

151395

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI α,β -KONJUGE KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN
DİAZOBİSKARBONİL BİLEŞİKLERİYLE
REAKSİYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimyager, Gökçe MEREY
(509021200)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 26 Nisan 2004
Tezin Savunulduğu Tarih : 18 Mayıs 2004

Tez Danışmanı :

Prof. Dr. Olcay ANAÇ

Diğer Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Gürkan HIZAL (İ.T.Ü.)

Doç.Dr. Mehmet SOMER (KOÇ ÜNV.)

MAYIS 2004

151395

ÖNSÖZ

α,β -Konjuge karbonil bileşikleri, pek çok organik sentez için çıkış bileşikleri olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, konjuge keton ve ester bileşiklerinin dimetildiazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi varlığında [1,5]-elektrosiklik halka kapanması üzerinden dihidrofuran türevleri oluşturup oluşturamayacağını inceleme amaçlanmıştır.

Çalışmam esnasında bana maddi ve manevi destek vererek kendimi geliştirmem için büyük emek harcayan sevgili hocam Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Özkan SEZER, Yard.Doç.Dr. Ayşe D. ÖZDEMİR ve Araş. Gör. Füsun Ş. GÜNGÖR'e, Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak hayatım boyunca yanımda olarak sonsuz destek veren aileme çok teşekkür ederim.

Nisan 2004

Gökçe MEREY

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. TEORİK KISIM	3
2.1 Katalitik Diazo Dekompozisyonunun Mekanizmaları	4
2.1.1 Metal karben oluşumu ve reaksiyonlarına ait mekanizma	4
2.1.2 Metal olefin komplekslerinin elektrofilik katılmasına ait mekanizma	7
2.1.3 Diazo dekompozisyonlarında bakır katalizörü	8
2.2 Katalitik Koşullarda Gerçekleşen Insertion Reaksiyonları	10
2.3 Katalitik Koşullarda Gerçekleşen Siklopropanlama ve Benzeri Katılma Reaksiyonları	13
2.3.1 Siklopropan oluşum mekanizması ve siklopropan oluşumundaki stereokimya	14
2.3.2 Organik sentezlerde donör-akseptör görevi üstlenen siklopropanlar ve bunların özel reaksiyonları	16
2.3.3 Vinildiazoasetatlar-moleküller arası halkalaşma reaksiyonları	17
2.3.3.1 Formal [3+4] siklokatılma reaksiyonu	17
2.3.3.2 Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonu	18
2.4 Dipolar Ketokarben Katılması	18
2.5 Diazokarbonil Bileşiklerinden Ylid Oluşumu ve Reaksiyonları	20
2.5.1 Moleküller-arası ve molekül-içi reaksiyonlarda ylid oluşumu ve sonraki reaksiyonları	22
2.5.1.1 [2,3]-Sigmatropik düzenlenme reaksiyonları	22
2.5.1.2 [1,2] Insertion (Stevens Düzenlenmesi) ve ilgili reaksiyonlar	24
2.5.1.3 β -Eliminasyonlarıyla oluşan [1,4] düzenlenmeleri	26
2.5.2 Ylid oluşumu ve sonraki düzenleme reaksiyonlarındaki kemo ve stereoselektiviteler	26
2.5.3 Diazokarbonil Bileşiklerinden karbonil ylid oluşumu	28
2.5.3.1 Ester kökenli karbonil ylidlerin reaksiyonları	32
2.5.3.2 Karbonil ylid oluşumundaki kemoselektivite	33

3. DENEYSEL KISIM	34
3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler	34
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	35
3.3 Dietilbenzal Malonat Sentezi	36
3.4 Enon Bileşiğinin Diazo Bileşikleriyle Reaksiyonunun Genel Reçetesi	37
3.4.1 2-Asetilfuran bileşiğinin dimetildiazomalonat ile reaksiyonu	38
3.4.2 3-Asetilkumarin bileşiğinin dimetildiazomalonat ile reaksiyonu	44
3.4.3 Dietilbenzalmalonat bileşiğinin dimetildiazomalonat ile reaksiyonu	53
4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	69
4.1 Kemo-Seçiciliğe Yönelik Çalışmalar	71
4.1.1 2-Asetilfuran bileşiğiyle gerçekleştirilen reaksiyona ait sonuçların tartışılması	72
4.1.2 2-Asetilfuran bileşiğiyle gerçekleştirilen reaksiyona ait sonuçların tartışılması	75
4.2 Konjuge Esterle Gerçekleştirilen Bir Reaksiyon	75
4.2.1 Dietilbenzalmalonat ile gerçekleştirilen reaksiyona ait sonuçların tartışılması	80
KAYNAKLAR	81
EKLER	88
ÖZGEÇMİŞ	131

KISALTMALAR

DMDM	: Dimetildiazomalonat
Cu(acac)₂	: Bakırasetilasetonat
Me	: Metil
Ph	: Fenil
IR	: Infrared
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
p-TLC	: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
Rt	: Alıkonma Zamanı

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 3.1	: Sentezlenen dietilbenzalmalonat bileğinin IR Spektrumu.....	36
Şekil 3.2	: Sentezlenen dietilbenzalmalonat bileğinin GC-MS analizi.....	37
Şekil 3.3	: DMDM ile 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışımın GC-MS spektrumu.....	39
Şekil 3.4	: DMDM ile 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışımın GC-MS spektrumu.....	39
Şekil 3.5	: DMDM ile 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışımın ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 3.6	: DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra yapılan p-TLC’de ele geçen 2. fraksiyona ait GC-MS spektrumu.....	42
Şekil 3.7	: DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra yapılan p-TLC’de ele geçen 2. fraksiyona ait ¹ H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 3.8	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonuna ait ham karışımın GC-MS spektrumu.....	45
Şekil 3.9	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonuna ait ham karışımdan benzende ele geçen kristallerin GC-MS analizi.....	46
Şekil 3.10	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonuna ait ham karışımdan benzende ele geçen kristallerin ¹ H-NMR analizi.....	46
Şekil 3.11	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonuna ait ham karışıma p-TLC’de ikinci fraksiyona ait ¹ H-NMR analizi.....	48
Şekil 3.12	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonuna ait ham karışıma p-TLC’de üçüncü fraksiyona ait ¹ H-NMR analizi.....	50
Şekil 3.13	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra oluşan ham karışımın GC-MS analizi.....	51
Şekil 3.14	: DMDM ile 3-asetilkumarin reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra oluşan ham karışımda Rt:18.56’daki pikin MS analizi.....	52
Şekil 3.15	: DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun 1/3’i damladıktan sonra alınan numunenin GC-MS analizi.....	54
Şekil 3.16	: DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun 1/3’i damladıktan sonra alınan numuneye uygulanan kolon kromatografisinde 15-20. fraksiyona ait ¹ H-NMR analizi.....	56
Şekil 3.17	: DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun 1/3’i damladıktan sonra alınan numuneye uygulanan kolon kromatografisinde 57-64. fraksiyona ait ¹ H-NMR analizi.....	57
Şekil 3.18	: DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra ham karışımın GC-MS analizi.....	59
Şekil 3.19	: DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 20-31.	

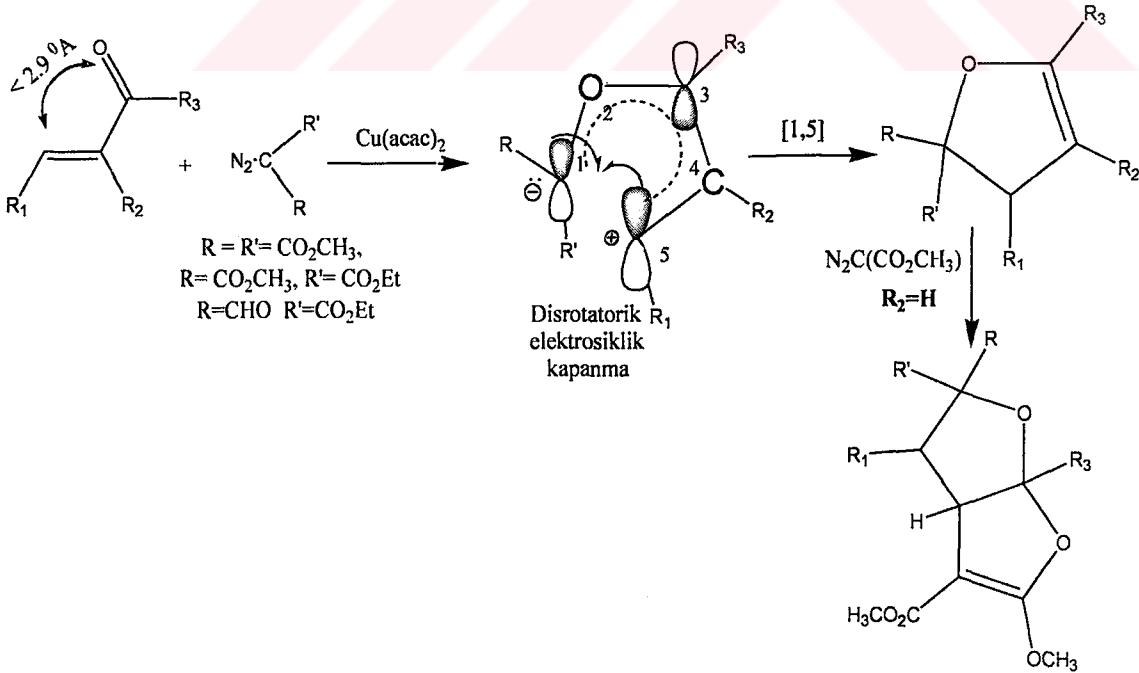
fraksiyonların ^1H -NMR analizi.....	61
Şekil 3.20 : DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 42-57. fraksiyonların ^1H -NMR analizi.....	62
Şekil 3.21 : DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 58-77. fraksiyonların ^1H -NMR analizi.....	64
Şekil 3.22 : DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 58-77. fraksiyonların ^{13}C -NMR analizi.....	65
Şekil 3.23 : DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 8-9. fraksiyonların ^1H -NMR analizi.....	67
Şekil 3.24 : DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 8-9. fraksiyonların ^{13}C -NMR analizi.....	68



BAZI α,β -KONJUGE KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN DİAZOBİSKARBONİL BİLEŞİKLERİYLE REAKSİYONLARI

ÖZET

Yakın çalışmalarımızda farklı fonksiyonlu gruplar içeren ve uygun konformasyonlara sahip olan (s-cis / E / β -H süstitüe) enonların bisdiazokarbonil türevleriyle $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi varlığında oluşturdıkları konjuge-karbonil ylidlerin özgün reaksiyonlarını irdelemekteyiz. Çok fonksiyonlu dihidrofuran türevlerini elde ettiğimiz bu çalışmalara ait verilerimiz, söz konusu reaksiyonların, oluşan konjuge-karbonil ylid ara ürünlerinin, yapıdaki β -karbonuna [1,5]-elektrosiklik halka kapanmasıyla gerçekleşmekte olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de uygun konformasyonlardaki çıkış enonlarda karbonil oksijeni ile β - karbonu arasındaki uzaklığın fazla olmaması ($<2.9^\circ\text{A}$) ve aromatik benzeri geçiş halini kolaylıkla oluşturabilmesi ön koşul olarak görülebilmektedir (Şema 1).



Şema 1. Konjuge enonlar ile diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim

Birden çok sayıda ester fonksiyonu içeren furan türevlerinin sentezi çağımızda büyük önem kazanmıştır. Sentezlenen uygun fonksiyonlu furanlar çok sayıda ilaç için modelleme çalışmalarında kullanılmaktadır.

Bu tez çerçevesinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar iki amaca yöneliktir:

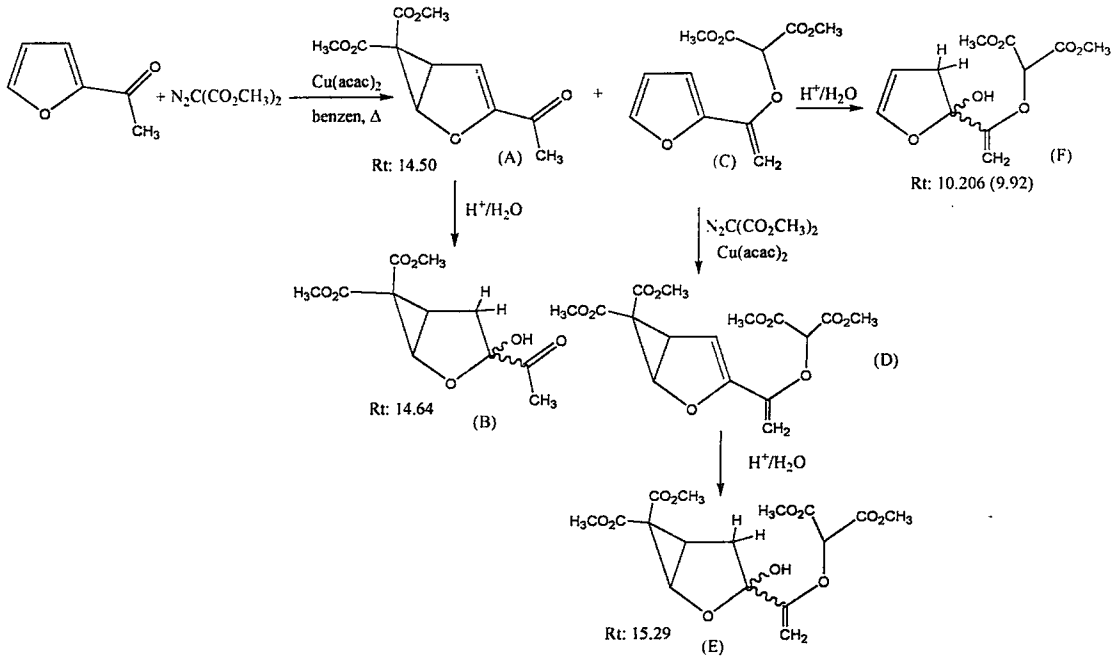
- a) Kemo-Seçiciliğe Yönelik Çalışmalar (Rakip Fonksiyonlu Grupların Bulunduğu Enonlardan Çıkılarak Gerçekleştirilen Reaksiyonlar)
- b) Konjuge Esterlerle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

Kemo-seçiciliğe yönelik çalışmalarda reaksiyonun uygulanabilirliğini genellemek ve yapıya ek fonksiyonları da katabilmek amacıyla 2-asetilfuran ve 3-asetilkumarin enonlarıyla analog çalışmalar sürdürülmüştür. Öncelikle β -H sübstitüye ve E-enon olarak seçilen bu bileşiklere MM2 modelleme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu iki enonun ağırlıklı s-cis konformasyonunda bulundukları onaylanmıştır. Son olarak da karbonil oksijeni ile β -karbonu arasındaki mesafe ölçülmüş ve bu mesafenin $<2.9^{\circ}\text{A}$ olmasına özen gösterilmiştir.

2-Asetilfuran ve 3-asetilkumarin bileşikleri heteroaromatik yapılardadır. Bu nedenle modellerde olası karbonil-ylidin mevcut kararlı heteroaromatik sistemi değiştirebilecek reaktivitede olup olmadığı incelenebilecektir. Diğer taraftan bu iki çıkış bileşiğinde kemo-seçiciliğe neden olabilecek rakip reaksiyonlar da söz konusudur: Diğer karbonil ylid üzerinden gerçekleşebilecek reaksiyonlar, $-\text{CH}_3$ 'e ve vinilik C-H bağına insertion olasılıkları, çift bağa siklopropanasyonlar gibi...

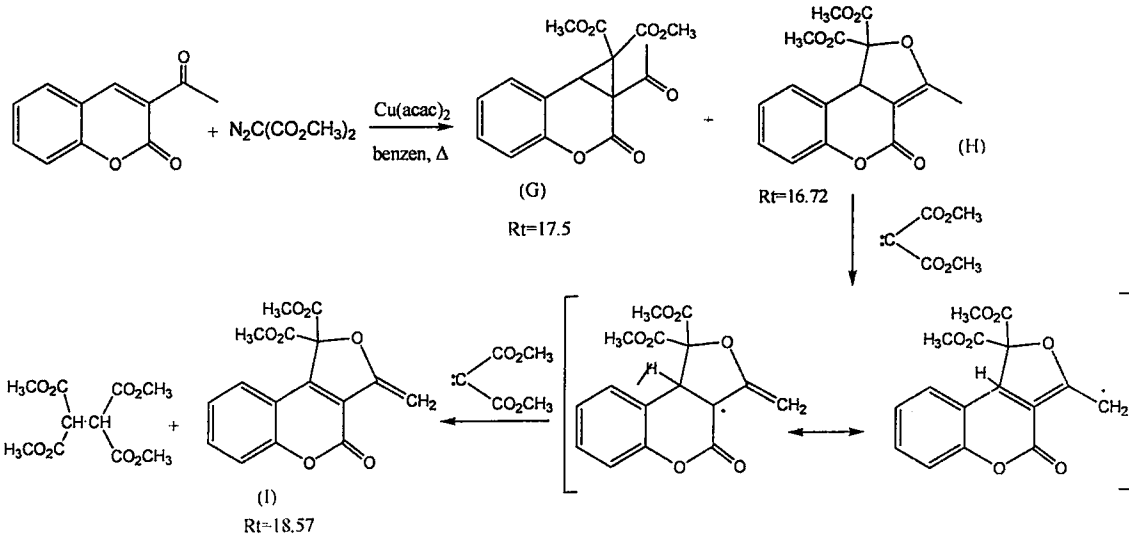
Literatür verilerine göre O. Reiser ve çalışma grubunun gerçekleştirdiği pirol ve furan türevlerinin diazokarbonil bileşikleriyle katalitik ortamda reaksiyonuna dair bir seri çalışmada sadece siklopropan bileşikleri ele geçmektedir.

2- Asetilfuran bileşiğiyle gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda reaksiyon karışımında eş ağırlıklı çok sayıda bileşik bulunmaktadır. Ham karışıma uygulanan vakum sonrası ele geçen bakiyede ağırlıklı ürünlerin siklopropan türevi ve bunun su katılmışı olduğu gözlenmiştir. Bakiyeye uygulanan p-TLC sonucunda F bileşiğinin zenginleştiği gözlenmiştir. Ürünlerin ayırım ve saflaştırma işlemleri devam etmektedir.



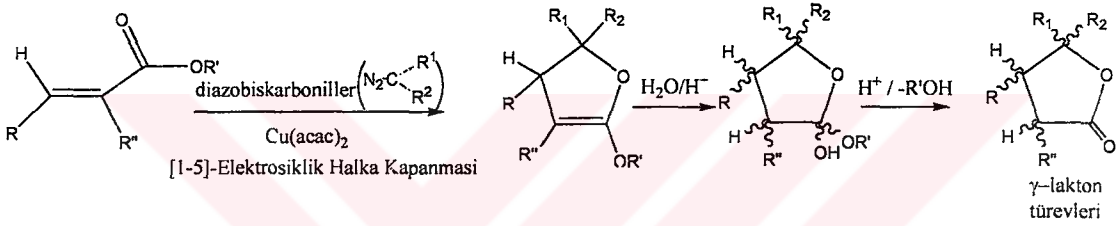
Şema 2. 2-Asetilfuran bileşiği ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

3-Asetilkumarin bileşiğiyle gerçekleştirdiğimiz çalışmada da ürünlerin ayırımı ve tanımlanma çalışmaları sürmektedir. Literatürde benzer bir bileşikle diazokarbonil türevlerinin katalitik reaksiyonlarına ait örnekler bulunmamaktadır. Oluşan reaksiyonda siklopropan türevi gözlenmiştir. Fakat ağırlıklı ürünü içeren fraksiyonların incelenmesi sonucu reaksiyonların temel olarak dihidrofuran oluşumu üzerinden yürüdüğünü söylemek mümkün görülmektedir (H ve I bileşikleri). Aromatikliğin korunduğu ve konjugasyonun daha da yayıldığı I ürünün oluşumu için radikal bir mekanizma önerilebilir.



Şema 3. 3-Asetilkumarin bileşiği ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

Çalışmanın ikinci aşamasında ise irdelediğimiz disrotatorik elektrosiklik [1,5]- halka kapanma mekanizmasının konjuge bir estere uyarlanması incelenmektedir. Önceki çalışmalarımıza göre uygun konformasyonlardaki α,β -konjuge karbonil ylidlerin β -karbonuna [1,5]-halka kapanması reaksiyonlarında herhangi bir iyonik etki bulunmamaktadır ve bu reaksiyonlar elektrosiklik halka kapanması olarak gerçekleşen perisiklik reaksiyonlardır. Bu yaklaşımla, analog konjuge esterlerin de benzeri reaktiviteler gösterip göstermediğinin anlaşılması gerekmektedir. Eğer konjuge esterler de [1,5]-elektrosiklik halka kapanma reaksiyonları verebiliyorlarsa, ele geçen yeni bir alkoksi grubu içeren bu dihidrofuran türevlerinin daha ileri aşama reaksiyonlarıyla γ -lakton türevlerini oluşturabilmeleri de söz konusu olabilecektir (Şema 4).



Şema 4. Konjuge esterlerle diazobiskarbonil bileşiklerinin reaksiyonundan dihidrofuran oluşumuna dair genel gösterim

Olası γ -lakton türevleri başta prostaglandin, eudesmanolid, eleutherobin, ve parakonik asit türevleri gibi ilaç sentezlerinde olmak üzere çok sayıda doğal bileşiğin modelleme çalışmalarında değerli ara bileşikler olarak görev yapmaktadır. γ -lakton türevlerinin sentezine ait farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.

Padwa ve çalışma grubu 1999 yılındaki bir çalışmada konjuge olmayan esterden karbonil-ylid üretmekte ve farklı ürünler elde etmektedirler.

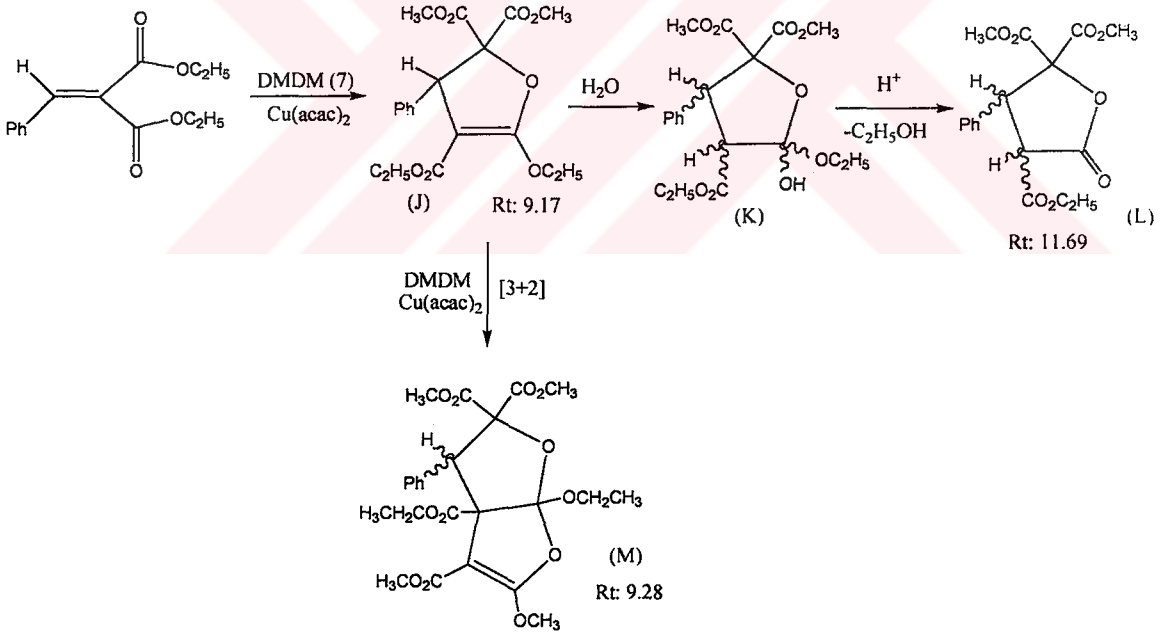
2003 yılına ait yakın bir yayında ise Charette ve arkadaşları ilgilendiğimiz modele tam olarak uymakta olan sinamat esterlerini diazometan ile bis(oksazolin-bakırII) katalizi varlığında reaksiyona sokmuşlar ve enantiyoseçici olarak siklopropan türevleri elde etmişlerdir. Çalışmada dihidrofuran türevlerinden hiç söz edilmemektedir.

2002 yılına ait bir başka çalışmada metilmetakrilat bileşiği etil diazoasetatla Rutenyum kompleksleri varlığında yine siklopropanları vermektedir. Benzer bir

şekilde konjuge esterden diazo bileşikleriyle siklopropan oluşumlarına ait başka örnekler de vardır.

Dietilbenzalmalonatın dimetildiazomalonat ile $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi varlığında tarafımızdan gerçekleştirilen deneyin sonuçları kesinlikle dihidrofuran oluşumunu desteklemektedir. Bu sonuçlar mevcut literatür verilerinden tamamen farklı olmasıyla dikkat çekmektedir. Reaksiyonlarımızda diazobiskarbonil bileşiklerinin kullanılması konjuge karbonil ylid oluşumunun kararlı olmasını sağlamış olabilir. $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi de reaksiyonlarda etkin bir farklılığa yol açmış olabilir.

Oluşan dihidrofuran bileşiğine (J) silika ile gerçekleştirilen kolon kromatografi koşullarında su katılmakta ve su katılmış türevi (K) oluşmaktadır. Yine aynı koşullarda su katılmış türevden etanol eliminasyonu ile γ -lakton türevi (L) ele geçebilmektedir. Reaksiyonda oluşmuş dihidrofuran bileşiğine yeni bir mol karbenin [3+2] katılması ile furofuran türevi (M) ele geçmektedir.

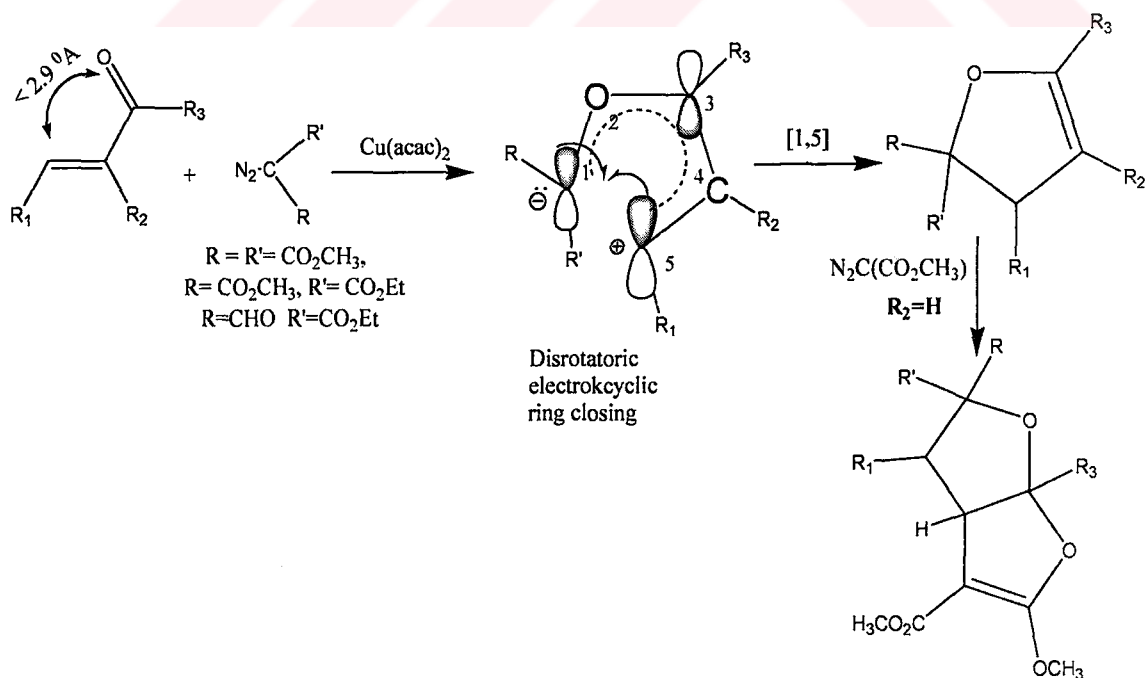


Şema 5. Dietilbenzalmalonat bileşiği ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

REACTIONS OF α,β -CONJUGATED CARBONYL COMPOUNDS WITH DIAZOBISCARBONYL COMPOUNDS

SUMMARY

During our recent studies, we have been examining the reactions of conjugated-carbonyl ylides which are intermediates from the reaction of enones with different functional groups and proper conformations (s-cis / E / β -H substituted) with bisdiazocarbonyl compounds catalyzed with $\text{Cu}(\text{acac})_2$. In these studies we have been obtaining polyfunctional dihydrofuran derivatives. The data related with these experiments showed that the conjugated carbonyl ylide underwent ring closure to the β -Carbon yielding tetrahydrofuran derivative by a [1,5]-electrocyclic reaction. We can say that the distance between the carbonyl oxygen and β -Carbon must be shorter than 2.9 Å so that the enone compound can easily form an aromatic-like transition state for ring closing. (Scheme 1)



Scheme 1. General view for the [1,5]-ring closing reactions of conjugated enones with diazobiscarbonyls

Synthesis of furan derivatives containing more than one ester function is very important. These newly synthesized furan derivatives which have appropriate functional groups are used for the modelling studies of many pharmaceuticals.

In this thesis, the reactions were performed for two different purposes:

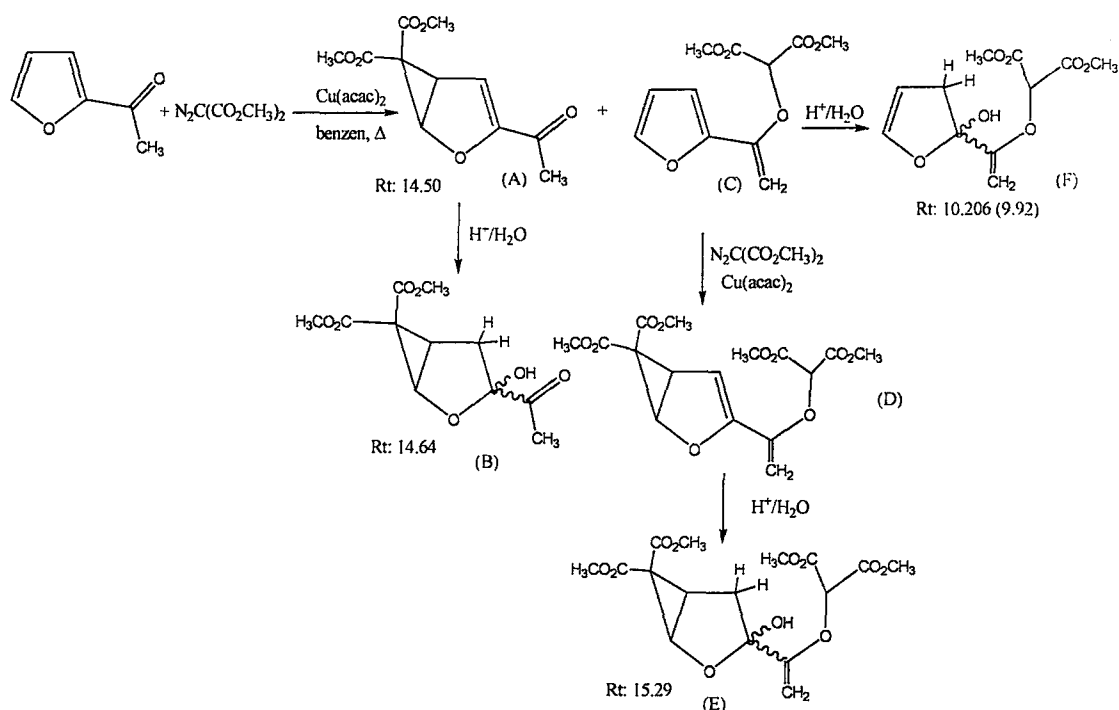
- a) Studies aimed for chemo-selectivity (Working with the enones having competing functions)
- b) Reactions with conjugated esters

a) In the studies performed for chemo-selectivity investigating, we worked with 2-acetylfuran and 3-acetylcoumarin to generalize the application of the reaction having additional functional groups. First of all, MM2 modellings were made for this β -H substituted E-enone compounds. The results approved that these two enones have s-cis conformations. Finally the distances between the carbonyl oxygen and β -carbon were measured and were found to be less than 2.9 Å. This was another point in choosing these starting compounds.

2-Acetylfuran and 3-acetylcoumarin compounds are heteroaromatic structures. Therefore the reactions of these compounds would provide further data on whether aromaticity is a preventing factor on carbonyl ylide formation. On the other hand, these starting compounds also possess other functional groups that may effect chemo-selectivities. These additional functional groups may lead to new reactions via other carbonyl ylides or lead to insertion reactions into $-\text{CH}_3$ and vinylic C-H bonds or cyclopropanation of the double bonds.

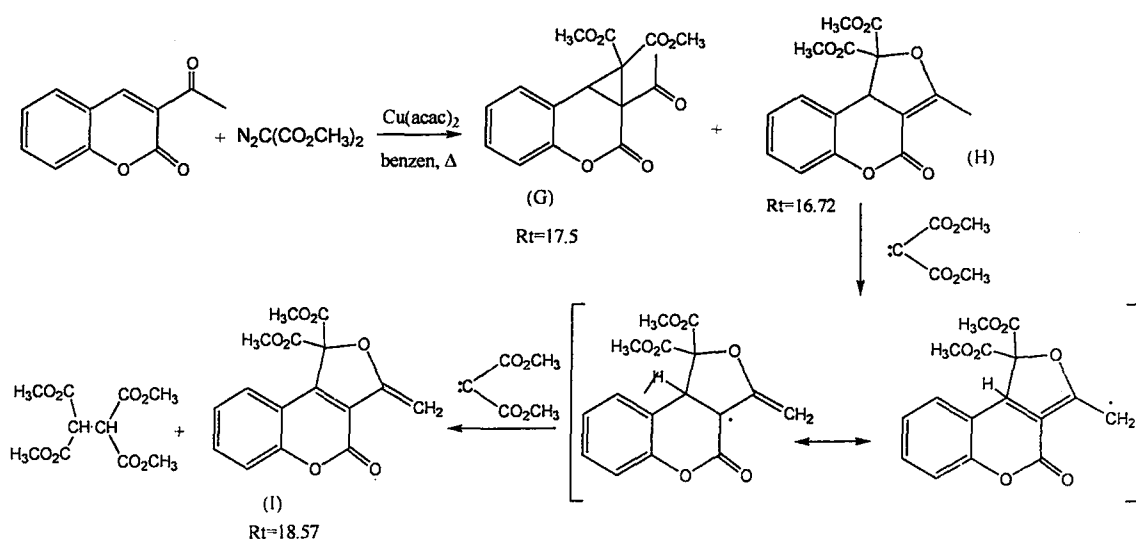
According to the Reiser et.al., the reactions of furan derivatives with diazocarbonyl compounds under catalytic conditions, only cyclopropane derivatives could be obtained.

In our study with 2-acetylfuran, we obtained many compounds approximately similar ratios. NMR and MS results after distillation and chromatographic analyses represented the presence of compounds A, B, E and F (Scheme 2). Chromatographic separations are still under study.



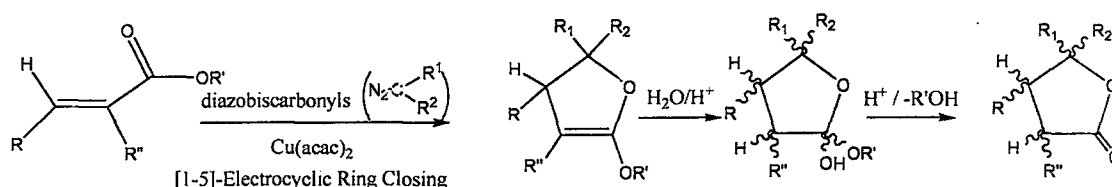
Scheme 2. Identified products from the reaction of 2-Acetylfuran and DMDM.

Chromatographic processes and also identification studies for the products from the reaction of acetylcoumarin with DMDM are also under study. The literature has no data about catalytic reactions of coumarin-like compounds and diazocarbonyl derivatives. In our reaction, a minor cyclopropane derivative was observed. But the main product (I) formed via an initial dihydrofuran structure (H, Scheme 3).



Scheme 3. Identified products from the reaction of 3-Acetylcoumarin and DMDM.

b) At the second step of the research, the validity of the studied mechanism in case of a conjugated ester was investigated. According to our previous studies, there is no ionic effect in [1,5]-ring closing reactions to β -carbon of α,β -conjugated carbonyl ylides which have proper conformation. Because, these reactions are pericyclic reactions which are driven by electrocyclic ring closing. So, in this part we aimed to see an analogous conjugated ester would show similar reactivity. If conjugated esters show similar [1,5]-electrocyclic ring closing reactions, it will be possible to obtain γ -lacton derivatives with further reactions of the dihydrofuran (Scheme 4).



Scheme 4. General view for the formation of dihydrofuran derivatives from the reactions of conjugated esters with diazobiscarbonyl compounds.

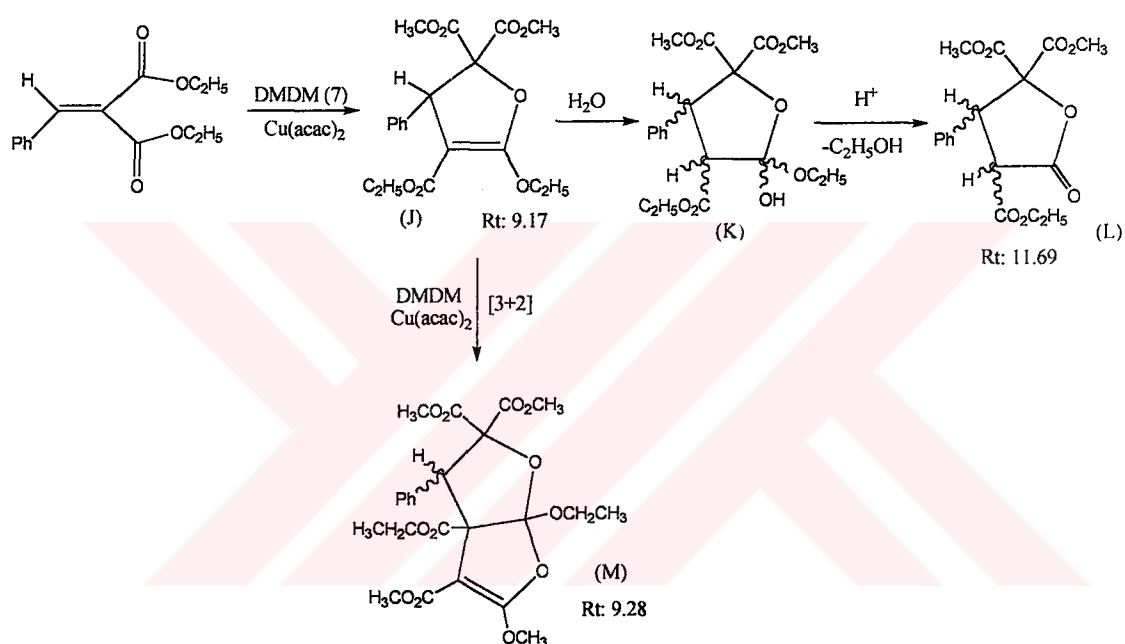
Some of the probable γ -lacton derivatives are used as valuable intermediate compounds for modelling of lots of natural compounds such as prostaglandin, eudesmanolid, eleutherobin and paraconic acid derivatives. There are many studies in the synthesis of γ -lacton derivatives which different reactions.

In 1999, Padwa and his research group produced a carbonyl-ylide from a non-conjugated ester. In 2003, Charette and his collobarators worked with cinnamate esters which are analogues with our starting ester. They performed reactions with diazomethane catalyzed by bis(oxazolin-copperII) and obtained only cyclopropane derivatives. According to another study dating from 2002, the reaction of methylmethacrylate and ethyl diazoacetate catalyzed by ruthenium complexes, yielded cyclopropane derivatives only. There are also examples of conjugated esters giving cyclopropane derivative upon reaction with diazo compounds.

Our experimental results showed that dihydrofuran formation was the only pathway in our conditions. This is interesting because it is totally different from the present literature data. Using diazobiscarbonyl compounds might have support formation of

a more stable conjugated carbonyl ylide and difference in catalyst choice (in case $\text{Cu}(\text{acac})_2$) may be another reason.

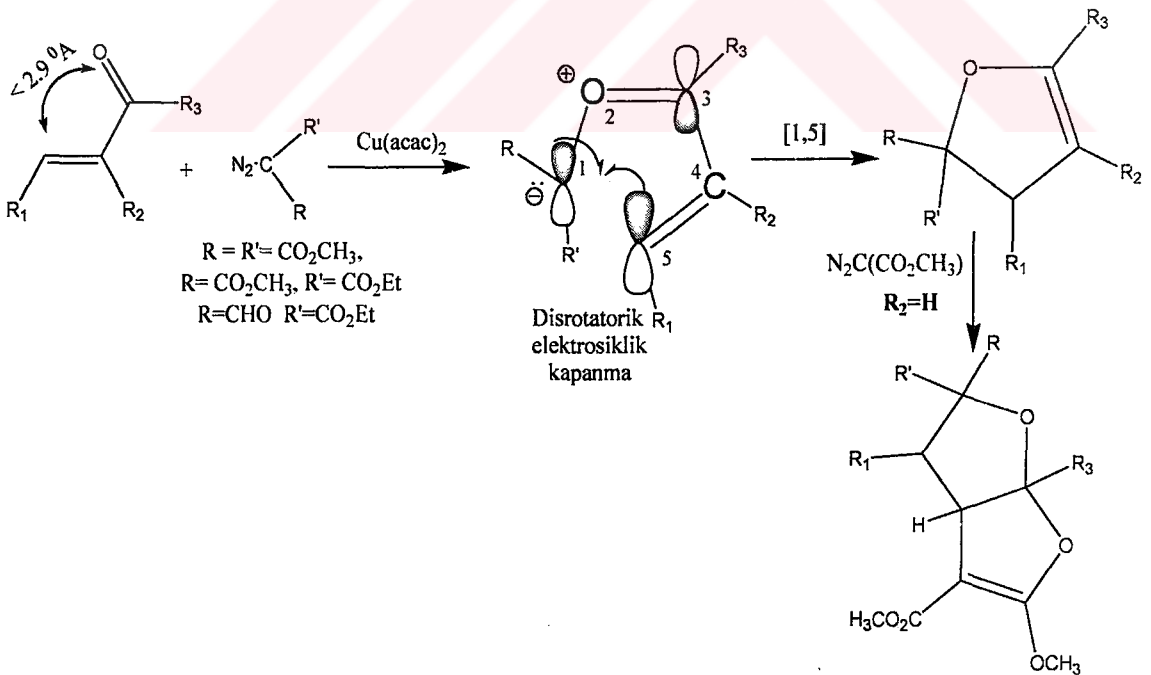
During column chromatography on silica gel, the dihydrofuran derivative added a water molecule yielding adduct K. Then the γ -lactone derivative (L) was obtained upon ethanol elimination. On the other hand, a furofuran derivative (M) was also observed by [3+2]-like addition of another carbene species to the initially formed dihydrofuran compound (J).



Scheme 5. Identified products from the reaction of diethylbenzylmalonate and DMDM.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çalışmalarımızda birden çok sayıda farklı fonksiyonlu gruplar içeren ve uygun konformasyonlara sahip olan (s-cis / E / β -H süstitüe) enonların bisdiazokarbonil türevleriyle $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi varlığında oluşturdıkları konjuge-karbonil ylidlerin özgün reaksiyonlarını irdelemekteyiz. Çok fonksiyonlu dihidrofuran türevlerini elde ettiğimiz bu çalışmalara ait verilerimiz, söz konusu reaksiyonların, oluşan konjuge-karbonil ylid ara ürünlerinin, yapıdaki β -karbonuna [1,5]-elektrosiklik halka kapanmasıyla gerçekleşmekte olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de uygun konformasyonlardaki çıkış enonlarda karbonil oksijeni ile β - karbonu arasındaki uzaklığın fazla olmaması ($<2.9 \text{ \AA}$) ve aromatik benzeri geçiş halini kolaylıkla oluşturabilmesi ön koşul olarak görülebilmektedir.



Şema 1.1 Konjuge enonlar ile diazobiskarbonil bileşiklerinin [1,5]-halka kapanma reaksiyonuna ait genel gösterim

Birden çok sayıda ester fonksiyonu içeren furan türevlerinin sentezi çağımızda büyük önem kazanmıştır. Sentezlenen uygun fonksiyonlu furanlar çok sayıda ilaç için modelleme çalışmalarında kullanılmaktadır.

Bu tez çerçevesinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar iki amaca yöneliktir:

- a) Kemo-Seçiciliğe Yönelik Çalışmalar (Rakip Fonksiyonlu Grupların Bulunduğu Enonlardan Çıkılarak Gerçekleştirilen Reaksiyonlar)
- b) Konjuge Esterlerle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar



2. TEORİK KISIM

Curtius ve Büchner'in etil diazoasetatın reaksiyonlarıyla ilgili ilk çalışmalarını gerçekleştirilmesinden bugüne değin bir asırdan çok zaman geçmiştir. Bu sürede modern organik sentez çalışan bilim adamları diazokarbonil bileşiklerinin yüksek verimli reaksiyonları üzerine yaptıkları araştırmalarını sürdürmüşlerdir. Böylece siklopropanlama, aktif olmayan C-H bağlarına insertion, Wolf düzenlenmesi, ylid oluşumu üzerinden yürüten dönüşüm reaksiyonları, aromatik siklo katılmalar, süstitüsyonlar ve diğer reaksiyonları geliştirmişlerdir. Bazı istisnalar dışında tüm bu reaksiyonlar hem moleküller arası hem de molekül içi gerçekleşebilmektedir ve hatta yakın zamanlarda makrohalkalaşma reaksiyonlarını oluşturmak da mümkün olmaktadır. Bir dönem diazokarbonil bileşiklerinin özellikle tranzisyon metal katalizleriyle olan reaksiyonlarında ara ürünlerin yapısını tam anlaşılmadığını ifade eden "karbenoid" terimi kullanılmıştır. Fakat artık bugün ürün oluşumunu kontrol eden ara ürünlerin yapısı hemen hemen tamamen anlaşılmıştır. Böylece reaksiyonlardaki reaktivitenin özellikle selektivitenin kontrol edilebilmesine olanak tanınmıştır.

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

- i) Diazokarbonil bileşikleriyle bu kadar çok sayıda dönüşüm reaksiyonlarının yapılabilmesi onları çok kullanışlı reaktanlar haline getirmiştir.
- ii) Tüm çıkış diazokarbonil bileşikleri iyi test edilmiş, gerçek reçetelerle sentez edilmektedirler ve bu bileşiklerin sentezlerine ait metotlar sürekli geliştirilmektedir.
- iii) 1970'li yıllarda dirodium(II) katalizlerin bulunuşuyla o güne değin kullanılan Bakır katalizleriyle yapılamayan kemoselektif reaksiyonları gerçekleştirmek mümkün olmuştur.

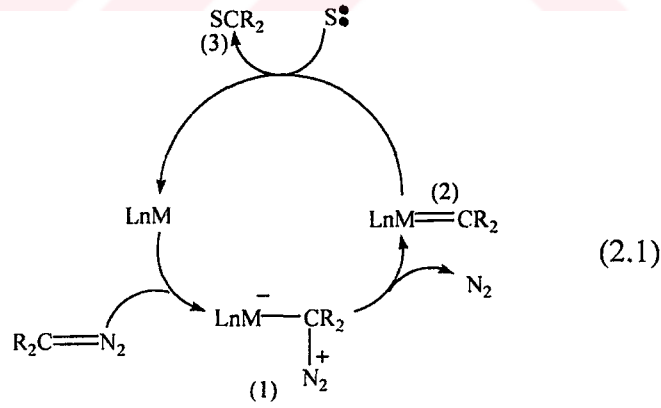
iv) Diazokarbonil bileşiklerinin asimetrik dönüşümleri için de çirral katalizler geliştirilmiştir. Böylelikle yüksek enantiyosafılıkta moleküllerin elde edilebildiği stereo kontrollü reaksiyonlar gerçekleştirilebilmiştir.

2.1. Katalitik Diazo Dekompozisyonunun Mekanizmaları

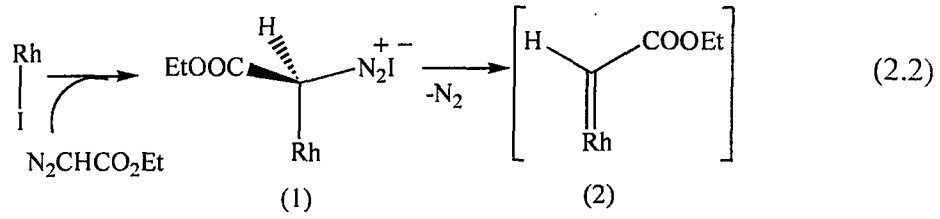
Bu mekanizmalar genel olarak iki ayrı yol izleyebilirler:

2.1.1 Metal Karben Oluşumu Ve Reaksiyonlarına Ait Mekanizma

Diazo dekompozisyonunda etkili katalizler olan transizyon metal kompleksleri aynı zamanda Lewis asitleridir. Bunların katalitik aktivasyonlarının nedeni yapılarındaki merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olmasıdır. Merkez metalin koordinasyon yapabilmesi diazo bileşiklerine karşı elektrofil olarak davranmasına neden olur. Diazo bileşiklerinin katalitik dekompozisyonlarında en çok kabul gören mekanizmaya göre önce kataliz elektrofil olarak diazo bileşiklerine katılır (1). Daha sonra bu yapıdan azot molekülü ayrılır ve metal ile kararlılık kazanmış bir karben oluşur (2). Elektrofilik karben yapısının elektronca zengin bir sübstrata (S:) tranferi sonucunda oluşan ürünün (3) yanısıra kataliz de rejenere olur ve yeni bir sistemi başlatır [1].

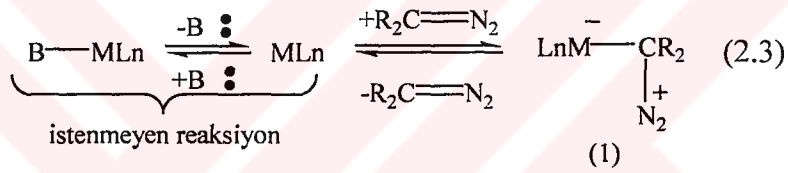


(1) nolu diazonyum iyonu ara yapısı, diazo bileşiğinin katalize katıldığı etilasetodiazo asetatın İyodorodyum(III)-tetra-p-tolyldiporphyrin ile oluşturduğu örnekte spektral olarakda kanıtlanmıştır (2.2) [2,3].



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

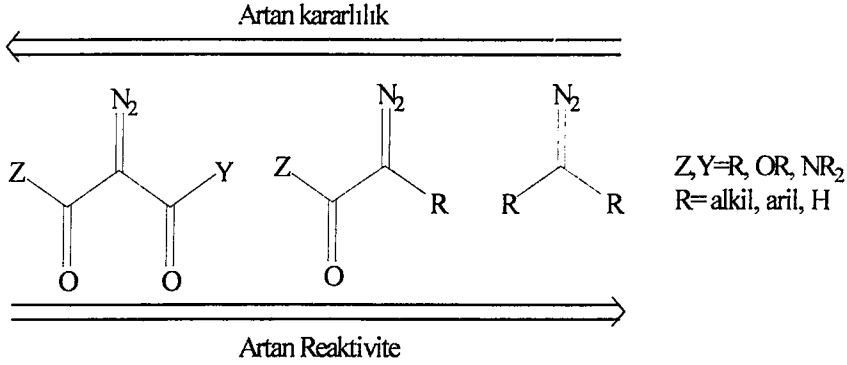
Aktif metal katalizin koordinatif doymamışlığı bu yapının Lewis bazlarıyla da (B:) kolayca reaksiyon vermesine neden olur. Bu istenmeyen reaksiyon ise diazo bileşiğiyle katalizin istenen reaksiyonuna engel olur. (2.3) [4,5]



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

Diazo bileşiklerinin dekompozisyonlarında kataliz olarak kullanılan tranzisyon metal bileşiklerinin aktivitelerine, hem tranzisyon metal bileşiğinin elektrofiliği hem de diazo bileşiğinin stabilitesi etki eder. İki karbonil grubu içeren diazokarbonil bileşikler, tek karbonili olanlara göre tranzisyon metal katalize karşı daha kararlı davranırlar [6]. Bunun yanı sıra diazoesterler diazoketonlardan ve diazoamidler ise diazoesterlerden daha kararlıdır. Bu veriler bir metal-karben oluşturulması için gereken reaksiyon koşullarının tespitinde çok yararlı bilgilerdir. Örneğin diazoasetoasetat ve diazomalonatların tranzisyon metal katalizlerle reaksiyonları

daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleşirken diazoasetatlar oda sıcaklığında veya daha düşük sıcaklıklardada reaksiyon verebilirler.



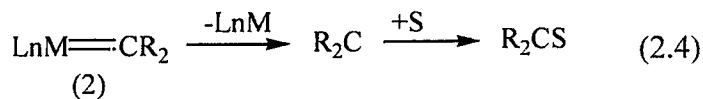
Tranzisyon metal kompleksleriyle gerçekleştirilen katalitik diazo dekompozisyon reaksiyonlarında tercih edilen substratlar diazokarbonil bileşiklerdir. Diazoasetatlar ve diazoketonların dekompozisyonlarında tercih edilen çözücü diklorometandır. Fakat etil eter ve pentan da kullanılabilir [7]. Daha az aktif diazomalonatlar ve diazoasetatlar için daha yüksek sıcaklıklar gerektiğinde sıklıkla 1,2-dikloreten, benzen ve toluen kullanılır

Diazonyum iyonundan (1) azot molekülünün ayrılması aşamasının, aksine ait bir delil bulunamaması nedeniyle, tek yönlü olduğu kabul edilebilir (2 .1). Metal-karben ara ürünü (2) elektrofiliktir ve elektronca zengin substrata (S:) yönlenebilir (2 .4). Bu ara ürünün birisi formal metal karben (2a), diğeri ise formal ylid strüktüründeki metal-stabilize karbokatyon (2b) gösterimiyle ifade edilir [8,1].



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

Metal-karben ara ürününden karbenin transferi termal proseslerde de olduğu gibi reaksiyonun koşullarına göre değişir (2 .4).



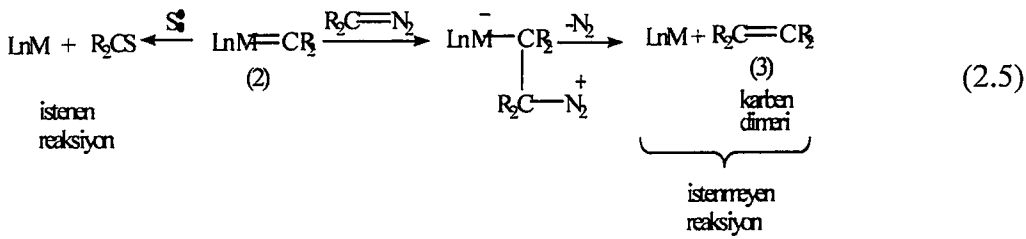
Tranzisyon metal katalizlenmiş reaksiyonlarda serbest karbenin varlığından söz etmek çok özel durumlar dışında mümkün değildir. Diazo bileşiklerinin metal katalizlenmiş reaksiyonlarında metal karbenler geçerli ara ürünlerdir.

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

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

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

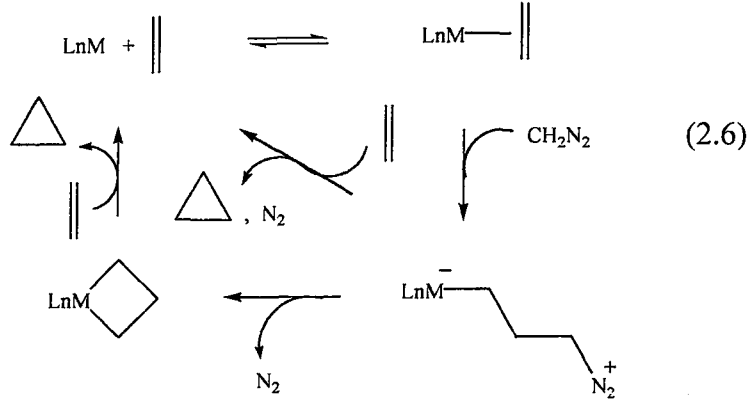
Hem bakır hem de rodyum katalizleri, diazometanın diazo dekompozisyonlarında etkili katalizlerdir. Fakat reaksiyondaki esas ürünler polimetilenlerdir (2.5). Çünkü genelde diazoalkanlar diazodekompozisyon reaksiyonlarında metilenlerini reaktif substrata (S:) transfer etmezler. Bunun yerine ara ürün metal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



2.1.2. Metal Olefin Komplekslerinin Elektrofilik Katılmasına Ait Mekanizma

Palladyum(II) bileşikleri alkenlerin diazometanla sikloproponlaşması reaksiyonlarında çok etkili katalizlerdir. Palladyum(II) bileşikleri alkenlerle çok kolay koordinasyon yaparlar [11]. Bu nedenle daha önce anlatılan “karben metal ara ürünü” nün yerine

“olefin metal” ara ürünü oluşumu söz konusu olacak ve reaksiyon bunun üstünden yürüyecektir (2.6).

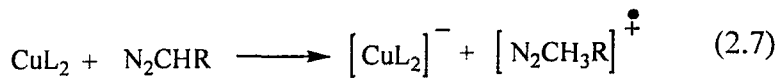


Elektrofilik katılmaya olan büyük reaktiviteleri nedeniyle sadece diazometanlar ve alkil-aril sübstitue diazometanlar bu yöntemle diazo dekompozisyonlarına girerler. Diğer diazotürevleri için ise alkenlere katılmanın alternatif yolları vardır.

2.1.3. Diazo Dekompozisyonlarında Bakır Katalizi

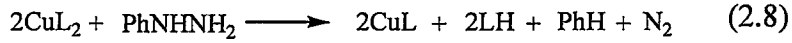
Bakır- bronz (Cu-Zn) ve Bakır(II) sülfat, reaksiyon ortamında çözünmeyen “heterojen” katalizler olarak bu alanda kullanılan en eski katalizlerdir. Trialkil ve triaril fosfit kompleksleri halindeki Bakır(I) klorür, Bakır(II) asetilasetonat 1960’larda geliştirilmiştir ve homojen katalizler olarak geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Çiral salisilaldiminlerin Bakır(II) kompleksleri de Nozaki ve ekibi tarafından bulununca, asimetrik sentezler alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Herhangi bir substrat olmaksızın yapılan çalışmalarda diazo bileşiklerinin Bakır(II) klorürü, Bakır(I) klorüre, aynı şekilde Bakır(II) triflatı Bakır(I) triflata indirgediğinin keşfedilmesinden sonra reaksiyonlardaki gerçek katalizin Bakır(I) olduğu sonucuna varılmıştır (2.7).

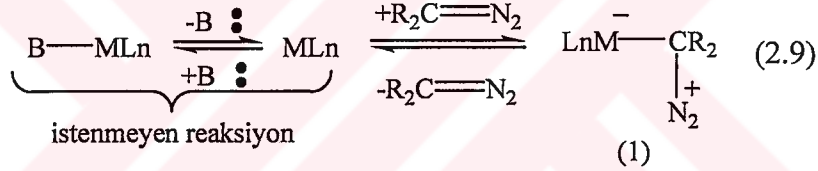


Bakır(II) komplekslerinin katalitik olarak aktif Bakır(I) komplekslerine redüksiyonu için sıkça kullanılan iki yöntem vardır:

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



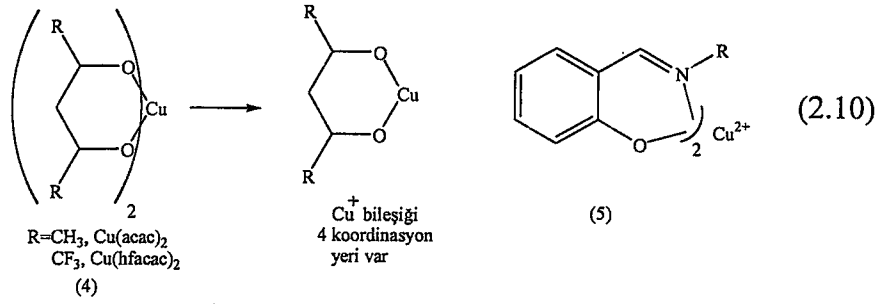
Bakır(I) bileşiklerinin dört adet koordinasyon yeri vardır. Çıral azot ligandları gibi Lewis bazları Bakır(I) ile çok güçlü koordinasyonlar yaparlar. Bakır(I)'de bu tür Lewis bazı karakterli liganlar yoksa, Bakır(I)'in alkenle koordinasyonu karakteristiktir. Buna karşılık Bakır(II) bileşikleri olefinlerle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



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

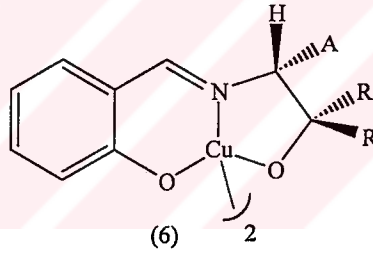
Kararlı olmaları, hazırlanma ve çalışma kolaylıkları nedeniyle Bakır (II) kompleksleri daha çok tercih edilirken, havaya hassas Bakır(I) kompleksleri daha az kullanılırlar.

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



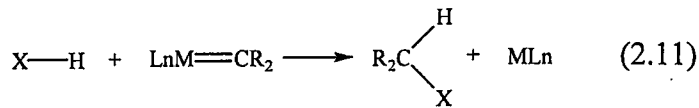
Daha önce de anlatıldığı gibi (2.3) bakır komplekslerindeki ligandların bakıra olan elektronik etkileri, esas diazokompozisyonu reaksiyonuna rakip olabilir. Örneğin Cu(II) asetilasetonat katalizlerinde, liganda artan flor sübstitüsü, [Cu(hfacac)₂] reaktiviteyi artırır ve metal karben transformasyonlarındaki seçiciliği azaltır.

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



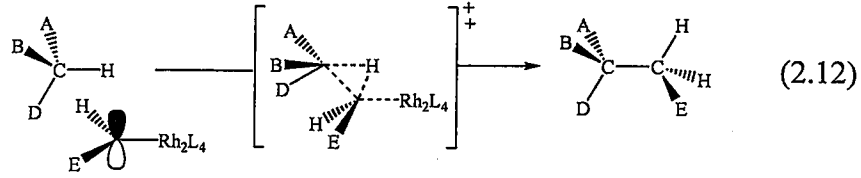
2.2 Katalitik Koşullarda Gerçekleşen Insertion Reaksiyonları

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



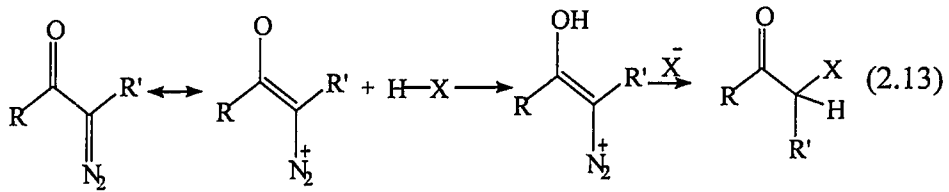
C-H ve Si-H bağlarındaki polarite düşüktür ve bunların insertion mekanizmaları heteroatom-H mekanizmalarından daha farklıdır [13].

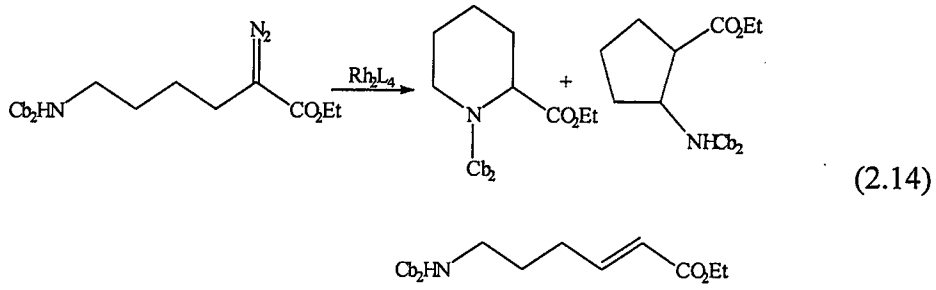
Düşük polaritedeki C-H ve Si-H bağlarındaki insertion reaksiyonları elektrofilik metal karben ara ürünü üzerinden gerçekleşir ve insertion'a uğrayan C-H bağında konfigürasyon korunur (2.12) [14,15].



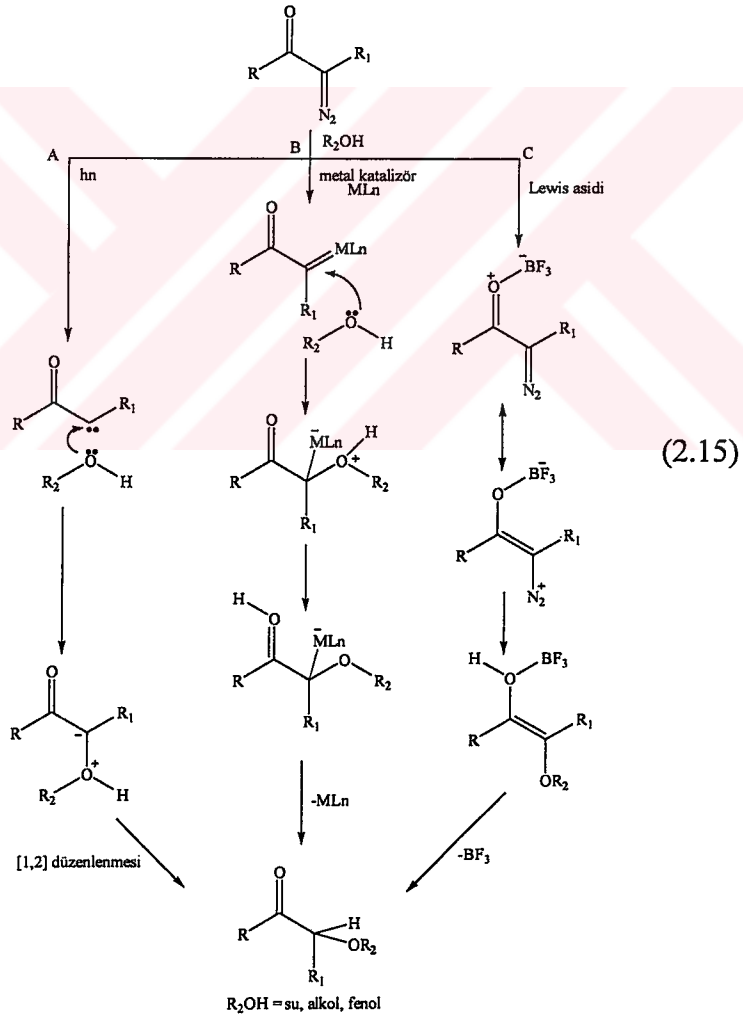
Metalkarbenin P orbitalinin reaksiyona giren C-H bağının S orbitaliyle örtüşmesiyle geçiş-yapısı (transition-state) oluşur . Bu yapıya göre metal elektronlarının ligand tarafından çekilmesi karbenin elektrofilliğini artırır ve karben reaksiyon verecek C-H bağının uzağındayken bile bağ oluşumuna başlar,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

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





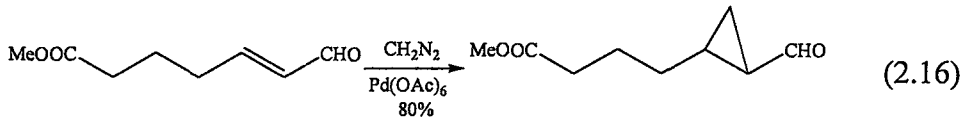
Su, alkol, fenol gibi nötr/zayıf asit bileşiklerde katalize (metal kataliz veya katalizleri) de gereksinim olabilir (2.15) [12].



2.3. Katalitik Koşullarda Gerçekleşen Siklopropanlama ve Benzeri Katılma Reaksiyonları

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

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



Palladyum (II) katalizleri bu elektronca zayıf alkellerle olan reaksiyonlarda elektronca zengin alkenlere göre daha başarılıdır . Örneğin metil metakrilat, bu katalizle propanlaşma reaksiyonunda sikloheksenden 200 kez daha reaktiftir [18] . Elektronca zayıf alkenlerde dahi siklopropanlaşma olmasının nedeni, daha önce anlatıldığı gibi bu katalizin önce alkenle bir kompleks yaparak (elektrofilik metal-karben oluşturmada) farklı bir mekanizmayla katılmayı gerçekleştirmesidir (2.6). Yine Palladyum (II) katalizleri gergin halkalarda da diazometan ile propanlanmada çok başarılıdır.

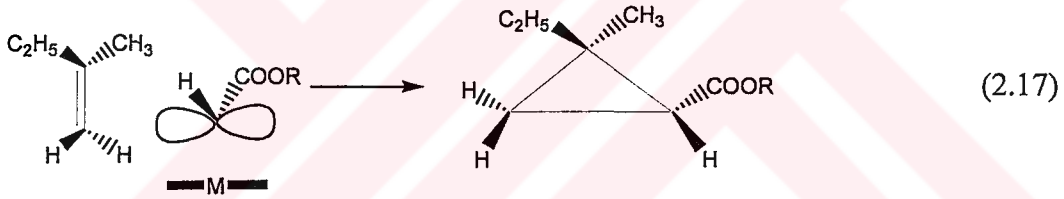
Diazokarbonil bileşikler katalitik diazo dekompozisyon reaksiyonlarında tercih edilen substratlardır. Doğal ürünlerin, doğal ve sentetik aminoasitlerin, karboksilli nükleositlerin sentezinde çok geniş alanda kullanılmaktadır.

Diazokarbonil bileşiklerinin verdiği siklopropanasyon reaksiyonlarında hız tespit eden aşama diazo dekompozisyon aşamasıdır. Bu aşamaya hem diazo bileşiği hem de kataliz ligandı etki eder . Diazokarbonunda karbonil süstitüsyonunun artması diazokarbonil bileşiğindeki nükleofilik reaktiviteyi azaltır [19]. Yine amid<ester<keton serisinde azalan bir reaktivite söz konusudur . Daizofosfonatlar ve diazosülfonlar ise diazoesterlerden daha az reaktiftirler. α -Diazo β -ketoestenin diazo

dekompozisyonu için gerekli ısı, bir diazoasetatinkinden daha yüksektir. Katalizin ligandları da tranzisyon metal bileşiğinin eletrofilik reaksiyonunda etkin bir parametredir.

2.3.1 Siklopropan Oluşum Mekanizması ve Siklopropan Oluşumundaki Stereokimya

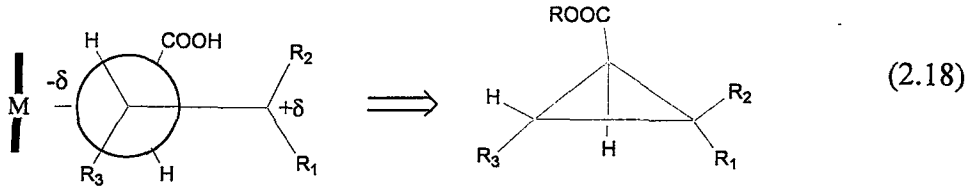
Katalitik siklopropanlanma mekanizmasının yorumlanması çeşitli evrelerden geçmiştir . Serbest karben katılma mekanizmalarının uyarlanması , metalosiklobütan granürlerinin varlığının tartışılması ve yakın zamanlarda Doyle [5,10,19,20] ve daha sonra Kodadek [21,22] tarafından açıklanan karben transferindeki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



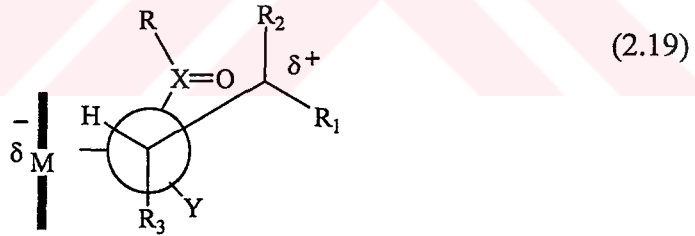
(a) Gösteriminde ligandlara bağlı metal, düz bir yüzey olarak gösterilmektedir. Metal karbendeki karben karbonu bir P orbitali ile reaksiyona katılmaktadır . Yine metal karben alkenin sterik olarak daha serbest ucuna yaklaşır. Karbenin karboksilat grubundaki ester alkilinin /arilinin hacmi arttıkça alken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

(b) Gösteriminde maksimum örtüşmeye doğru gidilir. Yine de bu aşamada olefin olabildiğince kataliz yüzeyinden (hacimli) uzaklaşır ve karben karbonuna yaklaşır. Daha da ilave sterik etkiler yoksa optimum **tranzisyon-hali yönlenmesi** şema 2.19'da yeniden ifade edilebilir.

R_3 ve kataliz yüzeyi arasındaki sterik etkileşim, yine benzer bir şekilde COOH ve R^1 veya R^2 arasındaki sterik etkileşimlere göre en uygun geçiş haline doğru yönelme olur ve yönelmeler ürün cinsine yansır. (2.18)

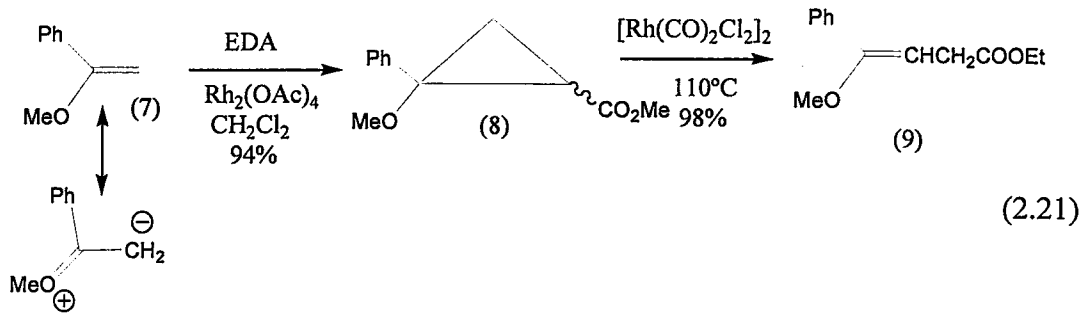


Alken sübstütienleri R^1 ve R^2 karbenin COOR sübstütient yakınlığında önemli olabilir. Karbonilin R'i çok büyük değilse karbonildeki karbonil olefinde oluşan elektronik karbonla stabilize olabilir (2.19) [5,20].

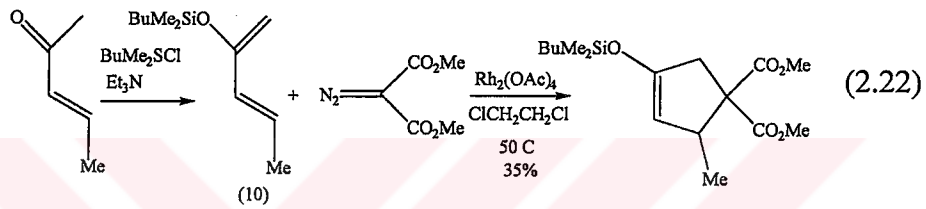


Doyle tarafından bu geçiş hali modeli diazoesterlerin katalitik reaksiyonlarında trans (anti) stereo seçiciliğin baskın olmasını açıklamaktadır (Kodadek rodyum porpirin katalizi sikloproponasyon reaksiyonları mekanizmaları için uygun modeller önermiştir).

Doyle'un yukarıda anlatılan mekanizma modellerini destekleyen başka çalışmalarda vardır. Brookhart ve Casay Fe'li bir kataliz ile oluşturdukları metal-karben ile bir mono-substitue alkenin reaksiyonunu incelemişlerdir (2.20) [23].



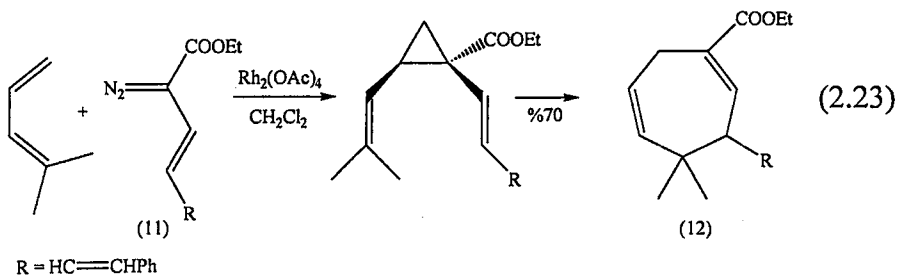
Eğer enoleter yapısı dien sisteminde bulunuyorsa (10) reaksiyonlar FMO kurallarına uygun olarak gerçekleşebilir. Örnek olarak 10 no'lu bileşik formal [4+1] siklokatılma reaksiyonlarını verebilir (2.22) [25].



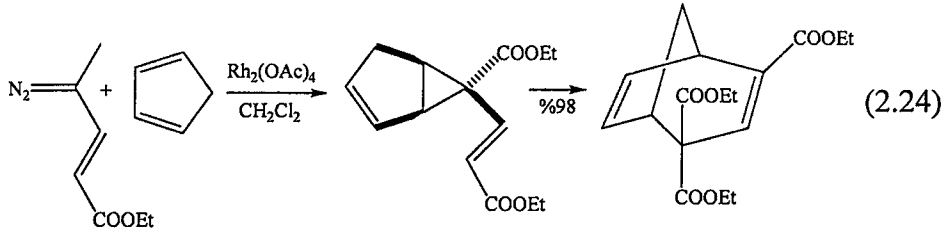
2.3.3. Vinildiazoasetatlar-Moleküller Arası Halkalaşma Reaksiyonları

2.3.3.1 Formal [3+4] Siklokatılma Reaksiyonu

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

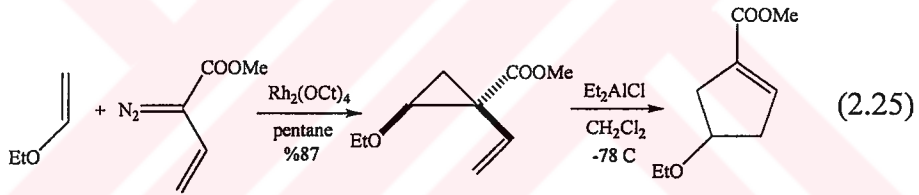


Davies tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenen vinildiazo asetat lar bu siklopropanasyon /cope düzenlenmesi reaksiyonlarıyla çok sayıda yedili halkanın yanı sıra bazı bisiklik halkalarda oluşturulabilmektedir (2.24) [26].



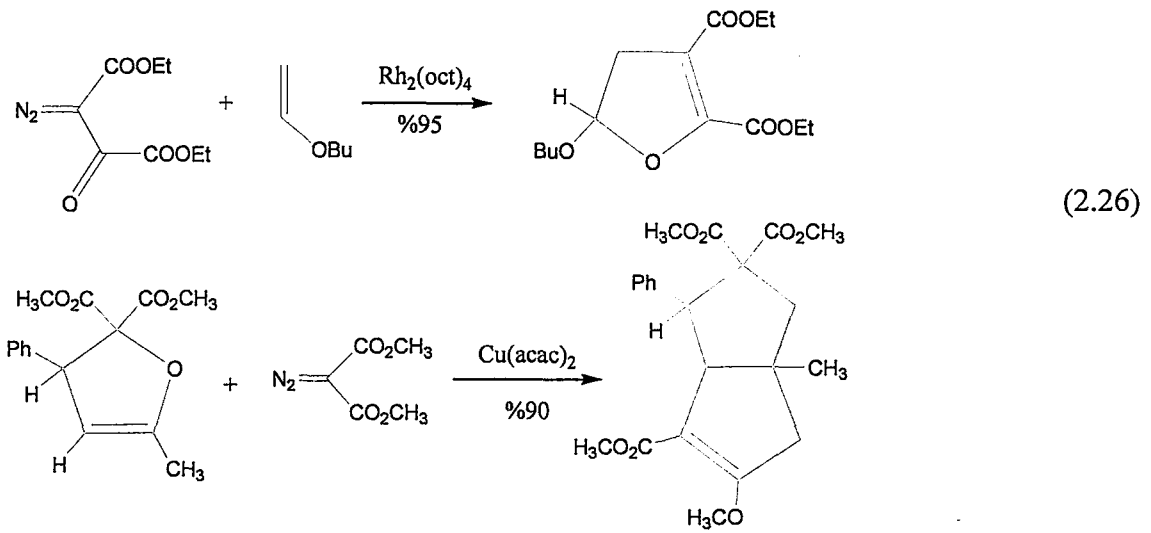
2.3.3.2. Formal [3+2] Siklokatılma Reaksiyonu

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

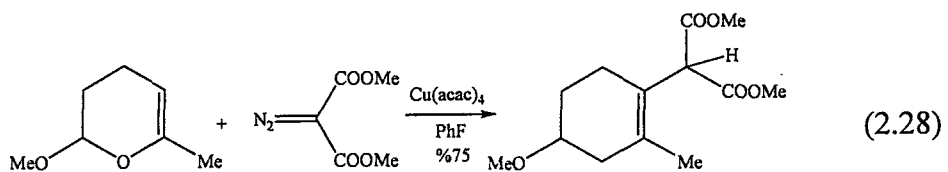
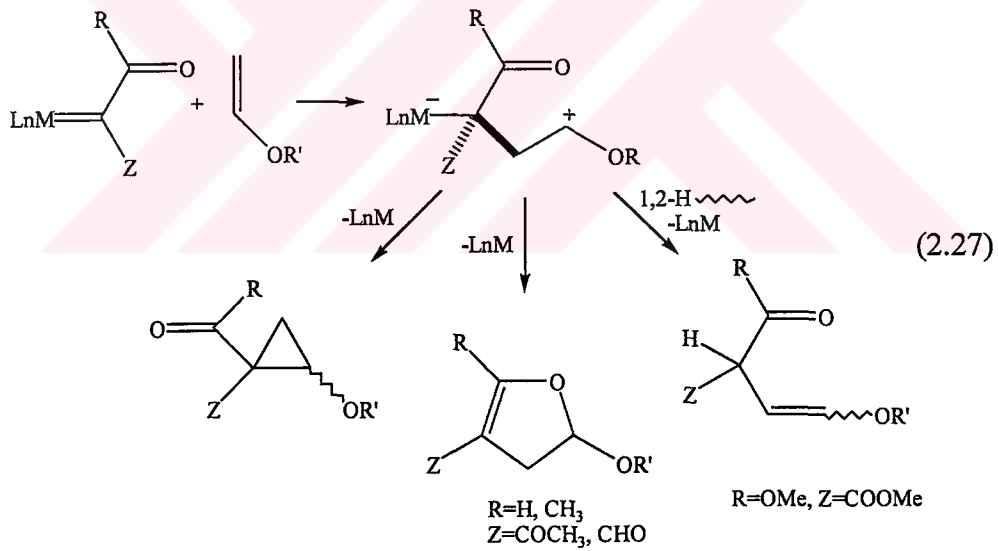


2.4. Dipolar Ketokarben Katılması

Bazı diazoesterler ve ketonlar elektronca zengin alkenlere, özellikle vinileterlere formal 1,3 dipolar ketokarben reaksiyonlarını verirler (2.26).

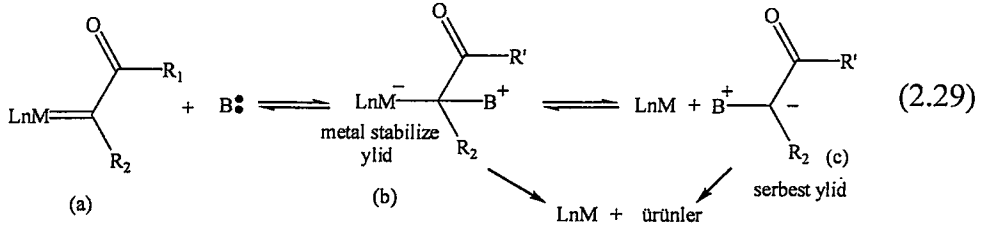


Reaksiyonun mekanizmasına ait bir öneri şema (2.27) de verilmektedir. Bu genel şemada formal 1,3-dipolar katılmanın yanı sıra siklopropanasyon ve vinilik veya allilik C-H insertion reaksiyonları (2.28) da söz konusudur.



2.5. Diazokarbonil Bileşiklerinden Ylid Oluşumu Ve Reaksiyonları

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



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

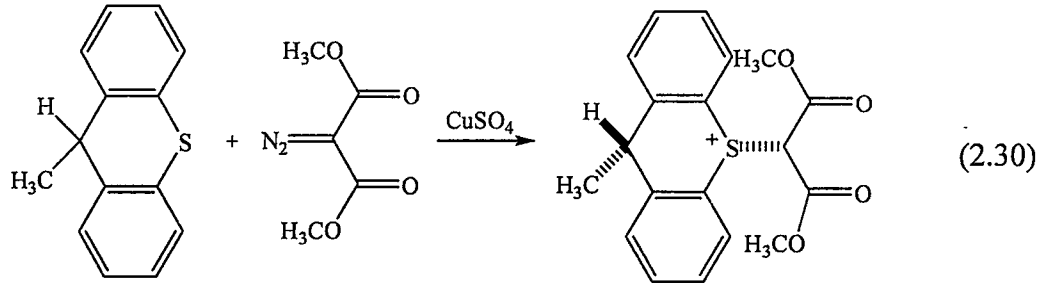
Özellikle bakır ve rodyum metalli metalkarbenlerin oluşturduğu metal-stabilize yliddeki (b) metal-karbon bağı, R_2C-B bağından daha zayıftır. Böylelikle reaksiyon özellikle sağa yönelir.

Katalizli reaksiyonlarda oluşan ylidlerin verdiği reaksiyonlar belli gruplar halinde özetlenebilir:

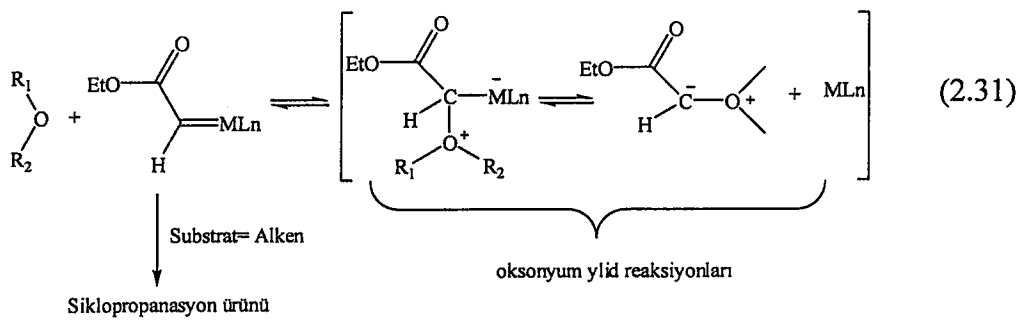
- i) Allil-substitüe ylid ara ürünlerinin verdiği [2,3]-sigmatropik düzenlenmeler
- ii) [1,2] insertion veya Stevens düzenlenmeleri
- iii) β -Hidrojen eliminasyonu
- iv) Dipolar siklokatılma reaksiyonları

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

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



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

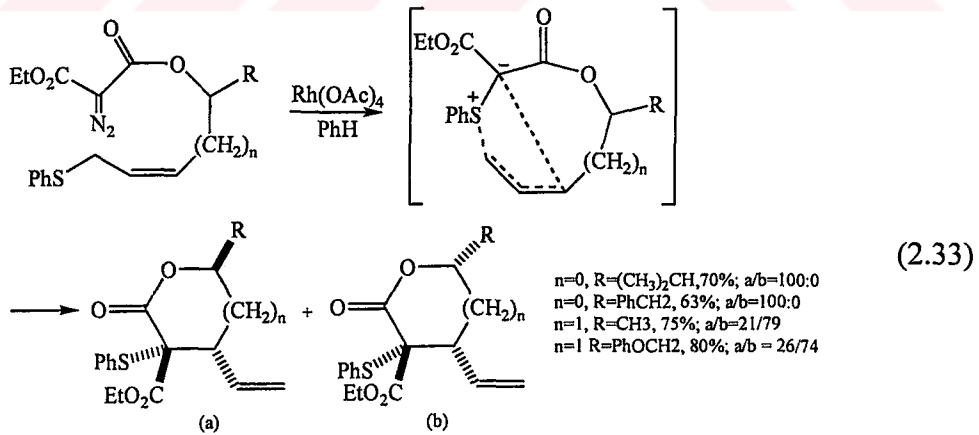
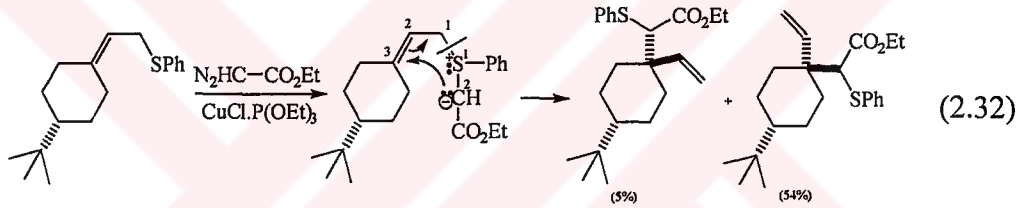


Fakat son on yılda homojen bakır kompleksleri ve rodyum karboksilatlar metal-kararlı oksonyum ylidleri oluşturabilmişlerdir.

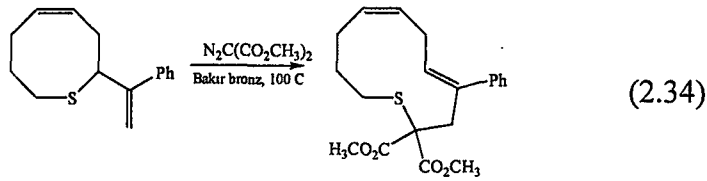
2.5.1. Moleküller-Arası ve Molekül-İçi Reaksiyonlarda Ylid Oluşumu ve Sonraki Reaksiyonları

2.5.1.1.[2,3]-Sigmatropik Düzenlenme Reaksiyonları

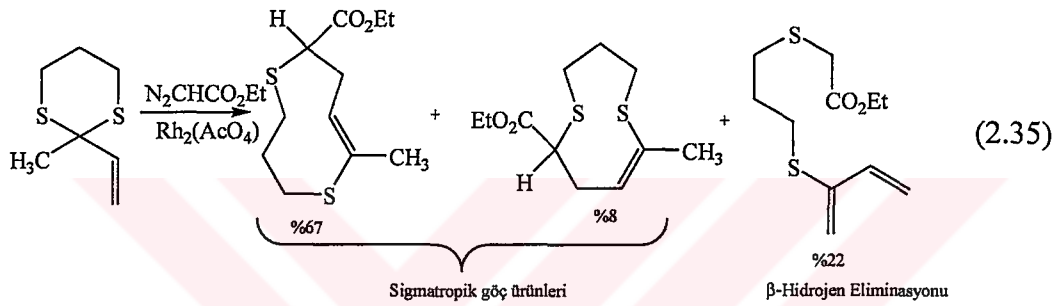
Allil-Süstitüe sülfür ylid lerinin verdiği **orbital simetri kontrolü** ile gerçekleşen **suprafacial** [2,3]-Sigmatropik Düzenlenme reaksiyonları sonucunda allilik inversiyon mümkün olur. Reaksiyonlarda oluşabilecek kuarternar merkezlerde yüksek oranlarda stereoselektivite nin gözlenmesi de reaksiyonlardaki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



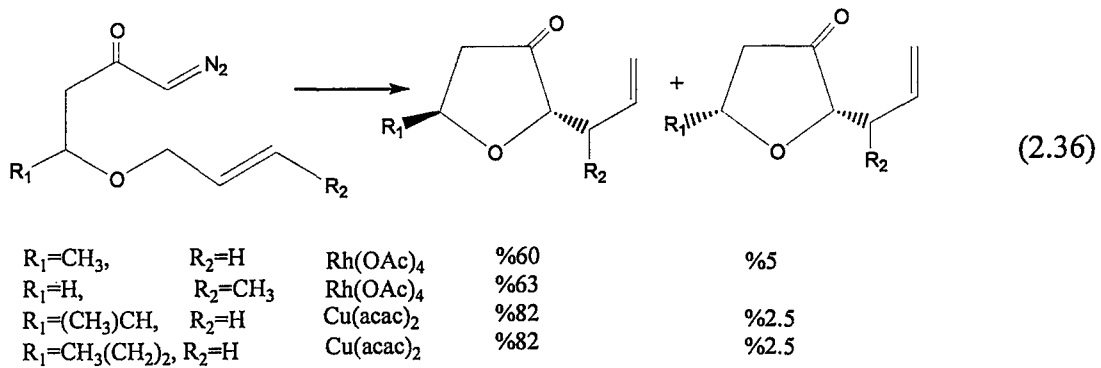
Vedejs ve ekibi [31] uygun allil-süstitüe halkalı sülfür bileşikleriyle gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda **halka büyümesi** ni başarmışlardır (2.34).



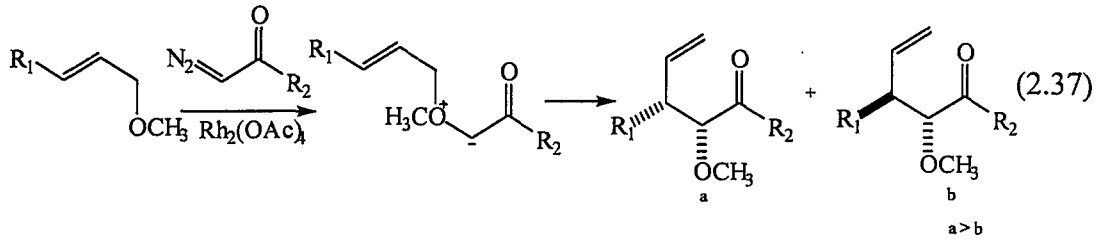
Vedejs çalışmasında bakır katalizlerin belki de yüksek ısıya gereksinim duymaları nedeni ile pek de uygun katalizler olmadığını belirtmektedir [32] Çoğu reaksiyonda Rodyum (II) asetatın kullanılması daha uygun koşullarla yüksek verimli ürünlere yol açabilmektedir (2.35).



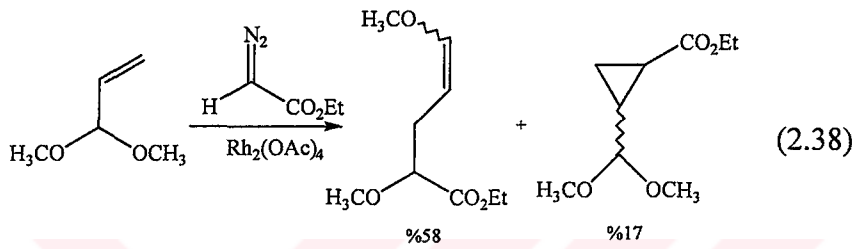
Fakat Roskamp ve Johnson [33] bir seri reaksiyonda Bakır katalizlerin daha verimli olduğunu göstermektedirler (2.36).



Oksonyum ylid lerin [2,3]-Sigmatropik reaksiyonlarına örnek olarak Ando ve ekibinin [34] gerçekleştirdiği dimetil diazomalonatın, allileter lerle Bakır-sülfat katalizli reaksiyonları verilebilir. Bu reaksiyonlar yüksek sıcaklıklarda vasat verimlerle gerçekleşmektedir. Daha sonra Doyle ve ekibi [35] Rodyum (II) asetat ile daha verimli reaksiyonlar gerçekleştirmişlerdir (2.37).



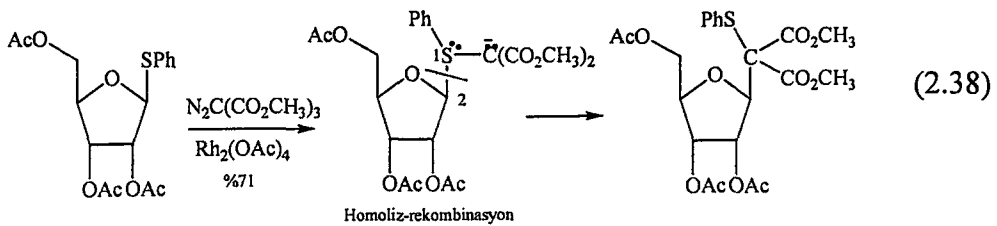
Bir başka çalışmada, akrolein dimetil asetal, etildiazoasetat ile Rodyum (III) asetat katalizi varlığındaki reaksiyonda, ağırlıklı [2,3] sigmatropik göç ve az miktarda siklopropan ürünün oluştuğu gözlenmiştir (2.38) [36].



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

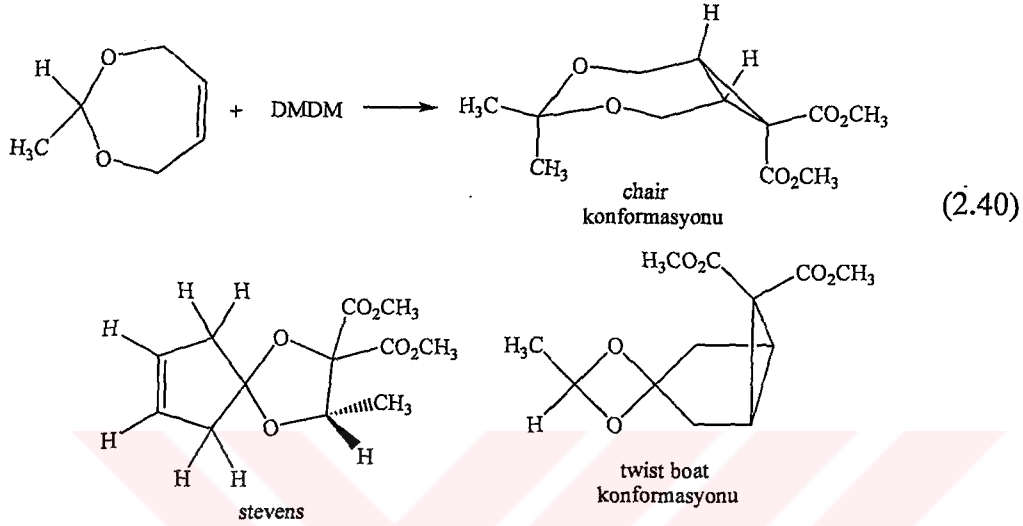
Woodward-Hoffman kurallarına göre bileşik [1,2] insertion reaksiyonu yasaklı bir prostestir. Buna rağmen metal karben ler ve heteroatomlardan oluşan ylidlerin [1,2]-insertion reaksiyonunu ait çok örnek bulunmaktadır.

Bu reaksiyonlar **homoliz-rekombinasyon** mekanizmasıyla stereoselektif olarak gerçekleşebilirler (2.39) [37]. Bu reaksiyonlar homoliz rekombinasyon mekanizmasıyla stereo seçici olarak gerçekleşebilirler. 1- β (feniltio) triasetilglukozid ile dmdm'ın RhII asetatlı ortamda c-glukosid buna örnek olabilir [38].

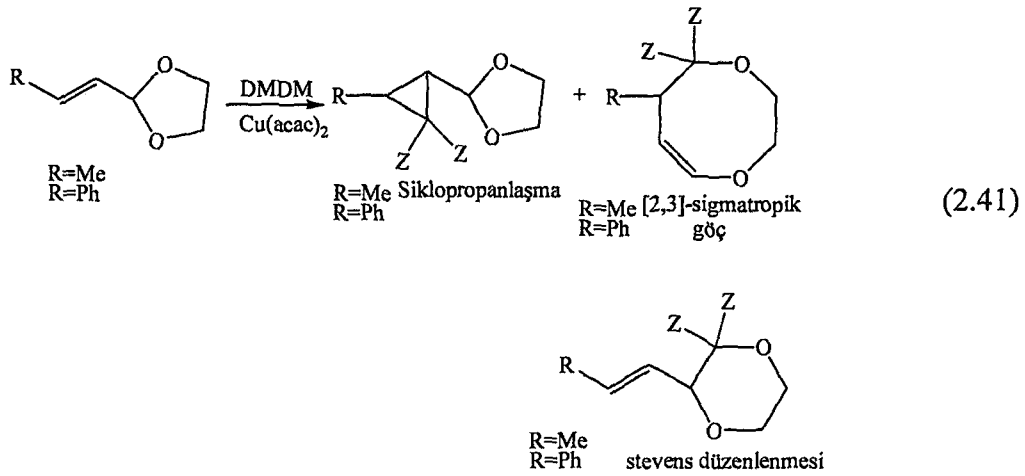


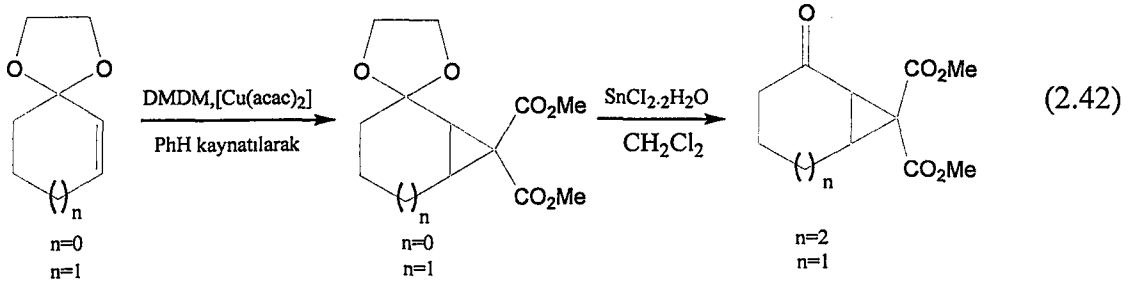
Oksonyum ylid oluşumunun gösterildiği en eski çalışmalardan biri Nozalci ve ekibinin [39,40] yaptığı çalışmadır.

Anaç , Talınlı ve ekibi dioksepin türevlerinin dimetil diazomalonat ve $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ile gerçekleştirdikleri reaksiyonlarda ise ağırlıklı siklopropan türevleri ve Stevens ürünleri ele geçmiştir (2.40). [2,3] sigmatropik ürün hiç gözlenememiştir.



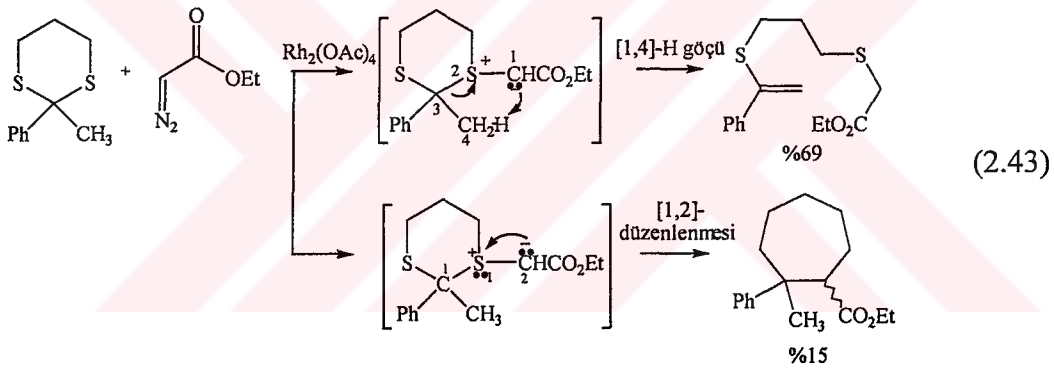
Anaç , Sezer , Özdemir [41] yaptıkları bir çalışmada bazı halkalı ve açık zincirli enonların etilen ketallerin bakırlı (II) asetilasetonat katalizi varlığında dmdm (dimetil diazomalonat) ile reaksiyona koymuşlardır. Reaksiyonlarda siklopropan türevleri, [2,3] sigmatropik reaksiyonla halka büyümesi ve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





2.5.1.3 β -Eliminasyonlarıyla Oluşan [1,4] Düzenlenmeleri

Özellikle sülfür atomundan büyük alkil grupları taşıyan bazı sülfonyum ylid ler [2,3]-ve [1,2] düzenlenme reaksiyonlarının yanısıra β -eliminasyon reaksiyonları da verirler (2.43) [37].

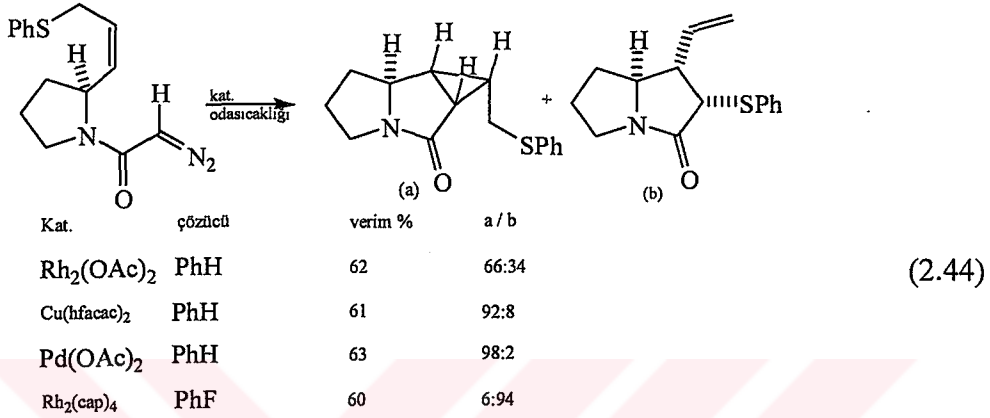


2.5.2. Ylid oluşumu ve Sonraki Düzenleme Reaksiyonlarındaki Kemo ve Stereoselektiviteler

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

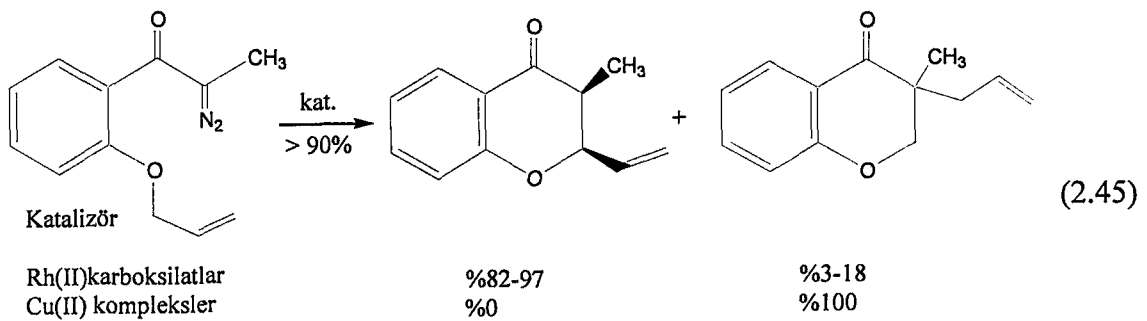
Benzer fonksiyonları bir arada içeren molekül-içi reaksiyonlarda da bu kemoseçiciliğin diazokarbon bileşiğinin cinsine ve seçilen katalize göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır [42].

Yine farklı katalizlerin ürün dağılımındaki çarpıcı etkisi (2.44) de görülebilir [43].



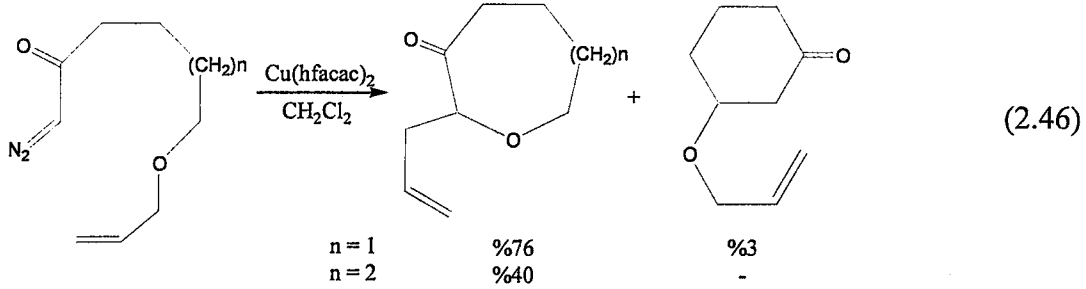
Daha önce [1,2]-insertion (Stevens) Reaksiyonunda verilen (2.41)'de de siklopropan lehine bir kemoselektivite gözlenmektedir.

Molekül içi halkalı oksonyum ylid oluşumuyla yarışan diğer reaksiyon C-H insertion reaksiyondur (2.45) [44,45].

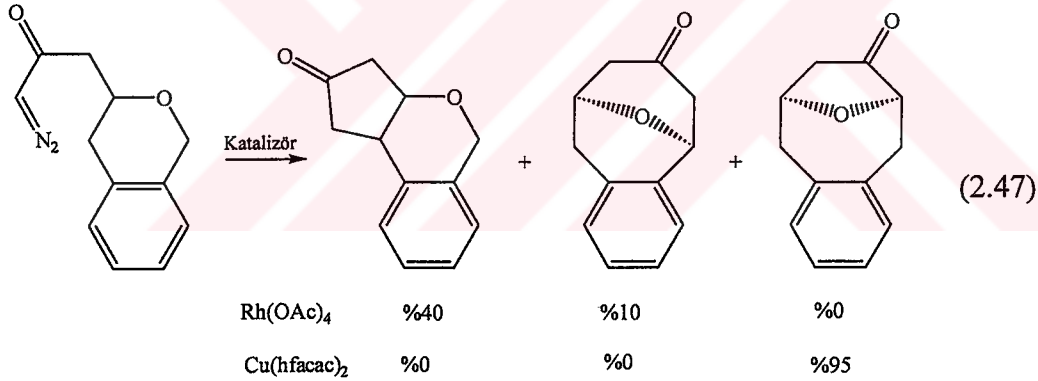


Görüldüğü gibi bakır komplekslerle %100 oranında benzofuran [2,3]-sigmatropik göç ürünü ele geçmektedir.

Clark ve ekibi $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ kullandığında C-H araya girme ürününün minimum olduğunu, bunun yanında tekrar oksonyum ylid ürünü ve [2,3]-sigmatropik düzenlenme ürünü oluştuğunu göstermiştir [46] (2.46).

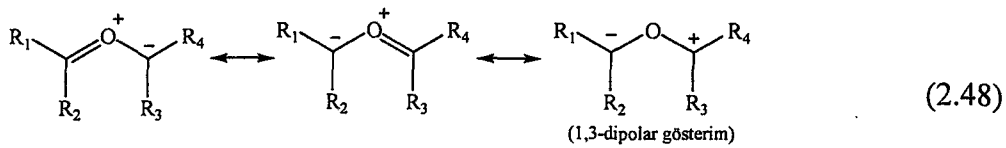


Kemoselektivitenin çok yüksek olduğu diğer bir örnekte ise (2.47) Rodyum(II) tetraasetat sadece C-H insertion ürünlerini verirken $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ %5 oranında [1,2]-Stevens düzenleme ürünü vermesidir [47].

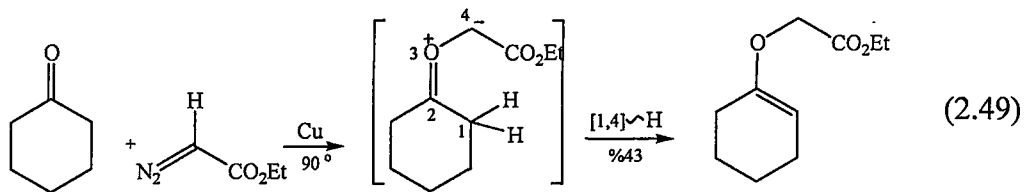


2.5.3. Diazokarbonil Bileşiklerinden Karbonil Ylid Oluşumu

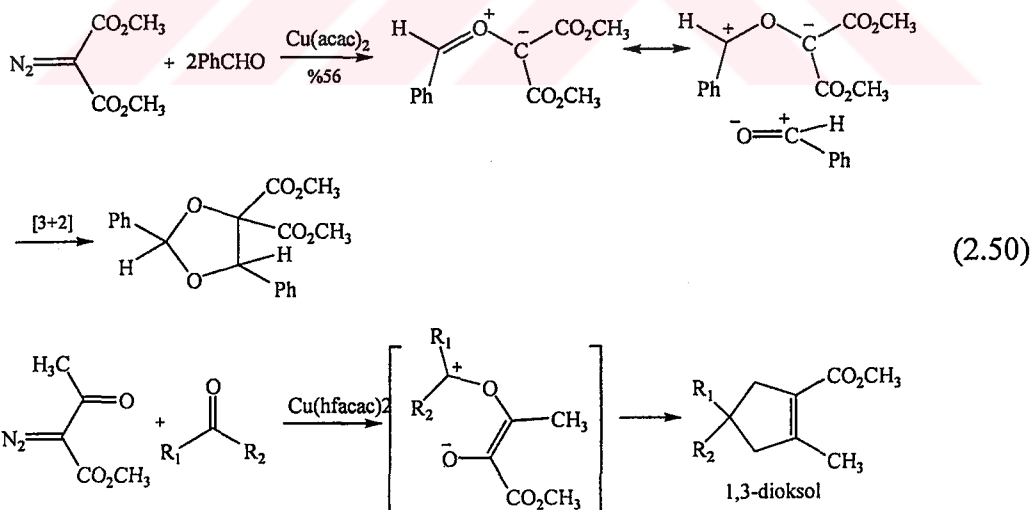
Karbonil ylidler kimyasal reaksiyonlarda geniş kullanım alanına sahip dipolar reaksiyon ara ürünleridir. Ab initio hesapları en basit karbonil ylid olan formaldehit O-metilid in eş uzunlukta C-O bağlarına sahip olduğunu ve allil rezonans gösterdiğini göstermektedir (2.48).



Diazo bileşiklerinin katalitik reaksiyonlarında karbonil ylid oluşumuna ait en eski çalışmada, molekül-içi proton transferi ile kararlı enoleter türevlerinin ele geçmesidir (2.49) [48] .

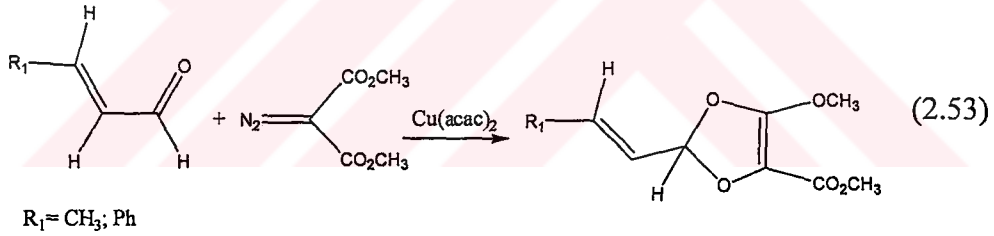
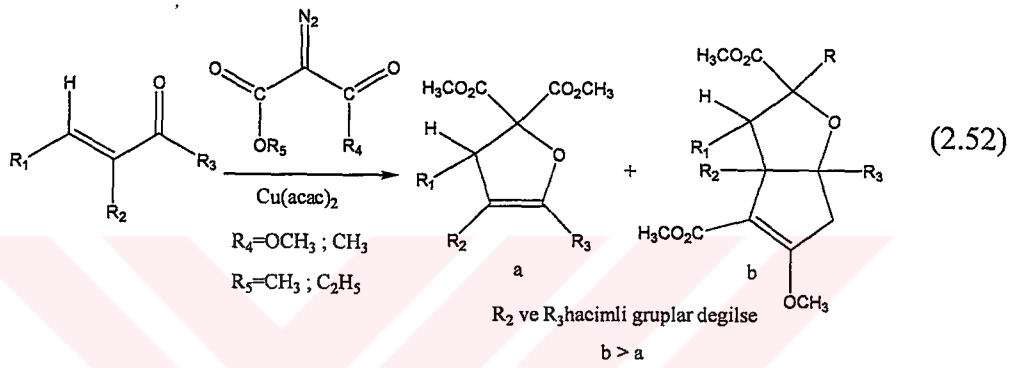
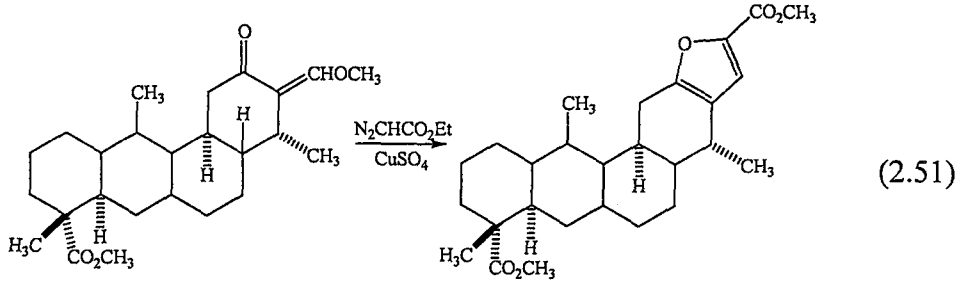


Moleküller arası reaksiyonlarda oluşan karbonil ylid yeni bir karbonil bileşiğiyle girdiği [3+2] reaksiyonu ile dioksolan oluşturabilir veya 1,3-dipolar siklokatılmayla 1,3-dioksol verebilir (2.50) [49,50,51].



α,β - Doymamış karbon-karbon bağlarını içeren karbonil ylidlerin moleküller arası halkalaşma reaksiyonları Spencer'ın özel örneği ile başlamış (2.51) [52], Anaç ve

Özdemir ve Sezer'in yakın çalışmalarıyla metod özelliğini kazanmıştır (2.52). Bu yöntemle özel sübstittüe dihidrofuranlar sentezlenebilmektedir.

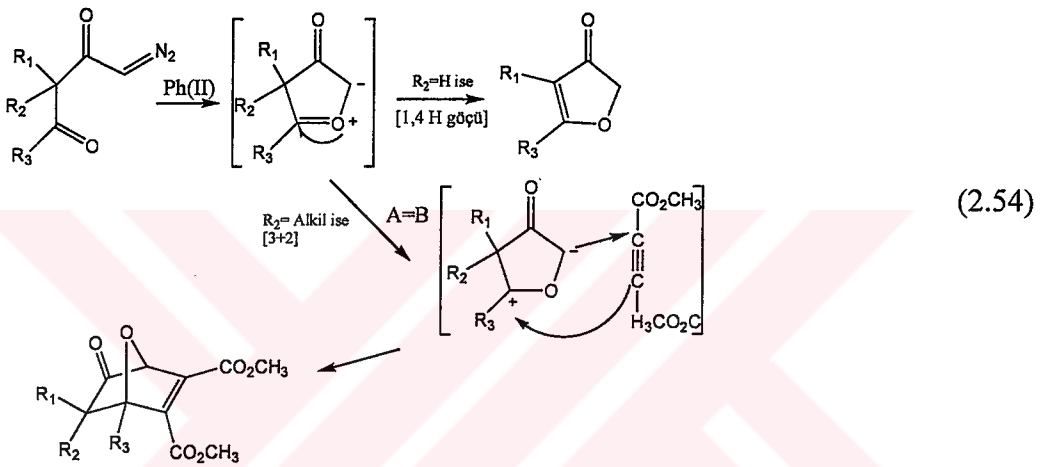


Anaç ve ekibi α,β -doymamış ketonlardan oluşan, α,β -doymamış karbonil ylid'lerin [1,5] kapanması reaksiyonunu sterik etkilere olan büyük hassasiyeti nedeniyle reaksiyonun elektrosiklik halka kapanması olduğunu ileri sürmüşlerdir [52].

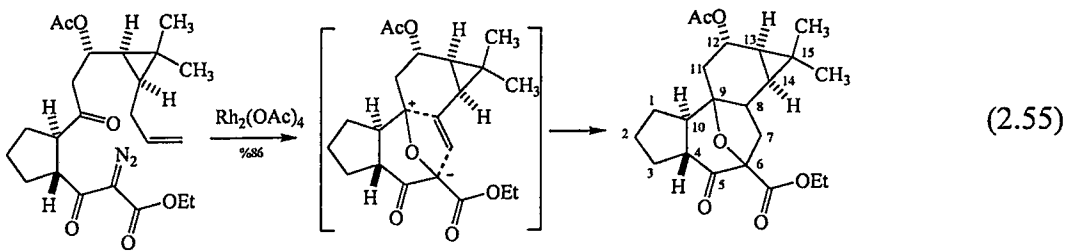
Yine aynı ekip α,β -doymamış aldehytlerden türetilen ylidlerin [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile elektrofilik aldehit karbonuna kapanmayı tercih ettikleri ve sübstittüe 1,3-dioksol türevleri oluşturduklarını belirtmişlerdir (2.53) [52].

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

İbata ve grubuyla başlayan bu metod Padwa ve grubuyla çok geliştirilmiştir. Molekül-içi reaksiyonlarda halkalı bir karbonil ylid oluşmaktadır. Bu halkalı karbonil ylid i) Yine halka içinden fonksiyonlarla reaksiyon verebilir. ii) Dıştan başka bir dipolarofille (asetilen dikarboksilat, aldehit, 2-siklopentanon, maleik anhidrit gibi) reaksiyona girebilir (2.54). Her iki yöntemde de kompleks polisiklik türevleri oluşturmakta ve ilaç sentezinde çıkır açmaktadır [53].

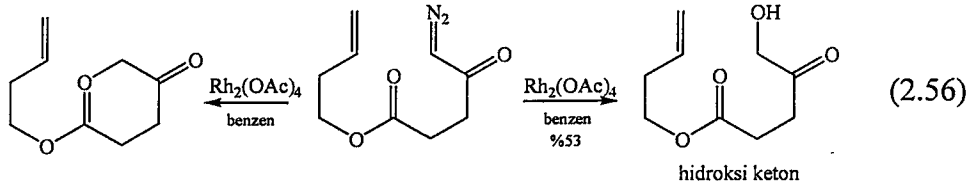


Oluşan karbonil ylid'in halka içindeki bir alken veya alkinle tutulması için karbonil ylid dipol ile olefin/alkin'in uzaklığı çok önemlidir.(Dauben ve ekibi [56] molekül-içi reaksiyon stratejisi ile tiglian halka sisteminin merkez aşamasını oluşturma yı başarmışlardır (2.55).

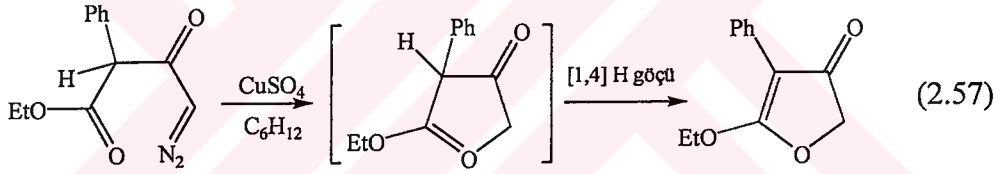


2.5.3.1. Ester Kökenli Karbonil Ylidlerin Reaksiyonları

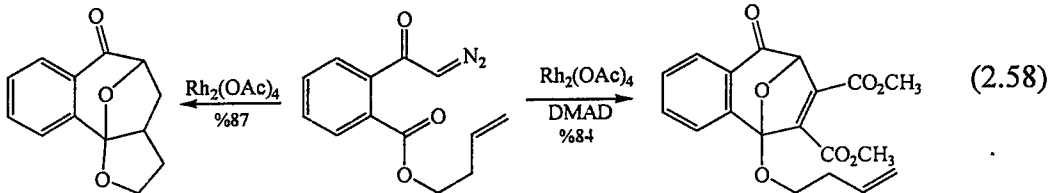
Bir ester'in karbonil grubu bir ketonun karbonil grubuna göre daha zor reaksiyon verir. Örneğin aşağıdaki reaksiyonda (2.56) karbonil ylid oluşamamakta, ilk oluşan metal-karben muhtemel bir suyla insertion sonucu bir hidroksiketon vermektedir [57].



Fakat belli koşullarda katalitik olarak oluşturulan metal-karben molekülü uygun konumdaki bir ester fonksiyonu ile halkalı bir karbonil ylid verebilir. Konuyla ilgili ilk örneklerden birisi (2.57) 37'de verilmektedir [58].

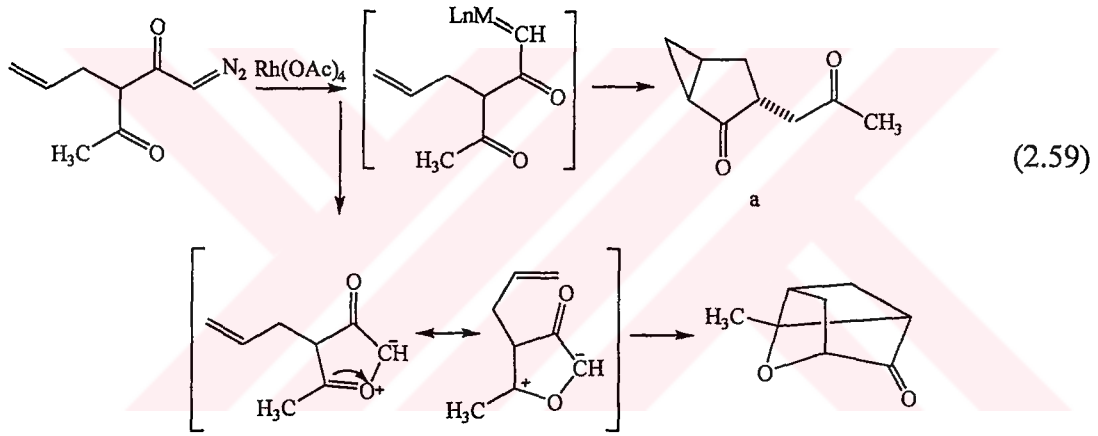


Ester-kökenli halkalı karbonil ylid dipolarofil'in gücüne göre değişebilen molekül içi veya moleküller arası reaksiyonları iyi verimlerle verirler (2.58) [59].



2.5.3.2. Karbonil Ylid oluşumundaki Kemoselektivite

Çok sayıda fonksiyonel grup içeren diazokarbonil bileşiklerinin molekül içi reaksiyonlardaki kemoseçiciliğinin önceden tahmin edilebilmesi sentez planlaması açısından çok önemlidir. Yapılan çalışmalar molekül strüktürünün ve kataliz cinsinin hayati önemde olduğunu ispatlamaktadır. Molekül-içi siklik karbonil ylid oluşumundan sonraki reaksiyonlar siklopropanlama, C-H insertion ve olan aromatik yapıya siklo katılma reaksiyonlarıdır. Aşağıdaki örnekte α -diazoketonun Rodyum(II) asetatla molekül içi katalitik reaksiyonda metal-karbenin yapıdaki çift bağa katılmasıyla (a) ürününü verirken, siklik karbonil ylid'in yapıdaki çift bağa [3+2] katılmasıyla (b) ününü oluşturmaktadır. Bu koşullarda siklopropanasyon/karbonil ylid reaksiyonu arasında belirgin bir kemoselektivite gözlenememiştir (2.59).



3. DENEYSEL KISIM

3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler

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

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

Analitik gaz kromatografisi Philips PU-4400 model cihazda FID (Flame Ionization Detector) ve %3 OV 17 dolgulu kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hidrojen gazı, taşıyıcı gaz (N_2) ve hava basınçları sırasıyla 3, 2.4 ve 3 Bar'dır. İnjektör ve dedektör sıcaklıkları 300°C 'dir.

GC-MS kromatografisi iki ayrı cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Cihaz A:

GC: Hewlett-Packard 589a

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

MS: HP 5680

Cihaz B:

GC: HP 6890

Kolon: HP-5 (30m, %5 fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon
MS: HP 5973

GC ve GC-MS'de kullanılan sıcaklık programları aşağıda verilmektedir:

Koşul a: 200°C'de 5 dakika izotermal, 10°C/dk ısınma hızı ile 264°C'a ısınma, o sıcaklıkta 2 dakika izotermal kaldıktan sonra 5°C/dk ısınma hızıyla 290°C'a ısınma ve o sıcaklıkta 15 dakika izotermal.

Koşul b: 100°C'de 5 dakika izotermal, 10°C/dk ısınma hızı ile 290°C'a ısınma ve o sıcaklıkta 5 dakika izotermal

Koşul c: 150°C'de 2 dakika izotermal, 20°C/dk ısınma hızı ile 230°C'a ısınma, o sıcaklıkta beklemeksizin 5°C/dk ısınma hızıyla 290°C'a ısınma ve o sıcaklıkta 15 dakika izotermal.

Koşul d: 150°C'de 5 dakika izotermal, 40°C/dk ısınma hızı ile 290°C'a ısınma ve o sıcaklıkta 5 dk izotermal.

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

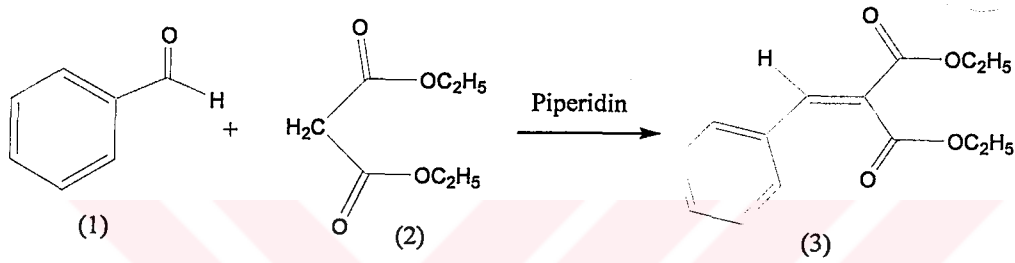
Kolon kromatografisi çalışmaları 70-230 mesh silika ile gerçekleştirilmiştir.

3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

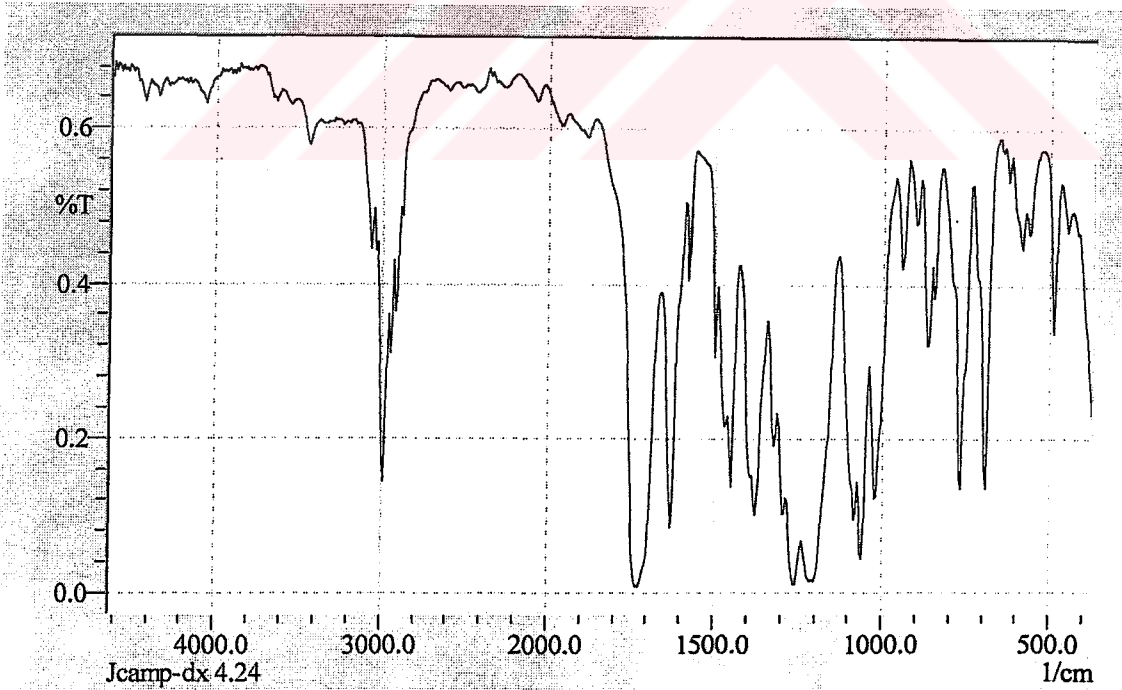
Deneylerde kullanılan çıkış bileşikleri ve katalizler Merck, Fluka veya Aldrich firmalarından satın alınan kimyasallardır (2-Asetilfuran ve 3-Asetilkumarin Aldrich, dietilmalonat ve piperidin Fluka firmalarından satın alınmıştır). Bütün çözücüler Merck, Fluka veya Carlo Erba firmalarından temin edilen sentez kalitesinde kimyasallardır.

3.3 Dietilbenzal Malonat Sentezi [60]

0.63 mol dietil malonat, 0.68 mol teknik benzaldehit ve 0.0605 mol piperidin 200 ml benzende çözülür ve Dean-Stark tuzacı konularak 130-140°C'yi aşmayacak şekilde ısıtılır. Yaklaşık 12-13 ml su toplandıktan sonra reaksiyon sonlandırılır. Oluşan karışım soğuduktan sonra yaklaşık 100 ml benzen eklenir ve sırasıyla su, HCl, NaHCO₃ çözeltileriyle ekstraksiyon yapılır. Elde edilen organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur. Benzen uçurulduktan sonra ürün vakum damıtmasıyla saflaştırılır.

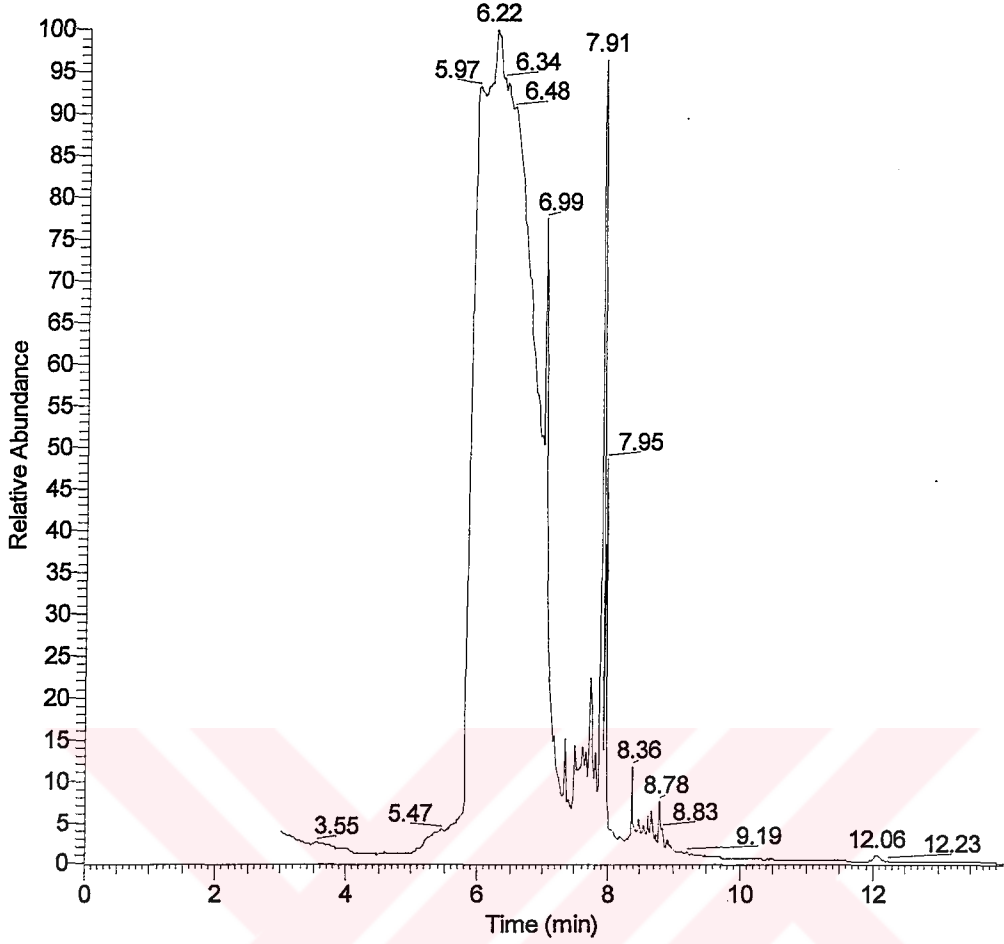


Şema 3.1. Dietilbenzalmalonat Sentezi



Şekil 3.1. Sentezlenen dietilbenzalmalonat bileşiğinin IR spektrumu

RT: 0.00 - 14.00



NL:
9.00E8
TIC F: MS
gokce9-4-04

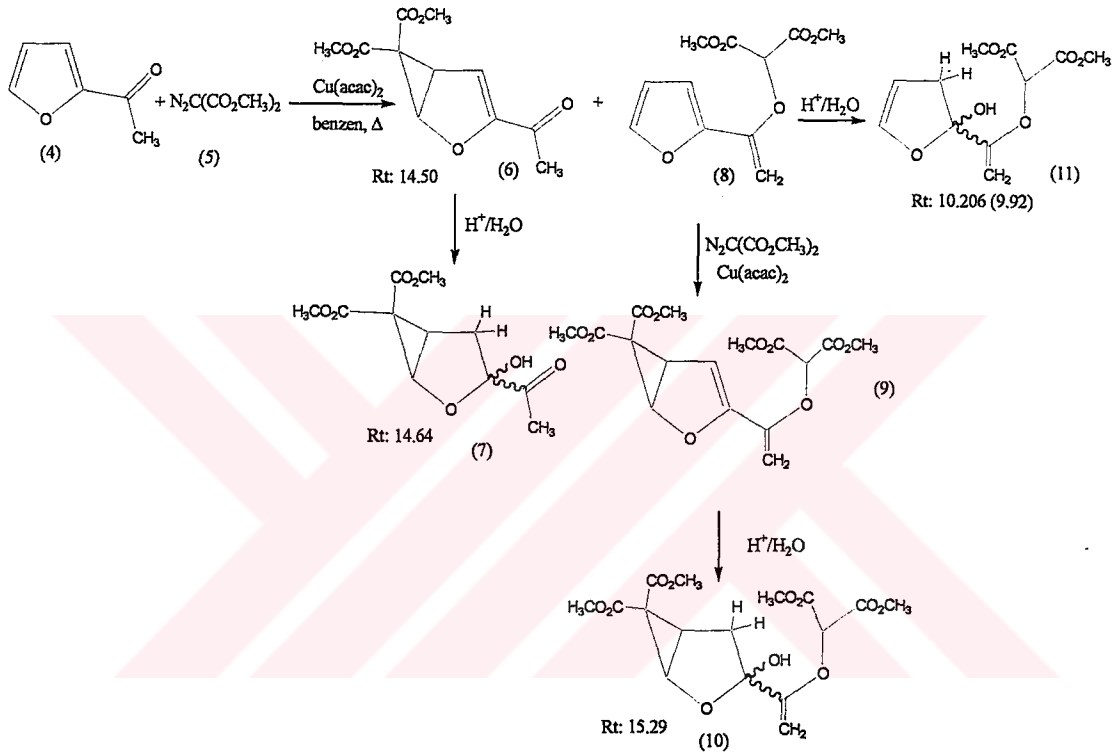
Şekil 3.2. Sentezlenen dietilbenzalmalonat bileşiğinin GC-MS analizi

3.4 Enon Bileşiğinin Diazo Bileşikleriyle Reaksiyonunun Genel Reçetesi [12]

100 mmol enon bileşiğinin benzendeki çözeltisine (2mmol/1ml) 0.14 mmol $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi eklenir. Geri soğutucu altında kaynamakta olan bu çözelti üzerine 20 mmol diazo bileşiğinin benzendeki çözeltisi (4mmol/1ml) yaklaşık 1 damla/30 dk hızla damlatılır. IR spektroskopisi ile diazo bileşiğinin tükenmesi (IR spektrumunda 2130 cm^{-1} deki karakteristik $\text{C}=\text{N}_2$ bandının yok olması) gözlemlendikten sonra reaksiyon sona erdirilir. Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirilir.

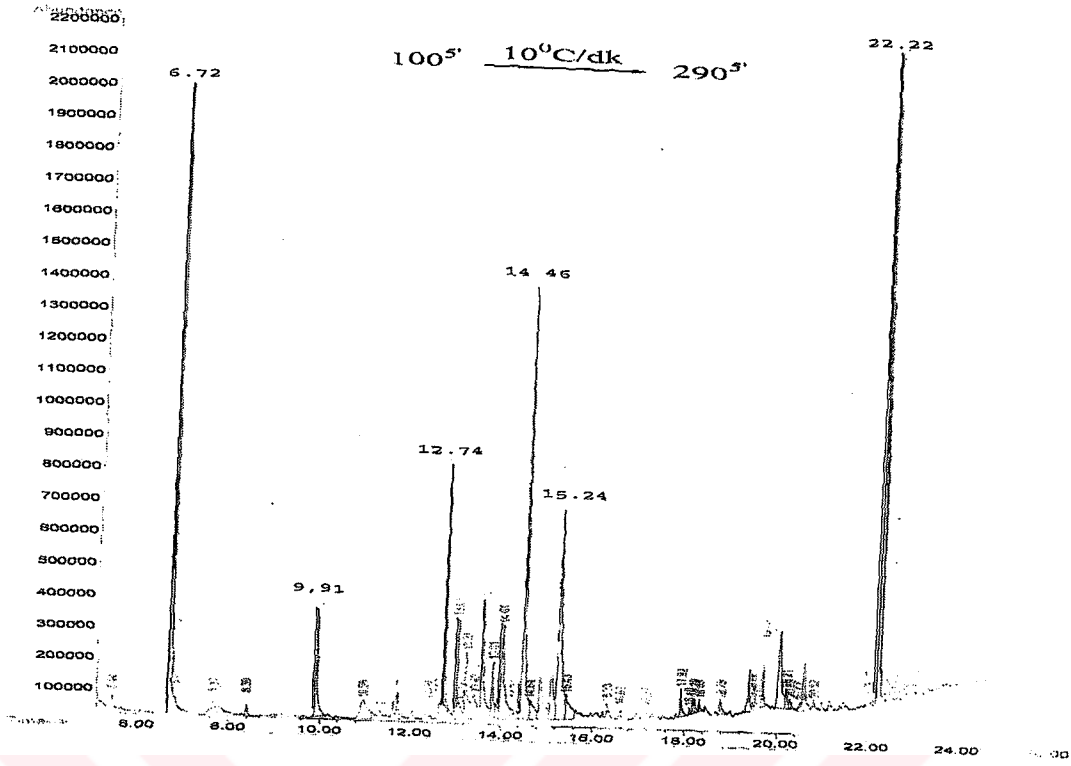
3.4.1 2-Asetilfuran Bileşiğinin Dimetildiazomalonat İle Reaksiyonu

Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanmıştır. Dimetildiazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3'i damladıktan sonra bir süre reflaks sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak analiz edilmeye başlanmıştır.

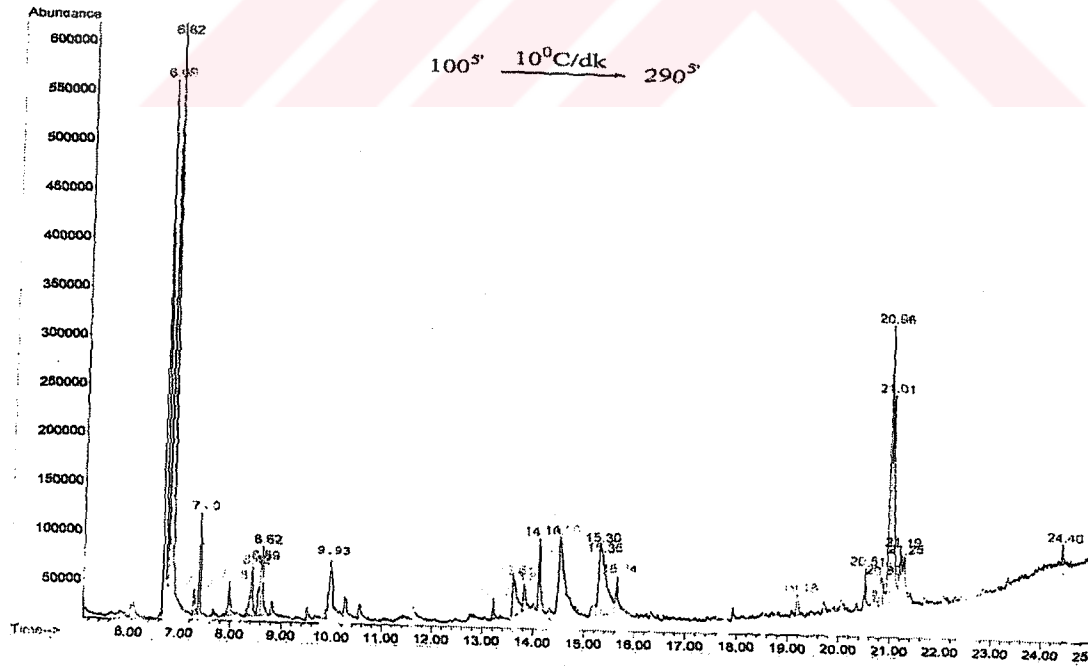


Şema 3.2. DMDM ile 2-Asetilfuran'ın reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

Ham ürün $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 'den kurtarıldıktan sonra çıkışın fazlasını uzaklaştırmak amacıyla vakum damıtması uygulanmıştır. Ham karışımın vakum uygulanmadan önceki ve sonraki GC-MS analizi sonucu aşağıda verilmektedir (Şekil 3.3,4). MS ayrıntılı analizleri ise eklerde verilmektedir.

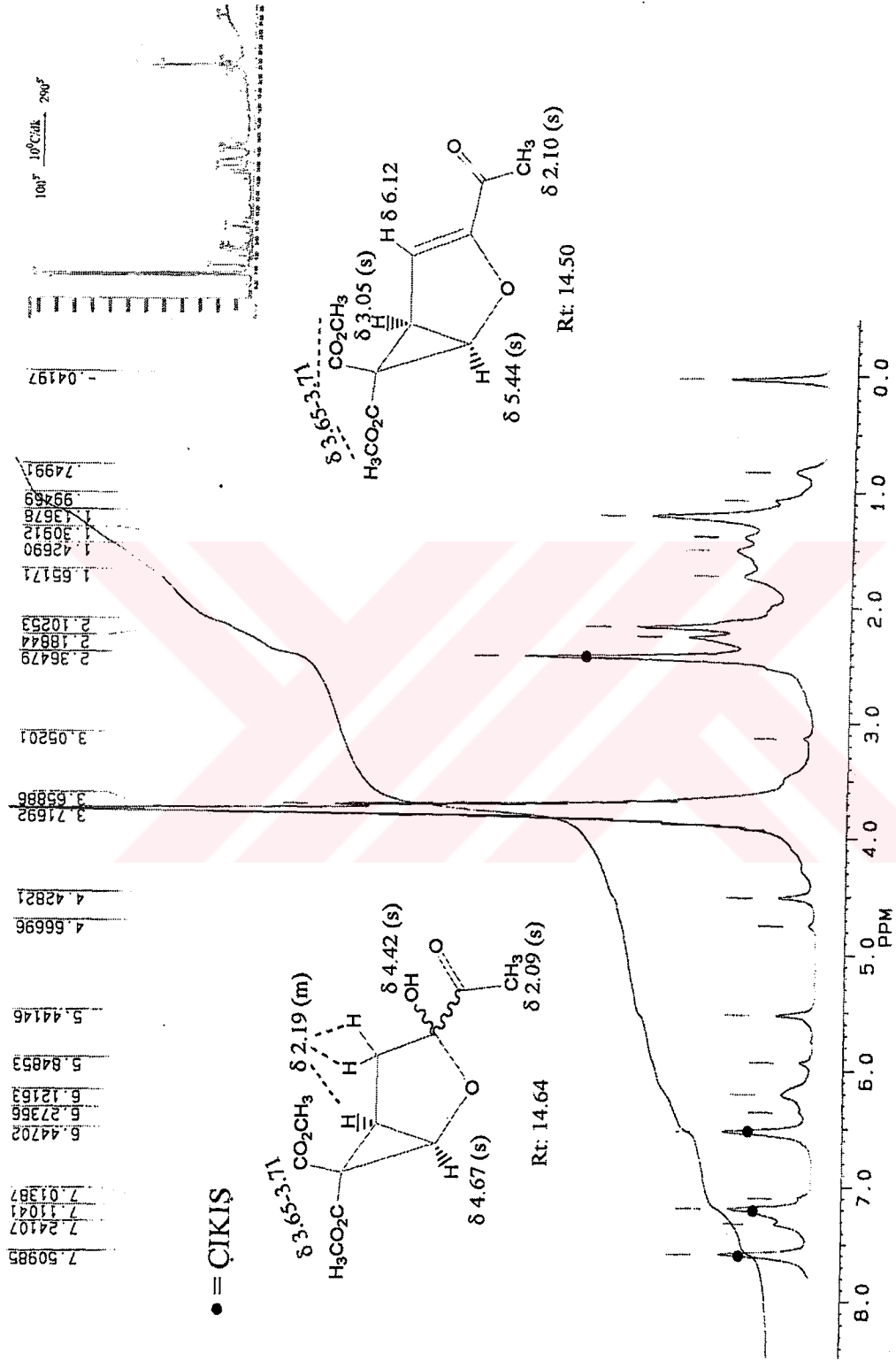


Şekil 3.3. DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışımın GC-MS spektrumu



Şekil 3.4. DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışımın GC-MS spektrumu

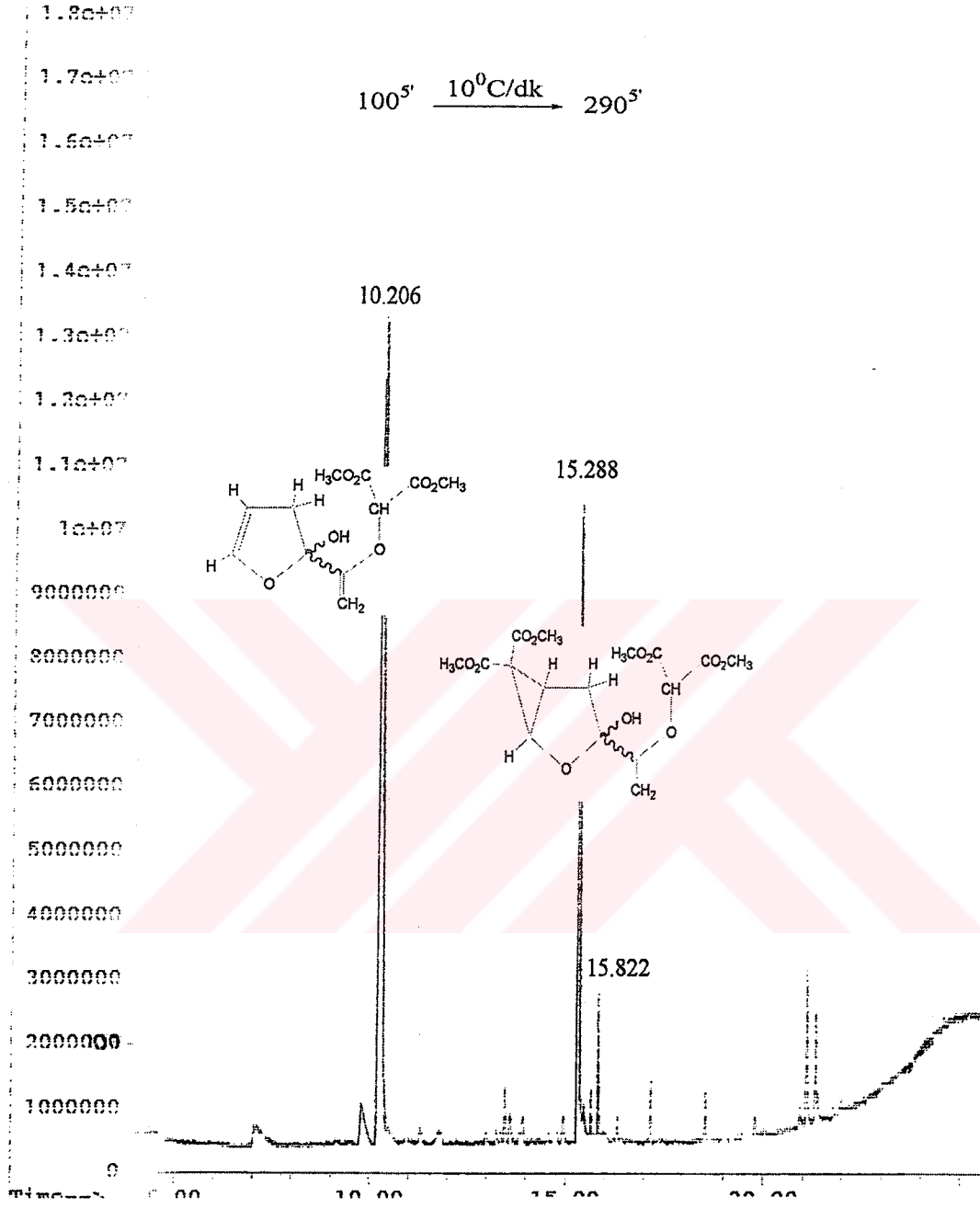
Vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışıma ait ^1H -NMR sonucu aşağıda verilmektedir (Şekil 3.5)



Şekil 3.5. DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışımın ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3 , TMS)

Ham ürüne çıkış bileşimini uzaklaştırmak amacıyla vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışma farklı koşullarda TLC denemeleri yapılmıştır. En uygun koşul olarak 2:1 oranında hekzan:etil asetat karışımı bulunmuştur ve saflaştırma amaçlı p-TLC çalışmasına geçilmiştir. p-TLC’de elde edilen 2. fraksiyonda ağırlıklı olarak 11 numaralı bileşik gözlenmiştir. Bu fraksiyona ait GC-MS (Şekil 3.6) ve ¹H-NMR verileri (Şekil 3.7) aşağıda verilmektedir. MS yarıлма spektrumları ise ektedir.

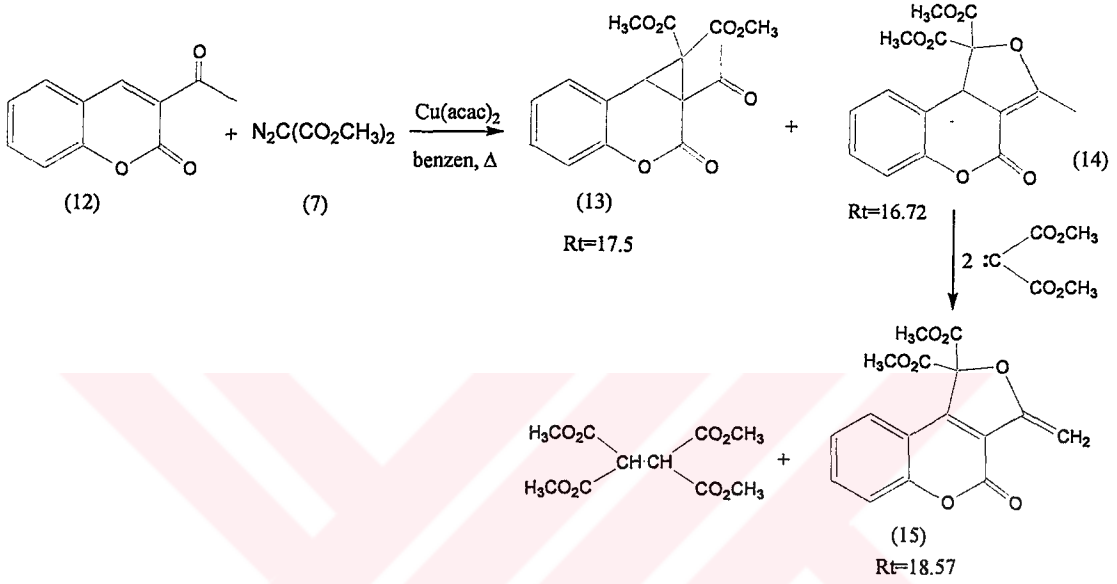




Şekil 3.6. DMDM ve 2-asetilfuran reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra yapılan p-TLC'de ele geçen 2. fraksiyona ait GC-MS spektrumu

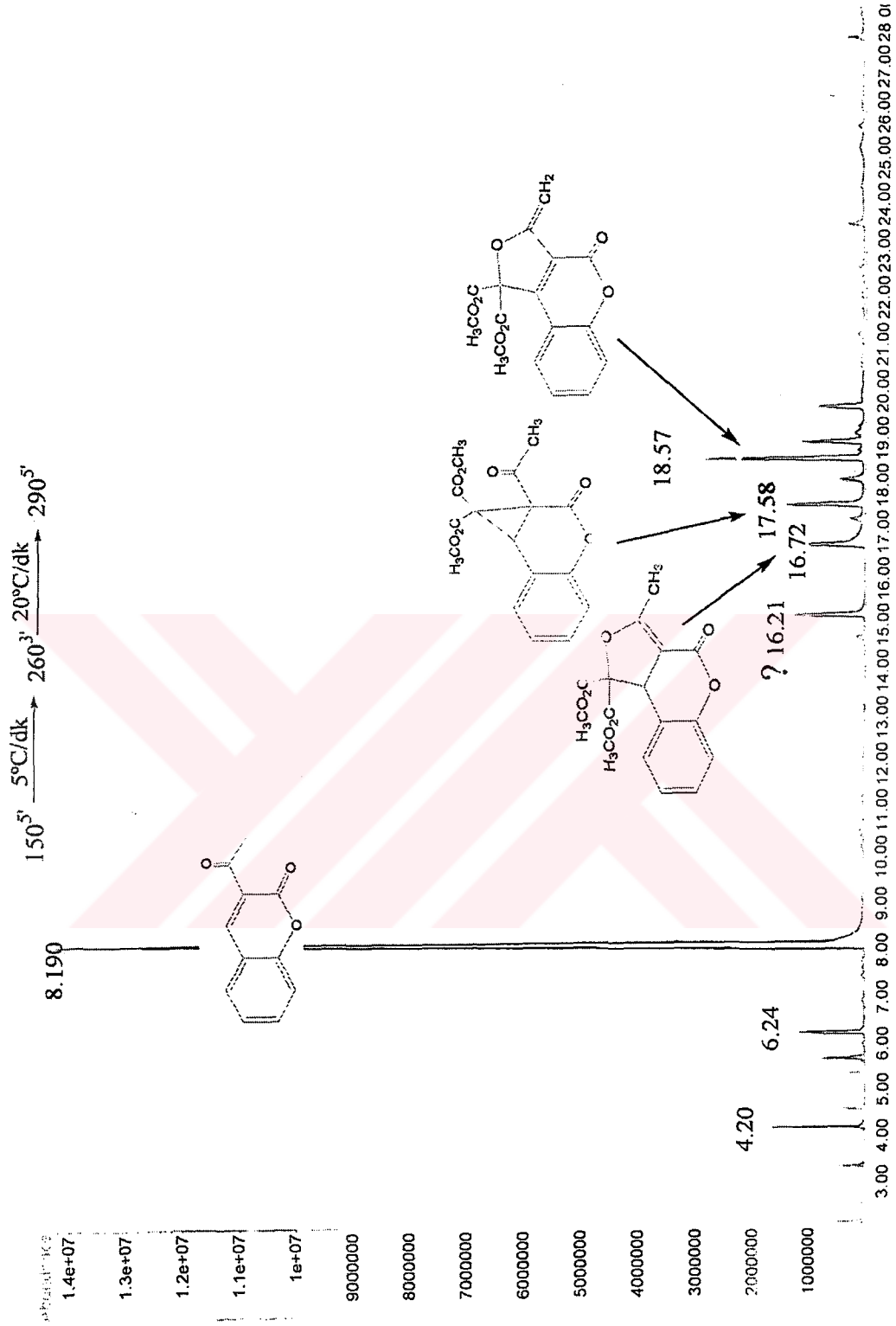
3.4.2 3-Asetilkumarin Bileşiğinin Dimetildiazomalonat İle Reaksiyonu

Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanmıştır. Dimetildiazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun %40'ı damladıktan sonra bir süre reflaks sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınarak analiz edilmeye başlamıştır.

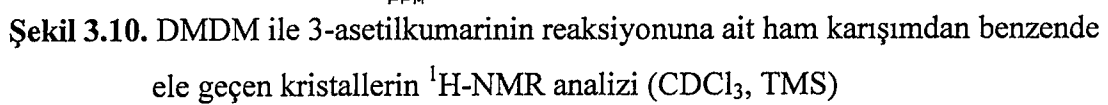
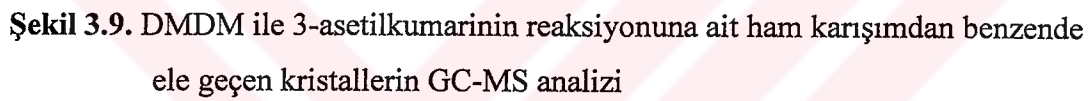


Şema 3.3. DMDM ile 3-asetilkumarinin reaksiyon ürünleri

Ham ürün katalizden kurtarıldıktan sonra çözücü olan benzende kristallenme gözlenmiş ve bu kristaller alınarak ayrıca analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre ele geçen kristallerde ham karışımda bulunan bazı bileşiklerin zenginleştiği gözlenmiştir. Ham karışıma ve kristallere ait GC-MS analizi sonuçları (Şekil 3.8,9) ve kristallere ait ^1H -NMR analizi sonuçları aşağıda verilmektedir (Şekil 3.10).

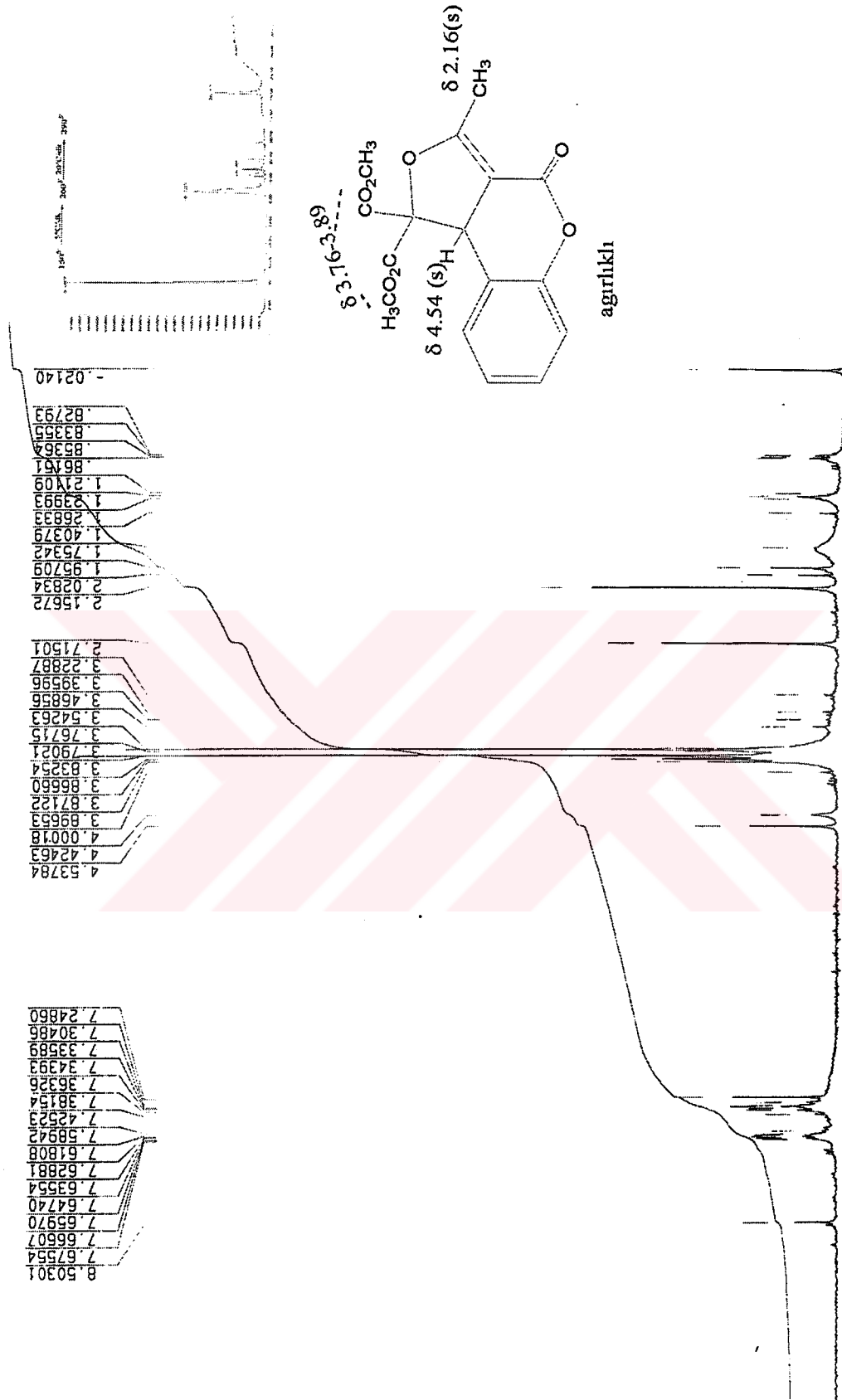


Şekil 3.8. DMDM ile 3-asetilkumarinin reaksiyonuna ait karışımın GC-MS spektrumu



Elde edilen ham karışıma farklı koşullarda TLC uygulanmıştır. En uygun koşul olarak 2:0.5 oranında hekzan:aseton karışımı bulunmuş ve saflaştırma amaçlı p-TLC çalışmaları yapılmıştır. p-TLC'den elde edilen fraksiyonlara ait ¹H-NMR analizi sonuçları ağırlıklı olarak ait oldukları bileşiklerle birlikte şekillerde belirtilmiştir (Şekil 3.11-12). GC-MS analizi sonuçları ve MS yarıлма sonuçları ise eklerde verilmiştir.

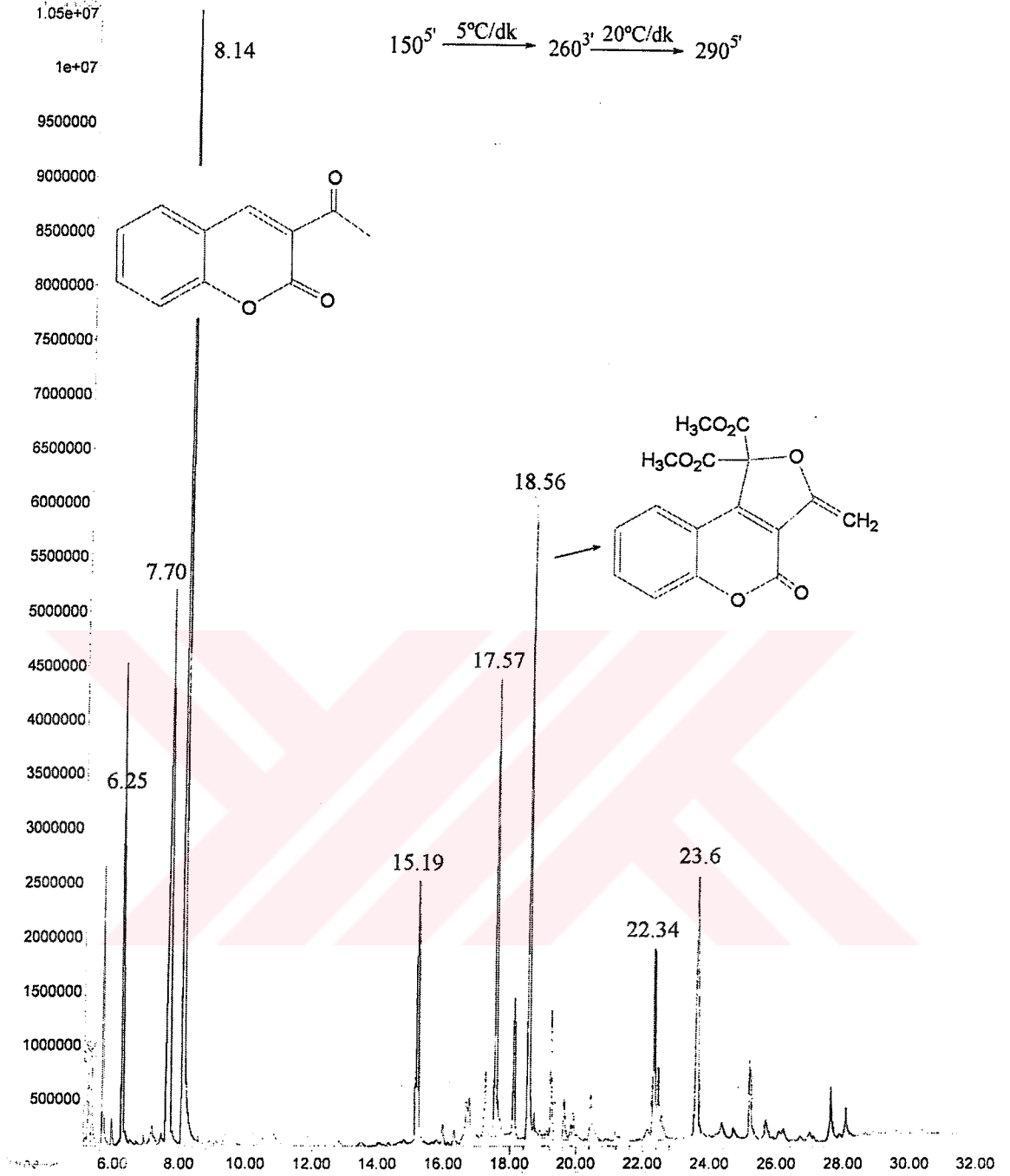




Şekil 3.11. DMDM ile 3-asetilkumarinin reaksiyonuna ait ham karışıma uygulanan p-TLC'de ikinci fraksiyona ait ¹H-NMR analizi (CDCl₃, TMS)

Diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numune GC-MS ile analiz edildi. Gözlenen en ağırlıklı pikin (Rt: 18.86) MS analizi sonucunda 17 No.lu bileşiğin oluştuğu gözlenmiştir. Diazonun tamamının damladıktan sonra alınan ham karışıma ait GC-MS analizi (Şekil 3.13) ve ağırlıklı pikin (Rt: 18.86) MS yarıлма modelleri (Şekil 3.14) aşağıdaki şekillerde verilmektedir.





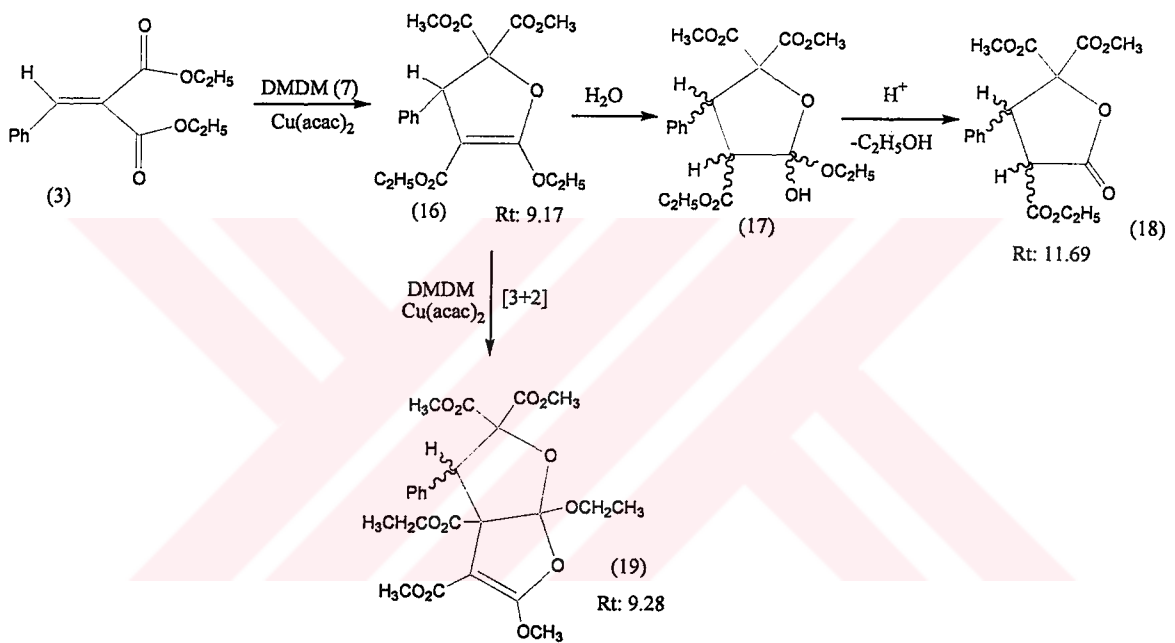
Şekil 3.13. DMDM ile 3-asetilkumarinin reaksiyonunda tüm DMDM damlatıldıktan sonra oluşan ham karışımın GC-MS analizi



Şekil 3.14. DMDM ile 3-asetilkumarinin reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra oluşan ham karışımda Rt: 18.56'daki pikin MS analizi

3.4.3 Dietilbenzalmalonat Bileşiğinin Dimetildiazomalonat İle Reaksiyonu

Bölüm 3.4'te verilen reçete uygulanmıştır. Dimetildiazomalonat damlatılması saatte 2 damla olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Diazonun 1/3'i damlatıldıktan sonra IR spektrumunda diazo bandı (2130 cm^{-1}) yok olduğu gözlenene kadar reflaks sürdürülmüş ve ham karışımdan numune alınmıştır. Karışımın yaklaşık %50'si alındıktan sonra diazo damlatmaya devam edilmiştir. Diazo bittikten sonra IR'de bandın yok olduğu kontrol edilmiş ve reflaks sonlandırılmıştır.



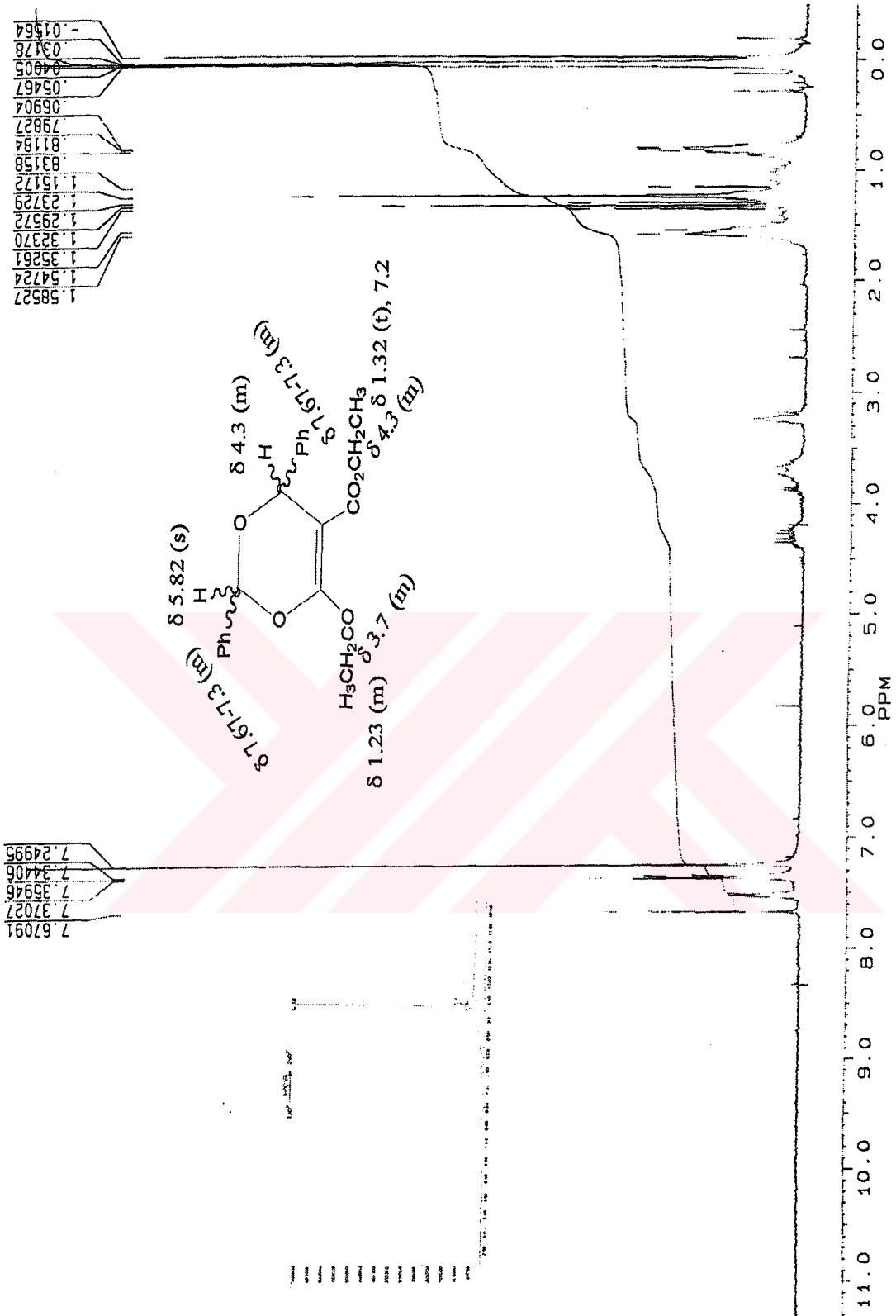
Şema 3.4. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

Diazonun 1/3'i damladıktan sonra deney düzeneğinden alınan ham numuneye ait GC-MS analizi Şekil 3.15'de verilmektedir.

Elde edilen ham karışıma flash kolon kromatografisi uygulanmıştır. Koşul olarak 4:1 oranında hekzan:etilasetat karışımı silikada uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlarda Rt: 9.23'teki (Şekil 3.15) bileşik saf olarak ele geçirilebilmiştir. Ayrıca dietilbenzalmalonat sentezi sırasında uzaklaştırılamayan benzaldehitin dietilbenzalmalonat ile verdiği katılma ürünü de saf olarak ele geçmiştir.

Kolon kromatografisinden ele geçen fraksiyonlara ait ^1H -NMR analizleri aşağıdaki şekillerde verilmektedir (Şekil 3.16,17). GC-MS analizleri ve MS yarıлма analizleri ise ektedir.



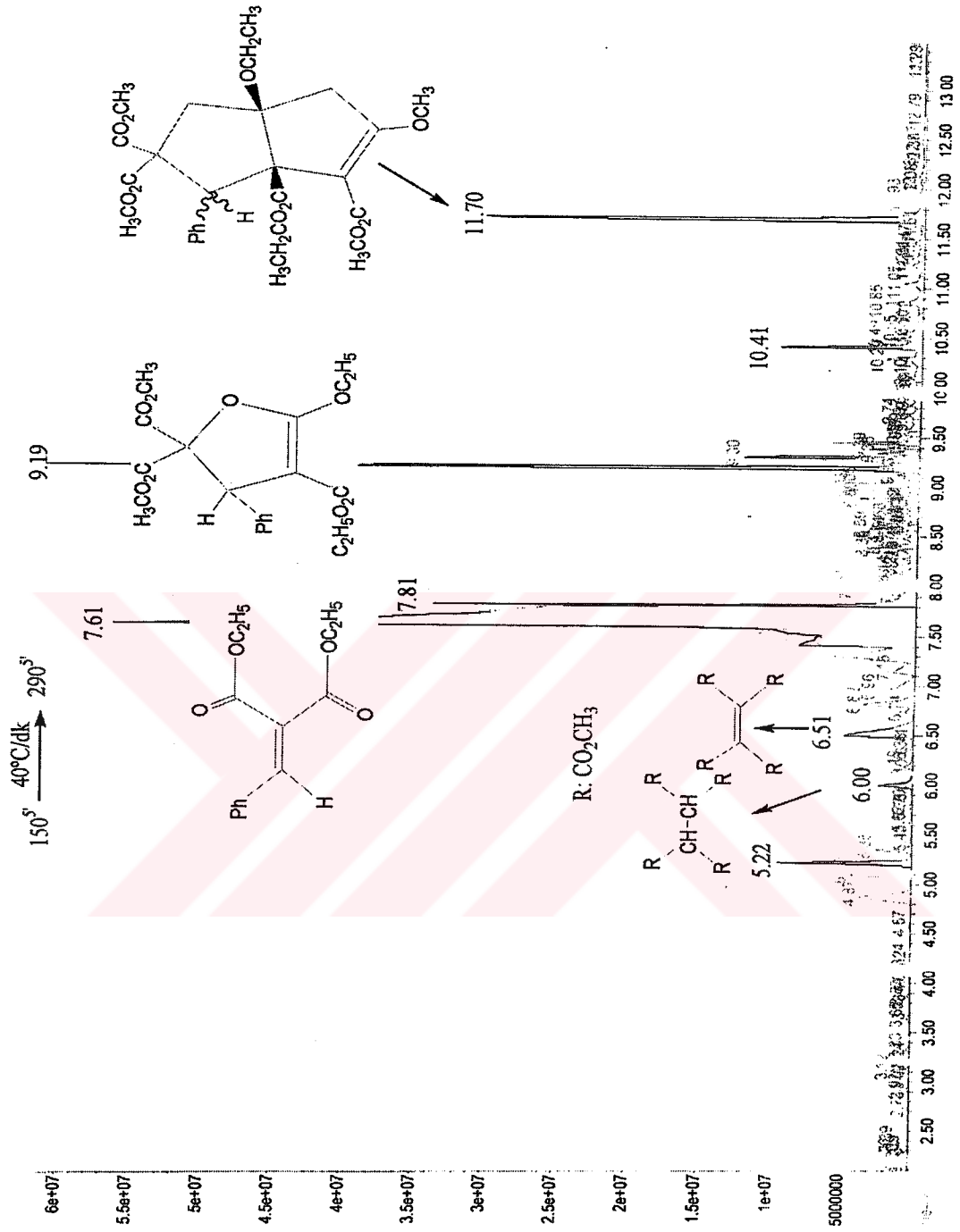


Şekil 3.17. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra alınan numuneye uygulanan kolon kromatografisinde 57-64. fraksiyona ait ^1H -NMR analizi

Diazonun reaksiyon sırasında dimer oluşturmasını önlemek ve oluşan ürünü birinci katlanma ürünü (dihidrofuran türevi) aşamasında tutabilmek için diazonun öncelikle 1/3'ini damlatarak numune alıp analiz etmiştik. Diazonun geri kalanını damlattıktan sonra arada oluşan farkı incelemek ve bu aşamada daha fazla elde edilen ikinci katlanma ürününü (furofuran türevi) ele geçirebilmek için yine numune alarak aynı analizleri yaptık.

Diazonun geri kalanı da damlatıldıktan sonra öncelikle IR'de diazo bandının (2130 cm^{-1}) yok olduğu gözlenene kadar riflaks sürdürülmüş ve alınan numune analiz edilmeye başlanmıştır. Öncelikle ham numune GC-MS ile analiz edilmiştir. şekil 3.18'de ham numuneye ait GC-MS analizi sonucu verilmektedir. MS yarıłma sonuçları ise eklerdedir.

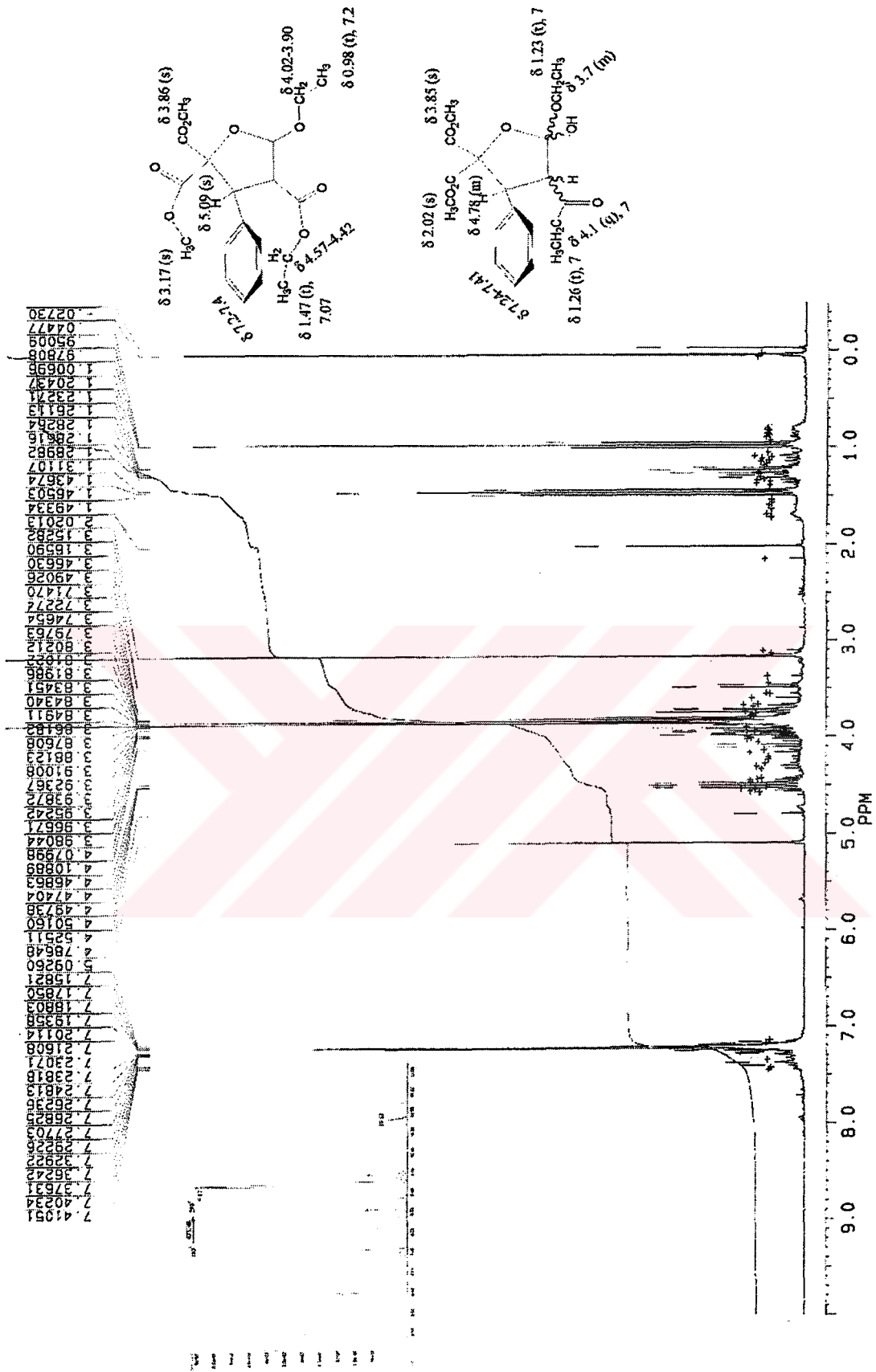




Şekil 3.18. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra ham karışımın GC-MS analizi

Diazonun tamamı damladıktan sonra elde edilen numune analiz edildikten sonra oluşan ürünleri ayırmak amacıyla uygun koşul olan 4:1 oranında hekzan: etilasetat karışımıyla oluşturulan çözücü sistemiyle silika jel kullanılarak flash kolon kromatografisi uygulanmıştır. Elde edilen fraksiyonlara ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analizleri şekillerde gösterilmektedir (Şekil 3.19-24). GC-MS analizleri ve MS yarıлма analizleri eklerde verilmektedir.

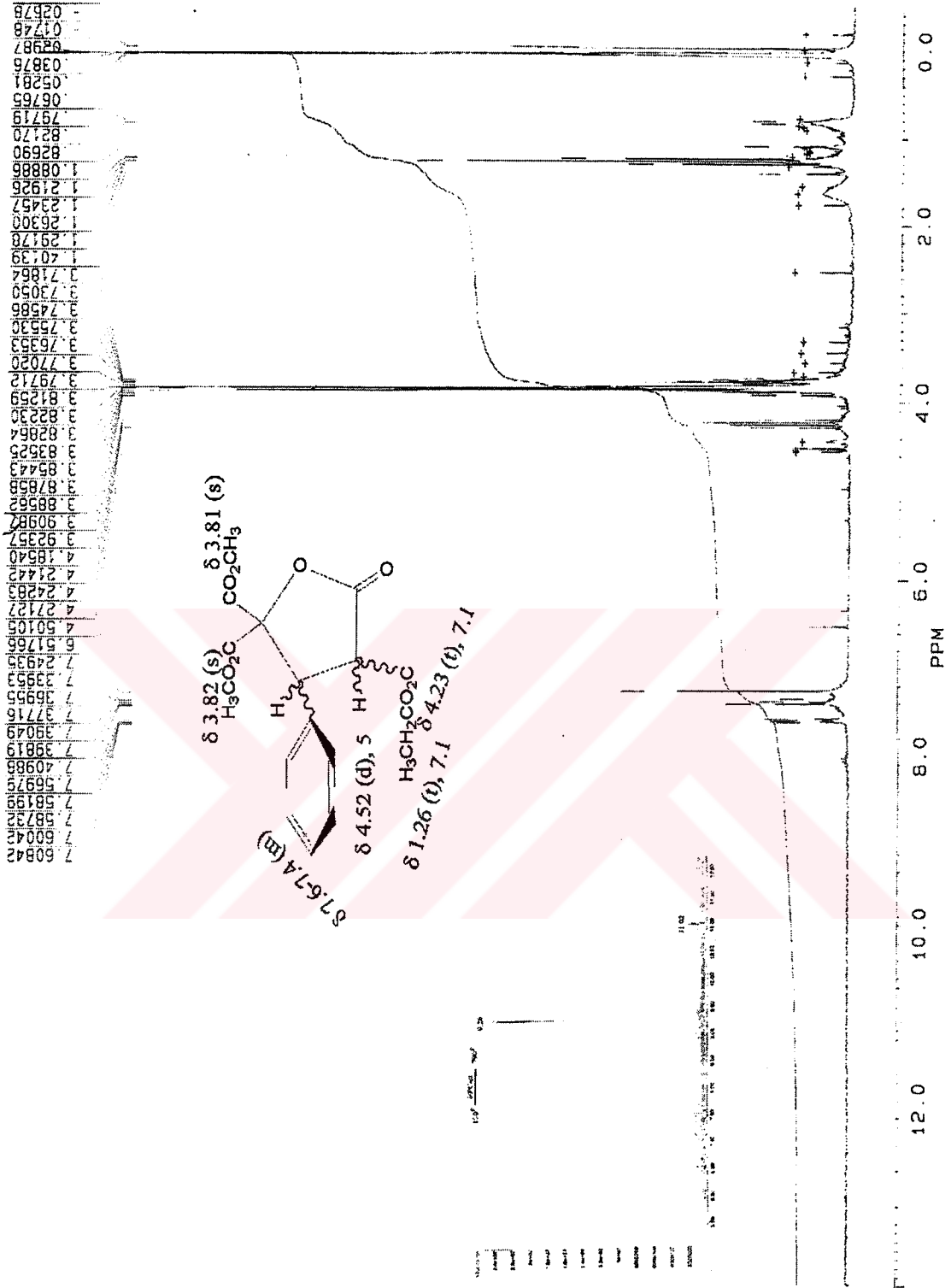




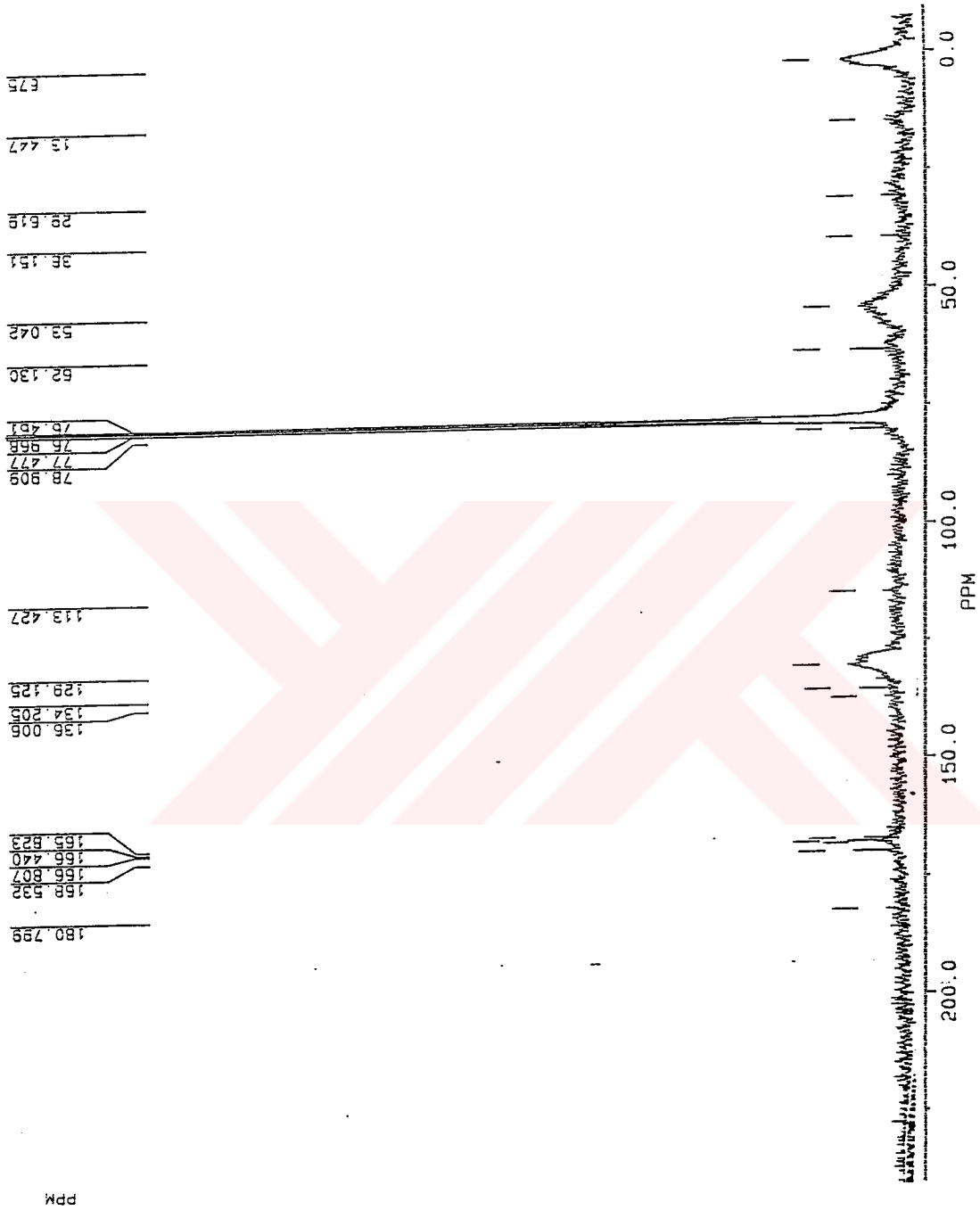
Şekil 3.19. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 20-31. fraksiyonların ^1H -NMR analizi (CDCl_3 , TMS).

Uygulanan kolon kromatografisi çalışmasından sonra toplanan 42-57. ve 58-77. fraksiyonlarda elde edilen bileşiklerin analizi yapıldığında (Şekil 3.20,21) bu bileşiklerin kolon kromatografisi sırasında kullanılan silikanın hafif de olsa asidikliğinin etkisiyle dihidrofuran bileşiğine su katılması ve sonrasında etanol eliminasyonu yapmasıyla oluştuğu söylenebilir.





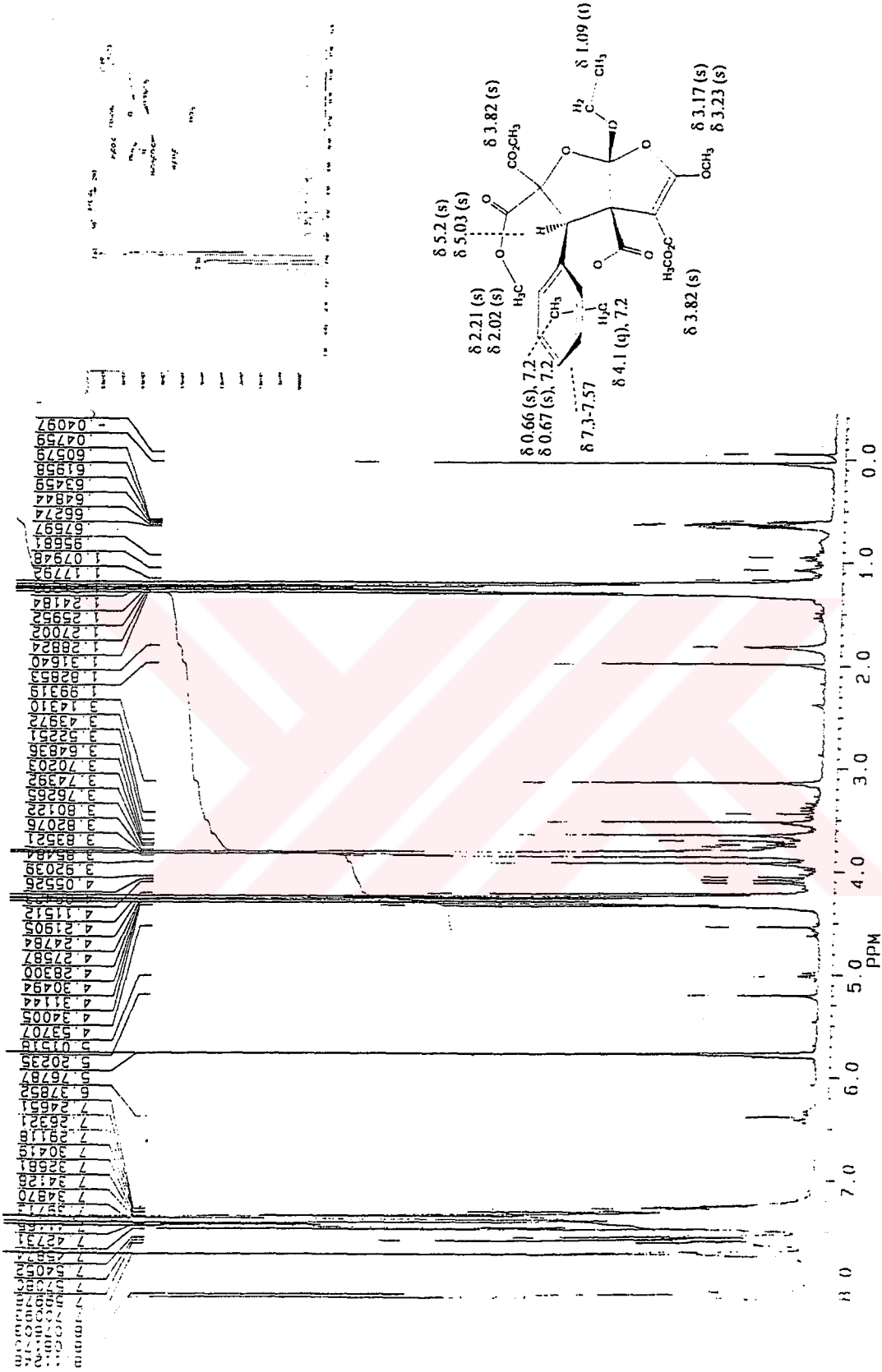
Şekil 3.21. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 58-77. fraksiyonların $^1\text{H-NMR}$ analizi (CDCl_3 , TMS).



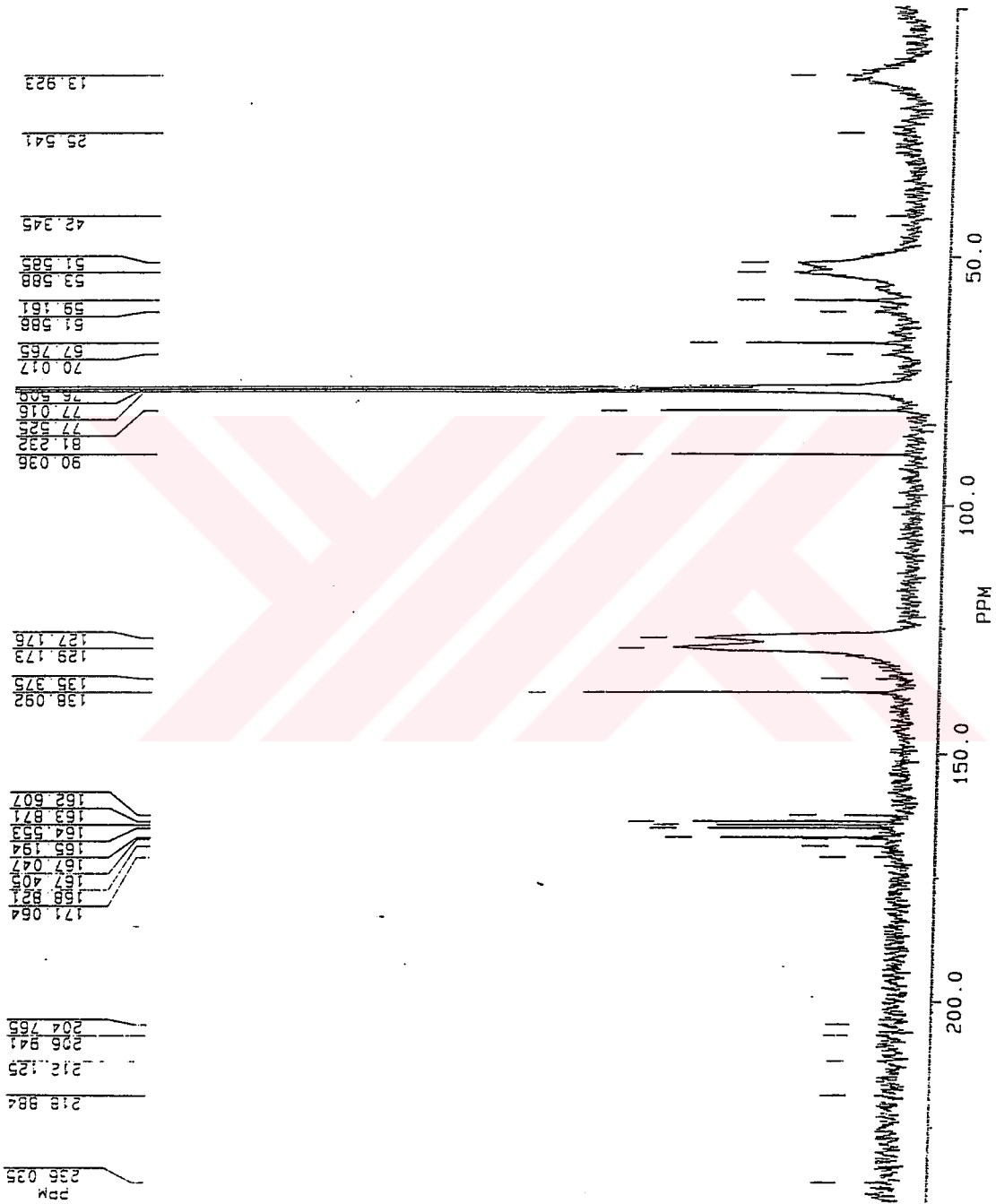
Şekil 3.22. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 58-77. fraksiyonların ¹³C-NMR analizi (CDCl₃).

Diazonun tamamı damladıktan sonra alınan numuneye uygulanan kolon kromatografisinde ele geçen 8-9. fraksiyonda %29 oranında Rt: 11.69'daki ürün (19) gözlenmiştir. Ancak aynı fraksiyonun MS yarıma verilerine göre ortamda çıkış bileşici olan dietilbenzalmalonatın sentezinden ileri gelen benzaldehit, dietilbenzalmalonatın aldol formu ve bunlardan türeyen karben ürünleri de ağırlıklı olarak bulunmaktadır. Bu nedenle verilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri (Şekil 3.23,24) Rt:11.69 pikini tanımlamak için çok yeterli değildir.





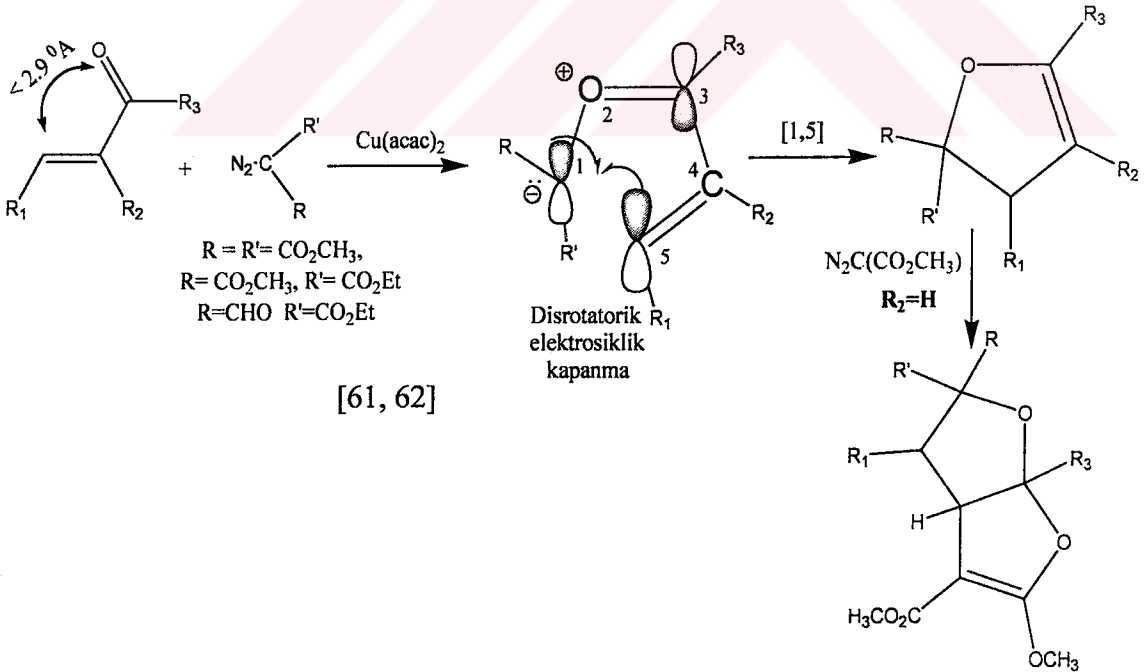
Şekil 3.23. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 8-9. fraksiyonların ^1H -NMR analizi (CDCl_3 , TMS).



Şekil 3.24. DMDM ile dietilbenzalmalonat reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra uygulanan kolon kromatografisinde 8-9. fraksiyonların ^{13}C -NMR analizi (CDCl_3).

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

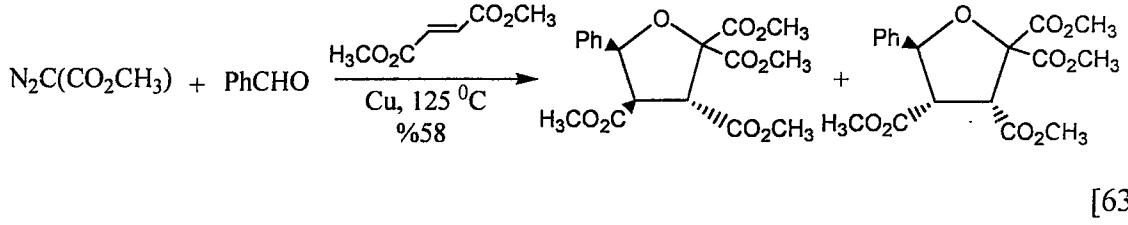
Yakın çalışmalarımızda birden çok sayıda farklı fonksiyonlu gruplar içeren ve uygun konformasyonlara sahip olan (s-cis / E / β -H süstitüe) enonların bisdiazokarbonil türevleriyle (dimetil diazomalonat, etil diazoasetat, etil diazoformil asetat) $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalizi varlığında oluşturdıkları konjuge-karbonil ylidlerin özgün reaksiyonlarını irdelemekteyiz. Çok fonksiyonlu dihidrofuran türevlerini elde ettiğimiz bu çalışmalara ait verilerimiz, söz konusu reaksiyonların, oluşan konjuge-karbonil ylid ara ürünlerinin, yapıdaki β -karbonuna [1,5]-elektrosiklik halka kapanmasıyla gerçekleşmekte olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de uygun konformasyonlardaki çıkış enonlarda karbonil oksijeni ile β - karbonu arasındaki uzaklığın fazla olmaması ($<2.9 \text{ \AA}$) ve aromatik benzeri geçiş halini kolaylıkla oluşturabilmesi ön koşul olarak görülebilmektedir [61,62].



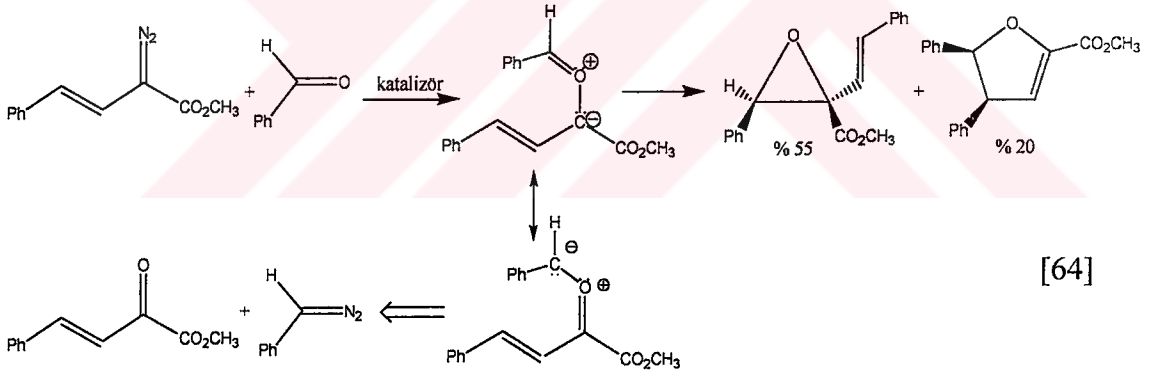
Şema 4.1. [1,5]-Halka kapanması reaksiyonuna ait genel gösterim

Birden çok sayıda ester fonksiyonu içeren furan türevlerinin sentezi çağımızda büyük önem kazanmıştır. Sentezlenen uygun fonksiyonlu furanlar çok sayıda ilaç için modelleme çalışmalarında kullanılmaktadır.

Örneğin Huisgen ve ekibi 1982 yılındaki bir çalışmada dört adet ester fonksiyonu içeren çeşitli furan türevleri sentezlemişlerdir [63].



2001 yılında Davies ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada [64], ekibimizin 1996'da tanımladığı mekanizmadaki konjuge-karbonil ylid ara ürünü farklı reaktanlardan çıkarak yinelenmiştir. Söz konusu çalışmada yan ürün olarak analog dihidrofuran türevleri sentezlenmiştir.



Bu bitirme tezi çerçevesinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalar iki amaca yöneliktir:

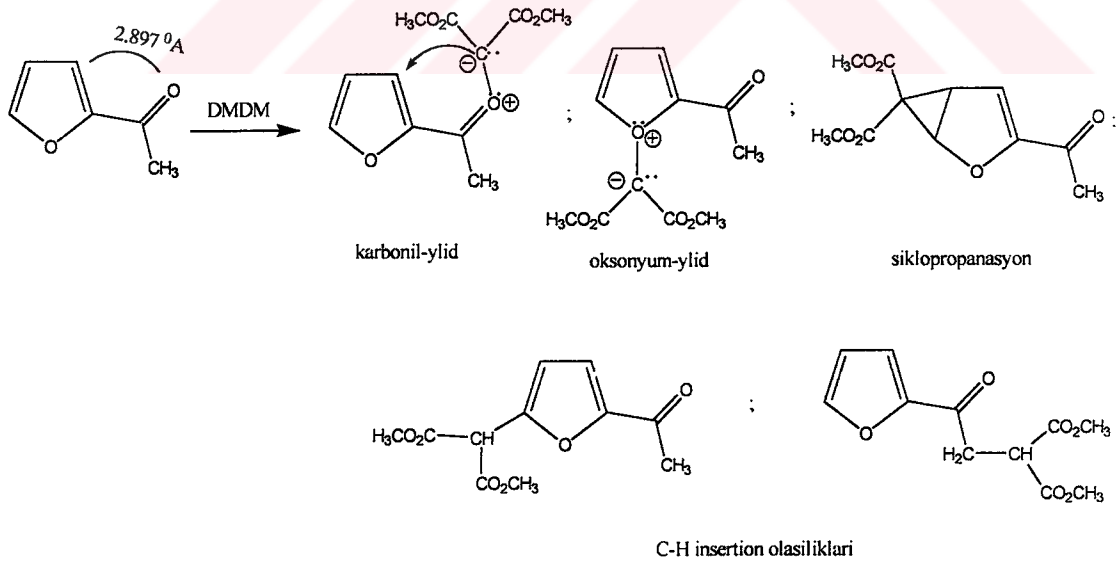
A) Kemo-Seçiciliğe Yönelik Çalışmalar (Rakip Fonksiyonlu Grupların Bulunduğu Enonlardan Çıkılarak Gerçekleştirilen Reaksiyonlar)

B) Konjuge Esterlerle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

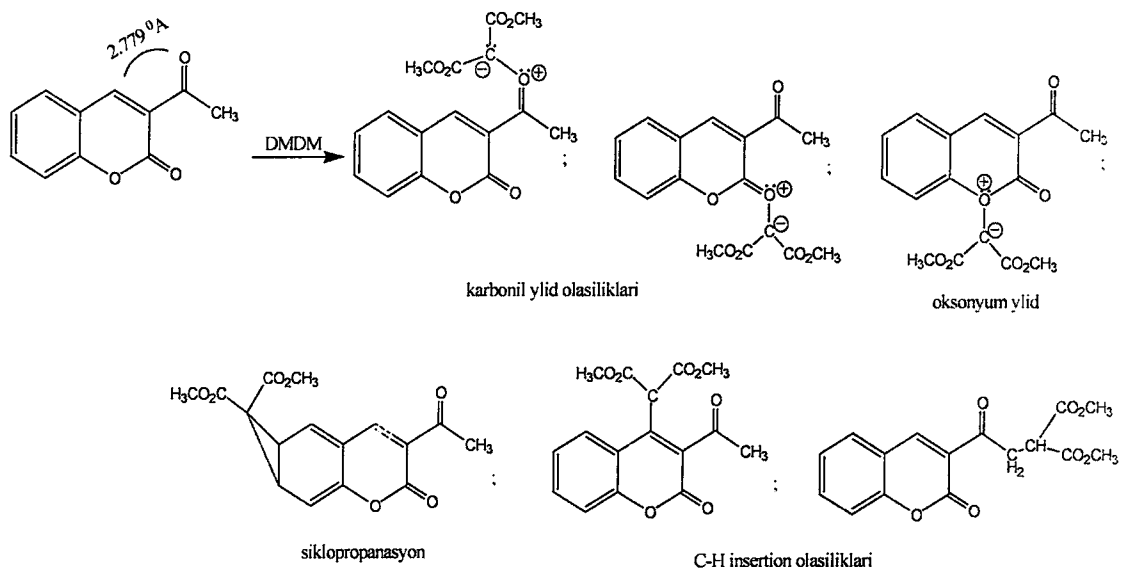
4.1 Kemo-Seçiciliğe Yönelik Çalışmalar (Rakip Fonksiyonlu Grupların Bulunduğu Enonlardan Çıkılarak Gerçekleştirilen Reaksiyonlar)

Reaksiyonun uygulanabilirliğini genellemek ve yapıya ek fonksiyonları da katabilmek amacıyla 2-asetilfuran ve 3-asetilkumarin enonlarıyla analog çalışmalar sürdürülmüştür. Öncelikle β -H sübstitüye ve E-enon olarak seçilen bu bileşiklere daha sonra MM2 modelleme çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu iki enonun ağırlıklı s-cis konformasyonunda bulundukları onaylanmıştır. Son olarak da karbonil oksijeni ile β -karbonu arasındaki mesafe ölçülmüş ve bu mesafenin $<2.9^\circ\text{A}$ olmasına özen gösterilmiştir.

2-Asetilfuran ve 3-Asetilkumarin bileşikleri heteroaromatik yapılarıdır. Bu nedenle modellerde olası karbonil-ylidin mevcut kararlı heteroaromatik sistemi değiştirebilecek reaktivitede olup olmadığı incelenebilecektir. Diğer taraftan bu iki çıkış bileşiğinde kemo-seçiciliğe neden olabilecek rakip reaksiyonlar da söz konusudur: Diğer karbonil ylid üzerinden gerçekleşebilecek reaksiyonlar, $-\text{CH}_3$ 'e ve vinilik C-H bağına insertion olasılıkları, çift bağa siklopropanasyon gibi.



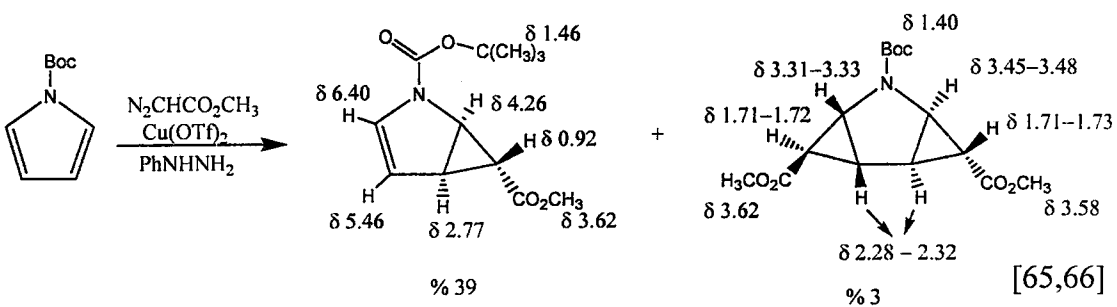
Şema 4.2. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda oluşabilecek olası yapılar

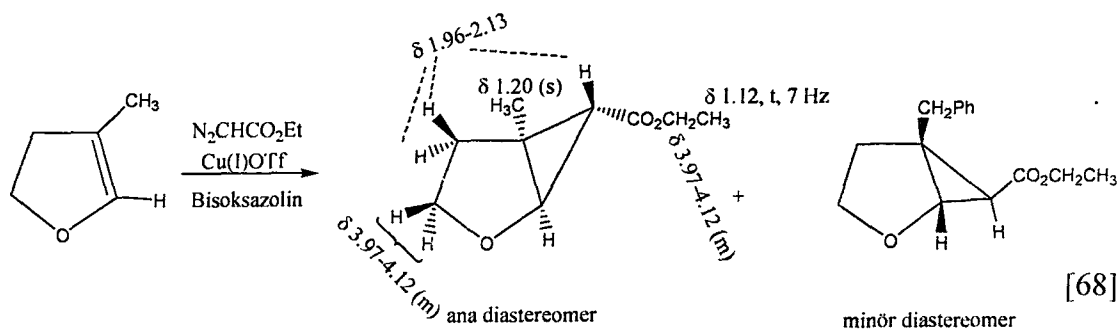
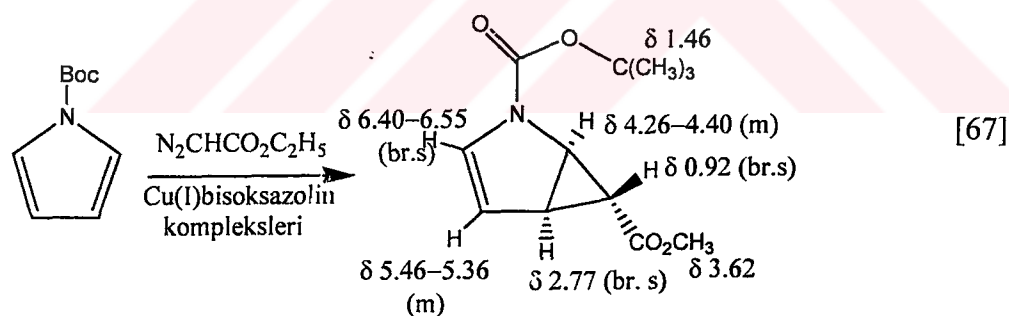
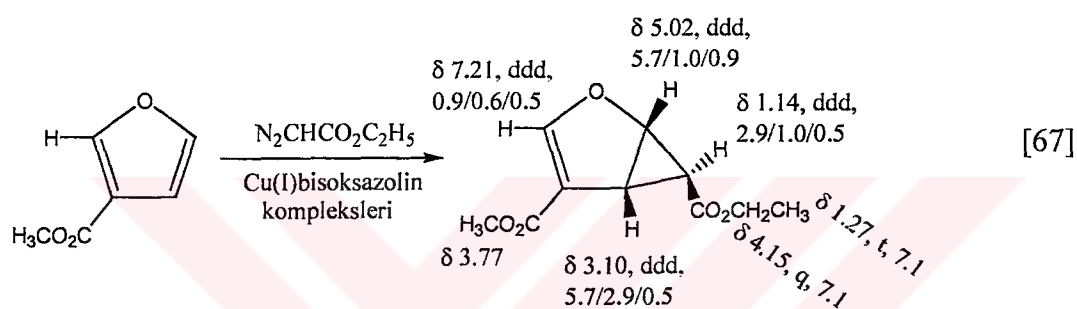
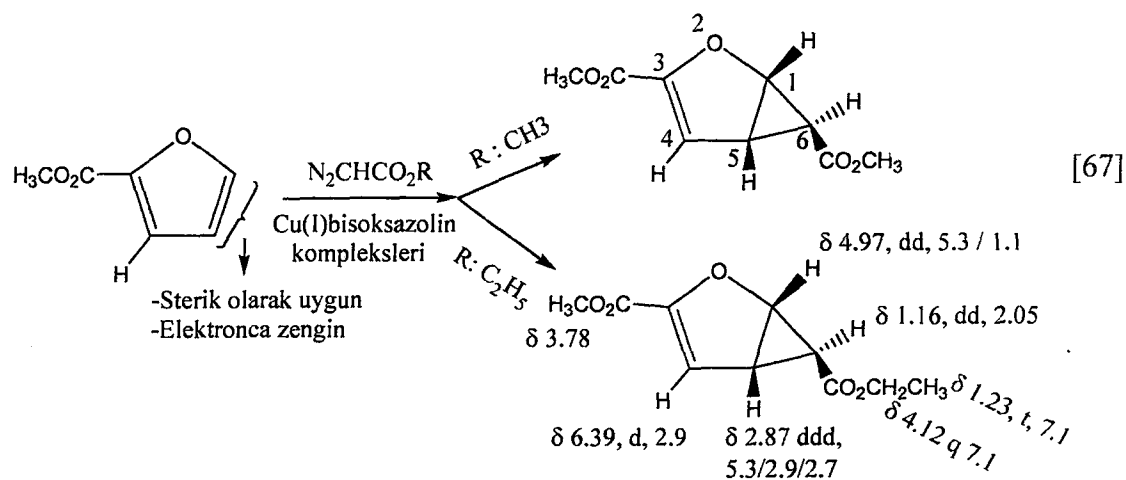


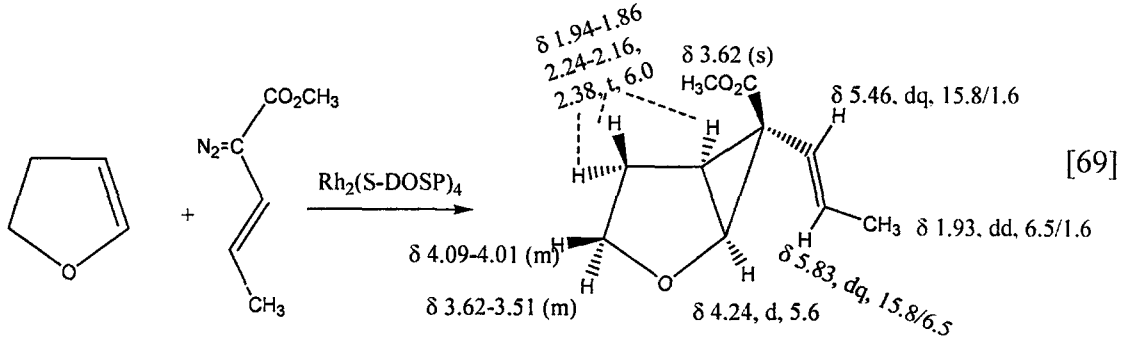
Şema 4.3. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda oluşabilecek olası yapılar

4.1.1 2-Asetilfuran Bileşiğiyle Gerçekleştirilen Reaksiyona Ait Sonuçların Tartışılması

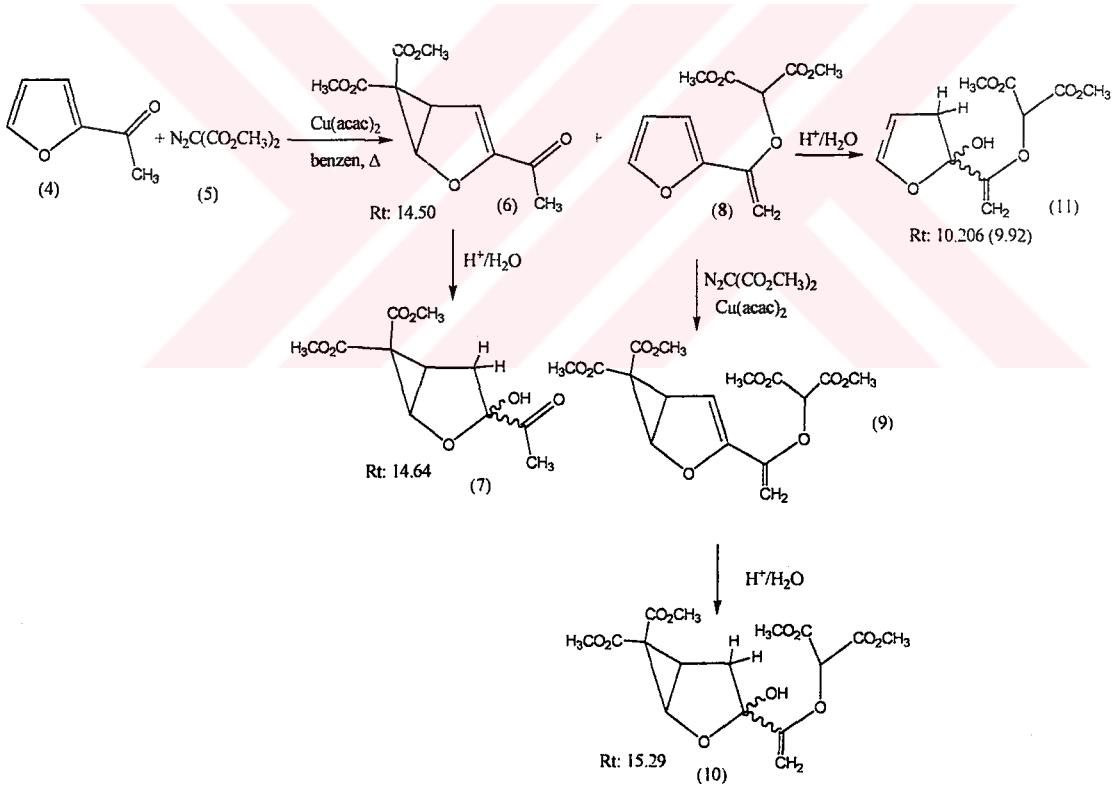
Literatür verilerine göre O. Reiser ve çalışma grubunun gerçekleştirdiği bir seri çalışmada sadece siklopropan türevleri oluşmaktadır ve ele geçen analog bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ verileri aşağıda özetlenmektedir [65-68].







2- Asetilfuran bileşiğiyle gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda reaksiyon karışımında eş ağırlıklı çok sayıda bileşik bulunmaktadır. $R_t=14.504$ ve 14.64 (Şekil 3.4) olan bileşiklerin bulunduğu distilasyon bakiyesinin (Şekil 3.7) ağırlıklı olarak siklopropan bileşiği ve bunun su katılmış türevine ait stereoizomerler olduğu sonucuna varmak mümkün görülmektedir.



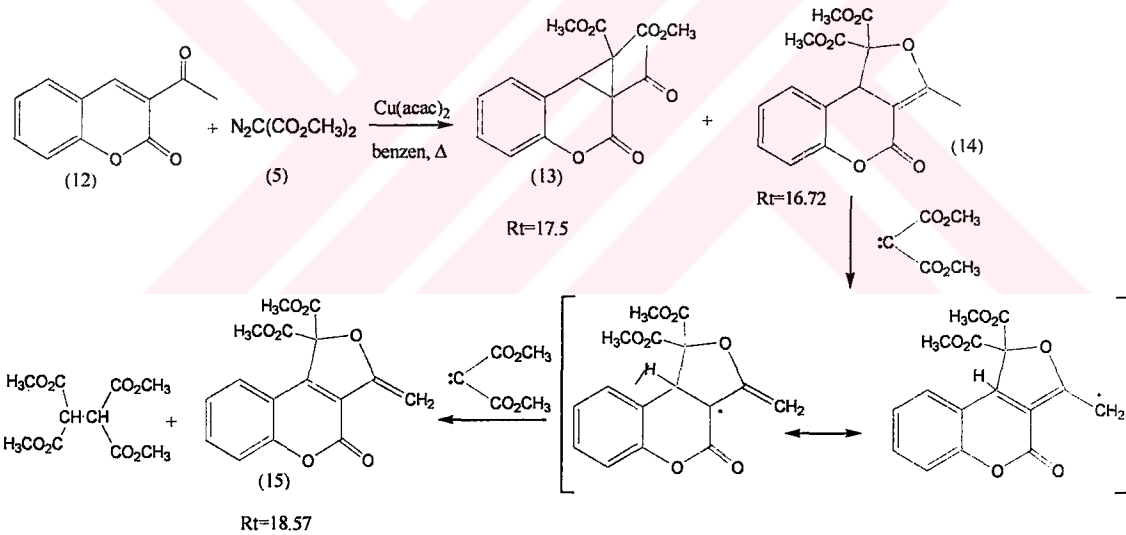
Şema 4.4 2-Asetilfuran ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

Ham karışımdan P-TLC ile yapılan ayırım çalışmaları GC'de $R_t=10.206$ ağırlıklı piki zenginleştirebilmiştir (Şekil 3.8). Fakat bu fraksiyona ait 1H -NMR spektrumundan henüz kesin bir yorum elde edilememiştir (Şekil 3.9). Ürünlerin ayırım ve saflaştırma çalışmalarına daha farklı koşullarda devam edilmektedir. 1H -NMR spektrumları saf

bileşikler yansıtmamaktaysa da GC-MS analizleri, siklopropan türevleri dışında karben ürünlerinin varlığını kesinlikle ispat edebilmektedir. (No R_t = 10.20, No R_t =15.29)

4.1.2 3-Asetilkumarin Bileşiğiyle Gerçekleştirilen Reaksiyona Ait Sonuçların Tartışılması

3-Asetilkumarin bileşiğiyle gerçekleştirdiğimiz çalışmada ürünlerin ayırımı ve tanımlanma çalışmaları sürmektedir. Literatürde benzer bir bileşikle diazokarbonil türevlerinin katalitik reaksiyonlarına ait örnekler bulunmamaktadır. Oluşan reaksiyonda siklopropan türevi (13) gözlenmiştir. Fakat ağırlıklı ürünü içeren fraksiyonların incelenmesi sonucu reaksiyonların temel olarak dihidrofuran (14) oluşumu üzerinden yürüdüğünü söylemek mümkün görülmektedir. Aromatikliğin korunduğu ve konjugasyonun daha da yayıldığı ürün 15'in oluşumu için bir öneri mekanizma verilebilir.

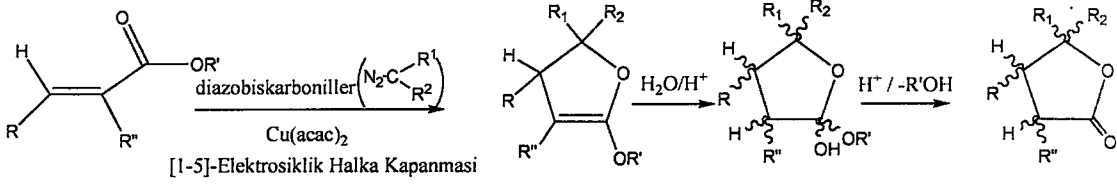


Şema 4.5 3-Asetilkumarin ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

4.2 Konjuge Esterle Gerçekleştirilen Bir Reaksiyon

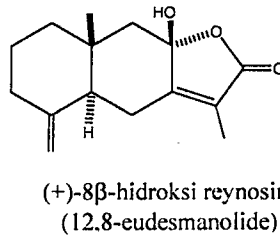
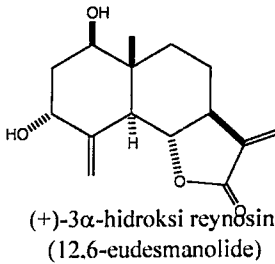
Çalışmanın bu ikinci aşamasında, irdelediğimiz mekanizmanın konjuge bir estere uyarlanması incelenmektedir. Önceki çalışmalarımıza göre [61, 62] uygun konformasyonlardaki α,β -konjuge karbonil ylidlerin β -karbonuna [1,5]-halka kapanması reaksiyonlarında herhangi bir iyonik etki bulunmamaktadır ve bu reaksiyonlar elektrosiklik halka kapanması olarak gerçekleşen perisiklik

reaksiyonlardır. Bu yaklaşımla, analog konjuge esterlerin de benzeri reaktiviteler gösterip göstermediğinin anlaşılması gerekmektedir. Eğer konjuge esterler de [1,5]-elektrosiklik halka kapanma reaksiyonları verebiliyorlarsa, ele geçen yeni bir alkoksi grubu içeren bu dihidrofuran türevlerinin daha ileri aşama reaksiyonlarıyla γ -lakton türevlerini oluşturabilmeleri söz konusu olabilecektir.



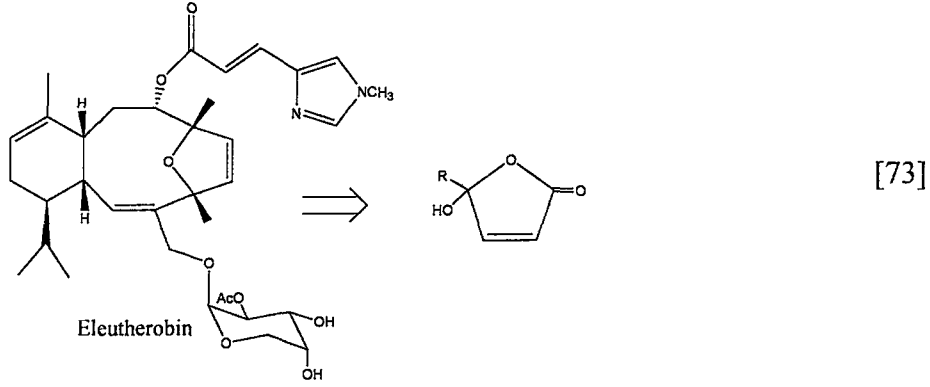
Olası γ -lakton türevleri başta ilaç sentezlerinde olmak üzere çok sayıda doğal bileşiğin modelleme çalışmalarında değerli ara bileşikler olarak görev yapmaktadır. Bu konudaki yakın çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

- Prostaglandin türevlerinin sentezleri yeni nesil organik kimyacıların yoğun ilgi alanlarından birisidir. Prostaglandinlerin doğal kaynaklardan minimum konsantrasyonlarla ve büyük emeklerle sentezi hiç de pratik anlam göstermemektedir. Ayrıca doğal prostaglandinin metabolik kararsızlığı da sentetik analoglarının önemini daha da arttırmaktadır. Bu nedenle prostanoid yapısı için gerekli enantiyomerik olarak saf poli-sübstitüe siklopentan halkalarının oluşturulması gerekmektedir [70, 71].
- Eudesmanolidler ise antitümöral, fitotoksik, antimikrobiyal özelliklere sahip bileşiklerdir ve sentezlerinde yine γ -lakton motiflerine gereksinim vardır [72].

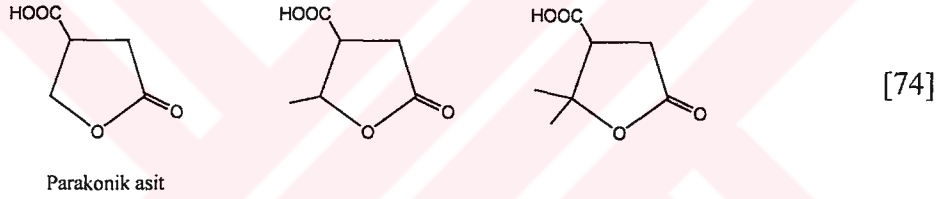


[72]

- c) Diğer taraftan Eleutherobin türevleri de paklitaksel mekanizmasına benzer bir sitotoksik aktivite göstermektedirler ve γ -lakton türevlerinden sentezlenebilmektedirler [73].

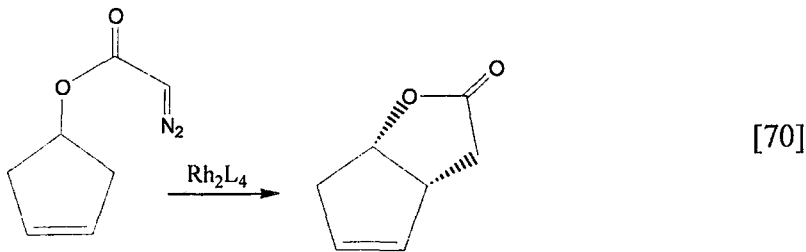


- d) Parakonik asit türevleri olarak bilinen 5-oksotetrahidro-3-furankarboksilik asit türevleri antitümöral ve antimikrobiyal ajanlar olarak önem kazanmaktadır [74].

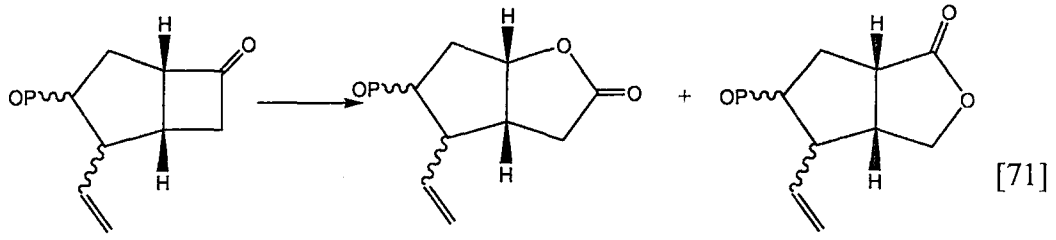


Söz konusu γ -laktonların farklı mekanizmalarla sentezlerine ait yakın çalışmalar ise aşağıda özetlenmektedir.

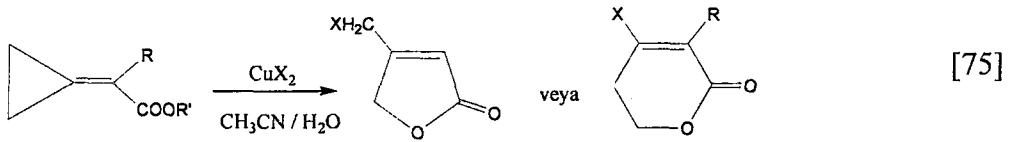
Doyle ve ekibi 2003 yılına ait çalışmalarında [70] bir diazo bileşiğinin molekül içi insertion reaksiyonuyla γ -lakton türevini oluşturduğunu belirtmişlerdir.



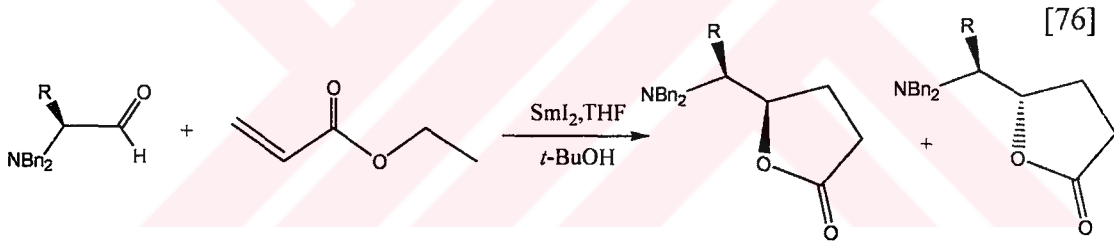
D. Depré ve arkadaşları tarafından 2003 yılında gerçekleştirilen diğer bir çalışmada ise yine çeşitli γ -lakton bileşikleri ele geçmektedir [71].



2002 yılına ait bir başka yayında çıkış bileşiği olarak metiliden siklopropanlardan yararlanılmaktadır [75].

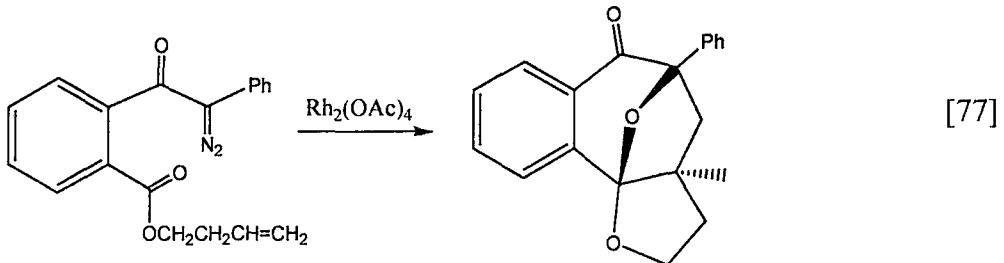


HIV proteaz inhibitörü, γ -secretase inhibitörü, Alzheimer hastalığı için potansiyel ilaç hedefli bir başka çalışmada ise γ -(aminoalkil)- γ -bütirolaktonlar sentezlenmiştir [76].

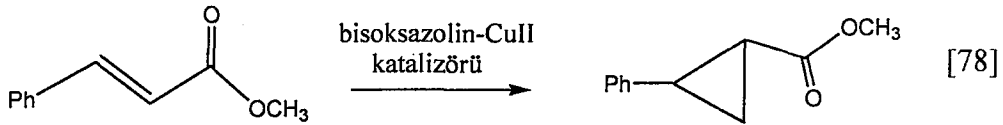


Bu aşamada kendi araştırma konumuz olan α,β -konjuge esterlerden çıkılarak konjuge karbonil ylid oluşumuyla γ -lakton hedefli mekanizmamıza yönelik yayınları özetleyebiliriz:

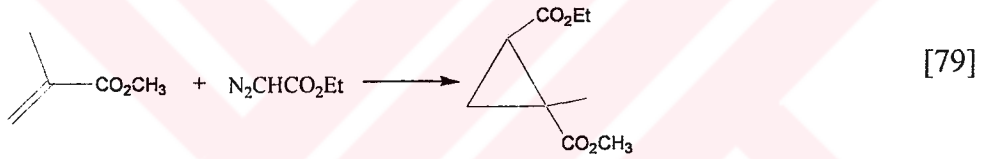
- a) Padwa ve çalışma grubu 1999 yılındaki bir çalışmalarında karbonil-ylid üretmekte fakat farklı ürünler elde etmektedirler [77].



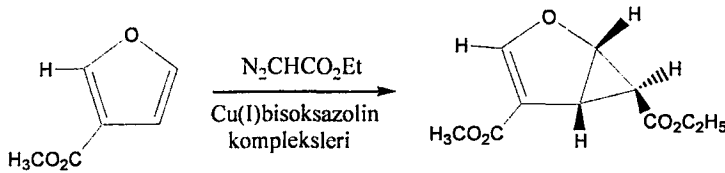
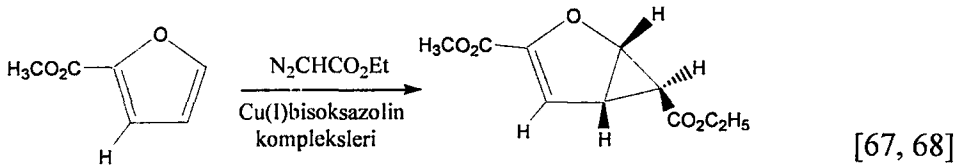
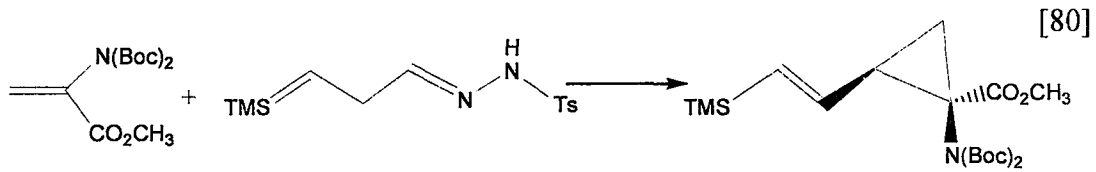
- b) 2003 yılına ait yakın bir yayında ise Charette ve arkadaşları ilgilendiğimiz modele tam olarak uymakta olan sinamat esterlerini diazometan ile bis(oksazolin-bakırII) katalizi varlığında reaksiyona sokmuşlar ve enantiyoseçici olarak siklopropan türevleri elde etmişlerdir. Çalışmada dihidrofuran türevlerinden hiç söz edilmemektedir [78].



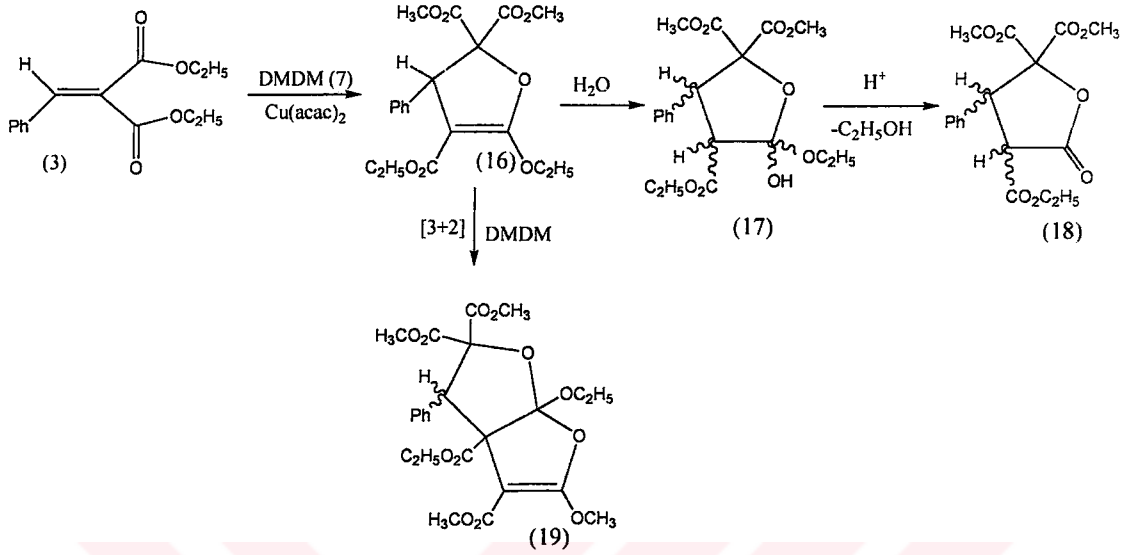
- c) 2002 yılına ait bir başka çalışmada [79] metil metakrilat bileşiği etil diazoasetatla Rutenyum kompleksleri varlığında yine siklopropanları vermektedir



Benzer bir şekilde konjuge esterden diazo bileşikleriyle siklopropan oluşumlarına ait diğer örnekler şunlardır:



4.2.1 Dietilbenzalmalonat İle Gerçekleştirilen Reaksiyona Ait Sonuçların Tartışılması



Şema 4.6 Dietilbenzalmalonat ile DMDM reaksiyonunda tanımlanabilen ürünler

Deney sonuçları kesinlikle dihidrofuran oluşumunu desteklemektedir. Bu sonuçlar mevcut literatür verilerinden tamamen farklı olmasıyla dikkat çekmektedir. Reaksiyonlarımızda diazobiskarbonil bileşiklerinin kullanılması konjuge karbonil ylid oluşumunun kararlı olmasını sağlamış olabilir. Cu(acac)_2 katalizi de reaksiyonlarda etkin bir farklılığa yol açmış olabilir.

Oluşan dihidrofuran bileşiğine (16) silika ile gerçekleştirilen kolon kromatografi koşullarında su katılmakta ve 17 türevi oluşmaktadır. Yine aynı koşullarda su katılmış türevden (17) etanol eliminasyonu ile γ -lakton türevi (18) ele geçebilmektedir. Reaksiyonda oluşmuş dihidrofuran (16) bileşiğine yeni bir mol karbenin [3+2] katılması ile furofuran türevleri ele geçmektedir (19).

KAYNAKLAR

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

- [12] **Doyle, M.P., McKervey, M.A., Ye, T.,** 1998. "Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds" in Canada
- [13] **Doyle, M. P.,** 1995. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazo decomposition-Insertion and Ylide Chemistry." In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Vol12, Chapter 5.2 Pergamon Press, New York,.
- [14] **Taber, D. F., Petty, E.H., Ramon, K.,** 1985. "Enantioselective Ring Contruction: Synthesis of (+) α -Cupareone," *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 196-99
- [15] **Taber, D. F., You, K. K., Rhingold, a. L.,** 1996. "Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion," *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 547-56,
- [16] **Tomilov, Y. V., Dokichev, V. A. Dzhemilev, U. M., Defenov O. M.,** 1993. "Catalytic Decomposition of Diazomethane as a General Method for the Methylenation of Chemical Compounds." *Russ Chem. Rev.*, **62**, 799-828
- [17] **Dzhemilev, I.U.Ö., Dokichev, V.A., Sultanov, S. Z., Khursan, S. L., Nefedov, O. M., Tomilov, Y.V., Kostitsyn A. B.,** 1992. "Interaction of Diazoalkanes and Unsaturated Compounds. II. Relative Reactivity of Olefins in Cyclopropanation By Diazomethane With Palladium Catalysts," **41**, 1846-52.
- [18] **Mende, U., Raduchel, B., Skuballa, W., Vorbrüggen, H.,** 1975. "New Simple Conversion of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds into Their Corresponding Cyclopropyl Ketones and Esters," *Tetrahedron Lett.* 629-32
- [19] **Doyle, M.P.,** 1995. "Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis Cyclopropanation," in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. **12**,; Chapter 5.1. Hegedus, L. S., Ed.; Pergamon Press: New York,
- [20] **Doyle, M. P.,** 1986, "Electrophilic Metal Carbenes as Preaction Intermediates in Catalytic Reaction," *Acc. Chem. Res.* **19**, 346-56
- [21] **Wolf, J. R., Hamaker, C. G., Djukie, J.P. Kodadek, T., Woo, L. K.,** 1992. "Shape and Stereoselective Cyclopropanation of Alkenes Catalyzed By Iron Porphyrins," *J. Am. Soc.* **144**, 8336-38
- [22] **Brown, K. C., Kodadec, T.,** 1992. "A Transition-State Model for the Rhodium porphyrins- Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes by Diazo Esters," *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 8336- 38
- [23] **Casey C. P., Polichnowsky, S. W., Shusterman, A. J., Jones, C. R.,** 1979. "Reactions of $(CO)_5WCHC_6H_5$ with alkenes," *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 7282-92

- [24] Doyle, M. P., van Leusen, D., 1982, "Rearrangements of Oxocyclopropanecarboxylate Esters to Vinyl ethers. Disparate behaviour of Transition Metal Catalysts," *J. Org. Chem.* **47**, 5326-39
- [25] Schnaubelt, J., Marks, E., Reising, 1990. H.-U., "[4+1] Cycloadditions of the Rhodium Di(methoxycarbonyl) Carbenoid to 2-Siloxy-1,3-dienes," *Chem. Ber.*, **123**, 363-74
- [26] Davies, H. M. L., 1993. "Tandem Cyclopropanation/Cope Rearrangement: A General Method for the Constraction of Seven-Membered Rings," *Tetrahedron*, **49**, 5203-23
- [27] Davies, H. M. L., Hu, B., 1992. "Regioselective [3+2] Annulations with Rhodium(II) Stabilized Vinylcarbenoids," *Tetrahedron Lett.*, **33**, 453-56
- [28] Davies, H. M. L., Hu, B., Saikali, E., Bruzinski, P. R., 1994. "Carbenoid versus Vinylogous Reactivity in Rhodium(II)-Stabilized Vinylcarbenoids," *J. Org. Chem.* **59**, 4535-41
- [29] Tamura, Y., Mukai, C., Nakajima, N., Ikeda, M., Kido, M., 1981. "Synthesis, Stereochemistry and Rearrangement if Thioxanthen-10-io(bismethoxycarbonyl)-methanides and their 9-Alkyl derivatives," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 212-17
- [30] Andrews, G., Evans, D. A., 1972. "The Stereuchemistry of the arrangement of allylic Sulphonium ylides: A New Method for the Stereoselective Formation of Asymmetry at Quaternary Carbon," *Tetrahedron Lett.* 5121-24
- [31] Vedejs, E., and Kraft, G. A., 1982. "Cyclic Sulphides in Organic Synthesis," *Tetrahedron* **38**, 2857-64
- [32] Vedejs, E., 1984. "Sulfur-Mediated Ring Expansions in Total Synthesis," *Acc. Chem. Res.*, **17**, 358-64
- [33] Roskamp, E. J., and Johnson, C. R., 1986. "Generation and Rearrangement of oxonium Ylides," *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6062-63
- [34] Ando, W., Kondo, S., Nakayama, K., Ichiori, K., Kohoda, H., Yamato, H., Imai, I., Nakaido, S., Migita, T., 1972, "Decomposition of Dimethyl Diazomalonate in allyl compounds containing Heteroatoms," *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3870-76
- [35] Doyle, M. P., Bagheri, V., Harn, N. K., 1988. "Facile Catalytic Methods for Intermolecular Generation of Allylic Oxonium Ylides and their Stereoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement," *Tetrahedron Lett.* **29**, 5119-22
- [36] Kido, F., Yamaji, K., Sinha, S. C., Yoshikoshi, A., Kato, M., 1994. "Steric Control based on allylil substituents in the [2,3]-sigmatropic rearrangement of nine membered allylsulfonium ylides. A new entry

new stereoselective Synthesis of Elemene-Type Sesquiterpenoids," *J. Chem. Commun.* 789-90

- [37] Doyle, M.P, Griffin, J.H., Chinn, M.S., Van Leusen, D., 1984. "Rearrangement of ylides Generated from reactions of Diazo Compounds with Allyl acetals and Thioacetals by Catalytic Methods-Heteroatom acceleration of the [2,3]-sigmatropic Rearrangement," *J.Org.Chem.* 49,1917-25
- [38] Kametani, T., Kawamura, K., and Honda, T., 1987. "New entry to the C-Glycosylation by means of Carbenoid displacement Reaction. Its Application to the synthesis of Showdomicin," *J. Am Chem. Soc.*, **109**, 3010-17.
- [39] Nozaki, H., Takaya, H., Moriuti, S., and Noyori, R., 1996. "Reaction of Carboxycarbene with 2-Phenyloxirane and 2-Phenyloxetane," *Tetrahedron* **22**, 3393-401.
- [40] Nozaki, H., Takaya, H., Moriuti, S., and Noyori, R., 1968, "Homogeneous Catalysis in the Decomposition of Diazo Compounds by Copper Complexes," *tetrahedron* **24**, 3655-69.
- [41] Sezer, Ö., Daut, A., Anaç, O., 1995 reactions of enone Ethylen ketal with dimethyl diazomalonate/bis(acetylacetonate) copper (II) *Helvetica Chimica Acta* vol **78** 2036-2041.
- [42] Kido, F., Sinha, S. C., Abiko, T., Yoshikoshi, A., 1990. "Stereoselectivity in the sigmatropic rearrangements of 8-Membered Cyclic Allylsulfonium ylides-Synthesis of Vinyl-Substituted Butyrolactones and Valerolactones," *Tetrahedron* **46**, 4887-906.
- [43] Chappie, T.A., Weekly, R. M., and McMills, M.C., 1996," Application of Diazodecomposition Reaction in Tandem with [2,3]-sigmatropic Rearrangement to Prepare Substituted Azabicyclic Ring systems ," *Tetrahedron Lett.* **37**,6523-26
- [44] Ye, T., Garcia, C.F., McKervey, M.A., 1995. "Chemoselectivity and Stereoselectivity of Cyclisation of α -Diazocarbonyls Leading to Oxygen and Sulfur Heterocycles Catalysed by Chiral Rhodium and Copper Catalysts," *J. ChemSoc Perkin Trans 1* 1373-79
- [45] McKervey, M.A., Ye, T., 1992 "Asymmetric synthesis of substituted chromanones via C-H Insertion Reactions of α -Diazoketones Catalysed by Homochiral Rhodium (II) Carboxylates." *J. Chem. Soc.Chem. Commun.*, 823-24
- [46] Clark, J.S., Krowiak, S. A., Street K., J., 1993. "Synthesis of cyclic ethers from copper carbenoids by formation and rearrangement of oxonium ylides," *Tetrahedron lett.*, **34**, 4385-88

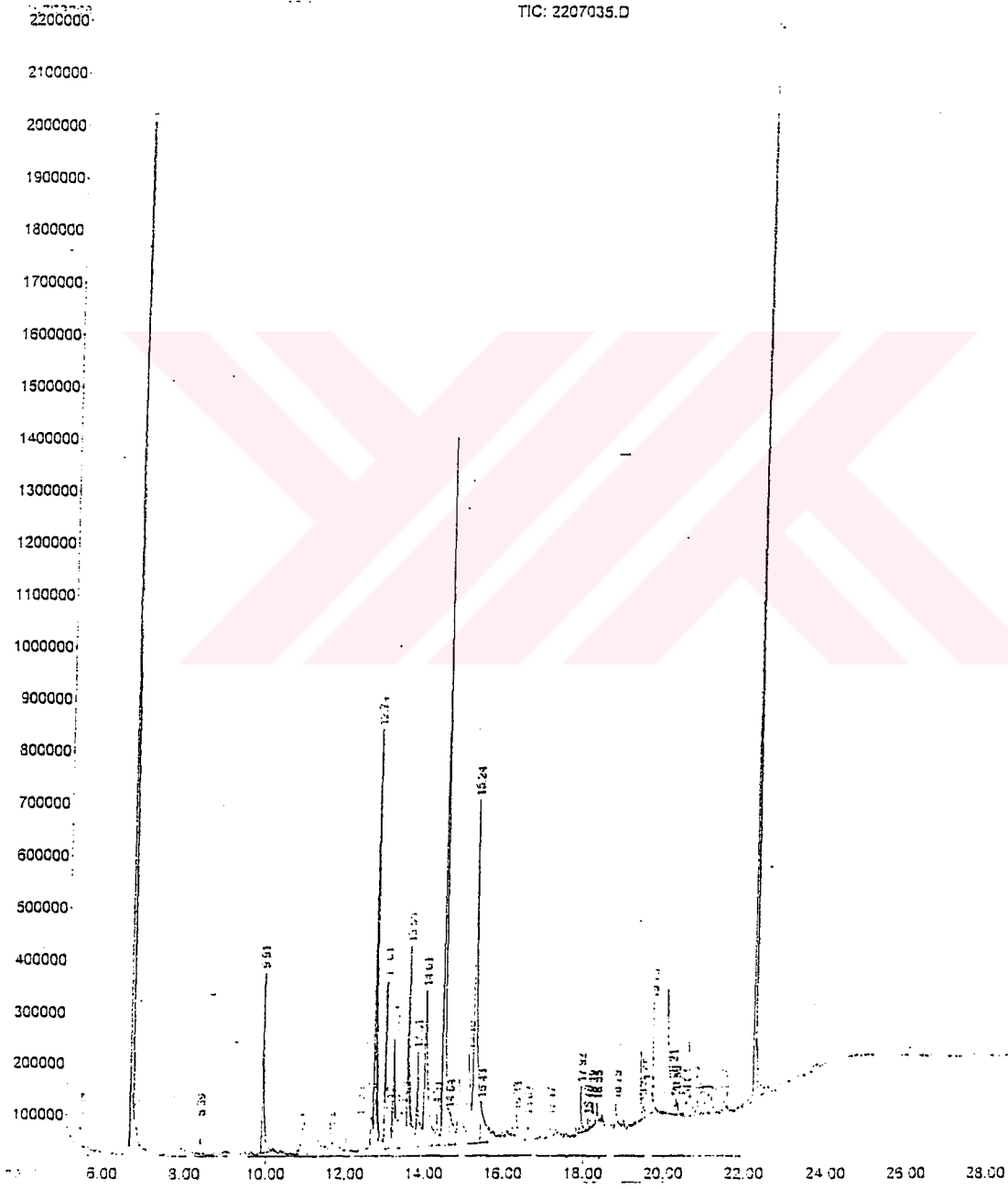
- [47] West, F. G. Naidu, B. N., and Tester, R. W., 1994. "Profound Catalysts effects in the generation and reactivity of Carbenoid-derived cyclid ylides," *J.Org. Chem.* **59** 6892-94
- [48] Kharasch, M.S., Rudy, T., Nudenberg, W., and Buchi, G., 1953. Reactions Of Diazoacetate And Diazoketones. 1. Reaction Of ethyl Diazoacetate With Cyclohexanone And With Acotone," *J. Org. Chem.* **18**, 1030-44
- [49] Alanso, M.E., and Jano, P., 1980. "The Syntheses Of Ethoxycarbonyl-1,3-Dioxoles And Oxazoles From The Copper Catalysed Thermolysis Of Ethyl Diazopyruvate In The Presence Of Ketones, Aldehydes And Nitriles," *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 721-725.
- [50] Alanso, M.E., and Chitty, A.W., 1981. "A New Convenient Synthesis Of Trisubstitued 1,3-Dioxole-4-Carboxylates from Methyl 2-Diazo-3-Oxobutyrate and Aldehydes," *tetrahedron Lett.*, **22** 4181-84.
- [51] Alanson, M.E., Garcia, M.D., and Chitty, a. W., 1985. "Synthesis Of Polysubstituted Dioxoles From The Cycloaddition Of Diazo Dicarbonyl-Compounds To Aldehydes And Ketnes Under Copper (II) Catalysis," *J.Org. Chem.*, **50**, 3445-49
- [52] Spencer, T. A., Villarcia, R. M., Storm, D. L., Weaver, T.D., Friary, R. J., Poster J., Shafer, P. R., 1967. "Total Synthesis of Racemic Methyl Vinhaticoate," *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5497-99
- [53] Özdemir, A.D., Anaç O., 1997. Reaction Of α , β beta-Enones With DiazoCompunds, *Liebigs Aun/Recueil* 1249-1254
- [54] Anaç, O., Özdemir, A.D., Sezer, Ö., 2003. Reactions of α , β -Enones with Diazo Compounds On the Nature of the 1,5-Ring Closure of α , β -Enone Ylides *Helv. Chim. Acta*, **86**(2003), 290-298.
- [55] Padwa, A., Chinn, R.L., Hornbuckle, S.F., Zhang, Z. J., 1991" Tandem cyclisation-cycloaddition reaction of rhodium carbenoids. Studies dealing with the geometric requirements of dipole formation," *J. Org. Chem.*, **56**, 3272-78.
- [56] Dauben , W.G., Dinges, J., Smith, T.C., 1993, "A Convergent Approach Toward The Tiglane Ring Systems," *J. Org. Chem.* **58**, 7635-37
- [57] Padwa, A., Hornbuckle, S.F., Fryxell, G. E., Stull, P.D., 1989. "Reactivity Patterns In The Rhodium Carbenoid Induced Tandem Cyclisation-Cycloaddition Reacion," *J. Org. Chem.* **54**, 817-24
- [58] Bien, S., Gillon, A., 1974. " Intramoleculer cyclisation of alfa-Diazo Ketones through Carbonyl ylide Intermediates. A Novel Formation of the Furan-3 (2H)-one System, *Tetrahedron lett.* 3073-74.
- [59] Padwa, A., Carter, S.P., Nimmesgern, H., Stull, P.D., 1988." Rhodium (II) Acetate Induced Intramoleculer Dipolar Cycloadditions of o-

Carboalkoxy-diazoacetophenone derivatives," *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 2894-900

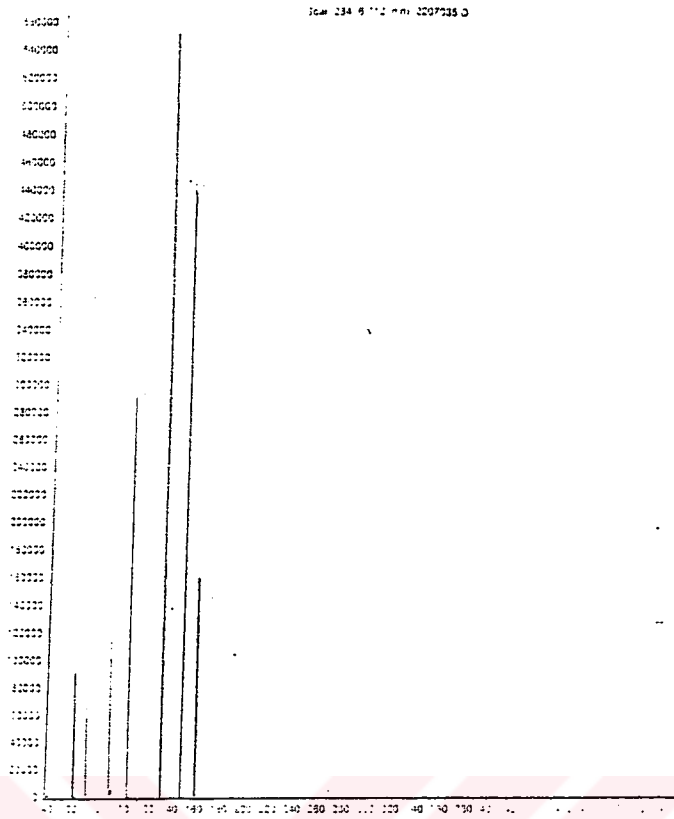
- [60] Allen, Spangler, 1945. *Organic Synthesis*, **25**, 43.
- [61] Anaç, O., Özdemir, A.D and Sezer, Ö., 2003. Reactions of α,β -Enones with Diazo Compounds On the Nature of 1,5-Ring Closure of α,β -Enone Ylides, *Helv. Chim. Acta*, **86**, 290-298.
- [62] Anaç, O., Güngör, F.S., Kahveci, Ç., Cansever, M.S., 2004. Reactions of α,β -Enones with Diazo Compounds, Reaction Pathways From (Z)- and (E)- α,β -Enones with Dimethyldiazomalonate, *Helv. Chim. Acta*, **87**, 408-415.
- [63] March, P., Huisgen R., 1982. Carbonyl Ylides From Aldehydes and Carbenes, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4952.
- [64] Davies, H.M.L., DeMeese, J., 2001. Stereoselective Synthesis of Epoxides by Reaction of Donor/Acceptor Substituted Carbenoids with α,β -Unsaturated Aldehydes, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6803-6805.
- [65] Beumer, R., Bubert, C., Cabrele, C., Vielhauer, O., Pietzsch M., Reiser, O., 2000. The Synthesis of Diastereo and Enantiomerically Pure β -Aminocyclopropanecarboxylic Acids, *J. Org. Chem.*, **65**, 8960-8969.
- [66] Böhm, C., Schinnerl, M., Bubert C., Zabel, M., Labahn, T., Parisini, E., Reiser, O., 2000. A New Strategy for the Stereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Cyclopropanes, *Eur. J. Org. Chem.*, 2955-2965.
- [67] Schinnerl, M., Böhm, C., Seitz, M., Reiser, O., 2003. New Bis(oxazoline) Ligands with Secondary Binding Sites for the Asymmetric Cyclopropanation of Furans, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 765-771.
- [68] Temme, O., Taj, S.A., Anderson, P.G., 1998. Highly Enantioselective Intermolecular Cu(I)-Catalyzed Cyclopropanation of Cyclic Enole Ethers. Asymmetric Total Synthesis of (t)-Quebrachamine, *J. Org. Chem.*, **63**, 6007-6015.
- [69] Davies, H.M.L., Kong, N., Churchill, M.R., 1998. Asymmetric Synthesis of Cyclopentenes by [3+2] Annulations between Vinylcarbenoids and Vinyl Ethers, *J. Org. Chem.*, **63**, 6586-6589.
- [70] Doyle, M.P., Catino, A.J., 2003. A Short Stereoselective Synthesis of (+)- and (-)-2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one by Intramolecular C-H Insertion Catalyzed by Chiral Dirhodium(II)carboxamidates, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 925-928.

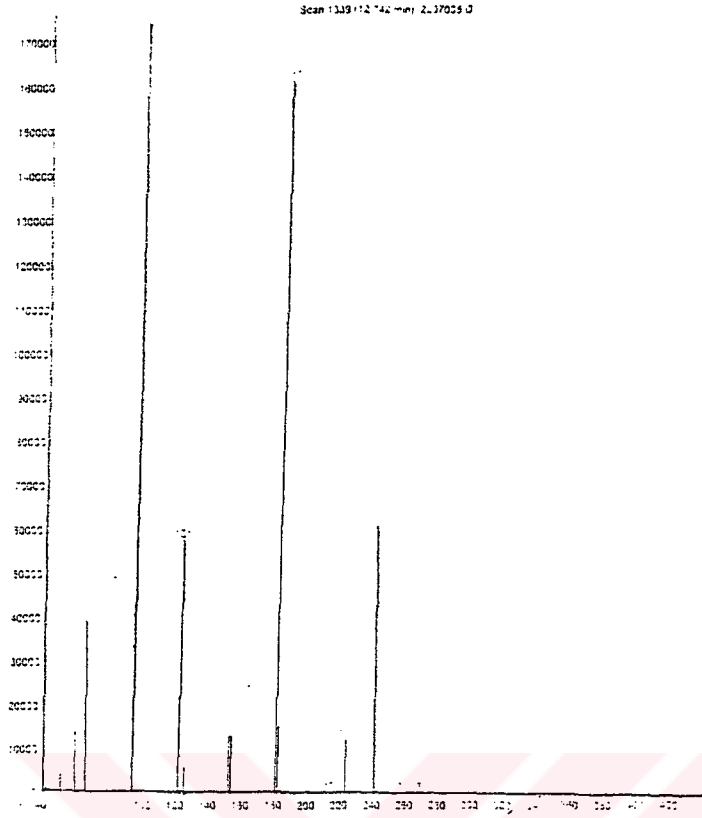
- [71] **Depré, D., Chen, L.Y., Ghoetz, L.,** 2003. A Short Multigram Asymmetric Synthesis of Prostanoid Scaffolds, *Tetrahedron*, **59**, 6797-6812.
- [72] **Barrero, A., Oltra, J.E., Cuerva, J.M., Rosales, A.,** 2002. Effects of Solvents and Water in Ti(III)-Mediated Radical Cyclization of Epoxygermacrolides. Straightforward Synthesis and Absolute Stereochemistry of (+)-3 α -hydroxyreynosin and Related Eudesmanolides, *J. Org. Chem.*, **67**, 2566-2571.
- [73] **Bruyere, H., Ballerau, S., Selkti, M., Royer, J.,** 2003. Asymmetric Synthesis of 5-(1-hydroxyalkyl)-5-methyl-5H-furan-2-ones, *Tetrahedron*, **59**, 5879-5886.
- [74] **Comini, A. Forzato, C., Nitti, P., Pitacco, G., Valentin, E.,** 2004. Chemoenzymatic Synthesis of Enantioenriched 5-oxo-tetrahydro-3-furancarboxylic acid derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 617-625.
- [75] **Huang, X., Zhou, H.,** 2002. Tunable CuX₂-Mediated Cyclization Reaction of Cyclopropylideneacetic Acids and Esters for Facile Synthesis of 4-Halomethyl-2(5H)-furanones and 4-Halo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones, *American Chem. Soc.*, **4**, 4419-4422.
- [76] **Fukuzawa, S. Miura, M., Saitoh, T.,** 2003. One-Step Highly Diastereoselective Synthesis of γ -Aminoalkyl-Substituted γ -Butyrolactones by an Asymmetric Samarium-Mediated Ketyl-Alkene Coupling Reaction, *J. Org. Chem.*, **68**, 2042-2044.
- [77] **Padwa, A., Precedo, L., Semones, M.A.,** 1999. Model Synthesis Directed Toward the Total Synthesis of ($\pm$)-Ribasine. A Tandem Cyclization-Cycloaddition Route Leading to the Core Skeleton, *J. Org. Chem.*, **64**, 4079-4088.
- [78] **Charette, A.B., Janes, M.K., Lebel, H.,** 2003. Bis(oxazoline).copper(I) Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation of Cinnamate Ester with Diazomethane, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 867-872.
- [79] **Miller, J.A., Jin, W., Nguyen, S.T.,** 2002. An Efficient and Highly Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation of Olefins Catalyzed by Schiff Base Ruthenium(II) Complexes, *Angew. Chem.*, **41**, 2953-2956.
- [80] **Aggarwal V.K., Alonso, E., Fang, G., Ferrara, M., Hynd, G., Porcelloni, M.,** 2001. Application of Chiral Sulfides to Catalytic Asymmetric Aziridination and Cyclopropanation with In Situ Generation of the Diazo Compound *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 1433-1436.

EKLER

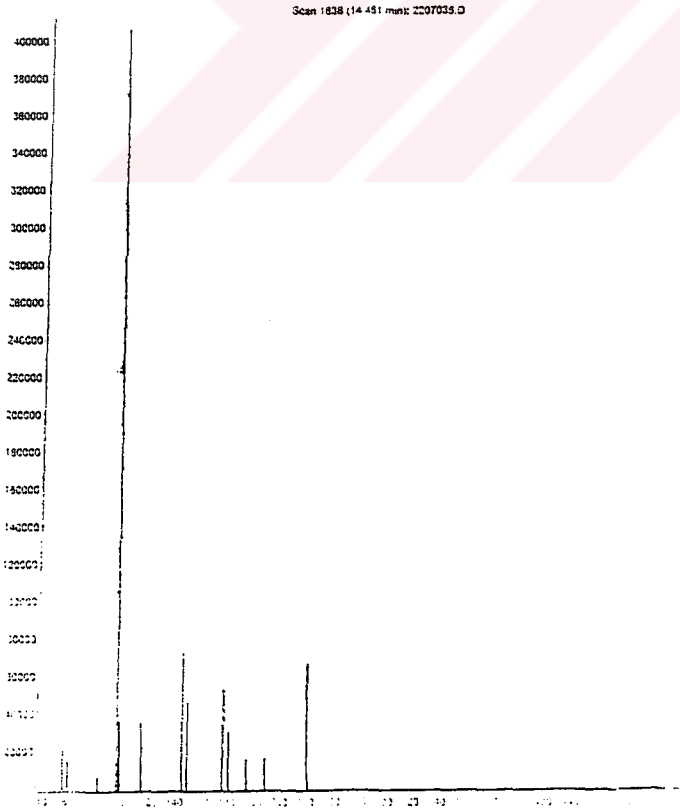


Ek 1. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın GC-MS spektrumu

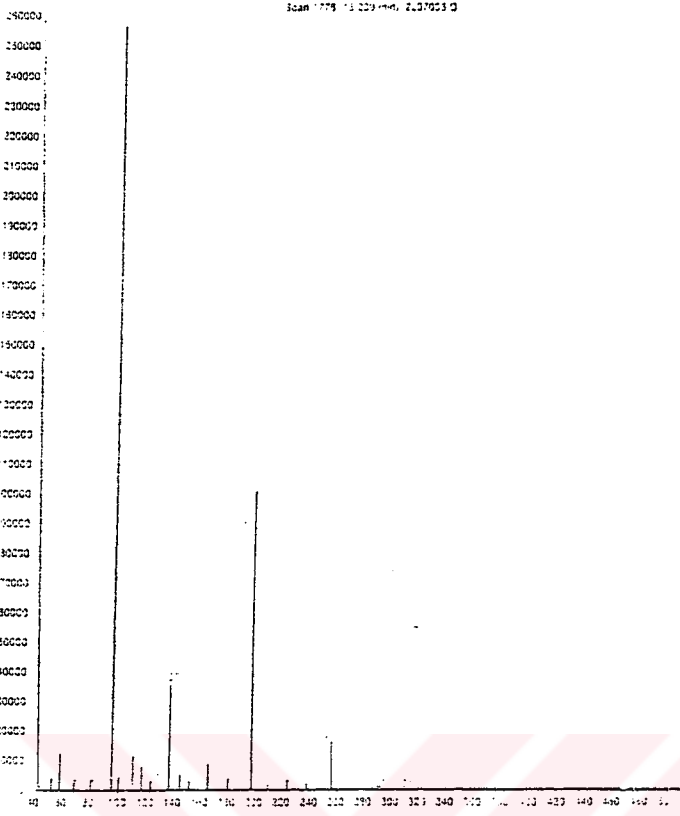




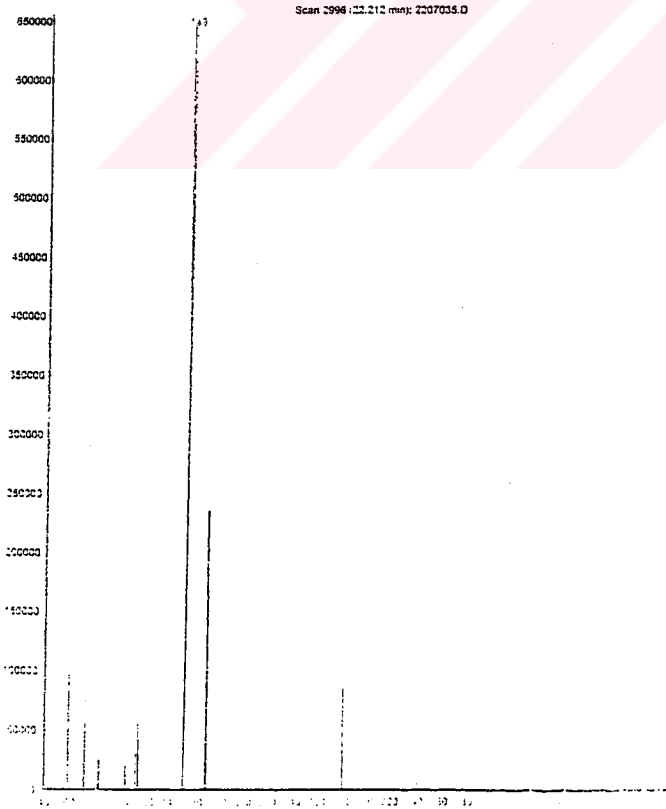
Ek 4. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın Rt: 12.74'deki pikinin MS analizi



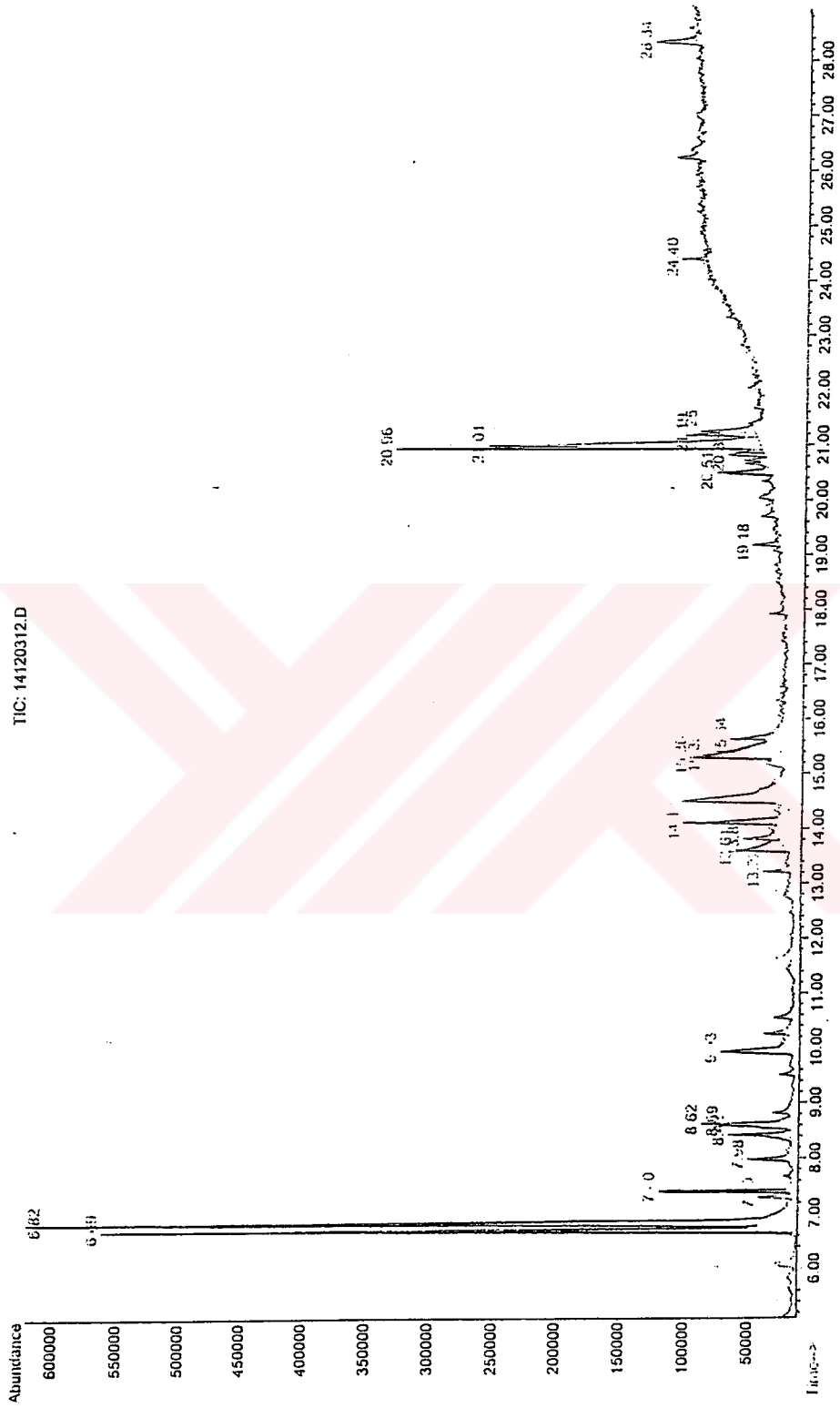
Ek 5. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın Rt: 14.45'deki pikinin MS analizi



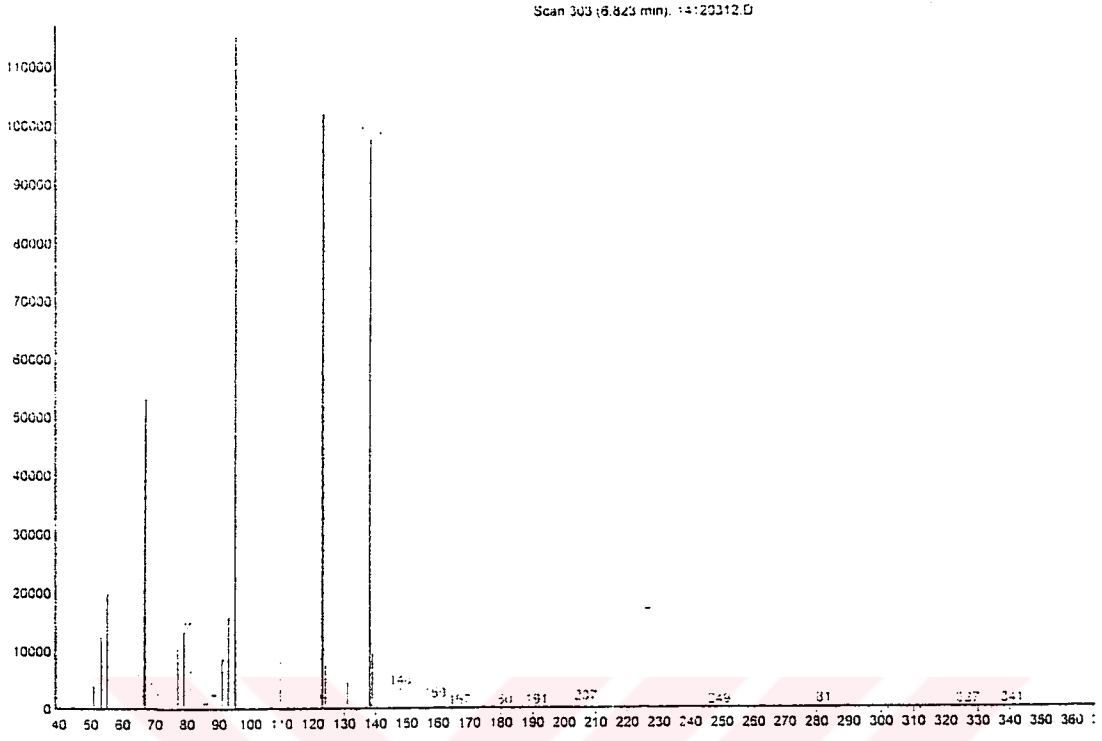
Ek 6. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın Rt: 15.24'teki pikinin MS analizi



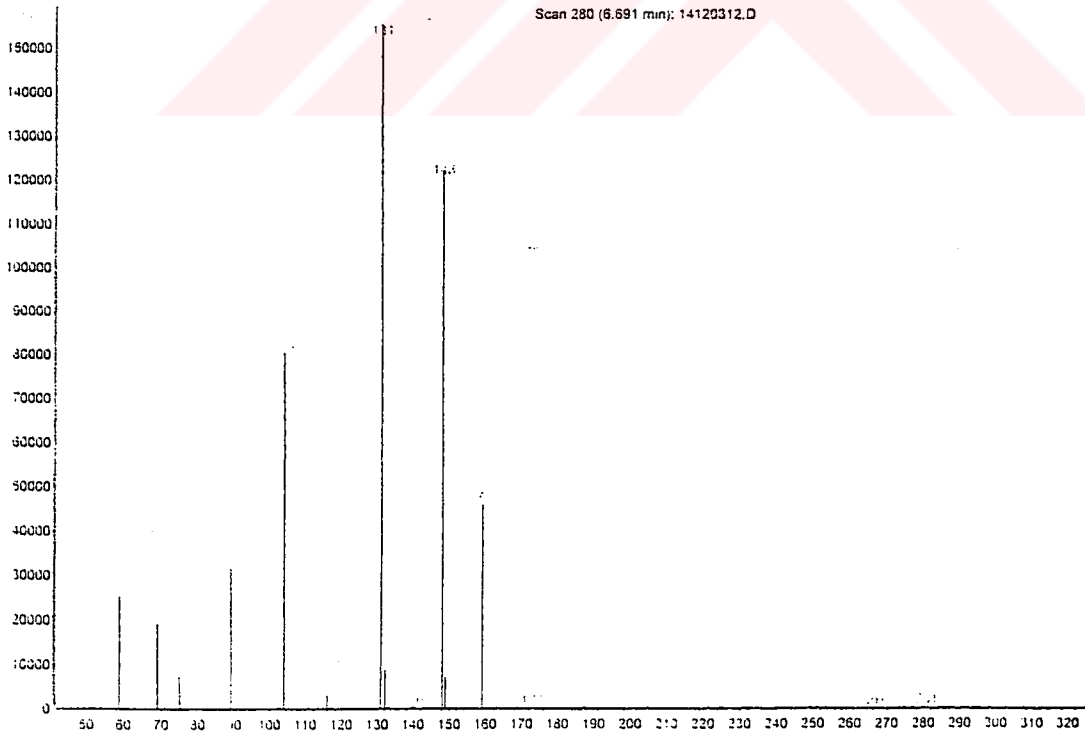
Ek 7. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın Rt: 22.21'deki pikinin MS analizi



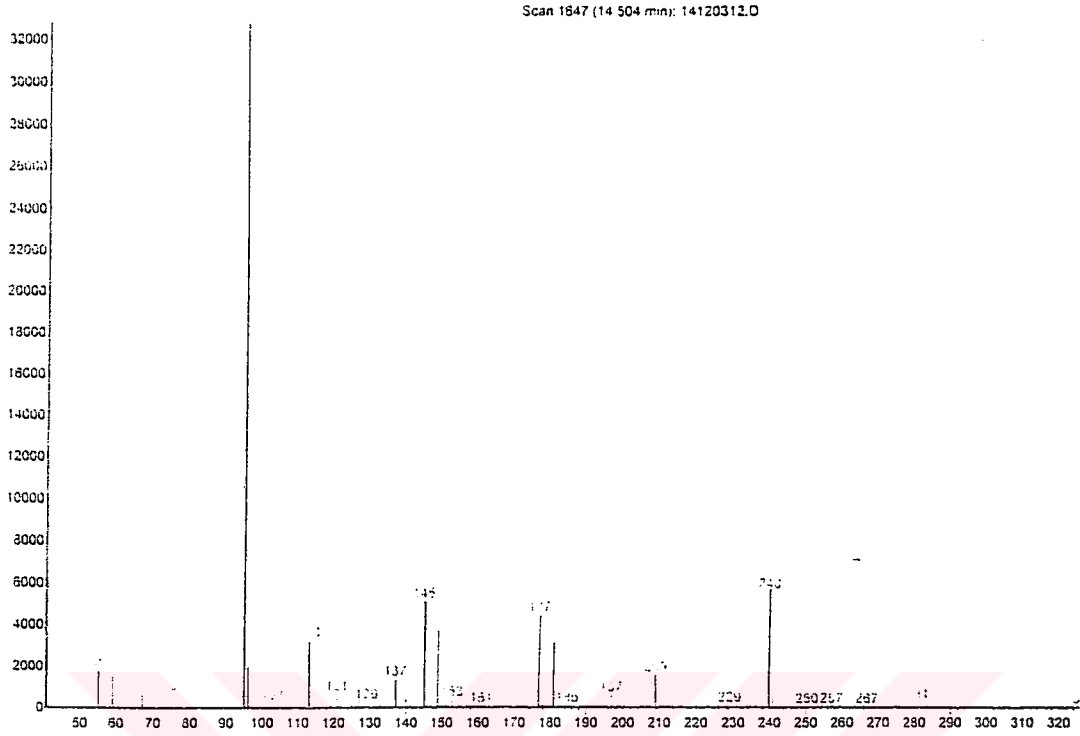
Ek 8. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra elde edilen karışımın GC-MS spektrumu



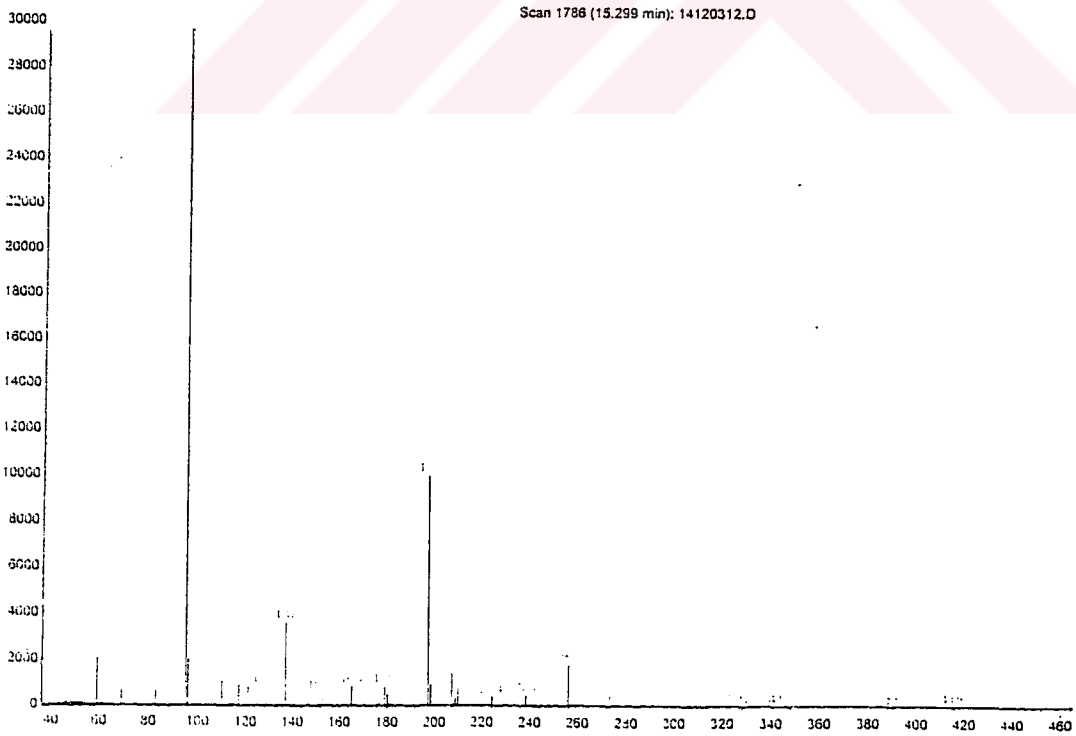
Ek 9. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:6.82'deki pikin MS analizi



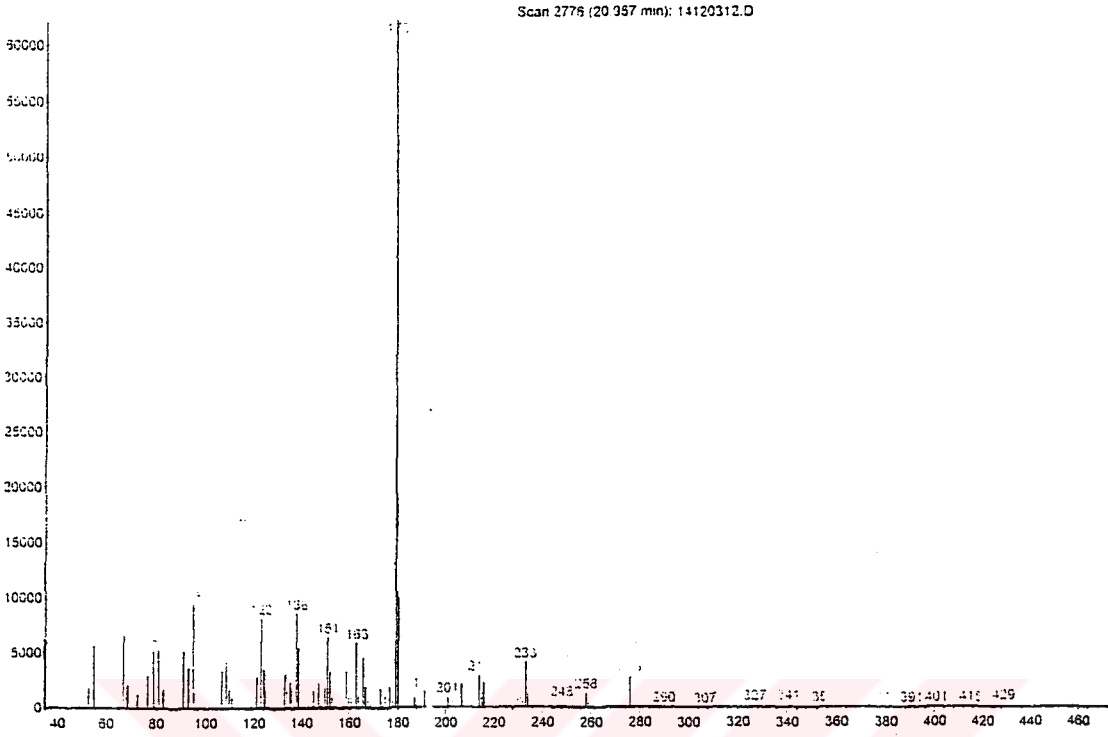
Ek 10. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:6.69'daki pikin MS analizi



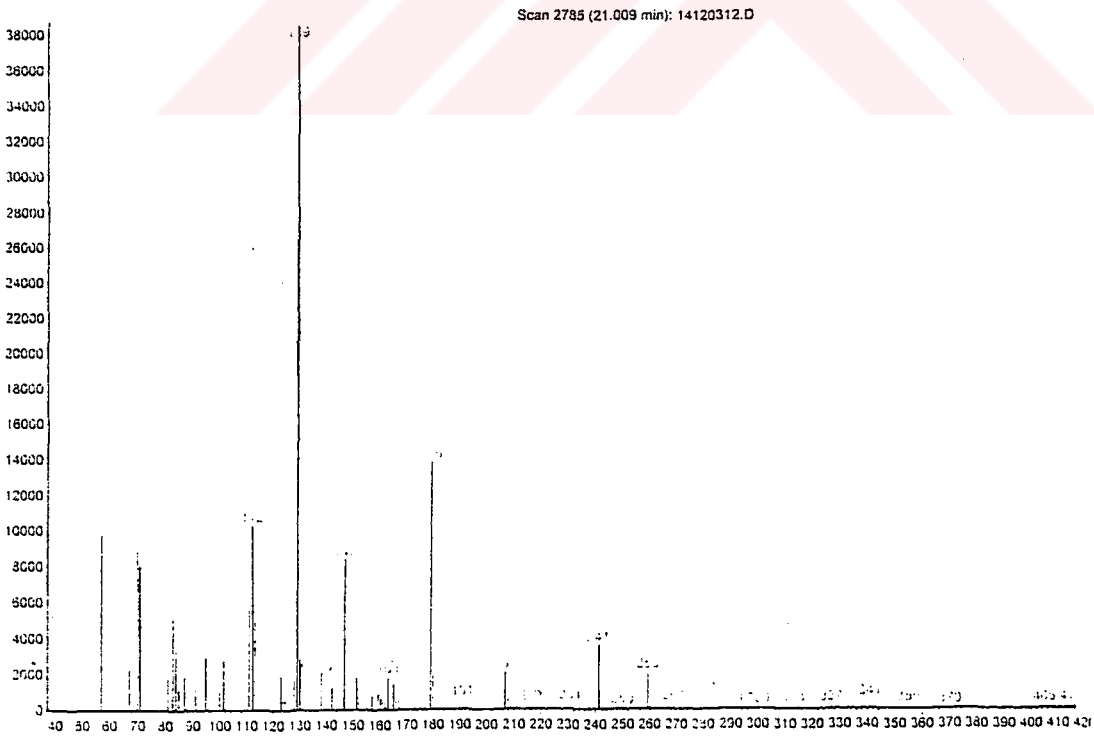
Ek 11. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:14.5'deki pikin MS analizi



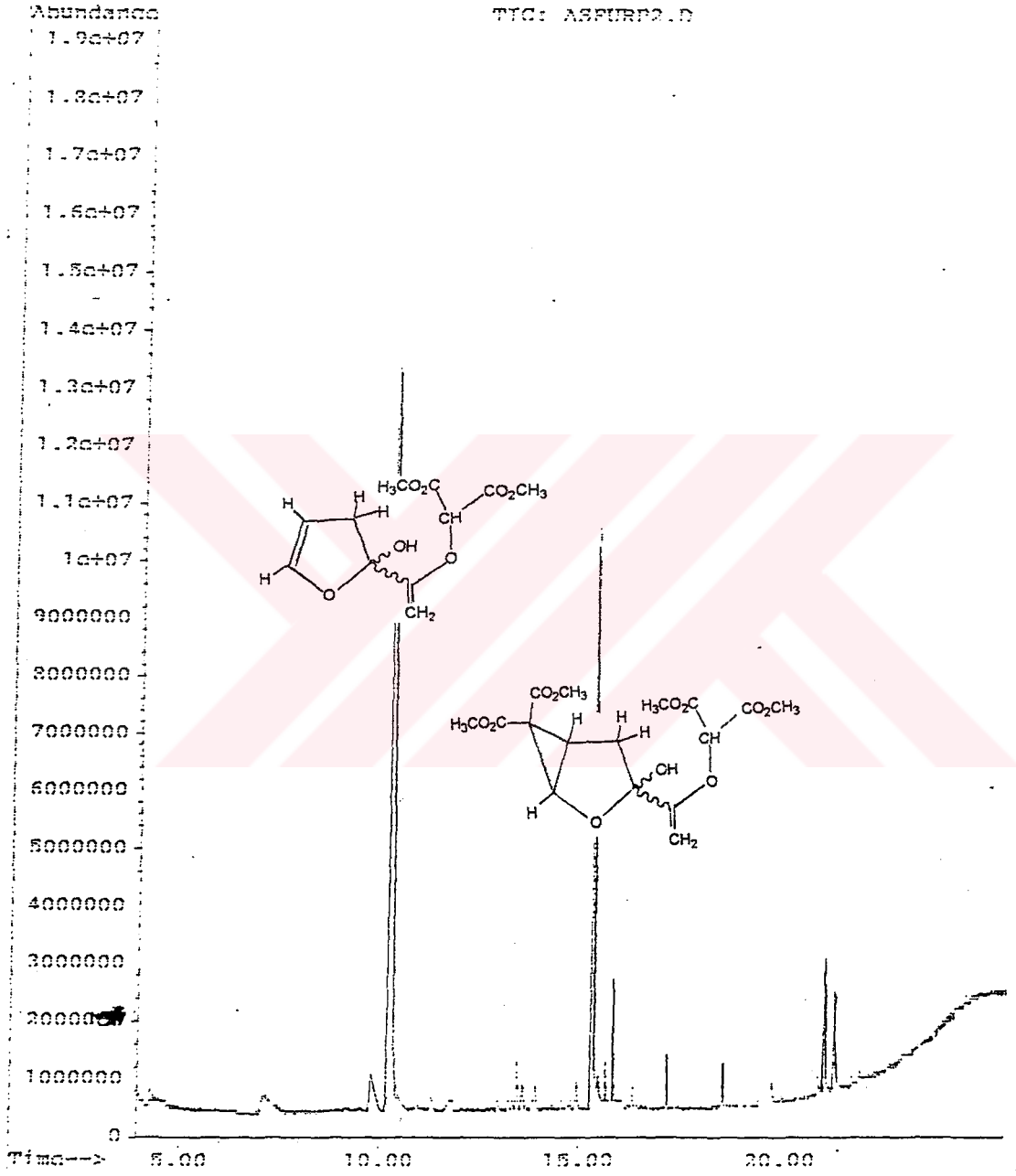
Ek 12. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:15.3'teki pikin MS analizi



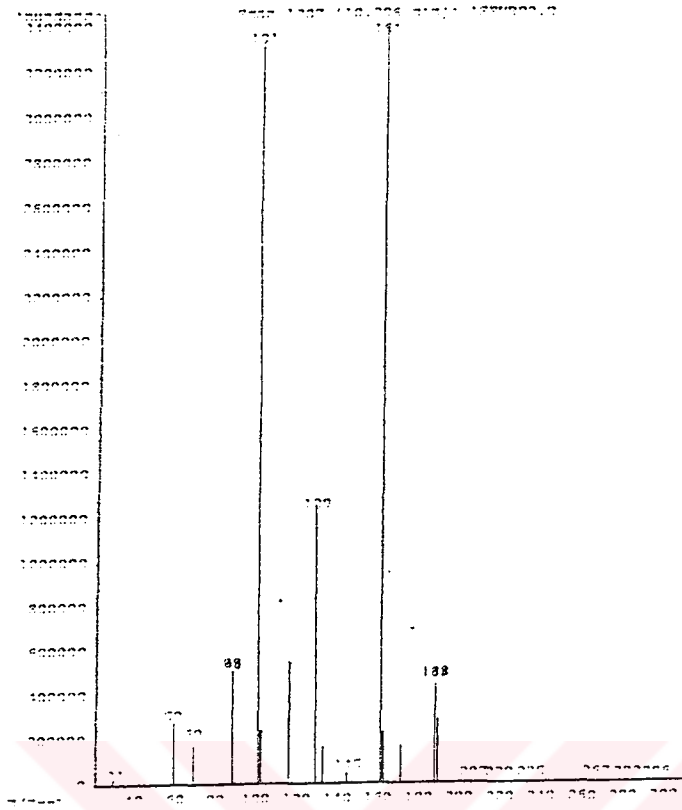
Ek 13. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:20.96'daki pikin MS analizi



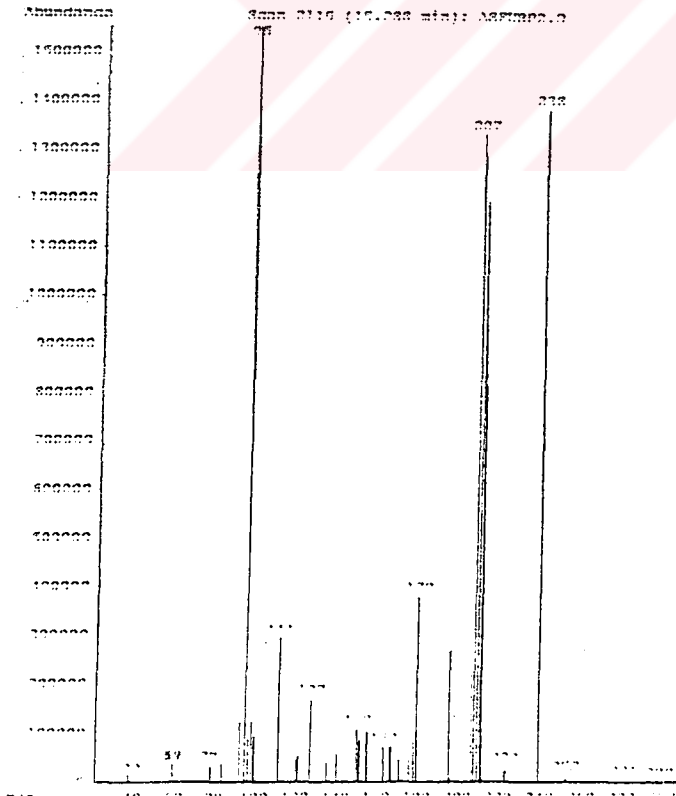
Ek 14. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra Rt:21.01'deki pikin MS analizi



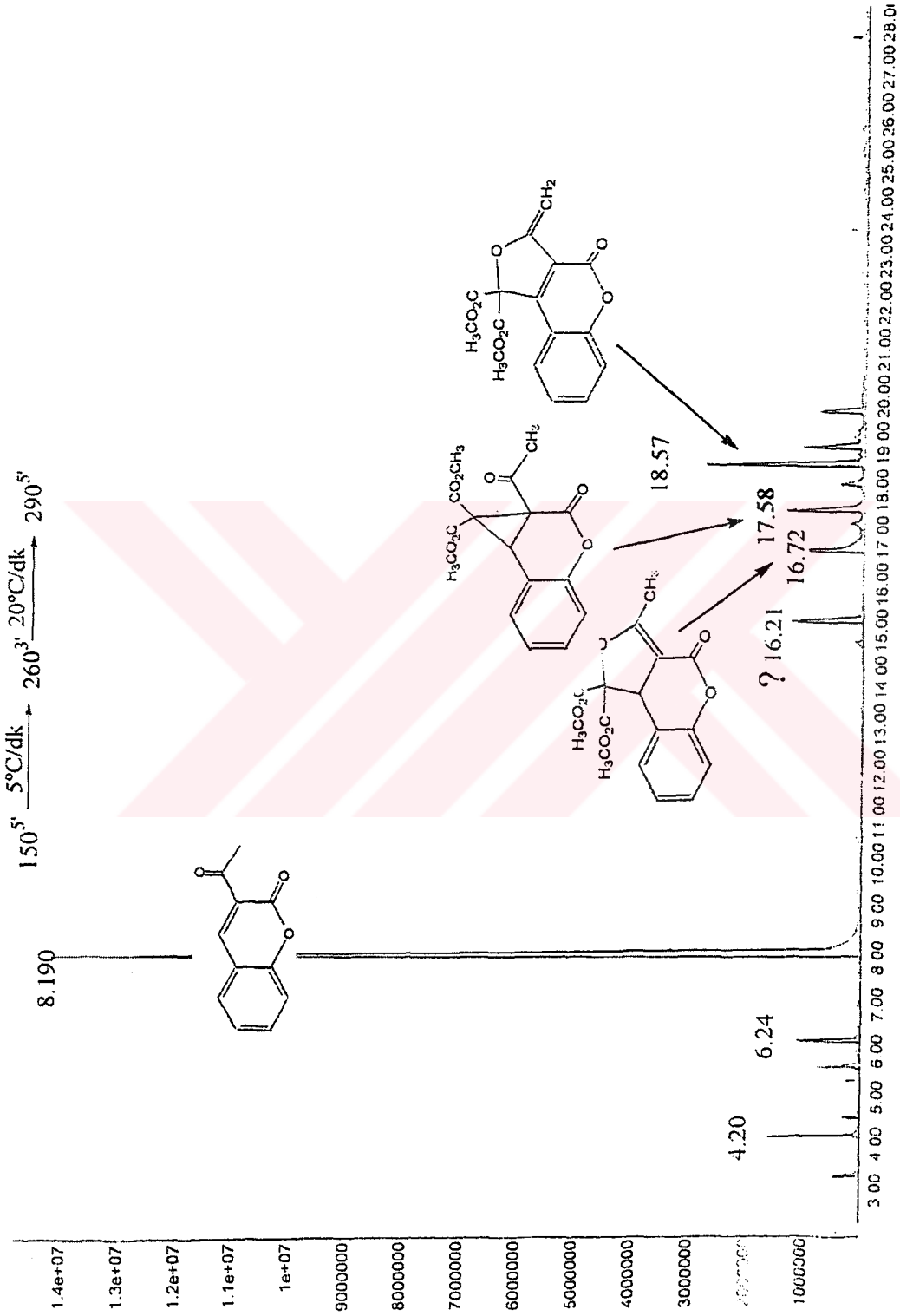
Ek 15. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışıma vakum uygulandıktan sonra yapılan p-TLC'de 2. fraksiyonun GC-MS spektrumu



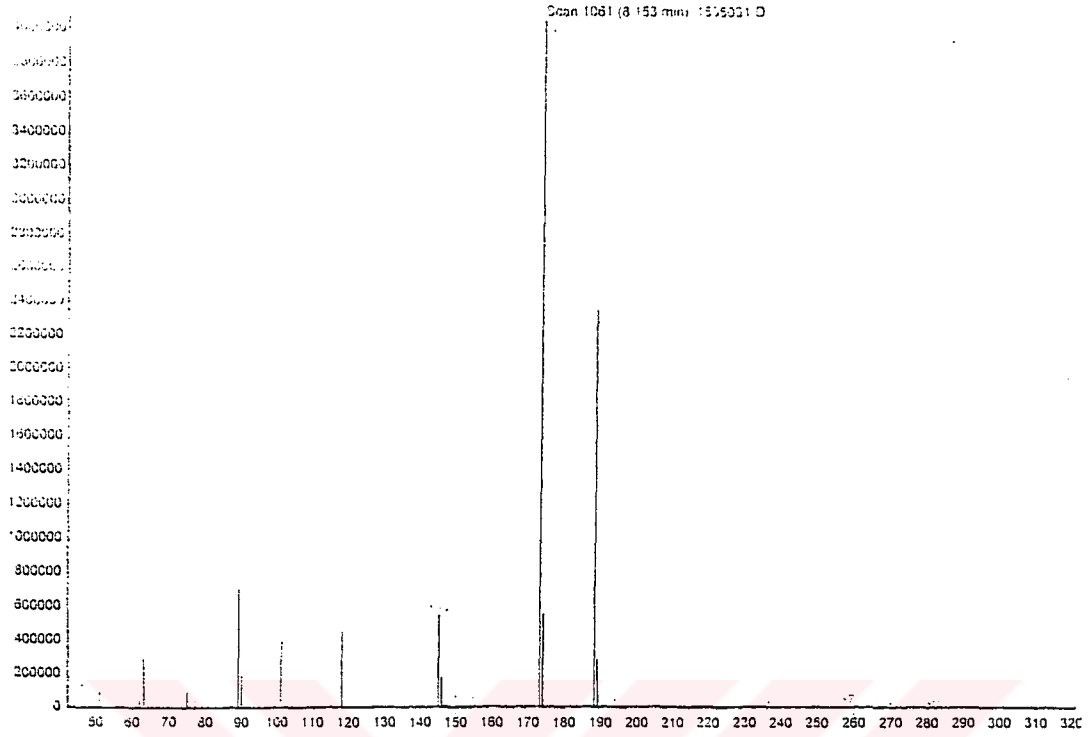
Ek 16. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra p-TLC'de 2. fraksiyonun Rt:10.21'deki pikinin MS analizi



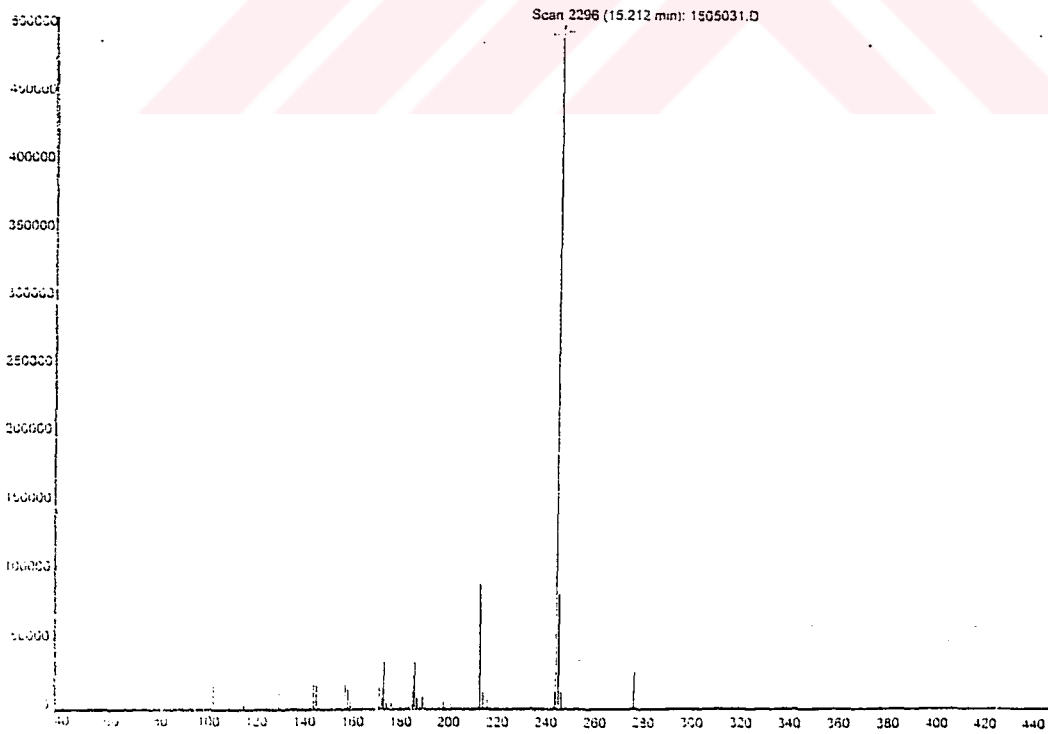
Ek 17. 2-Asetilfuran ve DMDM reaksiyonunda vakumdan sonra p-TLC'de 2. fraksiyonun Rt:15.29'deki pikinin MS analizi



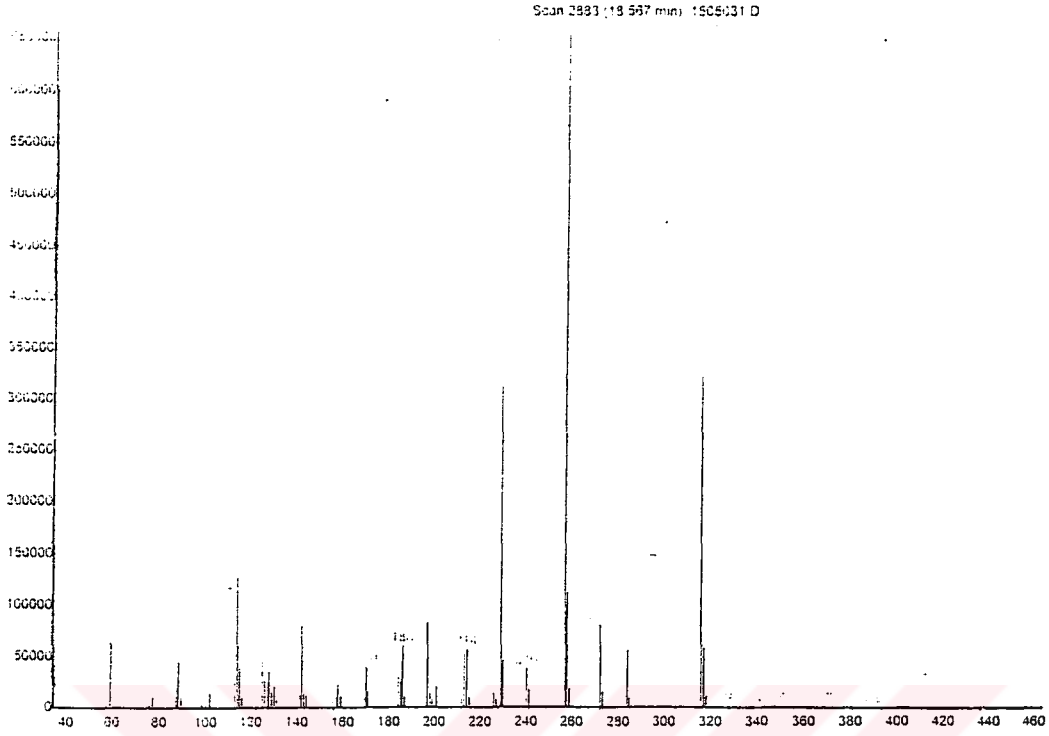
Ek 18. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımın GC-MS spektrumu



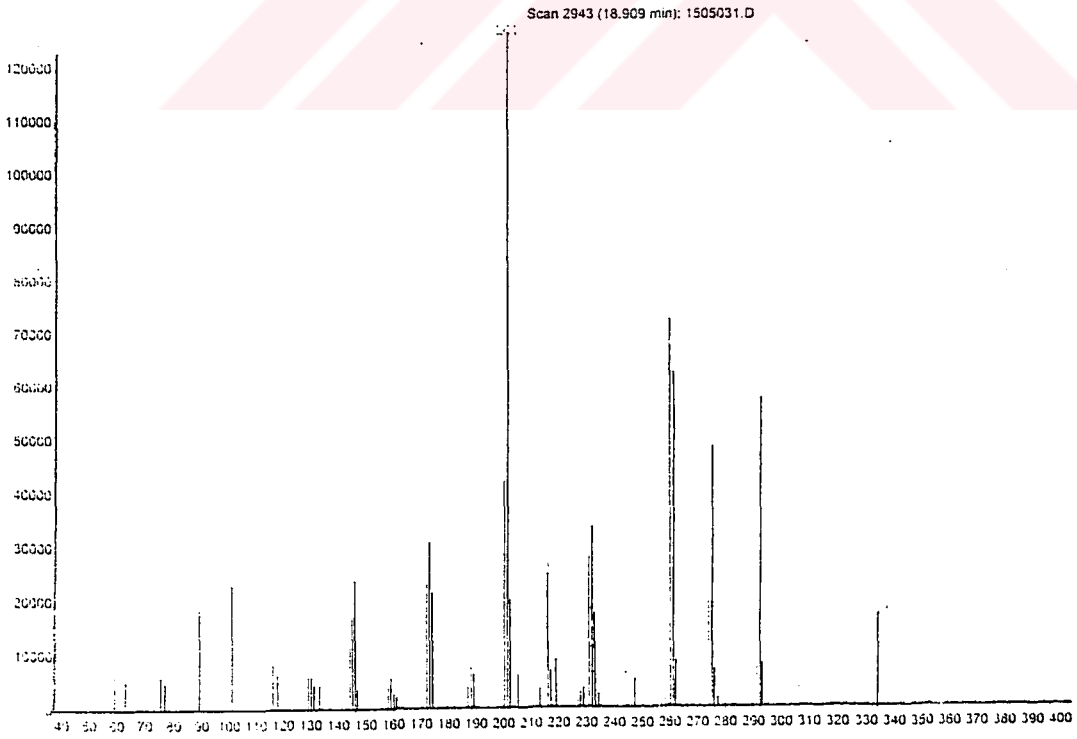
Ek 19. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışım da Rt: 8.15'teki pikin MS analizi



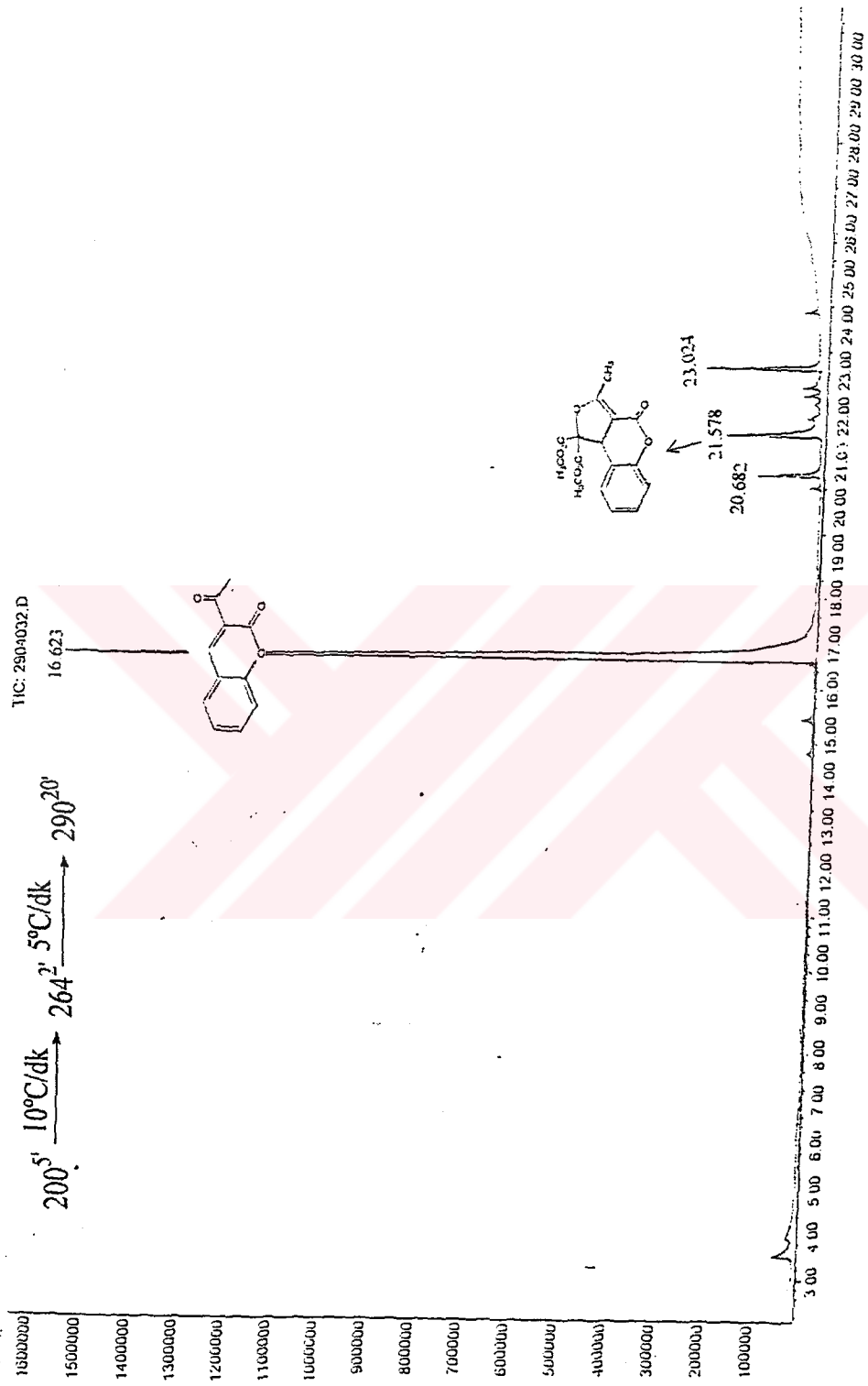
Ek 20. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışım da Rt: 15.21'deki pikin MS analizi



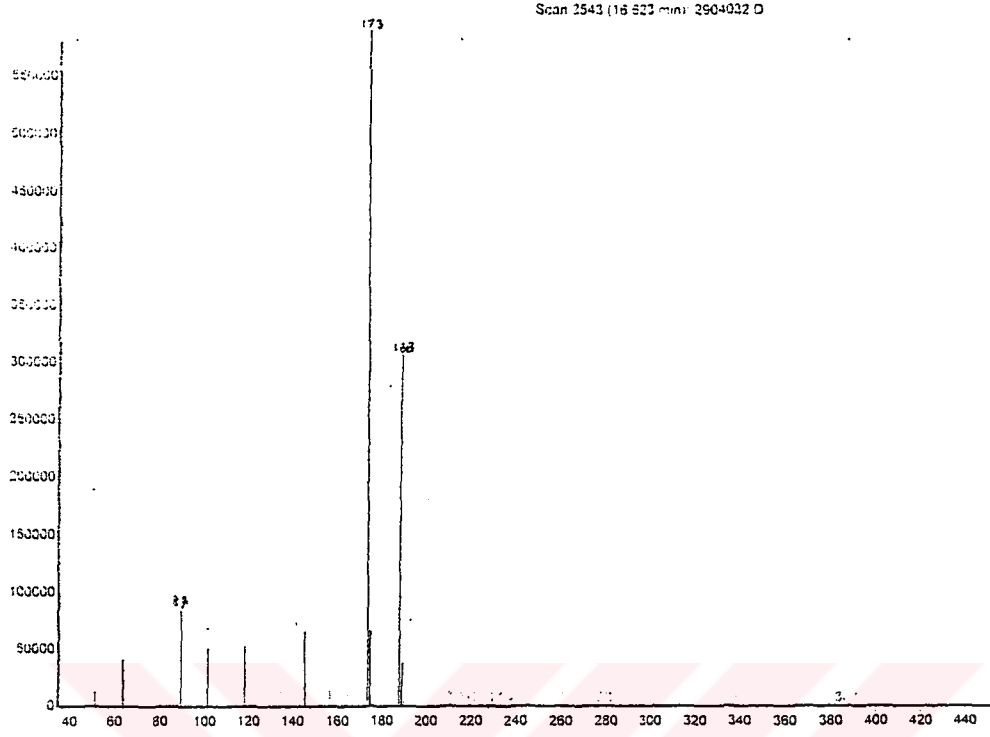
Ek 21. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımında Rt: 18.57'deki pikin MS analizi



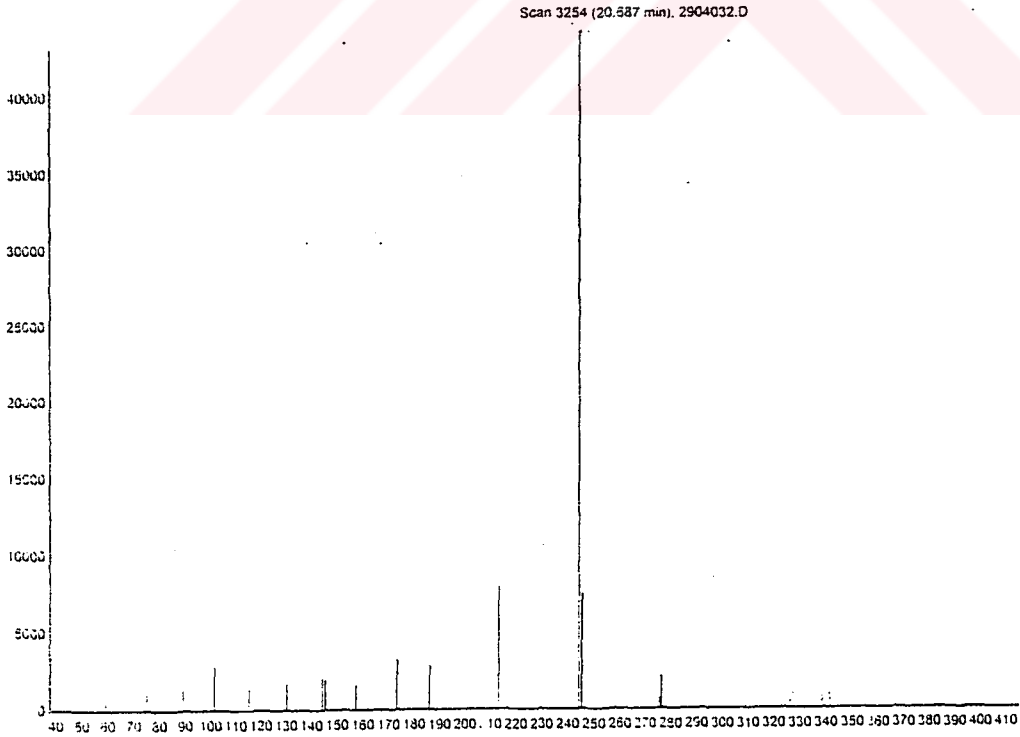
Ek 22. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımında Rt: 18.91'deki pikin MS analizi



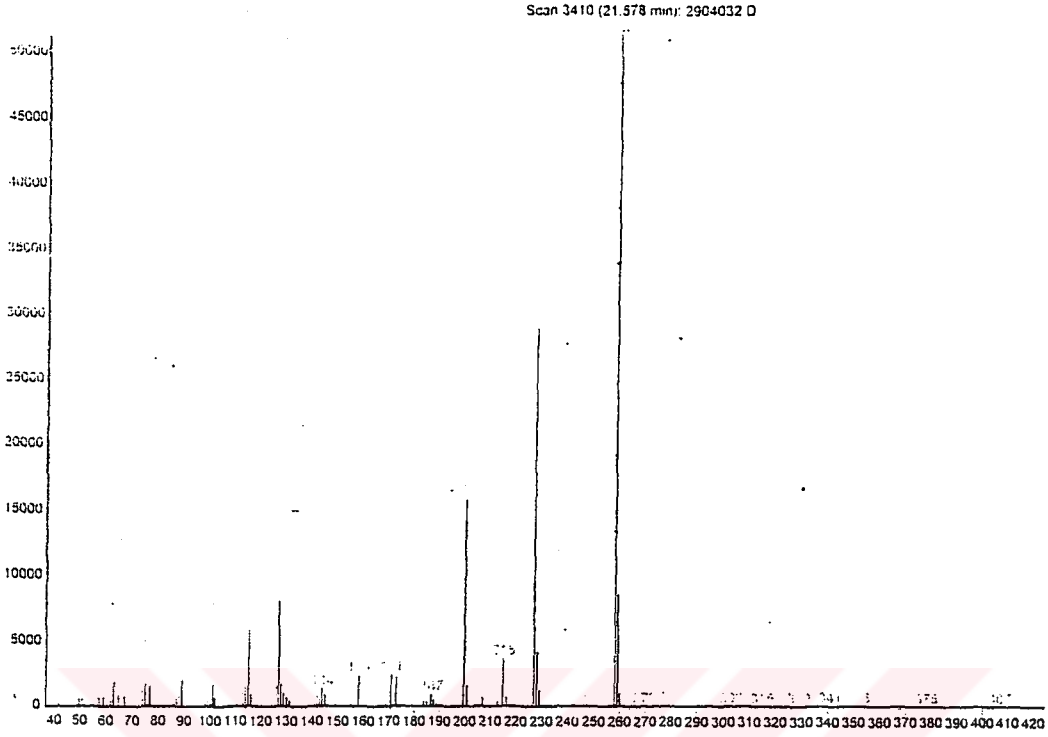
Ek 23. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımdan ele geçen kristallerin GC-MS analizi



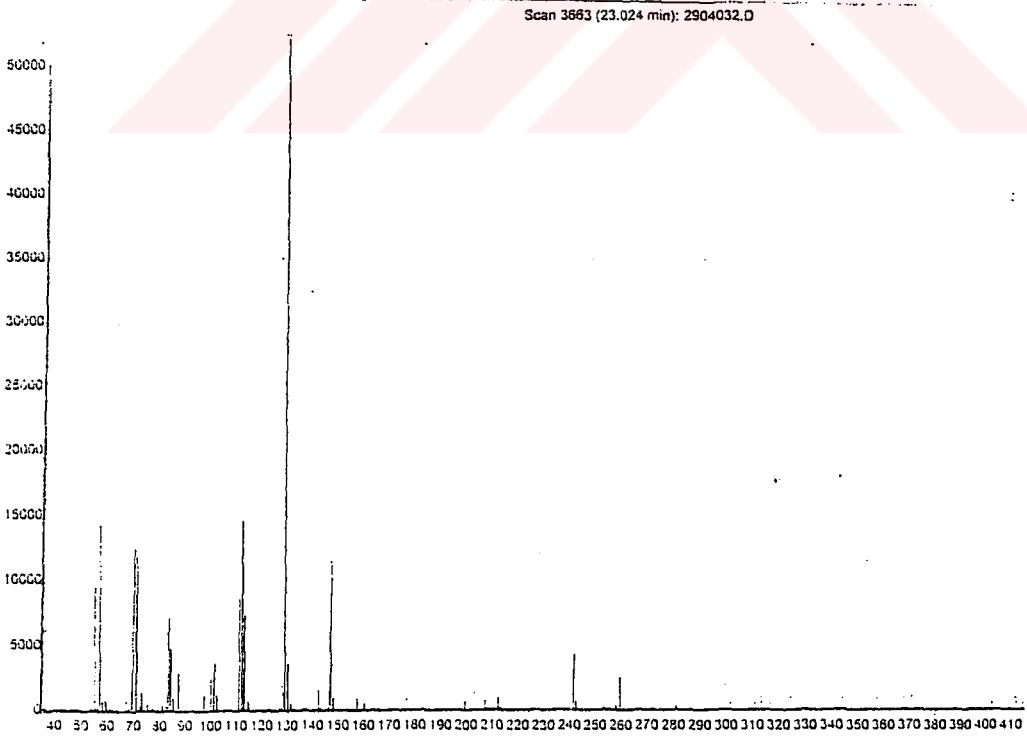
Ek 24. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımdan ele geçen kristallerde Rt: 16.62'deki pikin MS analizi



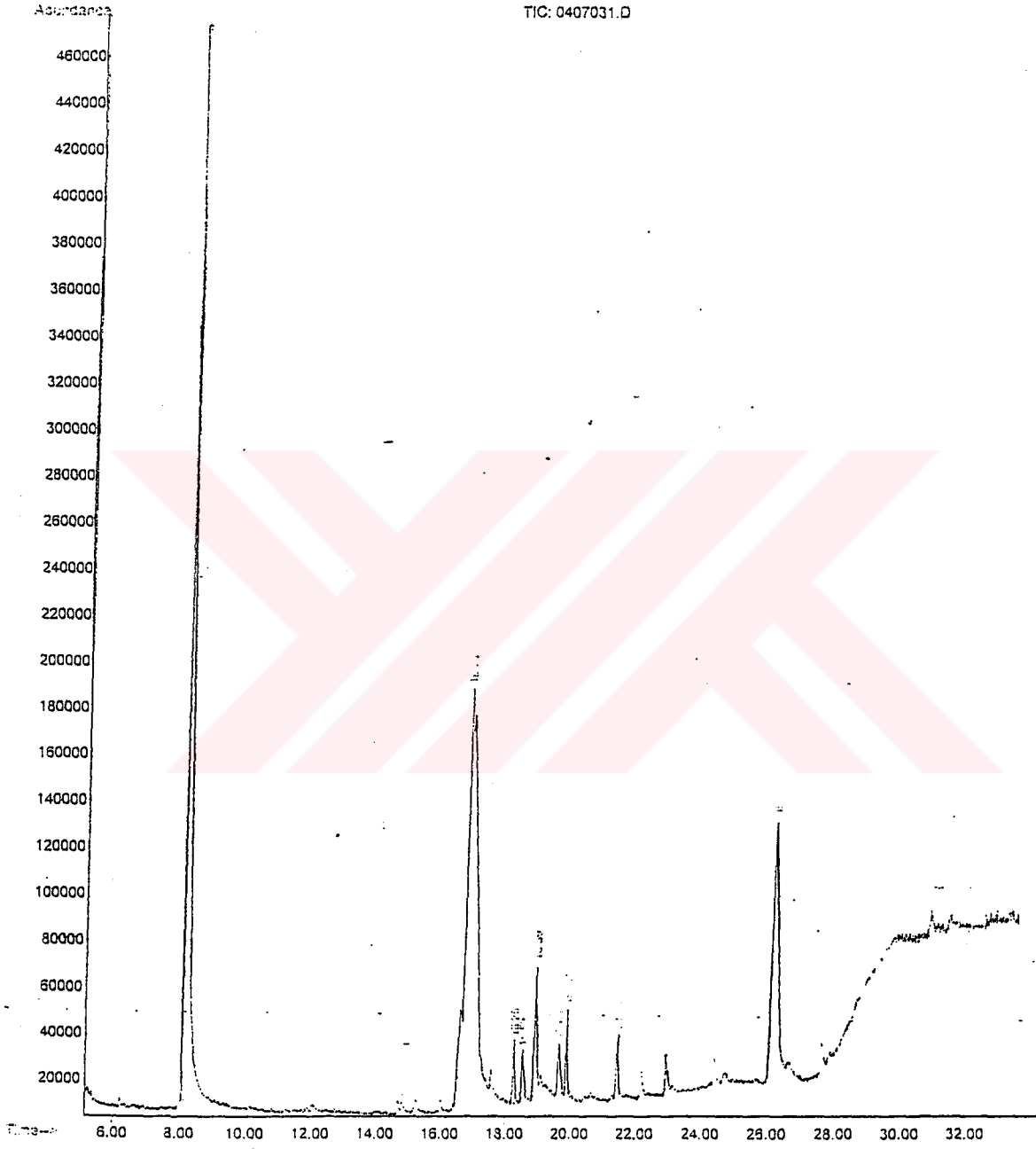
Ek 25. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımdan ele geçen kristallerde Rt: 20.69'daki pikin MS analizi



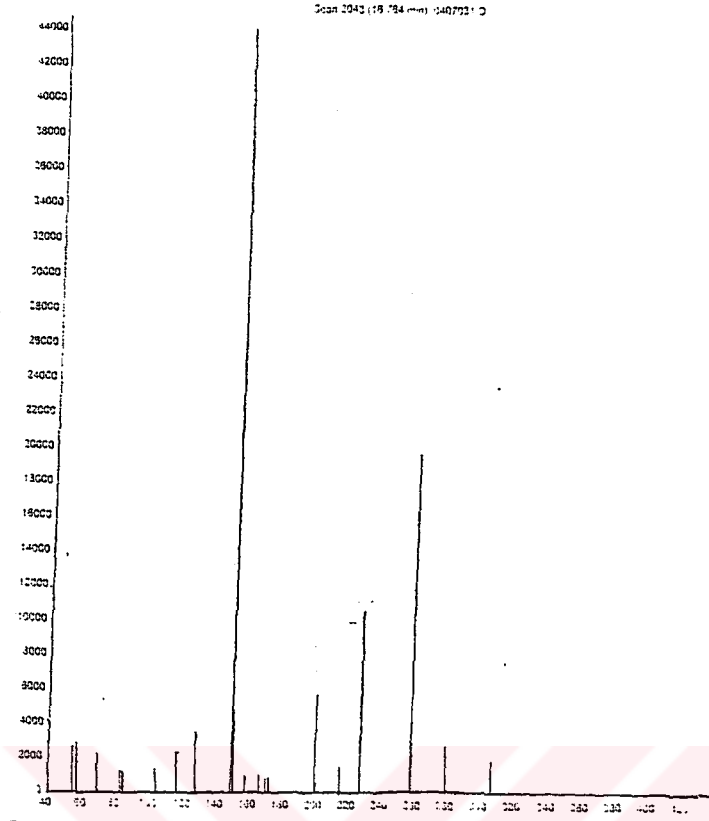
Ek 26. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımdan ele geçen kristallerde Rt: 21.58'deki pikin MS analizi



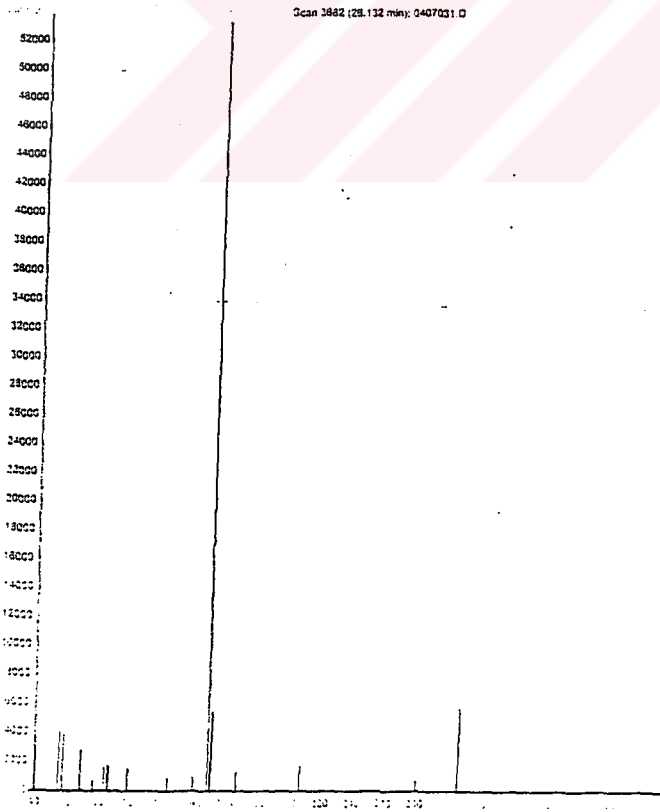
Ek 27. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışımdan ele geçen kristallerde Rt: 23.02'deki pikin MS analizi



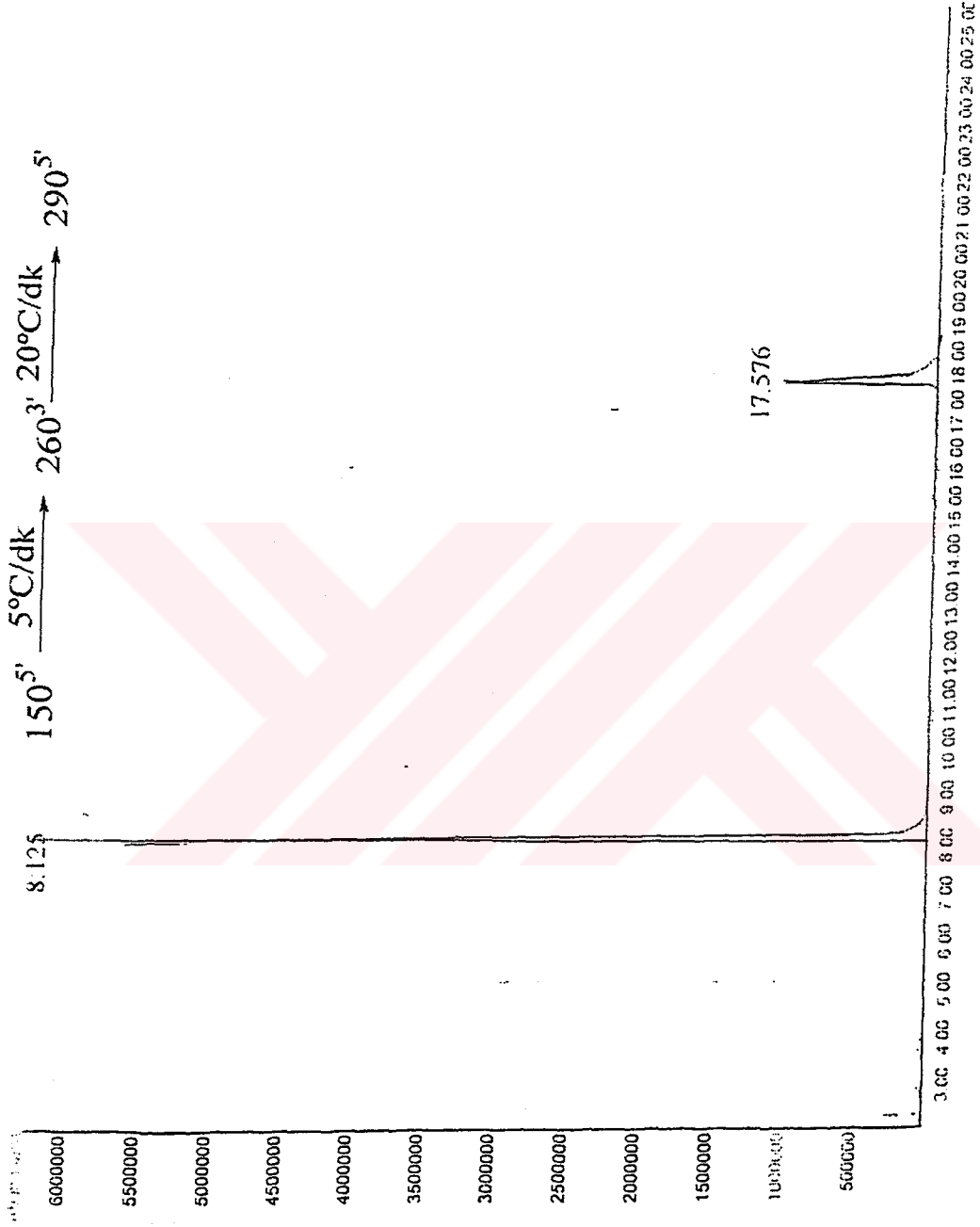
Ek 28. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışıma uygulanan p-TLC'de ikinci fraksiyona ait GC-MS analizi



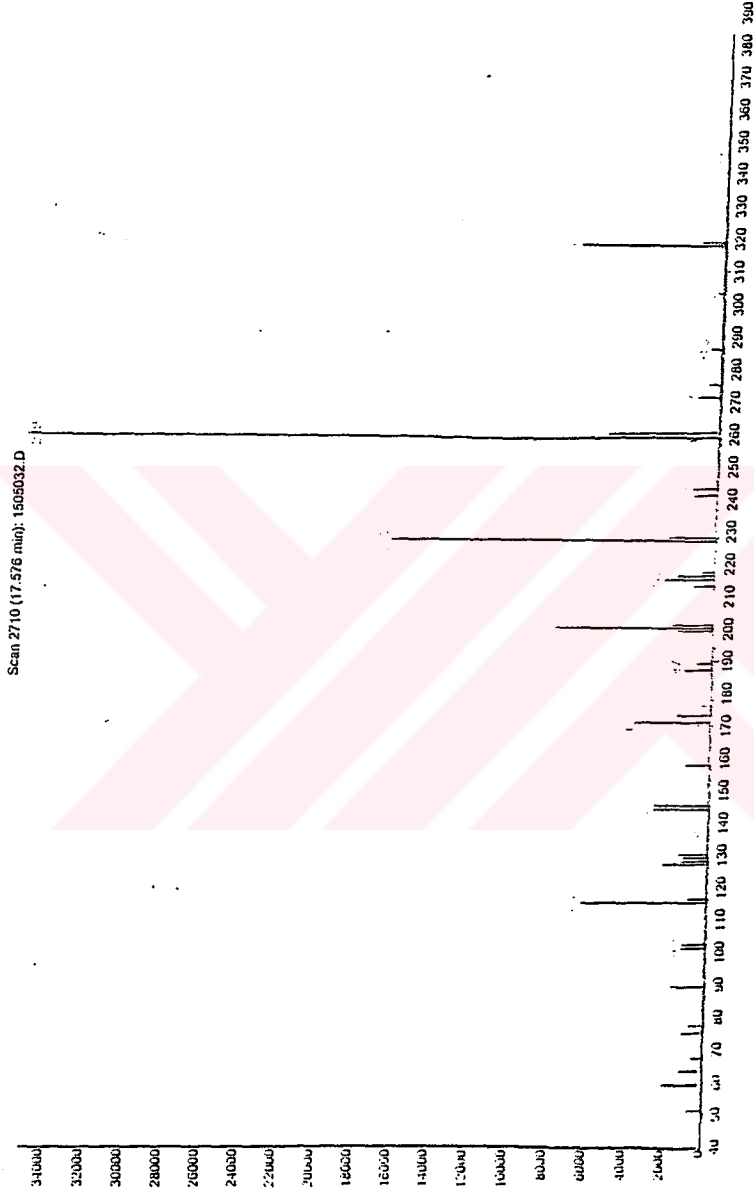
Ek 29. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda uygulanan p-TLC sonrası elde edilen ikinci fraksiyonda Rt: 16.76'daki pikin MS analizi



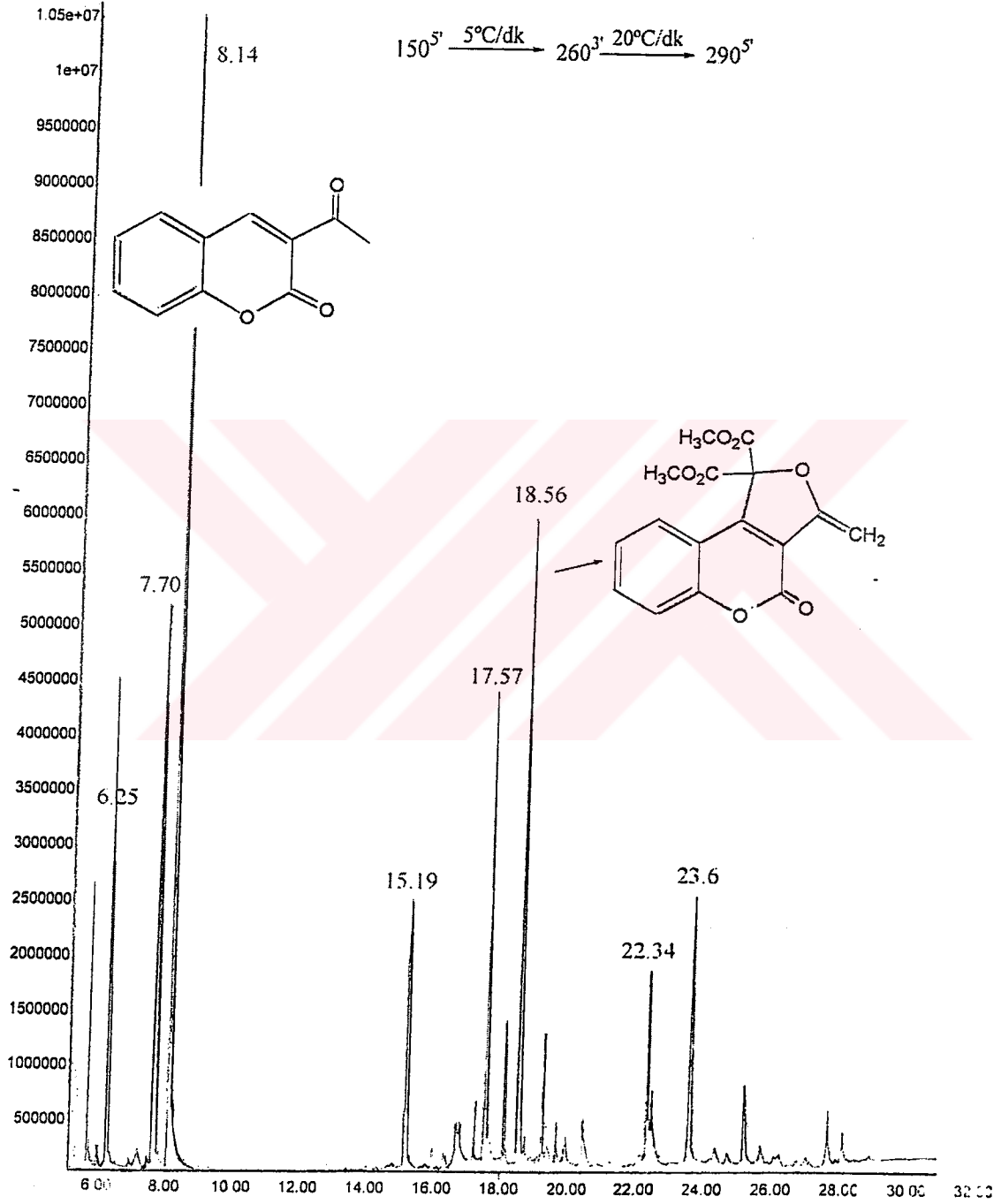
Ek 30. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda uygulanan p-TLC sonrası elde edilen ikinci fraksiyonda Rt: 26.13'teki pikin MS analizi



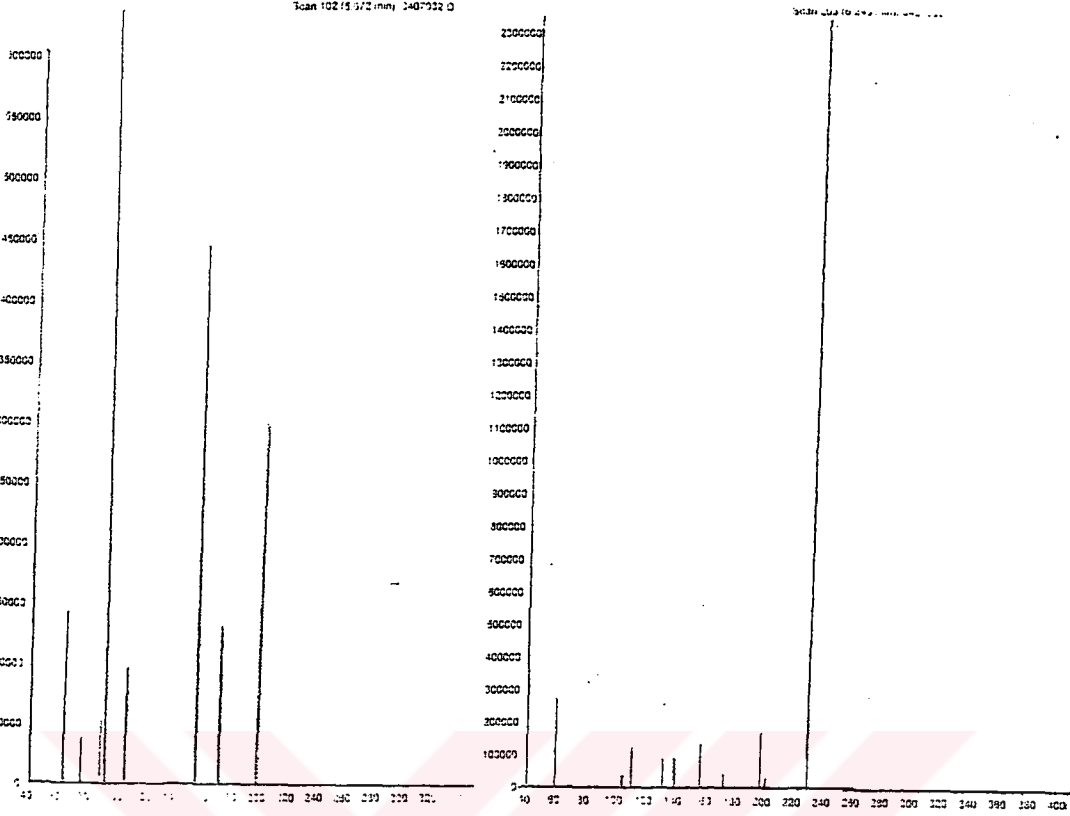
Ek 31. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonuna ait ham karışıma uygulanan p-TLC’de üçüncü fraksiyona ait GC-MS analizi



Ek 32. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda uygulanan p-TLC sonrası elde edilen üçüncü fraksiyonda Rt: 17.58'deki pikin MS analizi

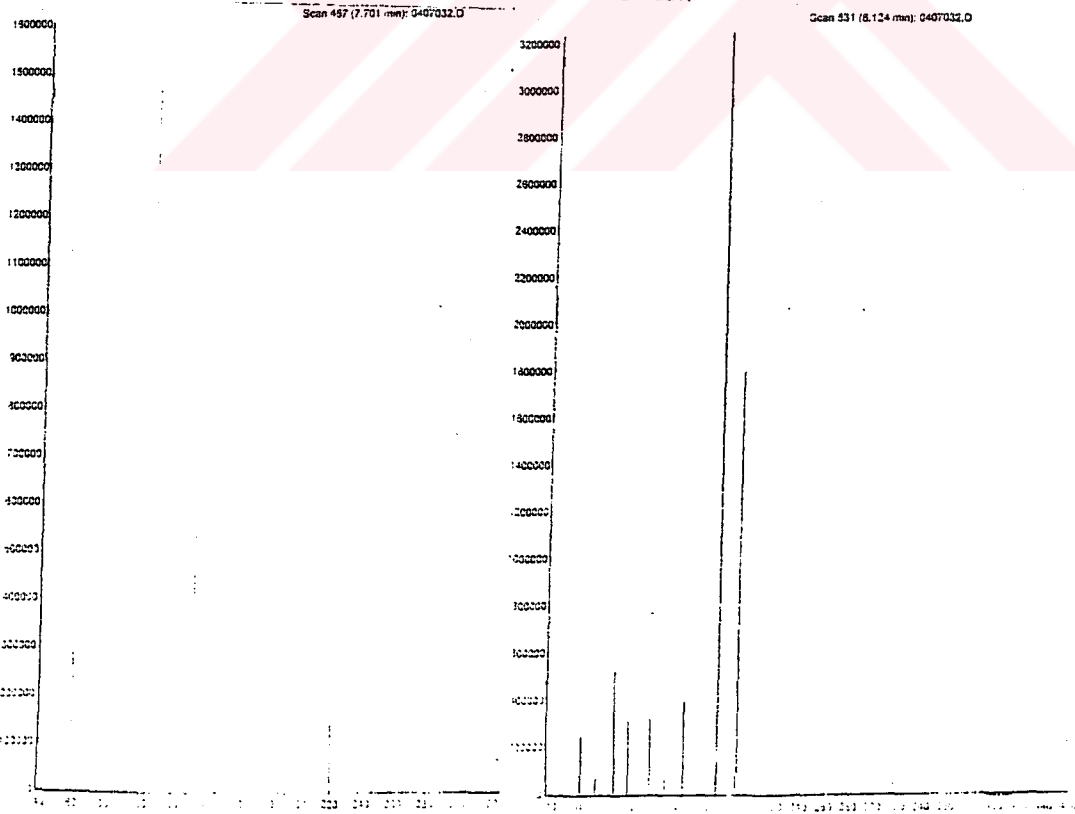


Ek 33. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra oluşan ham karışımın GC-MS analizi



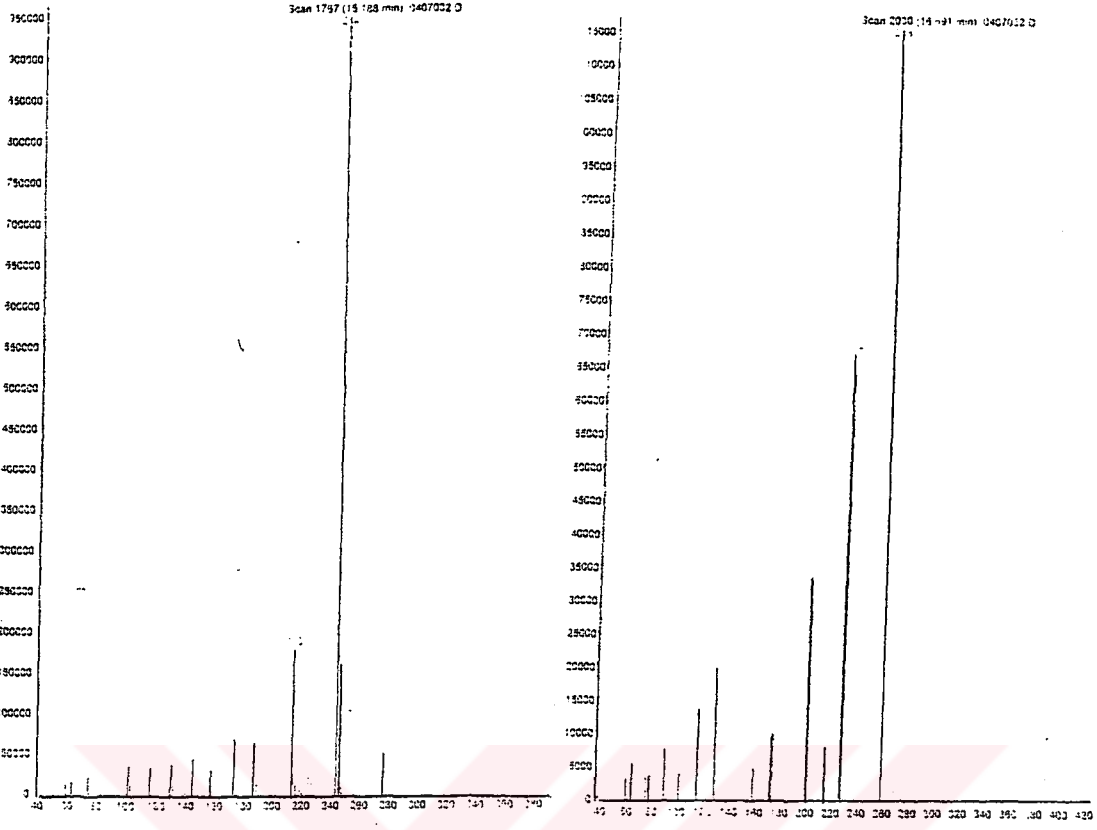
Ek 34. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra

Rt: 5.67 ve 6.25'teki pikin MS analizi



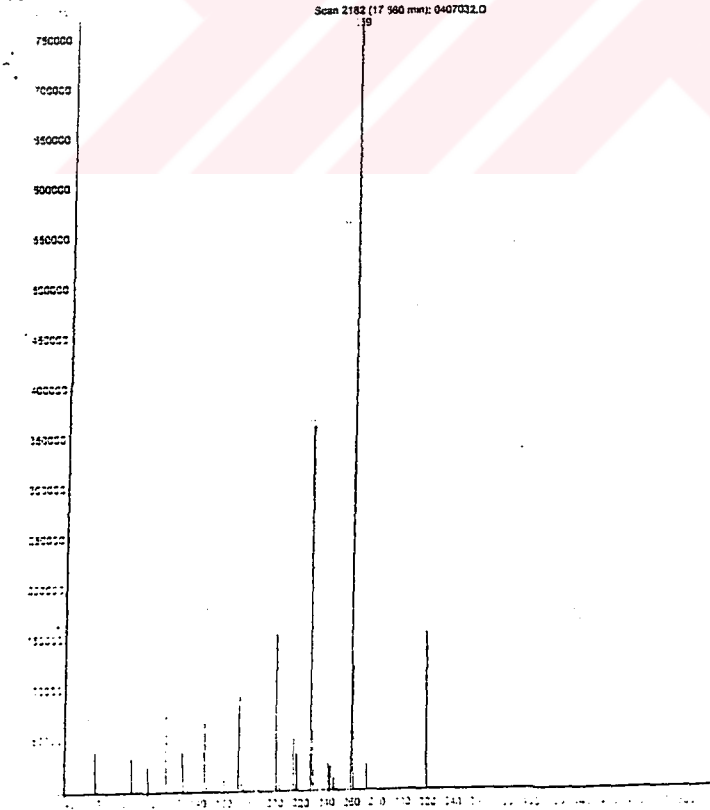
Ek 35. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra

Rt: 7.7 ve 8.12'deki pikin MS analizi



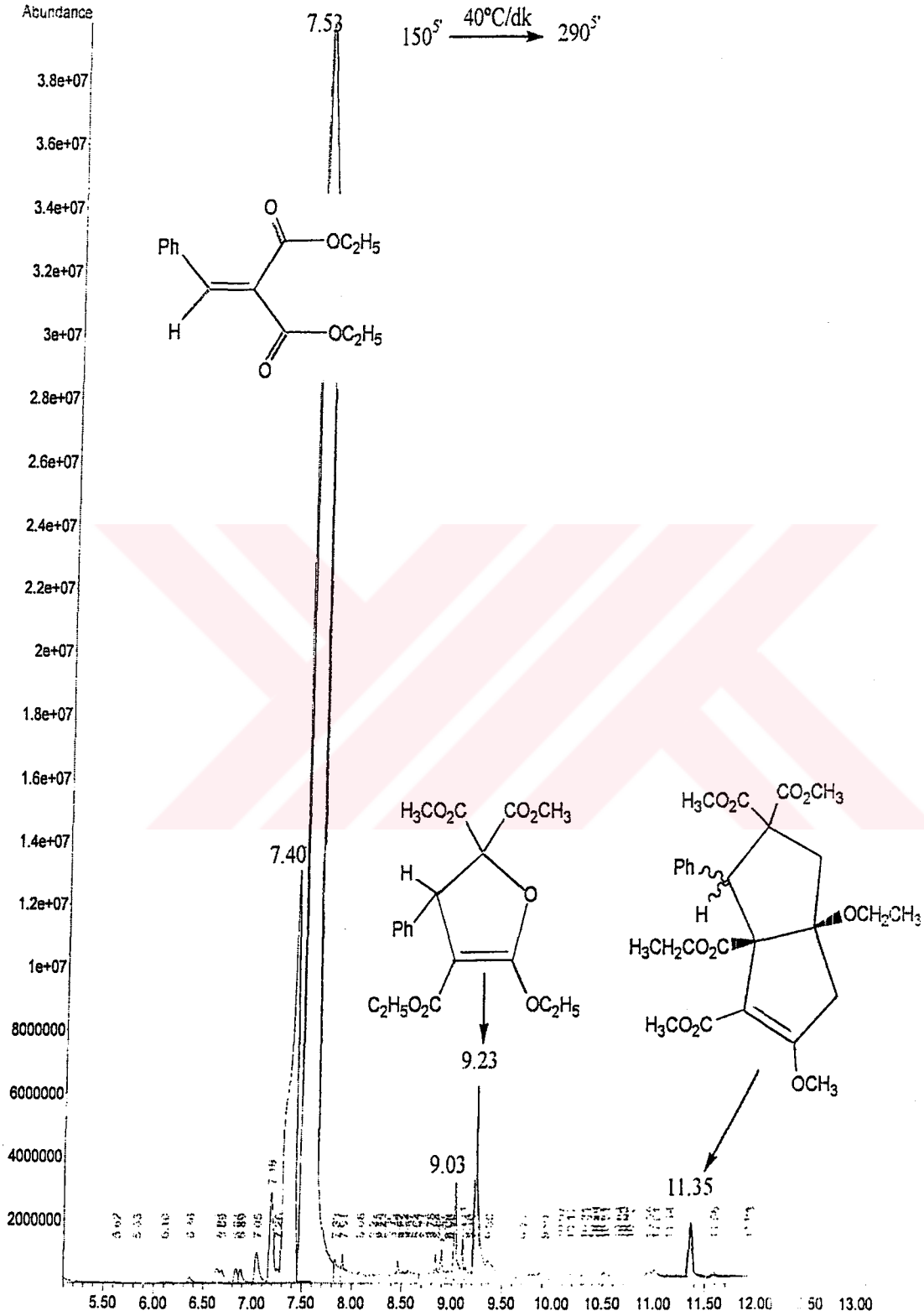
Ek 36. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra

Rt: 15.19 ve 16.69'daki pikin MS analizi

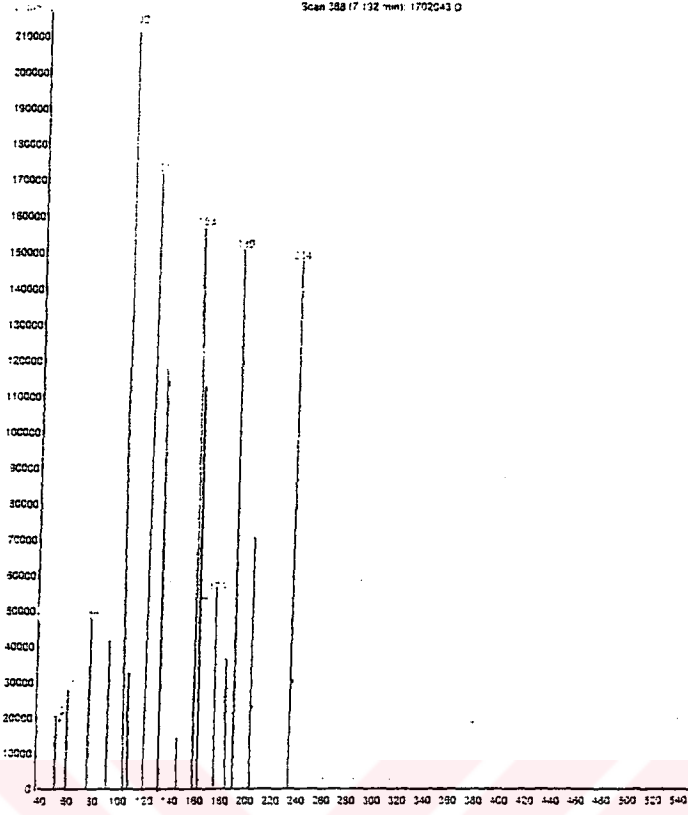


Ek 37. 3-Asetilkumarin ve DMDM reaksiyonunda tüm DMDM damladıktan sonra

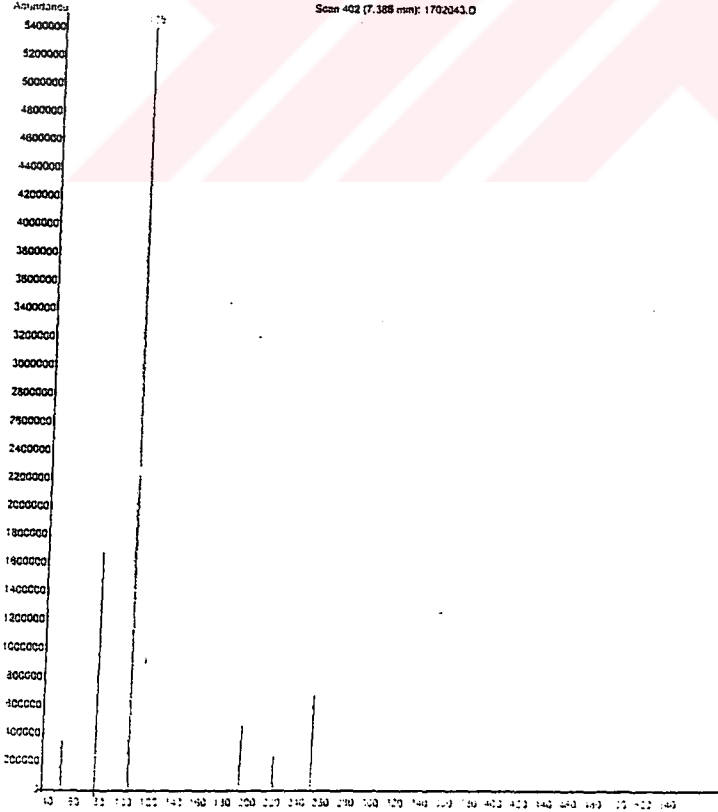
Rt: 17.56'daki pikin MS analizi



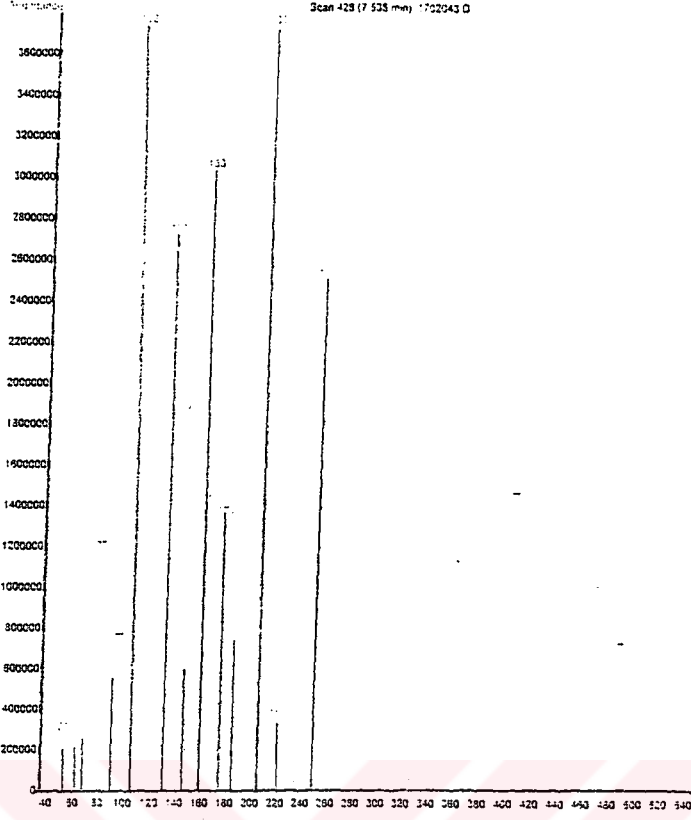
Ek 38. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra alınan numunenin GC-MS analizi



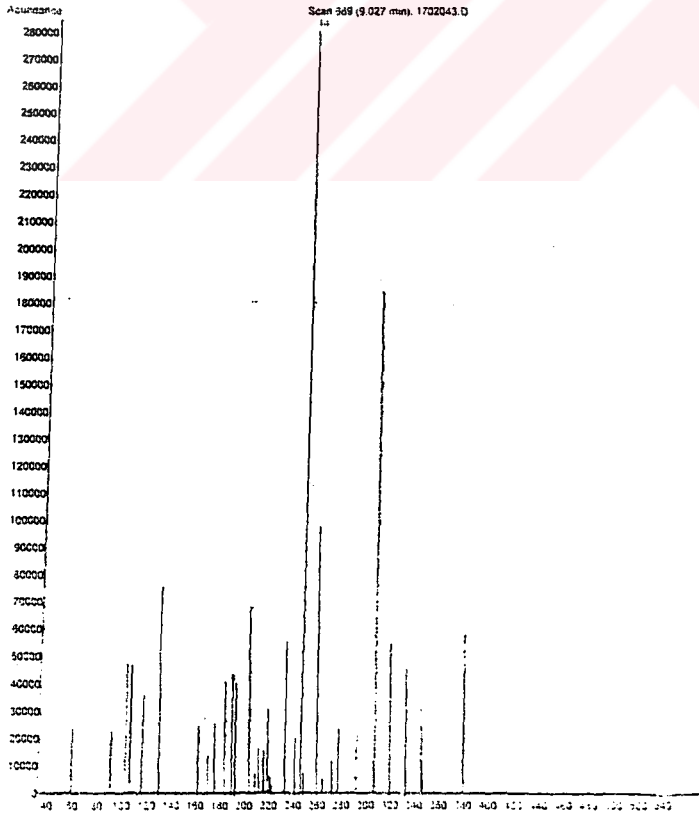
Ek 39. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 7.19'daki pikin MS analizi



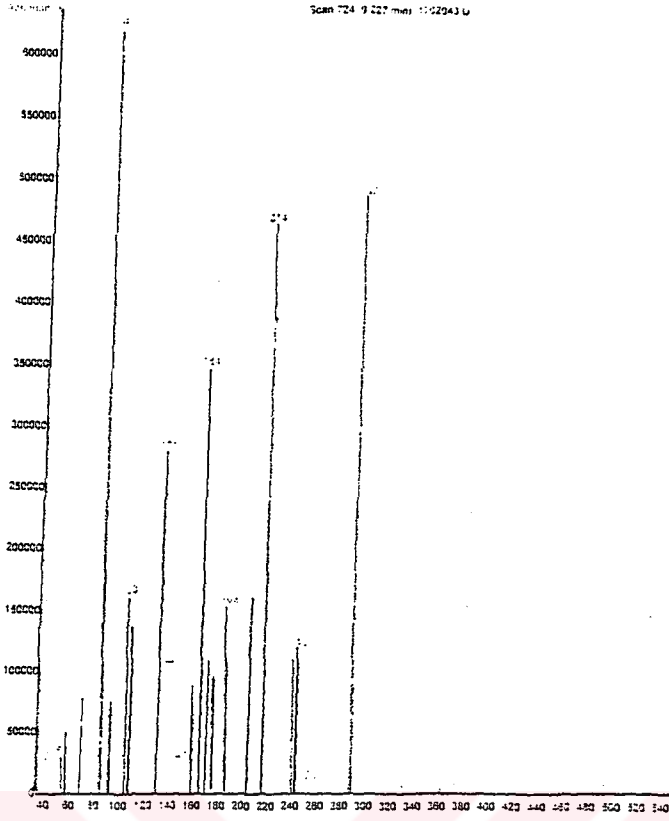
Ek 40. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 7.37'deki pikin MS analizi



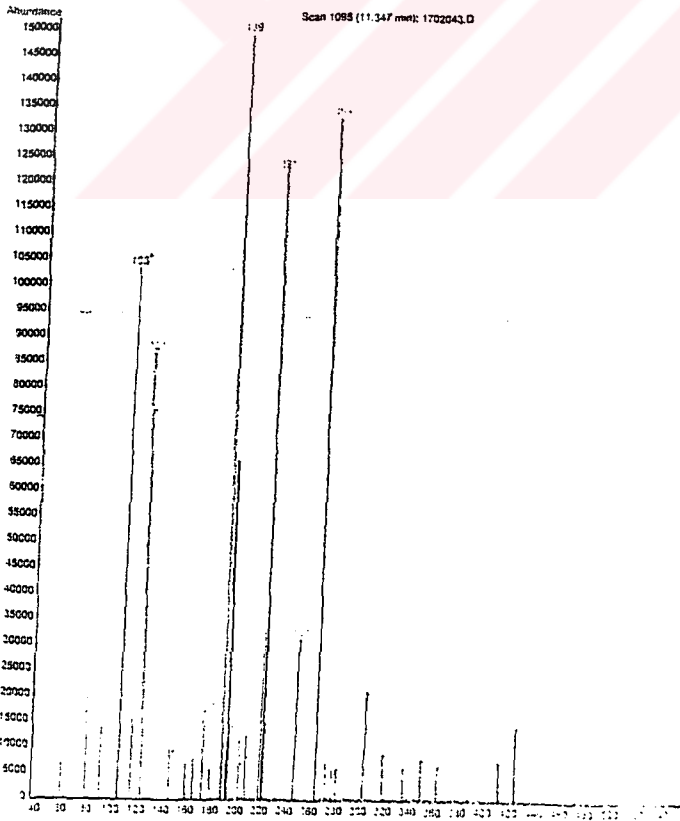
Ek 41. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 7.53'deki pikin MS analizi



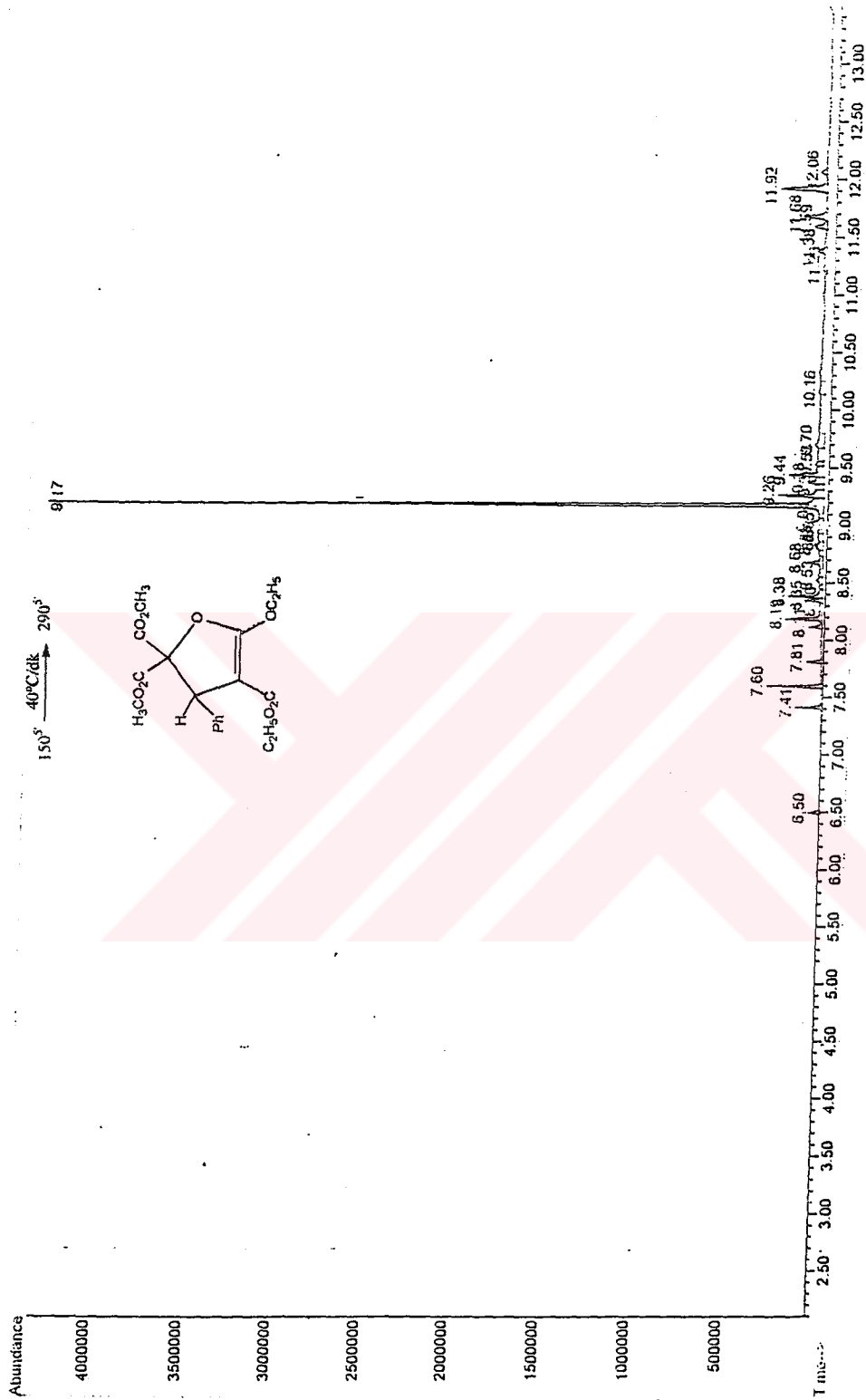
Ek 42. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 9.03'teki pikin MS analizi



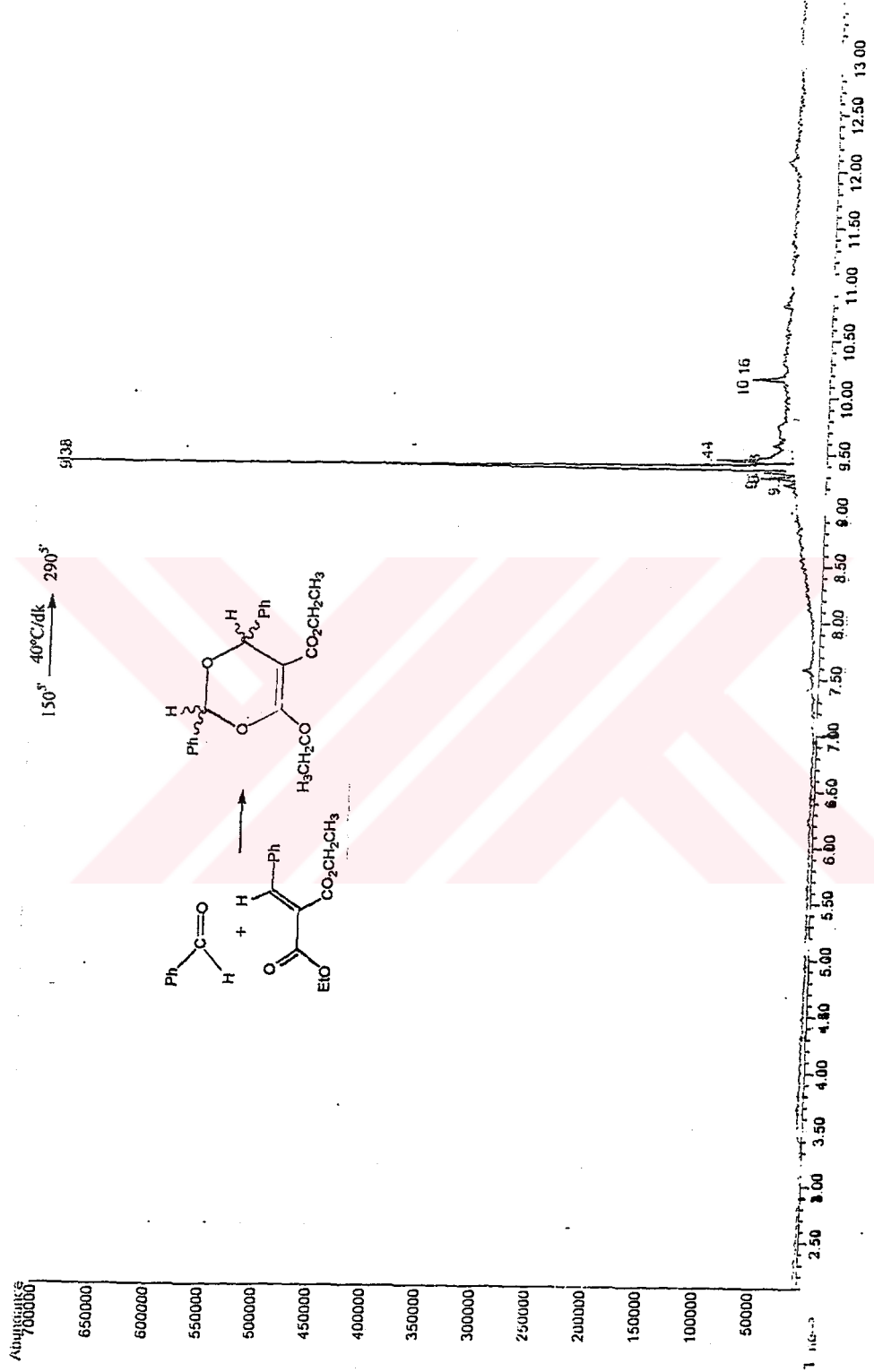
Ek 43. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 9.23'teki pikin MS analizi



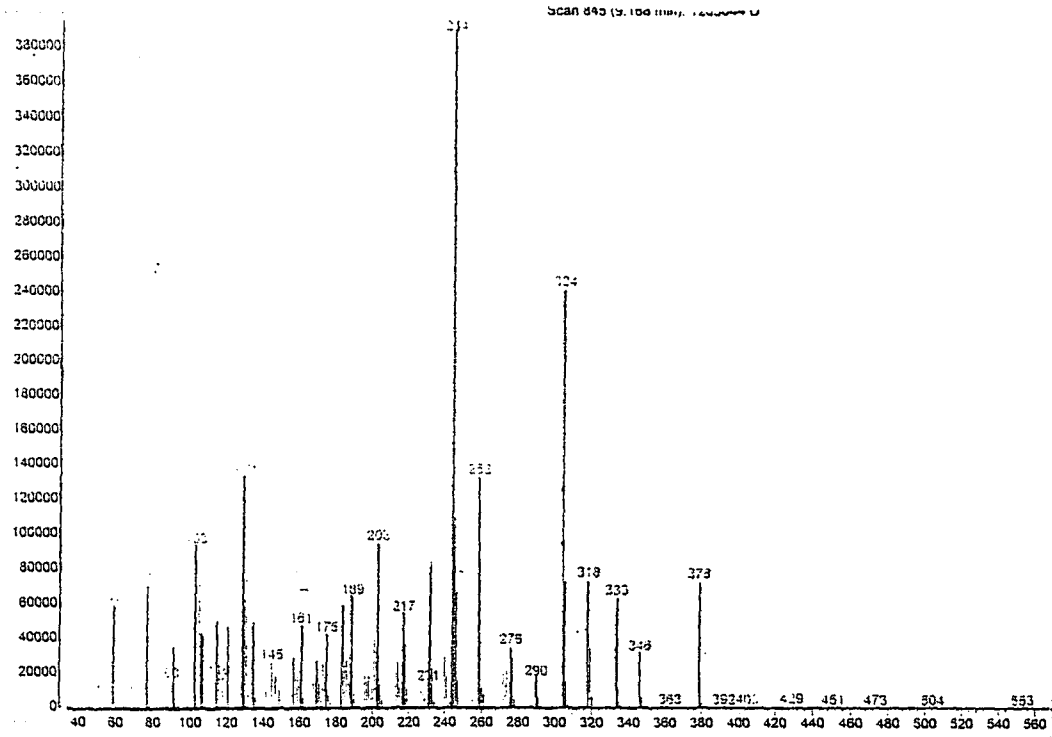
Ek 44. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra Rt: 11.347'deki pikin MS analizi



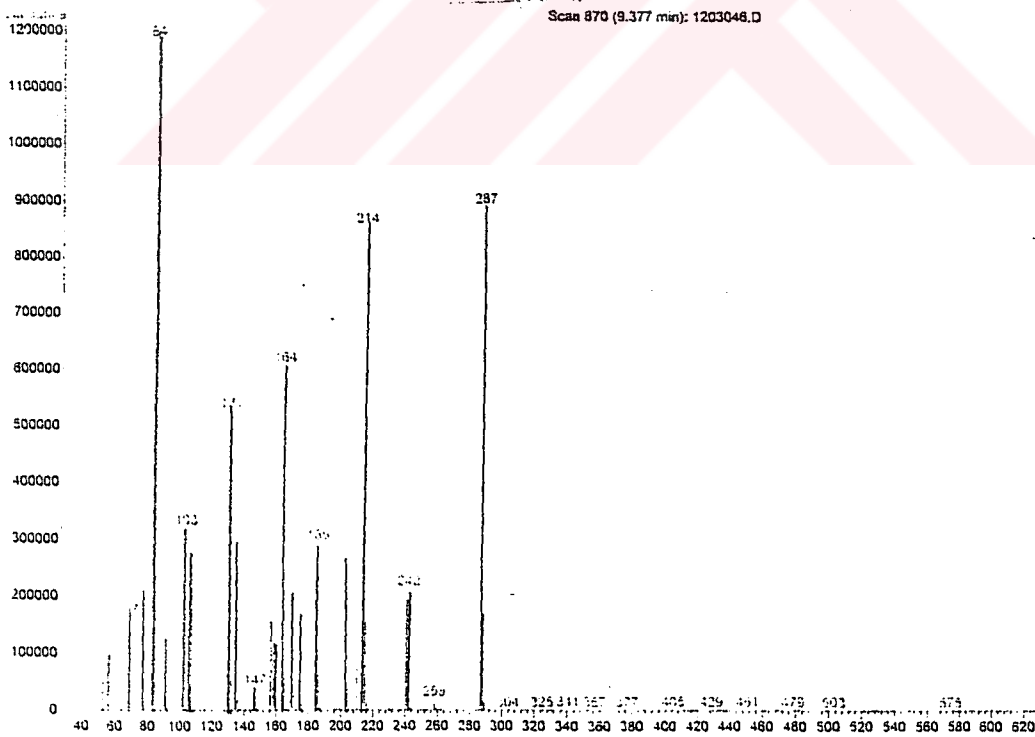
Ek 45. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra yapılan kolon kromatografisinde 15-20. fraksiyonların GC-MS analizi



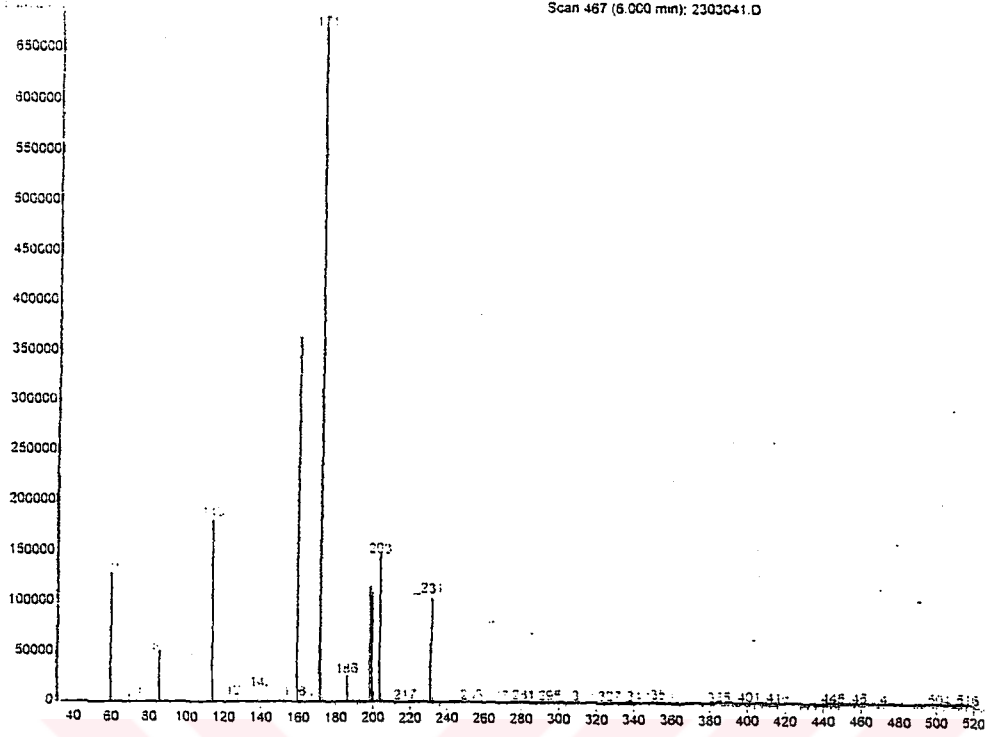
Ek 46. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun 1/3'i damladıktan sonra yapılan kolon kromatografisinde 57-64. fraksiyonların GC-MS analizi



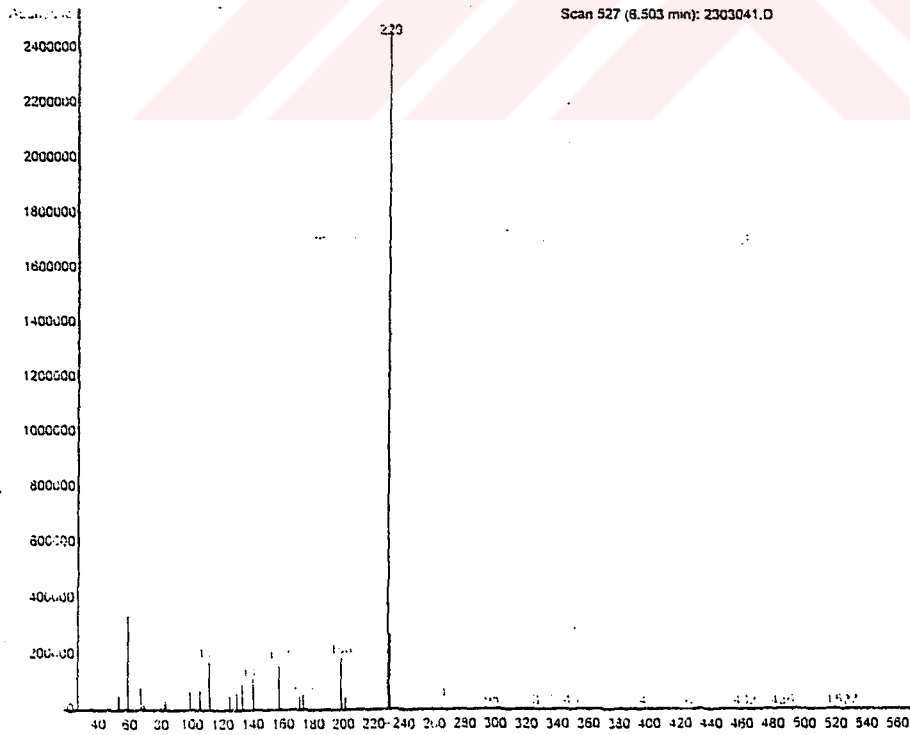
Ek 47. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda toplanan 15-20. fraksiyonda
Rt: 9.17'deki pikin MS analizi



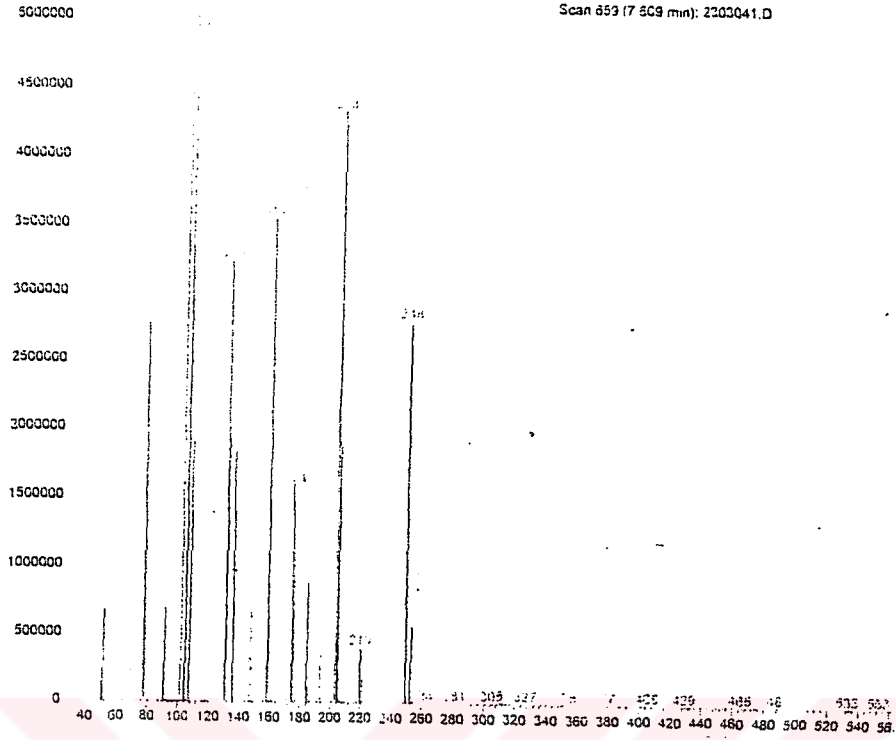
Ek 48. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda toplanan 57-64. fraksiyonda
Rt: 9.38'deki pikin MS analizi



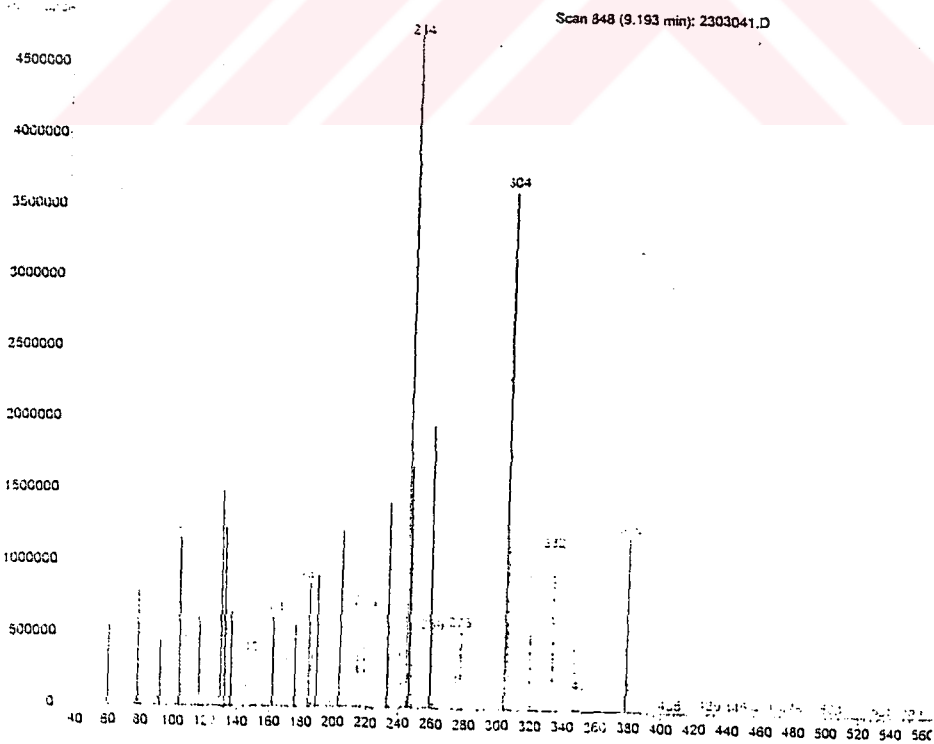
Ek 50. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numune de Rt: 6.00'daki pikin MS analizi



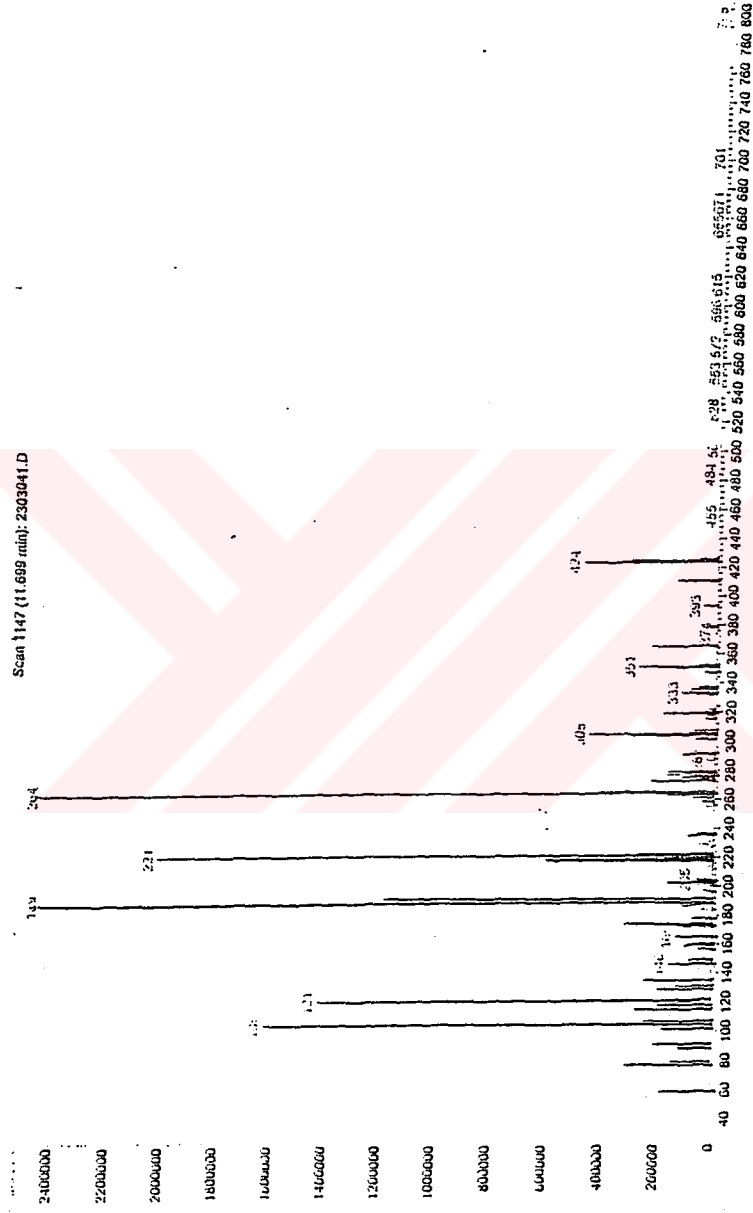
Ek 51. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numune de Rt: 6.50'deki pikin MS analizi



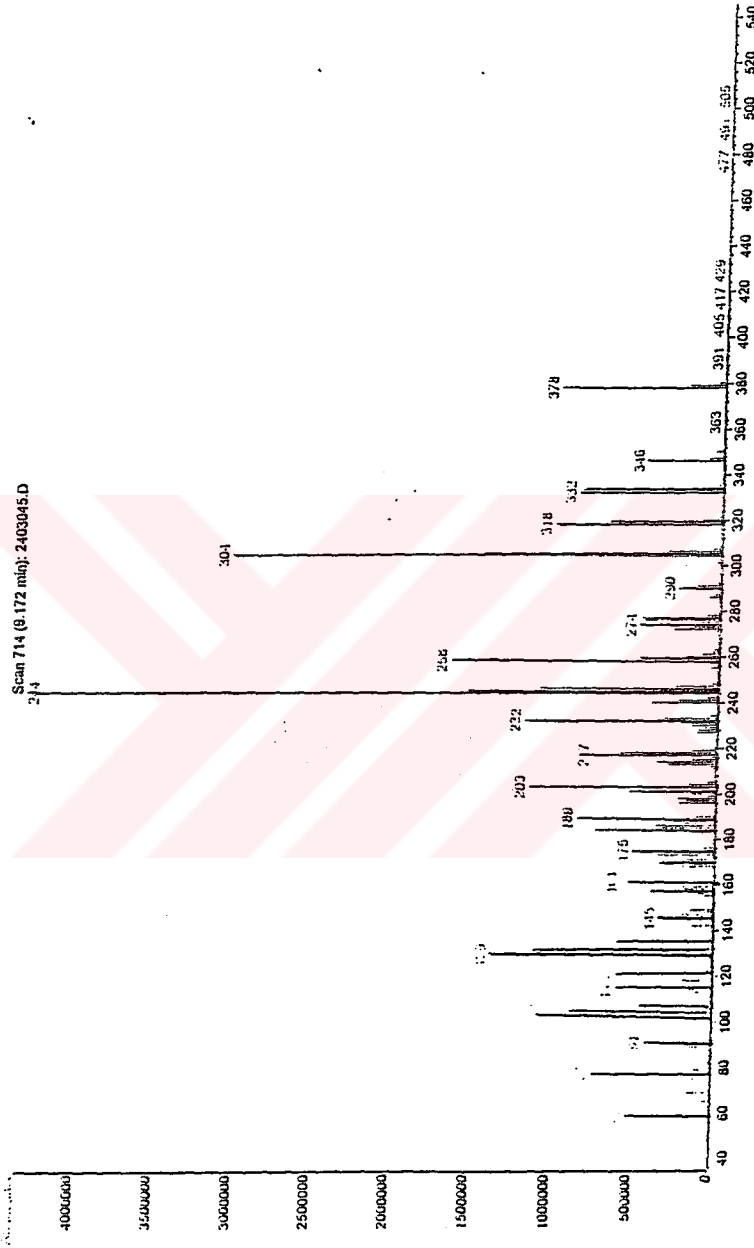
Ek 52. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numunede Rt: 7.61'deki pikin MS analizi



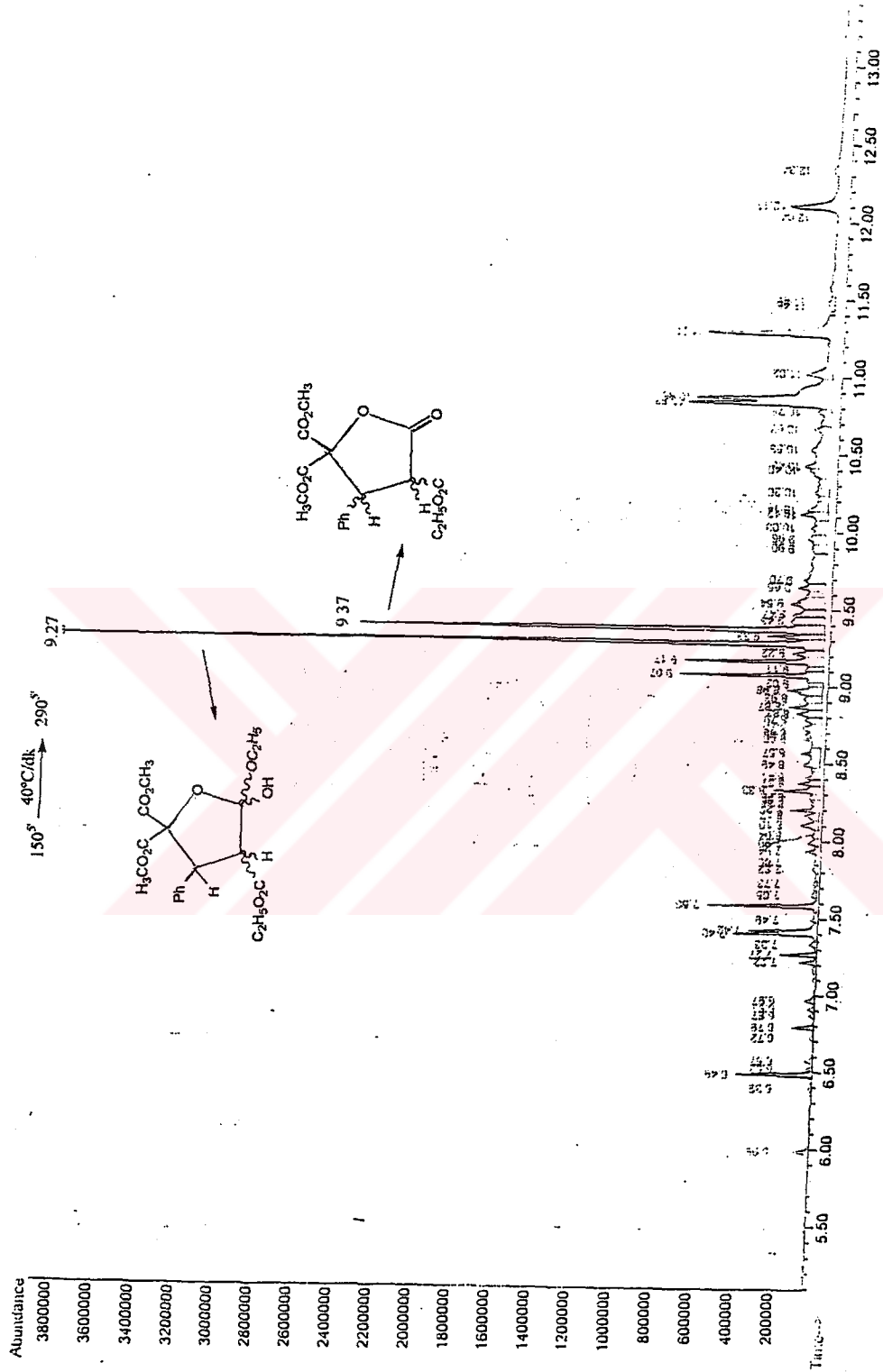
Ek 53. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numunede Rt: 9.19'deki pikin MS analizi



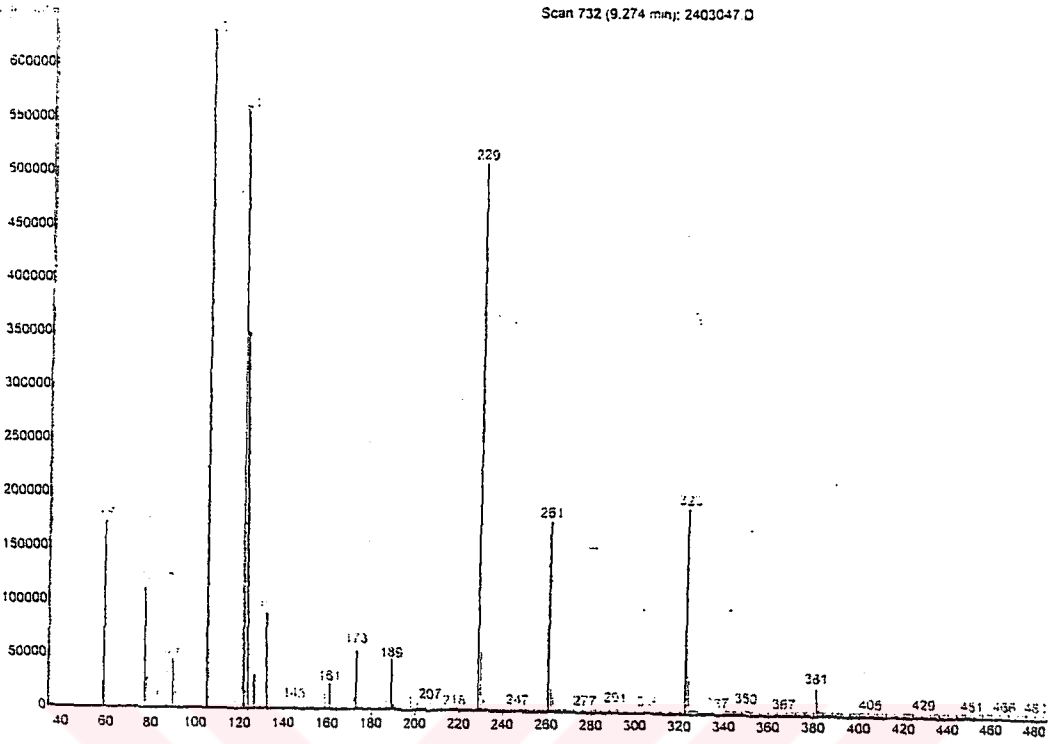
Ek 54. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tamamı damladıktan sonra alınan ham numune de Rt: 11.7'deki pikin MS analizi



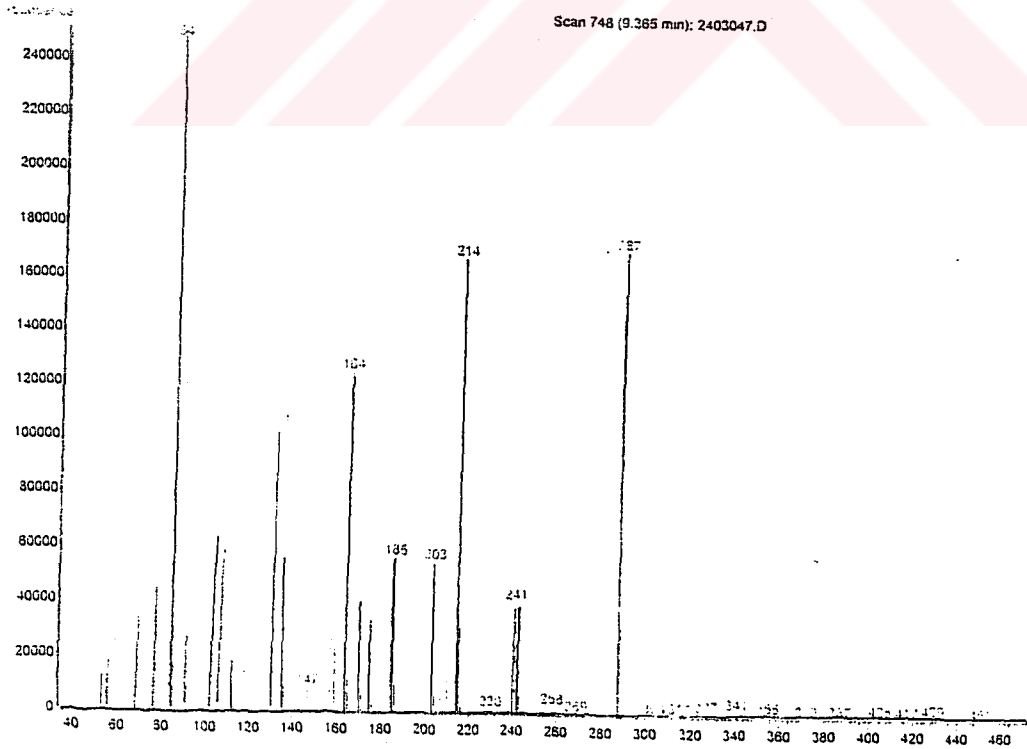
Ek 56. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 20-31. fraksiyonda Rt: 9.17'deki pikin MS analizi



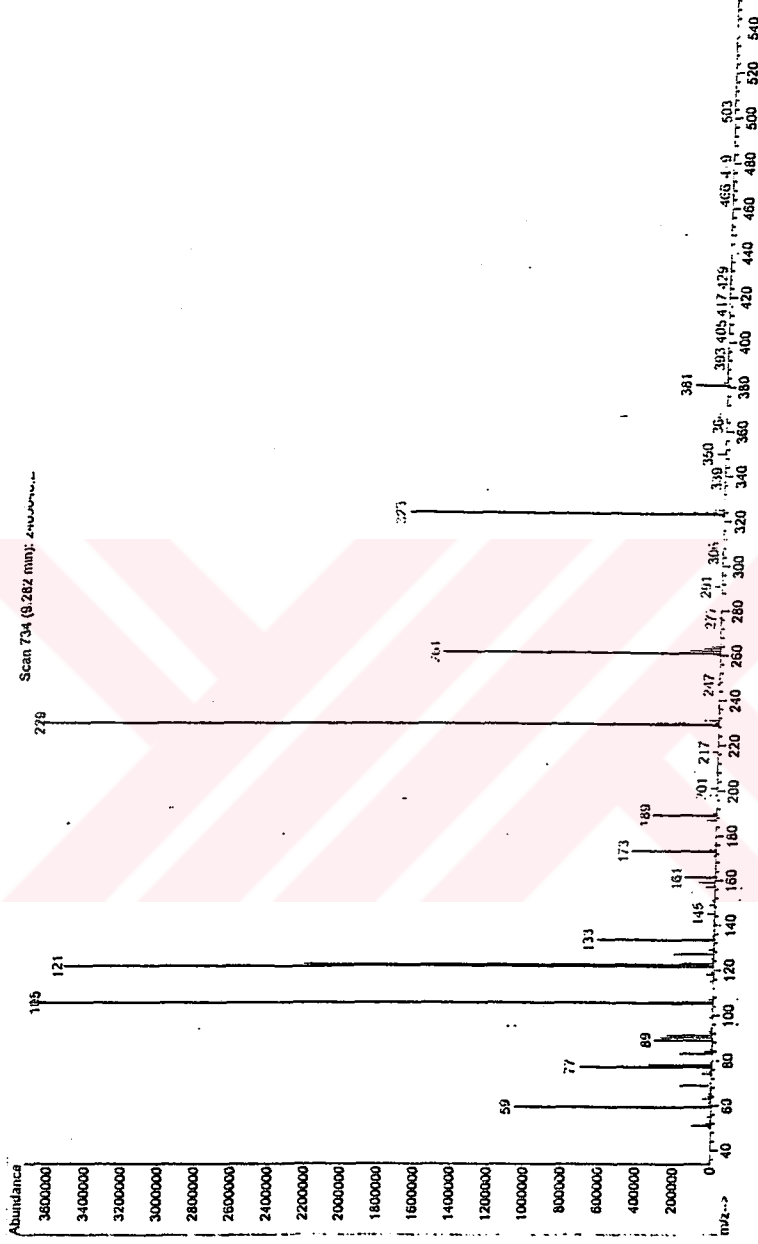
Ek 57. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra yapılan kolon kromatografisinde 42-57. fraksiyonların GC-MS analizi



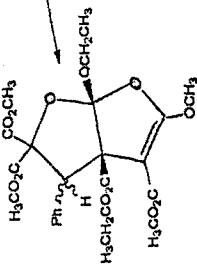
Ek 58. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 42-57. fraksiyonda Rt: 9.27'deki pikin MS analizi

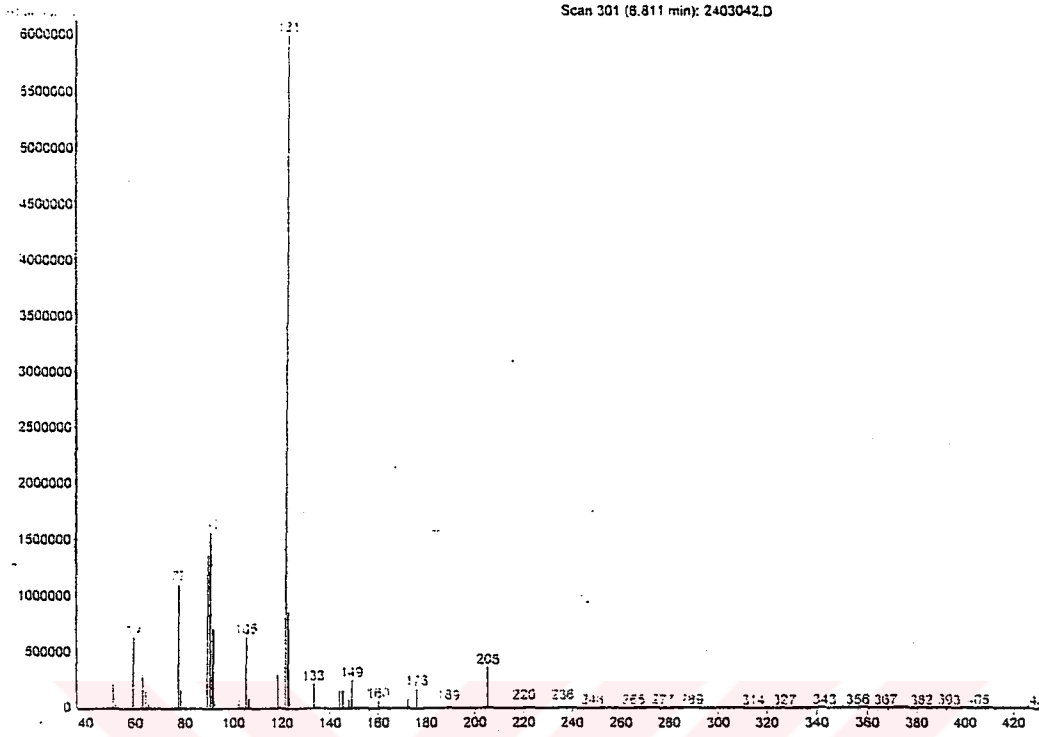


Ek 59. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 42-57. fraksiyonda Rt: 9.37'deki pikin MS analizi

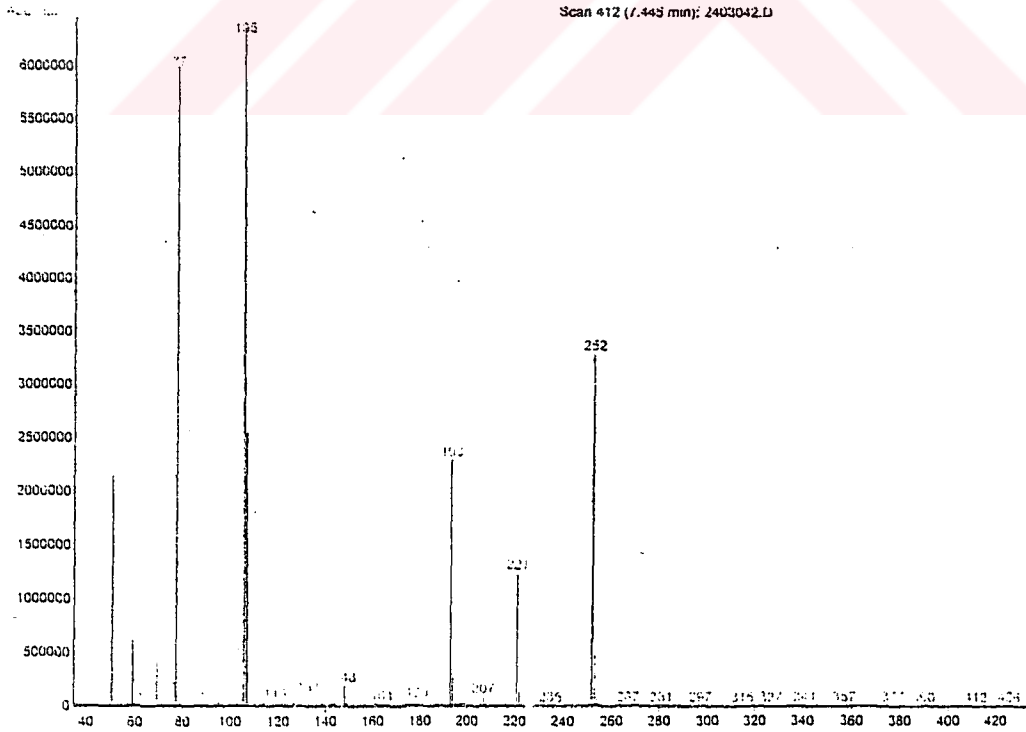


Ek 61. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 58-77. fraksiyonda Rt: 9.28'deki pikin MS analizi

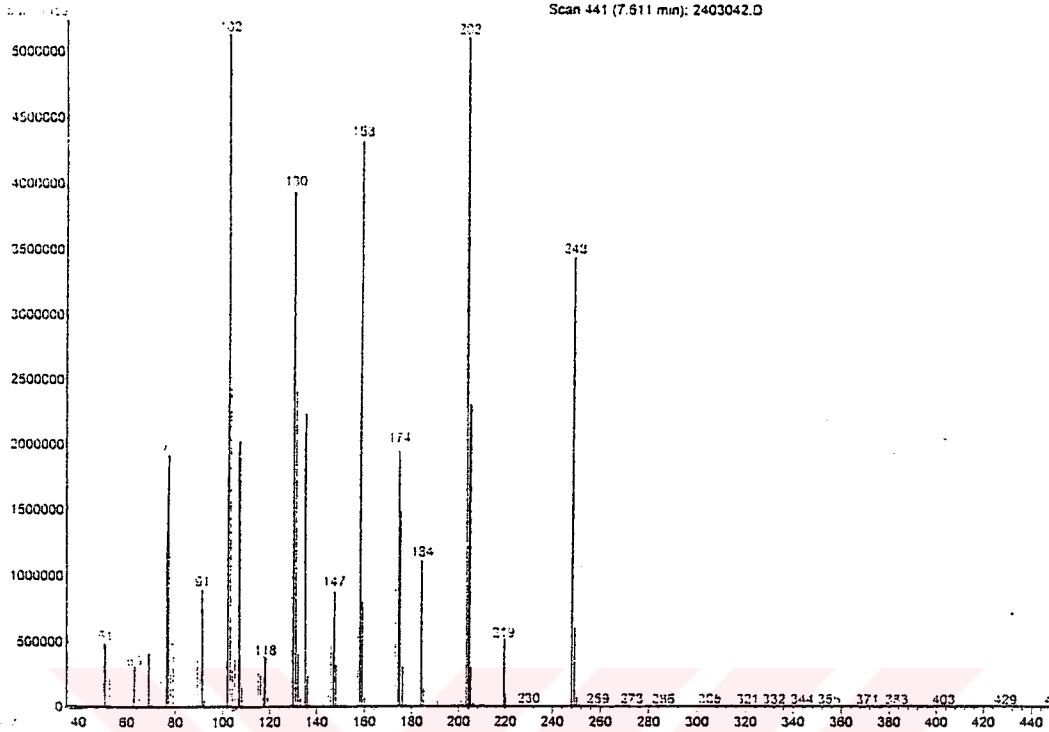




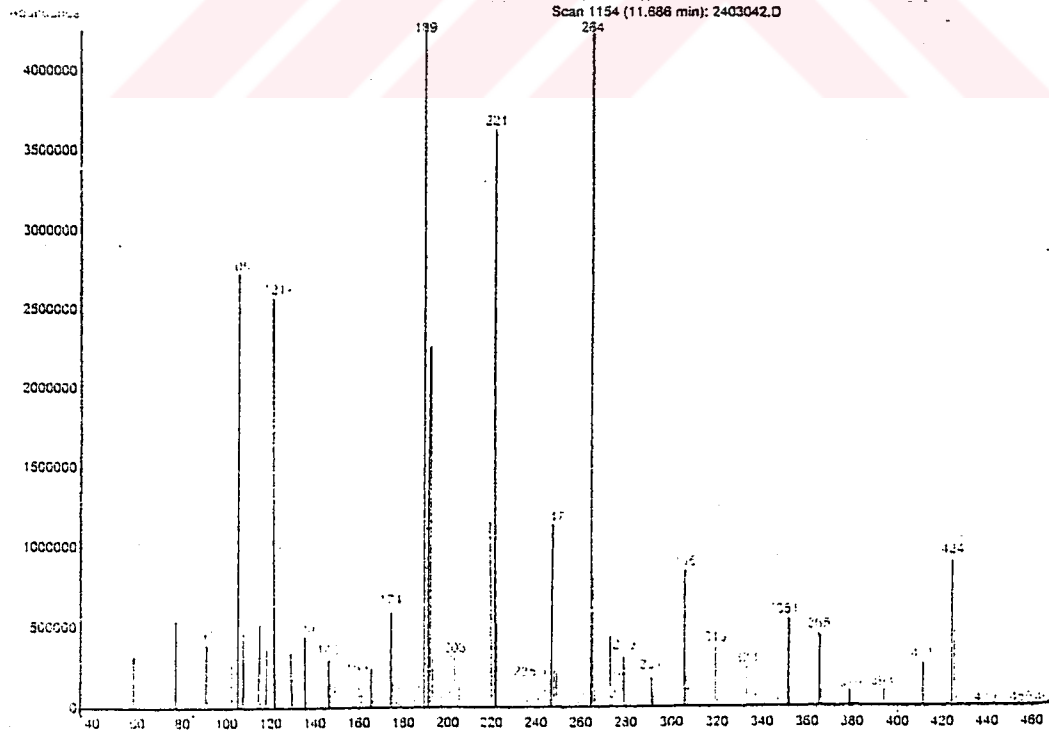
Ek 63. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 8-9. fraksiyonda Rt: 6.81' deki pikin MS analizi



Ek 64. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 8-9. fraksiyonda Rt: 7.45'teki pikin MS analizi



Ek 65. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 8-9. fraksiyonda Rt: 7.61'deki pikin MS analizi



Ek 66. Dietilbenzalmalonat ve DMDM reaksiyonunda diazonun tümü damladıktan sonra 8-9. fraksiyonda Rt: 11.69'daki pikin MS analizi

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında İstanbul'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimine İstanbul'da devam etti. 1998 yılında Fenerbahçe Lisesi'nden mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'nde lisans öğrenimine başladı. 2002 yılında lisans öğrenimi tamamlayıp aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimyagerlik programına kayıt olarak yüksek lisans yapmaya başladı. Şubat 2003'te Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı. Halen aynı görevine devam etmektedir.

