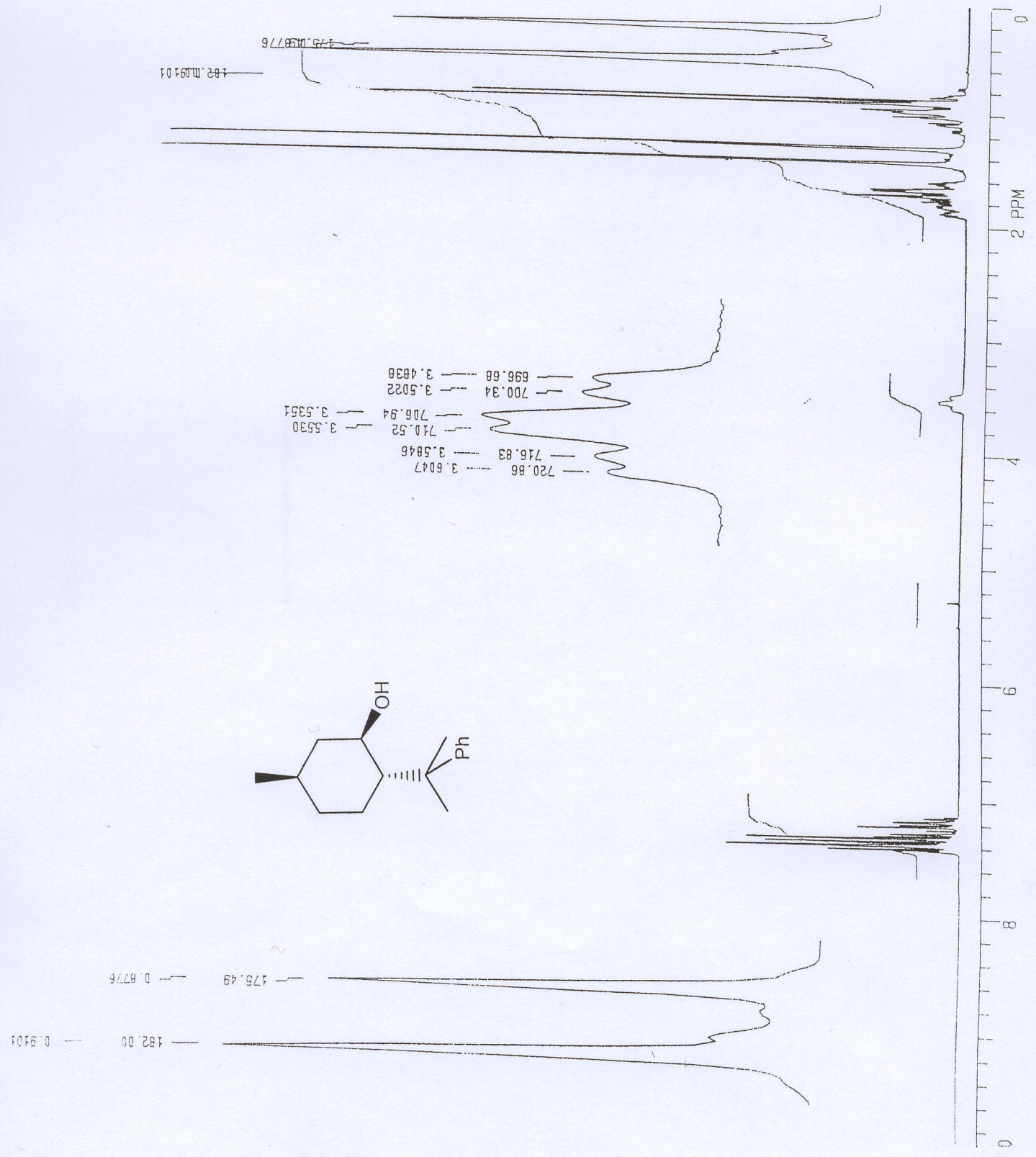
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 -6.00 dB
 SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

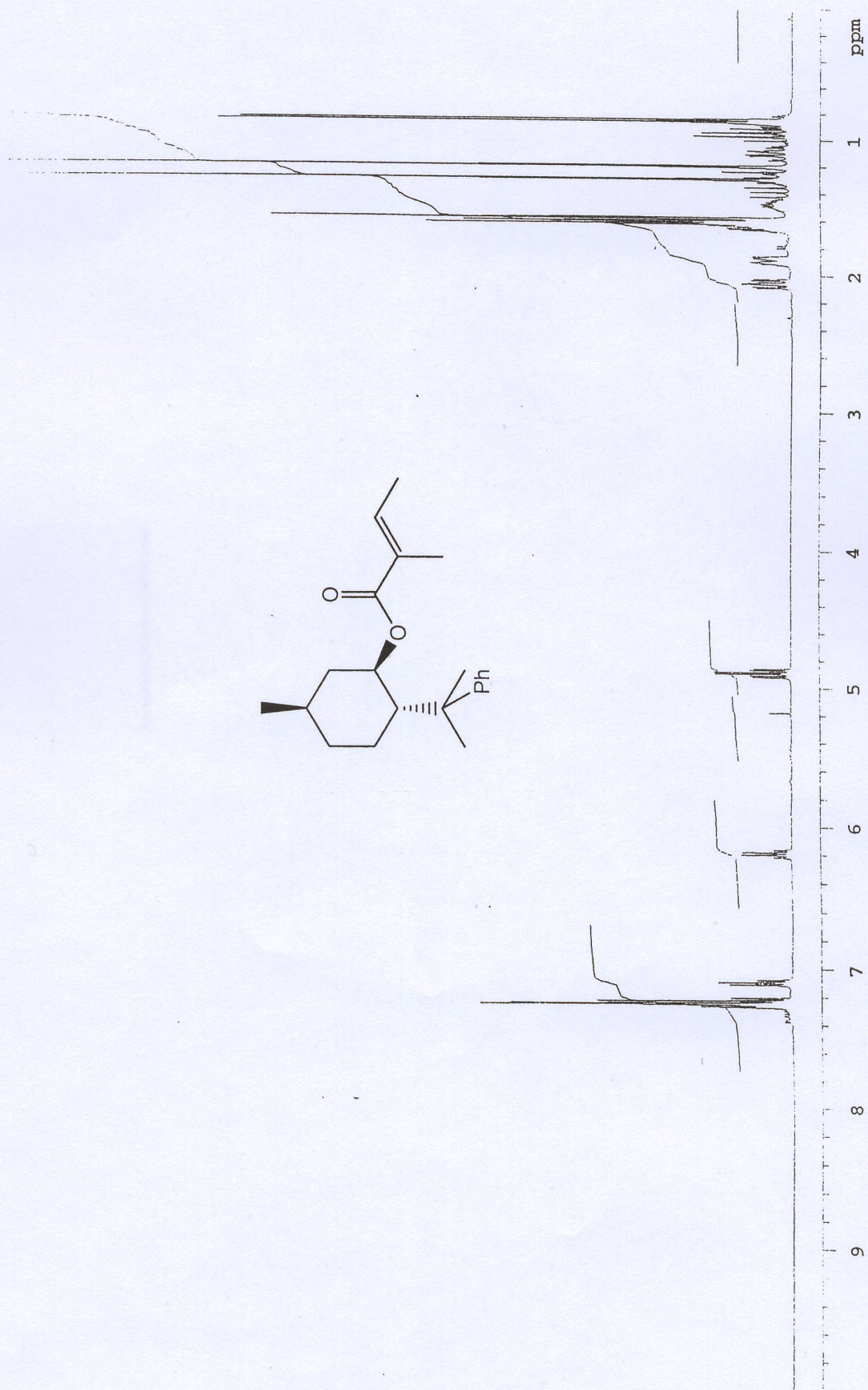
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 10.225 ppm
 F1 4091.45 Hz
 F2P -0.534 ppm
 F2 -213.57 Hz
 PPMCM 0.53795 ppm/cm
 HZCM 215.25131 Hz/cm



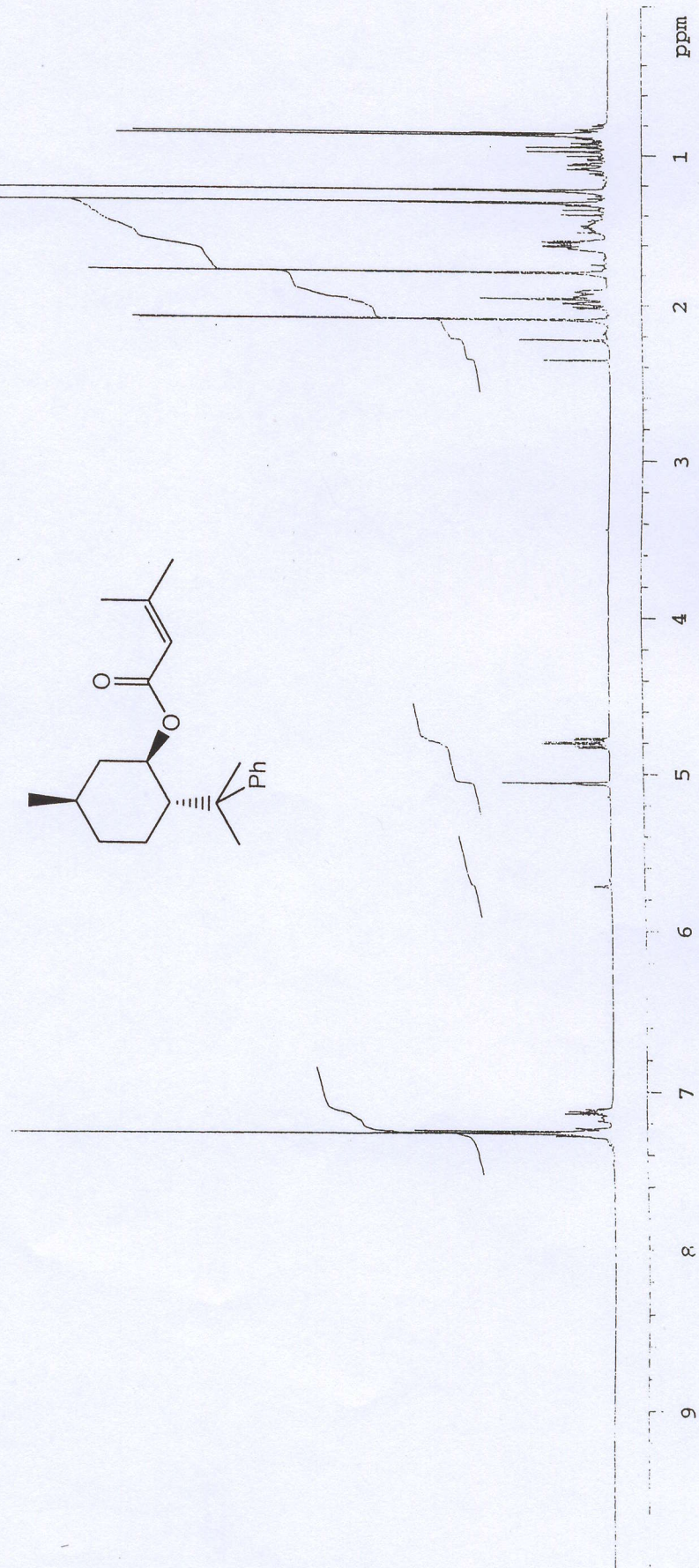
Ek Şekil 2 46 Bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



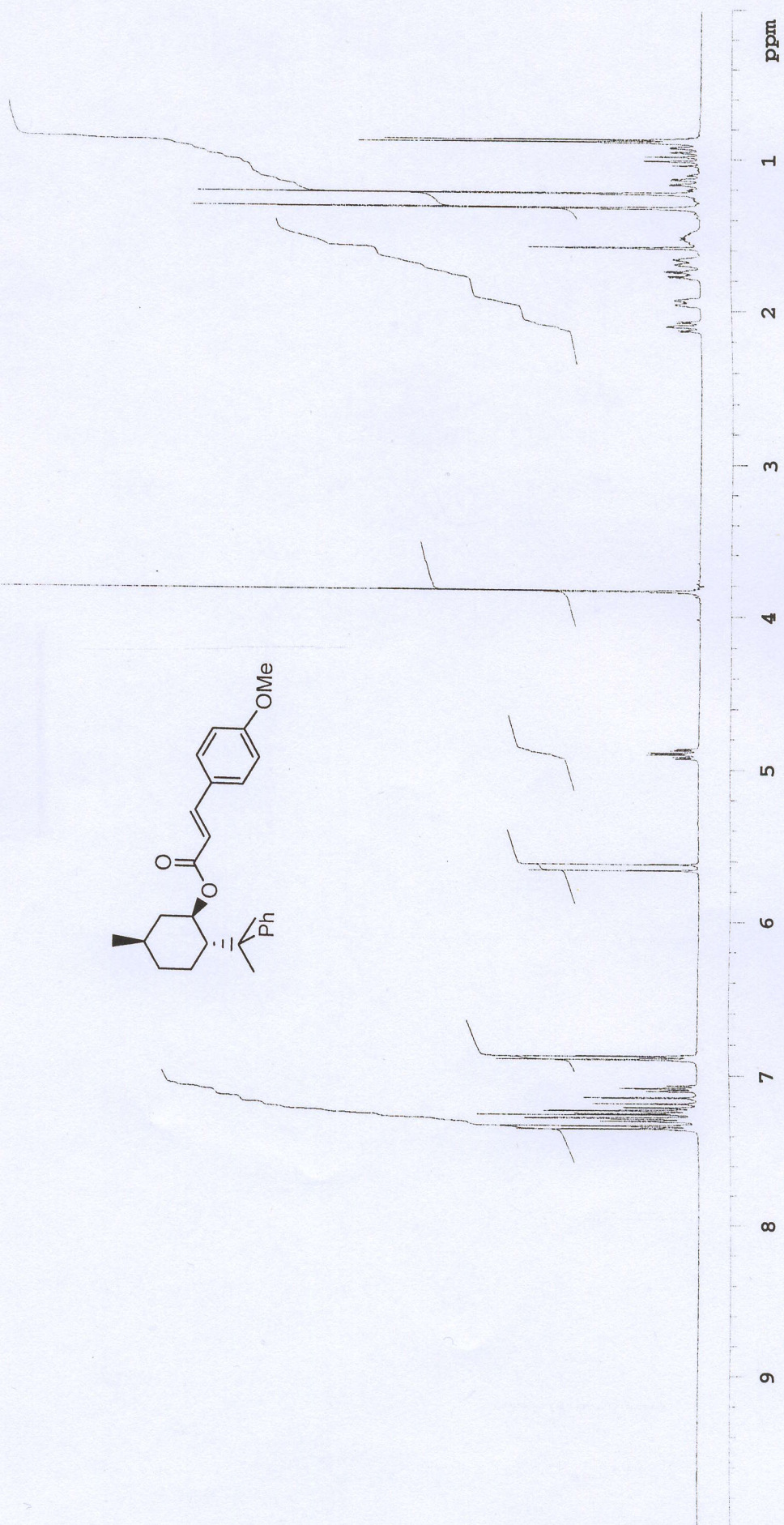
Ek Şekil 3 101 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

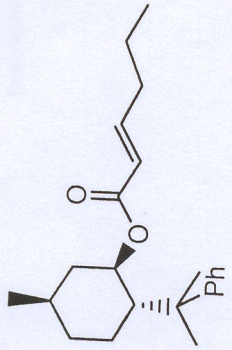
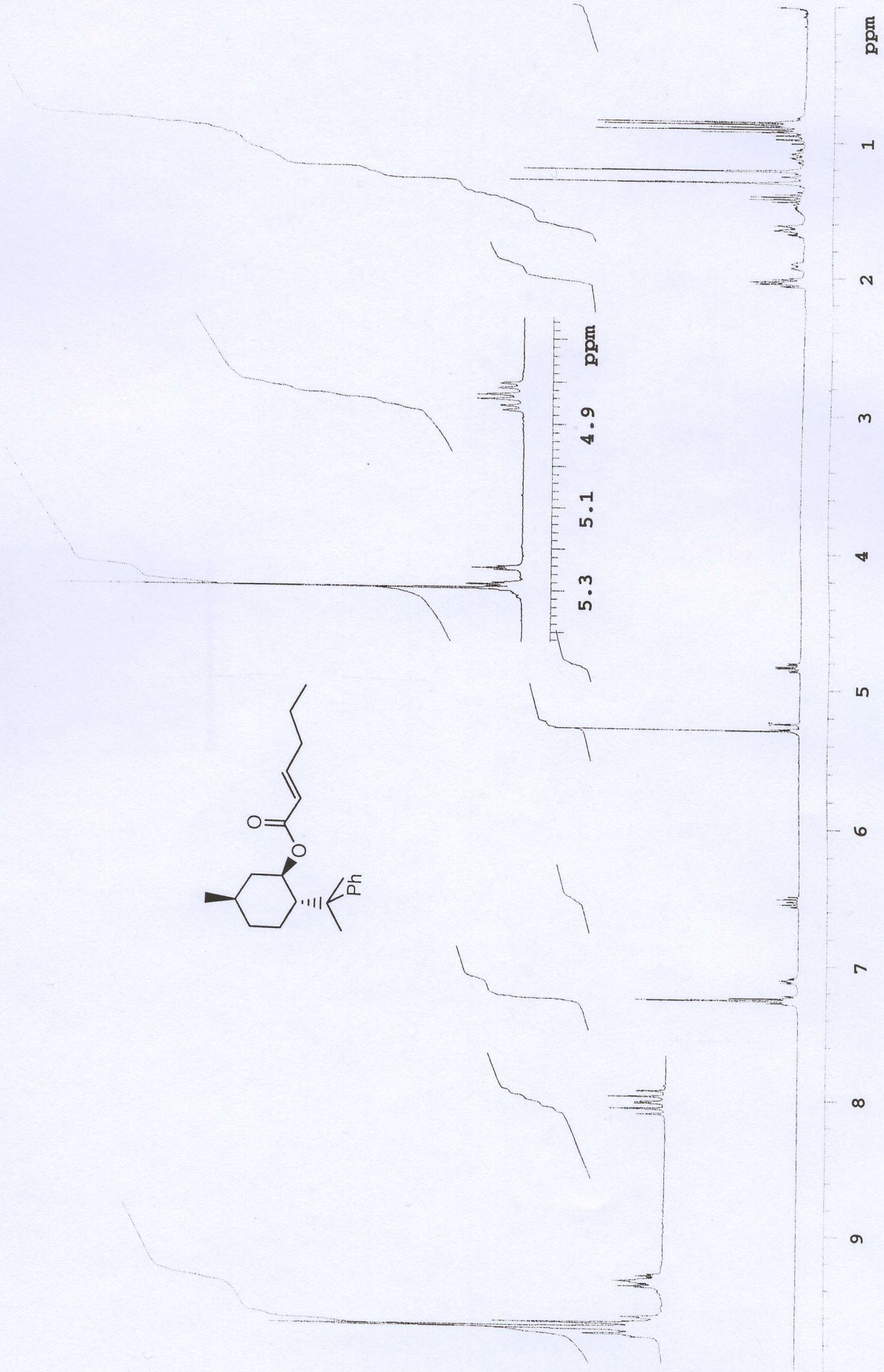


Ek Şekil 4 105 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Ek Şekil 5 107 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

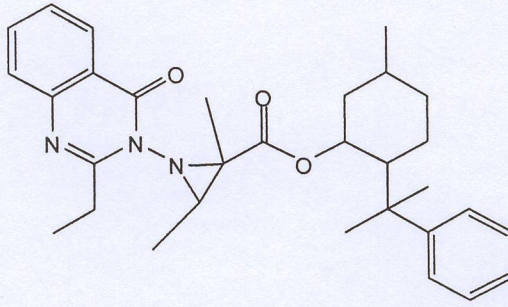
Ek Şekil 6 109 Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



Ek Şekil 7 111 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

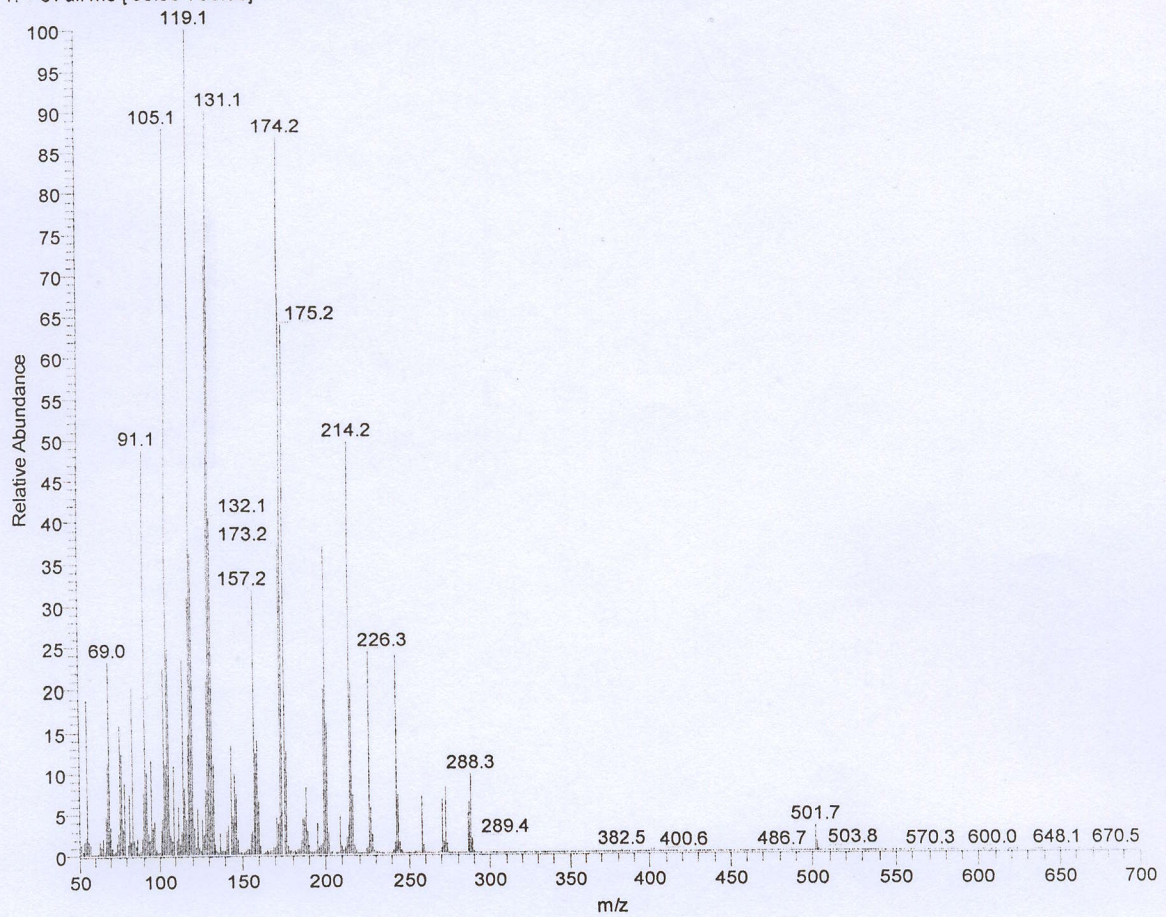


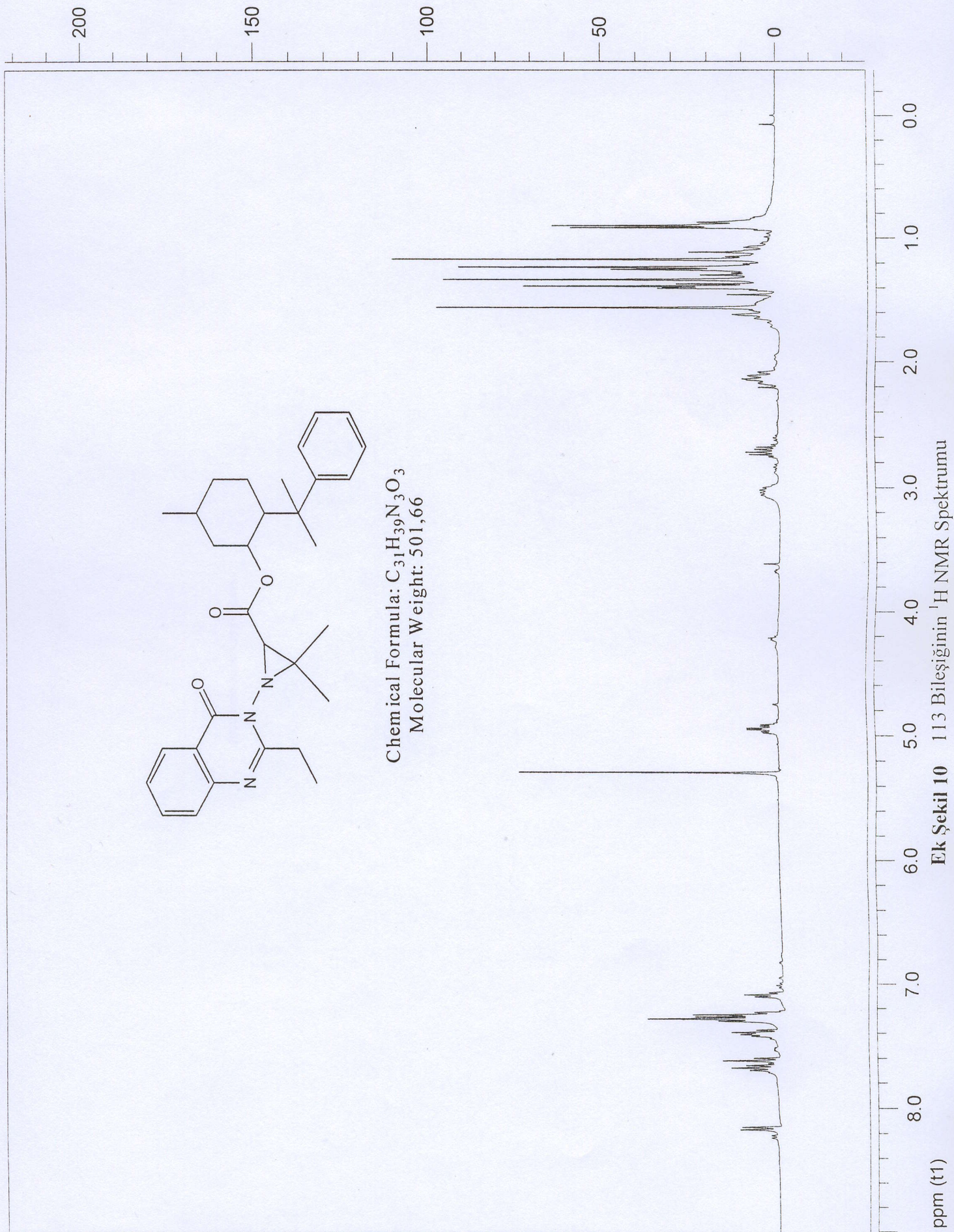
Ek Şekil 8 112 Bileşiğinin 1H NMR Spektrumu

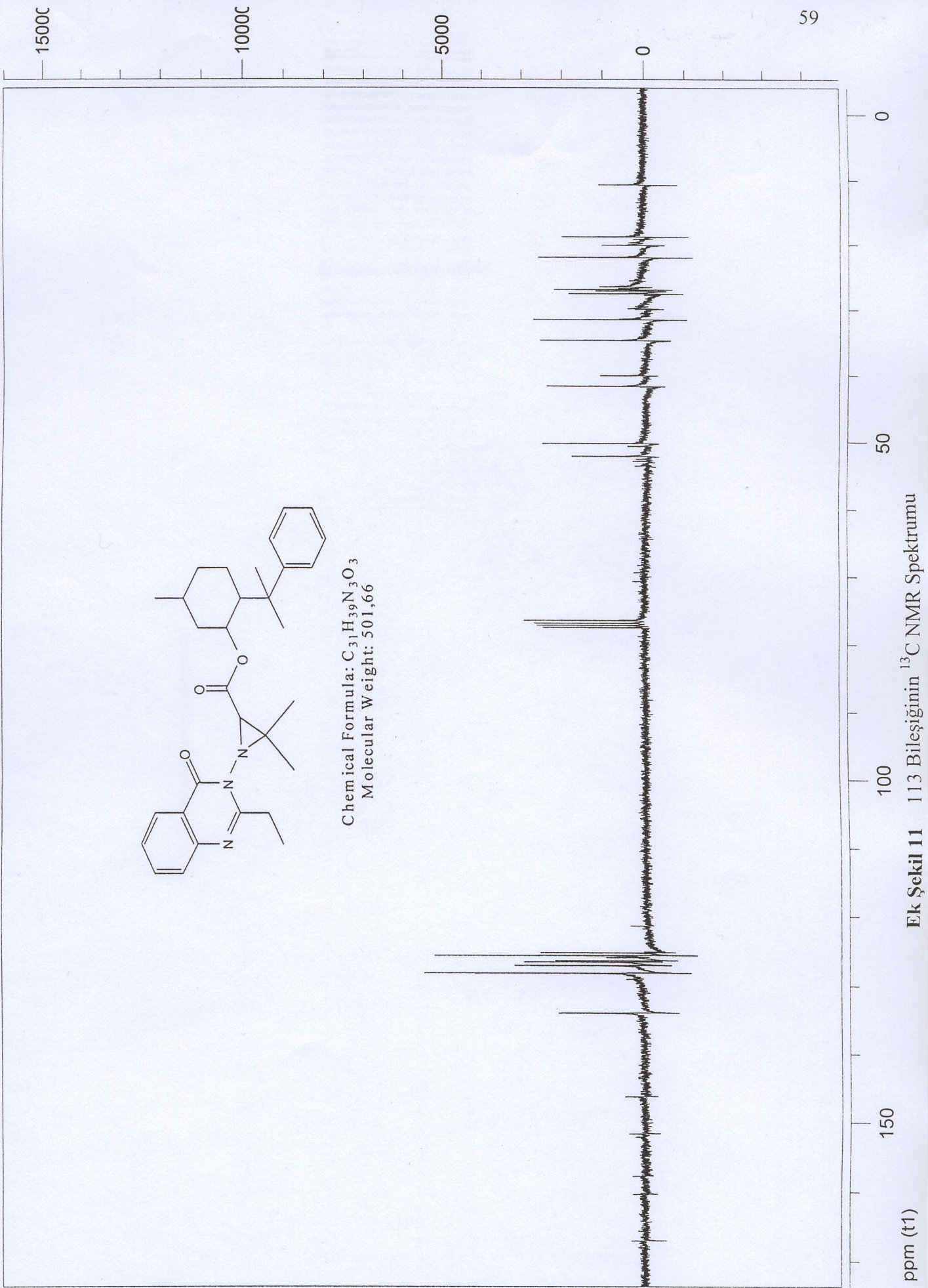


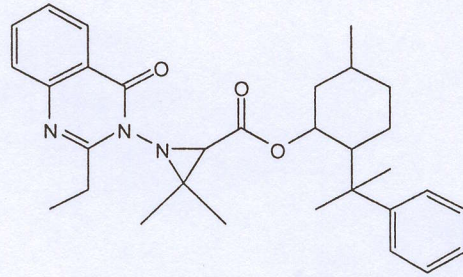
Chemical Formula: $C_{31}H_{39}N_3O_3$
Molecular Weight: 501,66

Sabri02 #188 RT: 4.25 AV: 1 NL: 5.18E7
T: + c Full ms [50.00-700.00]



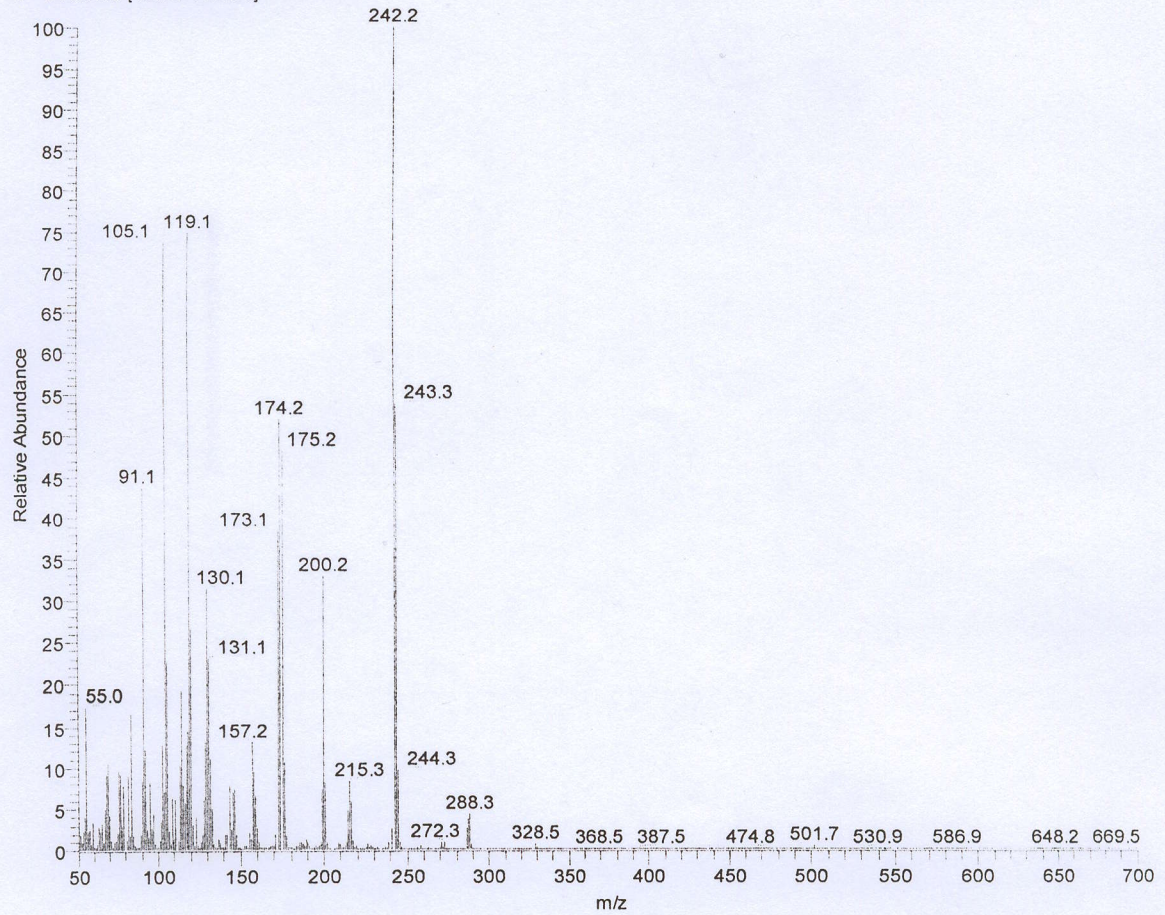


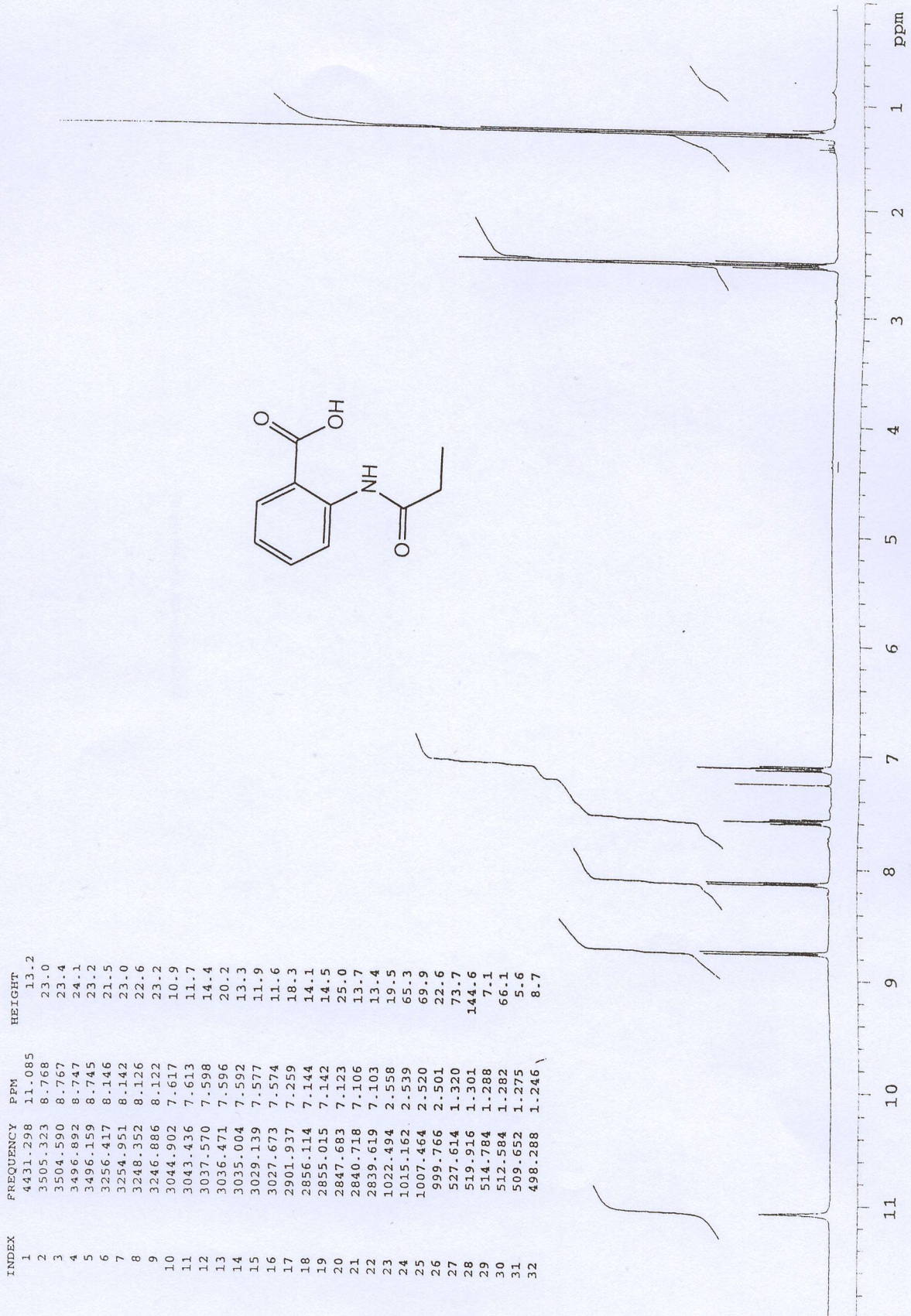




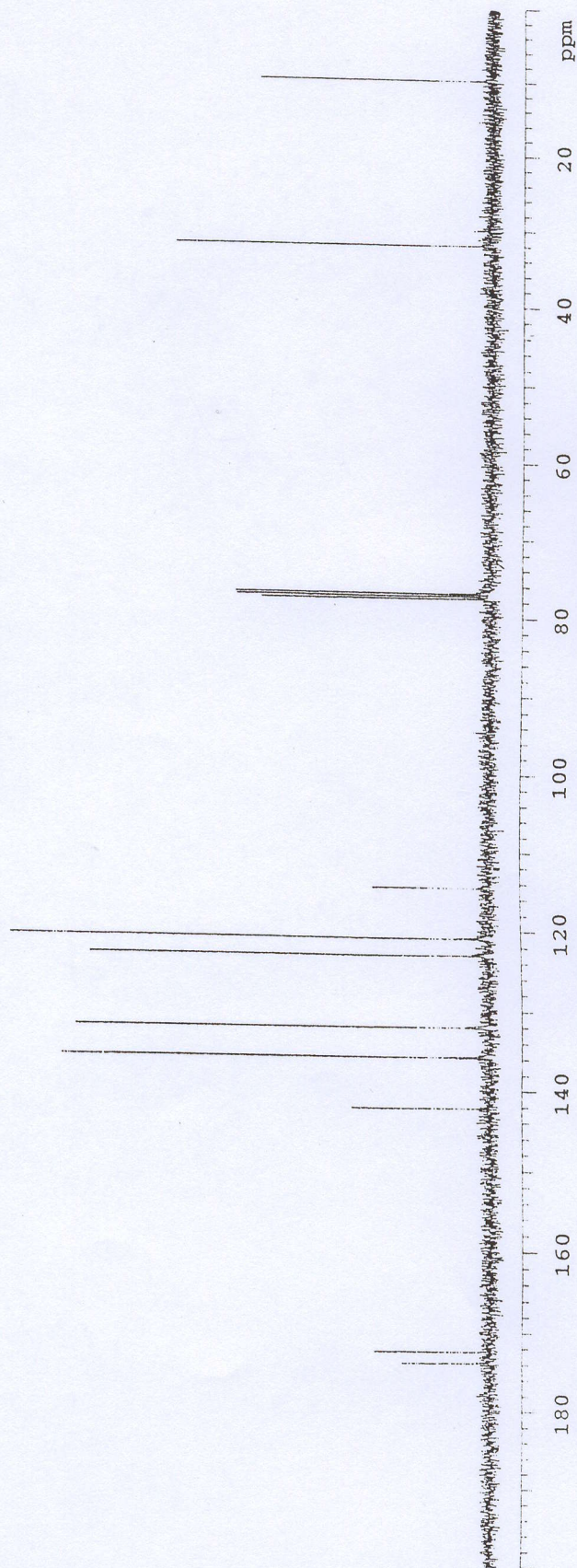
Chemical Formula: $C_{31}H_{39}N_3O_3$
Molecular Weight: 501,66

Sabri1 #192 RT: 4.33 AV: 1 NL: 6.90E7
T: + c Full ms [50.00-700.00]

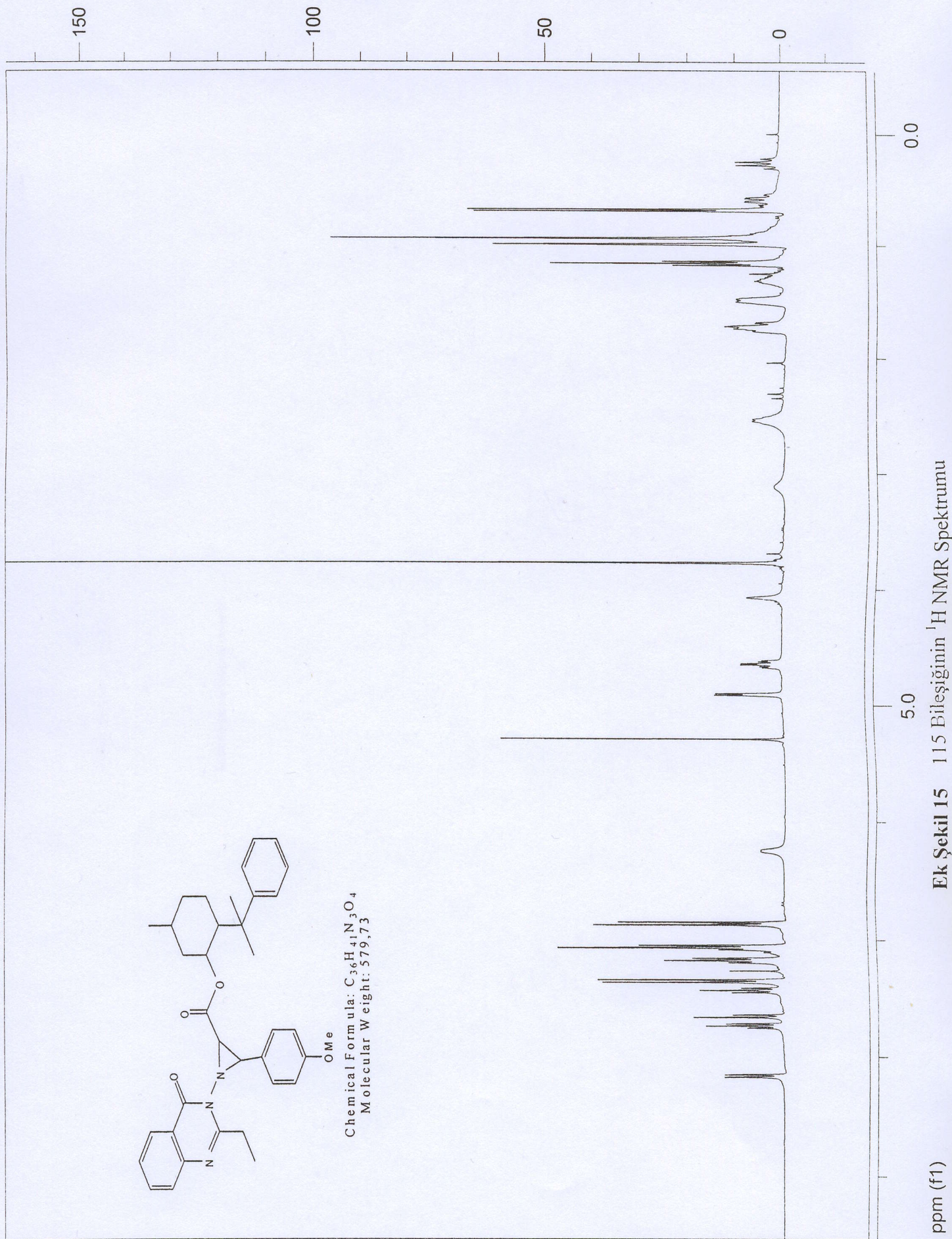


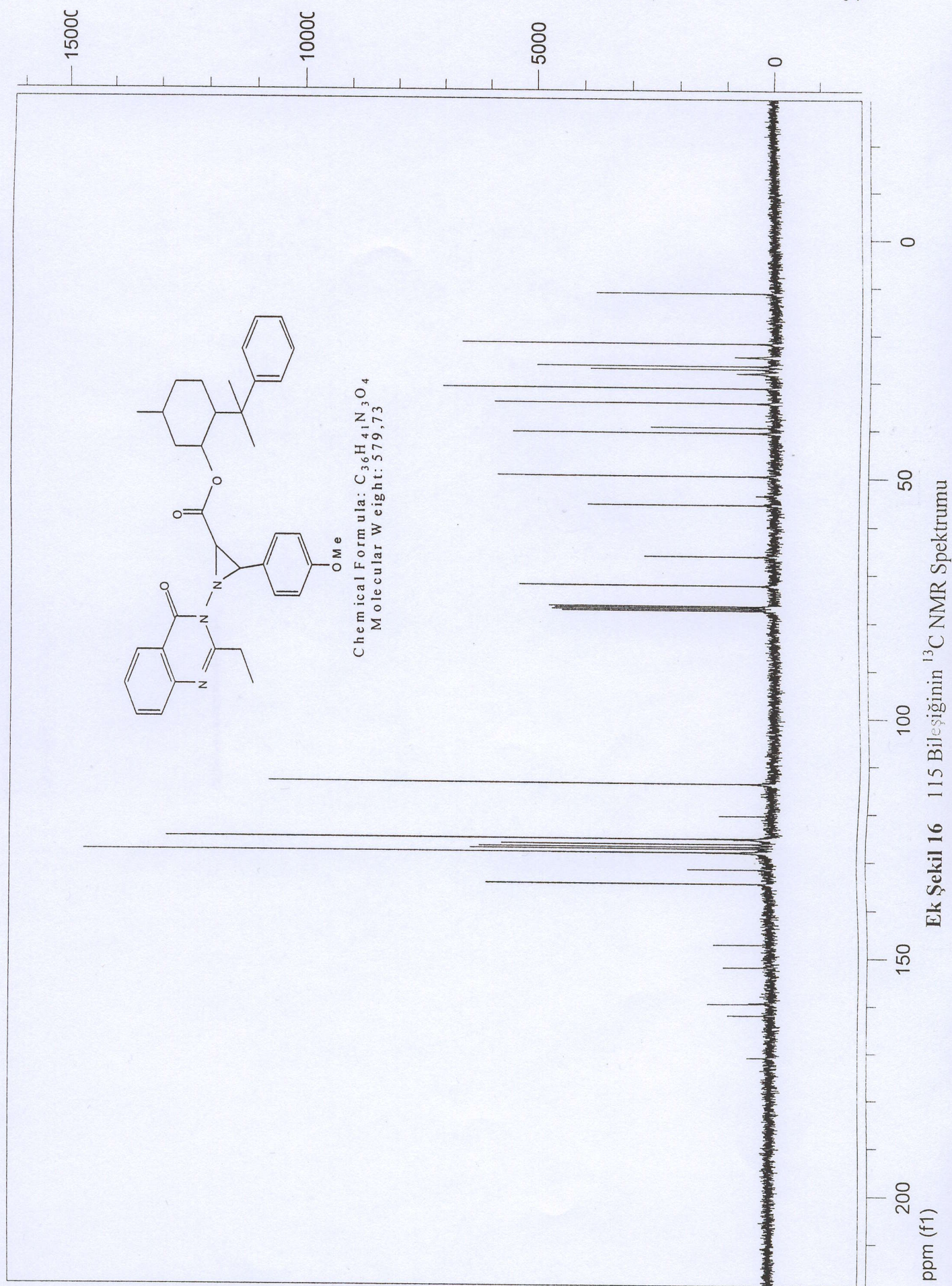
Ek Şekil 13 114 Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu

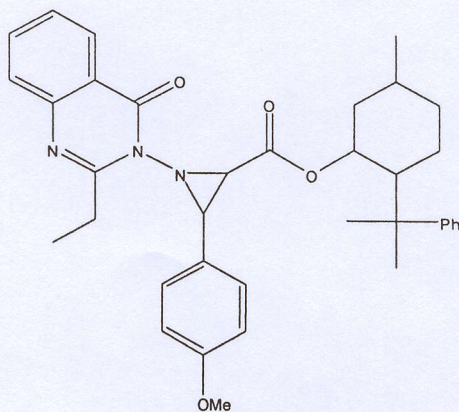
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	17473.256	173.826	13.6
2	17329.823	172.399	17.7
3	14288.746	142.146	21.1
4	13644.062	135.733	56.2
5	13267.170	131.983	64.0
6	12361.561	122.974	61.6
7	12146.412	120.834	74.5
8	11510.884	114.512	17.8
9	7799.183	77.587	35.0
10	7767.140	77.268	38.8
11	7735.096	76.950	39.0
12	3211.628	31.950	48.6
13	991.475	9.863	35.7



Ek Şekil 14 114 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu

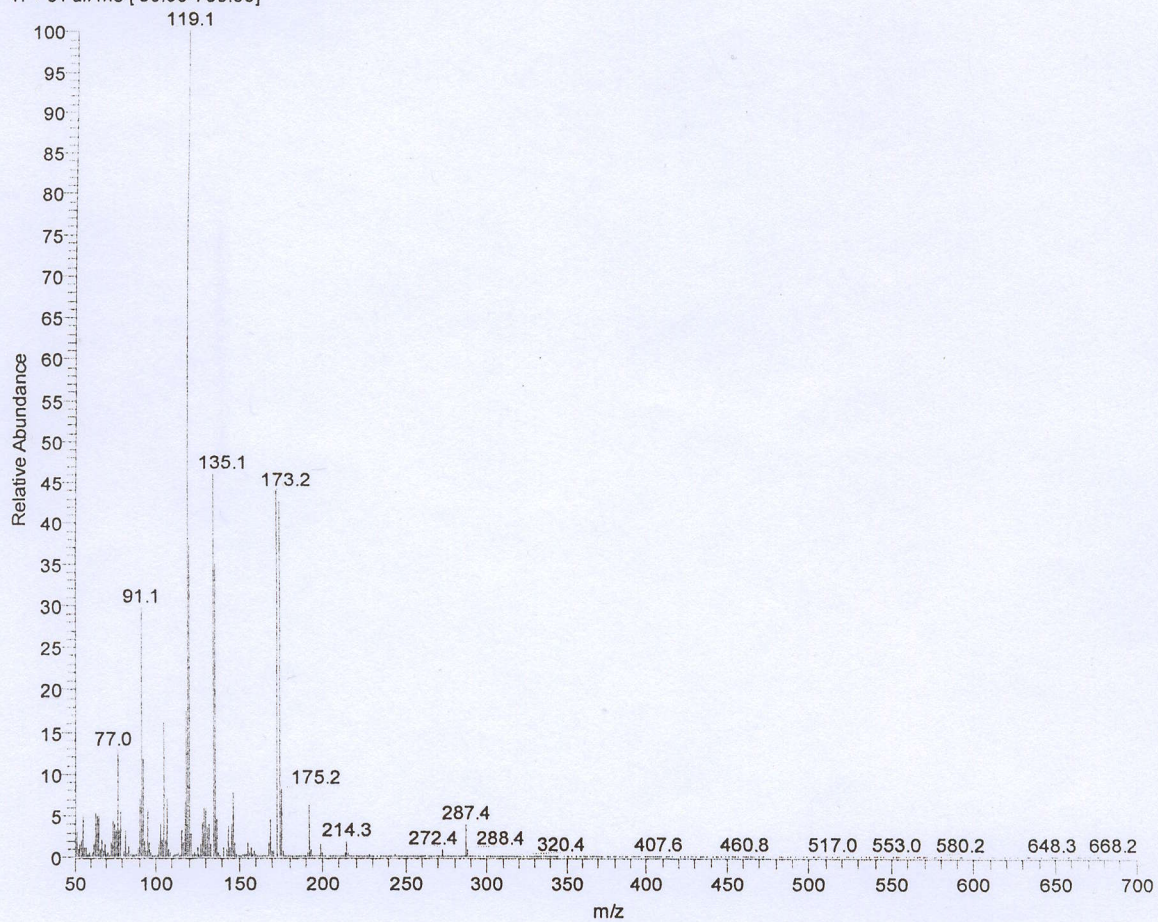


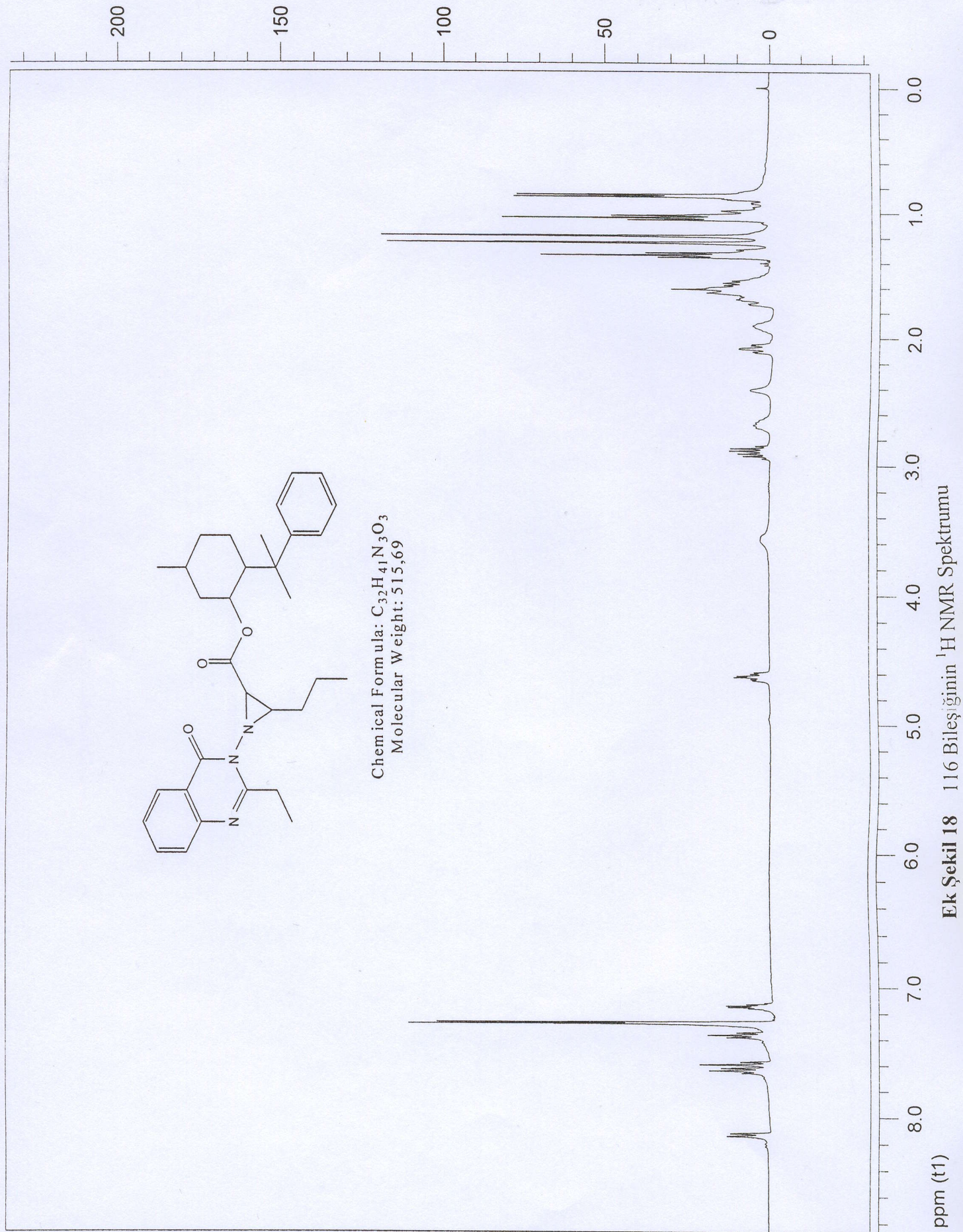


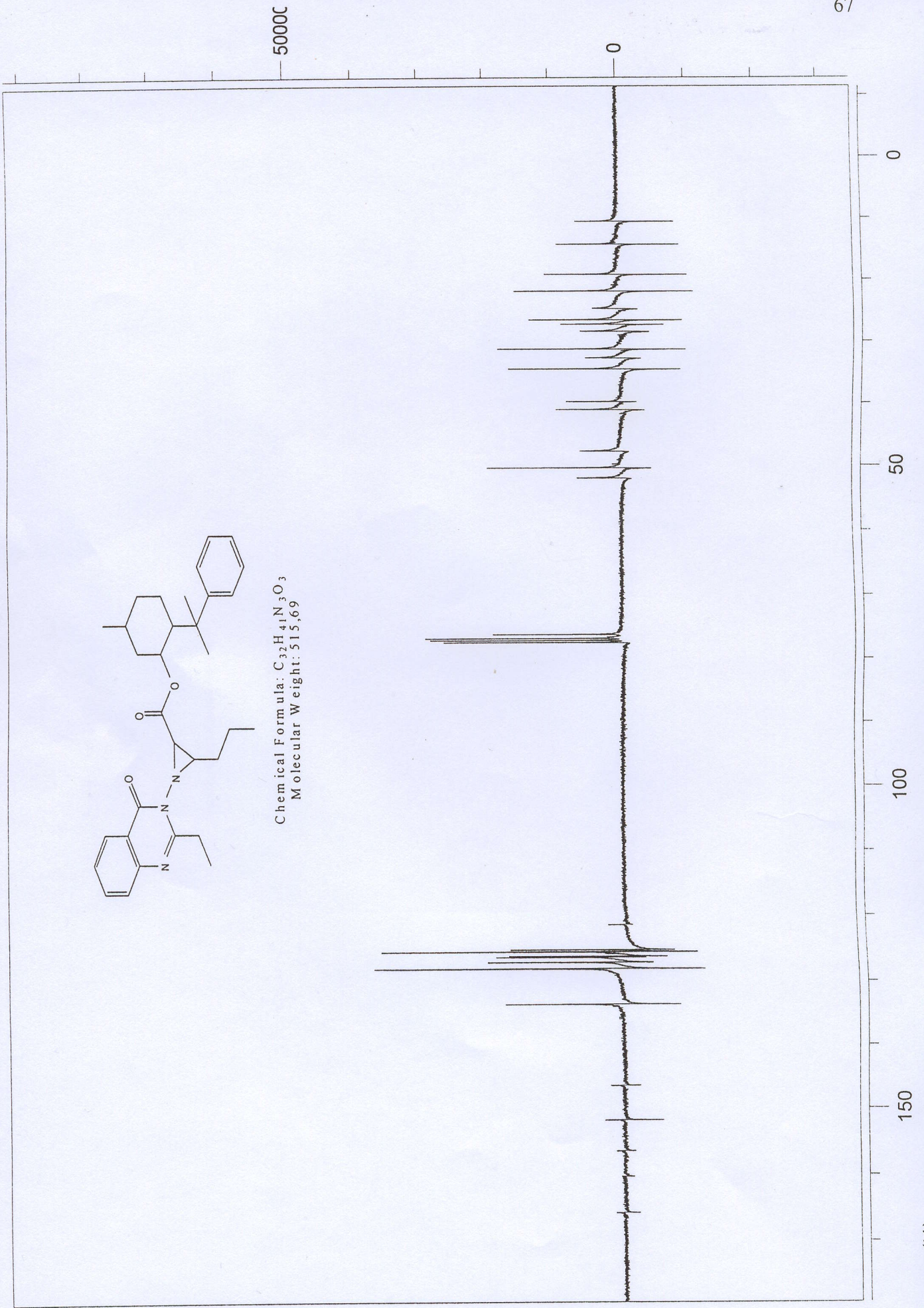


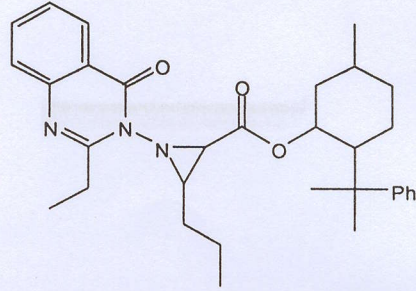
Chemical Formula: $C_{36}H_{41}N_3O_4$
Molecular Weight: 579,73

Sabri04 #200 RT: 4.46 AV: 1 NL: 4.88E7
T: + c Full ms [50.00-700.00]



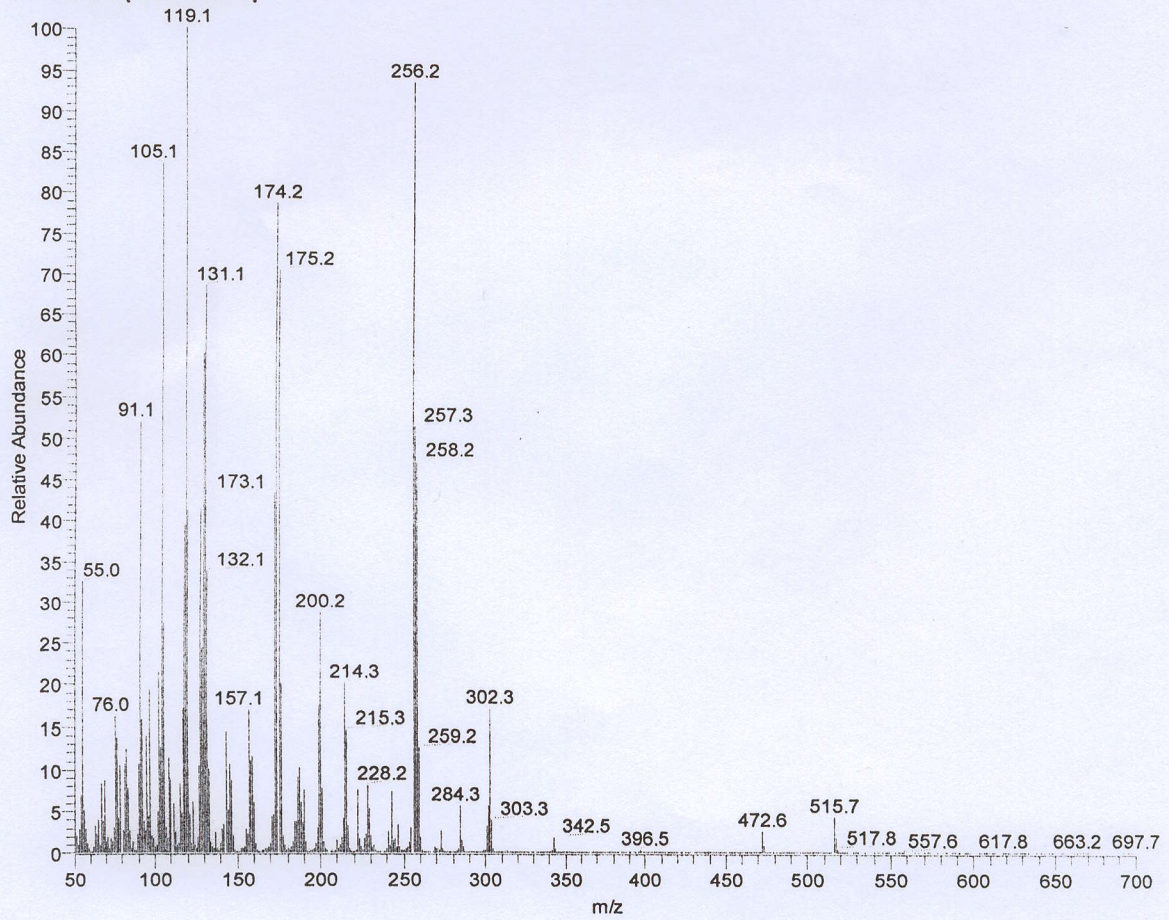


Ek Şekil 19 116 Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Chemical Formula: $C_{32}H_{41}N_3O_3$
Molecular Weight: 515,69

3 #200 RT: 4.52 AV: 1 NL: 6.97E7
T: + c Full ms [50.00-700.00]



ÖZGEÇMİŞ

20/04/1974 tarihinde Erzurum'da doğdu. Atatürk Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümün'den 1997-1998 eğitim-öğretim yılında Gıda Mühendisi ünvanıyla mezun oldu. 2001 yılından itibaren Kafkas Üniversitesi Kars Meslek Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktadır.