BÖLÜM 3

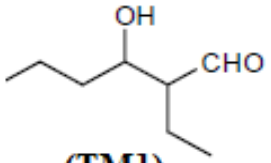
İKİ GRUP PARÇALANMALARI
(TWO GROUP DISCONNECTIONS)

3. İKİ GRUP PARÇALANMALARI

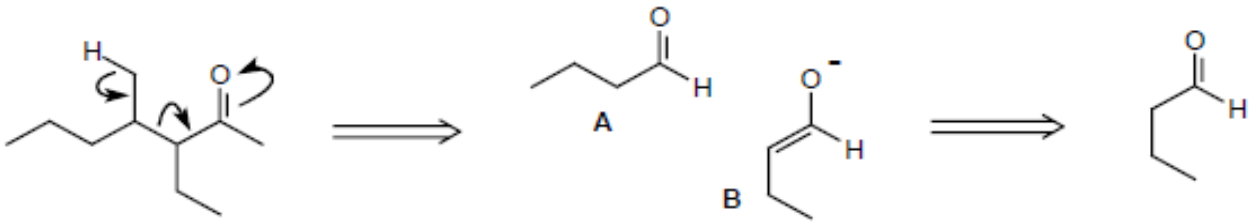
3,1. 1,3-DİOKSİJENLENMİŞ İSKELETLER

(a) β-HİDROKSİ-KARBONİL BİLEŞİKLERİ

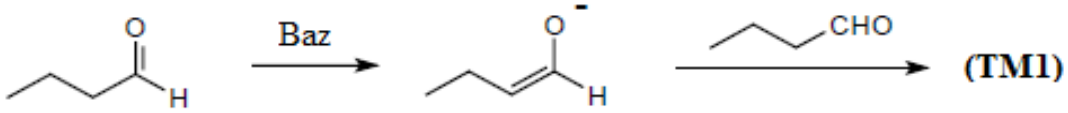
Bir molekül iki fonksiyonel grup içerdiğinde, en iyi parçalama işlemi ikisini bir arada içerendir. Örneğin TM1 molekülünü bir alkol olarak düşündüğümüzde, karbonil grubunun da parçalanmaya yol gösterici olduğunu hatırlamalıyız.



(TM1)

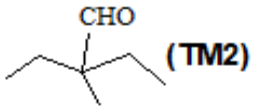


B anyonu, karbonil bileşiğinin enolat anyonudur, gerçekte A ie aynıdır. Bu sebeple, bu reaksiyonda Grignard reaktifi veya her hangi bir sentetik eşdeğer kullanmak gerekmez. Çünkü, B anyonunun bizzat kendisi ara üründür ve ılımlı bir baz ile aldehitten kolayca hazırlanabilir.



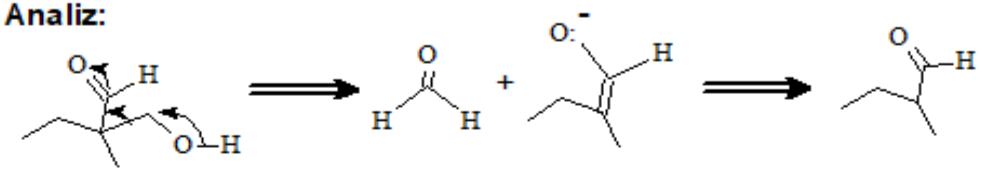
(TM1)

Benzer şekilde aşağıdaki **TM2** bileşiğinin analizini ve sentezini yapınız.

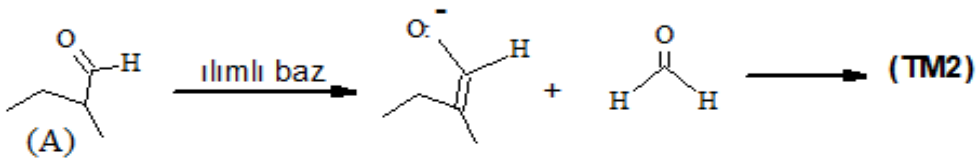


(TM2)

Analiz:



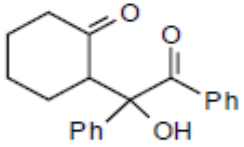
Sentez:



(A)

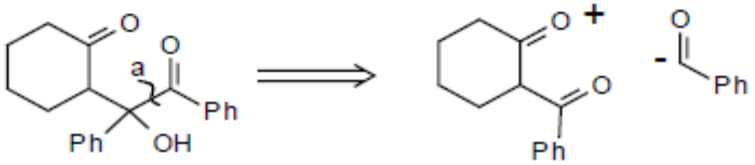
(TM2)

Aldehit A'nın neden kendisiyle reaksiyona girmediğini, bunun yerine form-aldehitle reaksiyona girdiğini merak ediyor olabilirsiniz. Bunun sebebi, yalnızca aldehit A enolize olabilir, formaldehit ise, alfa-hidrojeni olmadığı için daha elektrofiliktir ve kendisiyle enolize olamaz.

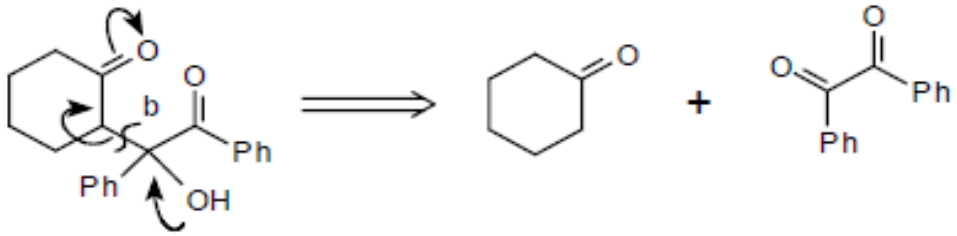


(TM3) bileşiğinin analizini ve sentezini yapmaya çalışınız.

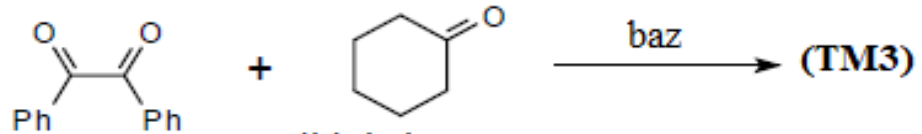
Analiz: Bağ a'yı ayırmak cazip gelebilir ancak bu bilinmeyen ve çok kararsız $PhC{=}O^-$ sintonunu verecektir. Daha iyi ayırma, iki karbonil bileşiği veren bağ b'dir.



(b) analizi:



Sentezi:

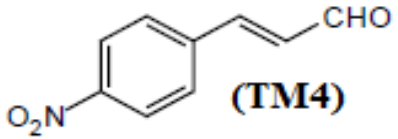


α-diketon siklohekzanon

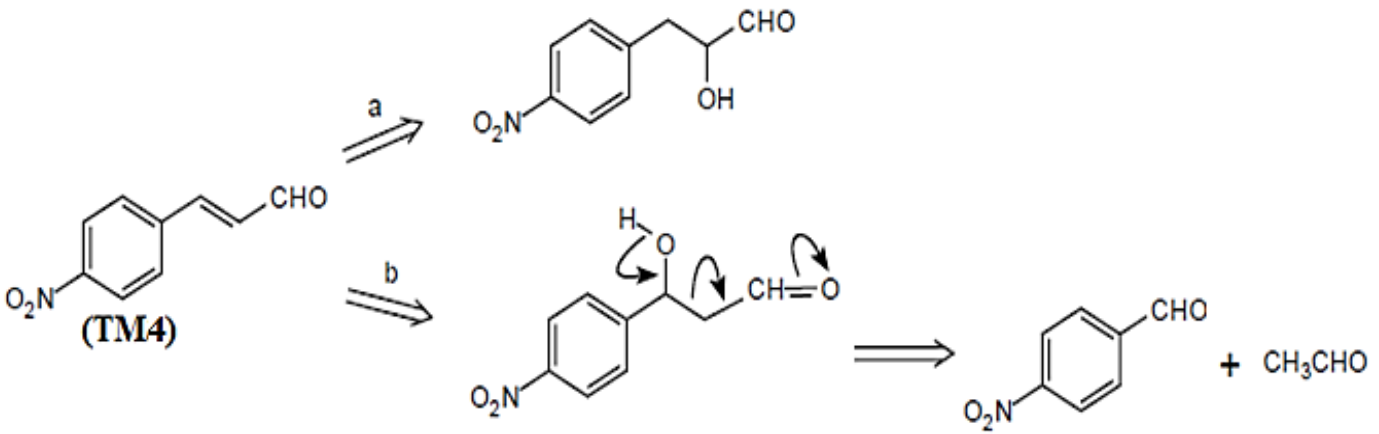
Siklohekzanon enolize olur, fakat alfa-diketon, alfa hidrojeni olmadığı için enolize olamaz, kontrol gerekmez.

α,β-DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİ

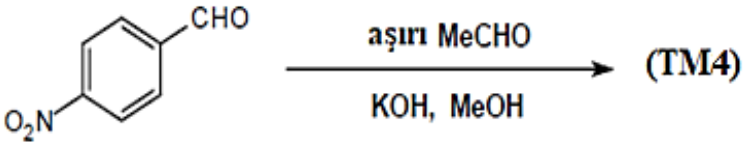
Alkenlerin sentezini analiz etme yöntemlerimizden birini kullanarak, yani FGI ile alkeni alkole dönüştürerek, TM4'ü yapabileceğiniz her iki alkolü de yazın (çift bağın her iki tarafına -OH grubu yerleştirin ve hangisinin analizde hedef bileşiği vereceğini düşünün.



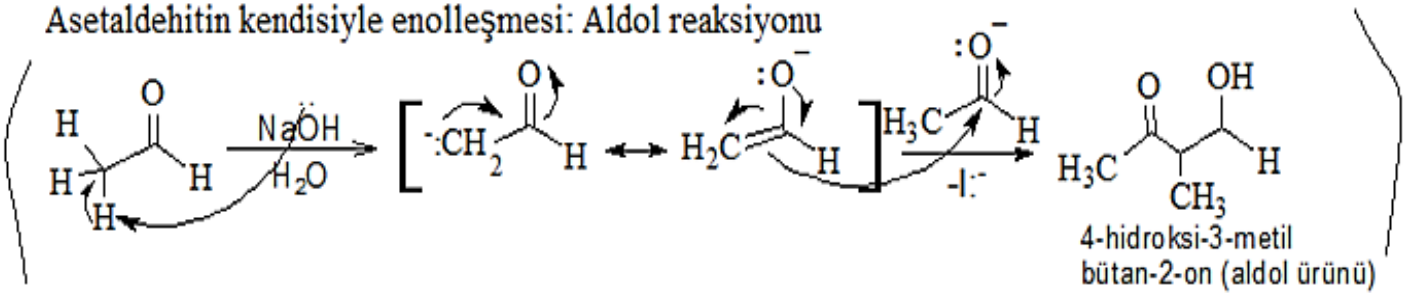
(TM4)



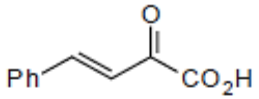
Sentez: β-hidroksi karbonil bileşiklerine göre çok daha etkin koşullar gerektirir. Aslında (Bull. Chem. Japan, 1952, 25, 54, Chem. Abs.,1954, 48, 5143) β-hidroksi bileşiğini asetik asitte HCl ile reaksiyona sokarak veya asetaldehitin kendisiyle kondenzasyonunu önlemek için miktarı aşırı olacak şekilde alınarak. 4-nitrobenzaldehitteki, aldehit grubu alfa-hidrojenine sahip olmadığı için kendisiyle enolleşemez ve etkin bir elektrofil olarak davranır.



Asetaldehitin kendisiyle enolleşmesi: Aldol reaksiyonu

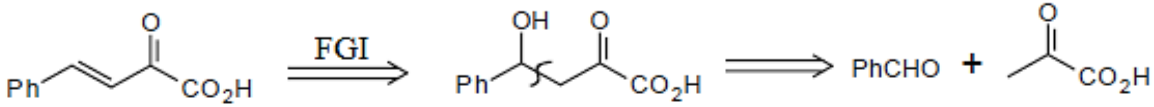


Aşağıda verilen TM5 bileşiğinin analizini ve sentezini yapınız.

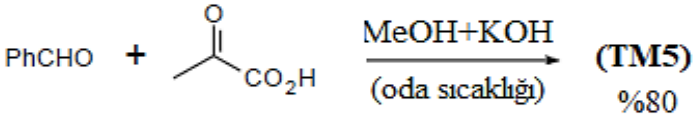


(TM5)

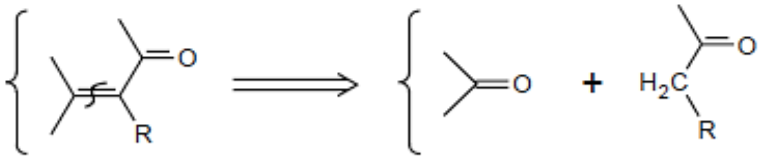
Analiz: Bir önceki yöntemle yapılır;



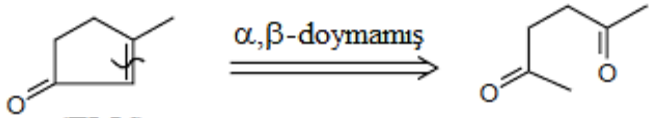
Sentezi: Kontrol gerekmez, çünkü sadece ketoasit enolize olur ve aldehit çok elektrofiliktir (Benzaldehit, alfa-Hidrojeni yok!). Hedef bileşik, %80 verimle; oda sıcaklığında, MeOH+KOH ortamında çıkış maddelerinin karıştırılmasıyla elde edilmiştir (Helv.Chim.Acta. 1931. 14. 733).



Bu örneklerden sonra özetle, her hangi bir α,β-doymamış karbonil bileşiğini parçalarken, daymamış bağ kırılır, sol tarafta -C=O, diğer tarafta -CH_2 kalır.

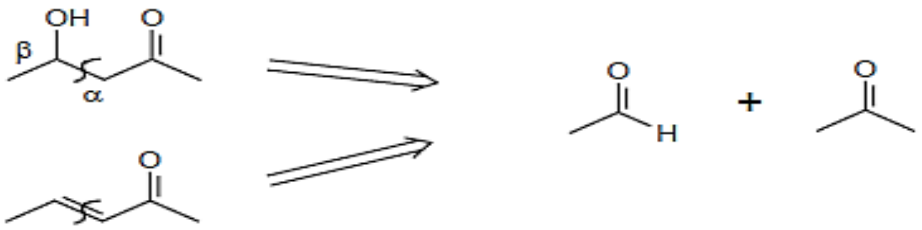


Buna göre, aşağıda verilen TM6 bileşiğinin analiz ve sentezini tasarlayınız.



(TM6)

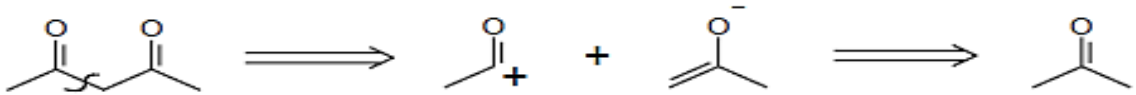
Bu iki gruplu parçalanmaları özetlemek gerekirse: Her zaman bu yapıların herhangi birindeki α, β bağını parçalayabiliriz:



Ilımlı bazın kullanıldığı koşullar alkolü, daha şiddetli koşullar (asidik eya bazik) enonu verir.

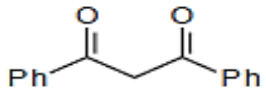
(C) 1,3-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİ

α, β Karbonil bileşiklerinde de aynı parçalanma modeli temel alınır.

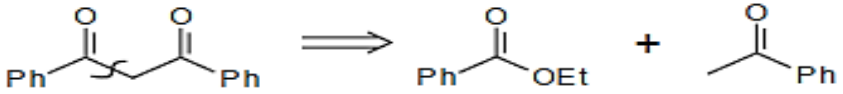


Synthon $R\overset{+}{C}O$ için reaktif, X'in $\bar{O}Et$ gibi kolay ayrılan grup olduğu RCOX olacaktır.

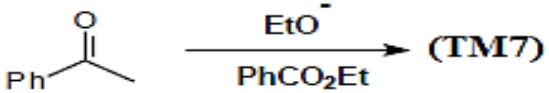
Örnekler:

1.  **(TM7)** bileşiğinin analizini ve sentezini tasarlayınız.

Analizi:

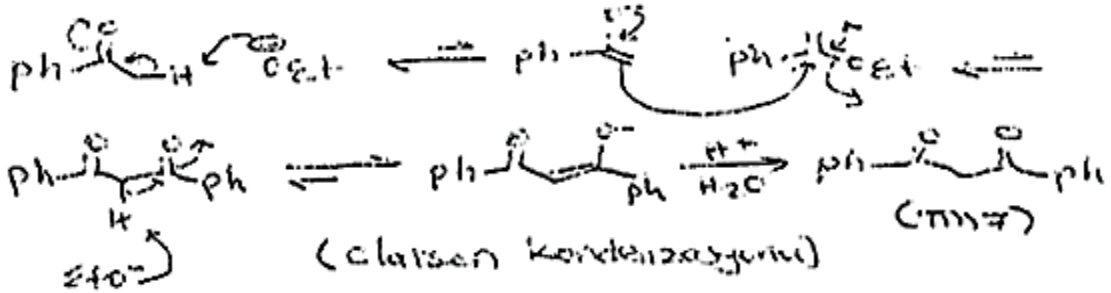


Sentezi:



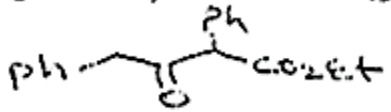
(TM7)

Reaksiyon mekanizmasını düşününüz ve yazınız.

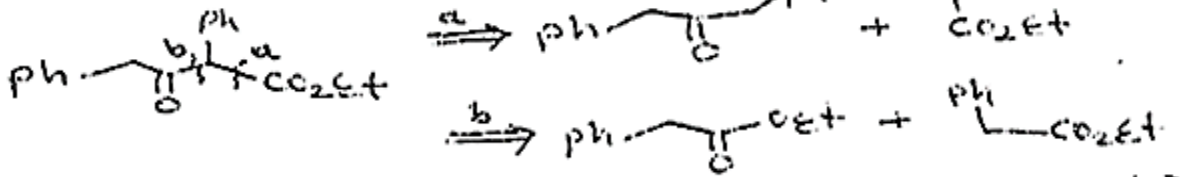


---

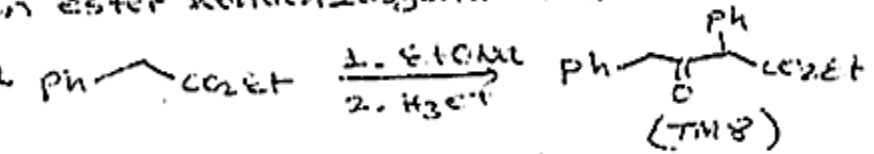
2) (TM 8)'i nasıl yaparsınız?



Analiz: a ve b bağlarından birisini seçebilirsiniz.

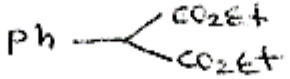


b yolu daha avantajlıdır. Üstelik molekülde simetri vardır; yani başlangıç molekülleri aynıdır. Bundan dolayı, sentez "claisen ester kondenzasyonu"dur.

Sentezi: 

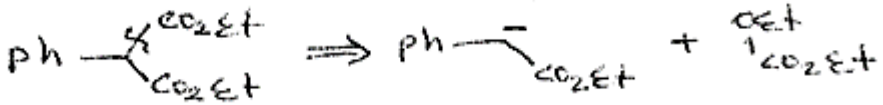
Diğer parçalanma (c) yolu da reaksiyonda CO_2Et bileşiğinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek istersek, önemlidir.

3. (TM9) bileşiğinin sentez analizini yapınız.



(TM9)

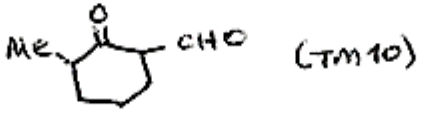
Analizi :



$CO(OEt)_2$ (dietil karbonat) kolayca hazırlanabilir.

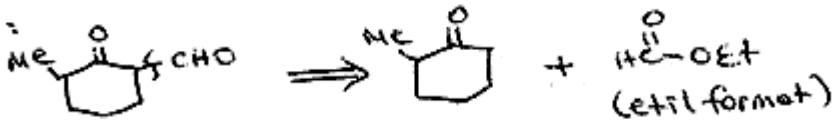
---

4. (TM10) bileşiğini nasıl yaparsınız?

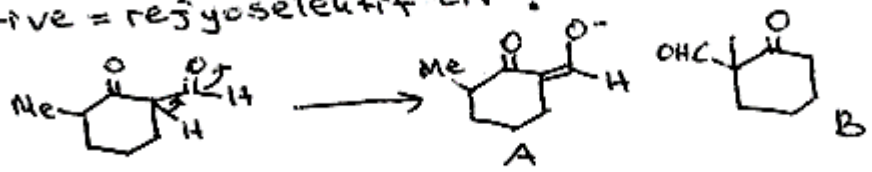


(TM10)

Analizi :



Yapıdan bir C'lu tek bir parça ayrılmıştır, etilformat. Bu reaksiyon, reaksiyonu kontrol etmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. Parçalanma, bir C'lu karbonil grubu üzerinde olmuştur, yani "regioselective = rejyoselektif" bir".

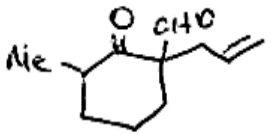


A B

Reaksiyon ortamında, kararlı delokalize olmuş A enolatı oluşur. Bu bir denge oluşturur ve B'nin oluşması mümkün olmaz çünkü B'de kopacak H yoktur.

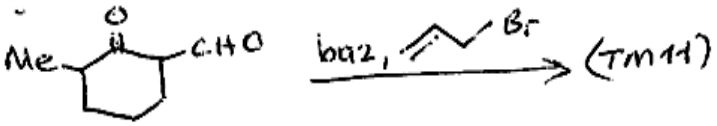
---

5. (TM11) bileşiğini nasıl yaparsınız?

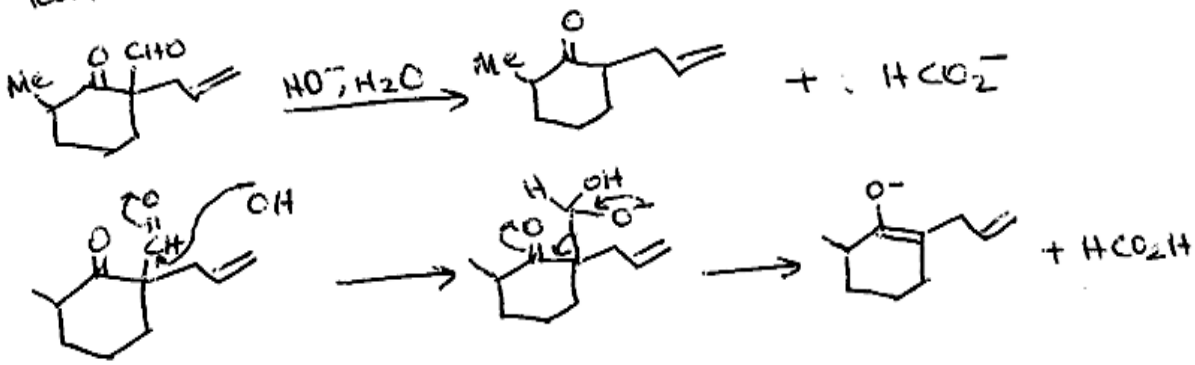


(TM11)

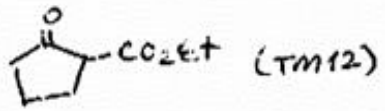
Analizi:



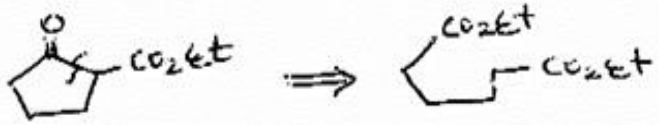
Sadece çok kararlı enolat oluşur ve allilbromür ile kolayca reaksiyona girer. Aktifleştirici grup (CHO) baz katalizli bir hidrolizle uzaklaştırılabilir. Mekanizma?



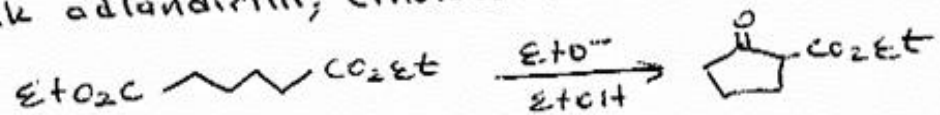
5. (TM12) bileşiğini daha önce uyguladığımız yöntemlerin dışında başka şekilde nasıl parçalarsınız?

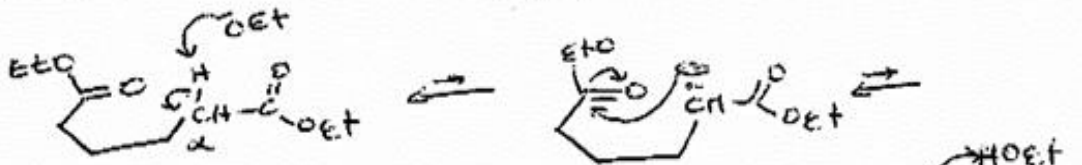


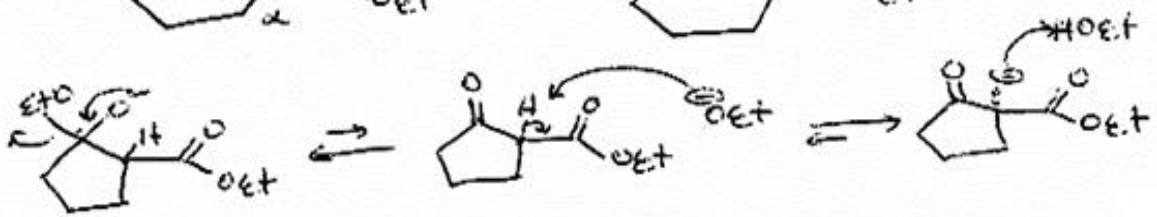
Analiz:



Sentezi: Başlangıç maddesi simetrik olduğundan kolayca hazırlanır. Bu, claisen ester kondenzasyonun halkalaştırma türüdür ve bazen "Dieckmann Reaksiyonu" olarak adlandırılır, (molekül içi claisen kondenzasyonu).

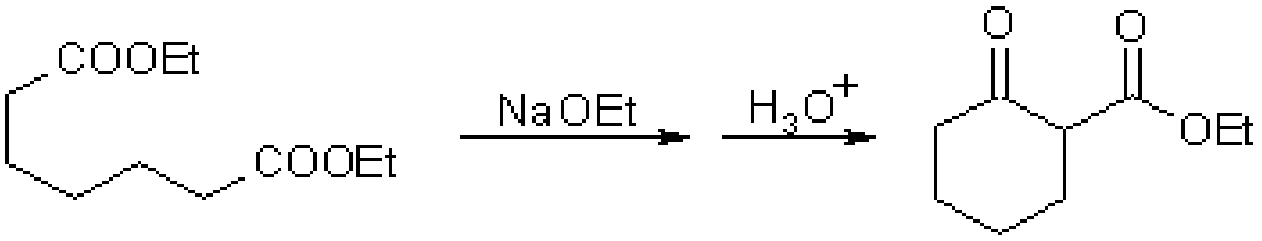


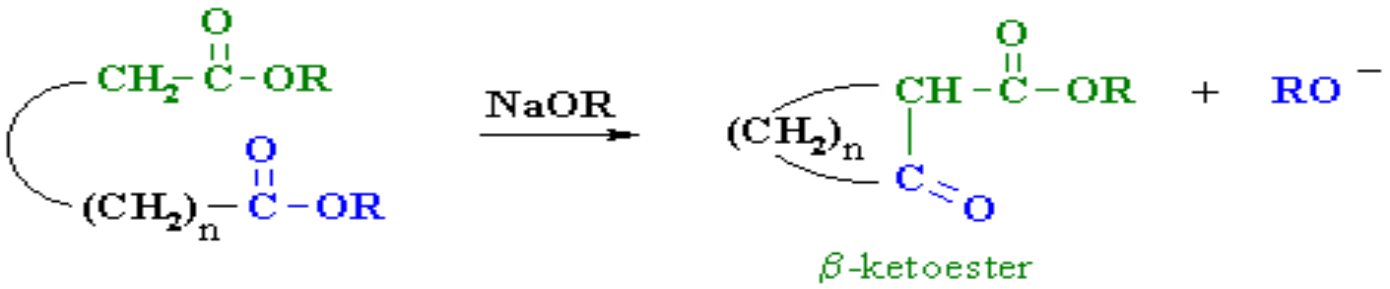




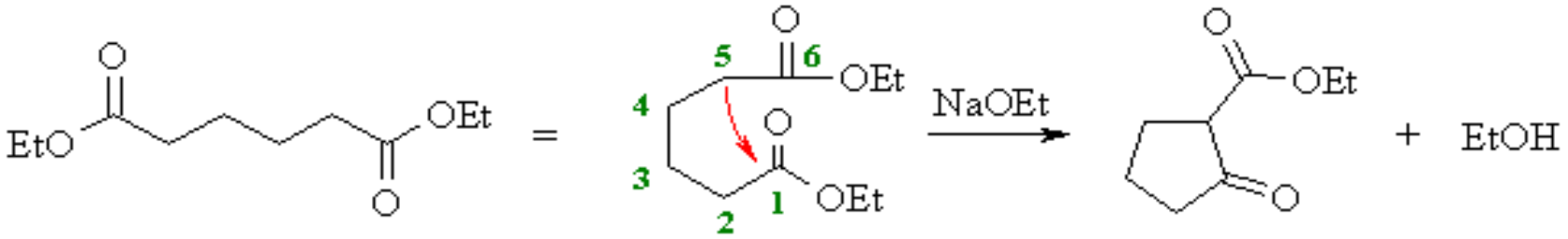
(Dieckmann kondenzasyonu)

Dieckmann kondenzasyonu



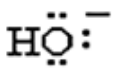


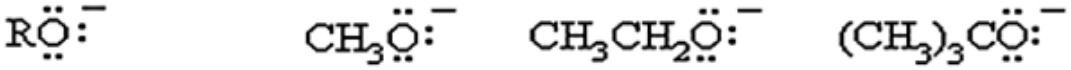
Dieckman kondenzasyonun, bir diesterin moleküller arası baz katalizli reaksiyonudur (moleküller arası Claisen Kondenzasyonu). Bu kondenzasyon sonunda 5- ve 6- halkalı ürünler elde edilir (siklik β-ketoester). Ürün enolize olabilen proton içerdiğinde verimler oldukça yüksek olmaktadır. Aksi durumda, ters reaksiyonla halka kopmaları olabilmektedir.



Baz olarak genellikle alkoksit (RO-), gibi güçlü bazlar kullanılır.
Enolatları hazırlarken kullanılan genel bazlar

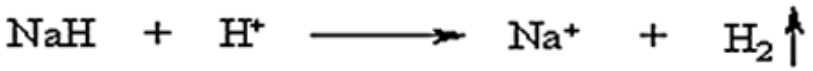
Enolat Hazırlamak için Kullanılan Bazı Bazların Özellikleri:

1. Hydroxide  **pKa = 14.0**

2. Alkoxides 

metoksit — etoksit — t-bütoksit

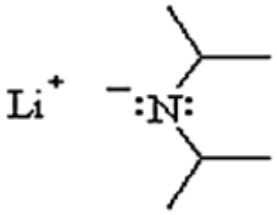
pKa = 16 — **pKa = 18**

3. Sodium hydride NaH 

bu reaksiyon tersinmezdir, proton ve hidrür hidrojen gazı vermek üzere etkileşir, reaksiyonda gaz çıkışı gözlenir.

4. Lithium diisopropylamide (LDA)

LDA, çok güçlü bazdır, ancak iki izopropil grubunun sterik etkisinden dolayı nükleofilik özelliği yoktur.



pKa = 36

Genel Bilgileri Hatırlayalım:

Hidroksit, esterlerin hidrolizine sebep olur

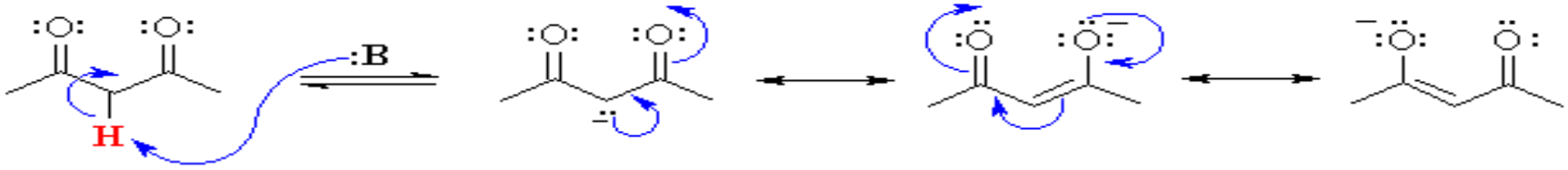
Alkoksit bazları, transesterifikasyondan (ester değişimi) kaçınmak için bir esterin alkol kısmıyla eşleşmelidir

NaH ve LDA genellikle tetrahidrofuranda (THF) çözücü olarak kullanılır (birçok organometalik reaktif gibi)NaH ve LDA güçlü bazdır.

LDA hakkında önemli bilgiler: Güçlü baz ancak zayıf nükleofil (çok fazla sterik olarak engellenmiş)

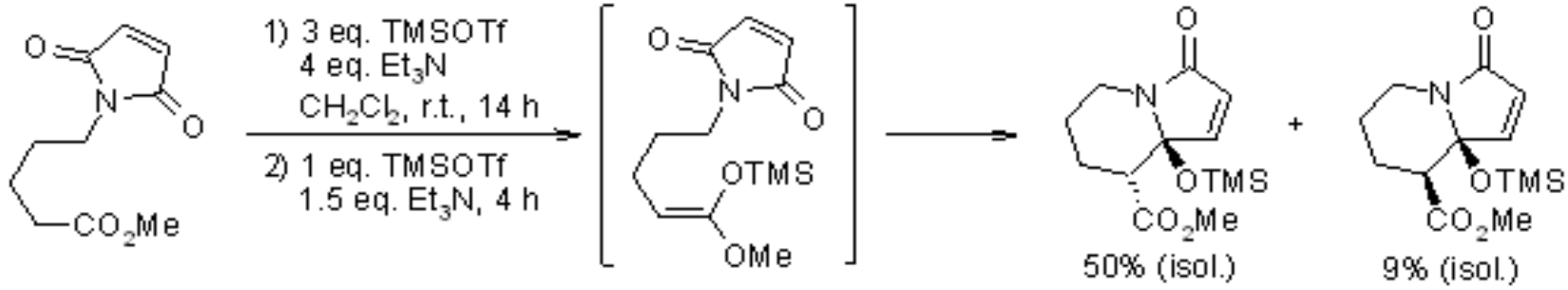
LDA, esterlerin, aldehitlerin ve ketonların enolatlarını hazırlamak için çok iyidir, çünkü %100 enolat oluşturabilir. Bu, alkillenmiş veya açillenmiş enolatın kendi kendine kondenzasyon reaksiyon verme olasılığın azaltır.

İki karbonil grubu (elektron çeken) içeren bileşiklerin arasındaki metilen veya metin protonları oldukça asidik özellik gösterir. Bu protonların bir baz tarafından koparılmasıyla oluşan enolat anyonu, ekstra rezonans kararlılığından dolayı, bu H'leri tek bir karbonil grubuna bitişik hidrojenlerden daha asidik (yani daha düşük pKa) yapar. Bu tür bileşiklere bazen "aktif metilenler" denir (bir metilen grubunun -CH_2 olduğunu hatırlayın)



1,3-diketone

$pK_a = 9$

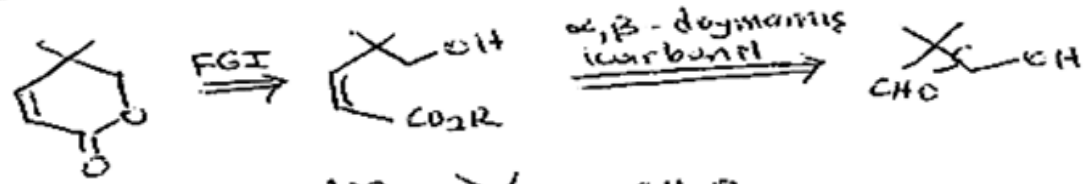


Silylative Dieckmann-Like Cyclizations of Ester-Imides (and Diesters)
T. R. Hoye, V. Dvornikovs, E. Sizova, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5089-5091.

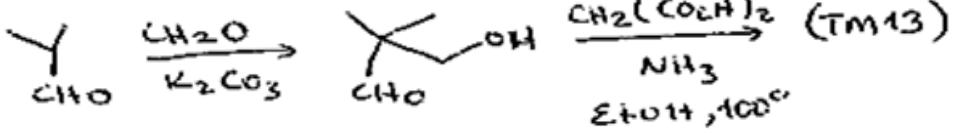
(d) PROBLEMLER

1. α,β-doymamış laktonlar, özellikle büyük molekül-lerin elde edilmesinde kullanılan Diels-Alder reaksiyonlarında yer alan kullanışlı ara ürünlerdir. (TM13) laktonunun sentez analizini ve sentezini gösteriniz.

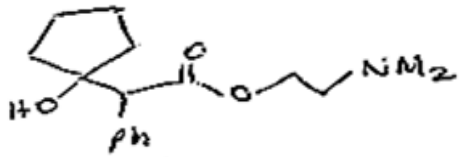
Analiz: öncelikle lakton halkasını açmalıyız.



Sentezi:



2.

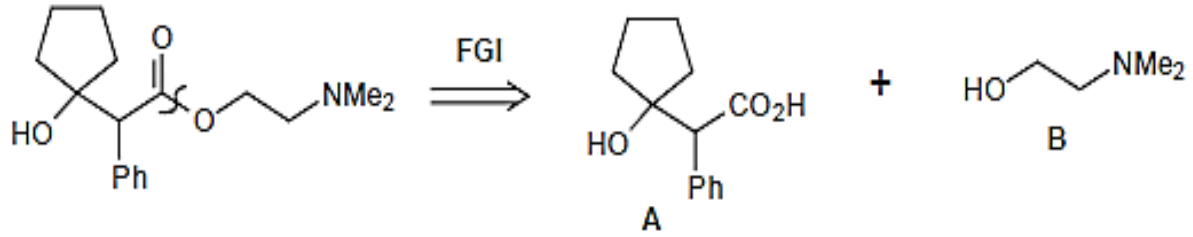


(TM14)

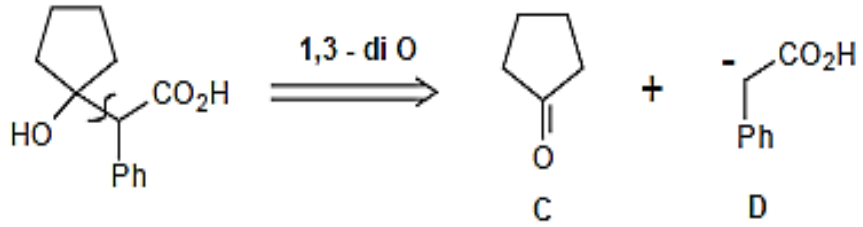
bileşiğinin analizini ve sentezini nasıl yaparsınız?

Analizi:

Öncelikle esteri, kendisini oluşturan bileşenlerine parçalamalıyız:



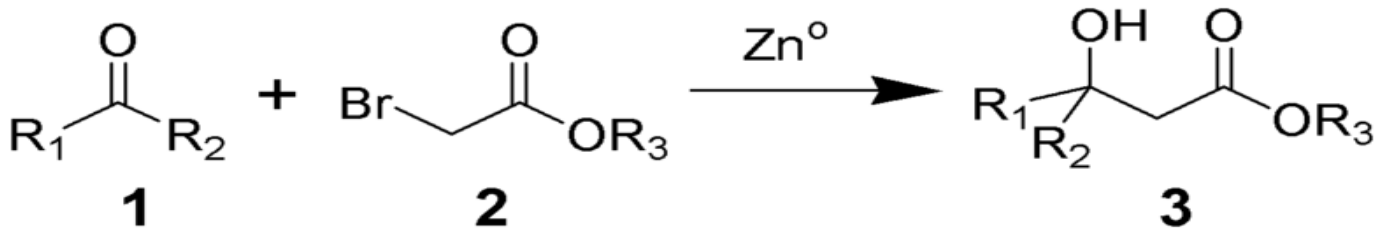
B Alkolü tipik bir amin-epoksit katılma ürünü ve **A** asiti, bir 1,3-deoksijenlenmiş bileşiktir:



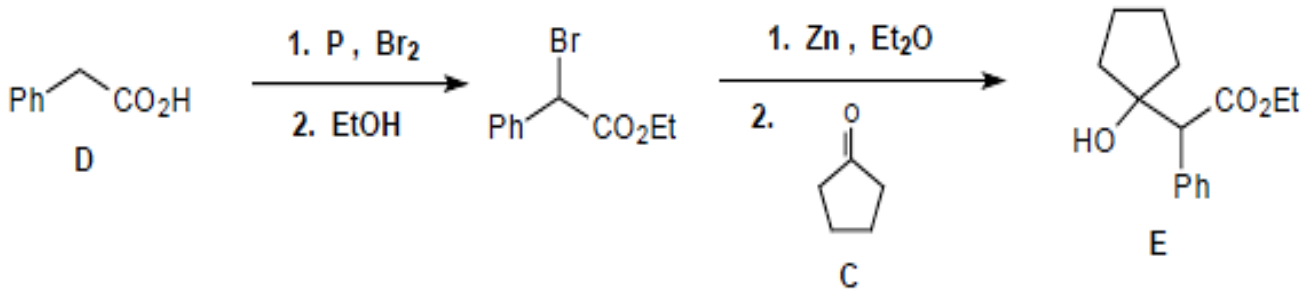
Sentezi:

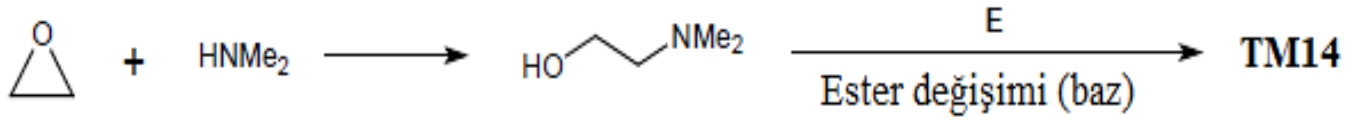
Kondenzasyon reaksiyonunun kontrol edilmesi gerekecektir, çünkü keton C, hem enolizasyon hem de elektrofilik güç açısından asit D'den daha reaktiftir. Reformatskii iyi bir yöntem gibi görünüyor. Reformatskii reaktifi, etkinliğinin az olması sebebiyle, ester karbonil grubuna etki etmez!

Reformatskii reaksiyonu, aldehitlerin (1) (veya ketonların), α-haloesterlerin (2), metalik çinko ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda, β-hidroksi-esterlerin (3) elde edildiği organik bir reaksiyondur. Sergei Nikolaevich Reformatskii tarafından bulunmuştur.

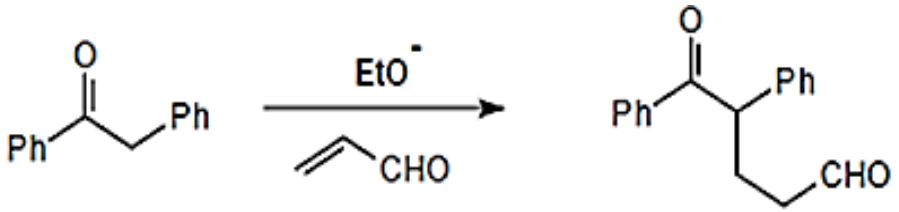


Organoçinko reaktifi, 'Reformatskii enolat' olarak da adlandırılır, bir alfa-halo esterinin çinko tozuyla etkileştirilmesiyle hazırlanır. Reformatskii enolatlar, Grignard reaktiflerinden daha az reaktiftir ve bu sebeple ester grubuna nükleofilik olarak katılma yapamaz.





3.2 1,5-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİ

Bu bölümde, şimdiye kadar enolat anyonlarının karbonil grubuna doğrudan etki etmesiyle ilgili karbonil bileşiklerini inceledik. Elektrofil olarak α,β-doymamış karbonil bileşiklerini kullanarak bu reaksiyonun kapsamını genişletebiliriz. Bu, Michael reaksiyonudur.

Enolat iyonlarının, α,β-doymamış karbonil bileşiklerine konjüge katılması ***«Michael Reaksiyonu»*** *olarak bilinir.* Bir Michael reaksiyonunun mekanizmasını aşağıdaki gibi yazılabilir: