

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FONKSİYONLU HETEROSİKLİK HALKA HEDEFLİ ÇIKIŞ BİLEŞİKLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Mustafa KAYA

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimya

HAZİRAN 2009

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FONKSİYONLU HETEROSİKLİK HALKA HEDEFLİ ÇIKIŞ BİLEŞİKLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mustafa KAYA

(509061216)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 04 Mayıs 2009

Tezin Savunulduğu Tarih : 02 Haziran 2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Olcay ANAÇ (İTÜ)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)

Doç. Dr. Özkan SEZER (İTÜ)

HAZİRAN 2009

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ konjuge keton ve ester bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin dimetildiazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında reaksiyonları incelenmiştir.

Çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan başta değerli hocam Prof.Dr.Olcay ANAÇ'a,ve ekibinde emeği geçen herkese ve desteğini esirgemeyen arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan anneme, babama ve bütün aileme teşekkür ederim.

Haziran 2009

Mustafa KAYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. TEORİK KISIM.....	3
2.1 Aldol Reaksiyonları	3
2.1.1 Knoevenagel kondenzasyonu reaksiyonu	3
2.1.2 Aldol kondenzasyonu reaksiyonu	3
2.1.3 Aldol reaksiyonlarını mekanizması	4
2.1.3.1 Enol mekanizması	4
2.1.3.2 Enolat mekanizması	6
2.1.3.3 Zimmerman-Traxler modeli	7
2.1.4 Aldehit ve ketonların reaktivitesinde etkili faktörler	8
2.1.5 Stereokimya.....	9
2.1.6 Yan reaksiyonlar	9
2.1.7 Deney koşulları	10
2.1.7.1 Katalizör	10
2.1.7.2 Çözücü.....	10
2.1.7.3 Sıcaklık ve reaksiyon süresi.....	10
2.1.7.4 Reaktantlar oranı	11
2.2 Diazo Karbonil Bileşikleri ve Reaksiyonları	11
2.2.1 Katalitik diazo parçalanma mekanizmaları	12
2.2.1.1 Metal karben oluşumu ve reaksiyonlarına ait mekanizma	12
2.2.1.2 Metal olefin komplekslerinin elektrofilik katılmasına ait mekanizma.....	15
2.2.1.3 Diazo parçalanmasında bakır katalizörü	16
2.2.2 Katalitik koşullarda gerçekleşen araya girme reaksiyonları.....	17
2.2.3 Katalitik koşullarda gerçekleşen siklopropanlama ve benzeri katılma reaksiyonları	19
2.2.3.1 Siklopropan oluşum mekanizması ve siklopropan oluşumundaki stereokimya.....	20
2.2.3.2 Organik Sentezlerde donör-akseptör görevi üstlenen siklopropanlar ve bunların özel reaksiyonları.....	23
2.2.3.3 Vinildiazoasetatlar moleküller arası halkalaşma reaksiyonları	23
A) Formal [3+4] siklokatılma reaksiyonu	23
B) Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonu	24
2.2.4 Dipolar ketokarben katılması.....	24

2.2.5 Diazokarbonil bileşiklerinden ilid oluşmu ve reaksiyonları	25
2.2.5.1 Moleküller-arası ve molekül-içi reaksiyonlardailid oluşumu ve sonraki raksiyonları.	27
A) [2,3]-Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları.....	27
B) [1,2] Insertion (Stevens Düzenlenmesi) ve ilgili reaksiyonlar	29
C) β -Eliminasyonlarıyla oluşan [1,4] düzenlenmeleri.....	31
2.2.5.2 İlid oluşumu ve sonraki düzenleme reaksiyonlarındaki kemo ve stereoselektivitiler.....	31
2.2.5.3 Diazokarbonil bileşiklerinden karbonil ilid oluşumu	32
A) Ester kökenli karbonil ilidlerin reaksiyonları.....	36
B) Karbonil ilid oluşumndaki kemoselektivite	37
3. DENEYSEL KISIM.....	39
3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler	39
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	39
3.3 Çıkış Bileşiklerinin Sentezi	39
3.3.1 Sinamiliden asetilaseton bileşiğinin sentezi	39
3.3.2 Sinamiliden dietilmalonat bileğinin sentezi.....	40
3.3.3 Sinamiliden etilasetoasetat bileşiğinin sentezi.....	40
3.3.4 Dibenziliden dietil 1,3-asetondikarboksilat bileşiğinin sentezi	41
3.4 Konjuge α,β -Dikarbonil Bileşiklerinin Dimetil Diazomalonat İle Reaksiyonu İçin Genel Reçetesi	42
3.4.1 Sinamiliden asetilaseton bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.....	42
3.4.2 Sinamiliden dietilmalonat bileğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.....	43
3.4.3 Sinamiliden etilasetoasetat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.....	44
3.4.4 Benzalasetofenon bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu	45
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	47
4.1 Sinamiliden Asetilaseton Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonu ..	48
4.2 Sinamiliden Dietilmalonat Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonu	49
4.3 Sinamiliden Etilasetoasetat Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat ile Reaksiyonu ..	49
4.4 Benzalasetofenon Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat İle Reaksiyonu	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	57

KISALTMALAR

<i>dmdm</i>	: Dimetil diazomalonat
Cu(acac)₂	: Bakır asetilasetonat
Et	: Etil
Me	: Metil
Ph	: Fenil
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
p-TLC	: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
t_R	: Alıkonma Zamanı

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge A.1: Sinamiliden asetilaseton bileşiğinin kütle spektrumu	57
Çizelge A.2: Sinamiliden asetilaseton bileşiğinin ¹ HNMR spektrumu	58
Çizelge B.1: Sinamiliden dietilmalonat bileşiğinin kütle spektrumu	59
Çizelge B.2: Sinamiliden dietilmalonat bileşiğinin HNMR spektrumu	60
Çizelge C.1: Sinamiliden etilasetoasetat bileşiğinin kütle spektrumu	61
Çizelge C.2: Sinamiliden etilasetoasetat bileşiğinin HNMR spektrumu	62
Çizelge D.1: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ham karışımın kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmalari	63
Çizelge D.2: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹ HNMR spektrumu	64
Çizelge D.3: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹ HNMR spektrumu ($\delta=1-3$ ppm bölgesi)	65
Çizelge D.4: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹ HNMR spektrumu ($\delta=3-5$ ppm bölgesi)	66
Çizelge D.5: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹ HNMR spektrumu ($\delta=5-7$ ppm bölgesi)	67
Çizelge D.6: Sinamiliden asetilaseton ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹³ CNMR spektrumu	68
Çizelge E.1: Sinamiliden dietilmalonat ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ham karışımın p-TLC yapıldıktan sonra 3 nolu fraksiyonun kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmalari	69
Çizelge F.1: Sinamiliden etilasetoasetat ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ham karışımın kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmalari	70
Çizelge F.2: Sinamiliden etilasetoasetat ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹ HNMR spektrumu	71
Çizelge F.3: Sinamiliden etilasetoasetat ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ürün karışımın ¹³ C NMR spektrumu	72
Çizelge G.1: Benzalesetofenon ve <i>dmdm</i> reaksiyonuna ait ham karışımın kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmalari	73

ŞEKİL LİSTESİ

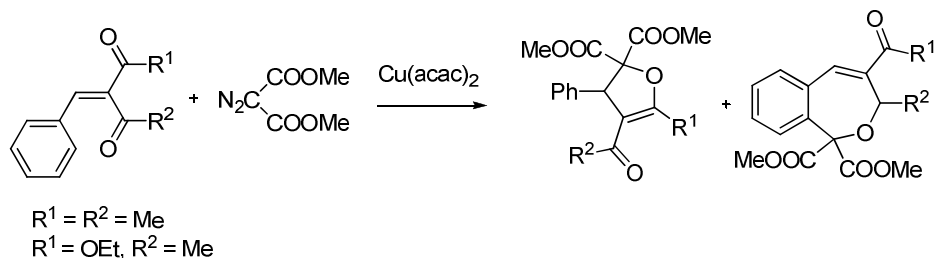
Sayfa

Şekil 1.1: α,β -Doymamış karbonil bileşikleri ile diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-[1,7] halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim	1
Şekil 1.2: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin sentezi	2
Şekil 1.3: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin dimetil dizomalonat ile reaksiyonlarına ait genel gösterim	2
Şekil 3.1: Sinamiliden Asetilaseton Bileşiğinin Sentezi	40
Şekil 3.2: Sinamiliden dietilmalonat Bileşiğinin Sentezi	40
Şekil 3.3: Sinamiliden Etil asetoasetat Bileşiğinin Sentezi	41
Şekil 3.4: Dibenziliden Dietil 1,3-Asetondikarboksilat Bileşiğinin Sentezi	42
Şekil 3.5: Sinamiliden Asetilaseton ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	43
Şekil 3.6: Sinamiliden dietil malonat ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	44
Şekil 3.7: Sinamiliden etilasetoasetatın ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	45
Şekil 3.8: Benzaletofenon ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	46
Şekil 4.1: α,β -Doymamış karbonil bileşikleri ile diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-[1,7] halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim	47
Şekil 4.2: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi	48
Şekil 4.3: Sinamiliden asetilaseton ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	48
Şekil 4.4: Sinamiliden etilasetoasetatın ile <i>dmdm</i> ' in reaksiyonu	49

FONKSİYONLU HETEROSİKLİK HALKA HEDEFLİ ÇIKIŞ BİLEŞİKLERİ

ÖZET

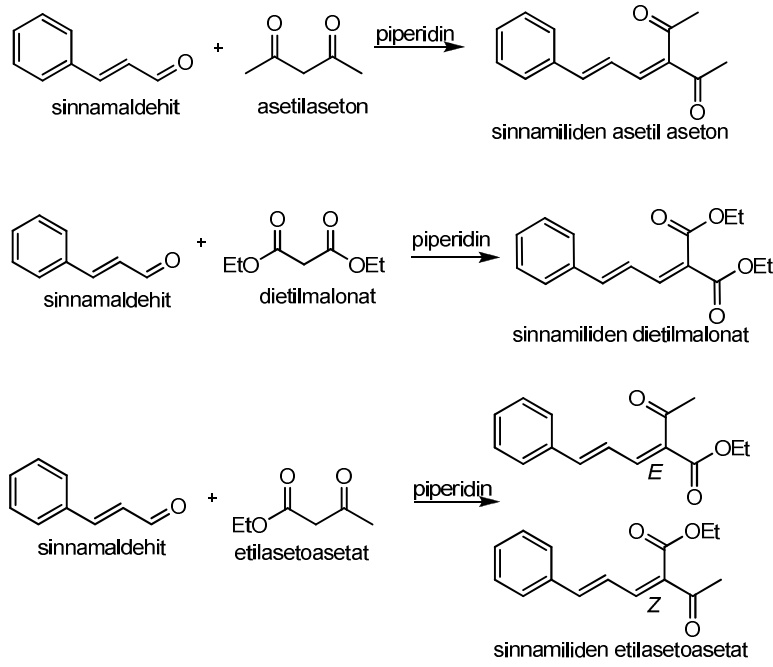
Ekibin yakın çalışmalarında, hedefli seçilmiş α,β -doymamış karbonil bileşiklerinden ve metallo karbenoidlerden türetilmiş karbonil ilidlerin, [1,5]- elektrosiklik halka kapanması reaksiyonları irdelenmektedir. Bu çalışmalarda α,β -doymamış ketonların ve α,β -doymamış esterlerin, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, diazo karbonil bileşikleriyle (örneğin dimetil diazomalonat) [1,5]-elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu üzerinden dihidrofuran türevleri ve [1,7]- elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu üzerinden dihidrobenzoxepin türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir.



Şekil 1: α,β -Doymamış karbonil bileşikleriyle diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-, [1,7]- halka kapanma reaksiyonlarına ait genel gösterim.

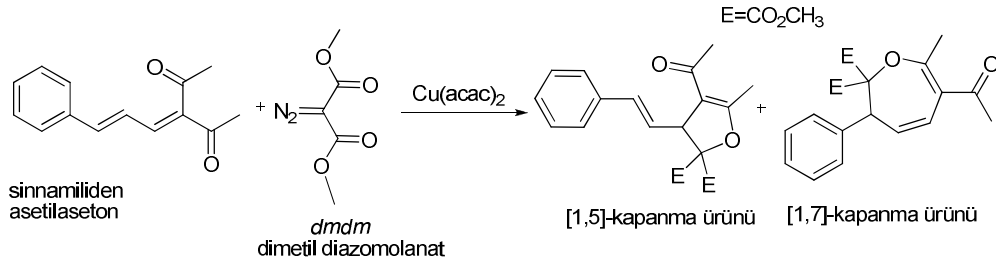
Ekibin önceki çalışmalarına paralel olarak bu tez çalışmasında, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış diketon, diester ve keto-esterlerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, dimetil diazomalonat ile reaksiyonlarının incelenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, sadece karbonillerde farklılık gösteren ve δ -konumunda fenil grubu içeren üç adet $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşikler (sinnamiliden asetilaseton, sinnamiliden dietilmalonat ve sinnamiliden etilasetoasetat) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin dimetil diazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığındaki reaksiyonları incelenmiştir.

Sinnamaldehitin, asetilaseton, dietilmalonat ve etilasetoasetat ile ayrı ayrı gerçekleştirilen Knoevenagel reaksiyonlarından elde edilen sinnamiliden asetilaseton, *E*- ve *Z*- sinnamiliden etilasetoasetat, sinnamiliden dietilmalonat ürünlerinin yapıları, ^1H NMR spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



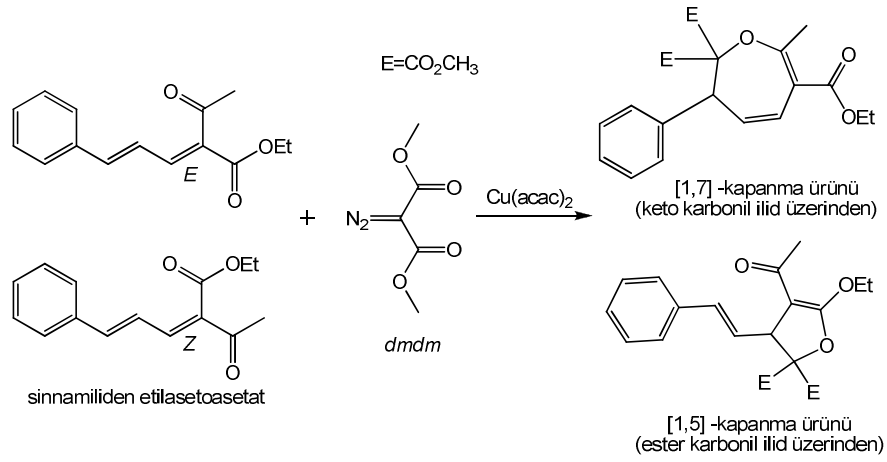
Şekil 2: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin sentezi

Sinnamiliden asetilaseton bileşiğinin dimetil diazomalonat (*dmdm*) ile katalitik reaksiyonu sonucunda, sırası ile, 1/2.1 oranındaki [1,5]-/[1,7]- halka kapanma ürünleri oluşumu gerçekleşmiştir. Bu bileşiklerin yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 3: Sinnamiliden asetilaseton ile *dmdm*'ın reaksiyonu.

E- ve *Z*- sinnamiliden etilasetoasetat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu sonucunda [1,5]- ve [1,7]- halka kapanması reaksiyonları gerçekleşmiştir. Bu iki ürünün yapısı, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4: Sinnamiliden etil asetoasetatın *dmdm* ile reaksiyonu.

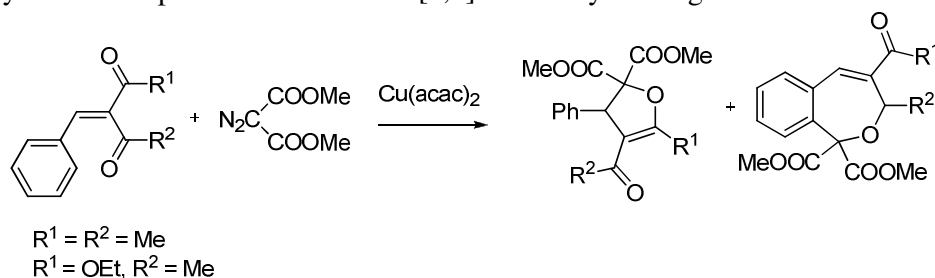
Sinnamiliden dietilmalonat bileşiğinin dimetil dizomalonat ile reaksiyonunda, ham reaksiyon karışımında, [1+1] ürünlerinin varlığı (1 mol sinnamaliden dietilmalonata 1 mol dimetildiazomalonatın katılması ile oluşan ürünler) GC-MS spektrumundan gözlenmiştir.

Benzalasetofenon bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonunda, ham reaksiyon karışımında, [1+1] ürünleri (1 mol benzalasetofenona 1 mol dimetildiazomalonatın katılması ile oluşan ürünler) ve [1+2] ürününü (1 mol benzalasetofenona 2 mol dimetildiazomalonatın katılması ile oluşan ürün) GC-MS spektrumundan gözlemek mümkün olmaktadır.

STARTING COMPOUNDS TARGETTING FUNCTIONAL HETEROCYCLIC RING

SUMMARY

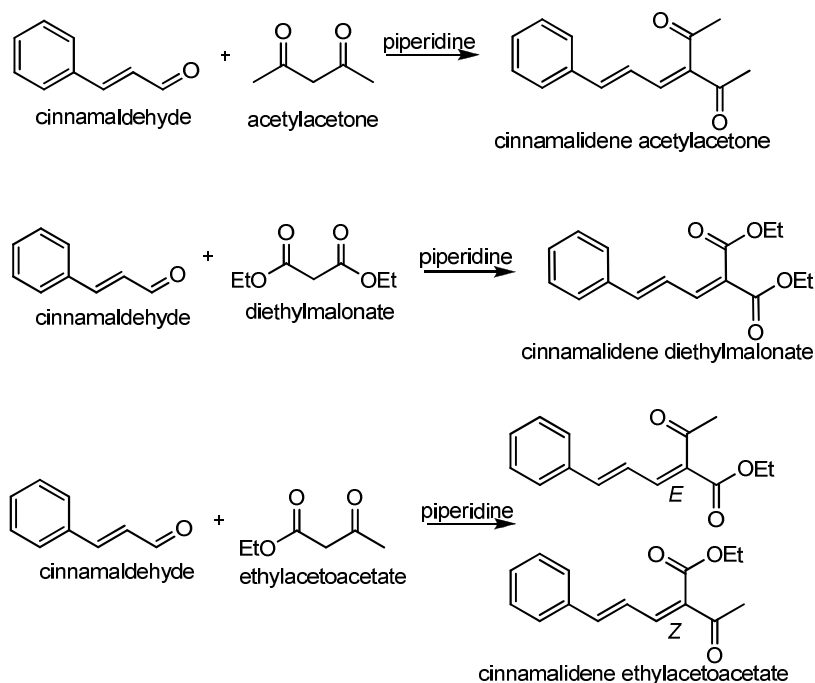
During the past decade, our research group has been studying on the formal [1,5]-electrocyclization reactions of carbonyl ylides derived from α,β -unsaturated carbonyl compounds and metallo carbenoid species. In these studies, Cu(II) acetylacetonate catalyzed decompositions of diazo carbonyl compounds, such as dimethyl diazomalonate, in the presence of α,β -unsaturated ketones and esters, were reported to yield mainly dihydrofuran derivatives with [1,5]-electrocyclic ring closure and dihydrobenzoxepine derivatives with [1,7]- electrocyclic ring closure.



Scheme 1: General view for the [1,5] and [1,7] ring closing reactions of α,β -unsaturated carbonyl compounds with dimethyl diazomalonate.

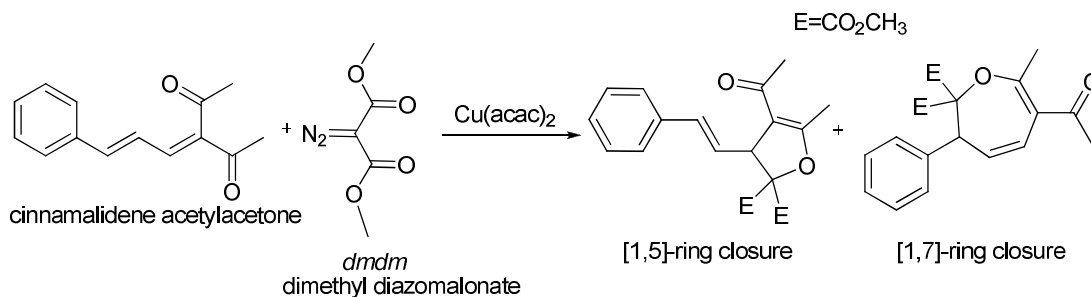
In this thesis, Cu(II) acetylacetonate catalyzed decompositions of dimethyl diazomalonate, in the presence of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated dicarbonyl compounds were performed. For this reason, three similar $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated dicarbonyl compounds (cinnamalidene acetylacetone, cinnamalidene diethylmalonate and cinnamalidene ethylacetoacetate) having phenyl group at their δ -position were synthesized.

The products, cinnamalidene acetylacetone, cinnamalidene ethylacetoacetate, cinnamalidene diethylmalonate obtained from the Knoevenagel reaction of cinnamaldehyde with acetylacetone, diethylmalonate and ethylacetoacetate were identified by their ^1H NMR spectra and GC-MS exactly.



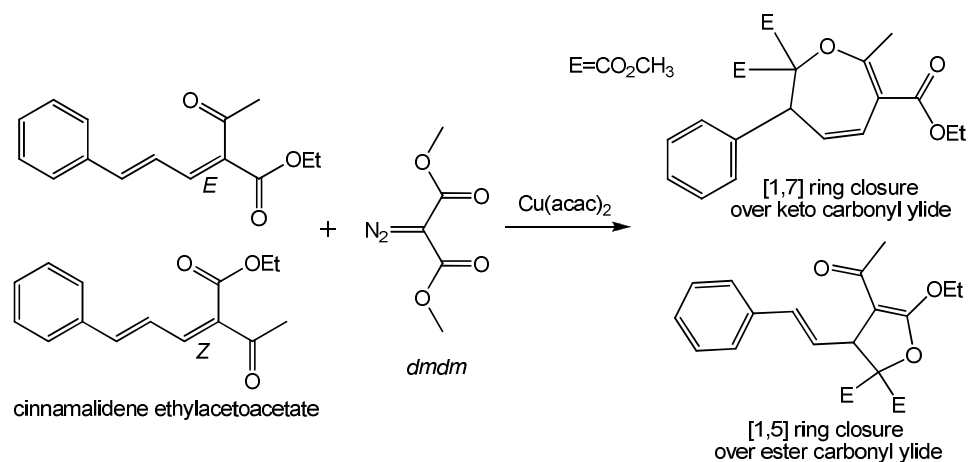
Scheme 2: Synthesis of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds.

From the catalytic reaction of cinnamalidene acetylacetone with *dmdm*, [1,5]-/[1,7]-electrocyclic ring closure products (1/2.1) were obtained mainly. Their structures were determined exactly with ^1H NMR, ^{13}C NMR and GC-MS spectra



Scheme 3: The reaction of cinnamalidene acetylacetone with *dmdm*.

From the reaction of cinnamalidene ethylacetoacetate with *dmdm*, [1,5]-/[1,7]-electrocyclic ring closure products (1/1.2) were obtained mainly. Their structures were determined exactly with ^1H NMR, ^{13}C NMR and GC-MS spectra



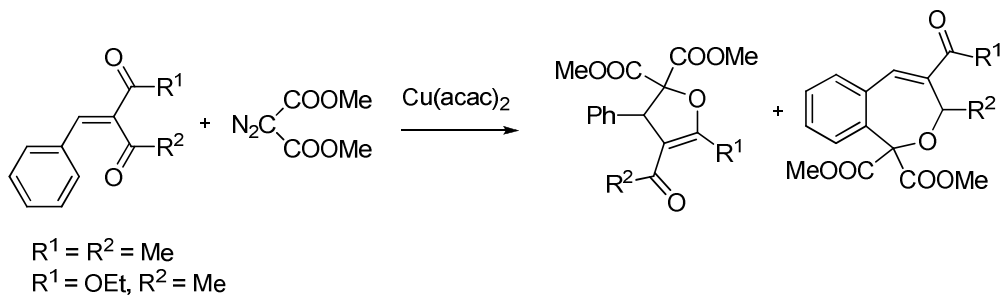
Scheme 4: The reaction of cinnamalidene ethylacetoacetate with *dmdm*.

The result of the reaction cinnamalidene diethylmalonate with dimethyl diazomalonate, the presence of [1+1] products (products, obtained from 1 mole cinnamalidene diethylmalonate and 1 mole dimethyl diazomalonate) were determined from GC-MS spectrum.

From the reaction of benzalacetophenone with dimethyl diazomalonate [1+1] products (products, obtained from 1 mole benzalacetophenone and 1 mole dimethyl diazomalonate) and [1+2] product (product, obtained from 1 mole benzalacetophenone and 2 mole dimethyl diazomalonate) were determined from the GC-MS spectrum.

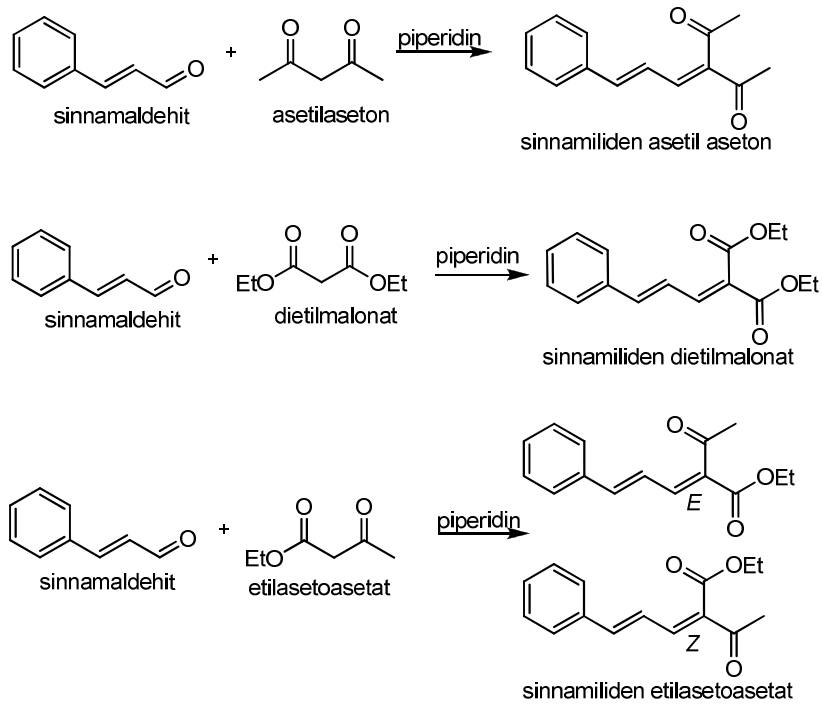
1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ekibimizin yakın çalışmalarında, hedefli seçilmiş α,β -doymamış karbonil bileşiklerinden ve metallo karbenoid bileşiklerinden türetilmiş karbonil ilidlerin, [1,5] elektrosiklik halka kapanması reaksiyonlarını irdelenmektedir. Bu reaksiyonların gerçekleşebilmesi için, α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin, β -pozisyonlarında, uygun geometriye sahip bir hidrojen taşımaları ve ayrıca bu bileşiklerin, s-cis konformasyonunda olmaları gerekmektedir. Bu çalışmalarda α,β -doymamış ketonların ve α,β -doymamış esterlerin, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, diazo karbonil bileşikleriyle (örneğin dimetil diazomalonat) [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile dihidrofuran türevleri ve [1,7]-elektrosiklik halka kapanması ile dihidrobenzoxepin türevleri oluştuğu gözlenmiştir.

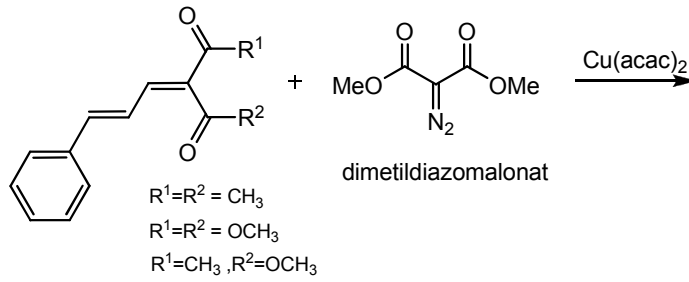


Şekil 1.1: α,β -Doymamış karbonil bileşikleriyle diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-[1,7] halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim

Önceki çalışmalara paralel olarak bu tez çalışmasında, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış diketon, diester ve ketoesterlerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, dimetil diazomalonat ile reaksiyonlarının incelenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla, sadece karbonillerde farklılık gösteren ve δ -konumunda fenil grubu içeren üç adet $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin (sinnamiliden asetilaseton, sinnamiliden dietilmalonat ve sinnamiliden etilasetoasetat) sentezi ve bu bileşiklerin dimetil diazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında reaksiyonları incelenecektir.



Şekil 1.2: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin sentezi



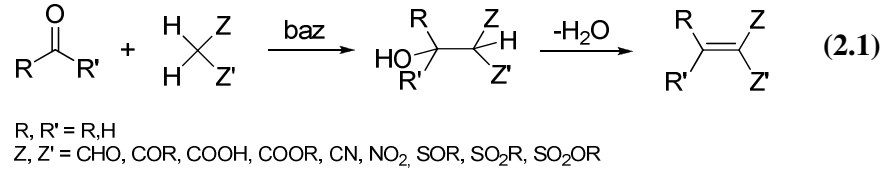
Şekil 1.3: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiklerinin dimetil dizomalonat ile reaksiyonlarına ait genel gösterim

2. TEORİK KISIM

2.1 Aldol Reaksiyonu

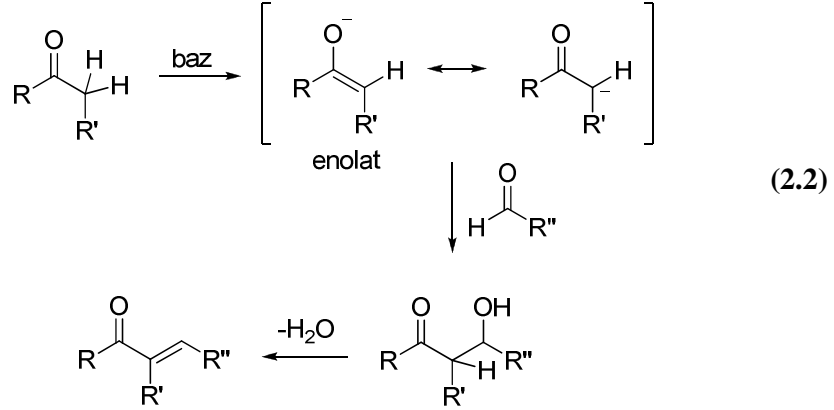
2.1.1 Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu

Emil Knoevenagel' in 1898 yılında yapılmış olan çalışmasından sonra bu adı alan Knoevenagel reaksiyonları, aldol reaksiyonlarının modifiye edilmiş hali olarak düşünülebilir. α -Hidrojeni içermeyen aldehit ve ketonların, aktif hidrojen içeren Z-CH₂-Z' türü bileşiklerle genellikle baz katalizör varlığındaki reaksiyonlarından ibarettir. Z, Z' grupları olarak elektron çekici gruplar olan CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR ve benzeri gruplar kullanılabilir. Sonuç aşama dehidratasyon aşamasıdır ve bu sayede konjuge sistemler rahatlıkla elde edilebilir.(2.1)



2.1.2 Aldol kondenzasyon reaksiyonu

Aldol kondenzasyon reaksiyonları organik kimyada sıklıkla kullanılan reaksiyonlardır. En sıklıkla rastlanıldığı şekliyle keton bileşiğinden oluşan bir enolatın, bir aldehite atak etmesi sonucu α,β -hidroksi keton (aldol = aldehit+alkol) oluşumudur. Çoğu zaman aldol ürünün bir molekül su açığa çıkarmasıyla α,β -doymamış karbonil bileşikler elde edilebilir. Elde edilen bu bileşikler pek çok doğal bileşiğin ya da farmasötiklerin yapısında bulunmaktadır. Örneğin tetrasiklin antibiyotiklerde, antifungal özelliği olan amfoterisin B ve bağışıklık sistemini etkileyen FK506' da aldol motifini içeren bileşikler kullanılmaktadır.(2.2)



2.1.3 Aldol reaksiyonlarının mekanizması

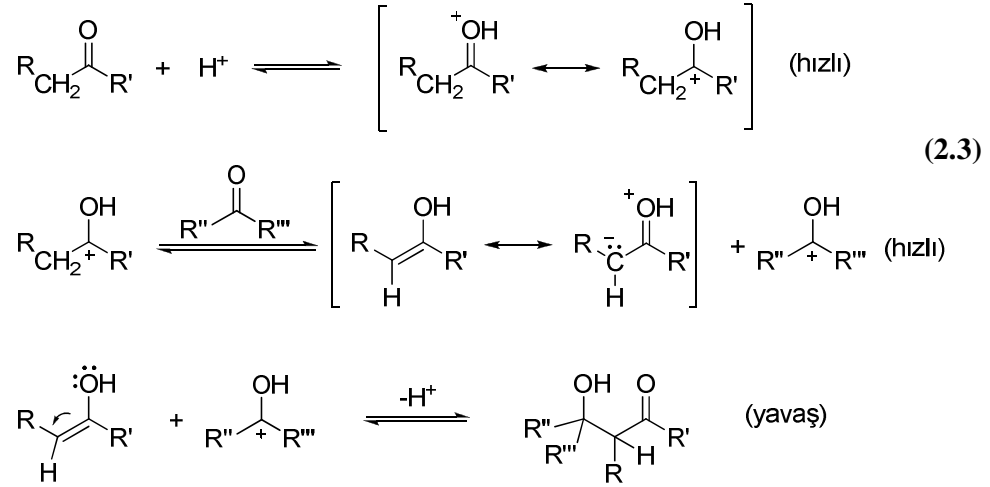
Aldol reaksiyonlarını iki temel mekanizma ile incelemek mümkündür. Bunlardan biri, aldehit ve keton gibi karbonil bileşiklerinin enol ya da enol eter türevlerini oluşturarak nükleofil olarak davrandığı ve protonlanmış diğer bir karbonil bileşiğine atak ettiği asit katalizörlü mekanizmadır. Buna “enol mekanizması” demek de mümkündür. Diğer mekanizma ise baz katalizör varlığında karbonil bileşiklerinin proton vererek, enollerden daha güçlü bir nükleofil olan enolatları oluşturduğu ve diğer karbonil bileşiğine ait elektrofil özelliğindeki karbonil karbonuna atak ettiği mekanizmadır. Buna da “enolat mekanizması” denilebilir. Mekanizmayı açıklamak için diğer bir yöntem de Zimmerman-Traxler’in önerdiği “Sandalye Konformasyonu Üzerinden 6’lı Geçiş”tir.

2.1.3.1 Enol mekanizması

Reaksiyonu başlatmak için asit katalizör kullanıldığı durumlarda keto-enol tautomerizasyonu gerçekleşmektedir. Asit katalizör aynı zamanda reaksiyona girecek olan diğer karbonil bileşiğini de aktive ederek elektrofilik özelliğini artırır. α -Karbonu nükleofilik yapıda olan enol, protonlanmış diğer karbonil bileşiğine atak ederek aldol bileşiğini oluşturur ve ardından gelen dehidratasyon aşaması ile α,β -doymamış karbonil bileşikler elde edilir. Asit katalizörlü aldol kondenzasyonunda dehidratasyon aşaması oldukça hızlıdır.

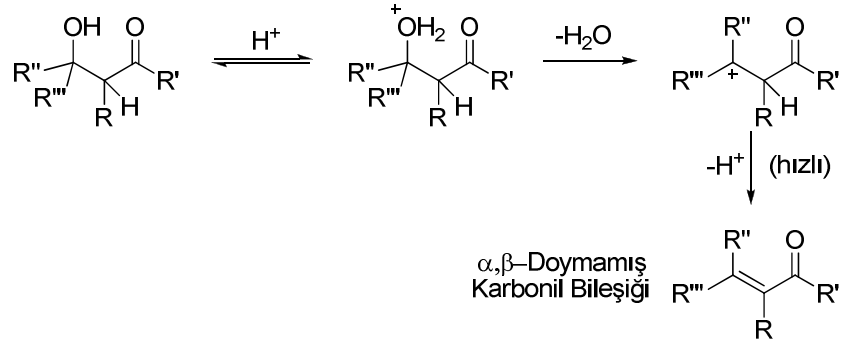
Dehidratasyon aşamasının hızlı ve kolay olması reaksiyonun tersinir olmamasını sağlar. Bu nedenle doymamış ürün eldesi daha da artmaktadır. Ayrıca bu mekanizmanın en önemli özelliği oluşan enolün kararlılığı ve reaktivitesidir.(2.3)

R, R'' = Alkil / Aril; R', R''' = Alkil / Aril / H

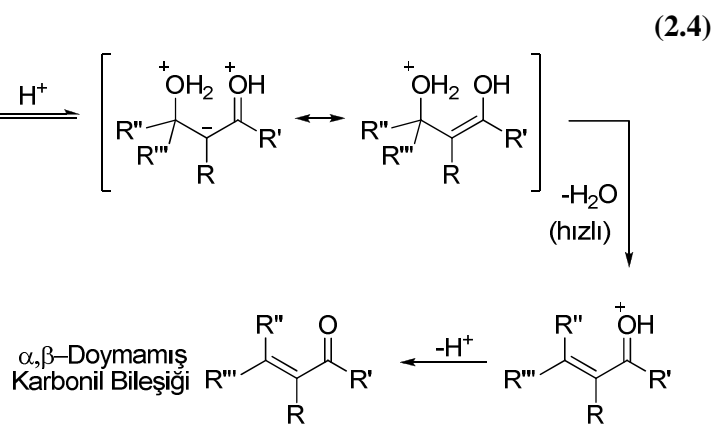


Enolatın, asidik ortamda oluşmuş karbokatyon ile reaksiyonundan oluşan aldolden su çıkması iki farklı mekanizma ile açıklanabilir.(2.4)

I. Mekanizma:



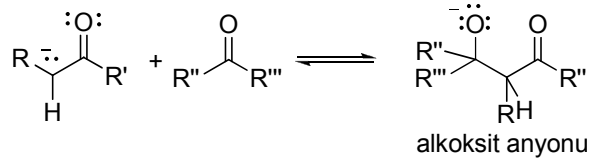
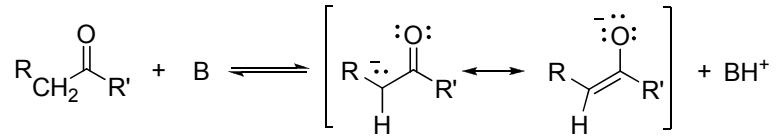
II. Mekanizma:



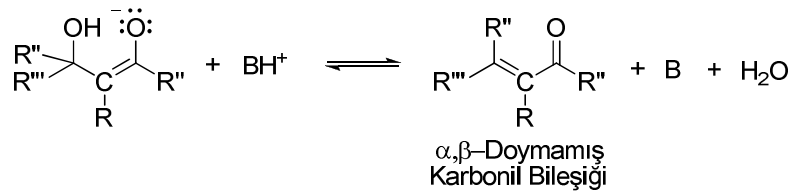
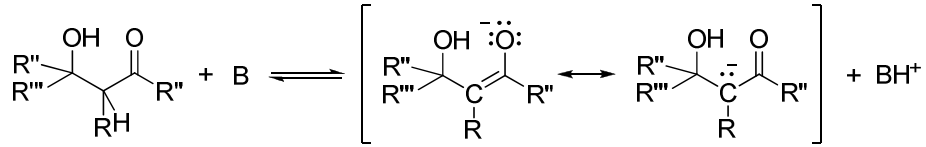
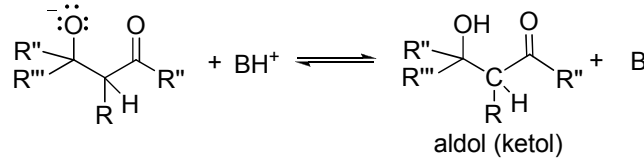
2.1.3.2 Enolat mekanizması

Kullanılan katalizör hidroksit ya da alkoksit gibi bir baz ise aldol reaksiyonları oluşan enolatın, diğer molekülün karbonil grubuna nükleofilik atağı ile gerçekleşir. İlk aşamada oluşan araürün beklenen aldol ürününün alkoksit tuzudur. Daha sonra ortamdan alınan proton ile aldol ürünü oluşur ve dehidratasyon aşaması ile doymamış karbonil bileşiği elde edilir.(2.5)

B: Baz



(2.5)

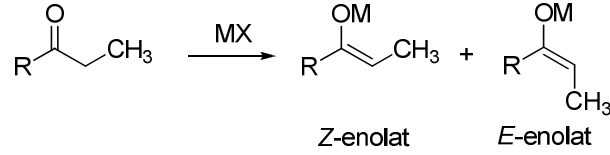


Bu mekanizmanın en önemli özelliği bütün basamakların tersinir olmasıdır. Reaksiyon özellikle, su, metanol gibi polar protik solventler varlığında gerçekleştiğinde, protonun ayrılması kolaylaşmakta, enolat anyonunun oluşumu artmaktadır. Bu koşullarda reaksiyonun geriye dönüşünün yavaşladığı görülür. Eter, hekzan gibi aprotik çözücülerde ise enolat anyonu oluşumu daha güç olmakta, reaksiyonun oluşumu yavaşlamaktadır.

Reaksiyon, bazın aldehit veya keton üzerine enolat anyonu meydana getirmek üzere hücumu ile başlar. Oluşan enolat anyonu diğer aldehit veya ketonun karbonil gurubuna atak ederek yeni bir karbon-karbon bağı meydana getirir. Oluşan alkoksit, baz ya da çözücü ile protonlanır ve ortam şartlarına (sıcaklık, reaksiyon süresi, katalizörün cinsi...) ve aldol veya ketolün α -hidrojen içerip içermemesine bağlı olarak dehidratasyon tepkimesiyle reaksiyon tamamlanır.

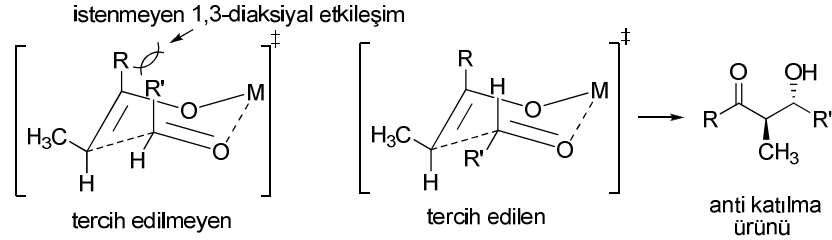
2.1.3.3 Zimmerman-Traxler modeli

1957 yılında Zimmerman ve Traxler, bazı aldol reaksiyonlarının sandalye konformasyonu üzerinden 6'lı halka geçiş sistemi ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir [66]. Bu modele göre E-enolatlar anti ürün verirken, Z-enolatlar syn ürün verirler. Altı üyeli halka geçiş sisteminde sübstituentlerin ekvatoryal konumu tercih etmeleri seçiciliği kontrol eden faktörlerdendir. Geçiş sırasında 1,3-diaksiyal etkileşme tercih edilmez.(2.6)

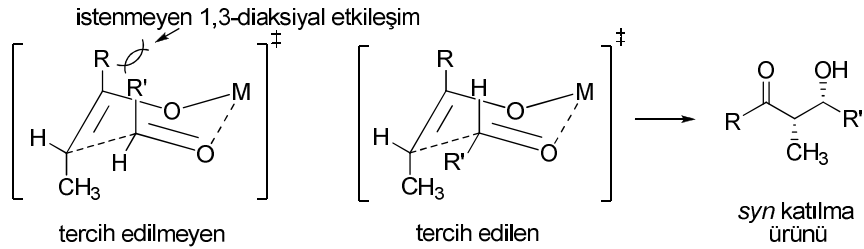


E-enolatlar anti katılma ürünü verir:

(2.6)



Z-enolatlar syn katılma ürünü verir:



2.1.4 Aldehit ve ketonların reaktivitesinde etkili faktörler

Aldehit ve ketonların kendileriyle olan aldol kondenzasyonu (self kondenzasyon) uygun koşullar altında gerçekleşir.

İki farklı aldehit veya iki farklı keton arasında gerçekleşen aldol kondenzasyonuna “Çapraz Aldol Kondenzasyonu” adı verilir. Bu reaksiyon sonucunda ise dört ürün oluşmakta, bu da reaksiyonu anlamsız kılmaktadır. Bu nedenle iki karbonil bileşiğinden yalnızca birinin enolat anyonu oluşturabilmesi için, karbonil bileşiklerinden birisinin α -hidrojeni taşımaması gerekir.

Bir aldehit ve keton bileşiği arasında da Claisen-Schmitt reaksiyonu adı verilen aldol kondenzasyonu gerçekleşir.

Bir aldehit ile ketonun reaksiyonunda, keton bileşiğinden oluşan karbanyon, elektronik ve sterik etkilerden dolayı aldehit bileşiğinin karbonil gurubuna hücum eder.

Aldehit bileşiklerinde karbonil gurubuna bir -R grubu bağlı iken, keton bileşiğine iki -R grubu bağlıdır. Bu durumda aldehit karbonili, keton karboniline göre daha az sterik engelli olup nükleofil hücumuna, keton bileşiğinkine göre daha açıktır.

Elektronik olarak ise şöyle bir genelleme yapmak mümkündür. Aldehit bileşiğinde karbonil gurubuna bir -R gurubu, keton bileşiğinde ise iki -R gurubu bağlıdır. -R gurupları da genellikle elektron verici guruplar oldukları için, keton bileşiğinin karbonil gurubunun etrafındaki elektron yoğunluğu, aldehit bileşiğinkine oranla daha fazladır. Böylece, aldehit karbonil karbonu daha elektrofil olmakta ve nükleofil hücumu da kolaylaşmaktadır.

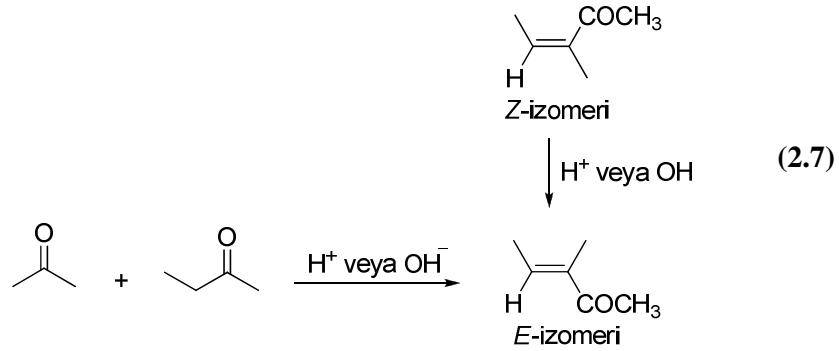
Kullanılan keton bileşiğinin simetrik keton olması avantajlı olmaktadır. Asimetrik bir keton kullanıldığında bileşikte farklı özellikte iki α -hidrojeni bulunmaktadır. Bu durumda kullanılan katalizörün cinsine ve reaksiyonun sıcaklığına bağlı olarak istenilen α -hidrojenin büyük bir yüzde ile koparılması sağlanır.

Çok zayıf ve küçük hacimli bir baz ya da asit varlığında enolat anyonunun oluşumu daha çok süstitüye olmuş α -karbonunda olur. Reaksiyon yüksek sıcaklıkta gerçekleşir. Böylece oluşan enolat anyonuna termodinamik kontrollü enolat anyonu adı verilir.

Kuvvetli bir baz varlığında enolat anyonu oluşumu az sübstituye olmuş α -karbon atomunda tercih edilir. Reaksiyon göreceli olarak daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşir. Bu tip reaksiyonlarda, reaksiyonun hızı önemlidir. Bu nedenle oluşan enolat anyonuna kinetik kontrollü enolat anyonu denir.

2.1.5 Stereokimya

Ketollerden ve aldollerden çıkılarak elde edilen α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin stereokimyası da ayrı bir önem taşımaktadır. Aldol kondenzasyon reaksiyonunda sterik olarak daha çok tercih edilen ve daha kararlı olan yapı *E*-izomeridir. Hacimli gruplar, birbirinden daha uzak konumda olduğu *E*-yapıyı tercih eder. Ayrıca *Z*-izomerler asit veya baz katalizörlü ortamda daha kararlı olan *E*-izomerine dönüşebilmektedirler.(2.7)



2.1.6 Yan reaksiyonlar

Aldoller kolaylıkla dimerleşen bileşiklerdir. Isı veya reaktanlar içinde bulunabilecek safsızlıklar ile aldol reaksiyonu tersine dönebilir. Bu nedenle aldol bileşiklerinin kullanılmadan önce damıtılmaları önerilir.

Alifatik aldehytler, baz katalizörlü şiddetli reaksiyon koşullarında (yüksek sıcaklık, yüksek katalizör konsantrasyonu gibi) aldol kondenzasyonu dışında bir çok yan reaksiyon verirler. Bunların en önemlilerinden birisi, bileşik özellikle α -metilen gurubu içerdiği durumlarda, self kondenzasyon reaksiyonudur. Keton fazlasına aldehitin yavaş ilavesi ile bu sorun ortadan kaldırılıp ketonla kondenzasyon sağlanabilir.

Elde edilen kondenzasyon ürünlerinin α,β -doymamış karbonil bileşikleri olmasına rağmen alkil gruplarının bulunması bazen β,γ -doymamışlığı sağlar. Asit katalizörlü

kondenzasyon reaksiyonlarında daha çok α,β -doymamış ketonlar, baz katalizörlü kondenzasyon reaksiyonlarında ise α,β' dan, β,γ' ya dönüşüm gözlenmiştir.

2.1.7 Deney koşulları

Reaksiyonun gerçekleştiği koşullar önemlidir. Bunlar, katalizör, çözücü, sıcaklık ve reaksiyon süresi ve reaktanların oranıdır.

2.1.7.1 Katalizör

Başarılı bir aldol kondenzasyonu reaksiyonu için doğru katalizör seçimi ve derişimi oldukça önemlidir.

Geri dönüşü mümkün olmayan ve ürün olarak α,β -doymamış bileşiği veren reaksiyonlarda maksimum ürün elde etmek için az bir miktar katalizör yeterli olabilmektedir. Baz fazlasında dehidratasyon görüldüğünden aldol ürünü elde edilmek istendiğinde baz fazlası kullanılması tercih edilmez.

Asit katalizörlü kondenzasyon reaksiyonlarında ise katalizör derişiminin etkisi daha azdır. Çünkü bu reaksiyonlar genellikle tersinir olmamakta, α,β -doymamış karbonil bileşiği vermemektedirler. En yaygın asit katalizör HCl' dir.

Tersiyerler dışında birincil ve ikincil aminler güçlü bazlara karşı duyarlı olan reaktif aldehitlerle yüksek enol içerikli ketonların reaksiyonunda (1,3-diketon gibi) katalizör olarak kullanılırlar. İmin ve enamin ara ürünlerini vermek üzere reaksiyona girerler.

2.1.7.2 Çözücü

Çözücü seçimi genellikle reaktanların oranına, çözünürlüğüne ve katalizöre bağlıdır. En çok kullanılan çözücüler etanol, sulu etanol, sulu etanollü sodyum hidroksittir. Kuvvetli bazlar daha çok aprotik solventleri tercih etmektedirler. Asetal gibi yan reaksiyonlardan kurtulmak için de en iyi çözüm alkole kıyasla eter ve benzen kullanmaktır.

2.1.7.3 Sıcaklık ve reaksiyon süresi

Aldol kondenzasyonu reaksiyonları hafif ekzotermik, tersinir ve en iyi ürünlerin 5-25°C' de oluştuğu reaksiyonlardır. Maksimum ürün genellikle 12-24 saat içinde elde edilebilmektedir. Yüksek sıcaklıkla pek çok yan ürün oluştuğundan pek fazla

tercih edilmemektedir. Daha hızlı veya kararsız bir ürünün oluştuğu reaksiyonlarda optimum sıcaklık 0-5°C olmakta veya reaksiyon oda sıcaklığında kısa sürede gerçekleştirilmektedir.

2.1.7.4 Reaktanların oranı

Karışık aldol kondenzasyonu reaksiyonlarında reaktanların oranı sonuç ürün üzerinde etkili olmaktadır. Genellikle stokiyometrik miktarlar kullanılır. Aldehitlerin self-kondenzasyonlarını önlemek için katalizör içeren keton fazlasına aldehitin yavaşça ilavesi sağlanır. Aldehitlerin kendi kendine kondenzasyon yapma ihtimali düşük olan reaksiyonlarda, reaksiyon kabiliyeti düşük olan keton ile aldehit fazlası kullanılabilir

2.2 Diazokarbonil Bileşikleri ve Reaksiyonları

Curtius ve Büchner' in etil diazoasetatin reaksiyonlarıyla ilgili ilk çalışmalarını gerçekleştirilmesinden bugüne değin bir asırdan çok zaman geçmiştir. Bu sürede modern organik sentez çalışan bilim adamları diazokarbonil bileşiklerinin yüksek verimli reaksiyonları üzerine yaptıkları araştırmalarını sürdürmüşlerdir. Böylece siklopropanlaşma, aktif olmayan C-H bağlarına araya girme, Wolff düzenlenmesi, ilid oluşumu üzerinden yürüyen dönüşüm reaksiyonları, aromatik siklo-katılmalar, süstitüsyonlar ve diğer reaksiyonları geliştirmişlerdir. Bazı istisnalar dışında tüm bu reaksiyonlar hem moleküller arası hem de molekül içi gerçekleşebilmektedir ve hatta yakın zamanlarda makro halkalaşma reaksiyonlarını oluşturmak da mümkün olmaktadır.

Yakın zamanlarda bu alanda çok fazla sayıda çalışma yapılmasının dört temel nedeni vardır:

- i) Diazokarbonil bileşikleriyle çok sayıda dönüşüm reaksiyonlarının yapılabilmesi onları çok kullanışlı reaktanlar haline getirmiştir.
- ii) Tüm çıkış diazokarbonil bileşikleri iyi test edilmiş, gerçek reçetelerle sentez edilmektedirler ve bu bileşiklerin sentezlerine ait metodlar sürekli geliştirilmektedir.

iii) Bakır(I) ve bakır(II) kompleksleri, bu reaksiyonlarda en çok kullanılan ve özgün peri-/stereo-seçicilikleriyle önem kazanan katalizatörlerdir. 1970’li yıllarda dirodium(II) katalizatörlerinin bulunuşuyla, yeni peri-/stereo-seçici reaksiyonları gerçekleştirmek mümkün olmuştur.

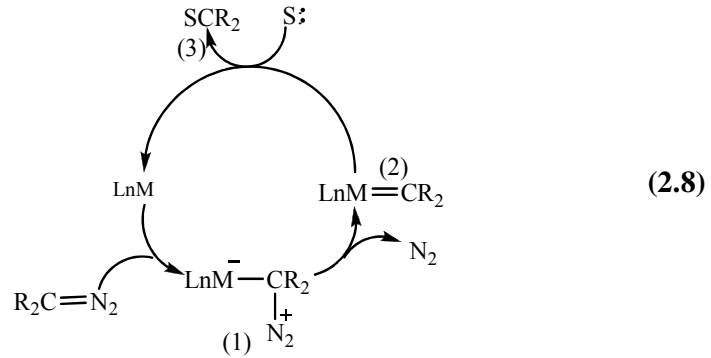
v) Diazokarbonil bileşiklerinin asimetrik dönüşümleri için de kiral katalizatörler geliştirilmiştir. Böylelikle yüksek enantiyosafılıkta moleküllerin elde edilebildiği stereo -kontrollü reaksiyonlar gerçekleştirilebilmiştir.

2.2.1 Katalitik Diazo Parçalanmasının Mekanizmaları

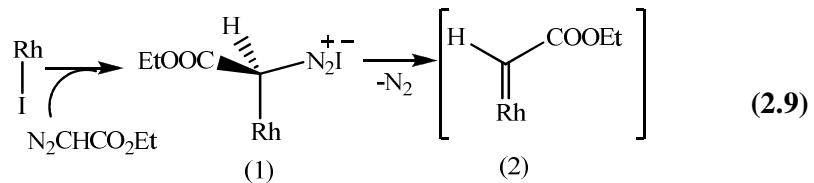
Bu mekanizmalar genel olarak iki ayrı yol izleyebilirler:

2.2.1.1 Metal Karben Oluşumu ve Reaksiyonlarına Ait Mekanizma

Merkez metalin koordinasyon yapabilmesi diazo bileşiklerine karşı elektrofil olarak davranmasına neden olur. Diazo bileşiklerinin katalitik parçalanmalarında en çok kabul gören mekanizmaya göre önce katalizör, elektrofil olarak diazo bileşiklerine katılır (1). Daha sonra bu yapıdan azot molekülü ayrılır ve metal ile kararlılık kazanmış bir karben oluşur (2). Elektrofilik karben yapısının elektronca zengin bir sübstrata (S:) transferi sonucunda oluşan ürünün (3) yanısıra katalizör de rejenere olur ve yeni bir sistemi başlatır.(2.8) [1]

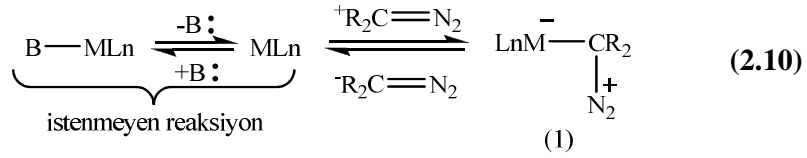


(1) no’ lu diazonyum iyonu ara yapısı, diazo bileşiğinin katalizöre katıldığı etil asetodiazoasetatın Iyodorodyum(III)-tetra-*p*-tolylporphyrin ile oluşturduğu örnekte spektral olarak da kanıtlanmıştır (2.9) [2,3].



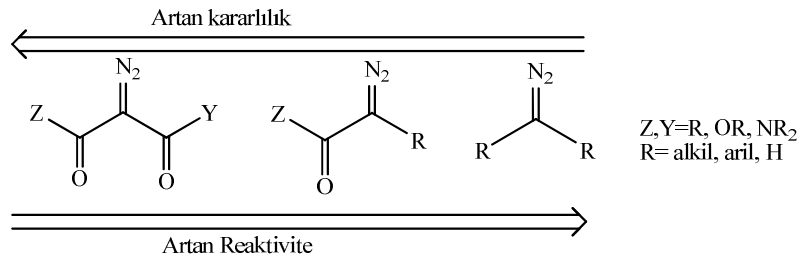
Bu reaksiyonlarda hız tayin eden aşamanın (1) mi yoksa (2) mi olduğu genel olarak tespit edilememişse de diazoketonlarda 1→2 geçiş aşamasının daha önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Aktif metal katalizörün koordinatif doymamışlığı bu yapının Lewis bazlarıyla da (B:) kolayca reaksiyon vermesine neden olur. Bu istenmeyen reaksiyon ise diazo bileşiğiyle katalizörün istenen reaksiyonuna engel olur. (2.10) [4,5]

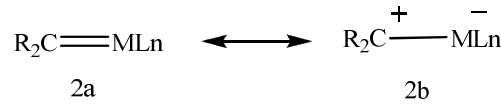


Bu nedenle Lewis bazları olan aminler, sülfürler ve nitriller diazobileşiklerinin geçiş metal-katalizörlenmiş reaksiyonlarına engel olurlar (inhibitör). Bazı geçiş metal katalizörleriyle gerçekleştirilen reaksiyonlarda benzen ve alkenler de inhibitör görevi yapabilirler. Başta diklormetan ve 1,2-dikloroetan olmak üzere halojenli hidrokarbonlar katalitik olarak aktif geçiş metal kompleksleriyle koordinasyon yapmazlar ve bu nedenle karben oluşumu ve parçalanması için uygun çözücüler olarak kullanılırlar.

Diazo bileşiklerinin parçalanmasında katalizör olarak kullanılan geçiş metal bileşiklerinin aktivitelerine, hem geçiş metal bileşiğinin elektrofilliği hem de diazo bileşiğinin stabilitesi etki eder. İki karbonil grubu içeren diazokarbonil bileşikleri, tek karbonilli olanlara göre tranzisyon metal katalizöre karşı daha kararlı davranırlar [6]. Bunun yanı sıra diazoesterler diazoketonlardan ve diazoamidler ise diazoesterlerden daha kararlıdır. Bu veriler bir metal-karben oluşturulması için gereken reaksiyon koşullarının tespitinde çok yararlı bilgilerdir. Örneğin diazoasetoasetat ve diazomalonatların tranzisyon metal katalizörlerle reaksiyonları daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşirken, diazoasetatlar oda sıcaklığında veya daha düşük sıcaklıklarda da reaksiyon verebilirler.

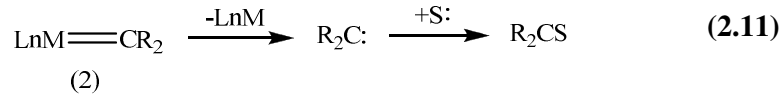


Tranzisyon metal kompleksleriyle gerçekleştirilen katalitik diazo parçalanma reaksiyonlarında tercih edilen substratlar diazokarbonil bileşiklerdir. Diazoasetatlar ve diazoketonların parçalanmalarında tercih edilen çözücü diklorometandır. Fakat dietil eter ve pentan da kullanılabilir.[7] Daha az aktif diazomalonatlar ve diazoasetatlar için daha yüksek sıcaklıklar gerektiğinde sıklıkla 1,2-dikloreten, benzen ve toluen kullanılır. Diazonyum iyonundan (1) azot molekülünün ayrılması aşamasının, aksine ait bir delil bulunamaması nedeniyle, tek yönlü olduğu kabul edilebilir.(2.8) Metal-karben ara ürünü (2) elektrofiliktir ve elektronca zengin substrata (S:) yönlenebilir. (2.11) Bu ara ürünün birisi formal metal karben (2a), diğeri ise formal ilid yapısındaki metal-stabilize karbokatyon (2b) gösterimiyle ifade edilir [8,1].



Bu gösterimlerin toplamı metal-karben ara ürünün elektrofilik reaktivitelerini yansıtmaktadır. Bu nedenle metaldeki ligandlar ve karbendeki sübstituentler bazı istisnalar dışında metal karbenin elektrofilliğine çok önemli ölçüde etkir.

Metal-karben ara ürününden karbenin transferi termal proseslerde de olduğu gibi reaksiyonun koşullarına göre değişir. (2.11)

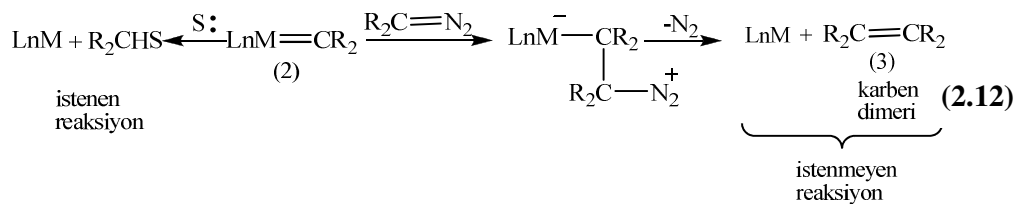


Tranzisyon metal katalizörlenmiş reaksiyonlarda serbest karbenin varlığından söz etmek çok özel durumlar dışında mümkün değildir. Diazo bileşiklerinin metal katalizörlenmiş reaksiyonlarında metal karbenler geçerli ara ürünlerdir.

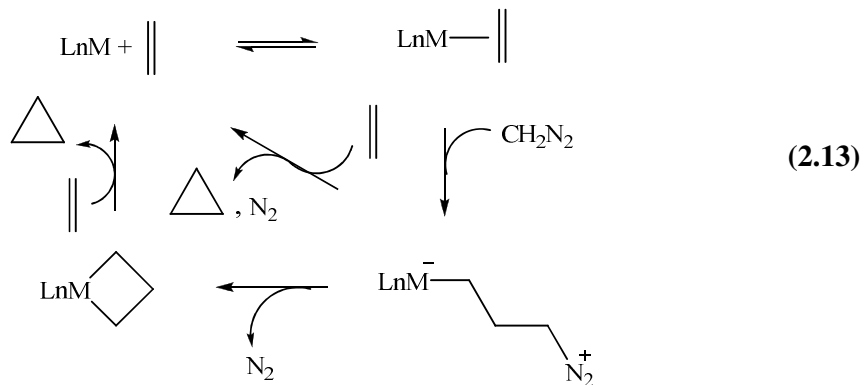
Metal-karbene ait 2a ve 2b sınır yapılarına tekrar dönülürse ilk sınır yapı (2a), sınırlı yük dağılımı gösterecek ve karben transferi için geçiş aşamasında minimum sübstituent etkisine sahip olacaktır. Diğer taraftan (2b) metal stabilize karbokatyon gösterimi, sübstituent etkilerini ön plana çıkaran, incelenen sistemin bir fonksiyonu olan bir yapıdır.

Diazo parçalanmasını etkili bir şekilde katalizleyen tranzisyon metal karben bileşikleri, koordinasyonca doymamış yapılardır ve bu nedenle de metal-bağlanmış karbeni stabilize edebilirler.

Hem bakır hem de rodyum katalizörleri, diazometanın diazo parçalanmasında etkili katalizörlerdir. Fakat reaksiyondaki esas ürünler polimetilenlerdir (2.12). Çünkü genelde diazoalkanlar diazo parçalanma reaksiyonlarında metilenlerini reaktif substrata (S:) transfer etmezler. Bunun yerine ara ürün metal karbene (2) yeni bir diazometan katılması gerçekleşir ve istenmeyen “karben dimeri” oluşur (2.12) [9,10].



Palladyum(II) bileşikleri alkenlerin diazometanla siklopropanlaşması reaksiyonlarında çok etkili katalizörlerdir. Palladyum(II) bileşikleri alkenlerle çok kolay koordinasyon yaparlar[11]. Bu nedenle daha önce anlatılan “karben metal ara ürünü” nün yerine “olefin metal” ara ürünü oluşumu söz konusu olacak ve reaksiyon bunun üstünden yürüyecektir. (2.13)

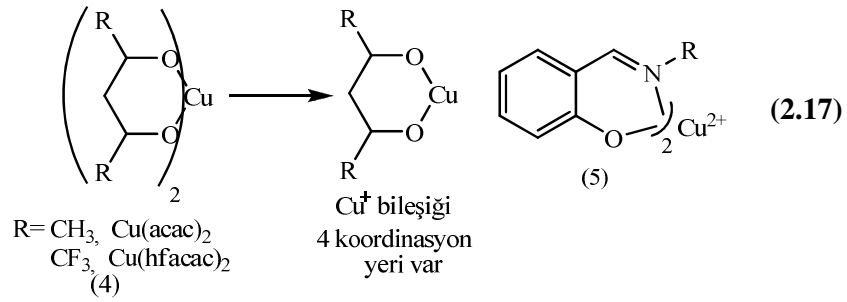


15

2.2.1.3. Diazo parçalanmalarında bakır katalizörü

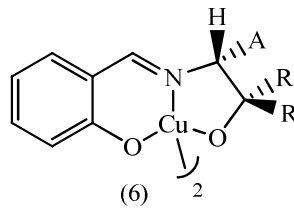
Bakır-bronz (Cu-Zn) ve bakır(II) sülfat, reaksiyon ortamında çözünmeyen “heterojen” katalizörler olarak bu alanda kullanılan en eski katalizlerdir. Trialkil ve triaril fosfit kompleksleri halindeki bakır(I) klorür, bakır(II) asetilasetonat 1960’ larda geliştirilmiştir ve homojen katalizörler olarak geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Kiral salisilaldiminlerin bakır(II) kompleksleri de Nozaki ve ekibi tarafından bulununca, asimetric sentezler alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Herhangi bir substrat olmaksızın yapılan çalışmalarda diazo bileşiklerinin bakır(II) klorürü, bakır(I) klorüre, aynı şekilde bakır(II) triflatı bakır(I) triflata indirgediğinin keşfedilmesinden sonra reaksiyonlardaki gerçek katalizörün bakır(I) olduğu sonucuna varılmıştır. (2.14)

$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ katalizörü katalitik siklopropanlama reaksiyonlarında üstünlük gösterir. Kararlı olmaları, hazırlanma ve çalışma kolaylıkları nedeniyle bakır(II) kompleksleri daha çok tercih edilirken havaya hassas bakır(I) kompleksleri daha az kullanılırlar. Bis(asetilasetonat) bakır(II) (4) (bu katalizörün trifluoro veya heksafluoro analogları), *N*-*t*-butil veya *N*-benzil salisilaldimin' in bakır(II) komplekslerinde (5) olduğu gibi iki adet bidentat ligandı olan bu tür katalizlerdeki bakır(II)' nin, reaksiyonun başında az miktar diazo bileşiği ile bakır(I)' e indirgenmesi sırasında bir adet dentat ligandı ayrılır. (2.17)



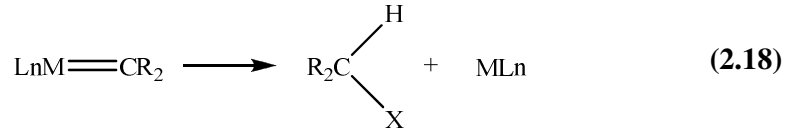
Daha önce de anlatıldığı gibi (2.10) bakır komplekslerindeki ligandların bakıra olan elektronik etkileri, esas diazo kompozisyonu reaksiyonuna rakip olabilir. Örneğin Cu(II) asetilasetonat katalizlerinde, liganda artan fluor süstitüsü, $[\text{Cu}(\text{hfacac})_2]$ reaktiviteyi artırır ve metal karben transformasyonlarındaki seçiciliği azaltır.

Siklopropanlama ve diğer metal karben transformasyonlarında kiral ligandlı, bakır katalizlerinin kullanılması asimetrik reaksiyonlara yol açar. Örnek olarak Aratani'nin bulduğu salisilaldaminler (6) verilebilir. Substrata transfer sırasında bakıra bağlı kalması gereken bi- veya tridentat ligandlar olmalıdır.



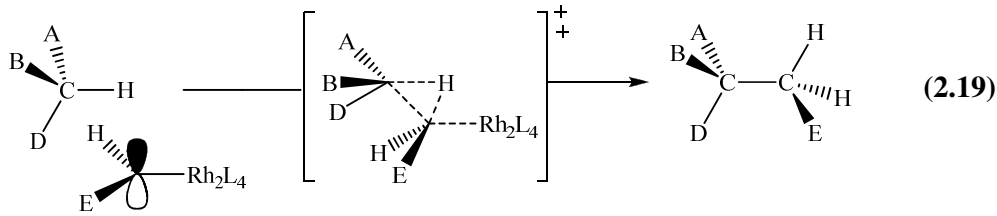
2.2.2 Katalitik koşullarda gerçekleşen araya girme reaksiyonları

Katalitik olarak oluşturulan metal-karbenler karbon-hidrojen, karbon-karbon ve heteroatom -hidrojen bağlarına çok kolaylıkla girebilirler. Böyle reaksiyonlara X-H araya girme reaksiyonu denir (2.18).



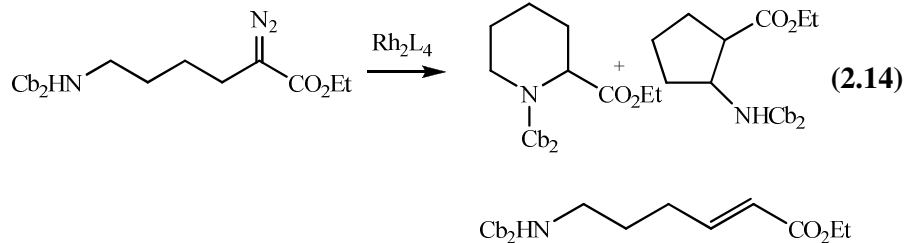
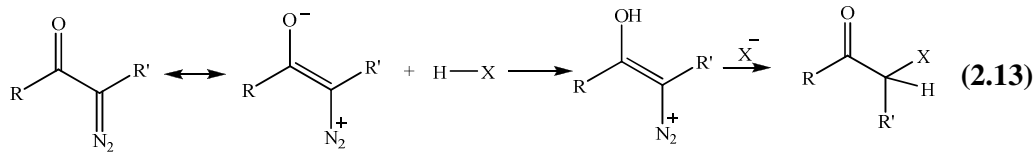
C-H ve Si-H bağlarındaki polarite düşüktür ve bunların araya girme mekanizmaları heteroatom-H mekanizmalarından daha farklıdır [13].

Düşük polaritedeki C-H ve Si-H bağlarındaki araya girme reaksiyonları elektrofilik metal karben ara ürünü üzerinden gerçekleşir ve araya girme'a uğrayan C-H bağında konfigürasyon korunur (2.19) [14,15].

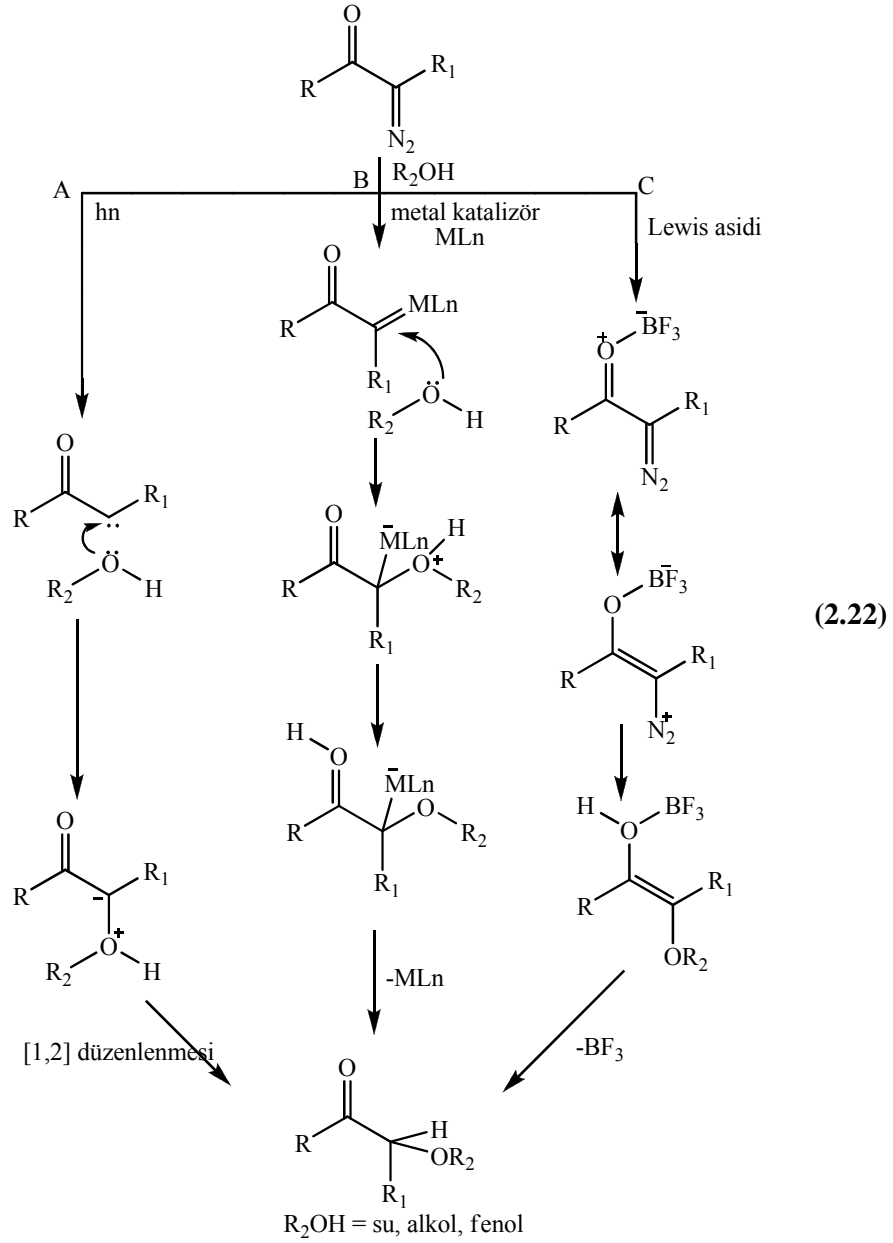


Metal karbenin p orbitalinin reaksiyona giren C-H bağının s orbitaliyle örtüşmesiyle geçiş-yapısı (transition-state) oluşur. Bu yapıya göre metal elektronlarının ligand tarafından çekilmesi karbenin elektrofilliğini artırır ve karben reaksiyon verecek C-H bağının uzağındayken bile bağ oluşumuna başlar, yani seçicilik azalır. Elektronları çeken ligandların yokluğunda ise tam tersi bir durum söz konusudur. Geçiş hali daha geç oluşur ve seçicilik artar.

Polar X-H bağlarında (X: Azot, oksijen, sülfür, selenyum, fosfor, halojen atomu) gerçekleşen araya girme reaksiyonlarının mekanizmaları çok çeşitli olabilir. Diazokarbonil gurubuna, katalizöre gerek duyulmaksızın elektrofilik yönelme veya ilid oluşumu üzerinden gerçekleşen mekanizmalar örnek olarak verilebilir. Hidrojen halojenürler de katalizöre gerek olmaksızın diazokarbonil bileşiği protonlanır, oluşan diazonyum iyonundan azot molekülü çıkarken halojenle birleşme olur.



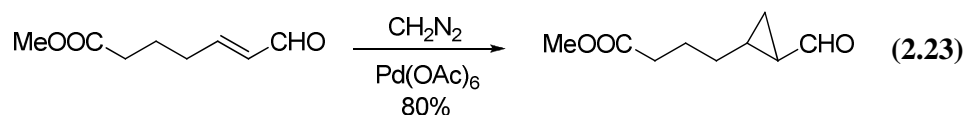
Su, alkol, fenol gibi nötr/zayıf asit bileşiklerde katalizöre (metal katalizör veya katalizörleri) de gereksinim olabilir (2.22) [12].



2.2.3 Katalitik koşullarda gerçekleşen siklopropanlama ve benzeri katılma reaksiyonları

Siklopropanlar biyolojik olarak aktif doğal olmayan ve doğal bileşiklerdeki etkin yapısal birimlerdir, çünkü propanı içeren bileşiklerin gerçekleştireceği reaksiyonlarda bu üniteler spesifik yollara neden olmaktadır.

Alkenlerin diazometanla siklopropanlanması reaksiyonlarında palladyum(II) bileşikler, en etkili katalizörler olarak görülmektedir[16]. Hatta bu katalizörler elektronca eksik alken fonksiyonunun bile siklopropanlaşmasına neden olmaktadır (2.23) [17].



Palladyum (II) katalizörleri bu elektronca zayıf alkenlerle olan reaksiyonlarda elektronca zengin alkenlere göre daha başarılıdır. Örneğin metil metakrilat, bu katalizörle propanlaşma reaksiyonunda sikloheksenden 200 kez daha reaktiftir[18]. Elektronca zayıf alkenlerde dahi siklopropanlaşma olmasının nedeni, daha önce anlatıldığı gibi bu katalizörün önce alkenle bir kompleks yaparak (elektrofilik metal-karben oluşturmada) farklı bir mekanizmayla katılmayı gerçekleştirmesidir (2.13). Yine palladyum(II) katalizörleri, gergin halkalarda da diazometan ile propanlanmada çok başarılıdır.

Diazokarbonil bileşikleri katalitik diazo parçalanma reaksiyonlarında tercih edilen substratlardır. Doğal ürünlerin, doğal ve sentetik aminoasitlerin, karboksilli nükleositlerin sentezinde çok geniş alanda kullanılmaktadır.

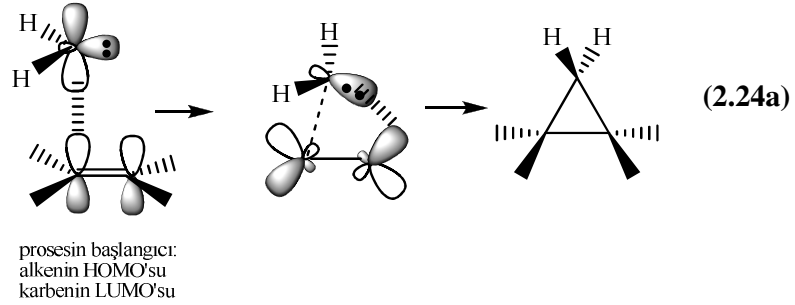
Diazokarbonil bileşiklerinin verdiği siklopropanasyon reaksiyonlarında hız tespit eden aşama diazo parçalanma aşamasıdır. Bu aşamaya hem diazo bileşiği hem de katalizör ligandı etki eder. Diazokarbonunda karbonil süstitüsyonunun artması diazokarbonil bileşiğindeki nükleofilik reaktiviteyi azaltır [19]. Yine amid < ester < keton serisinde azalan bir reaktivite söz konusudur. Diazofosfonatlar ve diazosülfonlar ise diazoesterlerden daha az reaktiftirler. α -Diazo β -ketoesterlerin diazo parçalanması için gerekli ısı, bir diazoasetatınkinden daha yüksektir. Katalizörün ligandları da geçiş metal bileşiğinin elektrofilik reaksiyonunda etkin bir parametredir.

2.2.3.1 Siklopropan oluşum mekanizması ve siklopropan oluşumundaki stereokimya

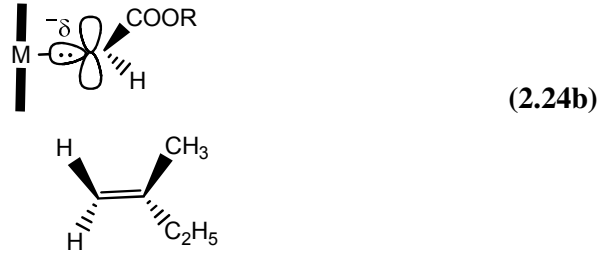
Katalitik siklopropanlanma mekanizmasının yorumlanması çeşitli evrelerden geçmiştir. Serbest karben katılma mekanizmalarının uyarlanması, yakın zamanlarda Doyle [5,10,19,20] ve daha sonra Kodadek [21,22] tarafından açıklanan karben

transferindeki metalin görevinin bir template oluşturmak olduğu, şeklinde öneriler ortaya atılmıştır.

Serbest singlet karbenin çift bağa asimetric yaklaşımı



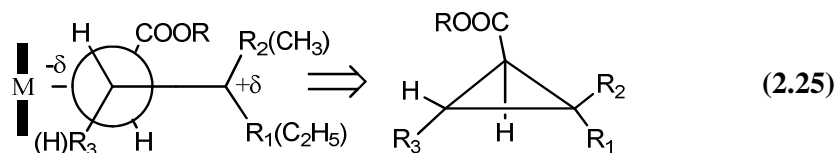
Bu önerilerin her birinde, olefinin karbene yönelme yönü siklopropanasyon reaksiyonunun göreceli stereokimyasını kontrol eder. Karbenin süstituentleri ve içinde metalin bulunduğu ligandlar bir duvar oluştururlar ve reaksiyondaki yönelmeyi kontrol ederler (2.24b).



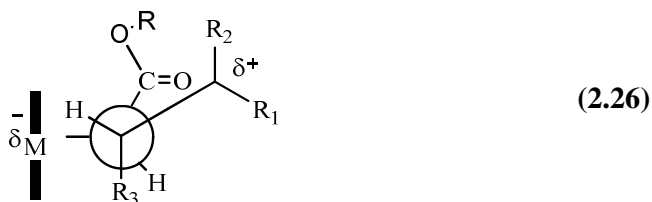
Gösterimde ligandlara bağlı metal, düz bir yüzey olarak gösterilmektedir. Metal karbendeki karben karbonu bir p orbitali ile reaksiyona katılmaktadır. Yine metal karben alkenin sterik olarak daha serbest ucuna yaklaşır. Karbenin karboksilat grubundaki ester alkilinin/arilinin hacmi arttıkça alken buna uygun bir sterik yaklaşımı seçer. Örneğin $R_3 = H$ ve $R_1 > R_2$ ise (2.25), karbon-karbon çift bağındaki daha büyük substrat (C_2H_5), karbenin karboksilatına trans (anti tarafta) olmayı tercih edecektir.

Gösterimde maksimum örtüşmeye doğru gidilir. Yine de bu aşamada olefin olabildiğince katalizör yüzeyinden (hacimli) uzaklaşır ve karben karbonuna yaklaşır. Daha da ilave sterik etkiler yoksa optimum **geçiş-hali yönelmesi** şema 2.26' da yeniden ifade edilebilir.

R_3 ve kataliz yüzeyi arasındaki sterik etkileşim, yine benzer bir şekilde COOR ve R^1 veya R^2 arasındaki sterik etkileşimlere göre en uygun geçiş haline doğru yönelme olur ve yönelmeler ürün cinsine yansır. (2.25)

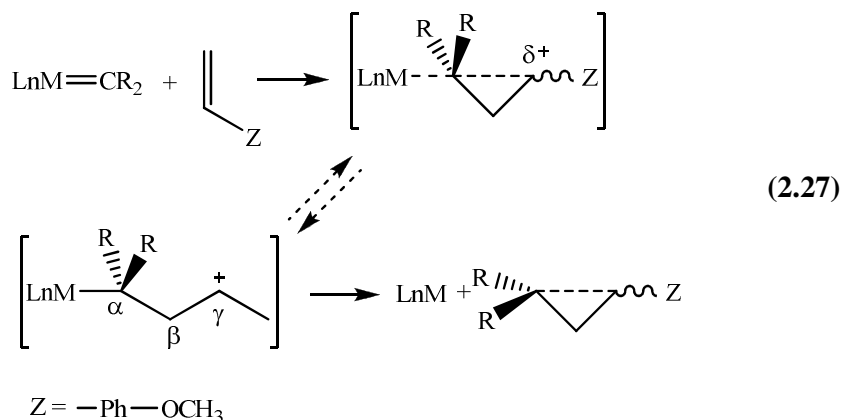


Alken süstitüenleri R^1 ve R^2 nin, karbenin COOR süstitüentine yakınlığı da önemli olabilir. Karbonilin R' i çok büyük değilse karbonildeki karbonil olefinde oluşan $+\delta$ karbonla stabilize olabilir (2.26) [5,20].



Doyle tarafından bu geçiş hali modeli, diazoesterlerin katalitik reaksiyonlarında trans-(anti) stereo seçiciliğin baskın olmasını açıklamaktadır (Kodadek rodyum porpirin katalizörlü siklopropanasyon reaksiyonları mekanizmaları için uygun modeller önermiştir).

Doyle' un yukarıda anlatılan mekanizma modellerini destekleyen başka çalışmaları da vardır. Brookhart ve Casay Fe'li bir katalizör ile oluşturdukları metal-karben ile bir mono-substitüe alkenin reaksiyonunu incelemişlerdir (2.27) [23].

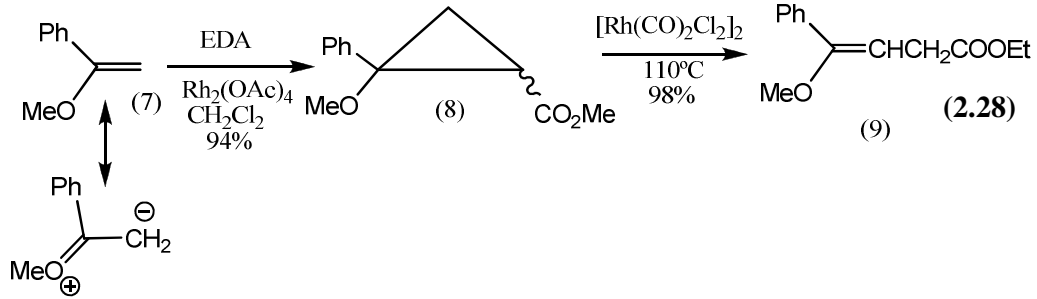


Görüldüğü gibi geçiş aşamasında alkende oluşan elektrofilin tam arkasından siklopropanasyon gerçekleşmektedir. Yani Doyle' un da önerdiği gibi stereo kontrolde anahtar aşama karben-alken kompleksinin oluşumundaki sterik

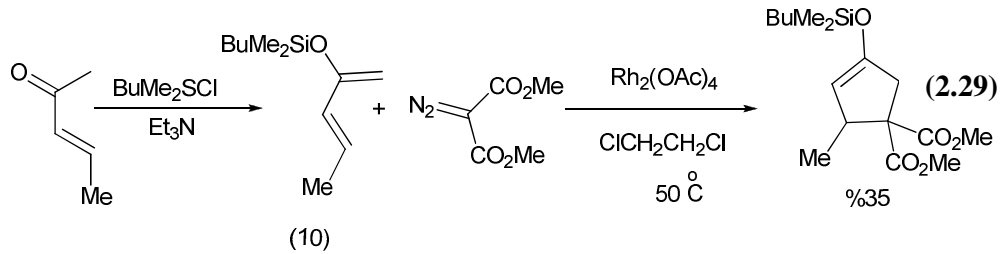
etkileşimlerdir. Bu etkileşimler sonucunda maksimum orbital örtüşümüne sahip geçiş-hali oluşur ve ürünün stereo kimyasına yansır. Yine (2.27)' den yararlanılarak *cis*-1-dötöryo, 2-ariletilen gibi vinil türevlerinin stereoselektif reaksiyonlar verememesi açıklanabilir. Çünkü ilk açıklamadan C'da oluşan pozitif yüklü yapı siklopropanasyon öncesi izomerizasyona girebilir ve ürün karışımı oluşabilir.

2.2.3.2. Organik sentezlerde donör-akseptör görevi üstlenen siklopropanlar ve bunların özel reaksiyonları

Siklopropan halkasında bir karboksilat grubu ve buna komşu halka karbonunda bir heteroatom varsa bu siklopropanlar çok kolay halka açılması reaksiyonu verirler. Yine bu heteroatomlar C-C çift bağına bağlı iseler (enoleterler) (7 ve 9), C-C çift bağının reaktivitesi artar (2.28) [24].



Eğer enoleter yapısı dien sisteminde bulunuyorsa (10) reaksiyonlar FMO kurallarına uygun olarak gerçekleşebilir. Örnek olarak 10 no' lu bileşik formal [4+1] siklokatılma reaksiyonlarını verebilir (2.29) [25].

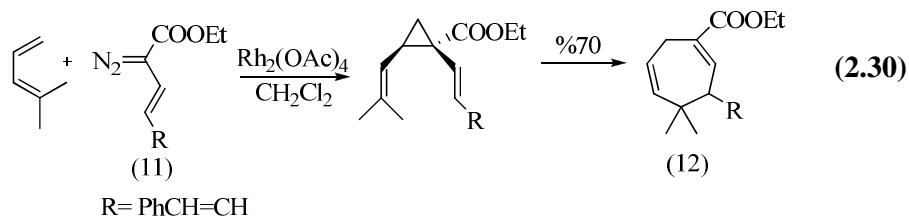


2.2.3.3. Vinil diazoasetatlar-moleküller arası halkalaşma reaksiyonları

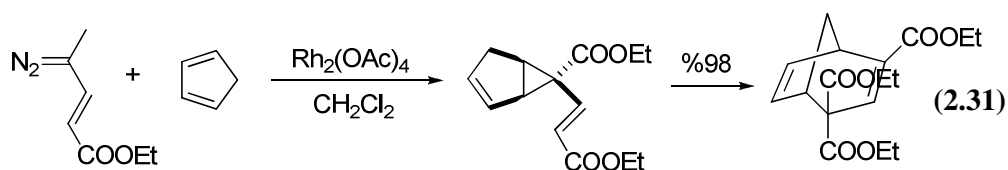
A- Formal [3+4] siklokatılma reaksiyonu

Vinildiazoasetatların (11) dienlerle verdikleri diastereo seçici reaksiyonlarda ağırlıklı olarak *cis*-1,2-divinil siklopropan türevleri verirler (2.30). Bu divinil siklopropanlar

daha sonra [3,3]-sigmatropik düzenlenme reaksiyonlarına girer ve 1,4-sikloheptadien leri oluştururlar [12].

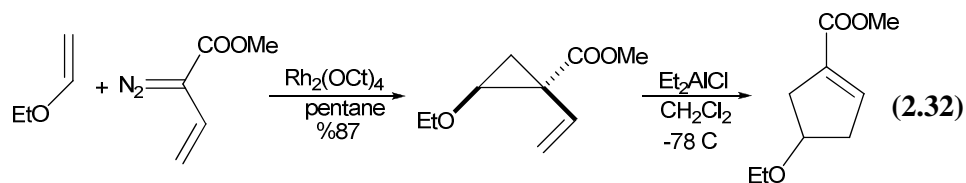


Davies tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenen vinil diazoasetatlar bu siklopropanasyon/Cope düzenlenmesi reaksiyonlarıyla çok sayıda yedili halkanın yanı sıra bazı bisiklik halkalarda oluşturulabilmektedir (2.31) [26].



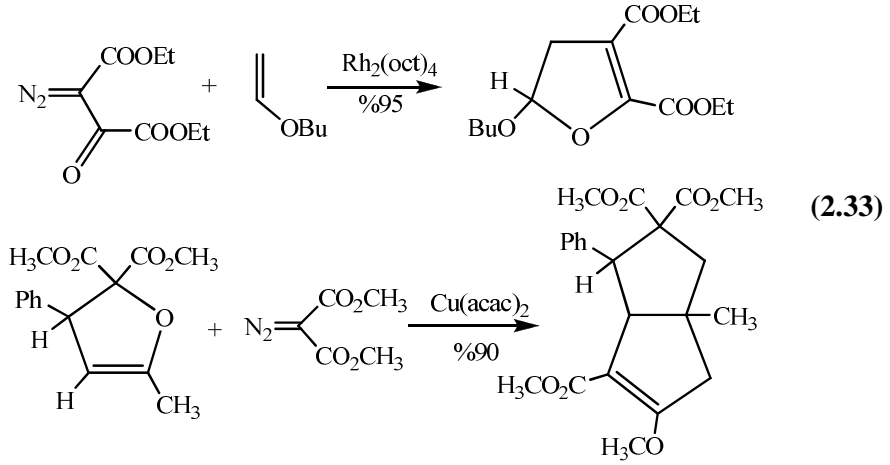
B-Formal [3+2] siklokatlma reaksiyonu

Vinileterlerin vinil diazoasetatlarla dirodyum (II)-katalizlenmiş siklopropanasyon ürünü daha sonra direkt veya Lewis asit katalizlenmiş bir düzenlenme reaksiyonlarla verimili, seçici, siklopenten türevlerini verir (2.32) [27,28].

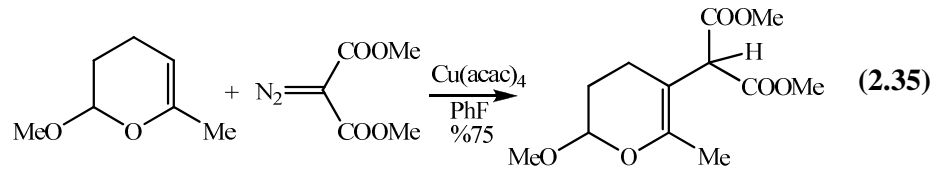
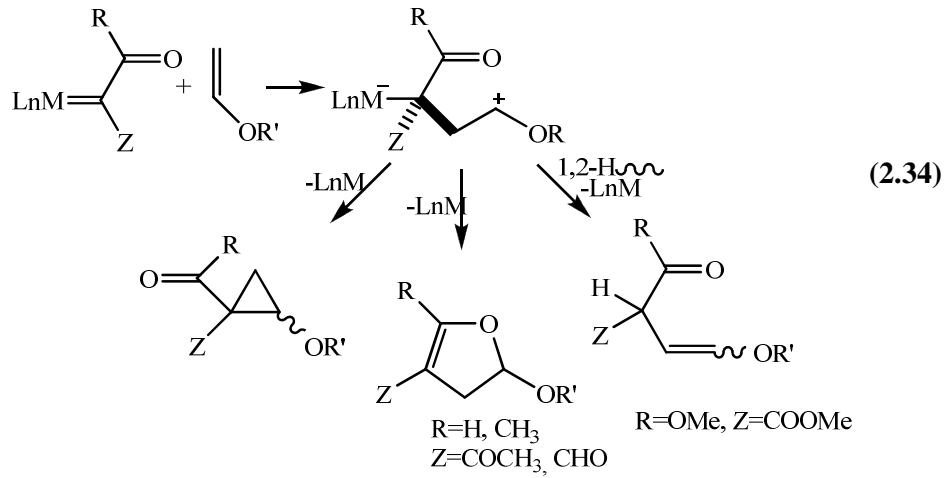


2.2.4 Dipolar ketokarben katılması

Bazı diazoesterler ve ketonlar elektronca zengin alkenlere, özellikle vinileterlere formal 1,3 dipolar ketokarben reaksiyonlarını verirler (2.33).

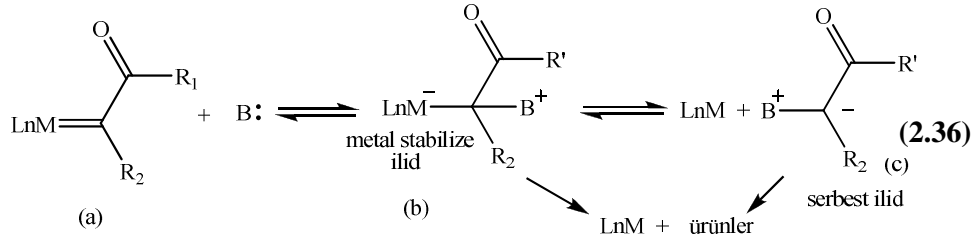


Reaksiyonun mekanizmasına ait bir öneri şema (2.34) de verilmektedir. Bu genel şemada formal 1,3-dipolar katılmanın yanı sıra siklopropanasyon ve vinilik veya allilik C-H araya girme reaksiyonları (2.35) da söz konusudur.



2.2.5 Diazokarbonil bileşiklerinden ilid oluşumu ve reaksiyonları

α -Diazokarbonil bileşiklerinden türeyen metal karbenler çok elektrofildirler. Bu nedenle bu metal karbenler herhangi bir Lewis bazı (B:) varlığında kolaylıkla ilid oluşturabilirler (2.36).



Şemadan da görülebileceği gibi katalitik olarak oluşturulan metal karbenler (a) hetereatom-substitüe organik bileşiklere katılarak metal ile stabilize olmuş ilid (b) verirler. (b) Bileşiği ya geri reaksiyonla çıkış metal karben ve Lewis bazına dönüşür ya da iki yolla ürüne dönüşür. Bu yollardan birisi (b) nin direkt ürün ve katalize bölünmesi diğeri ise (b) nin önce “Serbest ilid” vermesi ve daha sonra bu serbest ilidin ürün vermesidir.

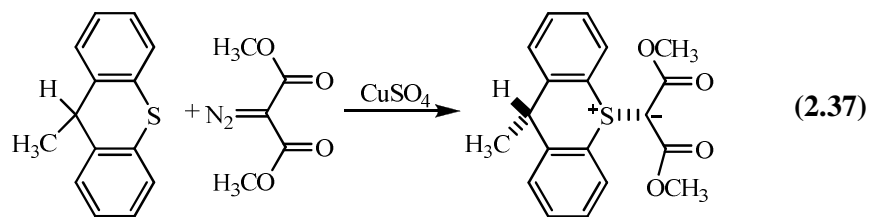
Özellikle bakır ve rodyum metalli metalkarbenlerin oluşturduğu metal-stabilize iliddeki (b) metal-karbon bağı, $\text{R}_2\text{C}-\text{B}$ bağından daha zayıftır. Böylelikle reaksiyon özellikle sağa yönelir.

Katalizörlü reaksiyonlarda oluşan ilidlerin verdiği reaksiyonlar belli gruplar halinde özetlenebilir:

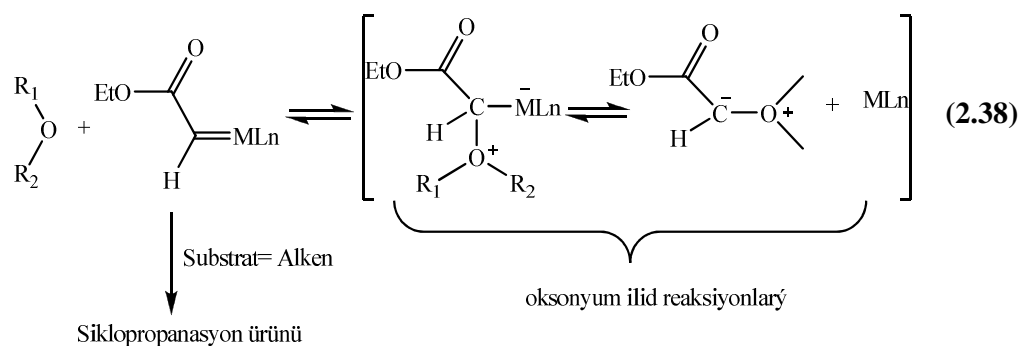
- i) Allil-substitüye ilid ara ürünlerinin verdiği [2,3]-sigmatropik düzenlenmeler
- ii) [1,2] araya girme veya Stevens düzenlenmeleri
- iii) β -Hidrojen eliminasyonu
- iv) Dipolar siklokatılma reaksiyonları

Bu reaksiyonlar hem moleküler-arası hem de molekül içi gerçekleşir ve doğal ürünlerin sentezlerinde büyük kullanım alanı bulurlar.

Sülfür ilidlerinin oluşturulması ve reaksiyonları biyokimyasal proseslere büyük katkılarda bulunmaktadır. Termal, foto kimyasal ve katalitik metodlarla oluşturulan ilidlerin katalik reaksiyonları daha üstünlük göstermektedir. Bazı sülfonyum ilidleri kararlı reaksiyon ürünleri olarak izole edilebilmekte yani ilidin verebileceği sonraki reaksiyonlara girememektedir (2.37). (2.37)' daki ürüne ait X-ışını kristal yapı, *trans*-stereokimyası uygulamaktadır [29].



Kararlı sülfonyum ilidlerin aksine oksonyum ilidlerin kararlı olanları henüz bulunamamıştır. Rodyum asetat katalizlenmiş diazo bileşiklerinin alkenlerle siklopropanasyon reaksiyonlarında eter çözücü olarak kullanabilmektedir. Yani eter bu koşullarda kararlı bir oksonyum ilid verememekte substrat olarak davranamamaktadır (2.38).

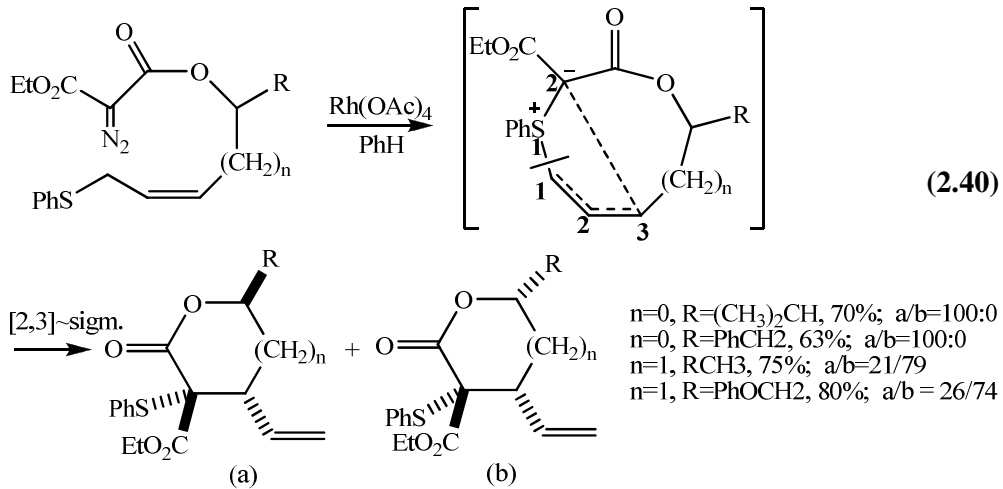
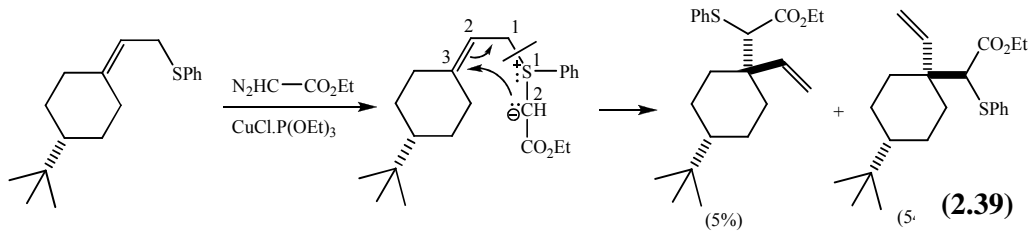


Fakat son yıllarda homojen bakır kompleksleri ve rodyum karboksilatlar metal-kararlı oksonyum ilidleri oluşturmaktadırlar.

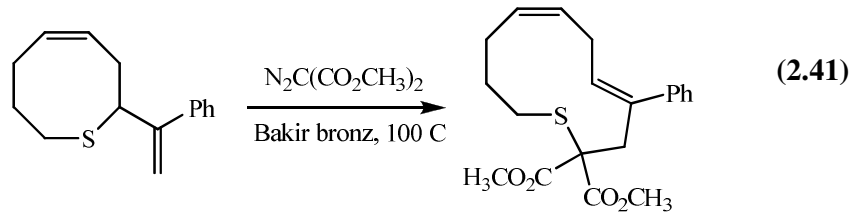
2.2.5.1 Moleküller-arası ve molekül-içi reaksiyonlarda ilid oluşumu ve sonraki reaksiyonları

A) [2,3]-Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları

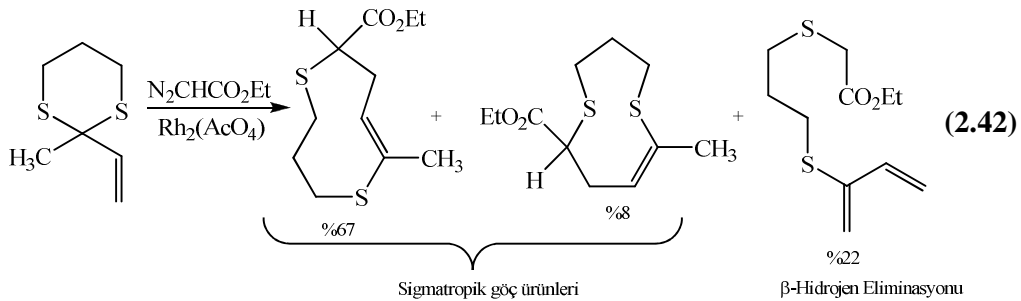
Allil-Süstitüe sülfür ilidlerinin verdiği **orbital simetri kontrolü** ile gerçekleşen **suprafacial** [2,3]-sigmatropik düzenlenme reaksiyonları sonucunda allilik çevrilme mümkün olur. Reaksiyonlarda oluşabilecek kuarterner merkezlerde yüksek oranlarda stereoselektivitenin gözlenmesi de reaksiyonlardaki orbital simetri koşullarının varlığını ispatlar. [2,3]-Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları (2.39 ve 2.40) halkalı geçiş hali üzerinden yürüdüğü için, ürünün stereokimyasını tahmin etmek, konformasyonel analiz yapılmasını gerektirir [30].



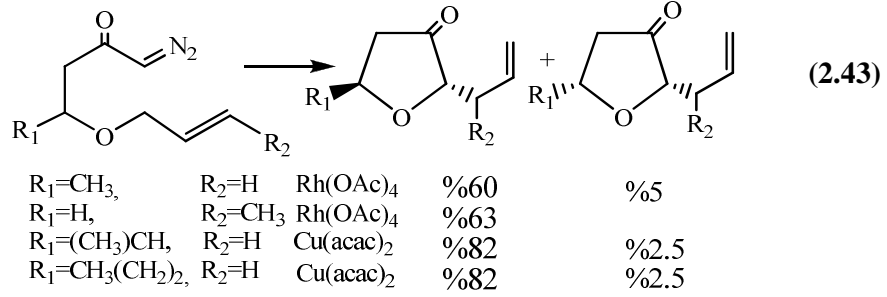
Vedejs ve ekibi [31] uygun allil-sübstitüye halkalı sülfür bileşikleriyle gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda **halka büyümesi** ni başarmışlardır (2.41).



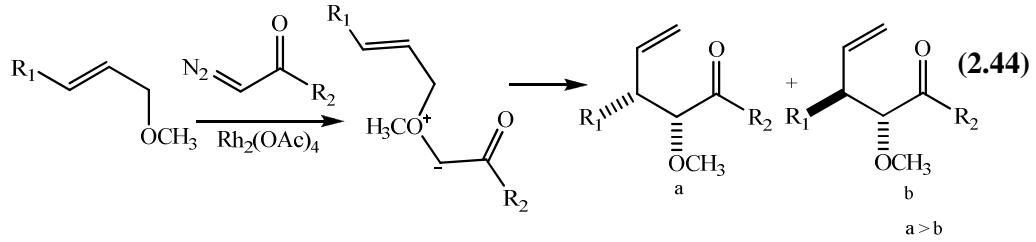
Vedejs çalışmasında bakır katalizlerin belki de yüksek ısıya gereksinim duymaları nedeni ile pek de uygun katalizler olmadığını belirtmektedir [32] Çoğu reaksiyonda Rodyum (II) asetatın kullanılması daha uygun koşullarla yüksek verimli ürünlere yol açabilmektedir(2.42).



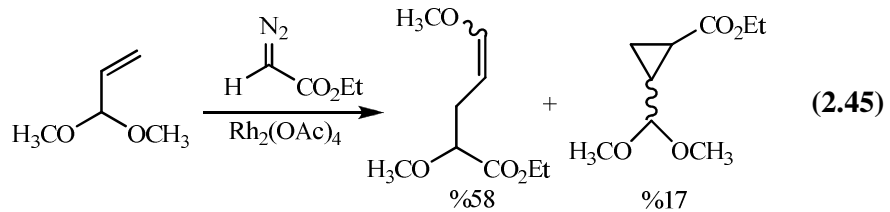
Fakat Roskamp ve Johnson [33] bir seri reaksiyonda Bakır katalizlerin daha verimli olduğunu göstermektedirler (2.43).



Oksonyum ilidlerin [2,3]-sigmatropik reaksiyonlarına örnek olarak Ando ve ekibinin [34] gerçekleştirdiği dimetil diazomalonatın, allileterlerle bakır-sülfat katalizli reaksiyonları verilebilir. Bu reaksiyonlar yüksek sıcaklıklarda vasat verimlerle gerçekleşmektedir. Daha sonra Doyle ve ekibi [35] Rodyum(II) asetat ile daha verimli reaksiyonlar gerçekleştirmişlerdir (2.44).



Bir başka çalışmada, akrolein dimetilasetal, etil diazoasetat ile Rodyum(II) asetat katalizi varlığındaki reaksiyonda, ağırlıklı [2,3] sigmatropik göç ve az miktarda siklopropan ürünün oluştuğu gözlenmiştir (2.45) [36].

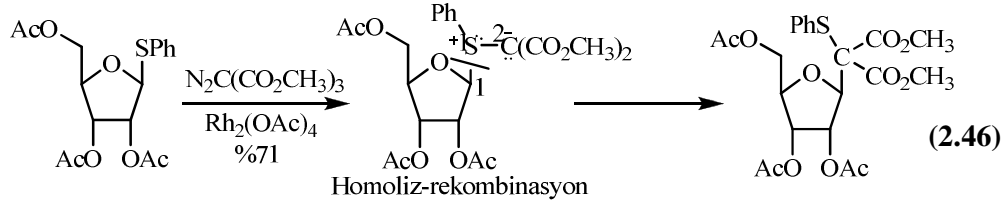


B- [1,2] Araya girme (Stevens Düzenlenmesi) ve ilgili reaksiyonlar

Woodward-Hoffman kurallarına göre bileşik [1,2] araya girme reaksiyonu yasaklı bir prostestir. Buna rağmen metal karbenler ve heteroatomlardan oluşan ilidlerin [1,2]-araya girme reaksiyonunu ait çok örnek bulunmaktadır.

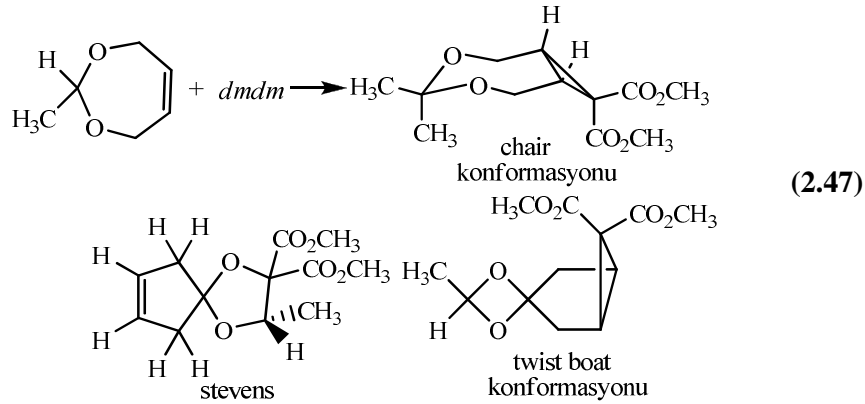
Bu reaksiyonlar homoliz-rekombinasyon mekanizmasıyla stereoselektif olarak gerçekleşebilirler (2.46) [37]. Bu reaksiyonlar homoliz rekombinasyon mekanizması

ile stereo seçici olarak gerçekleşebilirler. 1- β (feniltiy)triasetilglukosid ile *dmdm*' in Rh(II) asetatlı ortamda C-glukosid buna örnek olabilir [38].

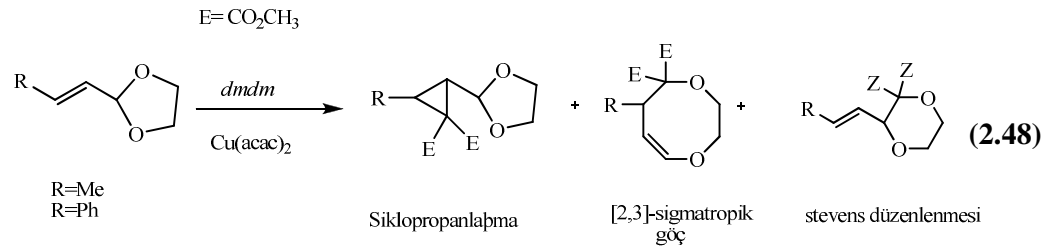


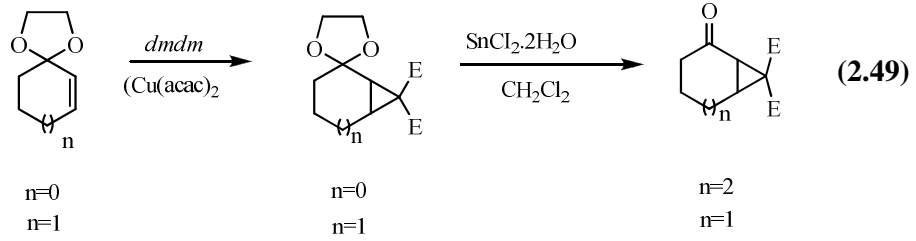
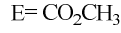
Oksonyum ilid oluşumunun gösterildiği en eski çalışmalardan biri Nozalci ve ekibinin [39,40] yaptığı çalışmadır.

Anaç , Talınlı ve ekibi [41] dioksepin türevlerinin dimetil diazomalonat ve Cu(acac)₂ ile gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda ise ağırlıklı siklopropan türevleri ve Stevens ürünleri ele geçmiştir (2.47). [2,3] Sigmatropik ürün hiç gözlenememiştir.



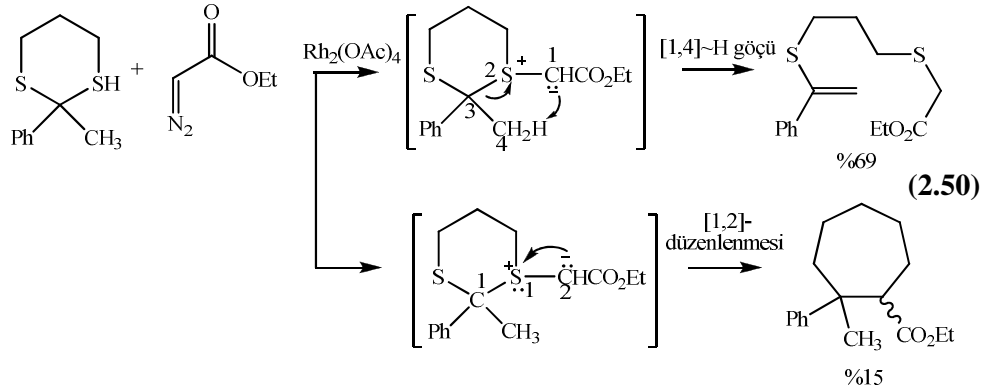
Anaç, Sezer, Özdemir [42] yaptıkları bir çalışmada bazı halkalı ve açık zincirli enonların etilen ketallerini bakır(II) asetilasetonat katalizörü varlığında *dmdm* ile reaksiyona koymuşlardır. Reaksiyonlarda siklopropan türevleri, [2,3]-sigmatropik reaksiyonla halka büyümesi ve Stevens ürünlerini gözlemlemişlerdir.





C- β -Eliminasyonlarıyla oluşan [1,4] düzenlenmeleri

Özellikle sülfür atomundan büyük alkil grupları taşıyan bazı sülfonyum ilidler [2,3]-ve [1,2] düzenlenme reaksiyonlarının yanı sıra β -eliminasyon reaksiyonları daverirler (2.50)[37].

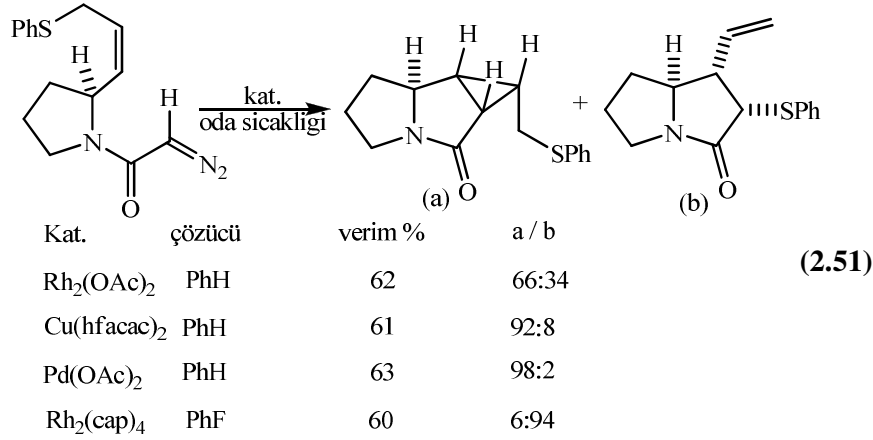


2.2.5.2. İlid oluşumu ve sonraki düzenleme reaksiyonlarındaki kemo ve stereoselektiviter

Yapısında hem olefinik hem de eteral fonksiyon bulunan substratlarla, farklı katalizlerle gerçekleştirilen moleküller arası reaksiyonlarda ilid oluşumunun katalizatöre göre değiştiği, uygun katalizatör seçiminde ise katılmaya göre ilid oluşumunun baskın olduğu gözlenmektedir.

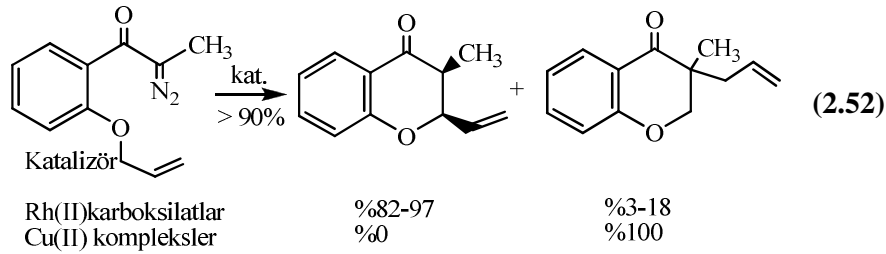
Benzer fonksiyonları bir arada içeren molekül-içi reaksiyonlarda da bu kemoseçiciliğin diazokarbon bileşiğinin cinsine ve seçilen katalize göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır [43].

Yine farklı katalizlerin ürün dağılımındaki çarpıcı etkisi (2.51) de görülebilir [44].



Daha önce [1,2]-araya girme (Stevens) Reaksiyonunda verilen (2.55)'de de siklopropan lehine bir kemoselektivite gözlenmektedir.

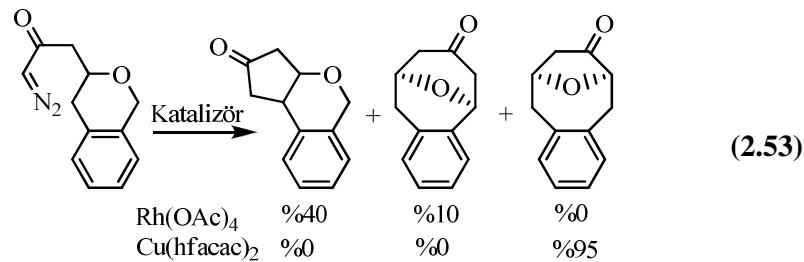
Molekül içi halkalı oksonyum ilid oluşumuyla yarışan diğer reaksiyon C-H araya girme reaksiyondur (2.52) [45,46].



Görüldüğü gibi bakır komplekslerle %100 oranında benzofuran [2,3]-sigmatropik göç ürünü ele geçmektedir.

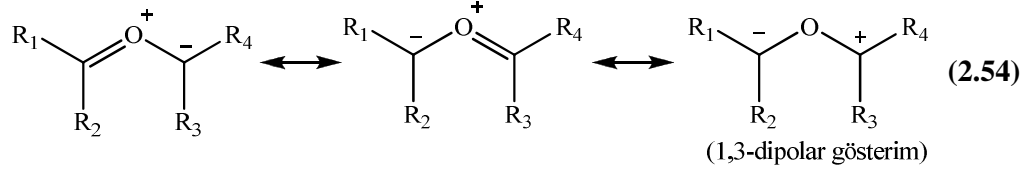
Clark ve ekibi Cu(hfacac)₂ kullandığında C-H araya girme ürününün minimum olduğunu, bunun yanında tekrar oksonyum ilid ürünü ve [2,3]-sigmatropik düzenlenme ürünü oluştuğunu göstermiştir [47]

Kemoselektivitenin çok yüksek olduğu diğer bir örnekte ise (2.53) Rodyum(II) tetraasetat sadece C-H araya girme ürünlerini verirken Cu(hfacac)₂ %5 oranında [1,2]-Stevens düzenleme ürünü vermesidir [48].

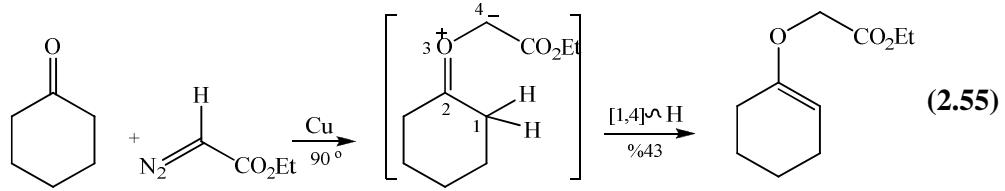


2.2.5.3. Diazokarbonil bileşiklerinden karbonil ilid oluşumu

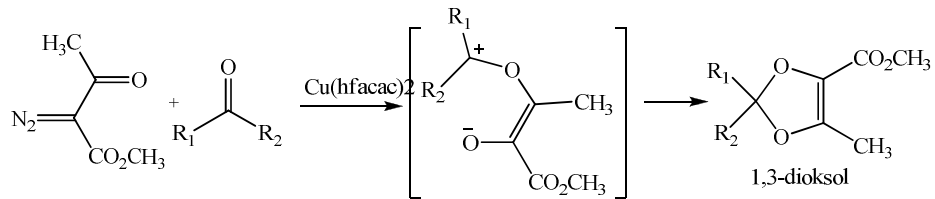
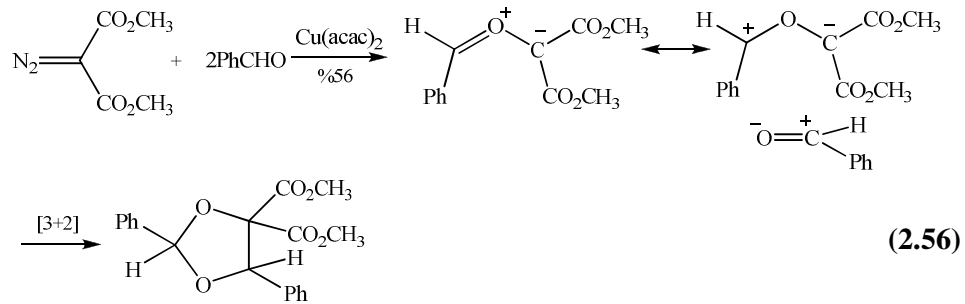
Karbonil ilidler kimyasal reaksiyonlarda geniş kullanım alanına sahip dipolar reaksiyon ara ürünleridir. Ab initio hesapları en basit karbonil ilid olan formaldehit O-metilid' in eş uzunlukta C-O bağlarına sahip olduğunu ve allil rezonans gösterdiğini göstermektedir (2.54).



Diazo bileşiklerinin katalitik reaksiyonlarında karbonil ilid oluşumuna ait en eski çalışmada, molekül-içi proton transferi ile kararlı enoleter türevlerinin ele geçmesidir (2.55) [49] .

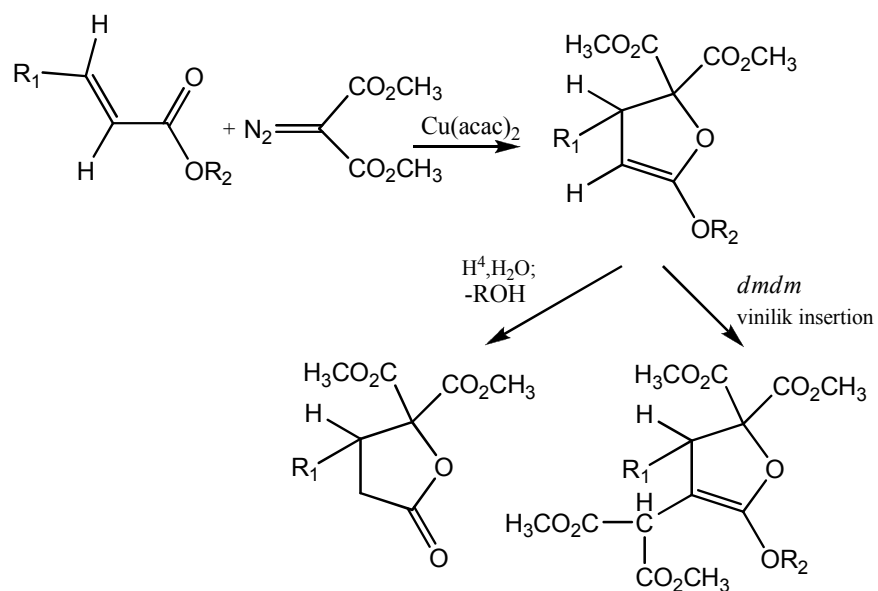
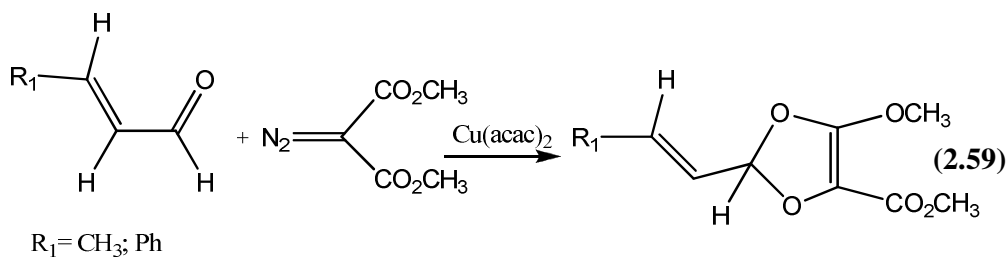
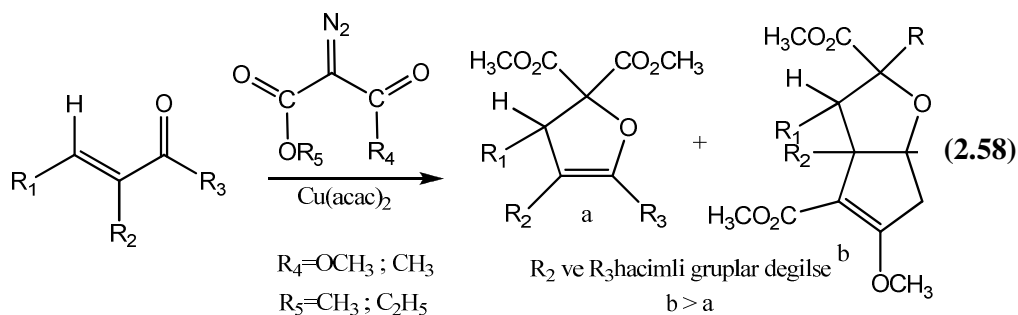
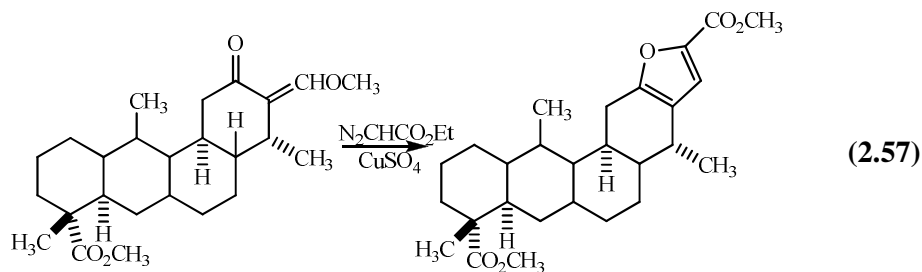


Moleküller arası reaksiyonlarda oluşan karbonil ilid yeni bir karbonil bileşiğiyle girdiği [3+2] reaksiyonu ile dioksolan oluşturabilir veya 1,3-dipolar siklokatılmayla 1,3-dioksol verebilir (2.56) [50, 51, 52].



α,β - Doymamış karbon-karbon bağlarını içeren karbonil ilidlerin moleküller arası halkalaşma reaksiyonları Spencer' ın özel örneği ile başlamış (2.57) [53], Anaç ve

Özdemir ve Sezer' in yakın çalışmalarıyla metod özelliğini kazanmıştır (2.58). Bu yöntemle özel sübstitüye dihidrofuranlar sentezlenebilmektedir.



Anaç ve ekibi α,β -doymamış ketonlardan oluşan, α,β -doymamış karbonil ilidlerin [1,5] kapanması reaksiyonunu sterik etkilere olan büyük hassasiyeti nedeniyle reaksiyonun elektrosiklik halka kapanması olduğunu ileri sürmüşlerdir [54,55].

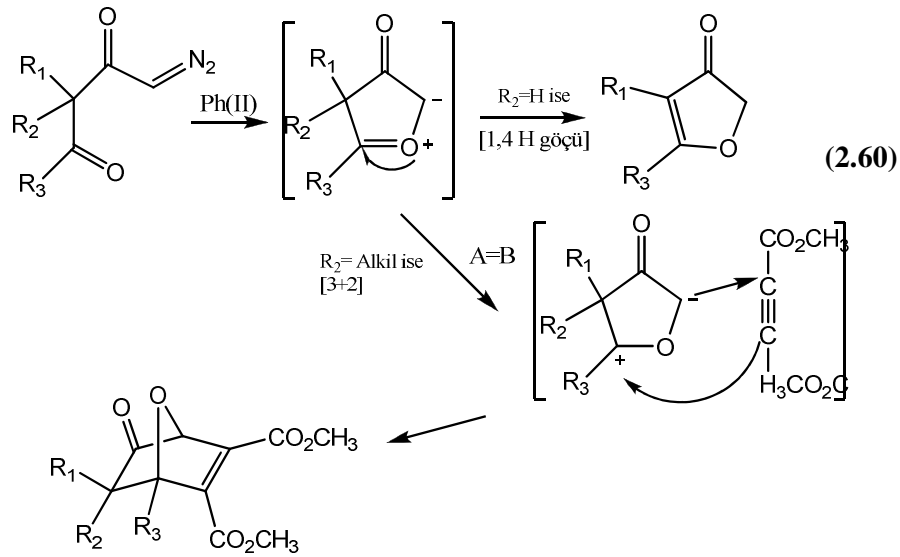
Yine aynı ekip α,β -doymamış aldehitlerden türetilen ilidlerin [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile elektrofilik aldehit karbonuna kapanmayı tercih ettikleri ve süstitüye 1,3-dioksol türevleri oluşturduklarını belirtmişlerdir (2.59) [56,65].

Yakın bir çalışmada, α,β -doymamış esterlerin benzer koşullardaki [1,5] elektrosiklik halka kapanması reaksiyonunda dihidrofuran türevleri üzerinden laktone ve furandaki vinilik C-H' a araya girme türevleri gözlenmiştir (2.59) [57].

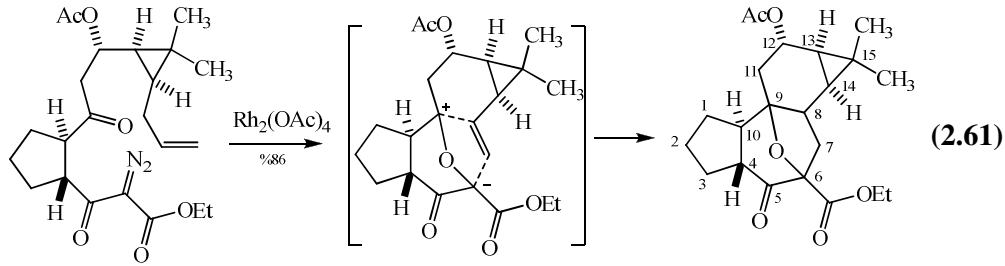
Grup daha sonraki çalışmalarında α,β -doymamış karbonil ilidlerden [1,5] elektrosiklik halka kapanması ile dihidrofuran türevlerinin yanı sıra [1,7]-elektrosiklik halka kapanmasıyla da dihidrobenzoxepin türevlerini sentezlemiştir. Bu çalışmada keto-karbonil ilidlerin, [1,7]-elektrosiklik halka kapanmasını [1,5]-elektrosiklik halka kapanmasına oranla daha fazla tercih ettiğı gözlenmiştir(sırası ile oluşma oranı: 1.5/1). Ester-karbonil ilidler ise yalnızca [1,5]-elektrosiklik halka kapanması gerçekleştirmiştir.[65]

Molekül-içi karbonil ilid oluşumu da çok fonksiyonlu organik bileşiklerin sentezinde çok üstün bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır.

İbata ve grubuyla başlayan bu metod Padwa ve grubuyla çok geliştirilmiştir. Molekül-içi reaksiyonlarda halkalı bir karbonil ilid oluşmaktadır. Bu halkalı karbonil ilid i) Yine halka içinden fonksiyonlarla reaksiyon verebilir. ii) Dıştan başka bir dipolarofille (asetilen dikarboksilat, aldehit, 2-siklopentonon, maleik anhidrit gibi) reaksiyona girebilir (2.60). Her iki yöntemde de kompleks polisiklik türevleri oluşturmakta ve ilaç sentezinde çığır açmaktadır [58].

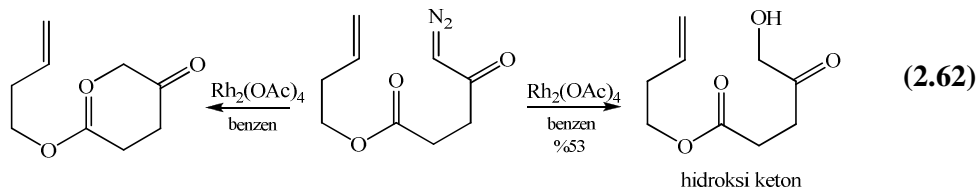


Oluşan karbonil ilidin halka içindeki bir alken veya alkinle tutulması için karbonil ilid dipol ile olefin/alkin'in uzaklığı çok önemlidir.(Dauben ve ekibi [59] molekül-içi reaksiyon stratejisi ile tiglian halka sisteminin merkez aşamasını oluşturmayı başarmışlardır (2.61).

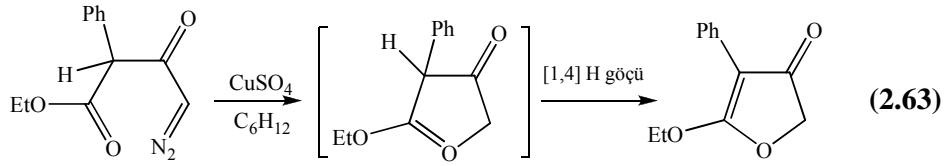


A-Ester Kökenli karbonil ilidlerin reaksiyonları

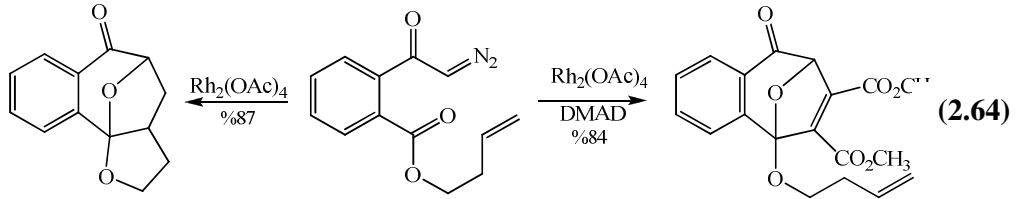
Bir esterin karbonil grubu bir ketonun karbonil grubuna göre daha zor reaksiyon verir. Örneğin aşağıdaki reaksiyonda (2.62) karbonil ilid oluşamamakta, ilk oluşan metal-karben muhtemel bir suyla araya girme sonucu bir hidroksiketon vermektedir [60].



Fakat belli koşullarda katalitik olarak oluşturulan metal-karben molekülü uygun konumdaki bir ester fonksiyonu ile halkalı bir karbonil ilid verebilir. Konuyla ilgili ilk örneklerden birisi (2.63) 37' de verilmektedir [61].

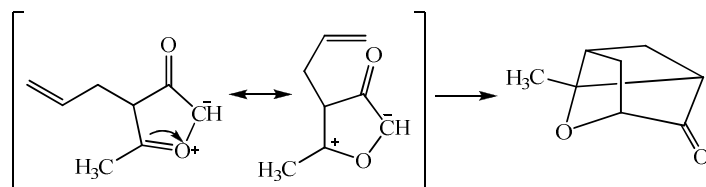
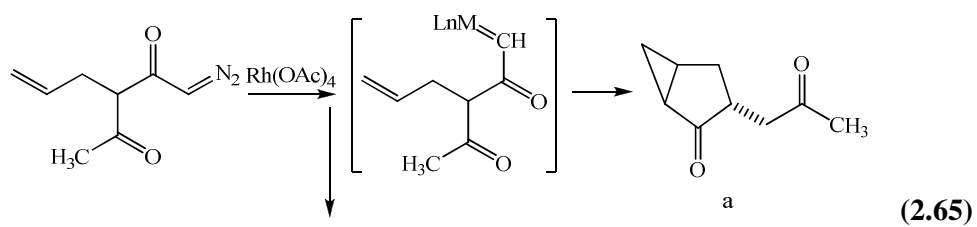


Ester-kökenli halkalı karbonil ilid dipolarofil'in gücüne göre değişebilen molekül içi veya moleküller arası reaksiyonları iyi verimlerle verirler (2.64) [62].



B-Karbonil ilid oluşumundaki kemoselektivite

Çok sayıda fonksiyonel grup içeren diazokarbonil bileşiklerinin molekül içi reaksiyonlardaki kemoseçiciliğinin önceden tahmin edilebilmesi sentez planlaması açısından çok önemlidir. Yapılan çalışmalar molekül strüktürünün ve katalizör cinsinin hayati önemde olduğunu ispatlamaktadır. Molekül-içi siklik karbonil ilid oluşumundan sonraki reaksiyonlar siklopropanlama, C-H araya girme ve olan aromatik yapıya siklo katılma reaksiyonlarıdır. Aşağıdaki örnekte α -diazoketonun Rodyum(II) asetatla molekül içi katalitik reaksiyonda metal-karbenin yapıdaki çift bağa katılmasıyla (a) ürününü verirken, siklik karbonil ilid'in yapıdaki çift bağa [3+2] katılmasıyla (b) ürününü oluşturmaktadır. Bu koşullarda siklopropanasyon/karbonil ilid reaksiyonu arasında belirgin bir kemoselektivite gözlenememiştir (2.65).



3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler

IR spektrumları *Perkin- Elmer SpectrumOne* cihazı, NMR spektrumları *Bruker AC* (^1H : 250 MHz; ^{13}C : 60 MHz) cihazında CDCl_3 çözücüsü kullanılarak alınmıştır.

GC-MS analizleri de Hewlett-Packard marka cihazda *HP-1* kapiler kolonu (24 m, cross-linked (fenilmetil)siloksan) kullanılarak alınmıştır. Kolon sıcaklık programı: 5 dakika 100°C ' de izotermal, 290°C ' ye dakikada 20° ile ısınma ve 290°C ' de 10 dakika izotermaldir.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0.2 mm kalınlığında alümina (nötral) ve silika plakalar, preparatif-TLC (p-TLC) çalışmalarında 0.75 mm kalınlığında silika plakalar kullanılmıştır.

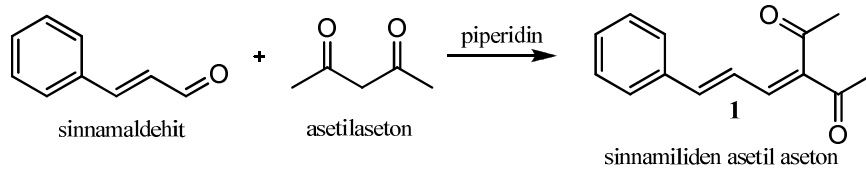
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Deneylerdeki çıkış bileşiklerinin sentezinde kullanılan bileşikler, deneylerde kullanılan katalizörler Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından satın alınan kimyasallardır. Bütün çözücüler Merck ve Fluka firmalarından temin edilen sentez kalitesindeki kimyasallardır. Dimetil diazomalonat (*dmdm*) [63] literatürde daha önce belirtilen şekilde sentezlenmiştir

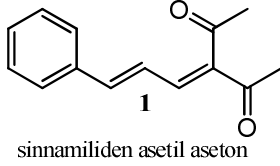
3.3 Çıkış Bileşiklerinin Sentezi

3.3.1 Sinnamiliden asetilaseton bileşiğinin sentezi

40 mmol asetil aseton, 42 mmol sinnamaldehit ve 4.6 mmol piperidin 200 mL benzende çözülür ve Dean-Stark tuzağı konularak $130-140^\circ\text{C}$ ' yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Yaklaşık 0.7-0.8 mL su toplandıktan sonra reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra yaklaşık 100 mL benzen eklenir ve sırasıyla su, HCl, NaHCO_3 çözeltileriyle ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutulur. Benzen uçurulduktan sonra kalan sıvı yağ halindeki ürün vakum damıtmasıyla saflaştırılır.



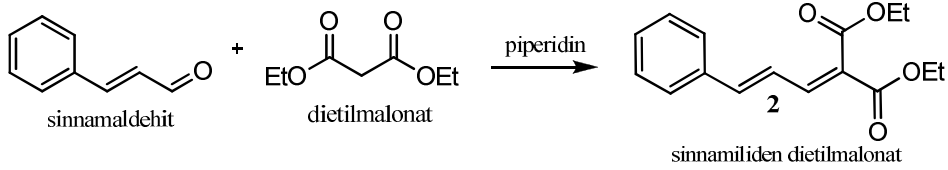
Şekil 3.1: Sinnamiliden Asetilaseton Bileşiğinin Sentezi



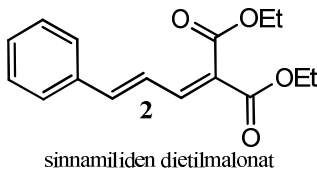
1: $t_R = 13.43$ dk. EI-MS: 214 (M^+ , 99), 199 (73), 171(100), 128 (86), 115 (38), 77 (19). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.48-7.01 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

3.3.2 Sinnamiliden dietilmalonat bileşiğinin sentezi

52 mmol dietilmalonat, 49 mmol sinnaaldehit ve 5.7 mmol piperidin 200 mL benzende çözülür ve Dean-Stark tuzağı konularak 130-140 °C' yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Yaklaşık 0.8-0.9 mL su toplandıktan sonra reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra yaklaşık 100 mL benzen eklenir ve sırasıyla su, HCl, $NaHCO_3$ çözeltileriyle ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutulur. Benzen uçurulduktan sonra ürün vakum damıtmasıyla saflaştırılır



Şekil 3.2: Sinnamiliden dietilmalonat Bileşiğinin Sentezi

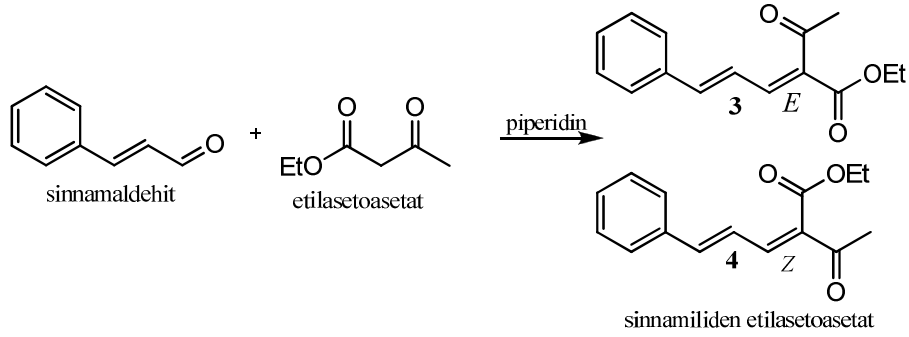


2: $t_R = 13.4$ dk. EI-MS: 274 (M^+ , 53), 245 (21), 228 (79), 199 (100), 128 (70), 115 (60), 77 (10). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.49-8.1 (m, 8H), 4.36 (q, J:7.2 2H), 4.26 (q, J:7.2 , 2H), 1.36(t, J:7.23 3H), 1.31(t, J:7.23 3H)

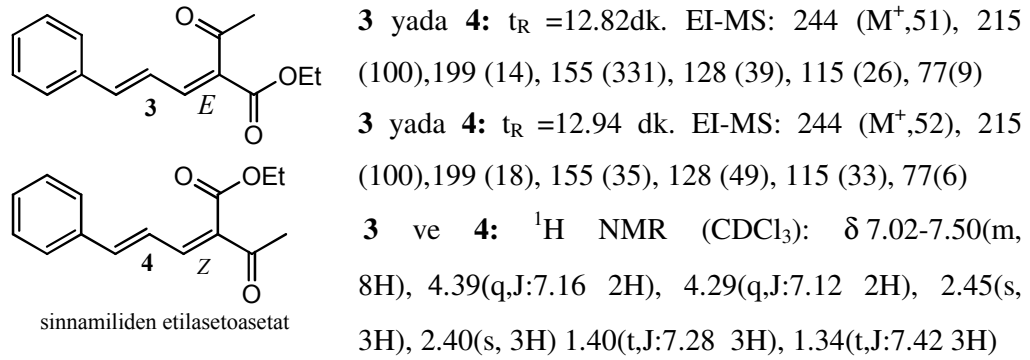
3.3.3 Sinnamiliden etil asetoasetat bileşiğinin sentezi

34 mmol etil asetoasetat, 35 mmol sinnaaldehit ve 3.9 mmol piperidin 200 mL benzende çözülür ve Dean-Stark tuzağı konularak 130-140 °C' yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Yaklaşık 0.6-0.7 mL su toplandıktan sonra reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra yaklaşık 100 mL benzen eklenir ve sırasıyla su, HCl,

NaHCO₃ çözeltileriyle ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Benzen uçurulduktan sonra ürün vakum damıtmasıyla saflaştırılır

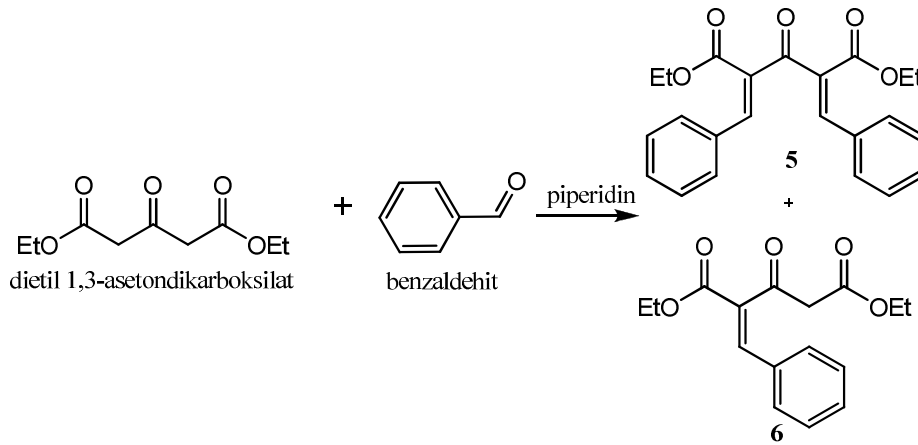


Şekil 3.3: Sinamiliden Etil asetoasetat Bileşiğinin Sentezi

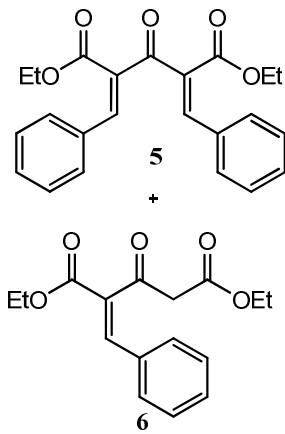


3.3.4 Dibenziliden dietil 1,3-asetondikarboksilat bileşiğinin sentezi

55 mmol dietil 1,3-asetondikarboksilat, 60 mmol benzaldehit ve 6.2 mmol piperidin 200 mL benzende çözülür ve Dean-Stark tuzağı konularak 130-140 °C'yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Yaklaşık 1.1-1.2 mL su toplandıktan sonra reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra yaklaşık 100 mL benzen eklenir ve sırasıyla su, HCl, NaHCO₃ çözeltileriyle ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Benzen uçurulduktan sonra ürün vakum damıtmasıyla saflaştırılır.



Şekil 3.4: Dibenziliden Dietil 1,3-Asetondikarboksilat Bileşiğinin Sentezi



5: $t_R = 16.12$ dk. EI-MS: 378 (M^+ , 23), 333 (24), 305 (75), 286 (45), 259 (100), 231 (23) 203 (46)

6: $t_R = 16.12$ dk. EI-MS: (M^+ , gözlenmedi), 217 (100), 203 (20), 188 (18), 173 (23), 131 (44) 103 (23), 77 (14)

3.4 Konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bileşiklerinin Dimetil Diazomalonat İle

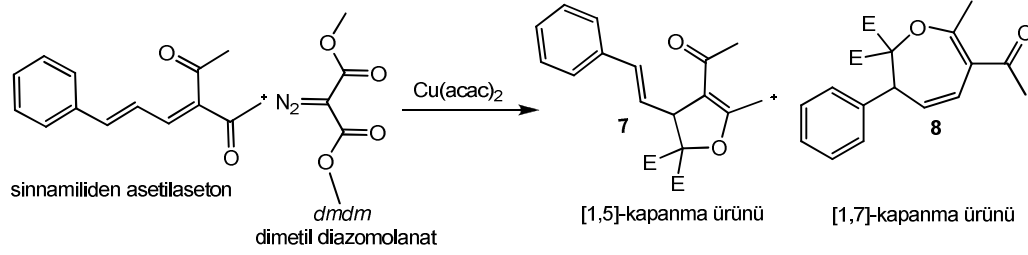
Reaksiyonu İçin Genel Reçetesi

100 mmol konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşiğinin benzendeki çözeltisine (2mmol/1ml) 0.14 mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü eklenir. Azot atmosferinde geri soğutucu altında kaynamakta olan bu çözelti üzerine 20 mmol diazo bileşiğinin benzendeki çözeltisi (4mmol/1mL) yaklaşık 1 damla/30 dk hızla damlatılır. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının yok olması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir.

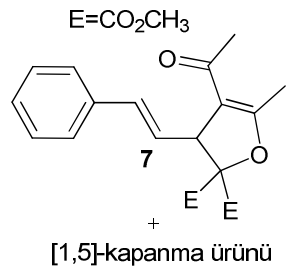
3.4.1 Sinnamiliden asetilaseton bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu

Bölüm 3.4' de verilen genel reçete uygulanmıştır. Dimetil diazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3' i

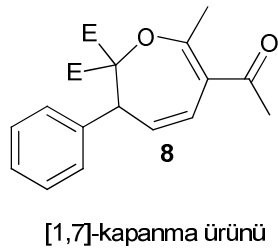
damladıktan sonra bir süre kaynatma işlemi sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak GC analizi yapılmaya başlanmıştır.



Şekil 3.5: Sinamiliden Asetilaseton ile *dmdm*’ in reaksiyonu



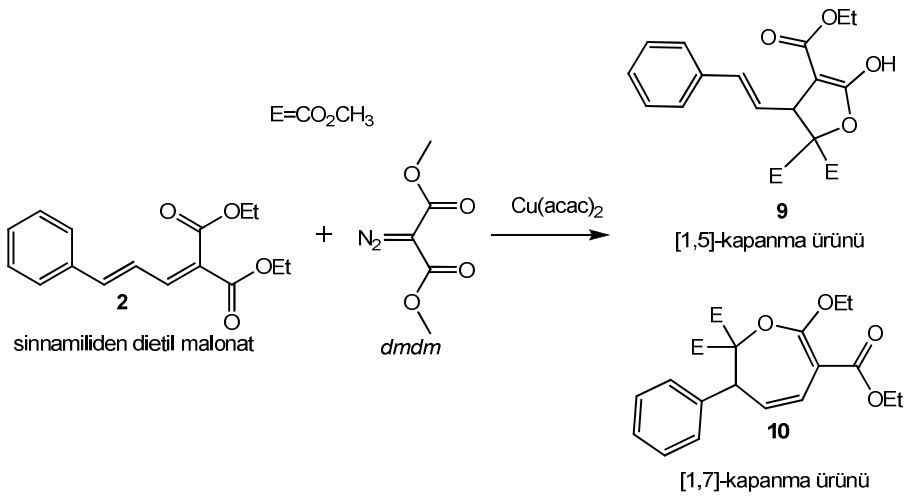
7: $t_R = 14.30\text{dk}$. EI-MS: 344 (M^+ ,4), 312 (8),301 (9), 285 (17), 253 (100), 224 (37), 153 (11), 59 (5). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.06-7.26(m, 5H), 6.54 (d,J:15.62, 1H), 5.95 (dd,J:16.1/9.28, 1H), 4.67(d,J:9.28, 1H), 3.80(s, 3H) 3.59(s, 3H), 2.31(s, 3H) 2.10 (s, 3H)



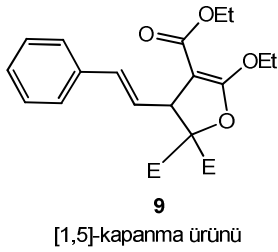
8: $t_R = 13.89\text{dk}$. EI-MS: 344 (M^+ ,48),312 (13), 301 (15), 280 (100), 253 (72), 225 (30), 210 (48), 153 (32), 59 (14) ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.06-7.26(m, 5H), 6.03 (d,J:12.2 1H), 5.96(dd,J:12.2/6.34 1H), 4.58(d,J:6.34 1H), 3.70(s, 3H) 3.44(s, 3H), 2.28(s, 3H) 2.18 (s, 3H)

3.4.2 Sinamiliden dietilmalonat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu

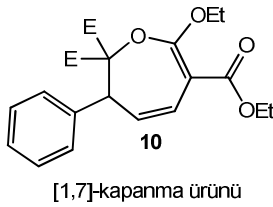
Bölüm 3.4’ de verilen genel reçete uygulanmıştır. Dimetil diazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3’ i damladıktan sonra bir süre kaynatma işlemi sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak GC analizi yapılmaya başlanmıştır.



Şekil 3.6: Sinnamiliden dietil malonat ile *dmdm*' in reaksiyonu



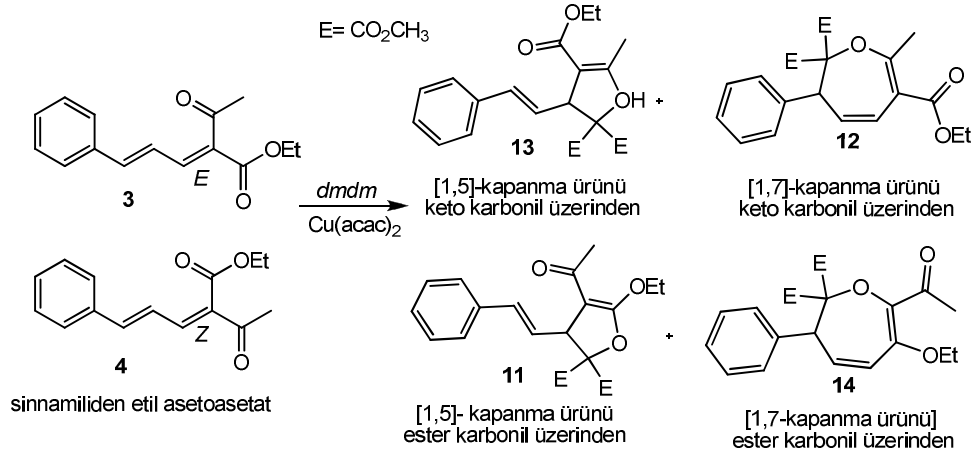
9 yada **10**: $t_R = 14.94\text{dk}$. EI-MS: 404 (M^+ ,4), 330(60), 285 (54), 253 (65), 226 (100), 195(48), 139 (61), 59 (19).



9 yada **10**: $t_R = 15.18\text{dk}$. EI-MS: 404 (M^+ ,3), 359(13), 313 (20), 271 (49), 253 (100), 239(69), 155 (43), 128 (67), 59(17).

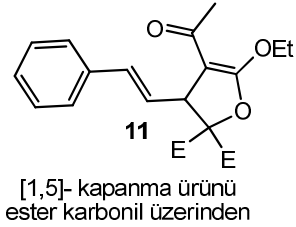
3.4.3 Sinnamiliden etilasetoasetat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu

Bölüm 3.4' de verilen genel reçete uygulanmıştır. Dimetil diazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3' i damladıktan sonra bir süre kaynatma işlemi sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak GC analizi yapılmaya başlanmıştır.

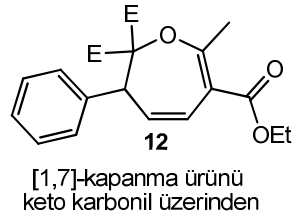


Şekil 3.7: Sinnamiliden etilasetoasetatın ile *dmdm*' in reaksiyonu

E = CO₂CH₃



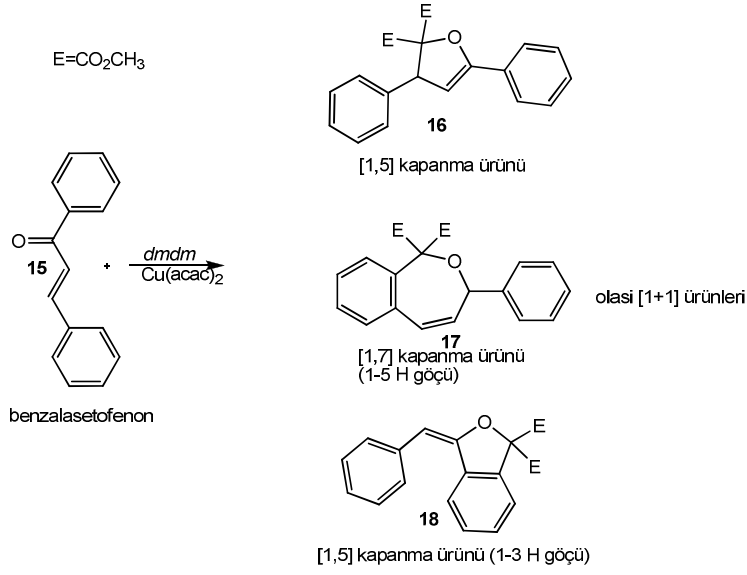
11: $t_R = 14.48\text{dk}$. EI-MS: 374 (M^+ , 5), 342 (18), 329 (18), 283 (62), 269 (100), 240 (77), 209 (26), 153 (26), 115 (18), 77 (8), 59 (10) ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 7.02-7.42(m, 5H), 6.75(d, J:14.92, 1H), 5.99(dd, J:14.92/9.31, 1H), 4.68(d, J:9.31, 1H), 4.09(q, J:7.08 2H) 3.83(s, 3H) 3.66(s, 3H), 2.86(s, 3H) 1.17 (t, J:7.05, 3H)



12: $t_R = 14.30\text{dk}$. EI-MS: 374 (M^+ , 48), 342 (8), 329 (26), 310 (100), 282 (59), 269 (53), 253 (30), 153 (38), 115 (24), 77 (9), 59 (14) ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 7.02-7.42(m, 5H), 6.29(d, J:12.62, 1H), 5.98(dd, J:12.26/6.57, 1H), 4.64(d, J:6.57, 1H), 4.22(q, J:7.09 2H) 3.74(s, 3H) 3.60(s, 3H), 2.29(s, 3H) 1.30 (t, J:7.10, 3H)

3.4.4 Benzalasetofenon bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu

Bölüm 3.4' de verilen genel reçete uygulanmıştır. Dimetil diazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3' i damladıktan sonra bir süre kaynatma işlemi sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak GC analizi yapılmaya başlanmıştır.

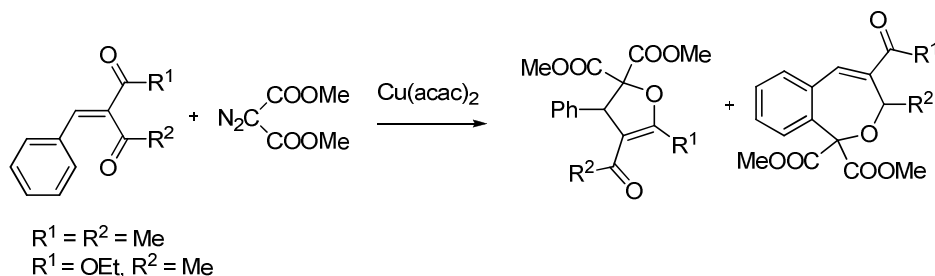


Şekil 3.8: Benzalasetofenon ile *dmdm*' in reaksiyonu

[1+1] (ana ürün): $t_R = 14.59dk$. EI-MS: **[1+2]** : $t_R = 17.12dk$. EI-MS: 468
 338 (M^+ ,20), 306 (13),278 (100), 247 (M^+ ,18), 409 (14),363 (12), 337 (100),
 (89), 220 (60), 191 (64), 105 (53), 77 317 (25), 289 (14), 206 (16), 105 (27),
 (26), 59 (9) 77 (11), 59 (7)

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Ekibimizin yakın çalışmalarında, hedefli seçilmiş α,β -doymamış karbonil bileşiklerinden ve metallo karbenoid bileşiklerinden türetilmiş karbonil ilidlerin, [1,5] elektrosiklik halka kapanması reaksiyonlarını irdelenmektedir. Bu reaksiyonların gerçekleşebilmesi için, α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin, β -pozisyonlarında, uygun geometriye sahip bir hidrojen taşımaları ve ayrıca bu bileşiklerin, *s-cis* konformasyonunda olmaları gerekmektedir. Bu çalışmalarda α,β -doymamış ketonların ve α,β -doymamış esterlerin, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, diazo karbonil bileşikleriyle (örneğin dimetil diazomalonat) [1,5]-halka kapanması ile dihidrofuran türevleri ve [1,7]-halka kapanması ile dihidrobenzoxepin türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir.[65]

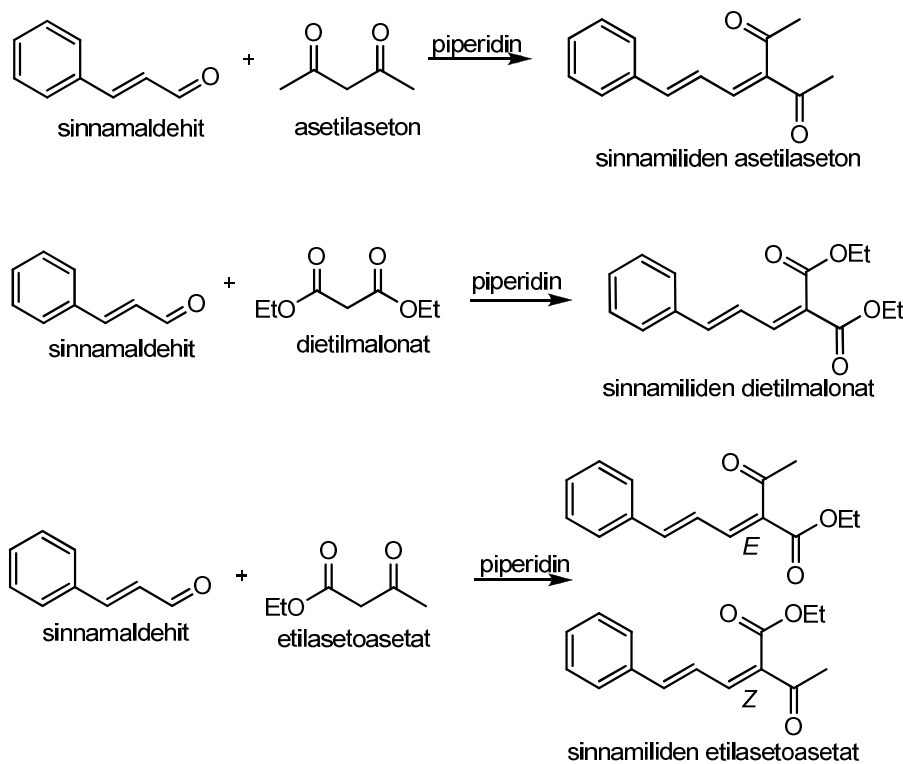


Şekil 4.1: α,β -Doymamış karbonil bileşikleriyle diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-[1,7] halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim

Önceki çalışmalarımıza paralel olarak bu tez çalışmasında, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış diketon, diester, ketoesterlerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında, dimetil diazomalonat ile reaksiyonlarının incelenmiştir. Bu amaçla, sadece karbonillerde farklılık gösteren ve δ -konumunda fenil grubu içeren üç adet $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşikler (sinnamiliden asetilaseton, sinnamiliden dietilmalonat ve sinnamiliden etilasetoasetat) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin dimetil diazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında reaksiyonları incelenmiştir

Sinnamaldehydin asetil aseton, dietil malonat ve etil asetoasetat ile ayrı ayrı reaksiyonundan elde edilen ürünler vakum damıtması ve kromatografik yöntemlerle

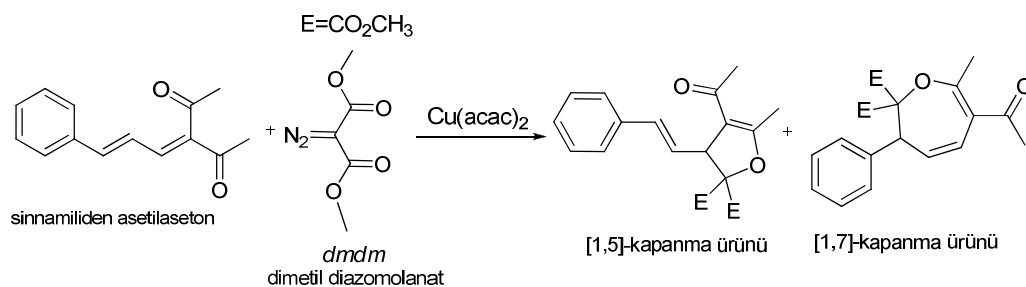
saflaştırılmış ve yapıları, ^1H NMR, spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4.2: $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin sentezi

4.1 Sinnamiliden Asetilaseton Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat İle Reaksiyonu

Sinnamiliden asetilaseton bileşiğinin dimetil dizomalonat (*dmdm*) ile reaksiyonu sonucunda sırası ile 1/2.1 oranında [1,5]- (7) ve [1,7]- (8) halka kapanması ürünleri oluşmuştur. Ham ürüne uygulanan kromatografik ayırma işlemleri sonucunda ürünler birbirinden ayrılmamakla beraber bu iki ürünün yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4.3: Sinnamiliden asetilaseton ile *dmdm*'ın reaksiyonu

Önceki çalışmalarımızdan farklı olarak 1,7 halka kapanması (8) alifatik doymamış δ -karbonu üzerinden gerçekleşmiştir. δ -Karbonuna bağlı fenil grubu bulunması nedeniyle çıkış bileşiği (1) teorik olarak 1,9-halka kapanması için uygun olabilir. Ancak deney sonucunda 1,9 halka kapanması gözlenmemiştir.

4.2 Sinamiliden Dietilmalonat Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat İle

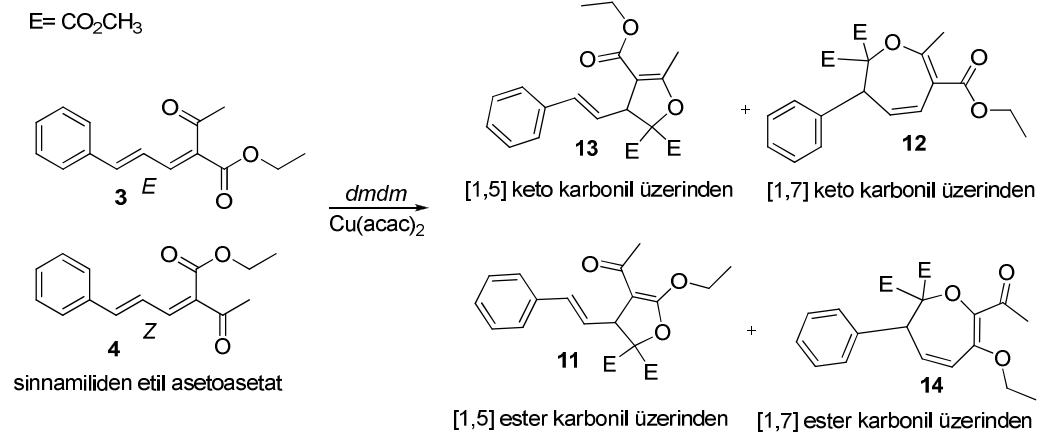
Reaksiyonu

Sinamiliden dietil malonat bileşiğinin dimetil dizomalonat ile reaksiyonu sonucunda 1+1 ürünlerinin varlığı GC-MS spektrumundan gözlenmiştir. Ancak ürünleri saflaştırma çabalarımız sonuçsuz kalmıştır. Konu ile ilgili saflaştırma çalışmaları devam etmektedir.

4.3 Sinamiliden Etilasetoasetat Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat İle

Reaksiyonu

E- ve *Z*- sinamiliden etil asetoasetat bileşiğinin dimetil dizomalonat ile reaksiyonu sonucunda [1,5] ve [1,7] halka kapanması gerçekleşmiştir. Ham ürüne uygulanan kromatografik ayırma işlemleri sonucunda ürünler birbirinden ayrılmamakla beraber bu iki ürünün yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve GC-MS analizleri ile tam olarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4.4: Sinamiliden etilasetoasetatın ile *dmdm*' in reaksiyonu

E- ve *Z*- sinnamiliden etil asetoasetatın dmdm ile reaksiyonu sonucu teorik olarak 4 farklı ürünün (11) (12) (13) (14) oluşabilme olasılığına karşın iki temel ürün (11) (12) gözlenmiştir. Bu sonuç da ekibin önceki çalışmalarını doğrulamaktadır: keto karbonili üzerinden gerçekleşen 1,7-halka kapanmalarının dihidrooxepin türevlerini tercih ettiğini, ester karbonili üzerinden gerçekleşen halka kapanmalarının ise 1,5-dihidrofuran türevlerini tercih ettiğini desteklemektedir.

4.4 Benzalasetofenon Bileşiğinin Dimetil Diazomalonat İle Reaksiyonu

Benzalasetofenon bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu sonucunda [1+1] ürünleri ve [1+2] ürününün varlığı, ham karışımın GC-MS spektrumundan gözlenmiştir. Konu ile ilgili saflaştırma çalışmaları devam etmektedir. Olası ürünler (16) (17) (18) şekil 3.8 de gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Padwa, A., and Austin, D J.**, 1994. "Ligand Effects on the Chemoselectivity of transition Metal Catalyzed Reactions of α -diazo Carbonyl Compounds," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33**, 1797-815
- [2] **Alonso, M. E., Garcia, C., Del, M.**, 1989. "Kinetics of the dirhodium Tetraacetate Catalyzed decomposition of Ethyl Diazoacetate in 1,4-Dioxane. Is Nitrogen Involved in the transition State?," *Tetrahedron*, **45**, 45-76
- [3] **Pirrung, M. C., Morehead, A. T., Jr.**, 1996. "Saturation Kinetics in Dirhodium(II) Carboxylate-Catalyzed decomposition of Diazo Compounds," *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8162-63
- [4] **Doyle, M. P., Colman, M. R., Chinn, M. S.**, 1984. "Olefin Coordination with Rhodium(II) Trifluoroacetate," *Inorg. Chem.* **23**, 3684-85
- [5] **Doyle, M. P., Mahapatro, S. N., Caughey, A.C., Chinn M.S., Colman, M. R., Harn, N. K., Redwine, A.E.**, 1987. "Olefin Coordination with Rhodium(II) Perfluoroalkanoates in Solution," *Inorg. Chem.* **26**, 3070-72
- [6] **Doyle, M. P.**, 1995. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, in Comprehensive Organometallic Chemistry II; Hegedus, L. S., Ed.; , Vol. **12**, Chapter 5.2 Pergamon Press., New York
- [7] **Padwa, A., Krumpe, K. E.**, 1992. "Application of Intramolecular Carbenoid Reactions in Organic Synthesis," *Tetrahedron* , **48**, 5385-453
- [8] **Doyle, M. P.**, 1986. "Catalytic Methods for Metal Carbene Transformations," *Chem. Rev.* **86**, 919-39
- [9] **Shankar, B. K. R., Shechter, H.**, 1982, "Rhodium Ion Catalyzed Decomposition of Aryldiazoalkanes," *Tetrahedron Lett.* **23**, 2277-80
- [10] **Doyle, M. P., Griffin, J. H., Bagheri, V., Dorow, R. L.**, 1984, "Correlations Between Catalytic Reactions of Diazo Compounds and Stoichiometric Reactions Transition Metal Carbenes with Alkenes. Mechanism of the Cyclopropanation Reaction," *Organometal.* **3**, 53-61
- [11] **Brookhart, M., Studabaker, W. B.**, Cyclopropanes from reaction of Transition-Metal-Carbene Complexes with olefins," *Chem. Rev.*, **87**, 411-32.
- [12] **Doyle, M.P., McKervey, M.A., Ye, T.**, 1998. "Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds" in Canada
- [13] **Doyle, M. P.**, 1995. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazo decomposition-Insertion and Ylide Chemistry." In Comprehensive

Organometallic Chemistry; Vol12, Chapter 5.2 Pergamon Press, New York,.

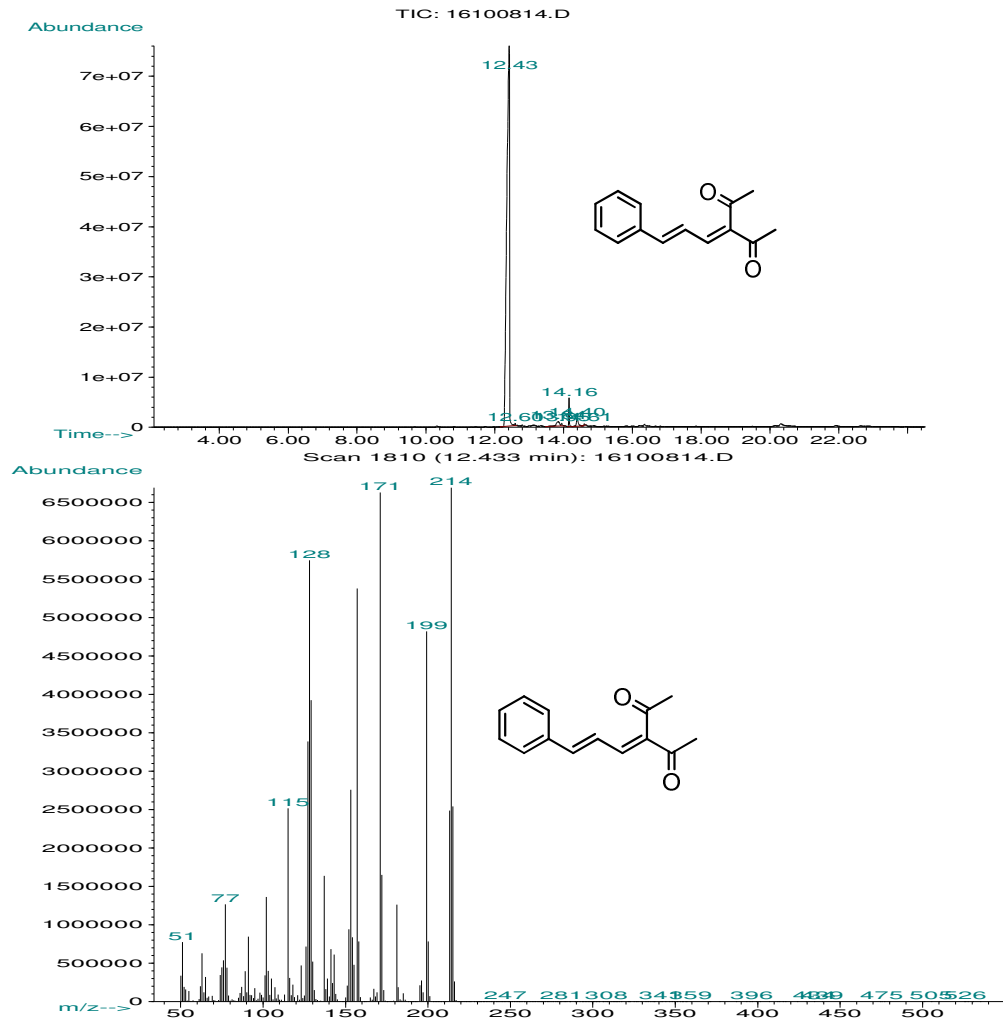
- [14] **Taber, D. F., Petty, E.H., Ramon, K.,** 1985. "Enantioselective Ring Contraction: Synthesis of (+) α -Cupareone," *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 196-99
- [15] **Taber, D. F., You, K. K., Rhingold, a. L.,** 1996. "Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion," *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 547-56,
- [16] **Tomilov, Y. V., Dokichev, V. A. Dzihemilev, U. M., Defenov O. M.,** 1993. "Catalytic Decomposition of Diazomethane as a General Method for the Methylenation of Chemical Compounds." *Russ Chem. Rev.*, **62**, 799-828
- [17] **Dzihemilev, I.U.Ö., Dokichev, V.A., Sultanov, S. Z., Khursan, S. L., Nefedov, O. M., Tomilov, Y.V., Kostitsyn A. B.,** 1992. "Interaction of Diazoalkanes and Unsaturated Compounds. II. Relative Reactivity of Olefins in Cyclopropanation By Diazomethane With Palladium Catalysts," **41**, 1846-52.
- [18] **Mende, U., Raduchel, B., Skuballa, W., Vorbrüggen, H.,** 1975. "New Simple Conversion of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds into Their Corresponding Cyclopropyl Ketones and Esters," *Tetrahedron Lett.* 629-32
- [19] **Doyle, M.P.,** 1995. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis Cyclopropanation," in Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. **12**,; Chapter 5.1. Hegedus, L. S., Ed.; Pergamon Press: New York,
- [20] **Doyle, M. P.,** 1986, "Electrophilic Metal Carbenes as Reaction Intermediates in Catalytic Reaction," *Acc. Chem. Res.* **19**, 346-56
- [21] **Wolf, J. R., Hamaker, C. G., Djukie, J.P. Kodadek, T., Woo, L. K.,** 1992. "Shape and Stereoselective Cyclopropanation of Alkenes Catalyzed By Iron Porphyrins," *J. Am. Soc.* **114**, 8336-38
- [22] **Brown, K. C., Kodadek, T.,** 1992. "A Transition-State Model for the Rhodium porphyrins- Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes by Diazo Esters," *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 8336- 38
- [23] **Casey C. P., Polichnowsky, S. W., Shusterman, A. J., Jones, C. R.,** 1979. "Reactions of $(\text{CO})_5\text{WCHC}_6\text{H}_5$ with alkenes," *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7282-92
- [24] **Doyle, M. P., van Leusen, D.,** 1982, "Rearrangements of Oxocyclopropanecarboxylate Esters to Vinyl ethers. Disparate behaviour of Transition Metal Catalysts," *J. Org. Chem.* **47**, 5326-39
- [25] **Schnaubelt, J., Marks, E., Reising, H.-U.,** 1990. "[4+1] Cycloadditions of the Rhodium Di(methoxycarbonyl) Carbenoid to 2-Siloxy-1,3-dienes," *Chem.. Ber.*, **123**, 363-74

- [26] **Davies, H. M. L.**, 1993. "Tandem Cyclopropanation/Cope Rearrangement: A General Method for the Construction of Seven-Membered Rings," *Tetrahedron*, **49**, 5203-23
- [27] **Davies, H. M. L., Hu, B.**, 1992. "Regioselective [3+2] Annulations with Rhodium(II) Stabilized Vinylcarbenoids," *Tetrahedron Lett.*, **33**, 453-56
- [28] **Davies, H. M. L., Hu, B., Saikali, E., Bruzinski, P. R.**, 1994. "Carbenoid versus Vinylogous Reactivity in Rhodium(II)-Stabilized Vinylcarbenoids," *J. Org. Chem.* **59**, 4535-41
- [29] **Tamura, Y., Mukai, C., Nakajima, N., Ikeda, M., Kido, M.**, 1981. "Synthesis, Stereochemistry and Rearrangement of Thioxanthene-10-yl(bismethoxycarbonyl)-methanides and their 9-Alkyl derivatives," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 212-17
- [30] **Andrews, G., Evans, D. A.**, 1972. "The Stereochemistry of the arrangement of allylic Sulphonium ylides: A New Method for the Stereoselective Formation of Asymmetry at Quaternary Carbon," *Tetrahedron Lett.* 5121-24
- [31] **Vedejs, E., and Kraft, G. A.**, 1982. "Cyclic Sulphides in Organic Synthesis," *Tetrahedron* **38**, 2857-64
- [32] **Vedejs, E.**, 1984. "Sulfur-Mediated Ring Expansions in Total Synthesis," *Acc. Chem. Res.*, **17**, 358-64
- [33] **Roskamp, E. J., and Johnson, C. R.**, 1986. "Generation and Rearrangement of oxonium Ylides," *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6062-63
- [34] **Ando, W., Kondo, S., Nakayama, K., Ichiori, K., Kohoda, H., Yamato, H., Imai, I., Nakaido, S., Migita, T.**, 1972, "Decomposition of Dimethyl Diazomalonate in allyl compounds containing Heteroatoms," *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3870-76
- [35] **Doyle, M. P., Bagheri, V., Harn, N. K.**, 1988. "Facile Catalytic Methods for Intermolecular Generation of Allylic Oxonium Ylides and their Stereoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement," *Tetrahedron Lett.* **29**, 5119-22
- [36] **Kido, F., Yamaji, K., Sinha, S. C., Yoshikoshi, A., Kato, M.**, 1994. "Steric Control based on allyl substituents in the [2,3]-sigmatropic rearrangement of nine membered allylsulfonium ylides. A new entry into the stereoselective Synthesis of Elemene-Type Sesquiterpenoids," *J. Chem. Commun.*, 789-90
- [37] **Doyle, M.P., Griffin, J.H., Chinn, M.S., Van Leusen, D.**, 1984. "Rearrangement of ylides Generated from reactions of Diazo Compounds with Allyl acetals and Thioacetals by Catalytic Methods-Heteroatom acceleration of the [2,3]-sigmatropic Rearrangement," *J. Org. Chem.* **49**, 1917-25
- [38] **Kametani, T., Kawamura, K., and Honda, T.**, 1987. "New entry to the C-Glycosylation by means of Carbenoid displacement Reaction. Its Application to the synthesis of Shoddomycin," *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3010-17.

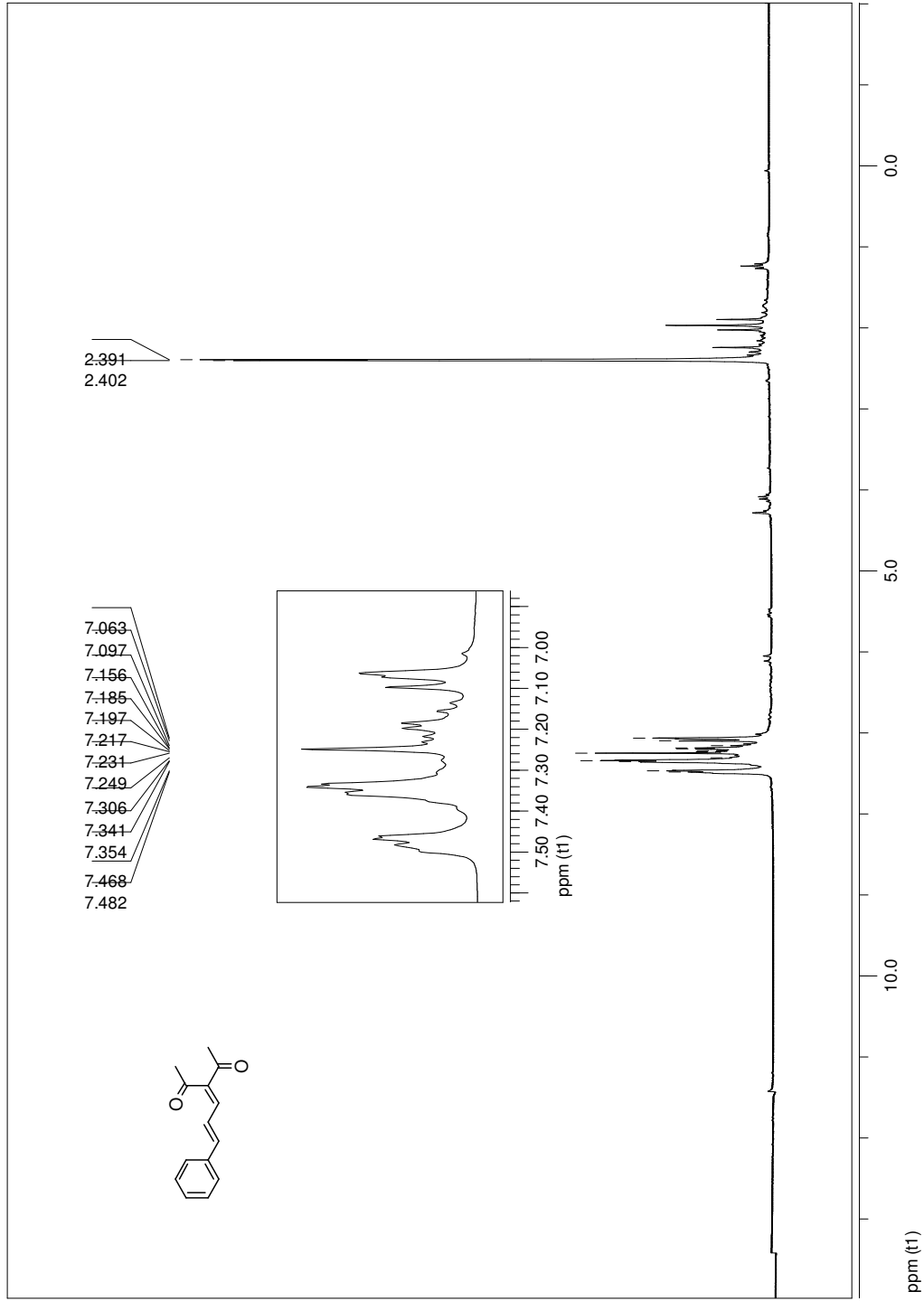
- [39] **Nozaki, H., Takaya, H., Moriuti, S., and Noyori, R.,** 1996. "Reaction of Carboxycarbene with 2-Phenyloxirane and 2-Phenyloxetane," *Tetrahedron* **22**, 3393-401.
- [40] **Nozaki, H., Takaya, H., Moriuti, S., and Noyori, R.,** 1968, "Homogeneous Catalysis in the Decomposition of Diazo Compounds by Copper Chaletes ," *tetrahedron* **24**, 3655-69.
- [41] **Tahnlı, N., Karlıga B., Anaç, O.,** 2000, "Investigations on the reactions of a carbonylcarbene with substituted 1,3-dioxepines," *Helv. Chim. Acta.*, **83**, 966-971
- [42] **Sezer, Ö., Daut, A., Anaç, O.,** 1995 reactions of enone Ethylen ketal with dimthyl diazomalonate/bis(acetylacetonate) copper (II) *Helvetica Chimica Acta* vol **78** 2036-2041.
- [43] **Kido, F., Sinha, S. C., Abiko, T., Yoshikoshi, A.,** 1990. "Stereoselectivity in the sigmatropic rearrangements of 8-Membered Cyclic Allylsulfonium ylides-Synthesis of Vinyl-Substituted Butyrolactones and Valerolactones," *Tetrahedron* **46**, 4887-906.
- [44] **Chappie, T.A., Weekly, R. M., and McMills, M.C.,** 1996," Application of Diazodecomposition Reaction in Tandem with [2,3]-sigmatropic Rearrangement to Prepare Substituted Azabicyclic Ring systems ," *Tetrahedron Lett.* **37**,6523-26
- [45] **Ye, T., Garcia, C.F., McKervery, M.A.,** 1995. "Chemoselectivity and Stereoselectivity of Cyclisation of α -Diazocarbonyls Leading to Oxygen and Sulfur Heterocycles Cataysed by Chiral Rhodium and Copper Catalysts," *J. ChemSoc Perkin Trans* **1** 1373-79
- [46] **Mc Kervery, M.A., Ye, T.,** 1992 "Asymetric synthesis of substituted chromanoses via C-H Insertion Reactions of α -Diazoketones Catalysed by Homochiral Rhodium (II) Carboxylates." *J. Chem. Soc.Chem. Commun.*, 823-24
- [47] **Clark, J.S., Krowiak, S. A., Street K., J.,** 1993. "Synthesis of cyclic ethers from copper carbenoids by formation and rearrangement of oxonium ylides," *Tetrahedron lett.*, **34**, 4385-88
- [48] **West, F. G. Naidu, B. N., and Tester, R. W.,** 1994. "Profound Catalysts effects in the generation and reactivity of Carbenoid-derived cyclid ylides," *J.Org. Chem.* **59** 6892-94
- [49] **Kharasch, M.S., Rudy, T., Nudenberg, W., and Buchi, G.,** 1953. Reactions Of Diazoacetate And Diazoketones. 1. Reaction Of ethyl Diazoacetate With Cyclohexanone And With Acotone," *J. Org. Chem.* **18**, 1030-44
- [50] **Alonso, M.E., and Jano, P.,** 1980. "The Syntheses Of Ethoxycarbonyl-1,3-Dioxoles And Oxazoles From The Copper Catalysed Thermolysis Of Ethyl Diazopyruvate In The Presence Of Ketones, Aldehydes And Nitriles," *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 721-725.
- [51] **Alonso, M.E., and Chitty, A.W.,** 1981. "A New Convenient Synthesis Of Trisubstitued 1,3-Dioxole-4-Carboxylates from Methyl 2-Diazo-3-Oxobutyrte and Aldehydes," *tetrahedron Lett.*, **22** 4181-84.

- [52] **Alanson, M.E., Garcia, M.D., and Chitty, a. W.,** 1985. "Synthesis Of Polysubstituted Dioxoles From The Cycloaddition Of Diazo Dicarbonyl-Compounds To Aldehydes And Ketnes Under Copper (II) Catalysis," *J.Org. Chem.*, **50**, 3445-49
- [53] **Spencer, T. A., Villarcia, R. M., Storm, D. L., Weaver, T.D., Friary, R. J., Poster J., Shafer, P. R.,** 1967. "Total Synthesis of Racemic Methyl Vinhaticoate," *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5497-99
- [54] **Özdemir, A.D., Anaç O.,** 1997. Reaction Of α , β beta-Enones With DiazoCompunds, *Liebigs Aun/Recueil* 1249-1254
- [55] **Anaç O., Güngör F. Ş., Kahveci Ç., Cansever M. Ş.,** 2004. Reactions of α , β -Enones with Diazo Compounds, Reaction pathways from (Z)- and (E)- α , β beta-Enones With Dimethyl Diazomalonate, *Helv. Chim. Acta*, **87**(2004), 408-415.
- [56] **Anaç, O., Özdemir, A.D., Sezer, Ö.,** 2003. Reactions of α , β -Enones with Diazo Compounds On the Nature of the 1,5-Ring Closure of α , β -Enone Ylides, *Helv. Chim. Acta*, **86**(2003), 290-298.
- [57] **Anaç O., Güngör F. Ş., Meray G.,** 2006. Synthesis of Highly Functionalized Lactones via 1,5-Electrocyclic Ring Closure, *Helv. Chim. Acta*, **89**(2006),1231.
- [58] **Padwa, A., Chinn, R.L., Hornbuckle, S.F., Zhang, Z. J.,** 1991" Tandem cyclisation-cycloaddition reaction of rhodium carbenoids. Studies dealing with the geometric requirements of dipole formation," *J. Org. Chem.*, **56**, 3272-78.
- [59] **Dauben , W.G., Dinges, J., Smith, T.C.,** 1993, "A Convergent Approach Toward The Tigliane Ring Systems," *J. Org. Chem.* **58**, 7635-37
- [60] **Padwa, A., Hornbuckle, S.F., Fryxell, G. E., Stull, P.D.,** 1989. "Reactivity Patterns In The Rhodium Carbenoid Induced Tandem Cyclisation-Cycloaddition Reacion," *J. Org. Chem.* **54**, 817-24
- [61] **Bien, S., Gillon, A.,** 1974. " Intramolecular cyclisation of alfa-Diazo Ketones through Carbonyl ylide Intermediates. A Novel Formation of the Furan-3 (2H)-one System, *Tetrahedron lett.* 3073-74.
- [62] **Padwa, A., Carter, S.P., Nimmesgern, H., Stull, P.D.,** 1988." Rhodium (II) Acetate Induced Intramolecular Dipolar Cycloadditions of o-Carboalkxy-diazoacetophenone derivatives," *J. am. Chem. Soc* **110**, 2894-900
- [63] **Wulfman, D. S.; McGibboney, B. G.; Steffen, E. K.; Thinh, N. V.; McDaniel, R. S.; Peace, B. W.** *Tetrahedron* **1976**, 32, 1257
- [64] **Allen, Spangler,** 1945. Organic Synthesis, **25**, 43.
- [65] **Anaç O., Sezer, Ö., Candan,O., Güngör F. Ş., Cansever M. Ş.,** " Carbonyl ylide reactions of α -benzylidene- β -dicarbonyl compounds: competitive formation of dihydrofurans and dihydrobenzoxepines". *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 1062-1065

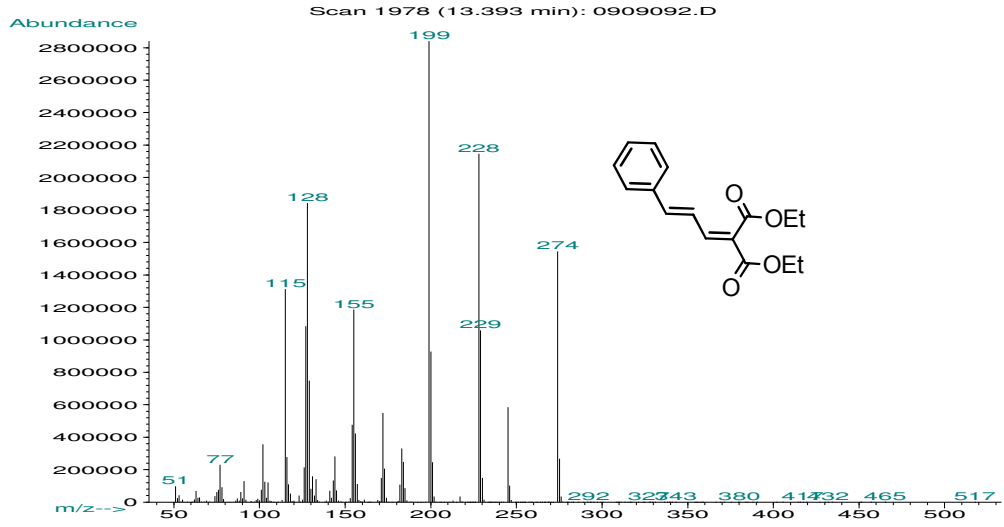
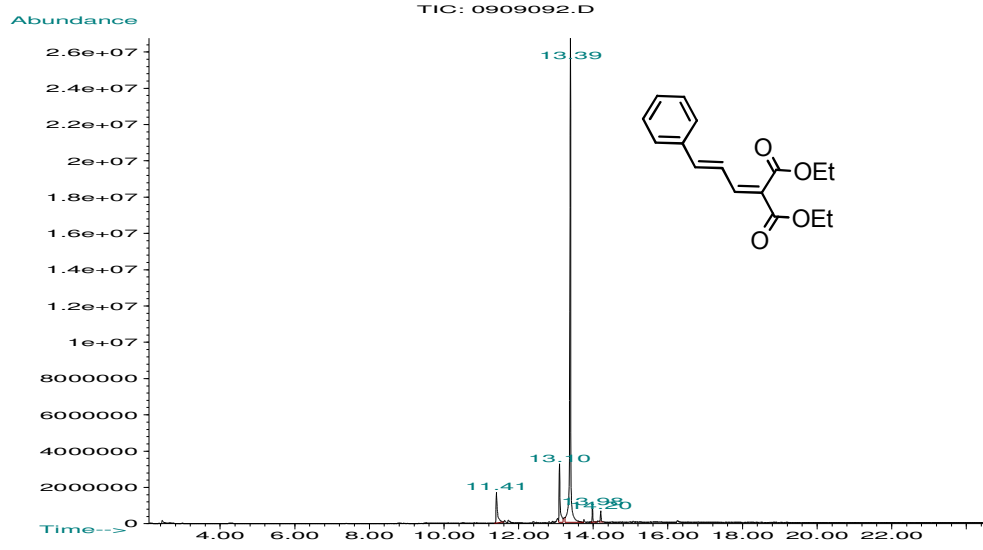
- [66] **Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D.** (1957). "The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I". *J. Am. Chem. Soc.* **79**: 1920–1923.

EKLER

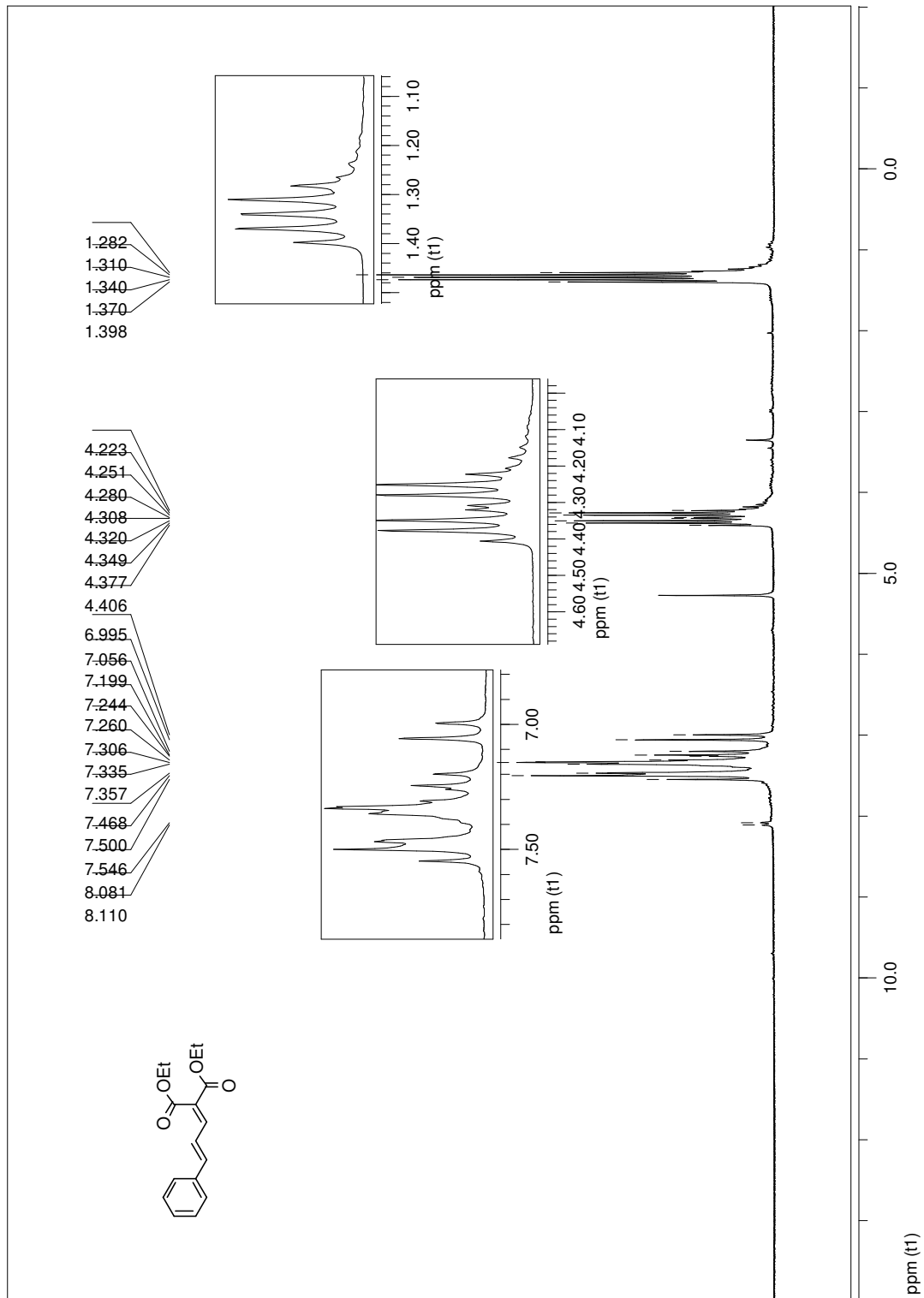
Çizelge A.1: Sinamiliden asetilaseton bileşiğinin kütle spektrumu



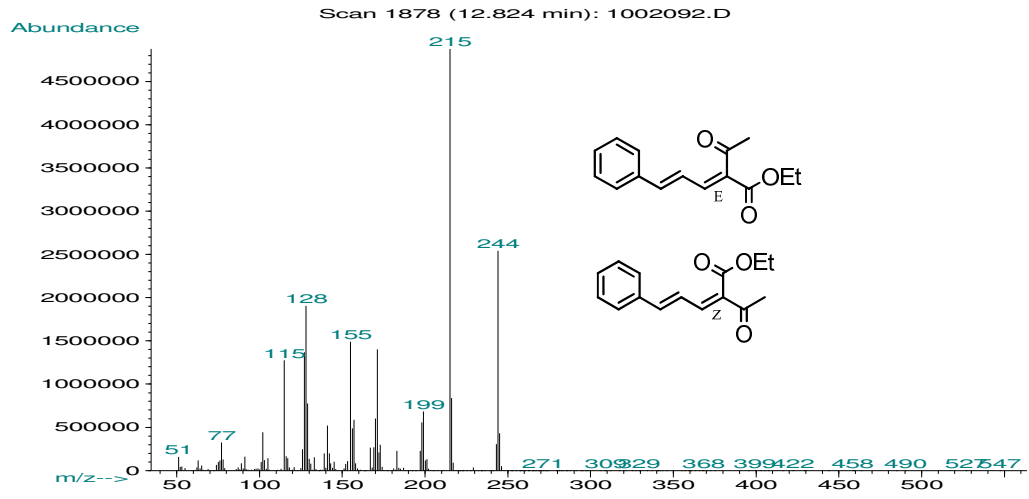
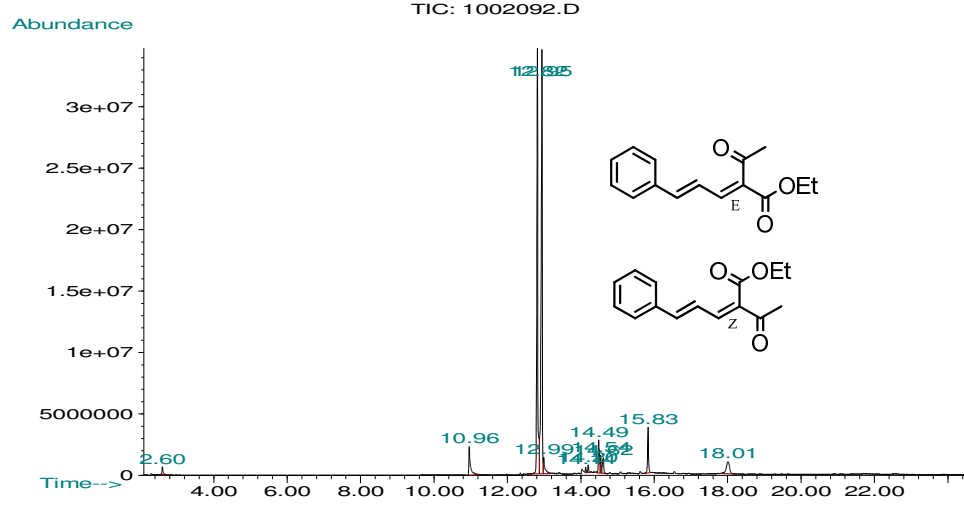
Çizelge A.1: Sinnamiliden asetilaseton bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



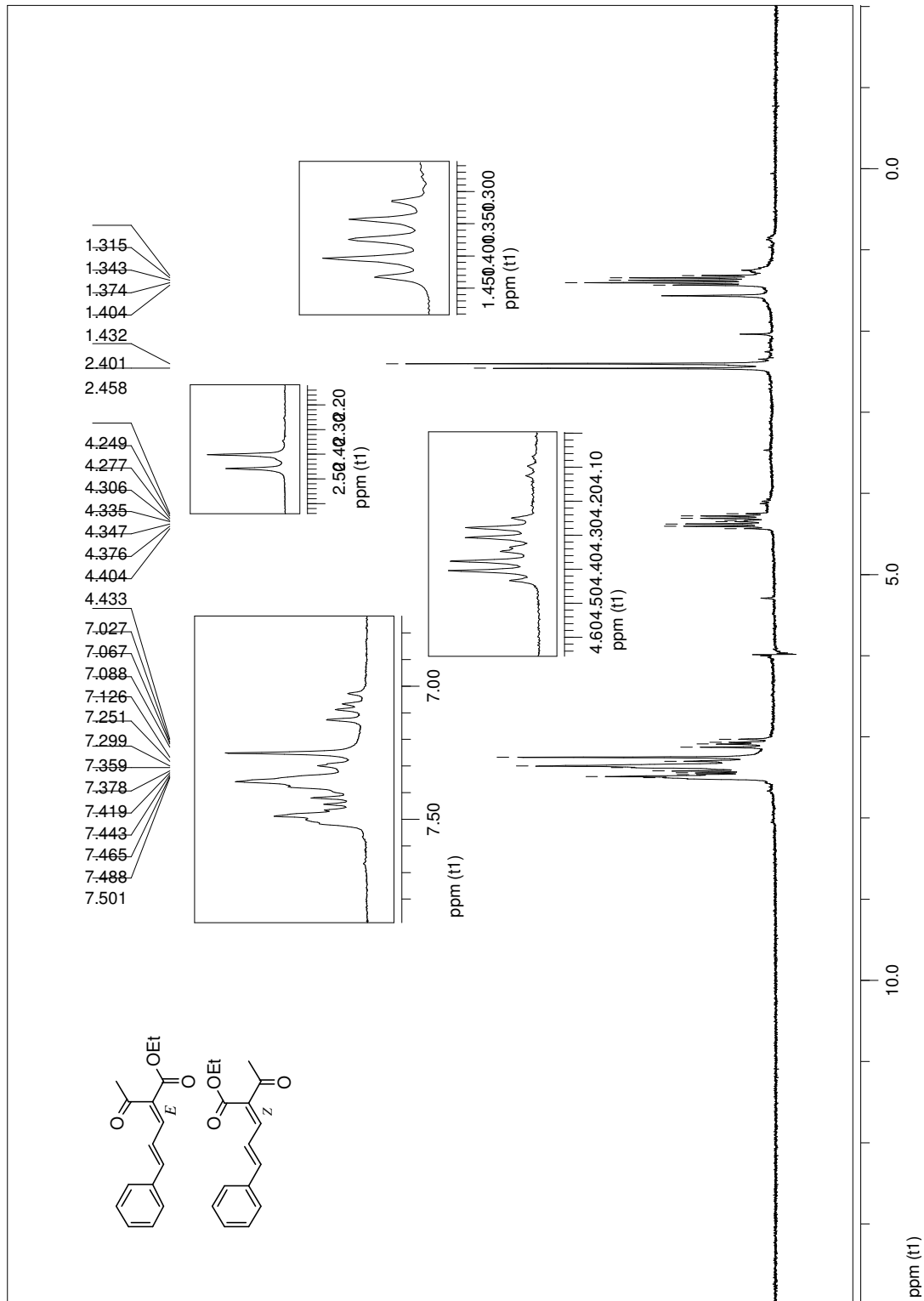
Çizelge B.1: Sinamiliden dietilmalonat bileşiminin kütle spektrumu



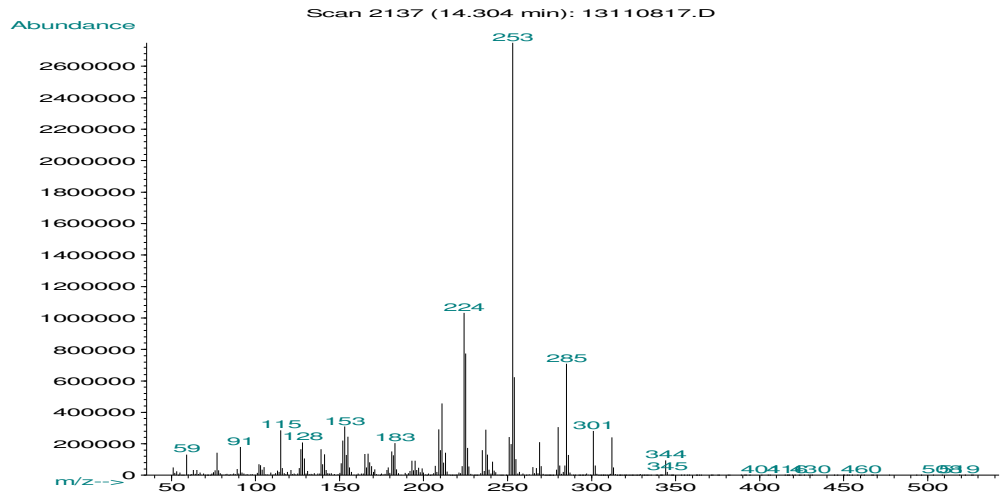
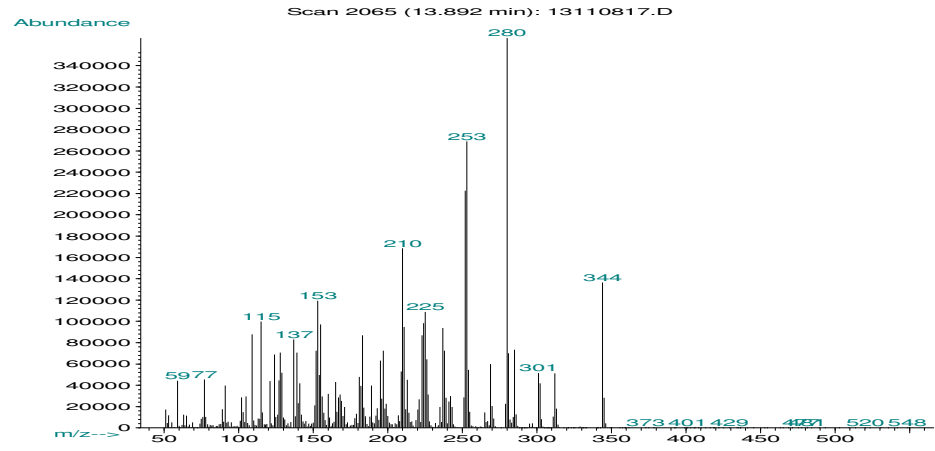
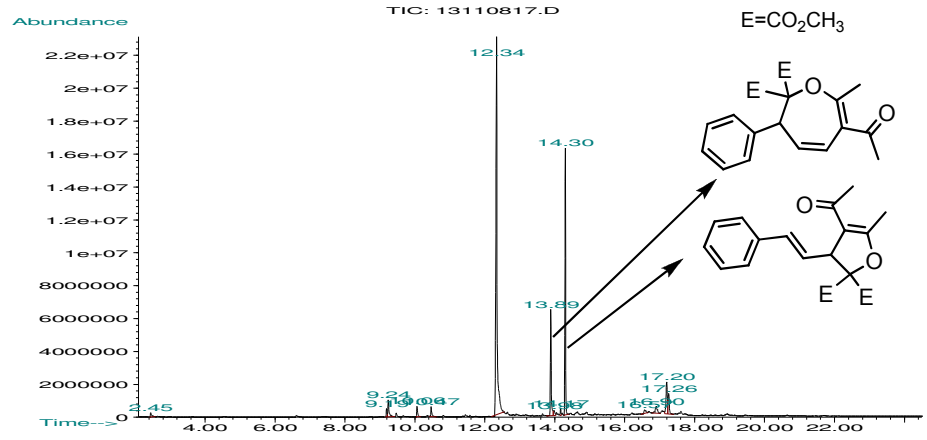
Çizelge B.2: Sinamiliden dietilmalonat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



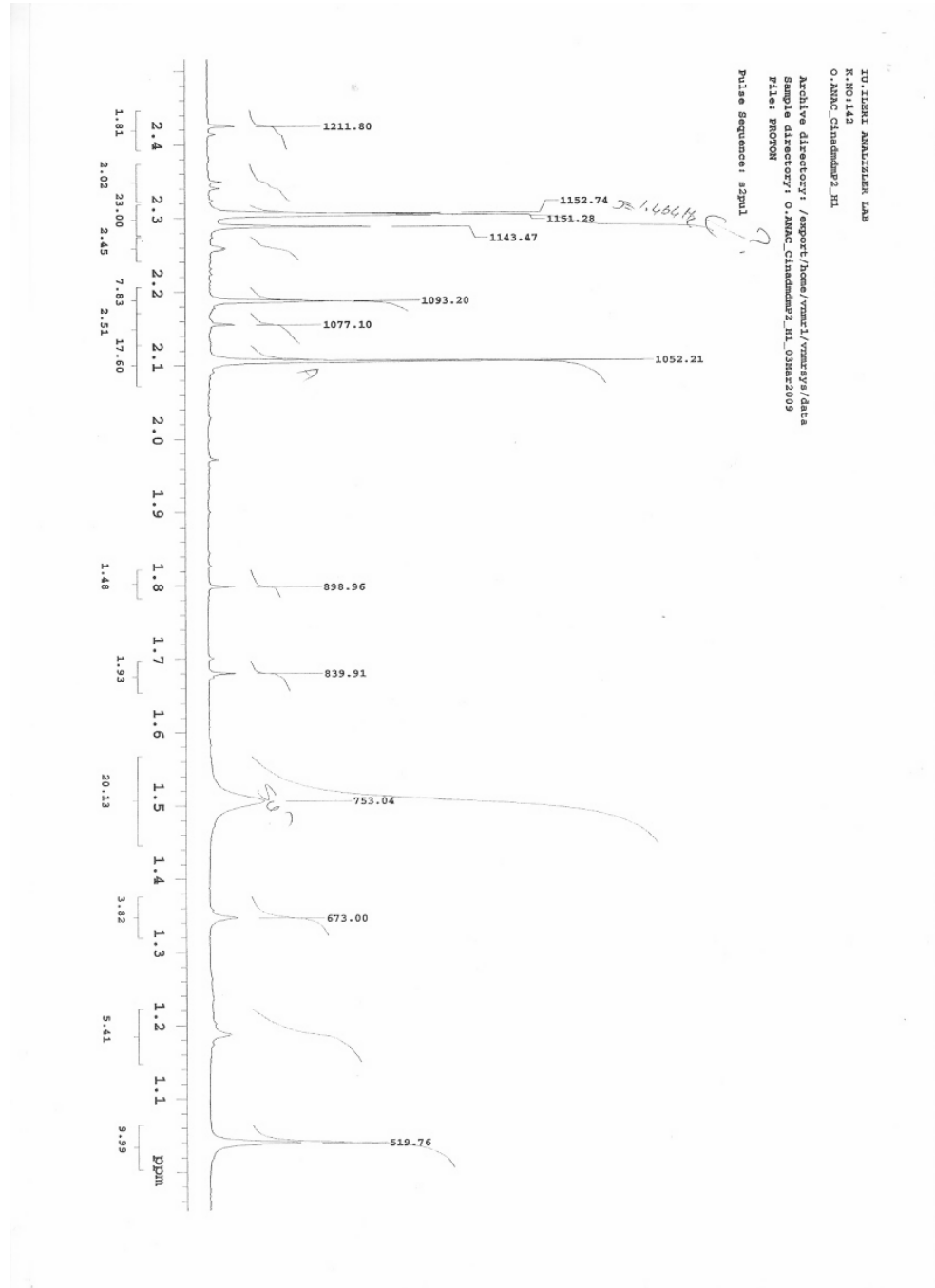
Çizelge C.1: Sinamiliden etilasetoasetat bileşığının kütle spektrumu



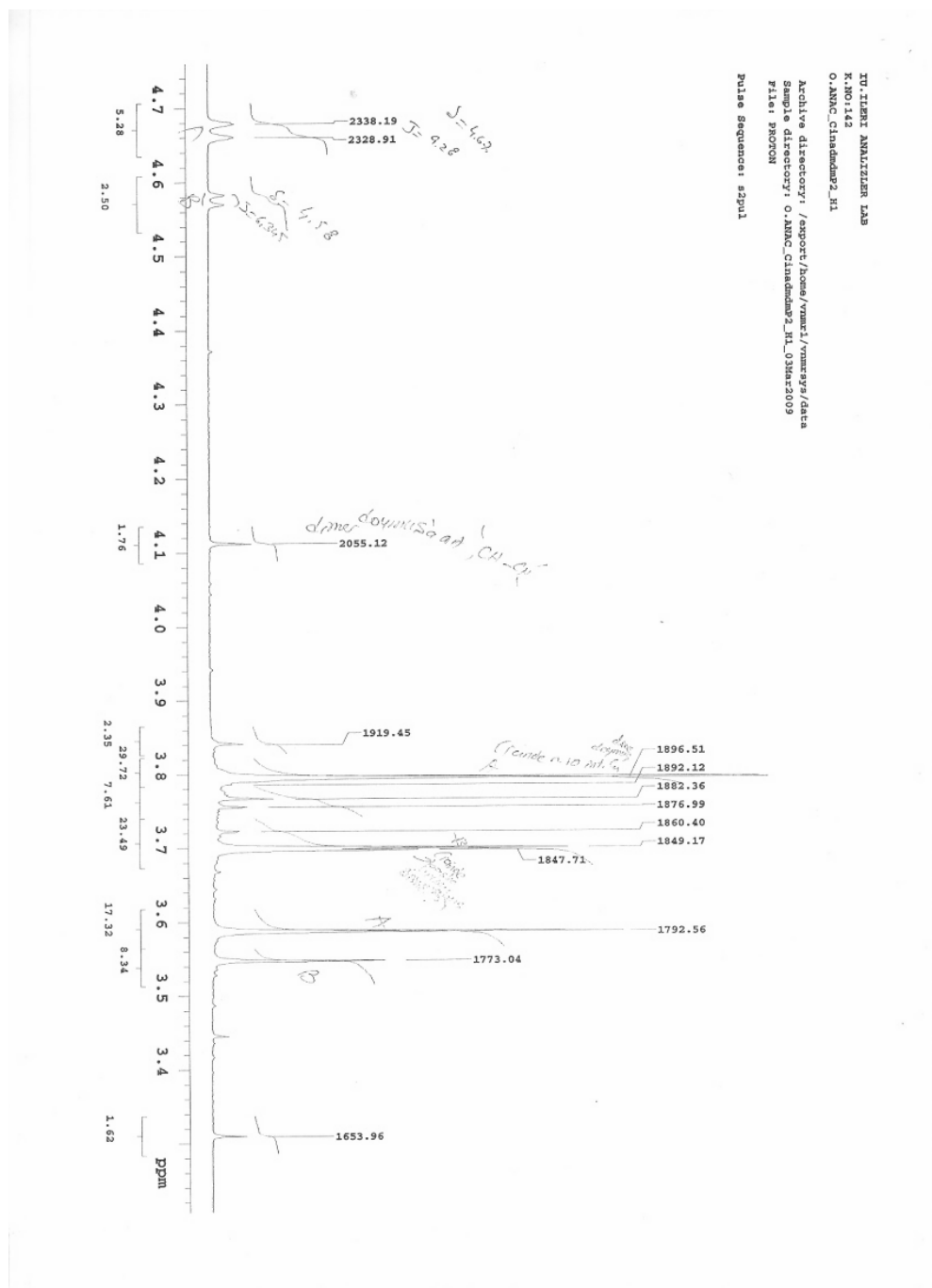
Çizelge C.2: Sinnamiliden etilasetoasetat bileşığının HNMR spektrumu

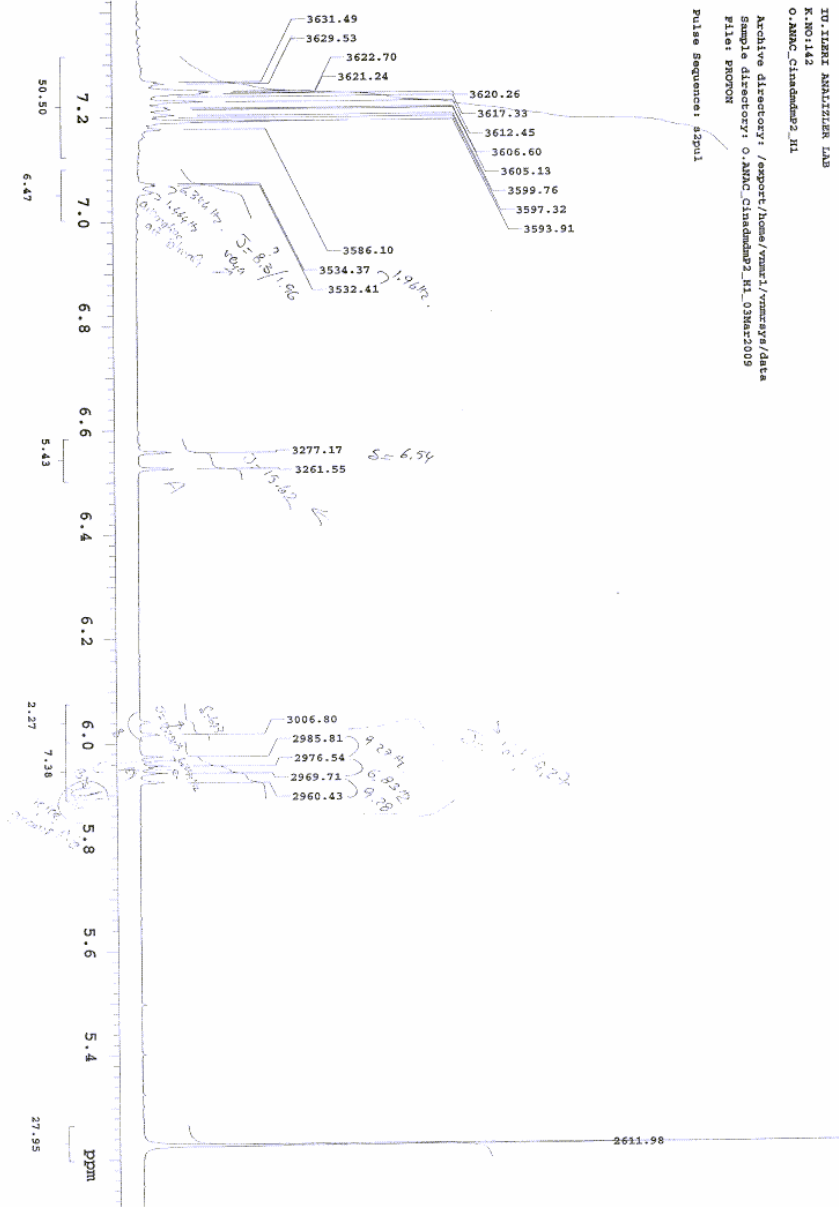


Çizelge D.1: Sinnamiliden asetilaseton ve *dmdm* reaksiyonuna ait ham karışımın kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmaları



Çizelge D.3: Sinnamiliden asetilaseton ve *dmdm* reaksiyonuna ait ürün karışımın ^1H NMR spektrumu($\delta=1-3$ ppm bölgesi)





Çizelge D.5: Sinnamiliden asetilaseton ve *dmdm* reaksiyonuna ait ürün karışımının ^1H NMR spektrumu($\delta=5-7$ ppm bölgesi)

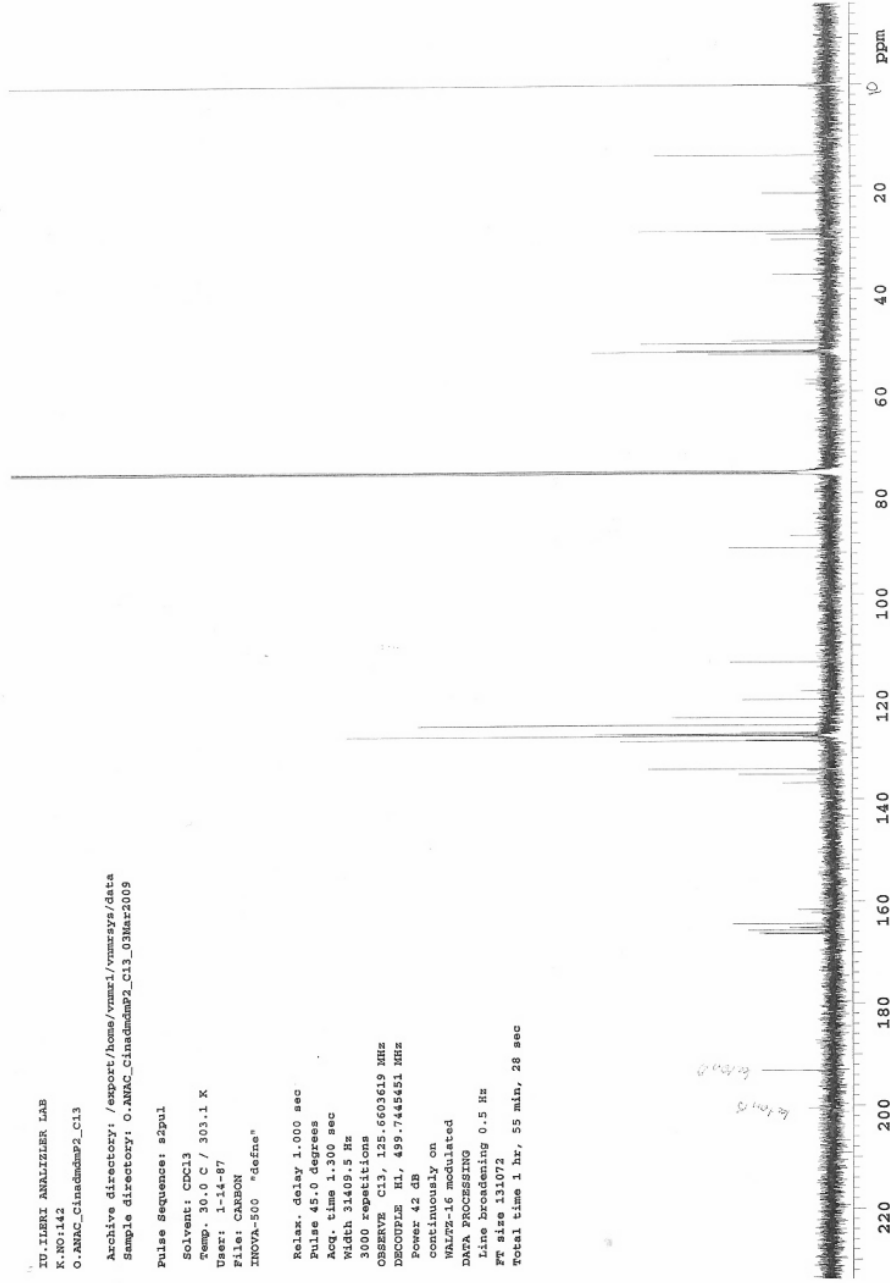
TU.İLEHİ ANALİZLER LAB
K.NO:142
O.AMAC_Cinadmdm2_C13

Archive directory: /export/home/vmr1/vmrxyz/data
Sample directory: O.AMAC_Cinadmdm2_C13_03Mar2009

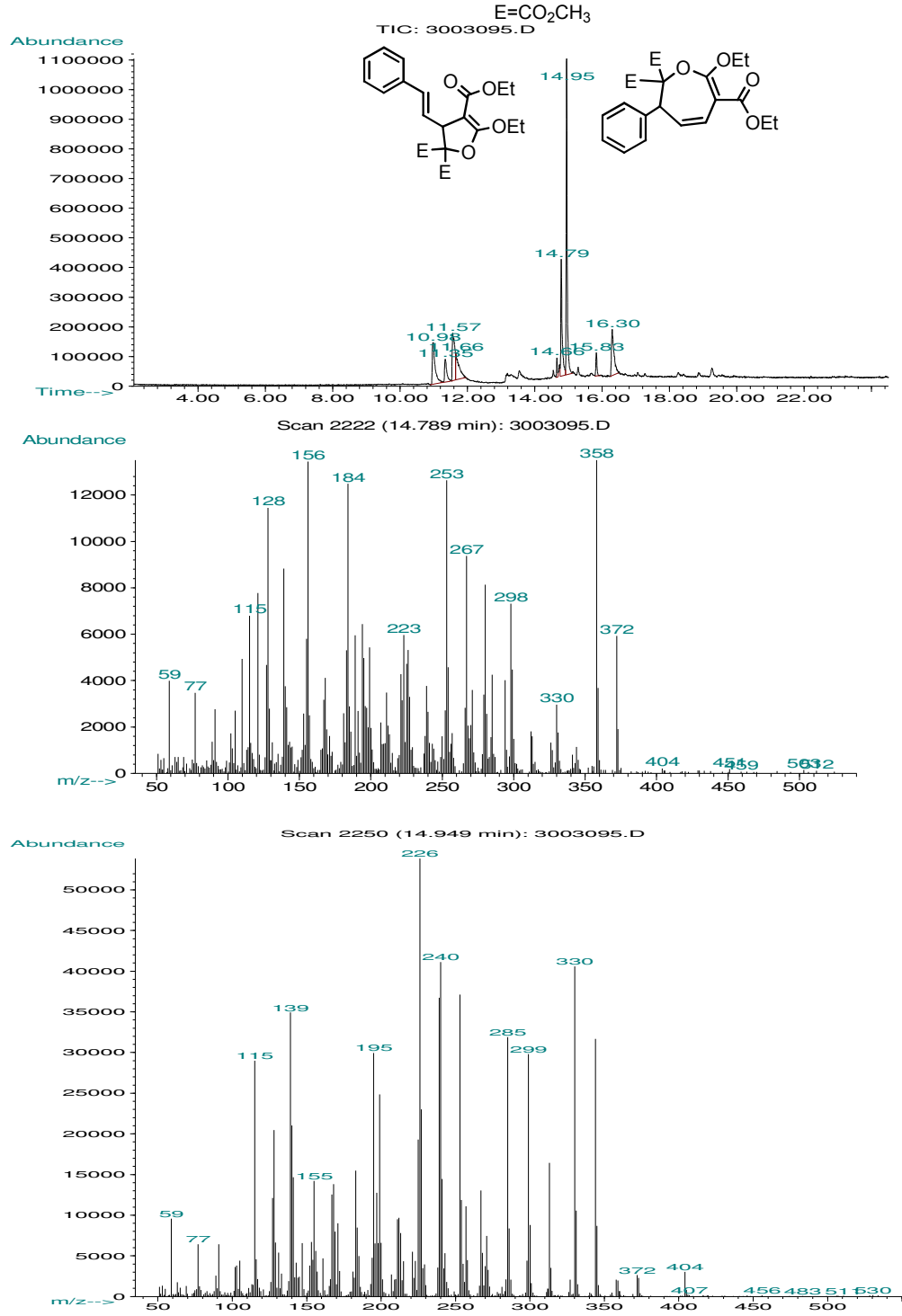
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3
Temp: 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
File: CARBON
INOVA-500 "defne"

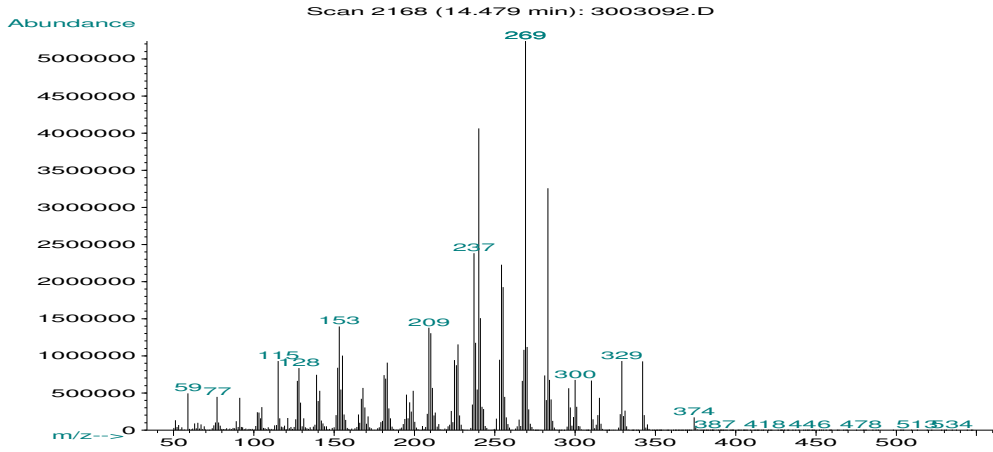
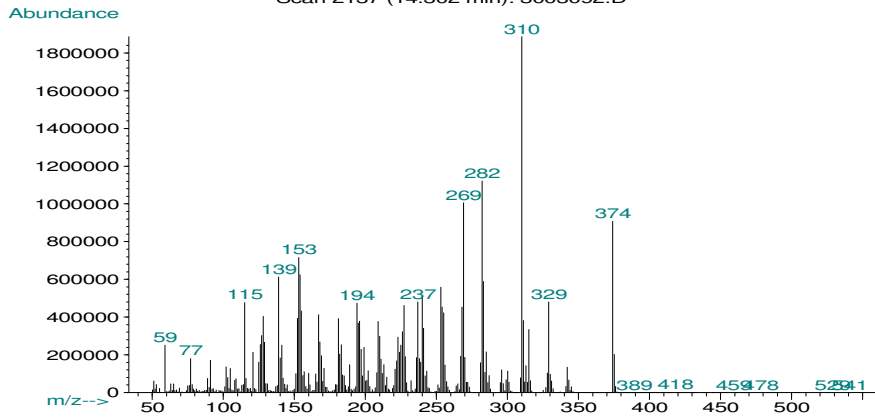
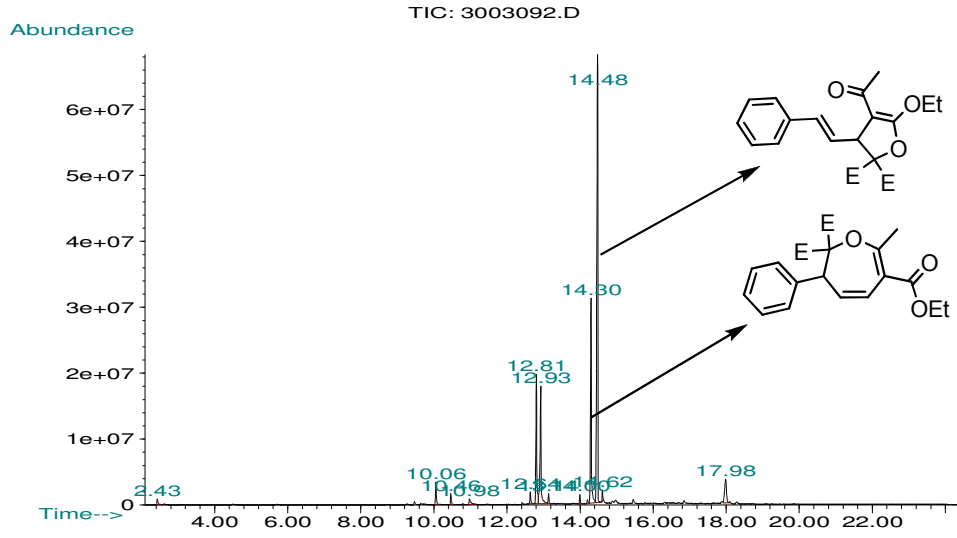
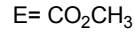
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 31409.5 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 125.6603619 MHz
DECOUPLE H1, 499.7445451 MHz
Power 42 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 131072
Total time 1 hr, 55 min, 28 sec



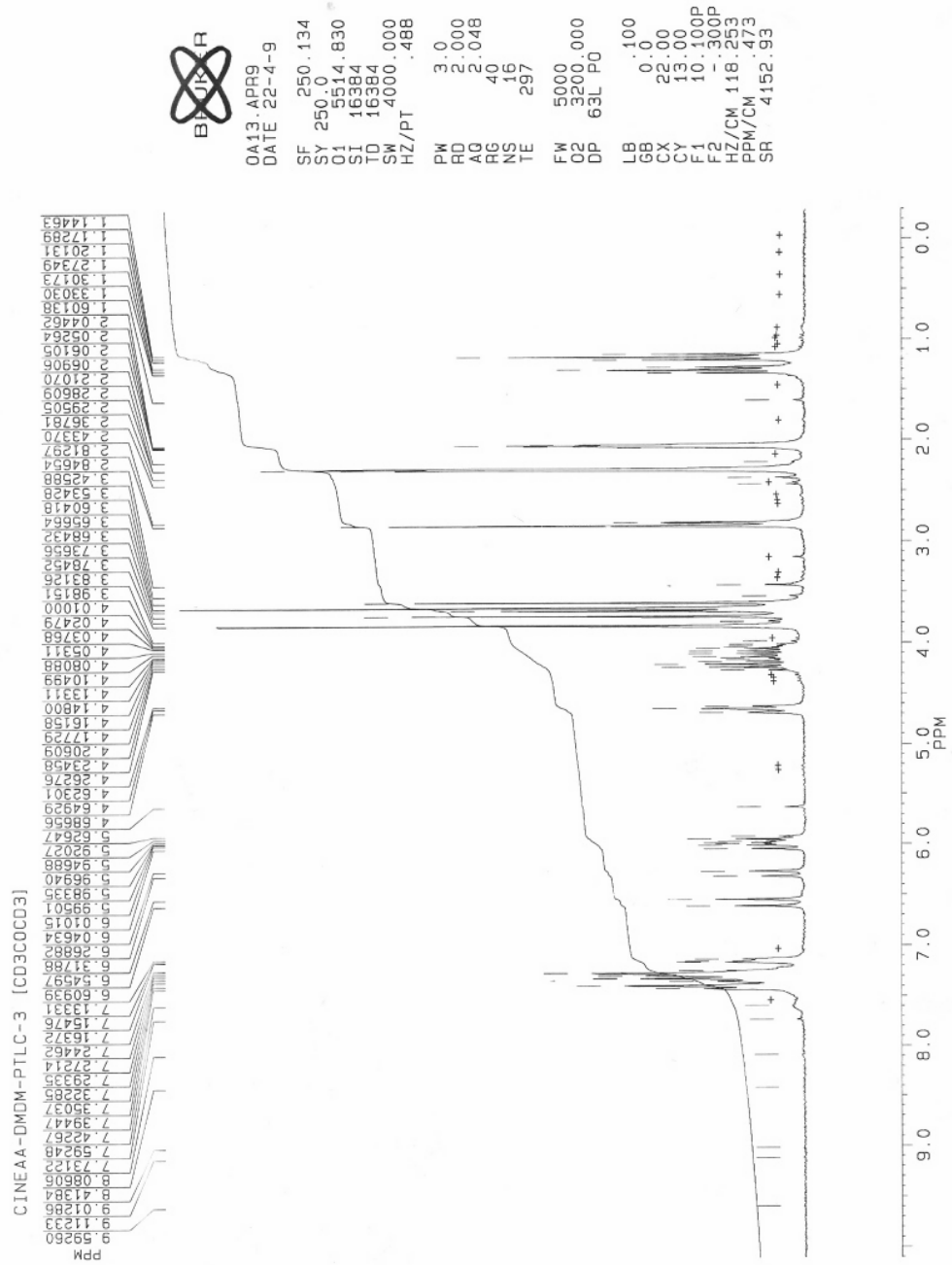
Çizelge D.6: Sinneniliden asetilaseton ve *dmdm* reaksiyonuna ait ürün karışımın ^{13}C NMR spektrumu



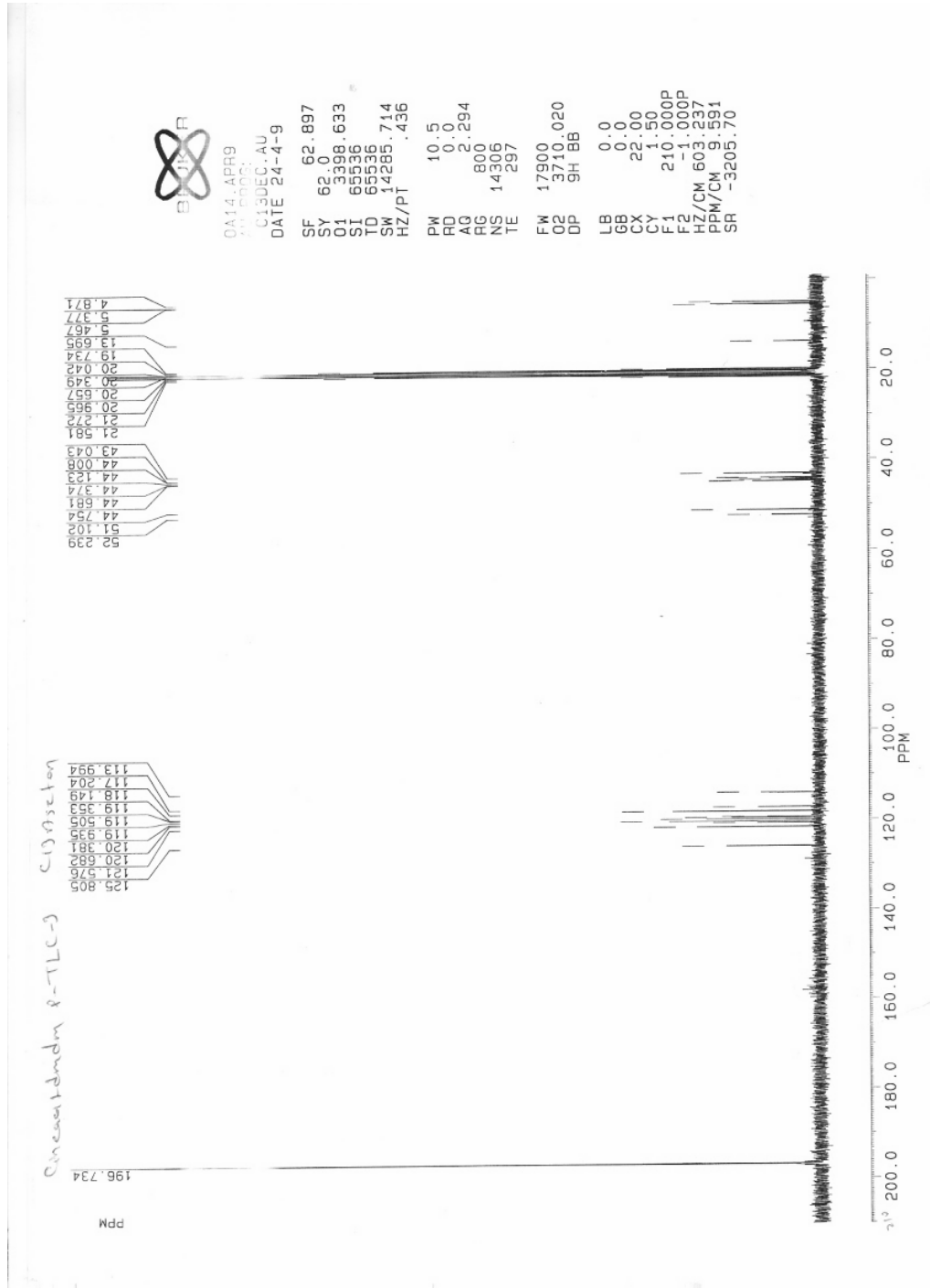
Çizelge E.1: Sinnamiliden dietilmalonat ve *dmdm* reaksiyonuna ait ham karışıma p-TLC yapıldıktan sonra 3 nolu fraksiyonun kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmaları



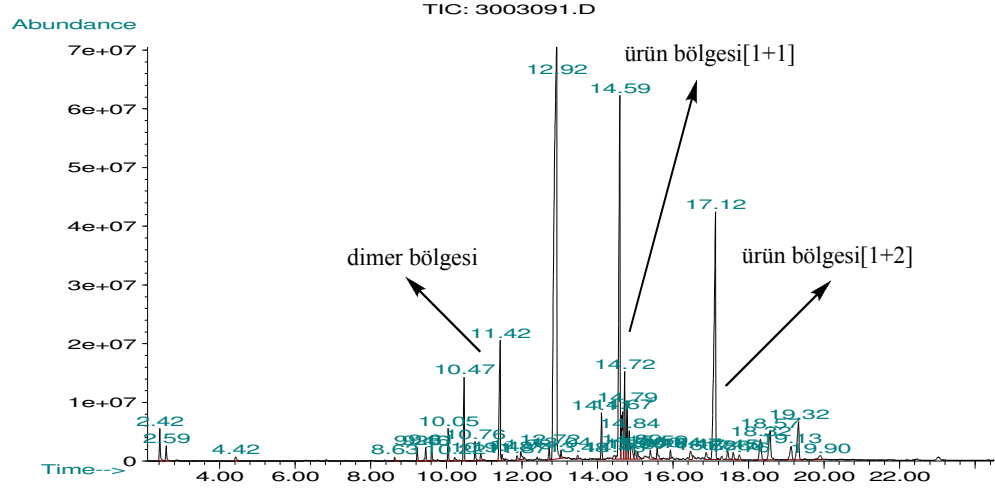
Çizelge F.1: Sinnamiliden etilasetoasetat ve *dmdm* reaksiyonuna ait ham karışımı kütle spektrumu ve ürünlerin yarılmaları



Çizelge F.2: Sinnamiliden etilasetoasetat ve *dmdm* reaksiyonuna ait ürün karışımının ¹H NMR spektrumu



Çizelge F.3: Sinamiliden etilasetoasetat ve *dmdm* reaksiyonuna ait ürün karışımın ^{13}C NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Mustafa Kaya

Doğum Yeri ve Tarihi: Gümüşhane / 12.11.1983

Adres: Aydıntepe mah. Eser sok. No:7/12 Tuzla/İSTANBUL

Lisans Üniversite: Marmara Üniversitesi