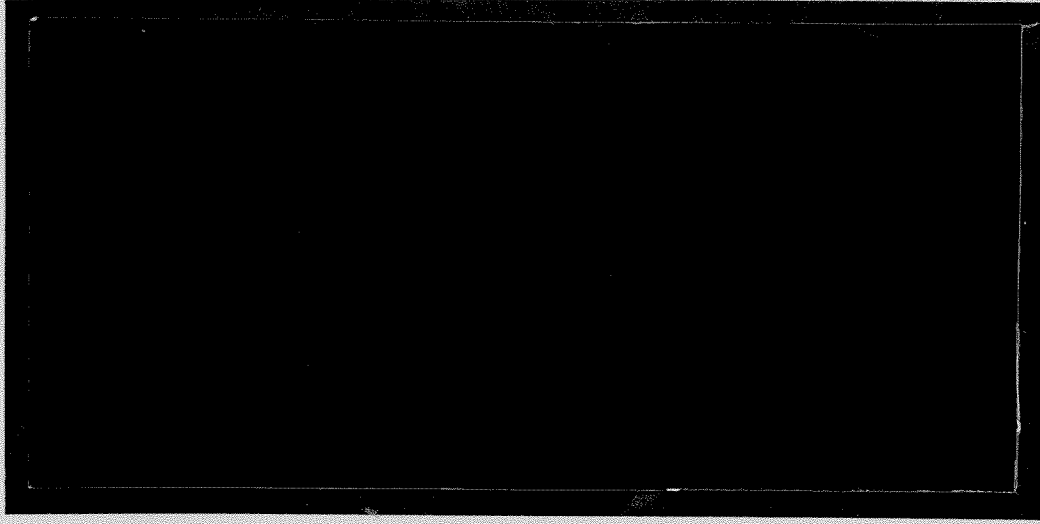


2002-100



TÜRKİYE BİLİMSEL VE
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY



Temel Bilimler Araştırma Grubu

Basic Sciences Research Grant Committee

**KARBOSİK LİK SEKİZ Lİ HALKA
SİSTEMLERİNİN SENTEZİ**

PROJE NO : TBAG-1892 (100T061)

**DOÇ.DR. METİN ZORA
İLKAY KOYUNCU
BARIŞ YÜCEL**

**ARALIK 2001
ANKARA**

ÖNSÖZ

Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından desteklenen bu çalışma Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Sağladıkları maddi destekten dolayı TÜBİTAK yetkililerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sağladıkları her türlü altyapı desteği ile bu projeyi mümkün kılan Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü yetkililerine de çok teşekkür ederim.

Bu projede görev alan ODTÜ Kimya Bölümü Yüksek Lisans öğrencileri *İlkay Koyuncu* ve *Barış Yücel*e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEMA LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZ.....	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ	3
AMAÇ	4
BULGULAR VE TARTIŞMA	5
SONUÇLAR	10
DENEYSEL KISIM	12
KAYNAKLAR	29
EKLER	30
PROJE KAPSAMINDA YAPILAN YURTDIŞI YAYINLAR	76
BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU	87
BIBLIOGRAPHIC KNOWLEDGE FORM	88

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Siklobutenon türevleri 2B/C/D 'nin sentezi	8
Tablo 2. Siklobutendionon türevleri 5A/B/C/D 'nin sentezi	9
Tablo 3. Siklobutenon türevleri 5A/B/C/D 'nin vinillityum türevleri 6A/B ile tepkimeleri	10

ŞEMA LİSTESİ

	Sayfa
Şema 1.	3
Şema 2.	4
Şema 3.	5
Şema 4.	6
Şema 5.	10

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Siklobutenon 5A 'nın ^1H -NMR spektrumu	30
Şekil 2. Siklobutenon 5A 'nın ^{13}C -NMR spektrumu	31
Şekil 3. Siklobutenon 5A 'nın DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu	32
Şekil 4. Siklobutenon 5B 'nin ^1H -NMR spektrumu	33
Şekil 5. Siklobutenon 5B 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	34
Şekil 6. Siklobutenon 5A 'nın FT-IR spektrumu	35
Şekil 7. Siklobutenon 5B 'nin FT-IR spektrumu	35
Şekil 8. Siklobutenon 5C 'nin ^1H -NMR spektrumu	36
Şekil 9. Siklobutenon 5D 'nin ^1H -NMR spektrumu	37
Şekil 10. Siklobutenon 5C 'nin FT-IR spektrumu	38
Şekil 11. Siklobutenon 5D 'nin FT-IR spektrumu	38
Şekil 12. Siklooktadienon 7A 'nın ^1H -NMR spektrumu	39
Şekil 13. Siklooktadienon 7A 'nın ^{13}C -NMR spektrumu	40
Şekil 14. Siklooktadienon 7A 'nın DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu	41
Şekil 15. Siklooktadienon 7A 'nın DEPT-90 ^{13}C -NMR spektrumu	42
Şekil 16. Siklooktadienon 7A 'nın FT-IR spektrumu	42
Şekil 17. Siklooktadienon 7A 'nın COSY-NMR spektrumu	43
Şekil 18. Siklooktadienon 7A 'nın HMQC-NMR spektrumu	44
Şekil 19. Siklooktadienon 7A 'nın HMBC-NMR spektrumu	45
Şekil 20. Siklooktadienon 7B 'nin ^1H -NMR spektrumu	46

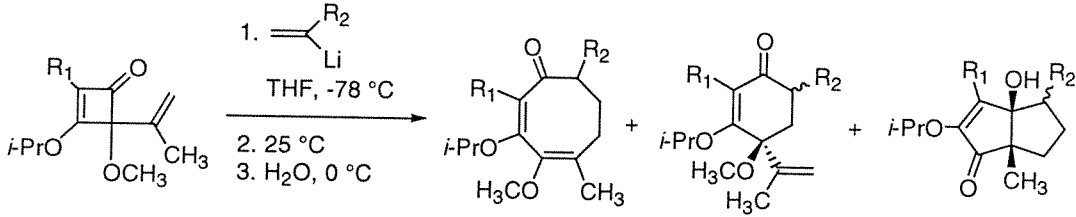
Şekil 21. Siklooktadienon 7B 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	47
Şekil 22. Siklooktadienon 7B 'nin DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu	48
Şekil 23. Siklooktadienon 7B 'nin FT-IR spektrumu	48
Şekil 24. Siklooktadienon 7C 'nin ^1H -NMR spektrumu	49
Şekil 25. Siklooktadienon 7C 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	50
Şekil 26. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in ^1H -NMR spektrumu..	51
Şekil 27. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in ^{13}C -NMR spektrumu.	52
Şekil 28. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu	53
Şekil 29. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in COSY-NMR spektrumu	54
Şekil 30. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in HMQC-NMR spektrumu	55
Şekil 31. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in HMBC-NMR spektrumu	56
Şekil 32. Siklohekzenon 8A-ikinci diastereomer 'in ^1H -NMR spektrumu ...	57
Şekil 33. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer 'in ^{13}C -NMR spektrumu .	58
Şekil 34. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer 'in DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu	59
Şekil 35. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer 'in COSY-NMR spektrumu	60
Şekil 36. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer 'in HMQC-NMR Spektrumu.....	61

Şekil 37. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer 'in HMBC-NMR spektrumu	62
Şekil 38. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer 'in FT-IR spektrumu.....	63
Şekil 39. Siklohekzenon 8A-ikinci diastereomer 'in FT-IR spektrumu	63
Şekil 40. Siklohekzenon 8B-birinci diastereomer 'in ¹ H-NMR spektrumu..	64
Şekil 41. Siklohekzenon 8B-ikinci diastereomer 'in ¹ H-NMR spektrumu ...	65
Şekil 42. Siklohekzenon 8B- ikinci diastereomer 'in ¹³ C-NMR spektrumu .	66
Şekil 43. Siklohekzenon 8B- ikinci diastereomer 'in DEPT-135 ¹³ C-NMR spektrumu	67
Şekil 44. Siklohekzenon 8B-birinci diastereomer 'in FT-IR spektrumu.....	68
Şekil 45. Siklohekzenon 8B-ikinci diastereomer 'in FT-IR spektrumu	68
Şekil 46. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer 'in ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 47. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer 'in ¹³ C-NMR spektrumu	70
Şekil 48. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer 'in DEPT-135 ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 49. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer 'in ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 50. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer 'in ¹³ C-NMR spektrumu	73
Şekil 51. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer 'in DEPT-135 ¹³ C-NMR spektrumu	74

Şekil 52. 5,5-Birleşik halka bileşği 9F-birinci diastereomer 'in FT-IR spektrumu	75
Şekil 53. 5,5-Birleşik halka bileşği 9F-ikinci diastereomer 'in FT-IR Spektrumu.....	75

ÖZ

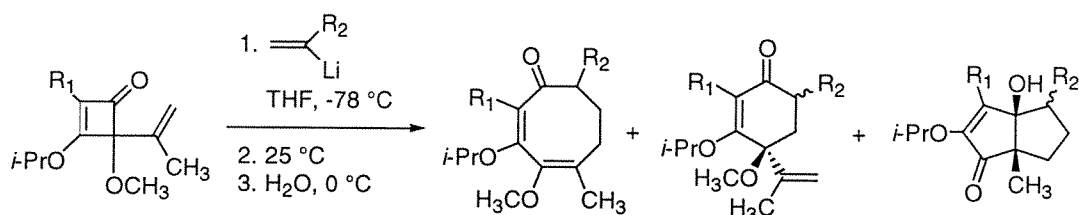
Bu projede, sekizli halka sistemlerinin sentezine yönelik yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevlerinin 2-lityumpropen veya α -lityumstiren gibi vinillityum bileşikleri ile olan tepkimelerinden oluşmuştur. Bu tepkimelerde ilk olarak 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevleri 2-lityumpropen veya α -lityumstiren ile $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de tetrahidrofuran çözücüsü içerisinde muamele edilerek oluşan karışımlar oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de hidroliz edilerek sekizli halka sistemleri siklookta-2,4-dien-1-on türevleri sentezlenmiştir. 4-Alkenil-4-metoksi-2-siklo-hekzen-1-on türevleri bu tepkimelerde yan ürün olarak oluşmuştur. Bir tepkimede oluşan siklooktadienon türevinin kararlı olmayıp tepkime ortamında 5,5-birleşik halka sistemine dönüştüğü gözlenmiştir.



Anahtar Kelimeler: Sekizli halka sistemleri, siklokatılmalar, 5,5-birleşik halka sistemleri, siklooktadienon'lar, sikloheksenon'lar, siklobutenon'lar,

ABSTRACT

In this project, a new method was developed for the synthesis of eight-membered ring compounds by employing the reaction between 4-alkenyl-4-methoxy-2-cyclobuten-1-one derivatives and vinylolithiums such as 2-lithiopropene and α -lithiostyrene. 4-alkenyl-4-methoxy-2-cyclobuten-1-one derivatives were reacted with 2-lithiopropene or α -lithiostyrene at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF under argon for 3 hours. Upon further stirring the mixture at room temperature overnight, followed by hydrolysis at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, eight-membered ring compounds were isolated. 4-Alkenyl-4-methoxy-2-cyclohexen-1-one derivatives formed as minor products in these reactions. In one case, cyclooctadienone formed during the course of the reaction was not stable and converted into 5,5-fused ring system by a transannular ring closure.



Key Words: Eight-membered rings, cycloadditions, 5,5-fused ring systems, cyclooctadienones, cyclohexenones, cyclobutenones.

KARBOSİKLİK SEKİZLİ HALKA SİSTEMLERİNİN SENTEZİ

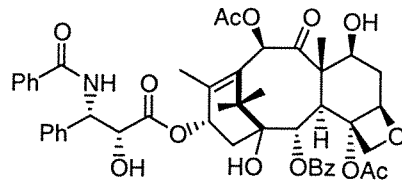
TBAG-1892 ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü: Doç.Dr. Metin ZORA
ODTÜ, Kimya Bölümü, 06531 ANKARA

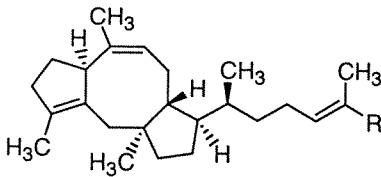
GİRİŞ

Karbosiklik sekizli halka sistemi doğal ve biyoaktif ürünlerde çok sık rastlanan yapılardan biridir. *Takzol*, *ofiyobolin*, *albolik asit* ve *keroplastol* türevleri gibi bir çok doğal ürün yapılarında sekizli halka içerirler ve bu ürünlerin hepsi tıbbi olarak büyük öneme sahiptirler (Şema 1) (Wender, 1997A, 1997B, 1997C). Örneğin, kimya, biyoloji ve tıp alanında büyük yankılar uyandıran *takzol* kansere karşı bugüne kadar bulunan en etkili kemoterapi ilacıdır ve dolayısıyla kanserle ilgili bir çok farmakolojik araştırmanın odak noktası olmuştur (Wender, 1997A, 1997B). Çok geniş bir biyolojik ve fitolojik aktivite gösteren *ofiyobolin*, *albolik asit* ve *keroplastol* türevleri çok nadir görülen bir aktivite modunada sahiptirler (Wender, 1997C).

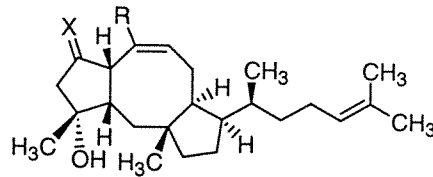
Şema 1



Takzol



Albolik asit (R = CO₂H)
Keroplastol (R = CH₂OH)



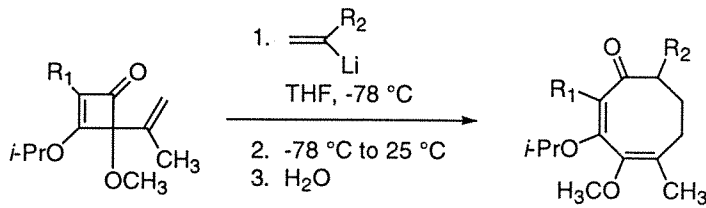
Ofiyobolin C (X = O; R = CHO)
Ofiyobolin F (X = H,H; R = Me)

Sekizli halka içeren ürünlerin biyolojik ve farmakolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılabilmesi, bu maddelerin sentezlerini ve dolayısıyla yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Genel olarak sekizli halka sistemleri, halka büyütme reaksiyonları, halkalaşma reaksiyonları, diğer sekizli halkaların sentetik modifikasyonlarıyla ve çok nadiren de siklokatalizma reaksiyonlarıyla sentezlenmektedir. Bir total sentezde, sekizli halka sisteminin hedeflenen doğal ürüne dönüştürülebilmesi sentez esnasında bu yapının modifikasyonunu gerektirmektedir. Bu modifikasyonun olabilmesi sekizli halkanın gerekli pozisyonlarında gerekli fonksiyonel guruplarının olmasına bağlıdır. Bu nedenle, bir metot bir doğal ürünün sentezinde anahtar bir yöntem olarak kullanılabilirken diğer bir doğal ürünün sentezi için hiç de uygun bir yöntem olmayabilir. Sekizli halka sistemlerini üretecek yeni ve uygulanabilir metotlara duyulan gereksinim literatürde bilinen bir gerçektir. Bu nedenle bu alanda literatüre yeni bir yöntem kazandırmak amacıyla çalışmalarımızı sekizli halka sistemlerini üretecek metotların bulunması ve geliştirilmesi üzerine yoğunlaştırmış bulunuyoruz.

AMAÇ

Bu projenin amacı 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevlerinin 2-lityum-propen veya α -lityumstiren gibi vinillityum bileşikleri ile olan tepkimeleriyle sekizli halka sistemi 2,4-siklooktadien-1-on türevlerini sentezlemektir (şema2).

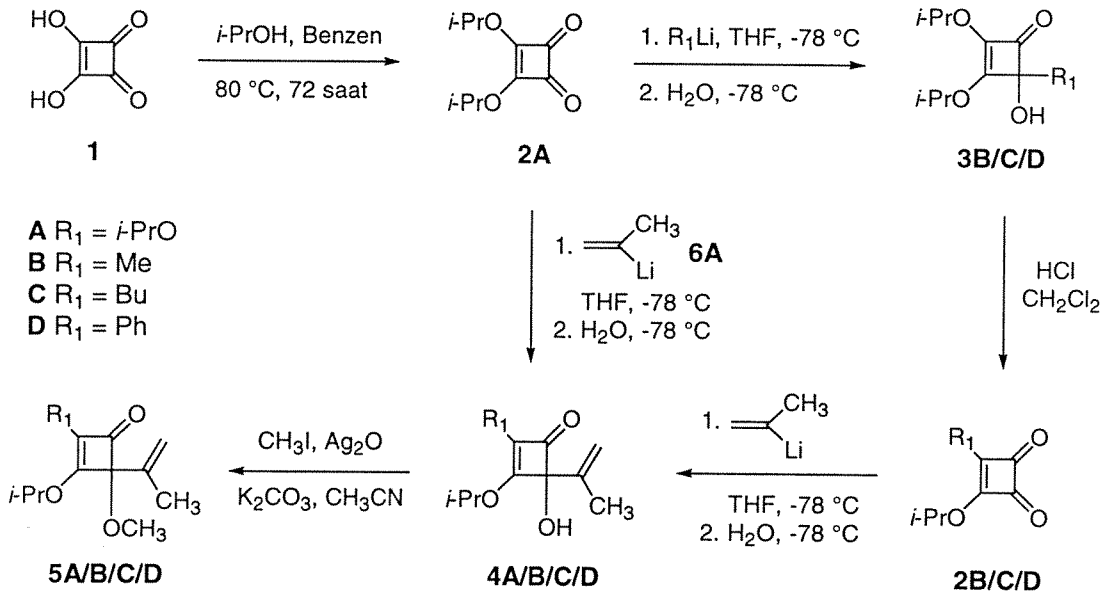
şema 2



BULGULAR VE TARTIŞMA

Projenin ilk safhasında gerekli olan başlangıç maddeleri L. S. Liebeskind (Liebeskind, 1988) ve H. W. Moore (Reed, 1988) araştırma grupları tarafından geliştirilen yöntemlere göre sentezlenmiştir (Şema 3). İlk olarak skuarik acid (**1**) bire bir oranında benzen-izopropanol çözeltisi içinde ve geri soğutucu altında 80 °C de 72 saat ısıtılmıştır. Bu ısıtma esnasında Dean-Stark düzeneği ile reaksiyon çözeltisi devamlı olarak yenilenmiştir. 72 saat sonunda tepkime karışımı eter ile ekstrakte edilerek diizopropilskuarat (**2A**) % 80 verimle izole edilmiştir (Şema 3) (Liebeskind, 1988).

Şema 3



İkinci olarak diizopropilskuarat'tan (**2A**) başlanarak siklobutenon türevleri **2B/C/D** sentezlenmiştir. Sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Siklobutenon türevleri **2B/C/D**'nin sentezi için ilk olarak diizopropil skuarat (**2A**) THF çözücüsü içinde -78 °C de uygun organolityum (metillityum, butillityum veya fenillityum) ile tepkimeye sokulmuş daha sonrada tepkime karışımı su ile hidroliz

Tablo 1: Siklobutenon türevleri 2B/C/D'nin sentezi.

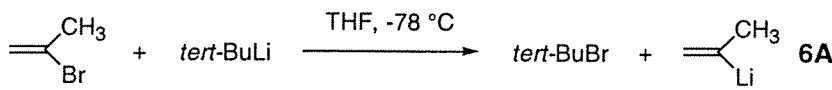
Deneme	R ₁	Ürün	Ürün Verimi	Ürün	Ürün Verimi
1	Me	3B	% 94	2B	% 92
2	Bu	3C	% 93	2C	% 90
3	Ph	3D	% 85	2D	% 89

edilerek 4-hidroksisiklobutenon türevleri **3B/C/D** sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin diklormetan içersinde derişik hidroklorik asit ile hidrolizi siklobutenon türevleri **2B/C/D**'yi üretmiştir (Tablo 1) (Liebeskind, 1988).

Son olarak siklobutenon türevleri **2A/B/C/D**'den başlanarak 4-alkenil-4-metoksisiklobutenon türevleri **5A/B/C/D** sentezlenmiştir (Tablo 2). 2-Lityumpropen (**6A**) bileşiğinin siklobutenon türevleri **2A/B/C/D** ile tepkimesi 4-alkenil-4-hidroksisiklobutenon türevleri **4A/B/C/D**'yi oluşturmuştur. Bu bileşiklerin gümüş oksit varlığında metil iyodür ile metilleme tepkimeside siklobutenon türevleri **5A/B/C/D**'yi üretmiştir (Tablo 2) (Xu, 1991).

Bu tepkimelerde kullanılan 2-lityumpropen (**6A**) bileşiği 2-brompropen'in *tert*-butillityum ile olan tepkimesiyle hazırlanmıştır (Şema 4) (Paquette, 1996).

Şema 4



Tablo 2: Siklobutendionon türevleri 5A/B/C/D'nin sentezi.

Deneme	R ₁	Ürün	Ürün Verimi	Ürün	Ürün Verimi
1	<i>i</i> -PrO	4A	% 78	5A	% 70
2	Me	4B	% 70	5B	% 56
3	Bu	4C	% 84	5C	% 67
4	Ph	4D	% 72	5D	% 44

İkinci aşamada siklobutenon türevleri 5A/B/C/D'nin 2-lityumpropen (6A) ve α -lityumstiren (6B) ile tepkimelerinin incelenmesine geçilmiştir. Bunun için ilk olarak siklobutenon türevleri 5A/B/C/D argon atmosferinde -78 °C'de THF çözücüsü içinde 2-lityumpropen (6A) veya α -lityumstiren (6B) ile 3 saat muamele edilmiş, sonra oluşan tepkime karışımı oda sıcaklığına getirilerek bu sıcaklıkta bir gece karıştırılmıştır. Daha sonra tepkime karışımı su ile 0 °C'de hidroliz edilmiş ve oluşan ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılarak izole edilmiştir. Ürün yapıları modern NMR teknikleri ve IR spektroskopisi kullanılarak tayin edilmiştir. Bu çalışmanın toplu sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3'den görüldüğü üzere ilk olarak siklobutenon 5B ile 2-lityumpropen (6A) arasındaki tepkime incelenmiştir (Deneme A). Bu tepkime beklenen sekizli halka sistemi siklooktadienon 7A'yı üretmiş ve yan ürün olarak da siklohekzenon 8A'yı

Tablo 3: Siklobutenon türevleri 5A/B/C/D'nin vinillityum türevleri 6A/B ile tepkimeleri.

				Ürün Verimleri (%) ^d		
Deneme ^a	Başlangıç Maddeleri ^{b,c}	R ₁	R ₂	7	8 ^d	9 ^d
A	5B + 6A	Me	Me	40	25 ^e	0
B	5C + 6A	Bu	Me	42	28 ^e	0
C	5D + 6A	Ph	Me	25	0	0
D	5B + 6B	Me	Ph	44	0	0
E	5C + 6B	Bu	Ph	45	0	0
F	5A + 6A	<i>i</i> -PrO	Me	0	0	50 ^e

^aDeneme harfleri bileşik 7, 8 ve 9 için R₁ ve R₂'yi tanımlar. ^bBileşik 5: (A) R₁ = *i*-PrO; (B) R₁ = Me; (C) R₁ = Bu; (D) R₁ = Ph; ^cBileşik 6: (A) R₂ = Me; (B) R₂ = Ph. ^dOluşan iki diastereomerin toplam verimini gösterir. ^eİki diastereomerin 1:1 oranında bir karışımı alınmıştır.

vermiştir. Siklobutenon 5C'nin 2-lityumpropen (6A) ile tepkimesinden benzer şekilde siklooktadienon 7B ve siklohekzenon 8B alınmıştır (Deneme B). Deneme C, D ve E'de gösterilen tepkimelerde ise sadece siklooktadienon türevleri 7C/D/E oluşmuştur. Deneysel sonuçlara göre, siklooktadienon ve siklohekzenon türevlerinin oluşumu veya onlardan sadece birinin oluşumu başlangıç maddeleri siklobutenon ve organolityum

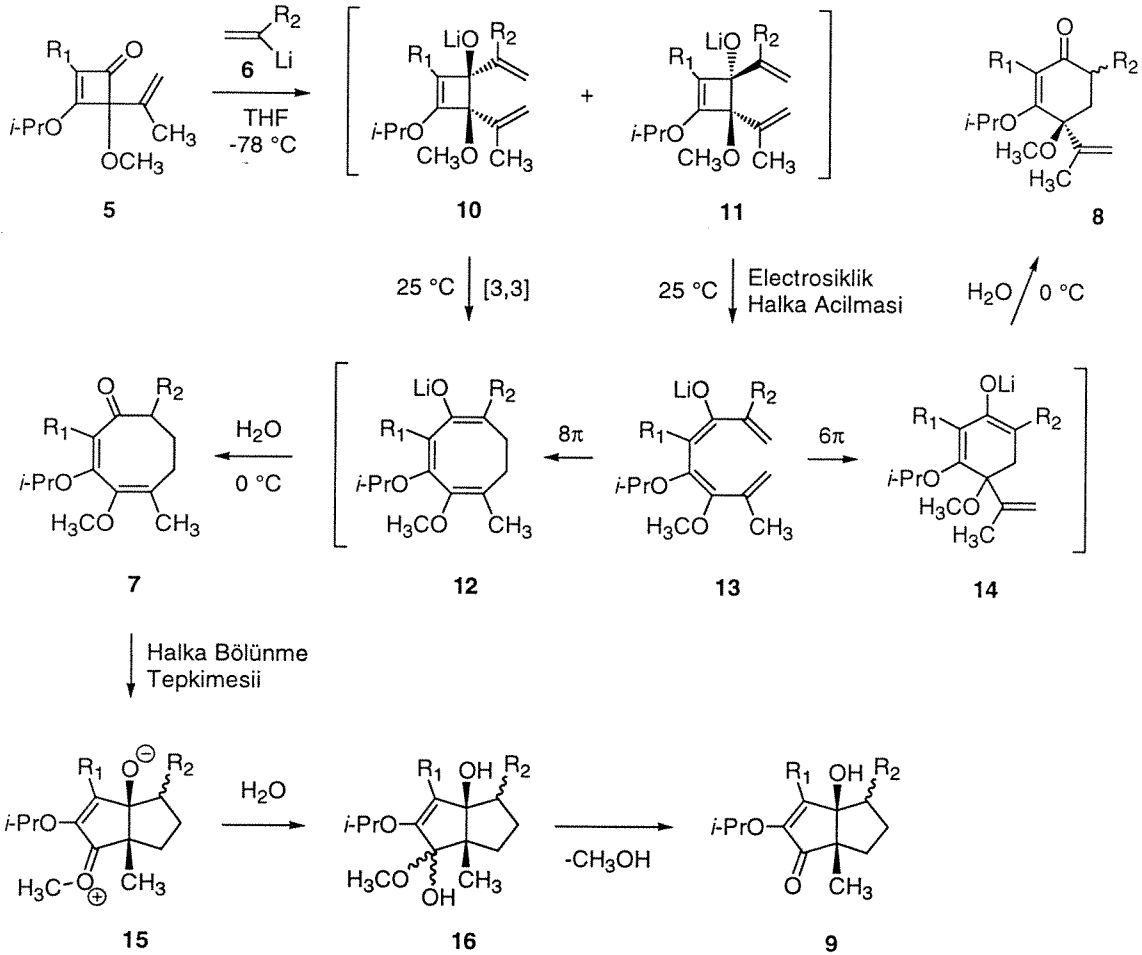
bileşiklerindeki substituentlere bağlıdır. İlginç olarak siklooktadienon **5A**'nın siklohekzenon **6A** ile tepkimesinden yalnızca 5,5-birleşik halka sistemi **9F** alınmış ve bu tepkimede siklooktadienon ve siklohekzenon türevleri gözlenmemiştir (Deneme F). Aslında 5,5-birleşik halka sistemi **9F** tepkimenin ikincil ürünü olup tepkime ortamında önce oluşan siklooktadienon **7F**'nin intramoleküler aldol tipi bir reaksiyonuyla halka bölünme tepkimesinden oluşmuştur. Örneğin, siklooktadien **7A** asidik hidrolize tabi tutulduğunda 5,5-birleşik halka sistemi **9A**'ya dönüşmektedir. Bu şahit tepkime, bu reaksiyonlarda oluşan 5,5-birleşik halka sistemlerinin kesin olarak bu tepkimelerin ikincil ürünleri olduğunu göstermektedir. Genelde sekizli halka sistemlerinin halka bölünme tepkimeleriyle 5,5-birleşik halka sistemlerini oluşturdukları çok iyi bilinmektedir. Deneysel sonuçlara göre siklooktadienon halkası üzerindeki substituentler bu bileşiğin kararlılığına etki etmekte ve dolayısıyla bu bileşiğin 5,5-birleşik halka sistemine dönüşüp dönüşmeyeceğini belirlemektedir.

Siklooktadienon **7** ve siklohekzenon **8** bileşikleri için önerilen oluşum mekanizması Şema 5'de verilmiştir. Vinillityum **6**'nın siklobutenone **5**'e katılması ile ilk olarak *cis*- ve *trans*-divinyl substitue siklobuten bileşikleri **10** ve **11** oluşmaktadır. Siklobuten **10** bileşiği anyonik oksi-Cope düzenlenmesi ile siklooktatrien **13**'e dönüşmektedir. Fakat siklobuten **11** bileşiği konrotatori elektrosiklik halka açılması ile oktatetraen **14**'ü üretmektedir ki bununda sırasıyla 8π ve 6π elektrohalkalaşması enolatlar **12** ve **14**'ü vermektedir. Enolat **12**'nin hidrolizi sikloktadienon **7** bileşiğini, enolat **14**'ün hidrolizide siklohekzenon **8** bileşiğini oluşturmaktadır (Şema 5).

Önceden bahsedildiği gibi bazı durumlarda siklooktadienon **7** bileşiği kararlı olmayıp 5,5-birleşik halka sistemlerine dönüşebilmektedir. Bu halka bölünme tepkimesi ile mümkün olmaktadır (Şema 5). Sikloktadienon **7**'nin halka bölünmesi ile bileşik **15**

oluşturmakta bu da su ile hemiketal **16**'yı dönüştürmektedir. Son olarak bileşik **16**'dan metanol eliminasyonu ile 5,5-birleşik halka bileşiği **9**'u üretmektedir (Şema 5).

Şema 5



SONUÇLAR

Bu çalışmada sekizli halka sistemi 2,4-sikloheptadienon sistemini üretecek olan tepkime test edilmiş ve bu tepkimenin istenen sikloheptadienon bileşiğini ürettiği bulunmuştur. Bazı tepkimelerde yan ürün olarak sikloheksenon türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir. Bir tepkime ise oluşan sikloheptadienon bileşiğinin tepkime ortamında karalı olmadığı ve halka bölünme tepkimesiyle 5,5-birleşik halka sistemine dönüştüğü

gözenmiştir. İzole edilen bütün ürünlerin yapıları NMR (^1H - ve ^{13}C -NMR) ve IR spektroskopileri yardımı ile aydınlatılmıştır.

İlgili proje tasarlanan çalışma takvimine göre başarılı bir şekilde bitirilmiş ve bu çalışmadan aşağıda gösterilen 2 yurtdışı yayın yapılmıştır:

1. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu ve Barış Yücel, "Reaction of 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclobutenone derivatives with 2-lithiopropene and α -lithiostyrene: Synthesis of eight-membered ring carbocycles," *Tetrahedron Letters*, 41, 7111-7114 (2000).
2. **Metin Zora** ve İlker Özkan, "Substituent effects on the transannular ring closure of 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused ring systems: An AM1 study," *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, (2002), baskıda.

Ayrıca ülkemizin çok ihtiyaç duyduğu yarının genç ve yetenekli bilim adamlarının yetiştirilmesinde, onların lisansüstü eğitimlerine katkı sağlamak amacıyla bu proje Yüksek Lisans tez çalışması şeklinde yürütülmüştür. Söz konusu proje, aşağıda gösterildiği gibi ODTÜ Yüksek Lisans öğrencisi *İlkay Koyuncu*'nun Yüksek Lisans Tez konusunu teşkil etmiştir:

İlkay Koyuncu, *Yüksek Lisans Tezi*: "Reaction of 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclobutenone derivatives with 2-lithiopropene: Synthesis of eight-membered ring carbocycles," Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ağustos 2000.

DENEYSEL KISIM

Bu projede tanımlanan maddelerin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker DPX 400 FT-NMR (400 MHz) spektrometresi ile çekilmiş olup kimyasal kayma değerleri (δ) tetrametilsilan (TMS) referansına göre verilmiştir. Spin-spin etkileşme sabitleri (J) Hertz (Hz) olarak, spin-spin yarılmaları ise s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kuartet) ve m (multiplet) sembolleriyle gösterilmiştir. DEPT ^{13}C -NMR sonuçları parantez içerisinde C, CH, CH_2 and CH_3 olarak verilmiştir. İnfrared spektrumları Perkin Elmer 1600 FT-IR spektrometresi ile çekilmiş olup pik yerleri cm^{-1} olarak ifade edilmiştir. Pik büyüklükleri birbirlerine göre göreceli olarak g (geniş), çk (çok kuvvetli), k (kuvvetli), o (orta), z (zayıf) ve çz (çok zayıf) sembolleriyle verilmiştir.

Flaş kolon kromatografileri Macherey-Nagel (0.04-0.063 mm, 230-400 mesh, 60 Å) veya Merck (grade 9385, 230-400 mesh, 60 Å) marka silika ile gerçekleştirilmiştir. Rutin ince tabaka kromatografisi (TLC) analizleri için Merck marka (Silica gel 60 F₂₅₄, 0.25 mm) silika kaplı alüminyum plakalar kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisindeki R_f (alıtım faktörü) değerleri için verilen karışık çözücü sistemleri hacim-hacim ilişkisine göre hazırlanmıştır.

Bütün reaktif kalitesindeki kimyasallar ise Aldrich firmasından ithal edilmiştir. Teknik kalitedeki çözücüler ise Birpa, Delta ve Atabay firmalarından, reaktif kalitesindeki çözücüler ise Merck, Carlo-Erba ve Aldrich firmalarından satın alınmıştır. Teknik kalitedeki bütün çözücüler damıtılarak saflaştırılmıştır. Reaktif kalitedeki dietil eter, tetrahidrofuran (THF) ve dioksan çözücüleri sodyum üzerinden, diklormetan çözücüsü ise fosfor pentoksit üzerinden damıtılarak kurutulmuştur. Bu çalışmadaki bütün tepkimeler son derece kuru cam düzeneklerle argon gazı (0.1 psi) ile yaratılan inert bir atmosferde gerçekleştirilmiştir.

Genel Yöntem 1: 4-Alkil veya 4-fenil-4-hidroksi-2,3-diizopropoksi-2-siklobuten-1-on (3) türevlerinin sentezi (Tablo 1). Devamlı argon altında tutulan ve ağzı septumla kapatılmış tek ağzılı 250 mL lik dibi yuvarlak bir balona sırasıyla diizopropil skuarat (**2A**) (25.30 mmol) ve THF (125 mL) konulup balon karışımı -78 °C ye soğutuldu ve tepkime sonuna kadar da bu sıcaklık muhafaza edildi. Bu karışıma sonra uygun alkililyum or fenililyum (30.30 mmol) 15 dakikalık bir süre içerisinde şırınga ile damla damla ilave edildi ve tepkime karışımı -78 °C de 3 saat kadar karıştırıldı. Bu süre sonunda 50 ml doymuş sulu amonyum klorür çözeltisi -78 °C de tepkime karışımına ilave edildi. Daha sonra kendi kendine oda sıcaklığına gelmesi sağlanan tepkime karışımı eter çözücüsü ile (3 x 200 mL) ekstrakte edilip toplanan organik fazlar bir kere 50 mL su ile yıkanıp sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Organik fazların düşük vakum altında uçurulmasından sonra alınan yağimsı ham ürün elüent olarak 9:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemi kullanılarak flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4-Hidroksi-2,3-diizopropoksi-4-metil-2-siklobuten-1-on (3B) (Tablo 1, Deneme 1). Diizopropil skuarat (**2A**) (5.00 g, 25.30 mmol), metililyum (17.9 mL 1.69 M dietil eter çözeltisi, 30.30 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 1'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisinde saflaştırılarak siklobutenon **3B** izole edildi (5.10 g, % 94 verim). **3B:** ¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.89 (septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.87 (septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 2.60 (s, 1 H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.39 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.29 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.26 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz); IR (neat): 3400 (g), 2990 (o), 1770 (k), 1625 (çk), 1390 (o), 1340 (o).

**4-Butil-4-hidroksi-2,3-diizopropoksi-2-siklobuten-1-on (3C) (Tablo 1, Dene-
me 2).** Diizopropil skuarat (**2A**) (5.00 g, 25.30 mmol), butillityum (12.6 mL 2.41 M
hekzan çözeltisi, 30.30 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 1'e göre sentezlendi.
Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisinde saflaştırılarak
siklobutenon **3C** izole edildi (6.00 g, % 93 verim). **3C**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.89
(septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.88 (septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 2.36 (s, 1 H), 1.82 (q, 2 H, *J* =
7.0 Hz), 1.40 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.39 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.35-1.18 (m, 4 H), 1.29 (d,
3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.27 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz); IR (neat): 3580 (g),
2980 (o), 2930 (o), 1765 (çk), 1620 (çk), 1315 (o).

**4-Hidroksi-2,3-diizopropoksi-4-fenil-2-siklobuten-1-on (3D) (Tablo 1, Dene-
me 3).** Diizopropil skuarat (**2A**) (5.00 g, 25.30 mmol), fenillityum (16.8 mL 1.8 M
siklohekzan-dietil eter çözeltisi, 30.30 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 1'e göre
sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisinde
saflaştırılarak siklobutenon **3D** izole edildi (5.90 g, % 85 verim). **3D**: ¹H-NMR
(CDCl₃): δ 7.56-7.51 (m, 2 H), 7.40-7.29 (m, 3H), 4.96 (septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.91
(septet, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 2.81 (s, 1 H), 1.41 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.35 (d, 3 H, *J* = 6.0
Hz), 1.34 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz), 1.30 (d, 3 H, *J* = 6.0 Hz); IR (neat): 3570 (g), 2980 (o),
1768 (çk), 1620 (çk), 1318 (o) cm⁻¹.

**Genel Yöntem 2: 3-Alkil veya fenil-4-izopropoksi-3-siklobuten-1,2-dion (2)
türevlerinin sentezi (Tablo 1).** Siklobutenon **3** (23.50 mmol) 150 mL CH₂Cl₂ içinde
çözülüp bu karışıma 8 damla derişik HCl ilave edildi ve oluşan tepkime karışımı oda
sıcaklığında yaklaşık olarak 20-30 dakika kadar karıştırıldı (Tepkime rutin TLC ile

takip edilip siklobutenon **3**'ün TLC deki spotunun kaybolmasından sonra karıştırma işlemine son verildi). Tepkime karışımı sonra içinde 50 mL doymuş sulu sodyum bikarbonat bulunan bir ayırma hunisine döküldü ve organik ürün CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar sodyum sülfat üzerinde kurutulup düşük vakumda uçuruldu. Oluşan viskoz yağimsı ürün flaş kolon kromatografisinde elüent olarak 9:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı.

3-İzopropoksi-4-metil-3-siklobuten-1,2-dion (2B) (Tablo 1, Deneme 1).

Siklobutenon **3B** (5.10 g, 23.70 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 2'ye göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutendion **2B** ($R_f = 0.26$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (3.36 g, % 92 verim). **2B**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.40 (septet, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 2.22 (s, 3 H), 1.48 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz); IR (neat): 2985 (çz), 2359 (z), 1799 (çk), 1750 (çk), 1597 (çk), 1399 (k), 1331 (o), 1098 (o), 1072 (z), 977 (çz), 897 (çz), 730 (z) cm^{-1} .

3-Butil-4-izopropoksi-3-siklobuten-1,2-dion (2C) (Tablo 1, Deneme 2).

Siklobutenon **3C** (6.00 g, 23.50 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 2'ye göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutendion **2C** ($R_f = 0.16$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (4.14 g, % 90 verim). **2C**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.41 (septet, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 2.60 (t, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 1.67 (m, 2 H), 1.46 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz), 1.37 (m, 2 H), 0.94 (t, 3 H, $J = 8.0$ Hz); IR (neat): 2960 (o), 2873 (z), 1795 (k), 1754 (k), 1593 (çk), 1467 (z), 1390 (k), 1344 (o), 1098 (k), 1010 (o), 901 (z) cm^{-1} .

4-İzopropoxy-3-fenil-3-siklobuten-1,2-dion (2D) (Tablo 1, Deneme 3).

Siklobutenon **3D** (5.90 g, 21.50 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 2'ye göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutendion **2D** ($R_f = 0.20$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (4.12 g, % 89 verim). **2D**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.10-8.00 (m, 2 H), 7.60-7.45 (m, 3 H), 5.63 (septet, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 1.57 (d, 6 H, $J = 6.0$ Hz); IR (CH_2Cl_2): 2986 (o), 1781 (çk), 1749 (çk), 1603 (çk), 1586 (çk), 1494 (s), 1397 (çk), 1342 (k), 1268 (k), 1086 (çk), 1016 (k), 905 (k), 777 (o), 692 (k) cm^{-1} .

Genel Yöntem 3: 2-Alkil, izopropoksi veya fenil-3-izopropoksi-4-hidroksi-4-(1-metiletetil)-2-siklobuten-1-on (4) türevlerinin sentezi (Tablo 2). Devamlı argon altında tutulan ve ağzı septumla kapatılmış tek ağızlı 150 mL lik dibi yuvarlak bir balona sırasıyla 2-brompropen (2.1 mL, 23.20 mmol) ve THF (50 mL) konulup balon karışımı -78 °C ye soğutuldu ve tepkime sonuna kadar da bu sıcaklık muhafaza edildi. Bu karışıma sonra *tert*-butillityum (26.1 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 44.40 mmol) 15 dakikalık bir süre içerisinde şırınga ile damla damla ilave edildi ve tepkime karışımı -78 °C de 45 dakika kadar karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan 2-propenillityum argon gazı basıncı oluşturularak argon altında bulunan -78 °C ye soğutulmuş ve içinde siklobutenon **2** (20.20 mmol) ve 50 mL THF bulunan 250 mL lik diğer bir balona kanula (iki ucu açık, çok ince, kolay bükülebilen bir boru) ile transfer edildi. Oluşan tepkime karışımı -78 °C de 3 saat süre ile karıştırıldı ve bu süre sonunda 25 ml doymuş sulu amonyum klorür çözeltisi -78 °C de tepkime karışımına ilave edildi. Daha sonra kendi kendine oda sıcaklığına gelmesi sağlanan tepkime karışımı üç kere 200 mL eter çözücüsü ile ekstrakte edilip toplanan organik fazlar bir kere 50 mL su ile yıkanıp

sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Organik fazın düşük vakum altında uçurulmasından oluşan viskoz yağimsı ham ürün elüent olarak 9:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

4-Hidroksi-2,3-diizopropoksi-4-(1-metilenil)-2-siklobuten-1-one (4A) (Tablo 2, Deneme 1). 2-Brompropen (2.81 g, 2.1 mL, 23.20 mmol), *tert*-butillityum (26.1 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 44.40 mmol) and siklobutendion **2A** (4.00 g, 20.20 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 3'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **4A** ($R_f = 0.20$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (3.78 g, % 78 verim). **4A**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.30 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.90 (septet, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 3.30 (s, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.40 (d, 6 H, $J = 6.1$ Hz), 1.30 (d, 6 H, $J = 6.1$ Hz); IR (neat): 3381 (g), 2979 (çk), 2387 (o), 1768 (k), 1621 (çk), 1456 (o), 1383 (k), 1320 (k), 1101 (k), 907 (z) cm^{-1} .

4-Hidroksi-3-izopropoksi-2-metil-4-(1-metilenil)-2-siklobuten-1-on (4B) (Tablo 2, Deneme 2). 2-Brompropen (3.61 g, 2.65 mL, 29.90 mmol), *tert*-butyllithium (33.6 mL 1.7 M pentane çözeltisi, 57.10 mmol) and siklobutendion **2B** (4.00 g, 26.00 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 3'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **4B** ($R_f = 0.15$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (3.56 g, % 70 verim). **4B**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.95 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 4.82 (septet, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (s, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.42 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz), 1.38 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz); IR (neat): 3388 (g), 2980 (o), 1755 (k), 1615 (k), 1455 (z), 1393 (o), 1338 (o), 1316 (o), 1101 (o), 939 (z), 905 (z), 873 (z), 744 (z) cm^{-1} .

2-Butil-4-hidroksi-3-izopropoksi-4-(1-metiletenil)-2-siklobuten-1-on (4C)

(Tablo 2, Deneme 3). 2-Brompropen (2.84 g, 2.1 mL, 23.50 mmol), *tert*-butyllithium (26.4 mL 1.7 M pentane çözeltisi, 45.00 mmol) and siklobutendion **2C** (4.00 g, 20.40 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 3'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **4C** ($R_f = 0.25$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (4.08 g, % 84 verim). **4C**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.31 (s, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.82 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.96 (s, 1 H), 2.08 (t, 2 H, $J = 7.3$), 1.78 (s, 3H), 1.52 (pentet, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.35 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.33 (m, 2 H), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz); IR (neat): 3250 (g), 2978 (k), 2955 (çk), 2871 (o), 1749 (çk), 1615 (çk), 1455 (o), 1385 (o), 1347 (o), 1182 (z), 1101 (k), 967 (z), 920 (o) cm^{-1} .

2-Fenil-4-hidroksi-3-izopropoxy-4-(1-metiletenil)-2-siklobuten-1-on (4D)

(Tablo 2, Deneme 4). 2-Brompropen (2.58 g, 1.9 mL, 22.00 mmol), *tert*-butyllithium (23.9 mL 1.7 M pentane çözeltisi, 40.70 mmol) and siklobutendion **2D** (4.00 g, 18.50 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 3'e göre sentezlendi. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **4D** ($R_f = 0.39$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (3.44 g, % 72 verim). **4D**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 7.24 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 5.41 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.02 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 4.44 (s, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.50 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.41 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz); IR (CH_2Cl_2): 3563 (z), 3374 (g), 2985 (o), 1744 (çk), 1626 (çk), 1594 (çk), 1494 (k), 1398 (k), 1346 (o), 1112 (z), 1088 (o), 1052 (z), 1054 (z) cm^{-1} .

Genel Yöntem 4: 2-Alkil, izopropoksi veya fenil-3-İzopropoksi-4-metoksi-4-(1-metiletetil)-2-siklobuten-1-on (5) türevlerinin sentezi (Tablo 2). Devamlı argon altında tutulan ve ağzı septumla kapatılmış tek ağızlı 250 mL lik dibi yuvarlak bir balona siklobutenon **4** (12.50 mmol), gümüş oksit (25.00 mmol), potasyum karbonat (62.50 mmol), methyl iyodür (62.50 mmol) ve asetonitril (75 mL) konulup balon karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Oluşan süspansiyon daha sonra dietil eter (50-100 mL) ile seyreltik yapıp selit üzerinden süzüldü. Toplanan organik kısım sodyum sülfat üzerinde kurutuldu ve düşük vakum altında uçuruldu. Elde edilen yağimsı ham ürün elüent olarak 9:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

2,3-Diizopropoksi-4-metoksi-4-(1-metiletetil)-2-siklobuten-1-on (5A) (Tablo 2, Deneme 1). Siklobutenon **4A** (3.00 g, 12.50 mmol), gümüş oksit (5.79 g, 25.00 mmol), metil iyodür (8.87 g, 3.9 mL, 62.50 mmol) ve potasyum karbonat (8.64 g, 62.50 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 4'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **5A** ($R_f = 0.64$, 4:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (2.22 g, % 70 verim). **5A**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.26 (s, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 4.93 (septet, 1 H, $J = 6.2$ Hz), 4.95 (septet, 1 H, $J = 6.2$ Hz), 3.38 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.41 (d, 6 H, $J = 6.2$ Hz), 1.32 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 1.29 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 184.9 (C), 166.1 (C), 141.0 (C), 133.7 (C), 114.5 (CH_2), 93.7 (C), 77.4 (CH), 73.8 (CH), 51.9 (CH_3), 23.08 (CH_3), 23.06 (CH_3), 22.91 (CH_3), 22.90 (CH_3), 15.6 (CH_3); IR (Neat): 2981 (k), 2936 (k), 1772 (k), 1629 (çk), 1455 (o), 1385 (k), 1316 (k), 1099 (k) cm^{-1} .

3-izopropoksi-4-metoksi-2-metil-4-(1-metilenil)-2-siklobuten-1-on (5B)

(**Tablo 2, Deneme 2**). Siklobutenon **4B** (3.00 g, 15.31 mmol), gümüş oksit (7.09 g, 30.61 mmol), metil iyodür (10.86 g, 4.7 mL, 76.53 mmol) ve potasyum karbonat (10.58 g, 76.53 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 4'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **5B** ($R_f = 0.13$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (1.80 g, % 56 verim). **5B**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.25 (s, 1 H), 5.06 (s, 1H), 4.80 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.39 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.41 (pseudo t, 6 H, $J = 6.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 191.4 (C), 181.2 (C), 140.5 (C), 124.0 (C), 114.5 (CH_2), 99.2 (C), 77.2 (CH), 53.4 (CH_3), 23.1 (CH_3), 23.0 (CH_3), 19.9 (CH_3), 7.0 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 2983 (o), 2935 (z), 1756 (k), 1613 (çk), 1453 (z), 1387 (k), 1338 (o), 1314 (k), 1100 (k) cm^{-1} .

2-Butil-3-izopropoksi-4-metoksi-4-(1-metilenil)-2-siklobuten-1-on (5C)

(**Tablo 2, Deneme 3**). Siklobutenon **4C** (3.00 g, 12.60 mmol), gümüş oksit (5.84 g, 25.21 mmol), metil iyodür (8.94 g, 3.9 mL, 63.02 mmol) ve potasyum karbonat (8.71 g, 63.02 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 4'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **5C** ($R_f = 0.10$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (2.13 g, % 67 verim). **5C**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.27 (s, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.76 (septet, 1 H, $J = 6.2$ Hz), 3.41 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 1.79 (s, 3 H), 1.53 (m, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 1.37 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 1.36 (m, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 0.91 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz); IR (neat): 2957 (o), 2933 (o), 2872 (z), 1759 (k), 1698 (çk), 1455 (z), 1384 (k), 1101 (k) cm^{-1} .

3-İzopropoksi-4-metoksi-4-(1-metiletenil)-2-fenil-2-siklobuten-1-on (5D)

(Tablo 2, Deneme 4). Siklobutenon **4D** (3.00 g, 11.63 mmol), gümüş oksit (5.89 g, 23.25 mmol), metil iyodür (8.25 g, 3.6 mL, 58.13 mmol) ve potasyum karbonat (8.04 g, 58.13 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 4'e göre sentezlendi. Tepkime sonunda elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografi ile saflaştırılarak siklobutenon **5D** ($R_f = 0.33$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) izole edildi (1.40 g, % 44 verim). **5D**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.39 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 5.36 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.98 (septet, 1 H, $J = 6.2$ Hz), 3.51 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 1.42 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz); IR (neat): 2981 (k), 1759 (çk), 1693 (o), 1628 (çk), 1594 (k), 1493 (o), 1449 (o), 1385 (çk), 1335 (o), 1239 (z), 1103 (k), 1077 (k), 1016 (z), 907 (o), 772 (o), 696 (k) cm^{-1} .

Genel Yöntem 5: Siklobutenon (5) türevlerinin vinillityum (6) türevleriyle tepkimesi (Tablo 3). Devamlı argon altında tutulan ve ağzı septumla kapatılmış tek ağızlı 150 mL lik dibi yuvarlak bir balona sırasıyla THF (15 mL) ve 2-brompropen veya α -lityumstiren (1.64 mmol) konulup balon karışımı -78 °C ye soğutuldu. Bu karışıma sonra *tert*-butillityum (3.15 mmol) 20 dakikalık bir süre içerisinde şırınga ile damla damla ilave edildi ve tepkime karışımı -78 °C de 1 saat kadar karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan 2-propenillityum argon gazı basıncı oluşturularak argon altında bulunan -78 °C ye soğutulmuş ve içinde siklobutenon **5** (1.43 mmol) ve 15 mL THF bulunan 250 mL lik diğer bir balona kanula (iki ucu açık, çok ince, kolay bükülebilen bir boru) ile transfer edildi. Oluşan tepkime karışımı -78 °C de 3 saat süre ile karıştırıldı. Daha sonra kendi kendine oda sıcaklığına gelmesi sağlanan tepkime karışımı oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım 0 °C de su (10 mL) ile hidroliz edildi,

sonra da eter çözücüsü (3 x 200 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar bir kere 10 mL su ile yıkanıp sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Organik fazın düşük vakum altında uçurulmasından oluşan viskoz yağimsı ham ürün elüent olarak 9:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Siklobutenon 5B'nin 2-lityumpropen (6A) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme A).

Bu tepkime 2-brompropen (200 mg, 0.15 mL, 1.64 mmol), siklobutenon **5B** (300 mg, 1.43 mmol) ve *tert*-butillityum (1.85 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 3.15 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve üç fraksiyon toplandı. İlk fraksiyon ($R_f = 0.36$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) 3-izopropoksi-4-metoksi-2,5,8-trimetil-2,4-siklooktadienon (**7A**) olarak tanımlandı (144 mg, % 40 verim). İkinci fraksiyon ($R_f = 0.30$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) 4-izopropenil-3-izopropoksi-4-metoksi-2,6-dimetil-2-siklohekzenon'un birinci diastereomeri (**8A-birinci diastereomer**) olarak tanımlandı (45 mg, % 12.5 verim). Üçüncü fraksiyon ($R_f = 0.28$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) ise 4-izopropenil-3-izopropoksi-4-metoksi-2,6-dimetil-2-siklohekzenon'un ikinci diastereomeri (**8A-ikinci diastereomer**) olarak tanımlandı (45 mg, % 12.5 verim).

7A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.31 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.56 (s, 3 H), 3.14 (m, 1 H), 2.37 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 12.7, 5.6$ Hz), 1.94 (s, 3 H), 1.90-1.78 (m, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.74 (m, 1 H), 1.32 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.06 (pseudo t, 6 H, $J = 6.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 205.0 (C), 156.8 (C), 145.0 (C), 129.0 (C), 128.0 (C), 73.2 (CH), 58.1 (CH₃), 40.6 (CH), 39.0 (CH₂), 31.2 (CH₂), 23.6 (CH₃), 23.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 15.9 (CH₃), 12.7 (CH₃); IR (CH_2Cl_2): 2976 (o), 2932 (o), 1632 (k), 1582 (o), 1452 (z), 1370 (o), 1213 (z), 1163 (o), 1140 (z), 1095 (çk) 1048 (z) cm^{-1} .

8A-birinci diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.00 (s, 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.76 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.27 (s, 3 H), 2.42 (m, 1H), 2.12 (t, 1 H, $J = 12.8$ Hz), 1.87 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.74 (dd, 1 H, $J = 12.8, 4.5$ Hz), 1.30 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.13 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 200.7 (C), 168.3 (C), 143.8 (C), 121.3 (C), 112.8 (CH_2), 81.9 (C), 73.3 (CH), 51.5 (CH_3), 37.2 (CH), 36.7 (CH_2), 23.2 (CH_3), 23.0 (CH_3), 17.8 (CH_3), 15.4 (CH_3), 8.9 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 2979 (o), 2932 (o), 1646 (k), 1607 (k), 1506 (o), 1457 (o), 1304 (k), 1251 (o), 1095 (çk), 914 (o) cm^{-1} .

8A-ikinci diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.17 (s, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 4.81 (septet, 1 H, $J = 6.0$ Hz), 3.44 (s, 3 H), 2.66 (m, 1 H), 2.14 (dd, 1H, $J = 14.7, 4.9$ Hz), 1.92 (pseudo t, 1 H, $J = 14.7$ Hz), 1.78 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.19 (t, 6 H, $J = 6.0$ Hz), 1.14 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 201.2 (C), 166.2 (C), 145.2 (C), 122.2 (C), 112.7 (CH_2), 81.1 (CH_3), 74.0 (CH), 53.1 (CH_3), 38.3 (CH_2), 36.6 (CH), 22.9 (CH_3), 22.8 (CH_3), 20.0 (CH_3), 15.5 (CH_3), 9.6 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 2979 (o), 2930 (o), 1653 (k), 1608 (k), 1457 (o), 1377 (o), 1292 (k), 1272 (o), 1146 (o), 1097 (çk), 1052 (o), 915 (o) cm^{-1} .

Siklobutenon 5C'nin 2-lityumpropen (6A) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme B).

Bu tepkime 2-brompropen (170 mg, 0.12 mL, 1.37 mmol), siklobutenon **5C** (300 mg, 1.19 mmol) ve *tert*-butillityum (1.5 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 2.62 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve üç fraksiyon toplandı. İlk fraksiyon ($R_f = 0.46$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) 2-butil-3-izopropoksi-4-metoksi-5,8-dimetil-2,4-siklooktadienon (**7B**) olarak tanımlandı (147 mg, % 42 verim). İkinci fraksiyon ($R_f = 0.38$, 9:1 hekzan-etil asetat

içinde) 2-butil-4-izopropenil-3-izopropoksi-4-metoksi-6-metil-2-sikloheksenon'un birinci diastereomeri (**8B-birinci diastereomer**) olarak tanımlandı (49 mg, % 14.0 verim). Üçüncü fraksiyon ($R_f = 0.36$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) 2-butil-4-izopropenil-3-izopropoksi-4-metoksi-6-metil-2-sikloheksenon'un ikinci diastereomeri (**8B-ikinci diastereomer**) olarak tanımlandı (49 mg, % 14.0 verim).

7B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.35 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.56 (s, 3 H), 3.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1 H), 2.39 (m, 2 H), 1.95-1.62 (m, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.36-1.21 (m, 4 H), 1.30 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.07 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.06 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 204.2 (C), 156.6 (C), 145.0 (C), 132.7 (C), 128.5 (C), 72.8 (CH), 57.9 (CH_3), 40.7 (CH), 38.7 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.1 (CH_2), 26.6 (CH_2), 23.7 (CH_3), 23.5 (CH_2), 23.4 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.8 (CH_3), 14.4 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 2959 (k), 2932 (çk), 2857 (o), 1631 (çk), 1575 (k), 1453 (k), 1371 (k), 1273 (çk), 1222 (o), 1162 (o), 1102 (çk) cm^{-1} .

8B-birinci diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.99 (s, 1 H), 4.90 (s, 1 H), 4.79 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.27 (s, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 2.33 (m, 2 H), 2.12 (t, 1 H, $J = 12.9$ Hz), 1.87 (s, 3 H), 1.71 (dd, 1 H, $J = 12.7, 4.5$ Hz), 1.35-1.27 (m, 4 H), 1.30 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.12 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.09 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 0.9 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); IR (CH_2Cl_2): 2959 (o), 2931 (o), 2871 (z), 1646 (o), 1598 (o), 1456 (z), 1375 (z), 1261 (çk), 1148 (z), 1090 (k), 914 (o) cm^{-1} .

8B-ikinci diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.18 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.90 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.48 (s, 3 H), 2.60 (m, 1 H), 2.33 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 2.14 (dd, 1 H, $J = 14.9, 10.1$ Hz), 1.89 (dd, 1 H, $J = 14.9, 13.0$ Hz), 1.74 (s, 3 H), 1.26 (m, 4 H), 1.18 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.17 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.12 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 200.4 (C), 164.8 (C), 146.3 (C), 127.0 (C), 112.0

(CH₂), 80.7 (C), 73.2 (CH), 53.2 (CH₃), 39.4 (CH₂), 37.0 (CH), 31.0 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.1 (CH₃), 23.0 (CH₂), 22.9 (CH₃), 19.7 (CH₃), 15.5 (CH₃), 14.0 (CH₃); IR (CH₂Cl₂): 2960 (çk), 2930 (çk), 2871 (k), 1651 (çk), 1599 (k), 1458 (o), 1377 (o), 1339 (o), 1280 (k), 1248 (o), 1214 (o), 1145 (o), 1090 (çk) cm⁻¹.

Siklobutenon 5D'nin 2-lityumpropen (6A) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme C).

Bu tepkime 2-brompropen (150 mg, 0.11 mL, 1.27 mmol), siklobutenon **5D** (300 mg, 1.10 mmol) ve *tert*-butillityum (1.43 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 2.43 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi ve elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bir fraksiyon (R_f = 0.48, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) toplandı ve 3-izopropoksi-4-metoksi-5,8-dimetil-2-fenil-2,4-siklooktadienon (**7C**) olarak tanımlandı (85 mg, % 25 verim).

7C: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.30 (m, 5 H), 4.45 (septet, 1 H, *J* = 6.2 Hz), 3.61 (s, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.02-1.80 (m, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 1.33 (d, 3 H, *J* = 6.2 Hz), 1.30 (d, 3 H, *J* = 6.2 Hz), 1.05 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 213.0 (C), 146.4 (C), 144.2 (C), 133.2 (C), 130.2 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 124.8 (C), 72.2 (CH), 57.3 (CH₃), 44.8 (CH), 35.9 (CH₂), 32.5 (CH₂), 24.1 (CH₃), 23.4 (CH₃), 17.0 (CH₃), 16.4 (CH₃); IR (CH₂Cl₂): 2975 (k), 2933 (k), 2854 (o), 2836 (o), 1688 (k), 1636 (o), 1611 (o), 1493 (o), 1452 (o), 1371 (o), 1319 (z), 1296 (o), 1213 (o), 1162 (o), 1132 (o), 1092 (o) 1033 (z) cm⁻¹.

Siklobutenon 5B'nin α-lityumstiren (6B) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme D).

Bu tepkime α-bromstiren (300 mg, 0.22 mL, 1.64 mmol), siklobutenon **5B** (300 mg, 1.43 mmol) ve *tert*-butillityum (1.85 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 3.15 mmol)

kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi ve elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bir fraksiyon ($R_f = 0.44$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) toplandı ve 3-isopropoxy-4-methoxy-2,5-dimethyl-8-phenyl-2,4-cyclooctadienone (**7D**) olarak tanımlandı (197 mg, % 44 verim).

7D: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.26 (m, 5 H), 4.49 (dd, 1 H, $J = 12.9, 4.4$ Hz), 4.39 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.69 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.35 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.09 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 202.2 (C), 156.7 (C), 145.2 (C), 139.9 (C), 129.4 (CH), 129.1 (C), 128.2 (C), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 73.2 (CH), 57.8 (CH_3), 51.7 (CH), 36.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 23.3 (CH_3), 22.9 (CH_3), 15.7 (CH_3), 12.4 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 2977 (z), 2932 (z), 1637 (k), 1578 (o), 1453 (z), 1371 (z), 1274 (o), 1157(o), 1135 (o), 1094 (çk) 1034 (z) cm^{-1} .

Siklobutenon 5C'nin α -lityumstiren (6B) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme E).

Bu tepkime α -bromstiren (300 mg, 0.22 mL, 1.64 mmol), siklobutenon **5C** (360 mg, 1.43 mmol) ve *tert*-butillityum (1.85 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 3.15 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi ve elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bir fraksiyon ($R_f = 0.52$, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) toplandı ve 2-butyl-3-izopropoksi-4-metoksi-5-metil-8-fenil-2,4-siklooktadienon (**7E**) olarak tanımlandı (228 mg, % 45 verim).

7E: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.32-7.20 (m, 5 H), 4.47 (dd, 1 H, $J = 12.9, 4.4$ Hz), 4.41 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 3.69 (s, 3 H), 2.56 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 1.34 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.29 (m, 4 H), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 0.87 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 202.0 (C), 156.8 (C), 145.5 (C), 140.6 (C), 134.1 (C), 129.6 (CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 73.2 (CH), 58.0 (CH_3), 52.2 (CH), 36.6

(CH₂), 32.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 26.7 (CH₂), 23.8 (CH₃), 23.5 (CH₂), 23.3 (CH₃), 16.0 (CH₃), 14.3 (CH₃); IR (CH₂Cl₂): 2957 (k), 2932 (k), 2870 (o), 1635 (k), 1575 (o), 1489 (z), 1453 (o), 1371 (o), 1309 (o), 1274 (k), 1197 (o), 1158(o), 1137 (o), 1101 (çk) cm⁻¹.

Siklobutenon 5A'nın 2-lityumpropen (6A) ile tepkimesi (Tablo 3, Deneme F).

Bu tepkime 2-brompropen (160 mg, 0.12 mL, 1.36 mmol), siklobutenon 5A (300 mg, 1.18 mmol) ve *tert*-butillityum (1.5 mL 1.7 M pentan çözeltisi, 2.60 mmol) kullanılarak Genel Yöntem 5'e göre gerçekleştirildi. Elde edilen ham ürün flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve iki fraksiyon toplandı. İlk fraksiyon (R_f = 0.30, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) 3 α -hidroksi-2,3-diizopropoksi-4,6 α -dimetil-4,5,6,6 α -tetrahidro-3 α H-pentalen-1-on'un birinci diastereomeri (**9F-birinci diastereomer**) olarak tanımlandı (82.5 mg, % 25.0 verim). İkinci fraksiyon (R_f = 0.22, 9:1 hekzan-etil asetat içinde) ise 3 α -hidroksi-2,3-diizopropoksi-4,6 α -dimetil-4,5,6,6 α -tetrahidro-3 α H-pentalen-1-on'un ikinci diastereomeri (**9F-ikinci diastereomer**) olarak tanımlandı (82 mg, % 25.0 verim).

9F-birinci diastereomer: ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.37 (septet, 1 H, *J* = 6.1 Hz), 4.95 (septet, 1 H, *J* = 6.1 Hz), 2.19 (m, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.51 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.34 (d, 3 H, *J* = 6.1 Hz), 1.32 (d, 3 H, *J* = 6.1 Hz), 1.21 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz), 1.15 (s, 3 H), 1.04 (d, 3 H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (C₆D₆): δ 202.8 (C), 165.6 (C), 132.6 (C), 83.2 (C), 73.7 (CH), 71.3 (CH), 56.7 (C), 47.0 (CH), 35.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 23.0 (CH₃), 22.7 (2 CH₃), 22.6 (CH₃), 19.6 (CH₃), 15.6 (CH₃); IR (CH₂Cl₂): 3584 (z), 2978 (o), 2874 (o), 1698 (k), 1622 (çk), 1454 (z), 1380 (k), 1308 (k), 1108 (k), 1013 (o) cm⁻¹. Bu spektroskopik data bu madde için literatürde verilen değerlerle uyum içersindedir (Paquette, 1996).

9F-ikinci diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.39 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 4.50 (septet, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 2.27 (s, 1 H), 2.08-1.95 (m, 2 H), 1.62 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 1 H), 1.36 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.33 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.22 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.21 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 1.10 (s, 3 H), 1.06 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 0.98-0.85 (m, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): δ 203.1 (C), 167.0 (C), 131.0 (C), 83.0 (C), 73.3 (CH), 71.3 (CH), 55.2 (C), 40.8 (CH), 34.5 (CH_2), 31.0 (CH_2), 22.8 (CH_3), 22.6 (2 CH_3), 22.5 (CH_3), 19.8 (CH_3), 14.4 (CH_3); IR (CH_2Cl_2): 3586 (z), 2978 (o), 2932 (z), 2872 (z), 1698 (k), 1619 (çk), 1460 (z), 1381 (k), 1311 (k), 1104 (k), 1065 (k), 1001 (o) cm^{-1} .

KAYNAKLAR

Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T., *J. Org. Chem.*, *53*, 2482 (1988).

Paquette, L. A.; Morwick, T., *Organic Synthesis*, Shinkai, I., Ed.; Organic Syntheses, Inc., Vol. 74, p. 169 (1996).

Reed, M. W.; Pollart, D. J.; Perri, S. T.; Foland, L. D.; Moore, H. W., *J. Org. Chem.*, *53*, 2477 (1988).

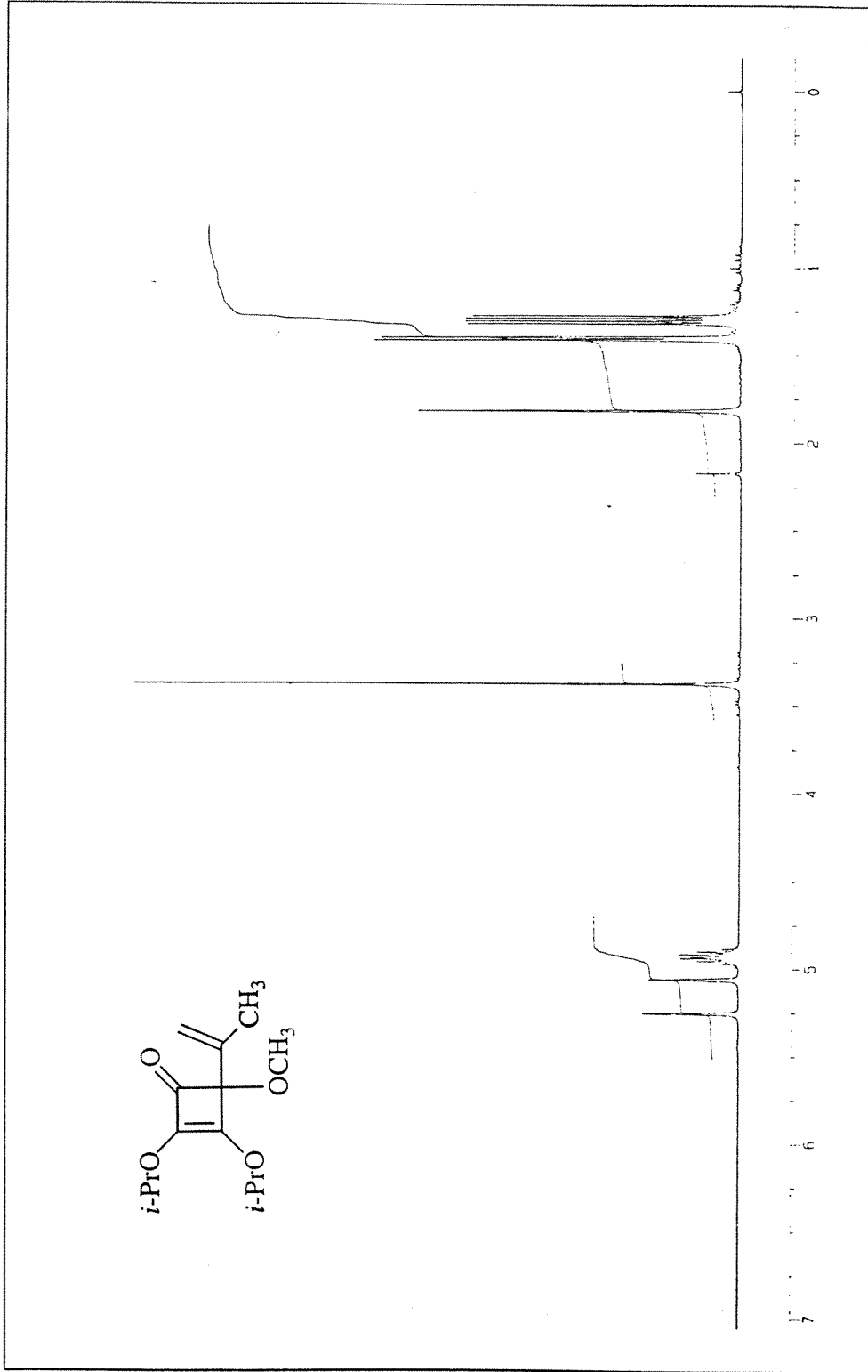
Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, *119*, 2757 (1997).

Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Granicher, C.; Houze, J. B.; Janichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K., *J. Am. Chem. Soc.*, *119*, 2755 (1997).

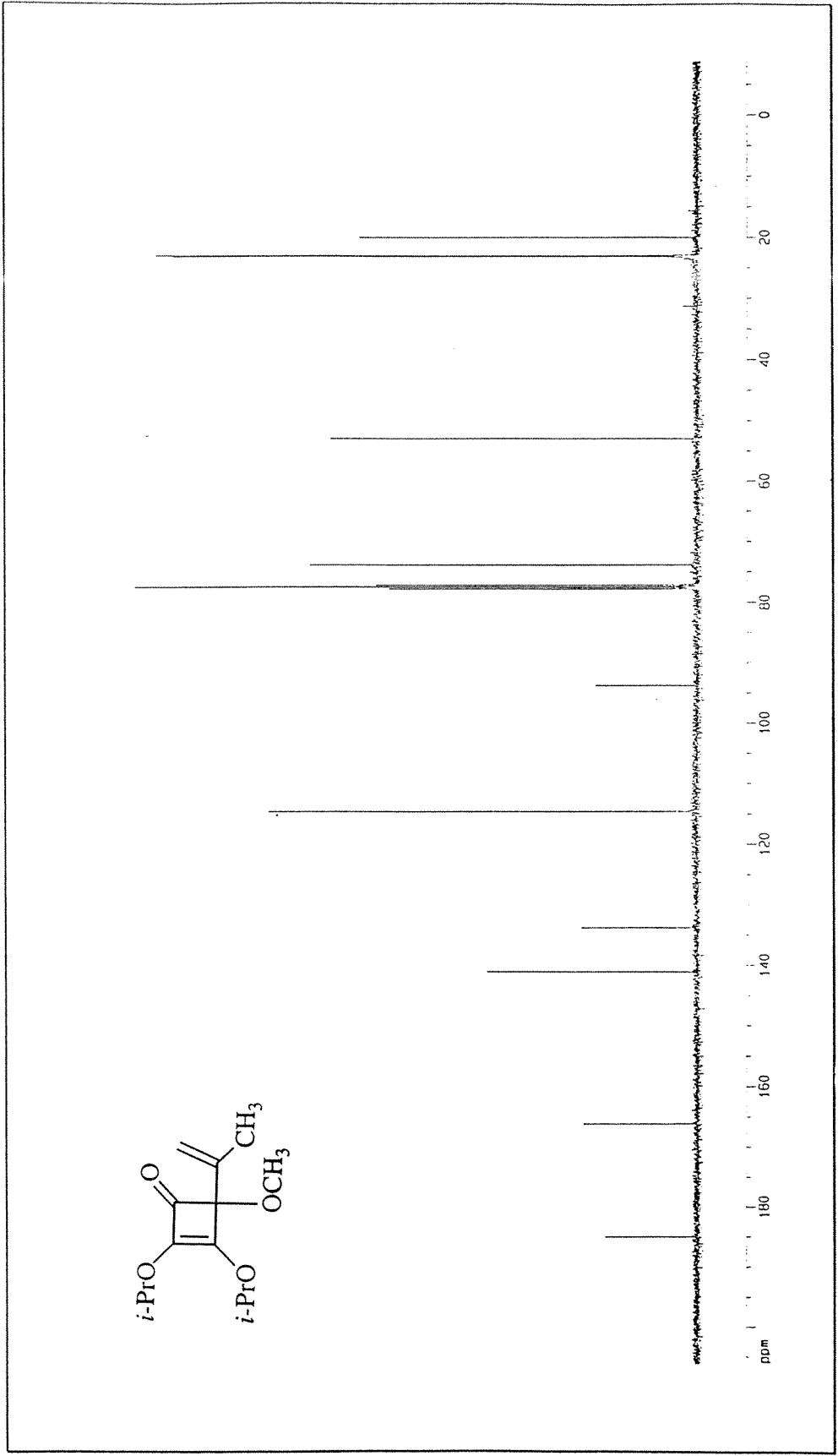
Wender, P. A.; Nuss, J. M.; Smith, D. B.; Suarez-Sobrino, A.; Vagberg, J.; Decosta, D.; Bordner, J., *J. Org. Chem.*, *62*, 4908 (1997).

Xu, S. L.; Taing, M.; Moore, H. W., *J. Org. Chem.*, *56*, 6104 (1991).

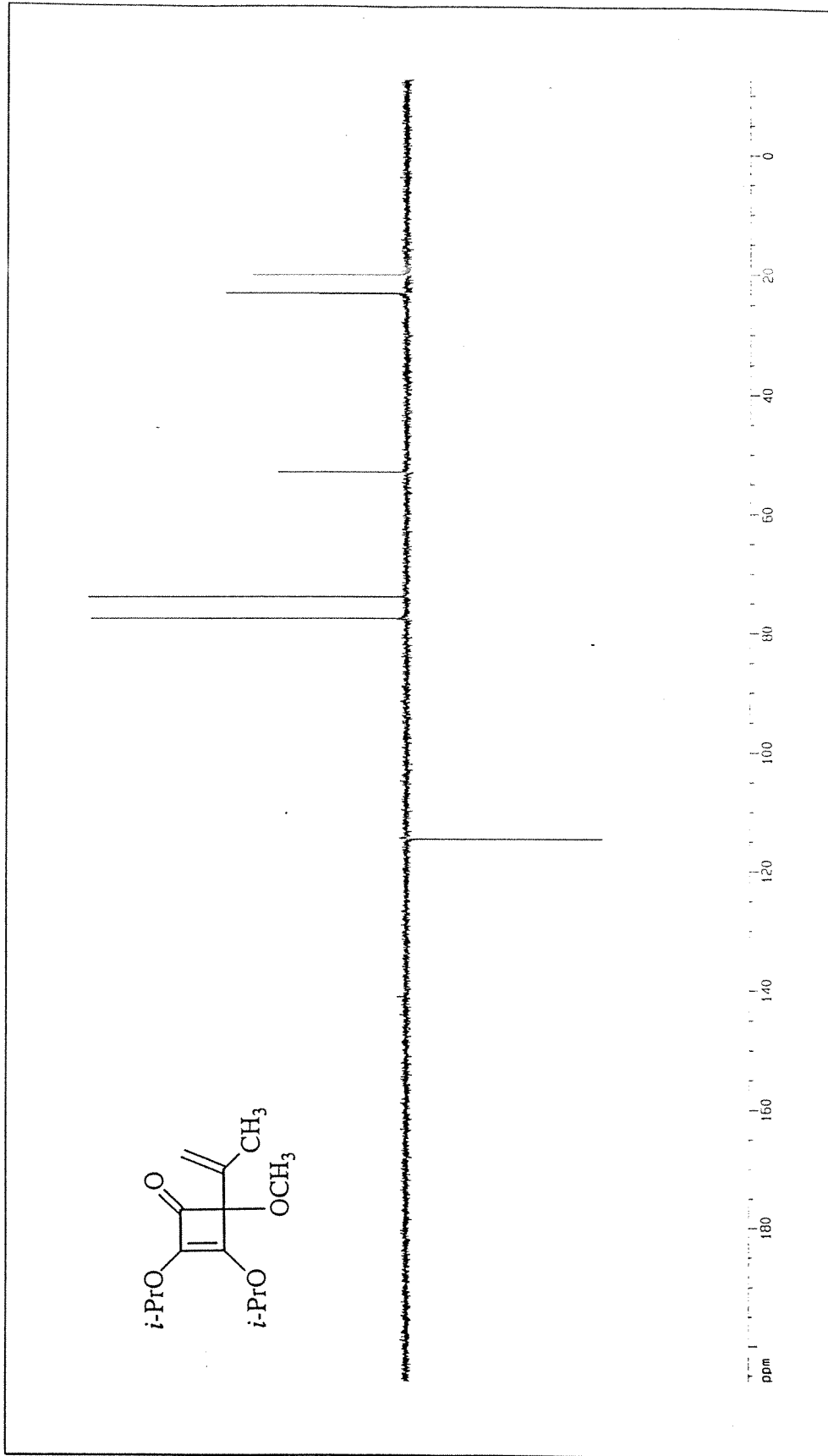
EKLER



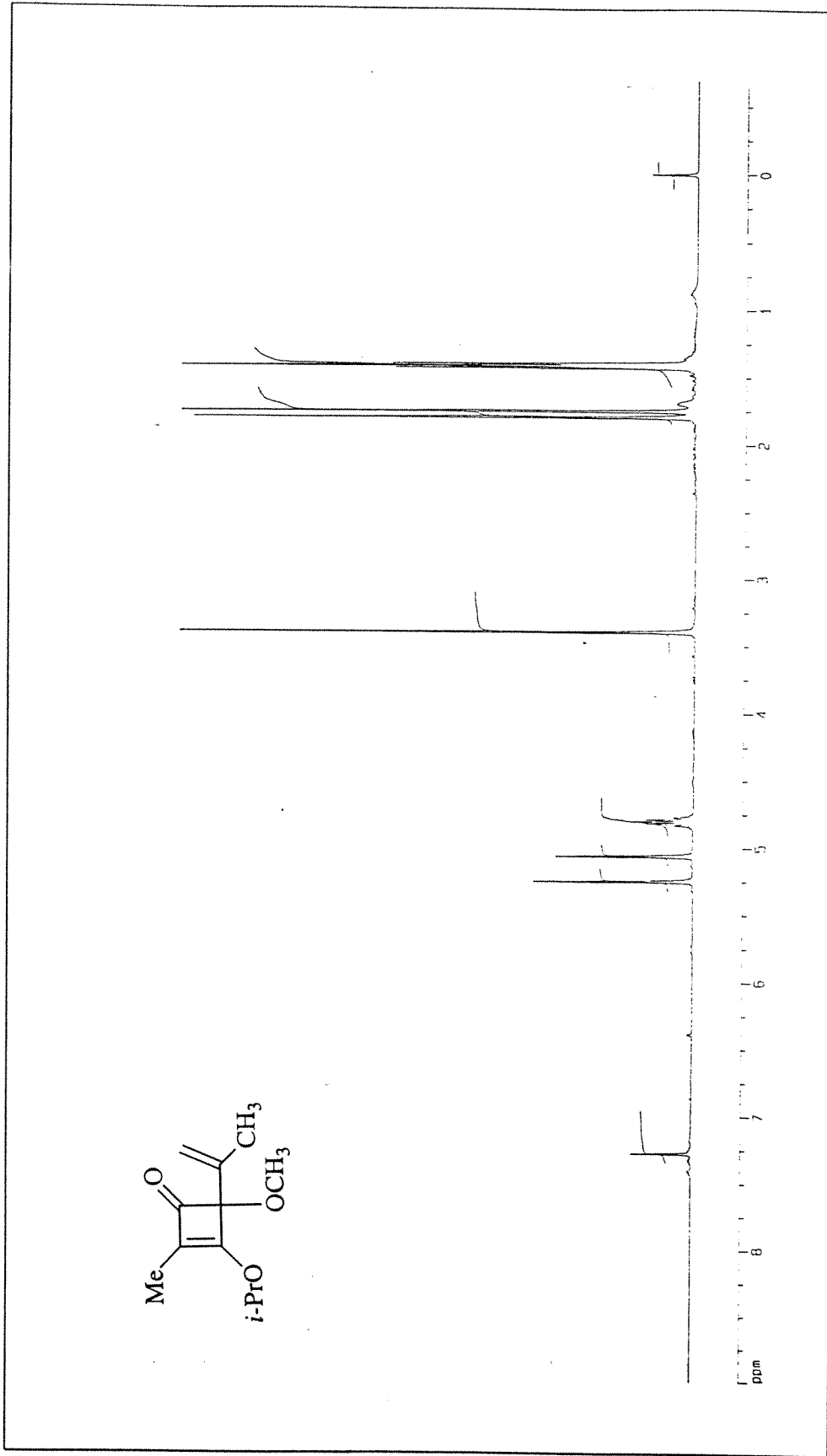
Şekil 1. Siklobutenon 5A'nın ¹H-NMR spektrumu



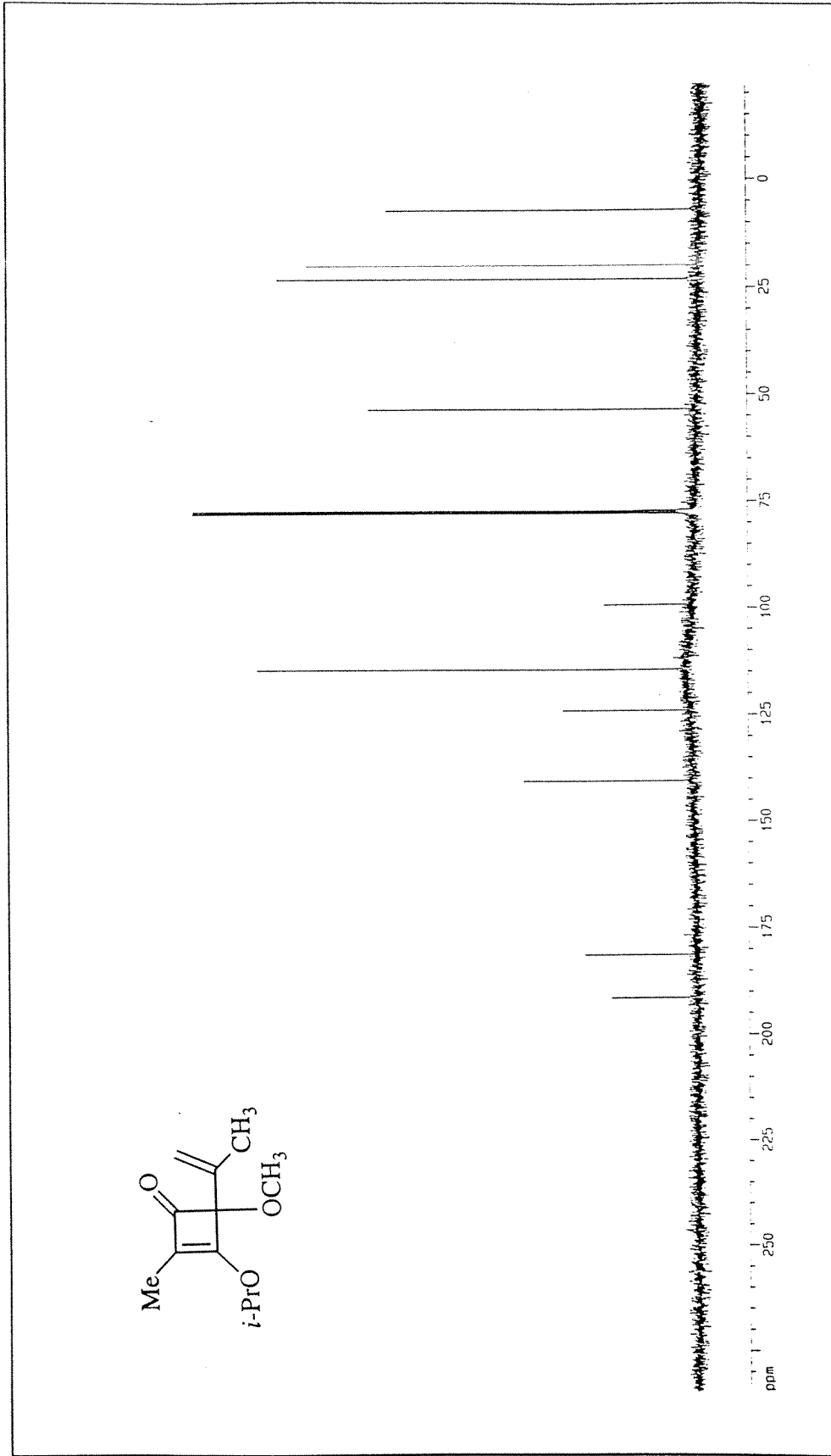
Şekil 2. Siklobutenon 5A'nın ¹³C-NMR spektrumu



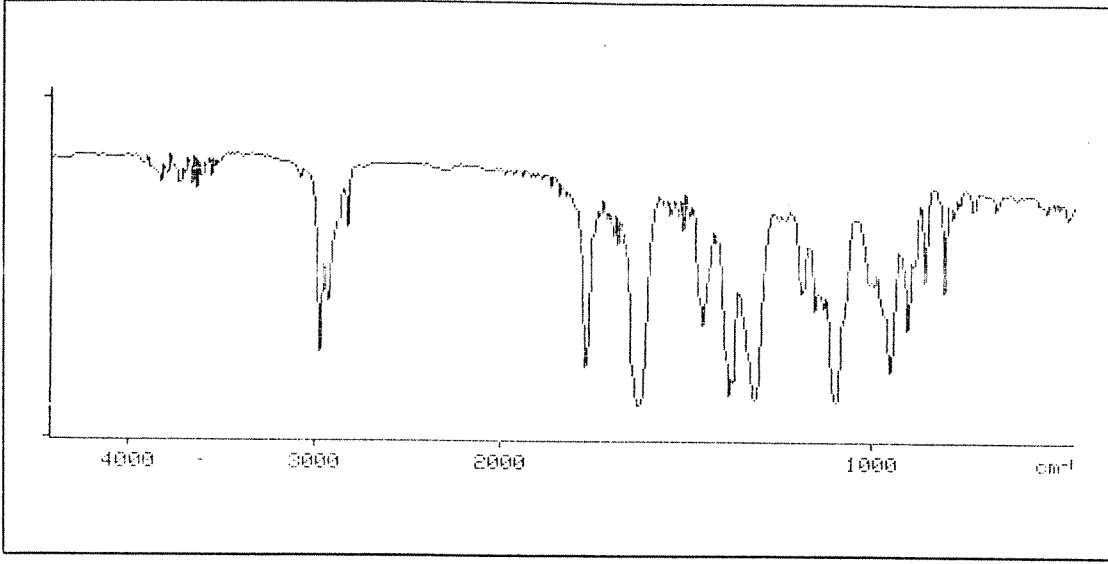
Şekil 3. Siklobutenon 5A'nın DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu



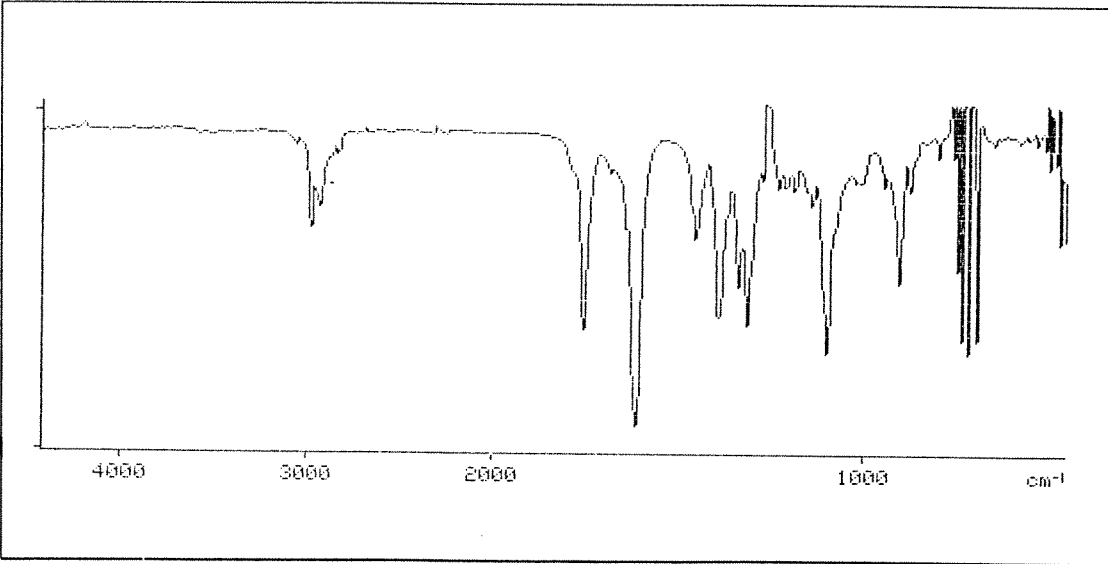
Şekil 4. Siklobutenon **5B**'nin ¹H-NMR spektrumu



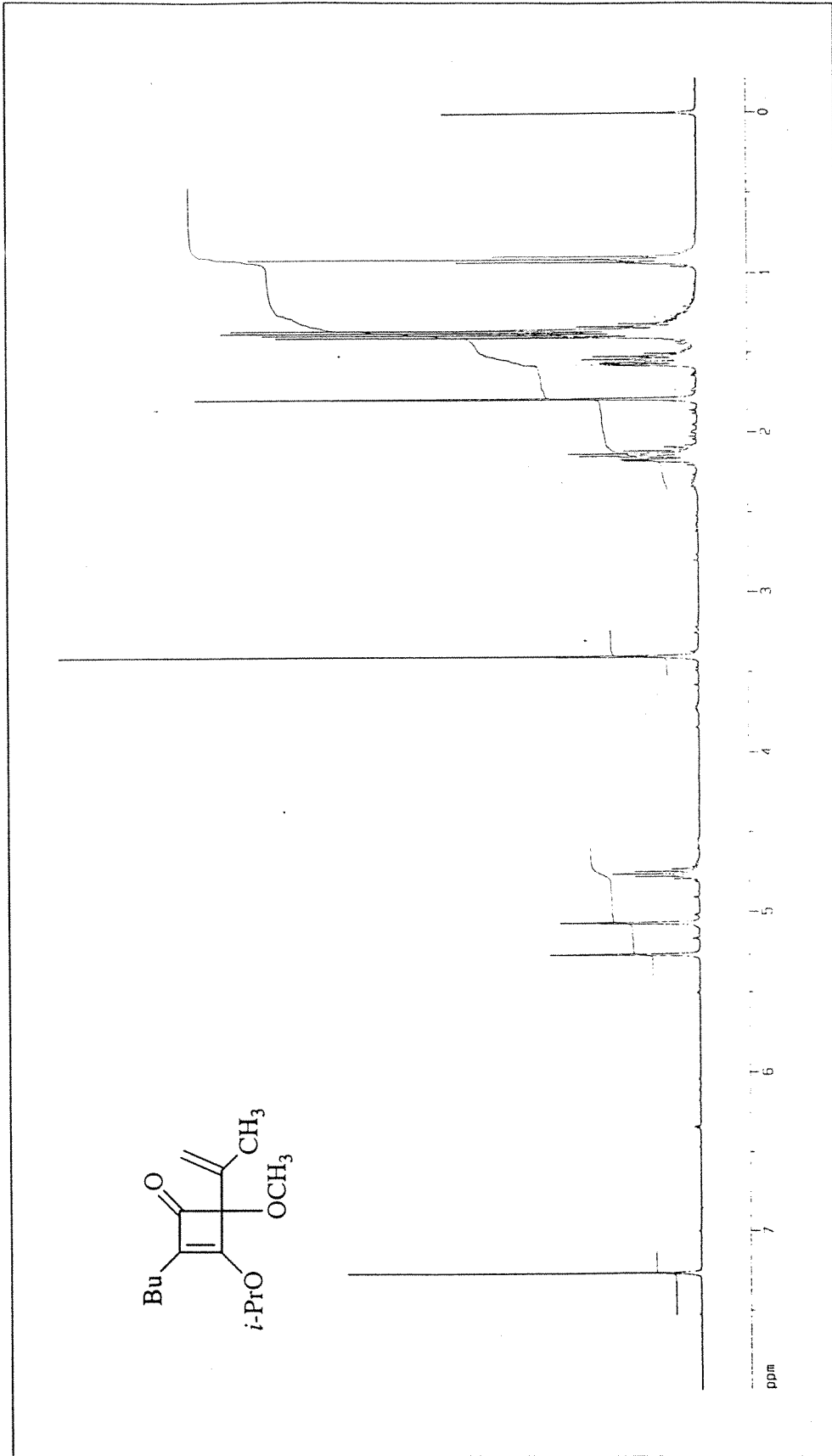
Şekil 5. Siklobutenon 5B' nin ¹³C-NMR spektrumu



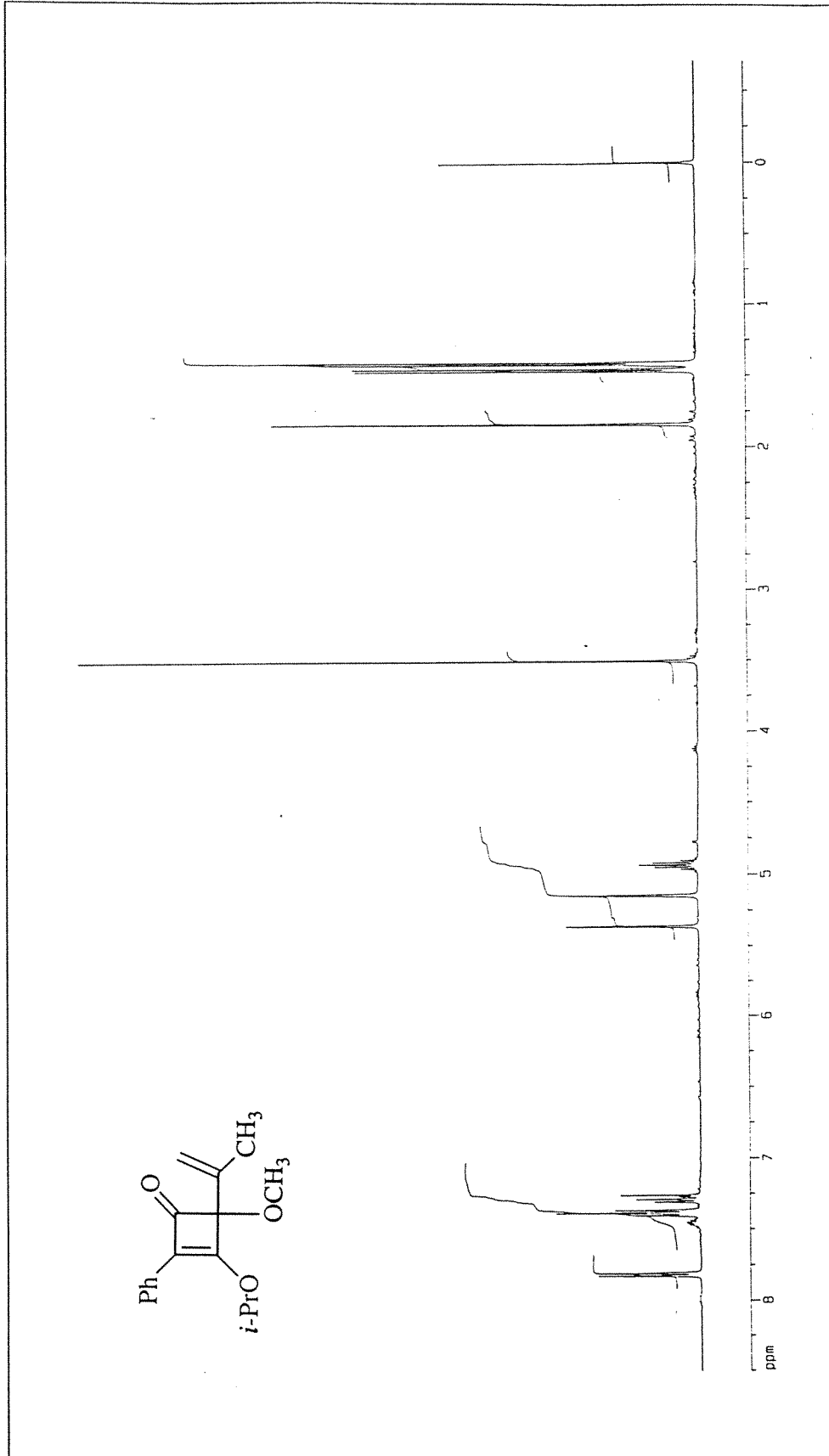
Şekil 6. Siklobutenon **5A**'nin FT-IR spektrumu



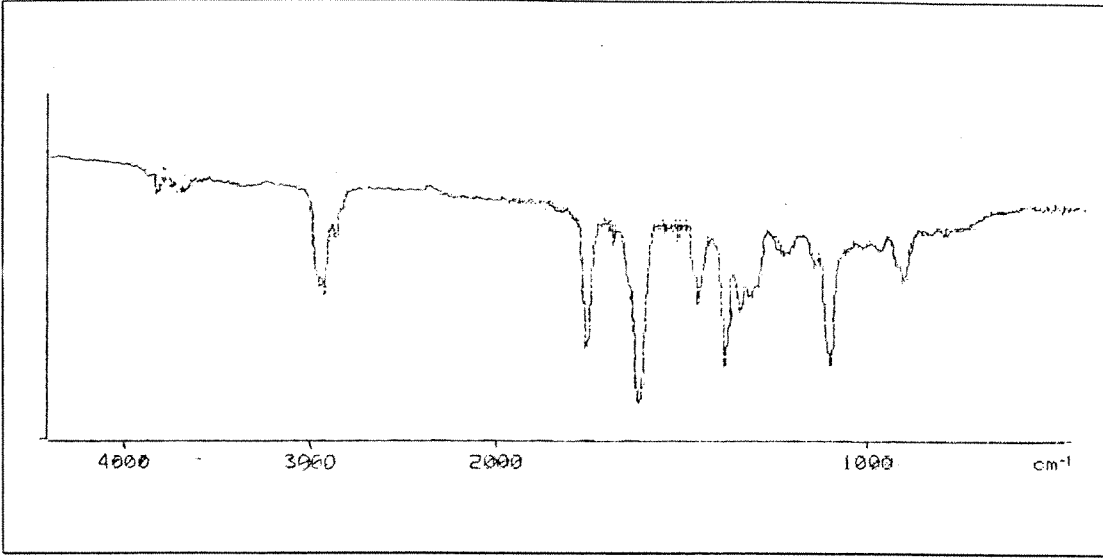
Şekil 7. Siklobutenon **5B**'nin FT-IR spektrumu



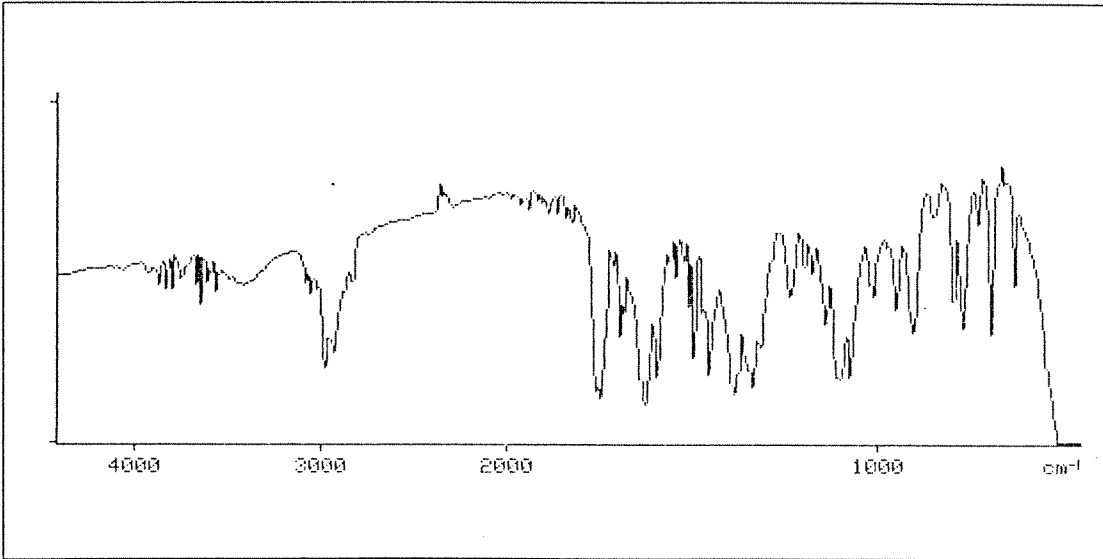
Şekil 8. Siklobutenon 5C'nin ¹H-NMR spektrumu



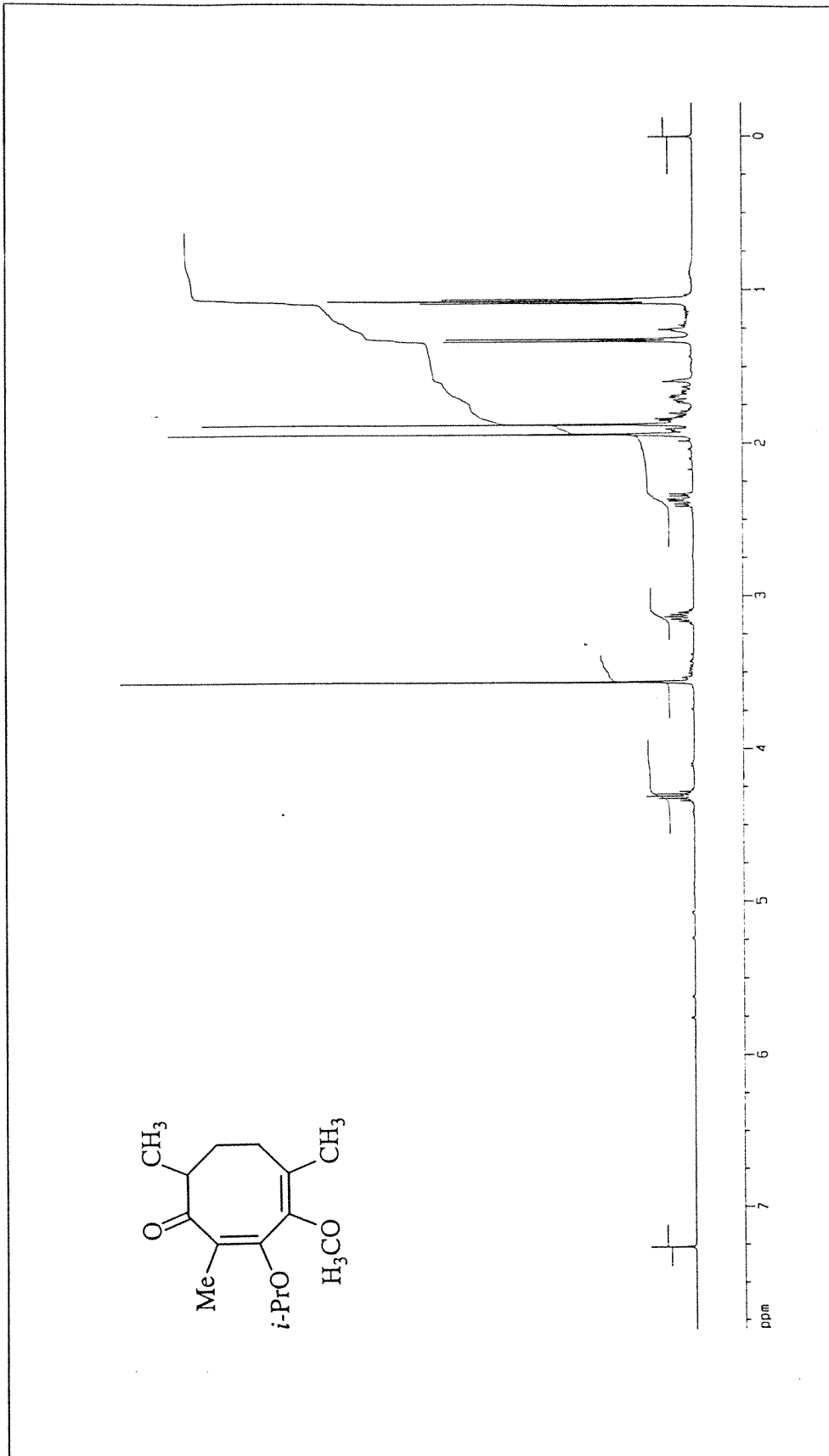
Şekil 9. Siklobutenon 5D'nin ¹H-NMR spektrumu



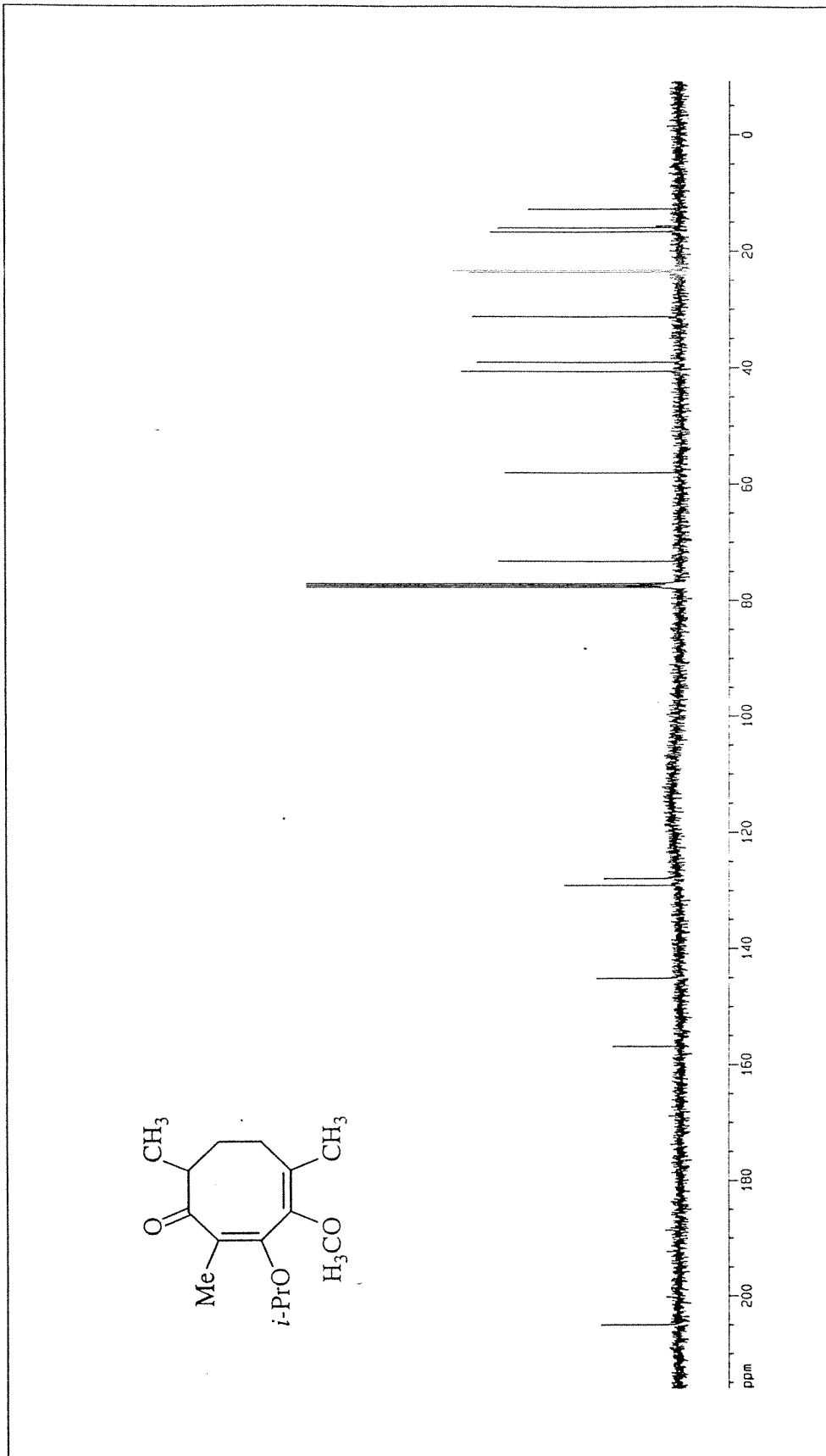
Şekil 10. Siklobutenon **5C**'nin FT-IR spektrumu



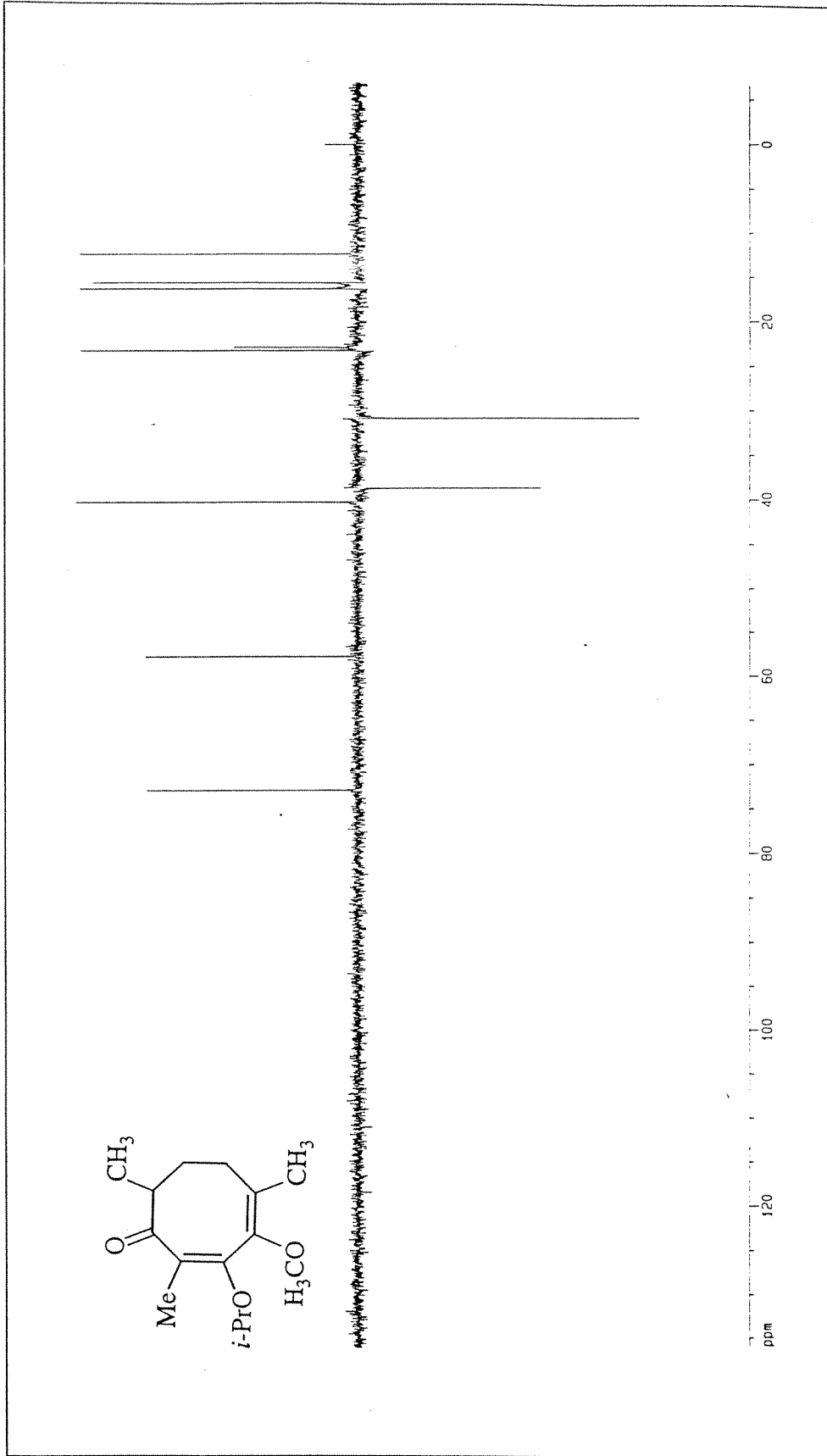
Şekil 11. Siklobutenon **5D**'nin FT-IR spektrumu



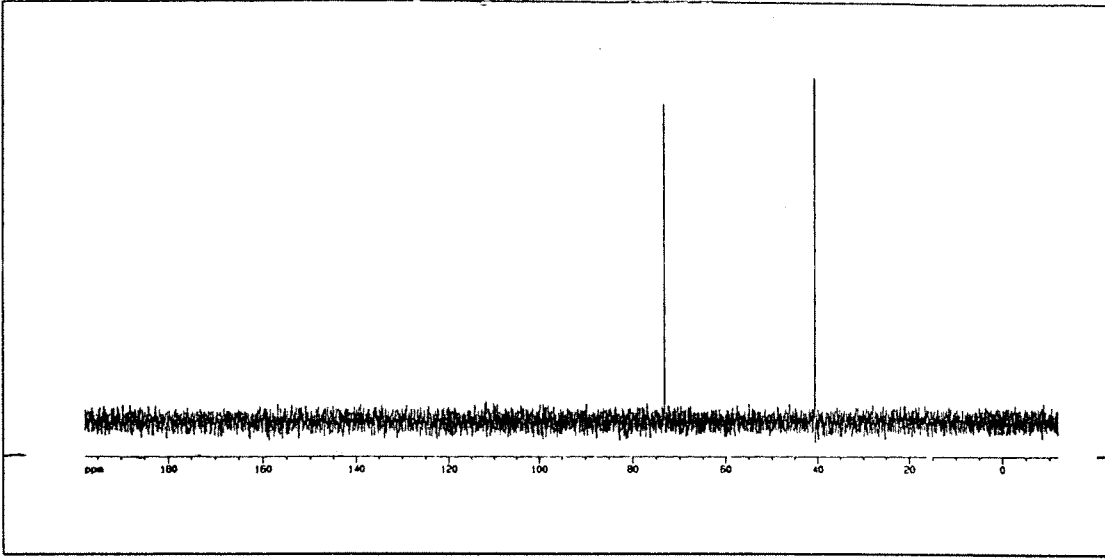
Şekil 12. Siklooktadienon 7A'nın ¹H-NMR spektrumu



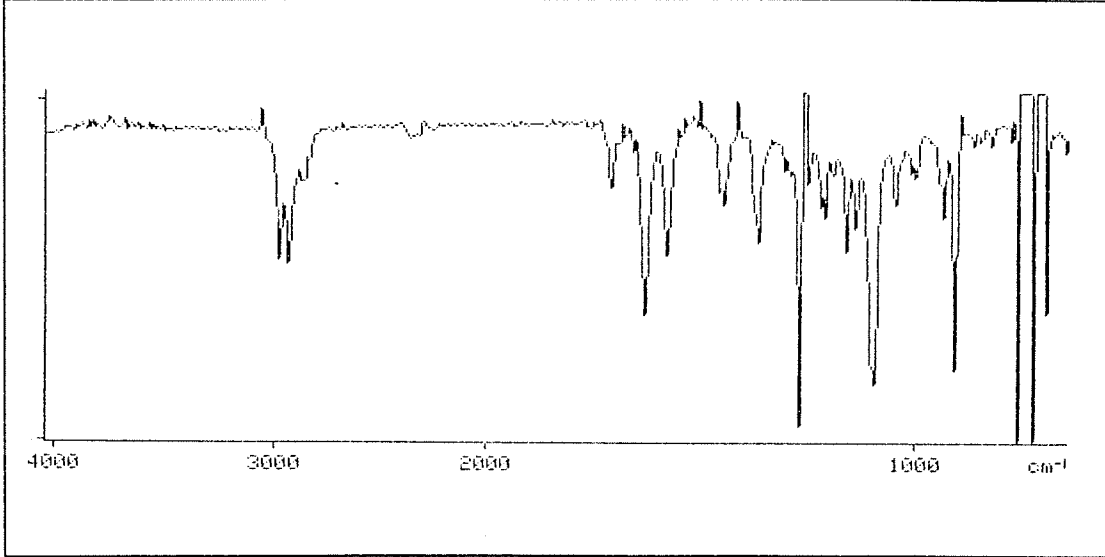
Şekil 13. Siklooktadienon 7A'nın ^{13}C -NMR spektrumu



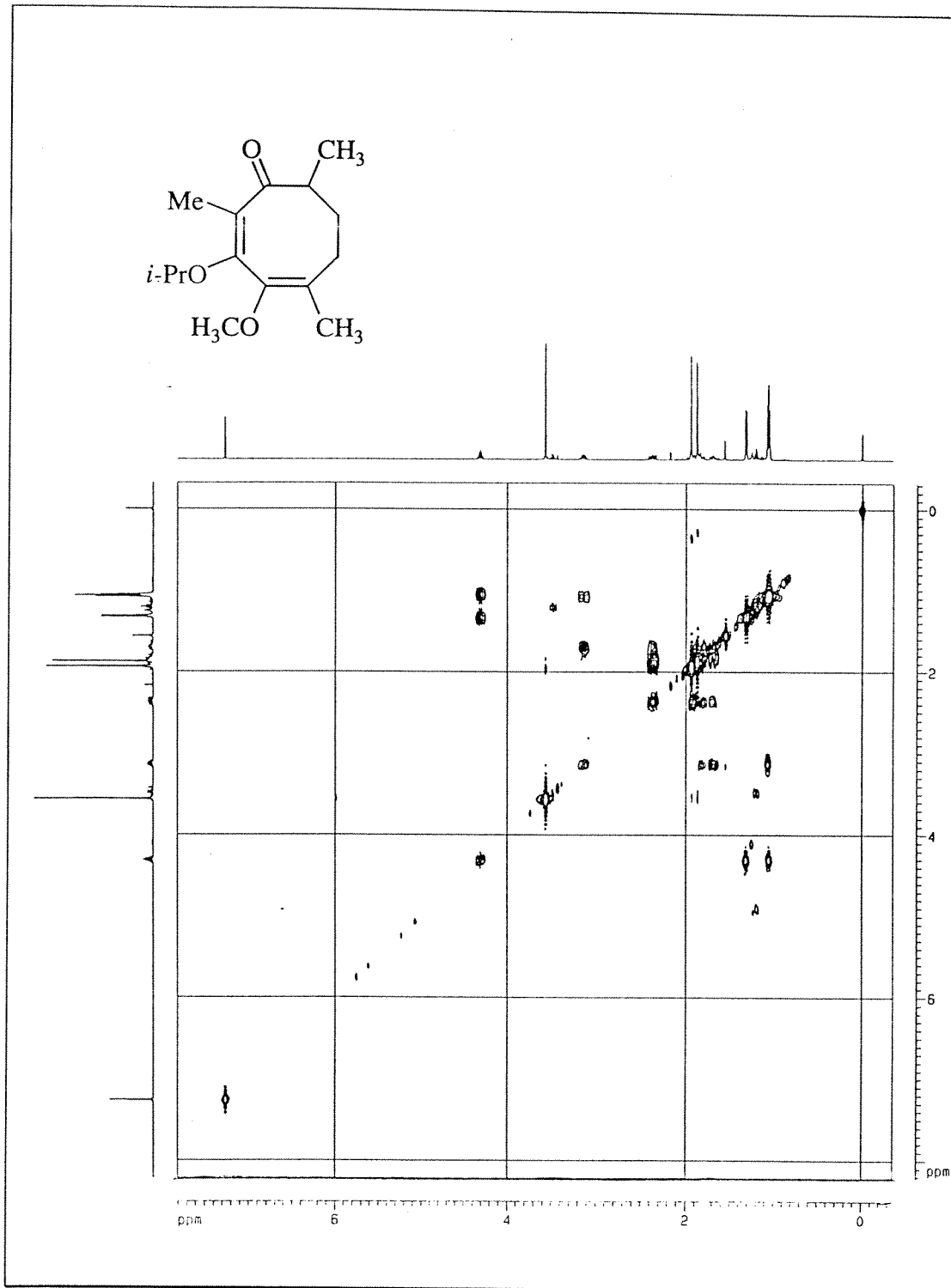
Şekil 14. Siklooktadienon 7A'nın DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu



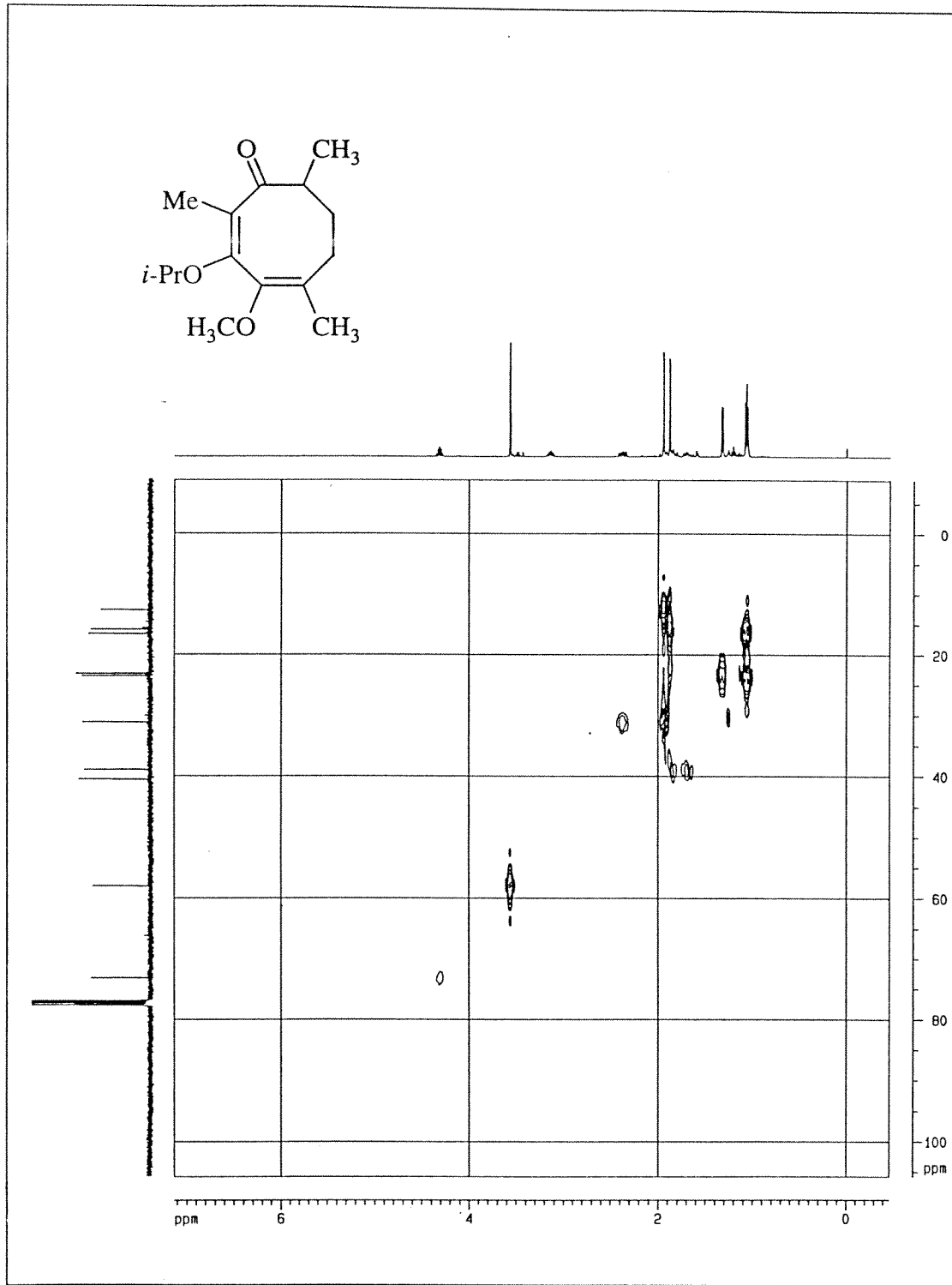
Şekil 15. Siklooktadienon 7A'nın DEPT-90 ¹³C-NMR spektrumu



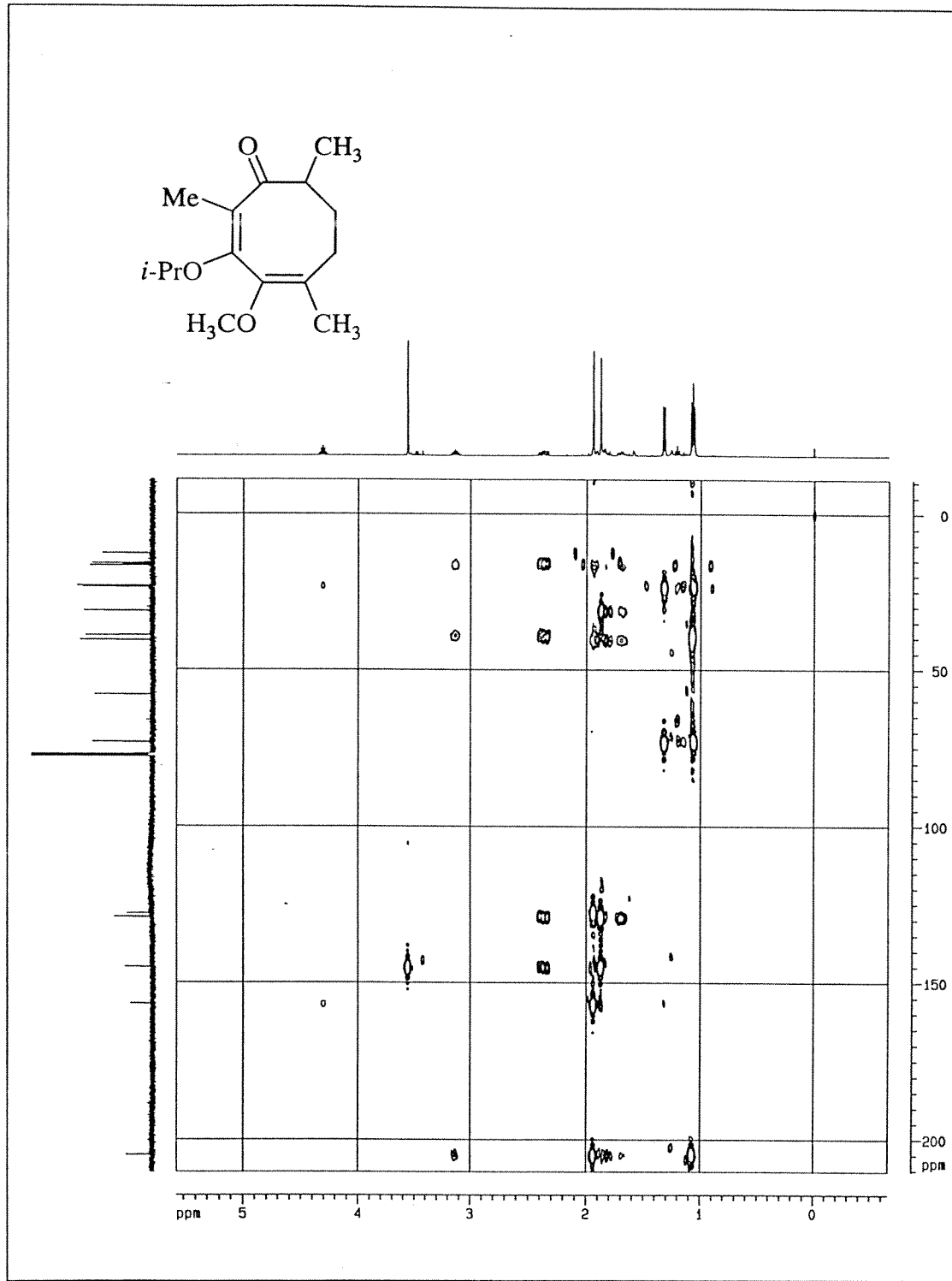
Şekil 16. Siklooktadienon 7A'nın FT-IR spektrumu



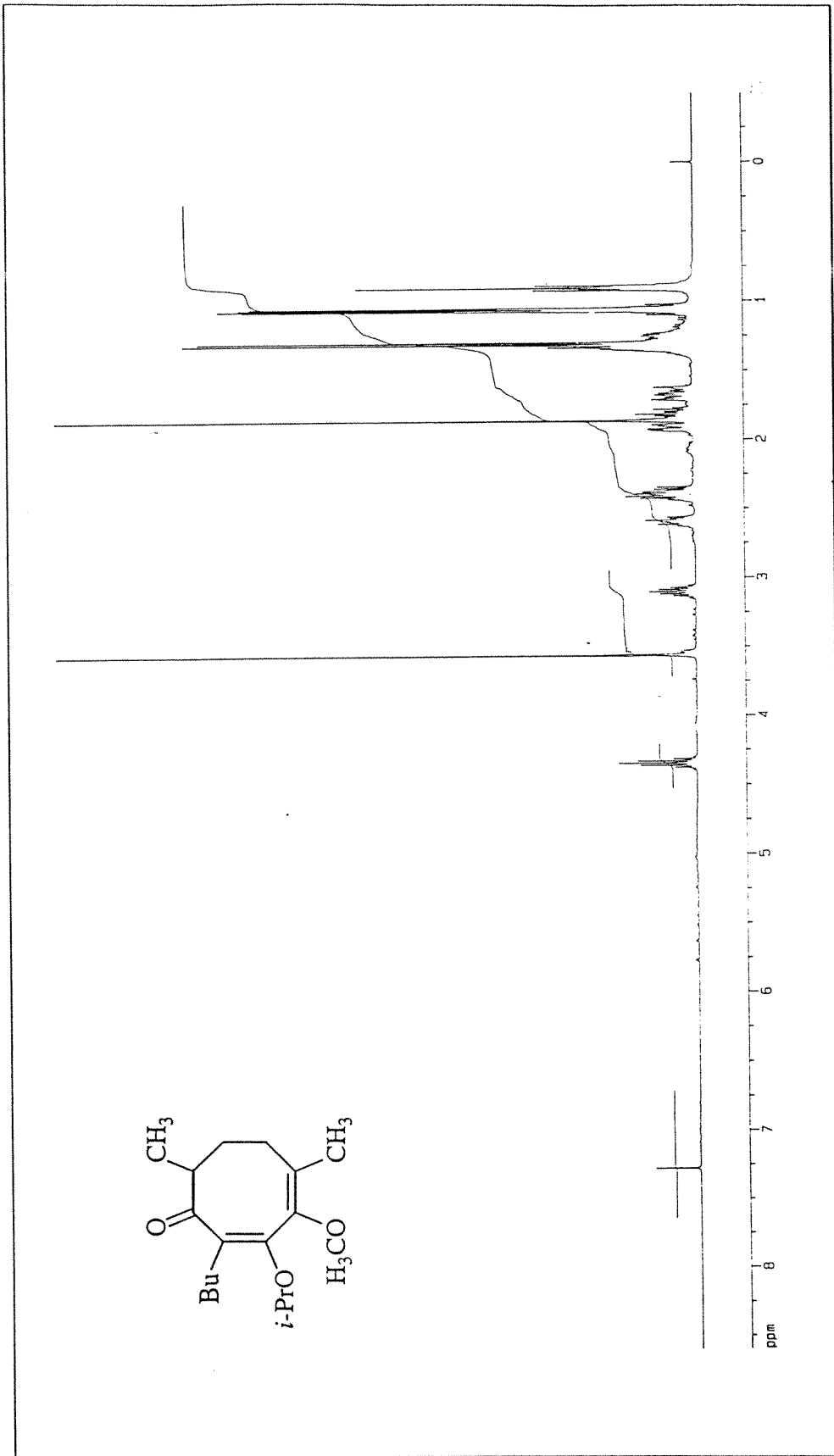
Şekil 17. Siklooktadienon 7A'nın COSY-NMR spektrumu



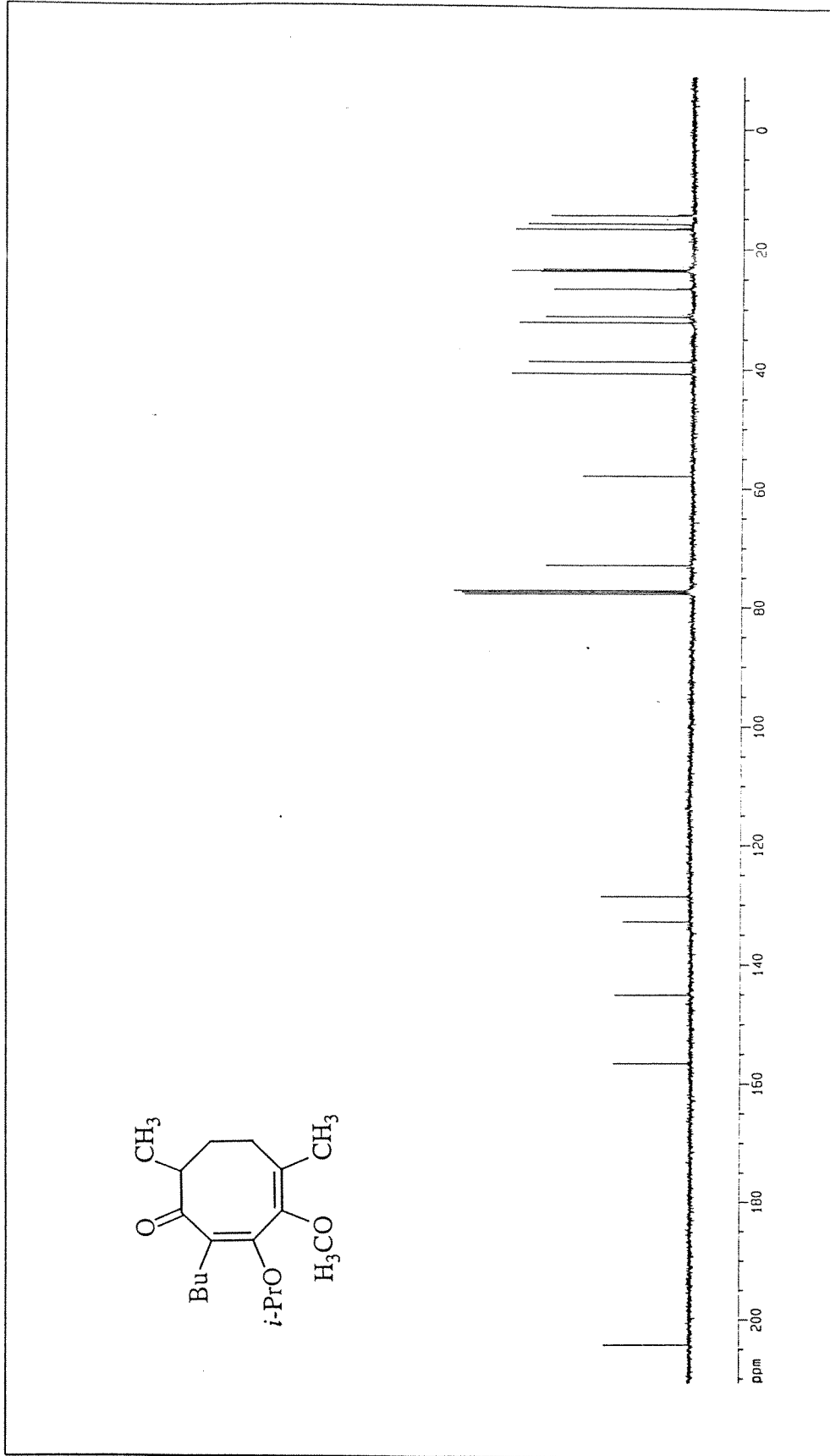
Şekil 18. Siklooktadienon 7A'nın HMQC-NMR spektrumu



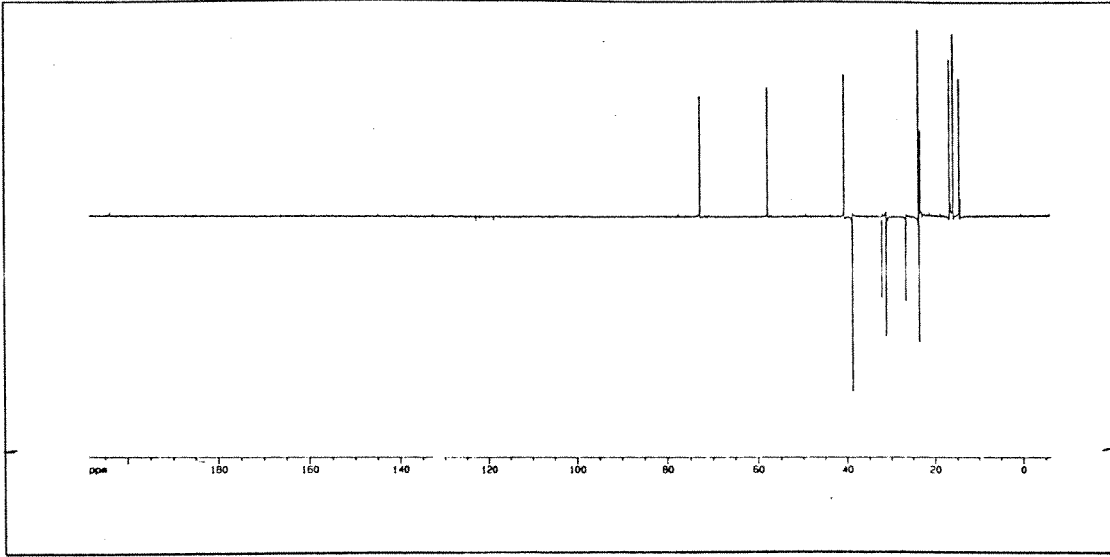
Şekil 19. Siklooktadienon 7A'nın HMBC-NMR spektrumu



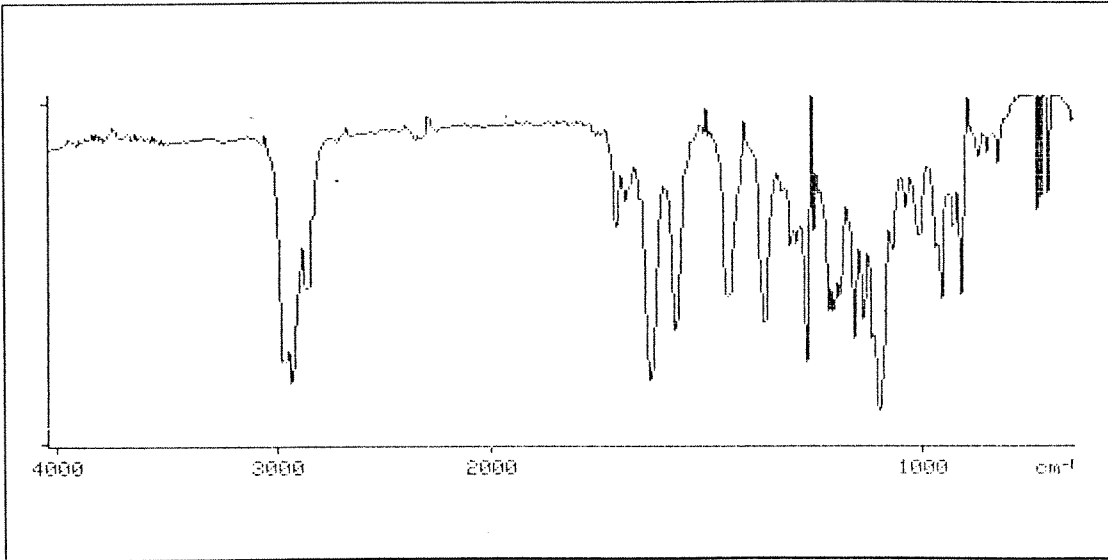
Şekil 20. Siklooktadienon **7B**'nin ¹H-NMR spektrumu



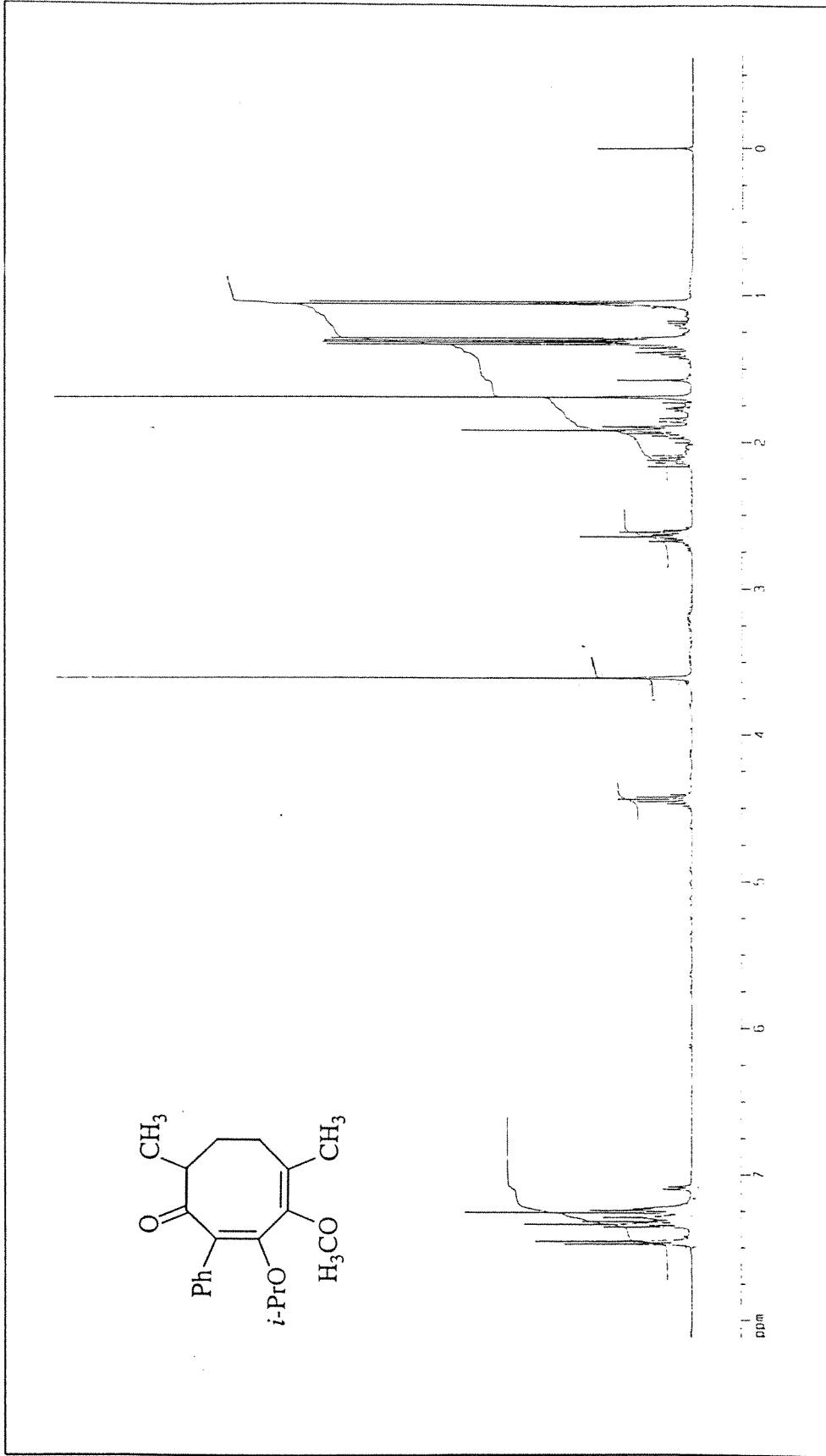
Şekil 21. Siklooktadienon 7B'nin ¹³C-NMR spektrumu



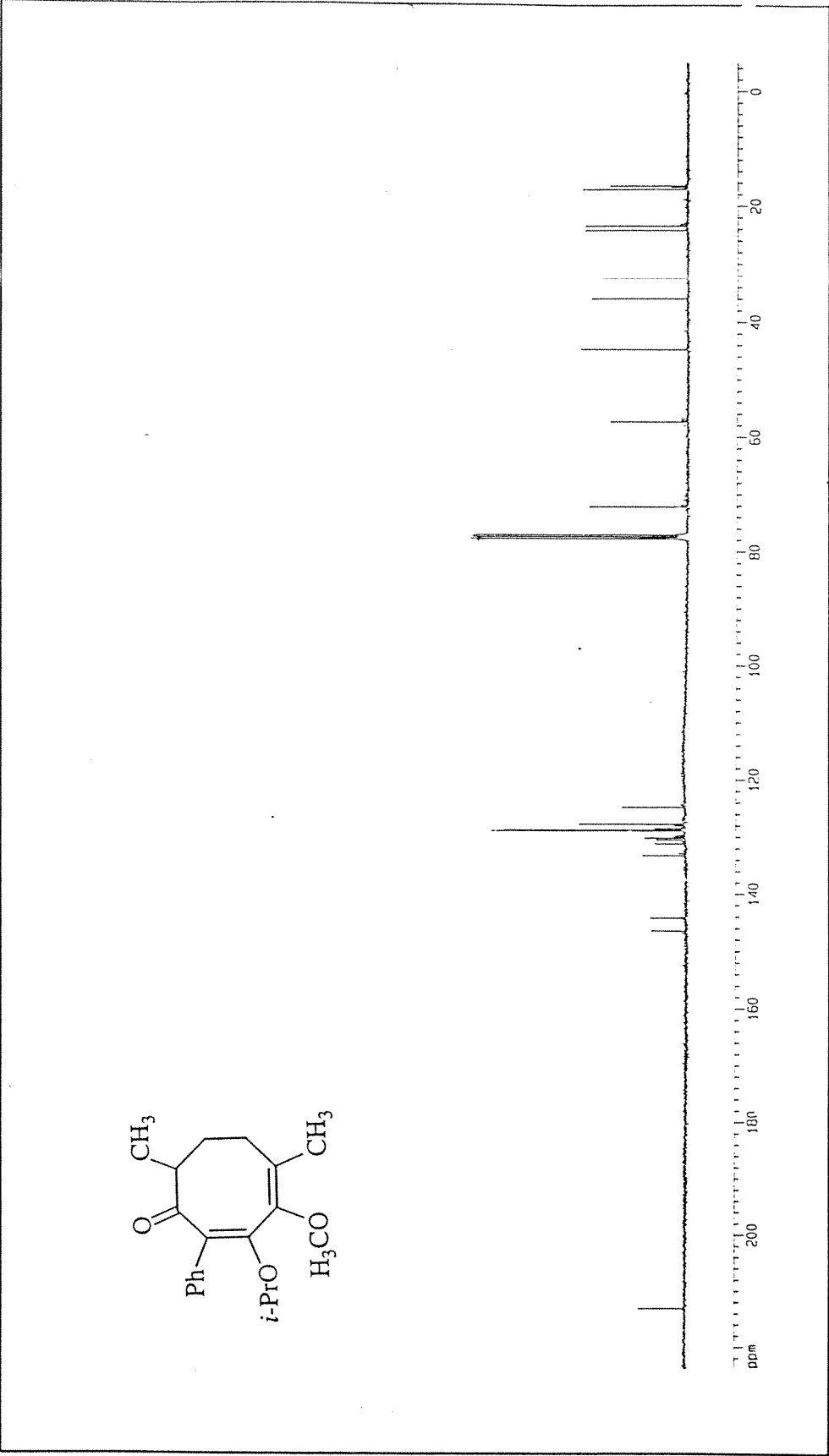
Şekil 22. Siklooktadienon **7B**'nin DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu



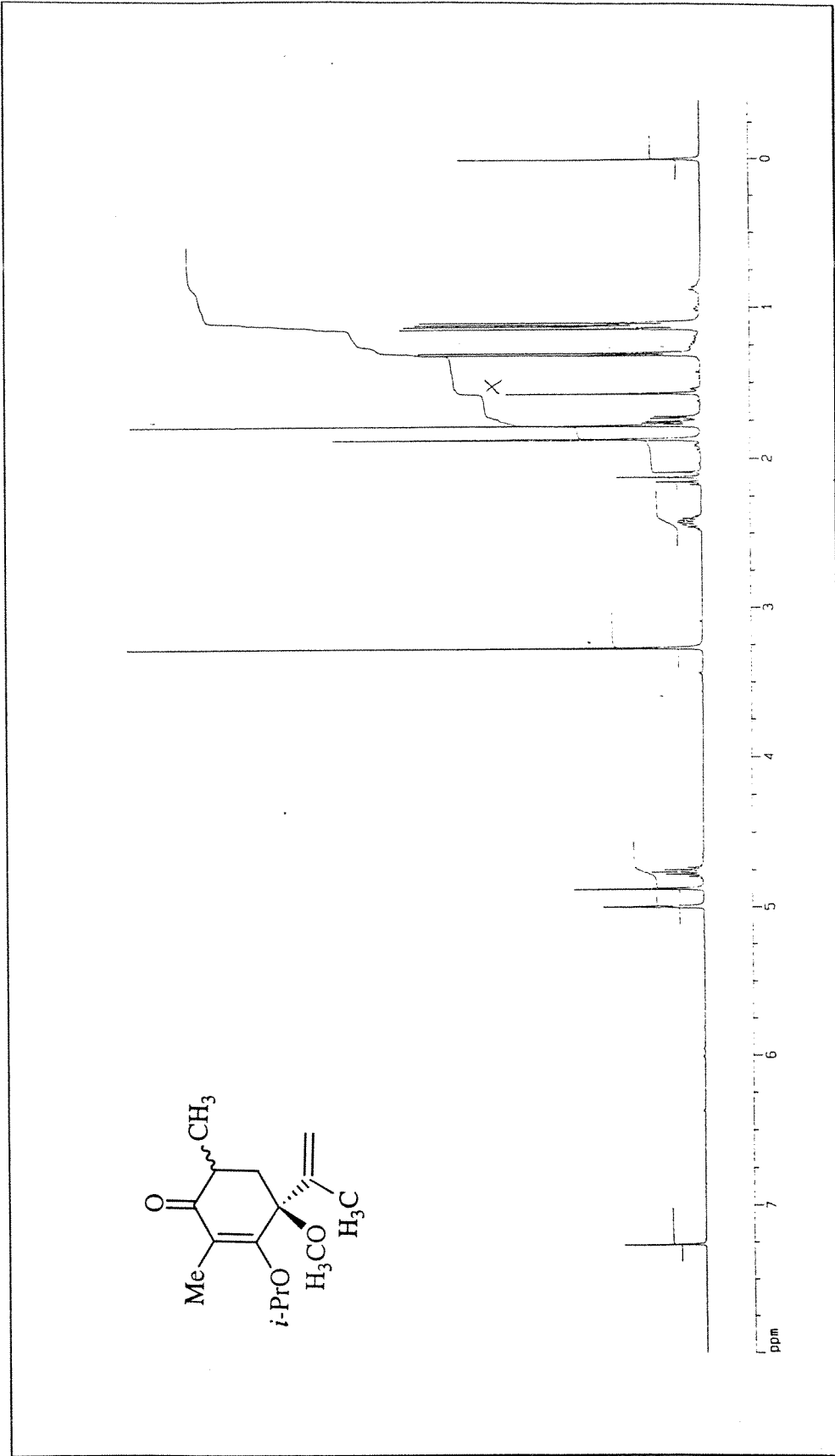
Şekil 23. Siklooktadienon **7B**'nin FT-IR spektrumu



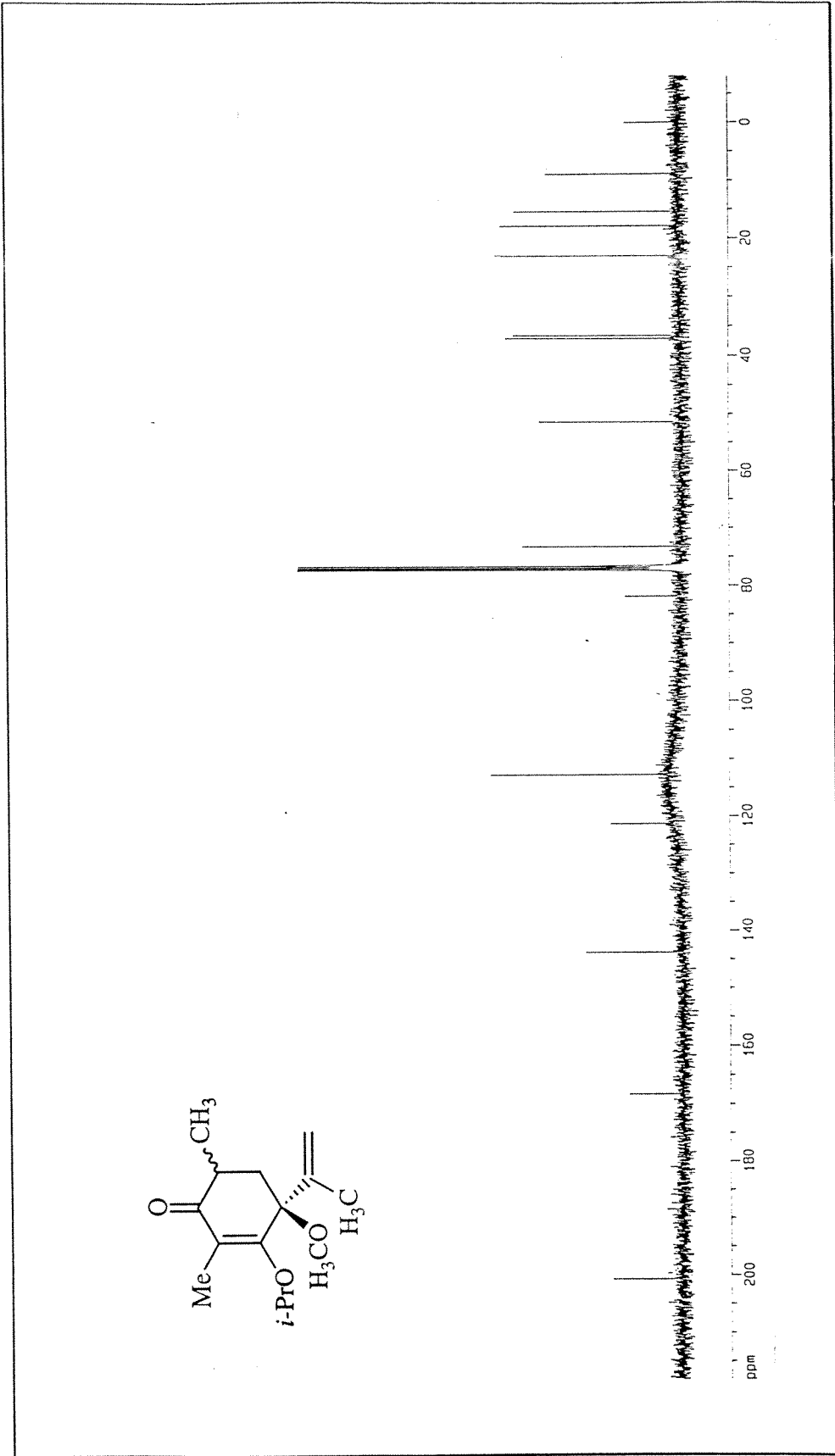
Şekil 24. Siklooktadienon 7C'nin ¹H-NMR spektrumu



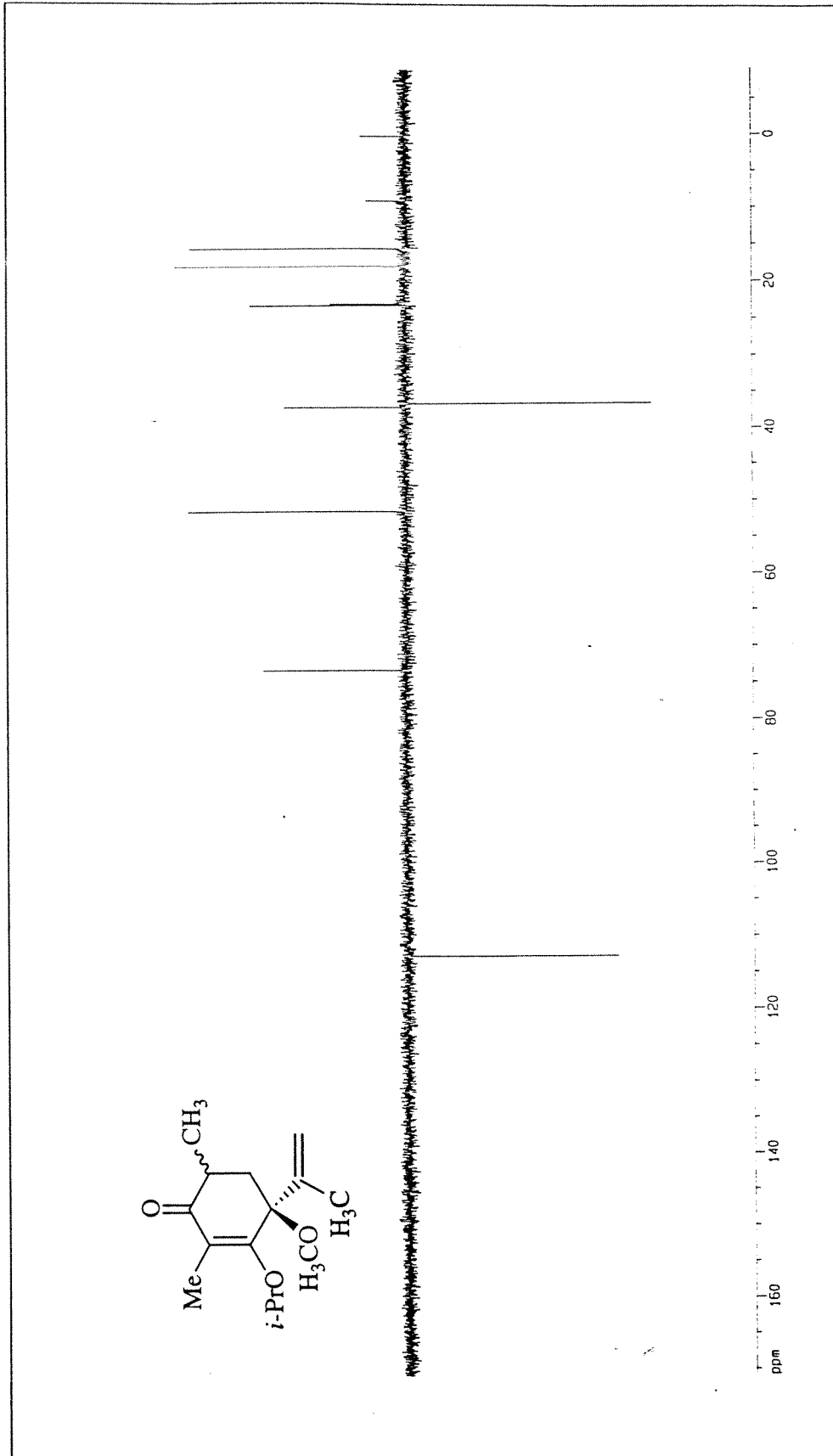
Şekil 25. Sikloektadienon 7C'nin ^{13}C -NMR spektrumu



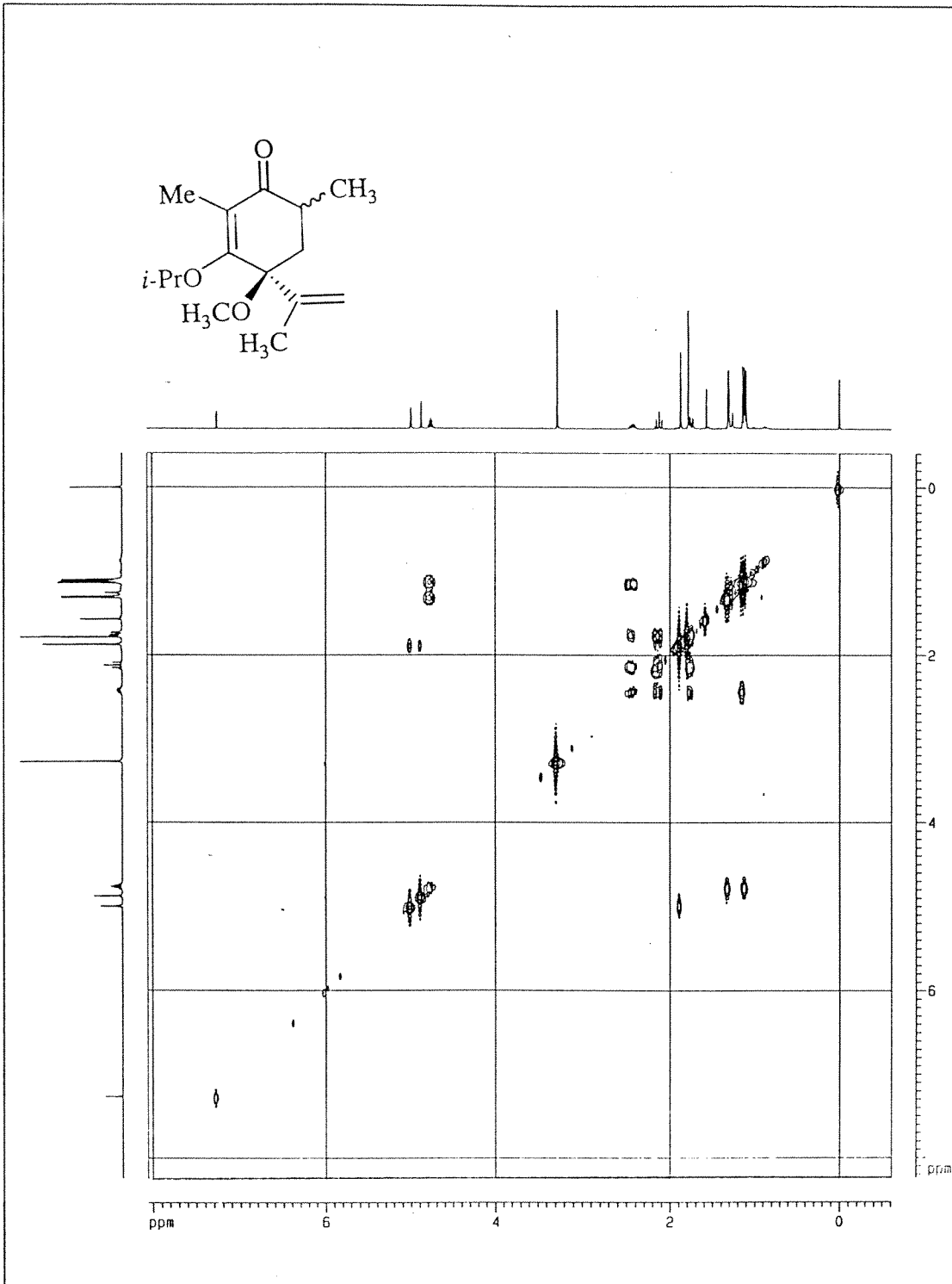
Şekil 26. Sikloheksenon 8A-birinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



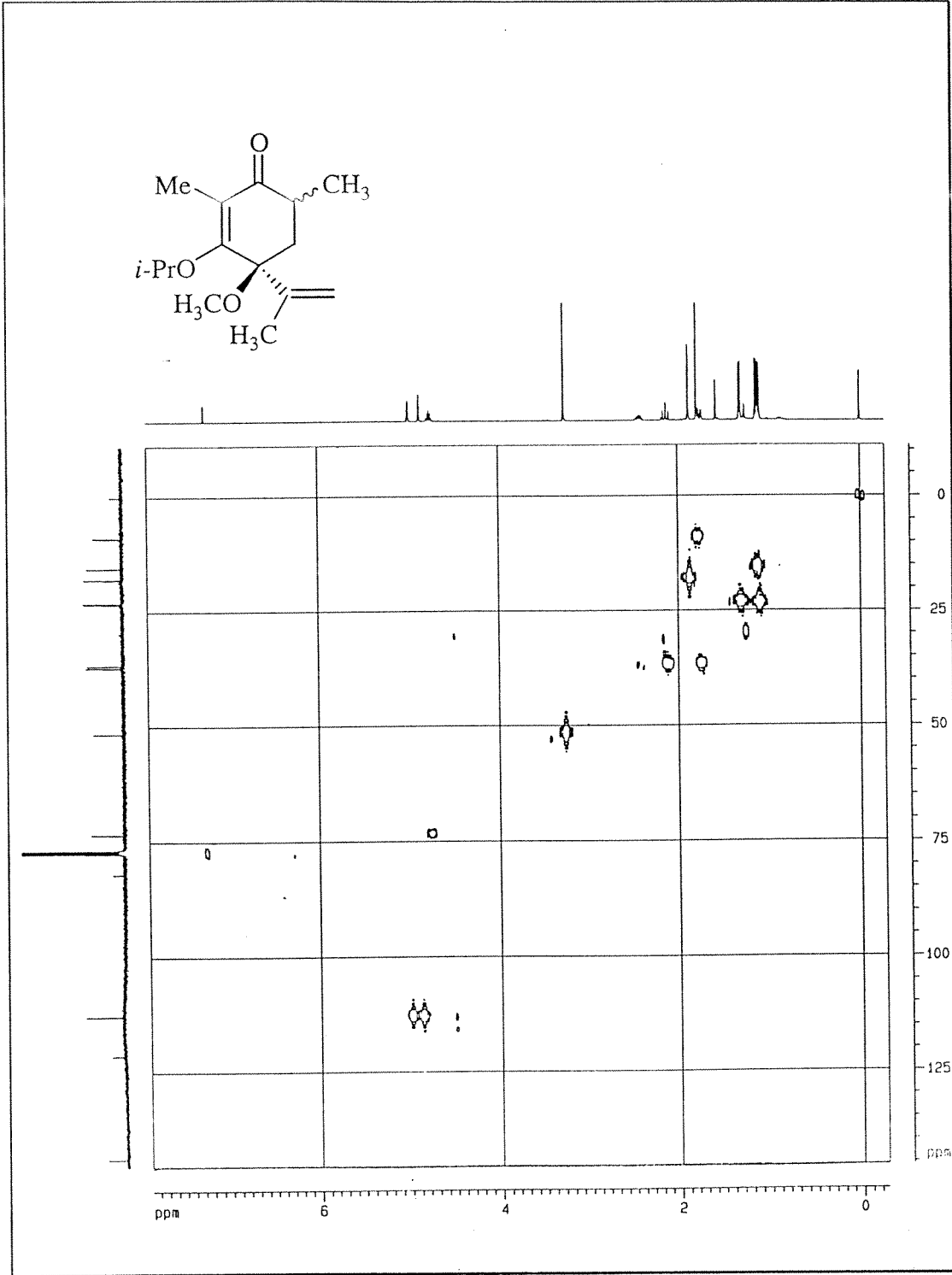
Şekil 27. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer' in ^{13}C -NMR spektrumu



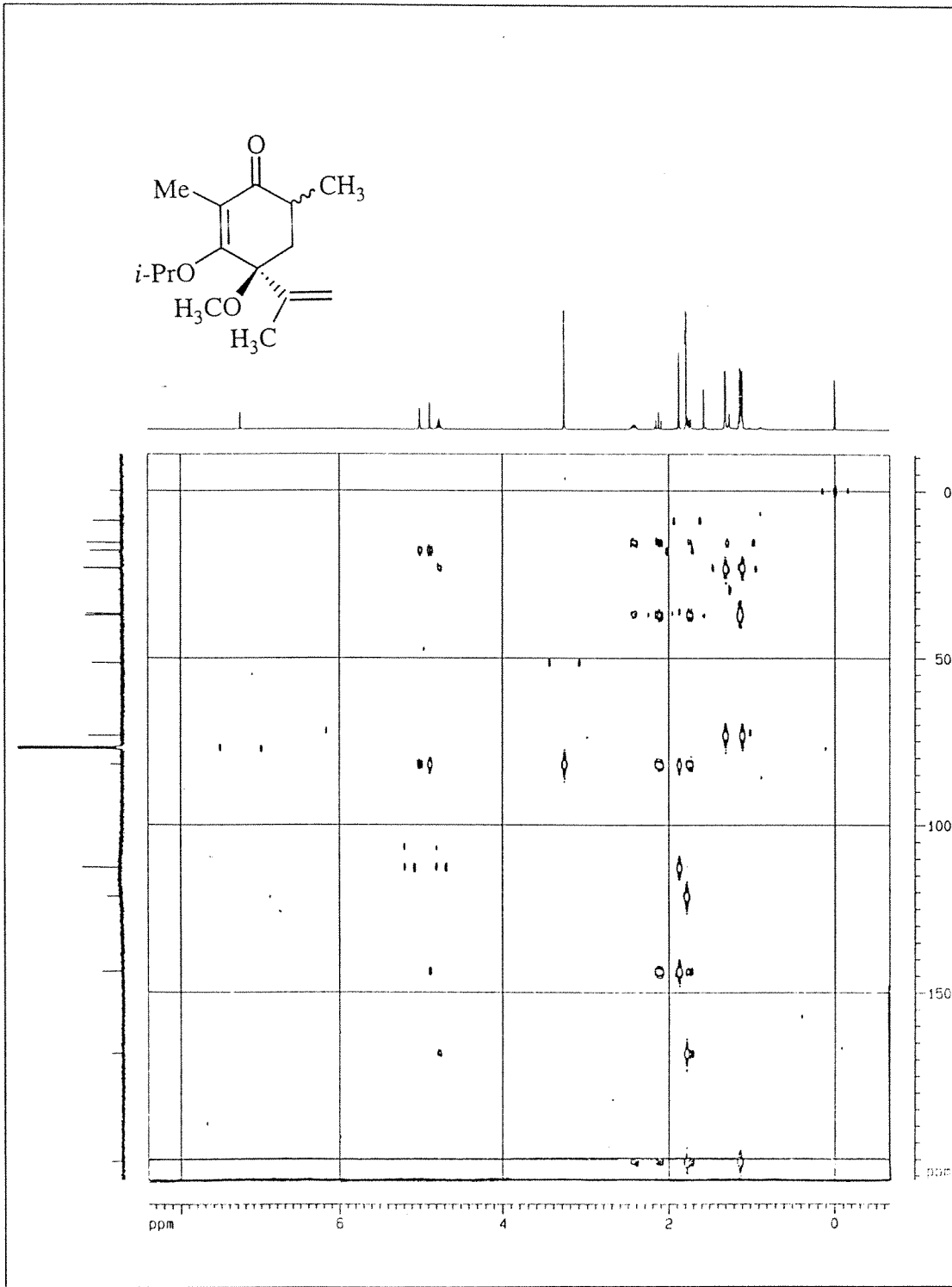
Şekil 28. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer'in DEPT-135 ^{13}C -NMR spektrumu



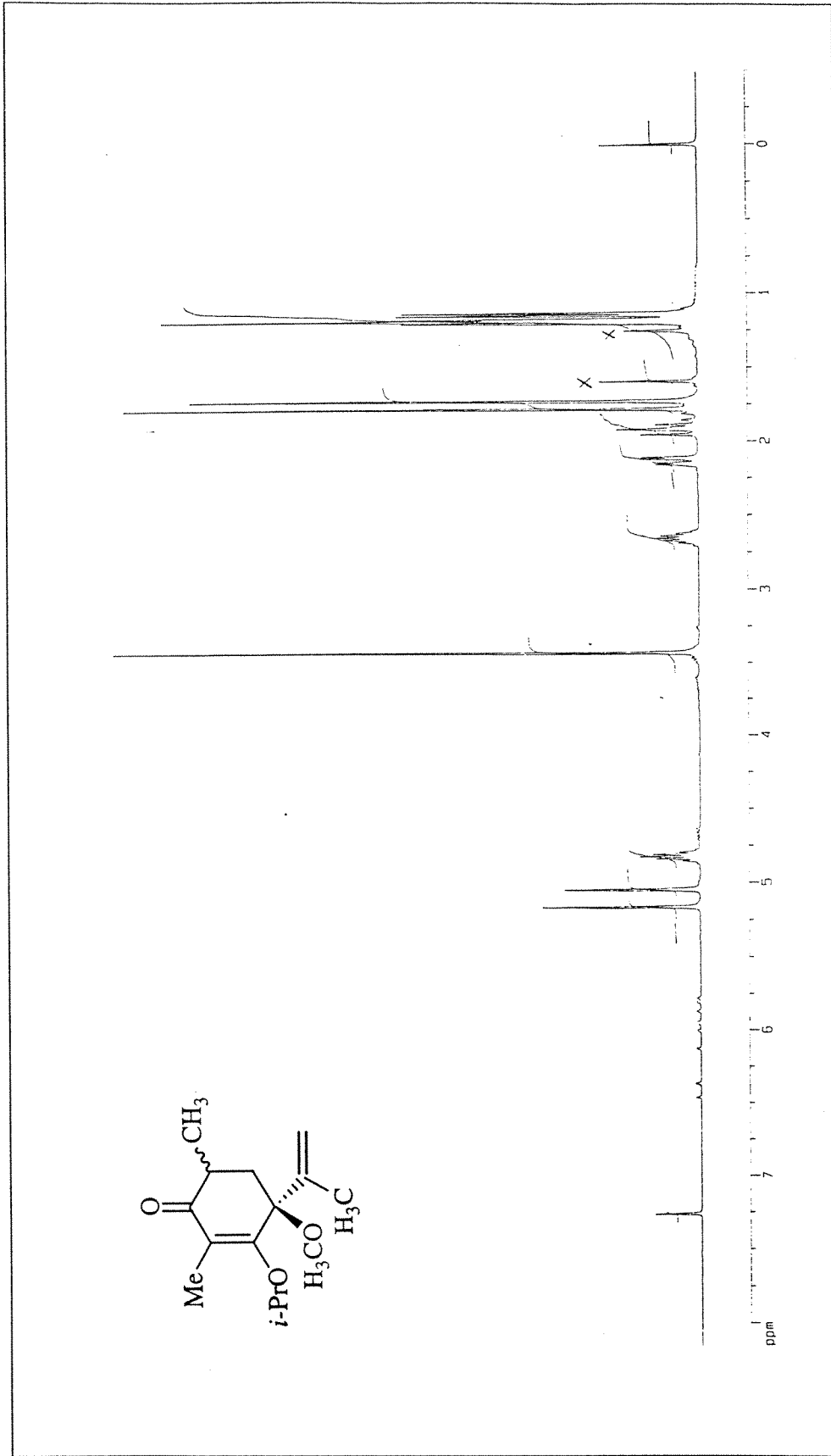
Şekil 29. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer'in COSY-NMR spektrumu



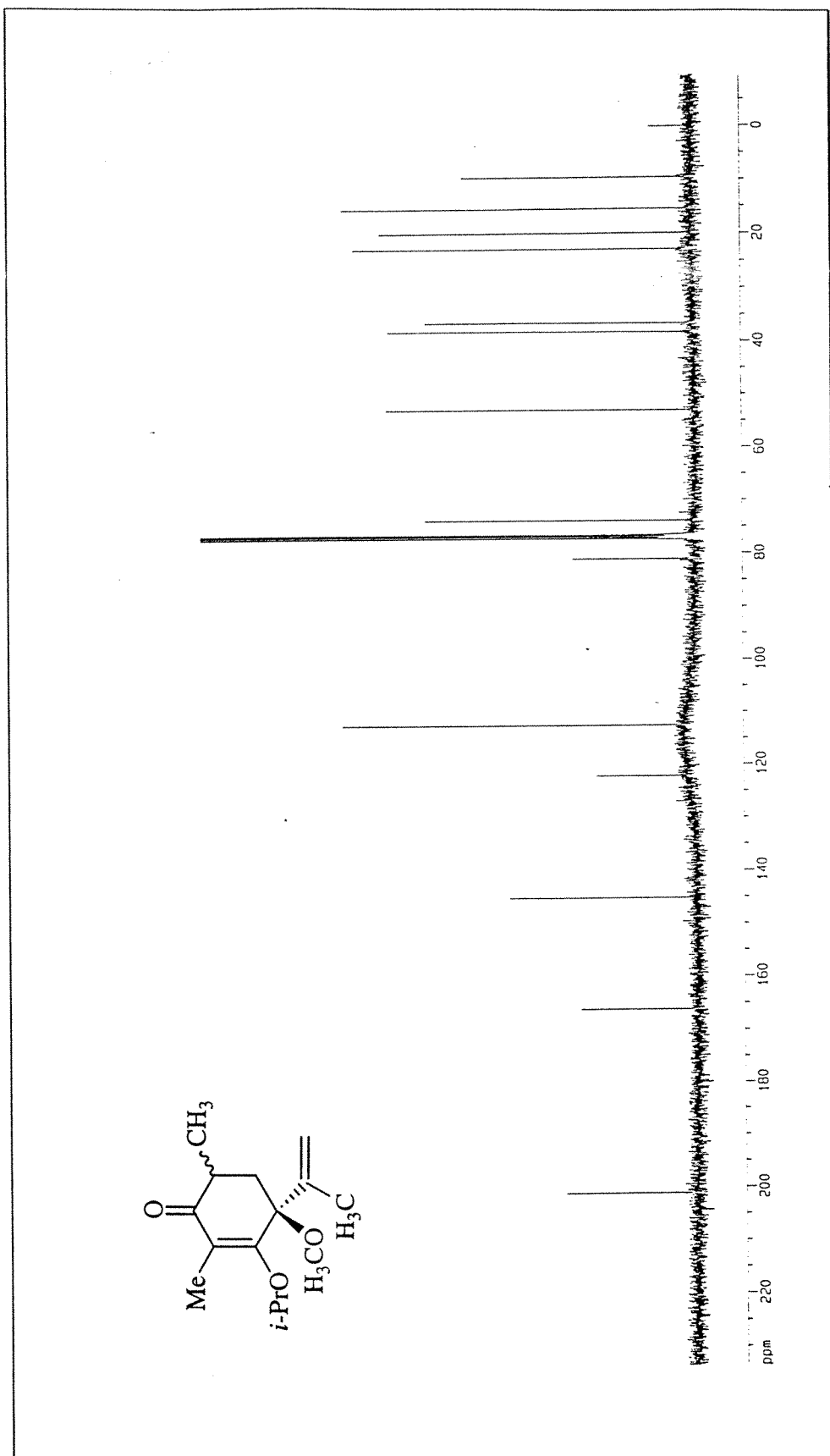
Şekil 30. Siklohekzenon **8A**-birinci diastereomer'in HMQC-NMR spektrumu



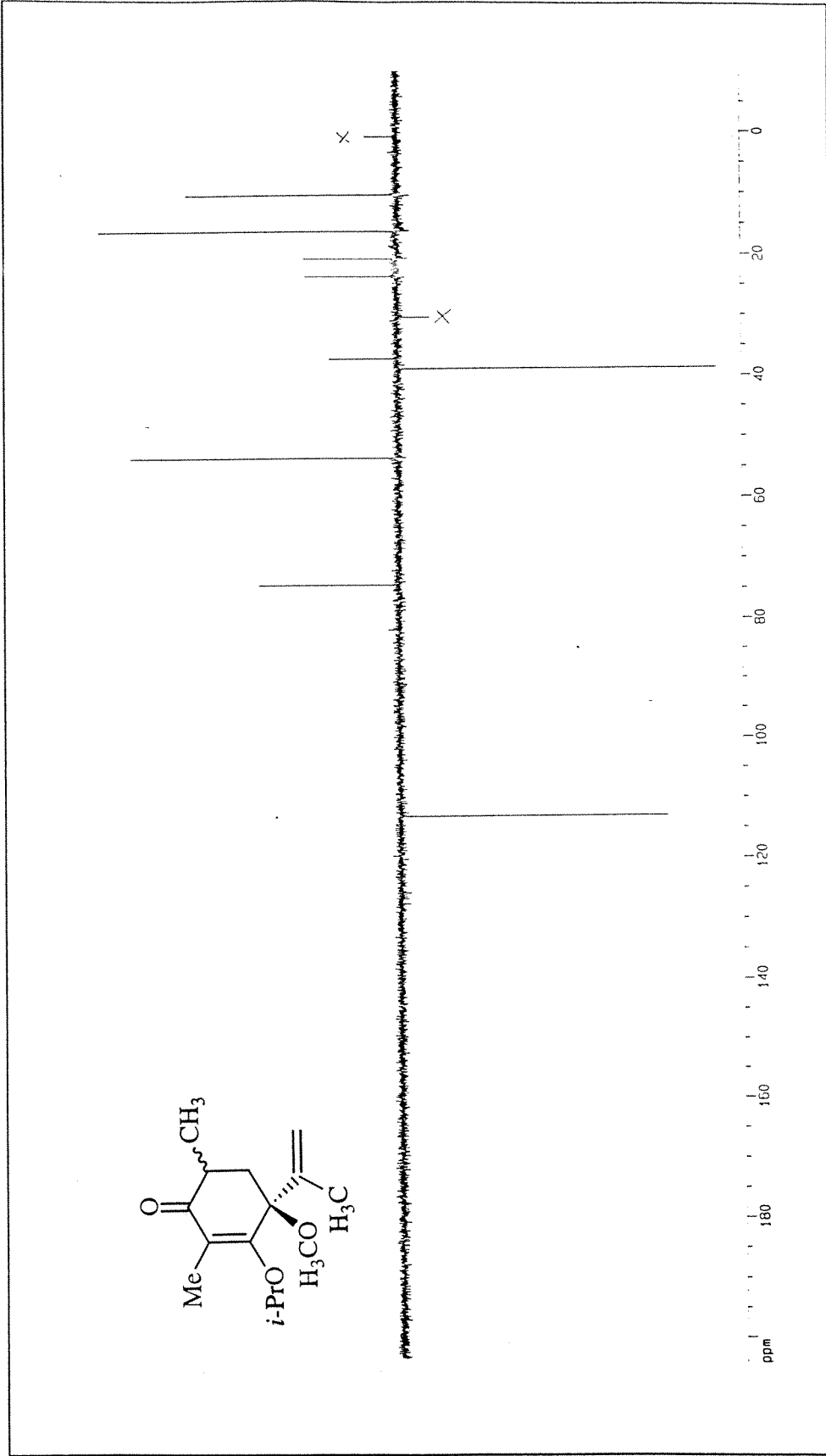
Şekil 31. Siklohekzenon 8A-birinci diastereomer'in HMBC-NMR spektrumu



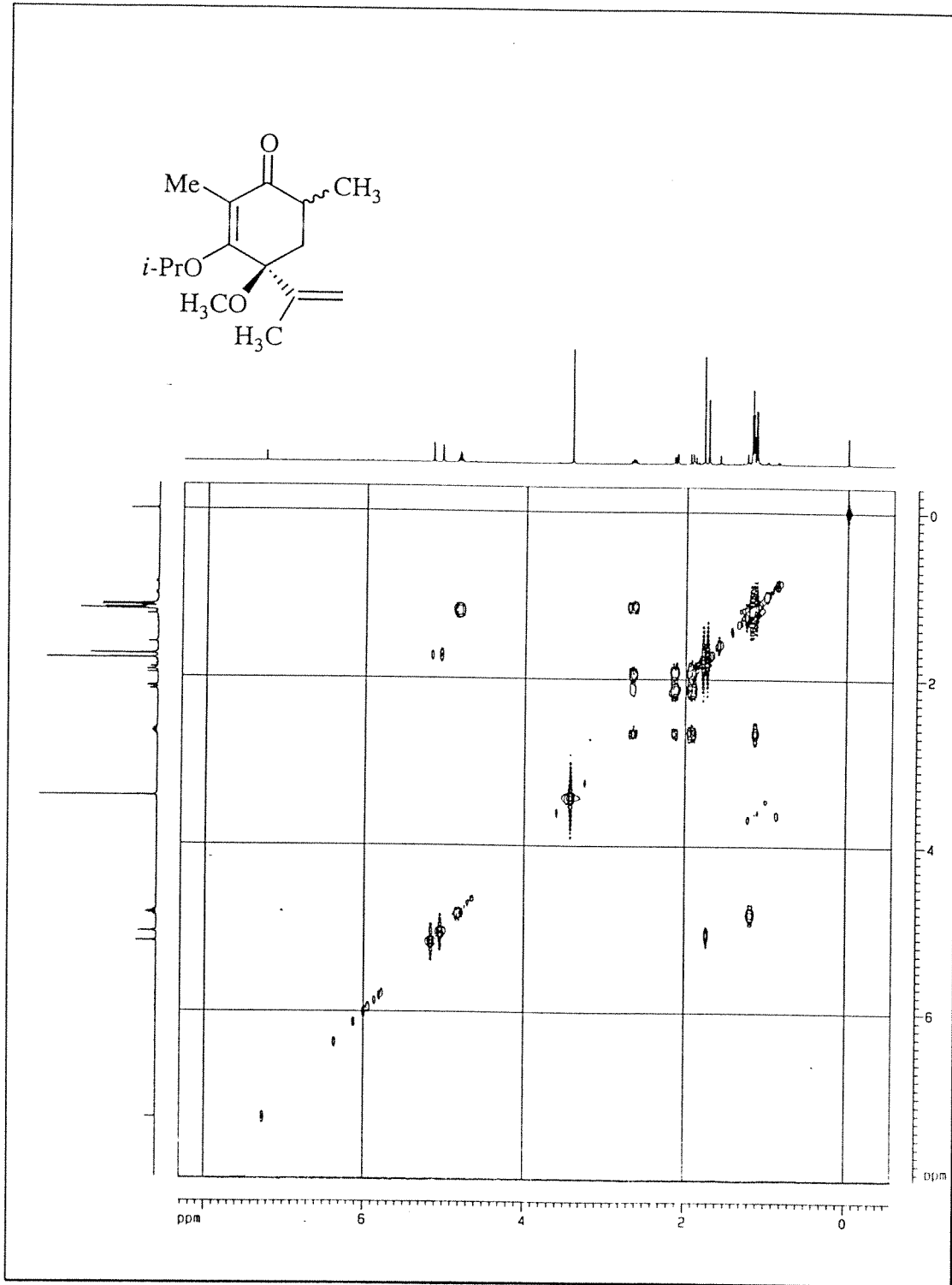
Şekil 32. Sikloheksenon 8A-ikinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



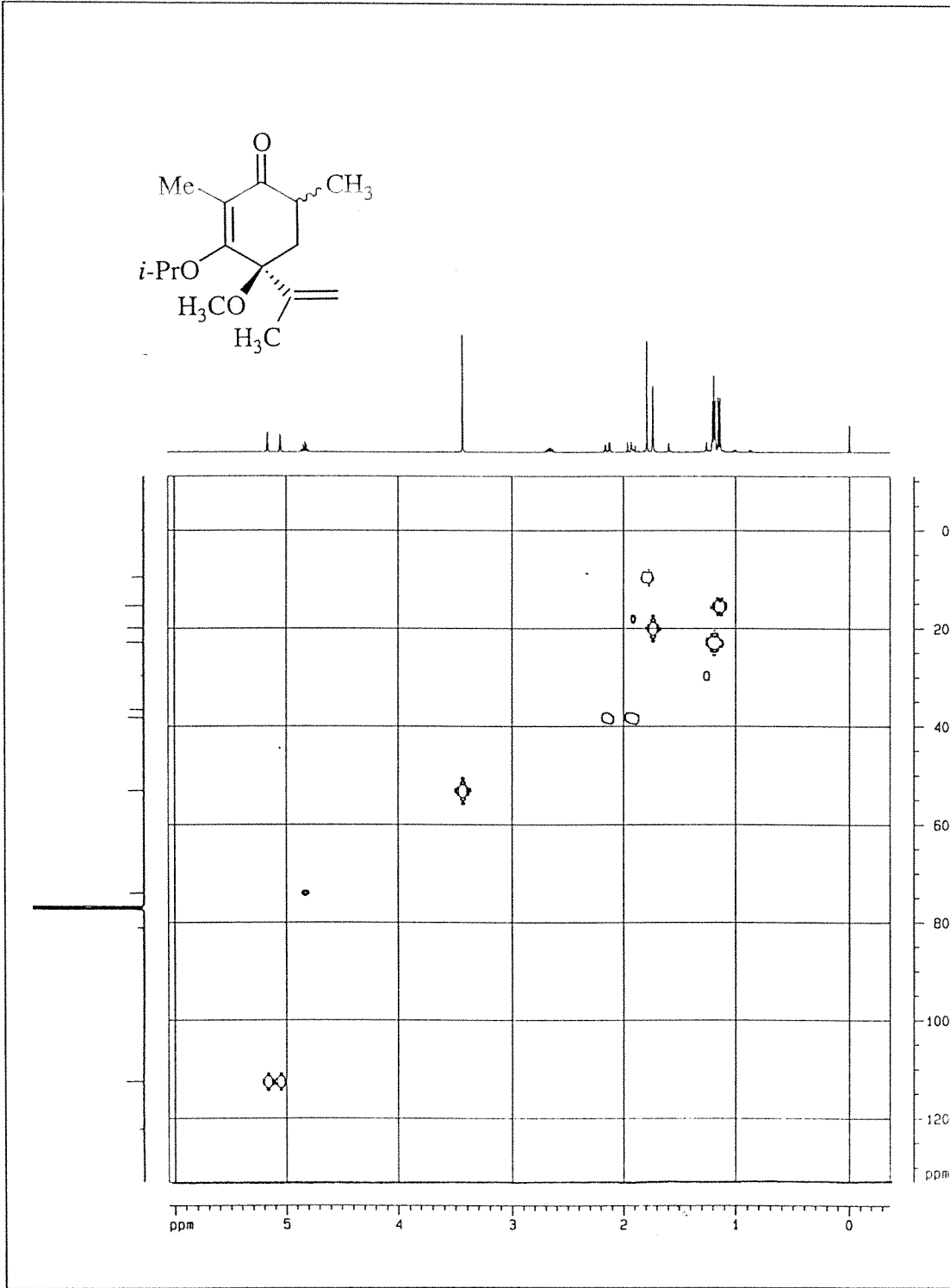
Şekil 33. Siklohekzenon 8A - ikinci diastereomer'in ^{13}C -NMR spektrumu



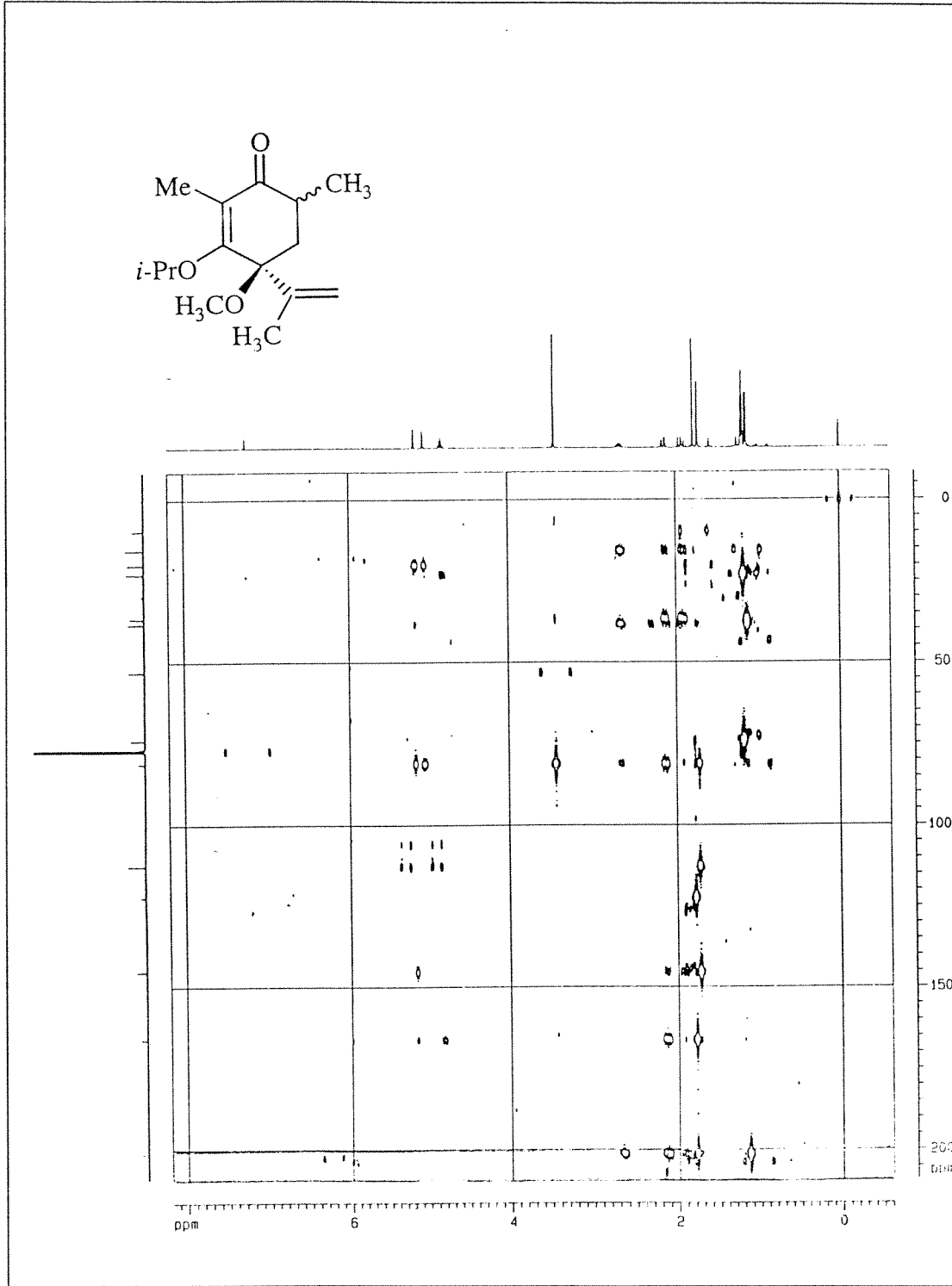
Şekil 34. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer'in DEPT-135 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



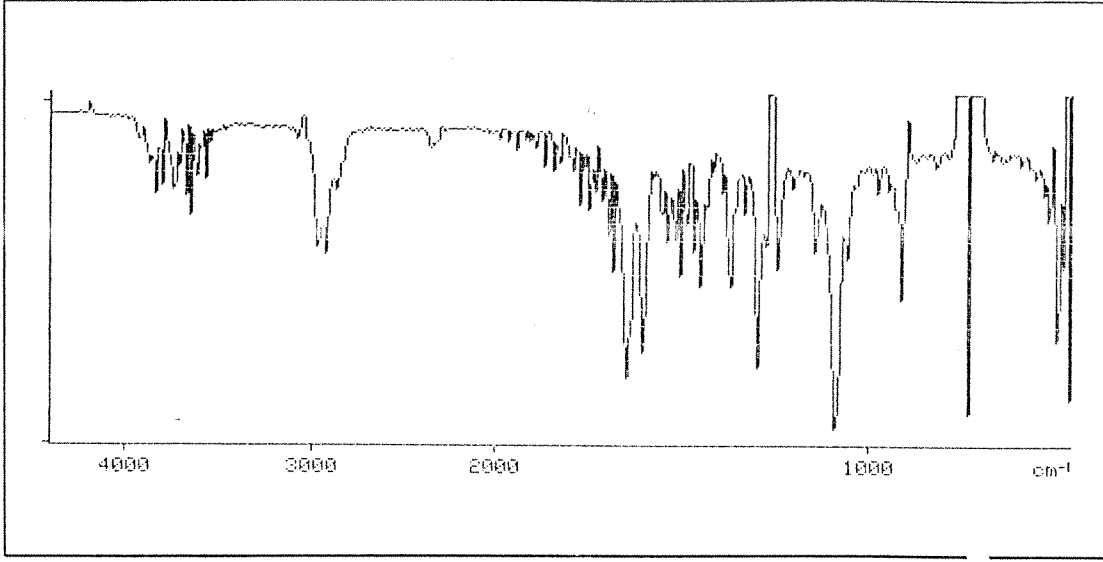
Şekil 35. Siklohekzenon **8A**- ikinci diastereomer'in COSY-NMR spektrumu



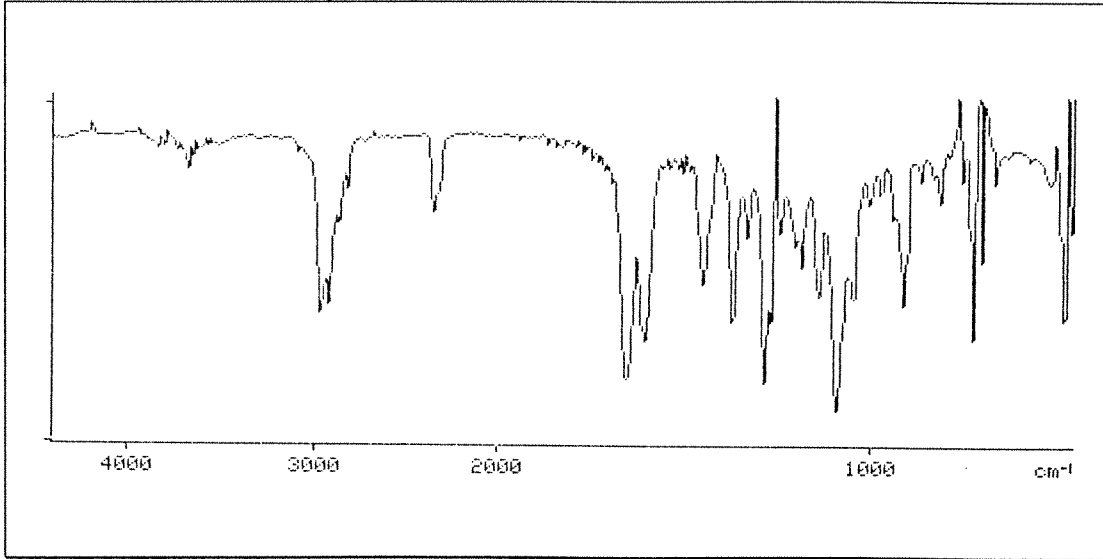
Şekil 36. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer'in HMQC-NMR spektrumu



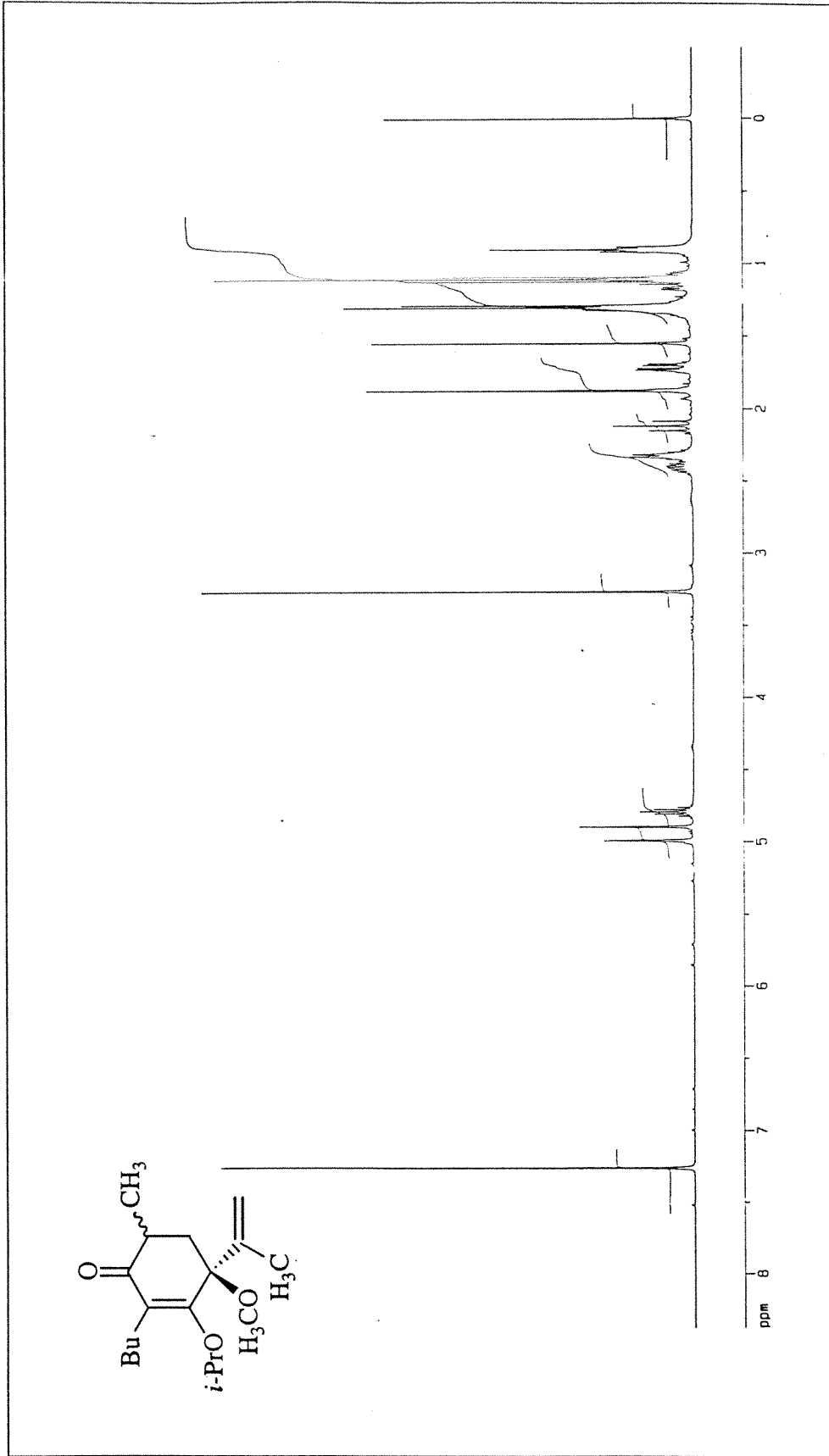
Şekil 37. Siklohekzenon 8A- ikinci diastereomer'in HMBC-NMR spektrumu



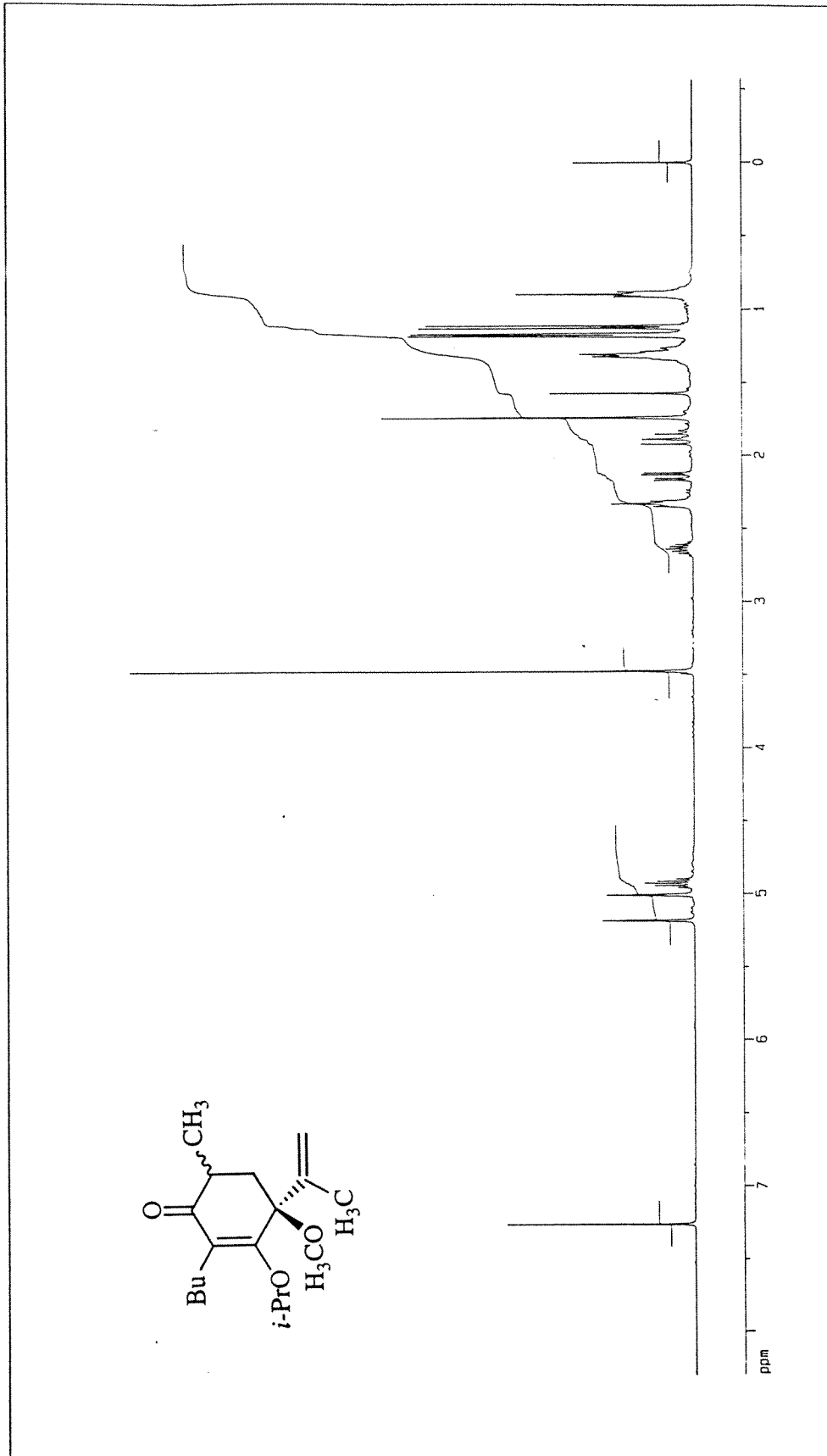
Şekil 38. Siklohekzenon **8A-birinci diastereomer**'in FT-IR spektrumu



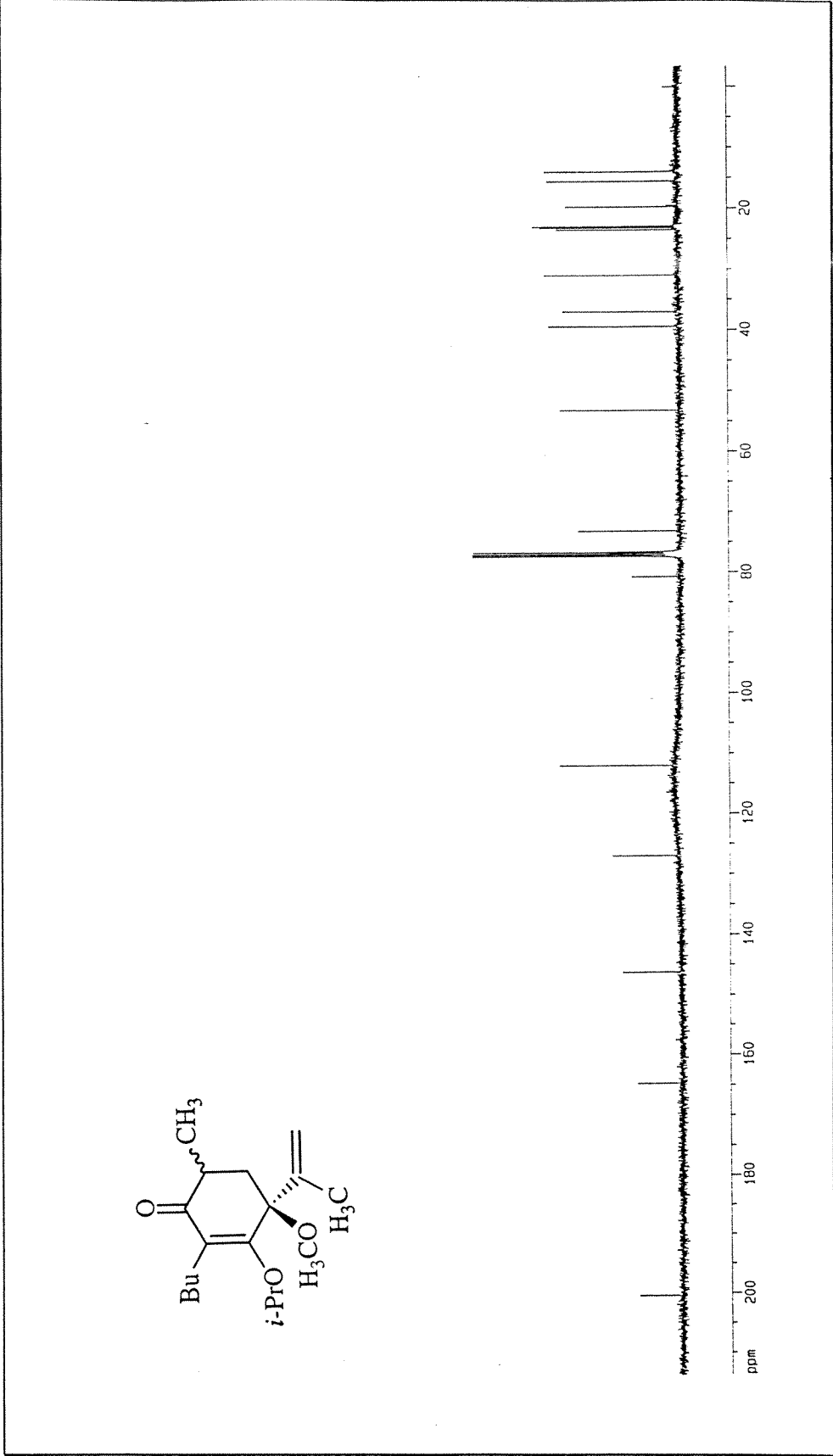
Şekil 39. Siklohekzenon **8A-ikinci diastereomer**'in FT-IR spektrumu



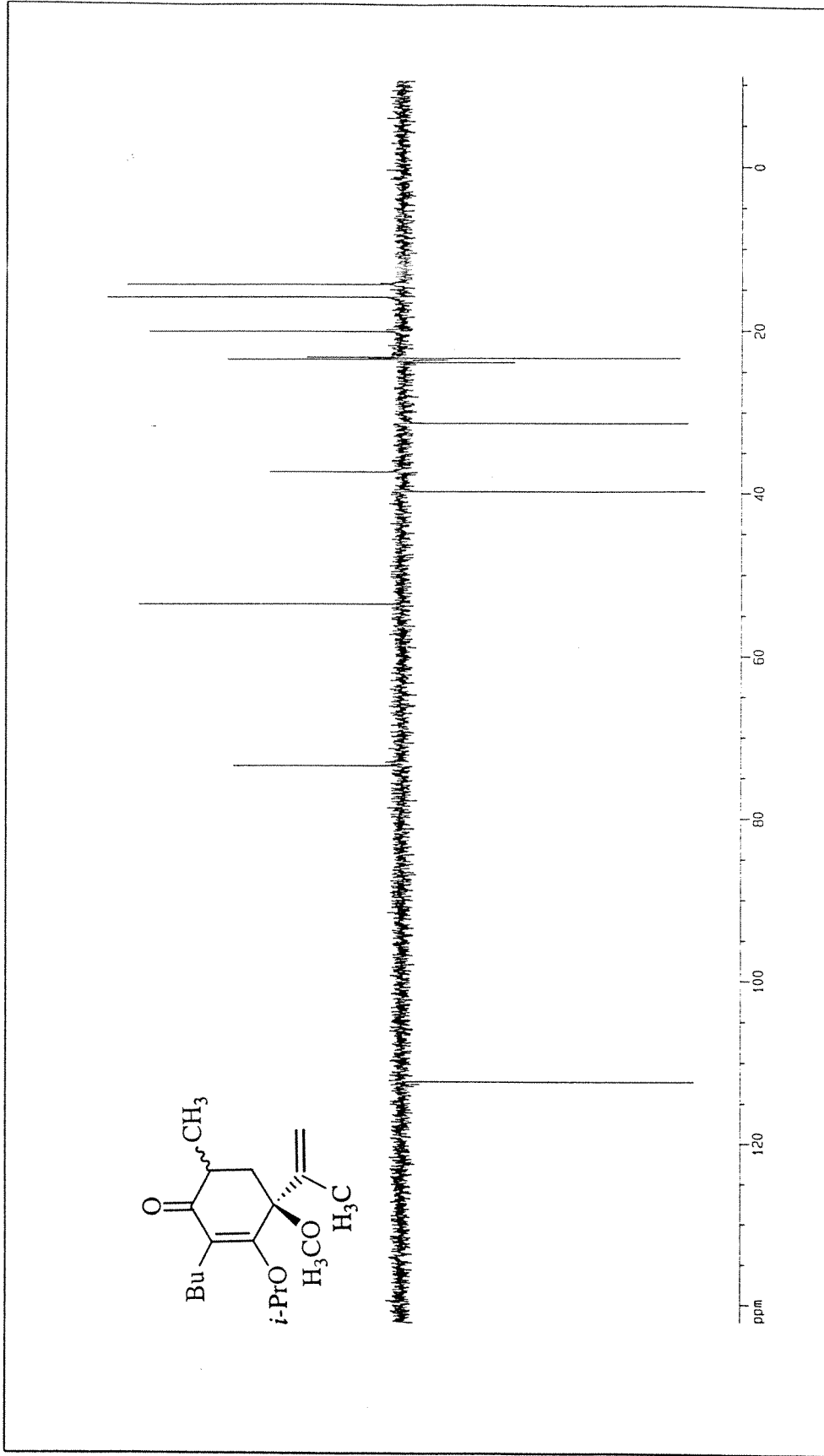
Şekil 40. Siklohekzenon 8B-birinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



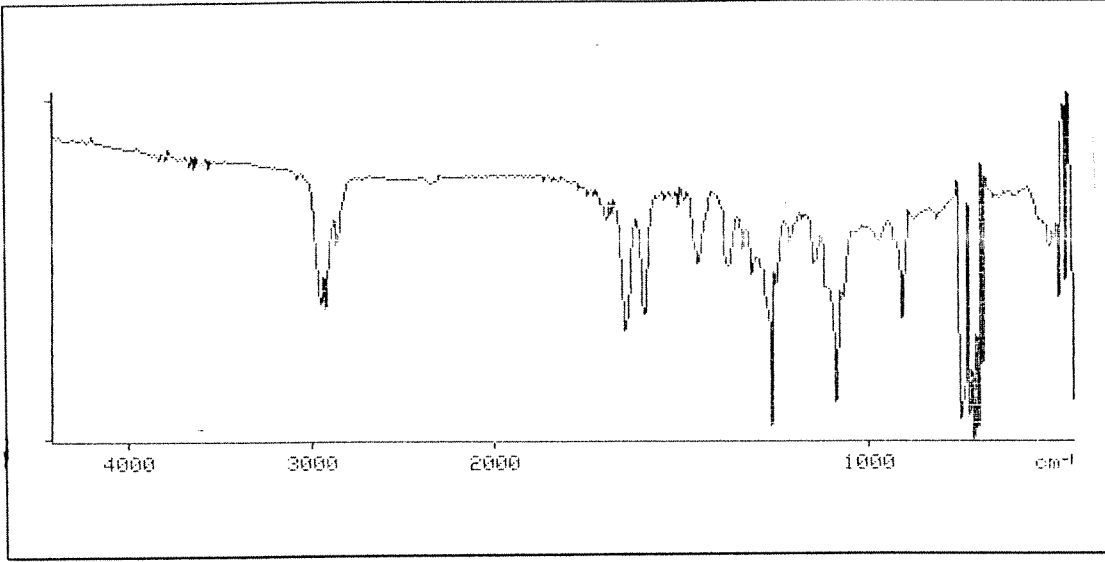
Şekil 41. Siklohekzenon 8B-ikinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



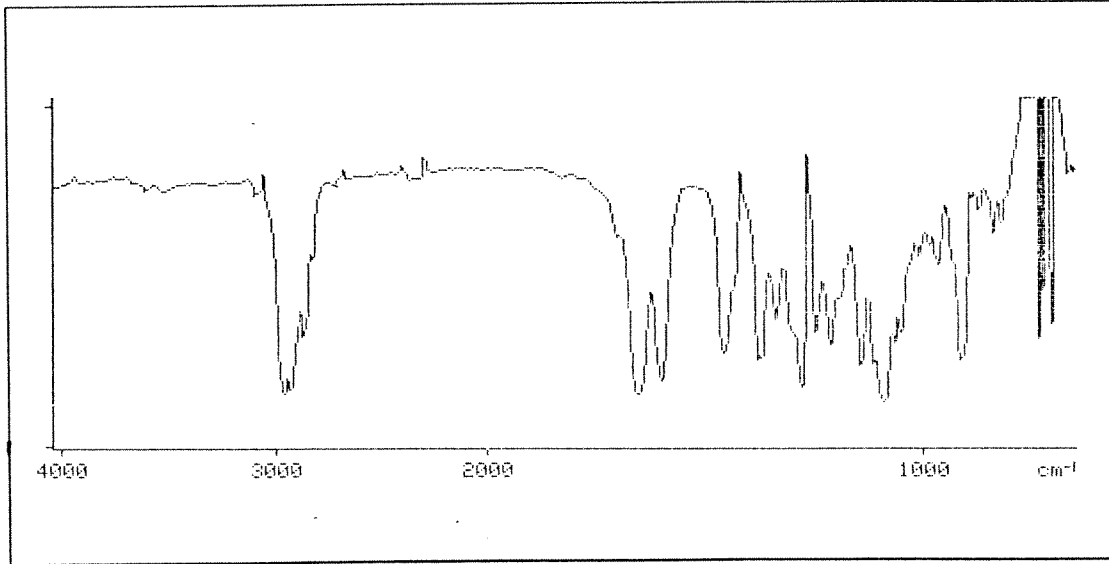
Şekil 42. Sikloheksenon 8B- ikinci diastereomer' in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



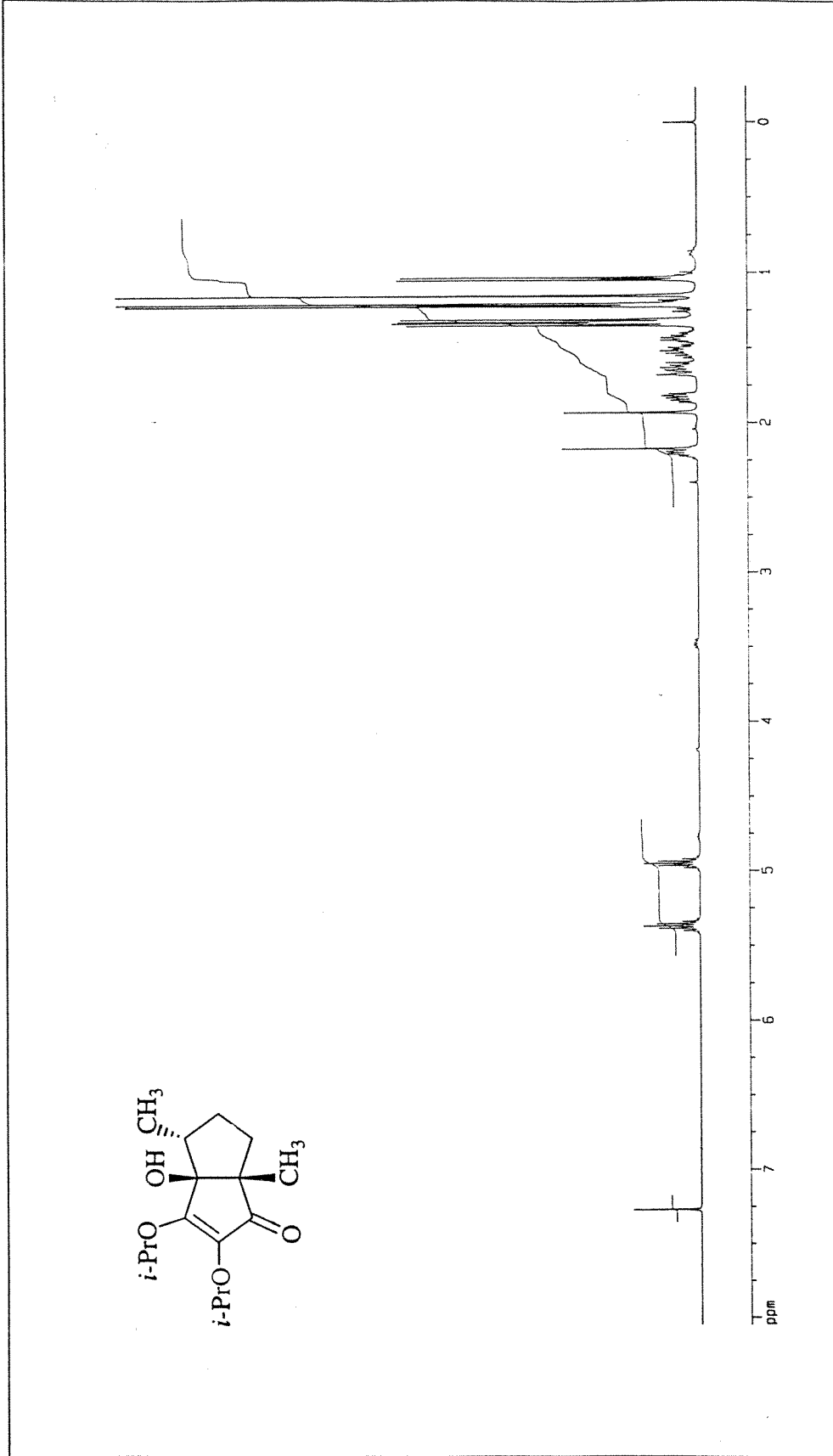
Şekil 43. Sikloheksenon 8B- ikinci diastereomer' in DEPT-135 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



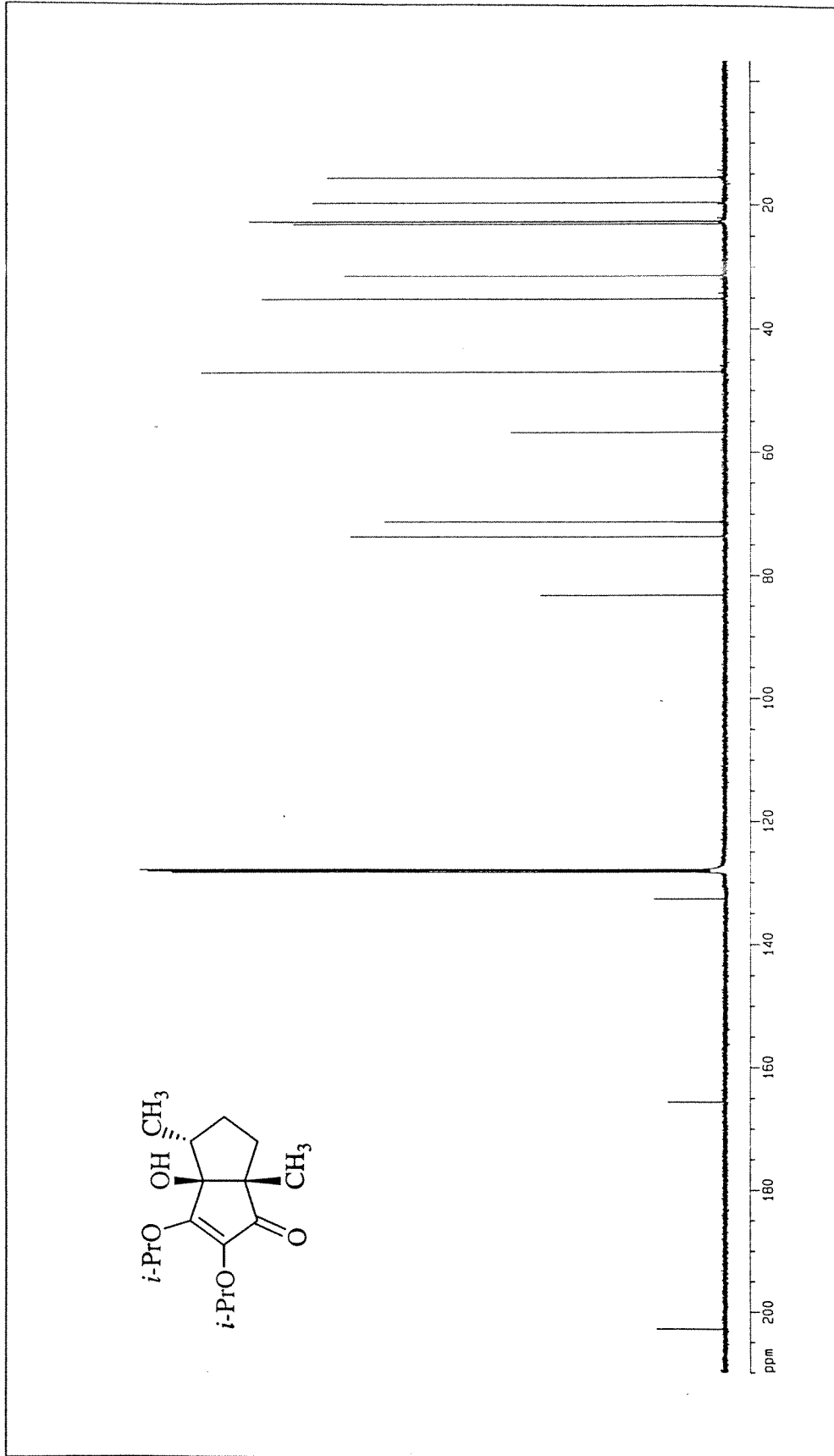
Şekil 44. Siklohekzenon **8B**-birinci diastereomer'in FT-IR spektrumu



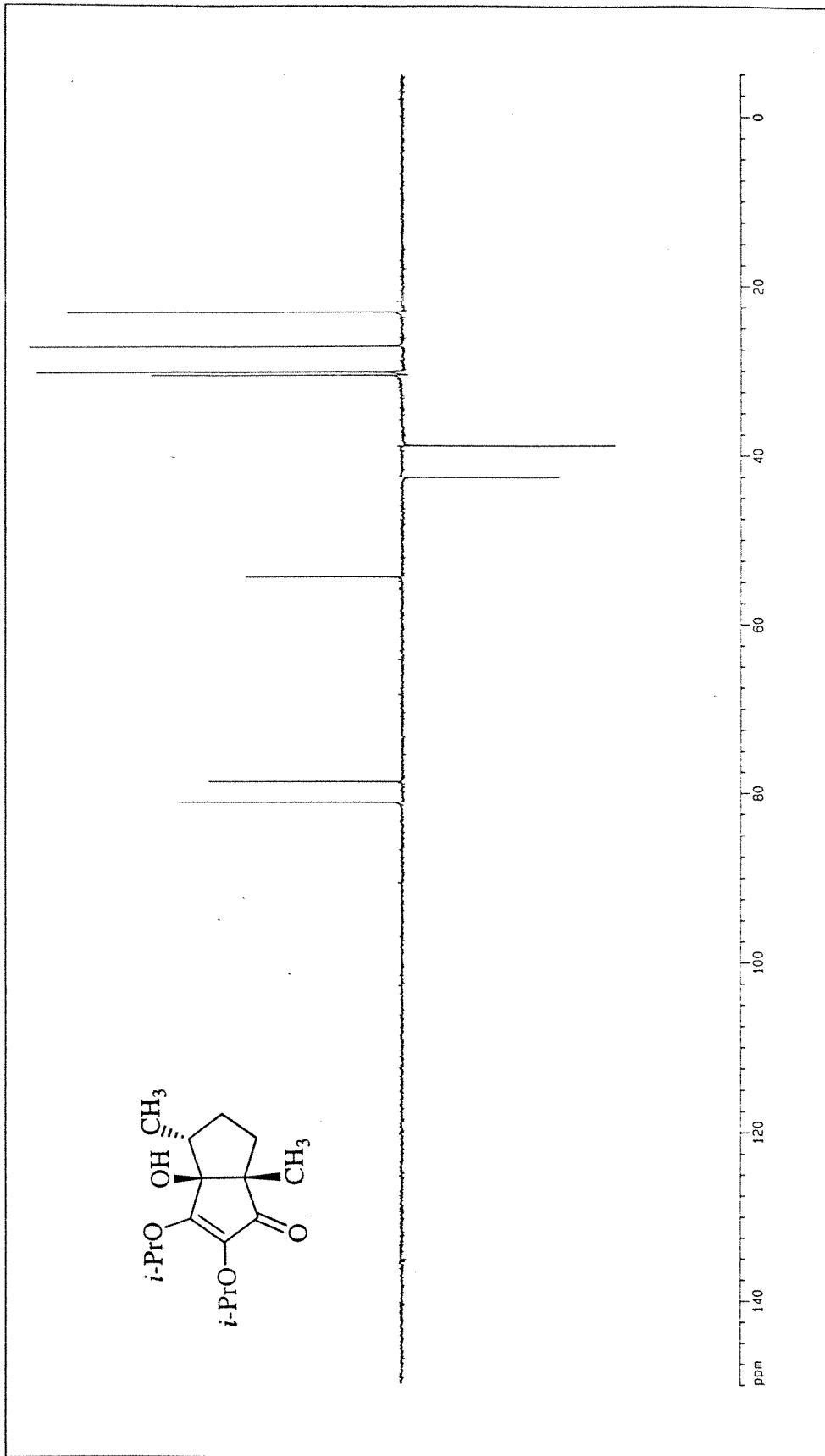
Şekil 45. Siklohekzenon **8B**-ikinci diastereomer'in FT-IR spektrumu



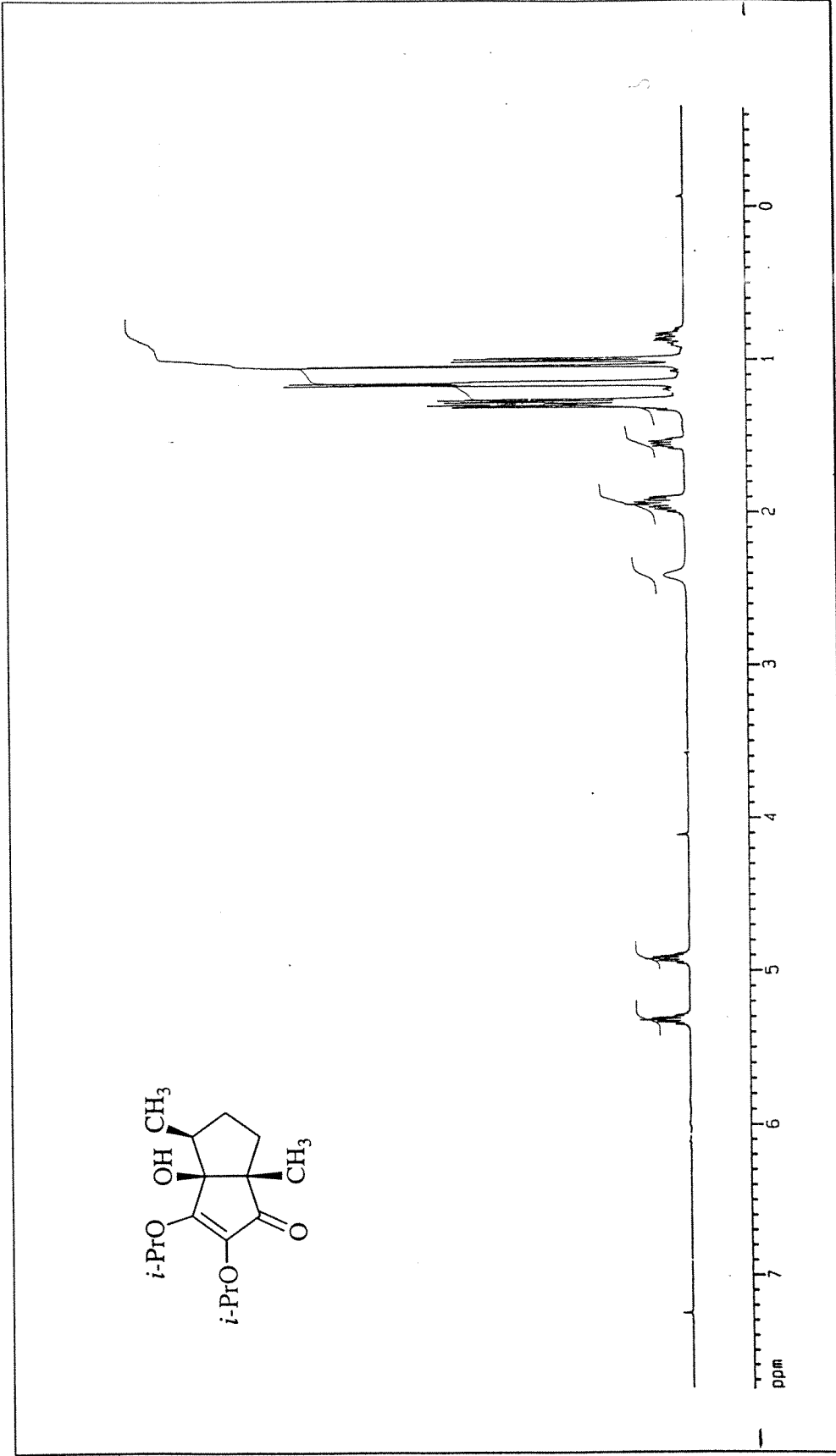
Şekil 46. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



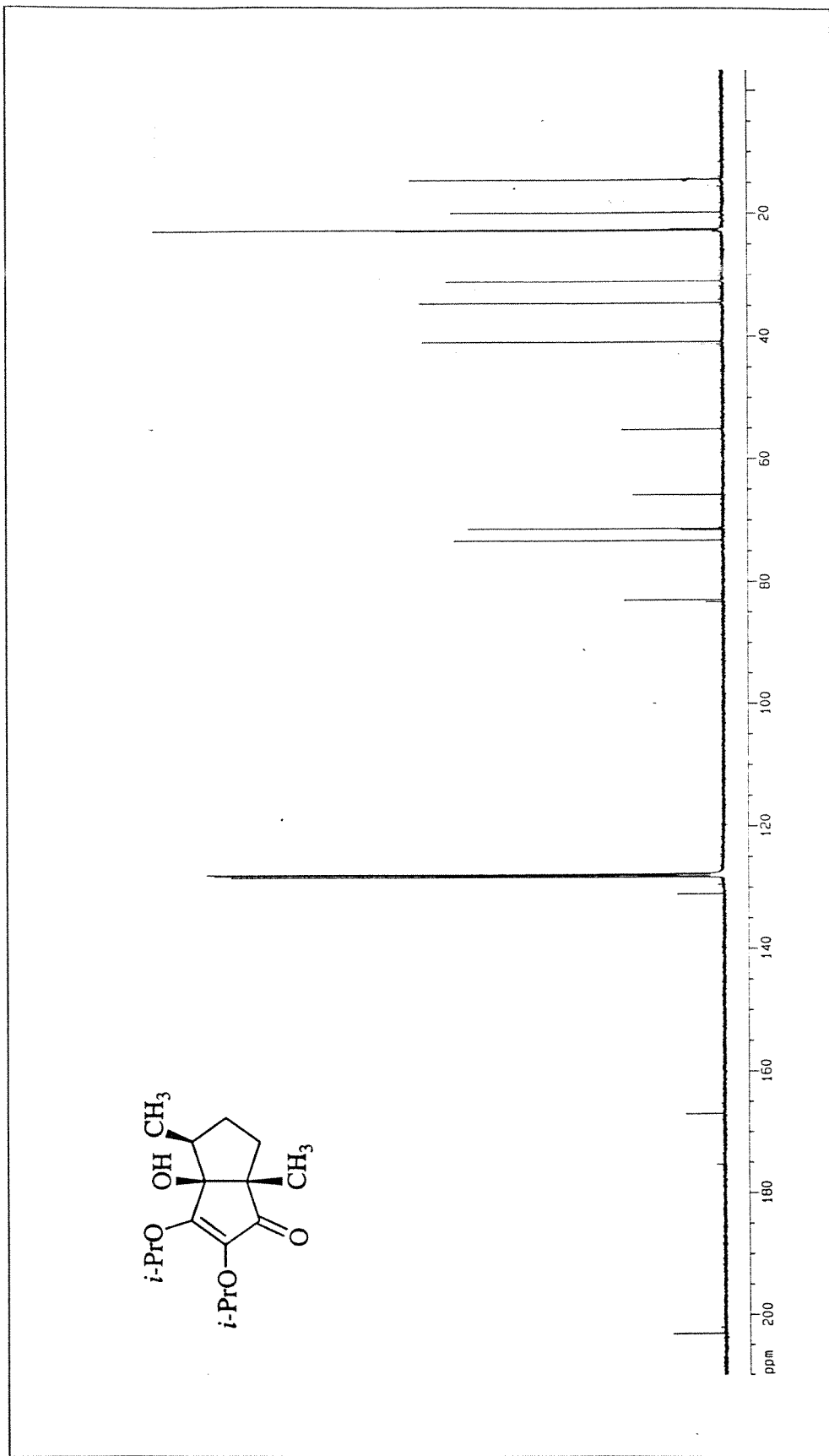
Şekil 47. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer' in ^{13}C -NMR spektrumu



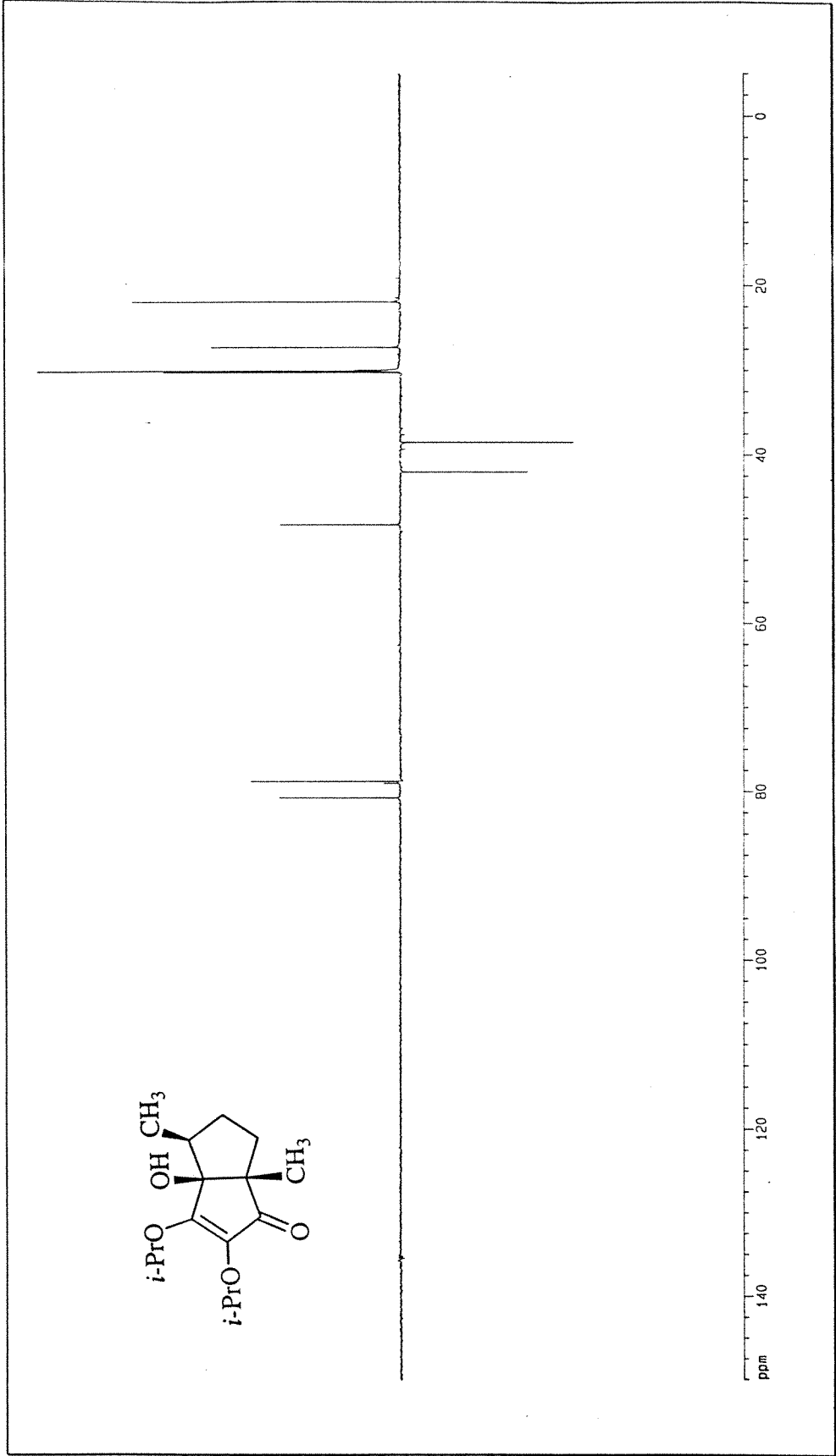
Şekil 48. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-birinci diastereomer' in DEPT-135 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



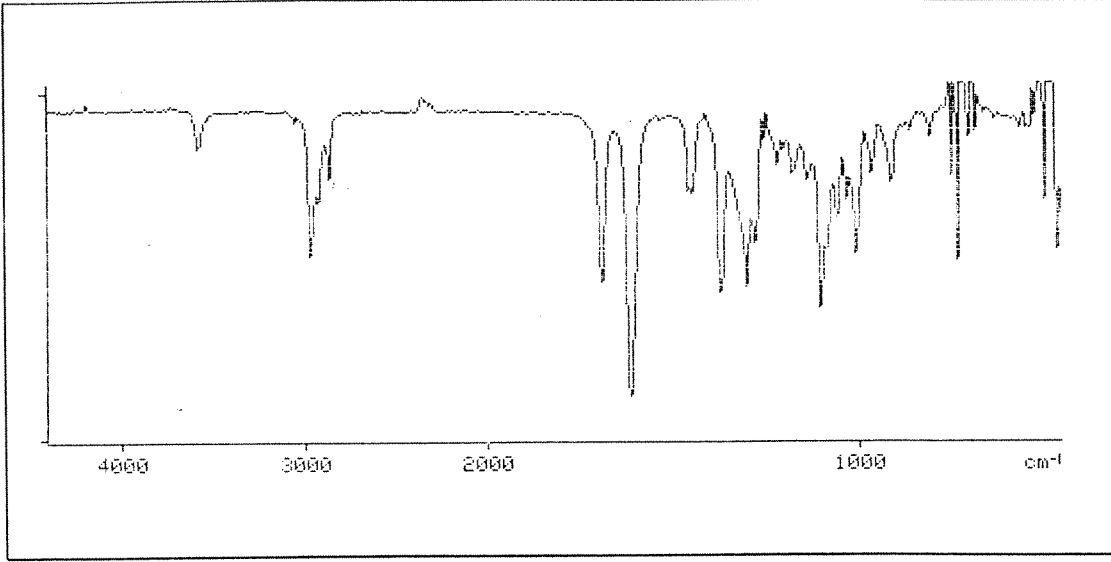
Şekil 49. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer'in ¹H-NMR spektrumu



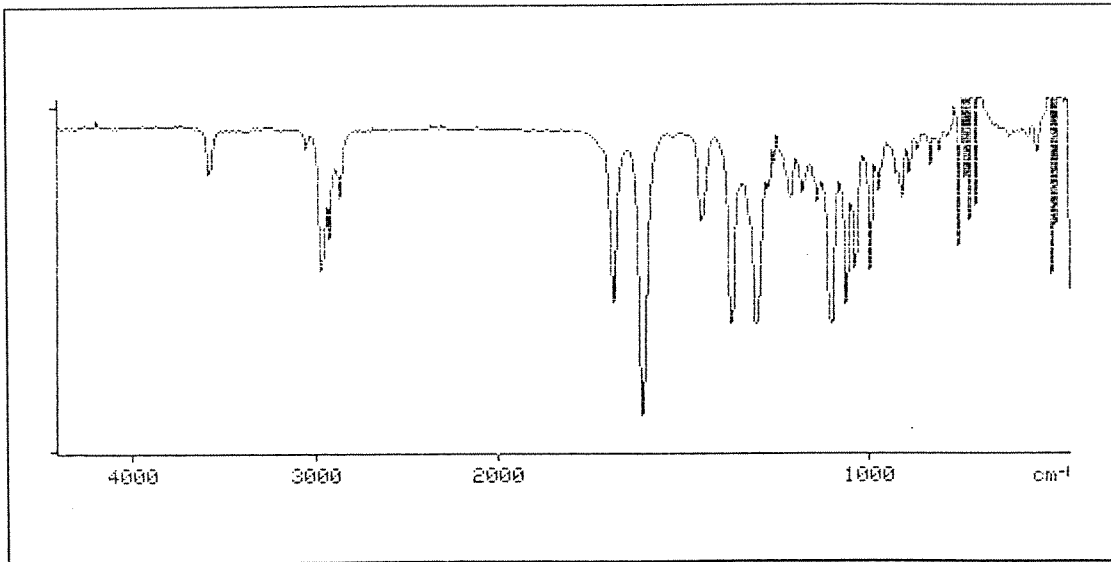
Şekil 50. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer'in ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 51. 5,5-Birleşik halka bileşiği 9F-ikinci diastereomer' in DEPT-135 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



Şekil 52. 5,5-Birleşik halka bileşiği **9F**-birinci diastereomer'in FT-IR spektrumu



Şekil 53. 5,5-Birleşik halka bileşiği **9F**-ikinci diastereomer'in FT-IR spektrumu



Reaction of 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclobutenone derivatives with 2-lithiopropene and α -lithiostyrene: synthesis of eight-membered ring carbocycles

Metin Zora,* Ilkay Koyuncu and Baris Yucel

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

Received 3 April 2000; revised 3 July 2000; accepted 12 July 2000

Abstract

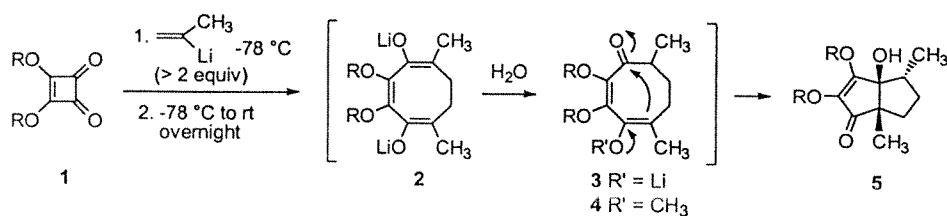
2-Alkyl- or phenyl-substituted 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclobutenones react with 2-lithiopropene or α -lithiostyrene to produce 4-methoxy-2,4-cyclooctadienones in moderate yield, accompanied by varying amounts of 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclohexenones. The reaction is general for 2-alkyl substituted 4-methoxy-4-(1-methylethenyl)-2-cyclobutenones. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: cyclooctadienones; cyclohexenones; cyclobutenones; eight-membered rings; cycloadditions.

Recently, the construction of eight-membered ring compounds has attracted considerable attention since they constitute common structural cores of a large number of biologically important compounds.¹ Among the numerous methods available, ring enlargement of small ring compounds occupies an important position.² For this purpose, squaric acid is a fascinating C₄-synthon with four-membered ring strain to drive reactions. The ready availability of numerous cyclobutenediones and cyclobutenones from squaric acid has opened the way to development of the syntheses of highly functionalized ring systems.³ In this regard, the syntheses of polyquinanes from squarate esters have been intensively studied by the Paquette research group.^{4–6} They have shown that the reaction of cyclobutenedione **1** with 2-lithiopropene afforded 5,5-fused ring carbocycle **5** as a major product (Scheme 1).⁴ Although 5,5-fused ring formation proceeds via eight-membered ring intermediates such as **2** and **3**, no eight-membered structure has been observed as an end product in these reactions, due to a spontaneous transannular ring closure of **3** to **5** via intramolecular aldol reaction.^{4–6}

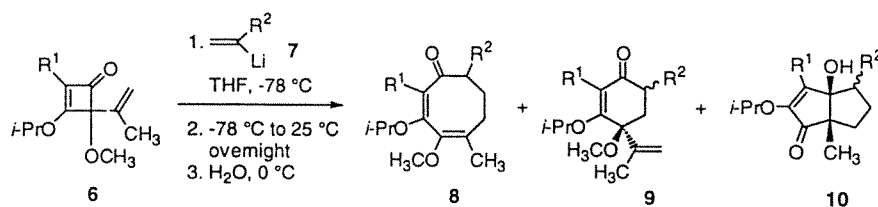
A new synthetic route to eight-membered ring carbocycles can be realized if the reaction sequence in Scheme 1 is stopped at the stage of eight-membered ring intermediate **3**. This may be achieved by replacing the lithium enolate moiety of **3** by an enol ether, i.e. by forming the stable

* Corresponding author. Fax: +90-312-210 1280; e-mail: zora@metu.edu.tr



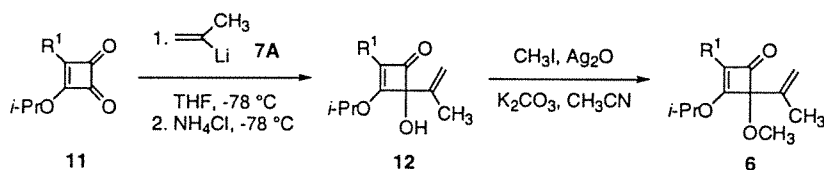
Scheme 1.

derivatives of general structure **4** by alternative reaction processes. As part of a program to develop a new cycloaddition reaction for the preparation of carbocyclic eight-membered rings, we have investigated the reaction of cyclobutenones **6** with vinylolithiums **7**, which afforded cyclooctadienones **8**, accompanied by varying amounts of cyclohexenones **9**, or 5,5-fused ring carbocycles **10** (Scheme 2). We herein report the preliminary results of our study.



Scheme 2. Compound **6**: (A) $\text{R}^1 = \text{Me}$; (B) $\text{R}^1 = \text{Bu}$; (C) $\text{R}^1 = \text{Ph}$; (D) $\text{R}^1 = i\text{-PrO}$; Compound **7**: (A) $\text{R}^2 = \text{Me}$; (B) $\text{R}^2 = \text{Ph}$; compounds **8**, **9** and **10**: see footnote *a* in Table 1

The starting cyclobutenones **6** were readily prepared from the corresponding cyclobutenediones **11**⁷ according to known literature procedures (Scheme 3). Addition of 2-lithio-1-propene (**7A**)⁴ to cyclobutenedione **11** led to formation of cyclobutenone **12**,⁷ which was then methylated by using iodomethane and silver oxide to afford the cyclobutenone **6**.⁸



Scheme 3. Compounds **6**, **11** and **12**: (A) $\text{R}^1 = \text{Me}$; (B) $\text{R}^1 = \text{Bu}$; (C) $\text{R}^1 = \text{Ph}$; (D) $\text{R}^1 = i\text{-PrO}$. Yields: **12A**: 70%; **12B**: 84%; **12C**: 72%; **12D**: 78%; **6A**: 56%; **6B**: 67%; **6C**: 44%; **6D**: 70%

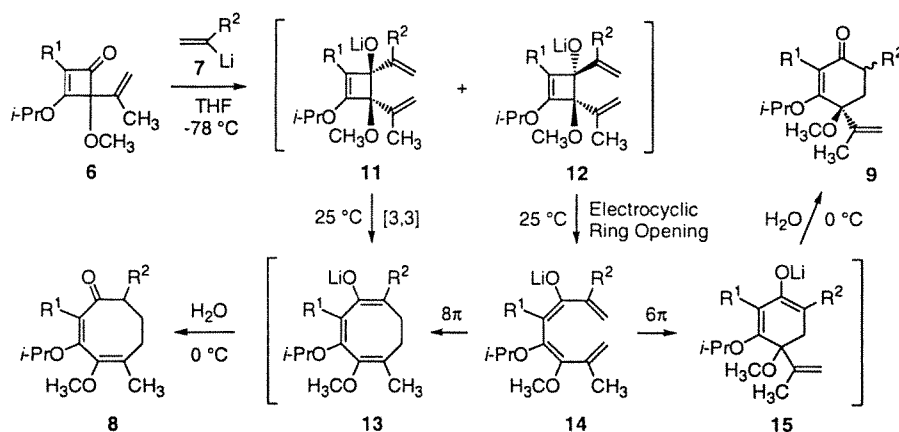
As depicted in Scheme 2, cyclobutenone derivatives (**6A–D**)⁷ were reacted with equimolar amounts of 2-lithio-1-propene (**7A**)⁴ or α -lithiostyrene (**7B**)⁴ at -78°C in THF under argon for 3 hours. Upon further stirring the mixture at room temperature overnight, followed by hydrolysis, the products were isolated by column chromatography. The results are summarized in Table 1. The reaction of **6A** with **7A** produced the cyclooctadienone derivative **8A** (Entry A).⁹ A complication in this reaction was the formation of the cyclohexenone derivative **9A** as a mixture of two diastereomers.¹⁰ A similar trend was observed in the reaction of cyclobutenone **6B** with **7A**, where cyclooctadienone **8B** and cyclohexenones **9B** were obtained (Entry B). However, the reaction

Table 1
Reaction of cyclobutenones **6** with vinylolithiums **7**

Entry ^a	Reacting Partners	R ¹	R ²	Yields of Products, ^{b,c} %		
				8	9 ^d	10 ^d
A	6A + 7A	Me	Me	40	25 ^e	0
B	6B + 7A	Bu	Me	42	28 ^e	0
C	6C + 7A	Ph	Me	25	<i>f</i>	0
D	6A + 7B	Me	Ph	44	0	0
E	6B + 7B	Bu	Ph	45	0	0
F	6D + 7A	<i>i</i> -PrO	Me	0	0	50 ^e

^aEntry letters define R¹ and R² for compounds **8-15**. ^bIsolated yields. ^cAll new compounds were adequately characterized. ^dRefers to combined yield of two diastereomers. ^eA nearly 1:1 mixture of two diastereomers was obtained. ^fThis product could not be isolated.

between **6C** and **7A** revealed a complex reaction mixture; only the cyclooctadienone **8C** could be isolated (Entry C). The reaction of α -lithiostyrene (**7B**) with cyclobutenones **6A** and **6B** produced the expected cyclooctadienones **8D** and **8E**, respectively, without formation of any cyclohexenones such as **9D** and **9E** (Entries D and E). These results imply that both processes, cyclooctadienone- and cyclohexenone-forming reaction, or one of them can be operative depending upon the substitution pattern of starting cyclobutenones **6** and vinylolithiums **7**. Interestingly, the reaction of **6D** with **7A** led to a formation of two diastereomers of 5,5-fused ring carbocycle **10F**;⁵ none of the expected cyclooctadienone **8F** and cyclohexenone diastereomers **9F** were observed (Entry F). Formation of the diastereomeric 5,5-fused ring carbocycles **10F** may not actually represent a different reactivity pattern, since they are secondary products of the reaction and result from the initially formed cyclooctadienone **8F** by a transannular ring closure, as in the case of conversion of **3** to **5** as shown in Scheme 1.⁶ For instance, compound **8A** yields **10A** when subjected to acidic hydrolysis. Apparently, the substituent at the 2-position of cyclooctadienone **8** (i.e. R¹) controls whether transannular cyclization to **10** occurs. As can be seen in Table 1, cyclooctadienone formation is general for 2-alkyl or phenyl substituted cyclobutenones (**6A-C**).



Scheme 4. R¹ and R² for compounds **6** and **7**: see Scheme 2; compounds **8-15**: see footnote *a* in Table 1

The mechanism proposed for the formation of products **8** and **9** is outlined in Scheme 4.¹¹ It first involves the addition of vinylolithium **7** to cyclobutenone **6**, leading to a mixture of *cis*- and *trans*-divinyl substituted cyclobutenes **11** and **12**.¹¹ Cyclobutene **11** undergoes anionic oxy-Cope rearrangement to give **13**. However, cyclobutene **12** experiences a conrotatory electrocyclic ring opening to afford **14**, which yields the enolates **13** and **15** by 8π and 6π electrocyclization, respectively.^{10,11} Hydrolysis of **13** and **15** produces the compounds **8** and **9**. As noted before, the substitution pattern of the reactants determines the reaction pathway leading to formation of **8** and/or **9**.

In summary, we have developed a new method for the synthesis of cyclooctadienones. Further investigation of the mechanism, scope and limitations of this process is currently under investigation, as well as delineation of the factors which influence cyclooctadienone versus cyclohexenone and cyclooctadienone versus 5,5-fused ring formation.

Acknowledgements

We thank the Scientific and Technical Research Council of Turkey (TBAG-1433), State Planning Organization of Turkey (DPT-98K122490), and Research Board of Middle East Technical University (AFP-98-01-03-06) for support of this research.

References

1. For representative examples of eight-membered ring syntheses and leading references, see: (a) Molander, G. A.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4119–4123. (b) Takahashi, T.; Sun, W.-H.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kotora, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 3841–3843. (c) Wender, P. A.; Nuss, J. M.; Smith, D. B.; Suarez-Sobrinio, A.; Vagberg, J.; Decosta, D.; Bordner, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908–4809. (d) Wender, P. A.; Ihle, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678–4679.
2. Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*; VCH: Weinheim, 1991.
3. Moore, H. W.; Benjamin, R. Y. *Chemtracts: Org. Chem.* **1992**, *5*, 273–313.
4. Paquette, L. A.; Morwick, T. In *Organic Syntheses*; Shinkai, I., Ed.; Organic Syntheses, Inc.: 1996; Vol. 74, pp. 169–177.
5. For synthesis of these type of compounds, see: (a) Paquette, L. A.; Morwick, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1451–1452. (b) Negri, J. T.; Morwick, T.; Doyon, J.; Wilson, P. D.; Hickey, E. R.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12189–12190.
6. Formation of 5,5-fused ring carbocycles from eight-membered ring compounds by a transannular cyclization is well-precedented. For example, see: Paquette, L. A.; Morwick, T. M.; Negri, J. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3075–3094.
7. (a) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W.; Wirtz, K. R.; Shawe, T. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2482–2488. (b) Reed, M. W.; Pollart, D. J.; Perri, S. T.; Foland, L. D.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2477–2482.
8. (a) Liebeskind, L. S.; Bombrun, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1149–1159. (b) Xu, S. L.; Taing, M.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6104–6109.
9. For a related study producing eight-membered ring systems, see: Paquette, L. A.; Tae, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3151–3154.
10. Formation of six-membered ring carbocycles in these type reactions is well known. For example, see: Morwick, T. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 627–635.
11. For mechanistically-related studies, see: (a) Paquette, L. A.; Morwick, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1230–1241. (b) Paquette, L. A.; Hamme, A. T.; Kuo, L. H.; Doyon, J.; Kreutzholz, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1242–1253. (c) See also Refs. 4–6 and 9.



ELSEVIER

THEOCH7480

**THEO
CHEM**

Journal of Molecular Structure (Theochem) 000 (2002) 000–000

www.elsevier.com/locate/theochem

Substituent effects on the transannular ring closure of 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused ring systems: an AM1 study

Metin Zora, İlker Özkan*

Department of Chemistry, Middle East Technical University, 06531 Ankara, Turkey

Received 25 September 2001; revised 26 November 2001; accepted 13 December 2001

Abstract

Substituent effects on the transannular ring closure of 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused ring systems were theoretically investigated by using AM1 method at the restricted HF level. As anticipated by elementary considerations, it was found that electron-donating substituents at positions 2 and 4 of cyclooctadienone lower the activation barrier, and make the transannular cyclization feasible. Substituents elsewhere on the ring including position 3 do not have a significant effect on the rearrangement, their influence being mainly steric. © 2002 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: AM1 calculations; Transannular ring closure; Cyclooctadienones; 5,5-Fused ring systems; Cyclizations; Substituent effects

1. Introduction

Recently, the synthesis of eight-membered ring compounds has attracted considerable attention since they constitute common structural cores of a large number of biologically important compounds.¹ Among the numerous methods available, ring enlargement of small ring compounds occupies an important position [5]. For this purpose, squaric acid is a fascinating C₄-synthon with four-membered ring strain to drive reactions [6]. In this regard, we have recently reported a new method for the synthesis of eight-membered ring carbocycles (Scheme 1) [7]. The reaction of cyclobutenones **1A–B** with 2-lithiopropene afforded cyclooctadienones **2A–B**, accompanied

by varying amounts of cyclohexenones **3A–B** (Scheme 1). However, the reaction of cyclobutenone **1C** with 2-lithiopropene produced only 5,5-fused ring carbocycle **4C** as a mixture of two diastereomers [7]. Under our experimental conditions, 5,5-fused ring carbocycles **4C** were secondary reaction products and resulted from the initially formed cyclooctadienone **2C** by a spontaneous transannular ring closure.² In general, eight-membered ring compounds are very prone to undergo transannular ring closure to form 5,5-fused ring carbocycles [9–11]. For instance, compound **2A** yields **4A** when subjected to acidic hydrolysis [7]. As shown by the Paquette research group using similar systems [9–11], transannular ring closure of 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused ring systems goes through a stepwise mechanism, as depicted in Scheme 2. Formation of 5,5-fused ring species **5** is the rate-determining step of this process. According to experimental results, substitution

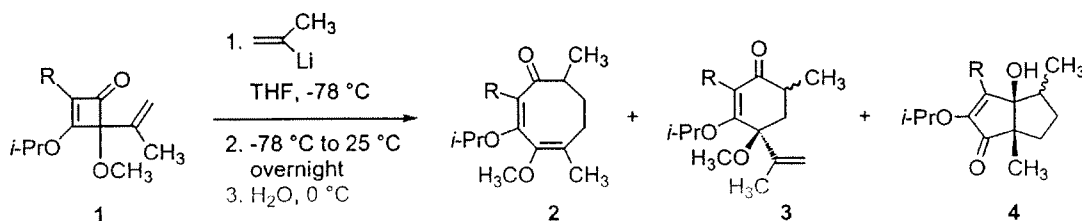
* Corresponding author. Tel.: +90-312-210-5143; fax: +90-312-210-1280.

E-mail address: ilker@metu.edu.tr (I. Özkan).

¹ For representative examples of eight-membered ring syntheses and leading references, see Refs. [1–4].

² For a review of transannular cyclizations, see Ref. [8].

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96



Scheme 1. Compounds 1-4: (A) R = Me; (B) R = Ph; (C) R = *i*-PrO.

pattern of cyclooctadienone **2** controls whether transannular ring closure to **4** occurs via **5** (Scheme 2) [7]. We herein report the first theoretical investigation of substituent effects on the transannular cyclization of 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused ring systems.

2. Method

The quantum-chemical study was kept within a semi-empirical level of theory employing the AM1 method [12] in the restricted Hartree–Fock (RHF) formalism. Calculations were carried out using the PC SPARTAN PRO [13] and MOPAC programs [14,15]. All geometry optimizations used the eigenvector following (EF) algorithm with the ‘precise’ option of MOPAC.

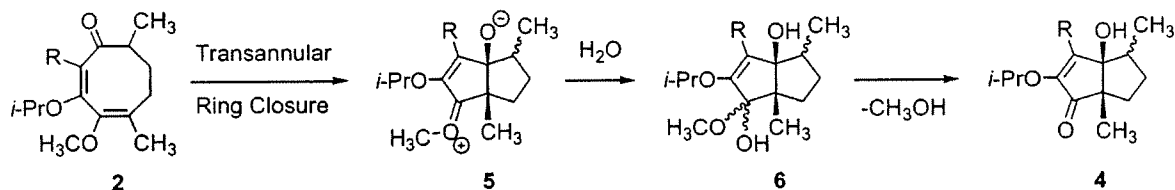
The chemically important points on the electronic potential energy surface (PES) are the minima, corresponding to the reactants and products, and first order saddle points corresponding to transition structures (TS). A TS is characterized by the presence of one and only one imaginary vibrational frequency. After locating a TS, it is necessary to verify that it indeed connects the desired reactant–product pair. For this purpose, intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations [16] were performed (available in MOPAC).

Initial TS structures for the intramolecular conversions were obtained by constrained optimizations in which the C1–C5 distance of cyclooctadienone (see Scheme 3) or the fused system was systematically

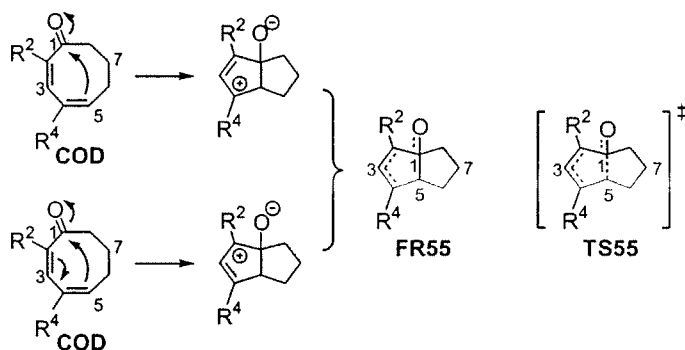
varied while all other geometrical variables were fully optimized. These guess structures were subsequently refined by full optimizations using the ‘TS’ option of MOPAC. IRC runs initiated from the TS structure were carried out in both the forward and reverse directions to identify the reactants and products. In cases where a TS structure obtained by the above procedure corresponded to an alternative reaction (as revealed by IRC), the structure was modified by essentially a trial-and-error method which was then fully optimized to get a new TS followed by an IRC check. All results reported in this work refer to such completely verified reactant–TS–product triples.

3. Results and discussion

Due to the complexity of transannular cyclization mechanism, only the rate-determining step of this process (**2** to **5** in Scheme 2) was theoretically studied. This step is redrawn in Scheme 3 in a form that depicts the potential role of substituents on ring closure. Positions 2 and 4 of the cyclooctadienone (COD) backbone ring are critical, and the nature of substituents at these positions determine the ease at which 5,5-fused systems (FR55) may be formed. Electron donating groups at either position 2 or 4 are required to compensate for the shift of charge density in forming the new C1–C5 bond. In FR55, the geometry of the subsystem involving C2–C3–C4 should be similar to



Scheme 2.



Scheme 3.

that in the allyl radical. The transition structure (TS55) connecting COD to FR55 is anticipated to be qualitatively similar to FR55 (see Scheme 3). The activation energy for the formation of FR55 is expected to be least when both R^2 and R^4 are electron donating groups.

Details in the investigation of the transformation of COD into FR55 is somewhat complicated due to the alternative rearrangements that the COD backbone ring may undergo, as shown in Fig. 1. Preliminary calculations indicated that geometries of transition structures among COD, the epoxy form (FR55E), and the carbene form (FR55C) are qualitatively similar to TS55, and having nearby energies. Additionally, stereoisomerizations of COD must be taken into account.

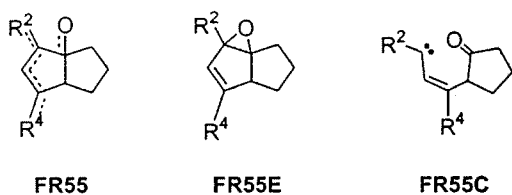


Fig. 1. 5,5-Rearrangements of the COD backbone ring.

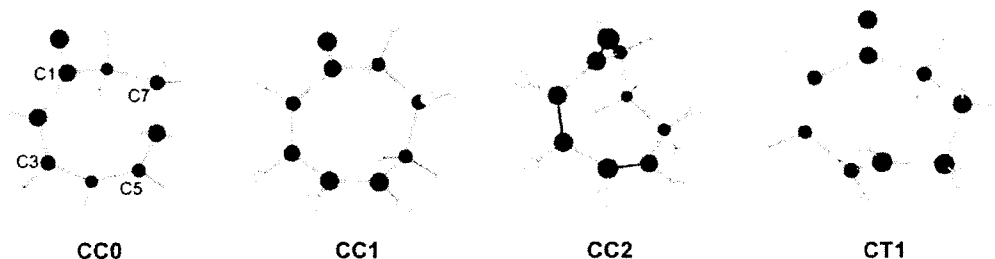


Fig. 2. Ground state structures of 2,4-cyclooctadienone.

3.1. The parent 2,4-cyclooctadienone

The unsubstituted COD ring exists in many stable geometries. We have located nine stable structures. The first four low-energy structures are depicted in Fig. 2 and their relative energies are collected in Table 1. In the three *cis-cis* (CC) conformations labelled as CC0, CC1 and CC2, the hydrogens in both double bonds are oriented as *cis* to each other, whereas in the *cis-trans* (CT) diastereomer labeled as CT1, the hydrogens attached to the double bond between C4 and C5 are *trans*. The conformational barrier between CC0 and CC2 is small; 3.7 kcal/mol between CC0 and CC2, and only 3.1 kcal/mol between CC0 and enantiomer of CC2. The barrier between CC1 and CC2 is 8.3 kcal/mol. No direct pathways between any of the three CCX conformers and the CT1 species could be located.

Among the 5,5-rearranged forms of the unsubstituted COD, only the epoxy form, FR55E, was found to be stable. This is in accord with Scheme 3; hydrogens are unable to stabilize either FR55 or the carbene, FR55C, whereas in the epoxy form all the atoms in the molecule have their normal valences, and consequently FR55E is stable. Our TS and IRC

Table 1
AM1 optimized ground state energies (relative to the ground state energy of CC0) (kcal/mol) and selected bond distances (Å) of unsubstituted COD diastereomers (see Scheme 3 for the numbering of carbons)

Structure	<i>E</i>	C1–C5	O–C1	C1–C2	C2–C3	C3–C4	C4–C5
CC0	0.0	3.394	1.239	1.472	1.339	1.446	1.340
CC1	0.1	3.279	1.235	1.477	1.336	1.452	1.338
CC2	1.6	3.298	1.235	1.474	1.336	1.448	1.336
CT1	15.1	2.673	1.238	1.485	1.347	1.454	1.347

calculations indicate that FR55E can be reached directly from any of CC1, CC2, and CT1 structures, but not from CC0. Since the barrier between CC0 and CC2 is quite low, it is very likely that the path from CC0 to FR55E is a 2-step process passing through CC2. Likewise, it seems that the rearrangement of of CCX into CT1 is also a multi-step process passing through FR55E.

The transition structures (TS55E) connecting CC1, CC2, and CT1 to FR55E are very similar, and have comparable energies (Table 2). The three TS55E geometries differ mainly in the torsion angles of the backbone ring. The AM1 optimized TS55E between CC2 and FR55E is displayed in Fig. 3. The C1–C5 distance in the three TS55E structures is near 1.67 Å. The C1–C2, and O–C1 bond lengths increase from near 1.47 and 1.24 Å, respectively, in the ground state, to 1.55 and 1.29 Å in TS55E. The C2–C3–C4 subsystem is allylic with nearly equal C2–C3 and C3–C4 distances near 1.40 Å.

3.2. Rearrangements of substituted COD

As suggested by Scheme 3, presence of electron-rich groups at positions 2 and/or 4 opens up new reaction channels for rearrangement of the COD backbone ring. In particular, the FR55 species becomes stable. Table 3 summarizes the activation and reaction enthalpies for the conversion of substituted COD

into FR55, as well as some important bond distances in FR55 and TS55. The data of Table 3 for the geometry of FR55 is pretty much in line with Scheme 3. The carbons at the positions 2, 3 and 4, as well as O or N atoms attached to the ring at positions 2 or 4, have sp^2 geometry. The O–C1 bond length increases by about 0.06 Å from its value in COD, indicating a partial loss of the double bond character and a concomitant shift of some charge density from the O–C1 bond region to the O atom. The R^2 –C2 and R^4 –C4 distances, on the other hand, shorten by 0.05–0.08 Å. Thus some electronic charge density shifts from O or N atom in R^2 or R^4 to the bond region to stabilize the carbon (2 or 4) having the positive formal charge. The partial acquirement of double bond character is consistently more prominent for the substituents attached to carbon 2 than carbon 4. The C2–C3 and C3–C4 bond distances in FR55 are also in qualitative agreement with the expected shift of charge densities in Scheme 3. The sp^2 geometry of the subsystem involving carbons 2, 3, 4, and the O or N atom in the substituents is thus completely consistent with the concurrent charge shifts in the molecule during the rearrangement. The AM1 optimized geometries of FR55 and TS55 with $R^2 = OH$ and $R^4 = NH_2$ are shown in Fig. 4.

AM1 energy of COD with substituents R^2 and R^4 at positions 2 and 4, respectively, does not change more than 2 kcal/mol when R^2 and R^4 are interchanged.

Table 2
AM1 optimized energies (relative to the ground state energy of CC2) (kcal/mol) and selected bond distances (Å) of unsubstituted TS55E structures (see Scheme 3 for the numbering of carbons)

Initiating structure	<i>E</i>	C1–C5	O–C1	C1–C2	C2–C3	C3–C4	C4–C5
CC1	69.9	1.695	1.285	1.555	1.371	1.429	1.470
CC2	70.1	1.677	1.290	1.550	1.391	1.399	1.462
CT1	65.5	1.661	1.299	1.532	1.403	1.389	1.467

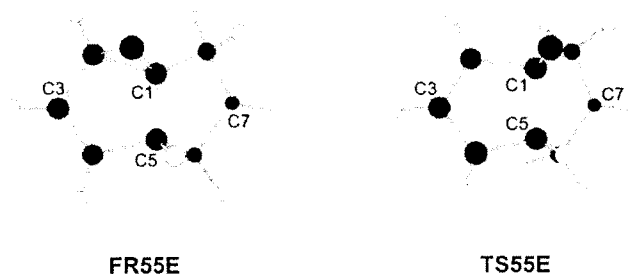


Fig. 3. Structures of the unsubstituted FR55E and TS55E from CC2.

Thus, the ΔH values in Table 3 for two FR55 isomers with R^2 and R^4 versus R^4 and R^2 at positions 2 and 4, respectively, may be taken as reflecting the relative stabilities of the two isomers. For instance, the molecule with $R^2 = \text{OH}$ and $R^4 = \text{H}$ is more stable by 12 kcal/mol than the molecule with $R^2 = \text{H}$ and $R^4 = \text{OH}$. This observation is also valid for other similar pairs in Table 3. We also note that the C1–C5 and C1–C2 distances in these pairs display an opposite trend. The 2-substituted isomers have shorter C1–C5 and longer C1–C2 distances while the opposite is true for the 4-substituted ones. Both the stability differences and the C1–C5, C1–C2 distance behavior in the two related isomers seem to be related to the whereabouts of FR55 in the potential surface of the molecule relative to the locations of FR55E and FR55C. The epoxy form, FR55E, is stable for all substituents in Table 3, and lower in energy than FR55. The carbene form (FR55C), on the other

hand, exists only when an O or N containing substituent is attached to carbon 2 (Fig. 5). AM1 calculations indicate that when it exists FR55C is also more stable than FR55. The extra reaction channel that FR55 accesses (leading to the lower energy FR55C) in the case of 2-substituted isomers is probably the reason for the longer C1–C2 bond lengths and lower energies.

The geometries of the transition structures are qualitatively similar to those of the corresponding FR55 products (Table 3). The most noticeable differences between TS55 and FR55 are in the C1–C2 and C1–C5 distances. Variations in the C1–C2 bond length as a function of substituents at positions 2 and 4 are considerably smaller in TS55. The C1–C5 distances in TS55 of a pair of isomers with R^2/R^4 as substituents in one versus R^4/R^2 in the other at positions 2 and 4, respectively, exhibit an opposite behavior to their counterparts in FR55. The C1–C5

Table 3

AM1 activation and reaction enthalpies (zero-point energies were not included) (kcal/mol) for the rearrangement of substituted COD (in all cases, COD backbone ring structure was CC2. See Scheme 3 for the numbering of carbons) into FR55, and selected bond distances (Å) in FR55 (first entries) and TS55 (second entries)

R^2	R^4	ΔH	ΔH^*	C1–C5	O–C1	R^2 –C2	R^4 –C4	C1–C2	C2–C3	C3–C4	C4–C5
OH	H	42.3	53.3	1.593/1.836	1.295/1.266	1.310/1.332	– ^a	1.594/1.555	1.439/1.407	1.365/1.391	1.494/1.442
H	OH	54.0	56.0	1.658/1.727	1.289/1.280	– ^a	1.333/1.332	1.547/1.548	1.379/1.370	1.419/1.431	1.479/1.464
OH	OH	38.5	43.9	1.613/1.853	1.277/1.261	1.310/1.329	1.345/1.343	1.634/1.568	1.421/1.395	1.385/1.410	1.494/1.451
MeO	H	41.3	52.5	1.595/1.854	1.293/1.267	1.313/1.334	– ^a	1.599/1.554	1.447/1.411	1.361/1.389	1.492/1.440
H	MeO	53.7	54.7	1.643/1.731	1.293/1.280	– ^a	1.333/1.333	1.551/1.547	1.377/1.367	1.423/1.435	1.485/1.462
MeO	MeO	36.6	42.4	1.607/1.851	1.278/1.261	1.310/1.332	1.344/1.343	1.643/1.570	1.420/1.393	1.385/1.413	1.497/1.451
NH ₂	H	31.2	44.5	1.587/1.907	1.285/1.260	1.310/1.331	– ^a	1.649/1.569	1.454/1.425	1.356/1.382	1.491/1.435
H	NH ₂	41.7	43.6	1.637/1.761	1.292/1.278	– ^a	1.331/1.333	1.549/1.539	1.367/1.357	1.442/1.458	1.502/1.472
NH ₂	NH ₂	20.3	30.8	1.597/1.934	1.289/1.261	1.322/1.344	1.348/1.350	1.613/1.560	1.422/1.396	1.398/1.428	1.512/1.450
NH ₂	OH	24.5	35.5	1.598/1.945	1.285/1.258	1.316/1.336	1.351/1.352	1.632/1.565	1.438/1.410	1.376/1.401	1.496/1.440
OH	NH ₂	28.7	34.1	1.615/1.869	1.282/1.262	1.319/1.338	1.341/1.342	1.608/1.557	1.403/1.381	1.411/1.438	1.510/1.462

^a C–H bond lengths are not given.

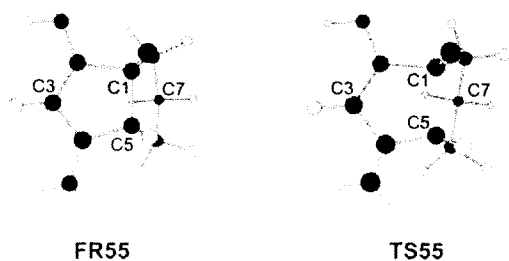


Fig. 4. Structures of FR55 and TS55; $R^2 = \text{OH}$, $R^4 = \text{NH}_2$.

distance in TS55 with a single substituent at the position 2 is larger by 0.11–0.15 Å than that in its isomer with the substituent at the position 4 (e.g. see the $R^2 = \text{OH}$, $R^4 = \text{H}$ versus $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{OH}$ entries in Table 3). This occurrence of the transition structures of 2-substituted COD into FR55 at larger C1–C5 distances is probably related to the presence of lower-lying FR55C species in such cases.

Activation energies (Table 3) for the rearrangement of substituted COD into FR55 are more sensitive to the nature of substituents at positions 2 and 4, and whether there are one or two substituents at these positions than whether one substituent is attached to carbon 2, the other to carbon 4 or vice versa. This means that both pathways depicted in Scheme 3 are nearly equally feasible. For a given group, molecules containing two such groups have lower activation energies than those with a single group; for OH and MeO, the lowering is 10–12 kcal/mol, and for NH_2 it is 13–14 kcal/mol. The NH_2 group is more effective in lowering the activation barrier than OH or MeO group. This is, of course, an expected behavior since nitrogen, being less electronegative than oxygen, is more powerful in stabilizing the carbon having the positive formal charge in both TS55 and FR55. The molecule with $R^2 = R^4 = \text{NH}_2$ has the lowest activation and reaction enthalpies.

We have also investigated the role of substituents

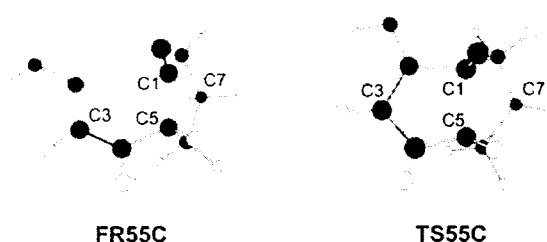


Fig. 5. Structures of FR55C and TS55C; $R^2 = \text{OH}$.

Table 4

AM1 activation and reaction enthalpies (zero-points energies were not included) (kcal/mol) for the rearrangement of trisubstituted COD (in all cases, COD backbone ring structure was CC2) into FR55

R^2	R^3	R^4	ΔH^\ddagger	ΔH
MeO	MeO	MeO (1) ^a	41.3	34.1
MeO	MeO	MeO (2) ^a	41.2	35.9
MeO	NH_2	MeO (1) ^a	45.4	39.5
MeO	NH_2	MeO (2) ^a	42.7	37.0
MeO	Me	MeO (1) ^a	41.7	36.5
MeO	Me	MeO (2) ^a	39.2	33.7

^a In TS55, MeO (1) points towards, and MeO (2) points away from R^3 . In all cases, R^2 points towards R^3 .

(R^3) at position 3. Table 4 presents the activation and reaction energies as a function of R^3 for the rearrangement of triply substituted COD with $R^2 = R^4 = \text{MeO}$. In general, TS55 and FR55 energies are perturbed more than COD due to the rigidity imposed by the sp^2 geometry of O atoms attached to the carbons 2 and 4 in the former species. Orientation of methyl groups towards R^3 tends to increase the activation and reaction energies. The molecule with $R^3 = \text{MeO}$ was an exception in which the TS55 and COD energy changed in parallel by about 2 kcal/mol while FR55 energy was almost the same for both orientations of R^4 .

4. Conclusions

In the foregoing sections we have presented a comprehensive theoretical investigation of the intramolecular rearrangement of substituted 2,4-cyclooctadienones to 5,5-fused systems. Our AM1 calculations agree nicely with the predictions of

Table 5

AM1 activation and reaction enthalpies (zero-points energies were not included) (kcal/mol) for the rearrangement of multisubstituted COD (in all cases, COD backbone ring structure was CC2 and it included additional Me groups at positions 5 and 8) to FR55

R^2	R^3	R^4	ΔH^\ddagger	ΔH
MeO	MeO	MeO	43.8	38.7
Ph	MeO	MeO	52.6	49.4
Me	MeO	MeO	54.7	51.8

Scheme 3. The FR55 intermediate is not available for the unsubstituted COD. It becomes stable only when there are electron donating groups attached to positions 2 or 4 of the backbone ring. Such groups containing O or N are necessary to compensate for the charge shifts in forming the new C1–C5 bond. Both pathways in Scheme 3 are almost equally feasible. Nitrogen containing substituents are more effective in lowering the barrier height to FR55 than their oxygen counterparts. Lowest activation energies occur when both positions 2 and 4 of the ring contain electron-rich substituents. Substituents elsewhere in the ring including position 3 do not have a significant effect on the rearrangement; their influence is mainly steric.

Geometries of TS55 and FR55 are considerably similar. The subsystem containing C2, C3, and C4 is allylic; the planar structure extends over to the substituents at position 2 or 4.

Transition states for alternative 5,5-rearrangements of COD such as FR55E, FR55C, and from more energetic diastereomers of COD such as CT1 all lie energetically very near each other, and all have similar geometries. This fact makes it difficult to locate the TS for the process studied, and it is a must to do IRC runs for its correct characterization. Our calculations indicate that TS55 is probably involved in all 5,5-rearrangements of COD, and stereoisomerization into CT1.

Our calculations are in accord with the experimental results. As shown in Scheme 1, experimentally only the cyclooctadienone **2C** ($R^2 = R^3 = i\text{-PrO}$, $R^4 = \text{MeO}$) afforded a 5,5-fused ring system, **4C** [7]. However, no fused ring products **4A** and **4B** were observed from **2A** and **2B**, respectively (i.e. $R^2 = \text{Me}$ or Ph , $R^3 = i\text{-PrO}$, $R^4 = \text{MeO}$) [7]. Table 5 presents the AM1 activation energies for the transannular ring closure of multiply substituted COD to FR55. Clearly, the activation energy of COD with $R^2 = \text{MeO}$ is about 8–10 kcal/mol lower than those of the other two COD's with $R^2 = \text{Me}$ or Ph , which is in conformity with our experimental findings.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Scientific and Technical Research Council of Turkey (TBAG-1892), State Planning Organization of Turkey (DPT-2000K120390) and Research Fund of Middle East Technical University (AFP-2000-01-03-02) for the financial support of this research.

References

- [1] G.A. Molander, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 4119–4123.
- [2] T. Takahashi, W.-H. Sun, Y. Liu, K. Nakajima, M. Kotora, *Organometallics* 17 (1998) 3841–3843.
- [3] P.A. Wender, J.M. Nuss, D.B. Smith, A. Suarez-Sobrinio, J. Vagberg, D. Decosta, J. Bordner, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 4808–4909.
- [4] P.A. Wender, N.C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4678–4679.
- [5] M. Hesse, *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1991.
- [6] H.W. Moore, R.Y. Benjamin, *Chemtracts: Org. Chem.* 5 (1992) 273–313.
- [7] M. Zora, I. Koyuncu, B. Yucel, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 7111–7114.
- [8] D.C. Harrowven, G. Pattenden, in: B.M. Trost, G. Pattenden (Eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 3, Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 379–411.
- [9] L.A. Paquette, T.M. Morwick, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1230–1241.
- [10] L.A. Paquette, A.T. Hamme, L.H. Kuo, J. Doyon, R. Kreutzholz, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1242–1253.
- [11] L.A. Paquette, T.M. Morwick, J.T. Negri, *Tetrahedron* 52 (1996) 3075–3094.
- [12] M.J.S. Dewar, E.G. Zebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902–3909.
- [13] PC SPARTAN PRO (Ver. 1.0.5), B.J. Deppmeier, A.J. Driesen, W.J. Hehre, J.A. Johnson, P.E. Kluzinger, M. Yu, J. Watanabe, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, 2000.
- [14] MOPAC (Ver. 6.0), J.J.P. Stewart, QCPE 581, Department of Chemistry, Indiana University, Bloomington, IN, USA.
- [15] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 4 (1990) 1.
- [16] K. Ishida, K. Morokuma, A. Komornicki, *J. Chem. Phys.* 66 (1977) 2153–2156.

BİBLİYOGRAFİK BİLGİ FORMU

- Proje No: TBAG-1892

2- Rapor Tarihi: 1 Aralık 2001

- Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 1 Eylül 2000-1 Aralık 2001

- Projenin Adı: Karbosiklik sekizli halka sistemlerinin sentezi

- Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar:

Doç.Dr. Metin Zora (Proje Yürütücüsü)

İlkay Koyuncu (Yüksek Lisans Öğrencisi)

Barış Yücel (Yüksek Lisans Öğrencisi)

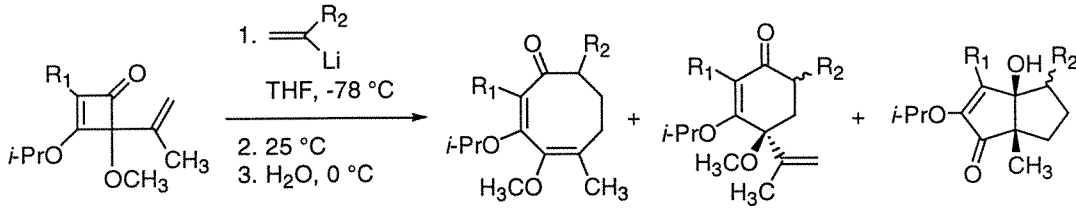
- Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531 Ankara

- Destekleyen Kuruluşların Adı ve Adresi: TÜBİTAK, Atatürk Bulvarı, No: 221, Kavaklıdere, 06100 Ankara

- Öz (Abstract)

Bu projede, sekizli halka sistemlerinin sentezine yönelik yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevlerinin 2-lityumpropen veya α -lityumstiren gibi vinillityum bileşikleri ile olan tepkimelerinden oluşmuştur. Bu tepkimelerde ilk olarak 4-alkenil-4-metoksi-2-siklo-buten-1-on türevleri 2-lityumpropen veya α -lityumstiren ile -78°C de tetrahidrofuran çözücüsü içinde muamele edilerek oluşan karışımlar oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra 0°C de hidroliz edilerek sekizli halka sistemleri siklookta-2,4-dien-1-on türevleri sentezlenmiştir. 4-Alkenil-4-metoksi-2-siklo-hekzen-1-on türevleri bu tepkimelerde yan ürün olarak oluşmuştur. Bir tepkimede oluşan siklooktadienon türevinin kararlı olmayıp tepkime ortamında 5,5-birleşik halka sistemine dönüştüğü gözlenmiştir.



Anahtar Kelimeler: Sekizli halka sistemleri, siklokatılmalar, 5,5-birleşik halka sistemleri, siklooktadienon'lar, siklohekzenon'lar, siklobutenon'lar

- Proje sonuçlanan Yayınlar:

1. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, Barış Yücel, *Tetrahedron Letters*, 41, 7111-7114 (2000).
2. **Metin Zora**, İlker Özkan, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, (2002), Baskıda.

0- Proje sonuçlanan Tebliğler:

1. **Metin Zora**, Elif Ünsal, Şule Gül, *Abstracts of Papers, 217th American Chemical Society Meeting*, Anaheim, California, USA; ORGN 229; March 21-25 (1999).
2. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, *XIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun; S-1242; 31 Ağustos-4 Eylül (1999).

1-Bilim Dalı: Organik Kimya

Uzmanlık Alanı Kodu: Organik ve Organometalik Kimya

2-Dağıtım (*):

 Sınırlı Sınırsız

3-Raporun Gizlilik Durumu:

 Gizli Gizli Değil

*) Projenizin Sonuç Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz.

BIBLIOGRAPHIC KNOWLEDGE FORM

Project Number: TBAG-1892

2- Report Date: December 1, 2001

Timing of Project: September 1, 2000 to December 1, 2001

Project Title: Synthesis of carbocyclic eight-membered rings

Principal Investigator and Research Team:

Assoc.Prof.Dr. Metin Zora (Principal Investigator)

İlkay Koyuncu (Master's Student)

Barış Yücel (Master's Student)

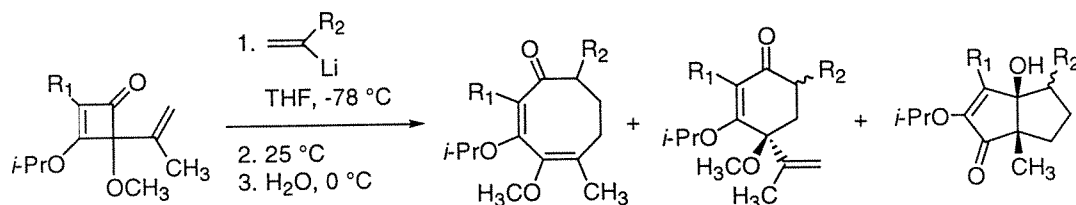
Place where the project was carried out:

Middle East Technical University, Department of Chemistry, 06531 Ankara, Turkey

Supporting Organizations: TÜBİTAK, Atatürk Bulvarı, No: 221, Kavaklıdere, 06100 Ankara, Turkey

Abstract

In this project, a new method was developed for the synthesis of eight-membered ring compounds by employing the reaction between 4-alkenyl-4-methoxy-2-cyclobuten-1-on derivatives and vinylolithiums such as 2-lithiopropene and α -lithiostyrene. 4-alkenyl-4-methoxy-2-cyclobuten-1-on derivatives were reacted with 2-lithiopropene or α -lithiostyrene at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF under argon for 3 hours. Upon further stirring the mixture at room temperature overnight, followed by hydrolysis at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, eight-membered ring compounds were isolated. 4-Alkenyl-4-methoxy-2-cyclohexen-1-on derivatives formed as minor products in these reactions. In one case, cyclooctadienone formed during the course of the reaction was not stable and converted into 5,5-fused ring system by a transannular ring closure.



Key Words: Eight-membered rings, cycloadditions, 5,5-fused ring systems, cyclooctadienones, cyclohexenones, cyclobutenones

Publications Resulting from the Project:

1. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, Barış Yücel, *Tetrahedron Letters*, 41, 7111-7114 (2000).
2. **Metin Zora**, İlker Özkan, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, (2002), in press.

Presentations Resulting from the Project:

1. **Metin Zora**, Elif Ünsal, Şule Gül, *Abstracts of Papers, 217th American Chemical Society Meeting*, Anaheim, California, USA; ORGN 229; March 21-25 (1999).
2. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, *XIII. National Chemistry Congress of Turkey*, Ondokuz Mayıs University, Samsun; S-1242; August 31-September 4 (1999).

Scientific Division: Organic Chemistry

Specialty Field: Organic and Organometallic Chemistry

12-Distribution of Report (*):

 Limited Unlimited

13-Secrecy of Report:

 Secret Not secret

(*) Indicate the organizations this report should be sent to.

PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Kodu: TBAG-1892

Projenin Başlığı: Karbosiklik sekizli halka sistemlerinin sentezi

Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar:

Doç.Dr. Metin Zora (Proje Yürütücüsü)
İlkay Koyuncu (Yüksek Lisans Öğrencisi)
Barış Yücel (Yüksek Lisans Öğrencisi)

Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, 06531 Ankara

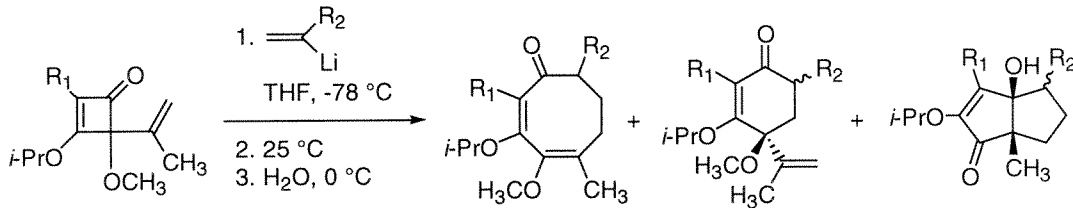
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:

TÜBİTAK, Atatürk Bulvarı, No: 221, Kavaklıdere, 06100 Ankara

Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 1 Eylül 2000-1 Aralık 2001

Öz

Bu projede, sekizli halka sistemlerinin sentezine yönelik yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevlerinin 2-lityumpropen veya α -lityumstiren gibi vinillityum bileşikleri ile olan tepkimelerinden oluşmuştur. Bu tepkimelerde ilk olarak 4-alkenil-4-metoksi-2-siklobuten-1-on türevleri 2-lityumpropen veya α -lityumstiren ile $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de tetra-hidrofuran çözücüsü içinde muamele edilerek oluşan karışımlar oda sıcaklığında bir gece karıştırıldıktan sonra $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de hidroliz edilerek sekizli halka sistemleri siklookta-2,4-dien-1-on türevleri sentezlenmiştir. 4-Alkenil-4-metoksi-2-siklo-hekzen-1-on türevleri bu tepkimelerde yan ürün olarak oluşmuştur. Bir tepkimede oluşan siklooktadienon türevinin kararlı olmayıp tepkime ortamında 5,5-birleşik halka sistemine dönüştüğü gözlenmiştir.



Anahtar Kelimeler:

Sekizli halka sistemleri, siklokatılmalar, 5,5-birleşik halka sistemleri, siklooktadienon'lar, siklohekzenon'lar, siklobutenon'lar

Projeden sonuçlanan Yayınlar:

1. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, Barış Yücel, *Tetrahedron Letters*, 41, 7111-7114 (2000).
2. **Metin Zora**, İlker Özkan, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, (2002), Baskıda.

Projeden sonuçlanan Tebliğler:

1. **Metin Zora**, Elif Ünsal, Şule Gül, *Abstracts of Papers, 217th American Chemical Society Meeting*, Anaheim, California, USA; ORGN 229; March 21-25 (1999).
2. **Metin Zora**, İlkay Koyuncu, *XIII. Ulusal Kimya Kongresi*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun; S-1242; 31 Ağustos-4 Eylül (1999).

Bilim Dalı: Organik Kimya

Doçentlik B. Dalı Kodu: Organik Kimya

Projenizin Kesin Raporunun ulaştırılmasını istediğiniz kurum ve kuruluşları ayrıca belirtiniz.