

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLAÇ HEDEFLİ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Selime KAHRAMAN

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

HAZİRAN 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLAÇ HEDEFLİ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Selime KAHRAMAN
(509111029)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Olcay ANAÇ

HAZİRAN 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509111029 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Selime KAHRAMAN**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**İLAC HEDEFLİ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Olcay ANAÇ**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç.Dr. Ayşe Daut Özdemir**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Keriman Günaydın
İstanbul Üniversitesi

Teslim Tarihi : **02 Mayıs 2013**
Savunma Tarihi : **07 Haziran 2013**

Aileme,

ÖNSÖZ

Bu çalışmada $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış diketon, diester ve keto-esterler bileşiklerinin bakır(II) asetilasetonat veya Rh(II) asetat katalizörleri varlığında, çeşitli diazo bileşikleriyle reaksiyonları incelenmiştir.

Tez çalışmam süresince bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen ve iyi bir araştırmacı olmam için her türlü desteğini gördüm sevgili hocam Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, deneysel çalışmalarım ve tezimin yazılması sırasında ilgi, bilgi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan sevgili hocam Dr. Füsun Şeyma GÜNGÖR'e, GC-MS analizlerinde destek sağlayan Şerif Cansever'e, deneysel çalışmam boyunca her türlü yardımlarını gördüğüm ve birlikte çalışmanın her zaman mutluluk verdiği, sevgili laboratuvar arkadaşlarım Hatice Nur KUBİLAY, Türkan GÜNEŞ, Emre ÖZGÜZ ve Günce Ezgi CİNAY'a, çalışmama maddi destek sağlayan İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman yanımda olan, sevgilerini ve anlayışlarını esirgemeyen sevgili anneme, babama ve kardeşime ayrıca her zaman desteğini gördüğüm tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Haziran 2013

Selime KAHRAMAN
Kimyager

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xix
SUMMARY	xxi
1. TEORİK KISIM	1
1.1 Aldol Reaksiyonu	1
1.1.1 Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu [1]	1
1.1.2 Aldol kondenzasyon reaksiyonu	1
1.1.3 Aldol reaksiyonlarının mekanizması	2
1.1.3.1 Enol mekanizması	2
1.1.3.2 Enolat mekanizması	4
1.1.3.3 Zimmerman-Traxler modeli.....	5
1.1.4 Aldehit ve ketonların reaktivitesinde etkili faktörler	6
1.1.5 Stereokimya	7
1.1.6 Yan reaksiyonlar	7
1.2 Metal Karben Oluşumu ve Reaksiyonları	8
1.2.1 Diazo bileşiklerinin siklopropanlaşma reaksiyonları	8
1.2.2 Diazo bileşiklerinin C-H arayagırma reaksiyonları	10
1.2.3 İlid oluşumu ve reaksiyonları.....	11
1.2.3.1 Karbonil ilidler	11
1.3 Furan Bileşiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonları	16
1.3.1 Furan bileşiklerinin akseptör karbenoidlerle reaksiyonları.....	17
1.3.2 Furan bileşiklerinin akseptör-akseptör karbenoidlerle reaksiyonları.....	19
1.3.3 Furan bileşiklerinin donör-akseptör karbenoidlerle reaksiyonları	19
1.4 Diazo Bozunma Reaksiyonlarında Katalizörün Etkisi.....	22
1.4.1 Bakır katalizörler varlığında diazo bileşiklerden metalokarben oluşumu	23
1.4.2 Rodyum katalizörler varlığında diazo bileşiklerden metalokarben oluşumu	23
2. DENEYSEL KISIM.....	25
2.1 Kullanılan Kimyasallar	25
2.2 Kullanılan Cihazlar	25
2.3 Çıkış Bileşiklerinin Sentezi İçin Baz Katalizli Aldol Kondenzasyon Yöntemi.....	26
2.3.1 trans-3-(2-Furil)akrolein ile dimetil malonatın aldol kondenzasyonu	26
2.3.2 trans-3-(2-Furil)akrolein ile asetilasetonun aldol kondenzasyonu.....	27
2.3.3 trans-3-(2-Furil)akrolein ile etil asetoasetatın aldol kondenzasyonu	27
2.4 Diazo Bileşiklerinin Sentezi	29
2.4.1 Dimetil diazomolanat sentezi (9) [73]	29
2.4.2 1-Diazo-1-fenil-propan-2-on sentezi (79) [74]	29

2.4.3 (<i>E</i>)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (80) [75]	30
2.5 Sentezlenen Konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bilesiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonları için Genel Yöntem I	31
2.5.1 (<i>E</i>)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonu.....	31
2.5.2 (<i>E</i>)-3-(3-(Furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion bileşiğinin (77) dimetil diazomolanat ile reaksiyonu.....	34
2.5.3 (2 <i>E</i> / <i>Z</i> ,4 <i>E</i>)-Etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonu.	35
2.6 Sentezlenen Konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bilesiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonları için Genel Yöntem II.....	36
2.6.1 (<i>E</i>)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonu.	36
2.6.2 (<i>E</i>)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.....	38
2.6.3 (<i>E</i>)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (<i>E</i>)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (80).	40
3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	41
3.1 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bileşiklerinin Sentezi	41
3.2 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bileşiklerinin Diazo Bileşikleri İle Reaksiyonları	42
KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	57
ÖZGEÇMİŞ.....	91
.....	91

KISALTMALAR

NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
IR	: İnfrared
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
COSY	: Korelasyon Spektroskopisi
HSQC	: Heteronükleer Tek Kuantum Korelasyon Spektroskopisi (Heteronuclear Single Quantum Corelation Spectroscopy)
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
DBU	: 1,8-Diazobisiklo[5.4.0]undec-7-en
Me	: Metil
Et	: Etil
Ph	: Fenil
TMS	: Tetrametilsilan
Cu(acac)₂	: Bakır(II) asetilasetonat
Rh₂(OAc)₄	: Rodyum(II) asetat

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 : Rh ₂ (OAc) ₄ katalizörlüğünde furan (69) ve diazoasetatın (68) reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünler ve dağılımı.	21
Çizelge 3.1 : Dimetil diazomalonat'ın (9) sentezlenen α,β,γ,δ-dikarbonil bileşikleri (76, 77, 78) ile Cu(acac) ₂ katalizörlüğünde 80°C'deki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan GC ile belirlenmiş ürün dağılımı (GC*).	43
Çizelge 3.2 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonatın (76) farklı diazo bileşikleriyle Cu(acac) ₂ katalizörü varlığında benzen çözücüsündeki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan ürün dağılımı (GC*).	45
Çizelge 3.3 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonatın (76) farklı diazo bileşikleriyle Rh ₂ (OAc) ₄ katalizörü varlığında benzen veya diklormetan çözücülerindeki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan ürün dağılımı (GC*).	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	: Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları genel yöntemi.	1
Şekil 1.2	: Keton bileşiğinden elde edilen enolatın, aldehite atak etmesi sonucu α,β -hidroksi keton oluşumu.	2
Şekil 1.3	: Asit katalizörlü aldol ürünü sentezi.	3
Şekil 1.4	: Asidik ortamda sentezlenen aldol ürününden su çıkışı için önerilen iki farklı mekanizma.	3
Şekil 1.5	: Bazik ortamda aldol kondenzasyonu.	4
Şekil 1.6	: Bazı aldol reaksiyonlarının Zimmerman-Traxler modeli ile sandalye konformasyonu üzerinden gösterimi.	5
Şekil 1.7	: Aldol kondenzasyon reaksiyonu ile <i>E</i> -izomerinin oluşumu ve <i>Z</i> -izomerinin asidik veya bazik ortamda <i>E</i> -izomerine dönüşümü.	7
Şekil 1.8	: Karben ve karben kompleksleri.	8
Şekil 1.9	: Alken türleriyle diazo bileşiklerinin reaksiyonu.	8
Şekil 1.10	: α -Diazoketonların (1) vinillerle Rh-katalizli reaksiyonu.	9
Şekil 1.11	: Diazo piruvat bileşiğinin (5) sikloheksen (4) ve dihidropiran ile verdiği reaksiyonlar.	9
Şekil 1.12	: Sikloheksenin (8) dimetil diazomalonat (9) ile reaksiyonu.	10
Şekil 1.13	: Diazo bileşiklerinin C-H arayagırma reaksiyonları.	10
Şekil 1.14	: Etil fenildiazoasetat (12) ile dihidroaromatik bileşiğinin (13) reaksiyonları.	11
Şekil 1.15	: Metal-kompleks ilidler veya serbest ilidler.	11
Şekil 1.16	: Karbonil ilid oluşumu.	12
Şekil 1.17	: Karbonil ilid üzerinden oksiran (17) oluşumu.	12
Şekil 1.18	: α -Metoksimetilen ketonların etil diazoasetat ile reaksiyonu.	13
Şekil 1.19	: α - ve β -İononun diazo bileşikleriyle $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizli reaksiyonu.	13
Şekil 1.20	: <i>Z</i> -tri-sübstitüye konjuge ketonlarla (28) dimetil diazomalonatın reaksiyonu.	14
Şekil 1.21	: Tetra-sübstitüye konjuge keton (31) ile dimetil diazomalonatın reaksiyonu.	14
Şekil 1.22	: α,β -Konjuge esterler ile diazo β -dikarbonillerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığındaki reaksiyonundan dihidrofuran oluşumu.	14
Şekil 1.23	: Konjuge ester ile diazometanın stereoseçici-paladyum katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonundan siklopropan türevleri eldesi.	15
Şekil 1.24	: $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında stirildikarbonil bileşikleriyle (36) ile diazobiskarbonillerin reaksiyonu.	16
Şekil 1.25	: Elektronca zengin aromatik heterosiklik bileşiklerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları.	16
Şekil 1.26	: Karbenoidlerin sınıflandırılması.	17
Şekil 1.27	: Etil diazoasetat (44) ile furanın (43) rodyum katalizli reaksiyon ürünleri.	17

Şekil 1.28 : Dienlerin (46, 47) oluşumu için olası mekanizmalar.	18
Şekil 1.29 : (S,5Z,8Z,10E,14Z)-12-hidroksiikosa-5,8,10,14-tetraenoik asit'in (54) sentezi.	18
Şekil 1.30 : Furan (43) ile 2-diazo-1,3-sikloheksadionun (55) reaksiyonu sonucu trisiklo ürün (56) oluşumu.	19
Şekil 1.31 : Arildiazoasetatın (57) furan (43) ve 2,5-dimetilfuran (59) ile Rh ₂ (S-DOSP) ₄ katalizörlü reaksiyonu.	20
Şekil 1.32 : Arildiazoasetatın (57) 2-metoksifuran (61) ile Rh ₂ (S-DOSP) ₄ katalizörlü reaksiyonu.	20
Şekil 1.33 : Furan ve vinilkarbenoidlerin reaksiyonundan 8-oksabisiklo[3.2.1]oktadien (67) ve trien (66) eldesi.	21
Şekil 1.34 : Olefin varlığında diazo bozunma reaksiyonu.	22
Şekil 2.1 : trans-3-(2-Furil)akrolein (72) bileşiğinin dimetil malonat (73) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.	26
Şekil 2.2 : trans-3-(2-Furil)akrolein (72) bileşiğinin asetilaseton (74) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.	27
Şekil 2.3 : trans-3-(2-Furil)akrolein bileşiğinin (72) etil asetoasetat (75) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.	28
Şekil 2.4 : Dimetil diazomalonat sentezi (9).	29
Şekil 2.5 : 1-Diazo-1-fenil-propan-2-on (79) sentezi.	30
Şekil 2.6 : (E)-Metil 4-fenilbut-3-enoat (81) sentezi.	30
Şekil 2.7 : (E)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) sentezi.	31
Şekil 2.8 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomolanat (9) ile reaksiyonu.	32
Şekil 2.9 : E-(82) Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	33
Şekil 2.10 : E/Z-(82) Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	33
Şekil 2.11 : (E)-3-(3-(Furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion (77) bileşiğinin dimetil diazomolanat (9) ile reaksiyonu.	34
Şekil 2.12 : (2E/Z,4E)-etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşiğinin dimetil diazomolanat (9) ile reaksiyonu.	35
Şekil 2.13 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonu.	36
Şekil 2.14 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.	38
Şekil 2.15 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) ile reaksiyonu.	40
Şekil 3.1 : α,β,γ,δ-Dikarbonil bileşiklerinin sentez mekanizması.	41
Şekil 3.2 : Sentezlenen α,β,γ,δ-dikarbonil bileşiklerinin (76, 77, 78) Cu(acac) ₂ katalizörlüğünde dimetil diazomalonat (9) ile reaksiyonları.	42
Şekil 3.3 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomalonat (9) ve etil diazoasetat (19) ile reaksiyonları.	44
Şekil 3.4 : Furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılması ürünlerinin (82, 85) olası oluşum mekanizması.	47
Şekil 3.5 : Trimer türevi (87) oluşumu.	48
Şekil 3.6 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.	48
Şekil 3.7 : 88 Bileşiğinin oluşum mekanizması.	48
Şekil A.1 : 76 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.	58
Şekil A.2 : 76 Bileşiğine ait IR spektrumu.	58
Şekil A.3 : 76 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	59

Şekil A.4	: 76 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	59
Şekil A.5	: 76 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	60
Şekil A.6	: 77 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.	60
Şekil A.7	: 77 Bileşiğine ait IR spektrumu.	61
Şekil A.8	: 77 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	61
Şekil A.9	: 77 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	62
Şekil A.10	: 77 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	62
Şekil A.11	: 78 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.	63
Şekil A.12	: 78 Bileşiğine ait IR spektrumu.	63
Şekil A.13	: 78 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	64
Şekil A.14	: 78 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	64
Şekil A.15	: 78 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.	65
Şekil A.16	: 9 Bileşiğine ait IR spektrumu.	65
Şekil A.17	: 9 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	66
Şekil A.18	: 79 Bileşiğine ait IR spektrumu.	66
Şekil A.19	: 79 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.	67
Şekil A.20	: 80 Bileşiğine ait IR spektrumu.	67
Şekil A.21	: 80 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	68
Şekil A.22	: (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonun ham karışımına ait gaz kromatogramı ..	68
Şekil A.23	: E/Z - 82 Bileşiğine ait IR spektrumu.	69
Şekil A.24	: E/Z - 82 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	69
Şekil A.25	: (E/Z)-82 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	70
Şekil A.26	: (E/Z)-82 Bileşiğine ait HSQC spektrum.....	71
Şekil A.27	: (E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion Bileşiğinin (77) dimetil diazomolanat ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.	72
Şekil A.28	: 83 Bileşiğine ait IR spektrumu.	72
Şekil A.29	: 83 Bileşiğine ait kütle spektrumu.	73
Şekil A.30	: 83 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	73
Şekil A.31	: 83 Bileşiğine ait COSY spektrum	74
Şekil A.32	: (2E/Z,4E)-Etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.....	75
Şekil A.33	: 84 Bileşiğine ait IR spektrumu.	75
Şekil A.34	: 84 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	76
Şekil A.35	: 84 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	76
Şekil A.36	: (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin etil diazasetat (19) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.	77
Şekil A.37	: (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin etil diazasetat (19) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı ürün bölgesi. .	77
Şekil A.38	: 85 Bileşiğine ait IR spektrumu.	78
Şekil A.39	: 85 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	78
Şekil A.40	: 85 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	79
Şekil A.41	: 86 Bileşiğine ait IR spektrumu.	79
Şekil A.42	: 86 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	80
Şekil A.43	: 86 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	80
Şekil A.44	: 87 Bileşiğine ait IR spektrumu.	81
Şekil A.45	: 87 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	81
Şekil A.46	: 87 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	82
Şekil A.47	: (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.....	82

Şekil A.48 : (<i>E</i>)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı dimer ve trimer bölgesi.	83
Şekil A.49 : 88 Bileşiğine ait IR spektrumu.	83
Şekil A.50 : 88 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	84
Şekil A.51 : 88 Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.	84
Şekil A.52 : 89 Bileşiğine ait IR spektrumu.	85
Şekil A.53 : 89 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	85
Şekil A.54 : 89 Bileşiğine ait ¹ H spektrumu.	86
Şekil A.55 : 89 Bileşiğine ait ¹³ C spektrumu.	86
Şekil A.56 : 90 Bileşiğine ait IR spektrumu.	87
Şekil A.57 : 90 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.	87
Şekil A.58 : 90 Bileşiğine ait ¹ H spektrumu.	88
Şekil A.59 : 90 Bileşiğine ait ¹³ C spektrumu.	88
Şekil A.60 : Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (<i>E</i>)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat bileşiği (80) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.	89

İLAÇ HEDEFLİ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

ÖZET

Anaç ve ekibinin yaptıkları çalışmalarda, α,β -doymamış karbonil bileşikleri ile diazo bileşiklerinin katalitik ortamdaki reaksiyonlarını incelemiştir. Bu reaksiyonlarda sıklıkla dihidrofuran türevlerine rastlanmıştır. Bu rn oluşumu [1,5]- elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonların gerçekleşebilmesi için α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin, β -pozisyonlarında, uygun geometriye sahip bir hidrojen taşımaları ve ayrıca bu bileşiklerin, s-cis konformasyonunda olmaları gerektiği sonucuna varılmıştır. Konjugasyonun daha da uzatıldığı çıkış bileşiklerinin analog reaksiyonlarında [1,5]- elektrosiklik halka kapanması reaksiyonunun yanısıra [1,7]- elektrosiklik halka kapanması reaksiyonunun da oluştuğu gözlenmiştir.

Ekibin nceki çalışmalarına paralel olarak bu tez çalışmasında, $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış diketon, diester ve keto-esterler bileşiklerinin bakır(II) asetilasetonat veya Rh(II) asetat katalizörleri varlığında, çeşitli diazo bileşikleri ile reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaç doğrultusunda öncelikle, sadece karbonil gruplarında farklılık gösteren ve δ -konumunda furan grubu içeren üç adet farklı $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -doymamış dikarbonil bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşikler: (E)-dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat, (E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion ve (2E/Z,4E)-etil 2-asetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat'dır. Daha sonra, sentezlenen bu bileşiklerin çeşitli diazo bileşikleri ile katalitik ortamdaki reaksiyonları incelenmiştir.

İlk olarak: sentezlenmiş analog yapılardaki üç adet konjuge karbonil bileşiğinin ayrı ayrı dimetil diazomalonat (akseptör-akseptör özellikli karbenoid verir) ile bakır(II) asetilasetonat katalizörlüğünde reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat ile gerçekleştirilen reaksiyonda -ekibin daha önceki çalışmalarından farklı olarak- furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılma ürünü olan (3E/Z,6E)-tetrametil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9,9-tetrakarboksilat bileşiği elde edilmiştir. Reaksiyon Rh(II) asetat katalizörü ile tekrarlandığında yine aynı ürünün oluştuğu görülmüştür. (E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion bileşiğinin dimetil diazomalonat ile bakır(II) asetilasetonat katalizörlüğünde reaksiyonu incelendiğinde ise karbonil ilid üzerinden [1,5]-elektrosiklik halka kapanma ürünü ((E)-dimetil 4-asetil-3-(2-(furan-2-il)vinil)-5-metilfuran-2,2(3H)-dikarboksilat) tek ürün olarak elde edilmiştir. Dimetil diazomalonatın (2E/Z,4E)-etil 2-asetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat bileşiği ile analog reaksiyonunda karbonil ilid üzerinden [1,7]-elektrosiklik halka kapanma ürünü olan 6-etil 2,2-dimetil 3-(furan-2-il)-7-metiloksepin-2,2,6(3H)-trikarboksilatın tek ürün olduğu görülmüştür.

(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile [1,5]/[1,7]-elektrosiklik halka kapanma reaksiyonlarını vermeyip sadece poli-fonksiyonlu polien vermesi dikkat çekicidir. Bu nedenle araştırmanın yönü bu diesterli konjuge çıkış bileşiğinin dimetil diazomalonattan (akseptör-akseptör özellikli karbeoid verir) daha farklı karakterlerdeki diazo bileşikleri ile olan

reaksiyonlarına yönlendirilmiştir. Bu amaçla etil diazoasetat (akseptör), 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (donör-akseptör), (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (donör-akseptör) ile reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

Etil diazoasetat ile Rh(II) asetat katalizörleri varlığında gerçekleştirilen reaksiyonda da sadece furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılmasıyla oluşan (*3E,6E,8E*)-9-etil 1,1-dimetil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9-trikarboksilat ele geçmektedir. Aynı reaksiyon bakır(II) asetilasetonat katalizörlüğünde gerçekleştirildiğinde de aynı ürünün oluştuğu görülmüştür. Donör-akseptör özellikli 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile Rh(II) asetat katalizörleri varlığında gerçekleştirilen reaksiyonda karbonil ilidin [1,5]-elektrosiklik halka kapanma ürünü olan (*E*)-metil 5-asetil-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metoksi-5-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat bileşiği elde edilmiştir. Diğer bir donör-akseptör özellikli (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat bileşiği ile Rh(II) asetat katalizörlüğündeki reaksiyonda ise çıkış bileşiği ile reaksiyon gözlenmemiştir. Bunun yerine diazo bileşiğinin kendi içinde halkalaştığı tespit edilmiştir.

SYNTHESIS OF DRUG TARGETED CARBONYL COMPOUNDS

SUMMARY

Metal carbenoids are readily generated by metal-catalyzed decomposition of diazoacetates and occupy an established position as versatile synthetic intermediates in organic chemistry. In comparison to free carbenes, metal carbenoids are endowed with increased stability, and are capable of highly selective reactions. They are highly electrophilic but their reactivity profile is very dependent on the structure of the carbenoid and the metal. Most of the early literature on metal-catalyzed carbenoid reactions used copper complexes as the catalysts and ethyl diazoacetate as the carbenoid source. In recent years dirhodium tetracarboxylates have become the catalysts of choice and a much wider range of carbenoid precursors has been developed.

Anaç and co-workers have investigated reactions of α,β -unsaturated carbonyl compounds and diazo carbonyl compounds in catalytic medium. In these reactions, dihydrofuran derivatives have been obtained. This product formation is occurred by [1,5]-electrocyclic ring closing reactions. For these reactions are to occur, it is reported that the α,β -unsaturated carbonyl compounds must have hydrogen atom at their β -position with suitable geometry and also, they should favor s-cis conformation.

In their continuing report, Anaç's group determined that sytryldicarbonyls having at least one keto function yielded also dihydrobenzoxepine derivatives by a 1,7-electrocyclization reaction in larger/equal amounts with respect to dihydrofuran derivatives by a 1,5-electrocyclization. In this study, benzylidene acetylacetone was treated with dimethyl diazomalonate in the presence of $\text{Cu}(\text{acac})_2$ to yield the dihydrofuran and dihydrobenzoxepine in a 1:1.5 ratio. *Z*- and *E*-ethyl acetobenzylidene acetates were also reacted under the same conditions to compare the reactivities of conjugated ketone- and ester-ylides in order to obtain formal 1,7-/1,5- electrocyclization reactions in the same studies. In both attempts, the dihydrofuran from ester-ylide and dihydrobenzoxepine from keto-ylide were obtained approximately in the same ratios. They reported that the initially formed keto-/ester-ylides are highly polarized and do not need to undergo 1,5-/1,7-electrocyclization reactions directly, but may rather undergo a rotation around their $\text{C}(\alpha)\text{-C}(\beta)$ bonds in order to yield their regiospecific ring closures. According to this study, the ester-ylides did not prefer the formation of dihydrobenzoxepines, whereas the keto-ylides.

The reaction of furans with acceptor substituted carbenoids usually leads to unravelling of the heterocycle, resulting in differentially functionalized dienes in good yield. Werker and co-workers determined that $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -catalyzed reaction between ethyl diazoacetate with furan revealed the formation of four products including cyclopropane, two isomeric dienes as well as alkylation product. Additionally, cyclopropane is unstable and rearranges to diene upon prolonged standing. The formation of dienes can be proposed from several intermediates. One

possibility is that a zwitterionic intermediate forms by electrophilic addition of the carbenoid to the furan ring at the 2-position.

In another report, Pirrung's group demonstrated that furan reacts with 2-diazo-1,3-cyclohexanedione (acceptor-acceptor carbenoid) to generate tricycle in good yield. For this structure would need to be derived from a zwitterionic intermediate derived from attack of the carbenoid at the 3-position, which is electronically unfavored. Pirrung suggested that the regiochemistry is due to the stereoelectronics involved in ringopening of the furanocyclopropane. This reaction has been extended to a range of furan derivatives with variable success.

Another report is about reaction of furans with donor-acceptor carbenoids. Davies and co-workers determined that the $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ -catalyzed reaction of aryldiazoacetates with furan gave predominantly biscyclopropane when aryldiazoacetates was used in a three-fold excess. Most interestingly, when the reaction is conducted with 2,5-dimethylfuran biscyclopropane is formed, which has the opposite sense of absolute configuration to biscyclopropane which mention previous sentence.

According to Davies report the donor groups in the donor-acceptor substituted carbenoids seem to make these carbenoids less prone to the formation of zwitterionic intermediates compared to the acceptor carbenoids. However, if electron-donating groups are incorporated into the furan, then zwitterionic transformations can become the dominant reaction pathway. This is clearly seen in the reaction with 2-methoxyfuran with aryldiazoacetate where the dienes become the exclusive products.

This is an important consideration, as metal carbenoids that are very electrophilic will tend to react via zwitterionic intermediates while the donor-acceptor carbenoids, and to a lesser extent the acceptor carbenoids, will tend to react in a concerted manner. Very electron-rich heterocycles would also be expected to favor the formation of zwitterionic intermediates.

In this thesis, we studied the reactions of three $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated diketone, diester and ketone-ester compounds and four diazo compounds in the presence of copper(II) acetylacetonate $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ or Rh(II) acetate catalysts.

The starting three $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated dicarbonyl compounds, containing the same furan group at their β -positions but having different carbonyl functions were synthesized. These compounds are (*E*)-dimethyl 2-(3-(furan-2-yl)allylidene)malonate, (*E*)-3-(3-(furan-2-yl)allylidene)pentane-2,4-dione and (2*E*/*Z*,4*E*)-ethyl 2-acetyl-5-(furan-2-yl)penta-2,4-dienoate. Then the reactions of these synthesized three conjugated carbonyls with dimethyl diazomalonate in the presence of copper(II) acetylacetonate/benzene were studied. The reaction of (*E*)-3-(3-(furan-2-yl)allylidene)pentane-2,4-dione yielded [1,5]-electrocyclic ring closing compound ((*E*)-dimethyl-acetyl-3-(2-(furan-2-yl)vinyl)-5-methylfuran-2,2(3*H*)-dicarboxylate) as a sole product. When similar reaction was carried out with (2*E*/*Z*,4*E*)-ethyl 2-acetyl-5-(furan-2-yl)penta-2,4-dienoate compound, [1,7]-electrocyclic ring closing compound (6-ethyl 2,2-dimethyl 3-(furan-2-yl)-7-methyloxepine-2,2,6(3*H*)-tricarboxylate) was obtained as a sole product. But in the reaction of (*E*)-dimethyl 2-(3-(furan-2-yl)allylidene)malonate with dimethyl diazomalonate a ring-opening product of furan function ((3*E*/*Z*,6*E*)-tetramethyl 5-oxonone-1,3,6,8-tetraene-1,1,9,9-tetracarboxylate) was obtained as a sole product. When the reaction was repeated in the presence of Rh(II) acetate, the same product was obtained.

In this case, our attention was directed to the the reaction of (*E*)-dimethyl 2-(3-(furan-2-yl)allylidene)malonate that didn't yield [1,5]/[1,7]-electrocyclic closure products. So, dimethyl diazomalonate (acceptor-acceptor carbenoid) reactant was altered with ethyl diazoacetate (acceptor), 1-diazo-1-phenylpropane-2-one (donor-acceptor) and (*E*)-methyl 2-diazo-4-phenylbut-3-enoate (donor-acceptor).

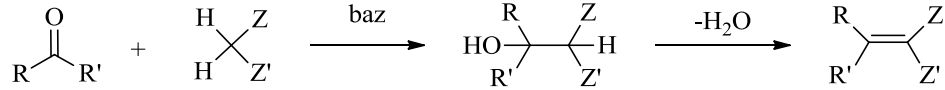
The reaction of (*E*)-dimethyl 2-(3-(furan-2-yl)allylidene)malonate with ethyl diazoacetate, in the presence of Rh(II) acetate were performed and a ring-opening product ((3*E*,6*E*,8*E*)-9-ethyl 1,1-dimethyl 5-oxonone-1,3,6,8-tetraene-1,1,9-tricarboxylate) was obtained again as a sole product. The same result was endorsed in the presence of copper(II) acetylacetonate catalyst. But in the reactions of the two donor-acceptor diazo compounds (1-diazo-1-phenylpropane-2-one and (*E*)-methyl 2-diazo-4-phenylbut-3-enoate) poliene derivatives couldn't be obtained. While the reaction of 1-diazo-1-phenylpropane-2-one in the presence of Rh(II) acetate yielded [1,5]-electrocyclic ring closing compound ((*E*)-Methyl 5-acetyl-4-(2-(furan-2-yl)vinyl)-2-methoxy-5-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate, (*E*)-methyl 2-diazo-4-phenylbut-3-enoate didn't yield any reaction with other reactant.

1. TEORİK KISIM

1.1 Aldol Reaksiyonu

1.1.1 Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu [1]

Knoevenagel reaksiyonları, bu adı Emil Knoevenagel'in 1898 yılında yapmış olduğu çalışmasından almış olup, aldol reaksiyonlarının modifiye edilmiş hali olarak düşünülebilir. Bu reaksiyon α -hidrojeni bulunmayan aldehit ve ketonların, aktif hidrojeni bulunan $Z-CH_2-Z'$ türü bileşiklerle genellikle baz katalizör varlığındaki reaksiyonlarından meydana gelmektedir. Z, Z' grupları olarak elektron çekici gruplar olan CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR ve benzeri gruplar kullanılabilir. Reaksiyonun son aşaması dehidratasyon aşamasıdır ve bu sayede konjuge sistemler kolaylıkla elde edilebilir (Şekil 1.1).



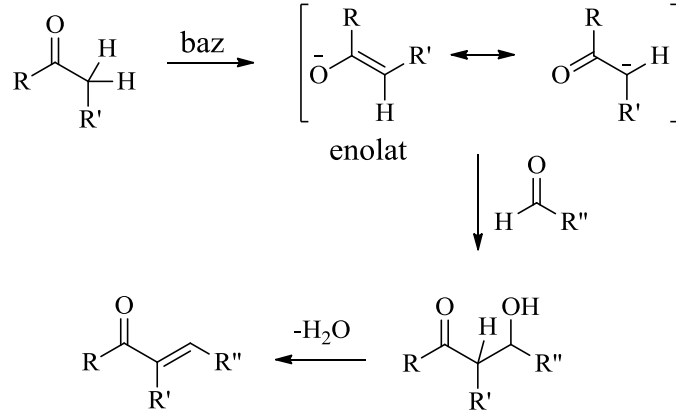
R, R' = R, H

Z, Z' = CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR

Şekil 1.1 : Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonları genel yöntemi.

1.1.2 Aldol kondenzasyon reaksiyonu

Aldol kondenzasyon reaksiyonları organik kimyada çok kullanılan reaksiyonlardır [2-3]. En sık rastlanılan şekli ise keton bileşiğinden oluşan bir enolatın, bir aldehite atak etmesi sonucu α,β -hidroksi keton (aldol = aldehit+alkol) oluşumudur. Aldol ürünün bir molekül su açığa çıkarmasıyla α,β -doymamış karbonil bileşikler elde edilebilir. Elde edilen bu bileşikler pek çok doğal bileşiğin ya da farmasötiklerin yapısında bulunmaktadır. Örneğin tetrasiklin antibiyotiklerde, antifungal özelliği olan amfoterisin B ve bağışıklık sistemini etkileyen FK506' da aldol motifini içeren bileşikler kullanılmaktadır (Şekil 1.2) [4].



Şekil 1.2 : Keton bileşiğinden elde edilen enolatın, aldehite atak etmesi sonucu α,β -hidroksi keton oluşumu.

1.1.3 Aldol reaksiyonlarının mekanizması

Aldol reaksiyonları iki temel mekanizma ile incelenebilir. Bunlardan biri, asit katalizörlü mekanizmadır. Bu mekanizma türünde aldehit ve keton gibi karbonil bileşikler enol ya da enol eter türevlerini oluşturarak nükleofil olarak davranırlar ve protonlanmış diğer bir karbonil bileşiğine atak ederler. Buna “enol mekanizması” demek de mümkündür. Diğer mekanizma ise baz katalizör varlığında gerçekleşir. Bu mekanizmada karbonil bileşikler proton vererek, enollerden daha güçlü bir nükleofil olan enolatları oluştururlar ve diğer karbonil bileşiğine ait elektrofİL özelliğindeki karbonil karbonuna atak ederler. Buna ise “enolat mekanizması” da denilebilir. Mekanizmayı açıklamak için diğer bir yöntem de Zimmerman-Traxler’in önerdiği “Sandalye Konformasyonu Üzerinden 6’lı Geçiş”tir.

1.1.3.1 Enol mekanizması

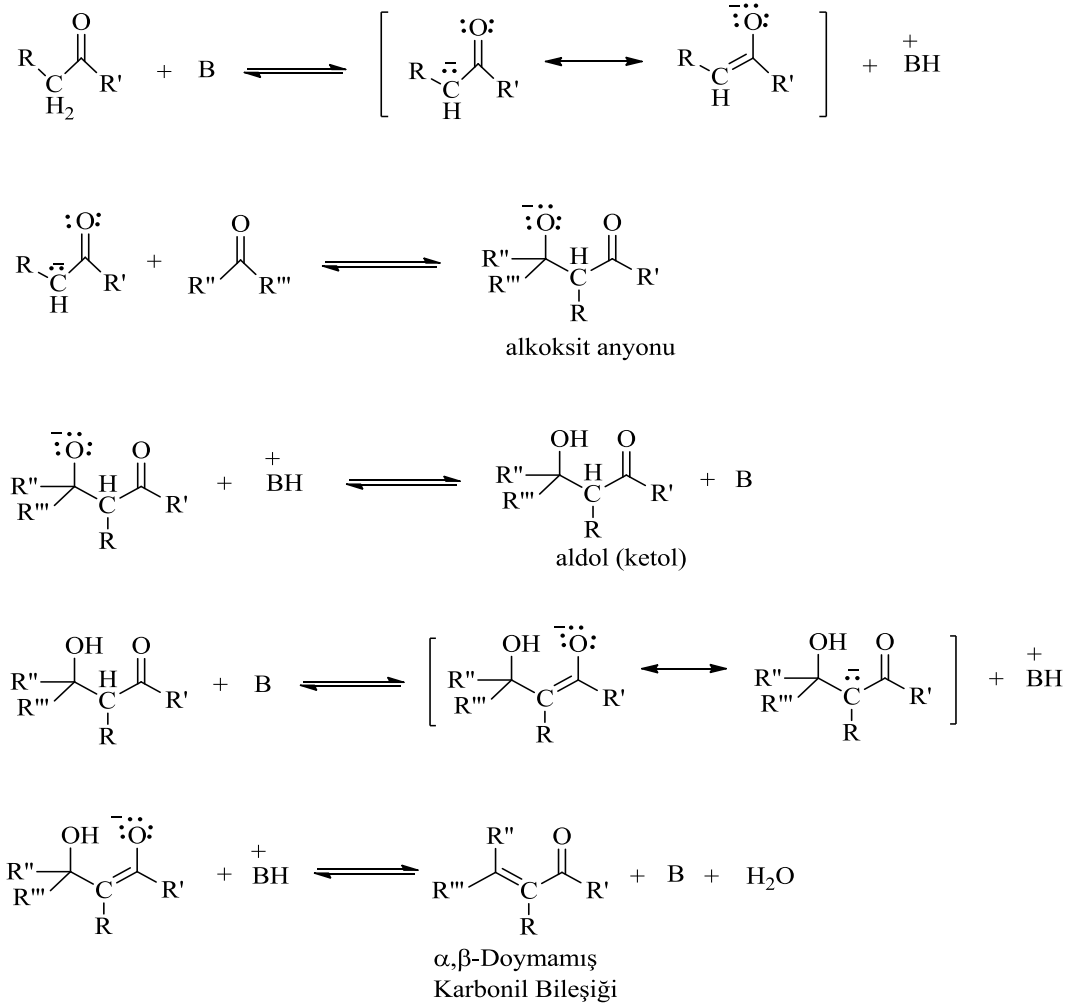
Reaksiyonu başlatmak için asit katalizör kullanıldığı zaman keto-enol tautomerizasyonu gerçekleşmektedir. Aynı zamanda reaksiyona girecek olan diğer karbonil bileşiği de asit katalizör tarafından aktive edilerek elektrofİLlik özelliği artırılır. α -Karbonu nükleofilik yapıda olan enol, protonlanmış diğer karbonil bileşiğine atak ederek aldol bileşiğini oluşturur ve ardından gerçekleşen dehidratasyon aşaması ile α,β -doymamış karbonil bileşikler elde edilir. Dehidratasyon aşaması asit katalizörlü aldol kondenzasyonunda oldukça hızlıdır.

Dehidratasyon aşamasının hızlı ve kolay olması reaksiyonun tersinir olmamasını sağlar ve böylece doymamış ürün eldesi oranı yüksek olur. Ayrıca bu mekanizmanın en önemli özelliği oluşan enolün kararlılığı ve reaktivitesidir (Şekil 1.3) [5].

1.1.3.2 Enolat mekanizması

Katalizör olarak hidroksit ya da alkoksit gibi bir baz kullanıldığında aldol reaksiyonları oluşan enolatın, diğer molekülün karbonil grubuna nükleofilik atağı ile gerçekleşir. İlk aşamada oluşan araürün olması beklenen aldol ürününün alkoksit tuzudur. Sonraki aşamada ortamdan alınan proton ile aldol ürünü oluşur ve dehidratasyon aşaması ile doymamış karbonil bileşiği elde edilir (Şekil 1.5).

B:Baz



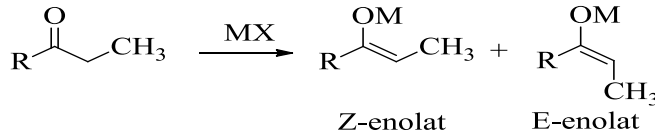
Şekil 1.5 : Bazık ortamda aldol kondenzasyonu.

Bu mekanizmanın en önemli özelliği bütün basamakların tersinir olmasıdır. Reaksiyon özellikle, su, metanol gibi polar protik solventler kullanılarak gerçekleştirildiği zaman, protonun ayrılması kolaylaşmakta, enolat anyonunun oluşumu artmaktadır [6]. Bu koşullarda reaksiyonun geriye dönüşünün yavaşladığı gözlenir [7]. Eter, hekzan gibi aprotik çözücüler kullanıldığında ise enolat anyonu oluşumu daha zor olmakta, reaksiyonun oluşumu yavaşlamaktadır [8].

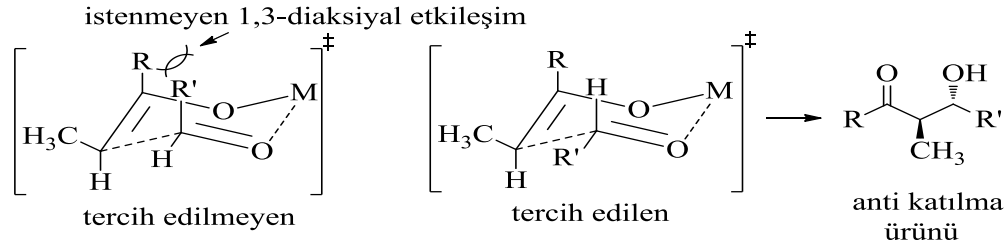
Reaksiyon, bazın aldehit veya keton üzerine hücumu ile başlar. Amaç enolat anyonu meydana getirmektir. Oluşan enolat anyonu diğer aldehit veya ketonun karbonil gurubuna atak ederek yeni bir karbon-karbon bağı meydana getirir ve alkoksit oluşur. Oluşan alkoksit, baz ya da çözücü ile protonlanır. Ortam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

1.1.3.3 Zimmerman-Traxler modeli

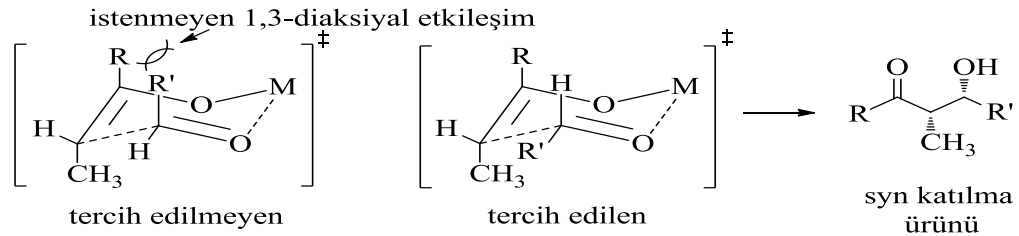
1957 yılında Zimmerman ve Traxler, bazı aldol reaksiyonlarının sandalye konformasyonu üzerinden 6'lı halka geçiş sistemi ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir [9]. Bu modele göre E-enolatlar anti ürün veririrken, Z-enolatlar syn ürün verirler. Altı üyeli halka geçiş sisteminde sübstituentlerin ekvatoryal konumu tercih etmeleri seçiciliği kontrol eden bir faktördür. Geçiş sırasında 1,3 -diaksiyal etkileşme ise tercih edilmez (Şekil 1.6) [10].



E-enolatlar anti katılma ürünü verirler:



Z-enolatlar syn katılma ürünü verirler:



Şekil 1.6 : Bazı aldol reaksiyonlarının Zimmerman-Traxler modeli ile sandalye konformasyonu üzerinden gösterimi.

1.1.4 Aldehit ve ketonların reaktivitesinde etkili faktörler

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

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

Bir aldehit ile ketonun reaksiyonunda, keton bileşiğinden oluşan karbanyon, elektronik ve sterik etkilerden dolayı aldehit bileşiğinin karbonil gurubuna hücum eder. Aldehit bileşiklerinde karbonil gurubuna bir -R grubu bağlı iken, keton bileşiğine iki -R grubu bağlıdır. Bu durumda aldehit karbonili, keton karboniline göre daha az sterik engelli olup nükleofil hücumuna, keton bileşiğinkine göre daha açıktır.

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

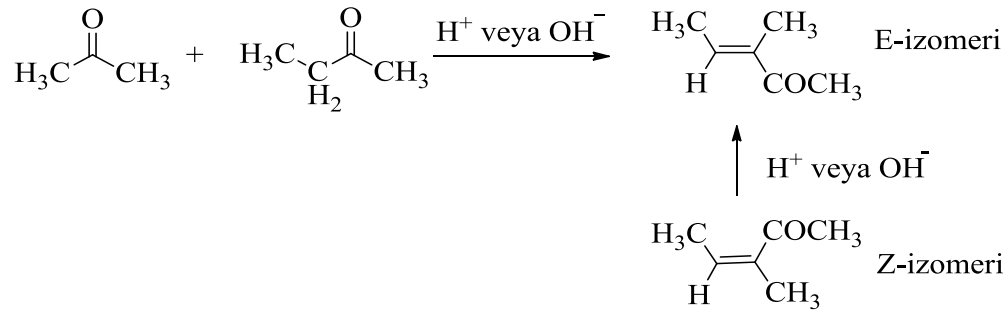
Kullanılan keton bileşiğinin simetrik keton olması avantajlı olmaktadır. Asimetrik bir keton kullanıldığında bileşikte farklı özellikte iki α -hidrojeni bulunmaktadır. Bu durumda kullanılan katalizörün cinsine ve reaksiyonun sıcaklığına bağlı olarak istenilen α -hidrojenin büyük bir yüzde ile koparılması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

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

Kuvvetli bir baz varlığında enolat anyonu oluşumu az sübstitüye olmuş α -karbon atomunda tercih edilir. Reaksiyon göreceli olarak daha düşük sıcaklıklarda gerçekleşir. Bu tip reaksiyonlarda, reaksiyonun hızı önemlidir. Bu nedenle oluşan enolat anyonuna kinetik kontrollü enolat anyonu denir [11].

1.1.5 Stereokimya

Ketollerden ve aldollerden çıkılarak elde edilen α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin stereokimyası da ayrı bir önem taşımaktadır. Aldol kondenzasyon reaksiyonunda sterik olarak daha çok tercih edilen ve daha kararlı olan yapı *E*-izomeridir. Hacimli gruplar, birbirinden daha uzak konumda olduğu *E*-yapıyı tercih eder. Ayrıca *Z*-izomerler asit veya baz katalizörlü ortamda daha kararlı olan *E*-izomerine dönüşebilmektedirler (Şekil 1.7) [12].



Şekil 1.7 : Aldol kondenzasyon reaksiyonu ile *E*-izomerinin oluşumu ve *Z*-izomerinin asidik veya bazik ortamda *E*-izomerine dönüşümü.

1.1.6 Yan reaksiyonlar

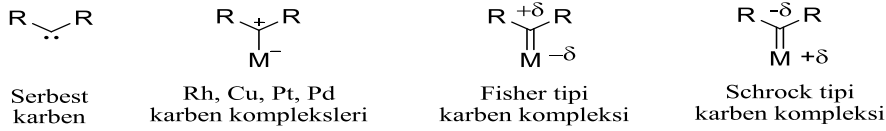
Aldoller kolaylıkla dimerleşen bileşiklerdir. Isı veya reaktanlar içinde bulunabilecek safsızlıklar ile aldol reaksiyonu tersine dönebilir. Bu nedenle aldol bileşiklerinin kullanılmadan önce damıtılmaları önerilir.

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

Elde edilen kondenzasyon ürünlerinin α,β -doymamış karbonil bileşikleri olmasına rağmen alkil gruplarının bulunması bazen β,γ -doymamışlığı sağlar. Asit katalizörlü kondenzasyon reaksiyonlarında daha çok α,β -doymamış ketonlar, baz katalizörlü kondenzasyon reaksiyonlarında ise α,β 'dan, β,γ 'ya dönüşüm gözlenmiştir [13].

1.2 Metal Karben Oluşumu ve Reaksiyonları

Metal karben ara ürünleri, diazo bileşiklerinden oluşan karben ve karbenin geçiş metali katalizörlüğünde bozunması ile oluşur. Karben ve oluşan metal karben kompleksleri şekil 1.8’de genel olarak gösterilmiştir [14].



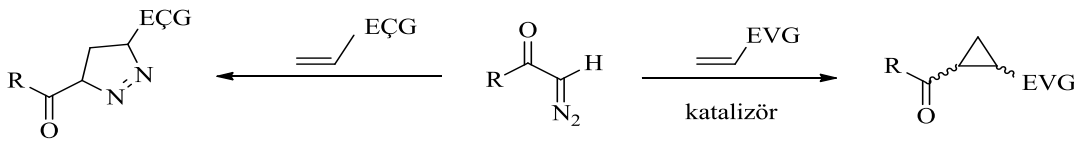
Şekil 1.8 : Karben ve karben kompleksleri.

Diazo bileşiklerinden oluşan metal karben ara ürünleri siklopropanlaşma, araya girme, ilid oluşumu reaksiyonlarını verir. İlid oluşumuna metal karben ara ürünlerinin heteroatomlarla reaksiyonu yol açmaktadır.

Bu reaksiyonlarda sıklıkla kullanılan katalizörler bakır ve rodyum tuzlarıdır.

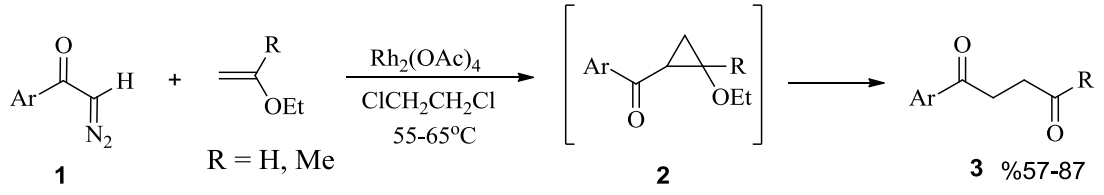
1.2.1 Diazo bileşiklerinin siklopropanlaşma reaksiyonları

Metal karben reaksiyonları arasında en iyi bilinen reaksiyon siklopropanlaşma reaksiyonlarıdır. Siklopropan türevleri, diazo bileşiklerinin metal katalizörü varlığında doymamış bir yapıyla [2+1] reaksiyonları sonucu elde edilir. Karbon-karbon çift bağına bağlı elektron verici gruplar (EVG) varken bu katalitik reaksiyon kolaylaşırken [15] elektron çekici grupların (EÇG) varlığı bu reaksiyonu engellemektedir [16] (Şekil 1.9).



Şekil 1.9 : Alken türleriyle diazo bileşiklerinin reaksiyonu.

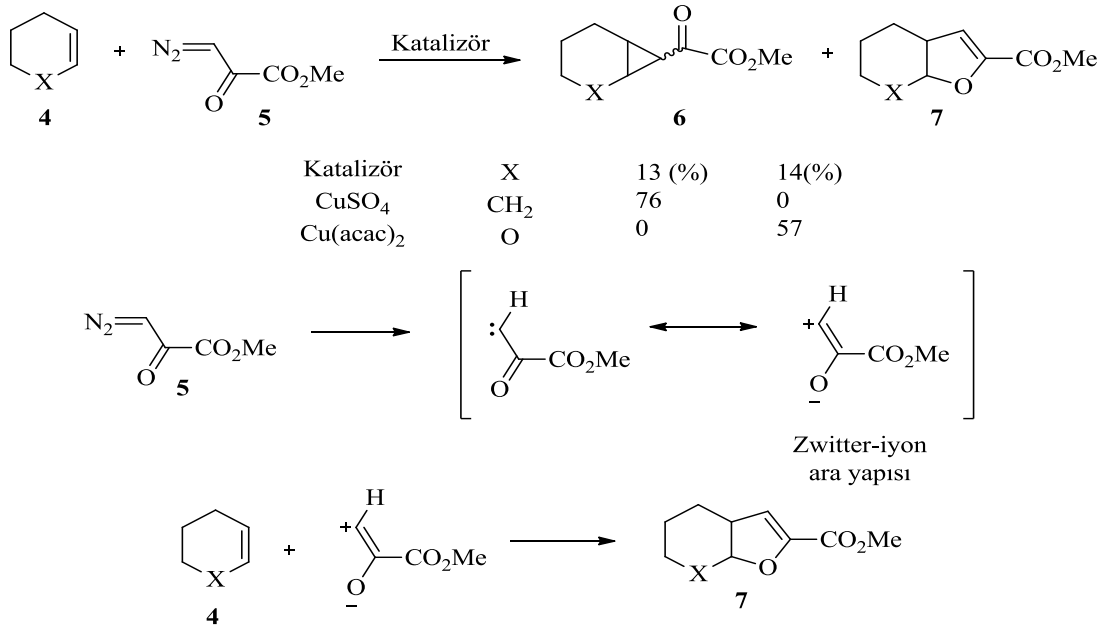
Hem elektron verici hem elektron çekici grupları içeren siklopropanlar halka açılımına eğilimlidir [17]. Örneğin α -diazoketonların (1) vinileterlerle rodyum tuzu katalizörlüğündeki reaksiyonunda oluşan elektron çekici karbonil ve elektron verici alkoksi grubunu taşıyan siklopropan ürünü (2) yine rodyum tuzu katalizörlüğünde açılarak 1,4-diketon türevlerini (3) vermektedir (Şekil 1.10) [18].



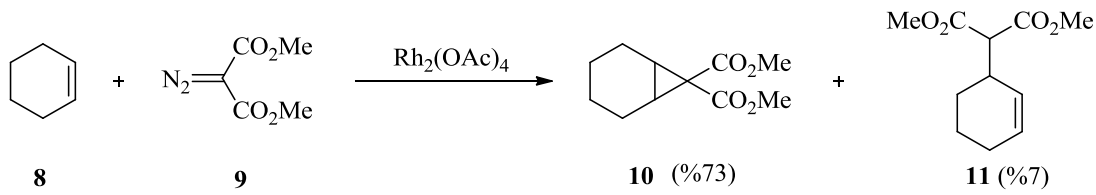
Şekil 1.10 : α -Diazoketonların (1) vinileterlerle Rh-katalizli reaksiyonu.

Tek elektron çekici grubu olan yukarıdaki diazo bileşiğinin aksine iki elektron çekici gruba sahip bir diazo bileşiği kullanıldığında oluşan metal karben ara ürünlerinin elektrofilliği artacaktır. İki elektron çekici grubu olan bu metal karbenler, karben karbonundaki yükü rezonansla kararlı kılarak 1,3-zwitter-iyon ara yapılarını oluştururlar. Özellikle elektronca zengin alkenlerle yapılan reaksiyonlarda bu zwitter-iyon ara yapılarından oluşan [3+2] ürünler elde edilir. Buna örnek olarak sikloheksen (4) ile diazo piruvat bileşiğinin (5) reaksiyonundan siklopropan türevi (6) elde edilir. Dihidropiran ile reaksiyonundan ise siklopropan türevi yerine dihidrofuran ürünü (7) elde edilir [19] (Şekil 1.11).

Sikloheksenin (8) dimetil diazomalonat (9) ile reaksiyonunda ise siklopropan ürünlerinin (10) yanında C-H araya girme ürünü (11) de elde edilmiştir [20, 21] (Şekil 1.12). Sikloheksen bileşiği fonksiyonlandırıldığında ise C-H araya girme ürününün oranı artmaktadır.



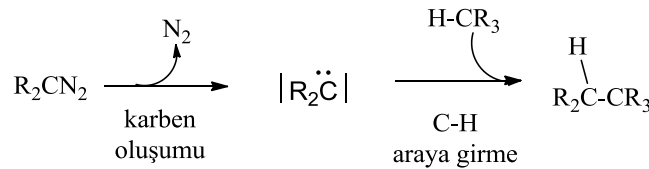
Şekil 1.11 : Diazo piruvat bileşiğinin (5) sikloheksen (4) ve dihidropiran ile verdiği reaksiyonlar.



Şekil 1.12 : Sikloheksenin (8) dimetil diazomalonat (9) ile reaksiyonu.

1.2.2 Diazo bileşiklerinin C-H arayagirme reaksiyonları

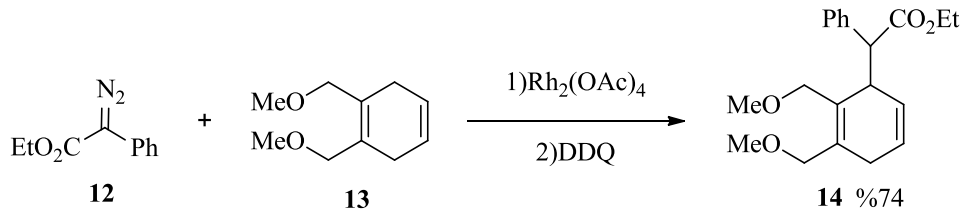
Karbenin mevcut bir C-H bağına hücum edip yeni bir C-C bağı oluşturması ile araya girme reaksiyonları gerçekleşir (Şekil 1.13). Keşfedildiği 1956 yılından beri oldukça dikkat çeken ve incelenilen bir reaksiyondur.



Şekil 1.13 : Diazo bileşiklerinin C-H arayagirme reaksiyonları.

Metal karbenin C-H bağının arasına girmesi için Rh(II)-kompleksleri etkili katalizörlerdendir. Bunun yanı sıra bakır veya rutenyum kompleksleri de bu reaksiyonlarda etkindir. Dirodyum tetrakarboxilatlar molekül içi C-H araya girme reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılırlarken akseptör sübstitüe karbenoidlerin moleküller arası C-H araya girme reaksiyonlarında daha az kullanılırlar. Bunun sebebi ise reaksiyonda diazo bileşiği çok yavaş eklenmedikçe karben dimeri ürünleri baskın olması ve reaksiyonun çok az regioseçicik göstermesidir. Karben dimerizasyonundan kaçınmak için tek yol katalizörün ligand büyüklüğünü arttırmaktır [22-26].

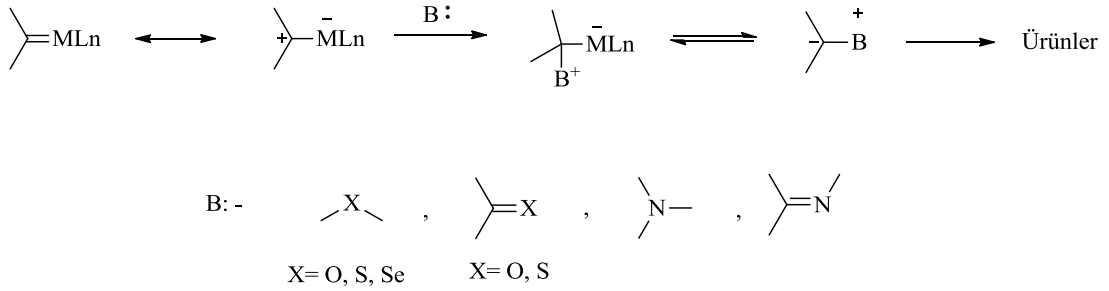
Donör/akseptör sübstitüe karbenoidlerin moleküller arası C-H araya girme reaksiyonunun kemo-, regio- ve stereoseçicilik açısından üstün özellikleri olduğu görülmüştür. Arildiazoasetat ve vinildiazoasetatlardan oluşan metal karbenler Davies ve grubu tarafından oldukça geniş bir şekilde çalışılmıştır [27-30]. Bu reaksiyonlardaki dimer oluşumu, donör/akseptör sübstitüe karbenoidlerin sahip olduğu yüksek kararlılığı sebebiyle çok daha azdır. Etil fenildiazoasetat (12) ile dihidroaromatik bileşiğinin (13) Rh-katalizli reaksiyonunda C-H araya girme ürünü (14) oluşmuştur. Reaksiyon oldukça regioseçicidir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14 : Etil fenildiazoasetat (12) ile dihidroaromatik bileşiğinin (13) reaksiyonları.

1.2.3 İlid oluşumu ve reaksiyonları

İlidler pozitif yüklenmiş bir heteroatom ve ona bağlı ortaklaşmamış elektron çifti içeren karbon atomundan (karbanyondan) oluşan arayapılardır. İlidlerin (metal-kompleks veya serbest) oluşumu, metal karben ara ürününün elektronca fakir karbenik karbonu ile Lewis bazının bağ yapmamış elektron çiftinin etkileşimine dayanır. Oluşan bu arayapılar oldukça reaktif olup çok sayıda yararlı dönüşüm reaksiyonlarının gerçekleştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadırlar [31] (şekil 1.15).



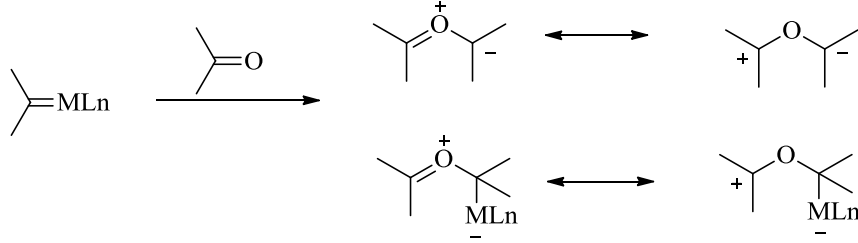
Şekil 1.15 : Metal-kompleks ilidler veya serbest ilidler.

1.2.3.1 Karbonil ilidler

Karbonil ilidler Oksijen içeren heterosiklik bileşiklerin stereoseçici olarak sentezlenebilmesi için kullanılan yaygın arayapılardan biridir. Karbonil ilidlerin oluşturulması için kullanılan yöntemler;

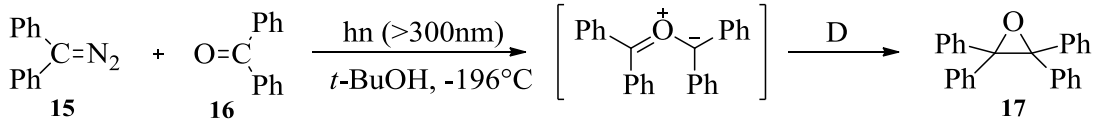
- Elektron çekici gruplar içeren epoksi bileşiklerinin termoliz ya da fotolizi [38],
- 1,3,4-oksadiazolinlerden ısısal olarak azot molekülü çıkartılması [32, 33],
- 1,3-dioksolan-4-on bileşiklerinden karbondioksit çıkarılması [34],

- d. Karbonil grubundaki oksijenlerin bağ yapmamış elektronları ile metal karben kompleksinin elektronca fakir karbenik karbonun etkileşmesi ile (Şekil 1.16) [35].



Şekil 1.16 : Karbonil ilid oluşumu.

Karbonil ilidler, kararsızlıkları nedeniyle genellikle izole edilemeyen türlerdir fakat oluşumlarını ispatlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri şöyledir; difenildiazometanın (15) %5'lik benzofenon (16) /ter-butyl alkol çözeltisinde, -196°C'de gerçekleştirilen fotokimyasal reaksiyonda karışımın orjinal rengi olan koyu kırmızı renk, maviye dönmüş ve sonrasında oksiran (17) oluşumuyla sarı bir renk almıştır (1.17). Arada oluşan mavi rengin karbonil ilid arayapısına ait olduğu düşünülmektedir. Çünkü daha önce de oksiranın düşük sıcaklıklarda yapılan fotokimyasal reaksiyonlarında aynı mavi renge rastlanmıştır [36].

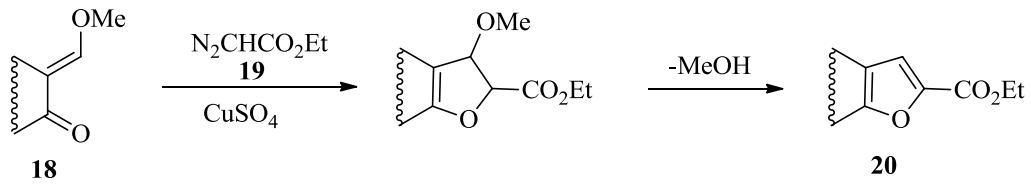


Şekil 1.17 : Karbonil ilid üzerinden oksiran (17) oluşumu.

α,β -/ $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Konjuge karbonil ilidlerinin elektrohalkalaşması ile dihidrofuran ve dihidrooksepin sentezi

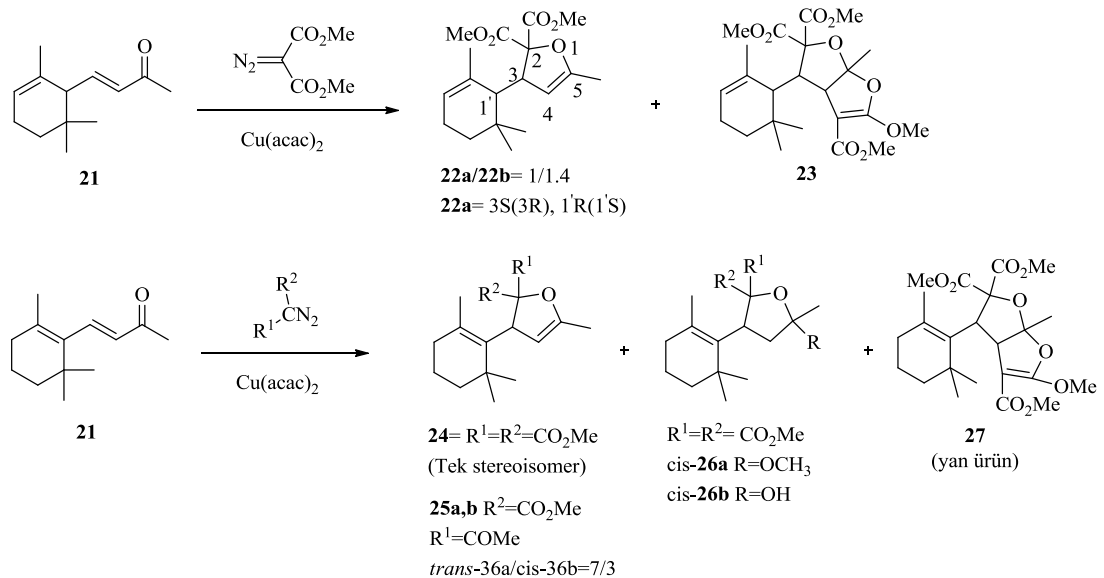
α,β -/ $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Konjuge karbonil ve diazo bileşiklerinin etkileşimi sonucu oluşan konjuge karbonil ilidleri 1,3-, 1,5- ve 1,7- dipol oluşumları ve sonrasında siklokatılma/elektrohalkalaşma reaksiyonları ile sırasıyla oksiran, dihidrofuran ve dihidrobenzoksepinleri oluştururlar [37-43].

Bu konudaki ilk çalışma Spencer ve grubuna aittir. Yaptıkları çalışmada karbonil ve olefin kısmı birbirine göre s-cis olan α - metoksimetilen ketonların (18) etil diazoasetat (19) ile reaksiyonunu incelemişlerdir. Reaksiyonun ilk aşamasında karbonil ilid oluşumu gerçekleşmiş ve sonrasında metanol ayrılmasıyla furan karboksilik asit esterleri (20) elde edilmiştir (Şekil 1.18) [44-46].



Şekil 1.18 : . α -Metoksimetilen ketonların etil diazoasetat ile reaksiyonu.

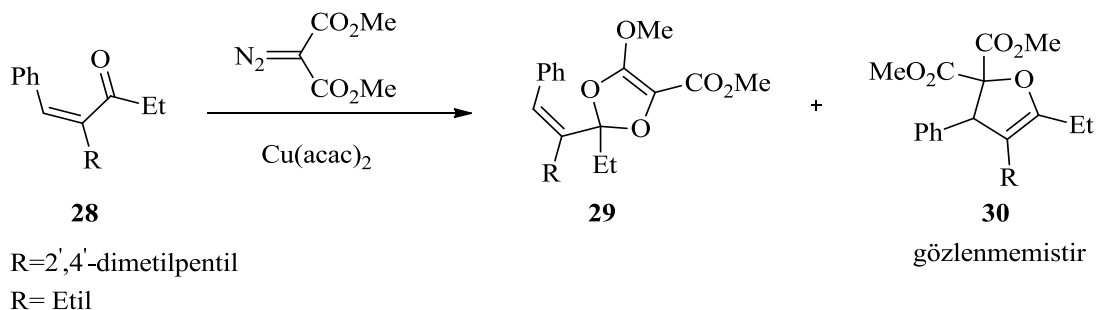
Bu çalışmadan 35 yıl sonra 1997 yılında Anaç ve grubu [47] α,δ -doymamış karbonil bileşiklerinin metal karbenlerle reaksiyonlarının incelendiği ilk çalışmalarını yayınlamışlardır [48-50, 51]. Anaç ve grubu diazodikarbonillerle β -C-H içeren α,β -enonların /en-esterlerin/ en-diesterlerin bakır(II) asetilasetonat katalizörü varlığında reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Oluşan konjuge karbonil ilidler, karbenik karbonda bulunan iki karbonil grubunun varlığı ile karben karbonundaki elektron çekiciliğinin arttığı 1,3-dipolleri oluşturur. Çalışmalarındaki hem karben karbonunun hem de kullanılan katalizör ligandının yeteri kadar elektrofil olması karbenoidin elektrofilliğini arttırmıştır. Oluşan yüksek elektrofillikle beraber yüksek reaktivite ve düşük seçicilik beklenirken aksine bu karbenoid yeterli bir seçicilik göstererek kemo/stereokontrollü reaksiyonlar gerçekleştirmiştir. s-cis Konjuge karbonil ilidler sterik etkilere karşı hassas olmaları sebebiyle karışık dönüşlü 1,5- elektrohalkalaşma reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini oluştururlar (Şekil 1.19).



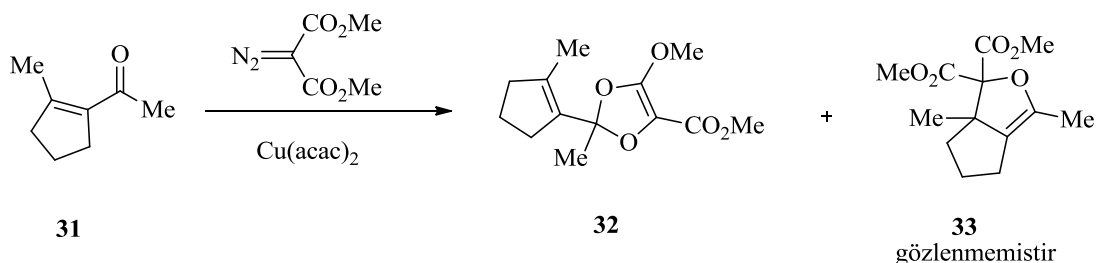
Şekil 1.19 : α - ve β -İononun diazo bileşikleri ile Cu(acac)₂ katalizli reaksiyonu.

Z-di/tri-sübstitüye konjuge keton (28, Şekil 1.20) veya tetra-sübstitüye konjuge ketonların (31, Şekil 1.21) β -karbonlarındaki sterik engellemeler reaksiyonlardaki

dihidrofuran (30, 33) oluşumunu engellerler. Dihidrofuranlar yerine, dioksol türevleri (29, 32) oluşmuştur. Bu ürün oluşumu da yine bir elektrosiklik 1,5-halka kapanma reaksiyonu ile açıklanabilir.

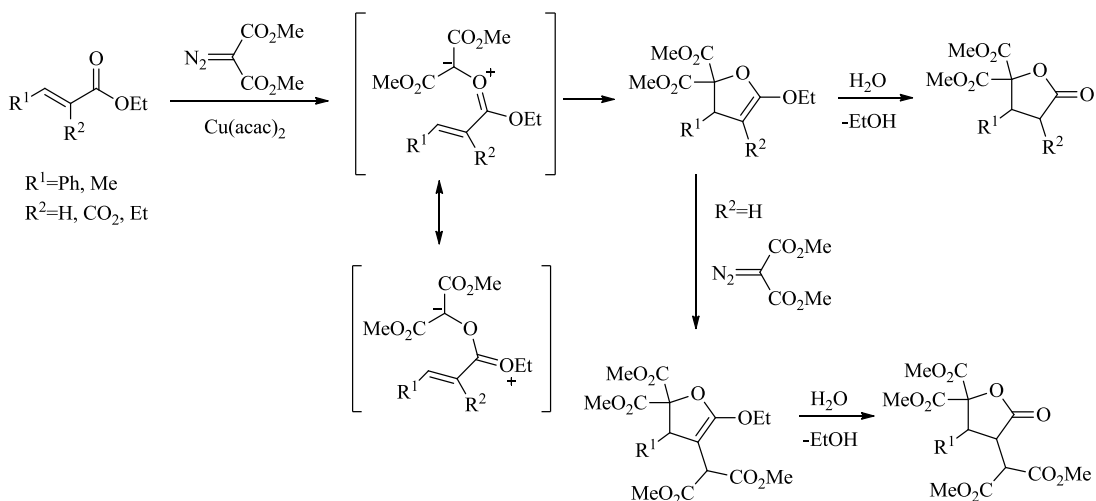


Şekil 1.20 : Z-tri-süstitüye konjuge ketonlarla (28) dimetil diazomalonatın reaksiyonu.



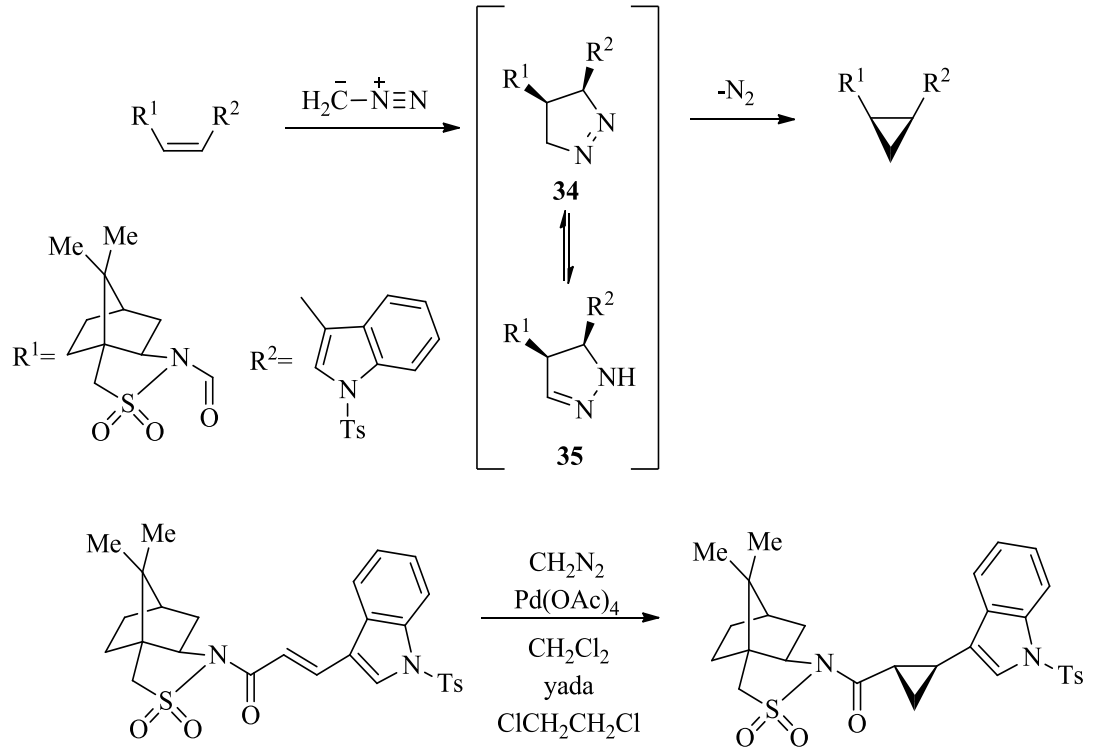
Şekil 1.21 : Tetra-süstitüye konjuge keton (31) ile dimetil diazomalonatın reaksiyonu.

Ayrıca Anaç ve grubu konjuge esterler/diesterler ile yapılan reaksiyonlarla, konjuge ketonlarla yapılan reaksiyonlar kıyaslandığında dihidrofuranlardan türeyen lakton/lakton türevleri daha kolay bir şekilde elde etmişlerdir. (Şekil 1.22) [50, 51].



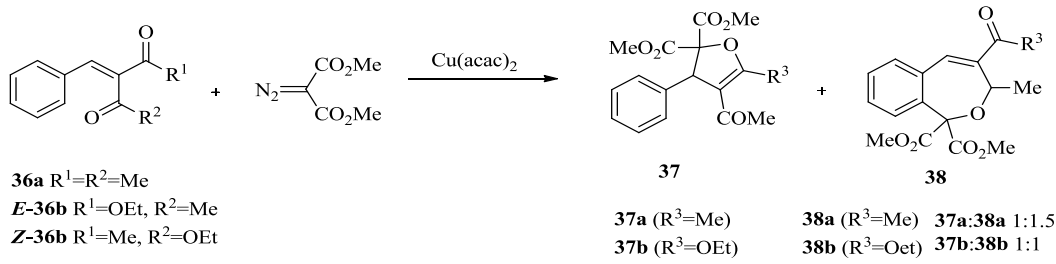
Şekil 1.22 : α,β -Konjuge esterler ile diazo β -dikarbonillerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığındaki reaksiyonundan dihidrofuran oluşumu.

Nichols ve grubunun 1995 yılında yaptığı bir çalışmada ise konjuge esterler ile diazometanın stereoseçici-paladyum katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonundan siklopropan türevlerinin elde edilmiştir görülmüştür [52]. Söz konusu reaksiyonlarda diazo bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatılmasıyla oluşan kararsız pirazolinler (34, 35) üzerinden siklopropan türevleri oluşumunu desteklenirken (Şekil 1.23) reaksiyondaki tek yönden kararlı 1,5-dipol (donör süstitüye R ve süstitüye olmayan karben) dihidrofuran oluşumunu desteklememektedir.



Şekil 1.23 : Konjuge ester ile diazometanın stereoseçici-paladyum katalizörü kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonundan siklopropan türevleri eldesi.

Anaç ve grubunun yapmış olduğu çalışmalarda ise [20, 51] siklopropan türevleri yerine dihidrofuran türevleri elde edilmiştir. Gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda oksiran türevleri, muhtemelen sterik etkilere karşı hassas ve daha gergin halkalar olması nedeniyle, gözlenmemiştir. $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörlüğünde strildikarbonillerin reaksiyonundan 1,5-elektrohalkalaşma elektrohalkalaşma ile dihidrofuran türevleri (37) ve 1,7-elektrohalkalaşma ile dihidrobenzoksepin türevleri (38) elde edilmiştir (Şekil 1.24). Dihidrofuran türevlerinin oluşumunu 1,5-dipolün oluşumu için gerekli olan ilid kararlılığının sağlanmış olması ile açıklanabilir.

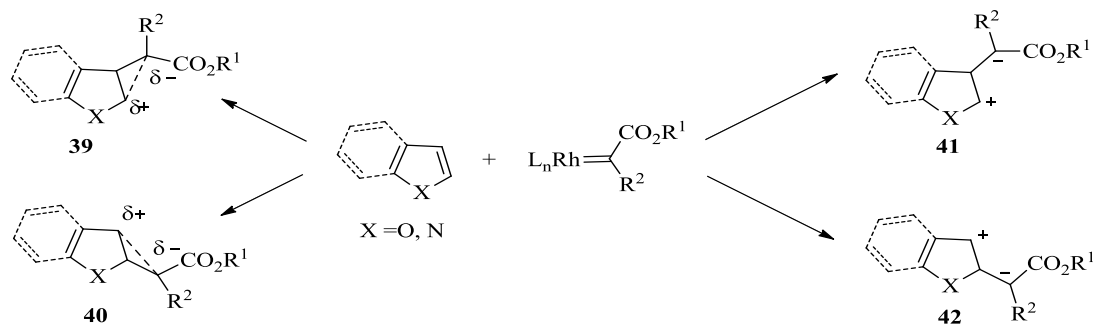


Şekil 1.24 : $Cu(acac)_2$ katalizörlüğünde stirildikarbonil bileşikleri (36) ile diazobiskarbonillerin reaksiyonu.

Z- ve E-etil asetobenziliden asetatlardan (Z-36b, E-36b) yapılan reaksiyonlarda konjuge keton ve konjuge ester ilidlerinin reaktiviteleri kıyaslanmıştır. Her iki denemede de ester ilidinden sadece dihidrofuran türevi (37b) ve keton ilidinden sadece dihidrobenzoksepin türevi (38) elde edilmiştir ve oranları yaklaşık olarak aynıdır. Buradan keton ilidin dihidrobenzoksepin oluşumunu tercih ettiği ve keto-ilidinin fenil halkasının geçici olarak aromatikliğini kaybetmesi ile ürünü verebildiği fakat ester ilidin dihidrobenzoksepin oluşumunu tercih etmediği anlaşılmaktadır.

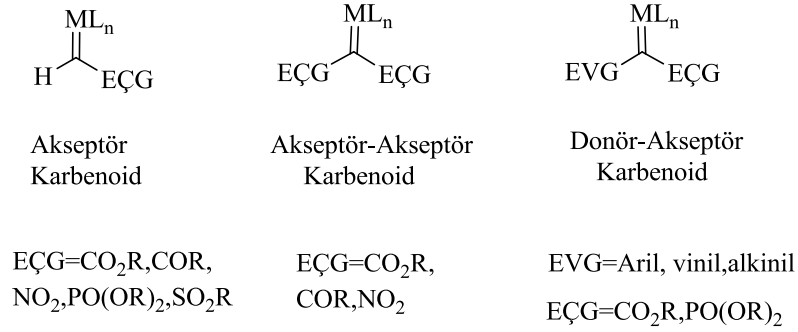
1.3 Furan Bileşiklerinin Diazo Bileşikleriyle Reaksiyonları

Diazo bileşiklerinden oluşan karben ve karbenin geçiş metali katalizörlüğünde bozunması ile oluşan metal karbenler (karbenoidler), elektronca zengin alkenlerle kolaylıkla siklopropan ürünleri verirler [53]. Elektronca zengin heterosiklik bileşiklerde ise alkenlere oranla ürün çeşitliliği artar. Aromatik heterosiklik bileşiklerde, kısmi pozitif yük 2- veya 3- pozisyonlarında (39, 40) yer alarak siklopropan ürünleri oluşabilir. Eğer pozitif yük, heterosiklik bileşiğin veya metal karbenin etkisiyle 2- veya 3-pozisyonlarında sabitlenirse zwitter-ionic ara yapıları (41, 42) oluşur ve böylece farklı tip ürünler ele geçer (şekil 1.25) [54].



Şekil 1.25 : Elektronca zengin aromatik heterosiklik bileşiklerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları.

Zwitter-iyonik ara yapılarının oluşumunda karbenoidlerin yapısı büyük önem taşır [55]. Bu bağlamda karbenoidler bulundurdıkları elektron verici gruplar (EVG) ve elektron çekici gruplarına (EÇG) göre; “Akseptör”, “Akseptör-Akseptör” ve “Donör-Akseptör” karbenoidler olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1.26).

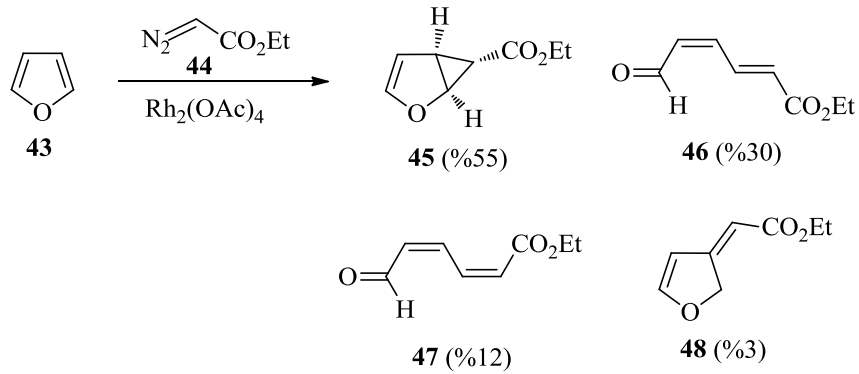


Şekil 1.26 : Karbenoidlerin sınıflandırılması.

Aromatik heterosiklik bileşik elektronca ne kadar zengin ise Zwitter-İyonik ara yapılarının oluşma olasılığı o kadar fazladır [54].

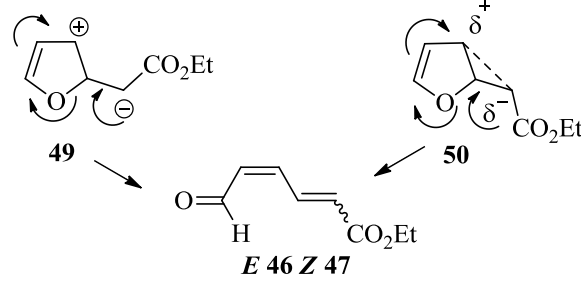
1.3.1 Furan bileşiklerinin akseptör karbenoidlerle reaksiyonları

Furanların bu tür karbenoidlerle gerçekleştirilen reaksiyonlarında, karbenoidin heterosiklik bileşiğin açılmasına sebep olarak, iyi bir verimle dienlerin oluşumunu sağladığı gözlenmiştir [56, 57]. Wenkert ve grubu etil diazoasetat (44) ile furanın (43) rodyum katalizli ortamda reaksiyonunu incelediği çalışmasında, siklopropan (45), iki izomerik dien (46, 47) ve alkilasyon ürünü (48) olmak üzere dört farklı ürün oluşumu gösterilmiştir (Şekil 1.27) [57]. Ayrıca siklopropan ürününün (45) yeterince kararlı olmayıp dien (46) ürününe dönüştüğü belirtilmiştir.



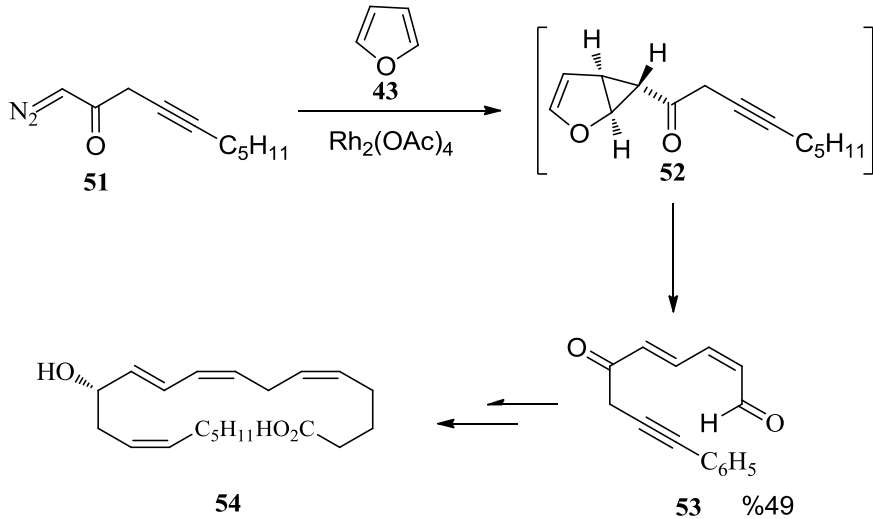
Şekil 1.27 : Etil diazoasetat (44) ile furanın (43) rodyum katalizli reaksiyon ürünleri.

Bu reaksiyonda elde edilen dienlerin (46, 47) birkaç farklı ara yapı üzerinden oluşabileceği düşünülmektedir [56, 57]. Olasılıklardan biri Zwitter-iyonik ara yapısıdır (49) (Şekil 1.28). Bu ara yapı, karbenoidin furan halkasının 2-pozisyonuna elektrofilik katılması ile meydana gelir. Halka düzenlenme reaksiyonu ile dienler ele geçer.



Şekil 1.28 : Dienlerin (46, 47) oluşumu için olası mekanizmalar.

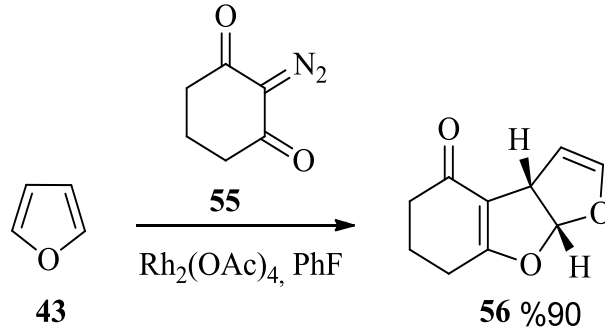
Fitzsimmons ve grubu ise 1985 yılında yine $Rh_2(OAc)_4$ -katalizörlüğünde furan (43) ile diazoasetatin (51) reaksiyonunu incelediği çalışmasında, lökotrien(leukotrienes) yapısına sahip (S,5Z,8Z,10E,14Z)-12-hidroksiikosa-5,8,10,14-tetraenoik asit (54) elde edildiğini göstermiştir [58]. Furan (43) ile diazoasetatin (51) reaksiyonu sonucu siklopropan ürünü (52) oluşur. Oluşan siklopropan (52) ağırlıklı olarak (Z,E)-diene (53) dönüşür. Dien ürününden (53) de triene geçiş olur. Böylece (S,5Z,8Z,10E,14Z)-12-hidroksiikosa-5,8,10,14-tetraenoik asit (54) elde edilir (Şekil 1.29).



Şekil 1.29 : (S,5Z,8Z,10E,14Z)-12-hidroksiikosa-5,8,10,14-tetraenoik asit'in (54) sentezi.

1.3.2 Furan bileşiklerinin akseptör-akseptör karbenoidlerle reaksiyonları

Pirrung ve grubu 1995 yılında furan (43) ile 2-diazo-1,3-sikloheksadionun (55) $Rh_2(OAc)_4$ -katalizörlü reaksiyonunu incelemiş ve bu çalışmasında iyi bir verimle trisiklo ürünü (56) elde edildiğini göstermiştir (Şekil 1.30) [59].

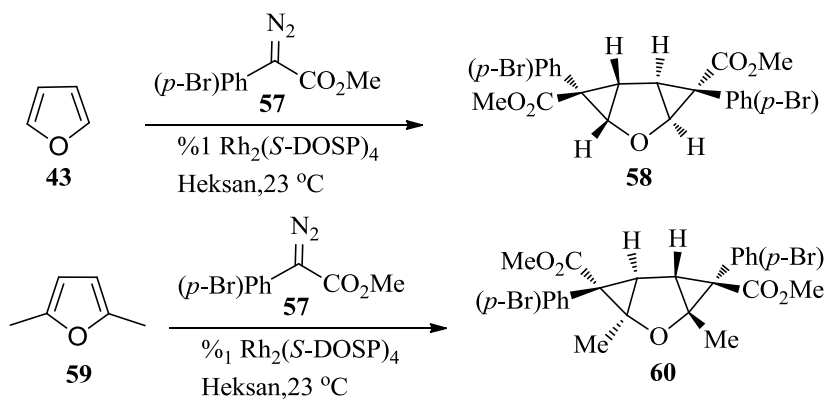


Şekil 1.30 : Furan (43) ile 2-diazo-1,3-sikloheksadionun (55) reaksiyonu sonucu trisiklo ürün (56) oluşumu.

Söz konusu reaksiyonda zwitter-iyonik ara yapısı üzerinden trisiklo bileşik (56) oluşmuştur. Daha önce bahsedilen reaksiyonlardan farklı olarak bu reaksiyonda, karbenoidin furan halkasının, elektronik açıdan tercih edilmemesine rağmen, 3-pozisyonuna katılmasıyla zwitter-iyonik arayapısı oluşmuştur. Pirrung ve grubu bu yerseçici reaksiyonun furansiklopropanın halka açılması sırasında oluşan stereoelektronik durumdan ileri geldiğini söylemiştir [59, 60]. Bu reaksiyon farklı furan türevlerine uygulanmış ve farklı oranlarda başarı elde edilmiştir.

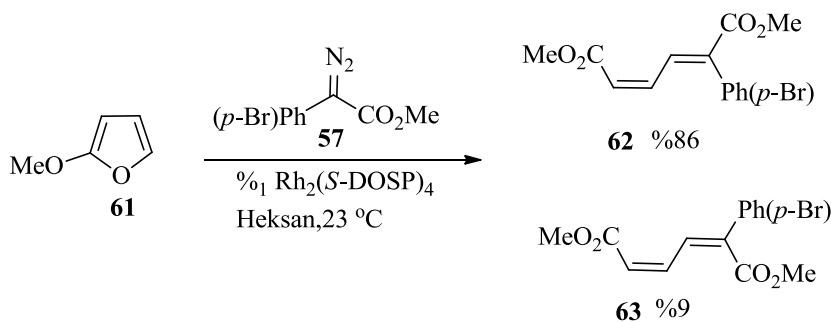
1.3.3 Furan bileşiklerinin donör-akseptör karbenoidlerle reaksiyonları

Davies ve grubu bir çalışmasında $Rh_2(S-DOSP)_4$ katalizörlüğünde furanların arildiazoasetat (57) ile reaksiyonlarını incelemiştir [61]. Furan (43) ile arildiazoasetatın (57) reaksiyonunda diazo normale göre üç kat daha fazla kullanıldığında ağırlıklı olarak bisiklopropan (58) oluşumu gözlenmiştir (Şekil 1.32). Aynı reaksiyon furan (43) aşırısı kullanılarak yapıldığı zaman ise ana ürünün monosiklopropan olduğu görülmüştür. Reaksiyon furan (43) yerine 2,5-dimetilfuran (59) ile gerçekleştirildiğinde, ilginç bir şekilde bisiklopropan (58) ürünün tam tersi konfigürasyonuna sahip bir bisiklopropan (60) oluşmuştur (Şekil 1.31). Enantiomer oluşumuna, karbenoidin heterosiklik bileşiğe ilk saldırdığı pozisyonun etkili olduğu söylenmiştir.



Şekil 1.31 : Arildiazoasetatın (57) furan (43) ve 2,5-dimetilfuran (59) ile $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ katalizörlü reaksiyonu.

Davies ve grubunun aynı çalışmasında, arildiazoasetat (57) ile 2-metoksifuran (61) bileşiğinin reaksiyonu da incelenmiş ve reaksiyon sonucunda dien bileşiklerinin (62, 63) elde edildiği gösterilmiştir (Şekil 1.32) [61].

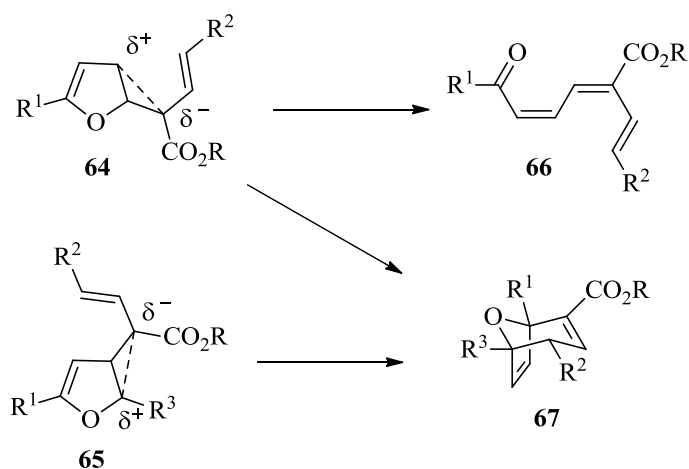


Şekil 1.32 : Arildiazoasetatın (57) 2-metoksifuran (61) ile $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ katalizörlü reaksiyonu.

Bu reaksiyonda oluşan ürünler furan halkası açılma reaksiyonunun küçük yan ürünleridir. Bu da donör-akseptör karbenoidin, donör (elektron verici) grubundan dolayı, zwitter-iyonik ara yapısını oluşturma isteğinin akseptör karbenoidden daha az olduğunu göstermiştir. Oysaki elektron verici gruplar furan halkasında bulunsaydı, reaksiyon zwitter-iyonik ara yapısı üzerinden oluşan ürünler ana ürünler olacak şekilde gerçekleşeceği düşünülmektedir [62].

Davies ve grubu başka bir çalışmasında furanların, vinilkarbenodilerin 8-oksabisiklo[3.2.1]oktadienleri (67) elde etmek üzere [4+3] siklokatılma reaksiyonları için mükemmel bir substrat olduğundan bahsetmiştir [62, 63]. Fakat bu reaksiyonda her zaman [4+3] katılma ürününün (67) ana ürün olmayacağını açıklamış, onun yerini furan halka açılması ile elde edilen trien bileşiğinin (66) alabileceğini

söylemiştir (Şekil 1.33). Bağ oluşumunda 2-pozisyonu 3-pozisyonuna göre daha öncelikli olduğu zaman reaksiyonun dipolar ara yapısı (64) üzerinden ilerlediğine inanılmıştır. Bu halka sisteminin açılmaya eğilimli olduğu ve reaksiyonda trien bileşiğinin (66) olduğu gösterilmiştir. Trien (66) ve [4+3] katılma ürünü (67) arasındaki oranın geçiş halinde yükler arasındaki uzaklığa bağlı olduğunu belirtmiştir. Bunun aksine, bağ oluşumu 3-pozisyonunda olduğu zaman öncelikle siklopropanasyon (65) gerçekleştiğini ve bunun [4+3] katılma ürünü (67) vermek üzere düzenlendiğini açıklamıştır.



Şekil 1.33 : Furan ve vinilkarbenoidlerin reaksiyonundan 8-oksabisiklo[3.2.1]oktadien (67) ve trien (66) eldesi.

Davies ve grubunun çalışmasında reaksiyon sonucu ürün dağılımını en çok furana (69) ve diazoasetata (68) bağlı substituentlerin etkilediği görülmüştür (Çizelge 1.1) [62, 64].

Çizelge 1.1 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde furan (69) ve diazoasetatın (68) reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünler ve dağılımı.

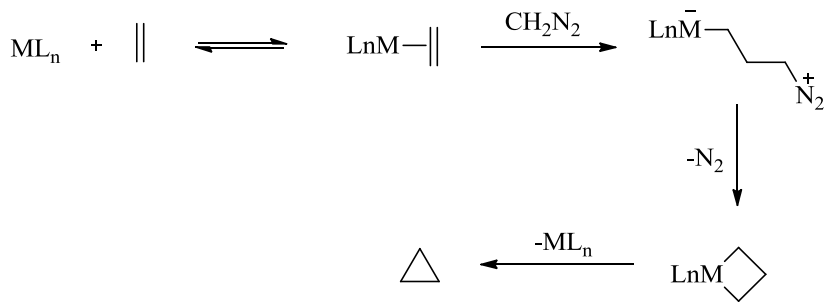
R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	70(%)	71(%)
Et	H	CO ₂ Et	OMe	H	0	92
Et	H	CO ₂ Et	Me	Me	70	0
Et	H	CO ₂ Et	H	H	62	26
Et	H	CO ₂ Et	Me	H	8	74
Me	H	H	H	H	51	15
Me	OTBS	H	H	H	90	0

Çizelge 1.1’de de görüldüğü gibi furan halkası elektron verici bir substitüente sahip olduğunda halka açılmasını daha çok tercih ederek trien ürünü (71) vermeye eğilimlidir [62]. Örneğin: furan halkasına metoksi grubu bağlı olduğu zaman reaksiyon sonucunda sadece trien bileşiğinin (71) oluştuğu görülmüştür. Halkaya tek bir metil grubu bağlı olduğunda ise ana ürün olarak trien bileşiğinin (71) oluştuğu, bunun yanı sıra [4+3] katılma ürünü (70) de tespit edilmiştir. Furan halkasına iki metil grubu bağlı olduğunda ise sadece [4+3] katılma ürünü (70) gözlenmiştir. Bu durum furan halkasına tek bir metil grubu bağlı olduğunda oluşan ara yapıdaki (64) yük dağılımının daha kararlı olmasıyla açıklanmıştır. Bilindiği gibi trien oluşumu bu ara yapı üzerinden gerçekleşmektedir.

1.4 Diazo Bozunma Reaksiyonlarında Katalizörün Etkisi

Diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında katalizör iki farklı mekanizmayla etki göstermektedir. Mekanizmayı reaksiyona girecek yapılar ve katalizörü oluşturan geçiş metalinin cinsi belirlemektedir.

Olefin varlığındaki diazo bozunma reaksiyonlarında paladyum (II) katalizörler kullanıldığında, öncelikle bir “olefin-metal” arayapısı oluşmaktadır. Bunun sebebi paladyum (II) metalinin alkenlerle rahatlıkla koordinasyon yapabilmesidir. Oluşan bu olefin-metal kompleksi ile diazo bileşiği reaksiyona girer, azot gazı ve sonra katalizör çıkışı ile siklopropan oluşur (Şekil 1.34) [65]. Çok reaktif olan diazometan ve alkil/aril sübstitüye diazometanlar, bu mekanizma üzerinden alkenlere elektrofilik katılma reaksiyonu gerçekleştirebilirler.



Şekil 1.34 : Olefin varlığında diazo bozunma reaksiyonu.

Diğer mekanizmaya göre ilk olarak metal katalizör elektrofil gibi hareket eder ve diazo bileşiğine katılır. Çünkü geçiş metal kompleksleri aynı zamanda Lewis asitleridir ve merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olması bu

bileşiklerin katalitik aktivite göstermesini sağlamaktadır. Sonra yapıdan azot molekülü ayrılır ve metal kompleks ile kararlılık kazanmış karben (metalokarben=karbenoid) oluşumu gerçekleşir. Bu aşama tek yönlü kabul edilir. Oluşan metalokarben elektrofilik karakterdedir. Elektronca zengin bir substratla reaksiyona girerken, katalizör olarak kullanılan metal kompleksi rejenere olur ve yeni bir sistemi başlatır [66].

Bu reaksiyonlarında kullanılan metal katalizörlerin aktiviteleri, hem metal kompleksin elektrofilliğine hem de diazo bileşiğindeki süstitüentlerin cinsine bağlıdır. Örneğin iki karbonil grubu içeren diazo bileşikler, tek karbonil grubu içerenlere göre daha karardır [67]. Bunun yanı sıra diazo amidler diazoesterlerden ve diazoesterler ise diazoketonlardan daha karardırlar. Bundan dolayı diazoasetoasetat ve diazomalonatların katalitik reaksiyonları, diazoasetatların reaksiyonlarına göre daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşir.

Bakır ve rodyum(II) katalizörler, diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumunda kullanılan en etkili katalizörlerdir.

1.4.1 Bakır katalizörler varlığında diazo bileşiklerden metalokarben oluşumu

Diazo bozunma reaksiyonları için kullanılan en eski katalizörler, bakır-bronz ve bakır(II)sülfattır. Bu katalizörler reaksiyon ortamında çözünmezler. 1966'da bakır(II)asetilasetonat ve 1969'da bakır(I)klorürün trialkil ve trifosfit kompleksleri geliştirilmiştir [68, 69]. Bu katalizörler, homojen katalizörlerdir ve reaksiyon ortamında çözünebilmektedirler.

Diazo bozunma reaksiyonlarındaki etkin bakır katalizörler, bakır (I) formundadır. Yüksek elektrofilliğe sahip bakır(I) katalizörler alkenlerle güçlü koordinasyon yapma eğilimindedirler. Bakır(II) bileşikler ise alkenlerle zayıf kompleksler yaparlar. Ancak bakır(I) komplekslerinin havaya hassas olmaları ve bunun yanında bakır(II) komplekslerinin kararlı olmaları, hazırlanma ve çalışma kolaylıkları nedeniyle bakır(II) kompleksleri daha çok tercih edilmektedirler. Reaksiyon sırasında bakır(II), bakır(I)'e indirgenir.

1.4.2 Rodyum katalizörler varlığında diazo bileşiklerden metalokarben oluşumu

Dirodyum(II) kompleksleri etkili katalizörlerdir ve diazometan hariç diğer diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılırlar. Özellikle

diazokarbonil bileşiklerinden oluşturulan metalokarbenlerin moleküller arası katılma reaksiyonlarında, [2+1] siklopropanlaşma reaksiyonlarında ve X-H (X: C, O, N) bağına araya girme reaksiyonlarında kullanılırlar [70].

Amaçlar doğrultusunda kullanılan ilk rodyumlu katalizör dirodyum(II)tetraasetattır. Bu katalizör 1965'te sentezlenmiş ve Teyssie ve ekibi tarafından 1973'te kullanılmaya başlanmıştır [71, 72]. Bu bileşik kararlı yapısı, açık havada bozunmaması nedeniyle keşfedildiği günden itibaren karben dönüşüm reaksiyonları için en fazla tercih edilen katalizör olmuştur.

Dirodyum(II)tetraasetattaki asetat ligandının diğer karboksilatlarla değiştirilmesi, katalizörün fiziksel ve kimyasal özelliklerini de değiştirmektedir. Örneğin

dirodyum(II)tetraoktanoat apolar solventlerde daha yüksek çözünürlüğe sahip bir katalizördür. Dirodyum(II)tri ve tetrakis(tritoluilbenzoat) hacimli ligandlarından ötürü siklopropanlaşma reaksiyonlarında etkilidir.

Rodyum(II) katalizöründeki karboksilat ve karboksamid ligandları, diazokarbonil bileşiklerinin dönüşüm reaksiyonlarında etkin şekilde kemoselektivite kontrolü sağlamaktadırlar. Bu konuda yapılan çalışmalar, rodyum(II) katalizöründeki köprülü ligandların bile molekülüçi siklokatılma reaksiyonlarında regiokimyasal kontrol sağladığını göstermektedir. Ayrıca liganddaki olefin zincirinin uzunluğu da regiokimyayı etkilemektedir [70].

2. DENEYSEL KISIM

2.1 Kullanılan Kimyasallar

Çözücü olarak kullanılan diklormetan, etil asetat, heksan, metanol, dietileter, petrol eteri, benzen Merck firmasından satın alınmıştır. Asetonitril, asetik asit ve NaHCO_3 Riedel de Haën firmasından satın alınmıştır. DBU, NaOH, HCl ve H_2SO_4 Merck firmasından satın alınmıştır.

Benzil trietil amonyum klorür, 1-fenil-2-propanon Fluka, (E)-4-fenilbut-3-enoik asit, 4-asetamido-benzen sülfonil azid Sigma Aldrich firmalarından satın alınmıştır.

Kromatografi için kullanılan silika (silica gel 60, 230-400 mesh), preparatif TLC için kullanılan silika (silica gel 60 F₂₅₄) Merck firmasından satın alınmıştır.

Etil diazoasetat (19) Sigma Aldrich firmasından satın alınmıştır.

Trans-3-(2-Furil) akrolein (72) (97%) Sigma Aldrich, dimetil malonat (73) Fluka, asetilaseton (74) ve etil asetoasetat (75) Merck firmalarından satın alınmıştır.

2.2 Kullanılan Cihazlar

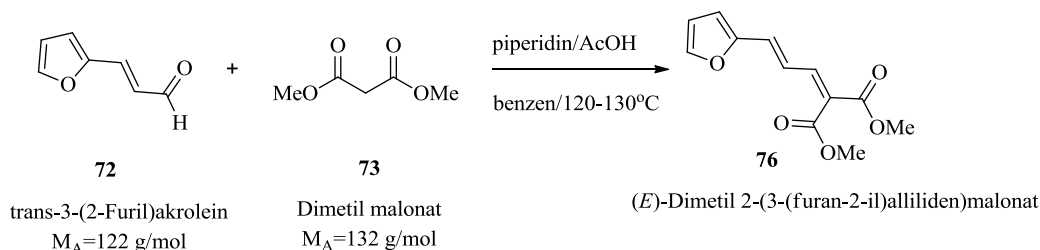
IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum One B cihazı ile alınmıştır. ^1H NMR analizleri 250 MHz Bruker (AC) ve 500 MHz Agilent VNMRS cihazlarda TMS iç standart kullanılarak alınmıştır. ^{13}C NMR analizleri de 125 MHz'de gerçekleştirilmiştir. Gaz kromatografisi Agilent 6850 model cihazda FID dedektörle HP-1 kapiler kolon (cross-linked fenilmetilsiloksan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. GC-MS analizlerinde Hewlett-Packard cihazına bağlı HP-1 kapiler kolon kullanılmıştır. GC ve GC-MS için kullanılan kolon sıcaklık programı 100°C'de 5 dakika izotermal, dakikada 20° hız ile 290°C'ye ısıtma ve 290°C'de 10 dakika izotermaldir. Alıkonma zamanları (t_R) dakika cinsinden verilmiştir.

2.3 Çıkış Bileşiklerinin Sentezi İçin Baz Katalizli Aldol Kondenzasyon Yöntemi

Tek boyunlu 100 mL'lik bir balon içerisinde 45 mmol trans-3-(2-furil)akrolein, 40 mmol bis karbonil bileşiği, 2.3 mmol (0.5 mL) piperidin ve 1 mmol asetik asit yaklaşık 50 mL benzende çözülür. Balona Dean-Stark tuzağı konulur ve düzenek 130-140 °C' yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Dean-Stark tuzağında yaklaşık 0.6-0.7 mL su toplanınca reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra üzerine yaklaşık 50 mL benzen ilave edilir ve sırasıyla iki kez 100 mL su, iki kez 75 mL 1N HCl ve bir kez 75 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile ekstrakte edilir. Elde edilen organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur ve ardından süzülür. Benzen dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırılır ve saf madde ele geçer.

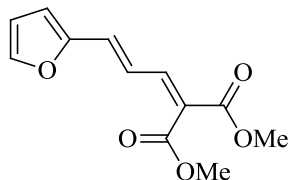
2.3.1 trans-3-(2-Furil)akrolein ile dimetil malonatın aldol kondenzasyonu

trans-3-(2-Furil)akrolein (72) ile dimetil malonatın (73) aldol kondenzasyonu 2.3'de verilen yönteme göre yapıldı. Ekstraksiyondan ve çözücünün uzaklaştırılmasından sonra ürün saf kahverengi bir madde olarak elde edildi.



Şekil 2.1 : trans-3-(2-Furil)akrolein (72) bileşiğinin dimetil malonat (73) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.

(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) :



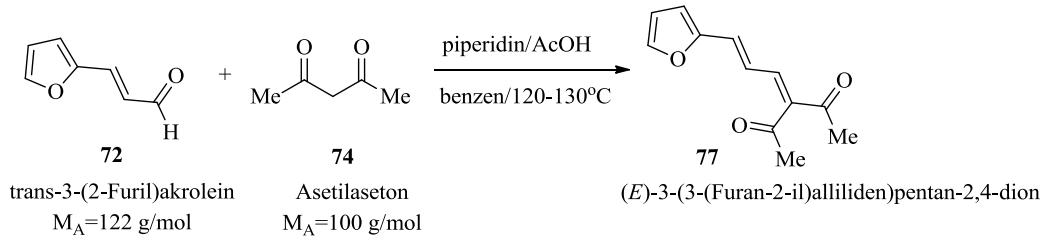
t_R : 11.19 (Şekil Ek A.1). IR $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂): 3126, 2847, 1708, 1600, 1228, 1204, 1147, 1063 cm⁻¹ (Şekil Ek A.2). EI-MS: 236 (M⁺, 100), 204 (49), 176 (59), 145 (77), 118 (61), 104 (51), 91 (49), 59 (35), (Şekil Ek A.3).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 3.4/3.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 15.2/11.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz,

1H), 6.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) (Şekil Ek A.4). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 165.2, 151.9, 145.6, 144.7, 141.8, 130.9, 121.5, 114.0, 112.5, 52.9 (Şekil Ek A.5).

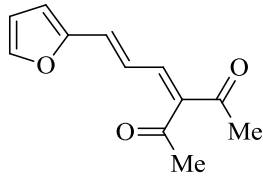
2.3.2 trans-3-(2-Furil)akrolein ile asetilasetonun aldol kondenzasyonu

trans-3-(2-Furil)akrolein (72) ile asetilasetonun (74) aldol kondenzasyonu 2.3'de verilen yöntemle yapıldı. Ekstraksiyondan ve çözücünün uzaklaştırılmasından sonra ürün saf olarak elde edildi.



Şekil 2.2 : trans-3-(2-Furil)akrolein (72) bileşiğinin asetilaseton (74) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.

(E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion (77) :

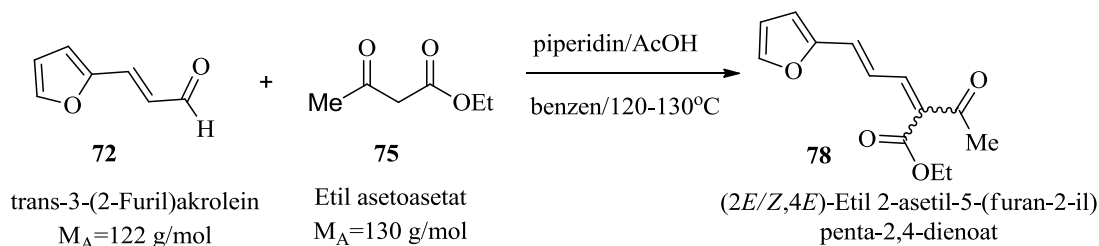


t_R : 10.66 (Şekil Ek A.6). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 2854, 2360, 1698, 1586, 1112, 594 cm^{-1} (Şekil Ek A.7). EI-MS: 204 (M^+ , 61), 161 (100), 91 (68), 63 (26), (Şekil Ek A.8).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 11.78$ Hz, 1H), 6.9 (dd, $J = 15.2/11.72$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 15.15$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.4/3.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) (Şekil A.9). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 196.85, 144.8, 142.25, 141.29, 130.75, 121.68, 113.9, 112.5, 101.08, 31.8, 26.43 (Şekil Ek A.10).

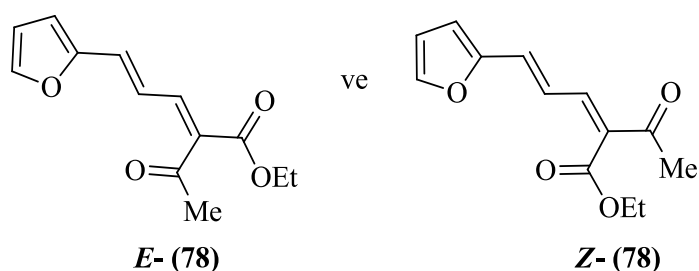
2.3.3 trans-3-(2-Furil)akrolein ile etil asetoasetatın aldol kondenzasyonu

trans-3-(2-Furil)akrolein (72) ile etil asetoasetatın (75) aldol kondenzasyonu 2.3'de verilen yöntemle yapıldı. Ekstraksiyondan ve çözücünün uzaklaştırılmasından sonra ürün E/Z karışımı (1:1.1) olarak elde edildi.



Şekil 2.3 : trans-3-(2-Furil)akrolein bileşiğinin (72) etil asetoasetat (75) ile aldol kondenzasyon reaksiyonu.

(2E/Z,4E)-Etil 2-asetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) :



E-izomeri için t_R : 11.27, *Z*-izomeri için t_R : 11.2 (Şekil Ek A.11). IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 3123, 2937, 1710, 1584, 594 cm^{-1} (Şekil Ek A.12). EI-MS: 234 (M^+ , 49), 205 (100), 161 (39), 118 (11), 91 (25), 63 (7), (Şekil Ek A.13).

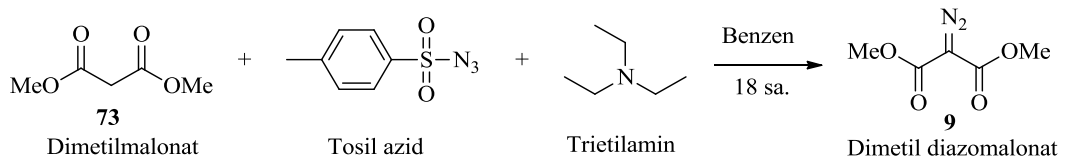
(2E,4E)-Etil 2-asetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 15.0/12.0$ Hz 1H), 6.82 (d, $J = 15.0$ Hz 1H), 6.54 (d, $J = 3.45$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 1.7/3.45$ Hz 1H), 4.35 (q, $J = 7.3$ Hz 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz) (Şekil A.14). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 200.33, 165.32, 152.0, 144.78, 144.52, 143.68, 131.52, 121.76, 113.76, 112.51, 61.26, 31.18, 14.21 (Şekil A.15).

(2Z,4E)-Etil 2-asetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 1.25$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 12.45$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 15.0/12.45$ Hz 1H), 6.8 (d, $J = 15.4$ Hz 1H), 6.53 (d, $J = 3.48$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 1.7/3.4$ Hz 1H), 4.35 (q, $J = 7.3$ Hz 2H), 2.42 (s, 3H), 1.3 (t, $J = 7.3$ Hz) (Şekil A.14). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.37, 166.37, 152.18, 144.6, 144.21, 143.38, 131.57, 121.87, 114.10, 112.43, 61.09, 29.97, 14.18 (Şekil A.15).

2.4 Diazo Bileşiklerinin Sentezi

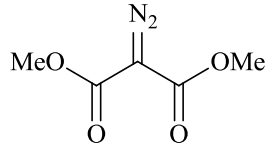
2.4.1 Dimetil diazomalanat sentezi (9) [73]

Bir litrelik balon içerisine 0,7 mol dimetilmalonat, 0,67 mol tosil azid ve 0,7 mol trietilaminin 600 mL kuru benzendeki çözeltisi hazırlandı ve oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzüldü ve çökelek 100 mL soğuk benzenle yıkandı. Birleştirilen çözeltilerin benzeni dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Daha sonra 200 mL heksan ilavesi ile tosilamid çöktürüldü. Çözelti süzüldü ve heksan dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün vakum damıtması ile saflaştırıldı.



Şekil 2.4 : Dimetil diazomalanat sentezi (9).

Dimetil diazomalanat (9) :

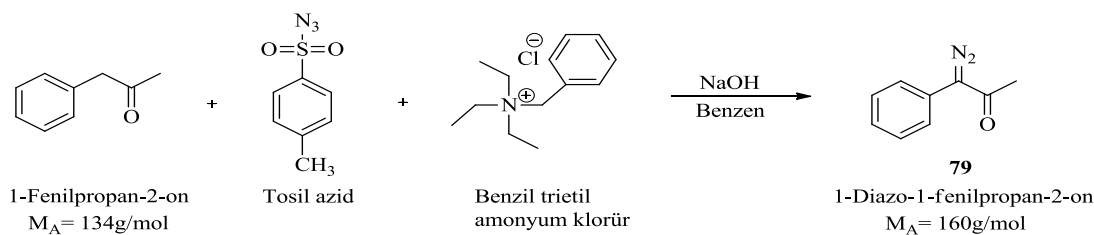


IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 3004, 2957, 2848, 2132, 1757, 1733, 1689, 1435, 1328, 1270, 1083, 757 cm^{-1} (Şekil Ek A.16).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (s, 6H) (Şekil Ek A.17).

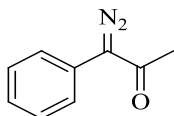
2.4.2 1-Diazo-1-fenil-propan-2-on sentezi (79) [74]

Bir litrelik balonun içerisine 0,05 mol 1-fenil-2-propanon, 0,05 mol tosil azid ve 1 mmol trietil amonyum klorürün 400 mL benzendeki çözeltisi hazırlandı. Bunların üzerine 10 N NaOH'in 10 mL çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı önce su ve sonra doymuş tuzlu su ile yıkandı. Ardından kuru MgSO_4 ile kurutuldu. Çözücü dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kırmızı yağimsı karışım, petrol eteri: dietileter çözücü karışımı (1:1 v/v) ile kristallendirildi. Sonuç ürün turuncu kristaller halinde olup erime noktası 59-60°C'dir.



Şekil 2.5 : 1-Diazo-1-fenil-propan-2-on (79) sentezi.

1-Diazo-1-fenilpropan-2-on (79) :

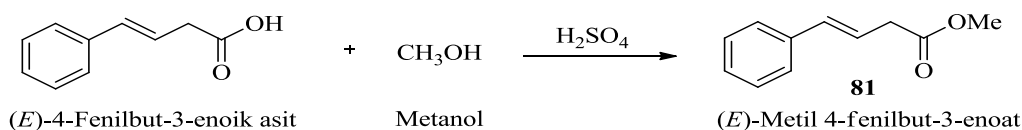


IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 2949, 2074, 1728, 1705, 1649, 1240, 1149 cm^{-1} (Şekil Ek A.18).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) (Şekil Ek A.19).

2.4.3 (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (80) [75]

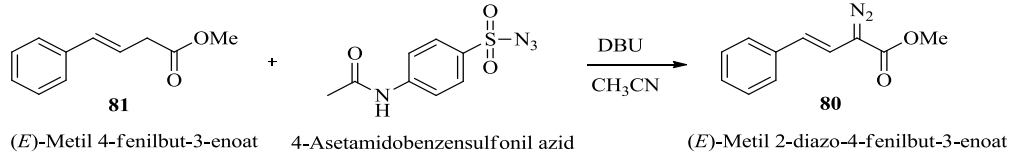
Tek boyunlu bir balonun içersine 7.4 mmol (E)-4-fenilbut-3-enoik asit konuldu. Üzerine 3 mL metanol ve 0.1 mL H_2SO_4 ilave edildi. Karışım bir gece boyunca 70-80°C'de refluks edildi. Ertesi gün oda sıcaklığına gelen karışıma 50 mL etil asetat eklendi. Karışım önce 10 mL doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile daha sonra da doymuş tuzlu su çözeltisi ile yıkandı. Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra karışım heksan:etil asetat çözücü sistemi (4:1 v/v) ile silika dolgulu kolonda saflaştırıldı. Sarı ve yağimsı bir ürün elde edildi.



Şekil 2.6 : (E)-Metil 4-fenilbut-3-enoat (81) sentezi.

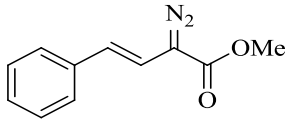
Bir önceki aşamada elde edilen 3.7 mmol (E)-metil 4-fenilbut-3-enoat (81) ve 4.4 mmol 4-asetamidobenzensülfonil azid tek boyunlu bir balona konuldu. Üzerine 10 mL susuz asetonitril ilave edildi ve balon azot gazı ile doldurularak ağzı septum ile kapatıldı. Karışım buz banyosunda soğutularak 0°C'ye getirildi ve 4.4 mmol DBU'nun 8.8 mL asetonitrildeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışımın renginin sarıdan kırmızı dönüşümü gözlemlendi. Reaksiyon 0°C'de 1 saat devam

ettirildi. 1 Saatin sonunda çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kırmızı yağimsı maddeye, heksan:etil asetat (4:1 v/v) karışımından 20 mL ilave edildi. Silika dolgulu kısa kolondan geçirilerek saflaştırıldı. Çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve kırmızı yağimsı ürün elde edildi.



Şekil 2.7 : (E)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) sentezi.

(E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) :



IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 3026, 2952, 2075, 1697, 1626, 1435, 1240, 733 cm^{-1} (Şekil Ek A.20). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.36 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 16.4$ Hz 1H), 3.85 (s, 3H) (Şekil Ek A.21).

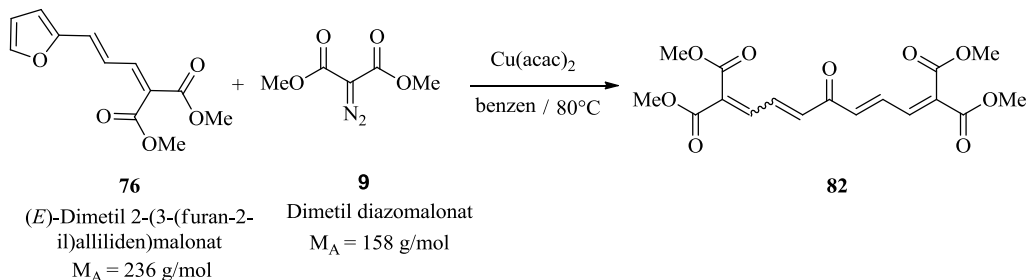
2.5 Sentezlenen Konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bilesiklerinin Diazo Bileşikleri ile Reaksiyonları için Genel Yöntem I

Kuru 3 boyunlu balona 3.9 mmol konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşiği ve $1.84 \cdot 10^{-2}$ mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü konuldu. Bunların üzerine çözücü olarak 30 mL benzen ilave edildi. Azot atmosferi altında refluks olan çözeltiye 2.5 mL benzende çözünmüş 5.25 mmol diazo yaklaşık 2-3 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. İlgili diazo bandı kaybolunca deney sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra çözücüsü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve uygun kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı.

2.5.1 (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonu.

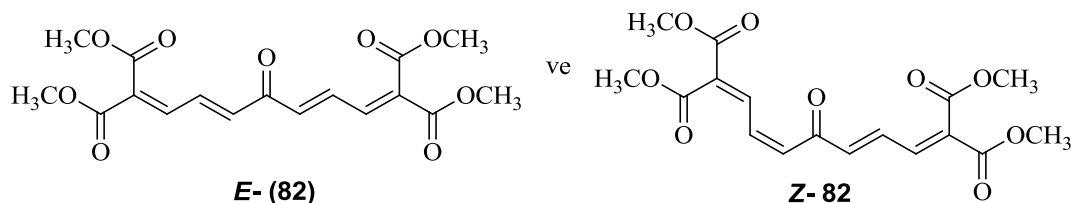
(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu 2.5’de verilen genel yöntem I’e göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir. Reaksiyon

sonrasında oluşan ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (silika jel, 2:1.5 petrol eteri:aseton). Kolonun 25-30 numaralı fraksiyonunda izomer karışımı reaksiyon sonucunda tek ürün olarak elde edildi. Bu ürün etanolde amorf yapılı katı ürün olarak saflaştırıldı. İzomer oranının 4:1 olduğu ham reaksiyon karışımının ^1H NMR spektrektrumu ile anlaşıldı.



Şekil 2.8 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu.

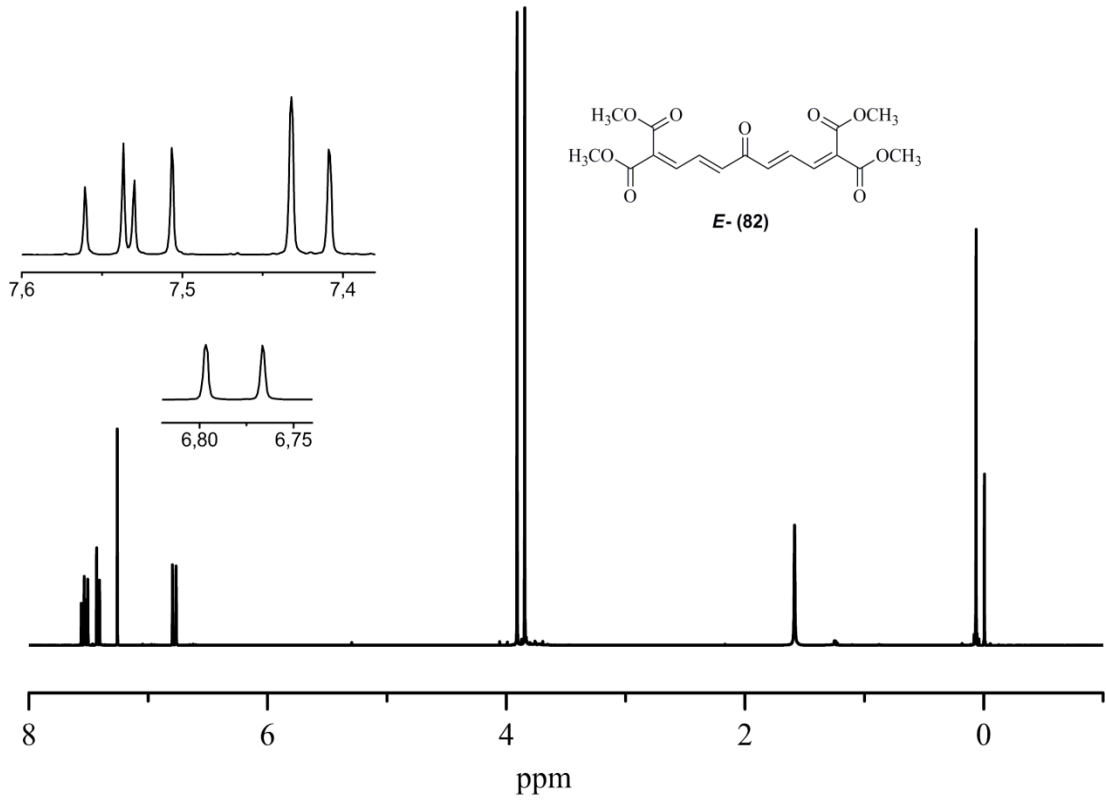
(3E/Z,6E)-Tetrametil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9,9-tetrakarboksilat (82) :



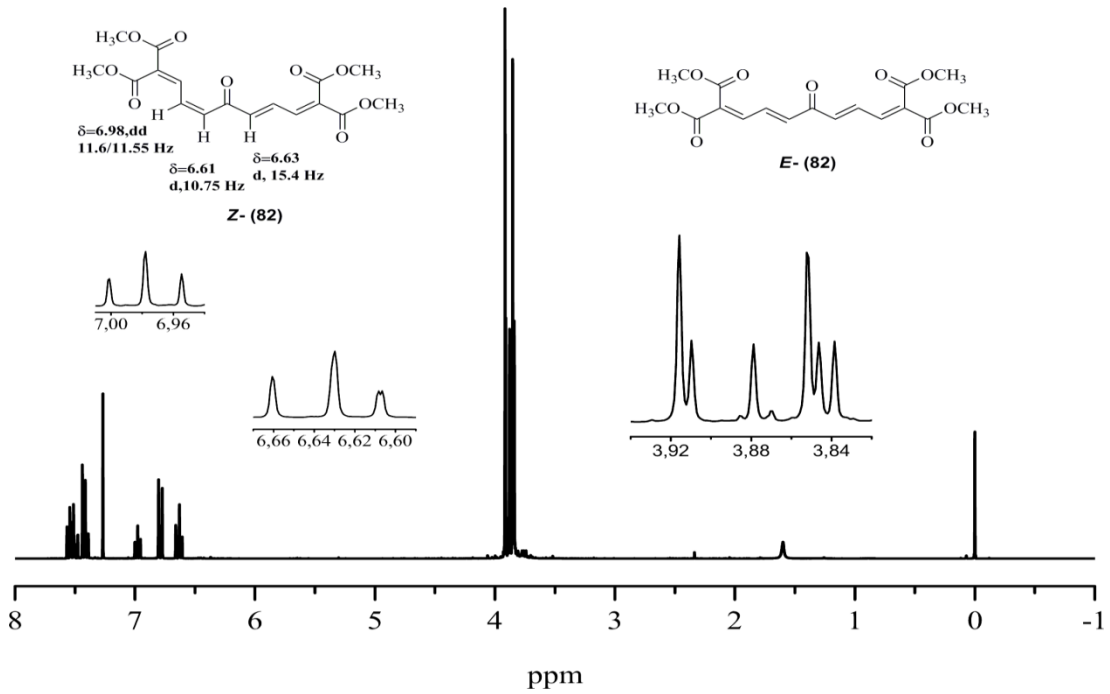
E-izomeri için t_R : 14.6, Z-izomeri için t_R : 14.3 (Şekil Ek A.22). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 3055, 2360, 1727, 1438, 1065 cm^{-1} (Şekil Ek A.23). EI-MS: 366 (M^+ , 1), 334 (12), 307 (35), 275 (6), 247 (16), 169 (100), 137 (12), 79 (7), 59 (19) (Şekil Ek A.24).

(3E,6E)-Tetrametil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9,9-tetrakarboksilat (82) : Sarı kristal madde. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 15.0/11.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H), 3.9 (s, 6H), 3.88 (s, 6H) (Şekil 2.6). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.69, 164.51, 164.50, 140.98, 136.77, 136.38, 132.42, 52.91, 52.85 (Şekil Ek A.25).

(3Z,6E)-Tetrametil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9,9-tetrakarboksilat (82) : Bu ürün diğer izomeriyle birlikte elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 15.0/11.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 11.6/11.55$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 10.75$ Hz, 1H), 3.9 (s, 6H), 3.85 (s, 6H) (Şekil 2.7). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.69, 164.51, 164.50, 140.98, 136.77, 136.38, 132.42, 52.91, 52.85 (Şekil Ek A.25).



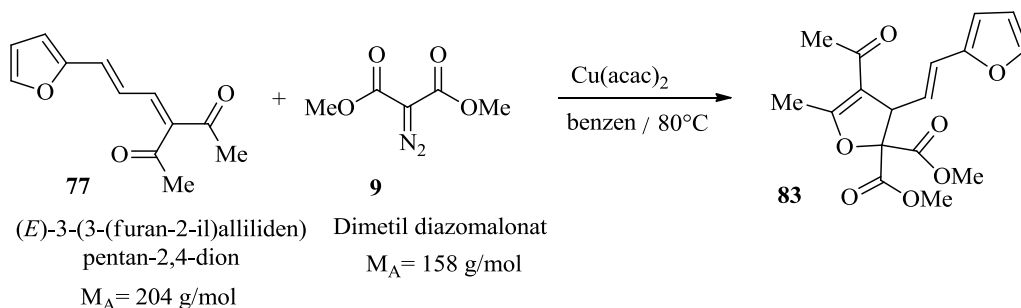
Şekil 2.9 : *E*-(82) Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil 2.10 : *E/Z*-(82) Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

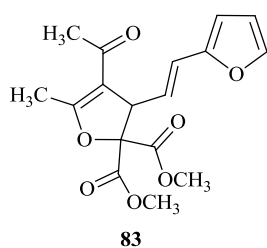
2.5.2 (E)-3-(3-(Furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion bileşığının (77) dimetil diazomalanat ile reaksiyonu.

(E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion (77) bileşığının dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu 2.5’de verilen genel yöntem I’e göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşığının tükenmesi (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir. Reaksiyon sonrasında oluşan ham deney karışımına kolon kromatografisi (silika jel, 1:1 petrol eteri:dietileter) yapıldı. Kolonun 11 numaralı fraksiyonuna aynı koşulda preparatif TLC yapıldı. Başlangıçtan itibaren 2. zonun ürün olduğu ^1H NMR spektrektrumu ile tespit edildi.



Şekil 2.11 : (E)-3-(3-(Furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion (77) bileşığının dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu.

(E)-Dimetil 4-asetil-3-(2-(furan-2-il)vinil)-5-metilfuran-2,2(3H)-dikarboksilat (83) :

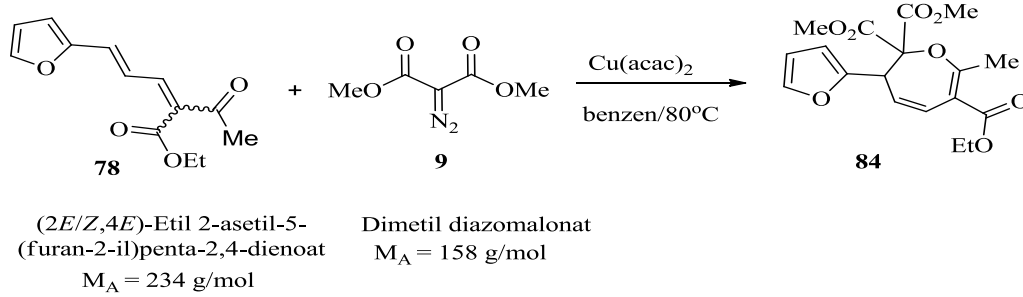


t_R : 12.7 (Şekil Ek A.27). IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 3059, 2852, 2362, 1748, 1622, 1090, 1017 cm^{-1} (Şekil Ek A.28). EI-MS: 366 (M^+ , 1), 334 (12), 307 (35), 275 (6), 247 (16), 169 (100), 137 (12), 79 (7), 59 (19) (Şekil Ek A.29).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 1.55\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 3.85\text{ Hz}$, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.85/1.55\text{ Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (dd, $J = 16.05/9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.7 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) (Şekil Ek A.30).

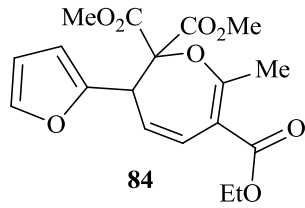
2.5.3 (2E/Z,4E)-Etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşığının dimetil diazomalanat ile reaksiyonu.

(2E/Z,4E)-etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşığının dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu 2.5’de verilen genel yöntem I’e göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşığının tükenmesi (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir. Reaksiyon sonrasında oluşan ham deney karışımına kolon kromatografisi (silika jel, 2:0.7 petrol eteri:EtOAc) yapıldı. Kolonun 4 numaralı fraksiyonuna aynı koşulda preparatif TLC yapıldı ve ürün saflaştırıldı (başlangıçtan itibaren 3. zon). Ürünün yapısı ^1H NMR spektrektrumu ile tespit edildi.



Şekil 2.12 : (2E/Z,4E)-etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşığının dimetil diazomalanat (9) ile reaksiyonu.

6-Etil 2,2-dimetil 3-(furan-2-il)-7-metiloksepin-2,2,6(3H)-trikarboksilat (84) :



t_R : 12.7 (Şekil Ek A.32). IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 2927, 2852, 1751, 1713, 1106, 470 cm^{-1} (Şekil Ek A.33). EI-MS: 364 (M^+ , 64), 322 (17), 319 (29), 311 (10), 304 (28), 300 (31), 272 (100), 230 (57), 200 (40), 189 (25), 145 (29), 115 (40), 90 (26), 59 (1.2) (Şekil Ek A.34).

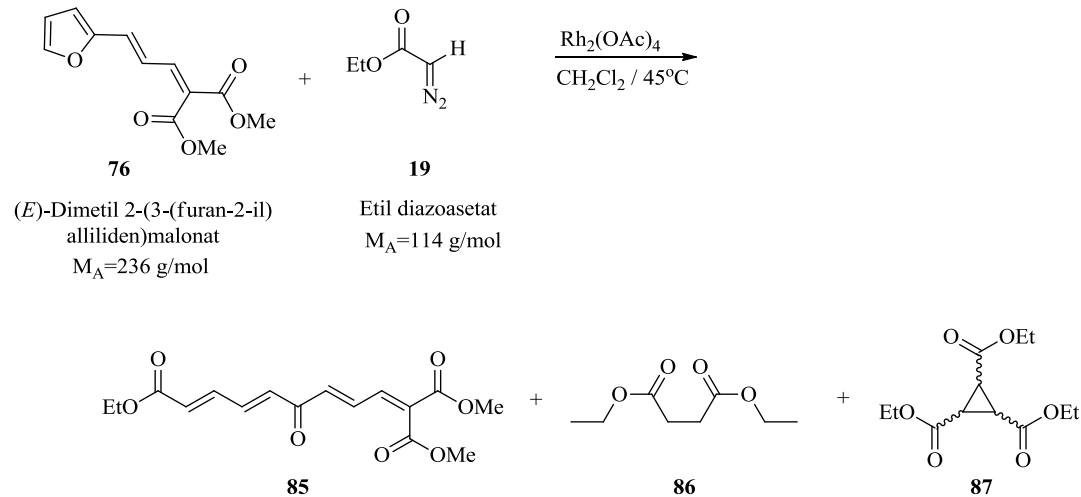
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 1.75\text{ Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 6.29 (dd, $J = 3.4/1.75\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H), 5.93 (dd, $J = 12.0/6.85\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J = 6.85\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (qd, $J = 6.85/1.7\text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 6.88\text{ Hz}$, 3H) (Şekil Ek A.35).

2.6 Sentezlenen Konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bilesiklerinin Diazo Bilesikleri ile Reaksiyonları için Genel Yöntem II

Kuru 3 boyunlu balona 20 mL susuz CH_2Cl_2 'de çözülmüş 2.5 mmol sentezlenen konjuge $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşiği ve $1.2 \cdot 10^{-2}$ mmol $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizör konuldu. Azot atmosferi altında refluks olan çözeltiye 1.6 mL susuz CH_2Cl_2 'de çözülmüş 3.4 mmol diazo yaklaşık 2-3 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. Diazo bandı kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı ve çözücüsü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Uygun kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı.

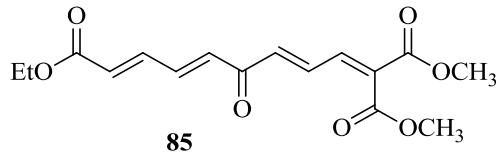
2.6.1 (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonu.

(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonu 2.6'da verilen genel yöntem II'ye göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2093 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirildi. Reaksiyon sonrasında oluşan ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (silika jel, 2:0.3 heksan:dietileter ile başlandı, polarlık derece derece 1:1.5 heksan:dietileter'e kadar arttırıldı).



Şekil 2.13 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonu.

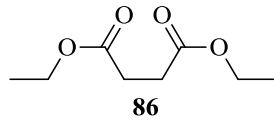
(3E,6E,8E)-9-Etil 1,1-dimetil 5-oksonon-1,3,6,8-tetraen-1,1,9-trikarboksilat (85):



Kolon 11 numaralı fraksiyonu. t_R : 13.9 (Şekil Ek A.36-37). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 2955, 2848, 1716, 1593, 1063 cm^{-1} (Şekil Ek A.38). EI-MS: 322 (M^+ , 100), 299 (21), 262 (31), 249 (21), 204 (39), 189 (82), 159 (24), 103 (18), 77 (18), 59 (14) (Şekil Ek A.39).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, $J = 15.45/11.55$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 14.55/11.55$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 14.55/11.55$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 14.55$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 8.07$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.05$ Hz, 3H) (Şekil Ek A.40).

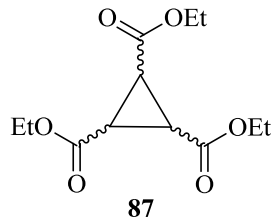
Dietil süksinat (86) :



Kolon 3 numaralı fraksiyonu. t_R : 7.1 (Şekil Ek A.36-37). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 2933, 2904, 1748, 1377, 1205, 1136, 1024, 588 cm^{-1} (Şekil Ek A.41). EI-MS: 171 (M^+ , 1), 144 (11), 117 (89), 103 (3), 89 (78), 88 (100), 61 (78), 59 (74), (Şekil Ek A.42).

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (q, $J = 7.3$ Hz, 4H), 4.21 (s, 4H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H) (Şekil Ek A.43).

Trietil siklopropan-1,2,3-trikarboksilat (87) :

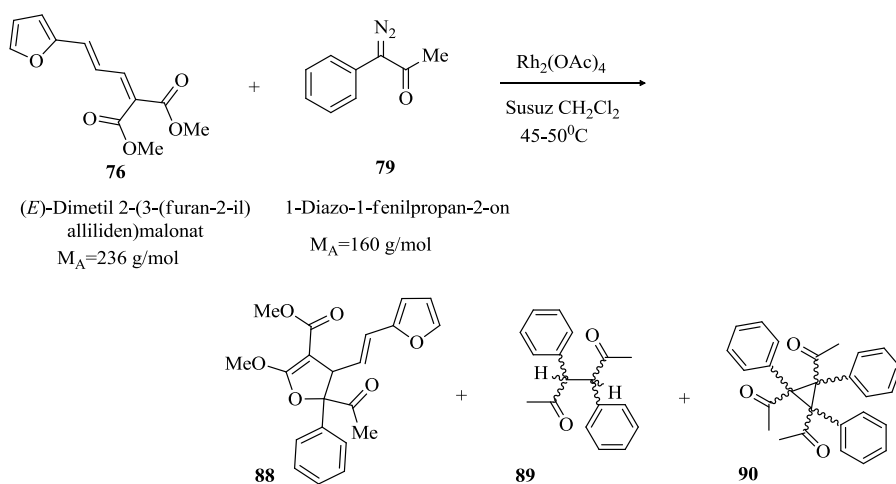


Kolon 25 numaralı fraksiyonu. t_R : 9.31 (Şekil Ek A.36-37). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 2955, 2917, 2848, 1732, 1436, 1370, 1037 (Şekil Ek A.44). EI-MS: 219 (1), 201 (3), 185 (27), 169 (10), 154 (11), 126 (39), 112 (28), 84 (100), 69 (13), 56 (15) (Şekil Ek A.45).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.33 (q, $J = 7.25$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz 9H) (Şekil Ek A.46).

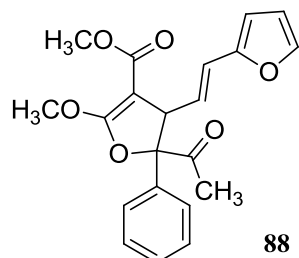
2.6.2 (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.

(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu 2.6'da verilen genel yöntem II'ye göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2075 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilirdi.



Şekil 2.14 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.

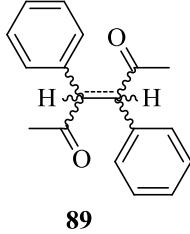
(E)-Metil 5-asetil-4-(2-(furan-2-il)vinil)-2-metoksi-5-fenil-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat (88) :



Ham deney karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (silika jel, 2:0.7 petrol eteri:EtOAc). Kolon 17 numaralı fraksiyonu. t_R : 15.8 (Şekil Ek A.47-48). IR ν_{max} (CH_2Cl_2): 2925, 2851, 1721, 1598, 1065, 593 cm^{-1} (Şekil Ek A.49). EI-MS: 368 (M^+ , 6), 325 (4), 265 (2), 236 (3), 171 (100), 128 (15), 115 (4), 59 (5) (Şekil Ek A.50).

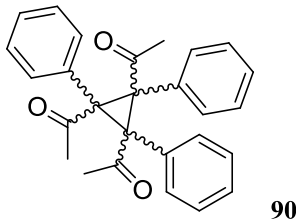
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 3.45/3.45$ Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.03 (dd, $J = 15.4/10.75$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 15.45$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.45$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 3.45$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) (Şekil Ek A.51).

3,4-Difenilheksan-2,5-dion (89) :



Ham deney karışımından preparatif TLC ile izomer karışımı olarak elde edildi (silika jel, 2:0.7 petrol eteri:EtOAc. Başlangıçtan itibaren 5. zon). t_R :12.09 ve 12.13 (Şekil Ek A.47-48). IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 2924, 1793, 1721, 1446, 1215, 1051, 698 cm^{-1} (Şekil Ek A.52). EI-MS: 264 (77), 235 (100), 191 (50), 178 (50), 165 (13), 115 (71), 91 (23), 77 (11) (Şekil Ek A.53). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.33 (m, 10H), 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) (Şekil Ek A.54). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 208.1, 138.1, 137.8, 136.1, 131.8, 131.6, 131.5, 130.7, 130.6, 130.1, 130.0, 129.8, 89.0, 88.6, 87.8, 28.5, 28.2, 21.5 (Şekil Ek A.55).

1,1',1''-(1,2,3-Trifenilsiklopropan-1,2,3-tril)triethanon (90) :

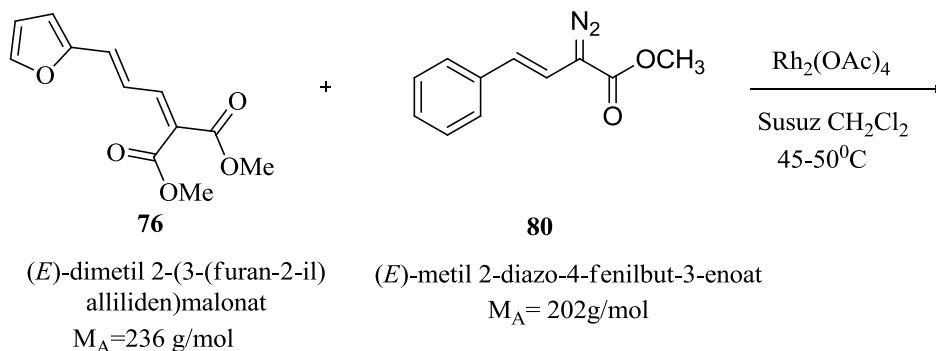


Ham deney karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (silika jel, 2:0.7 petrol eteri:EtOAc). Kolon fraksiyonlarından 3 numaralı fraksiyonuna (silika plakadan 2:0.7 petrol eteri:EtOAc koşulundan) preparatif TLC yapıldı (başlangıçtan itibaren 4.zon). Sarı iğne kristal, Erime noktası = 100-102°C. t_R :12.98 (Şekil Ek A.47-48). IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 2922, 1710, 1693, 1599, 1446, 1356, 1171, 693 cm^{-1} (Şekil Ek A.56). EI-MS: 249 (100), 207 (2), 146 (6), 115 (11), 104 (99), 77 (38) (Şekil Ek A.57). ^1H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.19 (m, 15H), 2.60 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) (Şekil Ek A.58). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 204.5, 199.7, 136.1, 134.7, 133.0, 132.7, 132.6, 131.8, 131.6, 131.5, 131.1, 130.7, 130.6, 130.4, 84.0, 79.7, 34.1, 32.3, 28.8 (Şekil Ek A.59).

2.6.3 (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (80).

(E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) ile reaksiyonu 2.6'da verilen genel yöntem II'ye göre yapıldı. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2074 cm⁻¹ deki karakteristik C=N₂ bandının kaybolması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirildi.



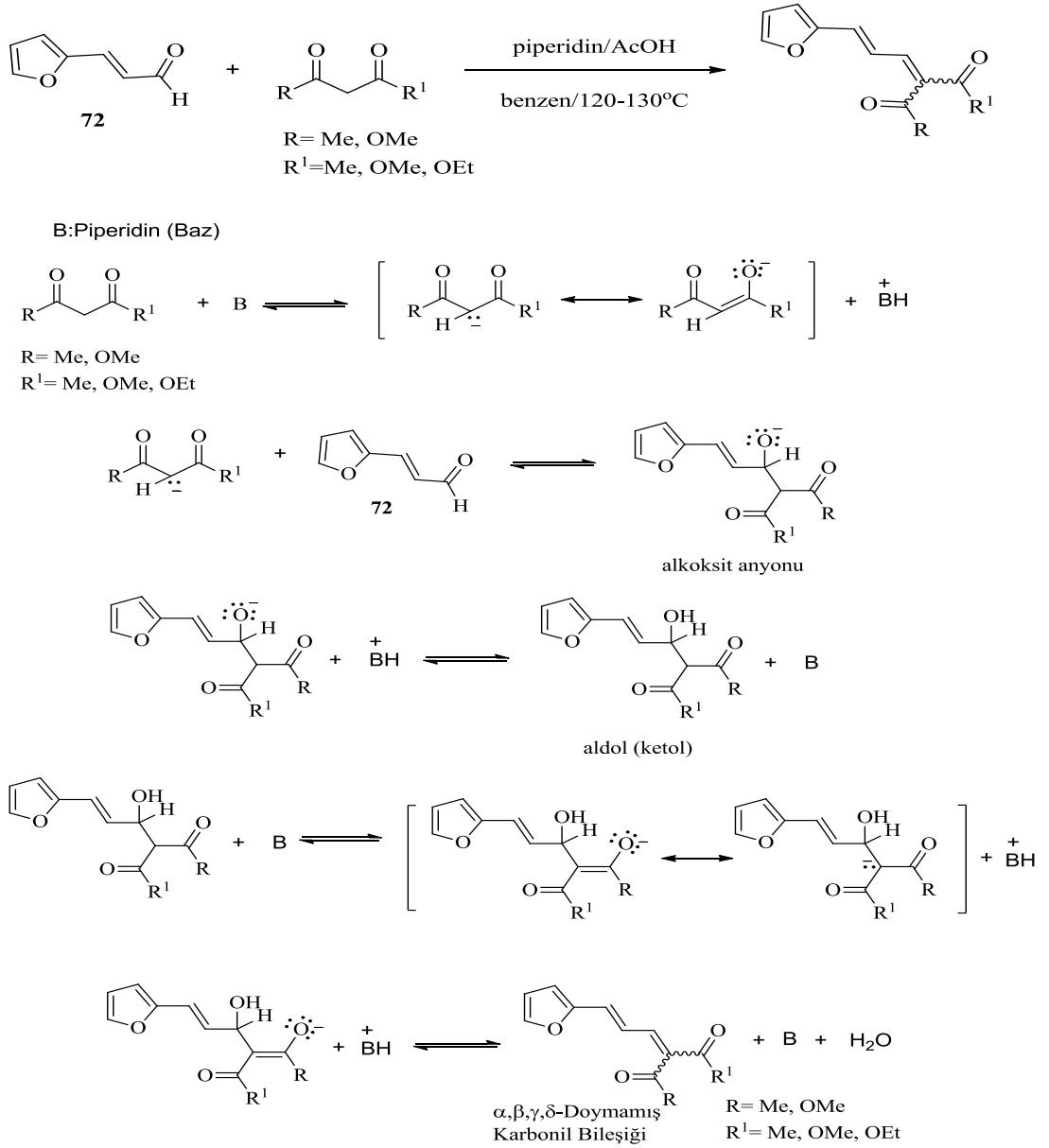
Şekil 2.15 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) ile reaksiyonu.

Ham karışımın gaz kromatogramı Şekil Ek A.60'de yer almaktadır. Bu deneyde beklenen ürün oluşumu gözlenmedi ve oluşan diğer maddeleri aydınlatmak için yapılan saflaştırma çabaları bir sonuç vermedi.

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

3.1 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bileşiklerinin Sentezi

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil bileşiklerinin sentezi için literatürde yer alan baz katalizli aldol kondenzasyonundan (enolat mekanizmasından) [5] yararlanılmıştır (Şekil 3.1).

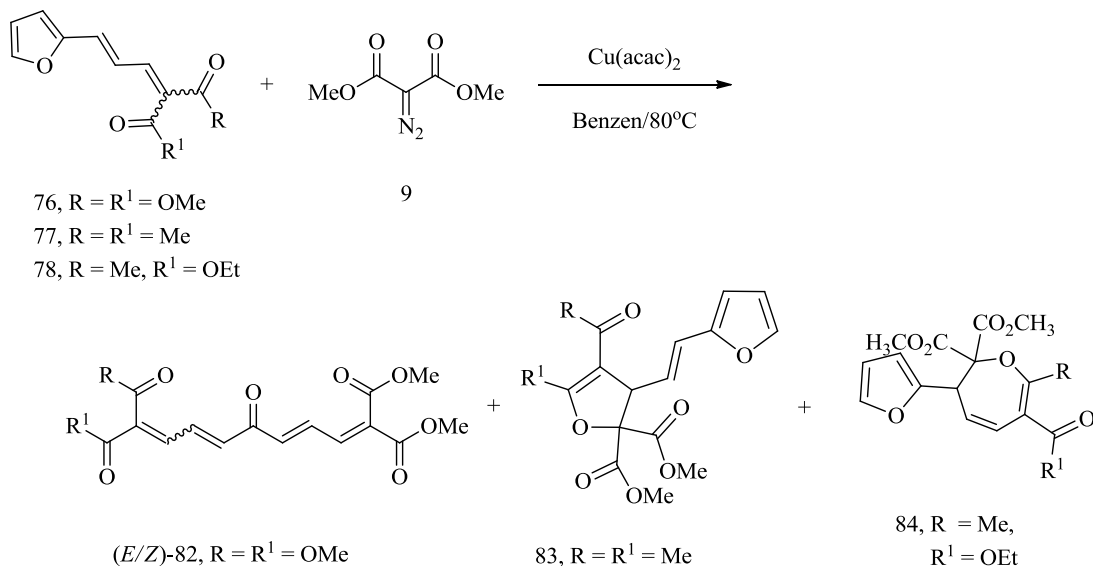


Şekil 3.1 : $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil bileşiklerinin sentez mekanizması.

Bu yöntemle 76, 77 ve 78 numaralı bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşiklerinin farklı katalitik ortamdaki farklı diazo bileşikleri ile reaksiyonları incelenmiştir.

3.2 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Dikarbonil Bileşiklerinin Diazo Bileşikleri İle Reaksiyonları

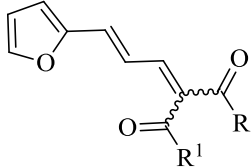
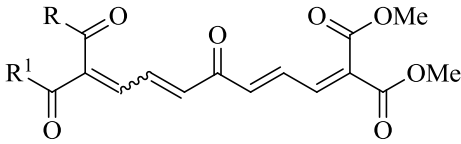
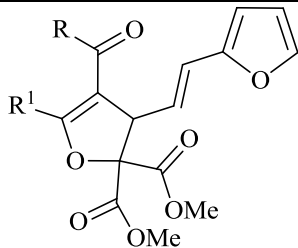
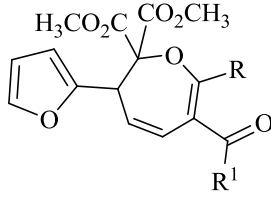
Sentezlenen $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşikleri ((*E*)-dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76), (*E*)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion (77), (2*E*/3*Z*,4*E*)-etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78)) ile dimetil diazomalonatın (9) Cu(acac)₂ katalizörlüğünde reaksiyonları gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucu oluşan ürünler Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.2 : Sentezlenen $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşiklerinin (76, 77, 78) Cu(acac)₂ katalizörlüğünde dimetil diazomalonat (9) ile reaksiyonları.

Oluşan ürünlerin gaz kromatografisi ve ¹H NMR’a göre dağılımları Çizelge 3.1’de gösterilmektedir. Dimer/trimerler tablolarda belirtilmemiştir. Anaç ve grubunun daha önceki çalışmalarında [1,5]- ve [1,7]-elektrosiklik halka kapanma ürünlerinin oluşumu görülmüştür fakat furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılma ürününe (82) daha önce rastlanmamıştır. Bu nedenle tez çalışmasına furan açılması ürünü veren çıkış bileşiği 76 üzerinden devam edilmiştir. Böylece araştırma diesterli çıkış bileşiği 76 nın iki farklı katalizör varlığında, 4 farklı diazokarbonil bileşiği ile (akseptör-akseptör/akseptör/donör-akseptör) reaksiyonları olarak devam ettirilmiştir.

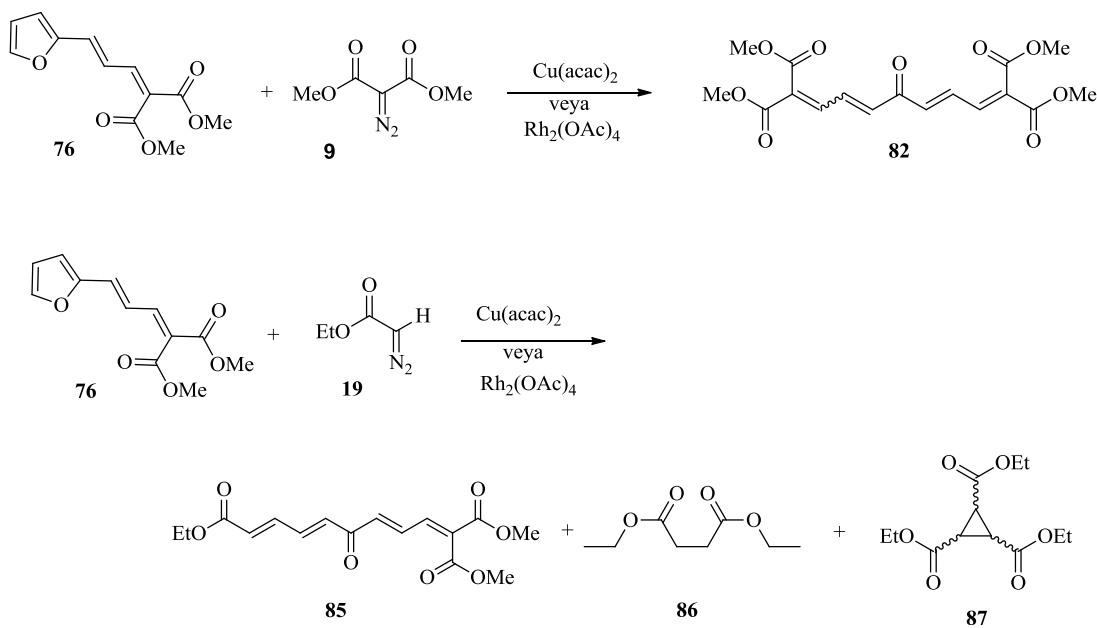
Çizelge 3.1 : Dimetil diazomalonat'ın (9) sentezlenen $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dikarbonil bileşikleri (76, 77, 78) ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörlüğündeki benzende 80°C 'deki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan ürün dağılımı (GC) *.

	 (E/Z)-82, R = R¹ = OMe	 83, R = R¹ = Me	 84, R = Me, R¹ = OEt
76: R = R ¹ = OMe	1 **(3E/6E)-82 : (3Z/6E)-82 = 1 : 0.25	-	-
77: R = R ¹ = Me	-	1	-
78: R = Me, R ¹ = OEt	-	-	1

*Dimer/trimerler verilmemiştir **izomer oranları ^1H NMR spektrumu ile tespit edilmiştir.

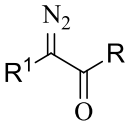
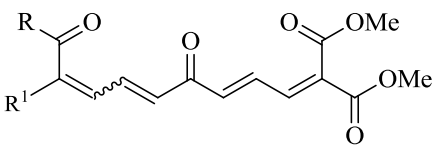
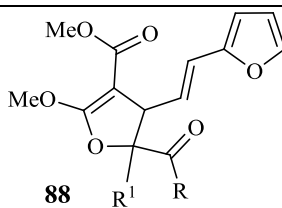
(*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin Cu(acac)₂/benzende veya Rh₂(OAc)₄/CH₂Cl₂ katalizörleri varlığında dimetil diazomalonat (9), etil diazoasetat (19) ve 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonları incelenmiştir. Reaksiyon sonuçlarında katalizör ve çözücü değişiminin ürün çeşitliliğinde bir farklılığa sebep olmadığı fakat ham karışımdaki ürün oranlarını etkilediği gözlenmiştir. Akseptör-akseptör ve sadece akseptör yapılı diazokarbonil bileşiklerinin (9 ve 19) sadece furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılması ile elde edilen ürünleri vermeyi tercih ettikleri görülmüştür. Akseptör-donör yapılı diazokarbonil 79 un ise [1,5]-elektrosiklik halka kapanma ürünü vermeyi tercih ettiği gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.2 ve 3.3’de verilmiştir.

(*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomalonat (9) ve etil diazoasetat (19) ile reaksiyonları ayrı ayrı Cu(acac)₂ ve Rh₂(OAc)₄ katalizörleri varlığında benzer şekilde sonuçlanmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan ürünler Şekil 3.3’de gösterilmiştir.



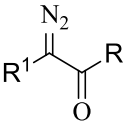
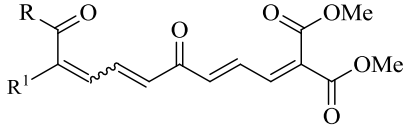
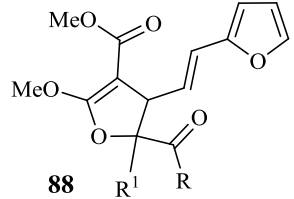
Şekil 3.3 : (*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin dimetil diazomalonat (9) ve etil diazoasetat (19) ile reaksiyonları.

Çizelge 3.2 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonatın (76) farklı diazo bileşikleriyle Cu(acac)₂ katalizörü varlığında benzene çözücüsündeki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan ürün dağılımı (GC*).

	 82 ve 85	 88	Diazo Bozunma Ürünü
9: R=OMe, R ¹ =CO ₂ Me	1 **(3E/6E)-82 : (3Z/6E)-82 = 1 : 0.25	-	-
19: R=OEt, R ¹ =H	1 (3E/6E/8E)-85	-	-
79: R=Me, R ¹ =C ₆ H ₅	-	1	50

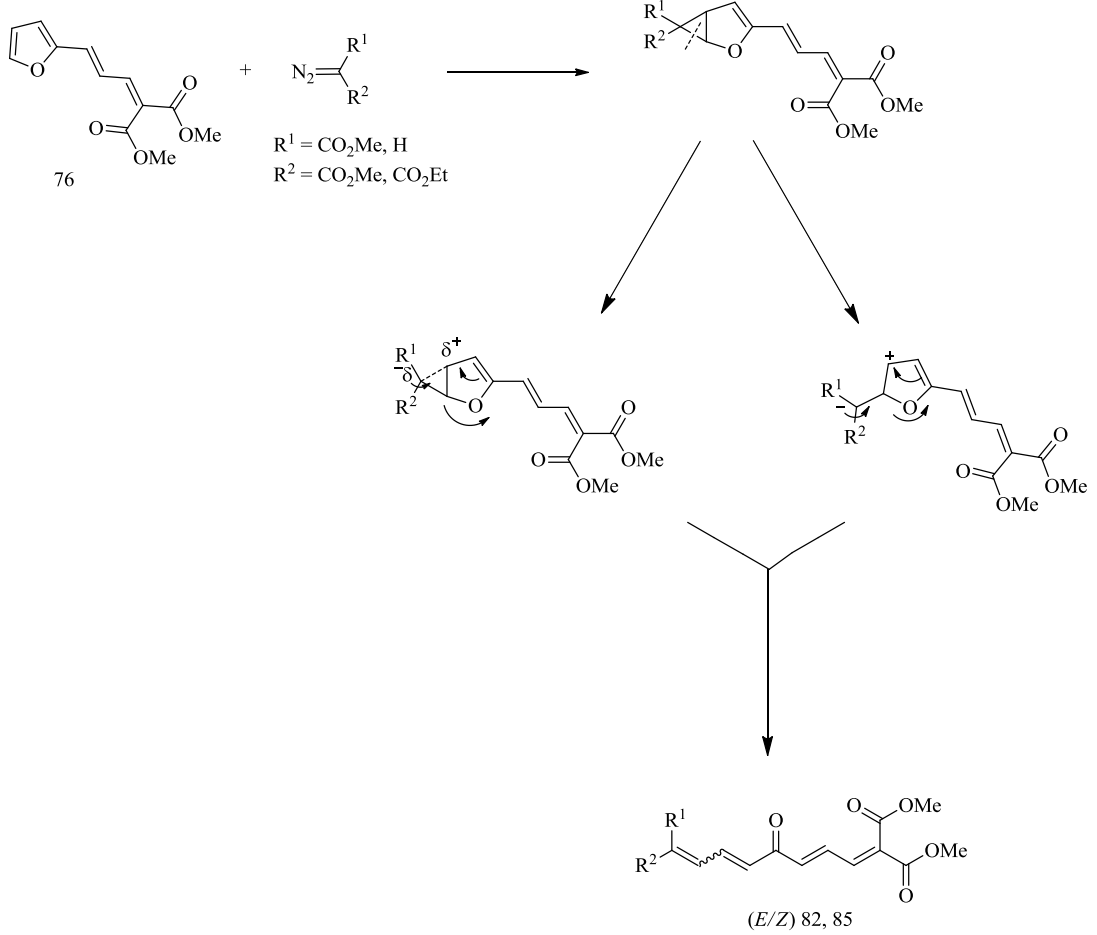
*Dimer/trimerler verilmemiştir **izomer oranları ¹H NMR spektrumu ile tespit edilmiştir.

Çizelge 3.3 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonatın (76) farklı diazo bileşikleriyle Rh₂(OAc)₄ katalizörü varlığında benzen veya diklormetan çözücülerindeki reaksiyonlarından ele geçen ham karışımlardan ürün dağılımı (GC*).

	ÇÖZÜCÜ	 82 ve 85	 88	Diazo Bozunma Ürünü
9: R=OMe, R ¹ =CO ₂ Me	Benzen	1 **(3E/6E)-82 : (3Z/6E)-82 = 0.8 : 0.2	-	-
19: R=OEt, R ¹ =H	CH ₂ Cl ₂	1 (3E/6E/8E)-85	-	-
79: R=Me, R ₁ =C ₆ H ₅	Benzen	-	eser	1
	CH ₂ Cl ₂	-	1	2

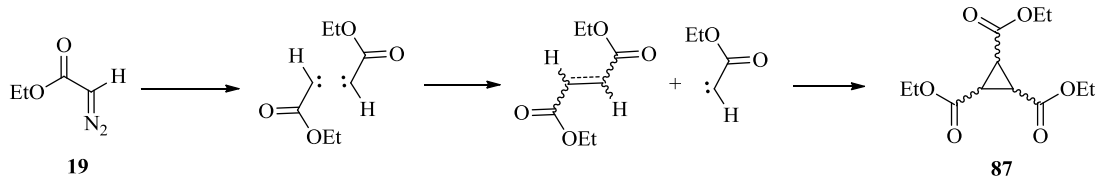
*Dimer/trimerler verilmemiştir **izomer oranları gaz kromatogramı ile tespit edilmiştir.

Dimetil diazomalonat (9) ile gerçekleştirilen reaksiyon sonunda furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılması ürünün iki izomerine de rastlanmıştır, ancak etil diazoasetat (19) ile gerçekleştirilen reaksiyonda ise tek izomer elde edilmiştir. Bahsedilen furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılması ürünlerinin (82, 85) olası oluşum mekanizması Şekil 3.4’de gösterilmiştir.



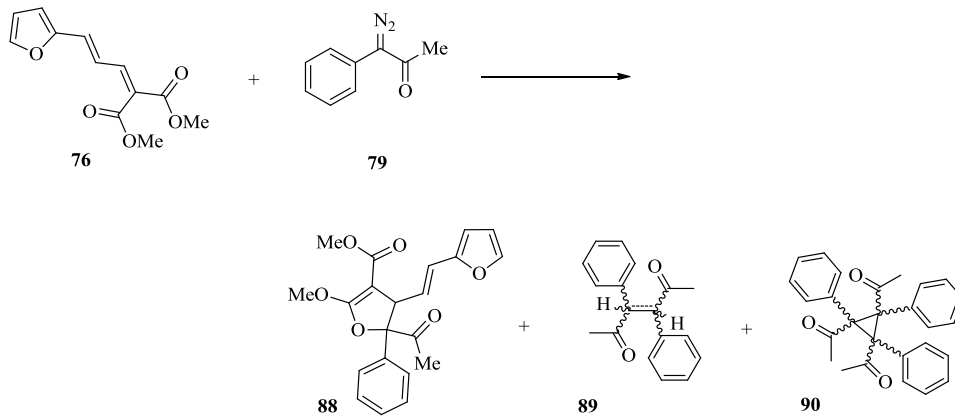
Şekil 3.4 : Furan üzerinde oluşan siklopropanın halka açılması ürünlerinin (82, 85) olası oluşum mekanizması.

Ayrıca etil diazoasetat (19) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda karben trimeri elde edilmiştir. Trimer oluşumu dimetil diazomalonat (9) ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda görülmemiştir. Bunun sebebinin ise etil diazoasetat bileşiğinin düşük sıcaklıkla kolaylıkla bozunabilmesi ve oluşan karbenlerin çıkış bileşiğinden ziyade kendileriyle reaksiyona girmeyi tercih etmeleri olduğu düşünülmektedir. Oluşan trimerin olası oluşum mekanizması Şekil 3.5’de gösterilmiştir. Dimer ve trimer oluşumunu engellemek mümkündür.



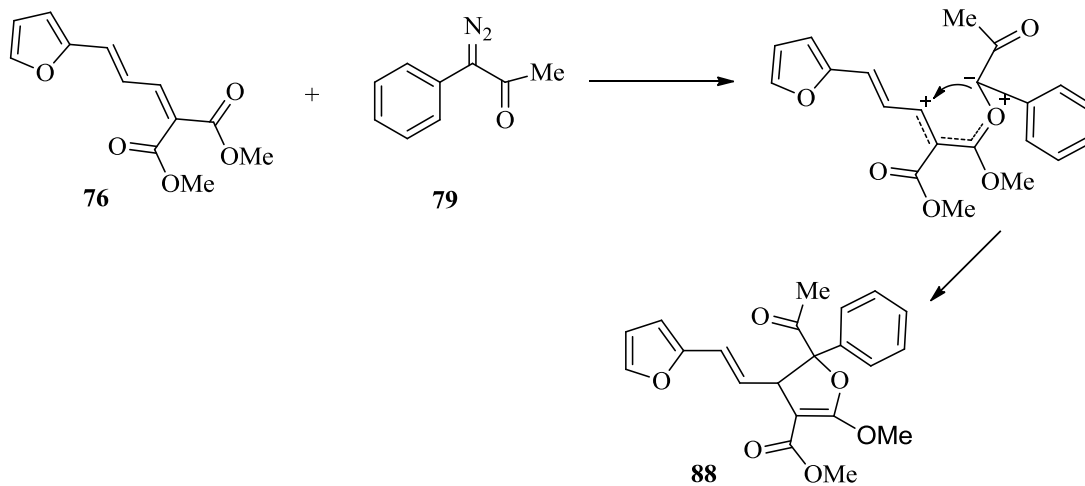
Şekil 3.5 : Trimer türevi (87) oluşumu.

(*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin hem $\text{Cu}(\text{acac})_2$ hem de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörleri varlığında 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünler Şekil 3.6’da gösterilmiştir.



Şekil 3.6 : (*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu.

(*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonu sonucu [1,5]-elektrosiklik halka kapanma ürünü (88), dimer türevi (89), trimer türevi (90) oluşmuştur. 88 Bileşiğinin oluşum mekanizması Şekil 3.7’de gösterilmiştir.



Şekil 3.7 : 88 Bileşiğinin oluşum mekanizması.

(*E*)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (80) ile reaksiyonunda ise beklenen ürün oluşumu gerçekleşmedi. Diazo bileşiği çıkış bileşiğinin yerine kendisi ile reaksiyon vermeyi tercih ettiği düşünölmektedir. Fakat yapılan saflaştırma çabaları bir sonuç vermemiştir.

KAYNAKLAR

- [1] **Padwa, A., Austin, D. J.** (1994). Ligand effects on the chemoselectivity of transition metal-catalyzed reactions of alpha-diazo carbonyl compounds, *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 33, 1797-1815.
- [2] **Jones, G.** (1967). *Org. Reactions*, 15, 204.
- [3] **Mahrwald, R.** (2004). Modern Aldol Reactions, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 1-2, 218.
- [4] **Schetter, B., Mahrwald, R.** (2006). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 7506.
- [5] **Noyce, D. S., Synder, L. R.** (1959). *J. Org. Chem.*, 81, 620.
- [6] **Dubois, J. E., Viellard, H.** (1964). *Tetrahedron Letters*, 1809.
- [7] **Anaç, O., Daut, A.** (1997). *Liebigs Ann./Recueil*, 1249-1254.
- [8] **Daut, A.** (1999). Alfa, Beta-doymamış karbonil bileşiklerinin karbenoidlerle halkalaşma reaksiyonları, *İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*.
- [9] **Zimmerman, H. E., Traxler, M. D.** (1957). *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 1920.
- [10] **Christ, E. R., Fuson, R. C.** (1937). *J. Am. Chem. Soc.*, 893-897.
- [11] **Locksley, H. D., Rainey, D. K.** (1972). *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 23, 3001-6.
- [12] **Gardner, P. D., Wulfman, C. E., Osborn, C.L.** (1958). *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 146-47.
- [13] **Heathcock, C. H., Buse, C. T., Kleschnick, W. A., Pirrung, M. C., Sohn, J. E., Lampe, J.** (1980). *J. Org. Chem.*, 45, 1066.
- [14] **Dörwald, F. Z.** (1999). Metal carbenes in organic synthesis. Wiley-VCH, New York.
- [15] **Doyle, M. P., Griffin, J. H., Bagheri, V., Dorow, R. L.** (1984). Correlations between catalytic reactions of diazo compounds and stoichiometric reactions of transition-metal carbenes with alkenes. Mechanism of the cyclopropanation reaction, *Organometallics*, 3, 53-61.
- [16] **Doyle, M. P., Dorow, R. L., Tamblyn, W. H.** (1982). Cyclopropanation of alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds and nitriles with diazo compounds. The nature of the involvement of transition-metal promoters, *The Journal of Organic Chemistry*, 47, 4059-4068.
- [17] **Reissig, H.-U., Zimmer, R.** (2003). Donor-acceptor-substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis, *Chemical Reviews*, 103, 1151-1196.

- [18] **Muthusamy, S., Srinivasan, P.** (2006). New rhodium(II) catalyzed synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds from alpha-diazo ketones using vinyl ethers as two-carbon synthons, *Tetrahedron Letters*, 47, 6297-6300.
- [19] **Davies, H. M. L., Antaulinakis, E. G.** (2001). *Organic Reactions*, 57, Wiley.
- [20] **Peace, B. W., Carman, F., Wulfman, D. S.** (1971). Soluable copper(I)-catalyzed decomposition of dimethyl diazomalonate and di-tert-butyl diazomalonate in presence of some cycloalkenes, *Synthesis-International Journal of Methods in Synthetic Organic Chemistry*, 658-&.
- [21] **Peace, B. W., Wulfman, D. S.** (1973). Preparation and reactions of diazomalonate esters, *Synthesis-Stuttgart*, 137-145.
- [22] **Diaz-Requejo, M. M., Belderrain, T. R., Nicasio, M. C., Trofimenko, S., Perez, P. J.** (2002). Intermolecular copper-catalyzed carbon-hydrogen bond activation via carbene insertion, *Journal of the American Chemical Society*, 124, 896-897.
- [23] **Caballero, A., Diaz-Requejo, M. M., Belderrain, T. R., Nicasio, M. C., Trofimenko, S., Perez, P. J.** (2003). Highly regioselective functionalization of aliphatic carbon-hydrogen bonds with a perbromohomoscorpionate copper(I) catalyst, *Journal of the American Chemical Society*, 125, 1446-1447.
- [24] **Caballero, A., Diaz-Requejo, M. M., Belderrain, T. R., Nicasio, M. C., Trofimenko, S., Perez, P. J.** (2003). Functionalization of carbon-hydrogen bonds of hydrocarbons and ethers via carbene Insertion with copper(I)-homoscorpionate catalysts, *Organometallics*, 22, 4145-4150.
- [25] **Cheung, W.-H., Zheng, S.-L., Yu, W.-Y., Zhou, G.-C., Che, C.-M.** (2003). Ruthenium porphyrin catalyzed intramolecular carbenoid C α -H insertion. Stereoselective synthesis of cis-disubstituted oxygen and nitrogen heterocycles, *Organic Letters*, 5, 2535-2538.
- [26] **Choi, M. K.-W., Yu, W.-Y., Che, C.-M.** (2005). Ruthenium-catalyzed stereoselective intramolecular carbenoid C α -H insertion for and lactam formations by decomposition of α -diazoacetamides, *Organic Letters*, 7, 1081-1084.
- [27] **Davies, H. M. L., Beckwith, R. E. J.** (2003), Catalytic enantioselective C α -H activation by means of metallo carbenoid-induced C α -H insertion, *Chemical Reviews*, 103, 2861-2904.
- [28] **Singh, G. S., Mdee, L. K.** (2003). Reactions of carbenoids and ketenes from alpha-diazocarbonyls and their applications in natural products synthesis, *Current Organic Chemistry*, 7, 1821-1839.
- [29] **Gois, P. M. P., Afonso, C. A. M.** (2004). Stereo- and regiocontrol in the formation of lactams by rhodium-carbenoid C-H insertion of alpha-diazoacetamides, *European Journal of Organic Chemistry*, 3773-3788.

- [30] **Davies, H. M. L., Nikolai, J.** (2005). Catalytic and enantioselective allylic C-H activation with donor-acceptor-substituted carbenoids, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3, 4176-4187.
- [31] **Padwa, A., Hornbuckle, S. F.** (1991). Ylide Formation from the Reaction of Carbenes and Carbenoids with Heteroatom Lone Pairs, *Chem. Rev.*, 91, 263-309.
- [32] **Band, I. B. M., Lloyd, D., Singer, M. I. C., Wasson, F. I.** (1966). N-Ylides from carbenes and amines, *Chem. Commun.*, 544.
- [33] **Durr, H., Hev, G., Ruge, B., Scheppers, G. J.** (1972). Bicyclic heterocycles and hetero-ylides. Addition reactions of cyclopentadienylidenemethylene to pyridine and thiophens, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1257-1258.
- [34] **Padwa, A., Austin, D. J., Precado, L., Zhi, L.** (1993). Cycloaddition Reactions of Pyridinium and Related Azomethine Ylides, 58, 1144-1150.
- [35] **Zhang, Z. H., Wang, J. B.** (2008). Recent studies on the reactions of alpha-diazocarbonyl compounds, *Tetrahedron*, 64, 6577-6605.
- [36] **Becker, R. S., Bost, R. O., Kolc, J., Bertoniere, N. R., Smith, R. L., Griffin, G. W.** (1970). Spectroscopy and Photochemistry of Aryloxiranes, *J. Am. Chem. Soc.*, 11, 1302-1311.
- [37] **Eberbach, W., Burchardt, B., Trostmann, U.** (1979). Ring expansion reactions of (Z)-styryloxiranes with phenyl ring involvement-Formation of 2,7-dihydro-4-benzoxepins, *Tetrahedron Letters*, 4049-4052.
- [38] **Eberbach, W., Roser, J.** (1985). Stereoselective synthesis and thermal behavior of (Z)-epoxyhexenyne- A simple and general route to 2-vinylfurans, *Heterocycles*, 23, 2797-2802.
- [39] **Eberbach, W., Trostmann, U.** (1985). Butadienyloxiran-dihydrooxepin-isomerisierung. Ringerweiterungsreaktionen von sterisch fixierten und benzoanellierten epoxyhexadienen durch 1,7-elektrocyclisierung konjugierter carbonyl-ylide, *Chemische Berichte*, 118, 4035-4058.
- [40] **Eberbach, W., Roser, J.** (1986). Thermally initiated reactions of (z)-epoxyhexenyne a facile preparation of 3,4-annulated furans, *Tetrahedron*, 42, 2221-2234.
- [41] **Eberbach, W., Roser, J.** (1987). The epoxyhexenyne-vinylfuran transformation: Evidence for carbene intermediates, *Tetrahedron Letters*, 28, 2685-2688.
- [42] **Eberbach, W., Norbert Laber, H. F.** (1988). A Simple route to furo[3,4-b]furans, compounds with a new diheteropentalene system, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27, 568-569.
- [43] **Eberbach, W., Norbert Laber, H. F.** (1988). Ein einfacher Zugang zu Furo[3,4-b]furanen, verbindungen mit einem neuen diheteropentalen-System, *Angewandte Chemie*, 100, 599-600.
- [44] **Spencer, T. A., Villarica, R. M., Storm, D. L., Weaver, T. D., Friary, R. J., Posler, J. and Shafer, P. R.** (1967). Total synthesis of racemic

methyl vinyl ketone, *Journal of the American Chemical Society*, 89, 5497-5499.

- [45] **Storm, D. L., Spencer, T. A.** (1967). Furan synthesis by 1,4 addition of carboethoxycarbene to [alpha]-methoxymethylene ketones, *Tetrahedron Letters*, 8, 1865-1867.
- [46] **Murayama, S. T., Spencer, T. A.** (1969). Another novel furanoid product from the reaction of a 2-methoxymethylene ketone with carboethoxycarbene, *Tetrahedron Letters*, 10, 4479-4482.
- [47] **Anac, O., Daut, A.** (1997). Reactions of alpha, beta-enones with diazo compounds. Part 2: Synthesis of dihydrofuran derivatives, *Liebigs Annalen-Recueil*, 1249-1254.
- [48] **Anac, O., Sezer, Ö., Daut özdemir, A.** (2003). Reactions of alpha,beta-Enones with Diazo Compounds, Part 3: On the nature of the 1,5-ring closure of α,β -enone ylides, *Helvetica Chimica Acta*, 86, 290-298.
- [49] **Anac, O., Güngör, F. Ş., Kahveci, C., Cansever, M. S.** (2004). Reactions of alpha,beta-enones with diazo compounds - Part 4: Reaction pathways from (Z)- and (E)-alpha,beta-enones with dimethyl diazomalonate, *Helvetica Chimica Acta*, 87, 408-415.
- [50] **Anac, O., Güngör, F. Ş., Meray, G.** (2006). Synthesis of highly functionalized gamma-lactones via 1,5-electrocyclic ring closure, *Helvetica Chimica Acta*, 89, 1231-1240.
- [51] **Anac, O., Sezer, O., Candan, O., Güngör, F. S., Cansever, M. S.** (2008). Carbonyl ylide reactions of alpha-benzylidene-beta-dicarbonyl compounds: Competitive formation of dihydrofurans and dihydrobenzoxepines, *Tetrahedron Letters*, 49, 1062-1065.
- [52] **Vangveravong, S., Nichols, D. E.** (1995). Stereoselective synthesis of trans-2-(indol-3-yl)cyclopropylamines: Rigid tryptamine analogs, *The Journal of Organic Chemistry*, 60, 3409-3413.
- [53] **Davies, H. M. L., Antoulinakis, E. G.** (2001). Intermolecular metal-catalyzed carbenoid cyclopropanations, *Org. React.*, 57, 1.
- [54] **Davies, H. M. L.** (1995). *Adv. Nitrogen Heterocycl.*, 1, 1.
- [55] **Davies, H. M. L., Beckwith, R. E. J.** (2003). Catalytic enantioselective C-H activation by means of metal-carbenoid-induced C-H insertion, *Chem. Rev.*, 103, 2861-2904.
- [56] **Wenkert, E.** (1986). *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)*, 26, 557.
- [57] **Wenkert, E., Guo, M., Lavilla, R., Porter, B., Ramachandran, K., Sheu, J. H.** (1990). Polyene synthesis. Ready construction of retinol-carotene fragments, (+/-)-6(E)-LTB₃ leukotrienes, and corticocin, *J. Org. Chem.*, 55, 6203-6214.
- [58] **Leblanc, Y., Fitzsimmons, B. J., Adams, J., Perez F., Rokach, J.** (1986). The total synthesis of 12-HETE (12-hydroxyeicosatetraenoic acid) and 12,20-diHETE, *J. Org. Chem.*, 51, 789-793.

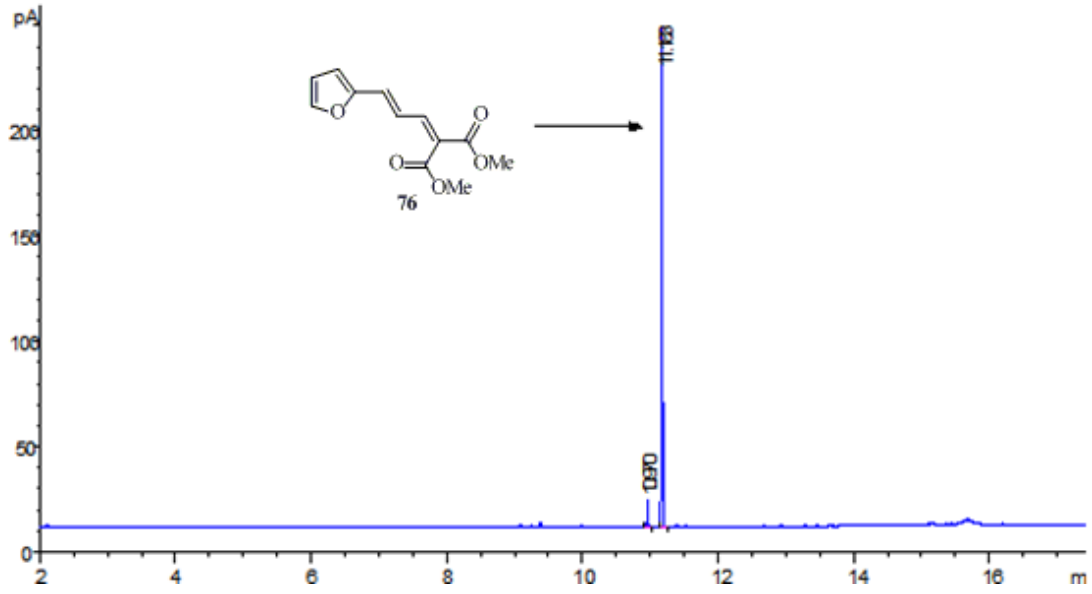
- [59] **Pirrung, M. C., Zhang, J., Lackey, K., Sternbach, D. D., Brown, F.** (1995). Reactions of a cyclic Rhodium carbenoid with aromatic compounds and vinyl ethers, *J. Org. Chem.*, 60, 2112-2124.
- [60] **Pirrung, M. C., Zhang, J., McPhail, A. T.** (1991). Dipolar cycloaddition of cyclic rhodium carbenoids to aromatic heterocycles, *J. Org. Chem.*, 56, 6269-6271.
- [61] **Hedley, S. J., Ventura, D. L., Dominiak, P. M., Nygren, C. L., Davies, H. M. L.** (2006). Investigation into factors influencing stereoselectivity in the reactions of heterocycles with donor-acceptor-substituted Rhodium carbenoids, *J. Org. Chem.*, 71, 5349-5356.
- [62] **Davies, H. M. L., Clark, D. M., Alligood, D. B., Eiband, G. R.** (1987). Mechanistic aspects of formal [3+4] cycloadditions between vinylcarbenoids and furans, *Tetrahedron*, 43, 4265-4270.
- [63] **Davies, H. M. L., Clark, D. M., Smith, T. K.** (1985). [3+4] Cycloaddition reactions of vinyl carbenoids with furans, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5659-5662.
- [64] **Davies, H. M. L., Ahmed, G., Churchill, M. R.** (1996). Asymmetric synthesis of highly functionalized 8-oxabicyclo[3.2.1]octene derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 10774-10782.
- [65] **Brookhart, M., Studabaker, W. B.** (1987). Cyclopropanes from reaction of Transition-Metal-Carbene Complexes with Olefins, *Chem. Rev.*, 87, 411-432.
- [66] **Padwa, A., Austin, D. J.** (1994). Ligand effects on the chemoselectivity of transition metal-catalyzed reactions of alpha-diazo carbonyl compounds, *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 33, 1797-1815.
- [67] **Doyle, M. P.** (1995). Metal Carbene Complexes in Organics Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, 12, Chapter 5.2, Eds. Hegedus, L. S., Pergamon Press., New York.
- [68] **Moser, W. R.** (1969). The Mechanism of the Copper-Catalyzed Addition of Diazoalkanes to Olefins. I. Steric Effects, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1135-1140.
- [69] **Nozaki, H., Moriuti, S., Yamabe, M., Noyori, R.** (1966). Reactions of Diphenyldiazomethane in the Presence of Bis(acetylacetonato) Copper(II) Modified Diphenylmethylene Reactions, *Tetrahedron Letters*, 7, 59-63.
- [70] **Padwa, A., Austin, D. J., Hornbuckle, S. F.** (1996). Ligand-Induced Selectivity in the Rhodium(II)-Catalyzed Reactions of α -Diazo Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 61, 63-72.
- [71] **Nazarova, L. A., Chernyaev, I. I., Morozova, A. S.** (1966). Acetate Compounds of Rhodium, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 11, 1387-1389.
- [72] **Paulissenen, R., Reimlinger, H., Hayez, E., Hubert, A. J., Teyssie, Ph.** (1973). Transition Metal Catalyzed Reactions of Diazocompounds-II Insertion in the Hydroxylic Bond, *Tetrahedron Lett.*, 14, 2233-36.

- [73] **Wulfman, D. S., McGibboney, B. G., Steffen, E. K., Thinh, N. V., Mcdaniel, R. S., Peace, B. W.** (1976). Metal salt catalyzed carbenoids.15. Synthetic and structural aspects of copper salt catalyzed additions of bis-methoxycarbonyl carbene to olefins, *Tetrahedron*, **32**, 1257-1265.
- [74] **Ledon, H.** (1974). An Improved Preparation of α -Diazocarbonyl Compounds, *Synthesis*, 347.
- [75] **Pavlyuk, O., Teller, H., McMills, M. C.** (2009). An efficient synthesis of nitrogen-containing heterocycles via a tandem carbenoid N-H insertion/ring closing metathesis sequence, *Tetrahedron Letters*, **50**, 2716-2718.

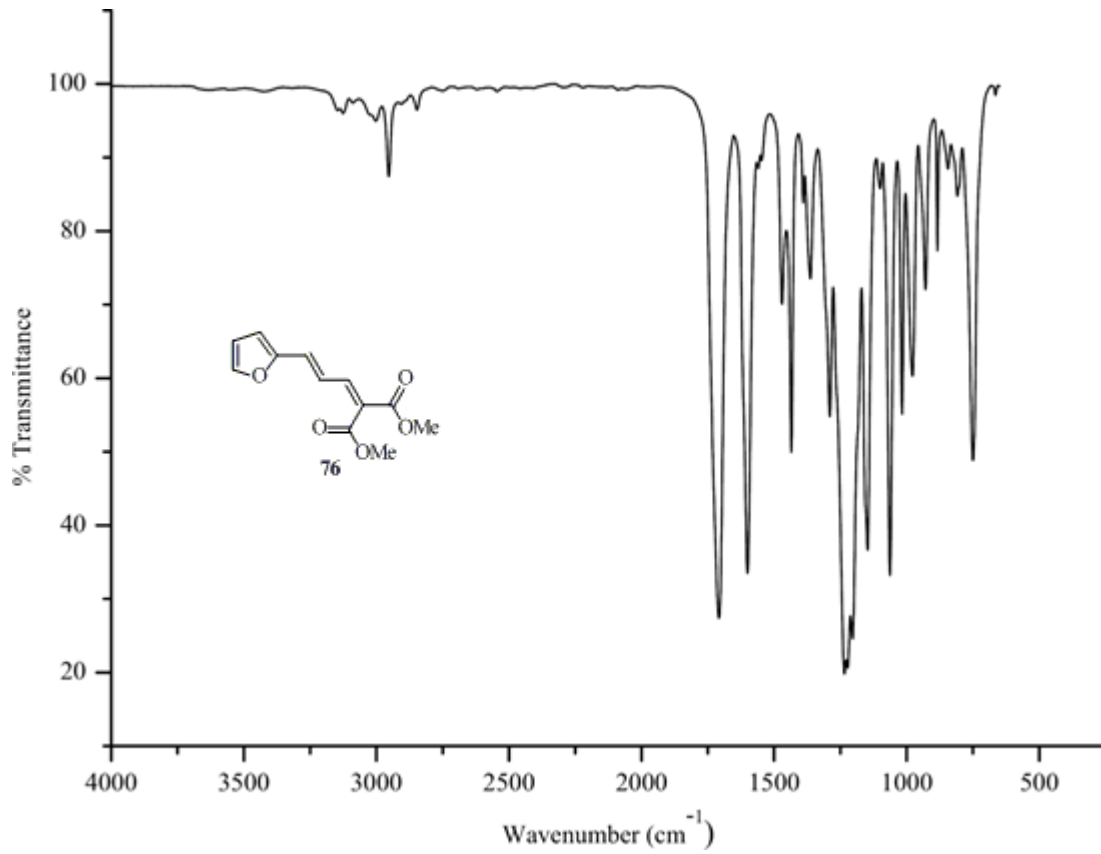
EKLER

EK A: Spektrumlar

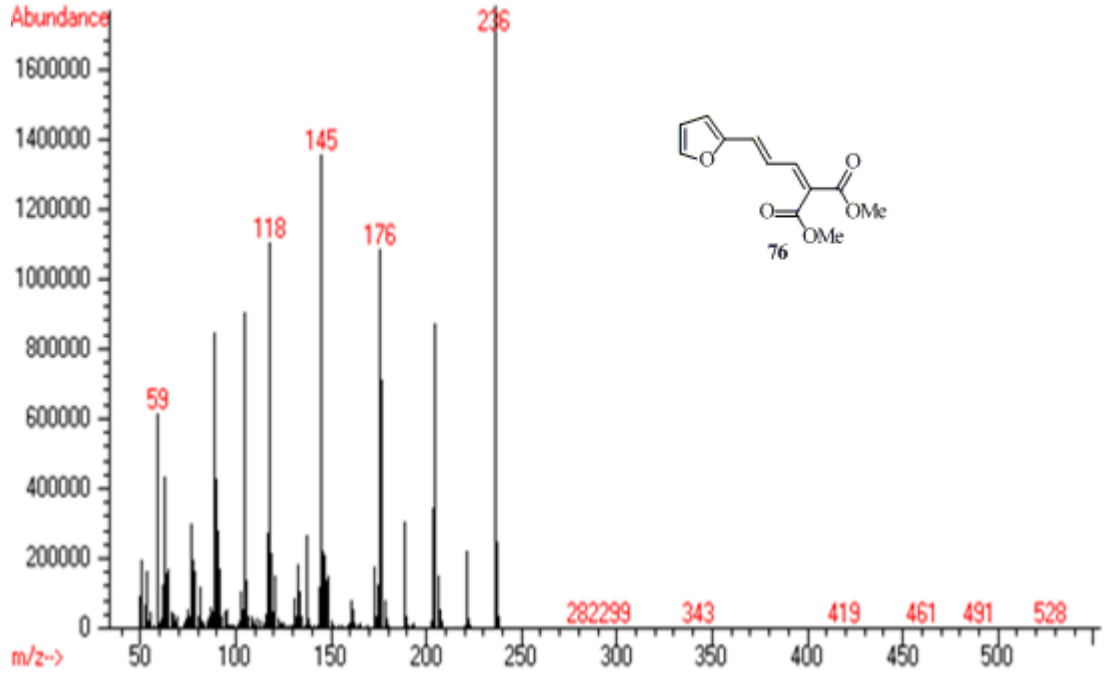
EK A: SPEKTRUMLAR



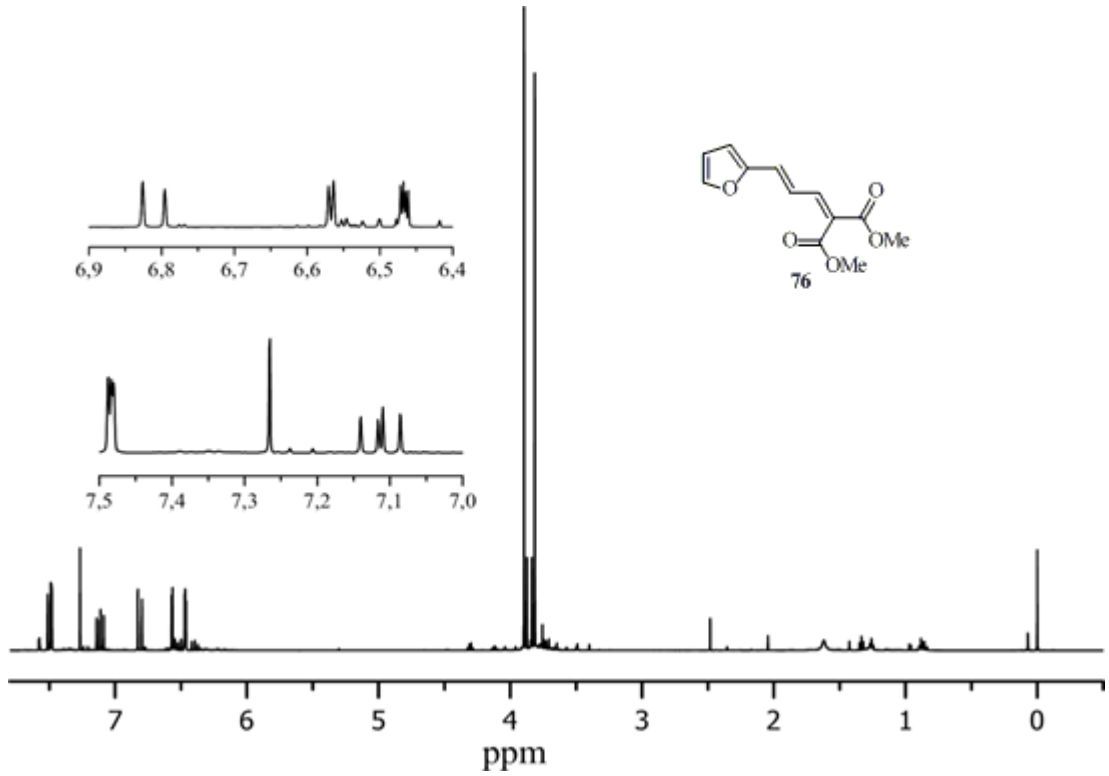
Şekil A.1 : 76 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.



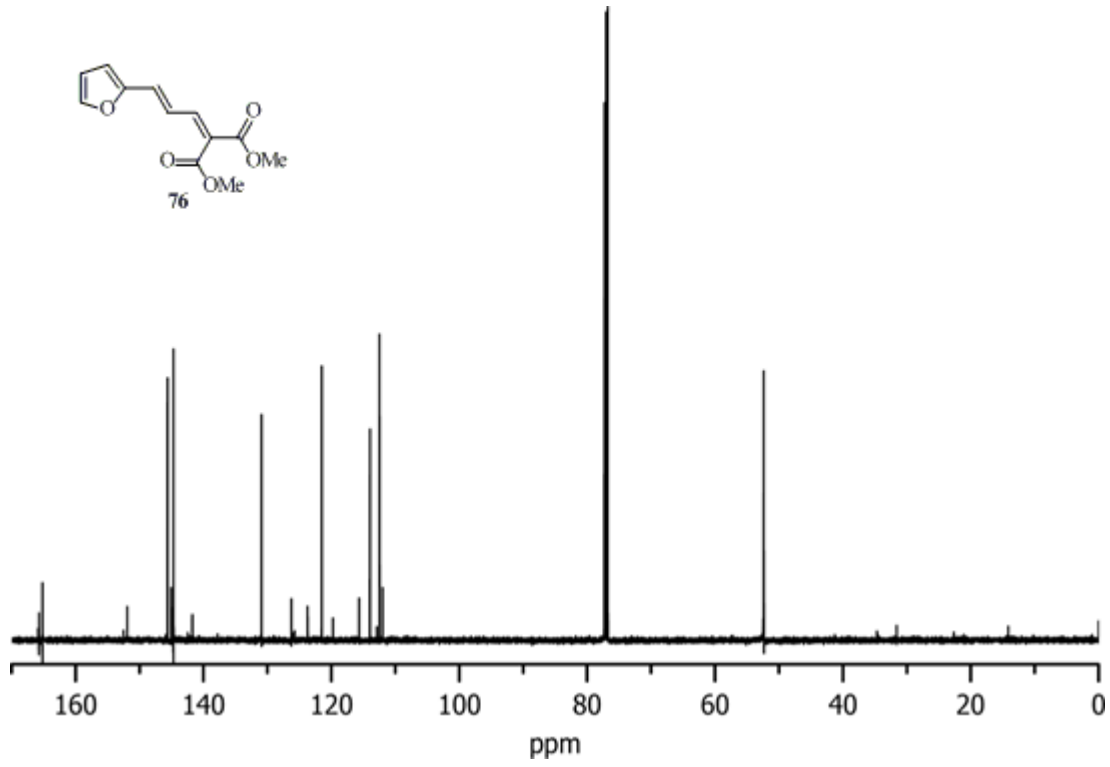
Şekil A.2 : 76 Bileşiğine ait IR spektrumu.



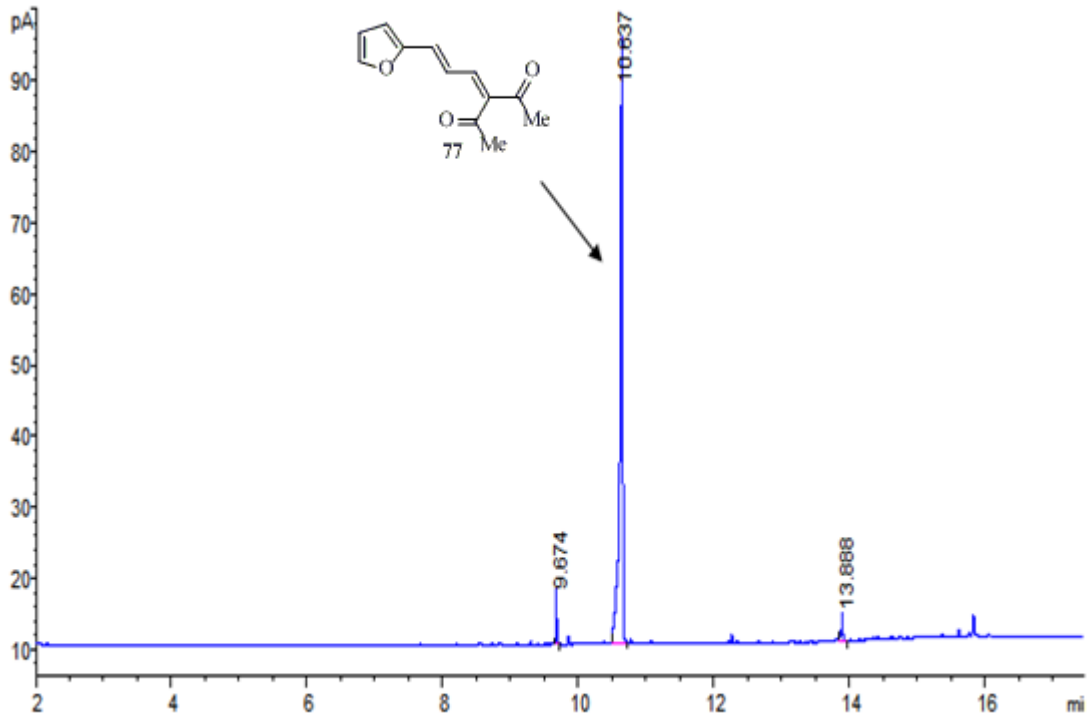
Şekil A.3 : 76 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



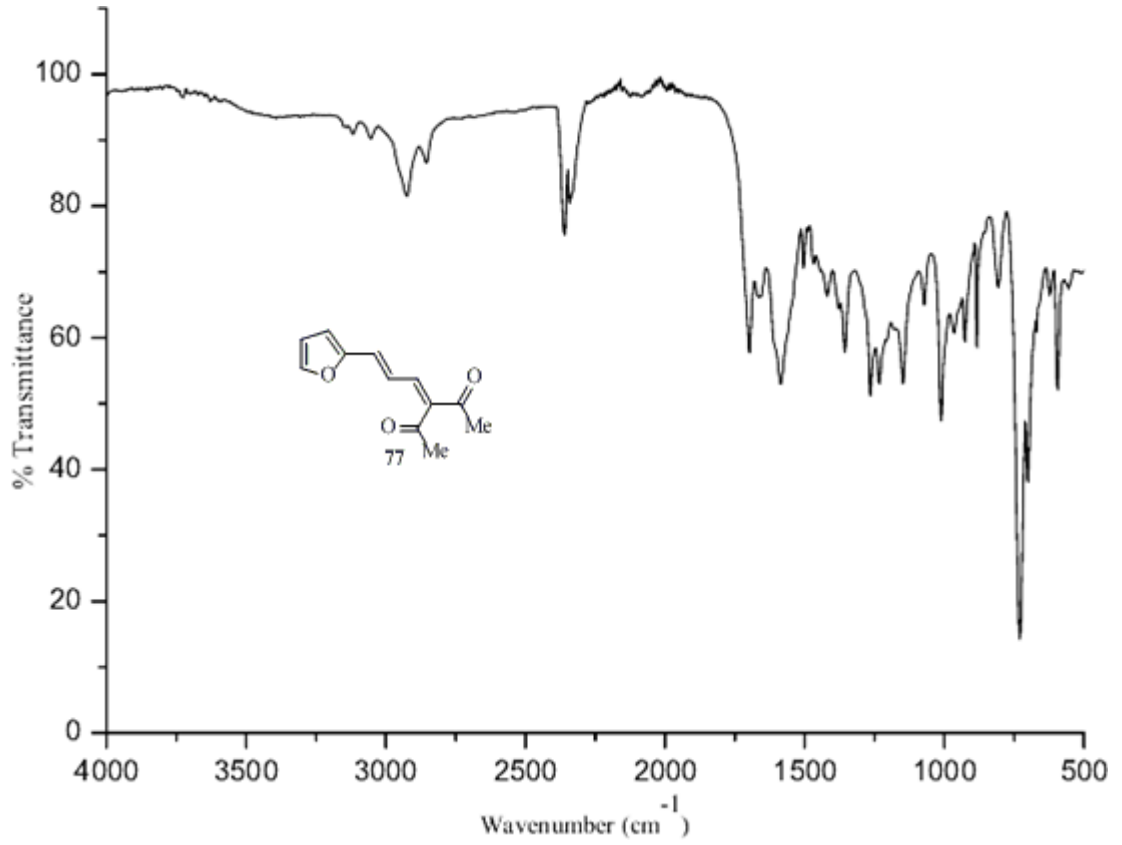
Şekil A.4 : 76 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



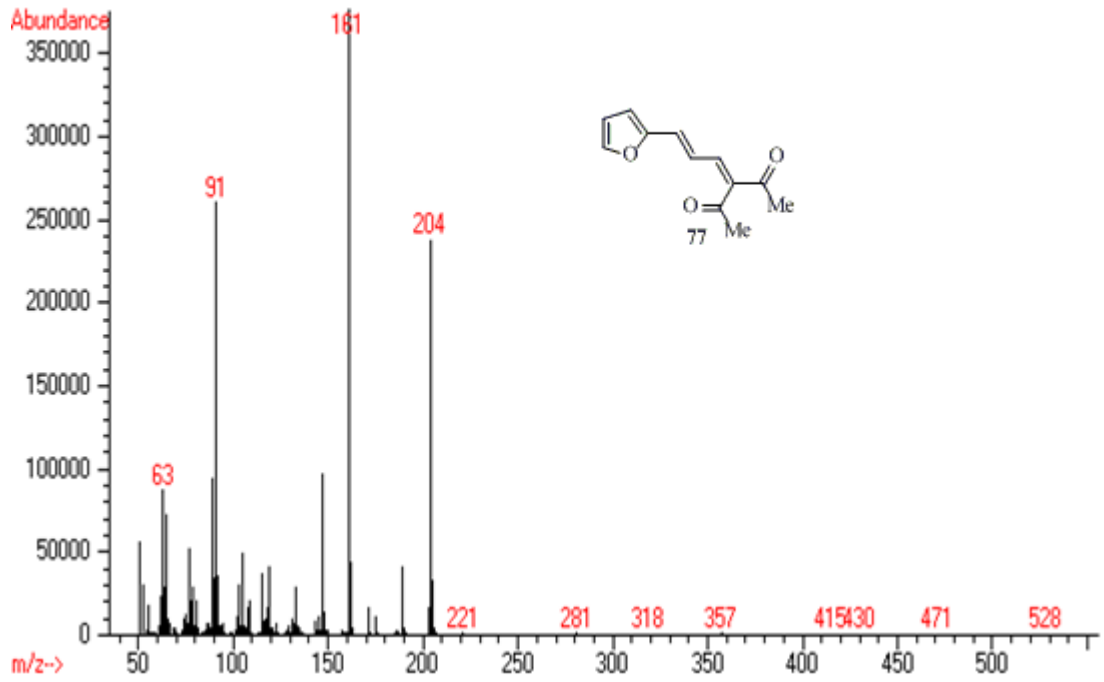
Şekil A.5 : 76 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



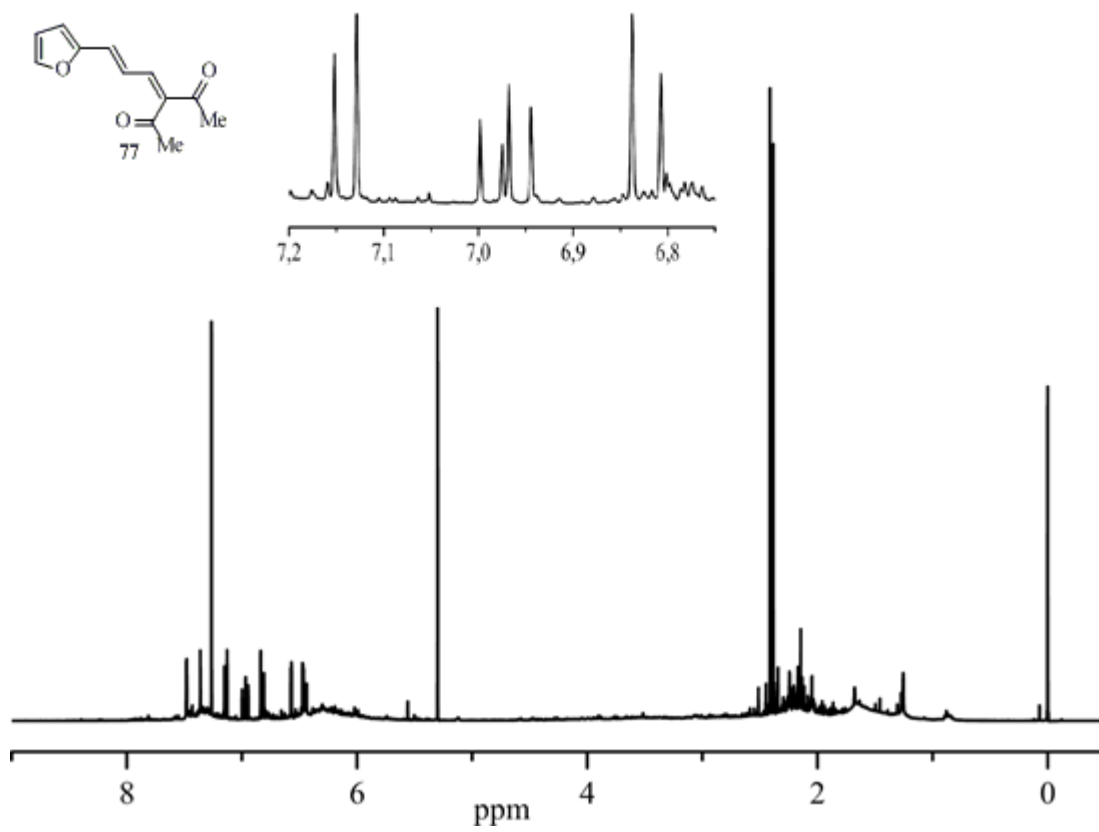
Şekil A.6 : 77 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.



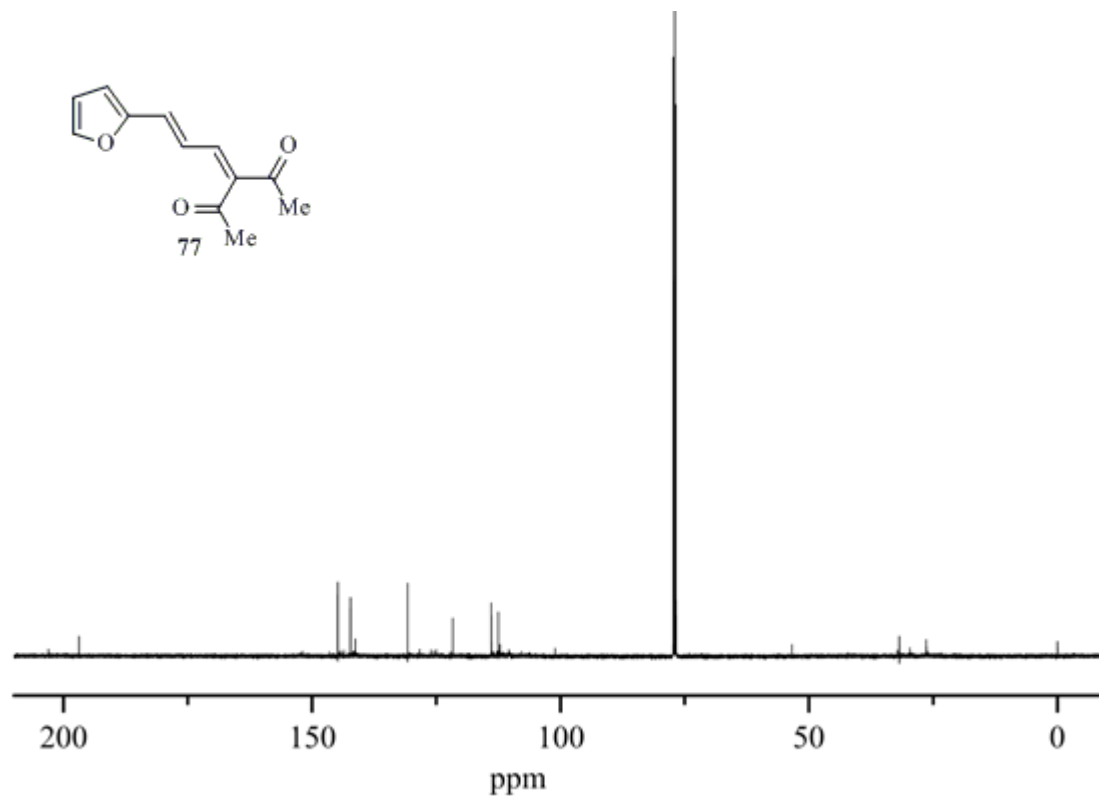
Şekil A.7 : 77 Bileşiğine ait IR spektrumu.



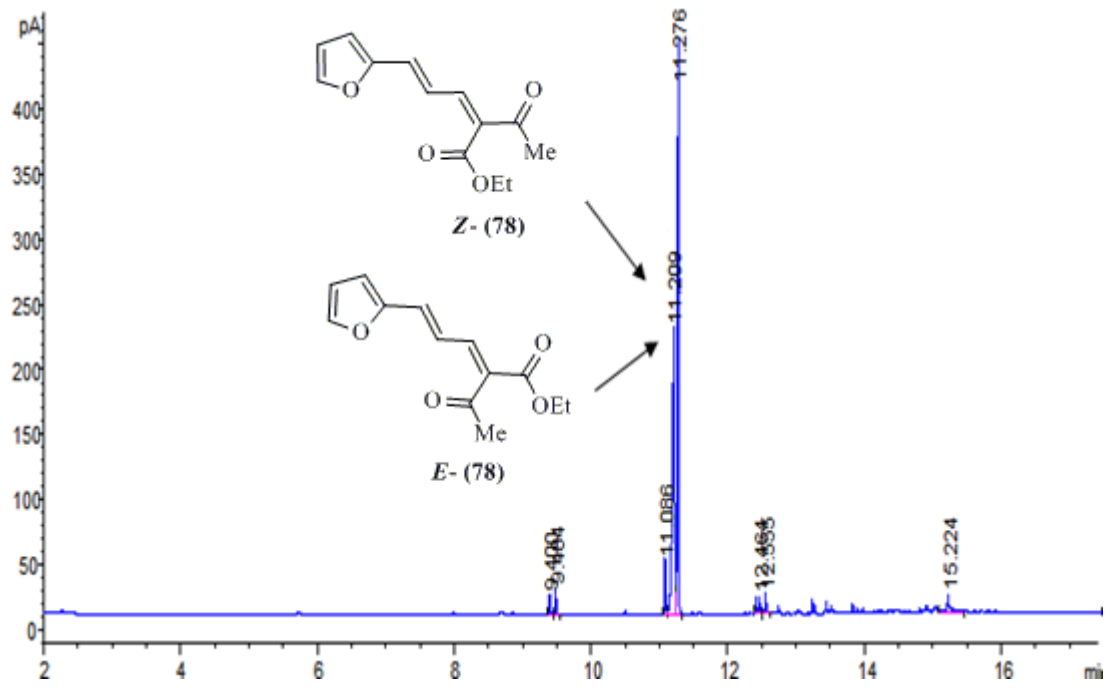
Şekil A.8 : 77 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



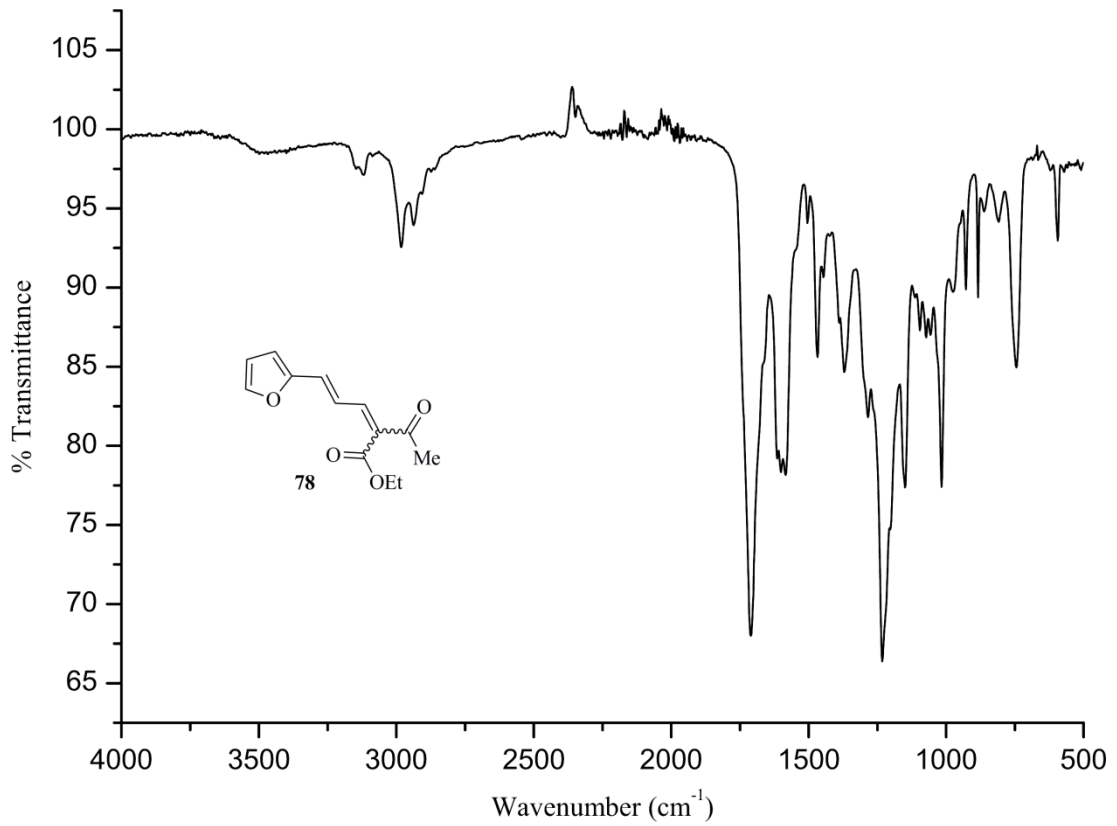
Şekil A.9 : 77 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



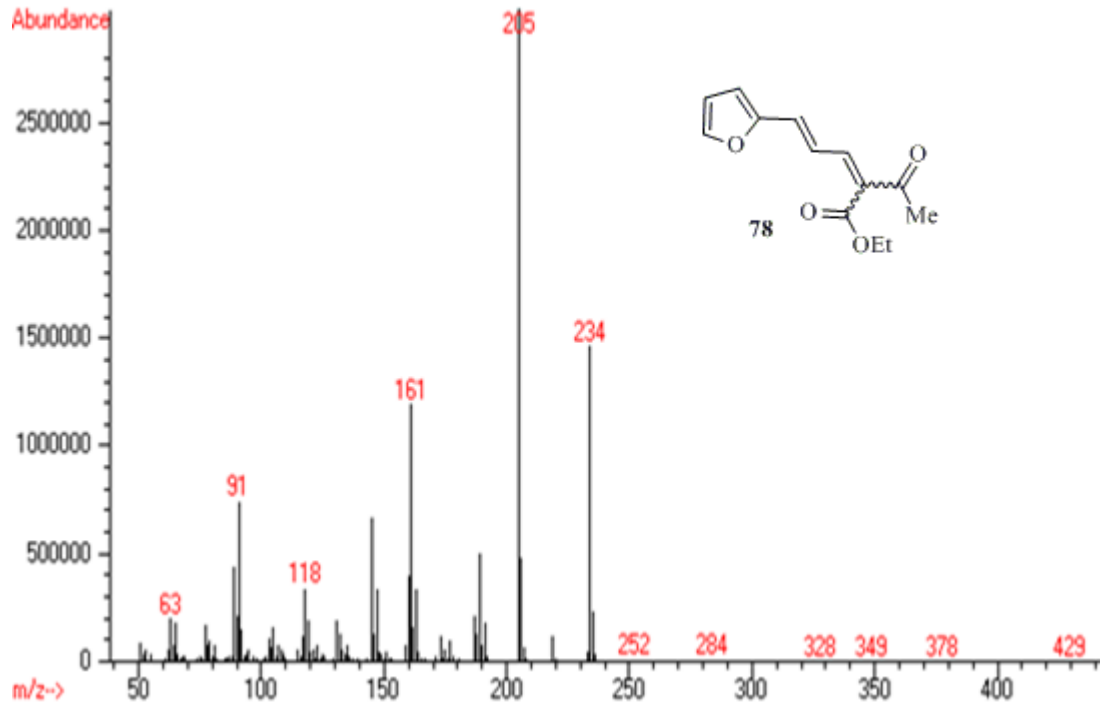
Şekil A.10 : 77 Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



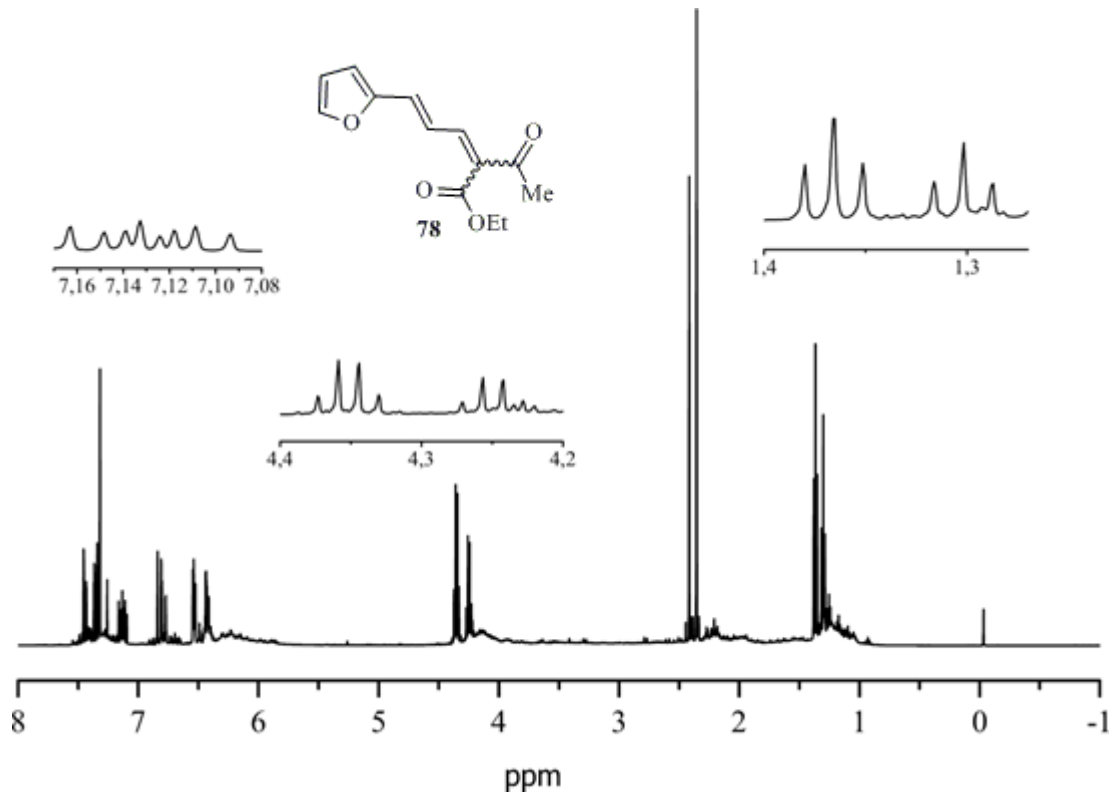
Şekil A.11 : 78 Bileşiğinin ham karışımına ait gaz kromatogramı.



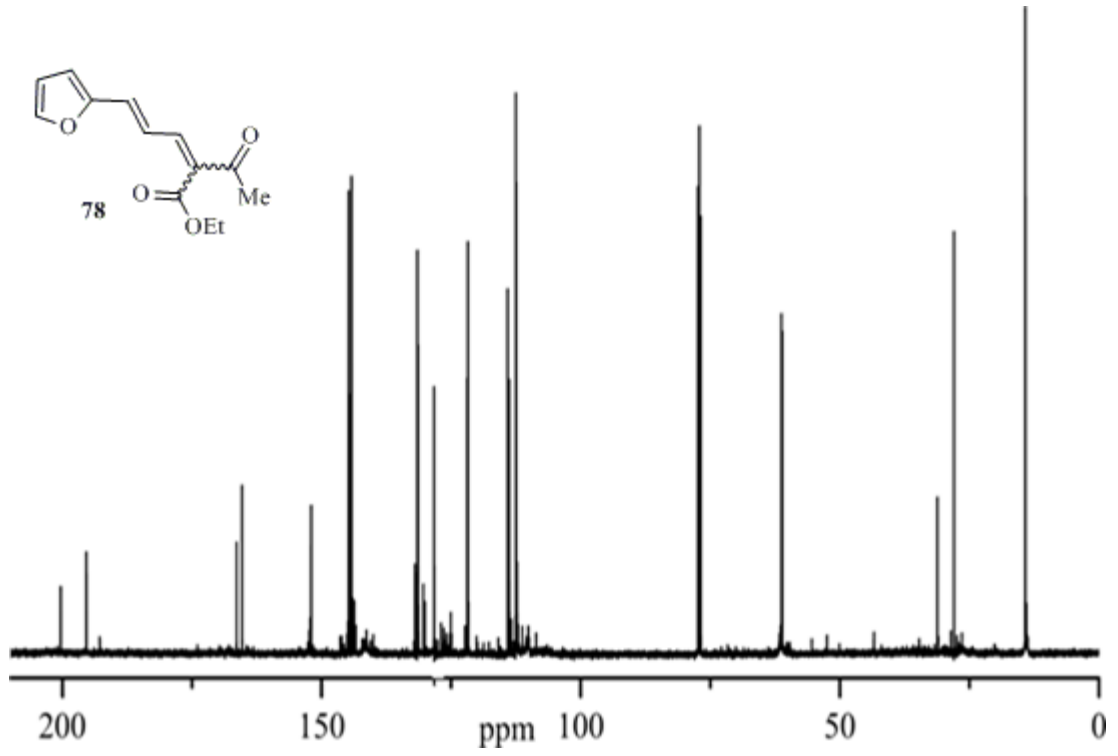
Şekil A.12 : 78 Bileşiğine ait IR spektrumu.



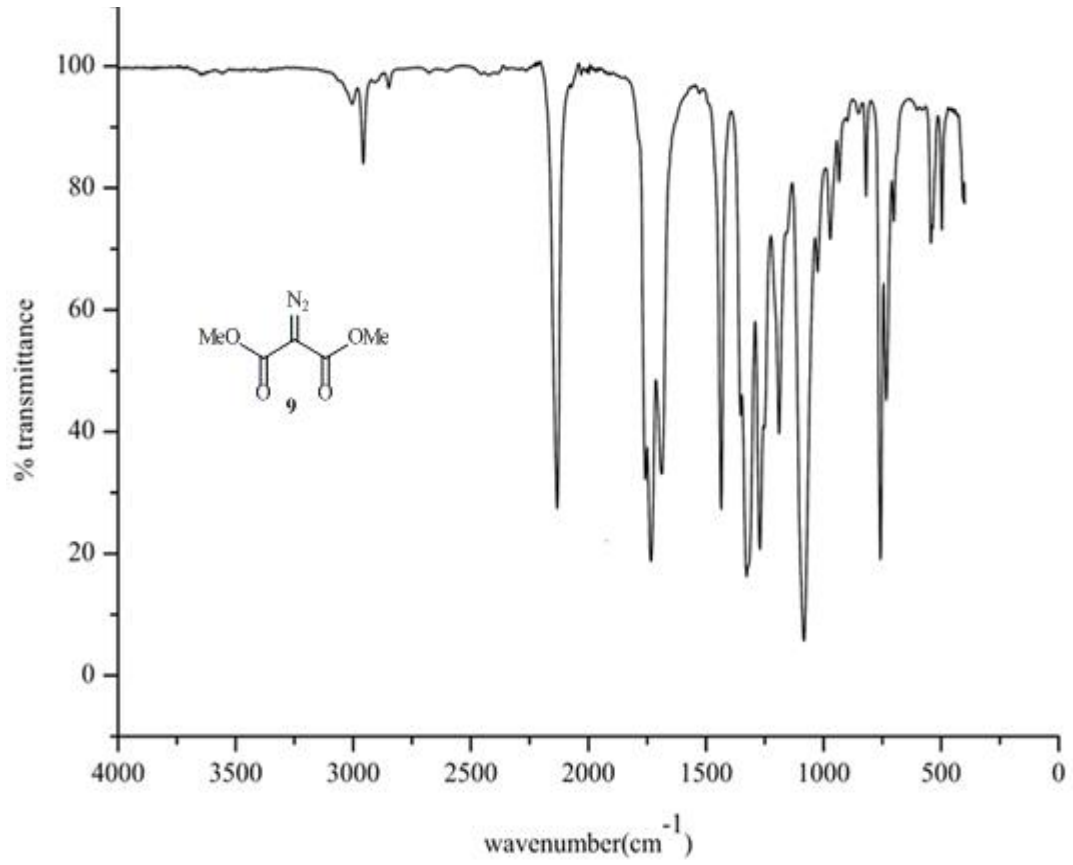
Şekil A.13 : 78 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.



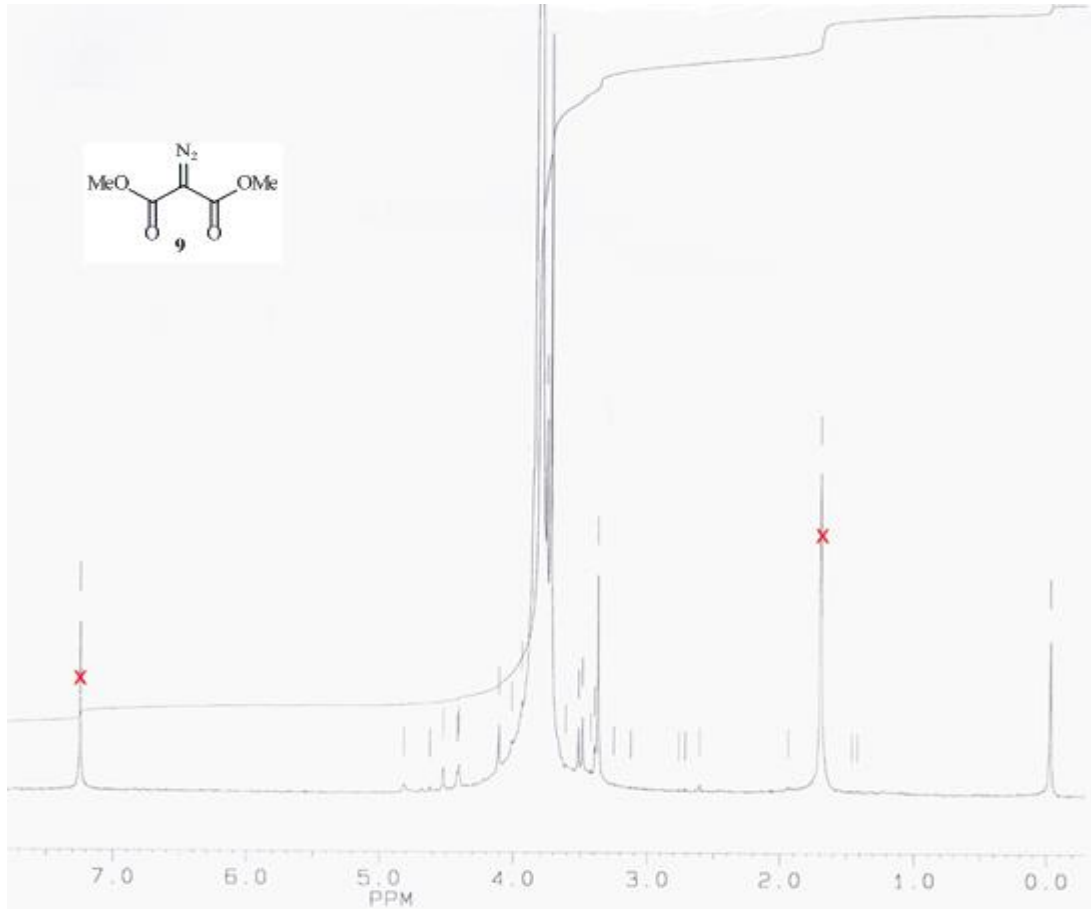
Şekil A.14 : 78 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



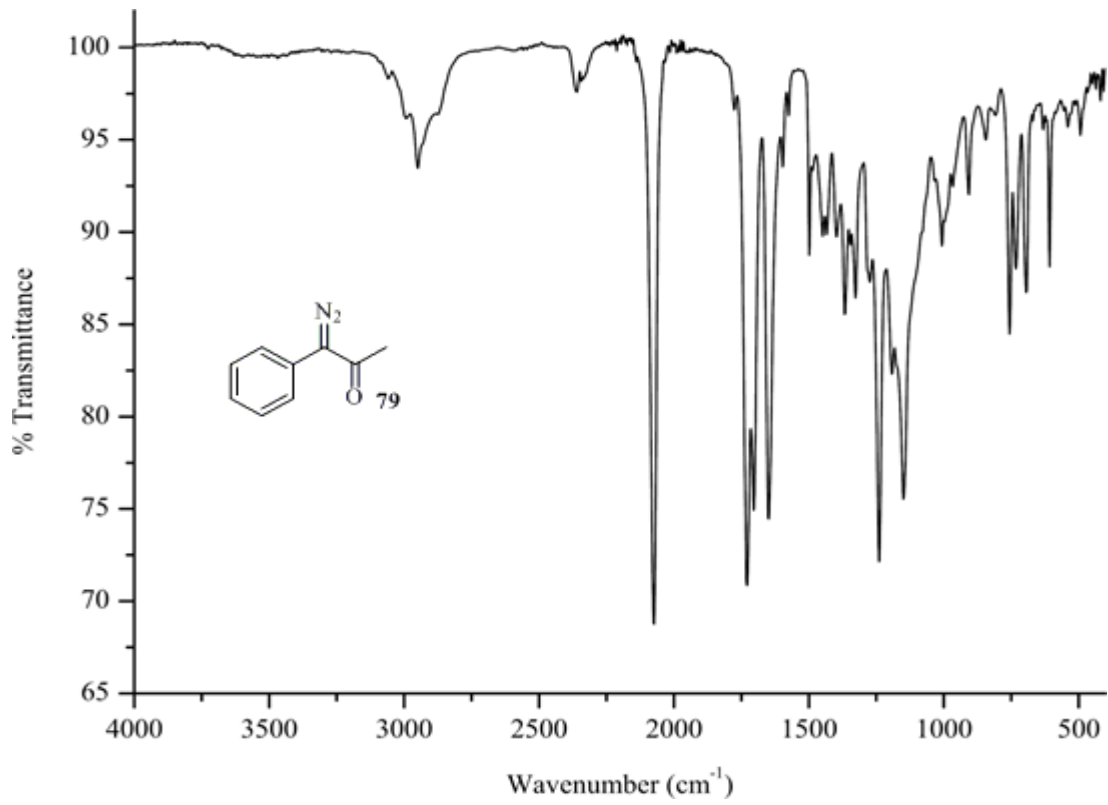
Şekil A.15 : 78 Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



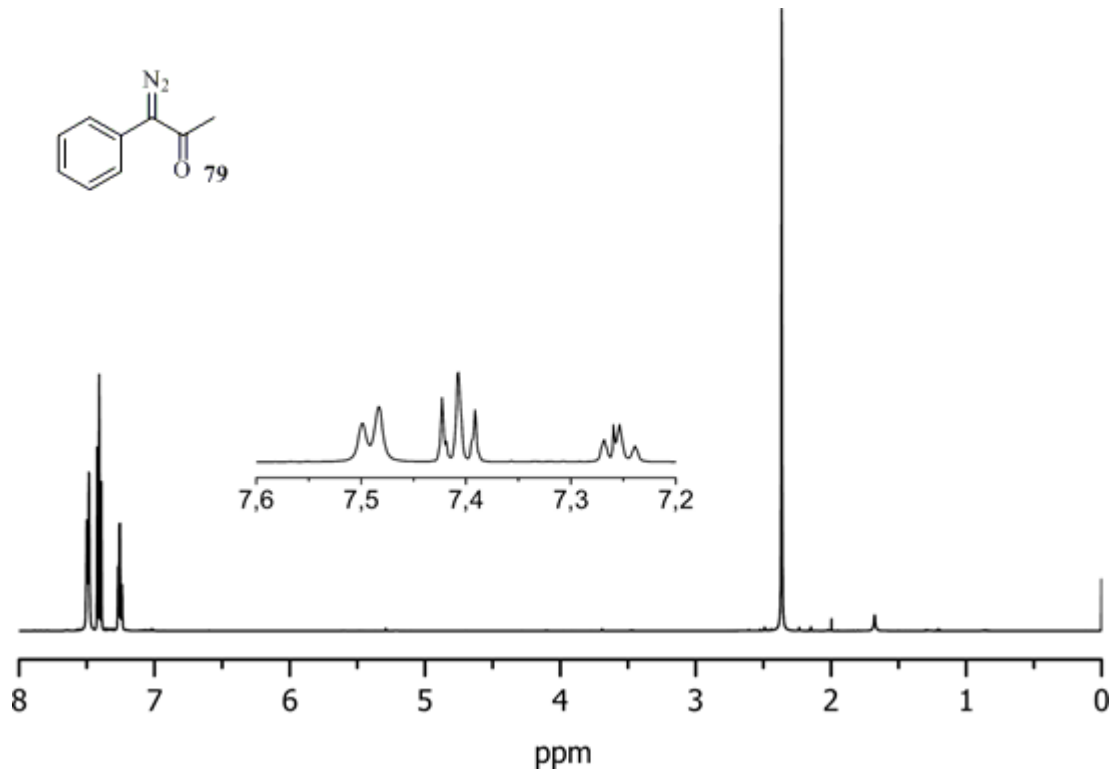
Şekil A.16 : 9 Bileşiğine ait IR spektrumu.



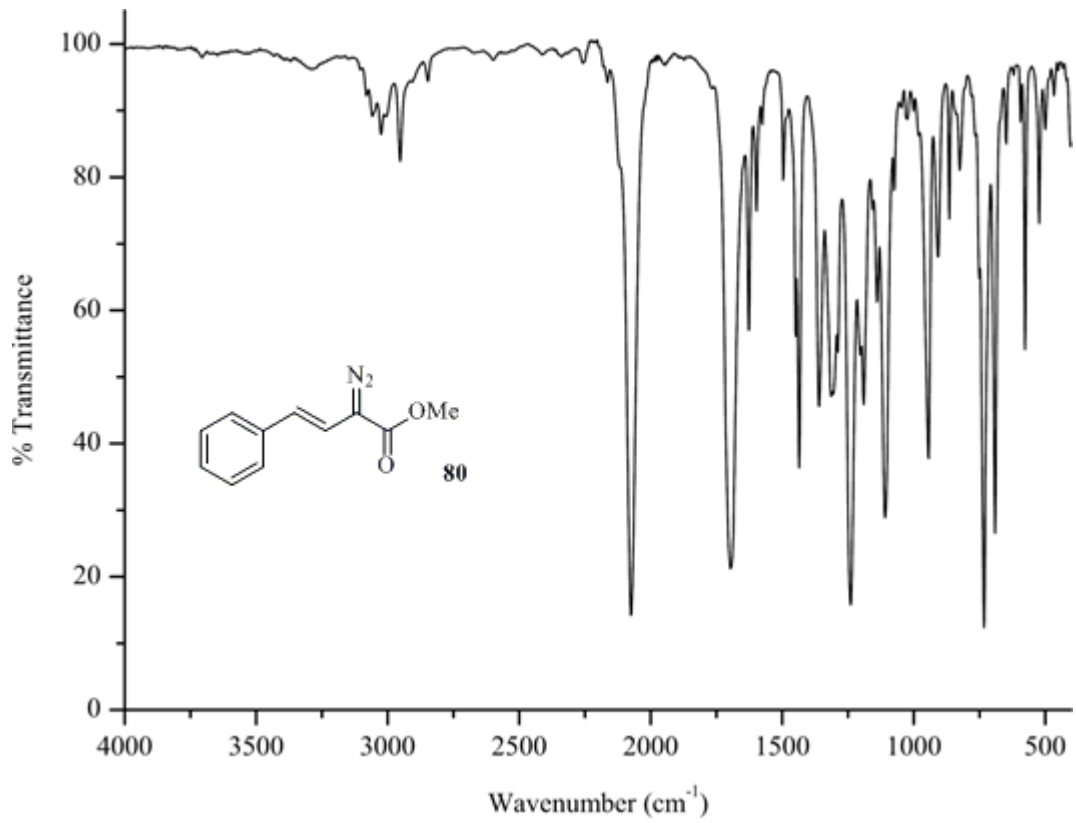
Şekil A.17 : 9 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



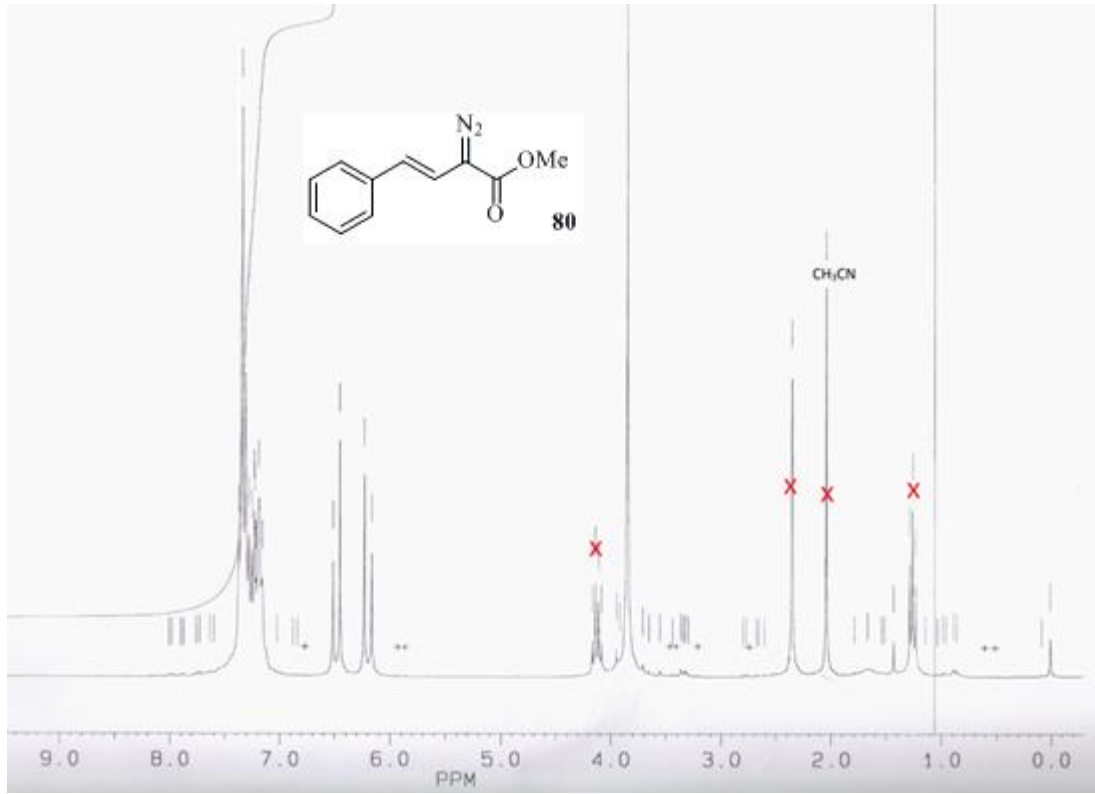
Şekil A.18 : 79 Bileşiğine ait IR spektrumu.



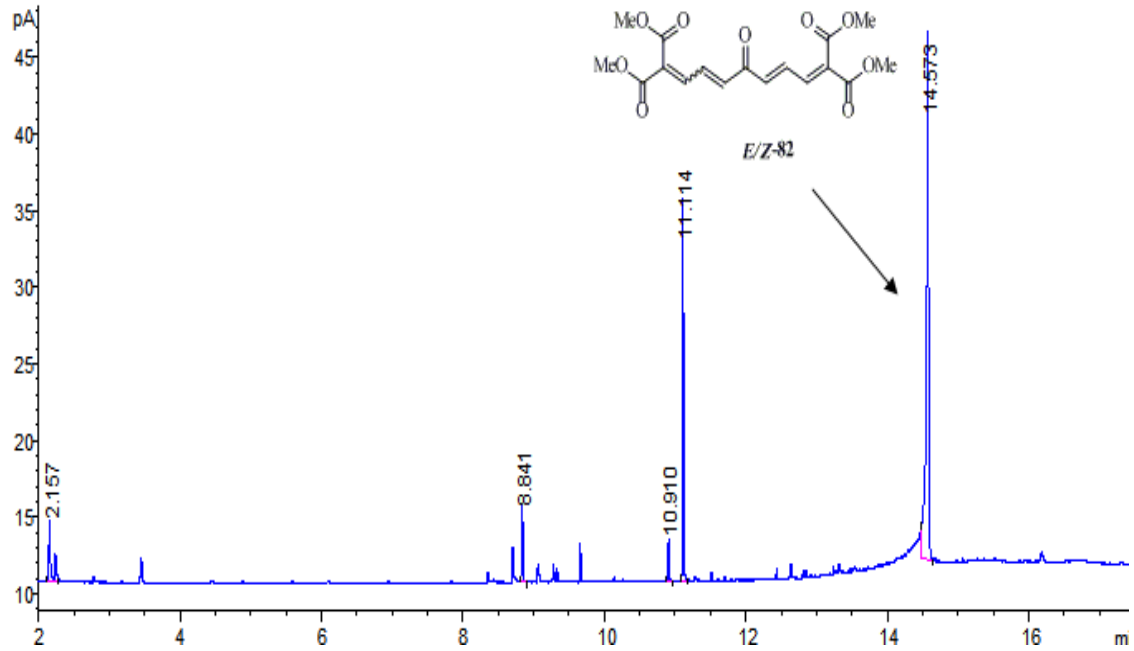
Şekil A.19 : 79 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



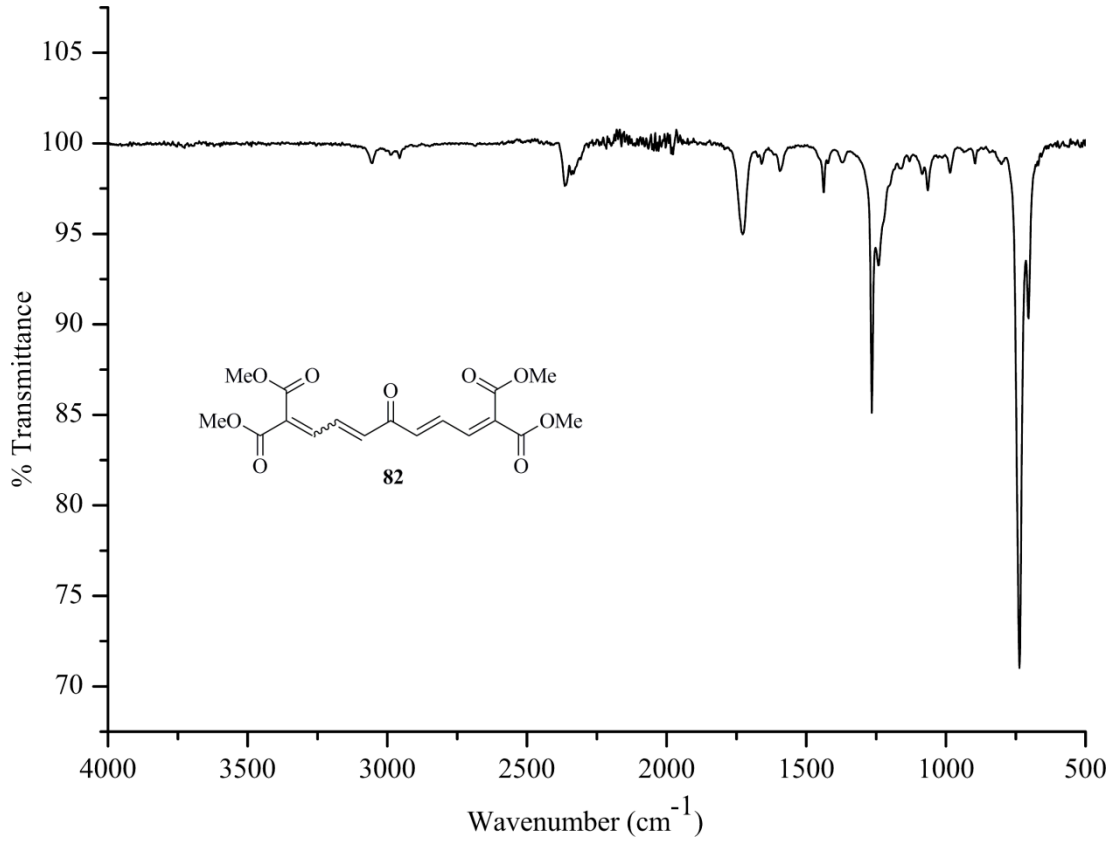
Şekil A.20 : 80 Bileşiğine ait IR spektrumu.



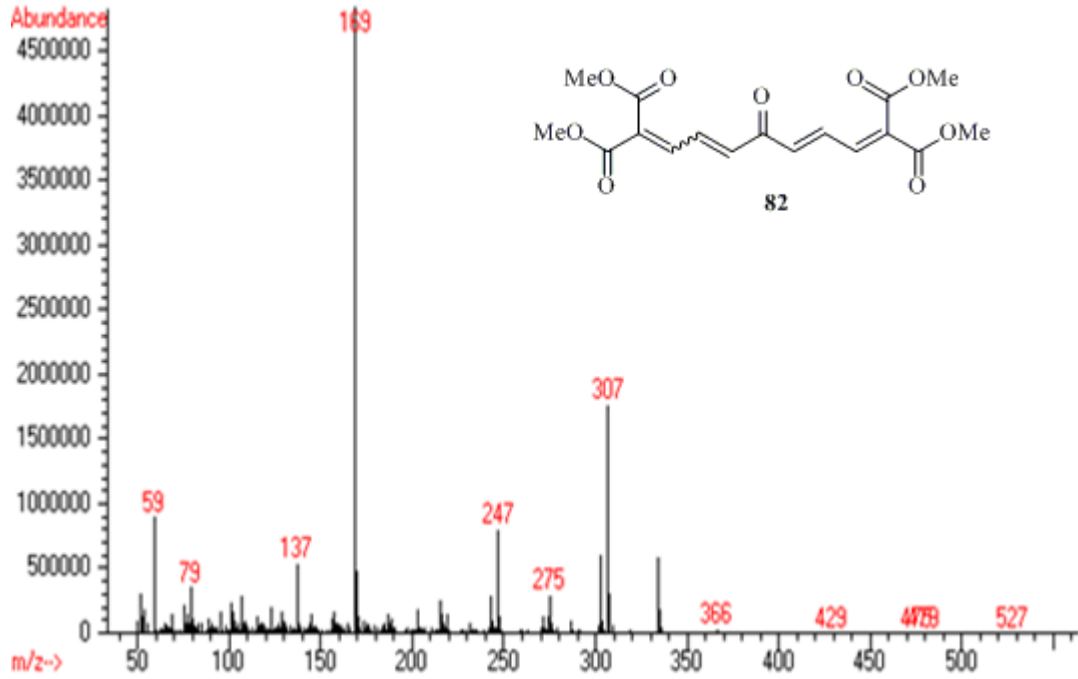
Şekil A.21 : 80 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



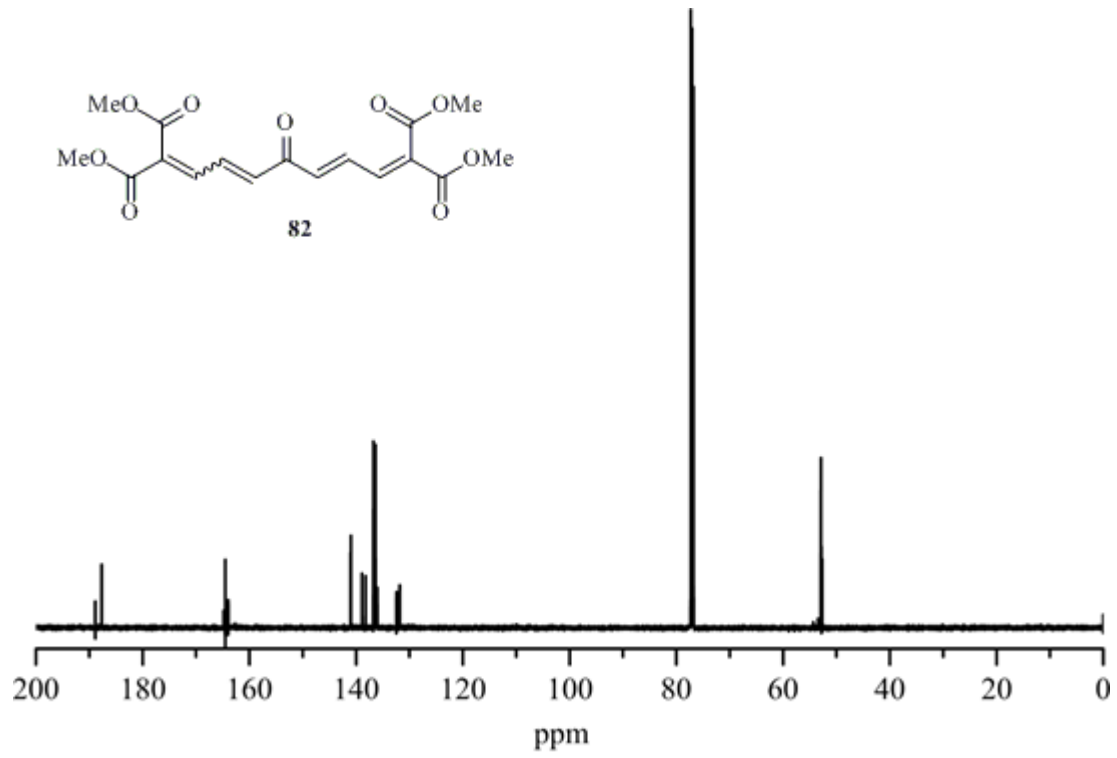
Şekil A.22 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonun ham karışımına ait gaz kromatogramı.



Şekil A.23 : E/Z - 82 Bileşiğine ait IR spektrumu.



Şekil A.24 : E/Z - 82 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



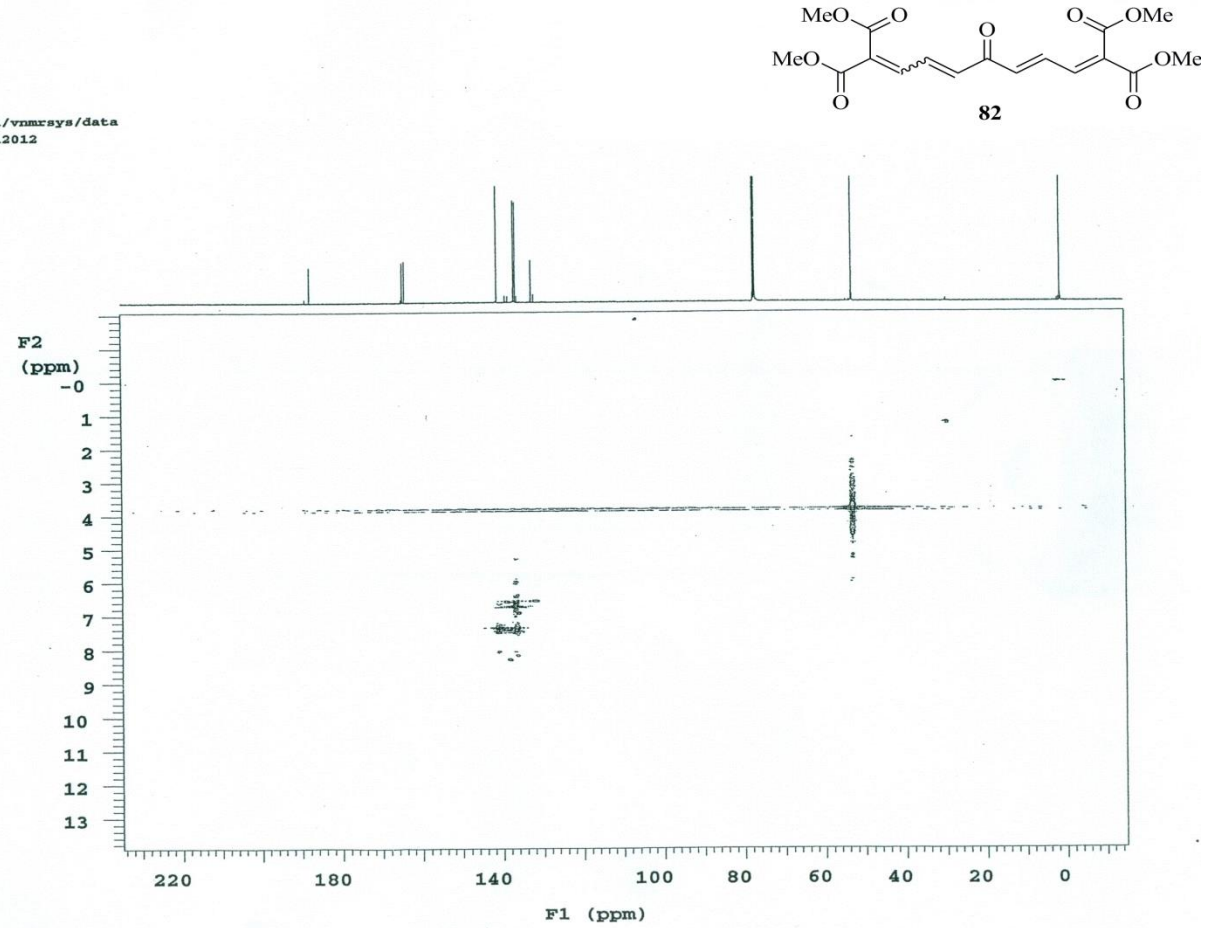
Şekil A.25 : (E/Z)-82 Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

X.U.IAL
K.NO.848
O.ANAC_1_HSQC

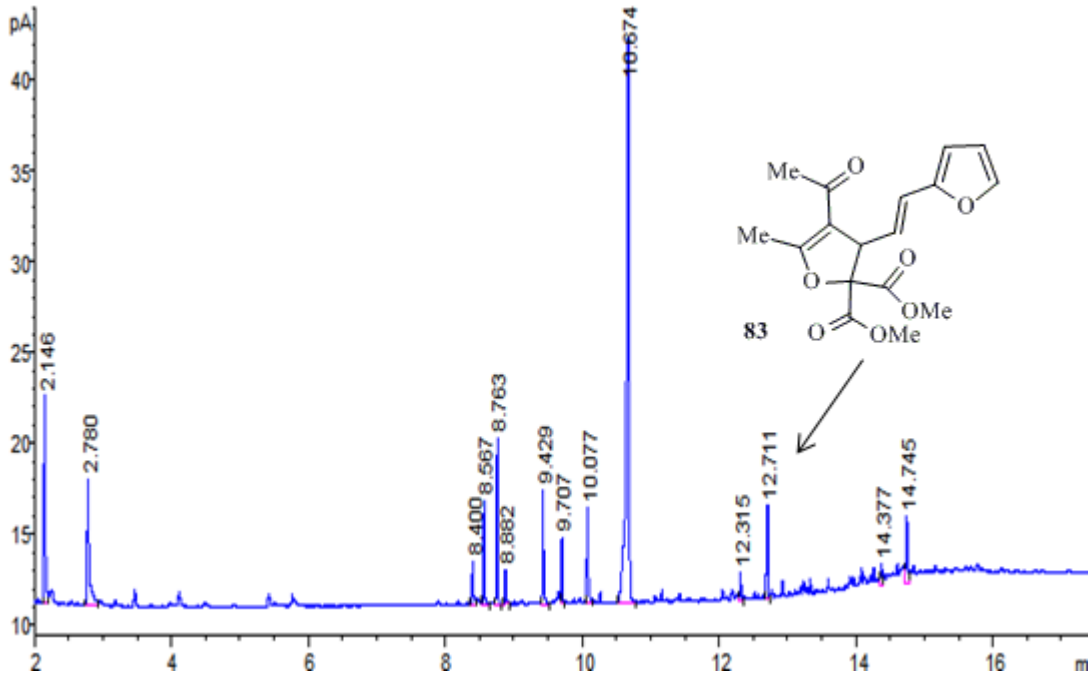
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: O.ANAC_1_HSQC_11Jul2012
File: gHSQC

Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: CDCl₃
Temp. 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
INOVA-500 "define"

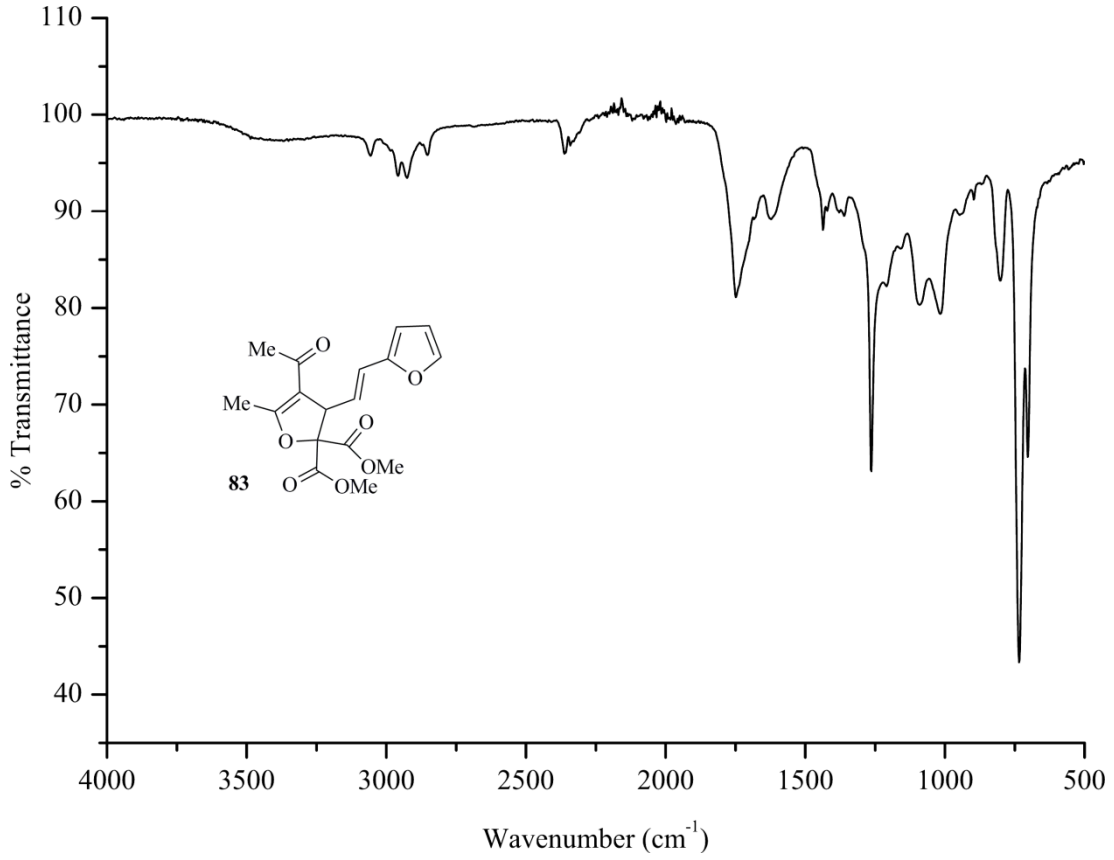
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.128 sec
Width 7996.0 Hz
2D Width 31409.5 Hz
128 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 499.7420849 MHz
DECOUPLE C13, 125.6740302 MHz
Power 43 dB
on during acquisition
off during delay
W40_AutoX-DB modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.059 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 10 hr, 55 min, 12 sec



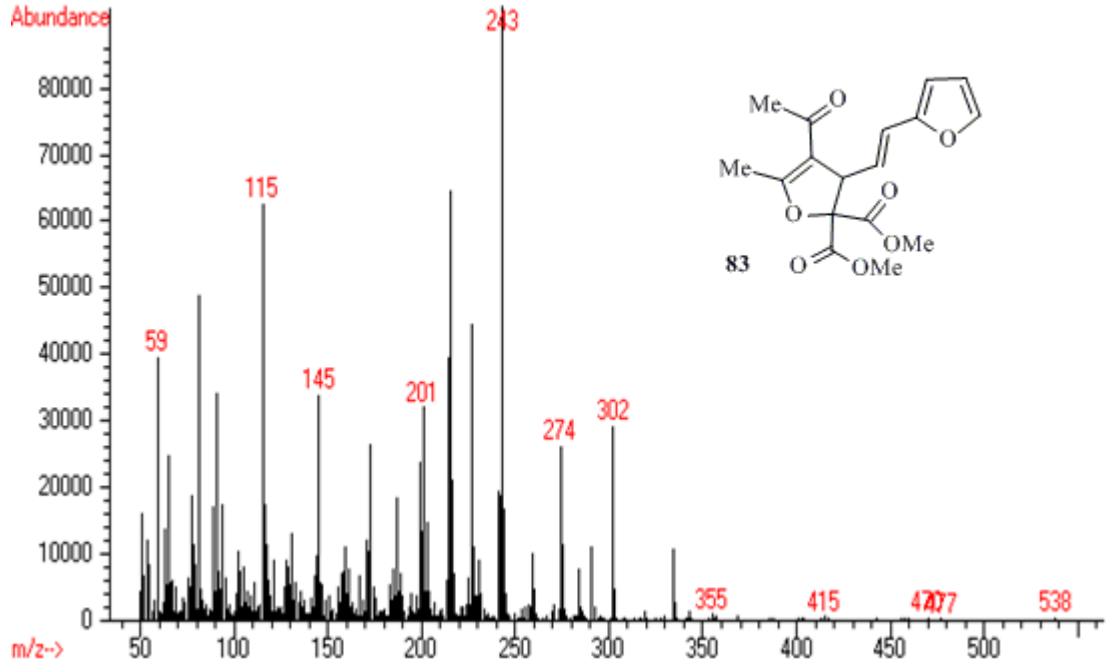
Şekil A.26 : (E/Z)-82 Bileşiğine ait HSQC spektrum



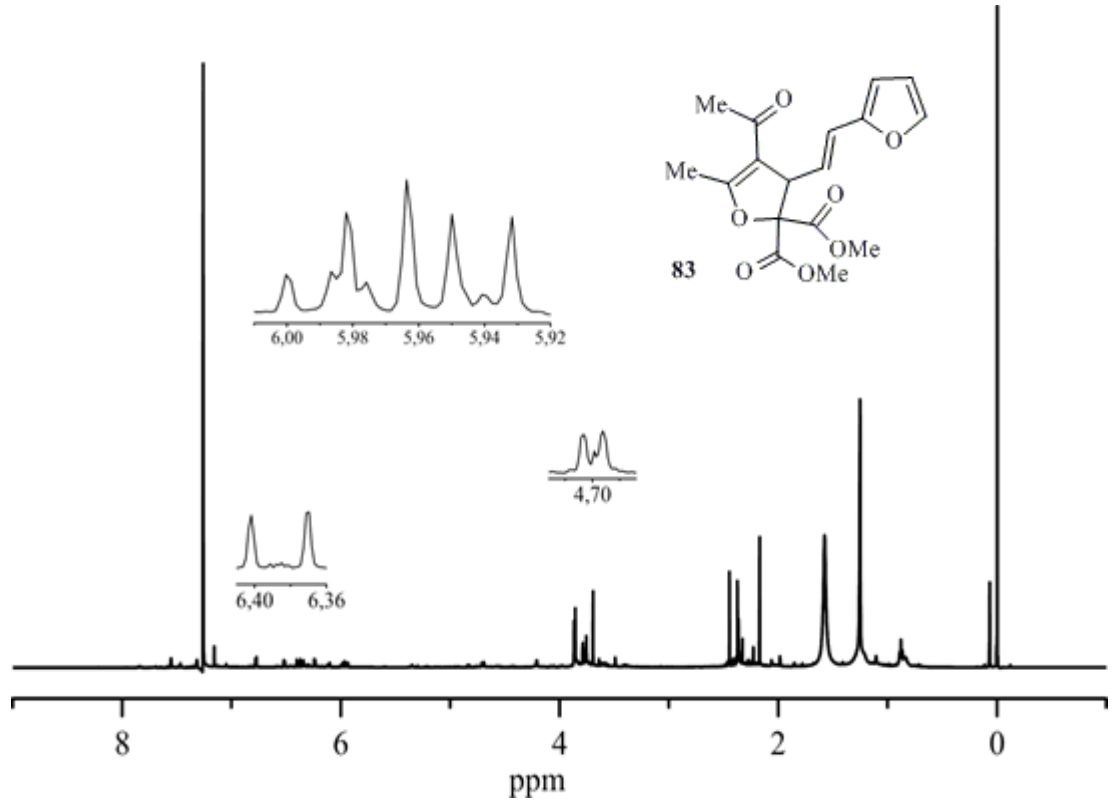
Şekil A.27 : (E)-3-(3-(furan-2-il)alliliden)pentan-2,4-dion Bileşiğinin (77) dimetil diazomolanat ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.



Şekil A.28 : 83 Bileşiğine ait IR spektrumu.



Şekil A.29 : 83 Bileşiğine ait kütle spektrumu.

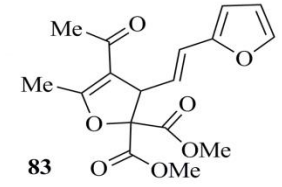
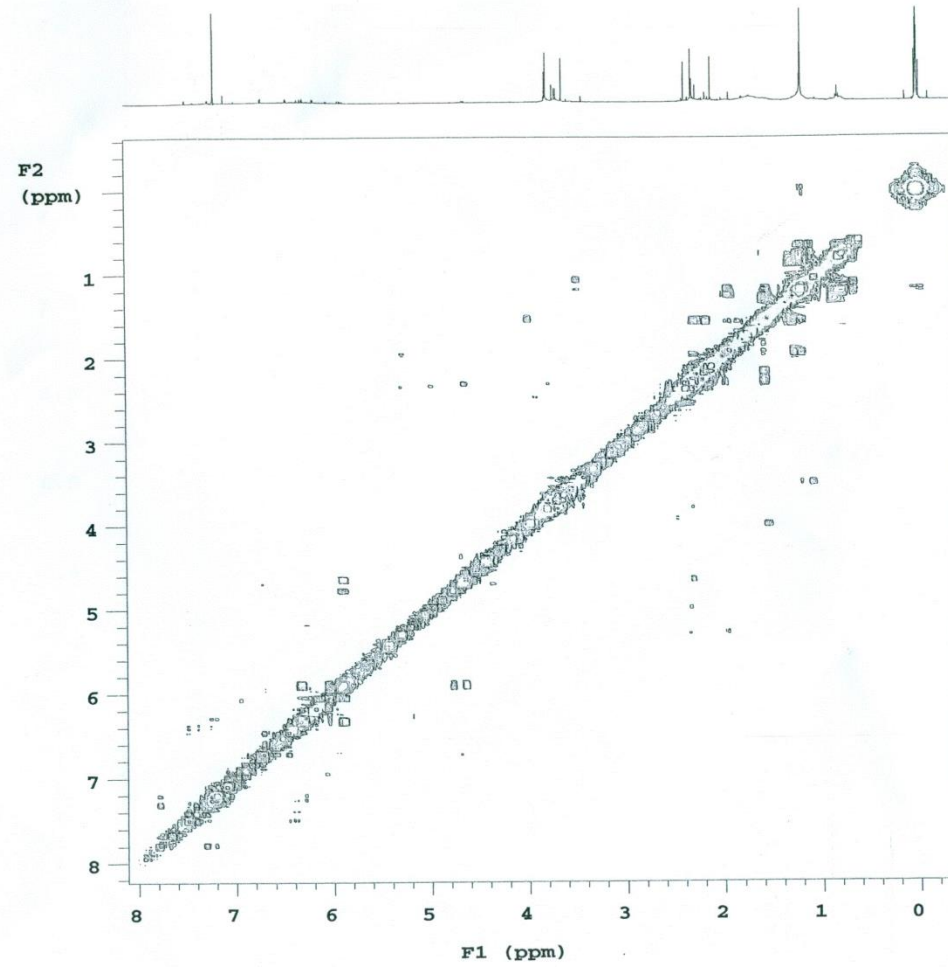
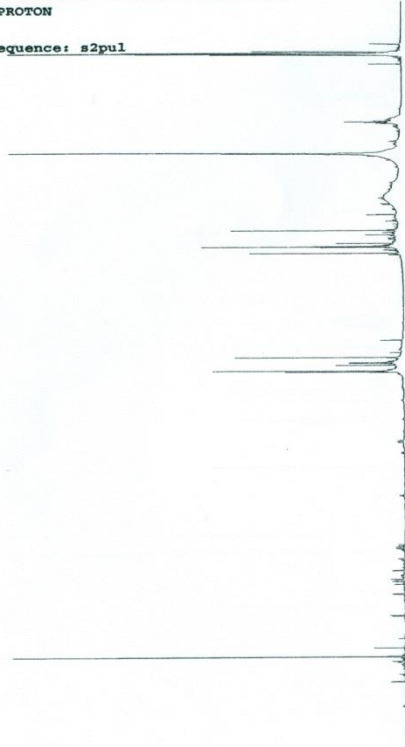


Şekil A.30 : 83 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

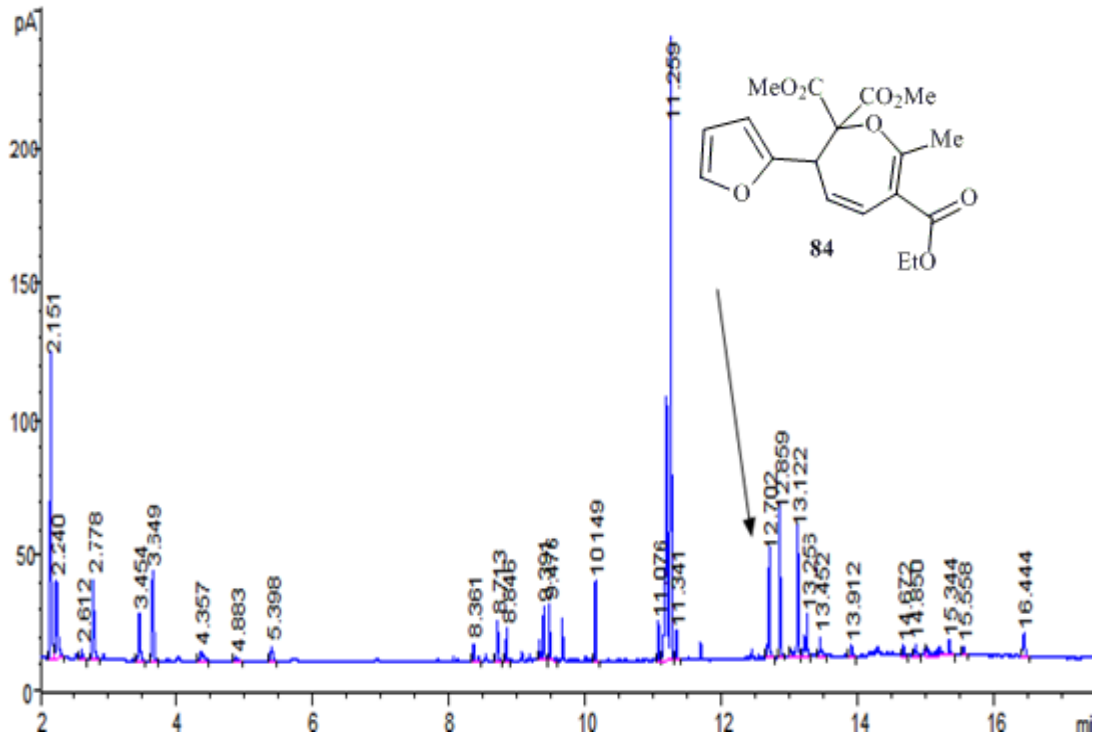
IU.IAL
K.NO:1055
O.ANAC_3_COSY

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory: O.ANAC_3_COSY_03Sep2012
File: PROTON

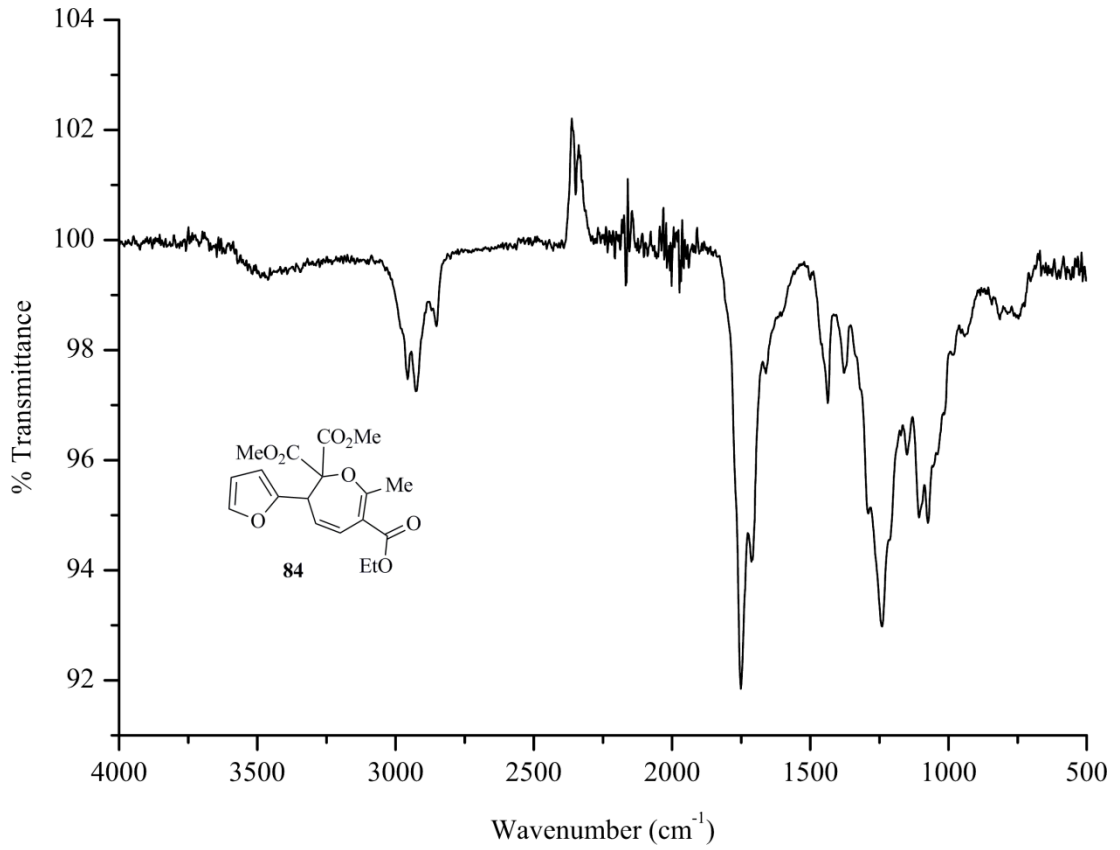
Pulse Sequence: s2pul



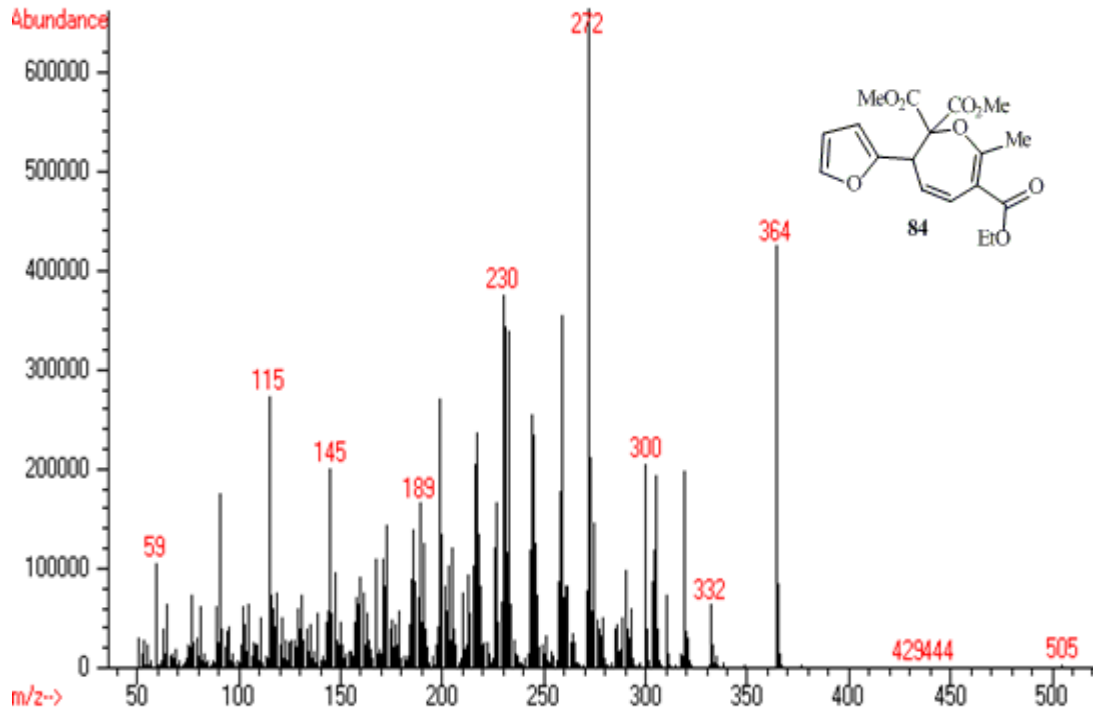
Şekil A.31 : 83 Bileşiğine ait COSY spektrum



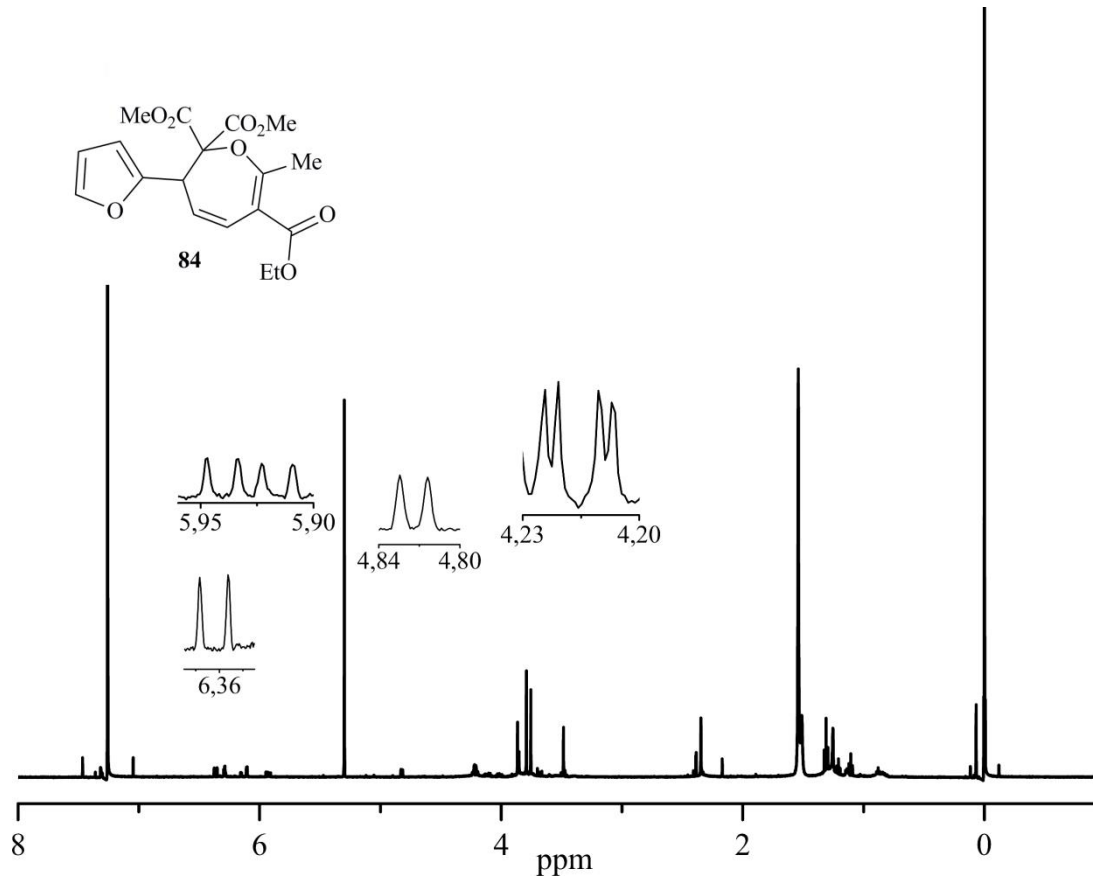
Şekil A.32 : (2*E*/*Z*,4*E*)-Etil 2-acetil-5-(furan-2-il)penta-2,4-dienoat (78) bileşiğinin dimetil diazomolanat ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.



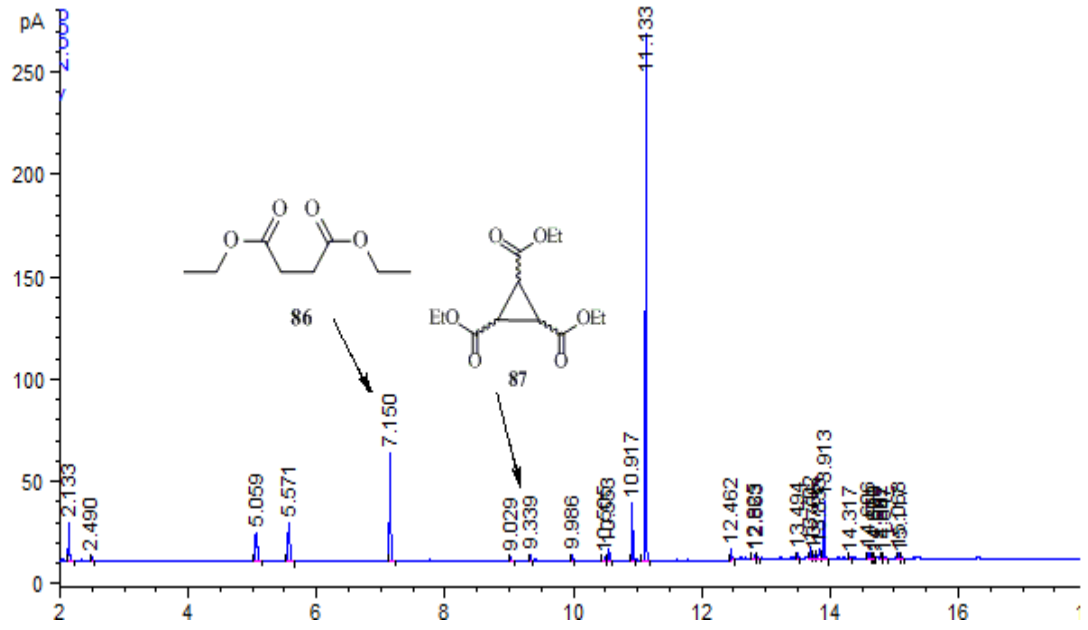
Şekil A.33 : 84 Bileşiğine ait IR spektrumu.



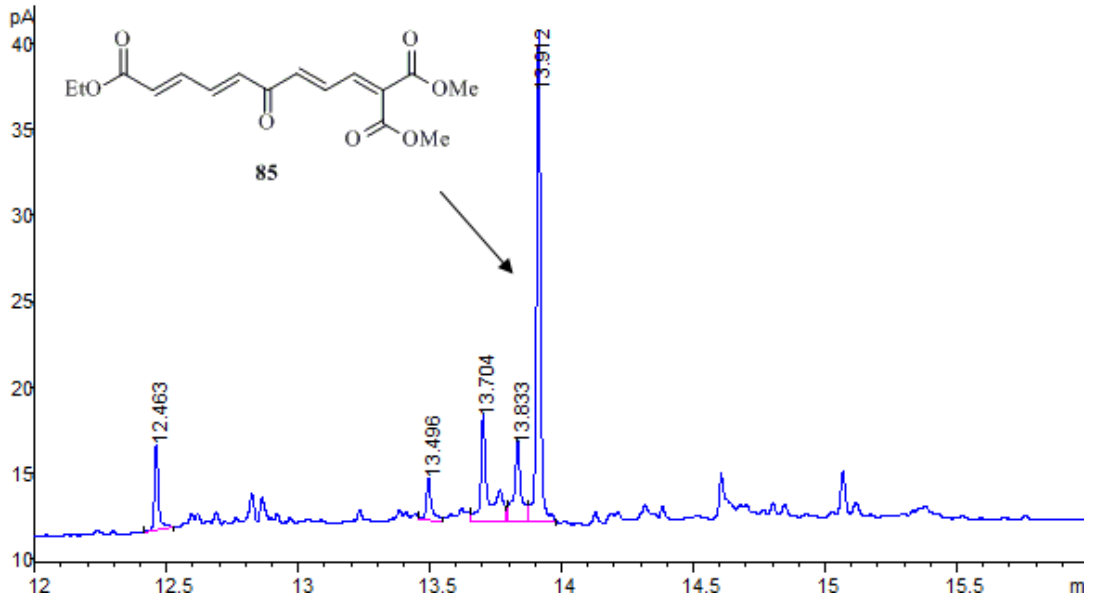
Şekil A.34 : 84 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.



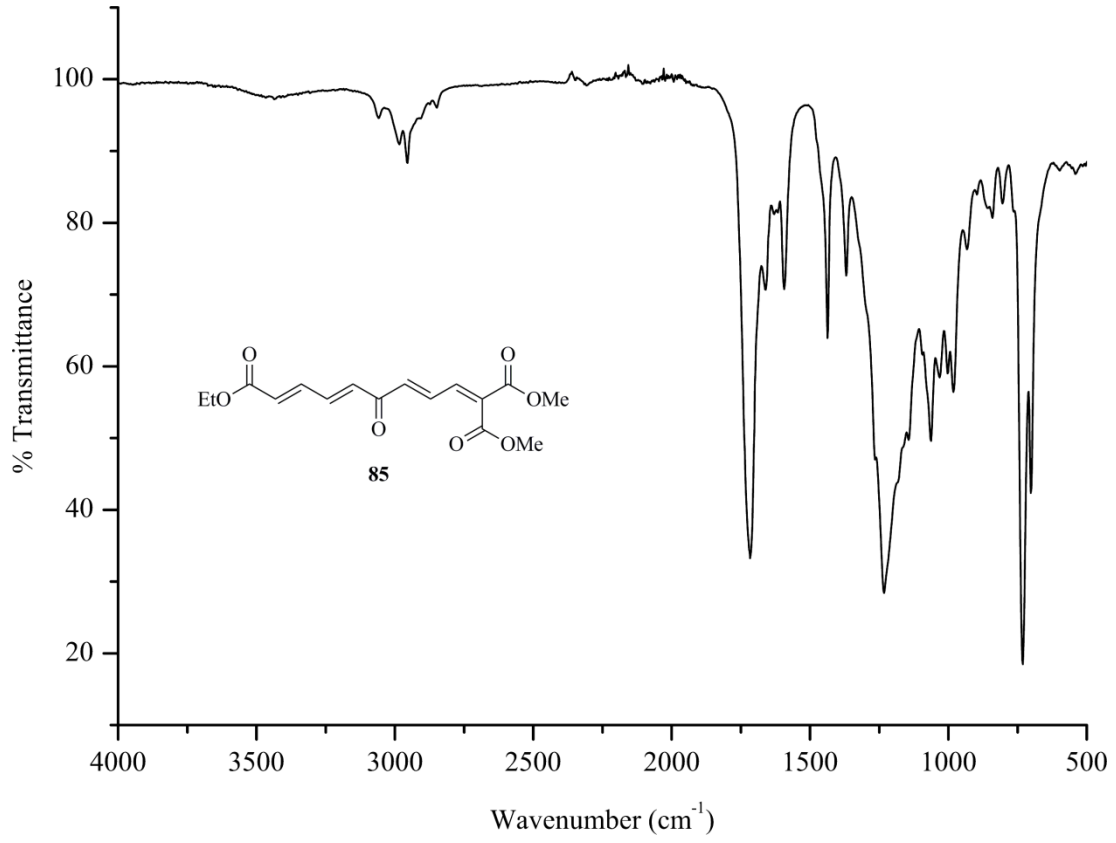
Şekil A.35 : 84 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



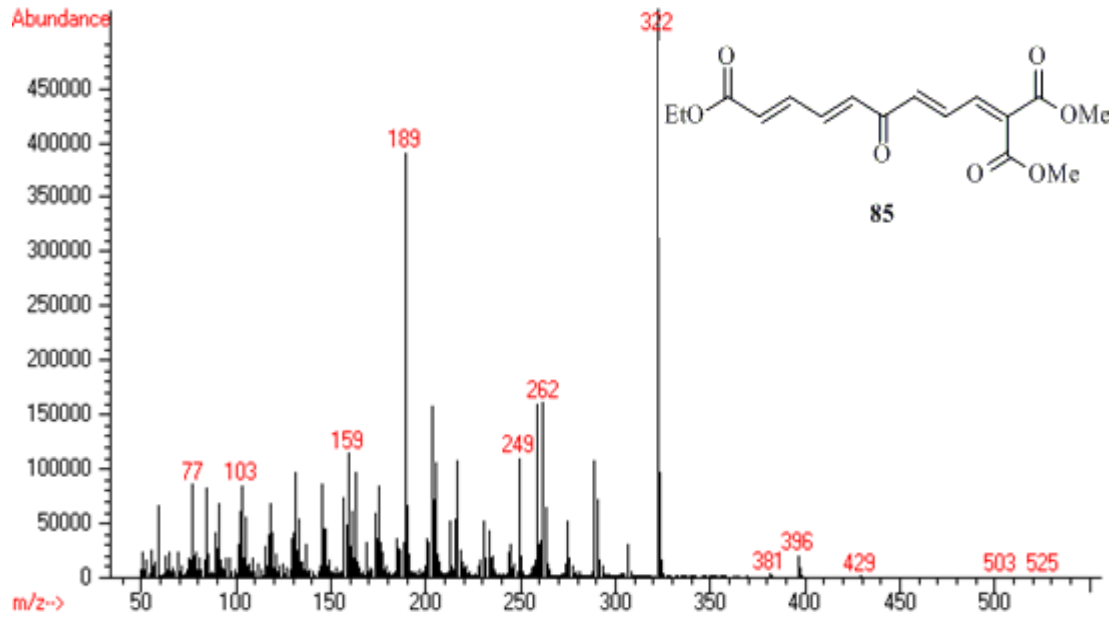
Şekil A.36 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.



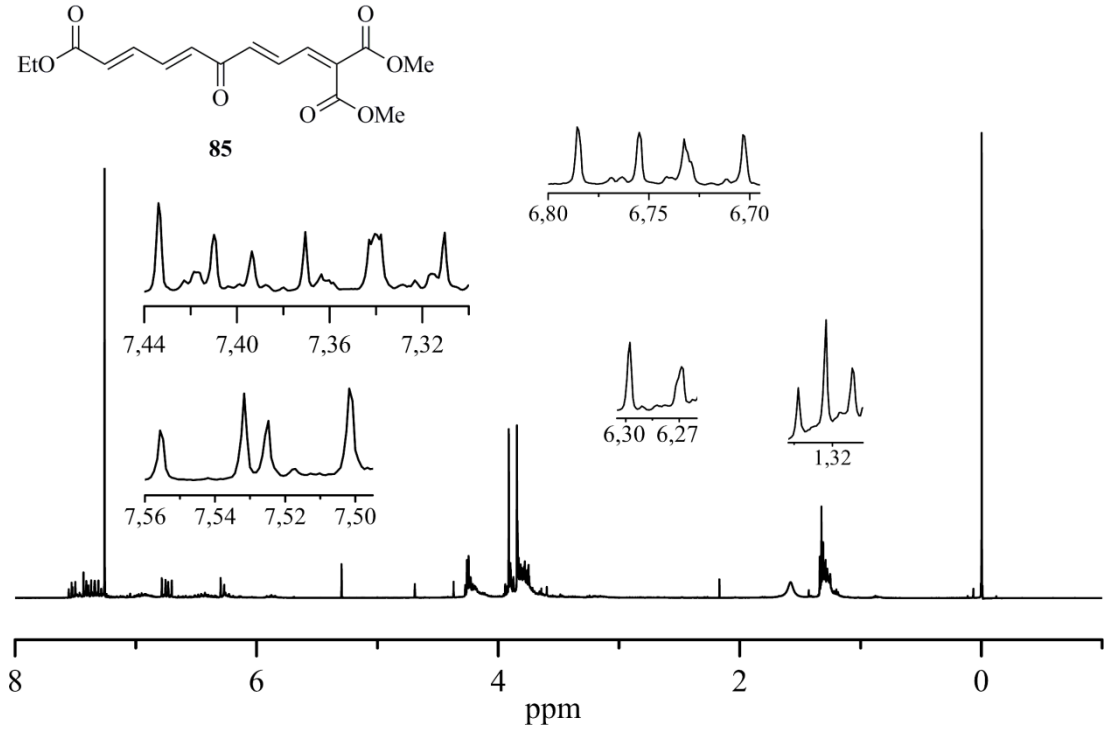
Şekil A.37 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)allididen)malonat (76) bileşiğinin etil diazoasetat (19) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı ürün bölgesi.



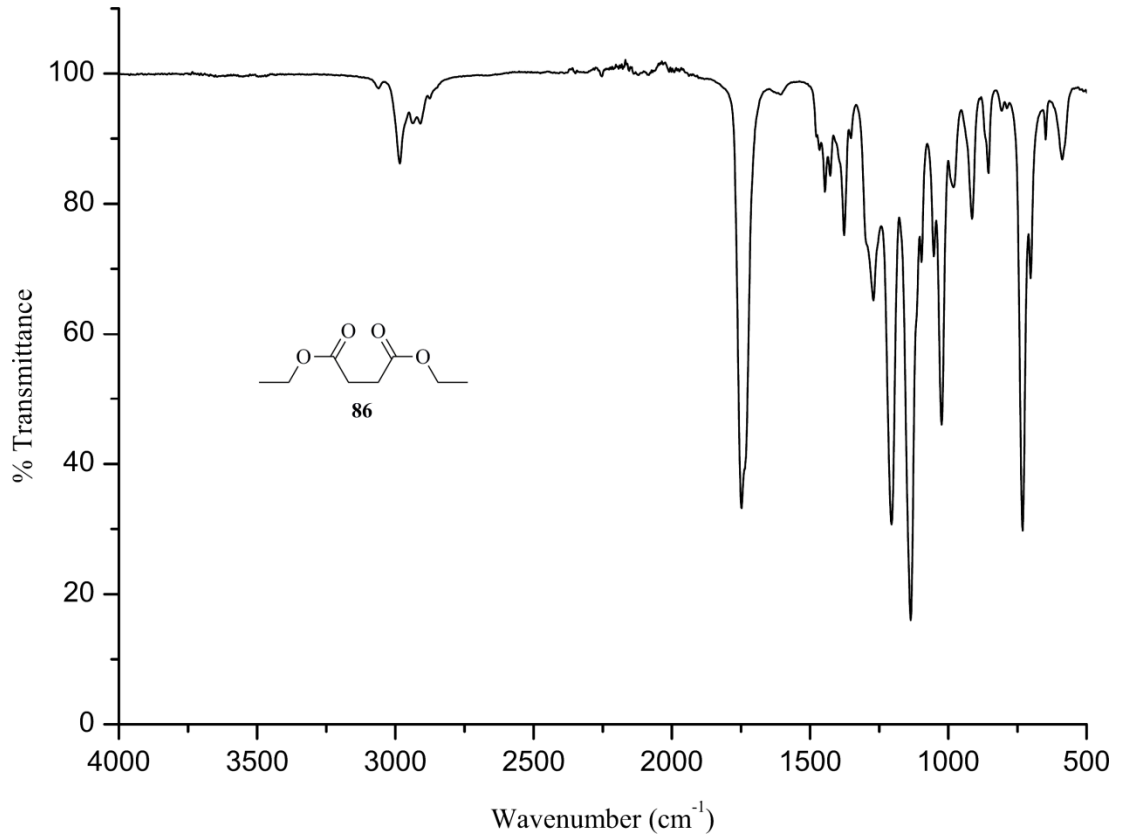
Şekil A.38 : 85 Bileşiğine ait IR spektrumu.



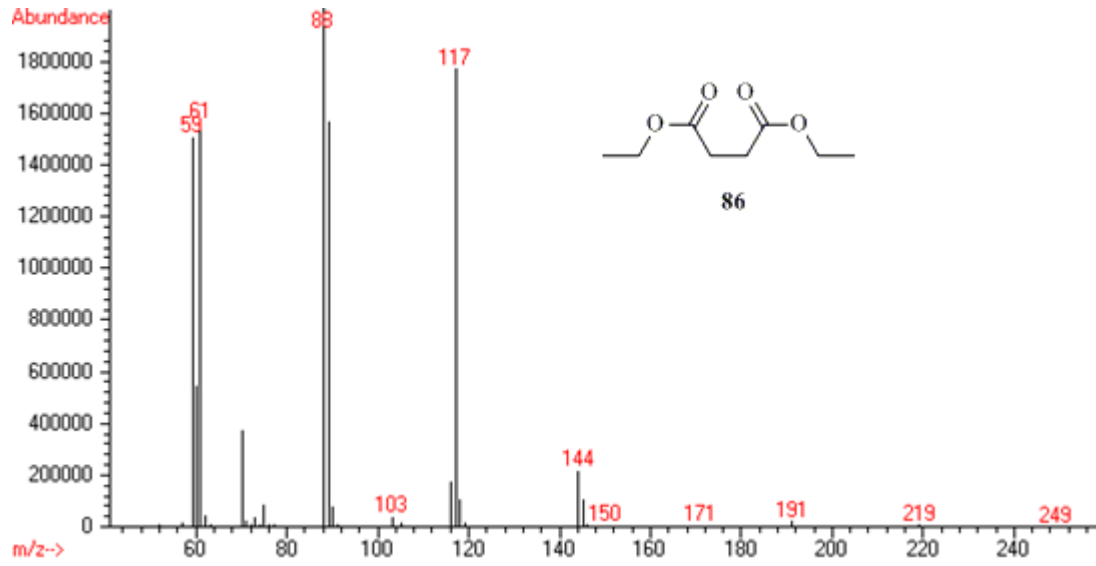
Şekil A.39 : 85 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.



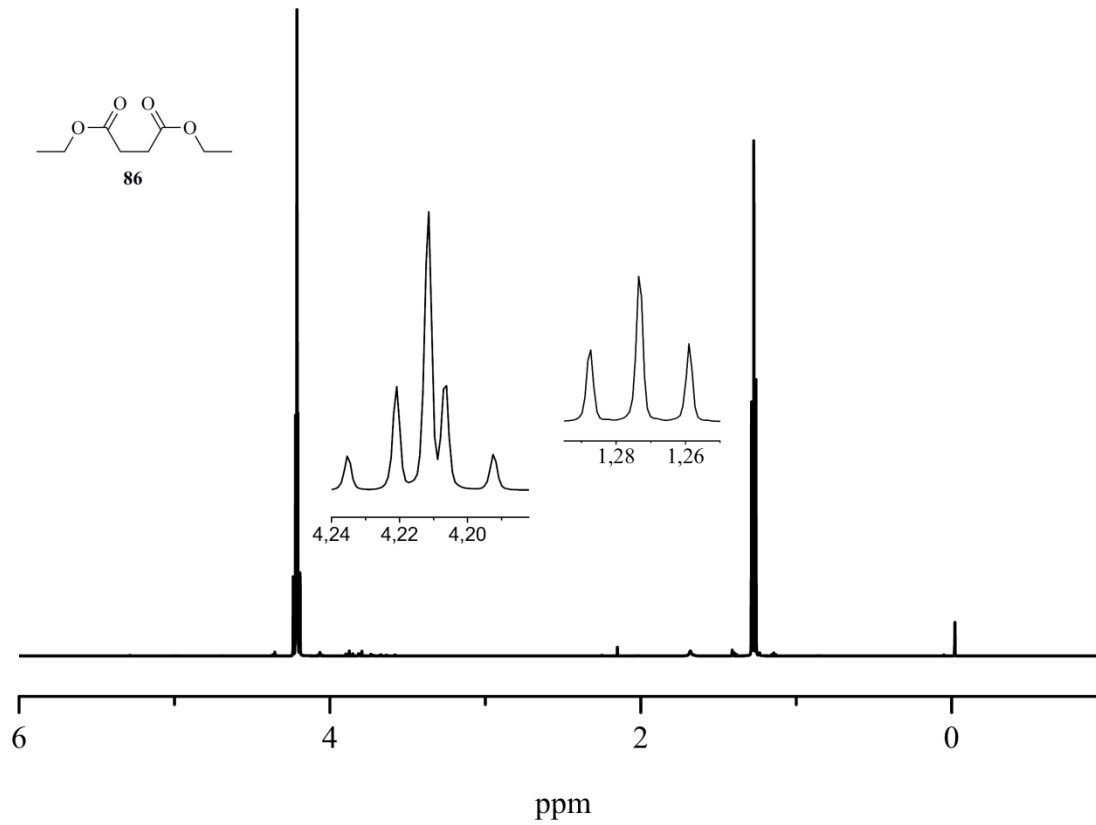
Şekil A.40 : 85 Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



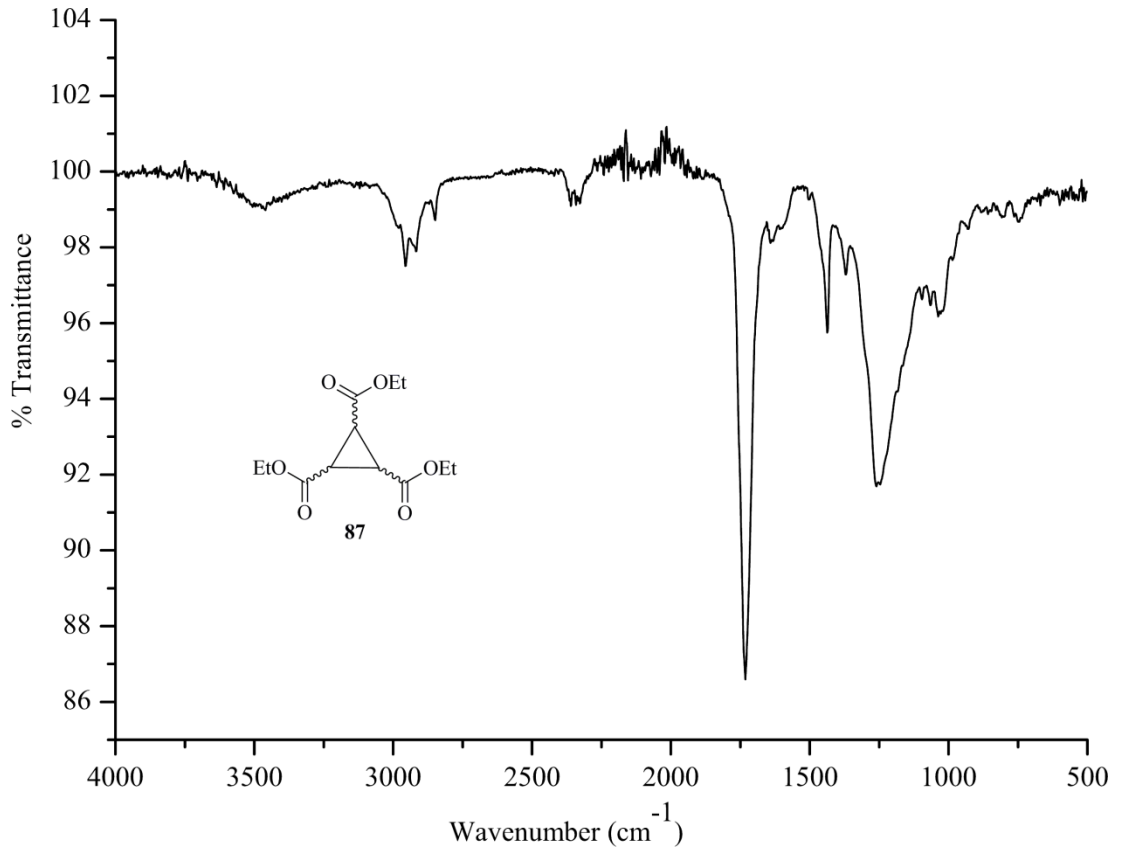
Şekil A.41 : 86 Bileşiğine ait IR spektrumu.



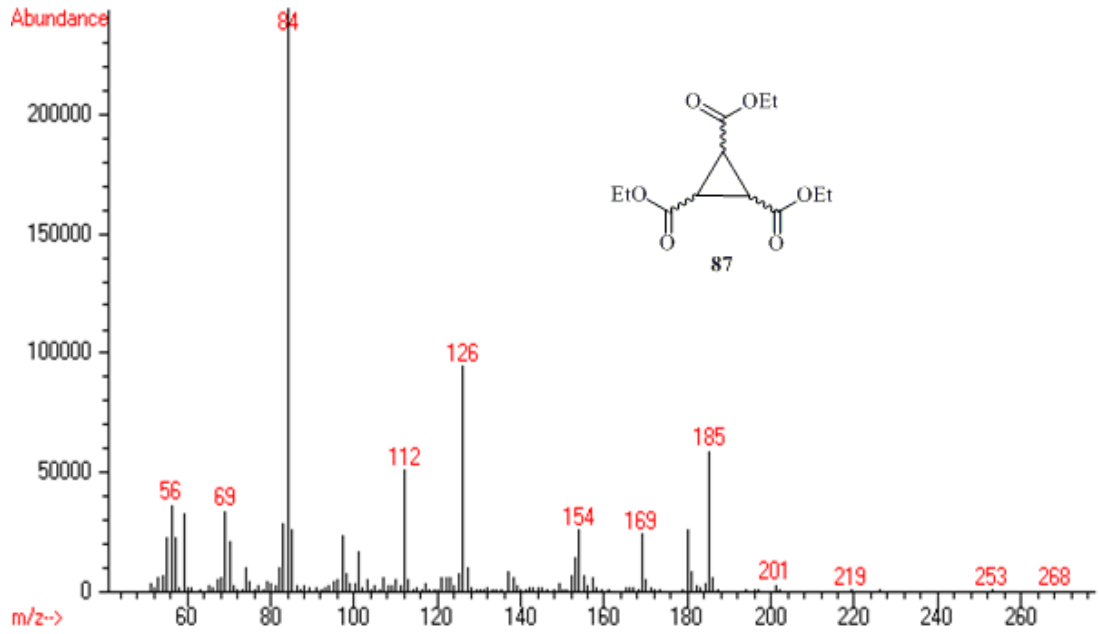
Şekil A.42 : 86 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



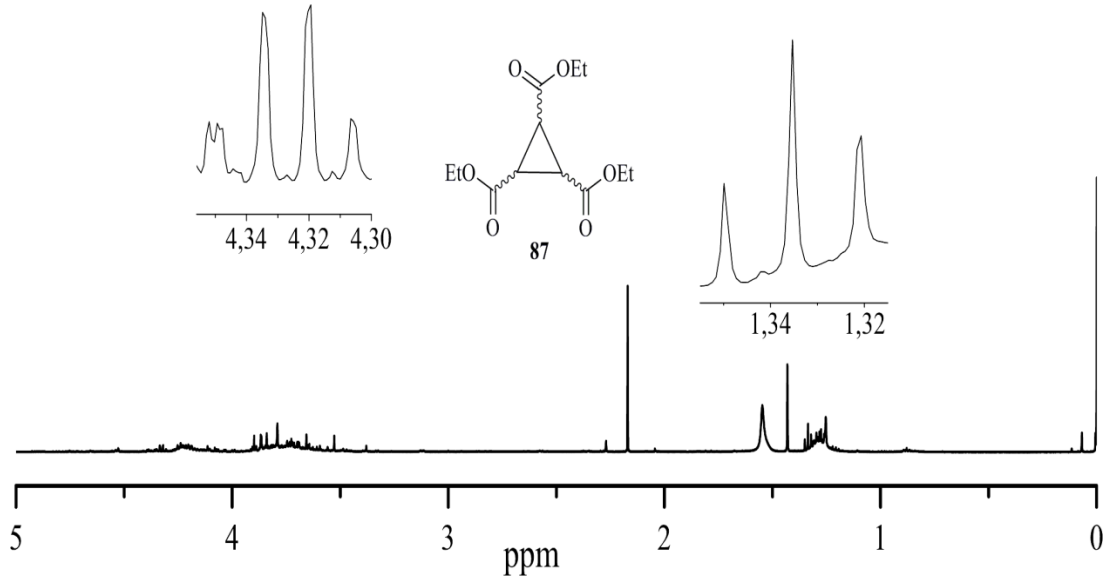
Şekil A.43 : 86 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



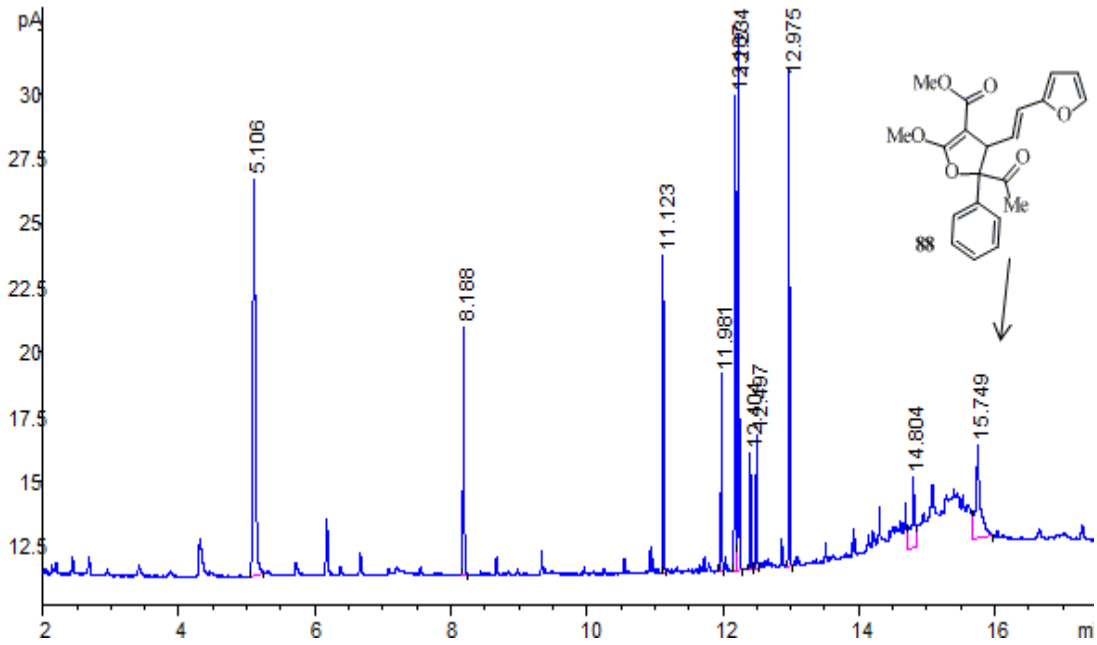
Şekil A.44 : 87 Bileşiğine ait IR spektrumu.



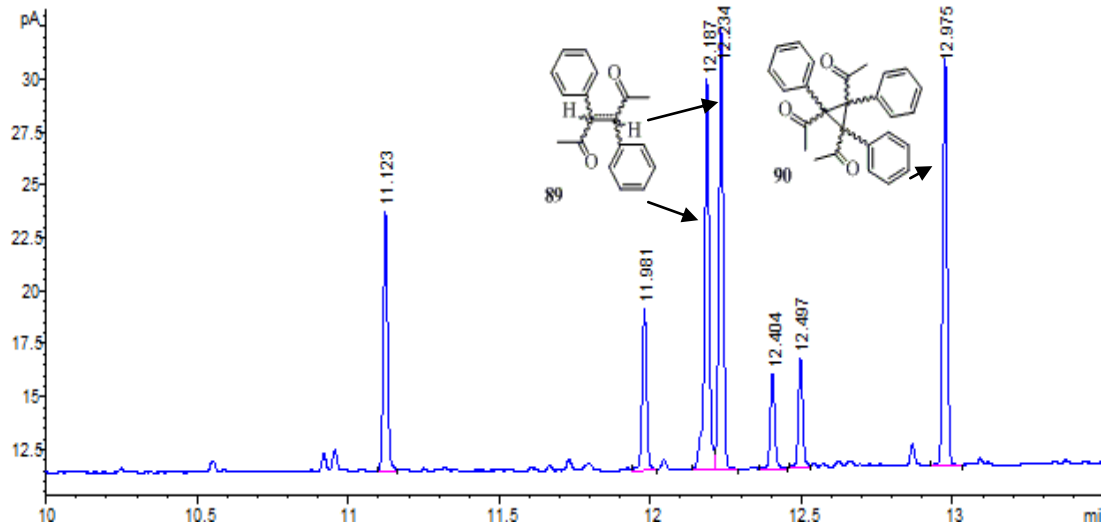
Şekil A.45 : 87 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.



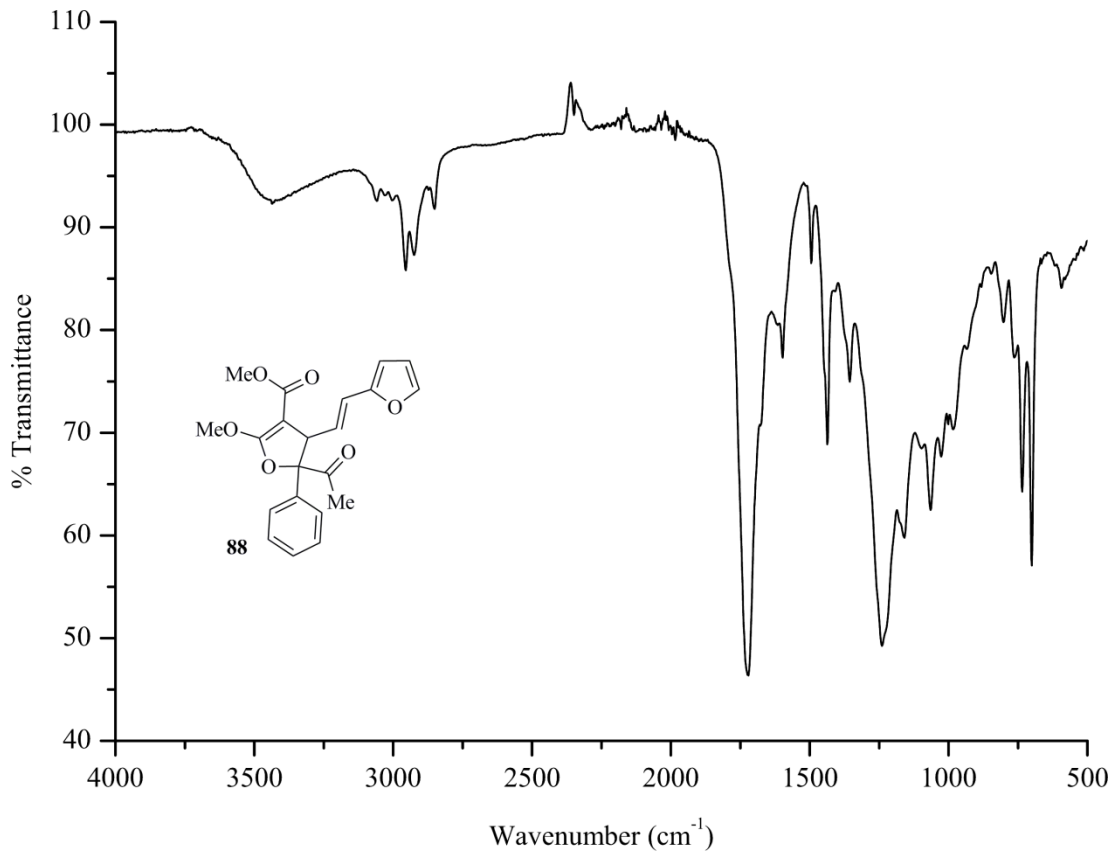
Şekil A.46 : 87 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



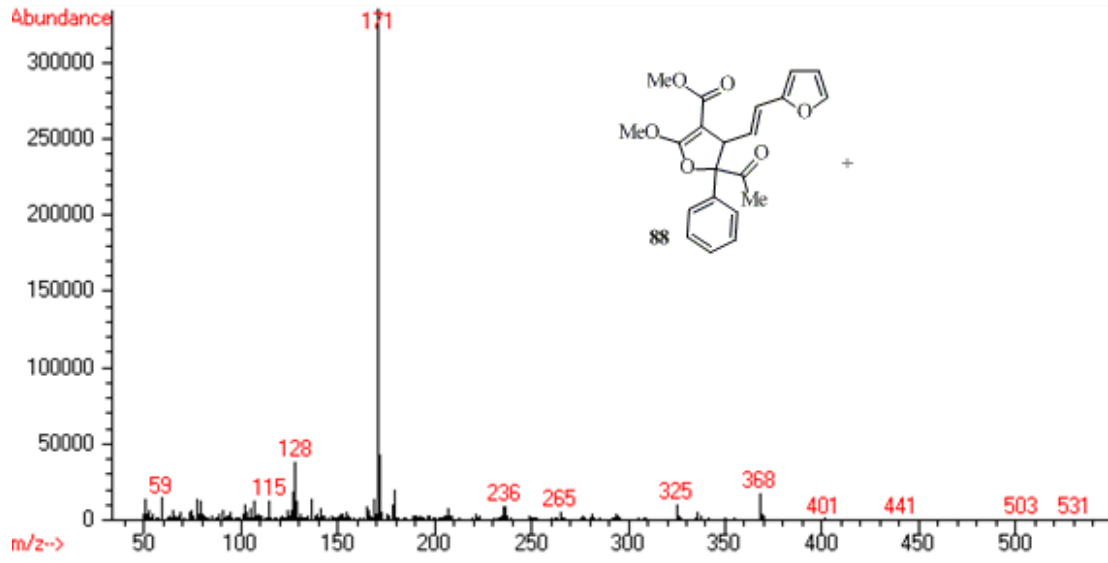
Şekil A.47 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.



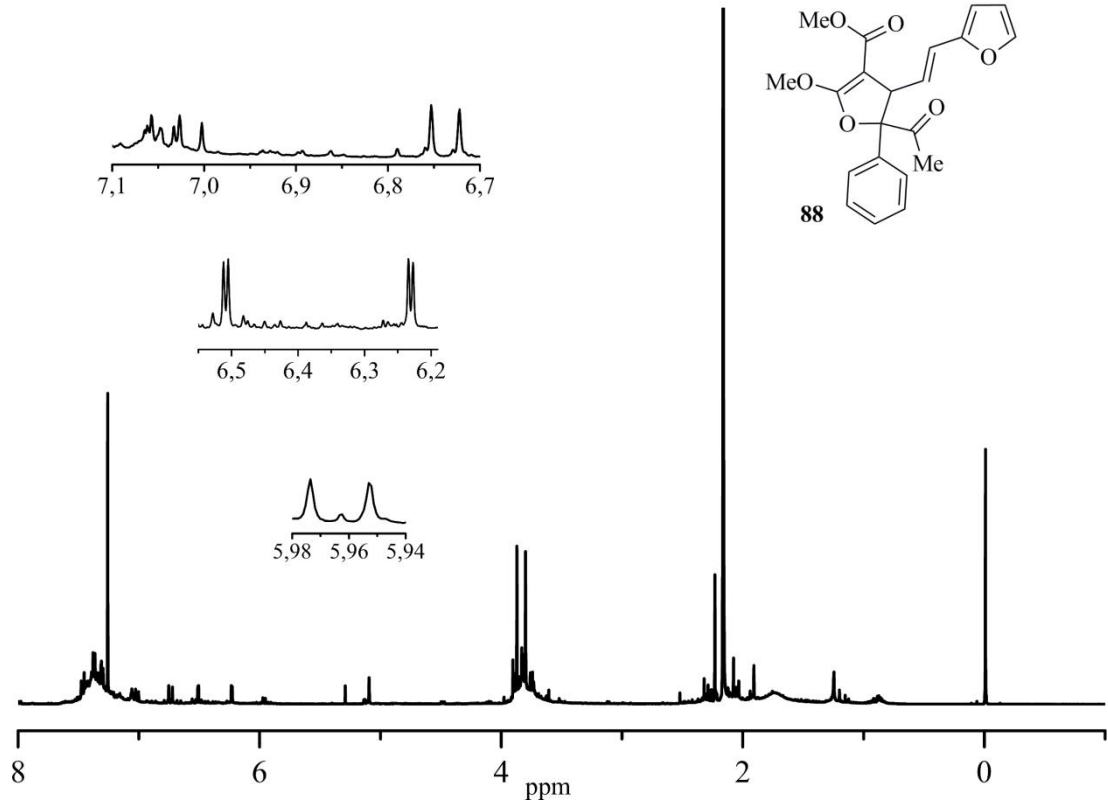
Şekil A.48 : (E)-Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin 1-diazo-1 fenilpropan-2-on (79) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı dimer ve trimer bölgesi.



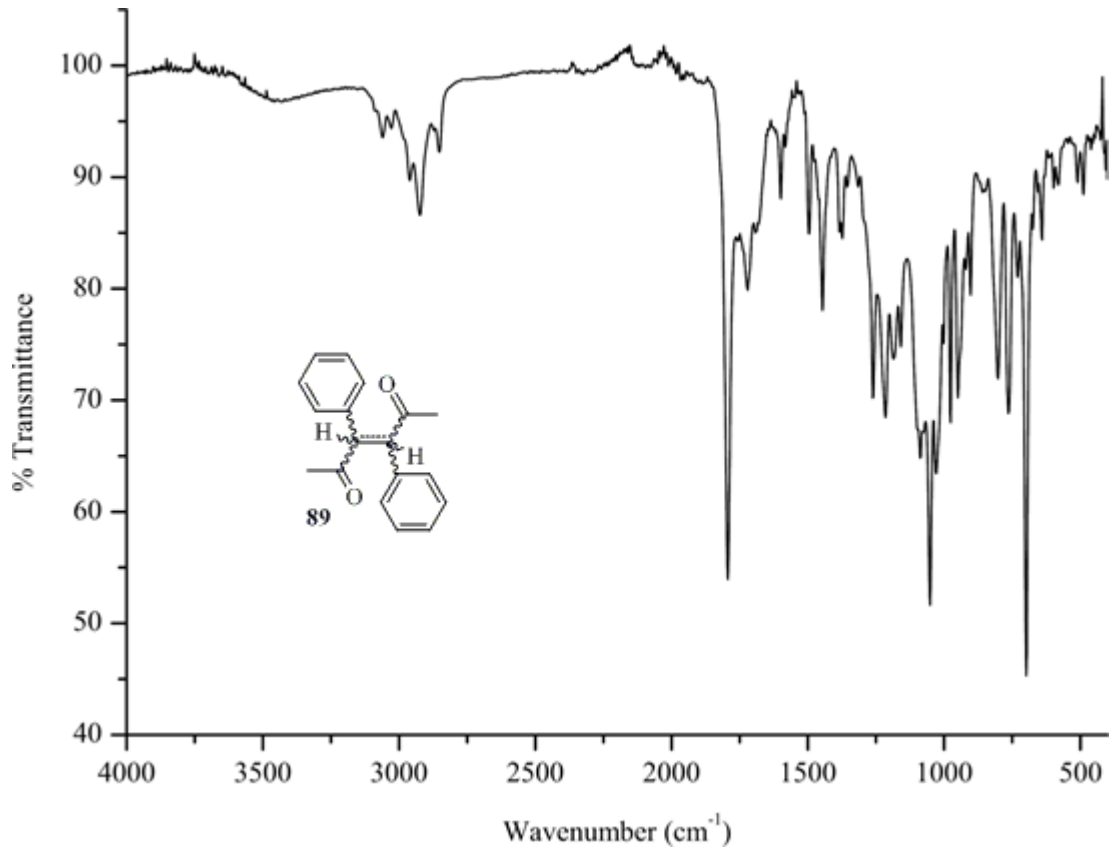
Şekil A.49 : 88 Bileşiğine ait IR spektrumu.



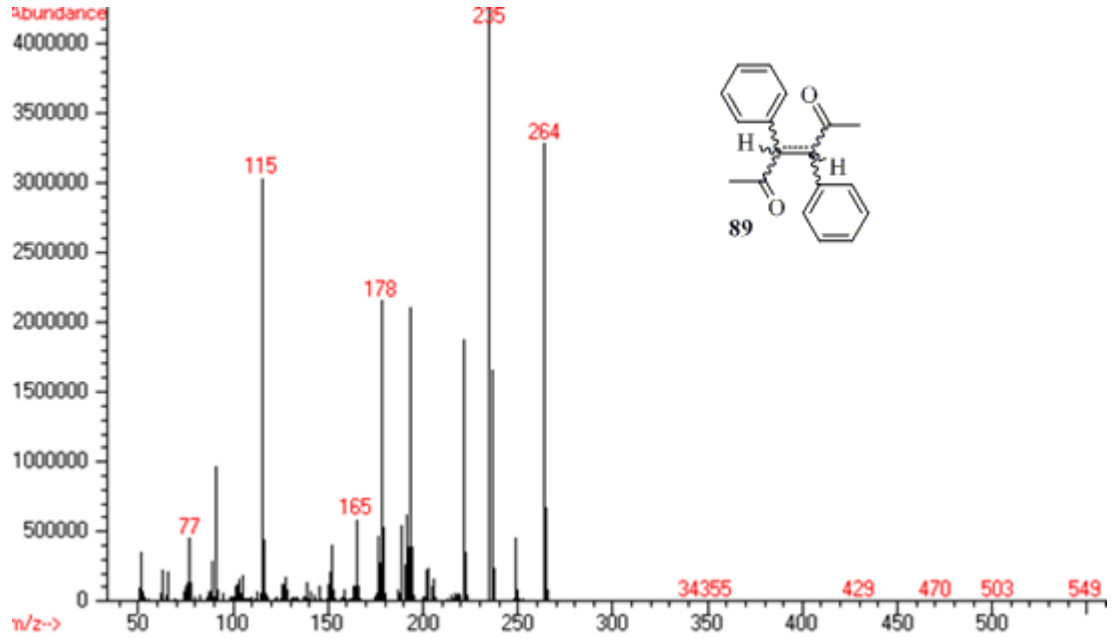
Şekil A.50 : 88 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılmaları.



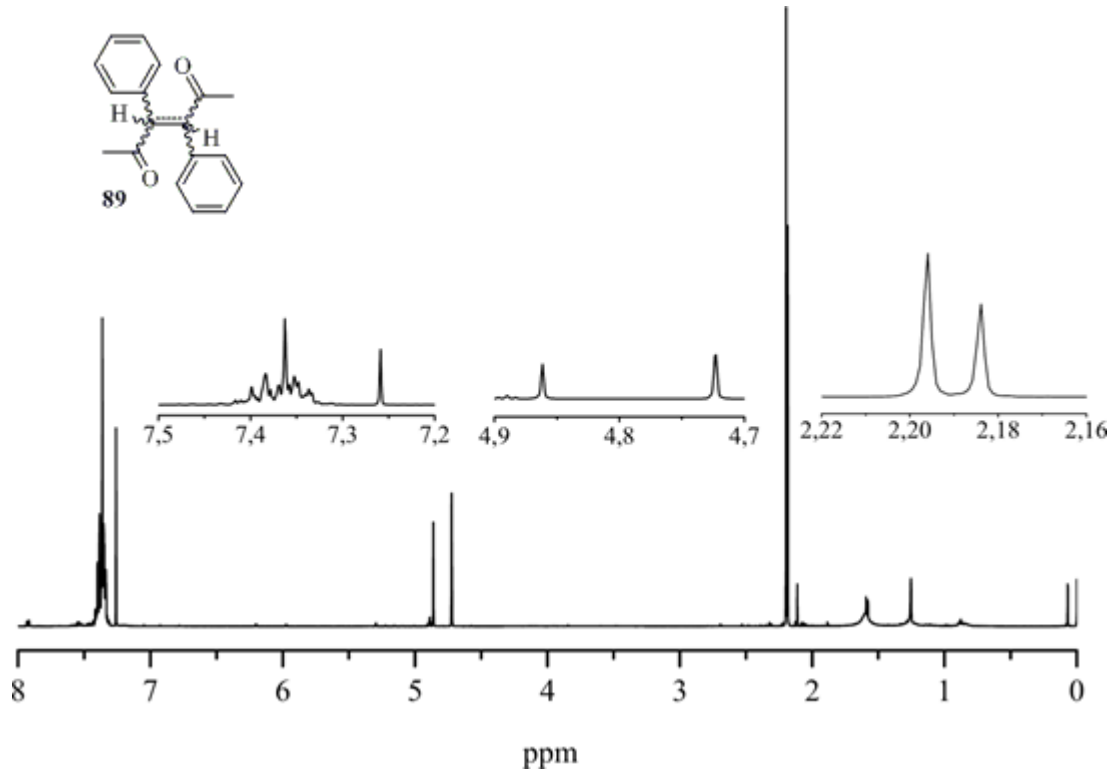
Şekil A.51 : 88 Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



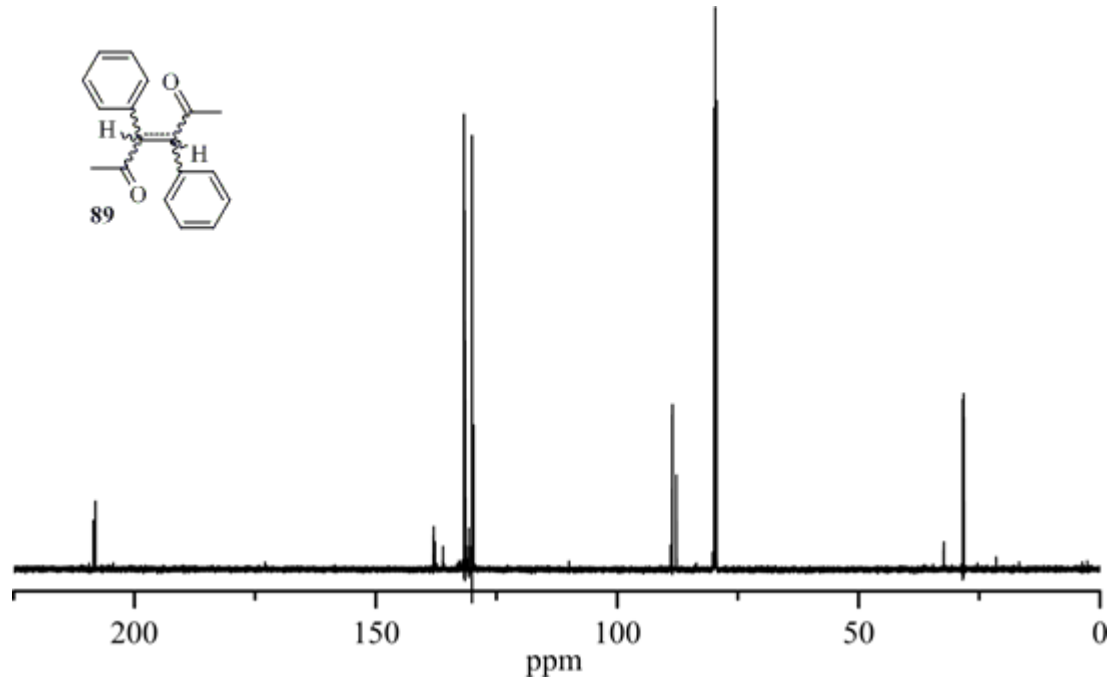
Şekil A.52 : 89 Bileşiğine ait IR spektrumu.



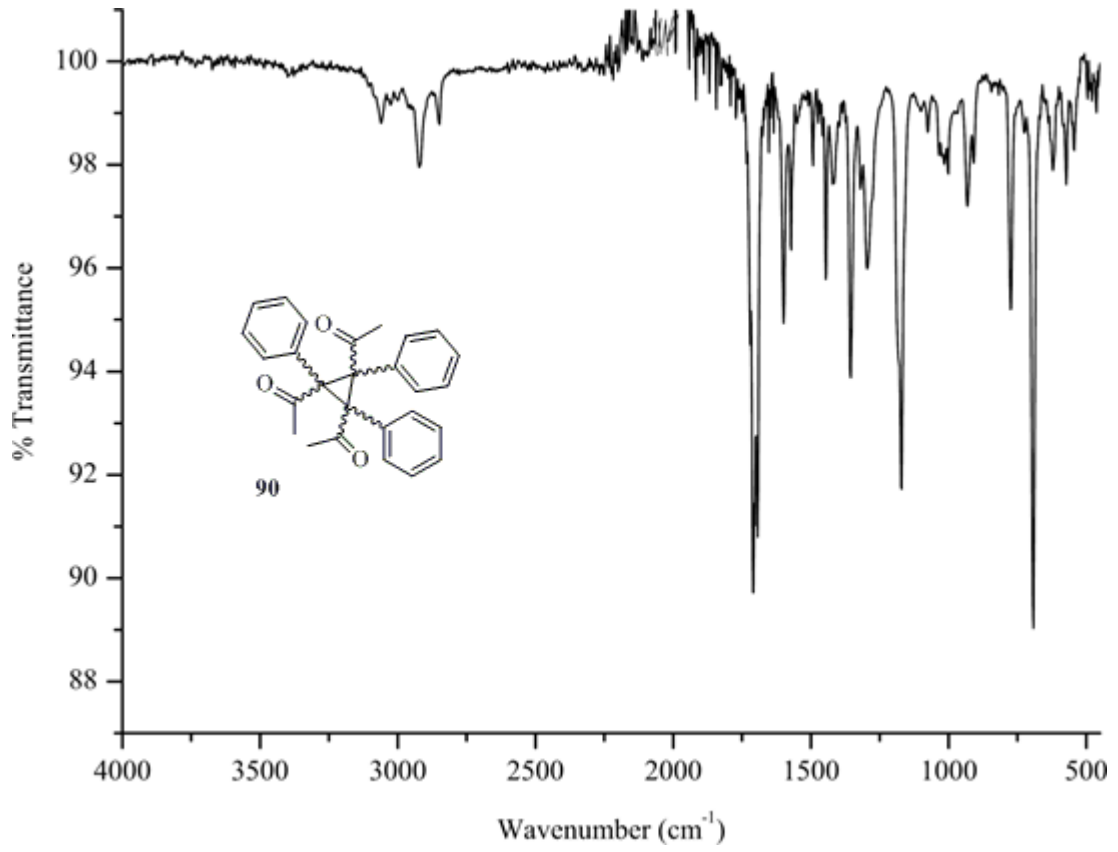
Şekil A.53 : 89 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



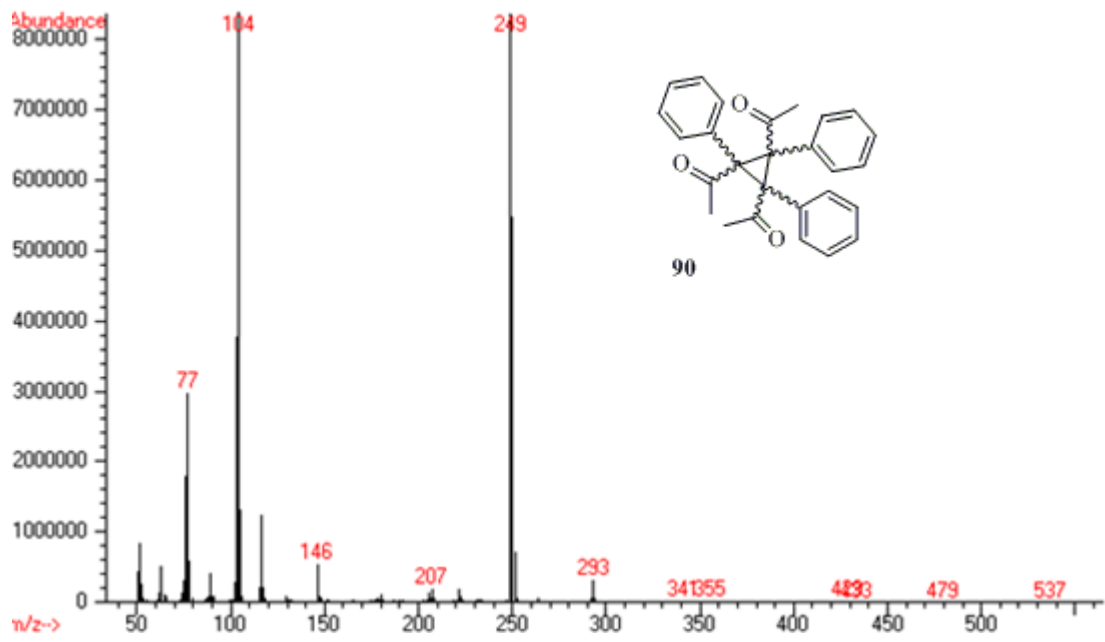
Şekil A.54 : 89 Bileşiğine ait ¹H spektrumu.



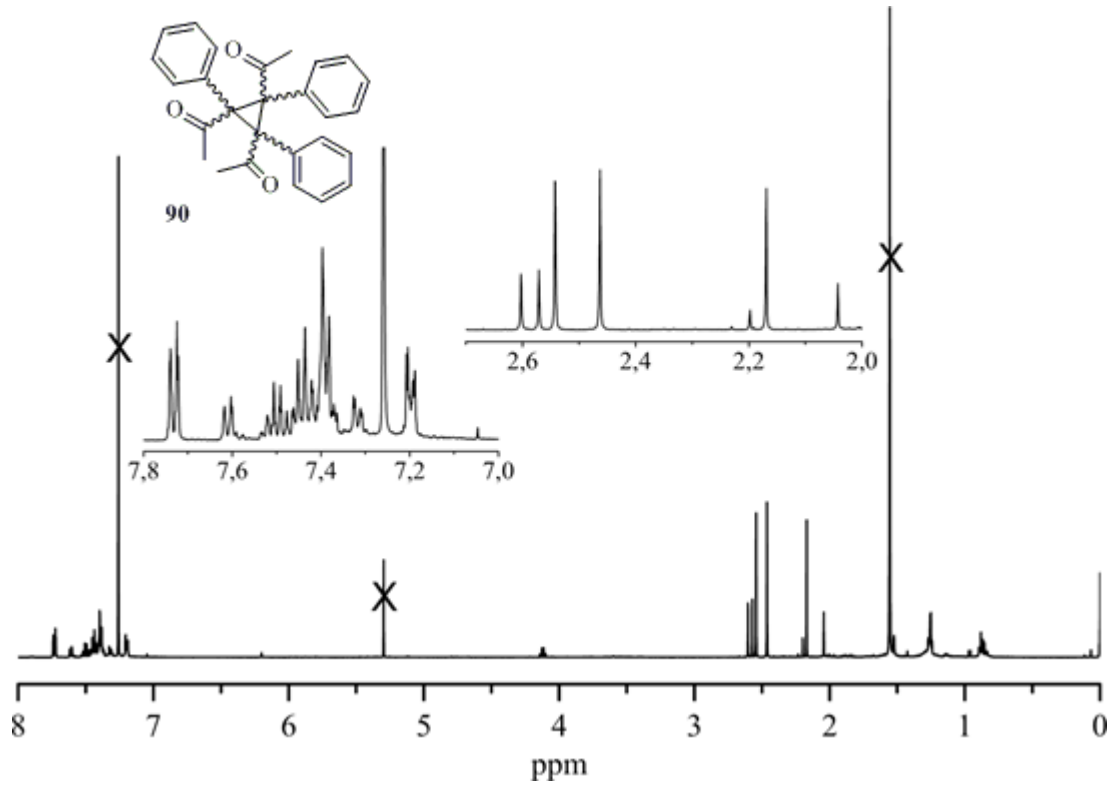
Şekil A.55 : 89 Bileşiğine ait ¹³C spektrumu.



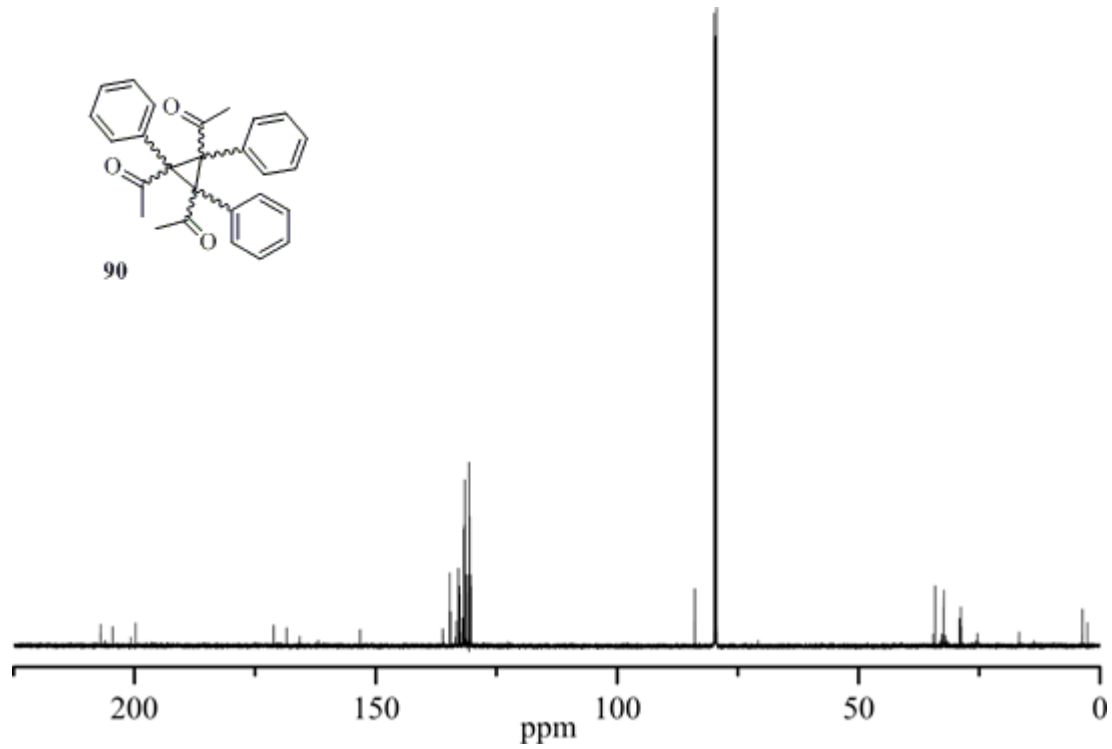
Şekil A.56 : 90 Bileşiğine ait IR spektrumu.



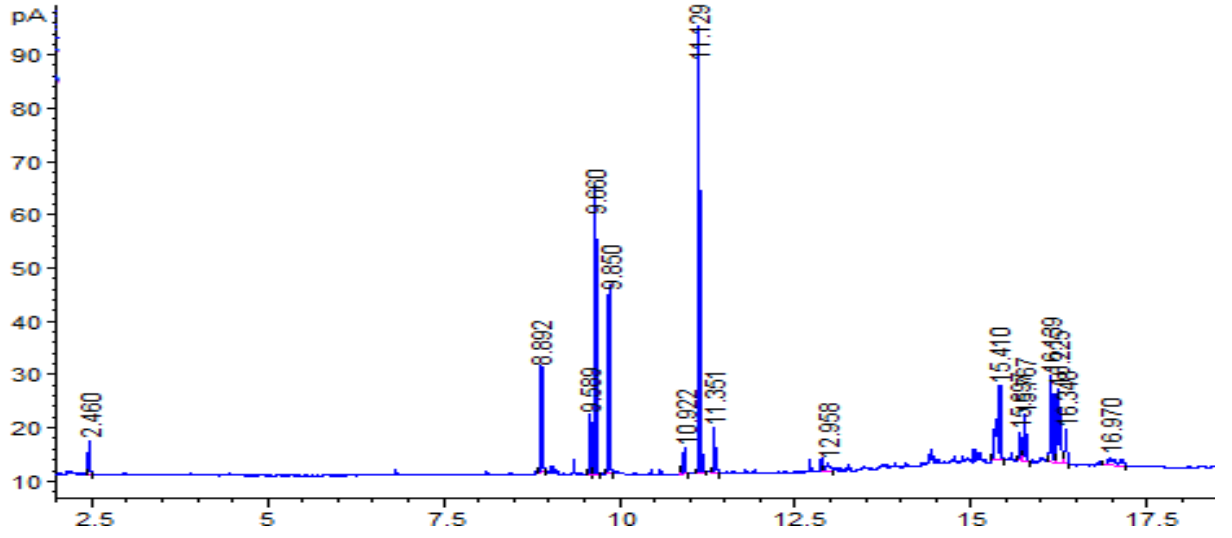
Şekil A.57 : 90 Bileşiğine ait kütle spektrum yarılımları.



Şekil A.58 : 90 Bileşiğine ait ^1H spektrumu.



Şekil A.59 : 90 Bileşiğine ait ^{13}C spektrumu.



Şekil A.60 : Dimetil 2-(3-(furan-2-il)alliliden)malonat (76) bileşiğinin (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat bileşiği (80) ile reaksiyonuna ait gaz kromatogramı.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Selime KAHRAMAN

Doğum Yeri ve Tarihi: Şumnu-Bulgaristan, 21 Nisan 1989

Adres: Çamlıkaltı mah. Özlem Sk. No: 11
Halkalı-K.Çekmece/İstanbul

E-Posta: selime.kahraman@hotmail.com

Lisans: Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü, 2011.

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

- Reactions of Conjugated Chalcones and Diazo Compounds, **Kahraman, S.**, Güngör, F.Ş., Anaç, O., Poster Sunumu, 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, *International Congress*, 17-21 Haziran, 2012 İstanbul, Türkiye.