

T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBEN TRANSFER REAKSİYONLARI İLE
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Şule ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökçe MEREY

AĞUSTOS 2019
ÇORUM

**KARBEN TRANSFER REAKSİYONLARI İLE HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Şule ŞAHİN

**Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

Yüksek Lisans Tezi

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gökçe MEREY**

Çorum 2019

Şule ŞAHİN tarafından hazırlanan “Karben Transfer Reaksiyonları ile Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 05/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hümevra MERT BALABAN*

Doç. Dr. Gökçe MEREY**

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YAMAN



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 12/09/2019 tarihli ve 2019/202.. sayılı kararı ile Şule... ŞAHİN.....'ın Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Doç. Dr. Cengiz BAYKASOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

* Jüri Başkanı

** Tez danışmanı

TEZ BEYANI

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı beyan ederim.

Şule ŞAHİN

KARBEN TRANSFER REAKSİYONLARI İLE HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Şule ŞAHİN

HİTİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

Farklı fonksiyonel gruplara sahip heterosiklik bileşiklerin sentezi organik kimyada önemli bir rol oynamaktadırlar. Doğal pek çok bileşiğin ve ilaç etken maddelerinin anahtar yapısını heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Bu tür bileşiklerin sentezi için pek çok yöntem bulunmakla birlikte, diazo bileşiklerinin metal katalizörler varlığında karben transfer reaksiyonları, hedefli bileşiklerin tek aşamada sentezi için oldukça avantajlı bir yöntemdir. Özellikle konjuge karbonil bileşiklerinin substrat olarak kullanılması ile kullanılan katalizör cinsi ve reaksiyon koşullarına bağlı olarak farklı heterosiklik bileşiklerin hedefli olarak sentezi mümkün olmaktadır.

Bu tez çalışmasında farklı fonksiyonel gruplar içeren ve uygun konformasyonlara sahip α,β -konjuge amidlerin etil diazoasetat ile rodyum asetat varlığında reaksiyonları incelenmiş olup reaksiyon ürünleri değerlendirilmiştir. Reaksiyonlar sonrası ürünlerin özellikle 1,5-elektrosiklik halka kapanması, [2+1] siklokatalıma (siklopropanlaşma) veya C-H arayagirme reaksiyonları ile oluşması beklenmektedir. Çalışmanın amacı kullanılan konjuge amid bileşiğindeki fonksiyonel gruplara ve koşullara bağlı olarak hangi reaksiyonların tercih edildiğini anlamak, oluşan ürünleri karakterize etmek ve literatürde daha önce yer almayan, biyolojik aktivite potansiyeline sahip yeni türevlerin sentezidir.

Anahtar Kelimeler: Karben, diazokarbonil, konjuge amid, rodyum asetat

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS VIA CARBENE TRANSFER REACTIONS

Sule SAHIN

HİTİT UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

The synthesis of heterocyclic compounds having different functional groups plays an important role in organic chemistry. Heterocyclic compounds constitute the key structure of many natural compounds and active pharmaceutical ingredients. Although there are different methods for the synthesis, carbene transfer reactions of diazo compounds in the presence of metal catalysts are highly advantageous for the synthesis of the targeted compounds with a single step. By using conjugated carbonyl compounds as substrates, targeted synthesis of different heterocyclic compounds is possible depending on the type of catalyst and reaction conditions used.

In this thesis, the reactions of α , β -conjugated amides containing different functional groups with suitable conformations in the presence of ethyl diazoacetate and rhodium acetate catalyst were investigated and reaction products were evaluated. After the reactions, the products are expected to be formed, in particular, by 1,5-electrocyclic ring closure, [2 + 1] cycloaddition (cyclopropanation) or C-H insertion reactions.

The aim of the study is to understand which reactions are preferred depending on the functional groups of the conjugated amide and conditions, to characterize the products formed and to synthesize new derivatives with biological activity potential, which have not been previously reported in the literature.

Keywords: Carbene, diazocarbonyl, conjugated amide, rhodium acetate

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam Doç. Dr. Gökçe MEREY'e, çok teşekkür ederim.

Gerektiğinde deneylerimi ve analizlerimi gerçekleştirmem için laboratuvarlarını kullanmamı sağlayan İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a, Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü üye ve çalışanlarına, Hitit Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üye ve yardımcılara, tez çalışmalarım boyunca destek veren arkadaşım Demet ONAR'a, tez çalışmalarım boyunca destekleyen sevgili Başar ARDAL'a ve bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileri ve hoşgörleriyle her zaman yanımda olan aileme tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. TEORİK KISIM.....	2
2.1 Karben Oluşumu.....	2
2.2 Katalitik Diazo Reaksiyonları	3
2.2.1 Elektrosiklik reaksiyonlar	3
2.2.2 Siklokatalım reaksiyonları	9
2.2.3 C-H Arayagirme reaksiyonları.....	11
2.2.4 Siklopropanlaşma reaksiyonu	13
2.3 Diazo Reaksiyonlarına Katalizörün Etkisi	16
2.3.1 Bakır katalizörler	17
2.3.2 Rodyum katalizörler	18
3. DENEYSEL KISIM.....	20
3.1 Kullanılan Cihaz ve Teknikler	20
3.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	20
3.3 Konjuge Amid Bileşiklerin Sentezi.....	21

3.4 Konjuge Amid Bileşiklerinin Etildiazoasetat ile Katalitik Reaksiyonları.....	21
3.4.1 <i>N,N</i> -Difenilsinnamamid (6) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon.....	22
3.4.2 (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon.....	22
3.4.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon.....	23
3.4.4 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon.....	24
3.4.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon.....	25
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	26
4.1 Konjuge Amid Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular.....	26
4.1.1 <i>N,N</i> -Difenilsinnamamid (6) sentezinin incelenmesi.....	27
4.1.2 (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (7) Sentezinin İncelenmesi.....	29
4.1.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezinin incelenmesi	30
4.1.4 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) sentezinin incelenmesi.....	32
4.1.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) sentezinin incelenmesi	34
4.2 Etildiazoasetat İle Gerçekleştirilen Katalitik Reaksiyonların İncelenmesi	36
4.2.1 <i>N,N</i> -Difenilsinnamamid (6) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi	37
4.2.2 (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi	45
4.2.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi.....	54
4.2.3 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi.....	65

4.2.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi.....	67
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ	86



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Sentezlenen konjuge amid bileşikleri ve sentez verimleri.....	27



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Konjuge amidlerin katalitik diazo reaksiyonları.....	1
Şekil 2.1. Karbenler ve oluşturdıkları metal kompleks tipleri.....	3
Şekil 2.2. Isısal olarak gerçekleşen [1,5]- elektrosiklik halka açılması.....	4
Şekil 2.3. Isısal olarak gerçekleşen [1,5]- elektrosiklik halka kapanması.....	5
Şekil 2.4. Diazo bileşiklerinin elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu.....	5
Şekil 2.5. İlid oluşumu.....	6
Şekil 2.6. [1,5]-Elektrosiklik halka kapanması ile furan sentezi.....	6
Şekil 2.7. Konjuge karbonil bileşiklerinde s-cis ve s-trans yapıları.....	7
Şekil 2.8. Konjuge keton ve aldehitlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonları.....	7
Şekil 2.9. Konjuge esterlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonları.....	8
Şekil 2.10. Furofuran türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.11. Diels-Alder reaksiyonunun şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.12. 1,3-dipol yapıları.....	10
Şekil 2.13. Siklokatılma reaksiyonlarına ait şematik gösterim.....	10
Şekil 2.14. Ekso- ve endo-brevicomin sentezi.....	11
Şekil 2.15. C-H arayagirme reaksiyonlarının şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.16. Öngörülen C-H arayagirme reaksiyonu mekanizması.....	12
Şekil 2.17. C-H-arayagirme reaksiyonlarında seçicilik.....	13
Şekil 2.18. Farklı heteroatomlarla reaksiyon tercihi.....	13
Şekil 2.19. Siklopropanlaşma reaksiyonlarında çift bağa bağlı grupların etkisi.....	14
Şekil 2.20. Paladyum (II) katalizörü varlığında siklopropanlaşma reaksiyonu.....	14
Şekil 2.21. Siklopropanlaşma mekanizması.....	15

Şekil	Sayfa
Şekil 2.22. İlid oluşumu üzerinden yürüyen siklopropanlaşma reaksiyonları.....	15
Şekil 2.23. Metal katalizörün elektrofil gibi davranarak diazo bileşiğine katılması.....	17
Şekil 2.24. Dirodyum(II)tetrasetat katalizörünün yapısı.....	18
Şekil 3.1. Konjuge amid bileşiklerinin sentezi.....	21
Şekil 3.2. N,N-Difenilsinnamamid (6) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	22
Şekil 3.3. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	23
Şekil 3.4. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	24
Şekil 3.5. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	24
Şekil 3.6. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	25
Şekil 4.1. Konjuge amid bileşiklerinin s-cis ve s-trans yapıları.....	26
Şekil 4.2. N,N-Difenilsinnamamid (6) sentezi.....	27
Şekil 4.3. Sentezlenen 6 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	28
Şekil 4.4. Sentezlenen 6 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	28
Şekil 4.5. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) sentezi.....	29
Şekil 4.6. Sentezlenen 7 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	29
Şekil 4.7. Sentezlenen 7 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.8. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezi.....	30
Şekil 4.9. Sentezlenen 8 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 4.10. Sentezlenen 8 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	32
Şekil 4.11. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) sentezi.....	32
Şekil 4.12. Sentezlenen 9 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	33

Şekil	Sayfa
Şekil 4.13. Sentezlenen 9 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.14. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) sentezi.....	34
Şekil 4.15. Sentezlenen 10 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.16. Sentezlenen 10 No'lu bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.17. <i>N,N</i> -Difenilsinnamamid (6) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	37
Şekil 4.18. <i>N,N</i> -Difenilsinnamamid (6) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	38
Şekil 4.19. Rt: 16,52 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	38
Şekil 4.20. Rt: 18,54 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	39
Şekil 4.21. Rt: 19,98 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	40
Şekil 4.22. <i>N,N</i> -Difenilsinnammid reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı.....	41
Şekil 4.23. <i>N,N</i> -Difenilsinnammid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	42
Şekil 4.24. <i>N,N</i> -Difenilsinnammid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait ¹ H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.25. <i>N,N</i> -Difenilsinnammid reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	44
Şekil 4.26. <i>N,N</i> -Difenilsinnammid reaksiyonunda 4. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	45
Şekil 4.27. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (7) ve etildiazoasetat reaksiyonu	46
Şekil 4.28. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid (7) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı	47
Şekil 4.29. Rt: 12,98 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	47
Şekil 4.30. Rt: 13,48 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	48
Şekil 4.31. Rt: 15,16 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	49
Şekil 4.32. Rt: 16,38 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	49

Şekil	Sayfa
Şekil 4.33. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı.....	50
Şekil 4.34. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı	51
Şekil 4.35. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	52
Şekil 4.36. (E)- <i>N,N</i> -Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 4. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	53
Şekil 4.37. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	54
Şekil 4.38. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	55
Şekil 4.39. Rt: 7,74 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	56
Şekil 4.40. Etil diazoasetatın oluşturduğu dimerin yapısı ve parçalanma modeli.....	57
Şekil 4.41. Rt: 13,43 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	57
Şekil 4.42. Rt: 13,97 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	58
Şekil 4.43. Rt: 14,35 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	59
Şekil 4.44. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı.....	60
Şekil 4.45. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	61
Şekil 4.46. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	62
Şekil 4.47. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait ¹ H-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.48. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 4. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	64
Şekil 4.49. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	65

Şekil	Sayfa
Şekil 4.50. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	66
Şekil 4.51. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on reaksiyonundan elde edilen fraksiyonların toplu GC kromatogramları.....	67
Şekil 4.52. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ve etildiazoasetat reaksiyonu.....	68
Şekil 4.53. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı.....	69
Şekil 4.54. Rt: 13,05 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	70
Şekil 4.55. Lakton bileşiğine ait kütle analizi.....	70
Şekil 4.56. Rt: 13,43 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	71
Şekil 4.57. Rt: 14,49 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	72
Şekil 4.58. Rt: 15,38 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	73
Şekil 4.59. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı.....	74
Şekil 4.60. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	75
Şekil 4.61. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı.....	76
Şekil 4.62. Rt: 16,34 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu.....	77
Şekil 4.63. Rt: 16,34 dk'da gelen bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

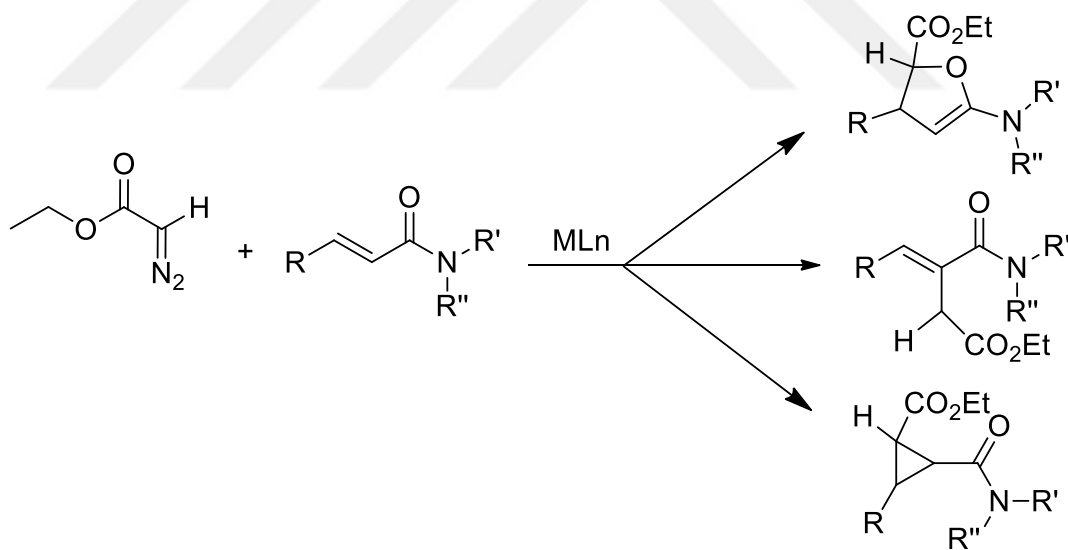
Kısaltmalar

IR	İnfrared (kızılötesi)
$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
GC	Gaz Kromatografisi
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	Bakır Asetilasetonat
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	Rodyum Asetat Dimeri

1. GİRİŞ

Fonksiyonel ve yapısal olarak karmaşık heterosiklik yapıların sentezi için uygun substratlara karbon transferi oldukça yararlı bir araçtır. Özellikle elektrosiklik halka kapanması, siklokatılma, arayagirme reaksiyonları gibi reaksiyonlarla sentezi birkaç aşama gerektirebilecek dihidrofuran (Bernard ve ark., 2005), oksiran (Aggarwal ve ark., 2003), siklopropan (Lebel ve ark., 2003), dioksol (Alonso ve ark., 1985), dihidrobenzoksepin (Lautens ve ark., 2002) ve benzeri türevlerin sentezi mümkün olmaktadır. Bu reaksiyonlarda uygulanan koşullara bağlı olarak enantiyoselektif sentezler söz konusudur.

Çalışma kapsamında uygun yapıda konjuge amid türevlerinin, etil diazoasetat ile metal katalizör varlığında reaksiyonları gerçekleştirilmiş (Şekil 1.1) ve reaksiyon ürünleri incelenmiştir.



Şekil 1.1. Konjuge amidlerin katalitik diazo reaksiyonları

Yapıda bulunan farklı fonksiyonel gruplara göre ürün oluşumunu etkileyen parametreler değerlendirilmiş ve daha önce literatürde yer almayan yeni türevlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

2. TEORİK KISIM

Diazo bileşikleri, organik sentez alanında oldukça dikkat çekici ve çok yönlü yapı taşlarıdır. Bu bileşiklerin termal veya fotokimyasal olarak bozunması ile moleküler azot ayrılır ve karben oluşumu sağlanır (Regitz ve Maas, 1986). Çeşitli metal katalizörler varlığında diazo bileşikleri, metal-karben kompleksleri üzerinden arayagirme, siklopropanlaşma veya ylid oluşumu üzerinden farklı reaksiyonları verebilir (Padwa ve Krumpal, 1992; Doyle ve ark., 1998; Davies ve Beckwith, 2003; Wee, 2006). Bu reaksiyonların kemo-, regio- ve stereoselektivitesinin incelenmesi organik sentez açısından büyük öneme sahiptir.

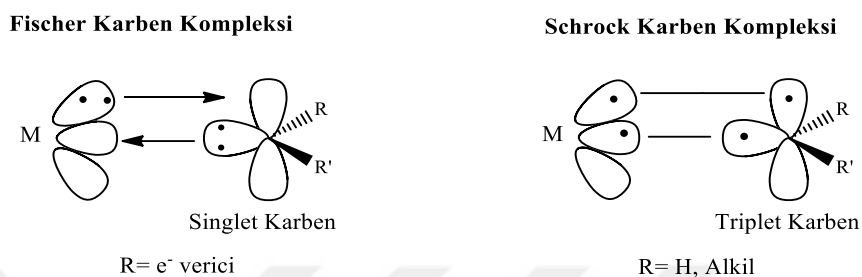
2.1 Karben Oluşumu

İlk olarak 1903 yılında Eduard Buchner'in tolüen ve etil diazoasetatın siklopropanlaşması ile ilgili çalışmaları sırasında fark edilen karbenler, karbonun iki bağ yaptığı, elektron eksikliği olan nötr arayıplardır (Singh, 2012). 1954 yılında Doering'in çalışmalarında oldukça yoğun bir şekilde kullanılan karbenlerin aktif bir ara ürün olarak önemi daha da artmış ve pek çok reaksiyonda, özellikle az karbon sayılı veya halka gerilimi yüksek bileşiklerin sentezinde sıklıkla kullanılmaya başlanmışlardır (Apeloig ve ark., 1983).

Karbon atomu çevresinde 6 elektron bulunduğundan karbenler, oldukça kararsız yapılarıdır, bu nedenle oluşur oluşmaz bir başka molekülle reaksiyona girerler. Elektron verici grupların bağlı olduğu karbenler daha kararlı olduklarından daha uzun süre bozunmadan kalabilir ve reaksiyonlarında nükleofilik özellik gösterirler. Karbenler, singlet ve triplet olmak üzere iki sınıfta incelenebilir.

Singlet karbenler, spin çiftleşmiş iki elektron içeren bir sp^2 orbitaline ve boş bir p orbitaline sahiptir. Singlet karbenler, etkileştikleri heteroatomların sunduğu elektron çiftlerini alarak Lewis asidi gibi davranır ve heteroatom içeren ilidlerinin oluşumunu sağlarlar (Krimse, 1971) ve geçiş metallere bağlandıklarında Fischer tipi karben komplekslerini oluştururlar (Fischer ve Maasböl, 1964). Triplet karbenler ise,

çiftleşmemiş iki ayrı elektronun yer aldığı iki p orbitaline ve R gruplarının yer aldığı sp orbitaline sahiptir, bu nedenle diradikal özellik gösterirler. Triplet karbenler, geçiş metallerine bağlandıklarında Schrock tipi karben komplekslerini oluştururlar (Schrock, 1974) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karbenler ve oluşturdukları metal kompleks tipleri

Reaksiyonlar sırasında hangi tip karbenin oluşacağı katalizörün ve substratın cinsine bağlıdır. Elektron verici gruplar varlığında karben karbonu elektron eksikliğini tamamlayarak daha kararlı olabilmektedir. Bu durumda, elektron çekici grupların bağlı olduğu karbenlerle gerçekleştirilen reaksiyonlar daha seçici ve kontrol edilebilir olmaktadır (Wanzlick ve Kleiner, 1961).

2.2 Katalitik Diazo Reaksiyonları

Diazo bileşikleri, geçiş metallerinin katalizörlüğünde metalokarben (karbenoid) ara yapısını oluştururlar. Oluşan bu reaktif arayapı çoklu bağlara katılabilir ve arayagirme reaksiyonlarını ya da ilid oluşumu üzerinden yürüten reaksiyonları verebilir (Doyle ve ark., 2010).

2.2.1 Elektrosiklik reaksiyonlar

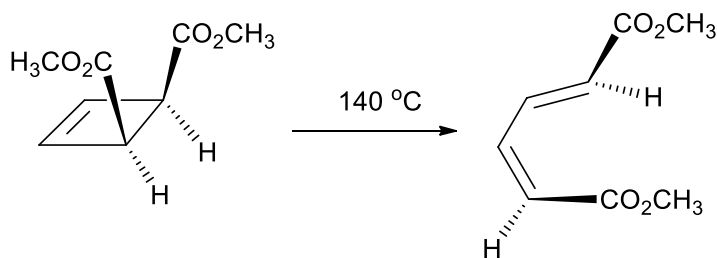
Polienlerden halka kapanması ile sikloalkenlerin oluşması veya sikloalkenlerin halka açılmasıyla, açık zincirli polienleri oluşturmaya "Elektrosiklik Reaksiyonlar" adı verilir. Bu adlandırma ilk olarak Woodward ve Hoffman tarafından yapılmıştır. Perisiklik reaksiyonlar sınıfında yer alan bu reaksiyonlarda esas olan elektronik açıdan uygun orbitallerin örtüşmesi ve çift bağ sistemi üzerinden elektron göçü ile σ -

bağlarının π -bağlarına dönüşmesidir. Orbitalerin örtüşmesinin mümkün olup olmadığı Frontier Moleküler Orbital (FMO) Teori'ye belirlenir (March ve Huisgen, 1982).

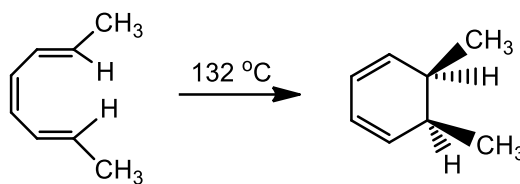
Tek ya da çoklu çift bağ içeren sistemlerin elektrosiklik halka kapanması veya açılması reaksiyonlarını hangi koşullarda vereceği FMO Teori'ye göre Woodward-Hoffmann Kuralları ile belirlenmiştir (Woodward ve Hoffmann, 1965). Bu kurallara göre:

- Reaksiyona giren yapıda $4n$ sayıda π -elektronu bulunması halinde kapanma ya da açılma, ısısal olarak koştut (konrotatorik) ve fotokimyasal kimyasal olarak karşıt (disrotatorik) dönüşlerle gerçekleşir (Şekil 2.2 ve 2.3).
- Reaksiyona giren yapıda $4n + 2$ sayıda π -elektronu bulunması halinde kapanma ya da açılma, ısısal olarak karşıt ve fotokimyasal olarak koştut (konrotatorik) dönüşlerle gerçekleşir (Anaç ve Talınlı, 2008).

Fakat yukarıdaki kurallara uymayan bir reaksiyonun da asla gerçekleşmeyeceği söylenemez. Bu tip reaksiyonların gerçekleşmesi için aktivasyon enerjisinin daha yüksek olması gerekmektedir.



Şekil 2.2. Isısal olarak gerçekleşen [1,5]- elektrosiklik halka açılması

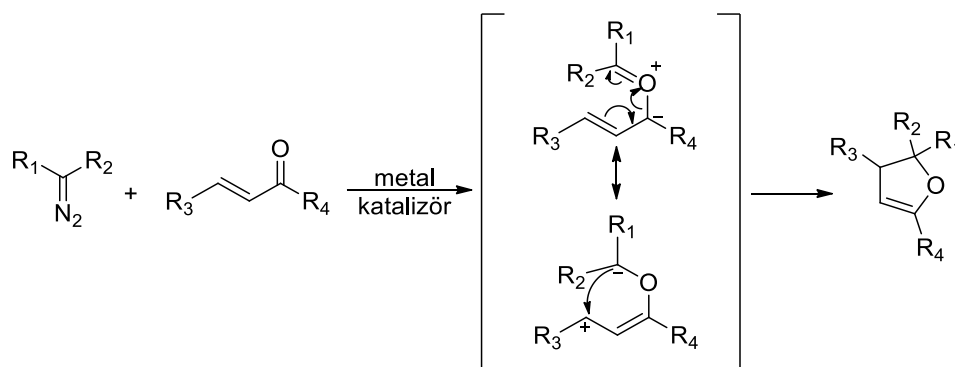


Şekil 2.3. Isısal olarak gerçekleşen [1,5]- elektrosiklik halka kapanması

Birbirlerinin tam tersi yönde fakat aynı mekanizmalarla gerçekleşen bu reaksiyonlar molekül-içi ve büyük ölçüde stereoseçicidirler. Küçük ve gergin halkaların açılarak kararlı konjuge açık zincirli bileşikler oluşturması daha kolaydır. Diğer taraftan, açık zincirli ve yeterli uzunluktaki konjuge polienlerin kapanarak kararlı halkalar oluşturması da verimli reaksiyonlardır.

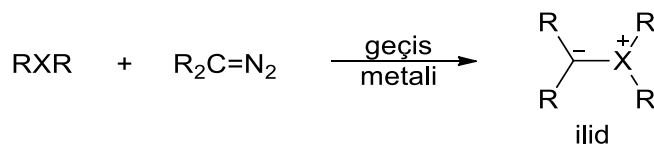
Eğer ürün altılı bir halka gibi kararlı bir yapıysa halka kapanması reaksiyonu da verimli bir reaksiyon olabilir. Yukarıdaki örnekte bir konjuge trien kolay bir reaksiyonla sikloheksadiene kapanmaktadır. Reaksiyon stereospesiftir. Çünkü bu reaksiyon sonucunda sadece cis-izomer oluşumu söz konusudur (Anaç ve Talınlı, 2008).

Diazo bileşikler ile gerçekleştirilen elektrosiklik reaksiyonlarla dihidrofuran türevi bileşiklerin elde edilmesi mümkündür (referanslar). Ardından bu dihidrofuran türevleri yapıdaki gruplara da bağlı olarak furan ve/veya lakton gibi sentezi önem taşıyan bileşiklere dönüştürülebilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Diazo bileşiklerinin elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu

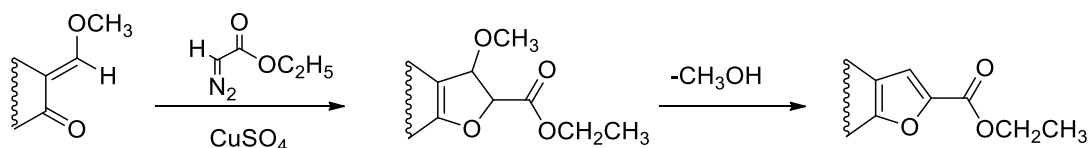
Diazo bileşiklerinin elektrosiklik reaksiyonları genellikle ilid oluşumu üzerinden yürüyen reaksiyonlardır. İlidler bir heteroatomun (O, S, N, vb.) elektronlarını kendisine bağlı olan karbona aktarmasıyla oluşan varlığında oluşan arayapılardır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. İlid oluşumu

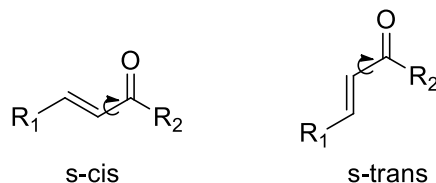
Bu reaktif arayapıların kullanıldığı pek çok reaksiyon bulunmaktadır ve bu reaksiyonların ürünlerini ilid oluşumu dışındaki yöntemlerle elde etmek çoğu zaman oldukça zor ve çok aşamalıdır (Brown ve Kodadec, 1992). İlid oluşumu için sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri karbenlerin ortaklaşmamış elektron çiftine sahip heteroatom bulunduran yapılarla olan reaksiyonlarıdır (Casey ve ark., 1979; Doyle ve van Leusen, 1982).

Şekil 2.4'te gösterilen reaksiyon da karbonil ilid oluşumu üzerinden gerçekleşmiş bir reaksiyondur. Özellikle dihidrofuran veya furan sentezi için büyük öneme sahip bu reaksiyonlar, Hodge (1965) ve Storm (1967) tarafından yürütülen öncü çalışmalardan sonra oldukça yaygınlaşmıştır. Furan türevlerinin eldesi için metal katalizör varlığında oluşan metalokarben, konjuge karbonil bileşiğindeki karbonik oksijeni ile etkileşerek karbonil ilid oluşturmakta ve çift bağlar üzerinde elektron taşınması ile [1,5]-elektrosiklik halka kapanması ile önce dihidrofuran türevi, ardından yapıdan alkol ayrılması ile furan türevi elde edilmektedir (Şekil 2.6) (Huisgen, 1976).



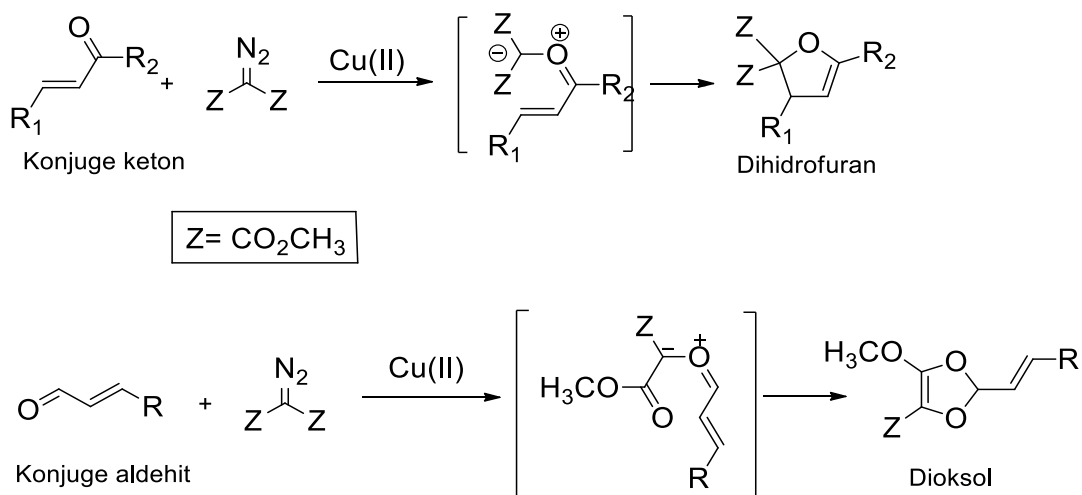
Şekil 2.6. [1,5]-Elektrosiklik halka kapanması ile furan sentezi

Benzer reaksiyonları vermek üzere literatürde çalışılan konjuge karbonil bileşikleri konjuge keton, aldehit, ester, amid ve enamın türevleridir. Bütün bu reaksiyonlarda kullanılan konjuge karbonil bileşiğinin konformasyonu reaksiyon ürününe etki etmektedir. Halka kapanmasının gerçekleşebilmesi için karbonil fonksiyonu ve çift bağ arasında s-cis (cisoid) konformasyonun olmalıdır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Konjuge karbonil bileşiklerinde s-cis ve s-trans yapıları

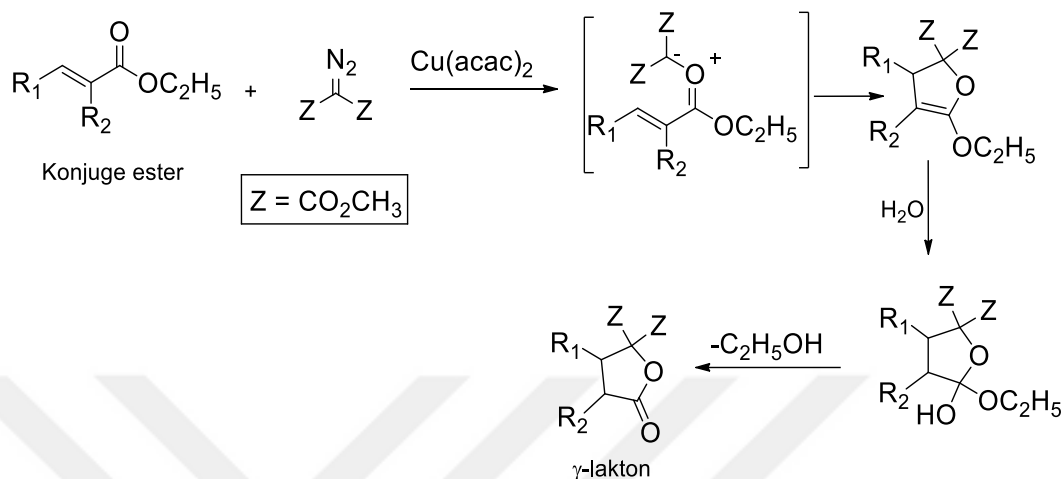
Konjuge ketonlar, s-cis konformasyonunu tercih ederek halka kapanması reaksiyonu ile dihidrofuran türevlerini verirken konjuge aldehitler s-trans yapıyı tercih ettiklerinden kapanma reaksiyonu yerine katılma reaksiyonu ile dioksol türevlerini vermişlerdir, farklı bir ürün oluşumuna rastlanmamıştır (Anaç ve ark., 2003; 2004).



Şekil 2.8. Konjuge keton ve aldehitlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonları

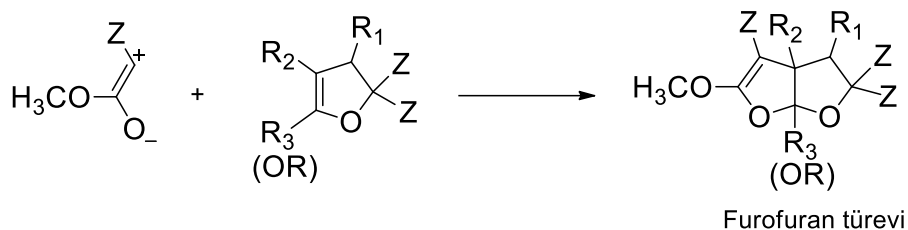
Konjuge ester bileşikleri ile yapılan çalışmada ise ketonlara benzer şekilde [1,5]-elektrosiklik halka kapanması üzerinden dihidrofuran türevleri elde edilmiş, ardından

yapıya su katılması ve alkol eliminasyonu ile γ -lakton türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.9) (Weingarten ve ark., 1997; Anaç ve ark., 2004).



Şekil 2.9. Konjuge esterlerin metal katalizörlüğünde reaksiyonları

Konjuge keton ve esterlerle yapılan çalışmalarda, belirtilen ürünlere ek olarak, dihidrofuran türevine ikinci diazonun [3+2] siklokatılma reaksiyonu ile katılması sonrası furofuran türevleri de elde edilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Furofuran türevlerinin sentezi

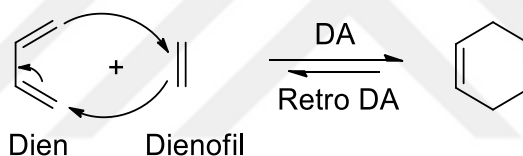
Furofuranlar, biyolojik yönden değerli olan lignan türevlerinin alt sınıfı olup bu nedenle sentezleri önemlidir (Aldous ve ark., 2003).

Konjuge esterlerin azot analogu olan konjuge amid türevlerinin dimetil diazo malonat ile gerçekleşen reaksiyonlarında ise azot üzerinde bağlı olan gruplara bağlı olarak farklı ürünler elde edilmiştir. Amid azotuna bağlı fenil grupları varlığında ağırlıklı olarak dihidrofuran türevleri elde edilmiş, fenil yerine düz karbon zincirleri yer

aldığında ise iki mol diazonun konjuge amid katılması ile oluşan bütadien türevleri elde edilmiştir. Aynı zamanda çok az miktarda siklopropan türevlerine de rastlanmıştır (Merey ve Anaç, 2011).

2.2.2 Siklokatılma reaksiyonları

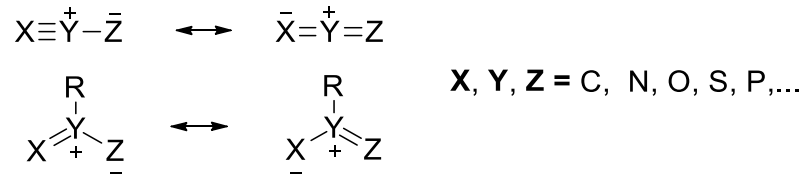
Bilinen en eski siklokatılma reaksiyonlarından biri Diels-Alder (DA) reaksiyonudur. 1928’de Otto Diels ve Kurt Alder tarafından keşfedilerek 1950’de Nobel Ödülü almalarını sağlayan reaksiyon, [4+2] siklokatılma reaksiyonu olarak da adlandırılmaktadır. Buradaki 4 ve 2 rakamları reaksiyona giren yapılarıdaki π elektronlarını ifade eder. Reaksiyon, π elektronu sayısı 4 olan bir dien ile, 2 olan bir dienofil arasında gerçekleşir ve sonunda 6 üyeli halka oluşur (Şekil 2.11) (Diels ve Alder, 1928; Corey, 2002).



Şekil 2.11. Diels-Alder reaksiyonunun şematik gösterimi

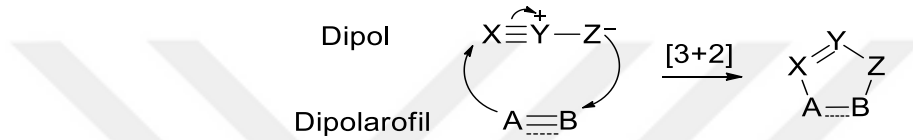
Diels-Alder reaksiyonu, genellikle ısısal olarak geri dönüşlüdür, sıcaklıkla kontrol edilebilen bu reaksiyon, retro Diels-Alder reaksiyonu olarak adlandırılır (Taşdelen, 2011).

Diels-Alder reaksiyonu benzeri bir başka katılma reaksiyonu, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ya da başka bir deyişle [3+2] siklokatılma reaksiyonudur. Bu reaksiyonda 1,3- dipol yapıları (Şekil 2.12) ile dipolarofiller etkileşir ve bu şekilde 5 üyeli halkalar rahatlıkla sentezlenebilir. Dipol yapısında karbon dışında çeşitli heteroatomların da yer alması mümkündür.



Şekil 2.12. 1,3-dipol yapıları

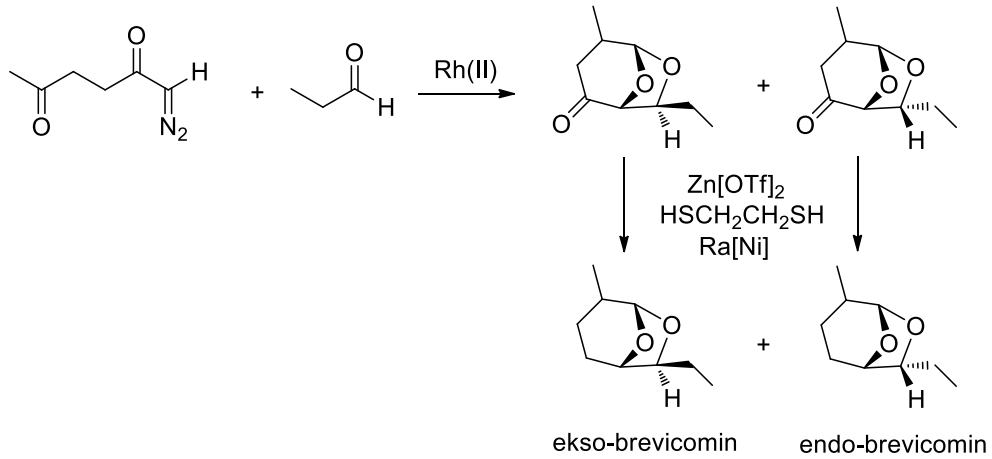
Bu reaksiyonlar da π elektronu sayılarına göre Diels-Alder gibi $[4\pi+2\pi]$ reaksiyonlarıdır fakat reaksiyona giren atomların sayısı dikkate alındığında “formal $[3+2]$ siklokatılma reaksiyonları” olarak adlandırılırlar (Şekil 2.5).



Şekil 2.13. Siklokatılma reaksiyonlarına ait şematik gösterim

Siklokatılma reaksiyonlarında molekül orbitallerin etkileşimine göre reaktivite ve ürün tercihi değişmektedir. Oluşan 1,3-dipolün ve dipolarofilin elektronik durumu ise hangi orbitallerin girişimde bulunacağını belirler (England ve ark., 2008).

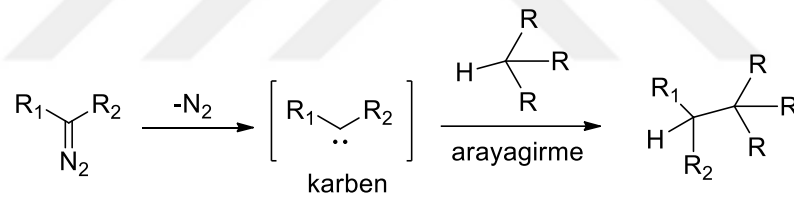
Özellikle Padwa ve grubunun yaptığı çalışmalarda 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları kullanılarak pek çok ilaç aktif bileşeninin sentezi gerçekleştirilmiştir (Padwa ve ark., 1993). Bu çalışmaların bazılarında özellikle tetrahidrofur ve tetrahidropiran gibi beş ve altı üyeli halkalı eterlerin sentezi için stereoseçiciliği etkileyen parametreler belirlenmiştir. Bu veriler ışığında iyonofor, brevotoksin ve benzeri doğal bileşiklerin sentezi mümkün olmuştur. Konuya örnek olarak ekso- ve endo-brevicomın sentezi Şekil 2.14’te verilmektedir (Padwa, 2005).



Şekil 2.14. Ekso- ve endo-brevicomins sentezi

2.2.3 C-H Arayagirme reaksiyonları

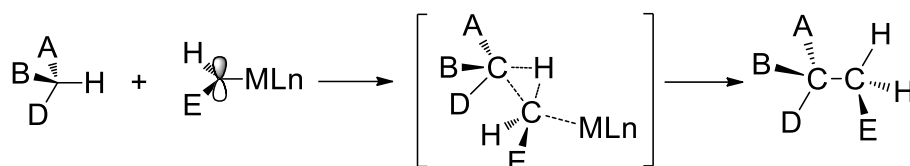
Doering (1956) ve ekibi tarafından 1956 yılında keşfedilen C-H arayagirme reaksiyonları, diazo bileşiklerinden elde edilen karbenin farklı bir karbona katılması ile yeni bir C-C bağı oluşumunu sağlar (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. C-H arayagirme reaksiyonlarının şematik gösterimi

Reaksiyon, metal katalizör varlığında karben (metalokarben) oluşumu ile başlar ve burada karbenin kararlılığı reaksiyon seyrini etkiler. Karbenin çok kararsız olmaması, fakat aynı zamanda reaksiyon verecek kadar da reaktif olması gerekir. Kullanılan katalizör de reaksiyonu etkileyen parametrelerden diğeridir. Arayagirme reaksiyonlarında en yaygın kullanılan katalizörler bakır ve rodyum tuzlarıdır ancak bakır, rodyuma göre daha zor reaksiyon verir ve özellikle gergin yapılarda çok etkili olmamaktadır. Buna karşılık rodyum katalizörler oldukça etkin olmalarına rağmen düşük seçiciliğe sahiptirler ve bu seçicilik katalizöre bağlı olan ligandlar değiştiğinde değişir (Doyle ve ark., 2010).

Arayagirme reaksiyonları sırasında, reaksiyonun gerçekleşeceği karbon, hidrojen ve metalokarben arasında üç üyeli bir halka geçiş yapısının olduğu ve metal katalizörün arayagirme gerçekleştiği anda ayrıldığı öngörülmektedir (Şekil 2.16) (Doyle ve ark., 1993; Nakamura ve ark., 2002).



Şekil 2.16. Öngörülen C-H arayagirme reaksiyonu mekanizması

Reaktiviteyi etkileyen önemli faktörlerden biri metal katalizörün ligandları ve diazoya bağlı gruplardır; elektron çekici gruplar reaktiviteyi artırır fakat seçiciliği azaltır. Bu grupların hacimli olması ise stereoselektivite üzerinde etkili olur (Doyle ve ark., 2010). C-H arayagirme reaksiyonu yönünden farklı diazo bileşiklerinin reaktivite sırası aşağıdaki şekilde verilebilir:

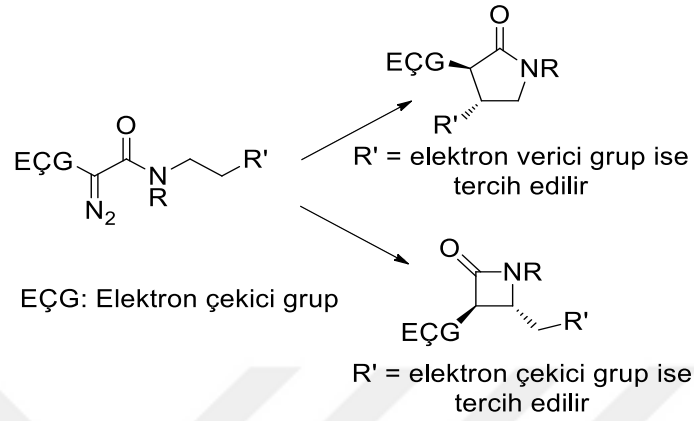
Diazoalkan > Aril diazometan > Diazoketon > Diazoasetoasetat > Diazomalonat

Bu sıralamada en reaktif diazo bileşiği aynı zamanda en bazik karakterde olan bileşiktir.

Arayagirme reaksiyonları hem moleküllerarası hem de molekül içi gerçekleşebilir. Özellikle yapının geometrik olarak daha sabit olduğu bileşiklerle molekül içi reaksiyonlar daha rahat gerçekleşir ancak katalizörün daha etkin olması gerekir. Bu nedenle molekül içi reaksiyonlar için rodyum katalizörler daha çok tercih edilir (Padwa ve ark., 1993).

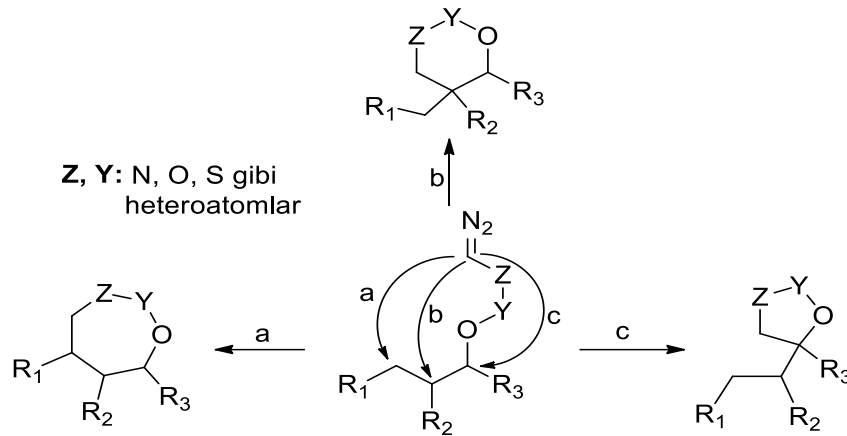
Reaksiyonunun moleküldeki hangi C-H bağında gerçekleşeceğini belirlemeye yönelik de pek çok çalışma bulunmaktadır. Öncelikle oluşacak yapı beş üyeli halka olacaksa bu halka oluşumunu sağlayacak C-H bağı reaksiyon için tercih edilir. Aynı zamanda elektron yoğunluğu daha az olan karbon da reaksiyon için tercih edilir. Bu durumda

oluşması daha zor ve daha rijit olan dört üyeli halkaların oluşumu da mümkündür. (Şekil 2.17) (Davies ve ark., 2003; Gois ve Afonso, 2003; Grohmann ve Maas, 2007).



Şekil 2.17. C-H-arayagirme reaksiyonlarında seçicilik

Heteroatom içeren yapılarla gerçekleştirilen reaksiyonlarda halkada heteroatom bulunması söz konusudur. Bu tip halkaların avantajı, sonrasında gerçekleştirilecek reaksiyonlarla farklı ürünlere ulaşmayı mümkün hale getirmesidir. Bu reaksiyonlarda, reaksiyon merkezi tercihi elektronik etkilere bağlıdır (Şekil 2.18) (Wang ve ark., 2010).

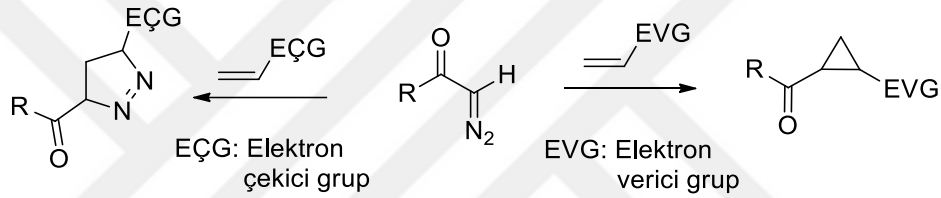


Şekil 2.18. Farklı heteroatomlarla reaksiyon tercihi

2.2.4 Siklopropanlaşma reaksiyonu

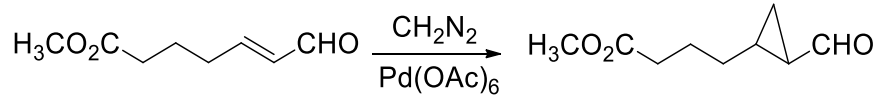
Diazo bileşiklerinden metal katalizör varlığında oluşan metalokarben, herhangi bir çift bağ ile etkileşerek siklopropanları oluşturabilir. Bu reaksiyonlar da bir çeşit siklokatalıma reaksiyonudur ve [2+1] siklokatalıma reaksiyonu olarak da adlandırılabilirler ve doğal pek çok bileşiğin, çeşitli aminoasitlerin ve nükleotidlerin sentezinde tercih edilen reaksiyonlardır.

Reaksiyona ait önemli parametrelerden biri reaksiyona giren çift bağ etrafındaki grupların elektron ilgisidir. Elektron verici gruplar reaktiviteyi artırırken çekici gruplar azaltır (Doyle ve ark., 1982; 1984) (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Siklopropanlaşma reaksiyonlarında çift bağa bağlı grupların etkisi

Siklopropanlaşma reaksiyonu için kullanılan katalizörlerden biri paladyum (II) tuzlarıdır ve bu katalizörler varlığında, yukarıda anlatılanın aksine, özellikle elektron çekici grup içeren alkenler kullanıldığında siklopropanlaşma gerçekleşir, elektron verici gruplar kullanıldığında reaktivite düşer (Şekil 2.20) (Tomilov ve ark., 1993). Bunun sebebi, reaksiyon sırasında katalizörün metalokarben oluşturmadan önce alkenle kompleks yapması ve ardından katılmayı gerçekleştirmesidir.



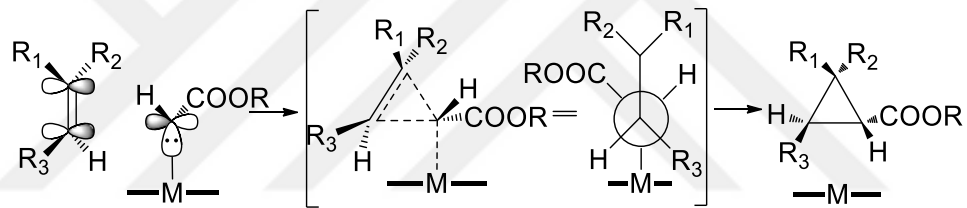
Şekil 2.20. Paladyum (II) katalizörü varlığında siklopropanlaşma reaksiyonu

Özellikle bakır ve rodyum katalizörlerle gerçekleştirilen siklopropanlaşma reaksiyonlarında diazo bileşiğinde karbonil fonksiyonu bulunması, kararlılığı arttırdığı

için istenen bir durumdur. Bu reaksiyonlarda diazonun bozunma aşaması hızı belirleyen aşamadır (Doyle, 1995).

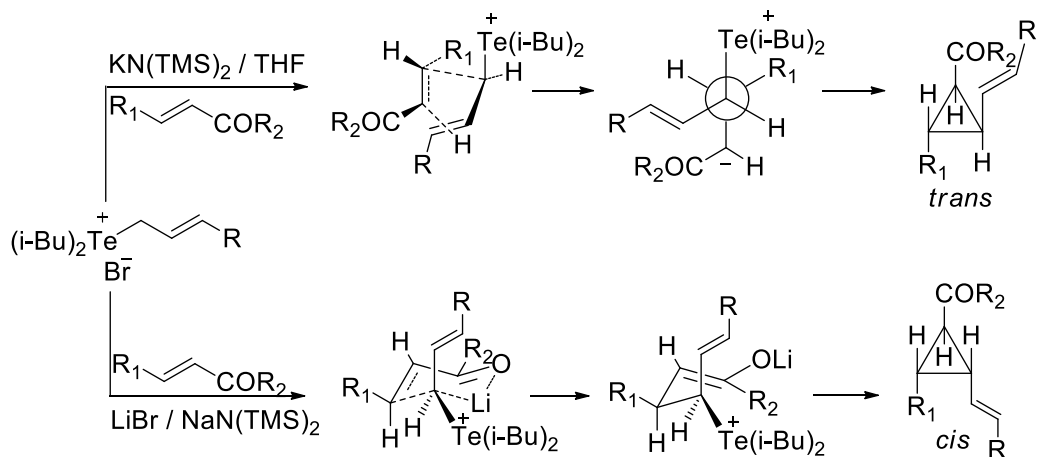
Siklopropanlaşma reaksiyonlarında öncelikle metalokarben arayapısı oluşur ve ardından karben transferi gerçekleşir. Bu transfer sırasında çift bağa yaklaşılacak yönün stereokimyasını belirler ve reaksiyonlar genellikle stereoseçicidir. Reaksiyonun stereokimyası katalizörün ligandı ve diazoya bağlı gruplar tarafından kontrol edilir (Doyle ve ark., 1984; Doyle, 1986; Doyle ve ark., 1987; Brown ve Kodadek, 1992; Doyle, 1995).

Oluşan metalokarbenin boş p orbitali katalizörün ligandları ile etkileşir ve çift bağa yaklaşırken sterik engelin en az olduğu taraf tercih edilir (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Siklopropanlaşma mekanizması

Reaksiyonun ilid oluşumu ile açıklanması da başka bir yaklaşımdır. Özellikle S, Ar ve Te ilidleri ile gerçekleşen siklopropanlaşma reaksiyonları bulunmaktadır (Şekil 2.22) (Dai ve ark., 1999).



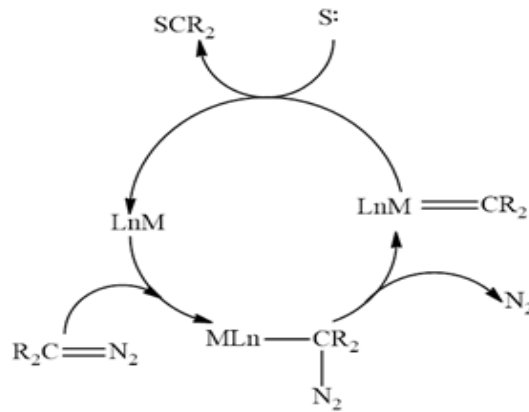
Şekil 2.22. İlid oluşumu üzerinden yürüyen siklopropanlaşma reaksiyonları

Reaksiyonda LiBr kullanılması oluşan ürünün stereokimyasını etkilemektedir. Reaksiyonlar tellüronyum ilid üzerinden yürüdüğü için LiBr kullanıldığında lityum, oksijenle etkileşerek cis ürünün oluşması için yapıyı yönlendirirken, LiBr kullanılmayan durumda trans ürün elde edilmektedir (Vedejs ve ark., 1981).

Önerilen bir başka mekanizma ise 1,3-dipol olarak diazo bileşiğinin çift bağa katılması sonrası pirazolin türevlerinin oluşması ve kararsız bu yapıdan azot molekülün ayrılması ile siklopropan elde edilmesidir (Padwa ve ark., 1999).

2.3 Diazo Reaksiyonlarına Katalizörün Etkisi

Diazo bileşiklerinin karben oluşturabilmesi için elektrofil özelliğe sahip metal katalizörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Genellikle geçiş metalleriyle oluşturulan bu katalizörler, elektrofil olarak diazo bileşiğine katılır ve Lewis asidi olarak davranan geçiş metal kompleksleri oluşturur. Reaksiyonlarda katalitik aktiviteyi sağlayan merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olmasıdır. Katalizör diazo bileşiğine bağlandıktan sonra yapıdan moleküler azot çıkışı gerçekleşir ve reaksiyonlarda esas aktiviteyi gösteren karbenoid (metalokarben) oluşur. Karbenoid, metal kompleks ile kararlılık kazanmış karben yapısıdır ve elektrofilik karaktere sahiptir. Elektrofilik karakterinden dolayı elektronca zengin herhangi bir yapıya transfer olan karbenoid, bu sırada metal kompleksten ayrılır ve metal kompleks yeni bir sistemi katalizlemek üzere rejenere olur (Şekil 2.23). Tek yönlü olduğu kabul edilen aşamada, oluşan yapıdan azot molekülünün ayrılmasıyla metal kompleks ile kararlı hale gelmiş karben yapısı olan elektrofilik karakterdeki metalokarben (karbenoid) oluşur. Oluşan metalokarben elektronca zengin bir yapıya transfer olurken, katalizör rejenere olarak yeni bir sistemi başlatır (Şekil 2.2)(Padwa ve Austin, 1994).



Şekil 2.23. Metal katalizörün elektrofil gibi davranarak diazo bileşiğine katılması

Reaksiyonlarda kullanılan metal katalizörlerin etkinlikleri, diazo bileşiğinde bağlı bulunan grupların türüne ve metal kompleksin elektrofilik karakterine bağlıdır. Örneğin, diazo bileşiğinde elektrofilik karakterdeki karbonil gruplarının bağlı olması kararlılığı artırıcı etki göstermektedir. (Doyle, 1995). Karbonil bileşikler de kendi içlerinde kıyaslanacak olursa diazoamidler, diazoesterlere göre, diazoesterler de diazoketonlara göre daha kararlıdır. Diazo bileşiğinin kararlı olması, reaksiyonun daha yüksek sıcaklıkta ve/veya daha etkin bir katalizörle gerçekleşebilecek olması anlamına gelir.

Genel olarak bakır ve rodyum (II) tuzları diazo bileşiklerinden karbenoid oluşturmak için kullanılan en etkin katalizörlerdir.

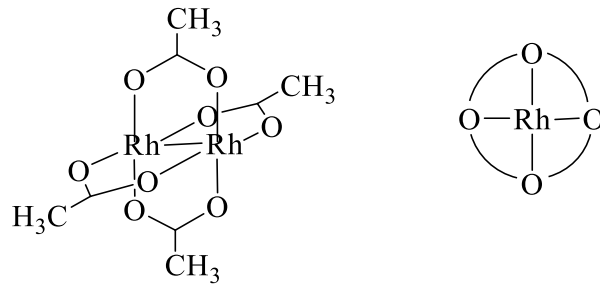
2.3.1 Bakır katalizörler

Bakır tuzları, diazo bozunma reaksiyonlarında ilk kullanılan katalizörlerdendir. İlk örnekleri bakır-bronz ve bakır(II)sülfat olarak verilebilir. Günümüzde hala etkin bakır katalizörler olarak kullanılan bakır(II)asetilasetonat ve bakır(I)klorürün trialkil ve trifosfit kompleksleri 1960lardan beri kullanılmaktadır (Nozaki, 1966; Moser, 1969). Bu üç katalizörün en önemli özellikleri reaksiyon ortamında çözünebilmeleridir. Nozaki ve ekibi tarafından bakır metaline çiral ligandların bağlanmasıyla geliştirilen çiral katalizörler ise özellikle stereospesifik ürün eldesi için önemli bir aşama olmuştur (Nozaki, 1966).

Genellikle bakır (I) formundaki katalizörler, diazo bileşiklerinin reaksiyonlarında daha etkin olmalarına rağmen havanın oksijeni ile kolay okside olabildiklerinden çalışma kolaylıkları nedeniyle bakır (II) kompleksleri daha çok tercih edilmektedir. Bakır (II) kompleksleri kullanıldığında da reaksiyon sırasında bakır (II), bakır (I)'e indirgenir. Bakır metaline bağlı ligandların elektron çekici ya da verici özellikleri reaksiyonların seçiciliği ve reaktivitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ligandların Lewis bazı olarak davranabilecek gruplar içermesi ya da çiralsiz olması durumunda ligandlar da diazo bileşiğindeki gruplarla etkileşerek reaksiyon sırasındaki yönlendirmeye etki eder. Bu şekilde Lewis bazı karakteri taşımayan ligandlar varlığında ise bakır metalini, çift bağlarla direkt koordinasyon yapmayı tercih eder. Ligandlara bağlı flor gibi yüksek elektronegativiteye sahip atomların bulunması ise reaktiviteyi arttıracak için reaksiyonun seçiciliğini azaltır (Doyle, 1996).

2.3.2 Rodyum katalizörler

Nazarova ve ekibi tarafından 1965'te sentezlenen ve Teyssie tarafından ilk kez 1973'te kullanılan dirodyum(II)tetraasetat, diazo bileşiklerinin reaksiyonlarında kullanılan ilk rodyumlu katalizördür (Nazarova, 1966; Paulissenen, R. ve ark., 1973). Günümüzde hala daha oldukça etkin bir katalizör olarak tercih edilen bu katalizör, dimerik formda olup simetrik dört adet asetat ligandı bulundurmaktadır. Oktahedral geometriye sahip olduğu için dışı elektronca zengin, rodyum metalinin yer aldığı iç kısmı ise boş bir koordinasyon merkezine sahip, elektronca eksik yuvarlak bir duvar gibidir (Şekil 2.24) (Cotton, 1968; Boyar, 1983).



Şekil 2.24. Dirodyum(II)tetrasetat katalizörünün yapısı

Genel olarak dirodyum(II) bileşikleri, diazo bileşiklerinin bozunma reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır, yalnızca diazometan ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda tercih edilmezler. Özellikle C-H arayagirme ve siklopropanlaşma reaksiyonlarında oldukça etkili katalizörlerdir (Padwa, 1996).

Rodyum metaline bağlı bulunan ligandların da elektronik yapıları katalizörün aktivitesi üzerinde etkilidir. Rodyum dolu π orbitallerine sahip olup elektron çekici (π -akseptör) ligandlar, rodyum ile geri bağlanma yapar. Elektron çekici ligandlara sahip rodyum katalizörleri bu şekilde alkenlerle kompleks oluşturarak reaksiyon verirler. Bu katalizörlere örnek olarak dirodyum(II)trifloroasetat ve perflorobutirat verilebilir (Drago ve ark., 1981; 1982).

Bu tez çalışması kapsamında bakır ve rodyum katalizörlerin diazo bozunma reaksiyonlarındaki etkinliği incelenmiştir.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Çalışma kapsamında elde edilen ürünlerin infrared spektrumları, Perkin Elmer Spektrum One B cihazında ATR (Attenuated Total Reflection) kullanılarak kaydedilmiş, veriler dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

^1H -NMR analizleri 500 MHz, ^{13}C NMR analizleri 125 MHz Varian cihazda kaydedilmiş, kimyasal kaymalar tetrametilsilan (TMS) iç standardına göre ppm cinsinden, etkileşim sabiti J ise Hz cinsinden verilmiştir.

Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizleri, Hewlett-Packard 5680 model MS dedektör ve Hewlett-Packard 589a model GC, HP-1 (25m, cross-linked fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gaz kromatografisi için kullanılan sıcaklık programı 100 °C'de 5 dakika izotermal, 20 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'ye ısınma ve 290 °C'de 5 dakika izotermal olacak şekilde ayarlanmıştır.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0,2 mm kalınlığında silika jel plakalar kullanılmış; kolon kromatografisi çalışmaları 230-400 mesh silika jel ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

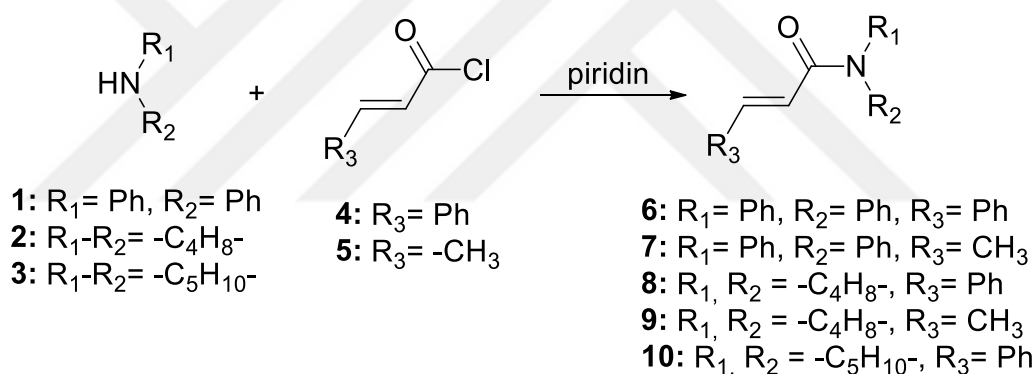
Deneylerde kullanılan reaktifler, Sigma-Aldrich ve Alfa-Aesar firmalarından satın alınmış sentez kalitesinde kimyasallardır.

Reaksiyonlarda çözücü olarak kullanılan kloroform, diklorometan ve benzen, HPLC kalitesinde Carlo Erba ve Merck firmalarından satın alınmıştır. Kromatografi için kullanılan hekzan ve etil asetat çözücüleri Tekkim firmasından satın alınmış ve teknik kalitede çözücüler olup kullanılmadan önce damıtılmıştır.

Kolon kromatografisi için kullanılan silika jel 60, Merck firmasından satın alınmış 240-400 mesh boyutundadır.

3.3 Konjuge Amid Bileşiklerin Sentezi

Temiz ve kuru bir erlen içerisinde tartılan 0,05 mol amin bileşiği (1-3), 10 mL kloroform içinde çözülerek 0 °C'ye soğutulmuş ve ardından üzerine 0,05 mol piridin ve 0,055 mol açıl klorür bileşiği (4, 5) eklenmiştir. Karışım 2 saat karıştırıldıktan sonra % 5 HCl, % 5 NaOH ve doygun tuz çözeltileri ile yıkanarak Na₂SO₄ ile kurutulmuş ve ürün sabit faz olarak silika jel, hareketli faz olarak hekzan:etilasetat karışımı kullanılan kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Konjuge amid bileşiklerinin sentezi

Kolon kromatografisi ile ayrılan konjuge amid bileşikleri (6-10) infrared, kütle, ¹H- ve ¹³C-NMR spektroskopileriyle karakterize edilmişlerdir.

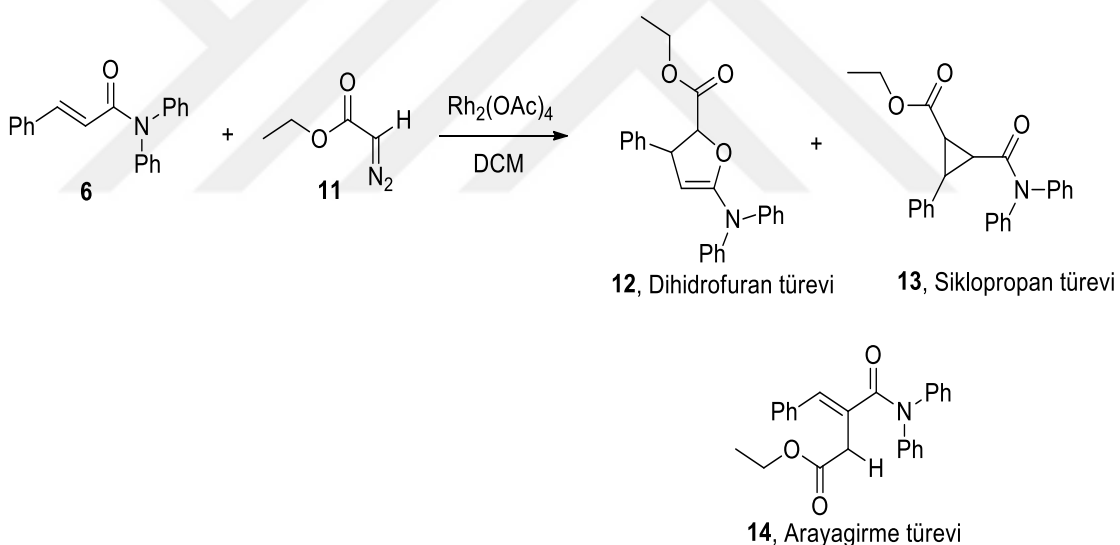
3.4 Konjuge Amid Bileşiklerinin Etildiazoasetat ile Katalitik Reaksiyonları

Konjuge amid bileşiği 6,60 mmol alınarak 10 mL diklorometan içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0,02 mmol Rh₂(OAc)₄ katalizörü eklenmiş ve çözelti diklorometanın kaynama sıcaklığı olan 40°C'ye getirilmiştir. Üzerine damla damla 5 mL diklorometan içerisinde çözülmüş 3,3 mmol etildiazoasetat (EDA) eklenerek diklorometanın kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında 16-24 saat arasında kaynatılmıştır.

Reaksiyonda ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi (TLC) ile reaksiyonun bitip bitmediği infrared (IR) spektroskopisi ile kontrol edilmiştir. IR spektroskopisinde 2130 cm^{-1} civarı gelen diazo bandının yok olması diazonun tükendiğini göstermektedir. Reaksiyon bittikten sonra oluşan ürünler silika jel kolon kromatografisi ile ayrılmıştır.

3.4.1 *N,N*-Difenilsinnamamid (6) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon

Reaksiyon gerçekleştirilirken Bölüm 3.4'te verilen prosedür kullanılmıştır (Şekil 3.2). Etil diazo asetat 16 saat içerisinde tükenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Elde edilen ham karışım ve kolon kromatografisi sonrası elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC-MS ile analiz edilmiştir.

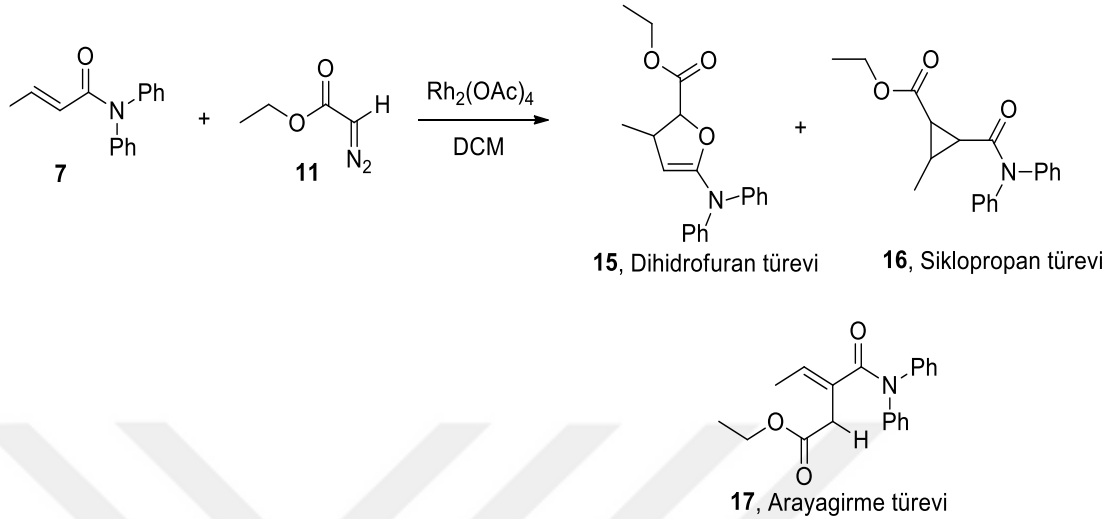


Şekil 3.2. *N,N*-Difenilsinnamamid (6) ve etildiazoasetat reaksiyonu

3.4.2 (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon

Reaksiyon gerçekleştirilirken Bölüm 3.4'te verilen prosedür kullanılmıştır (Şekil 3.3). Etil diazo asetat 20 saat içerisinde tükenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Elde edilen

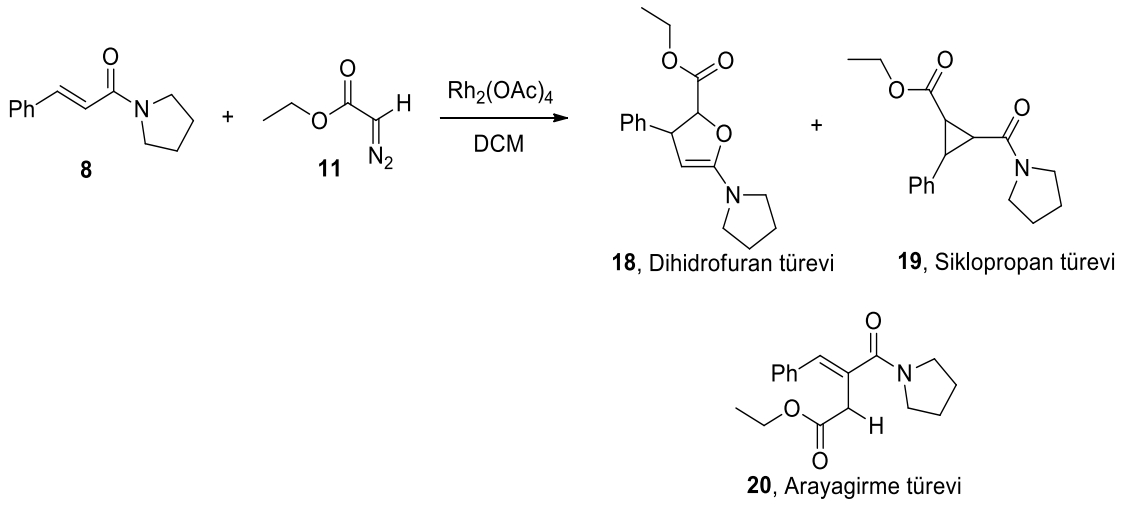
ham karışım ve kolon kromatografisi sonrası elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC-MS ile analiz edilmiştir.



Şekil 3.3. (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (7) ve etildiazoasetat reaksiyonu

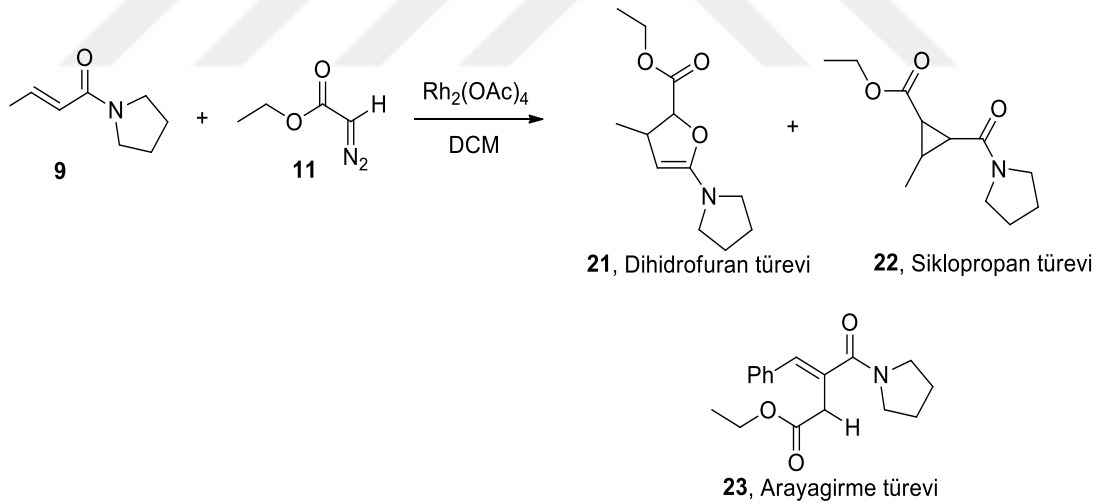
3.4.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon

Reaksiyon gerçekleştirilirken Bölüm 3.4'te verilen prosedür kullanılmıştır (Şekil 3.4). Etil diazo asetat 20 saat içerisinde tükenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Elde edilen ham karışım ve kolon kromatografisi sonrası elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC-MS ile analiz edilmiştir.



Şekil 3.4. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ve etildiazoasetat reaksiyonu

3.4.4 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon

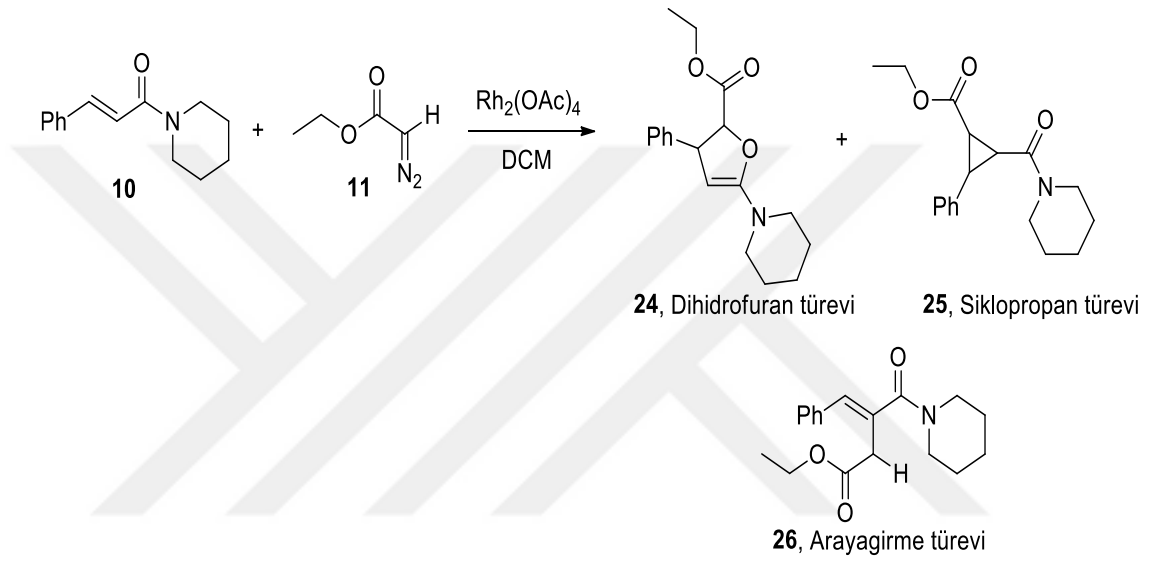


Şekil 3.5. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon gerçekleştirilirken Bölüm 3.4'te verilen prosedür kullanılmıştır (Şekil 3.5). Etil diazoasetat 24 saat içerisinde tükenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Elde edilen ham karışım ve kolon kromatografisi sonrası elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC-MS ile analiz edilmiştir.

3.4.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyon

Reaksiyon gerçekleştirilirken Bölüm 3.4'te verilen prosedür kullanılmıştır (Şekil 3.6). Etildiazoasetat 16 saat içerisinde tükenmiş ve reaksiyon sonlandırılmıştır. Elde edilen ham karışım ve kolon kromatografisi sonrası elde edilen fraksiyonlar ayrı ayrı GC-MS ile analiz edilmiştir.

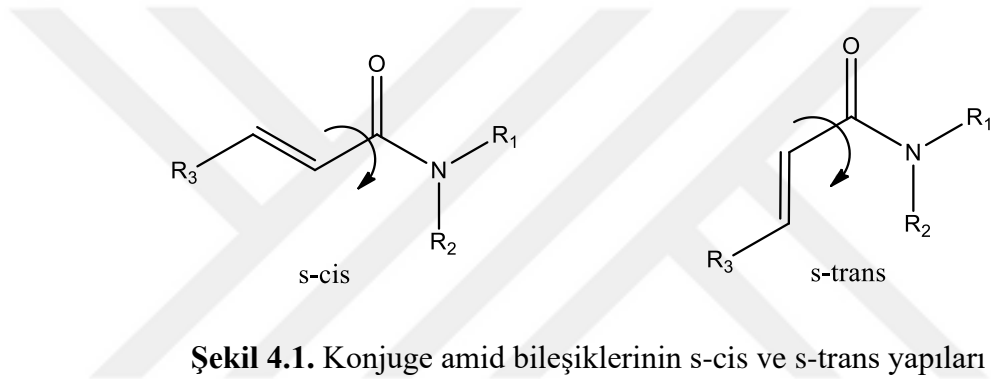


Şekil 3.6. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ve etildiazoasetat reaksiyonu

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 Konjuge Amid Bileşiklerinin Sentezine Yönelik Bulgular

Gerçekleştirilen reaksiyonlar açıl klorür ve sekonder aminler varlığında gerçekleştirilen klasik amid sentezi reaksiyonlarıdır. Diazo bozunma reaksiyonları ile hedeflenen reaksiyonlardan biri olan [1,5]-elektrosiklik halka kapanması reaksiyonlarının gerçekleşebilmesi için kullanılan konjuge amid bileşiklerinin E ve s-cis yapıda olması gerekmektedir (Şekil 4.1).



Bu nedende enerji hesapları yapılarak çift bağlar arasında kalan tekli bağa göre s-cis yapıdaki konfigürasyonu tercih eden amid bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün amid bileşikleri yüksek verimlerle, yüksek saflıkta elde edilmiş ve karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

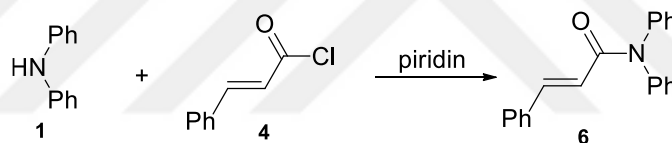
Tüm bileşikler için kolon kromatografisi sonrası elde edilen verimler Çizelge 4.1’de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Sentezlenen konjuge amid bileşikleri ve sentez verimleri

Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	Verim
6	Ph	Ph	Ph	%97
7	-CH ₃	Ph	Ph	%85
8	Ph	-C ₄ H ₈ -		%80
9	-CH ₃	-C ₄ H ₈ -		%76
10	Ph	-C ₅ H ₁₀ -		%85

Elde edilen bileşiklere ait analiz sonuçları her bir reaksiyon için ayrı ayrı paylaşılmıştır.

4.1.1 *N,N*-Difenilsinnamamid (6) sentezinin incelenmesi



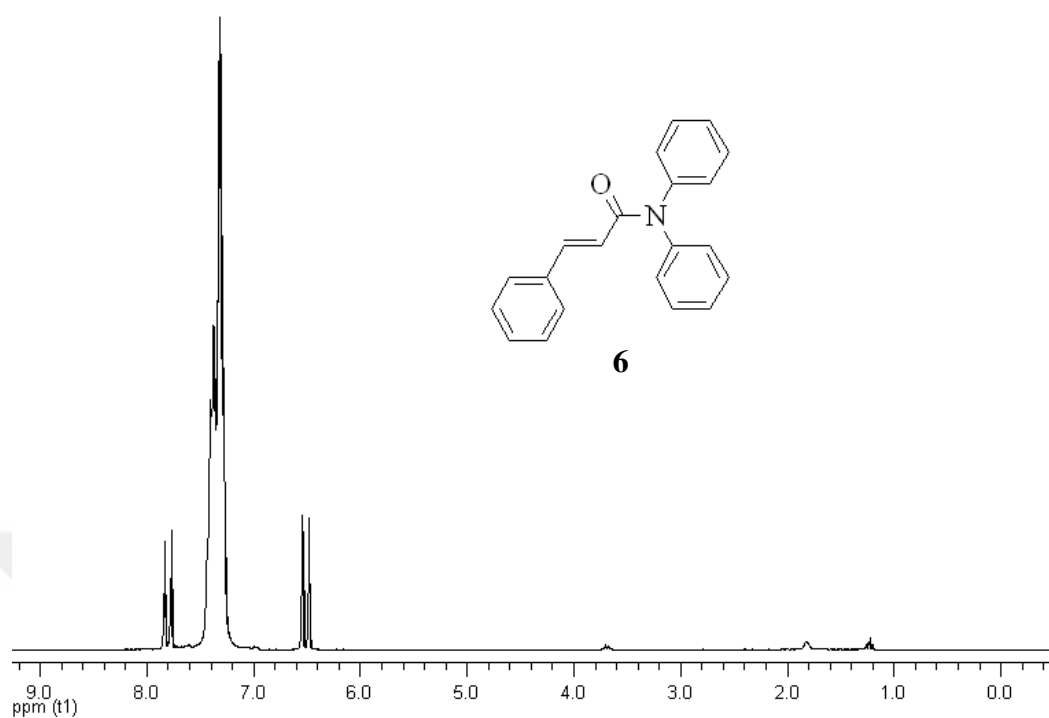
Şekil 4.2. *N,N*-Difenilsinnamamid (6) sentezi

Reaksiyon sonrası *N,N*-Difenilsinnamamid (6) açık mavi renkli katı şeklinde, %97 verimle elde edilmiştir. E.N = 163 °C;

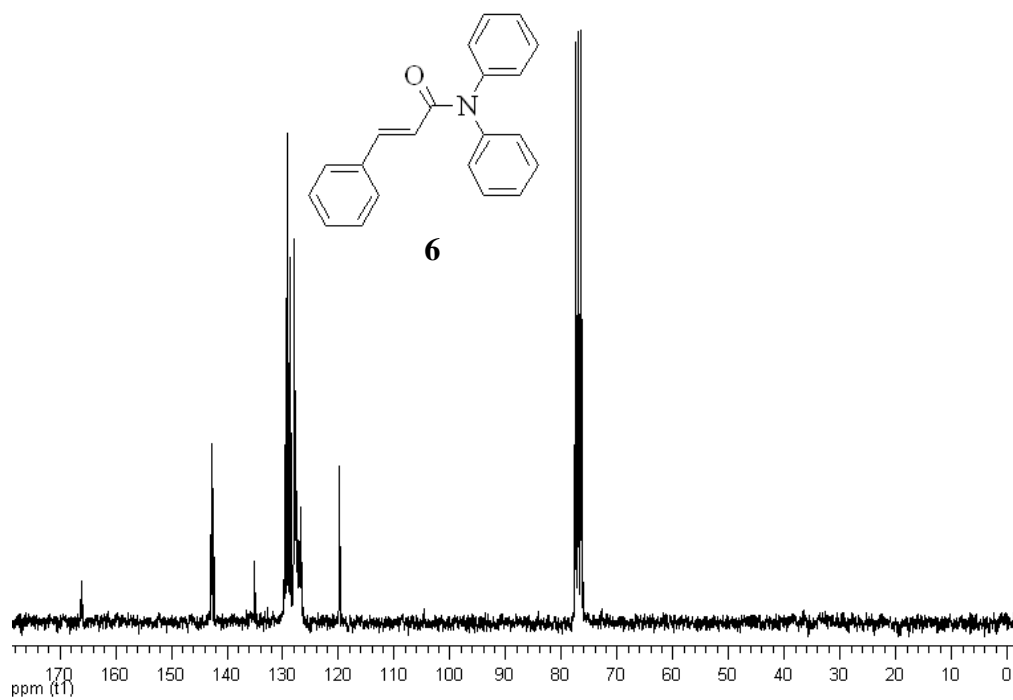
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6,52 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,42-7,28 (m, 15H); 7,80 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H) ppm (Şekil 4.3).

¹³C-NMR (60 MHz, CDCl₃) δ 119,8; 126,7; 127,7; 128,1; 128,6; 129,1; 129,6; 135,1; 142,5; 142,9; 166,3 ppm (Şekil 4.4).

FT-IR ν 3055, 1733, 1658, 1611, 1352, 1289 cm⁻¹; *t_R*: 16,52 dk; EI-MS (*m/z*) 299 (M⁺, 45), 222 (6), 169 (80), 131 (100), 103 (65), 77 (25).

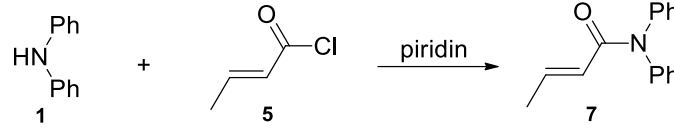


Şekil 4.3. Sentezlenen 6 No'lu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.4. Sentezlenen 6 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

4.1.2 (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) Sentezinin İncelenmesi



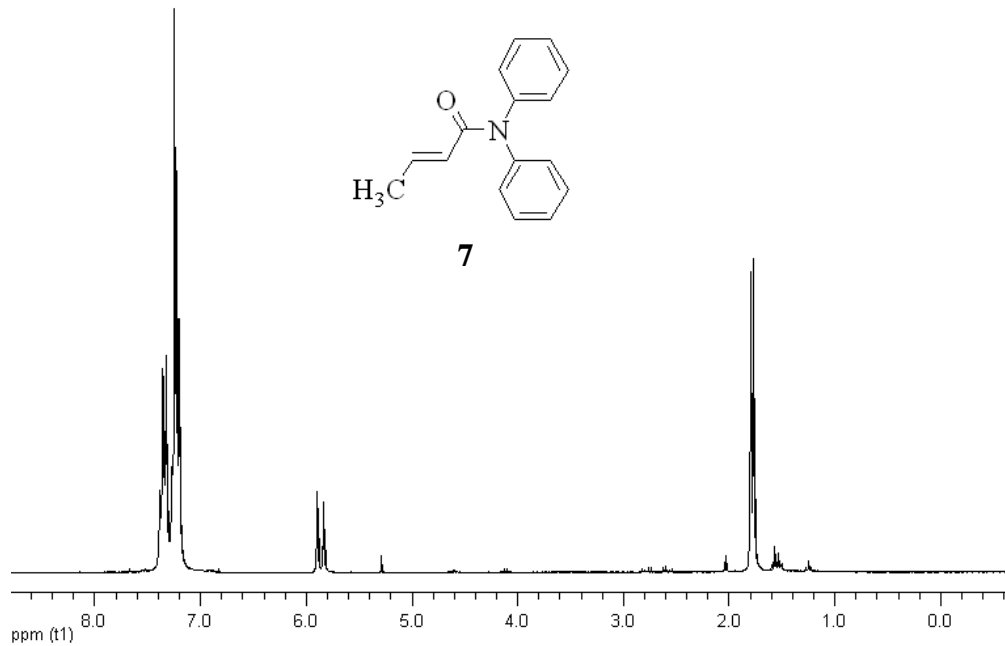
Şekil 4.5. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) sentezi

Açık turuncu renkli katı şekilde, %85 verimle elde edilmiştir. E.N = 112-113 °C;

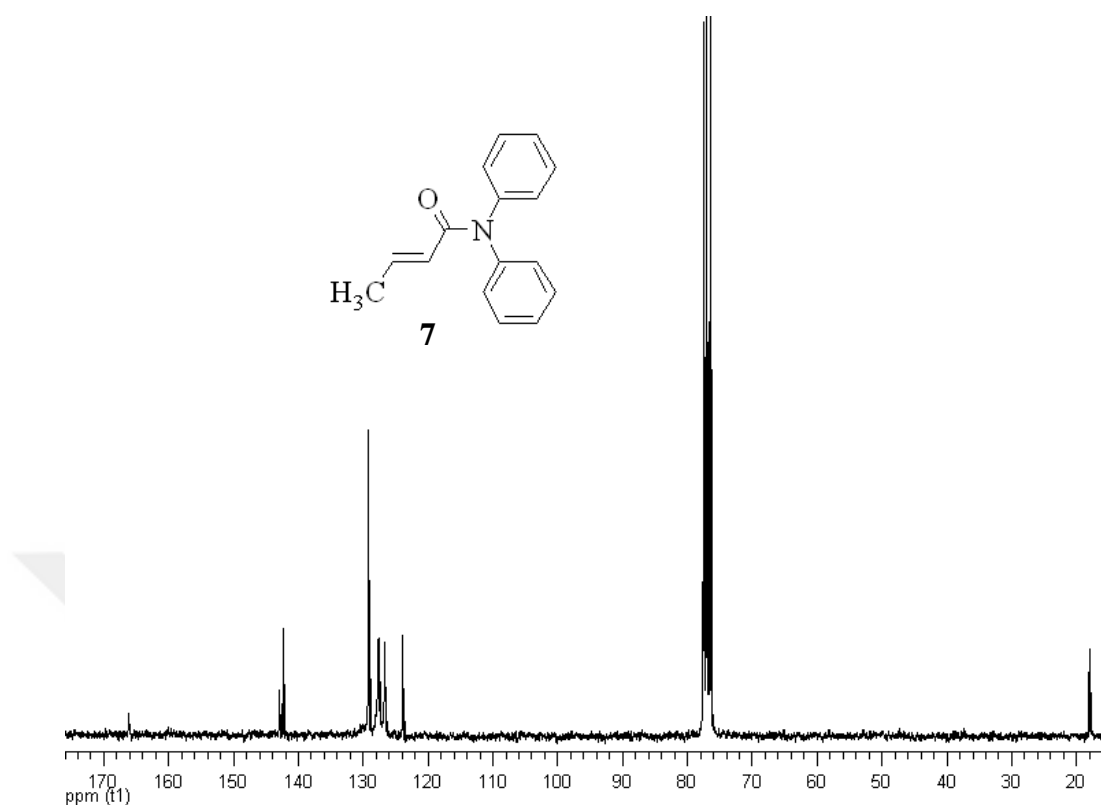
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,78 (dd, $J = 7,0/1,7$ Hz, 3H); 5,87 (dq, $J = 15,0/1,7$ Hz, 1H); 7,03 (dq, $J = 15,0/7,0$ Hz, 1H); 7,21-7,37 (m, 10H) ppm (Şekil 4.6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) δ 18,1; 123,8; 126,6; 127,6; 129,3; 142,5; 142,8; 166,2 ppm (Şekil 7).

FT-IR ν 3063, 2345, 1660, 1485, 1340, 1290, 1251 cm^{-1} ; t_R : 12,98; EI-MS (m/z) 237 ($70, \text{M}^+$), 169 (100), 144 (5), 115 (5), 77 (15), 69 (75).

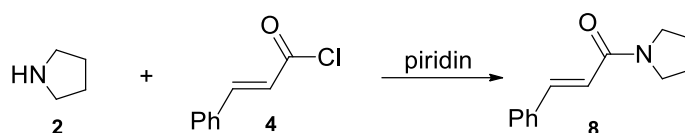


Şekil 4.6. Sentezlenen 7 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.7 Sentezlenen 7 No'lu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

4.1.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezinin incelenmesi



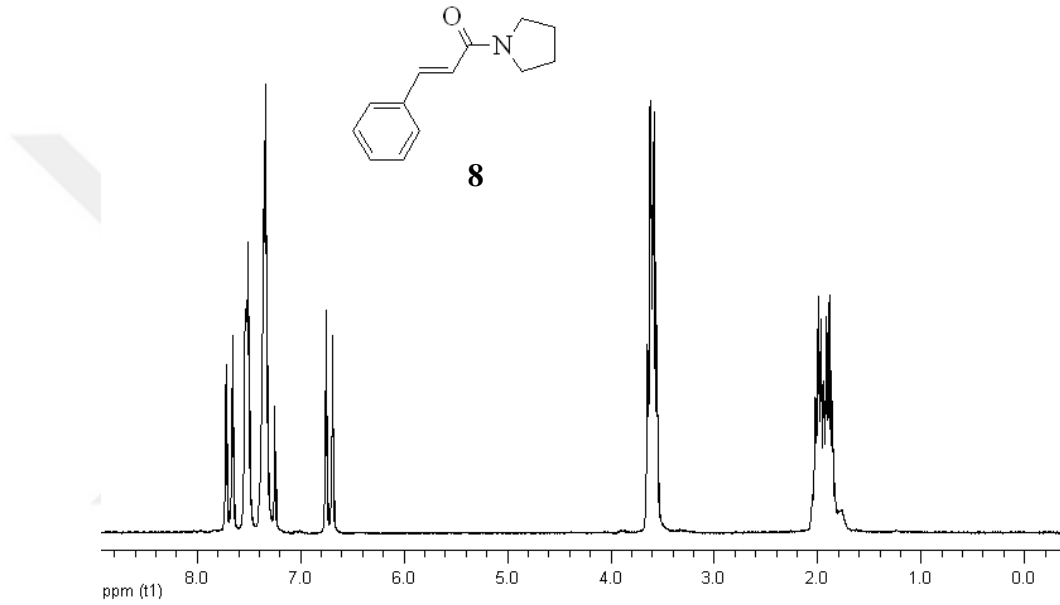
Şekil 4.8. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) sentezi

Beyaz renkli katı şeklinde, %80 verimle elde edilmiştir. E.N = 123 °C;

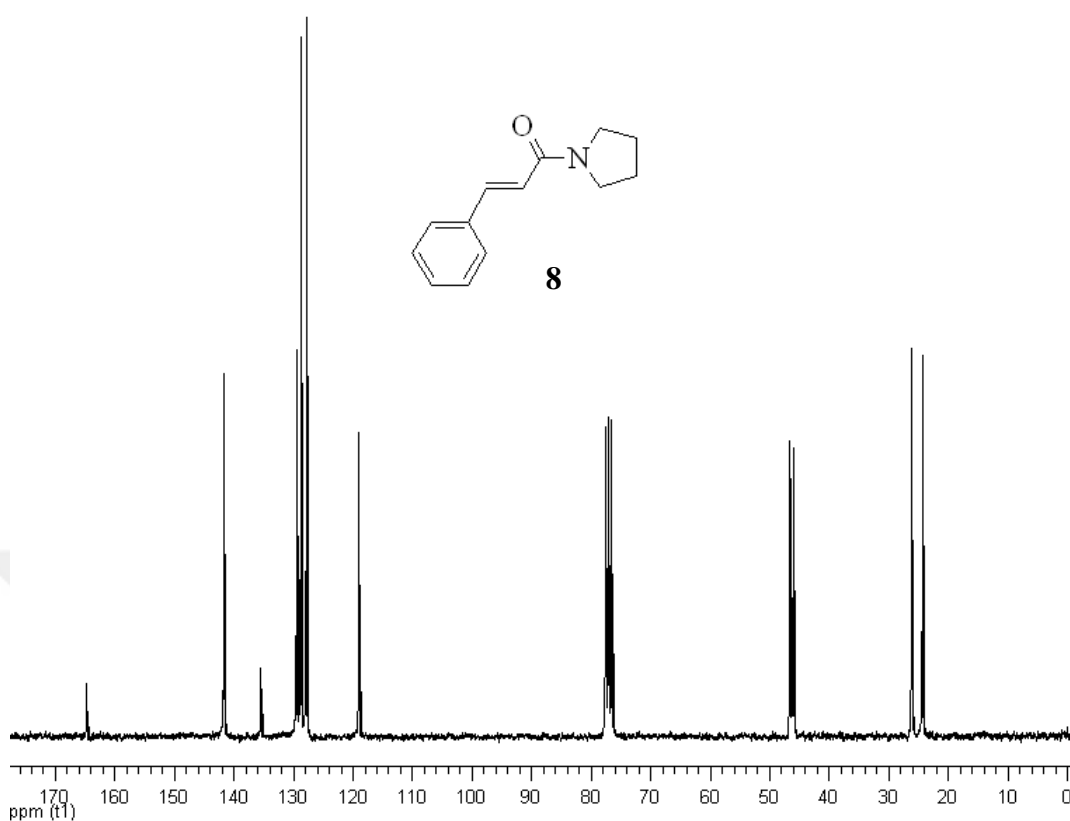
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,83-2,05 (m, 4H); 3,59 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 3,63 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 6,74 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H); 7,33-7,36 (m, 3H); 7,55-7,50 (m, 2H); 7,68 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H) ppm (Şekil 4.9).

^{13}C -NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 24,2; 26,2; 46,1; 46,5; 119,1; 127,9; 128,8; 129,6; 135,5; 141,8; 164,8 ppm (Şekil 4.10).

FT-IR ν 2970, 2874, 2365, 1652, 1593, 1430, 1195 cm^{-1} ; t_R : 14,35; EI-MS (m/z) 201 (85, M^+), 131 (100), 103 (70), 77 (35), 70 (20).

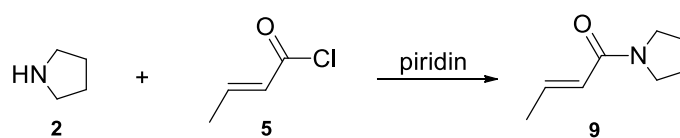


Şekil 4.9. Sentezlenen 8 No'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.10. Sentezlenen 8 No'lu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

4.1.4 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) sentezinin incelenmesi



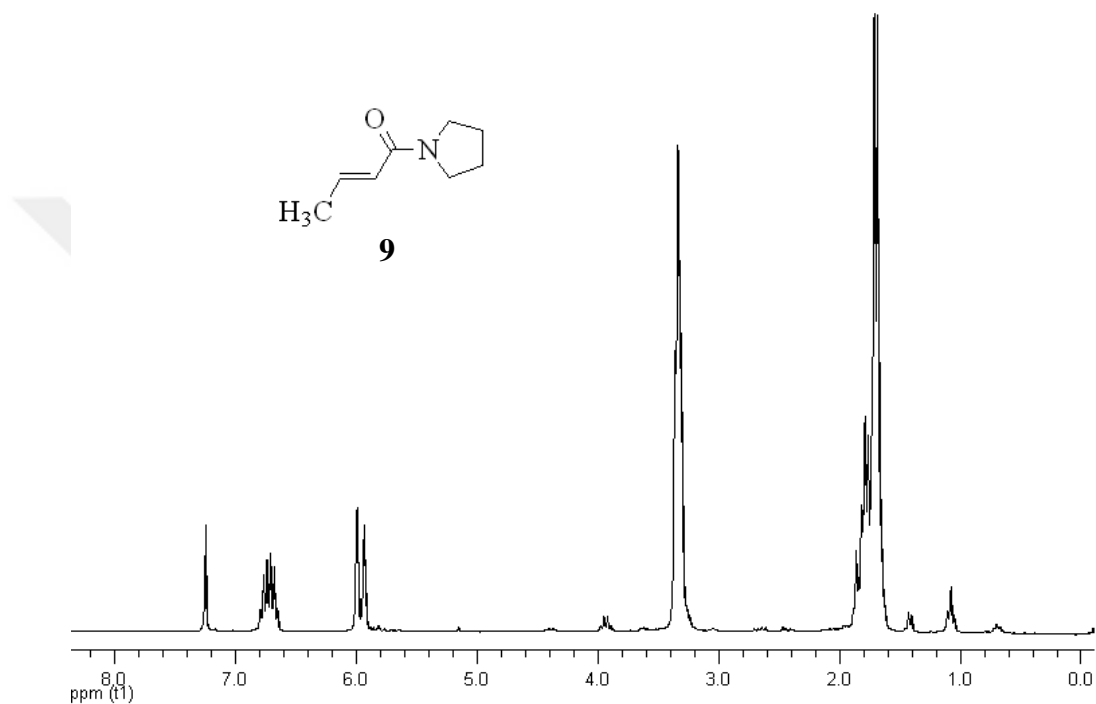
Şekil 4.11. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) sentezi

Sarı renkli yağ şeklinde, %76 verimle elde edilmiştir.

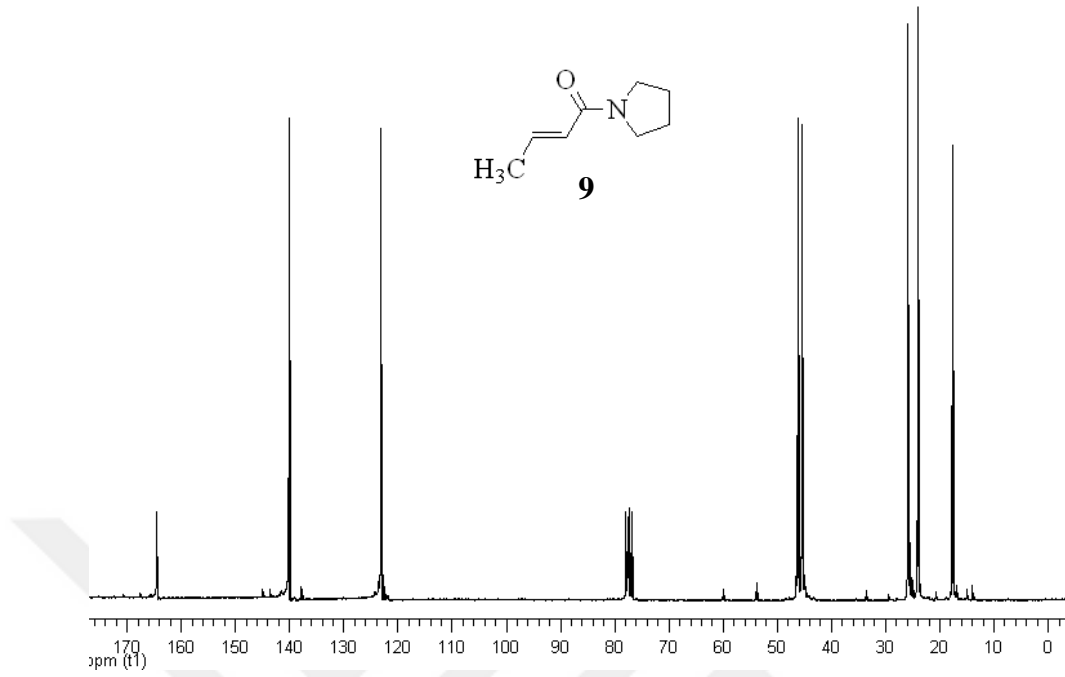
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); 1,63-1,68 (m, 4H); 3,35 (t, $J=5,9$ Hz, 4H); 5,95 (d, $J=15,1$ Hz, 1H); 6,74 (dq, $J=15,1/6,7$ Hz, 1H) ppm (Şekil 4.12).

^{13}C -NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 17,8; 24,2; 26,0; 45,5; 46,1; 123,2; 140,2; 164,6 ppm (Şekil 4.13).

FT-IR ν 2975, 2874, 2360, 1660, 1604, 1510, 1419, 1230 cm^{-1} ; t_R : 14,39; EI-MS (m/z) 139 (55, M^+), 124 (100), 98 (5), 69 (95).

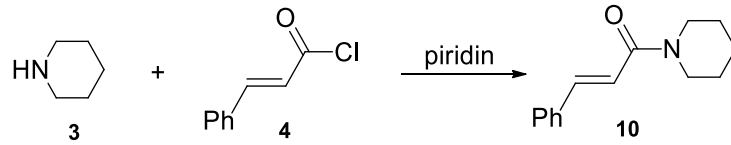


Şekil 4.12. Sentezlenen 9 No'lu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.13. Sentezlenen 9 No'lu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

4.1.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) sentezinin incelenmesi



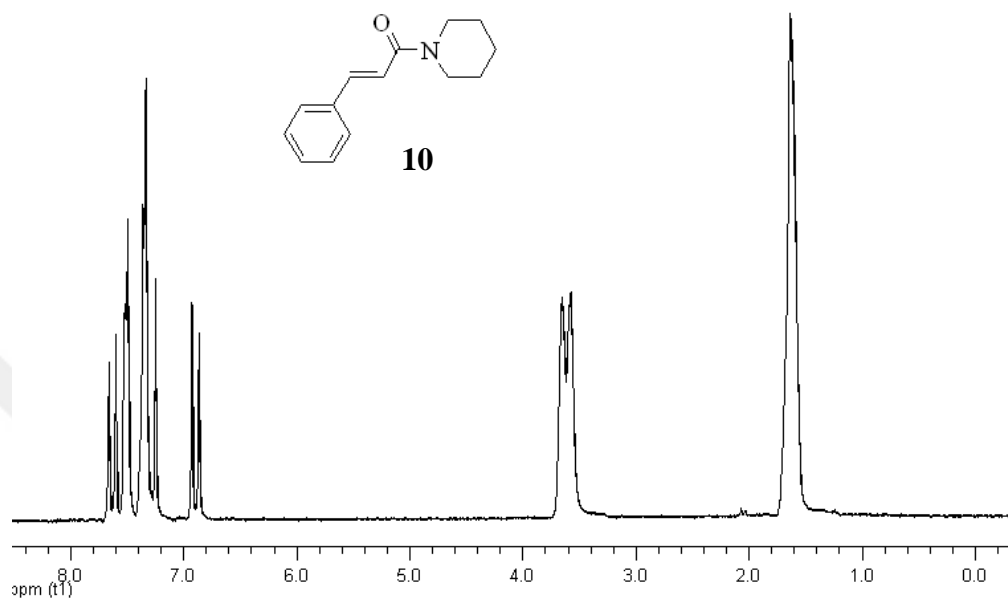
Şekil 4.14. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) sentezi

Beyaz renkli katı şeklinde, %85 verimle elde edilmiştir. E.N = 103 °C;

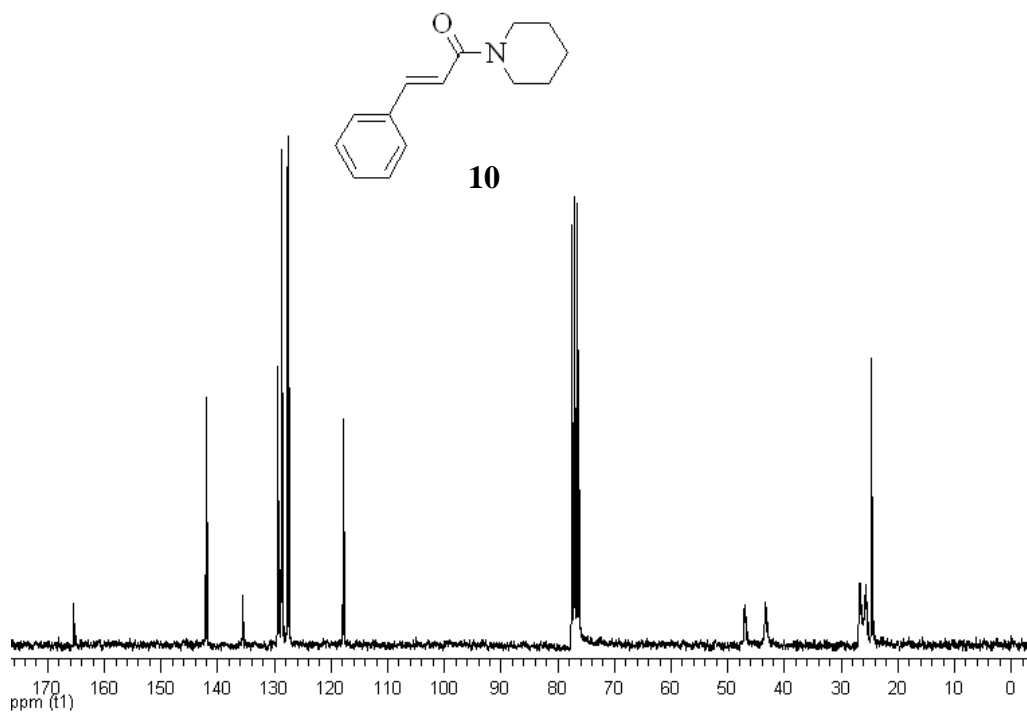
^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,74 (m, 6H); 3,63-3,60 (m, 4H); 6,90 (d, J=15,6 Hz, 1H); 7,35-7,37 (m, 3H); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,62 (d, J=15,6 Hz, 1H) ppm (Şekil 4.15).

^{13}C -NMR (60 MHz, CDCl_3) δ 24,5; 25,5; 26,8; 43,4; 46,9; 118,0; 127,7; 128,8; 129,2; 135,5; 142,0; 165,5 ppm (Şekil 4.16).

FT-IR ν 2935, 1640, 1585, 1440, 1250, 1220, 1015 cm^{-1} ; t_R : 14,49; EI-MS (m/z) 215 (100, M^+), 214 (55), 138 (40), 131 (90), 103 (50), 84 (22), 77 (25).



Şekil 4.15. Sentezlenen 10 No'lu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.16. Sentezlenen 10 No'lu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Elde edilen bütün konjuge amid bileşiklerinin etil diazoasetat ile katalitik ortamda reaksiyonları incelenmiştir.

4.2 Etildiazoasetat ile Gerçekleştirilen Katalitik Reaksiyonların İncelenmesi

Sentezlenen konjuge amid bileşiklerinin $Rh_2(OAc)_4$ katalizörlüğünde etil diazoasetat ile reaksiyonları incelenmiştir. Katalitik diazo bozunma reaksiyonları, pek çok farklı ve organik sentez açısından faydalı türevlerin tek aşamada sentezinde sıklıkla kullanılmaktadır. Reaksiyonlar, genellikle oluşan metalokarben araürünü üzerinden gerçekleşmekte olup beklenen temel reaksiyonlar [1,5]-elektrosiklik halka kapanması, siklopropanlaşma ve C-H arayagirme reaksiyonlarıdır.

[1,5]-Elektrosiklik halka kapanması reaksiyonu ile oluşması beklenen dihidrofuran türevleri (12, 15, 18, 21 ve 24 numaralı bileşikler) reaksiyon şartlarında halkadaki çift bağa su katılması sonucu hidroksi tetrahidrofuran türevlerini rahatlıkla oluşabilmektedir. Oluşan bu türevin kararlılığını sağlamak amacıyla amin eliminasyonu sonrası lakton türevlerinin oluşumu da beklenen reaksiyonlar arasındadır.

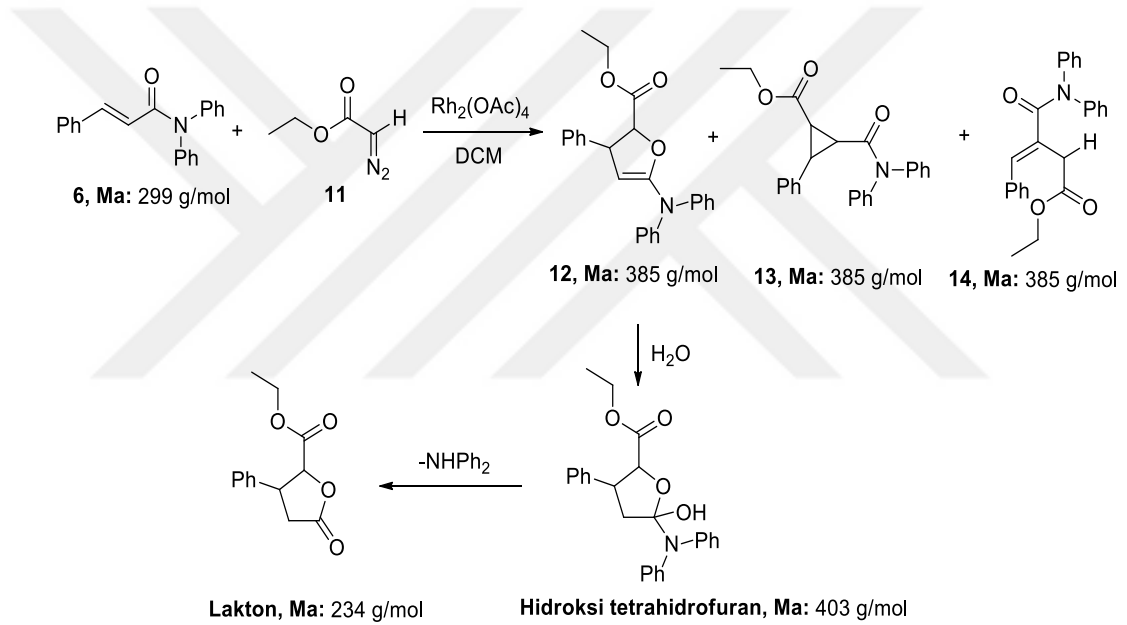
Siklopropanlaşma reaksiyonları da yapısında çift bağ bulunan bileşikler için oldukça sık rastlanan reaksiyonlar arasındadır. Konjuge amid yapısında bulunan çift bağa karbenin katılması sonrası siklopropan yapısı (13, 16, 19, 22 ve 25 numaralı bileşikler) oluşmaktadır. Hatta çift bağ olarak C=O tercih edildiğinde oksiran türevlerinin oluşumu da söz konusu olabilir.

Elektronik ve sterik yapıların uygun olması durumunda C-H arayagirme reaksiyonları da diazo bileşikleri ile gerçekleştirilebilecek yapılar arasındadır. Reaksiyon herhangi bir C-H arasında gerçekleşebileceği gibi tercihen elektron eksiği en az olan karbon tercih edilir. Bu nedenle konjuge amid yapısındaki α -karbonunda arayagirme reaksiyonunun gerçekleşmesi ile 14, 17, 20, 23 ve 26 numaralı bileşiklerin oluşması beklenmektedir.

Beklenen bu bileşikler dışında da farklı reaksiyonlarla farklı bileşiklerin oluşumu söz konusu olabilir. Yapılan çalışma ile reaksiyonlar sonucunda elde edilen ürünler incelenmiş ve yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

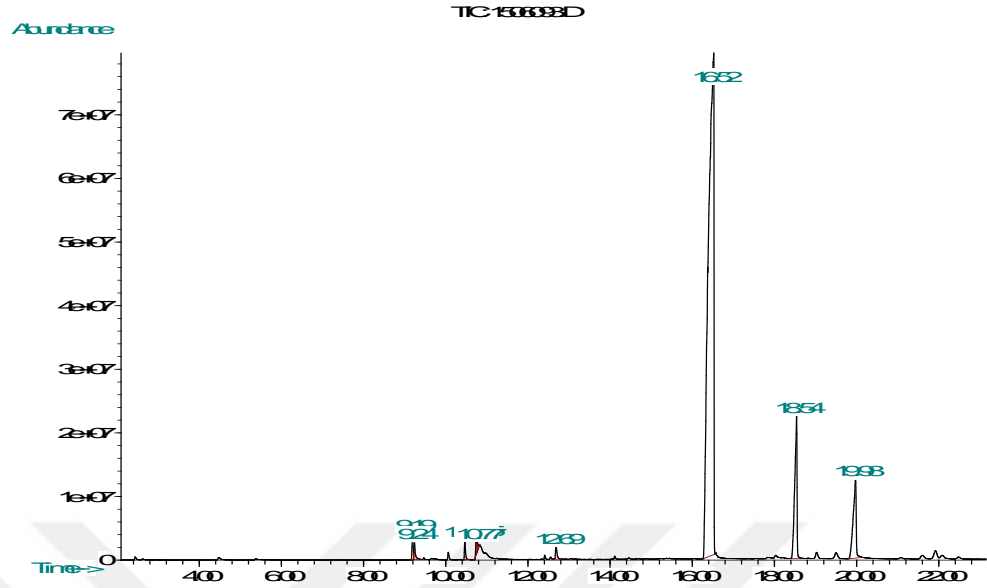
4.2.1 *N,N*-Difenilsinnamamid (6) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi

N,N-Difenilsinnamamid (6) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyonda (Şekil 4.17) temel olarak üç farklı bileşik türünün (12, 13 ve 14) ve bunların reaksiyonları ile elde edilebilecek türevlerin oluşması beklenmektedir.



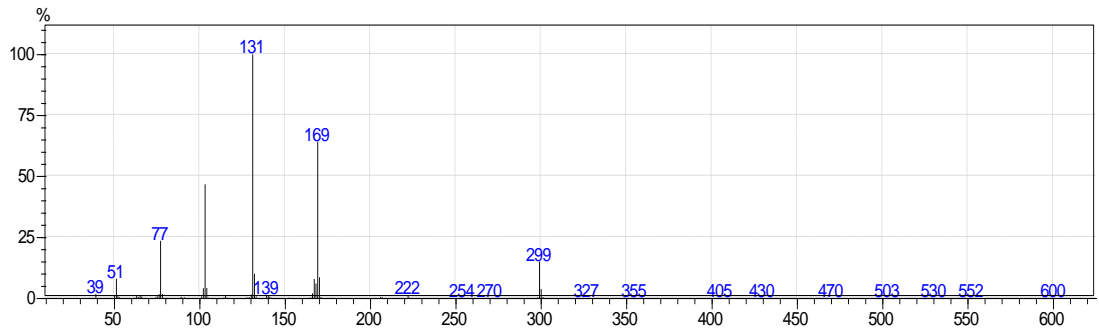
Şekil 4.17. *N,N*-Difenilsinnamamid (6) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham karışım gaz kromatografisi – kütle spektroskopisi (GC-MS) ile incelenmiş ve ürün oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Ham karışıma ait GC kromatogramı Şekil 4.18’de verilmektedir.



Şekil 4.18. *N,N*-Difenilsinnamamid (6) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Ham karışıma ait GC kromatogramı incelendiğinde gelen karışımdaki ağırlıklı bileşiklerin Rt (Retention time: alıkonma zamanı) değerleri sırasıyla 16,52; 18,54 ve 19,98 dk olarak görülmektedir. Kromatogramda 16,52 dk’da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.19’da verilmektedir.

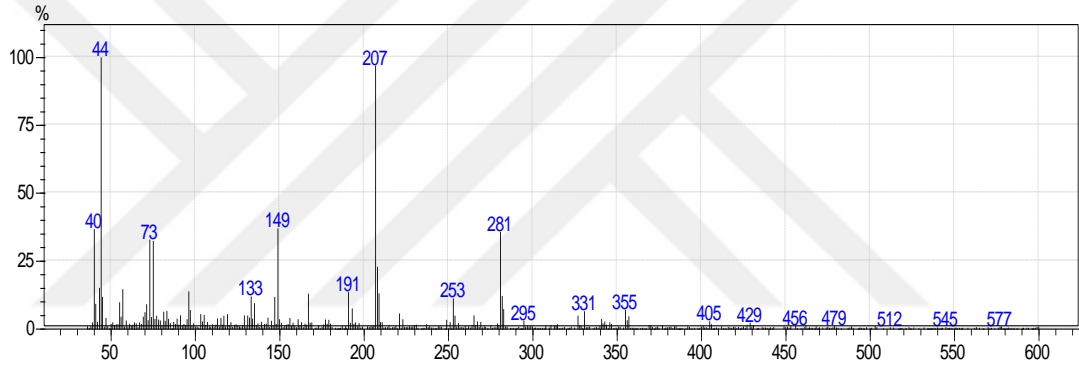


Şekil 4.19. Rt: 16,52 dk’da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Verilen kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek görülen kütle/yük (m/z) değeri 299 olup bu değer ve elde edilen diğer m/z değerleri konjuge amid çıkış bileşiği olan *N,N*-Difenilsinnamamid (6) ile uyumludur. Çıkış bileşiğine ait bu pik, diğer piklerle karşılaştırıldığında en yüksek orana sahip pik olarak görülmektedir. Başka bir deyişle

çıkış bileşiği, reaksiyon sonrası ham karışımda oldukça yüksek oranda görülmektedir. Gerçekleştirilen reaksiyonda diazo bileşiğinin kendi kendine dimer oluşturmasını engellemek amacıyla konjuge amid bileşiği daha fazla alınmıştır. Fakat yine de diazonun dimer oluşturması mümkündür, hatta Rt: 9,24 ve 10,77'deki az oranda görülen pikler diazonun doymuş ve doymamış dimerlerine aittir. Ayrıca 2 mol diazo 1 mol çıkış bileşiğine katılarak farklı bileşikler oluşturmuş olabilir. Bu nedenle ham karışımda yüksek oranda çıkış bileşiği görülmektedir.

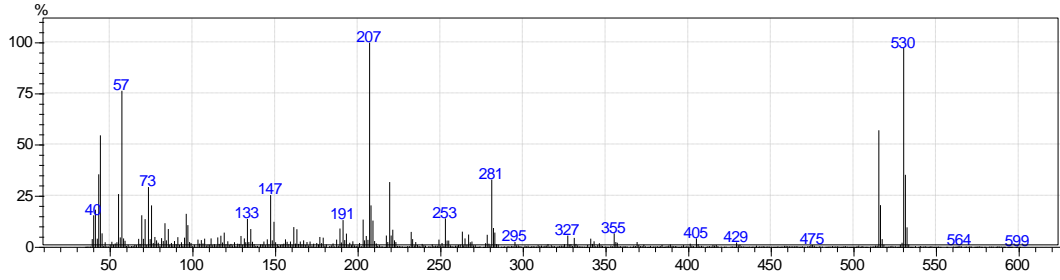
Kromatogramda 18,54 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.20'de verilmektedir.



Şekil 4.20. Rt: 18,54 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek m/z oranının 355 olduğu görülmektedir. Bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir ürünün kütle değerleriyle uyumlu değildir. Dolayısıyla istenen bileşikler dışında ürün oluşumu görülmektedir.

Kromatogramda 19,98 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.21'de verilmektedir.

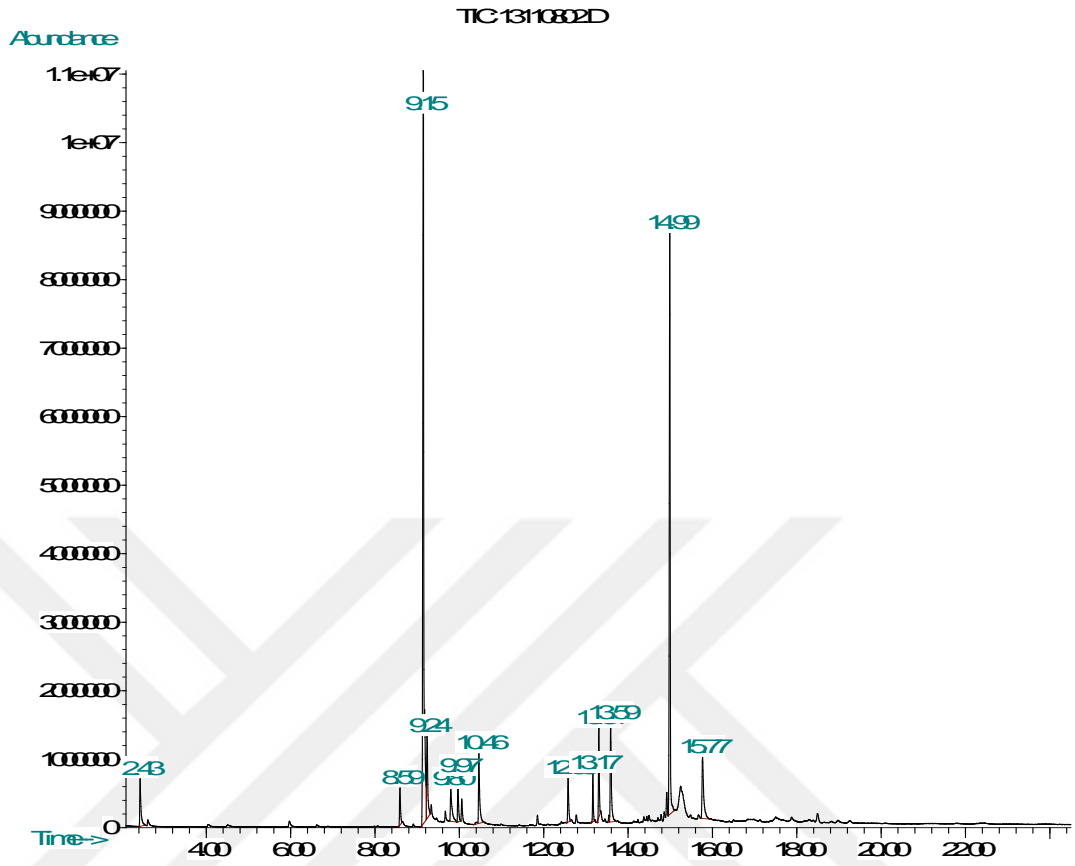


Şekil 4.21. Rt: 19,98 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

İncelenen kromatogramda görülen en yüksek m/z değerinin 530 olması beklenen ürünlerden daha büyük bir molekülün oluştuğunu göstermektedir. Bu durumda diazodan oluşan karbenin çıkış bileşiğine birkaç mol oranında katılmış olabileceği düşünülmektedir.

GC-MS analizi sonrasında ham karışıma kolon kromatografisi uygulanarak ürünler ayrı ayrı elde edilmeye çalışılmıştır. Kolon kromatografisi sonrası 45 farklı tüpte fraksiyonlar toplanmış ve yapılan TLC sonrası tüp içeriği aynı olanlar birleştirilmiştir. Böylelikle 4 farklı fraksiyon elde edilmiş ve elde edilen fraksiyonların da analizleri GC-MS ile gerçekleştirilmiştir.

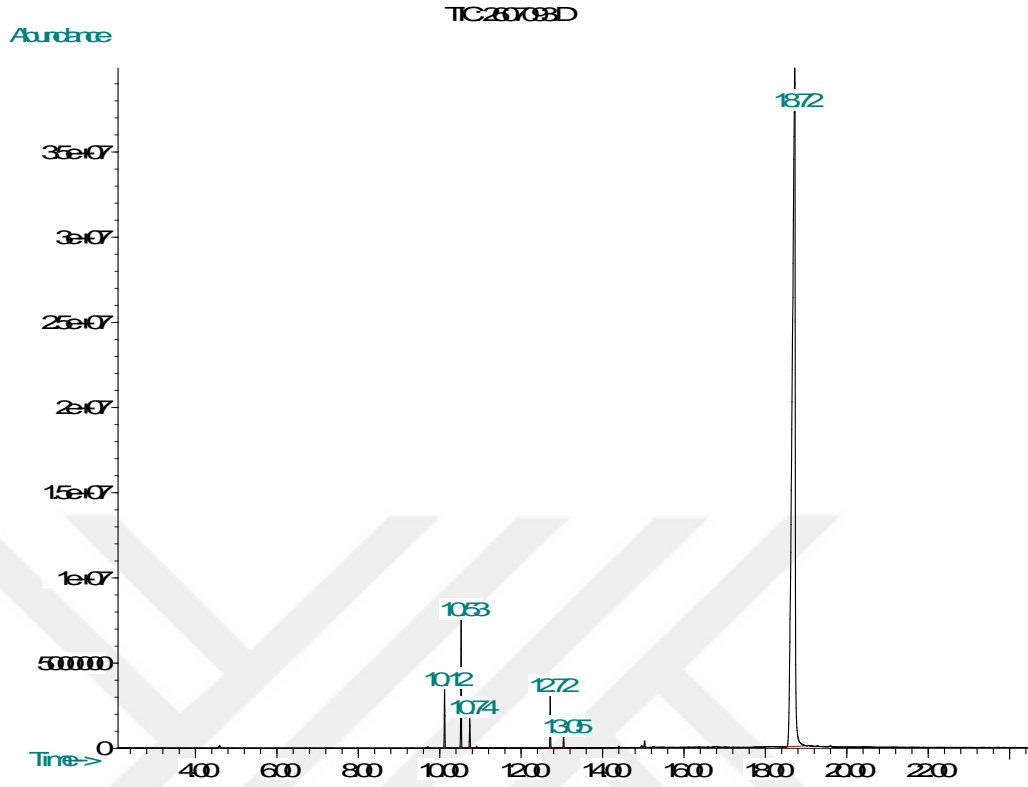
Elde edilen ilk fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.22'de verilmektedir.



Şekil 4.22. *N,N*-Difenilsinnammid reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı

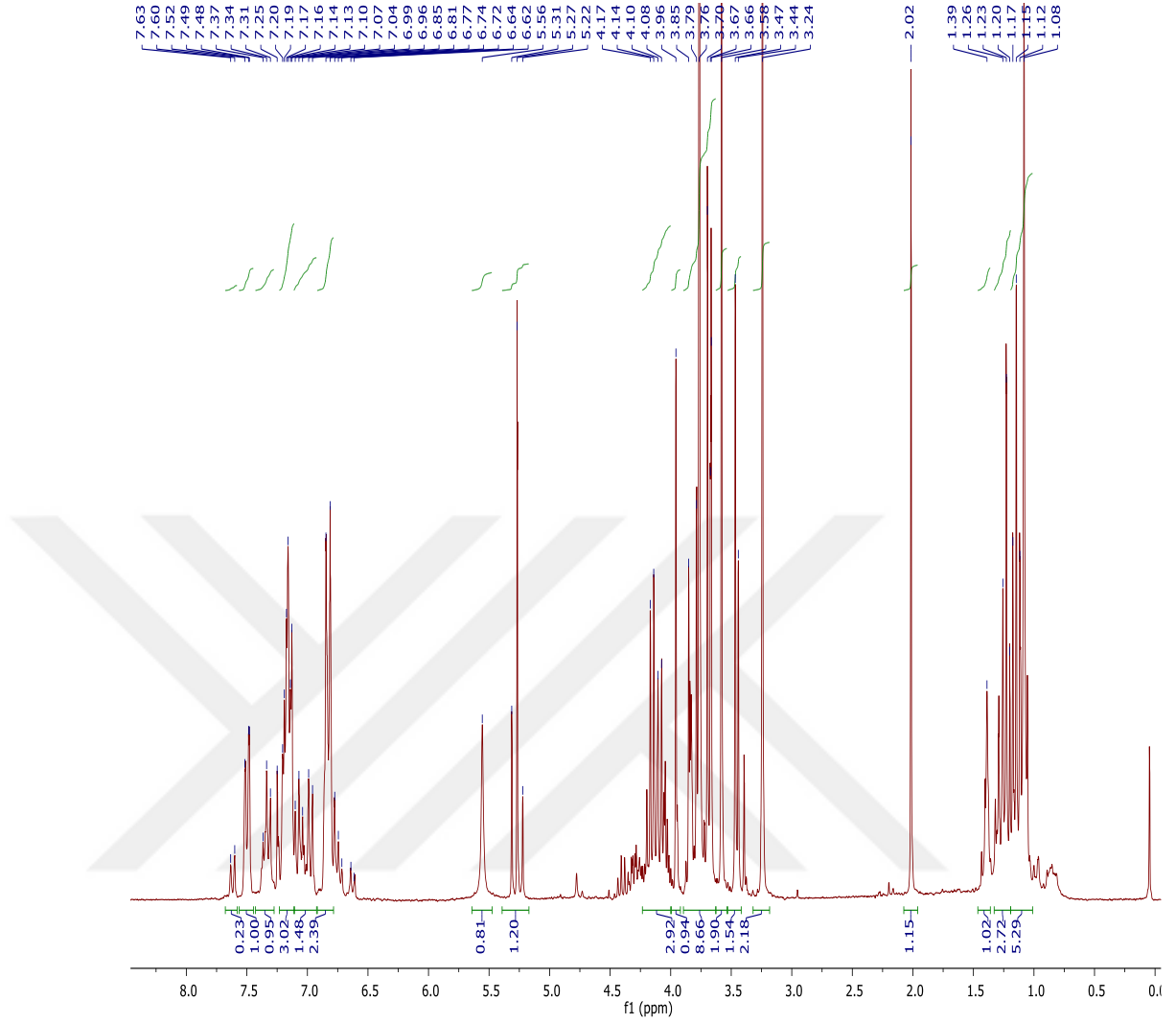
İlk fraksiyona ait kromatogram incelendiğinde 9,15 dk'da gelen diazo dimeri ile ham karışımında yer almayan ve 14,99 dk'da gelen bir bileşiğin bulunduğu görülmektedir. Ham karışımında yer almayan bu bileşik, bir ürünün kolon kromatografisi sonrası bozulmasıyla oluşmuş olabilir ya da beklenmeyen bir safsızlıktır.

Kromatografi sonrası elde edilen ikinci fraksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.23'te verilmektedir.



Şekil 4.23. *N,N*-Difenilsinnammid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı

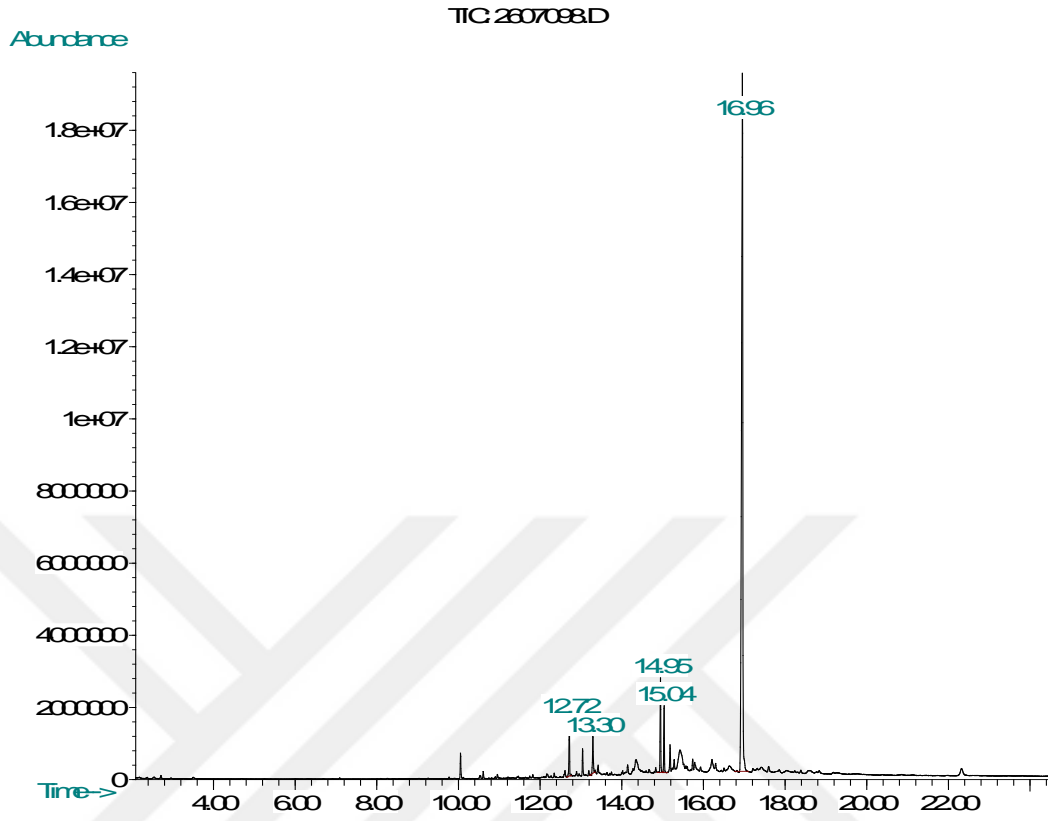
Elde edilen fraksiyonda gelen ağırlıklı ürün ise ham karışımda da görülen ve ham karışımın GC kromatogramında 18,54 dk'da görülen üründür, kütle spektrumları da birebir aynıdır. Ağırlıklı olarak bir ürünün elde edildiği bu fraksiyonun, yapı analizi amacıyla $^1\text{H-NMR}$ analizi gerçekleştirilmiş olup $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.24'te verilmektedir.



Şekil 4.24. *N,N*-Difenilsünnamid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR spektrumu incelenerek herhangi bir yapı tayininde bulunulamamıştır. Fraksiyonda bulunan diğer safsızlıklar yüzünden veya bileşiğin analiz şartlarında bozunmuş olması nedeniyle elde edilen spektrum bileşiğin yapısı hakkında herhangi bir yorum yapılamamıştır.

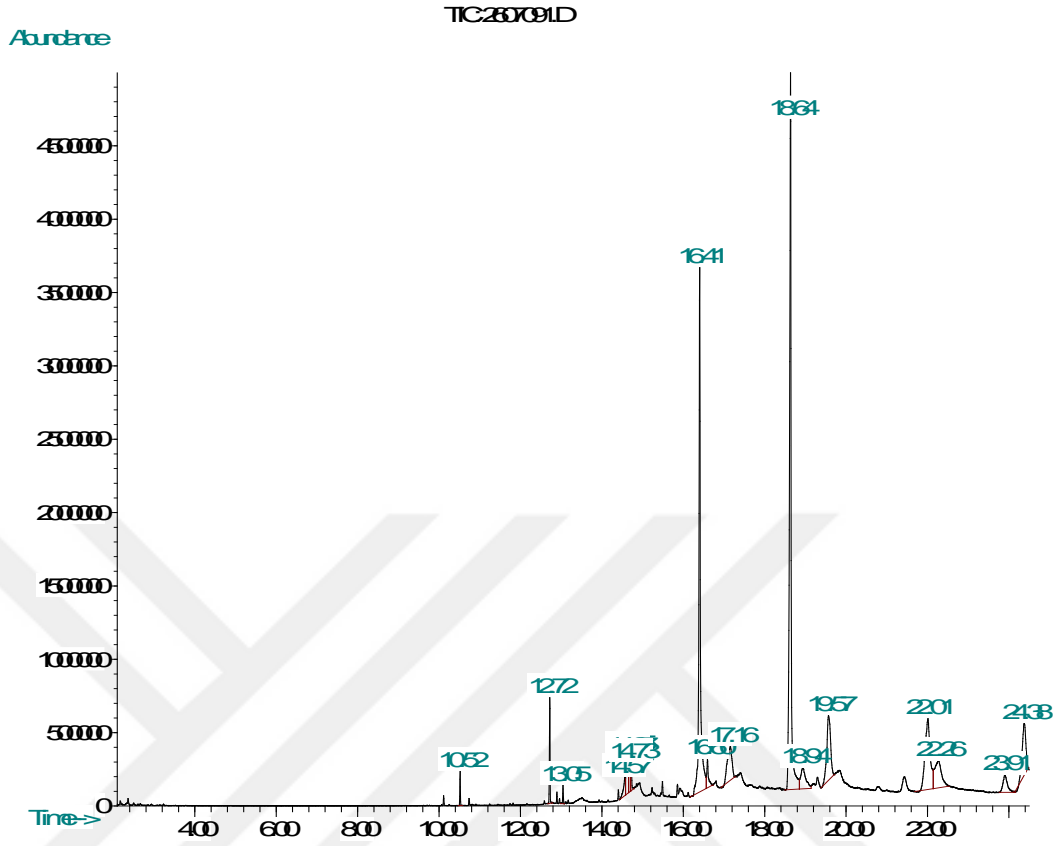
Kromatografi sonrası elde edilen üçüncü fraksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.25'te verilmektedir.



Şekil 4.25. *N,N*-Difenilsinnammid reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogramda 16,96 dk'da gözlenen pik reaksiyona girmeden kalan çıkış bileşiğine aittir. Aynı bileşik ham karışımda 16,52 dk'da gözlenmiş olup her iki pike ait kütle spektrumları aynıdır.

Kromatografi sonrası elde edilen dördüncü fraksiyonun GC kromatogramı Şekil 4.26'da verilmektedir.



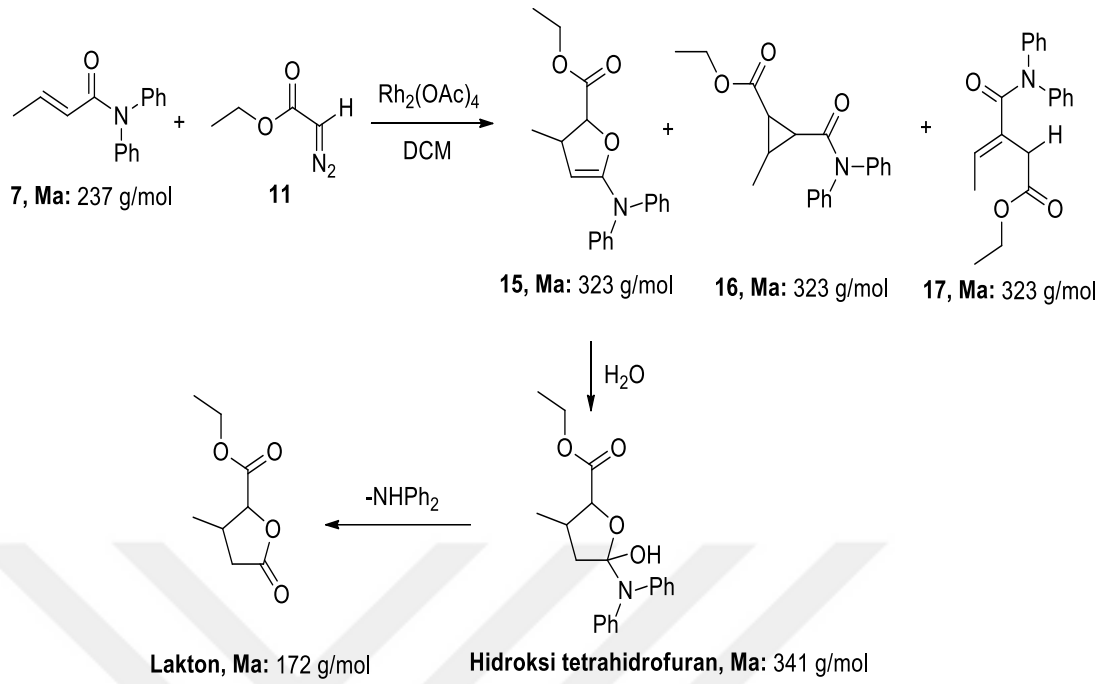
Şekil 4.26. *N,N*-Difenilsinnammid reaksiyonunda 4. fraksiyona ait GC kromatogramı

Elde edilen bu fraksiyonda da herhangi bir bileşik saf olarak elde edilemediğinden herhangi bir bileşiğin yapı tayini söz konusu olmamıştır.

Sonuç olarak gerçekleştirilen reaksiyonda ürün oluşumuna rastlanmış olup elde edilen ürünlerin karakterizasyonu gerçekleştirilememiştir.

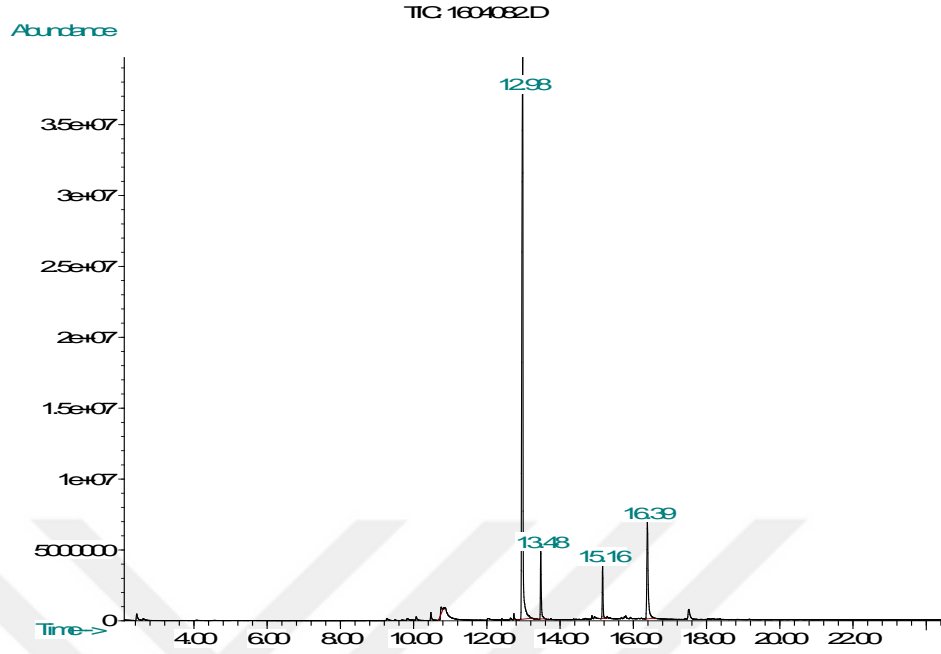
4.2.2 (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi

N,N-Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyonda (Şekil 4.27) temel olarak üç farklı bileşik türünün (15, 16 ve 17) ve bunların reaksiyonları ile elde edilebilecek türevlerin oluşması beklenmektedir.



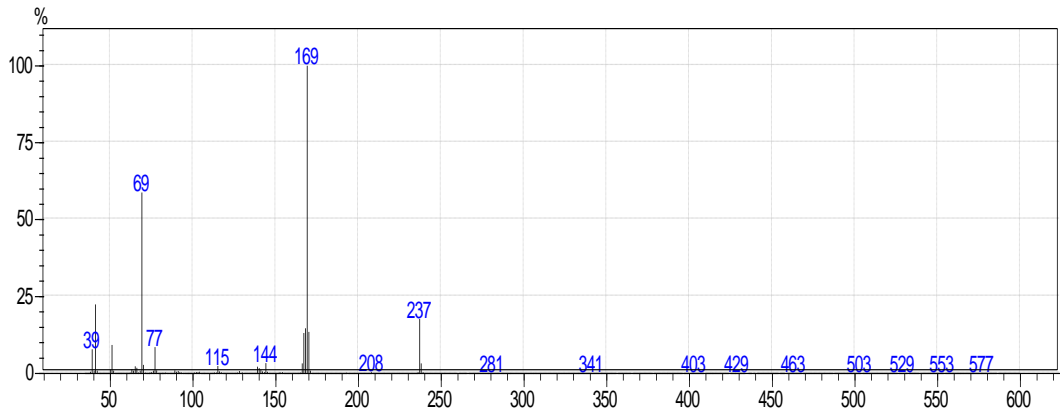
Şekil 4.27. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham karışım gaz kromatografisi – kütle spektroskopisi (GC-MS) ile incelenmiş ve ürün oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Ham karışıma ait GC kromatogramı Şekil 4.28’de verilmektedir.



Şekil 4.28. (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid (**7**) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

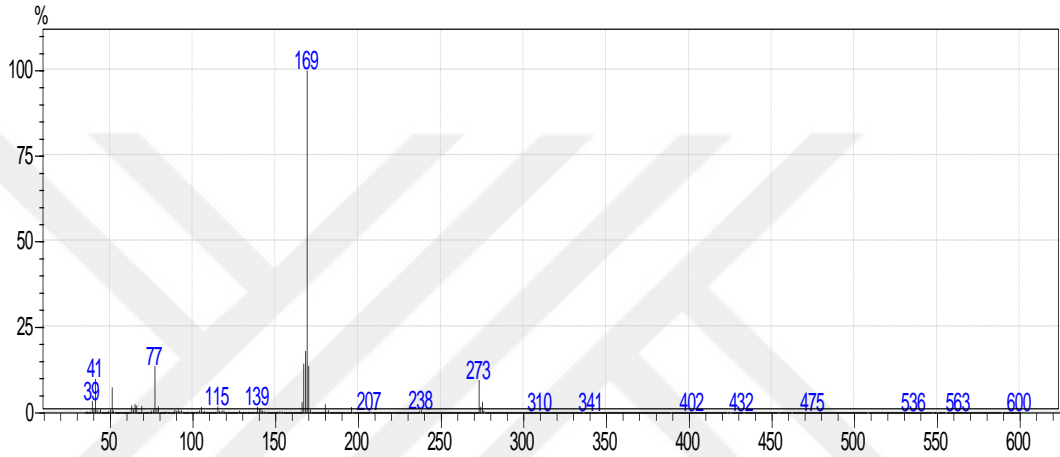
Ham karışıma ait GC kromatogramı incelendiğinde gelen karışımdaki ağırlıklı bileşiklerin Rt değerleri sırasıyla 12,98; 13,48; 15,16 ve 16,39 dk olarak görülmektedir. Kromatogramda 12,98 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.29'da verilmektedir.



Şekil 4.29. Rt: 12,98 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Alıkonma zaman 12,98 dk olan bileşiğin kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek görülen m/z değeri 237 olup bu değer ve elde edilen diğer m/z değerleri konjuge amid çıkış bileşiği olan (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) ile uyumludur.

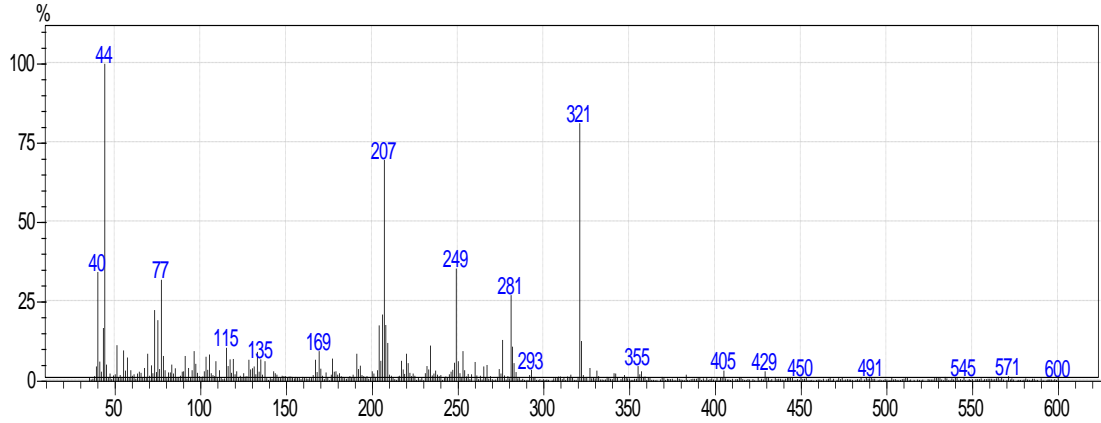
Kromatogramda 13,48 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.30'da verilmektedir.



Şekil 4.30. Rt: 13,48 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Elde edilen kütle spektrumu beklenen herhangi bir ürünün kütle değerleri ile uyumlu bulunamamış olup bileşiğin yapısı hakkında yorum yapılamamıştır.

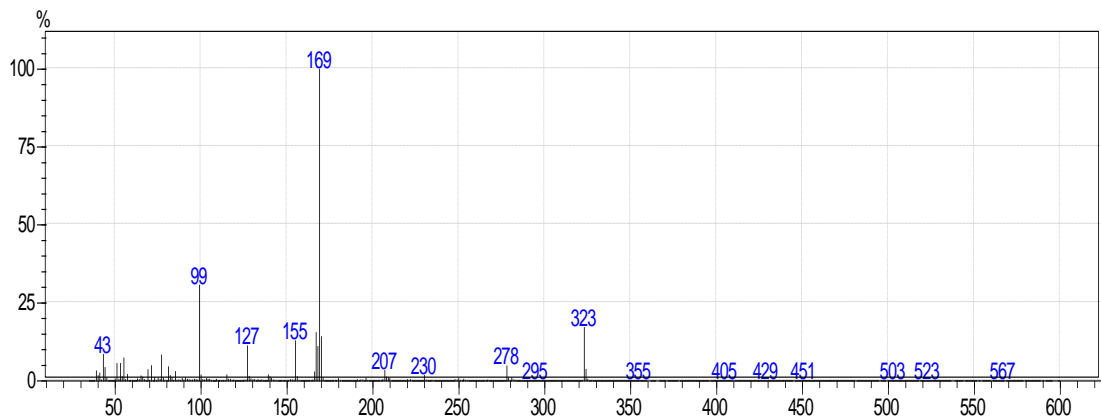
Kromatogramda 15,16 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.31'de verilmektedir.



Şekil 4.31. Rt: 15,16 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek m/z oranının 355 olduğu görülmektedir. Bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir ürünün kütle değerleriyle uyumlu değildir. En yüksek m/z oranının 355 olduğu kütle spektrumu *N,N*-Difenilsinnamid ile gerçekleştirilen reaksiyonda 18,54 dk'da gelen bileşik için elde edilmiştir fakat spektrumdaki diğer pikler farklılık göstermektedir. Dolayısıyla bu bileşiklerin birbiriyle yapısal izomer olabileceği düşünülmektedir.

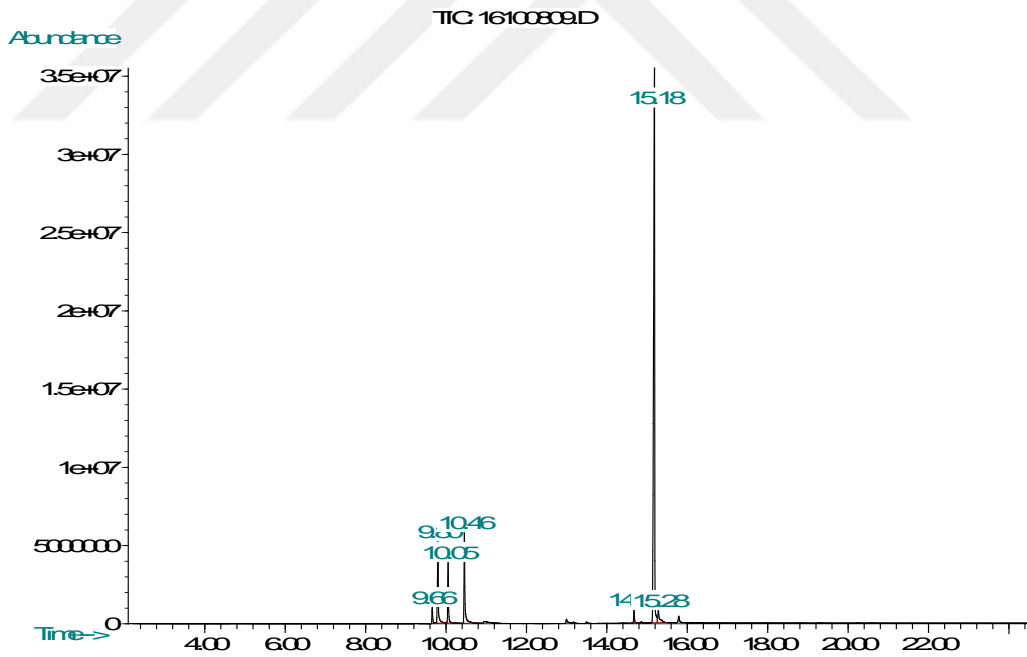
Kromatogramda 16,38 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.32'de verilmektedir.



Şekil 4.32. Rt: 16,38 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Elde edilen spektrumda gözlenen en yüksek m/z oranı 323, (E)-N,N-Difenil-2-butenamid (7) ile etildiazoasetatın 1:1 mol oranında reaksiyona girmesi ile elde edilmesi beklenen ürünle uyumludur. Spektrumun geri kalanı incelendiğinde gözlenen 127 m/z oranı, bu ürünün dihidrofuran türevi olamayacağını göstermektedir. Çünkü dihidrofuran türevinin parçalanması ile ağırlığı 127 olabilecek bir parça elde edilememektedir. Bu durumda siklopropan türevi veya araya girme reaksiyonu sonrası elde edilen ürün elde edilmiş olabilir.

GC-MS analizi sonrasında ham karışıma kolon kromatografisi uygulanarak ürünler ayrı ayrı elde edilmeye çalışılmıştır. Kolon kromatografisi sonrası yapılan TLC sonucuna göre tüp içeriği aynı olanlar birleştirilmiştir. Böylelikle 4 farklı fraksiyon elde edilmiş ve elde edilen fraksiyonların da analizleri GC-MS ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ilk fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.33'te verilmektedir.

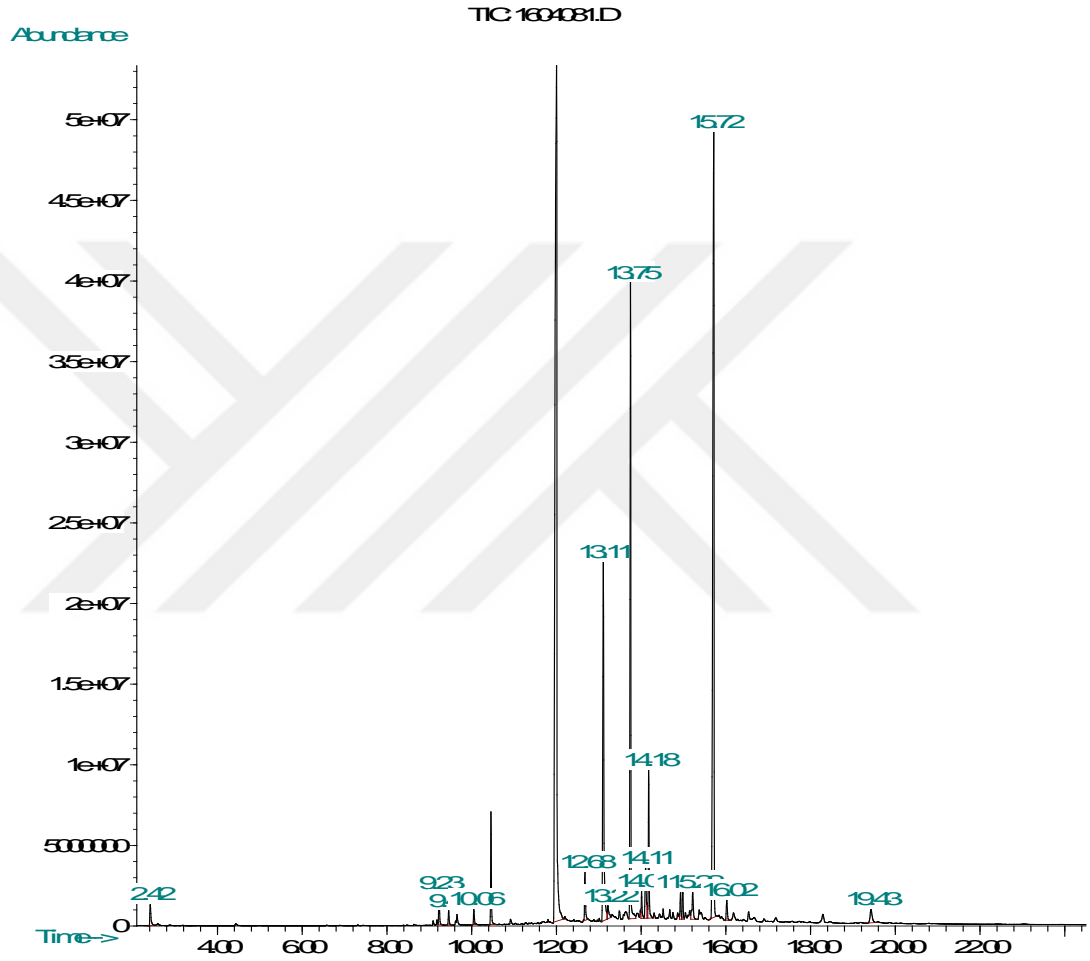


Şekil 4.33. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı

İlk fraksiyona ait kromatogram incelendiğinde az miktarda safsızlıkla birlikte 15,18 dk'da gelen ürün ağırlıklı olarak elde edilmiştir. Bu ürüne ait kütle spektrumu ham

karişımda 15,16 dk'da gelen ürünün kütle spektrumu ile aynıdır. Ancak ürünün yapısı belirlenememiştir.

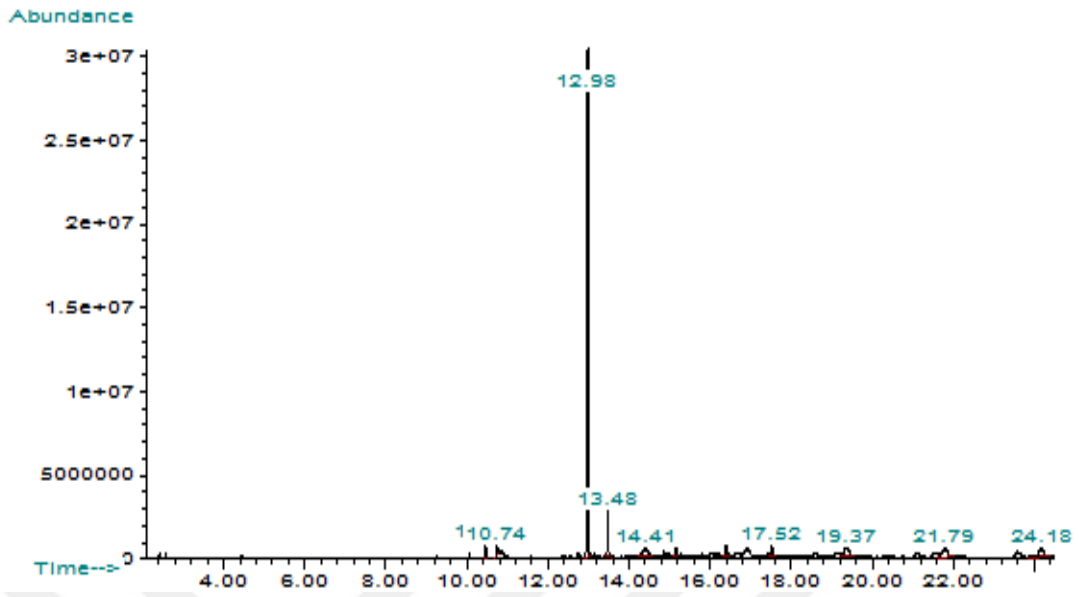
Elde edilen ikinci fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.34'te verilmektedir.



Şekil 4.34. (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogram incelendiğinde ikinci fraksiyonun saf olmadığı, çok sayıda bileşiği iğerdiği gözlenmektedir.

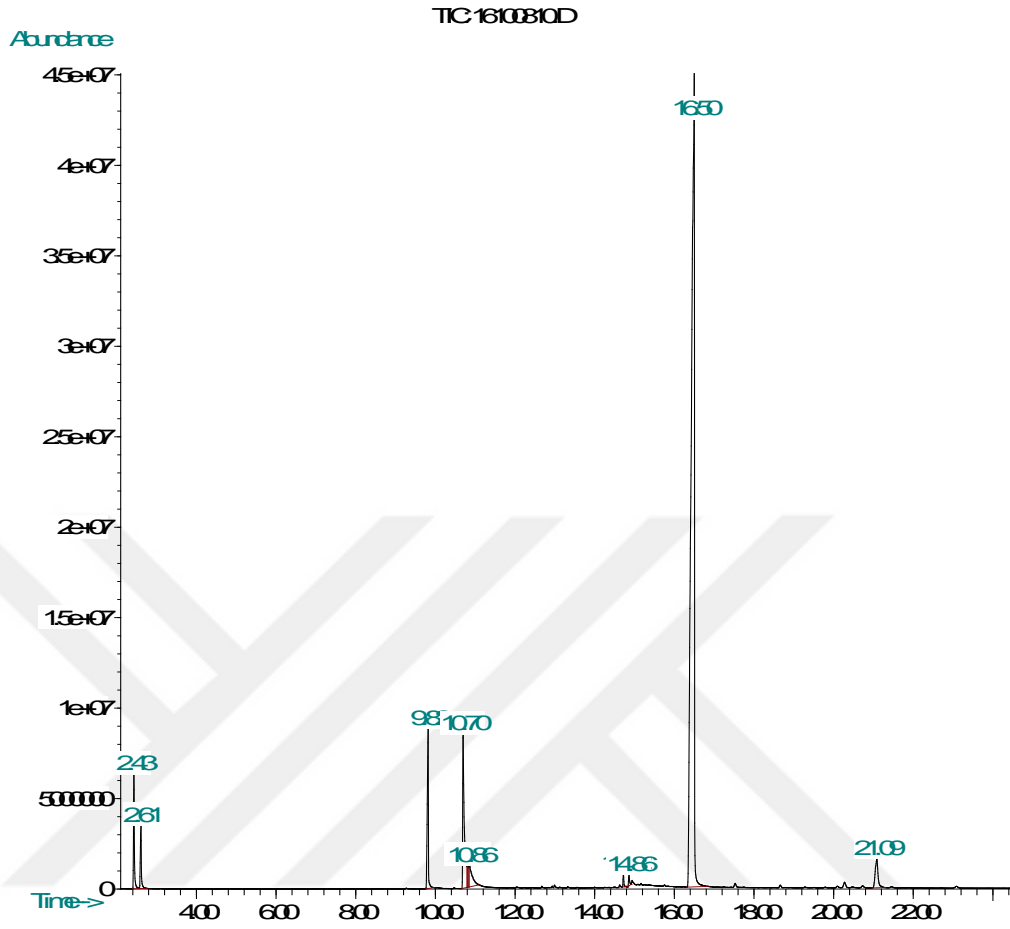
Elde edilen üçüncü fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.35'te verilmektedir.



Şekil 4.35. (E)-*N,N*-Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı

12,98 dk'da gelen pikin kütle spektrumu incelendiğinde çıkış bileşiğine ait olduğu anlaşılmaktadır. Kütle spektrumu ham karışımda da 12,98 dk'da gelen bileşiğin spektrumu ile aynıdır.

Elde edilen üçüncü fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.36'da verilmektedir.



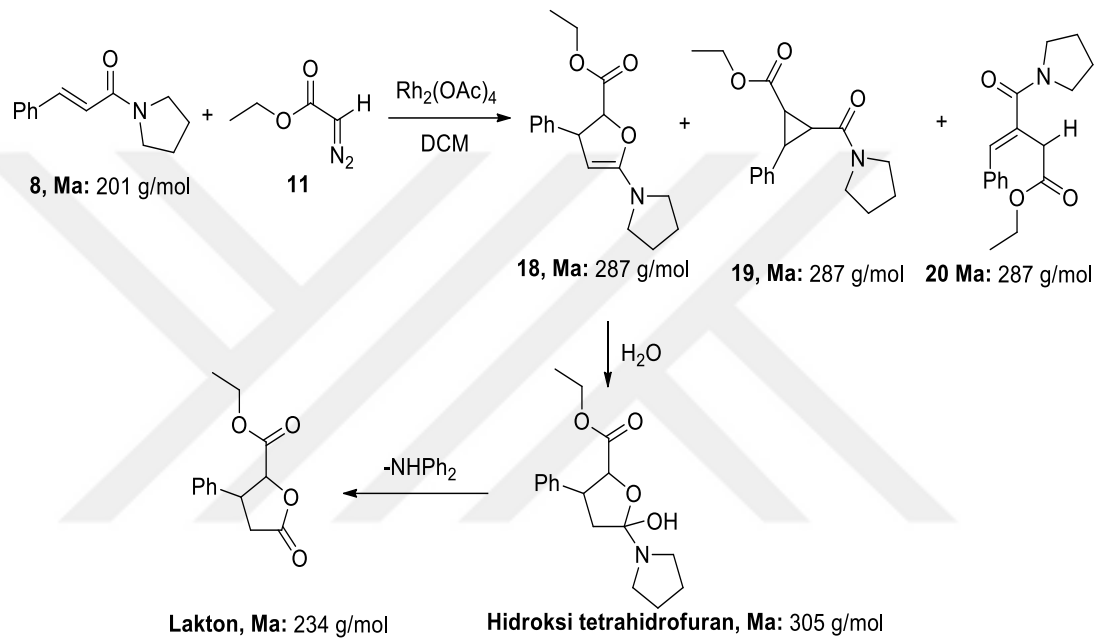
Şekil 4.36. (E)-N,N-Difenil-2-butenamid reaksiyonunda 4. fraksiyona ait GC kromatogramı

Bu fraksiyonda 16,50 dk'da gözlenen pik beklenen ürünlerden birine aittir ve ağırlıklı olarak elde edilmiştir. Gözlenen kütle spektrumu ham karışımda 16,39 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu ile aynıdır. Fraksiyonda bulunan az miktardaki safsızlıklar tamamen giderilerek yapı tayini için NMR ve gerekirse tek kristal x-ışını spektroskopileri ile analizler gerçekleştirilecektir.

Sonuç olarak gerçekleştirilen reaksiyonda beklenen ürünlerden birinin oluştuğu gözlenmiştir.

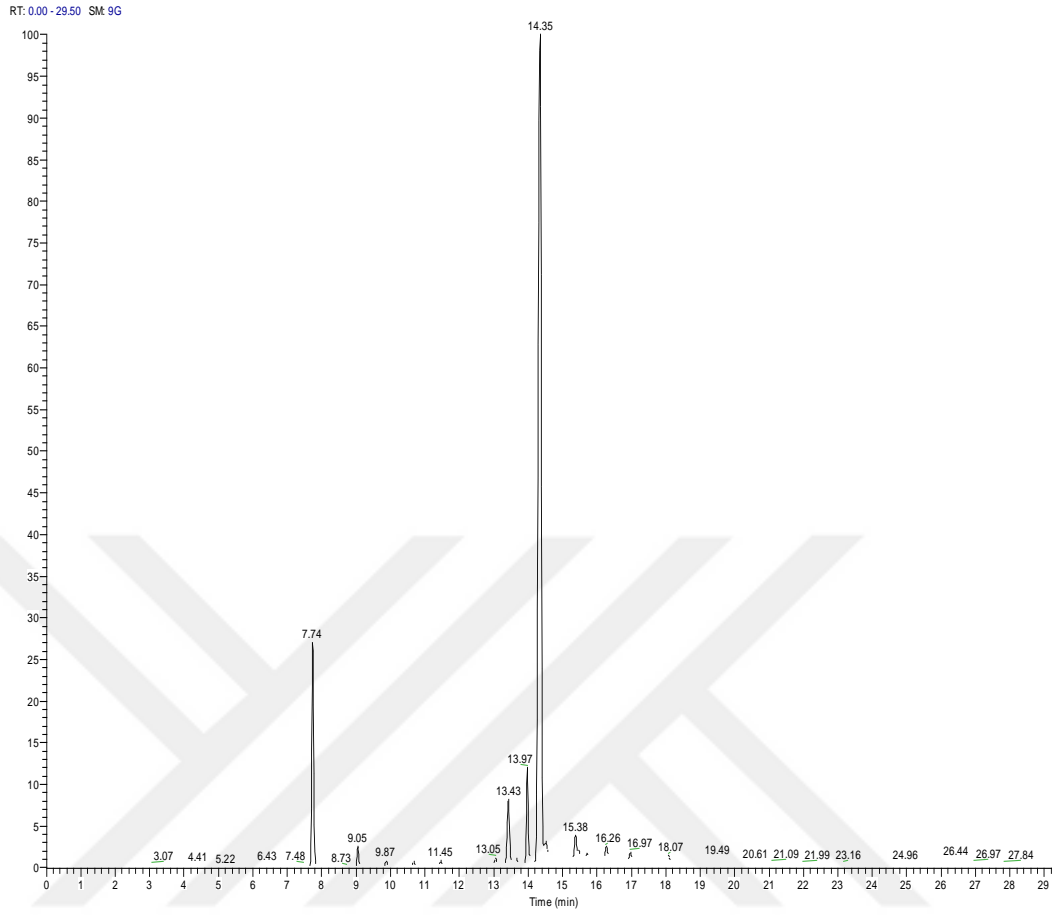
4.2.3 (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi

(E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyonda (Şekil 4.37) temel olarak üç farklı bileşik türünün (18, 19 ve 20) ve bunların reaksiyonları ile elde edilebilecek türevlerin oluşması beklenmektedir.



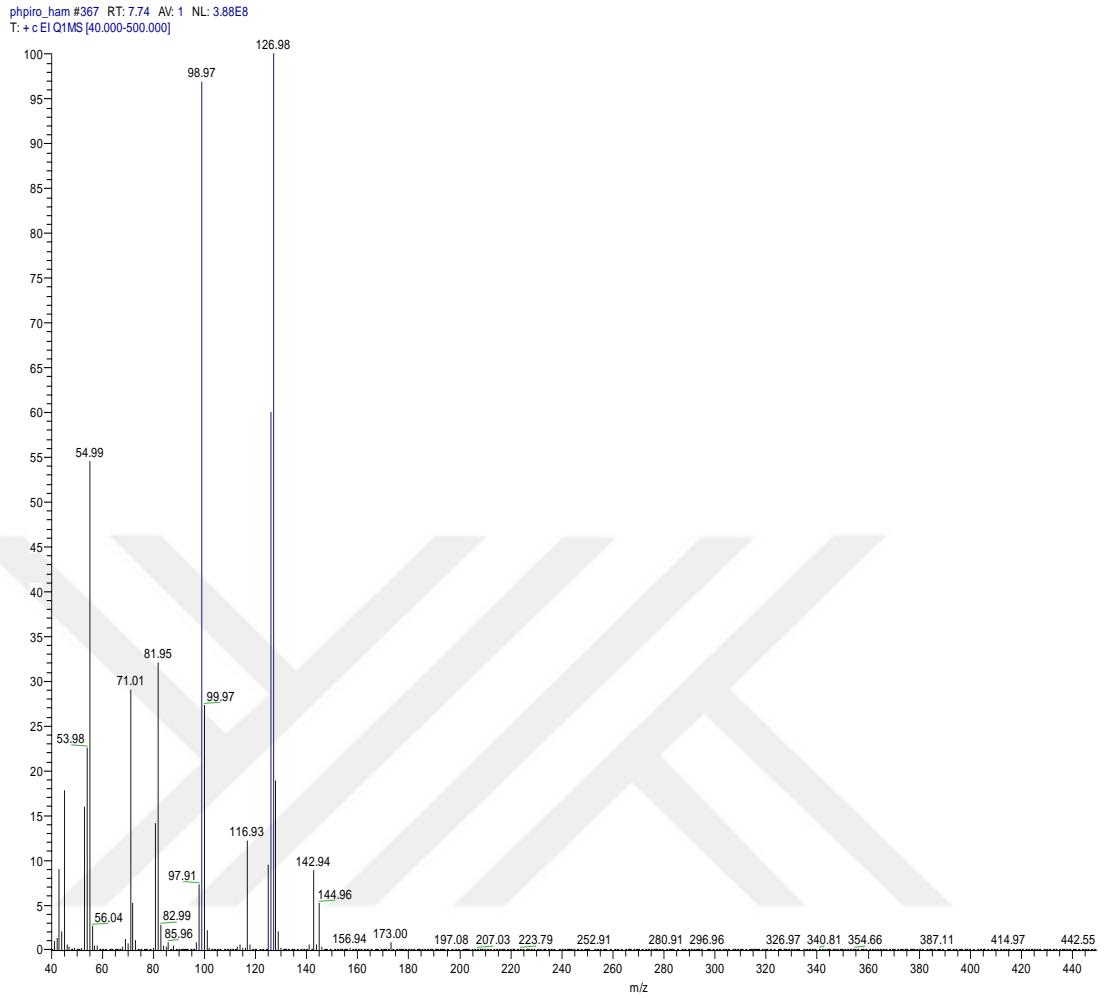
Şekil 4.37. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham karışım gaz kromatografisi – kütle spektroskopisi (GC-MS) ile incelenmiş ve ürün oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Ham karışıma ait GC kromatogramı Şekil 4.38’de verilmektedir.



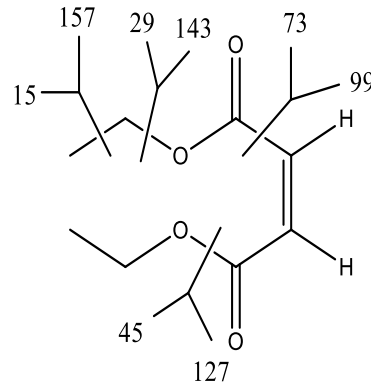
Şekil 4.38. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Ham karışıma ait GC kromatogramı incelendiğinde gelen karışımdaki ağırlıklı bileşiklerin Rt değerleri sırasıyla 7,74; 13,43; 13,97; 14,35 dk olarak görülmektedir. Kromatogramda 7,74 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.39'da verilmektedir.



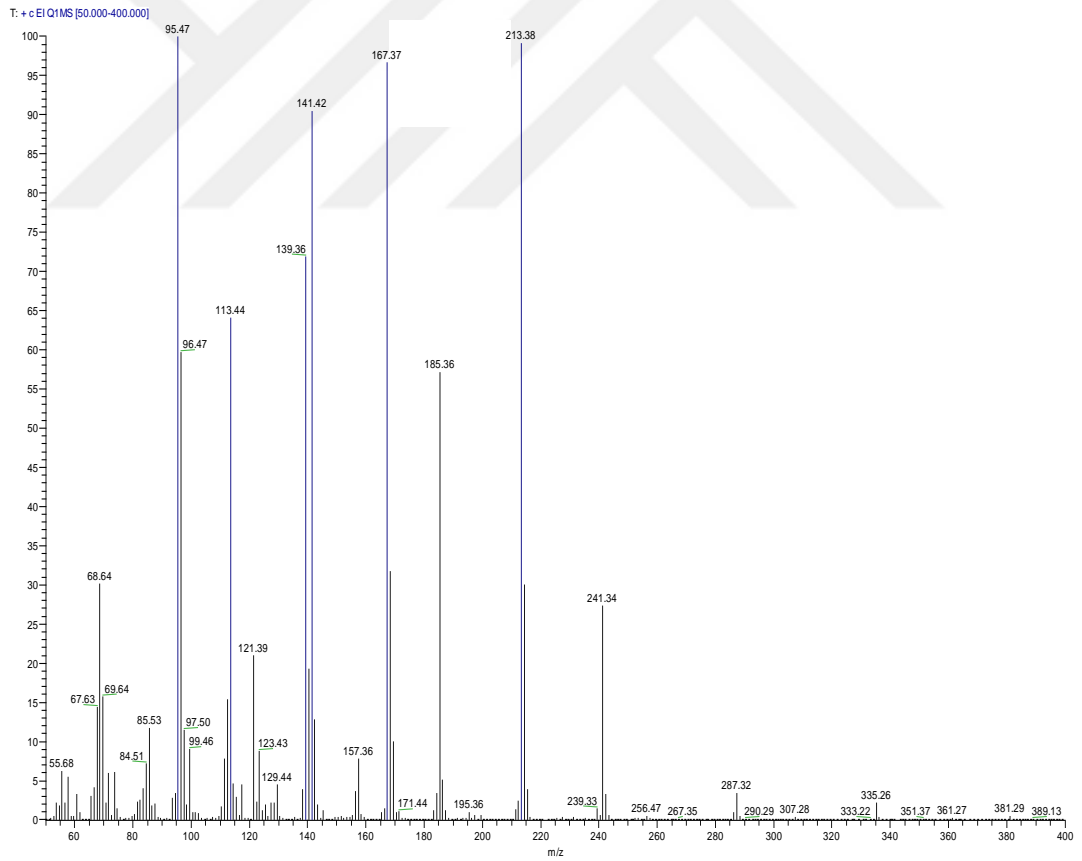
Şekil 4.39. Rt: 7,74 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Alıkonma zaman 7,74 dk olan bileşiğin kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek görülen m/z değeri 173 olup bu değer ve elde edilen diğer m/z değerleri etil diazoasetatın kendi kendine oluşturduğu istenmeyen dimer bileşiği ile uyumludur. Dimer bileşiğinin molekül ağırlığı 172'dir fakat izotop bollukları nedeniyle kütle spektrumunda gözlenen m/z değerlerinde ± 1 oynama olabilmektedir. Dimer bileşiğinin yapısı ve parçalanma modeli Şekil 4.40'ta verilmektedir.



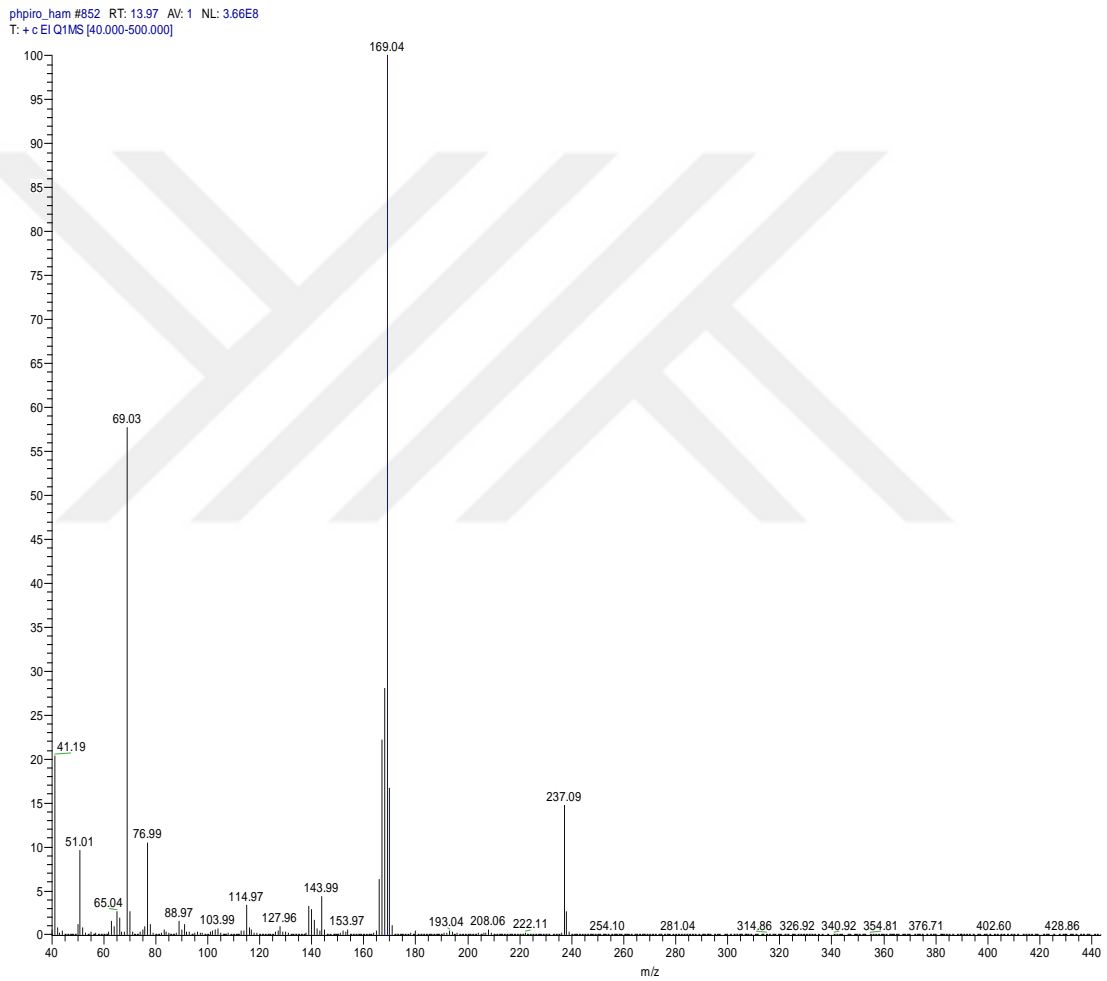
Şekil 4.40. Etil diazoasetatın oluşturduğu dimerin yapısı ve parçalanma modeli

Kromatogramda 13,43 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.41'de verilmektedir.



Şekil 4.41. Rt: 13,43 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

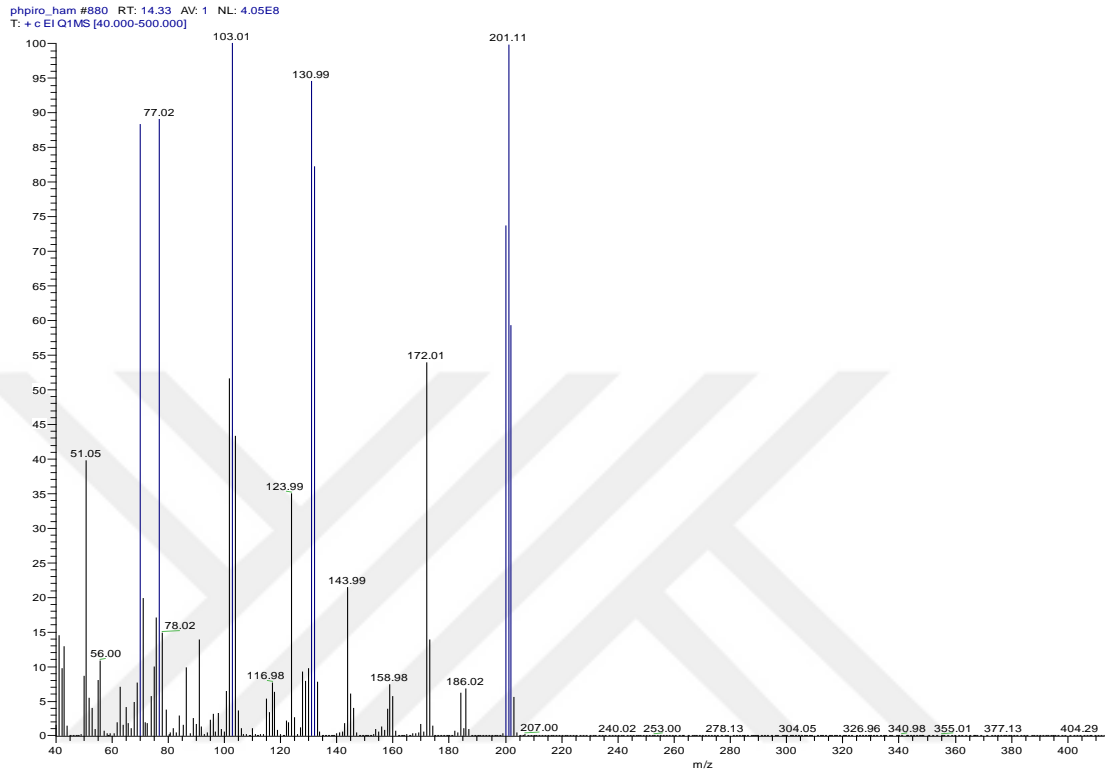
Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek m/z oranının 335 olduğu görülmektedir. Ancak gözlenen diğer m/z oranı 287 ve diğer m/z oranları beklenen ürünlerin kütleleriyle uyumludur. 335 Değeri ürünle aynı anda kolonu terk eden bir safsızlığa ait olabilir. Bu durumda reaksiyonda beklenen ürünlerden birinin oluştuğu söylenebilir. Kromatogramda 13,97 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.42'de verilmektedir.



Şekil 4.42. Rt: 13,97 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek m/z oranının 237 olduğu görülmektedir. Bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir ürünün kütle değerleriyle uyumlu değildir.

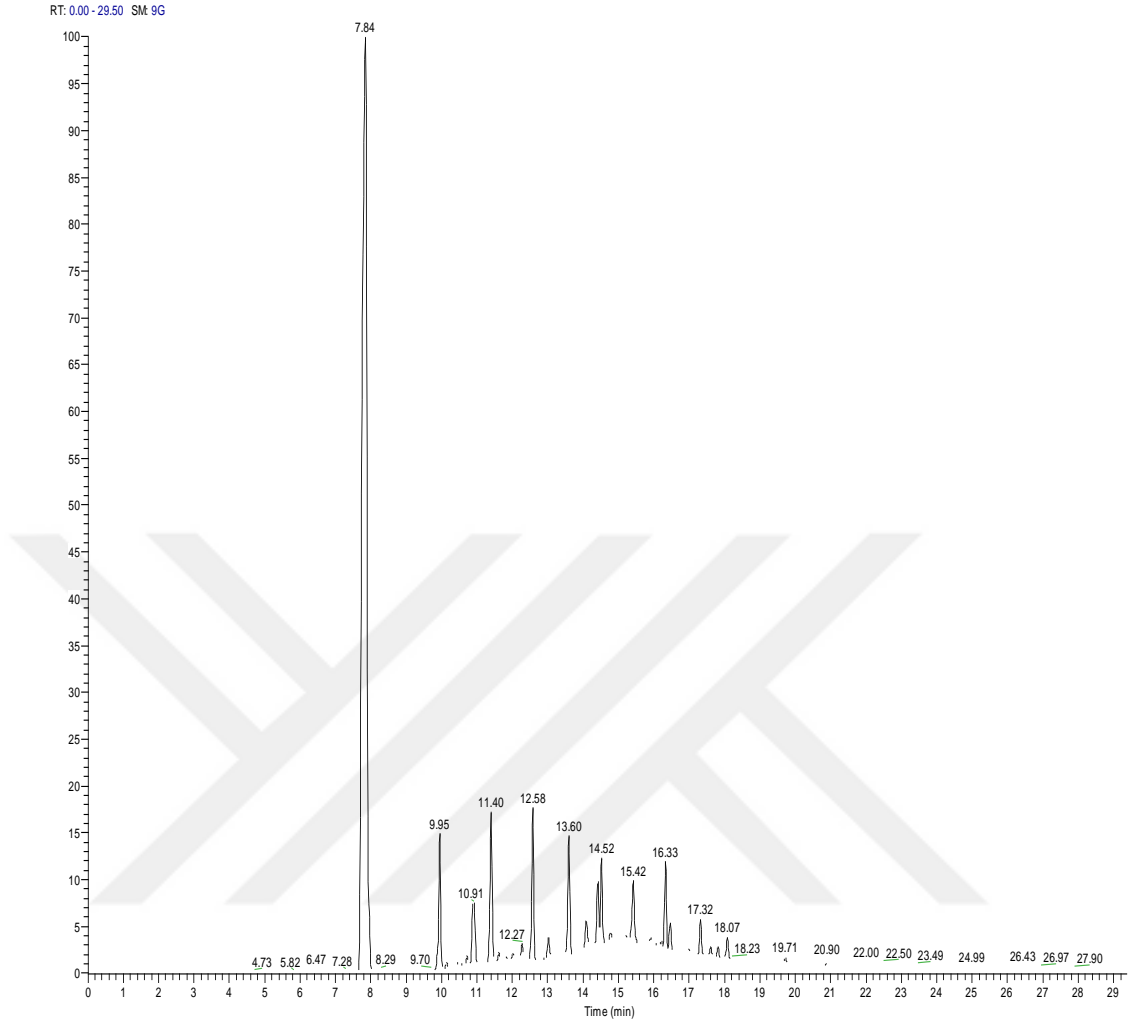
Kromatogramda 14,35 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.43'te verilmektedir.



Şekil 4.43. Rt: 14.35 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek görülen m/z değeri 201 olup bu değer ve elde edilen diğer m/z değerleri konjuge amid çıkış bileşiği olan (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (8) ile uyumludur.

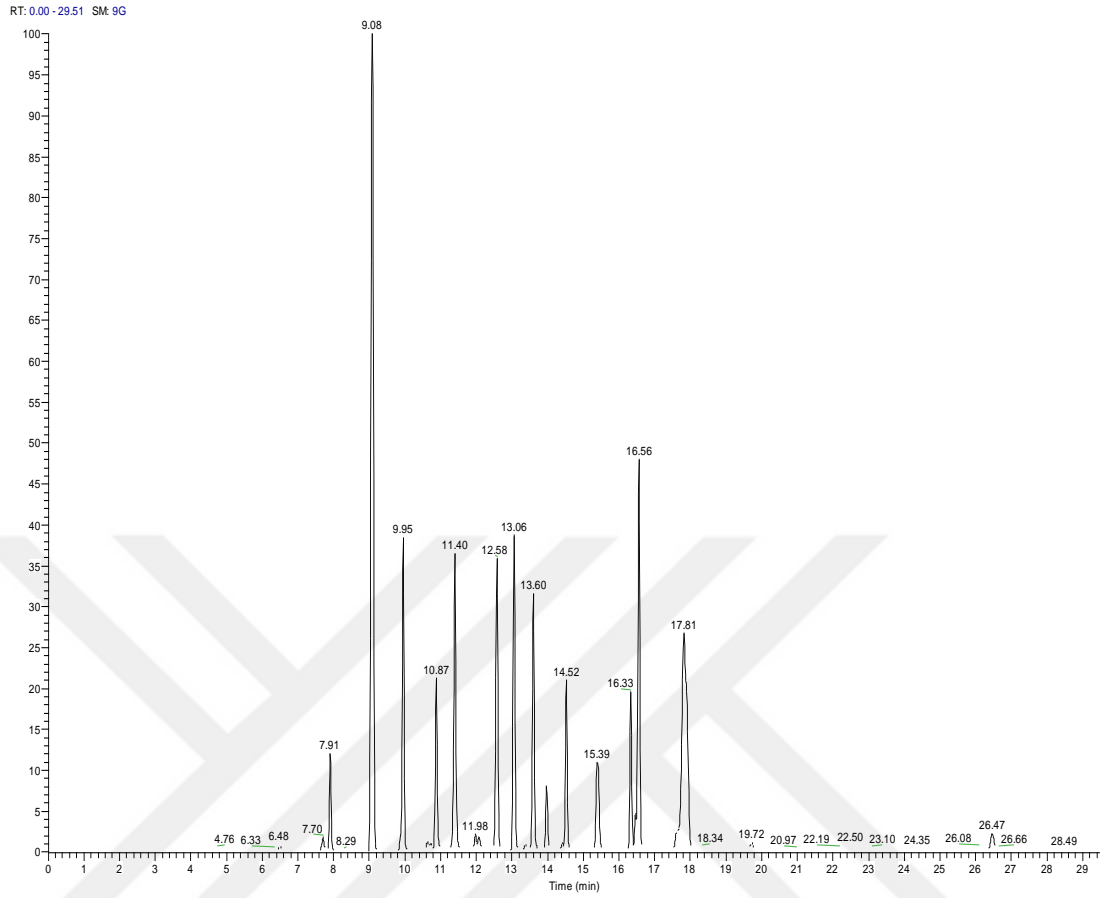
GC-MS analizi sonrasında ham karışıma kolon kromatografisi uygulanarak ürünler ayrı ayrı elde edilmeye çalışılmıştır. Kolon kromatografisi sonrası yapılan TLC sonucuna göre tüp içeriği aynı olanlar birleştirilmiştir. Böylelikle 4 farklı fraksiyon elde edilmiş ve elde edilen fraksiyonların da analizleri GC-MS ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ilk fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.44'te verilmektedir.



Şekil 4.44. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı

İlk fraksiyona ait kromatogram incelendiğinde istenmeyen dimer bileşiği olduğu görülmektedir. Kromatogramda 7,84 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu, ham karışımda 7,74 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu ile aynıdır.

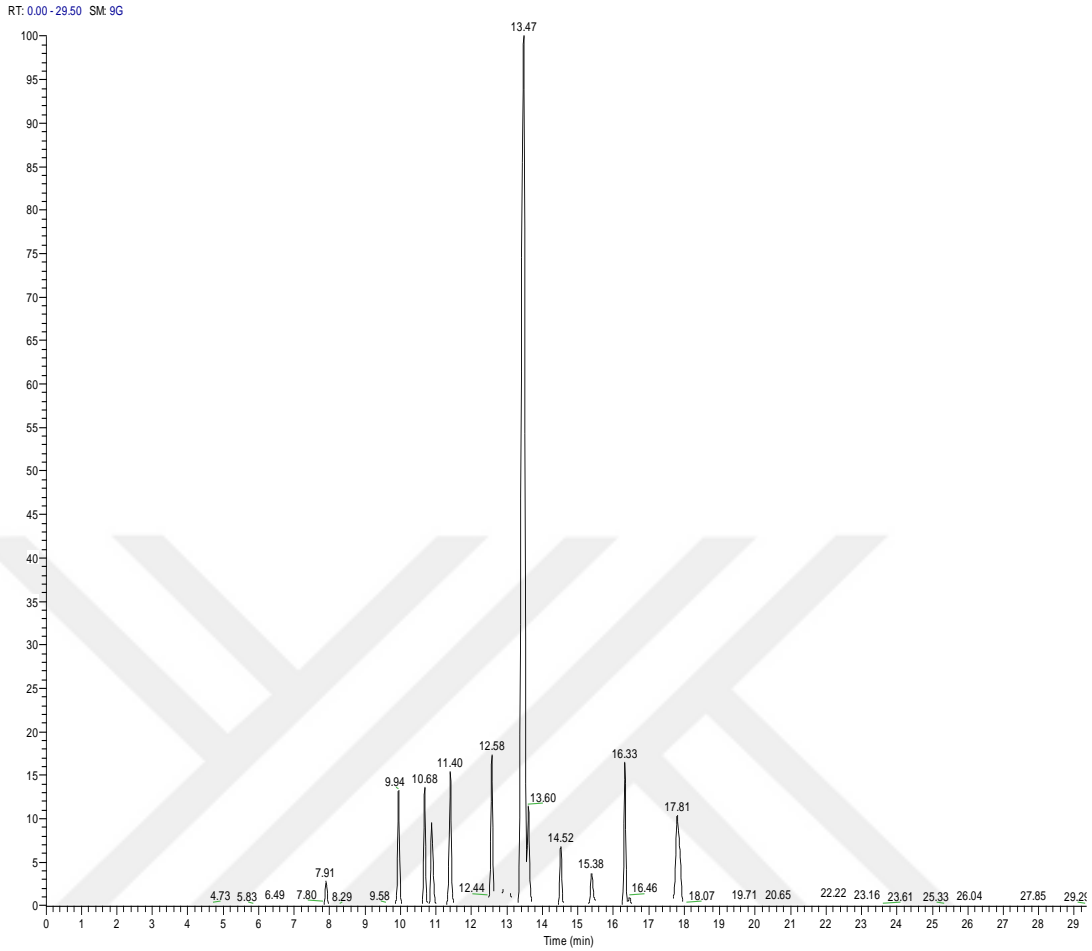
Elde edilen ikinci fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.45'te verilmektedir.



Şekil 4.45. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogram incelendiğinde ikinci fraksiyonun saf olmadığı, çok sayıda bileşiği içerdiği gözlenmektedir.

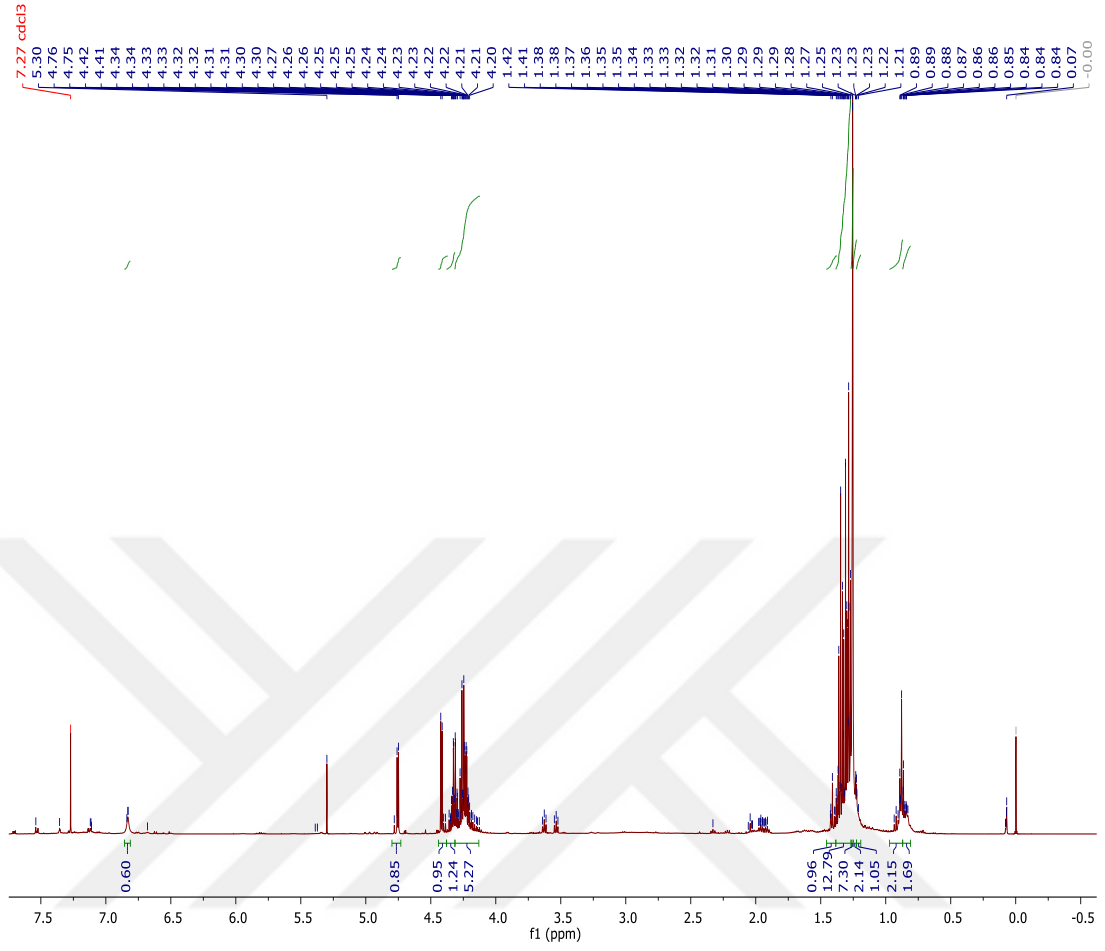
Elde edilen üçüncü fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.46'te verilmektedir.



Şekil 4.46. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı

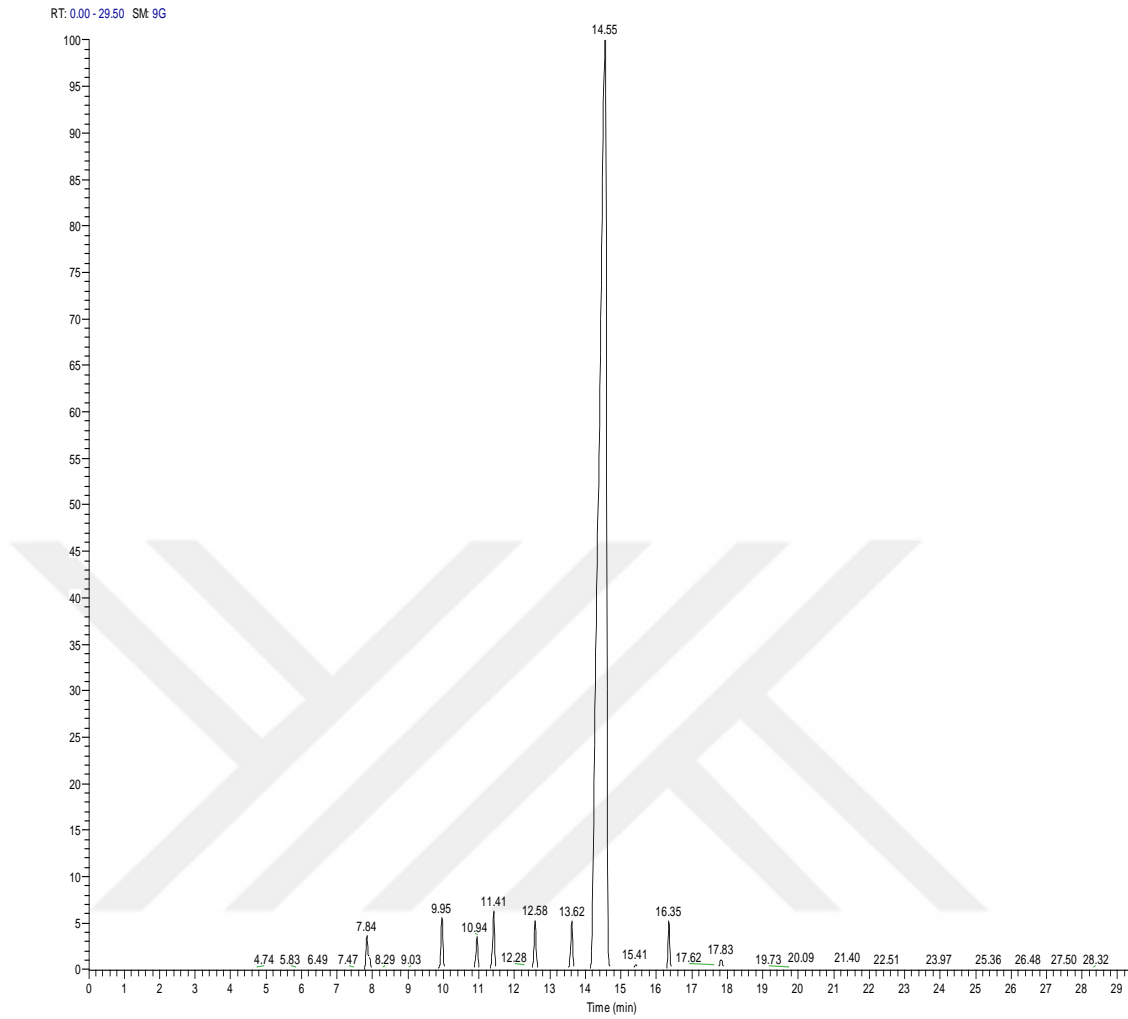
Bu fraksiyonda 13,47 dk'da gözlenen pik beklenen ürüne aittir ve ağırlıklı olarak elde edilmiştir. Yapı tayini amacıyla bu fraksiyon $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Fraksiyona ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.47'da verilmektedir.

Ancak $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelenerek herhangi bir yapı tayininde bulunulamamıştır. Yapıda bulunması gereken fenil gruplarına ait 6,50-8,00 ppm arasında gözlenmesi gereken piklere spektrumda rastlanmadığından yapının bozunmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yapı tayini ile ilgili olarak herhangi bir yorum yapılamamıştır.



Şekil 4.47. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Elde edilen dördüncü fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.48'de verilmektedir.



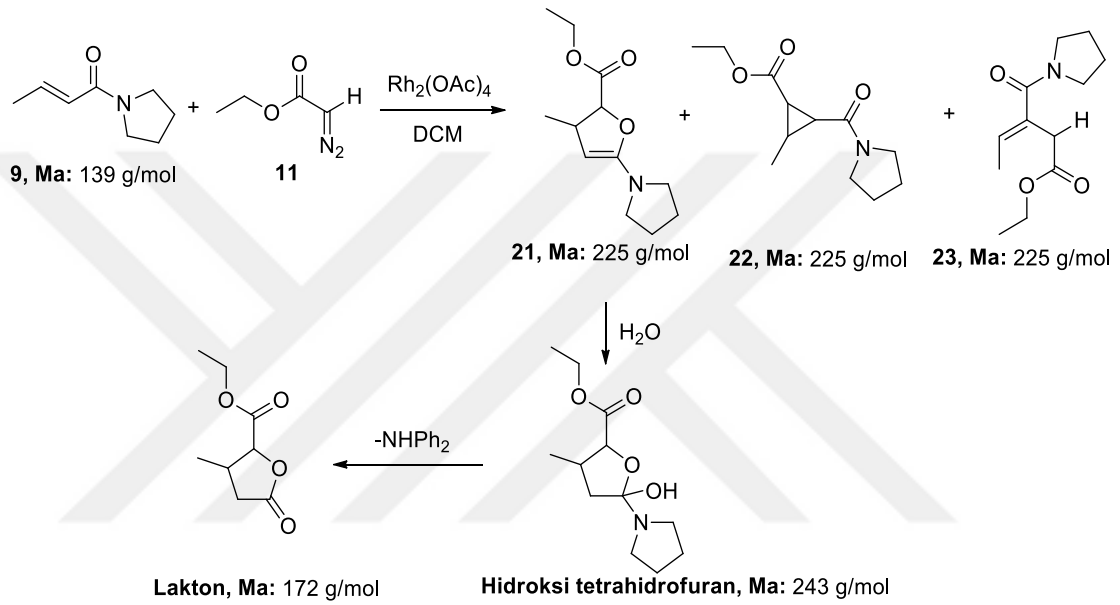
Şekil 4.48. (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 4. Fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogramda 14,55 dk'da gelen pikin kütle spektrumu incelendiğinde çıkış bileşiğine ait olduğu anlaşılmaktadır. Kütle spektrumu ham karışımda da 14,35 dk'da gelen bileşiğin spektrumu ile aynıdır.

Gerçekleştirilen bu reaksiyonda da ham karışımda ağırlıklı olarak çıkış bileşiği bulunmakta ve önemli miktarda istenmeyen diazo dimerine rastlanmaktadır. Bununla birlikte ürün olduğu tahmin edilen bir bileşiğin oluştuğu gözlemlenmiştir fakat yapı tayini mümkün olmamıştır.

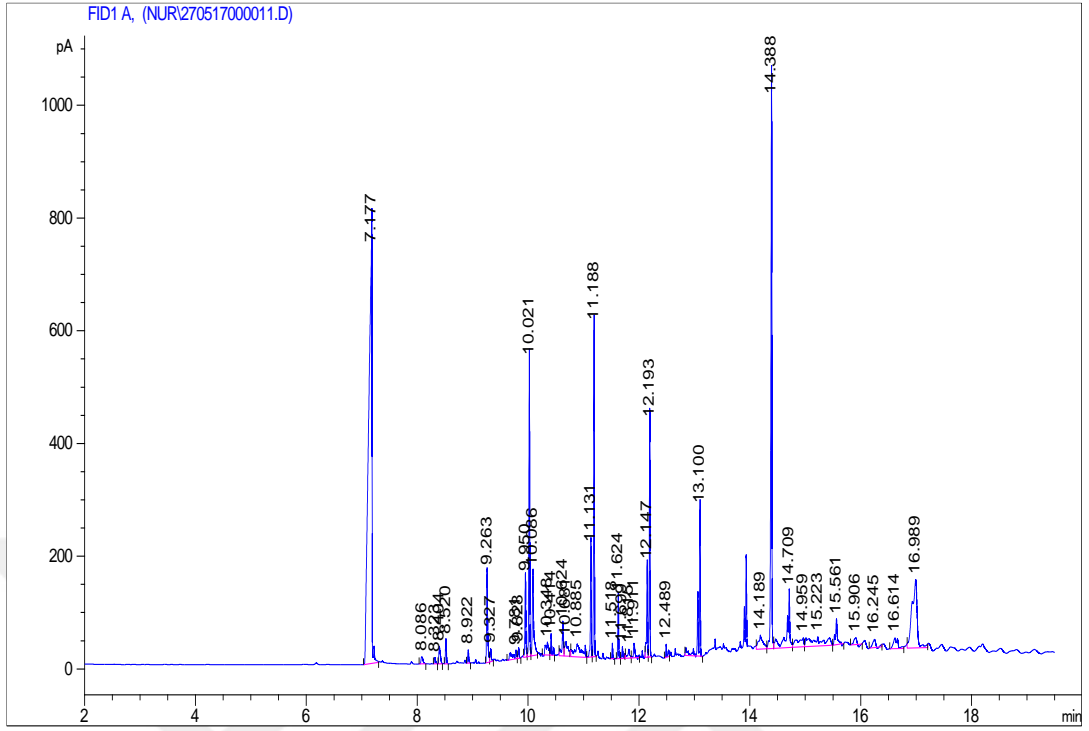
4.2.3 (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi

(E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyonda (Şekil 4.49) temel olarak üç farklı bileşik türünün (21, 22 ve 23) ve bunların reaksiyonları ile elde edilebilecek türevlerin oluşması beklenmektedir.



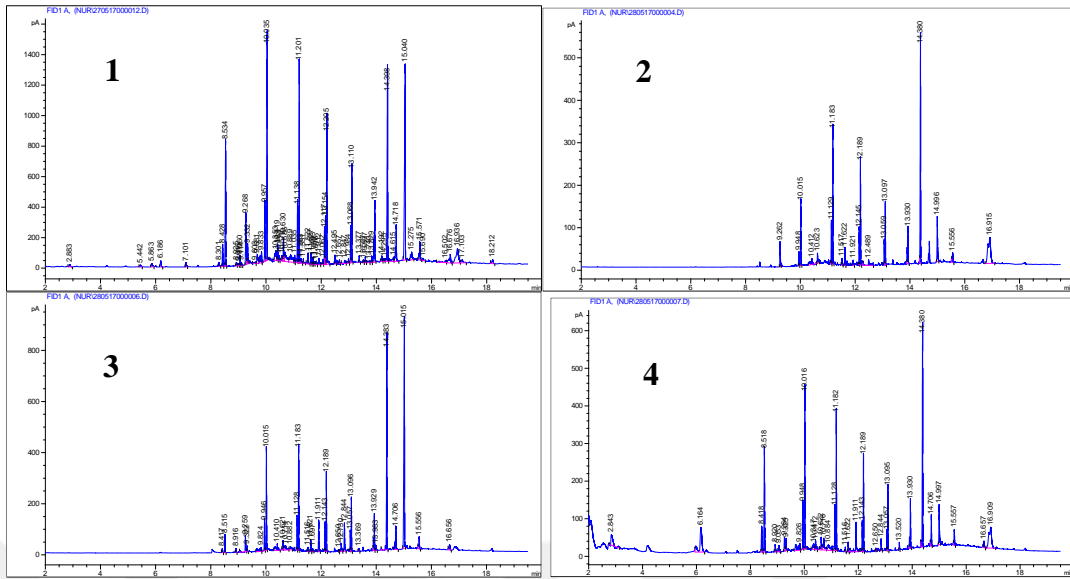
Şekil 4.49. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham karışım gaz kromatografisi (GC) ile incelenmiş ve ürün oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Ham karışıma ait GC kromatogramı Şekil 4.50'de verilmektedir. Kromatogram incelendiğinde ham karışımda çok fazla bileşik olduğu gözlenmektedir. Bu durum kullanılan çıkış bileşiğinin daha reaktif olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda oluşan ürünlerin kararsızlığı nedeniyle bozunma ürünleri gözlenmiş olabilir.



Şekil 4.50. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on (9) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Ürünleri ayırmak amacıyla yapılan kolon kromatografisi olumlu sonuç vermemiş olup ürünlerin karakterizasyonuna yönelik herhangi bir çalışma yapılamamıştır. Kolondan elde edilen fraksiyonların GC kromatogramları topluca Şekil 4.51’de verilmektedir.

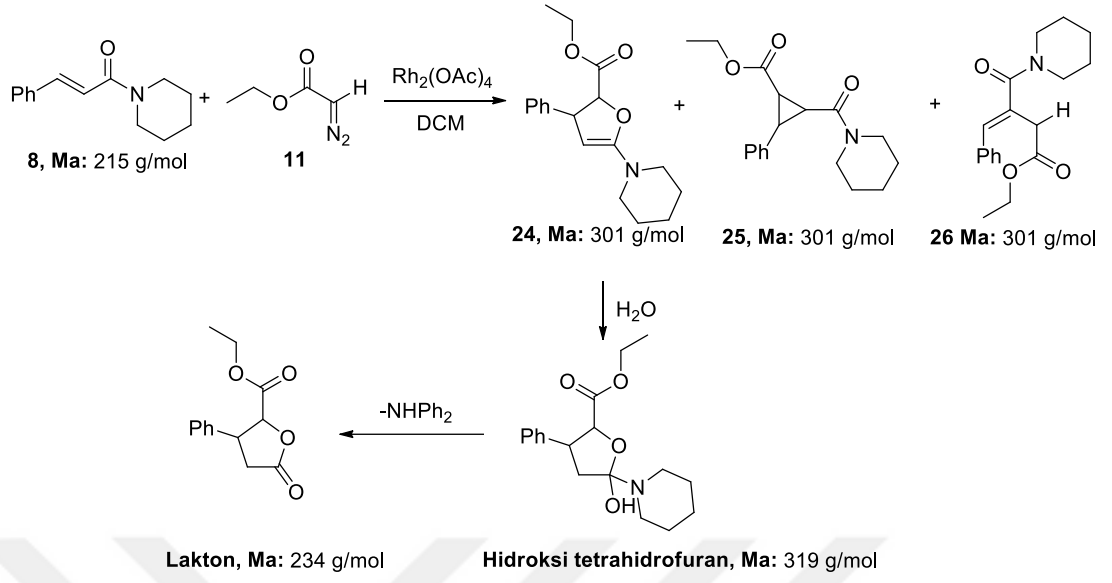


Şekil 4.51. (E)-1-(Pirolidin-1-il)-2-buten-1-on reaksiyonundan elde edilen fraksiyonların toplu GC kromatogramları

Kolon kromatografisi fraksiyonlarının GC kromatogramının da çok fazla bileşiğe işaret etmesi oluşan ürünlerin oldukça kararsız olduğunu ve kromatografi şartlarında kolaylıkla bozunduğunu göstermektedir.

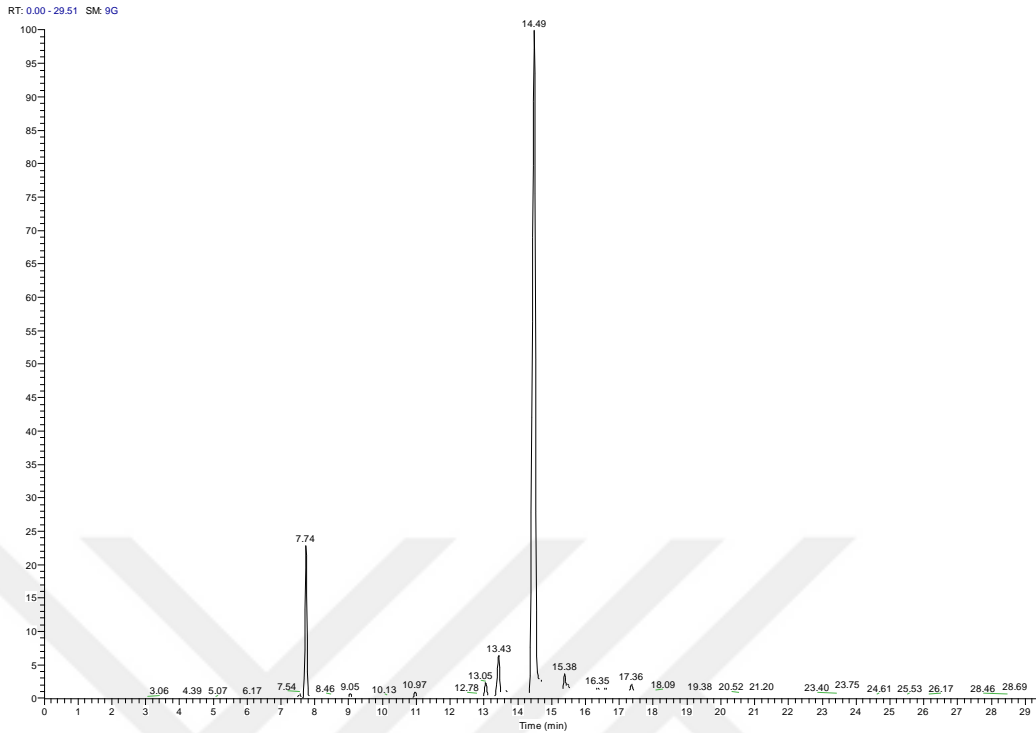
4.2.5 (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile etildiazoasetat reaksiyonunun incelenmesi

(E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile etildiazoasetat arasında gerçekleşen reaksiyonda (Şekil 4.52) temel olarak üç farklı bileşik türünün (24, 25 ve 26) ve bunların reaksiyonları ile elde edilebilecek türevlerin oluşması beklenmektedir.



Şekil 4.52. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ve etildiazoasetat reaksiyonu

Reaksiyon tamamlandıktan sonra ham karışım gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) ile incelenmiş ve ürün oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Ham karışıma ait GC kromatogramı Şekil 4.53'te verilmektedir.

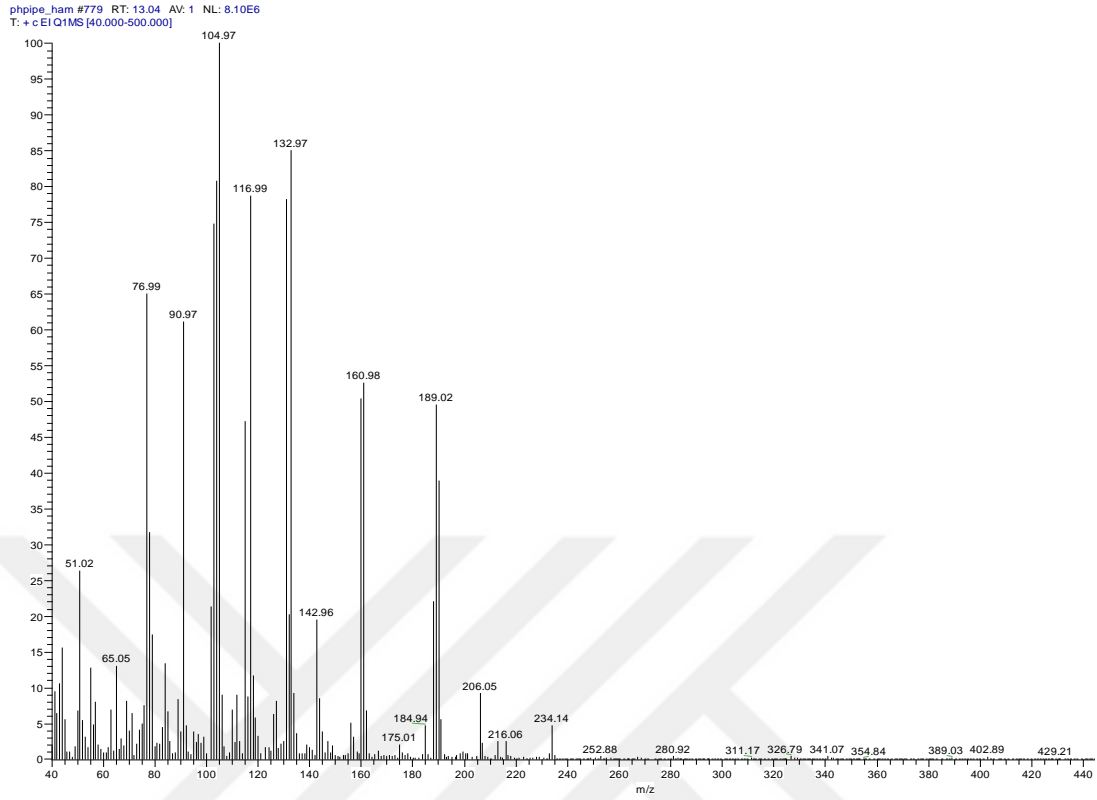


Şekil 4.53. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) reaksiyonuna ait ham karışımın GC kromatogramı

Ham karışıma ait GC kromatogramı incelendiğinde gelen karışımdaki ağırlıklı bileşiklerin Rt değerleri sırasıyla 7,74; 13,05; 13,43; 14,49 ve 15,38 dk olarak görülmektedir.

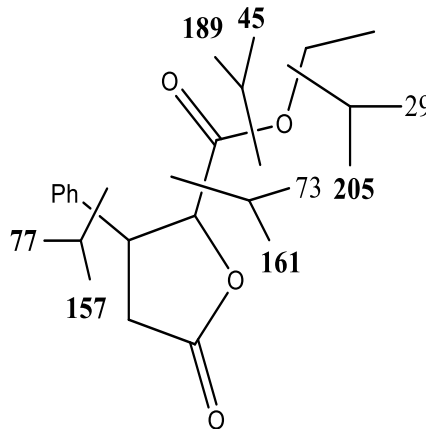
Kromatogramda 7,74 dk'da görülen bileşiğe ait kütle spektrumu, (E)-3-Fenil-1-(pirolidin-1-il)-2-propen-1-on (9)'un reaksiyonunda da rastlanan dimer bileşiğinin spektrumu ile aynıdır. Bu reaksiyonda da önemli bir miktarda dimer oluşumu söz konusudur.

Kromatogramda 13,05 dk'da gelen az miktardaki bileşiğin kütle spektrumu Şekil 4.54'te verilmektedir. Bu bileşiğin spektrumunda gözlenen en yüksek m/z değeri 234 olup bu değer ve diğer m/z değerleri reaksiyonda oluşması olası lakton türevinin oluştuğunu göstermektedir. Lakton türevinin oluşabilmesi için önce 1,5-elektrosiklik halka kapanması ile dihidrofuran türevi oluşmalıdır. Dihidrofuran türevleri reaksiyon şartlarında oluşan nemden etkilenerek rahatlıkla su katılması reaksiyonunu vermekte, ardından amin eliminasyonu ile lakton türevi oluşmaktadır.



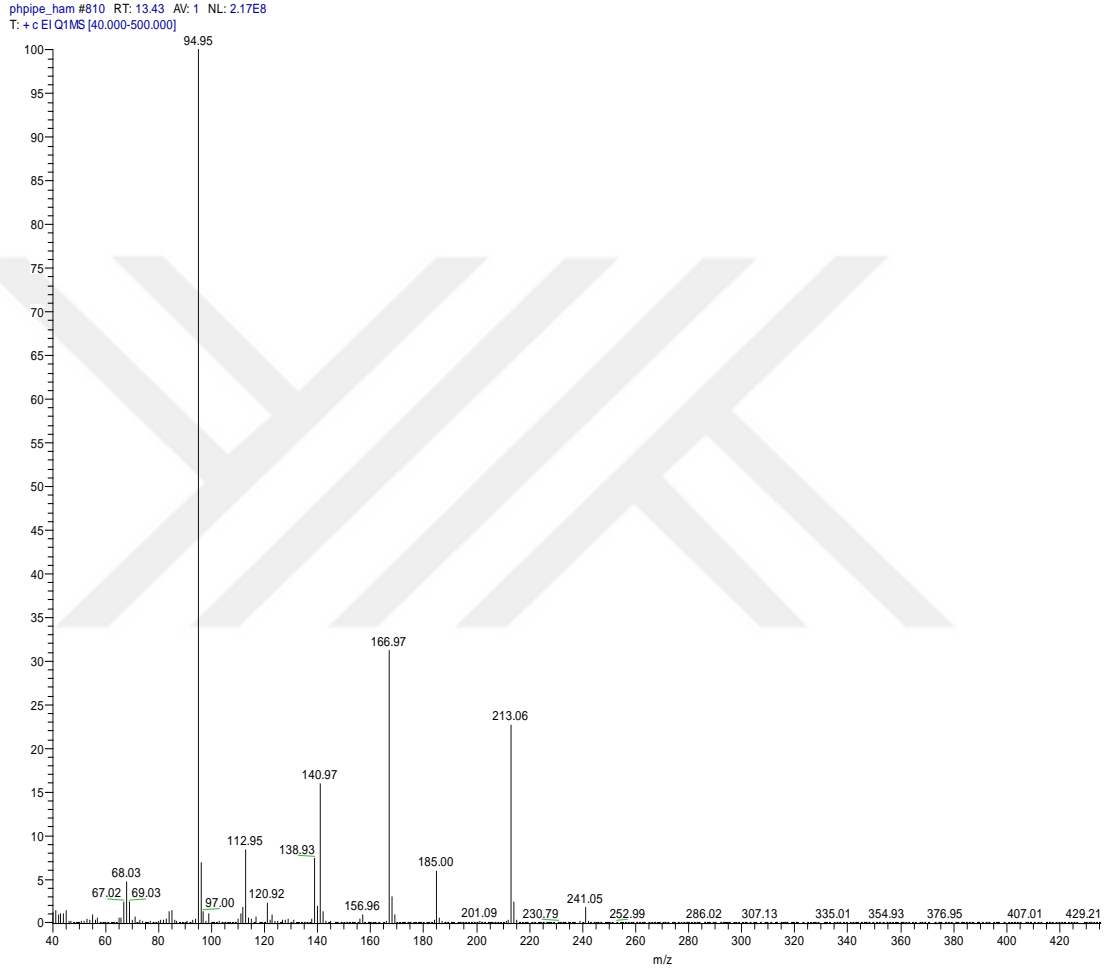
Şekil 4.54. Rt: 13,05 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Lakton bileşiğine ait kütle analizi Şekil 4.55'te verilmektedir. Elde edilen parçaların pek çoğu kütle spektrumunda yer almaktadır.



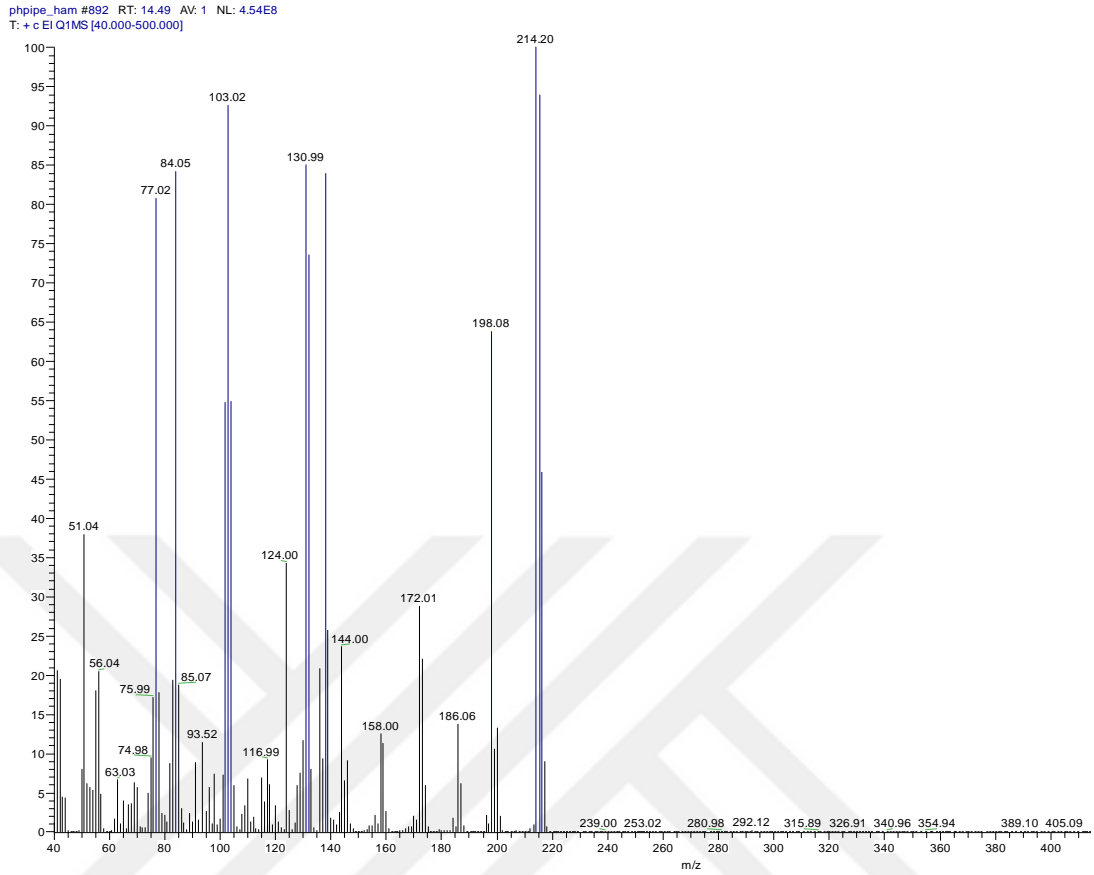
Şekil 4.55. Lakton bileşiğine ait kütle analizi

Kromatogramda 13,43 dk'da gelen bileşimin kütle spektrumu Şekil 4.56'da verilmektedir. Bu bileşik için gözlenen en yüksek m/z oranı 241 olup bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir bileşimin kütleleriyle uyumlu değildir.



Şekil 4.56. Rt: 13,43 dk'da gelen bileşimin kütle spektrumu

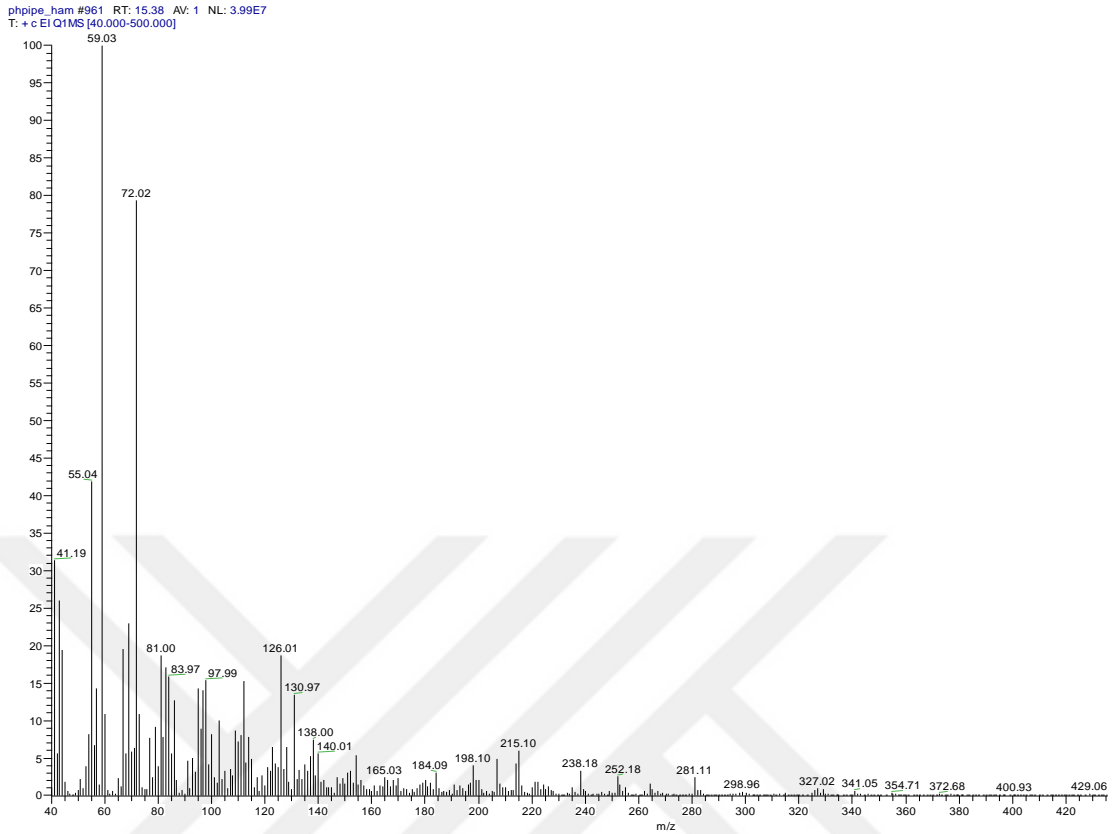
Kromatogramda 14,49 dk'da gelen bileşimin kütle spektrumu Şekil 4.57'de verilmektedir.



Şekil 4.57. Rt: 14,49 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Spektrumda gözlenen en yüksek m/z değeri 215 ve diğer m/z değerleri çıkış bileşiği olan (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on (10) ile uyumludur. Bu reaksiyonda da önemli bir miktar çıkış bileşiği reaksiyona girmeden kalmıştır.

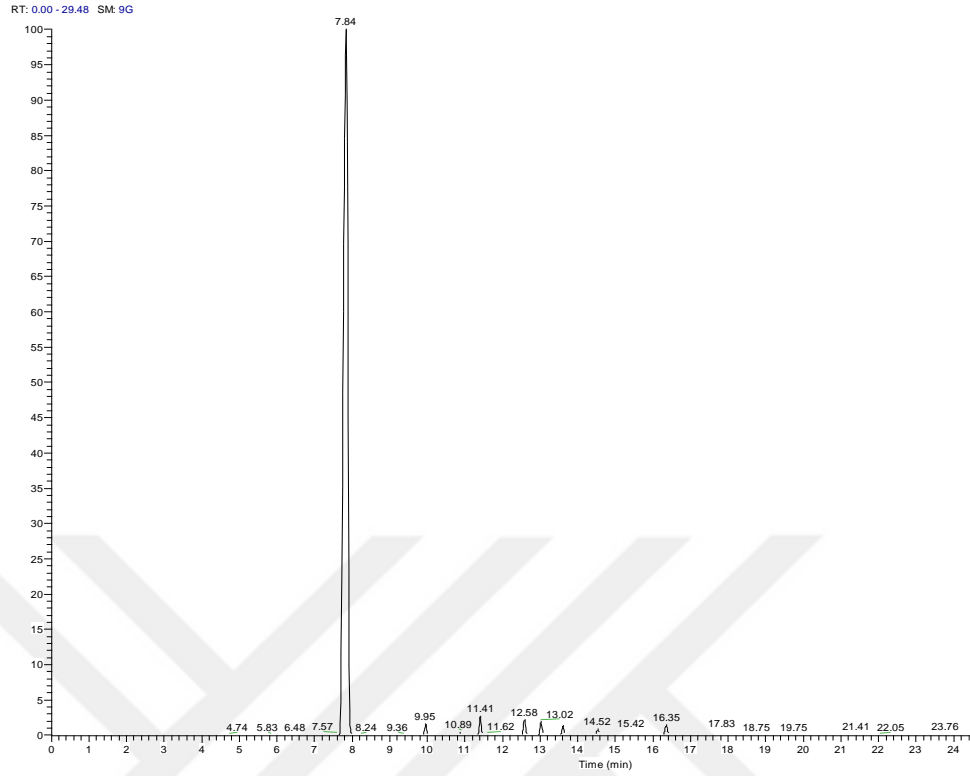
Kromatogramda 15,38 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu Şekil 4.58'de verilmektedir.



Şekil 4.58. Rt: 15.38 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Kütle spektrumu incelendiğinde en yüksek m/z oranının 281 olduğu görülmektedir. Bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir ürünün kütle değerleriyle uyumlu değildir.

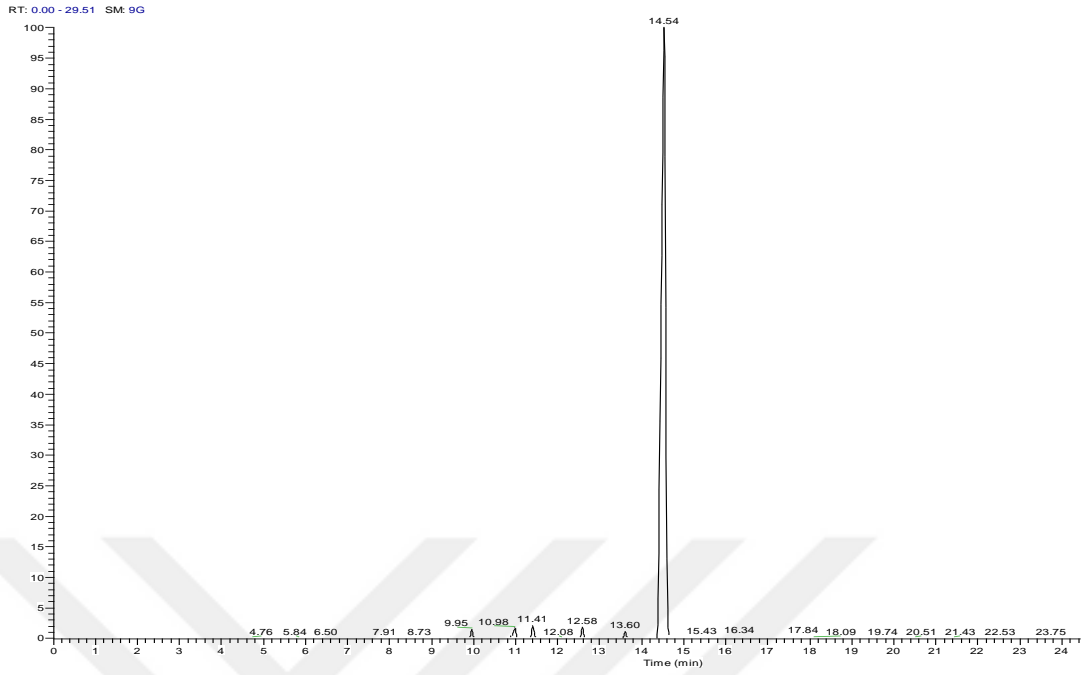
GC-MS analizi sonrasında ham karışıma kolon kromatografisi uygulanarak ürünler ayrı ayrı elde edilmeye çalışılmıştır. Kolon kromatografisi sonrası yapılan TLC sonucuna göre tüp içeriği aynı olanlar birleştirilmiştir. Böylelikle 3 farklı fraksiyon elde edilmiş ve elde edilen fraksiyonların da analizleri GC-MS ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ilk fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.59'da verilmektedir.



Şekil 4.59. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda ilk fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogramda 7,84 dk'da gelen bileşiğe ait kütle spektrumu, daha önce de rastlanan dimer bileşiğinin spektrumu ile aynıdır. Bu reaksiyonda da önemli bir miktarda dimer oluşumu söz konusudur.

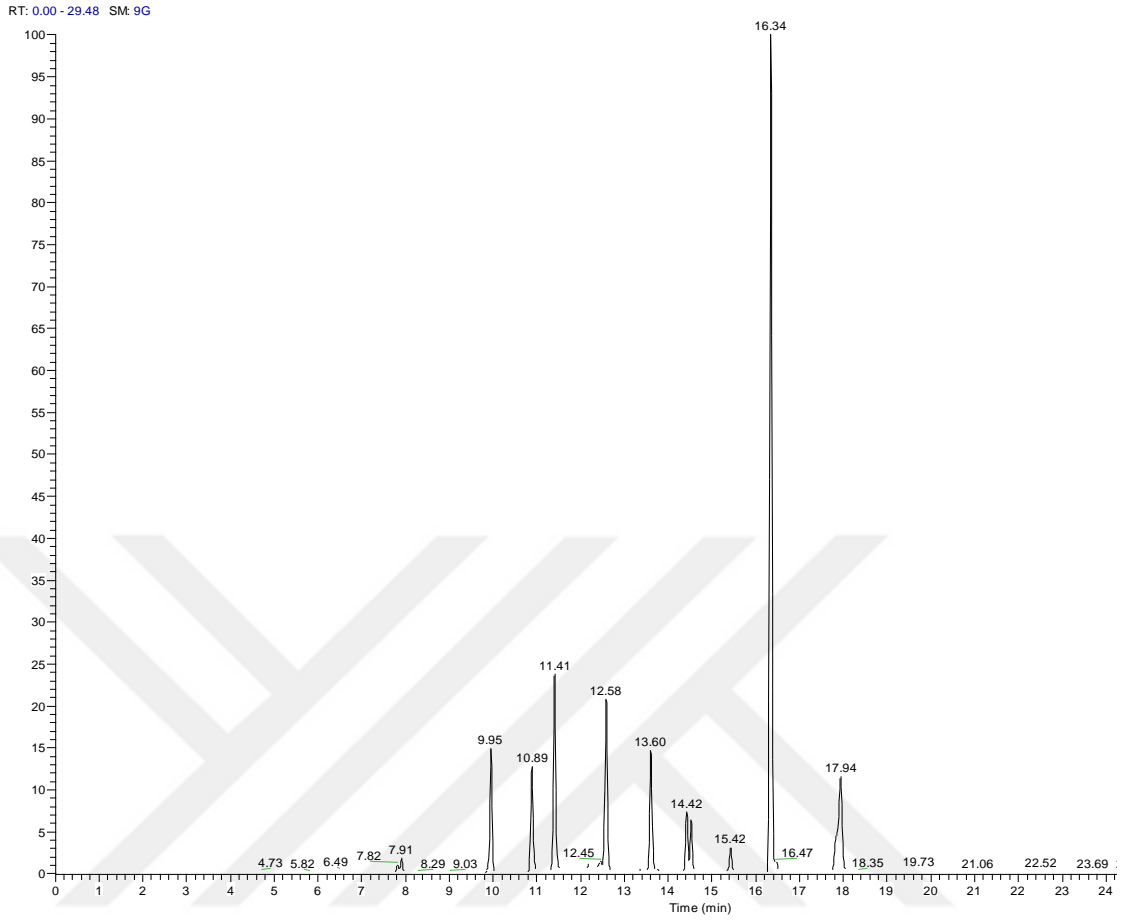
Elde edilen ikinci fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.60'da verilmektedir.



Şekil 4.60. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 2. fraksiyona ait GC kromatogramı

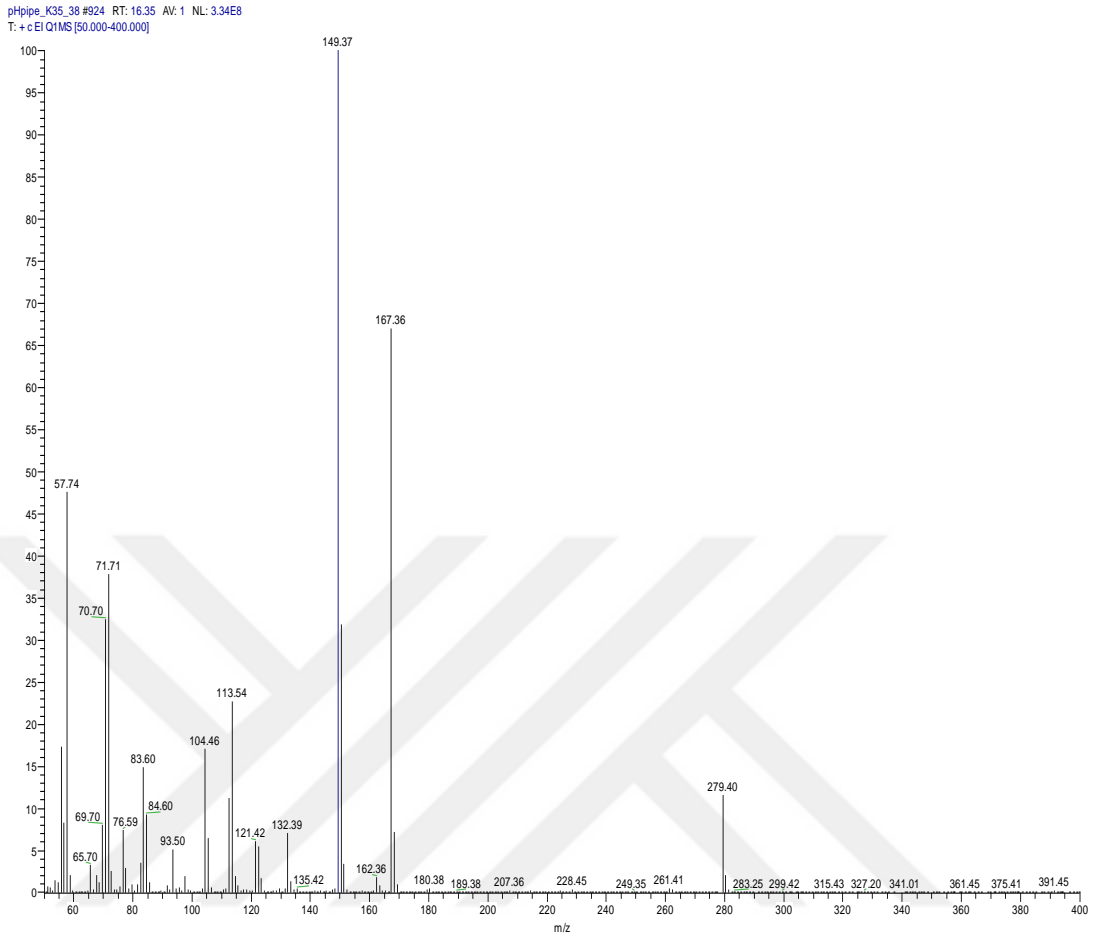
Kromatogramda 14,54 dk'da gelen pikin kütle spektrumu incelendiğinde çıkış bileşiğine ait olduğu anlaşılmaktadır. Kütle spektrumu ham karışımda da 14,49 dk'da gelen bileşiğin spektrumu ile aynıdır.

Elde edilen üçüncü fraksiyona ait GC kromatogramı Şekil 4.61'de verilmektedir.



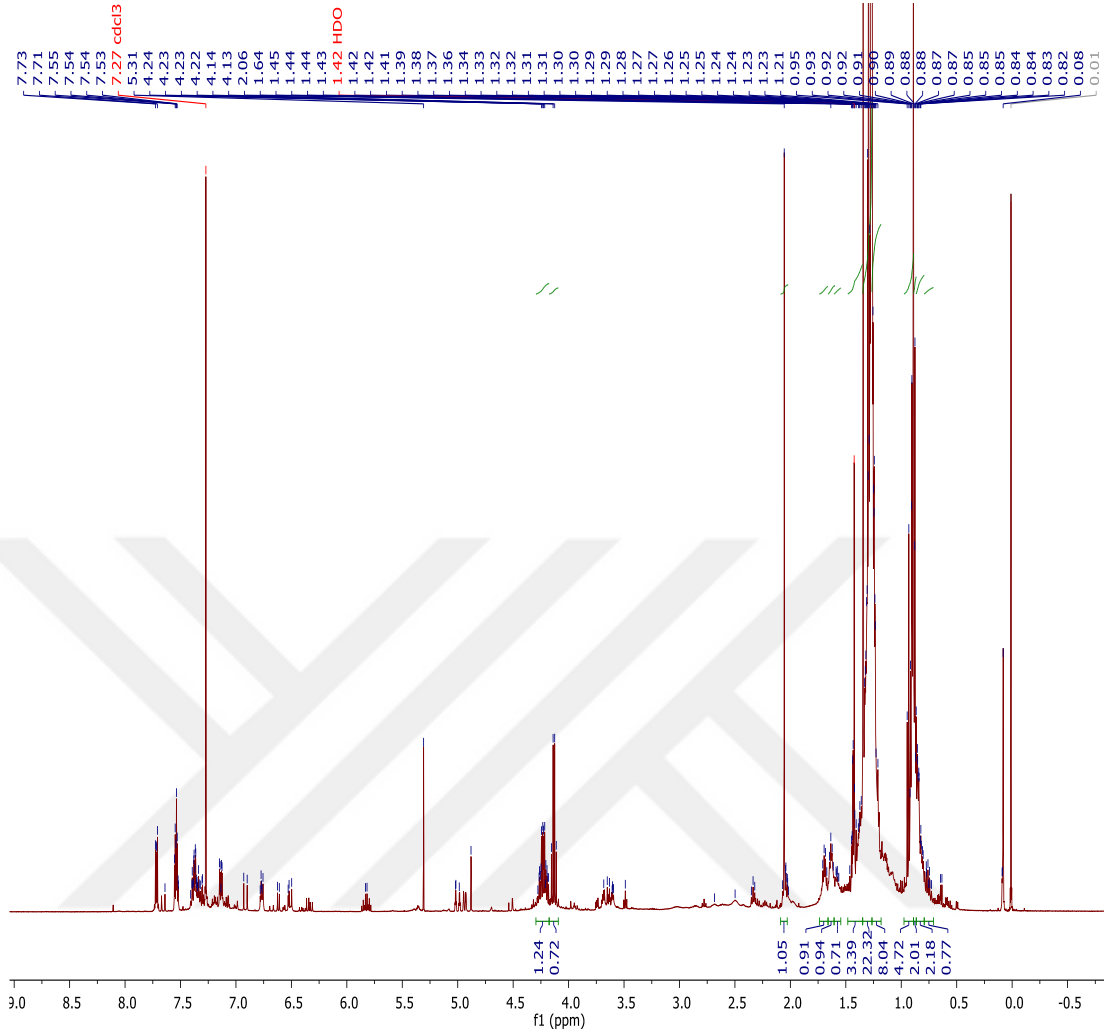
Şekil 4.61. (E)-3-Fenil-1-(piperidin-1-il)-2-propen-1-on reaksiyonunda 3. fraksiyona ait GC kromatogramı

Kromatogramda ağırlıklı olarak görülen ve 16,34 dk'da gelen bileşik ham karışımda çok az oranda görülen bir bileşiktir fakat kolon kromatografisi ile ağırlıklı olarak elde edilebilmiştir. Bu bileşiğe ait kütle spektrumu Şekil 4.62'de verilmektedir.



Şekil 4.62. Rt: 16,34 dk'da gelen bileşiğin kütle spektrumu

Spektrumda görülen en yüksek m/z değeri 279 olup bu değer ve diğer m/z değerleri beklenen herhangi bir bileşiğin kütlesi ile uyumlu değildir ancak yapı analizi gerçekleştirebilmek amacıyla bu fraksiyonun $^1\text{H-NMR}$ analizi gerçekleştirilmektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 4.63'de verilmektedir ancak fraksiyonda bulunan diğer safsızlıklar nedeniyle yapı analizi için sağlıklı bir yorum yapılamamaktadır.



Şekil 4.63. Rt: 16,34 dk'da gelen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Ham karışımda gözlenen lakton türevi ise kolon kromatografisi sonrası herhangi bir fraksiyondan ağırlıklı olarak elde edilememiştir. Ancak lakton türevinin oluşumu reaksiyonda 1,5-elektrosiklik halka kapanmasının tercih edildiğini göstermektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde, uygulanan reaksiyon koşullarında 1,5-elektrosiklik halka kapanmasının gerçekleştiği, yapısı kütle spektroskopisi ile belirlenebilen lakton türevinin varlığı belirlenerek anlaşılmıştır. Lakton türevleri, halka kapanması sonrası elde edilen dihidrofuran türevlerinin reaksiyon şartlarında su katılması, ardından amin eliminasyonu sonrası elde edilebilmektedir. Lakton türevleri de diğer pek çok heterosiklik bileşik gibi pek çok doğal bileşiğin anahtar yapısını oluşturmaktadır.

Ancak oluşan ürünlerin pek çoğunun kromatografik olarak ayırımı mümkün olmamış, ayrılabilen ürünlerin de NMR analizleri anlamlı bir sonuç vermemiştir. Bu durum, oluşan ürünlerin yeterli kararlılığa sahip olmamalarından kaynaklanabilir. Bu tür ürünlerin saflaştırılması ve analizleri oldukça hızlı yapılabilen ürünler soğukta, bozunmayı geciktirecek koşullarda saklanmalıdır. Aynı zamanda ham karışımların GC analizleri ürün oluşumunun oldukça düşük verimle olduğunu göstermektedir. Bunun başlıca sebeplerinden biri kullanılan diazo bileşiğinin konjuge amidle reaksiyon vermek yerine kendi kendine dimer oluşturmasıdır. İstenmeyen diazo dimerlerinin oluşumunu engellemek için etildiazoasetatın oldukça yavaş damlatılması ve reaksiyonun daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle diklorometan yerine kaynama noktası daha yüksek olan bir çözücü (ör: benzen) kullanılabilir.

Sonuç olarak farmasötik açıdan değerli pek çok heterosiklik bileşiğin tek aşamalı elde edilmesi gerçekleştirilen bu çalışma, organik sentez ve analiz basamaklarının gözden geçirilmesi ve olası reaksiyon mekanizmalarının irdelenmesi açısından önem taşımaktadır. Gerçekleştirilen reaksiyonlarla ürünlerin oluştuğu, dolayısıyla kullanılan çıkış bileşiklerinin reaktivitesi gözlenmiş olup reaksiyon ve kromatografik ayırma koşullarının ne şekilde modifiye edilmesi gerektiği anlaşılmıştır. Elde edilebilecek bileşikler pek çok ilaç etken maddesinin ana iskelet yapısını oluşturmakta ve reaksiyon koşullarının ürün dağılımını ve verimini nasıl etkilediğine dair bilgiler bundan sonra yapılacak ilgili çalışmalara ışık tutmaktadır.

KAYNAKLAR

- Aggarwal, V.K., Bae, I., Lee, H.Y. Richardson, J. Williams, D. T., 2003. Sulfur-Ylide-Mediated Synthesis of Functionalized and Trisubstituted Epoxides with High Enantioselectivity; Application to the Synthesis of CDP-840. *Angewandte Chemie International Edition*, 42, 3274-3278.
- Aldous, D.J., Dalençon, A.J., Steel, P.G., 2003. A General Strategy for the Diastereoselective Synthesis of 2,6-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane Lignans. *Journal of Organic Chemistry*, 68, 9159-9161.
- Alonso, M.E., Garcia, M.C., Chitty, A.W., 1985. Synthesis of Polysubstituted Dioxoles from the Cycloaddition of Diazo Dicarbonyl Compounds to Aldehydes and Ketones under Copper (II) Catalysis. *Journal of Organic Chemistry*, 50, 3445-3449.
- Anaç, O., Sezer, Ö., Daut, A., 2003. Reactions of alpha,beta-Enones with Diazo Compounds, Part 3: On the nature of the 1,5-ring closure of α,β -enone ylides, *Helvetica Chimica Acta*, 86, 290-298.
- 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. *Helvetica Chimica Acta*, 87, 408-415.
- Anaç, O., Talınlı, N., 2008. *Organik Reaksiyon Mekanizmaları*. Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul, 432s.
- Apeloig Y., Karni M., Stang P.J., Fox D.P., 1983. Transition-state Geometries and Stereoselectivity of Alkylidenecarbene Addition to Olefins. An Experimental and Theoretical Investigation. *Journal of the American Chemical Society*, 105(14), 4781-4792.
- Bernard, A.M., Frongia, A., Piras, P.P., Secci, F., Spiga, M., 2005. Regioselective Synthesis of Trisubstituted 2,3-Dihydrofurans from Donor-Acceptor Cyclopropanes or from Reaction of the Corey Ylide with α -Sulfenyl-, α -Sulfinyl-, or α -Sulfonylenones. *Organic Letters*, 7, 4565-4568.
- Boyar, E.B., Robinson, S.D., 1983. Rhodium (II) Carboxylates. *Coordination Chemistry Reviews*, 50, 109-208.
- Brown, K.C., Kodadek, T., 1992. A Transition-state Model for the Rhodium Porphyrin-catalyzed Cyclopropanation of Alkenes by Diazo Esters. *Journal of the American Chemical Society*, 114, 8336-8338.
- Casey C.P., Polichnowsky, S.W., Shusterman, A.J., Jones, C.R., 1979. Reactions of (CO)₅WCHC₆H₅ with Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, 101, 7282-7292.

- Corey, E., 2002. Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10), 1650-1667.
- Cotton, F.A., 1968. *Progress in Inorganic Chemistry*, Interscience Publishers, New York.
- Dai, L.X., Hou, X.L., Zhou, Y.G., 1999. Stereoselective Synthesis of Three Memberedring Compounds via Ylide Routes. *Pure and Applied Chemistry*, 71, 369–376.
- Davies, H.M.L., Beckwith, R.E.J., 2003. Catalytic Enantioselective C-H Activation by Means of Metal-Carbenoid-Induced C-H Insertion. *Chemical Reviews*, 103, 2861-2903.
- Diels, O.; Alder, K., 1928. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122.
- Doering, W.E., Buttery, R.G., Laughlin, R.G., Chaudhuri, N., 1956. Indiscriminate Reaction of Methylene with the Carbon-Hydrogen Bond. *Journal of the American Chemical Society*, 78, 3224.
- Doyle, M.P., van Leusen, D., 1982. Rearrangements of Oxocyclopropanecarboxylate Esters to Vinyl Ethers. Disparate Behaviour of Transition Metal Catalysts. *Journal of Organic Chemistry*, 47, 5326-5339.
- 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. *Organometallics*, 3, 53-61.
- Doyle, M.P., 1986. Electrophilic Metal Carbenes as Preaction Intermediates in Catalytic Reaction. *Accounts of Chemical Research*, 19, 346-356.
- Doyle, M.P., Westrum, L.J., Wolthuis, W.N.E., See, M.M., Boone, W.P., Bagheri, V., Pearson, M.M., 1993. Electronic and Steric Control in Carbon-Hydrogen Insertion Reactions of Diazoacetates Catalyzed by Dirhodium(II) Carboxylates and Carboxamides. *Journal of the American Chemical Society*, 115, 958-964.
- Doyle, M.P., 1995. Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Volume 12, Ed.: L.S. Hegeudus, Pergamon Press, New York, 421-468.
- Doyle, M.P., 1995. Metal Carbene Complexes in Organics Synthesis: Diazodecomposition-Insertion and Ylide Chemistry, in *Comprehensive*

Organometallic Chemistry II; 12, Chapter 5.2, Eds. Hegedus, L. S., Pergamon Press., New York.

- Doyle, M.P., Peterson, C.S., Parker, D.L.Jr., 1996. Formation of Macrocyclic Lactones by Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation of Diazoacetates Catalyzed by Chiral CuI and RhII Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 1334-1336.
- Doyle, M.P., McKervey, M.A. Ye, T., 1998. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York.
- Doyle, M.P., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L., 2010. Catalytic Carbene Insertion into C α -H Bonds. *Chemical Reviews*, 2, 704-724.
- Drago R.S., Long, J.R., Cosmano, R., 1981. Metal Synergism in the Coordination Chemistry of a Metal-Metal Bonded System: Rh₂(C₃H₇COO)₄, *Inorg. Chem.*, 20, 2920-2927.
- Drago, R.S., Long, J.R., Cosmano, R., 1982. Comparison of the Coordination Chemistry and Inductive Transfer through the Metal-Metal Bond in Adducts of Dirhodium and Dimolybdenum Carboxylates, *Inorg. Chem.*, 21, 2196-202.
- England, D.B., Eagan, J.M., Merey, G., Anac, O., Padwa, A., 2008. The rhodium(II) Carbenoid Cyclization–Cycloaddition Cascade of α -Diazo Dihydroindolinones for the Synthesis of Novel Azapolycyclic Ring Systems. *Tetrahedron*, 64, 988-1001.
- Fischer, E.O.; Maasböl, A., 1964. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex, *Angewandte Chemie International Edition*, 3, 8, 580-581.
- Gois, P.M.P., Afonso, C.A.M., 2003. Regio- and Stereoselective Dirhodium(II) Catalysed Intramolecular C-H Insertion Reactions of α -Diazo- α (Dialkoxyphosphoryl)acetamides and -Acetates. *European Journal of Organic Chemistry*, 19, 3798-3810.
- Grohmann, M., Maas, G., 2007. Ruthenium Catalysts for Carbenoid Intramolecular C–H Insertion of 2-Diazoacetoacetamides and Diazomalonic Ester Amides. *Tetrahedron*, 63, 12172–12178.
- Hodge, P., Edwards, J. A., Fried, J. H., 1966. Steroids CCCII. The Methylenation of Unsaturated Ketones part IV. The 1:4-Addition of Difluoromethylene to an Enone, *Tetrahedron Letters*, 7, 42, 5175-5178.
- Huisgen, R., 1976. The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates, *Journal of Organic Chemistry.*, 41, 3, 403-419.
- Kirmse, W., 1971. *Carbene Chemistry*, 2nd Ed., Academic Press, New York.

- Lautens, M., Paquin, J. F., Piguel, S., 2002. Palladium-Catalyzed Sequential Alkylation–Alkenylation Reactions. Application to the Synthesis of 2-Substituted-4-Benzoxepines and 2,5-Disubstituted-4-Benzoxepines. *Journal of Organic Chemistry*, 67, 3972-3974.
- Lebel, H., Marcoux, J.F., Molinaro, C. Charette, A.B. 2003. Stereoselective Cyclopropanation Reactions. *Chemical Reviews*, 103, 977-1050.
- March, P., Huisgen, R., 1982. Carbonyl Ylides from Aldehydes and Carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 104, 4952.
- Merey, G.; Anaç, O., 2011. Copper Catalyzed Bismethoxycarbonyl Carbene Reactions of α,β -Unsaturated Carboxamides, *Helvetica Chimica Acta*, 94, 6, 1053-1064.
- Moser, W.R., 1969. The Mechanism of the Copper-Catalyzed Addition of Diazoalkanes to Olefins. I. Steric Effects, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1135-1140.
- Nakamura, E., Yoshikai, N., Yamanaka, M., 2002. Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate. *Journal of the American Chemical Society*, 124, 7181-7192.
- Nazarova, L.A., Chernyaev, I. I., Morozova, A.S., 1966. Acetate Compounds of Rhodium, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 11, 1387-1389.
- Nozaki, H., Moriuti, S., Yamabe, M., Noyori, R., 1966a. Reactions of Diphenyldiazomethane in the Presence of Bis(acetylacetonato) copper(II). Modified Diphenylmethylenes Reactions, *Tetrahedron Letters*, 7, 59-63.
- Nozaki, H., Moriuti, S., Takaya, H., Noyori, R., 1966b. Asymmetric Induction in Carbenoid Reactions by Means of a Dissymmetric Copper Chelate, *Tetrahedron Lett.*, 7, 5239-5244.
- Padwa, A., Krumpal, K.E., 1992. Application of Intramolecular Carbenoid Reactions in Organic Synthesis. *Tetrahedron*, 48, 5385-5453.
- Padwa, A., Austin, D.J., Price, A.T., Semones, M.A., Doyle, M.P., Protopopova, M.N., Winchester, W.R., Tran, A., 1993. Ligand Effects on Dirhodium(II) Carbene Reactivities. Highly effective Switching between Competitive Carbenoid Transformations. *Journal of the American Chemical Society*, 115, 8669-8680.
- Padwa, A., Austin, D.J., 1994. Ligand Effects on the Chemoselectivity of Transition Metal-Catalyzed Reactions of α -Diazo Carbonyl Compounds. *Angewandte Chemie-International Edition*, 33, 1797-1815.

- Padwa, A., Austin, D. J., Hornbuckle, S.F., 1996. Ligand-Induced Selectivity in the Rhodium(II)-Catalyzed Reactions of α -Diazo Carbonyl Compounds, *Journal of Organic Chemistry*, 61, 63-72.
- Padwa, A., Precedo, L., Semones, M.A., 1999. Model Studies Directed Toward the Total Synthesis of (\pm)-Ribasine. A Tandem Cyclization-Cycloaddition Route Leading to the Core Skeleton. *Journal of Organic Chemistry*, 64, 4079-4088.
- Padwa, A., 2005. Catalytic Decomposition of Diazo Compounds as a Method for Generating Carbonyl-Ylide Dipoles. *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1357-1374.
- Paulissenen, R., Reimlinger, H., Hayez, E., Hubert, A.J., Teyssie, P., 1973. Transition Metal Catalyzed Reactions of Diazocompounds-II. Insertion in the Hydroxylic Bond, *Tetrahedron Letters*, 14, 2233-36.
- Regitz, M.; Maas, G., 1986. *Diazo Compounds-Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando.
- Schrock, R.R., 1974. Alkylcarbene Complex of Tantalum by Intramolecular. Alpha-Hydrogen Abstraction, *Journal of the American Chemical Society*, 96, 21, 6796-6797.
- Singh, M.S., 2012. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry: Structure, Mechanism, and Reactions*, Wiley, Newyork.
- Storm, D.L., Spencer, T.A., 1967. Furan Synthesis by 1,4 Addition of Carboethoxycarbene to α -Methoxymethylene Ketones, *Tetrahedron Letters*, 8, 1865-1867.
- Taşdelen, M.A., 2011. Diels–Alder “click” Reactions: Recent Applications in Polymer and Material Science. *Polymer Chemistry*, 2(10), 2133-2145.
- Tomilov, Y.V., Dokichev, V.A., Dzihemilev, U.M., Defenov, O.M., 1993. Catalytic Decomposition of Diazomethane as a General Method for the Methylenation of Chemical Compounds. *Russian Chemical Reviews*, 62, 799-828.
- Vedejs, E., Meier, G.P., Snoble, K.A.J., 1981. Low-Temperature Characterization of the Intermediates in the Wittig Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 2823-2831.
- Wang, J., Stefane, B., Jaber, D., Smith, J.A., Vickery, C., Diop, M., Sintim, H.O., 2010. Remote C-H Functionalization: Using the N-O Moiety as an AtomEconomical Tether to Obtain 1,5- and the Rare 1,7-C-H Insertions. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 49, 3964-3968.
- Wanzlick, H.W., Kleiner, H.J., 1961. Nucleophile Carben-Chemie Darstellung des bis[1.3-diphenyl-imidazolidinyliden-(2)]. *Angewandte Chemie*, 73 (14), 493.

Wee, A.G.H., 2006. Rhodium (II)-Catalyzed Reaction of Diazocompounds in the Service of Organic Synthesis of Natural and Non-natural Products. *Current Organic Synthesis*, 3, 499-555.

Weingarten, M.D., Prein, M., Price, A.T., Snyder, J. P., Padwa, A., 1997. Theoretical Insights Regarding the Cycloaddition Behavior of Push–Pull Stabilized Carbonyl Ylides, *Journal of Organic Chemistry*, 62, 2001-2010.

Woodward, R. B., Hoffmann, R., 1965. Stereochemistry of Electrocyclic Reactions, *Journal of the American Chemical Society*, 87, 395-397.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

SOYADI, Adı : ŞAHİN, Şule
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 17.06.1991 - Rize
Medeni hali : Bekâr
Telefon : +905057873046
e-posta : sulesahin7@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Hitit Üniversitesi/ Kimya Mühendisliği Bölümü	2015
Lise	Tevfik İleri Anadolu Lisesi	2009

Yabancı Dil

İngilizce