



**T.C.  
HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİNE  
YÖNELİK DİAZOKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Gökhan SEZEN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Gökçe MEREY**

**MAYIS 2015**

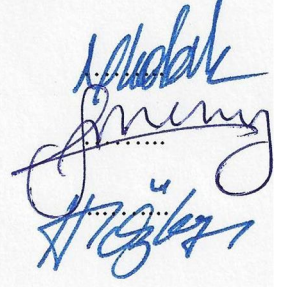
**ÇORUM**

Gökhan SEZEN tarafından hazırlanan ‘‘Heterosiklik Bileşiklerin Sentezine Yönelik Diazokarbonil Bileşiklerinin İncelenmesi’’ adlı tez çalışması 12/06/2015 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği /~~oy çokluğu~~ ile Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Naki ÇOLAK\*

Yrd. Doç. Dr. Gökçe MEREY\*\*

Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN



Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun 13/06/2015.. tarih ve 2015/109.. sayılı kararı ile Gökhan SEZEN’in Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.



Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

\* Jüri Başkanının adı yazılmalıdır.

\*\* Tez danışmanın adı yazılmalıdır.

## 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 yapıldığını beyan ederim.

  
Gökhan SEZEN

# HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİNE YÖNELİK DİAZOKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gökhan SEZEN

HİTİT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2015

## ÖZET

Biyolojik aktif doğal bileşiklerin sentezi oldukça uzun ve maliyetli bir işlemdir. Bu nedenle reaksiyon aşamalarını azaltacak ve/veya maliyeti düşürecek herhangi bir yaklaşım oldukça önemlidir. Doğal pek çok bileşiğin yapısında heterosiklik yapıların olduğu göz önünde bulundurulduğunda, heterosiklik bileşiklerin sentezine ve sentez sırasında mekanistik özelliklerin belirlenmesine yönelik çalışmalar bilimsel yönden oldukça ilgi çekicidir.

İlk olarak Curtius ve Büchner'in etil diazoasetat ile gerçekleştirdiği reaksiyonlarla başlayan çalışmaların ardından geçen sürede modern organik sentez çalışan bilim insanları diazokarbonil bileşiklerinin yüksek verimli reaksiyonları üzerine yaptıkları araştırmaları sürdürmüşlerdir. Böylece siklopropanlama, aktif olmayan C-H bağlarına katılma, Wolf düzenlemesi, ylid oluşumu üzerinden yürüyen dönüşüm reaksiyonları, aromatik siklokatılmalar, süstitüsyonlar ve diğer reaksiyonları geliştirmişlerdir. Bazı istisnalar dışında tüm bu reaksiyonlar hem moleküller arası hem de molekül içi gerçekleşebilmektedir ve hatta yakın zamanlarda makrohalkalaşma reaksiyonları da mümkün olmuştur.

Bu çalışmada amaç, farklı fonksiyonel gruplara sahip heterosiklik bileşiklerin sentezini katalitik olarak gerçekleştirmeyi sağlayacak yapıda diazokarbonil bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmektir. Bu sentezlerde diazo fonksiyonunu farklı

çıkış bileşiklerine bağlamak her zaman kolay olmamaktadır. Ancak daizo asit klorür bileşikleri, asit klorürlerin iyi bilinen reaktivitesi nedeniyle büyük avantaj sağlamaktadır. Asit klorürlerle kolayca reaksiyon verebilen alkol ve amin türevleri kullanılarak diazo yapısının hedefli bir şekilde türevlendirilmesi mümkündür.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşikler literatürde daha önce yer almayan ve içerdiği fonksiyonel gruplar sayesinde biyolojik reaktivite potansiyeli taşıyan bileşiklerdir. Böylelikle hem bu tür bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiş hem de reaksiyonlar sırasında ürün oluşum tercihini açıklayan mekanizmalar irdelenmiştir. Bu mekanizmaların ileride yapılacak reaksiyonlar için yol gösterici olması beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diazokarbonil, karben,  $Rh_2(OAc)_4$  katalizörü

# INVESTIGATION OF DIAZOCARBONYL COMPOUNDS FOR THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Gökhan SEZEN

HITIT UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE

May 2015

## ABSTRACT

Synthesis of biologically active natural compounds is relatively long and expensive process. Any approach to shorten the reaction stage and/or reduce the cost is very important. Considering that there are heterocyclic structures in many natural compounds, studies for the synthesis of heterocyclic compounds and mechanistic studies to determine the characteristics during the synthesis make a great contribution from scientific direction. After the studies which started with Curtius and Büchner's reactions of ethyl diazo acetate, scientists have continued their research about highly efficient reaction of the diazocarbonyl compounds. Thus cyclopropanation, insertion to non-active C-H bonds, Wolf rearrangement, reaction through the formation of ylide, aromatic cycloadditions, substitutions and other reactions have developed. With some exceptions, all of these reactions can be at intermolecular and intermolecular level macrocyclization reactions are possible.

The aim of this study is the synthesis of the ideally even substituted diazocarbonyl compounds which allows the synthesis heterocyclic compounds with different functional groups. It is not always easy to build the diazo function into a different starting compounds. However diazo acid chloride compounds have great advantage because of their reactivity. It is possible to synthesize desired diazo structures by using different alcohols and amines which are highly capable of reacting with the acid chloride.

Synthesized compounds within the scope of this study, are not previously covered in the literature and have the potential of biological reactivity due to their functional groups. Thus, both the synthesis of such compounds were performed and mechanisms to explain the product preferences during the reaction were analyzed. The mechanisms are expected to be a guidance for similar reactions in the future.

**Keywords:** Diazo, carben,  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  catalyst



## TEŞEKKÜRLER

Çalışmalarım boyunca yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gökçe MEREY'e, proje kapsamında burs desteği sağlayan TÜBİTAK'a, proje çalışmalarını gerçekleştirmem için laboratuvarları kullanmamı sağlayan ve her konuda yardımcı olan İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Olcay ANAÇ'a ve Araş. Gör. Dr. Fusun Şeyma GÜNGÖR'e, Hitit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü üye ve çalışanlarına, Hitit Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üye ve yardımcılara, ayrıca beni çalışmam boyunca destekleyen sevgili aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

**İÇİNDEKİLER****Sayfa**

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜRLER.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. TEORİK KISIM.....	3
2.1. İlid Oluşumu Üzerinden Yürüyen Diazo Bozunma Reaksiyonları.....	5
2.1.1. Formal [3+2] siklokatalıma reaksiyonları.....	6
2.1.2. Elektrosiklik halka kapanması reaksiyonları.....	8
2.2. C-H Arayagirme Reaksiyonları.....	10
2.3. Siklopropanlaşma Reaksiyonları.....	12
2.4. Heteroatom İçeren Halkalı Bileşikler ve Kullanıldıkları Yerler.....	15
2.4.1. N-O yapısı içeren heterosiklik bileşikler.....	16
2.4.2. N-N yapısı içeren heterosiklik bileşikler.....	18
3. DENEYSEL KISIM.....	20
3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler.....	20
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	20
3.3. Etil 2-Diazomalonil Klorür (1) Sentezi.....	21
3.4. Etil 2-Diazomalonil Klorür (1) ile Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	22

**Sayfa**

3.4.1. Alkollerle gerçekleştirilen diazomalonat sentezleri.....	22
3.4.1.1. 1-Büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi.....	22
3.4.1.2. 1-Etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi.....	23
3.4.2. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi.....	23
3.4.3. 2-Diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi.....	24
3.4.4. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) sentezi.....	25
3.5. Mitsunobu Reaksiyonlarına Ait Genel Reçete.....	25
3.5.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) sentezi.....	26
3.5.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) sentezi.....	27
3.5.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi.....	27
3.5.4. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) sentezi.....	28
3.6. Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> Katalizörlüğünde Gerçekleştirilen Diazo Reaksiyonları.....	29
3.6.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) ile diazo reaksiyonu.....	29
3.6.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) ile diazo reaksiyonu.....	30
3.6.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu.....	30
3.6.4. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu.....	31

3.6.5. Benzaldehit varlığında $Rh_2(OAc)_4$ ile gerçekleştirilen diazo reaksiyonu.....	31
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	33
4.1. Alkollerle Gerçekleştirilen Diazomalonat Sentezlerinin Değerlendirmeleri.....	33
4.1.1. 1-Büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) .....	33
4.1.2. 1-Etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) .....	35
4.2. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) .....	35
4.3. 2-Diazo-3-Etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) .....	36
4.4. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) .....	38
4.5. Mitsunobu Reaksiyonlarının Değerlendirmesi.....	39
4.5.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) .....	40
4.5.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) .....	41
4.5.3 Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) .....	43
4.5.4 Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) .....	44
4.6. $Rh_2(OAc)_4$ Katalizörlüğünde Gerçekleştirilen Diazo Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	46
4.6.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) ile diazo reaksiyonu değerlendirilmesi.....	47
4.6.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) ile diazo reaksiyonu .....	48
4.6.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu.....	49
4.6.4 Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu.....	51

**Sayfa**

KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Metal karben kompleksleri.....	4
Şekil 2.2. Metal katalizörün elektrofil gibi davranarak diazo bileşiğine katılması.....	4
Şekil 2.3. İlid oluşumu.....	5
Şekil 2.4. 1,3-Dipol yapılarının genel gösterimi.....	6
Şekil 2.5. Formal [3+2] siklokatalıma reaksiyonlarının genel gösterimi.....	7
Şekil 2.6. Brevicomın sentezi.....	8
Şekil 2.7. $\alpha$ -Alkoksimetilen keton ile etil diazoasetatn reaksiyonu.....	8
Şekil 2.8. 1,5-Elektrosiklik halka kapanması.....	9
Şekil 2.9. C-H arayagirme reaksiyonuna ait genel gösterim.....	10
Şekil 2.10. C-H arayagirme reaksiyonu için önerilen mekanizma.....	10
Şekil 2.11. Molekülüçi C-H-arayagirme reaksiyonları.....	11
Şekil 2.12. Farklı heteroatomlarla C-H arayagirme reaksiyonu.....	12
Şekil 2.13. Siklopropanlaşma reaksiyonu.....	12
Şekil 2.14. Siklopropanlaşma reaksiyonunun mekanizması.....	14
Şekil 2.15. Siklopropanlaşma reaksiyonunda katalizörün yönlenmeye etkisi.....	14
Şekil 2.16. Biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşik örnekleri.....	16
Şekil 2.17. <i>N,N</i> -dimetil-1-[3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroisaksozol-5-il] metanamin.....	17
Şekil 2.18. 3-(4-metoksifenil)-2-fenilisoksazolidin-5-il asetat.....	17
Şekil 2.19. 3,5,7-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidro-3a <i>H</i> -isoksazolo(5,4e) (2,4)triazef 4(5 <i>H</i> )-on.....	17
Şekil 2.20. 6-(2-kloro-5-nitrofenil)-1,5-diazabisiklo(3.1.0) hekzan.....	18

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.21. 2,4,6-triizopropil-1,3,5-triazabisiklo(3.1.0) hekzan.....	18
Şekil 2.22. 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazol(4,3- <i>b</i> )piridin-3(2 <i>H</i> )-on.....	19
Şekil 2.23. 8-benzil-1,2,8-triazaspiro(4.5)dekan-3-on.....	19
Şekil 3.1. Etil 2-diazomalonil klorür (1) sentezi.....	21
Şekil 3.2. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi.....	22
Şekil 3.3. 1-etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi.....	23
Şekil 3.4. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi.....	23
Şekil 3.5. 2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi.....	24
Şekil 3.6. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) sentezi.....	25
Şekil 3.7. Mitsunobu reaksiyonlarına ait genel reçete.....	25
Şekil 3.8. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) sentezi.....	26
Şekil 3.9. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) sentezi.....	27
Şekil 3.10. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi.....	27
Şekil 3.11. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) sentezi.....	28
Şekil 3.12. Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> katalizörlüğünde gerçekleştirilen diazo reaksiyonu.....	29
Şekil 3.13. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu.....	30
Şekil 3.14. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu.....	31
Şekil 4.1. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi.....	33
Şekil 4.2. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3)'ın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	34

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.3. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.4. 1-etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi.....	35
Şekil 4.5. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi.....	35
Şekil 4.6. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.7. 2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi.....	36
Şekil 4.8. Ürün 9 ile yapılması hedeflenen [3+2] siklokatalıma reaksiyonu.....	37
Şekil 4.9. 2-Diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.10. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) sentezi.....	38
Şekil 4.11. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.12. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	39
Şekil 4.13. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) sentezi.....	40
Şekil 4.14. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 4.15. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.16. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) sentezi.....	41
Şekil 4.17. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.18. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	42



<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 4.19. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi.....	43
Şekil 4.20. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 4.21. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.22. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) sentezi.....	44
Şekil 4.23. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17)'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.24. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17)'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.25. N-O içeren yapıların (14-17) katalitik diazo reaksiyonlarında oluşabilecek ürünler.....	46
Şekil 4.26. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) ile diazo reaksiyonu.....	47
Şekil 4.27. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) ile diazo reaksiyon ürününün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.28. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) ile diazo reaksiyonu.....	48
Şekil 4.29. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu.....	49
Şekil 4.30. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyon ürününün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.31. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyon ürününün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.32. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu.....	51
Şekil 4.33. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyon ürününün <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	52

**Şekil****Sayfa**

Şekil 4.34. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat ( <b>17</b> ) ile diazo reaksiyon ürününün <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	52
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## SİMGELER VE KISALTMALAR

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

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>IR</b>	İnfrared (kızılötesi)
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
<b>GC</b>	Gaz Kromatografisi
<b>TLC</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>Cu(acac)<sub>2</sub></b>	Bakır Asetilasetonat
<b>Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub></b>	Rodyum Asetat Dimeri
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Dötero Kloroform

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çok sayıda araştırmacı doğal bileşiklerin sentezinde özel olarak tasarlanmış heterosiklik bileşiklerin domino reaksiyonlarından yararlanmaktadır ve bu alandaki çalışmalarındaki üretkenlik artan bir ivme göstermektedir.

Aşamalı sentezlerle elde edilebilen çok fonksiyonlu yapıların oluşturulmasında, uygun bileşiklere karben transfer reaksiyonları sıklıkla uygulanmaktadır. Bu reaksiyonlar arasında özellikle  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşiklerinin formal [2+1] halka oluşturma reaksiyonları önemli bir yer tutmaktadır. Formal [2+1] halka oluşturma reaksiyonlarının sonucunda da enantiyoseçici olarak epoksit ve siklopropan bileşikleri oluşabilmektedir.  $\alpha,\beta$ -Doymamış karbonil bileşikleriyle karben reaksiyonlarından reaksiyon koşulu, katalizör ve reaktan cinsine göre [1,5]-halka kapanma reaksiyonu ile dioksalan, dihidrofuran, furan ve dioksol gibi bileşikler de oluşabilmektedir. Ayrıca diazo fonksiyonundan oluşan karbenin molekül içi C-H arayagirme reaksiyonu sonrasında da heterosiklik bileşiklerin sentezi mümkün olmaktadır.

Öte yandan diazo bileşikleri, karbonil yapıları varlığında uygun dipolarofillerle formal [3+2] katılma reaksiyonları vererek çeşitli fonksiyonlara sahip halkalı bileşikler kolaylıkla oluşturabilmektedir. Bu reaksiyonlar farklı ve sentezi zorlu olabilecek pek çok fonksiyonel grubun halkaya bağlanmasını sağlamaktadır.

Biyolojik aktivite taşıma potansiyeline sahip bu tür heterosiklik bileşiklerin sentezi için diazo bileşiklerinin çeşitlendirilmesi, farklı fonksiyonel grup içeren bileşiklerin sentezlenmesi gerekmektedir. Diazo fonksiyonunun reaktivitesinden dolayı bazı diazo bileşiklerinin sentezinde zorluklar yaşanabilmektedir. Diazo asit klorür bileşikleri ise diazo fonksiyonunun herhangi bir yapıya kolay yoldan bağlanıp çeşitliliğin artırılması için büyük potansiyel taşımaktadırlar.

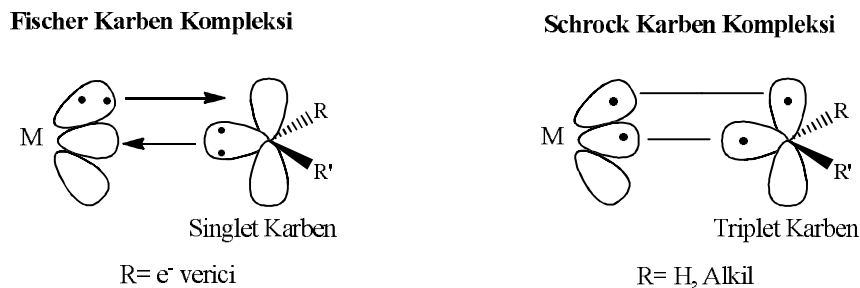
Bu çalışmada amaç, farklı fonksiyonel yapılara sahip heterosiklik bileşiklerin sentezini katalitik ortamda gerçekleştirmeyi sağlayacak uygun yapıda diazokarbonil

bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmek ve bu bileşiklerin metal katalizör varlığında reaksiyonlarını incelemektir. Asit klorürlerle kolayca reaksiyon verebilen alkol ve amin türevleri kullanılarak diazo içeren bileşik hedefli bir şekilde türevlendirilmiştir ve yapılarıdaki farklı fonksiyonel gruplardan kaynaklı sterik ve elektronik özelliklerin reaksiyonların yürüyüşüne olan etkileri incelenmiştir.

## 2. TEORİK KISIM

Diazo bileşikleri (Patai, 1978; Regitz ve Maas, 1986; Zollinger, 1995), zengin kimyası ve özellikle karben/karbenoid ara ürünlerinin (Maas, 1987; Padwa ve Hornbuckle, 1991; Padwa ve Weingarten, 1996; Doyle ve ark., 1998; Mehta ve Muthusamy, 2002) başlıca öncüleri olmaları nedeniyle keşfedildikleri günden beri artan bir ilgiyle incelenmektedirler. İlk olarak Büchner ve Curtius'un (Büchner ve Curtius, 1885) etil diazoasetat ile gerçekleştirdiği reaksiyonlarla başlayan çalışmaların ardından geçen sürede modern organik sentez çalışan bilim adamları diazokarbonil bileşiklerinin yüksek verimli reaksiyonları üzerine yaptıkları araştırmalarını sürdürmüşlerdir. Böylece siklopropanlama, aktif olmayan C-H bağlarına katılma, Wolf düzenlenmesi, ilid oluşumu üzerinden yürüyen dönüşüm reaksiyonları, aromatik siklokatılmalar, sübstitüsyonlar ve diğer reaksiyonları geliştirmişlerdir. Bazı istisnalar dışında tüm bu reaksiyonlar hem moleküller arası hem de molekül içi gerçekleşebilmektedir ve hatta yakın zamanlarda makrohalkalaşma reaksiyonlarını oluşturmak da mümkün olmaktadır. Bir dönem diazokarbonil bileşiklerinin özellikle geçiş metal katalizörleriyle olan reaksiyonlarında ara ürünlerin yapısının tam anlaşılmadığını ifade eden "karbenoid" terimi kullanılmıştır. Fakat artık bugün ürün oluşumunu kontrol eden ara ürünlerin yapısı neredeyse tamamen anlaşılmıştır. Karbenler karbon atomu üzerinde bağ yapmamış bir elektron çifti içeren iki değerlikli nötral karbon türleri olarak tanımlanırlar (Wanzlick, 1962). Elektron verici sübstitüentler aracılığı ile karben karbonunun elektron gereksinimi karşılanarak karbenlerin kararlılıkları artırılabilir. Böylece reaksiyonlardaki reaktivitenin özellikle de seçiciliğin kontrol edilebilmesine olanak tanınmıştır (Wanzlick ve Kleiner, 1961).

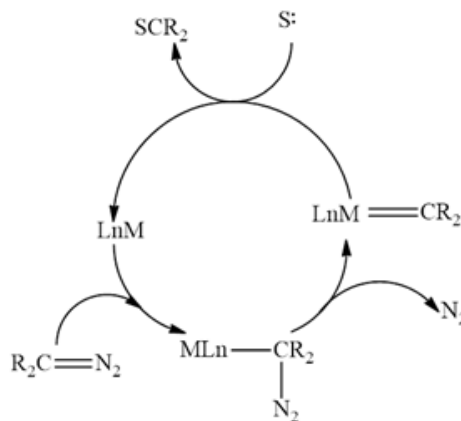
Serbest karbenler divalent karbon ara ürünleri olup nötral taneciklerdir. Şekil 2.1'de karbenlerin metaller ile oluşturduğu kompleks yapılar özetlenmektedir (Dörwald, 1999).



**Şekil 2.1.** Metal karben kompleksleri

Geçiş metallerinin varlığında diazo bileşikleri, metal ile koordinasyona girer ve bozunarak karbenoid (metalokarben) kompleks yapısını oluşturur. Meydana gelen bu reaktif ara ürünler çoklu bağlara katılma (siklopropanlaşma), arayagirme ve ilid oluşturma gibi tepkimeler verir (Doyle ve ark., 2010).

En çok kabul gören mekanizmaya göre önce metal katalizör elektrofil gibi davranarak diazo bileşiğine katılır. Çünkü geçiş metal kompleksleri aynı zamanda Lewis asitleridir ve merkez metalin koordinasyon bakımından doymamış olması bu bileşiklerin katalitik aktivite göstermesini sağlamaktadır. Katalizörün diazo bileşiğine katılmasından sonra yapıdan azot molekülü ayrılır ve metal kompleks ile kararlılık kazanmış karben (metalokarben=karbenoid) oluşumu gerçekleşir. Bu aşamanın tek yönlü olduğu kabul edilir. Bu aşamada oluşan metalokarben elektrofilik karakterdedir ve elektronca zengin bir substrata transfer olurken, katalizör olarak kullanılan metal kompleksi rejenere olarak yeni bir sistemi başlatır (Şekil 2.2)(Padwa ve Austin, 1994).



**Şekil 2.2.** Metal katalizörün elektrofil gibi davranarak diazo bileşiğine katılması

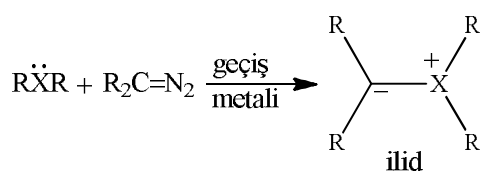
Diazokarbonil bileşikleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmasının dört temel nedeni vardır:

- i) Diazokarbonil bileşikleriyle bu kadar çok sayıda dönüşüm reaksiyonlarının yapılabilmesi onları çok kullanışlı reaktantlar haline getirmiştir.
- ii) Tüm çıkış diazokarbonil bileşikleri iyi test edilmiş gerçek reçetelerle sentez edilmektedirler ve bu bileşiklerin sentezlerine ait metotlar sürekli geliştirilmektedir.
- iii) Özellikle dirodium(II) katalizörlerin bulunmasıyla o güne değin kullanılan bakır katalizörleriyle yapılamayan kemoselektif reaksiyonları gerçekleştirmek mümkün olmuştur.

### 2.1. İlid Oluşumu Üzerinden Yürüyen Diazo Bozunma Reaksiyonları

İlidler pozitif yüklenmiş bir heteroatom ve ona bağlı ortaklaşmamış elektron çifti içeren karbon atomundan (karbanyondan) oluşan arayapılardır. Bu reaktif arayapıların kullanılmasıyla çok sayıda yararlı dönüşüm reaksiyonları gerçekleştirilmektedir (Brown ve Kodadec, 1992). Karbenlerin ortaklaşmamış elektron çiftleri içeren heteroatomlarla etkileştirilmesi ilid oluşumu için sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir (Casey ve ark., 1979; Doyle ve van Leusen, 1982).

Singlet karbenlerin, Lewis asidi gibi davranarak Lewis bazı olan heteroatomların sunduğu ortaklaşmamış elektron çiftlerini alması ile oksonyum, sülfür ve amonyum ilidleri oluşur (Schnaubelt ve ark., 1990). Eter, tiyoeter, amin ve halojen gibi nükleofilik Lewis bazları, bu yolla serbest karbenlerle etkileşime girebilirler. Aynı şekilde  $sp^2$  veya  $sp$  hibritleşmiş heteroatom içeren aldehit, keton, ester, imin, tiyokarbonil ve nitril bileşikleri de karbenlerle kolaylıkla karbonil, tiyokarbonil, azometin ve nitril ilidlerini oluşturabilirler (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. İlid oluşumu



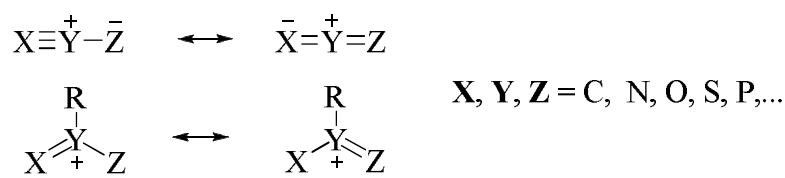
Diazo bileşikleri ve karbonil bileşiklerinden metal katalizörlü ortamda üretilen karbonil ilidler organik sentezler için taşıdığı önem nedeniyle son yıllarda büyük ilgi çekmektedirler (Padwa ve Hornbuckle, 1991; Padwa ve Weingarten, 1996; Mehta ve Muthusamy, 2002; Padwa, 2005).

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

- Elektron çekici gruplar içeren epoksi bileşiklerinin termoliz ya da fotolizi (Davies, 1993)
- 1,3,4-oksadiazolinlerden ısısal olarak azot molekülü çıkartılması (Davies ve Hu, 1992; Davies ve ark., 1994)
- 1,3-dioksolan-4-on bileşiklerinden karbondioksit çıkarılması (Tamura ve ark., 1981)
- Karben ya da karbenoid türevlerinin karbonil grubundaki oksijen ile etkileşmesidir.

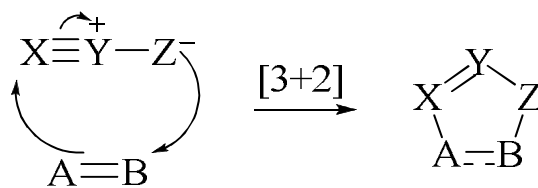
### 2.1.1. Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonları

Formal [3+2] siklokatılma reaksiyonları, 1,3-dipol yapıları ile dipolarofillerin etkileşmesi sonucu beş üyeli halkalı yapıların sentezlenebildiği siklokatılma reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda 1,3-dipol oluşumları söz konusudur. 1,3-dipol bileşikleri olarak bir ya da daha fazla sayıda heteroatom içeren yüklü dipolar yapılar düşünülmelidir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 1,3-dipol yapılarının genel gösterimi

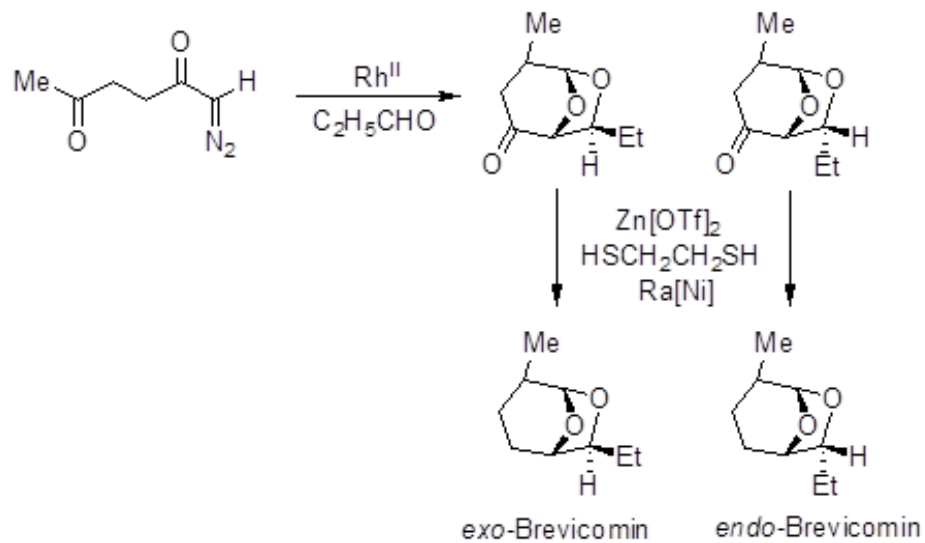
Bu reaksiyonlarda dipolarofilin  $2\pi$  elektronu ile dipolar yapının  $4\pi$  elektronları perisiklik olarak örtüşerek reaksiyonun gerçekleşmesini sağlarlar. Bu reaksiyonlar da Diels-Alder Reaksiyonları gibi  $[4s+2s]$  siklokatalıma reaksiyonlarıdır ancak atom sayıları göz önüne alındığında “Formal  $[3+2]$  Siklokatalıma Reaksiyonları” olarak adlandırılmaktadırlar (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** Formal  $[3+2]$  siklokatalıma reaksiyonlarının genel gösterimi

Bu reaksiyonlarda reaktivite ve regiokimya, reaksiyona giren molekül orbitallerin etkileşimine bağlıdır. Hem 1,3-dipolün hem de dipolarofilin elektronik yapısına göre hangi molekül orbitallerin tercih edileceği ve yönlenmenin hangi şekilde gerçekleşeceği belirlenir (England ve ark., 2008).

Karbonil ilidlerinin formal 1,3-dipoller olarak sentez stratejilerine girmesine özellikle Padwa ve grubu öncülük etmiştir (Padwa ve ark., 1993). Padwa ve grubunun gerçekleştirdiği çok sayıdaki çalışmada konjuge olmayan karbonil ilidlerinin molekül içi halkalaşma reaksiyonları ilaç sentezlerine de uygulanmıştır. Padwa'nın yaptığı çalışmalarda tetrahidrofuran ve tetrahidropiran gibi orta büyüklükte halkalı eterlerin stereoseçici sentezlerinin önemi vurgulanmakta ve bu yapıların iyonoforlar, brevetoksinler ve diğer doğal ürünlerin çatısını teşkil ettiği belirtilmektedir. Bu konuya ilişkin, exo- ve endo-brevicommin'in sentezi Şekil 2.6'da verilmiştir (Padwa, 2005).

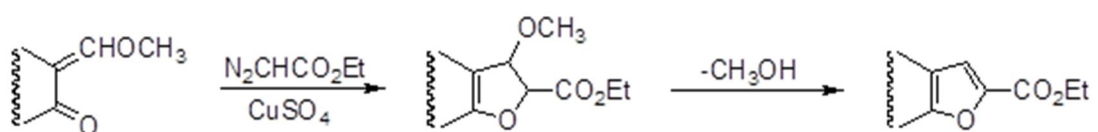


Şekil 2.6. Brevicomins sentezi

### 2.1.2. Elektrosiklik halka kapanması reaksiyonları

“Elektrosiklik Reaksiyon” terimi ilk olarak Woodward ve Hoffman tarafından kullanılmaya başlanmıştır (Anaç ve ark., 2004). En, polien ya da polienil sistemleri, elektron göçü ile halka kapanmasını sağlayabilirler. Bu reaksiyonlarda  $\sigma$ -bağları,  $\pi$ -bağlarına dönüşür. Halka oluşumu gibi halka açılması da aynı enerji profili ile gerçekleşir. Hem elektrosiklik halka kapanması hem açılması FMO Teori’ye göre uygun orbitallerin örtüşerek orbital simetrisinin korunduğu ve tek basamakta oluşan “perisiklik reaksiyonlar” sınıfına girer (March ve Huisgen, 1982).

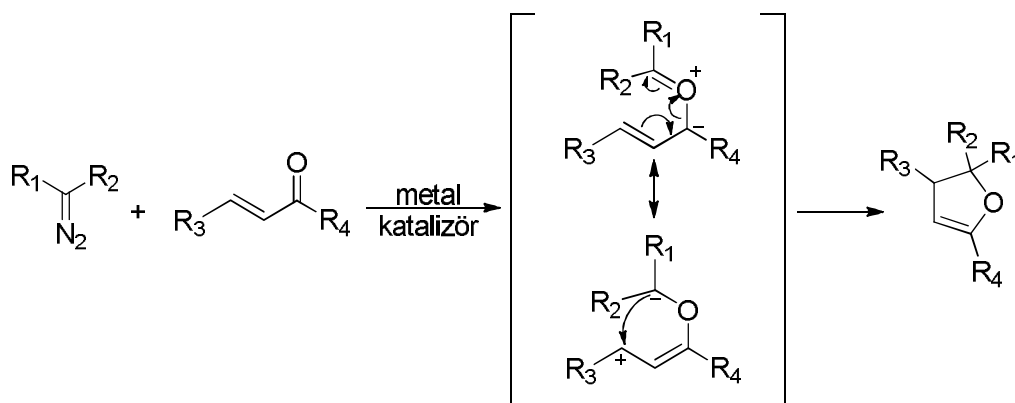
$\alpha,\beta$ -Doymamış karbonillerin diazo bileşikleriyle reaksiyonlarına ait literatürdeki ilk örnek Spencer ve grubunun  $\alpha$ -alkoksümetilen ketonlar ve etil diazoasetat ile gerçekleştirdiği 1967’de yayınlanan çalışmasıdır (Padwa, 2005). Söz konusu reaksiyon furan türevi bileşiklerin sentezi için bir yöntem olarak önerilmiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7.  $\alpha$ -alkoksümetilen keton ile etil diazoasetatın reaksiyonu

Bu reaksiyon, yukarıda sözü edilenlerden farklı olarak, moleküller arası karbonil ilidi oluşumu ve reaktivitesi ile ilgilidir. Kaynak gösterilen çalışmada değinilmemiş de olsa, reaksiyonun 1,5-elektrosiklik kapanma sonucu gerçekleştiği çok daha sonra gerçekleştirilen çalışmalar sonucu önerilmiştir. Huisgen ve grubu bu konuda pek çok öncü çalışmaya imza atmış, özellikle 1,5-elektrosiklik halkalaşmalar ile ilgili olarak mekanistik ayrıntılara değinmiştir (Huisgen, 1980).

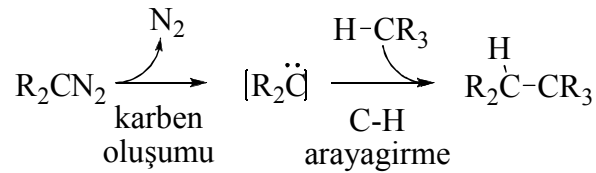
Anaç ve grubunun gerçekleştirdiği bu çalışmalarda  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil bileşikleri ve metallo-karben ara ürünlerinden oluşan ilidin çıkış bileşiğinin yapısına (aldehit/keton/ester) ve konformasyonuna bağlı bir reaktivite gösterdiği vurgulanmıştır (Anaç ve ark., 2004). Karbonil ve çift bağ arasında s-cis konformasyonun oluşabildiği monosubstitue-*E*-enonlar durumunda oluşan karbonil ilid genellikle 1,5-elektrosiklik kapanma sonucu dihidrofuran bileşiklerini vermektedir (Şekil 2.8). Enaller durumunda ise, s-trans yapının tercih edilmesi nedeniyle, aynı tarz kapanma bu kez dioksalen (dioksol) türevi ürünler vermektedir. İlidin verebileceği ürünler arasında yer alsada dahi, Huisgen (Huisgen ve March, 1982) ve Hamaguchi (Hamaguchi ve ark., 2001) tarafından bildirilen oksiran oluşumu gözlenmemiştir (Padwa, 2005).



Şekil 2.8. 1,5-elektrosiklik halka kapanması

## 2.2. C-H Arayagirme Reaksiyonları

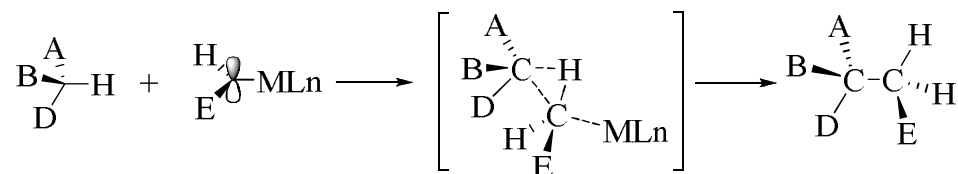
Diazo bileşiklerinin C-H arayagirme reaksiyonları yeni karbon-karbon bağları oluşturmak için kullanılmakta (Şekil 2.9) ve keşfedildiği 1956 yılından beri dikkat çekmektedir (Doering ve ark., 1956).



Şekil 2.9. C-H arayagirme reaksiyonuna ait genel gösterim

Bu reaksiyonlarda hem oluşan karbenin kararlılığını kontrol etmek, hem de karbenin reaktivitesini kaybetmesini engellemek gerekir. Reaksiyonlardaki karbenler, termal ve fotokimyasal olarak ya da geçiş metal katalizörü varlığında diazoalkanların bozunmasıyla elde edilebilirler. Geçiş metalleri olarak bakır ve rodyum katalizörler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bakırın etkinliği rodyuma göre daha düşüktür ve bakır katalizörler geometrik olarak rijit yapılarda etkili olmamaktadırlar. Rodyum katalizörler ise arayagirme reaksiyonları için oldukça etkili olmalarına rağmen seçicilikleri düşüktür ancak rodyuma bağlı ligandlar değiştirilerek seçicilik kontrol edilebilmektedir (Doyle ve ark., 2010).

Doyle tarafından ortaya atılan ve Nakamura tarafından onaylanan reaksiyon mekanizmasına göre karben karbonu ile arayagirme reaksiyonunun gerçekleştiği C-H arasında üç üyeli bir halka oluşumu gerçekleşmekte ve eş zamanlı olarak bu yapıdan metal katalizör ayrılmaktadır (Şekil 2.10) (Doyle ve ark., 1993; Nakamura ve ark., 2002).



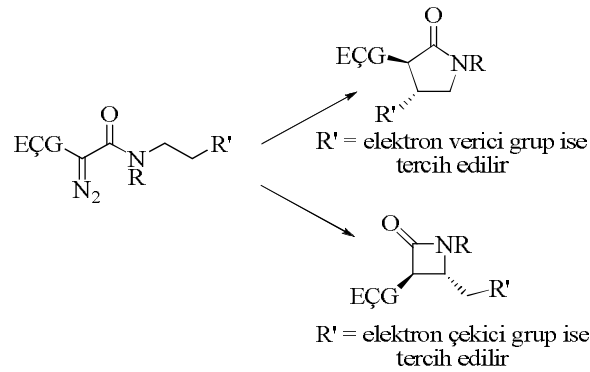
Şekil 2.10. C-H arayagirme reaksiyonu için önerilen mekanizma

Metal katalizörün ligandlarının veya E grubunun elektron çekici olması reaktiviteyi arttırırken seçiciliği azaltır. Bu gruptaki sterik engeller ise stereoseçiciliği değiştirir (Doyle ve ark., 2010). C-H arayagirme reaksiyonlarında, kararlılıkları nedeniyle diazoester ve diazoamidler sıklıkla kullanılırlar. Diazo bozunma reaksiyonlarındaki reaktivite diazo bileşiğinin bazlığı ile doğru orantılıdır:

Diazoalkan > Aril diazometan > Diazoketon > Diazoasetoasetat > Diazomalonat

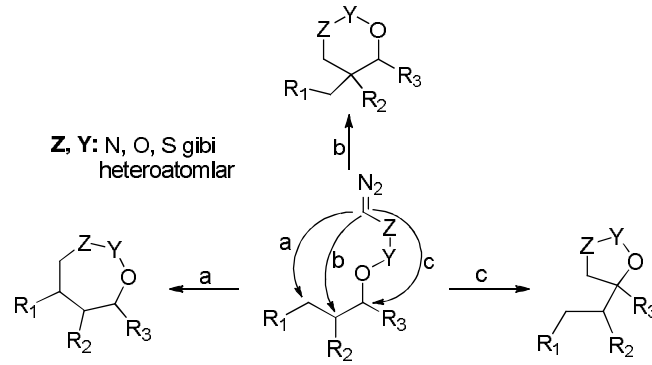
Moleküllerarası ve moleküliçi arayagirme reaksiyonlarına ait çok sayıda araştırma mevcuttur. Moleküliçi arayagirme reaksiyonları daha rijit yapılar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu nedenle de moleküliçi reaksiyonlarda daha etkin katalizörler olan rodyum (II) tuzları kullanılmaktadır (Padwa ve ark., 1993). Allilik C-H arayagirme reaksiyonu ile siklopropanlaşma yarışan reaksiyonlardır ancak katalizöre ve kullanılan diazo bileşiğine bağlı olarak seçicilik gözlenir.

Arayagirme reaksiyonunun moleküldeki hangi C-H bağında gerçekleşeceği de önemli bir araştırma konusu olmuştur. Moleküliçi C-H arayagirme reaksiyonlarında 5 üyeli halka oluşumu tercih edilmektedir. Ancak diazoasetoasetamid ve diazomalonamid kullanıldığı durumlarda 4 üyeli halka ( $\beta$ -laktam) oluşumu söz konusu olmaktadır. Bunun sebebi,  $\gamma$ -karbonundaki elektron yoğunluğunun azalmasıdır (Şekil 2.11) (Davies ve ark., 2003; Gois ve Afonso, 2003; Grohmann ve Maas, 2007).



**Şekil 2.11.** Moleküliçi C-H-arayagirme reaksiyonları

C-H Arayagirme reaksiyonları ile oluşan halkaların farklı heteroatomları bir arada bulundurması da mümkündür. Bu sayede halkalı bileşik elde edildikten sonra ileri reaksiyonlarla farklı fonksiyonel gruplara ulaşmak mümkün olabilir. Bu reaksiyonlarda da arayagirmenin hangi atomlar üzerinden olacağı elektronik etkilere bağlıdır (Şekil 2.12) (Wang ve ark., 2010).

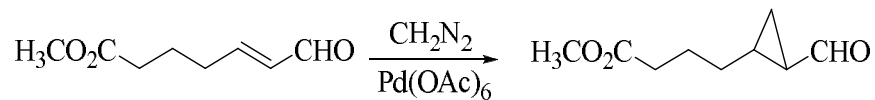


**Şekil 2.12.** Farklı heteroatomlarla C-H arayagirme reaksiyonu

### 2.3. Siklopropanlaşma Reaksiyonu

Siklopropan türevleri, diazo bileşiklerinin metal katalizörü varlığında doymamış bir yapıyla [2+1] reaksiyonları sonucu elde edilir. Doymamış yapının elektronca zengin ya da eksik oluşu siklopropanlaşma mekanizmasını etkilemektedir.

Elektronca eksik alkenlerin diazometanla siklopropanlaşma reaksiyonlarında paladyum (II) kompleksleri, özellikle trimerik formdaki paladyum(II)asetat, en etkili katalizörler olarak görülmektedir (Şekil 2.13) (Tomilov ve ark., 1993).



**Şekil 2.13.** Siklopropanlaşma reaksiyonu

Palladyum (II) katalizörleriyle gerçekleştirilen reaksiyonlarda elektronca zayıf alkenler, elektronca zengin alkenlere göre daha reaktiftir. Bunun nedeni, daha önce

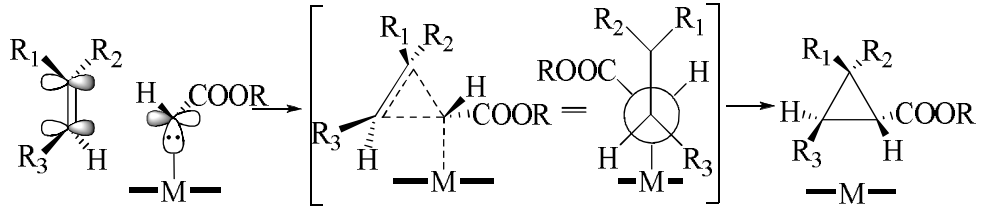
anlatıldığı gibi, bu katalizörün önce alkenle bir kompleks yaparak (elektrofilik metal-karben oluşturmada) katılmayı gerçekleştirmesidir.

Karbonil süstitüye diazo bileşikleri de siklopropanlaşma reaksiyonlarında tercih edilen reaktiflerdir. Doğal ürünlerin, doğal ve sentetik aminoasitlerin, karboksilli nükleositlerin sentezinde çok geniş alanda kullanılmaktadır. Diazokarbonil bileşiklerinin verdiği siklopropanlaşma reaksiyonlarında hız belirleyen aşama diazonun bozunma aşamasıdır. Bu aşamaya hem diazo bileşiği hem de katalizörün ligandı etki eder. Diazo karbonunda karbonil süstitüsyonunun artması diazokarbonil bileşiğindeki kararlılığı artırır (Doyle, 1995). Diazoamidler, diazoesterlerden ve diazoesterler diazoketonlardan daha kararlı ve dolayısıyla daha az reaktiftir. Geçiş metal katalizörünün ligandları da elektrofilik reaksiyonda etkin bir parametredir.

Diazo bileşiklerinin alkenlerle katalitik olarak verdiği siklopropanlaşma reaksiyonunun mekanizmasına ait çeşitli yorumlar yapılmıştır. Öncelikle serbest karbenin çoklu bağa katılma mekanizması önerilmiş veya metalosiklobütan arayapısı üzerinden açıklamalar geliştirilmiştir. Daha sonra Doyle (Doyle ve ark., 1984; Doyle, 1986; Doyle ve ark., 1987; Doyle, 1995) ve Kodadek (Brown ve Kodadek, 1992) tarafından önerilen, metalokarben arayapısı üzerinden ilerleyen bir karben transfer mekanizması kabul görmüştür. Bu önerilerin her birinde, olefinin karbene yönelme aşaması siklopropanlaşma reaksiyonundaki stereokimyayı belirler (stereo seçicilik). Yönelmede karbenin süstitüentleri ve metalin ligandları bir duvar oluşturarak etkili olurlar.

Şekil 2.14'te ligandlara bağlı metal, düz bir yüzey olarak gösterilmektedir. Metalokarbendeki karben karbonu bir p orbitali (LUMO) ile etkileşime girmektedir. Yaklaşma olurken metalokarben alkenin sterik olarak daha serbest ucuna doğru yaklaşır. Karben karboksilatın ester fonksiyonundaki alkilinin/arilinin hacmi arttıkça alken buna uygun bir sterik yaklaşımı seçer. Örneğin  $R_3 = H$  ve  $R_1 > R_2$  ise karbon-karbon çift bağındaki daha büyük substrat, karbenin karboksilatına trans (anti) olmayı tercih edecektir.

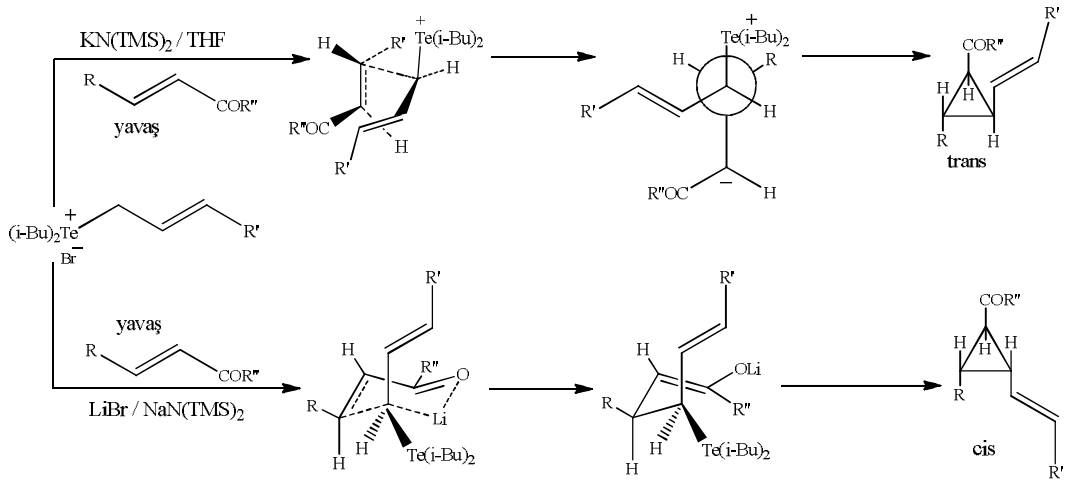




Şekil 2.14. Siklopropanlaşma reaksiyonunun mekanizması

Şekil 2.14'te Newman projeksiyonu ile gösterilen etkileşim en ideal geçiş hali yönlenmesini ifade etmektedir. Ancak katalizör ile  $R_3$  grubu arasında ya da  $-COOR$  grubu ile  $R_1$  veya  $R_2$  grupları arasında bir etkileşim söz konusu olursa bu ideal yapı biraz bozulabilir. Bu nedenle diazoesterlerin katalitik reaksiyonlarında trans (anti)-seçicilik daha baskındır (Davies ve ark., 1989).

Siklopropan oluşum mekanizması ilid oluşumu üzerinden de açıklanabilmektedir. Literatürde özellikle kükürt, arsenik ve tellür ilidler üzerinden gerçekleştirilen siklopropanlaşma örneklerine sıklıkla rastlanmaktadır (Dai ve ark., 1999).



Şekil 2.15. Siklopropanlaşma reaksiyonunda katalizörün yönlenmeye etkisi

Katalizördeki metal ve liganda göre ilidin siklopropanlaşmadaki reaktivitesi değişmektedir. Tellüronyum tuzlarından LiBr varlığında *in situ* oluşturulan allilik tellüronyum ilidlerin  $\alpha,\beta$ -doymamış ester ya da amidlerle reaksiyonu sonrası trans-2-vinil-trans-3-sübstitüye siklopropanlar elde edilirken LiBr kullanılmadığı durumda

cis-2-vinil-trans-3-sübstitüye siklopropanlar elde edilmektedir (Şekil 2.15) (Vedejs ve ark., 1981).

Stereoizomerlerdeki bu farklılığın sebebi LiBr olarak düşünülmektedir. Vedejs ve Schmidbauer (Sun ve Tang, 2008), LiX veya MgBr<sub>2</sub> gibi bazı Lewis asitlerinin R<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub> ile koordinasyon yapabildiğini göstermişlerdir. Aynı şekilde lityum iyonu da hem ilidik karbon hem karbonil oksijeni ile koordinasyon yaparak 6 üyeli halkalı geçiş yapısı oluşturmaktadır ve Te(i-Bu)<sub>2</sub> grubunun sterik olarak daha uygun olan ekvatoryal konumda kalarak ters taraftan ayrılmasıyla cis ürün oluşmaktadır.

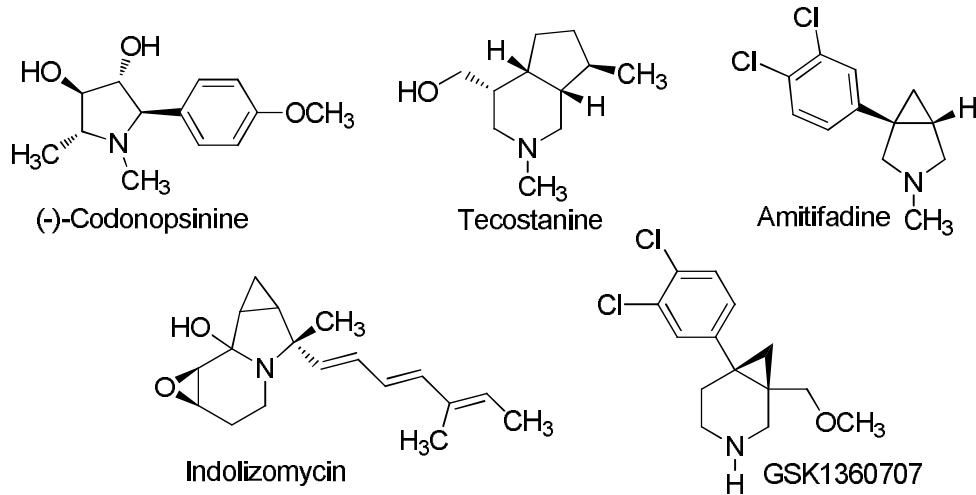
Siklopropan oluşumuna ait diğer bir mekanizmada ise diazo bileşikleri 1,3-dipol olarak doymamış yapıya siklokatalararak kararsız pirazolin türevleri oluşturmakta ve sonrasında azot molekülünün ayrılmasıyla siklopropan oluşmaktadır (Padwa ve ark., 1999).

Bahsi geçen tüm bu reaksiyonlarda seçicilik ve bu seçiciliğin hangi faktörlere göre olduğunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu durum organik sentez üzerine çalışan pek çok araştırmacıyı ilgilendirmekte ve bir yandan mekanistik özelliklerin incelenmesi, diğer yandan yararlı pek çok bileşiğin sentezine yönelik uygun koşulların belirlenmesi oldukça önem kazanmaktadır.

#### **2.4. Heteroatom İçeren Halkalı Bileşikler ve Kullanıldıkları Yerler**

Bu reaksiyonlarla sentezi gerçekleştirilebilecek heterosiklik bileşikler olan pirolidin veya piperidin yapılarını içeren ve farklı biyolojik aktivitelere sahip çeşitli alkaloidler Şekil 2.16'da verilmektedir (Trost ve Kunz, 1975; Foo ve ark., 2011; Jones ve ark., 2011). Örneğin (-)-codonopsinine antibiyotik ve anti-hipertansif etkiye sahiptir (Iida ve ark., 1986), tecostanine anti-hiperglisamik etkilidir (Hammouda ve ark., 1964). Amitifadine'in depresyona etkisi olduğu bilinmekte ve şu an klinik araştırmaları sürdürülmektedir (Skolnick ve ark., 2003). Benzer şekilde indolizomycin antibiyotik (Gomi ve ark., 1984) ve GSK1360707 antidepresan etkili ilaçlardır (Micheli ve ark., 2010; Teller ve Fürstner, 2011). Farklı fonksiyonel

gruplara sahip heterosiklik bileşiklerin potansiyel biyolojik etkileri düşünüldüğünde bu bileşiklerin sentezinin önemi daha da ön plana çıkmaktadır.



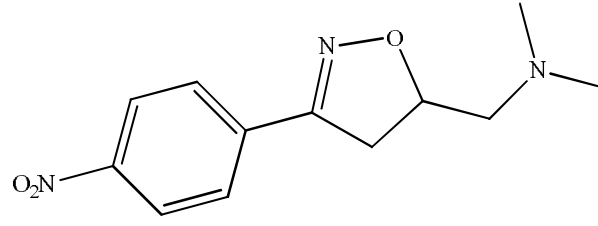
**Şekil 2.16.** Biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşik örnekleri

İçerisinde azot bulunan ve bu azotun gerek başka bir azot ile gerekse bir oksijen ile bağlı bulunduğu halkalı yapılar da pek çok araştırmaya konu olmuştur. Araştırmalar özellikle bu maddelerin bioaktiviteleri üzerinde olmuş ve bu araştırmalar sonucu halkalı yapılu bu bileşiklerin mikrobiyal ve enfeksiyonel problemler, verem, kanser, kardiyovasküler ve sinir sistemi rahatsızlıklarında etkili olduğu görülmüştür.

#### 2.4.1. N-O yapısı içeren heterosiklik bileşikler

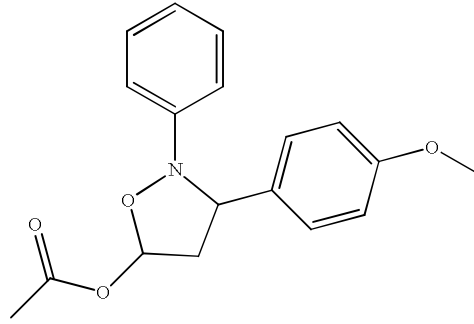
N-O yapısının bulunduğu bileşiklerin sentezi, özellikle tersiyer alkollerin sentezi açısından büyük önem taşımaktadır. N-O bağının oldukça uygun şartlarda kırılmasıyla enantioseçici olarak tersiyer alkoller elde edilebilmektedir. Ayrıca yapısında N-O fonksiyonu içeren yararlı pek çok aktif bileşik bulunmaktadır.

*N,N*-dimetil-1-[3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroisaksozol-5-il]metanamin bileşiği özellikle kolon kanseri tedavisinde kullanılır. HCT116 olarak bilinen insan kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını engeller.



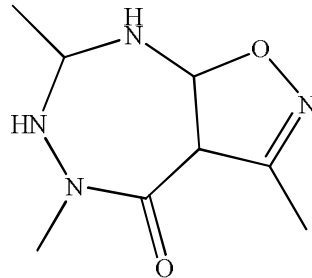
**Şekil 2.17.** *N,N*-dimetil-1-[3-(4-nitrofenil)-4,5-dihidroisaksozol-5-il] metanamin

3-(4-metoksifenil)-2-fenilisoksazolidin-5-il asetat ile yapılan araştırmalar sonucu bu maddenin antioksidan ve antibakteriyel özellik gösterdiği anlaşılmıştır.



**Şekil 2.18.** 3-(4-metoksifenil)-2-fenilisoksazolidin-5-il asetat

3,5,7-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidro-3a*H*-isoksazolo(5,4-*e*)(1,2,4)triazefin-4(5*H*)-on, isoksazolo(5,4-*e*)triazefin (RM-33) sentezinde kullanılır. RM-33, genellikle ayırıcı immünosüpratif eylemler gösterir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki RM-33 seçici olarak, sitokin ağımlı etkiler ve oto-bağışıklık bozuklukları önleyebilir.

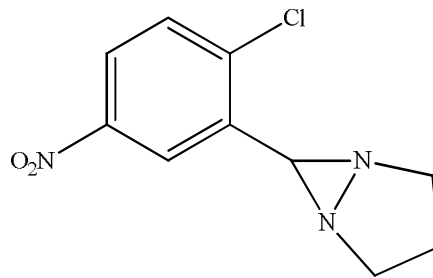


**Şekil 2.19.** 3,5,7-trimetil-6,7,8,8a-tetrahidro-3a*H*-isoksazolo(5,4-*e*)(2,4) triazefin 4(5*H*)-on

### 2.4.2. N-N yapısı içeren heterosiklik bileşikler

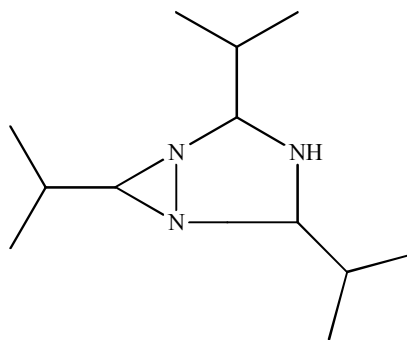
N-N bağının uygun şartlarda kırılmasıyla enantiyoseçici olarak aminler de elde edilebilmektedir. N-O fonksiyonu içeren yapılarda olduğu gibi N-N fonksiyonu içeren pek çok aktif bileşik bulunmaktadır.

6-(2-kloro-5-nitrofenil)-1,5-diazabisiklo(3.1.0)hekzan, Gaucher hastalığı tedavisinde kullanılır. Bu hastalık her yaşta ortaya çıkabilen glukoserebrozidaz enzimi eksikliğiyle meydana gelen bir lipid depo hastalığıdır. Bu enzimin temel görevi hücrelerdeki bazı yağların atılmasını sağlar. 6-(2-kloro-5-nitrofenil)-1,5-diazabisiklo(3.1.0)hekzan ise bu enzimin kristal yapısında bulunur.



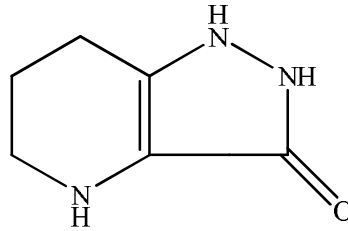
**Şekil 2.20.** 6-(2-kloro-5-nitrofenil)-1,5-diazabisiklo(3.1.0) hekzan

2,4,6-triizopropil-1,3,5-triazabisiklo(3.1.0)hekzan, kemik iliğindeki plazma hücrelerinde meydana gelen kanser olan multimiyeloma hastalığının tedavisinde kullanılan bir inhibitördür.



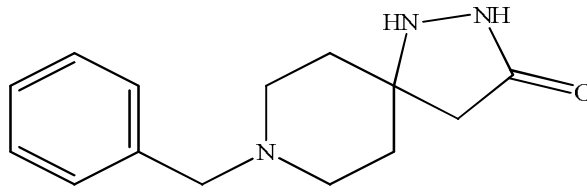
**Şekil 2.21.** 2,4,6-triizopropil-1,3,5-triazabisiklo(3.1.0) hekzan

4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol(4,3-*b*)piridin-3(2*H*)-on, pirazolon, ya da bunun farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzları olan MCP-1 antagonistleri, iltihaplı hastalıklar ya da durumların, ateroskleroz, restenoz, ve immün hastalıkların tedavisinde faydalıdır.



**Şekil 2.22.** 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol(4,3-*b*)piridin-3(2*H*)-on

8-benzil-1,2,8-triazaspiro(4.5)dekan-3-on, “chemokine” reseptörlerine karşı (özellikle CCR5 ve CCR2 reseptörleri) antagonistik aktivite gösterir, ve alerjik hastalıklar, HIV ve AIDS, arteriyoskleroz, nefrit gibi çeşitli iltihap, oto-bağışıklık hastalıklarının tedavi ve/veya önlenmesinde yararlıdır.



**Şekil 2.23.** 8-benzil-1,2,8-triazaspiro(4.5)dekan-3-on

Çalışmamızda kullanılan yöntem ile yukarıda örnekleri verilen heterosiklik yapılı moleküllerin kolay ve hızlı bir şekilde sentezi için alternatif olarak görülebilir.

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Kullanılan Cihaz ve Teknikler

Ürünlerin FT-IR (Fourier Transform Infrared) spektrumları, Perkin Elmer Spektrum One B cihazı ile alınmış, katı bileşikler için ATR (Attenuated Total Reflection) kullanılmış, veriler dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden verilmiştir.

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

Gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) için Hewlett-Packard 5680 model MS dedektör ve Hewlett-Packard 589a model GC, HP-1 (25m, cross-linked fenilmetilsiloksan dolgulu) kapiler kolon ile kullanılmıştır.

GC-MS için kullanılan sıcaklık program: 100 °C'de 5 dakika izotermal, 20 °C/dk ısınma hızı ile 290 °C'ye ısınma ve 290 °C'de 5 dakika izotermal.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) 0.2 mm kalınlığında silika jel ve alümina (nötral) plakalar kullanılmıştır. Kolon kromatografisi çalışmaları 230-400 mesh silika jel ile gerçekleştirilmiştir.

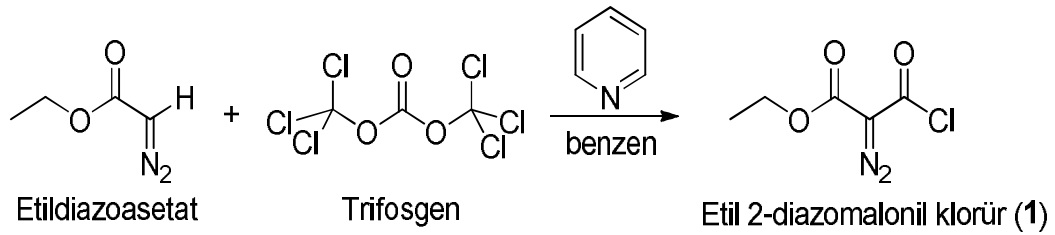
#### 3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Çözücü olarak kullanılan diklorometan, etil asetat, etanol, metanol, dietil eter, benzen Merck, kloroform ve heksan Riedel de Haën firmalarından satın alınmıştır.

Kolon kromatografisi için kullanılan silika jel (silica gel 60, 240-400 mesh) Merck firmasından satın alınmıştır.

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

### 3.3. Etil 2-Diazomalonil Klorür (1) Sentezi



Şekil 3.1. Etil 2-diazomalonil klorür (1) sentezi

Literatürdeki prosedür (Brown ve ark., 1994) takip edildi. 8,4 g (28,3 mmol) trifosgen ve 50 ml susuz benzen, kurutulmuş ve termometre takılmış iki boyunlu bir reaksiyon kabına kondu. Karışım buz banyosunda 0 °C ye soğutuldu ve 0,25 ml (3 mmol) susuz piridin ilave edilerek beyaz çökelti oluşumu gözlemlendi. Bu karışım üzerine 8,05 g (70 mmol, % 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içeren çözüldüden 8,5 ml) etildiazoasetat damla damla ilave edildi. İlave işlemi sırasında iç sıcaklığın 10 °C nin üzerinde olmamasına dikkat edildi. İlave işleminden sonra karışım 20°C sıcaklıkta ve azot atmosferi altında 6 saat karıştırıldı. Oluşan kırmızı renkli çözüldü süzüldü ve düşük basınç altında süzüntünün konsantrasyonu evaporatör kullanılarak arttırıldı. Daha sonra reaksiyona girmeyen trifosgeni uzaklaştırmak için karışıma soğuk pentan eklendi. Bu karışım tekrar süzüldü ve süzüntünün konsantrasyonu dönel buharlaştırıcıda arttırıldı. Ardından gerçekleştirilen vakum damıtmasıyla, 4,9 g açık sarı renkli etil 2-diazomalonil klorür (1) % 39 verimle saf olarak elde edildi.

FT-IR  $\nu$  2120, 1750, 1690 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.30 (q,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 1.29 (t,  $J$  = 5.0Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  167.4, 158.6, 64.2, 62.8, 14.3 ppm.

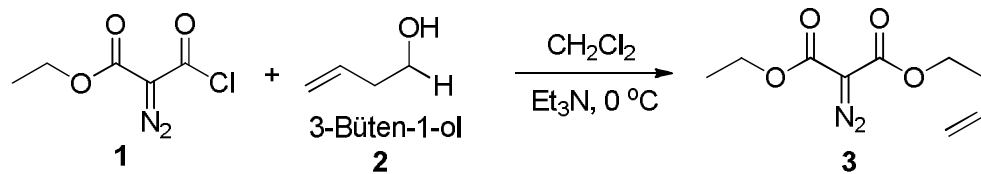


### 3.4. Etil 2-Diazomalonil Klorür (1) ile Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

#### 3.4.1. Alkollerle gerçekleştirilen diazomalonat sentezleri

Termometre yerleştirilmiş kuru reaksiyon balonunda 6 mmol alkol bileşiği (2, 4) 35 ml kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içerisinde çözülerek 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 1,7 ml (12 mmol) susuz trietilamin eklendi. 0°C de 10 dakikalık karıştırmadan sonra 1,06 g (6 mmol) etil 2-diazomalonilklorür (1), 25 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'da çözülerek damla damla reaksiyon balonuna eklendi. Azot atmosferi altında, oda sıcaklığında gerçekleştirilen 2 saatlik karıştırma işleminden sonra elde edilen karışım sırasıyla %1'lik HCl ve doymuş tuz çözeltileri ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü düşük basınç altında uçuruldu. Elde edilen ham karışıma, istenen ürünü ayırmak üzere silika jel kolon kromatografisi uygulandı.

##### 3.4.1.1. 1-Büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi

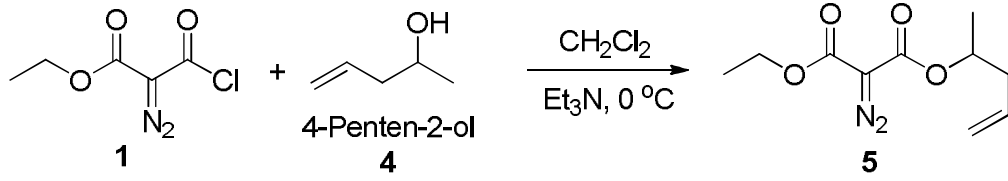


Şekil 3.2. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi

3-büten-1-ol bileşiği (2) ile bölüm 3.4.1'de verilen genel reçete uygulanarak 0,77 g ürün (3) % 73 verimle sarı yağ olarak elde edildi (Şekil 3.2).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 160.9, 133.5, 117.5, 64.4, 61.6, 33.1, 14.3 ppm.

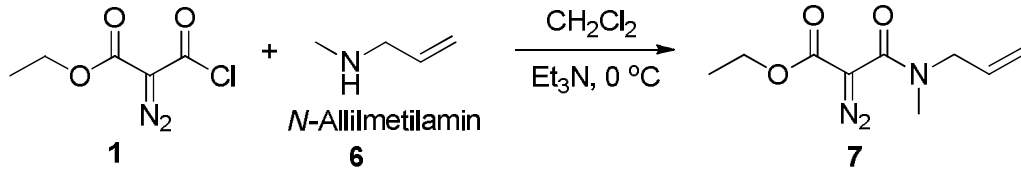
### 3.4.1.2. 1-Etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi



Şekil 3.3. 1-etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi

4-penten-2-ol bileşiği (4) ile bölüm 3.4.1’de verilen genel reçete uygulanmış fakat kolon kromatografisi sonrasında elde edilen fraksiyonlar incelendiğinde ürün oluşumu gözlenememiştir (Şekil 3.3).

### 3.4.2 Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi

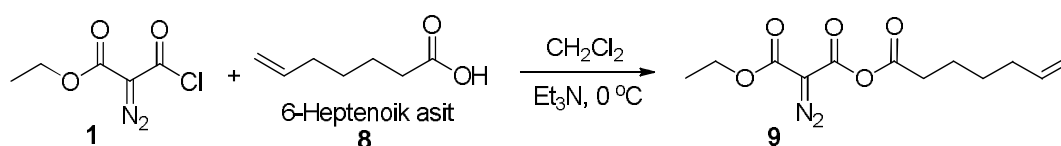


Şekil 3.4. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi

Termometre yerleştirilmiş kuru reaksiyon balonuna 35 ml kuru  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konuldu. Sıcaklık  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ’ye getirildikten sonra 0,48 ml (5 mmol) *N*-allilmetilamin (6) ve ardından 0,68 ml (49 mmol, 0,49 g) susuz trietilamin eklendi.  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ’de 10 dakika karıştırıldıktan sonra 25 ml kuru  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ’de çözülmüş 0,8 g (4,5 mmol) etil 2-diazomalonilklorür (1) damla damla sisteme eklendi. Ekleme işleminden sonra sistem  $\text{N}_2$  gazı altında ve oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. İşlem sonunda karışım % 1’lik HCl ve doygun tuz çözeltileri ile yıkandı. Daha sonra karışım  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurularak düşük basınçta konsantrasyonu artırıldı. Elde edilen ham karışıma silika jel kolon kromatografisi uygulanarak 0,54 g ürün 1 (7a):1,15 (7b) oranında izomer karışımı olarak toplam % 67 verimle sarı renkli yağ olarak elde edildi (Şekil 3.4).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), izomer 7a:  $\delta$  5.87 - 5.72 (m, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.96 - 3.94 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H) ppm. İzomer 7b:  $\delta$  5.87 - 5.72 (m, 1H), 5.24 - 5.19 (m, 2H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (dd,  $J = 5.5 / 1.3$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H) ppm.

### 3.4.3. 2-Diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi

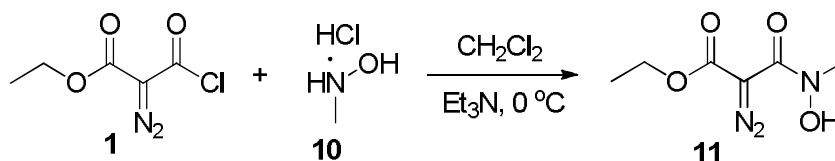


**Şekil 3.5.** 2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi

Kurutulmuş ve termometre ile donatılmış iki boyunlu tepkime kabına 35 ml susuz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konuldu ve 0,52 ml (3,7 mmol) 6-heptenoik asit (8) eklendi. Karışım  $0^\circ\text{C}$ 'ye soğutulduktan sonra sisteme 0,85 g (7,4 mmol, 1,16 ml) trietilamin eklenerek 10 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra sisteme 25 ml susuz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  içerisinde çözülmüş 0,65 g (3,7 mmol) etil 2-diazomaloniklorür (1) damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi sonrasında sistem oda sıcaklığına çıkartılarak 2 saat karıştırıldı. İşlem sonunda karışım % 1'lik HCl ve doymuş tuz çözeltileri ile yıkandı. Ardından karışım  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve düşük basınçta konsantrasyonu arttırıldı. Elde edilen ham karışıma, istenen ürünü (9) elde etmek üzere silika jel kolon kromatografisi uygulandı. Ürün (9) 6-heptenoik asit (8) ile birlikte izole edilebildi (Şekil 3.5).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)

### 3.4.4. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (**11**) sentezi

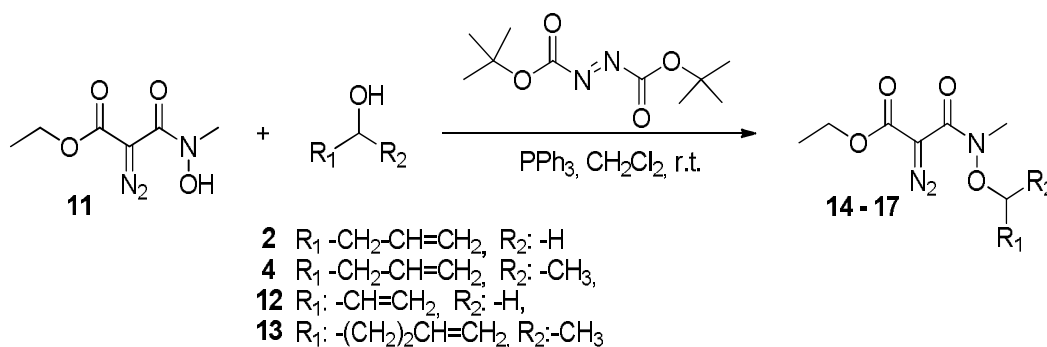


Şekil 3.6. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (**11**) sentezi

Termometre yerleştirilmiş kuru reaksiyon balonuna 6 mmol *N*-metilhidroksilaminhidroklorür (**10**) ve 35 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konuldu. Karışım 0 °C'ye soğutuldu ve üzerine 1,7 ml (12 mmol) susuz trietilamin eklendi. 0 °C'de 10 dakikalık karıştırmadan sonra 1,06 g (6 mmol) etil 2-diazomaloniklorür (**1**), 25 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'da çözülerek damla damla tepkime kabına eklendi. Daha sonra karışım oda sıcaklığına çıkartıldı. Azot atmosferi altında 1 saatlik karıştırma işleminden sonra karışım sırasıyla % 1'lik HCl ve doygun tuz çözeltileri ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücüsü düşük basınç altında çözücü uçuruldu. Elde edilen ham karışıma, istenen ürünü ayırmak üzere silika jel kolon kromatografisi uygulandı. 0,61 g ürün (**11**) turuncu renkli yağ olarak % 54 verim ile elde edildi (Şekil 3.6).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.7, 161.9, 62.5, 36.6, 14.2 ppm.

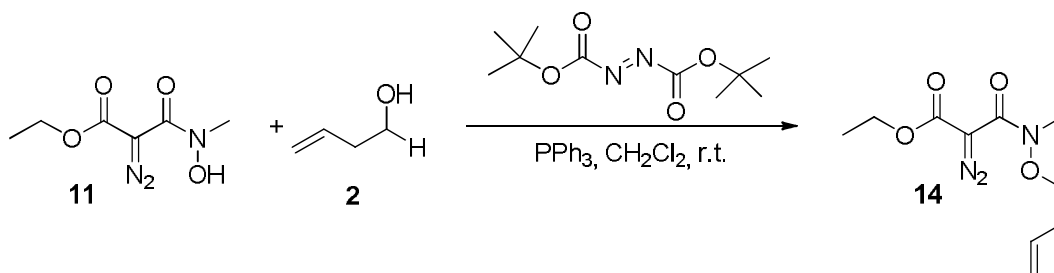
### 3.5. Mitsunobu Reaksiyonlarına Ait Genel Reçete



Şekil 3.7. Mitsunobu reaksiyonlarına ait genel reçete

Kuru bir reaksiyon balonuna 1,03 g (5,5 mmol) etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (**11**) alınarak 35 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'da çözüldü. Elde edilen çözeltiye 6 mmol alkol bileşiği (**2**, **4**, **12**, **13**) ve ardından 10 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'da çözülmüş 1,57 (6 mmol) triphenilfosfin eklendi. Son olarak 10 ml susuz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>'da çözülmüş 1,38 g (6 mmol) di-*ter*-butil azodikarboksilat bileşiği 15 dk içinde damla damla sisteme eklenerek karışım 24 saat boyunca azot atmosferi altında karıştırıldı. 24 saat sonunda çözücü düşük basınç altında uçurularak ham karışıma istenilen ürünleri elde etmek amacıyla silika jel kolon kromatografisi uygulandı (Şekil 3.7).

### 3.5.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) sentezi

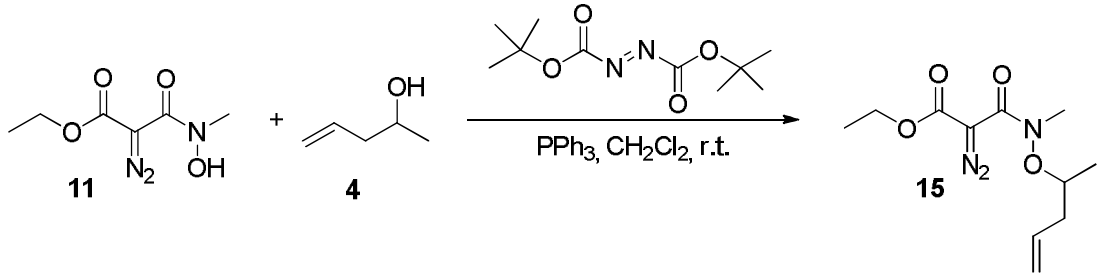


**Şekil 3.8.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) sentezi

3-Büten-1-ol bileşiği (**2**) ile bölüm 3.5'te verilen genel reçete uygulanarak 0,98 g ürün (**14**) % 71 verimle sarı yağ olarak elde edildi (Şekil 3.8).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 -5.73 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.38 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5, 160.9, 133.2, 117.6, 73.2, 61.6, 34.4, 32.0, 14.3 ppm.

### 3.5.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) sentezi

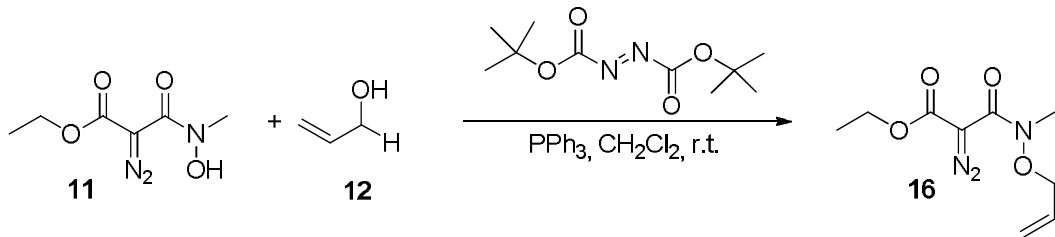


Şekil 3.9. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) sentezi

4-Penten-2-ol bileşiği (4) ile bölüm 3.5'te verilen genel reçete uygulanarak 0,65 g ürün (15) % 47 verimle sarı yağ olarak elde edildi (Şekil 3.9).

FT-IR  $\nu$  2979, 2122, 1732, 1652, 1370, 1290  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 -5.72 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.8, 161.0, 133.0, 118.3, 79.4, 61.7, 38.8, 32.2, 23.4, 14.4 ppm.

### 3.5.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi

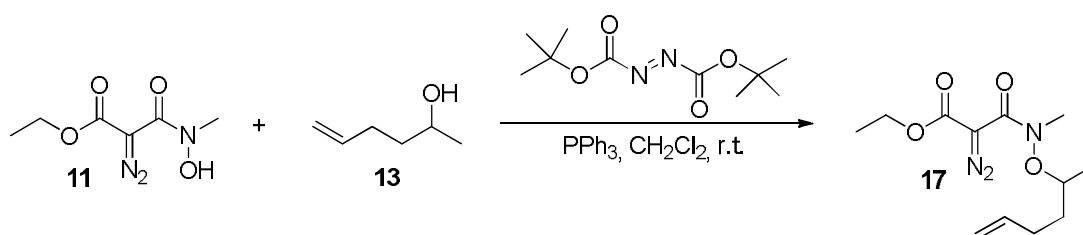


Şekil 3.10. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi

Allil alkol (12) ile bölüm 3.5'te verilen genel reçete uygulanarak 0,73 g ürün (16) % 53 verimle sarı yağ olarak elde edildi (Şekil 3.10).

FT-IR  $\nu$  2982, 2119, 1727, 1645, 1369  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.94 - 5.86 (m, 1H), 5.39-5.32 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5, 161.1, 130.6, 121.3, 75.1, 61.6, 34.8, 14.2 ppm.

### 3.5.4. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) sentezi

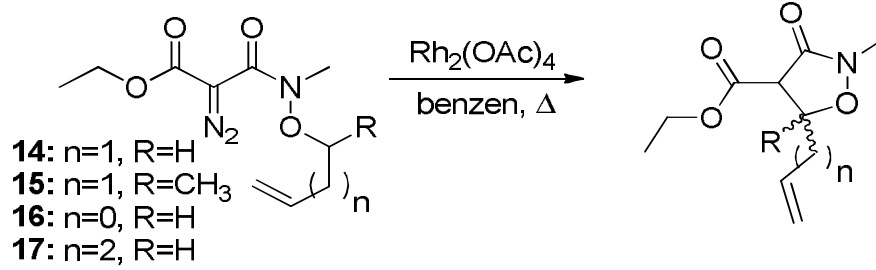


**Şekil 3.11.** Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) sentezi

5-Heksen-2-ol (13) ile bölüm 3.5'te verilen genel reçete uygulanarak 0,97 g ürün (17) % 70 verimle sarı yağ olarak elde edildi (Şekil 3.11).

FT-IR  $\nu$  2978, 2120, 1727, 1642, 1367, 1284  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 2H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.16 - 2.12 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.7, 161.0, 137.3, 115.3, 79.0, 63.3, 61.5, 35.8, 33.4, 29.4, 17.9, 14.3 ppm.

### 3.6. Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> Katalizörlüğünde Gerçekleştirilen Diazo Reaksiyonları



Şekil 3.12. Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> katalizörlüğünde gerçekleştirilen diazo reaksiyonu

Oldukça kuru, üç boyunlu bir reaksiyon balonuna azot atmosferi altında 0,5 mmol diazo fonksiyonu içeren bileşikler (**14** – **17**) alınarak 15 ml benzende çözüldü. Ardından katalitik miktarda Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> katalizörü eklenerek sistem, geri soğutucu altında 5 saat boyunca benzenin kaynama sıcaklığında karıştırıldı. 5 Saatin sonunda sistem soğutulduktan sonra benzen dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak ham karışıma silika jel kolon kromatografisi uygulandı (Şekil 3.12).

#### 3.6.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) ile diazo reaksiyonu

Bölüm 3.6'da verilen reçete etil 3-[(3-Büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) ile gerçekleştirildi. TLC'de tek ürün oluşumu gözlemlendi ve kolon kromatografisi ile sonrasında 0,33 g koyu sarı renkli yağ şeklinde ürün (**18**) % 35 verim ile elde edildi.

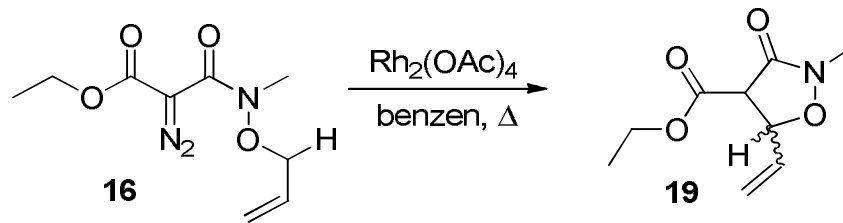
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.22 – 5.18 (m, 2H), 4.84 (dt, *J* = 9.5 / 6.1 Hz 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.52 – 2.47 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.



### 3.6.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) ile diazo reaksiyonu

Bölüm 3.6'da verilen reçete etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (15) ile gerçekleştirildi. TLC'de ürün oluşumu gözlemlendikten sonra yapılan kolon kromatografisinde beklenen ürün/ürünler izole edilemedi.

### 3.6.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu

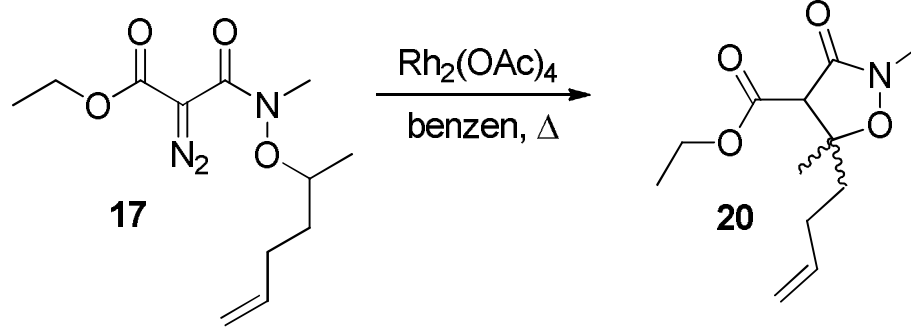


**Şekil 3.13.** Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile diazo reaksiyonu

Bölüm 3.6.'da verilen reçete etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) ile gerçekleştirildi. TLC'de tek ürün oluşumu gözlemlendi ve kolon kromatografisi ile sonrasında 0,31 g koyu sarı renkli yağ şeklinde ürün (19) % 42 verim ile elde edildi (Şekil 3.13).

FT-IR  $\nu$  3000, 1717, 1666, 1369  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 – 5.88 (m, 1H), 5.51 (dt,  $J = 17.2 / 1.0$  Hz, 1H), 5.42 (dt,  $J = 10.4 / 0.9$  Hz, 1H), 5.21 (ddt,  $J = 10.0 / 6.9 / 0.9$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.7, 166.5, 132.2, 121.1, 81.2, 62.2, 55.2, 31.9, 14.1 ppm.

### 3.6.4. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu



**Şekil 3.14.** Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu

Bölüm 3.6'da verilen reçete etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile gerçekleştirildi. TLC'de tek ürün oluşumu gözlemlendi ve kolon kromatografisi ile sonrasında 0,41 g koyu sarı renkli yağ şeklinde ürün (20) % 42 verim ile elde edildi (Şekil 3.14).

FT-IR  $\nu$  2981, 1725, 1632, 1364  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 – 5.77 (m, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.44 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.5, 165.5, 134.2, 120.3, 80.3, 63.5, 62.3, 39.0, 31.9, 25.3, 21.8, 14.1 ppm.

### 3.6.5. Benzaldehit varlığında $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ile gerçekleştirilen diazo reaksiyonu

Oldukça kuru, üç boyunlu bir reaksiyon balonuna azot atmosferi altında 0,06 mL (2 mmol) benzaldehit alınarak 15 ml benzende çözüldü. Üzerine katalitik miktarda  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  katalizörü eklenerek sistem, geri soğutucu altında benzenin kaynama sıcaklığında karıştırılmaya başlandı. Ardından 5 mL benzende çözülmüş 0,13 g (0,5 mmol) diazo bileşiği (5) reaksiyon balonuna damla damla eklendi. Benzen sıcaklığında 5 saat karıştırıldıktan sonra sistem soğutulularak benzen, dönel

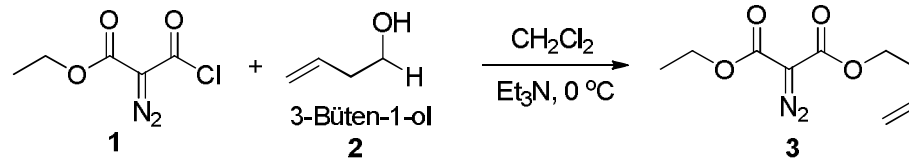
buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ancak gerçekleştirilen TLC uygulamasında herhangi bir ürün oluşumuna rastlanmadı.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Alkollerle Gerçekleştirilen Diazomalonat Sentezleri

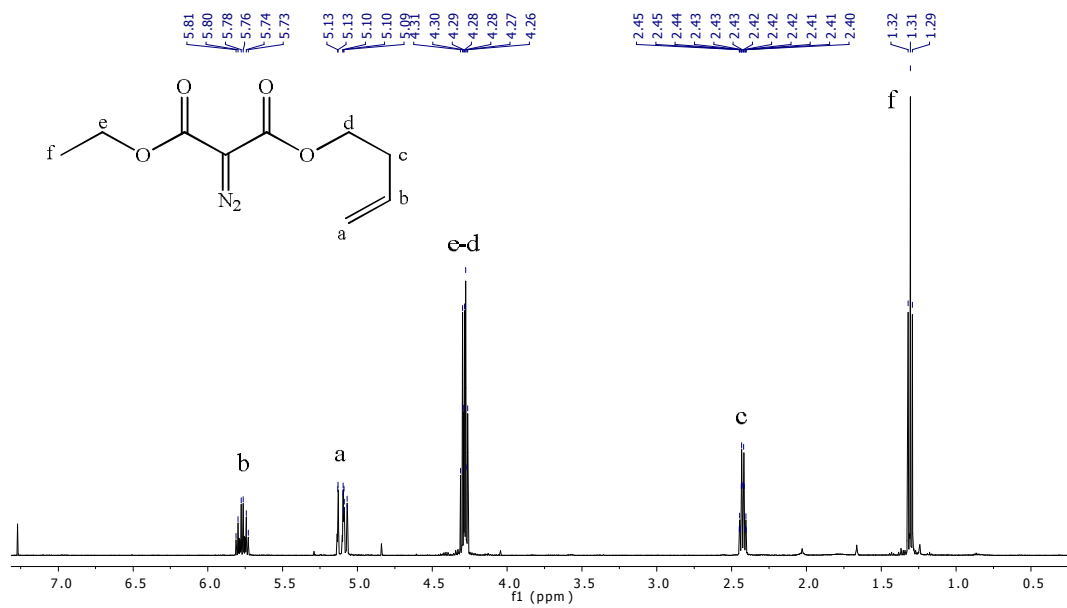
Etil 2-diazomalonil klorür, alkollerle kolaylıkla ester oluşturabildiği için alken fonksiyonu içeren alkollerle reaksiyona sokularak yapıya alken fonksiyonu eklenmesi mümkün olmuştur. Yapıdaki alken fonksiyonunun amacı bileşik üzerinde bulunan diazo fonksiyonu üzerinden Rh(II) katalizörü varlığında intramoleküler (molekül içi) katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek heterosiklik bileşik eldesidir. Aynı zamanda zincir uzunluğu farklı alkoller kullanılarak bunun reaksiyon mekanizmasına etkisi incelenmek istenmektedir.

#### 4.1.1. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi değerlendirilmesi

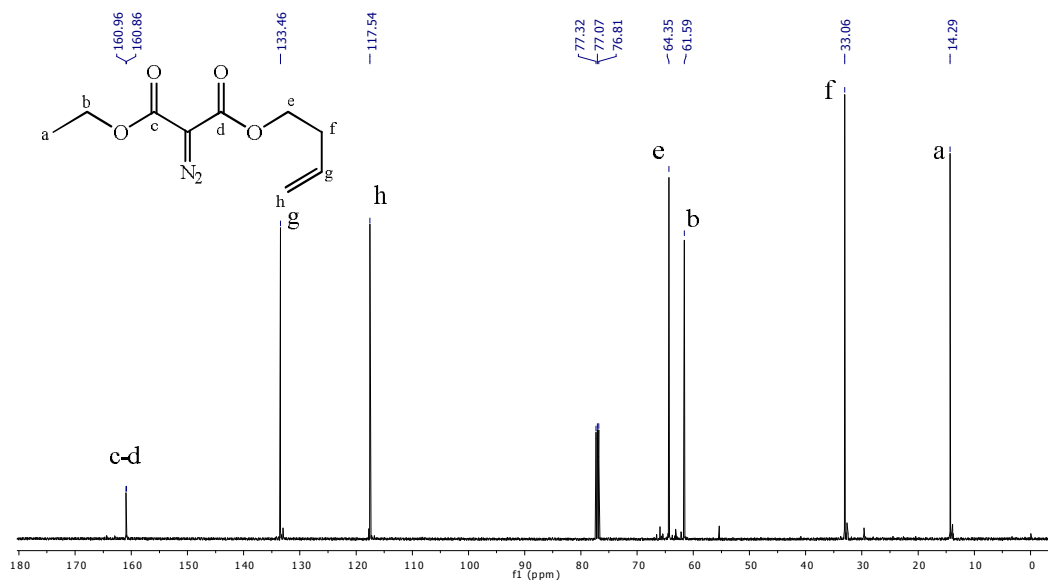


Şekil 4.1. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon sonrasında beklendiği şekilde 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat (3) elde edilmiştir (Şekil 4.1). Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileriyle aydınlatılmıştır (Şekil 4.2 ve 4.3).

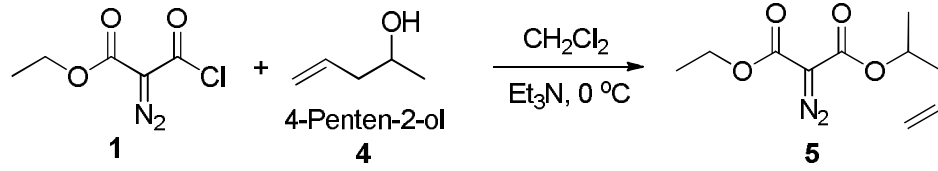


Şekil 4.2. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat'ın (3)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil 4.3. 1-büt-3-en-1-il 3-etil 2-diazomalonat'ın (3)  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

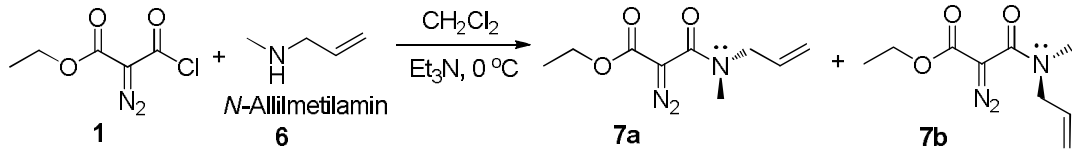
#### 4.1.2. 1-etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi değerlendirilmesi



Şekil 4.4. 1-etil 3-pent-4-en-2-il 2-diazomalonat (5) sentezi

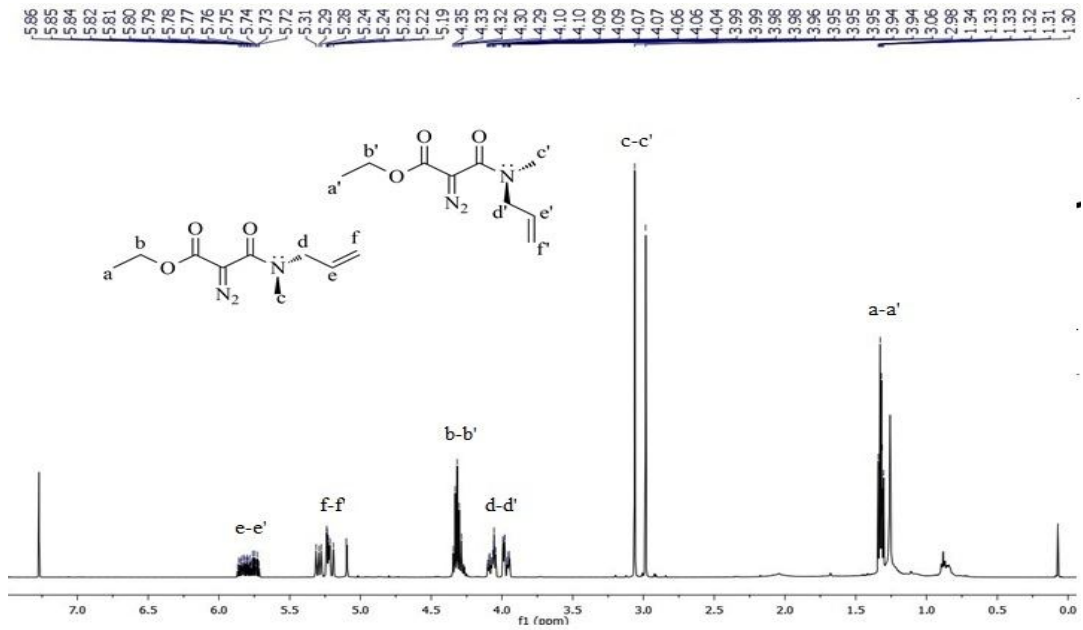
Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.4) sonrasında yapılan TLC uygulamasında etil 2-diazomaloniklorür (1) ün tükendiği ve farklı bir ürün olduğu gözlenmiş fakat ürünü ayırmak için yapılan kolon kromatografisi uygulaması sonrasında elde edilen fraksiyonlarda beklenen ürüne rastlanmamıştır. Üç defa tekrarlanan reaksiyonda aynı sonuca rastlanması ürünün yeteri kadar kararlı olmadığını ya da istenen ürünün oluşmadığını göstermektedir.

#### 4.2. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) Sentezi Değerlendirmesi



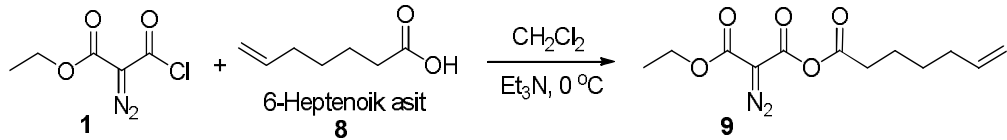
Şekil 4.5. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.5) sonrasında etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (7) oranları 1:1,5 olan iki stereoisomer halinde elde edilmiştir. Ürünün yapısı <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisiyle aydınlatılmıştır (Şekil 4.6). Ancak stereoisomerlerden hangisinin daha çok tercih edilen izomer olduğu anlaşılamamıştır. Reaksiyon sonrasında iki farklı stereoisomer oluşumu beklenen bir durumdur. Çünkü azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftleri, sp<sup>3</sup> hibritleşmiş azot içeren yapıların bozulmuş tetrahedral yapıda olmasını sağlar. Bu durumda azota bağlanan farklı grupların önde ya da arkada oluşuna göre iki farklı stereoisomer yapısından bahsedilir.



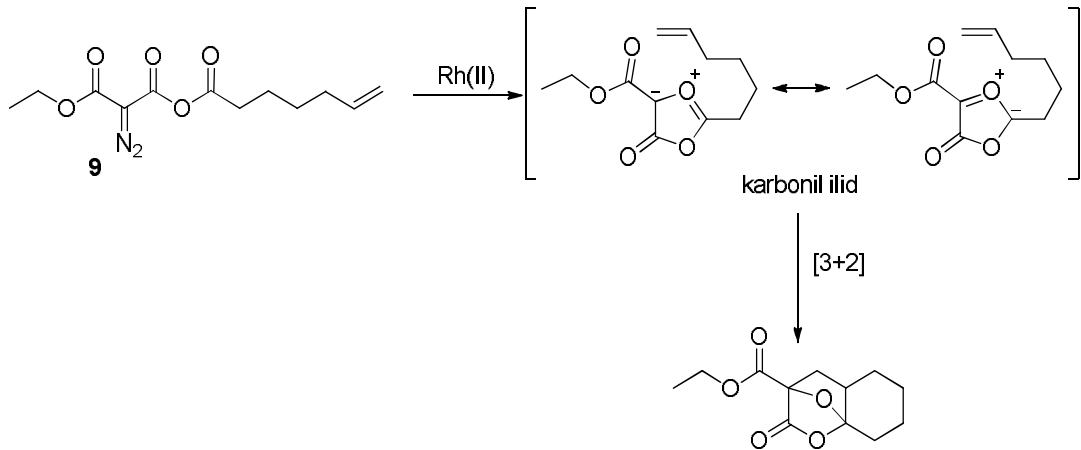
Şekil 4.6. Etil 3-[allil(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat'ın (7) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### 4.3. 2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) Sentezi Değerlendirmesi



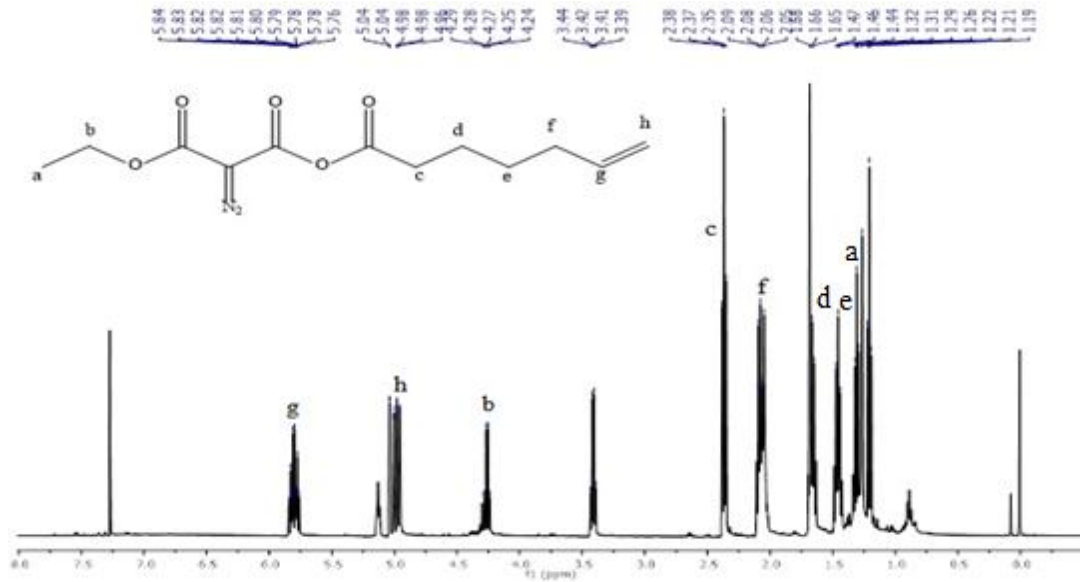
Şekil 4.7. 2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezi

2-diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit (9) sentezinin (Şekil 4.7) gerçekleştirilmesindeki amaç diazo fonksiyonuna uygun mesafedeki karbonil grubu üzerinden karbonil ilid oluşturması sonrasında molekül üzerindeki çift bağ ile [3+2] siklokatalıma reaksiyonu verecek bir yapı oluşturmaktır (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Ürün 9 ile yapılması hedeflenen [3+2] siklokatalıma reaksiyonu

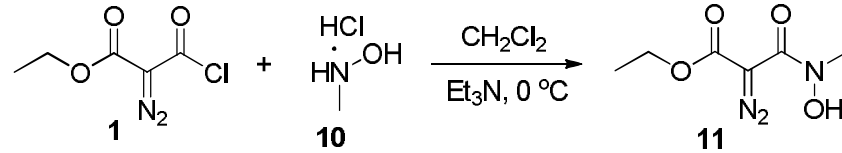
Ancak oluşan yapı bir anhidrit olduğu için katalitik ortamda reaksiyon şartlarına dayanıp dayanmayacağı bilinmemektedir. Ürünü izole etmek için yapılan kolon kromatografisi sonrasında ürünün oluştuğu fakat çıkış bileşiği olan 6-heptenoik asitten modifiye olduğu düşünülen bir safsızlıkla birlikte geldiği gözlenmiştir (Şekil 4.9). Reaksiyon tekrarlanıp ürün tek başına izole edilebilirse katalitik reaksiyon denenecektir.



**Şekil 4.9.** 2-Diazo-3-etoksi-3-oksopropanoik 6-heptenoik anhidrit'in (9)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

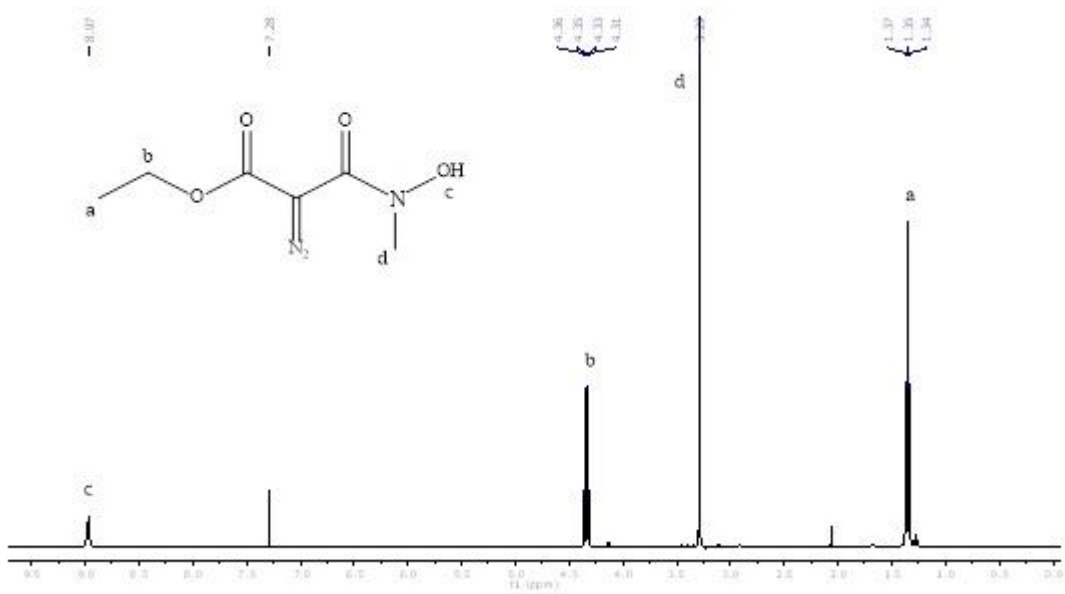


#### 4.4. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) Sentezi Değerlendirmesi

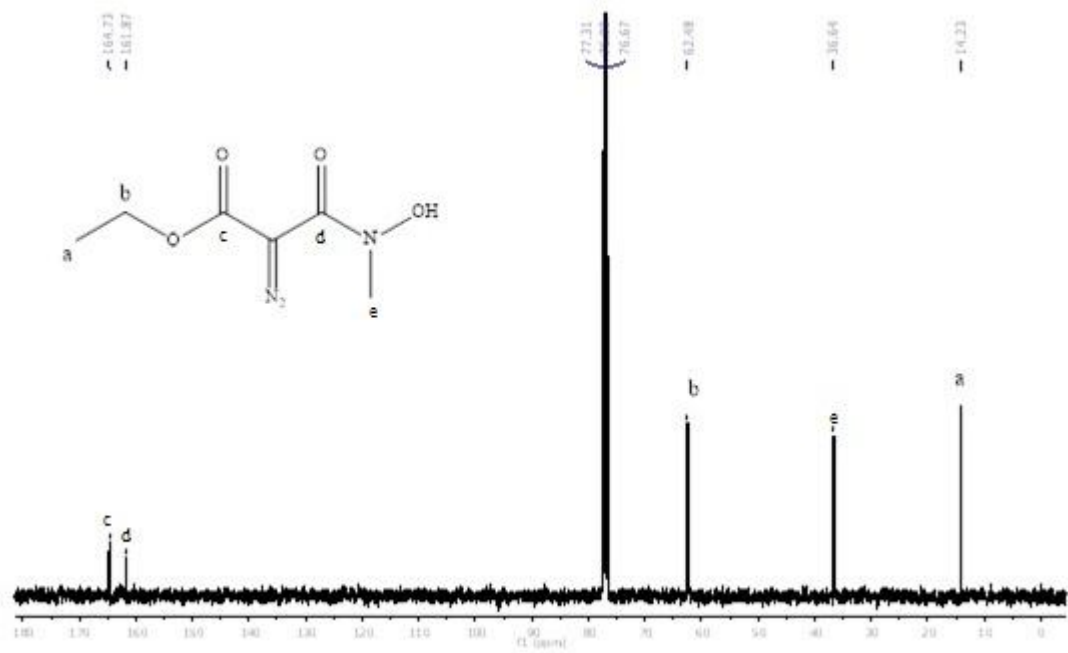


Şekil 4.10. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) sentezi

*N*-Metil hidroksilamin hidroklorür ile kolaylıkla gerçekleştirilen bu reaksiyonda (Şekil 4.10) elde edilen ürün **11** bir sonraki aşamada Mitsunobu Reaksiyonu ile N-O içeren yapıların sentezi için kullanılmıştır. Ürün (**11**)'ün analizi <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri ile yapılmış olup elde edilen sonuçlar beklenen ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.11 ve 4.12).



Şekil 4.11. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat'ın (11) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

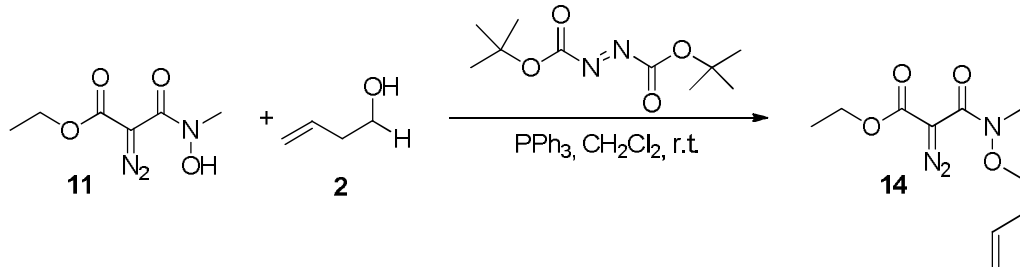


Şekil 4.12. Etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat'ın (11) <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

#### 4.5. Mitsunobu Reaksiyonları

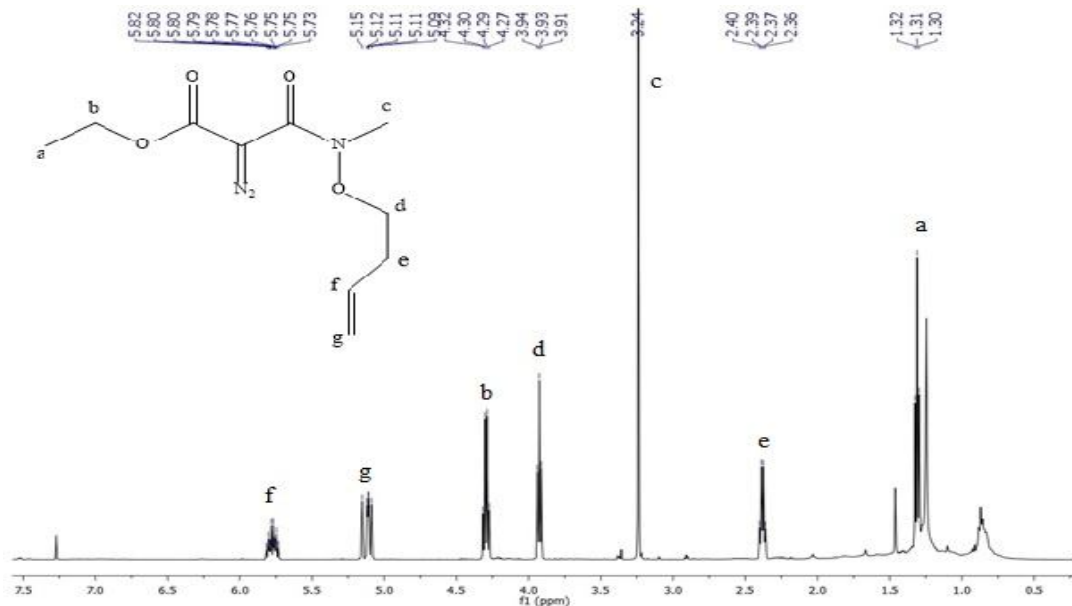
Orijinal Mitsunobu Reaksiyonu azodikarboksilat türevleri ve trifenilfosfin varlığında primer ya da sekonder alkollerle karboksilli asitlerin reaksiyonu ile gerçekleştirilir (Mitsunobu ve ark., 1967). Sentezlenmiş olan etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11) da bir karboksilli asit türevi olarak düşünülüp alkollerle reaksiyon vermesi beklenmiştir. Mitsunobu reaksiyonlarında kullanılan nükleofilik karakterdeki trifenilfosfinin, elektrofilik karakterdeki diazo grubu ile istenmeyen bir reaksiyon (Alder ve ark., 1998) verebileceği de göz önünde bulundurulmuştur. Ancak reaksiyonların sonuçları incelendiğinde diazo grubunun korunduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi reaksiyonlarda kullanılan etil 2-diazo-3-[hidroksi(metil)amino]-3-oksopropanoat (11)'ın diazo grubunun iki karbonil fonksiyonu arasında kalarak daha kararlı halde bulunmasıdır.

#### 4.5.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) sentezi değerlendirilmesi

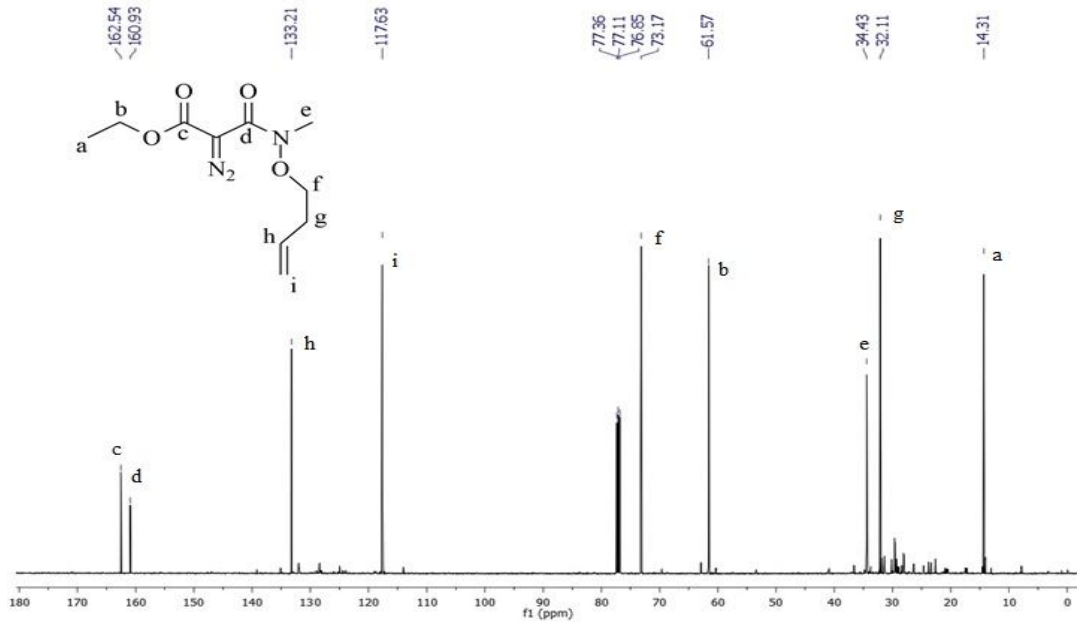


**Şekil 4.13.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.13) sonucunda etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) % 71 verimle elde edilmiş ve analizi <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri ile yapılarak elde edilen sonuçlar beklenen ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.14 ve 4.15).

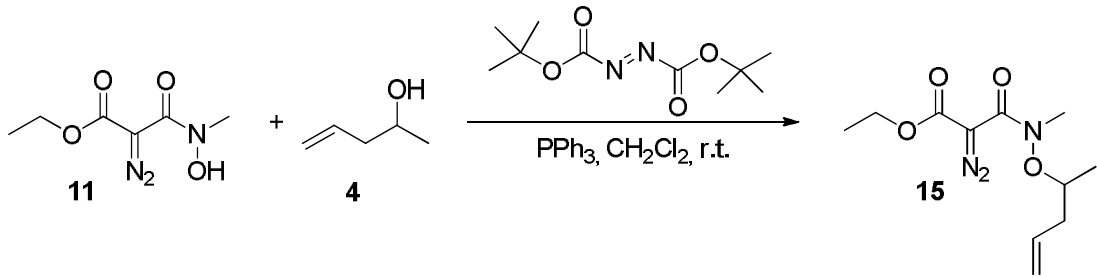


**Şekil 4.14.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat'ın (14) <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



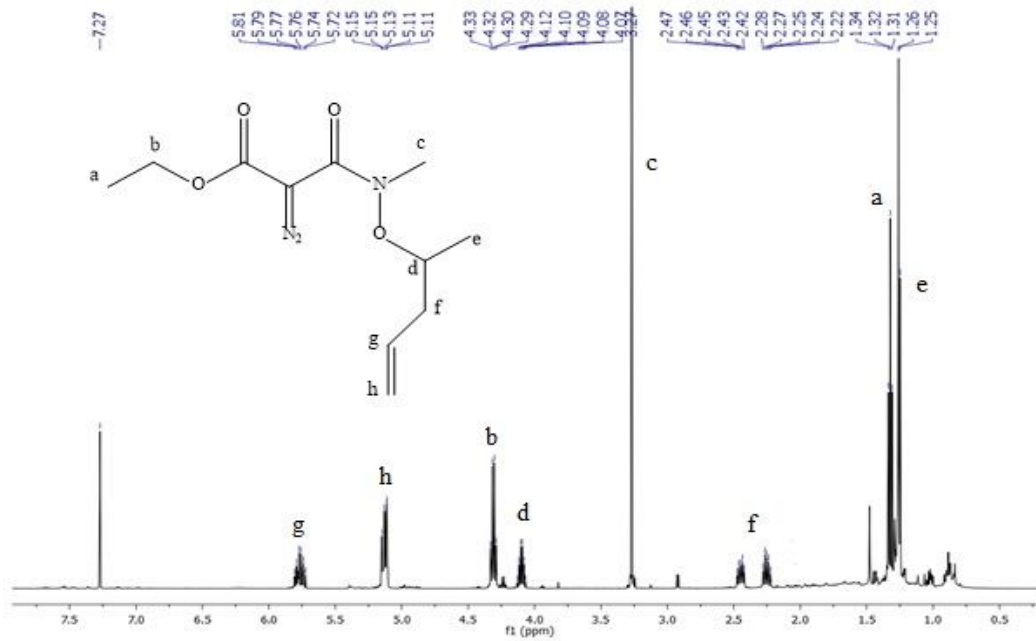
**Şekil 4.15.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat'ın (**14**)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

#### 4.5.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (**15**) sentezi değerlendirmesi

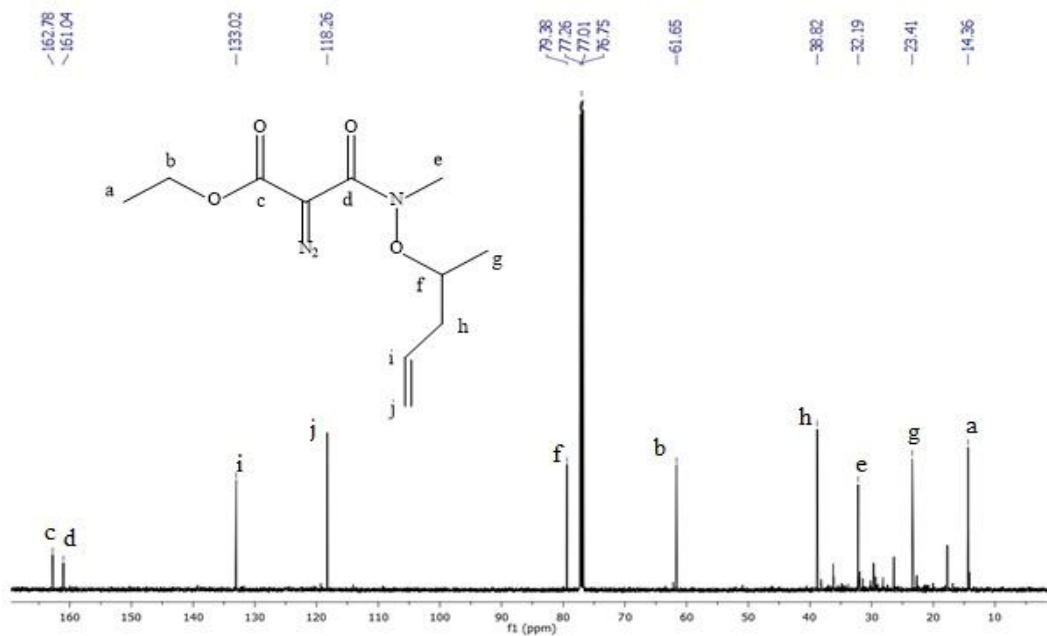


**Şekil 4.16.** Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (**15**) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.16) sonucunda etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (**15**) % 47 verimle elde edilmiş ve analizi  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopileri ile yapılarak elde edilen sonuçlar beklenen ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.17 ve 4.18).

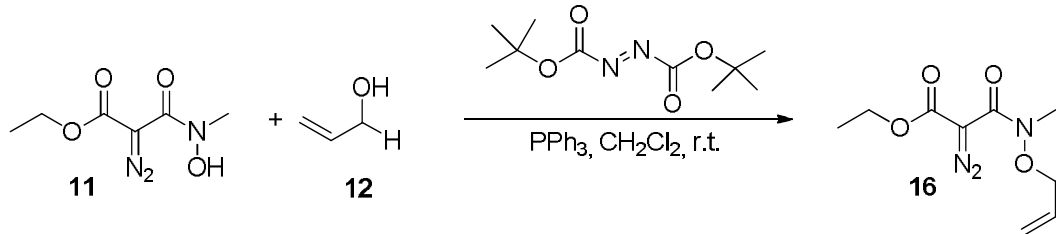


Şekil 4.17. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat'ın (15)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



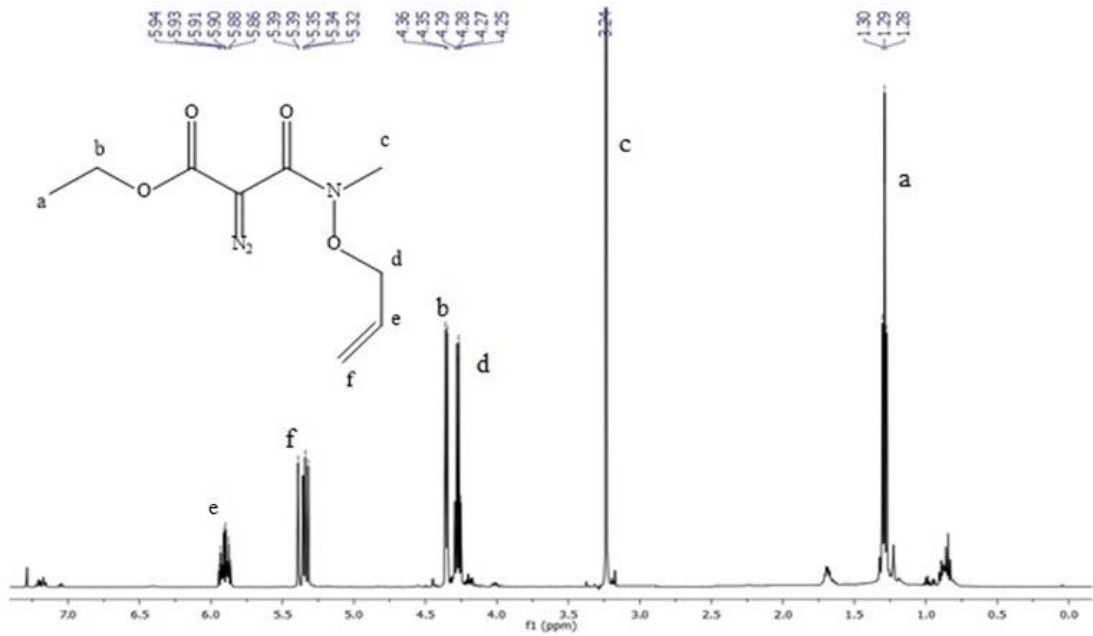
Şekil 4.18. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat'ın (15)  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

### 4.5.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi değerlendirilmesi

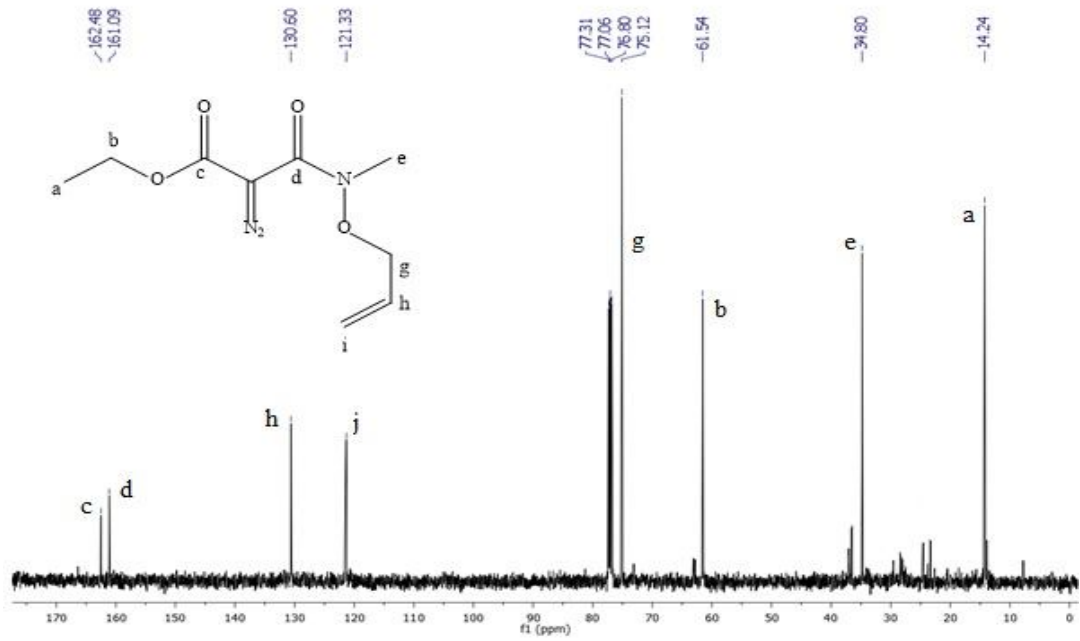


Şekil 4.19. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.19) sonucunda etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16) % 53 verimle elde edilmiş ve analizi <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri ile yapılarak elde edilen sonuçlar beklenen ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.20 ve 4.21).

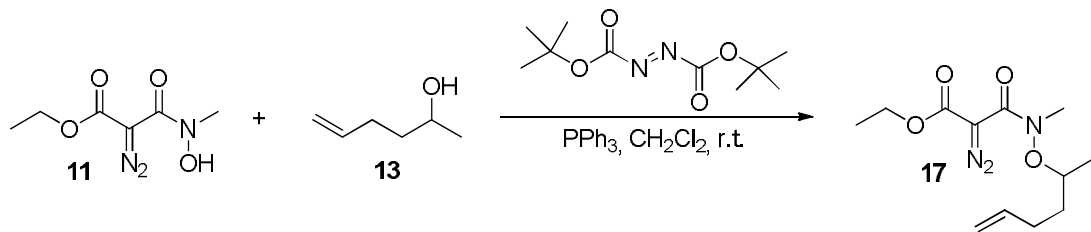


Şekil 4.20. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (16)'m <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



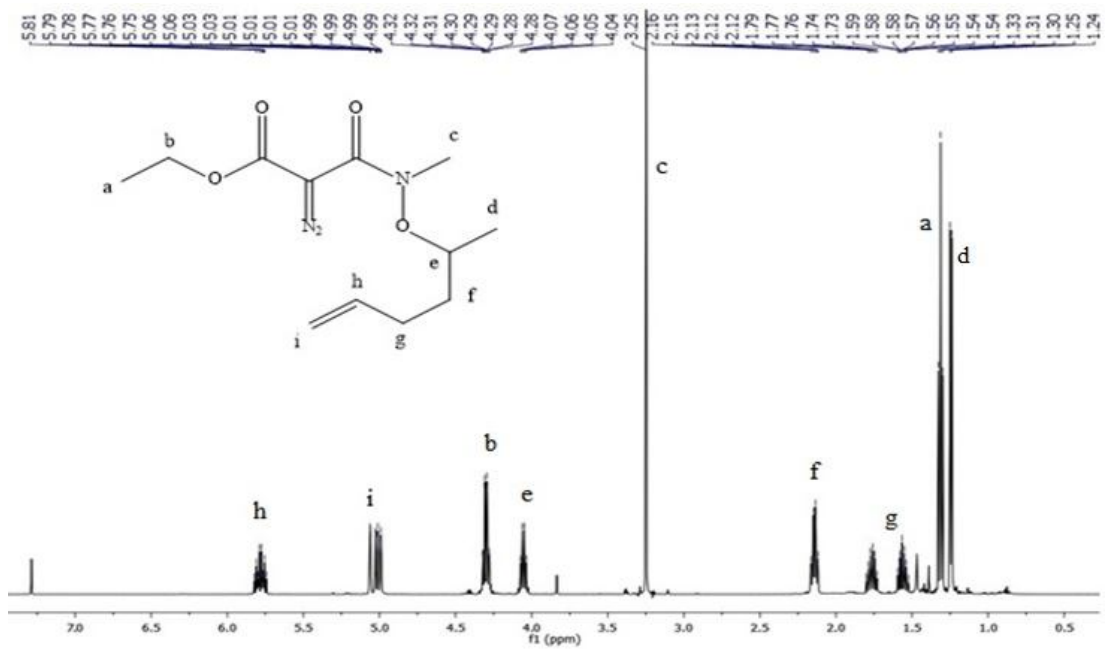
**Şekil 4.21.** Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**16**)'ın  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### 4.5.4. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (**17**) sentezi değerlendirilmesi

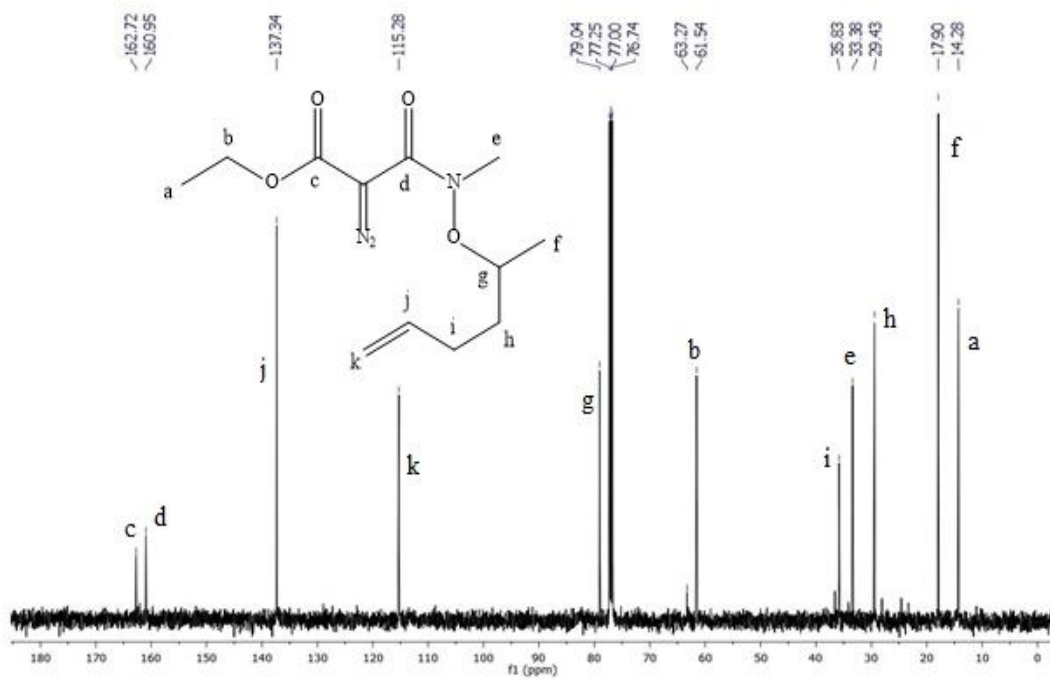


**Şekil 4.22.** Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (**17**) sentezi

Gerçekleştirilen reaksiyon (Şekil 4.22) sonucunda etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksil)(metil)amino]-3-oksopropanoat (**17**) % 70 verimle elde edilmiş ve analizi  $^1\text{H}$ -ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopileri ile yapılarak elde edilen sonuçlar beklenen ile uyumlu bulunmuştur (Şekil 4.23 ve 4.24).



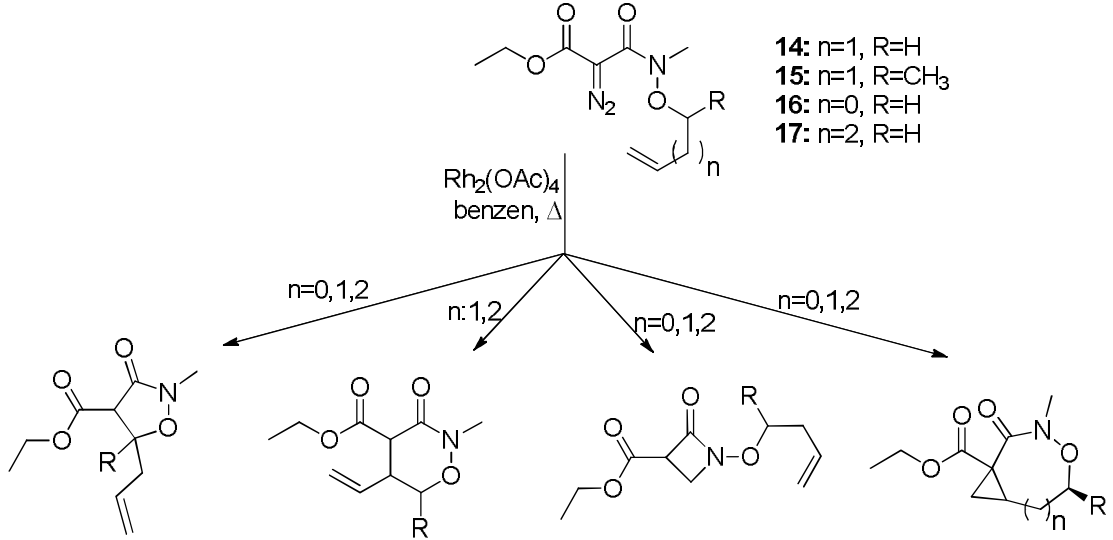
Şekil 4.23. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat'ın (17)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil 4.24. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat'ın (17)  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu



#### 4.6. $Rh_2(OAc)_4$ Katalizörlüğünde Gerçekleştirilen Diazo Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi

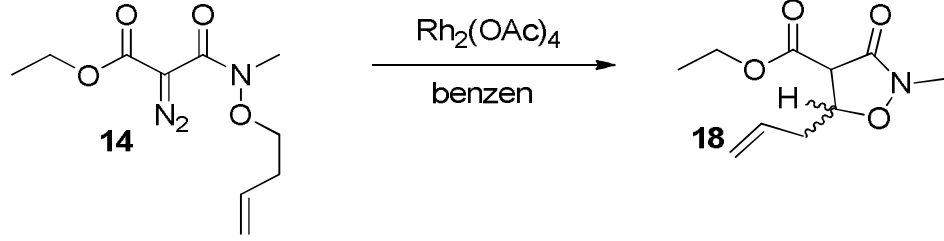


**Şekil 4.25.** N-O içeren yapıların (14-17) katalitik diazo reaksiyonlarında oluşabilecek ürünler

Mitsunobu Reaksiyonları sonucu sentezlenen ve N-O yapısı içeren bileşiklerin (14-17)  $Rh_2(OAc)_4$  katalizörü varlığında reaksiyonları incelenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucu beklenen temel ürünler siklopropan türevleri veya C-H arayagirme reaksiyonu sonucu oluşabilecek ürünler olabilir (Şekil 4.25).

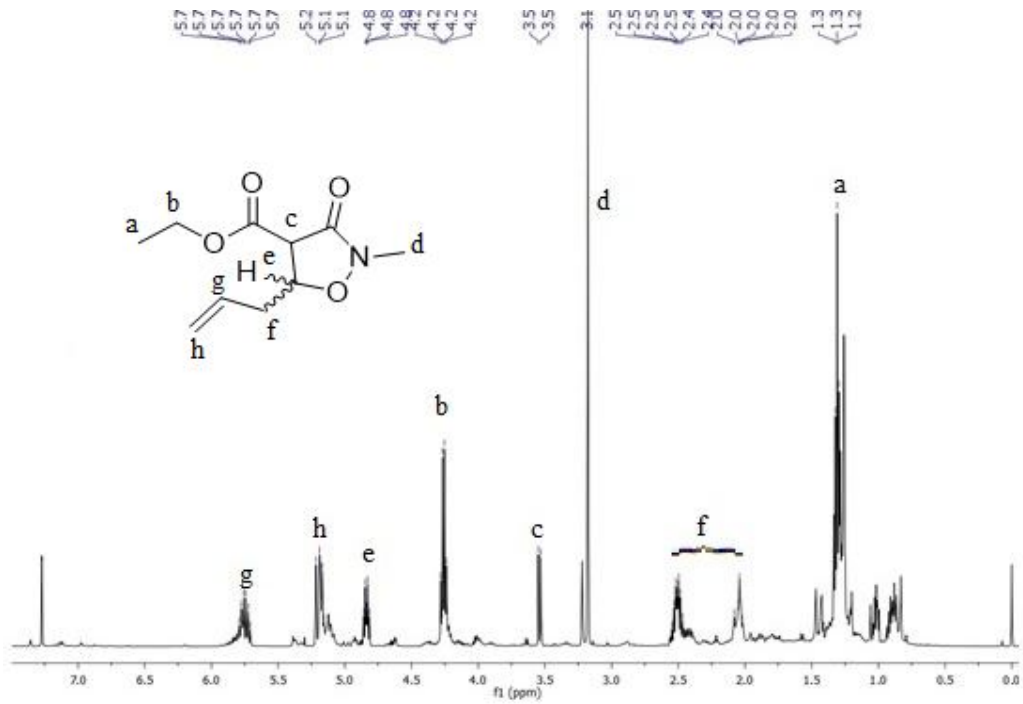
$Rh_2(OAc)_4$  katalizörü varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlara ait literatür incelemesi yapıldığında beş üyeli halkaların oluşabildiği C-H arayagirme reaksiyonlarının tercih edildiği gözlenmektedir. Ayrıca oksijen (alkoksidedeki) ve azot (amindeki) atomları gibi elektron verici atomlara komşu karbonların C-H arayagirme reaksiyonu için tercih edilen karbonlar olduğu bilinmektedir (Padwa ve Krumpke, 1992; Padwa ve Austin, 1994; Ye ve McKervey, 1994). Yapılan reaksiyonlarda da ürün oluşumlarının literatür verileriyle örtüştüğü ve sadece C-H arayagirme reaksiyonları sonucu beş üyeli halkaların oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyonlar sonrasında siklopropan türevlerine rastlanmamıştır.

**4.6.1. Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (14) ile diazo reaksiyonu değerlendirilmesi**



**Şekil 4.26.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) ile diazo reaksiyonu

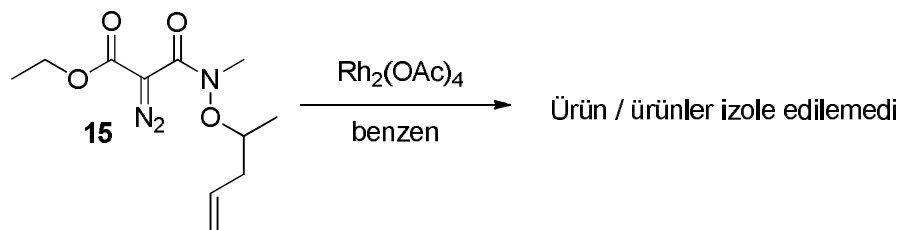
Reaksiyon sonrasında elde edilen tek ürünün C-H arayagirme reaksiyonu sonucu oluşan beş üyeli heterosiklik yapı (**18**) olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.26). Başka bir ürün oluşumuna rastlanmamıştır ve ürün tek stereoizomer halinde elde edilmiştir. Ürünün yapısının aydınlatılmasındaki en büyük ipucu <sup>1</sup>H-NMR’da 3.54 ppm’de gözlenen tek protonluk dublet ve 4.84 ppm’de gözlenen tek protonluk dubletin tripleti piklerdir. Oluşması olası hiçbir yapıda sinyallerin bu şekilde gözlenmesi mümkün değildir. Spektrumda 5.5 ve 6 ppm civarındaki multiplerin gözlenmesi ise yapıdaki çift bağın korunduğu ve ürünün siklopropan türevi olmayacağını göstermektedir (Şekil 4.27).



**Şekil 4.27.** Etil 3-[(3-büten-1-iloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**14**) ile diazo reaksiyon ürününün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Yapının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde belirlenemeyen safsızlıkların da bulunduğu gözlenmektedir. Daha saf ürün elde etmek amacıyla tekrar kolon kromatografisi uygulanabilir.

#### 4.6.2. Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (**15**) ile diazo reaksiyonu değerlendirilmesi

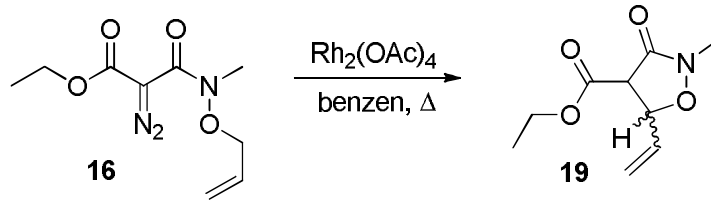


**Şekil 4.28.** Etil 2-diazo-3-[metil(4-penten-2-iloksi)amino]-3-oksopropanoat (**15**) ile diazo reaksiyonu

Gerçekleştirilen reaksiyon sonrasında yapılan TLC'de çıkış bileşiğinin tükendiği ve bir ürünün oluştuğu gözlenmiş fakat ürünü izole etmek için yapılan kolon

kromatografisi başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar incelendiğinde beklenen ürünlere ait bir bulguya rastlanmamıştır.

#### 4.6.3. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**16**) ile diazo reaksiyonu

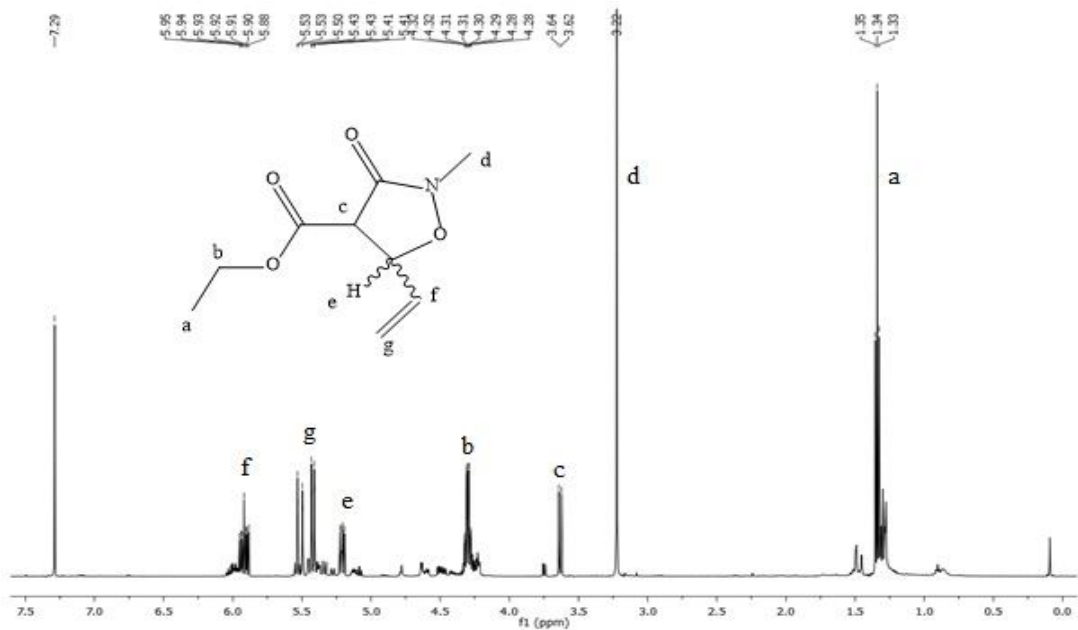


**Şekil 4.29.** Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**16**) ile diazo reaksiyonu

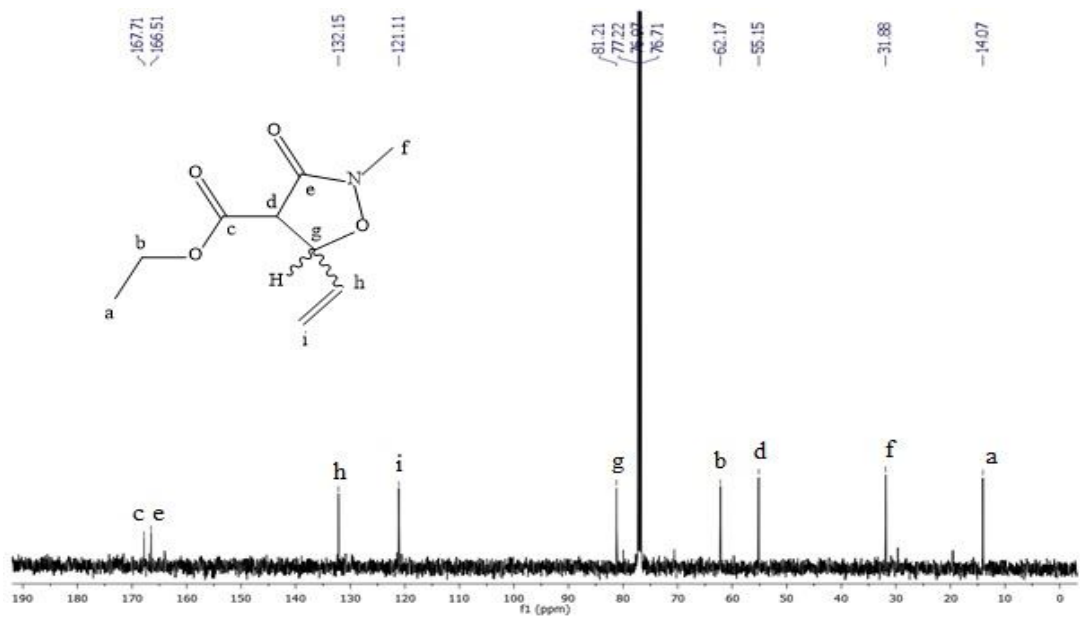
Reaksiyon sonrasında elde edilen tek ürünün C-H arayagirme reaksiyonu sonucu oluşan beş üyeli heterosiklik yapı (**19**) olduğu gözlenmiştir. Başka bir ürün oluşumuna rastlanmamış olup bu ürün de tek stereoizomer halinde elde edilmiştir ancak hangi stereoizomer olduğu aydınlatılamamıştır.

Ürünün yapısının aydınlatılmasındaki en büyük ipucu <sup>1</sup>H-NMR'da 3.63 ppm'de gözlenen dublet piktir. Bu pik yapıdaki karbonil grupları arasında kalan karbonun protonuna ait olup halka üzerindeki komşu protonun etkisiyle dublet olarak gözlenmiştir. Oluşması olası hiçbir yapıda bu şekilde tek protona ait dublet gözlenmesi mümkün değildir. Spektrumda 5.5 ppm civarına iki protonluk ve 6 ppm civarında tek protonluk multipler piklerin gözlenmesi ise yapıdaki çift bağın korunduğu ve ürünün siklopropan türevi olamayacağını göstermektedir.

<sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumdan elde edilen diğer veriler de **19** numaralı bileşiğin beklenen spektrumu ile uyumludur (Şekil 4.24 ve 4.25).

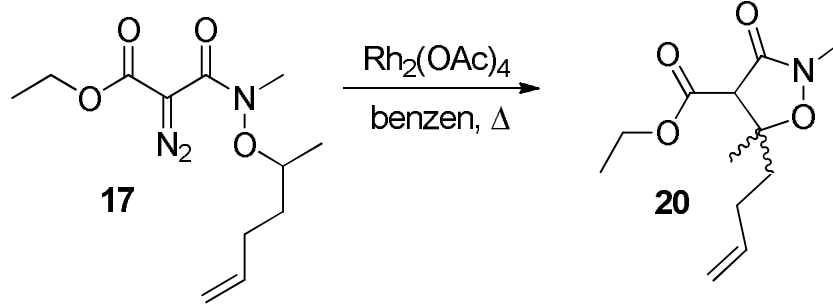


Şekil 4.30. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**16**) ile diazo Reaksiyon ürününün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil 4.31. Etil 3-[(alliloksi)(metil)amino]-2-diazo-3-oksopropanoat (**16**) ile diazo Reaksiyon ürününün  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

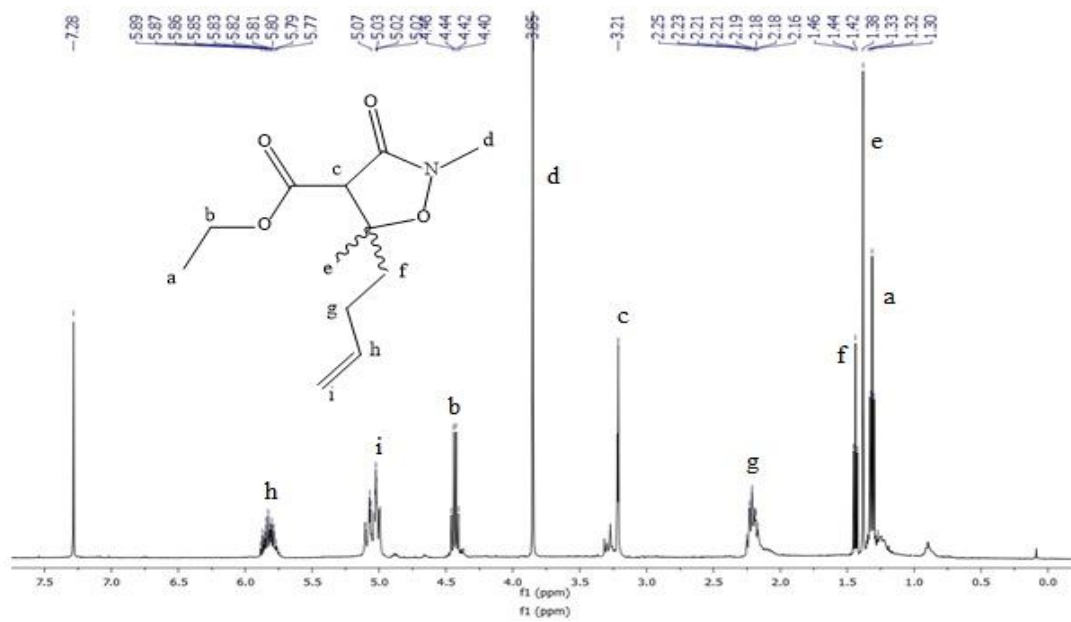
#### 4.6.4 Etil 2-diazo-3-[(5-hekzen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyonu



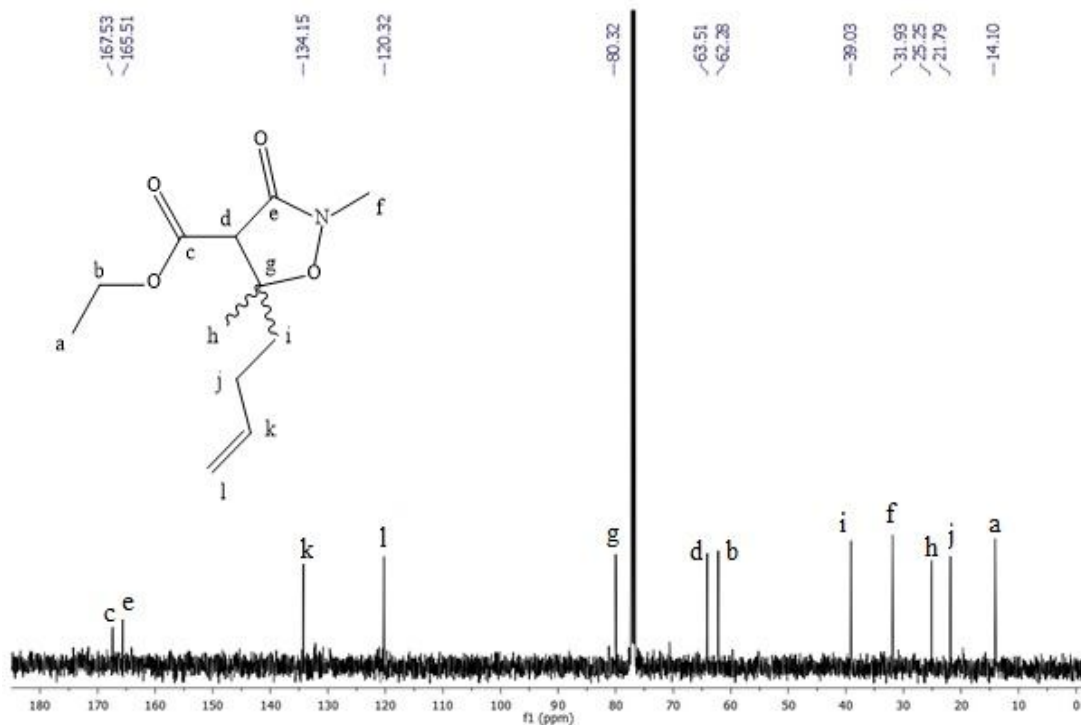
**Şekil 4.32.** Etil 2-diazo-3-[(5-hekzen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (**17**) ile diazo reaksiyonu

Bu reaksiyon sonrasında da yukarıdaki reaksiyon ile benzer şekilde sadece C-H arayagirme reaksiyonu sonucu oluşan beş üyeli heterosiklik yapı (**20**) gözlenmiştir. Arayagirme reaksiyonun gerçekleşebileceği  $\text{sp}^3$  yapıda başka karbonlar olmasına rağmen ürün tercihi beş üyeli halka şeklinde olmuştur. Bunun sebebi beş üyeli halkaların daha tercih edilir olduğu ve arayagirmenin gerçekleştiği karbona komşu olan elektron verici oksijen atomu olarak açıklanabilir.

Yapıya ait  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumdan elde edilen veriler **20** numaralı bileşiğin yapısını desteklemektedir (Şekil 4.33 ve 4.34).



Şekil 4.33. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyon ürününün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil 4.34. Etil 2-diazo-3-[(5-heksen-2-il oksi)(metil)amino]-3-oksopropanoat (17) ile diazo reaksiyon ürününün  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

Yapının aydınlatılmasına ilişkin en önemli ipucu  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 3.21 ppm'de gözlenen tek protonluk singlet pik ile 1.38 ppm'de gözlenen üç protonluk singlet piktir. Yapıdaki çift bağ korunduğu gözlenmektedir ve diğer pikler yapı ile uyumludur.

Gerçekleştirilen çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde beş üyeli heterosiklik yapıların  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  katalizörü varlığında kolaylıkla elde edilebildiği görülmüştür. Sentezlenen bu yapılar pek çok biyolojik aktif bileşiğin çekirdek yapısını oluşturmakta ve basit organik modifikasyonlarla pek çok doğal bileşiğin yapısının oluşturulmasına olanak tanımaktadır.

Metal katalizör varlığında karbenlerin verdiği pek çok reaksiyon bulunmaktadır. İlid oluşumu üzerinden yürüyen reaksiyonlar, çift bağ varlığında siklopropanlaşma ve C-H arayagirme reaksiyonları bu reaksiyonlara örnek verilebilir. Çalışmamızda kullanılan diazo bileşikleri üzerinde bulunan çift bağ üzerinden siklopropanlaşma reaksiyonu da beklenen reaksiyonlar arasındadır fakat hiçbir reaksiyonda rastlanmamıştır. Elde edilen tek ürün arayagirme reaksiyonu ile oluşup farklı halka büyüklüğü seçenekleri varken sadece beş üyeli halka oluşumu gözlenmiştir. Bu durumda gerçekleştirilen reaksiyonlar regioselektif, hatta regiospesifik olduğu söylenebilir. Regioselektif reaksiyonlar organik kimyada büyük öneme sahip olup elde edilen veriler konu ile ilgili tüm araştırmacılara ışık tutacak niteliktedir.



## KAYNAKLAR

- Alder, M.J., Flower, K.R., Pritchard, R.G., 1998. First synthesis and structural characterisation of a tertiary phosphine containing an azo linkage. *Tetrahedron Letters*, 39, 3571-3574.
- Anaç, O., Güngör, F.S., Kahveci, Ç., Cansever, M.S., 2004. Reactions of  $\alpha,\beta$ -enones with diazo compounds, reaction pathways from (z)-and (e)- $\alpha,\beta$ -enones with dimethyldiazomalonate. *Helvetica Chimica Acta*, 87, 408-415.
- Brown, D.S., Elliot, M.C., Moody, C.J., Mowlem, T.J., Marino, J.P., Padwa, A., 1994. Ligand effects in the rhodium(II)-catalyzed reactions of alpha-diazoamides. Oxindole formation is promoted by the use of rhodium(II) perfluorocarboxamide catalysts. *The Journal of Organic Chemistry*, 59, 2447-2455.
- 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.
- Büchner, E., Curtius, T., 1885. Synthese von Ketonsäureäthern aus Aldehyden und Diazoessigäther. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18 (2), 2371-2377.
- Casey C.P., Polichnowsky, S.W., Shusterman, A.J., Jones, C.R., 1979. Reactions of  $(\text{CO})_5\text{WCHC}_6\text{H}_5$  with alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, 101, 7282-7292.
- Dai, L.X., Hou, X.L., Zhou, Y.G., 1999. Stereoselective synthesis of three-membered ring compounds via ylide routes. *Pure and Applied Chemistry*, 71, 369-376.
- Davies, H.M.L., 1993. Tandem Cyclopropanation/Cope Rearrangement: A general method for the contraction of seven-membered rings. *Tetrahedron*, 49, 5203-5223.
- 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.
- Davies, H.M.L., Clark, T.J., Church, L.A., 1989. Stereoselective cyclopropanations with vinylcarbenoids. *Tetrahedron Letters*, 46, 7341-7358.
- Davies, H.M.L., Hu, B., 1992. Regioselective [3+2] annulations with rhodium(II) stabilized vinylcarbenoids. *Tetrahedron Letters*, 33, 453-456.

- Davies, H.M.L., Hu, B., Saikali, E., Bruzinski, P. R., 1994. Carbenoid versus vinylogous reactivity in rhodium(II)-stabilized vinylcarbenoids. *The Journal of the Organic Chemistry*, 59, 4535-4541.
- 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., 1986. Electrophilic metal carbenes as preaction intermediates in catalytic reaction. *Accounts of Chemical Research*, 19, 346-356.
- 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., Duffy, R., Ratnikov, M., Zhou, L., 2010. Catalytic carbene insertion into C $\alpha$ -H bonds. *Chemical Reviews*, 2, 704-724.
- 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., Mahapatro, S.N., Caughey, A.C., Chinn M.S., Colman, M.R., Harn, N.K., Redriwine, A.E., 1987. Olefin coordination with rhodium(II) perfluoralkanoates in solution. *Inorganic Chemistry*, 26, 3070-3072.
- Doyle, M.P., McKervey, M.A., Ye, T., 1998. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. John Wiley & Sons, New York.
- Doyle, M.P., van Leusen, D., 1982. Rearrangements of oxocyclopropanecarboxylate esters to vinyl ethers. Disparate behaviour of transition metal catalysts. *The Journal of the Organic Chemistry*, 47, 5326-5339.
- Doyle, M.P., Westrum, L.J., Wolhuis, 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.
- Dörwald, F.Z., 1999. *Metal Carbenes in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, New York.
- England, D.B., Eagan, J.M., Merey, G., Anac, O., Padwa, A., 2008. The rhodium(II) carbenoid cyclization-cycloaddition cascade of  $\alpha$ -diazo dihydroindolinones for the synthesis of novel azapolycyclic ring systems. *Tetrahedron*, 64, 988.

- Foo, K., Newhouse, T., Mori, I., Takayama, H., Baran, P.S., 2011. Total synthesis guided structure elucidation of (+)-psychotramine. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 50, 2716-2719.
- Gois, P.M.P., Afonso, C.A.M., 2003. Regio- and stereoselective dirhodium(II)-catalysed intramolecular C-H insertion reactions of  $\alpha$ -diazo- $\alpha$ -(dialkoxyphosphoryl)acetamides and -acetates. *European Journal of Organic Chemistry*, 19, 3798-3810.
- Gomi, D., Ikeda, S., Nakamura, H., Naganawa, H., Yamashita, F., Hotta, K., Kondo, S., Okami, Y., Umezawa, H., Iitaka, Y., 1984. Isolation and structure of a new antibiotic, indolizomycin, produced by a strain SK2-52 obtained by interspecies fusion treatment. *The Journal of Antibiotics*, 37, 1491-1494.
- Grohmann, M., Maas, G., 2007. Ruthenium catalysts for carbenoid intramolecular C-H insertion of 2-diazoacetoacetamides and diazomalonate ester amides. *Tetrahedron*, 63, 12172-12178.
- Hamaguchi, M., Matsubara, H., Nagai, T., 2001. Reaction of vinylcarbenoids with benzaldehydes: Formation of vinylcarbonyl ylides followed by ring closure to oxiranes and dihydrofurans. *The Journal of Organic Chemistry*, 66, 5395.
- Hammouda, Y., Rashid, A.K., Amer, M.S., 1964. Hypoglycaemic properties of tecomine and tecostamine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 16, 833-834.
- Huisgen, R., 1980. 1,5-Electrocyclizations. An important principle of heterocyclic chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 19, 947-1034.
- Huisgen, R., March, P., 1982. Carbonyl ylides from aldehydes and carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 104, 4952, 4953.
- Iida, H., Yamazaki, N., Kobayashi, C., Nagase, H., 1986. Stereochemical revision and absolute configuration of codonopsinine. *Tetrahedron Letters*, 27, 5393-5396.
- Jones, S.B., Simmons, B., Mastracchio, A., MacMillan, D.W., 2011. Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. *Nature*, 475, 183-188.
- Maas, G., 1987. Transition-metal catalyzed decomposition of aliphatic diazo compounds. New results and applications in organic synthesis. *Topics in Current Chemistry*, 137, 75-253.
- March, P., Huisgen R., 1982. Carbonyl ylides from aldehydes and carbenes. *Journal of the American Chemical Society*, 104, 4952.

- Mehta, G. Muthusamy, S., 2002. Tandem cyclization-cycloaddition reactions of rhodium generated carbenoids from alpha-diazo carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 58, 9477-9504.
- Micheli, F., Cavanni, P., Andreotti, D., Arban, R., Benedetti, R., Bertani, B., Bettati, M., Bettelini, L., Bonanomi, G., Braggio, S., Carletti, R., Checchia, A., Corsi, M., Fazzolari, E., Fontana, S., Marchioro C., Merlo-Pich, E., Negri, M., Oliosi, B., Ratti, E., Read, K.D., Roscic, M., Sartori, I., Spada, S., Tedesco, G., Tarsi, L., Terreni, S., Visentini, F., Zocchi, A., Zonzini L., Di Fabio, R.J., 2010. 6-(3,4-Dichlorophenyl)-1-[(Methyloxy)methyl]-3-azabicyclo[4.1.0]heptane: A new potent and selective triple reuptake inhibitor. *Medical Chemistry*, 53, 4989-5001.
- Mitsunobu O., Yamada M., Mukaiyama T., 1967, Preparation of esters of phosphoric acid by the reaction of trivalent phosphorus compounds with diethyl azodicarboxylate in the presence of alcohols. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 40, 935-939.
- 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.
- Padwa, A. Hornbuckle, S.F., 1991. Ylide formation from the reaction of carbenes and carbenoids with heteroatom lone pairs. *Chemical Reviews*, 91, 263-309.
- Padwa, A. Weingarten, M.D., 1996. Cascade processes of metallo carbenoids. *Chemical Reviews*, 96, 223-269.
- Padwa, A., 2005. Catalytic decomposition of diazo compounds as a method for generating carbonyl-ylide dipoles. *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1357-1374.
- Padwa, A., Austin, D.J., 1994. Ligand effects on the chemoselectivity of transition metal-catalyzed reactions of alpha-diazo carbonyl compounds. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 33, 1797-1815.
- 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., Krumpal K.E., 1992. Application of intramolecular carbenoid reactions in organic synthesis. *Tetrahedron*, 48, 5385.

- 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. *The Journal of the Organic Chemistry*, 64, 4079-4088.
- Patai, S., 1978. *The Chemistry of the Diazonium and Diazo Groups*. John Wiley & Sons. New York.
- Regitz, M., Maas, G., 1986. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*. Academic Press, London, 65-198.
- Schnaubelt, J., Marks, E., Reising, 1990. H.-U., [4+1] Cycloadditions of the rhodium di(methoxycarbonyl) carbenoid to 2-siloxy-1,3-dienes. *Chemische Berichte*, 123, 363-74.
- Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., Beer, B., Lippa, A.S., 2003. Antidepressantlike actions of DOV 21, 947: A "triple" reuptake inhibitor. *European Journal of Pharmacology*, 461, 99-104.
- Sun, X.L., Tang, Y., 2008. Ylide-initiated michael addition-cyclization reactions beyond cyclopropanes. *Accounts of Chemical Research*, 41, 937-948.
- Tamura, Y., Mukai, C., Nakajima, N., Ikeda, M., Kido, M., 1981. Synthesis, stereochemistry and rearrangement of Thioxanthen-10-io(bismethoxycarbonyl)-methanides and their 9-Alkyl derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 212-17.
- Teller, H., Fürstner, A., 2011. Concise synthesis of the antidepressive drug Candidate GSK1360707 by a highly enantioselective gold-catalyzed enyne cycloisomerization reaction. *Chemistry - A European Journal*, 17, 7764-7767.
- Tomilov, Y.V., Dokichev, V.A., Dzhemilev, U.M., Defenov, O.M., 1993. Catalytic decomposition of diazomethane as a general method for the methylenation of chemical compounds. *Russian Chemical Reviews*, 62, 799-828.
- Trost, B.M., Kunz, R.A., 1975. Methods in alkaloid synthesis. Imino ethers as donors in the Michael reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 97, 7152-7157.
- 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 atom-economical 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., 1962. Nucleophile carben-chemie. *Angewandte Chemie*, 74 (4),129-134.
- Wanzlick, H.W., Kleiner, H.J., 1961. Nucleophile carben-chemie darstellung des bis-[1.3-diphenyl-imidazolinylden-(2)]. *Angewandte Chemie*, 73 (14), 493.
- Ye, T., McKervey, M.A., 1994. Organic synthesis with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds. *Chemical Reviews*, 94, 1091.
- Zollinger, H., 1995. Diazo chemistry II. Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds. VCH Publishers, Weinheim.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : SEZEN, Gökhan  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 18.07.1990 - Lüleburgaz  
Medeni hali : Bekar  
Telefon : +905399486018  
e-mail : gkhnszn39@gmail.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Hitit Üniversitesi/ Kimya Mühendisliği Bölümü	2013
Lise	Düvenciler Anadolu Lisesi	2007

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yayımlar

1. Meray, G., Sezen, G., 2015. Atom economical synthesis of complex heterocycles with N-O moiety. Helvetica Chimica Acta, doi: 10.1002 / hlca. 201500076 (Kabul edildi).