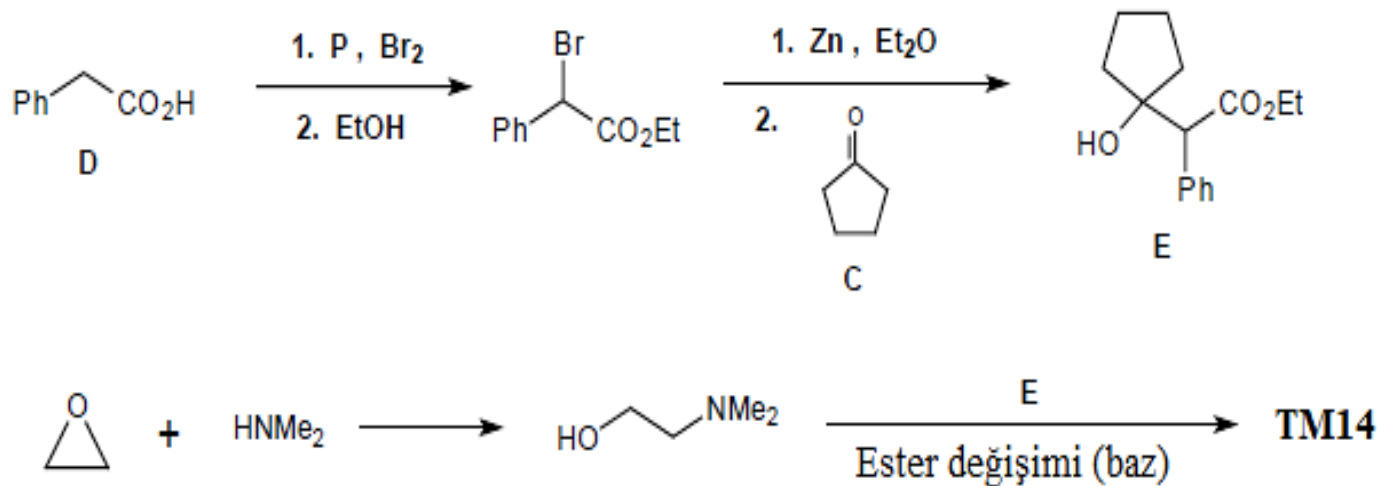


BÖLÜM 3

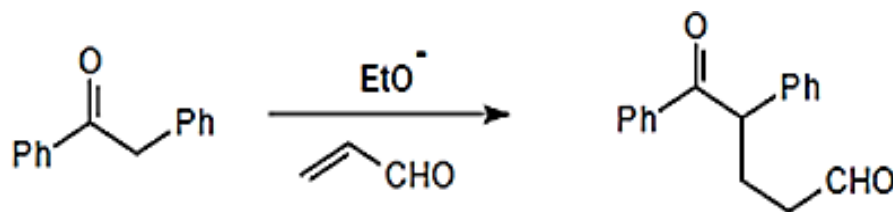
İKİ GRUP PARÇALANMALARI
(TWO GROUP DISCONNECTIONS)

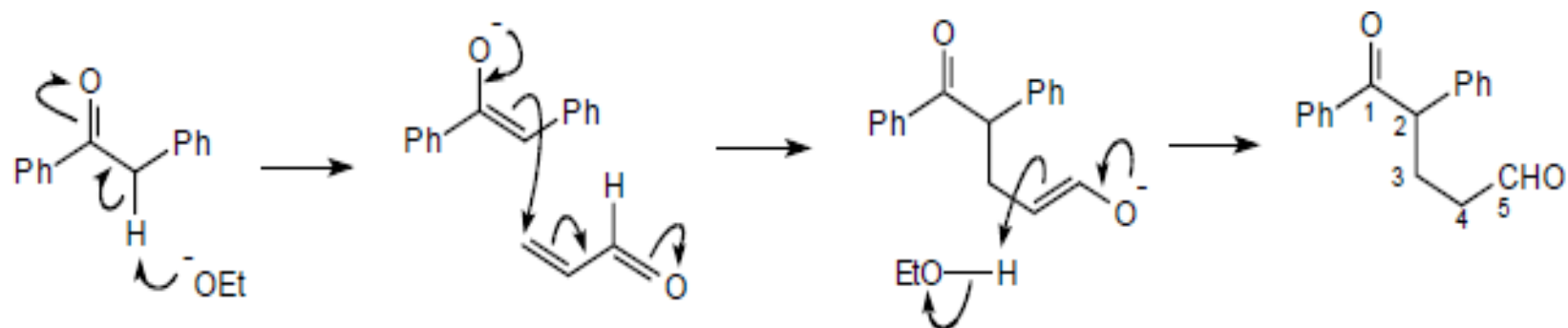


3.2 1,5-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİ

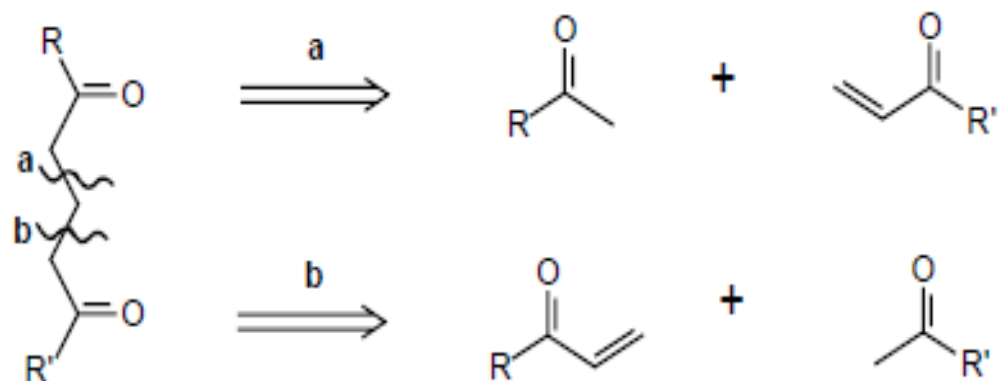
Bu bölümde, şimdiye kadar enolat anyonlarının karbonil grubuna doğrudan etki etmesiyle ilgili karbonil bileşiklerini inceledik. Elektrofil olarak α,β -doymamış karbonil bileşiklerini kullanarak bu reaksiyonun kapsamını genişletebiliriz. Bu, Michael reaksiyonudur.

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

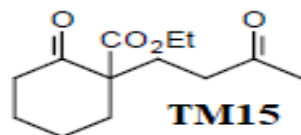




Bu reaksiyonun 1,5-dikarbonil bileşiği oluşturduğunu görüyorsunuz: Dolayısıyla bu tür bileşikleri, ortadaki iki bağdan herhangi birinden ayırabiliriz.

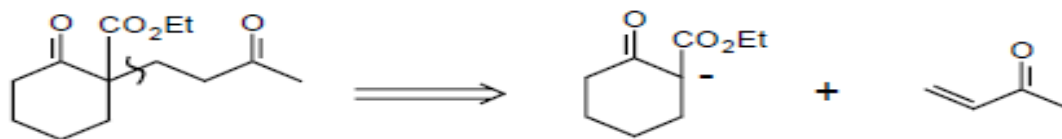


Örnek 1. Aşağıda verilen TM15'in analiz ve sentezini yapınız.

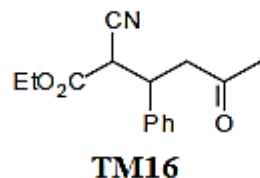


Birden fazla bağ kırılmaları düşünülebilir, ancak buradan parçalamak uygun görünüyor: Çünkü, kararlı sintonlar (anyonlar) oluşmuştur ve bunlara karşı gelen sentetik eşdeğer bileşikleri (başlangıç maddeleri) kolayca hazırlanabilir.

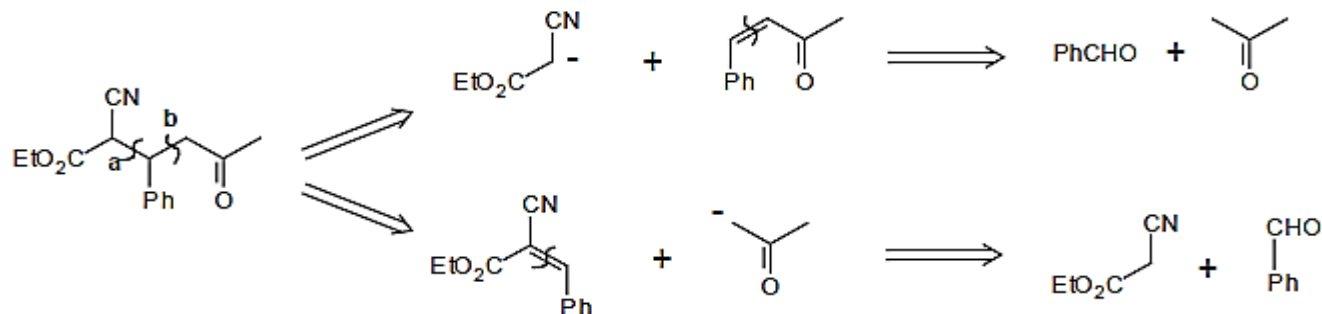
Analizi:



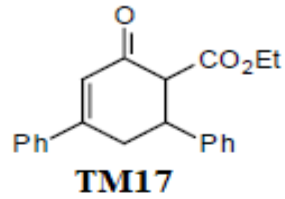
Örnek 2. Aşağıda verilen hedef bileşik TM16 için mümkün olan analiz ve sentez yöntemleri öneriniz.



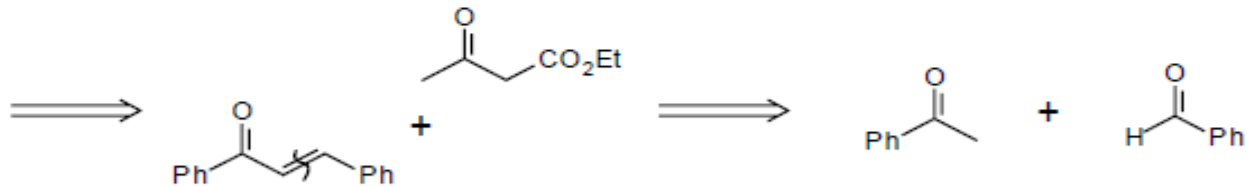
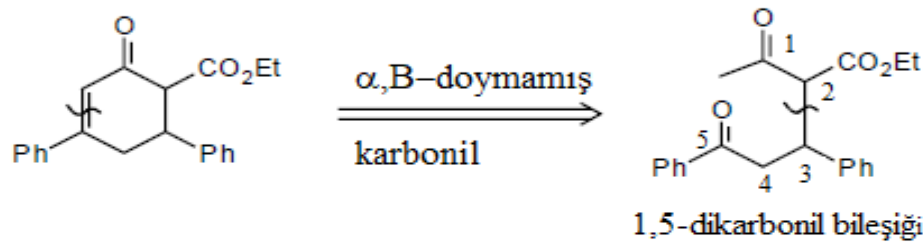
Analiz:



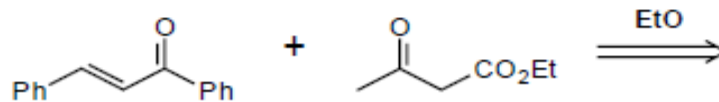
Örnek 3. Aşağıdaki hedef bileşiğin olası retrosentetik analizlerini ve bunlara uygun sentezlerini gerçekleştirmek için uygun yöntemler öneriniz.



Analizi:

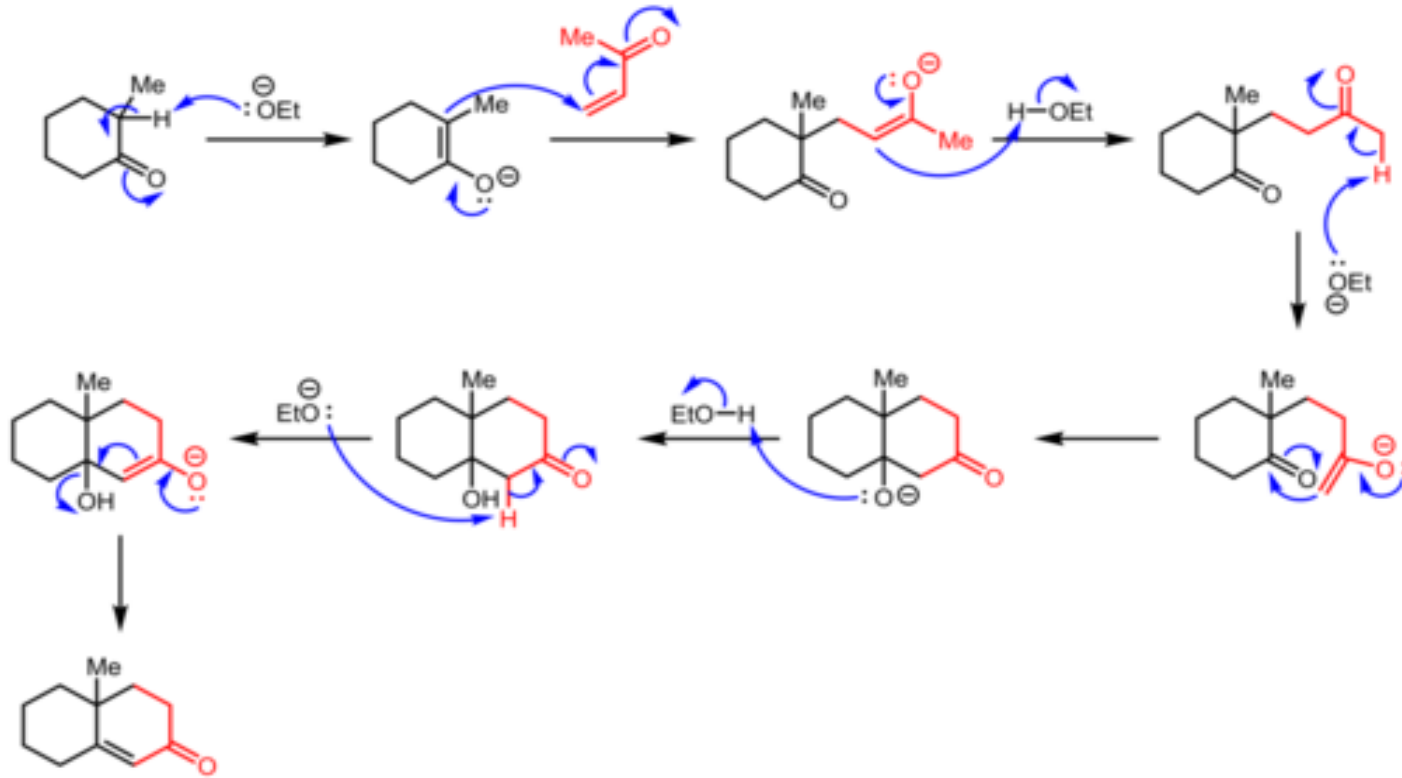


Sentezi:



Michael reaksiyonu basamakları izlenerek ve takiben halka kapanması ile ***(Robinson Halkalaşması)** ile sentezi kolayca gerçekleştirebilir.

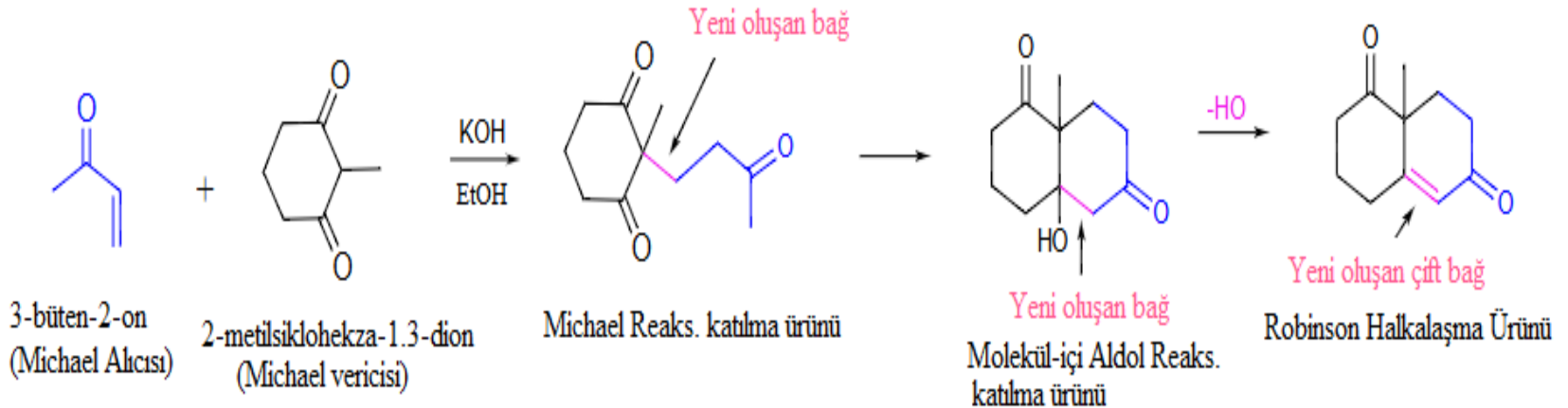
*Robinson Halkalaşma Reaksiyonu



Çoğu zaman bir Michael katılma ürünü, molekül içi bir aldol reaksiyonuna girebilen bir dikarbonil üretir. Bu iki işlem tek bir reaksiyonda bir araya gelerek iki yeni karbon-karbon bağı oluşturur ve aynı zamanda bir halka oluşturur. Reaksiyon, adını onu geliştiren İngiliz kimyager Sir Robert Robinson'dan (1886-1975) almıştır. Robinson, 1947'de Nobel Kimya Ödülü'nü almıştır.

Halkalaşma reaksiyonları sırasında beş ve altı üyeli halkaların tercih edildiğini unutmayın. Nükleofilik enolat vericisi genellikle bir halkalı keton, β -keto ester veya β -diketonun enolat iyonu veya enaminidir. Elektrofilik alıcı ise genellikle bir α , β -doymamış ketondur.

Aşağıdaki örnekte, 2-metilsiklohekza-1,3-dion, 3-büten-2-on'a Michael reaksiyonu ile bir C-C bağı oluşturmak üzere konjüge katılacak bir enolat oluşturmak üzere bir proton kaybeder. Ürün, molekül içi aldol kondenzasyonuna uğrayabilen bir 1,5-diketon parçası içerir. Bu, molekül içi aldol reaksiyonuna uğrayan metil ketonda yeni bir enolat oluşumuyla gerçekleşir. Halka karbonillerinden biriyle yeni bir C-C bağı oluşur ve yeni bir altı üyeli halka oluşturulur. Son adımda, elde edilen alkol, son Robinson halkalaşma ürünü olarak bir α , β -doymamış keton oluşturmak üzere ayrılır.

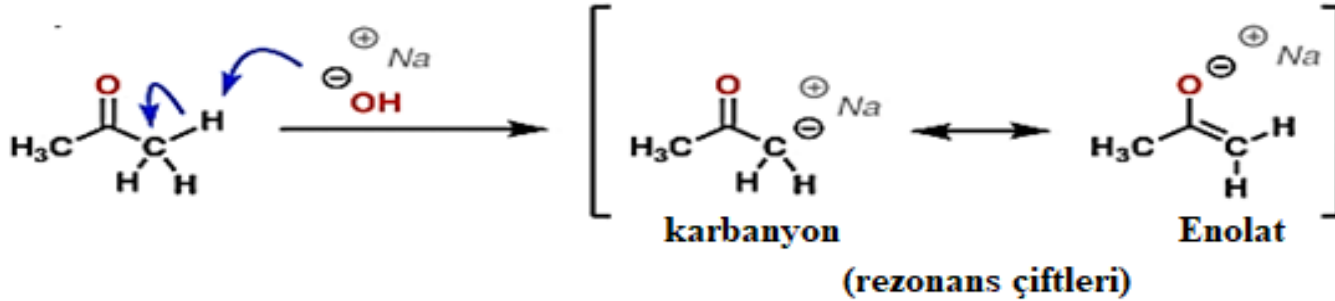


ROBINSON HALKALAŞMA REAKSİYONU-ORGANİK KİMYA BİLGİSİ- HATIRLATMA

Robinson Halkalaşması: 1. Michael Reaksiyonu

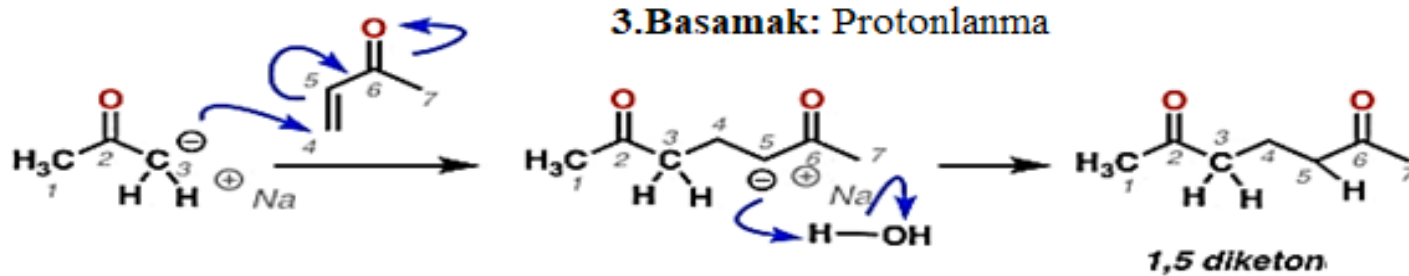
1.Basamak: Enolat oluşumu

Güçlü bazın, karbonilin alfa-protonunu koparmasıyla oluşan karbonyonun rezonansı ile enolat oluşumu.

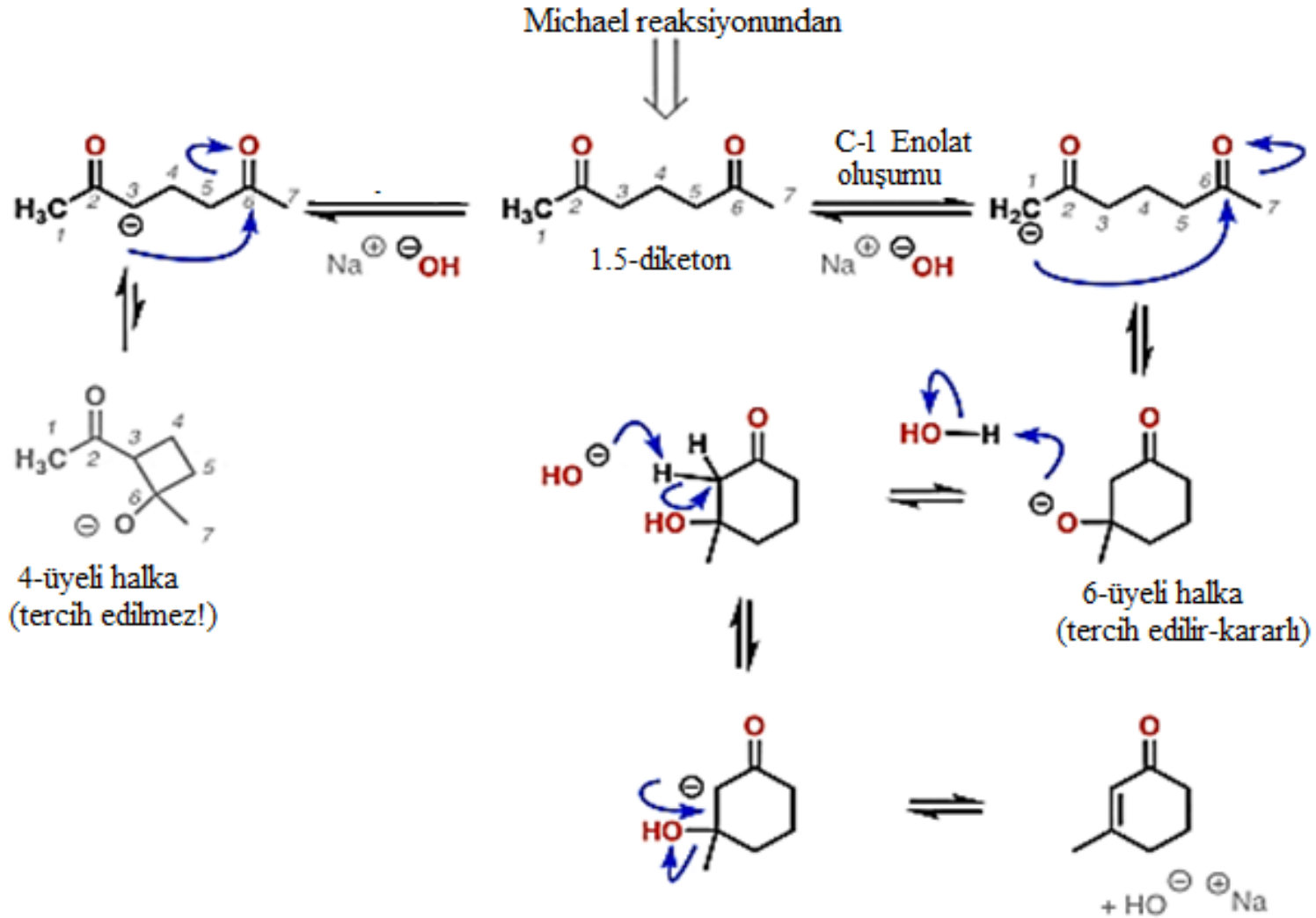


2.Basamak: Konjüge katılma

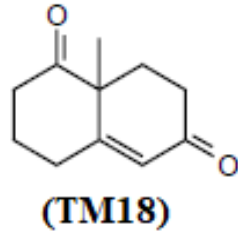
Enolatın alfa-beta doymamış karbonil bileşiğine konjüge katılma
(katılmanın, alken bağına olduğuna dikkat ediniz!)



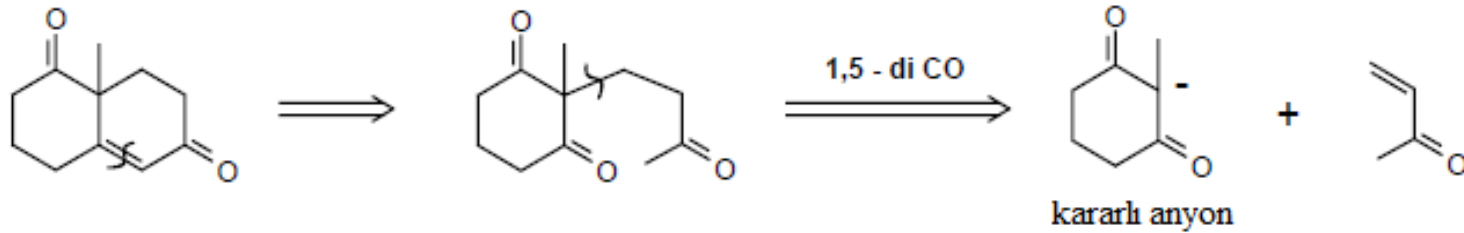
Robinson Halkalaşması: 2. Molekül içi (Intra-Molecular) Aldol Kondenzasyonu



Örnek 4. Aşağıdaki hedef bileşiğin (TM18) retrosentetik analizini ve buna uygun sentez yöntemlerini gerçekleştiriniz

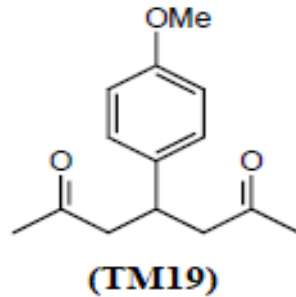


Analizi:

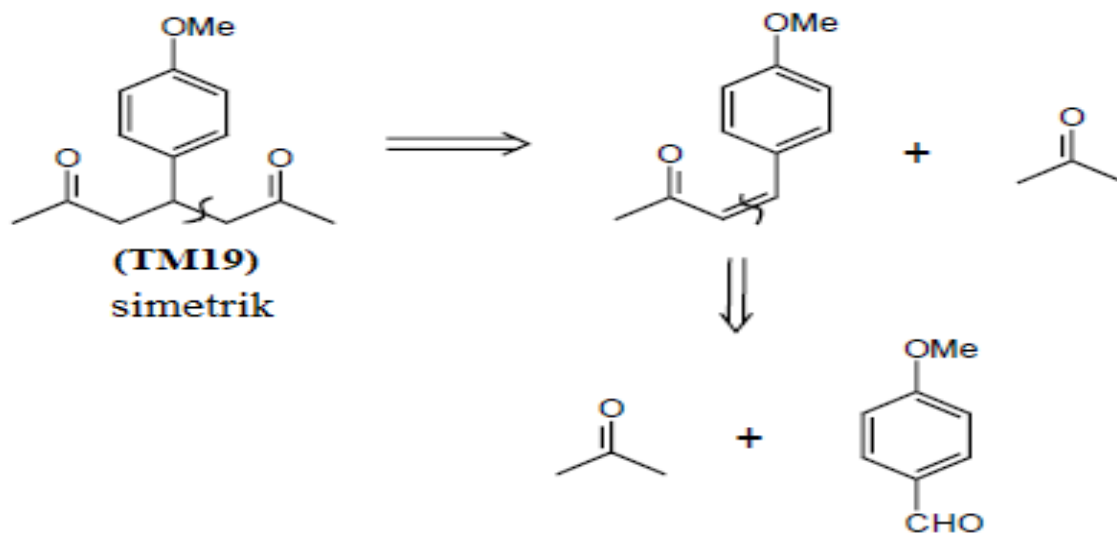


Bir önceki örneğe benzer şekilde, analizi ve sentezi kolayca gerçekleştirilebilir.

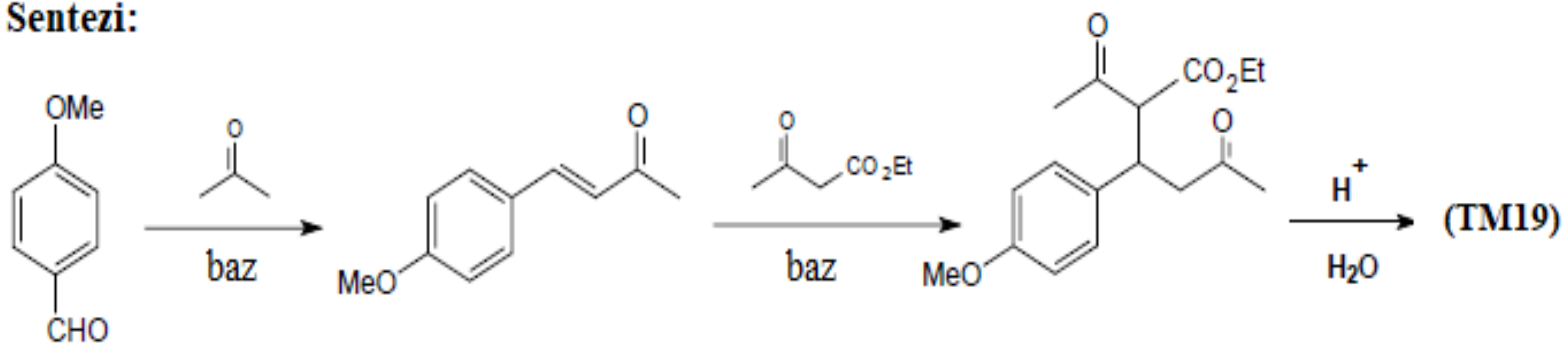
Örnek 5. Basit bir 1,5-diketon yapmak istiyorsak, reaksiyonu kontrol etmek için CO₂Et gibi bir aktive edici grup kullanmamız gerekebilir. **TM 19**'u nasıl elde edersiniz?



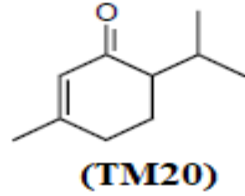
Analizi:



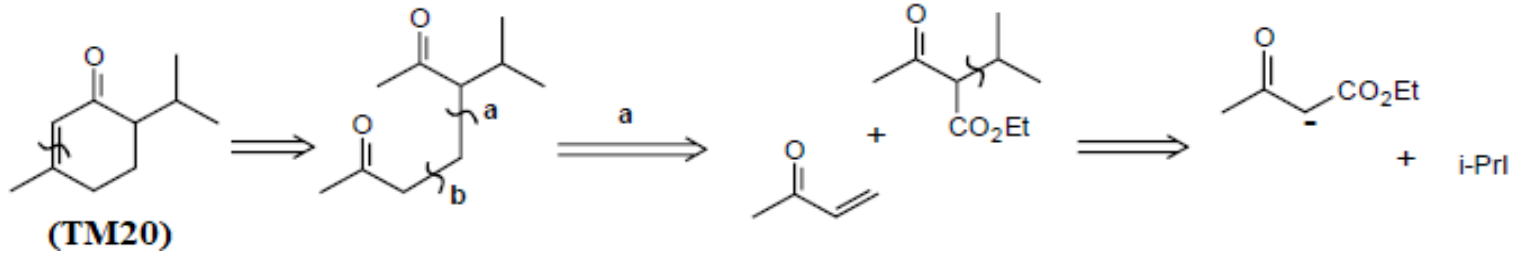
Sentezi:



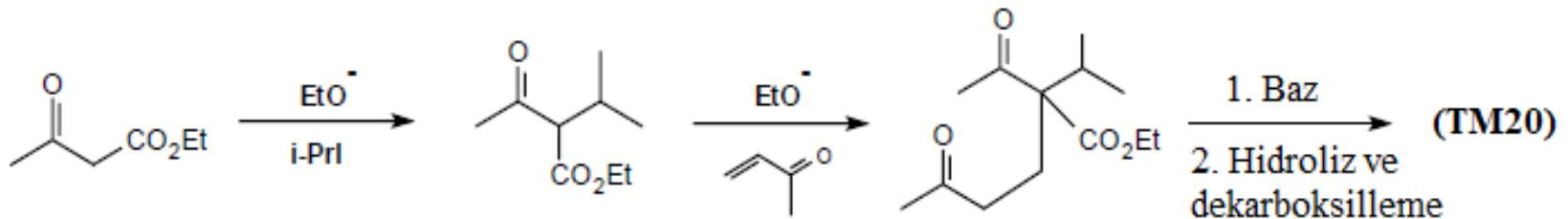
Örnek 6. TM20 için uygun bir analiz ve sentez yöntemi öneriniz.



Analizi:



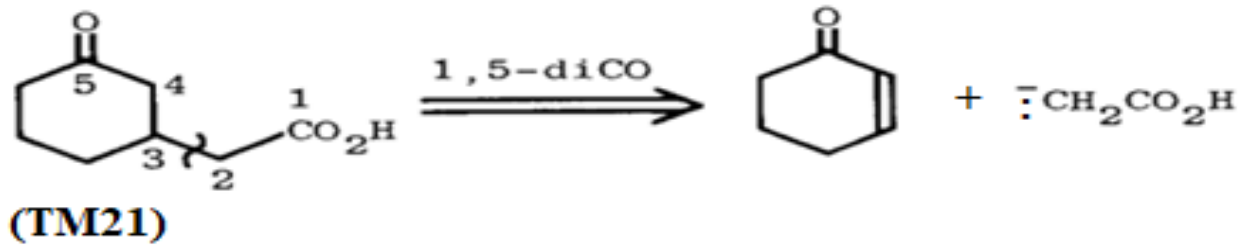
CO₂Et kontrol grubunu hem alkilleme hem de Michael reaksiyonu için kullanabileceğimizden, b yerine a noktasında bağ kırılmasını seçiyoruz.



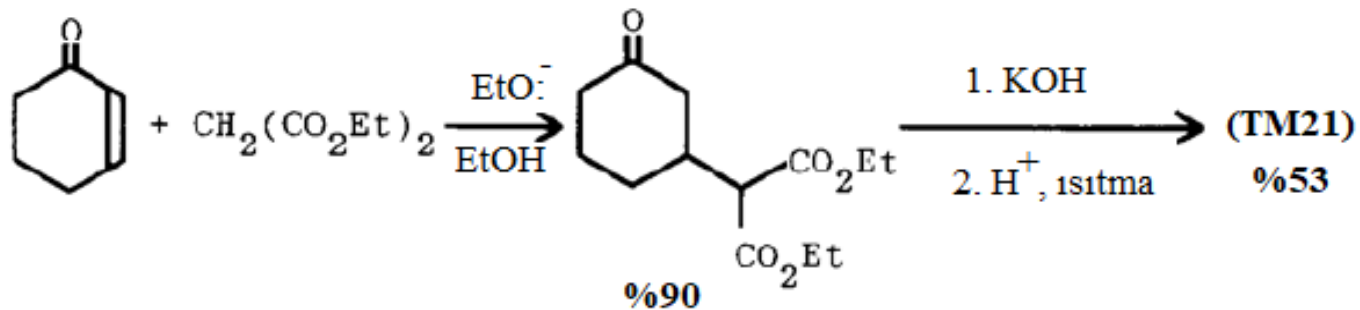
Son kondenzasyon, diğer karbonil grubuna saldırı engellendiği için olası olarak tersi yönde gerçekleşmedi. TM20 aslında nane aromalarından biri olan piperitondur ve esasen bu yolla sentezlenmiştir (J.C.S., 1935, 1583; Rec. Trav. Chim., 1964, 83, 464; Zhur. Obshchei Khim., 1964, 34, 3092, Chem. Abs., 1964, 61, 16098).

Örnek 7. TM21 için uygun bir analiz ve sentez yöntemi öneriniz.

Analizi:

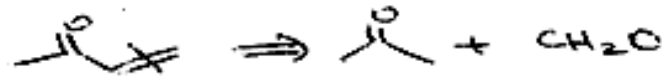


Sentezi:



MANNICH REAKSİYONUNUN KULLANILMASI

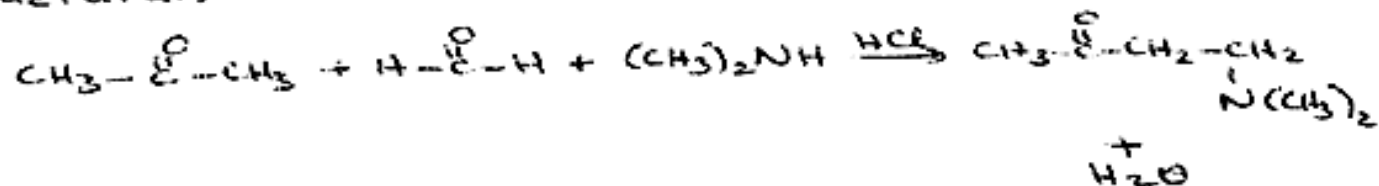
Vinil ketonların Michael reaksiyonlarında kullanılması durumunda bilinen parçalanma yöntemi pek kullanılmaz. Çünkü, parçalanma sonucunda oluşan formaldehit çok reaktif olduğu için polimerleşme ve diğer yan reaksiyonlar olur. Bu da, verimi düşürür.



Böyle durumlarda, alkilenmiş Mannich bazları kullanılır. Mannich bazları, Michael reaksiyonlarında kullanılan bazı kovalar altında bozunur ve enol keton reaksiyon karışımına bırakır.

Hatırlatma : Mannich Reaksiyonu

Enol yapısı oluşturabilen bileşikler formaldehitte birincil ve ikincil aminlerle reaksiyona girerek "Mannich bazları" olarak adlandırılan bileşikleri oluşturur.

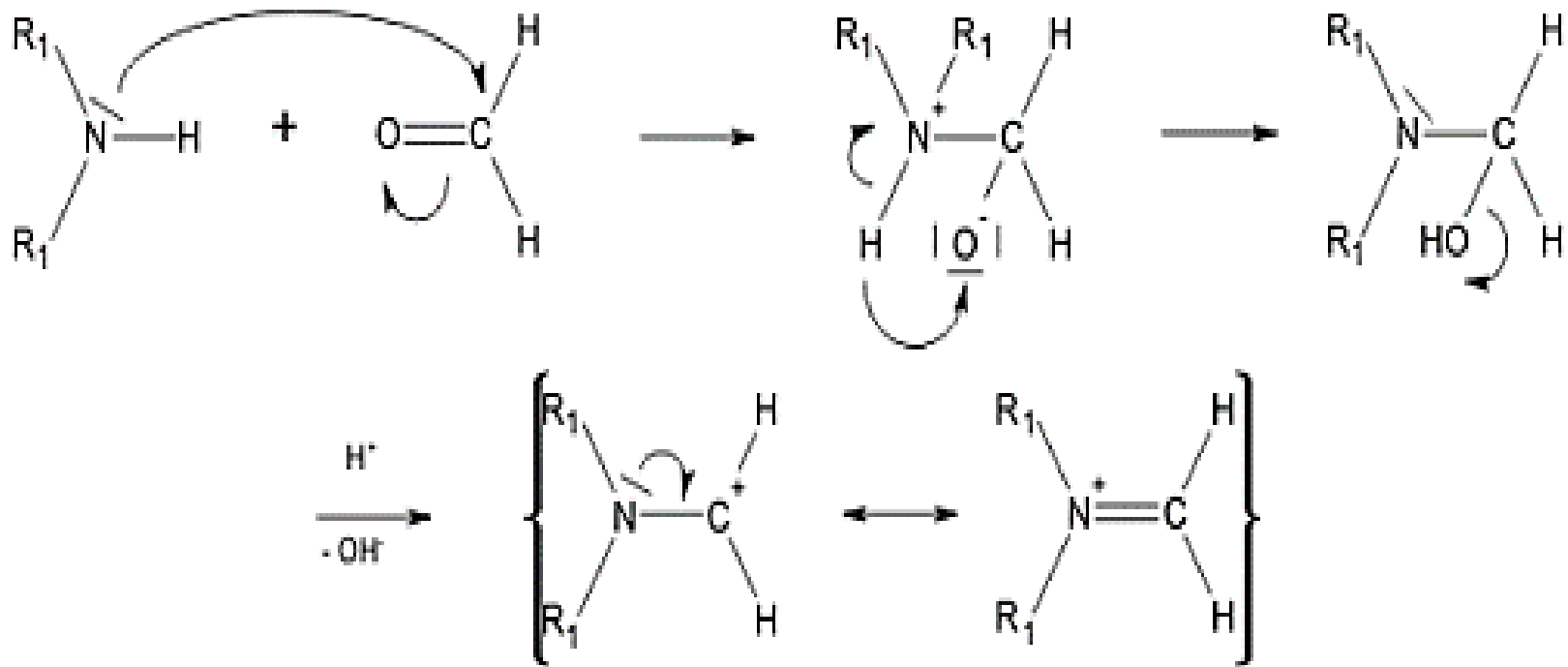


Mannich reaksiyonu, birinci basamakta bir karbonil grubuna bir aminin nükleofilik olarak katılmasının ardından bir hidroksil grubunun ayrılması sonucunda Schiff bazı oluşumunu ve ikinci basamakta 1.basamakta oluşan ve elektrofil olan Schiff bazına asidik bir proton içeren bir bileşikten üretilen bir karbanyon, ikinci bir nükleofilik olarak tekrar katılır. Mannich reaksiyonu ayrıca bir kondenzasyon reaksiyonu olarak kabul edilir. Mannich reaksiyonunda formaldehitin aktivasyonu için amonyak veya birincil veya ikincil aminler kullanılır. Üçüncül aminler ve aril aminler, ara ürün imin oluşturmak için gerekli bir protona sahip olmadıkları için, Schiff baz basamağında reaksiyon sonlanır. α -CH-asidik bileşikler (Nükleofiller) Karbonil, Nitril, Asetilen, alifatik Nitro, α -alkil-piridin veya İmin bileşikleri verir.

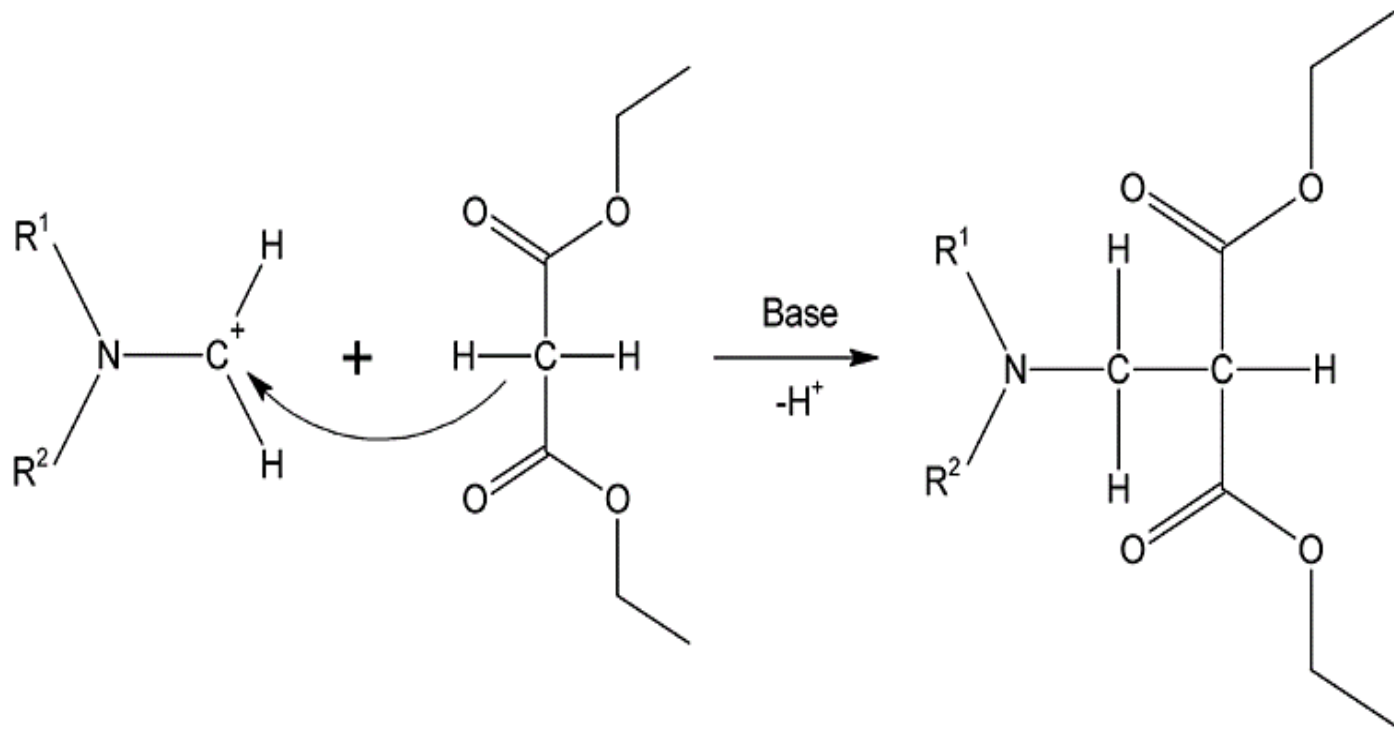
Mannich reaksiyonu yüksek reaksiyon sıcaklıkları, uzun reaksiyon süreleri ve protik bir çözücü gerektirir. İstenmeyen reaksiyon yan ürünlerinin oluşumu yaygın bir olgudur.

Reaksiyon mekanizması

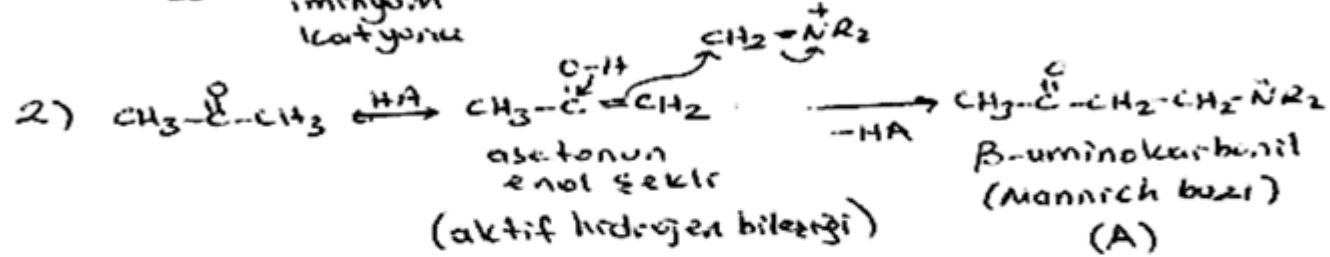
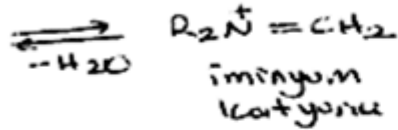
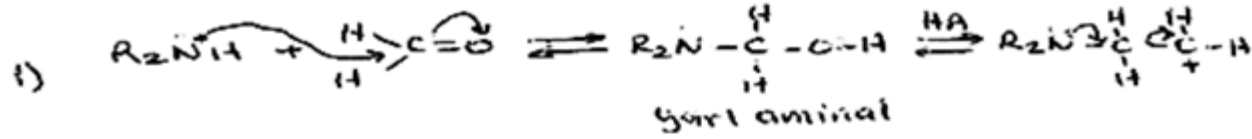
Mannich reaksiyonu, iki basamaklı bir mekanizma üzerinden yürür. 1. basamakta nükleofilin karbonile katılmasıyla Schiff baz elektrofilinin oluşumunu ve 2. basamakta asidik hidrojen içeren bir bileşiğin amino alkilasyonu içerir.



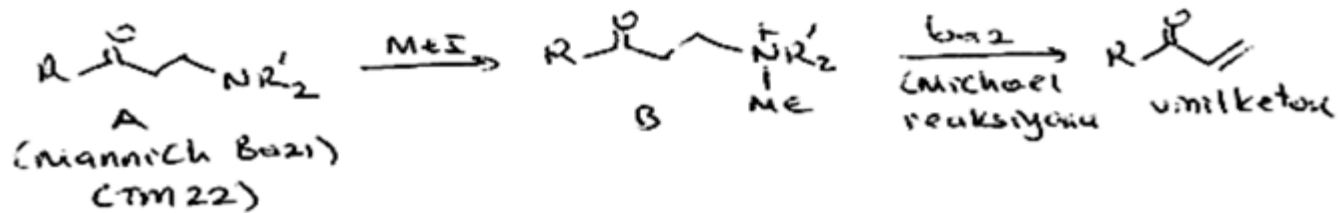
Reaksiyonun ikinci basamak, 1. basamakta oluşan iminyum kationuna (elektrofil), asidik proton içeren bir bileşikten (aşağıdaki örnekte dietilmalonat) bir üretilen karbanyonun nükleofilik katılmasını içerir.



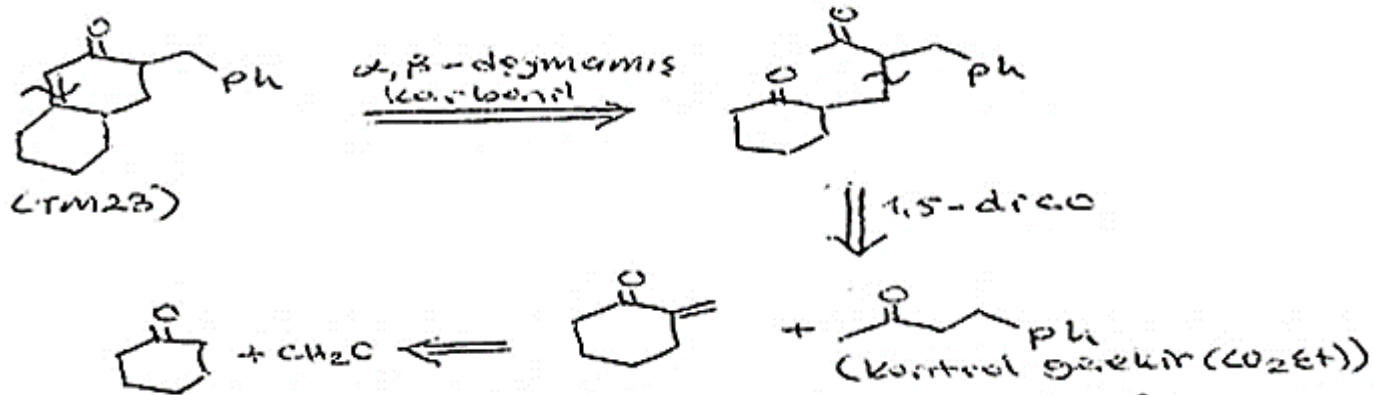
Mannich reaksiyonu mekanizması:



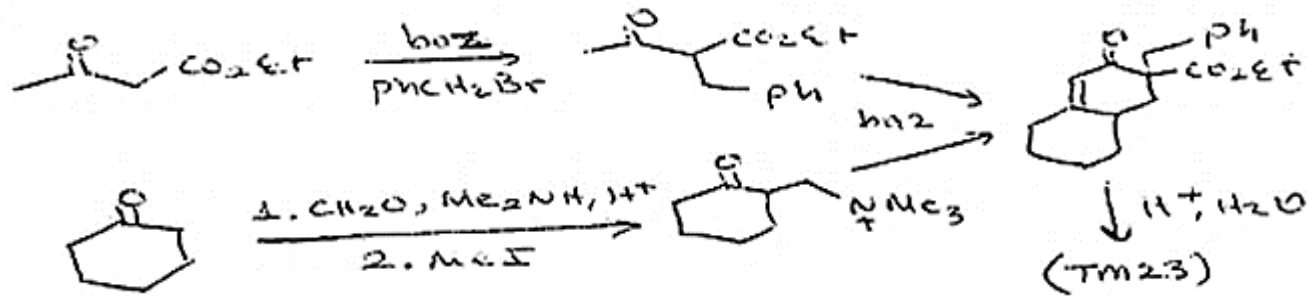
Mannich bazının alkillenmesi ile (B) bileşiğini verir. (B) bileşiğinin bazdaki eliminasyonu sonucu enilketon elde edilir. enilketon çok reaktif olduğu için, bu son basamak genellikle Michael reaksiyonun bazik ortamında yapılır, yoksa enilketon izole edilemez.



Örnek : (TM23)'ü bu açıklamalara göre yapınız.

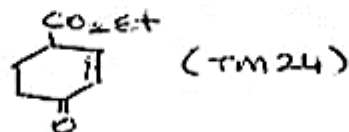


Sentezi : (J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4127)

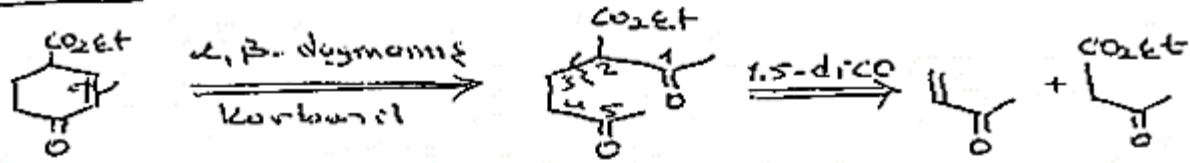


3. PROBLEMLER

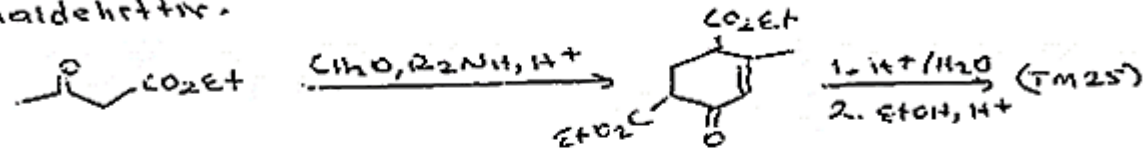
1. Itgemann's esteri olarak adlandırılan genellikle sentetik ara ürün olarak kullanılan (TM24) bileşimin sentezi için öneride bulununuz.



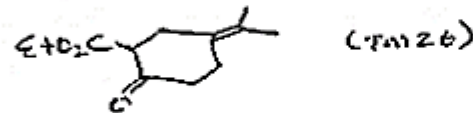
Analizi :



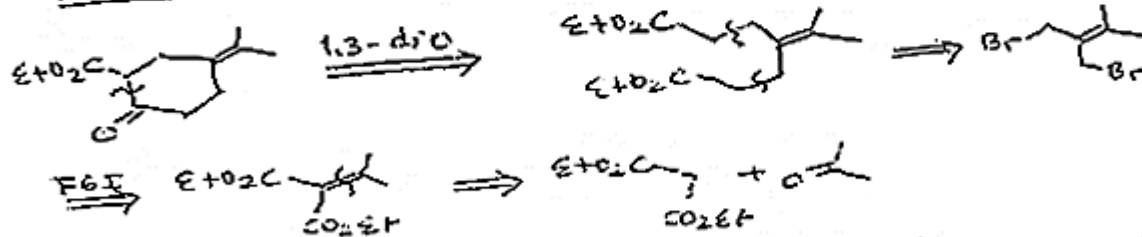
Sentezi : Çıkış maddeleri iki molekül asetoasetat ve formaldehittir.



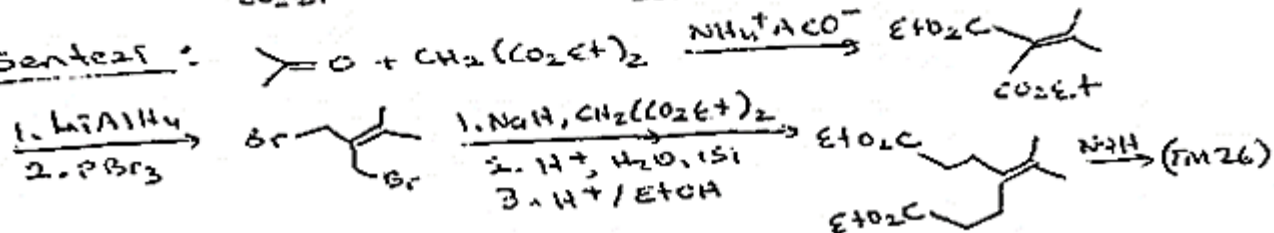
2. (TM26) rum bir sentez yöntemi öneriniz.



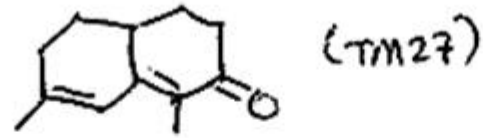
Analizi :



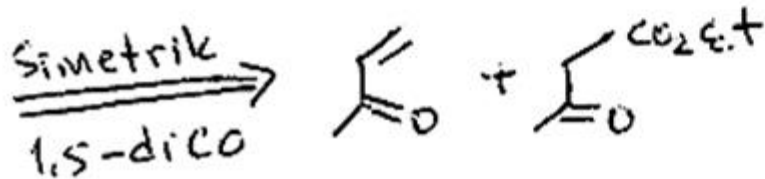
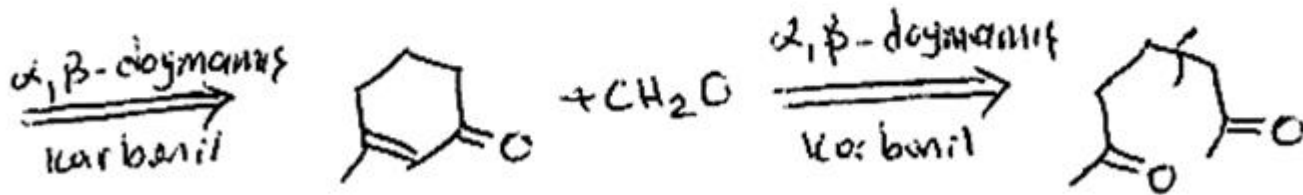
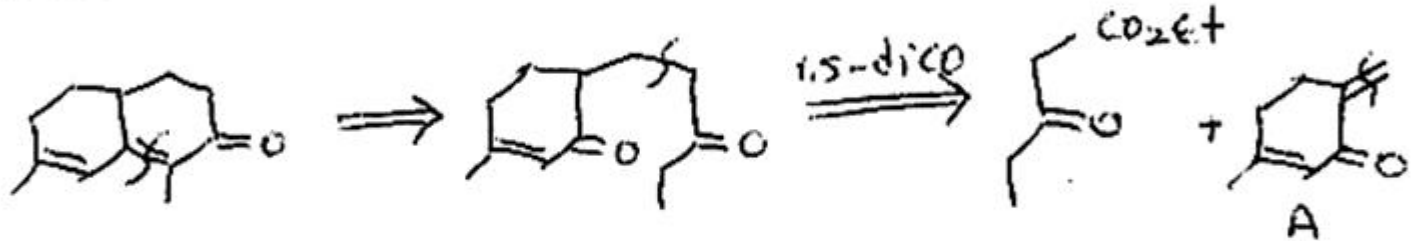
Sentezi :



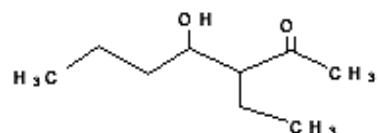
3. (TM27) için bir analiz yöntemi öneriniz.



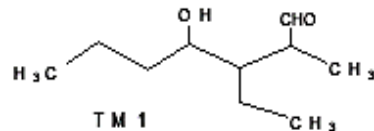
Analiz : öncelikle α, β -doymamış keton parçalanır:



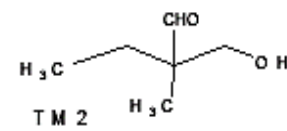
Bölüm 3: Bileşiklerin adlandırılması



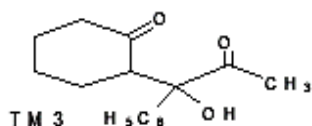
3-ethyl-4-hydroxyheptan-2-one



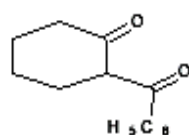
3-ethyl-4-hydroxy-2-methylheptanal



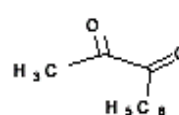
2-(hydroxymethyl)-2-methylbutanal



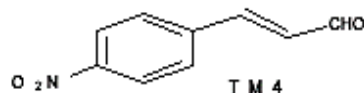
2-(1-hydroxy-2-oxo-1-phenylpropyl)cyclohexanone



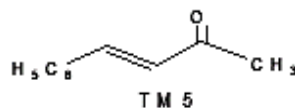
2-benzoylcyclohexanone



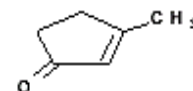
1-phenylpropane-1,2-dione



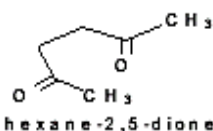
(2E)-3-(4-nitrophenyl)acrylaldehyde



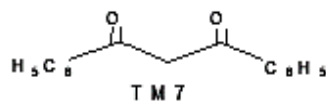
(3E)-4-phenylbut-3-en-2-one



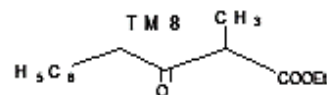
3-methylcyclopent-2-en-1-one



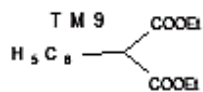
hexane-2,5-dione



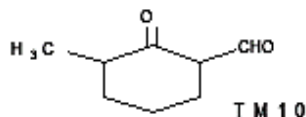
1,4-diphenylbutane-1,4-dione



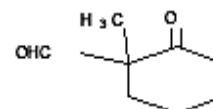
ethyl 2-methyl-3-oxo-4-phenylbutanoate



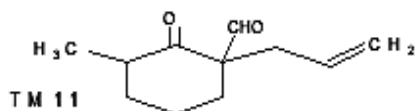
diethyl phenylmalonate



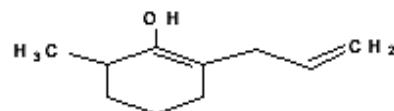
3-methyl-2-oxocyclohexanecarbaldehyde



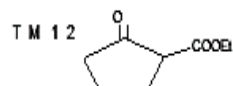
1-methyl-2-oxocyclohexanecarbaldehyde



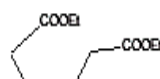
1-allyl-3-methyl-2-oxocyclohexanecarbaldehyde



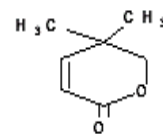
2-allyl-6-methylcyclohex-1-en-1-ol



ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate

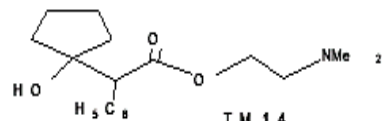


diethyl adipate



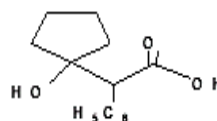
TM 13

5,5-dimethyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one

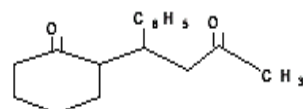


TM 14

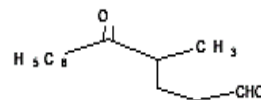
2-(dimethylamino)ethyl (1-hydroxycyclopentyl)(phenyl)acetate



(1-hydroxycyclopentyl)(phenyl)acetic acid

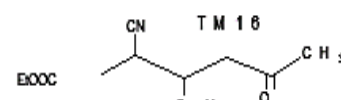


2-(3-oxo-1-phenylbutyl)cyclohexanone

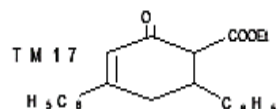


syf.14

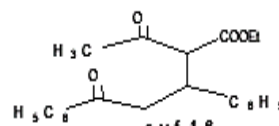
4-methyl-5-oxo-5-phenylpentanal



ethyl 2-cyano-5-oxo-3-phenylhexanoate

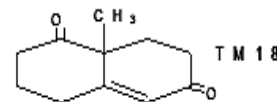


ethyl 2-oxo-4,6-diphenylcyclohex-3-ene-1-carboxylate

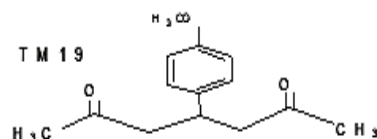


syf.18

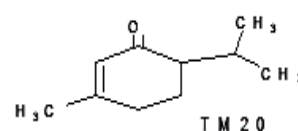
ethyl 2-acetyl-5-oxo-3,5-diphenylpentanoate



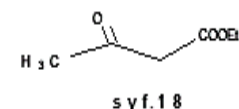
8a-methyl-3,4,8a-tetrahydronaphthalene-1,6(2H,7H)-dione



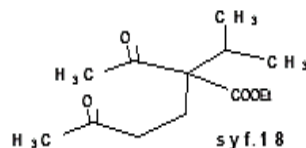
4-(4-methoxyphenyl)heptane-2,6-dione



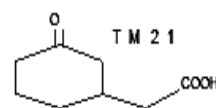
6-isopropyl-3-methylcyclohex-2-en-1-one



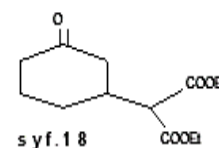
ethyl 3-oxobutanoate



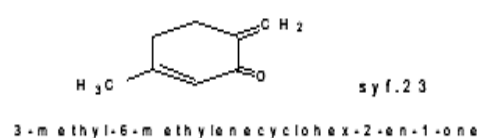
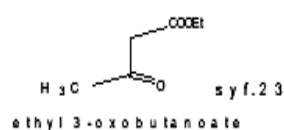
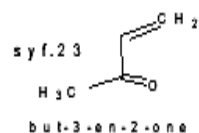
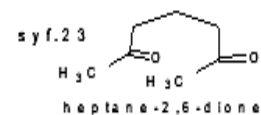
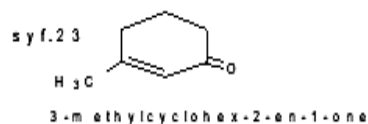
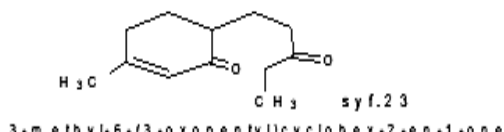
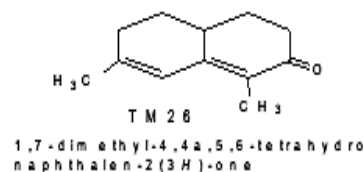
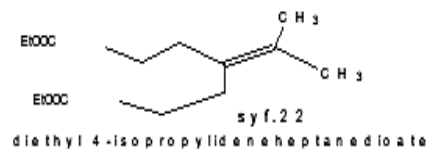
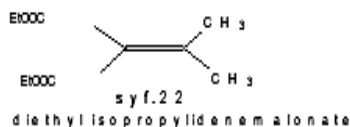
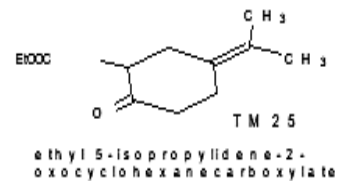
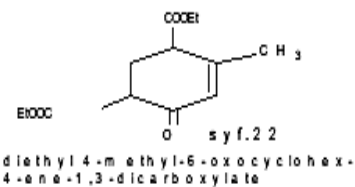
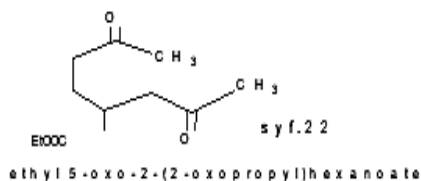
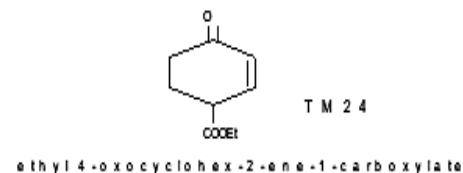
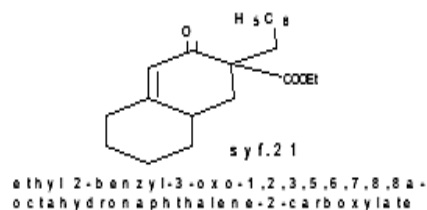
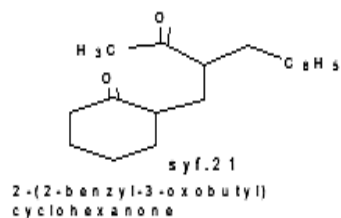
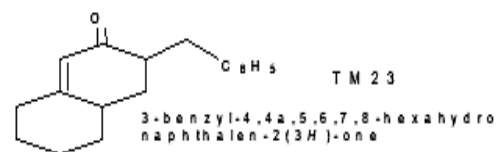
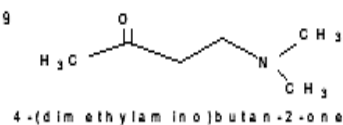
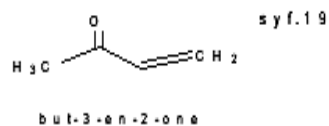
ethyl 2-acetyl-2-isopropyl-5-oxohexanoate

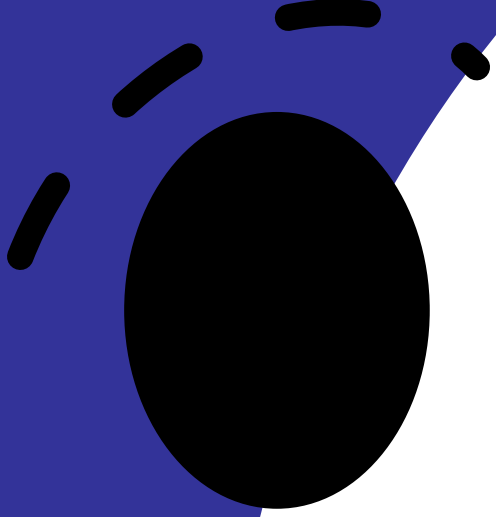


(3-oxocyclohexyl)acetic acid



diethyl (3-oxocyclohexyl)malonate





BÖLÜM SONU