

39660

**AÇIL ASETALDEHİTLERE NÖTRAL-ASİDİK
ORTAMDA DİAZO TRANSFERİ**

DOKTORA TEZİ

Y. Kimyager Özkan SEZER

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 4 Şubat 1994

Tezin Savunulduğu Tarih : 30 Mart 1994

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Olcay ANAÇ

Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr.Ahmet AKAR

Prof.Dr.Ayhan ULUBELEN

MART 1994

ÖNSÖZ

Diazo bileşikleri, karben ve karbenoid reaktif ara ürünlerini oluşturan, bununla birlikte uygulama alanı bu reaktif ara ürünlerin tepkimeleriyle de sınırlı kalmayan ilginç bir bileşik sınıfıdır. Birçok siklopropanların ve heterosikliklerin sentezleri ve bir çok doğal bileşiğin total sentezi, diazo bileşiklerinin kullanıldığı tepkimeleri içermektedir.

α -Diazo- β -oksoaldehitler ise diazo bileşikleri arasında belki de en az örneği bulunan, buna karşılık antibiotik sentezi gibi kıymetli uygulama alanları olan ilginç tepkimeleriyle mekanistik potansiyele sahip bileşiklerdir. Bu nedenle sadece üç örneği bilinen bu sınıfa ait bileşiklerin çoğaltılması gerekmektedir. Bu çalışmada α -diazo- β -oksoaldehitlerin genel sentezi amaçlanmış, bu doğrultuda azidinyum tuzlarının açilasetaldehitlere karşı reaktivitesi incelenmiştir.

Bu çalışmanın her aşamasında bana her türlü maddi ve manevi desteği veren sayın hocam Prof.Dr. Olcay Anaç'a, bana yardımlarını esirgemeyen sayın Prof.Dr. Ahmet Akar, Prof.Dr. Çakıl Erk, Doç.Dr. Keriman Günaydın, Doç.Dr. Naciye Talınlı, Araş.Gör.Ayşe Daut ve bütün ana bilimdalı hoca ve arkadaşlarıma, spektral ve elementel analizler konusunda değerli yardımlarından ötürü Prof.Dr. Ahmet Gül, Prof.Dr. Hadi Özbal ve Dr.Turan Öztürk'e ve faydalı tartışmalar yapma fırsatını bulduğum Prof.Dr. Alexandru T.Balaban'a (Polytechnic Institute, Bükreş) teşekkürü borç bilirim. Bu çalışmaya maddi destek sağlayan Fen Bilimleri Enstitüsü'ne de ayrıca teşekkür ederim.

ŞUBAT 1994

ÖZKAN SEZER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2. TEORİK KISIM	6
2.1. α -Diazo- β -Oksoaldehitlerin Sentezinde Kullanılabilecek Olası Yöntemler	6
2.1.1. Çıkış Olarak bir Diazo Bileşiğinin Kullanıldığı Yöntemler	7
2.1.2. α -Amino- β -Oksoaldehitlerin Diazolanması	8
2.2. Diazo Transferi	10
2.2.1. Aktif Metilen Bileşiklerinin Transdiazotizasyonu	13
2.2.2. Formil-Aktif Bileşiklere Diazo Transferi (Deformilatif Transfer)	17
2.2.3. Heterosiklik Azidinyum Tuzları, Reaktiviteleri ve Diazo Transferi	21
BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM	30
3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler	30
3.2. Çalışmada Hazır Olarak Kullanılan Çıkış Maddeleri	30
3.3. Çıkış Maddeleri ve Standartların Sentezi	31
3.3.1. 2-Kloro-1-Etilpiridinyum Floroborat	33
3.3.2. 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat	33
3.3.3. 2-Azido-3-Etilbenzotiazolyum Floroborat	34
3.3.4. β -Oksoaldehit Sodyum Enolatları, Genel Yöntem	34
3.3.5. β -Okso Aldehitlerin Serbest Halde Elde Edilmesi, Genel Yöntem	35
3.3.6. β -Benzoil Vinilklorür	40
3.3.7. 3,5-Dibenzoilpirazol	40
3.3.8. Standart Diazometil Ketonların Sentezi	41
3.3.9. Etil Diazo Formilasetat	43

3.3.10. Benzoil Diazoasetaldehit	43
3.3.11. 1-Fenil-4-Benzoil Triazol	44
3.4. 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat ile Diazo Transferleri	44
3.4.1. Açıl Asetaldehitlere Nötral - Asidik Ortamda Diazo Transferleri (Katkısız Ortam ve Asidik-A,B,C)	44
3.4.2. <u>in situ</u> Hazırlanan Ketoaldehitlere, Asidik Ortamda Diazo Transferi (Koşul D, pH≈4.6)	47
3.4.3. Ketoaldehitlere Sodyum Asetat Varlığında Diazo Transferi (pH=7.4-7.8, Koşul-E)	50
3.4.5. Diazo Ketoaldehit/Diazometil Keton Oluşum Oranının, NMR ile Belirlenmesi	54
3.4.6. Diazo Ketoaldehit/Diazometil Keton Oluşum Oranının, IR ile Belirlenmesi	54
3.4.7. Diazo Ketoaldehit/Diazometil Keton Oluşum Oranının, GLC ile Belirlenmesi	56
3.4.8. Oluşan Diazo Ketoaldehitlerin, Anilin ile Triazol Türevlerine Dönüştürülmek Suretiyle Teşhisi	58
3.4.9. Formil Sikloalkanonların, 2-Azido-1-Etil Piridinyum Floroborat ile Tepkimeleri	60
3.4.10. β -(N-Metilanilino)Akrilofenon'un, 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat ile Tepkimesi	61
3.4.11. β -(N-Metilanilino)Akrilofenonun, 2-Azido-3-Etilbenzotiazolyum Floroborat ile Tepkimesi	63
BÖLÜM 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	64
4.1. Sonuçlar	64
4.2. Tartışma	68
4.2.1. Transdiazotizasyon Tepkimesinde Triazolin Ara Ürünü Varlığı	68
4.2.2. Triazolin Ara Ürününün Sonuç Ürünlere Dönüşümü	70
4.2.3. Ortam pH'ı ve Tampon Konsantrasyonunun Ürün Dağılımına Etkisi	71
4.2.4. Diazoketoaldehit-Diazometilketon Oluşum Oranlarının Lineer Korelasyonu	72
4.3. Transfer Mekanizması	76
4.3.1. Diazometil Keton Oluşumu	76
4.3.2. Diazoketoaldehit Oluşumu	78
4.3.3. Orto Etkisi	83
4.3.4. 3,5-Dibenzoilpirazol Oluşumu	86
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	99

KISALTMALAR

IR	: İnfrared spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
GC(GLC)	: Gaz (Gaz-Likit) Kromatografisi
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
Tos	: p-Toluen sulfonil
Me	: Metil
Et	: Etil
Bu	: Butil
Ph	: Fenil
Ac	: Asetil
DMF	: N,N-dimetil formamid
LDA	: Lityum diizopropilamid
BOC	: t-butoksikarbonil



ÖZET

Bu çalışmada 2-azido-1-etil piridinyum floroboratın açilasetaldehitlere karşı reaktivitesi altı değişik koşulda incelenmiştir. Sodyum asetatlı ortamda çalışıldığı takdirde bu tepkime, α -diaz- β -oksoaldehitler için bir preparatif yöntem olarak değer kazanmaktadır. Böylece, formil-aktif metilen bileşiklerine diazo transferinin deformilasyonsuz da gerçekleşebileceği gösterilmiştir. Birçok tepkimede α -diaz- β -oksoaldehitlerin yanısıra 2-diazo-1-substitue-1-etanonlar (diazometil ketonlar), açıl substituenti R'nin elektron verici etkisinin artmasıyla paralel olarak artan oranlarda oluşmaktadır. m- ve p-Substitue benzoilasetaldehitlerin tepkimelerinde, diazoketoaldehit/diazometilketon oluşum oranının Hammett eşitliği ile korele olabilmesi dikkat çekicidir. o-Substitue benzoilasetaldehitlerin tepkimelerinde ise ürün dağılımının elektronik etkilere olduğu kadar sterik etkilere de bağlı olduğu gözlenmiştir. α -Substitue- α -açılaldehitler olan α -formilsikloalkanonlar ise her koşulda azot çıkışıyla birlikte çevrilme ürünleri vermiş, α -diaz sikloalkanonlar ise eser miktarlarda oluşmuştur.

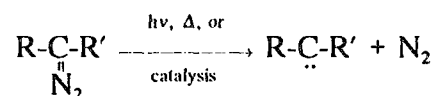
Triazolin ara ürünleri üzerinden yürüdüğü kesin olan tepkimede diazometil ketonların, triazolinin bir retro-[3+2] tepkimesi ile; diazoketoaldehitlerin, triazolinin deprotonasyonu ile; çevrilme ürünlerinin ise triazolinin diazonyum tuzu oluşturacak şekilde açılmasıyla oluştuğu ileri sürülmüştür. Triazolin oluşumunu vurgulamak için 1-fenil-3-(N-metil-N-fenil) amino-2-propen-1-on'un 2-azido-1-etil piridinyum ve 2-azido-3-etilbenzotiazolyum floroboratlar ile tepkimesi gerçekleştirilmiş, beklenildiği gibi diazoasetofenon ve N-metil-N-fenil-N'-(1-etilpiridinyum-2-il)formamidin floroborat ile N-metil-N-fenil-N'-(3-etilbenzotiazolyum-2-il)formamidin floroborat iyi verimlerle izole edilmiştir.

Benzoilasetaldehitin bazı tepkimelerinden yan ürün olarak izole edilen 3,5-dibenzoilpirazol'un ise, ketoaldehit dimeri olan 1,5-difenil-4-hidroksimetilen-cis-2-penten-1,5-dion'un tepkimesinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.

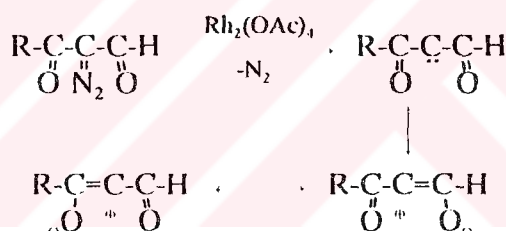
SUMMARY

TRANSDIAZOTIZATION of ACYLACETALDEHYDES in NEUTRAL-ACIDIC MEDIUM

Diazo compounds constitute an interesting class of organic compounds, which are the main precursors of carbenes and carbenoids.



Numerous examples of cyclopropane syntheses via carbene/carbenoid intermediates, generated photolytically, thermally or catalytically from diazo compounds can be found in the literature. An interesting topic is the 1,3-dipol behavior of some carbene/carbenoid intermediates generated from α -diazo- β -dicarbonyl compounds. The parent class of the latter is α -diazo- β -oxoaldehydes.

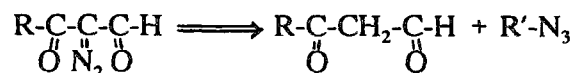


With this reaction dihydrofurans, dioxalanes, and 1,3-oxazoles can be synthesized from enol ethers/esters, carbonyl compounds and nitriles respectively.

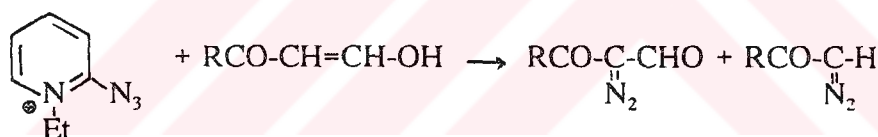
α -Diazo- β -oxoaldehydes are represented in the literature only with three examples: Ethylformyl diazoacetate ($\text{R}=\text{OEt}$) and benzoyldiazoacetaldehyde ($\text{R}=\text{Ph}$) were synthesized by Vilsmeier formylation of ethyldiazoacetate and diazoacetophenone respectively, yields being 50% stoichiometrically. Use of diazocompounds as starting materials for this synthesis is somewhat impractical. Furthermore, decomposition of one equivalent of the starting diazo compound makes the actual yield 25%. Moreover, attempted formylations of diazomethane, phenyldiazomethane, diazoacetaldehyde, and diazoacetone failed to give the respective diazoaldehydes, proving the ingenuity of the method.

The parent compound diazomalonaldehyde was synthesized starting from glycine hydrochloride, with a total yield of 43%. This method is not applicable for the preparation of the other members of the family.

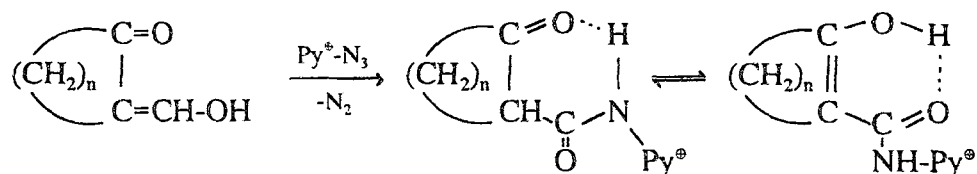
Therefore, a general synthetic method is necessary for this interesting and less studied class of diazo compounds. In the present study we approached the problem using the diazo transfer method, which is shown retro-synthetically below.



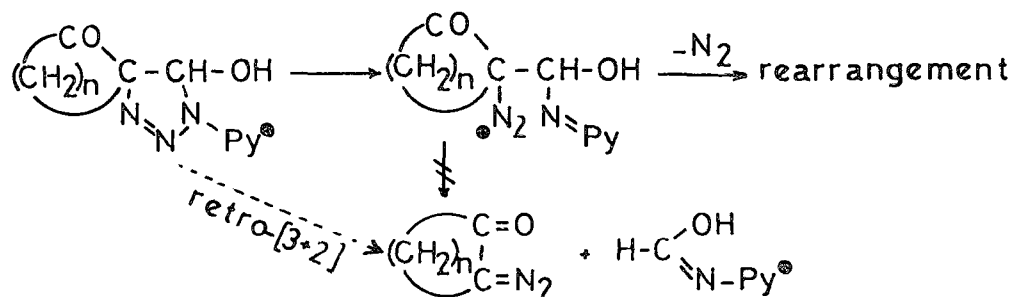
This route, selected especially among other possibilities for several reasons, is a challenging one, because it is generally used to prepare α -diazoketones from α -formyl-ketones and sulfonyl azides, namely the so-called deformylative diazo transfer. This well-known behavior of acylacetaldehydes to eliminate their formyl group during transdiazotization in basic medium could be explained by two mechanisms, according to the literature: The only diazo compound formed throughout the reaction is the α -diazoketone, resulting from the cycloadduct of sulfonyl azide and the ketoaldehyde tautomer. Alternatively, an α -diazo- β -oxoaldehyde is formed first, probably via a triazene intermediate, which upon solvolysis in basic conditions yields the α -diazoketone. The second possibility is out of the question if the transdiazotization is carried out in neutral-acidic medium. Thus, 2-azido-1-ethyl pyridinium fluoroborate was chosen as the transdiazotization agent, and the reactivity of this azidinium salt towards acylacetaldehydes was investigated at six different conditions.



The reaction of the in situ generated 2-azido-1-ethylpyridinium salt with acylacetaldehydes in aqueous methanol yielded diazomethylketones as the only products, when no additives were used (pH $\approx$ 5.3-5.5). Reactions of three ortho-substituted benzoylacetaldehydes (R=2,4-Cl₂-C₆H₃, 2,4-Br₂-C₆H₃ and 2,4,6-Me₃-C₆H₂), which yielded significant amounts of diazoketoaldehydes along with diazomethyl ketones are exceptions. Under the same conditions, the reactions of α -formylcycloalkanones yielded rearrangement products, and traces of (if any) α -diazocycloalkanones formed.

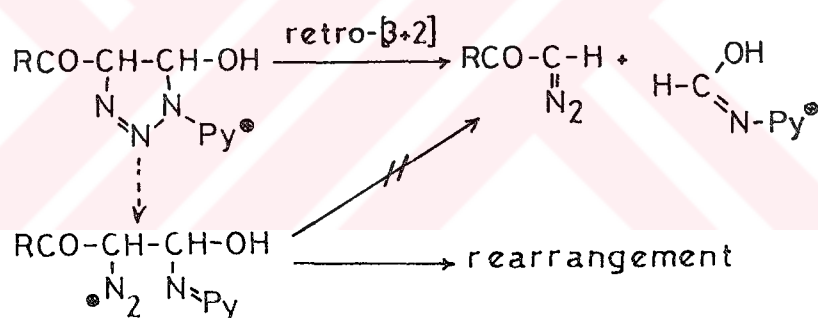


These observations indicate the formation of a triazoline intermediate, which results via the dipolar cycloaddition of the azidinium salt to the β -oxoaldehyde tautomer. The reaction of the triazoline from α -formylcycloalkanones prove that this intermediate may open ring to form a diazonium structure, also revealing the elimination inability of $\text{CH}(\text{OH})\text{-N=Py}$ group to form an α -diazocycloalkanone (Scheme 1.).



SCHEME 1. Mechanism of rearrangement

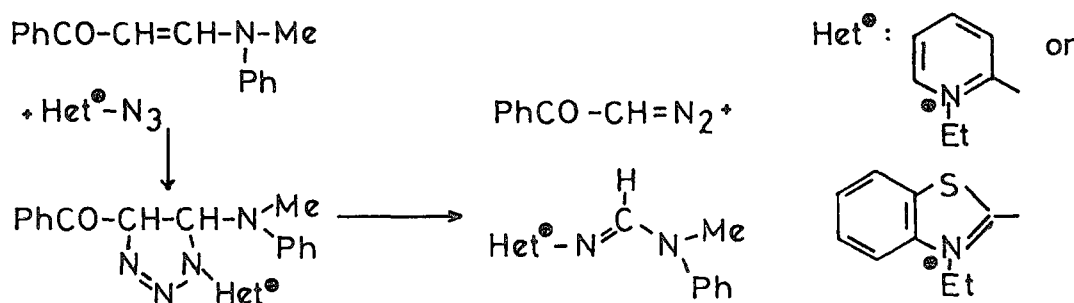
The triazoline from the reaction of acylacetaldehydes, therefore, does not ring-open to form a diazonium structure, and the diazomethylketones should result from a synchronous cycloelimination (retro-[3+2]) reaction (Scheme 2.).



SCHEME 2. Mechanism of diazomethylketone formation

This difference in reactivity can be explained by the structures of these hypothetical diazonium intermediates: The intermediate from the reaction of an acylacetaldehyde has the carbon atom bearing the diazonium group with a hydrogen substituent; whereas the same carbon carries an alkyl substituent, whose electron releasing character is expected to stabilize the neighboring cation in the intermediate resulting from a formylcycloalkanone. This stabilization should result in a much faster ring-opening, competing with the slower retro-[3+2] reaction.

Another proof for the triazoline formation was provided from the reactions of 2-azido-1-ethylpyridinium and 2-azido-3-ethylbenzothiazolium fluoroborates with β -(N-methylanilino)acrylophenone which is iso-electronic with the enolic acylacetaldehydes. The expected diazoacetophenone and the two formamidine derivatives were isolated from the mixtures in good yields (Scheme 3.).



SCHEME 3. Reaction of β -(N-Methylanilino)acrylophenone with azidinium salts

By repeating the acylacetaldehyde experiments at pH=4.3-4.4 using AcOH-NaOAc buffer, significant amounts of diazoketoaldehydes formed along with diazomethylketones. When the same pH value was attained using two-fold concentrated buffer, increased formation ratios of diazoketoaldehyde/diazomethylketone were observed (Acidic-A and B). Clarification of this buffer concentration effect came through the Acidic-C experiments, in which the buffer reagent amounts of Acidic-B were changed (same amount of AcOH, but one-fourth amount of NaOAc, pH=3.9-4.0). At this condition diazoketoaldehyde formation was greatly suppressed, even compared to Acidic-A, indicating that diazoketoaldehyde formation would be largely induced by NaOAc. This prognosis was proved by the results of the experiments in which NaOAc was used as the only additive (pH=7.4-7.8). This condition-E is most convenient for the preparation of diazoketoaldehydes, since the observed formation ratios of diazoketoaldehyde/diazomethylketone are the highest among all the conditions tried. Thus it has been shown that transdiazotization of acylacetaldehydes could go without deformylation, and 16 original diazoketoaldehydes were isolated. α -Formylcycloalkanones again gave rearrangement products, and α -diazocycloalkanones formed (if any) in trace amounts.

Increasing electron-withdrawing character of the acyl R group induces the formation of diazoketoaldehydes. A search for a quantitative relationship between the data resulted in a good correlation using the Hammett equation in the benzoylacetaldehyde series (equation 1.; Acidic-A: $\rho=1.47$; Acidic-B: $\rho=1.40$; Acidic-C: $\rho=0.78$; Condition-E: $\rho=1.58$).

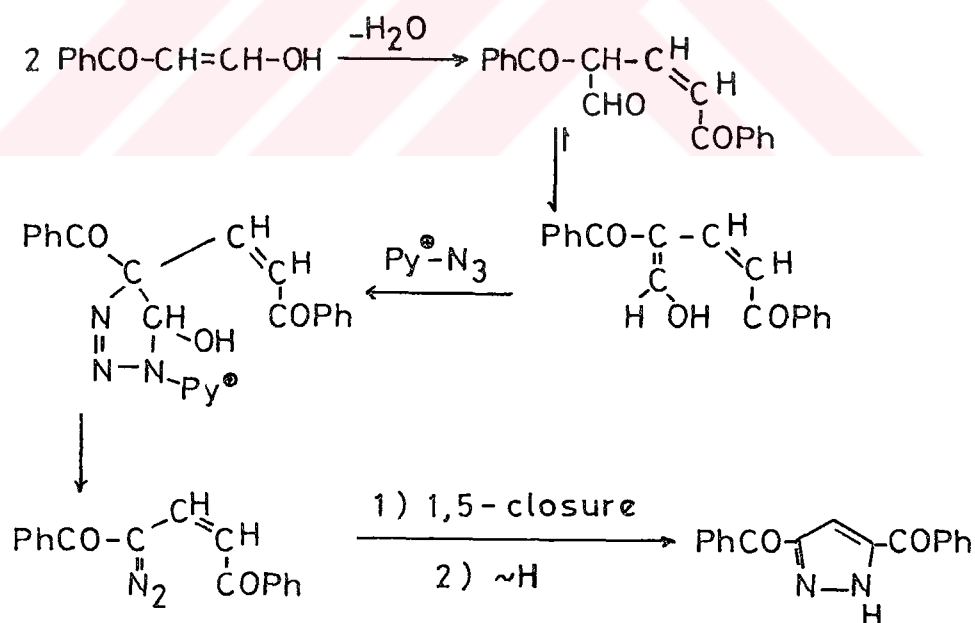
$$\log(\text{DKA}/\text{DMK})_x - \log(\text{DKA}/\text{DMK})_{\text{H}} = \rho \sigma_x \quad (1)$$

(DKA: Diazoketoaldehyde, DMK: Diazomethylketone)

It is interesting to have such a correlation, because the usual data applied to the Hammett equation are either equilibrium constants or reaction rates, but not end-product formation ratios. Therefore this indicates the presence of two intermediates in the reaction, which are in equilibrium, and each is expected to yield one of the products. A plausible mechanism proposed for the reaction is visualized in Scheme 4.

As mentioned before, diazomethylketones result from a retro-[3+2] reaction of the triazoline intermediate. Removal of the triazoline hydrogen, activated both by the acyl and azo (-N=N-) groups, leads to the formation of diazoketoaldehydes. The acidity of this hydrogen is the meaning of the substituent effect and the Hammett correlation. Buffer concentration effect can be rationalized if it is taken as reagent concentration (amount). Reactivities of the three aforementioned ortho-substituted benzoylacetaldehydes were explained by steric effects. As an example, the two ortho-methyl groups of mesitylacetaldehyde prevent the acyl-phenyl coplanarity, thus the hyperconjugative electron donation of the methyl groups cannot be delocalized over the acyl group. The intermediate triazoline has its active hydrogen onto which the ortho-methyls employ steric pressure. Therefore, deprotonation of the triazoline is achieved even in the absence of additives.

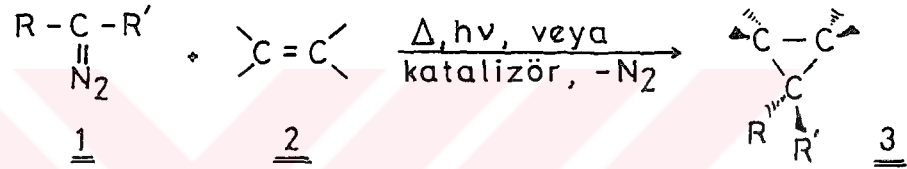
3,5-Dibenzoyl pyrazole was isolated from some of the reactions of benzoyl-acetaldehyde with erratic yields. Formation of this unexpected product was attributed to dimerization of the somewhat unstable ketoaldehyde to 1,5-diphenyl-1,4-hydroxymethylene-*cis*-2-pentene-1,5-dione. Deformylative transdiazotization of the latter is expected to give the vinylogous dibenzoyldiazomethane which yields the dibenzoyl pyrazole upon ring-closure and hydrogen shift (Scheme 5).



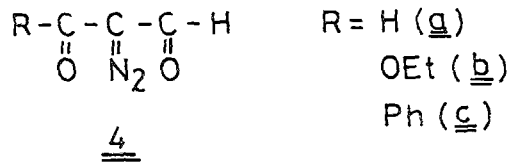
SCHEME 5. Mechanism of 3,5-dibenzoyl pyrazole formation

BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diazo bileşikleri (1), karben ve karbenoid ara ürünleri üzerinden çok sayıda tepkime verebilen önemli çıkış bileşikleridir. Bu tepkimelerin içinde en çok çalışılmış olanı ve bir sentezcinin ilgisini en çok çekebileni "doymamış bileşiklerin diazo bileşikleriyle siklopropanlaştırılması" tepkimeleridir. Literatür verileri çok sayıda diazo bileşiğinin sentezlenebildiğini ve bunların uygun reaktantlarla uygun koşullarda çok sayıda siklopropan türevi oluşturabildiğini göstermektedir[1].

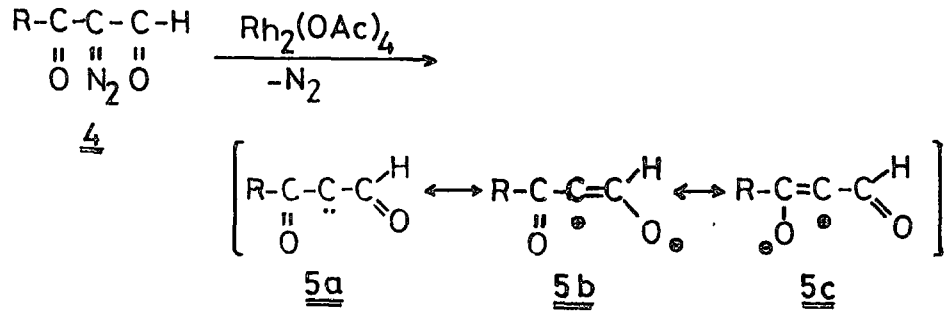


Diazo bileşiği 1 yapısındaki R ve R' substituentlerinin çok çeşitli olabilmesine karşın, α -diazo- β -oksoaldehitlerin (4) sentezine ait literatürde yalnızca üç örnek bulunmaktadır[2,3].



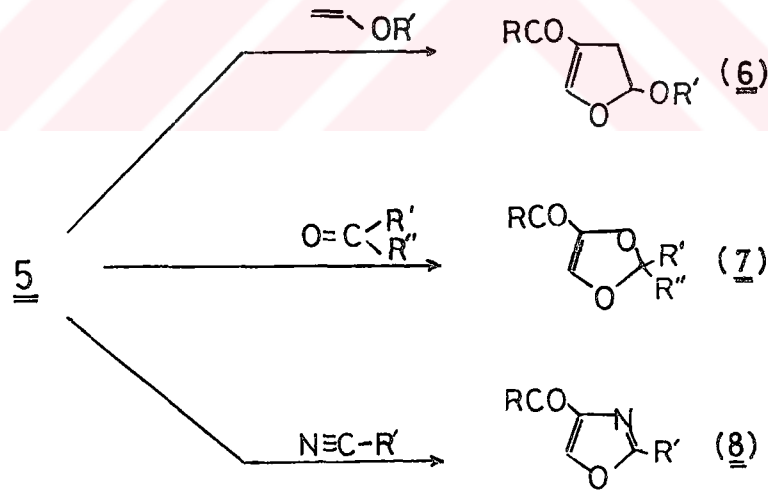
Bilinen bir çok diazo bileşiğinin kolaylıkla siklopropan türevi oluşturabilmesine karşın, yukarıda sözü edilen α -diazo- β -oksoaldehitlerin katalizörlü ortamda çoklu bağlarla olan tepkimelerinde çok az oranda siklopropan oluştuğu, esas ürünlerin ise formal [3+2] dipolarsikloadisyon bileşikleri olduğu görülmektedir[3-7].

Bazı α -diazo- β -diketon bileşiklerinin çoklu bağlarla olan tepkimelerinden de gözlenen bu dipolar sikloadisyon tepkimesini, çıkış α -diazo- β -oksoaldehitten türeyen karbenin 5b sınır yapısıyla açıklamak mümkündür.



5b sınır yapısı, **4**'ten $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ortamında oluşan reaktif ara ürünün dipolar karakterini açıkça ifade etmektedir. Yazılması mümkün görülen **5c** sınır yapısının etkisinin tepkimelerde gözlenmemesi, aldehit grubunun daha kuvvetli elektron çekici özelliğinden kaynaklanıyor olmalıdır.

Böylece α -diazo- β -oksoaldehitlerin (**4**), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde enoletler ve enolesterlerle olan tepkimesinden dihidrofuranlar (**6**), keton ve aldehitlerle olan tepkimesinden dioksalenler (**7**), nitrillerle olan tepkimesinden 1,3-oksazoller (**8**) sentezlenmiştir[4-7]. (Şema 1.1.)



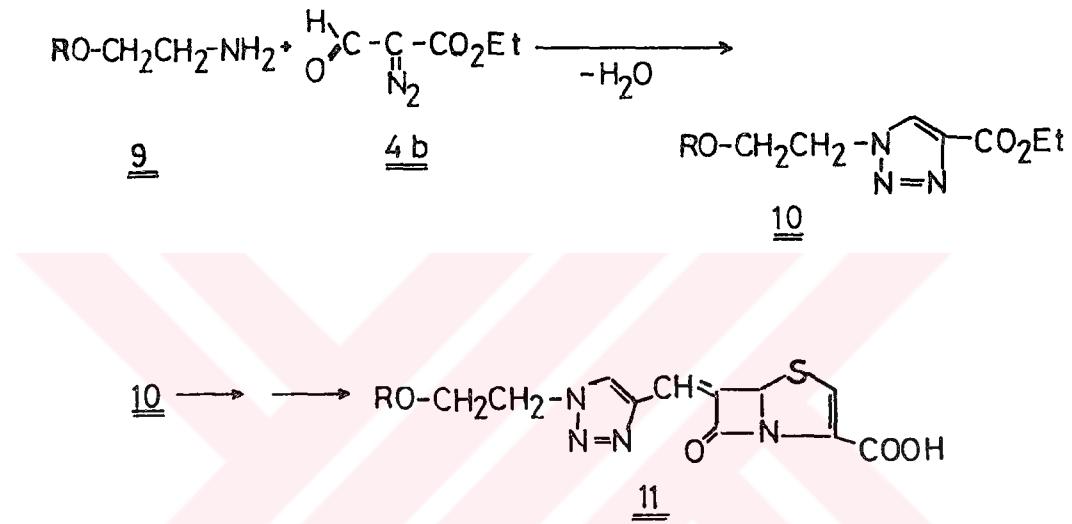
ŞEMA 1.1. Rodyum stabilize α -karbena- β -oksoaldehitlerin organik sentezde kullanımı

5a, **5b** ve **5c** sınır yapıları tepkime mekanizmasını açıklamak bakımından tercih edilse de, oluşan karbenin (**5a**) serbest değil, karben-katalizör kompleksi

(karbenoid) halinde olduğu unutulmamalıdır. Bu ilginç tepkimenin mekanizmasıyla ilgili araştırmalar halen sürmektedir[8].

Termoliz ve fotoliz ile oluşan "serbest karben" ise hemen Wolf çevrilmesi sonucu yeni ürünler vermektedir[3,5,9,10].

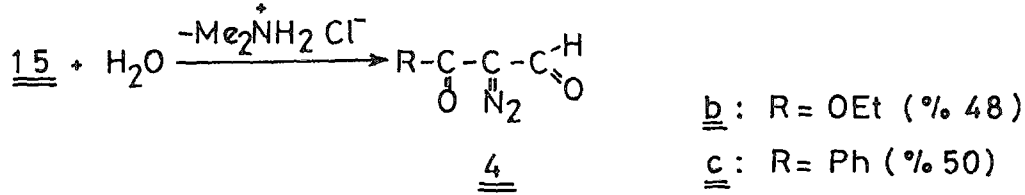
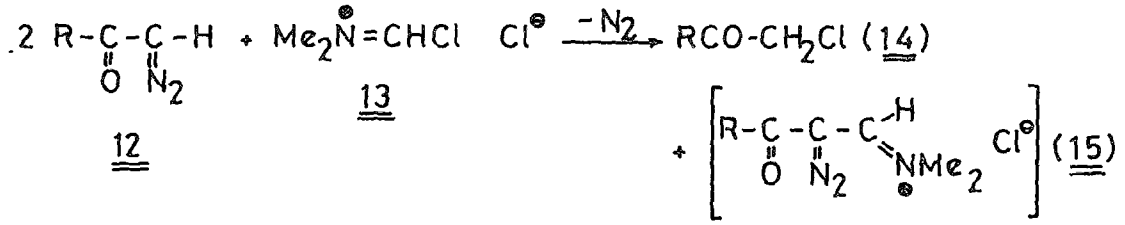
Diazoketoaldehytlerin yüksek sentetik potansiyeli bazı antibiotiklerin total sentezinde kullanılmalarından da anlaşılabilir[4,7,11,12], (Şema 1.2.).



ŞEMA 1.2. Etil diazo formilsetattan penem esaslı antibiotiklerin sentezi[11,12]

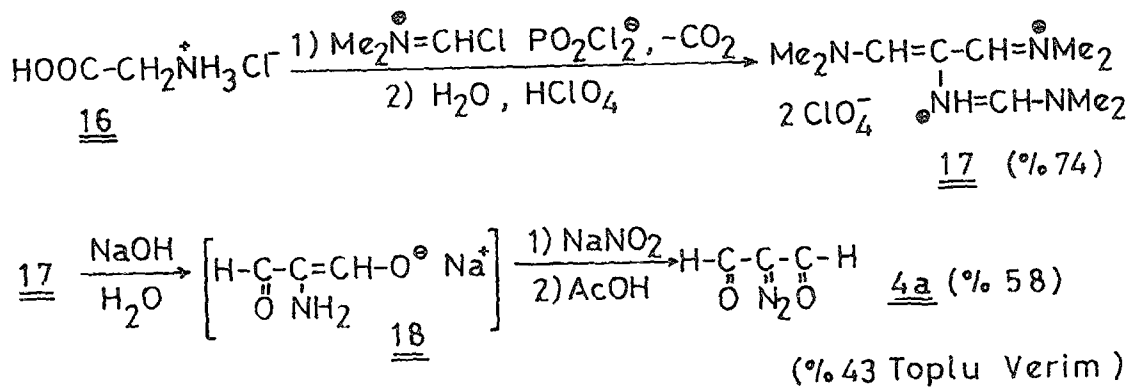
Diazoketoaldehytlerin sentetik açıdan olduğu kadar mekanistik açıdan da ilginç bileşikler olduğu açıktır. Bu bileşiklerin sentez ve tepkimelerine ait çoğu yakın tarihli çalışmaların azlığı, belki de diazoketoaldehytlerin düşük verimle ele geçmesinden ileri gelmektedir.

Literatürde yalnızca üç örneği bulunan diazoketoaldehytlerden ikisinin (**4b** ve **4c**) sentezi, etildiazoasetat ve diazoasetofenonun Vilsmeier-Haack formilasyonu ile gerçekleştirilmiştir[2], (Şema 1.3.). Görüldüğü gibi bu iki diazoketoaldehytin sentezinde çıkış bileşiği olarak başka diazo bileşikler (diazometilketonlar, **12**)



ŞEMA 1.3. Diazometil ketonların Vilsmeier formilasyonu

kullanılmakta, ayrıca bir ekivalan diazometil keton açığa çıkan HCl ile bozularak tüketilmektedir. Tepkimelerin verimleri de göz önüne alındığında 1 mol α -diao- β -oksoaldehit sentezi için 4 mol diazoketon (ester) kullanılması gerektiği anlaşılmaktadır. Ayrıca tepkimenin genel olmayışı bir başka olumsuz yöndür. α -Diao- β -oksoaldehit sınıfının en küçük üyesi olan diazomalonaldehit(4a) ise glisin hidroklorürden başlayarak 4b-c'ye göre daha verimli bir yoldan sentezlenmektedir [3,13].(Şema 1.4.)



ŞEMA 1.4. Diazomalonaldehit sentezi

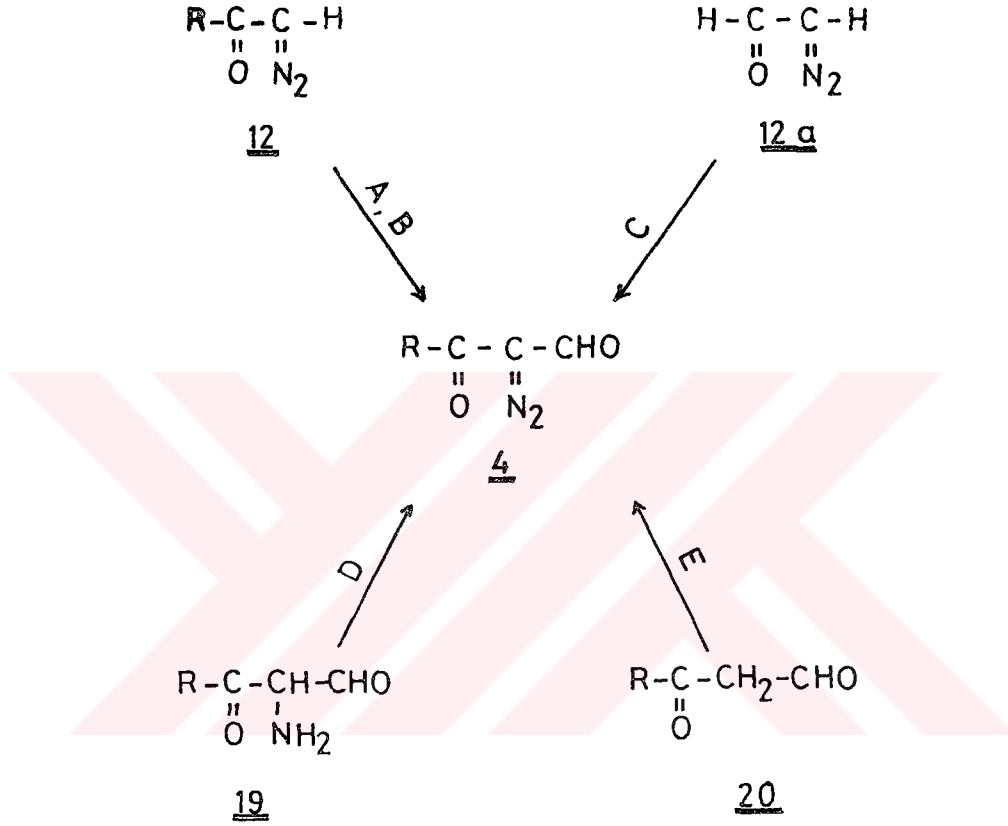
Görüleceği gibi bu sentezin genel amaçlı olmayıp, yalnızca **4a** için kullanılabileceği dikkat çekmektedir. Sentezleri sorunlu olan, buna karşılık sentezlenebildikleri takdirde mekanistik ve antibiotik eldesi gibi sentetik açıdan çok değerli uygulama alanları bulabilecek olan bu bileşik sınıfına ait örneklerin çoğaltılması gerekmektedir.

Bu çalışmada α -diaz- β -oksoaldehitlerin genel sentezi amaçlanmış, bunun için olası sentez yöntemleri arasından "asit ortam diazo transferi" uygulanarak azidinyum tuzlarının α -açıl aldehitlere karşı reaktivitesi incelenmiştir.



BÖLÜM 2. TEORİK KISIM

2.1. α -Diazo- β -Oksoaldehitlerin Sentezinde Kullanılabilecek Olası Yöntemler



Reaktifler : (A) $\text{Me}_2\text{N}=\text{CHCl}$ Cl^- (13)
(B) LDA, $\text{H}-\text{COX}$ (21); a: $\text{X}=\text{F}$, b: $\text{X}=\text{OMe}$
(C) LDA veya $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$, $\text{R}-\text{COX}$ (22); a: $\text{X}=\text{Cl}$, b: $\text{X}=\text{OMe}$
(D) HNO_2
(E) Organik Azidler ($\text{R}-\text{N}_3$)

ŞEMA 2.1. α -Diazo- β -oksoaldehitler için olası sentez yöntemleri

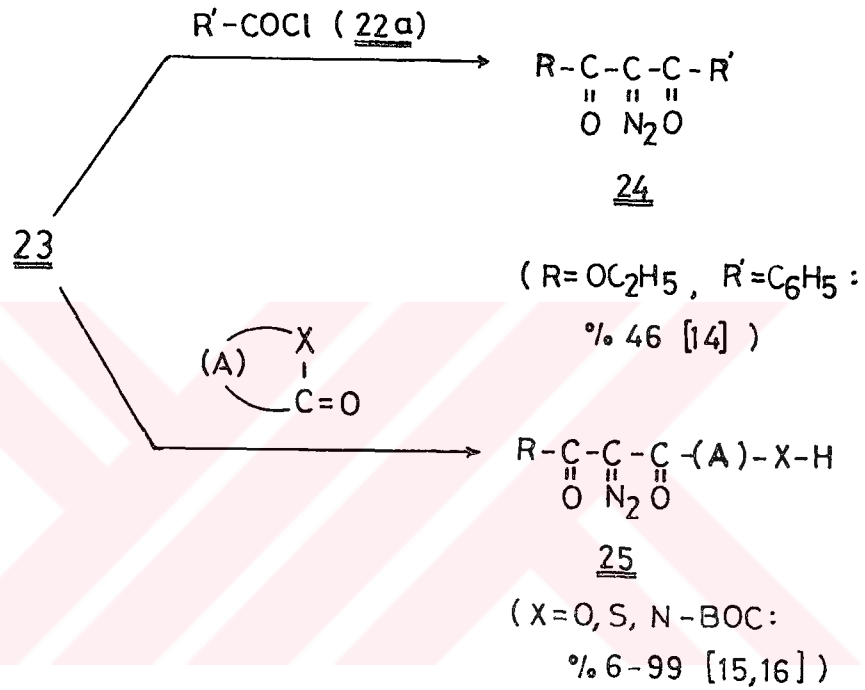
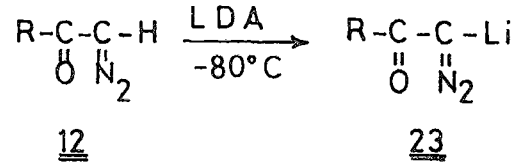
2.1.1. Çıkış Olarak bir Diazo Bileşiğinin Kullanıldığı Yöntemler (A,B,C:Şema 2.1.)

Şema 2.1.'de görülen olası yöntemlerden ilk üçünde bir diazometilketon başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. İki aşama sonucu elde edilen diazometilketonların kıymetli çıkış maddeleri olduğu düşünülürse, bu yöntemlerin pratik değerini azalttığı söylenebilir.

Diazometilketonların Vilsmeier formilasyonu (Yöntem A, Şema 1.3. ve 2.1.), daha önce Arnold tarafından incelenmiştir. Tepkimenin etildiazoasetat ve diazoasetofenon ile başarılı olmasına karşın (4b ve 4c sentezi) diazometan, diazoasetaldehit, diazoaseton ve fenildiazometan ile başarısız olduğu bildirilmiştir[2,3]. Cesaret kırıcı gibi görülen bu veri, yine de bu tepkimenin sınırlarının araştırılmasına ve üzerinde çalışılmasına engel olmamalıdır.

Diazometilketonların (12) metin hidrojeni, -80°C civarında LDA ile etkileştirerek lityum ile yer değiştirmekte, oluşan lithiodiazometilketonlar (23), asitklorür veya lakton ve laktamlar ile açillenebilmektedir(Yöntem B, Şema 2.1.), [14-16].

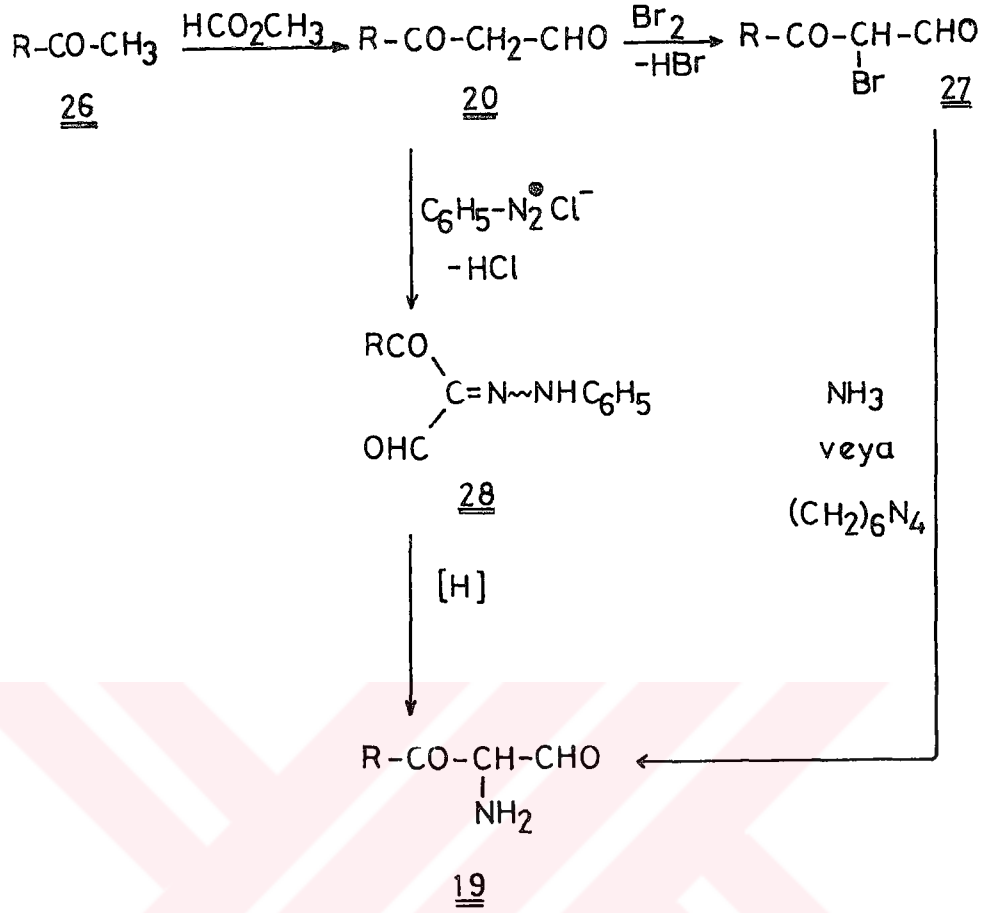
Literatürde yer alan sentez örneklerindeki (Şema 2.2.) verimlerin genellikle düşük oluşu, reaktiflerin pahalılığı ve çalışma koşullarının güçlüğü nedeniyle bu seçenek te çalışmanın bu aşamasında göz önüne alınmamıştır. Diazoasetaldehitin açılasyonu reaksiyonu da (Yöntem C, Şema 2.1) benzer nedenlerle, ve ayrıca diazoasetaldehitin tehlikeli bir bileşik olmasından dolayı[17] inceleme kapsamına alınmamıştır.



ŞEMA 2.2. Diazometil ketonların lithiasyon ve açılması

2.1.2. α -Amino- β -Oksoaldehitlerin Diazolanması (Yöntem D:Şema 2.1.)

Diazo bileşiklerinin sentezi için bilinen en eski yöntem olan "aminlerin diazolanması", diazomalonaldehit (**4a**) sentezinin gerçekte amin diazotizasyonu ile gerçekleştirildiği de göz önüne alınırsa (Şema 1.4.), çıkış bileşikleri olan α -amino- β -oksoaldehitlerin (**19**) sentezlenebildiği durumlarda, diazoketoaldehit elde edilmesinde başarılı olabilir.



ŞEMA 2.3. α-Amino-β-oksoaldehitlerin sentezi

Literatürde α-amino-β-oksoaldehitlerin sentezine ait bazı veriler bulunmakta, ancak verimlerin düşüklüğü dikkat çekmektedir(Şema 2.3.). β-Oksoaldehitlerin benzendiazonyum klorür ile verdiği kenetlenme ürününün (28, R=C₆H₅) indirgenmesiyle oluşan 19 derhal bozunmakta ve izole edilememektedir[18,19]. Brominasyon ve aminasyon üzerinden yapılan sentezlerde ise (R=4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄) verim %50'yi aşamamaktadır[20,21]. Bazı çalışmalarda yüksek verimle asetamino-ketoaldehitler elde edilmiştir. Ancak serbest aminden ve kararlılığından söz edilmemektedir[19,22].

Görüldüğü gibi yukarıda özetlenen bu yöntemle göre diazoketoaldehit sentezi dört aşamalıdır (Claisen kondensasyonu, brominasyon, aminasyon, diazotizasyon).

Çok aşamalı oluşu, düşük verimli ve kararsız ürünlerle çalışma zorunluluğu nedeniyle, bu seçenek de göz önüne alınmamıştır.

Özetlenen yöntemlerin mevcut sorunları, α -diaz- β -oksoaldehitlerin sentez edilmeleri için çıkış bileşiği olarak β -oksoaldehitlerin (20) kullanıldığı, iki aşamalı yöntem olan diazo transferinin (Yöntem E, Şema 2.1.) çalışma konusu olarak seçilmesine neden olmuştur.

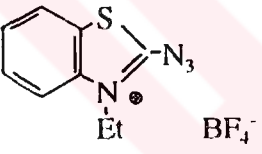
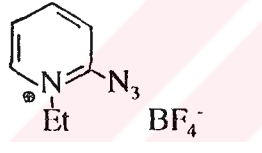
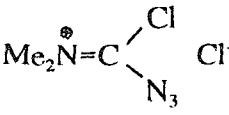
2.2. Diazo Transferi[23-26]

1910'da keşfedildiği halde, 1960'li yıllardan itibaren üzerinde yoğun çalışmaların gerçekleştirildiği bu tepkime diazo bileşiklerinin sentezi için çok kullanılan bir yöntemdir. Dar kapsamlı bir özet olarak "diazo fonksiyonunun bir molekülden bir diğer moleküle nakli" şeklinde ifade edilebilse de, uygulama alanı bu tanımın sınırlarını aşan bu tepkime üzerindeki çalışmalar günümüzde de sürmektedir.

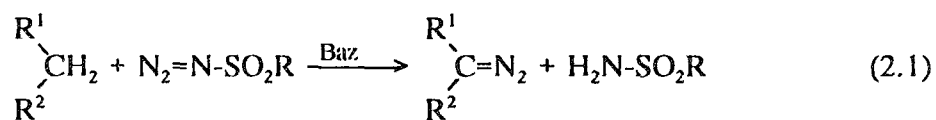
Tanımdan da anlaşılacağı gibi diazo transferi tepkimesi (transdiazotizasyon), bir diazo donörü ve bir diazo akseptörü arasında gerçekleşir. Diazo donörü olarak bir diazo bileşiğinin kullanımı düşünülebilir. Ancak pratikte, güçlükle sentezlenen diazo bileşikleri yerine azidler donör olarak kullanılmaktadır. Azidler içinde en çok kullanılan sulfonazidler, sulfonazidler içinde en yaygın olarak kullanılanı da, ucuzluğu ve kolay sentezlenebilmesi nedeniyle p-toluensulfonaziddir. Tablo 2.1.'de çok kullanılan bazı diazo transfer ajanları görülmektedir.

Diazo transferi tepkimesinin uygulamasına ait bazı genel denklemler aşağıda özetlenmiştir(Denklem 2.1.-2.10.).

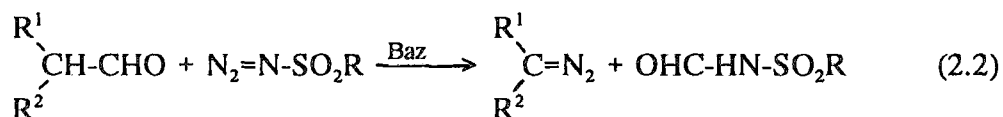
TABLO 2.1. Çok Kullanılan Bazı Transdiazotizasyon Reaktifleri

Formül		Transfer Ortamı	Ref.
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ N ₃	(29)	bazik	[27]
4-HOOC-C ₆ H ₄ -SO ₂ N ₃	(30)	bazik	[28]
CH ₃ SO ₂ N ₃	(31)	bazik	[29,30]
4-AcNH-C ₆ H ₄ -SO ₂ N ₃	(32)	bazik	[31]
2-C ₁₀ H ₇ -SO ₂ N ₃	(33)	bazik	[32]
(Et ₂ N) ₃ P=N-N ₂ [⊕] Br [⊖]	(34)	(*)	[33]
	(35)	nötral-asidik	[34]
	(36)	nötral-asidik	[34,35]
(H ₂ N) ₂ C=N-N ₂ [⊕] Cl [⊖]	(37)	asidik	[36,37]
	(38)	asidik	[38,39]

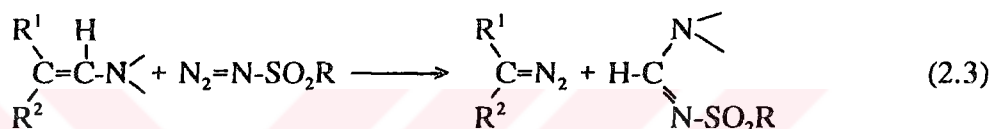
(*) Eser miktar baz : kendini katalizler



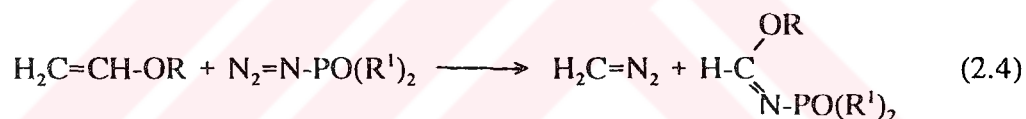
R^1 ve R^2 proton aktifleyici substituentler,
azidinyum tuzlarıyla analog; R=alkil, aril



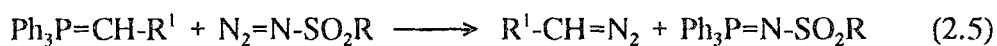
R^1 veya R^2 proton aktifleyici substituent ; R=alkil, aril



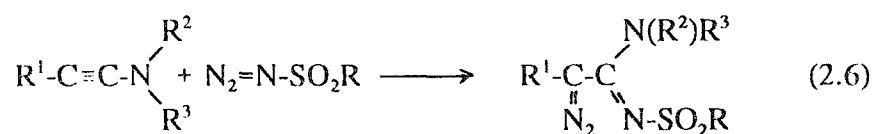
R^1 ve R^2 proton aktifleyici olması gerekmez; R=aril



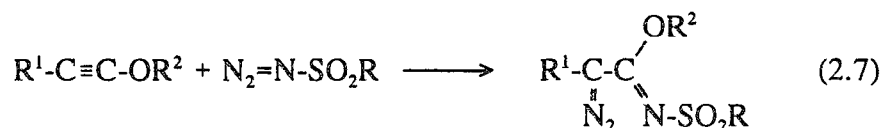
R=alkil, R^1 =alkoksi, fenil. Çok kısıtlı uygulama alanı



R^1 =açıl, R=aril



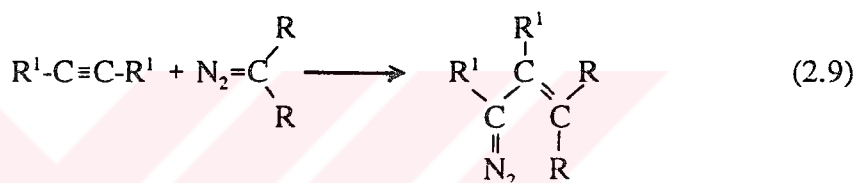
R, R^1 , R^2 ve R^3 çok çeşitli



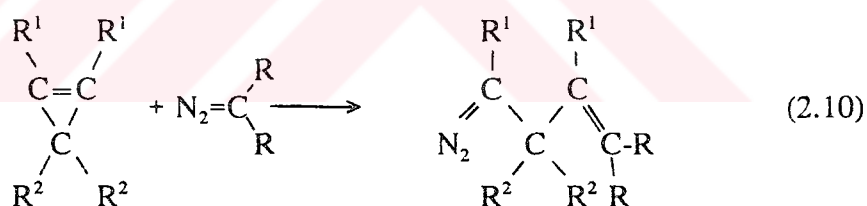
R=alkil, aril; R¹=H, alkil; R²=alkil



R¹=H, aril; R=alkil, aril



R¹=aril, açıl; R=alkil, aril

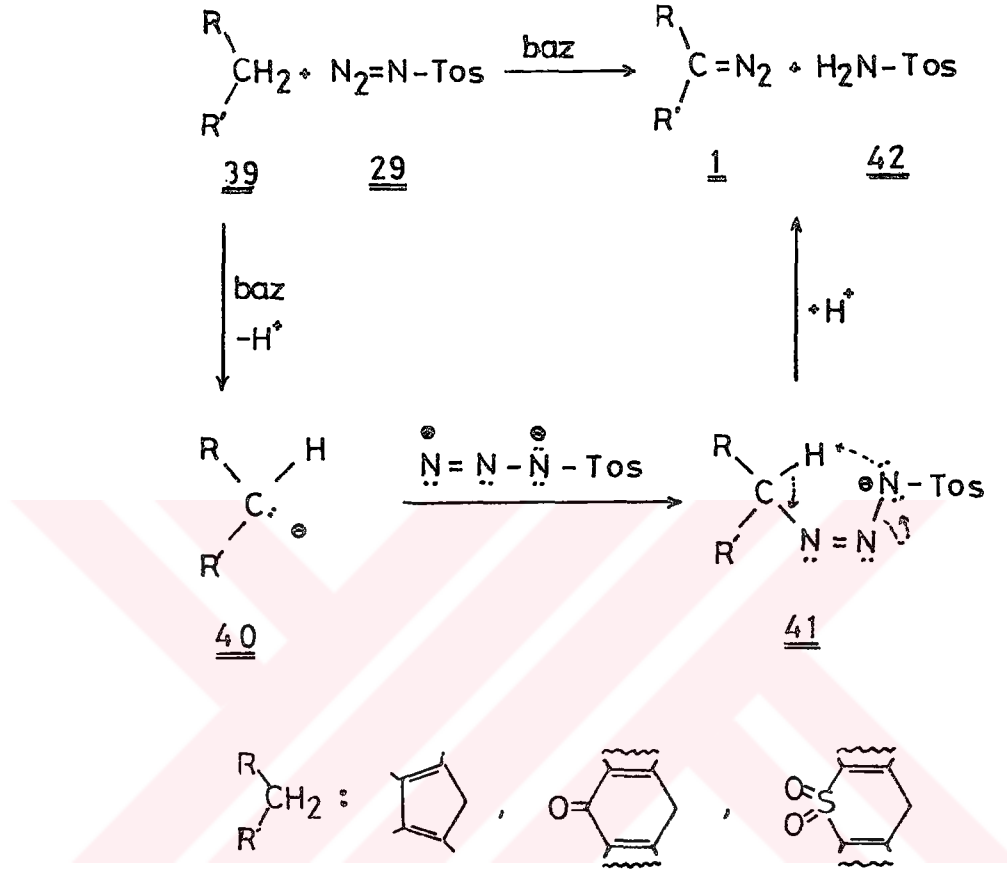


R, R¹ ve R² çok çeşitli

2.2.1. Aktif Metilen Bileşiklerinin Transdiazotizasyonu

Diazo transferi tepkimesine ait ilk çalışmaların 1910 ve 1926'da gerçekleştirilmiş olmasına karşın, bu konudaki çalışmalar ancak 43 yıl sonra, 1953'te yeniden başlamıştır. Doering ve de Puy'un çalışmasında diazosiklopentadien sentezlenmiş, tepkimenin bir triazen ara ürünü (41) üzerinden yürüdüğü ileri sürülmüştür [40].

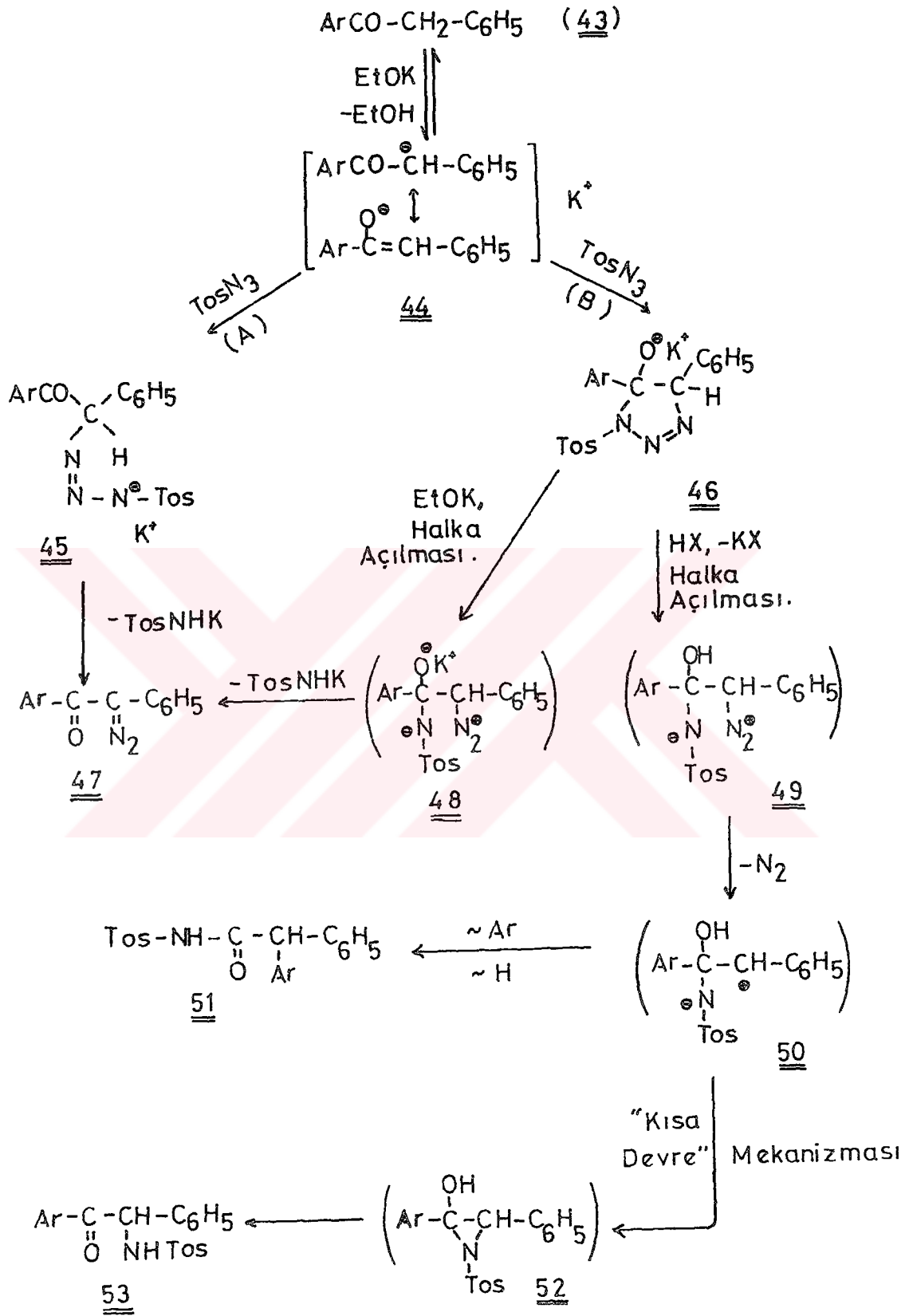
$A+B \rightarrow C+D$ formundaki tepkime, diğer bir çok aktif metilen bileşiğine de uygulanmıştır. Genel olarak bu tepkimelerin çoğunun triazen mekanizması üzerinden yürüdüğü kabul edilmektedir(Şema 2.4.).



R	COR	COOR	COR	SO ₂ R	SO ₂ R	SO ₂ R	COR
R'	COR	COOR	COOR	SO ₂ R	COR	COOR	Ar

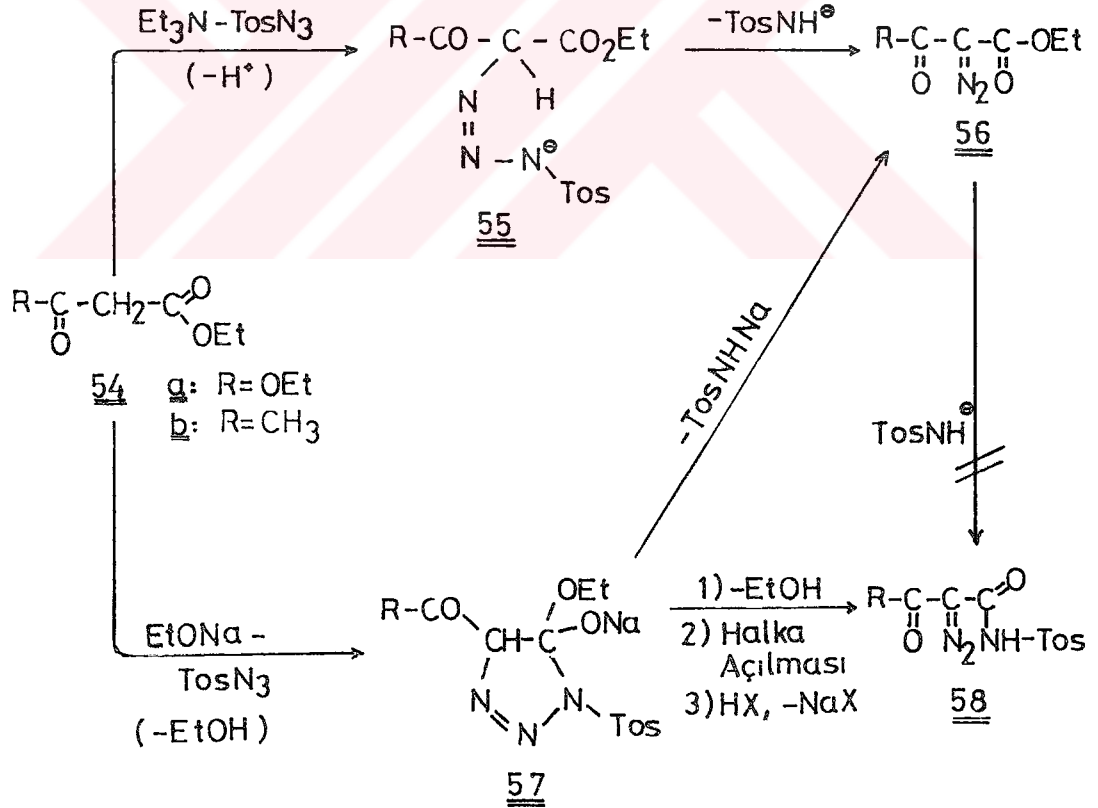
ŞEMA 2.4. Diazo transferi

Sikloheksadien türevleri, siklopentadienler ve disulfonylmetanların transdiazotizasyonu için triazen mekanizmasının bir alternatifi söz konusu değildir. Ancak benzilarilketonlar (43) ve β-ketoesterlerin (54) transdiazolanması için bir alternatif mekanizma zorunludur(Şema 2.5. ve 2.6.).



ŞEMA 2.5. Aril benzil ketonların tosil azid ile tepkimeleri

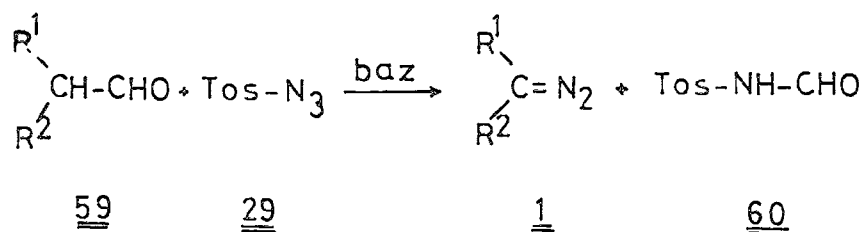
Tosilazidin arilbenzilketon potasyum tuzu (44) ile tepkimesinde iki farklı 1:1 katılma ürünü mümkündür (Şema 2.5., A ve B yolları). Benzilmesitilketon potasyum tuzu, tosil azid ile bir triazen ara ürünü (45, Ar=2,4,6-Me₃-C₆H₂) oluşturacak şekilde kenetlenmekte (A yolu), bu ara ürün de potasyum tosilamidat elimine edip fenilmesitoildiazometan (47, Ar=2,4,6-Me₃-C₆H₂) vermektedir. Dezoksibenzoin ise aynı koşullarda tosilazid ile bir [3+2] dipolar sikloadisyon ürünü olan kararsız triazolini (46, Ar=C₆H₅) oluşturmaktadır (B yolu). Bu ara ürün de baz fazlasıyla karakteristik tepkimesi olan halka açılması ile diazonyum tuzu 48 üzerinden potasyumtosilamidat elimine edip, "azibenzil" (47, Ar=C₆H₅) vermektedir. Triazolin 46, mineral asitler ile halka açıldığında ise azot çıkışı ve bir fenil göçüyle N-tosildifenilasetamid (51) vermektedir. Bazı tepkimelerde ele geçen tosilaminoketonların (53) oluşumu ise "kısadevre" mekanizması ile açıklanmıştır[41]. Delokalize karbanyon ile tosil azidin [3+2] sikloadisyonu, malonik ester ve asetoasetikesterlere diazo transferinde de gözlenmiştir[42], (Şema 2.6.).



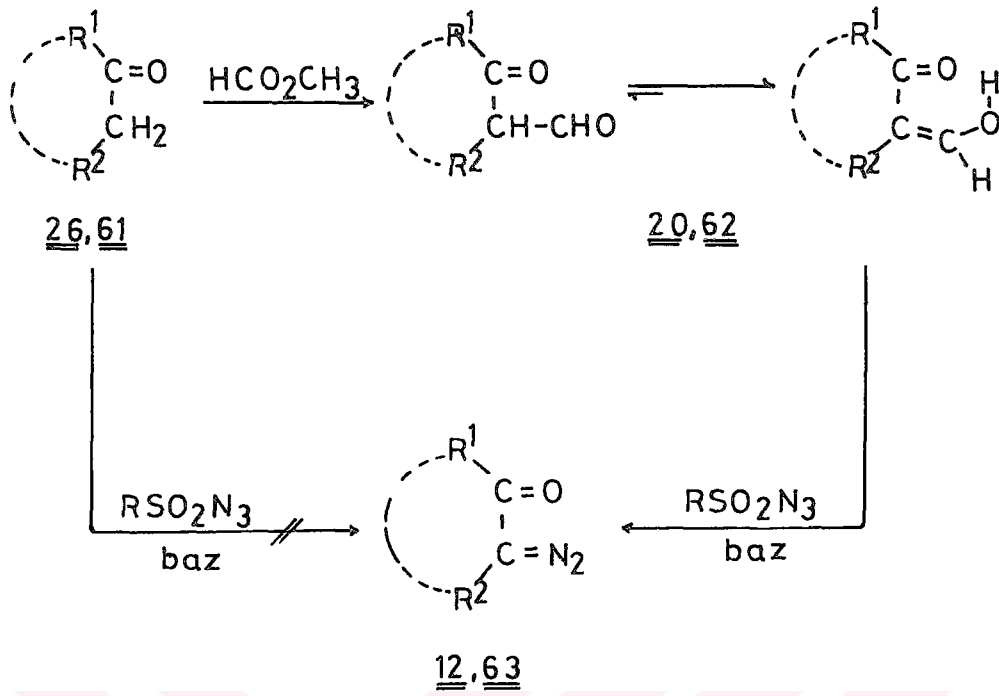
ŞEMA 2.6. β -Oksoesterlerin tosil azid ile tepkimeleri

Asetonitril-trietilamin ortamında malonikester ve asetoasetik esterin tosilazid ile tepkime ürünleri, dietildiazomalonat (**56a**, %95) ve etildiazoasetoasetat (**56b**, %84) iken, etanol-sodyum etoksit ortamında malonikester, diazomalonik asit etilester N-tosilamid (**58a**, %97) vermekte, asetoasetikester ise önemli miktarda **56b** yanında diazoasetoasetikasit N-tosilamid (**58b**, %31) vermektedir[42]. O halde tepkime zayıf bazik ortamda triazen **55** üzerinden, kuvvetli bazik ortamda ise triazolin **57** üzerinden yürümektedir. Triazolin **57** etanol elimine ederek bir oksitriazol sodyum tuzu oluşturmakta, bu yapı da halka açıp diazoamid sodyum tuzunu vermekte, eklenen HCl ile serbest diazoamid (**58**) elde edilmektedir. Asetoasetikesterin tepkimesinde **56b** ve **58b**'nin beraberce elde edilmesi, **57b** → **56b** / **57b** → **58b** tepkimelerinin yarışıyla açıklanabileceği gibi kuvvetli bazik ortamda da triazen (**55b**) oluşumuna da bağlanabilir. Aynı koşullarda (EtOH-EtONa) t-butilasetoasetatın tepkimesinde diazoamid izole edilmemiş, t-butildiazoasetoasetat elde edilmiştir. Bu da, t-butil grubunun sterik etkisi nedeniyle, bu kuvvetli bazik ortamda tepkimenin triazolin değil triazen üzerinden yürüdüğünü kanıtlamaktadır.

2.2.2. Formil-Aktif Bileşiklere Diazo Transferi (Deformilatif Transfer)



Deformilatif diazo transferi, **59** genel formülüne sahip formil-aktif metilen/metin bileşiklerine yapılan diazo transferi olup, tepkime sırasında formil grubunun elimine olması, bu tepkimeye adını vermektedir[43-45]. Basit ketonlara (monoketonlara, **26**, **61**) direkt diazo transferinin sorunlu olması nedeniyle [30,46], monoketonlar önce α-pozisyonunda formikester ile formillendirilir. Ardından sulfonazidler ile tepkime sonucu α-diazoketonlar (**12**, **63**) elde edilir (Şema 2.7.).



12, 20, 26 : $\text{R}^2 = \text{H}$; baz=EtONa, Çözücü:EtOH

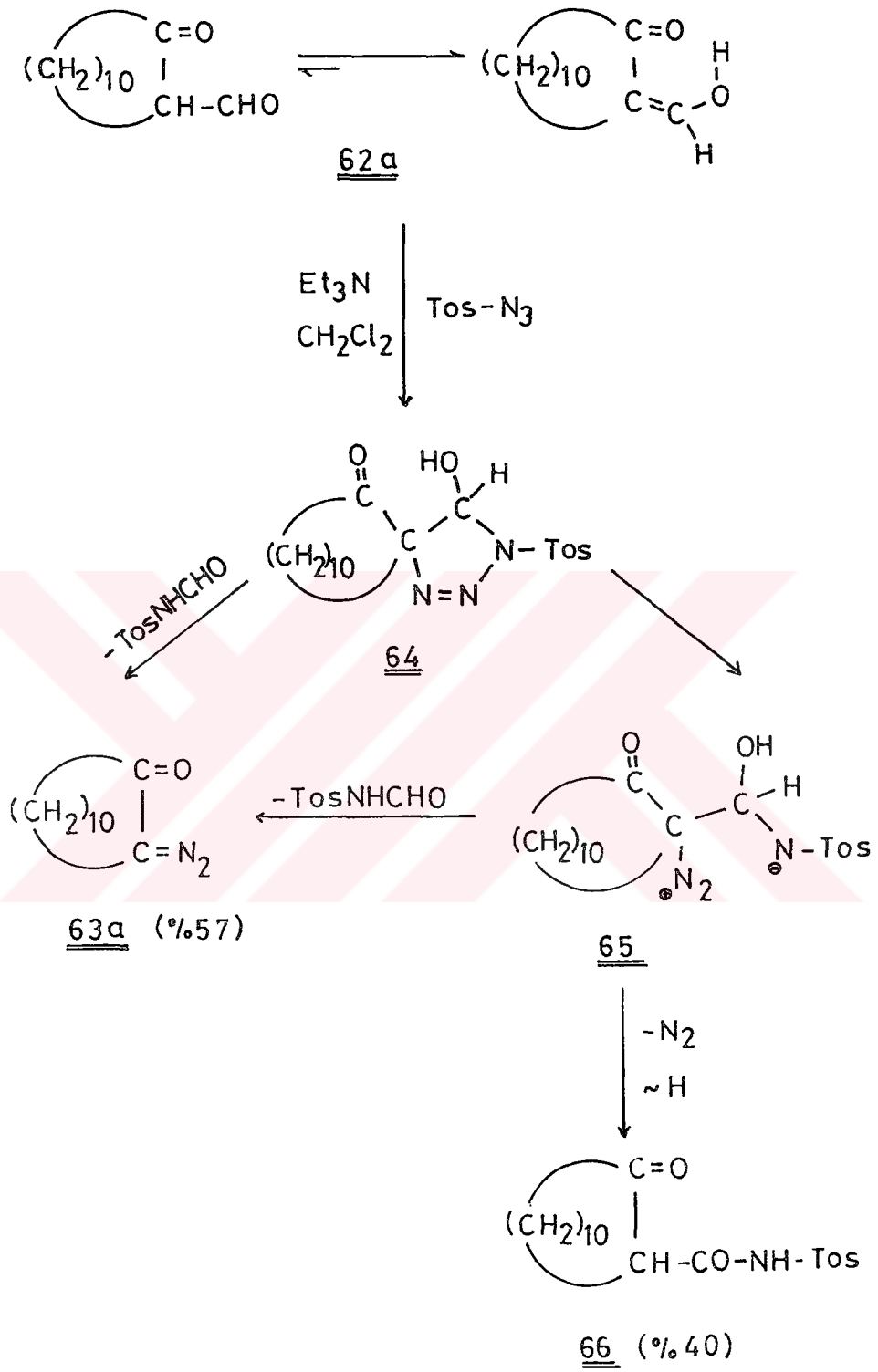
61, 62, 63 : $\text{R}^2 \neq \text{H}$; baz=Et₃N, Çözücü:CH₂Cl₂, MeCN

ŞEMA 2.7. Deformilatif diazo transferi

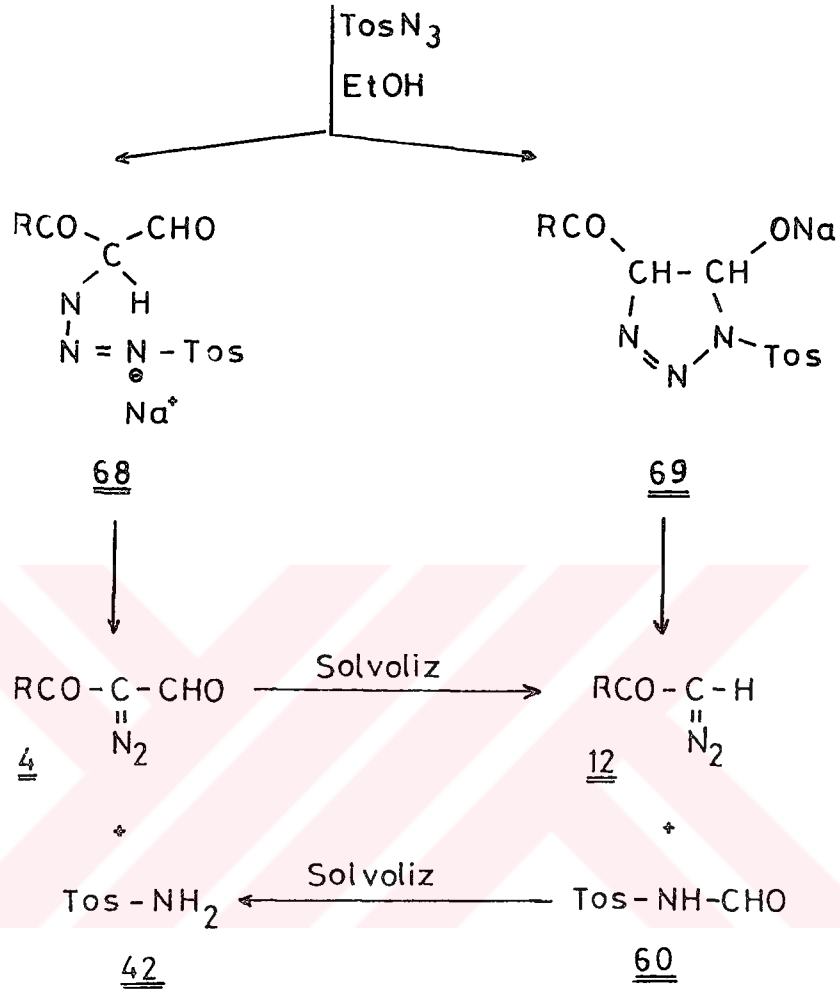
62+TosN₃ tepkimesi için triazolin mekanizmasının bir alternatifi yoktur. Bunun en kuvvetli kanıtı, α -formilsiklododekanonun (62a, $\text{R}^1\text{-R}^2=(\text{CH}_2)_{10}$) tepkimesinden elde edilen çevrilme ürünü 66 dır[43], (Şema 2.8.).

α -Açilasetaldehitlerin (20) bazılarının serbest formda kararsız olmaları nedeniyle[47], Claisen kondensasyonundan izole edildikleri sodyum tuzları (67) formunda, etanol içinde transdiazolanmışlardır[44, 45], (Şema 2.9.).

Bu tepkimelerde hiç α -diazo- β -oksoaldehit (4) elde edilmemesi, mekanizmanın bir triazolin ara ürünü (69) içerdiği düşüncesini akla getirmektedir. Ancak karışımlardan N-tosilformamid (60) izole edilememiş, bunun yerine tosilamid (42) elde edilmiştir. Bu ise iki şekilde açıklanabilir. Tepkime triazolin üzerinden yürümekte, ancak oluşan 60 solvoliz sonucu 42 ye dönüşmektedir. Alternatif bir



ŞEMA 2.8. α -Formil siklododekanonun tosil azid ile tepkimesi



ŞEMA 2.9. Açıl asetaldehitlerin tosil azid ile tepkimesi

mekanizma olarak tepkimenin triazen 68 üzerinden yürümesi ve oluşan diazo-ketoaldehitin solvoliz ile diazometilketona dönüşmesi önerilebilir. 60→42 solvolizi denel olarak gerçekleştirilmiştir[44]. α-diazo-β-dikarbonillerin baza karşı duyarlı oldukları da iyi bilinen bir konudur[3,28]. Triazolin mekanizması geçerli gibi görünse de, triazen mekanizması da literatürde ihtimal dışı tutulmamaktadır.

Triazolinlerin(64,69) diazoketonlara(63,12) dönüşümü ise iki ayrı mekanizmayla açıklanabilir. Tosil formamid, 64'ten direkt elimine olabilir

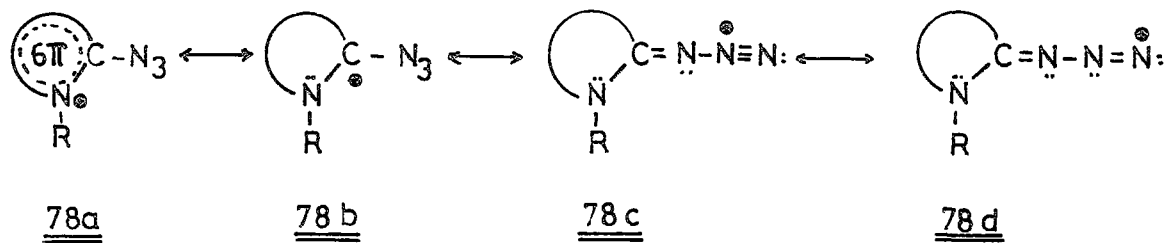
(sikloeliminasyon:retro[3+2]). Ancak bu, çevrilme ürünü **66** nın oluşumunu açıklamamaktadır. Alternatif olarak triazolin halka açılması, hem **63**, hem **66** oluşumunu açıklamaktadır. Triazolinlerin asit veya baz etkisiyle halka açtıkları biliniyor olsa da senkronsiklo eliminasyon (retro-[3+2]) mekanizması, ihtimal dışı tutulmamalıdır.

Yüksek enolizasyon kabiliyetleri göz önüne alındığında, α -açılaldehitlerin aslında α -hidroksimetilen ketonlar olarak adlandırılmaları gerekir. Bu tautomer, β -açilenaminler(enaminonlar, **70b**) ile izoelektroniktir. Enaminler (**70a**) ve β -açıl enaminlerin (**70b**) sulfonazidler ile tepkimesi Fusco grubu tarafından incelenmiş[48], ürünlerin halka açan bir triazolin üzerinden oluştuğu ileri sürülmüştür(Şema 2.10.).

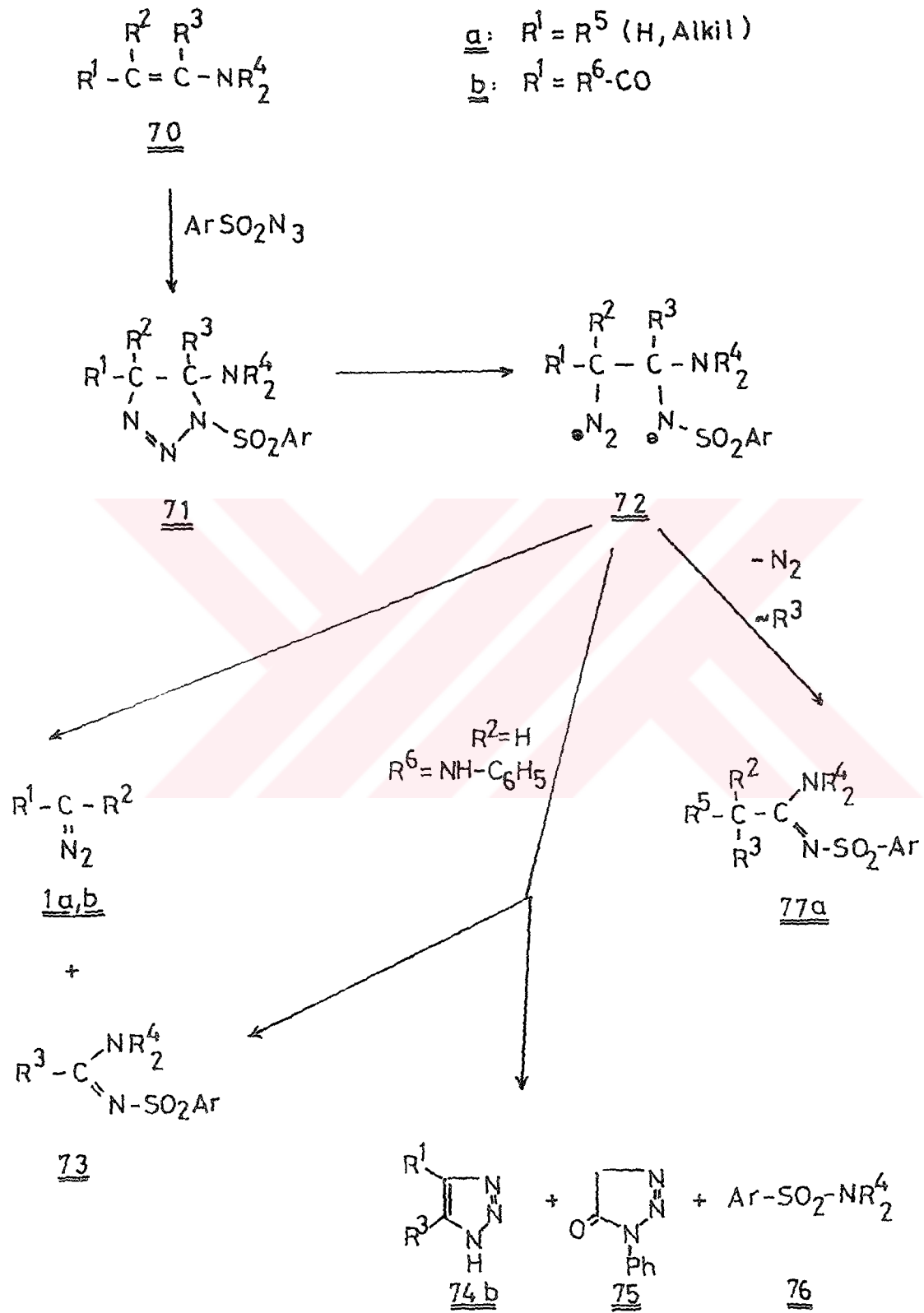
Literatürde α -açılaldehitlerin (**20**, **62**), nötral-asidik ortam diazo transfer ajanlarıyla tepkimesine rastlanmamıştır.

2.2.3. Heterosiklik Azidinyum Tuzları, Reaktiviteleri ve Diazo Transferi

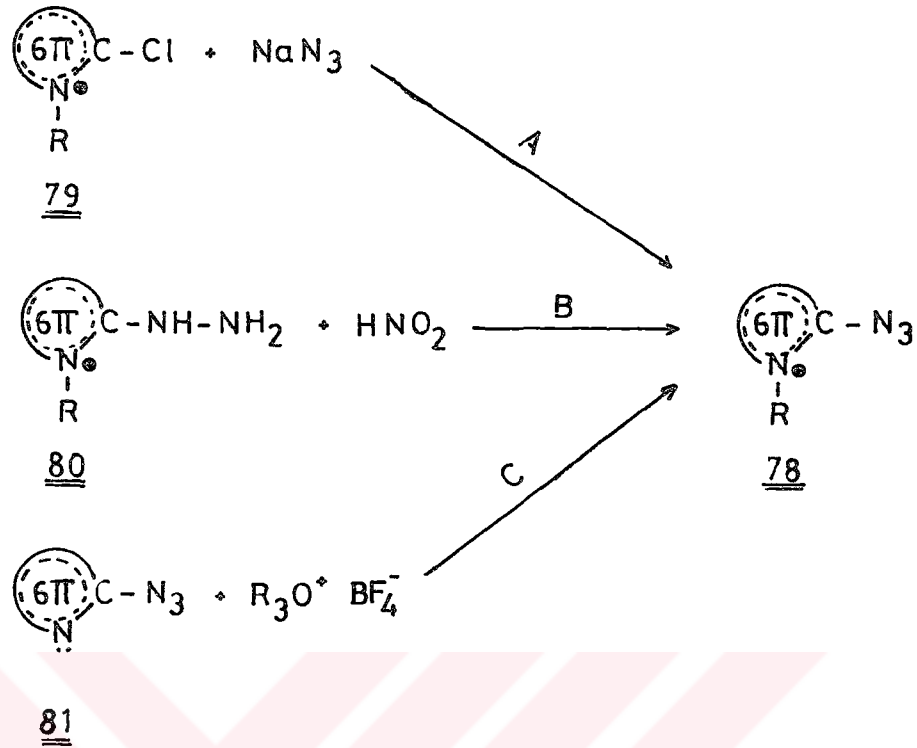
Azidinyum tuzları, **78** genel formülüne sahip, quasi-aromatik azido sikloimonyum tuzlarıdır. **78a-d** sınır yapılarıyla ifade edilirler.



Azidinyum tuzlarının genel sentez yöntemleri, Şema 2.11. de gösterilmiştir [49,50]. Bunlar içinde, A yöntemine daha çok başvurulmaktadır.



ŞEMA 2.10. Enaminlerin sülfon azidler ile tepkimeleri

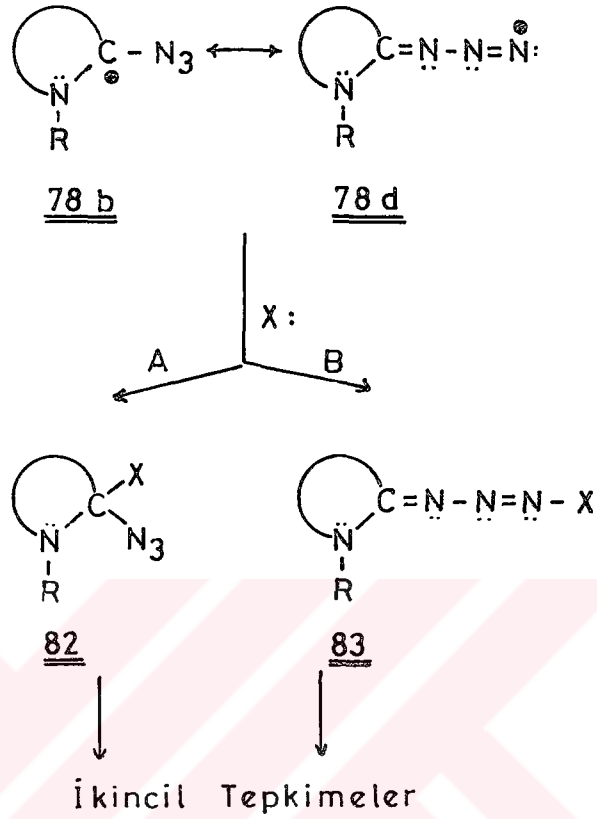


ŞEMA 2.11. Azidinyum tuzlarının sentezleri

Azidinyum tuzları çok sayıda organik bileşiğin sentezine olanak tanıyan ilginç reaktanlardır. Bir çok sentetik ve mekanistik çalışmaya konu olan bu bileşik sınıfı üzerinde Balli, Hünig ve Quast grupları, yoğun olarak araştırmalar yapmışlardır.

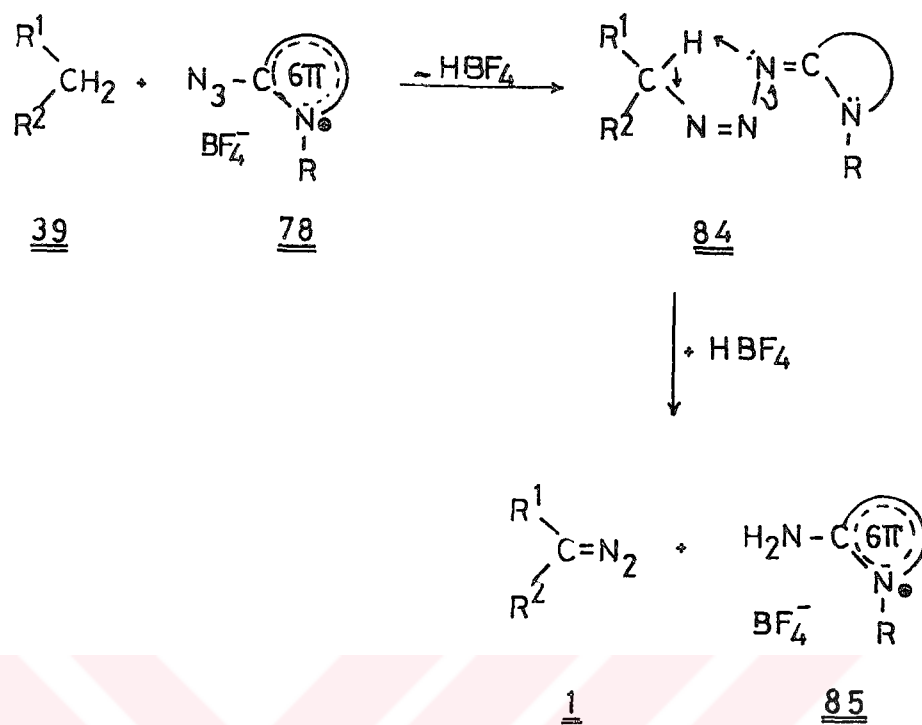
Azidinyum tuzları, **78b** ve **78d** sınır yapılarından anlaşılacağı şekilde, karbon ve uç azot atomu üzerinde elektrofil karakterdedirler. Bu iki sınır yapısına göre tepkime iki ayrı yol ile (A ve B) gerçekleşmektedir (Şema 2.12.).

Azidinyum tuzlarının sert bazlarla tepkimesinin karbokatyon merkezinde bir substitüsyon şeklinde (**82**), yumuşak bazlarla ise tepkimenin bir triazen (**83**) üzerinden gerçekleştiği literatürde yer almaktadır. Aktifmetilen bileşiklerine (ve hidroksi aromatlere) azidinyum tuzlarıyla diazo transferinin de triazen ara ürünleri üzerinden gerçekleştiği kabul edilmektedir (Şema 2.13.). Triazen **84**, diazo bileşiği **1** ve rezonans ile çok kararlı olan **85** verecek şekilde bölünmektedir [51,52].



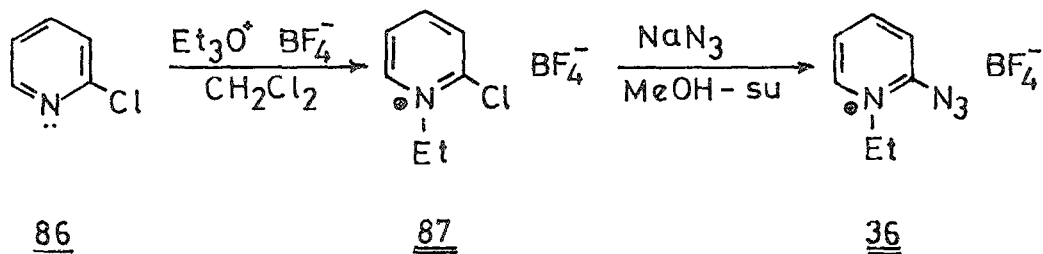
ŞEMA 2.12. Azidinyum tuzlarının bazlarla tepkimeleri

Azidinyum tuzlarıyla diazo transferi 0-80°C de, pH=0-8 de gerçekleşmektedir. Sulfon azidlerle yapılan tepkimelerin aksine azidinyum tuzlarıyla gerçekleştirilen diazo transferleri yüksek reaktiviteleri sayesinde nötral-asidik ortamda yürümektedir. Bu durum, azo kenetlenmesi gibi bazik ortam transferlerinde karşılaşılan yan tepkimeleri önlemektedir. Ayrıca nitro ve siyano-aktif metilenler örneğinde olduğu gibi bazik ortam transferde azo kenetlenmesi ve/veya oluşan diazonun bozunması ile sonuçlanan bir çok tepkime, azidinyum tuzlarının kullanımıyla başarıya ulaşmaktadır [23-26,35,51,53-60].

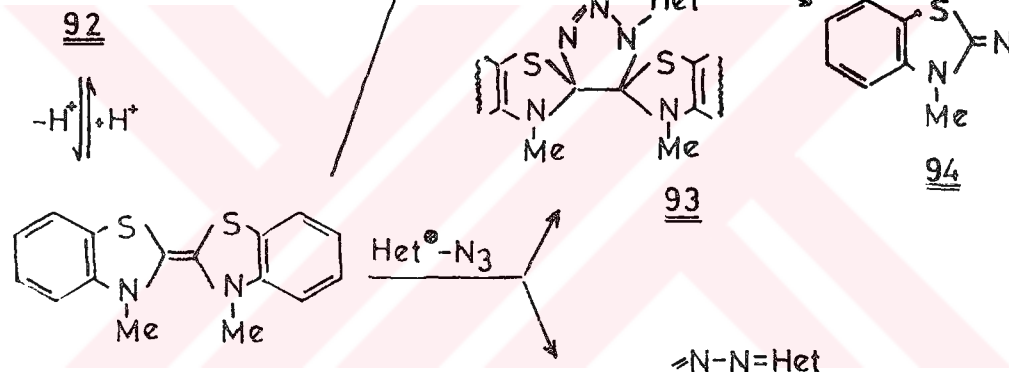


ŞEMA 2.13. Azidinyum tuzları ile diazo transferi

Ancak azidinyum tuzlarının göreceli yüksek sentez maliyeti, diazo transfer ajanı olarak sulfonazidler kadar yaygın kullanımlarına uzun bir süre engel oluşturmıştır. Bu sorun da 1987 de Monteiro'nun çalışmasıyla önemli ölçüde aşılmıştır[35]. Çalışmada en ucuz halo-heterosikliklerden olan 2-kloropiridin (**86**) ile başlanıp, saklanabilir ve kararlı olan 2-kloro-1-etilpiridinyum floroborat (**87**) elde edilmekte, azidinyum tuzu **36** ise istenildiğinde *in situ* hazırlanmaktadır.

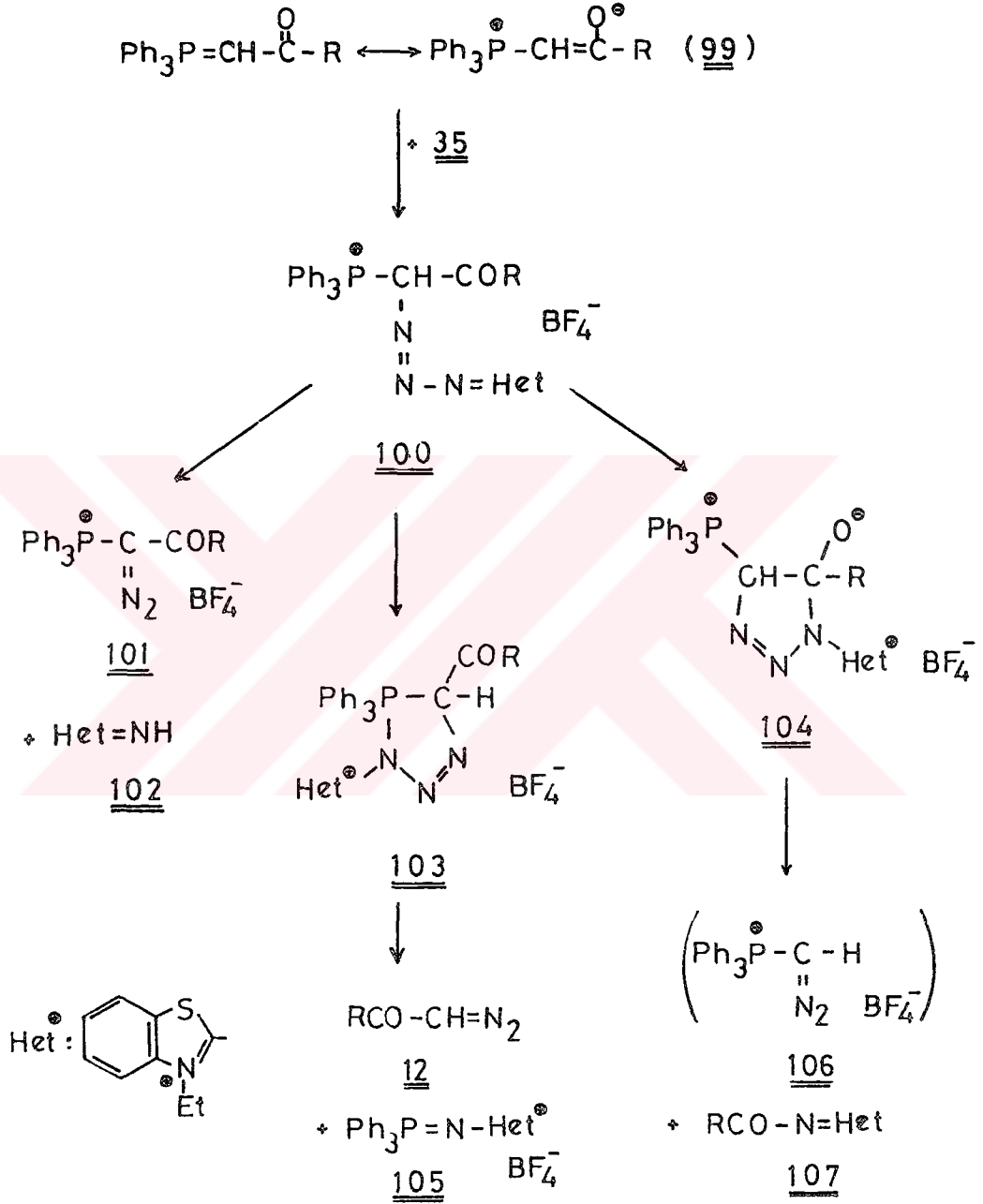


Azidinyum tuzlarının iyonik tepkimeleri (Şema 2.12.) literatürde çok yer işgal ettiği halde, [3+2] sikloadisyonları hakkında oldukça az çalışma bulunmaktadır.

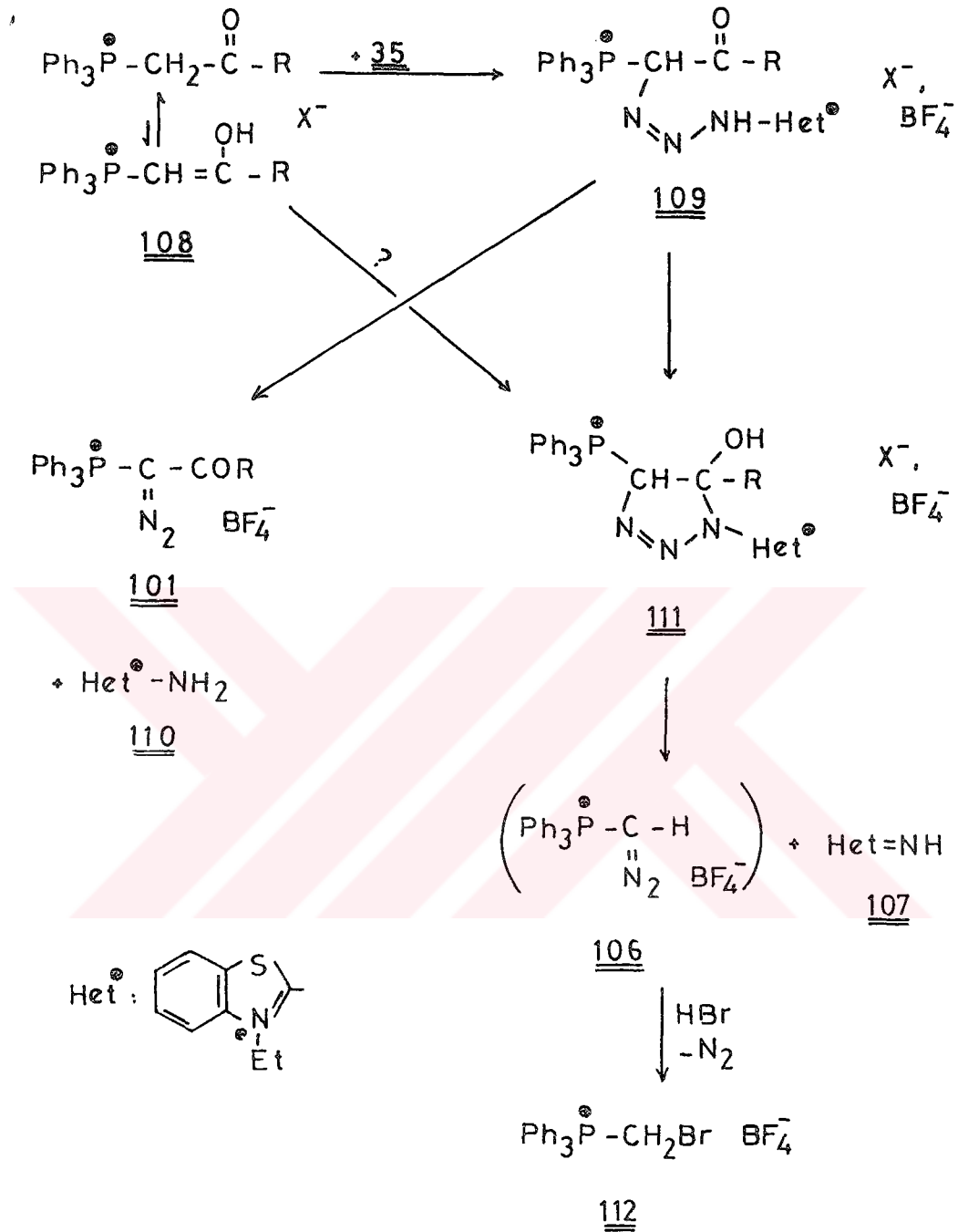


ŞEMA 2.14. Nükleofil karbenler ve dimerlerinin azidinyum tuzları ile tepkimeleri

Quast ve Hünig, 1966 da yayınlanan bir çalışmada, nükleofil karben dimerlerinin (elektronca zengin olefinler, 95) hem triazen 96, hem de triazolin 93 üzerinden azidinyum tuzlarıyla etkileştiğini bulmuşlardır(Şema 2.14.), [61].



ŞEMA 2.15. Açilmetilen trifenil fosforanların azidinyum tuzları ile tepkimeleri



ŞEMA 2.16. Açilmetil trifenil fosfonyum tuzlarının azidinyum tuzları ile tepkimeleri

Regitz ve grubu, 1979 ve 1981 de yayımlanan iki çalışmasında[59,60], açil metilentrifenilfosforan(99) ve açilmetiltrifenilfosfonyum tuzlarının(108), 2-azido-3-etilbenzotiazolyum floroborat(35) ile tepkimesinde öncelikle bir triazen oluştuğunu,

ancak bu triazenin kapanıp triazolin üzerinden tepkime verebildiğini göstermişlerdir (Şema 2.15 ve 2.16.).

Görüldüğü gibi azidinyum tuzları, farklı mekanizmalarla yürüyen çeşitli tepkimeler verebilmektedir. Bu çalışmada, 2-azido-1-etilpiridinyum floroboratın (36), α -açilasetaldehitlere (yada tautomeri olan α -hidroksimetilenketonlara, 20) karşı reaktivitesi, değişik koşullarda incelenmiş, tepkimelerde α -diazo- β -okso aldehitlerin(4) maksimum verimle oluşması için optimum koşullar aranmıştır.



BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Erime noktası ölçümleri, Büchi silikon banyolu aparat veya Electrothermal cam banyolu aparatta gerçekleştirilmiştir. Erime ve kaynama noktaları düzeltilmiştir.

IR Spektrumları, JASCO FT-IR 5300 cihazda kaydedilmiş, dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir. NMR Spektrumları 200 MHz Bruker, 300 MHz Gemini veya 100 MHz Jeol Spektrometrelerde, CDCl_3 çözücü içinde kaydedilip, kimyasal kaymalar TMS iç standardına göre $\delta(\text{ppm})$ cinsinden verilmiştir.

Analitik GLC çalışmaları Philips PU4400 cihazda, %3 OV17 dolgulu kolonda gerçekleştirilmiştir. İnjektion sıcaklığı 140°C , dedektör sıcaklığı 170°C , kolon sıcaklık programı ise 80°C izotermal (6 dak.), $20^\circ\text{C}/\text{dak.}$ hız ile 160°C ye ısınma ve 160°C izotermal (6 dak.) şeklinde seçilmiştir. Taşıyıcı gaz olarak kullanılan azot akım hızı $15\text{ml}/\text{dak.}$ dır.

pH ölçümleri, Metrohm E488 pH metre ile gerçekleştirilmiştir.

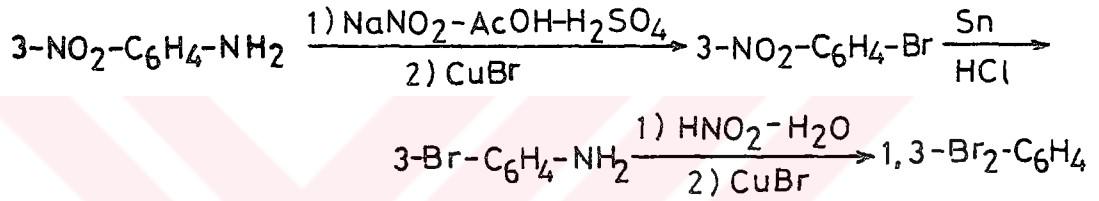
3.2. Çalışmada Hazır Olarak Kullanılan Çıkış Maddeleri

Deneylerde kullanılan bütün inorganik reaktifler, Merck veya Fluka'dan satın alınmış analitik kalitede kimyasallardır. Fluka pract. kalitesindeki bor triflorür dietileterat, kullanılmadan hemen önce 15cm. Vigreux kolondan vakumda damıtılmıştır. Etil format, metil format, 2-kloropiridin, 2-kloro benzotiazol, toluen-4-sulfoklorür, oksalil klorür, asetil klorür, 3-nitroanilin, o-diklorobenzen, ketonlar ve

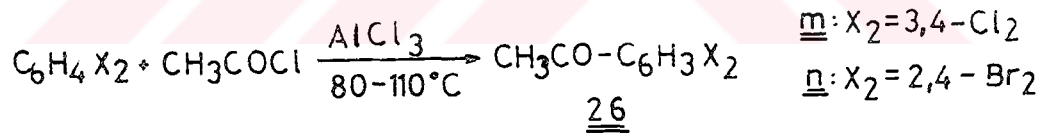
bütün çözücüler Merck, Fluka, Aldrich, BDH ve Hoechst firmalarından temin edilen sentez kalitesinde kimyasallardır ve gerektiğinde bilinen yöntemlerle saflandırılmışlardır. 2,4,6-trimetilpirilyum floroborat, Dr.Ursula L.Bologa (Polytechnic Institute, Bükreş) tarafından sentezlenmiştir.

3.3. Çıkış Maddeleri ve Standartların Sentezi

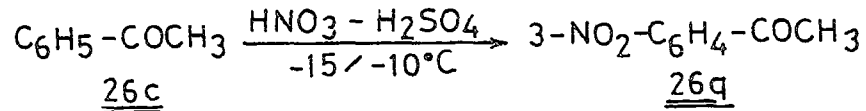
1,3-dibromobenzen, 3-nitroanilinden başlayarak üç kademedede (Sandmayer, indirgeme, Sandmayer), toplam %41 verimle sentezlenmiştir.



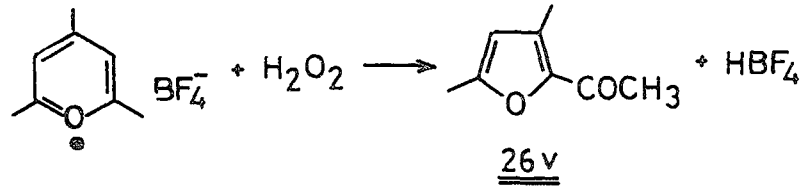
2,4-dibromoasetofenon ve 3,4-dikloroasetofenon, 1,3-dibromobenzen ve 1,2-diklorobenzenin Friedel-Crafts asetilasyonu ile sentezlenmiştir[62,63].



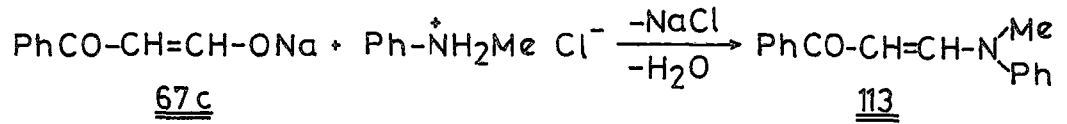
3-nitroasetofenon, asetofenonun nitrasyonu ile sentezlenmiştir[64,65].



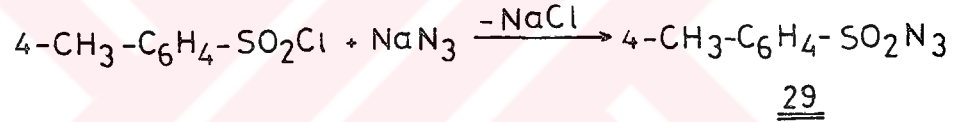
2-asetil-3,5-dimetilfuran, 2,4,6-trimetilpirilyum floroboratın H₂O₂ ile tepkimesinden sentezlenmiştir[66,67].



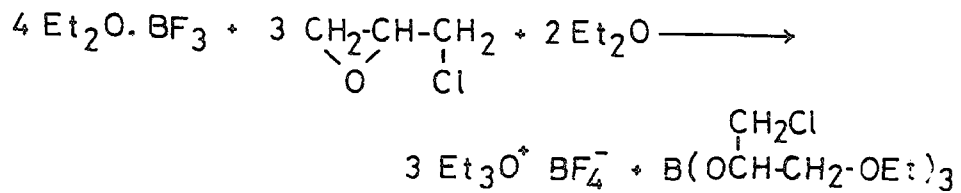
β -N-metilanilinoakrilofenon, benzoilasetaldehit sodyumenolatın sulu çözeltide, N-metilanilin hidrojenklorür ile tepkimesinden elde edilmiştir[68].



p-Tosilazid, p-toluensulfoniklorürün sodyum azid ile tepkimesinden, Regitz prosedürüne göre sentezlenmiştir[27].



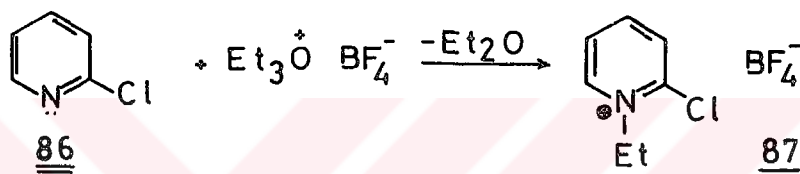
Trietiloksonyum floroborat, bortriflorür dietileterat, epiklorohidrin ve dietileterden Meerwein'in klasik prosedürüne göre sentezlenmiştir[69].



Diğer başlandıcı maddeleri ve standartların sentezlerine ait prosedürler aşağıda verilmiştir.

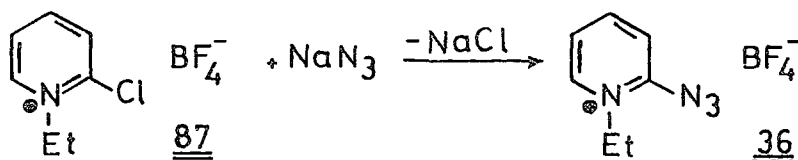
3.3.1. 2-Kloro-1-Etilpiridinyum Floroborat(87)[34,35]

1 lt. dört boyunlu bir balon içindeki 114 gr (0.6 mol) trietiloksonyum floroborat, 200 ml kuru dikloretanda çözülür ve karıştırarak 69 gr (0.61 mol) 2-kloropiridin (86) 10 dakika içersinde damlatılır. Sıcaklık 45°C ye çıkarılıp 1saat geri soğutucu altında kaynatılır, oda sıcaklığına soğutulup tuz-buz banyosunda, yağ formundaki ürün donana dek (10-20 dak.) süratle karıştırılır. Beyaz kristal halindeki ürün, çözücülerin dekante edilmesinden sonra bir kaç kez kuru eterle yıkanır. Vakumda 40-50°C de kurutulur. Higroskopik katının erime noktası 76-78°C dir. Verim:130 gr (%94.5).



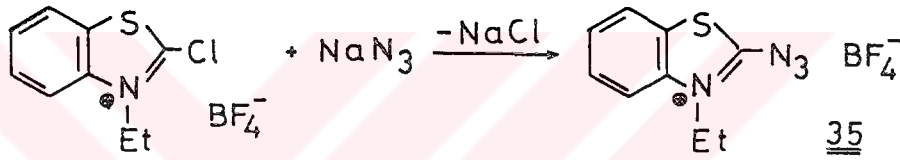
3.3.2. 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat(36)[34]

11.46 gr (50 mmol) 2-kloro-1-etilpiridinyum floroboratın(87) 100 ml metanol-deki suspansiyonuna 0°C'de karıştırarak, 3.25 gr(50 mmol) sodyum azid bir kerede eklenir. 20°C de 15 dakika karıştırdıktan sonra, 40-50 ml etilasetat ekleyip kaynatılır ve acele süzüp çözelti soğutulularak beyaz iğneler halinde 2-azido-1-etilpiridinyum floroborat elde edilir. en=87-88°C. Verim : 9.80 gr (%83). IR(KBr) : 2175(N≡N)



3.3.3. 2-Azido-3-Etilbenzotiazolyum Floroborat(35)[35]

2-Kloro-3-etilbenzotiazolyum floroborat, 2-klorobenzotiazol ve trietil-oksonyum floroborattan 3.3.1. prosedürüyle elde edilir. 14.25 gr (50 mmol) 2-kloro-3-etilbenzotiazolyum floroborat, 100 ml metanolde süspande edilir. 0°C de karıştırırken, 3.25 gr (50 mmol) sodyum azid bir kerede eklenir. Tepkime, önemli miktarda gaz çıkışı ve rengin eflatun-mora dönüşmesiyle, yaklaşık beş dakikada tamamlanır. -5-0°C de 10 dakika karıştırdıktan sonra -20°C ye soğutulur. Beyaz renkli ürün, eflatun çözeltiden süzerek ayrılır. -20°C deki metanolla yıkanıp, metanol-etilasetattan (4/1) çabuk bir şekilde kristallendirilir. $m_p=174^{\circ}\text{C}$ (boz.); $\text{lit. } m_p=171-173^{\circ}\text{C}$ (boz). Verim: 3.94 gr (%27). IR(KBr): 2160(N $\equiv$ N)

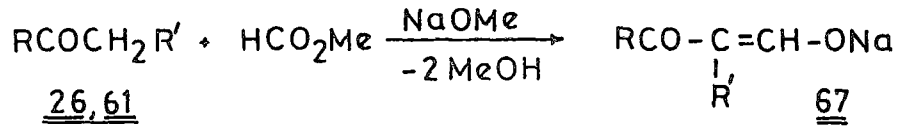


3.3.4. β-Oksaldehyit Sodyum Enolatları (67), Genel Yöntem

500 ml dört boyunlu çok kuru bir balona 3.86 gr (0.128 mol) %80 NaH + %20 parafin dispersiyonu konur. Pozitif inert gaz basıncı altında üç kez petrol eteri bir kez kuru eter veya THF ile yıkanır. Balon mekanik karıştırıcı, damlatma hunisi, geri soğutucu, termometre ve inert gaz bağlantılarıyla donatılıp, 100 ml kuru eter veya THF eklenir. 0.128 mol mutlak metanol veya etanol dikkatle damlatılır. Şiddetli gaz çıkışı yavaşlayınca 15 dakika kaynatılıp, 150 ml kuru eter veya THF eklenir ve 0°C ye soğutulur. 0.12 mol keton (26,61), 0.18 mol etil veya metilformat ve 100 ml kuru eter veya THF karışımı, en fazla 45 dakika içinde balon içeriği üzerine, şiddetle karıştırarak damlatılır(0-20°C). Balon içeriğinin kıvamlaşması durumunda, çözücü fazlası eklenip karıştırıcı hızlandırılır. Damlatma bittikten sonra oda sıcaklığında en az üç saat (tercihan gece boyu) karıştırılıp, ayrılan ürün 3 porosite fritten süzülür.

Eter veya THF ile iyice yıkanır ve vakumda, 50-60°C de kurutulur.

20g ve **20m-o,q,r** durumunda oluşan sodyum enolat süzülmez (hatta bu bileşikler durumunda, tepkime hafif bulanık bir çözelti halini de alabilir). Tüm / karışım, rotary evaporatörde kuruluğa dek uçurulur. Bakiye katı yeterince soğuk suda çözülür, gerekirse süzülür veya santrifüjlenir. Serbest halde ketoaldehitlerin izolasyonuna, 3.3.5. prosedüründe anlatılan şekilde devam edilir.

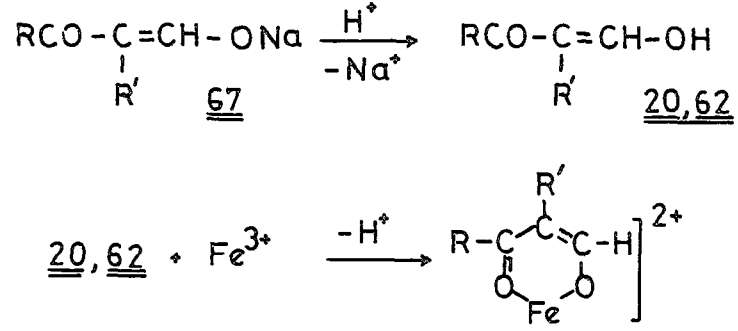


Tablo 3.1.'de, sentezlenen sodyumenolatlar görülmektedir.

3.3.5. β -Okso Aldehitlerin(20,62) Serbest Halde Elde Edilmesi, Genel Yöntem

Kuru toz halindeki sodyum enolat (**67**), yeterince soğuk suda çözülür. Gerekirse süzülür veya santrifüjlenir. Tepkimeye girmemiş keton ve olası yan ürünler (aldol reçineleri, vs.), CH_2Cl_2 ile süratle ekstrakte edilip uzaklaştırılır. Sulu çözeltiye, ekivalan miktar 2N CH_3COOH karıştırarak eklenir, ayrılan **20** veya **62** hemen CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilir. Organik ekstrakt bir kere su, bir kere doymuş tuzlu suyla yıkanır, MgSO_4 ile kurutulur. Çözücü rotary evaporatörde, oda sıcaklığında uçurulur.

Sıvı ürünler vakumda, mümkün olduğunca düşük sıcaklıkta fraksiyonlandırılır (**20c,20t** ve **20v** damıtılamamaktadır). Katı ürünler petrol eteri, etil asetat, veya bu iki çözücünün karışımından kristallendirilir. Bakır(II) şelatları üzerinden saflandırmaktan özellikle kaçınılmalıdır. Aksi takdirde, ketoaldehit içinde kalabilecek eser miktarda bakır şelatı, ilerki aşamada oluşacak olan diazo bileşiklerinin bozunmasını katalizeyecektir. Çok kararsız olan etilformilasetat (**20b**) ve asetoasetaldehit (**20d**) izole edilememiştir. Ürünler inert atmosferde, -30°C de saklanır.



Elde edilen bütün ketoaldehitler, FeCl₃ çözeltisiyle kan kırmızı şelat tepkimesi vermektedir(cis-enolik yapı). Bunun spektroskopik kanıtı olarak, literatürde bulunmayan **20o,u,v** dışında, literatürde bilinen bazı ketoaldehitlere ait NMR ve IR verileri de, Tablo 3.1.'de özetlenmiştir.

Literatürde yer almayıp çalışmamızda sentezlenen β-oksoaldehitlere ait veriler aşağıda görülmektedir.

2,4-Dibromobenzoil Asetaldehit(20o):

en=70-72°C (petrol eteri-etilasetat, 3/1)

¹H-NMR : 6.03(1H,**H_a**,d,J_{a,b}=4.44Hz),7.40(1H,**6-H**,d,³J_{5,6}=8.20Hz),
7.53(1H,**5-H**,dd,⁴J_{3,5}=1.74 Hz), 7.81(1H,**3-H**,d), 8.07(1H,**H_b**,d),
14.42(1H,**OH**,geniş singlet)

IR(KBr) : 3075,3050,3000,1628,1592,1575,1440,1360,1350,
1290,1278,1239,1210

2-Naftoil Asetaldehit (20u):

en=51-54°C (petrol eteri-etilasetat, 4/1)

¹H-NMR : 6.37(1H,**H_a**,d,J_{a,b}=4.19Hz),8.34(1H,**H_b**,d),8.45(1H,**1-H**,s), 7.46-
8.02(6H,m,diğer),15.37(1H,**OH**,geniş singlet)

IR(CHCl₃) : 3050,1612,1600,1228,1200

3,5-Dimetil-2-Furoil Asetaldehit (20v):

Turuncu, damıtılamayan yağ.

$^1\text{H-NMR}$: 2.30(6H,3- ve 5- CH_3 ,s),5.90(1H,4- H ,s),5.92(1H, H_a ,d, $J_{a,b}=5\text{Hz}$),
7.40(1H, H_b ,d)

IR(film) : 3108,2950,2925,2850,1726(zayıf),1620,1603,1538,1447,
1400,1377,1240

Literatürde serbest halde izole edilmeyen bazı ketoaldehitlere ait veriler aşağıda görülmektedir.

3,4-Diklorobenzoil Asetaldehit (20m):

en=69-71°C (petrol eteri-etilasetat, 4/1)

$^1\text{H-NMR}$: 6.16(1H, H_a ,d, $J_{a,b}=4.25$),7.53(1H,5- H ,d, $^3J_{5,6}=8.45\text{Hz}$),7.71(1H,
6- H ,dd, $^4J_{2,6}=1.92\text{Hz}$),7.97(1H,2- H ,d),8.26(1H, H_b ,d), 15.02(1H,
OH,geniş singlet)

IR(CHCl_3) : 3030,1620,1590,1547,1445,1237

2,4-Diklorobenzoil Asetaldehit (20n):

en=61-62°C (petrol eteri)

$^1\text{H-NMR}$: 6.13(1H, H_a , $J_{a,b}=4.28\text{Hz}$),7.33(1H,5- H ,dd, $^3J_{5,6}=8.41\text{Hz}$,
 $^4J_{3,5}=1.90\text{Hz}$),7.45(1H,3- H ,d),7.57(1H,6- H ,d),8.13(1H, H_b ,d)

IR(CHCl_3) : 3090,3075,3020,1632,1582,1443,1370,1282,1253,1220

2,4-Dimetoksibenzoil Asetaldehit (20p):

en=51-51.5°C(petrol eteri)

$^1\text{H-NMR}$: 3.68(3H,2(4)- OCH_3 ,s),3.74(3H,4(2)- OCH_3 ,s),6.1-6.32(2H, H_a ve
5- H ,m),6.38(1H,3- H ,d, $^4J_{3,5}=2.5\text{Hz}$),7.73(1H,6- H ,d, $^3J_{5,6}=8.6\text{Hz}$),
8.05(1H, H_b ,d, $J_{a,b}=4\text{Hz}$)

IR(KBr) : 3000,2915,2830,1597,1500,1462,1443,1431,1328,1250,1230,
1210

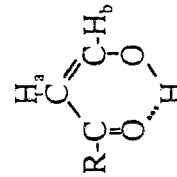
TABLO 3.1. Sentezlenen β -Okso Aldehitler ve Sodyum Enolatları R-CO-CR'=CH-OH(20,62), RCO-CR'=CH-ONa(67)

20,67	R	R'	Verim (%)	20, e.n. veya k.n.(mm)	NMR(¹)		IR(²) ν_{co}	Ref.
			67	20	δ_{Ha}	δ_{Hb}	J_{ab} (Hz)	
b	C ₂ H ₅ O	H	70	(³)	6.23	8.28	4.14	[70,71]
c	C ₆ H ₅	H	97	90				[72]
d	CH ₃	H	84	(³)				[73,74]
e	(CH ₃) ₂ CH	H	91	48				[44]
f	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	92	54				[73]
g	(CH ₃) ₃ C	H	(⁶)	65	5.69	8.01	4.41	[47]
h	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	96	80				[75]
i	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	90	81	6.16	8.13	4.40	[75]
j	4-F-C ₆ H ₄	H	81	80	6.10	8.05	4.48	[76]
k	4-Cl-C ₆ H ₄	H	98	82				[77]
l	4-Br-C ₆ H ₄	H	98	79	6.17	8.26	4.23	[77]
m	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	(⁶)	82	6.16	8.26	4.25	[78]
n	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	(⁶)	80	6.13	8.13	4.33	[79]
o	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	H	(⁶)	79	6.03	8.07	4.44	(⁷)
p	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	H	84	72	?	8.05	4.00	[80]
q	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	(⁶)	30	6.29	8.34	4.28	[77]

TABLO 3.1. Sentezlenen β -Okso Aldehitler ve Sodyum Enolatları R-CO-CR'=CH-OH(20,62), RCO-CR'=CH-ONa(67)
(Devamı)

20,67	R	R'	Verim (%)		20, e.n. veya k.n.(mm)	NMR ⁽¹⁾		IR ⁽²⁾ ν_{co}	Ref.
			67	20		δ_{Ha}	δ_{Hb}	$J_{a,b}$ (Hz)	
r	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	(⁶)	47	103-105.5°	6.28	8.47	3.90	[72]
s	2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	H	78	88	108-110°(3mm)				[81]
t	1-C ₁₀ H ₇	H	87	83	sarı yağ(⁴)				[75]
u	2-C ₁₀ H ₇	H	89	79	51-54°	6.37	8.34	4.19	(⁷)
v	3,5-(CH ₃) ₂ -2-furil	H	83	78	turuncu yağ(⁴)	5.92	7.40	5.00	(⁷)
62a	--(CH ₂) ₁₀ --		98	76	115-116°(1mm)				[82]
62b	--(CH ₂) ₄ --		94	83	40-42°(1mm)				[82]

(¹) H_a ve H_b tanımı



(²) a : film, b : KBr, c : CHCl₃

(³) Bu bileşikler serbest halde izole edilememiştir.

(⁴) Damıtma girişimleri bozunma ile sonuçlanmıştır.

(⁵) Bu fiziksel veriler, literatürde bulunmamaktadır.

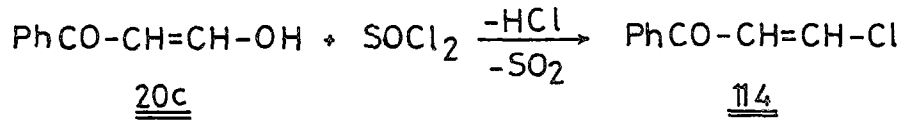
(⁶) Bu bileşikler sodyum enolatları halinde değil, direkt serbest formda izole edilmişlerdir.

(⁷) Bu bileşikler literatürde bulunmamaktadır.

3.3.6. β -Benzoil Vinilklorür (114) [83]

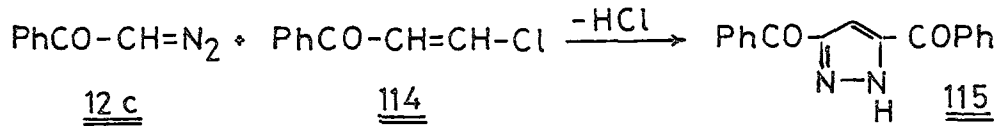
14.8 gr (0.1 mol) benzoil asetaldehit, 100 ml benzen ve 13 gr (0.11 mol) tiyonil klorür karışımı, HCl çıkışı bitene dek geri soğutucu altında ısıtılır(1.5-2 saat). Benzenin uzaklaştırılmasının ardından bakiye vakumda damıtılır. **114**, uçuk sarı karakteristik kokulu bir sıvı olarak 125-127 °C/15 mm de elde edilir. Buzdolabında donan madde, 17.5-20 °C de erir. Verim : 10.8 gr (%65)

IR(film) : 3070,1668,1660,1600,1581,1447,1325,1305



3.3.7. 3,5-Dibenzoilpirazol (115) [84]

1.425 gr (9.76 mmol) diazoasetofenon ve 1.30 gr (7.80 mmol) β -benzoil vinil klorür, 3.5-4 ml benzen içinde 125 °C banyoda 4 saat ısıtılır. Oda sıcaklığında ürünün kısmen çökmesiyle hamur halini alan karışım, iki kat hacim metanolle ısıtıp çözülür. Soğutup, çöken kristaller süzerek alınır. Ürün aktif kömür varlığında yeniden metanol veya etanolden kristallendirilir. Beyaz kristalize toz, en=154.5-155 °C (lit. en=150.5-152.5 °C). Verim 1.7 gr (%79).



¹H-NMR : 7.546(4H, m-H,t,J=7.52Hz),7.555(1H,pirazol-H,s),7.66(2H,p-H,t,J=7.52Hz),8.17(4H,o-H,d,J=6.6Hz),11.9(1H,NH,geniş singlet)

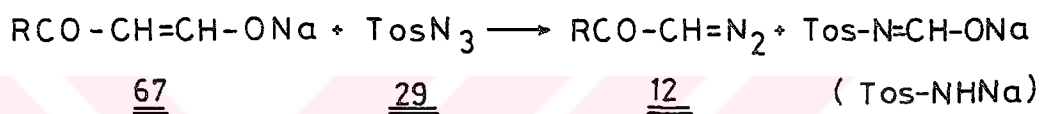
¹³C-NMR : 112.8,128.0,129.4,132.9,135.9,185.3,185.4

MS(EI) : 276(M⁺,31.5%),105(100%); MS(CI) : 277(M⁺+1,100%)

IR(KBr) : 3250,3150,3050,1640,1600,1578,1538,1460

3.3.8. Standart Diazometil Ketonların Sentezi (12) [44]

33 mmol β -ketoaldehit sodyum enolat (**67**), 75 ml etanolde buz banyosunda karıştırılırken 5-10 °C yi aşmadan 6.0 gr (30 mmol) p-tosilazid damlatılır. Damlatma bitince 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıp, rotary evaporatörde çözücülerin çoğunluğu uçurulup 150 ml su eklenir ve 150 ml eter ile ekstrakte edilir. Eterli çözelti önce 3 gr NaOH + 75 ml su çözeltisiyle (gerekirse bir kaç kez), sonra su ve ardından doygun tuzlu suyla yıkanıp MgSO₄ ile kurutulur. Çözücü uçurulup, bakiye sıvı ise vakumda damıtma, katı ise kristallendirme ile saflandırılır. Tablo 3.2. de sentezlenen bileşikler, bazı verileriyle özetlenmiştir.



Literatürde bulunmayan 3,5-dimetil-2-furoildiazometan'a ait veriler aşağıda görülmektedir.

3,5-Dimetil-2-Furoil Diazometan (12v) :

en=68-69 °C (petrol eteri-CCl₄, 4/1)

¹H-NMR : 2.28(3H,CH₃,s),2.35(3H,CH₃,s),5.86(1H,CN₂-H,s),6.02(1H,4-H,s)

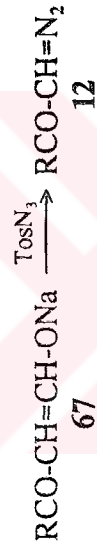
¹³C-NMR : 11.30(CH₃),13.46(CH₃),53.20(CN₂),112.84(4-C),130.33,145.28,154.42,176.31(CO)

¹H ve ¹³C spektrumlarında pik atamaları APT ve HETCOR verilerine dayanılarak yapılmıştır.

IR(KBr) : 3125,2910,2100,1605,1540,1398,1355

Analiz : C₈H₈N₂O₂(164.17); Hesaplanan : C(%58.53), H(%4.91), N(%17.07); Bulunan : C(%58.51), H(%4.82), N(%17.10)

TABLO 3.2. Sentezlenen Diazometil Ketonlar



12	R	Verim (%)	e.n. veya k.n.(mm)	NMR $\delta_{\text{CN}_2\text{-H}}$	IR(CHCl ₃) $\nu_{\text{N=N}}$ $\nu_{\text{C=O}}$	Ref
b	C ₂ H ₅ O	60	45°(12mm)	4.75	2105 1690	[44]
c	C ₆ H ₅	74	48-49°	5.89	2110 1610	[44]
e	(CH ₃) ₂ CH	50	72-73°(15mm)	5.26	2100 1640	[44]
f	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	45	92-95°(15mm)	5.20	2100 1635	[85]
g	(CH ₃) ₃ C	82	69°(15mm)	5.44	2110 1630	[44]
h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	62	49-51°	5.87	2100 1615	[44]
i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	71	90-91°	5.84	2100 1620	[44]
j	4-F-C ₆ H ₄	47	68-71°	5.89	2110 1620	[86]
k	4-Cl-C ₆ H ₄	77	114°	5.89	2110 1620	[44]
l	4-Br-C ₆ H ₄	80	125-126°	5.85	2110 1620	[44]
s	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	52	58°	5.36	2100 1615	[87]
t	1-C ₁₀ H ₇	60	56°	5.74	2100 1623,1610	[88]
u	2-C ₁₀ H ₇	63	81-82°	6.04	2100 1610	[88]
v	3,5-(CH ₃) ₂ -2-Furil	56	68-69°	5.86	2100 1605	(*)

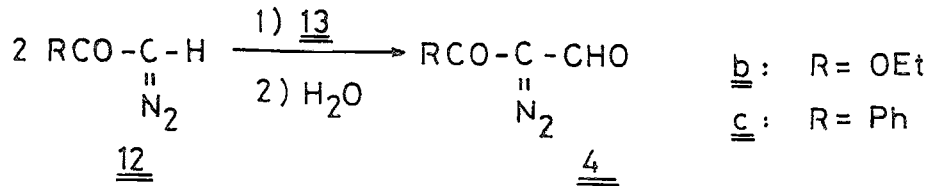
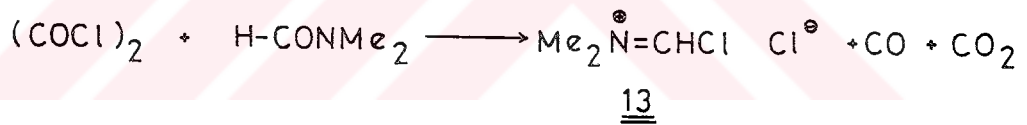
(*) Bu bileşik literatürde bulunmamaktadır.

3.3.9. Etil Diazo Formilasetat (4b) [2]

Üç boyunlu çok kuru bir balona, 5.5 gr (75 mmol) DMF'nin 40 ml etanolsüz kuru kloroformdaki çözeltisi konur. Karıştırılıp, tuz-buz ile soğutularak 9.53 gr (75 mmol) oksalil klorür dikkatle damlatılır. Damlatma bitip, CO+CO₂ çıkışı yavaşlayınca 10 dakika için 40 °C ye ısıtılır. Tuz-buz ile soğutup 17.1 gr (150 mmol) etil diazoasetatın 75 ml etanolsüz kuru kloroformdaki çözeltisi, -10/0 °C de damlatılır. Şiddetli azot çıkışı durunca, oda sıcaklığında yarım saat karıştırıp 250 ml mutlak eter eklenir. -5 °C ye soğutulup acele süzülür. Çökelekler, nemden koruyarak, iki kez daha mutlak eter ile öğütölüp süzülür. Higroskopik katı, %10 asetik asit-suda çözülür. 1 saat karıştırdıktan sonra ayrılan sarı-turuncu ürün eter ile çekilir. Organik ekstrakt bir kaç kez %3-5 lik NaHCO₃ ve bir kez doymun NaCl çözeltisi ile yıkanıp, MgSO₄ ile kurutulur. Çözücü uçurulup bakiye damıtılır. Kn=82-83° (10 mm). Verim=5.2 gr (%48.8)

¹H-NMR : 1.36(3H,CH₃,t,J=7.10),4.37(2H,CH₂,q),9.70(1H,CHO,s)

IR(film) : 2990,2943,2865,2148,1715,1665,1468,1442,1400



3.3.10. Benzoil Diazoasetaldehit (4c) [2]

3.3.9. prosedüründe etildiazoasetat yerine 21.9 gr (150 mmol) diazoasetofenon kullanılır. Eterle yıkamaların ardından ele geçen kristalize çökelek suda çözülüp bir saat oda sıcaklığında karıştırılınca 4c bej bir katı halinde ayrılır. Süzülen ürün CH₂Cl₂ da çözülür, MgSO₄ ile kurutulup uçurulur. Bakiye heksandan dikkatle

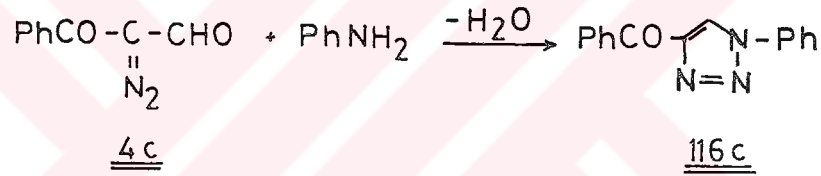
kristallendirince, 6 gr (%46) benzoildiazoasetaldehit, neredeyse renksiz iğneler halinde elde edilir. en=60-60.5 °C

¹H-NMR : 7.47-7.72(5H,C₆H₅,m),9.78(1H,CHO,s)

IR(KBr) : 3050,2876,2170,2128(omuz),1649,1610,1570,1440,1320,1290,1210

3.3.11. 1-Fenil-4-Benzoil Triazol (116c) [2]

0.46 gr (5 mmol) anilin ve 1 ml asetik asitin 3 ml etanoldeki çözeltisi, 0.43 gr (2.5 mmol) benzoil diazoasetaldehitin 5 ml etanoldeki çözeltisi üzerine eklenir. 30 dakika oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra çöken ürün süzülür. 0.55 gr (%97) etanolden kristallendirince, en=125-127 °C olarak bulunur.



¹H-NMR : 7.4-7.9(8H,m),8.51(2H,o-benzoil-H,d,J=7.8Hz),8.73(1H, triazol-H,s)

IR(KBr) : 3130,3060,3025,1640,1597,1575,1527,1500,1345,1268,1250

3.4. 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat (36) ile Diazo Transferleri

3.4.1. Açıl Asetaldehitlere (20) Nötral - Asidik Ortamda Diazo Transferleri (Katkısız Ortam ve Asidik-A,B,C)

a) Azidinyum Tuzu Çözeltisinin Hazırlanması ve pH Seçimi :

1.605 gr (7 mmol) 2-kloro-1-etilpiridinyum floroboratın (87) 7 ml metanoldeki çözeltisi buz ile 0-5 °C ye soğutulur. Karıştırarak, 0.455 gr (7 mmol) sodyum azid

bir defada eklenir. Banyoda 5 dakika karıştırılır. 4 ml su eklenip karıştırarak oda sıcaklığına gelmesi beklenir.

Katkısız Ortam : Bu anda çözeltiye hiç bir tampon reaktifi eklenmezse, pH=5.3-5.5 nötrale yakın ortam elde edilmiştir.

Asidik Ortam-A (pH=4.3-4.4) : Çözeltiye 0.43 ml 2N CH_3COONa eklenir. pH metre ile kontrol ederek damla damla 0.55-0.60 ml glasiyal asetik asit eklenir ve pH=4.3-4.4 yapılır.

Asidik Ortam-B (pH=4.3-4.4) : Çözeltiye 0.90 ml 2N CH_3COONa eklenir. pH metre ile kontrol ederek damla damla 1.1-1.2 ml glasiyal asetik asit eklenir ve pH=4.3-4.4 yapılır. (Asidik-A'ya göre tampon derişimi iki kat)

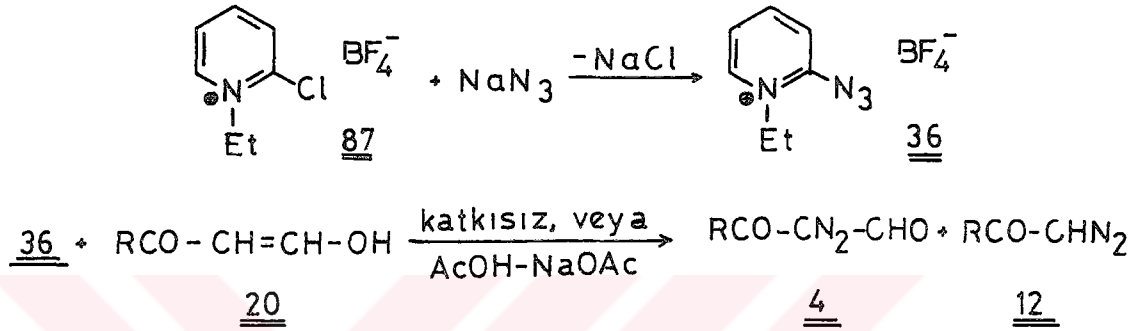
Asidik Ortam-C (pH=3.9-4.0) : Çözeltiye 0.20 ml 2N CH_3COONa eklenir. pH metre ile kontrol ederek damla damla 1.1-1.2 ml glasiyal asetik asit eklenir ve pH=3.9-4.0 yapılır, (Asidik-B ile aynı miktar AcOH , dörtte bir miktar NaOAc).

b) Diazo Transferi :

5.7 mmol ketoaldehitin (20) 3-5 ml metanoldeki çözelti veya süspansiyonu üzerine, istenilen koşula göre hazırlanmış azidinyum tuzu çözeltisi bir kerede eklenir. Renksiz ketoaldehitler durumunda, çözelti 10 dakika içinde sarı renk alır. Süspande edilmiş ketoaldehitler durumunda, ketoaldehit önce yavaşça çözeltiye geçer (30 dak.), ardından genellikle sarı bir çökelek ayrılmaya başlar (yaklaşık 50.ci dakika). Gerçek-te tepkime yaklaşık 70-90 dakikada büyük oranda tamamlanır. Ancak ketoaldehitin tamamen tükenmesi amacıyla, karışım oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırılır. Süre sonunda karışıma, beş katı hacim su eklenir, ürünler CH_2Cl_2 veya CHCl_3 ile çekilir. Organik ekstrakt bir-iki kere suyla yıkanıp MgSO_4 ile kurutulur, süzülür. IR ve NMR analizi için çözeltiden çok az bir miktar ayrılır. Ana çözelti, rotary evaporatör-de oda sıcaklığında uçurulur. Ürünler kristallendirme, damıtma veya kromatografi (silikajel, heksan-etilasetat 6:1 veya 5:1, CCl_4 -etil asetat 20:1) ile saflandırılır.

Oluşan diazoketoaldehit (**4**)/diazometil keton (**12**) oranı, NMR ile belirlenir (Bölüm 3.4.5.). Bazı durumlarda bu oran IR, triazol türevi veya GLC ile de belirlenebilir (Bölüm 3.4.6., 3.4.7., 3.4.8.).

Sonuçların genel özeti Tablo 3.3.'te verilmiştir.



Tepkimelerden elde edilen diazometil ketonlardan, 3.3.8. de söz edilmeyen 3,4-diklorodiazoasetofenon (**12m**), 3-nitrodiazasetofenon (**12q**), 4-nitrodiazasetofenon (**12r**) ve 2,4-dimetoksidiazoasetofenon (**12p**) [86,88,44,89] literatürde bilinmektedir. Literatürde geçen 2,4-diklorodiazoasetofenon (**12n**) için söz konusu yayında hiç bir sentez prosedürü ve fiziksel veri verilmemiştir [90]. Bu bileşikle ilgili veriler aşağıda görülmektedir.

2,4-Dikloro Diazoasetofenon (**12n**) :

en=81.5-82.5 °C (petroleteri-CCl₄, 2:1).

¹H-NMR : 5.82(1H, CN₂-H, s, yarı boyda genişliği 7.2Hz), 7.32(1H, 5-H, dd, ³J_{5,6}=8.24Hz, ⁴J_{3,5}=1.85Hz), 7.44(1H, 3-H, d), 7.52(1H, 6-H, d)

IR(KBr) : 3107, 2110, 1610, 1581, 1549, 1475, 1378, 1343, 1212

Literatürde bulunmayan 2,4-dibromo diazoasetofenona (**12o**) ait veriler aşağıda görülmektedir.

2,4-Dibromo Diazoasetofenon (12o) :

¹H-NMR : 5.69(1H,CN₂-H,s,yarı boyda genişliği 6.6Hz),7.21(1H,6-H,d,
³J_{5,6}=8.20Hz),7.51(1H,5-H,dd,⁴J_{3,5}=2.05Hz),7.79(1H,3-H,d)
 IR(CHCl₃) : 2110,1618,1576

Benzoildiazoasetaldehit(4c) dışında, tepkimelerde oluşan bütün diazoketoaldehyitler orijinaldir. Asidik-A ve B'de oluşan 3-nitro ve 4-nitrobenzoildiazoasetaldehit (4q ve 4r) izole edilmiştir. Veriler aşağıda görölmektedir.

3-Nitrobenzoil Diazoasetaldehit (4q) :

Verim : %26.5 (Koşul-A), %33(Koşul-B)
¹H-NMR : 7.75(1H,5-H,t,³J_{5-4,6}=8.10Hz),8.00(1H,6-H,dt,³J_{5,6}=7.86Hz,
⁴J_{6-2,4}=1.38Hz),8.46(1H,4-H,ddd,³J₄₋₅=8.10Hz,⁴J₄₋₂₍₆₎=2.25Hz,
⁴J₄₋₆₍₂₎=1.13Hz),8.53(1H,2-H,t,⁴J_{2-4,6}=1.83Hz),9.74(1H,CHO,s)
 IR(CHCl₃) : 2162,2180(omuz),2125,1674,1641

4-Nitrobenzoil Diazoasetaldehit (4r) :

Verim : %29.0 (Koşul-A), %50.2 (Koşul=B)
¹H-NMR : 7.85(2H,2-H ve 6-H,AA'XX' sistemi, ³J_{2,3}=8.71Hz),8.37(2H,
 3-H ve 5-H),9.71(1H,CHO,s)
 IR(CHCl₃) : 2170,2134,1670,1640

Oluşan diğerk diazoketoaldehitlerin izolasyonu, daha yüksek verimle oluştukları Koşul-E prosedürünün (3.4.3.) ardından verilmiştir.

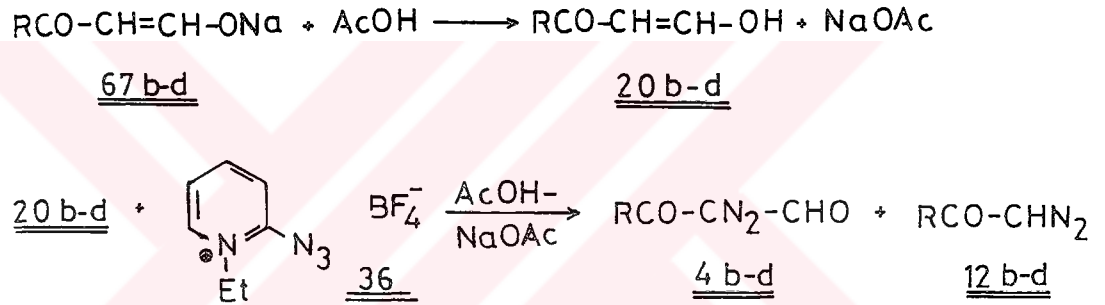
3.4.2. in situ Hazırlanan Ketoaldehitlere (20), Asidik Ortamda Diazo Transferi (Koşul D, pH≈4.6)

8.7 gr (38 mmol) 2-kloro-1-etilpiridinyum floroborat, 2.467 gr (38 mmol) NaN₃ ile 35 ml metanol ve 20 ml su içinde, 3.4.1. prosedüründe anlatılan şekilde

etkileştirilir. Herhangi bir tampon reaktifi eklenmez.

33 mmol ketoaldehit sodyum enolat (**67b,c,d**), 25 ml soğuk metanol ve 20 ml soğuk suda çözülür. Karıştırarak ve pH metre ile kontrol ederek, yaklaşık 19 ml glasiyal asetik asit ile pH≈4.6 yapılır(Bu prosedürün, Asidik-A'ya göre yaklaşık 6 kat derişik tampon kullandığına dikkat edilmelidir).

Asitlendirme (tamponlama)nın ardından, elde edilen ketoaldehit çözeltisine hemen azidinyum tuzu çözeltisi eklenir. 2.5 saat karıştırılıp 500 ml su eklenir ve ürünler CHCl_3 ile çekilir. Ekstrakt 3.4.1. prosedüründeki gibi işlenir. Sonuçların özeti, Tablo 3.3.'te görülmektedir.



Tepkimelerde oluşan diazometilketonlardan, 3.3.8.'de söz edilmeyen diazoaseton (**12d**), literatürde bilinmektedir[28]. Literatürde bulunmayan asetildiazoasetaldehit (**4d**), aşağıdaki verileriyle karakterize edilmiştir.

Asetil Diazasetaldehit (4d) :

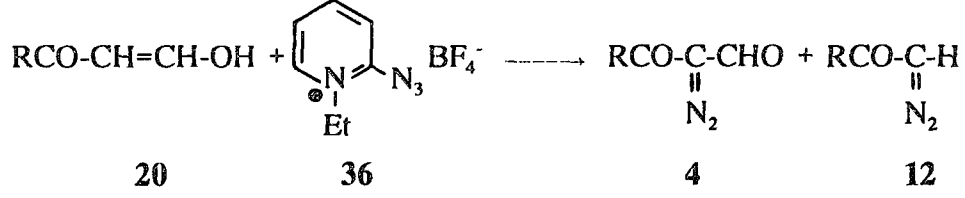
Sarı yağ, $n_D^{20}=1.42$ (0.3 mm); buzlukta (-30 °C) donar, -9/-6 °C'de erir.

$^1\text{H-NMR}$: 2.42(3H, CH_3 ,s), 9.75(1H, CHO ,s)

IR(film) : 2917,2860,2161,2136,1672,1640,1360,1288,1220,1200

Bu koşulda hazırlanan madde, %4 verimle izole edilmiştir. Aynı diazoketoaldehit, Koşul-E'de çalışıldığında, %20 verimle izole edilmiştir(prosedür 3.4.3.).

TABLO 3.3. Açıl Asetaldehitlere 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat ile Diazo Transferleri^(1,2)



Ürün (4,12)	R	% Diazoketoaldehit : 4/(4+12)					
		Katkısız	Koşul-A	Koşul-B	Koşul-C	Koşul-D	Koşul-E
b	C ₂ H ₅ O					34.00 ⁽⁹⁾	
c	C ₆ H ₅	0.0	4.33	10.10	3.30 ⁽⁶⁾	12.00 ⁽¹⁰⁾	26.10 ⁽¹²⁾
d	CH ₃					40.00 ⁽¹¹⁾	48.90 ^(12,13)
e	(CH ₃) ₂ CH	0.0	8.50				30.10 ⁽¹²⁾
f	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	0.0	12.40				43.20
g	(CH ₃) ₃ C	0.0	≈0.80	≈1.50			7.24
h	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0.0	2.00				15.90 ⁽¹²⁾
i	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0.0	1.55	3.57	1.75 ⁽⁷⁾		10.75 ⁽¹²⁾
j	4-F-C ₆ H ₄	0.0	4.85				28.60
k	4-Cl-C ₆ H ₄	0.0	6.25				52.56 ⁽¹²⁾
l	4-Br-C ₆ H ₄	0.0	6.50	14.52	3.43 ⁽⁸⁾		47.86
m	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	≈0.80	23.15	33.46	8.40		71.86
n	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	5.70	72.44	79.10			86.05
o	2,4-Br ₂ -C ₆ H ₃	24.90	74.43				94.90
p	2,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	0.0	0.0 ⁽⁵⁾				3.20 ⁽¹²⁾
q	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	≈1.0 ⁽³⁾	33.30	47.35			
r	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	≈1.0 ⁽⁴⁾	34.00	58.35			
s	2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	16.15	41.35				92.38 ⁽¹²⁾
t	1-C ₁₀ H ₇	0.0	6.08				37.90 ⁽¹²⁾
u	2-C ₁₀ H ₇	0.0	3.85				19.10 ⁽¹²⁾
v	3,5-(CH ₃) ₂ -2-Furil	0.0	≈1.00				3.40 ⁽¹²⁾

⁽¹⁾ Transfer verimi (20 → 4+12), aksi belirtilmedikçe, %90 ve daha yüksektir.

⁽²⁾ 4/(4+12) oranı NMR ile belirlenmiştir

⁽³⁾ Transfer verimi %86 (%14 etkileşmemiş 20q, NMR)

⁽⁴⁾ Transfer verimi %70 (%30 etkileşmemiş 20r, NMR)

⁽⁵⁾ Transfer verimi %0.0 (çıkış 20p kararlı)

⁽⁶⁾ Transfer verimi %85 (%14 etkileşmemiş 20c, NMR)

⁽⁷⁾ Transfer verimi %66 (%34 etkileşmemiş 20i, NMR)

⁽⁸⁾ Transfer verimi %77.5 (%22.5 etkileşmemiş 20l, NMR)

⁽⁹⁾ Transfer verimi ≈ %15

⁽¹⁰⁾ Transfer verimi %86

⁽¹¹⁾ Transfer verimi ≈ %12

⁽¹²⁾ Ketoaldehit (20), *in situ* hazırlanmıştır

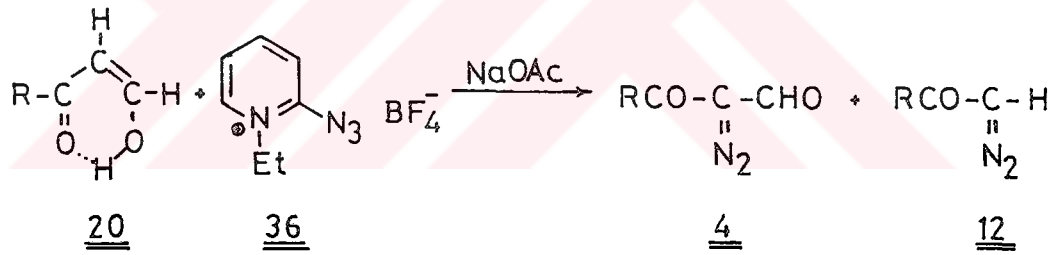
⁽¹³⁾ Transfer verimi %57

3.4.3. Ketoaldehitlere Sodyum Asetat Varlığında Diazo Transferi (pH=7.4-7.8, Koşul-E)

7 mmol 2-azido-1-etilpiridinyum floroborat, 7 ml metanol ve 3 ml su içinde, 3.4.1. prosedüründe anlatılan şekilde hazırlanır. Çözeltiye 0.60 ml 2N CH₃COONa eklenir.

5.7 mmol ketoaldehit sodyum enolat, 3-4 ml metanol ve 1 ml su içinde çözülür. Karıştırarak 0.325 ml glasiyal asetik asit (5.7 mmol) eklenir (pH≈7.4-7.8). Alternatif olarak: 0.775 gr (5.7 mmol) CH₃COONa.3H₂O, 3-4 ml metanol ve 1 ml su içinde çözülür. 5.7 mmol ketoaldehit, bu karışımda çözülür.

Hazırlanan ketoaldehit çözeltisi üzerine azidinyum tuzu çözeltisi eklenir. 60-70 dakika karıştırıp, 3.4.1. prosedüründeki gibi işlenir. Sonuçların genel özeti, Tablo 3.3.'te görülmektedir.



İzole edilen ve literatürde bulunmayan α-diazo-β-okso aldehitlere ait veriler aşağıda görülmektedir:

İzobutiroil Diazoasetaldehit (4e) :

Verim : % 17.2

¹H-NMR : 1.20(6H, CH₃, d, J=6.90), 3.01(1H, Me₂CH, m), 9.78(1H, CHO, s, yarı boyda genişliği 3.1Hz)

IR(CHCl₃) : 2153, 2122, 1676, 1663

İzovaleoil Diazoasetaldehit (4f) :

Verim : %31.5

¹H-NMR : 0.99(6H,CH₃,d,J=6.61Hz),2.0-2.3(1H,Me₂CH,m),2.8(2H,CH₂,d,J=7.11Hz),9.76(1H,CHO,s,yarı boyda genişliği 2.5Hz)IR(CHCl₃) : 2157,2122,1674,1657**4-Metilbenzoil Diazoasetaldehit (4h) :**

Verim : %11.9

¹H-NMR : 2.43(3H,CH₃,s),7.31(2H,3-H ve 5-H,d,J_{2,3}=8.08Hz),7.58(2H,2-H ve 6-H,d),9.78(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2166,2133,1665,1637**4-Metoksibenzoil Diazoasetaldehit (4i) :**

Verim : %7.2

¹H-NMR : 7.0(2H,3-H ve 5-H,AA'XX' sistemi,J_{2,3}=8.83Hz),7.71(2H,2-H ve 6-H),9.80(1H,CHO,s),3.91(3H,CH₃,s)IR(CHCl₃) : 2164,2133,1663,1634**4-Florobenzoil Diazoasetaldehit (4j) :**

Verim : %23.7

¹H-NMR : 7.19(2H,3- ve 5-H, t benzeri,AA'XX' sistemi ¹⁹F çekirdeği tarafından ayrıca yarılmış,³J_{2,3}=8.64Hz,³J_{3,F}=9.83Hz),7.71(2H,2- ve 6-H,⁴J_{2,F}=5.21Hz),9.76(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2168,2135,1667,1640**4-Klorobenzoil Diazoasetaldehit (4k) :**

Verim : %45.7

¹H-NMR : 7.50(2H,3-H ve 5-H,AA'XX' sistemi,³J_{2,3}=8.53Hz),7.63(2H,2-H ve 6-H),9.74(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2168,2133,1667,1642

4-Bromobenzoil Diazoasetaldehyt (4l) :

Verim : %42.5

¹H-NMR : 7.54(2H,3-H ve 5-H,AA'XX' sistemi,³J_{2,3}=8.63Hz),7.67(2H,2-H ve 6-H),9.73(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2168,2131,1667,1640**3,4-Diklorobenzoil Diazoasetaldehyt (4m) :**

Verim : %58.9 (Koşul-B:%24.6)

¹H-NMR : 7.54(1H,5-H,d,³J_{5,6}=8.39Hz),7.65(1H,6-H,dd,⁴J_{2,6}=1.98Hz),7.78(1H,2-H,d),9.73(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2176,2157,1670,1632**2,4-Diklorobenzoil Diazoasetaldehyt (4n) :**

Verim : %72.7 (Koşul-A:%59, Koşul-B:%66.4)

¹H-NMR : 7.29-7.54(3H,fenil,m),9.44(1H,CHO,s,yarı boyda genişliği 15.4Hz)IR(CHCl₃) : 2172,2141,1671,1634**2,4-Dibromobenzoil Diazoasetaldehyt (4o) :**

Verim : %88.1 (Koşul-A:%64.4)

¹H-NMR : 7.27(1H,6-H,d,³J_{5,6}=8.20Hz),7.61(1H,5-H,dd,⁴J_{3,5}=1.77Hz),7.85(1H,3-H,d),9.40(1H,CHO, geniş singlet, yarı boyda genişliği ≈ 26.9Hz)IR(CHCl₃) : 2168,2139,1679,1672**2,4,6-Trimetilbenzoil Diazoasetaldehyt (4s) :**

Verim : %76.7 (Koşul-A:%31)

¹H-NMR : 2.24(6H,2- ve 6-CH₃,s),2.30(3H,4-CH₃,s),6.89(2H,3- ve 5-H,s), 9.00(1H,CHO,geniş singlet,yarı boyda genişliği ≈ 6.7 Hz)IR(CHCl₃) : 2168,2135,1680(omuz),1667,1636

1-Naftoil Diazoasetaldehit (4t) :

Verim : %29.3

¹H-NMR : 7.4-8.4(7H,naftil,m),9.55(1H,CHO,s,yarı boyda genişliği 3.7Hz)IR(CHCl₃) : 2162,2135,1669,1632**2-Naftoil Diazoasetaldehit (4u) :**

Verim : %13.4

¹H-NMR : 7.4-8.4(7H,naftil,m),9.85(1H,CHO,s)IR(CHCl₃) : 2160,2129,1657,1628

Veriminin düşüklüğü nedeniyle izole edilemeyen diazoketoaldehitlere ait NMR ve IR verileri aşağıdadır:

Pivaloil Diazoasetaldehit (4g) : NMR:δ_{CHO}:9.96; IR: 2157,2139,1671

2,4-Dimetoksibenzoil Diazoasetaldehit (4p) : NMR:δ_{CHO}:9.66; IR: 2159,1661

3,5-Dimetil-2-Furoil Diazoasetaldehit (4v) : NMR:δ_{CHO}:10.12; IR: 2145,1642

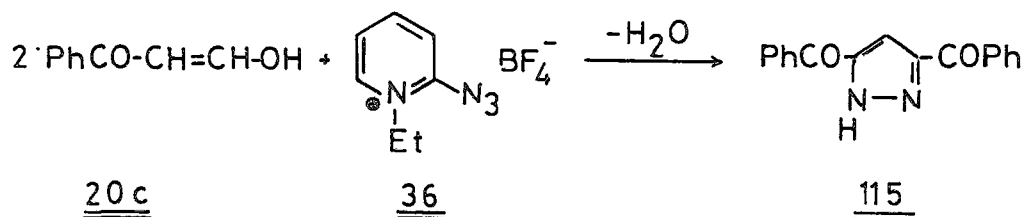
Literatürde bilinen benzoildiazoasetaldehit (4c), %19 verimle izole edilmiştir. Ele geçen madde, literatüre göre sentezlenen standartı ile özdeştir.

3.4.4. 3,5-Dibenzoilpirazol'ün İzolasyonu

Bu bileşik, benzoilasetaldehitin (20c) bazı tepkimelerinden değişken verimlerle (%0-30) izole edilmiştir. 20c'nin azalan kalitesi, 3,5-dibenzoil pirazol (115) verimini artırmaktadır.

Koşul-D prosedüründe, ortam pH≈6.7-6.8'e tamponlanıp, ketoaldehit çözeltisi yarım saat oda sıcaklığında bekletildiğinde, %30 ham verimle 115 çökmüştür (en=122-123 °C). Alkolden kristallendirme sonucu en=148 °C olarak bulunmuştur. Koşul-B prosedüründe, izolasyonu sırasında bir süre asit etkisine maruz kalmış (2N

HCl) **20c** kullanıldığında, ürünler karışımının ardarda hafif petrol eteriyle ekstraksiyonundan bakiye olarak %6 verimle **115** izole edilmiştir(en=142.5-144 °C). Her iki durumda izole edilen maddeler, spektral olarak standart **115** ile özdeşdir.



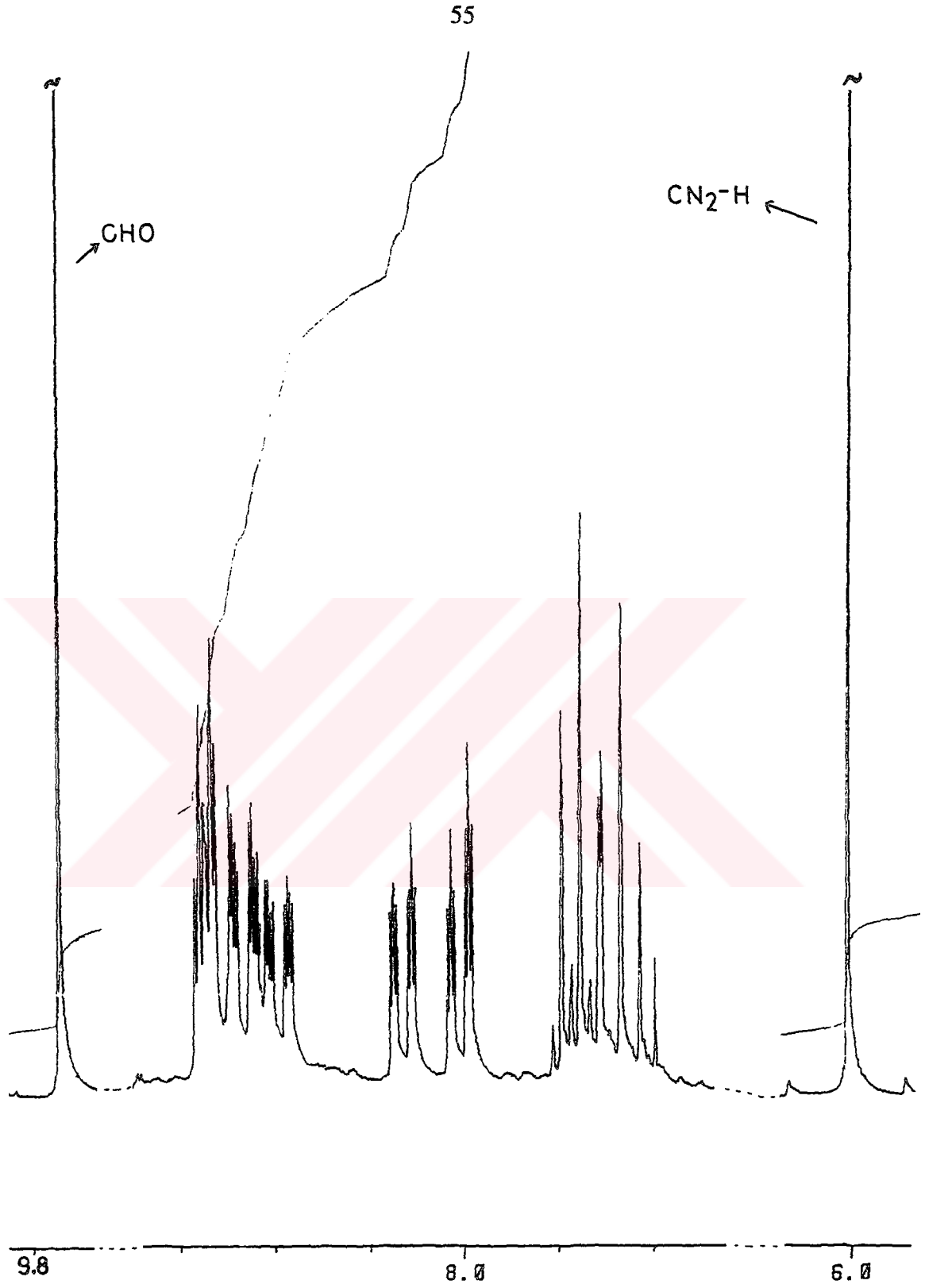
3.4.5. Diazo Ketoaldehit(4)/Diazometil Keton(12) Oluşum Oranının, NMR ile Belirlenmesi

NMR spektrumlarında diazoketoaldehitlerin (4) aldehit protonu δ 9-10 civarı bir singlet, diazometil ketonların (12) metin protonu ise δ 5-6 civarı bir singlet olarak gözlenmektedir. Aldehit sinyali integralinin bu iki singletin integralleri toplamına oranı, 4/(4+12) mol oranını vermektedir.

Örnek olarak, 3-nitrobenzoilasetaldehitin (**20q**), Asidik-B koşulundaki tepkimesinden elde edilen ham karışıma ait NMR spektrumu, Şekil 3.1.'de verilmiştir.

3.4.6. Diazo Ketoaldehit(4)/Diazometil Keton(12) Oluşum Oranının, IR ile Belirlenmesi

IR spektrumlarında diazofonksiyonu, diazometil ketonlarda (12) 2108 cm^{-1} civarında bir bant, diazo ketoaldehitlerde (4) ise 2170 ve 2130 cm^{-1} civarında iki bant olarak gözlenmektedir. Değişik mol oranlarında diazoasetofenon (**12c**)-benzoildiazoasetaldehit (**4c**) karışımlarının, CHCl_3 içinde alınan IR spektrumlarında, 2200-2148 ve 2148-2060 cm^{-1} bölgelerinin alan oranı, **4c/12c** mol oranlarına karşı grafiğe geçirilmiştir.



ŞEKİL 3.1. 3-Nitrobenzoil asetaldehit'in, Koşul-B ham tepkime karışımına ait NMR spektrumu

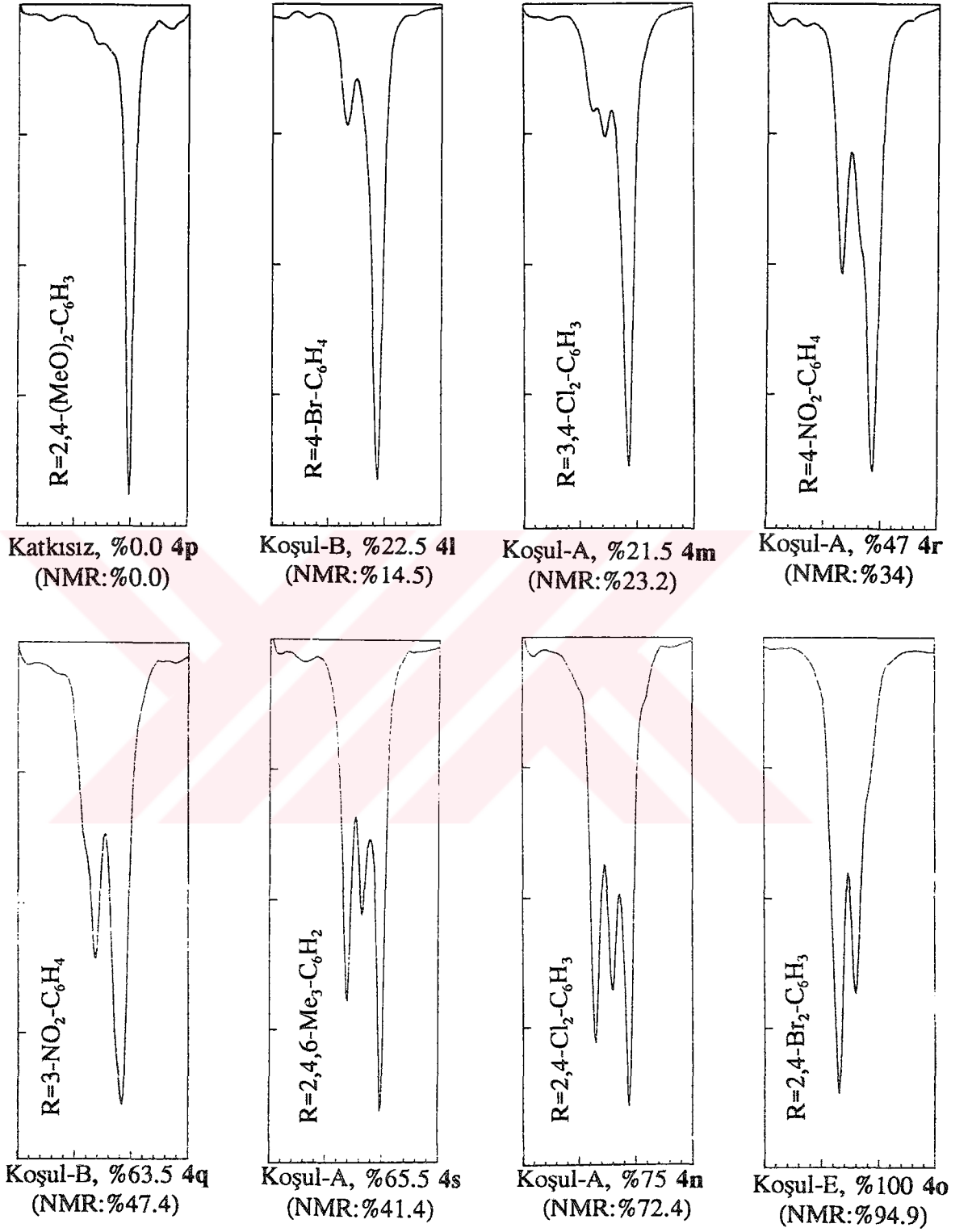
Ham bir tepkime karışımında elde edilen ekstraktın CHCl_3 içinde alınan IR spektrumunda aynı bölgelere ait alan oranı, grafik ile karşılaştırıldığında, **4/12** oranı hakkında fikir edinilmektedir. Ancak elde edilen veri her zaman güvenli olmamaktadır. Diazometil ketonların bazan $2130\text{-}2170\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde ikinci zayıf bir banta sahip olabilmesi[44], daha da önemlisi tepkimelerde oluşan diazoketoaldehitlerin literatürde olmayışı, bu yöntemin güvenilirliğine engel olmaktadır.

Şekil 3.2.'de, bazı ham karışımlara ait $2300\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ bölgesi IR spektrumları ve IR ve NMR spektroskopi ile belirlenen **4/(4+12)** oluşum oranlarının karşılaştırması görülmektedir.

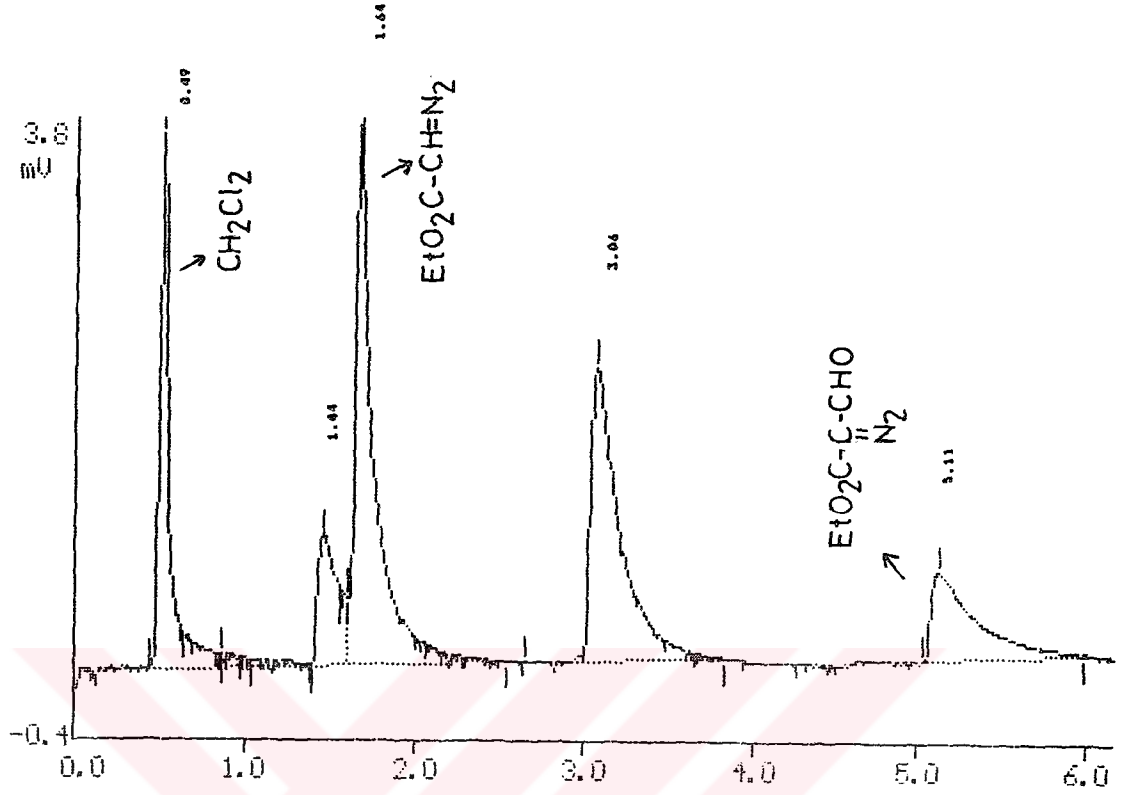
3.4.7. Diazo Ketoaldehit(4)/Diazometil Keton(12) Oluşum Oranının, GLC ile Belirlenmesi

Bu yöntem sadece etil formilasetatın (**20b**), Asidik-D koşulunda verdiği ürün karışımında, etildiazoformilasetat (**4b**) etildiazoasetat (**12b**) mol oranının tayini için kullanılmıştır. Diğer ketoaldehitlerden oluşan **4** ve **12** bileşiklerinin ya hiç biri yeterince uçucu değildir, veya uçucu olabileceği sıcaklıkta bozunmaktadır, veyahut ta uçucu olsa bile diazoketoaldehit literatürde olmadığından standart ile çalışmak mümkün değildir(örn.:asetil diazoasetaldehit).

Etildiazoasetat (**12b**) ve etildiazoformilasetatın (**4b**) alıkonma zamanları belirlenip, aynı sıcaklık programında **20b**'nin ham tepkime ekstraktında, aynı alıkonma zamanlarına ait piklerin alanları, alan toplamına oranlanır. Ağırlık oranları, mol oranlarına dönüştürülünce, **4b/12b** oluşum oranı $24.5/75.5$ olarak bulunmuştur. NMR'a göre bu oran $34.0/66.0$ olarak hesaplanmıştır. Bu farklılık, ya FID dedektörün **4b** ve **12b**'ye karşı farklı cevap faktörlerine sahip olmasından, veya **4b**'nin bu programda kısmen bozunmasından ileri gelmektedir. Şekil 3.3'te söz konusu kromatogram görülmektedir.



ŞEKİL 3.2. Bazı ketoaldehitlerin ham tepkime karışımlarına ait IR spektrumları (2300-2000 cm⁻¹ bölgesi, CHCl₃ veya CH₂Cl₂ içinde).



ŞEKİL 3.3. Etil formil asetatın Koşul-D ham tepkime karışımına ait GLC Kromatogramı

3.4.8. Oluşan Diazo Ketoaldehytlerin, Anilin ile Triazol Türevlerine Dönüştürülmek Suretiyle Teşhisi

Diazo ketoaldehytler anilin ile kondense olup kantitatif olarak triazollere dönüşmektedir[2,3]. Aynı tepkime koşullarında diazometil ketonlar ise bu kondensasyonu vermemektedir. Bu yöntem benzoil asetaldehit (20c) ve 2,4-diklorobenzoilasetaldehitin (20n) tepkimeleri için uygulanmıştır.

Benzoil Diazoasetaldehitin (4c) Teşhisi : 20c nin Asidik-A koşulundaki tepkimesinden elde edilen ekstrakt 1 ml eterde çözülür. 0.2 ml anilin + 0.4 ml asetik

asitin 0.5 ml eterdeki çözeltisi eklenir. Yarım saat oda sıcaklığında bekletilen karışımdan, -30 °C de, 34 mg 1-fenil-4-benzoiltriazol (**116c**) çöker. Bu tartım, tepkimede oluşan %3.2 **4c** verimini ifade etmektedir(NMR: %4.33). İzole edilen bu madde, 3.3.11. prosedürüyle sentezlenen standart **116c** ile özdeştir.

2,4-Dikloro Benzoildiazoasetaldehytin (4n) Teşhisi : **20n**'nin Asidik-B koşulundaki tepkimesinden elde edilen ekstrakt 3.7 ml alkolde çözülür. 0.55 gr anilin ve 0.7 ml asetik asit ile etkileştirilir. Yarım saat oda sıcaklığında bekletmekle oluşan kristaller süzülür, soğuk alkolle yıkanıp havada kurutulur. Tartılan 1.358 gr **1-fenil-4-(2,4-diklorobenzoil)-triazol(116n)**, tepkimede oluşan %74.9 **4n** verimini ifade etmektedir(NMR: %79.1).

Literatürde bulunmayan **116n**'ye ait veriler aşağıda görülmektedir.

1-Fenil-4-(2,4-diklorobenzoil)-Triazol(116n)

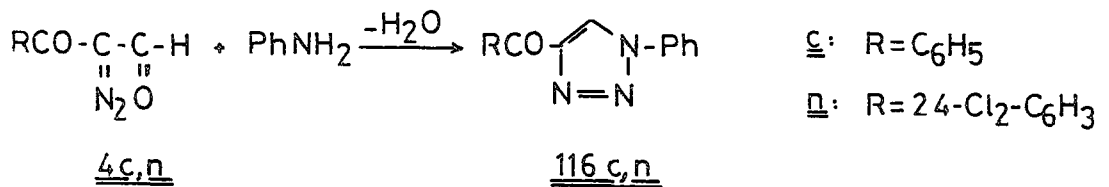
en=135-136.5 °C (alkolden)

¹H-NMR : 7.1-7.75(8H,m),8.53(1H,triazol-H,s)

¹³C-NMR : 119.7,124.46,125.86,128.61,128.89,129.34,129.39,130.25,132.07,134.29,135.07,136.56,146.61,184.8

IR(KBr) : 3125,3095,3065,3020,1666,1580,1550,1525,1504,1468,1372,1348,1270,1243

Analiz : C₁₅H₉Cl₂N₃O (318.2); Teorik: C(%56.62), H(%2.85), N(%13.21); Bulunan: C(%56.47), H(%2.55), N(%13.49)



3.4.9. Formil Sikloalkanonların (62), 2-Azido-1-Etil Piridinyum Floroborat ile Tepkimeleri

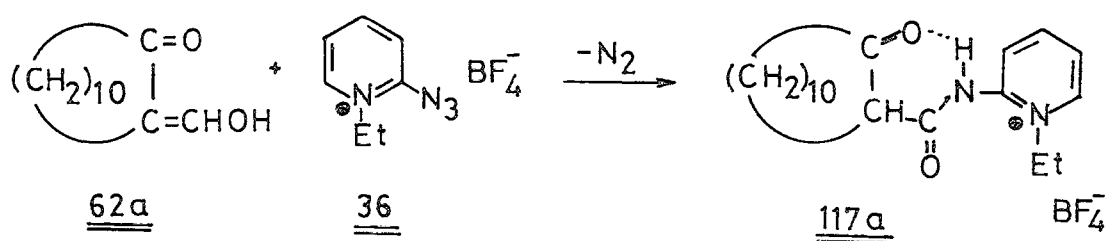
Katkısız ortamda veya, Koşul A,B ve E'de formil sikloalkanon çözeltisinin azidinyum tuzu **36** çözeltisine eklenmesi ile derhal bir gaz çıkışı gözlenmiştir. En hızlı azot çıkışı, açıl asetaldehitlerin tepkimelerinde olduğu gibi, Koşul-E'de gerçekleşmiştir.

α -Formil Siklododekanon'un (62a) Tepkimesi

Katkısız ortamda ve Asidik-B'de elde edilen CH_2Cl_2 ekstraktlarının uçurulması ile çok kıvamlı sarı yağlar ele geçmiştir. Çeşitli koşullarda denenen TLC ayırım girişimleri, R_f değerlerinin yakınlığı nedeniyle başarısız olmuş, ürünler saflandırılmamıştır. NMR spektrumlarında piridin çekirdeğine ait karakteristik pikler görülmektedir. IR spektrumlarında α -diazosiklododekanon (**63a**) varlığı eser miktarda (2071 cm^{-1} , $\leq 1\%$) saptanabilmiştir. Ham karışıma ait spektrumda önemli bantlar aşağıda görülmektedir.

IR(film) : 3550,3425,3100,3050,2925,2850,1728,1710,1630,1580

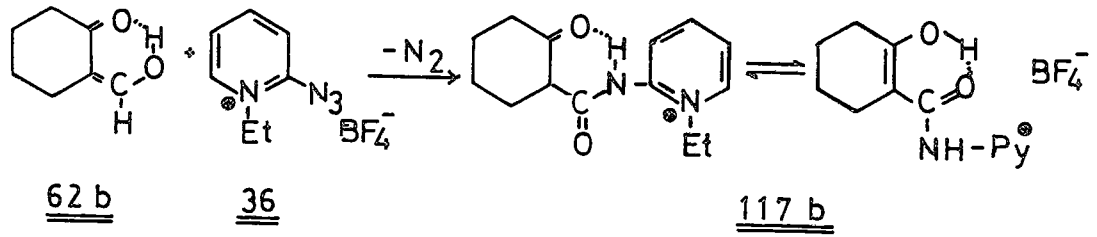
Muhtemelen oluşan çevrilme ürünü **117a**, kısmen hidroliz olmuştur.



α -Formil Sikloheksanon'un (62b) Tepkimeleri

Katkısız ortamda ve Koşul-A ve B'de gerçekleştirilen tepkimeler azot çıkışıyla sonuçlanmış ve 2.5 saat sonunda kıvamlı ürünler karışımları elde edilmiştir. Tepkime Koşul-E'de gerçekleştirildiğinde sulu ortamda 10 dakika beklenilmiş ve hidrolizi en aza indirmek amacıyla karışım hemen CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilmiştir. Çözücünün uçurulması sonucu viskoz bir ürün elde edilmiştir. Benzenle öğütüldükten sonra

NMR ve IR spektroskopisi sonucu, çevrilme ürünü **117b** teşhis edilmiştir.



N-(1-Etilpiridinyum-2-il) Sikloheksanon-2-karboksamid Floroborat (**117b**)

≈%85 saflıkta(NMR)

¹H-NMR : 8.46(1H,dd,piridin-6-H,⁴J=1.0Hz,³J=8.53Hz),8.26(1H,dd,piridin-3-H,⁴J=1.10Hz,³J=6.46Hz),7.99(1H,td,piridin-4-H,⁴J=1.65Hz,³J=8.05Hz),7.19(1H,td,piridin-5-H,⁴J=1.01Hz,³J=6.54Hz),4.53(2H,CH₂CH₃,q,J=7.17Hz), 2.39(2H,Sikloheksan-6-H₂,m),1.9-1.3(6H,Sikloheksan diğer protonlar,m),1.55(3H,CH₂CH₃,t),14.41(1H,NH veya OH,geniş singlet)

IR(film) : 3626,3559,3316,3098,3063,2951,2870,1715,1634,1582,1549,1503,1454,1393,1352,1285

Karışımda diazosikloheksanon (**63b**) varlığı, eser miktarda saptanabilmiştir (IR: 2083 cm⁻¹, ≤%2).

3.4.10.β-(N-Metilanilino)Akrilofenon'un (**113**), 2-Azido-1-Etilpiridinyum Floroborat (**36**) ile Tepkimesi

1.874 gr (8.2 mmol) 2-kloro-1-etilpiridinyum floroborat'ın 20 ml metanoldeki çözeltisi 0 °C de karıştırılırken, 0.533 gr (8.2 mmol) sodyum azid bir kerede eklenir. 10 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, 1.92 gr (8.1 mmol) β-N-metilanilino akrilofenon (**113**) eklenir. Karışım yaklaşık 10 dakika içinde, bir miktar çözünmeyen NaCl dışında, neredeyse tamamen homojen olur ve turuncu-kırmızı renk alır. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıp süzülür. Vakumda, 50 °C yi aşmayan bir banyoda metanol

uçurulur. Ele geçen kıvamlı kırmızı yağ bir çok kez sıcak petrol eteri ve sıcak eterle ekstrakte edilir. Ekstraktların birleştirilip derişikleştirilmesiyle 0.678 gr (%57.3) diazoasetofenon saf olarak elde edilir(en=45-48 °C). Ekstraksiyon bakiyesi yağ, soğutup bagetle sürterek veya gece boyu bekleterek donar. Kırmızı kütle (en=78-81 °C), etil asetat ile bir kaç kez öğütölünce elde edilen kirli sarı renkte madde, etilasetat-diizopropil eter-asetonitril karışımından dikkatle kristallendirilirse, 1.49 gr (%55.8) güzel renksiz kristaller halinde **118** elde edilir.

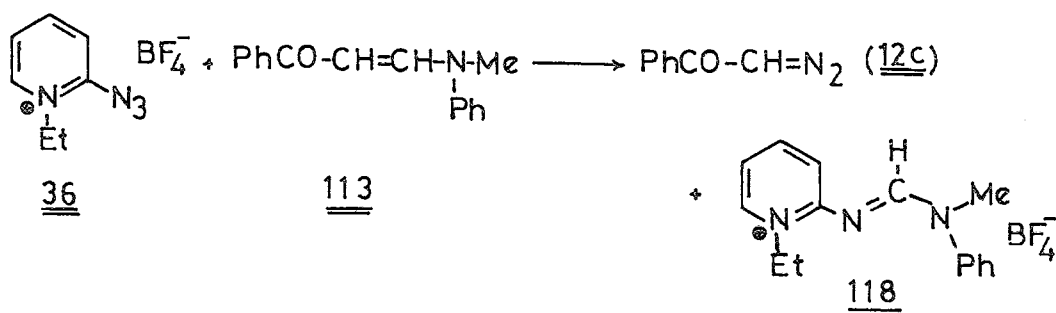
Aynı deney, izole edilmiş **36** ile asetonitril içinde de yapılabilir. Bu kez diazoasetofenon (**12c**) %82, **118** ise %90 verimle izole edilmiştir. **118**'in IR spektrumunda 3350 cm⁻¹ de bir safsızlık piki gözlenmiştir. NMR spektrumundan, maddenin %85-90 saflıkta olduğu bulunmuştur.

N-Metil-N-Fenil-N¹-(1-Etilpiridinyum-2-il) Formamidin Floroborat (**118**)

en=83.5-84 °C

¹H-NMR : 1.53(3H,CH₂CH₃,t,J=7.20Hz),3.63(3H,N-CH₃,s),4.58(2H,CH₂,q),8.07(1H,piridin-4-H,td,³J=8.0Hz,⁴J=1.43Hz),8.33(1H,piridin-6-H,dd,³J=6.43 Hz,⁴J=1.43Hz),8.55(1H,formamidin-H,s),7.25-7.58(7H,diğer,m)

IR(KBr) : 3050,3010,2975,2937,1615,1587,1543,1520,1490,1457,1365,1355,1300



3.4.11. β -(N-Metilanilino)Akrilofenonun (113), 2-Azido-3-Etilbenzotiazolyum Floroborat (35) ile Tepkimesi

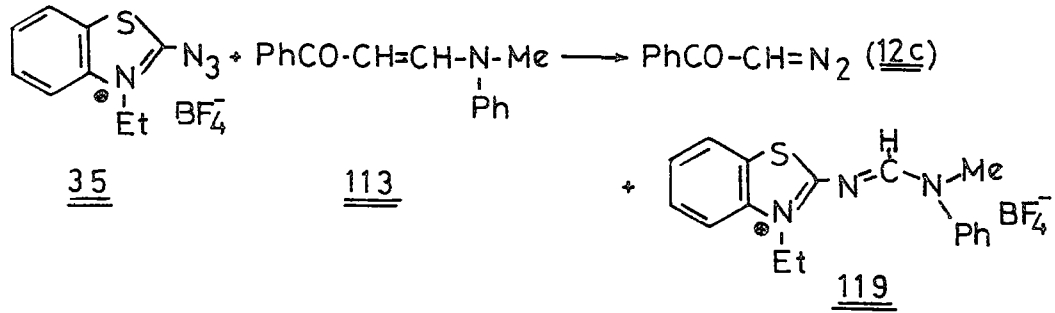
1.022 gr (3.5 mmol) 2-azido-3-etilbenzotiazolyum floroborat'ın (35), 30 ml asetonitrildeki çözeltisi üzerine, 0.8295 gr (3.5 mmol) 113'ün 5 ml asetonitrildeki çözeltisi eklenir. Tepkime bir anda rengin kahverengi kırmızıya dönmesiyle bir kaç dakikada tamamlanır. Çözelti, karıştırarak, 300 ml kuru etere dökülür. Oluşan 119'a ait sarı-kahverengi çökelek alınır (0.63 gr, %47). Toluen-asetonitrilden kristallendirince, en=165-168 °C olarak bulunur. Eter-asetonitril ana çözeltisinde bulunan diazoasetofenon (12c), %52 verimle izole edilmiştir.

N-Metil-N-Fenil-N'-(3-Etilbenzotiazolyum-2-il) Formamidin Floroborat (119)

en=165-168 °C (%92 saflıkta : NMR)

$^1\text{H-NMR}$: 8.54(1H,formamidin-H,s), 7.38-7.8(9H,m,fenil ve piridin protonları), 4.58(2H,q,J=7.20,CH₂), 3.77(3H,N-CH₃,s), 1.51(3H,t,CH₂-CH₃)

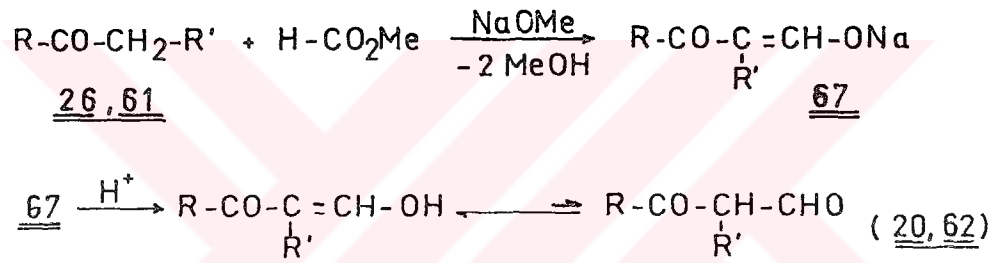
IR(KBr) : 3050,3000,2965,1605,1582,1530,1492,1460,1447,1400,1360, 1340,1296,1280,1268,1220



BÖLÜM 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

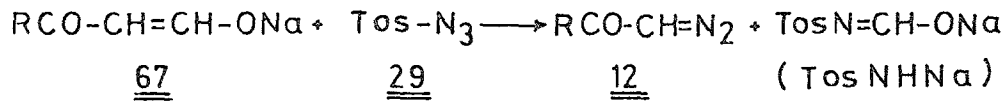
4.1. Sonuçlar

Bu çalışmada çıkış bileşiği olarak kullanılan 23 adet β -okso aldehitin 21 tanesi açıl asetaldehit (**20b-v**) ve 2 tanesi de α -formil sikloalkanon(**62a,b**) olup bu bileşiklerin hepsi Claisen kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. Bunlardan üç tanesi (**20 o,u,v**; sırasıyla R=2,4-Br₂-C₆H₃, 2-C₁₀H₇ ve 3,5-(CH₃)₂-2-Furil, R'=H) literatürde bulunmamaktadır.

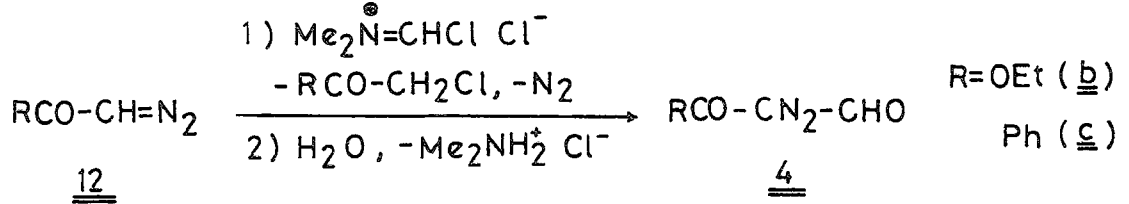


Literatürde sodyum enolatları (**67**) halinde bilinen, ancak serbest halde (**20**) izole edilmemiş olan bazı açıl asetaldehitlere ait spektral bilgiler de çalışmamızda verilmiştir(**20 e,f,j,m,n,p**).

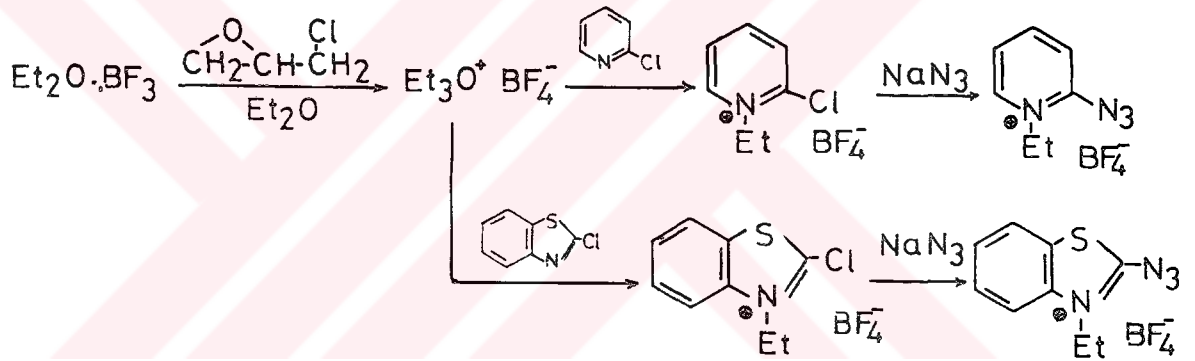
Yine standart olarak kullanmak amacıyla 14 tane diazometil keton (**12 b, c, e, l, s-v**), yukarıda sentezlenmiş olan ketoaldehit sodyum enolatlarının tosil azid ile verdiği diazo transferi tepkimesinden elde edilmiştir. Bunlardan birisi (**12v**, R=3,5-Me₂-2-furil), literatürde bulunmamaktadır.



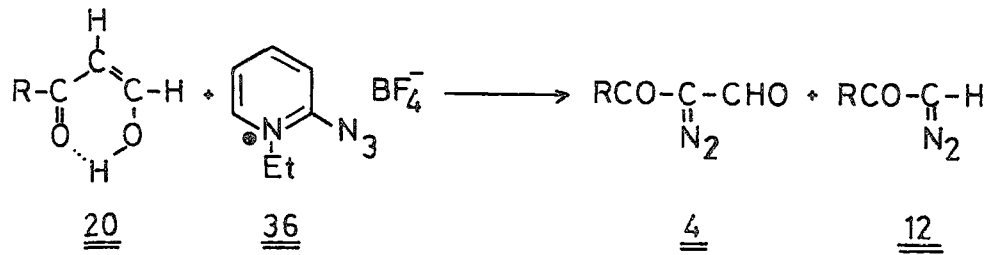
Aynı şekilde standart olarak kullanmak amacıyla, literatürde bilinen üç adet α -diaz- β -oksoaldehitten iki tanesi (etilformildiazoasetat ve benzoil diazoasetaldehit, **4 b,c**), karşılık gelen diazometil bileşiklerinin Vilsmeier-Haack formilasyonu ile sentezlenmiştir.



Transdiazotizasyon reaktifi olarak kullanılan 2-azido-1-etilpiridinyum floroborat(**36**) ve 2-azido-3-etilbenzotiazolyum floroborat(**35**), literatür prosedürlerine göre üçer aşamalı tepkimeler sonucu elde edilmişlerdir.



Tezin esas konusu olan açıl asetaldehitlerin transdiazotizasyonu, **87**'den *in situ* hazırlanan 2-azido-1-etilpiridinyum floroborat(**36**) ile, altı ayrı koşulda gerçekleştirilmiştir.

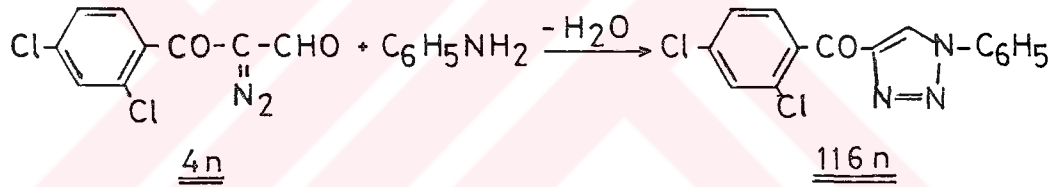


Bu tepkimelerden, literatürde bulunmayan 16 adet α -diaz- β -oksoaldehit izole edilmiştir(**4 d-f,h-o,q-u**). Bunların arasında, Arnold tarafından izole edilememiş[2]

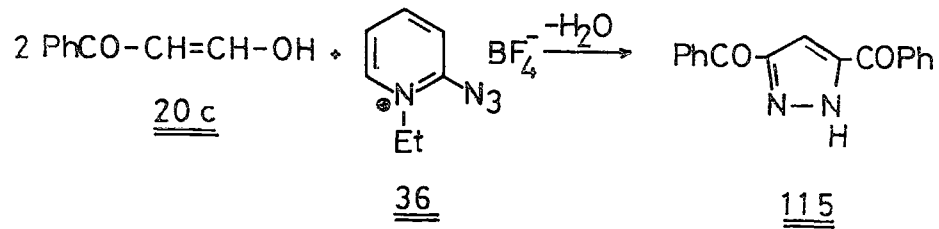
olan asetildiazoasetaldehit(4d) te yer almaktadır. Düşük oranda oluştuğu için izole edilemeyen 3 adet diazoketoaldehit ise spektroskopik olarak belirlenmiştir(4 g,p,v). Koşul-E uygulandığında bu tepkime, α -diao- β -okso aldehitlerin sentezi için preparatif anlam içermektedir. Böylece açilasetaldehitlere diazo transferinin deformilasyonsuz da gerçekleşebileceği gösterilmiştir.

Diazo ketoaldehitlerin yanı sıra, aynı tepkimelerden izole edilen diazometil-ketonlardan 2,4-dibromodiazoasetofenon (12 o, R=2,4-Br₂-C₂H₃), yine literatürde bulunamamıştır.

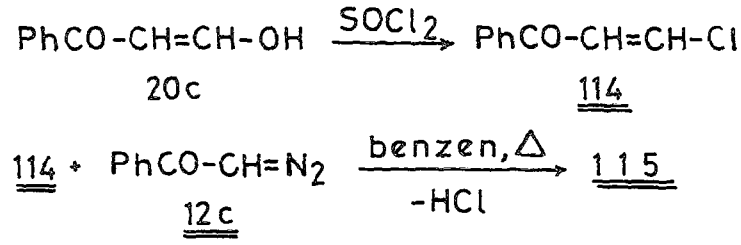
Elde edilen diazoketoaldehitler spektroskopik yöntemlerle tanımlanmışlardır. Bunun yanısıra iki ürün, anilin ile triazol türevlerine dönüştürmek suretiyle, kimyasal yöntemle de tanımlanmıştır(4 c,n $\rightarrow$ 116 c,n). Elde edilen triazollerden 116n, literatürde bilinmemektedir.



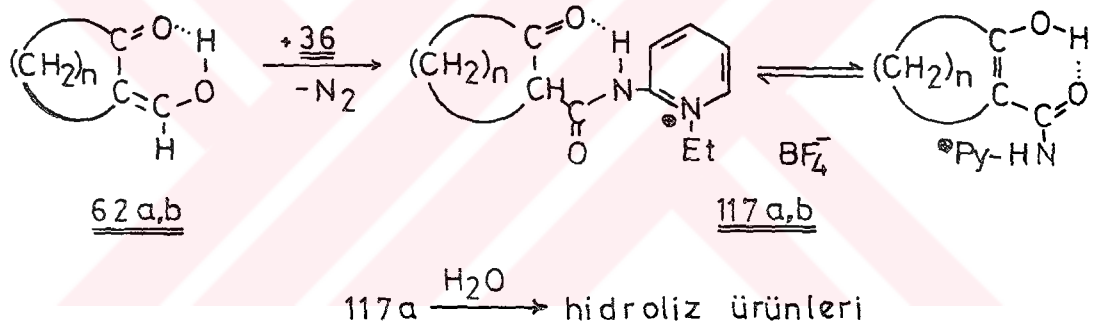
Benzoilasetaldehitin çeşitli koşullardaki transdiazotizasyon reaksiyonlarının bazılarında diazo bileşikleri 4c ve 12c nin yanı sıra, 3,5-dibenzoil pirazol (115), yan ürünü izole edilmiştir. Verimi değişkenlik gösteren (%0-30) bu bileşiğin oluşumunun benzoil asetaldehitin azalan saflığıyla arttığı gözlenmiştir.



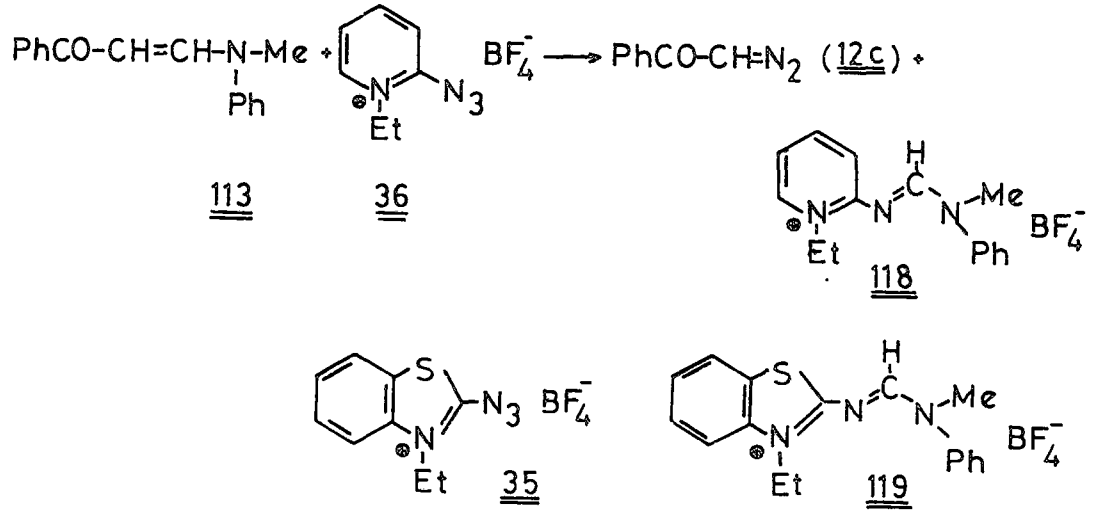
Bu bileşiğin yapısı, literatüre göre sentezlenen standartıyla karşılaştırmak suretiyle de kesin olarak aydınlatılmıştır.



Açıl asetaldehitlerin (20) azidinyum tuzu 36 ile diazo bileşikleri vermesine karşın, α -formilsikloalkanonların (62a,b) 36 ile tepkimesinde α -diazosikloalkanonlar sadece eser miktarda oluşmuş, azot çıkışıyla beraber çevrilme ve hidroliz ürünleri esas ürün olarak gözlenmiştir. Siklododekanon türevi ürün (117a) saflandırılama-mıştır. Sikloheksanon türevi 117b ise, yaklaşık %85 saflıkta spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.



Fusco ve Pocar grubunun enamionlar ve sulfonazidler ile gerçekleştirdiği çalışmadan da esinlenerek[48], açıl asetaldehit tautomerleriyle izoelektronik olan β -N-metilanilinoakrilofenon'un (1-fenil-3-(N-metil-N-fenil)amino-2-propen-1-on;113), 2-azido-1-etil piridinyum ve 2-azido-3-etil benzotiazolyum floroboratlar ile tepkimesi gerçekleştirilmiş, karışımdan formamidin türevleri 118 ve 119 ile, beklenen ikinci ürün olan diazoasetofenon (12c) izole edilmiştir. Elde edilen formamidin bileşikleri (118,119) literatürde bulunmamaktadır.



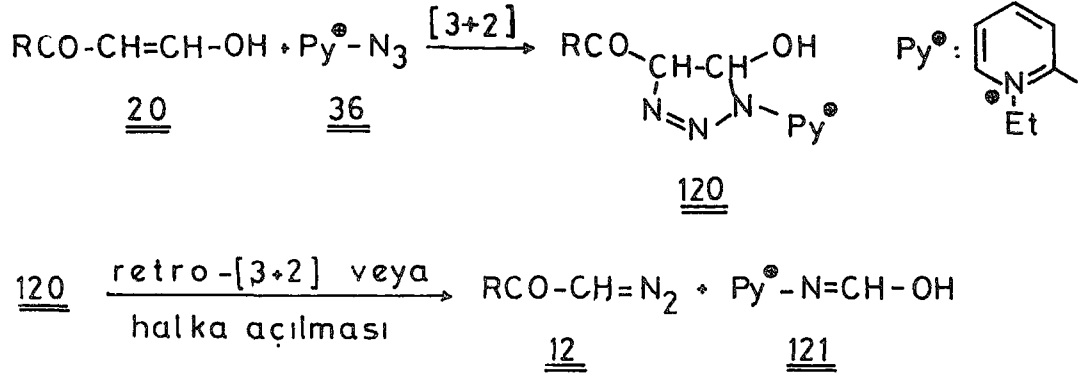
Sonuçlar arasındaki ilişkiler ve tepkime mekanizmaları, 4.2. Tartışma bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

4.2. Tartışma

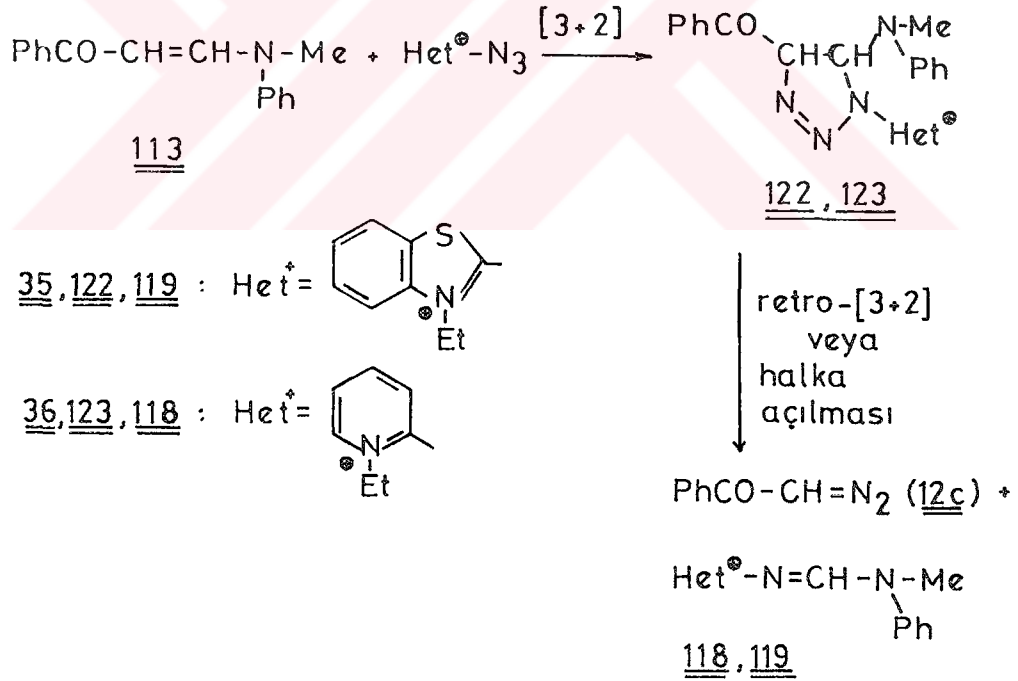
4.2.1. Transdiazotizasyon Tepkimesinde Triazolin Ara Ürünü Varlığı

Deneysel kısımda da ayrıntılı olarak görüldüğü gibi, 2-azido-1-etilpiridinyum floroboratin açilasetaldehytler (20) ile tepkimesi altı değişik koşulda yinelenmiştir.

Tepkime karışımına hiç bir tampon reaktifi eklemeyen elde edilen katkısız koşullarda ($\text{pH} \approx 5.3-5.5$), genelde tek ürün olarak diazometilketonlar (12) gözlenmiştir. Dikkate değer oranda diazoketoaldehit (4) veren orto-substitue benzoilasetaldehytler ise (20 n,o,s; sırasıyla $\text{R}=2,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $2,4\text{-Br}_2\text{-C}_6\text{H}_3$ ve $2,4,6\text{-Me}_3\text{-C}_6\text{H}_2$), istisnai bir durum oluşturmaktadırlar. Bu istisnalar dışında tek ürün olarak diazometil ketonların oluşması, tepkimenin triazolin ara ürünü 120 üzerinden yürüdüğü düşüncesini akla getirmektedir:



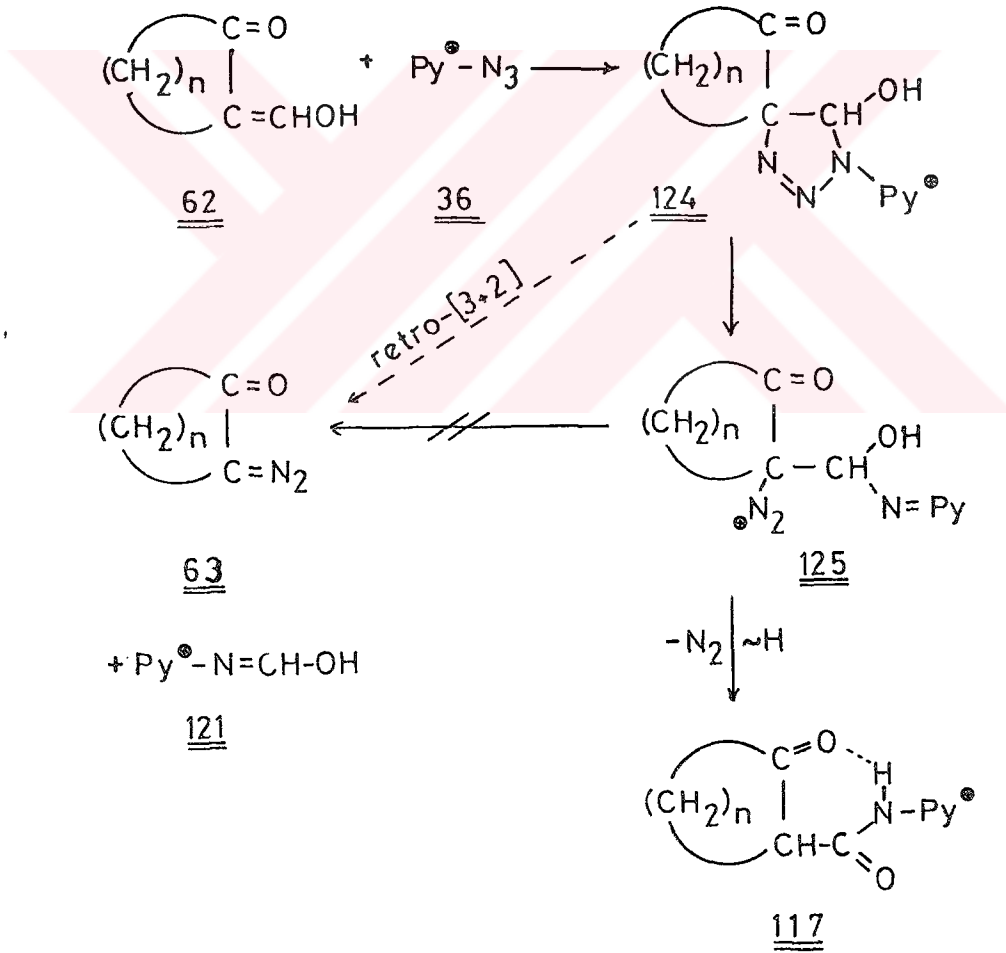
Diazo transferinin triazolin ara ürünü üzerinden yürüdüğü düşüncesini desteklemek amacıyla, enolik formdaki ketoaldehitler ile izoelektronik olan β -N-metilanilinoakrilofenon (**113**), hem 2-azido-1-etil piridinyum floroborat, hem de 2-azido-3-etil-benzotiazolyum floroborat ile etkileştirilmiş, tepkimelerden diazoasetofenon (**12c**) ve formamidin türevleri **118** ve **119** izole edilmiştir (Şema 4.1.). Böylece azidinyum tuzlarının bilinen [3+2] sikloadisyon yeteneğinin, bu sistemde de geçerli olduğu vurgulanmıştır.



ŞEMA 4.1. β -(N-Metilanilino)akrilofenonun azidinyum tuzları ile tepkimesi

4.2.2. Triazolin Ara Ürününün Sonuç Ürünlere Dönüşümü

Bir triazolin ara ürününün varlığı kabul edildikten sonra, sonuç ürünlerin bir retro-[3+2] tepkimesiyle mi, yoksa triazolinin bir diazonyum tuzu verecek şekilde açılıp, hidroksimetilenamino piridinyum tuzu **121** in eliminasyonu ile mi oluştuğu sorunu merak konusudur. Bu bağlamda, α -substitue açıl asetaldehitler olan α -formilsikloalkanonların aynı koşullardaki tepkimesinin, azot çıkışıyla beraber çevrilme ürünleri vermesi ve diazosikloalkanonların eser miktarda oluşması, en azından bu formil sikloalkanonlar durumunda "halka açılmasının" gerçekleştiğini göstermiş, ancak aynı zamanda oluşan diazonyum tuzu **125** ten CH(OH)-N=Py grubunun elimine olma isteksizliğini de ortaya koymuştur(Şema 4.2).



ŞEMA 4.2. Çevrilme tepkimesinin mekanizması

4.2.3. Ortam pH'ı ve Tampon Konsantrasyonunun Ürün Dağılımına Etkisi

Tepkimelerde oluşan triazolin **120** nin asidik ortamda davranışını öğrenmek ve tepkime hakkında daha ayrıntılı bilgi edinebilmek için deneyler, tepkime karışımının 2N NaOAc-glasiyal AcOH ile tamponlanması ile yinelenmiştir(pH=4.3-4.4, Asidik-A).

Bu koşulda formilsikloalkanonlar yine azot çıkışıyla beraber çevrilme ürünleri vermiş, diazosikloalkanonlar eser miktarda oluşmuştur. α -Açilasetaldehitlerin önemli bir bölümü ise, diazometilketonların yanı sıra, önemli oranda α -diazo- β -okso aldehit vermiştir(Tablo 3.3., Koşul-A). Özellikle **20m-s** serisinde diazoketoaldehit verimi, tepkimeye preparatif anlam katmıştır.

Bu noktadan hareketle, kararsızlıkları nedeniyle izole edilememiş olan asetoasetaldehit (**20d**) ve etil formilasetat (**20b**) in situ hazırlanmış, pH $\approx$ 4.6'da tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Bu prosedürün (Asidik-D), Asidik-A'ya göre yaklaşık 6 kat derişik tampon kullanmasının bir farklılık yaratıp yaratmadığını anlamak için, Asidik-A'da çalışılmış olan benzoilasetaldehit (**20c**) aynı koşullarda tepkimeye sokulmuştur. Transfer verimleri düşük de olsa etilformilasetat ve asetoasetaldehit önemli oranda diazoketoaldehit (**4b,d**) vermiştir. Ancak, Asidik-A'da diazoasetofenona göre %4.33 benzoildiazoasetaldehit (**4c**) veren **20c**, bu koşulda çarpıcı bir artışla %12 oranında **4c** vermiştir. Bu da, tampon derişiminin artmasıyla diazometilketonların yanı sıra oluşan diazoketoaldehitlerin oranının artacağı sonucunu doğurmuştur. Muhtemelen yüksek asit derişiminde ketoaldehitlerin bozunması nedeniyle düşük olarak bulunan transfer verimlerini artırmak için bir grup deney Asidik-A'ya göre 2 kat tampon derişiminde yinelenmiştir(Asidik-B, pH=4.3-4.4). Tablo 3.3.'te özetlenen sonuçlar, diazoketoaldehitler açısından yine Asidik-A sonuçlarına göre çok daha iyidir.

4.2.4. Diazoketoaldehyt-Diazometilketon Oluşum Oranlarının Lineer Korelasyonu

Tablo 3.3.'te görüleceği gibi Asidik-A ve Asidik-B'de elde edilen sonuçlar, diazoketoaldehyt oluşumunun substitüente bağımlı olduğunu göstermektedir. Buradan hareketle veriler arasında bir ilişki aranmış, benzoilaldehytlerin tepkimesinden elde edilen sonuçlar Hammett eşitliği ile iyi bir korelasyon vermiştir.

$$\log(4/12)_X - \log(4/12)_H = \log(4/12)_{rel} = \rho \sigma_x \quad (4.1)$$

$$\log(4/12)_{rel} = 1.47 \sigma_x - 0.07 (\pm 0.10) \quad (4.2)$$

$$\log(4/12)_{rel} = 1.40 \sigma_x - 0.09 (\pm 0.10) \quad (4.3)$$

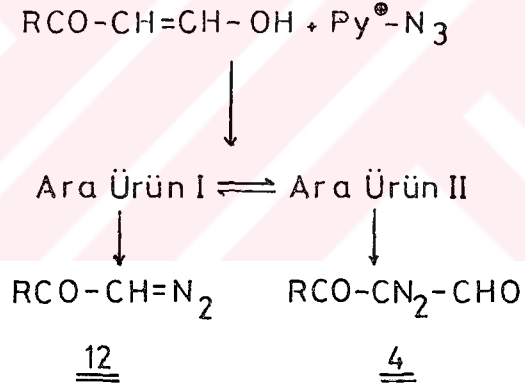
Asidik-A verilerinin korelasyonu, denklem 4.2 ile ifade edilebilmektedir ($n=10$, $r=0.9936$). Daha az veri sayısına sahip olan Asidik-B koşulu ise denklem 4.3 ile korele olmuştur ($n=6$, $r=0.9916$). Fenil halkası üzerindeki elektron çekici substituentlerin tepkimeyi diazoketoaldehyt (4) lehine, elektron verici substituentlerin ise diazometilketon (12) lehine sürüklediği görülmektedir. Korele edilmeyen alifatik seride ise aynı etki, $R=Me_2CHCH_2$, Me_2CH , Me_3C sıralamasında diazometilketon veriminin artışıyla gözlenmektedir. Bu koşullarda m- ve p-substitue benzoilasetaldehytlere göre çok yüksek oranda diazoketoaldehyt veren 2,4-dikloro ve 2,4-dibromo benzoilasetaldehytte substituentlerin elektron çekici karakterde oluşu, bu gözlem çerçevesinde değerlendirilmelerini düşündürebilir. Ancak yine çok yüksek oranda mesitoildiazoasetaldehyt veren mesitoilasetaldehyt (20s)'nin substituentlerinin elektron itici karakterde oluşu, orto etkisinin ayrıca değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Kullanılan σ substituent sabitleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Böyle bir korelasyonun mümkün oluşu ilginç bir sonuçtur. Çünkü böyle bir korelasyon, genellikle, ya tepkime hız sabitleri arasında, veya bir denge tepkimesinde denge sabitleri arasında kurulur. Burada ise sonuç ürünlerin oluşum oranları arasında bir korelasyonun kurulabilmesi, tepkimede dengede olan iki ara ürünün varlığına işaret etmektedir. Bu hipotez Şema 4.3'te gösterilmiştir.

TABLO 4.1. Korelasyonda Kullanılan Substituent Sabitleri ^(1,2)

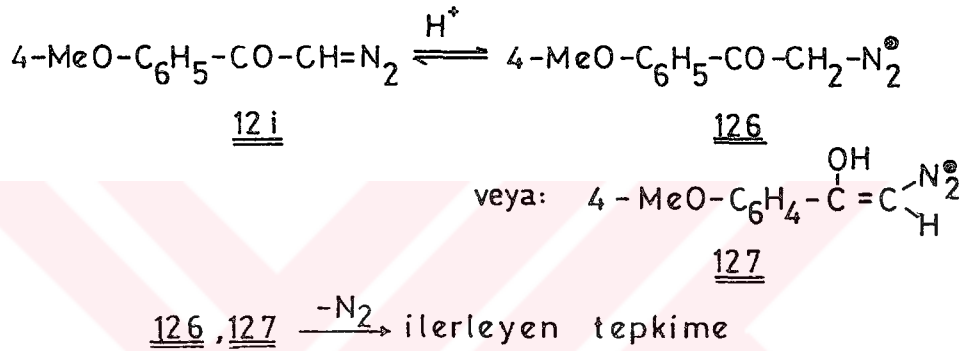
Substituent	σ	Substituent	σ
H	0	4-Br	0.23
4-CH ₃	-0.17	3-NO ₂	0.71
4-CH ₃ O	-0.27	4-NO ₂	0.78
4-F	0.06	2,3-(CH) ₄ ⁽³⁾	0.106
4-Cl	0.23	3,4-(CH) ₄ ⁽⁴⁾	-0.04
3-Cl	0.37		(± 0.01)

- (¹) σ değerleri, Hansch ve arkadaşlarının yakın tarihli derlemesinden alınmıştır[91].
- (²) Halkada birden çok substituent varlığında toplanabilirlik ilkesi uygulanmıştır[92].
- (³) Berliner ve Winicov'un çalışmasından alınmıştır[93].
- (⁴) Bu değer, çalışmamızda önerilmiştir.

**ŞEMA 4.3.** Hammett korelasyonunun mekanistik yorumu

Böyle bir dengede substituentin neyi etkilediği ve tampon konsantrasyonu etkisinin nereden kaynaklandığı sorularının yanıtlanması için daha fazla veriye gereksinim olduğu açıktır. Bu nedenle yeni koşullar denenmiştir.

Asidik-A ve Asidik-B koşullarında pH değeri aynı olduğu halde tampon derişimleri, yani aynı pH değerini elde etmek için kullanılan asetik asit ve sodyum asetat miktarları birbirinin iki katıdır. Buradan hareketle, Asidik-B ile aynı miktar asetik asit ancak dörtte bir miktar sodyum asetatın kullanıldığı Asidik-C koşulu (pH=3.9-4.0), bir grup ketoaldehite uygulanmıştır. Tablo 3.3.'te görülen sonuçlar, bu koşulda diazoketoaldehit oluşumunun, Asidik-A'ya göre dahi daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu koşulda 4-metoksibenzoil asetaldehitin (**20i**) Asidik-A'ya göre daha yüksek oranda (%1.75) **4i** vermesi, belki de düşük pH ortamında esas ürün olan 4-metoksidiazoasetofenon'un kısmen bozunmasından ileri gelmektedir.



Sonuçların Hammett denklemiyle korele edilmesinden (n=4, r=0.9805, denklem 4.4.), tepkimede substituent etkisinin önemli ölçüde zayıfladığı anlaşılmaktadır.

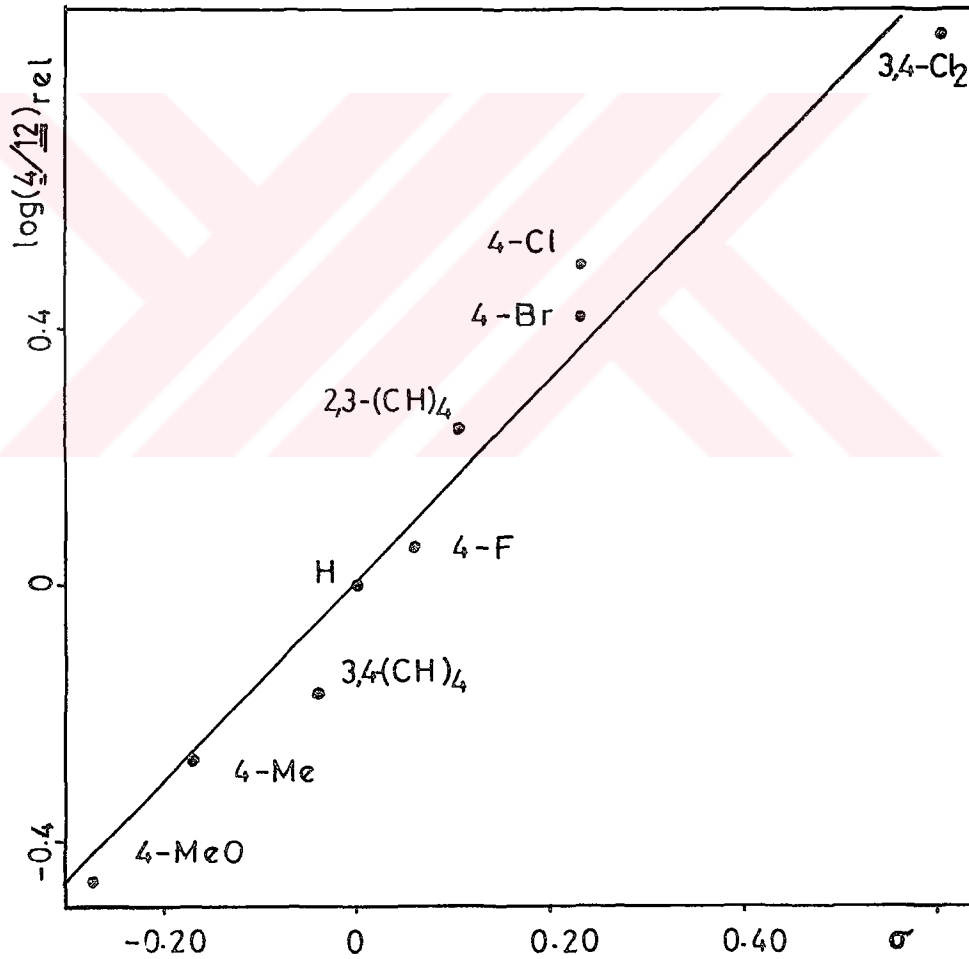
$$\log(4/12)_{\text{rel}} = 0.78 \sigma_x - 0.04 (\pm 0.10) \quad (4.4)$$

Asidik-A ve Asidik-B koşullarının korelasyonunda ρ değerleri birbirine yakın iken (1.47 ve 1.40), bu Asidik-C koşulunda oldukça farklı ve bu değerlerin yaklaşık yarısı büyüklüğünde (0.78) bir ρ değeri dikkat çekmektedir. Bu gerçek, diazoketoaldehit oluşumunu üzerine asetik asit ve sodyum asetatın etkilerinin bir farklılık taşıyabileceğine işaret etmektedir. Sonuçların karşılaştırılması ise diğer yandan, tepkimeyi diazoketoaldehit yönüne sürükleyecek olan etkinin sodyum asetat olduğuna, asetik asitin daha az rol oynadığına işaret etmektedir.

Bu tahminin doğruluğu, Tablo 3.3'te görülen Koşul-E sonuçlarından anlaşılmaktadır. Sodyum asetatlı ortamda çalışılan 18 ketoaldehitten 15'i için bu yöntem, bir preparatif anlam taşımaktadır. Formil sikloalkanonlar (62a,b) ise yine azot çıkışı ile çevrilme ürünleri vermişlerdir. α -Diazosikloalkanonların varlığı, IR spektroskopisiyle yine ancak eser miktarda saptanabilmektedir.

Koşul-E verileri arasında da bir lineer ilişki kurulmuştur ($n=8$, $r=0.9861$, denklem 4.5., Şekil 4.1.).

$$\log(4/12)_{\text{rel}} = 1.58 \sigma_x + 0.01 (\pm 0.12) \quad (4.5)$$



ŞEKİL 4.1. Koşul-E verilerinin Hammett denkleminde göre korelasyonu

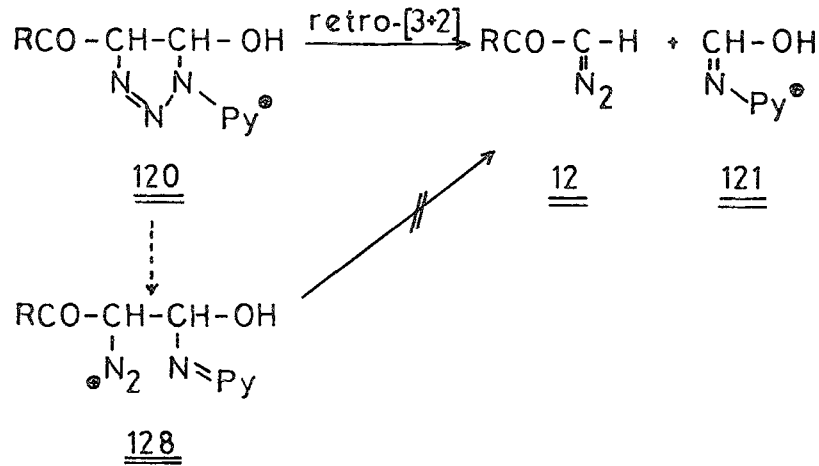
Korelasyonda bulunan $\rho=1.58$ değeri, tahmin edildiği gibi diğer ρ değerlerinden daha yüksektir. Bu da, diazoketoaldehit oluşumunda sodyum asetatın asetik asite göre daha etkin olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak sodyum asetatlı ortamda ($\text{pH}\approx 7.4-7.8$) böyle bir sonucun elde edilmesi, tampon derişimi etkisini açıklamakta, aynı zamanda aşağıda anlatılacağı üzere substituent etkisi ve Hammett korelasyonunun kimyasal anlamını ve 20n,o,s ketoaldehyitlerinde gözlenen orto etkisini de açıklığa kavuşturmaktadır.

4.3. Transfer Mekanizması

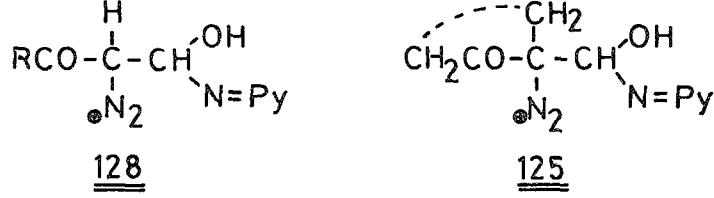
4.3.1. Diazometil Keton Oluşumu

Diazometilketon oluşumunun açıklanması için anahtar tepkime, formilsikloalkanonlarda gözlenen çevrilmedir. Daha önce de vurgulandığı gibi bu sonuç triazolin oluştuğunu, oluşan triazolinin diazonyum tuzu verecek şekilde açıldığını ve bu yapıdan $\text{CH}(\text{OH})\text{-N}=\text{Py}$ grubunun elimine olmakta isteksiz davrandığını ortaya koymaktadır(Şema 4.2.). Bu davranış, açilasetaldehyitlerin hiç bir koşuldaki tepkimesinde gözlenmediğine ve diazometilketonlar oluştuğuna göre, diazometilketonlar triazolinlerin bir retro-[3+2] tepkimesiyle oluşmalıdır(Şema 4.4.).



ŞEMA 4.4. Diazometil keton oluşumunun mekanizması

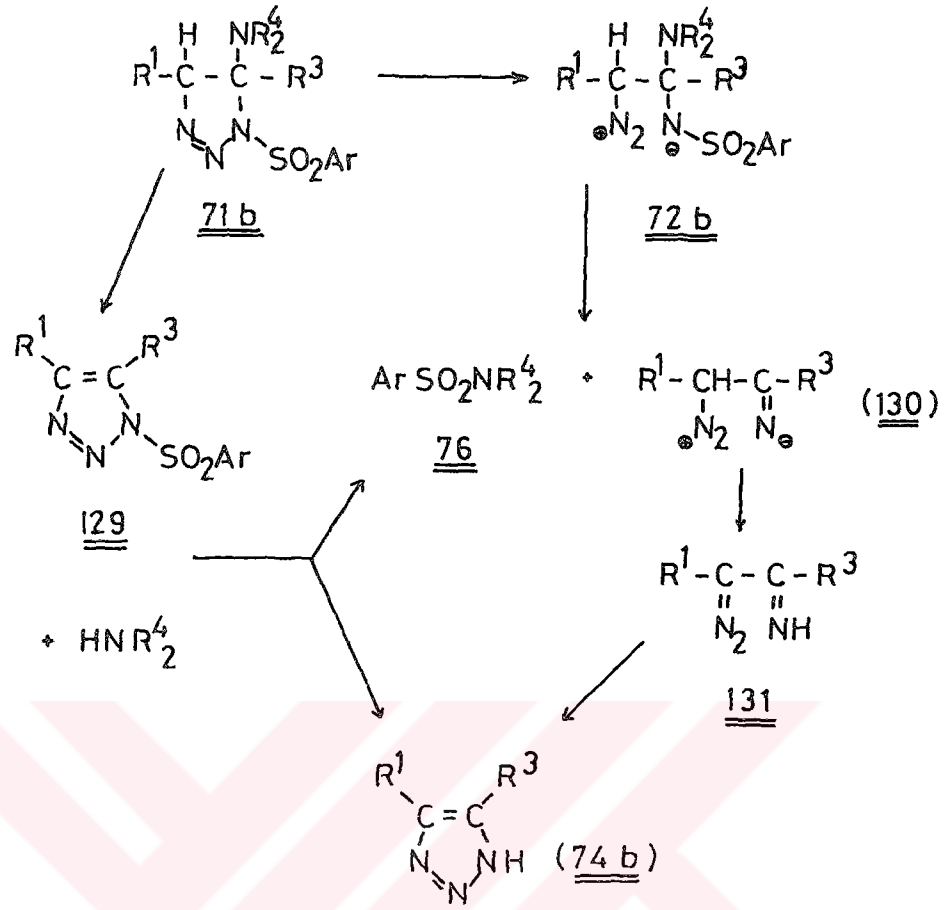
Açıl asetaldehitlerden oluşan triazolin **120** nin niçin diazonyum tuzuna (**128**) dönüşmediği sorusu ise, iki farklı diazonyum tuzu yapısının karşılaştırılması suretiyle kolayca yanıtlanabilir.



Diazonyum grubunun bağlı olduğu karbon, açıl asetaldehitler durumunda bir hidrojen, formil sikloalkanonlar durumunda ise bir alkil substituenti taşımaktadır. Alkil substituentlerinin elektron itici karakteri nedeniyle diazonyum katyonu **125**, **128**'den çok daha kararlı olacaktır. Bu nedenle, formil sikloalkanonlarda diazonyum tuzu oluşumunun, retro-[3+2] tepkimesinden çok daha hızlı olduğu ve yüksek oranda çevrilme yanında çok az oranda gerçekleşebilen sikloeliminasyon sonucu, ancak eser miktarda α -diazosikloalkanon (**63**) oluştuğu söylenebilir.

Fusco ve Pocar grubunun çalışmaları[48,94] dikkatle incelenirse, azot çıkışı ve çevrilme ürünlerinin yalnızca $\text{R}^1=\text{H}$ veya alkil olduğu yani enaminler (**70a**) durumunda gözlemlendiği, enaminonların (**70b**, $\text{R}^1=\text{açıl}$) tepkimesinde ise çevrilmeye rastlanmadığı dikkat çeker(Şema 2.10.). Bu veriler, burada önerilen senkron sikloeliminasyon mekanizmasını desteklemekte, aynı zamanda enaminler ve enaminonlardan diazo bileşiği oluşumunun da yine aynı mekanizmayla gerçekleşme olasılığını arttırmaktadır. Bu bağlamda, arilsulfonamid (**76**) oluşumu ise diazonyum tuzu **72** üzerinden değil, söz konusu çalışmada[48] ikinci bir olasılık olarak belirtilen sulfonil triazol **129** üzerinden gerçekleşiyor olmalıdır(Şema 2.10. ve 4.5.).

Enaminlerin arilazidler ile tepkimesinde oluşan triazolinlerin, amin elimine ederek triazollere dönüştüğü[68], sulfoniltriazolollerin ise etanol ile solvoliz sonucu triazollere dönüştüğü[95] literatürde bilinmektedir.



ŞEMA 4.5. Enaminlerden triazol oluşumu için alternatif mekanizma

4.3.2. Diazoketoaldehit Oluşumu

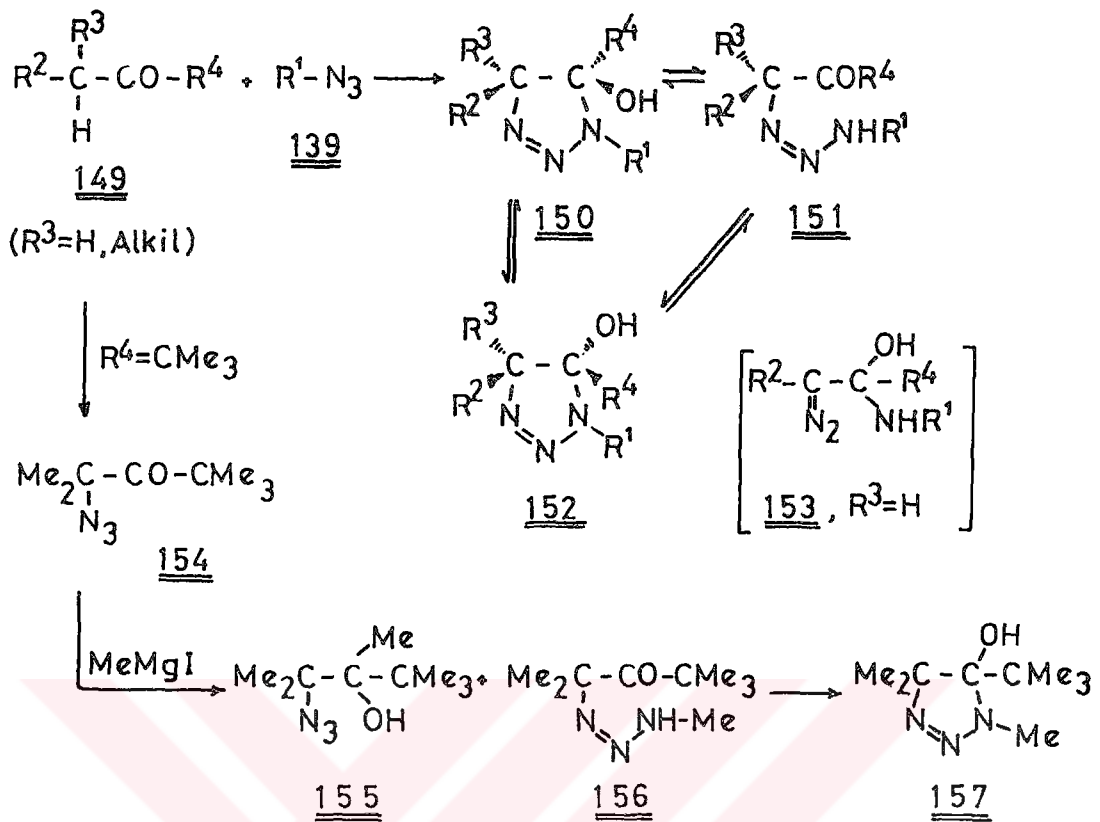
Daha önce de belirtildiği gibi Koşul-C'de elde edilen sonuçlar, diazoketoaldehit oluşumunun başlıca sodyum asetat tarafından indüklendiğini, asetik asitin ise daha az rol oynadığını göstermiştir. Diazometilketon-diazoketoaldehit oluşum oranlarının Hammett eşitliğiyle korele olabilmesi de tepkimede dengede olan iki ara ürünün varlığını ifade etmektedir(Şema 4.3.). Tepkime mekanizması için geçerli önerimiz, Şema 4.6.'da özetlenmiştir.

Önerilen mekanizmadan da görüleceği gibi substituent etkisi, triazolin yapısı **120'**de hem açıl (RCO-) hem de azo (-N=N-) grubu tarafından aktiflenen C-H bağının asitliğinde belirgin hale gelmektedir. R grubunun elektron çekici karakteri bu hidrojenin asitliğini artırmakta, elektron itici karakteri ise azaltmaktadır. Bu hidrojenin ayrılmasıyla oluşan rezonans-stabilize yapı (**133**), iki yoldan diazoketoaldehit verebilir. **133** halka açıp diazoketoaldehit yarı asetali (aminali) **134** ü oluşturur ve bu yapı amino piridinyum tuzu elimine ederek diazoketoaldehit verebilir. Veya **133** yeniden protonlanıp izomerik triazolin **135**'i oluşturabilir. **135** halka açılması ile triazen **137**'ye dönüşür ve bu triazen, bir α -eliminasyonu ile diazoketoaldehit verebilir. Koşul-E'de oluşması olası olan ketoaldehit anyonu **67** triazolin **132** yi oluşturacaktır. Bu triazolin ise ya aynı yollar üzerinden veya triazen **136** üzerinden diazoketoaldehit verebilir.

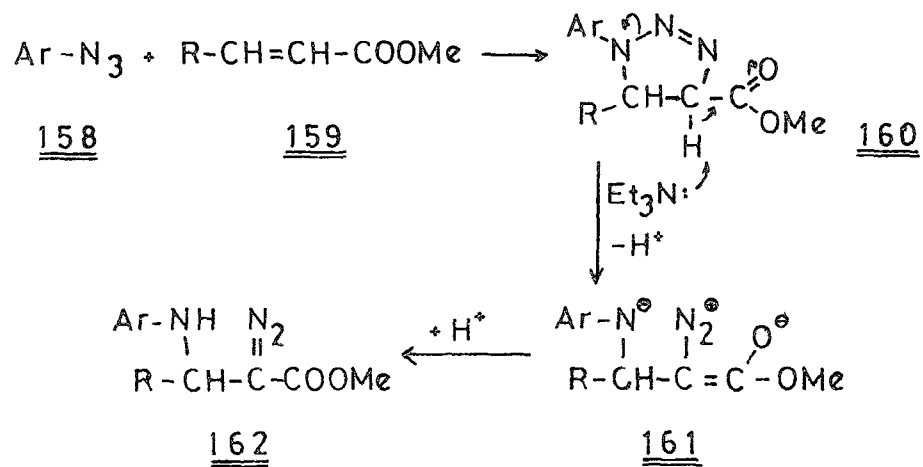
Sodyum asetat, şüphesiz deprotonasyonu kolaylaştırmakta, bu nedenle Koşul-E'de diazoketoaldehitler en yüksek verimle elde edilmektedir. Koşul A,B ve D'de gözlenen tampon derişimi etkisi ise reaktif derişimi (miktarı) etkisi olarak düşünüldüğünde açıklığa kavuşmaktadır.

Asidik-C sonuçları her ne kadar sodyum asetata göre AcOH'in etkisinin daha az olduğuna işaret etse de, asidik ortamda triazolinin protonasyon-deprotonasyonu olasılığı da (**120** $\rightarrow$ **135**) ihmal edilmemelidir. Bazı Δ^1 -pirazolinlerin asit (HCl) ile Δ^2 -pirazolinlere dönüşmesi[96], böyle bir mekanizmayla gerçekleşmektedir. Daha az yeğlenen bir proses olduğu açık olan protonasyon-deprotonasyon, Asidik-C'de küçük bir p değerinin bulunmasına yol açmaktadır.

Olsen'in 1973'te yayınlanan bir çalışmasında, ketonların aril ve alkil azidler ile tepkimesi incelenmiş, tepkimelerde triazol-triazen dengesinin (**140** $\rightleftharpoons$ **141** ve **143** $\rightleftharpoons$ **144**) varlığı gösterilmiş, aynı zamanda azo ve açıl grupları tarafından aktiflenen metilen gruplarının asitliği vurgulanmış, hatta böyle bir metilen grubunun trans-diazolanabileceği de gösterilmiştir[97], (Şema 4.7.). Burada gösterilen triazol-triazen dengesi, çalışmamızda önerilen **132** $\rightleftharpoons$ **136** ve **120** $\rightleftharpoons$ **137** dengelerini andırmaktadır.

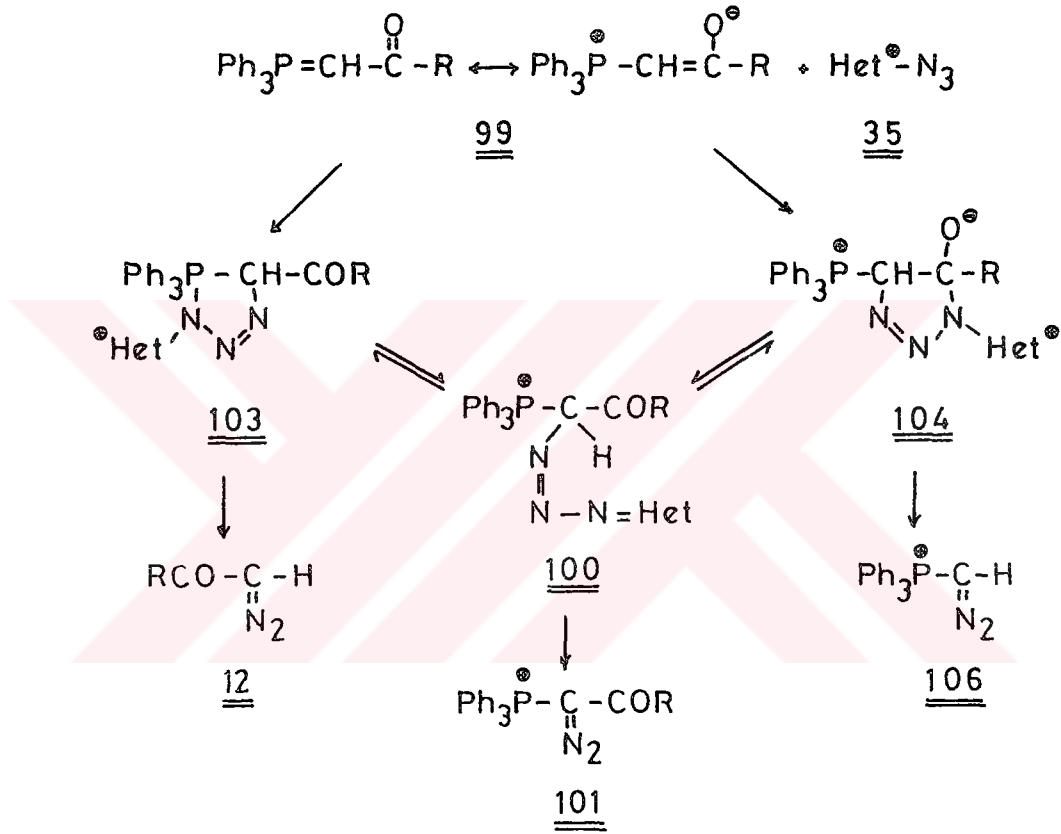


ŞEMA 4.8. Triazolinlerin diastreomer dengesi



ŞEMA 4.9. Karbalkosi triazolinlerin baz ile halka açma mekanizması

Görüldüğü gibi bu iki mekanizma arasında bir tercih yapmak kolay değildir. Ancak Regitz ve grubunun 2-azido-3-etilbenzotiazolyum floroborat ve açilmetilen fosforanlar ile yaptığı çalışma[59,60] göz önüne alındığında (Şema 2.15. ve 2.16.), triazolin-triazen dengesinin tercihi düşünülebilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler ile Regitz ve grubunun elde ettiği sonuçları aşağıdaki şekilde yorumlamak ta mümkündür (Şema 4.10).

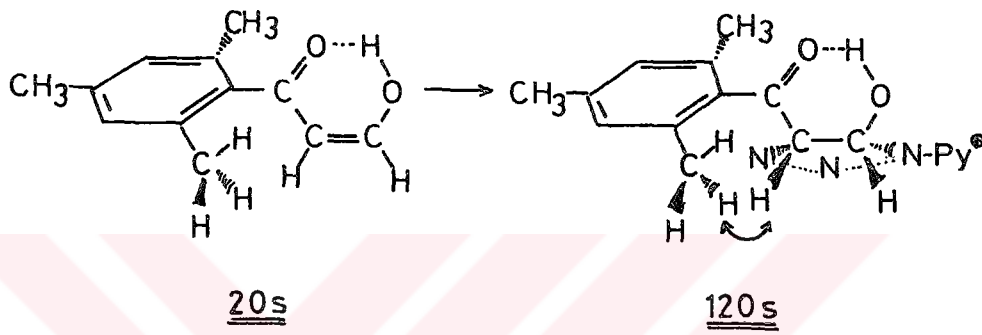


ŞEMA 4.10. Açilmetilen trifenil fosforanların azidinyum tuzları ile tepkimesi için alternatif mekanizma

4.3.3. Orto Etkisi

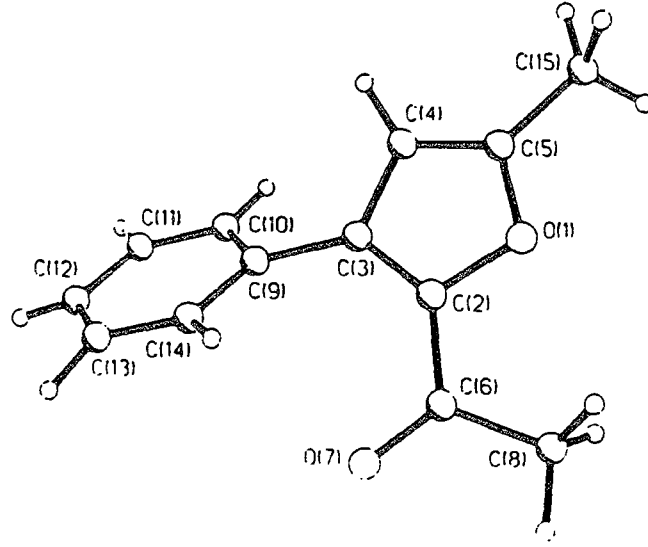
Aromatik halka üzerinde elektron çekici substituent varlığında diazoketoaldehyt oluşumunun artması-mesitoilasetaldehitten (20s) yüksek oranda ve hatta katkısız koşullarda bile diazoketoaldehyt oluşması çelişkisi, yalnızca sterik etki

ile açıklanabilir. Enolik formunda mesitoil asetaldehitin (**20c**) dreiding modeli kurulursa, fenil halkası ve pseudo-aromatik halkanın koplanar olamayacağı ve 90° dihedral açı gerektiği görülür(Şema 4.11.). Bu nedenle oluşan triazolin **120s**'nin C-H bağı, fenil halkasının orto-metil substituentlerinin sterik baskısına maruz kalmaktadır. Ayrıca karbonil grubu ve fenil halkasının koplanar olamayışı, karbonilin halkadan elektron çekmesine de engel olmakta, bu nedenle metil gruplarının elektronik etkisi büyük oranda azalmaktadır. Bu nedenle katkısız ortamda bile mesitoil asetaldehit, Şema 4.6.'da açıklanan mekanizmalarla kolayca **4s** verebilmektedir.



ŞEMA 4.11. Transdiazotizasyonda orto etkisi

Çalışmamızda kullanılan ve mesitoilasetaldehite benzeyen diğer iki yapı 3,5-dimetil furoilasetaldehit (**20v**) ve 2,4-dimetoksibenzoilasetaldehit (**20p**) dir. Bu enollerin ve bu enollerden türeyen triazolinlerin dreiding modelleri kurulduğunda çok az sterik engel olduğu anlaşılmaktadır. 3,5-dimetil-2-furoilasetaldehitte ve karşılık gelen triazolin **120v**'de, karbonil ve furil oksijenleri anti konumlu olmak kaydıyla karbonil ve furil grupları koplanar olabilmektedir. 2-Asetil-3,5-dialkil furanların kloroformlu çözeltide böyle bir konformasyonu tercih ettiği NMR ile belirlenmiştir [101]. 2-asetil-5-metil-3-fenilfuranın (**26w**) X-ışını yapısal analizi, fenil ve furan halkalarının dihedral açısı 40° iken, furan ve asetil gruplarının transoid konumda ve ancak 9.2° dihedral açıyla yerleştiğini göstermiştir[101], (Şekil 4.2.). Buradan da anlaşılabileceği gibi furil grubunun güçlü elektron verici etkisi kolaylıkla karbonil grubuna iletilmekte ve 3,5-dimetil-2-furoil asetaldehitin tepkimelerinde ancak eser miktarda diazoketoaldehit oluşumunu saptanabilmektedir.



ŞEKİL 4.2. 2-Asetil-5-metil-3-fenil furan'ın kristal yapısı[101]

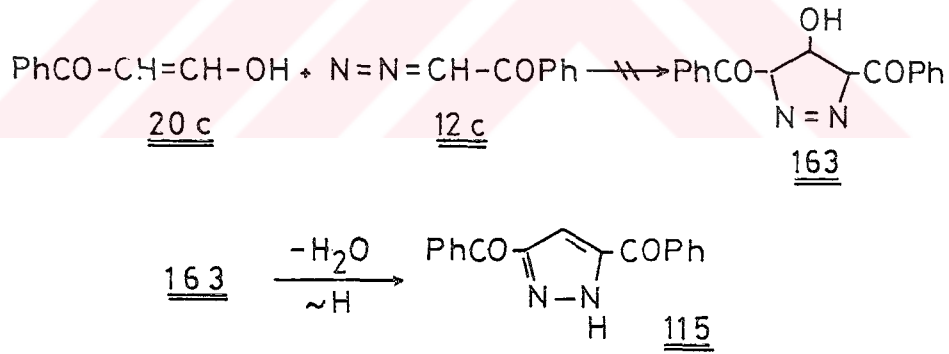
2,4-dimetoksiasetofenonda 2-OCH₃ grubuna bağlı metil, karbonil değil de 3-H yönüne yönelme şansına sahiptir. Bu nedenle fenil ve karbonil grupları koplanar olduğu takdirde ciddi bir sterik engel görülmemektedir. Bu nedenle bu ketoaldehitin tepkimelerinde çok az oranda 2,4-dimetoksibenzoildiazoasetaldehit (**4p**) gözlenmektedir.

2,4-dikloro ve 2,4-dibromo benzoil asetaldehitteki orto-halojenler ise büyük yarıçaplı olmaları nedeniyle, 2,4-dimetoksi benzoil asetaldehite göre çok daha büyük bir sterik etkiye neden olmaktadır. Klor, brom ve metoksi için sterik substituent parametresi E_s değerlerinin sırasıyla -0.97, -1.16 ve -0.55 oluşu da bu gerçeği vurgulamaktadır[102]. Ayrıca halojenlerin orto pozisyonunda oluşu, elektron çekici etkilerinin meta ve para pozisyonundaki halojenlere göre en şiddetli şekilde açığa çıkmasına neden olmaktadır. Engellenen koplanarite, halojenin karbonil ile merikinoit konjugasyonunu da engelleyip elektron çekici etkiyi artırmaktadır. Bu nedenle bu iki ketoaldehit, bütün koşullarda 3,4-diklorobenzoilasetaldehitten çok daha fazla, hatta katkısız koşullarda bile belli oranlarda diazoketoaldehit vermektedir.

α -Naftil grubu 2,3-(CH)₄ substitue fenil grubu olarak adlandırılırsa, yine bir orto substitue örnek teşkil eder. Kurulan modellerde ise önemli bir sterik etki görülmemektedir. Bu nedenle bu bileşik, benzoil aldehitlerle beraber Hammett denklemiyle korele edilmiştir. Substituent sabiti olarak Berliner ve Winicov'un önerileri[93] arasından seçilen $\sigma=0.106$ değeri, Regitz ve Himbert'in incelediği 5-amino-1,2,3-triazol $\rightleftharpoons$ 2-diazoalkanamidin dengesi için de mükemmel uyum sağlamaktadır[95].

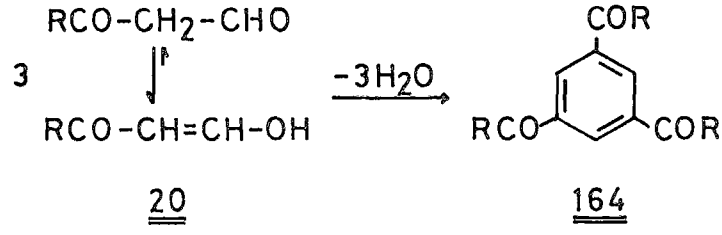
4.3.4. 3,5-Dibenzoilpirazol Oluşumu

Benzoilasetaldehitin farklı koşullardaki tepkimelerinin bazılarında, %30'lara varan verimlerde izole edilen 3,5-dibenzoil pirazol'ün, benzoil asetaldehit ile diazoasetofenonun sikloadisyonu ve ara ürün pirazolin **163**'ün dehidrasyonundan oluştuğu düşünülebilir. Ancak çalışma koşullarının hiç birinde bu tepkime gerçekleştirilememiştir.

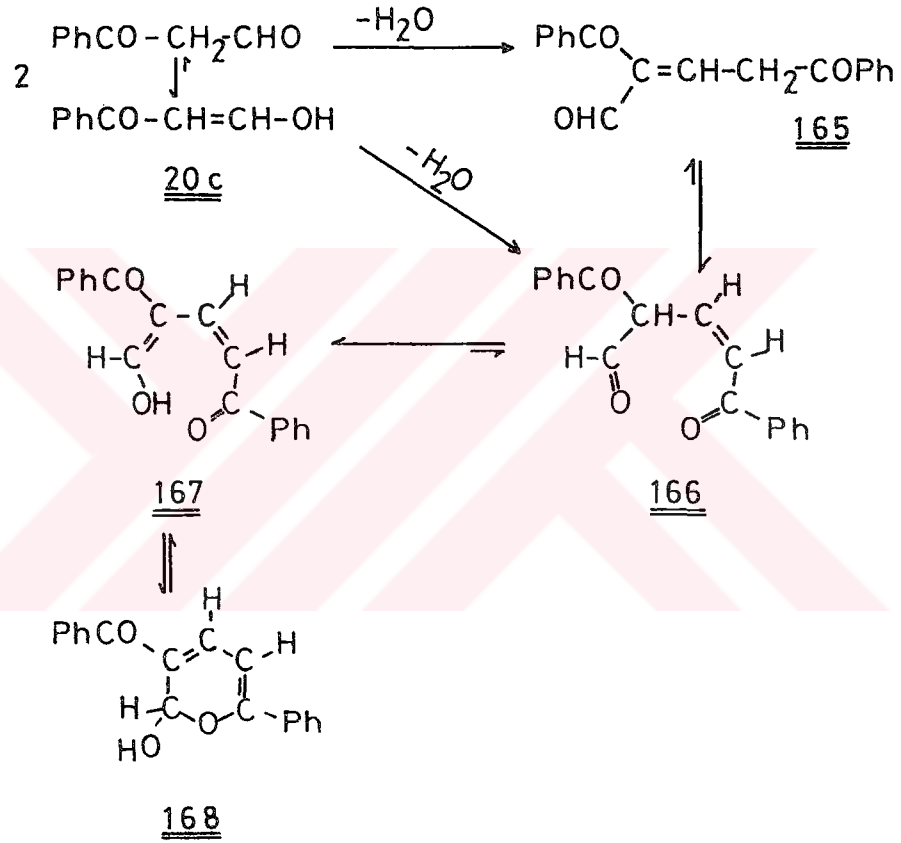


Bu beklenmeyen ürünün oluşumu, oda sıcaklığında veya asidik koşullarda uzun zaman bekletilmiş benzoil asetaldehit kullanıldığında arttığına göre, ancak çıkış ketoaldehitin bozunma ürünleri üzerinden açıklanabilir.

Bazı açıl asetaldehitlerin, asidik koşullarda veya oda sıcaklığında bekletmek suretiyle, trimer ürünler olan triaçil benzenlere dönüşmesi, literatürde iyi bilinen bir konudur[47,71,103].



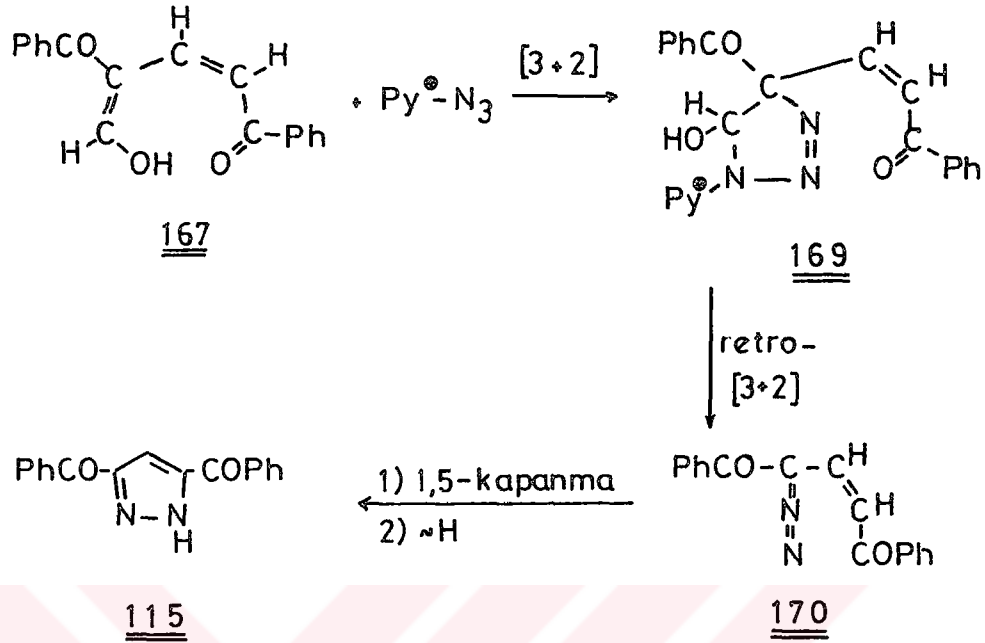
Bu tepkimenin ilk aşamasının dimerizasyon olduğu açıktır(Şema 4.12.).



ŞEMA 4.12. Benzoil asetaldehitin dimerizasyonu

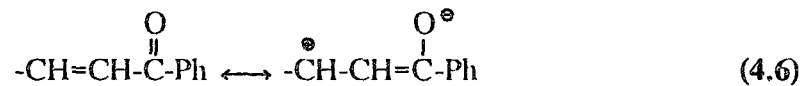
Dikkat edilirse, **166** ve **167** yapılarının birer formil-aktif metilen (metin) bileşiği olduğu, yani α -substitue benzoil asetaldehitler oldukları anlaşılır. Bu **167** yapısının (1,5-difenil-4-hidroksimetilen-cis-2-penten-1,5-dion), 2-azido-1-etil piridinyum tuzu **36** ile sikloadisyon-sikloeliminasyon tepkimeleri sonucu, dibenzoil-diazometan vinilogu olan **170** oluşacak, bu "vinil diazometan" türevi de, literatürde

iyi bilindiği üzere[46,104-106], bir 1,5-elektrosiklik kapanma ve hidrojen göçüyle, 3,5-dibenzoil pirazol **115**'i verecektir(Şema 4.13).



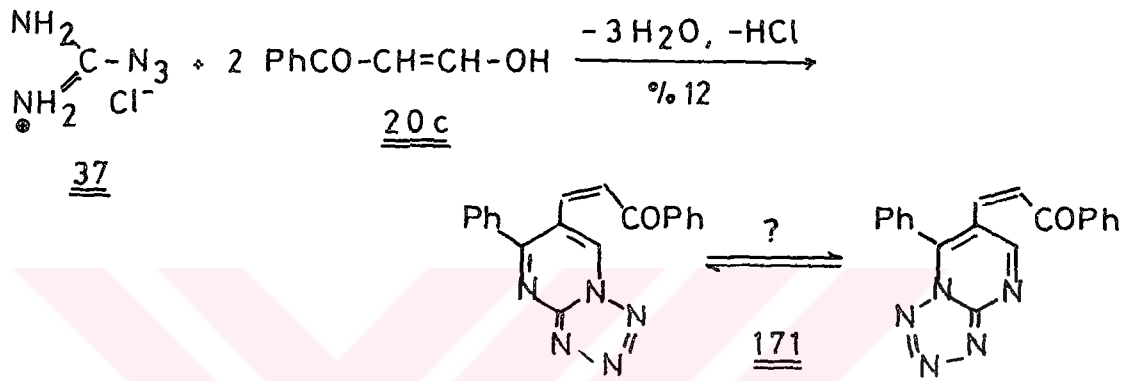
ŞEMA 4.13. Benzoil asetaldehit dimerinin transdiazotizasyonu

166 $\rightleftharpoons$ **167** yapısının α -substitue açıl asetaldehit olması nedeniyle, α -formil sikloalkanonlara benzeterek, triazolin **169**'un niçin diazonyum tuzu oluşturacak şekilde halka açmadığı düşünülebilir. Formilsikloalkanondaki α -substituent bir alkil grubudur ve oluşan diazonyum iyonunu stabilize etmektedir. Ancak dimer **166** daki α -substituent, elektron çekici β -benzoilvinil grubudur ve böyle bir stabilizasyona şiddetle engel olacaktır(denklem 4.6). O halde bu yan ürün oluşumu da başta yapılmış olan hipotezi desteklemektedir.



Şema 4.12 ve 4.13'te **166** ve **167** yapılarının çift bağ geometrisi tercihan cis olarak gösterilmiştir. Bunun sebebi, gerçekte bu yapıların pirilyum tuzu kimyacılarının yakından tanıdığı "2-en-1,5-dion(pseudo-baz)" formunda olup, elektrosiklik

halka-zincir tautomerisiyle, muhtemelen, piran **168** ile dengede olma eğilimidir[107]. Bu eğilimi ve aynı zamanda pirazol oluşumunu kanıtlamak için bu dimer **166** (**167**) sentezlenmek istenmiş, ancak şimdiye değin başvurulmuş yöntemler başarısız olmuştur. Bu sentezle ilgili çalışmalar sürmekle beraber, azido formamidinyum klorür (**37**) ün benzoil asetaldehit ile verdiği tepkimeden izole edilen tetrazolo pirimidin (**171**) bileşiğinde çift bağ geometrisinin yine cis oluşu, **166**'nın önerilen geometrisini desteklemektedir[108], (Şema 4.14).



ŞEMA 4.14. Benzoil asetaldehitin azidoformamidinyum klorür ile tepkimesi

KAYNAKLAR

- [1] PATAI, S.(Ed.), The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups, cilt 1 ve 2, John Wiley & Sons, 1978.
- [2] STOJANOVIC, F.M., ARNOLD,Z., Formylation of some Aliphatic Diazo Compounds, Collect.Czech.Chem.Comm., **32**, 2155-2160(1967).
- [3] ARNOLD, Z., SAULIOVA, J., Diazomalonaldehyde, Collect.Czech.Chem. Commun., **38**, 2641-2647(1973).
- [4] FERREIRA, V.F., Chemistry of Diazomalonaldehyde, Doktora tezi, University of California-San Diego, LaJolla, CA, 1984 [Diss.Abstr., **45B**, 3232(1985), ikinci elden referans].
- [5] WENKERT, E., ANANTHANARAYAN, T.P., FERREIRA, V.F., HOFFMANN, M.G., KIM, H.S., Simple syntheses of β -Furoic Esters and γ -Pyrone, J.Org.Chem, **55**, 4975-4976(1990).
- [6] CONNELL, R.D., TEBBE, M., HELQUIST, P., AKERMARK, B., Direct Preparation of 4-Carboethoxy-1,3-Oxazoles, Tetrahedron Lett., **32**, 17-20(1991).
- [7] GANGLOFF, A.R., AKERMARK, B., HELQUIST, P., Generation and Use of a Zinc Derivative of a Functionalized 1,3-Oxazole, Solution of the Virginiamycin/Madumycin Oxazole Problem, J.Org.Chem., **57**, 4797-4799(1992).
- [8] ALONSO, M.E., MORALES, A., CHITTY, A.W., Studies on the Origin of Dihydrofurans from α -Diazocarbonyl Compounds, J.Org.Chem., **47**, 3747-3754(1982).
- [9] ZELLER, K.P., MEIER, H., MÜLLER, E., Die Wanderungsfähigkeit von Wasserstoff, Methyl- und Arylgruppen, Tetrahedron, **28**, 5831-5838(1972).
- [10] MEIER, G., REISENAUER, H.P., SAYRAÇ, T., Oxiren: Zwischenprodukt oder Übergangszustand ?-Matrixbestrahlung von Diazoketonen, Chem.Ber., **115**, 2192-2201(1982).

- [11] BROOM, N.J.P., BROOKS, G., COULTON, S., 6-(Substituted Methylene) Penems as Antibiotics and Their Preparations, Eur.Pat.Appl. EP 321186 (Cl. CO7D499/00), [Chem.Abstr. **111**, 232459v(1989), ikinci elden referans].
- [12] BROOM, N.J.P., BROOKS, G., CLARKE, B.P., Triazolylmethylenepenem Carboxylates as Antibiotics and Their Preparations, Eur.Pat.Appl. EP321187(Cl. CO7D499/00), [Chem.Abstr. **112**, 7260z(1990), ikinci elden referans].
- [13] ARNOLD, Z., SAULIOVA, J., KRCHNAK, V., A Simple Synthesis of Aminomalonaldehyde Derivatives, Coll.Czech.Chem.Comm., **38**, 2633-2640(1973).
- [14] SCHÖLLKOPF, U.,FRASNELLI, H., Ethyl Lithiodiazoacetate, Angew.Chem. Int.Ed.Eng., **9**, 301-302(1970).
- [15] MOODY, C.J., TAYLOR, R.J., Synthesis of Cyclic Ethers from Lactones, J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 721-731(1989).
- [16] MOODY, C.J., TAYLOR, R.J., Synthesis and Rearrangement of Cyclic Sulfonium Ylides; Preparation of 6- and 7- Membered Sulfur Heterocycles, Tetrahedron, **46**, 6501-6524(1990).
- [17] KUCERA, J., JANOUSEK, Z., ARNOLD, Z., Synthesis of α -Diazoaldehydes, Collect.Czech.Chem.Comm., **35**, 3618-3627(1970).
- [18] KISS, J., Reductive Cleavage of Derivatives of oxo mono(phenylhydrazones), Acta Chim.Acad.Sci.Hung., **2**, 199-208(1952), [Chem.Abstr., **48**, 8193(1954), ikinci elden referans].
- [19] EVDOKIMOFF, V., Reduction reactions with nickel-aluminum alloy II, A New Synthesis of 1-phenyl-2-amino-1,3-propanediol, Gazz.Chim.Ital., **82**, 315-324(1952), [Chem.Abstr., **48**, 636a(1954), ikinci elden referans].
- [20] MUKERJI, D.D., Chloramphenicol-Analoga I. Synthese eines Zwischenproduktes, Liebigs Ann.Chem., **619**, 187-189(1958).
- [21] HERMANOS PALOMO, S.A., DL-Threo-1-p-Nitrophenyl-2-Aminopropane-1,3-diol, Span.Pat., 260013, [Chem.Abstr., **57**, 7171f(1962), ikinci elden referans].
- [22] MATSUMOTO, T., SHIRAHAMA, H., Synthesis of 1-phenylpropane Derivatives IV, Bull.Chem.Soc.Japan, **38**, 1289-1293(1965), [Chem.Abstr., **63**, 13109f(1965), ikinci elden referans].

- [23] REGITZ, M., Diazoalkane, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977; sayfa 163-234.
- [24] EISTERT, B., REGITZ, M., HECK, G., SCHWALL, H., Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Aliphatischen Diazoverbindungen, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band 10/4, 473-893(1968), Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [25] REGITZ, M., Transfer of Diazogroups, Angew.Chem.Int.Ed.Eng., 6, 733-749(1967).
- [26] REGITZ, M., Recent Synthetic Methods in Diazo Chemistry, Synthesis, 351-373(1972).
- [27] REGITZ, M., HOCKER, J., LIEDHEGENER, A., Organic Syntheses, Coll. Vol.5, 179-183(1973).
- [28] HENDRICKSON, J.B., WOLF, W.A., The Direct introduction of Diazo Function in Organic Synthesis, J.Org.Chem., 33, 3610-3618(1968).
- [29] TABER, D.F., RUCKLE, R.E., HENNESSY, M.J., Mesityl Azide: A Superior Reagent for Diazo Transfer, J.Org.Chem., 51, 4077-4078(1986).
- [30] DANHEISER, R.L., MILLER, R.F., BRISBOIS, R.G., PARK, S.Z., An Improved Method for the Synthesis of α -Diazo Ketones, J.Org.Chem., 55, 1959-1964(1990).
- [31] BAUM, J.S., SHOOK, D.A., DAVIES, H.M.L., SMITH, H.D., Diazotransfer Reactions with p-Acetamidobenzenesulfonyl Azide, Synth.Comm., 17, 1709-1716(1987).
- [32] KHARE, A.B., Mc KENNA, C.E., An Improved Synthesis of Tetraalkyl Diazomethylene Diphosphonates and Alkyl Diazo(dialkoxyphosphoryl)Acetates, Synthesis, 405-406(1991).
- [33] Mc GUINNESS, M., SHECHTER, H., Azidotris(diethylamino)phosphonium Bromide. A Self-Catalyzing Diazo Transfer Agent, Tetrahedron Lett., 31, 4987-4990(1990).
- [34] BALLI, H., KERSTING, F., Azidiniumsalze I. Synthese Quasiaromatischer Azidocycloimonium-fluoroborate, Liebigs Ann.Chem., 647, 1-10 (1961).
- [35] MONTEIRO, H.J., Preparation of α -Diazo- β -ketosulfones by Diazo-Transfer Reaction with an *in situ* Generated Azidinium Salt, Synth.Comm., 17, 983-992(1987).

- [36] SCHMIDT, A., Azidoformamidinium- und Azidoformimidinium- Salze. Mesomeriestabilisierte Azide, Chem.Ber., **100**, 3725-3735(1967).
- [37] LORENZ, M., Preparation of Diazo and Azo Compounds Using Azidoformamidinium salts as Azo Transfer Reagents, Eur.Pat.Appl., EP 297397(Cl C07C113/00), [Chem.Abstr., **110**, 231656z(1989), ikinci elden referans].
- [38] KOKEL, B., VIEHE, H.G., Iminium-Activated Azides-New Reagents for The Transfer of Diazonium or Diazo groups, Angew.Chem.Int.Ed.Eng., **19**, 716-717(1980).
- [39] KOKEL, B., BOUSSOUIRA, N., Reaction of N,N-Dimethylazidochloromethyleniminium Chloride(Azidophosgeniminium Chloride) with 1,3-Dimethyl-4-amino Uracils, J.Heterocyclic Chem., **24**, 1493-1498(1987).
- [40] DOERING, W. von E., de PUY, C.H., Diazocyclopentadiene, J.Am.Chem.Soc., **75**, 5955-5957(1953).
- [41] REGITZ, M., Eine Neue Synthese für α -Diazo-carbonylverbindungen, Chem.Ber., **98**, 1210-1224(1965).
- [42] REGITZ, M., LIEDHEGENER, A., Synthese von Diacyldiazomethanen durch Diazogruppenübertragung, Chem.Ber., **99**, 3128-3147(1966).
- [43] REGITZ, M., RÜTER, J., Synthese von 2-Oxo-1-diazo-cycloalkanen durch Entformylierende Diazogruppen-Übertragung, Chem.Ber., **101**, 1263-1270(1968).
- [44] REGITZ, M., MENZ, F., Entformylierende Diazogruppen-Übertragung. Ein neuer Weg zu α -Diazo-ketonen, -aldehyden und -carbonsäureestern, Chem.Ber., **101**, 2622-2632(1968).
- [45] REGITZ, M., MENZ, F., LIEDHEGENER, A., Synthese α,β -Ungesättigter Diazoketone durch Entformylierende Diazogruppen-Übertragung, Liebigs Ann.Chem., **739**, 174-184(1970).
- [46] DAVIES, H.M.L., SAIKALI, E., CLARK, T.J., CHEE, E.H., Anomalous Reactivity of Mono-substituted Rhodium Stabilized Vinylcarbenoids, Tetrahedron Lett., **31**, 6299-6302(1990).
- [47] HAUSER, C.R., SWAMER, F.W., ADAMS, J.T., The Acylation of Ketones to form β -Diketones or β -Ketoaldehydes, Organic Reactions, Vol.8, 59-196, John Wiley & Sons, 1954.

- [48] FUSCO, R., BIANCHETTI, G., POCAR, D., UGO, R., Reaktionen von Arylsulfonylaziden mit Enaminen aus Ketomethylenverbindungen, Chem.Ber., **96**, 802-812(1963).
- [49] BALLI, H., Heterocyclic Azidinium salts in Preparative Chemistry, Angew. Chem.Int.Ed.Eng., **9**, 80-81(1970).
- [50] BALLI, H., SCHELZ, D., Synthese von 1-Äthyl-2-Azido-6-X-Chinolinium-Fluoroboraten, Helv.Chim.Acta, **53**, 1903-1912(1970).
- [51] BALLI, H., GIPP, R., Symmetrische Azopyrazolon-(5)-Farbstoffe durch Azogruppen-Übertragung Heterocyclischer Azidiniumsalze auf 1-[X-Phenyl]-3-methyl-pyrazolone-(5), Liebigs Ann.Chem., **699**, 133-144 (1966).
- [52] BALLI, H., HELLRUNG, B., KNEUBÜHLER-HOF, A., Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen in Serien Quartärer N-Heteroaromaten, Helv.Chim. Acta, **57**, 1178-1185(1974).
- [53] BALLI, H., MÜLLER, V., Introduction of Diazo Groups into Reactive Methylene Compounds by Azidinium Salts, Angew.Chem.Int.Ed. Eng., **3**, 644(1964).
- [54] BALLI, H., LÖW, R., Diazo-Nitro-Alkane aus Reaktiven Nitroverbindungen durch Diazogruppenübertragung mit Azidiniumsalzen, Tetrahedron Lett., 5821-5822(1966).
- [55] BALLI, H., LÖW, R., MÜLLER, V., REMPFLE, H., SEZEN-SEZGİN, A., Einführung der Diazogruppe in Reaktive Methylenverbindungen mit Azidiniumsalzen, Helv.Chim.Acta, **61**, 97-103(1978).
- [56] BALLI, H., MÜLLER, V., SEZEN-SEZGİN, A., Einführung der Diazogruppe mit Azidiniumsalzen in Hydroxyarene und Hydroxy-hetarene, Helv. Chim.Acta, **61**, 104-107 (1978).
- [57] Bazı yayınlanmamış çalışmalara ait daha ayrıntılı veriler için, Lit.22 sayfa 513-514, Lit.21 sayfa 194'e bakınız.
- [58] ABRAMOVITCH, R.A., GRINS, G., ROGERS, R.B., SHINKAI, I., Alkylation of Pyridine-1-Oxides and Related Compounds with Activated Acetylenes, J.Am.Chem.Soc., **98**, 5671-5677(1976).
- [59] REGITZ, M., TAWFIK, A.M., HEYDT, H., α -Diazocarbonyl-Verbindungen aus Acylmethylen-triphenylphosphoranen und 2-Azido-3-Ethyl-1,3-Benzothiazolium-Tetrafluoroborat, Synthesis, 805-807(1979).

- [60] REGITZ, M., TAWFIK, A.M., HEYDT, H., Synthese von (Diazomethyl) Phosphoniumsalzen durch Diazogruppen-Übertragung, Liebigs Ann. Chem., 1865-1873(1981).
- [61] QUAIST, H., HÜNIG, S., Zur Problem der Nucleophilen Carbene, Chem.Ber., **99**, 2017-2038(1966).
- [62] KSHATRIYA, K.C., SHODHAN, N.S., NARGUND, K.S., Friedel-Crafts Condensation of Acetyl Chloride with Dichlorobenzenes, J.Indian Chem.Soc., **24**, 373-374(1947), [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band 7/2a(1973), sayfa 44; Chem.Abstr., **42**, 5436i(1948), ikinci elden referans].
- [63] KANTHI, R.B., NARGUND, K.S., Dibromoacetophenones, J.Karnatak Univ., **1**, 36(1956), [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band 7/2a(1973), sayfa 44; Chem.Abstr., **52**, 7206c(1958), ikinci elden referans].
- [64] CORSON, B.B., HAZEN, R.K., Organic Syntheses, Coll.Vol.2, 434-438(1955).
- [65] Daha ayrıntılı deney prosedürü için: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band 10/1 (1971), sayfa 606.
- [66] BALABAN, A.T., 2-Acetyl-3,5-Dimethylfuran, Org.Prep.Proc., **1**, 63-66(1966).
- [67] BALABAN, T.S., HIEGEMANN, M., Hydrogen Peroxide Oxidation of Poly-substituted Pyriliun Salts: Formation of Enol Esters and Furans, Tetrahedron, **48**, 9827-9840(1992).
- [68] FUSCO, R., BIANCHETTI, G., POCAR, D., UGO, R., Reactions of arylazides with Enamines of Compounds with an Active Methylene Group, Gazz.Chim.Ital., **92**, 1040-1061(1962), [Chem.Abstr., **58**, 12560 (1963), ikinci elden referans].
- [69] MEERWEIN, H., Organic Syntheses, Coll.Vol.5, 1080-1082(1973).
- [70] DEUSCHEL, W., Notiz über die Darstellung von Formyl-essigsäure-äthylester, Helv.Chim.Acta, **35**, 1587(1952).
- [71] BEER, L., HALBIG, P., DRP 708513(1938), [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, band 7/1(1954), sayfa 48, ikinci elden referans].
- [72] LIENHARD, U., FAHRNI, H.P., NEUENSCHWANDER, M., "Push-Pull"-Acetylene für die Peptid-Synthese, Helv.Chim.Acta, **61**, 1609-1621 (1978).

- [73] MARIELLA, R.P., Organic Syntheses, Coll.Vol.4, 210-212(1963).
- [74] DAHM, D., JOHNSON, R., RATHMANN, F.H., Preparation and Characterization of acetoacetaldehyde(3-butanon-1-al), Proc.N. Dakota Acad.Sci., **12**, 19-23(1958), [Chem.Abstr., **53**, 2084(1959), ikinci elden referans].
- [75] BENARY, E., MEYER, H., CHARISIUS, K., Zur Kenntnis der Oxymethylenketone, Ber.Deut.Chem.Ges., **59**, 108-112(1926).
- [76] ESCALE, R., PETRUS, F., VERDUCCI, J., Synthèse et Caractérisation d'hydroxy-5 Isoxazolines-2, Bull.Soc.Chim.Fr., 725-733(1974).
- [77] BENARY, E., Über Einige Aromatische Oxymethylenketone und deren Derivate, Ber.Deut.Chem.Ges., **61**, 2252-2255(1928).
- [78] RUDORF, W.D., KÖDITZ, J., TERSAKIAN, A., CHATTERJEE, S.K., Ambidoselective Dithiocarboxylation and Thiocarbamoylation of β -ketoenolates, Liebigs Ann.Chem., 387-393(1992), [Chem.Abstr., **116**, 214272c(1992), ikinci elden referans].
- [79] RUDORF, W.D., KÖDITZ, J., Eine Einfache Synthese von 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyden, Synthesis, 667-668(1992).
- [80] NESTEROV, V.N., RODINOVSKAYA, L.A., LITVINOV, V.P., SHARANIN, Y.A., SHESTOPALOV, A.M., MORTIKOV, V.Y., SHVEDOV, V.I., SHKLOVER, V.E., STRUCHKOV, Y.T., Synthesis and Interconversions of 6-Aryl-3-Cyano-2(1H)-Pyridinethiones, Izv.Akad. Nauk SSSR, Ser.Khim., 140-145(1988), [Chem.Abstr., **109**, 92727n (1988), ikinci elden referans].
- [81] JOHNSON, W.S., SHELBERG, W.E., A Plan for Distinguishing between some Five- and Six-Membered Ring Ketones, J.Am.Chem.Soc., **67**, 1745-1754(1945).
- [82] ZIEGENBEIN, W., α -Formyl Ketones from Aminoalkenes by Vilsmeier Formylation, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., **4**, 358-359(1965).
- [83] PANIZZI, L., 2-Chlorovinyl ketones I. Benzoylviny Chloride, Gazz.Chim.Ital., **77**, 549-556(1947), [Chem.Abstr., **42**, 5872(1948), ikinci elden referans].
- [84] KOCHETKOV, N.K., AMBRUSH, I., AMBRUSH, T.I., Synthesis and Acidity Constants of 3,5-Diacylpyrazoles, Zhur.Obshehei Khim., **29**, 2964-2969(1959), [Chem.Abstr., **54**, 12117(1960), ikinci elden referans].

- [85] TARBELL, D.S., PRICE, J.A., Use of Mixed Carboxylic-Carbonic Anhydrides for Acylations on Carbon and Oxygen, J.Org.Chem., **22**, 245-250 (1957).
- [86] HAUPTMANN, S., WILDE, H., Monohydrazones of 1,2-Dicarbonylcompounds from α -Haloketones, and their Dehydrogenation to α -Diazoketones, J.Prakt.Chem., **311**, 604-613(1969), [Chem.Abstr., **71**, 91000e(1969), ikinci elden referans].
- [87] MORRISON, H., DANISHEFSKY, S., YATES, P., Preparation of α -Diazo Ketones, J.Org.Chem., **26**, 2617-2618(1961).
- [88] KIRMSE, W., HORNER, L., Quantenausbeuten der Photolyse Aliphatischer Diazoverbindungen, Liebigs Ann.Chem., **625**, 34-43(1959).
- [89] KONDO, H., SATOMI, M., ODERA, T., Synthesis of 3,4,6,8- and 3,4,5,7-Tetramethoxyphenantrene, Ann.Rept.ITSUU Lab., **4**, 45-50 (1953), [Chem.Abstr., **49**, 1075(1955), ikinci elden referans].
- [90] ANDREICHKOV, Y.S., GEIN, L.F., GEIN, V.L., Synthesis and Cyclization of 2-Diazo-1,5-diaryl-1,3,5-pentanetriones and 2-Diazo-5-aryl-3,5-dioxopentanoic Esters, J.Org.Chem.USSR., **17**, 545-550(1981).
- [91] HANSCH, C., LEO, A., TAFT, R.W., A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters, Chem.Rev., **91**, 165-195(1991).
- [92] STONE, R.M., PEARSON, D.E., Are Organic Group Influences Additive in all Reactions of Aromatic Compounds, J.Org.Chem., **26**, 257-259 (1961).
- [93] BERLINER, E., WINICOV, E.H., Dissociation Constants of Nitronaphtoic Acids, J.Am.Chem.Soc., **81**, 1630-1635(1959).
- [94] BIANCHETTI, G., POCAR, D., CROCE, P.D., VIGEVANI, A., Über die Tautomerie der Enamine aus Methyl-isoalkyl-ketonen, Chem.Ber., **98**, 2715-2724(1965).
- [95] HIMBERT, G., REGITZ, M., Über das 5-Amino-1,2,3-triazol $\rightleftharpoons$ 2-Diazoalkanamidin-Gleichgewicht, Liebigs Ann.Chem., 1505-1529 (1973).
- [96] JARBOE, C.H., Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings (Wiley, R.H., editör), Bölüm 2, 175-285, Interscience, 1967.

- [97] OLSEN, C.E., Formation of 5-Hydroxy- Δ^2 -1,2,3-triazolines, 1,2,3-triazoles and Ketohydrazones in Base-catalyzed Reactions of Organic Azides with Methylketones, Acta Chem.Scand., **27**, 1987-2000(1973).
- [98] OLSEN, C.E., PEDERSEN, C., Preparation and Characterization of 1-Alkyl-5-hydroxy- Δ^2 -1,2,3-triazolines, Acta Chem.Scand., **27**, 2271-2278 (1973).
- [99] OLSEN, C.E., PEDERSEN, C., Preparation of 1-Aryl-5-hydroxy- Δ^2 -1,2,3-triazolines, Acta Chem.Scand., **27**, 2279-2286(1973).
- [100] HUISGEN, R., SZEIMIES, G., MÖBIUS, L., Triazoline aus Organischen Aziden und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen oder Nitrilen, Chem.Ber., **99**, 475-490(1966).
- [101] BALABAN, T.S., BALABAN, A.T., DAIA, D.E., TURDYBEKOV, K.M., LINDEMAN, S.V., STRUCHKOV, Y.T., Crystal and Molecular Structure of 2-Acetyl-5-Methyl-3-Phenylfuran, J.Struct.Chem., **3**, 191-194(1992).
- [102] UNGER, S.H., HANSCH, C., Quantitative Models of Steric Effects, Prog.Phys.Org.Chem., **12**, 91-118(1976).
- [103] FRANK, R.L., VARLAND, R.H., Organic Syntheses, Coll.Vol.3, 829-830(1955).
- [104] THEIS, W., REGITZ, M., Synthesis and Reactions of α -Diazo Phosphonates with a Conjugated 1,3-Diene Unit, Tetrahedron, **41**, 2625-2634 (1985).
- [105] PINCOCK, J.A., MURRAY, K.P., The Thermal Chemistry of Vinyldiazo Compounds as a Method for the Generation of Vinylmethylenes, Can.J.Chem., **57**, 1403-1410(1979).
- [106] ROBERTSON, I.R., SHARP, J.T., A Study of Periselectivity in the Thermal Cyclisation Reactions of Diene-Conjugated Diazo Compounds, Tetrahedron, **40**, 3095-3112(1984).
- [107] BALABAN, A.T., DINCULESCU, A., DOROFEENKO, G.N., FISCHER, G.W., KOBLIK, A.V., MEZHERITSKII, V.V., SCHROTH, W., Pyrrilium Salts(Katritzky, A.R., editör), Academic press, 1982.
- [108] SEZER, Ö., yayınlanmamış çalışmalar, İ.T.Ü., 1992.

ÖZGEÇMİŞ

15.Şubat.1967'de İstanbul'da doğdu. İlk,orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamlayarak 1983'te İ.T.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girdi. 1988'de lisans öğrenimini tamamladı. Master çalışmasını 1990'da, Prof.Dr.Olcay ANAÇ'ın danışmanlığında tamamladı. Aynı yıl, yine Prof.Dr.Olcay ANAÇ'ın danışmanlığında doktora çalışmalarına başladı. Halen Organik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisidir.

