

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLACA YÖNELİK HETEROSİKLİK TÜREVLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Türkan GÜNEŞ

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

HAZİRAN 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İLACA YÖNELİK HETEROSİKLİK TÜREVLERİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Türkan GÜNEŞ
(509111033)**

Kimya Anabilim Dalı

Kimya Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Olcay ANAÇ

HAZİRAN 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 509111033 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Türkan GÜNEŞ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**İLACA YÖNELİK HETEROSİKLİK TÜREVLERİN 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, tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin çeşitli metal katalizörler ve çeşitli diazo bileşikler varlığında reaksiyonları incelenmiştir.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve yardımlarıyla yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, her aşamada sabırla, bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan sevgili hocam Dr. Füsün Şeyma GÜNGÖR'e, GC-MS analizlerinde yardımcı olan Şerif CANSEVER'e, deneysel çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Hatice Nur KUBİLAY, Selime KAHRAMAN, Emre ÖZGÜZ ve Günce Ezgi CİNAY'a, her zaman desteğini hissettiğim sevgili arkadaşım Gökşen BULUT'a ve çalışmama maddi destek sağlayan İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü'ne teşekkür ederim.

Son olarak maddi ve manevi her zaman yanımda olan; sevgi, anlayış ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Nurten GÜNEŞ, babam Bayram GÜNEŞ ve kardeşim Nuran GÜNEŞ'e çok teşekkür ederim.

Haziran 2013

Türkan Güneş
(Kimyager)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xix
SUMMARY	xxi
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1 Metal Karben Oluşumu ve Reaksiyonları	3
2.1.1 Diazo bileşiklerinin çoklu bağlarla olan siklopropanlaşma reaksiyonları ..	3
2.1.2 Diazo bileşiklerinin C-H araya girme reaksiyonları	6
2.1.3 Diazo Bileşiklerinin İlid Oluşumu Reaksiyonu	8
2.1.3.1 İlidlerin yapısı ve oluşumu.....	8
Karbonil ilidler	9
α,β -/ $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Konjuge karbonil ilidlerin elektrohalkalaşması ile	
dihidrofuran ve dihidrooksepin sentezi.....	10
Karbonil ilidlerin moleküllerarası formal [3+2] siklokatalıma reaksiyonları	
.....	17
2.2 Diazo Bozunma Reaksiyonlarında Katalizörün Etkisi.....	18
2.2.1 Rodyum katalizörler varlığında diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumu	
.....	19
2.2.2 Bakır katalizörler varlığında diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumu ...	20
3. DENEYSEL KISIM.....	23
3.1 Kullanılan Kimyasallar	23
3.2 Kullanılan Cihazlar	23
3.3 Diazo Bileşiklerinin Sentezi.....	24
3.3.1 1-Diazo-1-fenilpropan-2-on sentezi (40) [73].....	24
3.3.2 (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (42) [74].....	24
3.3.3 Dimetil diazomalonat sentezi [75]	26
3.3.3.1 Tosil azid sentezi.....	26
3.3.3.2 Dimetil diazomalonat sentezi	26
3.4 Tiyofen-2-karbaldehit ile Diazo Bileşiklerinin Reaksiyonları	27
3.4.1 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile	
reaksiyonu	27
3.4.2 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile	
reaksiyonu	28
3.4.3 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin Dimetil diazomalonat ile reaksiyonu ..	29
3.5 Tiyofen-2-karbaldehit ile Etil Asetoasetat Bileşiğinin Aldol Kondenzasyonu	30
3.6 (E)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat Bileşiğinin Dimetil	
diazomalonat ile Reaksiyonu	30

4. SONUÇ	31
KAYNAKLAR.....	37
EKLER.....	43
ÖZGEÇMİŞ	61

KISALTMALAR

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

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 : Tiyofen-2-karbaldehit ve dimetil diazomalonatın 90°C sıcaklıkta farklı katalizörler varlığında ürün dağılımı	36
---	----

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : α,β -Konjuge karbonil bileşiklerinin katalitik ortamda dimetil diazomalonat ile reaksiyonları.	1
Şekil 1.2 : Furan-2-karbaldehit ile etil diazoasetat bileşiğinin reaksiyonu.	2
Şekil 2.1 : Karben kompleksleri.	3
Şekil 2.2 : Diazo bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar.	3
Şekil 2.3 : Alkenlerle diazo bileşiklerinin reaksiyonu.	4
Şekil 2.4 : α -Diazoketonların (1) vinileterlerle Rh-katalizli reaksiyonu.	4
Şekil 2.5 : Diazo piruvat bileşiğinin sikloheksen ve dihidropiran ile verdiği reaksiyonlar.	5
Şekil 2.6 : Sikloheksedienin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.	5
Şekil 2.7 : C-H Araya girme reaksiyonlarının oluşumu.	6
Şekil 2.8 : C-H Araya girme reaksiyonu mekanizması.	6
Şekil 2.9 : Yarışan C-H araya girme ve siklopropanlaşma reaksiyonlarına katalizörün etkisi.	7
Şekil 2.10 : Yarışan C-H araya girme ve siklopropanlaşma reaksiyonlarına diazo bileşiğinin etkisi.	7
Şekil 2.11 : Moleküllü C-H araya girme reaksiyonları.	8
Şekil 2.12 : İlid oluşumu.	8
Şekil 2.13 : Karbonil ilid oluşumu.	9
Şekil 2.14 : Didöteryodiazometan ve monomerik formaldehitin fotokimyasal reaksiyonu.	10
Şekil 2.15 : Diazotetrakis(triflorometil)siklopentadienin tetrametilüre varlığındaki fotokimyasal reaksiyonu.	10
Şekil 2.16 : α - Metoksimetilen ketonların etil diazoasetat ile reaksiyonu.	11
Şekil 2.17 : α - ve β -İononun diazo bileşikleriyle $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizli reaksiyonu. ...	12
Şekil 2.18 : Z-tri-süstitüye konjuge ketonlarla dimetil diazomalonatın reaksiyonu.	12
Şekil 2.19 : Tetra-süstitüye konjuge keton (22) ile dimetil diazometilmalonatın reaksiyonu.	13
Şekil 2.20 : α,β -Konjuge esterler ile diazo β -dikarbonillerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığındaki reaksiyonundan dihidrofuran oluşumu.	13
Şekil 2.21 : Stereoseçici palladyum-katalizörlüğünde indol-3-akriloil türevi Oppozet's kiral sultam (bornan[10,2]sultam) ile diazometanın siklopropanlaşma reaksiyonu.	14
Şekil 2.22 : Schiff-bazı rutenyum(II) kompleksi katalizörlüğünde metil metakrilatın enantioseçici siklopropanlaşması.	14
Şekil 2.23 : $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığında stirildikarbonil bileşikleriyle diazobiskarbonillerin reaksiyonu.	15
Şekil 2.24 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde stirildiazoasetat ile sinnamaldehitin reaksiyonu.	15
Şekil 2.25 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde stirildiazoasetat ile benzaldehitin reaksiyonu.	16

Şekil 2.26 : Rh ₂ (OAc) ₄ katalizörlüğünde metil stirildiazoasetat ile sinnamaldehit türevlerinin reaksiyonu.	16
Şekil 2.27 : 1,3-Dipol yapılarının genel gösterimi.	17
Şekil 2.28 : Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonlarının genel gösterimi.	17
Şekil 2.29 : Moleküllerarası formal [3+2] siklokatılma reaksiyonu sonucu dioksalan elde edilen ilk çalışma.	17
Şekil 2.30 : Olefin varlığındaki diazo bozunma reaksiyonu.	18
Şekil 2.31 : Karben oluşum mekanizması.	19
Şekil 2.32 : Liganddaki olefin zincirinin uzunluğuna göre ürün değişimi.	20
Şekil 3.1 : 1-Diazo-1-fenilpropan-2-on (40) bileşiğinin sentezi.	24
Şekil 3.2 : (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (42) bileşiğinin sentezi.	25
Şekil 3.3 : Tosil azid sentezi.	26
Şekil 3.4 : Dimetil diazomalonat sentezi.	26
Şekil 3.5 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile reaksiyonu.	27
Şekil 3.6 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile reaksiyonu.	29
Şekil 3.7 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.	30
Şekil 3.8 : Tiyofen-2-karbaldehit ile etil asetoasetatın aldol reaksiyonu.	31
Şekil 3.9 : (E)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.	30
Şekil 4.1 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin diazo bileşikleri ile reaksiyonlarının genel gösterimi.	31
Şekil 4.2 : C-H araya girme ürünü (44) oluşum mekanizması.	32
Şekil 4.3 : Dioksalan ürün (45) oluşum mekanizması.	32
Şekil 4.4 : 45 bileşiğine ait NOESY spektrumu.	33
Şekil 4.5 : Epoksi ürün (46) oluşum mekanizması.	34
Şekil 4.6 : Epoksi ürün (47) oluşum mekanizması.	34
Şekil 4.7 : 46 bileşiğine ait COSY spektrumu.	35
Şekil 4.8 : Dioksalan ürün (48) oluşum mekanizması.	36
Şekil 4.9 : Dimetil diazomalonat bileşiğinden dimer oluşumu.	36
Şekil A.1 : 40 bileşiğinin IR spektrumu.	44
Şekil A.2 : 40 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	44
Şekil A.3 : 42 bileşiğinin IR spektrumu.	45
Şekil A.4 : 42 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	46
Şekil A.5 : 43 bileşiğinin IR spektrumu.	47
Şekil A.6 : 43 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	47
Şekil A.7 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.	48
Şekil A.8 : 44 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.	48
Şekil A.9 : 44 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	49
Şekil A.10 : 44 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.	49
Şekil A.11 : 45 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.	50
Şekil A.12 : 45 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	50
Şekil A.13 : 45 bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.	51
Şekil A.14 : 46 bileşiğinin IR spektrumu.	51
Şekil A.15 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.	52
Şekil A.16 : 46 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.	52
Şekil A.17 : 46 bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.	53

Şekil A.18 : 46 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	53
Şekil A.19 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.	54
Şekil A.20 : 47 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.....	54
Şekil A.21 : 47 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	55
Şekil A.22 : 48 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.....	55
Şekil A.23 : 48 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	56
Şekil A.24 : 48 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	56
Şekil A.25 : Ham etil 3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetilen)bütanoat bileşiğinin gaz kromatogramı.	57
Şekil A.26 : 49 bileşiğinin IR spektrumu.	57
Şekil A.27 : 49 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.....	58
Şekil A.28 : 49 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	58
Şekil A.29 : 49 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.....	59

İLACA YÖNELİK HETEROSİKLİK TÜREVLERİN SENTEZİ

ÖZET

Organik kimyada önemli rol oynayan heterosiklik bileşikler, doğal bir çok bileşiğin anahtar yapısını ve bir çok ilaç etken maddenin de fonksiyonel grubunu oluştururlar.

Metalo-karbenoidlerin karbonil bileşikleriyle reaksiyonlarında karbonil-ilidler oluşur. Bu karbonil-ilidler molekül içi halkalaşma reaksiyonlarına girerek epoksitler [1,3-], dihidrofuranlar [1,5-], dioksoller [1,5-], dihidrobenzoksepinler [1,7-] yapabilirler. Yine bu karbonil-ilidler moleküller arası halkalaşma reaksiyonlarına girerek formal [2+1]/[4+1]/[6+1] ürünlerini de oluşturabilirler. Bu reaksiyonlarla oluşturulan optikçe aktif molekül iskeletleri sıklıkla biyolojik aktif bileşiklerde bulunurlar. Bu bakımdan ürünler uygun ara-yapılar olarak daha gelişmiş fonksiyonlu türevlere dönüştürülebilirler.

İlk olarak 1966 yılında Hodge ve 1967 yılında Spencer tarafından incelenen α,β -konjuge ketonların karbenlerle olan reaksiyonları, Anaç ve grubu tarafından ele alınarak çeşitli konjuge aldehit, keton ve ester bileşiklerinin karbenlerle reaksiyonları şeklinde genişletilerek incelenmiştir. Ele alınan konjuge yapılardan konjuge aldehitler ağırlıklı olarak dioksol türevlerini verirken, geometrik olarak uygun konumda bulunan konjuge keton ve esterler katalitik ortamda 1,5-halka kapanması reaksiyonları ile dihidrofuran türevlerini oluşturmuşlardır.

Bu çalışmada α,β -konjuge karbonil grubu içeren heterosiklik bir aldehit olan tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on, (E)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ve dimetil diazomalonat gibi üç farklı diazo bileşiği ile $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığındaki reaksiyonları, ayrıca yine tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin dimetil diazomalonat ile farklı bakır katalizörleri – $Cu(acac)_2$, $Cu(hfacac)_2$ – varlığında da reaksiyonları incelenmiştir.

Anaç ve ekibinin önceki çalışmalarına paralel olarak α,β -doymamış aldehitlerden türetilen ilidlerin elektrofilik aldehit karbonuna [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile kapanmayı tercih ettikleri ve süstitüye karbonil-ilid üzerinden 1,3-dioksol türevleri oluşturduğu gözlenmiştir. Dioksolan oluşumunda, karbenin karbonil oksijenine atak etmesi ile oluşan karbonil-ilid daha sonra kendini oluşturan karbonil bileşiği ile formal [3+2] siklokatılma reaksiyonu ile meydana geldiği görülmüştür.

Çalışmada tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on (donör-akseptör özellikli) ile $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığındaki reaksiyonunda aldehit C-H'ına araya girme ürünü üzerinden (E)-4-hidroksi-3-fenil-4-(tiyofen-2-il)büt-3-en-2-on (Büchner-Curtius-Schlotterbeck reaksiyonu analogu) ile [2+1] epoksi ürünü üzerinden yürüyen [3+2] katılma ürünü 1-(4-fenil-2,5-di(tiyofen-2-il)-1,3-dioksolan-4-il)etanon bileşikler elde edilmiştir. Çıkış aldehitin donör-akseptör özellikteki (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat bileşiği ile $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığındaki reaksiyonunda [2+1] epoksi ürünü (E)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat tek ürün olarak elde edilmiştir. Son olarak da, çıkış bileşiğin, sadece

dimetil diazomalonat ile (akseptör-akseptör özellikli) farklı katalizörler - $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ varlığındaki reaksiyonları karşılaştırılmıştır ve ürün dağılımındaki etkiler irdelenmiştir.

Çalışmada ayrıca ileriye yönelik olarak, elektrosiklik halka kapama reaksiyonlarında kullanılmak üzere α,β -doymamış biskarbonil fonksiyonu içeren etil 3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetlen)butanoat bileşiği sentezlenmiştir.

Elde edilen ürünlerin yapıları GC-MS analizleri, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır.

THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC DERIVATIVES PIONEERING TO DRUG FORMATION

SUMMARY

Compounds classified as heterocyclic probably constitute the largest and most varied family of organic compounds and play an important role in the key structure of a natural compound and the functional group they form a lot of drug of the active ingredient.

Aromatic heterocycles are ubiquitous in nature and consistently remain at the forefront of biological and medicinal chemistry research. In pharmaceutical drug design, a variety of heterocycles are repeatedly used as the pharmacophore for the development of therapeutic targets. Therefore, there is considerable interest in new methods for the formation and elaboration of heterocycles.

In this study the intermolecular reactions of electron-rich sulfur heterocycle with copper and rhodium carbenoids discussed.

The chemistry of metal carbenoids with electron-rich heterocycles can lead to a variety of interesting transformations. By considering the steric and electronic factors associated with the heterocycle and the metal carbenoid, a consistent mechanistic explanation for this chemistry can be made. This will greatly assist in the development of further synthetic advances in this area.

It is possible to obtain heterocyclic compounds from the metal catalyzed reactions between α,β -unsaturated carbonyl compounds and suitable reactive compounds.

The creation of carbonyl ylides from the reaction of diazo compounds with aldehydes in the presence of Rh(II) catalysts, has significantly broadened their applicability for natural product synthesis. The ease of the generating the dipole, the rapid accumulation of polyfunctionality in a relatively small molecular framework, the high stereochemical control of the subsequent [3+2]-cycloaddition, and the fair predictability of its regiochemistry have contributed to the popularity of the reaction. When reacting components are themselves cyclic or have ring substituents, complex multicyclic arrays, such as those contained in drugs and natural products, can be constructed in a single step.

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 metal.

To emphasize one point the carbenoids are considered in terms of three classes: acceptor, acceptor-acceptor and donor-acceptor carbenoids. Unusual catalytic asymmetric transformations can be achieved with this chemistry while asymmetric induction is strongly influenced by how the carbenoid can approach the heterocycles.

Intramolecular or intermolecular reaction of metallo-carbenoids with carbonyl compounds have been widely studied as one of the useful methods for generation of carbonyl ylides which undergo electrocyclization to oxiranes by 1,3-dipole intermediate. This 1,3-dipole intermediate or oxirane derivative itself might undergo a subsequent 1,3-dipolar cycloaddition, in the presence of dipolarophiles which has been utilized as a synthetic method of five-membered heterocycles. The formal [2+1]/[4+1]/[6+1] annulations of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds has been widely applied in enantioselective construction of rings such as epoxides, cyclopropanes, dihydrofurans, dioxoles, dihydrobenzoxepines and their other possible derivatives.

Carbene reactions with α,β -conjugate ketones had been investigated, firstly in 1966 by Hodge and in 1967 by Spencer. Anaç's group also studied the carbenoid reactions of various conjugated aldehyde, ketone and ester compounds. While dioxole derivatives were obtained from aldehydes, 1,5-dihydrofuran derivatives were synthesized from ketones and esters.

The origins of the formation of conjugated vinyl, styryl carbonyl ylides may be either the catalyzed decomposition of diazo compounds with carbonyl compounds or thermal/photochemical cleavage of vinyl/styryl oxiranes. An alkenyl group can be attached to at least one of the carbon atoms of carbonyl ylide. In order to produce conjugated carbonyl ylides being that are 1,3-dipoles, the starting compounds may be either conjugated carbonyl or conjugated diazo compound or both. In this reaction, the formation of a carbonyl ylide by an attack of a metallo-carbenoid intermediate onto the lone pair of electrons of a carbonyl group represents a particularly useful approach.

In recent years, Mass and co-workers and Huisgen and co-workers have shown that it is possible to trap carbonyl ylide adducts intermolecularly, by the [3+2] reactions of unsaturated aldehydes with some α -diazo- α -(trimethylsilyl)acetates and dimethyl diazomalonate with or without a metal catalyst to furnish the diastereomeric 1,3-dioxolanes and oxiranes. However, they did not observe any 1,5-cyclization of carbonyl ylides in these trapping reactions. Probably, the initially formed 1,5-dipole was weakly stabilized because of non-aromatic terminal groups. Several trapping agents (dipolarophiles) activated by electron-attracting group/groups were then used successfully to determine the stereointegrity of the carbonyl ylide, but in some cases the stereointegrity was lost.

Conjugated carbonyl ylides containing conjugation at carbonyl/diazo (or both) groups may represent different kinds of charge separation, depending on the present substituents. If the possibility of both 1,5- and 1,7-electrocyclizations exists, the latter is often preferred because of the larger orbital coefficients at the termini of the conjugated system involving the 8π electrons. On the other hand the former 1,5-dipolar bond structure may also be stabilized by a charge-controlled step.

In addition, the donor/acceptor characters of the substituents present at the starting diazo and carbonyl compounds were also specified (the terms 'donor' and 'acceptor' refer, respectively, to electron donation or withdrawal through resonance effects). In each category, the stabilities were reviewed, especially with respect to 1,3- and 1,5-

charge separations and also steric crowding on the terminal carbons. Epoxy formation was a 1,3-dipolar addition and dihydrofuran formation over a 1,5-electrocyclization was very sensitive to the availability of 1,5-dipole (charge-controlled electrocyclic reaction). On the other hand, a 1,7-electrocyclization was very sensitive to the availability of pre-ring conformation. The primary spatial requirement for the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition is that the distance between the two reacting centers should be sufficiently short so that effective three center overlap of the dipole with the dipolarophile can occur.

The great majority of literature reports on carbonyl ylides are dominated by 1,3-dipolar cycloaddition reactions rather than cyclization of the dipole to produce the oxirane ring system.

Rh(II)-mediated carbenoid intramolecular C-H insertion reactions have application in organic synthesis. The factors that govern the site selectivity of the C-H insertion include electronic, steric and conformational factors.

In this study, an α , β - conjugated aldehyde compound that contains thiophene function -thiophene-2-carbaldehyde- was selected and reacted with three different diazo compounds such as 1-diazo-1-phenylpropane-2-one, (*E*)-methyl 2-diazo-4-phenylbut-3-enoate and dimethyl diazomalonate in the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ catalyst. Moreover, the reactions were repeated with thiophene-2-carbaldehyde and dimethyl diazomalonate in the presence two more copper catalyst and products distributions were examined.

The reaction with thiophene-2-carbaldehyde and 1-diazo-1-phenylpropane-2-one (having donor-acceptor property) in the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ catalyst, two diastomeric dioxolane derivatives, 1-(4-phenyl-2,5-di(thiophen-2-yl)-1,3-dioxolan-4-yl) ethanone, were obtained approximately at similar ratios. In this reaction, a minor product (*Z*)-4-hydroxy-3-phenyl-4-(thiophen-2-yl) but-3-en-2-one was also determined. This *Z*-enol compound was derived from aldehydic C-H insertion product.

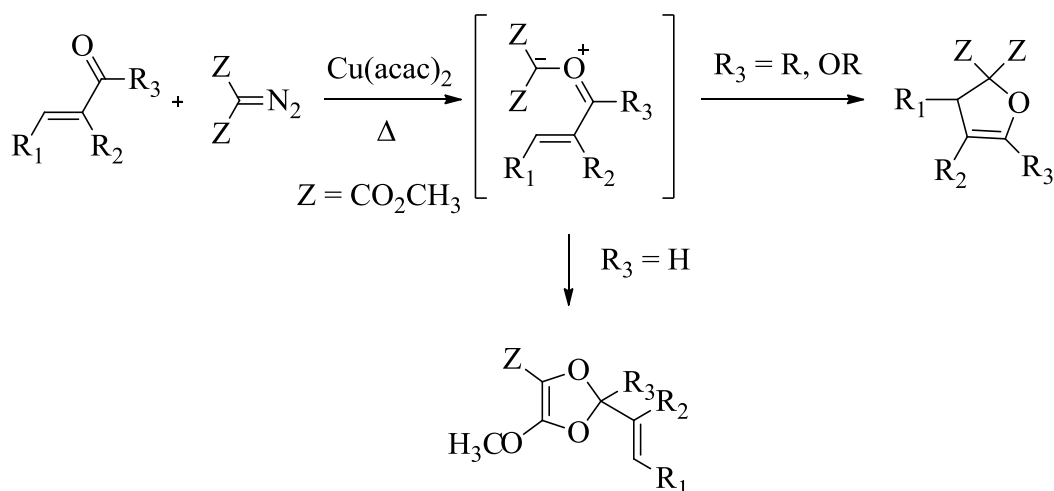
The reaction of thiophene-2-carbaldehyde with (*E*)-methyl 2-diazo-4-phenylbut-3-enoate (having donor-acceptor property) in the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ catalyst epoxy derivative (*E*)-methyl 2-styryl-3-(thiophen-2-yl)oxirane-2-carboxylate was obtained as a single product.

Finally the reactions of thiophene-2-carbaldehyde compound with dimethyl diazomalonate (acceptor-acceptor property) in the presence of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ and $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ catalysts, epoxide and dioxolane products nearby dimers were observed at different rates.

The structure of products are determined by GC-MS analysis and ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra.

1. GİRİŞ

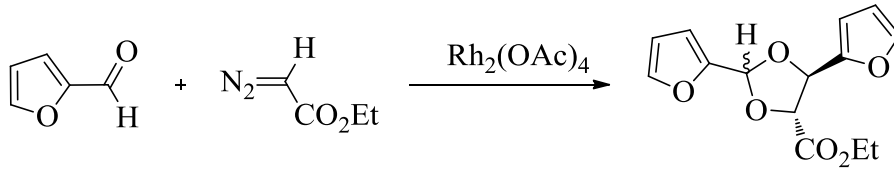
Organik kimyada önemli rol oynayan heterosiklik bileşikler doğal bir çok bileşiğin anahtar yapısını ve bir çok ilaç etken maddenin de fonksiyonel grubunu oluştururlar [1]. İlk olarak 1966 yılında Hodge ve 1967 yılında Spencer tarafından incelenen α,β -konjuge ketonların karbenlerle olan reaksiyonları [2,3], Anaç ve grubu tarafından ele alınarak çeşitli konjuge aldehit, keton ve ester bileşiklerinin karbenlerle reaksiyonları şeklinde genişletilerek incelenmiştir. Ele alınan konjuge yapılardan aldehitler dioksol türevlerini verirken [4, 5], geometrik olarak uygun konumda bulunan keton ve esterler katalitik ortamda 1,5-halka kapanması reaksiyonları ile dihidrofuran türevlerini oluşturmuşlardır (Şekil 1.1) [6].



Şekil 1.1 : α,β -Konjuge karbonil bileşiklerinin katalitik ortamda dimetil diazomalonat ile reaksiyonları.

Dioksol ve dihidrofuran oluşumları konjuge karbonil ilidlerin üzerinden gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonlarla oluşturulabilen optikçe aktif molekül iskeletleri sıklıkla biyolojik aktif bileşiklerde bulunurlar. Bu bakımdan ürünler uygun ara yapılar olarak daha gelişmiş fonksiyonlu türevlerine dönüştürülebilirler.

Daha önce 1999 yılında Wenkert ve Khatuya tarafından furan-2-karbaldehit kullanılarak ve etil diazo asetat bileşiği ile yapılan çalışma Şekil (1.2) de verilmiştir [7].



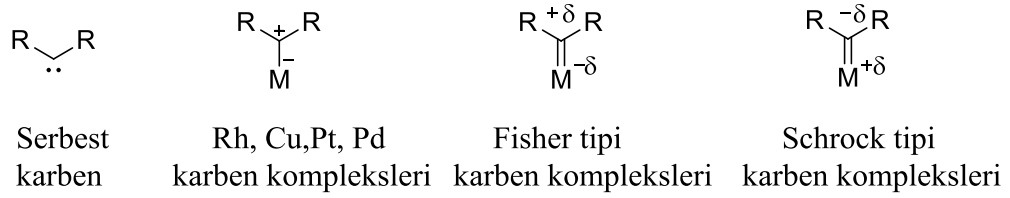
Şekil 1.2 : Furan-2-karbaldehit ile etil diazoasetat bileşiğinin reaksiyonu.

Bu çalışmada α,β -konjuge karbonil grubu içeren bir heterosiklik bileşik olan tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on, (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ve dimetil diazomalonat gibi farklı diazo bileşikleri ile Rh₂(OAc)₄ katalizörü varlığındaki reaksiyonları ve yine tiyofen-2-karbaldehit bileşiği ile dimetil diazomalonat bileşiğinin farklı bakır katalizörü varlığında reaksiyonlarının ürün dağılımlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Ve ayrıca elektrosiklik halka kapama reaksiyonlarında kullanılmak üzere α,β -doymamış biskarbonil fonksiyonu içeren etil 3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetilen)butanoat bileşiği sentezlenmiştir.

2. TEORİK KISIM

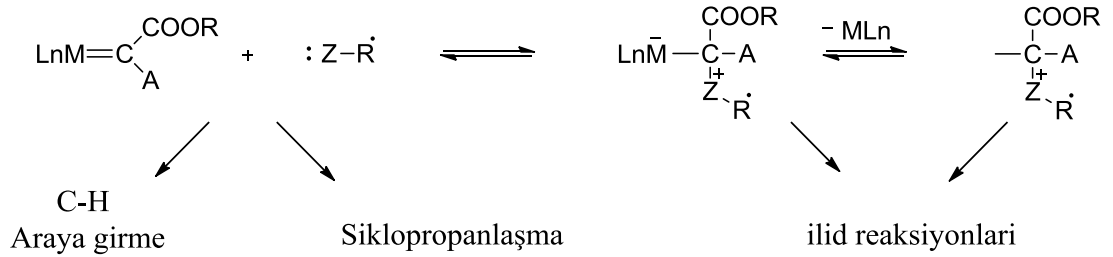
2.1 Metal Karben Oluşumu ve Reaksiyonları

Karbenler genellikle elektronca eksik divalent reaktif ara ürünlerdir. Karbenlerin reaktiviteleri onlara bağlı süstitüentlerin elektronik özellikleri ile doğrudan ilgilidir. Şekil 2.1’de metal karben kompleksleri genel olarak özetlenmiştir [8].



Şekil 2.1 : Karben kompleksleri.

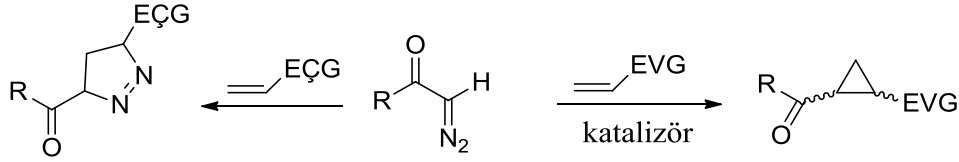
Diazo bileşiklerinden oluşan karben ve karbenin geçiş metali katalizörlüğünde bozunması ile oluşan karbenoid ara ürünleri, siklopropanlaşma, araya girme ve ilid oluşumu reaksiyonlarını verirler (Şekil 2.2) [9].



Şekil 2.2 : Diazo bileşiklerinin verdiği reaksiyonlar.

2.1.1 Diazo bileşiklerinin çoklu bağlarla olan siklopropanlaşma reaksiyonları

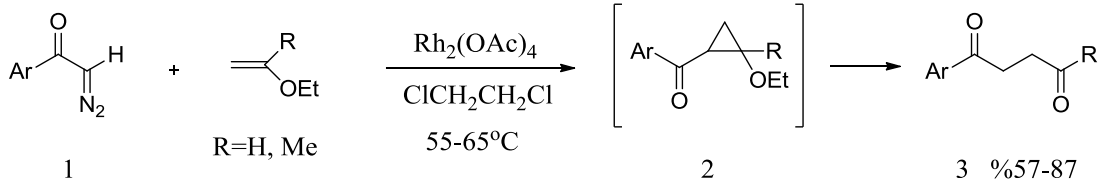
Siklopropan oluşumu metal karben reaksiyonları arasında en iyi bilinenlerdendir. Diazo bileşiklerinin metal katalizörü varlığında doymamış bir yapıyla [2+1] reaksiyonuyla elde edilir. Doymamış yapının elektronca zengin ya da eksik oluşu siklopropanlaşma mekanizmasını etkilemektedir. Karbon-karbon çift bağına bağlı elektron verici gruplar (EVG) bu katalitik reaksiyonu kolaylaştırırken [10] elektron çekici gruplar (EÇG) bu reaksiyonu engellemektedir [11] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 : Alkenlerle diazo bileşiklerinin reaksiyonu.

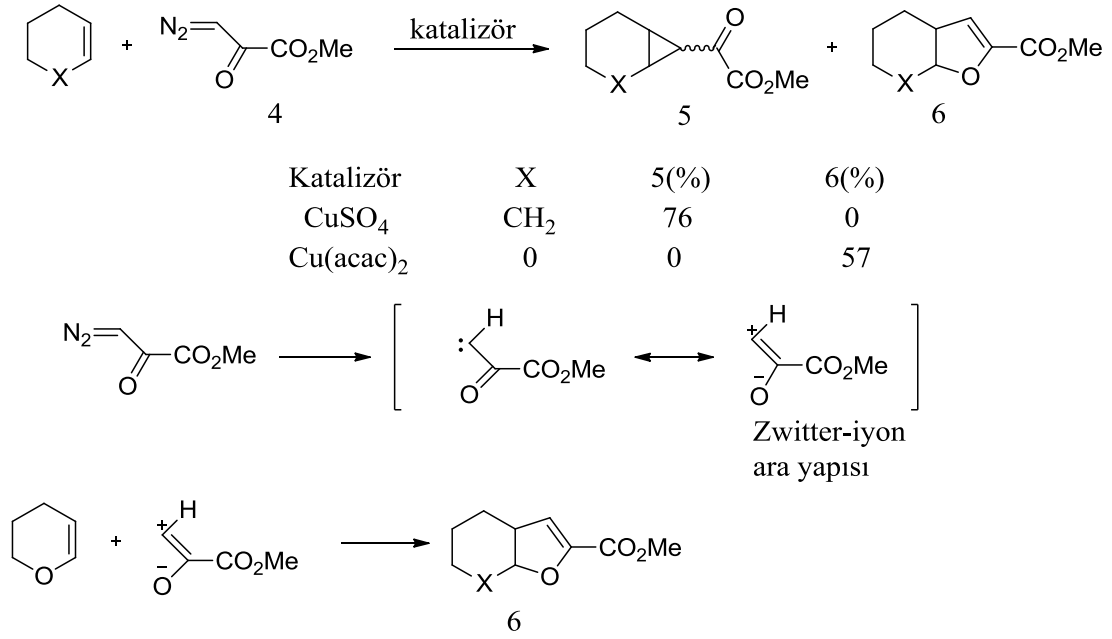
α -Diazokarbonil bileşiklerinin metal katalizli reaksiyonlarında siklopropan türevlerinin oluşumu beklenen bir durumdur [12-15].

Hem elektron verici hem elektron çekici grupları içeren siklopropanlar halka açılımına eğilimlidir [16]. Örneğin α -diazoketonların (1) vinileterlerle Rh-katalizli reaksiyonunda oluşan elektron çekici karbonil ve elektron verici alkoksi grubunu taşıyan siklopropan ürünü (2) yine Rh-katalizli ortamda açılarak 1,4-diketon türevlerini (3) vermektedir (Şekil 2.4) [17].



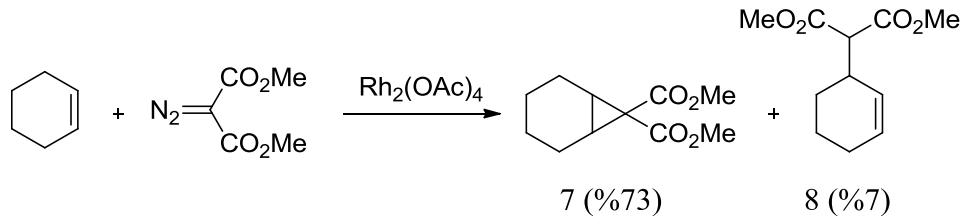
Şekil 2.4 : α -Diazoketonların (1) vinileterlerle Rh-katalizli reaksiyonu.

Tek elektron çekici grubu olan yukarıdaki diazo bileşiğinin aksine iki elektron çekici grubu olan 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 bir örnek olarak sikloheksen ile 4 no'lu diazo pirüvat bileşiğinin reaksiyonundan siklopropan türevi (5) elde edilir. Dihidropiran ile reaksiyonunda ise siklopropan türevi yerine dihidrofuran ürünü (6) elde edilir [18] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 : Diazo pirüvat bileşiğinin sikloheksen ve dihidropiran ile verdiği reaksiyonlar.

Sikloheksenin dimetil diazomalonat ile reaksiyonunda siklopropanların (7) yanında C-H araya girme ürünü (8) elde edilmiştir [19,20] (Şekil 2.6). Sikloheksen bileşiği fonksiyonlandırıldığında C-H araya girme ürününün oranı artmaktadır.

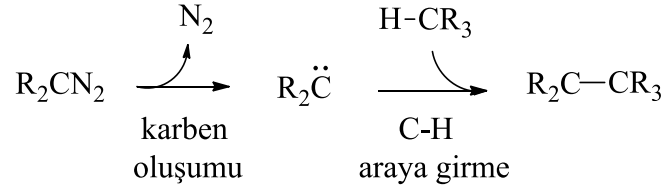


Şekil 2.6 : Sikloheksedienin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.

Karbonil süstitüye diazo bileşikler siklopropanlaşma reaksiyonlarında tercih edilen reaktiflerdir. Doğal ürünlerin, doğal ve sentetik aminoasitlerin, nükleositlerin sentezinde çok geniş alanda kullanılmaktadır. Diazokarbonil bileşiklerinin verdiği siklopropanlaşma reaksiyonlarında hızı belirleyen aşama diazonun bozunma aşamasıdır. Bu aşamaya hem diazo bileşiği hem de katalizörün ligandı etki eder. Diazo karbonunda karbonil süstitüsyonunun artması diazokarbonil bileşiğindeki kararlılığı artırır [21]. Diazoamidler, diazoesterlerden ve diazoesterler diazoketonlardan daha kararlı ve dolayısıyla daha az reaktiftir. Geçiş metal katalizörünün ligandları da elektrofilik reaksiyonda etkin bir parametredir.

2.1.2 Diazo bileşiklerinin C-H araya girme reaksiyonları

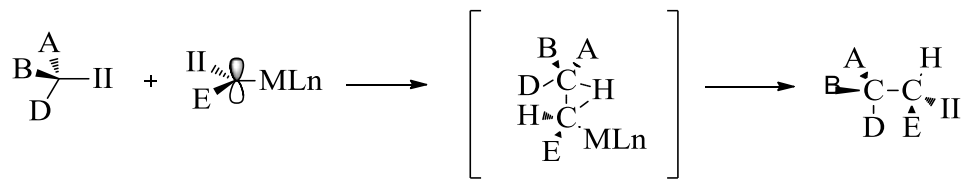
Diazo bileşiklerinin C-H araya girme reaksiyonları yeni karbon-karbon bağları oluşturmakta (Şekil 2.7) ve keşfedildiği 1956 yılından beri dikkat çekmektedir [22].



Şekil 2.7 : C-H Araya girme reaksiyonlarının oluşumu.

Bu reaksiyonlarda hem oluşan karbenin kararlılığını kontrol etmek, hem de karbenin reaktivitesini kaybetmesini engellemek gerekir. Reaksiyonlarda ki karbenler, termal ve fotokimyasal olarak ya da geçiş metal katalizörü varlığında diazoalkanların bozunmasıyla elde edilebilirler. Geçiş metalleri olarak bakır ve rodyum katalizörler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bakırın etkinliği rodyuma göre daha düşüktür ve bakır katalizörler geometrik olarak rijit yapılarda etkili olmamaktadırlar. Rodyum katalizörler ise araya girme reaksiyonları için oldukça etkili olmalarına rağmen seçicilikleri düşüktür ancak rodyuma bağlı ligandlar değiştirilerek seçicilik kontrol edilebilmektedir [23].

Doyle tarafından ortaya atılan ve Nakamura tarafından onaylanan reaksiyon mekanizmasına göre karben karbonu ile araya girme reaksiyonunun gerçekleşeceği C-H arasında üç üyeli bir halka oluşumu gerçekleşmekte ve eş zamanlı olarak bu yapıdan metal katalizörler ayrılmaktadır (Şekil 2.8) [24, 25].



Şekil 2.8 : C-H Araya girme reaksiyonu mekanizması.

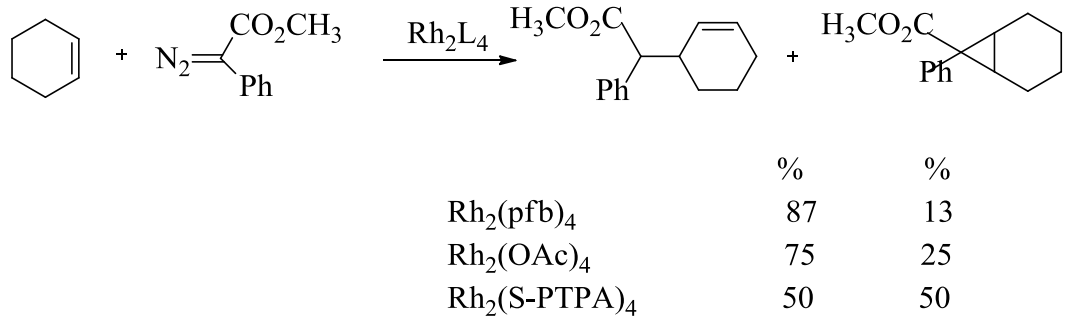
Metal katalizörün ligandlarının veya E grubunun elektron çekici olması reaktiviteyi arttırırken seçiciliği azaltır. Bu gruplardaki sterik engeller ise stereoseçiciliği değiştirir [23].

C-H araya girme reaksiyonlarında, kararlılıkları nedeniyle diazoester ve diazoamidler sıklıkla kullanılırlar. Diazo bozunma reaksiyonlarındaki reaktivite diazo bileşiğinin bazlığı ile doğru orantılıdır:

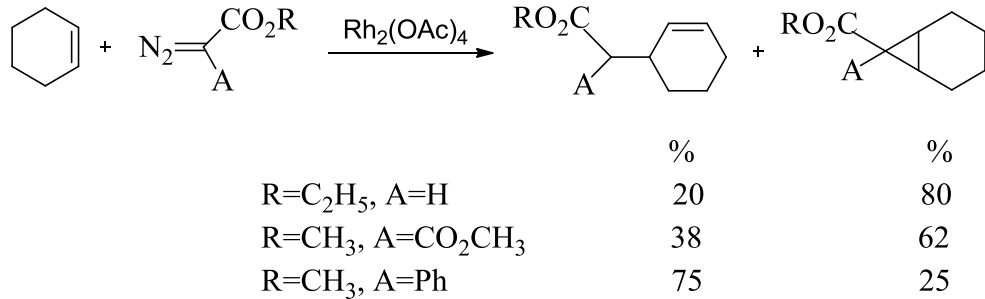
Diazoalkan > Aril diazometan > Diazoketon > Diazoasetoasetat > Diazomalonat

Moleküllerarası ve moleküliçi araya girme reaksiyonlarına ait çok sayıda araştırma mevcuttur. Moleküliçi araya girme reaksiyonları daha rijit yapılar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu nedenle de moleküliçi reaksiyonlarda daha etkin katalizörler olan rodyum (II) tuzları kullanılmaktadır [26].

Allilik C-H araya girme reaksiyonu ile siklopropanlaşma yarışan reaksiyonlardır ancak katalizöre (Şekil 2.9) ve kullanılan diazo bileşiğine (Şekil 2.10) bağlı olarak seçicilik gözlenir.

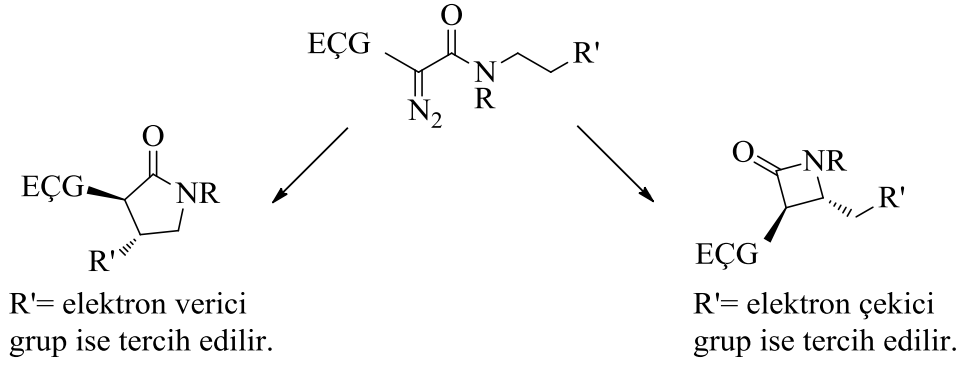


Şekil 2.9 : Yarışan C-H araya girme ve siklopropanlaşma reaksiyonlarına katalizörün etkisi.



Şekil 2.10 : Yarışan C-H araya girme ve siklopropanlaşma reaksiyonlarına diazo bileşiğinin etkisi.

Araya girme reaksiyonunun moleküldeki hangi C-H bağında gerçekleşeceği de önemli bir araştırma konusu olmuştur. Moleküliçi C-H araya girme reaksiyonlarında 5 üyeli halka oluşumu tercih edilmektedir. Ancak diazoasetoasetamid ve diazomalonamid kullanıldığı durumlarda 4 üyeli halka (β-laktam) oluşumu söz konusu olmaktadır. Bunun sebebi, γ-karbonundaki elektron yoğunluğunun azalmasıdır (Şekil 2.11) [27-29].

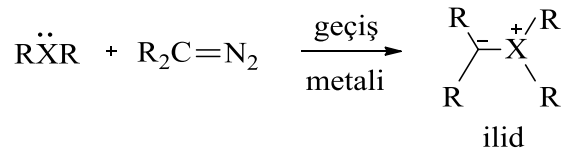


Şekil 2.11 : Moleküliçi C-H araya girme reaksiyonları.

2.1.3 Diazo Bileşiklerinin İlid Oluşumu Reaksiyonu

2.1.3.1 İlidlerin yapısı ve oluşumu

İlidler pozitif yüklenmiş bir heteroatom ve ona bağlı ortaklanmamış elektron çifti içeren karbon atomundan (karbanyon) oluşan ara yapılardır. Bu reaktif ara yapıların kullanılmasıyla çok sayıda yararlı dönüşüm reaksiyonları gerçekleştirilmektedir [30]. İlid oluşumu için onyum tuzlarından kuvvetli bir bazla proton ya da silil çıkarılması sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Diğer bir yöntem ise karbenlerin ortaklanmamış elektron çiftleri içeren heteroatomlarla etkileştirilmesidir [31, 32]. Singlet karbenler, Lewis asidi gibi davranarak Lewis bazı olan bu heteroatomların sunduğu ortaklaşmamış elektron çiftlerini alır ve oksonyum, sülfür ve amonyum ilidlerinin oluşumunu sağlarlar [33]. Eter, tiyoeter, amin ve halojen gibi nükleofilik Lewis bazları, bu yolla serbest karbenlerle etkileşime girebilirler. Aynı şekilde sp^2 veya sp hibritleşmiş heteroatom içeren aldehit, keton, ester, imin, tiyokarbonil ve nitril bileşikleri de karbenlerle kolaylıkla karbonil, tiyokarbenil, azometin ve nitril ilidlerini oluşturabilirler (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 : İlid oluşumu.

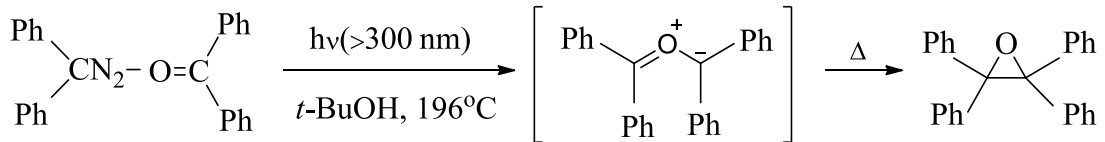
Bu çalışma kapsamındaki ilidler ağırlıklı olarak karbonil ilidlerdir.

Karbonil ilidler

Oksijen içeren heterosiklik bileşiklerin stereoseçici olarak sentezlenebilmesi için kullanılan yaygın ara yapılardan biri de karbonil ilidlerdir. Karbonil ilidlerin oluşturulması için kullanılan yöntemler;

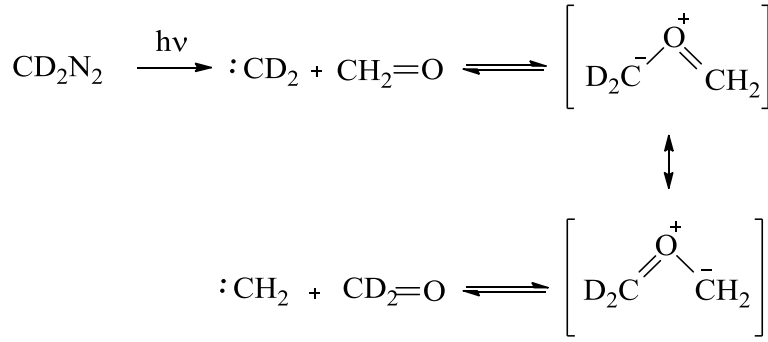
- Elektron çekici gruplar içeren epoksi bileşiklerinin termoliz ya da fotolizi [34]
- 1,3,4-oksadiazolinlerden ısısal olarak azot molekülü çıkartılması [35, 36]
- 1,3-dioksalan-4-on bileşiklerinden karbondioksit çıkartılması [37]
- Karben ya da karbenoid türevlerinin karbonil grubundaki oksijen ile etkileşmesidir.

Karbonil ilidler, kararsızlıkları nedeniyle genellikle izole edilemeyen türler olmalarına karşın oluşumlarını ispatlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Difenildiazometanın % 5'lik benzofenon/*ter*-bütil alkol çözeltisinde, -196 °C'de gerçekleştirilen fotokimyasal reaksiyonda karışımın orijinal rengi olan koyu kırmızı renk, maviye dönmüş ve sonrasında oksiran oluşumuyla sarı bir renk almıştır (Şekil 2.13). Arada oluşan mavi rengin karbonil ilid ara yapısına ait olduğu düşünülmektedir. Çünkü daha önce de oksiranın düşük sıcaklıklarda yapılan fotokimyasal reaksiyonlarında aynı mavi renge rastlanmıştır [38].



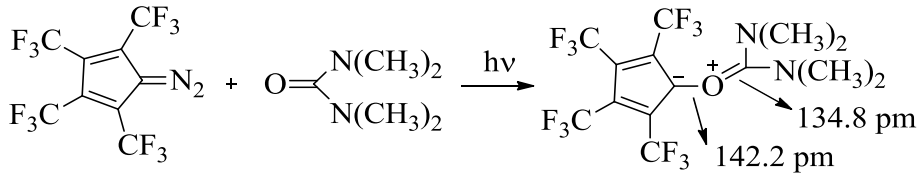
Şekil 2.13 : Karbonil ilid oluşumu.

Karbonil ilid oluşumunun belirlendiği diğer bir örnekte ise eter içinde çözülmüş halde bulunan didöteryodiazometan ve monomerik formaldehitin fotokimyasal reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.14). Reaksiyonda elde edilen ve yapısı kütle spektroskopisi ile tespit edilen didöteryoformaldehit, reaksiyonun karbonil ilid ara yapısı üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Karbonil ilidin simetrik yapısı teorik olarak da incelenmiş ve yapılan çalışmalar sonucu C-O bağ uzunluklarının eşit olarak dağıldığı gözlenmiştir. Bu durum allilik tip rezonans etkileşiminin göstergesidir [39, 40].



Şekil 2.14 : Didötoryodiazometan ve monomerik formaldehitin fotokimyasal reaksiyonu.

Kararlı karbonil ilidlerde kararlılığı sağlayan etki, iliddeki dipole bağlı grupların elektronik “itme-çekme” kuvvetidir [41]. Başka bir deyişle, elektron çekici grupların bağlı olduğu karbenler ile elektron verici grupların bağlı olduğu karbonillerin etkileşimi ile oluşan karbonil ilidler kararlı bir yapıya sahip olmaktadır.



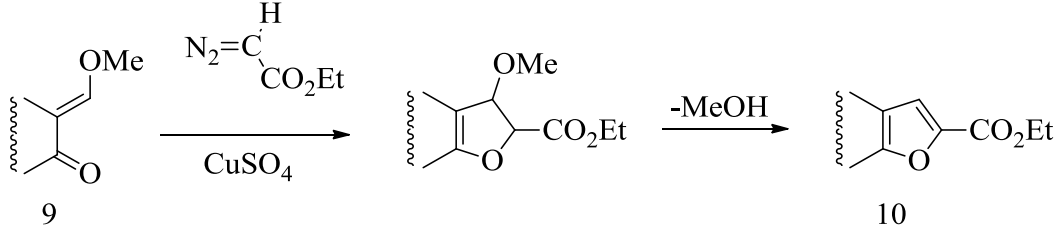
Şekil 2.15 : Diazotetrakis(triflorometil)siklopentadienin tetrametilüre varlığındaki fotokimyasal reaksiyonu.

Diazotetrakis(triflorometil)siklopentadienin tetrametilüre varlığındaki fotokimyasal reaksiyonundan oluşan karbonil ilid kristal yapıda izole edilebilmiş ve yapısı X-ışını analizi ile tanımlanabilmiştir. Oluşan bu ilidin yapısındaki karbon-oksijen bağlarının boyları, elektron verici ve elektron çekici kuvvetlerin birbirine ters etkisi nedeniyle oldukça farklıdır. Oksijen ile karbonyum karbonu arasındaki bağ 134.8 pm, siklopentadien ilid karbonu arasındaki bağ 142.2 pm’dir (Şekil 2.15). Bu durumda kısa olan bağın daha çok çift bağ karakterinde olduğu düşünülebilir ve bu durum yapıya kararlılık getirmektedir.

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

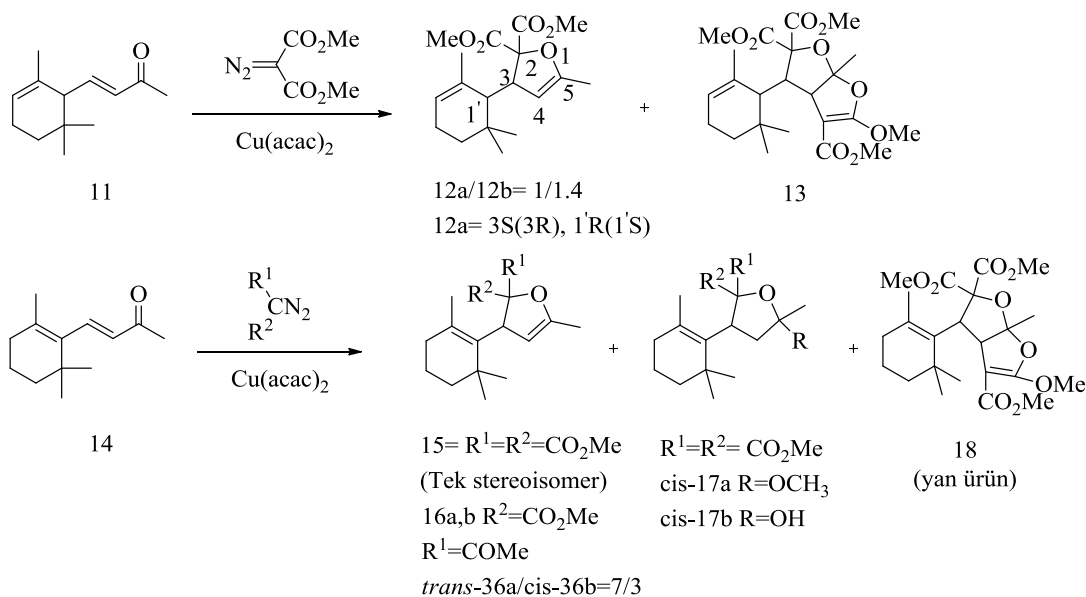
α,β - $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ - konjuge karbonil bileşikler ve diazo bileşiklerinden oluşan konjuge karbonil ilidleri 1,3-, 1,5- ve 1,7- dipol oluşumları ve sonrasında siklokatalıma/elektrohalkalaşma reaksiyonları ile sırasıyla oksiran, dihidrofuran ve dihidrobenzoksepinleri oluştururlar [42-48].

Bu konudaki ilk çalışma Spencer ve grubuna aittir. Bu çalışmada karbonil ve olefin kısmı birbirine göre s-cis olan α - metoksimetilen ketonların (9) etil diazoasetat ile reaksiyonunu incelenmiştir. Reaksiyonda öncelikle karbonil ilid oluşumu ve sonrasında metanol ayrılmasıyla furan karboksilik asit esterleri (10) elde edilmiştir (Şekil 2.16) [3, 49, 50].



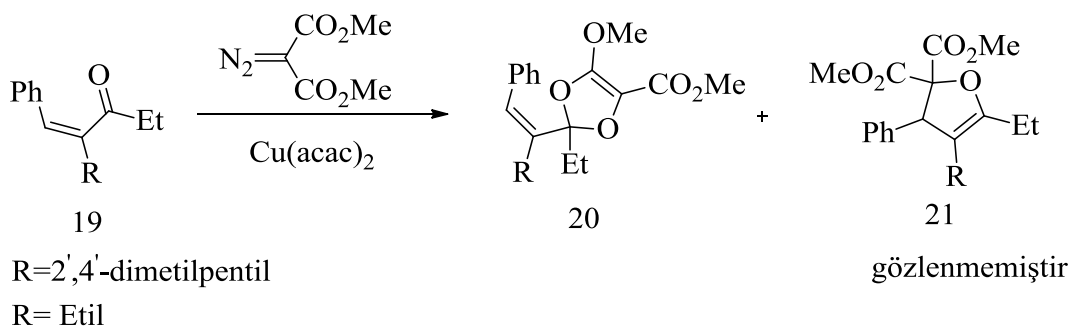
Şekil 2.16 : α - Metoksimetilen ketonların etil diazoasetat ile reaksiyonu.

Bu çalışmadan 35 yıl sonra, Anaç ve grubu [4] 1997’de α,β -doymamış karbonil bileşikleri ile metal karbenlerin reaksiyonlarının incelendiği ilk çalışmalarını yayınlamışlardır [5,6,51,52]. Bu ekip β -C-H içeren α,β -enonların /en-esterlerin/ en-diesterlerle diazodikarbonillerin bakır(II) asetilasetonat katalizörü varlığında reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarındaki hem kullanılan katalizör ligandının hem de karben karbonunun yeteri kadar elektrofil olması karbenoidin elektrofilliğini arttırmıştır. Ama beklenenin aksine bu karbenoid yeterli bir seçicilik göstererek (yüksek reaktivite = yüksek elektrofillik = düşük seçicilik olması gerekirken) kemo/stereokontrollü reaksiyonlar gerçekleştirmiştir. Dihidrofuran türevleri de s-cis konjuge karbonil ilidlerin karşıt dönüşleri ile 1,5- elektrohalkalaşma reaksiyonları ile elde edilmiştir (Şekil 2.17).

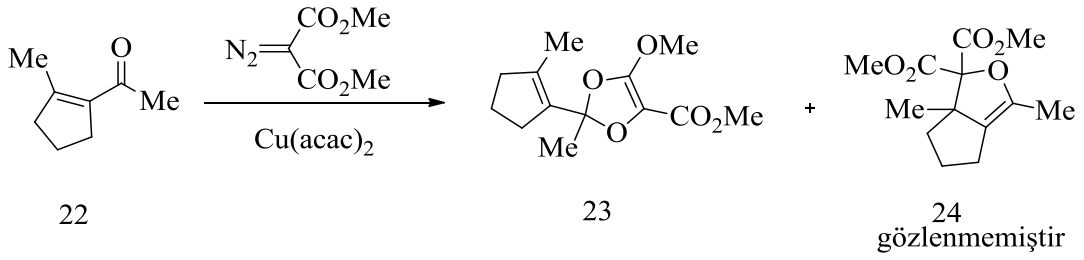


Şekil 2.17 : α- ve β-İononun diazo bileşikleri ile Cu(acac)₂ katalizli reaksiyonu.

Z-di/tri-sübstitüye konjuge keton (19, Şekil 2.18) veya tetra-sübstitüye konjuge ketonların (22, Şekil 2.19) β-karbonlarındaki sterik engellemeler reaksiyonlardaki dihidrofuran oluşumunu engellemektedir. Z-enonlar (19) ve β-C'da iki sübtitüenti olan enonlar (22) ile yapılan çalışmalarda dihidrofuran türevleri (21, 24) gözlenmemiştir. Dihidrofuranlar türevleri yerine, yine bir elektrosiklik 1,5- halka kapanma reaksiyonu ile, dioksol türevleri (20, 23) oluşmuştur.

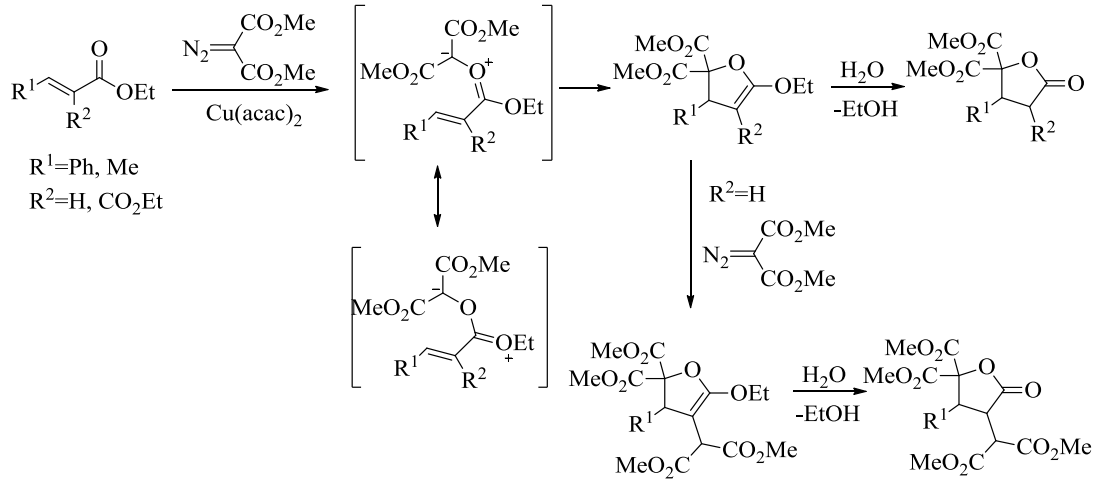


Şekil 2.18 : Z-tri-sübstitüye konjuge ketonlarla dimetil diazomalonatın reaksiyonu.



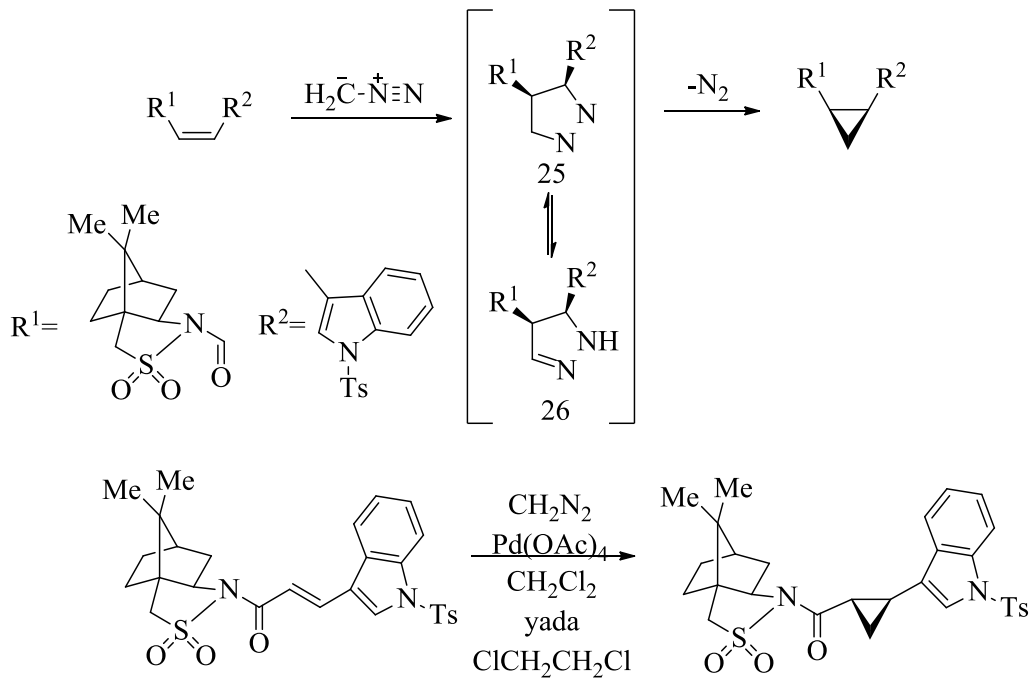
Şekil 2.19 : Tetra-sübstitüe konjuge keton (22) ile dimetil diazometilmalonatın reaksiyonu.

Anaç ve grubu ayrıca, konjuge ketonlara nazaran daha kolay bir şekilde, konjuge esterler/diesterlerin reaksiyonunda dihidrofuranlardan türeyen lakton/lakton türevlerini elde etmişlerdir. (Şekil 2.20) [6, 52].



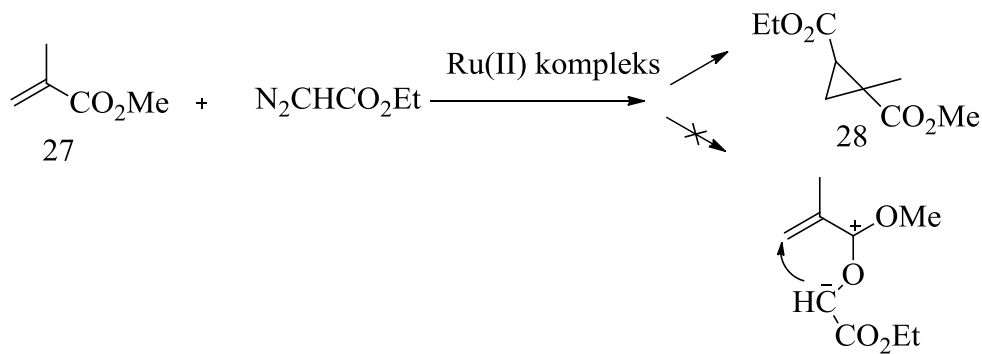
Şekil 2.20 : α,β -Konjuge esterler ile diazo β -dikarbonillerin $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizörü varlığındaki reaksiyonundan dihidrofuran oluşumu.

Konjuge esterler ile diazometanın stereoseçici-paladyum katalizörü varlığındaki reaksiyonunda ise, 1995’de Nichols ve grubunun yaptığı çalışmada, siklopropan türevleri elde edilmiştir [53]. Bu reaksiyonlarda diazo bileşiğinin 1,3-dipolar siklokatalmasıyla oluşan kararsız pirazolinler (25, 26) üzerinden siklopropan türevleri oluşmuştur (Şekil 2.21). Reaksiyondaki tek yönden kararlı 1,5-dipol, (donör sübstitüe R ve sübstitüe olmayan karben) dihidrofuran oluşumunu desteklememektedir.



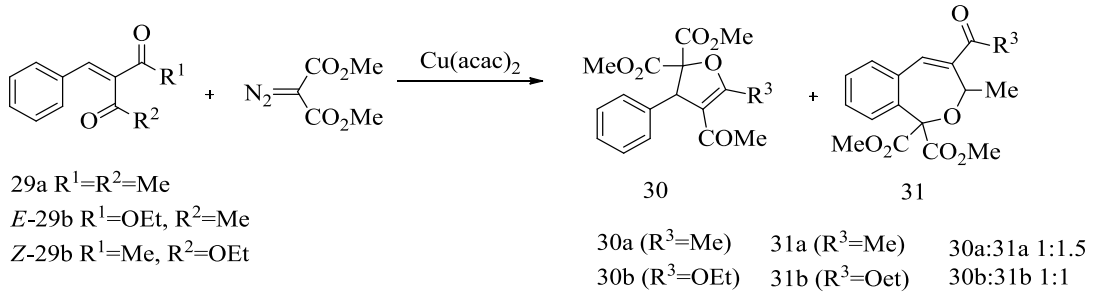
Şekil 2.21 : Stereoseçici palladyum-katalizörlüğünde indol-3-akriloil türevi Oppozer's kiral sultam (bornan[10,2]sultam) ile diazometanın siklopropanlaşma reaksiyonu.

Diazo esterlerin α,β -doymamış karboniller ve nitrillerle katalizörsüz ortamdaki reaksiyonlarını Doyle [54, 55] ve Nakamura [56, 57] incelemişlerdir. Çalışmalarda 1,3- dipolar siklokatılma sonucu oluşan pirazolinlerin bozunmasıyla oluşan rasemik siklopropan türevleri elde edilmiştir. Nguyen ve grubu ise [3] Schiff-bazı rutenyum(II) kompleksleri katalizörü varlığında etil diazoasetat ile elektronca fakir metil metakrilatların (27) reaksiyonundan enantiyoseçici siklopropan türevleri (28) elde etmiştir (Şekil 2.22). Reaksiyonda konjuge karbonil ilidden oluşan herhangi bir ürünün olmaması, reaksiyon sırasında oluşabilecek olası 1,5 dipolün yeterli kararlılıkta olmadığına bir göstergesidir.



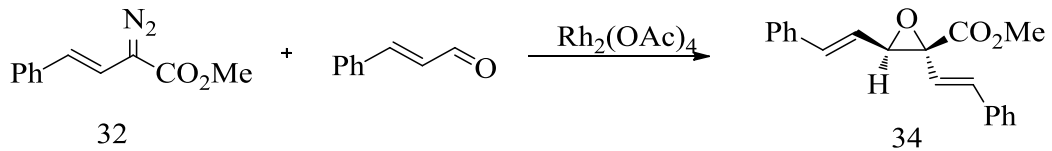
Şekil 2.22 : Schiff-bazı rutenyum(II) kompleksi katalizörlüğünde metil metakrilatın enantiyoseçici siklopropanlaşması.

Anaç ve grubunun yapmış olduğu çalışmalarda [6, 52] siklopropan türevleri yerine dihidrofuran türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon koşullarında muhtemelen sterik etkilere karşı hassas ve daha gergin halkalar olması sebebiyle oksiran türevleri gözlenmemiştir. Dihidrofuran türevlerinin oluşumu 1,5-dipolün oluşumu için gerekli olan ilid kararlılığının sağlanmış olması ile açıklanabilir. Stirildikarbonillerin reaksiyonundan 1,5-elektrohalkalaşma ile dihidrofuran türevleri (30) ve 1,7-elektrohalkalaşma ile dihidrobenzoksepin türevleri (31) 1:1,5 oranında elde edilmiştir (Şekil 2.23).

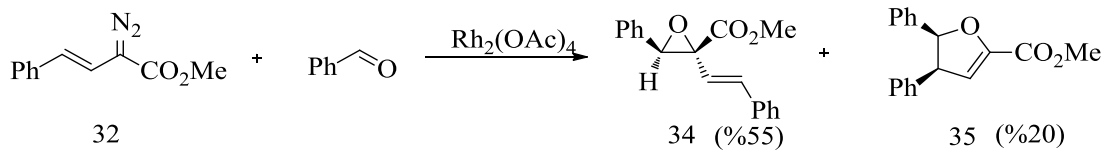


Şekil 2.23 : Cu(acac)₂ katalizörü varlığında stirildikarbonil bileşikleri ile diazobiskarbonillerin reaksiyonu.

Daha önce Doyle ve grubunun (Şekil 2.24) yaptığı benzer çalışmada açıklanandan daha kompleks bir durum olduğu, 2001’de Davies ve DeMeese’nin [59] stirildiazoasetat (32) ile benzaldehitin reaksiyonunu incelediği çalışmasında gösterilmiştir (Şekil 2.25). Reaksiyonda epoksit (34) ürününün yanı sıra *cis*-dihidrofuran türevleri de (35) elde edilmiştir. Çalışmacılar vinilepoksitlerin termal koşullarda yeniden düzenlenerek *cis*-dihidrofuranları (35) oluşturduğunu göstermişlerdir. Reaksiyonda Rh-katalizli reaksiyon koşullarında epoksidin daha iyi verimlerle ve daha kararlı oluştuğunu da açıklamışlardır.

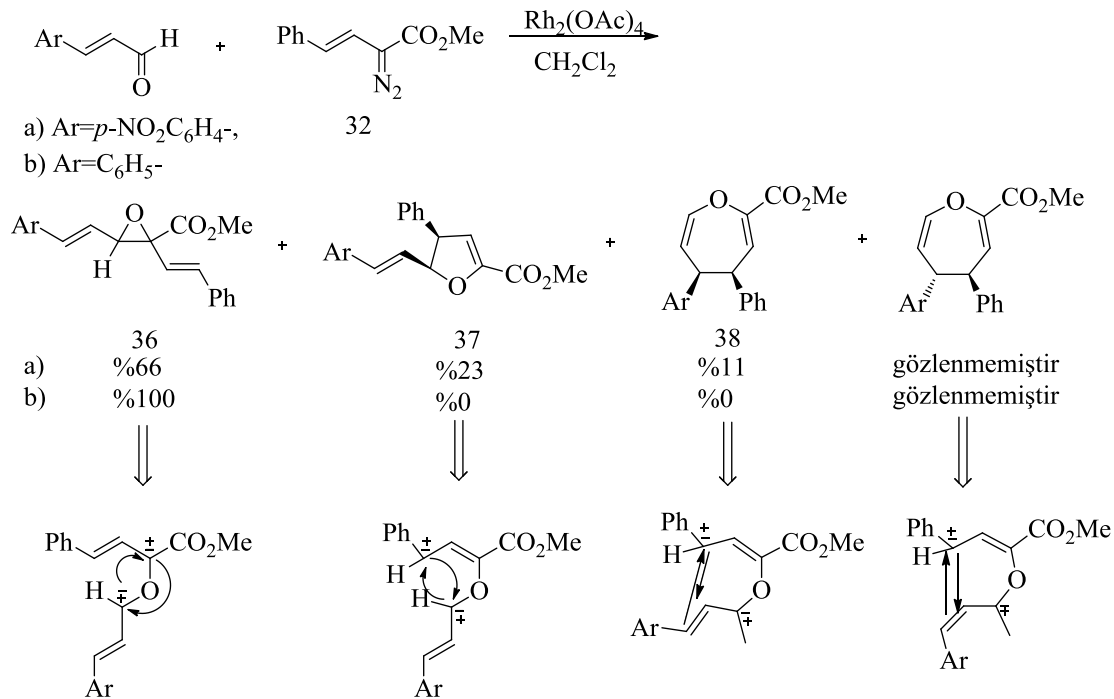


Şekil 2.24 : Rh₂(OAc)₄ katalizörlüğünde stirildiazoasetat ile sinnamaldehitin reaksiyonu.



Şekil 2.25 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde stirildiazoasetat ile benzaldehitin reaksiyonu.

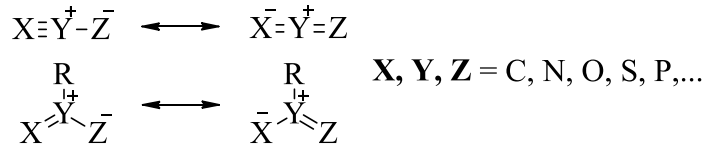
Davies ve DeMeese'nin bu çalışmasının ardından Doyle ve grubu da başka bir analog çalışma yaparak [60] stirildiazoasetatlar ile modifiye sinnamaldehitlerin reaksiyonundan 3-, 5- ve hatta 7- üyeli yeni halkalı bileşiklerin oluşumunun mümkün olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.26a).



Şekil 2.26 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizörlüğünde metil stirildiazoasetat ile sinnamaldehit türevlerinin reaksiyonu.

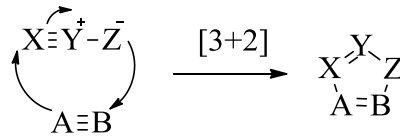
2.1.3.1 Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonları

Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonları, 1,3-dipol yapıları ile dipolarofillerin etkileşmesi sonucu beş üyeli halkalı yapıların sentezlenebildiği siklokatılma reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda 1,3-dipol oluşumları söz konusudur. 1,3-dipol bileşikleri olarak bir ya da daha fazla sayıda heteroatom içeren yüklü dipolar yapılar düşünülmelidir (Şekil 2.27).



Şekil 2.27 : 1,3-Dipol yapılarının genel gösterimi.

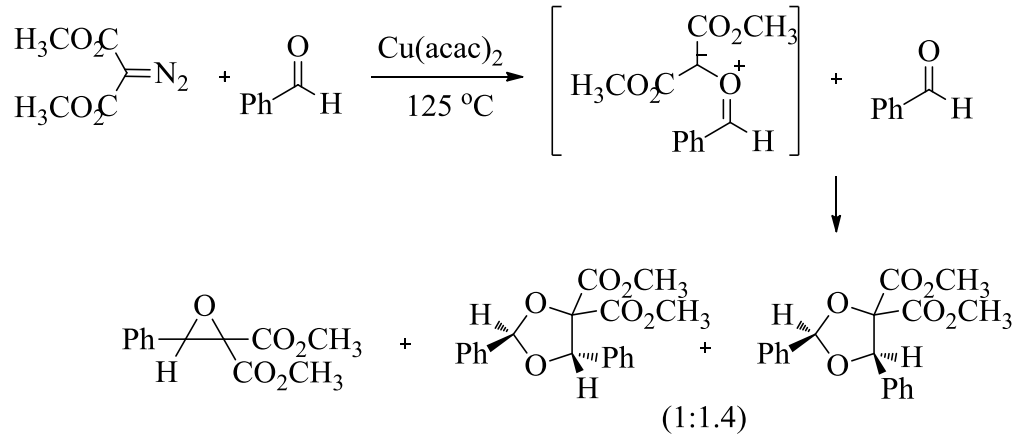
Bu reaksiyonlarda dipolarofilin 2π elektronu ile dipolar yapının 4π elektronları perisiklik olarak örtüşerek reaksiyonun gerçekleşmesini sağlarlar. Bu reaksiyonlarda Diels-Alder reaksiyonları gibi [$4s+2s$] siklokatalıma reaksiyonlarıdır ancak atom sayıları göz önüne alındığında “Formal [$3+2$] Siklokatalıma Reaksiyonları” olarak adlandırılmaktadırlar (Şekil 2.28).



Şekil 2.28 : Formal [$3+2$] siklokatalıma reaksiyonlarının genel gösterimi.

Karbonil ilidlerin moleküllerarası formal [$3+2$] siklokatalıma reaksiyonları

Karbonil ilidin dipolarofil tarafından tutulduğu ve dioksalan elde edilen ilk çalışma Huisgen ve March’a aittir (Şekil 2.29) [61, 62].



Şekil 2.29 : Moleküllerarası formal [$3+2$] siklokatalıma reaksiyonu sonucu dioksalan elde edilen ilk çalışma.

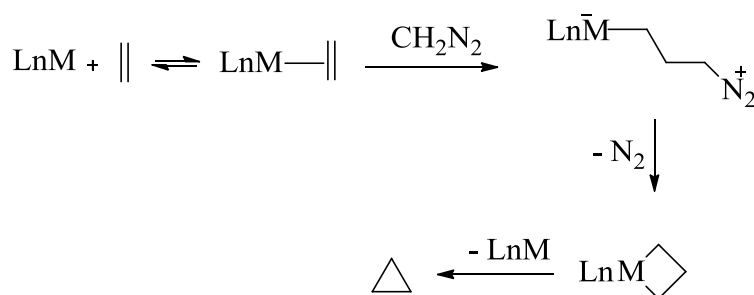
Dimetil diazomalonatın benzaldehitte 125°C ’de reaksiyona sokulduğu bu çalışmada % 56 dioksalan izomerleri (1:1.14) ve % 10 epoksi bileşiği elde edilmiştir. Dioksalan izomerlerinin oluşumu için, karbenin karbonil oksijenine atak etmesi ile oluşan karbonil ilid daha sonra kendini oluşturan karbonil bileşiği ile formal [$3+2$]

siklokatılma reaksiyonu vermiştir. Bu reaksiyonlara genel olarak ‘trapping (ilid tutma)’ reaksiyonları da denmektedir.

2.2 Diazo Bozunma Reaksiyonlarında Katalizörün Etkisi

Diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında katalizör, reaksiyona girecek yapılara ve katalizörü oluşturan geçiş metalinin türüne bağlı olarak iki farklı mekanizmayla etki göstermektedir.

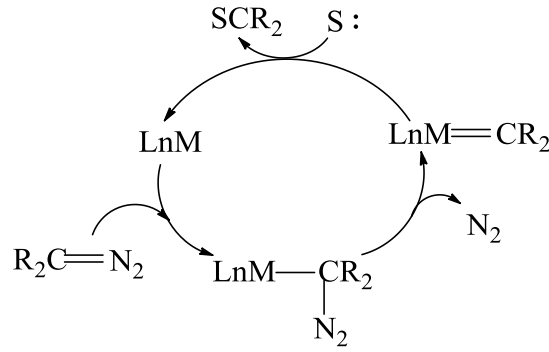
Olefin varlığındaki diazo bozunma reaksiyonlarında paladyum(II) katalizörler kullanıldığında, ilk olarak bir “olefin-metal” arayapısı oluşmaktadır. Bunun nedeni paladyum(II) metalinin alkenlerle rahatlıkla koordinasyon yapabilmesidir. Oluşan bu olefin-metal kompleksi diazo bileşiği ile reaksiyona girer, öncelikle azot gazı çıkışı ve sonra da katalizör çıkışı ile siklopropan oluşur (Şekil 2.30) [63].



Şekil 2.30 : Olefin varlığındaki diazo bozunma reaksiyonu.

Çok reaktif olan diazometan ve alkil/aril süstitüye diazometanlar, bu mekanizma üzerinden elektrofilik olarak alkenlere katılırlar.

En çok kabul gören diğer mekanizmada ise, önce metal katalizör elektrofıl olarak davranarak diazo bileşiğine katılır. Çünkü geçiş metal kompleksleri aynı zamanda Lewis asitleridir ve merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olması bu bileşiklerin katalitik aktivite göstermesini sağlamaktadır. Katalizörün diazo bileşiğine katılmasından sonra yapıdan azot molekülü ayrılır ve metal kompleks ile kararlılık kazanmış karben (metalokarben=karbenoid) oluşumu gerçekleşir. Bu aşamanın tek yönlü olduğu kabul edilmektedir. Bu aşamada oluşan metalokarben elektrofilik karakterdedir ve elektronca zengin bir substrata transfer olurken, katalizör olarak kullanılan metal kompleksi rejenere olarak yeni bir sistemi başlatır (Şekil 2.31) [64].



Şekil 2.31 : Karben oluşum mekanizması.

Diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında kullanılan metal katalizörlerin aktiviteleri, hem metal kompleksin elektrofiliğine hem de diazo bileşiğindeki süstitüentlerin cinsine bağlıdır. Örneğin iki karbonil grubu içeren diazo bileşikler, tek karbonil grubu içerenlere göre daha karardır [65]. Bunun yanı sıra diazoesterler diazoketonlardan ve diazoamidler ise diazoesterlerden daha karardır. Bu bakımdan diazoasetoasetat ve diazomalonatların katalitik olarak karbenoid oluşturabilmeleri, diazoasetatlara göre daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşir. Fakat dikkat edilmesi gereken önemli bir husus bu reaktivite sırasının sadece metalokarben oluşturmada geçerli olduğudur. Oluşan metalokarbenin diğer reaktan ile vereceği sonraki aşama reaksiyon bu sırayı izlemeyebilir. Çünkü esas reaksiyonda diğer reaktanın neden olacağı sterik etkiler ön plana çıkar. Sterik etkilerin önem kazanması ile en reaktif olan diazoasetoasetat, uzun etil grubundan dolayı, reaktan ile reaksiyon verme yerine hızla kendi kendine karben dimerleri yapabilir [66].

Diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumunda bakır ve rodyum(II) katalizörler, kullanılan en etkin katalizörlerdir.

2.2.1 Rodyum katalizörler varlığında diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumu

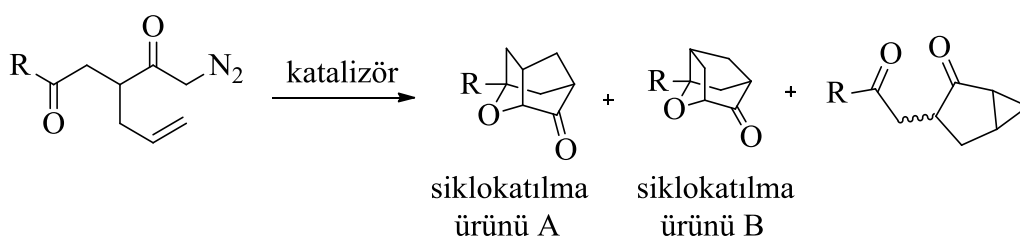
Diazometan hariç diğer diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında dirodyum(II) kompleksleri yaygın kullanım alanına sahip etkili katalizörlerdir. Dirodyum(II) kompleksleri, özellikle diazokarbonil bileşiklerinden oluşturulan metalokarbenlerin moleküller arası katılma reaksiyonlarında, X-H (X: C, O, N) bağına araya girme reaksiyonlarında ve [2+1] siklopropanlaşma reaksiyonlarında kullanılırlar [67].

Diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında kullanılan ilk rodyumlu katalizör 1965'te sentezlenen ve 1973'te Teyssie ve ekibi tarafından kullanılmaya başlanan dirodyum(II) tetraasetattır [68, 69]. 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) tetra(trifenilasetat), C-H araya girme reaksiyonları için daha etkin bir katalizörken, 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 (farklı cins ürün oluşumunda seçicilik) kontrolü sağlamaktadırlar. Bu konuda yapılan çalışmalar, rodyum(II) katalizöründeki köprülü ligandların bile molekül-içi siklokatılma reaksiyonlarında regiokimyasal kontrol kemoselektivite (farklı cins ürün oluşumunda seçicilik) sağladığını göstermektedir. Ayrıca liganddaki olefin zincirinin uzunluğu da regiokimyayı etkilemektedir (Şekil 2.32) [67].



Şekil 2.32 : Liganddaki olefin zincirinin uzunluğuna göre ürün değişimi.

Yukarıda belirtilen reaksiyonda katalizör olarak rodyum(II) asetat veya kaprolaktamat kullanıldığında molekül-içi siklokatılma ürünü A, B'ye göre daha fazla elde edilirken rodyum(II) trifloroasetat veya rodyum(II) perflorobutirat kullanıldığında ürün siklokatılma ürünü B daha ağırlıklı olmaktadır. Molekül içi siklopropanlaşma reaksiyonları ise bütün rodyum(II) katalizleriyle belirli oranda gerçekleşirken $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ve $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ katalizörleriyle gözle görülür oranda artmaktadır.

2.2.2 Bakır katalizörler varlığında diazo bileşiklerinden karbenoid oluşumu

Diazo bozunma reaksiyonlarında kullanılan en eski katalizörler, reaksiyon ortamında çözünmeyen bakır-bronz ve bakır(II) sülfattır. 1966'da bakır(II) asetilasetonat ve 1969'da bakır(I) klorürün trialkil ve trifosfit kompleksleri geliştirilmiştir [70, 71]. Bu

üç katalizör, homojen katalizörler olup reaksiyon ortamında çözünabilmektedirler. Katalizör sentezi ve uygulamalarında önemli gelişmeler, Nozaki ve ekibi tarafından çiral salisilaldiminlerin bakır(II) komplekslerinin keşfedilmesiyle kaydedilmiştir [72].

Diazo bozunma reaksiyonlarındaki etkin bakır katalizörler, bakır(II) komplekslerinden çıkmış olsa bile reaksiyon ortamında bunların indirgenmesi ile oluşan bakır(I) formlarıdır. Kararlı olmaları, hazırlanma ve çalışma kolaylıkları nedeniyle bakır(II) kompleksleri daha çok tercih edilirken, havaya hassas bakır(I) kompleksleri daha az kullanılırlar.

Bakır komplekslerindeki ligandların bakıra olan elektronik etkileri, diazo bozunma reaksiyonlarındaki reaktiviteyi etkileyebilir. Örneğin bakır(II) asetilasetonat katalizörlerinde, liganddaki flor süstitüsüyonu reaktiviteyi artırır ve metal karben dönüşümlerindeki seçiciliği azaltır.

3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Kimyasallar

Çözücü olarak kullanılan diklormetan, etil asetat, heksan, metanol, dietileter, petrol eteri, benzen Merck firmasından satın alınmıştır. Asetonitril ve NaHCO₃ Riedel de Haën firmasından satın alınmıştır. DBU, NaOH ve H₂SO₄ 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.

Tiyofen-2-karbaldehit (39) Fluka firmasından alınmıştır.

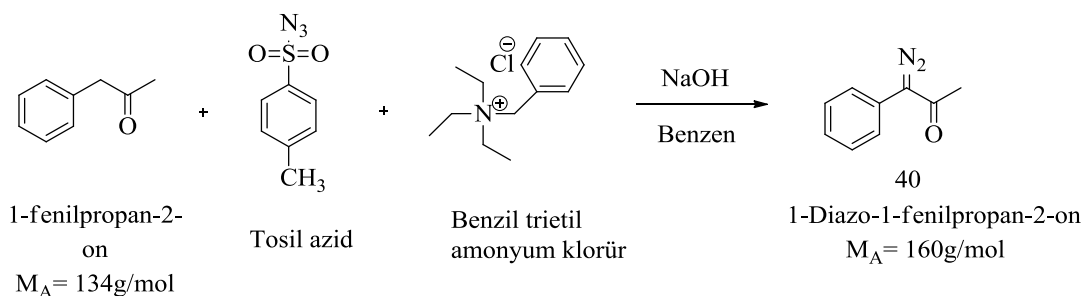
3.2 Kullanılan Cihazlar

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. ¹³C 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°C hız ile 290°C’ye ısıtma ve 290°C’de 10 dakika izotermaldir. Alıkonma zamanları (t_R) dakika cinsinden verilmiştir.

3.3 Diazo Bileşiklerinin Sentezi

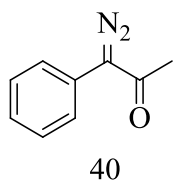
3.3.1 1-Diazo-1-fenilpropan-2-on sentezi (40) [73]

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. 10 N NaOH'in 10 mL çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı su ve ardından doygun tuzlu su ile yıkandı ve kuru MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü buharlaştırıldıktan 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 3.1 : 1-Diazo-1-fenilpropan-2-on (40) bileşiğinin sentezi.

1-Diazo-1-fenilpropan-2-on (40) :



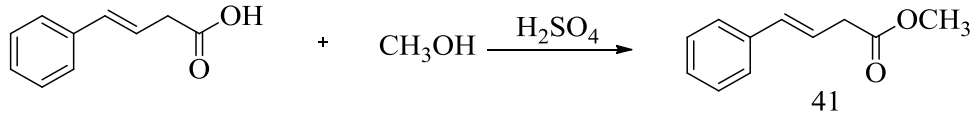
IR $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂): 2949, 2074, 1728, 1705, 1649, 1240, 1149 cm⁻¹ (Şekil Ek A.1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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.2).

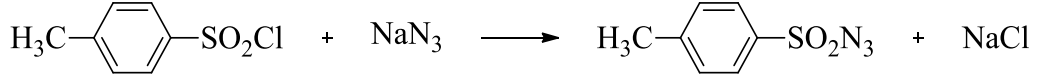
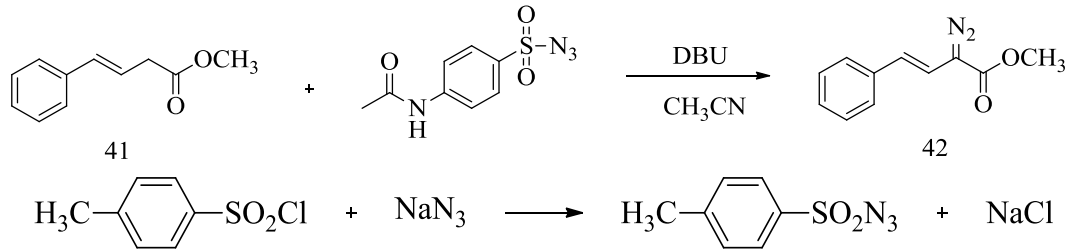
3.3.2 (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat sentezi (42) [74]

Tek boyunlu bir balonun içerisine 7.4 mmol (E)-4-fenilbut-3-enoik asit konuldu. Üzerine 3 mL metanol ve 0.1 mL H₂SO₄ ilave edildi. Karışım bir gece boyunca 70-80°C'de kaynatıldı. Ertesi gün oda sıcaklığına gelen karışıma 50 mL etil asetat eklendi. Karışım önce 10 mL doygun NaHCO₃ çözeltisi ile daha sonra da doygun tuzlu su çözeltisi ile yıkandı. Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Çözücü uçurulduktan sonra karışım hekzan : etil asetat

çözücü sistemi (4:1 v/v) ile silika dolgulu kolonda saflaştırıldı. Sonuç ürün sarı ve yağimsıdır.

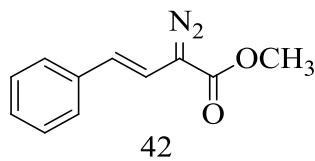


Tek boyunlu bir balona bir önceki aşamada elde edilen 3.7 mmol (*E*)-metil 4-fenilbut-3-enoat (41) ve 4.4 mmol 4-asetamidobenzensülfonil azid konuldu. Üzerine 10 mL susuz asetonitril ilave edildi ve balon azot gazı ile doldurularak ağzı septum ile kapatıldı. Karışım buz banyosunda soğutularak 0°C'ye getirildi ve 4.4 mmol DBU'nun 8.8 mL asetonitrildeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışımın renginin sarıdan kırmızı dönüştüğü 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 3.2 : (*E*)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (42) bileşiğinin sentezi.

(*E*)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat (42) :

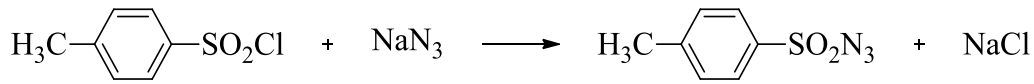


IR ν_{max} (CH₂Cl₂): 3026, 2952, 2075, 1697, 1626, 1435, 1240, 733 cm⁻¹ (Şekil Ek A.3). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ** 7.15-7.36 (m, 5H), 6.48 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 16.4 Hz 1H), 3.85 (s, 3H) (Şekil Ek A.4).

3.3.3 Dimetil diazomalonat sentezi [75]

3.3.3.1 Tosil azid sentezi

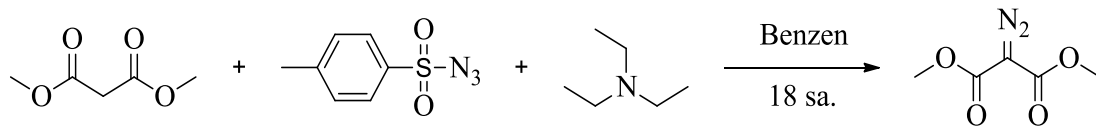
190.5 g tosil klorür, 1 litre etanol içerisinde çözünmeyi kolaylaştırmak için 200 ml'yi geçmeyecek şekilde aseton ilavesi ile manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ayrıca 71.5 g sodyum azid ve 200 ml suda çözüldü. Ve 1 defada ilk karışıma eklendi. 2.5 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Ardından ham karışım NaCl uzaklaştırmak için süzüldü. Etanol 30 °C- 35 °C sıcaklıkta dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Süzüntü bol su ile ekstrakte edildi. Alt faz olarak ayrılan tosil azid magnezyum sülfat ile kurutuldu. Yaklaşık % 75 verimle berrak ve renksiz tosil azid elde edildi. Ürün 5 °C de kristallenir ve erime noktası 22 °C.



Şekil 3.3 : Tosil azid sentezi.

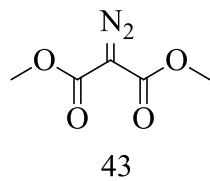
3.3.3.2 Dimetil diazomalonat sentezi

66 g tosil azid, 35.5 g trietilamin ve 46.5 g dimetilmalonat 300 ml benzen ile oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Karışım süzüldü ve elde edilen çözelti 50 ml soğuk benzen ile yıkandı. Benzen fazları birleştirildi ve benzen 50 °C'de dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 100 ml heksan ilavesiyle kalan tosil amid çöktürüldü. Kalan süzüntünün çözücüsü vakum altında uçurulduktan sonra bakiyeye vakum damıtması uygulanarak dimetil diazomalonat yaklaşık % 65 verimle elde edildi.



Şekil 3.4 : Dimetil diazomalonat sentezi.

Dimetil diazomalonat (43) :

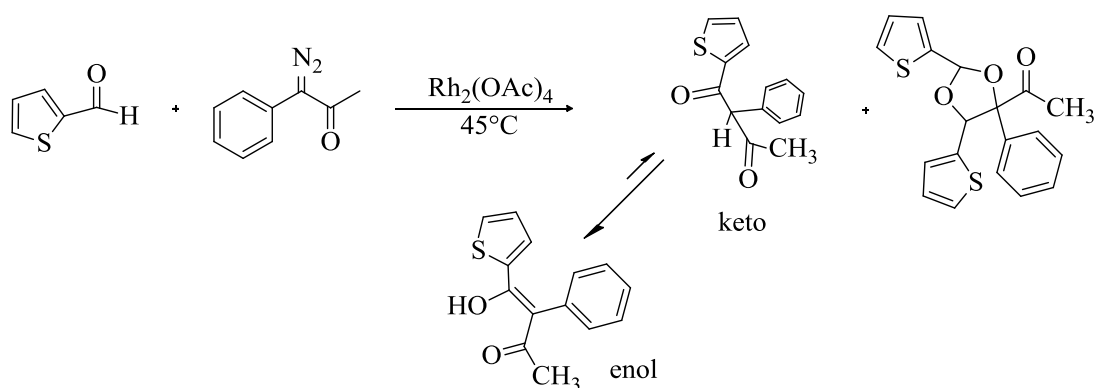


IR $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂): 3004, 2957, 2848, 2132, 1757, 1733, 1689, 1435, 1328, 1270, 1083, 757 cm⁻¹ (Şekil Ek A.5). **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ** 3,75 (s, 6H) (Şekil Ek A.6).

3.4 Tiyofen-2-karbaldehit ile Diazo Bileşiklerinin Reaksiyonları

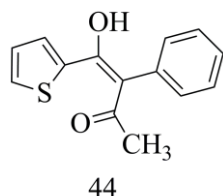
3.4.1 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile reaksiyonu

Kuru 3 boyunlu balona 20 mL diklormetanda çözünmüş 9.37 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve 0.043 mmol Rh₂(OAc)₄ katalizör konuldu. Azot atmosferi altında kaynayan çözeltiye 2 mL diklormetanda çözünmüş 6.25 mmol diazo yaklaşık 2-2,5 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. 2075 cm⁻¹ deki diazo bandı kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Diazo bandı kaybolunca çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonrasında oluşan ürünler kolon kromatografisi (silika jel, 2:0.3 heksan: aseton) ve preperatif TLC (alümina, 2:1 petrol eteri: dietil eter) ile saflaştırıldı.



Şekil 3.5 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile reaksiyonu.

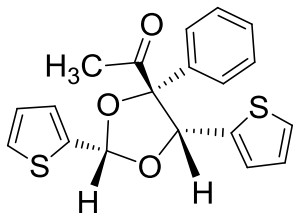
(E)-4-hidroksi-3-fenil-4-(tiyofen-2-il)büt-3-en-2-on (44):



t_R : 12.032 (Şekil Ek A.7). **EI-MS:** 244 (M⁺, 67), 202 (18), 124 (16), 105 (100), 77 (65) (Şekil Ek A.8). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 17.56 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.35/1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.85/1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.35/1 Hz, 1H), 7.21 (t, J

= 7.85 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 5.35/3.40$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 3.40/1$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) (Şekil Ek A.9). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.86, 184.30, 138.28, 135.90, 130.64, 128.62, 128.59, 127.74, 127.25, 127.13, 106.13, 25.55 (Şekil Ek A.10).

(2S,4R,5R) 1-(4-fenil-2,5-di(tiyofen-2-il)-1,3-dioksolan-4-il)etanon (45):

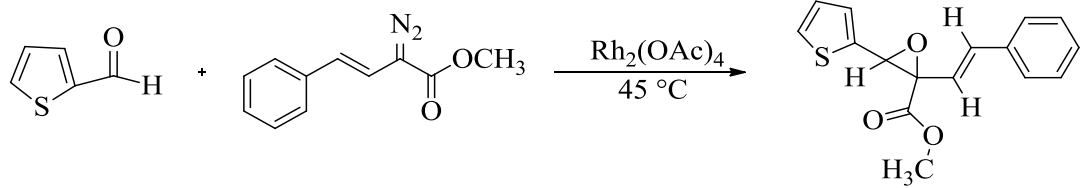


45

t_R : 14.325 (Şekil Ek A.7). **EI-MS**: 355 (M^+ , -1, 2), 313 (20), 281 (2), 244 (21), 201 (100), 172 (97), 129 (12), 77 (19) (Şekil Ek A.11). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J = 5.15/1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.90/1.25$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 5H), 7.1 (dd, $J = 5.15/2.90$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 5.15/1.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 4.30$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 5.15/4.30$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.24 (s, 1H) (Şekil Ek A.12). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197, 138.84, 134.52, 127.94, 127.93, 127.92, 126.72, 126.66, 125.92, 125.83, 99.44, 92.56, 79.35 (Şekil Ek A.13).

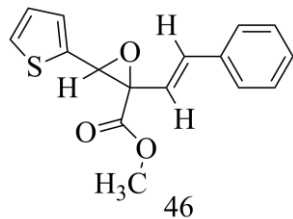
3.4.2 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (E)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile reaksiyonu

Kuru 3 boyunlu balona 30 mL diklormetanda çözünmüş 5.8 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve 0.0273 mmol $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizör konuldu. Azot atmosferi altında kaynayan çözeltiye 1.5 mL diklormetanda çözünmüş 3.9 mmol diazo yaklaşık 2-2,5 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. 2082 cm^{-1} deki diazo bandı kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Diazo bandı kaybolunca çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün ham karışımdan kolon kromatografisi (silika jel, 2:0.7 heksan: etil asetat) uygulanarak saflaştırıldı.



Şekil 3.6 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (*E*)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile reaksiyonu.

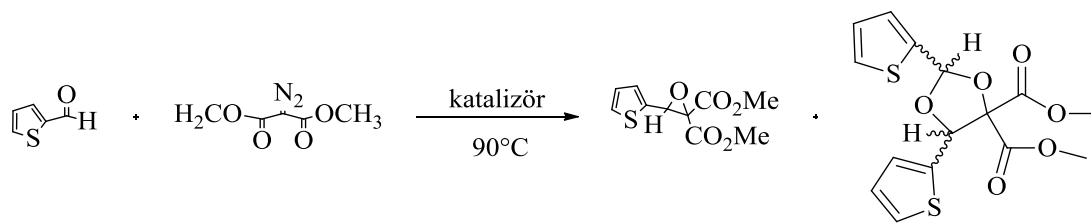
(*E*)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat (46):



IR $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2): 2940, 2921, 2850, 2748, 1945, 1708, 1189, 647 cm^{-1} (Şekil Ek A.14). **t_R :** 12.835 (Şekil Ek A.15). **EI-MS:** 286 (M^+ , 2), 227 (9), 199 (100), 165 (39), 127 (19), 115 (76), 77 (12) (Şekil Ek A.16). **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ** 7.36 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.36/7.32/1.40$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 4.87/1.46$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 4.87/3.42$ Hz, 1H), 7.08 (bozulmuş triplet, $J = 4.87/3.42$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 4.87/3.42$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.63 (s, 3H) (Şekil Ek A.17). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ** 167.25, 135.97, 135.57, 132.15, 128.69, 128.41, 127.18, 126.95, 126.79, 126.27, 122.03, 66.3, 64.57, 52.47 (Şekil Ek A.18).

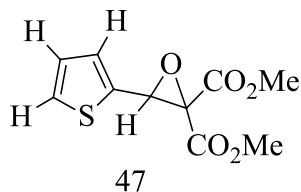
3.4.3 Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin Dimetil diazomalonat ile reaksiyonu

Kuru 3 boyunlu balona 15 mL benzende çözünmüş 8.9 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve 0.0415 mmol $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizör konuldu. Azot atmosferi altında kaynayan çözeltiye 3 mL benzende çözünmüş 5.9 mmol diazo yaklaşık 2-2,5 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. 2130 cm^{-1} deki diazo bandı kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Diazo bandı kaybolunca çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonrasında oluşan ürünler kolon kromatografisi (alümina, 2:0.5 heksan: etil asetat) ve preparatif TLC (alümina, 2:0.5 heksan: etil asetat) ile saflaştırıldı.



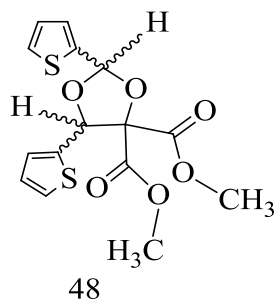
Şekil 3.7 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.

Dimetil 3-(tiyofen-2-il)oksiran-2,2-dikarboksilat (47):



t_R : 10.162 (Şekil Ek A.19). **EI-MS:** 299 (1), 244 (M^+ , 4), 211 (16), 178 (5), 157 (25), 127 (100), 111 (25), 96 (85), 70 (24) (Şekil Ek A.20). **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.28 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 4.29/4.07$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) (Şekil Ek A.21).

Dimetil 2,5-di(tiyofen-2-il)-1,3-dioksalan-4,4-dikarboksilat (48):

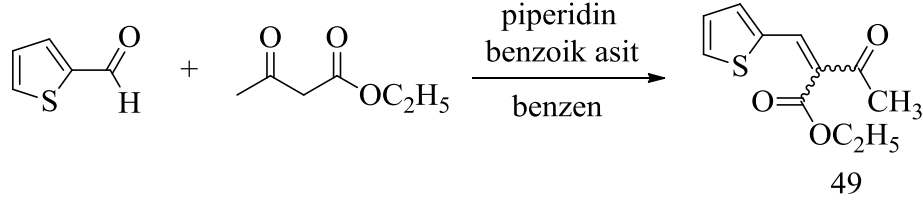


t_R : 13.57 (Şekil Ek A.19). **EI-MS:** 354 (M^+ , 3), 242 (75), 179 (38), 127 (100), 111 (51), 96 (58), 70 (13) (Şekil Ek A.22). **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 3.9/1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.9/1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 4.9/3.9$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 4.9/3.9$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) (Şekil Ek A.23). **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 166.65, 165.45, 135.07, 127.79, 125.74, 125.74, 125.18, 100.52, 85.69, 79.64, 52.40, 51.76 (Şekil Ek A.24).

3.5 Tiyofen-2-karbaldehit ile Etil Asetoasetat Bileşiğinin Aldol Kondenzasyonu

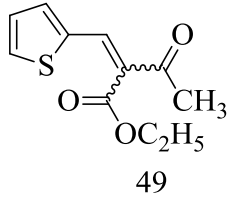
0.108 mol tiyofen-2-karbaldehit bileşiği, 0.84 g benzooik asit ve 1 mL piperidin, 500 mL' lik balonda 250 mL benzen içerisinde çözülür. Kefeli ısıtıcıda geri soğutucu

altında 20 saat kaynatılır. Elde edilen ham karışım, sırasıyla 150 mL su, 100 mL HCl, üç kez 100 mL NaHCO₃ çözeltisi ve 150 mL su ile ekstrakte edilir. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulur ve süzülür. Dönel buharlaştırıcıda çözücüsü uçurulur. Kolon kromatografisi (silika, 2:0.5, heksan: etilasetat) ile saflaştırıldı.



Şekil 3.8 : Tiyofen-2-karbaldehit ile etil asetoasetatın aldol reaksiyonu.

Etil 3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetilen)butanoat (49):



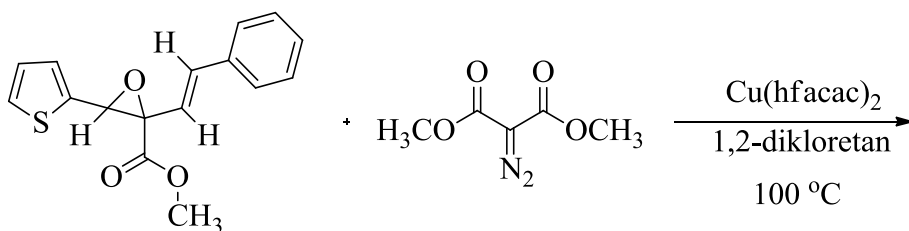
IR ν_{max} (CH₂Cl₂): 3055, 2999, 1721, 1661, 1611, 1421, 1264, 1203, 733, 703 cm⁻¹ (Şekil Ek A.26).

1. izomer için **t_R**: 10.56 dk. 2. İzomer için **t_R**: 10.63 dk. (Şekil Ek A.25). **EI-MS:** 224 (M⁺, 100), 209 (85), 195 (63), 179 (43), 137 (86), 109 (46), 108 (22), 97 (11), 69 (16), 43 (67) (Şekil Ek A.27).

1.İzomer için ; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.79 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.35 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.12/3.95-3.4 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.017 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.33 Hz, 3H). 2.İzomer için ; **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 5.12/3.4-3.95 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.10 Hz, 3H) (Şekil Ek A.28). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 194.3, 164.9, 136.3, 135.1, 134.1, 132.4, 130.3, 127.9, 61.5, 30.9 2.İzomer için ; **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 194.3, 167.4, 136.1, 135.2, 134.4, 132.1, 130.3, 127.8, 61.9, 29.7 (Şekil Ek A.29).

3.6 (*E*)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat Bileşiğinin Dimetil diazomalonat ile Reaksiyonu

Kuru 3 boyunlu balona 7.5 mL 1,2-dikloretanda çözünmüş 1.3 mmol (*E*)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat ve 0.066 mmol Cu(hfacac)₂ katalizör konuldu. Azot atmosferi altında kaynayan çözeltiye 1.25 mL 1,2-dikloretanda çözünmüş 1.65 mmol diazo yaklaşık 1,5-2,5 saatte damlatıldı. Diazonun tükenmesi IR ile takip edildi. 2130 cm⁻¹ deki diazo bandı kaybolunca reaksiyon sonlandırıldı. Diazo bandı kaybolunca çözücü oda sıcaklığında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün saf olarak elde edilemedi.

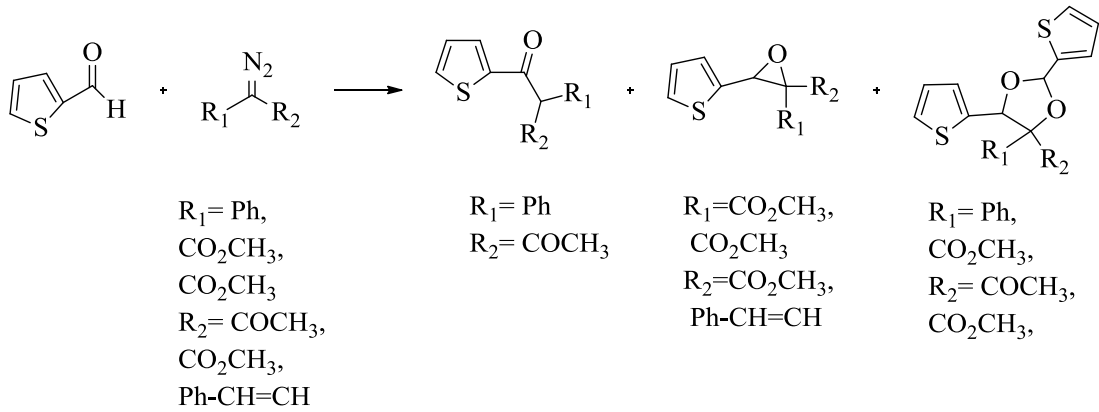


Şekil 3.9 : (*E*)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonu.

4. SONUÇ

Anaç ve grubu tarafından daha önce ele alınan çalışmalarda çeşitli konjuge aldehit, keton ve ester bileşiklerinin karbenlerle reaksiyonları geniş bir şekilde incelendiğinde çalışılan konjuge yapılardan aldehitlerin dioksol türevlerini verdiği [4, 5], geometrik olarak uygun konumda bulunan keton ve esterlerin katalitik ortamda 1,5-halka kapanması reaksiyonları ile dihidrofuran türevlerini oluşturdukları görülmüştür [6].

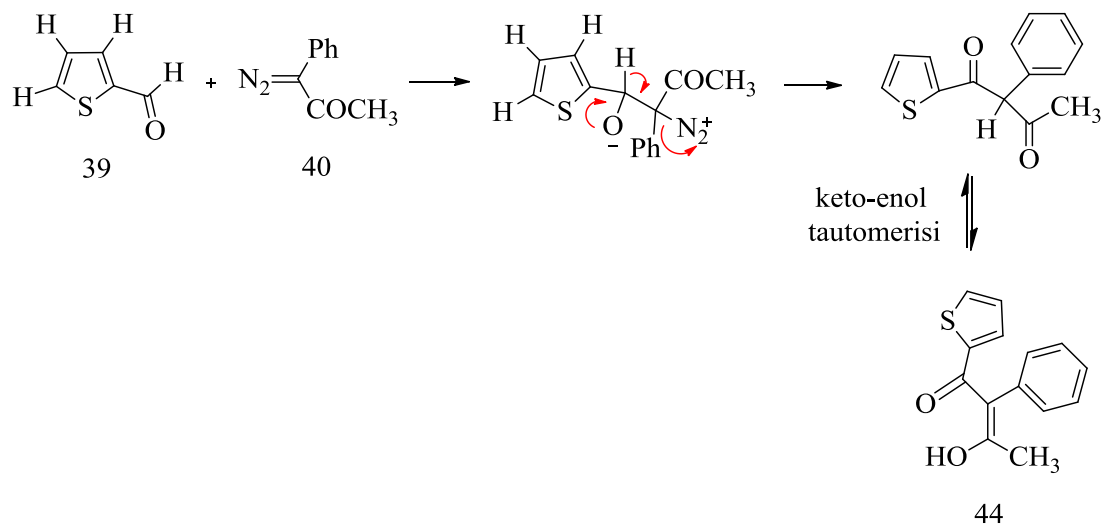
Bu çalışmada α,β -konjuge karbonil grubu içeren bir heterosiklik bir aldehit olan tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on, (*E*)-metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ve dimetil diazomalonat gibi farklı diazo bileşikleriyle $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığındaki reaksiyonları ve yine tiyofen-2-karbaldehit bileşiği ile dimetil diazomalonat bileşiğinin farklı bakır katalizörü varlığında reaksiyonlarının ürün dağılımları incelenmiştir. Bu reaksiyonlara ait genel gösterim Şekil (4.1) de özetlenmiştir.



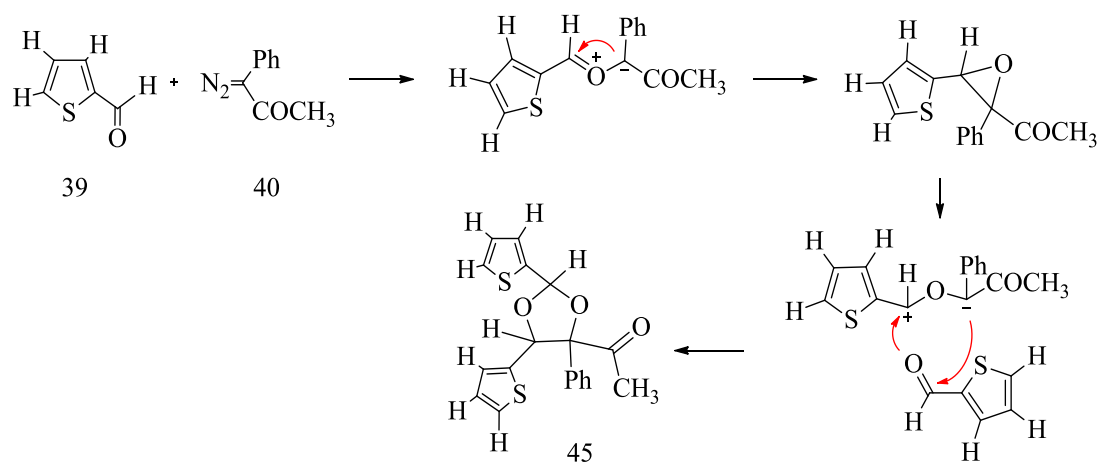
Şekil 4.1 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin diazo bileşikleriyle reaksiyonlarının genel gösterimi.

Öncelikle tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin donör-akseptör özelliğe sahip bir diazo olan 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığında reaksiyonu sonucunda gaz kromatografisi verilerine göre 1; 0,43 oranında karbenlere özgü bir reaksiyon olan C-H araya girme reaksiyonu ürünü (*E*)-4-hidroksi-3-fenil-4-(tiyofen-2-il)büt-3-en-2-on (44) bileşiği ve 2+1 katılma ürünü olan 1-(4-fenil-2,5-di(tiyofen-

2-il)-1,3-dioksolan-4-il)etanon (45) bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin oluşumları için Şekil (4.1) ve Şekil (4.2) deki mekanizmalar önerilmiştir. 45 bileşiğine ait NOESY spektrumu Şekil (4.4) de verilmiştir.



Şekil 4.2 : C-H araya girme ürünü (44) oluşum mekanizması.



Şekil 4.3 : Dioksalan ürün (45) oluşum mekanizması.

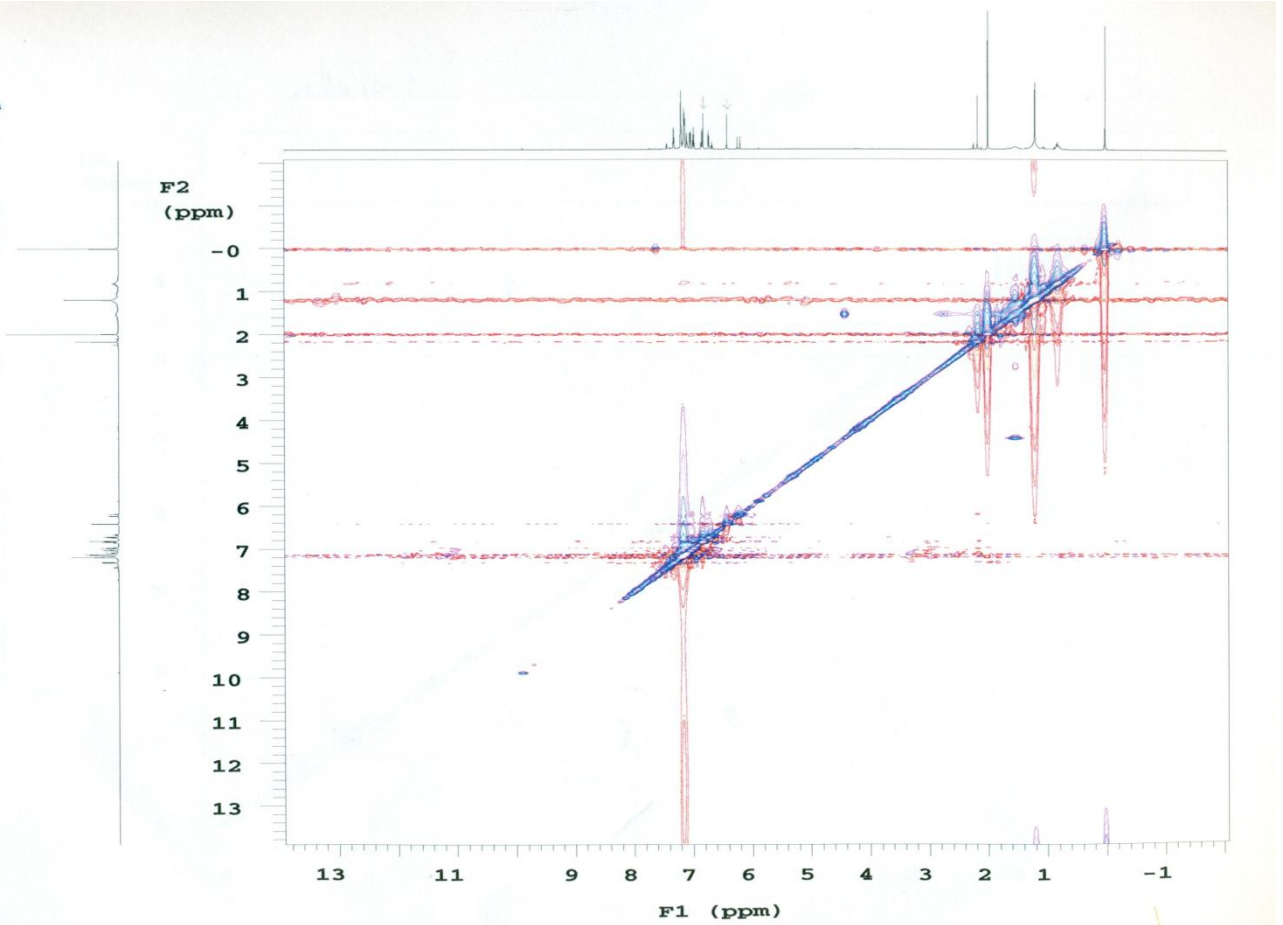
IU.IAL
K.NO:1183
O.ANAC_A_NOESY2D

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: O.ANAC_A_NOESY2D_15Oct2012

Pulse Sequence: NOESY

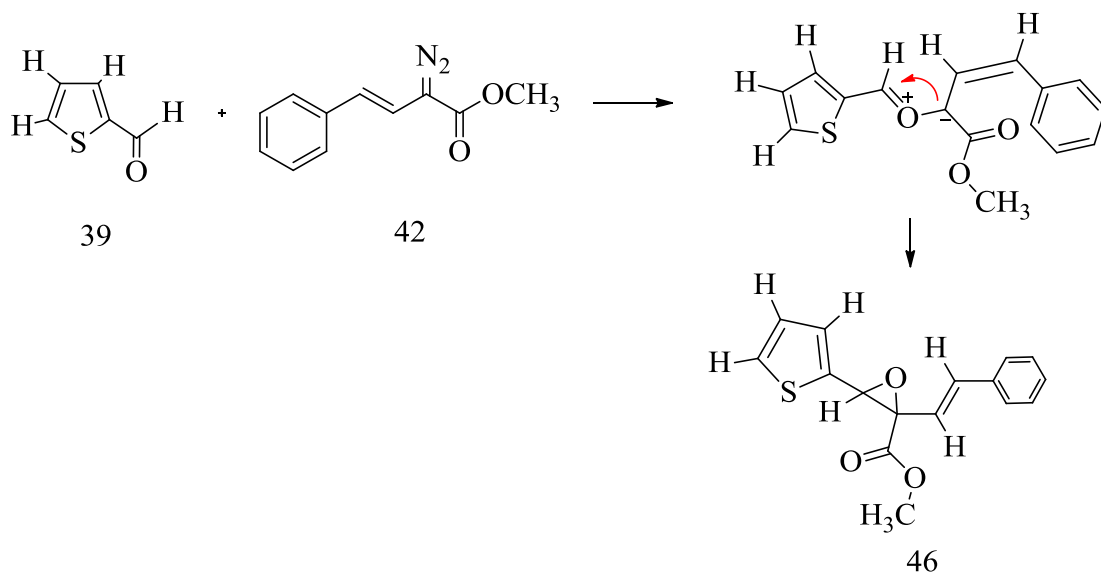
Solvent: CDCl₃
Temp. 25.0 C / 298.1 K
File: NOESY
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Mixing 0.200 sec
Acq. time 0.128 sec
Width 7996.0 Hz
2D Width 7996.0 Hz
64 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 499.7420902 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.059 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.015 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 9 hr, 38 min, 31 sec



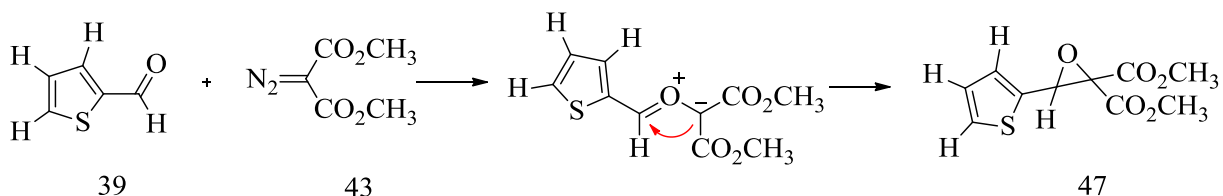
Şekil 4.4 : 45 bileşiğine ait NOESY spektrumu.

Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin donör-akseptör özelliğe sahip bir diazo olan (*E*)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat bileşiği ile $Rh_2(OAc)_4$ katalizörü varlığında reaksiyonu sonucunda epoksi içeren (*E*)-metil 2-stiril-3-(tiyofen-2-il)oksiran-2-karboksilat (46) bileşiği tek ürün olarak elde edilmiştir (Şekil 4.4). Hacimli diazo bileşiğinin kullanılması ikinci aşama reaksiyona engel olmaktadır. 46 bileşiğine ait COSY spektrumu Şekil (4.7) de verilmiştir.



Şekil 4.5 : Epoksi ürün (46) oluşum mekanizması.

Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin akseptör-akseptör özellik taşıyan bir diazo olan dimetil diazomalonat bileşiği ile $Rh_2(OAc)_4$, $Cu(acac)_2$, $Cu(hfacac)_2$ katalizörleri varlığında reaksiyonları sonucunda farklı oranlarda epoksit Şekil (4.5), dioksalan Şekil (4.6), ürünlerin yanı sıra dimer Şekil (4.7) oluşumu da gözlenmiştir. Bu ürün dağılımları Çizelge (4.1) deki gibidir.



Şekil 4.6 : Epoksi ürün (47) oluşum mekanizması.

IU.IAL
K.NO:1055
O.ANAC_1_COSY

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: O.ANAC_1_COSY_05Sep2012
File: gCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl₃
Temp. 25.0 C / 298.1 K
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.128 sec
Width 7996.0 Hz
2D Width 7996.0 Hz
64 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 499.7420907 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.064 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.016 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 2 hr, 37 min, 10 sec

F2
(ppm)

-0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

10

11

12

13

13

11

9

8

7

6

5

4

3

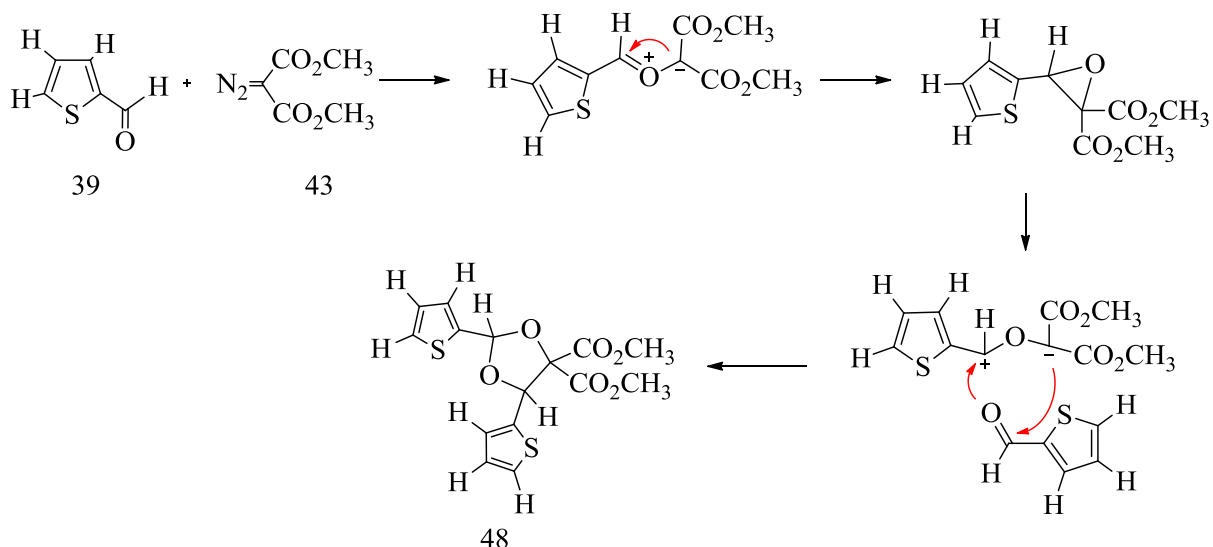
2

1

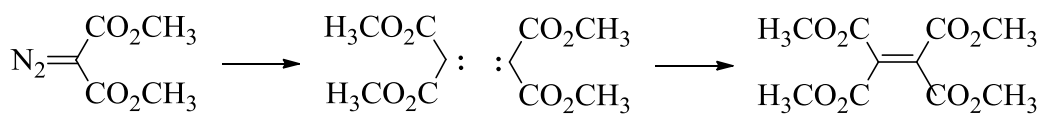
-1

F1 (ppm)

Şekil 4.7 : 46 bileşiğine ait COSY spektrumu.



Şekil 4.8 : Dioksalan ürün (48) oluşum mekanizması.



Şekil 4.9 : Dimetil diazomalonat bileşiğinden dimer oluşumu.

Çizelge 4.1 : Tiyofen-2-karbaldehit ve dimetil diazomalonatın 90°C sıcaklıkta farklı katalizörler varlığında ürün dağılımı*.

Katalizör	1	0.18	0.45
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	1	0.18	0.45
$\text{Cu}(\text{hfacac})_2$	1	0.15	0.18
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1	0.82	-

* Ürün dağılımı ham karışımların GC analizlerinden çıkarılmıştır.

Çıkış bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonlarında Çizelge 4.1 de de görüldüğü gibi $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ katalizör kullanıldığında dimer oluşumu gözlenmezken, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizör kullanıldığında bu miktar en fazladır. İlid üzerinden epoksit oluşumu oranı üç katalizör içinde 1,3-dioksol ürün oluşumuna göre daha yüksektir.

KAYNAKLAR

- [1] **Lipshutz, B. H.** (1986). Five-Membered Heteroaromatic Rings as Intermediates in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **86**, 795-819.
- [2] **Edwards, J. A., Fried, J. H., Hodge, P.**, (2001). A new and efficient electrochemical ring opening of 7-oxanorbornene systems via a modified Ritter reaction: direct approach to bicyclic valienamine analogues. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5175-5177.
- [3] **Spencer, T. A. ve Storm, D. L.** (1967). Furan synthesis by 1,4 addition of carboethoxycarbene to α -methoxymethylene ketones, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 1865-1867.
- [4] **Anac, O. ve Daut, A.** (1997). Reactions of alpha,beta-enones with diazo compounds. Part 2: Synthesis of dihydrofuran derivatives, *Liebigs Annalen-Recueil*. 1249-1254.
- [5] **Anac, O., Daut, A., Sezer, Ö.** (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.
- [6] **Anac, O., Güngör, F. Ş., Merey, G.** (2006). Synthesis of highly functionalized gamma-lactones via 1,5-electrocyclic ring closure. *Helvetica Chimica Acta*. **89**, 1231-1240.
- [7] **Wenkert, E., Khatuya, H.** (1999). The Effect of Substituents of α -Alkyl Sidechains on Furan-Diazoester Interactions. *Tetrahedron Letters*. **40**, 5439-5442.
- [8] **Dörwald, F. Z.** (1999). Metal Carbenes in Organic Synthesis. Wiley-VCH, New York.
- [9] **Doyle, M. P., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L.** (2010). Catalytic carbene insertion into C α -H Bonds, *Chemical Reviews*, **2**, 704-724.
- [10] **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.
- [11] **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 Organizational Chemistry*, **47**, 4059-4068.
- [12] **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.

- [13] **Ye, T. ve Mckervery, M.A.** (1994). Organic synthesis with alpha-diazo carbonyl compounds. *Chemical Reviews*, **94**, 1091-1160.
- [14] **Padwa, A. ve Weingarten, M. D.** (1996). Cascade processes of metallo carbenoids. *Chemical Reviews*, **96**, 223-270.
- [15] **Ye, T. ve Doyle, M. P.** (1998). Modern catalytic Methods for organic synthesis with diazo compounds. Wiley, New York.
- [16] **Reissig, H.-U. ve Zimmer, R.** (2003). Donor-acceptor-substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis, *Chemical Reviews*, **103**, 1151-1196.
- [17] **Muthusamy, S. ve 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.
- [18] **Davies, H. M. L. ve Antaulinakis, E. G.** (2001). Organic Reactions, 57, Wiley.
- [19] **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-&.
- [20] **Peace, B. W., Wulfman, D. S.** (1973). Preparation and reactions of diazomalonic esters, *Synthesis-Stuttgart*, 137-145.
- [21] **Doyle, M. P.** (1995). Metal Carbene Complexes in Organics Synthesis in Cyclopropanation, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, **12**, Chapter 5.1, Eds. Hegedus, L. S., Pergamon Press., New York.
- [22] **Doering, W. E., Buttery, R. G., Laughlin, R. G., Chaudhuri, N.** (1956). Indiscriminate reaction of methylene with the carbon-hydrogen bond, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3224.
- [23] **Doyle, M. P., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L.** (2010). Catalytic Carbene Insertion into C-H Bonds, *Chem. Rev.*, **110**, 704-724.
- [24] **Nakamura, E., Yoshikai, N., Yamanaka, M.** (2002). Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7181-7192.
- [25] **Doyle, M. P., Westrum, L. J., Wolthuis, W. N. E., See, M. M., Boone, W. P., Bagheri, V., Pearson, M. M.** (1993). Electronic and Steric Control in Carbon-Hydrogen Insertion Reactions of Diazoacetoacetates Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates and Carboxamides, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 958-964.
- [26] **Padwa, A., Austin, D. J., Price A. T., Semones, M. A., Doyle, M. P., Protopopova, M. N., Winchester, W. R., Tran, A.** (1993). Ligand Effects on Dirhodium (II) Carbene Reactivities. Higly Effective Switching between Competitive Carbenoid Transformations, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8669-8680.

- [27] **Davies, H. M. L. ve Beckwith, R. E. J.** (2003). Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal Carbenoid-Induced C-H Insertion, *Chem. Rev.*, **103**, 2861-2903.
- [28] **Gois, P. M. P. ve Afonso, C. A. M.** (2003). Regio- and Stereoselective Dirhodium(II)- Catalysed Intramolecular C-H Insertion Reactions of α -Diazo- α -(dialkoxyphosphoryl) acetamides and -acetates, *Eur. J. Org. Chem.*, 3798-3810.
- [29] **Grohmann, M. ve Maas, G.** (2007). Ruthenium catalysts for carbenoid intramolecular C-H insertion of 2-diazoacetamides and diazomalonic ester amides, *Tetrahedron.*, **63**, 12172-12178.
- [30] **Padwa, A. ve Hornbuckle, S. F.** (1991). Ylide Formation from the Reaction of Carbenes and Carbenoids with Heteroatom Lone Pairs, *Chem. Rev.*, **91**, 263-309.
- [31] **Olah, G. A., Doggweiler, H., Felberg, J. D.** (1984). Onium Ylide Chemistry. 2. Methylenedialkyloxonium Ylides, *J. Org. Chem.*, **49**, 2112-2116.
- [32] **Vedejs, E. ve West, F. G.** (1986). Ylides by Desilylation of α -Silyl Onium Salts, *Chem. Rev.*, **86**, 941-955.
- [33] **Kirmse, W.** (1971). Carbene Chemistry, 2nd Ed., Academic Press, New York.
- [34] **Huisgen, R.** (1977). Electrocyclic Ring Opening Reactions of Ethylene Oxides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 572-585.
- [35] **Keus, D., Kaminski, M. ve Warkentin, J.** (1984). Carbene Reactions with Cis Azo Functions. Formation of Ester Azines from Δ^3 -1,3,4-Oxadiazolines, *J. Org. Chem.*, **49**, 343-347.
- [36] **Bekhazi, M., Smith, P. J., Warkentin, J.** (1984). Substituent effects on rates of formation of methoxy-substitued carbonyl ylides from 2-aryl-2-methoxy- and 5-aryl-2-methoxy- Δ^3 -1,3,4-oxadiazolines, *Can. J. Chem.*, **62**, 1646-1652.
- [37] **Bekhazi, M. ve Warkentin, J.** (1983). Reactions of Carbene with Acetone. Reversible Thermal Formation and Fragmentation of Carbonyl Ylides and Their Cycloaddition to Acetone, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1289-1292.
- [38] **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.
- [39] **Prakash, G. K. S., Ellies, R. W., Felberg, J. D., Olah, G. A.** (1986). Formaldehyde O-Methylide, $[\text{CH}_2=\text{O}^+-\text{CH}_2]$: The Parent Carbonyl Ylide, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1341-1342.
- [40] **Feller, D., Davidson, E. R., Borden, W. T.** (1984). Allylic Resonance-When Is It Unimportant?. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2513-2519.
- [41] **Janulis, E. P. Jr. ve Arduengo III., A. J.** (1983). Structure of an Electronically Stabilized Carbonyl ylide. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5929-5930.
- [42] **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.

- [43] **Eberbach, W. ve Roser, J.** (1985) Stereoselective synthesis and thermal behavior of (Z)-epoxyhexenyne- A simple and general route to 2-vinylfurans, *Heterocycles*, **23**, 2797-2802.
- [44] **Eberbach, W. ve 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.
- [45] **Eberbach, W. ve Roser, J.** (1986). Thermally initiated reactions of (z)-epoxyhexenyne a facile preparation of 3,4-annulated furans, *Tetrahedron*, **42**, 2221-2234.
- [46] **Eberbach, W. ve Roser, J.** (1987). The epoxyhexenyne-vinylfuran transformation: Evidence for carbene intermediates, *Tetrahedron Letters*, **28**, 2685-2688.
- [47] **Eberbach, W. ve 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.
- [48] **Eberbach, W. ve 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.
- [49] **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 vinhaticoate, *Journal of the American Chemical Society*, **89**, 5497-5499.
- [50] **Murayama, S. T. ve Spencer, T. A.** (1969). Another novel furanoid product from the reaction of a 2-methoxymethylene ketone with carboethoxycarbene, *Tetrahedron Letters*, **10**, 4479-4482.
- [51] **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.
- [52] **Anac, O., Sezer, O., Candan, O., Gungor, 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.
- [53] **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.
- [54] **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 involvoment transition metal promotors, *Journal of Organic Chemistry*, **47**, 4059-4068.

- [55] **Doyle, M. P., Colman, M. R., Dorow, R. L.** (1983). Effective methods for the synthesis of 2-pyrazolines and pyrazoles from diazocarbonyl compounds, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **20**, 943-946.
- [56] **Nakamura, A., Konishi, A., Tatsuno, Y., Otsuka, S.** (1978). Highly enantioselective synthesis of cyclopropane derivatives through chiral cobalt(II) complex catalyzed carbenoid reaction-General scope and factors determining enantioselectivity, *Journal of the American Chemical Society*, **100**, 3443-3448.
- [57] **Nakamura, A., Konishi, A., Tsujitani, R., Kudo, M., Otsuka, S.** (1978). Enantioselective carbenoid cyclopropanation catalyzed by chiral vic-dioximatocobalt(II) complexes prepared from natural camphor and beta-pinene-Mechanism and stereochemistry, *Journal of the American Chemical Society*, **100**, 3449-3461.
- [58] **Miller, J. A., Jin, W. C., Nguyen, S. T.** (2002). An efficient and highly enantio- and diastereoselective cyclopropanation of olefins catalyzed by Schiff-base ruthenium(II) complexes, *Angewandte Chemie-International Edition*, **41**, 2953-2956.
- [59] **Davies, H. M. L., Demeese, J.** (2001). Stereoselective synthesis of epoxides by reaction of donor/acceptor-substituted carbenoids with alpha,beta-unsaturated aldehydes, *Tetrahedron Letters*, **42**, 6803-6805.
- [60] **Doyle, M. P., Forbes, D. C., Protopopova, M. N., Stanley, S. A., Vasbinder, M. M., Xavier, K. R.** (1997). Stereocontrol in intermolecular dirhodium(II)-catalyzed carbonyl ylide formation and reactions. Dioxolanes and dihydrofurans, *Journal of Organic Chemistry*, **62**, 7210-7215.
- [61] **Huisgen, R. ve March, P.** (1982). Three-Component Reactions of Diazomalonate Ester, Benzaldehyde, and Electrophilic Olefins, *J. Am. Soc.*, **104**, 4953-4954.
- [62] **Gill, H. S. ve Landgrebe, J. A.** (1983). Selective Formation and Trapping of Dihalocarbonyl Ylides Derives from Dihalocarbenes and Substituted Benzaldehydes, *J. Org. Chem.*, **48**, 1051-1055.
- [63] **Brookhart, M. ve Studabaker, W. B.** (1987). Cyclopropanes from reaction of Transition-Metal-Carbene Complexes with olefins, *Chem. Rev.*, **87**, 411-432.
- [64] **Padwa, A. ve 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.
- [65] **Doyle, M. P.** (1995). Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*: **12**, Chapter 5.2, Eds. Hegedus, L. S., Pergamon Press., New York.
- [66] **Anaç, O., Merey, G., Kaya, M.** (2012). The Reactions of α -Ylidene (Vinylidene, Benzyldiene, Styrylmethylidene) Bis[carbonyls] with

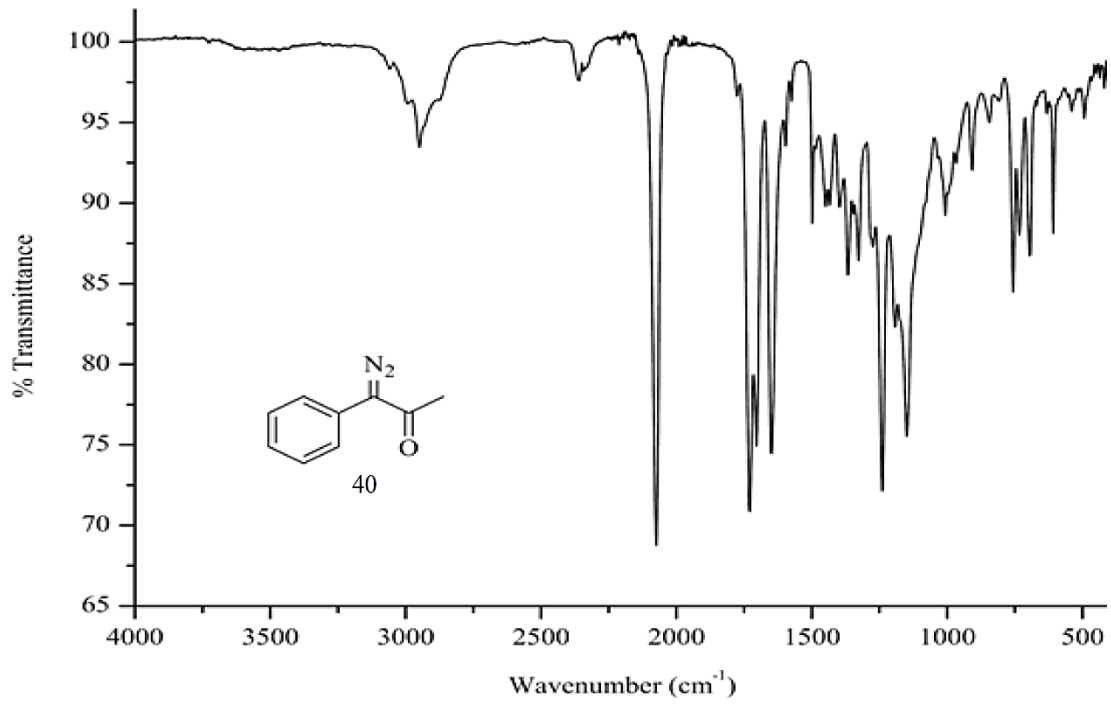
Copper Mono/Bis[carbonylcarbenoids], *Helvetica Chimica Acta*, **95**, 1409-1424.

- [67] **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.
- [68] **Nazarova, L. A., Chernyaev, I. I., Morozova, A. S.** (1966). Acetate Compounds of Rhodium, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **11**, 1387-1389.
- [69] **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.
- [70] **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.
- [71] **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.
- [72] **Nozaki, H., Moriuti, S., Tkaya, H., Noyori, R.** (1966). Asymmetric Induction in Carbenoid Reactions by Means of a Dissymmetric Copper Chelate, *Tetrahedron Letters*, **7**, 5239-5244.
- [73] **Ledon, H.** (1974). An Improved Preparation of α -Diazocarbonyl Compounds, *Synthesis*, 347.
- [74] **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.
- [75] **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.

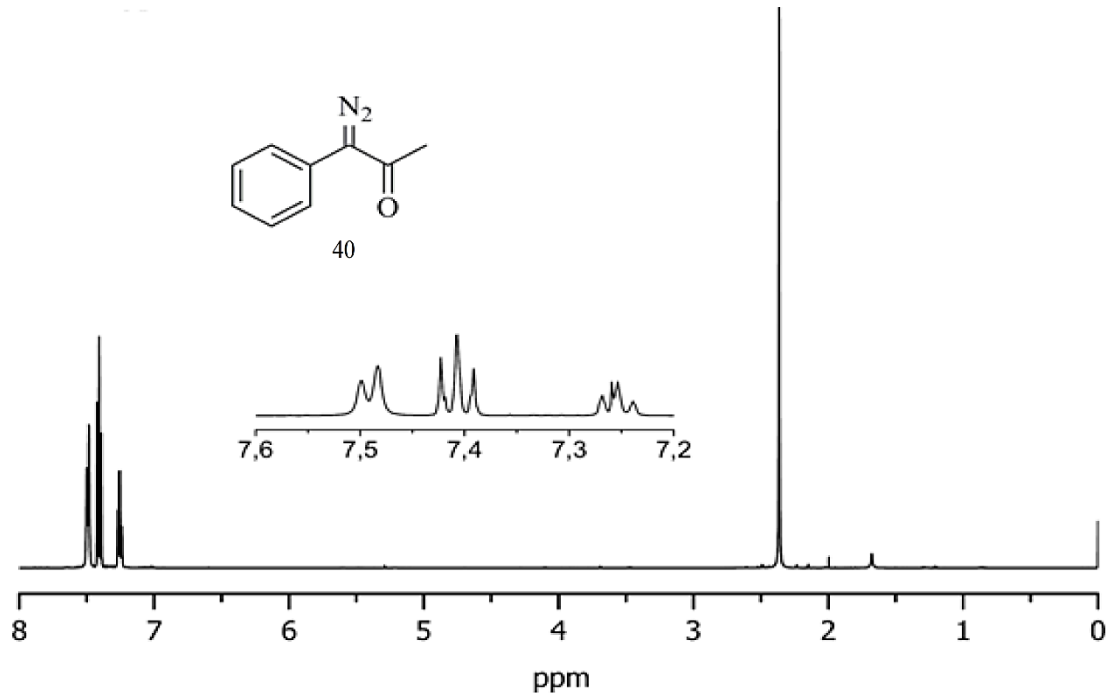
EKLER

EK A: Spektrumlar

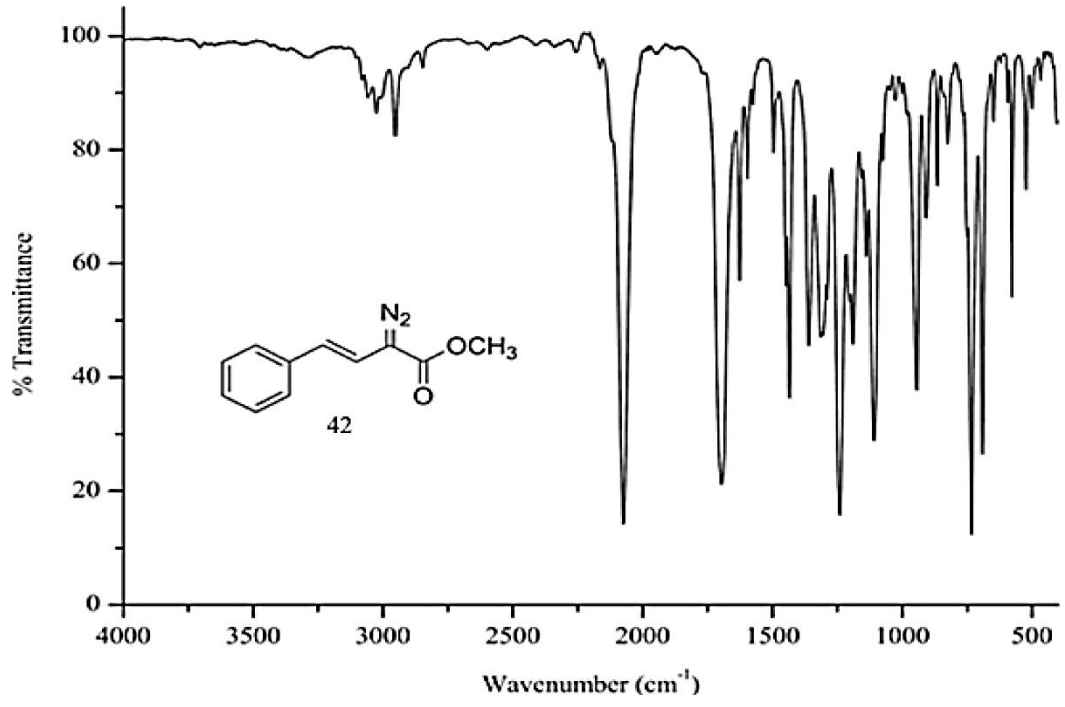
EK A



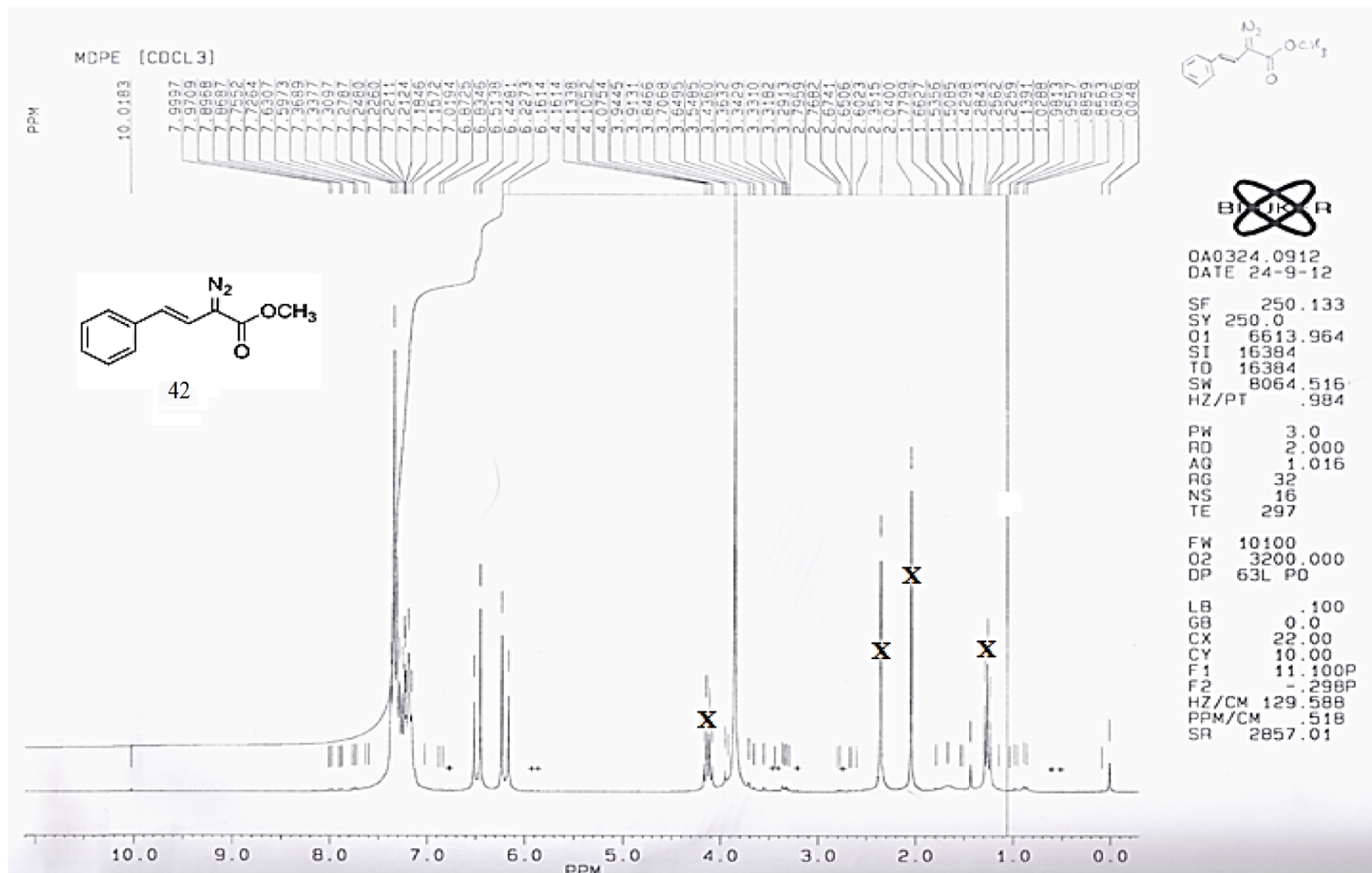
Şekil A.1 : 40 bileşiğinin IR spektrumu.



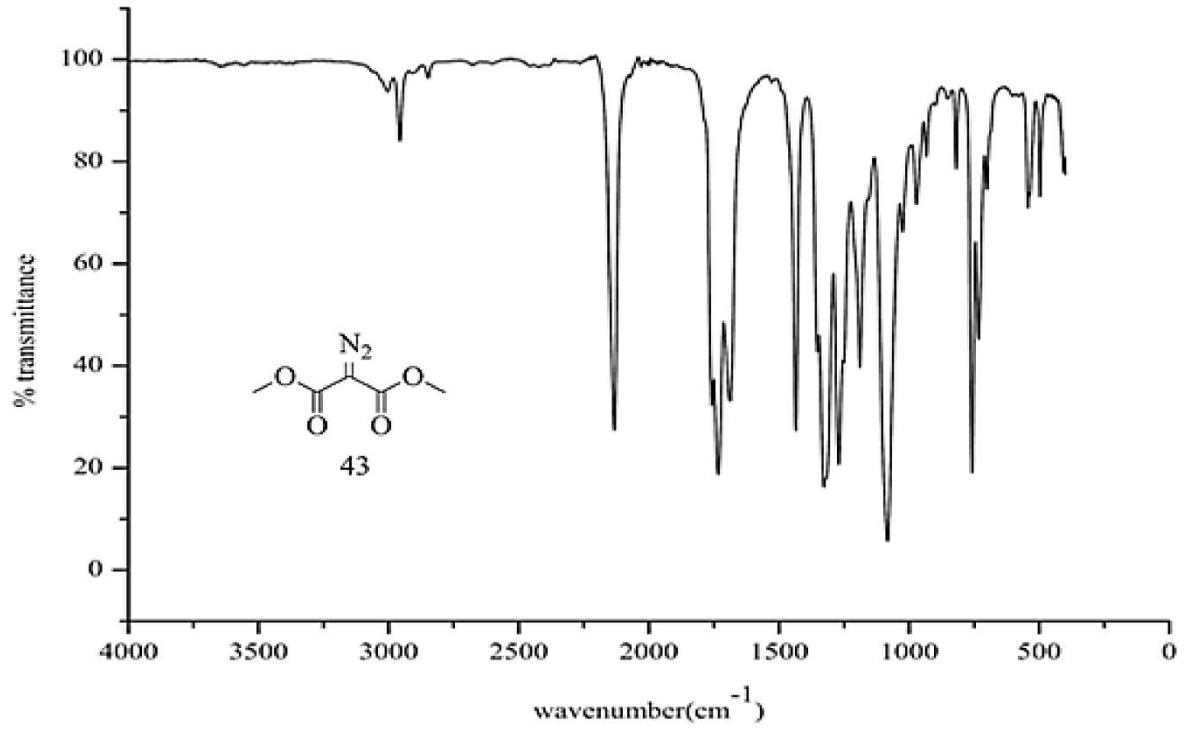
Şekil A.2 : 40 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



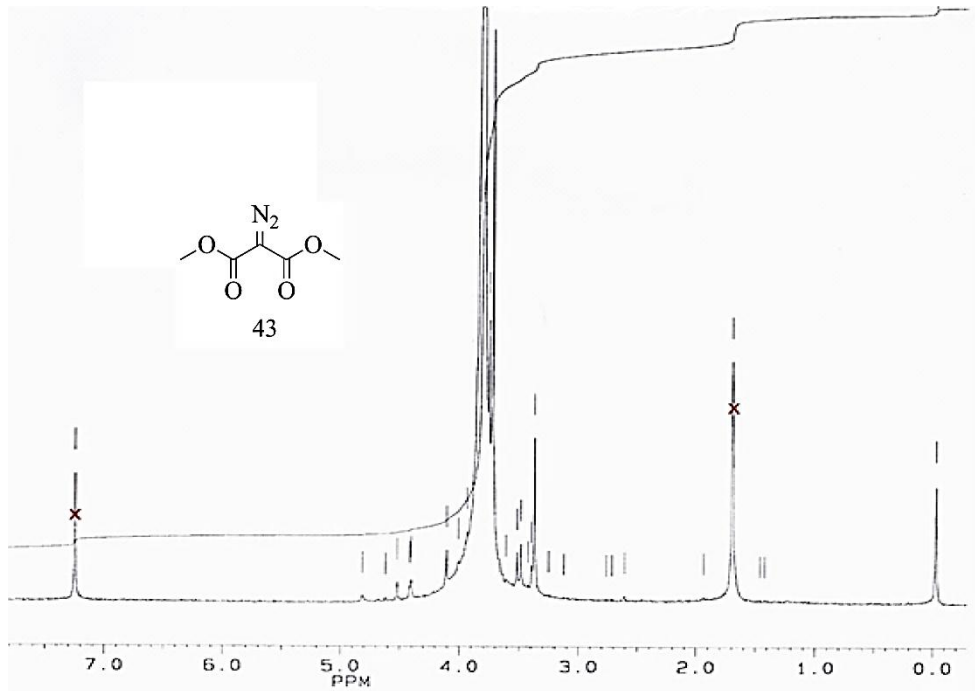
Şekil A.3 : 42 bileşiğinin IR spektrumu.



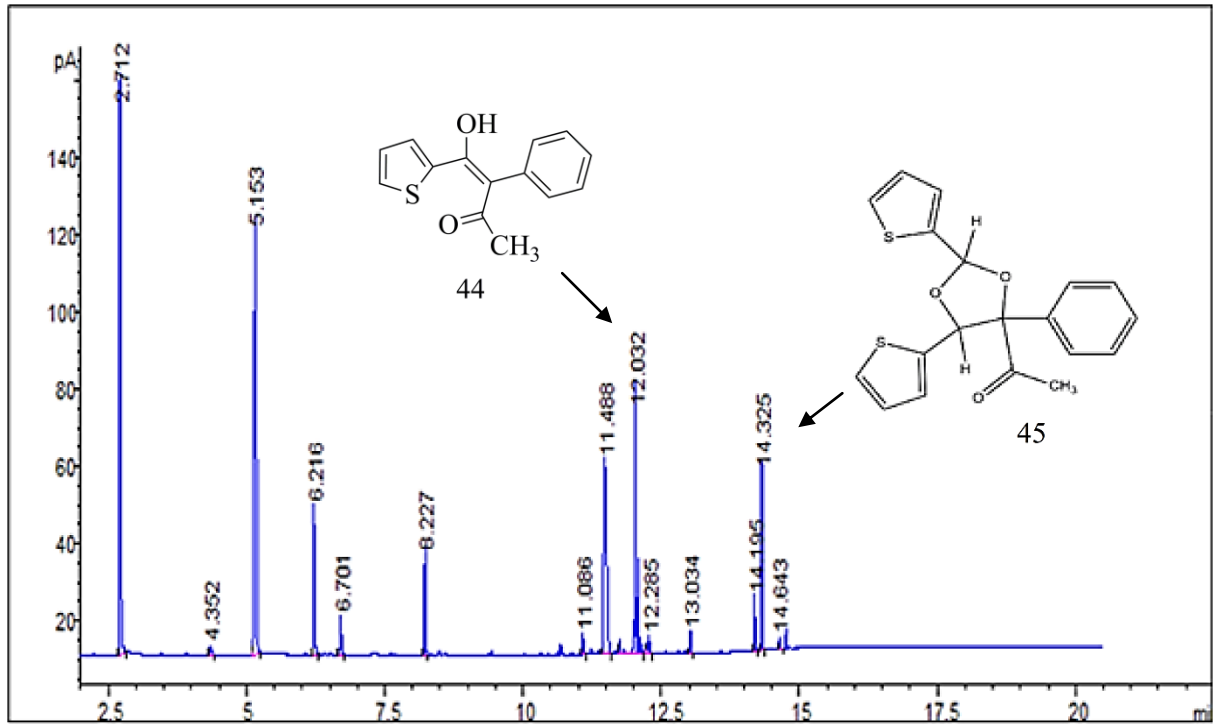
Şekil A.4 : 42 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.



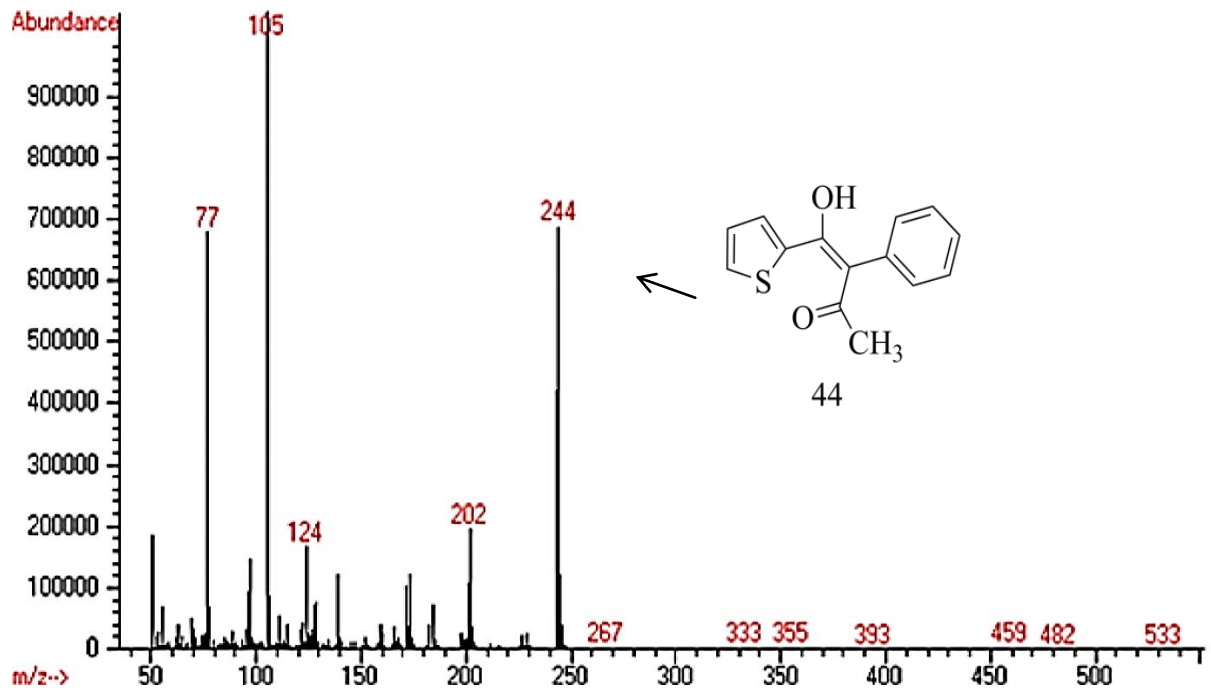
Şekil A.5 : 43 bileşiğinin IR spektrumu.



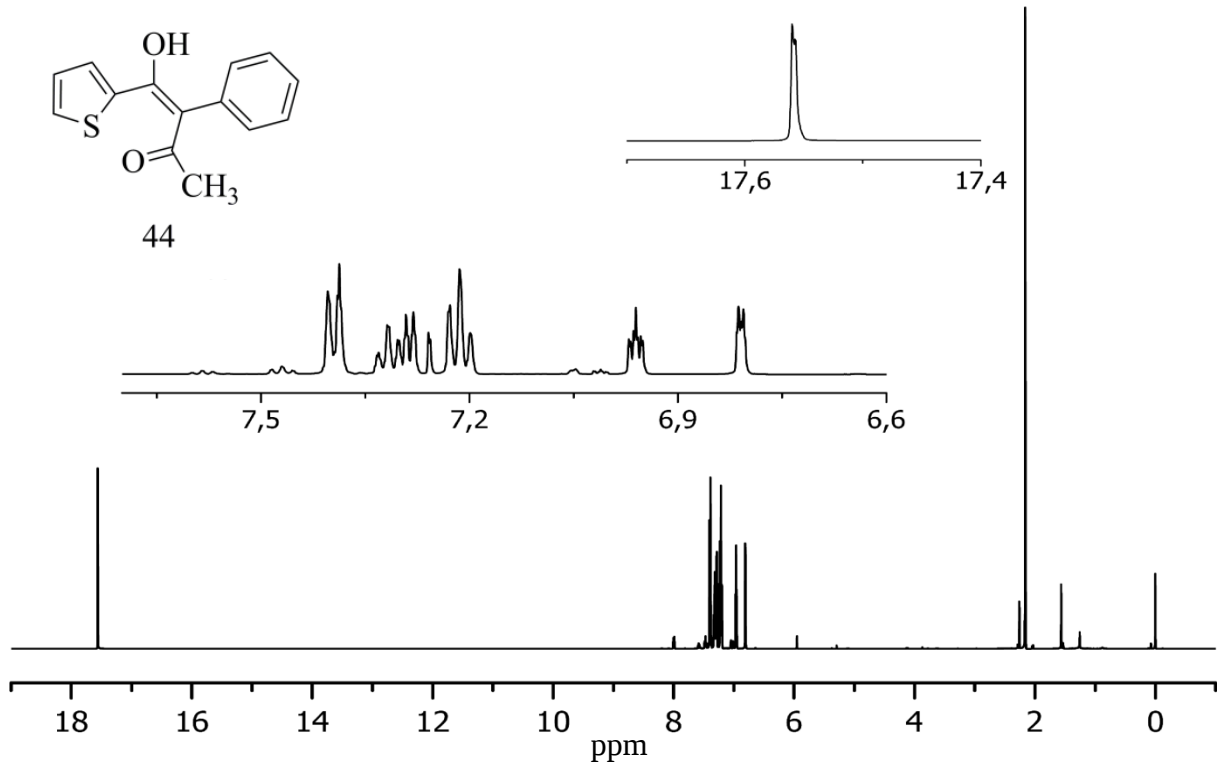
Şekil A.6 : 43 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



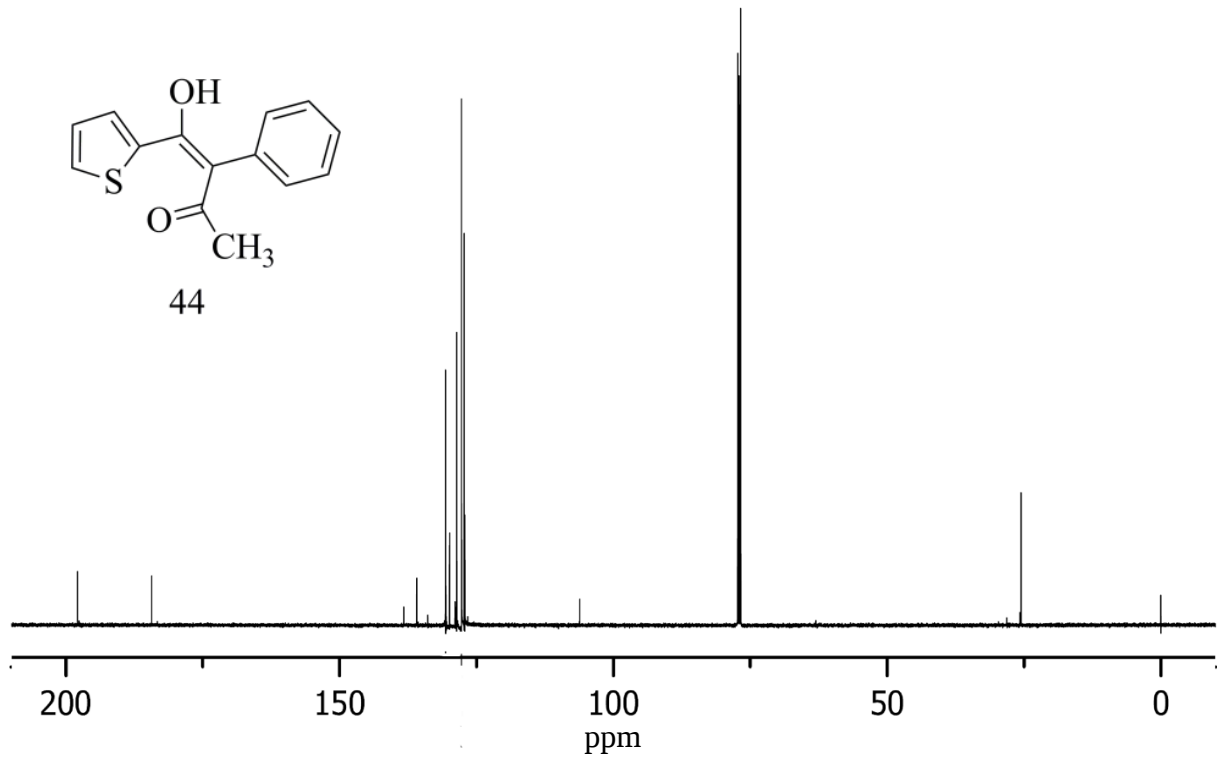
Şekil A.7 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin 1-diazo-1-fenilpropan-2-on ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.



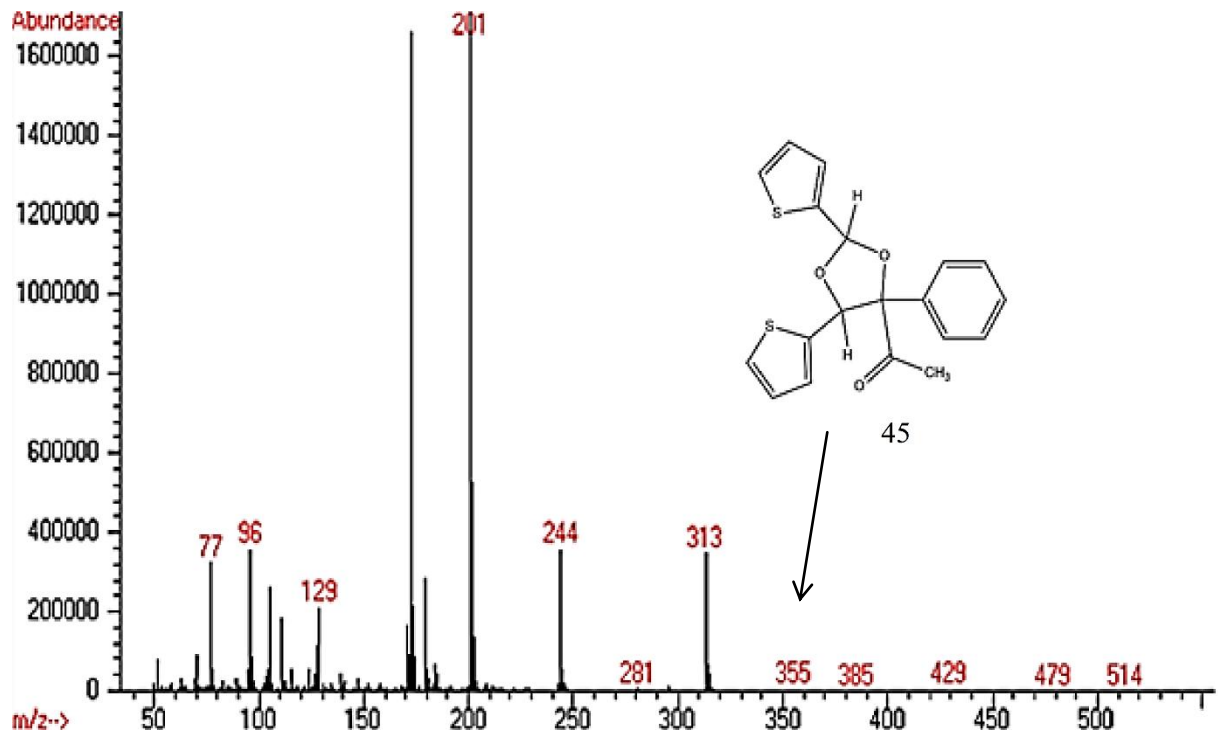
Şekil A.8 : 44 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.



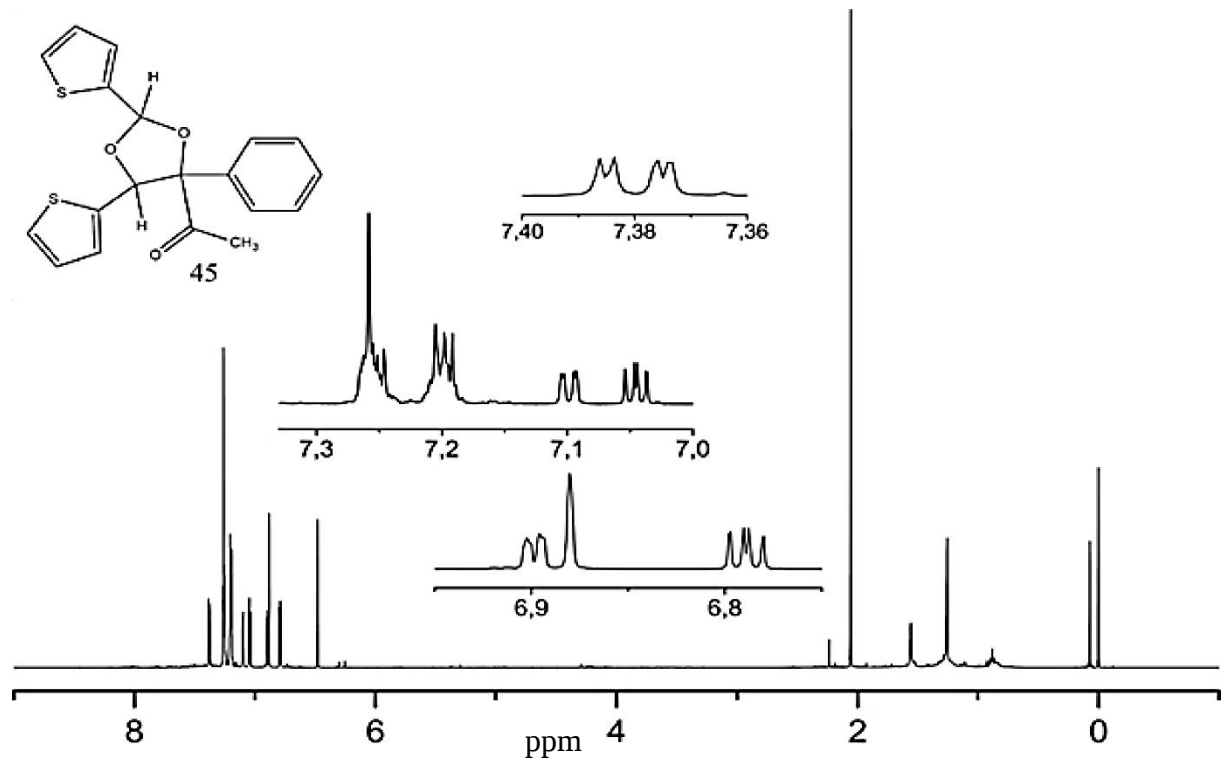
Şekil A.9 : 44 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



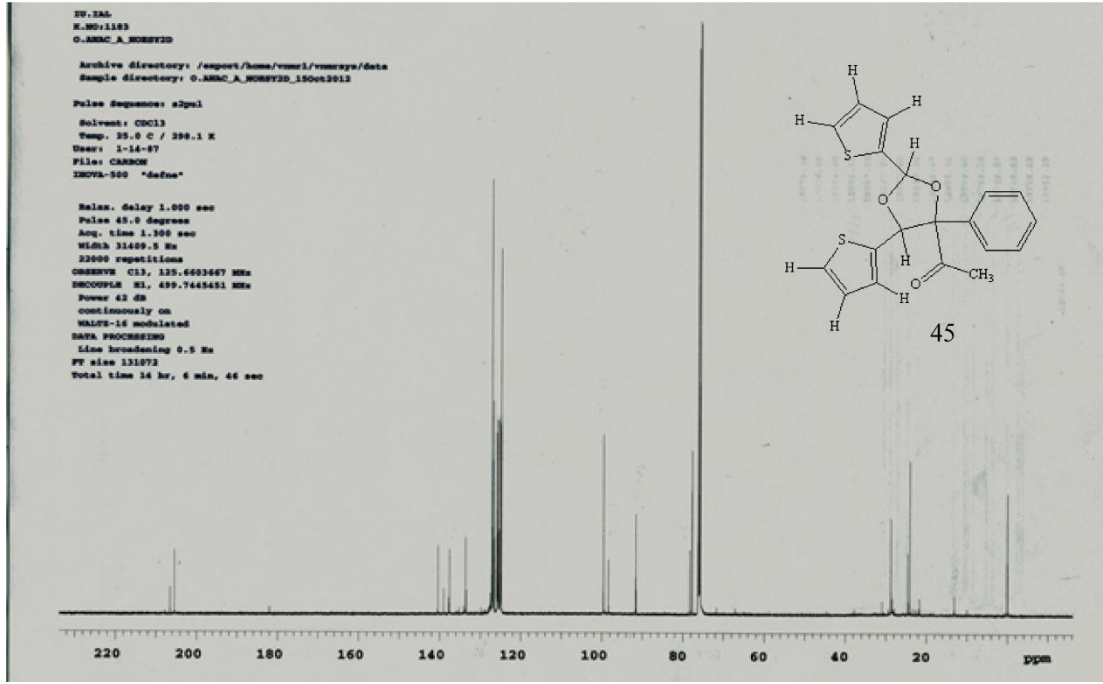
Şekil A.10 : 44 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.



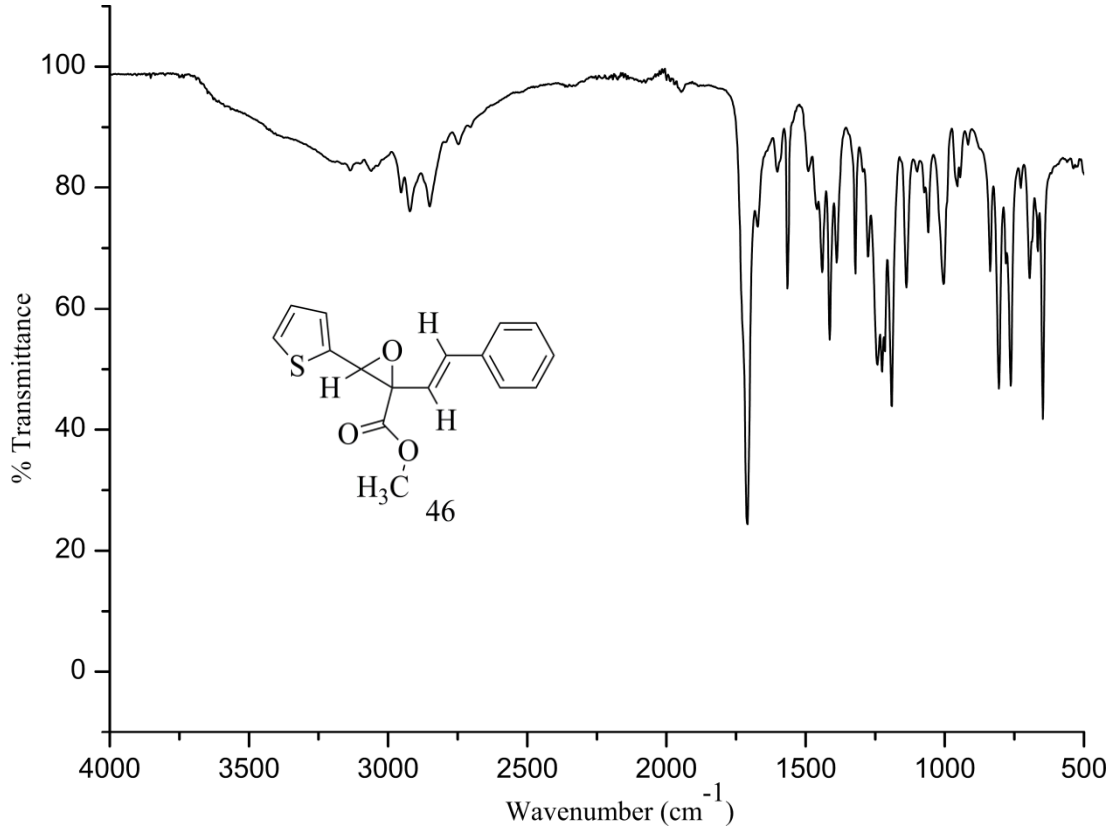
Şekil A.11 : 45 bileşiğinin kütle spektrum yarılımları.



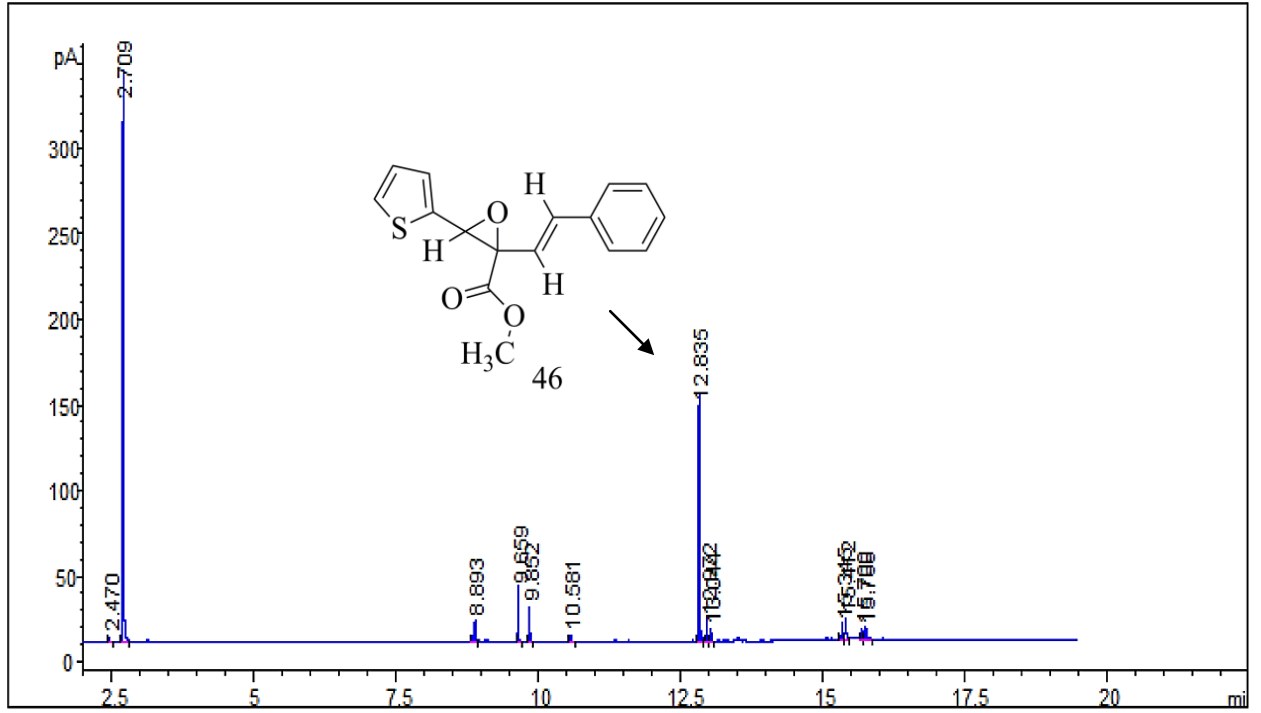
Şekil A.12 : 45 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.



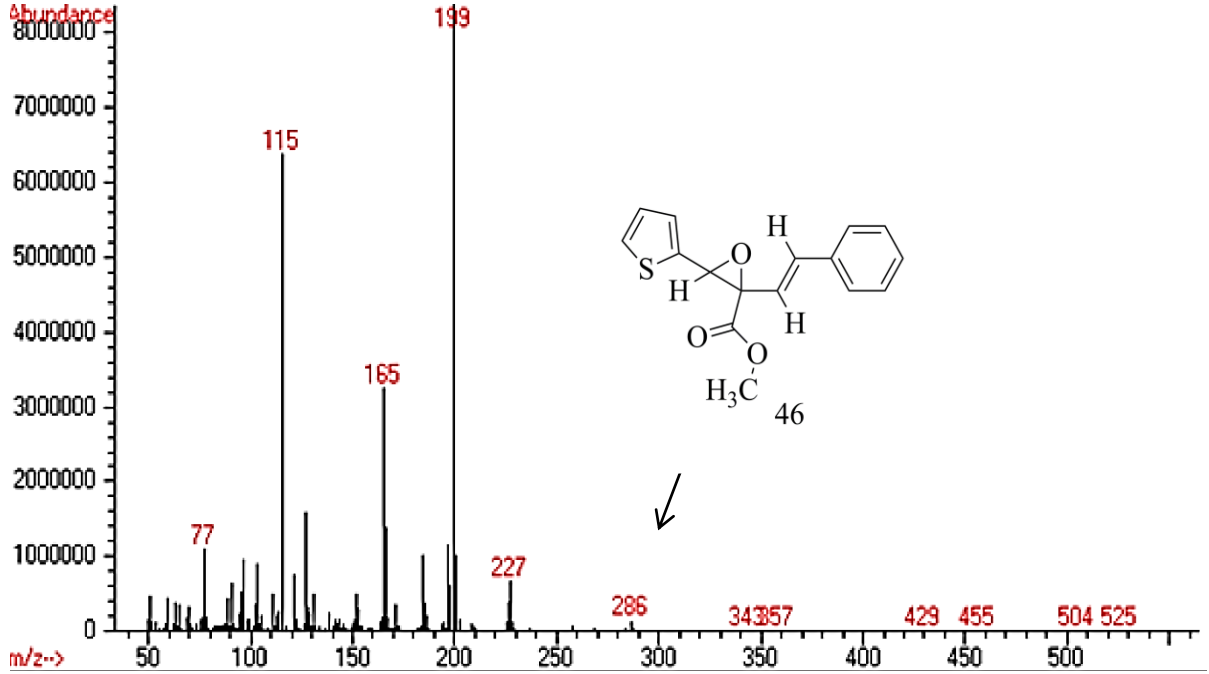
Şekil A.13 : 45 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.



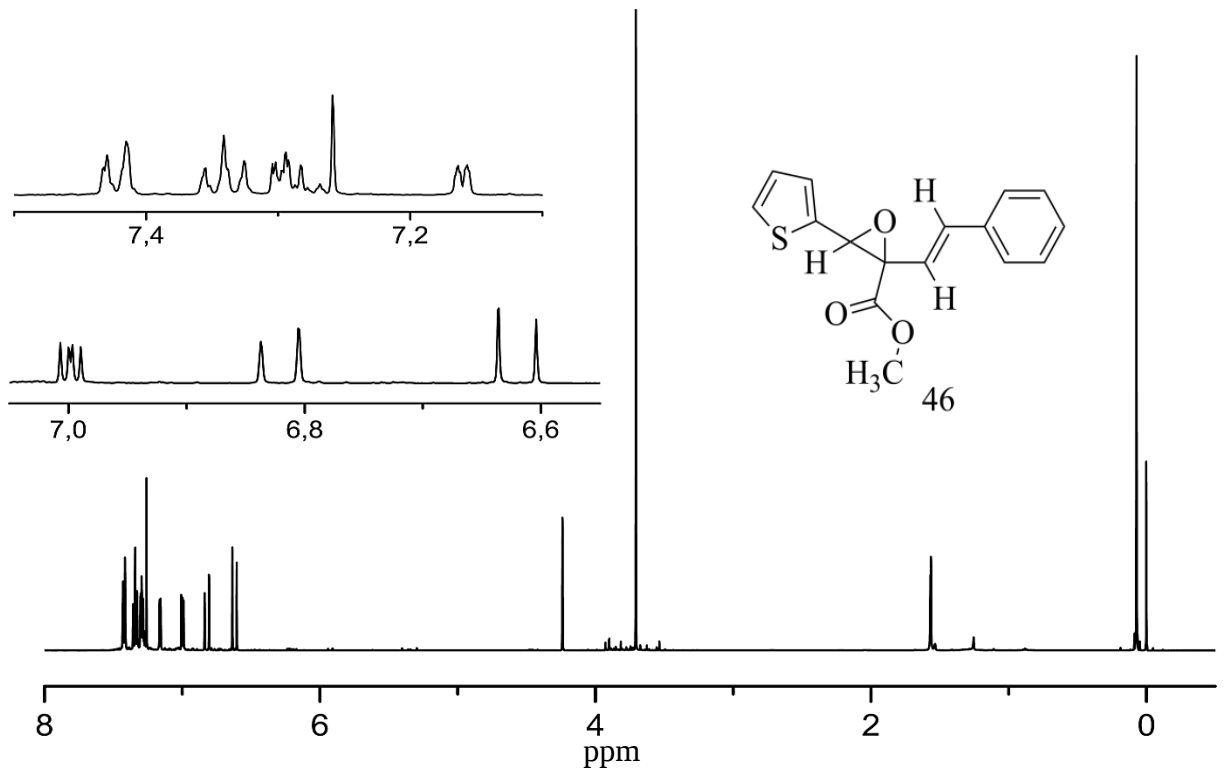
Şekil A.14 : 46 bileşiğinin IR spektrumu.



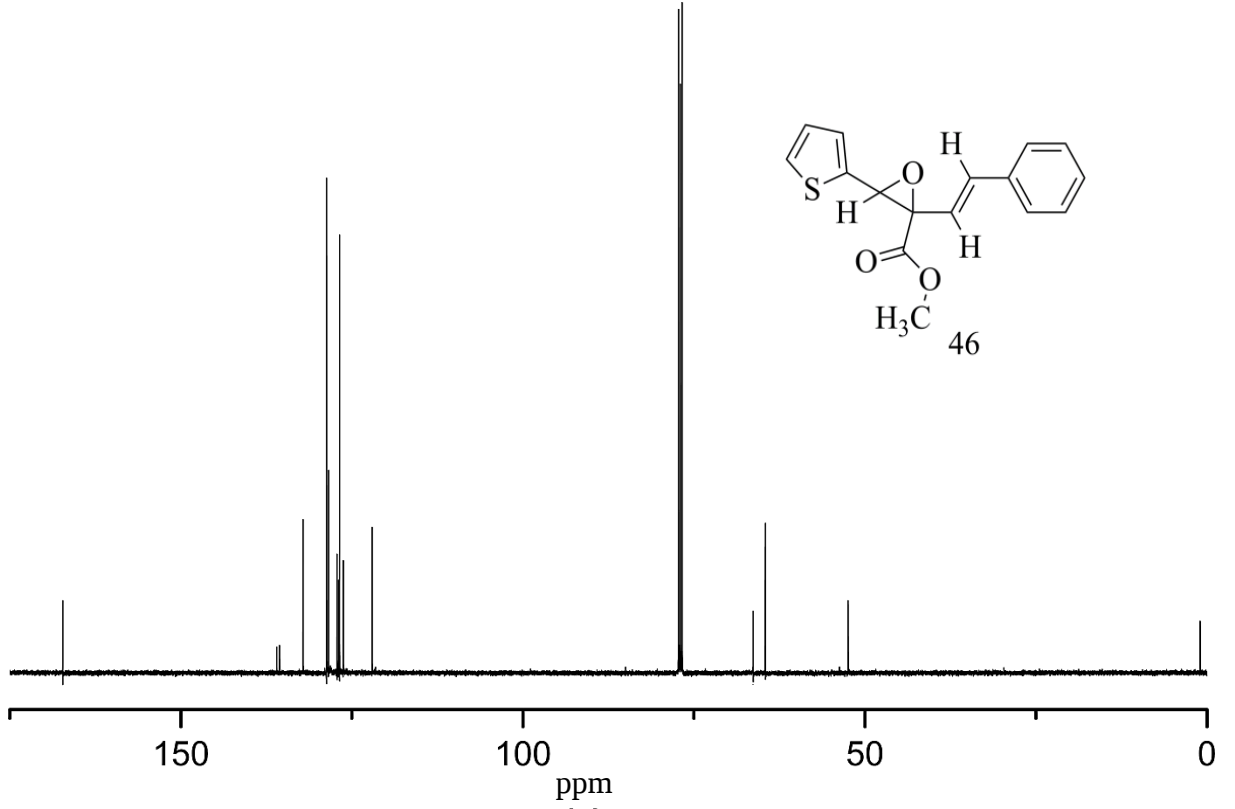
Şekil A.15 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin (*E*)-Metil 2-diazo-4-fenilbut-3-enoat ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.



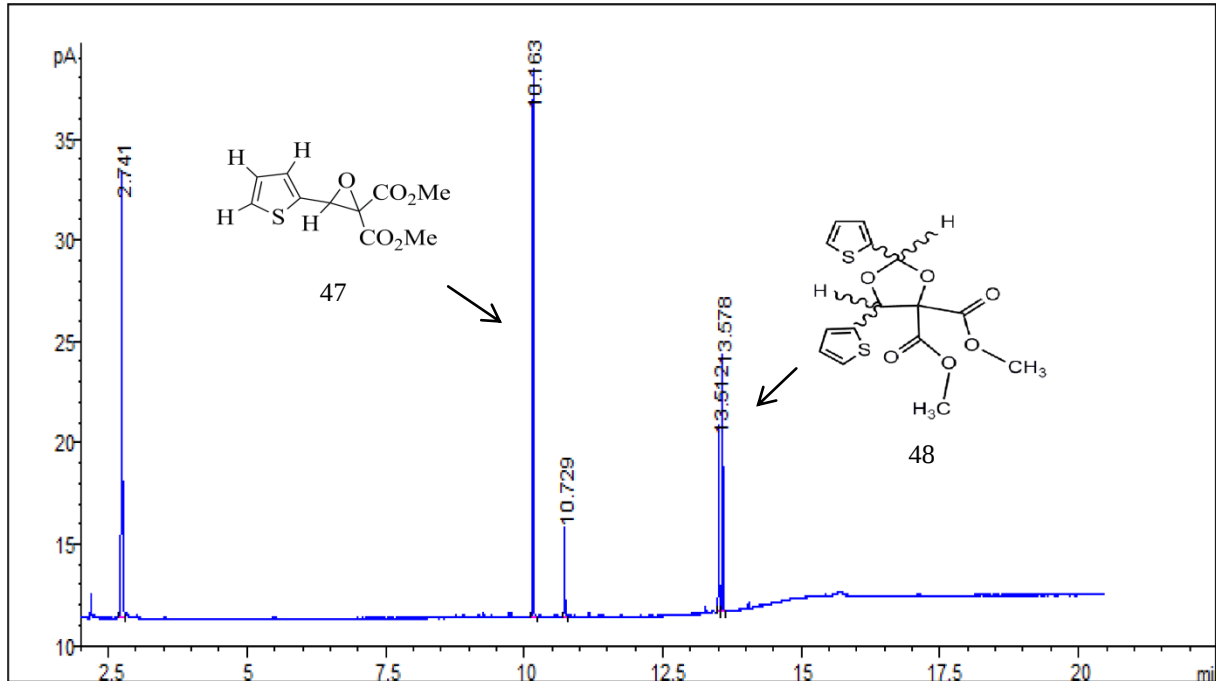
Şekil A.16 : 46 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.



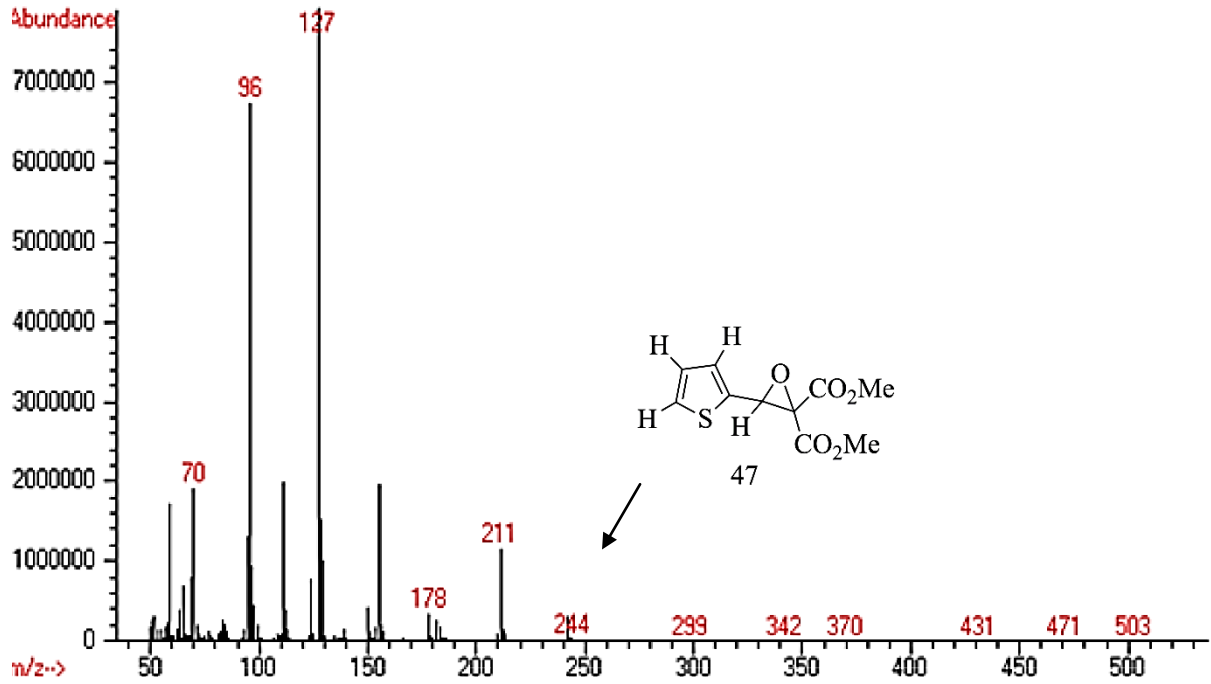
Şekil A.17 : 46 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.



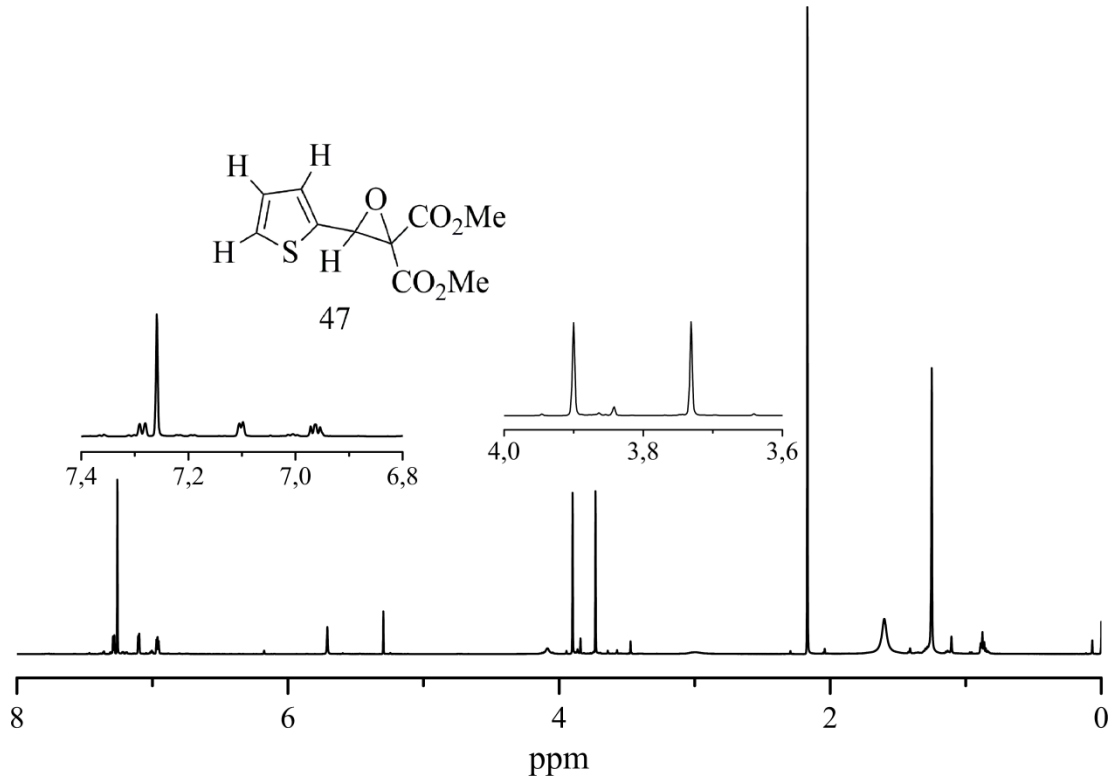
Şekil A.18 : 46 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.



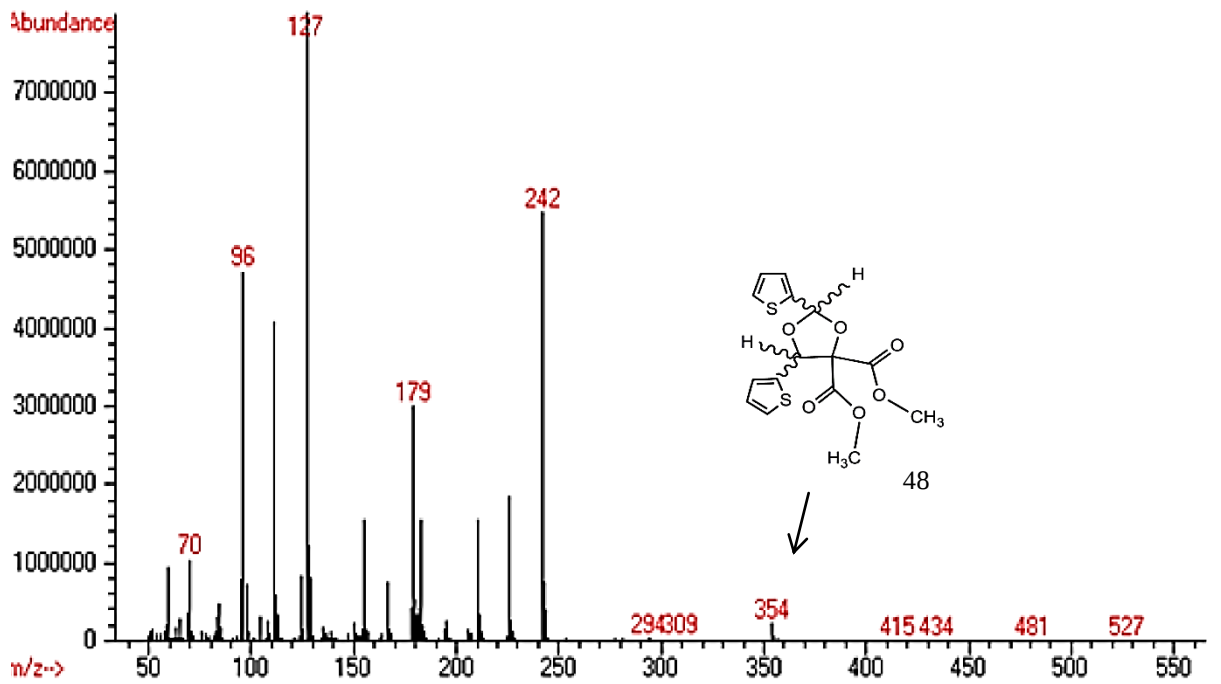
Şekil A.19 : Tiyofen-2-karbaldehit bileşiğinin dimetil diazomalonat ile reaksiyonunun ham karışımına ait gaz kromatogramı.



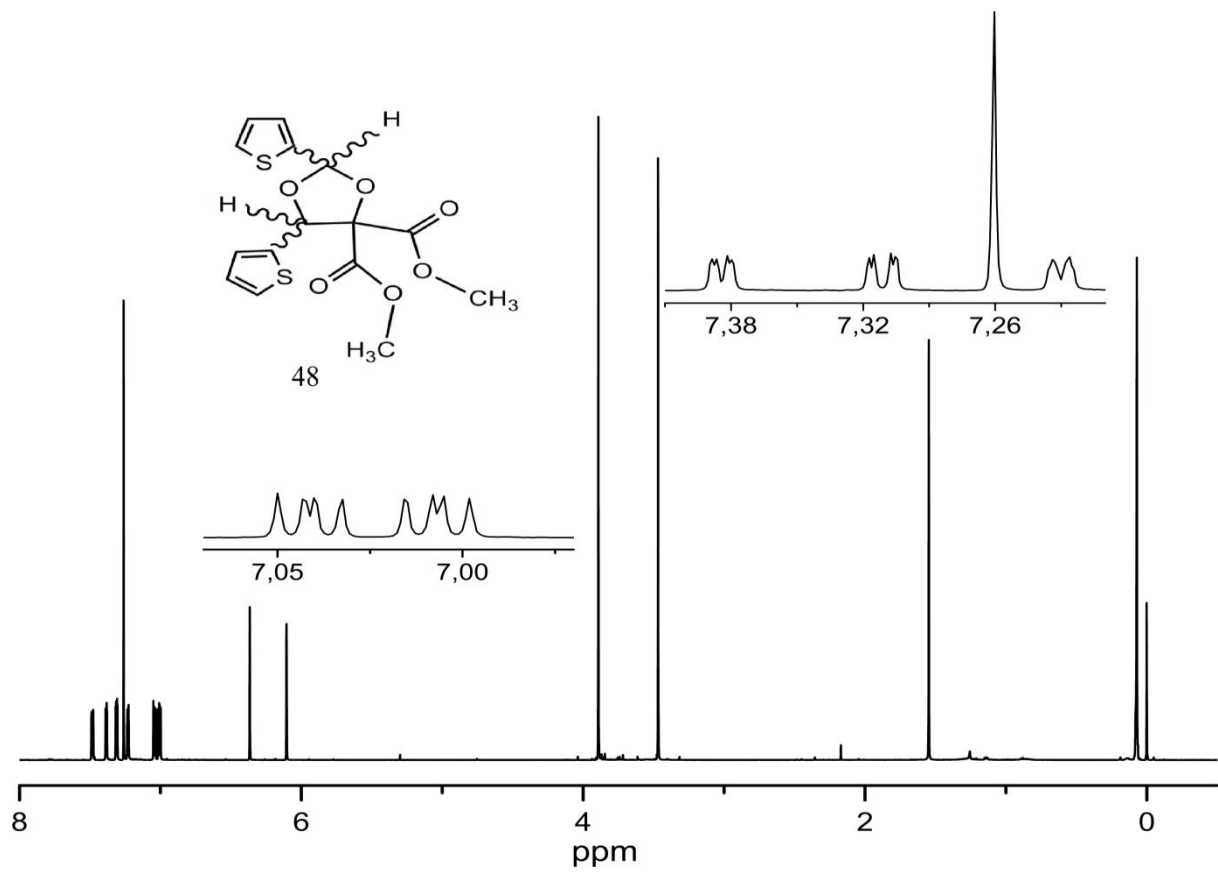
Şekil A.20 : 47 bileşiğinin kütle spektrum yarılmaları.



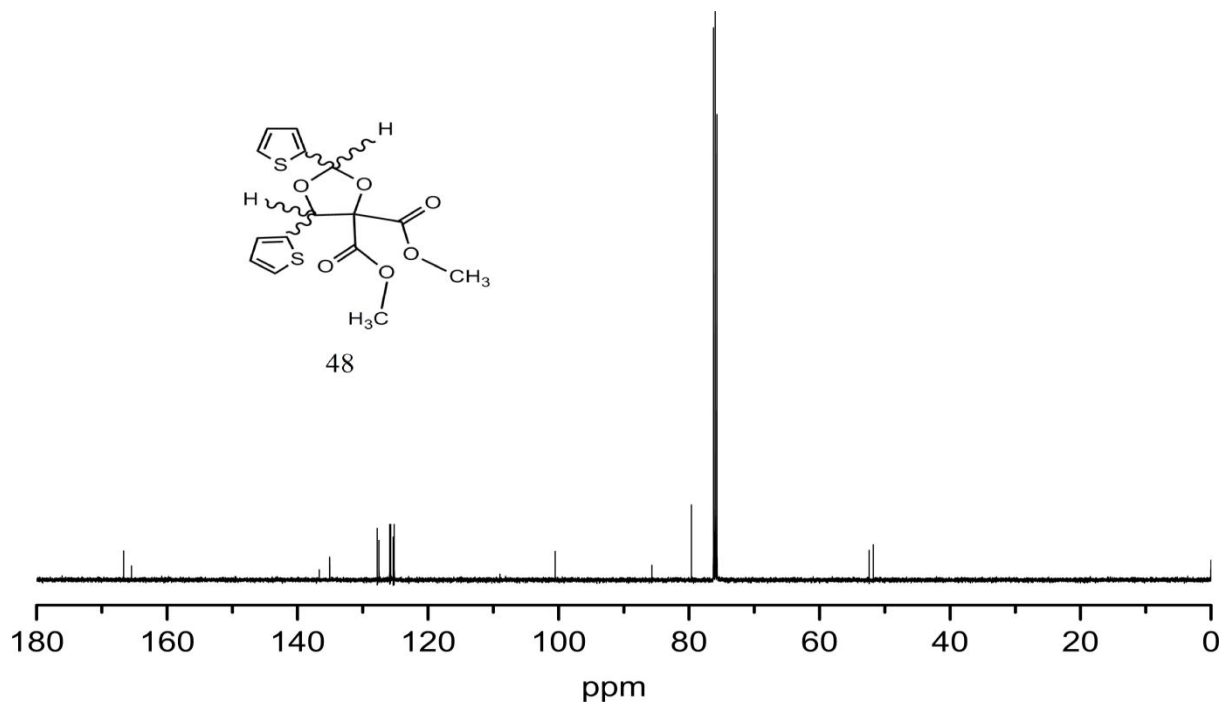
Şekil A.21 : 47 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



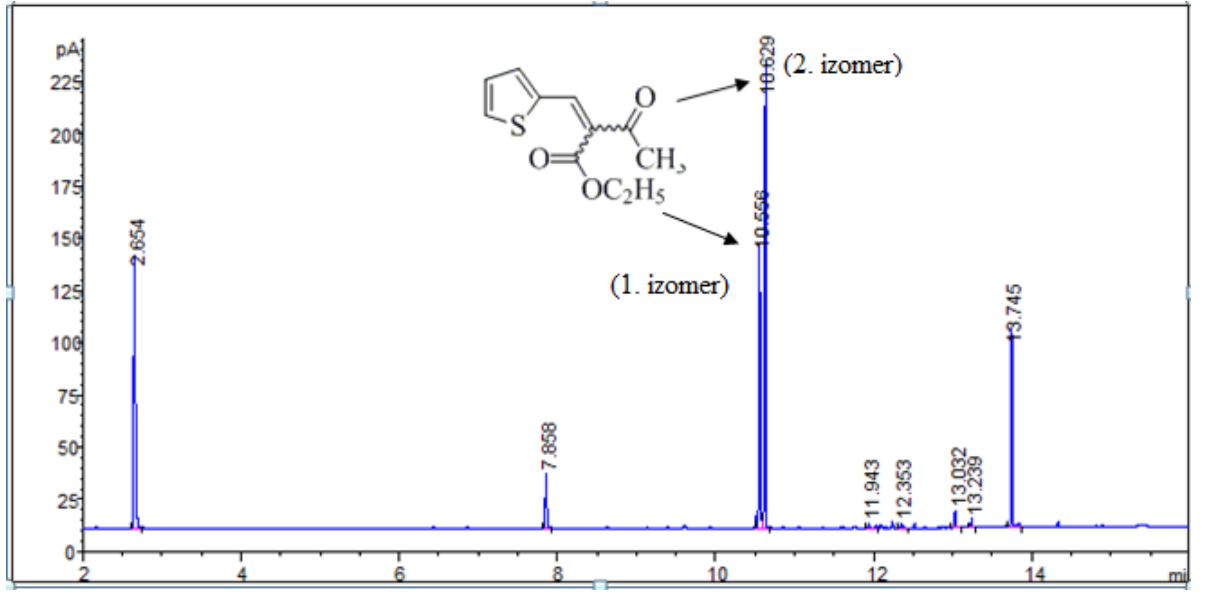
Şekil A.22 : 48 bileşiğinin kütle spektrum parçaları.



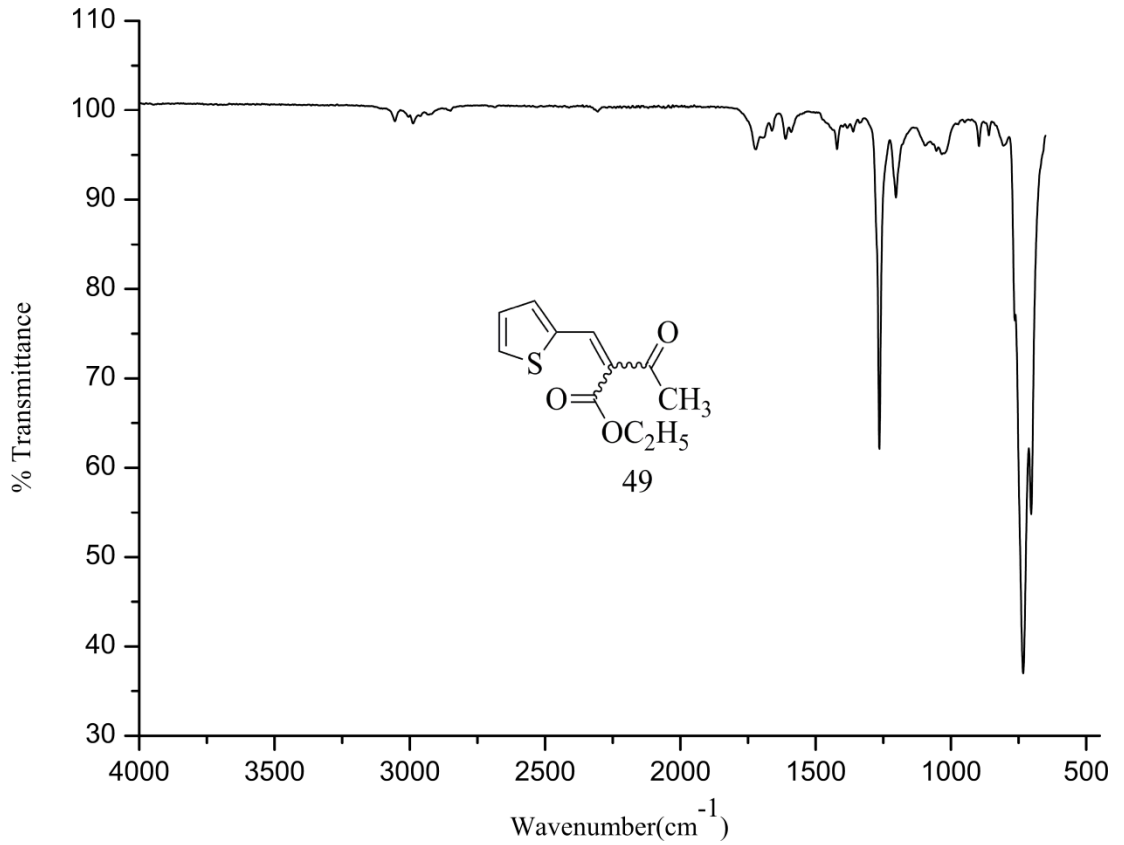
Şekil A.23 : 48 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.



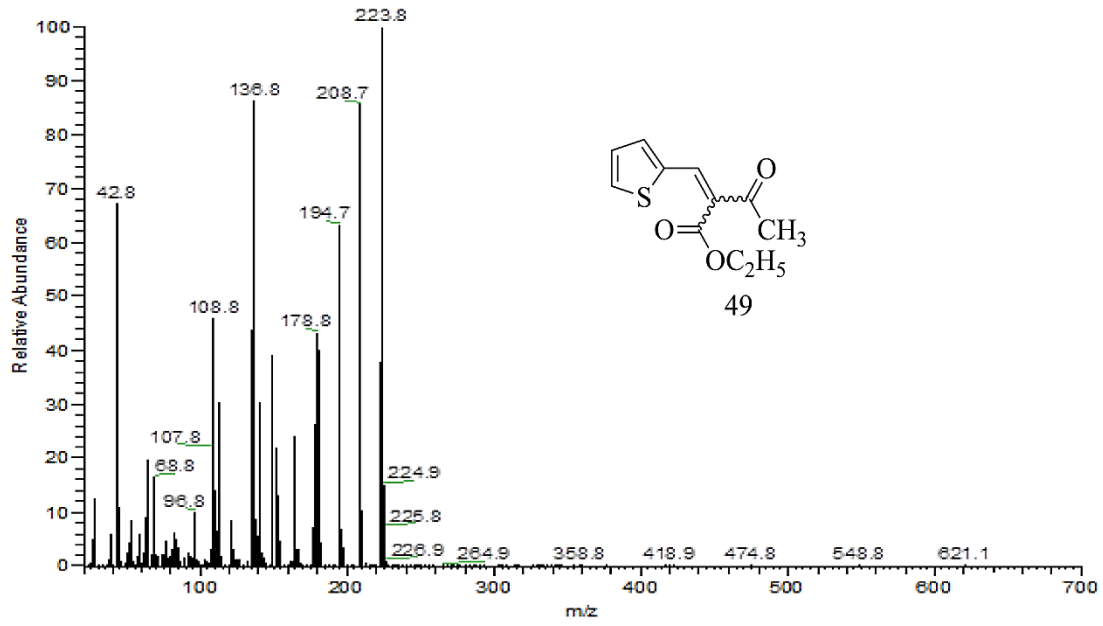
Şekil A.24 : 48 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.



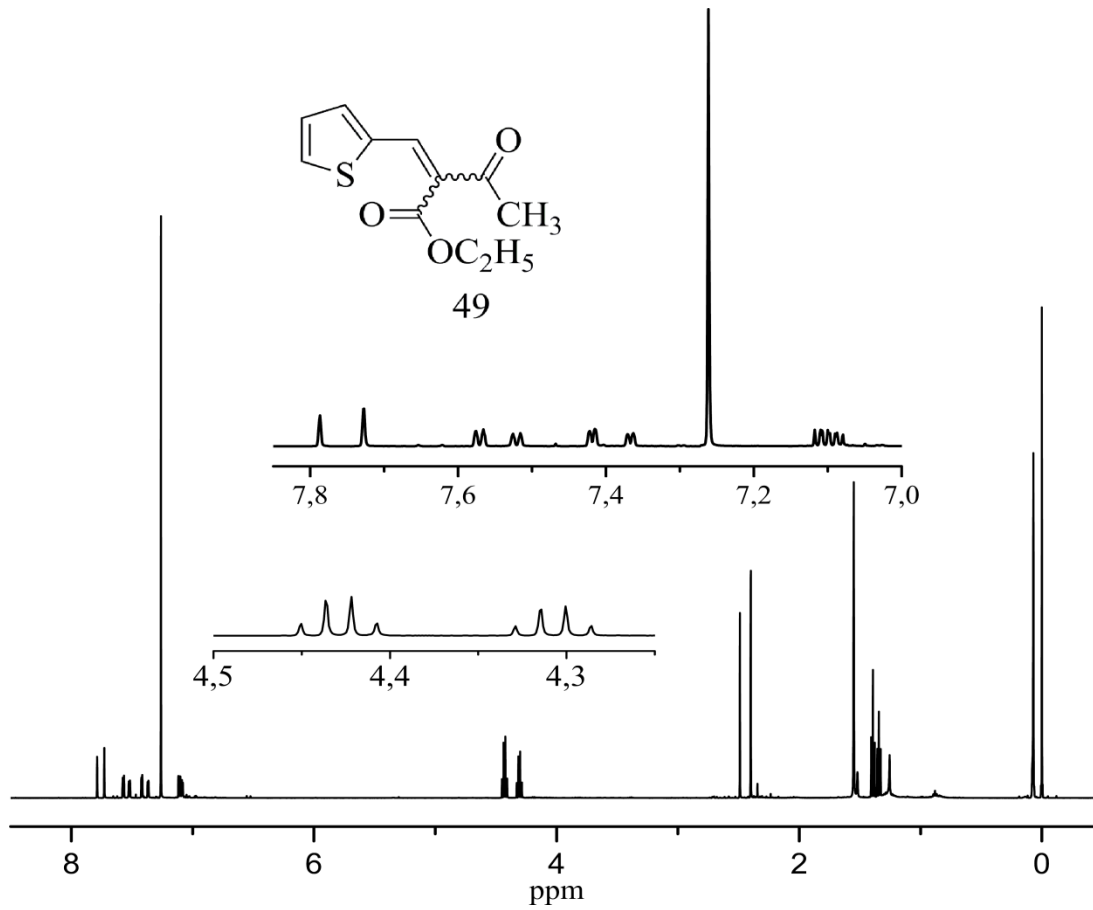
Şekil A.25 : Ham etil 3-okso-2-(tiyofen-2-ilmetilen)bütanoat bileşiğine ait gaz kromatogramı.



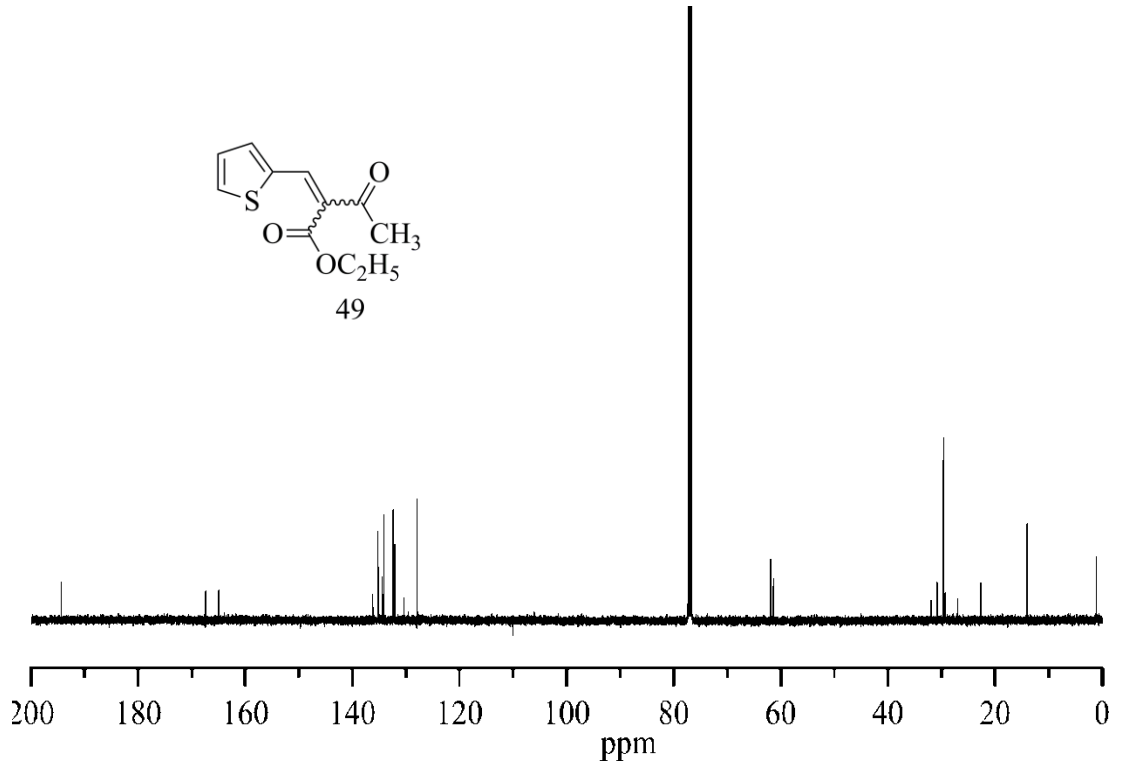
Şekil A.26 : 49 bileşiğinin IR spektrumu.



Şekil A.27 : 49 bileşiğinin kütle spektrum yarımları.



Şekil A.28 : 49 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu.



Şekil A.29 : 49 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Türkan Güneş

Doğum Yeri ve Tarihi: Küre, 01.02.1989

E-Posta: turkangunes@hotmail.com

Lisans: İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Kimya Bölümü, 2011.

TEZDEN TÜRETİLEN SUNUMLAR

▪ **Güneş, T.**, Güngör, F. Ş., Anaç, O., Poster Sunumu, Intermoleküler Reactions of Heterocycles and Rh-Carbeneoids, 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, *International Congress*, 17-21 Haziran, 2012 İstanbul, Türkiye.