

151923

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

151923

3-ASETOKSİAMİNOQUİNAZOLİNON KULLANILARAK ALKENLERİN  
SUBSRAT-KONTROLLÜ DİASTEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ

Şemistan KARABUĞA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ


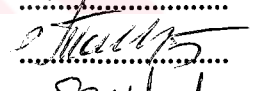
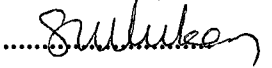
DANIŞMAN : YRD. DOÇ. DR. Sabri ULUKANLI

2004 TEMMUZ KARS

## KABUL ve ONAY SAYFASI

Şemistan KARABUĞA'nın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "3-Asetoksiaminoquinazolinon Kullanılarak Alkenlerin Subsrat-Kontrollü Diastereoşeyici Aziridinleştirelmesi" adlı çalışmanın tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğı uyarınca değerelendirilerek oy birliğı ile kabul edilmiştir.

...15./07./2004

	Adı Soyadı ve Ünvanı	İmza
Başkan	: Doç. Dr. İsmail ÇAKMAK	
Üye	: Doç. Dr. Babir TAGİYEV	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Sabri ULUKANLI	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ...16./07./2004 gün ve ...10./07./2004 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Doç. Dr. Yunus GICIK  
Enstitü Müdürü V.

## ÖZET

Akrilik, krotonik, pentanoik ve sinnamik asit ve/veya klorürleri kullanılarak, kiral (-)-8-fenilmentolden türetilmiş esterler farklı ortamlarda sentezlenmiştir. Sentezlenen bu esterler, 3-asetoksiamino-2-etilquinazolinonun kullanılmasıyla yüksek diastereoseçicilikte aziridinlere çevrilmiştir ve aziridin verimleri hekzametildisilazan ortamında büyük miktarda arttırılmıştır. Tez çalışması süresince, sentezlenen tüm bileşiklerin tanımlanmasında LCMS, NMR ve IR spektrofotometreleri kullanılmıştır.



## SUMMARY

Chiral (-)-8-phenylmenthol derived  $\alpha\beta$ -unsaturated esters were synthesised using acrylic, crotonic, pentanoic and cinnamic acids and/or chlorides in various conditions. These esters were aziridinated highly diastereoselectively using 3-acetoxyamino-2-ethylquinazolinone and yields of these aziridines were greatly improved in the presence of hexamethyldisilazane. Through this thesis, characterisation for all compounds, LCMS NMR and IR spectrophotometers were used.



## TEŐEKKÜR

Bu yüksek lisans tezi Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmalarım süresince her zaman yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sabri Ulukanlı'ya, NMR yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Cavit Kazaz'a teknik yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hamdullah Kılıç'a, LCMS ve IR yardımlarından dolayı Prof. Dr. Nurettin Yaylı ve Arş. Gör. Osman Üçüncü'ye, bu çalışmamızda TBAG-2322 (103T071) nolu proje olarak destek veren TÜBİTAK'A, Kafkas Üniversitesi Kimya Laboratuvarı oluşumunda emek sarf eden değerli hocalarım Doç. Dr. İsmail Çakmak ve Prof. Dr. Haydar Yüksek'e çalışmalarım da beni motive eden Yrd. Doç. Dr. Zeynep Ulukanlı'ya teşekkürlerimi ve şükranlarımı bir borç bilirim.

Kars, Temmuz, 2004

Şemistan KARABUĞA

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>2</b>
1.1. Aziridin ile Epoksit İlişkisi .....	2
<b>2. GENEL AZİRİDİNLEŞTİRME YÖNTEMLERİ</b> .....	<b>3</b>
2.1. Alkenlere Nitren Katılması .....	3
<b>3. STEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞTİRME</b> .....	<b>5</b>
3.1. Katalitik Enantioselektif Aziridinleştirme .....	5
3.2. Diastereoseçici Aziridinleştirme .....	6
3.2.1. <i>N</i> -Aminoheterosiklik Bileşikler Kullanılarak Aziridinleştirme.....	6
3.2.3. <i>N</i> -Asetoksiaminoftalimid (PNHOAc) ve 3-Asetoksiaminoquinazolinon (QNHOAc)'un Aziridinleştirmedeki Geçiş Ara Ürünü .....	10
3.2.4. QNHOAc 8 Kullanılarak Diastereoizomerik Aziridinleştirme .....	11
<b>5. MATERYAL ve YÖNTEMLER</b> .....	<b>19</b>
5.1. 2-Propionilaminobenzoik asit metil esteri Sentezi.....	21
5.2. 3-Amino-2-etil-3H-quinazolin-4-on Sentezi.....	22
5.3. (-)-8-Fenilmentol (13) Sentezi.....	23
5.4. Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester (15) Sentezi .....	27
5.5. Buten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester (16) Sentezi.....	28
5.6. Penten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester (17) Sentezi.....	29
5.7. 3-Fenil Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester (18) Sentezi.....	30
5.8. Kiral akrilat esterinin (15) Aziridinleştirilmesi.....	31
5.8. Kiral krotonat esterinin (16) Aziridinleştirilmesi.....	33
5.9. Kiral pentanoat esterinin (17) Aziridinleştirilmesi.....	35
5.10. Kiral sinamat esterinin (18) Aziridinleştirilmesi.....	36
<b>4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR</b> .....	<b>37</b>
4.1. 3-Amino-2-etilquinazolinon'un sentezi .....	37
4.2. Kiral alkolun ve Olefinik Esterlerin Sentezi .....	37
4.3. Kiral olefinik esterlerin Aziridinleştirilmesi .....	39
4.4. öneriler .....	43
<b>REFERANSLAR</b> .....	<b>44</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>47</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>71</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Spektrum 1</b>	2-Propionilaminobenzoik asit metil esterinin <sup>1</sup> H NMR(CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	47
<b>Spektrum2</b>	3-Amino-2-etil-3H-quinazolin-4-on'un <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	48
<b>Spektrum 3</b>	(-)-8-Fenilmentol <b>13</b> 'ün <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	49
<b>Spektrum 4</b>	Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>15</b> 'in <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	50
<b>Spektrum 5</b>	Buten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>16</b> 'in <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	51
<b>Spektrum 6</b>	Penten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>17</b> 'in <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	52
<b>Spektrum 7</b>	3-Fenil Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>18</b> 'in <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	53
<b>Spektrum 8</b>	Aziridin <b>19</b> 'un <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	54
<b>Spektrum 9</b>	Aziridin <b>20</b> 'nin <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	55
<b>Spektrum 10</b>	Aziridin <b>21</b> 'in <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	56
<b>Spektrum 11</b>	Aziridin <b>22</b> 'nin <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	57
<b>Spektrum 12</b>	Penten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>17</b> 'in <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu	58
<b>Spektrum 13</b>	3-Fenil Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester <b>18</b> 'in <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.....	59
<b>Spektrum 14</b>	Aziridin <b>20</b> 'nin <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spekturumu	60
<b>Spektrum 15</b>	Aziridin <b>21</b> 'in <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spekturumu	61
<b>Spektrum 16</b>	Aziridin <b>22</b> 'nin <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) spekturumu	62
<b>Spektrum 17</b>	Aziridin <b>19</b> 'un IR spekturumu	63
<b>Spektrum 18</b>	Aziridin <b>20</b> 'nin IR spekturumu	64
<b>Spektrum 19</b>	Aziridin <b>21</b> 'in IR spekturumu	65
<b>Spektrum 20</b>	Aziridin <b>22</b> 'nin IR spekturumu	66
<b>Spektrum 21</b>	Aziridin <b>19</b> 'un LCMS spekturumu	67

<b>Spektrum 22</b> Aziridin 20'nin LCMS spekturumu	68
<b>Spektrum 23</b> Aziridin 21'in LCMS spekturumu	69
<b>Spektrum 24</b> Aziridin 22'nin LCMS spekturumu	70





## SİMGELER VE KISALTMALAR

Et	: Etil
Me	: Metil
<sup>i</sup> pr	: <i>izo</i> -propil
Ph	: Fenil
h	:saat (zaman birimi)
HMDS	: Hekzametildisilazan
(-)-DIPT	: Diizopropiltartarat
Bu <sup>t</sup>	: <i>tert</i> -Butil
MLn	: Metal Ligand
Ts	: Tosinil
LTA	: Kurşun (IV) asetat
Het	: Hetero
P	: Ftalimid
QNHOAc	: <i>N</i> -asetoksiaminoquinazolinon
PNHOAc	: <i>N</i> -asetoksiaminoftalimid
Nü	: nükleofil
E	: elektrofil
DCC	: disikloheksilkarbodiimit
DMAP	: dimetilaminopiridin
Et <sub>3</sub> N	: trietilamin
Rf	: Alıkonma faktörü
THF	: tetrahidrofuran
TBDMS	: <i>tert</i> -butildimetilsilyum

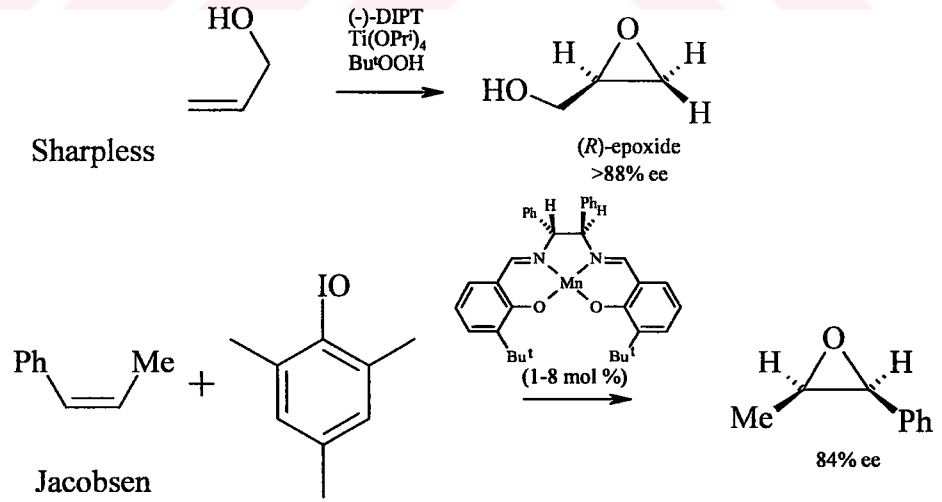
### 3-ASETOKSİAMİNOQUİNAZOLİNON KULLANILARAK ALKENLERİN SUBSRAT-KONTROLLU DİASTEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ

#### 1. GİRİŞ

##### 1.1. AZİRİDİN İLE EPOKSİT İLİŞKİSİ

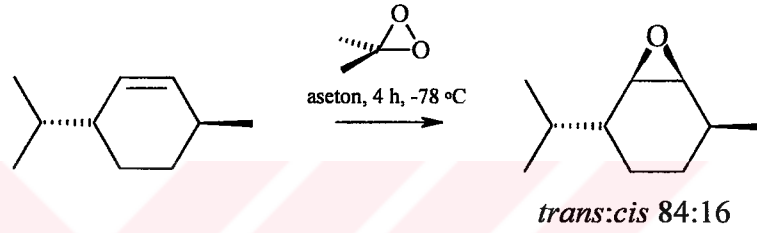
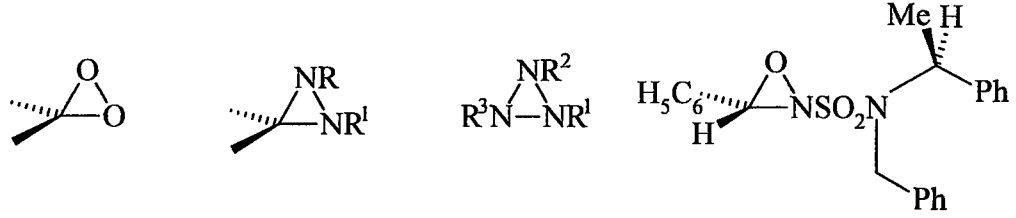
Epoksitler, organik kimyada kiral alkol, kiral diol ve kiral amino alkoller için başlangıç maddesi olarak kullanılan iyi bir kaynaktır. *Trans* veya *cis*-alken  $\Rightarrow$  epoksit  $\Rightarrow$  halka açılma reaksiyonları zinciri (özellikle enantio- ve diastereosef epoksitleşme ve halka açılması) organik kimyacılar tarafından sıkça kullanılan metotlar arasındadır[1, 2].

Katalitik enantioselektif epoksitleştirme metotlarından Sharples[2] ve Jacobsen[3] yöntemleri endüstride de kiral alkol ve kiral amino alkollerin sentezinde kullanıldığı bilinmektedir.



Şekil 1

Bunun aksine epoksitlerde olduğu gibi; alken  $\Rightarrow$  aziridin  $\Rightarrow$  halka açılma ürünü basmakları mümkün olsa da organik kimyacıların ilgisini epoksitler kadar çekmemiştir[3-8].



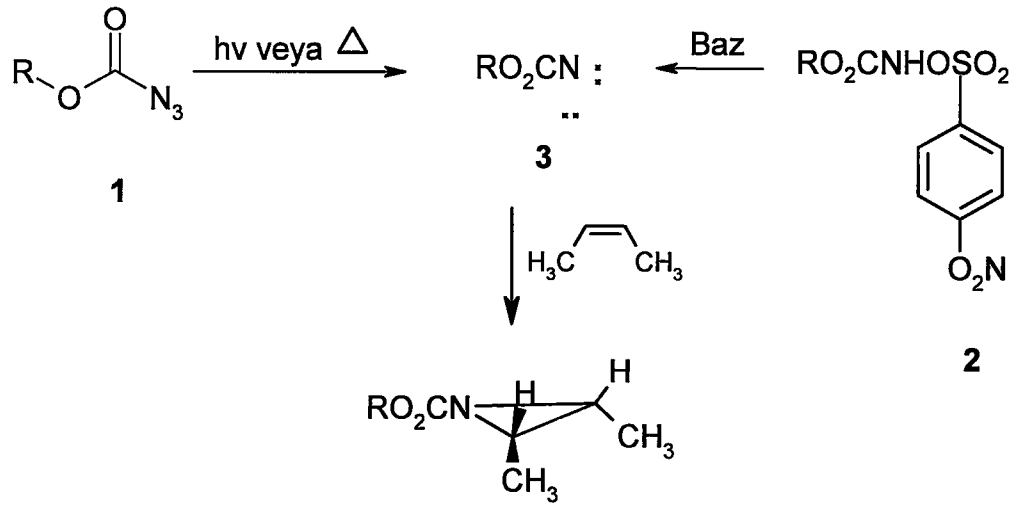
Şekil 2

Yukarıdaki dioksiran epoksitleştirme ajanı olarak kullanılsa da[9], diaziridin ve triaziridin bileşiklerinin aziridinleştirme ajanı olarak kullanılması literatürde henüz rastlanmamıştır. Oksaziridin ise alkenleri aziridinleştirme yapması beklenirken epoksitleştirme yaptığı görülmüştür. Bu da gösteriyor ki aziridinleştirme teknikleri epoksitler kadar geniş değildir.

## 2. GENEL AZİRİDİNLEŞTİRME YÖNTEMLERİ

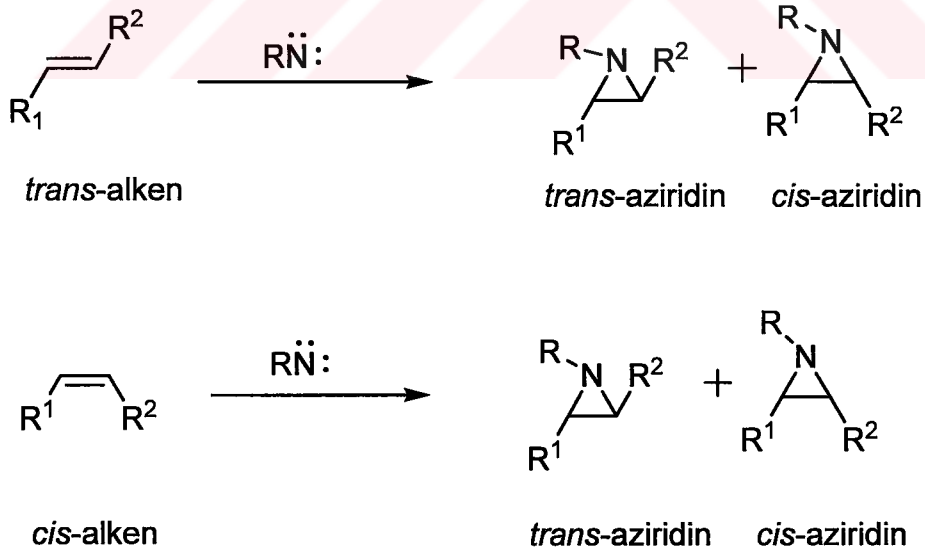
### 2.1. ALKENLERE NİTREN KATILMASI

Literatürde alkenleri aziridinlere nitren katılmasıyla elde etme yöntemi Lwowski ve arkadaşları tarafından yaygın olarak çalışılmıştır[10-14]. Bu yöntemde alkoksikarbonil azit 1 ısı veya ultraviyole altında nitrene 3, yada Şekil 3 teki 2 nolu bileşiğin bir baz ile muamelesi sonucunda nitrene 3 çevrilerek alkene ilavesi sonucunda aziridinler sentezlenmektedir.



**Şekil 3**

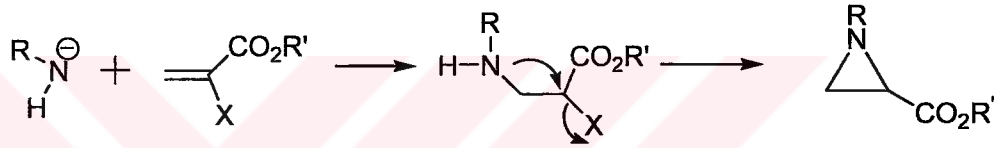
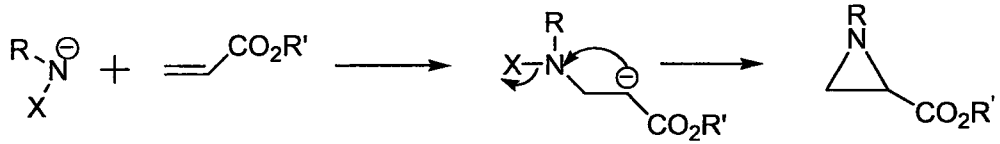
Fakat bu yöntemin dezavantajı reaksiyonun stereo spesifik olmamasıdır. Yani; *cis*- alkenin aziridinleştirilmesi sonucunda *cis*- ve *trans*; *trans* alkenin aziridinleştirilmesinde ise yine aynı şekilde *cis*- ve *trans*-aziridinlerin karışımı oluşmaktadır. Bu da organik reaksiyonlarda istenilen ürünün dışında yan ürünlerin oluşması ekstra bir saflaştırma gerektireceğinden ekonomik bulunmamaktadır.



**Şekil 4**

## 2.2. MICHAEL KATILMASI TİPİ AZİRİDİNLEŞTİRME

Bu aziridinleştirme metodunun da dezavantajı reaksiyonun iki basamaklı mekanizma üzerinden yürümesi bu reaksiyonun stereo seçici yapmamaktadır. Aynı yukarıda bahsetmiş olduğumuz sorun bu reaksiyonda da gerçekleşmektedir. Yani, başlangıçta kullanılan alkenin konfigürasyonu ürünlerde korunamamaktadır[15-17].

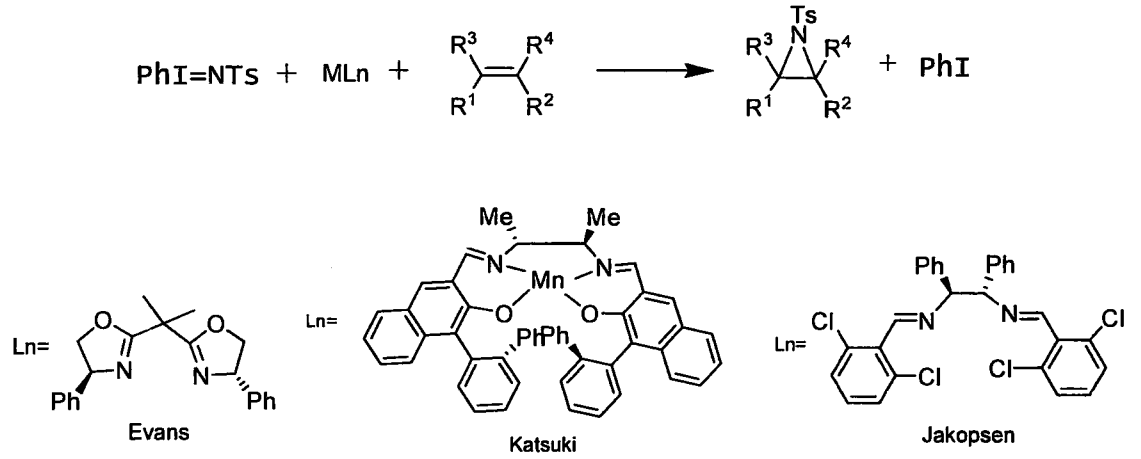


Şekil 5

## 3. STEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞTİRME

### 3.1. KATALİTİK ENANTİOSELEKTİF AZİRİDİNLEŞTİRME

Literatürde en sık karşılaşılan aziridinleştirme yöntemlerinden biri olup, Evans[18, 19], Jakobsen[20, 21], Katsuki[22] ve arkadaşlarının ilk yoğun olarak çalışmış olduğu katalitik enantio seçici aziridinleştirme yöntemidir. Bu aziridinleştirme yönteminde elde edilen aziridinler çok iyi bir enantio seçicilik (kiral ligandlar eşliğinde) vermiş olsa da reaksiyonda kullanılan azot kaynağı *N*-Tosyliminophenyliodinan'ın ara ürünü yine nitreni vermektedir.



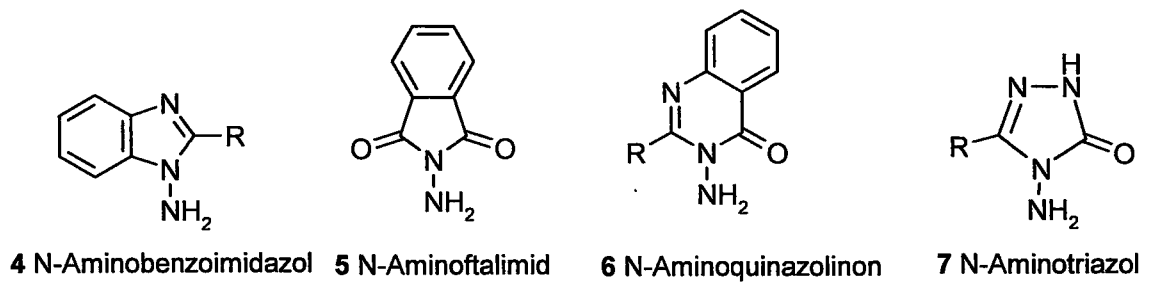
**Şekil 6**

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

### 3.2. DİASTEREOSEÇİCİ AZİRİDİNLEŞTİRME

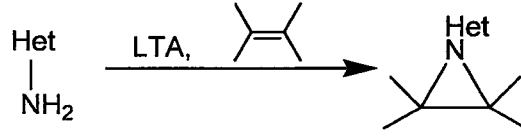
#### 3.2.1. *N*-Aminoheterosiklik Bileşikler Kullanılarak Aziridinleştirme

*N*-Amino hetero halkalı bileşikler C.W. Rees ve arkadaşları[23, 24] tarafından ilk olarak 1960'lı yılların sonunda Leicester Üniversitesinde alkenleri aziridinlere dönüştürmekte kullanılmıştır. Bunlardan bazıları Şekil 7 de gösterilen *N*-aminobenzoimidazol **4**, *N*-aminofitalimid **5**, *N*-aminoquinazolinon **6** ve *N*-aminotriazol'dür **7**.



**Şekil 7**

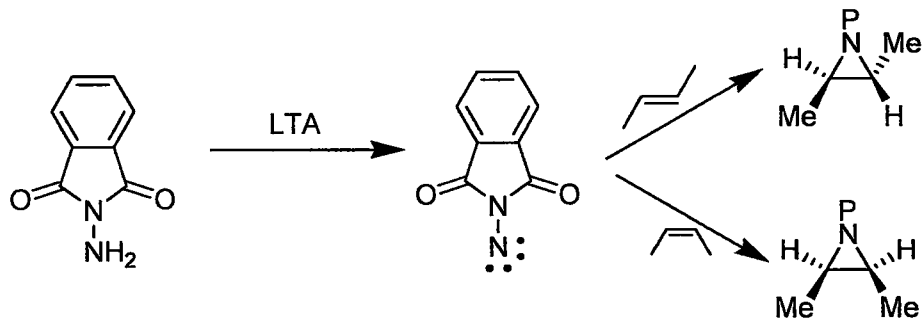
N-Aminoheterohalkalı bileşiklerin kurşun (IV) asetat [Pb(OAc)<sub>4</sub>] (LTA) ile alkenlere ilavesi genelde yüksek verimlerle aziridinler oluşturmuştur (%50-%80).



Şekil 8

Bu yöntem *N*-aminoheterosiklik bileşiklerin kurşun (IV) asetat (LTA) ile oksidasyonu ve elektronca zengin alkenlere (stiren, butadien vb.) ve aynı zamanda elektronca zayıf olan alkenlere de (akrilat, krotonat vb.) ilavesi aziridinler vermektedir. Bu özelliği bakımından perasit kullanılarak epoksitleştirme reaksiyonlarına göre üstünlük gösterir. Yani, perasitler (örneğin Perbenzoik asit) elektronca zayıf alkenleri epoksitlere dönüştürememektedir.

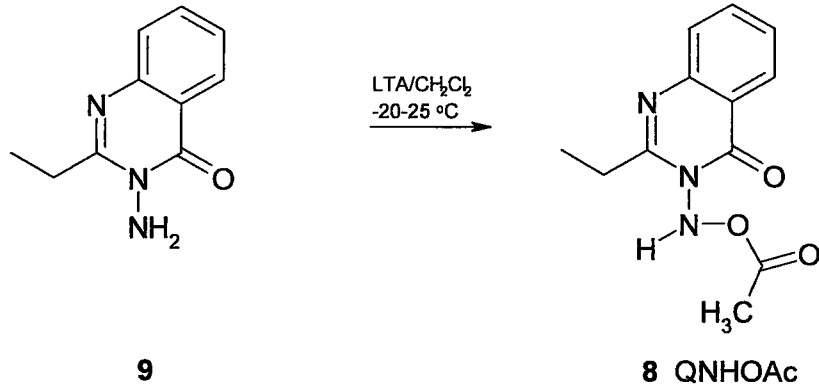
İlk zamanlar bu reaksiyondaki ara ürün nitren olarak düşünülmüş ve reaksiyonun stereo spesifik olması da singlet nitren üzerinden yürümesi olarak düşünülmüştür. LTA ile yapılan aziridinleştirme ile *cis*-alkenin aziridinleştirmesinde *cis*-, *trans*- alkenin aziridinleştirilmesinde ise *trans*- aziridinler elde edilmiştir[23, 25].



Şekil 9

Fakat daha sonra Kelly tarafından yapılan çalışmalar *N*-aminoheterosiklik bileşiklerdeki aziridinleştirme ara ürününün yukarıda gösterilen nitren değil de *N*-asetoksiaminoquinazolinon **8** olduğunu ortaya çıkarmıştır[26]. 2-Etil-3-aminoquinazolinonun **9** LTA ile oksidasyonu NMR tüpü içerisinde gerçekleştirilmiş ve

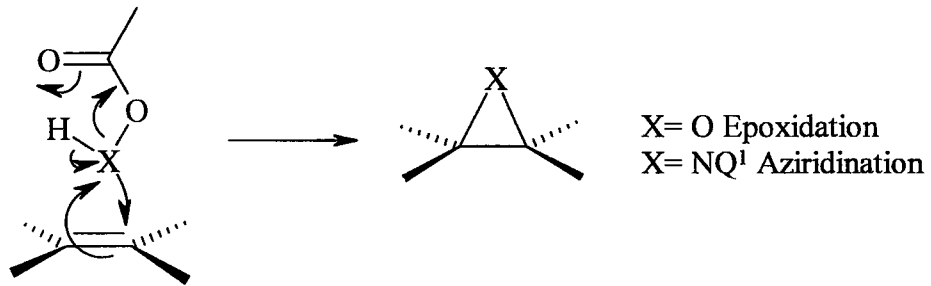
$^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR sinyallerin yorumlanması sonucunda 3-pozisyonundaki amin grubunda bulunan hidrojen sinyallerinin (yaklaşık 4.5 ppm) ortadan kaybolduğu ve 10 ppm civarında bir proton ve asetoksi grubundaki metil grubuna ait sinyaller detekte edilmiştir.



Şekil 10

### 3.2.2. 3-Asetoksiaminoquinazolinon (QNHOAc) ile Aziridinleştirme ve Peroksitlerle Epoksitleşme Arasındaki İlişki

Alkenleri peroksitlerle epoksitlere çevrilmesi Bartlett mekanizması üzerinden yürüdüğü bilinmektedir (Şekil 10). Aynı zamanda alkenin 3-asetoksiaminoquinazolinon (QNHOAc) ile aziridinleştirmesinde Bartlett mekanizması benzer bir mekanizma üzerinden yürüdüğü düşünülmüştür[26].

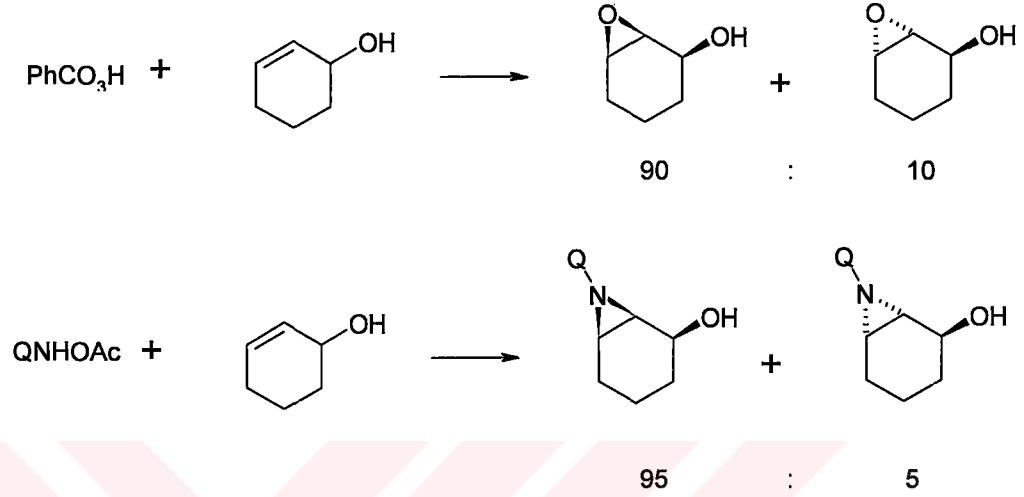


Şekil 10

Bunu destekleyecek yönde sikloheksen-2-ol'ün epoksitleştirilmesi ile elde edilen *cis*- ve *trans*-epoksit ürünleri 90:10 oluşurken, QNHOAc 8 kullanılarak elde edilen aziridin ürününün *cis*- ve *trans*- oranı 95:5 olduğu görülmüştür[27]. Bunun aksine her iki reaktif oranında gözle görülür farklılıklar da gözlenmiştir. RCO<sub>3</sub>H ile elektronca

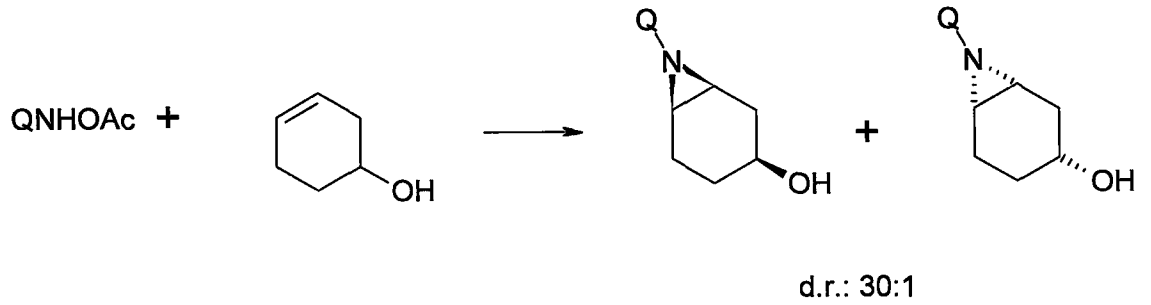


fakir alkenin (örn. Metil akrilat) epoksitleştirme reaksiyon veriminin çok düşük hatta herhangi bir epoksit ürünü olmamasına karşılık, QNHOAc 8 ile yapılan reaksiyonlarda elektronca zengin alkenlerin (stiren, stilben, sinamik asit esteri...) aziridinleştirilmesinin yanında elektronca fakir (Metil akrilat, Metilmetakrilat) alkenlerinde iyi verimlerle aziridin oluşturduğu görülmüştür.



Şekil 11

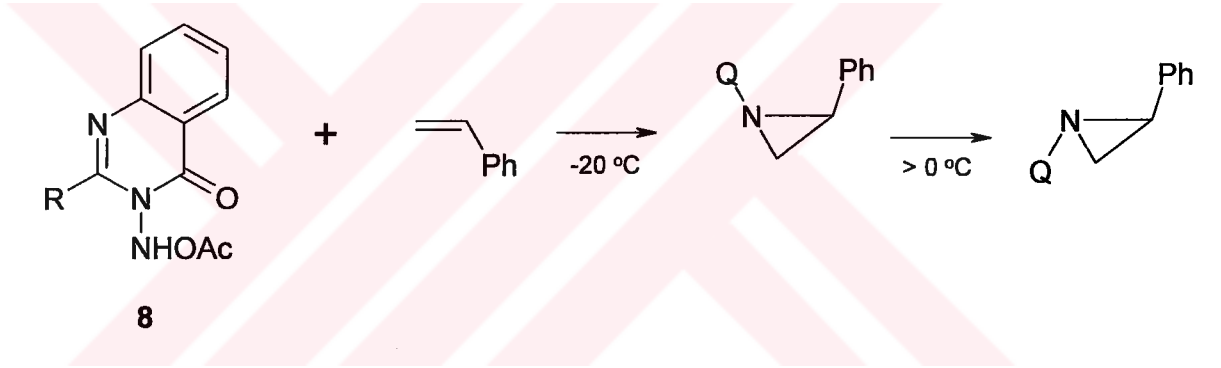
Diğer bir farklılık ise siklohekzen-4-ol ü peroksi asitler çok az bir diastereoseçicilikle epoksitlere çevirirken QNHOAc 8 ile yapılan aziridinleştirme daha iyi bir stereo seçicilik göstermiştir[28].



Şekil 12

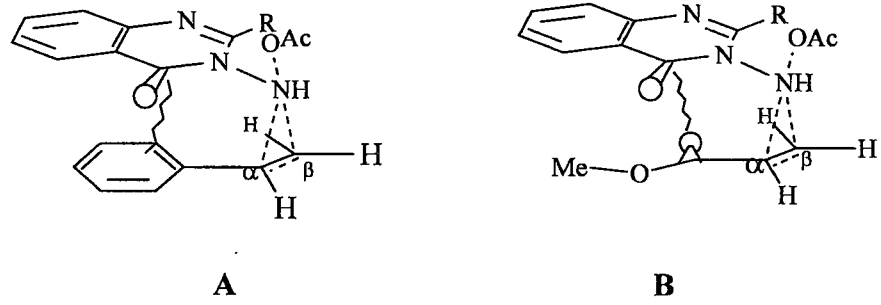
### 3.2.3. *N*-Asetoksiaminoftalimid (PNHOAc) ve 3-Asetoksiaminoquinazolinon (QNHOAc)'un Aziridinleştirmedeki Geçiş Ara Ürünü

Stiren veya metil akrilata, *N*-aminoftalimidin LTA ile oksidasyon ürünü olan PNHOAc'nin katılması reaksiyonunda daha az kararlı olan ara ürün *N*-aziridin invertomer *cis*- olarak bağlanır[29]. QNHOAc 8 substituye olmuş aziridinlerin *N*-inversiyon oranı P-N substituye olmuş aziridinlere göre daha hızlıdır. Bu suretle düşük sıcaklıkta NMR spektroskopisi kullanılarak stiren QNHOAc 8 ile aziridine edilmiş ve ilk ürünün *cis*- aziridin *N*-invertomer olduğu fakat aziridinleştirme tamamlanmadan *trans*-*N*-invertomere dönmeye başladığı gözlenmiştir (Şekil 13). Fakat bu durum *N*-aminoftalimitten türemiş aziridin için söz konusu değildir.



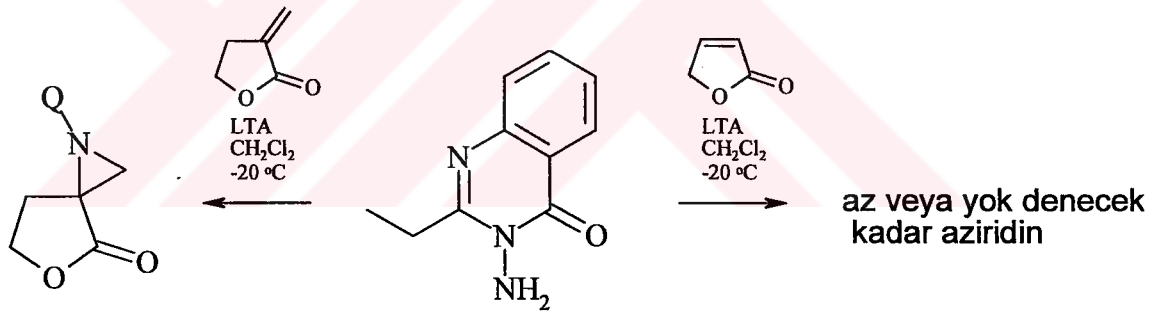
Şekil 13

Kinetik olarak *cis*-*N*-aziridin invertomerin oluşmasını PNHOAc veya QNHOAc kullanılarak yapılan aziridinleştirmede (örneğin: stiren, metil akrilat....) ara geçiş halinde ftalimid veya quinazolinon halkasındaki karbonil grubunun  $\pi$  orbitalleri ile alkenin üzerindeki  $\pi$  orbitalleri arasında moleküller arası  $\pi$ - $\pi$  orbital etkileşiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Şekil 14).



Şekil 14

Yukarıda gösterilen  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi mümkün olmayan alkenlerin aziridinleştirilmesinde verimin hiç olmadığı veya çok az olduğu da görülmüştür[26]. Örnek olarak *s-trans*- $\alpha$ - $\beta$ -doymamış- $\gamma$ -laktonun aziridinleştirilmesinde hiçbir aziridin ürünü gözlenmezken bunun analogu olan *s-cis*- $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lakton çok iyi verimle aziridine dönüşmüştür. (Şekil 15).

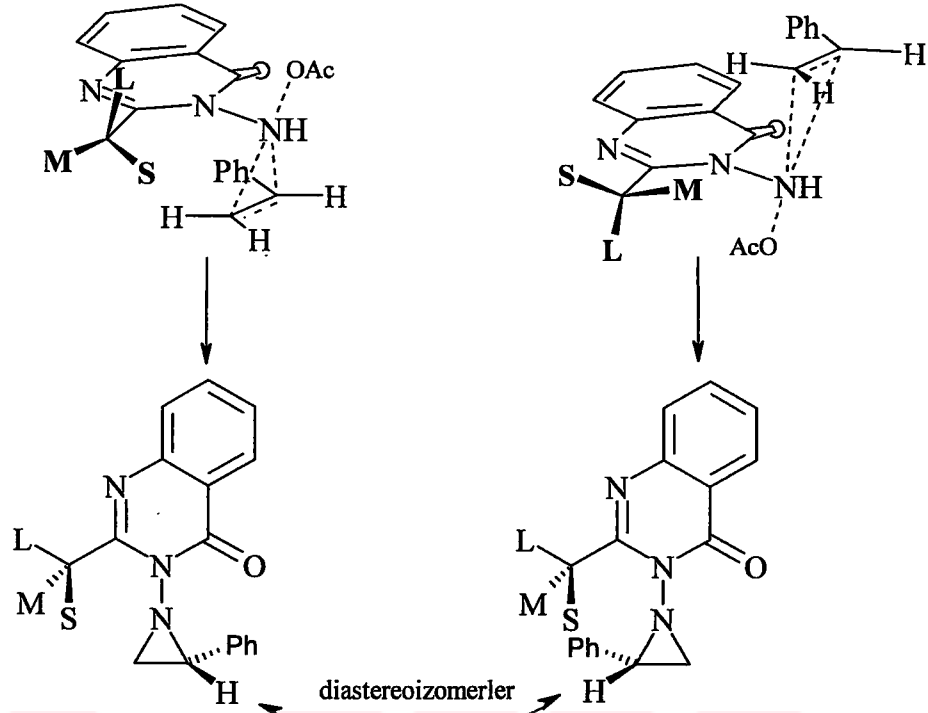


Şekil 15

### 3.2.4. QNHOAc 8 Kullanılarak Diastereoizomerik Aziridinleştirme

#### 3.2.4.1. Reaktif-kontrollü diastereoizomerik sentez

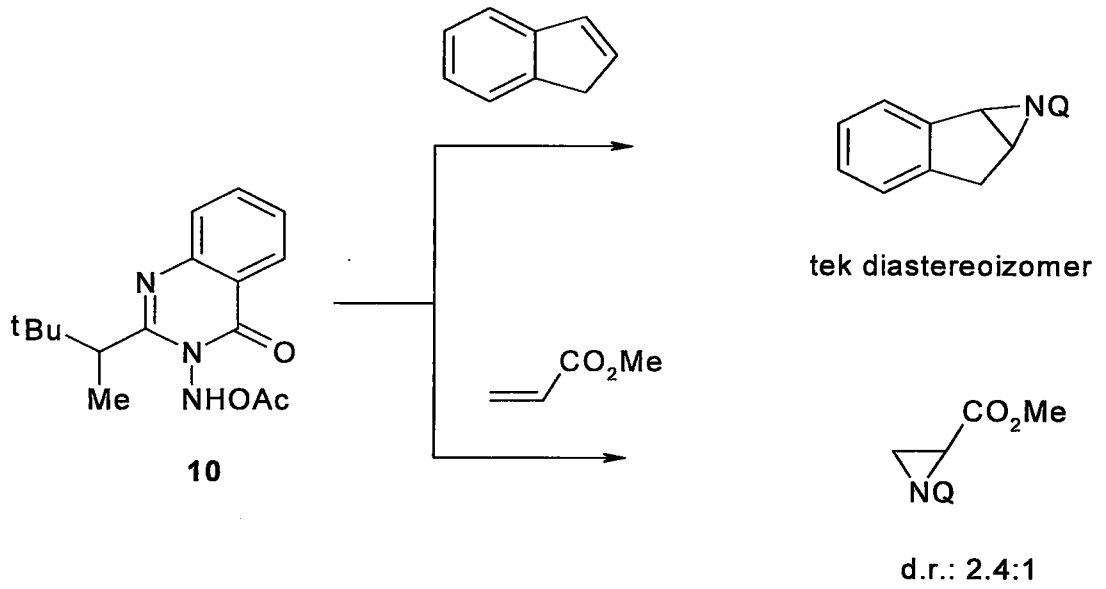
Quinazolinonun diğer *N*-aminoheterohalkalı bileşiklere göre avantajı 2-pozisyonunda kiral bir grup bulundurma özelliğine sahip olmasındandır. Bu şekilde reaktif kontrollü olarak örneğin stireni diastereoizomerik olarak aziridinlere çevirmek mümkündür.



Şekil 16

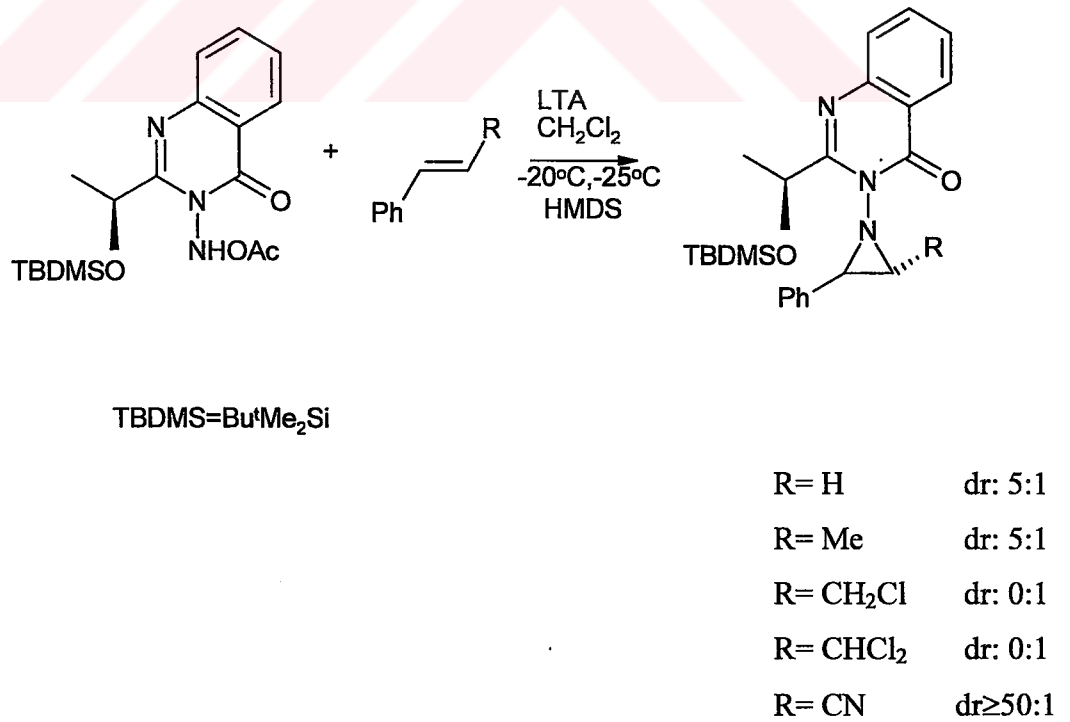
Yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi geçiş halinde alkenin (stiren) quinazolinonun 2- pozisyonuna bağlı olan kiral grupta bulunan büyük (L) grubun zıt yönünden yaklaşıldığı düşünüldüğünde orta (M) ve küçük (S) gruplar arasındaki tercihi ile diastereoizomerler oluşacaktır. Örneğin 3-asetoksiamino-2-(1,2,2 trimetil-propil)-3H-quinazolinon-4-on **10** kullanılarak indinin aziridinleştirilmesinde tek bir diastereoizomer sentezlenmiştir. Aynı şekilde metil akrilat aziridinleştirildiğinde diastereoizomerik oran çok düşük bulunmuştur. (2,4:1)[30, 31].

Fakat aşağıdaki 2-pozisyonunda kiral grup bulunduran quinazolinonun 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 rapor edilmiştir.



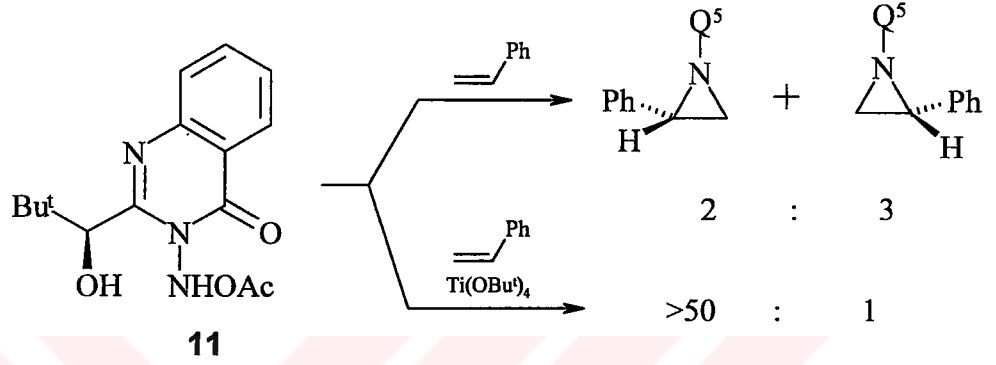
**Şekil 17**

Laktik asitten türetilmiş quinazolinon kullanılarak stiren ve türevlerinin aziridinleştirilmesi çalışmasında da diastereoizomerik aziridinler 5:1 den  $\geq 50:1$  gibi oranlar vermiştir[32] (Şekil 18).



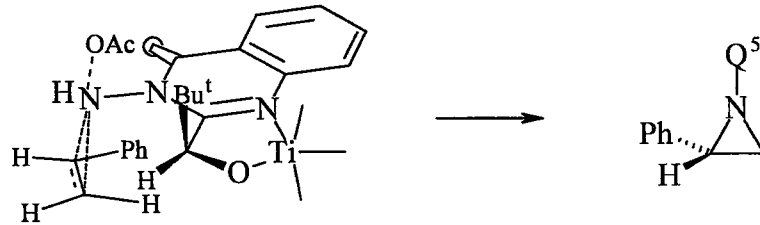
**Şekil 18**

Şelat kontrollü ( $\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$ ) diastereo selektif aziridinleştirme çalışmasında örnek olarak t-lösinden türetilmiş *N*-asetoksiaminoquinazolinonun **11** alkenleri aziridinasyonunda elde edilen diastereoizomerik oranlar yukarıdaki reaksiyonlarda bulunan oranlara göre hemen hemen birçok alken için daha yüksek olmuştur. Fakat reaksiyon  $\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$  ortama ilave edilmediği zaman bu oranlar çok aşağılara düşerek diastereoseçicilik hemen hemen yok olmuştur[33] (Şekil 19).



Şekil 19

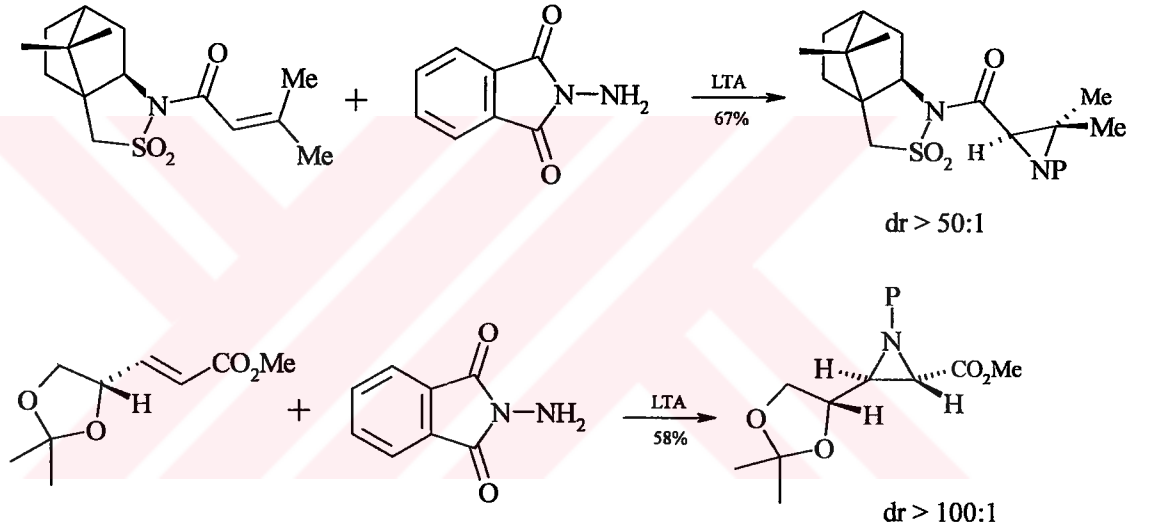
Elde edilen sonuçlar ışığında  $\text{Ti}(\text{OBu}^t)_4$ 'ün quinazolinon üzerinde oksijen ve azot ile şelat oluşturarak 2-pozisyonundaki C-C bağı etrafındaki dönmeyi engellediği yani, konformasyonunu sabitleştirerek; alkenin kiral gruptaki t-butil grubunun zıt yönünden yaklaştığı öne sürülmüş ve bu sayede alkenin quinazolinona tek bir yönden yaklaşarak neredeyse tek bir diastereoizomerik ürün oluşturduğu yapılan çalışmalar ortaya koymuştur.



Şekil 20.

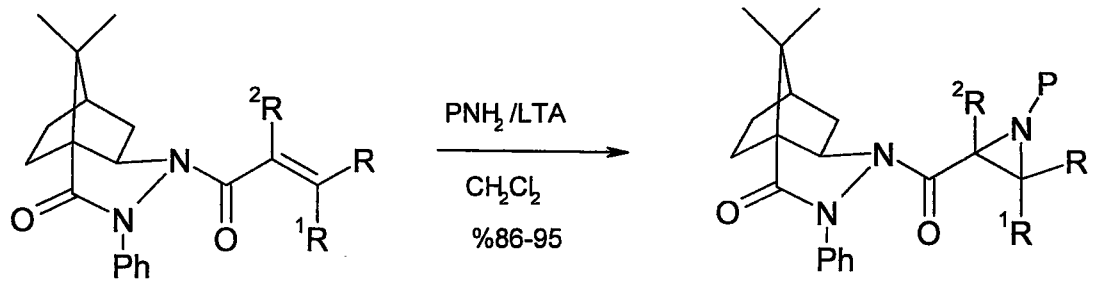
### 3.2.4.2. *Subsrat kontrollü diastereoizomerik aziridinler*

Reaktif kontrollü diastereoselektif aziridinleştirme reaksiyonlarına göre subsrat kontrollü diastereoselektif aziridinleştirme reaksiyonunu karşılaştıracak olursak literatürde yok denecek kadar azdır. Oppolzer'in[34] kiral yardımcı reaktifi bulunduran  $\alpha$ - $\beta$ -doymamış amit ve şeker türevi bulunduran  $\alpha$ - $\beta$ -doymamış esterlerin[35] *N*-aminoftalimidin LTA oksitleşmesiyle aziridinleştirme reaksiyonlarının sonucunda çok yüksek diastereoseçicilikle aziridinlere dönüştürme çalışmaları subsrat-kontrollü aziridinleştirmenin ilk örnekleridir (Şekil 21).



Şekil 21

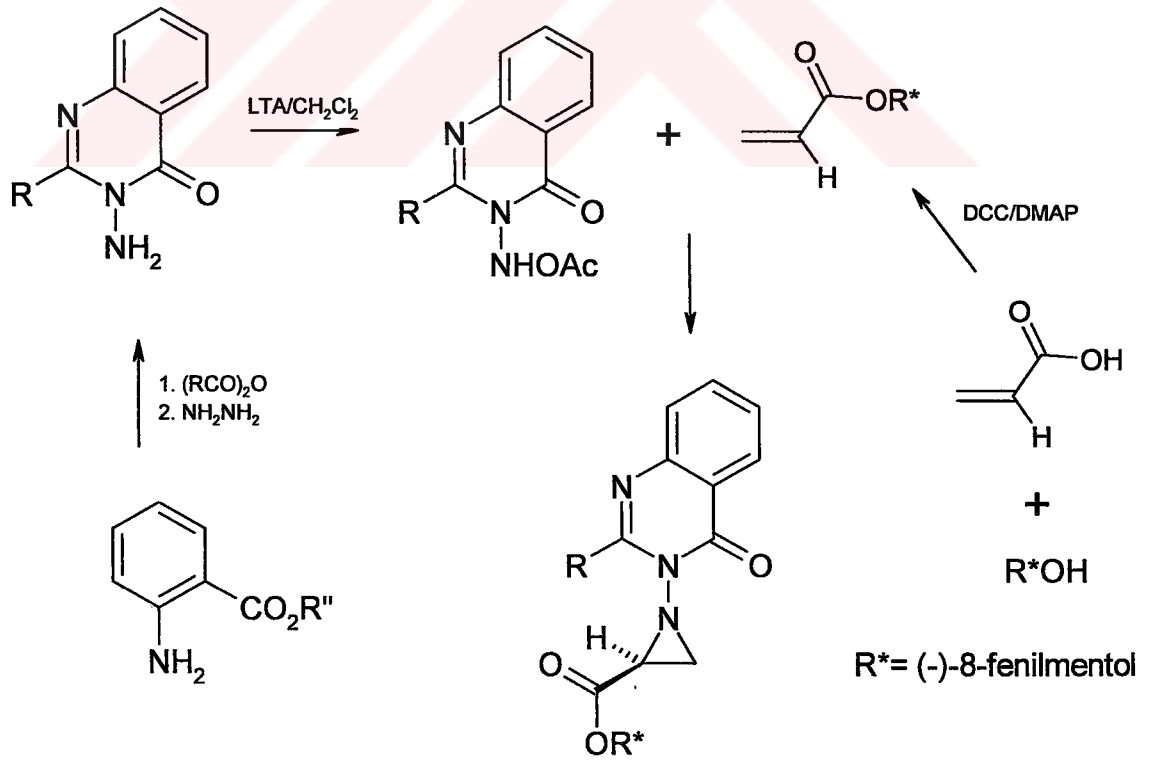
Yukarıdaki çalışmanın bir benzerini 2001 yılında Chen ve Yang[36] kiral kamfor *N*-enoylpiyrazolidinondan türemiş amidlere, *N*-aminoftalimidin (PNH<sub>2</sub>) LTA ile oksidasyonun katılması sonucunda da çok yüksek verim ve diastereoseçicilikte aziridinler sentezlemişlerdir.



**Şekil 22**

### 3.2.4.3. Tezin amacı

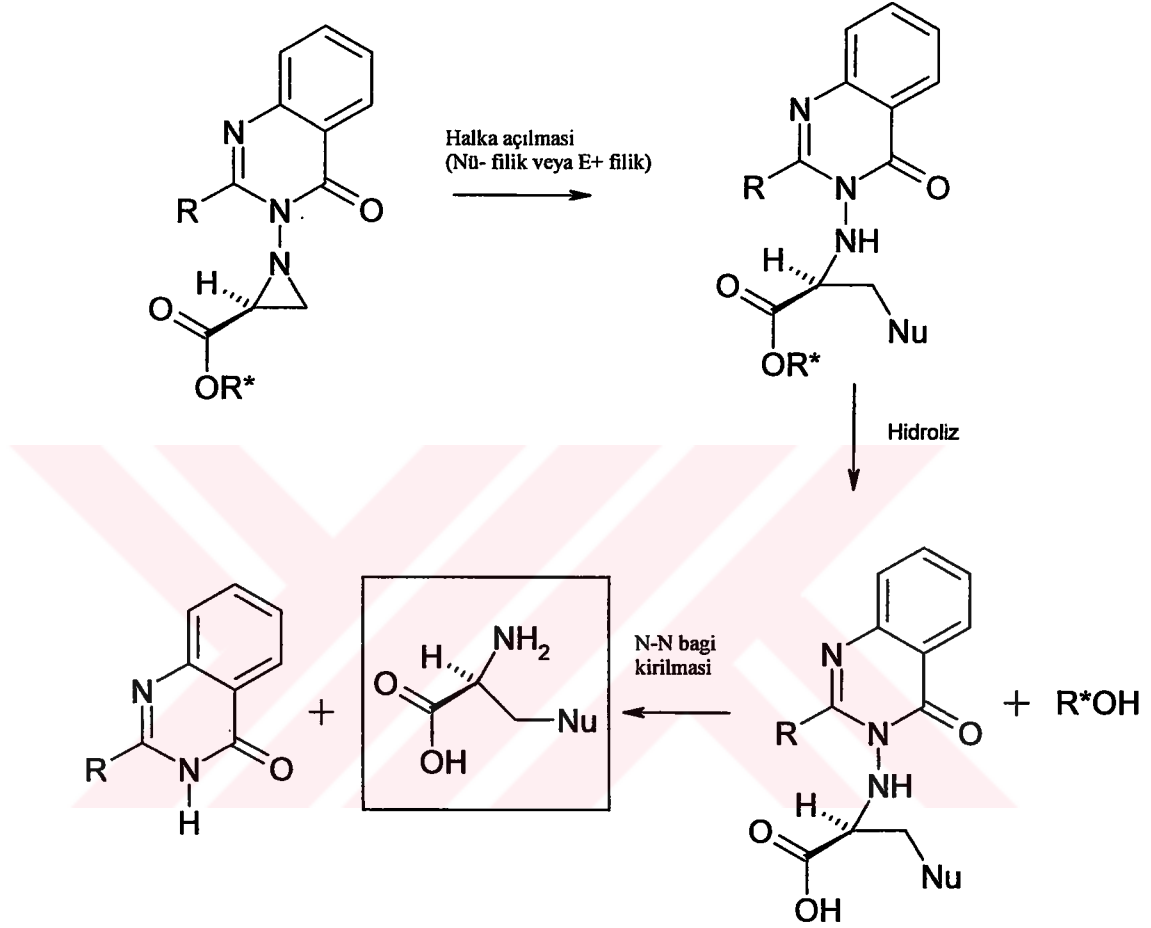
Bizde bu yüksek lisans çalışmamızda kiral yardımcı reaktif olarak (-)-8-fenilmentol'u substratlarımız üzerine koyarak *N*-aminoquinazolinon bileşiğinin LTA ( $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ) oksidasyon unda aziridinleştirme ajanı olan QNHOAc 8 ara ürünü ile reaksiyonundan elde edilecek diastereoizomerik aziridin bileşiklerini sentezlemeyi hedeflemekte. Başlangıçta düşündüğümüz bu çalışmamızı kısaca aşağıda Şekil 23'te gösterildiği gibi özetlemek mümkündür.



**Şekil 23**

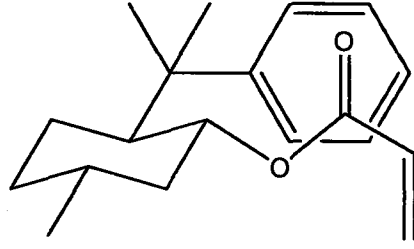


Buradan da elde edilecek diastereosaf aziridinler bir sonraki basamağın ilk adımını oluşturacaktır. (Kiral yardımcı grubun geri kazanılması ve halka açılma reaksiyonu gerçekleştirilerek optikçe aktif sintonların sentezi). Bu bahsettiklerimizi de aşağıdaki basamaklarda bahsedilen reaksiyonlarla özetlemek mümkündür.



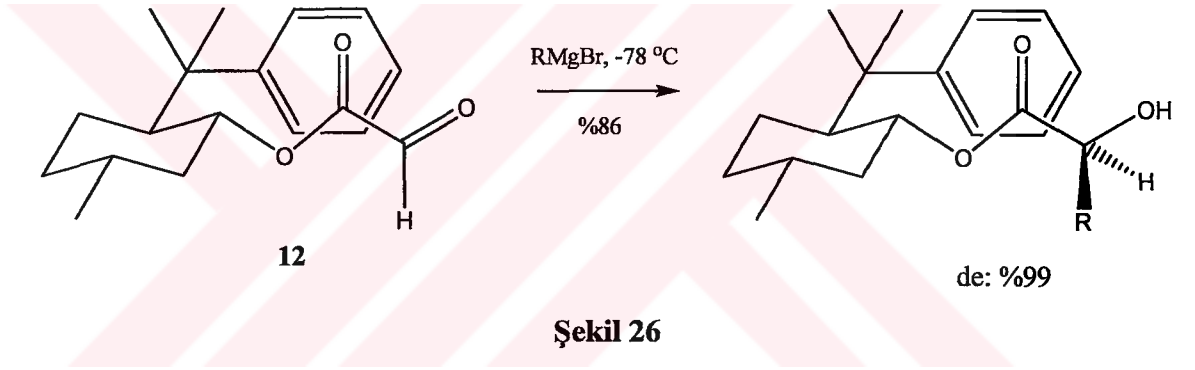
Şekil 24

Tez çalışmamızda (-)-8-fenilmentol'u substrat-kontrollü aziridinleştirme reaksiyonunda kiral yardımcı reaktif olarak seçmemizin nedeni, bu bileşiğin literatürde aziridinleştirmenin dışında birçok organik reaksiyonlarda kullanılmış ve çok iyi bir diastereoseçicilikle sonuçlar vermiş olmasıdır. Bunun nedeni aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi fenilik  $\pi$ -orbitallerinin, alkenin karbonil yada olefinik  $\pi$ -orbitalleriyle molekül içi etkileşmelerinin sonucunda alkenin diastereo yüzünün kapanarak sadece serbest olan tek bir yüzünden reaksiyonunu gerçekleştirmesidir[37](Şekil 25).



Şekil 25

Bu yöntemle 8-fenilmentol ile glioksalik asidin muamelesinden elde edilmiş esterin **12** grignard reaktifleriyle (örneğin metil magnezyum bromür) reaksiyonunun sonucunda iyi bir verim ve mükemmel bir diastereoseçicilikle karbonil grubu alkole çevrilmiştir (Şekil 26).



Şekil 26

## 5. 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.)

Akriloyil klorür (Aldrich %96 lık olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Krotonoik asit (Fluka %97 lik olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

*trans*-2-Pentenoik asit (Aldrich %98 lik olup reaksiyonda idrek kullanılmıştır.)

Sinnamik 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 CaCO<sub>3</sub> üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

Toluen (Riedel %99 lık olup P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden destillenerek kullanılmıştır)

Tetrahidrofuran (Merck %99 olup reaksiyonda direk kullanılmıştır.)

Diklorometan (Yerli P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden destillenerek kullanılmıştır.)

NaHCO<sub>3</sub> (Riedel )

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Fluka)

Magnezyum şerit (Aldrich )

Bakır bromür(Aldrich)

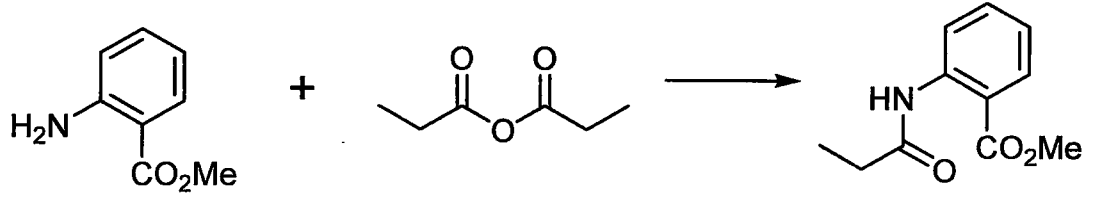
Potasyum hidroksit (Riedel)

Sodyum metali (Aldrich)

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri için Elektrothermal 9100 cihazı kullanılmış, Infrared (IR)ve kütle (LCMS) spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTU) Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Laboratuvarlarında IR için Perkin Elmer, LCMS için HP Agilent cihazları kullanılmıştır. IR için kullanılan birim  $\text{cm}^{-1}$  olup şu kısaltmalar kullanılmıştır; güçlü (s), orta (m) ve zayıf (w).  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları için  $\text{CDCl}_3$  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 0.2mm kalınlıkta silika jel geçirilmiş tabakalar kullanılmış maddelerin tamamına yakını UV aktif olduğundan 254nm deki UV lambası kullanılarak kontrol edilmiştir. Rutin olarak saflaştırma işleminde kolon kromatografisi (ıldam) kullanılmış çözücü olarak hekzan (destile) ve etil asetat kullanılmıştır. Organik reaksiyonlardaki kullanılan çözücüler  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  veya  $\text{MgSO}_4$  kullanılarak kurutulmuş ve vakum altında (su trompu) döner buharlaştırıcı kullanarak uçurulmuştur.

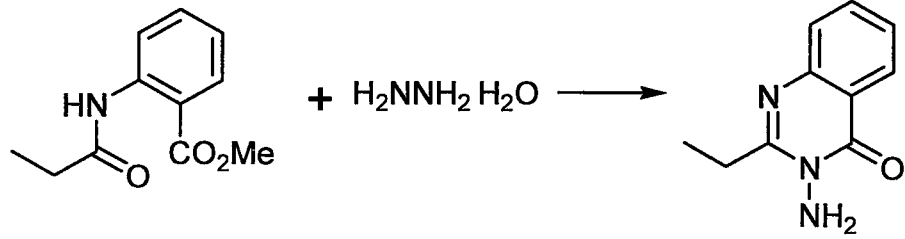
## 5.1. 2-PROPİYONİLAMİNOBENZOİK ASİT METİL ESTERİ SENTEZİ



Metil antranilat (20g, 132mmol) üzerine, propiyonik anhidrit (18.6 ml, 145mmol) ilave edilerek karışım bir su banyosu üzerinde (100 °C) 1 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Karışım soğutulduktan sonra üzerine dietileter (150 ml) ve su (200 ml) ilave edilerek, organik faz ayrıldı. Organik faz sodyum bikarbonat ile (3x100 ml) ve su ile (3x100 ml) yıkandı. Eter fazı MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıdan uçuruldu ve oluşan katı madde petrol eterinden kristallendirildi (18.5 g, %67). (E.n.: 33-35 °C) (lit.30-31 °C)[38].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$ : 1.30(3H, t, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.50 (2H, q, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.08 (1H, t, 7.4 Hz, (H-5), 7.55 (1H, t, 8.5 Hz, H-4), 8.02 (1H, dd, 1.4 ve 8.0 H-6), 8.75 (1H, d, 8.5 Hz, H-3) ve 11.09 (1H, s, NH).

## 5.2. 3-AMİNO-2-ETİL-3H-QUİNAZOLİN-4-ON SENTEZİ

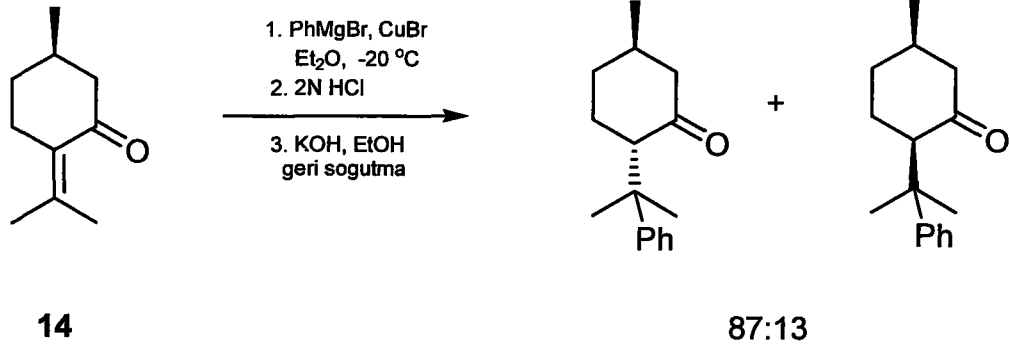


9

2-Propiyonilaminobenzoic asit metil esterı 1 (15g, 72.46mmol), hidrazin hidrat (18g, 362.3mmol) ve etanol (100 ml) 250 cm<sup>3</sup> lük bir balon içerisinde ve yağ banyosunda geri soğutucu takılarak 120 °C da 6 saat kaynatıldı. Balon içerisindeki etanolun fazlası döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kloroform ilave edilip (100 ml) su ile (2x100 ml) yıkandıktan sonra organik faz ayrıldı, kurutuldu (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ve süzüldü. Kloroform fazı buharlaştırıldıktan sonra elde edilen katı madde 2 etanoldan kristallendirildi (9.5g, %62). E.n.: 123-125 °C (lit.152-153 °C)[2].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ: 1.30(3H, t, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07 (2H, q, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.91 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 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).

### 5.3. (-)-8-FENİLMENTOL (13) SENTEZİ

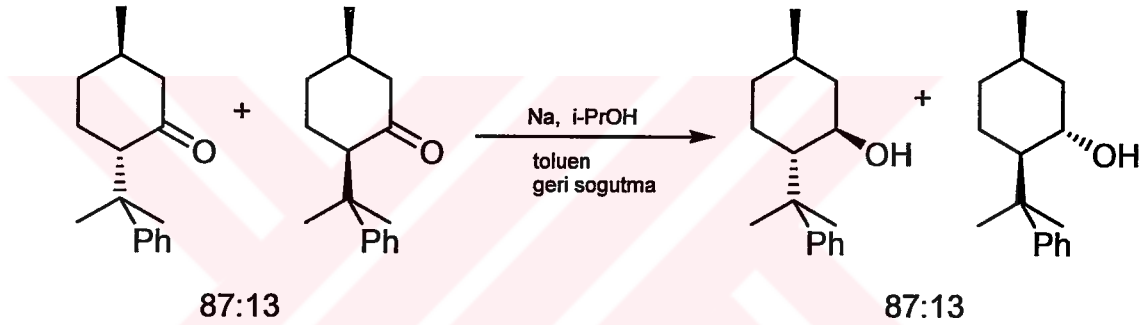


**Not:** Kullanılan tüm malzemeler bek alevi ile kurutuldu.

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 (13,75gr, 573mmol) ve üzerine kuru dietileter (60ml) (sodyum metali üzerinden) ilave edildi. Basınç ayarlı damlatma hunisi içine bromobenzen (98ml, 418mmol) 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 dk. yavaş yavaş ilave edildi. Bir saat sonra magnezyum şeritin bitimi ile reaksiyon tamamlandığı gözlemlendi. Toplam 375 ml olacak şekilde dietileter ilave edildi. Sistemin ağzı hava almayacak şekilde kapatıldı. Elde edilen ürün (1,6N)[39] vişne rengindeydi.

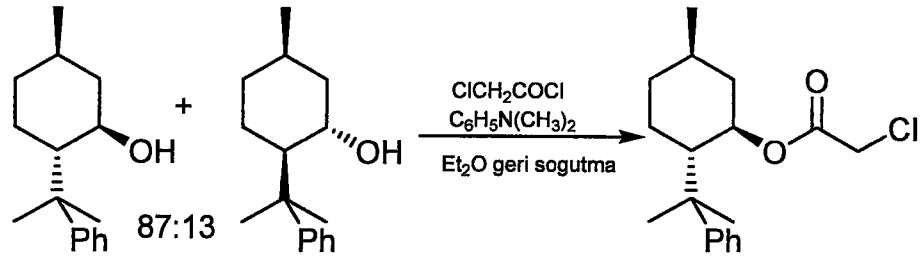
Üç boyunlu 500 ml lik balon tamamen kurutuldu ve -20 derecede kriyostat içinde mekanik karıştırıcı altında balon içine CuBr (5,5gr, 39mmol) ilave edildi. Üzerine 50 ml eter ilave edilerek hızla karıştırılarak balon içinden sürekli azot gazı geçirildi. Grignard çözeltisi -20°Cdeki bakır bromür üzerine çift uçlu iğne (chemflex) ile ilave edildi. Yarım saat -20°C reaksiyon karıştırıldı. Balona takılı diğer uçtaki basınç ayarlı damlatma hunisi içine pulegon (50gr 329mmol) dietileter (60ml) 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 (300ml, 2N) üzerine

ilave edildi. Dietileter fazı ekstrakte edilerek ayrıldı. Sulu faz amonyum klorür (50gr) ile doyurularak dietileterle (3x100 ml) ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Organik faz  $\text{NaHCO}_3$  (150ml) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen renkli ürün tek boyunlu 1000 ml lik bir balona etanol (600ml), su (80ml) ve KOH (88gr, 1571mmol) 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 (5x150ml) ekstrakte edildi ve  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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.

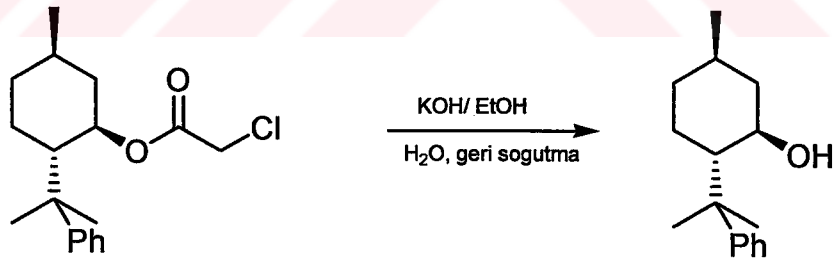


500ml üç boyunlu balonun bir ucuna geri soğutucu ve üzerine kurutma tüpü, bir ucuna mekanik karıştırıcı ve diğer ucuna da basınç ayarlı damlatma hunisi konarak düzenek kuruldu. Sodyum metali (16gr, 695mmol) 250ml toluen (fosforpentaoksit üzerinden destillendi.) içinde sodyum metali tamamen çözününceye 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.  $\text{MgSO}_4$  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.





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, 172mmol) balona konularak üzerine *N,N*-dimetilanilin (21gr, 173mmol) ve dietileter (40ml) ilave edildi. Karışımın sıcaklığı  $0^\circ\text{C}$ 'ye kadar soğutulurken basınç ayarlı damlatma hunisindeki kloroasetil klorür (21gr, 185mmol) 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 (100ml) çözünerek su (100ml) ile yıkandı. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutularak diklorometan çözücüsü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Elde edilen yağimsı madde etanoldan kristallendirilerek minör diastereoizomer ortamdan uzaklaştırıldı. (26gr, %49) Elde edilen kati madde beyaz renkte olup En:  $82-84^\circ\text{C}$ 'dir.



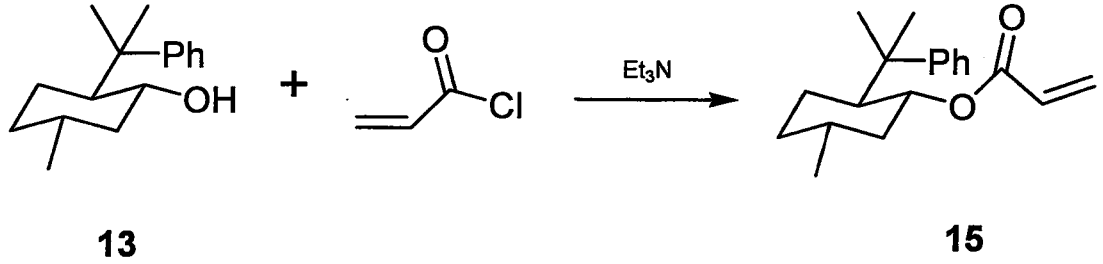
**13**

1000 ml lik balon içine ester (26gr, 84mmol) üzerine etanol (600ml) su (80ml) ve  $\text{KOH}$  (9,5gr, 169mmol) ilave edilerek balon üzerine geri soğutucu yerleştirilerek 3 saat ısıtma yapıldı. Reaksiyon bitiminden sonra etanol döner buharlaştırıcıdan 150 ml kalıncaya kadar uçuruldu. Sulu faz  $\text{NaCl}$  ile doyurularak dietileterle (3x100ml) ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu (19gr, %97). Elde edilen madde vakum pompasında

destillendi.(17gr, %87 ) (10mmHg basınçta 140-157°C arasındaki destilatlar toplandı.) Elde edilen madde renksiz yağimsı olup,  $^1\text{H}$  NMR spektrumu analizi sonucunda literatürle uyduğu gözlemlendi.

$^1\text{H}$  NMR 200 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.76–1.91 (9H, m), 0.89 (3H, d, 6.5 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.3 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CPh}$ ), 1.43 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CPh}$ ), 3.54 (1H, dt, 4 ve 10 Hz,  $\text{HCO}$ ) ve 7.15–7.46 (5H, m,  $\text{PhH}$ ).

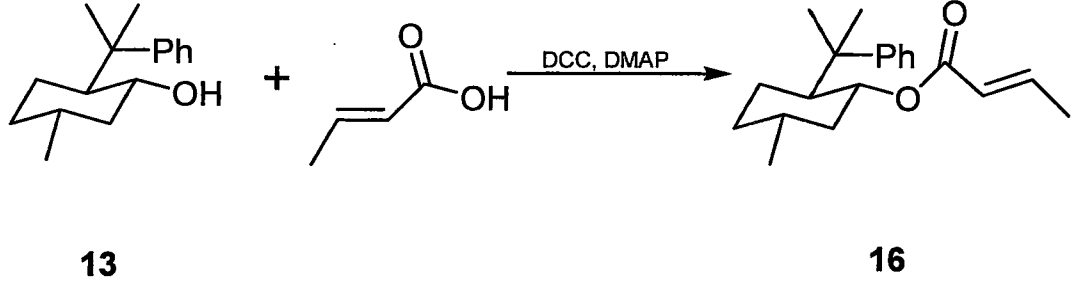
#### 5.4. AKRİLİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTER (15) SENTEZİ



İki boyunlu 50ml lik balona basınç ayarlı damlatma hunisi ve gaz tutucu tüp yerleştirilerek düzenek kuruldu. Alkol (2gr, 8,6mmol) ve Et<sub>3</sub>N (1,306gr, 12,9mmol) balona konularak buz banyosunda üzerine basınç ayarlı damlatma hunisindeki akriloyil klorür (0,936gr, 10,3mmol) damla damla ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek 30 dk. karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun bitimi kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon balonuna diklorometan (50ml) ilave edilerek NaHCO<sub>3</sub> (100ml) ile yıkama yapıldıktan sonra Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu (1,75gr, %71). Elde edilen madde renksiz yağimsı haldeydi.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80-2.17 (8H, m), (0.88 (3H, d, 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 4.89 (1H, dt, 4.4 ve 10.7 Hz, HCO), 5.58 (2H, dd, 3.9 ve 10.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>R\*), 6.03 (1H, m, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>R\*) ve 7.07–7.31 (5H, m, PhH).

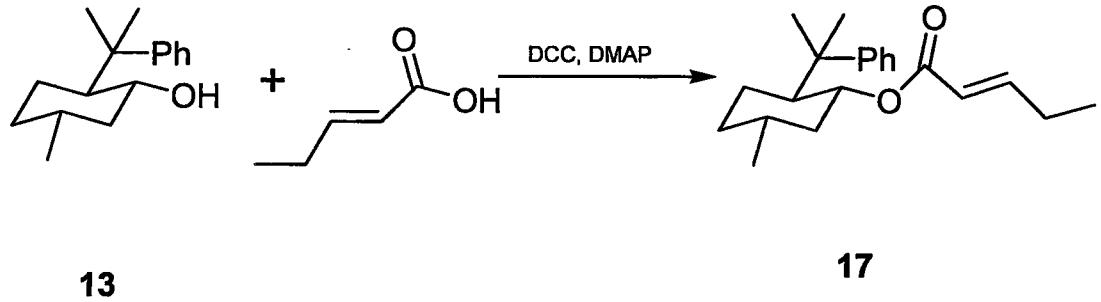
## 5.5. BUTEN-2-ENOİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTER (16) SENTEZİ



Buz banyosunda diklorometan (10ml) içinde alkol (1gr, 4,3mmol), DMAP (0,08gr, 0,65mmol), krotonik asit (0,740gr, 8,6mmol) karıştırıldı. DCC (1,34gr, 6,5mmol) diklorometan (5ml) içinde çözünerek karışım içine damlalıklarla yavaş yavaş ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek, esterleşme reaksiyonu 3 gün devam etti. Reaksiyon bitiminde metanol (0,5ml) içine ilave edilerek birkaç dakika karıştırıldı. Organik faz HCl (50ml, 0,5N) ve NaHCO<sub>3</sub> (2x50ml) ile yıkama yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımı üzerinden (10:1) kolon kromatografisi yapıldı. (Rf: 0,60) (0,85gr, %65)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83-2.11 (8H, m), (0.87 (3H, d, 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.31 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.73 (3H, dd, 1.7 ve 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>CH) 4.84 (1H, dt, 4.3 ve 10.6 Hz, HCO), 5.34 (1H, dq, 1.67 ve 15.46 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>R\*), 6.45 (1H, m, CH<sub>3</sub>CHCHCO<sub>2</sub>R\*) ve 7.09–7.30 (5H, m, PhH).

## 5.6. PENTEN-2-ENOİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTER (17) SENTEZİ

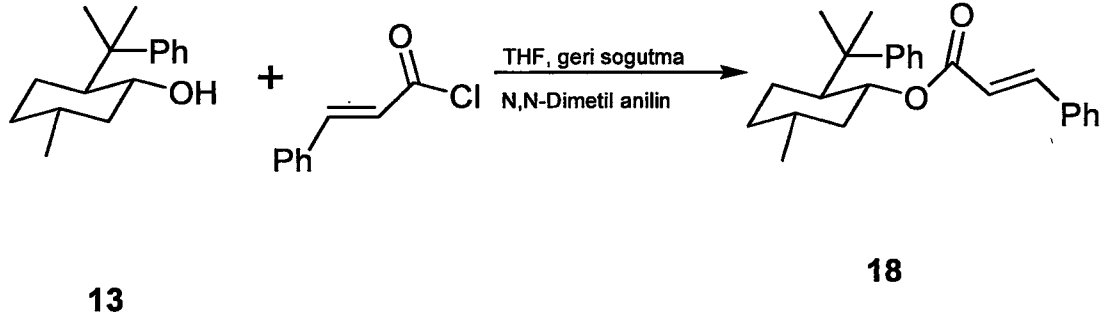


Buz banyosunda diklorometan (10ml) içinde alkol(1gr, 4,3mmol), DMAP (0,08gr, 0,65mmol), krotonik asit (0,862gr, 8,62mmol) karıştırıldı. DCC (1,34gr, 6,5mmol) diklorometan (5ml) içinde çözünerek karışım içine damlalıklarla yavaş yavaş ilave edildi. İlave tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına getirilerek, esterleşme reaksiyonu 3 gün devam etti. Reaksiyon bitiminde metanol (0,5ml) içine ilave edilerek birkaç dakika karıştırıldı. Organik faz HCl (50ml, 0,5N)ve NaHCO<sub>3</sub> (2x50ml) ile yıkama yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımı üzerinden (20:1) kolon kromatografisi yapıldı (Rf:0,45) (0,6gr, %44).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81-2.16 (8H, m), 0.86 (3H, d, 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0.99 (3H, t, 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.21 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 2.09 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH) 4.84 (1H, dt, 4.3 ve 10.6 Hz, HCO), 5.26 (1H, dt, 1.83 ve 15.75 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>R\*), 6.57 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CHCHCO<sub>2</sub>R\*) ve 7.07–7.30 (5H, m, PhH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.9, 23.8, 27.1, 27.2, 28.6, 29.7, 33.3, 36.6, 41.7, 43.7, 52.6, 76, 78.5, 122.7, 126.8, 127.4, 129.9, 151.8, 153.7, 167.9.

### 5.7. 3-FENİL AKRİLİK ASİT 5-METİL-2-(1-METİL-1-FENİL-ETİL)-SİKLOHEKZİL ESTER (18) SENTEZİ

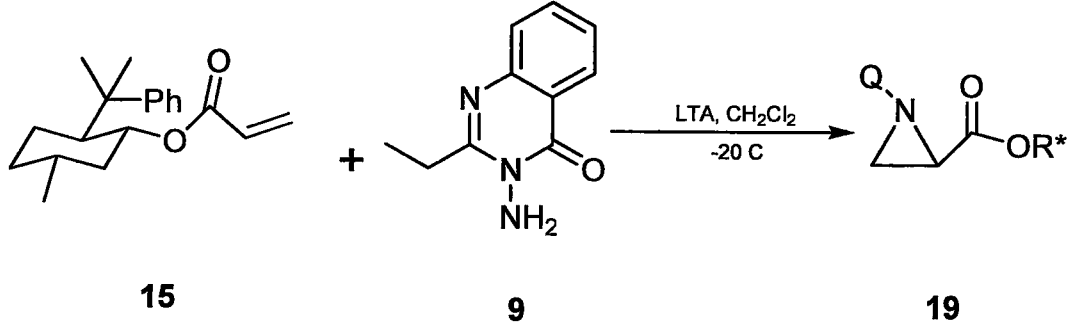


50 ml tek boyunlu balona THF (20ml) konarak alkol (1gr, 4,3mmol) ve *N,N*-dimetilanilin (2gr, 16,2mmol) karışımı buz banyosu üzerinde karıştırılarak basınç ayarlı damlatma hunisindeki sennamıl klorür (2,87gr, 17,2mmol) çözeltisi THF (5ml) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına çıkarılarak geri soğutucu altında 6 saat ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde içindeki THF uçuruldu. Diklorometan (50ml) içinde çözerek NaHCO<sub>3</sub> (50ml) ile yıkama yapıldı. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Ham maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımı (25:1) üzerinden kolon kromatografisi yapıldı (Rf:0,45) Elde edilen madde (1,3gr, %84) beyaz katı olup En: 92-94°C'dir.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83-2.19 (8H, m), 0.88 (3H, d, 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 4.91 (1H, dt, 4.3 ve 10.6 Hz, HCO), 5.75 (1H, d, 16.1 Hz, CHCHCO<sub>2</sub>R\*), 7.2 (1H, d, 16.1 Hz PhCHCHCO<sub>2</sub>R\*) ve 7.04–7.42 (10H, m, PhH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 23.7, 26.4, 28.5, 30.3, 33.3, 36.6, 41.6, 43.7, 52.7, 76.3, 78.1, 78.3, 79, 79.6, 120.8, 120.9, 126.8, 127.4, 129.9, 130.7, 131.8, 136.6, 145.6, 153.8, 168.1.

## 5.8. KİRAL AKRİLAT ESTERİNİN (15) AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ



### Genel aziridinleştirme metodu A

Toz halindeki kuru LTA (0,258gr, 0,58mmol) (kurşun IV asetat)  $-20,-25^{\circ}\text{C}$  de diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,1gr, 0,53mmol) spatula ile porsiyonlar halinde ilave edildi. Balon içinde oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,302gr, 1,05mmol) ve HMDS'in (0,17gr, 1,05mmol) diklorometan (2ml) çözeltisi üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> (50ml) ile yıkama yapılarak Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu ve elde edilen ham maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (5:1) kromatotron yapıldı (Rf:0,35) (0,15gr, %68). Elde edilen madde renksiz bir yağ halinde id

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.83-2.18 (8H, m), 0.91 (3H, d, 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.34 (3H, t, 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.59 (1H, d, 5.0 ve 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>R\*), 2.79 (1H, d, 7.7 Hz CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>R\*), 2.95 (1H, d, 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>R\*), 2.99 (2H, q, 7.3 ve 14.3 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.95 (1H, dt, 4.6 ve 10.7 Hz, HCO), 6.89-7.71 (8H, m, H<sub>6</sub>(Q), H<sub>7</sub>(Q), H<sub>8</sub>(Q), ve CPhH), ve 8.15 (1H, dd, 1.46 ve 8.05 Hz H<sub>5</sub>(Q))

IR (KBr) 3058-2870 (s), 2000-1800 (w), 1738 (s), 1682(s), 1598(s).

### ***Genel aziridinleştirme metodu B***

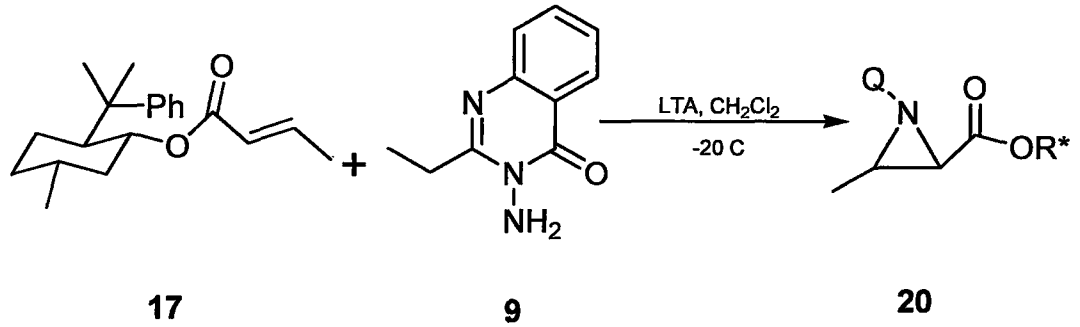
Toz halindeki kuru LTA (0,51gr, 1,15mmol) (kurşun tetraasetat)  $-20,-25$  °C de diklorometan (4) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,198gr, 1,05mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,15gr, 0,524mmol) üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı  $\text{NaHCO}_3$  (50ml) ile yıkama yapılarak.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen ham maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (5:1) kromatotron yapıldı (Rf:0,35) (0,06gr, %27). Elde edilen madde renksiz bir yağ halinde idi. NMR sonucu yukarıdaki değerlerle aynı çıkmıştır.

### ***Genel aziridinleştirme metodu C***

Toz halindeki kuru LTA (0,51gr, 1,15mmol) (kurşun tetraasetat)  $-20,-25$  °C de diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,198gr, 1,05mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,15gr, 0,524mmol) ve HMDS (0,338gr, 2,1mmol) karışımı üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı  $\text{NaHCO}_3$  (50ml) ile yıkama yapılarak.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıdan uçuruldu. Elde edilen maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (5:1) kromatotron yapıldı (Rf:0,35) (0,16gr, %72). Elde edilen madde renksiz bir yağ halinde idi. NMR sonucu yukarıdaki değerlerle aynı çıkmıştır.



## 5.8. KİRAL KROTONAT ESTERİNİN (16) AZİRİDİNLEŞTİRMESİ



Genel aziridinleştirme metodu B takip edilerek, toz halindeki kuru LTA (0,363gr, 0,82mmol)  $-20-25$  °C da diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,141gr, 0,75mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,15gr, 0,5mmol) üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> (50ml) ile yıkama yapılarak. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (10:1) kolon kromatografisi yapıldı (Rf:0,35) (0,1gr, %25). Elde edilen saf ürün renksiz bir yağ halinde idi.

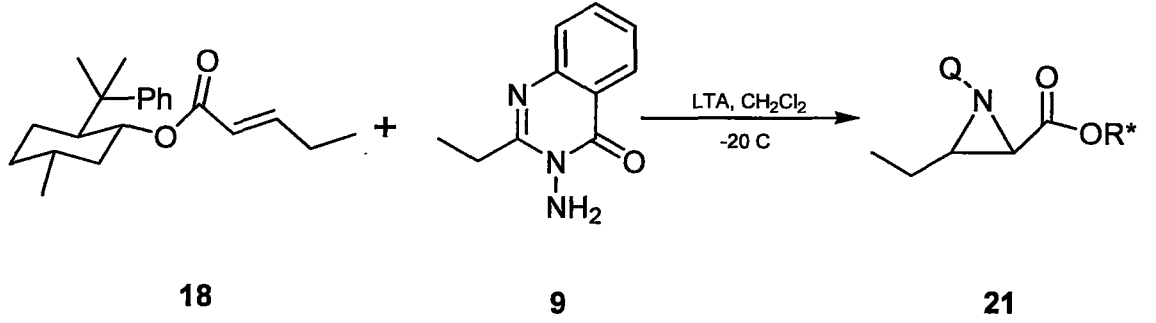
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88-2.2 (8H, m), 1.20 (3H, d, 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.27 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.34 (3H, t, 7.4 Hz CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.49 (3H, d, 5.8 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 2.80 (2H, 1H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ve azir. prot.), 3.15 (1H, br, azir. prot.), 4.64 (1H, dt, 4.1 ve 10.4 Hz OCH), 7.14-8.08 (8H, m, H<sub>6</sub>(Q), H<sub>7</sub>(Q), H<sub>8</sub>(Q), PhH), ve 8.12 (1H, d, 1.2 Hz, H<sub>5</sub>(Q))

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.3, 16.9, 23.5, 27.1, 28.0, 30.6, 30.7, 32.1, 35.3, 40.3, 41.8, 48.8, 49.5, 51.2, 54.3, 122.1, 125.8, 126.2, 126.4, 126.9, 127.1, 127.2, 128.9, 128.8, 129, 134.3, 147.1, 152.8, 152.9, 160.8, 166.2,

IR (KBr) : 3057-2870 (s), 2000-1800 (w), 1723 (s), 1682 (s), 1596 (s).

Genel aziridinleştirme metodu C takip edilerek toz halindeki kuru LTA (0,608gr, 1,37mmol) (kurşun IV asetat)  $-20,-25$  °C de diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,236gr, 1,25mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,25gr, 0,83mmol) ve HMDS (0,403gr, 2,5mmol) karışımı üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı  $\text{NaHCO}_3$  (50ml) ile yıkama yapılarak.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (10:1) kolon kromatografisi yapıldı (Rf: 0,35) (0,32gr, %79). Elde edilen saf ürün renksiz bir yağ halinde idi.

## 5.9. KİRAL PENTANOAT ESTERİNİN (17) AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ

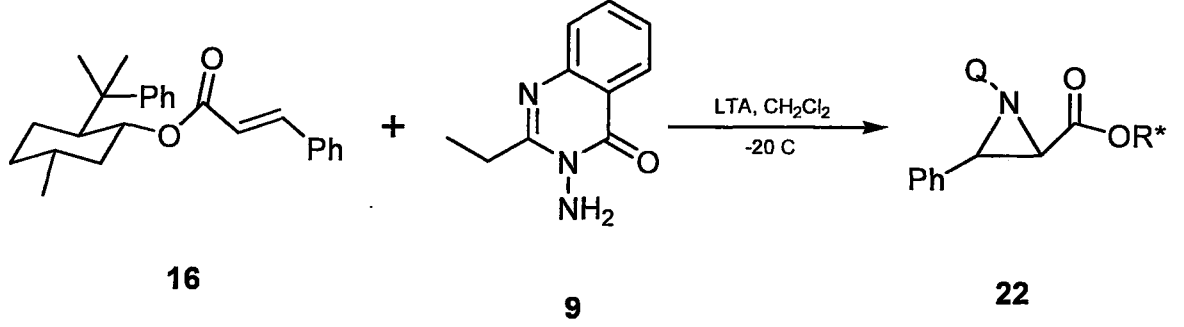


Genel aziridinleştirme metodu C takip edilerek toz halindeki kuru LTA (0,348gr, 0,785mmol) (kurşun IV asetat)  $-20,-25$  °C de diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon 9 (0,135gr, 0,714mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü alken (0,15gr, 0,5mmol) ve HMDS (0,231gr, 1,431mmol) karışımı üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dk. sonra reaksiyon karışımı NaHCO<sub>3</sub> (50ml) ile yıkama yapılarak. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Elde edilen maddenin saflaştırılması için hekzan ve etil asetat karışımından (8:1) kolon kromatografisi yapıldı (Rf: 0,35) (0,175gr, %73). Elde edilen yağimsı madde etanoldan kristallendirildi ve En: 120-122°C'dir.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81-2.13 (8H, m), 0.87 (3H, d, 6.6 Hz CH<sub>3</sub>CH), 1.07 (3H, t, 7.7 ve 15.0 Hz CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 1.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.34 (3H, t, 7.33 Hz CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.1 (2H, dt, 3.66 ve 12.1 Hz CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.4 (1H, br, CHCHCO<sub>2</sub>R\*), 2.89 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3.55 (1H, br, CHCHCO<sub>2</sub>R\*), 4.62 (1H, dt, 4.4 ve 10.6 Hz OCH), 7.12-7.66 (8H, m, H<sub>6</sub>(Q), H<sub>7</sub>(Q), H<sub>8</sub>(Q), PhH), 8.12 (1H, d, 7.7 Hz, Q<sub>5</sub>H)

IR (KBr) : 3054-2868 (s), 2000-1800 (w), 1724(s), 1681(s), 1596(s).

### 5.10. KİRAL SİNNAMAT ESTERİNİN (18) AZİRİDİNLESTİRİLMESİ



Toz halindeki kuru LTA (0,25gr, 0,564mmol) (kurşun tetraasetat)  $-20-25$  °C da diklorometan (4ml) içinde çözünerek üzerine 30 dakikada 3-aminoquinazolinon **9** (0,117gr, 0,619mmol) ilave edildi. Balon içindeki oluşan *N*-asetoksiaminoquinazolinon ara ürünü, alken (0,15gr, 0,5mmol) ve HMDS'in (0,2gr, 1,24mmol) diklorometan çözeltisine (2ml) üzerine ilave edilerek oda sıcaklığına çıkartıldı. 30 dakika oda sıcaklığında karışıktan sonra reaksiyon çözeltisi üzerine 25ml diklorometan ilave edildi ve NaHCO<sub>3</sub> (50ml) ile yıkama yapılarak Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Elde edilen maddenin saflaştırılması için hekzan:etil asetat (8:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı (Rf: 0,35) (02gr, %88). Elde edilen saf ürün petrol eteri ile muamele edilerek buzdolabında uzun bir süre bekledikten sonra renksiz bir kati haline dönüştü.

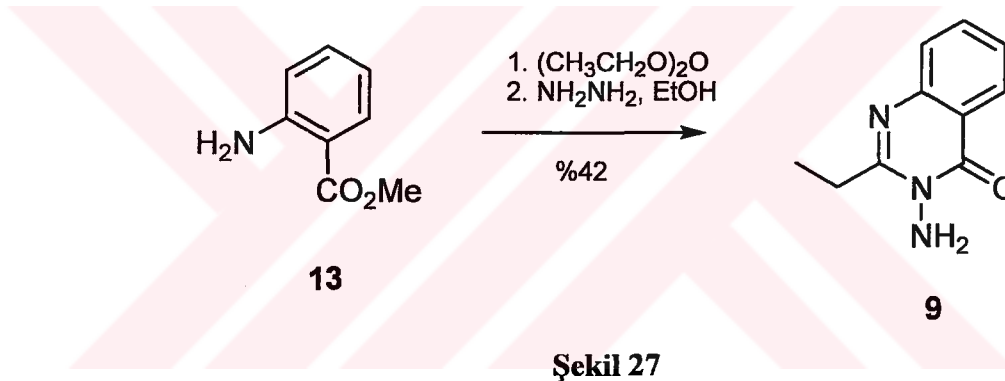
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.57-2.18 (8H, m), 0.93 (3H, d, 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>CPh), 1.24 (3H, t, 7.33 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (1H, d, 4.7 Hz, PhCHCH), 3.99 (br) 2.78 (2H, m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.65 (1H, dt, 4.7 ve 11.0 Hz, OCH), 6.5-7.7 (13H, m, H<sub>6</sub>(Q), H<sub>7</sub>(Q), H<sub>8</sub>(Q), PhH), 8.07 (1H, d, 6.9 Hz, H<sub>5</sub>(Q))

IR (KBr) : 3054-2868 (s), 200-1800 (w), 1722 (s), 1681 (s), 1594 (s).

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

### 4.1. 3-AMİNO-2-ETİLQUİNAZOLİNON'UN SENTEZİ

Tezin amacı kısmında da bahsettiğimiz gibi substrat-kontrollü diastereoseçici aziridinleştirme reaksiyonunda kullanacağımız 3-amino-2-etil-quinazolinon **9** bileşiği aşağıda gösterildiği gibi iki basamakta ve toplam %42 verimle metil antranilattan **13** yola çıkarak asetik anhidrit ile ısıtılmasıyla elde edilen ürünün hidrazin mono hidrat ile etanol içerisinde 120 °C da 6 saat kaynatılması sonucunda sentezlenmiştir. (deney kısmına bakınız). Elde edilen ürünün (3-amino-2-etilquinazolinon **9**) NMR spektrum sinyalleri literatürde[38] verilen sinyallerle karşılaştırılması ve erime noktası tayini ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

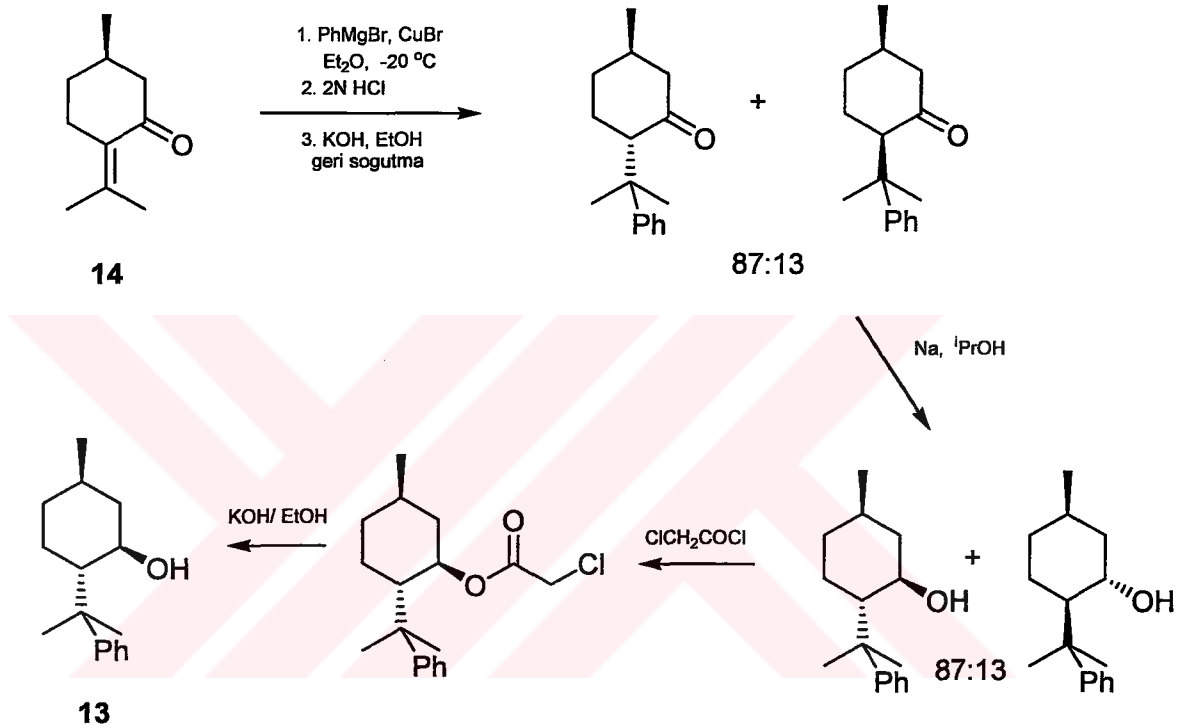


Şekil 27

### 4.2. KİRAL ALKOLÜN VE OLEFİNİK ESTERLERİN SENTEZİ

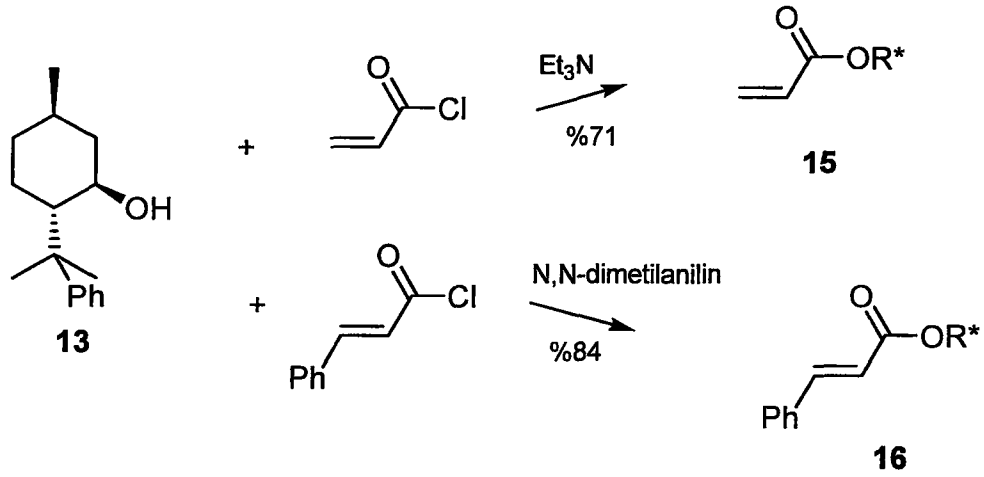
Substrat-kontrollü aziridinleştirme reaksiyonunda ve olefinik asitleri esterleştirmede kullanacağımız kiral alkol (-)-8-fenilmentol) **13** pahalı bir ürün olduğundan literatür[39] takip edilerek (+)-pulegondan **14** başlayarak dört basamakta sentezlenmiştir. İlk basamakta grignard reaktifinin alkene katılmasıyla diastereoizomerik ketonlar sentezlenmiş daha sonra bu ketonlar sodyum metali ve izopropanolla alkole indirgenmiştir. Elde edilen alkoller kloroasetil klorür ile esterleştirdikten sonra major diastereoizomer kristallendirilerek minör diastereoizomer ortamdan uzaklaştırılmıştır. Son basamakta ise ester potasyum hidroksit ve etanol ile hidroliz edilerek istenilen alkol başlangıç ürününden itibaren toplam %17 verimle gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen ürünün (-)-8-fenilmentol **13**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde spesifik hidroksil grubunun bağlı bulunduğu karbonun protonu 3.54 ppm de dublet ve triplet olarak bunun yanında fenilik protonlar beklenen 7 ppm civarında ve aynı zamanda metil protonlarda 0.89 ppm de dublet, 1.3 ve 1.43 ppm dede iki singlet olarak gözlenmiştir.



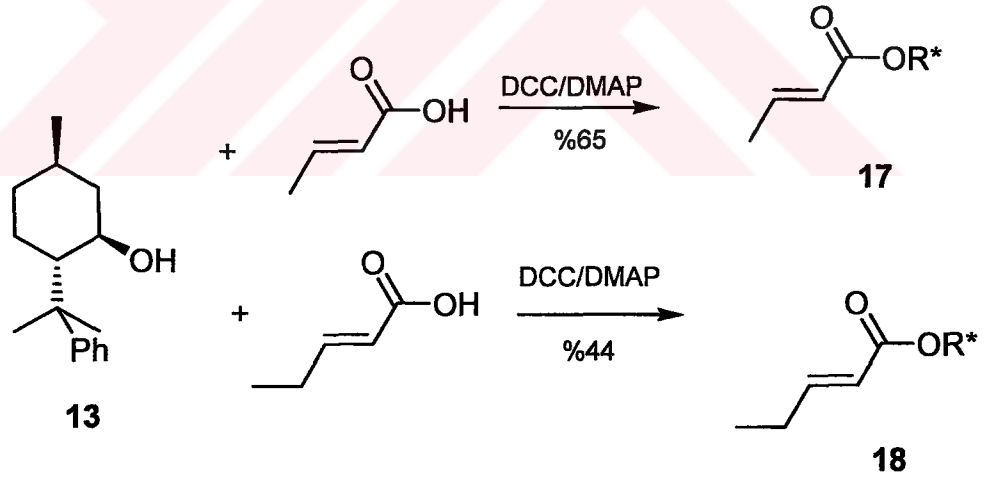
Şekil 28

Elde edilen kiral alkol olefinik asit yada asit klorürler kullanılarak farklı şartlarda esterlerine dönüştürülmüştür. Her bir esterinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelenerek yapı ile uyumlu olduktan sonra aziridinleştirme reaksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Akriloyil klorür ve sinnamoyil klorürün kiral alkol ile trietilamin ve *N,N*-dimetil anilin kullanılarak esterleştirme reaksiyonunun sonucu sırasıyla %71 ve %84 verimlerle sırasıyla **15** ve **16** nolu esterleri vermiştir.(Şekil 29)



Şekil 29

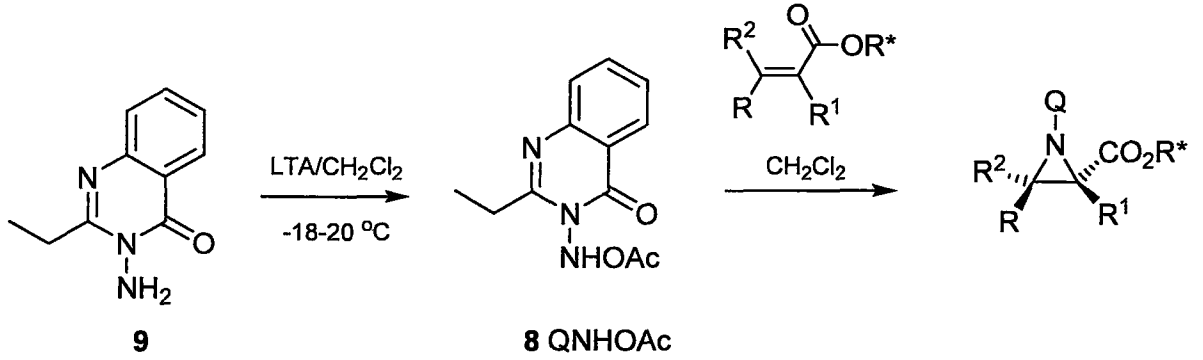
Fakat yukarıdaki şartların her ikisinin krotonoyil ve pentenoyil ile reaksiyonlarının sonuçlarında esterlerinin sentezi  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının incelenmesi sonucunda oluşmadığına karar verilmiş ve daha sonra disikloheksilkarbodiimit (DCC)[40] ve dimetilamino piridin reaksiyon ortamlarında istenilen esterlerin 17 ve 18 sentezi olefinik asitleri kullanılarak mümkün olmuştur.



Şekil 30

#### 4.3. KİRAL OLEFİNİK ESTERLERİN AZİRİDİNLEŞTİRİLMESİ

Yukarıda elde edilen olefinik esterlere, 3-amino-2-etilquinazolinon 9 bileşiği kurşun (IV) asetatla oksidasyonu ara ürünü ve düşük sıcaklıklarda kararlı olan 3-asetoksiamino-2-etilquinazolinon 8 bileşiğinin diklorometan içerisinde ilavesiyle substrat-kontrollü diastereoseçici aziridinleştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.



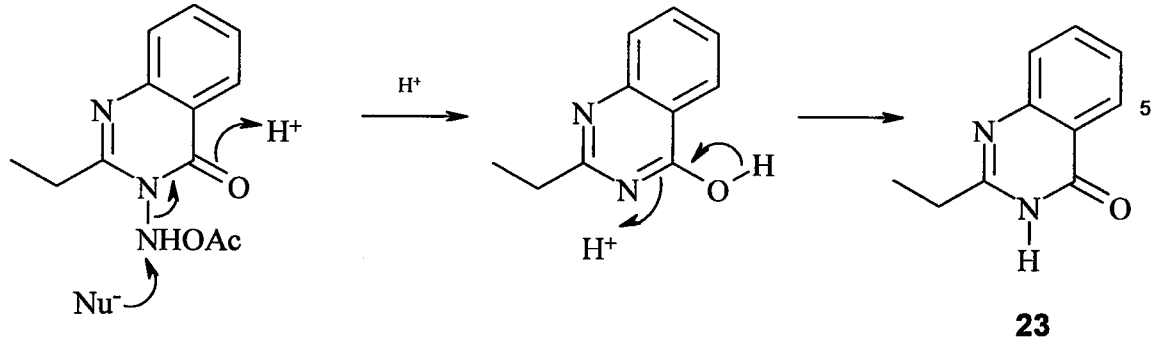
R\*=kiral grup ((-)-8-fenilmentol)

19	R, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> =H	%27 %68 ve %72	dr:13:1
20	R=CH <sub>3</sub> , R <sup>1</sup> ve R <sup>2</sup> =H	%25 ve %79	dr:>30:1
21	R=Et, R <sup>1</sup> ve R <sup>2</sup> =H	%73	dr:>30:1
22	R=Ph, R <sup>1</sup> ve R <sup>2</sup> =H	%88	dr:>30:1

### Şekil 31

Aziridin 19 eldesi üç farklı reaksiyon ortamı denenerek reaksiyonun Şekil 31 de gösterildiği gibi en iyi verimde gerçekleştirilmesi çalışması üzerinedir. Bu reaksiyonların ilkinde reaksiyon ortamına herhangi bir ekstra reaktif konulmadan ve 3-aminoquinazolinon 9 bileşiğini alkene karşılık bir mol ekvalent alındığı ortamdır. 3-Asetoksiaminoquinazolinon 8 bileşiği 0 °C ortamında kararlı olup bu sıcaklığın üzerinde oksidasyon ve aziridin oluşma basamağında oluşan ve kurşun (IV) asetat (LTA) gelen iki mol ekvalent asetik asit ile reaksiyon vererek istenmeyen bir ürün olan Q-H 23 bileşiğini aşağıdaki mekanizma ile vermektedir (Şekil 32). Bu elde edilen Q-H 23 bileşiği aynı zamanda elektronca fakir olan alken aziridinleştirme reaksiyonlarında da oluşmaktadır. Fakat reaksiyon alkene karşılık 1.5mol ekvalent quinazolinon kullanıldığında aziridin verimlerinin %95'lere çıktığı Chen ve Yang tarafından rapor edilse de bizim bu ortamda ki kiral akrilat 15 aziridinleştirme reaksiyonumuzda da alkene karşılık 3-aminoquinazolinon bileşiğini 1.5mol ekvalent almamıza rağmen verim düşük bulunarak (%27) aziridin yanında Q-H 23 bileşiği oluşmuş ve elde edilen ürünün erime noktası ve ince tabaka kromatografisi yöntemleriyle kontrolü yapılmıştır.





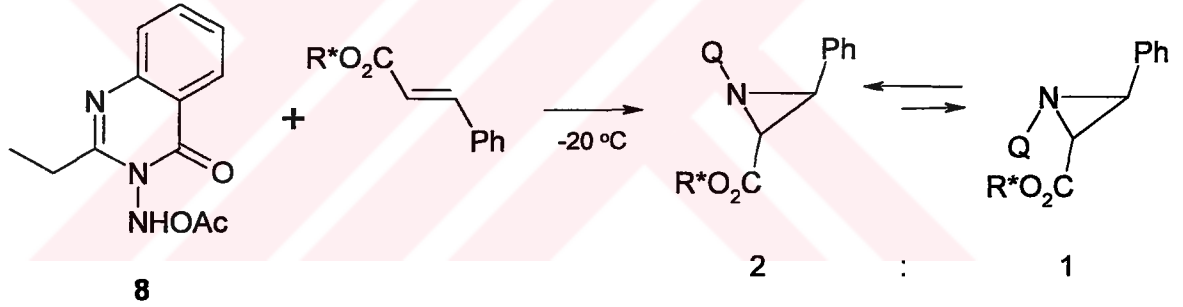
**Şekil 32**

Fakat aynı reaksiyon quinazolinon'un (Q) 9 bir mol ekvalentinin kullanılması ve reaksiyon ortamına iki mol ekvalent heksametildisilazan (HMDS) katılması sonucunda reaksiyon veriminin %68'e çıktığı gözlenmiştir. Q'nun 9 1.5mol ekvalentiyle de reaksiyon verimi biraz daha artarak %72 ye kadar çıkmıştır. Yukarıdaki sonuca göre kiral krotonat 16 bileşiğinin aziridinleştirme reaksiyonunu da Q'yu 9 1.5mol ekvalent olarak HMDS'li ve HMDS' siz ortamlardaki verimleri kontrol edilerek en iyi aziridinleştirme ortamı bulunmuştur. Burada iki mol ekvalent HMDS kullanıldığında reaksiyonun veriminin %25'ten %79 çıktığı gözlenmiştir. HMDS'in aziridinleştirme reaksiyonlarında kullanımı ilk olarak 1998 yılında[41] rapor edilmiş burada da yine verimlerin büyük oranda arttığı kaydedilmiştir.

Elde edilen aziridin 19 bileşiğinin HMDS'li ortamında reaksiyonunun sonucundaki diastereoizomerik oranı da  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelenerek bulunmuştur. Burada hassas olarak alınan integrasyonun sonucunda 8ppm civarında gözlenen quinazolinonun karbon 5-protonu diastereoizomerik oranının 13:1 olduğunu göstermiştir. Krotonattan türemiş aziridin 20'nin kolon kromatografisi öncesi ve sonrasındaki ince tabaka kromatografisindeki görünümleri ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde elde edilen maddenin sadece tek bir ürün olduğu düşünülmüş quinazolinonun karbon 5-proton sinyalinin görüldüğü bölge incelendiğinde oluşan aziridin tek bir diastereoizomer fakat *N*-invertomerlerin (3.5:1) olduğu tahmin edilmiştir. Fakat bunu yani sinyallerin *N*-invertomerlere ait olup olmadığını göstermek için düşük sıcaklıktaki  $^1\text{H}$  NMR spektrumu alma çabalarımız maalesef sonuçsuz kalmıştır. Bunun yanında bu oranın *N*-invertomer veya diastereoizomerlere mi ait olduğunu ispatlamak için yurtdışına analiz için gönderilmiş olup sonuç henüz elimize

ulaşmamıştır. Fakat literatür[36, 41] incelendiğinde krotonattan elde edilen bu tip aziridinlerde *N*-invertomer oranının normal olduğu ve bulunan değer ile literatürdeki değerlerin birbiriyle yaklaşık olarak uyumlu olduğu da gözlenmiştir.

Sinnamat ve pentenoatın aziridinleştirme reaksiyonlarında elde edilen aziridinler kolon kromatografisinden sonra kati halde ve yüksek verimlerle (%88 ve %73) bulunmuştur. Sinnamattan türemiş aziridin 22'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde yine 8ppm civarında iki sinyalin birbirine oranının 2:1 olduğu hesaplanmış ve *N*-invertomer olduğuna karar verilmiştir. Yapılan bu reaksiyonda aziridin diastereoizomerlerden sadece biri gözlenmiş olup diğerine ait hiçbir sinyal detekte edilmemiştir. Muhtemelen major *N*-invertomerin de quinazolinonun fenil halkasıyla birbirine *cis*-pozisyonunda[32] olduğu aşağıda gösterildiği gibi varsayılmıştır (Şekil 33).



Şekil 33

Aynı zamanda aziridin protonlarının yerlerinin tespiti için yapılan COESY ve NOESY spektrumları iyi sonuç vermese de genelde 4 ppm civarında beklenen benzilik karbona ait protonun sinyali net bir dublet vermesi gerekirken broad bir sinyal gözlenmiş ve bu bölgedeki protonun irridasyonu ile (Spektrum 25) 2.6 ppm civarındaki diğer aziridin protonuna ait olduğu sanılan dublet'in bu yöntemle singlet'e dönüştüğü gözlenmiş ve aziridin sinyalleri tespit edilmiştir.

Son olarak %73 verimle sentezlenen kiral pentenoatın 21 aziridininin <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde ortamda ne minör diastereoizomerin ne de *N*-inversiyonun sinyallerine rastlanmıştır.

Sentezlenen aziridinlerin **19**, **20**, **21** ve **22** her biri için gerekli spektroskopik analizleri  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR ve LCMS yapılarak elde edilen bütün yapıyla uyumlu olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak diastereoizomerik oranların yüksek bulunması Şekil 25'te gösterildiği gibi alkoldeki fenil grubunun  $\pi$ -orbitallerinin alkenik  $\pi$ -orbitalleriyle molekül içi etkileşmesi ve örtüşmesinden dolayı alkenin bir yüzünün kapanarak aziridin halkasının neredeyse bir yüzünden oluştuğu düşünülmüştür.

#### 4.4. ÖNERİLER

Elde edilen bu çalışmaların ışığında, kullanılan substratlar fazlaştırılarak 3-aminoquinazolinon **9**'un LTA oksidasyonu ve HMDS'li ortamdaki reaksiyonları gelecekteki yapılacak çalışmalar için bir temel teşkil edebilecektir. En azından bir tanesi için X-ray analizi yaptırabilmede aziridin **21** üzerinde tek bir kristal elde etme çabalarımız sonuçsuz kalmış bundan dolayı aziridin halkasında oluşturulan kiral merkezlerin konfigürasyonları hiçbiri için belirlenememiştir. Konfigürasyon belirlemede X-ray yapılacak kristaller elde edilerek yapının net uyumluluğu belirlenebilecektir.

## REFERANSLAR

- [1] R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Sharpless Epoxidation, Vol. 7*, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- [2] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. of Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [3] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. of Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2891.
- [4] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *Tetrahedron*. **1989**, *45*, 5703.
- [5] S. P. Baird, B. C. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 893.
- [6] E. J. Allain, L. P. Hager, L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. of Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4415.
- [7] S.-H. Zhao, P. R. Ortiz, B. A. Keys, K. G. Davenport, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 2725.
- [8] T. Ibuka, *Chemical Society Reviews* **1998**, *27*, 145.
- [9] V. Adam, R. Paredes, A. K. Smerz, L. A. Veloza, *Liebigs Ann.* **1997**, 547.
- [10] A. Subbaraj, O. R. Subba, W. Lwowski, **1989**.
- [11] W. Lwowski, T. W. Mattingly, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1947.
- [12] W. Lwowski, T. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630.
- [13] W. Lwowski, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 897.
- [14] A. Padwa, A. D. Woolhouse, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 7*, Pergamon, Oxford.

- [15] S. Fioravanti, L. Pellacani, S. Stabile, P. A. Tardella, R. Ballini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6169.
- [16] N. Furukawa, T. Yoshimura, M. Ohtsu, T. Akasaka, S. Oae, *Tetrahedron* **1979**, *36*, 73.
- [17] M. M. Preira, P. P. O. Santos, L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1993**, 38.
- [18] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328.
- [19] D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742.
- [20] Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. of Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326.
- [21] W. Zhang, N. H. Lee, E. N. Jacobsen, *J. of Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 425.
- [22] H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 9245.
- [23] R. S. Atkinson, C. W. Rees, *Journal of Chemical Society (C)* **1969**, 772.
- [24] D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 576.
- [25] R. S. Atkinson, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1967**, 1230.
- [26] R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2875.
- [27] R. S. Atkinson, B. J. Kelly, *J. of Chem. Soc. Perk. Trans. I* **1989**, 1515.
- [28] R. S. Atkinson, B. J. Kelly, C. McNicolas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1989**, 562.

- [29] R. S. Atkinson, *Nitrenes and Azides, Reactivity and Utility*, Ed. E.F.V. Scriven Academic Press, New York, **1984**.
- [30] R. S. Atkinson, G. Tughan, *J. of Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1987**, 2803.
- [31] R. S. Atkinson, C. M. Darrah, B. J. Kelly, *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 1711.
- [32] R. S. Atkinson, T. A. Claxton, I. S. T. Lochrie, S. Ulukanli, *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5113.
- [33] R. S. Atkinson, A. P. Ayscough, W. T. Gattrell, T. M. Raynham, *J. of Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, 2783.
- [34] J. T. Kapron, B. D. Santarseiro, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1074.
- [35] Z. Chilmonczyk, M. Egli, C. Behringer, A. S. Dreiding, *Helvetica Chimica Acta* **1989**, 72, 1095.
- [36] K.-S. Yang, K. Chen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1676.
- [37] G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, 475.
- [38] R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, *J. of Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1986**, 1215.
- [39] D. A. Evans, *Organic Syntheses*, 8, 528.
- [40] B. Mezrhab, F. Dumas, J. d'Angelo, C. Riche, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 500.
- [41] R. S. Atkinson, E. Barker, S. Ulukanli, *J. of Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, 583.



**EKLER**

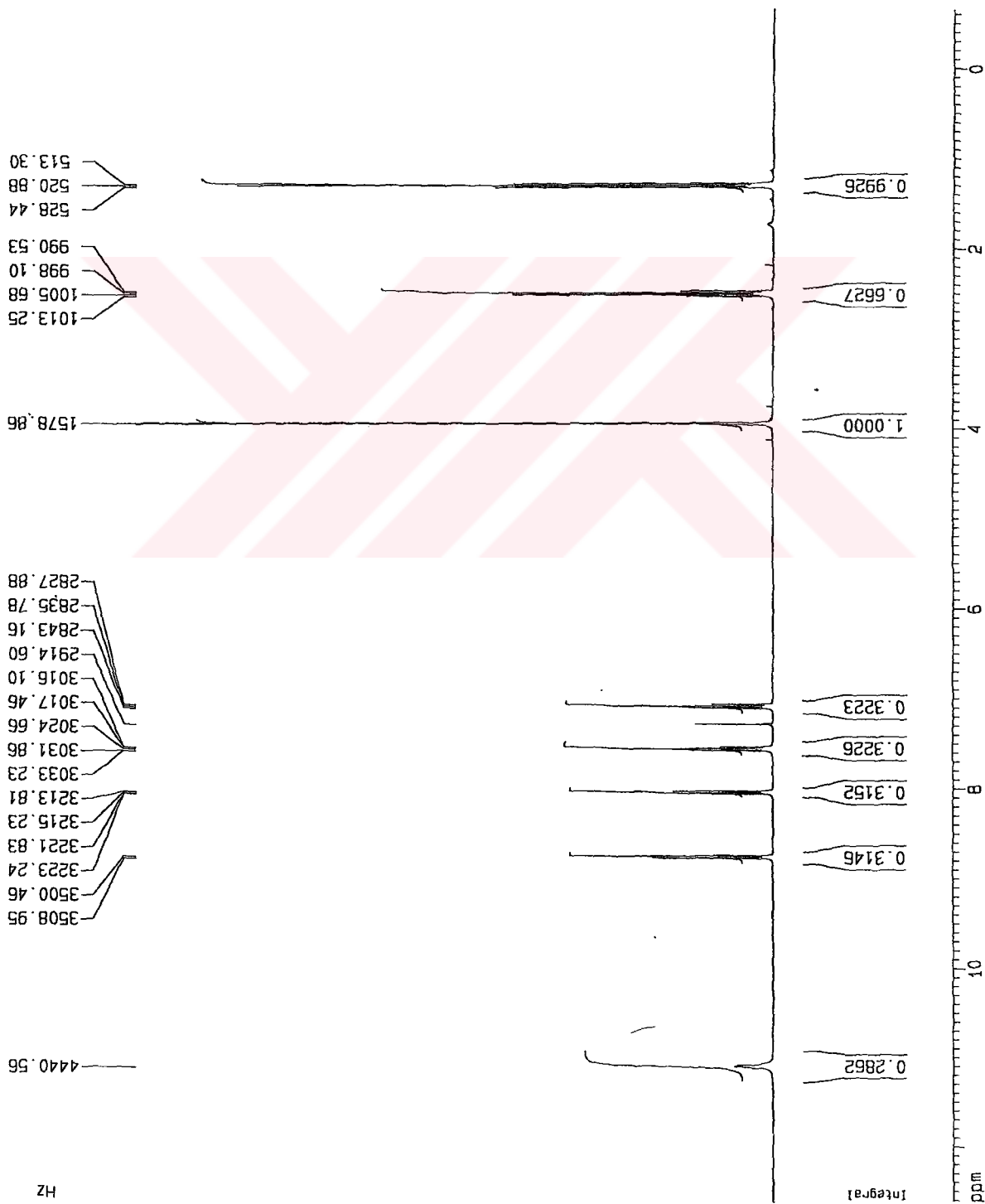
Current Data Parameters  
 NAME 27su03  
 EXPNO 12  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20030228  
 Time 17.40  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 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  
 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 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



Spektrum 1 2-Propionilaminobenzoik asit metil esterinin <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) spektrummu



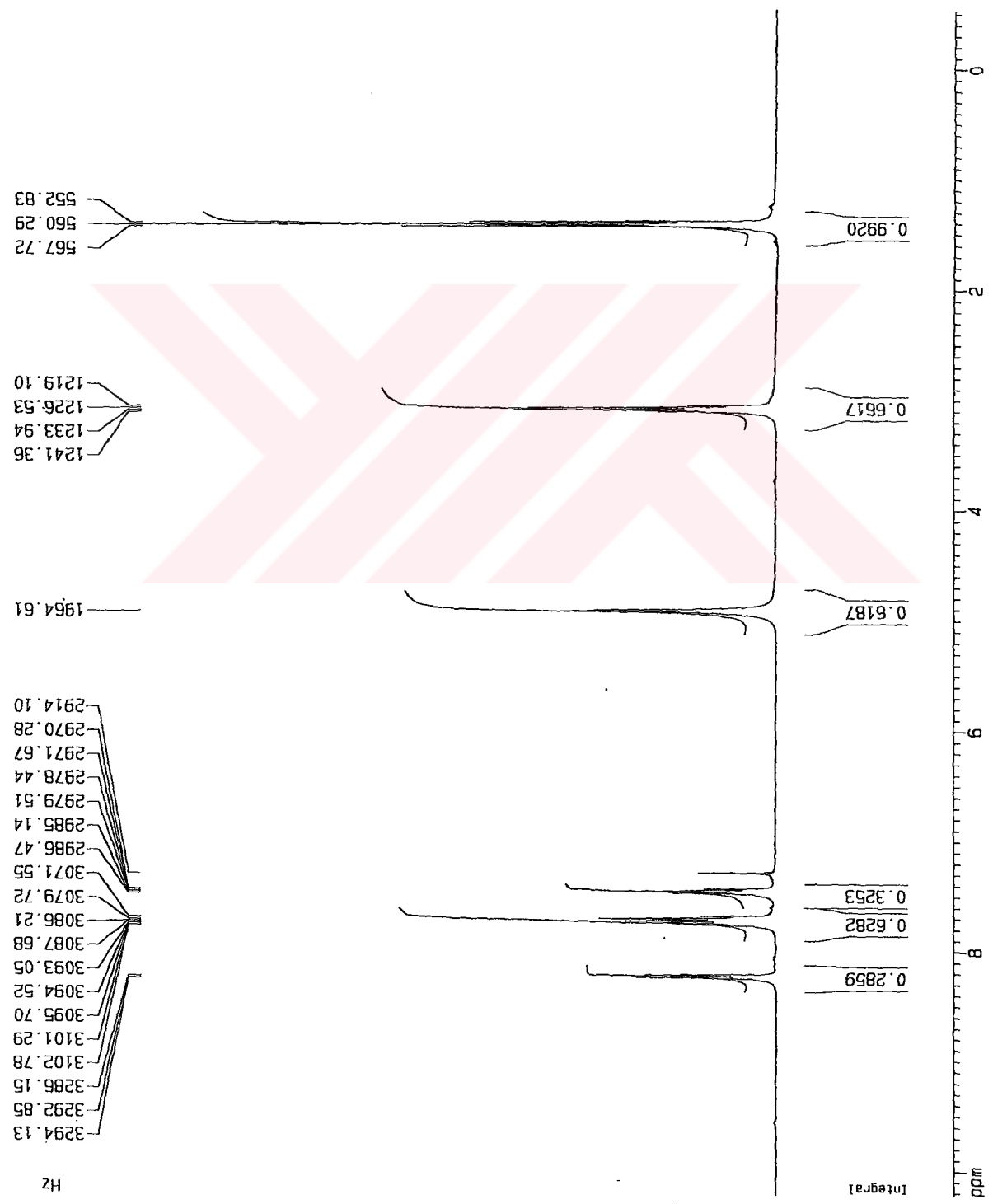
Current Data Parameters  
 NAME 275u03  
 EXPNO 9  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20030228  
 Time 17.20  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDC13  
 NS 23  
 DS 2  
 SWH 8278.146 Hz  
 FIDRES 0.126314 Hz  
 AQ -3.9584243 sec  
 RG 256  
 DM 60.400 usec  
 DE 21.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec

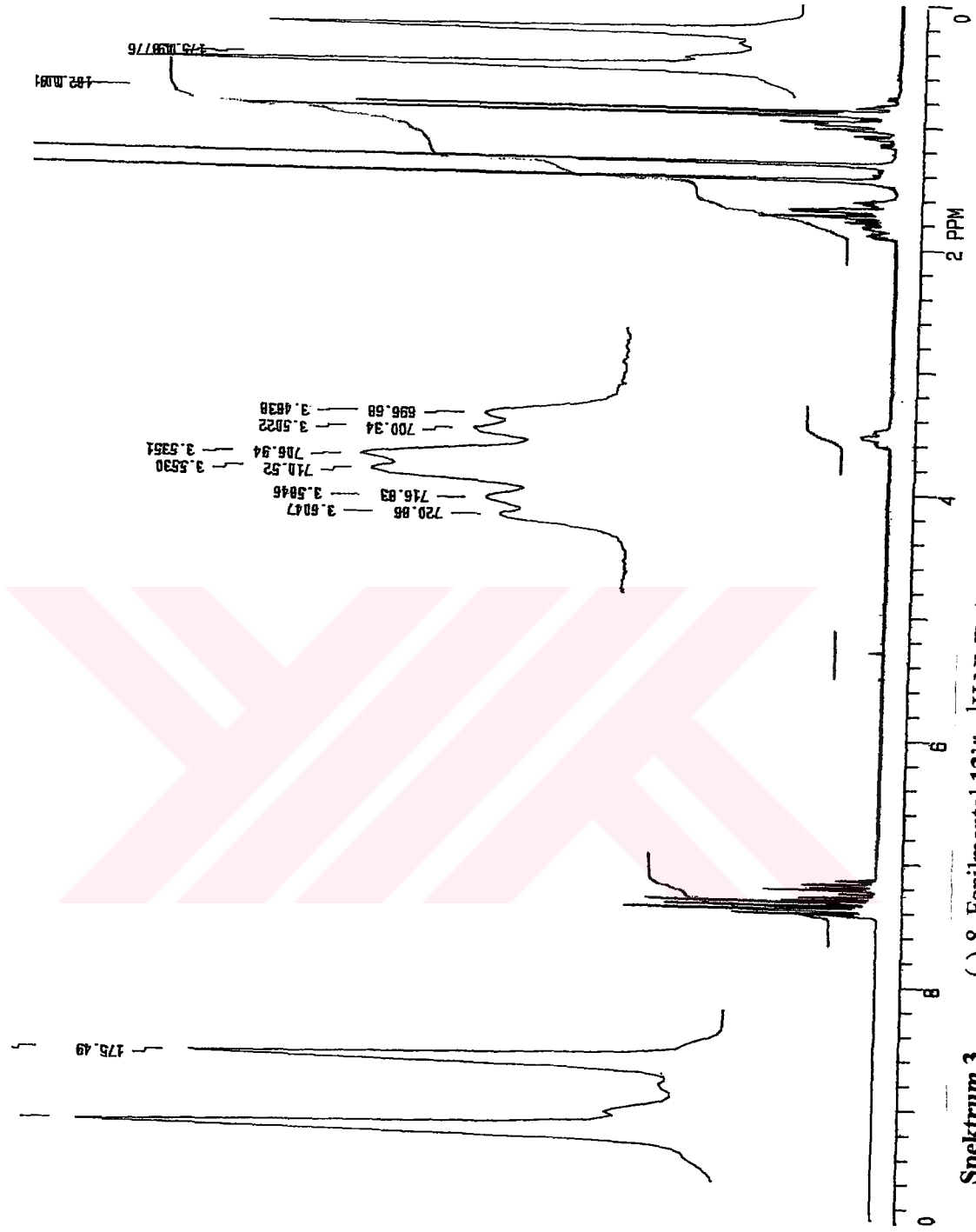
\*\*\*\*\* CHANNEL f1 \*\*\*\*\*  
 NUC1 1H  
 P1 10.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 400.1324710 MHz

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

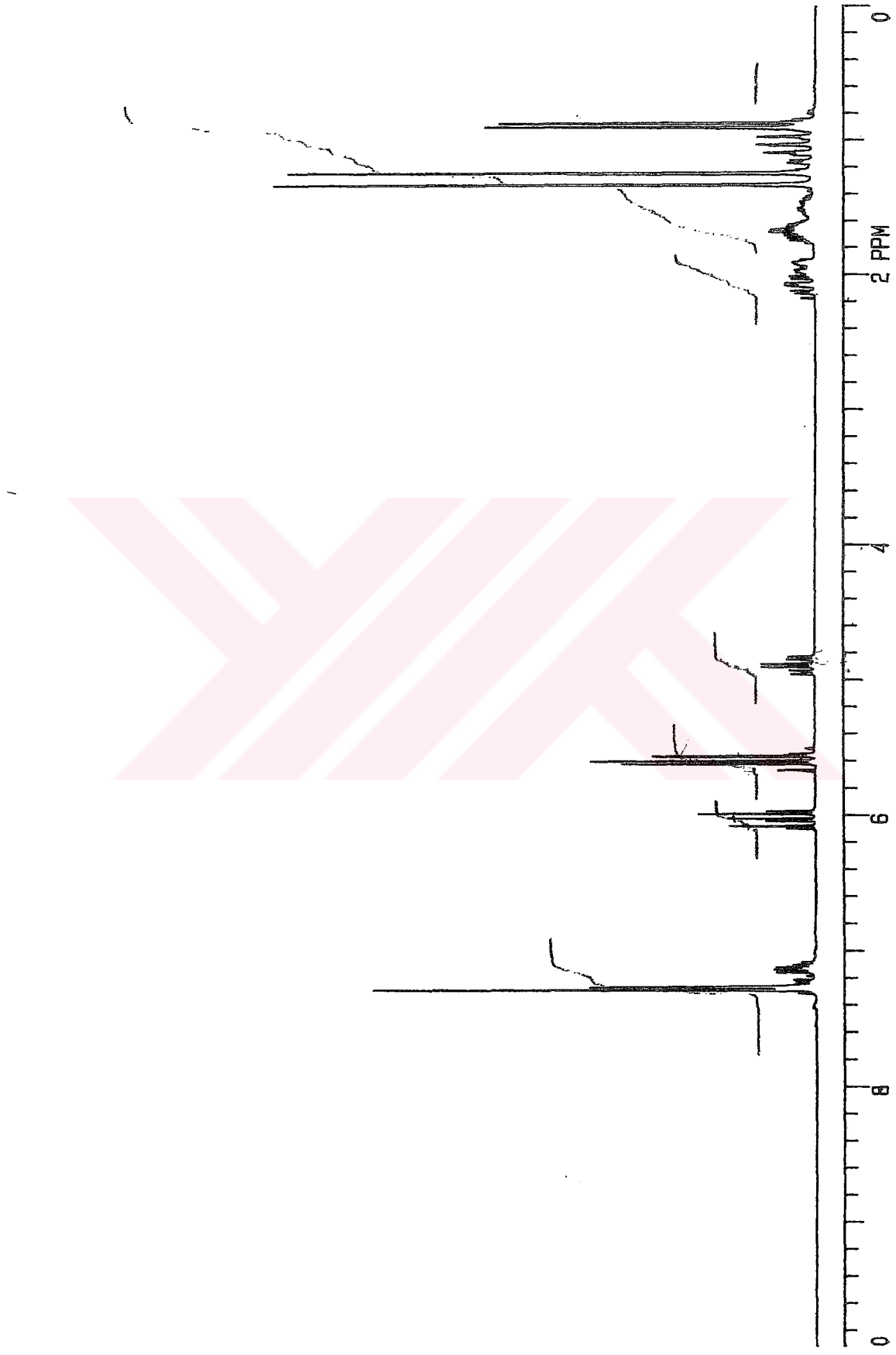
1D NMR plot parameters  
 CX 20.00 cm  
 F1P 10.225 ppm  
 F1 4091.45 Hz  
 F2P -0.534 ppm  
 F2 -213.57 Hz  
 PPMCM 0.53785 ppm/cm  
 HZCM 215.25131 Hz/cm



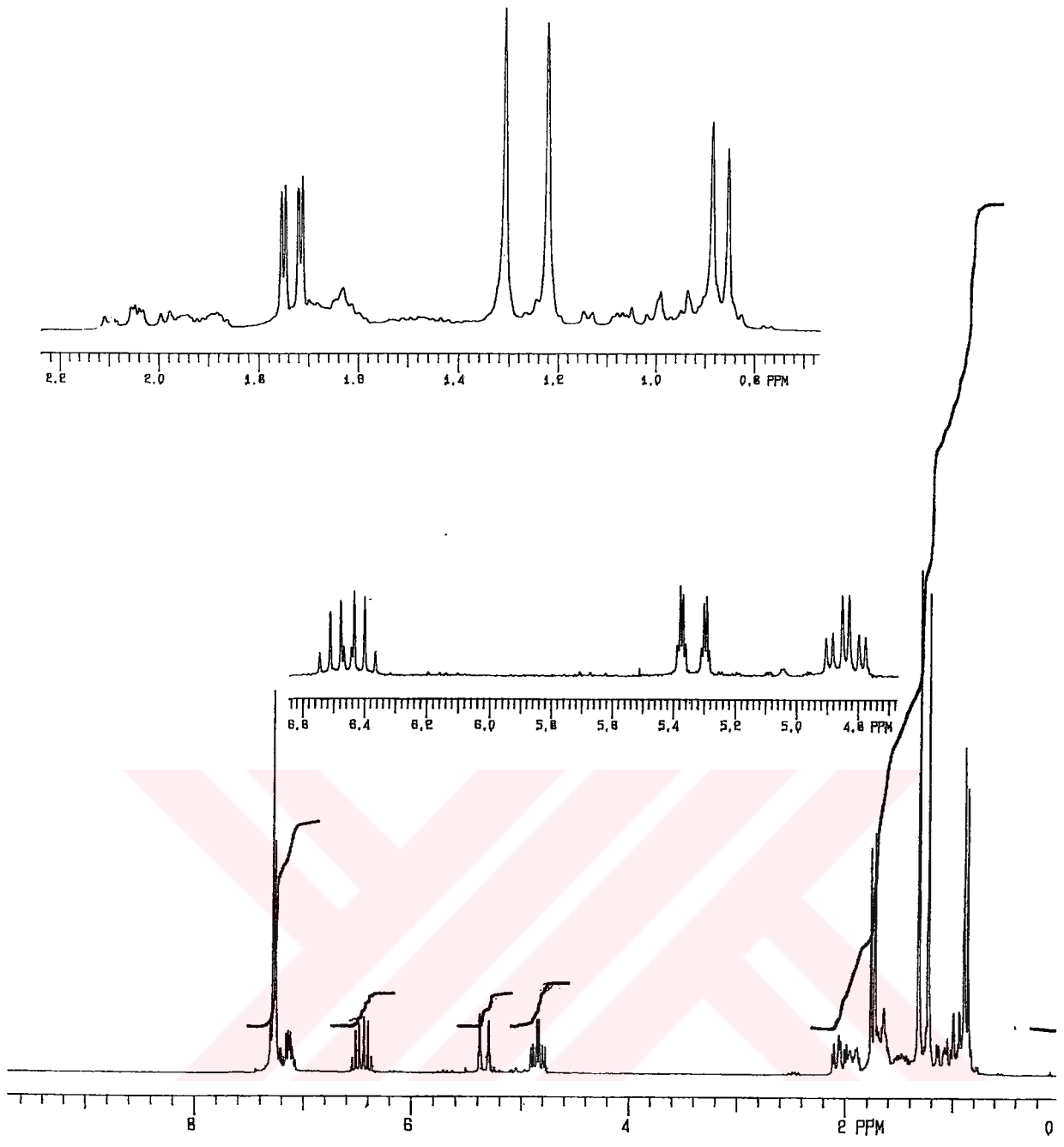
Spektrum 2 3-Amino-2-ethyl-3H-quinazolin-4-on'un <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu



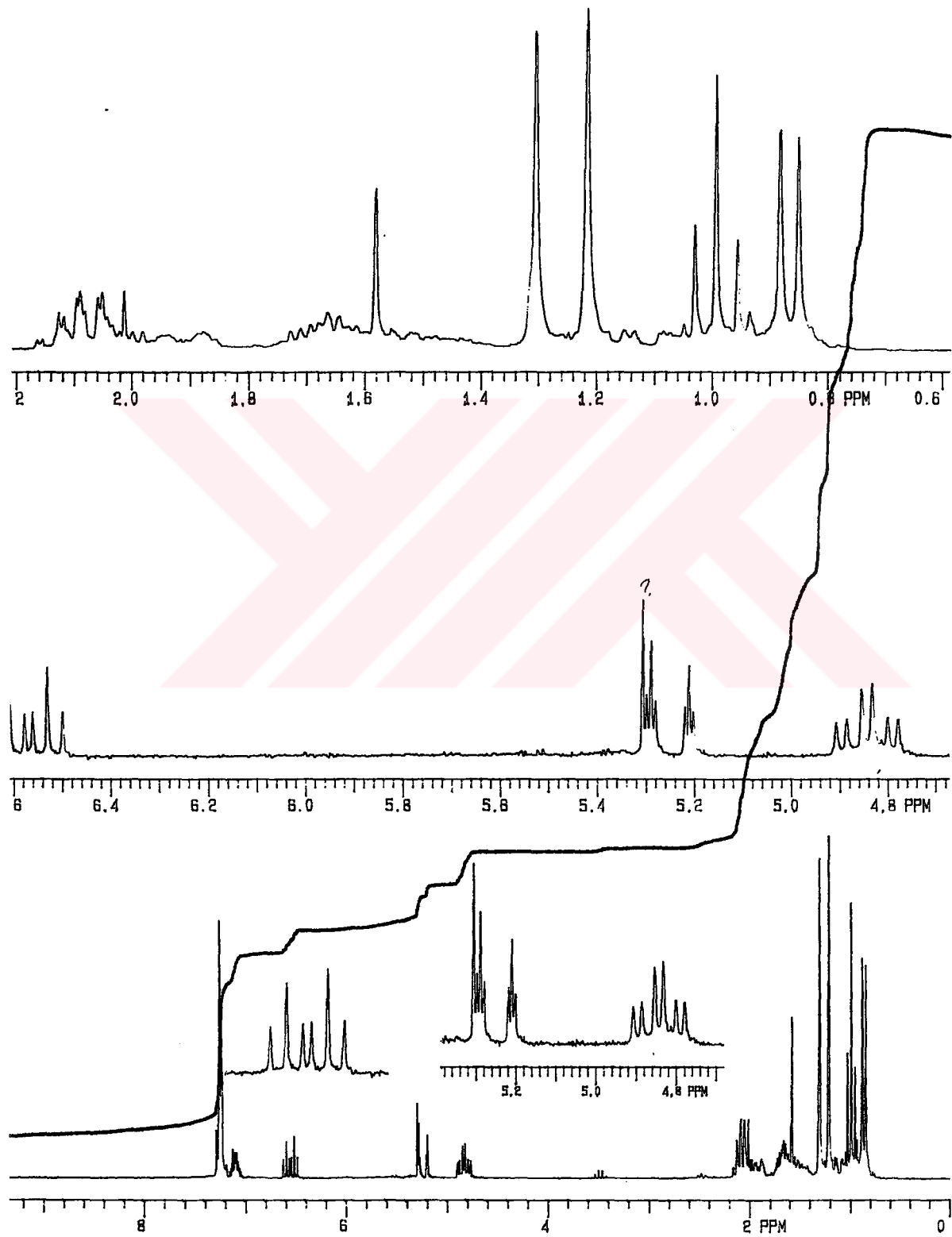
Spektrum 3 (-)-8-Fenilmentol 13'ün <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu



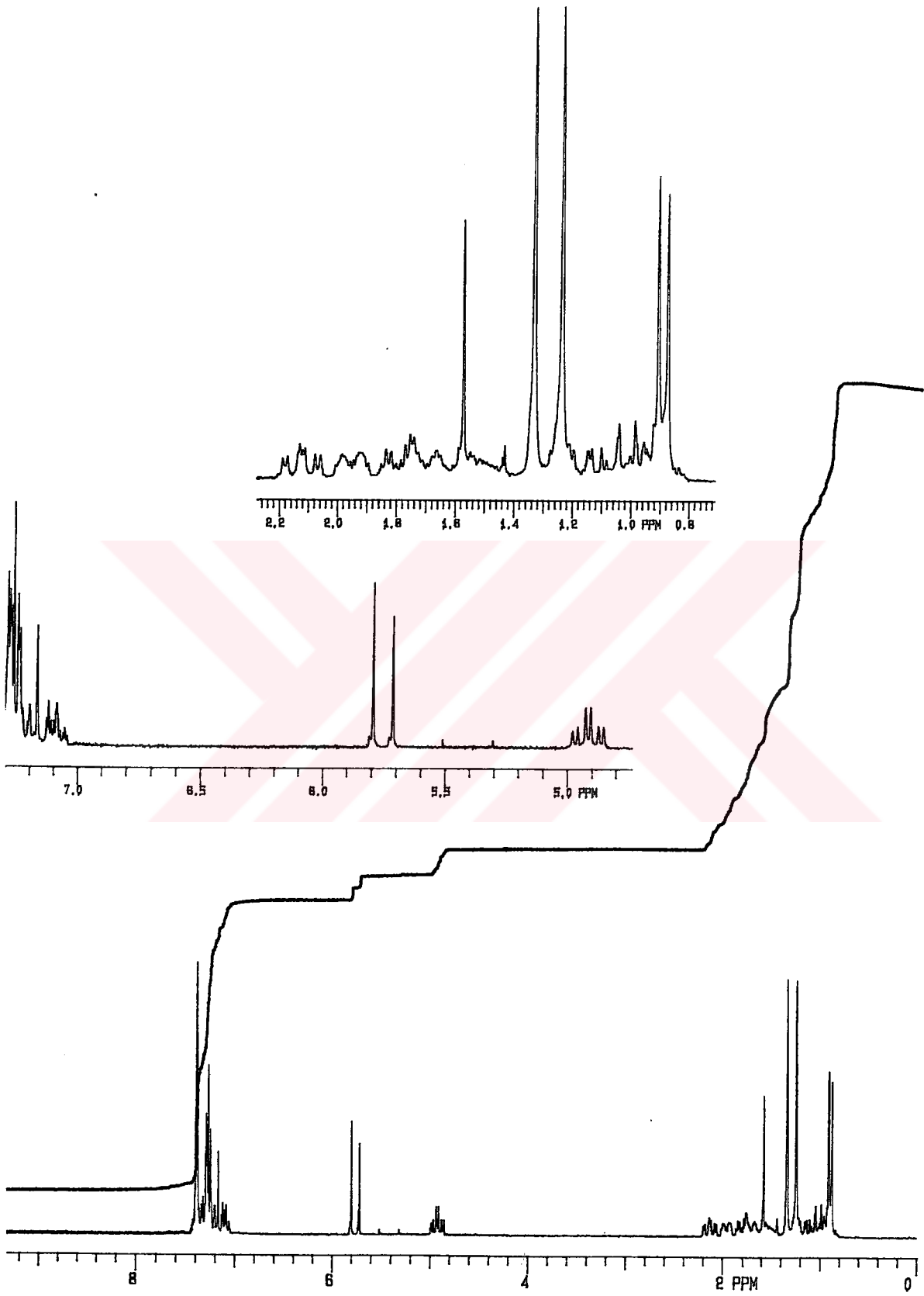
Spektrum 4 Akriik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester 15' in  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



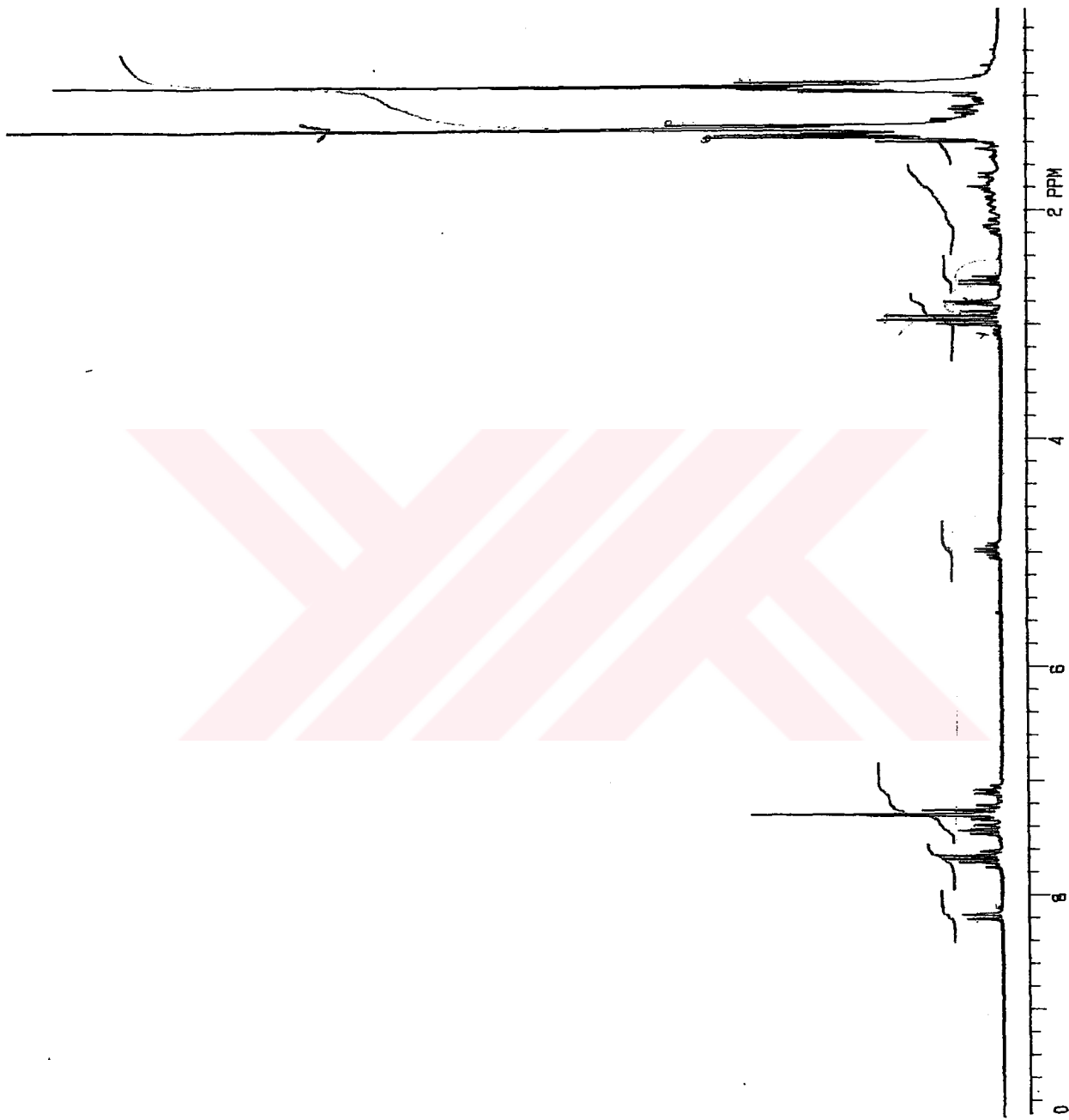
**Spektrum 5** Buten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-eti)-sikloheksil ester 16'in <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu



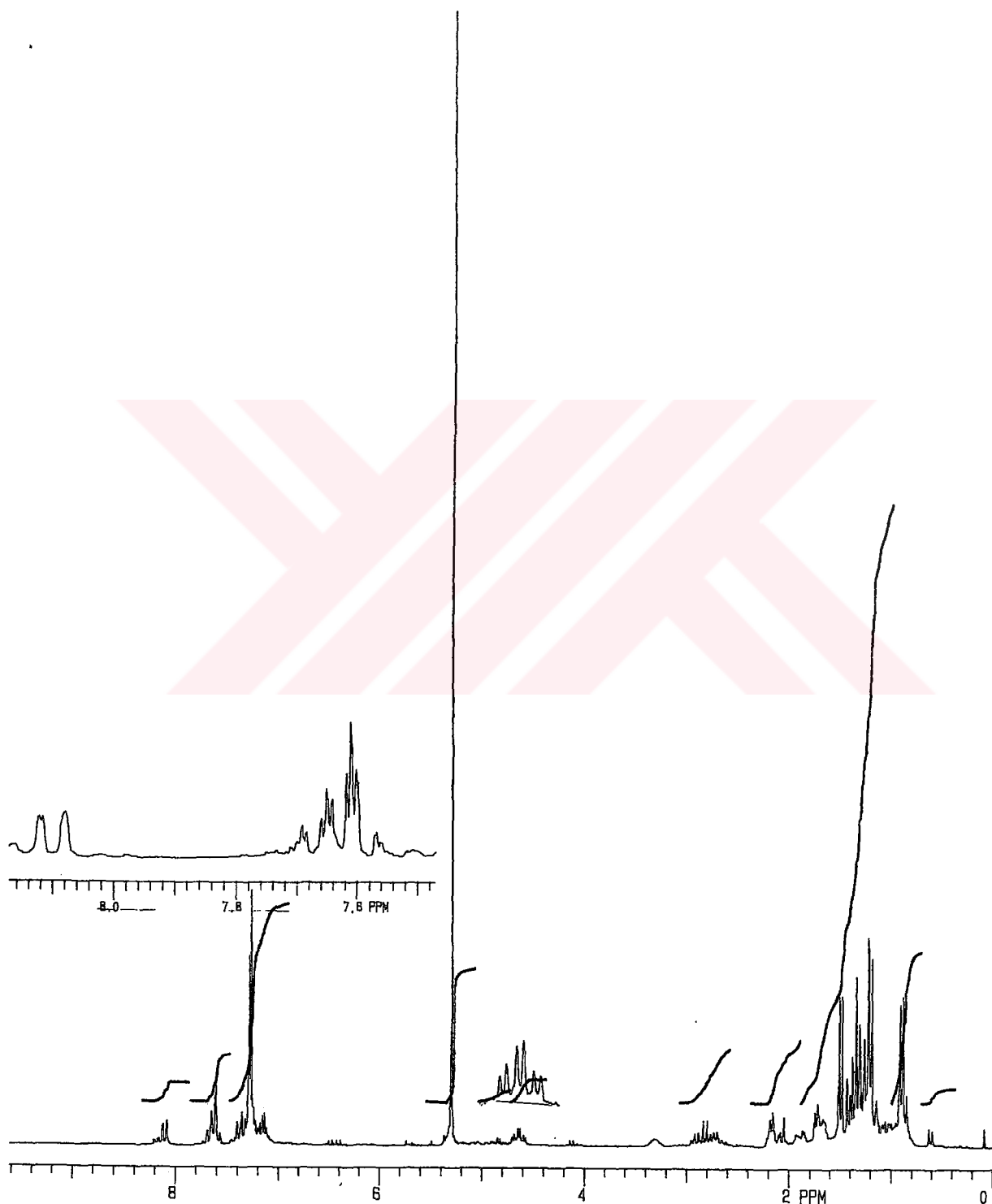
**Spektrum 6** Penten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester 17 in  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



Spektrum 7 3-Fenil Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester 18'in <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu

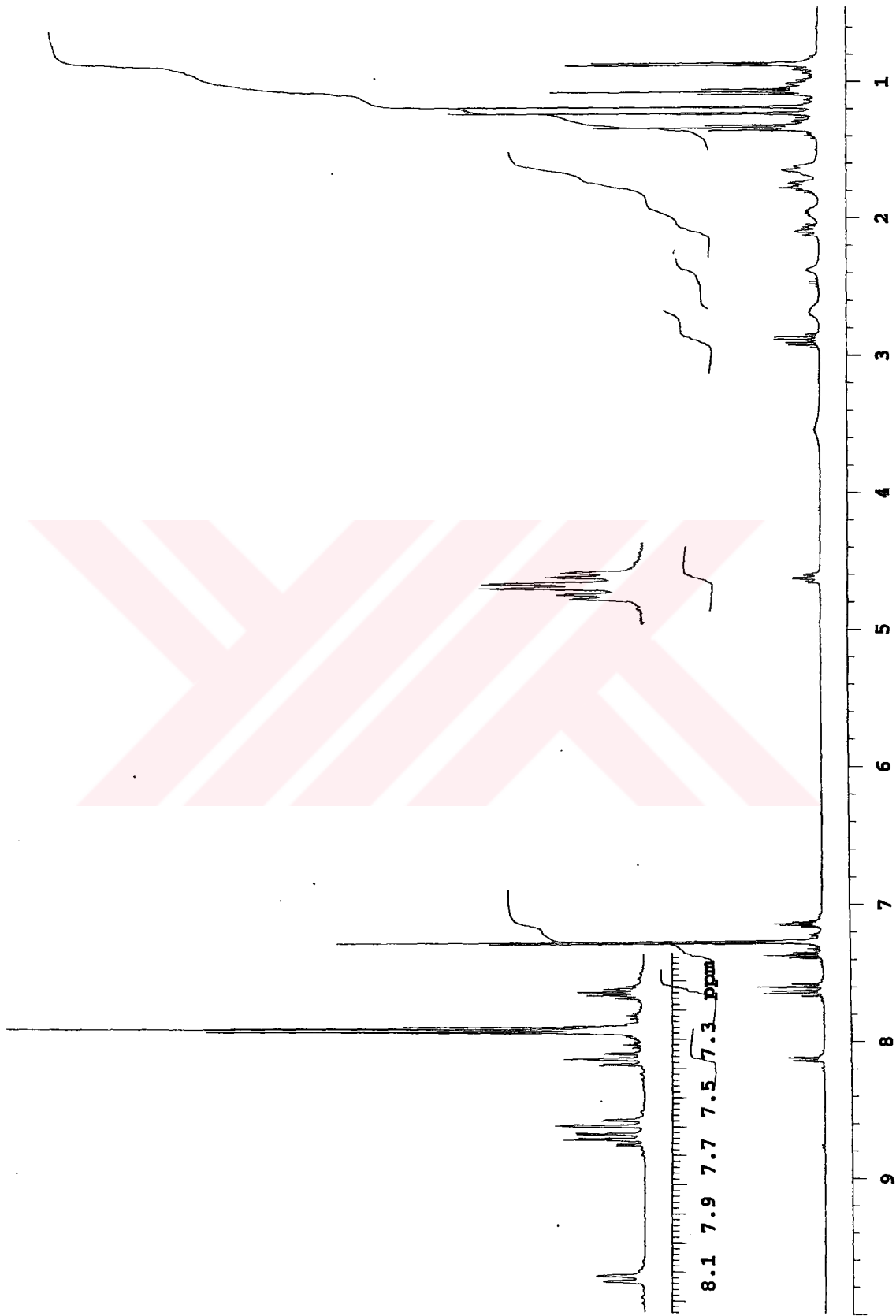


Spektrum 8 Aziridinin 19'un <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu

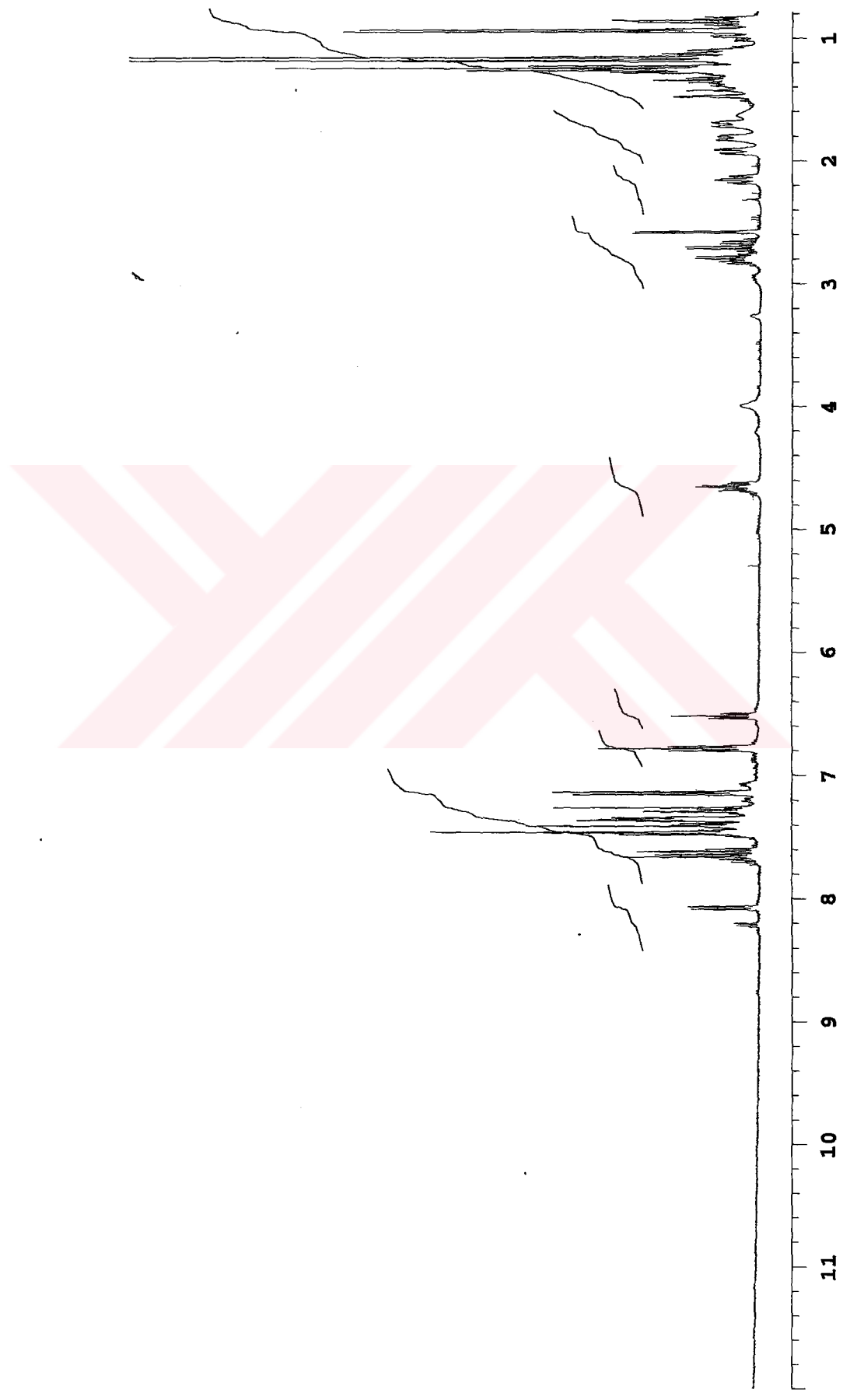


Spektrum 9 Aziridin 20' min  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrum

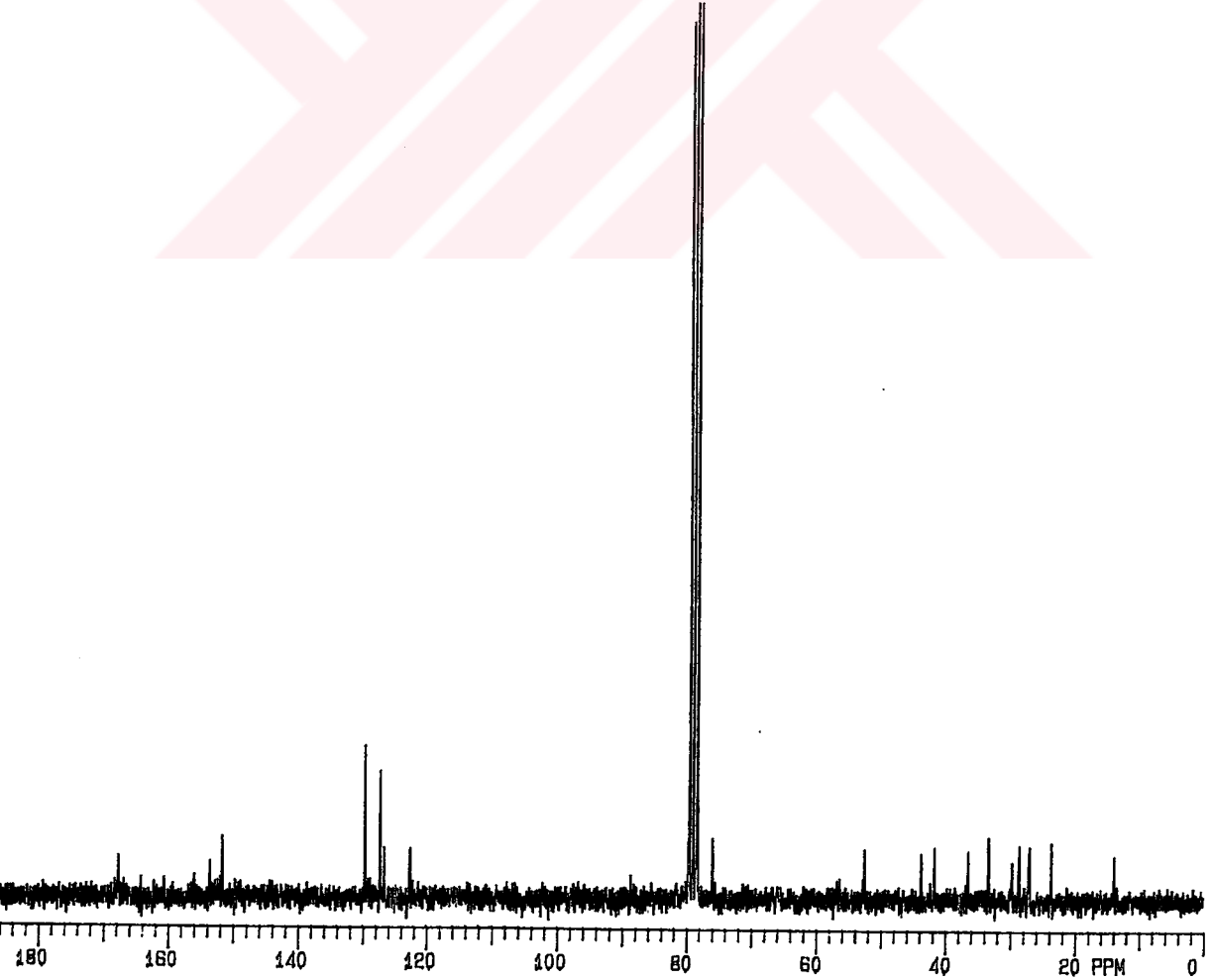
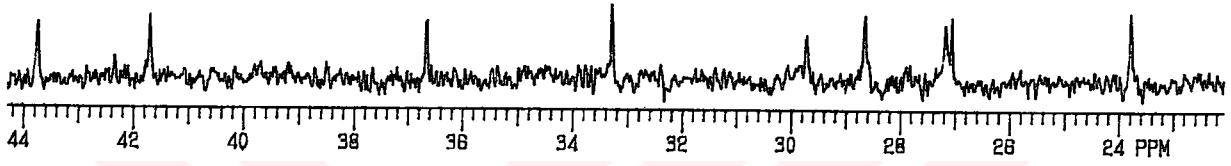




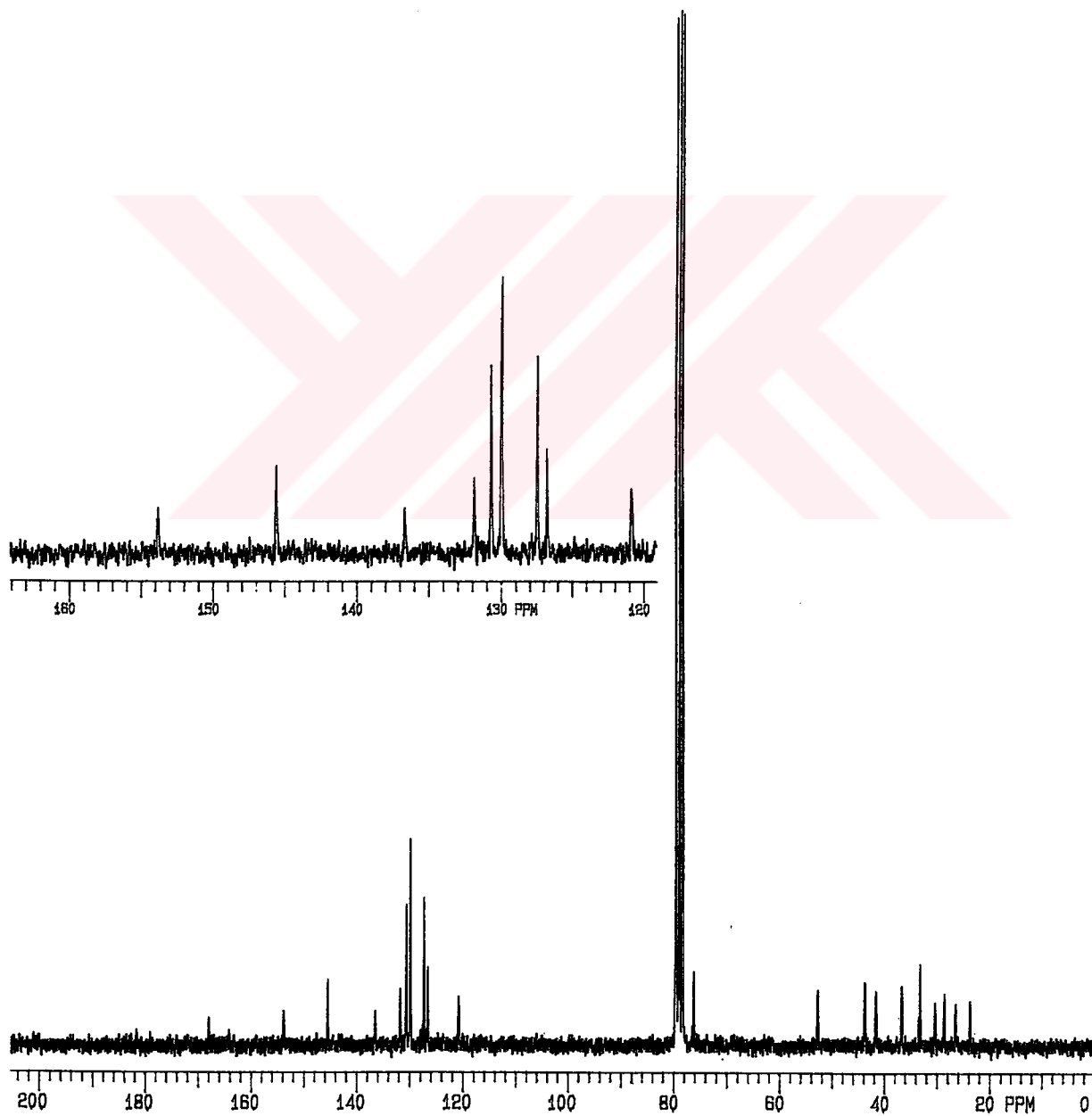
Spektrum 10 Aziridin 21 in  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



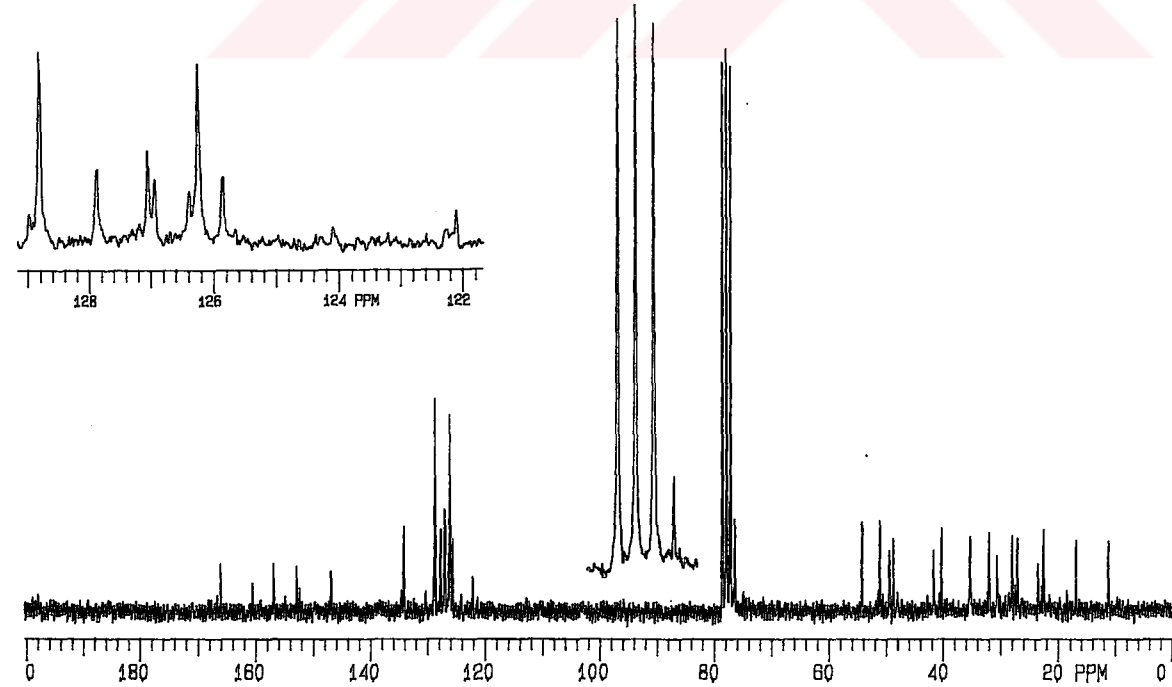
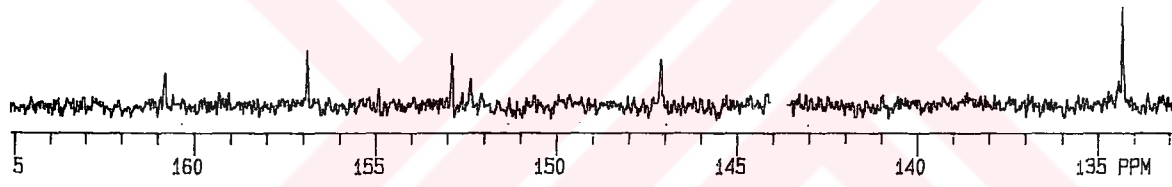
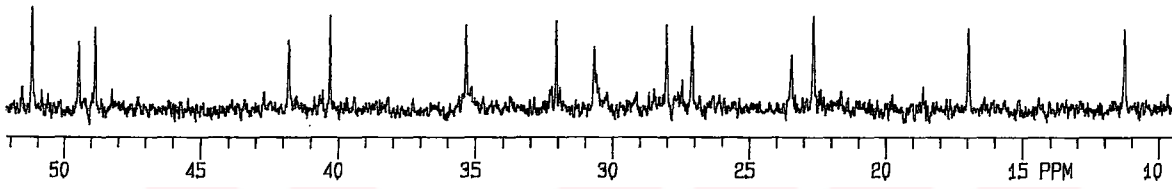
**Spektrum 11** Aziridin 22' nin  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu



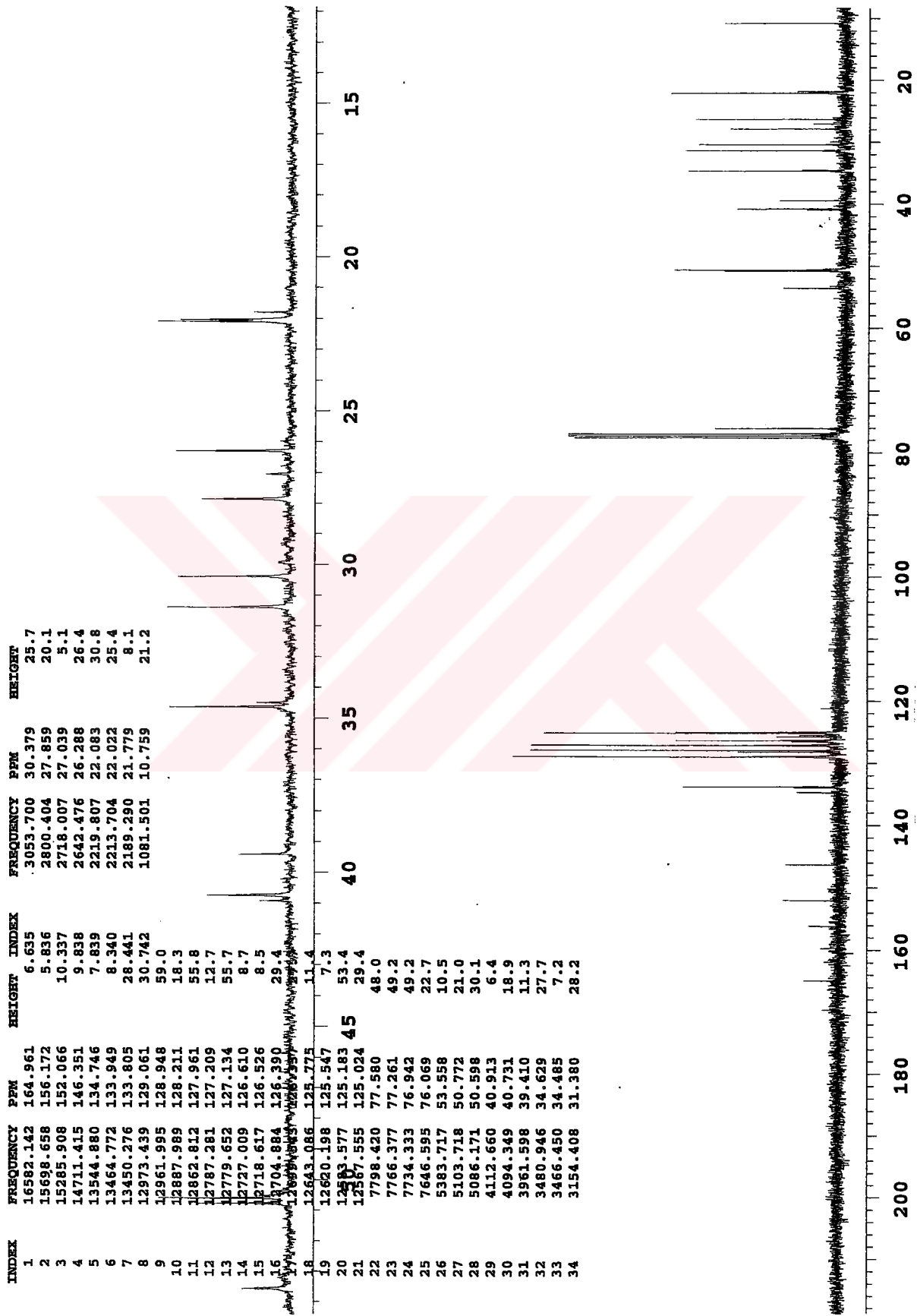
Spektrum 12 Penten-2-enoik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester 17 in  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrummu



Spektrum 13 3-Fenil Akrilik asit 5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-sikloheksil ester 18' in <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumu

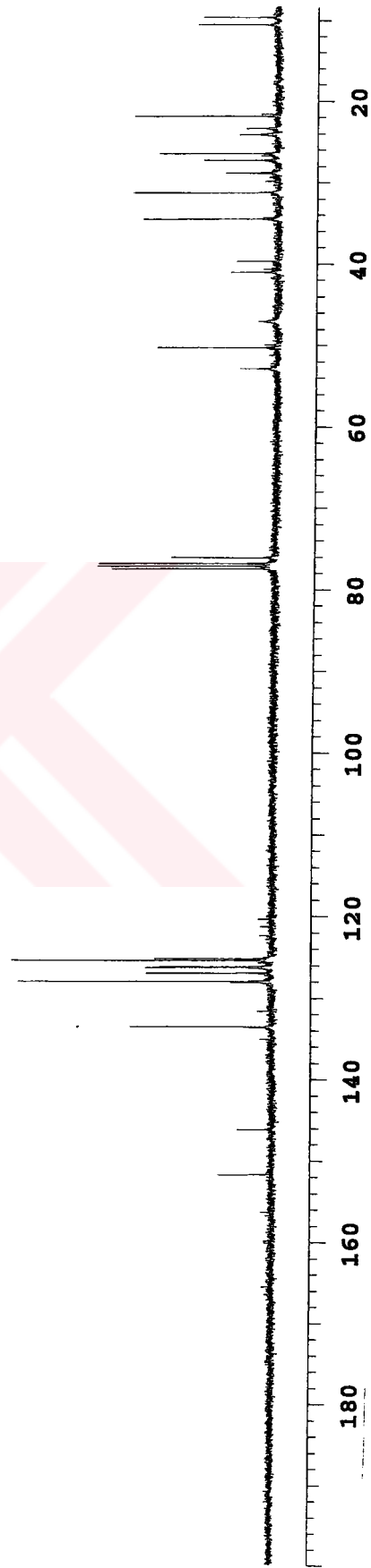


Spektrum 14 Aziridin 20' nin  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu

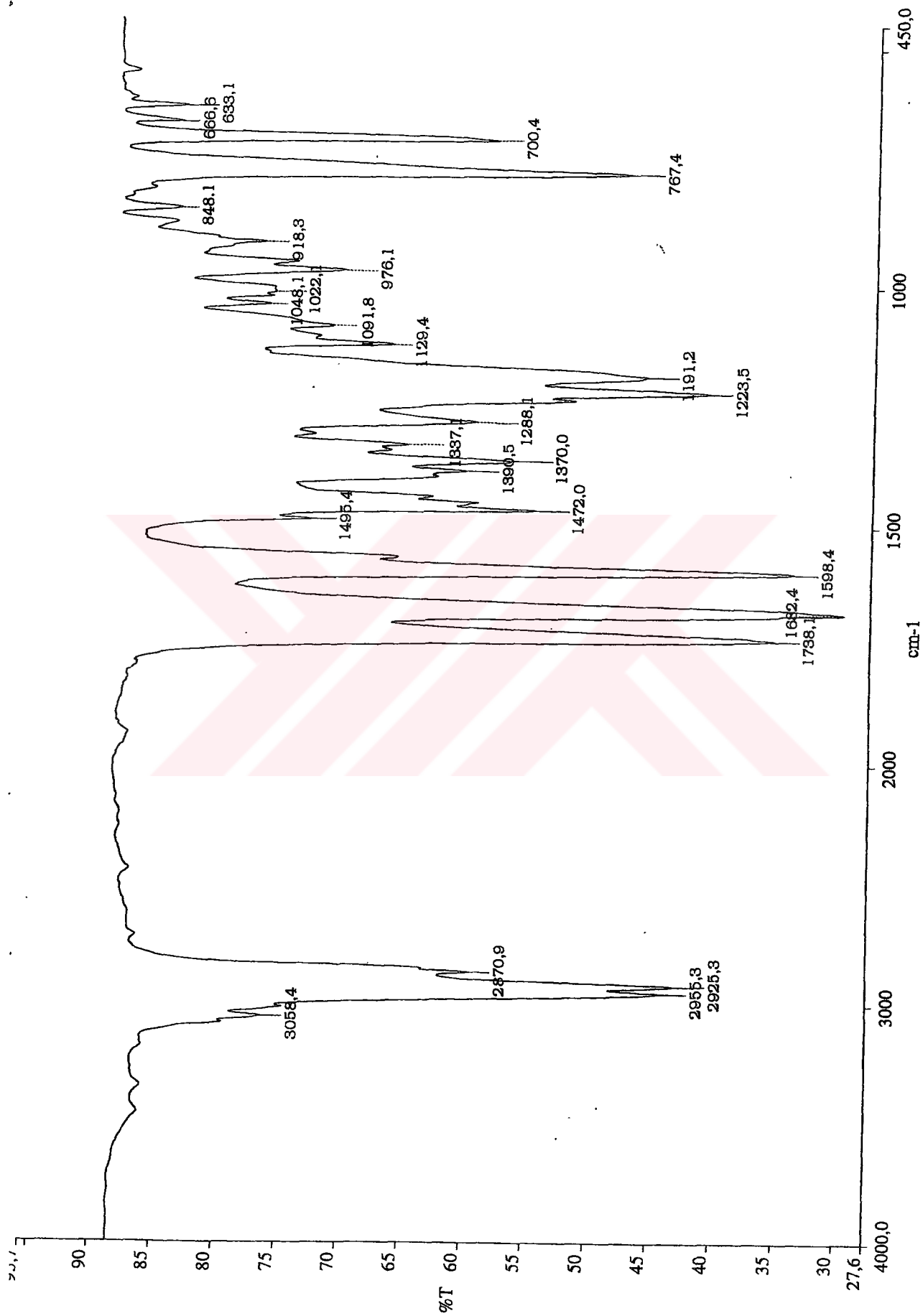


Spektrum 15 Aziridin 21' in  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrummu

INDEX	FREQUENCY PPM	HEIGHT
1	15263.783	151.846
2	14705.311	146.290
3	13452.565	133.828
4	13441.121	133.714
5	12891.041	128.242
6	12880.360	128.135
7	12783.467	127.172
8	12776.600	127.103
9	12708.699	126.428
10	12700.306	126.344
11	12621.724	125.562
12	12599.598	125.342
13	7798.420	77.580
14	7766.377	77.261
15	7734.333	76.942
16	7661.091	76.213
17	5326.497	52.989
18	5067.860	50.416
19	4132.496	41.111
20	3997.456	39.767
21	3476.368	34.583
22	3150.593	31.342
23	2907.216	28.921
24	2749.287	27.350
25	2666.890	26.531
26	2433.430	24.208
27	2358.662	23.464
28	2208.363	21.969
29	1073.109	10.675
30	982.319	9.772

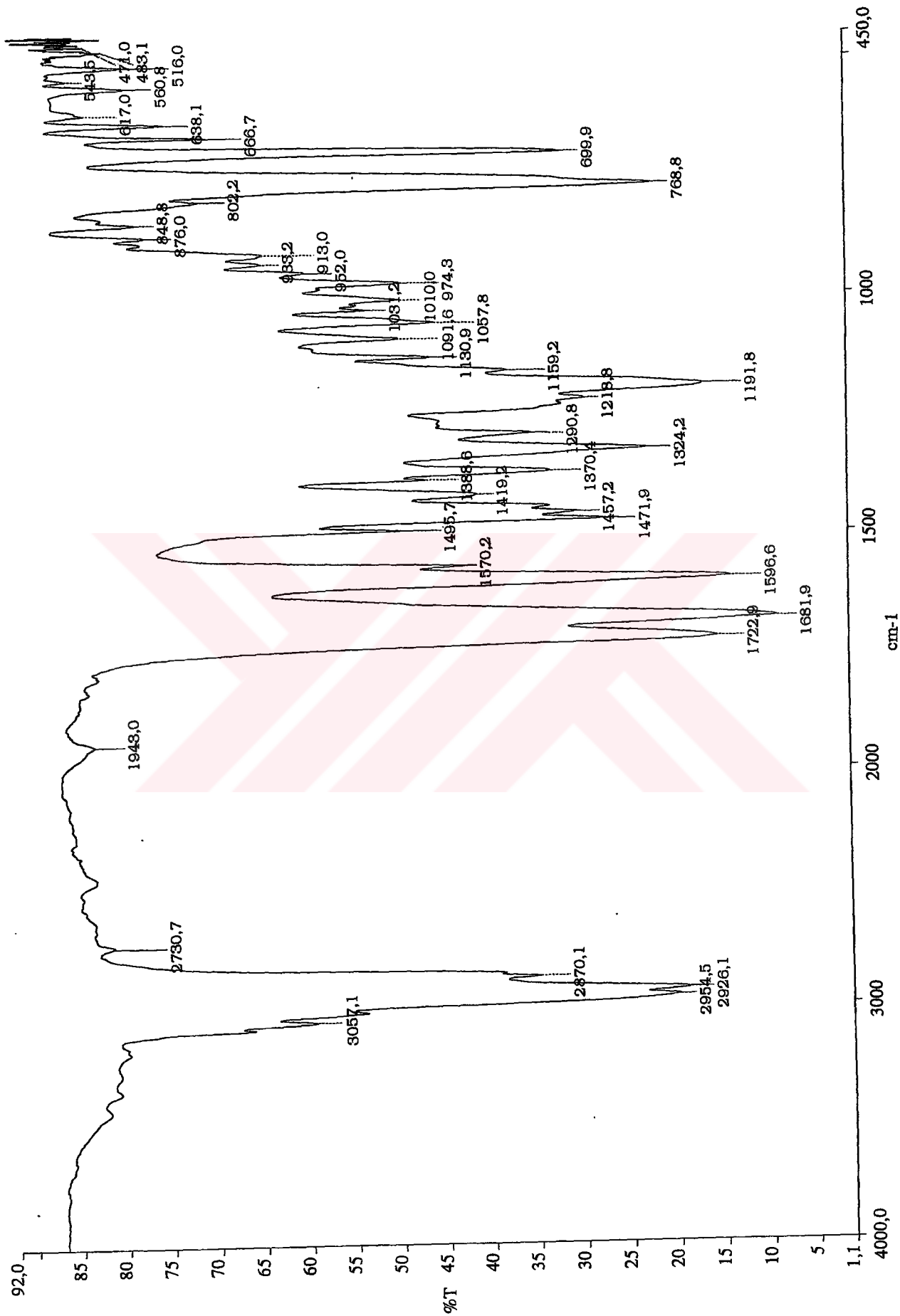


Spektrum 16 Aziridin 22' nin <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrumumu

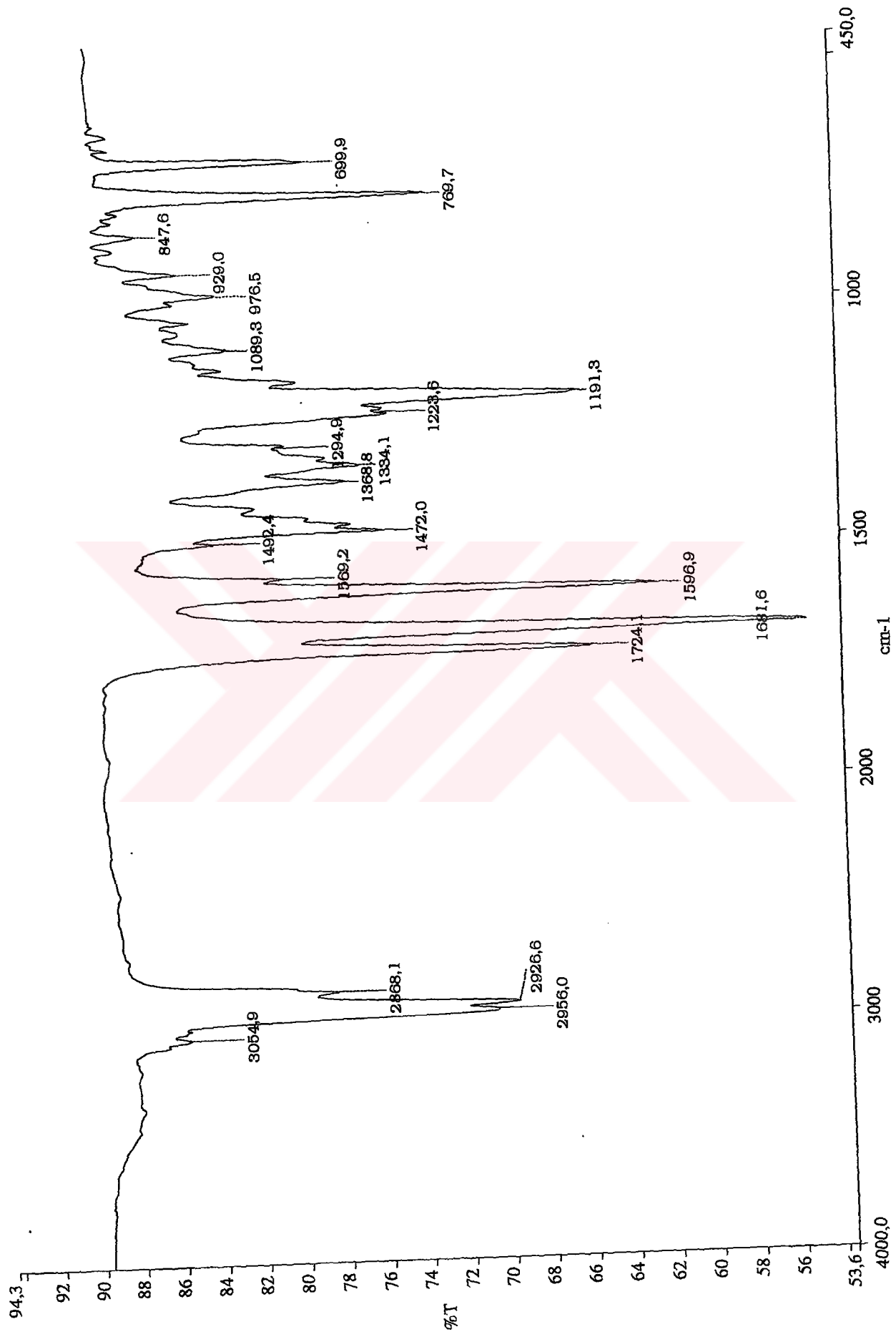


Spektrum 17 Aziridin 19'un IR spektrumu

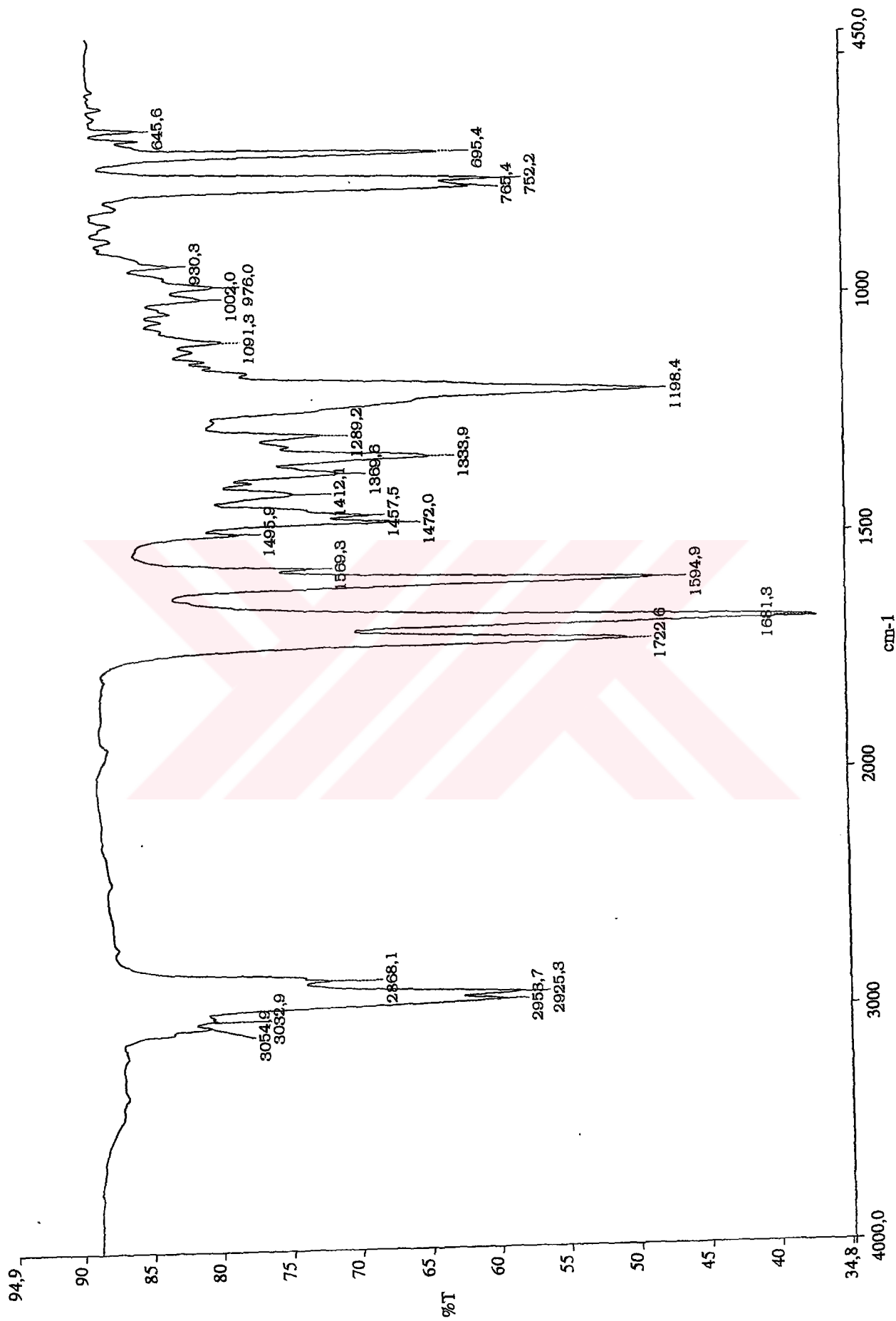




Spektrum 18 Aziridin 20'nin IR spektrumumu



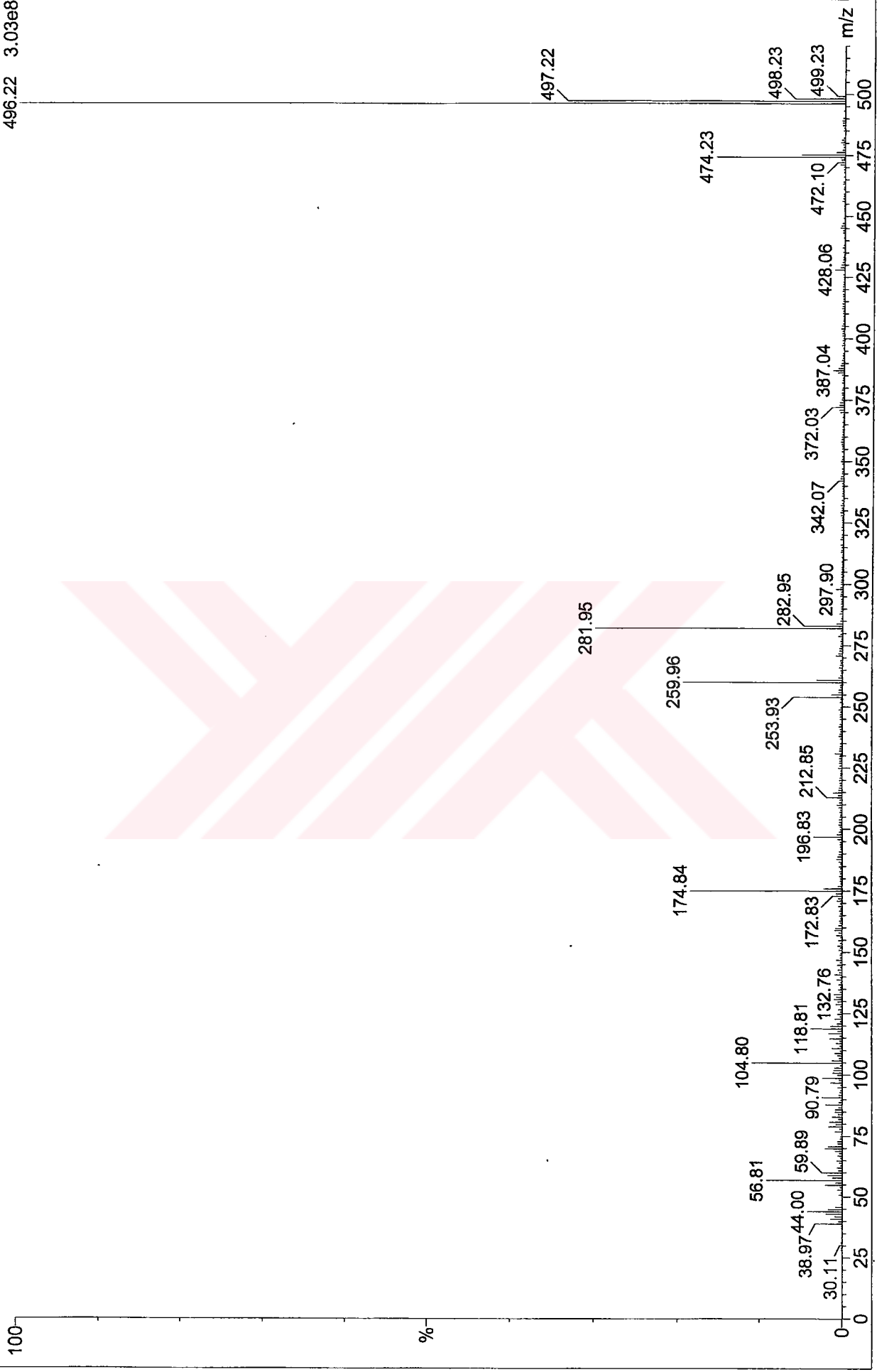
Spektrum 19 Aziridin 21' in IR spektrummu



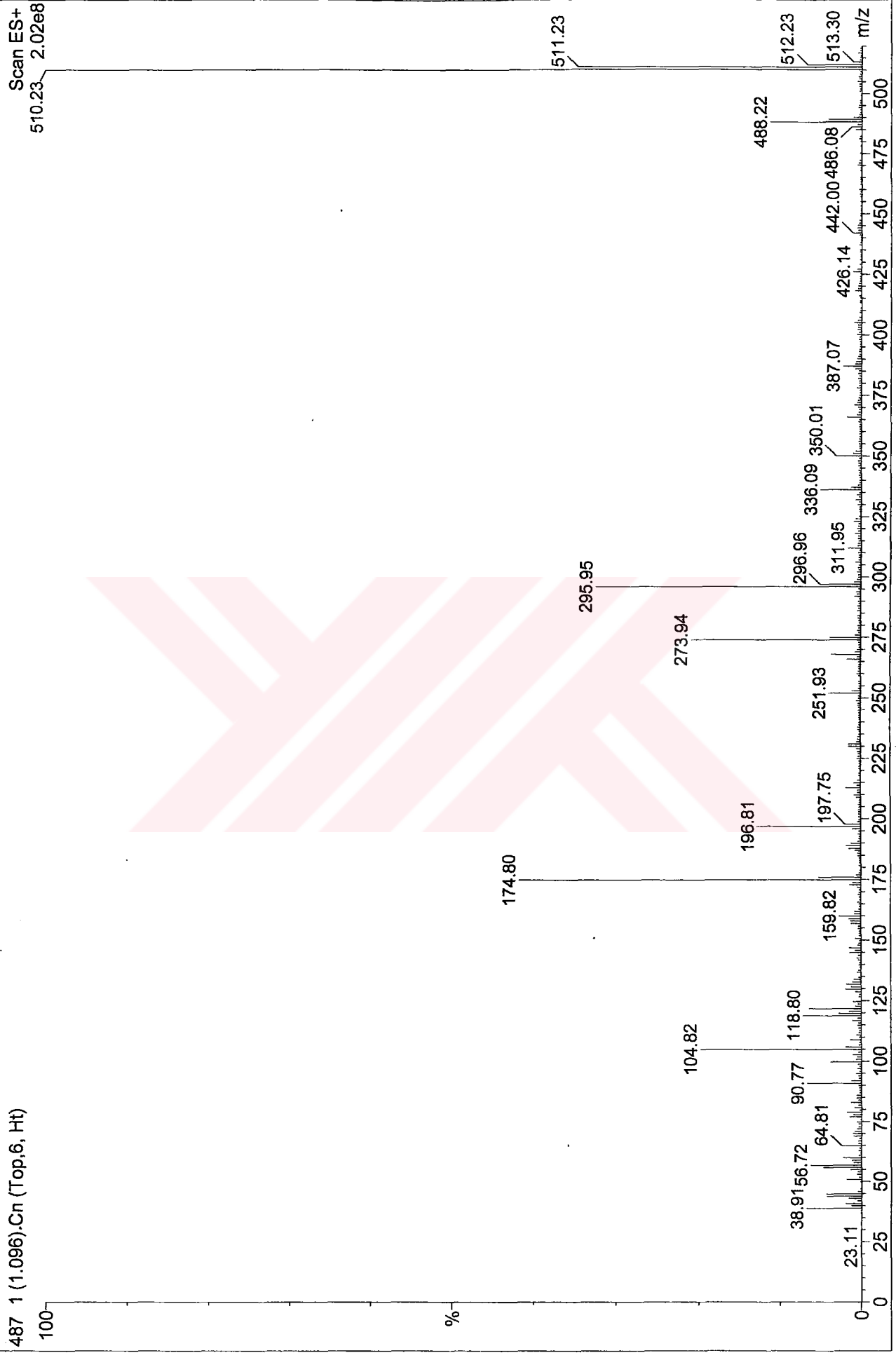
Spektrum 20 Aziridin 22'nin IR spektrumu

473 1 (1.037) Cn (Top.6, Ht)

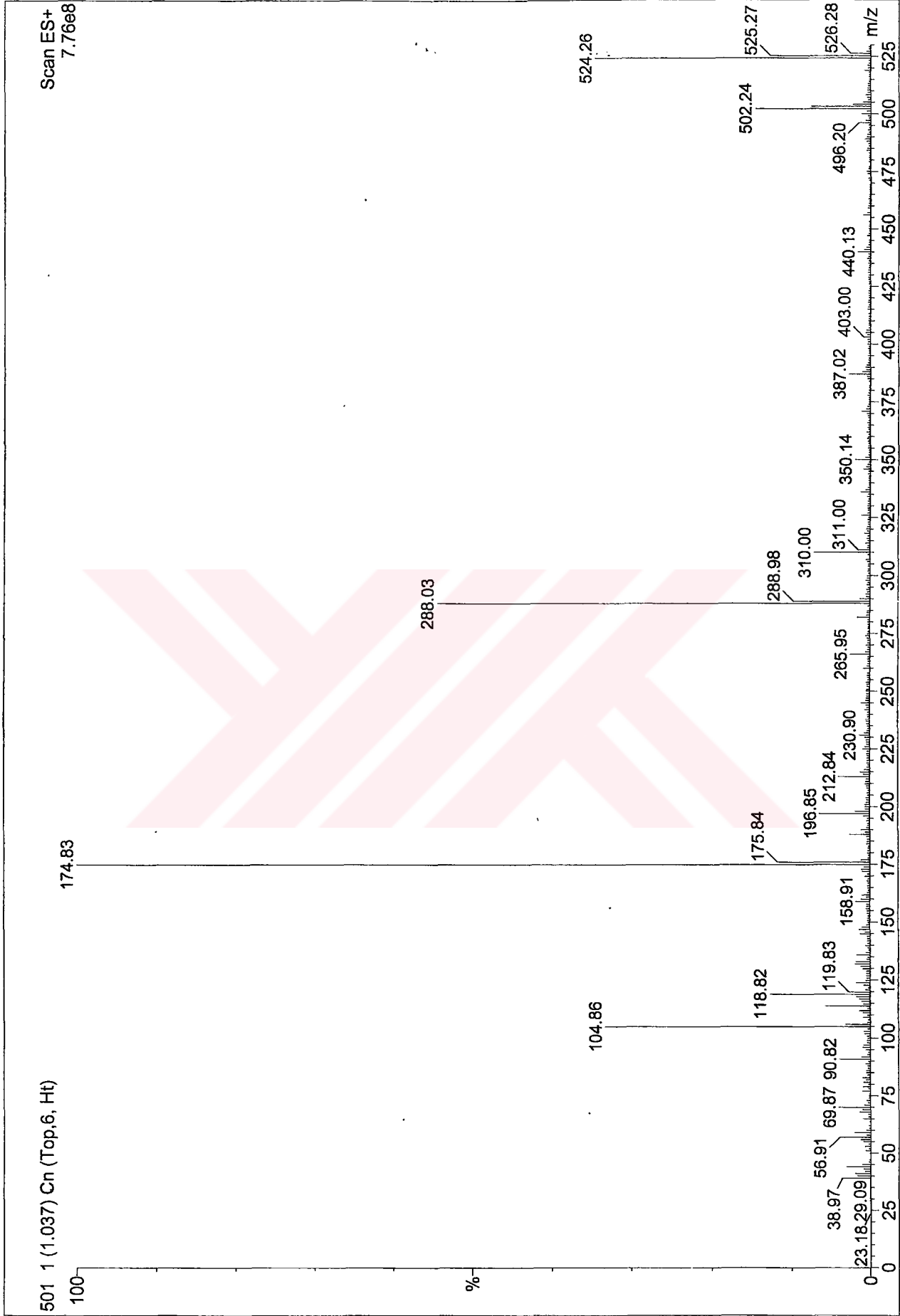
Scan ES+  
496.22 3.03e8



Spektrum 21 Aziridin 19'un LCMS spektrumunu



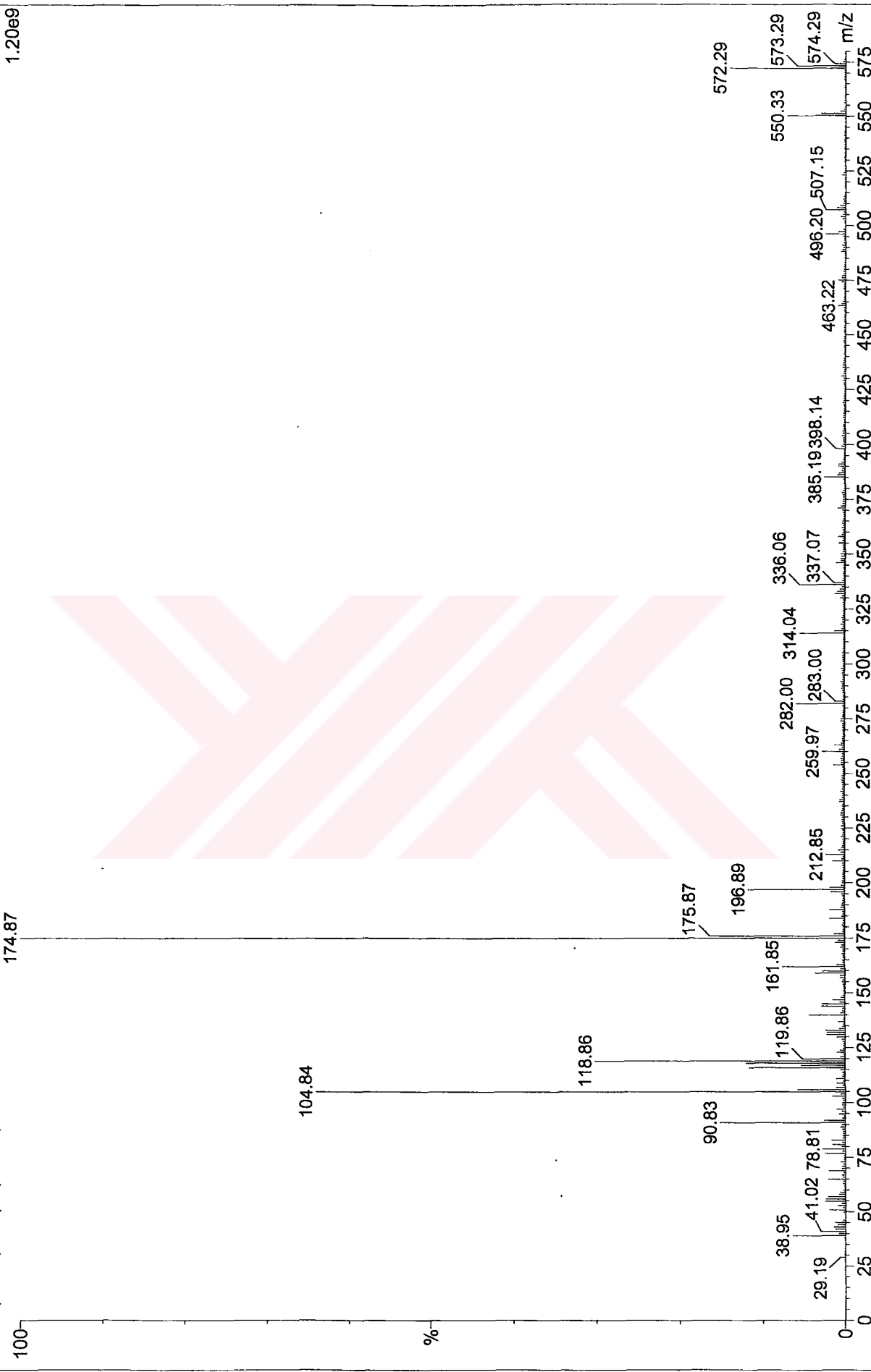
Spektrum 22 Aziridin 20'nin LCMS spektrumu



Spektrum 23 Aziridin 21'in LCMS spektrumunu

550 1 (1.037) Cn (Top,6, Ht)

Scan ES+  
1.20e9



Spektrum 24 Aziridin 22'nin LCMS spektrumunu

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel bilgiler:

**Adı:** Şemistan  
**Soyadı :** Karabuğa  
**Doğum Yeri :** Kars  
**Doğum Tarihi:** 13.02.1979  
**Adres :** Şehitler Mah. 2. Paşalık yolu sok. No: 49 Kars  
**Telefon :** 0474 212 85 22

### Eğitim Durumu :

**Lise :** Kars Alpaslan Lisesi (1994-1997)  
**Üniversite :** Karedeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü (1997-2001)  
**Yüksek Lisans :** Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Bilim Dalı (halen)

### Faaliyetler:

- 1) Lisans Eğitiminde 'Fenoller' üzerine mezuniyet tezi
- 2) Substrat kontrollü aziridinasyon konusunda TÜBİTAK projesi
- 3) Quinazolinonların sentezi ve biyolojik etkisi üzerine DPT projesi
- 4) Halen tübitak tarafından desteklenen aziridinlerin polimerleşmesi konusunda laboratuvar çalışması
- 5) Substrat kontrollü Diastereoizomerik aziridinasyonu üzerine seminer

### Bildiği teknikler :

- 1) İnce tabaka kromatografisi
- 2) Kolon kromatografisi
- 3) NMR spektrum analizi
- 4) İnfrared spektrum analizi
- 5) Kromatotron