

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**α,β -KONJUGE KETONLARIN
DİAZO BİLEŞİKLERİYLE VERDİĞİ 1,5-KAPANMA
REAKSİYONLARINA SÜBSTİTÜENT ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimyager, Çiğdem KAHVECİ**

Anabilim Dalı : Kimya

Programı : Kimyagerlik

MAYIS 2003

**α,β -KONJUGE KETONLARIN
DİAZO BİLEŞİKLERİYLE VERDİĞİ 1,5-KAPANMA
REAKSİYONLARINA SÜBSTİTÜENT ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimyager, Çiğdem KAHVECİ
(509991116)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 5 MAYIS 2003
Tezin Savunulduğu Tarih : 26 MAYIS 2003**

**Tez Danışmanı : Prof.Dr. Olcay ANAÇ
Diğer Jüri Üyeleri Prof.Dr. Ümit TUNCA (İ.T.Ü)
Doç.Dr. Mehmet SOMER (KOÇ ÜNV.)**

MAYIS 2003

ÖNSÖZ

α,β -Doymamış karbonil bileşikleri, çok sayıda organik sentezde çıkış bileşikleri olarak kullanılmaktadırlar.

Bu çalışmada, 1,5- Elektrosiklik kapanma reaksiyonu üzerinden sadece furan türevi verecek, fakat sonraki furanofuran oluşumuna engel olacak uygun sterik yapılarıdaki α,β -konjuge ketonları hazırlamak ve bunların dimetildiazomalonat ile katalitik reaksiyonlarını incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmam esnasında bana her türlü maddi ve manevi destek veren, kendimi geliştirmemde büyük emeği olan sevgili hocam Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç Dr. Özkan SEZER'e ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Daut ÖZDEMİR'e, ayrıca Organik Kimya Anabilim Dalındaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olan ve sonsuz desteklerini esirgemeyen aileme, özellikle sevgili kardeşime, ayrıca başta okul müdürüm Sayın Rıfat Albayrak olmak üzere bütün mesai arkadaşlarıma tüm fedakarlıkları ve yardımları için teşekkür ederim.

Mayıs 2003

Çiğdem KAHVECİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	xi
SUMMARY	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TEORİK KISIM	4
2.1 Diazo bileşiklerinin Katalitik Bozunma Reaksiyonları	5
2.1.1 Metal karben oluşumu ile yürüyen reaksiyonların mekanizması	5
2.1.2 Metal olefin komplekslerinin elektrofilik katılmasına ait mekanizma	8
2.1.3 Diazo dekompozisyonlarında bakır katalizörlerin kullanılması	9
2.2 Katalitik koşullarda gerçekleşen Araya Girme reaksiyonları	11
2.3 Katalitik koşullarda gerçekleşen Siklopropanlanma ve Benzeri Katılma Reaksiyonları	14
2.3.1 Siklopropan oluşum mekanizması ve siklopropan oluşumundaki stereokimya	15
2.3.2 Organik sentezlerde donör akseptör görevi üstlenen siklopropanlanma ve bunların özel reaksiyonları	17
2.3.3 Vinildiazoasetatlar-moleküllerarası halkalaşma reaksiyonları	18
2.3.3.1 Formal [3+4] siklokatılma reaksiyonu	18
2.3.3.2 Formal [3+4] siklokatılma reaksiyonu	19
2.4 1,3-Dipolar Ketokarben Katılması	19
2.5 Diazokarbonil Bileşiklerinden Ylid Oluşumu ve Ylid Reaksiyonları	20
2.5.1 Moleküller arası reaksiyonlarda ylid oluşumu ve sonraki reaksiyonları	23
2.5.1.1 [2,3]-Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları	23
2.5.1.2 [1,2]-Araya girme (Stevens düzenlemesi) ve ilgili reaksiyonlar	25
2.5.1.3 β -Eliminasyonlarıyla oluşan [1,4] düzenlenmeleri	27
2.5.2 Ylid oluşumu ve sonraki düzenlenme reaksiyonlarındaki kemo- ve stereo- seçicilik	28
2.5.3 Diazokarbonil bileşiklerinden karbonil ylid oluşumu	30
2.5.3.1 Ester kökenli karbonil ylidlerin reaksiyonları	33
2.5.3.2 Karbonil ylid oluşumundaki kemoselektivite	34

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler	36
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.3 Enon Bileşiklerinin Sentezine Ait Genel Prosüdür	37
3.3.1 Benziliden Dietil Keton sentezi	38
3.3.2 Benziliden Diizobütil Keton	54
3.4 Enon Bileşiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonlarına Ait Genel Prosüdür	37
3.4.1 Benzilinden dietil Ketonun Diazomalonat ile Reaksiyonu	40
3.4.2 Benziliden diizobütil Ketonun Diazomalonat ile Reaksiyonu	54
3.4.3 Trans-Etilkrotonatın Dimetildiazomanot ile Cu(II) Asetilasetonat Katalizörlüğündeki Reaksiyonu	82
5. SONUÇLAR	110
KAYNAKLAR	113
EKLER	119
ÖZGEÇMİŞ	124

KISALTMALAR

DMDM	: Dimetil diazomalonat
Cu (acac)₂	: Bakır (II) asetil asetonat
Me	: Metil
Ph	: Fenil
IR	: Infrared spektroskopisi
MS	: Kütle spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik rezonans spektroskopisi
GC-MS	: Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
P-TLC	: Preparatif ince tabaka kromatografisi
Rt	: Alıkonma zamanı

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1:	α, β -konjuge aldehitler' in bir diazobiskarbonil bileşiği ile aldehit fonksiyonu üzerinden verdiği farklı halka kapanma reaksiyonları.....ix	ix
Şekil 2:	α, β - Konjuge ketonlar'ın diazobiskarbonil bileşikleri ile bir karbonil ylid üzerinden perisiklik 1,5- halka kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevi bileşikleri oluşturmaları.....x	x
Şekil 3 :	Bir dihidrofuran türevinin yeni bir karben / karbenoid ile reaksiyonu.....x	x
Şekil 4 :	$R = -C_6H_5$; $R^1 = -CH_3$ $R = -C_6H_5$; $R^1 = -CH_3$ ve $-CH(CH_3)_2$; $R^2 = -C_2H_5$ ve $-CH_2CH(CH_3)_2$ olan iki adet α, β - konjuge keton bileşiğinin uygun bileşiklerden çıkılarak aldol kondenzasyon reaksiyonu ile sentez edilmesi.....xi	xi
Şekil 5 :	α - benzilidendietylketon ve α - benzilidendiisopropilketon bileşiklerinin Cu(II) asetilasetonat katalizörlüğünde, benzen çözücüsünün kaynama sıcaklığında dimetildiazomalonat ile reaksiyonu.....xii	xii
Şekil 6 :	trans - Etilkrotonat' in Cu (II) asetilasetonat katalizörlüğünde, benzen çözücüsünün kaynama sıcaklığında dimetildiazomalonat ile reaksiyonu.....xiii	xiii
Figure 1:	Reaction of α, β - conjugate aldehydes with several diazo - biscarbonyl compounds which yields different ring closure products.....xiv	xiv
Figure 2:	1,5- Ring closure reaction of α, β -unsaturated ketones with appropriate sterical demands usually realize a pericyclic to yield dihydrofuran derivatives.....xv	xv
Figure 3 :	Reaction of dihydrofuran derivatives with a second molecule of a carbene/carbenoid's yielding second step furanofuran derivatives.....xv	xv
Figure 4:	Synthesis of two α, β -conjugated ketones ($R = C_6H_5$, $R^1 = CH_3$ and $CH(CH_3)_2$, $R^2 = C_2H_5$ and $CH(CH_3)_2$) by aldol condensation reactions of appropriate starting compounds.....xvi	xvi
Figure 5:	1,5- Ring closure reaction of synthesised benzylidene diethyl ketone and benzylidene diisopropyl ketone with dimethyl diazomalonate using Cu(II) acetylacetonate as the catalyst in boiling benzene solution.....xvii	xvii

Figure 6 :	Reaction of trans- ethyl crotonate with dimethyl diazomalonate using Cu(II) acetylacetonate as the catalyst in benzene solution.....	xviii
Şekil 1.1 :	α,β -konjuge aldehytler' in bir diazobiskarbonil bileşiği ile aldehit fonksiyonu üzerinden verdiği farklı halka kapanma reaksiyonları.....	1
Şekil 1.2 :	α,β -Konjuge ketonlar'ın diazobiskarbonil bileşikleri ile bir karbonil ylid üzerinden perisiklik 1, 5 - halka kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevi bileşikleri oluşturmaları.....	2
Şekil 1.3 :	Bir dihidrofuran türevinin yeni bir karben / karbenoid ile reaksiyonu.....	2
Şekil 3.1 :	Benzilidendietilketon 'un damıtma sonucu ele geçen ürün fraksiyonu na ait ^1H -NMR spektrumu.....	39
Şekil 3.2 :	Benzilidendietilketonun dmdm ile reaksiyonu sonucu oluşan ham reaksiyon karışımın (BEK) kolondan benzen yıkaması ile ele geçen ekstraktına yapılan P – TLC ' ye ait 3 nolu zonun GC – MS spektrumu ve $R_t = 15.046, 18.573$ ' e ait molekül kütlesi modelleri.....	44
Şekil 3.3 :	BEK'nın benzen ile kolon yıkamasına yapılan P-TLC'ye ait 3 nolu zonun ^1H -NMRspektrumu.....	45
Şekil 3.4:	BEK'nın Benzen ile kolon yıkamasına yapılan P-TLC'ye ait 3 nolu zonun ^{13}C -NMR spektrumu.....	46
Şekil 3.5 :	BEK'nın benzen ile kolon yıkamasına yapılan P-TLC'ye ait 2 nolu zonun GC-MS spektrumu.....	49
Şekil 3.6 :	P-TLC 2 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu.....	51
Şekil 3.7 :	P-TLC 2 nolu zona ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	52
Şekil 3.8 :	Benziliden diizobütilketon ile benzaldehit' in reaksiyonu sonucu ele geçen reaksiyon karışımına ait GC-MS spektrumu ve $R_t = 11.249, 12.305, 14.468$ 'e ait molekül kütlesi modelleri.....	58
Şekil 3.9:	Ham karışıma ait ^1H -NMR spektrumu	59
Şekil 3.10 :	Ham aldol reaksiyonu' na yapılan P-TLC 'den en üst teki zon 5' e ait GC-MS spektrumu.....	60
Şekil 3.11 :	Ham aldol reaksiyonu' na yapılan P-TLC 'den en üst teki zon 5' e Ait ^1H -NMRspektrumu.....	61
Şekil 3.12	Ham aldol karışımına ait ^1H -NMR spekturumunun $\delta = 2.64-2.37$ bölgesinin büyük ölçekli hali.....	63
Şekil 3.13 :	Benziliden dBenziliden dietilketonun dimetildiazomalonat ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham reaksiyon karışımına ait GC-MS spektrumu ve $R_t = 18.491, 21.175, 21.257, 26.658, 26.852$	69
Şekil 3.14 :	Ham reaksiyon karışımına yapılan P-TLC'den 1 nolu zona ait GC-MS spektrumu ve $R_t = 26.667, 26.861$ 'e ait molekül kütlesi modelleri.....	73
Şekil 3.15 :	Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC'de 1 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu.....	76
Şekil 3.16 :	Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC'den 4 nolu zona ait GC-MS spektrumu ve $R_t = 21.179, 21.269$ 'a ait moleküler kütle modelleri.....	79
Şekil 3.17 :	Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC den 4 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu ve 5.4-3.0 ppm aralığının büyütülmüş şekli.....	81

Şekil 3.18 :	trans-Etilkrotonatın dmdm ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham karışıma ait GC – MS spektrumu ve $R_t = 5.53, 8.08, 22.52, 24.66'$ e ait molekül kütlesi modelleri.....	87
Şekil 3.19:	trans - Etilkrotonatın dmdm ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham karışıma ait $^1\text{H-NMR}$ ve 4.6-2.2 ile 2.0-0.8 aralıklarının büyütülmüş şekilleri.....	90
Şekil 3.20 :	trans-Etilkrotonatın dmdm ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham karışıma ait $\text{C}^{13}\text{-NMR}$ spektrumu.....	91
Şekil 3.21 :	trans- Etilkrotonatın alümina nötral kolondan benzenli yıkamaya yapılan P-TLC ye ait 1 nolu zon un GC-MS spektrumu ve $R_t = 5.68, 6.313, 8.188'$ e ait molekül kütlesi modelleri.....	94
Şekil 3.22 :	trans- Etilkrotonatın alümina nötral kolondan benzenli yıkamaya yapılan P-TLC ye ait 1 nolu zon un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ve 4.4-2.2 ile 1.5-0.8 aralıklarının büyütülmüş şekli.....	95
Şekil 3.23 :	trans- Etilkrotonatın alümina nötral kolondan benzenli yıkamaya yapılan P-TLC ye ait 1 nolu zon un $\text{C}^{13} - \text{NMR}$ spektrumu.....	96
Şekil 3.24:	Ham karışımdan alınan bir miktar numunenin silika ile riflaxı sonrasında çekilen GC-MS spekturumu.....	100
Şekil 3.25:	Ham karışımdan farklı zamanlarda alınan iki numuneye ait GC-MS spektrumları	102
Şekil 3.26:	Katalizörü süzülen ve benzeni uçurulan ham reaksiyon karışımına ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	104
Şekil 3.27:	Ham reaksiyon karışımın benzenli kolon yıkaması ile ele geçen fraksiyonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	105
Şekil 3.28:	Ham karışımın benzenli kolon yıkaması ile ele geçen fraksiyonun spektrumu NMR spektrumu.....	105
Şekil 3.29:	Ham reaksiyon karışımına ait FAB-MASS spektrumu.....	106
Şekil 3.30:	Ham reaksiyon karışımına ait $\text{C}^{13}\text{- NMR}$ spektrumu.....	107

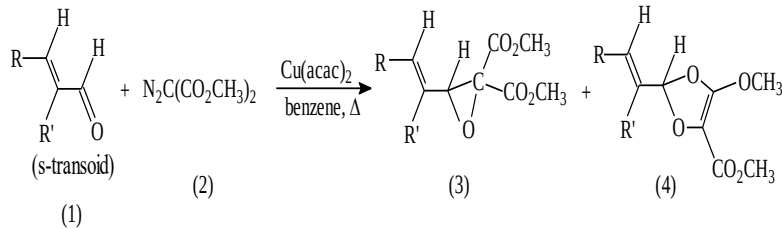
α,β -KONJUGE KETONLARIN DIAZO BİLEŞİKLERİYLE VERDİĞİ 1,5-KAPANMA REAKSİYONLARINA SÜBSTİTÜENT ETKİSİ

ÖZET

α,β -Konjuge keton ve aldehytlerin bazı diazobiskarbonil bileşikleriyle (dimetildiazomalonat : dmdm) olan reaksiyonları bir karbonil ylid üzerinden yürür ve çoğu kez çeşitli halka kapanma ürünleri verir.

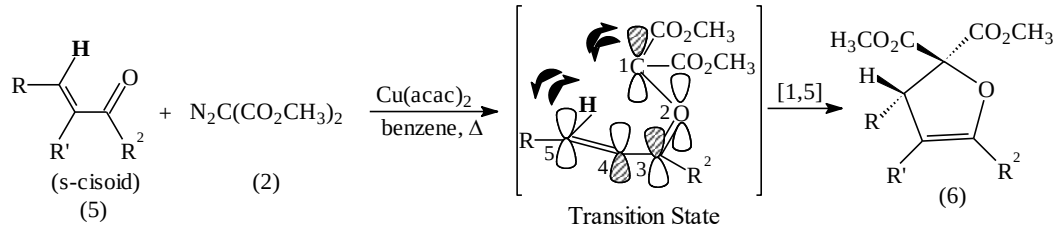
Araştırma grubumuz yakın zamanlada α,β -konjuge ketonların çeşitli diazobiskarbonil türevleriyle olan reaksiyonlarını incelemektedir ve bu genel kapsamda çeşitli tezler ve projeler gerçekleştirilmektedir.

α,β -Konjuge aldehytler, ağırlıklı olarak sadece aldehyt fonksiyonu üzerinden yürüyen yani konjuge çift bağın reaksiyonda aktif rol oynamadığı ürünlere neden olmaktadır. Bu reaksiyonlarda ilk aşamada oluşan karbonil ylid farklı şekillerde aldehyt karbonuna yönelmekte, epoksit (3) ve dioksol (4) türevi bileşikler oluşturmaktadır.



Şekil 1: α,β -konjuge aldehytler' in bir diazobiskarbonil bileşiği ile aldehit fonksiyonu üzerinden verdiği farklı halka kapanma reaksiyonları

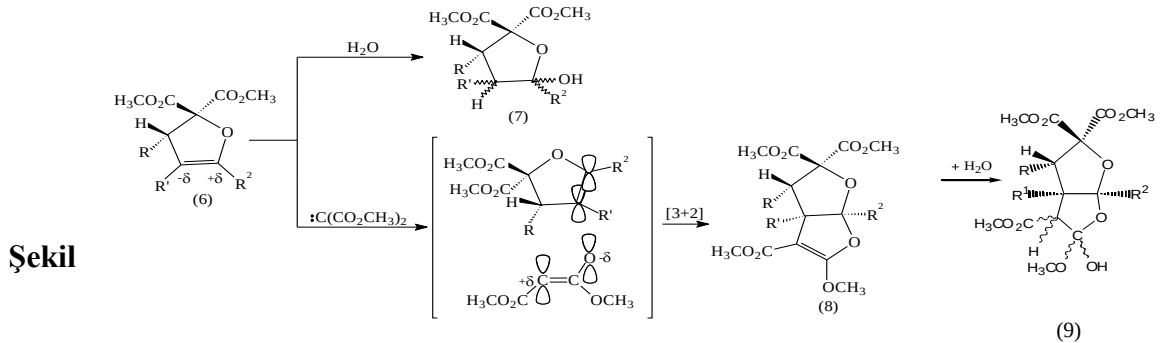
α,β - Konjuge ketonlar ise sterik yapıları uygunsa bir karbonil ylid üzerinden perisiklik 1,5-kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini (6) oluştururlar. Perisiklik reaksiyonun bilinen gereksinimleri nedeniyle α,β -konjuge ketonun ağırlıklı s-cisoid (tek bağa göre alken ve karbonil fonksiyonlarının cis konumda bulunması) olması ayrıca 1,5



kapanmasına sterik olarak engel olmaması için alken ucundaki cisoid konumdaki sübsitüentin hidrojen olması gerekmektedir.

Şekil 2 : α,β - Konjuge ketonlar'ın diazobiskarbonil bileşikleriyle bir karbonil ylid üzerinden perisiklik 1,5- halka kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevi bileşiklerini oluşturmaları

Bu dihidrofuran türevleri (6) çift bağın yeni bir karben/karbenoid'le reaksiyonuna engel olabilecek sterik hacimlerdeki R, R¹, R² grupları içeriyorlarsa yüksek verimlerle ve tek cins ürün olarak elde edilebilirler. Fakat çift bağ etrafındaki öncelikle R¹ ve R², ikincil önemde olarak R yeterince hacimli gruplar değilse bu kez oluşmuş dihidrofuran türevinin alken fonksiyonuna yeni bir karben/karbenoid'in 1,3-dipolar yapısı şekilsel bir [3+2] ürünü verecek şekilde katılır. Bu ikinci aşama reaksiyonda bir furanofuran türevi oluşacaktır (Şema 3). Diğer taraftan dihidrofuran türevi (6) veya furonofuran türevi (8) çok kolaylıkla nem kapabilir ve buna tekabül eden (7) ve (9) izomerlerini verebilir

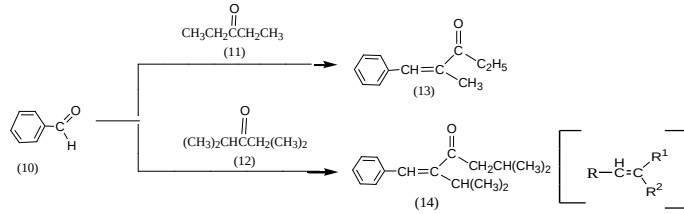


Araştırma gurubumuz bu tezde konu ile ilgili iki farklı amaca yönelik ön çalışmalar yapmıştır.

i) 1,5-Elektrosiklik kapanma reaksiyonu üzerinden sadece furan türevi verecek fakat sonraki furanofuran oluşumuna engel olacak uygun sterik yapılarıdaki α,β - konjuge ketonları hazırlamak ve bunların dimetildiazomalonat ile katalitik reaksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

ii) Esterlerin karbonil guruplarının ketonlara göre daha zor karbonil ylid oluşturduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, bir ilk olarak uygun sterik yapıardaki α,β - konjuge esterlerin benzeri 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonuna karşı reaktivitelerini sorgulamak hedeflenmiştir.

Bu nedenle, bu yüksek lisans tezi çerçevesinde ilk aşamada $R = -C_6H_5$; $R^1 = -CH_3$ ve $-CH(CH_3)_2$; $R^2 = -C_2H_5$ ve $-CH_2CH(CH_3)_2$ olan iki adet α,β - konjuge keton bileşiği, uygun bileşiklerinden çıkılarak, aldol kondenzasyon reaksiyonuyla sentez edilmiştir. Ürünler E+Z karışımları şeklindedir.

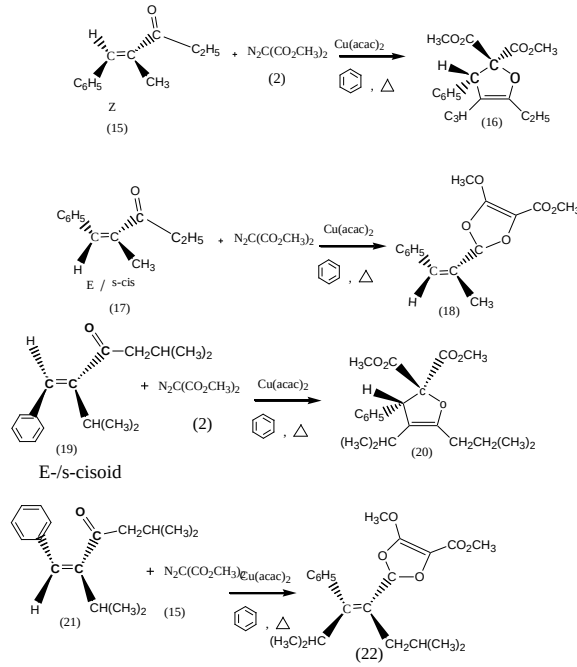


Şekil 4 : $R = -C_6H_5$; $R^1 = -CH_3$ ve $-CH(CH_3)_2$; $R^2 = -C_2H_5$ ve $-CH_2CH(CH_3)_2$ olan iki adet α,β - konjuge keton bileşiğinin uygun bileşiklerinden çıkılarak aldol kondenzasyon reaksiyonuyla sentez edilmesi

13 ve 14 nolu α, β - konjuge enon bileşikleri orjinaldir.

Dallanmış yapılarıdaki bu özel enonların hazırlanmasındaki amaç diazobiskarbonil bileşiğiyle verecekleri reaksiyonlarda ana ürün olarak 1,5- dihidrofuran türevlerinin ele geçebilmesini sağlamaktır.

Hazırlanan α -benzilidendietilketon ve α -benzilidendiisopropilketon bileşikleri Cu(II) asetilasetonat katalizörlüğünde, benzen çözücüsünün kaynama sıcaklığında dimetildiazomalonat ile reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonlar, diazo pikine ait bant IR de tükeninceye denk sürdürülmüştür. Katalizörün giderilmesi ve benzen çözücüsünün vakumda uzaklaştırılmasından sonra ham ürünlerin içeriği gaz kromatografisi ve gaz kütle kromatografisi ile incelenmiştir. Daha sonra kolon ve ince tabaka kromatografisi çalışmaları ile ham ürünlerdeki bileşikler saflaştırılmaya çalışılmıştır. Saf/zenginleştirilmiş bileşikler IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^{13}\text{C-APT}$ teknikleri ile ve MM2 hesaplamalarıyla tanımlanmıştır.



Şekil 5 : α -benzilidendietilketon ve α -benzilidendiisopropilketon bileşiklerinin

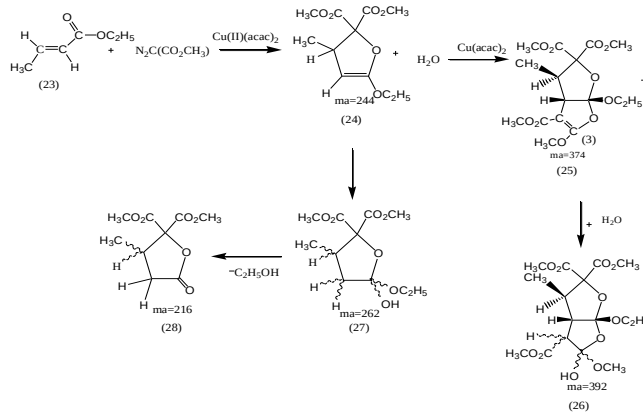
Cu(II) asetilasetonat katalizörlüğünde, benzen çözücüsünün kaynama sıcaklığında dimetildiazomalonat ile reaksiyonu

Deneyisel bulgular bu özel seçilmiş E-enonların dimetildiazomalonat ile verdikleri reaksiyonların 1,5-kapanma aşamasında kaldıklarını göstermektedir. (16ve 20 nolu bileşikler) 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonu ile ele geçen ve çift bağa bağlı hacimli

sübstitüentler içeren bu dihidrofuran türevleri yeni bir karbonla olası [3+2] katılma reaksiyonlarını artık sterik olarak verememektedirler. Unutulmamalıdır ki ikinci aşamadaki [3+2] siklokatılma reaksiyonlarının hızı ilk aşamadaki [1,5]-halka kapanması reaksiyonlarına göre daha fazladır. Bu nedenlerle reaksiyonu ilk aşamada tutabilmek sterik engelli bu modellerde mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızdaki çıkış enonlar Z- izomerleri de içermektedir. Bu Z- izomerlerinin, alkenin β karbonuna, eletrosiklik 1,5-kapanma reaksiyonu sterik olarak mümkün değildir. Deneysel bulgularımız Z- enonların da dimetildiazomalonat ile yine bir karbonil ylid oluşturduğu göstermektedir. Bu karbonil ylidlerin ise bu kez karbonil karbonuna yine 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonu ile dioksol (18 ve 22 nolu bileşikler) türevlerini oluşturduğu gözlenmektedir.

Tezin ikinci aşamasında α , β - konjuge ester olarak trans-etilkrotonat alınmış ve hem ilk dihidrofuran türevini hem de ikinci aşamada oluşabilecek furanofuran türevini gözlemlemeye uygun özgün bir reçete ile dimetildiazomalonat ile katalitik reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyonlarda oluşan furan türevinin kolayca nem kaptığı ve sonrada etilalkol çıkmasıyla laktone dönüştüğü gözlenmiştir. Furan türevlerinde lakton türevleri gibi benzeri özgün bileşiklerin sentezinde bir yöntem olabileceği fikri doğmuştur. Yine çalışmada ikinci aşama ürünü furanofuranlar ve bunların su katılma türevleri gözlenmiştir



Şekil 6: trans-Etilkrotonat'ın $Cu(II)$ asetilasetonat katalizörlüğünde, benzen çözücüsünün kaynama sıcaklığında dimetildiazomalonat ile reaksiyonu

EFFECT OF THE SUBSTITUENTS ON THE 1,5- RING CLOSURE REACTION OF α,β - CONJUGATE KETONES WITH DIAZOBISCARBONYL COMPOUNDS

SUMMARY

When treated with α,β -diazo-biscarbonyl compounds (e.g. dimethyl diazo malonate, ethyl acetodiazooacetate, etc.), α,β -unsaturated ketones/aldehydes react via carbonyl ylide intermediates yielding ring closure products most times.

Our research group has been investigating the reactions of α,β -unsaturated ketones with α,β -Unsaturated aldehydes mainly yields products which forms via incorporation of the several diazo-biscarbonyl compounds and many projects and dissertations had been realized on the aforementioned topic.aldehyde function only, i.e. the unsaturation not taking place in the ring closure. In these reactions, the ylide intermediate binds itself to the carbonyl carbon in two different ways to produce epoxyde (3) and dioxole (4) derivatives (figure 1). Carbonyl-ylide only go to the aldehyde carbon, because of the strong electronegative effect of aldehyde carbon and transoid forms of α,β -Conjugate aldehydes are effective.

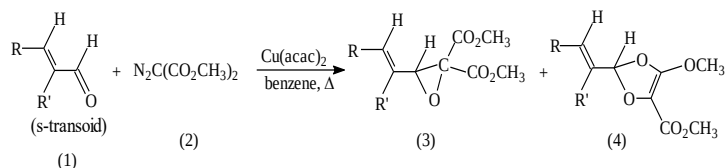


Figure 1: Reaction of α,β -conjugate aldehydes with several diazo-biscarbonyl compounds which yields different ring closure products

On the other hand, the ylides from α,β -unsaturated ketones with appropriate sterical demands usually realize a pericyclic 1,5-closure to yield dihydrofuran derivatives (6). For the reaction to be geometrically allowed, it is necessary that the α,β -unsaturated ketone to be mainly in cisoid conformation without a substituent on the cisoid position of the olefinic terminus (figure 2).

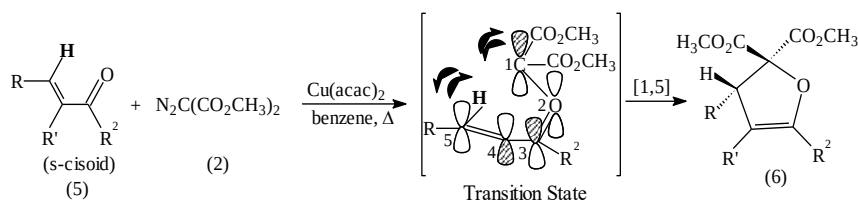


Figure 2: 1,5- Ring closure reaction of α,β -unsaturated ketones with appropriate sterical demands usually realize a pericyclic to yield dihydrofuran derivatives

These dihydrofuran derivatives (6) can be obtained in high yields as the only (major) products provided that they possess sterically hindering R, R¹ and R² groups which can prevent a second molecule of a carbene/carbenoid's approach. If the R¹ and R² groups (and the R group with secondary importance) are not enough hindrance, then the olefinic site of the newly formed dihydrofuran yields a formal [3+2] adduct with the carbenic species, thus giving rise in formation of second step furanofuran derivatives (8). On the other hand, the dihydrofuran 6 can easily react with traces of moisture to produce isomeric mixtures of (7).

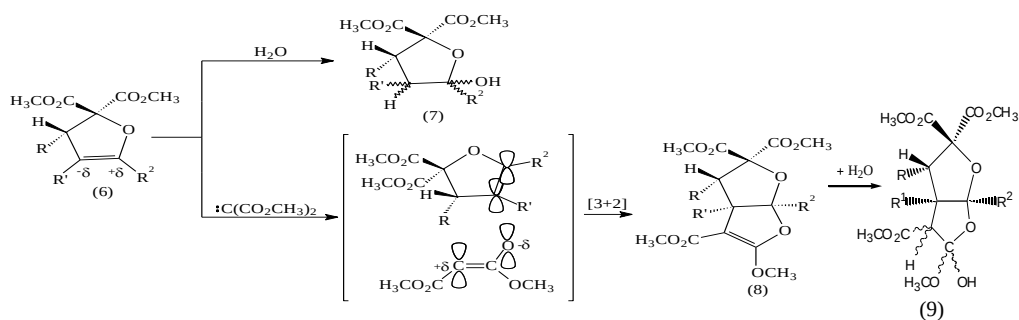


Figure 3 : Reaction of dihydrofuran derivatives with a second molecule of a carbene/carbenoid's yielding second step furanofuran derivatives

In order to extract general rules from the currently available data, our research group is currently performing several studies including the similar reactions of new carbonyl derivatives.

In this thesis, we present the preliminary results of the work of our group which aimed two different purposes: i) Preparations of α,β -conjugated ketones with appropriate steric hindrances so that they would yield only furan derivatives via 1,5-electrocyclic ring closure reactions, and investigations on the metal-catalysed reactions of these new ketones with dimethyl diazomalonate; ii) Investigations on the reactivities of α,β -conjugated esters in similar 1,5-electrocyclic ring closure reactions, for the first time; esters are known to yield carbonyl ylides more difficultly when compared to ketones.

Thus, two α,β -conjugated ketones ($R=C_6H_5$, $R^1=CH_3$ and $CH(CH_3)_2$, $R^2=C_2H_5$ and $CH(CH_3)_2$) were synthesised by aldol condensation reactions of appropriate starting compounds. The enones α -benzylidene and α are new compounds. The products are mixtures of E+Z isomers:

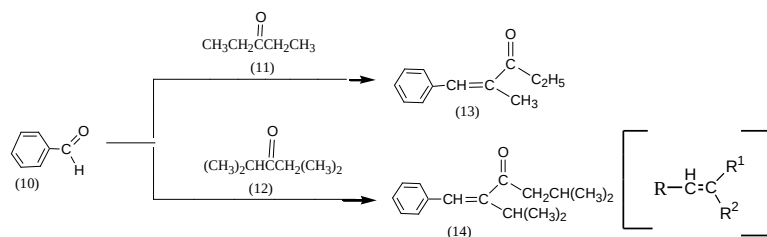


Figure 4: Synthesis of two α,β -conjugated ketones ($R=C_6H_5$, $R^1=CH_3$ and $CH(CH_3)_2$, $R^2=C_2H_5$ and $CH(CH_3)_2$) by aldol condensation reactions of appropriate starting compounds.

The purpose in synthesising these branched enones was that they would yield dihydrofuran derivatives as the main products in their reactions with diazo biscarbonyl compounds. These newly synthesised benzylidene diethyl ketone and benzylidene diisopropyl ketone were reacted with dimethyl diazomalonate using Cu(II) acetylacetonate as the catalyst in boiling benzene solution. Reactions were continued until the diazo-specific peak at the IR spectrum disappeared. After removing the catalyst

and evaporation of benzene under vacuum, the contents of the crude mixtures were investigated using gas chromatography and GC-mass spectrometry. For the separation and purification of the components, column and thin layer chromatography was used. The pure or enriched compounds were identified by IR, ^1H -NMR, ^{13}C NMR and ^{13}C -APT spectroscopy, and their structures were supported by MM2 calculations.

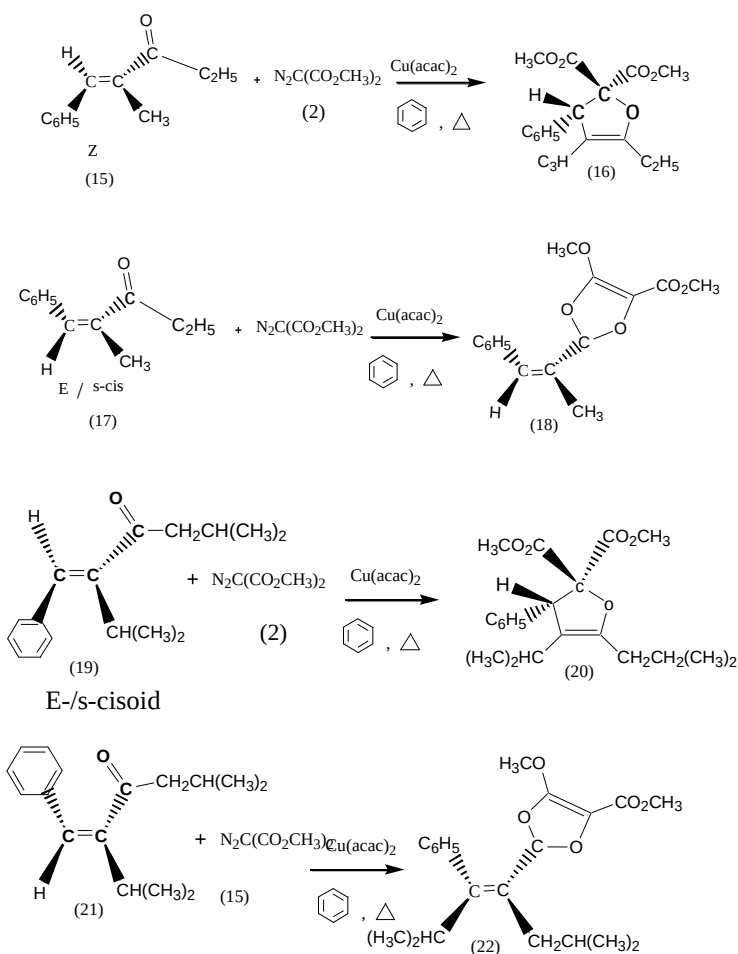


Figure 5: 1,5- Ring closure reaction of synthesised benzylidene diethyl ketone and benzylidene diisopropyl ketone with dimethyl diazomalonate using Cu(II) acetylacetonate as the catalyst in boiling benzene solution

Our findings indicated that the reactions of these specially selected enones stopped at the step where 1,5-electrocyclization took place. For sterical reasons, these products with bulky substituents attached to their newly formed double bonds cannot react with a new carbenoid species to yield [3+2] type adducts. It should be remembered that the second

step [3+2]-type cycloaddition reaction is faster than the first step 1,5-electrocyclisation. Therefore, holding the reaction at the first step is only possible by using starting enones sterically hindering groups with.

The starting enones used in this work also contain Z-isomers. 1,5-Electrocyclisation of these Z-isomers onto the olefin's β -carbon is not possible due to sterical hindrances. It was observed that the carbonyl ylides from these Z-enones yielded dioxoles by electrocyclisation onto the carbonyl carbon.

In the second part of the thesis, trans- ethyl crotonate was chosen as an α,β -conjugated ester and its metal-catalyzed reaction with dimethyl diazomalonate was realised. The experimental procedure was designed so that both the first-step dihydrofuran and the second-step furofuran products would both be observed. The dihydrofuran product from the reaction was found to react very easily with moisture and, upon losing ethanol, it converted to a lactone. Therefore, we propose that these reactions can be utilised for the synthesis of new lactones. The reaction also gave the second-step furofuran products and their adducts with moisture.

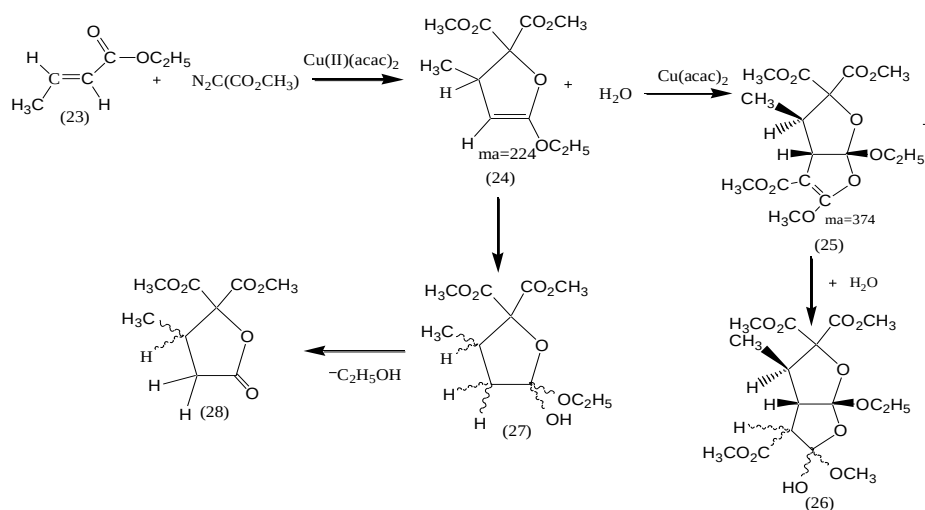


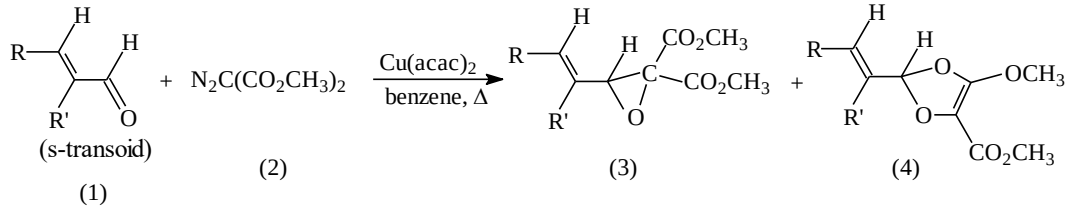
Figure 6 : Reaction of trans- ethyl crotonate with dimethyl diazomalonate using Cu(II) acetylacetonate as the catalyst in boiling benzene solution

1. GİRİŞ

α,β -Konjuge keton ve aldehitlerin bazı diazobiskarbonil bileşikleriyle (dimetildiazomalonat : dmdm) olan reaksiyonları bir karbonil-ylid üzerinden yürür ve çoğu kez çeşitli halka kapanma ürünleri verir.

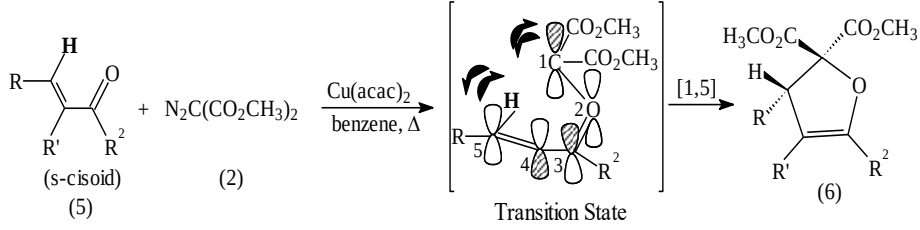
Araştırma grubumuz yakın zamanlarda α,β -konjuge ketonların çeşitli diazobiskarbonil türevleriyle olan reaksiyonlarını incelemektedir ve bu genel kapsamda çeşitli tezler ve projeler gerçekleştirmektedir.

α,β -Konjuge aldehitler, ağırlıklı olarak sadece aldehit fonksiyonu üzerinden yürüyen yani konjuge çift bağın reaksiyonda aktif rol oynamadığı ürünlere neden olmaktadır. Bu reaksiyonlarda ilk aşamada oluşan karbonil-ylid farklı şekillerde aldehit karbonuna yönelmekte ve epoksit (3) ve dioksol (4) türevi bileşikler oluşturmaktadır.



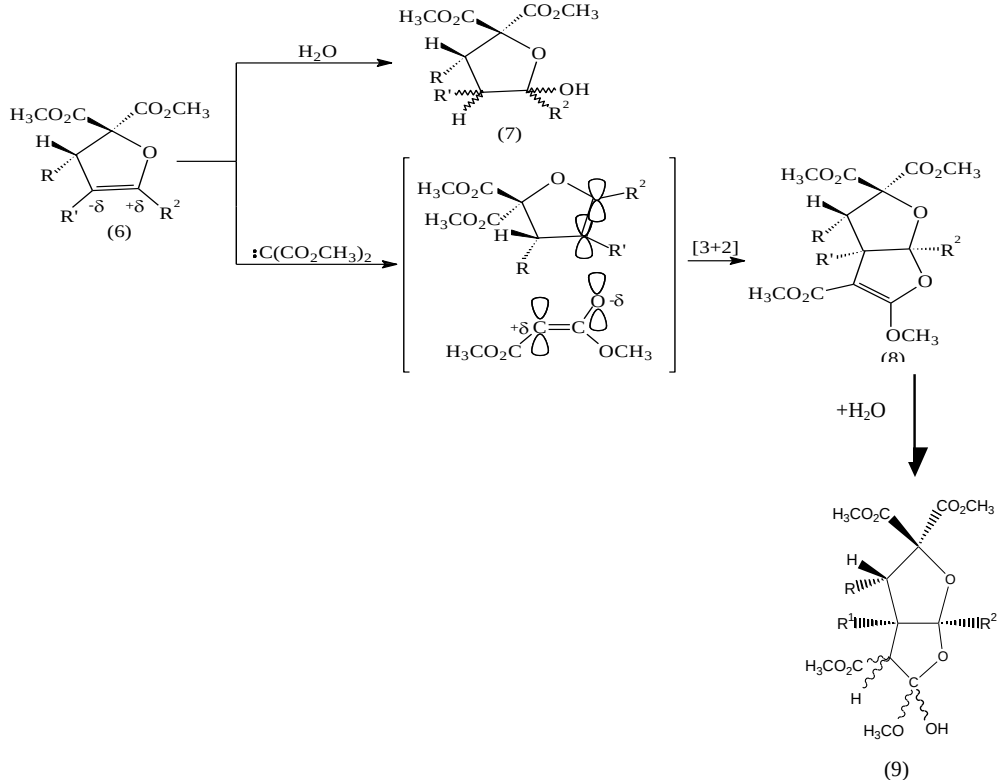
Şekil 1.1: α,β -konjuge aldehitler' in bir diazobiskarbonil bileşiği ile aldehit fonksiyonu üzerinden verdiği farklı halka kapanma reaksiyonları

α,β - Konjuge ketonlar ise sterik yapıları uygunsa bir karbonil-ylid üzerinden perisiklik 1,5-kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini (6) oluştururlar. Perisiklik reaksiyonun bilinen gereksinimleri nedeniyle α,β -konjuge ketonun ağırlıklı s-cisoid (tek bağa göre alken ve karbonil fonksiyonlarının cis konumda bulunması) olması ayrıca 1,5 kapanmasına sterik olarak engel olmaması için alken ucunda cisoid konumdaki sübstitüentin hidrojen olması gerekmektedir.



Şekil 1.2 : α,β - Konjuge ketonlar'ın diazobiskarbonil bileşikleri ile bir karbonil ylid zerinden perisiklik 1,5- halka kapanma reaksiyonu ile dihidrofuran türevi bileşikleri oluşturması

Bu dihidrofuran türevleri (6) çift bağın yeni bir karben/karbenoidle reaksiyonuna engel olabilecek sterik hacimlerdeki R, R¹, R² grupları içeriyorsa yüksek verimlerle ve tek cins ürün olarak elde edilebilir. Fakat çift bağ etrafındaki öncelikle R¹ ve R², ikincil önemde olarak R yeterince hacimli gruplar değilse bu kez oluşmuş dihidrofuran türevinin alken fonksiyonuna yeni bir karben/karbenoidin 1,3-dipolar yapısı şekilsel bir [3+2] ürünü verecek şekilde katılır. Bu ikinci aşama reaksiyonda bir furanofuran türevi oluşacaktır (Şema 3). Diğer taraftan dihidrofuran türevi (6) veya furanofuran türevi (8) çok kolaylıkla nem kapabilir ve buna tekabül eden (7) ve (9) izomerlerini verebilir.



Şekil 1.3 : Bir dihidrofuran türevinin yeni bir karben / karbenoid ile reaksiyonu

Araştırma gurubumuz bu tezde konu ile ilgili iki farklı amaca yönelik ön çalışmalar yapmıştır.

i) 1,5-Elektrosiklik kapanma reaksiyonu üzerinden sadece furan türevi verecek fakat sonraki furanofuran oluşumuna engel olacak uygun sterik yapılardaki α,β - konjuge ketonları hazırlamak ve bunların dimetildiazomalonat ile katalitik reaksiyonlarını incelenmesi amaçlanmıştır.

ii) Esterlerin karbonil guruplarının ketonlara göre daha zor karbonil ylid oluşturduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, bir ilk olarak uygun sterik yapıardaki α,β - konjuge esterlerin benzeri 1,5-elektrosiklik kapanma reaksiyonuna karşı reaktivitelerini sorgulamak hedeflenmiştir.

2. TEORİK KISIM

Curtius ve Büchner'in etil diazoasetatın 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 siklopropanlama, aktif olmayan C-H bağlarına insertion, Wolf düzenlenmesi, ylide oluşumu üzerinden yürüyen dönüşüm reaksiyonları, aromatik siklo katılmalar ve süstitüsyonlar ve diğer reaksiyonları geliştirmişlerdir. Bazı istisnalar dışında tüm bu reaksiyonlar hem moleküller arası hem de molekül içi gerçekleşebilmektedir ve hatta yakın zamanlarda makrohalkalaşma reaksiyonlarını oluşturmakta mümkün olmaktadır. Bir dönem diazokarbonil bileşiklerinin özellikle tranzisyon metal katalizörleriyle olan reaksiyonlarında ara ürünlerin yapısını tam anlaşılmadığını ifade eden "karbenoid" terimi kullanılmıştır. Fakat artık bugün ürün oluşumunu kontrol eden ara ürünlerin yapısı hemen hemen tamamen anlaşılmıştır. Böylece reaksiyonlardaki reaktivitenin özellikle selektivitenin kontrol edilebilmesine olanak tanınmıştır.

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

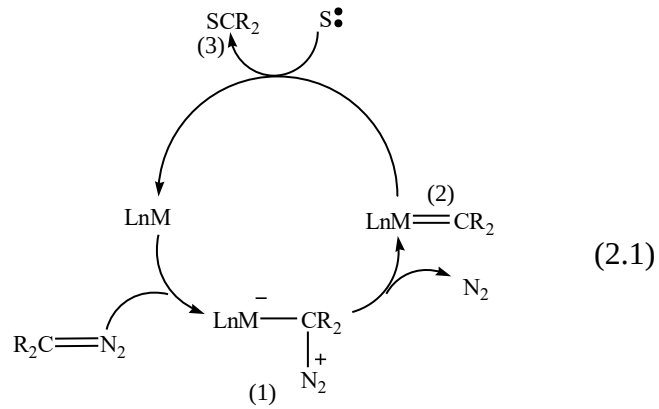
- i) Diazokarbonil bileşikleriyle bu kadar çok sayıda dönüşüm reaksiyonlarının yapılabiliyor olması onları çok kullanışlı reaktanlar haline getirmiştir.
- ii) Tüm çıkış diazokarbonil bileşikleri iyi test edilmiş, gerçek reçetelerle sentez edilmektedirler ve bu bileşiklerin sentezlerine ait metotlar sürekli geliştirilmektedir.
- iii) 1970'li yıllarda dirodium(II) katalizörlerin bulunuşuyla o güne değin kullanılan Bakır katalizörleriyle yapılamayan kemoselektif reaksiyonları gerçekleştirmek mümkün olmuştur.
- iv) Diazokarbonil bileşiklerinin asimetrik dönüşümleri için de çiral katalizörler geliştirilmiştir. Böylelikle yüksek enantiyosafılıkta moleküllerin elde edilebildiği stereo kontrollü reaksiyonlar gerçekleştirilebilmiştir.

2.1. Katalitik Diazo Dekompozisyonunun Mekanizmaları

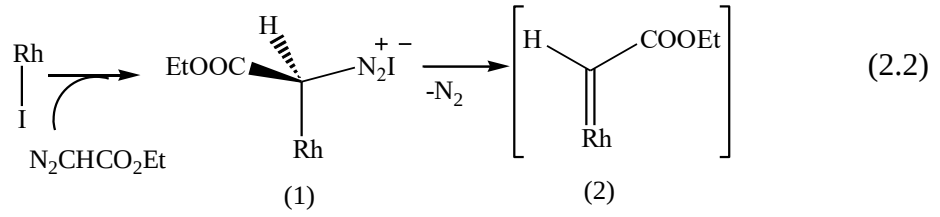
Bu mekanizmalar genel olarak iki ayrı yol izleyebilirler:

2.1.1 Metal Karben Oluşumu Ve Reaksiyonlarına Ait Mekanizma

Diazo dekompozisyonunda etkili katalizörler olan transizyon metal kompleksleri aynı zamanda Lewis asitleridir. Bunların katalitik aktivasyonlarının nedeni yapılarındaki merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olmasıdır. Merkez metalin koordinasyon yapabilmesi diazo bileşiklerine karşı elektrofil olarak davranmasına neden olur. Diazo bileşiklerinin katalitik dekompozisyonlarında 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:) tranferi sonucunda oluşan ürünün (3) yanısıra katalizörde rejenere olur ve yeni bir sistemi başlatır [1].

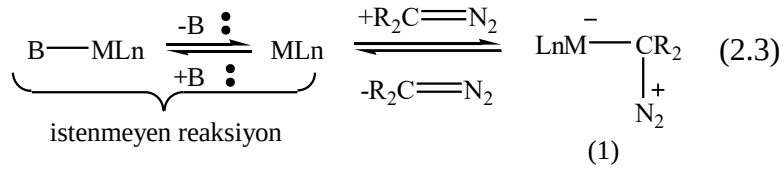


(1) nolu diazonyum iyonu ara yapısı, diazo bileşiğinin katalizöre katıldığı etilasetodiazo asetatin İyodorodyum(III)-tetra-p-tolylporphyrin ile oluşturduğu örnekte spektral olarak da kanıtlanmıştır (2.2) [2,3].



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.

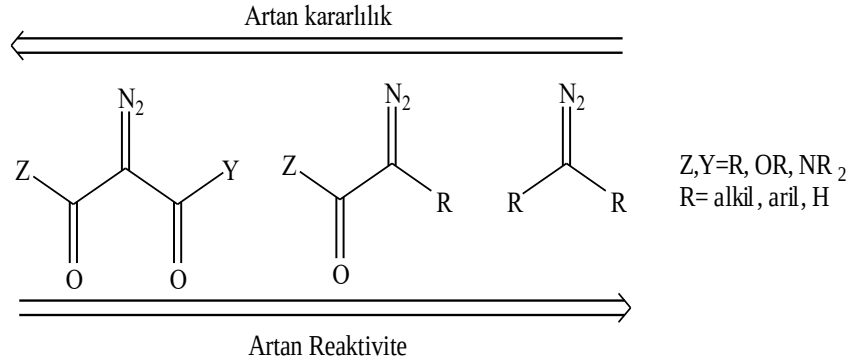
Aktif metal katalizörün koordinatif doymamışlığı bu yapının Lewis bazlarıyla da (B:) kolayca reaksiyon vermesine neden olur. Bu istenmeyen reaksiyon ise diazo bileşiğiyle katalizörün istenen reaksiyonuna engel olur. (2.3) [4,5]



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

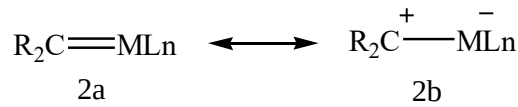
Diazo bileşiklerinin dekompozisyonlarında katalizör olarak kullanılan tranzisyon metal bileşiklerinin aktivitelerine, hem tranzisyon metal bileşiğinin elektrofilliği hem de diazo bileşiğinin stabilitesi etki eder. İki karbonil grubu içeren diazokarbonil bileşikleri, tek karbonili olanlara göre tranzisyon 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 sıcaklıklardada reaksiyon verebilirler.



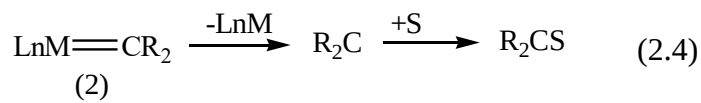
Tranzisyon metal kompleksleriyle gerçekleştirilen katalitik diazo dekompozisyon reaksiyonlarında tercih edilen substratlar diazokarbonil bileşiklerdir. Diazoasetatlar ve diazoketonların dekompozisyonlarında tercih edilen çözücü diklorometandır. Fakat etil eter ve pentan da kullanılabilir [7]. Daha az 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 (2.1). Metal-karben ara ürünü (2) elektrofiliktir ve elektronca zengin substrata (S:) yönlenebilir (2.4). Bu ara ürünün birisi formal metal karben (2a), diğeri ise formal ylide strüktüründeki 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 (2.4).



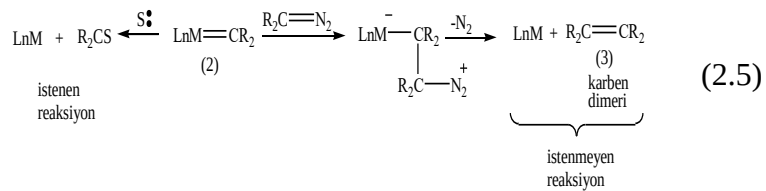
Tranzisyon metal katalizlenmiş reaksiyonlarda serbest karbenin varlığından söz etmek çok özel durumlar dışında mümkün değildir. Diazo bileşiklerinin metal katalizlenmiş reaksiyonlarında metal karbenler geçerli ara ürünlerdir.

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

Bu gereksinimlere cevap verebilen tranzisyon metalleri üçüncü ve dördüncü periyotlardaki metallerdir. Bakır, kobalt, demir, palladyum, rodyum ve Rutenyum gibi. (Kobalt ve palladyumun diazometan ile reaksiyonlarında farklı mekanizmaların söz konusu olduğunun da unutulmaması gerekir (2.6).

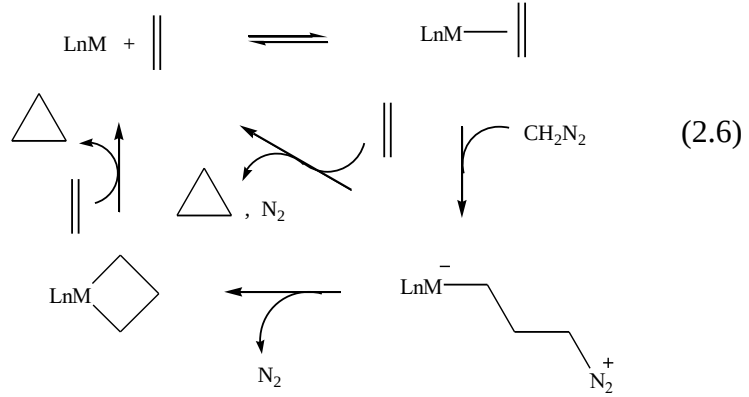
Hem bakır hemde rodyum katalizörleri, diazometanın diazo dekompozisyonlarında etkili katalizörlerdir. Fakat reaksiyondaki esas ürünler polimetilenlerdir (2.5). Çünkü genelde diazoalkanlar diazodekompozisyon reaksiyonlarında metilenlerini reaktif substrata (S:) transfer etmezler. Bunun yerine ara ürün metal karbene (2) yeni bir diazometan katılması gerçekleşir ve istenmeyen “karben dimeri” oluşur (2.5) [9,10].



2.1.2. Metal Olefin Komplekslerinin Elektrofilik Katılmasına Ait Mekanizma

PalladyumII bileşikleri alkenlerin diazometanla sikloproponlaşması reaksiyonlarında çok etkili katalizörlerdir. PalladyumII 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 (2.6).

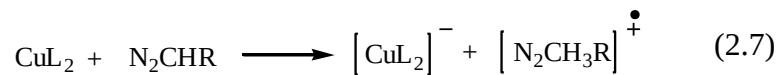


Elektrofilik katılmaya olan büyük reaktiviteleri nedeniyle sadece diazometanlar ve, alkil-aril sübstitue diazometanlar bu yöntemle diazo dekompozisyonlarına girerler. Diğer diazotürevleri için ise alkenlere katılmanın alternatif yolları vardır.

2.1.3. Diazo Dekompozisyonlarında Bakır Katalizörü

Bakır- bronz (Cu-Zn) ve Bakır(II) sülfat, reaksiyon ortamında çözünmeyen “Heterojen” katalizörler olarak bu alanda kullanılan en eski katalizörlerdir. Trialkil ve triaril fosfit kompleksleri halindeki Bakır(I) klorür, Bakır(II) asetilasetonat 1960’larda geliştirilmiştir ve homojen katalizörler olarak geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Çiral salisilaldiminlerin Bakır(II) kompleksleride Nozaki ve ekibi tarafından bulununca, asimetrik 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 (Denklemler 5) reaksiyonlardaki gerçek katalizörün Bakır(I) olduğu sonucuna varılmıştır (2.7).

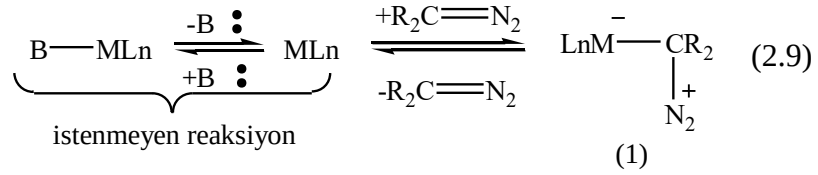


Bakır(II) komplekslerinin katalitik olarak aktif Bakır(I) komplekslerine redüksiyonu için sıkça kullanılan iki yöntem vardır:

- i) Bakır(II) katalizörü içeren çözeltiye çok az miktarda diazo bileşiğinin ilavesi sonrasında çözeltide gözlenen renk değişimi, Bakır(II)'nin Bakır(I)'e dönüşümünü gösterir. Aktif katalizörün bu şekilde oluşmasından sonra yeniden ilave edilen diazo bileşiği bu kez metal karben oluşturacaktır.
- ii) Bakır(II) nin Bakır(I) e indirgenmesinde kullanılan bir reaktif de fenil hidrazindir.



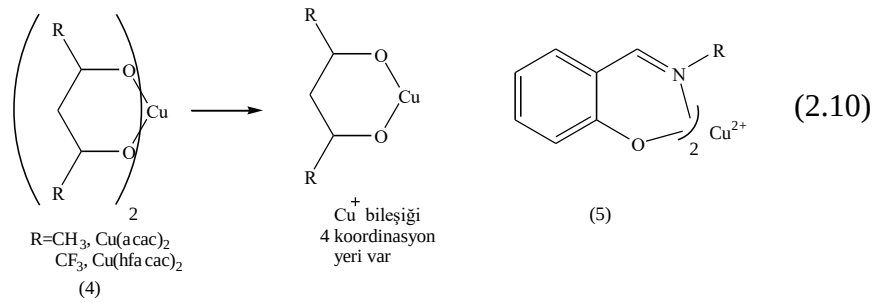
Bakır(I) bileşiklerinin dört adet koordinasyon yeri vardır. Çıral azot ligandları gibi Lewis bazları Bakır(I) ile çok güçlü koordinasyonlar yaparlar. Bakır(I) 'de bu tür Lewis bazı karakterli liganlar yoksa, Bakır(I)'in alkenle koordinasyonu karekteristiktir. Buna karşılık Bakır(II) bileşikleri olefinlerle zayıf kompleksler yaparlar.



Cu (CH₃CN)₄PF₆ katalizörü katalitik siklopropanlama reaksiyonlarında üstünlük gösterir.

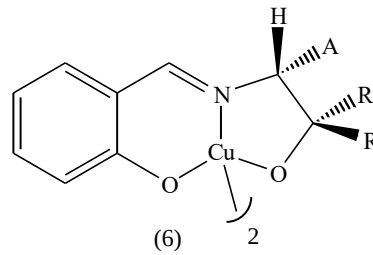
Kararlı olmaları, hazırlanma ve çalışma kolaylıkları nedeniyle Bakır (II) kompleksleri daha çok tercih edilirken, havaya hassas Bakır(I) kompleksleri daha az kullanılırlar.

Bis(asetilasetonat) Bakır(II) (4) (bu katalizörün triflora veya heksaflora analogları), N-ter-butyl veya N-benzil salisilaldimin'in Bakır(II) komplekslerinde (5) olduğu gibi iki adet bidentat ligandı olan bu tür katalizörlerdeki Bakır(II)'nin, reaksiyonun başında az miktar diazo bileşiği ile Bakır(I)'e redüksiyonu sırasında bir adet dentat ligandı ayrılır.



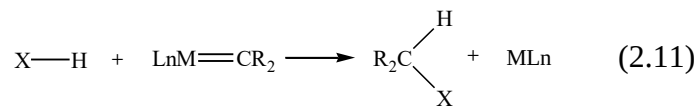
Daha önce de anlatıldığı gibi (2.3) Bakır komplekslerindeki liganların Bakıra olan elektronik etkileri, esas diazokompozisyonu reaksiyonuna rakip olabilir. Örneğin Cu(II) asetilasetonat katalizörlerinde, liganda artan flor süstitüsüonu, [Cu(hfacac)₂] reaktiviteyi artırır ve metal karben transformasyonlarındaki seçiciliği azaltır.

Siklopropanlama ve diğer metal karben transformasyonlarında çiral liganlı, Bakır katalizörlerinin kullanılması asimetrik reaksiyonlara yol açar. Örnek olarak Aratani'nin bulduğu salisilaldaminler(6) verilebilir. Substrata transfer sırasında Bakır'a bağlı kalması gereken bi veya tridentat liganlar olmalıdır.



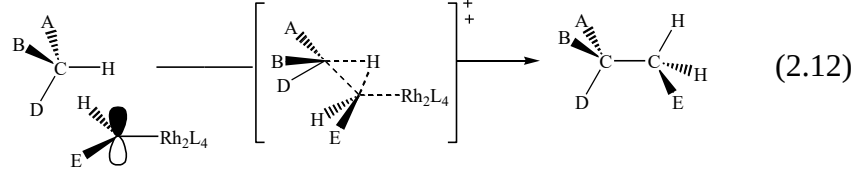
2.2 Katalitik Koşullarda Gerçekleşen Insertion Reaksiyonları

Katalitik olarak oluşturulan metal-karbenler karbon-hidrojen, karbon-katon ve heteroatom -hidrojen bağlarına çok kolaylıkla girebilirler. Böyle reaksiyonlara X-H Arayagirme reaksiyonu denir (2.11).



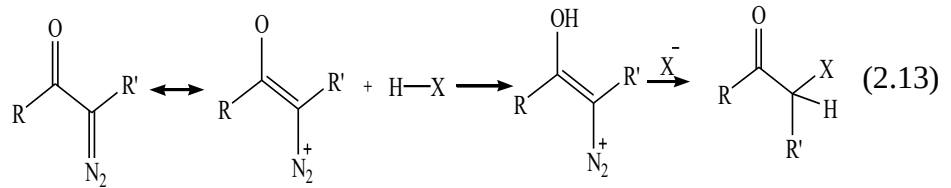
C-H ve Si-H bağlarındaki polarite düşüktür ve bunların insertion mekanizmaları heteroatom-H mekanizmaların dan daha farklıdır[13].

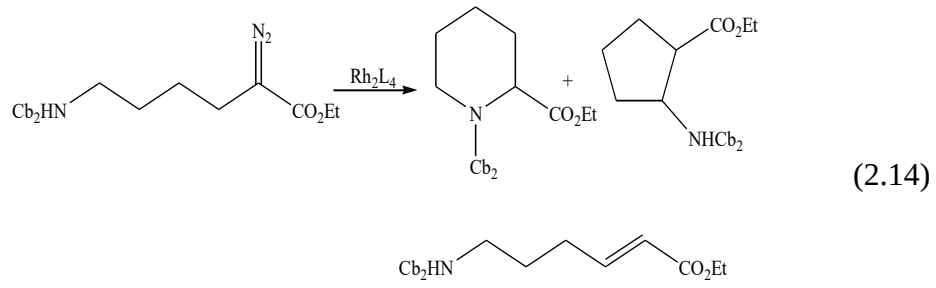
Düşük polaritedeki C-H ve Si-H bağlarındaki insertion reaksiyonları elektrofilik metal karben ara ürünü üzerinden gerçekleşir ve insertion'a uğrayan C-H bağında konfigürasyon korunur (2.12) [14,15].



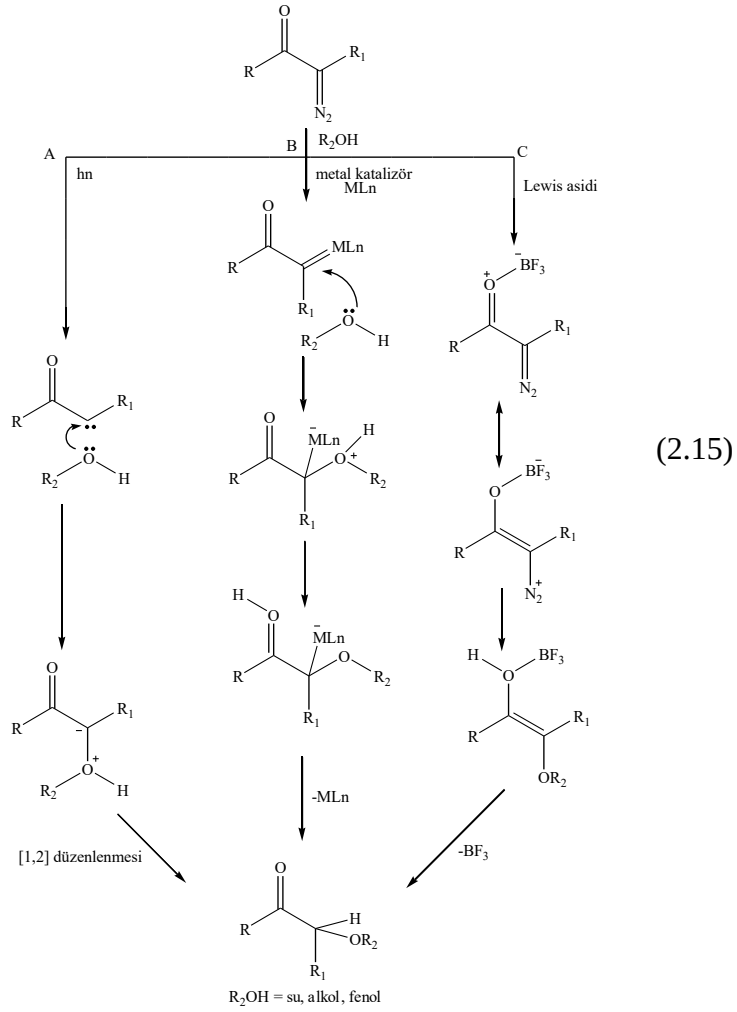
Metalkarbenin P orbitalinin reaksiyona giren C-H bağının S orbitaliyle örtüşmesiyle geçiş-yapısı (transition-stat) oluşur . Bu yapıya göre metal elektronlarının ligand tarafından çekilmesi karbenin elektrofilliğini artırır ve karben reaksiyon verecek C-H bağının uzağındayken bile bağ oluşumuna başlar , 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 insertion reaksiyonlarının mekanizmaları çok olabilir . Diazokarbonil gurubuna, katalize gerek duyulmaksızın elektrofilik yönelme veya ylide oluşumu üzerinden gerçekleşen mekanizmalar örnek olarak verilebilir. Hidrojen halojenürlerde katalize gerek olmaksızın diazokarbonil bileşiği protonlanır, oluşan diazonyum iyonundan azot molekülü çıkarken halojenle birleşme olur.





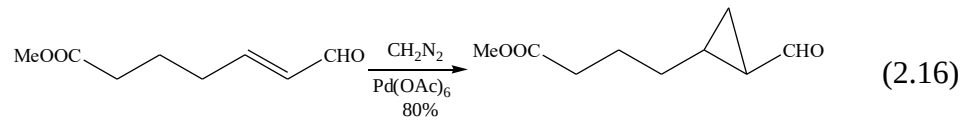
Su,alkol,fenol, gibi nötr/zayıf asit bileşiklerde katalize (metal katalizör veya katalizörleri) de gereksinim olabilir. (2.15) [12]



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 uniteler spesifik yollara neden olmaktadır.

Alkenlerin **diazometanla** siklopropanlanması reaksiyonlarında **palladyum (II)** bileşikler, en etkili katalizörler olarak görülmektedir [16]. Hatta bu katalizörler alken fonksiyonunun bile siklopropanlaşmasına neden olmaktadır (2.16) [17].



Palladyum (II) katalizörleri bu elektronca zayıf alkellerle 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(2.6).

Yine Palladyum (II) katalizörleri gergin halkalarda da diazometan ile propanlanmada çok başarılıdır.

Diazokarbonil bileşikler katalitik diazodekompozisyon 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 diazodekompozisyon 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 . Daizofosfonatlar ve diazosülfonlar ise diazoesterlerden daha az reaktiftirler. α -Diazo β -ketoestenin diazo dekompozisyonu için gerekli ısı, bir diazoasetatınkinden daha yüksektir. Katalizörün

ligandları da tranzisyon metal bileşiğinin eletrofilik reaksiyonunda, etkin parametredir

2.3.1 Siklopropan Oluşum Mekanizması ve Siklopropan Oluşumundaki Stereokimya

Katalitik siklopropanlanma mekanizmasının yorumlanması çeşitli evrelerden geçmiştir . Serbest karben katılma mekanizmalarının uyarlanması , metalosiklobütan granürlerinin varlığının tartışılması ve yakın zamanlarda doyle [5,19,10,20] ve daha sonra Kodadek [21,22] tarafından açıklanan karben transferindeki metalin görevinin bir template oluşturmak olduğu şeklinde teoriler . Bu önerilerin her birinde, olefinin karbene yönelme yönü siklopropanasyon reaksiyonunun göreceli stereokimyasını kontrol eder. Karbenin sübstitüentleri ve içinde metalin bulunduğu ligandlar bir duvar oluştururlar ve reaksiyondaki yönelmeyi kontrol ederler (2.17).

Sayfa 16 dan kes

(2.17)

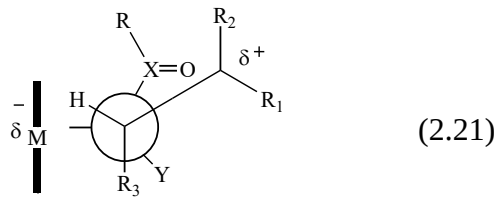
(a) Gösteriminde ligandlara bağlı metal, düz bir yüzey olarak gösterilmektedir. Metal karbendeki karben karbonu bir P orbitali ile reaksiyona katılmaktadır . Yine metal karben alkenin sterik olarak daha serbest ucuna yaklaşır. Karbenin karboksilat grubundaki ester alkilinin /arilinin hacmi arttıkça alken buna uygun bir sterik yaklaşımı seçer. Örneğin $R_3 = H$ ve $R_1 > R_2$ ise (2.18), karbon-karbon çift bağındaki daha büyük substrat (C_2H_5), karbenin karboksilatına trans (anti tarafta) olmayı tercih edecektir.

(b) Gösteriminde 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 **tranzisyon-hali yönlenmesi** (b) (2.19) Şema 6'da yeniden ifade edilebilir.

R_3 ve katalizör yüzeyi arasındaki sterik etkileşim, yine benzer bir şekilde COOH ve R^1 veya R^2 arasındaki sterik etkileşimlere göre en uygun geçiş haline doğru yönelme olur ve yönelmeler ürün cinsine yansır. (2.20)

SAYFA 17 KES (2.18)

Alken sübstitüenleri R^1 ve R^2 karbenin COOR sübstituent yakınlığında önemli olabilir. Karbonilin R 'i çok büyük değilse karbonildeki karbonil olefinde oluşan elektronik karbonla stabilize olabilir (2.21) [5,20].



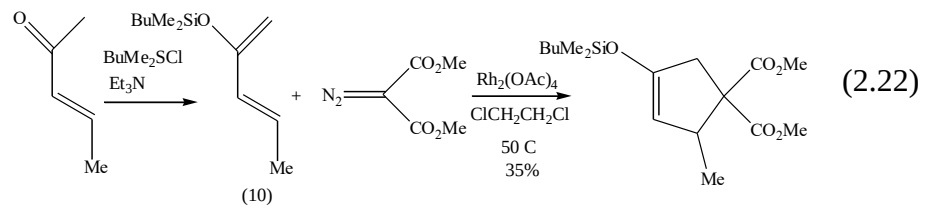
Doyle tarafından bu geçiş hali modeli diazoesterlerin katalitik reaksiyonlarında trans (anti) stereo seçiciliğin baskın olmasını açıklamaktadır.(Kodadek rodyum porpinin katalizörlüğü sikloproponasyon reaksiyoları mekanizmaları için uygun modeller önermiştir.)

[illegible]

2.3.2. Organik Sentezlerde Donör-Akseptör Görevi Üstlenen Siklopropanlar Ve Bunların Özel Reaksiyonları

17

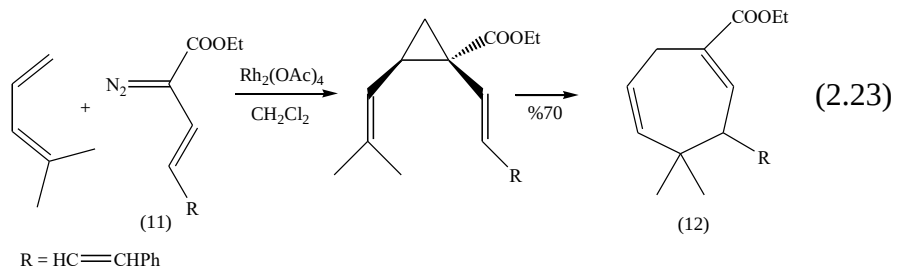
Eğer enoleter yapısı dien sisteminde bulunuyorsa (10) reaksiyonlar FMO kurallarına uygun olarak gerçekleşebilir. Örnek olarak 10 no'lu bileşikler formal [4+1] siklokatalıma reaksiyonlarını verebilir (2.24) [25].



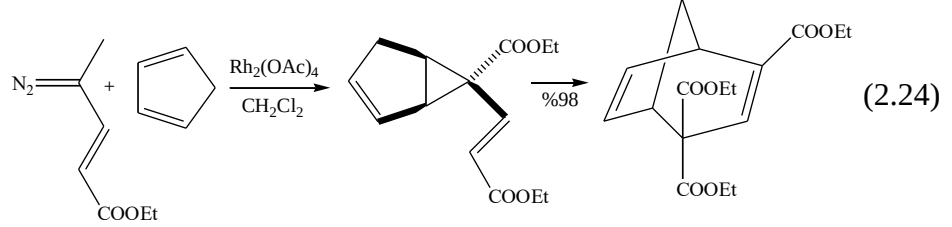
2.3.3. Vinildiazoasetatlar-Moleküller Arası Halkalaşma Reaksiyonları

2.3.3.1 Formal [3+4] Siklokatalıma Reaksiyon

Vinildiazoasetatların (11) dien lerle verdikleri diastereo seçici reaksiyonlarda ağırlıklı olarak cis-1,2-divinil siklopropan türevleri verirler (2.23). Bu divinil siklopropanlar daha sonra [3,3]-sigmatropik düzenlenme reaksiyonlarına girer ve 1,4-sikloheptadien leri oluştururlar (12)

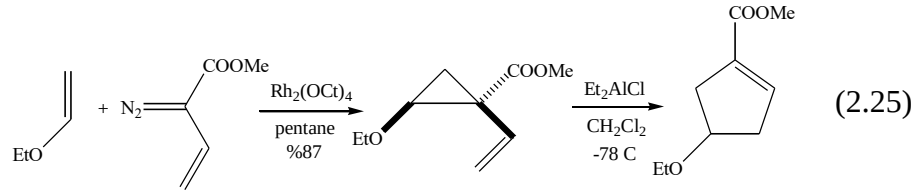


Davies tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenen vinildiazo asetat lar bu siklopropanasyon /cope düzenlenmesi reaksiyonlarıyla çok sayıda yedili halkanın yanı sıra bazı bisiklik halkalarda oluşturulabilmektedir (2.24) [26].



2.3.3.2. Formal [3+2] Siklokatılma Reaksiyonu

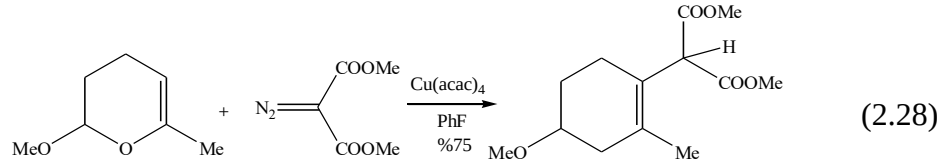
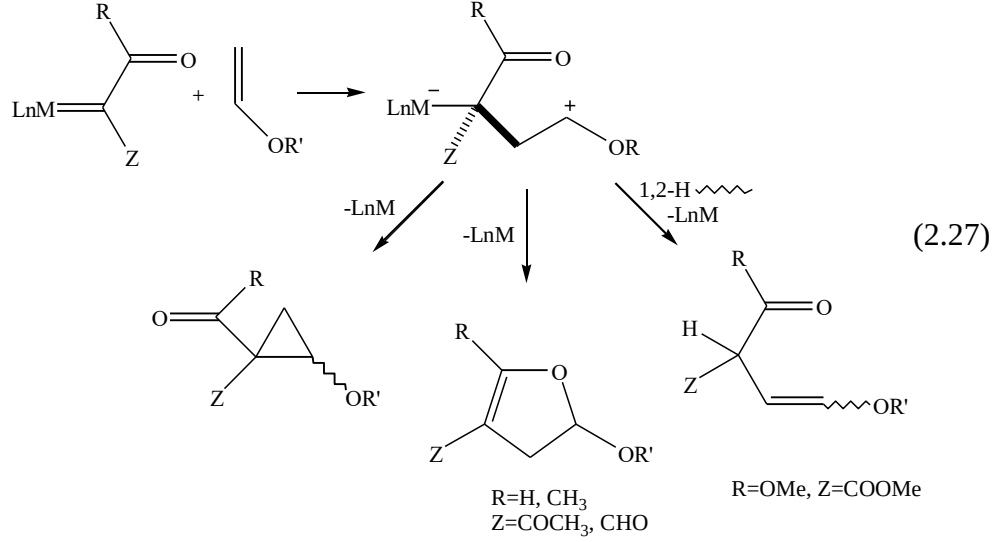
Vinileterlerin vinildiazo asetatlarla dirodyum (II)-katalizlenmiş siklopropanasyon ürünü daha sonra direkt veya lewis asit katalizlenmiş bir düzenlenme reaksiyonlarla verimili, seçici, siklopenten türevlerini verir (2.25) [27,28].



2.4. Dipolar Ketokarben Katılması

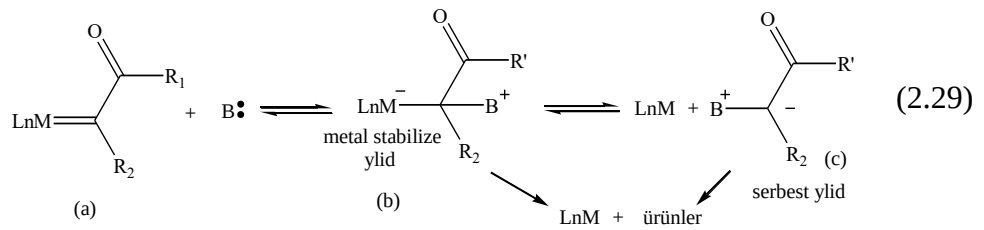
Bazı diazoesterler ve ketonlar elektronca zengin alkenlere, özellikle vinileterlere formal 1,3 dipolar ketokarben reaksiyonlarını verirler (2.30).

Reaksiyonun mekanizmasına ait bir öneri şema (2.27) de verilmektedir. Bu genel şemada formal 1,3-dipolar katılmanın yanısıra siklopropanasyon ve vinilik veya allilik C-H insertion reaksiyonları (2.28) de söz konusudur.



2.5. Diazokarbonil Bileşiklerinden Ylid Oluşumu Ve Reaksiyonları

α -Diazokarbonil bileşiklerinden türeyen metal karben ler çok elektrofiliktirler. Bu nedenle bu metal karben ler herhangi bir Lewis bazı (B:) varlığında kolaylıkla yliden oluşturabilirler (2.29).



Şemadan da görülebileceği gibi katalitik olarak oluşturulan metal karbenler (a) hetereatom-substitüe organik bileşiklere katılarak metal ile stabilize olmuş ylid (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 katalizöre bölünmesi diğeri ise (b) nin önce “Serbest ylide “ vermesi ve daha sonra bu serbest ylid in ürün vermesidir.

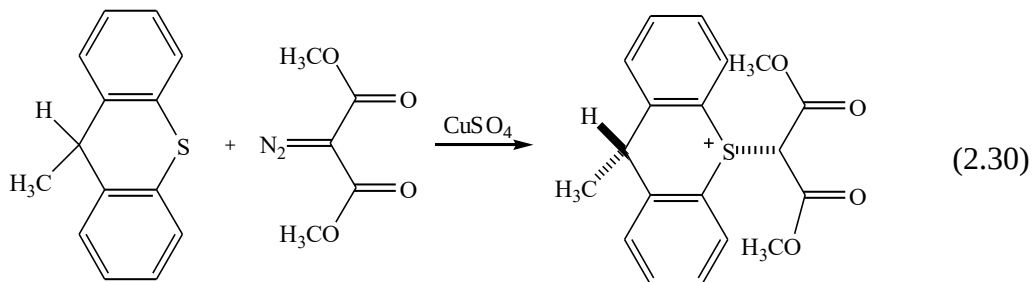
Özellikle bakır ve rodyum metalli metalkarbenlerin oluşturduğu metal-stabilize ylid deki (b) metal-karbon bağı, R_2C-B bağından daha zayıftır. Böylelikle reaksiyon özellikle sağa yönelir.

Katalizörlü reaksiyonlarda oluşan ylide lerin verdiği reaksiyonlar belli gruplar halinde özetlenebilir:

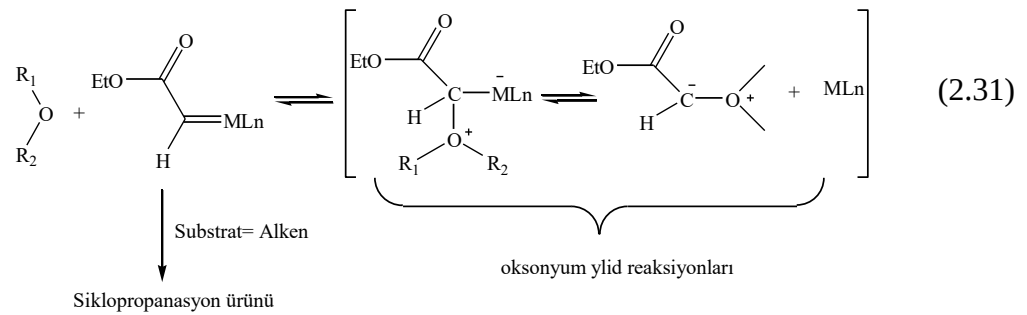
- i) Allil-substitüe ylid ara ürünlerinin verdiği [2,3]-sigmatropik düzenlenmeler
- ii) [1,2] insertion veya Stevens düzenlenmeleri
- iii) β -Hidrojen eliminasyonu
- iv) Dipolar siklokatalıma reaksiyonları

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

Sülfür ylid lerinin oluşturulması ve reaksiyonları biyokimyasal proselere büyük katkılarda bulunmaktadır. Termal, foto kimyasal ve katalitik metodlarla oluşturulan ylide lerin katalik reaksiyonları daha üstünlük göstermektedir. Bazı sülfonyum ylide leri kararlı reaksiyon ürünleri olarak izole edilebilmekte yani ylide in verebileceği sonraki reaksiyonlara girememektedir (2.30). (2.30)'daki ürüne ait x-ışını kristal yapı, trans-stereokimya yı uygulamaktadır [29].



Kararlı sülfonyum ylide lerin aksine oksonyum ylide lerin kararlı olanları henüz bulunamamıştır. Rodyum asetat katalizlenmiş diazo bileşiklerinin alkenlerle siklopronopasyon reaksiyonlarında eter solvent olarak kullanabilmektedir. Yani eter bu koşullarda kararlı bir oksonyum ylide verememekte sübstrat olarak davranamamaktadır (2.31).

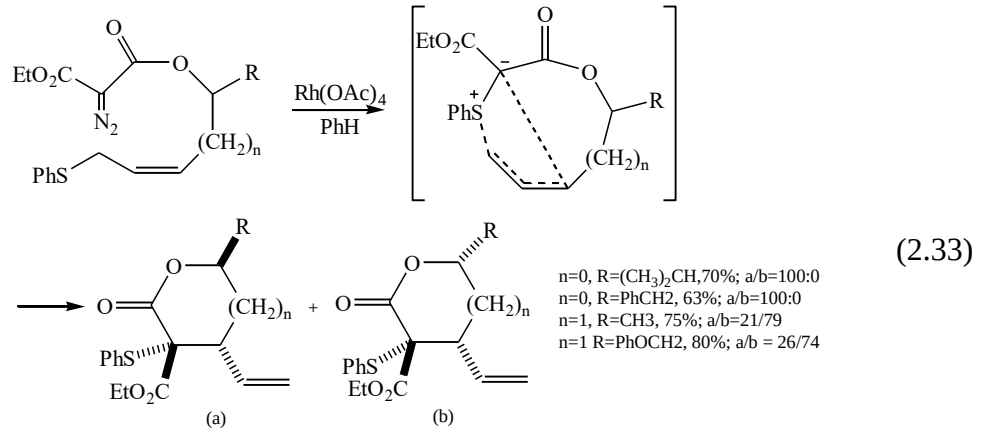
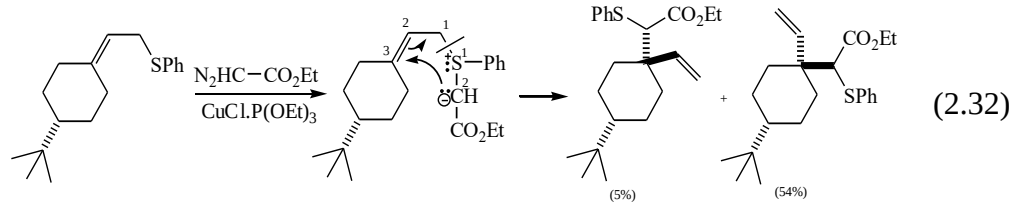


Fakat son on yılda homojen bakır kompleksleri Rodyum karboksilatlar metal-kararlı oksonyum ylide leri oluşturabilmişlerdir.

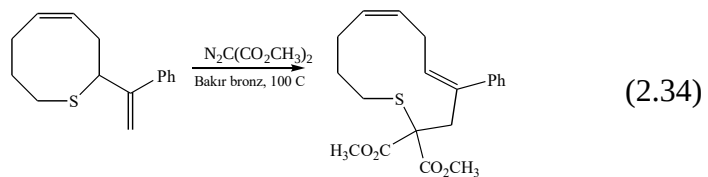
2.5.1. Moleküller-Arası ve Molekül-İçi Reaksiyonlarda Ylid Oluşumu ve Sonraki Reaksiyonları

2.5.1.1.[2,3]-Sigmatropik Düzenlenme Reaksiyonları

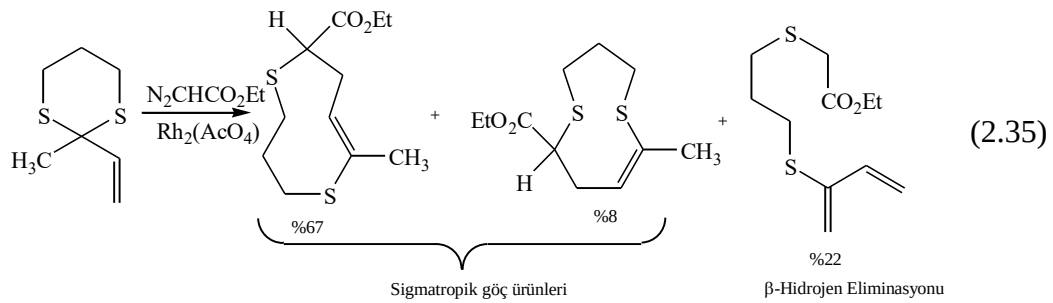
Allil-Sübstitüe sülfür ylid lerinin verdiği **orbital simetri kontrolü** ile gerçekleşen **suprafacial** [2,3]-Sigmatropik Düzenlenme reaksiyonları sonucunda allilik inversiyon mümkün olur. Reaksiyonlarda oluşabilecek kuarterner merkezlerde yüksek oranlarda stereoselektivite nin gözlenmeside reaksiyonlarda ki orbital simetri koşullarının varlığını ispatlar. [2,3] Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları (2.32,33) siklik geçiş hali üzerinden yürüdüğü için, ürünün stereo kimyasını tahmin etmek, konformasyonel analiz yapılması gerektirir. [30]



Vedejs ve ekibi [31] uygun allil-sübstitüe halkalı sülfür bileşikleriyle gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda **halka büyümesi** ni başarmışlardır (2.34).

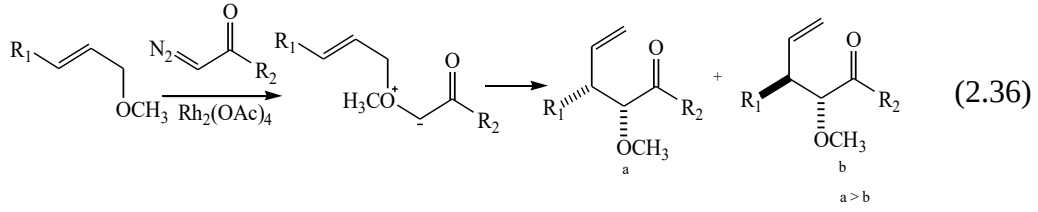


Vedejs çalışmasında bakır katalizörlerin-belkide yüksek ısıya gereksinim duymaları nedeni ile pekte uygun katalizörler olmadığını belirtmektedir [32] Çoğu reaksiyonda Rodyum (II) asetatın kullanılması daha uygun koşullarla yüksek verimli ürünlere yol açabilmektedir(2.35)

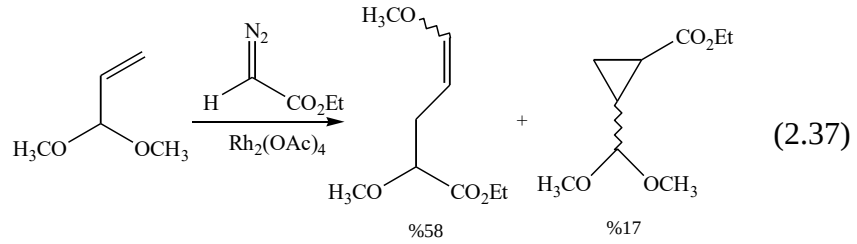


Fakat Roskamp ve Johnson [33] bir seri reaksiyonda Bakır katalizörlerin daha verimli olduğunu göstermektedirler (2.40).

Oksonyum ylid lerin [2,3]-Sigmatropik reaksiyonlarına örnek olarak Ando ve ekibinin [34] gerçekleştirdiği dimetil diazomalonatın, allileter lerle Bakır-sülfat katalizörlü reaksiyonları verilebilir. Bu reaksiyonlar yüksek sıcaklıklarda vasat verimlerle gerçekleşmektedir. Daha sonra Doyle ve ekibi [35] Rodyum (II) asetat ile daha verimli reaksiyonlar gerçekleştirmişlerdir (2.36).



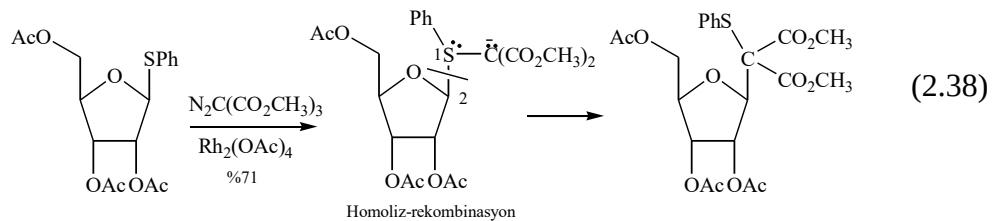
Bir başka çalışmada, akrolein dimetil asetal, etildiazoasetat ile Rodyum (III) asetat katalizörlüğündeki reaksiyonda, ağırlıklı [2,3] sigmatropik göç ve az miktarda siklopropan ürünün oluştuğu gözlenmiştir (2.37) [36].



2.5.1.2[1,2] Insertion (Stevens Düzenlenmesi) ve İlgili Reaksiyonlar

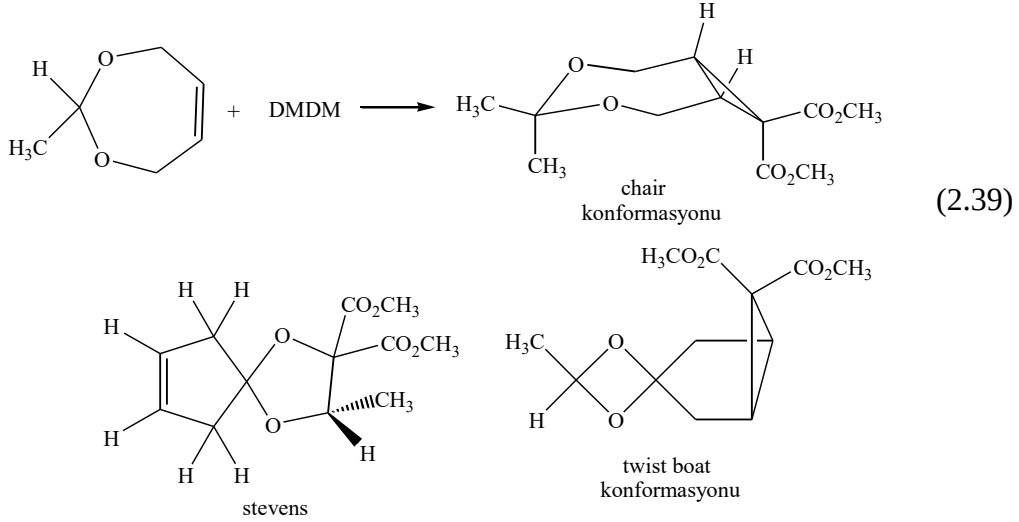
Woodward-Hoffman kurallarına göre bileşik [1,2] insertion reaksiyonu yasaklı bir prosestir. Buna rağmen metal karben ler ve heteroatomlardan oluşan ylid lerin [1,2]-insertion reaksiyonunu ait çok örnek bulunmaktadır.

Bu reaksiyonlar **homoliz-rekombinasyon** mekanizmasıyla stereoselektif olarak gerçekleşebilirler (2.38) [38]. Bu reaksiyonlar homoliz rekombinasyon mekanizmasıyla stereo seçici olarak gerçekleşebilirler. 1- β (feniltio) triasetilglukozid ile dmdm'ın RhII asetatlı ortamda c-glukosid buna örnek olabilir [37].

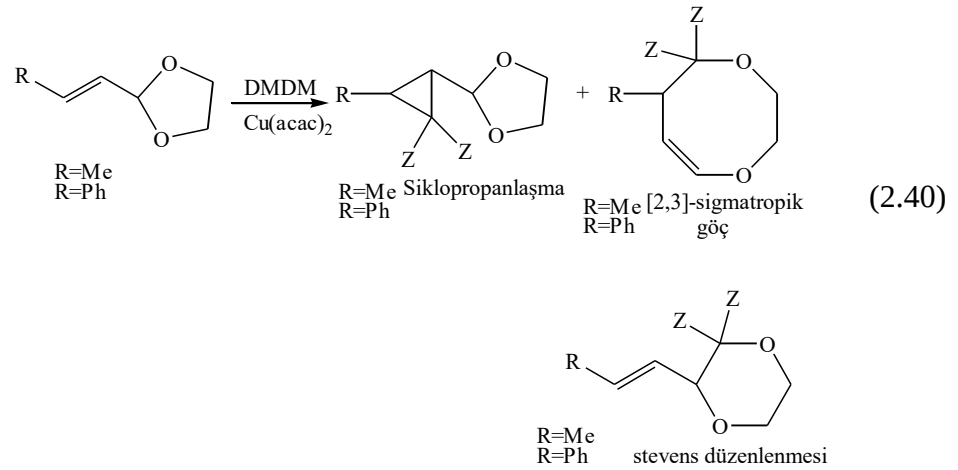


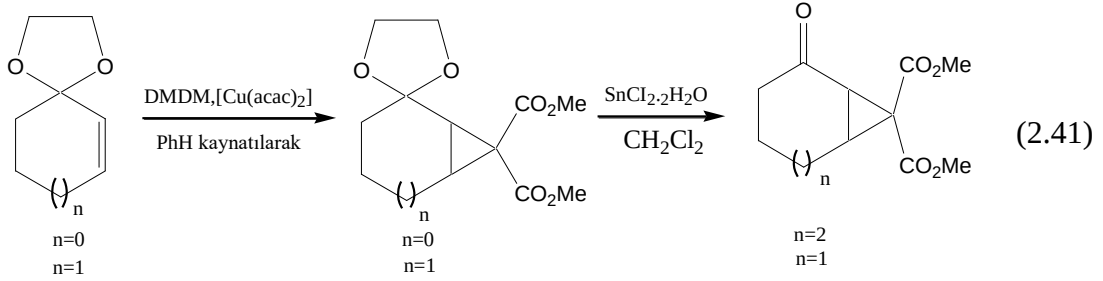
Oksonyum ylid oluşumunun gösterildiği en eski çalışmalardan biri Nozalci ve ekibinin [39,40] yaptığı çalışmadır.

Anaç , Talınlı ve ekibi [] dioksepin türevlerinin dimetil diazomalonat la Cu (II) (acac)₂ ile gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda ise ağırlıklı siklopropan türevleri ve Stevens ürünleri ele geçmiştir (2.39). [2,3] sigmatropik ürün hiç gözlenememiştir.



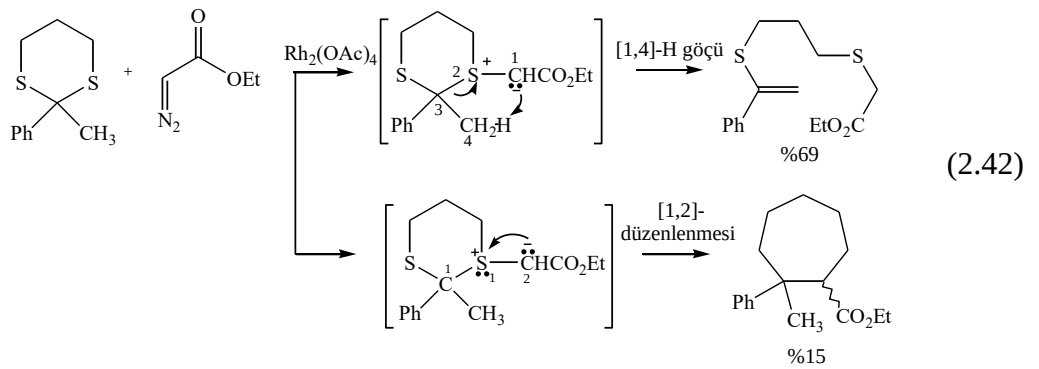
Anaç , Sezer , Özdemir [41] yaptıkları bir çalışmada bazı halkalı ve açık zincirli enonların etilen ketallerin bakırlı (II) asetilasetonat katalizörlüğünde dmdm (dimetil diazomalonat) ile reaksiyona koymuşlardır. Reaksiyonlarda siklopropan türevleri, [2,3] sigmatropik reaksiyonla halka büyümesi ve Stevens ürünlerini gözlemlemişlerdir.





2.5.1.3 . β -Eliminasyonlarıyla Oluşan [1,4] Düzenlenmeleri

Özellikle sülfür atomundan büyük alkil grupları taşıyan bazı sülfonyum ylid ler [2,3]-ve [1,2] düzenlenme reaksiyonlarının yanısıra β -eliminasyon reaksiyonları da verirler (2.42) [37].

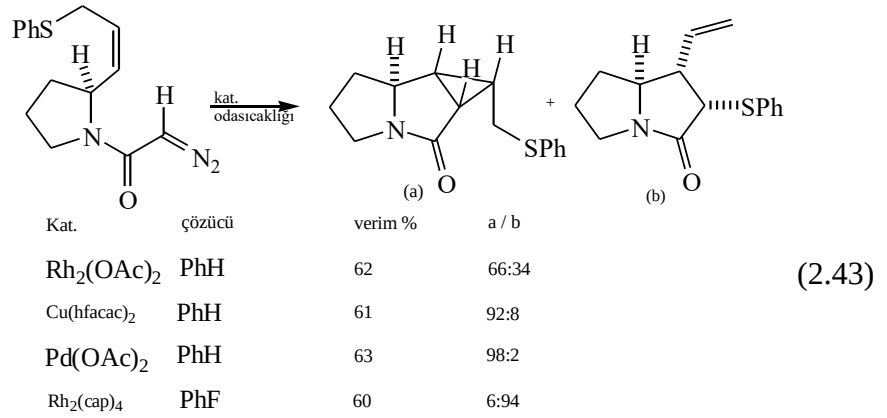


2.5.2. Ylid oluşumu ve Sonraki Düzenleme Reaksiyonlarındaki Kemo ve Stereoselektiviteler

Yapısında hem olefinik hem de eteral fonksiyon bulunan substratlarla, farklı katalizörlerle gerçekleştirilen moleküller arası reaksiyonlarda ylid oluşumunun katalizöre göre değiştiği, uygun katalizör seçiminde ise katılmaya göre ylid oluşumunun baskın olduğu gözlenmektedir.

Benzer fonksiyonları bir arada içeren molekül-içi reaksiyonlarda da bu kemoseçiciliğin diazokarbon bileşiğinin cinsine ve seçilen katalizöre göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır [42].

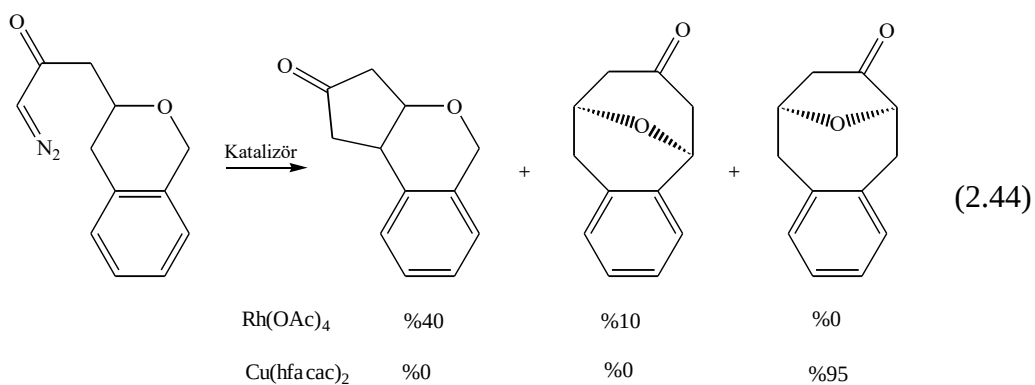
Yine farklı katalizörlerin ürün dağılımındaki çarpıcı etkisi (2.43) de görülebilir [43].



Daha önce [1.2]- Insetion (Stevens) Reaksiyonunda verilen (2.41) de de siklopropan lehine bir kemoselektivite gözlenmektedir.

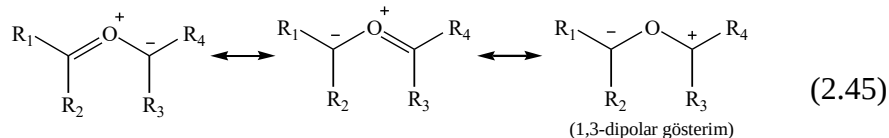
Molekül içi halkalı oksonyum ylid oluşumuyla yarışan diğer reaksiyon C-H insertion reaksiyondur (2.44) [44,45].

Kemoselektivitenin çok yüksek olduğu diğer bir örnekte ise (2.48) Radyum(II) tetraasetat sadece C-H insertion ürünlerini verirken $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ %5 oranında [1,2]-Stevens düzenleme ürününü vermesidir [47].

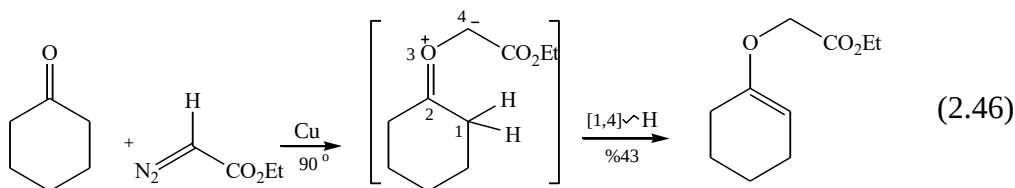


2.5.3. Diazokarbonil Bileşiklerinden Karbonil Ylid Oluşumu

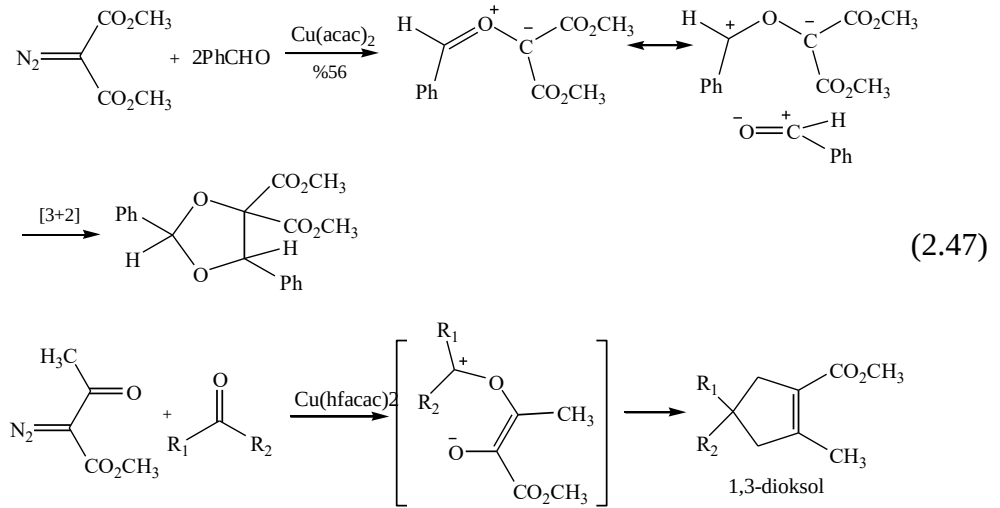
Karbonil ylidler kimyasal reaksiyonlarda geniş kullanım alanına sahip dipolar reaksiyon ara ürünleridir. Ab initio hesapları en basit karbonil ylid olan formaldehit O-metilid in eş uzunlukta C-O bağlarına sahip olduğunu ve allil rezonans gösterdiğini göstermektedir (2.45).



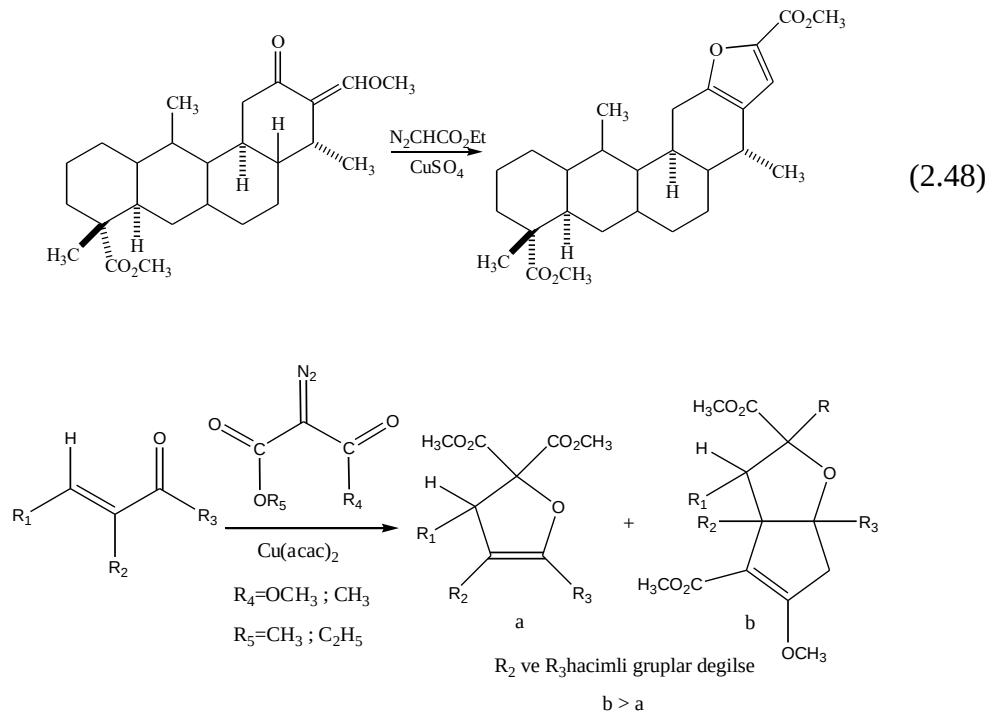
Diazo bileşiklerinin katalitik reaksiyonlarında karbonil ylid oluşumuna ait en eski çalışmada, molekül-içi proton transferi ile kararlı enoleter türevlerinin ele geçmesidir (2,46) [48] .

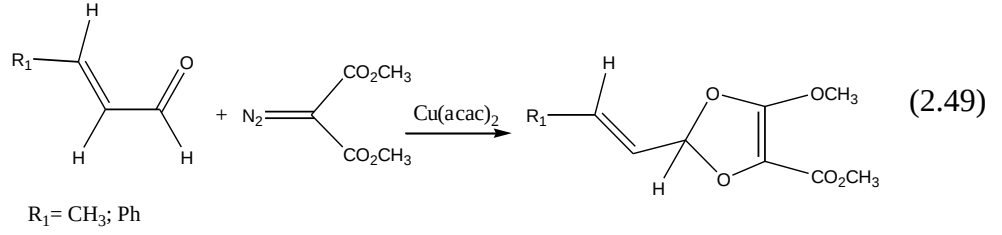


Moleküller arası reaksiyonlarda oluşan karbonil ylid yeni bir karbonil bileşiğiyle girdiği [3+2] reaksiyonu ile dioksolan oluşturabilir veya 1,3-dipolar siklokatılmayla 1,3-dioksol verebilir (2.4) [49,50,51].



α,β - Doymamış karbon-karbon bağlarını içeren karbonil ylidlerin moleküller arası halkalaşma reaksiyonları Spencer'in özel örneği ile başlamış (2.47) [52], Anaç ve Özdemir ve Sezer'in yakın çalışmalarıyla metod özelliğini kazanmıştır (2.48). Bu yöntemle özel süstitüe dihidrofuranlar sentezlenebilmektedir.



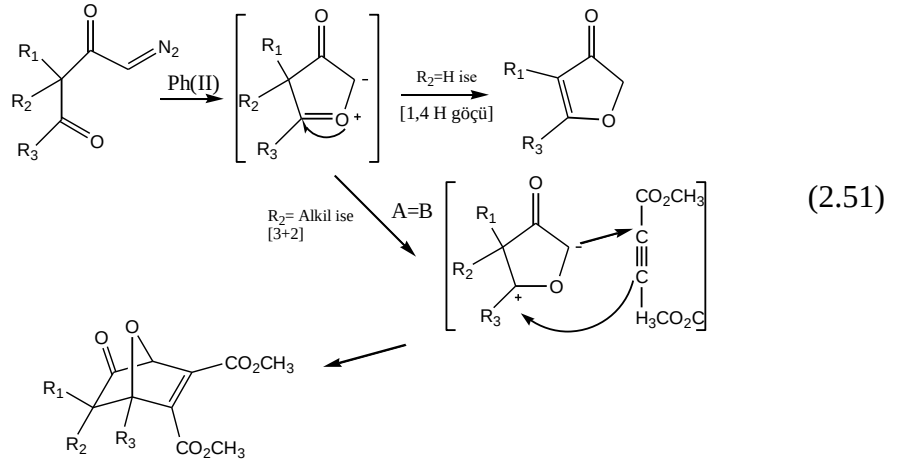


Anaç ve ekibi α,β -doymamış ketonlardan oluşan, α,β -doymamış karbonil ylid'lerin [1,5] kapanması reaksiyonunu sterik etkilere olan büyük hassasiyeti nedeniyle reaksiyonun elektrosiklik halka kapanması olduğunu ileri sürmüşlerdir [52].

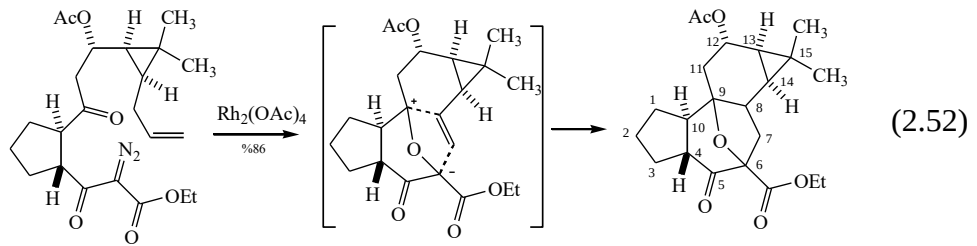
Yine aynı ekip α,β -doymamış aldehytlerden türetilen ylidlerin [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile elektrofilik aldehyt karbonuna kapanmayı tercih ettikleri ve süstitüe 1,3-dioksol türevleri oluşturduklarını belirtmişlerdir (2,54) [52].

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

Ibata ve grubuyla başlayan bu metod Padwa ve grubuyla çok geliştirilmiştir. Molekül-içi reaksiyonlarda halkalı bir karbonil ylid oluşmaktadır. Bu halkalı karbonil ylid i) Yine halka içinden fonksiyonlarla reaksiyon verebilir. ii) Dıştan başka bir dipolarofille (asetilen dikarboksilat, aldehyt, 2-siklopentanon, maleik anhidrit gibi) reaksiyona girebilir (2.51). Her iki yöntemde de kompleks polisiklik türevleri oluşturmakta ve ilaç sentezinde de çığır açmaktadır [53].

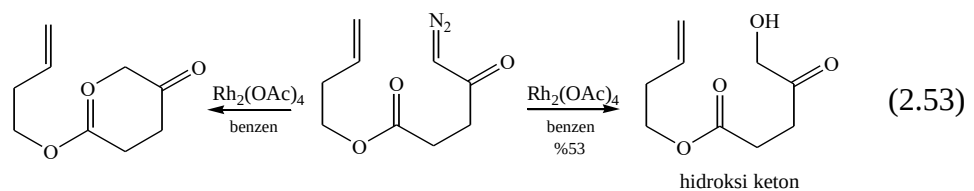


Oluşan karbonil ylid'in halka içindeki bir alken veya alkinle tutulması için karbonil ylid dipol ile olefin/alkin'in uzaklığı çok önemlidir.(Dauben ve ekibi [56] molekül- içi reaksiyon stratejisi ile tiglian halka sisteminin merkez aşamasını oluşturmayı başarmışlardır (2.52).

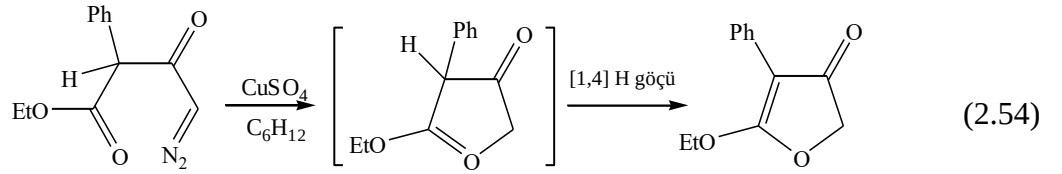


2.5.3.1. Ester Kökenli Karbonil Ylidlerin Reaksiyonları

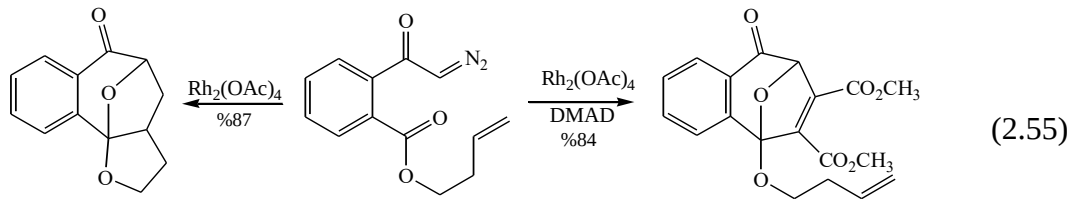
Bir ester'in karbonil grubu bir ketonun karbonil grubuna göre daha zor reaksiyon verir. Örneğin aşağıdaki reaksiyonda (2.53) karbonil ylid oluşamamakta, ilk oluşan metal-karben muhtemel bir suyla insertion sonucu bir hidroksiketon vermektedir [57].



Fakat belli koşullarda katalitik olarak oluşturulan metal-karben molekülü uygun konumdaki bir ester fonksiyonu ile halkalı bir karbonil ylid verebilir. Konuyla ilgili ilk örneklerden birisi (2.54) 37’de verilmektedir [58].

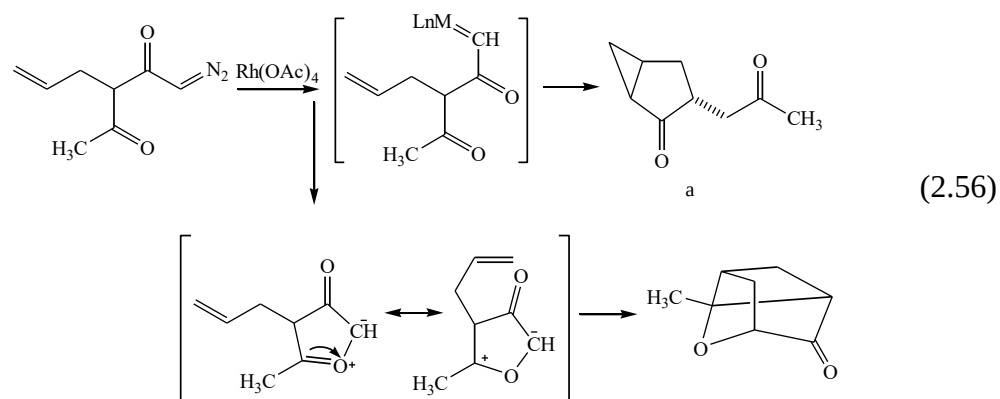


Ester-kökenli halkalı karbonil ylid dipolarofil’in gücüne göre değişebilen molekül içi veya moleküller arası reaksiyonları iyi verimlerle verirler (2.55) [59].



2.5.3.2. Karbonil Ylid 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 ylid oluşumundan sonraki reaksiyonlar siklopropanlama, C-H insertion 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 ylid’in yapıdaki çift bağa [3+2] katılmasıyla (b) ününü oluşturmaktadır. Bu koşullarda siklopropanasyon/karbonil ylid reaksiyonu arasında belirgin bir kemoselektivite gözlenememiştir(2.56).



BÖLÜM 3 DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz Ve Teknikler

IR spektrumları JASCO FT-IR 5300 model cihazda kaydedilmiş, dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

NMR spektrumları 250 MHz Bruker cihazda kaydedilmiş, kimyasal kaymalar TMS iç standartta göre δ (ppm) cinsinden, etkileşim sabiti J ise Hz cinsinden verilmiştir.

Analitik gaz kromatografisi Philipe PU-4400 model cihazda FID (Flame Ionization Detector) ve %3 OV 17 dolgulu kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hidrojen, taşıyıcı gaz (azot) ve hava basınçları sırasıyla 3, 2.4 ve 3 Bar'dır. İnjektör ve dedektör sıcaklığı 300°C dir. Kolon sıcaklık programları;

GS-MS kromatografisi iki ayrı cihaz ve kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Cihaz A :

GC : Hewlett-Packard 589a

Kolon : HP-1 (25 m, cross-linked fenilmetilsiloksan doldulu) kapiler kolon

MS : HP 5680

Cihaz B :

GC : Hewlett- Packard 6890

Kolon : HP - 5 (30m, %5 fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon

MS : HP 5973

Koşul a : 150°C 'de 7 dakika izotermal, $5^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ ısınma hızı ile 290°C 15 dakika izotermal

Koşul b : 150°C 'de 7 dakika izotermal, $5^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ ısınma hızı ile 180°C 'de beklemeksizin $1^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ ısınma hızı ile 200°C , 200°C 'de beklemeksizin $5^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ ısınma hızı ile 290°C 'de 10 dakika.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0.2 mm kalınlığında Alumina (nötral) ve Silica tabakalar; Preparatif-TLC (p-TLC) çalışmaları ise aynı malzemeler 1 mm kalınlığında tabakalar halinde kullanılmıştır.

Kolon kromatografisi çalışmaları 70-230 mesh Alumina (nötral) ve Silica ile gerçekleştirilmiştir.

3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Deneylerde bileşikler ve katalizörler Merck, Fluka veya Aldrich Firmalarından satın alınan kullanılan çıkış kimyasallardır. Bütün çözücüler Merck, Fluka veya Carlo Erba firmalarından temin edilen, sentez kalitesinde kimyasallardır.

3.3 Amin Katalizörlü Aldol kondenzasyonu Reaksiyonu Reçetesi [10]

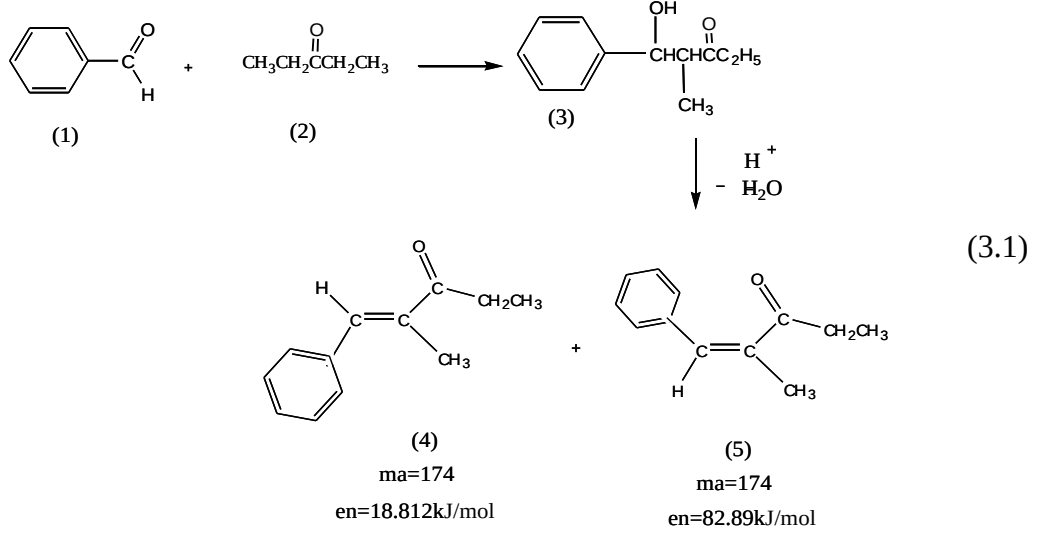
0.2 Mol Piridin, 0.2 mol asetik asit karışımı hazırlanıp buz banyosunda soğutulur. 0.2 Mol dietilketon (50 ml eterde) ve 0.2 mol benzaldehit (100 ml Benzende) sırayla reaksiyon balonuna eklenir ve 48 saat karıştırılmaya bırakılır. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile gözlenir. Ortama pH 5-6 civarında saf su eklenir ve karıştırılmaya bırakılır. Organik faz eterle alınır ve suyla yıkanır. Ardından $MgSO_4$ ile kurutulur. Solventi uzaklaştırılır ve vakum damıtması ile benzaldehit fazlasının ortamda kalmaması sağlanır. Ürün fraksiyonu destilasyonla elde edilir.

3.4 Enon Bileşiğinin Diazo Bileşikleriyle Reaksiyonunun Genel Reçetesi [12]

30 mmol Enon bileşiğinin benzendeki çözeltisine (2mmol/1ml) 0.14 mmol $Cu(acac)_2$ katalizörü eklenir. Geri soğutucu altında kaynamakta olan bu çözelti üzerine, 20 mmol diazo bileşiğinin benzendeki çözeltisi (4mmol/ml) yaklaşık 1 damla/10 dakika hızla damlatılır. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir. (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $C=N_2$ bandının yok olması.) Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Katalizörden kurtulmak amacı ile ham ürün kısa bir alumina nötral kolondan geçirilir.

3.3.1. Benziliden Dietil Keton Sentezi

Çıkış bileşiğinin sentezi 3.3'de verilen genel prosedüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir .

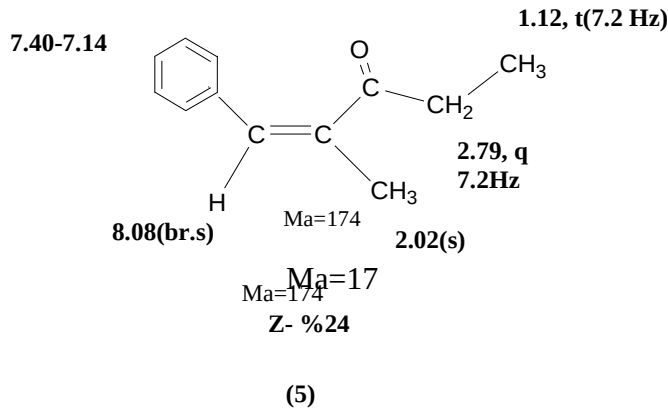
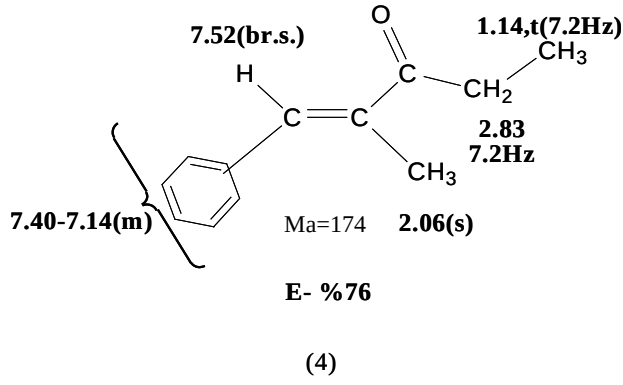


Olası iki izomerin enerjileri arasında 10 kcal=41.8 kJ'lük bir fark varsa düşük enerjili izomerin oranının baskın olduğu şeklinde bir yorum yapmak mümkündür.

Oluşan ürüne ait sırasıyla damıtma öncesi ve sonrası IR spektrumları ve GC analiz sonucu ekte sunulmuştur [Ek1 ,Ek2, ve Ek3], ¹H-NMR spektrumu ise şekil 3.1' de verilmektedir.

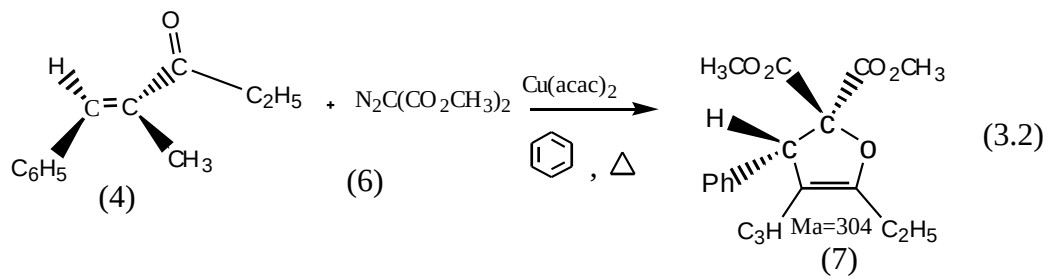
Şekil 3.1: Benziliden dietilketon 'un damıtma sonucu ele geçen fraksiyonu na ait ^1H -NMR spektrumu

Ham ürün karışımına ait ^1H -NMR analiz sonuçları aşağıdaki formüllerde özetlenmektedir.

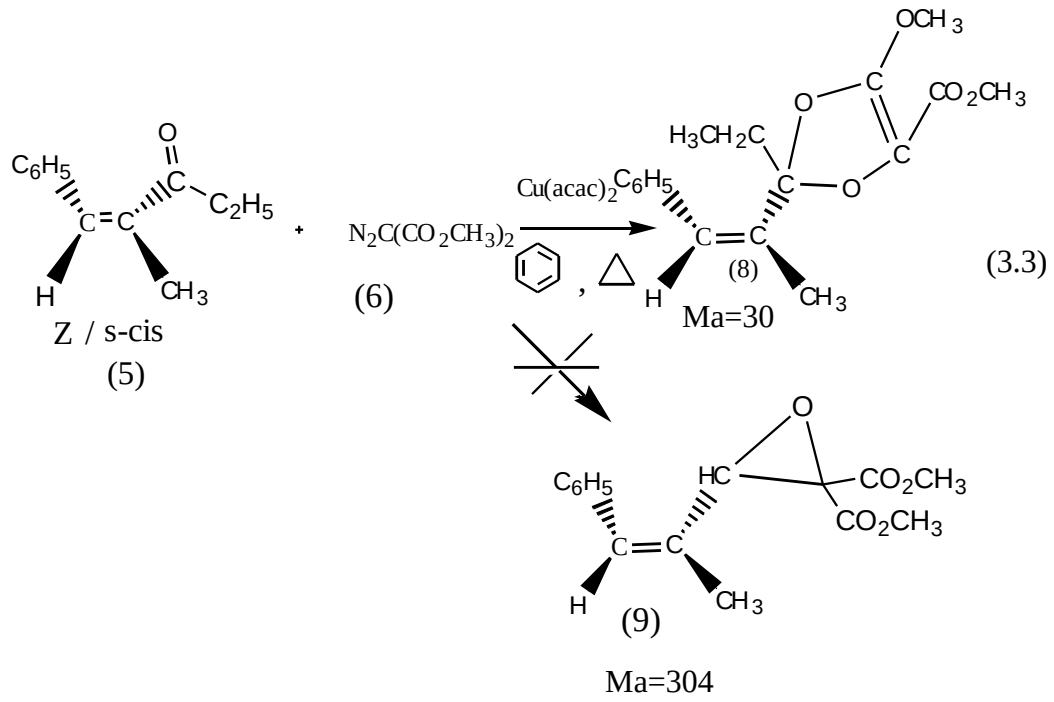


3.4.1. Benziliden Dietil Ketonun Dimetildiazomalonat İle Reaksiyonu

Bölüm 3.4.'de verilen reçete uygulanmıştır. Dimetildiazomalonat damlatması 1 saat sürdürülmüştür. Damlatma bittikten sonra belirli periyotlarla diazo bandı izlenmiştir. 10 saat süren riflaks sonunda IR spektrumunda diazo bandının yok olduğu gözlenmiştir ve reaksiyon sona erdirilmiştir.



(E ve s-cis)



Ham deneye ait IR spektrumu ve GC packed analiz sonucu ekte sunulmuştur (Ek 4, Ek 5). Ham ürünün katalizörden temizlenmesi ve saflaştırılması amacıyla alümina (nötral) kolondan sırasıyla benzen, heksan, diklorometan ve aseton solventleri ile kromatografi işlemi gerçekleştirilmiştir. Benzen ile kazanılan ekstrakt'a farklı koşullarda TLC uygulanmıştır (silika plakada). Uygun görülen koşulda saflaştırma amaçlı P-TLC çalışması yapılmıştır. P-TLC'de 3 nolu zonda ağırlıklı olarak 7 nolu dihidrofuran türevi bileşik gözlenmiştir.

R_t=15.046 pikine ait molekül kütle modeli

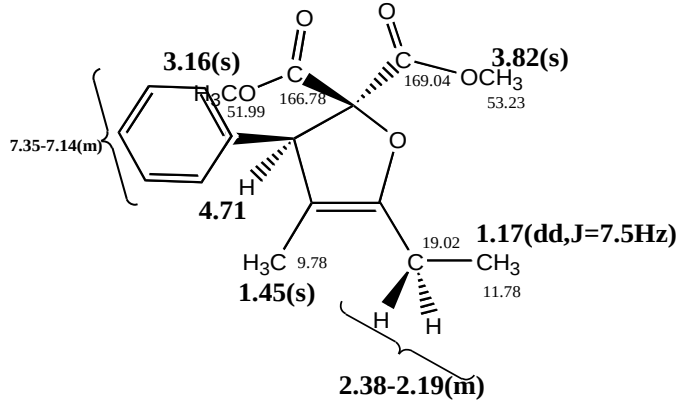
R_t=18.573 pikine ait molekül kütle modeli

Şekil 3.2: Benzilidendietilketonun dmdm ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham reaksiyon karışımının (BEK) kolondan benzen yıkaması ile ele geçen ekstraktına yapılan P-TLC'ye ait 3 nolu zonun GC-MS spektrumu ve **R_t =15.046, 18.573** piklerine ait molekül kütlesi modelleri

TLC-3 nolu zona ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).
ve bu spektrumlara ait veriler aşağıda şekil (5) üzerinde gösterilmektedir.

Şekil 3.3: BEK'nın benzen ile kolon yıkamasına yapılan P- TLC'ye ait **3 nolu** zonun
 ^1H -NMR spektrumu

Şekil 3.4: BEK'nın benzen ile kolon yıkamasına yapılan P-TLC'ye ait 3 nolu zonun ^{13}C -NMR spektrumu



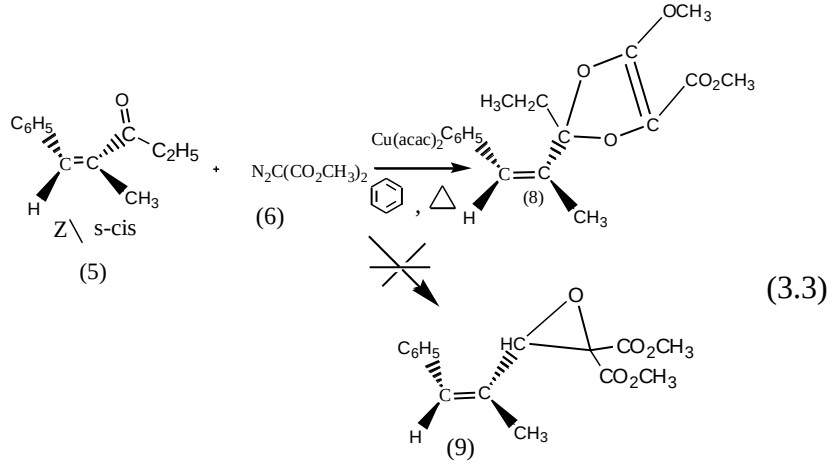
Ham reaksiyon karışımında %5 oranında (GC) bulunan 2. ürüne ait pikin zenginleştiği, TLC-2 nolu zona ait GC-MS analizi (Şekil 3.5). (2 aynı koşuldan farklı konumlardaki GC-MS 1 ve GC-MS 2) sonuçlar sırasıyla aşağıda verilmektedir.

GC-MS 1 m/z: 290(40), 246(35), 203(80), 179(70), 175(75), **147(35)**, 129(25), 115(100), 105(10), 91(50), 77(15), 59(52), 43(30)

GC-MS 2 m/z: 289 (2), 275(40), 243(30), 219(20), 199(22), 185(100), 171(23), **157(32)**, 141(31), 128(80), 115(70), 91(5), 77(44), 59(65)

Bu ikinci ürünün molekül ağırlığının da yine 304 olduğu anlaşılmaktadır. Bu durumda sentezi tarafımızdan yapılmış olan çıkış enonda bulunan ~ %24 oranındaki Z izomerinin dmdm ile verebileceği 1:1 oranlı dioksol ve epoksi (8 ve 9 nolu bileşikler) göz önüne alınmalıdır:

Şekil 3.5: BEK'nın benzen ile kolon yıkamasına yapılan P-TLC'ye ait 2 nolu zonun GC-MS spektrumu ve $R_t=18.573$ pikine ait molekül kütle modeli

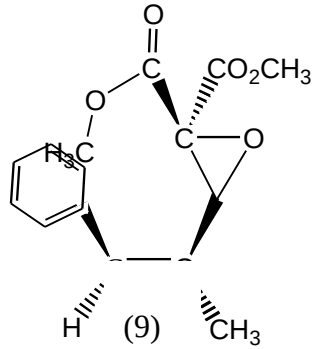
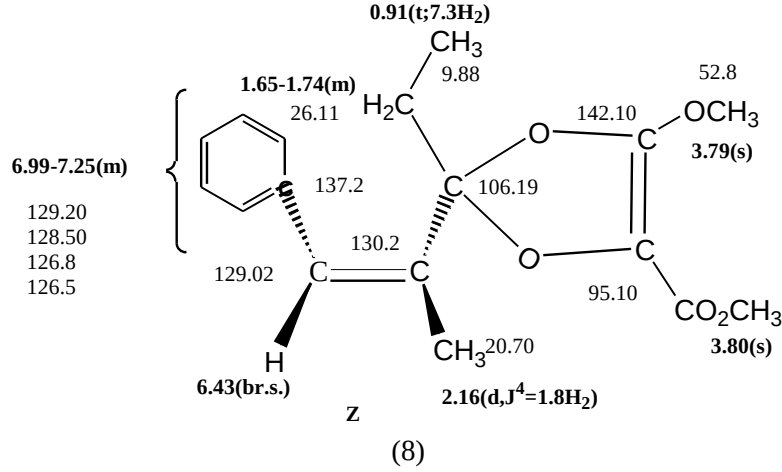


Diğer taraftan yine bu P-TLC’de 2 nolu zona ait GC-MS spektrumunun yanı sıra, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde (şekil 3.4, 3.5 ve 3.6) safsızlıkların çok olmasına rağmen ağırlıklı bileşiğin dioksol (8) türevi bileşik olduğu sonucuna varmak mümkün olmaktadır.

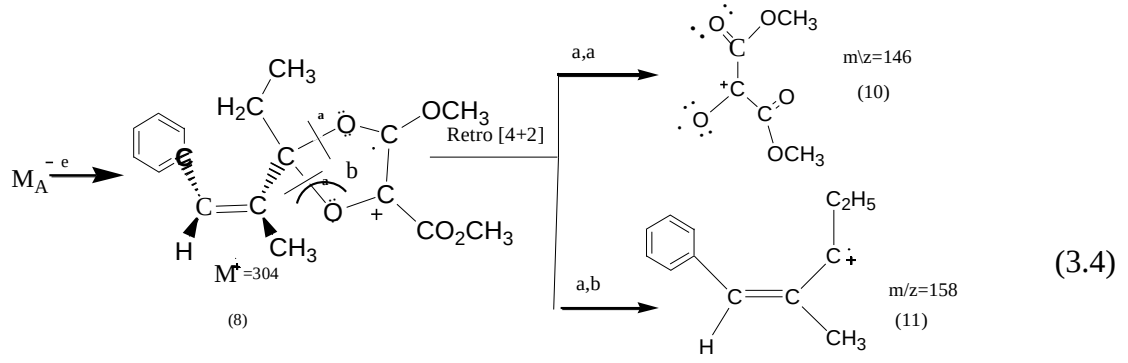
Şekil 3.6 P-TLC 2 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 3.7 P-TLC 2 nolu zona ait ^{13}C -NMR spektrumu

Çünkü MM2 modellerine göre epoksi türevindeki ester protonlarından birisi fenil halkasına girmektedir. Bu durumda epoksi (9) türevindeki esterlerin birisinin normal konumundan yukarı alana doğru belirgin bir kayma göstermesi beklenmektedir. Halbuki yaklaşık 3 ppm de buna uygun bir pik gözlenmemektedir.

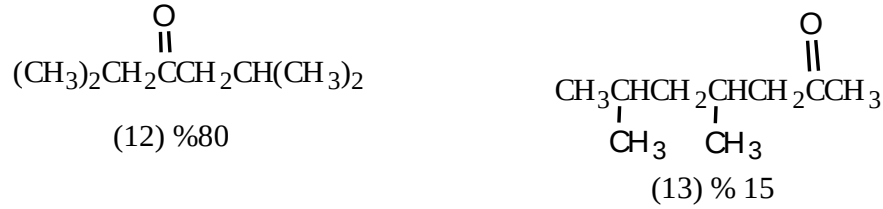


Bu iki bileşiğin mass yarılımlarına ait ayrıntılı modeller hazırlandığında dioksole ait modelde temel retro Diels-Alder yarılımlarına ait m/z =158 ve m/z =146 piklerinin epoksi bileşiğinin yarılmasında gözlenemediği anlaşılmaktadır.

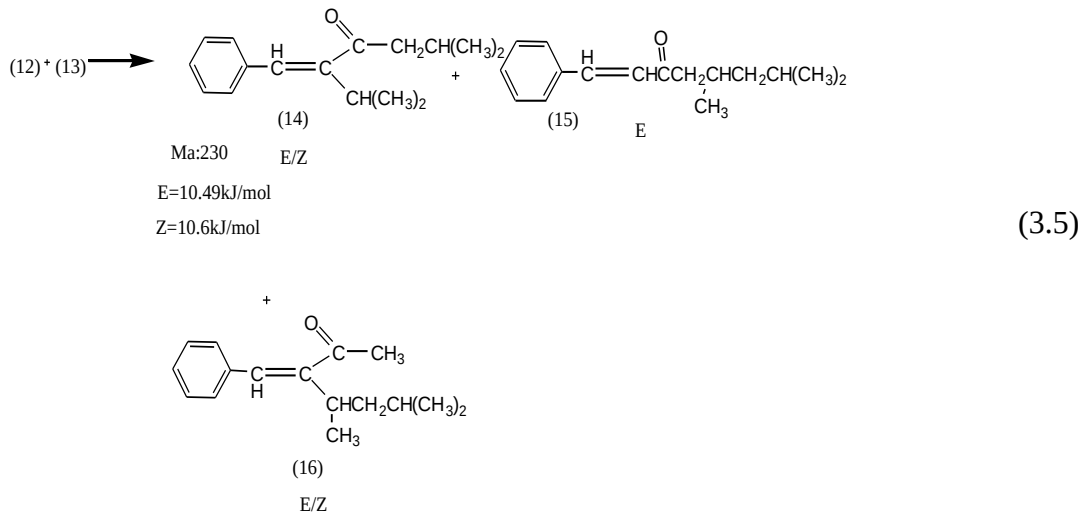


3.3.2 Benziliden Diizobütil Keton Sentezi

Çıkış bileşiği olan diizobütil keton ~%80 saflıktadır ve içinde ~ %15 oranında 4,6-dimetil-2-heptanon bulunmaktadır.



Bu karışıma genel aldol reçetesi uygulanmış ve bu karışım benzaldehit ile reaksiyona sokulmuştur. Aldol reaksiyonu sonucunda olası aldol kondenzasyonu ürünleri karışımı ve karışıma ait GC-MS analizi aşağıda şekil 3.8 verilmektedir.



R_t=11.249 pikine ait molekül kütle modeli

R_t=12.305 ait molekül kütle modeli

R_t=14.468'e ait molekül kütlesi modelleri

Şekil 3.8: Benziliden diizobütilketon ile benzaldehit' in reaksiyonu sonucu ele geçen reaksiyon karışımına ait GC-MS spektrumu ve R_t =11.249,12.305,14.468'e ait molekül kütlesi modelleri

Bu karışıma ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.9'da verilmektedir.

Şekil 3.9Ham karışıma ait ^1H -NMR spektrumu

Bu aldol ürünleri karışımına yapılan P-TLC çalışması (silikajel HF₂₅₄ / 1 mmHeksan:Etilasetat 4:1) sonucunda en üstteki zona ait (zon5) ,GC-MS ve ¹H-NMR verileri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 3.10 ve Şekil 3.11).

Şekil 3.10 Ham aldol reaksiyonu karışımına yapılan PTLC'den 5 nolu zona ait GS-MS spektrumu

Şekil 3.11 Ham aldol reaksiyonu karışımına yapılan PTLC'den 5 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu

Ham aldol ürünleri karışımına ve zon 5'e ait ^1H -NMR ları karşılaştırıldığında şu sonuçlara varmak mümkün görülmektedir :

- i) Hamda ağırlıklı ürün 14 E ve 14 Z karışımıdır (1,24:1).
- ii) Zon 5'te ise yine ağırlıklı ürün 14 E + 14 Z dir. Fakat bunun yanısıra 15 E ve 16 E+16 Z'de gözlenebilmektedir.

Ham aldol karışımına ait ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.9) (ağırlıklı 1E+1Z karışımı) dikkatle incelendiğinde $\delta = 6.76$ (s) ve $\delta = 6.69$ 'da singlet konumlarda bulunan birer hidrojenin 14 E ve 15 Z izomerlerine ait vinilik protonlara karşılık geldiği görülebilir. Bu vinilik protonların oranı 14 E : 14 Z=1.21:1 olarak bulunmaktadır. Yine bu ^1H -NMR spektrumunun $\delta = 2.64$ -2.37 bölgesinin büyütülmüş hali (Şekil 3.13) dikkatle incelendiğinde her iki izomerin (14 E+14 Z) keton fonksiyonuna komşu karbondaki geminal 2 protonun farklı çevrelere sahip olduğu ve birbirlerine J geminal =15.1Hz ile yardığı görülmektedir.

Şekil 3.12: Ham aldol karışımına ait ^1H -NMR spektrinin $\delta = 2.64\text{-}2.37$ bölgesinin büyük ölçekli hali (CDCl_3)

3.4.2 Beziliden Diizobütilketonun Dimetildiazomalonat İle Katalitik Reaksiyonu

Genel reçeteye uygun olarak gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda ele geçen ham reaksiyon karışımına ait GC-MS Şekil 3.12'de gösterilmiştir.

Rt= 18.485 pikine ait molekül kütle modeli

R_t= 21.116 pikine ait molekül kütle modeli

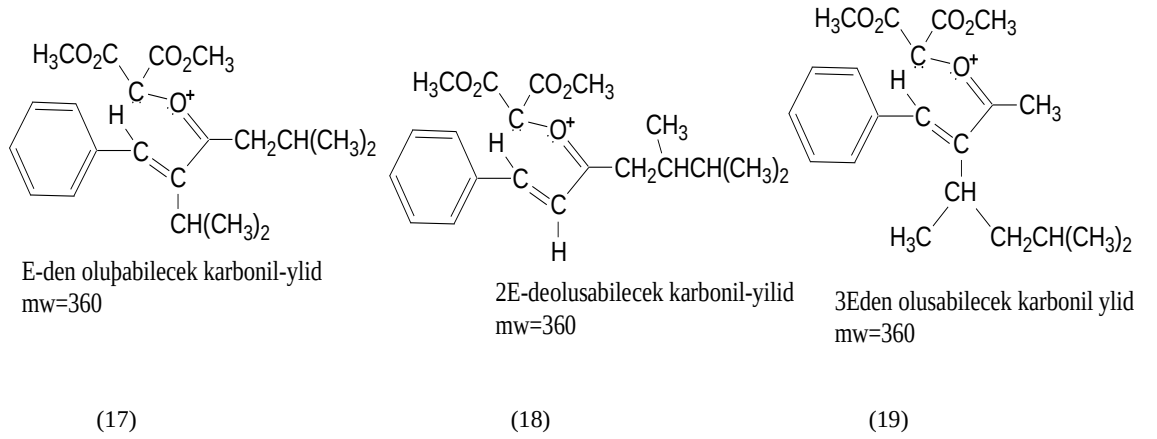
R_t=21.246 pikine ait molekül kütle modeli

R_t=26.658 pikine ait molekül kütle modeli

R_t=26.658 pikine ait molekül kütle modeli

Şekil 13.13 Benziliden dietilketonun dimetildiazomalonat ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham reaksiyon karışımına ait GC-MS spektrumu ve
R_t=18.491,21.175,21.257, 26.658,26.852

GC-MS'de görüldüğü gibi reaksiyona girmemiş enonlar dışında $R_t = 18'$ den ve sonrasında çok sayıda ürün piki ($m/z=59$ CO_2CH_3 ürünlere ait karakteristik bir piktir) gözlenebilmektedir. Ürünlerden hiçbirisi baskın oranlarda değildir. Bu durum çokda şaşırtıcı bir sonuç değildir. Çünkü çok sayıda enon'un bulunması farklı mekanizmalarla farklı sayıda ürünlere yol açabilecektir. Enonların diazobiskarbonil bileşiği ile reaksiyonu sonucunda karbonil ylidinin istenilen perisiklik 1,5 - kapanması reaksiyonunun yanısıra sterik olarak uygun olmayan enonların verebileceği dioksol türevleri, epoksit türevleri, insertion olasılıkları da söz konusudur. Bu geniş olasılık tablosunda karbonil ylidinin istenilen 1,5-perisiklik kapanma reaksiyonunu sadece 14E, 15E ve 16E enonları verebilecektir:



Bu olası karbonil ylidlerin içindede en kolay oluşabilenleri ağırlıklı olacaktır.

Ham reaksiyon karışımına ait p-TLC çalışmaları çok sayıda ve yakın zonların bulunması nedeniyle hedeflenen ölçüde başarılı olamamıştır. (Koşul: Hegzan 4ml : Etilasetat 1 ml) Bir fikir verebilmesi amacıyla start üstüne ait ilk zonun GC-MS ve $^1\text{H-NMR}$ sonuçları verilmektedir. (şekil 3.14 ve 3.15)

Rt=26.667 pikine ait molekül kütle modeli

Rt=26.861 pikine ait moleköl kütfe modeli

Şekil 3.14 : Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC de 1 nolu zona ait GC-MS
spektrumu ve Rt=26.667,26.861 piklerine ait moleköl kütfe modelleri

$\delta = 4.4-2.2$ ppm aralığının büyütülmüş şekli

$\delta=1.4 -0.9$ ppm aralığının büyütülmüş şekli

Şekil 3.15 : Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC de 1 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu ve **$\delta= 4.4-2.2$ ile $1.4 -0.9$ ppm** aralıklarının büyütülmüş şekilleri

Yine aynı çalışmada P-TLC 4 nolu zona ait GC-MS ve ^1H -NMR verileri aşağıda özetlenmiştir(Şekil 3.16 ve Şekil 3.17).

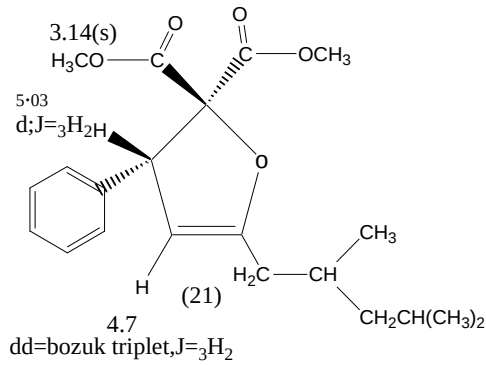
R_t= 21.177 pikine ait GC-MS molekül kütle modeli

R_t=21.269 pikine ait GC-MS moleköl kütöe modeli

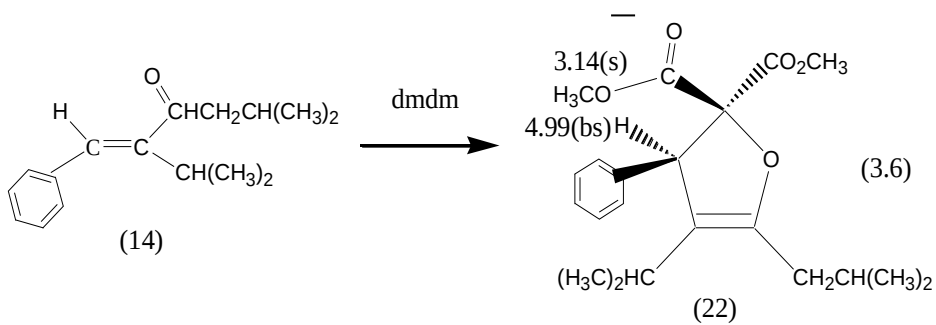
Şekil 3.16 Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC'de **4 nolu** zona ait GC-MS spektrumu ve **R_t= 21.177, 21.269** piklerine ait moleköl kütöe modeli

Şekil 3.17 Ham reaksiyon karışımına ait P-TLC’de 1 nolu zona ait ^1H -NMR spektrumu ve $\delta = 5.4\text{-}3.0$ ppm aralığının büyültülmüş şekli

^1H -NMR spektrumu GC-MS de yaklaşık 1:1 oranında bulunan ve $m/z=360$ olan iki bileşiğe aittir. Bu bakımdan net bir yorum yapılması sağlıklı değildir. Buna rağmen $\delta=5.3-3$ arasına ait büyütülmüş spekturumdan da görülebileceği gibi (şekil 3.18) reaksiyon karışımında 21 nolu bileşik bulunmaktadır. (zon1 de bundan türeyen ikinci aşama ürünü tespit edilmişti)



Diğer bileşiğin ise esas çalışmanın amacına yönelik 22 nolu bileşik olduğu düşünülmektedir.



3.4.3. trans-Etilkrotonatın Dimetildiazomalonat İle Cu(II)Asetilasetonat Katalizörlüğündeki Reaksiyonu

Bu reçete olası “birinci katlanma ürünü / ürünlerini” (1 mol konjuge esterin 1 mol diazo bileşiği ile reaksiyon vermesi durumunda ele geçecek ürün / ürünler) ve “ikinci

katlanma ürün / ürünlerini “ (1 mol konjuge esterin iki mol diazo bileşiği ile reaksiyon vermesi ile oluşabilecek ürün / ürünler) ayrı aşamalarda ve daha iyi verimler ile sentezleyebilmek amacı ile gerçekleştirilmiştir. Reçete iki aşamadan oluşturulmuştur.

1. Aşama : 0.00944 mol konjuge ester ve 0.0063 mol dmdm kullanılarak genel reçeteye uyarlama yapıldı. Dmdm damlatılması saatte 2-3 damla olarak dikkatle gerçekleştirildi ve olası karben dimerleri oluşumu minimuma indirildi. Gündüz yapılan damlatmalardan sonra karışım geceleri riflaksta bırakıldı. Dmdm’ın 1/3 ünün damlatılmasından sonra aşağıdaki karışımın 1/2 si alındı. Alınan reaksiyon karışımındaki o ana değin gerçekleştirilmiş deneydeki dmdm / konjuge ester oranı yaklaşık 1/4.5 olduğundan öncelikle “ birinci katlanma ürününün” ele geçmesi beklendi. Alınan reaksiyon karışımının katalizörü süzüldü ve ham karışımın GC-MS analizi yapıldı. (şekil 3.18)

Rt=5.58 pikine ait molekül kütle modeli

Rt=8.08 pikine ait moleköl kütöe modeli

Rt=22.52 pikine ait molekül kütle modeli

Rt=24.66 pikine ait molekül kütle modeli

Şekil 3.18: t-Etilkrotonatın dmdm ile reaksiyonu sonucu ele geçen ham karışıma ait GC-MS spektrumu ve **Rt=5.58, 8.08, ,24.66** piklerine ait molekül kütle modelleri

Bu ham karışıma ait ^1H -NMR (D_2O değişimi ile) ve C^{13} -NMR spektrumları aşağıda verilmektedir (şekil 3.19ve şekil 3.20).

$\delta=4.8-2.2$ ppm aralğının büyütülmüş şekli

$\delta=2.0-0.6$ ppm aralığının büyütülmüş şekli

Şekil 3.18 :TEK'in Dmdm ile Cu(II) (acac)₂ katalizörlüğündeki reaksiyon sonucu ele geçen ham ürün karşımına ait ¹H-NMR spektrumu ve $\delta=4.8-2.2$ ppm ile $2.0-0.6$ ppm aralıklarının büyütülmüş şekli

Şekil 3.19 TEK'in Dmdm ile Cu(II) (acac)₂ katalizörlüğündeki reaksiyon sonucu ele geçen ham ürün karşımına ait ¹³C-NMR spektrumu.

Bu aşamada alınan ham reaksiyon karışımı alümina nötral kolondan benzen ile geçirildi. Daha sonra benzenli yıkamaya Etilasetat + Heksan + Kloroform (2 : 1.5 : 1) yürütücüsü ve silika HF₂₅₄ (1 mm) plaka ile P-TLC uygulandı. Start üstü 1 nolu zona ait GC-MS, ve ¹ H ve C¹³ –NMR sonuçları aşağıda verilmektedir. (Şekil 3.21, Şekil 3.22 Şekil 3.23)

Rt= 5.679 pikine ait molekül kütle modeli

Rt= 8.118 pikine ait moleköl kütöe modeli

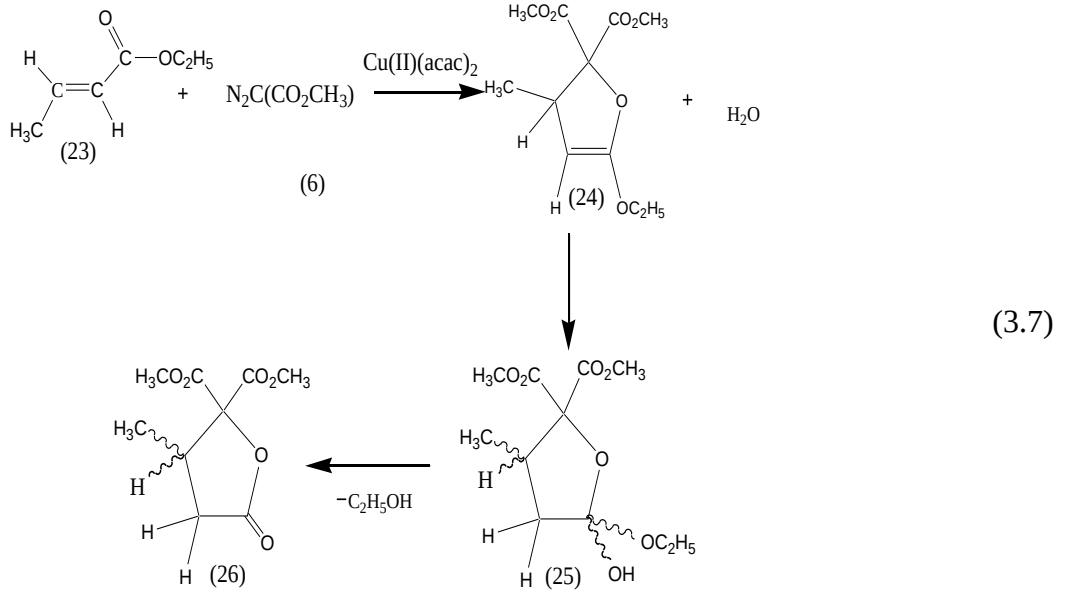
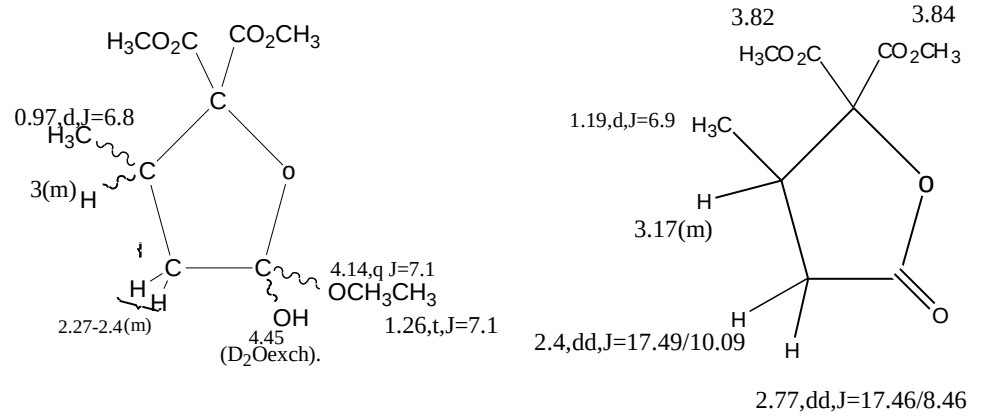
Şekil 3.21: TEK'in Dmdm ile Cu(II) (acac)₂ katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucu ele geçen ham ürün karşımına yapılan P-TLC'ye ait **1 nolu** zonun **GC-**

MS spektrumu ve **Rt= 5.679,8.118** piklerine ait **molekül kütle modelleri**

Şekil 3.22: TEK'in Dmdm ile Cu(II) (acac)₂ katalizörlüğündeki reaksiyon sonucu ele geçen ham ürün karşımına yapılan P-TLC'ye ait **1 nolu** zonun ¹H-NMR spektrumu.

Şekil 3.23: TEK'in Dmdm ile Cu(II) (acac)₂ katalizörlüğündeki reaksiyon sonucu ele geçen ham ürün karşısına yapılan P-TLC'ye ait **1 nolu** zonun **C¹³-NMR** spektrumu.

Spektral veriler bu aşamada (enon : dmdm = 1/ 4.5) reaksiyonda oluşan birinci katlanma perisiklik 1,5-kapanması ürününün kolaylıkla su katıp (23) ve sonra da alkol elimine ederek bir laktona (24) dönüştüğünü göstermektedir (3.9).



Sürmekte olan reaksiyon koşullarında bile oluşabilen (Şekil 3.18 Rt = 5.53), kolon ve P-TLC koşullarında miktarı artan (Şekil 3.21 Rt = 5.69) lakton formunu (Şekil 3.23) destekleyen ek bir çalışma da yapılmıştır. İlk alınan ham ürün silika ile benzen çözücüsünde riflaks sıcaklığında yaklaşık 1 saat ısıtılmıştır. Karışımın yeniden

çekilen GC-MS spektrumunda (Şekil 3.24) lakton yapısının dikkat çekici bir oranda arttığı gözlenmiştir. Başlangıçta 1: 1.65(GC-MS) oranında olan lakton / su katılma ürünü oranı silika ile riflax sonucunda lakton lehine 2.3 : 1 (GC-MS) e dönüşmüştür.

Rt= 5.563 pikine ait moleköl kütöe modelleri

Rt= 8.188 pikine ait moleköl kütöe modelleri

Şekil 3.24 : Ham reaksiyon karışımından alınan bir miktar numunenin silika ile riflax'ı sonrasında çekilen GC-MS spektrumu ve **Rt=5.563, 8.188** piklerine ait molekül kütle modelleri

2. Aşama : 1. aşama sonucunda reaksiyon ortamının 1/2 si alınmıştır. Kalan (enon + 1. katlanma ürünü) karışımına, kalan dmdm aynı damlatma hızı ile damlatıldı. Belli zamanlarda deney ortamından alınan örneklerle ait N = N bantlarının IR de yok olduğu ; gc'de ise ürün dağılımlarının olası değişimi izlendi. 1. Aşamada alınan karışımda bile (Şekil 3.18; Rt = 22.50) az da olsa gözlenen “ 2. katlanma ürün / ürünlerinin” bu aşamada enon / diazo oranının = 1 / 2.5 olması nedeni ile baskın olarak oluşabildiği gözlenebildi. Farklı zamanlarda alınan iki örneğe ait gc-mass analiz sonuçları Şekil 3.25 de verilmektedir.

Şekil 3.25: Farklı zamanlarda iki numuneye ait GC-MS spektrumları

Katalizörü süzölen ve benzeni uçurulan ham reaksiyon karışımına ait ^1H - NMR spektrumu (Şekil 3.26)'da gösterilmektedir. Daha sonra da alümina nötral kolondan benzenle yıkama sonucu ele geçen fraksiyonun ^1H -NMR alındı (Şekil 3.27). Ham karışımda OH gözlenmezken kolondan elde edilen karışımda $\delta = 1.67$ de (D_2O değişimi) OH piki gözlenmiştir. Bu karışıma ait FAB-MASS spekturumuda (Şekil 3.28)'da verilmektedir.

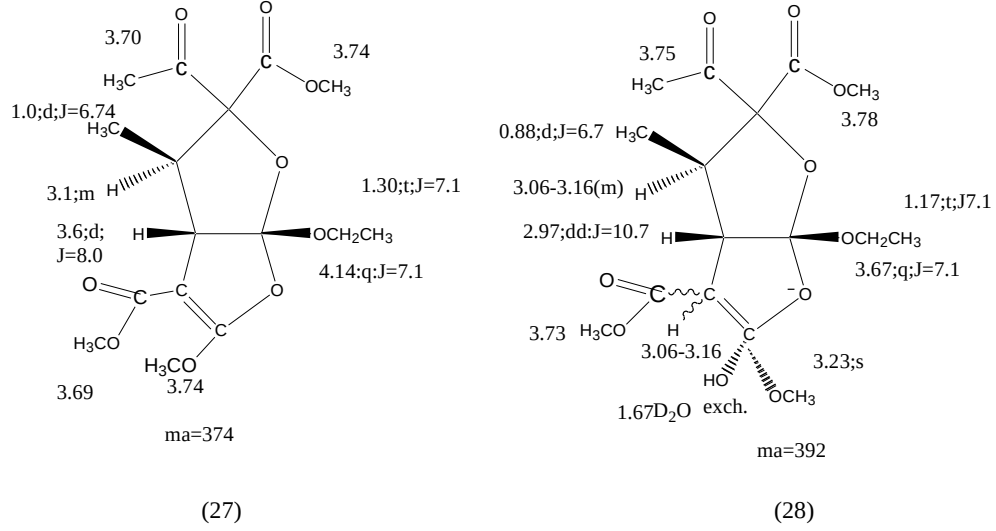
Şekil 26 : Katalizörü süzölüp benzeni uçurulan ham karışıma ait ^1H -NMR spektrumu.

Şekil 27: Ham karışımın benzen ile kolon yıkamasına ait ^1H -NMR spektrumu

Şekil 28: Ham karışımın benzen ile kolon yıkamasına ait ^{13}C -NMR spektrumu.

Şekil 29 : Ham karışıma ait slika ile muamele görmemiş numunenin FAB MASS spektrumu.

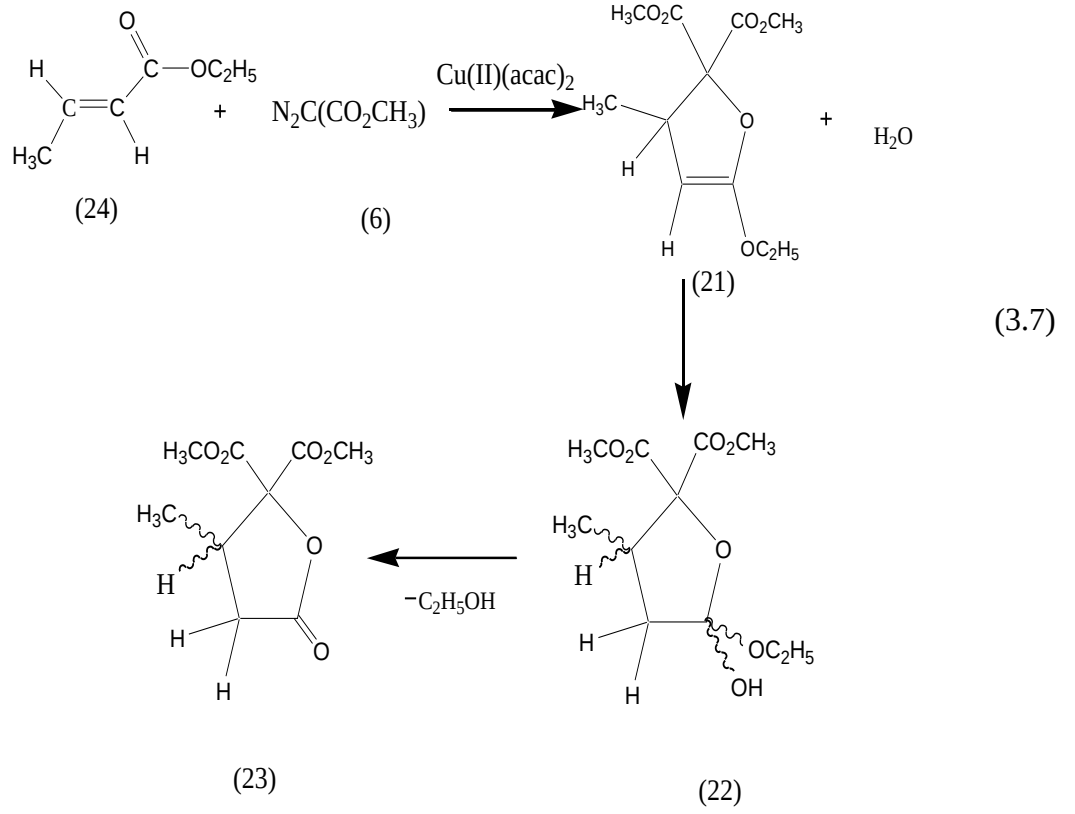
Ham reaksiyon karışımının alümina nötral kolondan benzenli kolon yıkaması ile ele geçen fraksiyonun ^1H - ve ^{13}C -NMR değerleri (27) ve (28) nolu bileşikler üzerinde özetlenmektedir.



tezden al

Şekil 3.29 : Ham reaksiyon karışımına ait ^{13}C -NMR spektrumu

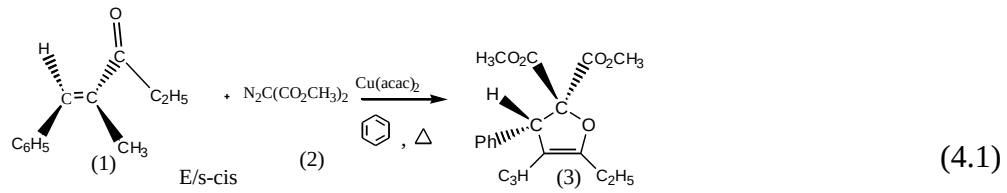
Elde edilen verilerle reaksiyonun bu koşullarda aşağıdaki şekilde yürüdüğü anlaşılmaktadır.



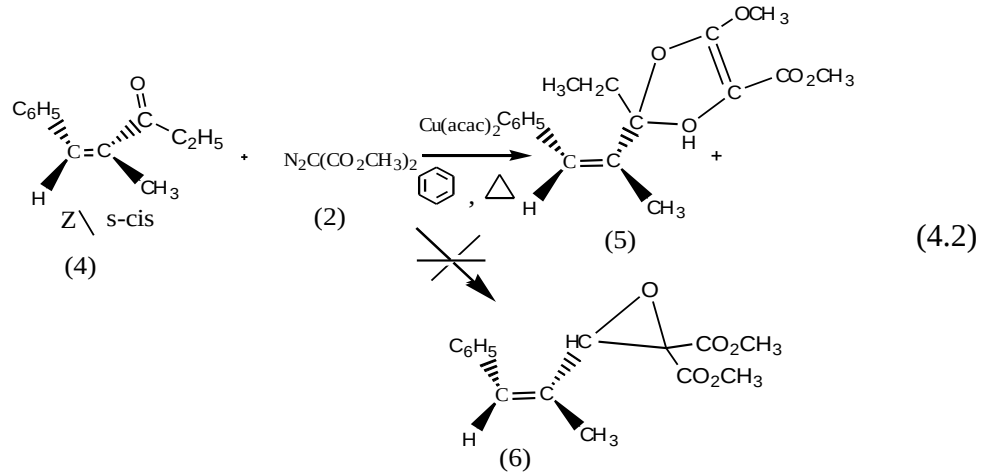
4. SONUÇ VE TARTIŞMA

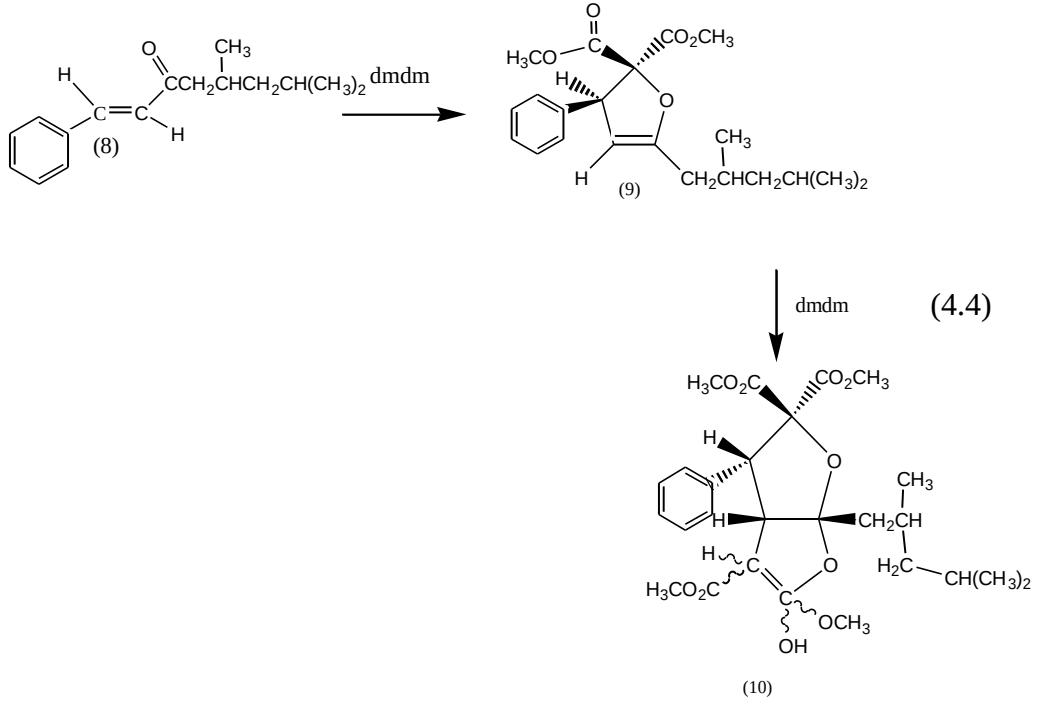
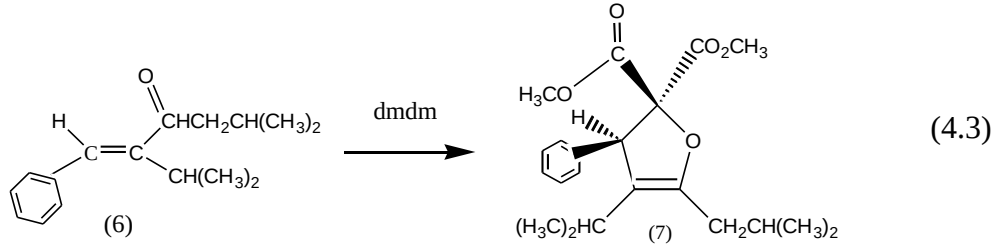
Çalışmada uygun sterik yapılarıdaki s-cisoid α,β - konjuge ketonların dmdm ile olan katalitik reaksiyonlarının dihidrofuran aşamasında tutulabildiği gözlenmiştir.

(Denklem 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4)



Dihidrofuran türevleri oluşturmaya uygun sterik yapıda olmayan α,β - konjuge ketonlar ise öncelikle dioksol türevleri vermektedirler.





Diğer taraftan esterlerin karbonil ylid oluşturmada aktif olmadıklarının bilinmesine karşı, bir α,β -ester olan trans-etil krotonat ın mevcut koşullarda konjuge karbonil ylid üzerinden 1,5-elektrosiklik halka kapanması reaksiyonuyla dihidrofuran türevlerini verebildiği gözlenmektedir. (Denkleml 4.5)

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.; and Carmen Garcia, M. Del**, 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.; and 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.; Colsman, M. R.; and 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.; Colsman, M. R.; Harn, N. K.; and 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.; and ; 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.; and Shechter, H.**; 1982, "Rhodium Ion Catalyzed Decomposition of Aryldiazoalkanes," *Tetrahedron Lett.* **23**, 2277-80
- [10] **Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; and 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.; and Studabaker, W. B.**, Cyclopropanes from reaction of Transition-Metal-Carbene Complexes with olefins," *Chem. Rev.*, **87**, 411-32.
- [12] **Michel P. Doyle; M. Anthony McKervy; Tao Ye.**, 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.; and Ramon, K.**, 1985. "Enantioselective Ring Contruction: Synthesis of (+) α -Cupareone," *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 196-99
- [15] **Taber, D. F., You, K. K., and Rhingold, a. L.**, 1996. "Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion," *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 547-56,
- [16] **Tomilov, Yu. V.; Dokichev, V. A.; Dzihemilev, U. M.; and 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] **Dzhemilev, IU Ö.;Dokichev, V. A.; Sultanov, S. Z., Khursan, S. L.; Nefedov, O. M.; Tomilov, Yu. V.; and 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.; and 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 Preaction Intermediates in Catalytic Reaction," *Acc. Chem. Res.* **19**, 346-56
- [21] **Wolf, J. R.; Hamaker, C. G.; Djukie, J-P; Kodadek, T.; and Woo, L. K.**, 1992. "Shape and Stereoselective Cyclopropanation of Alkenes Catalyzed By Iron Porphyrins," *J. Am. Soc.* **114**, 8336-38
- [22] **Brown, K. C.; and Kodadec, 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.; and 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.; and 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.; and 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 Constraction of Seven-Membered Rings," *Tetrahedron*, **49**, 5203-23
- [27] **Davies, H. M. L.; and Hu, B.,** 1992. "Regioselective [3+2] Annulations with Rhodium(II) Stabilized Vinylcarbenoids," *Tetrahedron Lett.*, **33**, 453-56
- [28] **Davies, H. M. L.; and Hu, B.; Saikali, E.; and 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.; and Kido, M.,** 1981. "Synthesis, Stereochemistry and Rearrangement of Thioxanthen-10-io(bismethoxycarbonyl)-methanides and their 9-Alkyl derivatives," *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1**, 212-17
- [30] **Andrews, G.; and 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.; and 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.; and 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.; and Kato, M.,** 1994. "Steric Control based on allyl substituents in the [2,3]-sigmatropic rearrangement of nine membered allylsulfonium ylides. A new entry new stereoselective Synthesis of Elemene-Type Sesquiterpenoids," *J. Chem. Commun*, 789-90
- [37] **Doyle, M.P, Griffin, J.H.; Chinn, M.S.; and 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 Showdomycin," *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 Complexes," *tetrahedron* **24**, 3655-69.
- [41] **Ö. Sezer, A Daut, O. Anaç** 1995 reactions of enone Ethylene ketal with dimethyl diazomalonate/bis(acetylacetonate) copper (II) *Helvetica Chimica Acta* vol **78** 2036-2041.
- [42] **Kido, F.; Sinha, S. C.; Abiko, T., and 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.
- [43] **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
- [44] **Ye, T.; Garcia, C.F.; and McKervy, M.A.,** 1995. "Chemoselectivity and Stereoselectivity of Cyclisation of α -Diazocarbonyls Leading to Oxygen and Sulfur Heterocycles Catalysed by Chiral Rhodium and Copper Catalysts," *J. Chem Soc Perkin Trans 1* 1373-79
- [45] **Mc Kervy, M.A.; and Ye, T.,** 1992 "Asymmetric synthesis of substituted chromanones via C-H Insertion Reactions of α -Diazoketones Catalysed by Homochiral Rhodium (II) Carboxylates." *J. Chem. Soc.Chem. Commun.*, 823-24
- [46] **Clark, J.S.; Krowiak, S. A. ; and Street K., J.,** 1993. "Synthesis of cyclic ethers from copper carbenoids by formation and rearrangement of oxonium ylides," *Tetrahedron lett.*, **34**, 4385-88

- [47] **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
- [48] **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
- [49] **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.
- [50] **Alonso, M.E.; and Chitty, A.W.,** 1981. "A New Convenient Synthesis Of Trisubstitued 1,3-Dioxole-4-Carboxylates from Methyl 2-Diazo-3-Oxobutyrate and Aldehydes," *tetrahedron Lett.*, **22** 4181-84.
- [51] **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
- [52] **Spencer, T. A.; Villarcia, R. M.; Storm, D. L.; Weaver, T.D.; T.D; Friary, R. J.; Poster J.; and Shafer, P. R.,** 1967. "Total Synthesis of Racemic Methyl Vinhaticoate," *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5497-99
- [53] **Özdemir, A.D., Anaç O.** 1997. Reaction Of α , β beta-Enones With DiazoCompunds, *Liebigs Aun/Recueil* 1249-1254
- [54] **O. Anaç, A. Daut, Ö. Sezer,** 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.
- [55] **Padva, A.; Chinn, R.L.; Hornbuckle, S.F.; and 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.
- [56] **Dauben , W. G.; Dinges, J.; and Smith, T.C.,** 1993, "A Convergent Approach Toward The Tiglliane Ring Systems," *J. Org. Chem.* **58**, 7635-37
- [57] **Padwa, A.; Hornbuckle, S.F.; Fryxell, G. E.; and stull, P.D.,** 1989. "Reactivity Patterns In The Rhodium Carbenoid Induced Tandem Cyclisation-Cycloaddition Reacion," *J. Org. Chem.* **54**, 817-24
- [58] **Bien, S.; Gillon, A.,** 1974. " Intramoleculer cyclisation of alfa-Diazo Ketones through Carbonyl ylide Intermediates. A Novel Formation of the Furan-3 (2H)-one System, *Tetrahedron lett.* 3073-74.

- [59] **Padwa, A., Carter, S.P.; Nimmesgern, H.; and Stull, P.D.,** 1988.”
Rhodium (II) Acetate Induced Intramolecular Dipolar Cycloadditions of
o-Carboalkoxy-diazoacetophenone derivatives,” *J. am. Chem. Soc* **110**,
2894-900

- [60] **Padwa, A.; Austin, D.J.; Hornbuckle, S.F.; Semones, M.A.; Doyle M. P.;
and protopopava, M,N.,** 1992 .“ Control of chemoslectivity in
catalytic carbenoid reactions. Dirhodium (II) ligand effects on relative
reactivities,” *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1874-76

- [61] **Padwa, A.; Austin, D. J.; and Hornbuckle, S.F.,** 1996.“Ligand-Induced
Selectivity In The Rhodium (II)-catalyzed Reactions Of α -Diazo
Carbanyl Compounds,” *J.Org. Chem.* **61**, 63-72

- [62] **G.B. Sterling and C. E. Pawloski,** *U.S. Patent* 3,134,788 (May 26)

EKLER

EK 1

EK 2

EK 3

EK 4

EK 5

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimine İstanbul'da devam etti. 1994 yılında Beşiktaş Kız Lisesi'n'den mezun oldu. Aynı yıl Marmara Üniversitesi (İng.) Kimya Öğretmenliği Bölümü'nde lisans öğrenimine başladı. Bir yıl ingilizce hazırlık programına devam etti. 1999 yılında lisans öğrenimini tamamlayıp aynı yıl İ.T.Ü. Fen Bilimleri Kimyagerlik Yüksek Lisans Programına kayıt oldu Bir yıl süreyle ingilizce hazırlık proramına devam edip 2000 yılında Kimyagerlik programında yüksek lisans yapmaya başladı.