

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI BİSİKLIK ALKENLERİN İNDİRGEN HECK
ve DOMİNO-HECK REAKSİYONLARI**

Yük. Kimyager Emine BAĞDATLI

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

DOKTORA TEZİ

Tez Savunma Tarihi : 8 Eylül 2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nüket ÖCAL (YTÜ)

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Zuhâl TURGUT (YTÜ)

: Prof. Dr. Safiye ERDEM (MÜ)

: Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU (İÜ)

: Prof. Dr. Süleyman TANYOLAÇ (İÜ)

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖNSÖZ	xii
ÖZET	xiii
THE REDUCTIVE HECK and DOMINO-HECK REACTIONS of SOME BICYCLIC ALKENES	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1 Geçiş Metallerinin Katalitik Özellikleri	1
1.2 Paladyum Katalizörlü C-C Bağ Oluşumları	2
1.3 Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon ve İlişkili Sistemlerin Sentetik Uygulamaları	4
1.3.1 Heteroseçicilik	4
1.3.2 Regioseçicilik	4
1.3.3 Sentetik Uygulamalar	5
1.3.3.1 Antirhinoviral ilaçların sentezi	5
1.3.3.2 Steroid Türevlerinin Sentezi	7
1.3.3.3 Alkenlerin Hidroarilasyonu	8
1.3.3.4 Alkenlerin Asimetrik Hidroarilasyonu	9
1.3.3.5 (±)-Argemonin'in Sentezi	9
1.3.3.6 RAR ve RXR Modülatörlerinin Sentezi	10
1.3.3.7 NK ₁ Reseptör Antagonist Sentezi	11
2. HECK REAKSİYONU	12
2.1 Giriş	12
2.2 Heck Reaksiyonlarının Tarihçesi	12
2.3 Heck Reaksiyonu Mekanizması	13
2.3.1 Aril-Pd'un Oluşumu	15
2.3.1.1 Transmetalleme	15
2.3.1.2 Elektrofilik Paladasyon	16
2.3.1.3 Oksidatif Katılma	17
2.3.2 Katılma Prosesi ve π -Kompleks Oluşumu	18
2.3.2.1 Çelatleşme Kontrollü Katılma	21
2.3.2.2 Asimetrik Katılma	22
2.3.2.3 Ligand Kontrolü	22
2.3.2.4 Çelasyon kontrolü	23
2.3.3 Katalizörün Yeniden Oluşumu	24

2.3.4	İndirgen Eliminasyon.....	25
2.4	C-C Bağ Oluşumunda Heck Reaksiyonlarının Avantajları.....	25
2.5	Moleküller Arası ve Molekül İçi Heck Reaksiyonlarının Önemli Farklılıkları	26
3.	GEÇİŞ METALLERİYLE KATALİZE DOMİNO REAKSİYONLARI.....	27
3.1	Giriş	27
3.2	Domino-Heck Reaksiyonları	29
4.	EPİBATİDİN ve ÖNEMİ.....	32
5.	HİDRAZİD ve TÜREVLERİNİN ÖNEMİ.....	42
6.	MATERYAL ve YÖNTEM	47
6.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	47
6.1.1	Kullanılan Arıllendirme Reaktifleri.....	50
6.1.2	Susuz Trietilamin Hazırlanması	51
6.1.3	Susuz Formik asid Hazırlanması	51
6.1.4	Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması.....	51
6.1.5	Susuz Toluen Hazırlanması	51
6.1.6	Siklopentadien Hazırlanması	51
6.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	51
6.2.1	Schlenk Sistemi	52
7.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	53
7.1	Genel Bilgi.....	53
7.2	İndirgen Heck Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	55
7.3	Domino-Heck Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem.....	55
7.4	<i>N</i> -Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 1</i> , $C_{13}H_{13}NO$).....	56
7.4.1	<i>N</i> -Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin (<i>Bileşik 1</i>) İndirgen Heck Reaksiyonları	63
7.4.1.1	<i>N</i> -Benzoil-5- <i>ekzo</i> -fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan (<i>Bileşik 2</i> , $C_{19}H_{19}NO$) Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri	63
7.4.1.2	<i>N</i> -Benzoil-5- <i>ekzo</i> -(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 3</i> , $C_{17}H_{17}NOS$).....	72
7.4.1.3	<i>N</i> -Benzoil-6- <i>ekzo</i> -(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 4</i> , $C_{17}H_{17}NOS$).....	81
7.4.1.4	<i>N</i> -Benzoil-5- <i>ekzo</i> -(1-naftil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 5</i> , $C_{23}H_{21}NO$).....	90
7.4.2	<i>N</i> -Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin (<i>Bileşik 1</i>) Domino-Heck Reaksiyonu	96
7.4.2.1	<i>N</i> -Benzoil-5- <i>ekzo</i> -fenil-6- <i>ekzo</i> -(trimetilsililetinil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 6</i> , $C_{24}H_{27}SiNO$).....	96
7.4.2.2	<i>N</i> -Benzoil-6- <i>ekzo</i> -fenil-5- <i>ekzo</i> -(trimetilsililetinil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 7</i> , $C_{24}H_{27}SiNO$)....	105
8.	<i>N</i> -(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2- <i>endo</i> ,3- <i>endo</i> -dikarboksimid=[(3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hekzahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2 <i>H</i> -izoindol-2-il] benzamid Bileşiğinin Hazırlanması (<i>Bileşik 8</i> , $C_{16}H_{14}N_2O_3$).....	114

8.1	<i>N</i> -(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid Bileşiminin Heck Reaksiyonları	117
8.1.1	<i>N</i> -(Benzoilamino)-5-ekzo-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-Oktahidro-1,3-diokso-5-fenil-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 9</i> , $C_{22}H_{20}N_2O_3$).....	117
8.1.2	<i>N</i> -(Benzoilamino)-5-ekzo-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 10</i> , $C_{22}H_{19}ClN_2O_3$)	124
8.1.2.1	<i>N</i> -(Benzoilamino)-5-ekzo-(6-kloropiridin-3-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo, 3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(6-Kloropiridin-3-il)oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 11</i> , $C_{18}H_{18}ClN_3O_3$)	131
8.1.3	<i>N</i> -(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid Bileşiminin (<i>Bileşik 8</i>) Domino-Heck Reaksiyonu	139
8.1.3.1	<i>N</i> -(Benzoilamino)-5-ekzo-fenil-6-ekzo-[(trimetilsilil)etinin]bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS)-Oktahidro-1,3-diokso-5-fenil-6-[2-(trimetilsilil)etinin]-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri, (<i>Bileşik 12</i> , $C_{27}H_{28}SiN_2O_3$).....	139
8.2	<i>N</i> -[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 13</i> , $C_{14}H_{18}N_2O_3$)	147
8.2.1	<i>N</i> -[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid Bileşiminin (<i>Bileşik 13</i>) Heck Reaksiyonları	154
8.2.1.1	5-ekzo-(4-Klorofenil)- <i>N</i> -[(2,2-dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo, 3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 14</i> , $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$)	154
8.2.1.2	5-ekzo-(6-Kloropiridin-3-il)- <i>N</i> -[(2,2-dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(6-Kloropiridin-3-il)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (<i>Bileşik 15</i> , $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$).....	161
8.2.2	<i>N</i> -[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid Bileşiminin (<i>Bileşik 13</i>) Domino-Heck Reaksiyonu	168
8.2.2.1	5-ekzo-(4-Klorofenil)- <i>N</i> -[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-ekzo-(feniletinin)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= <i>N</i> -[(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-6-(2-feniletinin)-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Analiz Verileri (<i>Bileşik 16</i> , $C_{28}H_7ClN_2O_3$)	168
9.	TARTIŞMA ve SONUÇ	174
	KAYNAKLAR	188
	ÖZGEÇMİŞ	194

KISALTMA LİSTESİ

FTIR	Fourier Transform Infrared, Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gas Chromatography, Gaz Kromatografisi
MS	Mass Spectrometry, Kütle Spektroskopisi
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, Nükleer Manyetik Rezonans
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarization Transfer
COSY	Corelation Spectroscopy, Korelasyon Spektroskopisi
HETCOR	Heteronuclear Correlation, Farklı Çekirdek Korelasyon Spektroskopisi
HMBC	Heteronuclear Multi Bond Coherence, Farklı Çekirdeklerin İki Bağ ve Üzeri Etkileşim Spektroskopisi
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence, Farklı Çekirdeklerin Tek Kuantum Etkileşim Spektroskopisi
TLC	Thin Layer Chromatography, İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Etenin paladyumla η^2 modunda koordinasyonu..	1
Şekil 1.2 Paladyumla koordinasyon, asetat anyonunun nükleofilik atağını kolaylaştırır.....	2
Şekil 1.3 Pd- σ kompleksi içeren katalitik zıt bağlanma prosesi.....	3
Şekil 1.4 PGF _{2α} 'nın sentezinde alkenin çelatleşme kontrollü karbopaladasyonu.....	3
Şekil 1.5 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu.	6
Şekil 1.6 Argemonin sentezi.....	7
Şekil 1.7 Stereoid türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 1.8 Argemonin sentezi.....	10
Şekil 1.9 Retionik asid türevlerinin sentezi.	11
Şekil 2.1 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.	14
Şekil 2.2 Pd(0)/Pd(II) katalitik mekanizması.	15
Şekil 2.3 Pd(II) ve bir ana grup metalini içeren transmetalleme prosesi.....	16
Şekil 2.4 Transmetalleme ve stokiometrik miktar Pd(II) ile Heck bağlanması.....	16
Şekil 2.5 LTD ₄ Antagonistlerin yeni bir sınıfının sentezinde Heck kimyasının uygulanması	17
Şekil 2.6 Nötral ve katyonik π kompleksleri yollarından ilerleyen Heck reaksiyonları.	18
Şekil 2.7 Substrat'ın (π , σ) paladyumla çelatleşmesinin örnekleri.	21
Şekil 2.8 Bir enol eterin β -pozisyonundaki arilasyonunun modeli	22
Şekil 2.9 Katyonik şartlarda asimetrik Heck arilasyonu.	23
Şekil 2.10 Elektronca fakir olefinin çelatleşme kontrollü asimetrik Heck arilasyonu.	24
Şekil 2.11 Kiral bir pirolidin yardımcının molekül içi Heck kimyasında kullanılması.	24
Şekil 3.1 Enantiyosaf estradiolün sentezi.	27
Şekil 3.2 Polisiklik bileşiklerin sentezi.	28
Şekil 3.3 Heck reaksiyon mekanizması ve mümkün ardışık değişimler.	30
Şekil 3.4 Çift-Heck reaksiyonu ile heterohalkalı bileşiklerin sentezi.	31
Şekil 4.1 Nikotin ve epibatidin bileşiklerinin süperpozisyonu, N: lacivert, Cl: yeşil.....	34
Şekil 4.2 Epibatidin analoglarının sentezi.....	37
Şekil 4.3 Epibatidinin kısa ve etkili bir total sentezi.....	40
Şekil 5.1 Açıl hidrazidlerin brucipian aktiviteye etkisi.....	45
Şekil 6.1 Schlenk sistemi.....	52
Şekil 7.1 Bileşik 1 'in moleküler modeli.....	56
Şekil 7.2 Bileşik 1 'in Heck ve Domino-Heck Reaksiyonları.....	58
Şekil 7.3 Bileşik 1 'in FTIR spektrumu (KBr).....	59

Şekil 7.4 Bileşik 1 'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	60
Şekil 7.5 Bileşik 1 'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	61
Şekil 7.6 Bileşik 1 'in GC-MS spektrumu	62
Şekil 7.7 Bileşik 2 'nin moleküler modeli.....	63
Şekil 7.8 Bileşik 2 'nin FTIR spektrumu (KBr)	65
Şekil 7.9 Bileşik 2 'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	66
Şekil 7.10 Bileşik 2 'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	67
Şekil 7.11 Bileşik 2 'nin HH-COSY spektrumu (CDCl_3).....	68
Şekil 7.12 Bileşik 2 'nin HSQC spektrumu (CDCl_3)	69
Şekil 7.13 Bileşik 2 'nin HMBC spektrumu (CDCl_3)	70
Şekil 7.14 Bileşik 2 'nin GC-MS spektrumu.....	71
Şekil 7.15 Bileşik 3 'ün moleküler modeli.....	72
Şekil 7.16 Bileşik 3 'ün FTIR spektrumu (KBr).....	74
Şekil 7.17 Bileşik 3 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	75
Şekil 7.18 Bileşik 3 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).	76
Şekil 7.19 Bileşik 3 'ün HH-COSY spektrumu (CDCl_3).....	77
Şekil 7.20 Bileşik 3 'ün HSQC spektrumu (CDCl_3)	78
Şekil 7.21 Bileşik 3 'ün HMBC spektrumu (CDCl_3).....	79
Şekil 7.22 Bileşik 3 'ün GC-MS spektrumu.	80
Şekil 7.23 Bileşik 4 'ün moleküler modeli.....	81
Şekil 7.24 Bileşik 4 'ün FTIR spektrumu (KBr).....	83
Şekil 7.25 Bileşik 4 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).	84
Şekil 7.26 Bileşik 4 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)....	85
Şekil 7.27 Bileşik 4 'ün HH-COSY spektrumu (CDCl_3).....	86
Şekil 7.28 Bileşik 4 'ün HSQC spektrumu (CDCl_3).....	87
Şekil 7.29 Bileşik 4 'ün HMBC spektrumu (CDCl_3).....	88
Şekil 7.30 Bileşik 4 'ün GC-MS spektrumu	89
Şekil 7.31 Bileşik 5 'in moleküler modeli.....	90
Şekil 7.32 Bileşik 5 'in FTIR spektrumu (KBr)....	92
Şekil 7.33 Bileşik 5 'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	93
Şekil 7.34 Bileşik 5 'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	94
Şekil 7.35 Bileşik 5 'in GC-MS spektrumu.....	95
Şekil 7.36 Bileşik 6 'nın moleküler modeli.....	96
Şekil 7.37 Bileşik 6 'nın FTIR spektrumu (KBr).....	98

Şekil 7.38 Bileşik 6 'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	99
Şekil 7.39 Bileşik 6 'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) ..	100
Şekil 7.40 Bileşik 6 'nın HH-COSY spektrumu (CDCl_3) ..	101
Şekil 7.41 Bileşik 6 'nın HSQC spektrumu (CDCl_3) ..	102
Şekil 7.42 Bileşik 6 'nın HMBC spektrumu (CDCl_3) ..	103
Şekil 7.43 Bileşik 6 'nin GC-MS spektrumu..	104
Şekil 7.44 Bileşik 7 'nin moleküler modeli.....	105
Şekil 7.45 Bileşik 7 'nin FTIR spektrumu (KBr).....	107
Şekil 7.46 Bileşik 7 'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	108
Şekil 7.47 Bileşik 7 'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) ..	109
Şekil 7.48 Bileşik 7 'nin HH-COSY spektrumu (CDCl_3).....	110
Şekil 7.49 Bileşik 7 'nin HSQC spektrumu (CDCl_3).....	111
Şekil 7.50 Bileşik 7 'nin HMBC spektrumu (CDCl_3) ..	112
Şekil 7.51 Bileşik 7 'nin GC-MS spektrumu..	113
Şekil 7.52 Bileşik 8 'in FTIR spektrumu (KBr).....	115
Şekil 7.53 Bileşik 8 'in Heck ve domino-Heck reaksiyonları.....	116
Şekil 7.54 Bileşik 9 'un moleküler modeli.....	117
Şekil 7.55 Bileşik 9 'un FTIR spektrumu (KBr) ..	119
Şekil 7.56 Bileşik 9 'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) ..	120
Şekil 7.57 Bileşik 9 'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) ..	121
Şekil 7.58 Bileşik 9 'un DEPT spektrumu (CDCl_3) ..	122
Şekil 7.59 Bileşik 9 'un GC-MS spektrumu..	123
Şekil 7.60 Bileşik 10 'un moleküler modeli.....	124
Şekil 7.61 Bileşik 10 'un FTIR spektrumu (KBr) ..	126
Şekil 7.62 Bileşik 10 'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) ..	127
Şekil 7.63 Bileşik 10 'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) ..	128
Şekil 7.64 Bileşik 10 'un DEPT spektrumu (CDCl_3) ..	129
Şekil 7.65 Bileşik 10 'un GC-MS spektrumu..	130
Şekil 7.66 Bileşik 11 'in moleküler modeli.....	131
Şekil 7.67 Bileşik 11 'in FTIR spektrumu (KBr) ..	133
Şekil 7.68 Bileşik 11 'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) ..	134
Şekil 7.69 Bileşik 11 'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) ..	135
Şekil 7.70 Bileşik 11 'in DEPT spektrumu (CDCl_3) ..	136
Şekil 7.71 Bileşik 11 'in HSQC spektrumu (CDCl_3) ..	137
Şekil 7.72 Bileşik 11 'in GC-MS spektrumu..	138

Şekil 7.73 Bileşik 12 'nin moleküler modeli.....	139
Şekil 7.74 Bileşik 12 'nin FTIR spektrumu (KBr)	141
Şekil 7.75 Bileşik 12 'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	142
Şekil 7.76 Bileşik 12 'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	143
Şekil 7.77 Bileşik 12 'nin HH-COSY spektrumu (CDCl_3).....	144
Şekil 7.78 Bileşik 12 'nin HSQC spektrumu (CDCl_3)	145
Şekil 7.79 Bileşik 12 'nin GC-MS spektrumu.....	146
Şekil 7.80 Bileşik 13 'ün moleküler modeli.....	147
Şekil 7.81 Bileşik 13 'ün Heck ve domino-Heck reaksiyonları.....	148
Şekil 7.82 Bileşik 13 'ün FTIR spektrumu (KBr)	150
Şekil 7.83 Bileşik 13 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	151
Şekil 7.84 Bileşik 13 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	152
Şekil 7.85 Bileşik 13 'ün GC-MS spektrumu.....	153
Şekil 7.86 Bileşik 14 'ün moleküler modeli.....	154
Şekil 7.87 Bileşik 14 'ün FTIR spektrumu (KBr)	156
Şekil 7.88 Bileşik 14 'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	157
Şekil 7.89 Bileşik 14 'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	158
Şekil 7.90 Bileşik 14 'ün DEPT spektrumu (CDCl_3)	159
Şekil 7.91 Bileşik 14 'ün GC-MS spektrumu.....	160
Şekil 7.92 Bileşik 15 'in moleküler modeli.....	161
Şekil 7.93 Bileşik 15 'in FTIR spektrumu (KBr)	163
Şekil 7.94 Bileşik 15 'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	164
Şekil 7.95 Bileşik 15 'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	165
Şekil 7.96 Bileşik 15 'in DEPT spektrumu (CDCl_3)	166
Şekil 7.97 Bileşik 15 'in GC-MS spektrumu.....	167
Şekil 7.98 Bileşik 16 'nın moleküler modeli.....	168
Şekil 7.99 Bileşik 16 'nın FTIR spektrumu (KBr)	170
Şekil 7.100 Bileşik 16 'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	171
Şekil 7.101 Bileşik 16 'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	172
Şekil 7.102 Bileşik 16 'nın GC-MS spektrumu.....	173
Şekil 8.1 H_{3n} ve H_4 'ün major ve minor rotamerlerinin görünümü (Bileşik 1 , ^1H NMR) ..	176
Şekil 8.2 Bileşik 1 'in hidroarilasyon reaksiyonları katalitik çevrimi.....	177
Şekil 8.3 Bileşik 3 ve Bileşik 4 'e ait ^1H NMR spektrumları.....	179
Şekil 8.4 Bileşik 7 'nin HMBC spektrumu.....	181
Şekil 8.5 Bileşik 13 'ün X-Ray yapısı.....	183

Şekil 8.6 Bileşik 8 ve Bileşik 13 'ün hidroarilasyon reaksiyonlarının katalitik yürüyüşü.....	185
Şekil 8.7 Bileşik 12 'nin HH-COSY Spektrumu.....	186

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1 Bazı olefinlerin arilasyonunun regiokimyası.	19
Çizelge 4.1 Epibatidin'in nöronal nAChR alt tiplerine ilgisi.....	35
Çizelge 6.1 Kullanılan kimyasal maddeler.	47
Çizelge 6.2 Kullanılan arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.	50

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, teşvik eden, en kısıtlı zamanlarında bile benden yardım ve desteğini esirgemeyen ve her detayla titizce ilgilenen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a en içten minnettarlıklarım ile sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında değerli katkılarıyla bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana ışık tutan sevgili hocalarım Sayın Prof. Dr. Zühal Turgut'a, Sayın Doç. Dr. Feray Aydoğan'a ve Sayın Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a çok teşekkür ederim.

Bazı maddelerin NMR spektrumları ve GC-MS çalışmalarının yapılmasını sağlayan, Clausthal Teknoloji Üniversitesi, Organik Kimya Enstitüsü Başkanı, Sayın Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann'a ve X-RAY alınmasında Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümünden Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhittin Aygün'e de katkılarından dolayı minnettarım.

Tez yazım aşamasında tecrübesiyle bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Cumali Çelik ve Dr. Melek Gül'e yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Gösterdikleri özveri, anlayış ve destekle bana her an yanımda olduklarını hissettiren özellikle sevgili eşim Hasan Bağdatlı'ya, çocuklarım Yağmur ve Seymen'e, aileme ve ayrıca emeği geçen tüm arkadaşlarım ve hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 26-01-02-04) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

ÖZET

Binlerce yıldır doğa insanlık için ilaçlarını temin edebileceği bir eczane gibi olmuştur. Bugün tüm ilaçların yaklaşık % 40'lık bir kısmı en az bir doğal madde türevi içermektedir.

Daly ve çalışma arkadaşları tarafından, 1992 yılında ekvator bölgesinde bulunan *Epipedobates tricolor* adlı *Ecuadorian* kurbağasının derisinden izole edilen 'epibatidin' bileşiği {*ekzo*-2-(6-kloro-3-piridil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan}, nikotinik reseptörler arasında merkezi sinir sistemi hastalıklarından alzheimer, parkinson ve şizofreniyi önleyebilecek ve ağrıların tedavisini sağlayacak özelliklere sahiptir (Spande vd., 1992).

Epibatidin bileşiğinin zehirli olduğunun anlaşılması ve 1 mg'ı için binlerce kurbağaya ihtiyaç duyulması aynı biyolojik etkinliğe sahip fakat zehirli olmayan türevlerinin sentezlenmesini gerektirmektedir.

Diğer taraftan, geçmiş yıllardan günümüze bisiklik amin ve hidrazin içeren norbornen ve norbornan türevlerinden başlayarak yeni biyoaktif moleküllerin sentezi gittikçe artan bir ilgiyle karşılanmaktadır.

Farmakolojik belirteçler olarak kullanılan hidrazin türevleri antikanser, antidepresan, fizikoterapatik gibi çok çeşitli biyolojik aktif özelliklere sahiptir. Ayrıca, bu tür bileşikler tarım endüstrisinde koruyucu ve bitkilerde gelişim düzenleyici olarak kullanılmaktadırlar (Miersch vd., 2000). Bununla beraber, ilaç endüstrisinde bazı kimyasalların hazırlanmasında önem taşıyan farklı substitue imid türevlerinin de antidepresan, antikanser, antimalerial, antibakterial ve fungisidal özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Brana vd., 2001; Zentz vd., 2002).

Epibatidin alkaloidleri arasında yer alan biyoaktif bileşiklerin ve yeni hidrazid türevlerinin doğrudan sentezlenmesini sağlayan siklik alkenlerin organopaladyum katalizli C-C bağ oluşumu reaksiyonları (Namyslo ve Kaufmann, 1999; Storsberg vd., 2001) organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimyasal yapılar gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır (Mitchell ve You, 2003).

Geniş bir literatür araştırmasından sonra planlanan bu çalışma, üç farklı aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada epibatidin analogları ve hidrazid türevlerini sentezlemek üzere ikisi literatürde yer almayan üç farklı alken; N-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en, N-(benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid ve N-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid hazırlanmış, ikinci aşamada bu bileşiklerin aril ve hetaril iyodürlerle paladyum katalizörlü indirgen Heck ve domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Son olarak yeni moleküllerin regio- ve stereokimyası FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HETCOR, HH-COSY, HMBC, HSQC ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle tanımlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epibatidin, Hidrazid, Heck ve domino-Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları, Biyolojik aktivite.

THE REDUCTIVE HECK and DOMINO-HECK REACTIONS of SOME BICYCLIC ALKENES

For thousands of years, nature, especially plant life, was the ‘pharmacy’ from which people obtained their medicines. Even today it is estimated that 40 % of all drugs contain at least one plant-derived ingredient.

Epibatidine molecule {*exo*-2-(6-chloro-3-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane} which was isolated by Daly and coworkers in 1992 from the skin of *Ecuadorian* frog, *Epipedobates tricolor* lives in ecuator area, has potential interest among the nicotinic receptor agonists for treating neurological disorders such as alzheimer’s, parkinson’s diseases and schizophrenia (Spande vd., 1992).

Epibatidine’s toxic effects and the fact that the amount of this compound had been isolated from *Epipedobates tricolor* less than one miligram, causes the need of synthesizing new epibatidine analogs which are not toxic but has the same biological active properties.

On the other way, from the last to these days, the preparation of new bioactive compounds, especially from the bicyclic amine and hydrazine containing norbornene and norbornane derivatives attract increasing level of research interest.

Hydrazine derivatives have been using as pharmacological precursors having a wide range of biological activities such as anticancer, antidepressant, psychotherapeutic e.g. In addition, these kind of compounds have been applied to the agricultural industry as a protector and for the regulation of development in plants (Miersch vd., 2000). Furthermore, it has been shown that different substituted imide and isoindoline derivatives play an active role on the preparation of chemical substances in the medicinal works have antidepressant, anticancer, antimalarial, antibacterial and fungicidal properties (Brana vd., 2001; Zentz vd., 2002).

Organopalladium-catalyzed C-C bond formation reactions of cyclic alkenes that allow the straight forward synthesis of bioactive compounds in the ambient field of the alkaloid epibatidine has become one of the most efficient approaches to synthesize organic molecules (Namyslo and Kaufmann, 1999; Storsberg vd., 2001). The Heck reaction, in particular, is widely used as an important method to build biologically active compounds in synthetic chemistry and the pharmaceutical industry. The hydroarylation methodology has been a key tool due to the ability of this approach to address regio- and stereochemistry in substituted azabicyclo ring systems (Mitchell and You, 2003).

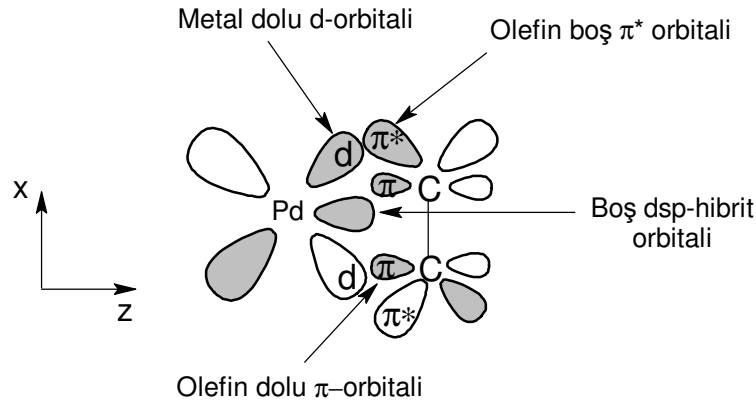
This study planned after a wide literature survey, comes out of three steps. The first step is the synthesizing of three different alkenes; two of are not consisted in the scientific literature; *N*-Benzoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene, *N*-(benzoylamino)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-*endo*,3-*endo*-dicarboximide and *N*-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-*endo*,3-*endo*-dicarboximide, the second step, theirs palladium catalyzed reductive Heck and domino-Heck reactions with aryl and hetaryl iodides. In the last step, regio- and stereochemistry of the new molecules were identified with FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HETCOR, HH-COSY, HMBC, HSQC and MS spectrofotometric methods.

Keywords: Epibatidine, Hydrazide, Heck and domino-Heck type hydroarylation reactions, Biological activity.

1. GİRİŞ

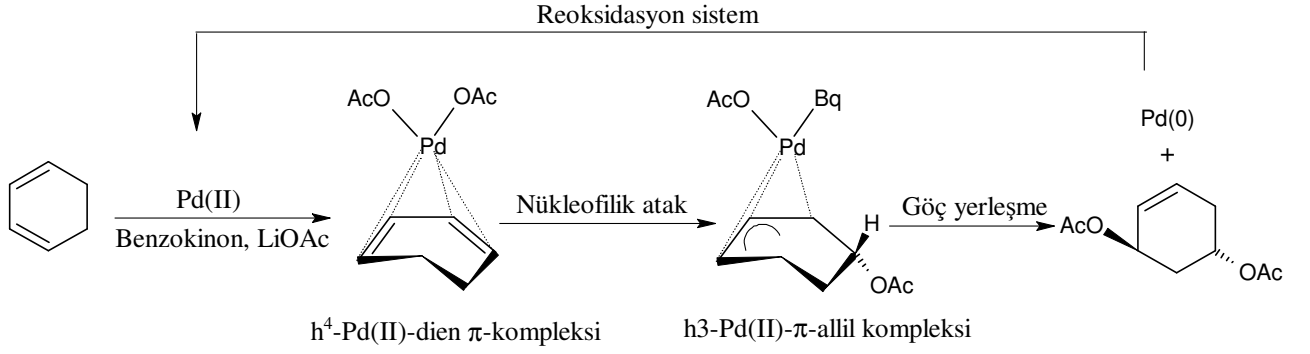
1.1 Geçiş Metallerinin Katalitik Özellikleri

Ligantların, kısmen dolu d orbitallerine çeşitli koordinasyon olasılıkları geçiş metallerini kullanışlı kılar. Ayrıca, d orbitallerinin bu kısmi doluluğu kendiliğinden elektron alma ve verme özelliklerine sebep olur. Olefinler, karbon monoksit, arenler, izosiyanatlar, alkinler, nitrik oksitler gibi aynı çeşit alma-verme kapasitesindeki ligantlar arasındaki bağlanma ve geri-bağlanma dediğimiz durumların oluşmasına sebep olur.



Şekil 1.1 Etenin paladyumla η^2 modunda koordinasyonu.

Bağlanma etkileşmesi alkenin dolu π orbitali ve metalin spd hibrit orbitalleri arasında gelişir. Aynı zamanda olefinin boş anti-bağlanma orbitali ve metalin dolu dxz orbitali arasında geri-bağlanma gerçekleşir. Z aksisi etrafındaki dönüşünde eğer simetrikse, bu bağlanma etkileşimi σ bağı olarak adlandırılır. Bundan dolayı geri-bağlanma etkileşimi π -bağı olarak (anti-simetrik) adlandırılır. Bu bağlanma durumu, çeşitli ligandların seçimi ile çeşitlendirilebilen metal üzerindeki elektron yoğunluğunun (HOMO ve LUMO seviyelerini değiştirir) etkili olacağı çok çeşitli koordinasyon kimyasına sebep olur. Hemen hemen her organik fonksiyonel grubun geçiş metallerine koordinasyonu mümkün olduğundan, istenilen dönüşüm için uygun katalizörü bulmak üzere çeşitli olasılıklar vardır. Geçiş metalleri, koordine olan fonksiyonel grubun polaritesini değiştirebilir ve tamamlayıcı reaktiviteye neden olabilir.



Şekil 1.2 Paladyumla koordinasyon, asetat anyonunun nükleofilik atağını kolaylaştırır.

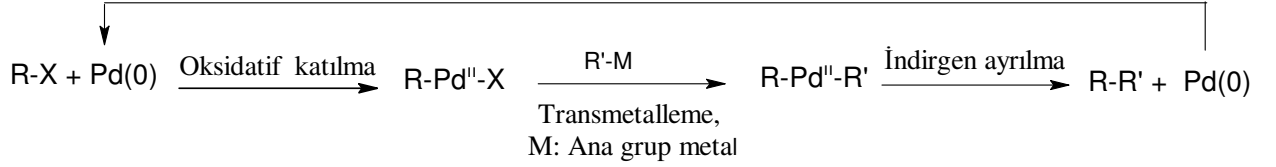
1.2 Paladyum Katalizörlü C-C Bağ Oluşumları

Yeni C-C bağ oluşumları sentetik organik kimya için önemli bir konudur. Metalleme prosedürleri çoğunlukla karbonu elektronca fakir bir karbon için kullanışlı bir nükleofile çevirmek üzere kullanılır. Geçiş metali karbonunun σ bağı karakteri büyük ölçüde kovalenttir. Oldukça polarize metal-karbon bağları olan elektropozitif alkaliler ve toprak-alkali metallerinde bunun tam tersidir. Ayrıca, stokiyometrik miktarlarda kullanılan grup 1, 2 ve 3 metallerinin tersine geçiş metallerini katalitik miktarlarda kullanmak mümkündür.

Paladyum belkide periyodik tablodaki en kullanışlı ve kolay elde edilebilir C-C bağ oluşum metal katalizörüdür. Paladyum;

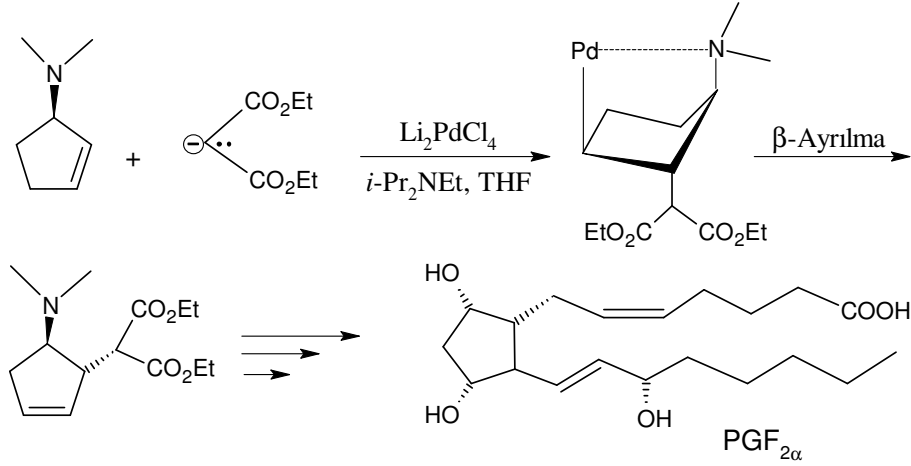
- 0 ve ± 2 Oksidasyon basamaklarına sahiptir ve bu şekilde katalitik paladyum türlerinin yeniden oluşumunu kolaylaştırır.
- Tek elektron transferlerine (radikal prosesler) isteklidir, böylece istenmeyen yan reaksiyonları önler.
- Fonksiyonel grup toleransına sahiptir (örneğin kemoseçicilik), bu paladyum katalizörlerini çok sayıda substrat için kullanılabilir kılar.
- Uygun van der Waals yarıçapına sahiptir, bu Pd(0)'a dört ligandın tetrahedral koordinasyonunu ve 18 elektron kuralına uyumu sağlar. Aynısı Pd(II) içinde geçerlidir.
- Neme, oksijen ve aside karşı duyarlı değildir.
- Ulaşılabilir HOMO ve LUMO orbitallerine sahiptir, bu da planlanmış reaksiyonlar için düşük aktivasyon bariyerleri demektir.
- Karşılaştırmalı olarak yüksek elektronegativiteye sahiptir ve bu polar olmayan Pd-C bağları dolayısıyla elektrofillere karşı düşük reaktiviteye neden olur.

Organopaladyum bağlanma değişimleri başlıca iki tip kompleks içerir: σ - ve π -kompleksleri. σ Türlerini içeren paladyumla katalize tanınmış reaksiyonlar başlıca Stille, Suzuki, Sonogashira, Kumada ve Negishi çapraz bağlanma reaksiyonlarıdır. Fakat ayrıca çinko, bor, bakır, magnezyum, kalay da transmetalleme partneri olarak kullanılırlar. Tüm bu reaksiyonların katalitik çevrimi indirgen ayrılma basamağını içerir, bu basamakta yeni bir C-C bağı oluşturulur.



Şekil 1.3 Pd- σ kompleksi içeren katalitik zıt bağlanma prosesi.

1.Tip paladyum reaksiyonu π bağlı ligandları içerir. Genel reaksiyon yolu elektrofilik Pd(II)'nin elektronca zengin çifte bağa koordinasyonudur, buda C=C çift bağında azalan elektron yoğunluğuna sebep olur, böylece çeşitli nükleofillerin atağını kolaylaştırır.



Şekil 1.4 PGF_{2α}'nın sentezinde alkenin çelatleşme kontrollü karbopaladasyonu.

Hack reaksiyonu σ ve π bağlı ligandları kullanır. Pd-katalizörlü dönüşümler, organopaladyum ara ürünli pek çok prosesin yalnızca küçük bir kısmını oluşturur (Nilsson, 2003).

1.3 Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon ve İlişkili Sistemlerin Sentetik Uygulamaları

Son yıllarda organopaladyum katalizörlü C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezinde en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Heck reaksiyonu özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif moleküllerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir yöntemdir. Heck reaksiyonunun bir uygulaması olarak alkin ve alkenlerin paladyum katalizörlü hidroarilasyonu basit katılma prosesleri ve halkalanma reaksiyonları ile ilgili pek çok araştırmaya neden olmuştur.

Tipik bir Heck reaksiyonunda aril-vinil paladyumun $C=C$ çifte bağına katılmasıyla oluşan $Pd(II)$, β ayrılması prosesi ile $Pd(0)$ 'a indirgenir. Alken ve alkinlerin hidroarilasyonu durumunda reaksiyon formik asit veya başka bir hidrür kaynağı varlığında gerçekleştirilir. $Pd(II)$ ara reaktifi önce format türevine dönüştürülür ve dekarboksilasyondan sonra $Pd(0)$ türevleri indirgen ayrılma ile katalitik çevrimi tamamlar.

Alkinlerin hidroarilasyonu arilpaladyumun $C\equiv C$ üçlü bağına saldırması ve ardından vinil- Pd kompleksinin bir hidrür iyonu tarafından durdurulmasını içerir. Reaksiyon bir aril grubu ve hidrojen atomunun üçlü bağa katılmasıyla sonuçlanır. Bununla birlikte hidroarilasyon reaksiyonunda bir yan yolda $C\equiv C$ üçlü bağındaki değişimden önce hidrür iyonunun başlangıçtaki aril paladyuma direkt transferidir.

1.3.1 Heteroseçicilik

Hidroarilasyon stereoseçici bir reaksiyondur ve genellikle üçlü bağa –cis katılma gözlenir. Bununla beraber bazı durumlarda önemli miktarda –trans izomerlerde görülmüştür. Bu durumlarda trans-izomer, cis-vinil- Pd türlerinin direkt trans katılmasındansa, izomerizasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

1.3.2 Regioseçicilik

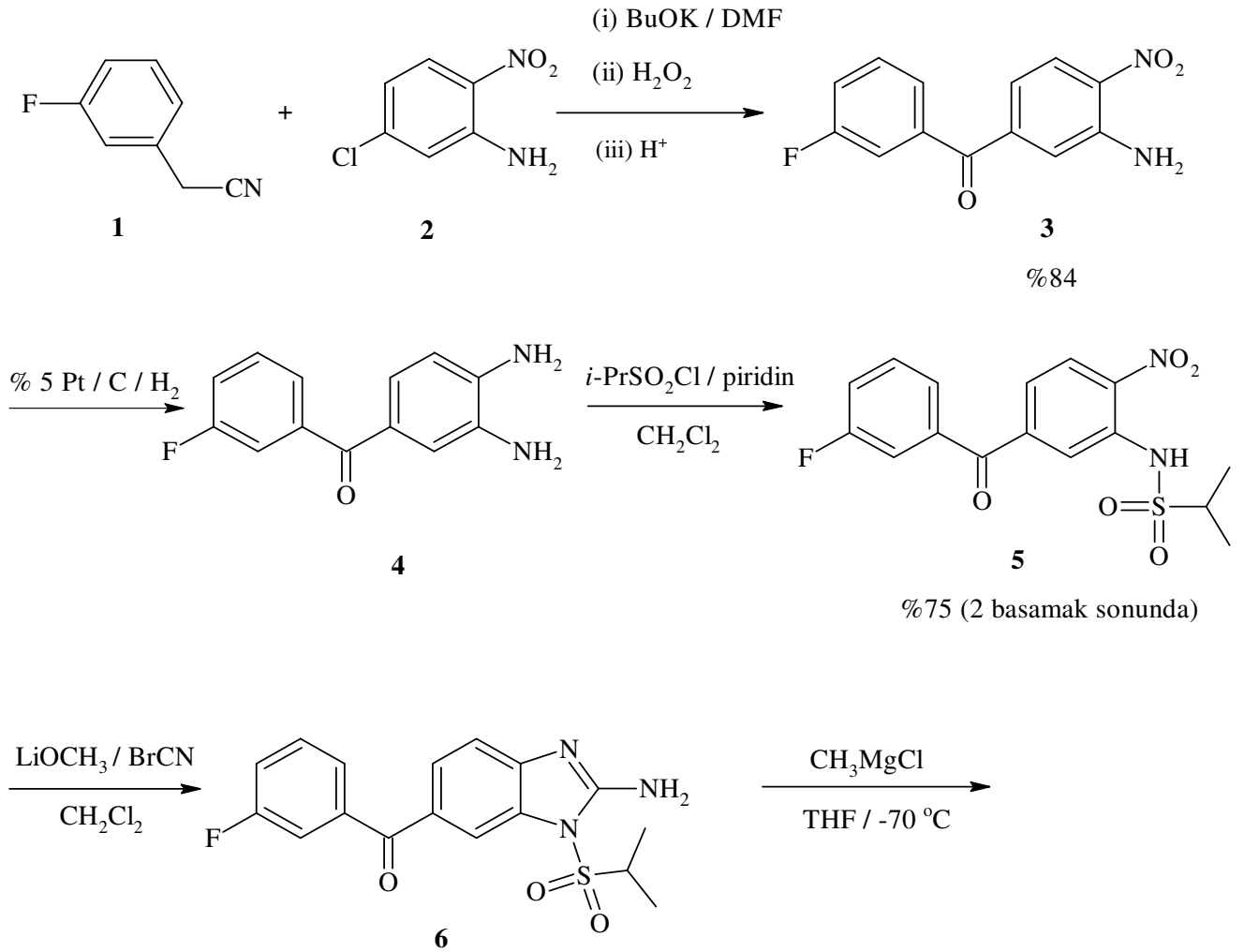
Moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonları sırasında, regioseçicilik başlıca sterik ve koordinasyon etkileri tarafından kontrol edilirken, elektronik etkilerin rolü küçüktür. Sterik etkiler hidroarilasyonda organik molekülü az sterik engelli $C\equiv C$ üçlü bağ karbonuna, paladyumu ise daha fazla sterik engelli $C=C$ üçlü bağ karbonuna yönlendirerek etkiler. $C\equiv C$ üçlü bağına yaklaşan Pd -kompleksinin komşu gruplara koordinasyonu, katılma aşaması sırasında önemli rol oynar.

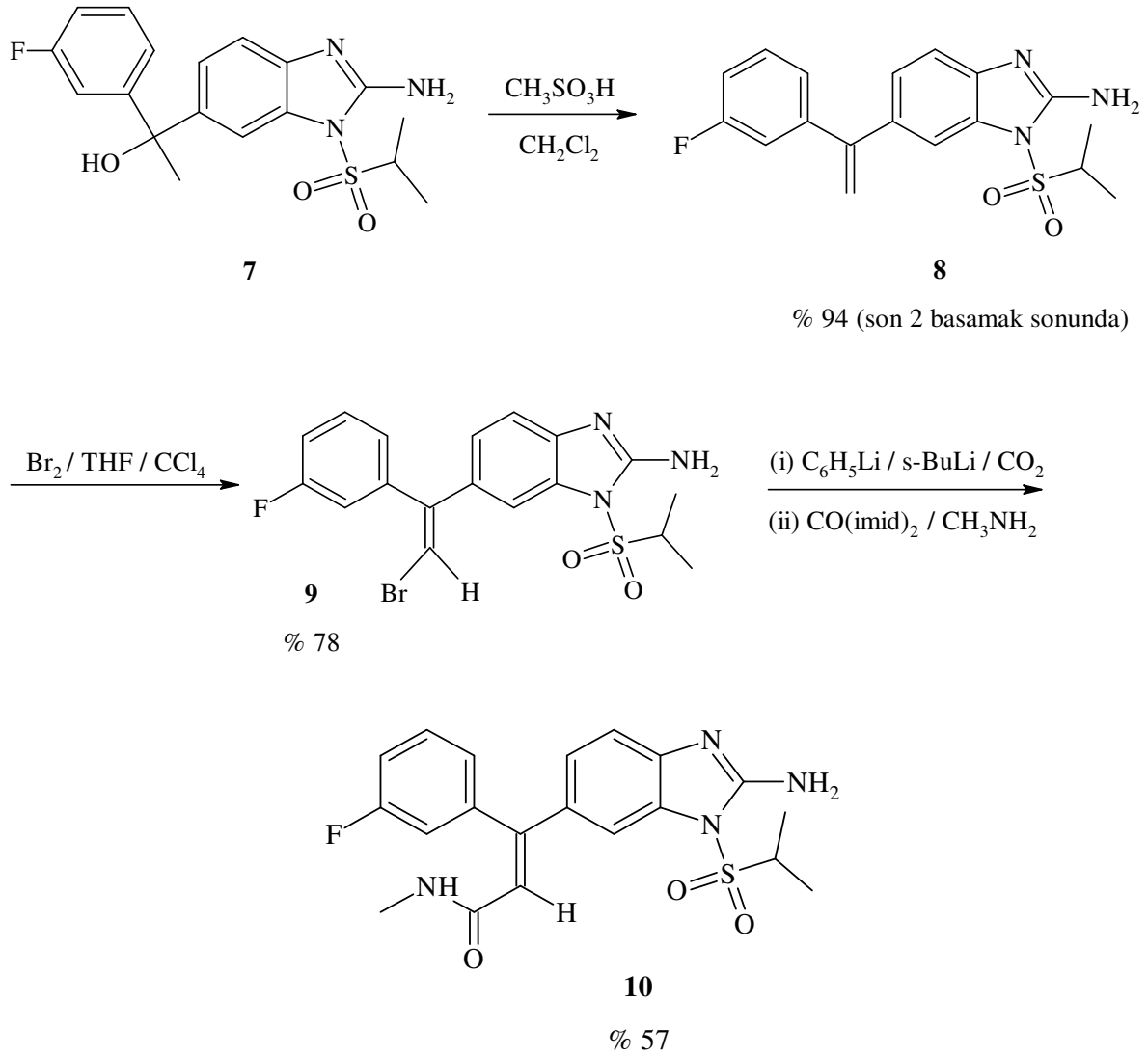
1.3.3 Sentetik Uygulamalar

1.3.3.1 Antirhinoviral ilaçların sentezi

Antirhinoviral ilaç adayı maddelerin sentezi hidroarilasyon metodolojisinin bir uygulamasıdır. Bu moleküllerin ortak özelliği trisubstitue olefin olmalarıdır. Olefinin substitusyonu geminal substitue aromatik halkalar ve bir visinal karbonil fonksiyonel grubudur. Çeşitli regio- ve stereogeometrik izomerlerin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi sentetik yaklaşımlarda önem taşımaktadır.

Hidroarilasyonsuz sentetik yaklaşımlar disubstitue olefinin adım adım sentezini içermektedir. Bu yaklaşımın bir örneği dokuz adımlı bir sentezle **10** bileşiğinin eldesidir (Şekil 1.5) (Mitchell ve You, 2003).



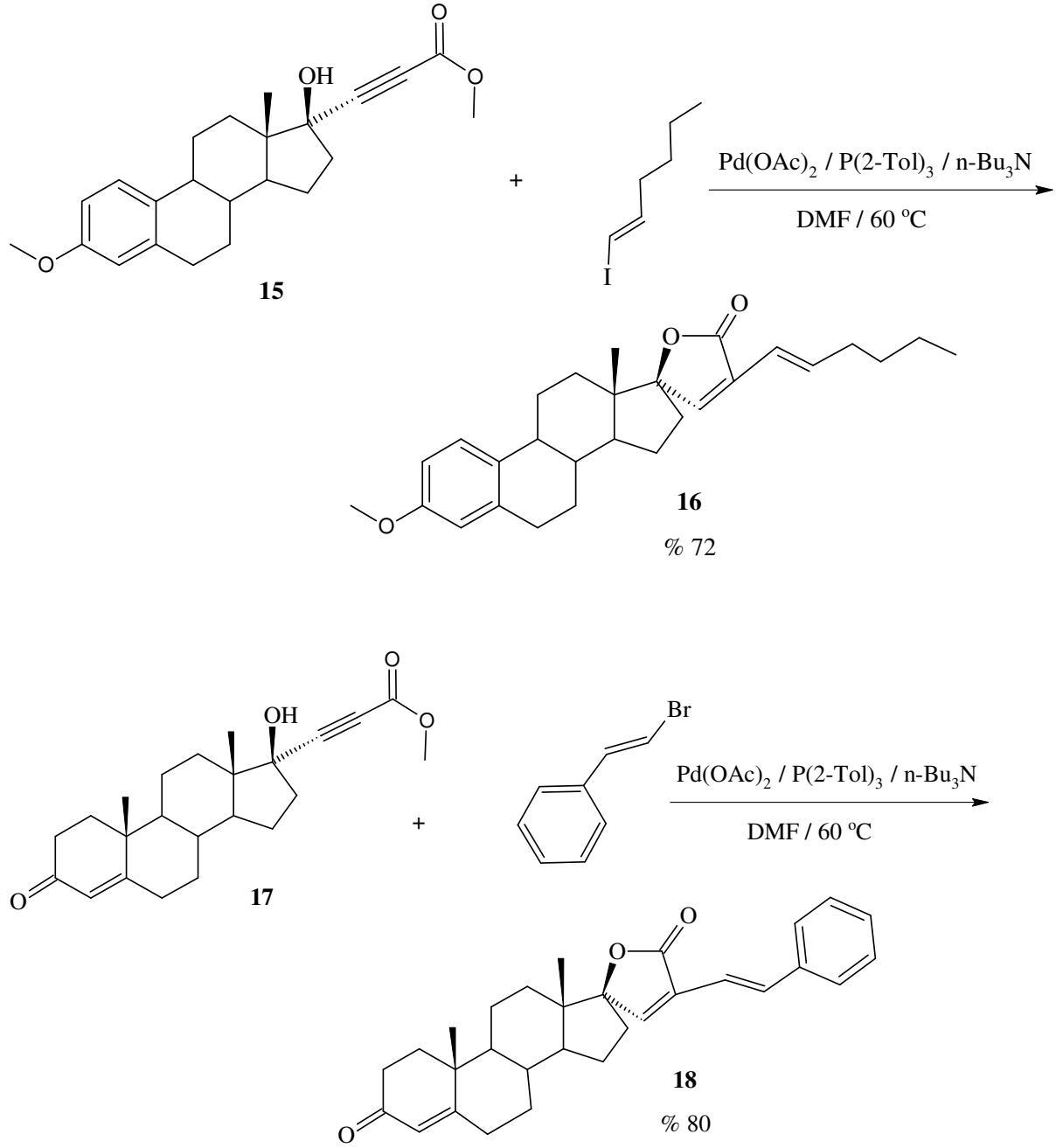


Şekil 1.5 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu.

İlaç olabilecek moleküllerin sentezinde hidroarilasyon metodolojisinin kullanımı çeşitli avantajlar sağlar. İlk olarak regio- ve stereokimya tek adımda kontrol edilir. İkinci olarak sentez kısa ve yüksek verimlidir. Üçüncü olarak, bu yaklaşım olefinin etrafındaki substituentlerin çeşitlendirilmesine olanak sağlar. Antirhinoviral ajanların sentezi için, aril asetilen ünitesi Sanogashira ya da ilgili bir yöntem ile kolayca hazırlanır. Bileşik **10**'un hazırlanmasında bir örnek yol da Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Benzer bir yaklaşımla, *N*-metil-3-(3'-fluorofenil)propinamid (**14**) iki adımda Sonagashira katılması ile; 2-Aminobenzimidazol ise üç adımda hazırlanır. Antirhinoviral ilaç olabilecek bir madde regio- ve stereokontrolle tek ve basit bir hidroarilasyon reaksiyonu ile hazırlanır.

1.3.3.2 Steroid Türevlerinin Sentezi

Reaksiyon koşullarında, [Pd(OAc)₂/ P(2-Tol)₃/ n-Bu₃N, DMF, 60 °C], yeni bir C-C bağı, karbonil grubuna α-pozisyonundaki karbon atomunda olmuştur. Katılmayı halkalanma izlemiş ve alkenilspirobutenolitler (**16** ve **18**) oluşmuştur (Şekil 1.7) (Mitchell ve You, 2003).



Şekil 1.7 Stereoid türevlerinin sentezi.

1.3.3.3 Alkenlerin Hidroarilasyonu

Alkenlerin hidroarilasyonu, alkinlerinkine benzer bir yöntem içerir. Bununla beraber, bu reaksiyonun başarısı alkil-Pd ara reaktif türlerinin syn- β -hidrür eliminasyonuna gitmemesidir. Yerine, bir hidrür verici, oluşan alkil paladyumu durdurur.

1.3.3.4 Alkenlerin Asimetrik Hidroarilasyonu

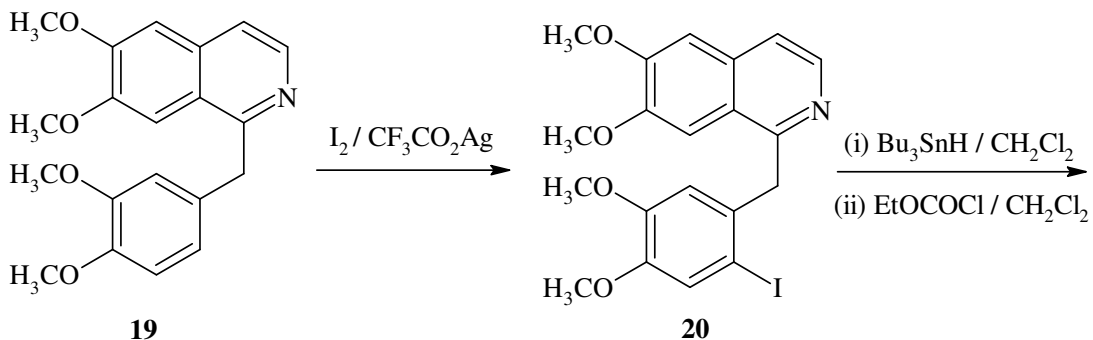
Alkinlerin hidroarilasyonu ile karşılaştırıldığında alkenlerin hidroarilasyonu ile yeni bir kiral merkez oluşur. Geçen yüzyıl boyunca Heck reaksiyonları önemli derecede ilgi çekmiştir ve bu reaksiyonların kiral seçiciliğini zenginleştirebilmek üzere pek çok sayıda enantiyoseçici kiral çalışmaya rastlanmakla birlikte norbornen türevlerinin hidroarilasyonu ile pek çok ligand sentezlenmiştir. Brunner ve Kramler (1991), norbornen ve norbornadienin kiral bis-fosfin ligandını kullanarak, aril iyodürlerle asimetrik hidroarilasyonunu % 38 ee ile başarmışlardır. Achiwa ve arkadaşları (1994), aynı reaksiyonu feniltriflat kullanarak % 72 ee ile gerçekleştirmişlerdir (Mitchell ve You, 2003).

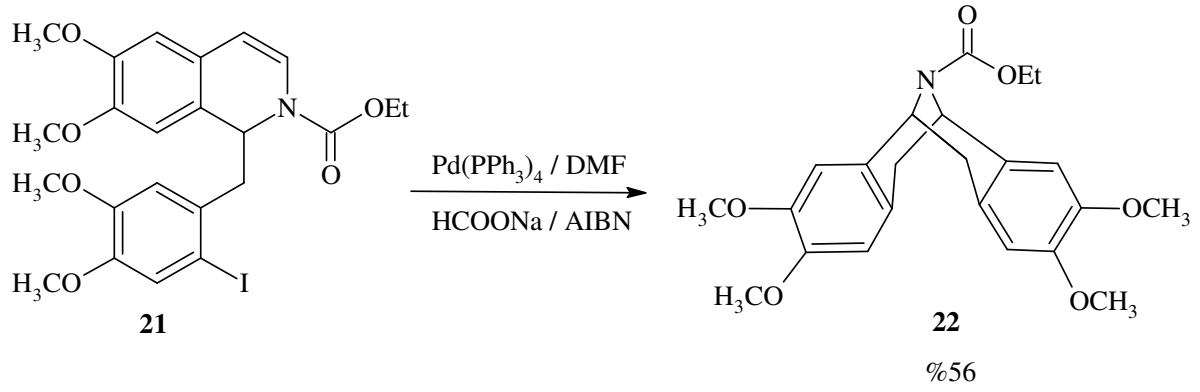
1.3.3.5 (±)-Argemonin'in Sentezi

Argemonin pavin alkaloidler grubundandır. Bu grup maddeler tetrahidroizokinolin içeren doğal ürünlerdir. Bu alkaloidler bazı cilt hastalıkları için virus tip 1 inhibitörü ve ayrıca tümör nekrosis faktör (TNF)- α oluşumuna karşı da inhibitör olarak davranırlar.

Argemonin sentezinde molekül içi hidroarilasyon kullanılmıştır (Şekil 1.8). Sentez ticari olarak bulunabilen papaverinin (**19**) iyot ve gümüş trifluoroasetatla 2-iyodopapaverini (**20**) vermek üzere iyotlanmasıyla başlar. 2-İyodopapaverinin tribütilkalay hidrür ile muamelesini etil kloroformatın 1,2-dihidroizokinolin türevini (**21**) % 85 verimle vermesi izler.

Hidroarilasyon yaklaşımını radikal halkalanma yaklaşımıyla karşılaştırdığımızda, bileşik **21**'den bileşik **22** tribütilkalay hidrür ve 2,2'-azabisizobutironitril (AIBN) kullanılarak sentezlenmiştir. Bromo bileşiğinin aynı radikal halkalanma koşullarındaki reaksiyonu % 30 verimle beklenen bileşiği vermiştir. Argemoninin sentezinde hidroarilasyon yaklaşımı radikal halkalanma yaklaşımından çok daha etkilidir ve % 56'lık bir verimle pavin ele geçer (Mitchell ve You, 2003).

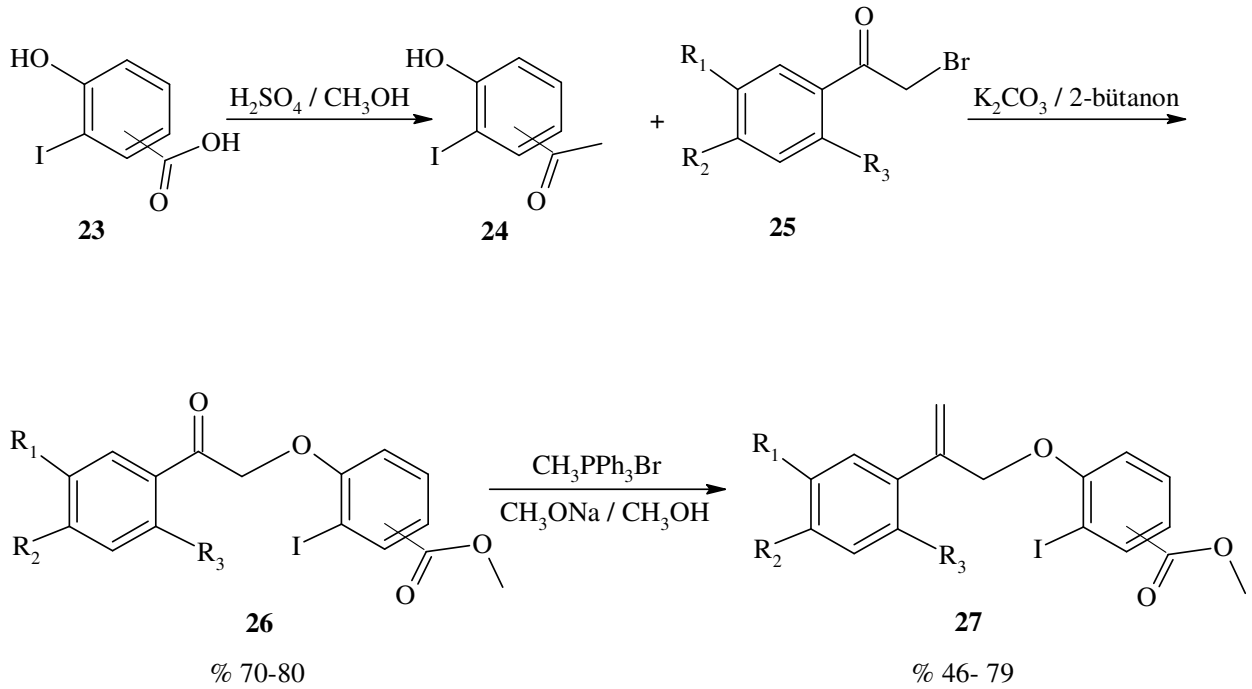


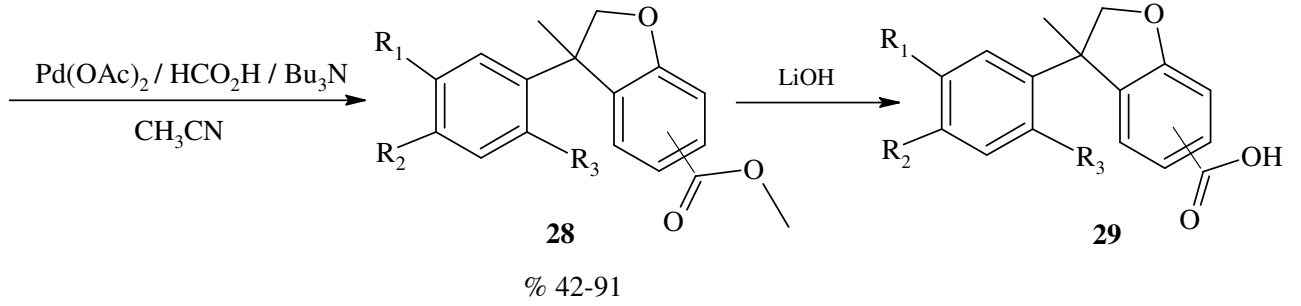


Şekil 1.8 Argemonin sentezi.

1.3.3.6 RAR ve RXR Modulatorlarının Sentezi

Retinik Asid Reseptörü (RAR) ve Retinoid X Reseptörü (RXR) hücre çekirdeğindeki iki tip retinik asid reseptörüdür. RAR ve RXR reseptör modulatorleri, doğal trans- ya da 9-cis-retinik asid ve sentetik analogları gibi, hücre değişimi ve üremesinde önemli etkilere sahiptir. Bu tür biyolojik etkiler hiperproliferatif bozukluklarda (örneğin psoriasis ya da kanser) yüksek potansiyele sahiptir (Mitchell ve You, 2003).



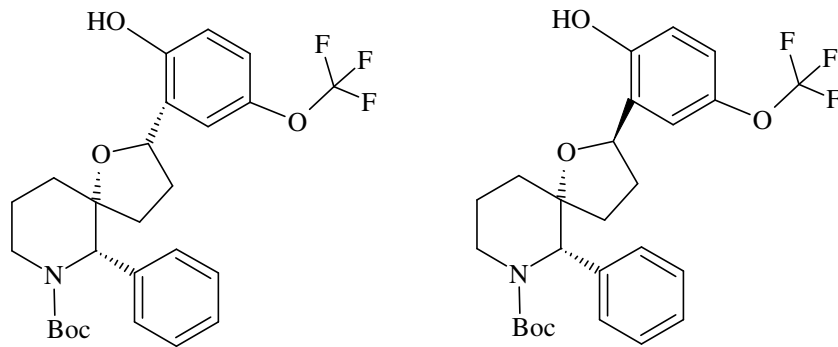


Şekil 1.9 Retionik asid türevlerinin sentezi.

Bileşik **29**, retionik asidin sentetik analoglarını temsil eden bir örnek olup retionitlerin sentezinde molekül içi hidroarilasyon önemli bir rol oynamaktadır. Bileşik **27**'nin asimetrik hidroarilasyonu çalışılmıştır. Siklizasyon çeşitli bazlar ve kiral ligandlarla gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.9) (Mitchell ve You, 2003).

1.3.3.7 NK₁ Reseptör Antagonist Sentezi

Neurokinin NK₁ reseptörü modülatörlerinin klinik uygulamalı olabileceklerinin araştırılması farmasötik endüstrisinde önem taşır. Bileşikler Merck'in araştırmacıları tarafından konformasyonel olarak kısıtlı NK₁ antagonist ön işaret vericileri olarak tanımlanmışlardır. Bu moleküllerin sentezinde moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonu önemli bir rol oynar (Mitchell ve You, 2003):



2. HECK REAKSİYONU

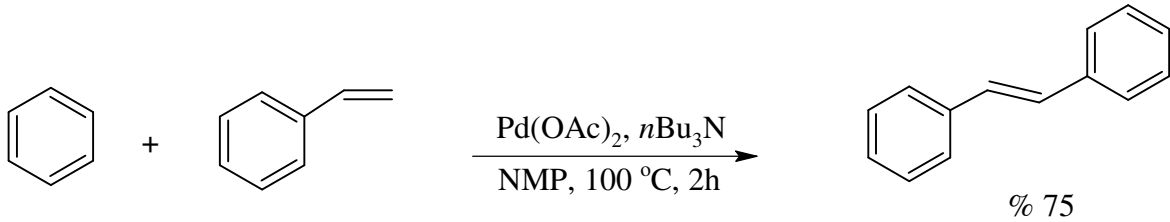
2.1 Giriş

Olefinlerin aril- ya da alkenil halojenür kullanılarak yapılan paladyum katalizörlü arillendirilme ve vinillendirilmesi, 16. yüzyılın başlarından itibaren hemen hemen aynı zamanlarda Mizoroki ve arkadaşları tarafından Japonya’da ve Heck tarafından Amerika’da çalışılmıştır. Bu olefinik bağlanma Mizoroki-Heck reaksiyonu olarak adlandırılır. Son yıllarda oldukça önemli bir C-C bağ oluşum reaksiyonu olarak çok büyük ilgi çekmiştir (Nilsson, 2003).

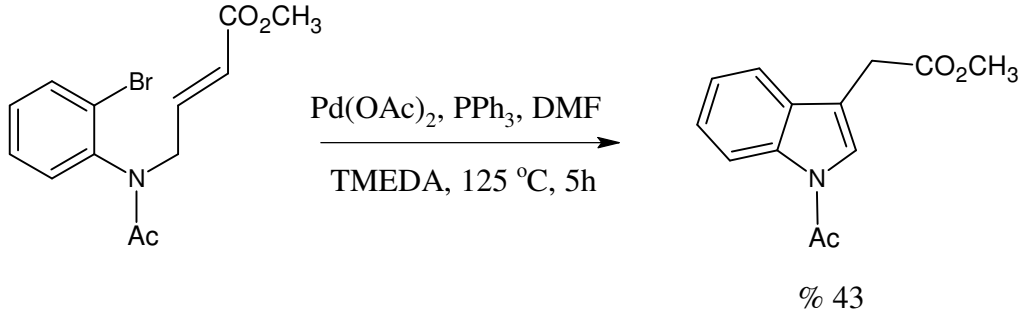
Alkin ve alkenlerin hidroarilasyonu çeşitli biyolojik aktif bileşiklerin sentezi için kullanışlı bir yöntemdir. Bu reaksiyonun yüksek derecede regio- ve stereokontrolü diğer organik metodlardan güçlü ve etkili bir alternatif olmasını sağlamıştır. Hiç şüphesiz gelecek çalışmalar alkin ve alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarının kompleks moleküllerin sentezinde kullanımını genişletecektir (Mitchell ve You, 2003).

2.2 Heck Reaksiyonlarının Tarihçesi

- İlk moleküller arası Heck reaksiyonu Heck (1972) tarafından rapor edilmiştir (Heck ve Nolley, 1972).



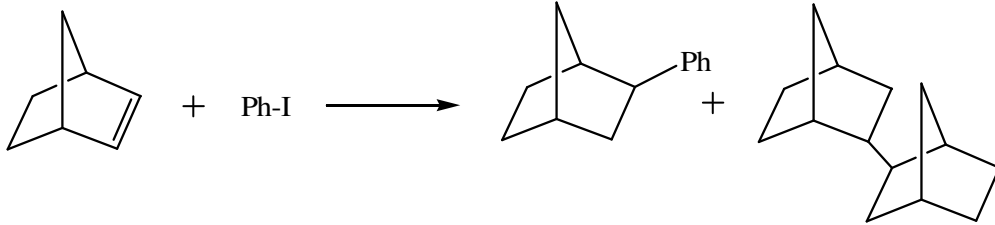
- Genel olarak, moleküller arası reaksiyonların geliştirilmesi sırasında katılmanın zayıf regiokontrolü ve elektronik olarak nötral simetrik olmayan olefinlerin ayrılma aşamasında zorluk çekilmiştir.
- İlk molekül içi Heck reaksiyonu Mori ve arkadaşları (1977) tarafından yayınlanmıştır (Mori vd., 1977).

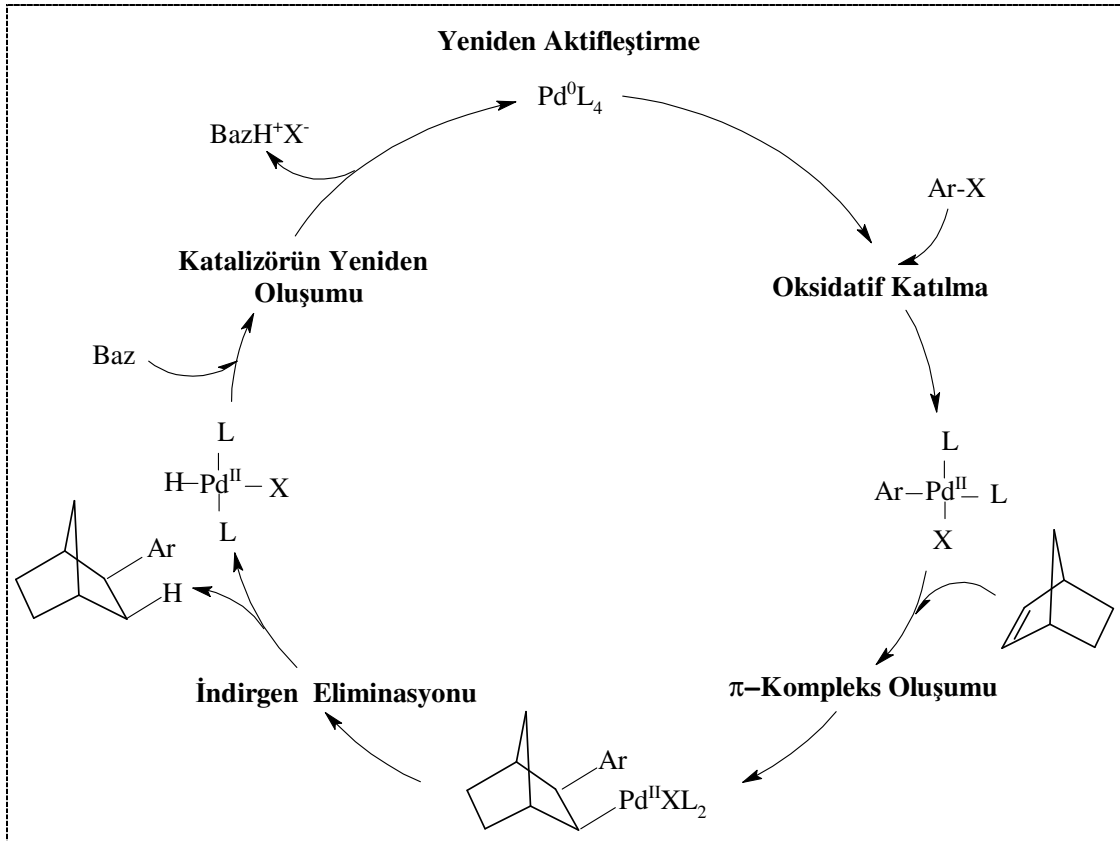


İndol ürünü, olefin ürününün Pd-H izomerizasyonu sonucu olarak oluşur (Knowles, 2004).

2.3 Heck Reaksiyonu Mekanizması

Paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson (1989), bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemişlerdir. İyodobenzen ve norbornenin reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir. Norbornen örneği üzerinden indirgen Heck reaksiyonları için katalitik çevrim Şekil 2.1’de görülmektedir (Larock ve Johnson, 1989).





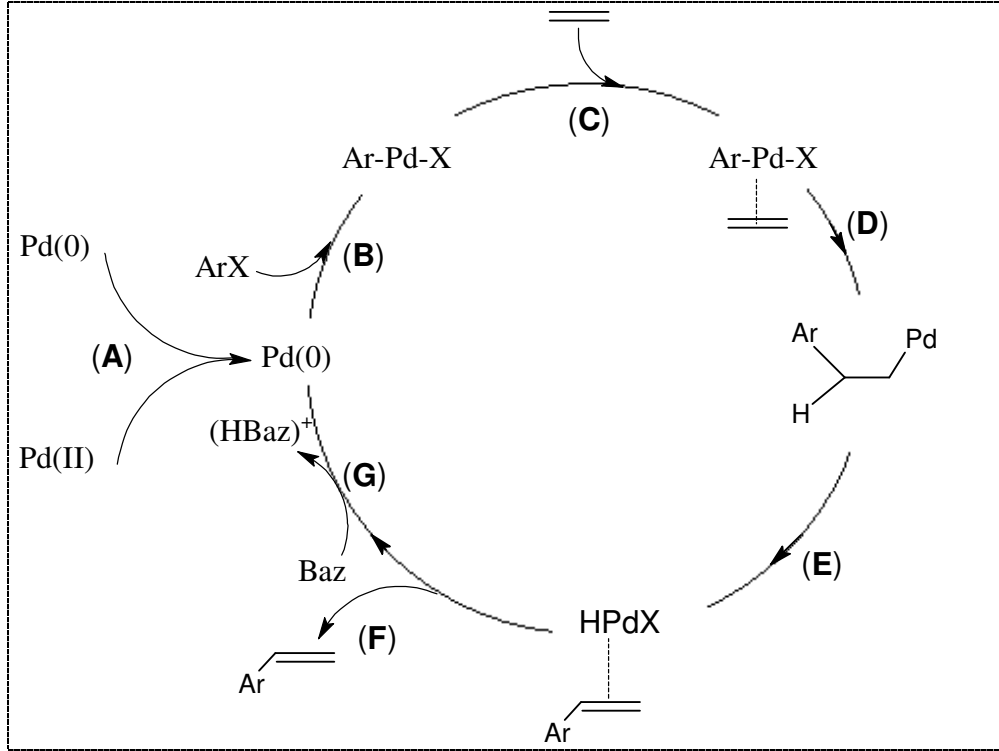
Şekil 2.1 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.

Pd(0)/Pd(II) katalitik mekanizmasının genel özellikleri aşağıda verilmiştir.

- (A) Katalitik çevrimi başlatmak üzere bir katalizör eklenir, normal olarak bir Pd(0) bileşiği örneğin $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ya da Pd(0)'a indirgenecek Pd(II) tuzu ya da PdCl_2 gibi. İndirgeme reaktifi bir fosfin ligandı ya da baz olabilir.
- (B) Elektronca zengin nükleofilik Pd(0) aril halojenür ya da halojenür gibi kullanılabilen madde ile oksidatif katılma kompleksi oluşturur.
- (C) Alkenin katılmasıyla aril-Pd alkenle π kompleksi oluşturur.
- (D) Göçer katılma σ -alkil Pd türünü oluşturur, bu çoğunlukla katalitik çevrimin en yavaş basamağıdır.
- (E) C-C bağının rotasyonundan sonra, cis- β hidrojen eliminasyonu olur ve bir hidrido-Pd-olefin- π kompleksi oluşur.

(F) Ürün metalden ayrılır.

(G) Baz hidrido-Pd türünden bir proton çeker ve bu şekilde katalitik çevrimi tamamlayarak Pd(II)'yi tekrar Pd(0)'a indirger (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Pd(0)/Pd(II) katalitik mekanizması.

2.3.1 Aril-Pd'un Oluşumu

Heck reaksiyonunun ilk adımı başlangıç aril-Pd(II) kompleksinin uygun bir maddeden oluşumudur.

Gerekli aril Pd(II)'yi oluşturmak üzere üç ayrı yol vardır. Transmetalleme, elektrofilik paladasyon ya da oksidatif katılma yöntemleri. Oksidatif katılma Pd(0) ile oluşurken transmetalleme ve elektrofilik paladasyon yalnızca Pd(II) türleri ile olabilir (Nilsson, 2003).

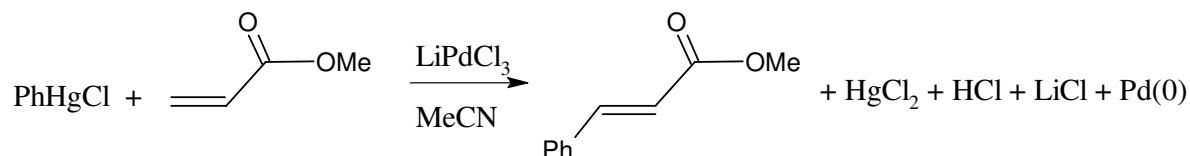
2.3.1.1 Transmetalleme

Organik bir ortamın transmetallenmesi organometalik kimyada temel bir prosestir ve detaylı mekanizma çok fazla bilinmemektedir. Fiziksel ilerletici kuvvetler daha az polar bağların oluşumudur. Organik ligandın toprak alkali metalinden bir geçiş meteline transferi daima termodinamik olarak avantajlıdır. Proses oda sıcaklığında ilerler (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Pd(II) ve bir ana grup metalini içeren transmetalleme prosesi.

Transmetalleme prosedürü stokiyometrik miktarlarda paladyum tüketimi gerektirir. Bununla birlikte, katalitik miktarlarda paladyum ve büyük miktarlarda metal tuzu artığı söz konusudur (Şekil 2.4).

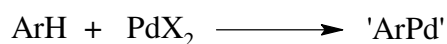


Şekil 2.4 Transmetalleme yaklaşımı ve stokiyometrik miktarlarda Pd(II) ile Heck bağlanması.

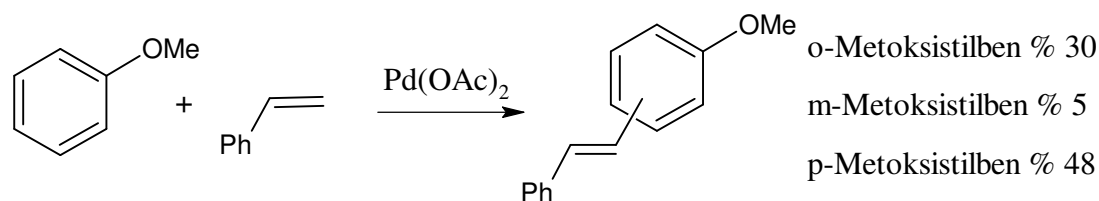
Son günlerde, daha uygun ve daha az toksik aril-metaloid organo-boranlar, silanlar, stananlar, bizmutlar, antimonlar ve fosforik asitler gibi maddeler kullanılır.

2.3.1.2 Elektrofilik Paladasyon

1967'de Heck'le aynı zamanda, Fujiwara ve Moritani, vinilik substitusyonlarda ilk organociva kullanımını fonksiyonelize olmamış arenlerden başlayarak Pd(II) ortamında aril-metal ara ürününü oluşturma metodunda kullandılar.

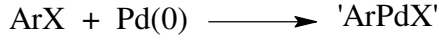


Eğer aren fonksiyonelize ise, seçici orto-, meta- ya da para-paladasyonu ve regioizomerik karışım sonuçlarını elde etmek güçtür.

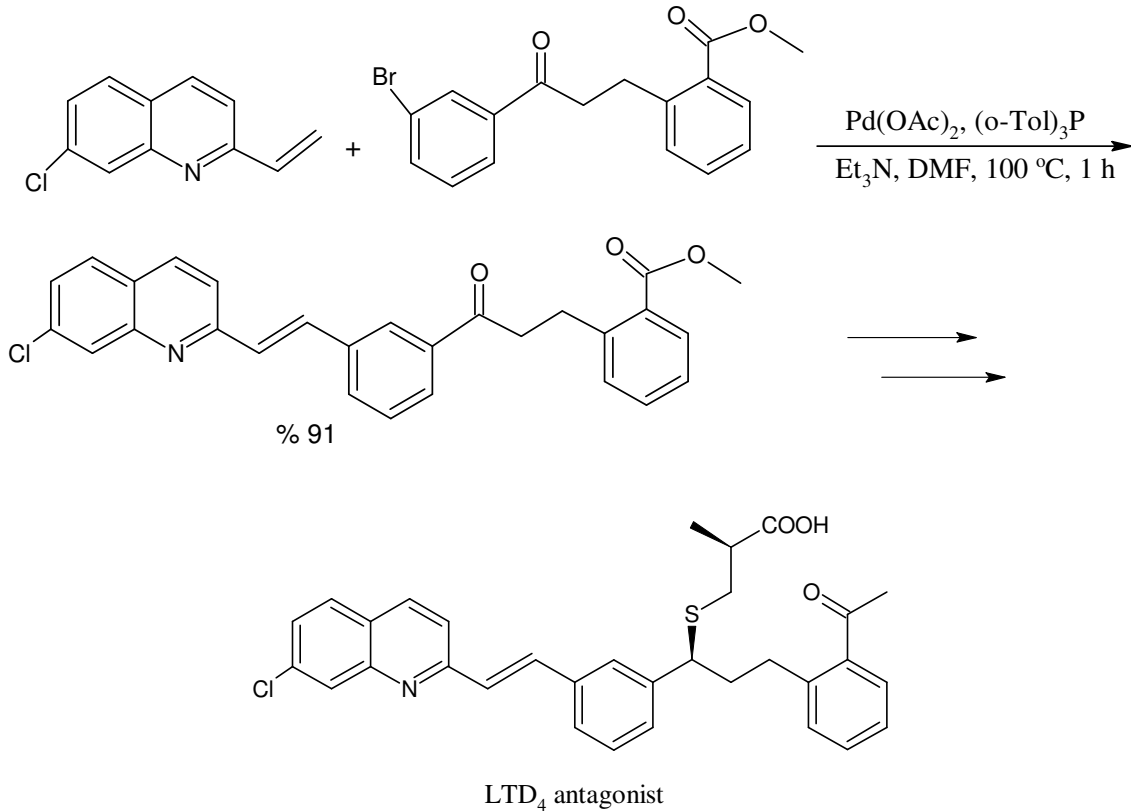


2.3.1.3 Oksidatif Katılma

Arenin paladasyonunda kullanılan ortak yöntem, aril-X ve Pd(0) arasındaki oksidatif katılma prosesidir.



X olarak ifade edilen ayrılan gruplarda reaktivite, diazonyum tuzu>iyodür>triflat>bromür>klorür sırasındadır. En çok kullanılan aril iyodürler düşük sıcaklıklarda (~40 °C) reaktiftir. Pratikte gerekli Pd(0), Pd(II) ön katalizöründen elde edilir. Çünkü Pd(0) kompleksleri hava ve neme karşı duyarlıdır. Ligandlar Pd(II) için etkili indirgeme ajanlarıdır, ayrıca koordinasyonla oksidatif katılmayı ilerletirler. Başarılı bir Heck reaksiyonu ayrılan grubun seçimine ve liganda bağlıdır. Örneğin Merck'te geliştirilen bir proseste triflat ayrılan grubu ve PPh₃ kullanımıyla % 66 verim sağlanmıştır. Ayrılan grup olarak bromür ve tri-(o-tolil)fosfinin ligand olarak kullanıldığı reaksiyon içinse verim % 91 olmuştur (Şekil 2.5).

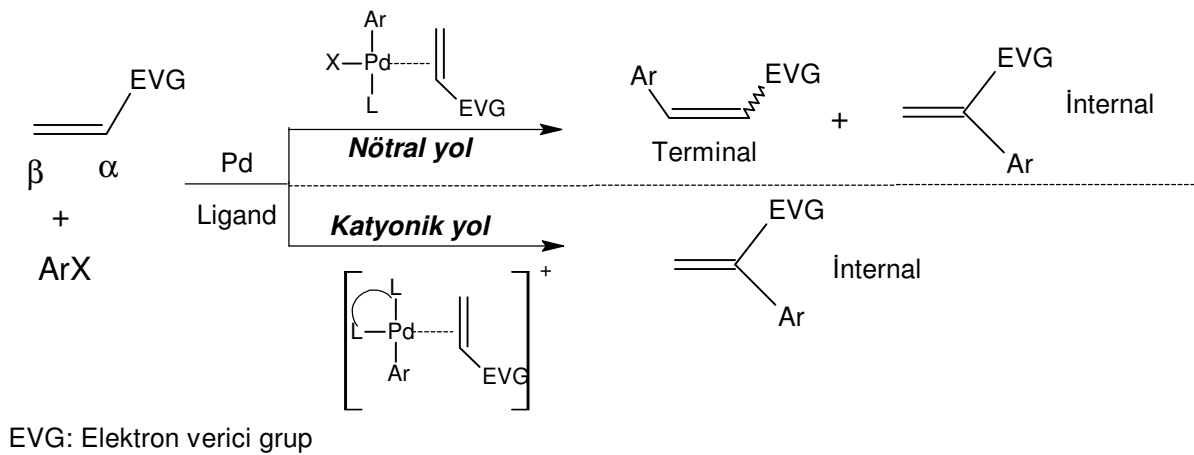


Şekil 2.5 LTD₄ Antagonistlerin yeni bir sınıfının sentezinde Heck kimyasının uygulanması.

Aril klorürlerin maliyeti ve elde edilebilirliği Heck kimyası için en kullanılır katılma partneri olmalarına sebeptir. Aril klorürler en yavaş başlatıcılardır, çünkü yüksek bir C-Cl bağ ayrılma enerjisine sahiptirler. Bu sebeple etkili katalizörler yüksek sıcaklıkla beraber yüksek bazik ve havaya hassas fosfinleri oksidatif katılmayı tetikleyici olarak gerektirir. Son zamanlarda havaya dayanıklı tri-*t*-bütilfosfonyum tetrafloroboratın kullanımının geliştirilmesi, yavaş aril klorürlerin Heck proseslerindeki uygulanışını kolaylaştırmıştır. Bu fosfin başlatıcıları ile aktif ligand, reaksiyon ortamına salıverilir. Ayrıca, elektron çekici gruplar oksidatif katılmayı zorlayıp, elektron verici gruplar bunu kolaylaştırır. Bu sebeple arenin substitusyonu önemli bir rol oynamaktadır. Diazonyum tuzları, iyodürler, triflatlar ve elektronca eksik bromürler genellikle oksidatif katılma için ligand gerektirmezler, fakat reaksiyon sırasında diaril oluşumu ve protonoliziz için daha isteklidirler (Nilsson, 2003).

2.3.2 Katılma Prosesi ve π -Kompleks Oluşumu

Bu proses oksidatif katılma basamağı ile birlikte oran belirleyici bir adımdır. Bu katılma prosesi (syn- katılma: karbopaladasyon) pirokiral olefinler varlığında regio- ve stereokimyasal sonuçlar vermesinden dolayı, katalitik çevrimin en önemli adımıdır. Alkendeki sterik etkiler reaksiyonun reaktivitesi ve seçiciliğinde önemlidir. Kural olarak, alkenlerin substitusyonu arttıkça bu proses zorlaşır. Elektronca zengin olefinlerin regioseçiciliği sterik ve elektronik etkilere bağlıdır. Bu basamağı iki yol ilerletir; nötral ve katyonik yol. Her iki yolda da ilk oluşan Pd(II)-olefin türünün üzerindeki formal yüke göre isimlendirilir, bunlar farklı π kompleksleri içerir ve farklı ürünler oluşturur (Şekil 2.6).



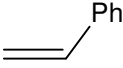
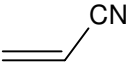
Şekil 2.6 Nötral ve katyonik π kompleksleri yollarından ilerleyen Heck reaksiyonları.

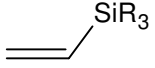
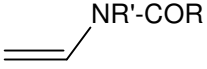
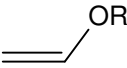
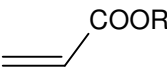
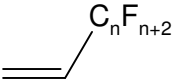
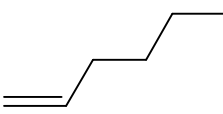
Eğer hiçbir planlama yapılmadıysa bu iki yolun eş zamanlı ilerlemesi olasıdır ve bu ürünler karışımının oluşumuna sebep olur. Katyonik yol 1900'li yılların başlarında Cabri (1991) ve Hayashi (1991) tarafından önerilmiş ve ariltriflatların iki dişli ligandlarla kullanımıyla ilerletilmiştir.

Eğer başka kuvvetli bir bağlanma yoksa ama negatif yüklü ligandlar varsa, özellikle formal yükünü katyonik yapan polar çözücülerde, zayıfça koordine triflat anyonu ayrılır. Alternatif olarak gümüş ya da talyum tuzları, halojenürü Pd- π kompleksinden çekmek üzere kullanılarak katyonik yolla ilerletir. Son zamanlarda halojenürün ayrılmasını sağlamak üzere metallerin yerine yüksek polar çözücülerin kullanımını veren prosesler rapor edilmiştir. Arildiazonyum tetrafluoroborat tuzlarının kullanımı katyonik yolu teşvik eder.

Katyonik paladyum türleri sterik etkilerin fazlalığında elektronik gereklilikleri tercih eder. Elektronik etki, aril-Pd σ bağının polarizasyonuna bağlıdır ve katyonik yüklü paladyum daha negatif yüklü vinilik karbona göç etmeyi ister. Katılma aşamasında aril kısım daha büyük bir parça gibi davranır ve sonuç olarak nötral yol sterik sebeplerden dolayı uçtaki ürünleri verir. Elektronik etkiler mezomerik elektron verici gruplarla (+M) substitue olefinleri iç arilasyon yönünde ilerletirken, sterik faktörler çoğunlukla uç arilasyon lehine ilerletir. Olefin elektron çekici mezomerik gruplar (-M) taşıyorsa hem sterik hem de elektronik faktörler uç substitusyonu tercih eder. Mezomerik etkiler, indüktif etkilerden daha önemlidir. Bazı örnekler Çizelge 2.1'de verilmiştir (Nilsson, 2003).

Çizelge 2.1 Bazı olefinlerin arilasyonunun regiokimyası.

No	Mono-fonksiyonel olefin	İndüktif Etki	Mezomerik Etki	Regioizomerik Nötral şartlar	Ürünler Katyonik şartlar
1		≈ 0	-M	Terminal arilasyon baskın	Karışım
2		-I	-M	Özel terminal arilleme	Özel terminal arilleme

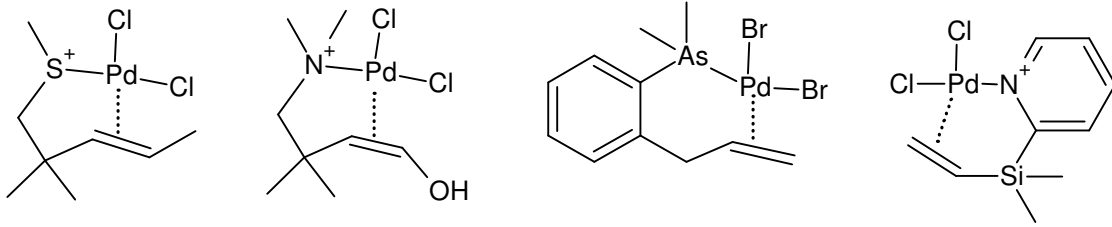
3		+I	0	Silikonun arilasyonu ve ayrılması	Özel terminal arilleme
4		-I	+M	Karışım	Özel terminal arilleme
5		-I	+M	Karışım	Özel terminal arilleme
6		-I	-M	Özel terminal arilleme	Özel terminal arilleme
7		-I	0	Özel terminal arilleme	Özel terminal arilleme
8		-I	0	Terminal arilasyon baskın	İç arilasyon baskın

Enol eterler elektronca zengin, heteroatom substitue olefinlerdir ve Heck kimyasında stiren ya da elektronca fakir akrilat tipi kendi sınıflarındaki moleküllere göre daha az ilgili substratlardır. Bu durumda sterik ve elektronik faktörler ters yönde etki ederek ürün karışımı oluşuma sebep olur. Eğer bu problemin üstesinden gelinebilirse enol eterler kullanışlı olabilir. Cabri ve çalışma arkadaşları (1990), enol eterlerin Heck arilasyonunda katyonik şartların seçilmiş iç arillenme ürünlerinin oluşumunu kolaylaştırdığını rapor etmiştir. Andersson ve

Hallberg (1988), aril triflatlar ya da aroil klorürleri arilasyon maddeleri şeklinde kullanarak preparatif olarak kullanışlı ve zayıfça regioseçici uç β -arillemeyi yayınlamışlardır. Bu β -seçicilik daha sonraları amino fonksiyonalize enol eterlerin geliştirilmesiyle ilerletilmiştir (Nilsson, 2003).

2.3.2.1 Çelatleşme Kontrollü Katılma

‘Chelate’ kelimesi yunanca chele kelimesinden türemiş olup pençe anlamına gelmektedir. Kimyasal olarak çelatleşme bir ligandın bir metale en az iki yerden bağlanması anlamına gelmektedir (Şekil 2.7). Literatürde Pd(II) atomunun iki dişli durumda kendiliğinden koordine olduğu olefin/heteroatom içeren bileşiklerin X-ray yapılarının çeşitli örnekleri vardır.



Şekil 2.7 Substrat'ın (π , σ) paladyumla çelatleşmesinin örnekleri.

Heck reaksiyonlarında katılma aşaması çelatleşmiş halkanın kararlılığı ve büyüklüğüne bağlıdır. Paladyum ve heteroatom arasındaki bağlanma orta kuvvette ama paladyum atomunu olefinde tutacak kadar kuvvetli, katılmadan sonra paladyumu serbest bırakacak ve sonraki β -ayırılma için yeteri kadar zayıf kuvvette olmalıdır.

Trogler ve Seligson (1991) tarafından araştırılan aminlerin Pd(II) ile denge oluşum sabiti hem sterik etkilerin hem de hibridizasyonun önemini göstermektedir. Aminler fosfinlere göre avantajlıdır, çünkü Heck şartlarında oksidasyona duyarlı değildirler. Oksijen daha elektronegatif ve çoğu durumda zayıfça paladyuma koordine olur.

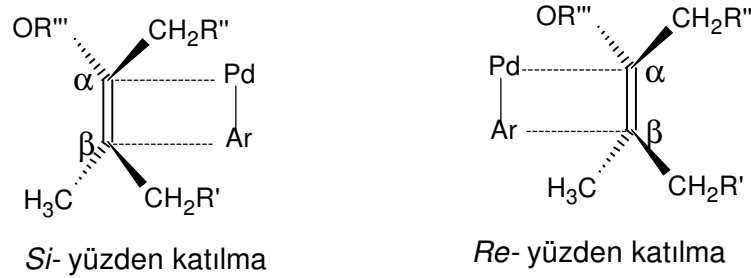
Heck kimyasında substrat çelatleşmesi bazı sonuçları ortaya koymuştur. Bunlar;

- Substratın iki koordinasyon konumunda takılması, bir π bağlı olefin ve ek olarak yardımcı bir σ bağı, π kompleks oluşumunu kolaylaştırır ve böylece reaksiyon verimini artırır, katılma aşamasının oran belirleyici adım olmasını sağlar.
- Çelatleşmeyle beraber nötral yolun izlenmesi elektronik etkileri hafifletir ve bu şekilde regiokimyanın kontrolü sağlanmış olur.

- Eğer yardımcı σ bağı kiralse, pirokiral bir çifte bağ paladyuma asimetrik olarak yaklaşabilir.
- Sterik kontrollü kalması istenen katılmalar, σ koordinasyonu ile kolaylaştırılabilir.
- β eliminasyonundan sonra, çifte bağ göçleri, tekrar Pd-hidrür türlerinin katılmasının önüne geçilerek en aza indirgenebilir (Nilsson, 2003).

2.3.2.2 Asimetrik Katılma

Eğer kullanılan olefin pirokiralise asimetrik katılma gerçekleştirmek mümkündür, bu sistemi olefinin tercih edilen tarafından katılacak şekilde dizayn etmek anlamına gelir (Şekil 2.8).



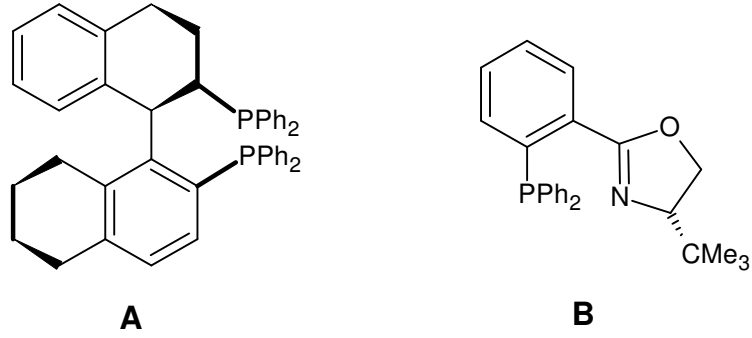
Şekil 2.8 Bir enol eterin β -pozisyonundaki arilasyonunun modeli.

Katılmadan sonra β -eliminasyonunun sağlanması çifte bağı kendi yerinden uzağa iter ve yeni bir kiral merkez oluşabilir.

2.3.2.3 Ligand Kontrolü

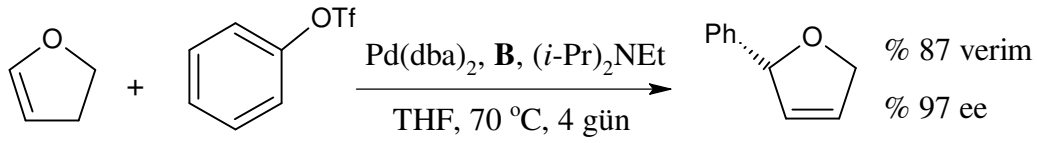
Kiral, tek enantiyomerli, iki dişli bir ligand ve katyonik şartlar kullanılarak asimetrik transfer daha başarılı bir şekilde gerçekleştirilir. Molekül içi asimetrik Heck reaksiyonları, nötral şartlar altında, bir ve iki dişli ligandlarla gerçekleştirilmiştir. Katyonik şartlarla, iki dişli ligandın her iki koordinasyon yönünden de paladyuma katılmasının ve daha iyi bir Pd-olefin etkileşiminin sağlandığına inanılmaktadır.

Daha sıkı bir kompleksleşme sebebiyle diastereomerik geçiş durumlarında *Re*- ve *Si*- yüzlerine katılmada daha geniş enerji farklılıklarıyla beraber sonuç olarak daha iyi bir stereo-farklandırma beklenir. Asimetrik Heck reaksiyonlarında pek çok ligand kullanılmaktadır, en sık kullanılan ikisi P,P-iki dişli; Noyori (1980) tarafından geliştirilmiş aksiyal kiral **A** [R-BINAP; 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil] ve Pfaltz (1995, 1996) tarafından geliştirilmiş kiral N,P-iki dişli fosfinoksazolin **B**'dir.



Bu ligandlar kiral katalizörlü bazı transformasyonlarda çok faydalıdır. BINAP kullanılan enantioseçici Heck arilasyonları çoktur, fakat bu çalışmalardan molekül içi olanlar moleküller arası uygulamalara göre daha başarılıdır.

π -Alkil paladyum substitusyon reaksiyonlarında, Heck arilasyonları ve vinilasyonlarında yüksek enantioseçicilik sağlayan fosfinoksazolin **B**'nin kullanışlı olduğu görülmüştür (Şekil 2.9).

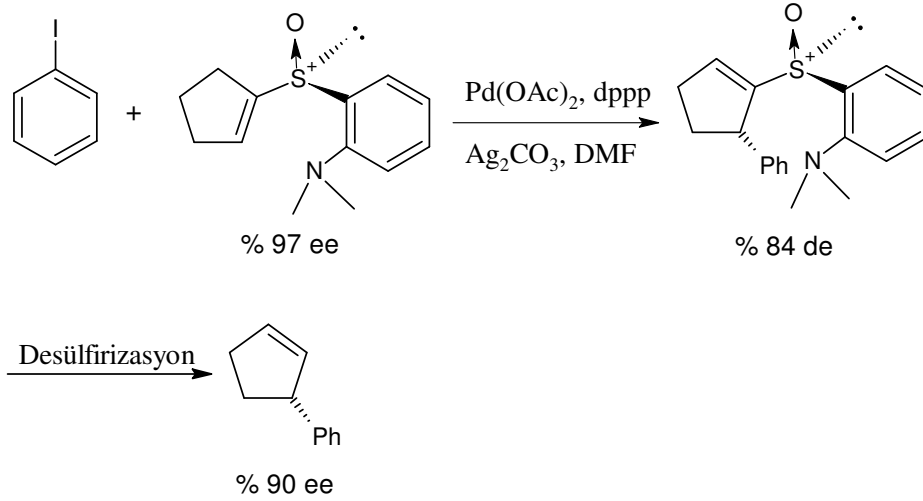


Şekil 2.9 Katyonik şartlarda asimetric Heck arilasyonu.

Ligand kontrollü asimetric Heck kimyası, katalitik miktarda kiral bir ligandın yeterli olduğu optikçe aktif olarak zenginleştirilmiş materyallerin kullanımında ekonomik olma özelliğine sahiptir (Nilsson, 2003).

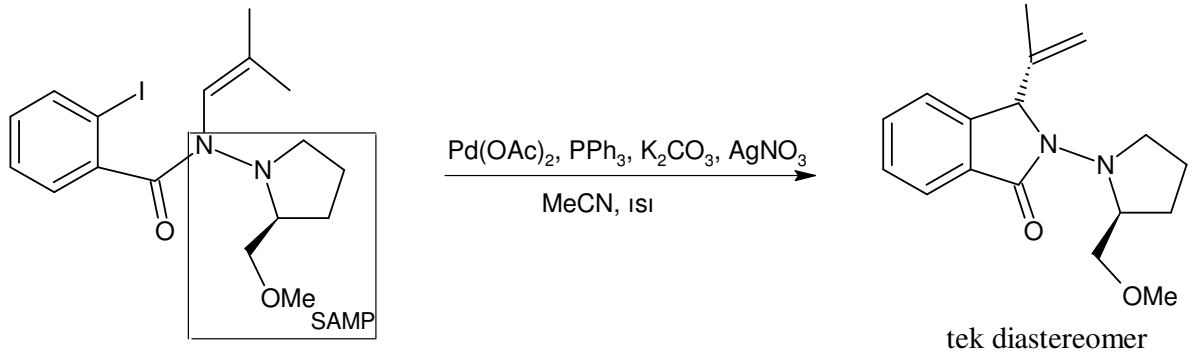
2.3.2.4 Çelasyon kontrolü

Pd- π kompleksi, olefinin diastereotopik yüzlerine çelatleştirici bir kiral yardımcı kullanarak asimetric katılabilir. Bunun bir örneği olan o-(*N,N*-dimetilamino)fenil-substitue vinil sulfoksitlerin arilasyonu Carretero ve çalışma arkadaşları (2001) tarafından yayınlanmıştır (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 Elektronca fakir olefinin çelatleşme kontrollü asimetrik Heck arılaması.

Kiral bir pirolidin yardımcı [SAMP; S-1-amino-2-(metoksimetil)pirolidin] molekül içi Heck kimyasında Grigg ve arkadaşları (1990) tarafından kullanılmıştır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11 Kiral bir pirolidin yardımcının molekül içi Heck kimyasında kullanılması.

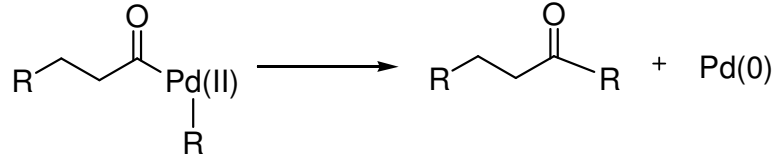
Kkiral pirolidin halkası, asimetrik sentezlerde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Çelatleşme metodu ucuz ve geri dönüşümlü, tek enantiomerli kiral yardımcılarının hazırlanabilmesini sağlar. Bununla beraber, bu bağlanma ve ayrılma prosedürleri yüksek verimli ve gerçekleştirilmesi kolay olmalıdır. Çelatleşme kontrolü, oksidatif katılma kompleksinin elektronca zengin ve fakir olefinlere, nötral ve katyonik şartlar altında, asimetrik katılması sağlanarak kullanılabilir (Nilsson, 2003).

2.3.3 Katalizörün Yeniden Oluşumu

Bir baz varlığında paladyum(II) kompleksinden HX ayrılması yoluyla Pd(0)L₂ özellikli kompleks yapı tekrar oluşturulur. Böylelikle, yeni oluşturulan aktif Pd(0) katalizörü başka bir R-X yapısını aktive ederek sonraki katalitik çevrimi başlatır (Şekil2.2).

2.3.4 İndirgen Eliminasyon

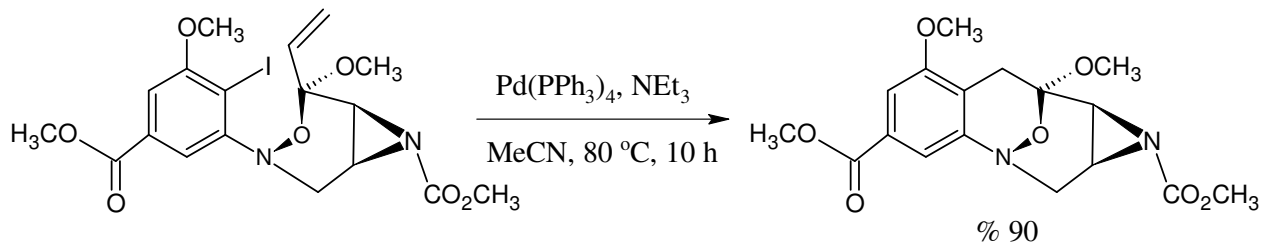
İndirgen eliminasyon, paladyum merkezli cis yapıdaki kompleksin iki ligandını kaybetmesi ve onların tekrar kendi aralarında birleşerek tek bir eliminasyon ürünü olarak bulunması halidir. Oksidatif katılmanın tersi gibidir. Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu aşağıda görülmektedir:



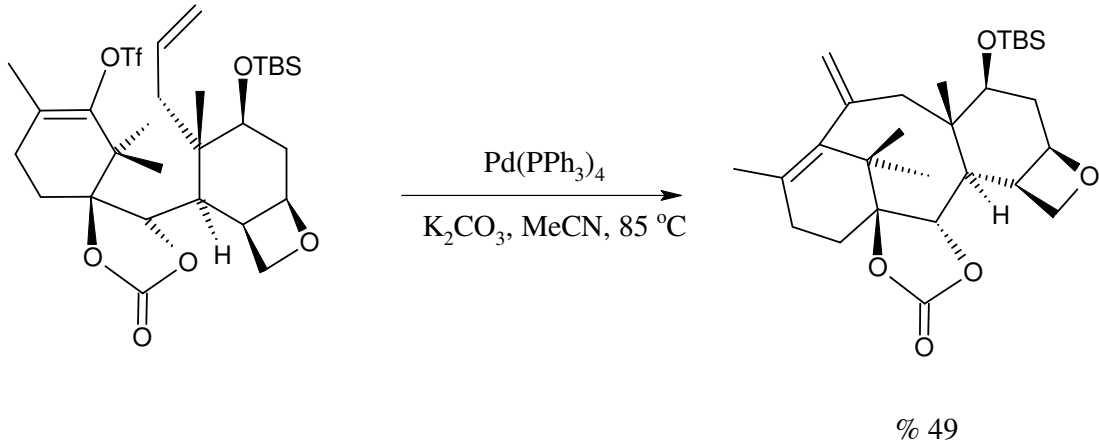
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligand cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans→cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans→cis izomerizasyonu ve C-C bağlanması dehidropaladasyonla karşılaştırıldığında daha hızlı yöntemler olduğu için, organometalik reaktiften bir β-hidrojeni R grubuna transfer edilebilir. İndirgen eliminasyon paladyumun pozitif yükünün azalmasına neden olur ve açığa çıkan Pd(0) katalitik döngüye tekrar girmeye hazırdır (Ozawa vd., 1980).

2.4 C-C Bağ Oluşumunda Heck Reaksiyonlarının Avantajları

- Paladyum metali hemen hemen tüm tip organik fonksiyonel gruplara toleranslıdır ve yüksek kimyasal seçiciliği multifonksiyonel ya da kompleks sistemlerde kullanımını kolaylaştırır (McClure ve Danishefsky, 1993).



- Molekül içi Heck reaksiyonları ortalama koşullar altında sterik engelli C-C bağları oluşturur (Danishefsky vd., 1996).



- Stereomerkezli kuaterner karbonlar oluşturur (Knowles, 2004).
- Özellikle molekül içi Heck reaksiyonları, polisiklik yapılar ve kuaterner karbon içeren yapıların sentezinde önemlidir.
- Reaksiyon sırasında kullanılan paladyumun fonksiyonel grup toleransı Heck reaksiyonlarının en hassas substratlarla kullanımına olanak sağlar.

2.5 Moleküller Arası ve Molekül İçi Heck Reaksiyonlarının Önemli Farklılıkları

- Moleküller arası Heck reaksiyonlarında, sadece mono- ve disubstitue olefinler kullanılabilirken, molekül içi reaksiyonlarda tri- ve tetrasubstitue olefinler kullanılabilir.
- Molekül içi Heck reaksiyonu genellikle moleküller arası reaksiyona göre daha hızlıdır.
- Elektronik olarak nötral olefinlerde, moleküller arası Heck reaksiyonu sırasında, olefin katılmasının regiokontrolü güçtür. Bununla beraber, tek moleküllü proste sterik etkileşimler önem kazanır ve oldukça regioseçici katılmaları verir.
- Asimetrik moleküller arası Heck reaksiyonlarının örnekleri çok azdır. Son zamanlarda molekül içi asimetrik Heck reaksiyonlarının örneği artmış ve çeşitli substratlarla uygulanmıştır.
- Vinil ya da aril halojenür içeren olefinlerin molekül içi Heck reaksiyonları özellikle doğal ürünlerin sentezinde kullanılmaktadır. Molekül içi Heck bağlanmaları karşılık gelecek moleküller arası Heck bağlanmalarına göre daha yüksek reaktiviteye sahiptir. Bunun sebebi, geçiş π kompleksinin daha kolay oluşumu olabilir. Buna göre, reaksiyon zamanı daha kısadır (Knowles, 2004).

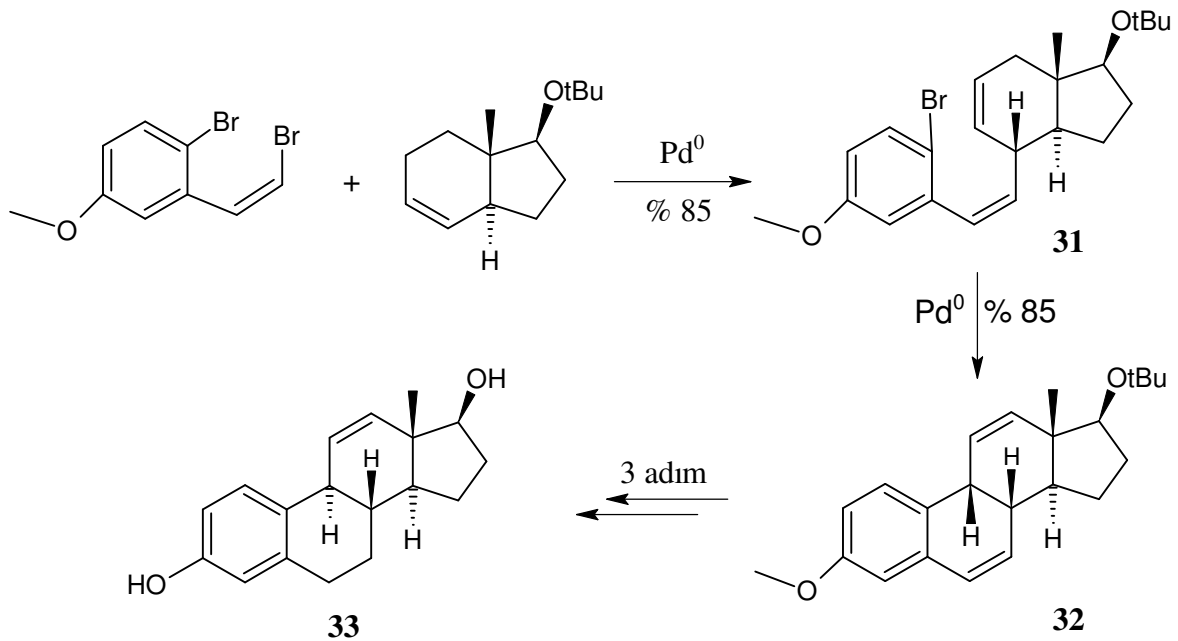
3. GEÇİŞ METALLERİYLE KATALİZE DOMİNO REAKSİYONLARI

3.1 Giriş

Geçiş metalleri kullanılarak katalize edilmiş reaksiyonlar sentetik organik kimyada büyük önem taşımaktadır. Özellikle paladyum katalizörlü domino reaksiyonlarının Heck reaksiyonlarında kullanımı yeni sentezlere yol açmıştır.

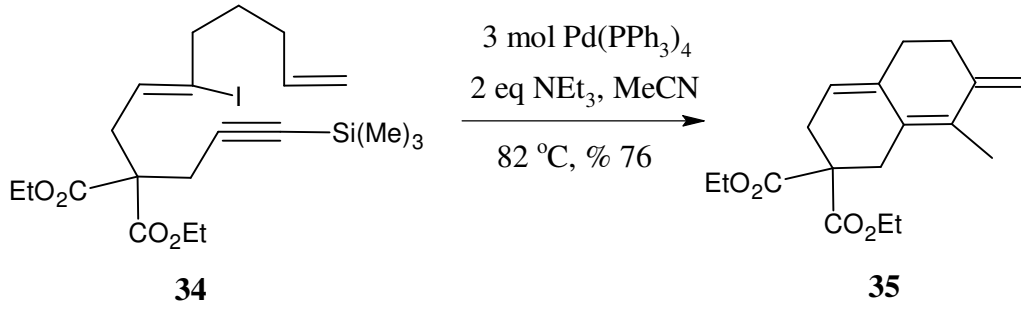
Paladyum, pek çok fonksiyonel grupla uyumlu olmasından dolayı avantajlı bir metal ve domino reaksiyonları için ideal bir katalizördür. Bu tip tüm proseslerde olduğu gibi burada da fonksiyonel grupların reaktivitelerinin farklı basamaklarda ayarlanması gereklidir. Bunun önemli bir örneği olan estradiolün sentezi, Tietze ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Araştırmacılar substitue anisol ve inden türevinden başlayarak iki Heck reaksiyonu kullanmışlardır. Reaksiyon sadece vinil bromürlü ortamda gerçekleşmiştir. İkinci Heck reaksiyonunda **31** → **32**'e dönüştürülmüş ve buradan da üç basamakta tek enantiyomer **33** sentezlenmiştir (Şekil 3.1).

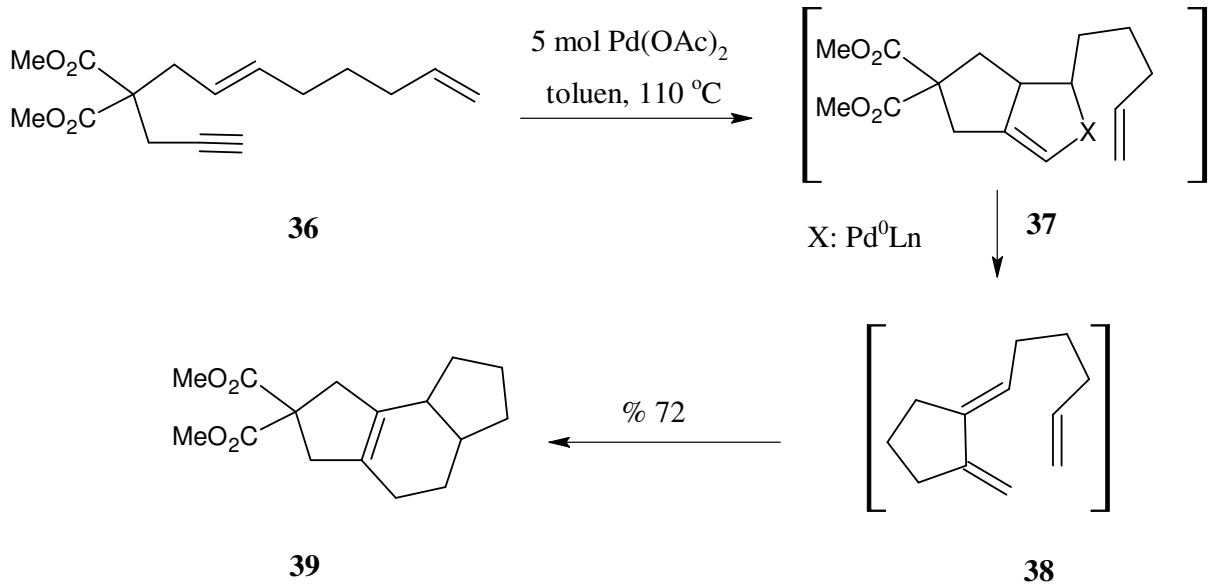


Şekil 3.1 Enantiyosaf estradiolün sentezi.

Başarılı Heck reaksiyonlarına örnek, siklik olmayan **34** bileşiğinden bisiklik bileşik **35**'in sentezidir.



Paladyum katalize domino reaksiyonlarının bir üretken yanı ise enin ve allenlerin sikloizomerizasyonudur. Bunun bir örneği, paladyum(II) asetat varlığında dieninlerin dönüşümüdür (**36**→**39**). Son basamak ara ürünün (**38**) Diels-Alder reaksiyonudur (Tietze vd., 2006), (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Polisiklik bileşiklerin sentezi.

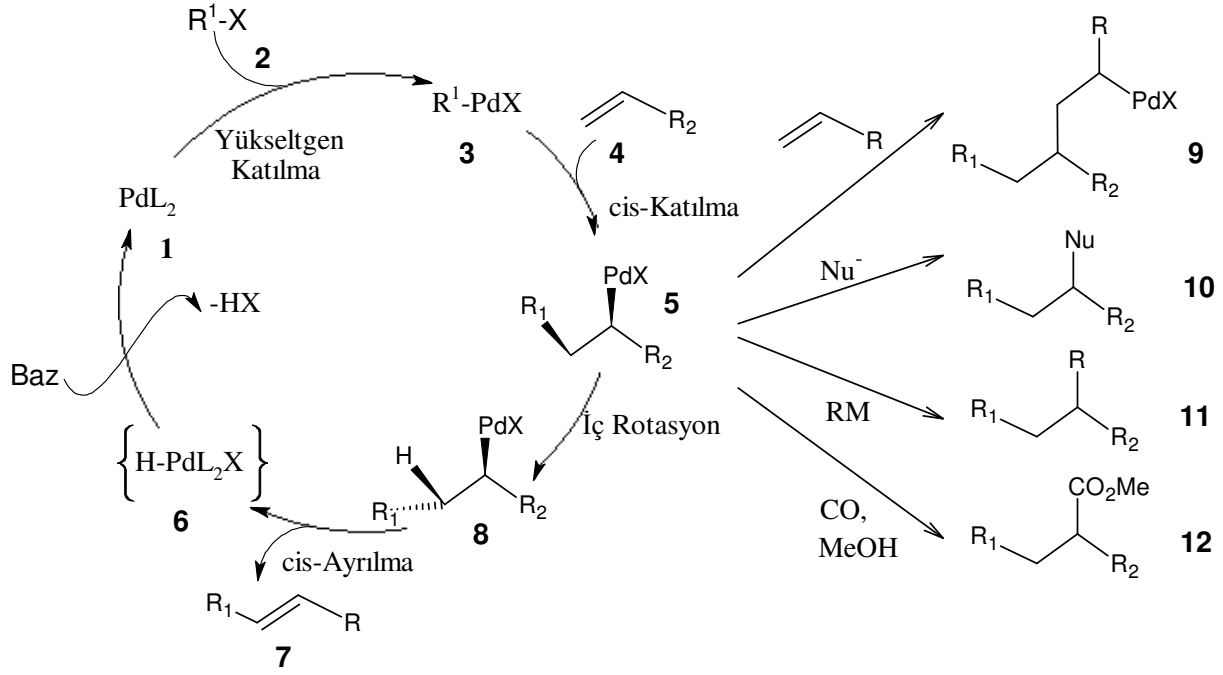
3.2 Domino-Heck Reaksiyonları

Paladyum katalizörlü çapraz-katılma reaksiyonları, siklokatılmalar ve elektrolitik değişimler kompleks moleküler iskeletlerin yapılandırılmasında tek-kap yöntemiyle gerçekleştirilebilir. Alkenil halojenürlerin alkenlerle moleküller arası Heck reaksiyonları, 1,3-bütadienlerin Diels-Alder reaksiyonuna gitmesine sebep olur. Eğer farklı bir alkenle siklokatılma isteniyorsa alkenin hem katılma partneri hemde dienofil gibi davranabildiği bir domino reaksiyonundan kaçınmak için özel önlemler alınmak zorundadır. Bu reaksiyon şartlarının dikkatlice ayarlanmasını, zayıf dienofil olup Heck reaksiyonlarında oldukça reaktif olan bisiklopropiliden ya da allenlerin kullanılmasını içerebilir. Diğer domino değişimi, molekül içi çapraz katılma ardından moleküller arası ya da içi [4+2] siklokatılmasını içerir. Bu prosedürler tipik olarak tam bir kemoseçicilik ve iki ya da hatta üç yeni halkanın oluşumu ile sonuçlanır.

Heck reaksiyonlarıyla ilgili çalışmaların artmasıyla beraber bu reaksiyonun birden fazla yeni C-C bağı oluşturabileceği ve böylece domino reaksiyonları gibi çapraz bağlanmalara uygulanabileceği anlaşılmıştır. Paladyum katalizörlü proseslerle Heck tipi reaksiyonlar ya da Heck tipi katılmalar devam ettirilebilir. Bu tür ardışık reaksiyonlarda başlangıç noktası σ -(β -alkenil)- ya da σ -(β -aril)alkilpaladyum halojenür kompleksidir ki (5) bu kompleks halojenürün (2) katalitik olarak aktif 14-elektron paladyum(0) kompleksine (1) alkenin syn-karbopaladasyonu (4) ile oksidatif katılmasıyla oluşur.

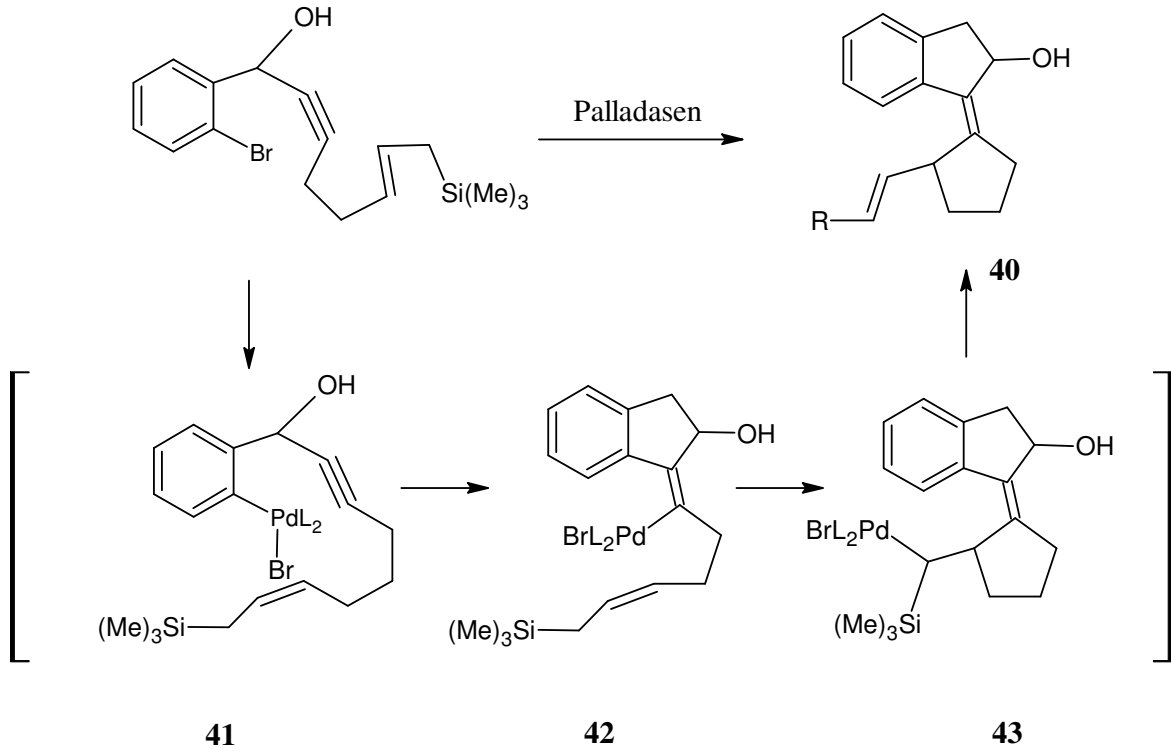
Standart Heck reaksiyonu, iç rotasyon ve bunu izleyen syn- β -dehidropaladasyonla ilerlerken, eğer β -hidrür eliminasyonu önlenir ya da yavaşlatılırsa ek reaksiyonlar oluşur. Daha sonraki prosesler 9 tipi araürünleri veren alkenlerin karbopaladasyonu olabilir. Nükleofillerin eklendiği reaksiyonlar 'indirgen Heck reaksiyonları' olarak adlandırılabilir ve burada hidrür nükleofil gibidir (10).

Organometaliklerle çapraz katılmalar (11) ya da karbonilatif katılmalar (12) izlenilen farklı prosesler olabilir (von Zezschwitz ve Meijere, 2006), (Şekil 3.3).

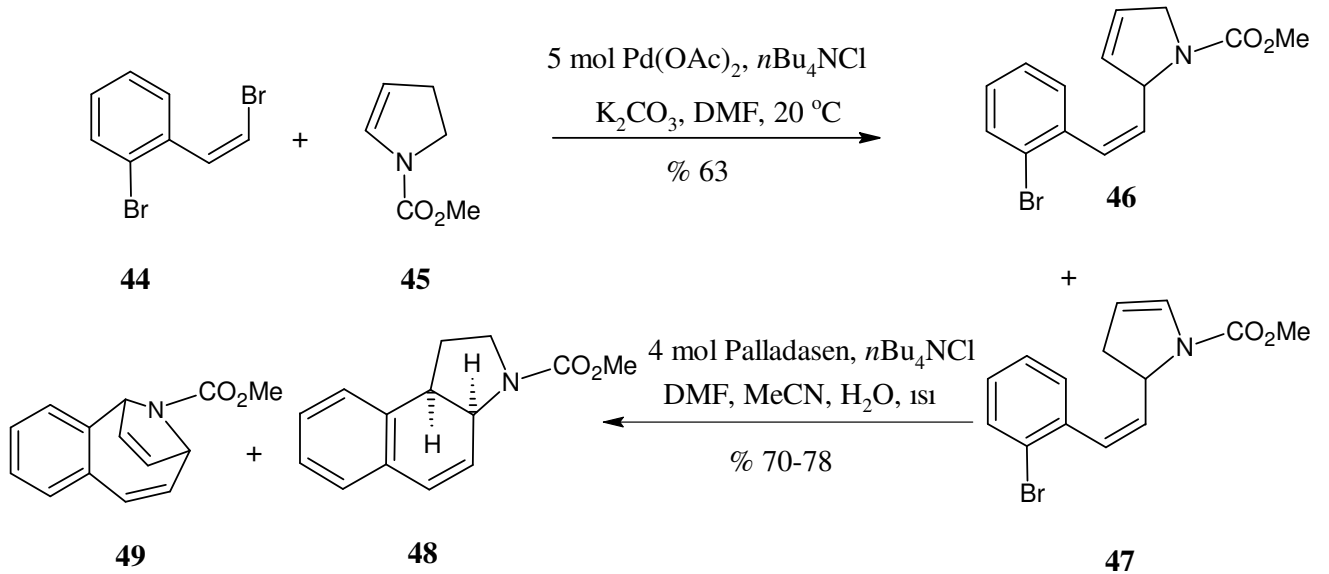


Şekil 3.3 Heck reaksiyon mekanizması ve mümkün ardışık değişimler.

Kalabalık gruplu tetrasubstitue alkenler UV ışık altında önemli özellikler gösterirler. Bu bileşikler optik data depolanmasında organik başlatıcılar olarak kullanılmaktadır. Çift Heck prosesi ile bu tip bileşikler yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar sırasında aril bromürler kullanarak çifte bağın konfigürasyonunda tam bir kontrol sağlanmıştır. Reaksiyonlarda substrat olarak üçlü bağ içeren moleküller ve allilsilan kullanılmıştır. Burada paladyum türleri **41**, **42** ve **43** ara ürünler olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, α , α' -hidrojenli alkenlerin Heck reaksiyonlarında görülen çifte bağ izomerleri oluşumunun önüne allilsilanlar kullanılarak geçilebilir. Bu durumlarda ara paladyum kompleksindeki, paladyumhidrür ayrılması oldukça regioseçicidir. Yüksek basınçlı civa lambasıyla ışınlığında (E)-**41**'in 1:1 oranında (Z)- ve (E)- izomerlerini verdiği görülür.



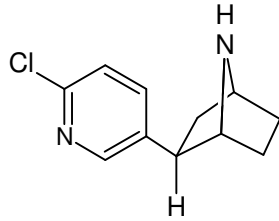
Domino-Heck yaklaşımı yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezlenmesinde de kullanılabilir. (**48** ve **49** gibi). Bununla birlikte **44** ve siklik enamid **45**'in paladyum katalizörlü reaksiyonu, 1.2:1 oranında **46** ve **47** karışımını verir. Sentez domino prosesinin paladyum(II) asetat ve palladesen uygulanmasıyla da gerçekleştirilebilir (Şekil 3.4), (Tietze vd., 2006).



Şekil 3.4 Çift-Heck reaksiyonu ile heterohalkalı bileşiklerin sentezi.

4. EPİBATİDİN ve ÖNEMİ

Ekvator yağmur ormanlarında küçük, renkli ve zararsız görünen *Epipedobates Tricolor* isimli bir amphibian kurbağası yaşamaktadır. Bu kurbağaların derisinden elde edilen maddenin toksiditesi yüzyıllardır bilinmektedir. Batı Kolombiya'nın Pasifik kıyılarındaki iki Hint kabilesi bu toksini, hazırladıkları okları kurbağaların sırtına sürterek kullanmışlar ve daha fazla zehir üretebilmeleri için tekrar doğaya salıvermişlerdir. Bu zehir bilinen en öldürücü doğal toksinlerden olan lipofilik alkaloidleri içermektedir. Kurbağa ilk olarak 1974 yılında bilim dünyasında kendisinden söz ettirmeye başlamıştır. Daha sonraları Dr. John Daly, bu kurbağadan izole edilen alkaloidi, MS spektrumundan esinlenerek 'alkaloid 208/210' olarak adlandırmış ve bu yeni molekülün güçlü bir analjezik olduğunu göstermiştir (Spande vd., 1992). Güney Afrika'ya yapılan sık gezilerin ardından, yapısal analizi yapabilmek için çok az miktarda bileşik elde edilebilmiştir. Bazı politik ve bilimsel sebeplerden dolayı, yaklaşık 750 µg bileşik yıllarca saklanmış ancak 1990'lı yılların başlarında NMR spektroskopisindeki gelişmelerle beraber alkaloid 208/210'un yapısı aydınlatılmış ve epibatidin olarak yeniden adlandırılmıştır; {1R,2R,4S-ekzo-2-(6-kloro-3-piridil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan} (Spande vd., 1992; Dowd, 2006).



Epibatidin



Epipedobates Triolor

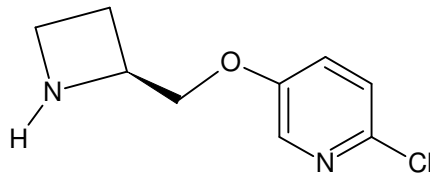
Epibatidin, etkin ama seçici olmayan nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) agonistidir. Yani reseptörlerle bağlanarak aktifliği arttıran bir ilaç olup ağrı kesici özelliği vardır.

Sinirsel nikotinik asetilkolin reseptörleri, beyinde geniş ölçüde yayılmış farklı alt birimlerdir. Her alt birimin özel işlev ya da davranışlara aracılık ettiği bilinmektedir. Epibatidin, klinik uygulamalarda oldukça zehirlidir. Ancak aktif türevlerinin sigara bağımlılığı, tourette sendromu, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, diskinezi (hareket bozukluğu), şizofreni, dikkat eksikliği gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. Epibatidinin biyolojik aktivitelerinin $\alpha 4\beta 2$ nAChRs aracılığıyla gerçekleşebileceği gözlenmiştir.

Bu bileşik klinik uygulamalarda zehirli olduğu için merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek daha az zehirli fakat aynı etkinliğe sahip türevlerinin sentezlenmesi, biyoorganikle ilgilenen bilim adamlarının ilgisini çekmiştir.

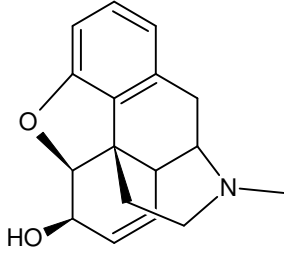
Epibatidin bileşiğinin morfinden ikiyüz kez daha kuvvetli bir analjezik olduğu kanıtlanmıştır (Badio ve Daly, 1994). Bu keşifle birlikte epibatidinin etki mekanizmasında uyuşturucu etkili olmadığı anlaşılmıştır. Çoğu kuvvetli ağrı kesicilerin sersemletici, uyku getirici, uyuşturucu etkisi vardır. Büyük ilaç firmaları daha iyi ağrı kesiciler yapmak üzere çalışmalar yapmaktadırlar. Daly, epibatidinin etkisinin naloksan tarafından bloke edilmediğini gösterdiğinde bu keşif daha iyi bir ağrı kesici ilaç için büyük heyecan uyandırmıştır (Dowd, 2006).

Illionis Abbott laboratuvarlarındaki kimyagerler epibatidinin alzheimer hastalığında kullanılan ilaçlara yapısal benzerliğini fark ettiklerinde bu konuda araştırmalar yapmaya başlamışlardır. Onlarca epibatidin benzeri molekül sentezlenmiş ve içlerinden ABT-594'ün istenilen özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. ABT-594'ün ağrıyı kestiği ve bunu sinir sistemine zarar vermeden yaptığı anlaşılmıştır. Uyuşturucu, bağımlılık yapıcı etkisi yoktur. Bir diğer avantajı, uyanıklılığı artırması ve solunum ve sinir sistemi üzerinde bilinen bir yan etkisinin olmamasıdır (Wilson, 2002).

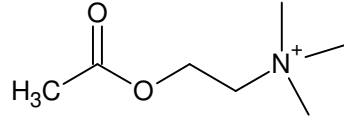


ABT-594

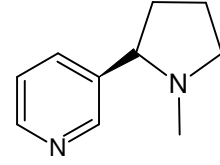
Epibatidinin yapısının aydınlatılmasından kısa bir süre sonra çeşitli çalışma grupları ve Daly'nin grubu nikotinik asetilkolin reseptörleri ile (nAChRs) etkileşimini incelemişlerdir (Qian vd., 1993; Dukat vd., 1994; Badio vd., 1997). S-(-)-Nikotin bu tür reseptörleri aktive eder. Epibatidin ise bu tür reseptörlere bağlanıp aktive ederken bunu çok düşük konsantrasyonlarda yapabilir (K_i : 0.043-0.055 Nm, yaklaşık 55 Pm). Daha sonraları epibatidinin etki mekanizmasının mesamil amin tarafından bloke edildiğinin bulunması nikotin ve analoglarının tekrar önem kazanmasına sebep olmuştur (Brioni vd., 1997, Nordberg vd., 1998).



Morfin



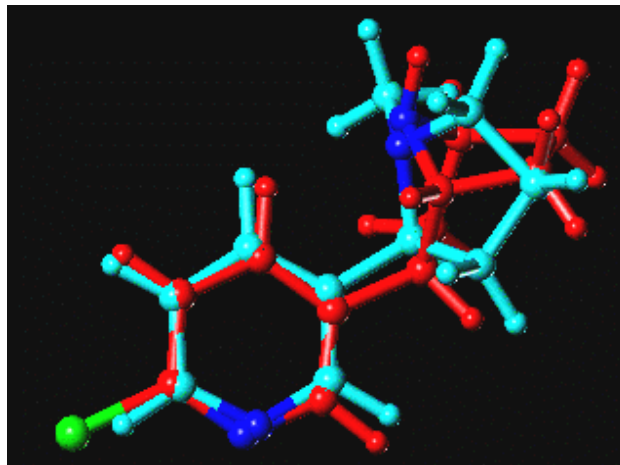
Asetilkolin



Nikotin

İlaç araştırmacıları epibatidinin reseptörlere yüksek ilgisine sebep olan yapısal ve kimyasal özelliklerini ortaya çıkarmak için uğraşmışlardır. Çoğu biyolojik aktif bileşik için bu kiralite ya da molekülün belirli uzaysal konfigürasyonuna bağlıdır. Örneğin; S-(-)-nikotin (Ki: 1-2 Nm), doğal olarak bulunan enantiomeri R-(-)-nikotin'den (Ki: 25 Nm) 20 kez daha fazla etkilidir. 1R,2R,4S-(-)-Epibatidin kurbağadan elde edilmiş doğal bir stereoizomerdir. Enantiyomeri sentezlenmiş ve reseptör ilgisi test edildiğinde aynı etkide oldukları saptanmıştır. Dukat ve çalışma arkadaşları moleküler modelleme çalışması ile epibatidinin stereospesifik olmayışını açıklamaya çalışmışlardır. Nikotin bileşiğinin izomerlerine bakıldığında uzayda farklı hacimler işgal ettikleri ortadadır. Oysa epibatidin enantiyomerleri aynı hacmi işgal eder.

Epibatidinin bağlanma etkileşmesini açıklamak üzere nikotin ve epibatidin moleküllerinin yapılarının karşılaştırılmasına gidilmiştir. Her iki bileşikte de altı üyeli piridin halkası ve bu halkaya bir ya da iki karbonla bağlı bir azot atomu vardır. Dukat ve çalışma arkadaşları moleküllerin minimize enerjili moleküler modellerini göstererek epibatidin ve nikotin uzaydaki ortak yapısal özelliklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 4.1), (Dukat vd., 1994).



Şekil 4.1 **Nikotin** ve **epibatidin** bileşiklerinin süperpozisyonu, N: mavi, Cl: yeşil.

Biyolojik aktif bileşiklerle çalışırken ilaç araştırmacılarının bir amacı da farmakofor belirlemektir. Farmakofor belirli bir reseptör için gerekli olan en uygun kimyasal ve yapısal moleküler özelliklerin düzenlenmiş durumudur.

Geçmişte çeşitli çalışma grupları nikotinik reseptörler için çeşitli bazı farmakoforlar önermişlerdir. Beers ve Reich, Barlow, Johnson ve Sheridan farklı zamanlarda nikotin için farmakoforlar göstermiştir (Beers ve Reich, 1970; Barlow ve Johnson, 1985; Sheridan vd., 1986). Bazı sadeleştirmelerle tüm modeller bir hidrojen bağı yapan atom (örneğin piridin azotu ya da karbonil oksijeni) ve bir pozitif yüklü merkez (örneğin protonlanmış azot) yaklaşık 4.8 Å'lık bir uzaklıkla ayrılmıştır. Bu uzaklık çoğunlukla 'azotlar arası uzaklık' olarak bilinir. Epibatidinin yüksek nikotinik agonist ilgisinin ortaya çıkmasıyla beraber Glennon ve grubu nikotinik farmakoforları tekrar değerlendirmiş ve en uygun 'azotlar arası uzaklık' olan 5.1-5.5 Å ile bir model yapmışlardır (Glennon vd., 1994). 1996'da Abbott Laboratuvarlarından bir çalışma grubu nikotinik agonist olan epibatidinle aynı güçte bir seri piridil eter bileşikleri sentezlemişlerdir. Nikotinik reseptörlerde en uygun etkileşim için azotlar arası uzaklığın 6.1 Å'dan daha yakın olabileceğini gösteren moleküler modelleme çalışmaları yapmışlardır (Abreo vd., 1996).

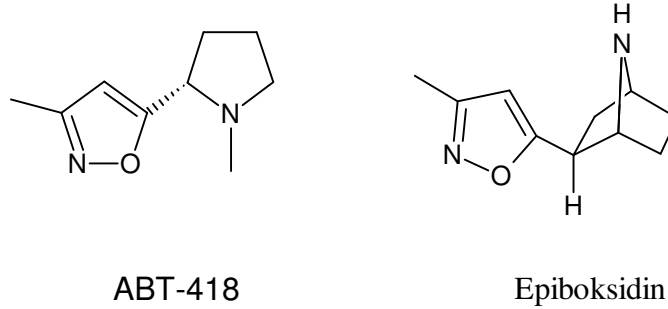
Nikotinik asetilkolin reseptörleri, ligand kaynaklı iyon kanallarıdır ve beş farklı temel alt üniteden oluşurlar; α , β , δ , ϕ ve γ . Ayrıca bu reseptörün birkaç farklı alt tipi de vardır. Her biri farklı alt ünitelerin bir karışımı olup farklı farmakolojik özellikler gösterir. Dr. Luetje's laboratuvarlarından bir çalışma grubunun son raporuna göre epibatidinin çeşitli nAChR'nin alt tipleri için ilgisi incelenmiş ve yayınlanmıştır. Sonuçlar tabloda görülmektedir:

Çizelge 4.1 Epibatidin'in nöronal nAChR alt tiplerine ilgisi.

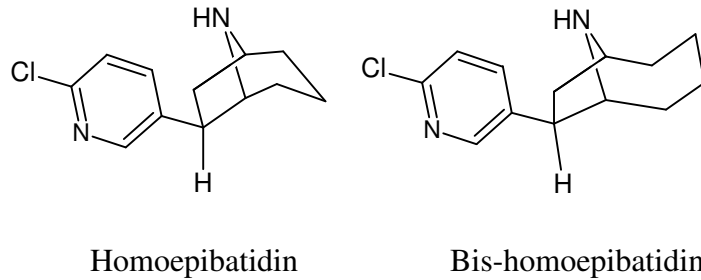
Reseptör İlgisi (pM)		
$\alpha 2\beta 2$	$\alpha 3\beta 2$	$\alpha 4\beta 2$
10.3	13.6	30.0
$\alpha 2\beta 4$	$\alpha 2\beta 4$	$\alpha 4\beta 4$
86.8	303	84.7

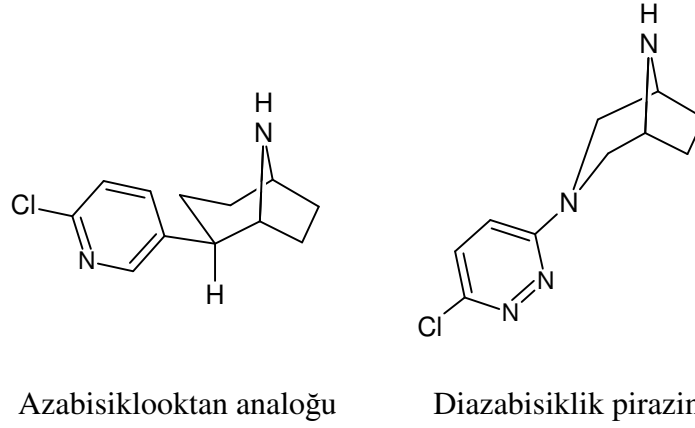
Görüldüğü üzere β alt üniteleri değiştirildiği zaman ilgide önemli bir fark gözlenmektedir ($\alpha\beta 2$, $\alpha\beta 4$ ile değiştirildiğinde yaklaşık otuz kat bir fark oluşur) (Parker vd., 1998).

Epibatidinin yüksek toksiditesi medikal bir ajan olarak kullanılmasını engellemiştir. Fakat, toksidite göstermeyebilecek yeni analogları sentezlenmektedir. Önemli bir epibatidin analogu epiboksidindir (Qian vd., 1993). Bu bileşik epibatidin ve ABT-418'in bir karışımıdır. ABT-418 bileşiği nikotin izosterik bir analogudur, analjezik ve çeşitli test sistemlerinde dikkate değer özelliklere sahiptir.



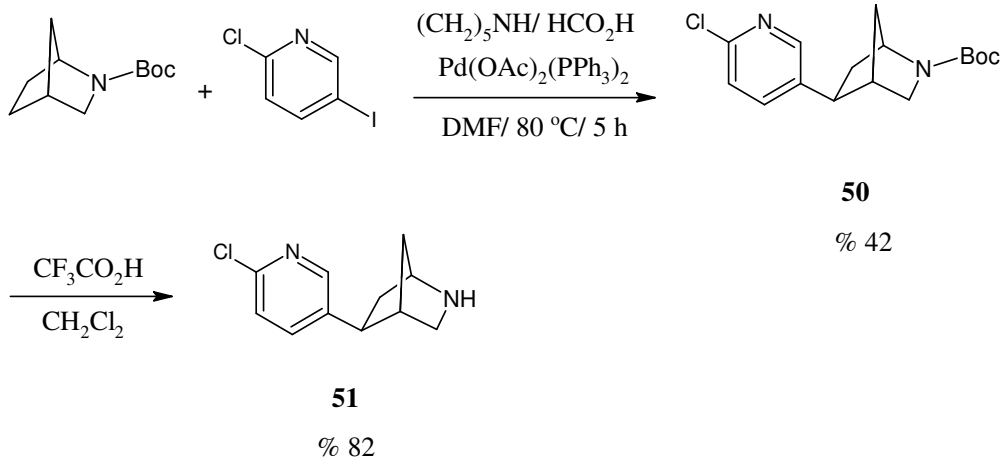
ABT-418 nikotindeki piridin halkasının metilizoksazol halkasıyla değiştirilmesiyle dizayn edilmiştir. Daly ve grubu izosterik değişimi epibatidine uygulamış, kloropiridin halkasını metilizoksazol halkasıyla değiştirerek epiboksidini sentezlemiştir. Epibatidin kadar güçlü olmasada epiboksidinin (K_i : 0.6 nM) nAChR ilgisi nikotin (K_i : 1.01 nM) ve ABT-418'den (K_i : 10 nM) daha fazladır. Ayrıca epiboksidin, epibatidinden yirmi kez daha az toksiktir. Epibatidinin çeşitli analogları, azabisikloheptan halkasının değiştirilmesiyle sentezlenmiş ve test edilmiştir. Örneğin homoepibatidin, bis-homoepibatidin ve azabisiklooktan analogları bunlara örnektir (Xu vd., 1996; Malpass vd., 1996; Zhang vd., 1997). İlginç bir şekilde homoepibatidin epibatidinle karşılaştırılacak derecede güçlü analjezik potansiyeldedir. Epibatine benzer yapısal özellikteki diazabisiklik pirazin ise yüksek K_i değerine sahiptir (Dukat vd., 1994; Dowd, 2006).





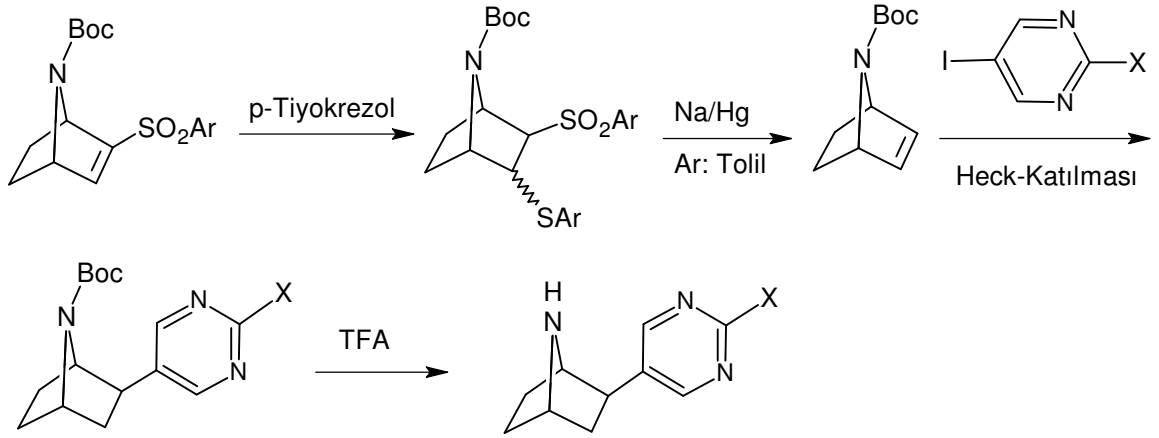
Çeşitli epibatidin analoglarının sentezinde hidroarilasyon metodolojisi önemlidir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimya gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır.

Hidroarilasyon koşullarında bileşik **50**'den **51** bileşiği tek bir stereospesifik izomer olarak elde edilir (Şekil 4.2). Bu yaklaşım kullanılarak halkada ve piridinde değişikliklere gidilmiş ve farmakolojik özelliklerini incelemek için pek çok bileşik sentezlenmiştir (Mitchell ve You, 2003).



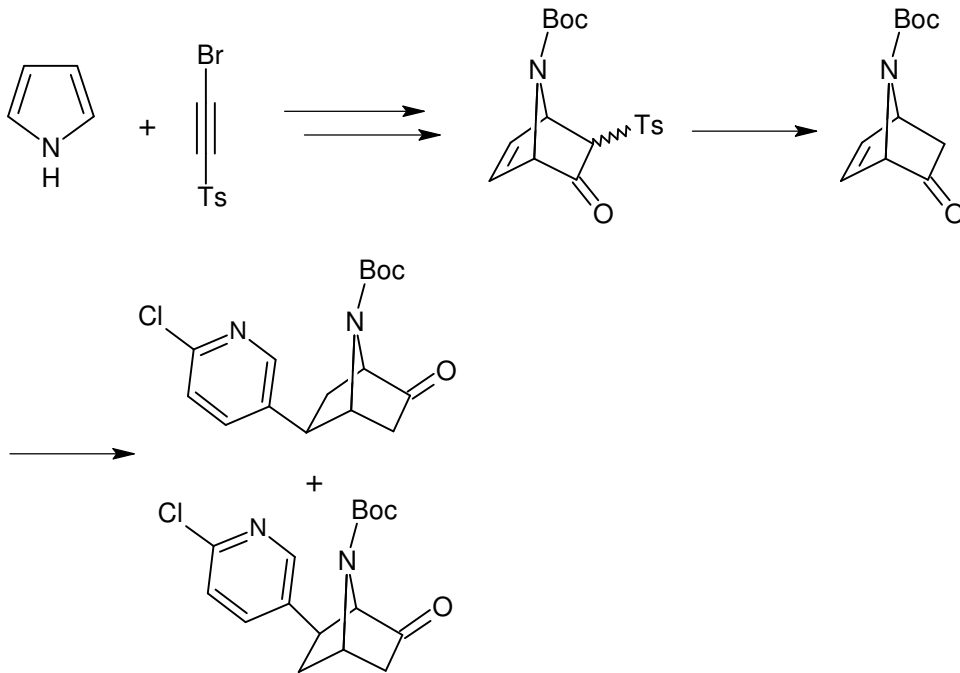
Şekil 4.2 Epibatidin analoglarının sentezi.

2003 Yılında yapılan bir çalışmada da epibatidin türevi moleküller sentezlenmiştir (Che vd., 2003).



Burada epibatidin iskeletinin sentezinde önce azotlu grup korunarak 7-azabisiklo[2.2.1]hepta-2,5-dien bileşiğinin sentezi için Diels-Alder yaklaşımı kullanılmış, daha sonra elde edilen bileşik, sentezin başlangıç maddesi olan bisiklo bileşiğine hidrojenlenmiştir.

Bir diğer epibatidin türevi sentezi ise aşağıda gösterildiği gibi gerçekleştirilmiştir:



Bu sentezde temel olarak indirgen Heck katılması kullanılmıştır. Şekildeki gibi, keton, pirol ve 2-bromoetininil p-tolil sülfon ile hazırlanmıştır. İndirgen Heck reaksiyonunda katalizör olarak, paladyum bileşikler kullanılmıştır (Wei vd., 2003).

2004 Yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada reseptör kaynağı olarak fare beyin dokusu ve klonlanmış reseptörler kullanılmıştır. Bu çalışmada epibatidin yapısının oluşturulması ve biyolojik aktivitesinin hangi yapısal özelliklere bağlı olduğunun anlaşılması için bazı yapısal değişiklikler uygulanmış ve bu değişikliklerden elde edilen sonuçlar incelenmiştir.

1. Stereokimyasındaki değişiklikler
2. N-H hidrojeninin diğer gruplarla yer değiştirmesi
3. 2'-Kloropiridinil halkasındaki değişiklikler
4. 2'-Kloropiridinil halkasının biyoizosterik halkalarla yer değiştirmesi

Sonuç olarak, (+)- ve (-)-epibatidin, benzer aktivite ve bağlanma ilgilerini göstermişlerdir. Epibatidin N-metil türevine dönüşümü, biyolojik aktivite üzerinde sadece küçük etkilere sahiptir. Oysa, epibatidin daha geniş gruplar ya da asetil içeren türevlere dönüşümü biyolojik aktivitede azalmaya yol açmıştır. 2'-Pozisyonundaki elektron verici grup ilgede geniş bir azalmaya sebep verir. Bunun yanında 3'-substituentlerin eklenmesi reseptörler için yüksek ilgiye sahip agonist ya da agonist-antagonist karışımı bileşiklere öncülük edebilmektedir.

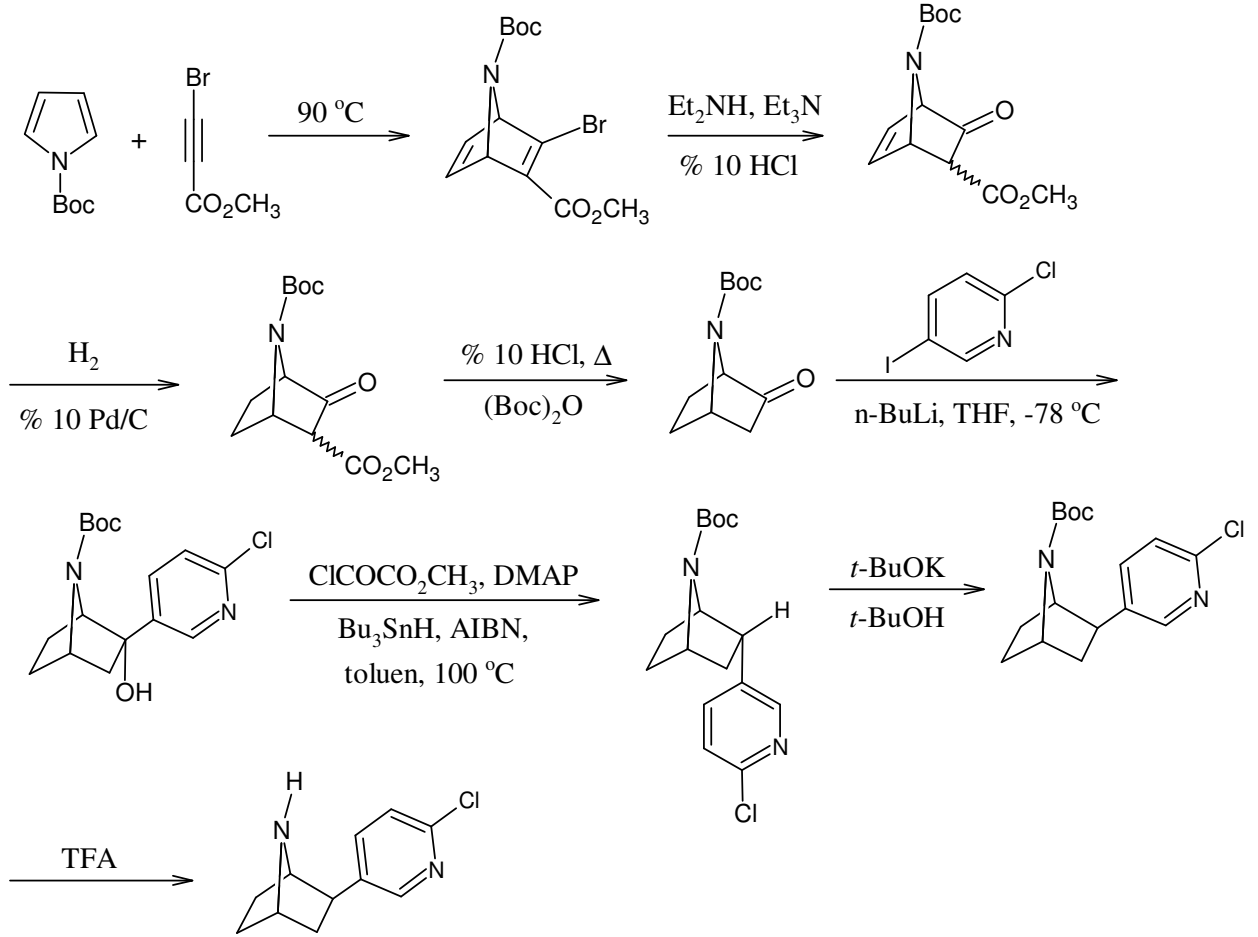
Genellikle epibatidindeki 2'-kloropiridin halkasının farklı halkalarla yer değiştirmesinden veya 7-azabisiklo[2.2.1]heptan halkasındaki değişimlerden sonuçlanan türevler epibatidine oranla reseptörler için daha düşük bir ilgi gösterir (Carroll, 2004).

Bu yeni alkaloidin total sentezinde azabisiklik sistemin oluşturulması için dört farklı metodolojiye dayanan çeşitli sentetik yaklaşımlar yayınlanmıştır:

1. N-Korunmuş pirolerin aktif dienofillerle [4+2] siklo katılma reaksiyonu.
2. 1,4-Aminosikloheksan türevlerinin molekül içi nükleofilik substitusyon halka kapanması.
3. Kararsız azometin yilitlerin ve substitue 6-kloro-3-vinilpiridin [3+2] siklo katılması.
4. Tropinon iskeletinin Favorskii düzenlenmesi ile halka küçültülmesi.

(±)-Epibatidin kısa ve etkili bir sentez yöntemini yayınlayan Zhang ve Trudell, metil 3-

bromopropinoatın pirol türevleriyle [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarını iyi verimlerle verdiğini bulmuştur ve 7-azabisiklo[2.2.1]heptan sistemini oluşturmak üzere bu yöntemi kullanmışlardır (Şekil 4.3), (Zhang ve Trudell, 1996).



Şekil 4.3 Epibatidinin kısa ve etkili bir total sentezi.

Araştırmacılar kurbağanın epibatidin bileşiğini biyokimyasal olarak ürettiğini düşünmüşlerdir. Fakat Daly *E. tricolor* kurbağalarının kafeste hiç epibatidin üretmediklerini bulmuştur (Daly, 1998). Ortak bir tahmin kurbağanın epibatidini direkt aldığı ya da üretimine neden olabilecek bir maddeyi doğal beslenmesinde otlardan ya da böceklerden elde ettiğidir. Bununla beraber, epibatidin ve nikotin yapısal benzerliği sebebiyle, bitki kökenli bir alkaloid ya da bir çiçek kaynağı olasılıklar içinde olabilir (Dowd, 2006).

Epibatidin molekülü ve tıpta kullanılabilirliği, yağmur ormanlarının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. *Epipedobates* kurbağaları ekvator bölgesine özgü bir türdür. Eğer çevreye

zarar verilseydi epibatidin ve sentetik analogları hiçbir zaman keşfedilemeyecekti. John Daly ve Charles Myers'ın ekvatora ilk gezisinin ardından bu kurbağaların yaşadığı iki ana bölgeden birisi muz yetiştiriciliği bahanesiyle yok edilmiştir. Fakat diğer bölgenin dokunulmadan kalması bilim adamlarının yaklaşık 1 mg'lık örneği toplamaları için yeterli olmuştur (Wilson, 2002; Day, 2005).

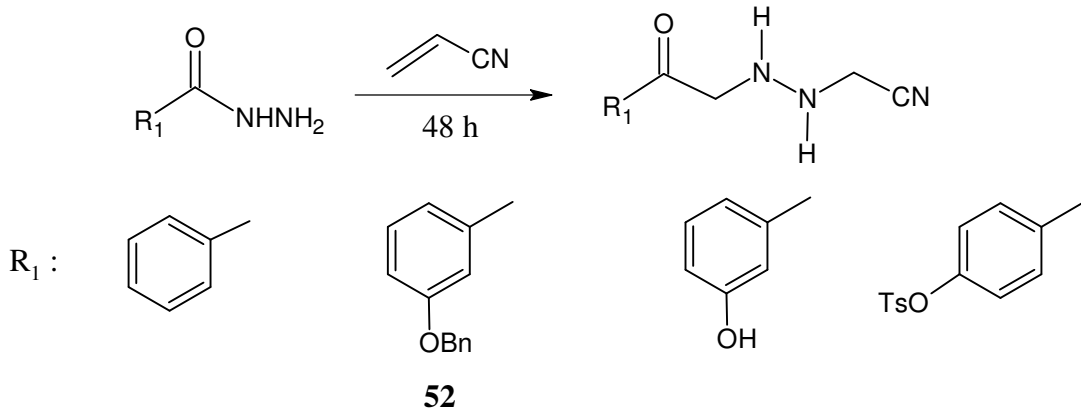
5. HİDRAZİD ve TÜREVLERİNİN ÖNEMİ

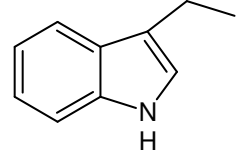
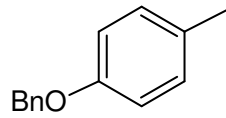
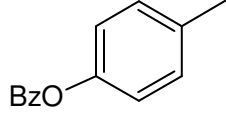
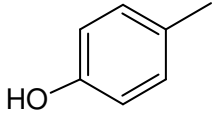
Hidrazid ve analoglarının tüberklostik, antibakteriyel, antifungal ve monoamin oksidaz inhibitör gibi çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Hidrazidler yapısal olarak iskelette iki azot atomu taşırlar, bu farmakofor gibi davranıp biyolojik aktivite taşıyabileceklerini gösterir (Khan vd., 2003).

2003 Yılında yapılan bir çalışmada çeşitli hidrazid-hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Tüm sentezlenen bileşiklerin *Mikobakterium tüberklosis H37 RV* bakterisine ve çeşitli bakteri ve mantara karşı etkinlikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin % 12-34 *M-tüberklosis H37 RV*'nin mikrobakteriyel gelişimini engellediği görülmüştür. Maksimal elektroşok ile (MES) antikonvulsant etkileri de gözlenmiştir (Küçükgülzel vd., 2003).

β -*N*-Siyanoetilaçilhidrazid türevleri ile ilgili bir çalışma 2002'de yayınlanmıştır. Sekiz yeni β -*N*-substitue açilhidrazid ve karşılık gelen türevleri sentezlenerek in-vitro β -glukuronidaz engellemesi incelenmiştir. Hemen hemen tüm bileşiklerin bu enzime karşı aktif olduğu bulunmuştur. Yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları göstermiştir ki özellikle **52** ve **53** no'lu maddelerdeki benziloksi grubu β -glukuronidaz engelleyici aktiviteyi sağlamaktadır.

β -Glukuronidaz bir enzim olup glukoronosil-O bağlarının ayrılmasını katalizler. Bu enzim vücutta çoğu organda; vücut sıvılarında, kan hücrelerinde, ciğerde, böbreklerde, kaslarda ve serumda bulunmaktadır. Kanseri, eklem iltihabı, hepatik hastalıklar ve AIDS gibi bazı hastalıklarda β -glukuronidaz'ın aktivitesinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalar hidrazid türevlerinin bu enzimi engelleyebildiğini göstermiştir (Khan vd., 2002).

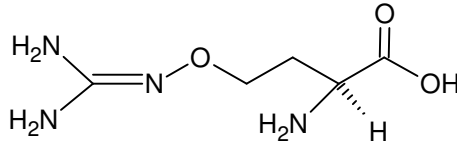




53

Bn: Benzil; Bz: Benzoil; Ts: Tosil

Miersch ve çalışma arkadaşları ise bir seri canavanin hidrazid türevleri hazırlamıştır. Canavanin türevleri: L-Canavanin hidrazid (CH), L-Canavanin-bis-(2-kloroetil)hidrazid (CBCH) ve L-Canavanin fenilhidrazid (CPH) sentezlenmiş ve mikroorganizmalarda, bitkilerde ve tümör hücrelerindeki biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir.

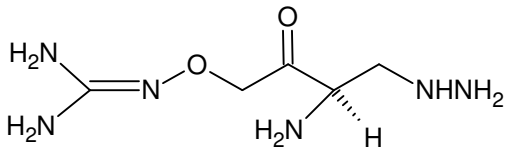


L-Canavanin (Cav)

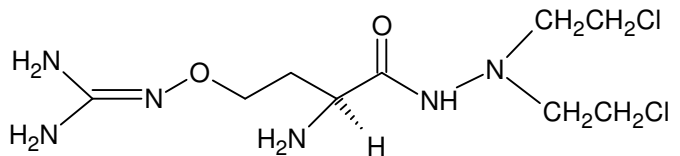
Canavanin [Cav, L-amino-4-(guanidinooxy)butyric acid] leguminos türü bitkilerde bulunan doğal bir arginin analogudur ve bitkilerin çeşitli organizmalara karşı savunmasında önemli rol oynar. Şimdiye dek yapılan çeşitli çalışmalarda Canavaninin anti-tümör aktivitesi kanıtlanmıştır. Bu sebeple yeni canavanin türevlerinin sentezi yeni antimikrobiyal, pestisidal ya da antitümör aktiviteli metabolik inhibitörlerin geliştirilmesi açısından önem taşır.

Yapılan çalışmalar sonucu yeni hidrazid türevleri mikrobiyal sistemlerde aktivite göstermiştir. Canavaninin etkisi arginin ve ornithin tarafından kolayca engellenirken, CBCH ya da CPH için çok daha yüksek miktarlarda arginin veya ornithin gerekmektedir.

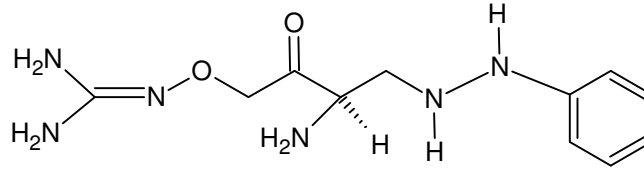
Bitkilerde CBCH ve CH'nin aktivitesi düşüktür, fakat CPH'nin aktivitesi canavanine kıyasla çok daha yüksektir (Miersch vd., 2000).



L-Canavanin hidrazid (CH)



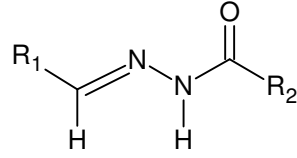
L-Canavanin-bis-(2-kloroetil) hidrazid (CBCH)



L-Canavanin fenilhidrazid (CPH)

Siyah-beyaz fototermografik ve termografik elementlerde *N*-ailhidrazid bileşiklerinin kontrast zenginleştirici olarak kullanılması patentli bir çalışmadır. *N*-Ailhidrazid bileşikleri fenol geliştiriciler veya formil/fenil hidrazinle birlikte kullanıldığında kontrast zenginleştirici olarak faydalıdır. Bu bileşenler fototermografik ve termografik ultra yüksek kontrast siyah-beyaz elementleri üretir. Bu elementler aşırı UV ya da kısa dalga boylu radyasyona hassas ortamlarda fotokoruyucu olarak kullanılabilmektedir (Simpson ve Harring, 1996).

Hidrazidlerin önemini gösteren bir çalışma açıl hidrazid proteinaz engelleyicilerin *Trypanosoma brucei*'ye karşı antiparasitik aktivitesi ile ilgilidir. Afrika tripanosomları insanlardaki uyku hastalığına sebep olmaktadır. Parazit memeli hayvanların kanında ve doku sıvısında yaşar ve sinek ısırığıyla insanlara taşınır. Otuzaltı ülkede yaşayan yaklaşık elli milyon insan bu hastalığın tehdidi altındadır. Afrika tripanosomiasisinin kemoterapisi çok ağır ilaçlarla yürütölür ve çoğu toksik özelliktedir. Bununla beraber yeni anti-tripanosomal ilaçların geliştirilmesi çok önemlidir. Caffrey ve çalışma arkadaşları, non-peptidil açıl hidrazid bileşiklerini *T-brucei*'nin başlıca lisosomal sistein proteinazı olan brucipaini engellemesini araştırmışlardır. Bileşiklerin parazitin kandaki in-vitro kültürlenmiş formuna karşı tripanosidal aktiviteleri test edilmiştir. Sonuçlar tabloda IC₅₀ (Brucipain aktiviteyi % 50 azaltmak için gerekli inhibitör konsantrasyonu), ED₅₀ [etkili doz değeri (hücresel gelişimi % 50 azaltabilen gerekli inhibitör konsantrasyonu)] ve MIC [minumum inhibitör konsantrasyonu] parametrelerine göre verilmiştir (Caffrey vd., 2002).



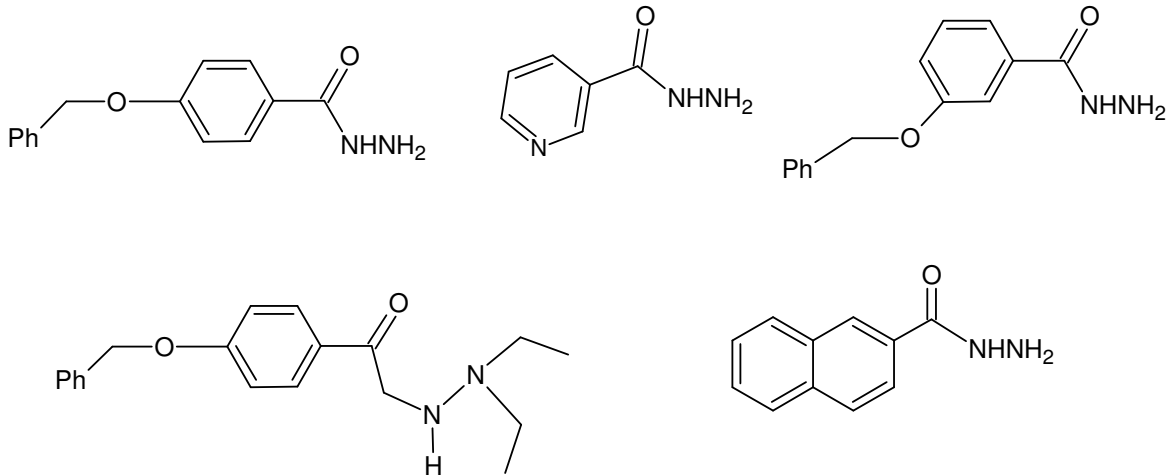
Bileşik	R ₁	R ₂	IC ₅₀ (μM)	ED ₅₀ (μM)	MIC (μM)
TF-2-69			10	0.7	100
TF-3-169			10	3	10
TF-3-139			16	3.1	10
TF-4-130			15	0.06	100
TF-4-51			2	0.07	10

Şekil 5.1 Açıl hidrazidler *T. Brucei*'nin hücre dışındaki brucipian aktiviteye ve kan dolaşımındaki formu, *TC221 tripanosom*'lerinin gelişimine etkisi.

Bazı hidrazidler ve analoglarının in-vitro leishmanisidal aktivitesi bulunduğu tespit edilmiştir. Bu amaçla farklı esterler hidrazin hidratla muamele edilerek yirmibir yeni hidrazid sentezlenmiştir. Substitue hidrazidler ise hidrazidlerin alkil, aril ve açıl halojenürlerle muamelesiyle hazırlanmıştır.

Leishmaniasis, tropik, sub-tropik ve Akdeniz bölgelerinde rastlanan önemli bir sağlık problemidir. Hemen hemen Avustralya hariç tüm kıtalarda görülür. Dünya sağlık örgütünün raporlarına göre yaklaşık elliüç milyon insan bu hastalığın tehtidinde olup her sene on milyondan fazla kişi bu hastalığa yakalanmaktadır. Leishmaniasis hastalığı, *Leishmania* olarak bilinen bir parazitten kaynaklanır. Bu hastalıkla ilgili güvenli ve etkili bir aşı henüz geliştirilememiştir.

Leishmanisidal aktiviteleri ölçülmek üzere sentezlenen yirmibir yeni hidrazid molekülünden beş tanesinin aktivite gösterdiği bulunmuştur (Khan vd., 2003). Bu bileşikler aşağıdadır:



6. MATERYAL ve YÖNTEM



6.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 6.1 Kullanılan kimyasal maddeler.

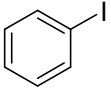
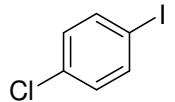
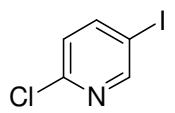
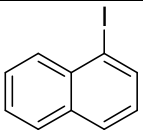
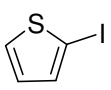
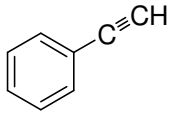
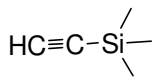
MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Amonyum klorür	Merck	101141
Benzen	Merck	101782
Benzoil klorür	Merck	801804
Dietil eter	Merck	100921
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Disiklopentadien	Merck	3038
Etil alkol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Fenilasetilen	Merck	807044
Formaldehit (%37)	Merck	818708
Formik asid	Merck	822254
n-Hekzan	Merck	101782
Hidrazinyum hidroksit (%80)	Merck	804604

Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
1-İyodonaftalen	Merck	841534
2-İyodotiyofen	Aldrich	19.615-0
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10.160-5
2-Kloro-5-iyodopiridin	Lancaster	20117
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleik anhidrit	Merck	800408
Metalik sodyum	Merck	822284
Metanol	Merck	6008
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37987-5
Petrol eteri	Merck	101775
Piridin	Merck	107462
Pivaloil klorür	Merck	801276
2-Propanol	Merck	818766
Deniz kumu	Merck	107711
Silika jel 60 F254	Merck	105554
Silika jel 60	Merck	115101
Silika jel 60 HF	Merck	107739
Sodyum hidroksit	Merck	106462
Sodyum klorür	Merck	106400

Sodyum sülfat	Alfa Aesar	11560
Toluen	Merck	8315
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8.190-6
Trimetilsililasetilen	Merck	8.14226

6.1.1 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 6.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.

Arillendirme Reaktifleri	Erime noktası (°C)	Kaynama noktası (°C)	Molekül ağırlığı (g/mol)	Yoğunluğu (g/mL)
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 2-Kloro-5-iyodopiridin	98-99	-	239.44	-
 1-İyodonaftalen	-	161-162	254.07	1.737
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 Fenilasetilen	-	142-144	102.14	0.931
 Trimetilsililasetilen	-	52-53	98.22	0.71

6.1.2 Susuz Trietilamin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz kalsiyum sülfat (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (Kaynama noktası 89.4 °C), (Perrin vd., 1981).

6.1.3 Susuz Formik asid Hazırlanması

Vakum destilasyonu ile yapıldı (Kaynama noktası 24 °C/40 mmHg, 100.7 °C/760 mmHg), (Perrin vd., 1981).

6.1.4 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g Kalsiyum sülfat 100 mL *N,N*-dimetilformamid (100 mL) içerisine kondu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu uygulanarak kurutma işlemi gerçekleştirildi (Kaynama noktası 76 °C/39 mmHg, 153 °C/760 mmHg) (Perrin vd., 1981).

6.1.5 Susuz Toluen Hazırlanması

İçerisine sodyum tanecikleri atılarak 48 saat bekletilen toluenin azot atmosferi altında basit destilasyonu ile hazırlandı (Perrin vd., 1981).

6.1.6 Siklopentadien Hazırlanması

Siklopentadien disiklopentadienin normal koşullar altında destillenmesiyle hazırlandı ve soğukta (-25 °C) saklandı. Her reaksiyon sırasında taze destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson, 1994).

6.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, "IKA, RV 05-ST 1BP" model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde "Merck Silika jel 60" (70-230 mesh), floresans indikatörlü Merck 5554 silika jel tabakalar ile "Camag" (254/366 nm) UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları ölçüme uygun saflıkta KBr ile tablet yapılarak (yağimsı örnekler için

NaCl hücrelerle), Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR, DEPT, HH-COSY, HETCOR, HSQC ve HMBC) Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da "Bruker Ac-400 MHz NMR" ve İstanbul Üniversitesi'nde "Varian-INOVA-500 MHz NMR" cihazlarıyla, CDCl_3 'da alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Agilent 6890N GC System-5973 MSD" ve Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da 70ev'luk "Hewlett Packard MS 5989 B" kütle spektrofotometre cihazlarıyla çekildi.

Elde edilen bileşiklerin moleküler modelleri "ACD Labs-2 ChemSketch 8" bilgisayar programında hazırlandı (C: Siyah, H: Açık mavi, Si: Pembe, N: Koyu mavi, O: Kırmızı, S: Sarı, Cl: Yeşil).

6.2.1 Schlenk Sistemi

Tüm hidroarilasyon reaksiyonları azot altında Schlenk sisteminde gerçekleştirildi (Şekil 6.1).



Şekil 6.1 Schlenk sistemi.

7. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

7.1 Genel Bilgi

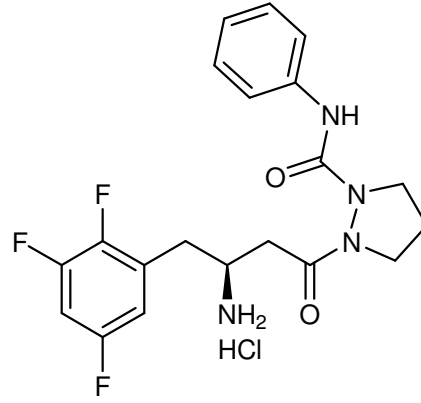
Heck reaksiyonları organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlanan çok etkili katalitik yöntemlerden biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle siklik halka sistemlerinin asimetrik Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997; 1999). Ayrıca domino tip Heck reaksiyonları üzerindeki araştırmalarda hızla artmakta ve sentetik organik kimyacılar arasında büyük ilgiyle karşılanmakta olup grubumuzda da hem Heck ve hem de domino-Heck çalışmalar devam etmektedir (Poli vd., 2001; Öcal vd., 2006; 2007; 2008;).

Bu tez çalışmasının içeriği yeni epibatidin analogları ve hidrazid türevlerinin sentezlenmesini içermektedir.

Son derece yüksek biyolojik aktivite gösteren epibatidin bileşiğinin başta merkezi sinir sistemi hastalıkları olmak üzere pek çok hastalığın iyileştirilmesinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir (Williamson, 1994). Fakat bu bileşiğin toksik özellikler taşıması, aynı derecede biyolojik aktif fakat zehirli olmayan yeni türevlerinin sentezlenmesini gerektirmektedir. Bu amaçla sentezlenen epibatidin türevi biyolojik aktif epiboksidin (Badio vd., 1997) ve ABT-594 (Zhang vd., 2006) bileşikler aşağıda görülmektedir:



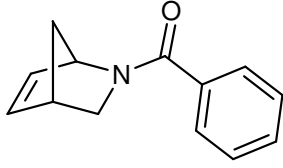
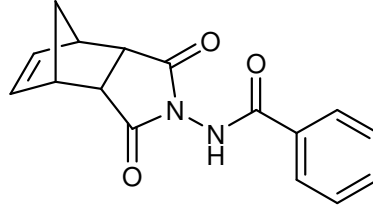
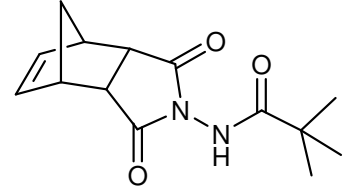
N,N'-Substitue hidrazinlerin organik türevleri ise (hidrazid) farmakolojik ajanlar olarak ilaçlarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu bileşiklerin antikanser, antitüberkuloz, antidepresan, psikoterapatik gibi çeşitli biyolojik aktif özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Kasyan vd., 2005). Bu tip bileşiklere bir örnek DPP-IV (dipeptidil peptidaz-IV) inhibitörü tip-2 diyabette etkili bir β -açılsubstitue siklik hidrazid türevi aşağıdadır (Ahn vd., 2007).



N-Açıl hidrazid bileşiklerinin fotoğrafçılıkta kontrast zenginleştirici olarak kullanılması, sadece ilaç endüstrisi için değil farklı alanlar içinde de önemlerini gösteren patentli bir çalışmadır (Simpson ve Haring, 1996).

Geniş bir literatür araştırması ve bir takım ön çalışmaların ardından planladığımız bu tez iki farklı tip fonksiyonize organik yapıdan başlayarak biyolojik aktivite gösterebilecek yeni epibatidin moleküllerinin indirgen Heck ve domino-Heck reaksiyonları yardımıyla sentezlenmesi üzerine kurulmuş ve başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada, epibatidin temel iskeletindeki azot atomunun halka üzerindeki pozisyonu değiştirilerek benzoil- grubu ile substitue edilmiş ve kaynaklarda yer almayan *N*-benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en (**Bileşik 1**) molekülü ilk başlangıç maddesi olarak hazırlanmıştır.

Yeni hidrazid türevlerini sentezlemek içinse iki yeni imid; *N*-benzoilaminobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid (**Bileşik 8**) ve *N*-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid (**Bileşik 13**) bileşikler literatüre uygun şekilde sentezlenmiştir (Kasyan vd., 2005). İkinci aşamada ikisi (**1** ve **13**) yeni olmak üzere başlangıç maddelerinin farklı aril-, hetaril iyodürlerle ve trimetilsilil- ve fenilasetilenlerle paladyum(II) asetat varlığında indirgen Heck ve domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Üçüncü aşamada, tüm bileşikler kolon ve preparatif tabaka kromatografisinden faydalanılarak saflaştırılmış ve stereoizomerlerin varlığında izomerler birbirlerinden ayrılmıştır. Son aşamada sentezlenen tüm yeni moleküllerin FTIR, GC-MS spektroskopileri ve ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HH COSY, HETCOR, HSQC ve HMBC gibi NMR teknikleri kullanılarak yapılarının tayinine ve stereokimyalarının belirlenmesine gidilmiştir (Öcal 2006; 2007).

**Bileşik 1****Bileşik 8****Bileşik 13**

7.2 İndirgen Heck Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem

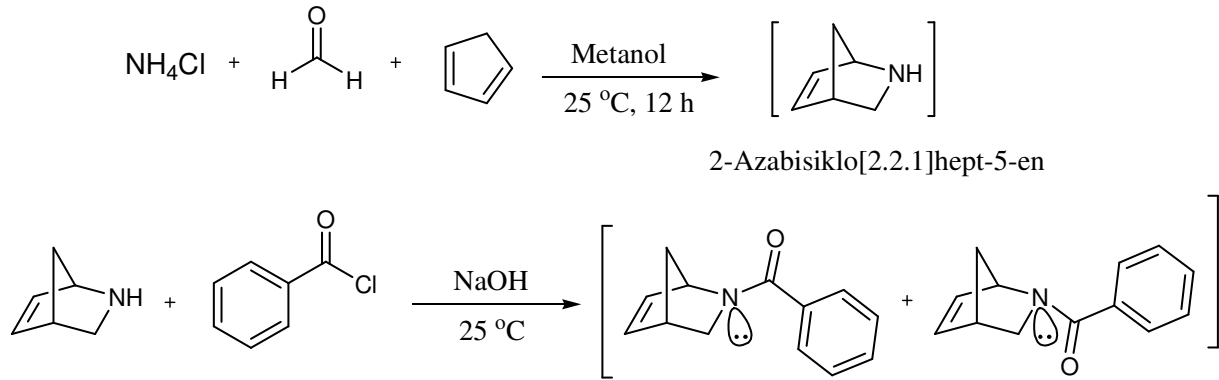
Hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve tüpleri kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.11 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65 °C’ de onbeş dakika kompleks oluşturmak üzere karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetaril iyodür (1.5 mmol), trietilamin (NEt_3 0.48 mL, 3.5 mmol) ve formik asid (HCOOH , 0.11mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar (8-24 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (25 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun oranlardaki n-hekzan/etil asetat karışımları kullanılarak kolon ve preparatif tabaka kromatografileri ile saflaştırıldı.

7.3 Domino-Heck Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem

Schlenk sistemi ve tüpleri kullanılarak azot atmosferi altında paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.11 mmol], kuru dimetilformamid [(DMF), 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti trimetilsililasetilen varlığında 40 °C, fenilasetilen ile 65 °C’de onbeş dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetaril iyodür (1.5 mmol), trimetilsilil- veya fenilasetilen (3 mmol) ve trietilamin (NEt_3 0.48 mL, 3.5 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar (12-24 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

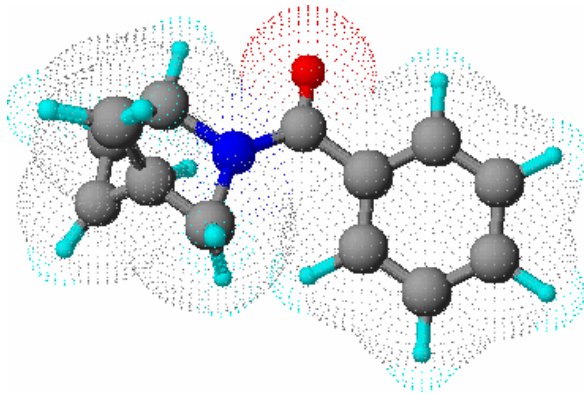
7.4 N-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 1*, $C_{13}H_{13}NO$)

% 36'lık Sulu formaldehit (2.6 mL, 35 mmol) ve metanolde çözünen NH_4Cl (1.325 g, 25 mmol) çözeltisine taze destillenmiş siklopentadien (4 mL, 50 mmol) kısım kısım eklendi. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Elde edilen sarı yağimsı maddeye eşit hacimde su eklendi ve dietil eterle iki defa yıkandı. Sulu faz doymuş $NaOH$ çözeltisi ile bazık yapıldı ve 2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en bileşiği dietil eterle iki kez ekstraksiyonla organik faza alındı. İki boyunlu bir balonda eterli madde ve % 10'luk $NaOH$ (10 mL) çözeltisine benzoil klorür on dakika içerisinde damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında iki saat daha karıştırıldı. Ayrılan organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



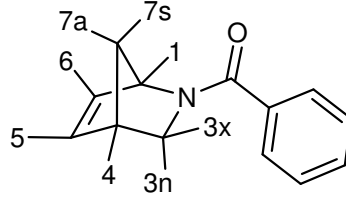
Bileşik 1

Beyaz kristaller, en. 49-51 °C; $R_f = 0.57$ etil asetat/n-hekzan (1:1); verim % 83.



Şekil 7.1 **Bileşik 1**'in moleküler modeli.

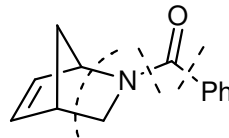
FTIR (KBr): ν = 3060 ve 3027 (aromatik =C-H gerilimleri); 2991 ve 2884 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1622 (C=O gerilimi); 1602 ve 1575 (aromatik ve alkenik C=C gerilimleri); 1495 ve 1426 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1113 (C-N gerilimi); 710 ve 659 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

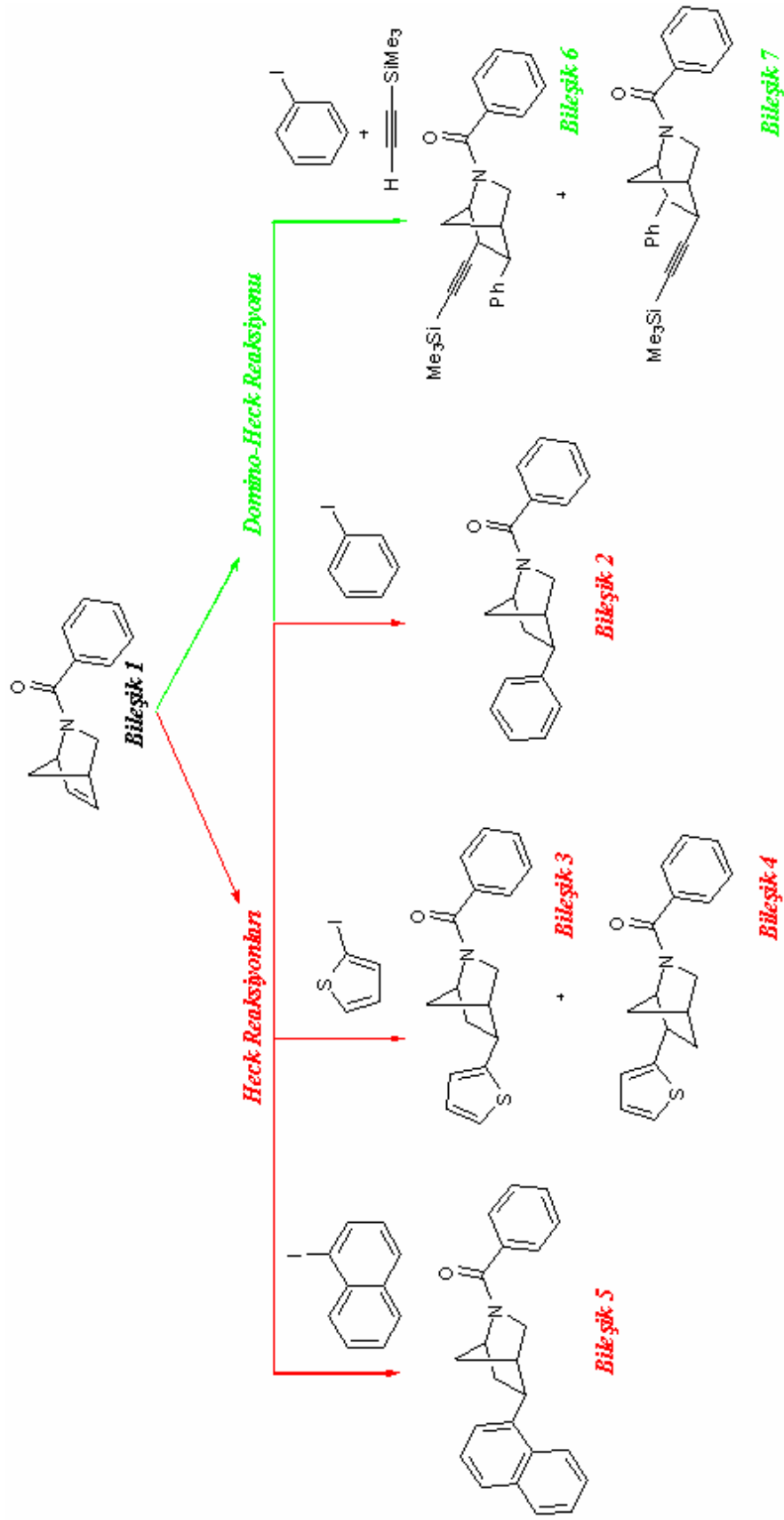


^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.56-1.62 (dd, J =8.0, 6.5 Hz, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), [2.54-2.56 (dd, J =1.5; 1.5 Hz, minor rotamer) ve 2.90-2.92 (dd, J =1.5; 1.5 Hz, major rotamer), 2H, H_{3n}], [3.14 (bs, minor rotamer) ve 3.24 (bs, major rotamer), 2H, H_4], 3.49-3.55 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{3x}), [4.46 (bs, major rotamer) ve 5.14 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], [6.18-6.20 (dd, J =2.0, 2.0 Hz, minor rotamer) ve 6.20-6.22 (dd, J =2.0, 2.0 Hz, major rotamer, 2H, H_6)], [6.34-6.36 (dd, J =2.0; 2.0 Hz, major rotamer) ve 6.48-6.50 (dd, J =2.0; 2.0 Hz, minor rotamer), 2H, H_5], 7.30-7.45 (m, major ve minor rotamerler, 10H, aromatik protonlar) ppm, (rotamer oranı= 1:0.6).

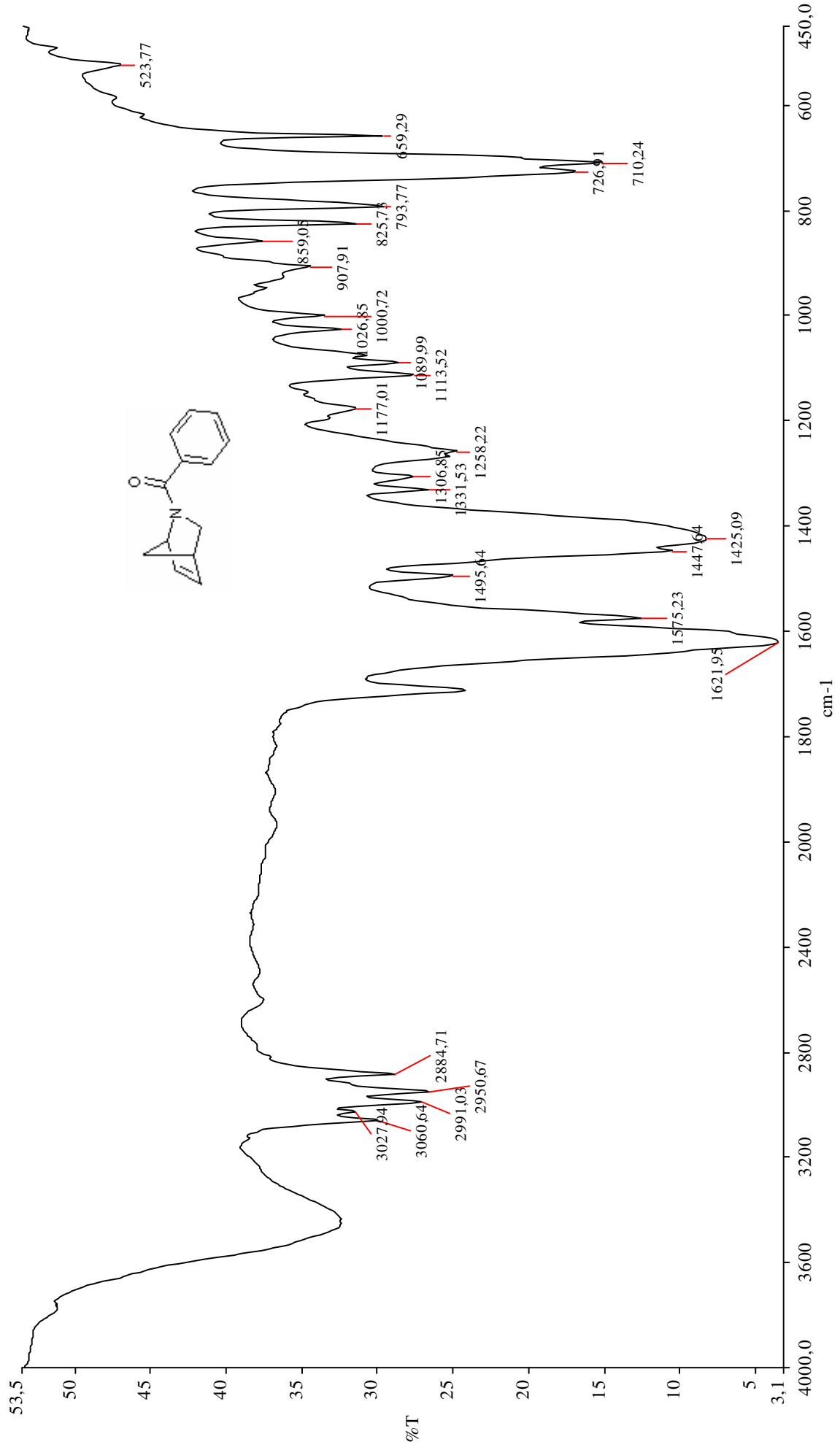
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 42.8, 45.9, 49.2, 64.0, 127.3, 128.5, 128.6, 133.4, 137.3, 138.5 (major rotamer); 44.0, 47.6, 49.8, 60.5, 127.6, 128.4, 130.3, 133.2, 135.9, 136.6 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 199 (M^+ , 12); 134 [$(\text{M}+1-\text{C}_5\text{H}_6)^+$, 19.20]; 105 (COPh^+ , 100); 94 [$(\text{M}-\text{COPh})^+$, 3.60], 77 (Ph^+ , 50.80); 66 (C_5H_6^+ , 36.40).

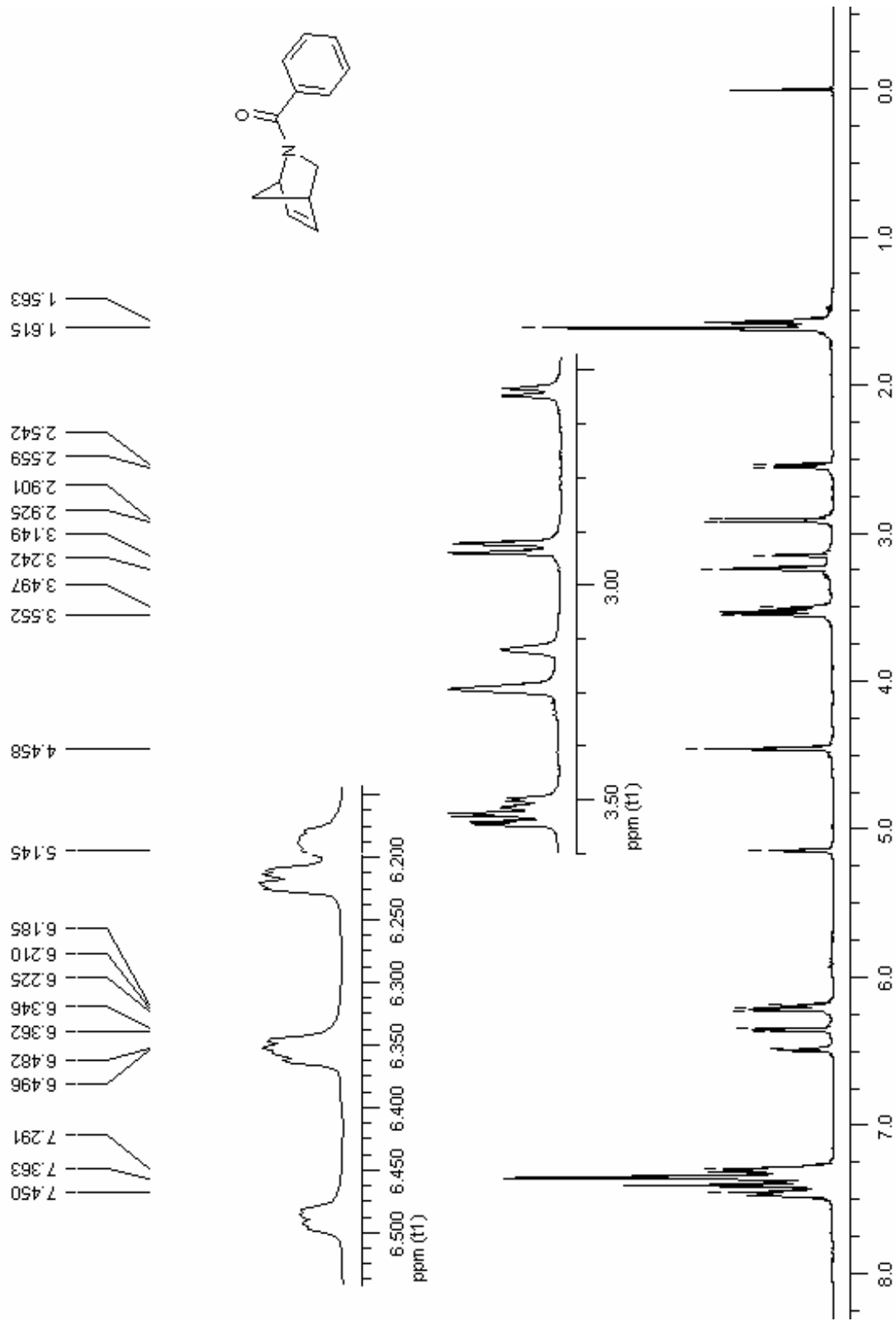




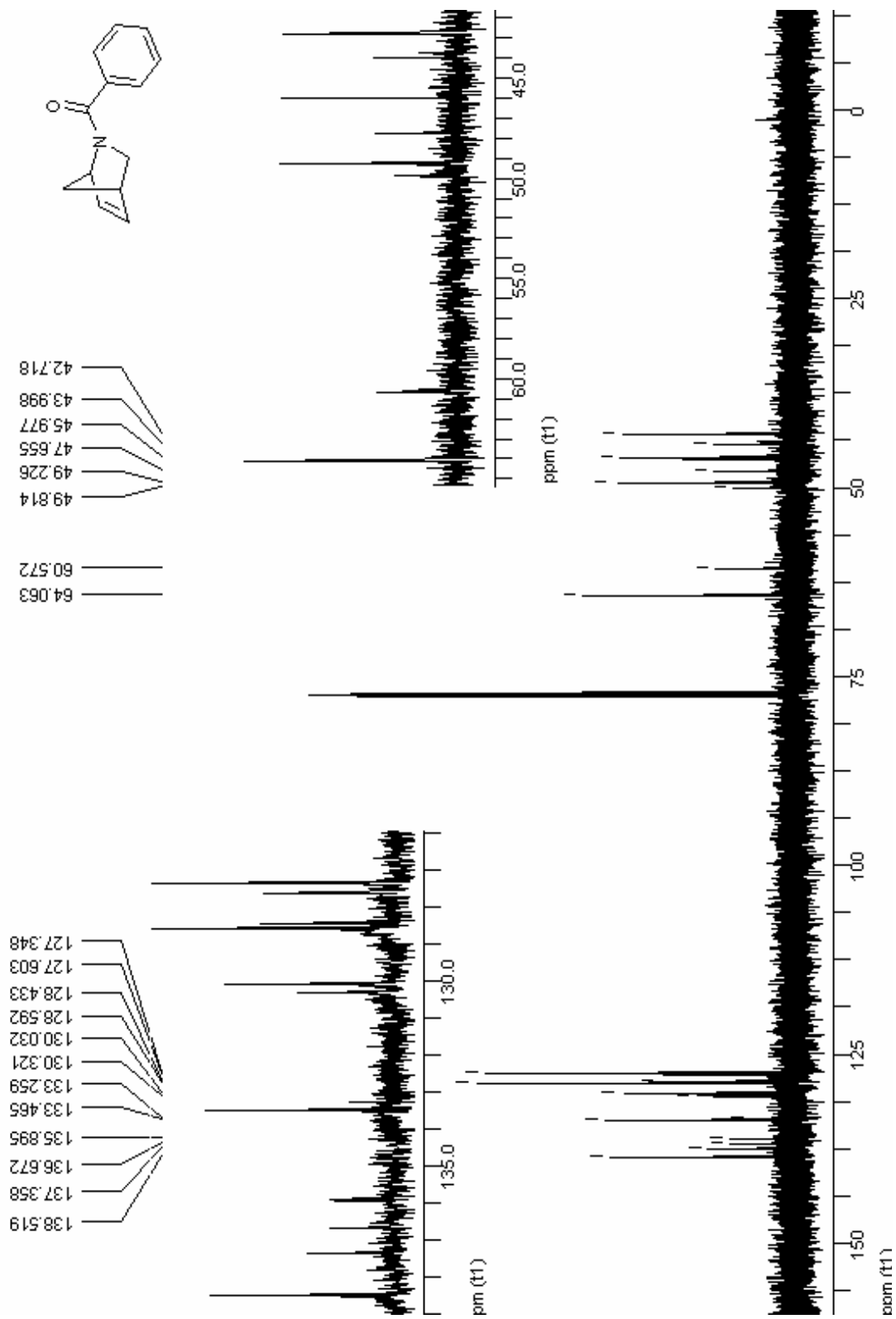
Şekil 7.2 **Bileşik 1**'in Heck ve domino-Heck reaksiyonları.

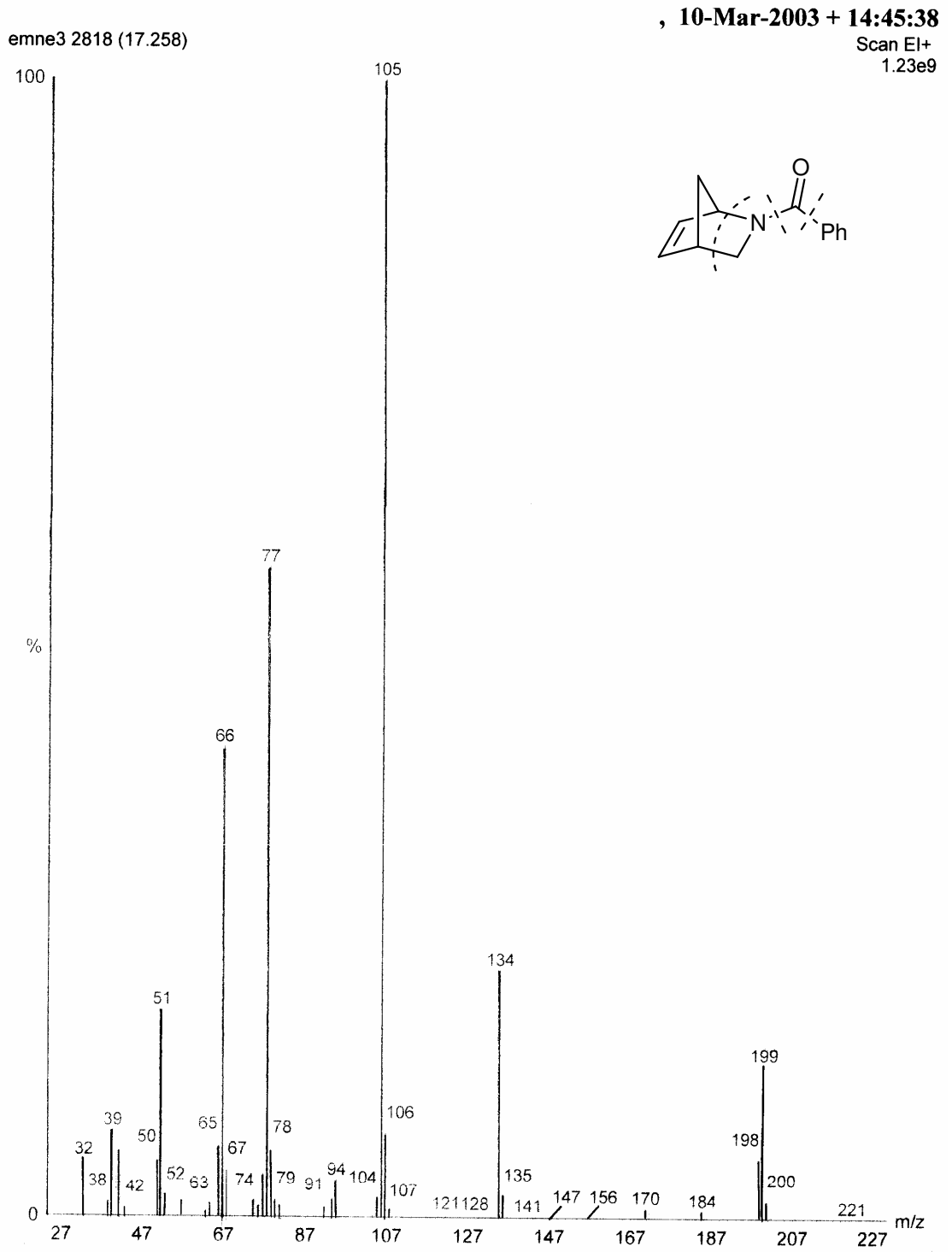


Şekil 7.3 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 7.4 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



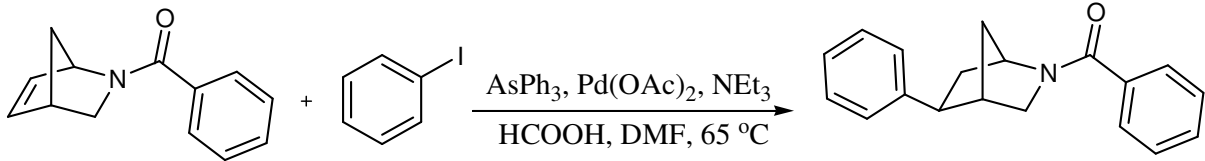


Şekil 7.6 Bileşik 1'in GC-MS spektrumu.

7.4.1 *N*-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin (*Bileşik 1*) İndirgen Heck Reaksiyonları

7.4.1.1 *N*-Benzoil-5-ekzo-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan (*Bileşik 2*, $C_{19}H_{19}NO$) Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri

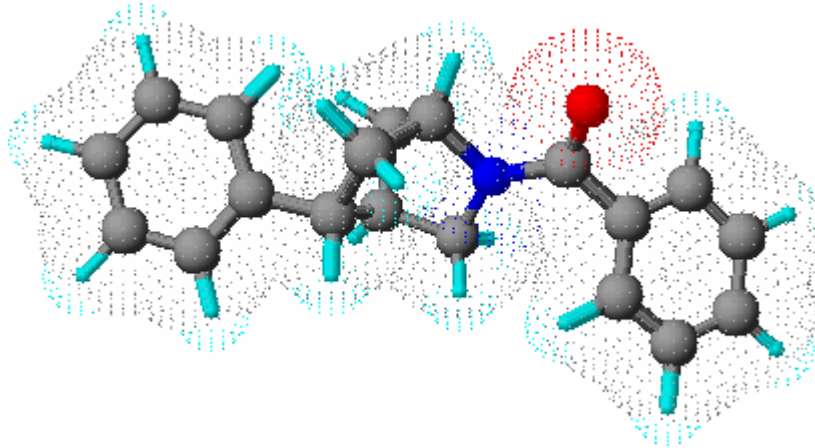
Genel yöntemde belirtilen şekilde **Bileşik 1**'in 1-iyodobenzen ile reaksiyonundan hazırlandı. Etil asetat/n-hekzan (1:1) karışımı ile hazırlanan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Bileşik 1

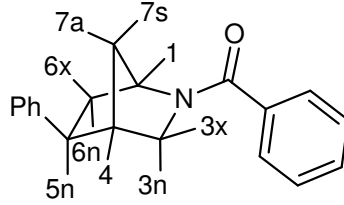
Bileşik 2

Beyaz kristaller, en. 81-83 °C; $R_f = 0.42$ etil asetat/n-hekzan (1:1); verim % 91.



Şekil 7.7 **Bileşik 2**'nin moleküler modeli.

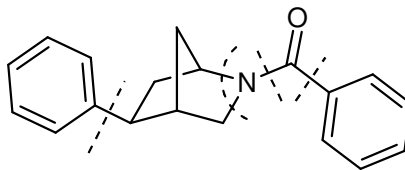
FTIR (KBr): ν = 3054 ve 3024 (aromatik, =C-H gerilimleri); 2973 ve 2979 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1622 (C=O gerilimi); 1602 ve 1575 (aromatik C=C gerilimleri); 1195 (C-N gerilimi); 700 ve 653 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

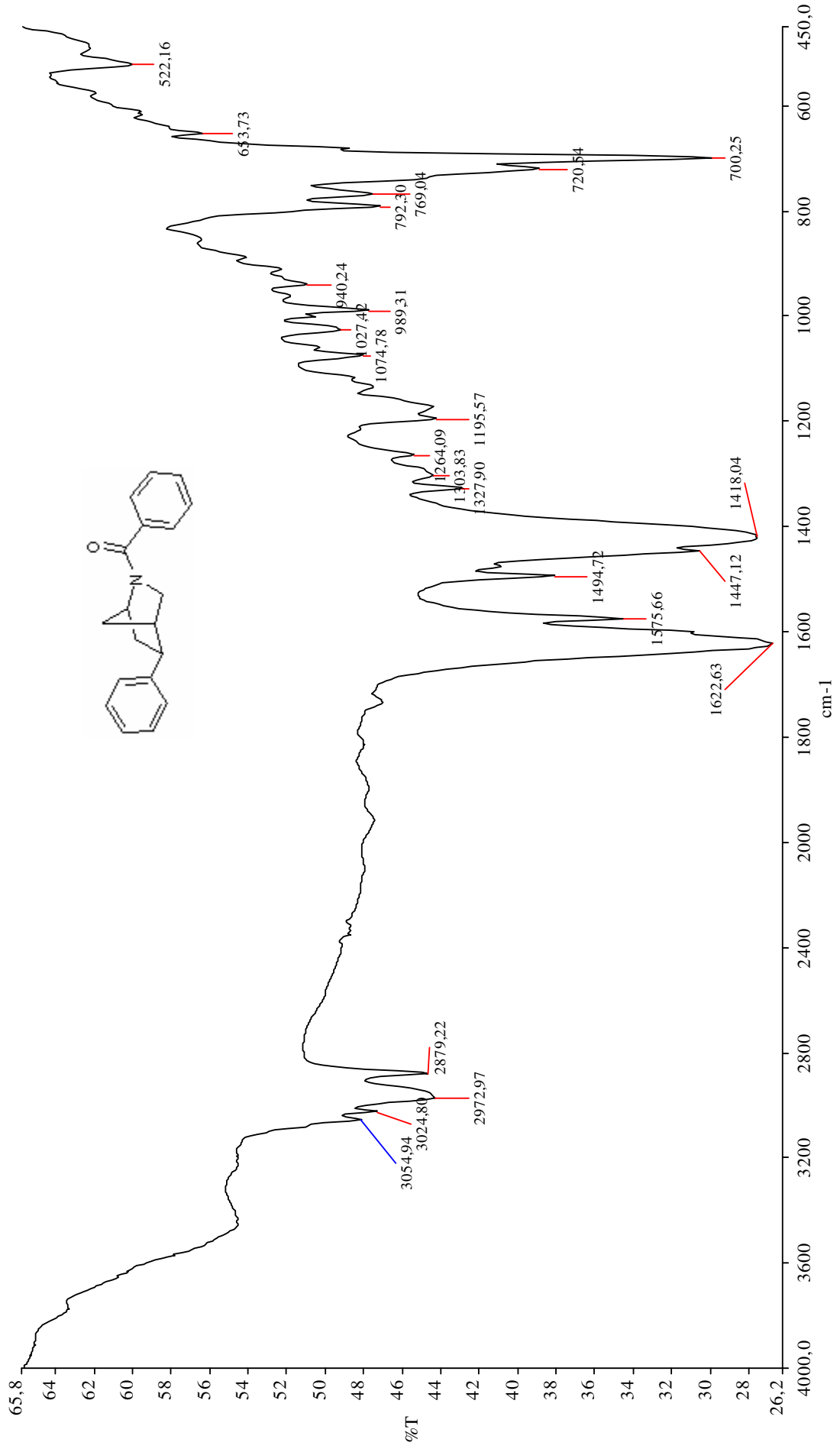


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.51-1.70 (m, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), [1.76-1.86 (m, major rotamer) ve 1.92-2.20 (m, minor rotamer), 2H, H_{6x}], [2.26-2.32 (ddt, J =2.0; 2.5 Hz, major rotamer) ve 2.38-2.45 (ddt, J =2.5; 2.5 Hz, minor rotamer), 2H, H_{6n}], [2.60 (bs, minor rotamer) ve 2.74 (bs, major rotamer), 2H, H_4], [2.90-2.96 (m, minor rotamer) ve 3.06-3.14 (m, major rotamer), 2H, H_{5n}], [3.24-3.28 (m, minor rotamer) ve 3.32-3.36 (m, major rotamer), 2H, H_{3n}], [3.40-3.48 (m, minor rotamer) ve 3.54-3.64 (m, major rotamer), 2H, H_{3x}], [4.08 (bs, major rotamer) ve 4.78 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], [7.08-7.27 (m, major ve minor rotamerler), 10H, aromatik protonlar], [7.30-7.51 (m, major ve minor rotamerler), 10H, aromatik protonlar] ppm, (rotamer oranı=1:0.5).

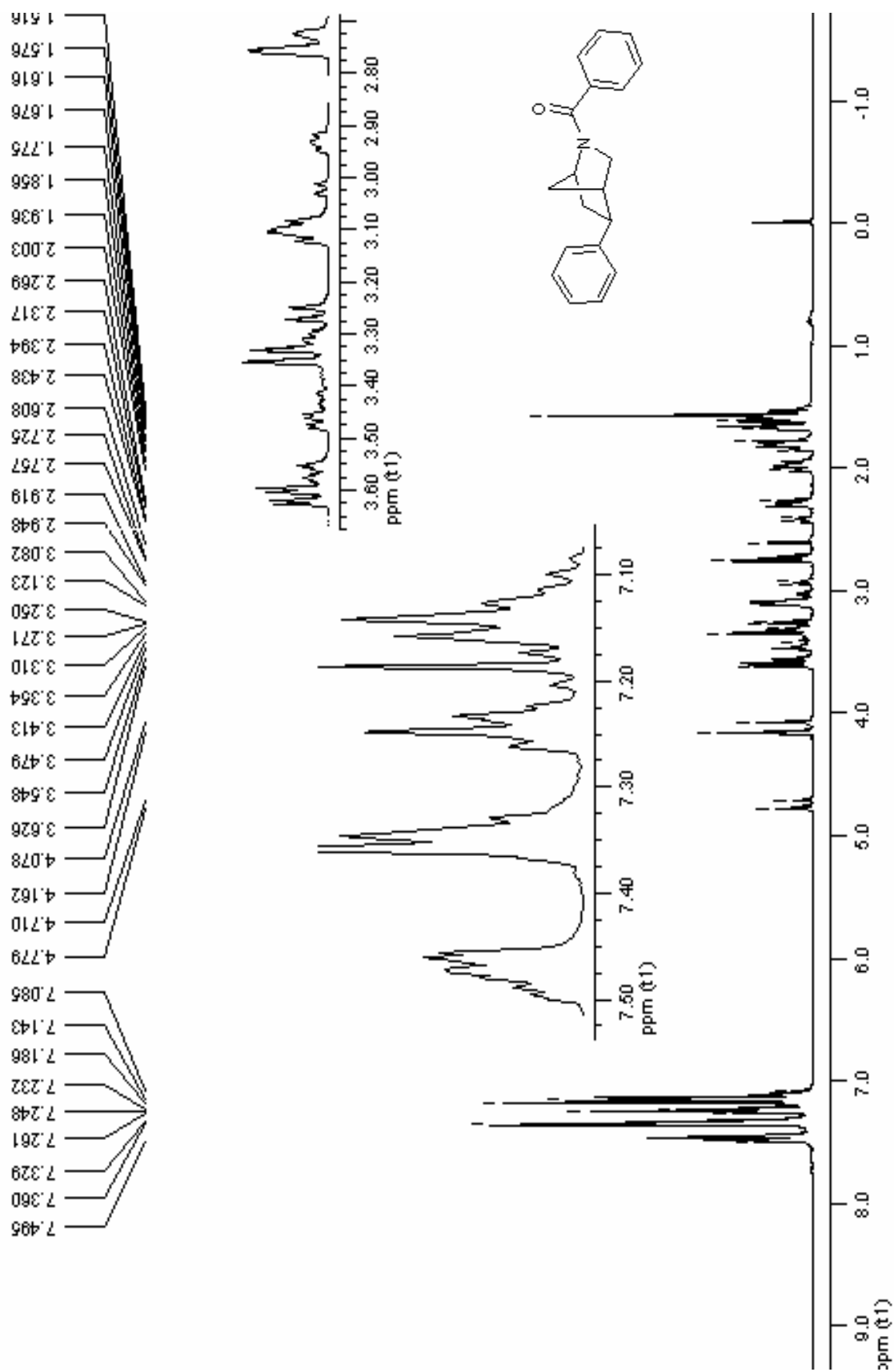
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 35.2, 36.4, 40.6, 42.6, 53.5, 57.4, 126.6, 126.9, 127.2, 127.4, 128.6, 128.8, 130.1, 137.1, 144.9, 169.2 (major rotamer); 35.0, 35.7, 39.0, 44.1, 52.4, 56.9, 126.4, 127.0, 127.1, 127.4, 128.5, 128.8, 130.1, 135.4, 142.5, 169.6 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 277 (M^+ , 12.80); 172 [$(\text{M}-\text{COPh})^+$, 26.92]; 156 [$(\text{M}-2-\text{NCOPh})^+$, 10.25]; 105 (COPh^+ , 100]; 77 [Ph^+ , 50].

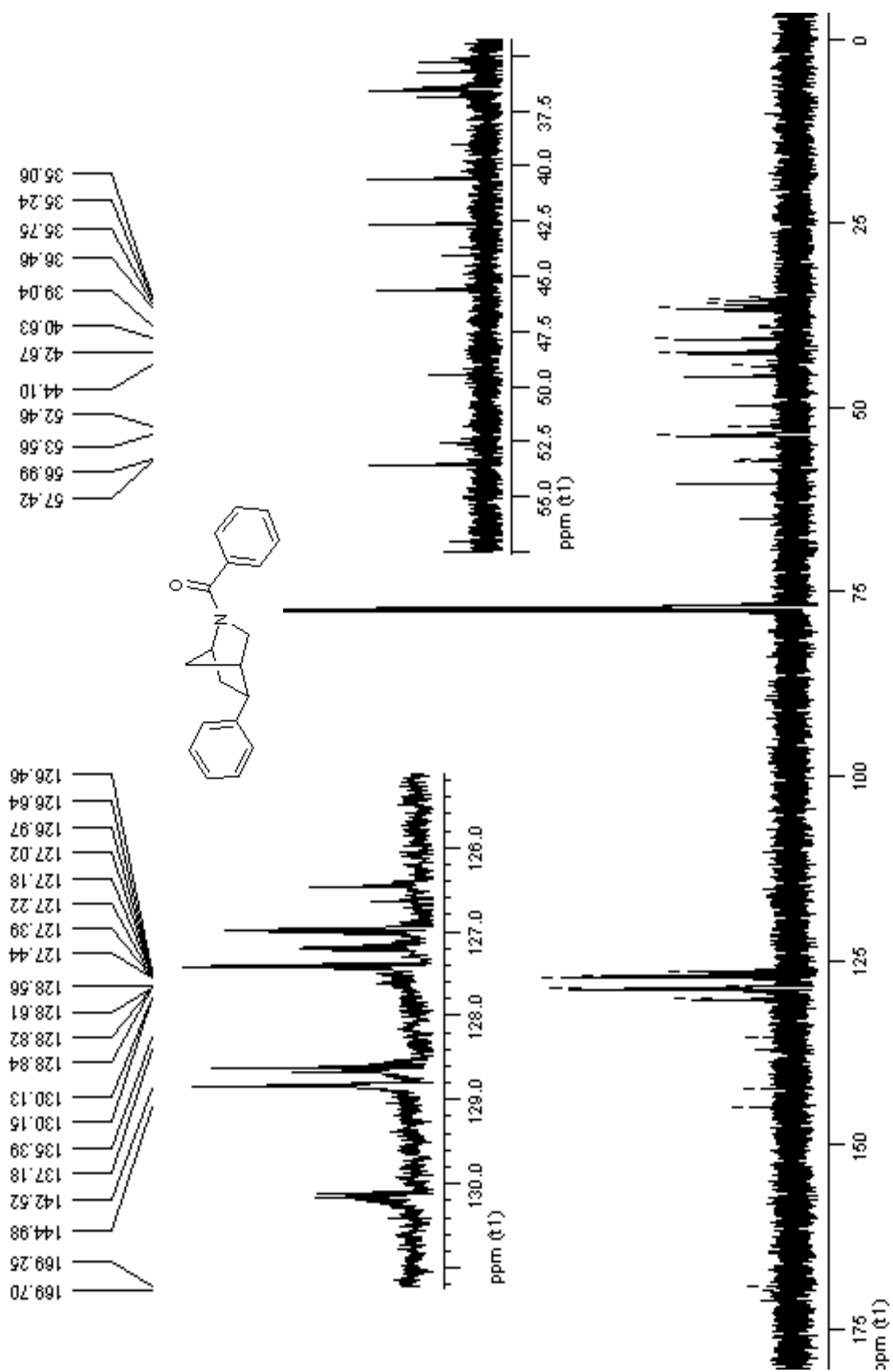




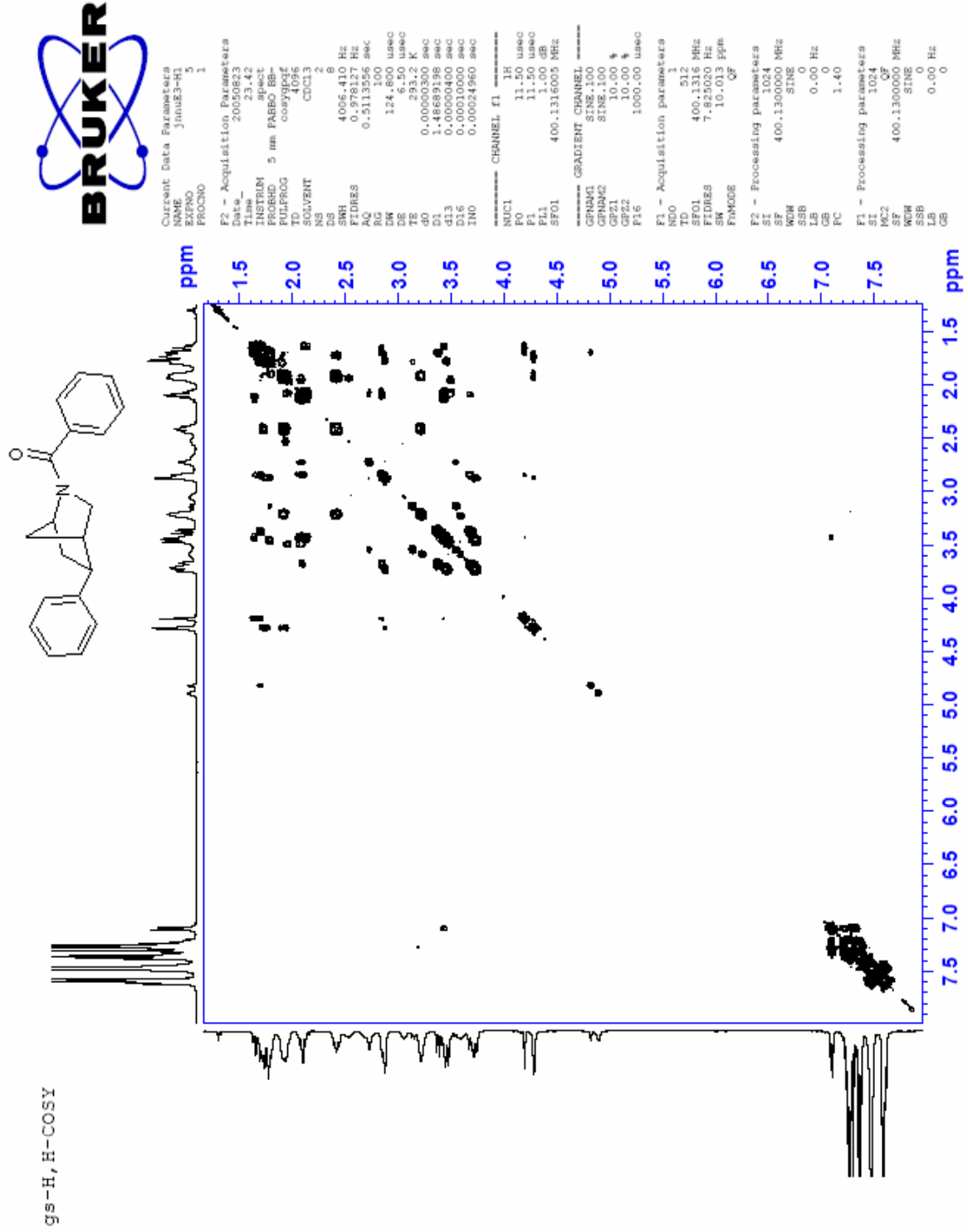
Şekil 7.8 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (KBr).



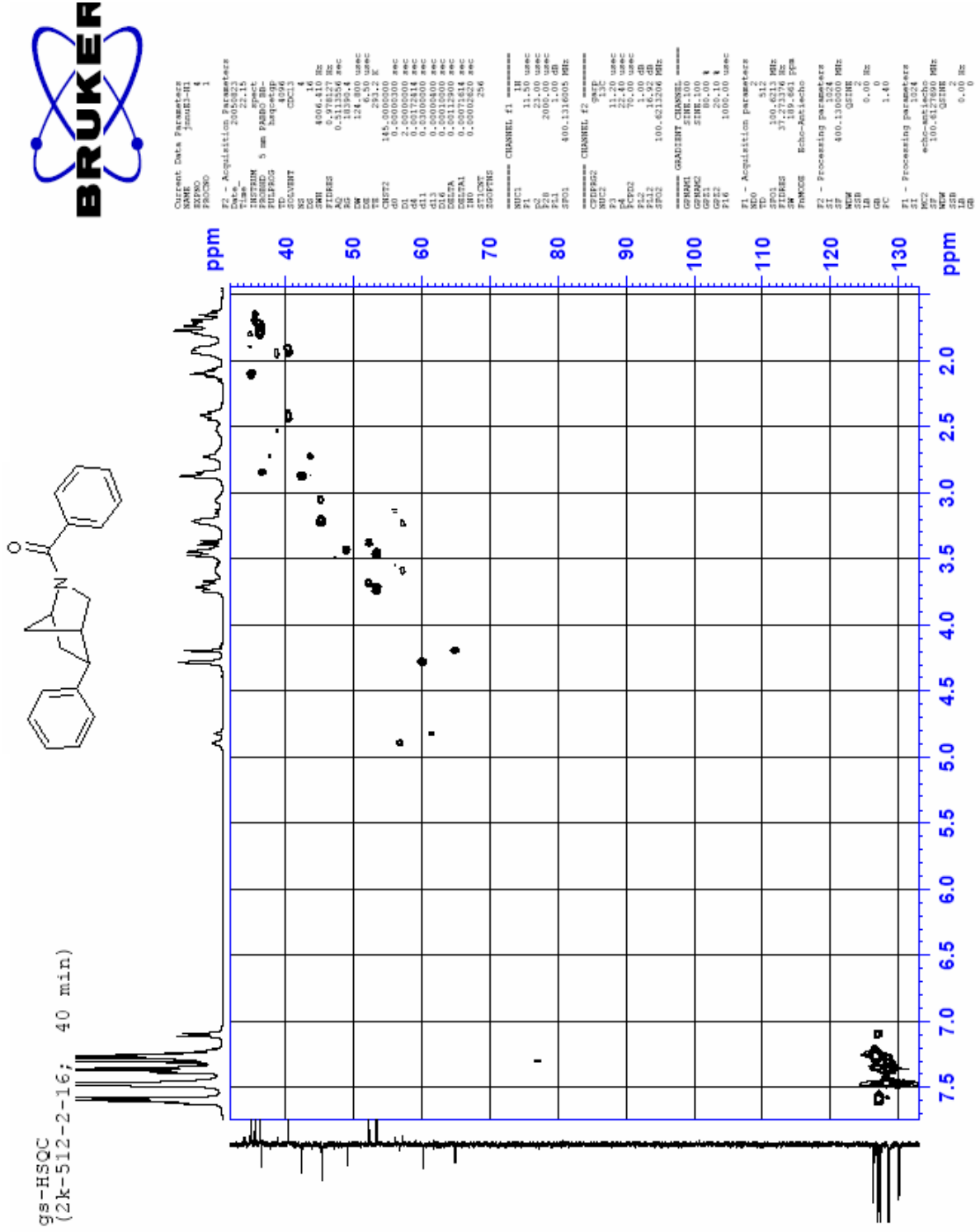
Şekil 7.9 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.10 Bileşik 2'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

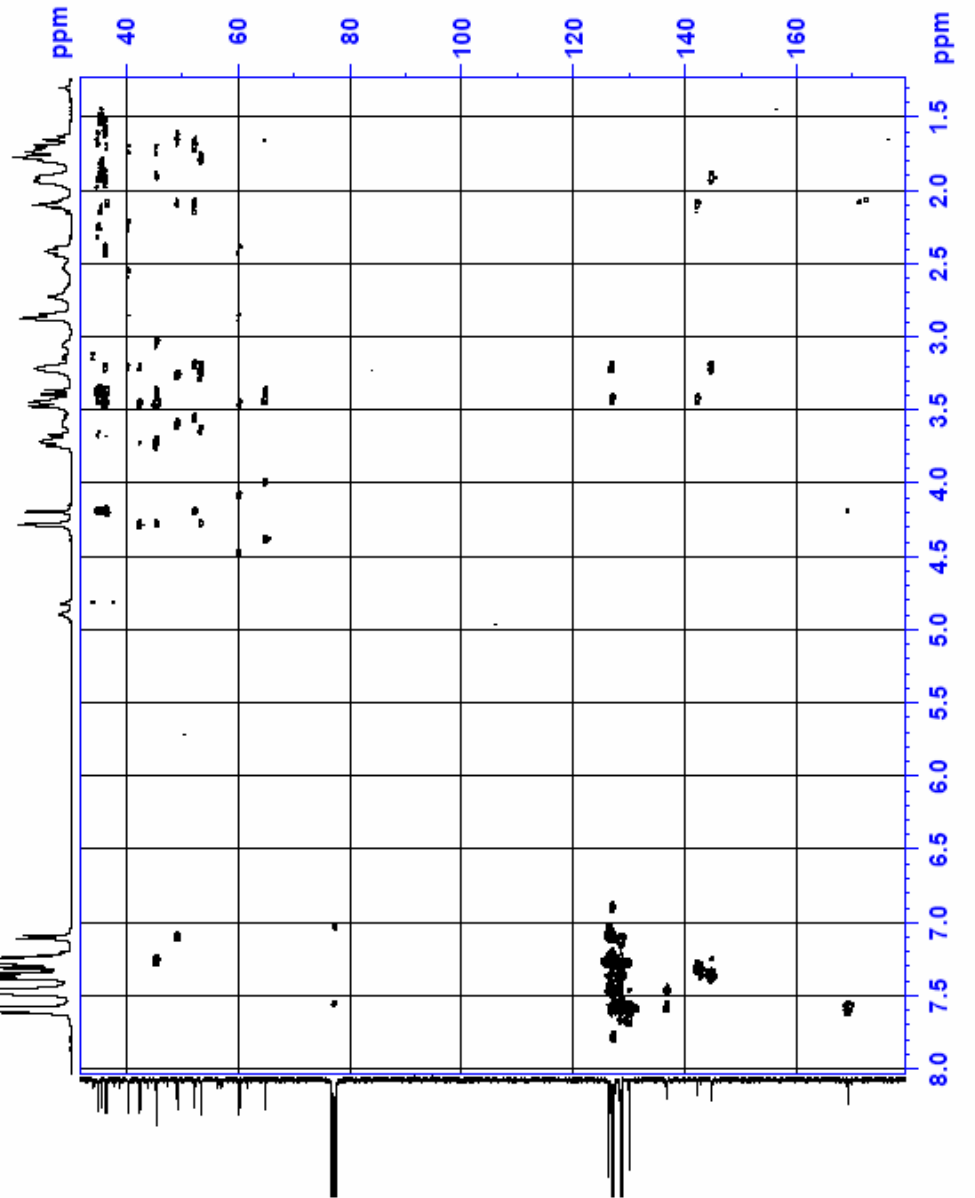


Şekil 7.11 Bileşik 2'nin HH COSY spektrumu (CDCl₃).

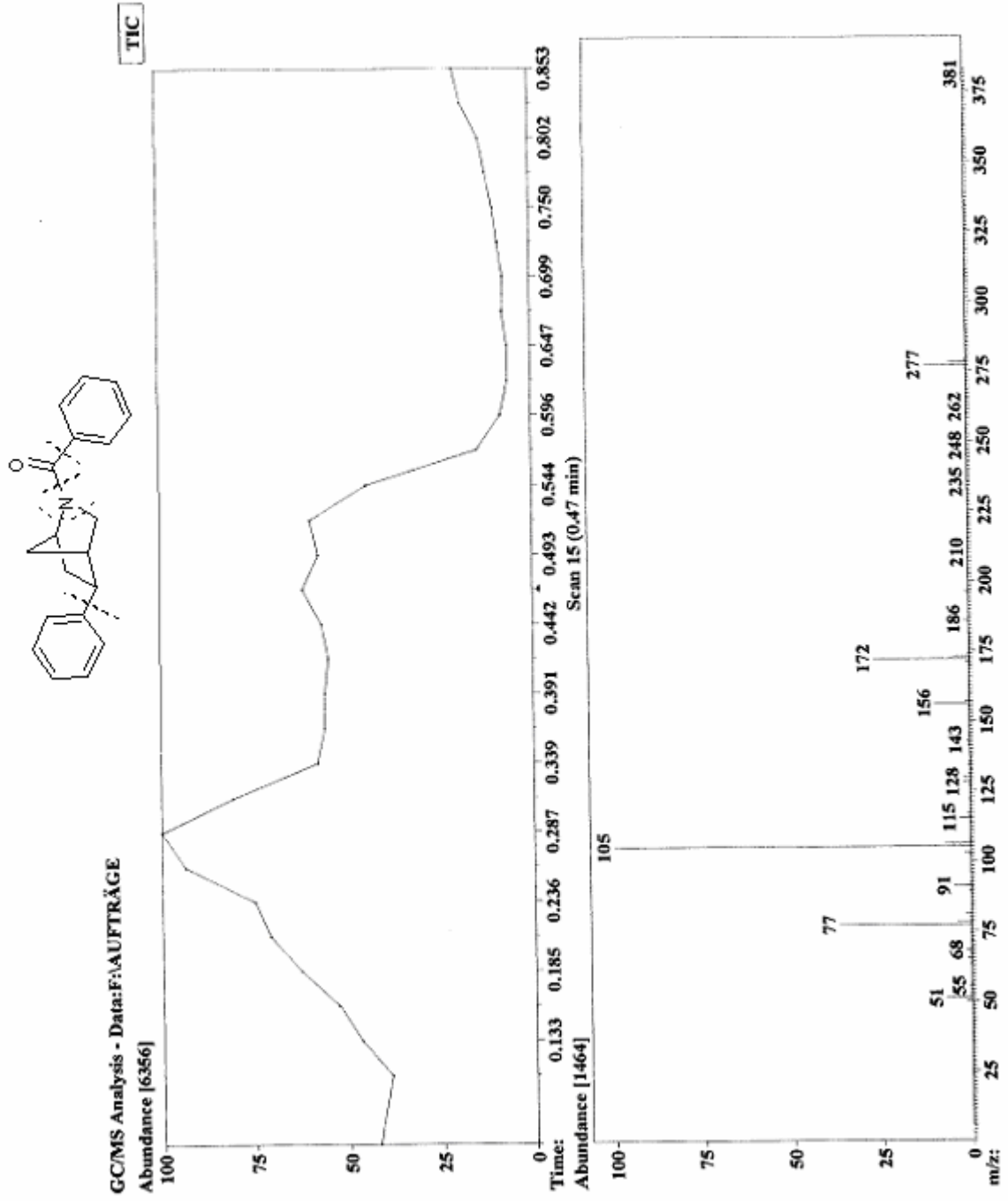
Şekil 7.12 Bileşik 2' nin HSQC spektrumu (CDCl₃).



HMBC 65ms



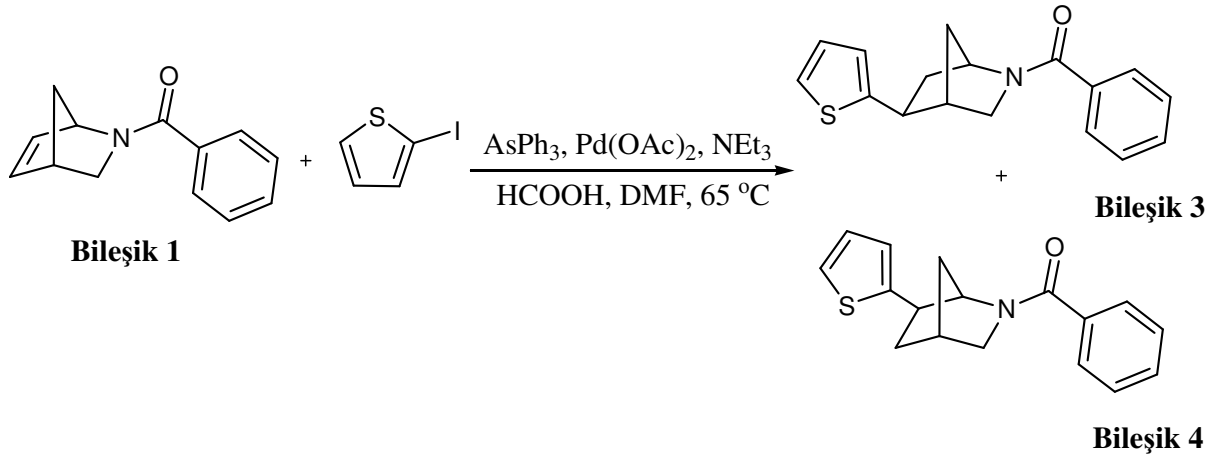
Şekil 7.13 Bileşik 2'nin HMBC spektrumu (CDCl₃).



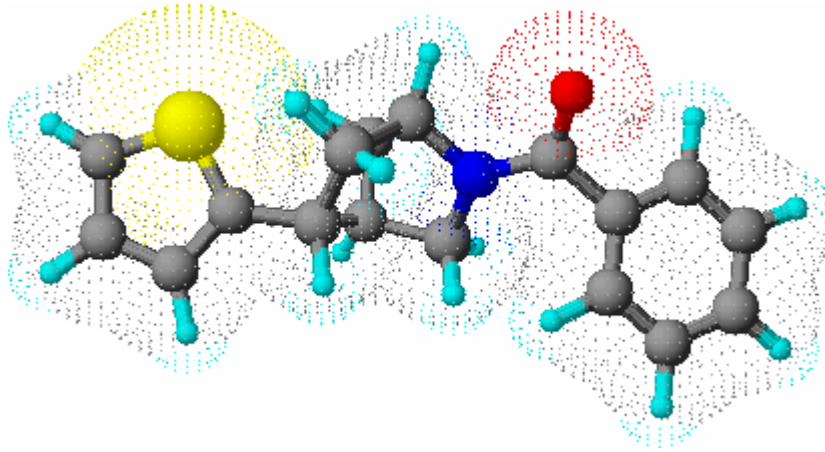
Şekil 7.14 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu.

7.4.1.2 *N*-Benzoil-5-ekzo-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 3*, $C_{17}H_{17}NOS$)

Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre **Bileşik 1** ve 2-iyodotiyofen'in reaksiyonundan sentezlendi. Diğer izomeriyle birlikte elde edilen **Bileşik 3** etil asetat/n-hekzan (4:1) ile yapılan kolon kromatografisiyle **Bileşik 4**'den ayrıldı. Bileşiklerin verimini arttırabilmek amacıyla kolondan ayrılmadan gelen kısım (**Bileşik 3** ve **4**) preparatif tabaka kromatografisiyle saflaştırıldı.

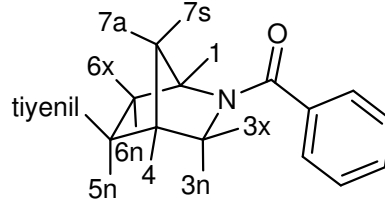


Sarı yağ; $R_f = 0.67$ etil asetat/n-hekzan (4:1); verim % 57.



Şekil 7.15 **Bileşik 3**'ün moleküler modeli.

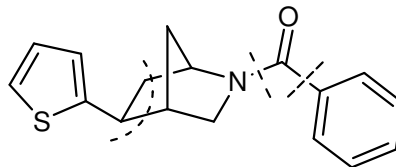
FTIR (KBr): ν = 3063 (aromatik, =C-H gerilimi); 2973 ve 2879 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1624 (C=O gerilimi); 1604 ve 1575 (aromatik C=C gerilimi); 1495 ve 1424 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1197 (C-N gerilimi); 700 ve 611 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

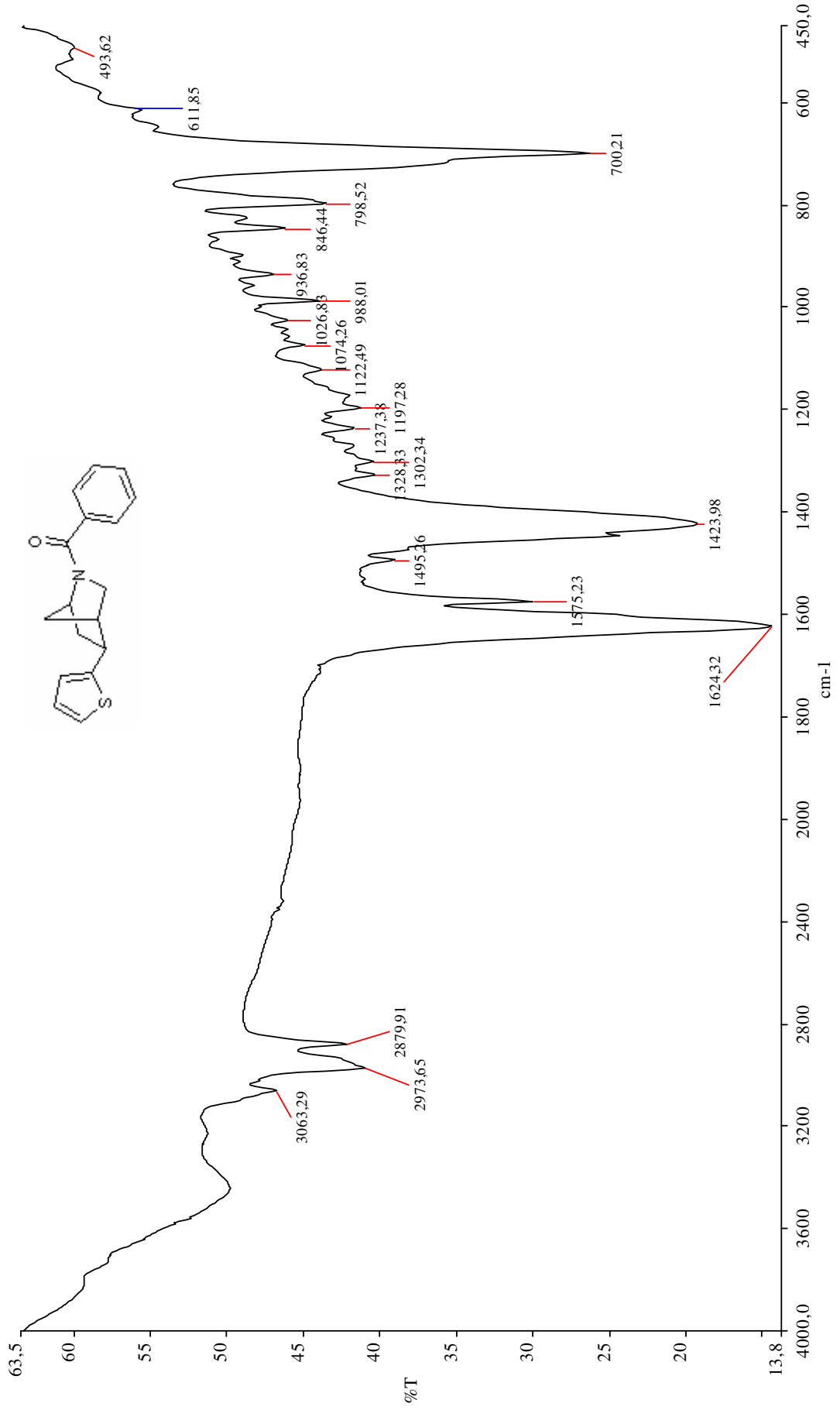


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.58-1.74 (m, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), 1.80-1.89 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{6x}), [2.30-2.36 (ddt, J =2.5; 2.5 Hz, major rotamer) ve 2.42-2.48 (ddt, J =2.0; 2.0 Hz, minor rotamer), 2H, H_{6n}], [2.58 (bs, minor rotamer) ve 2.72 (bs, major rotamer), 2H, H_4], 3.13-3.19 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{5n}), 3.23-3.34 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{3n}), [3.41-3.46 (dd, J =3.5; 3.0 Hz, minor rotamer) ve 3.59-3.62 (dd, J =3.5; 3.5 Hz, major rotamer), 2H, H_{3x}], [4.15 (bs, major rotamer) ve 4.74 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], 6.72-6.75 (m, major ve minor rotamerler, 2H, tiyenil protonları), 6.83-6.88 (m, major ve minor rotamerler, 2H, tiyenil protonları), 7.04-7.08 (m, major ve minor rotamerler, 2H, tiyenil protonları), 7.30-7.46 (m, major ve minor rotamerler, 10H, aromatik protonlar) ppm, (rotamer oranı=1:0.4).

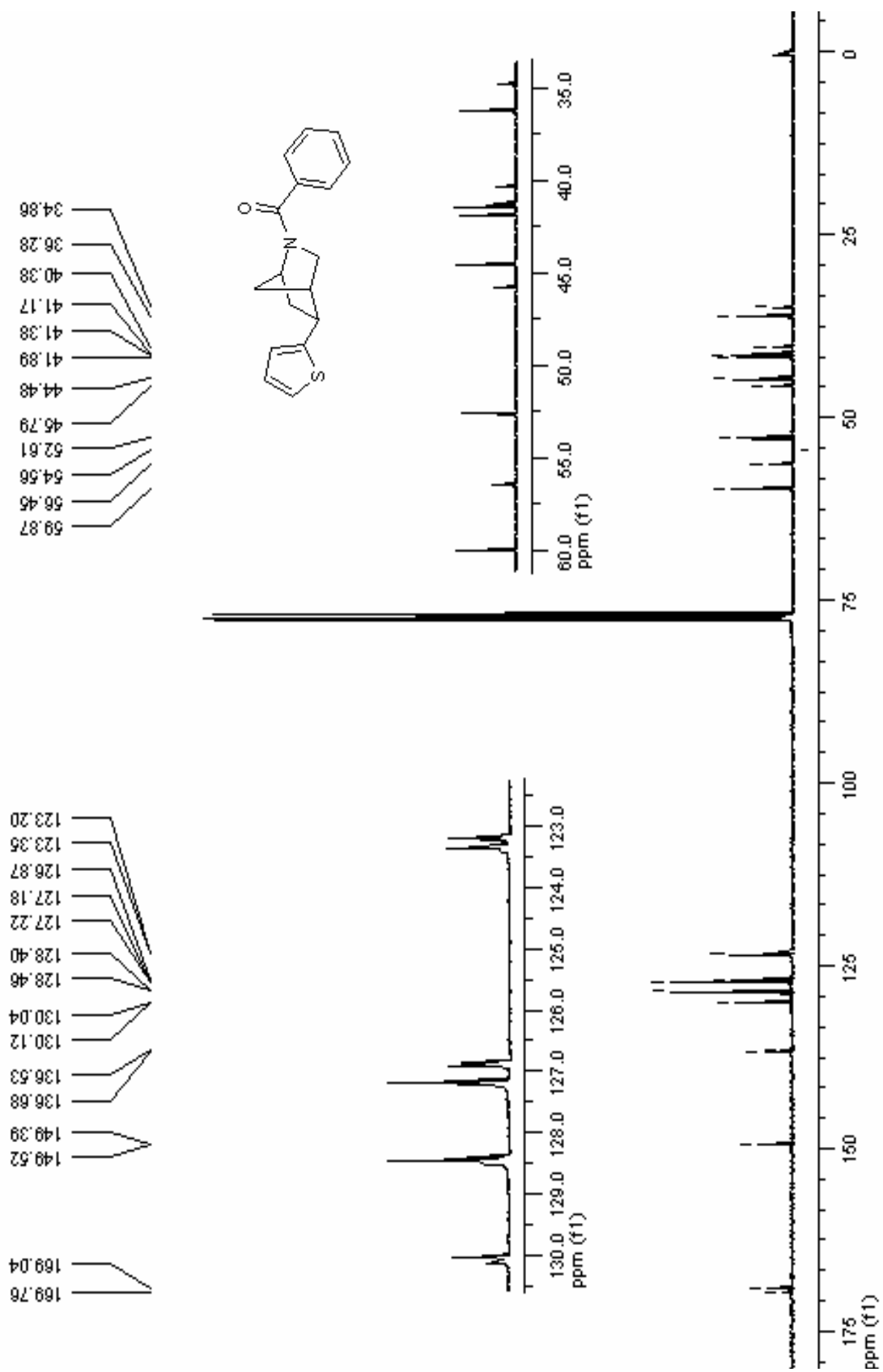
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 36.2, 41.3, 41.8, 44.4, 52.5, 59.8, 123.1, 123.3, 126.8, 127.1, 128.4, 130.0, 136.6, 149.3, 169.0 (major rotamer); 34.8, 40.3, 41.1, 45.7, 54.5, 56.7, 123.1, 123.3, 126.8, 127.2, 128.3, 130.1, 136.5, 149.5, 169.7 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 283 (M^+ , 48.18); 207 [$(\text{M}+1-\text{Ph})^+$, 1.81]; 172 [$(\text{M}-1-\text{C}_6\text{H}_5\text{S})^+$, 10]; 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 37.27).

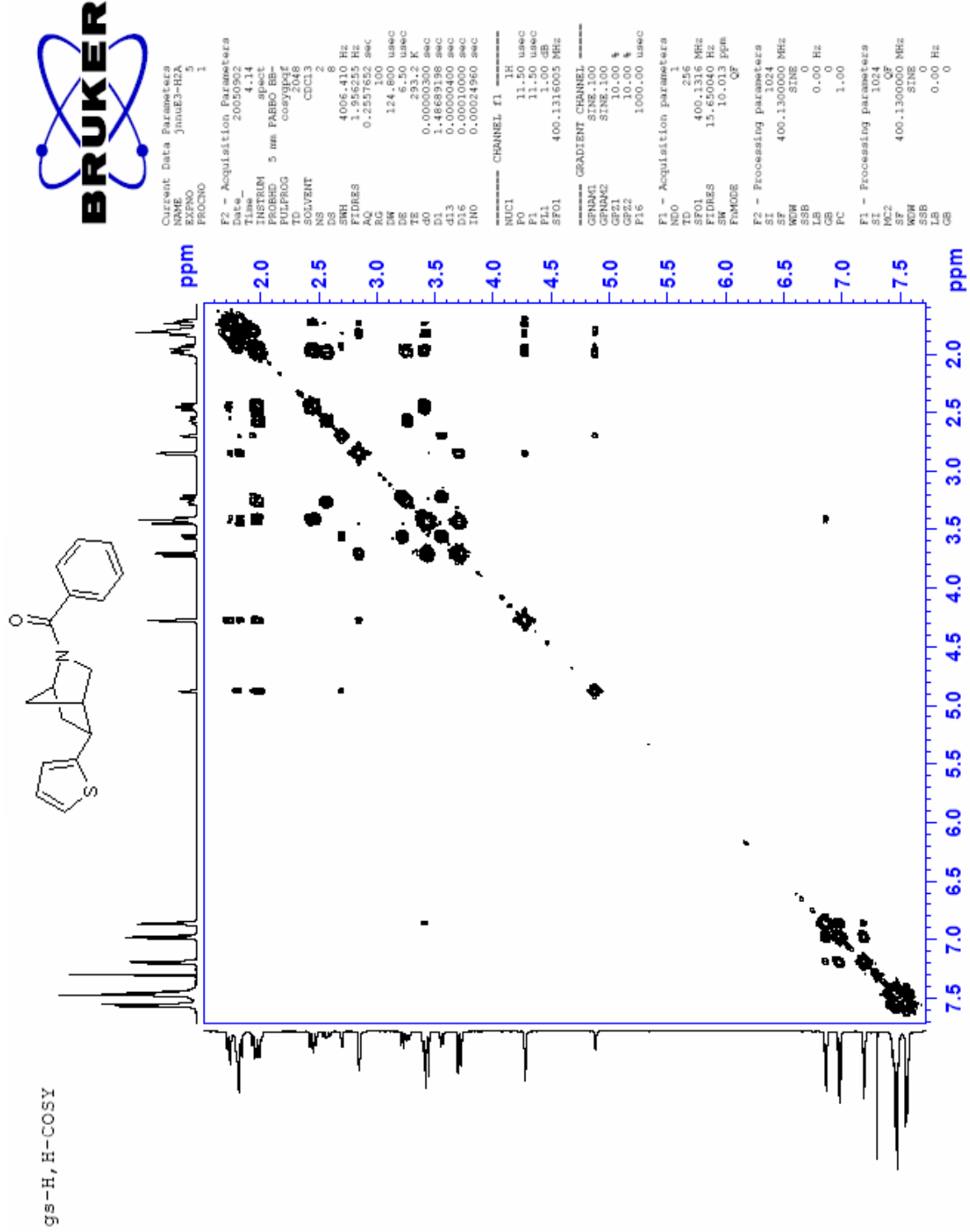


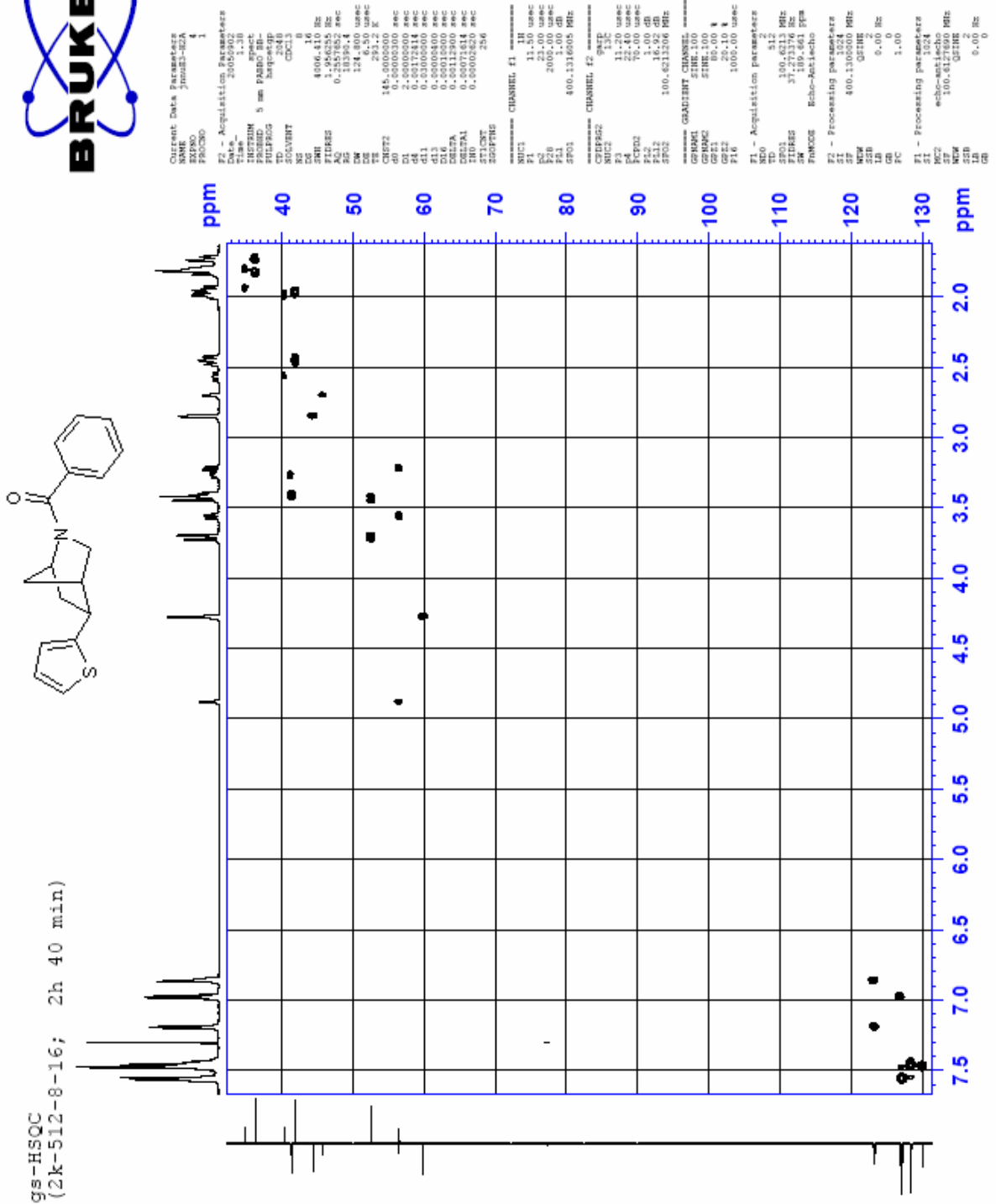


Şekil 7.16 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr).

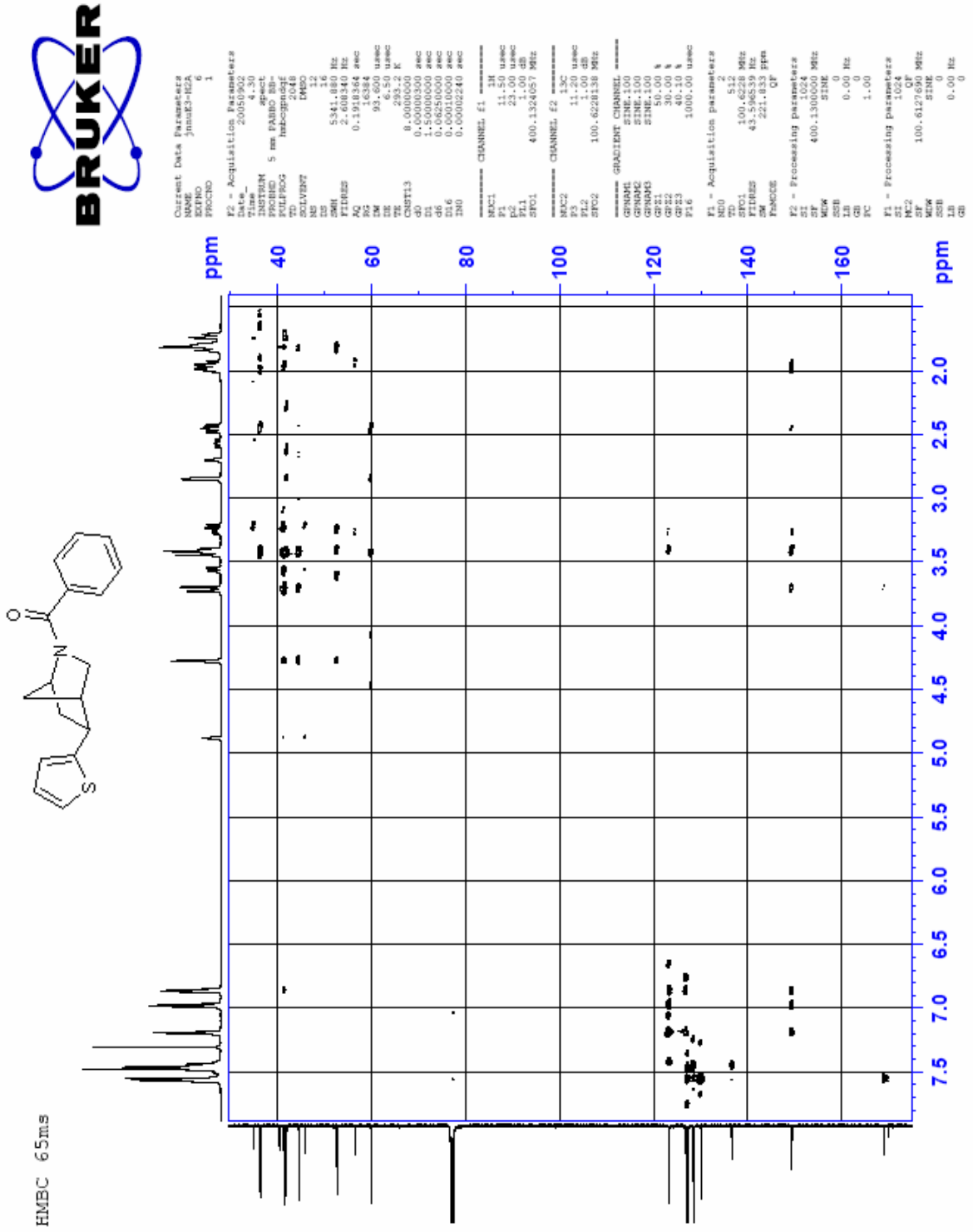


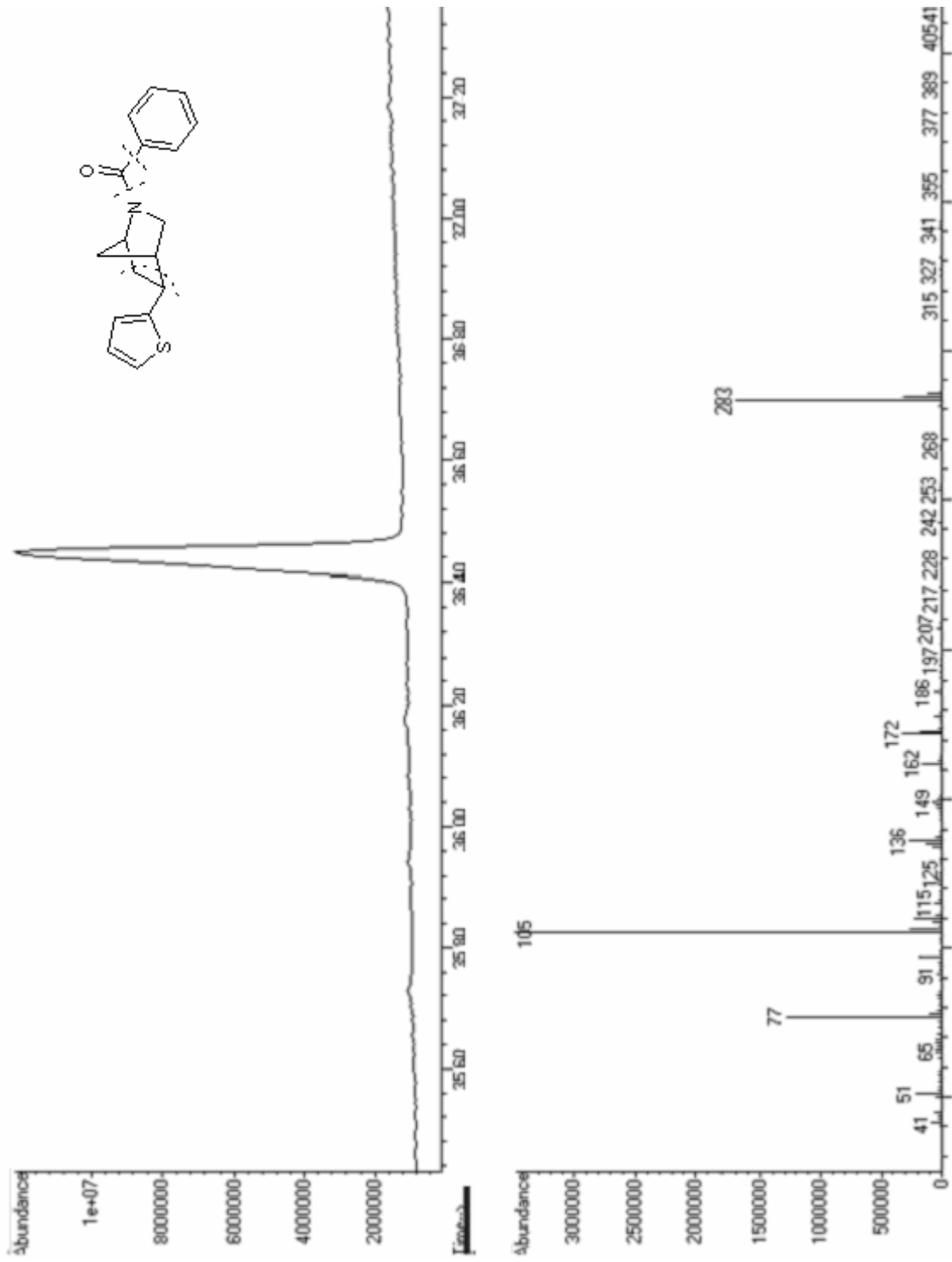
Şekil 7.18 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 7.19 Bileşik 3'ün HH COSY spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.20 Bileşik 3'ün HSQC spektrumu (CDCl₃).

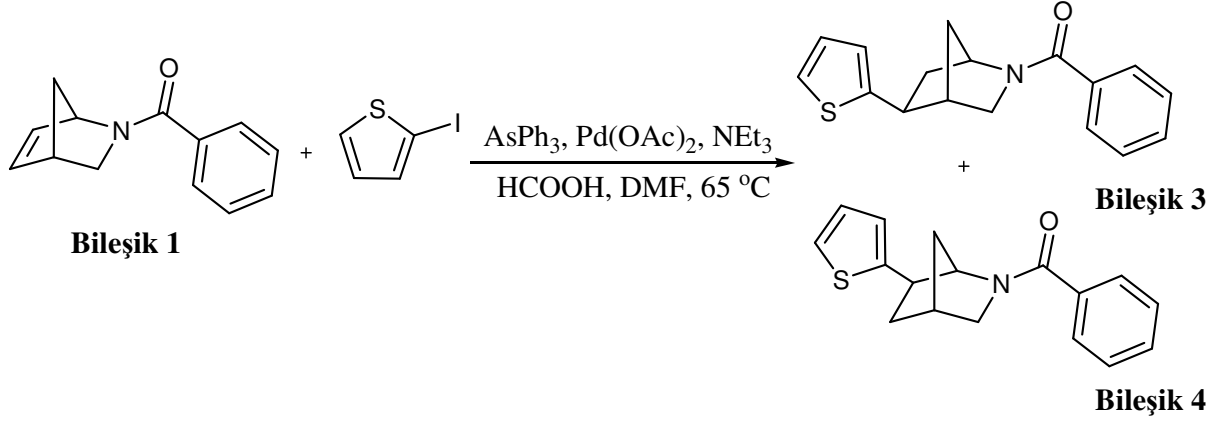
Şekil 7.21 Bileşik 3'ün HMBC spektrumu (CDCl₃).



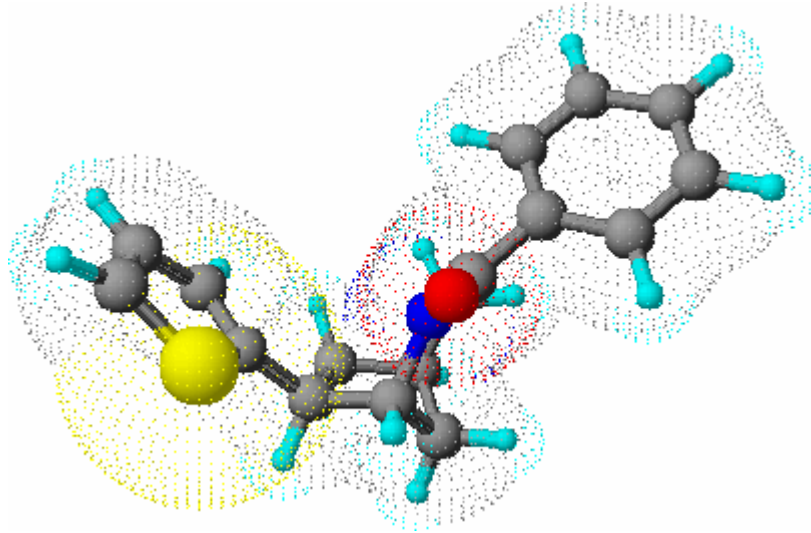
Şekil 7.22 **Bileşik 3**'ün GC-MS spektrumu .

7.4.1.3 *N*-Benzoil-6-*ekzo*-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 4*, $C_{17}H_{17}NOS$)

Genel yöntemde anlatıldığı şekilde **Bileşik 1** ve 2-iyodotiyofen bileşiklerinin reaksiyonu ile hazırlandı. Diğer izomeriyle gelen **Bileşik 4**, etilasetat/n-hekzan (4:1) karışımında kolon ve preparatif tabaka kromatografileriyle izomerinden ayrılarak saflaştırıldı.

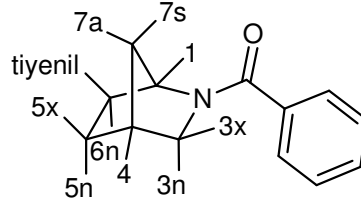


Sarı kristaller; en. $98-100\text{ }^{\circ}C$, $R_f = 0.60$ etil asetat/n-hekzan (4:1); verim % 40.



Şekil 7.23 **Bileşik 4**'ün moleküler modeli.

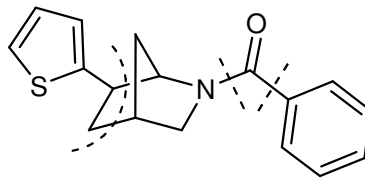
FTIR (KBr): ν = 3054 ve 3077 (aromatik, =C-H gerilimleri); 2983 ve 2941 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1613 (C=O gerilimi); 1571 (aromatik C=C gerilimi); 1495 ve 1430 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1184 (C-N gerilimi); 701 ve 651 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

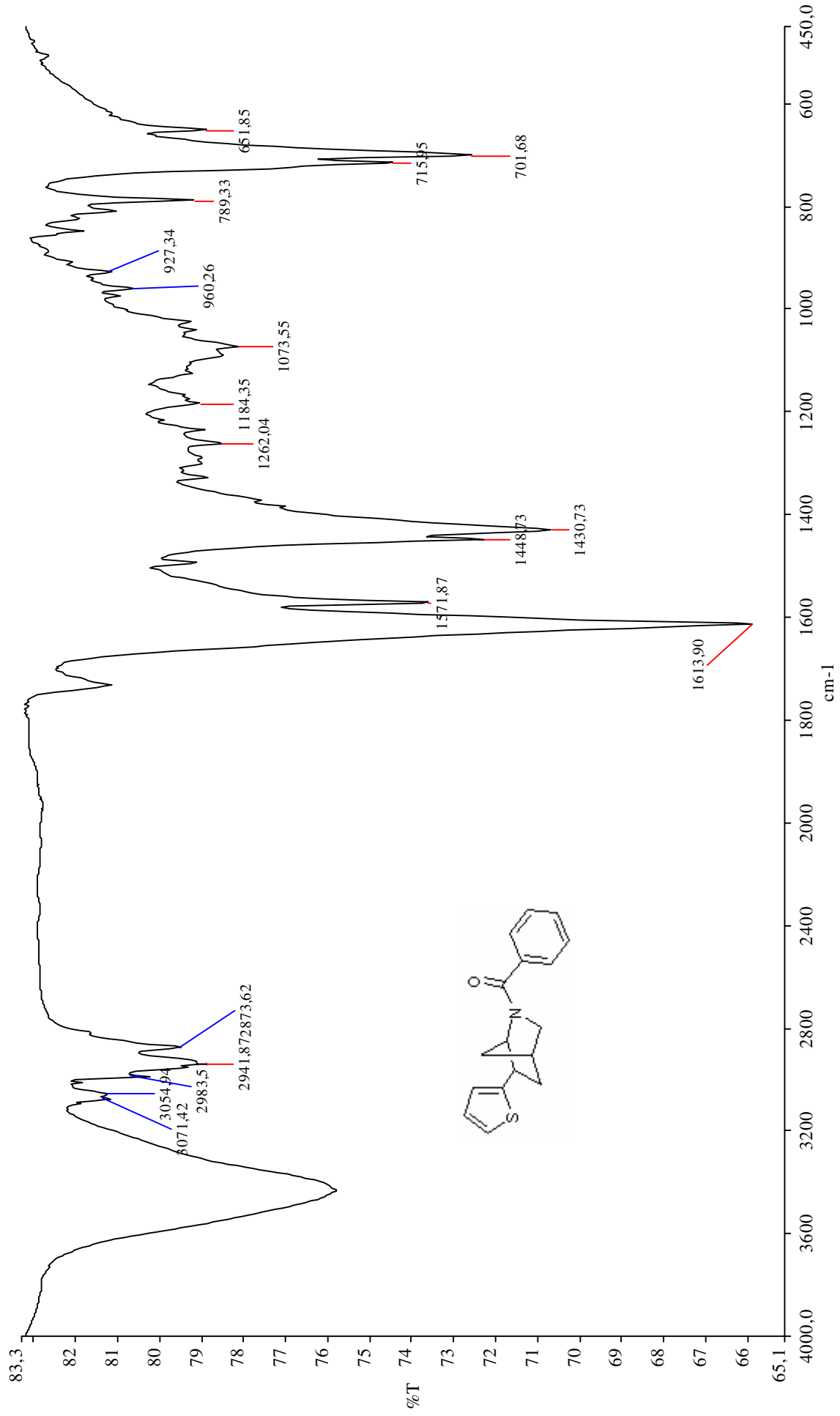


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.52-1.66 (m, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), 1.92-1.98 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{5x}), 2.08-2.14 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{5n}), [2.60 (bs, minor rotamer) ve 2.72 (bs, major rotamer), 2H, H_4], [3.08-3.11 (dd, $J=1.0$; 1.0 Hz, minor rotamer) ve 3.20-3.23 (dd, $J=1.5$; 1.5 Hz, major rotamer), 2H, H_{3n}], [3.40-3.43 (tt, minor rotamer) ve 3.49-3.52 (m, major rotamer), 2H, H_{3x}], 3.54-3.60 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{6n}), [4.04 (bs, major rotamer) ve 4.70 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], 6.82-6.90 (dd, $J=1.0$; 1.0 Hz, major ve minor rotamerler, 2H, tiyenil protonları), 7.04-7.10 (dd, $J=1.0$, 1.0 Hz, major ve minor rotamerler, 4H, tiyenil protonları), 7.28-7.52 (m, major ve minor rotamerler, 10H, aromatik protonlar) ppm, (rotamer oranı= 1:0.3).

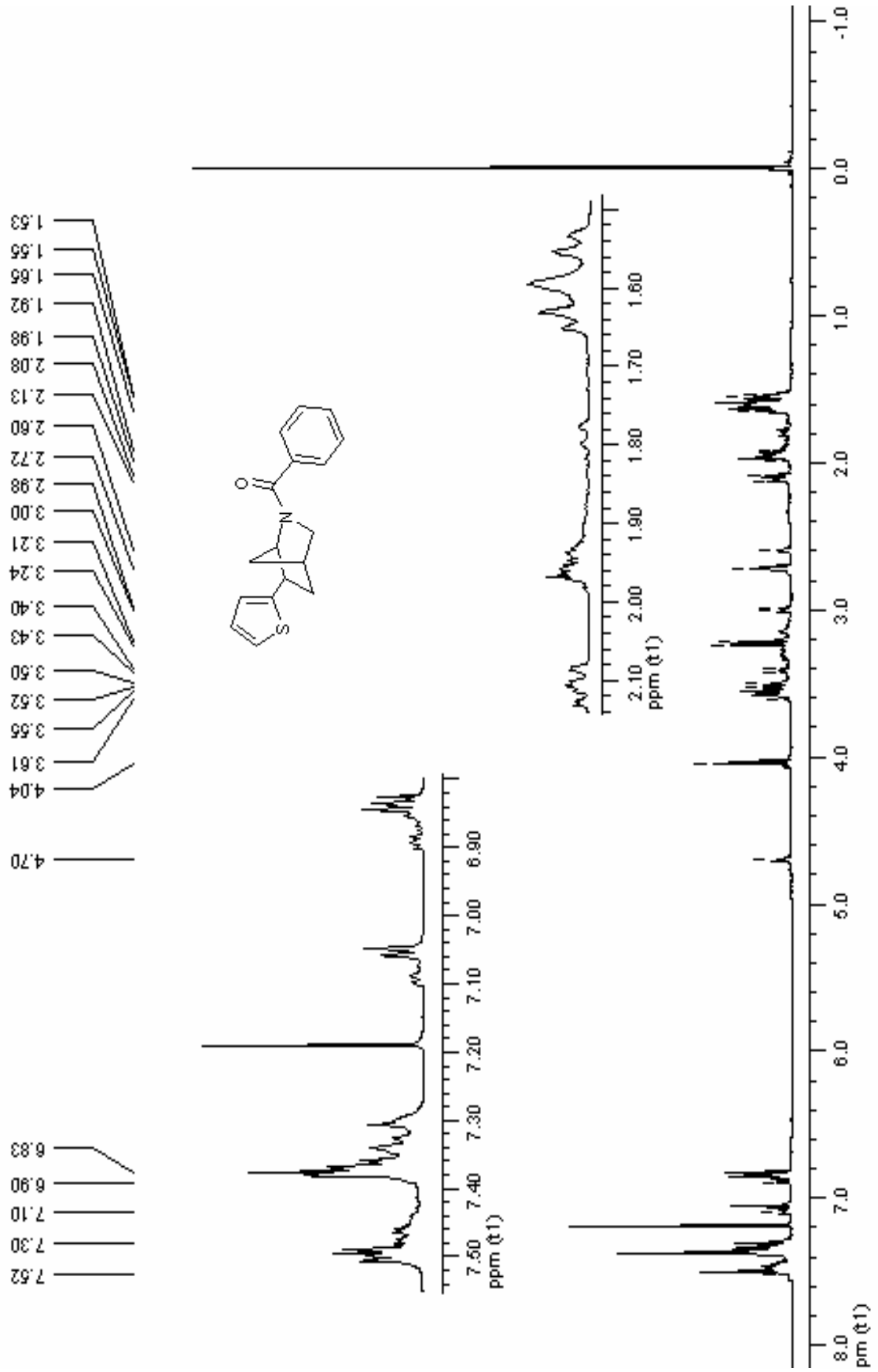
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 35.7, 37.1, 39.2, 45.0, 52.1, 65.8, 123.4, 123.6, 127.0, 127.1, 128.4, 130.2, 136.2, 146.6, 168.9 (major rotamer), 36.2, 37.5, 39.5, 43.1, 56.0, 62.2, 123.3, 123.8, 126.9, 127.3, 128.3, 130.2, 136.6, 147.6, 169.5 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 281 $[(\text{M}-2)^+$, 25.47]; 207 $[(\text{M}-\text{Ph})^+$, 26.41]; 172 $[(\text{M}-1-\text{C}_6\text{H}_6\text{S})^+$, 7.54]; 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 41.50).

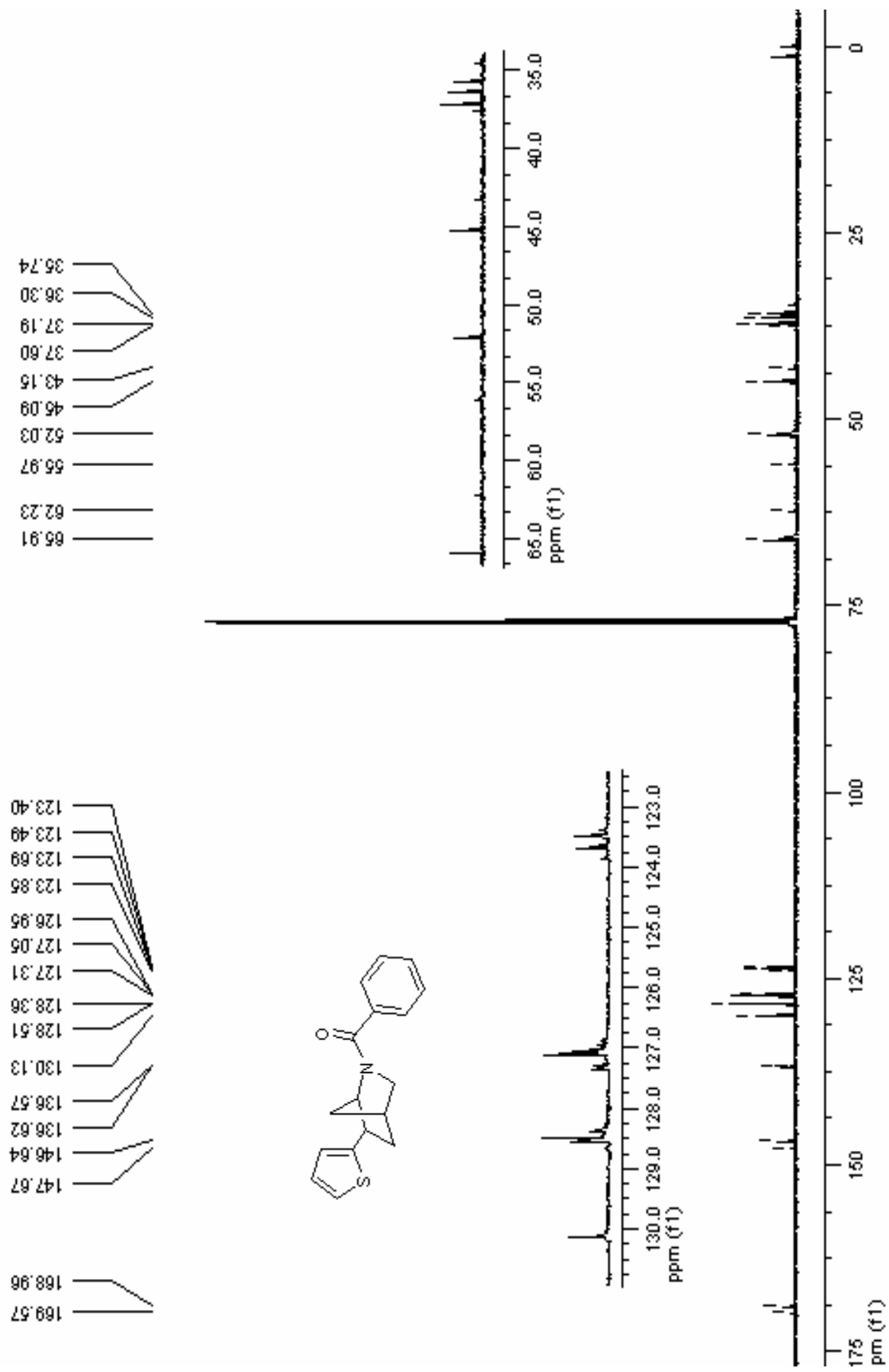




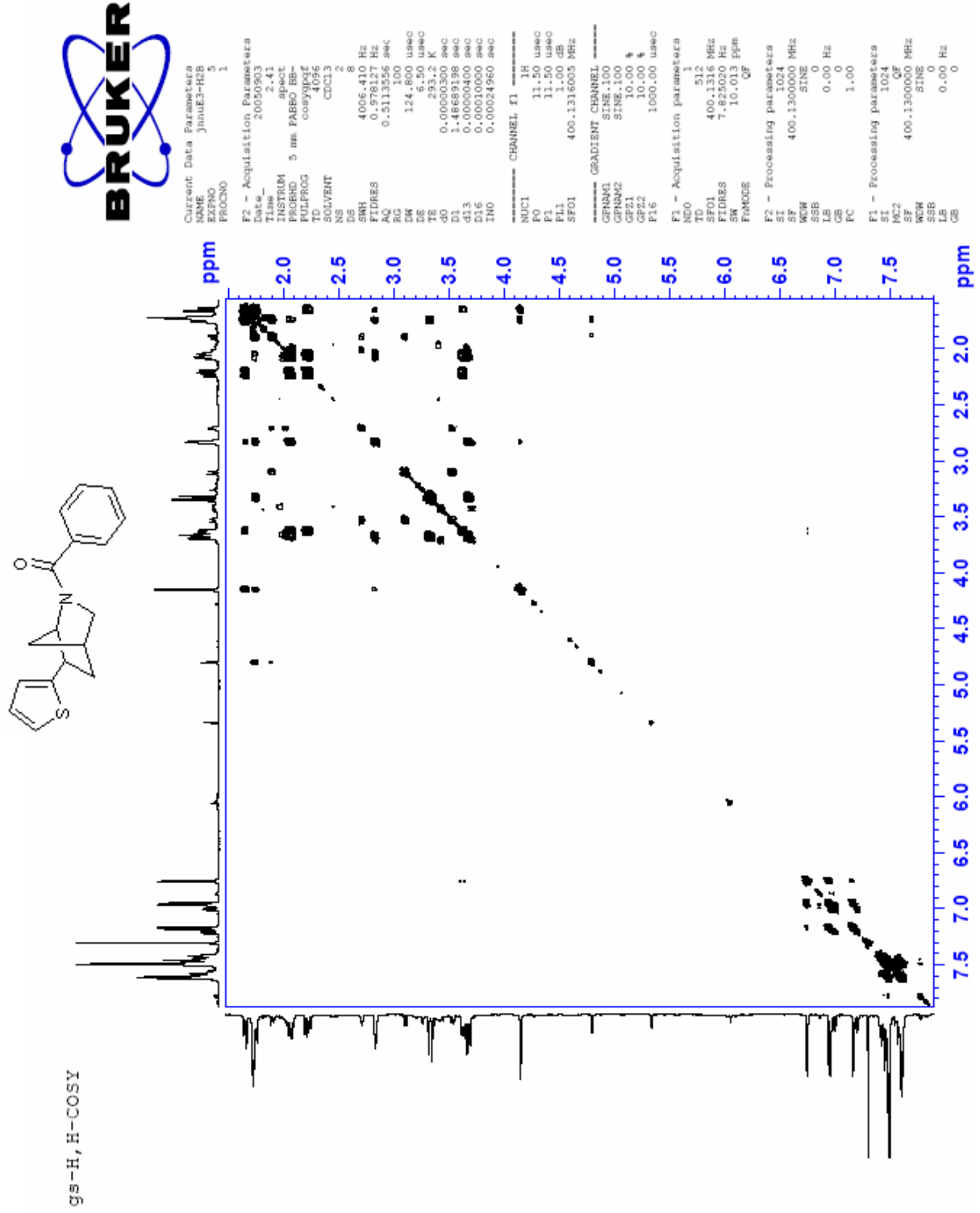
Şekil 7.24 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr).

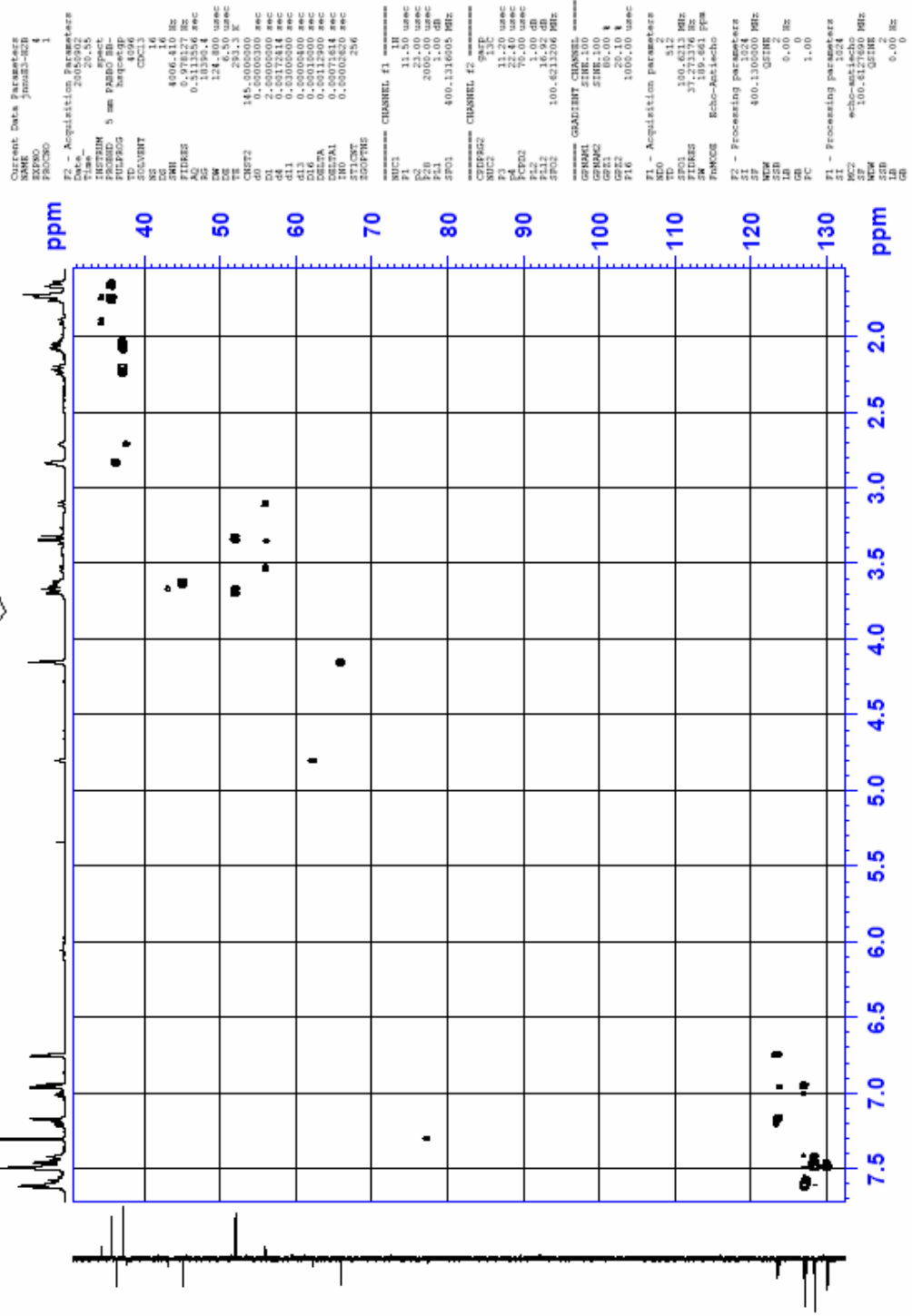
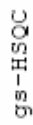
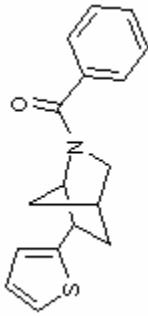


Şekil 7.25 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

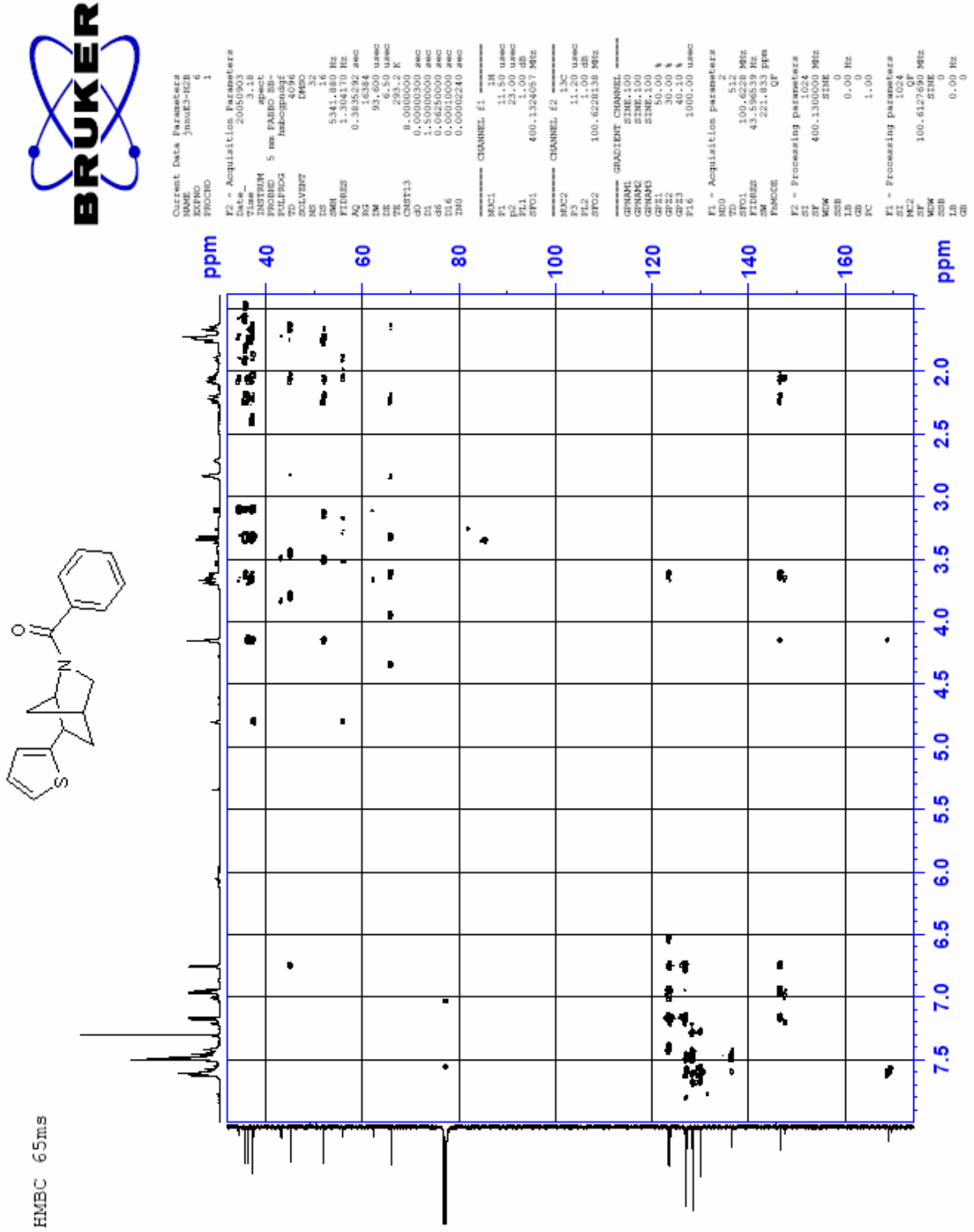


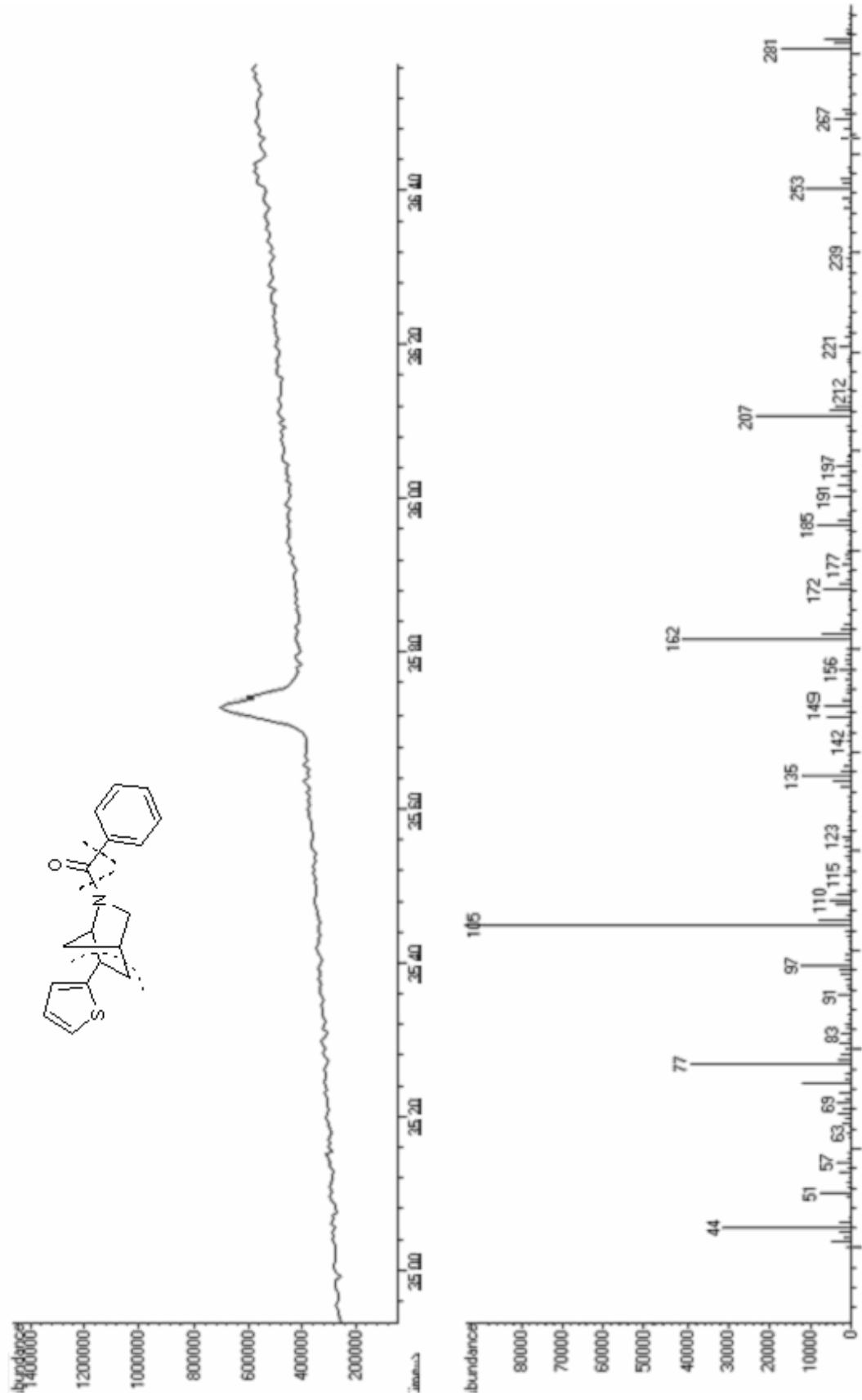
Şekil 7.26 **Bileşik 4'**ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.27 Bileşik 4'ün HH COSY spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.2.8 Bileşik 4'ün HSQC spektrumu (CDCl₃).

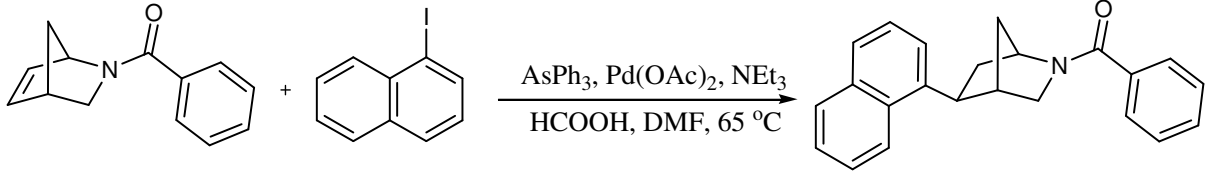
Şekil 7.29 Bileşik 4'ün HMBC spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.30 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu.

7.4.1.4 *N*-Benzoil-5-ekzo-(1-naftil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 5*, $C_{23}H_{21}NO$)

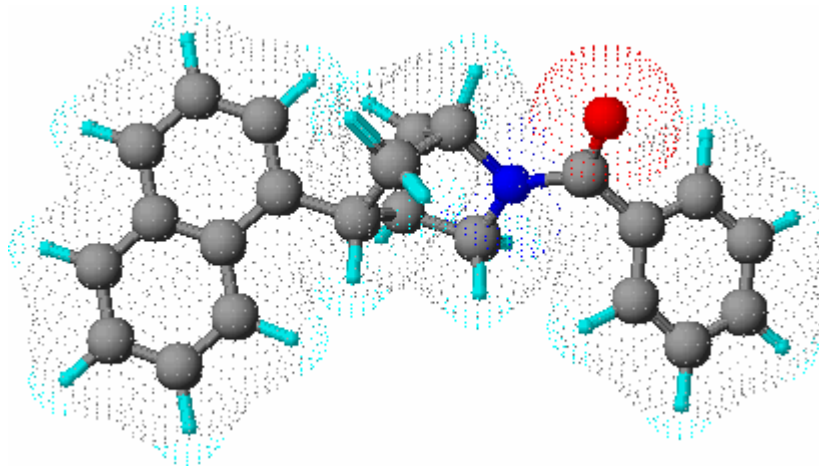
Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre **Bileşik 1** ve 1-iyodonaftalen bileşiklerinden hazırlandı. Sentezlenen yeni molekül etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.



Bileşik 1

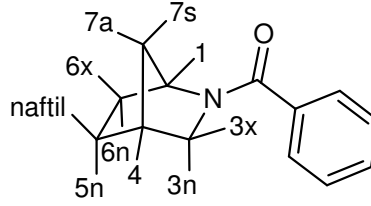
Bileşik 5

Beyaz kristaller; en. 56-58 °C, $R_f = 0.42$ etil asetat/n-hekzan (1:1); verim % 96.



Şekil 7.31 **Bileşik 5**'in moleküler modeli.

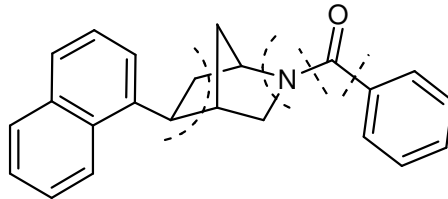
FTIR (KBr): $\nu = 3048$ (aromatik, =C-H gerilimi); 2978 ve 2960 (alifatik, asimetric ve simetric C-H gerilimleri); 1625 (C=O gerilimi); 1601 ve 1574 (aromatik C=C gerilimleri); 1492 ve 1421 (alifatik, asimetric ve simetric düzlem içi C-H eğilimleri); 1260 (C-N gerilimi); 779 ve 701 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

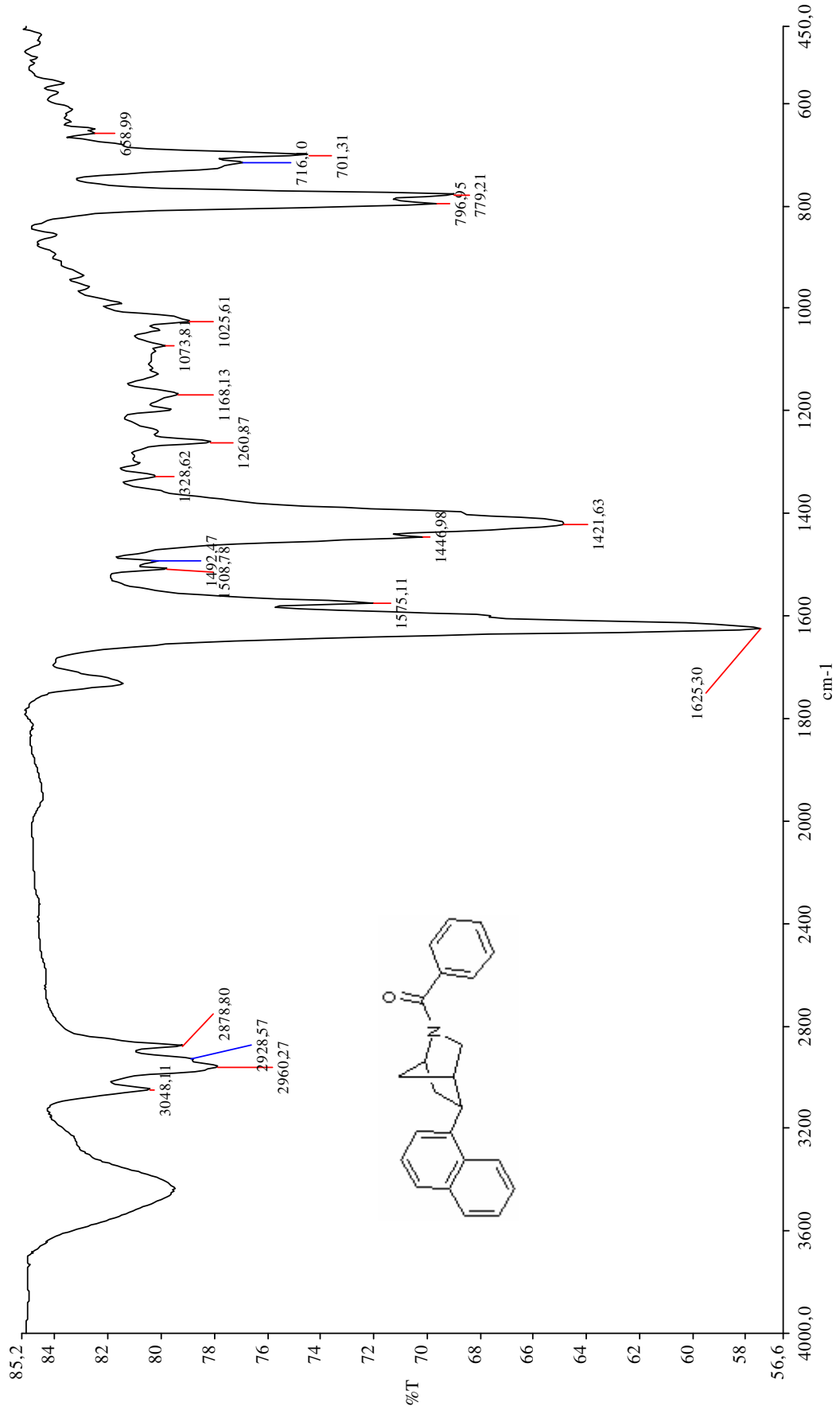


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.71-1.92 (m, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), [1.93-2.01 (m, major rotamer) ve 2.03-2.12 (m, minor rotamer), 2H, H_{6x}], [2.29-2.35 (dddd, J =1.5; 2.0; 2.0; 3.0 Hz, major rotamer) ve 2.57-2.64 (dddd, J =2.0; 2.5; 2.5; 3.0 Hz, minor rotamer), 2H, H_{6n}], [2.83 (bs, minor rotamer) ve 2.90 (bs, major rotamer), 2H, H_4], [3.18-3.22 (d, J =9.5 Hz, minor rotamer) ve 3.34-3.38 (d, J =9.0 Hz, major rotamer), 2H, H_{5n}], [3.48-3.52 (dd, J =1.0, 1.0 Hz, minor rotamer) ve 3.56-3.60 (dd, J =1.0; 1.5 Hz major rotamer) 2H, H_{3n}], [3.65-3.72 (m, minor rotamer) ve 3.76-3.82 (m, major rotamer), 2H, H_{3x}], [4.55 (bs, major rotamer) ve 5.01 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], 7.11-7.20 (d, J =7.0 Hz, major rotamer, 1H, aromatik proton), 7.28-7.47 (m, major ve minor rotamerler, 13H, aromatik protonlar), 7.48-7.62 (m, major ve minor rotamerler, 4H aromatik protonlar), 7.66-7.70 (d, J =9.5 Hz, minor rotamer, 1H, aromatik proton), 7.71-7.74 (d, J =8.0 Hz, major rotamer, 1H, aromatik proton), 7.80-7.83 (d, J =8.5 Hz, minor rotamer, 1H, aromatik proton), 7.84-7.88 (d, J =8.0 Hz, major rotamer, 1H, aromatik proton), 7.98-8.02 (d, J =7.5 Hz, minor rotamer, 1H, aromatik proton), 8.04-8.08 (d, J =9.0 Hz, major rotamer, 1H, aromatik proton) ppm, (rotamer oranı=1:0.8)

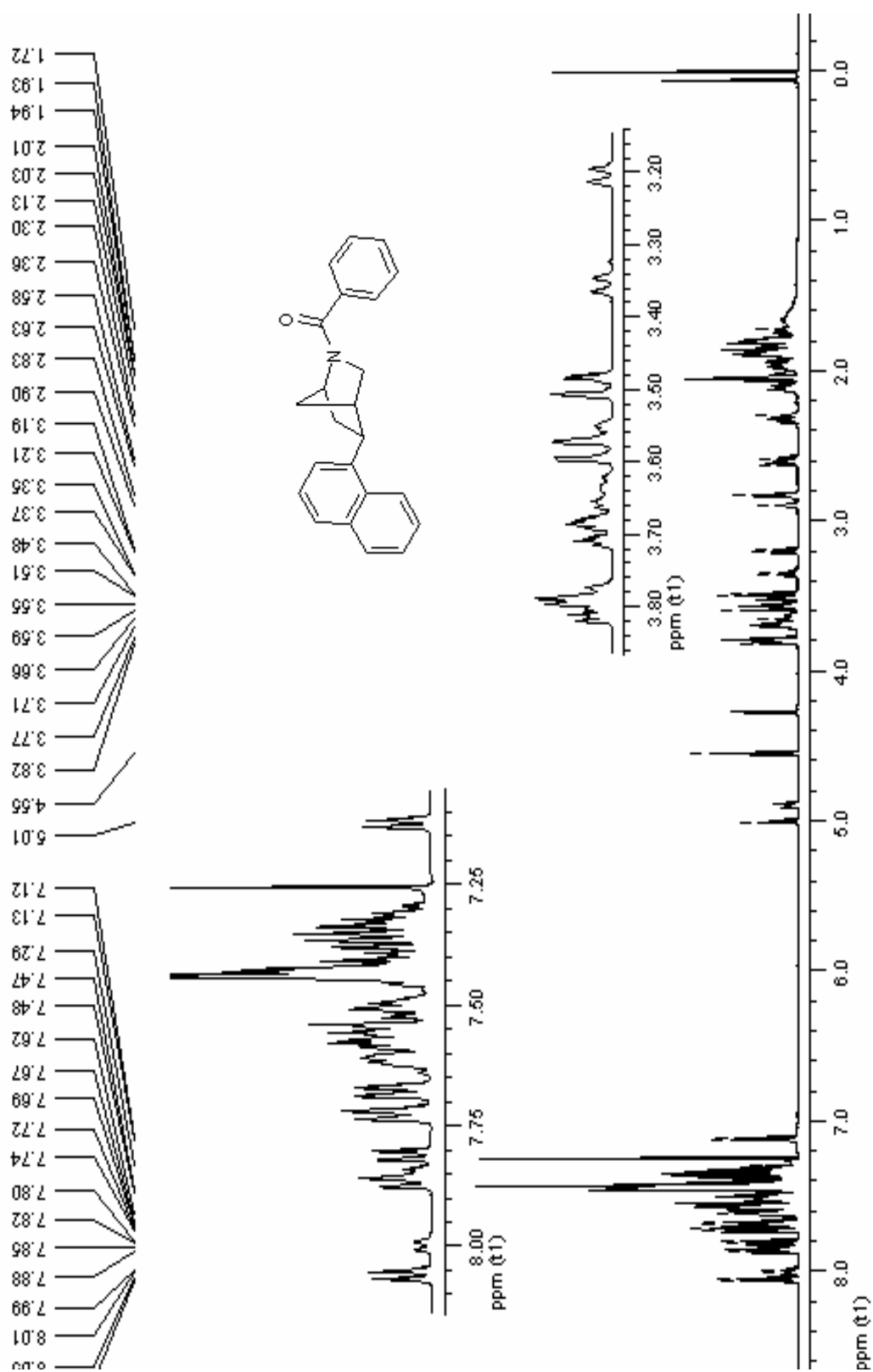
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 35.1, 37.0, 39.4, 41.4, 53.5, 60.5, 121.4, 124.0, 125.5, 125.9, 126.3, 127.3, 127.5, 128.7, 129.2, 130.2, 131.8, 134.2, 137.0, 140.6, 169.2 (major rotamer); 34.7, 37.0, 39.7, 41.3, 52.9, 60.9, 122.1, 123.7, 125.3, 125.9, 126.3, 127.2, 127.4, 128.6, 129.0, 130.2, 131.7, 134.4, 136.9, 141.0, 169.0 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 327 (M^+ , 11.81); 222 [$(\text{M}-\text{COPh})^+$, 9.09]; 208 [$(\text{M}-\text{NCOPh})^+$, 19.09]; 206 [$(\text{M}-2-\text{NCOPh})^+$, 63.63]; 154 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO})^+$, 10.9]; 119 (NCOPh^+ , 4.54); 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 37.27).

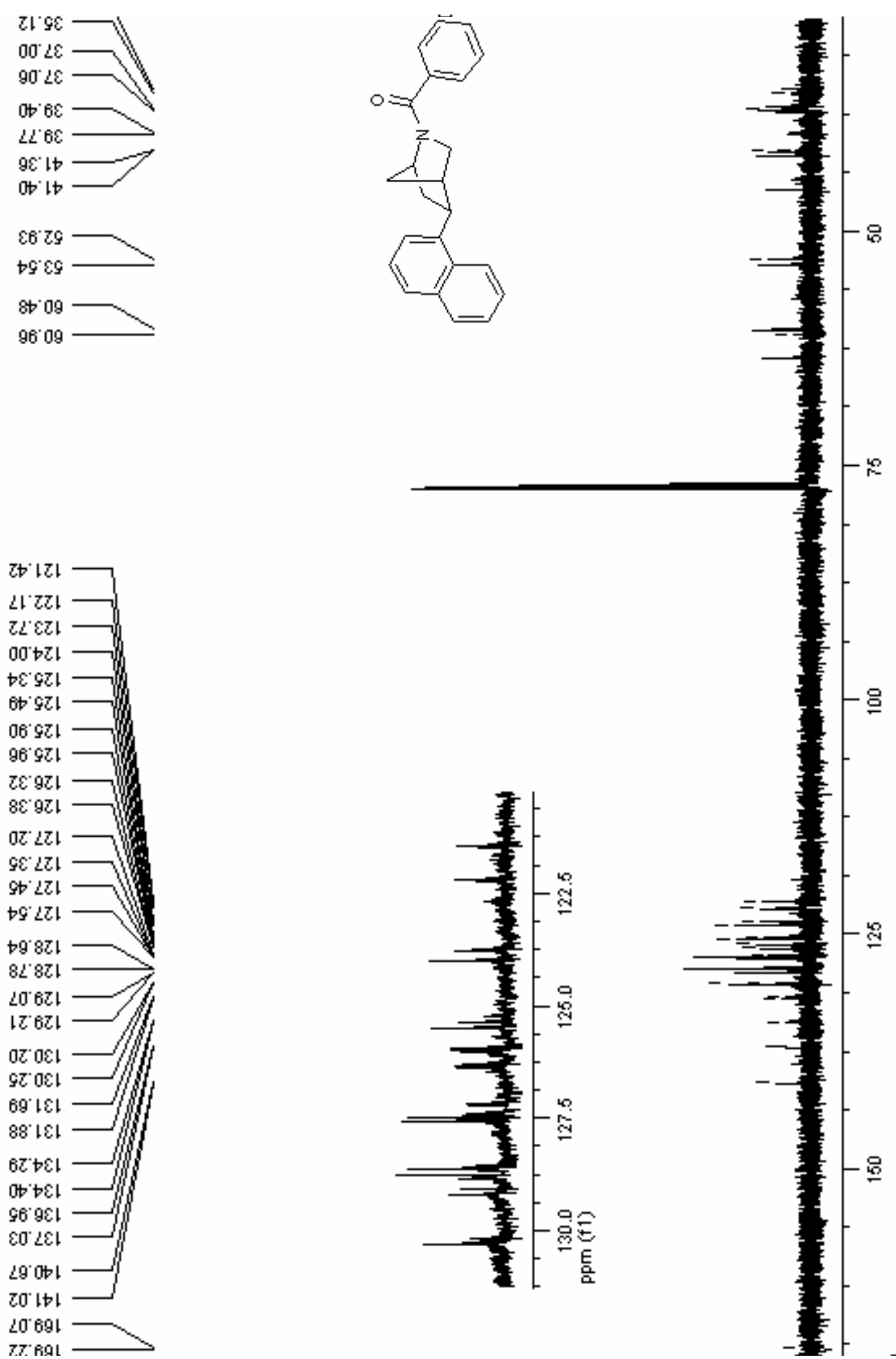




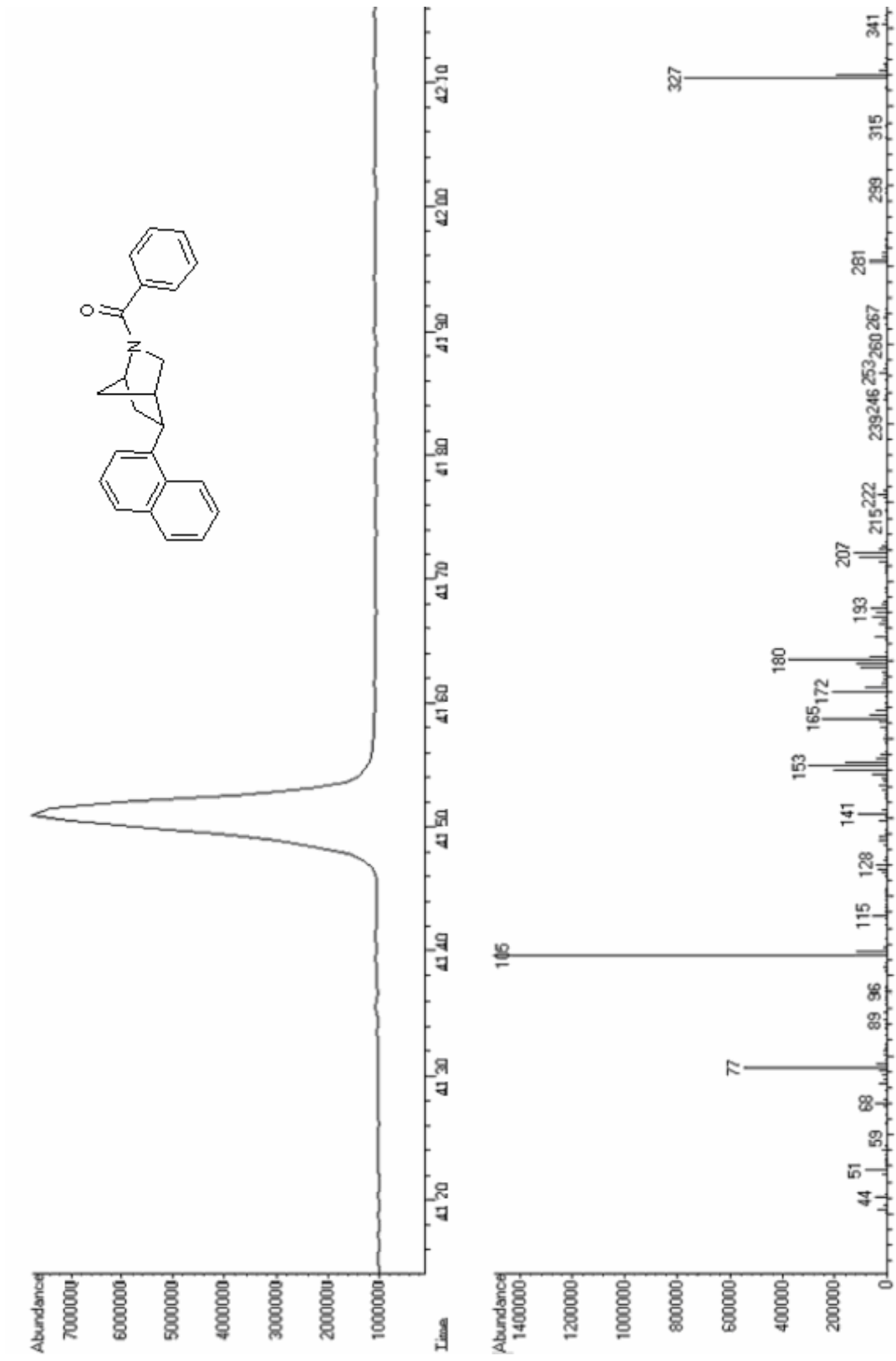
Şekil 7.32 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 7.33 Bileşik **5**'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 7.34 Bileşik 5'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

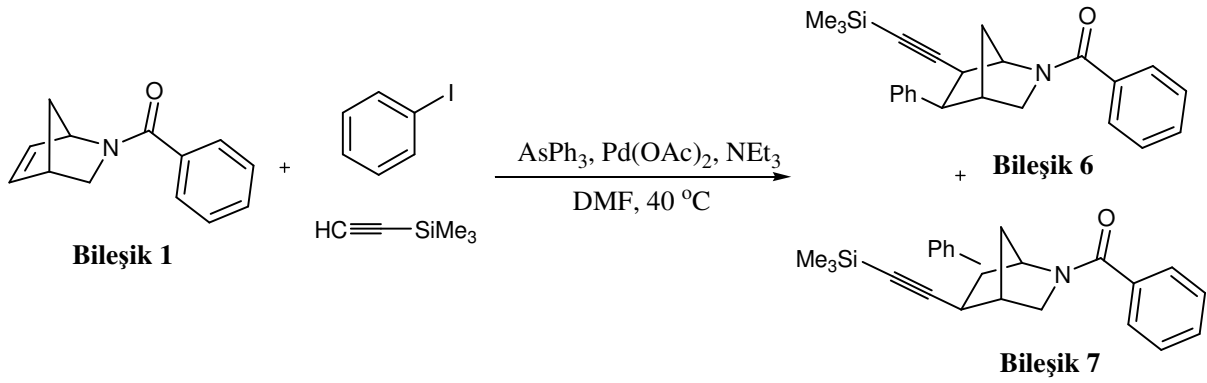


Şekil 7.35 Bileşik **5**'in GC-M S spektrumu.

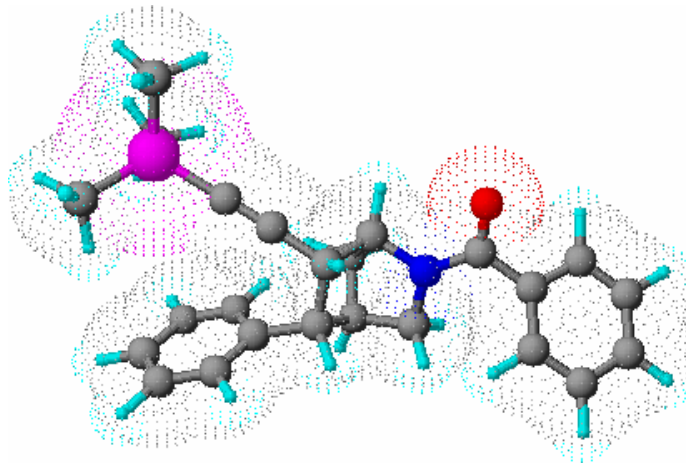
7.4.2 *N*-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin (*Bileşik 1*) Domino-Heck Reaksiyonu

7.4.2.1 *N*-Benzoil-5-ekzo-fenil-6-ekzo-(trimetilsililetinil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 6*, $C_{24}H_{27}SiNO$)

Bileşik 1 ve 1-iyodobenzen ile trimetilsililasetilen bileşiklerinin domino-Heck reaksiyonundan genel yöntemle göre hazırlandı. Reaksiyon sonucu ince tabaka kromatografisinde birbirine çok yakın iki spot gözlemlendi ve bir dizi TLC çalışmasının ardından izomerleri en iyi ayıran çözücü karışımı [etil asetat/n-hekzan (2:3)] belirlenerek kolon ve ek olarak verimi arttırmak üzere kullanılan preparatif tabaka kromatografileriyle izomerler birbirlerinden saf olarak ayrıldı.

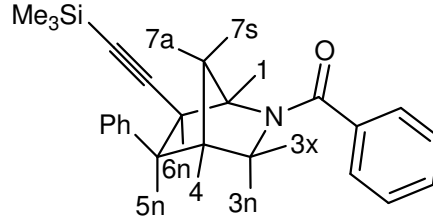


Sarı kristaller, en. 128-130 °C; $R_f = 0.43$ etil asetat/n-hekzan (2:3); verim % 60.



Şekil 7.36 **Bileşik 6**'nın moleküler modeli.

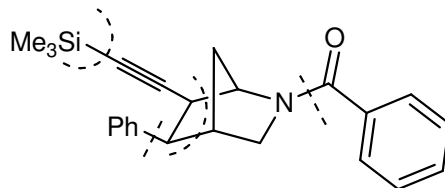
FTIR (KBr): ν = 3062 ve 3026 (aromatik =C-H gerilimleri); 2977 ve 2882 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 2171 (C $\equiv$ C gerilimi); 1626 (C=O gerilimi); 1602 ve 1579 (aromatik, C=C gerilimleri); 1496 ve 1418 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1072 (C-N eğilimi); 721 ve 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

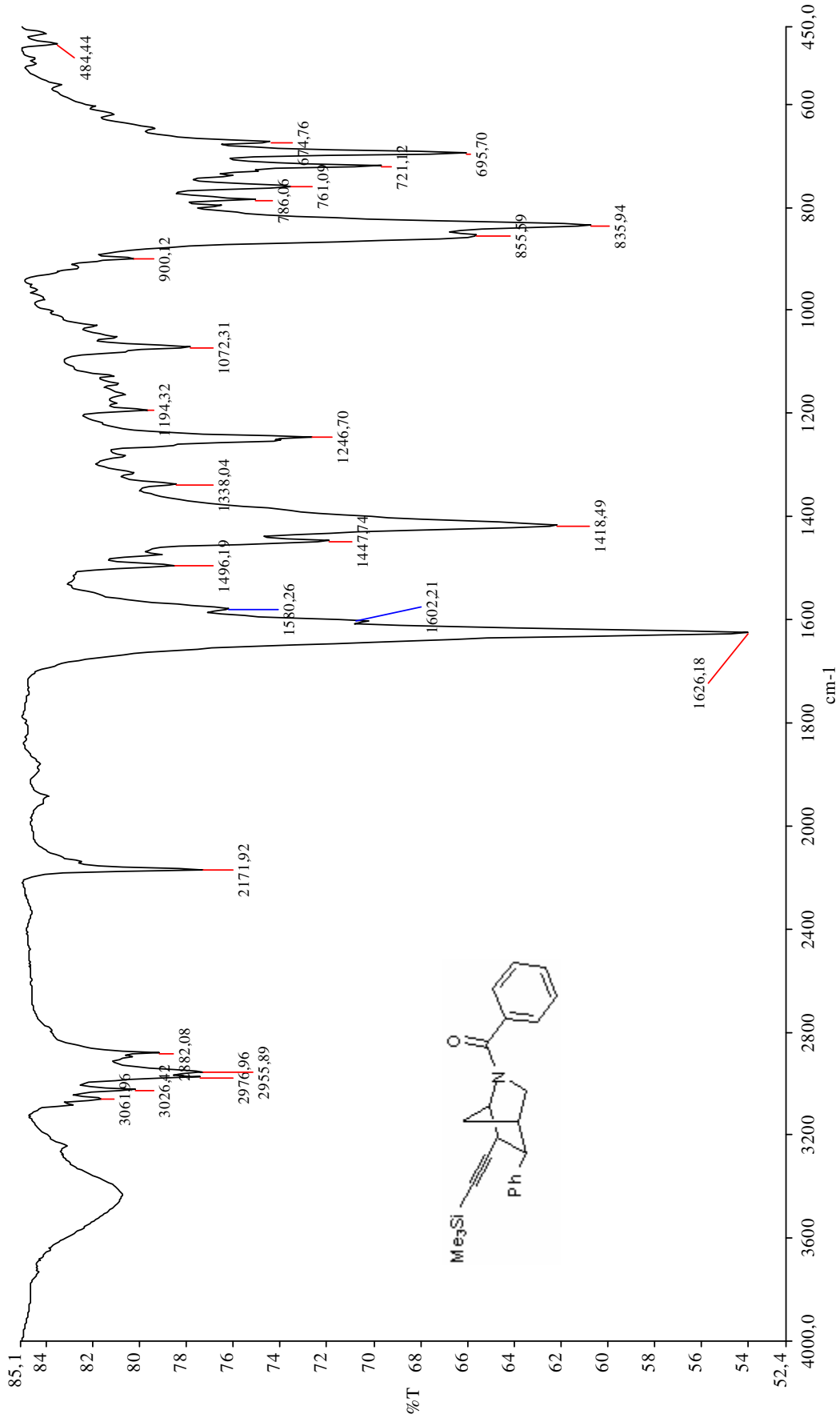


^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = -0.154 [s, major rotamer, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], -0.145 [s, minor rotamer, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.81-1.89 (m, major ve minor rotamerler, 4H, H_{7a} ve H_{7s}), [2.19-2.22 (d, J =10.4 Hz, major rotamer) ve 2.29-2.31 (d, J =10.8 Hz, minor rotamer), 2H, H_{6n}], [2.78 (bs, minor rotamer) ve 2.89 (bs, major rotamer), 2H, H_4], [3.11-3.13 (m, minor rotamer) ve 3.24-3.31 (m, major rotamer), 2H, H_{5n}], 3.46-3.50 (dd, J =4.0; 3.6 Hz, minor rotamer, 1H, H_{3n}) ve 3.55-3.57 (d, J =9.2 Hz, major rotamer, 1H, H_{3n}), [3.69-3.72 (dd, J =4.0; 4.0 Hz, major rotamer) ve 3.51-3.53 (d, J =9.6, minor rotamer), 2H, H_{3x}], [4.40 (bs, major rotamer) ve 5.05 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], 7.06-7.28 (m, major ve minor rotamerler, 10H, aromatik protonlar), 7.29-7.54 (m, major ve minor rotamerler, 10H, aromatik protonlar) ppm, (rotamer oranı=1:0.4).

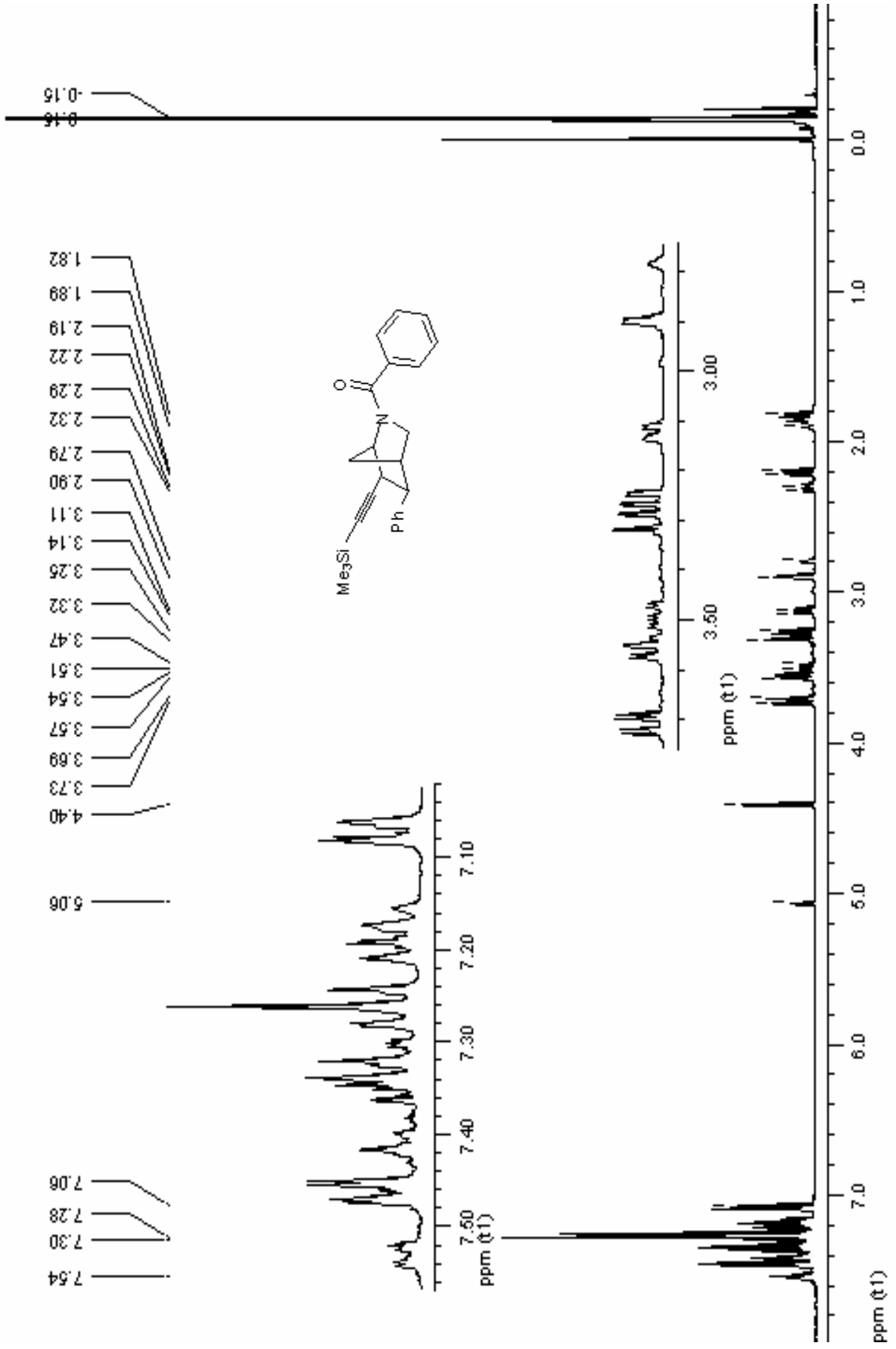
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = -0.51, 36.9, 40.3, 44.7, 50.2, 54.0, 64.4, 91.2, 103.5, 126.3, 127.1, 127.9, 128.0, 128.5, 130.1, 136.1, 140.9, 169.3 (major rotamer); -0.43, 34.8, 41.8, 43.0, 49.6, 57.8, 61.1, 90.6, 104.1, 126.2, 127.2, 127.8, 128.0, 128.3, 130.2, 136.1, 141.1, 169.8 (minor rotamer) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 373 (M^+ , 10.19); 200 [$(\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO})^+$, 0.63]; 172 [$(\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Si})^+$, 46.49]; 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 33.75); 73 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$, 7.64].

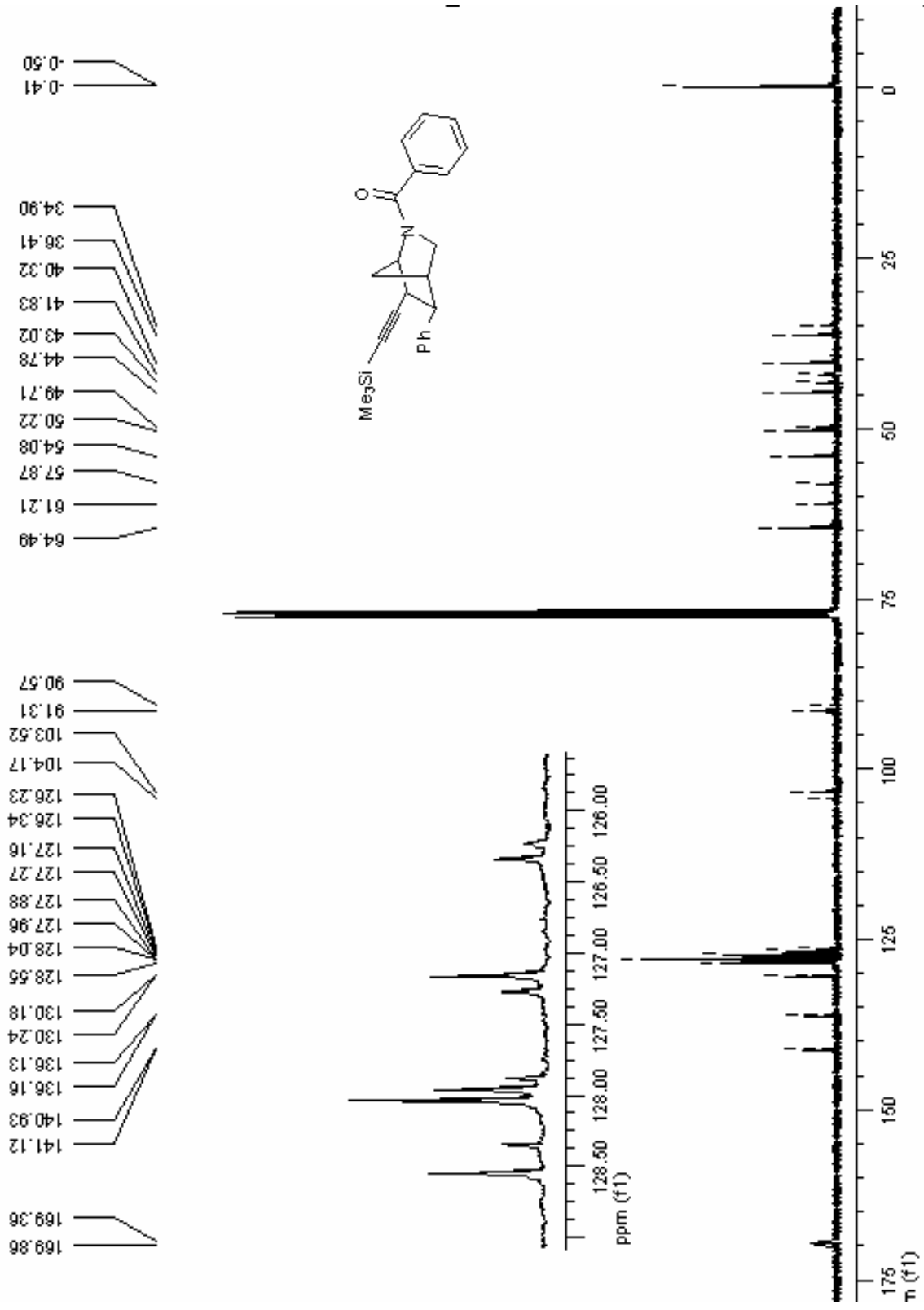




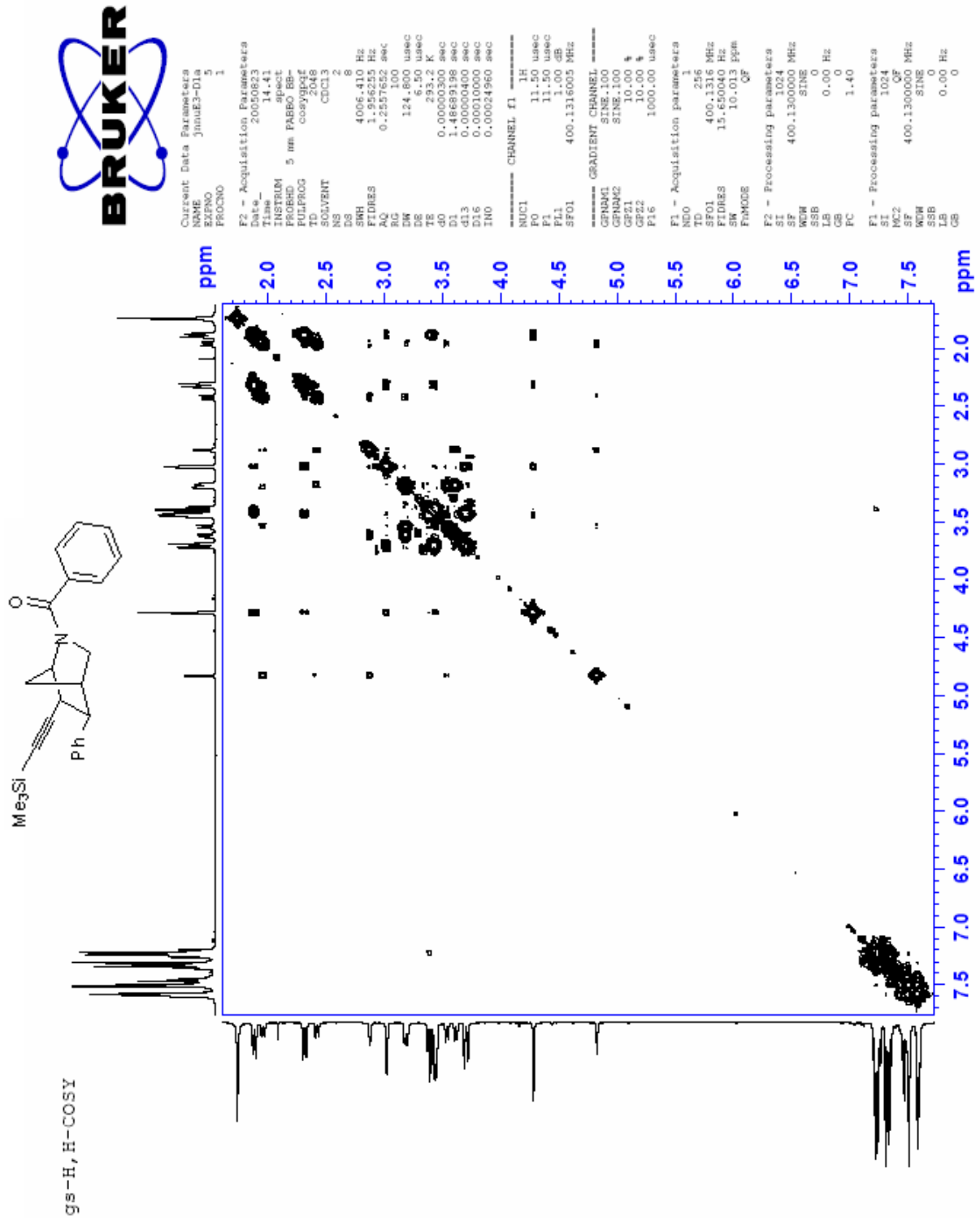
Şekil 7.37 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr).

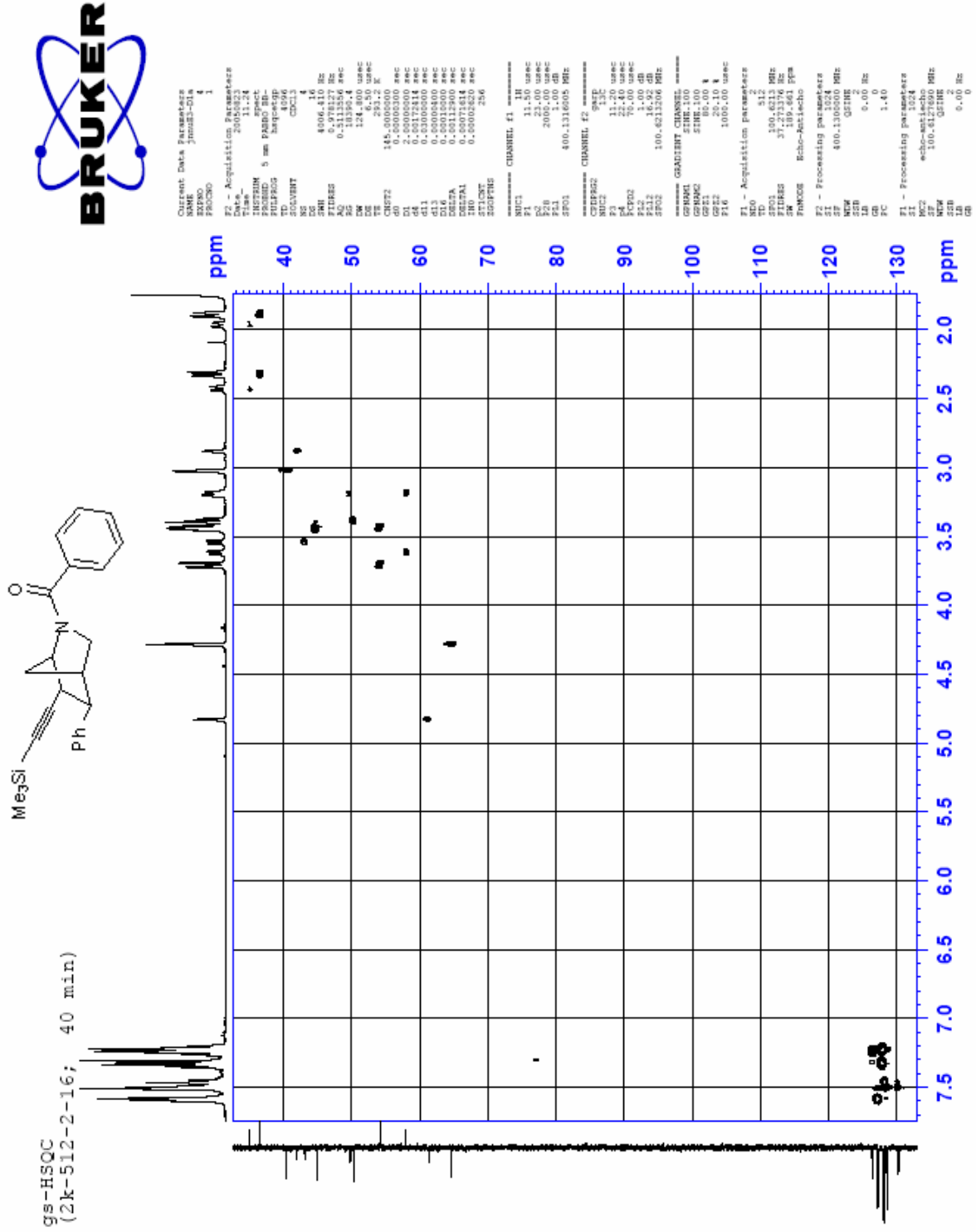


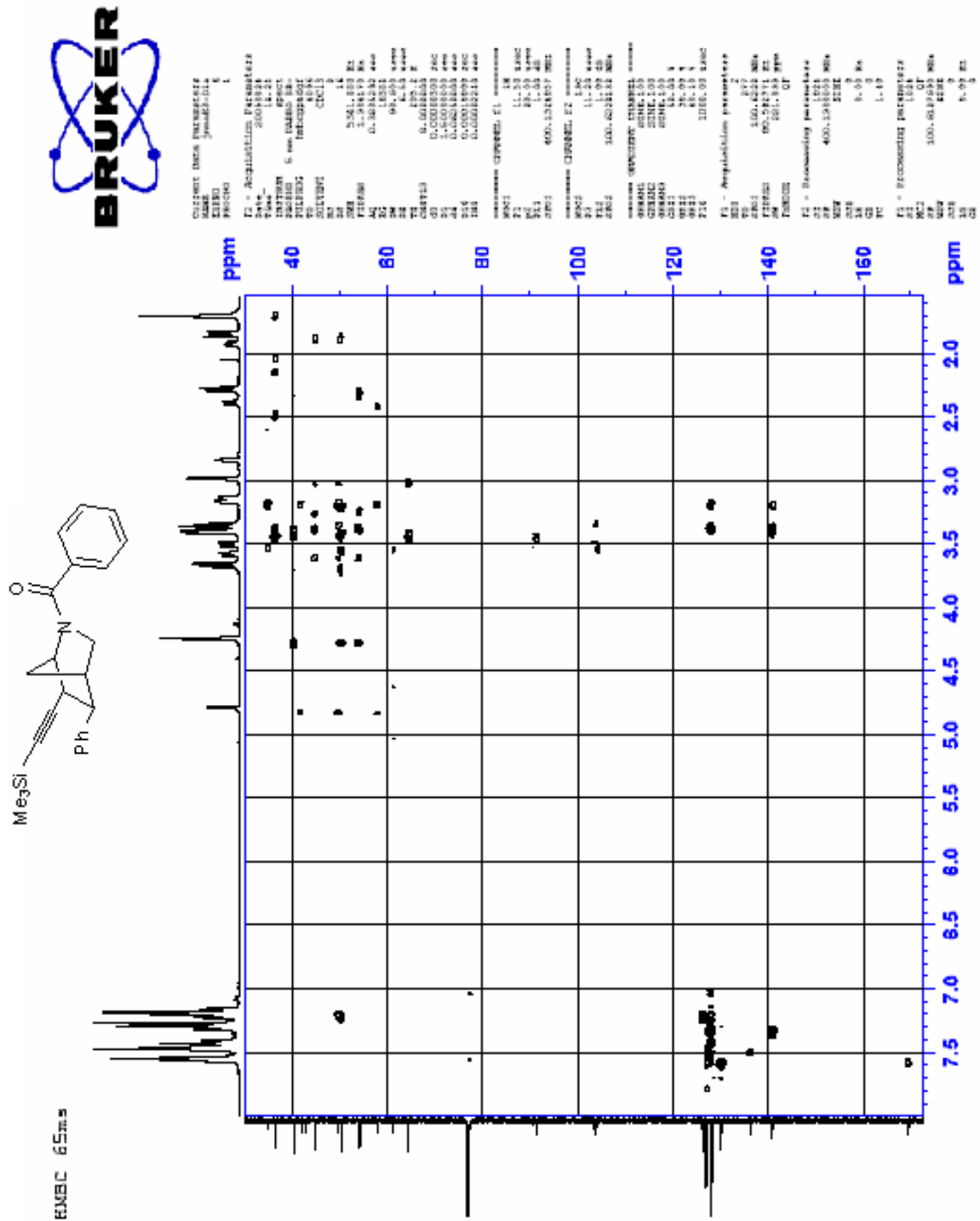
Şekil 7.38 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl₃).



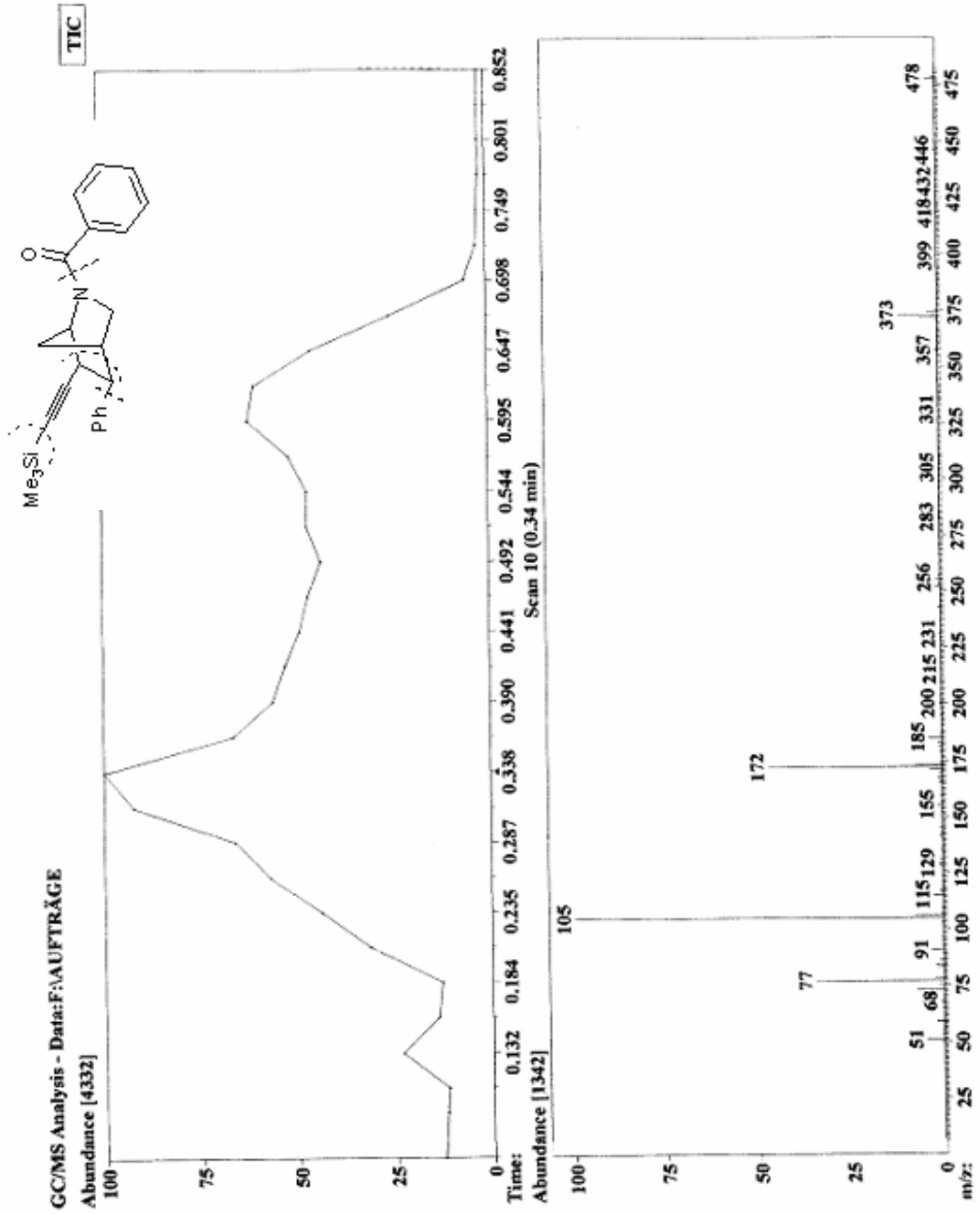
Şekil 7.39 Bileşik 6'nın ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.40 Bileşik 6'nın HH COSY spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.41 Bileşik 6'nın HSQC spektrumu (CDCl₃).



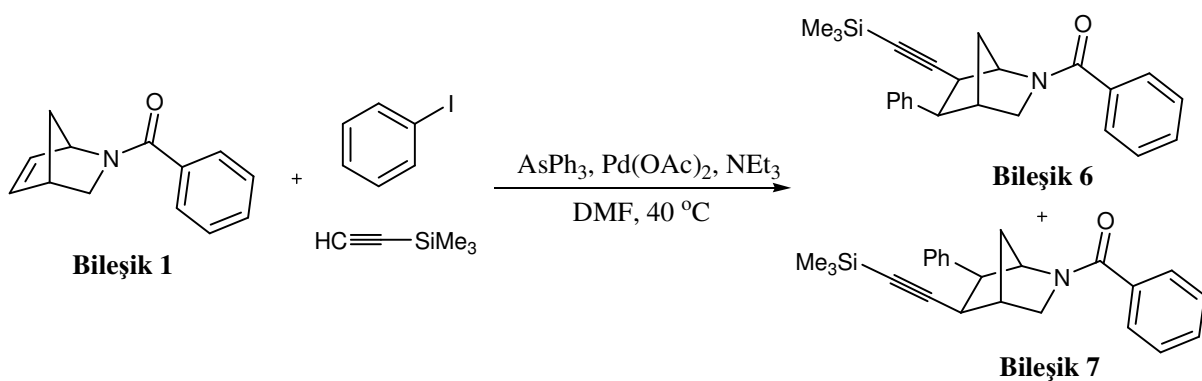
Şekil 7.42 Bileşik 6'nın HMBC spektrumu (CDCl₃).



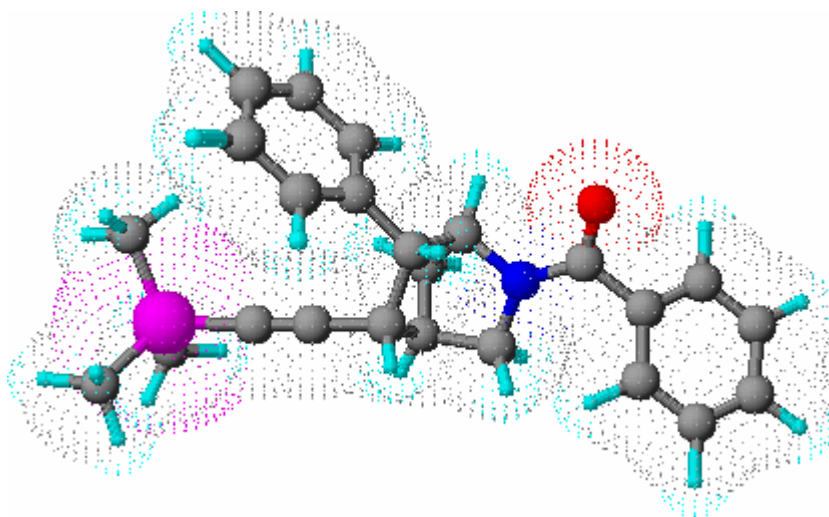
Şekil 7.43 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu.

7.4.2.2 N-Benzoil-6-ekzo-fenil-5-ekzo-(trimetilsililetinil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan
Bileşğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (Bileşik 7, C₂₄H₂₇SiNO)

Bileşik 1 ve 1-iyodobenzen ile trimetilsililasetilen bileşiklerinin domino-Heck reaksiyonundan genel yöntemle göre hazırlandı. Reaksiyon sonucu diğr izomeriyle elde edilen **Bileşik 7**, etil asetat/n-hekzanda (2:3) kolon ve preparatif tabaka kromatografisi çalışmalarıyla izole edildi.

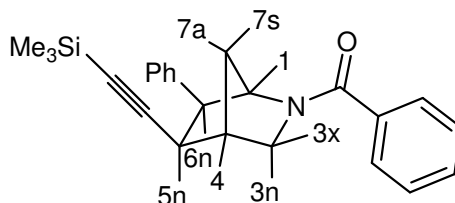


Sarı kristaller, en. 113-115 °C; R_f = 0.38 etil asetat/n-hekzan (2:3); verim % 35.



Şekil 7.44 **Bileşik 7**'nin moleküler modeli.

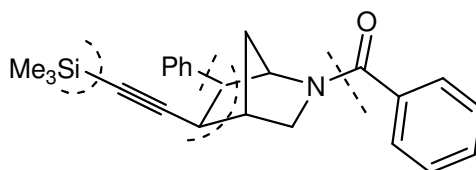
FTIR (KBr): ν = 3056 ve 3021 (aromatik =C-H gerilimleri); 2955 ve 2879 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 2177 (C $\equiv$ C gerilimi); 1629 (C=O gerilimi); 1602 ve 1574 (aromatik, C=C gerilimleri); 1497 ve 1427 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1085 (C-N gerilimi); 840 ve 711 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

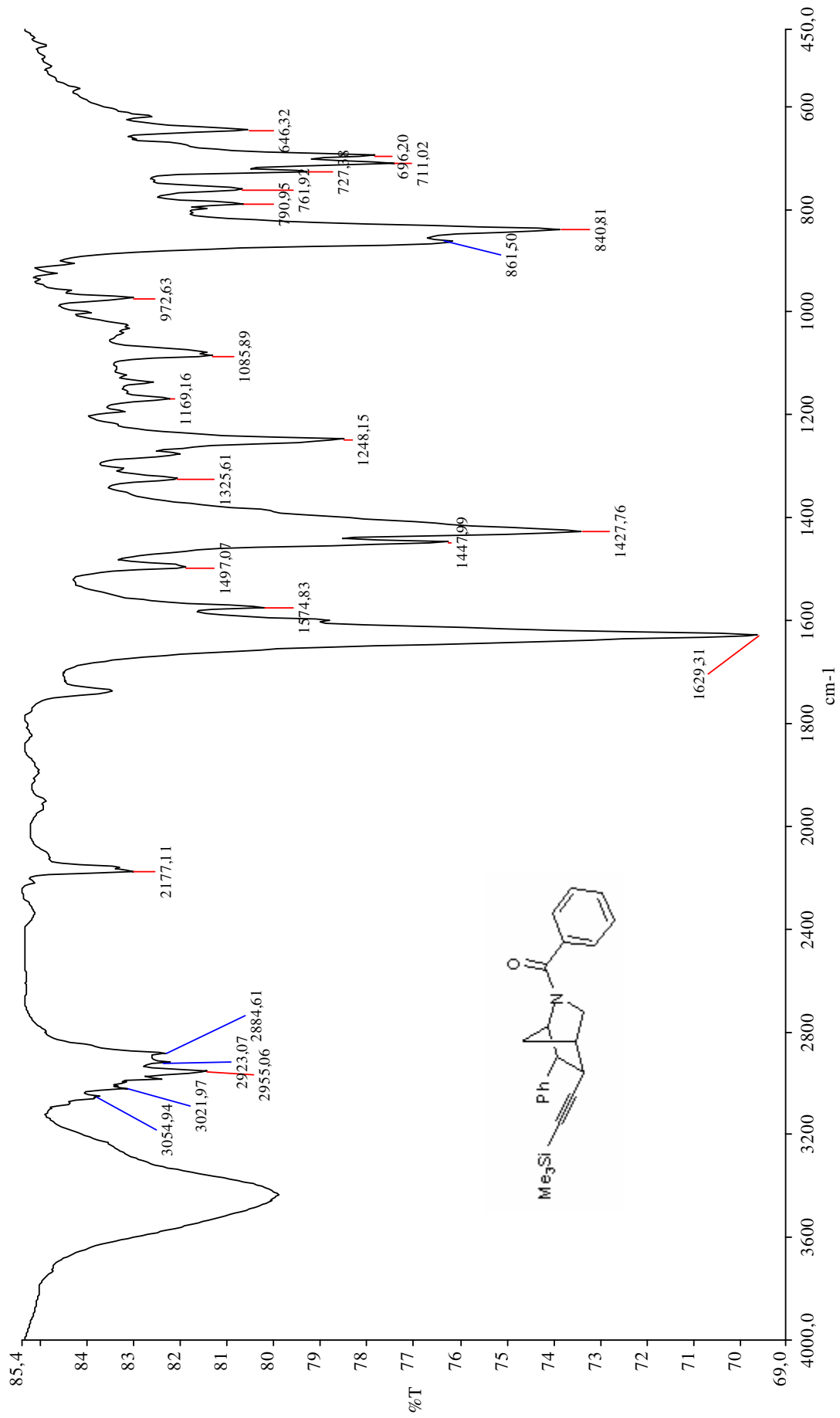


^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = -0.199 [s, major rotamer, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], -0.147 [s, minor rotamer, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], [1.84-1.86 (m, major rotamer) ve 1.90-1.93 (m, minor rotamer), 4H, H_{7a} ve H_{7s}], [2.26-2.29 (d, J =10.0 Hz, major rotamer) ve 2.37-2.39 (d, J =10.4 Hz, minor rotamer), 2H, H_{6n}], [2.83 (bs, minor rotamer) ve 2.98 (bs, major rotamer), 2H, H_4], 3.13-3.16 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{5n}), 3.37-3.41 (m, major ve minor rotamerler, 2H, H_{3n}), [3.56-3.59 (dd, J =3.6; 3.2 Hz, minor rotamer) ve 3.64-3.68 (dd, J =3.6; 3.2 Hz, major rotamer), 2H, H_{3x}], [4.24 (bs, major rotamer) ve 4.78 (bs, minor rotamer), 2H, H_1], 7.15-7.25 (m, major ve minor rotamerler, 5H, aromatik), 7.26-7.31 (m, major ve minor rotamerler, 4H, aromatik protonlar), 7.40-7.48 (m, major ve minor rotamerler, 5H, aromatik protonlar), 7.52-7.56 (m, major ve minor rotamerler, 6H, aromatik protonlar) ppm, (rotamer oranı=1:0.4).

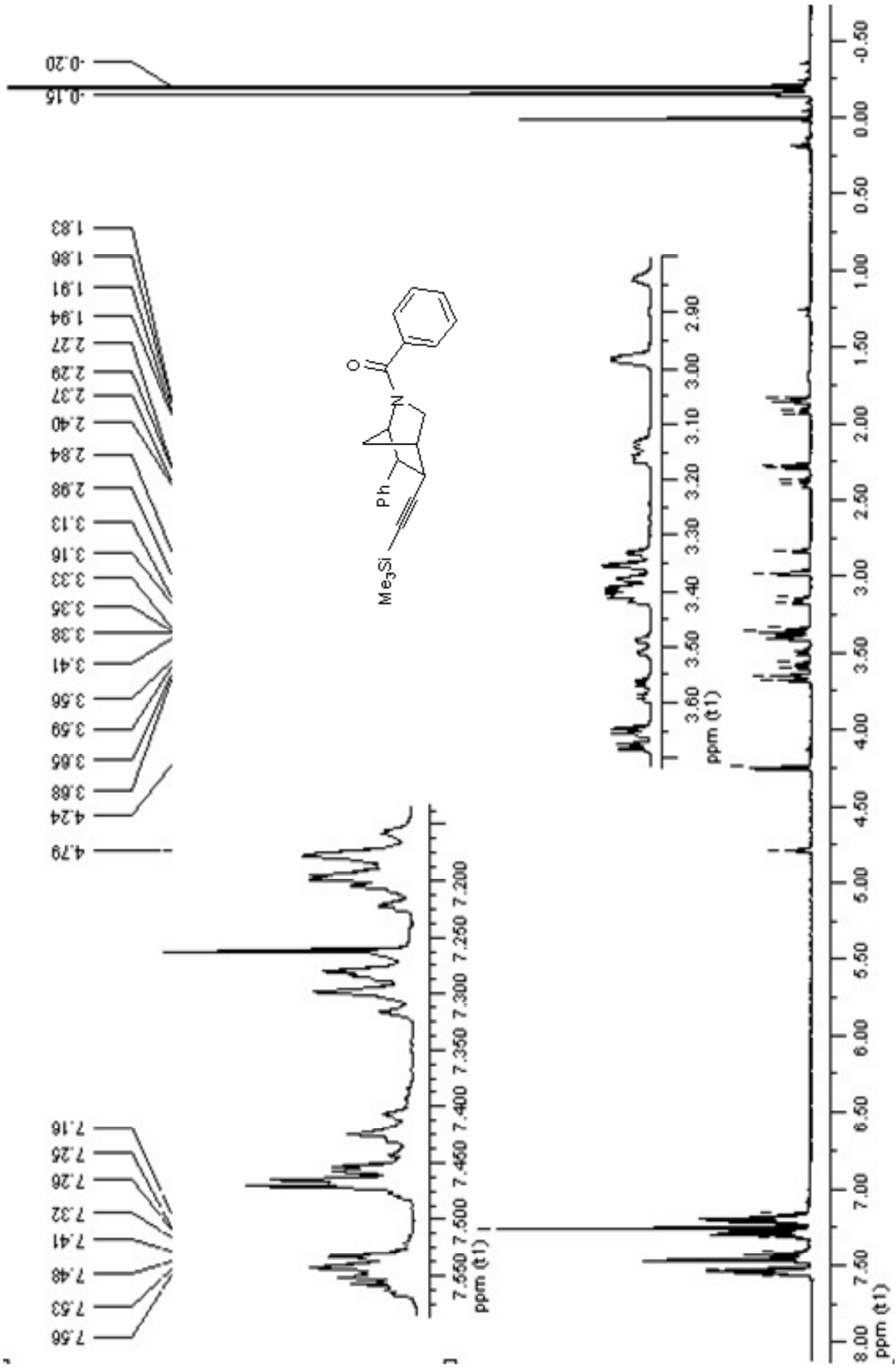
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = -0.42, 36.4, 40.9, 43.6, 50.9, 53.5, 62.6, 89.6, 106.0, 126.4, 127.1, 127.9, 128.0, 128.4, 130.0, 136.0, 139.0, 168.3 (major rotamer); -0.51, 34.9, 40.6, 44.9, 51.9, 54.5, 58.8, 89.6, 106.3, 126.2, 127.2, 127.7, 128.3, 128.4, 130.1, 136.1, 139.8, 169.2 (minor rotamer).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 373 (M^+ , 10.25); 172 [$(\text{M}-1-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Si})^+$, 35.89]; 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 30.76); 73 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$, 8.33].

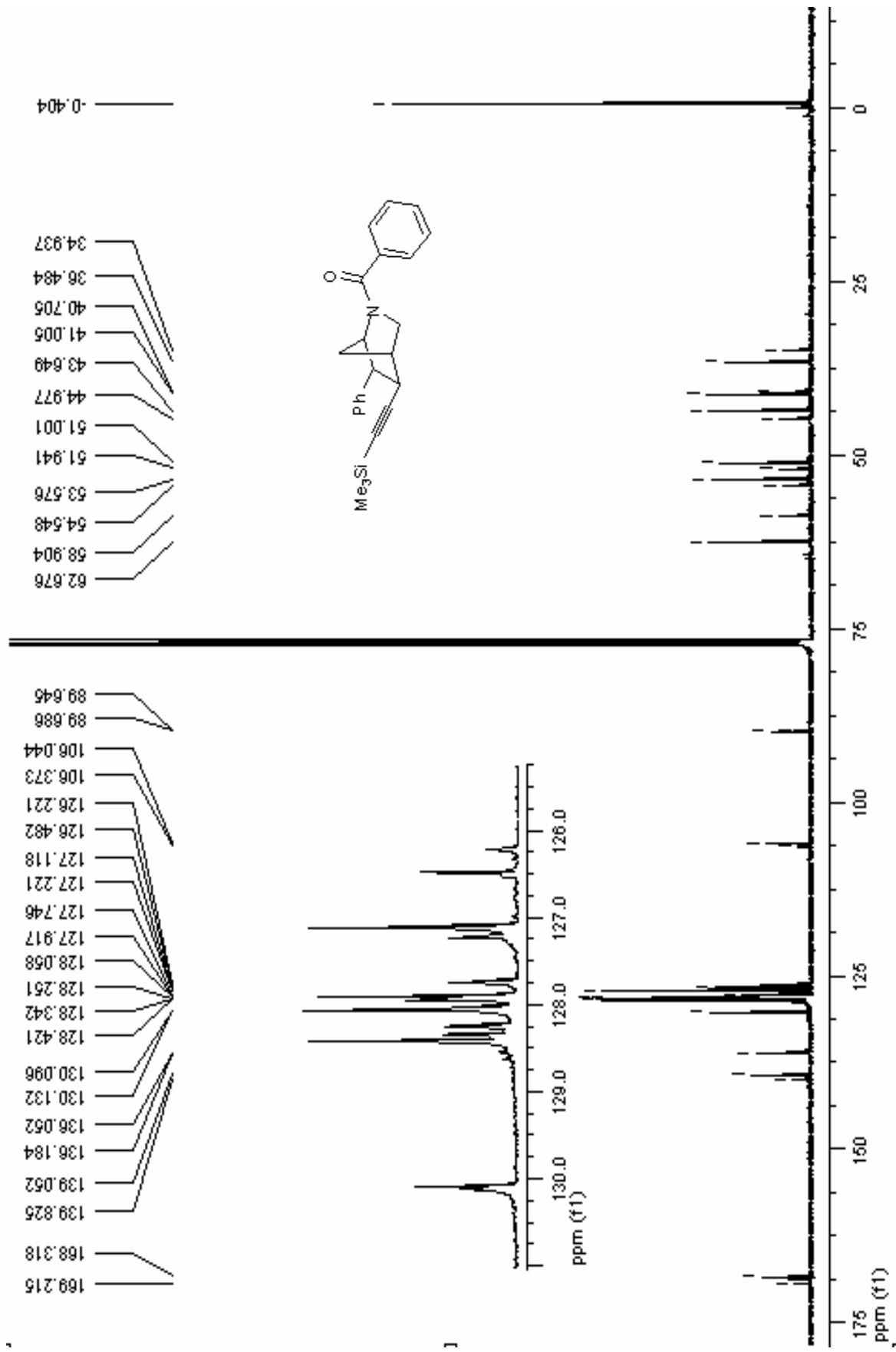


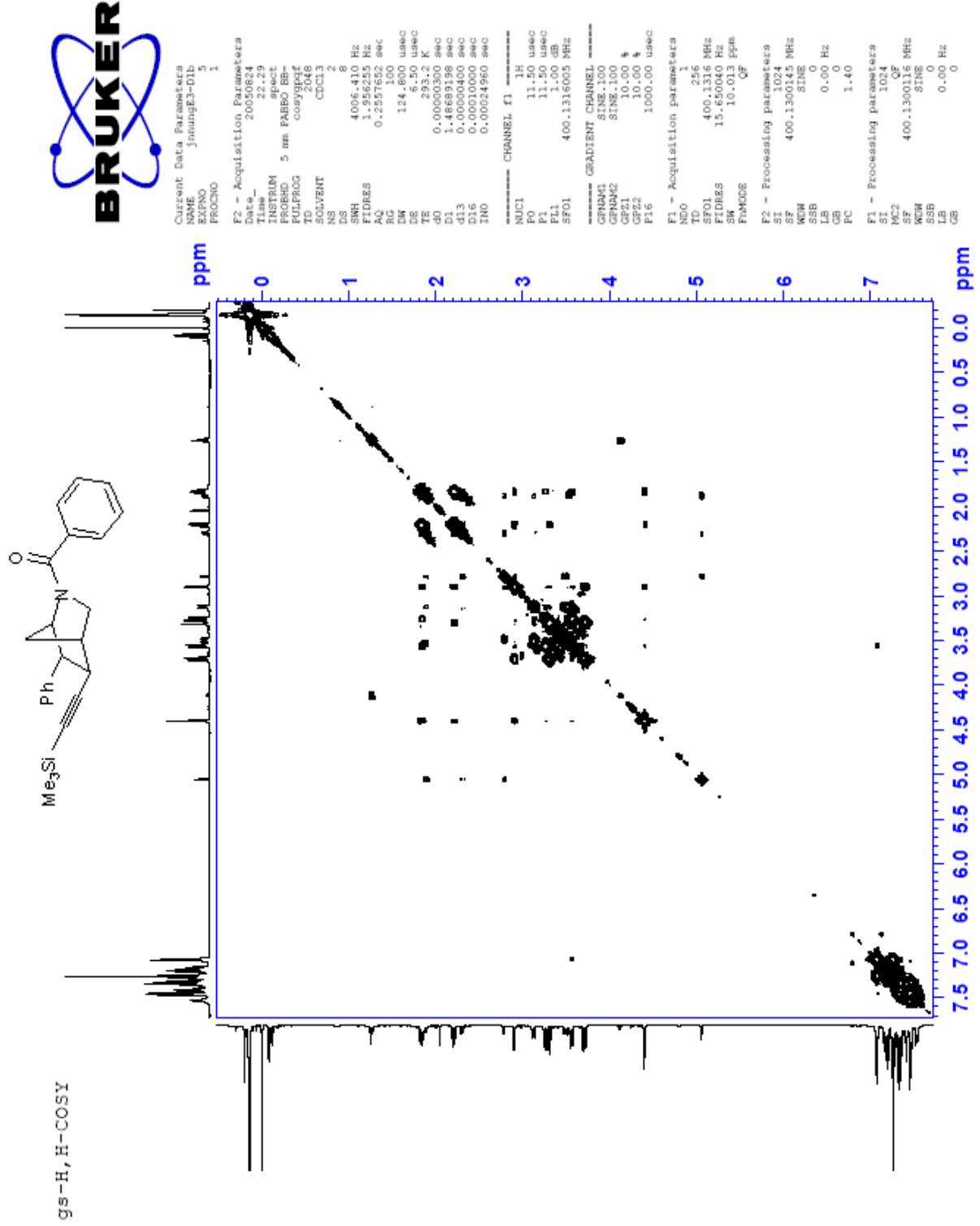


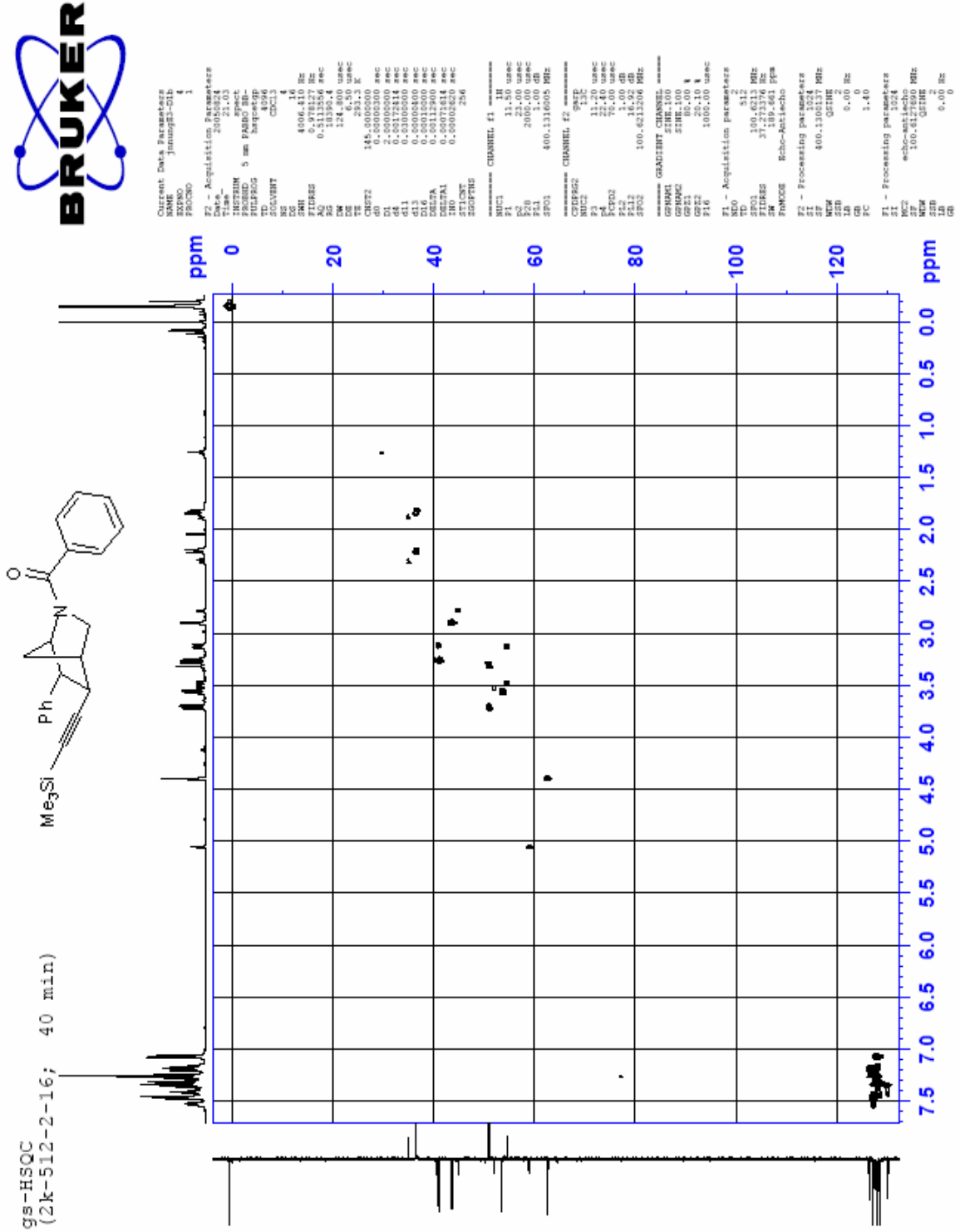
Şekil 7.45 Bileşik 7'nin FTIRspektrumu (KBr).

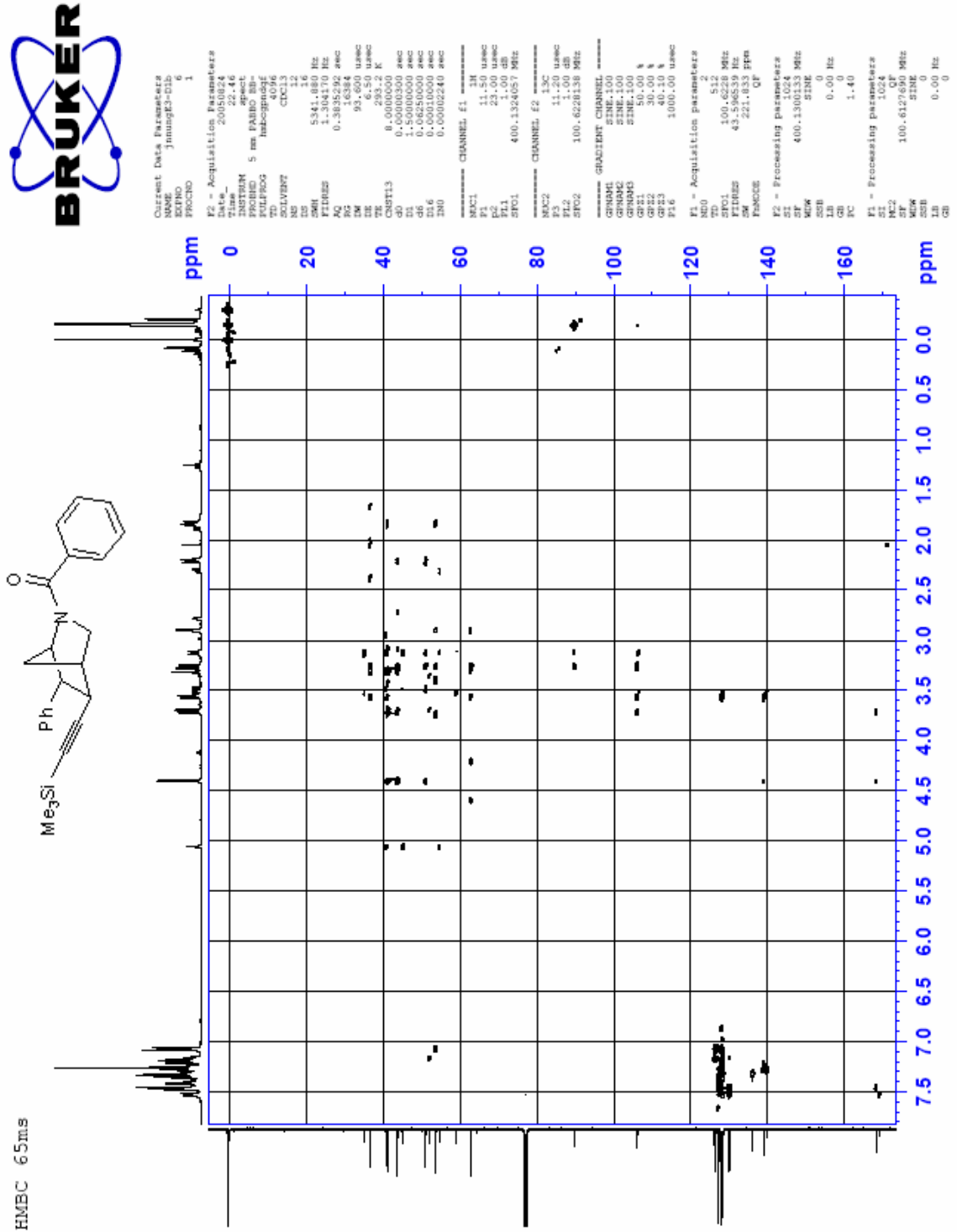


Şekil 7.46 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

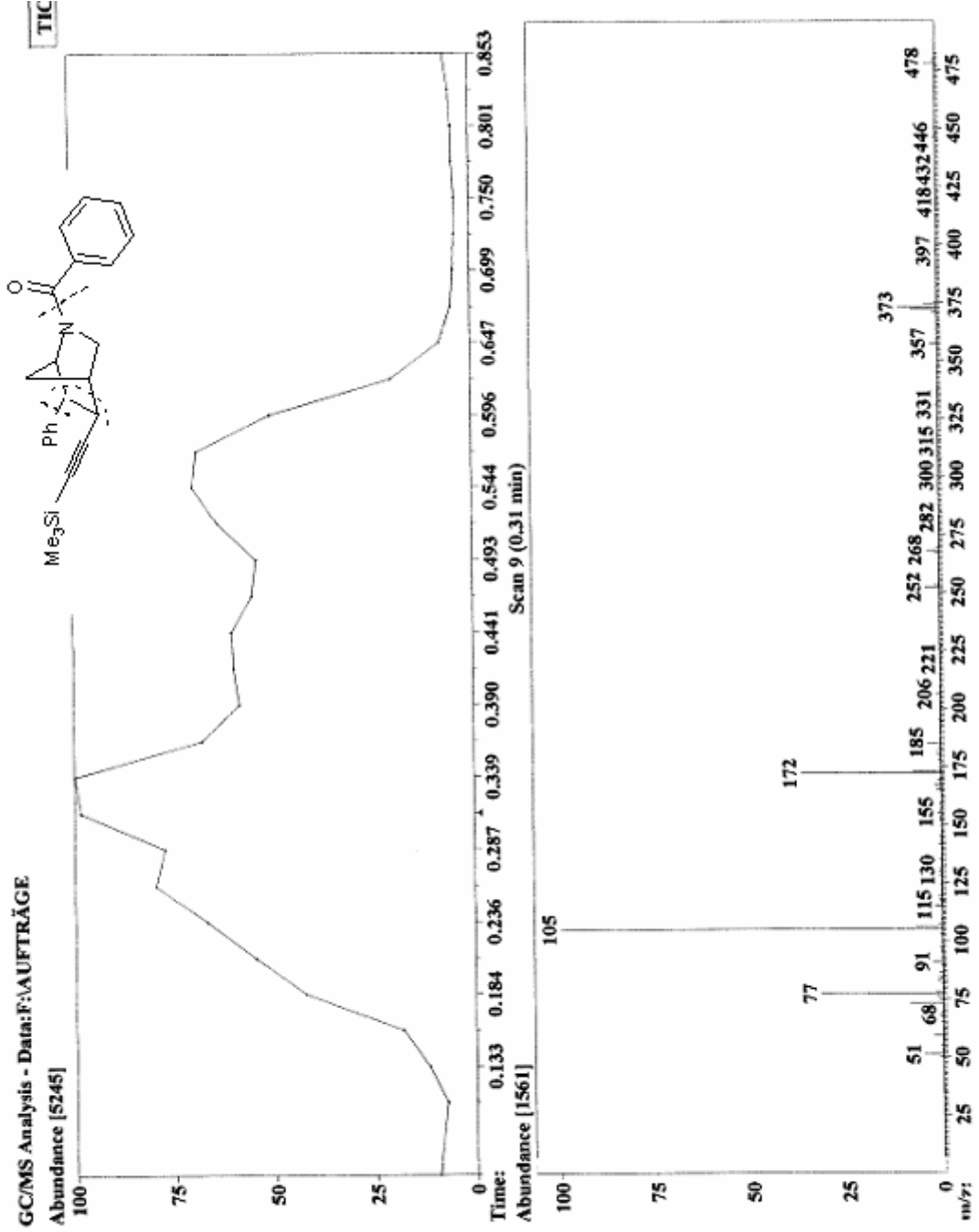
Şekil 7.47 Bileşik 7'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.48 Bileşik 7'nin HH COSY spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.49 Bileşik 7'nin HSQC spektrumu (CDCl₃).



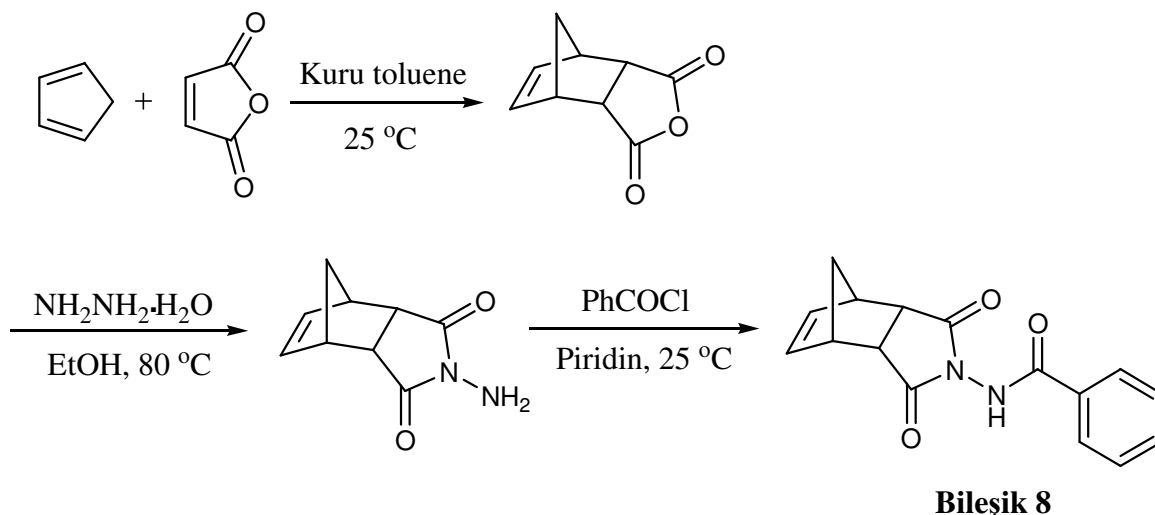
Şekil 7.50 Bileşik 7'nin HMBC spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.51 Bileşik 7'nin GC-MS spektrumu.

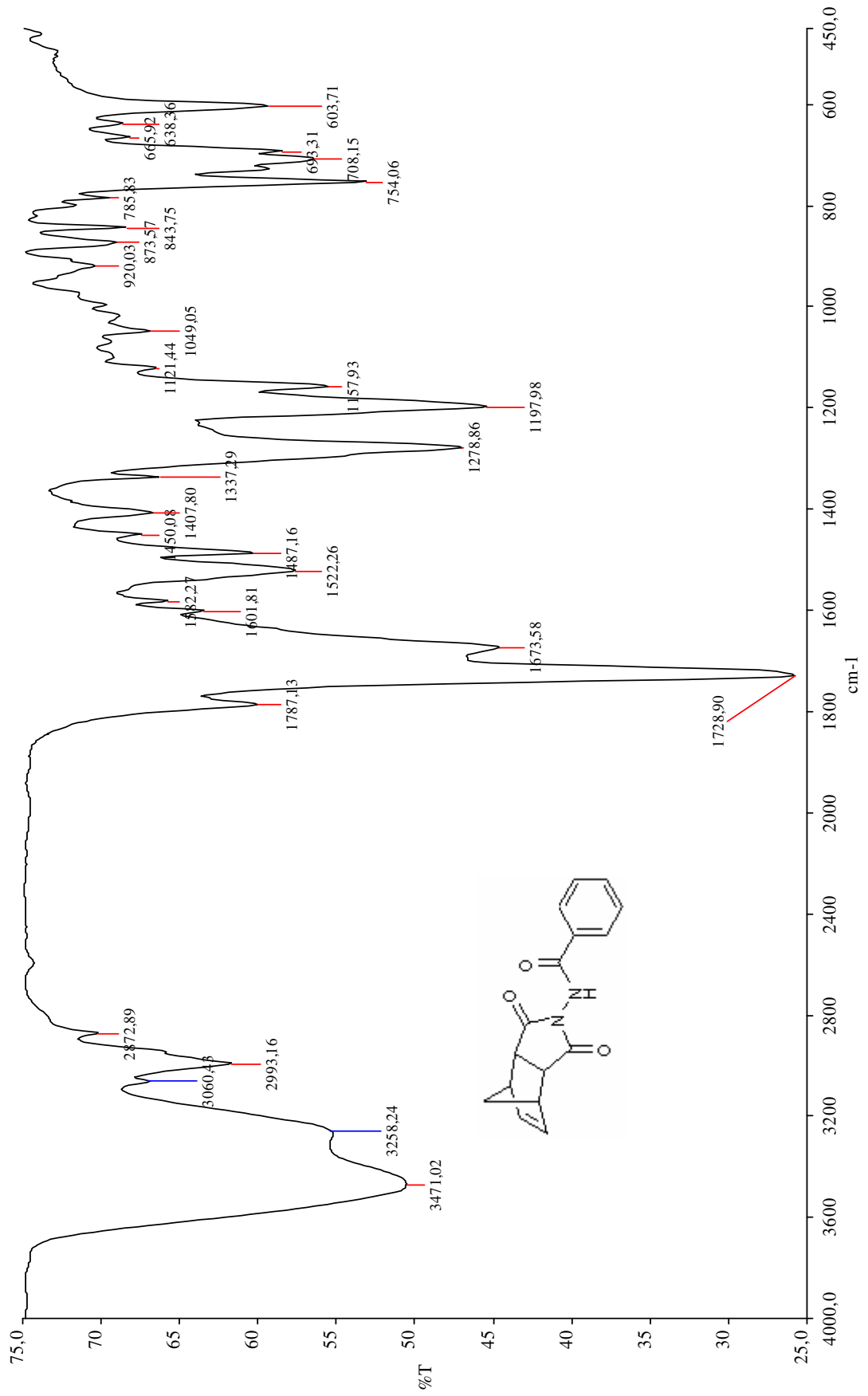
8. *N*-(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid= [(3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il] benzamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, $C_{16}H_{14}N_2O_3$)

Bileşik 8, literatüre göre başlangıç maddesi olarak hazırlandı (Kas'yan vd., 2005). Elde edilen ham ürün etil asetat/n-hekzan'da (2:1) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

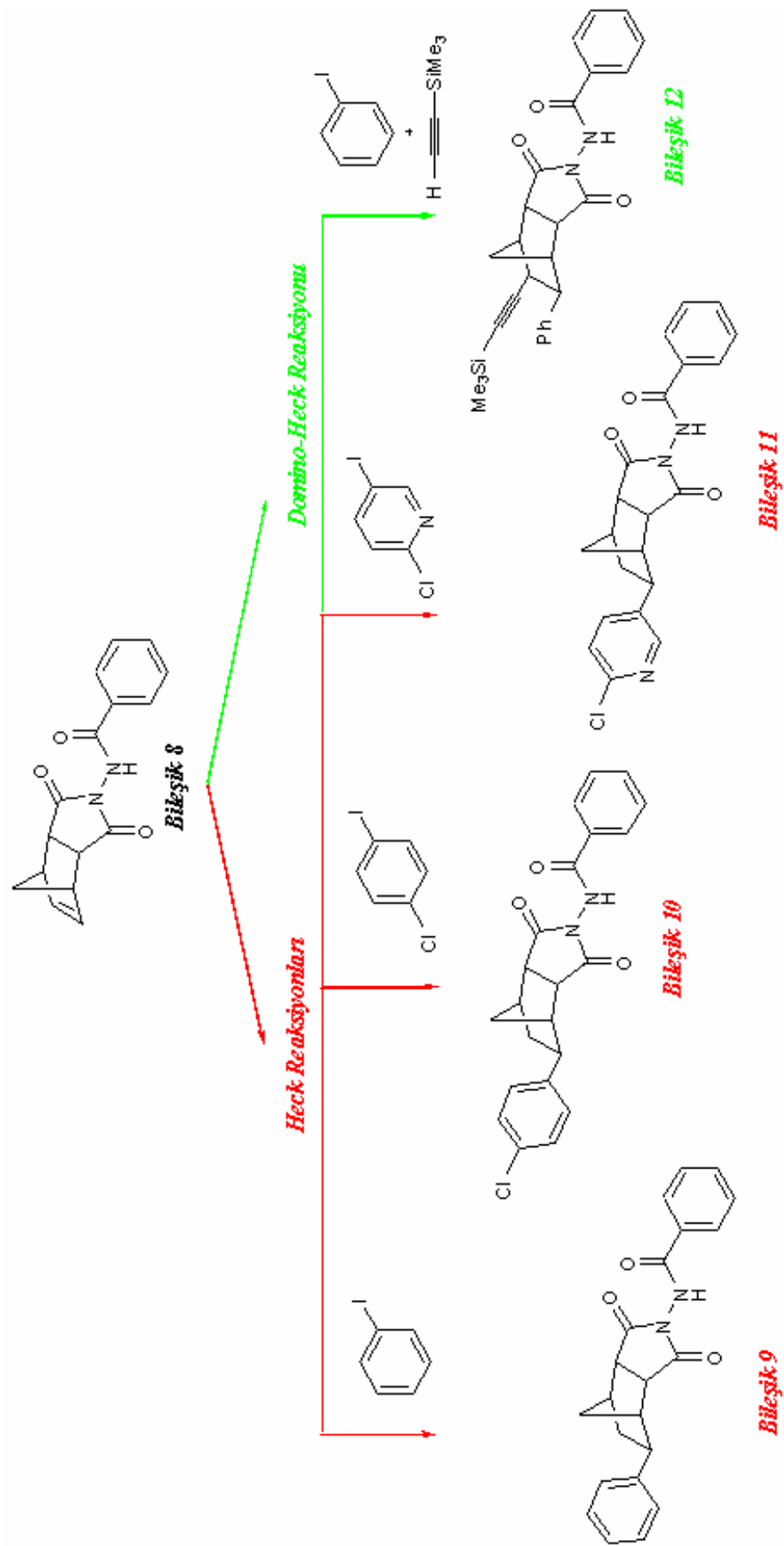


Beyaz kristaller, en. 104-106 °C; $R_f = 0.38$ etil asetat/n-hekzan (2:1); verim % 85.

FTIR (KBr): $\nu = 3255$ (N-H gerilimi), 3060 (aromatik, CH gerilimi); 2993 ve 2872 (alifatik, asimetric ve simetric C-H gerilimleri); 1787, 1728 ve 1673 (C=O gerilimleri); 1682 (C=C gerilimi); 1522 ve 1487 (alifatik, asimetric ve simetric düzlem içi C-H eğilimleri); 1198 (C-N gerilimi) cm^{-1} .



Şekil 7.52 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (KBr).

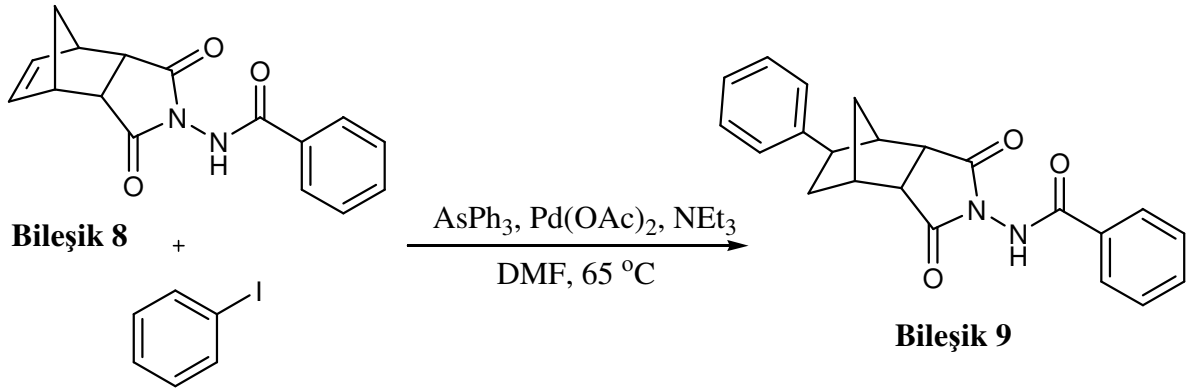


Şekil 7.53 Bileşik 8'in Heck ve domino-Heck reaksiyonları.

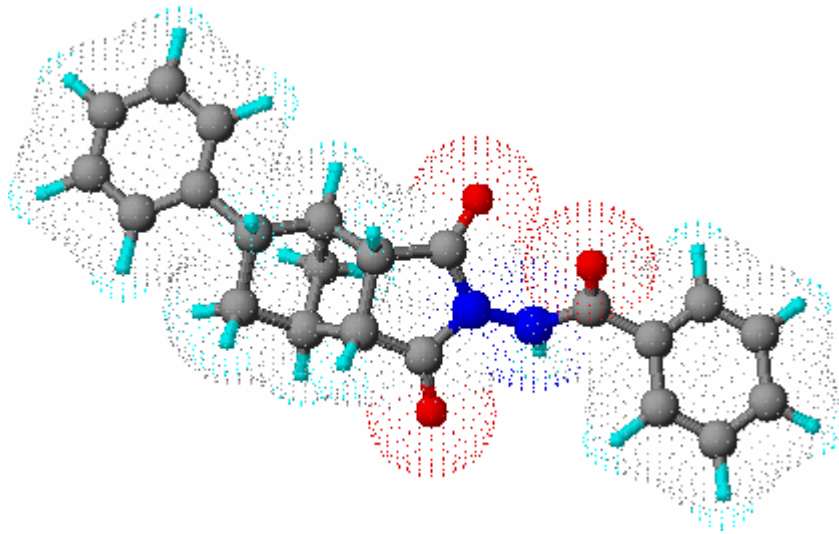
8.1 *N*-(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid Bileşiminin Heck Reaksiyonları

8.1.1 *N*-(Benzoilamino)-5-*ekzo*-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid= *N*-[(3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*S*)-Oktahidro-1,3-diokso-5-fenil-4,7-metil-2*H*-izoindol-2- il]benzamid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 9*, $C_{22}H_{20}N_2O_3$)

Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre Bileşik 8'in 1-iyodobenzen ile reaksiyonundan hazırlandı. Etil asetat/n-hekzan (2:1) karışımı ile hazırlanan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

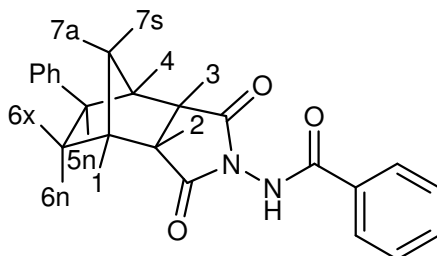


Beyaz kristaller, en. 119-121 °C; $R_f = 0.66$ etil asetat/n-hekzan (2:1); verim % 90.



Şekil 7.54 **Bileşik 9**'un moleküler modeli.

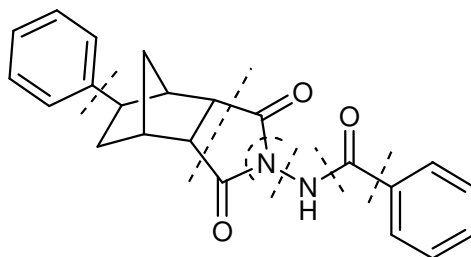
FTIR (KBr): ν = 3274 (N-H gerilimi), 3059 ve 3027 (aromatik, =C-H gerilimleri); 2971 ve 2884 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1785, 1731 ve 1692 (C=O gerilimleri); 1601 ve 1582 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimleri); 1485 ve 1401 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1189 (C-N gerilimi); 701 ve 600 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

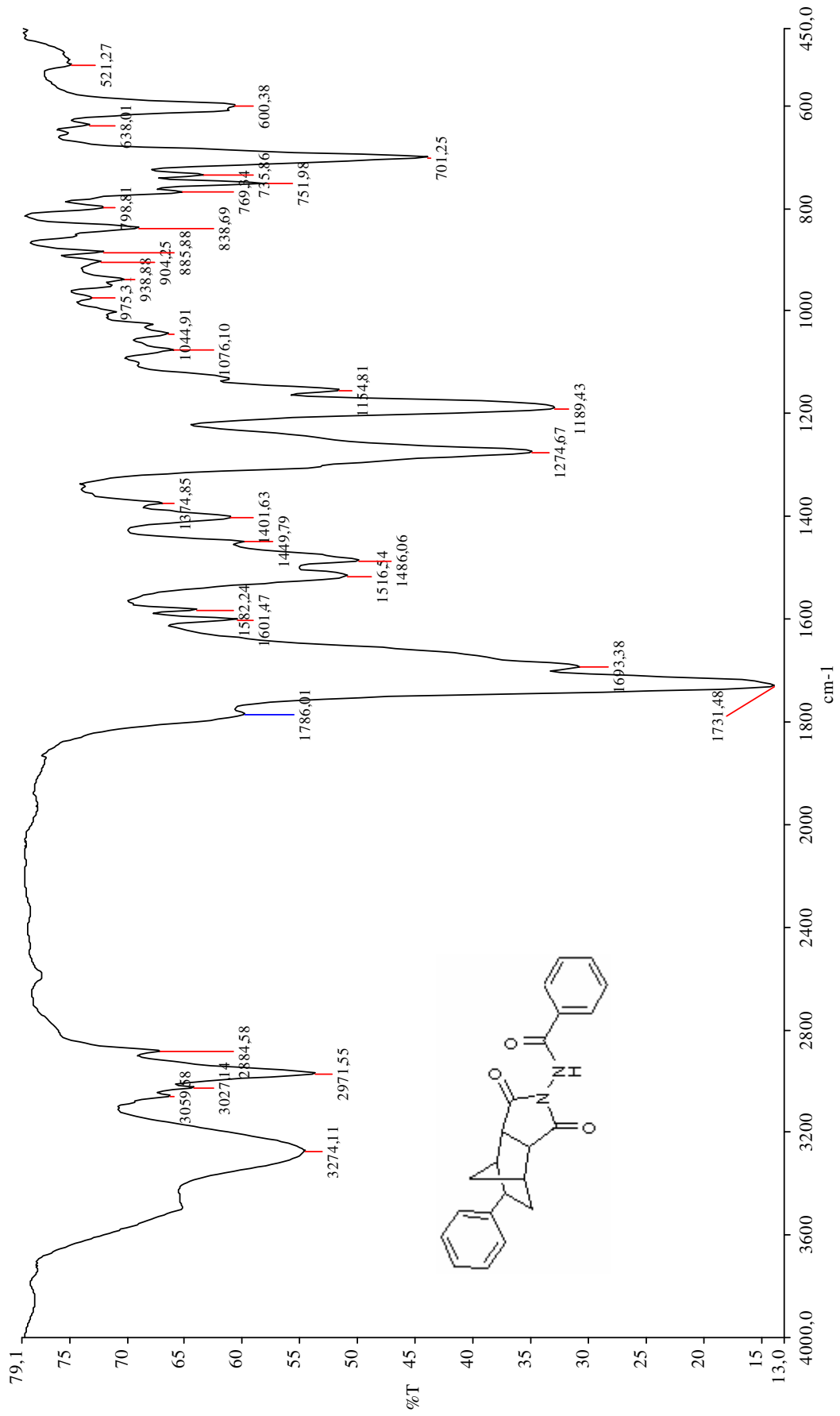


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.58-1.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_{7a}), 1.66-1.80 (m, 1H, H_{7s}), 1.90-1.98 (m, 2H, H_{6x} ve H_{6n}), 2.97-3.00 (d, J = 10.0 Hz, 2H, H_1 ve H_4), 3.22-3.27 (m, 3H, H_2 , H_3 ve H_{5n}), 7.20-7.35 (m, 5H, aromatik), 7.40-7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H, aromatik), 7.52-7.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H, aromatik), 7.84-7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, aromatik), 8.68 (bs, 1H, NH) ppm.

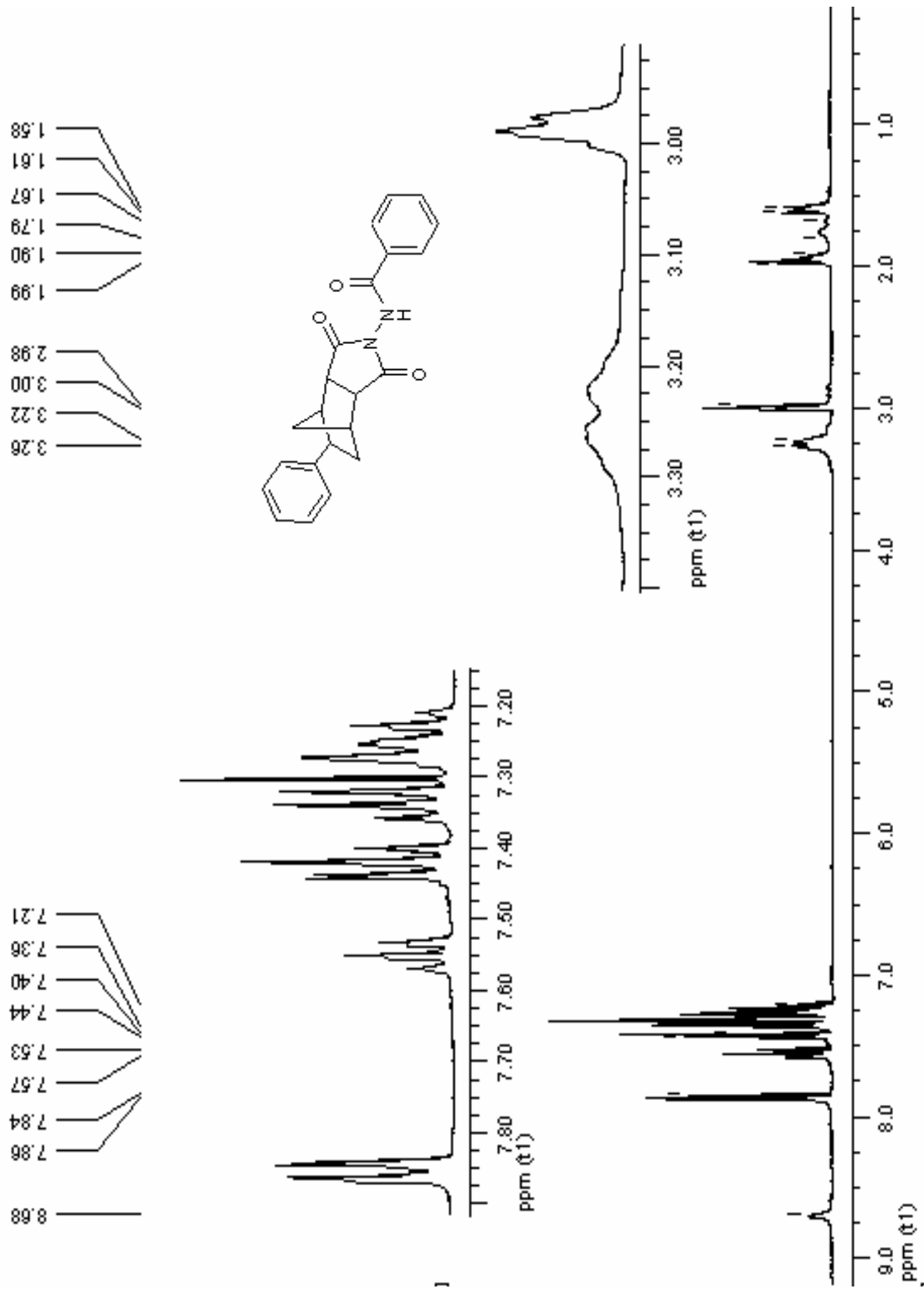
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 32.61 (CH_2), 39.29 (CH_2), 39.94, 41.64, 45.91, 46.53, 47.15, 126.12, 127.16, 127.73, 128.46, 128.71, 130.49 (q), 132.83, 152.68 (q), 165.24 (C=O), 175.03 (C=O), 175.33 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 360 (M^+ , 11.81); 255 [$(\text{M}-\text{COPh})^+$, 8.18]; 191 [$(\text{M}+1-\text{C}_{13}\text{H}_{14})^+$, 25.45]; 119 (NCOPh^+ , 11.81); 105 (COPh^+ , 56.36); 77 (Ph^+ , 16.36); 57 (NNHCO^+ , 100).

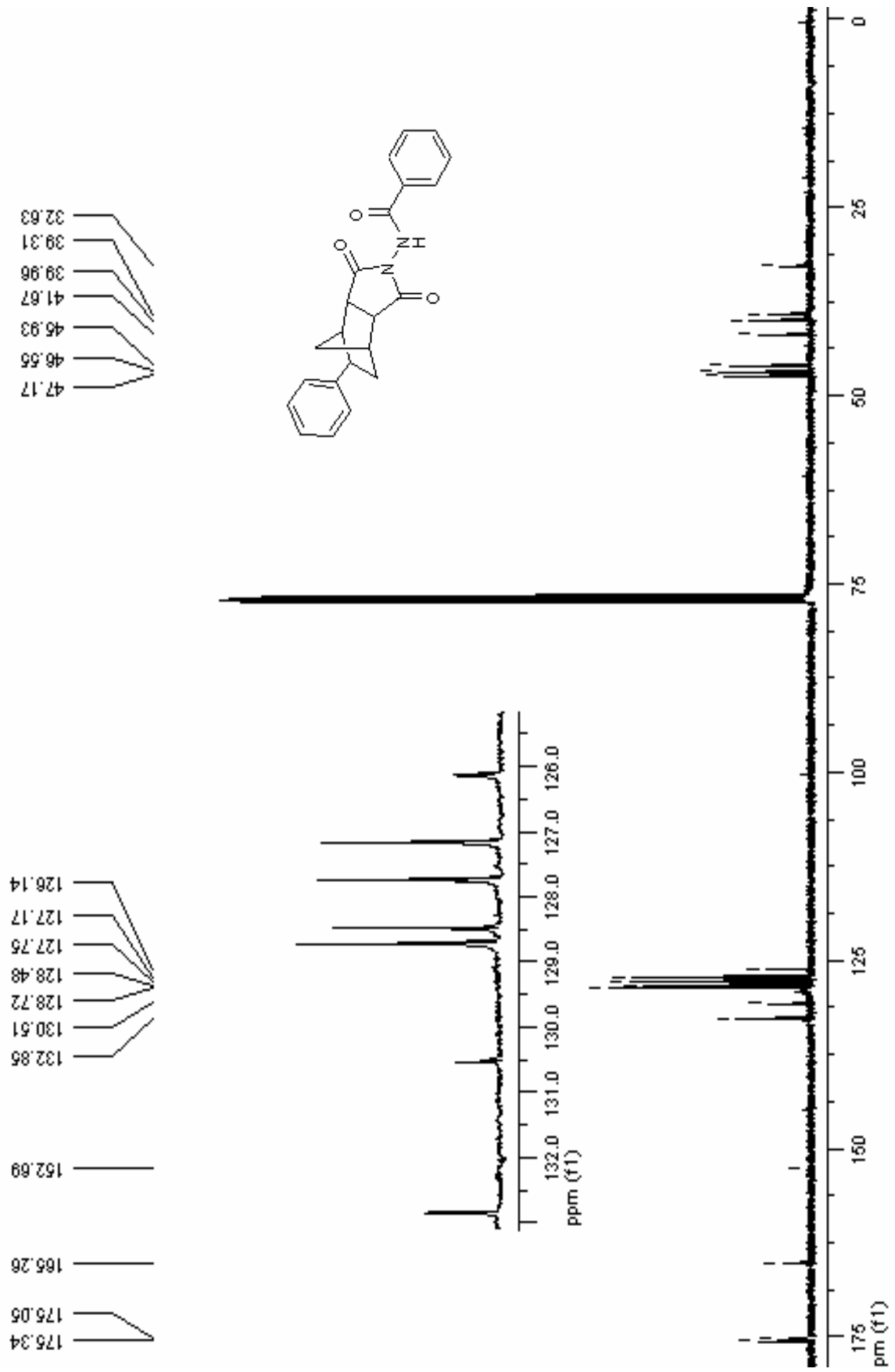


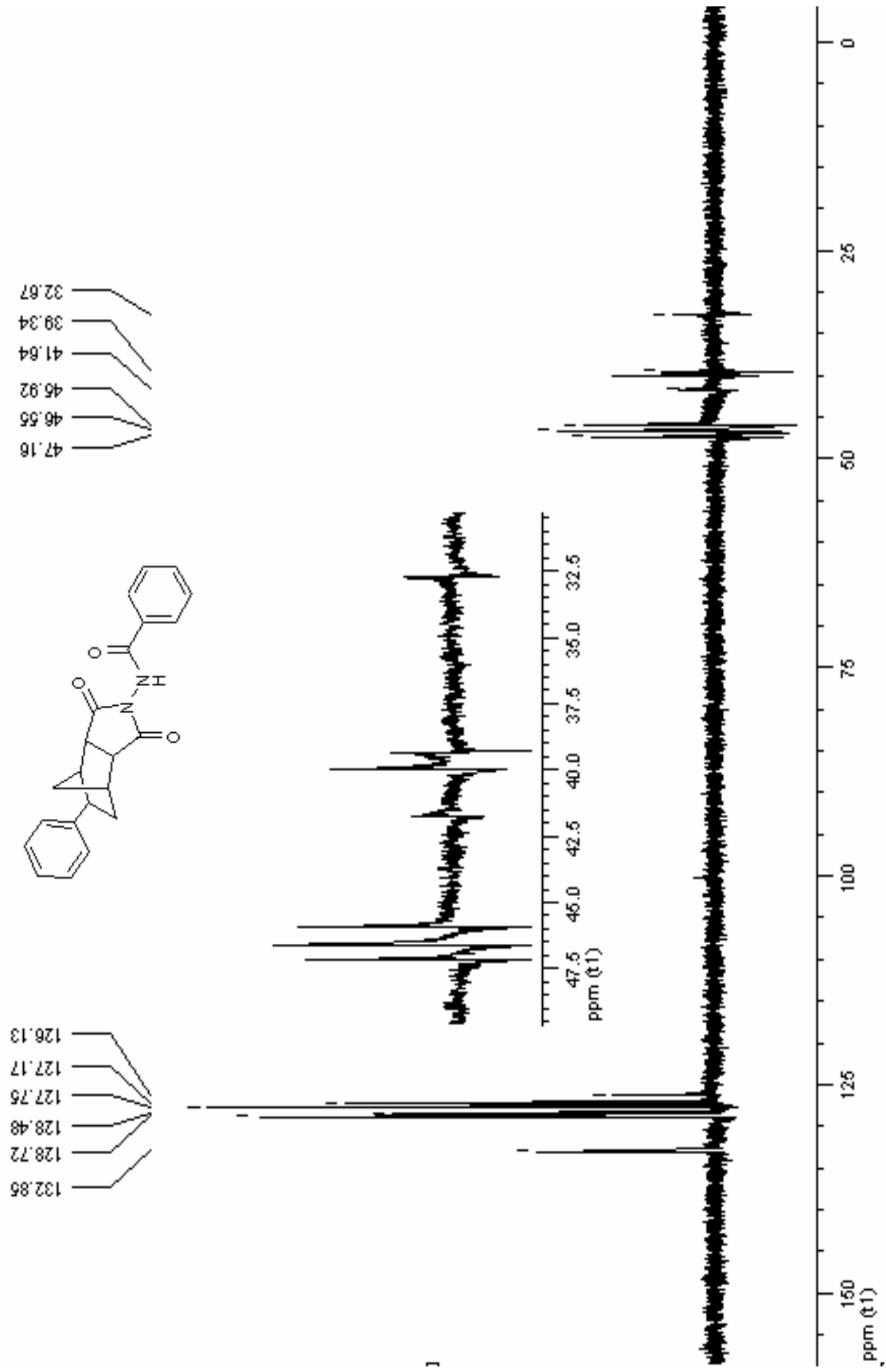


Şekil 7.55 Bileşik 9'un FTIRspektrumu (KBr).

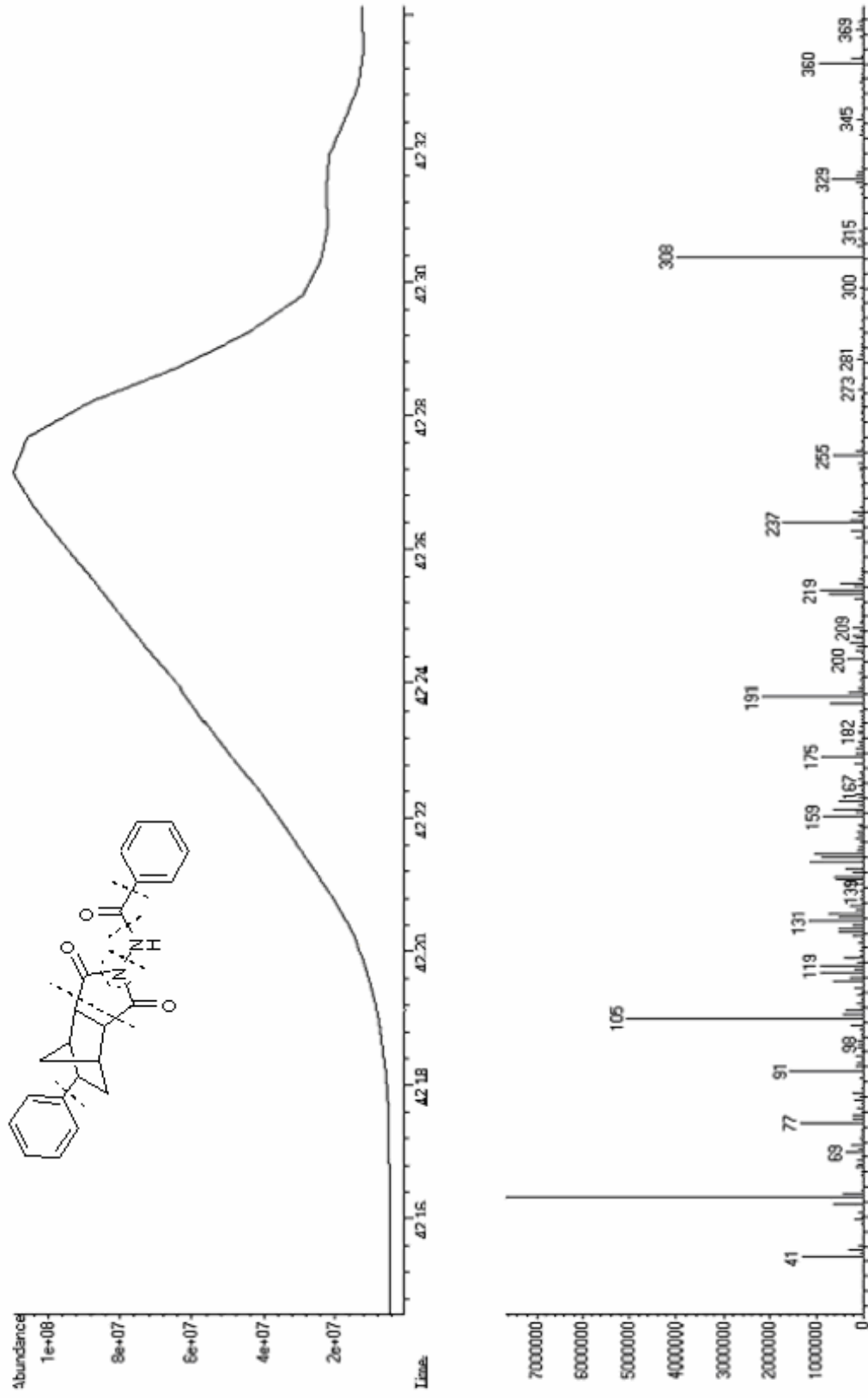


Şekil 7.56 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 7.57 Bileşik 9'un ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



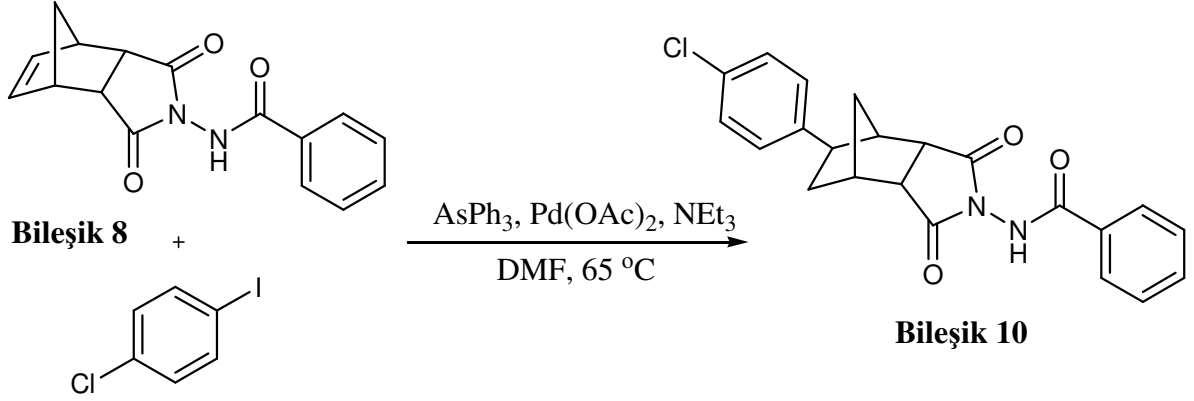
Şekil 7.58 Bileşik 9'un DEPT spektrumu (CDCl₃).



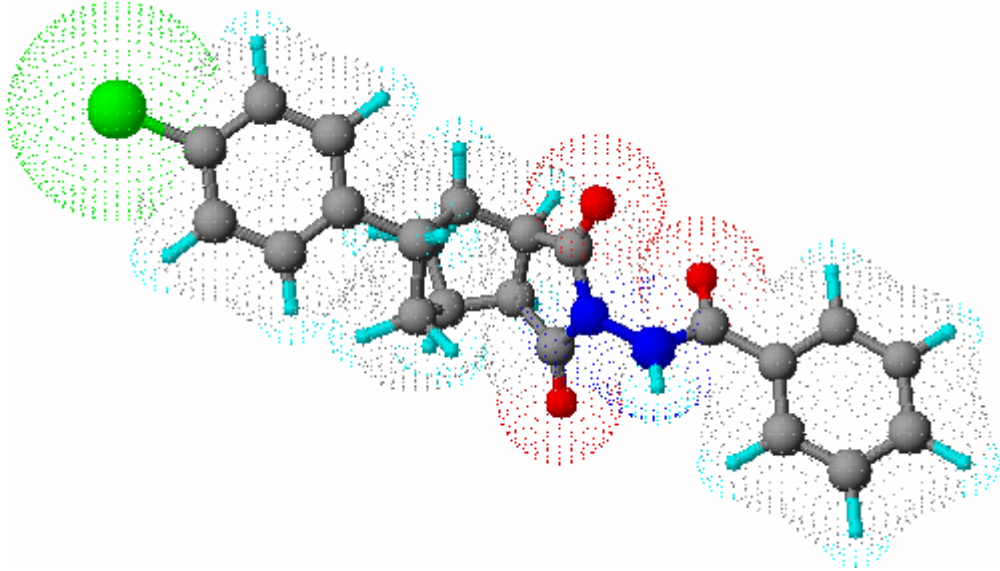
Şekil 7.59 Bileşik **9**'un GC-MS spektrumu.

8.1.2 *N*-(Benzoilamino)-5-ekzo-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= *N*-[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (Bileşik 10, $C_{22}H_{19}ClN_2O_3$)

p-Kloroiyodobenzen ve **Bileşik 8**'in Heck reaksiyonundan genel yöntemle hazırlandı. Elde edilen ham ürün etil asetat/n-hekzan (2:1) çözücü karışımında hazırlanan kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

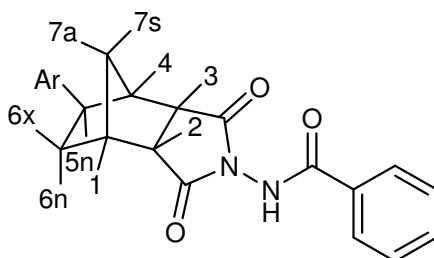


Beyaz kristaller, en. 122-124 °C; R_f = 0.54 etil asetat/n-hekzan (2:1); verim % 83.



Şekil 7.60 **Bileşik 10**'un moleküler modeli.

FTIR (KBr): ν = 3263 (N-H gerilimi), 3060 (aromatik, =C-H gerilimi); 2970 ve 2879 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 1786, 1730 ve 1692 (C=O gerilimleri); 1601 ve 1577 (aromatik C=C gerilimleri); 1492 ve 1404 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1189 (C-N gerilimi); 821 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi); 708 ve 601 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

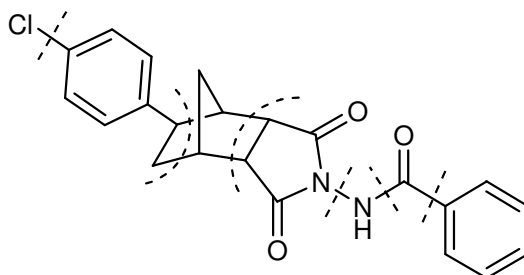


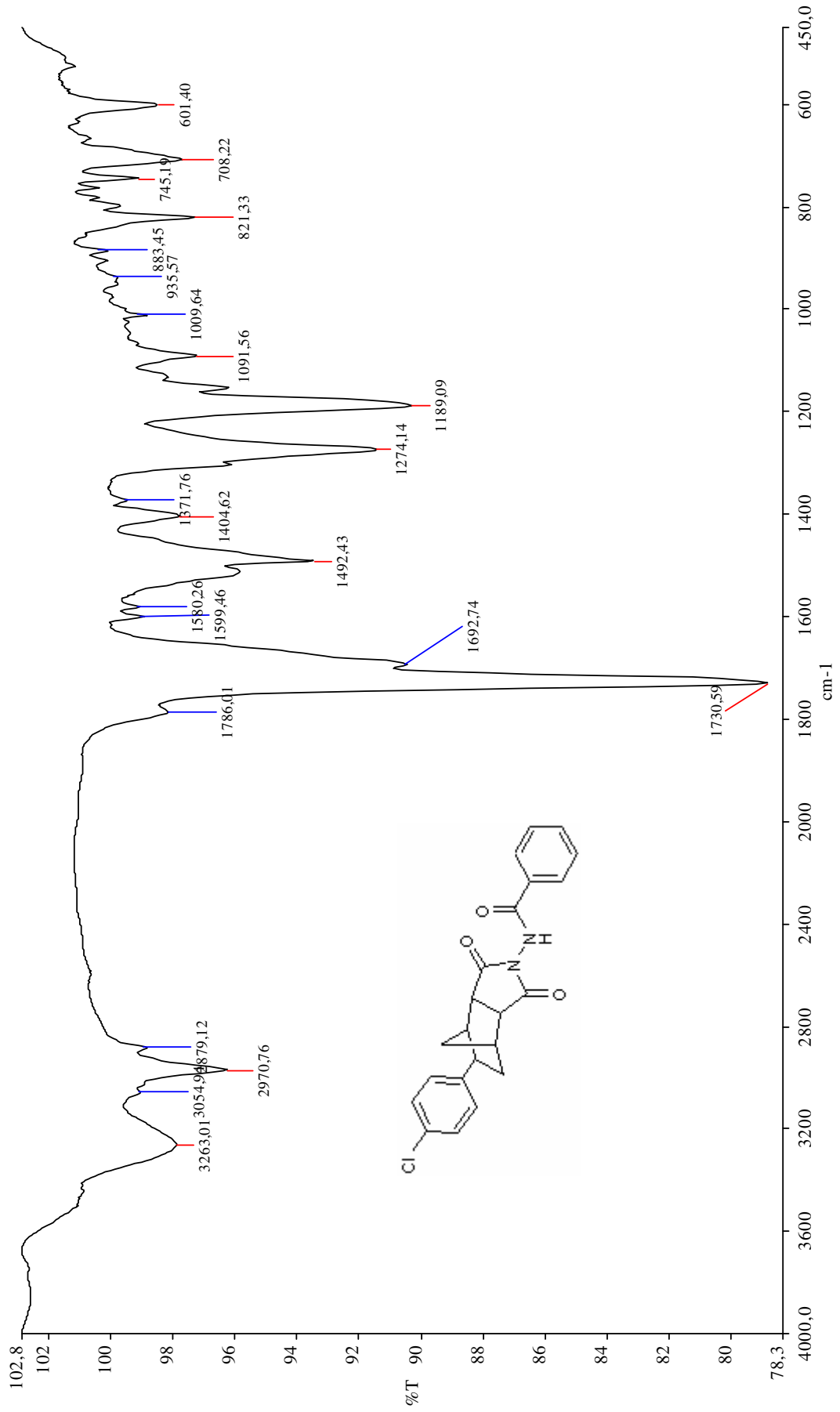
Ar: (p-Cl)C₆H₄

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.61-1.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_{7a}), 1.68-1.72 (m, 1H, H_{7s}), 1.83-1.89 (m, 1H, H_{6x}), 1.92-1.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H, H_{6n}), 2.94-2.96 (d, J =5.2 Hz, 1H, H₁), 2.99 (bs, 1H, H₄), 3.22-3.31 (m, 3H, H₂, H₃ ve H_{5n}), 7.18-7.20 (d, J =8.4 Hz, 2H, aromatik), 7.27-7.30 (m, 2H, aromatik), 7.43-7.47 (t, J =7.6 Hz, 2H, aromatik), 7.56-7.60 (t, J =7.2 Hz, 1H, aromatik), 7.86-7.88 (d, J =8.4 Hz, 2H, aromatik), 8.44 (bs, 1H, NH) ppm.

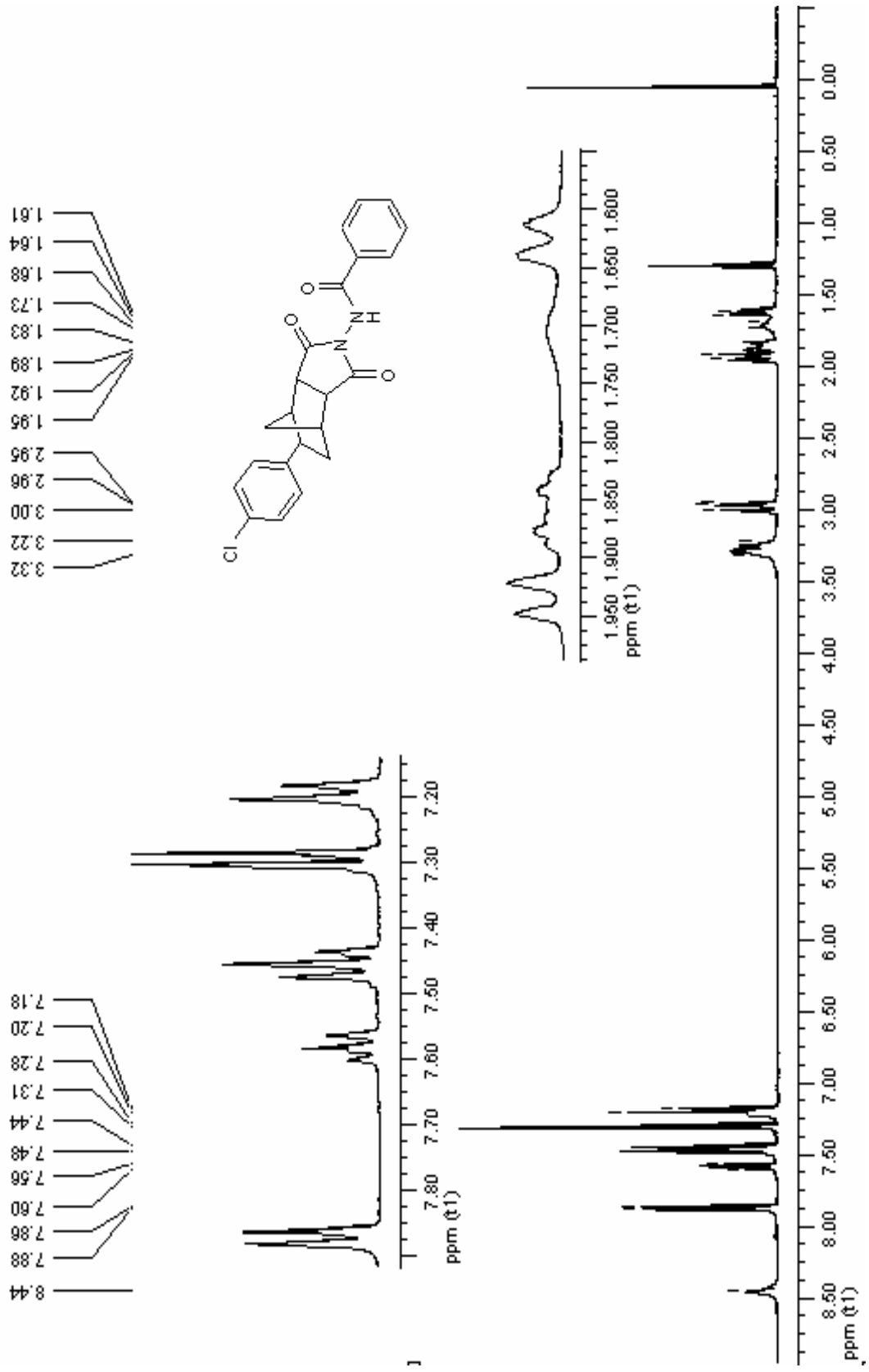
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 32.91 (CH₂), 39.30 (CH₂), 39.95, 41.10, 45.78, 46.42, 47.08, 127.73, 128.51, 128.79, 130.53 (q), 131.82 (q), 132.96, 143.32 (q); 165.38 (C=O), 174.82 (C=O), 174.96 (C=O) ppm.

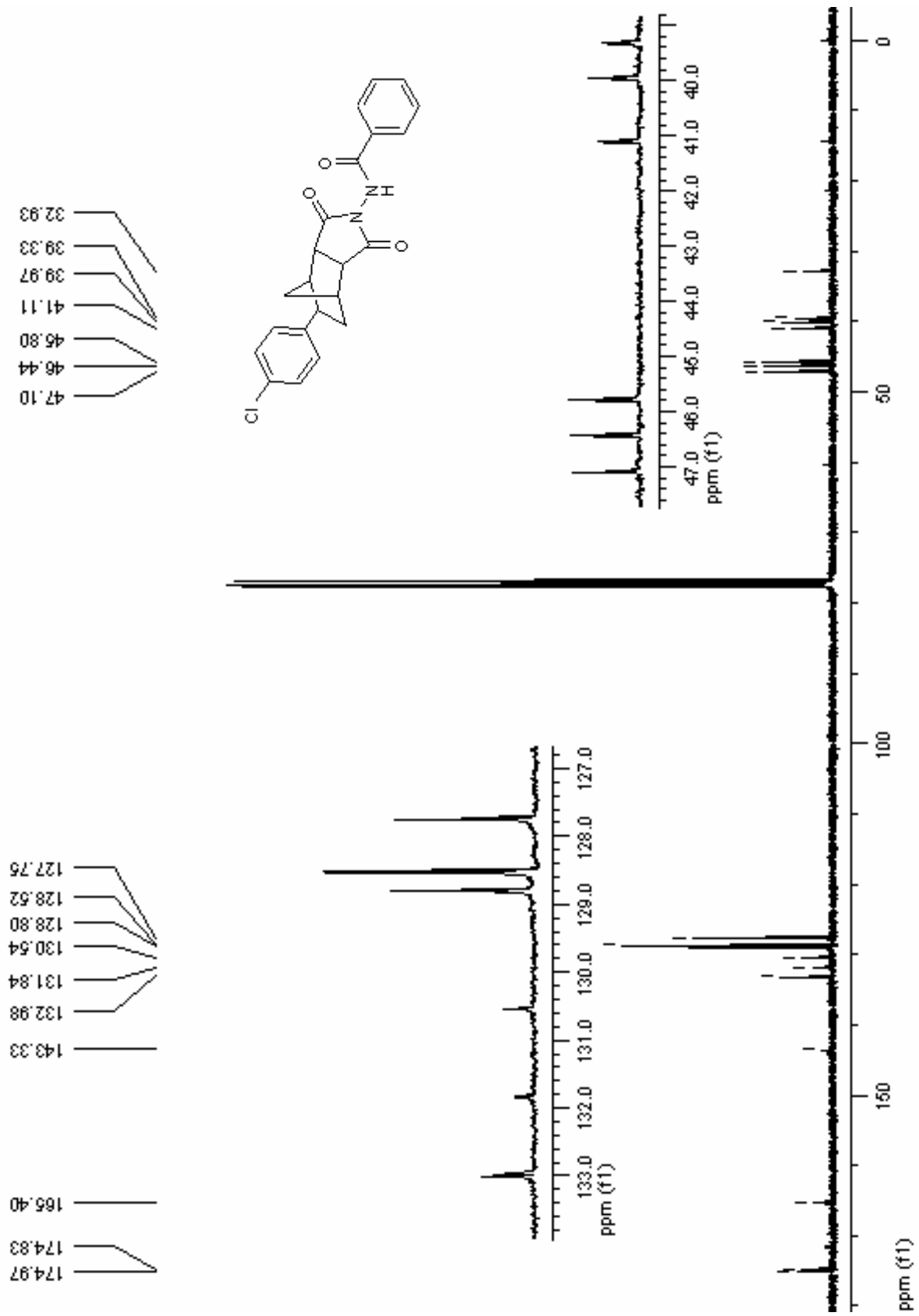
GC-MS (EI, 70 eV): 394 (M^+ , 11.80); 359 $[(M-Cl)^+]$, 0.90]; 289 $[(M-COPh)^+]$, 5.45]; 274 $[(M-NHCOPh)^+]$, 0.90]; 178 ($C_{11}H_{11}Cl^+$, 3.63); 138 ($C_8H_7Cl^+$, 5.90); 105 ($COPh^+$, 100); 77 (Ph^+ , 30).

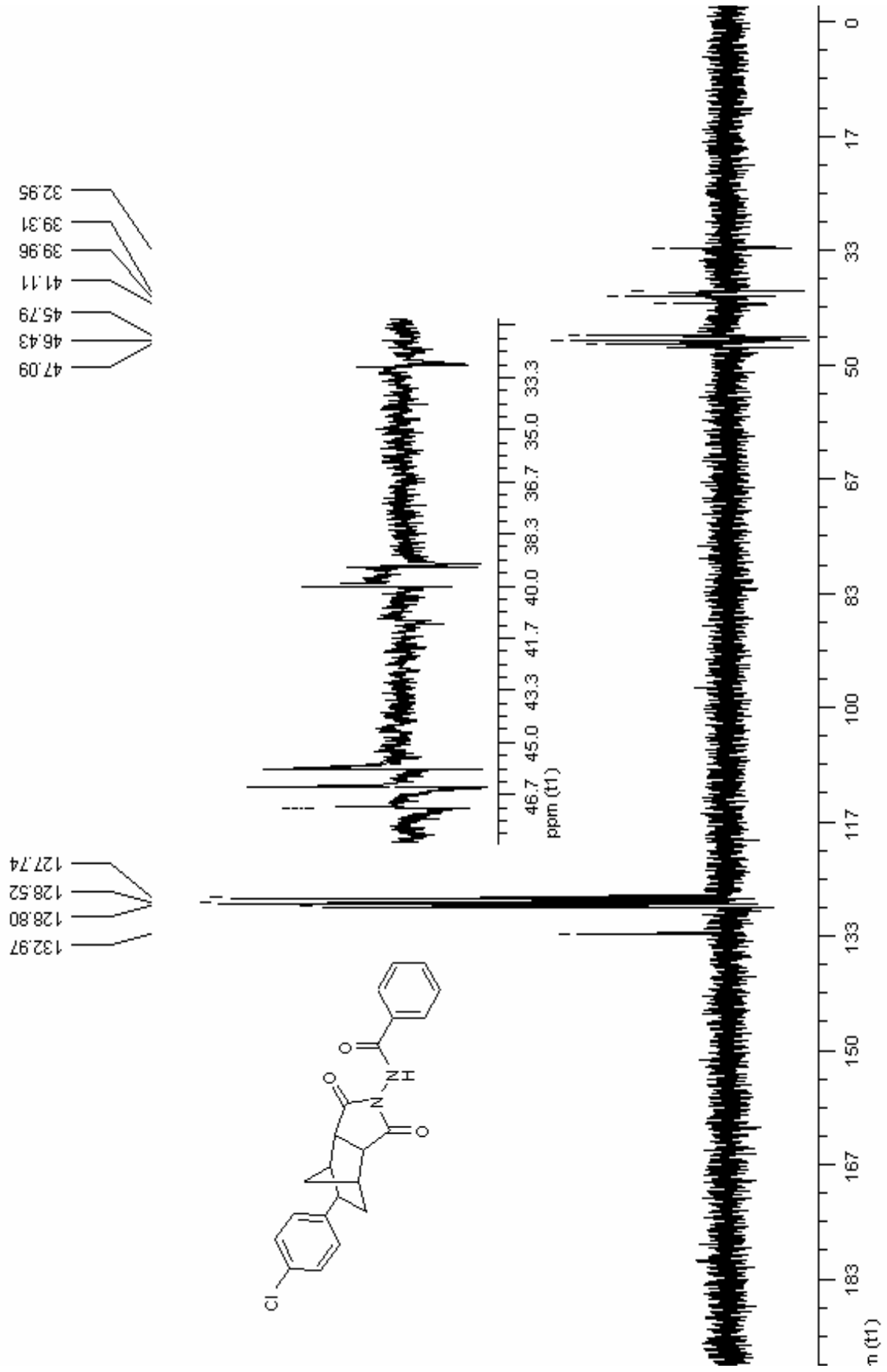


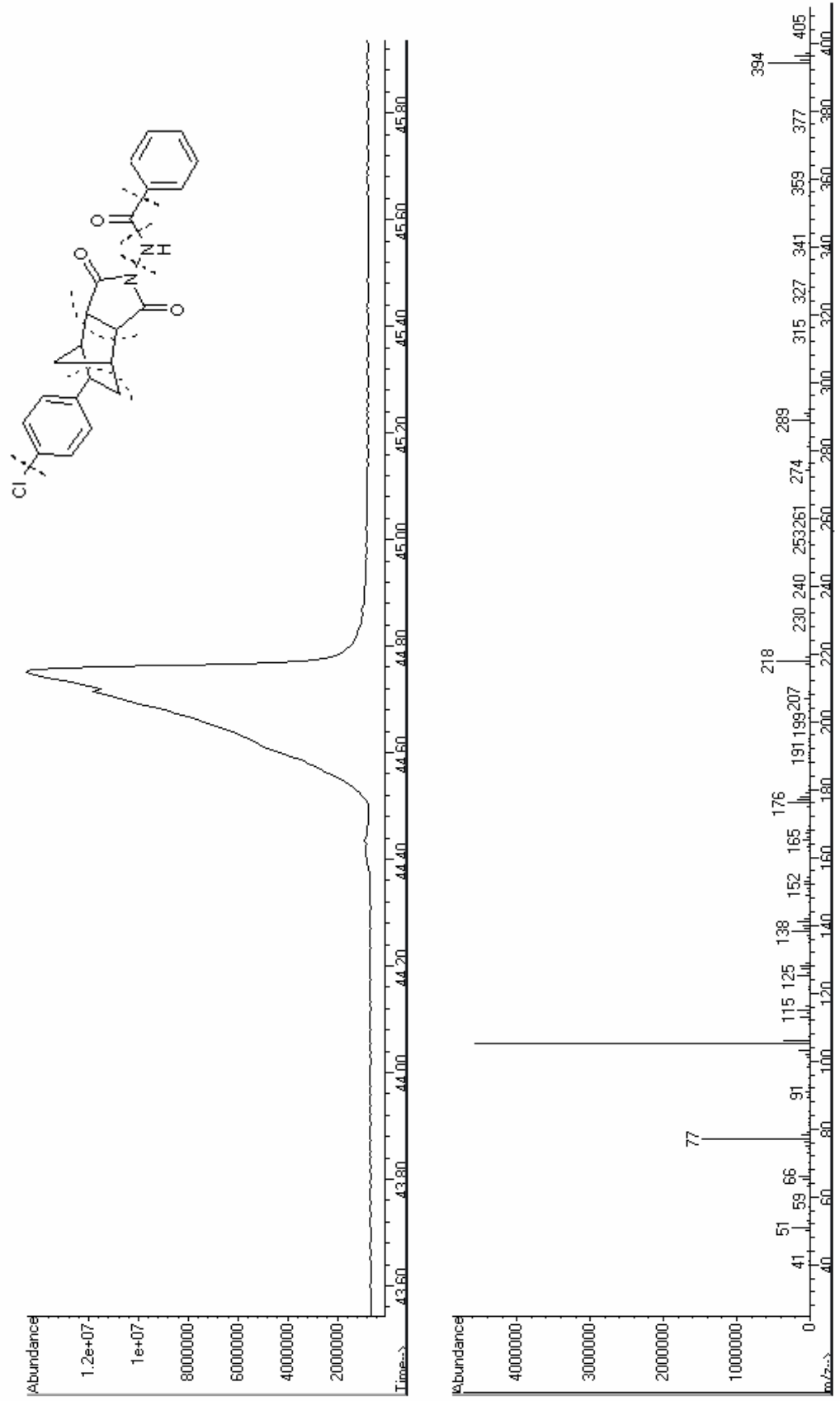


Şekil 7.61 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (KBr).

Şekil 7.62 **Bileşik 10**'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.63 Bileşik 10'un ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

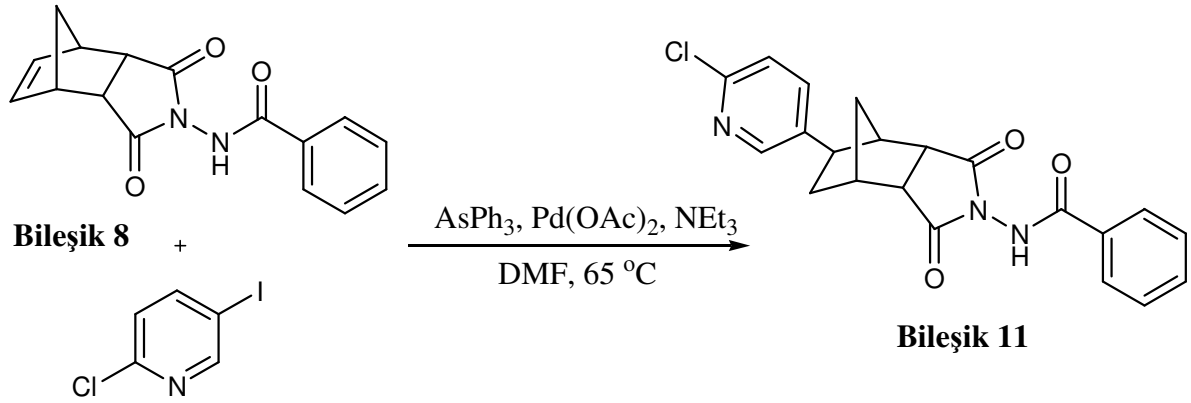
Şekil 7.64 Bileşik **10**'un DEPT spektrumu (CDCl_3).



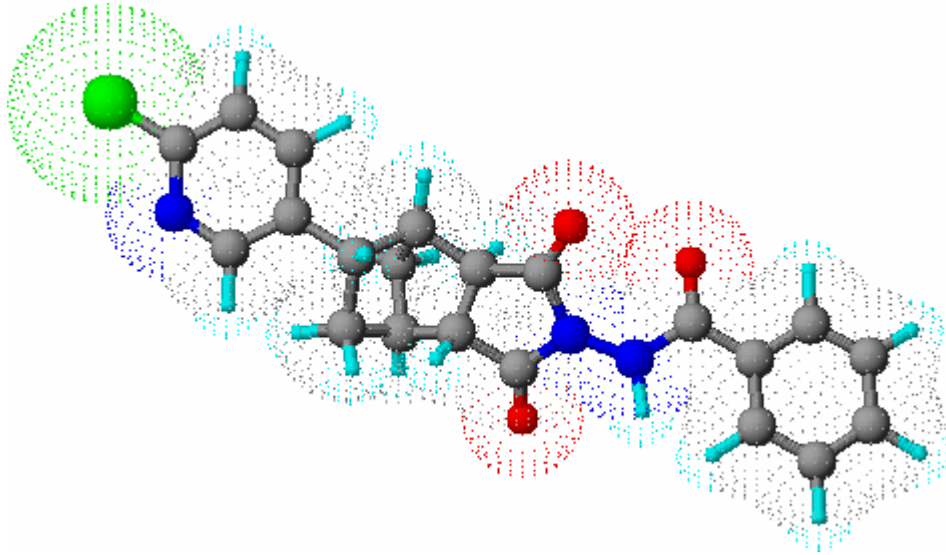
Şekil 7.65 Bileşik 10'un GC-MS spektrumu.

8.1.2.1 *N*-(Benzoilamino)-5-ekzo-(6-kloropiridin-3-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo, 3-endo-dikarboksimid= *N*-[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(6-Kloropiridin-3-il)oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (Bileşik 11, $C_{18}H_{18}ClN_3O_3$)

Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre 2-kloro-5-iyodopiridin ve Bileşik 8'den hazırlanarak etil asetat/n-hekzan (5:1) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

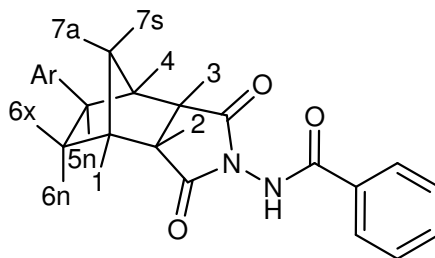


Sarı kristaller, en. 90-93 °C; $R_f = 0.61$ etil asetat/n-hekzan (5:1); verim % 68.



Şekil 7.66 **Bileşik 11**'in moleküler modeli.

FTIR (KBr): ν = 3263 (N-H gerilimi), 3054 (aromatik, =C-H gerilimi); 2971 ve 2879 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 1783, 1730 ve 1690 (C=O gerilimleri); 1601, 1582 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimleri); 1456 ve 1401 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1186 (C-N gerilimi); 830 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi); 708 ve 600 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

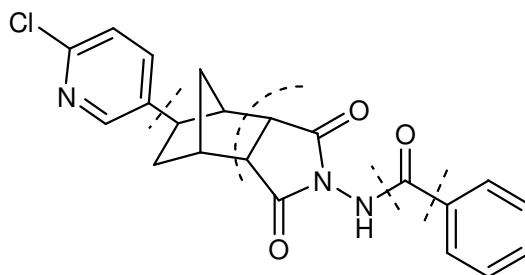


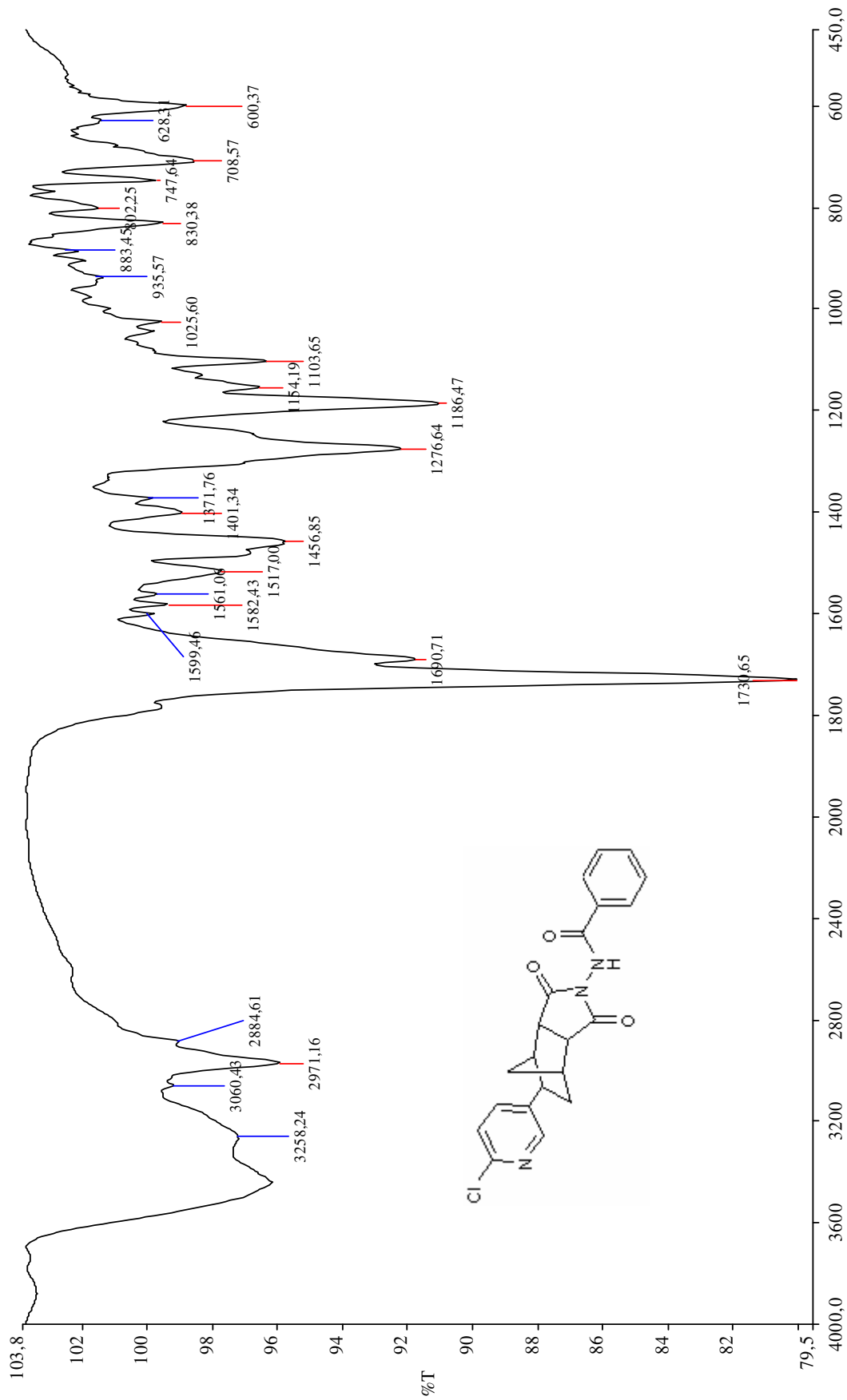
Ar: (p-Cl) $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.62-1.65 (d, J = 10.95 Hz, 1H, H_{7a}), 1.72-1.78 (m, 2H, H_{7s} ve H_{6x}), 1.83-1.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H, H_{6n}), 2.94-2.96 (d, J =5.2 Hz, 1H, H_1), 2.98 (bs, 1H, H_4), 3.21-3.31 (m, 3H, H_2 , H_3 ve H_{5n}), 7.24-7.26 (d, J =8.4 Hz, 2H, aromatik), 7.43-7.59 (m, 3H, aromatik), 7.88-7.90 (d, J =7.2 Hz, 2H, aromatik), 8.22 (s, 1H, aromatik), 8.83 (bs, 1H, NH) ppm.

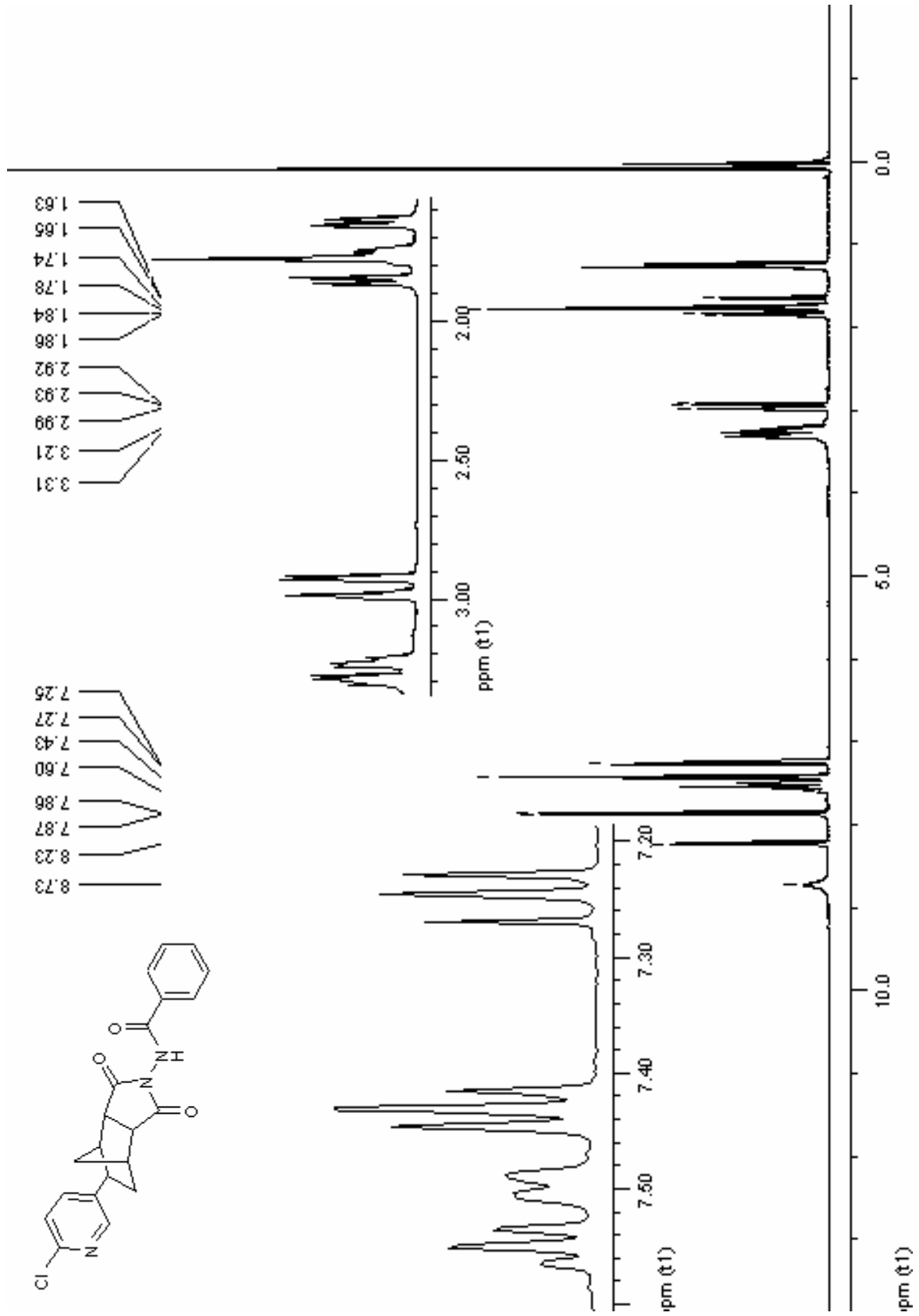
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 32.94 (CH_2), 38.95, 39.36 (CH_2), 39.98, 45.25, 46.22, 46.97, 124.01, 127.80, 128.81, 130.53 (q), 133.01, 139.28 (q), 148.25, 149.13 (q), 165.69 (C=O), 174.60 (C=O), 174.62 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 395 (M^+ , 31.81); 283 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_3\text{ClN})^+$, 5.45]; 179 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}^+$, 11.81); 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 51.81).

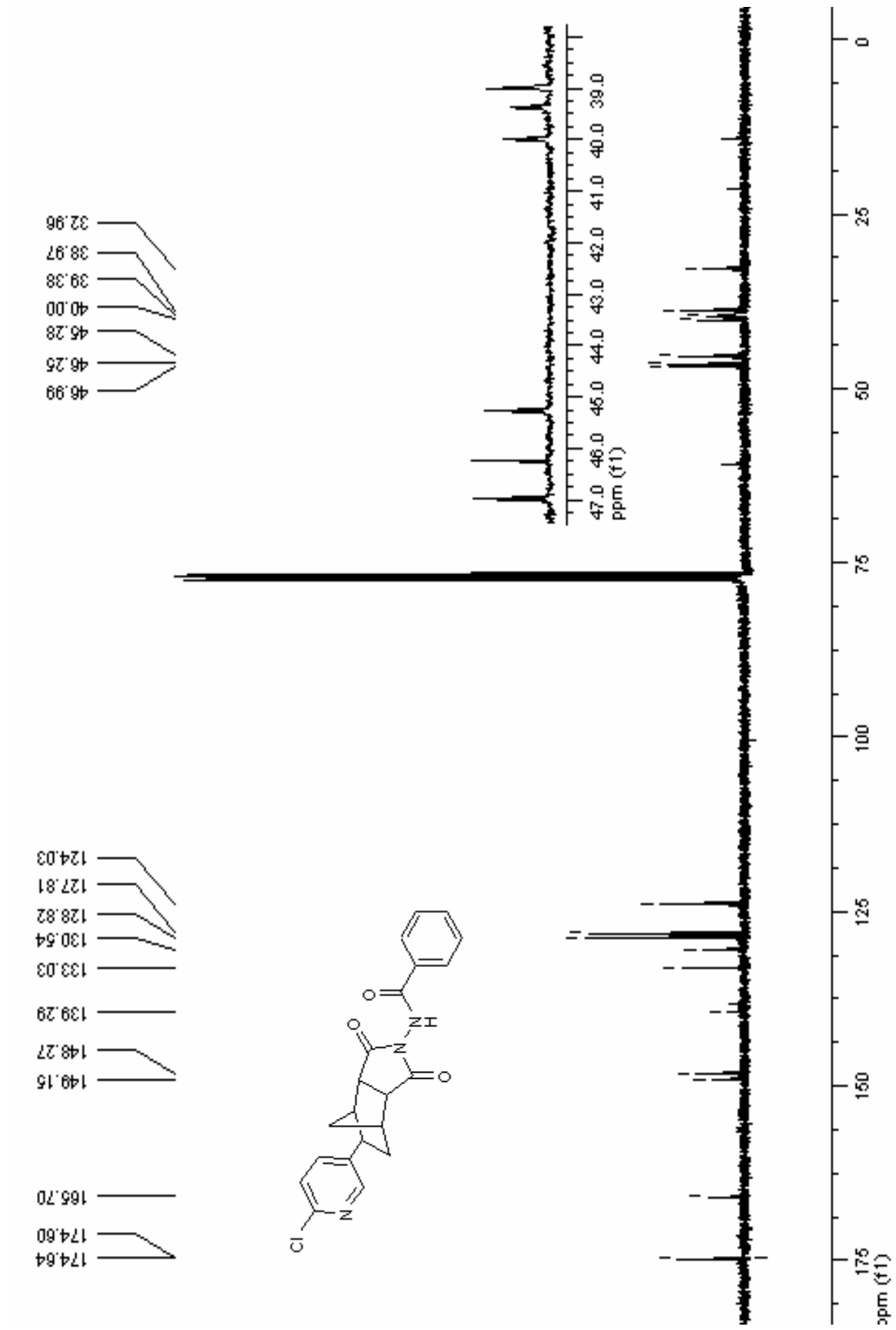




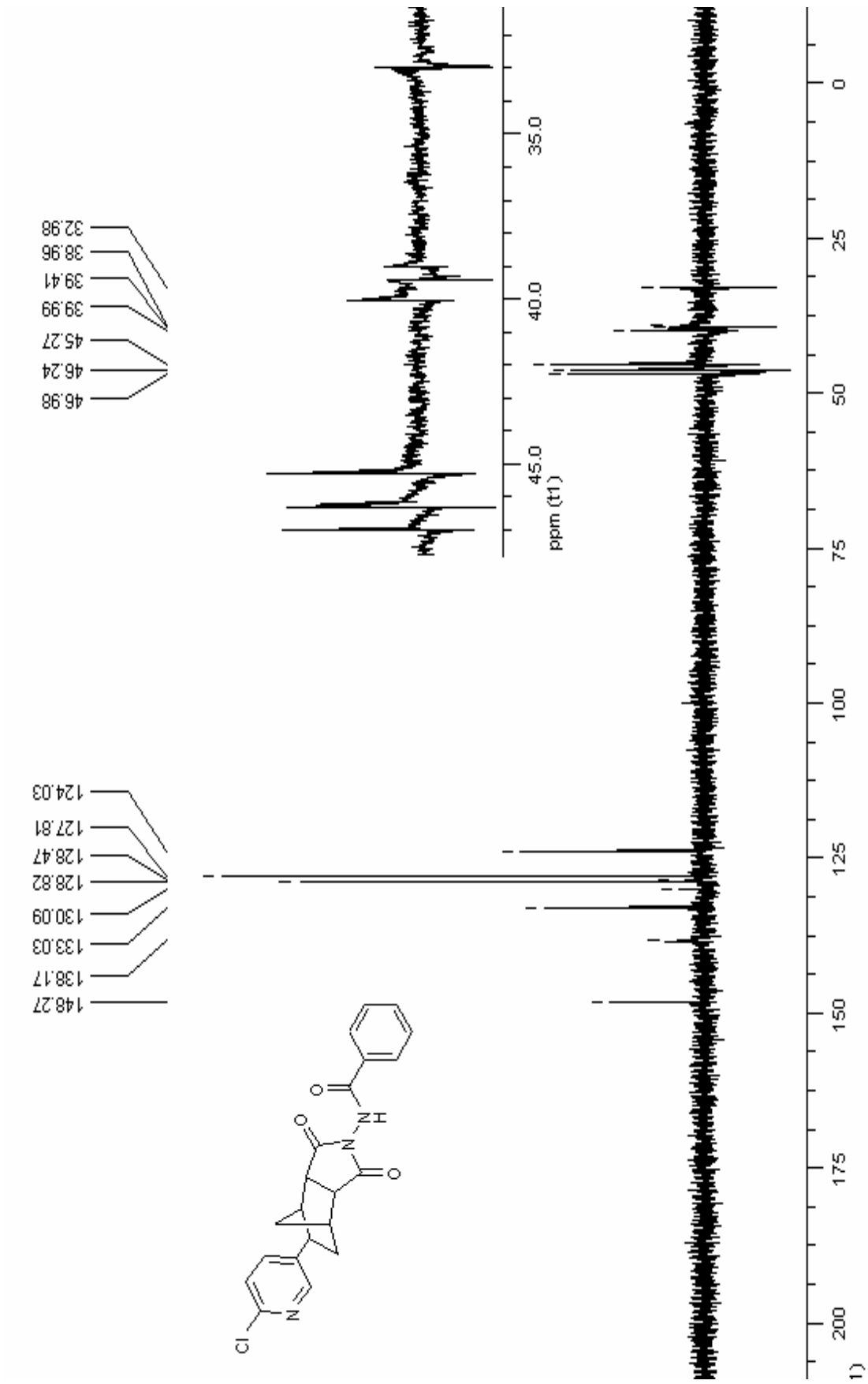
Şekil 7.67 Bileşik **11**'in FTIR spektrumu (KBr).



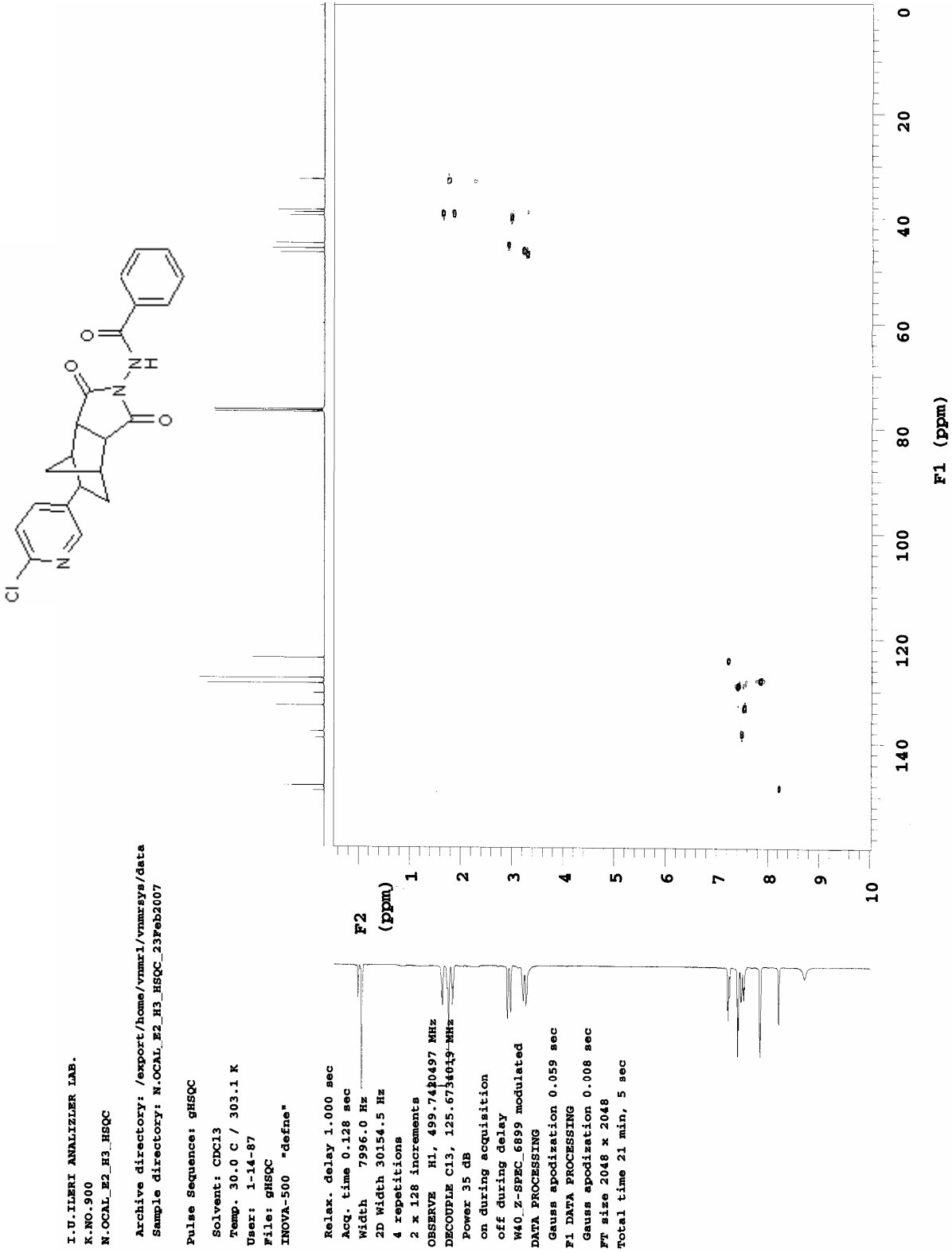
Şekil 7.68 **Bileşik 11**'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

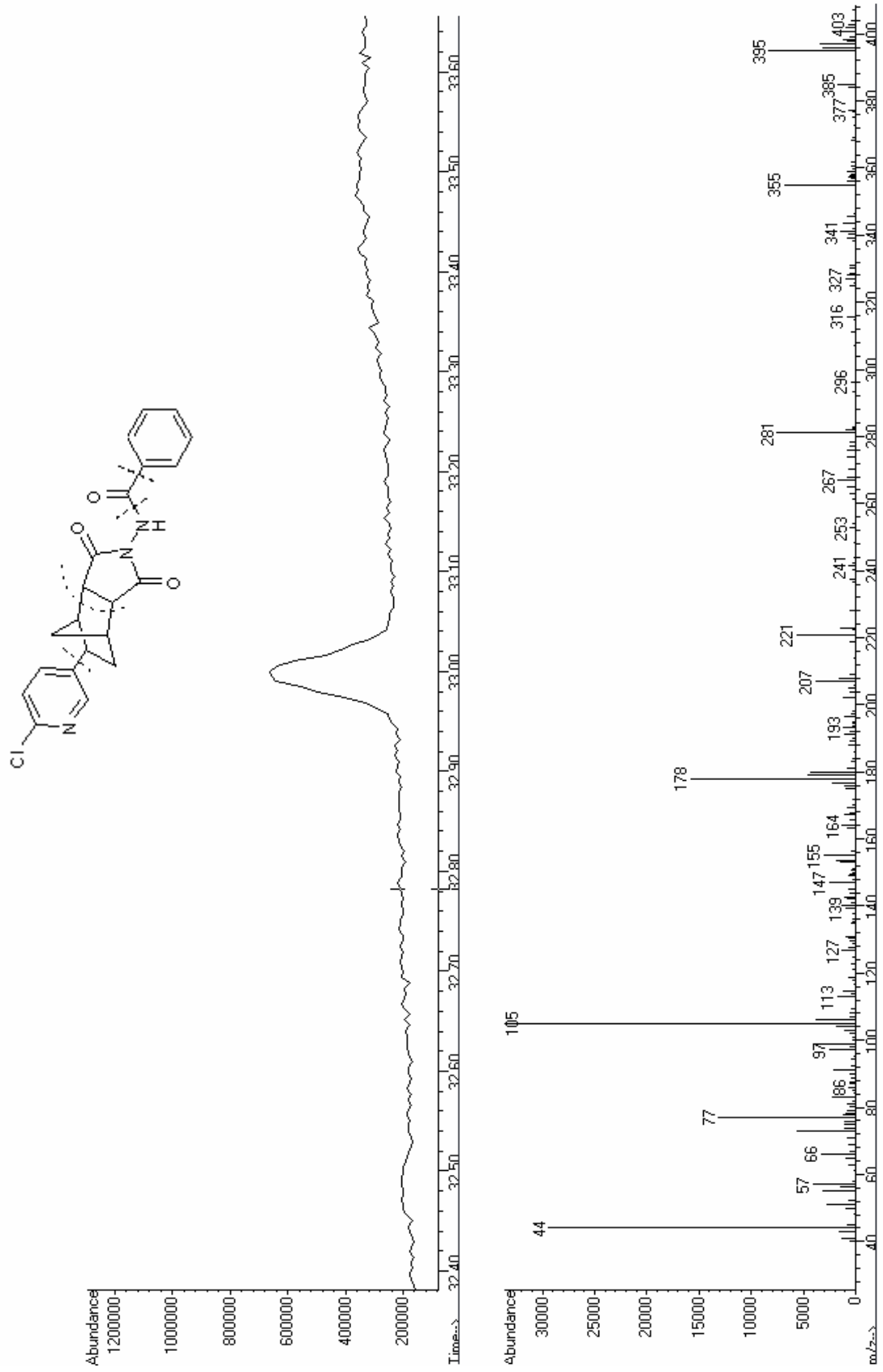


Şekil 7.69 **Bileşik 11**'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 7.70 Bileşik 11'in DEPT spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.71 Bileşik 11'in HSQC spektrumu (CDCl₃).



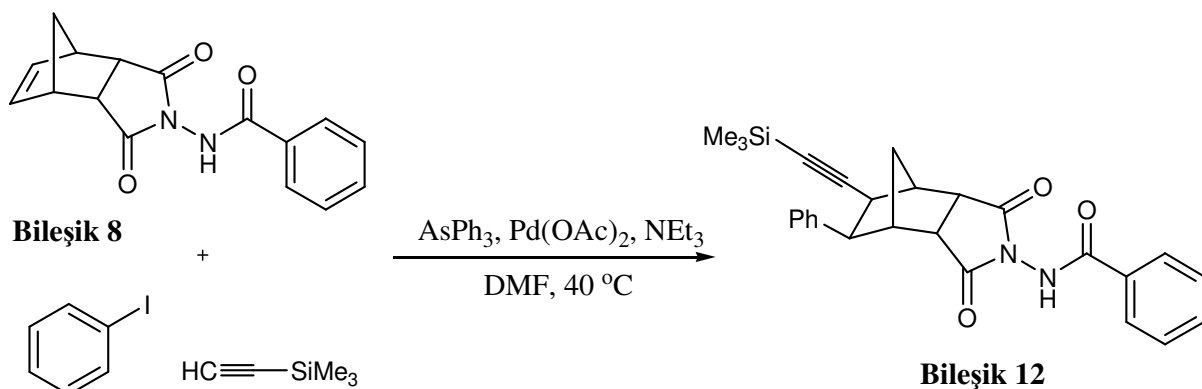
Şekil 7.72 Bileşik 11'in GC-MS spektrumu.

8.1.3 *N*-(Benzoilamino)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo,3-endo-dikarboksimid

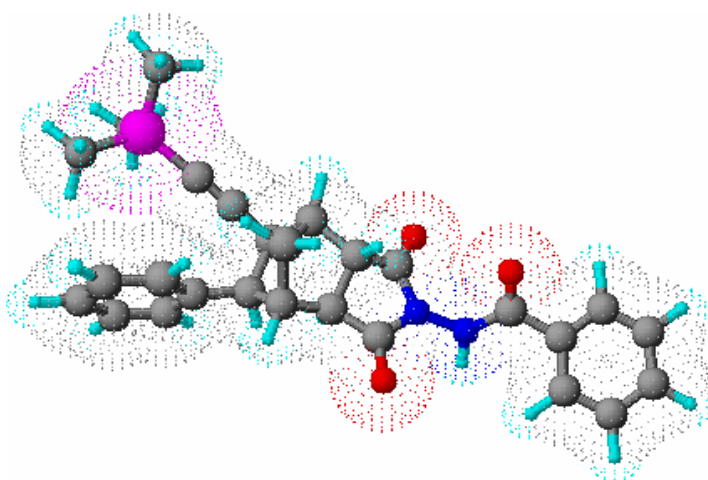
Bileşik 8) Domino-Heck Reaksiyonu

8.1.3.1 *N*-(Benzoilamino)-5-ekzo-fenil-6-ekzo-[(trimetilsilil)etnil]bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= *N*-[(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS)-Oktahidro-1,3-diokso-5-fenil-6-[2-(trimetilsilil)etnil]-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]benzamid Bileşik 12 Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri, (Bileşik 12, $C_{27}H_{28}SiN_2O_3$)

Bileşik 8 ve trimetilsililaseten, 1-iyodobenzen bileşikleriyle domino-Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre hazırlandı. Sentezlenen yeni molekül, etil asetat/n-hekzan (2:1) çözücü karışımıyla kolon kromatografisinde ayrıldı, çözücüsü uçurulduktan sonra preparatif tabakaya uygulanarak tekrar saflaştırıldı.

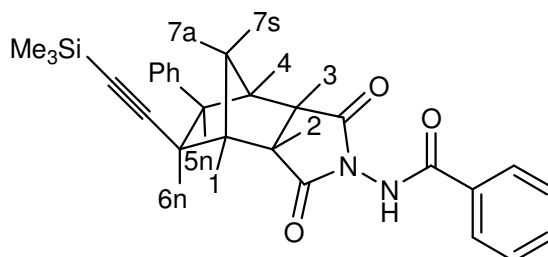


Krem rengi kristaller, en. 124-127 °C; R_f = 0.6 etil asetat/n-hekzan (2:1); verim % 76.



Şekil 7.73 **Bileşik 12**'nin moleküler modeli.

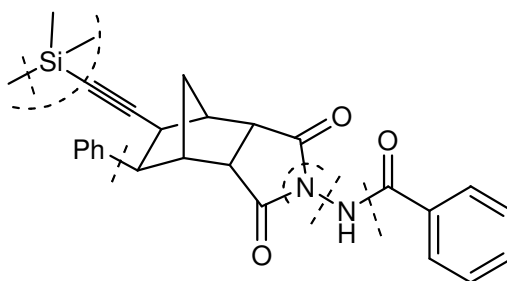
FTIR (KBr): ν = 3297 (N-H gerilimi), 3063 ve 3031 (aromatik, =C-H gerilimleri); 2958 ve 2898 (alifatik, asimetrik ve simetrik C-H gerilimleri); 2176 (C $\equiv$ C gerilimi); 1789, 1728 ve 1693 (C=O gerilimleri); 1602 ve 1583 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimleri); 1484 ve 1404 (alifatik, asimetrik ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1190 (C-N gerilimi); 697 ve 604 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

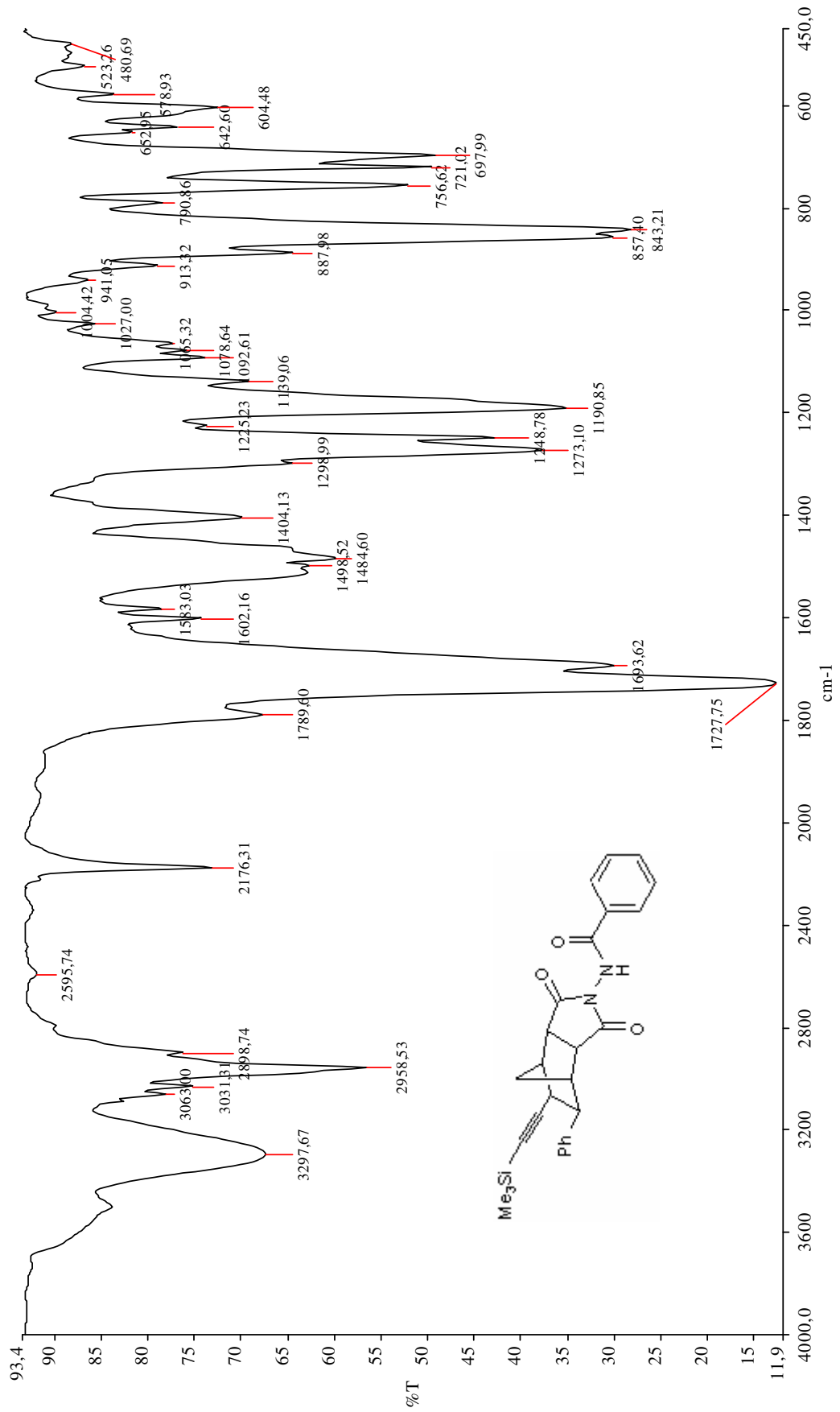


^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.24 (s, 9H, SiCH_3), 1.92-1.94 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{7a}), 2.65-2.67 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H_{7s}), 3.17-3.18 (d, J =4.9 Hz, 1H, H_4), 3.31-3.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H_1), 3.39-3.46 (m, 3H, H_2 , H_3 ve H_{5n}), 3.51 (bs, 1H, H_{6n}), 7.32-7.44 (m, 5H, aromatik), 7.55-7.58 (t, J =7.8 Hz, 2H, aromatik), 7.68-7.71 (t, J =8.8 Hz, 1H, aromatik), 7.98-8.00 (d, J =7.3 Hz, 2H, aromatik), 8.61 (bs, 1H, NH) ppm.

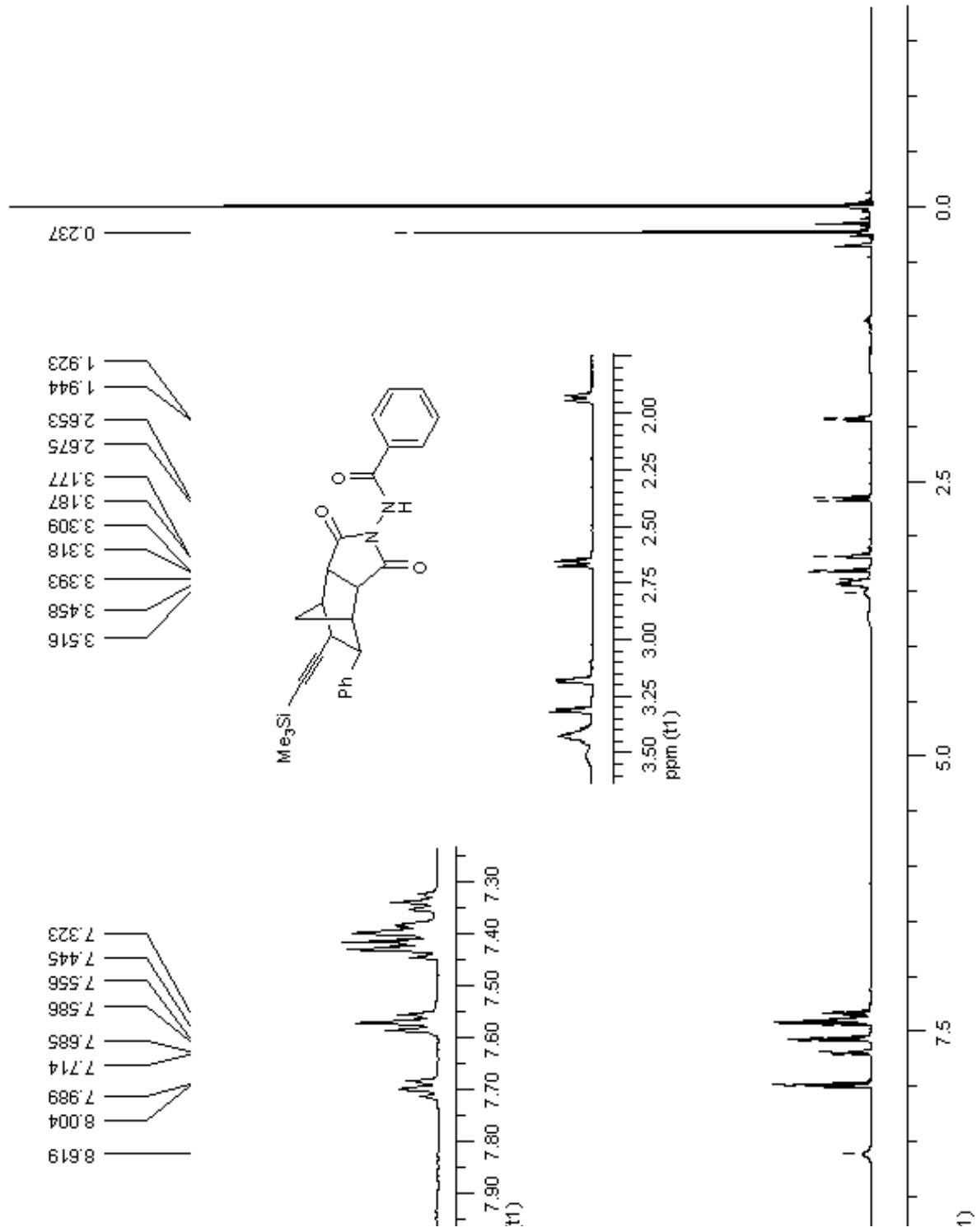
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = -0.03 (CH_3), 38.89 (CH_2), 40.46, 44.15, 46.10, 46.22, 46.89, 47.78, 89.92; 106.60 (C $\equiv$ C), 126.55, 128.10, 128.14, 128.71, 129.06, 129.17, 130.77, 133.16 (q), 141.70 (q), 165.62 (C=O), 174.85 (C=O), 174.91 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 456 (M^+ , 4.54); 441 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 20.90] 383 [$(\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3)^+$, 1.81]; 322 [$(\text{M}-\text{NNHCOPh})^+$, 4.54]; 120 (NHCOPh^+ , 0.90); 105 (COPh^+ , 100); 77 (Ph^+ , 31.81); 73 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$, 18.18).

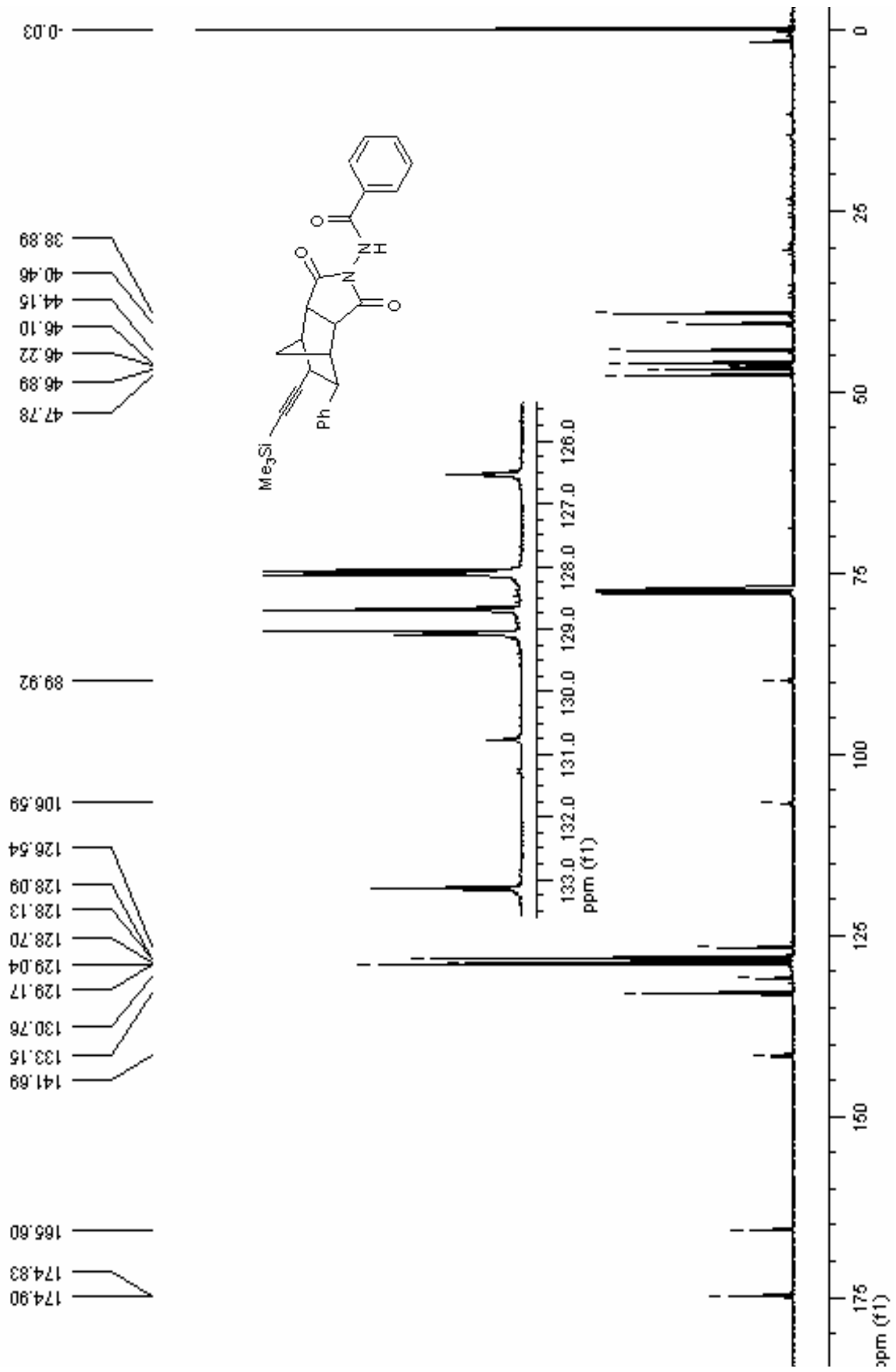




Şekil 7.74 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 7.75 Bileşik 12'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.76 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

TU-ILERI ANALYZER LAB.
E.BAGDATLI_E2D_COSY

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: E.BAGDATLI_E2D_COSY_05Apr2007

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
File: COSY
INOVA-500 "define"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.128 sec
Width 7996.0 Hz
2D Width 7996.0 Hz
4 repetitions
128 increments

OBSERVE H1, 499.7419667 MHz

DATA PROCESSING

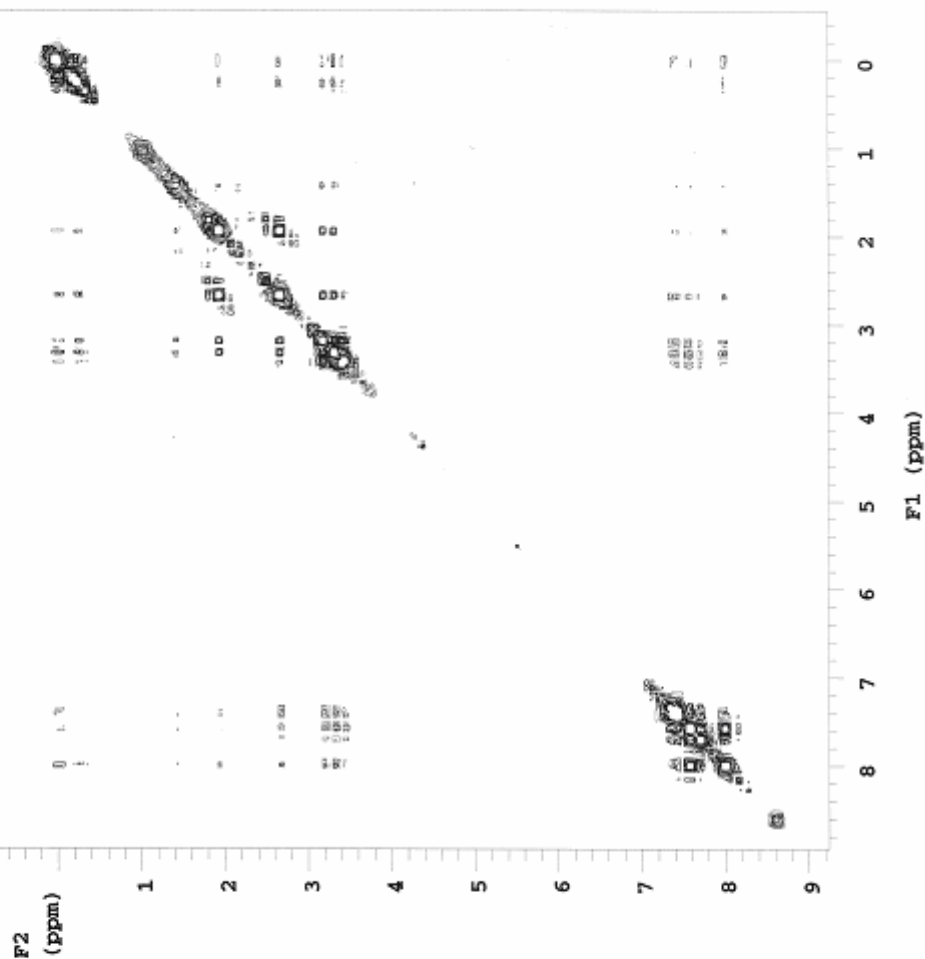
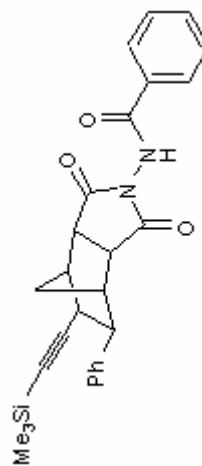
Sq. sine bell 0.064 sec

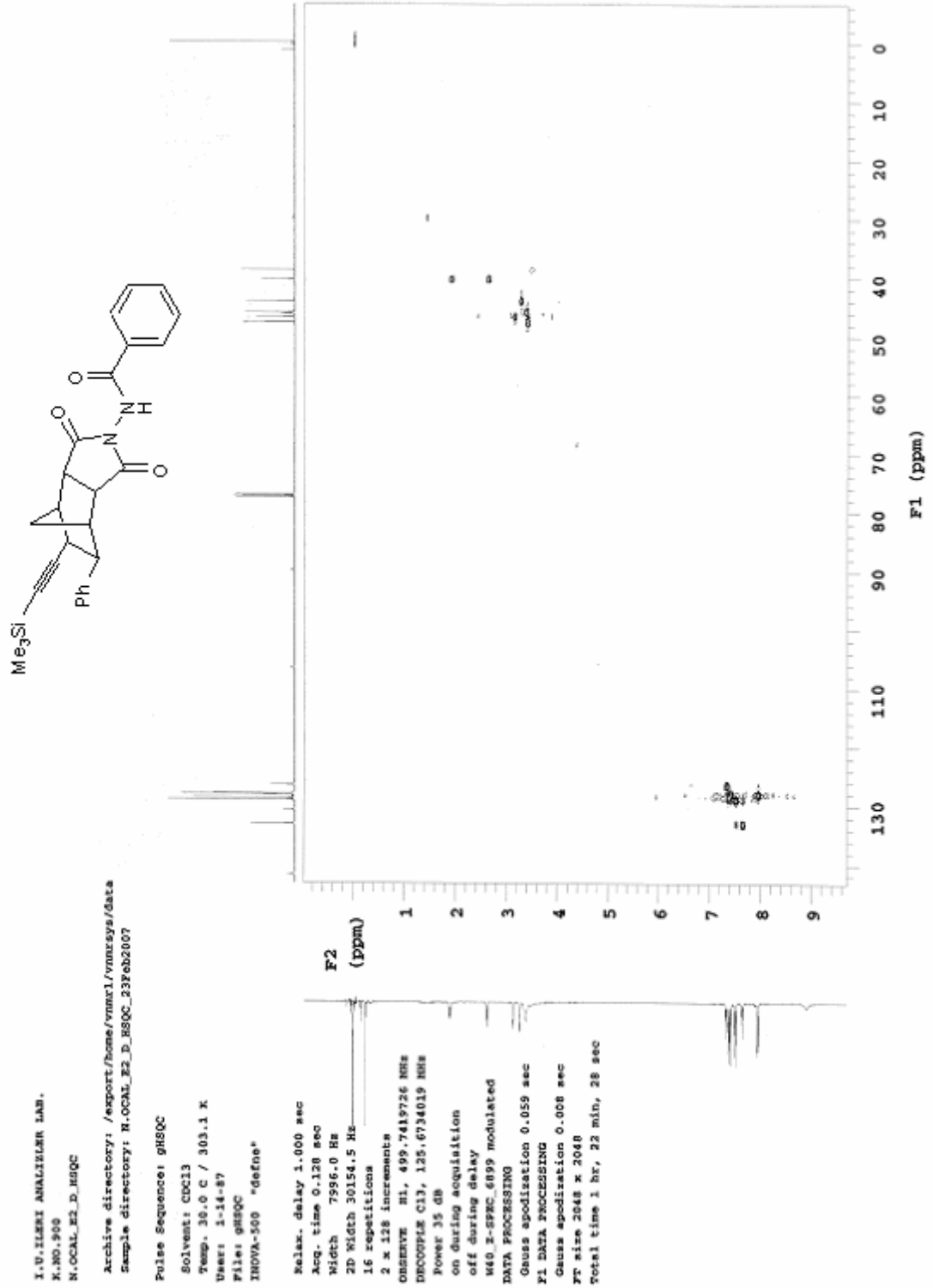
F1 DATA PROCESSING

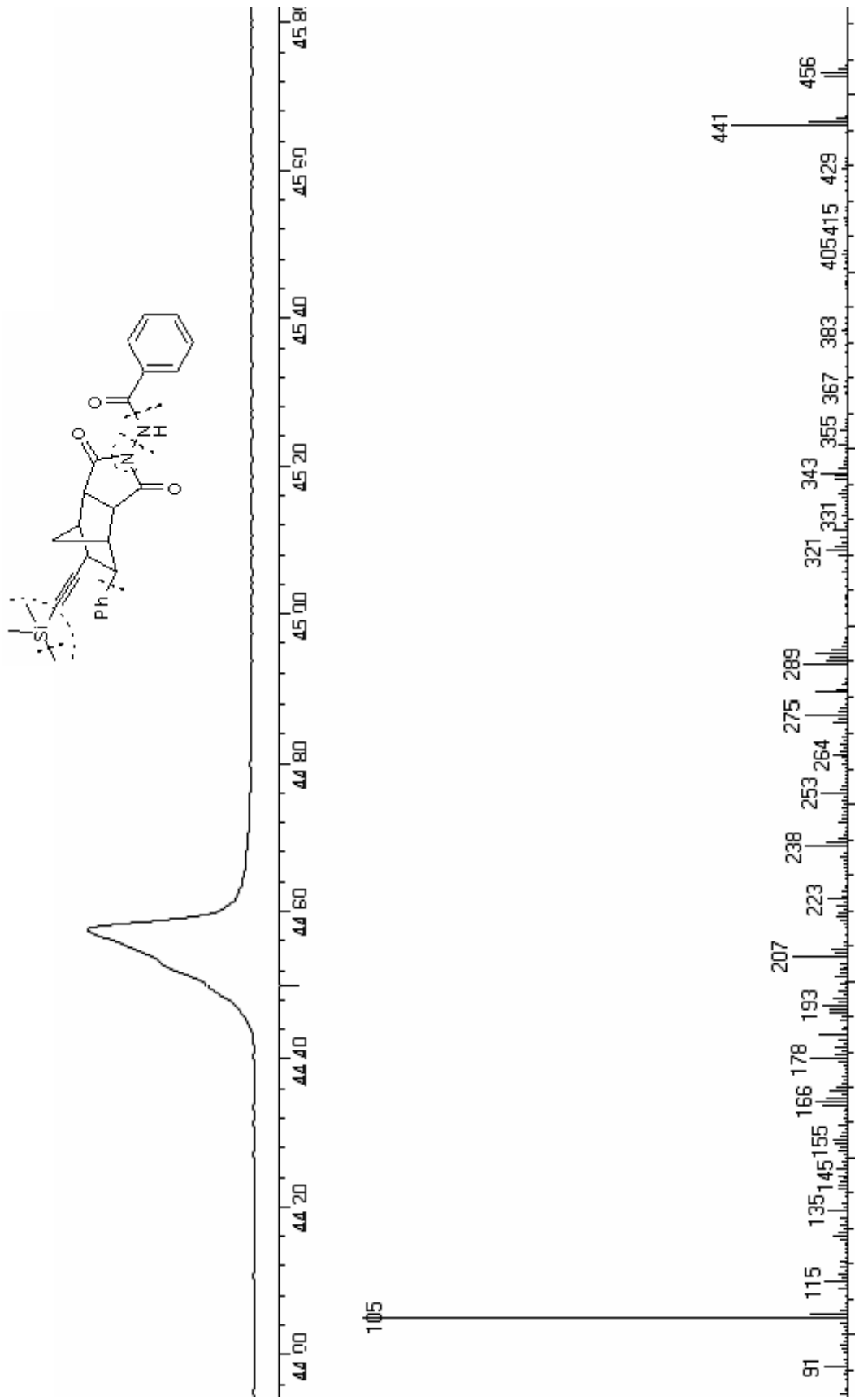
Sq. sine bell 0.016 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 10 min, 6 sec



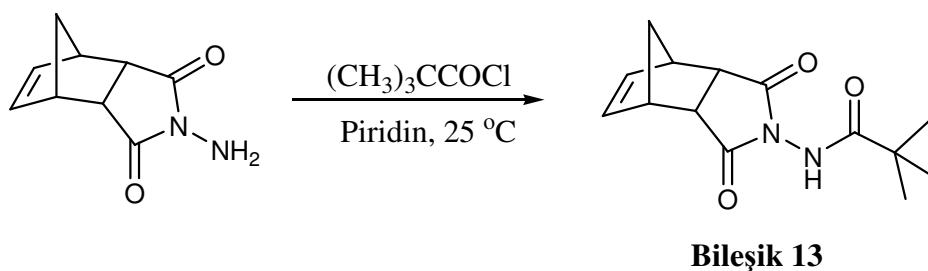
Şekil 7.78 Bileşik 12'nin HSQC spektrumu (CDCl₃).



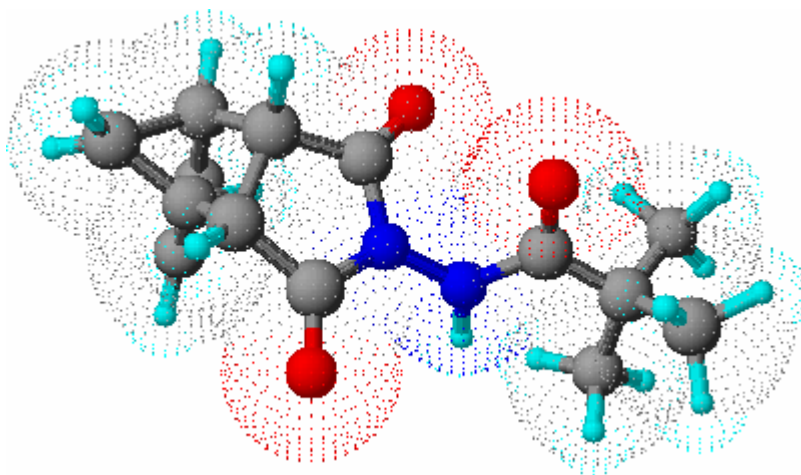
Şekil 7.79 **Bileşik 12**'nin GC-MS spektrumu.

8.2 *N*-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid= *N*-[(3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşığının Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (Bileşik 13, $C_{14}H_{18}N_2O_3$)

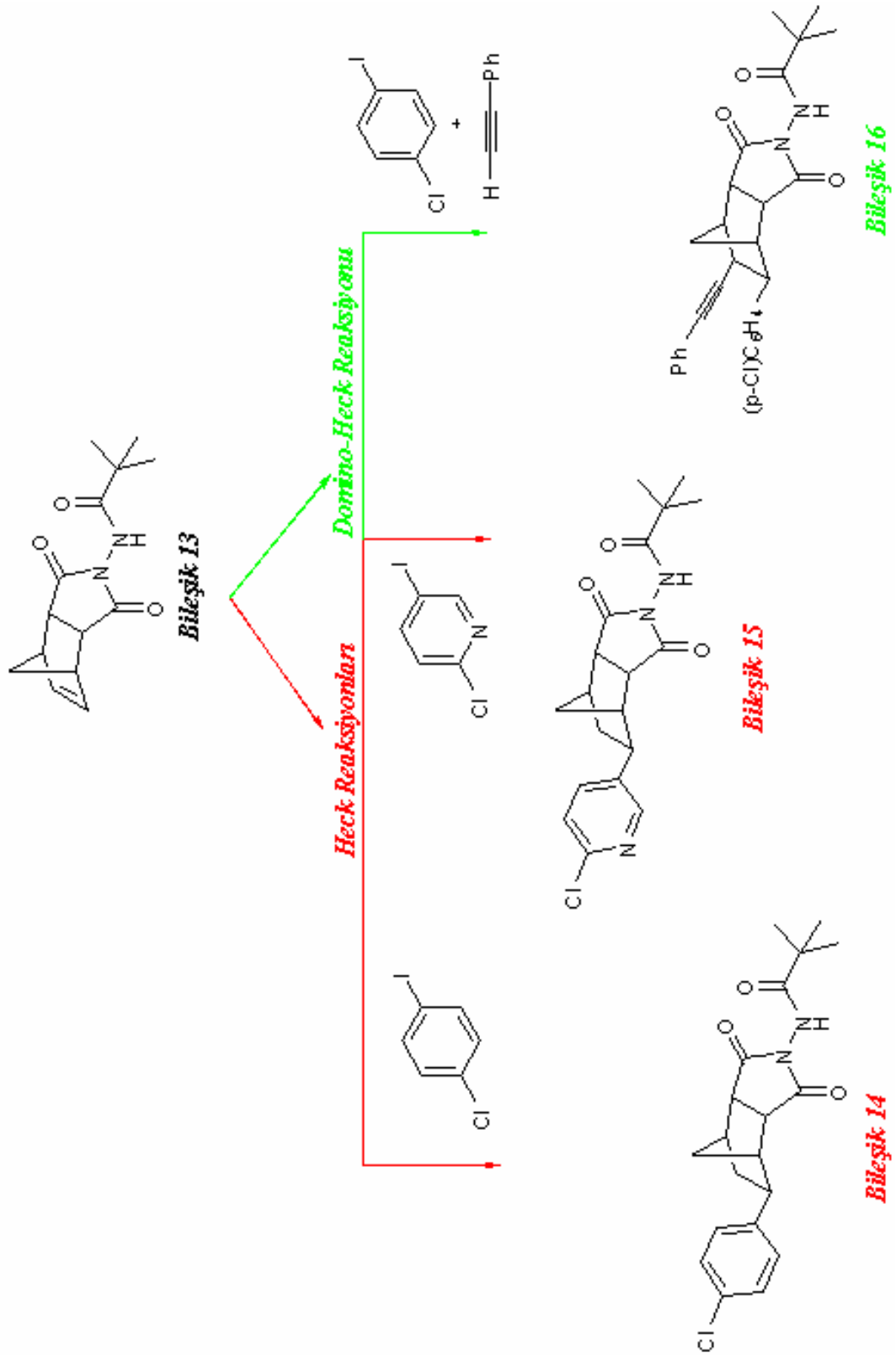
Literatüre göre hazırlanan *N*-Aminobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid (3.3 mmol) bileşiği 2,2-dimetilpropanoil klorür ile (3.3 mmol) piridin içerisinde oda sıcaklığında karıştırıldı (Kas'yan vd., 2005). Reaksiyon TLC kontrolü ile beş saatte sonlandırıldı. Piridin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etil asetat/n-hekzanda (1:1) hazırlanan kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.



Beyaz kristaller, en. 253-255 °C; $R_f = 0.46$ etil asetat/n-hekzan (1:1); verim % 90.

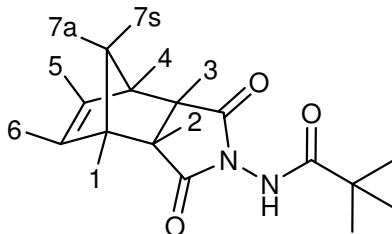


Şekil 7.80 **Bileşik 13**'ün moleküler modeli.



Şekil 7.81 **Bileşik 13**'ün Heck ve domino-Heck reaksiyonları.

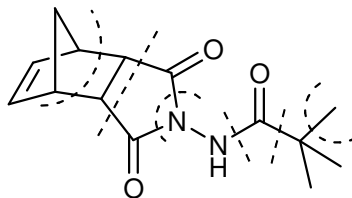
FTIR (KBr): ν = 3251 (N-H gerilimi), 3071 (C=C-H gerilimi); 2980, 2969 ve 2872 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 1785, 1724 ve 1699 (C=O gerilimleri); 1669 ve 1582 (alkenik C=C gerilimleri); 1504 ve 1483 (alifatik asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1201 (C-N gerilimi) cm^{-1} .

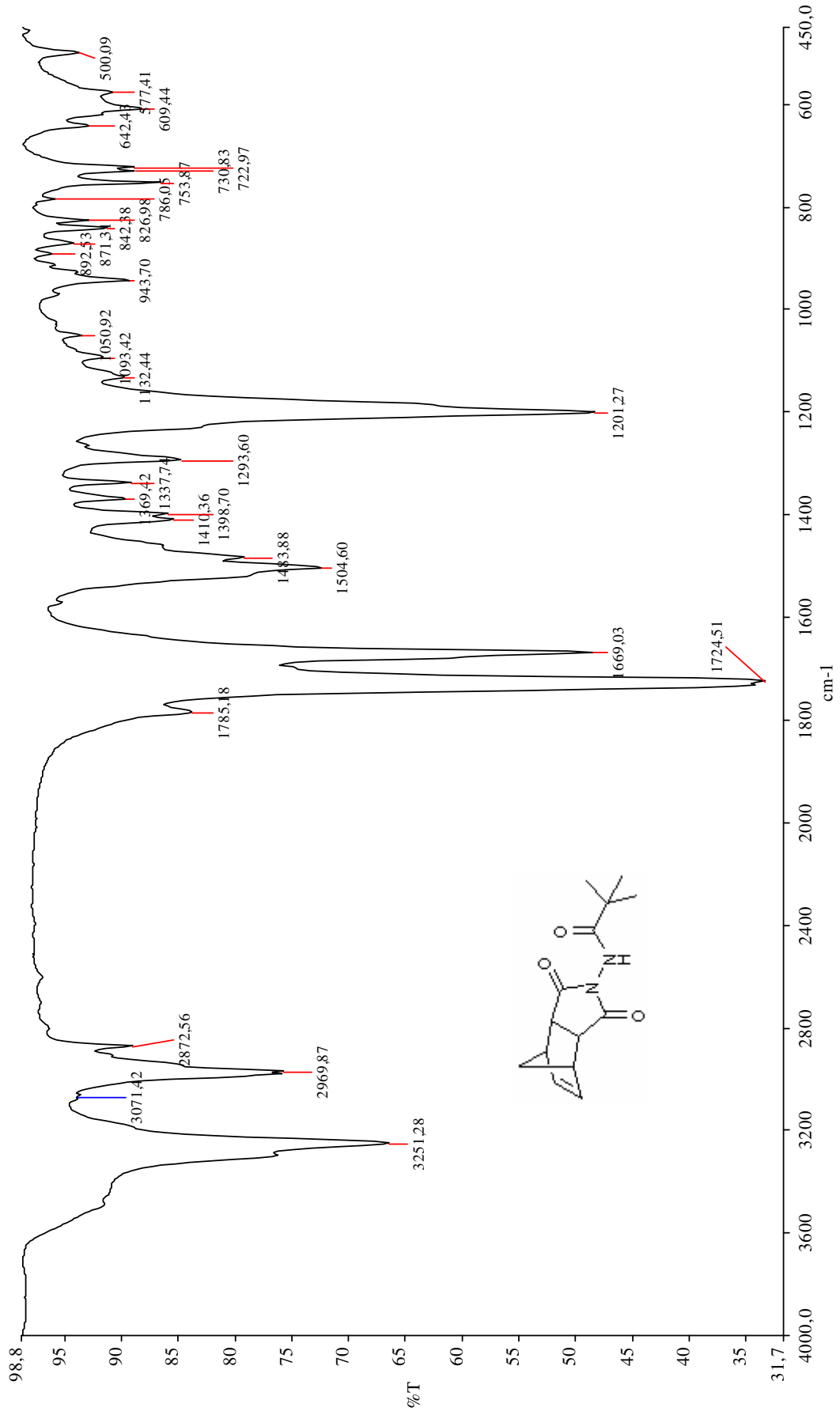


^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.30 (s, 9H, CH_3), 1.54-1.56 (d, J =8.8 Hz, 1H, H_{7s}), 1.75-1.77 (d, J =9.8 Hz, 1H, H_{7a}), 3.33-3.35 (bs, 2H, H_1 ve H_4), 3.43-3.44 (bs, 2H, H_2 ve H_3), 6.19 (s, 2H, =CH), 7.31 (bs, 1H, NH) ppm.

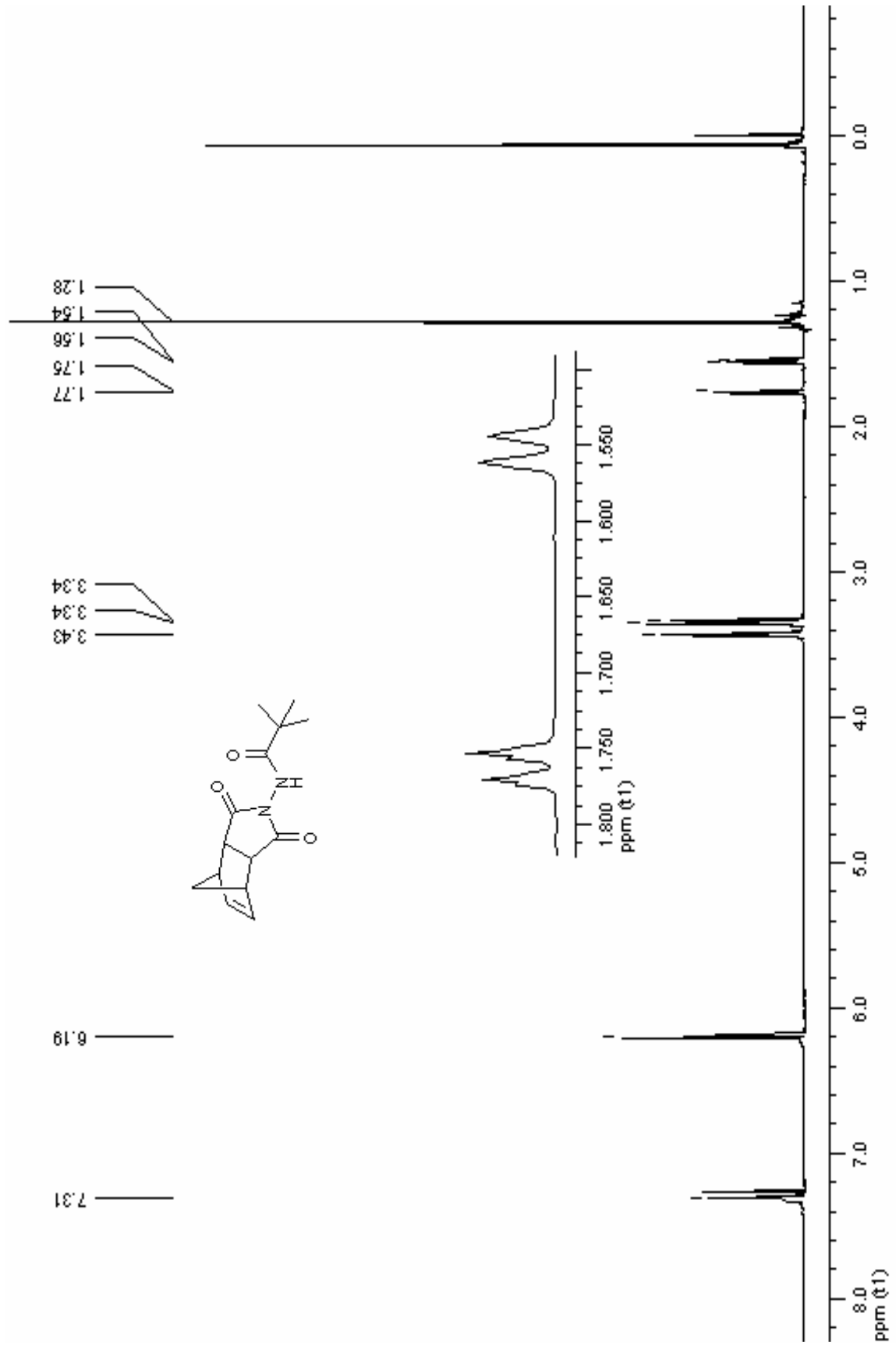
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 26.26 (CH_3), 37.53 (CH_2), 43.29, 43.92, 50.81 (q), 133.78, 172.82 (C=O), 175.30 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): 262 (M^+ , 4.50); 247 [$(\text{M}-\text{CH}_3)^+$, 0.90]; 197 [$(\text{M}+1-\text{C}_5\text{H}_6)^+$, 11.81]; 178 [$(\text{M}+1-\text{COC}(\text{CH}_3)_3)^+$, 63.63]; 114 ($\text{NNHCOC}(\text{CH}_3)_3^+$, 49.09); 92 (C_7H_8^+ , 5.45); 57 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, 100).

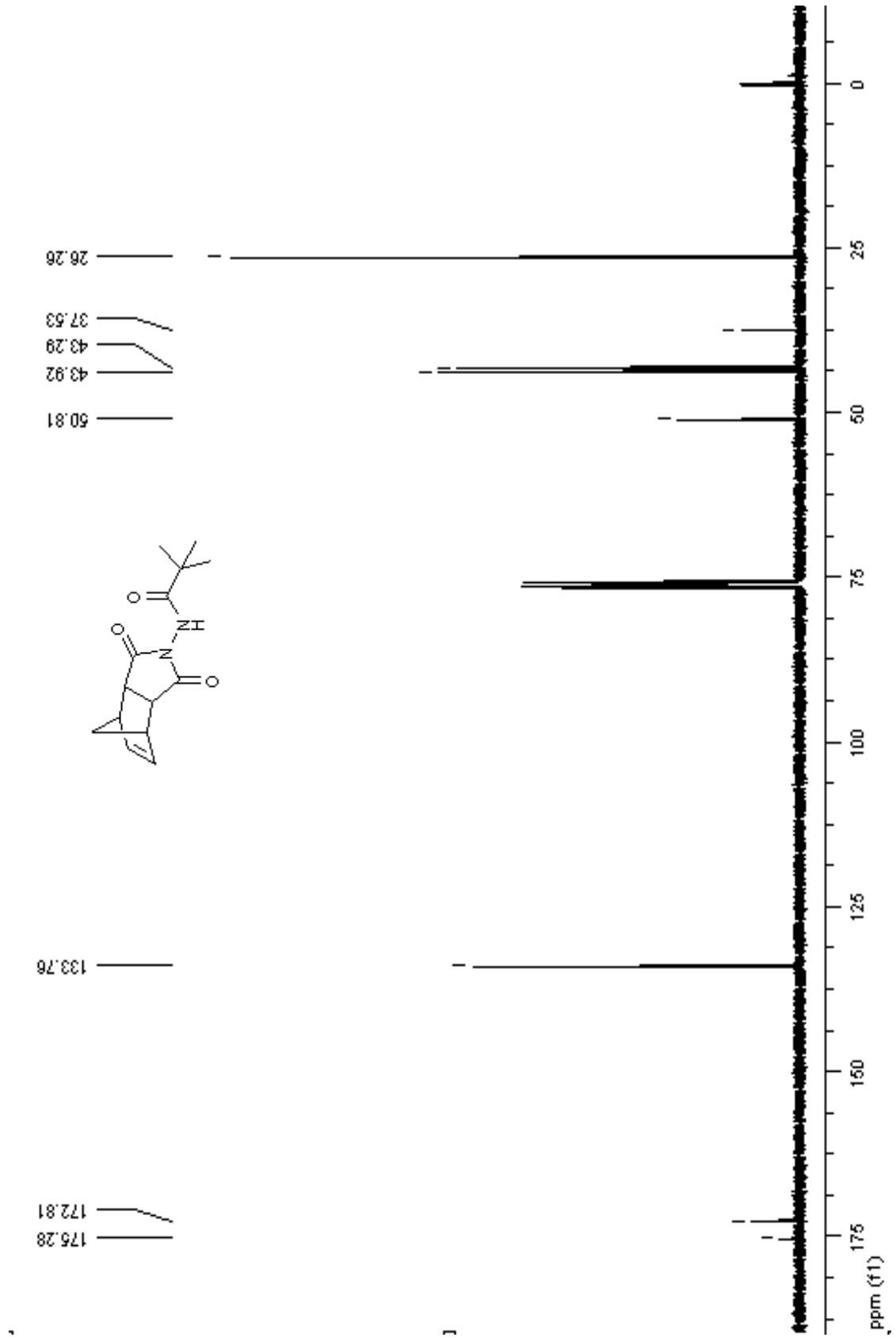




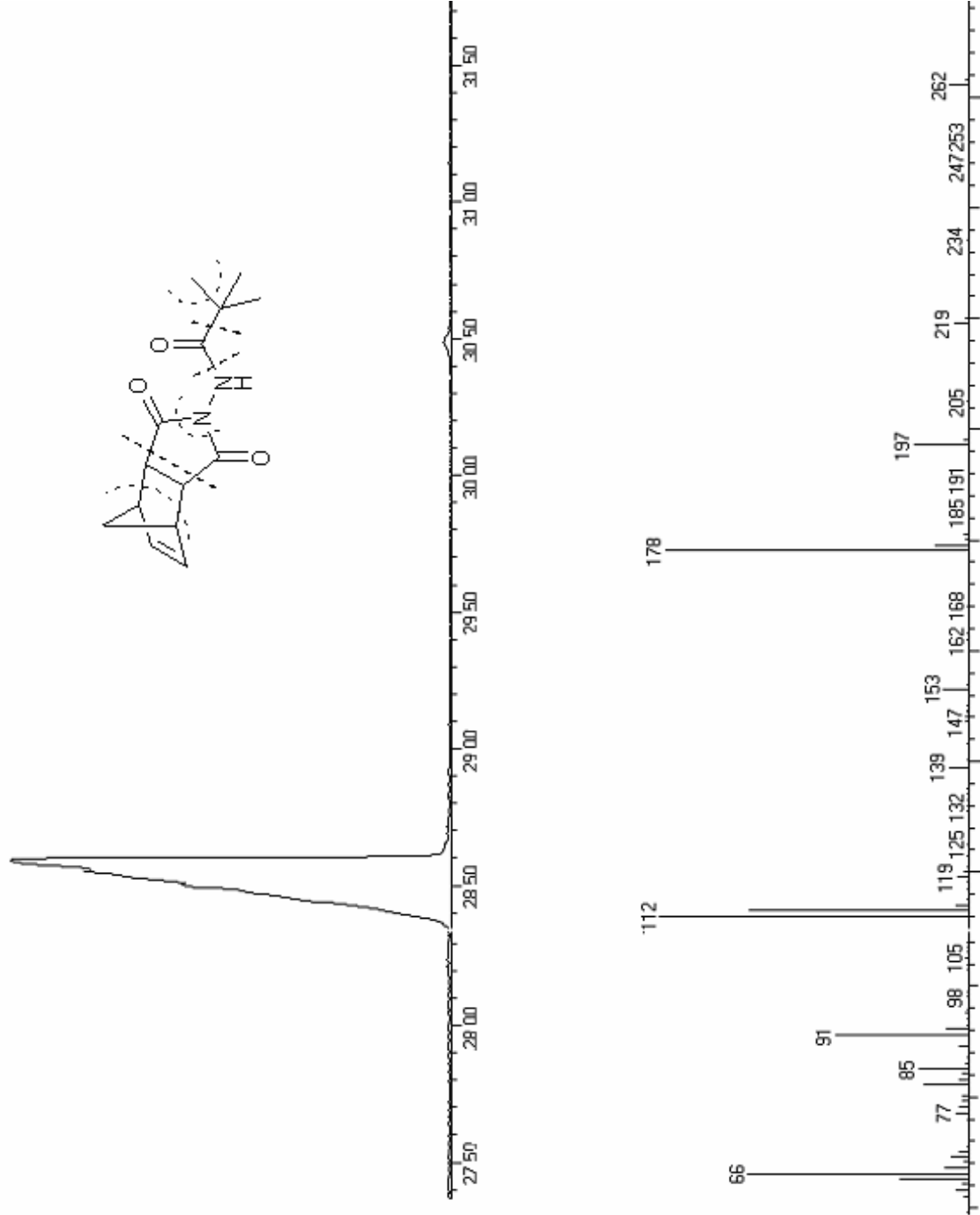
Şekil 7.82 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 7.83 Bileşik **13**'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 7.84 Bileşik **13**'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

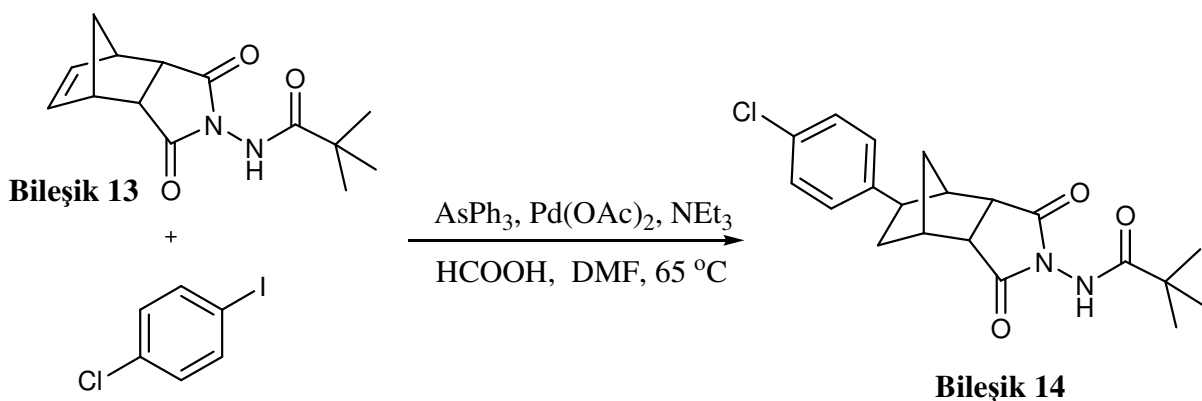


Şekil 7.85 **Bileşik 13**'ün GC-MS spektrumu.

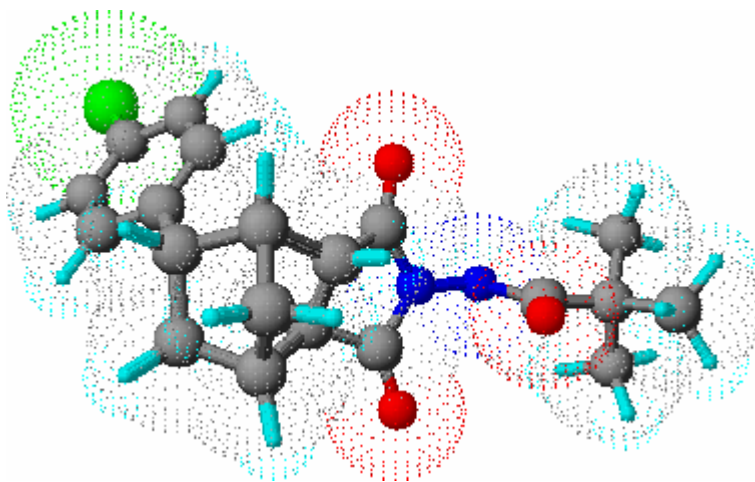
8.2.1 *N*-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid Bileşiğinin (*Bileşik 13*) Heck Reaksiyonları

8.2.1.1 5-*ekzo*-(4-Klorofenil)-*N*-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]heptan-2-*endo*, 3-*endo*-dikarboksimid= *N*-[(3a*R*,4*S*,5*S*,7*R*,7a*S*)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2*H*-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (*Bileşik 14*, $C_{20}H_{23}ClN_2O_3$)

Bileşik 13'den başlayarak Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre p-kloroiyodo benzenle hazırlandı. Elde edilen yeni *N*-substitue aminoimid (**Bileşik 14**) kolon kromatografisinde etil asetat/n-hekzan (5:1) çözücü karışımıyla saflaştırıldı.

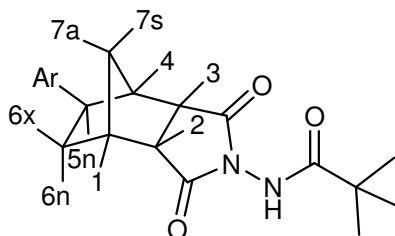


Sarı kristaller, en. 92-95 °C; $R_f = 0.65$ etil asetat/n-hekzan (5:1); verim % 86.



Şekil 7.86 **Bileşik 14**'ün moleküler modeli.

FTIR (KBr): ν = 3316 (N-H gerilimi), 3049 (aromatik, C=C-H gerilimi); 2971 ve 2879 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 1786, 1729 ve 1695 (C=O gerilimleri); 1669 ve 1582 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimleri); 1493 ve 1459 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1191 (C-N gerilimi); 822 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

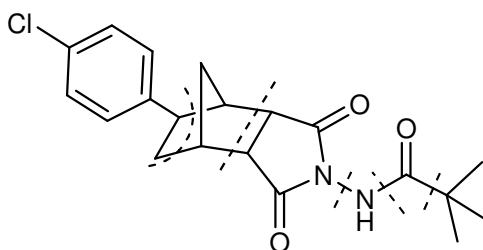


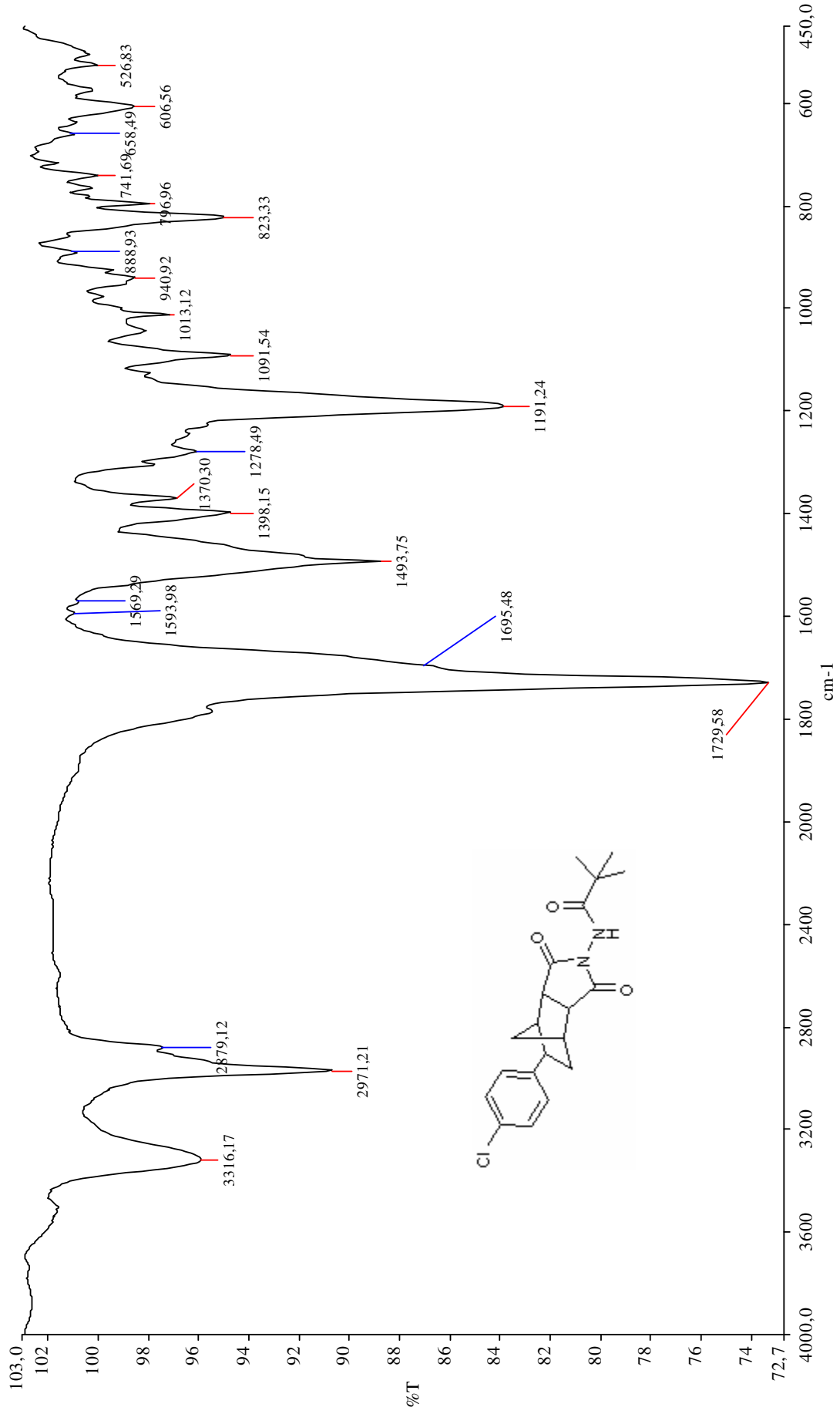
Ar: (p-Cl) C_6H_4

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.33 (s, 9H, CH_3), 1.54-1.57 (d, J =11.2 Hz, 1H, H_{7a}), 1.63 (s, 1H, H_{7s}), 1.76-1.87 (m, 2H, H_{6x} ve H_{6n}), 2.78-2.88 (d, J =5.6 Hz, 1H, H_1), 2.93 (bs, 1H, H_4), 3.14-3.25 (m, 3H, H_2 , H_3 ve H_{5n}), 7.12-7.14 (d, J =8.4 Hz, 2H, aromatik), 7.22-7.25 (d, J =8.6 Hz, 2H, aromatik), 7.43 (bs, 1H, NH) ppm.

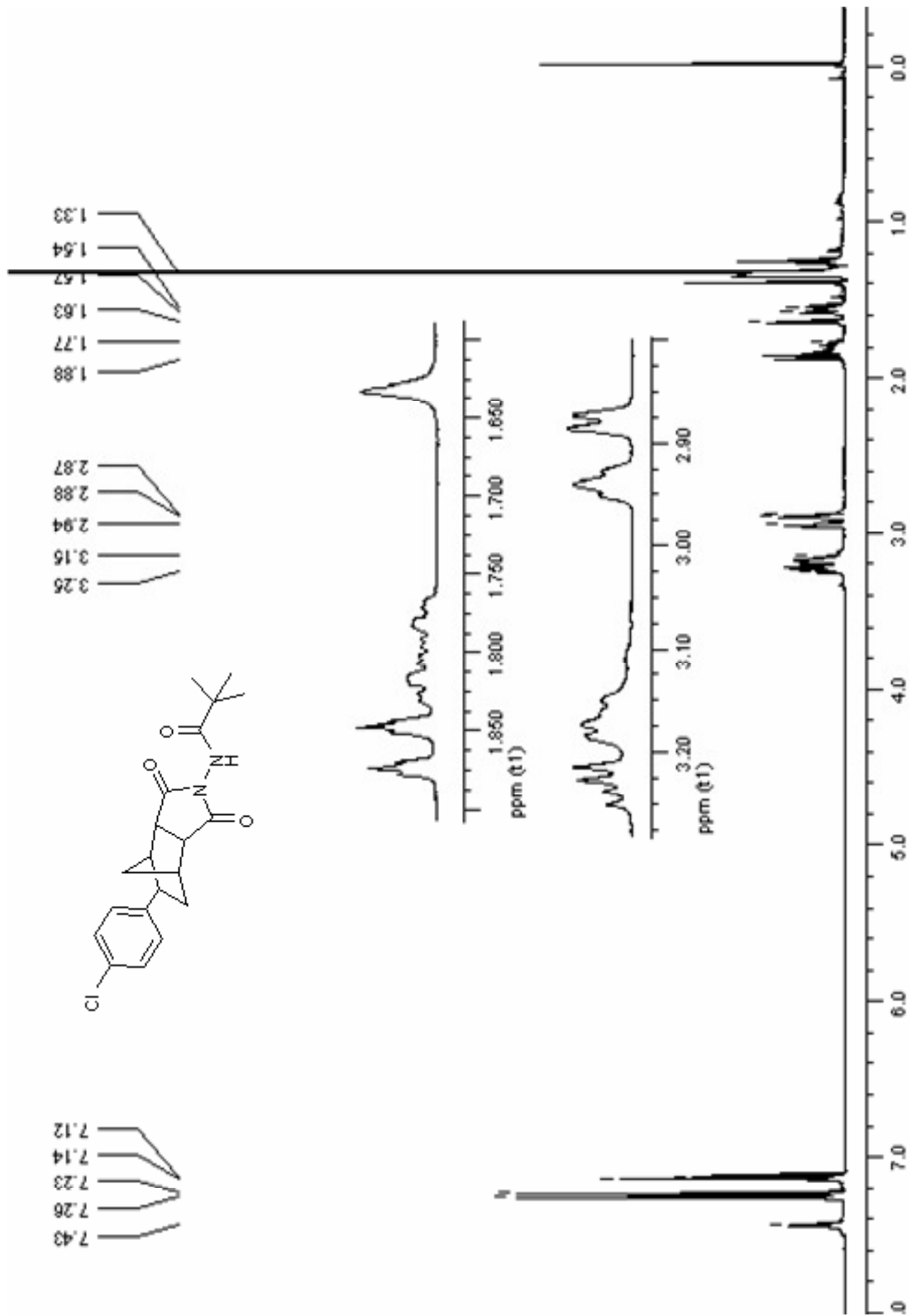
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): δ = 27.35 (CH_3), 32.63 (CH_2), 38.62 (q), 39.23 (CH_2), 39.84, 41.06, 45.79, 46.38, 46.95, 128.42, 128.56, 129.87 (q), 131.74 (q), 174.51 (C=O), 174.61 (C=O), 174.64 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 374 (M^+ , 20.90); 290 [$(\text{M}+1-\text{COC}(\text{CH}_3)_3)^+$, 18.18]; 274 [$\text{M}-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3^+$, 5.45]; 178 ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}^+$, 21.81); 138 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}^+$, 11.81); 114 [$\text{NNHCOC}(\text{CH}_3)_3^+$, 13.63]; 85 [$\text{COC}(\text{CH}_3)_3^+$, 14.54]; 57 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, 100].

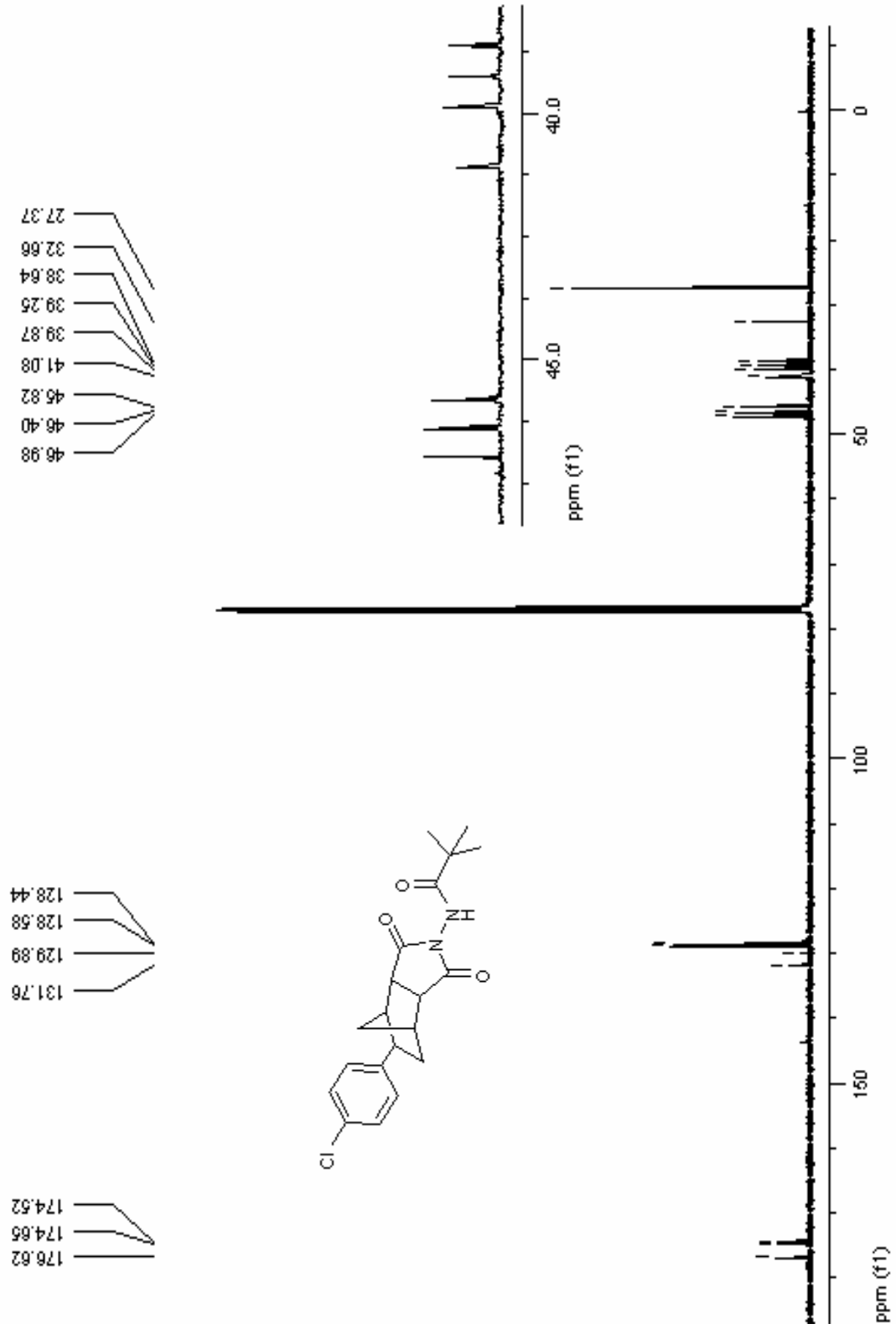


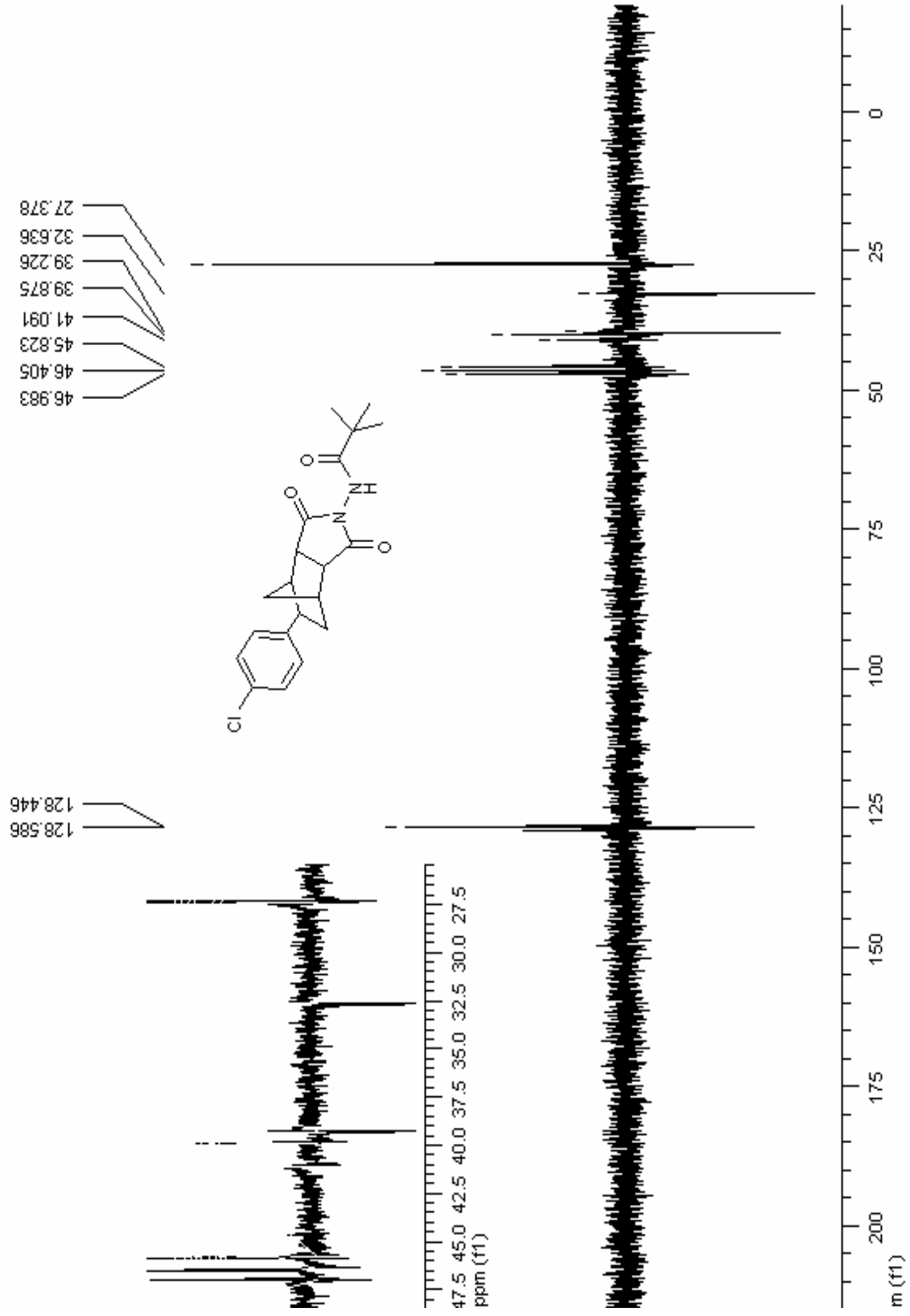


Şekil 7.87 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (KBr).

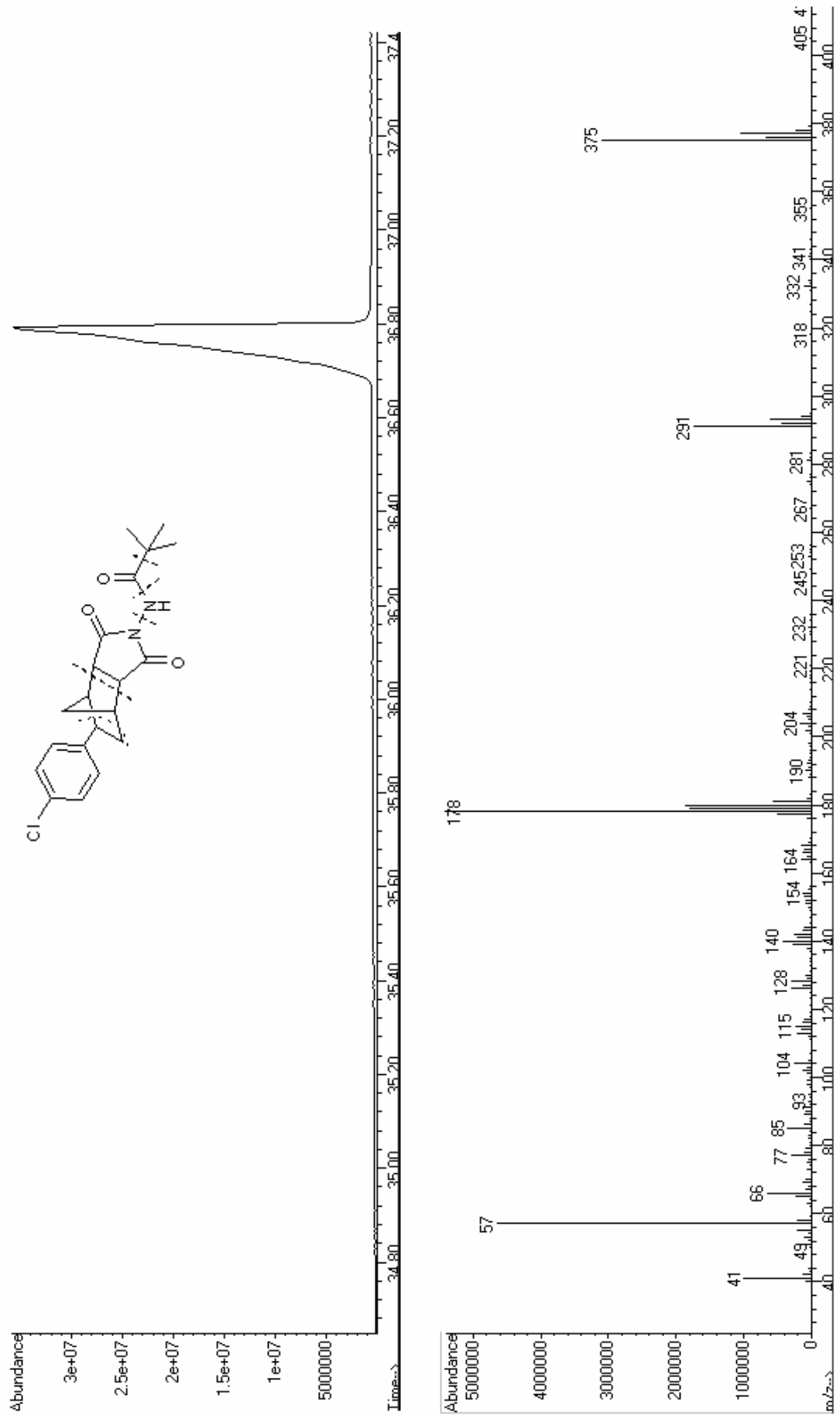


Şekil 7.88 Bileşik 14'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 7.89 Bileşik 14'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.90 Bileşik 14'ün DEPT spektrumu (CDCl₃).

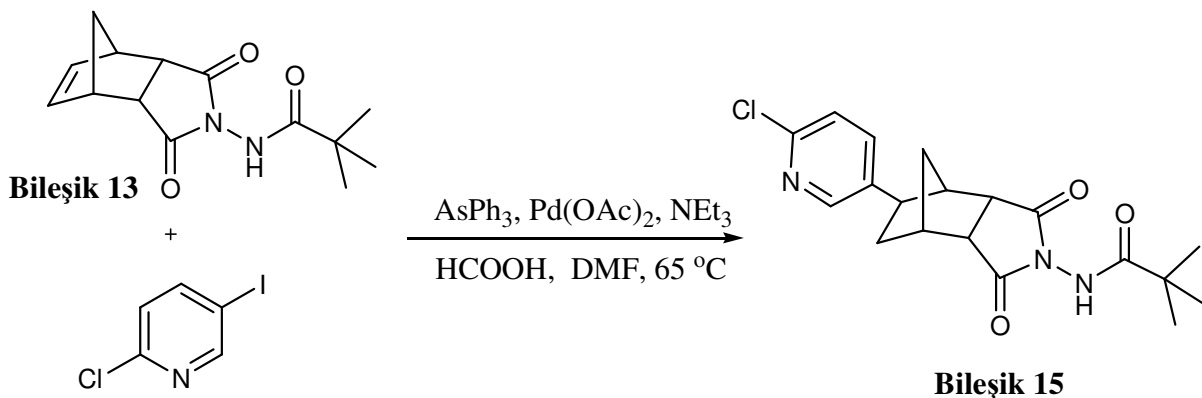


Şekil 7.91 Bileşik 14'ün GC-MS spektrumu.

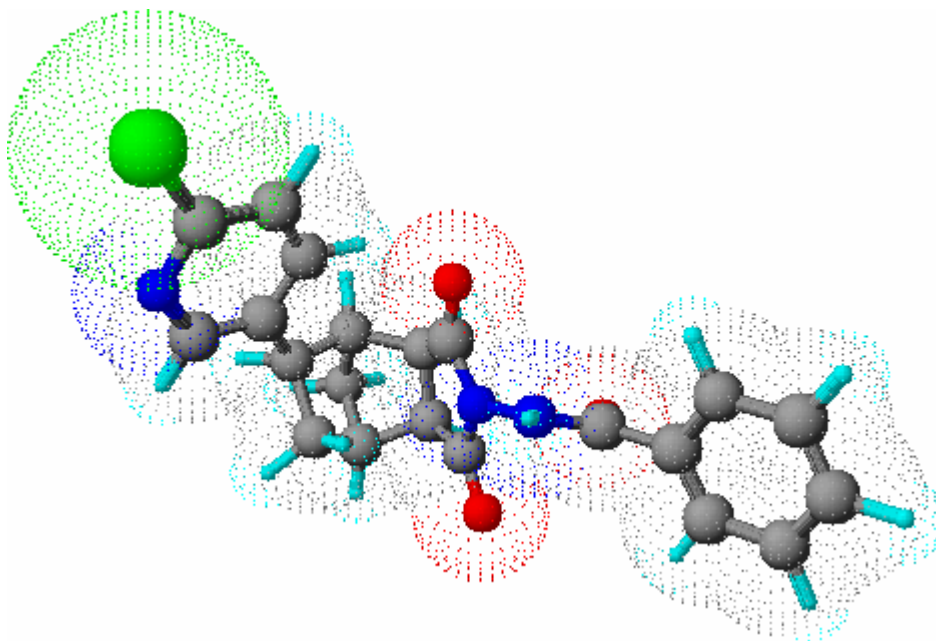
8.2.1.2 5-ekzo-(6-Kloropiridin-3-il)-N-[(2,2dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,3-endo-dikarboksimid= N-[(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(6-Kloropiridin-3-il)-oktahidro-1,3-diokso-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid

Bileşiminin Hazırlanması ve Spektroskopik Verileri (Bileşik 15, $C_{19}H_{22}ClN_3O_3$)

2-Kloro-5-iyodopiridin ve **Bileşik 13**'den Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle hazırlandı. Sentezlenen bu yeni molekül saflaştırılmak üzere etil asetatla hazırlanan kolon kromatografisine uygulandı.

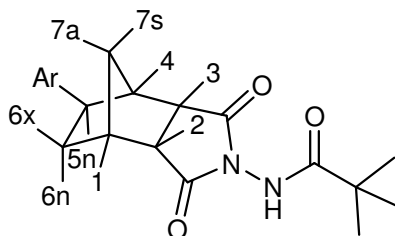


Beyaz kristaller, en. 238-240 °C; $R_f = 0.57$ etil asetat; verim % 62.



Şekil 7.92 **Bileşik 15**'in moleküler modeli.

FTIR (KBr): ν = 3263 (N-H gerilimi), 3086 (aromatik, C=C-H gerilimi); 2975 ve 2885 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 1786, 1732 ve 1669 (C=O gerilimleri); 1580 ve 1562 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimi); 1503 ve 1460 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1194 (C-N gerilimi); 836 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

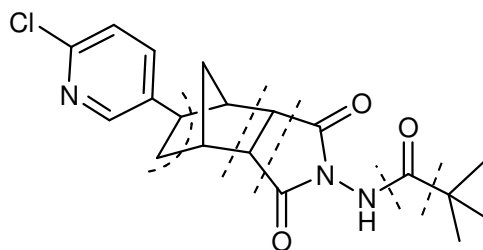


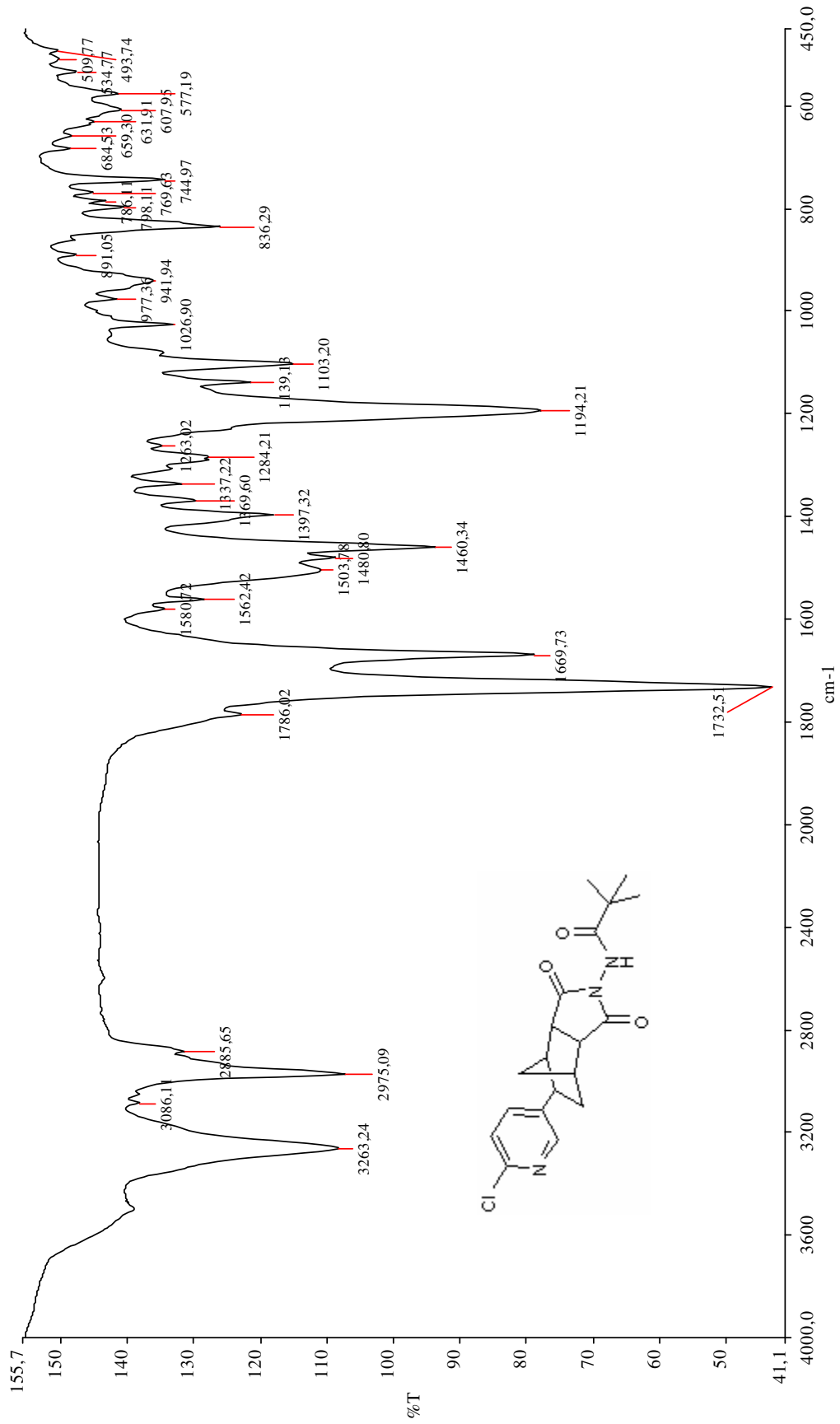
Ar: (p-Cl) $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.37 (s, 9H, CH_3), 1.65-1.67 (d, J =11.6 Hz, 1H, H_{7a}), 1.74 (s, 1H, H_{7s}), 1.77-1.83 (m, 1H, H_{6x}), 1.87-1.90 (d, J =12.0 Hz, 1H, H_{6n}), 2.93-2.95 (d, J =4.4 Hz, 1H, H_1), 3.02 (bs, 1H, H_4), 3.21-3.32 (m, 3H, H_2 , H_3 ve H_{5n}), 7.26-7.28 (d, J =8.4 Hz, 1H, aromatik), 7.51-7.53 (dd, J =2.5; 10.8 Hz, 1H, aromatik), 7.62 (bs, 1H, NH), 8.27-8.28 (d, J =2.4 Hz, 1H, aromatik) ppm.

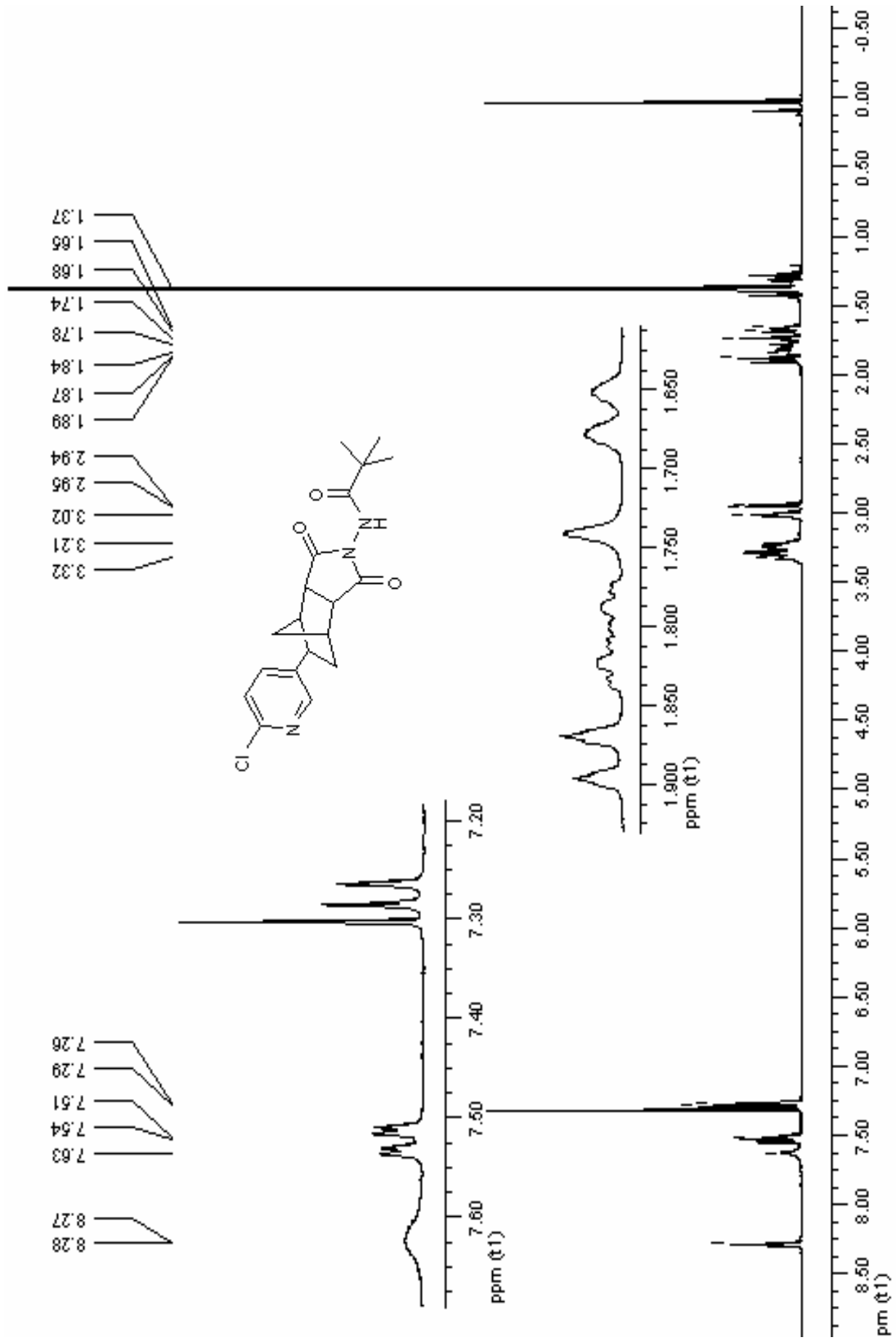
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 27.34 (CH_3), 32.68 (CH_2), 38.61 (q), 38.93, 39.30 (CH_2), 39.90, 45.35, 46.17, 46.86, 123.91, 138.02, 139.21 (q), 148.38, 149.18 (q), 174.28 (C=O), 174.37 (C=O), 176.77 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 375 (M^+ , 96.36); 291 [$(\text{M}+1-\text{COC}(\text{CH}_3)_3)^+$, 35.45]; 205 ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}^+$, 6.36); 179 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}^+$, 31.81); 139 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}^+$, 8.18); 85 [$\text{COC}(\text{CH}_3)_3^+$, 7.27]; 57 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, 92.72].

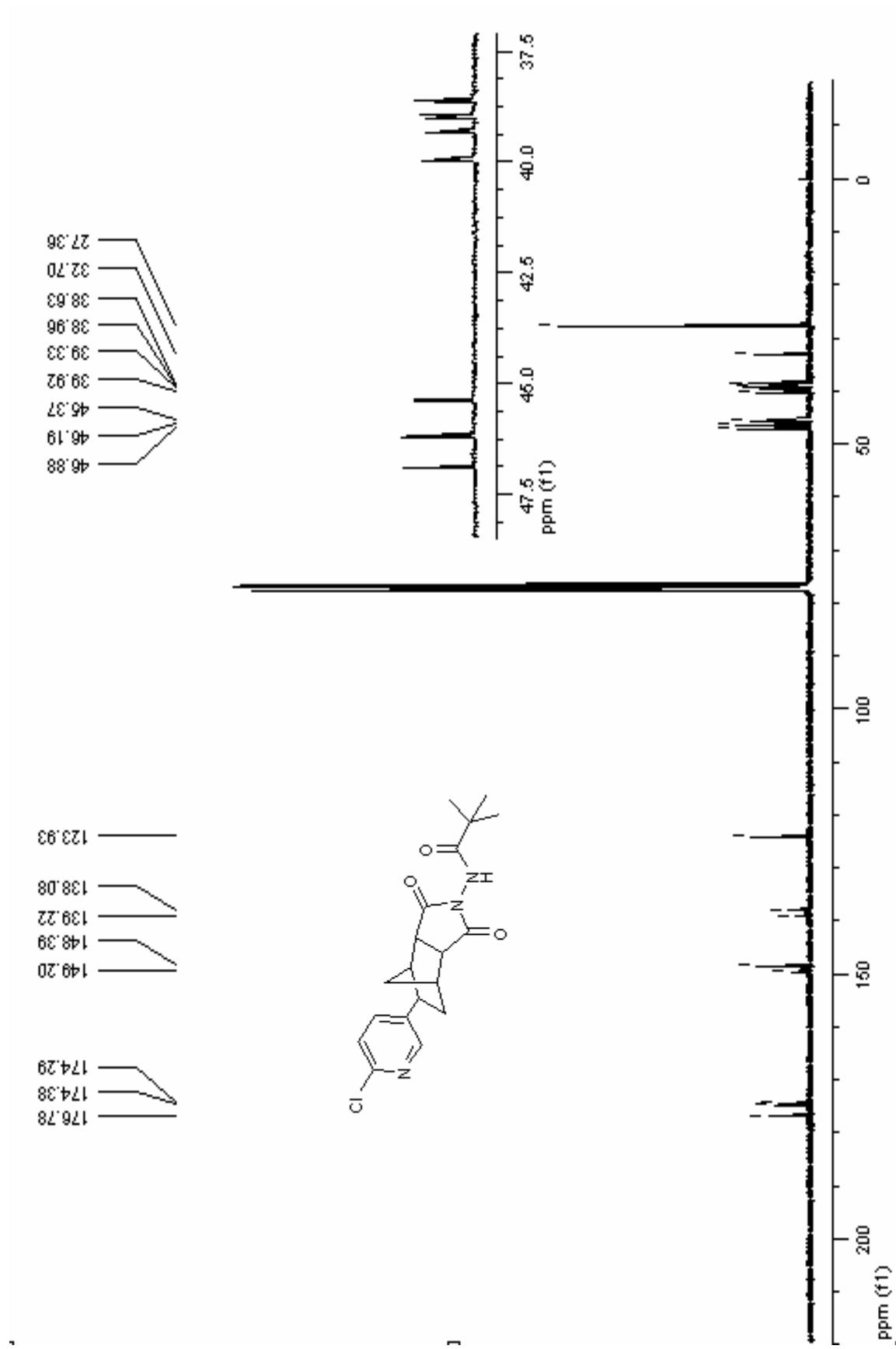




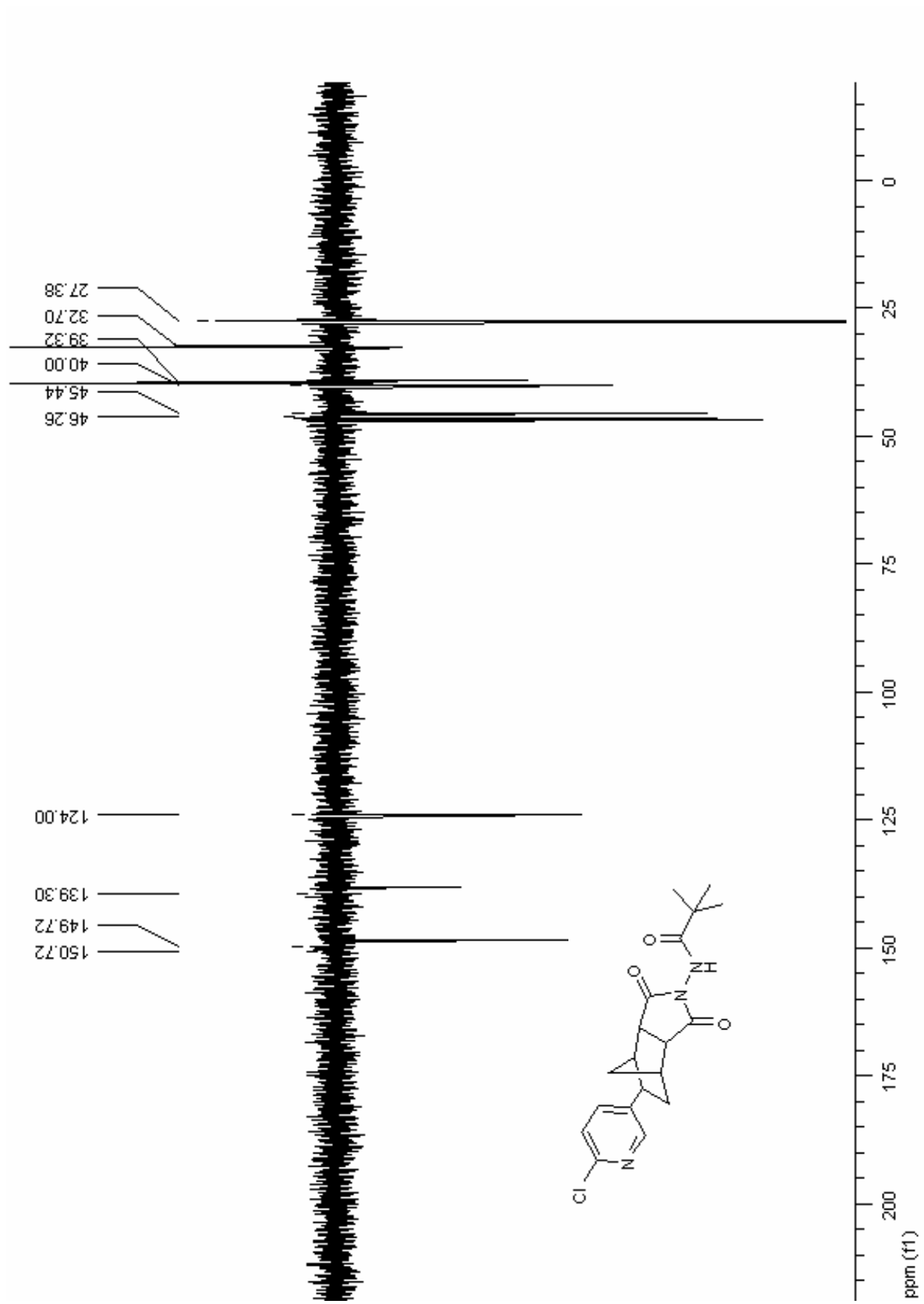
Şekil 7.93 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (KBr).



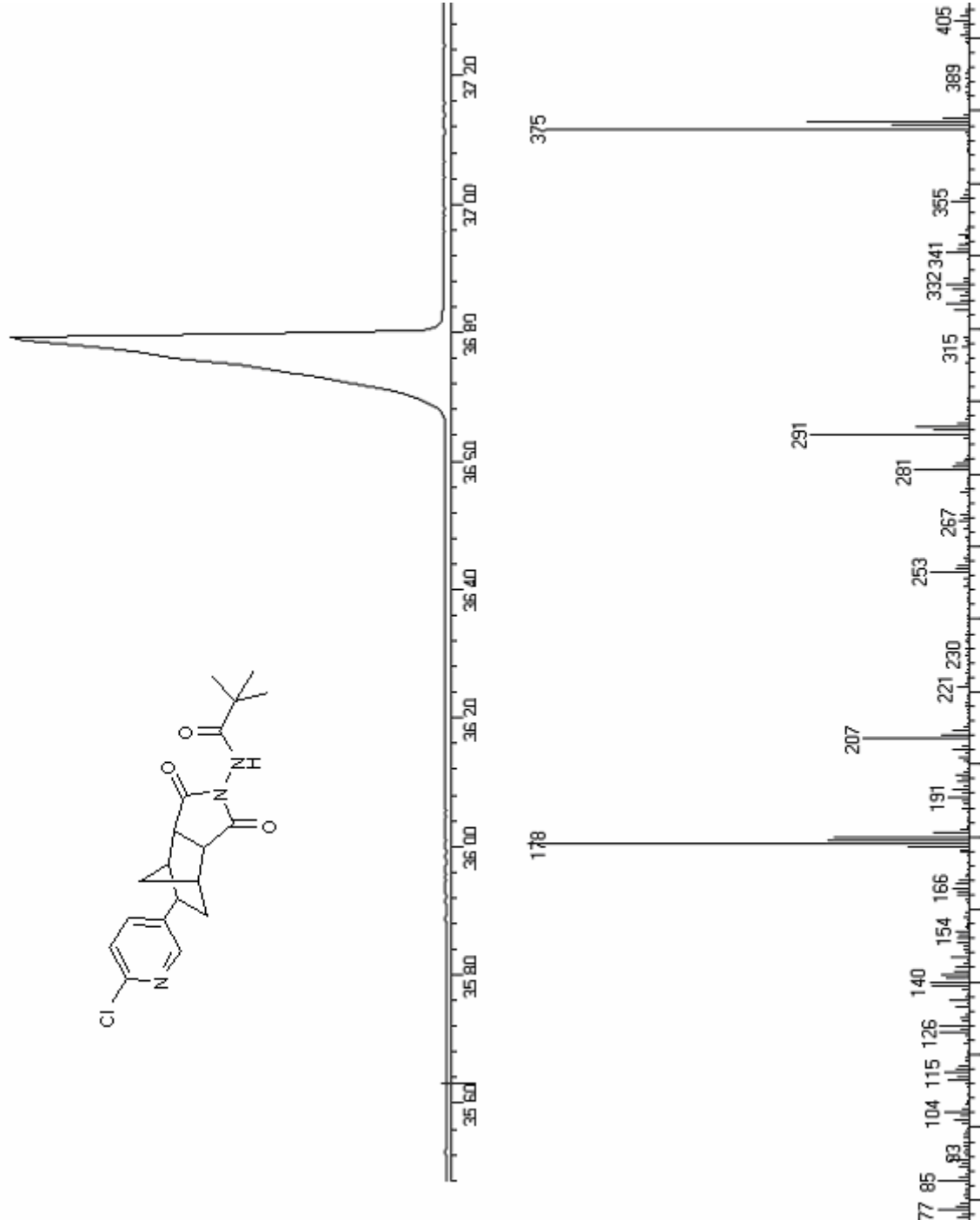
Şekil 7.94 Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.95 Bileşik **15**'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.96 **Bileşik 15**'in DEPT spektrumu (CDCl_3).

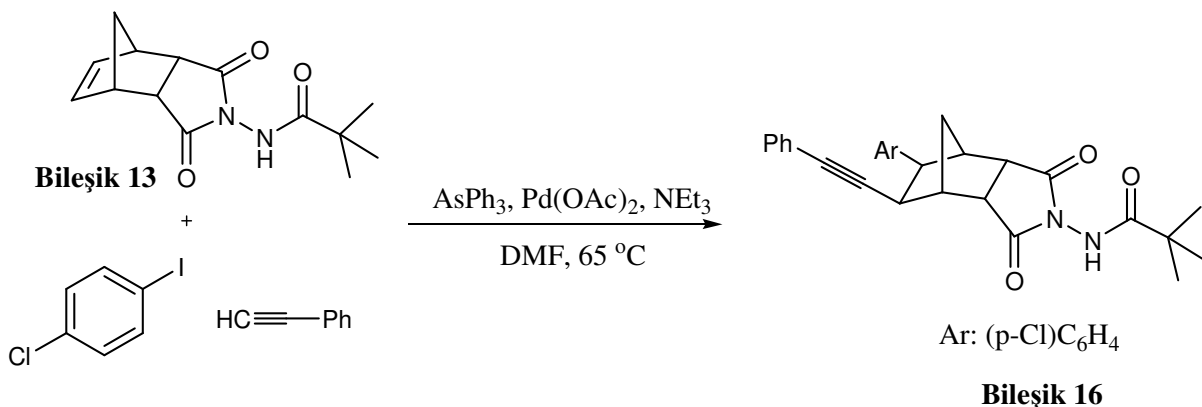


Şekil 7.97 **Bileşik 15**'in GC-MS spektrumu.

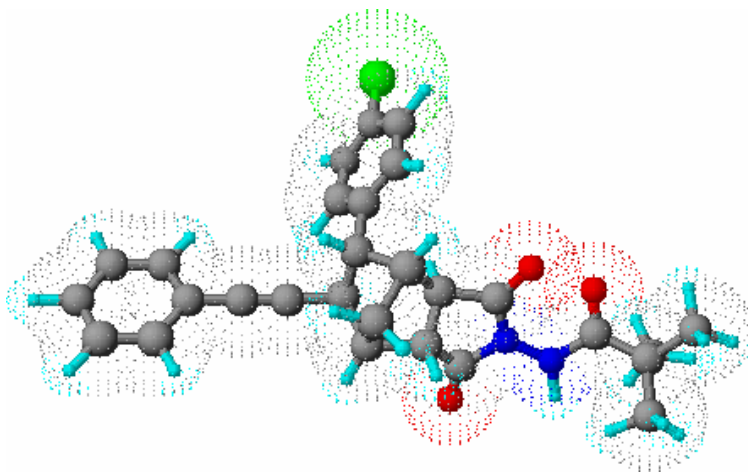
8.2.2 *N*-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid Bileşiğinin (*Bileşik 13*) Domino-Heck Reaksiyonu

8.2.2.1 5-*ekzo*-(4-Klorofenil)-*N*-[(2,2-Dimetilpropanoil)amino]-6-*ekzo*-(feniletinil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid= *N*-[(3aR,4S,5R,6S,7R,7aS)-5-(4-Klorofenil)-oktahidro-1,3-diokso-6-(2-feniletinil)-4,7-metil-2H-izoindol-2-il]-2,2-dimetilpropanamid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektroskopik Analiz Verileri (*Bileşik 16*, $C_{28}H_{27}ClN_2O_3$)

Domino-Heck reaksiyonlarında kullanılan genel yöntemle göre 1-kloro-4-iyodobenzen ve fenil asetilen bileşiklerinin **Bileşik 13** ile reaksiyonundan hazırlandı ve elde edilen ham ürün etil asetat/n-hekzan (2:1) kolondan iki kez geçirildi. Daha ileri saflaştırma ve verimi arttırmak amacıyla molekül, etil asetatta preparatif tabaka kromatografisine uygulandı.

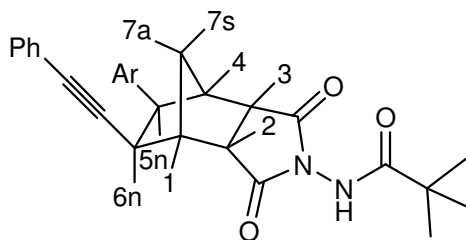


Açık sarı kristaller, en. 116-119 °C; $R_f = 0.43$ etil asetat:n-hekzan (2:1); verim % 68.



Şekil 7.98 **Bileşik 16**'nın moleküler modeli.

FTIR (KBr): ν = 3345 (N-H gerilimi), 3060 (aromatik, C=C-H gerilimi); 2973 ve 2874 (alifatik, asimetric ve simetrik C-H gerilimleri); 2225 (C $\equiv$ C gerilimi); 1787, 1733 ve 1699 (C=O gerilimleri); 1597 ve 1572 (aromatik ve alkenik, C=C gerilimleri); 1491 ve 1460 (alifatik, asimetric ve simetrik düzlem içi C-H eğilimleri); 1192 (C-N gerilimi); 845 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi); 757 ve 692 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

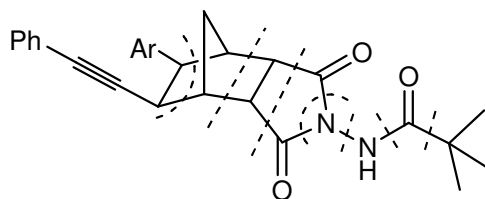


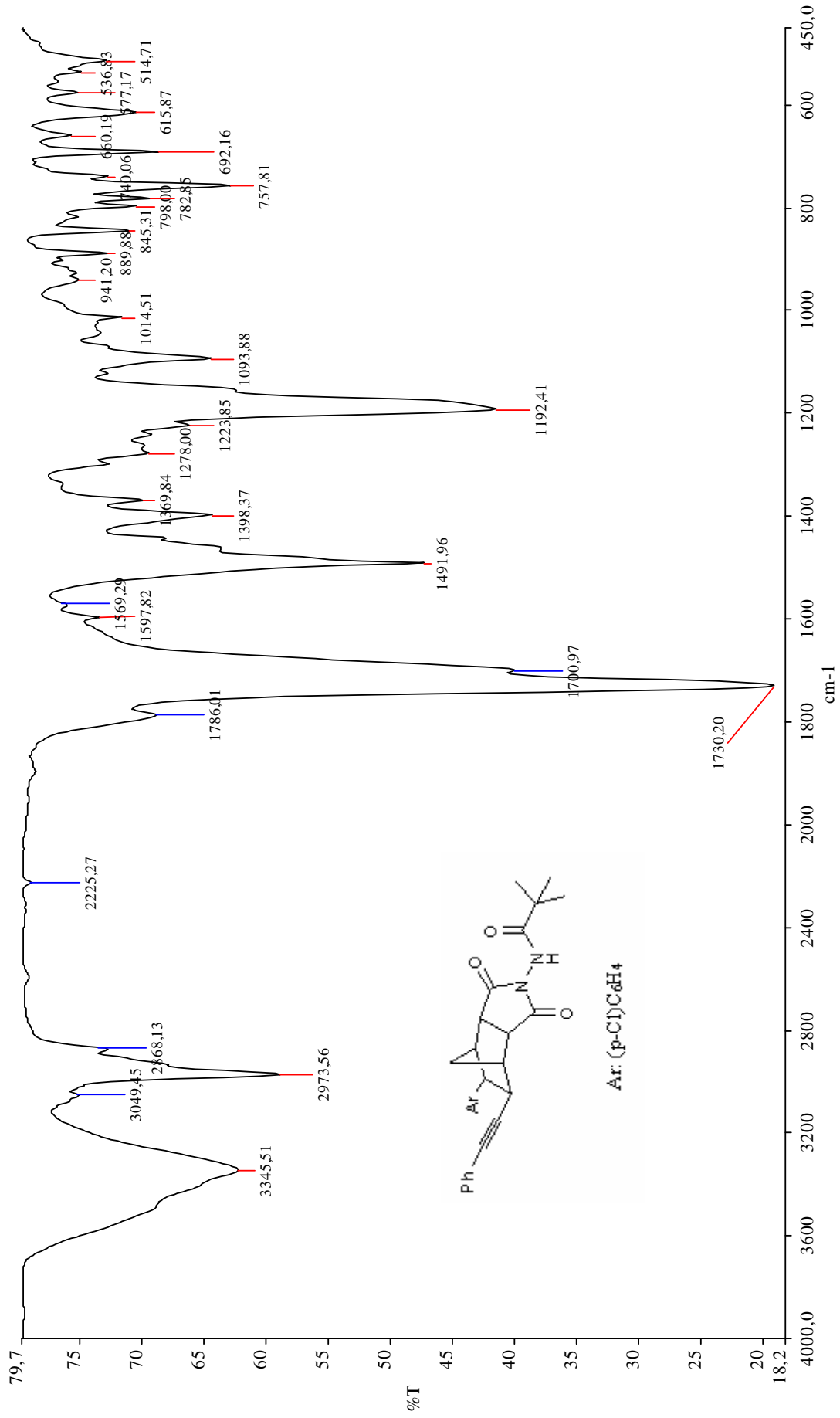
Ar: (p-Cl) C_6H_4

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.28 (s, 9H, CH_3), 1.70-1.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H7a), 2.38-2.40 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H7s), 3.00-3.01 (d, J =3.9 Hz, 1H, H4), 3.05-3.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H1), 3.18-3.21 (m, 2H, H2, H3), 3.43-3.44 (d, J = 7.3 Hz, H6n), 3.50 (s, 1H, H5n), 6.75-6.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H, aromatik), 7.06-7.10 (m, 5H, aromatik), 7.18-7.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H, aromatik), 7.44 (s, 1H, NH) ppm.

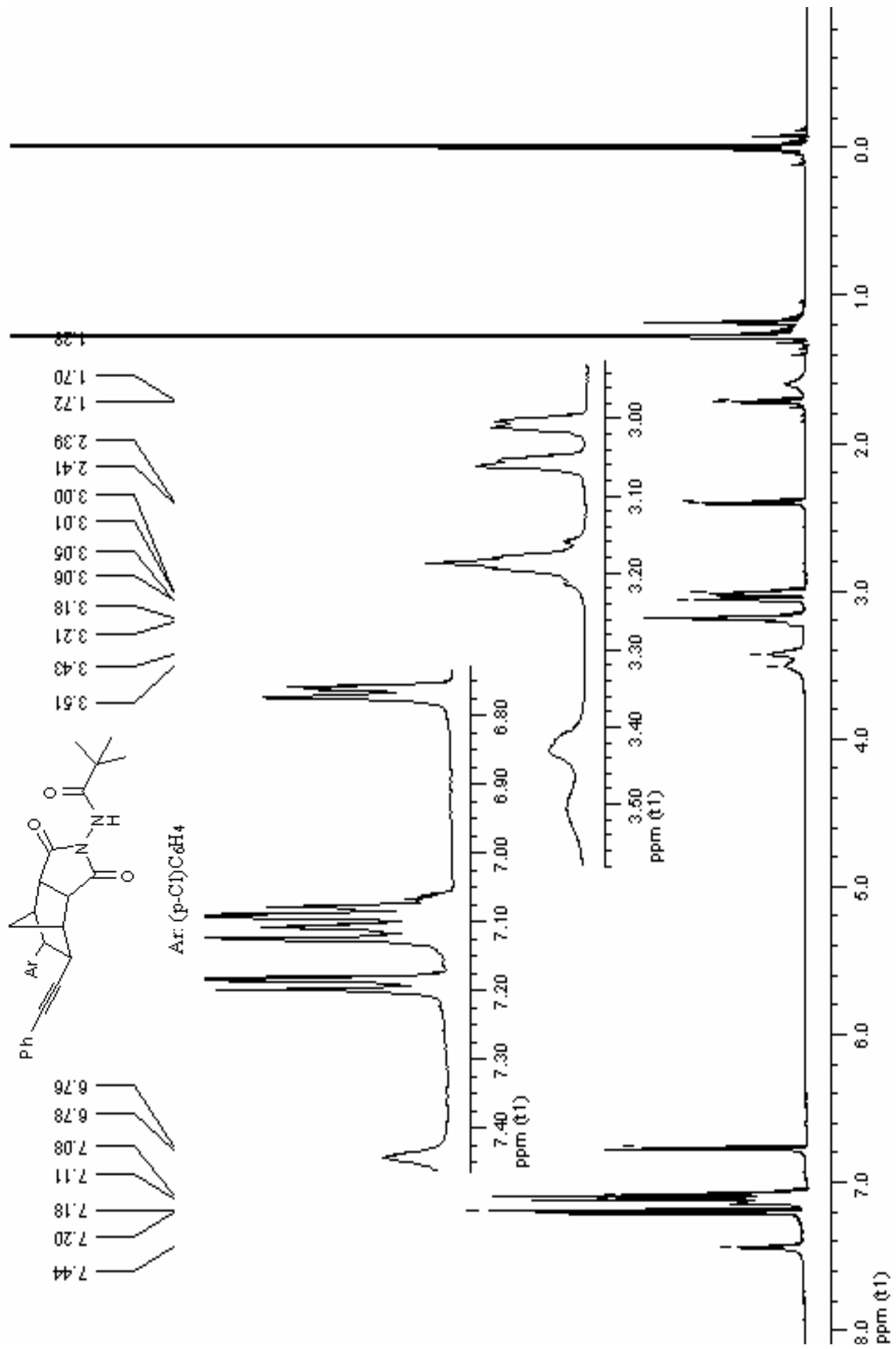
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 26.33 (CH_3), 37.10 (CH_2), 37.60 (q), 39.07, 42.60, 44.34, 44.65, 45.41, 46.26, 84.77; 88.65 (C $\equiv$ C), 122.21, 126.59, 126.88, 127.00, 128.68, 130.21 (q), 130.92, 133.77 (q), 139.15 (q), 172.84 (C=O), 172.93 (C=O), 175.64 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): 474 (M^+ , 9.09); 389 [$(\text{M}-\text{COC}(\text{CH}_3)_3)^+$, 14.54]; 374 [$(\text{M}-\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3)^+$, 2.72]; 304 ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}^+$, 2.72); 278 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}^+$, 23.63); 238 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}^+$, 11.81); 114 [$\text{NNHCOC}(\text{CH}_3)_3^+$, 4.54]; 57 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, 59.09].

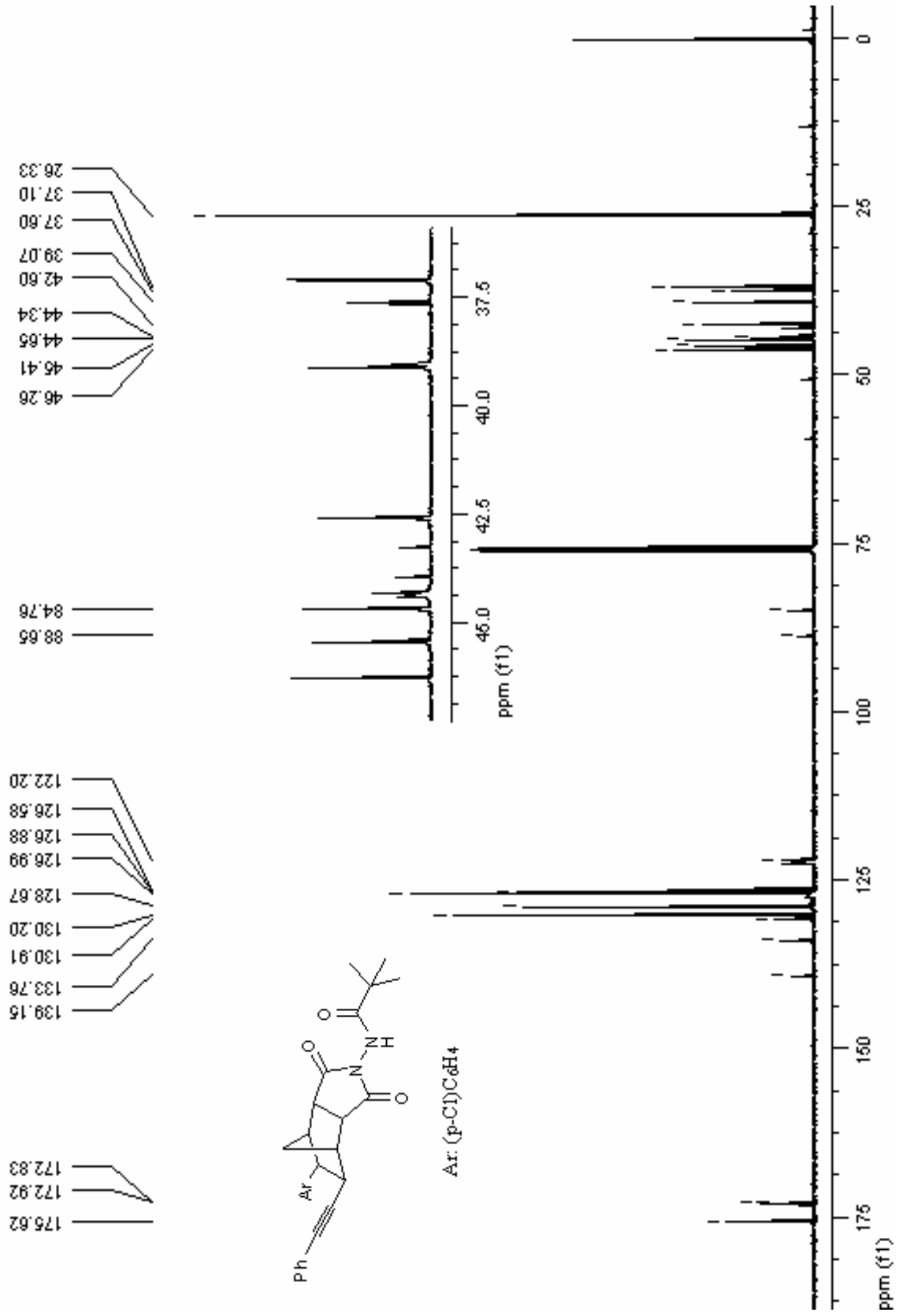




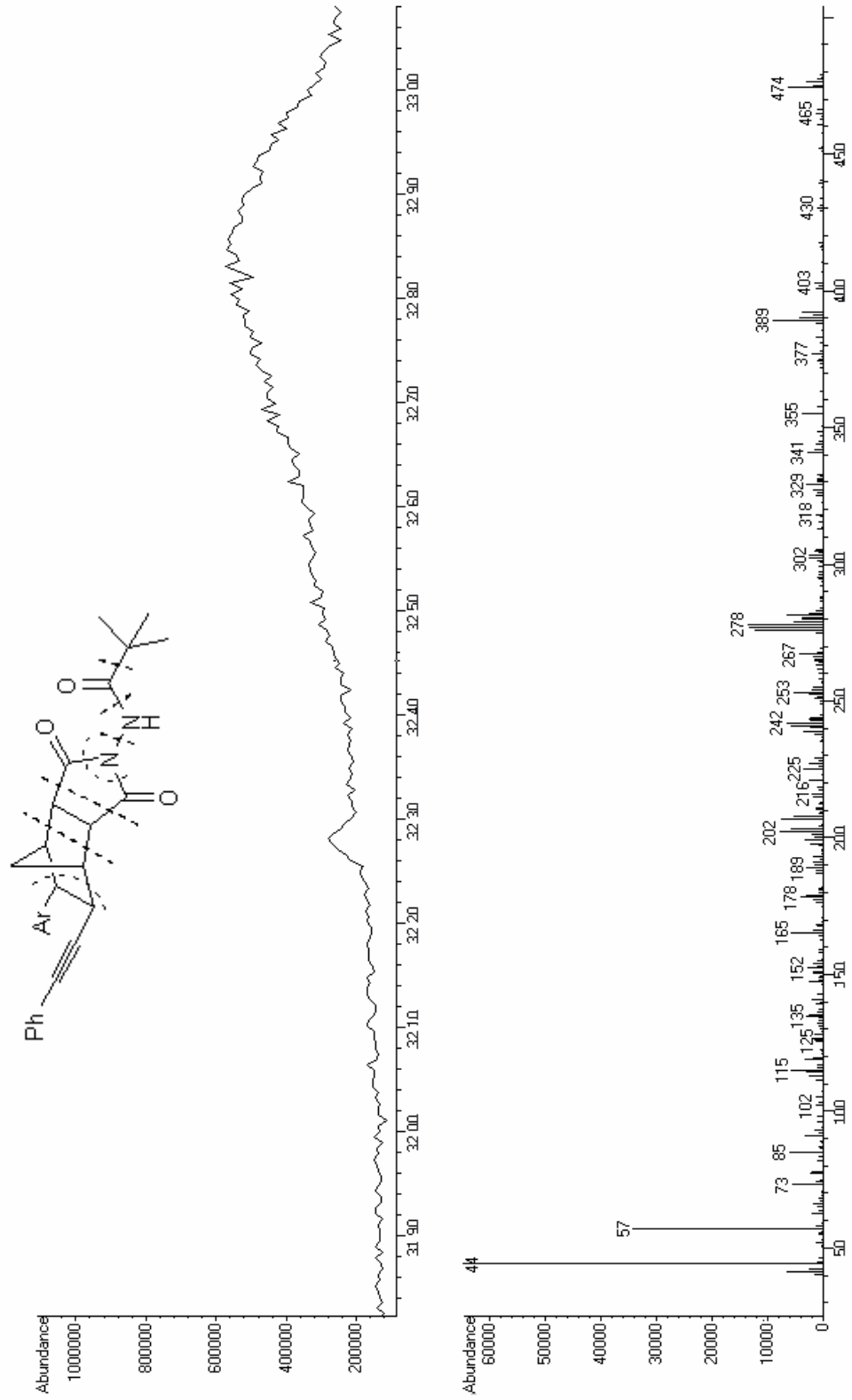
Şekil 7.99 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 7.100 Bileşik **16**'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 7.101 **Bileşik 16**'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 7.102 Bileşik 16'nın GC-MS spektrumu.

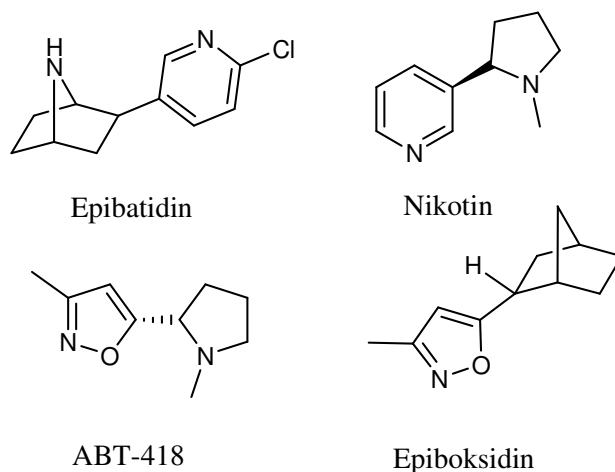
9. TARTIŞMA ve SONUÇ

Paladyumun katalizör görevi yaptığı C-C bağlanma reaksiyonları, modern sentez kimyasında önemli bir yer almaktadır. Heck'in 1972 yılında keşfettiği alkenlerin arillendirilmesi olarak bilinen Heck reaksiyonu pek çok biyolojik aktif molekülün sentezinde kullanılan önemli bir yöntem olarak önemini korumaktadır. Bu reaksiyonun yüksek derecede regio- ve stereokontrolü diğer organik yöntemlerin güçlü ve etkili bir alternatifi olmasını sağlamıştır. Hiç şüphesiz gelecek çalışmalar alkin ve alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarının kompleks moleküllerin sentezinde kullanımını genişletecektir (Mitchell ve You, 2003).

Paladyum katalizörlü domino reaksiyonlarının Heck reaksiyonlarında kullanımı da gözlemlenmiştir (Tietze vd., 2006). Alkinik siklik halka sistemlerinin tek aşamada sentezini sağlayan domino-Heck reaksiyonları gittikçe daha fazla ilgi uyandırmaktadır. Sentez kimyasında, gerek yeni biyolojik aktif moleküllerin gerekse doğal ürünlerin yapılandırılmasında geniş kullanım alanı bulacağı kesindir (Öcal vd., 2006; 2007; 2009).

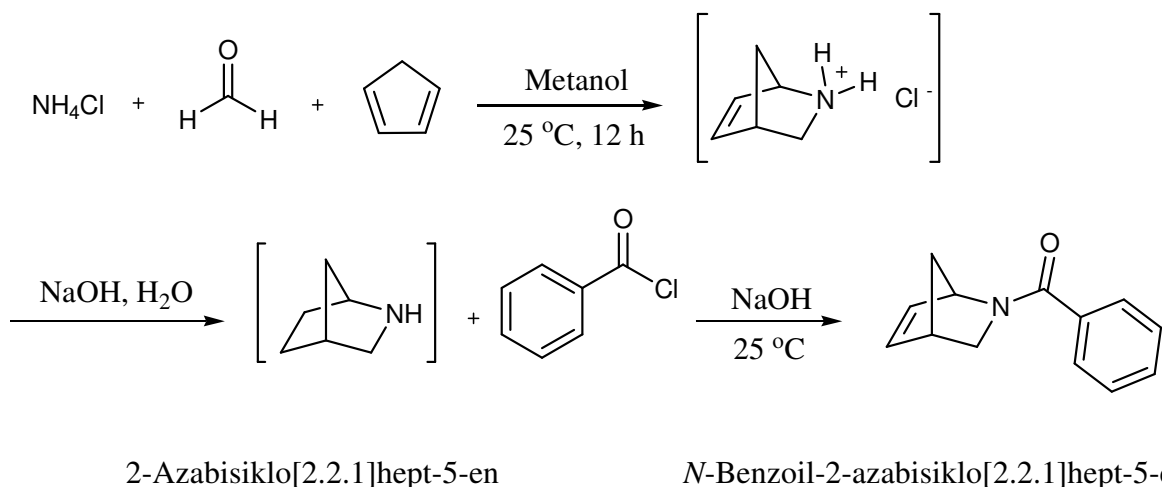
Son yıllarda Prof. Dr. Dieter Kaufmann ile çalıştığımız bisiklik alkenlerin Heck tipi indirgen hidroarilasyon reaksiyonları (Kaufmann, 1997; 1999; 2002; Yolaçan, 2003; Öcal, 2005; Göksu, 2008; Gül, 2009; Çelik 2009), epibatidin alkaloidleri arasında yer alan biyoaktif bileşiklerin doğrudan sentezlenmesini sağlamaktadır.

Epibatidin bileşiğinin alzheimer, parkinson, diskinesias, tourette sendromu, şizofreni, dikkat eksikliği bozukluğu ve anksiyete gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki etkisi önemlidir (Wei vd., 2003). Bu bileşiğin 1 mg'ı için binlerce kurbağaya gereksinim duyulması ve toksik özellikler göstermesi yeni türevlerinin sentezini gerekli kılmıştır (Evans vd., 2001). Bir piperidin alkaloidi olan epibatidin bileşiği, biyolojik aktivitesini nikotinik asetilkolin reseptörüne (nAChR) bağlanarak gösterir (Kasyan vd., 1998). Bu tip reseptörler için oldukça etkili olan bileşiğin antinosiseptif etkisinin L-nikotinden 200, morfindense 200-500 kez daha fazla olduğu bulunmuştur (Krow vd., 2000). Epibatidin yüksek toksiditesi medikal bir ajan olarak kullanılmasını engellemiştir. Fakat, toksidite göstermeyebilecek yeni analogları sentezlenmektedir. Önemli bir epibatidin analogu epiboksidindir (Qian vd., 1993). Bu bileşik epibatidin ve ABT-418'in bir karışımıdır. ABT-418 bileşiği nikotinin izosterik bir analogudur, analjezik ve çeşitli test sistemlerinde dikkate değer özelliklere sahiptir (Dukat vd., 1994).



Tezin ilk bölümünü kapsayan yeni biyolojik aktivite gösterebilecek fakat toksik olmayan epibatidin analoglarının sentezi amaçlanarak geniş bir literatür çalışması ile günümüze dek yapılan çalışmalar incelenmiştir. Sonuç olarak epibatidin molekülünün çok sayıdaki analog ve türevlerinin sentezine rağmen değiştirilmiş piridin grubu ve bisiklik halka sistemiyle ilgili pek az çalışmaya rastlanmıştır (Kasyan vd., 1998; Stuhlmann ve Kaufmann, 1999; Cox ve Malpass, 1999; Ken Lee ve Loh, 2005).

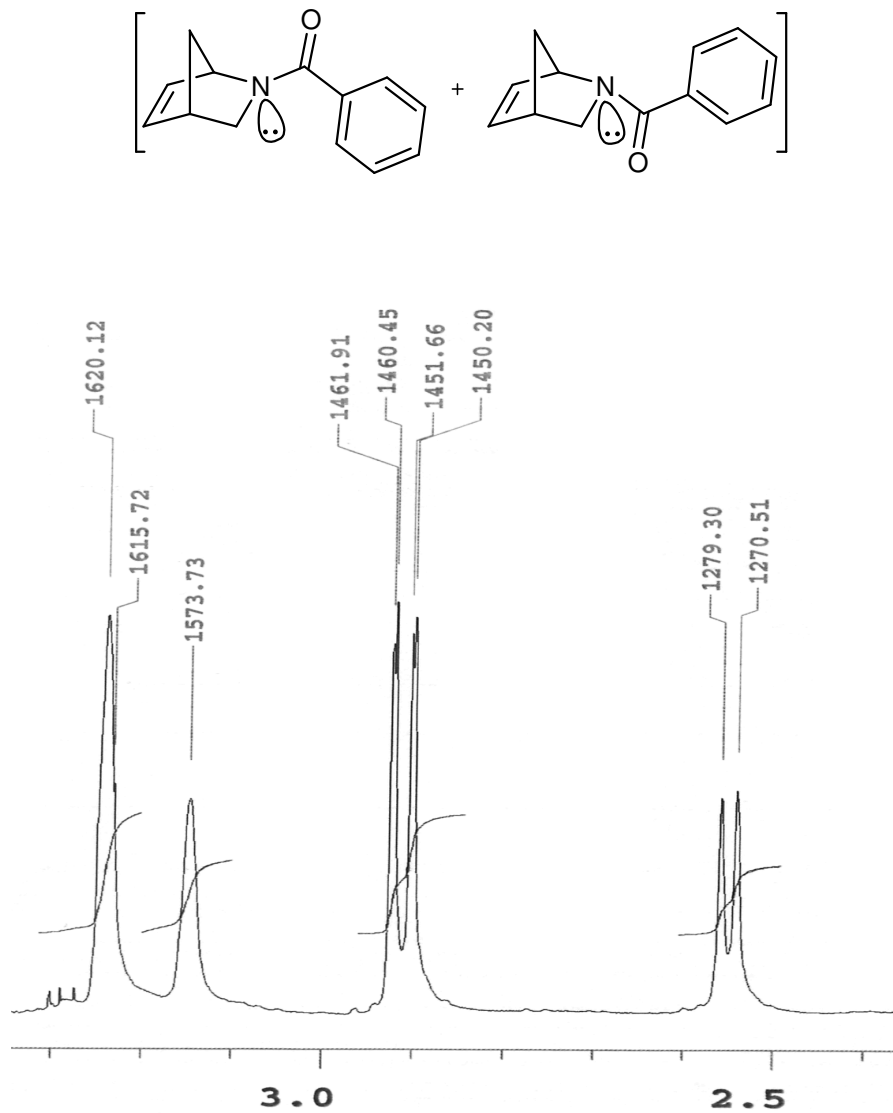
Tüm bu araştırmalar göz önünde bulundurularak, bu tür biyolojik aktif moleküller sınıfına katkıda bulunmak üzere başlattığımız bu çalışmanın ilk aşamasında epibatidin molekülündeki 7-aza sistemi değiştirilerek 2-aza bileşiği planlanmıştır. Amonyum klorür ve formaldehitden elde edilen iminyum iyonunun siklopentadienle hetero Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirilmiş, sentezlenen kararsız sekonder amin (2-Azabisiklo[2.2.1]hept-5-en) benzoil klorürle korunmuştur:



Bileşik 1

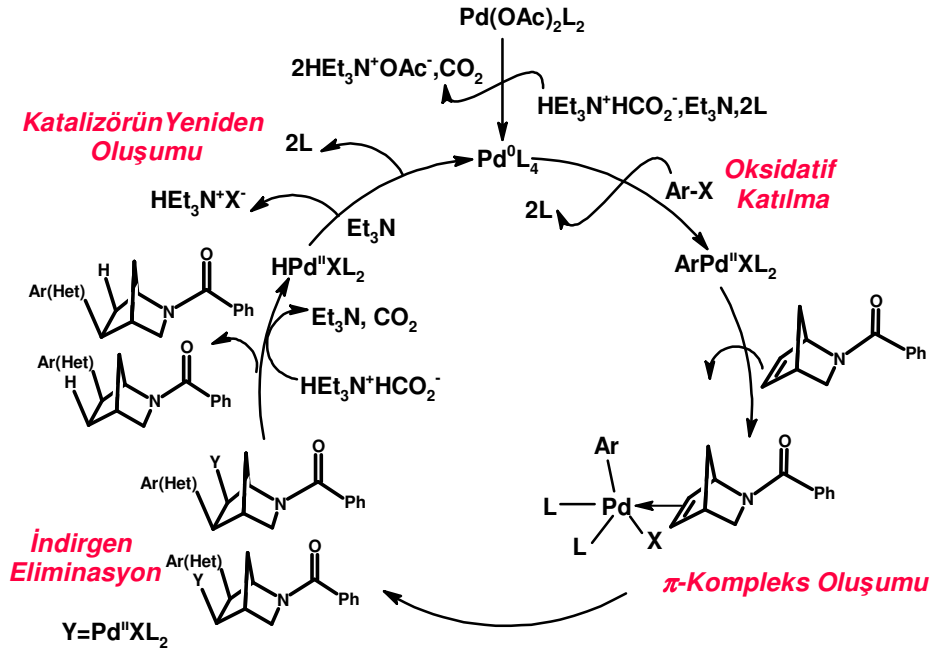
Farklı epibatidin analoglarını sentezlemek üzere hazırlanan, yeni bisiklik alkenin aril- ve hetaril iyodürlerle Heck ve domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Tablo 7.1).

Yeni sentezlenen alkene bakıldığında, N-C atomu arasındaki serbest rotasyondan dolayı, bisiklik halka sisteminde sabit azot atomundaki ortaklanmamış elektron çiftini içeren sp^3 hibrit orbitaline göre benzoil grubu benzen halkasının, syn- veya anti- pozisyonda yer alabileceği açıktır. *N*-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en (**Bileşik 1**) ve bu bileşiğin Heck, domino-Heck reaksiyonlarından elde edilen yapıların NMR spektrumlarında bu rotamerleşme açıkça görülmekte ve sinyallerin çift gelerek spektrumların daha karmaşık görünmesine sebep olmaktadır (Şekil 8.1).



Şekil 8.1 H_{3n} ve H_4 'ün major ve minor rotamerlerinin görünümü (**Bileşik 1**, 1H NMR).

N-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en bileşiğinin (**Bileşik 1**) 1-iyodobenzen, 2-iyodotiyofer ve 1-iyodonaftalen bileşikleri ile Heck reaksiyonları, trimetilsililasetilen varlığında iyodobenzenle domino-Heck reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 1**'in hidroarilasyon reaksiyonlarının yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimle açıklanabilir (Şekil 8.2):



Şekil 8.2 **Bileşik 1**'in hidroarilasyon reaksiyonlarının katalitik çevrimi.

Sentezlenen tüm moleküller uygun bulunan çeşitli oranlardaki *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımları yardımıyla kolon kromatografisinde saflaştırılmış, R_f değeri en yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır. Regioizomerler elde edilen reaksiyonlar için molekülleri en iyi ayırabilecek uygun çözücü karışımlarını tespit etmek üzere TLC çalışmaları yapılmış ve R_f değerleri birbirine oldukça yakın olan bileşiklerin ayrılması dikkatlice yapılan kolon kromatografisi çalışmalarıyla mümkün olmuştur. Daha ileri saflaştırmalar için bazı bileşiklerde preparatif tabaka kromatografisine gerek duyulmuş ve altı yeni epibatidin analogunun yapıları ve stereokimyası çeşitli spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Bileşik 1'den elde edilen yeni hidroarilasyon ürünlerinde (**Bileşik 2-7**) (Şekil 7.2), aril ya da hetaril grupların, C=C çift bağına *ekzo*- olarak katıldığı görülmektedir. Heck reaksiyonlarındaki bu *ekzo*- stereoseçicilik kaynaklarla da desteklenmektedir (Cox ve Malpass, 1999; Mitchell ve You, 2003). Ayrıca **Bileşik 2**'nin HH-COSY (Şekil 7.11) spektrumu incelendiğinde H_{3n} (3.2; 3.3 ppm) ve H_{5n} (2.9; 3.1 ppm) arası görülen etkileşim de

bunu doğrulamaktadır.

Bileşik 1'in hidroarilasyon reaksiyonlarında, 2-iyodotiyofen'le gerçekleştirilen Heck reaksiyonu sonucu, 1-iyodobenzen ve 1-iyodonaftalenle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki regioseçicilik gözlenmemiş ve sonuç olarak iki yeni stereoizomer elde edilmiştir (**Bileşik 3** ve **Bileşik 4**).

2-İyodotiyofenin hidroarilasyon reaksiyonunun regioseçici olarak ilerlememesi, arillendirme reaktifindeki heteroatomun varlığıyla açıklanabilir. Moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonları sırasında regioseçiciliğin başlıca sterik ve koordinasyon etkileri tarafından kontrol edildiği ve bunda elektronik etkilerin payının çok küçük olduğu bilinmektedir (Mitchell ve You, 2003). O halde reaksiyonun mekanizmasına göre oluşan hetaril-Pd ara ürününün C=C çift bağıyla etkileşimi sonucu oluşan vinil-Pd π -kompleksinin göçer katılma sırasında, iyodobenzenle oluşturulan koordinasyon bileşiğinden farklı davrandığı ortadadır. Mekanizmanın bu aşamasında, π kompleksindeki hetaril grubu ve paladyum(II) iyodür ($\text{Pd}^{\text{II}}\text{XL}_2$) ligandının her iki karbonada yönelmesi mümkün olmuş ve reaksiyon sonucunda stereoizomerler elde edilmiştir.

İzomerlerden R_f değeri yüksek olan (bisiklik alkenin 5 pozisyonuna katılma) diğerine oranla yaklaşık olarak 1/3 oranında daha yüksek verimle elde edilmiştir. Bunun en önemli sebeplerinden biri C_5 'teki elektron yoğunluğunun hiperkonjugasyon ($\pi \rightarrow \sigma^*$) nedeniyle azalmasıdır. Bu durum ayrıca hetaril grubunun 5 pozisyonuna bağlı olduğu yapıda (**Bileşik 3**) molekülde ortaya çıkan simetrik düzenlenmenin getirdiği ek kararlılık ve 6-substitue izomerin (**Bileşik 4**) hetaril grubu ve bisiklik halkadaki azot atomuna substitue benzoil grubu benzen halkası arasındaki sterik etkileşimin, 5-substitue izomere göre daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

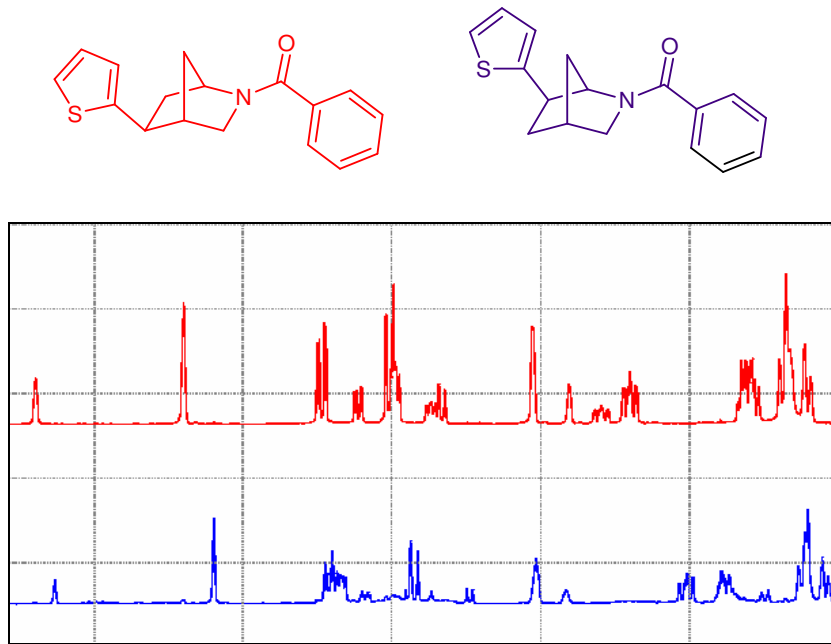
Aynı durum **Bileşik 1**'in trimetilsililasetilen ve 1-iyodobenzenle gerçekleştirilen domino-Heck reaksiyonu sırasında da gözlenmiş ve regioizomerlerden (**Bileşik 6** ve **7**) biri diğerine oranla daha yüksek oranda elde edilmiştir. Bu durumda her iki molekülde de simetri düzlemi söz konusu olmayıp sadece sterik etkileşim görülmektedir. Fenil grubunun 5-substitue olduğu pozisyonda (**Bileşik 6**) fenil, 6-substitue izomere oranla benzoil grubu benzen halkasıyla daha az etkileşmekte, sonuç olarak daha büyük bir oranla oluşmaktadır.

Bileşik 1'den türeyen ve kromatografik çalışmalarla saflaştırılan altı yeni Heck ürününün (**Bileşik 2-7**) FTIR spektrumlarına bakıldığında (1622, 1624, 1613, 1625, 1626, 1629 cm^{-1}) (Şekil 7.8, 7.16, 7.24, 7.32, 7.37, 7.45) amid yapısına uygun karakteristik C=O grubu

bantlarının gözleendiği ve C=C çift bağına katılan aril- ve hetaril- gruplarının etkisiyle **Bileşik 1**'e göre (Şekil 7.3) (1622 cm^{-1}) kayma gösterdikleri görülmektedir. Spektrumda aromatik kısım incelendiğinde, alifatikliğin azalıp aromatikliğin arttığını gösteren 'aromatik, =C-H gerilimleri' ve mono substitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynaklarla (Crews vd.; 1998; Erdik; 1998) desteklenen bölgelerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır. Ayrıca **Bileşik 6** ve **7**'nin yapılarında yer alan alkinik üçlü bağına ait $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilim bandının gözlenmesi (sırasıyla $2171, 2177\text{ cm}^{-1}$) ve kaynaklarda belirtilen frekanslarda yer alması domino-Heck reaksiyonu ürünlerinin yapılarının kanıtlanmasında önemlidir.

Sentezlenen yeni epibatidin analoglarının yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla alınan ^1H NMR spektrumlarında **Bileşik 1**'de (Şekil 7.4) görülen alkenik protonlara ait sinyallerin ($6.20\text{-}6.22$ ve $6.34\text{-}6.36$) hidroarilasyon sonucu **Bileşik 2-7**'de (Şekil 7.9, 7.17, 7.25, 7.33, 7.38, 7.46) yok oldukları görülmektedir.

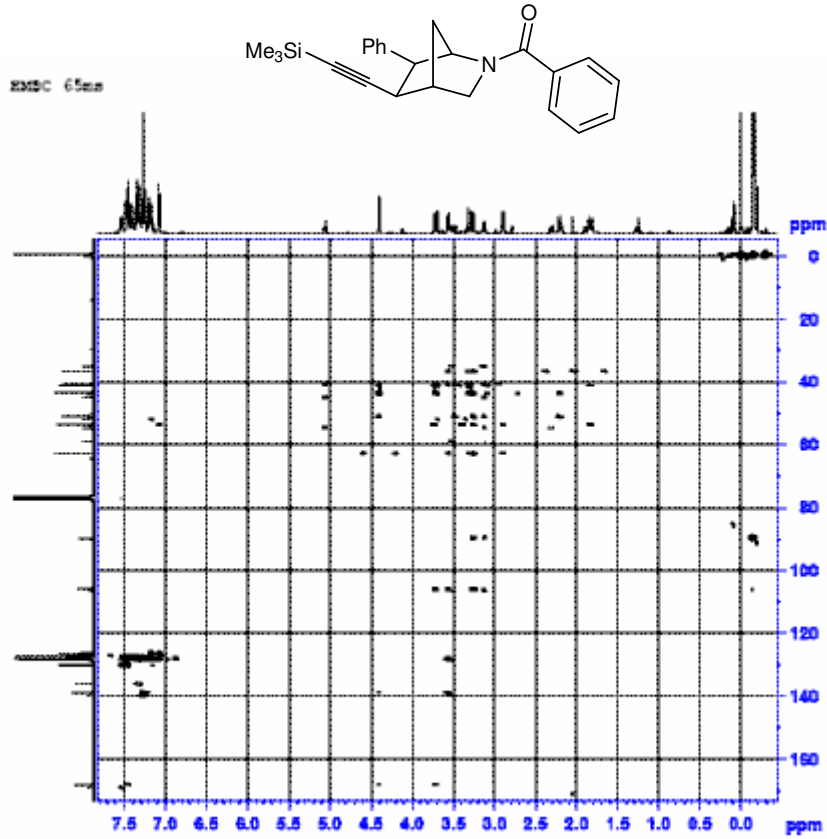
ekzo-Regioizomerler **Bileşik 3** ve **4**'ün birbirlerinden farkedirilmaları ve 2-tiyenil grubunun bağı olduğu karbon atomunun tespiti ^1H NMR, HH-COSY ve HSQC spektrumları ile mümkün olmuştur. Her iki molekülün karşılaştırmalı ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında köprübaşı protonları sinyallerinin farklı kimyasal kayma değerlerinde oldukları görülmektedir. Kırmızı gösterilen **Bileşik 3**'e ait spektrumda (Şekil 7.17) H_1 'e ait sinyal 4.15 ppm 'de görülürken, mavi gösterilen **Bileşik 4**'e ait spektrumda (Şekil 7.25) aynı hidrojenin kimyasal kayma değeri daha yukarı alanda yer alıp, 4.04 ppm 'dir (Şekil 8.3).



Şekil 8.3 **Bileşik 3** ve **Bileşik 4**'e ait ^1H NMR spektrumları.

Bileşik 3'te 2-tiyenil grubunun C₅'e bağlı olduğu, izomerlerin ¹H NMR spektrumlarında, aynı karbona bağlı *endo*-protonlarının karşılaştırmalı sinyallerinden de anlaşılmaktadır. **Bileşik 4**'de H_{5n} 2.08-2.14 ppm arasında rezonans olurken, C₅'e 2-tiyenil grubunun bağlı olduğu *ekzo*-regioizomerde, aynı protonun beklenildiği şekilde yaklaşık olarak 1 ppm paramanyetik kayma göstererek 3.13-3.19 ppm arasında rezonans olduğu görülmektedir. Moleküllerin HH-COSY spektrumları incelendiğinde **Bileşik 3**'ün (Şekil 7.19) H₁ ve H_{6x} protonları arasındaki etkileşim, **Bileşik 4**'de (Şekil 7. 72) aynı pozisyonda 2-tiyenil grubu bağlı olduğundan gözlenmemekte ve bu da *ekzo*-izomerlerin tanınmasında önem taşımaktadır. Ayrıca moleküllerin HSQC spektrumları incelendiğinde **Bileşik 3** (Şekil 7. 78) için H_{6n}'in bağlı olduğu C'un metilen karbonu olduğu gözlenirken, **Bileşik 4**'de (Şekil 7. 87) ise aynı protonun metin C'una bağlı olduğu açıktır.

Diğer izomerler olan domino-Heck reaksiyonu ürünlerinde (**Bileşik 6** ve **7**) fenil- ve trimetilsililetinil- gruplarının bağlı olduğu karbon atomlarının belirlenerek izomerlerin tanınması ve yapılarının aydınlatılmasında, ¹H NMR, HH-COSY, HSQC ve HMBC spektroskopilerinden faydalanılmıştır. Her iki spektrumda da izomerlerin trimetilsililetinil-substitue olduğu ¹H NMR'da **Bileşik 6**: -0.154; -0.145 ppm (Şekil 7.38); **Bileşik 7**: -0.199; -0.147 ppm (Şekil 7.46) ve ¹³C NMR'da **Bileşik 6**: -0.51;-0.43 ppm (Şekil 7.39); **Bileşik 7**: -0.51;-0.43 ppm'de (Şekil 7.47) gözlenen -Si(CH₃)₃ singlet sinyallerle kanıtlanmıştır (Balcı, 2000). **Bileşik 6** ve **7**'nin ¹³C NMR ve HSQC (Şekil 7.41; 7.49) spektrumları karşılaştırılarak kuaterner C'lar ve metilen C'lar belirlenmiştir. Bileşiklerin HMBC spektrumları (Şekil 7.42; 7.50) incelendiğinde **Bileşik 7**'de görülen bisiklik halkaya bağlı asetilenik kuaterner C-H_{5n} (106; 106.3-3.1-3.6 ppm) iki bağ üzeri çapraz pik etkileşiminin, diğer izomer **Bileşik 6**'daki üç bağ üzeri asetilenik kuaterner C-H_{5n} (103.5; 104.1-3.1; 3.3 ppm) etkileşiminden daha güçlü olduğu gözlenmektedir. Ayrıca, **Bileşik 7**'de görülen kuaterner fenil C-H₁ (139; 139.8-4.2; 4.8) etkileşimi diğer molekülün spektrumunda gözlenmemektedir. Tüm bu veriler **Bileşik 6** için 5 nolu C'da fenil, 6 nolu C'da ise trimetilsililetinil- substituentlerinin bulunduğunu göstermektedir (Şekil 8.4).



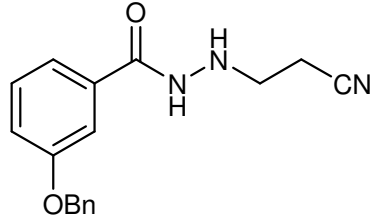
Şekil 8.4 **Bileşik 7**'nin HMBC spektrumu.

^{13}C NMR spektrumları incelenen yeni epibatidin analogu moleküllerde özellikle aromatik bölgedeki tüm karbon atomlarının tek tek belirlenmesi neredeyse imkansızdır. Gerek **Bileşik 2-7**'de hidroarilasyondan sonra eklenen aril ya da hetaril aromatik substituentlerinin varlığı, gerekse tüm protonların major ve minor olarak çift sinyal vermeleri sinyallerin üst üste çakışmasına sebep olmuştur. Ancak, metilen ve kuaterner karbonlar beklenen alanda gözlenmiştir.

Bileşik 1-7'nin GC-MS spektral analizleri (Şekil 7.6, 7.14, 7.22, 7.30, 7.35, 7.43, 7.51) sonucu, kaynak verilerle karşılaştırılan kütle spektrumları incelendiğinde (Porter, 1985) moleküler iyon piklerinin yanı sıra, ayrılan fragmentasyonların da yapılar ile uyum içinde olduğu saptanmıştır. Bu da tüm diğer spektroskopik verilerle birlikte yeni epibatidin analoglarının yapılarına kesinlik kazandırmaktadır.

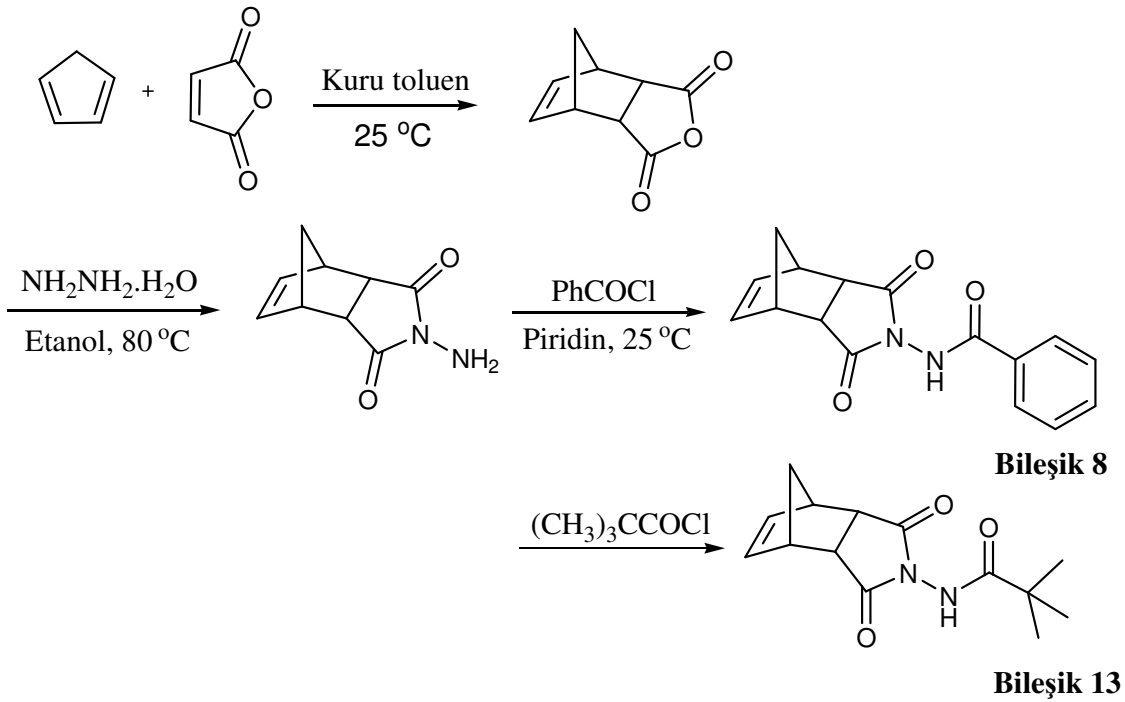
Tezin ikinci bölümünü oluşturan yeni moleküller hidrazid türevleridir. Bu tür bileşiklerin sentezi, farmakolojik çalışmalar ve tıbbi açıdan önemli kimyasal bileşiklerin hazırlanmasında aktif rol almaları sebebiyle büyük önem taşımaktadır (Brana vd., 2001). Substitue hidrazinlerin organik türevlerinin anti-tüberkuloz, anti-kanser, radyasyona karşı koruyucu,

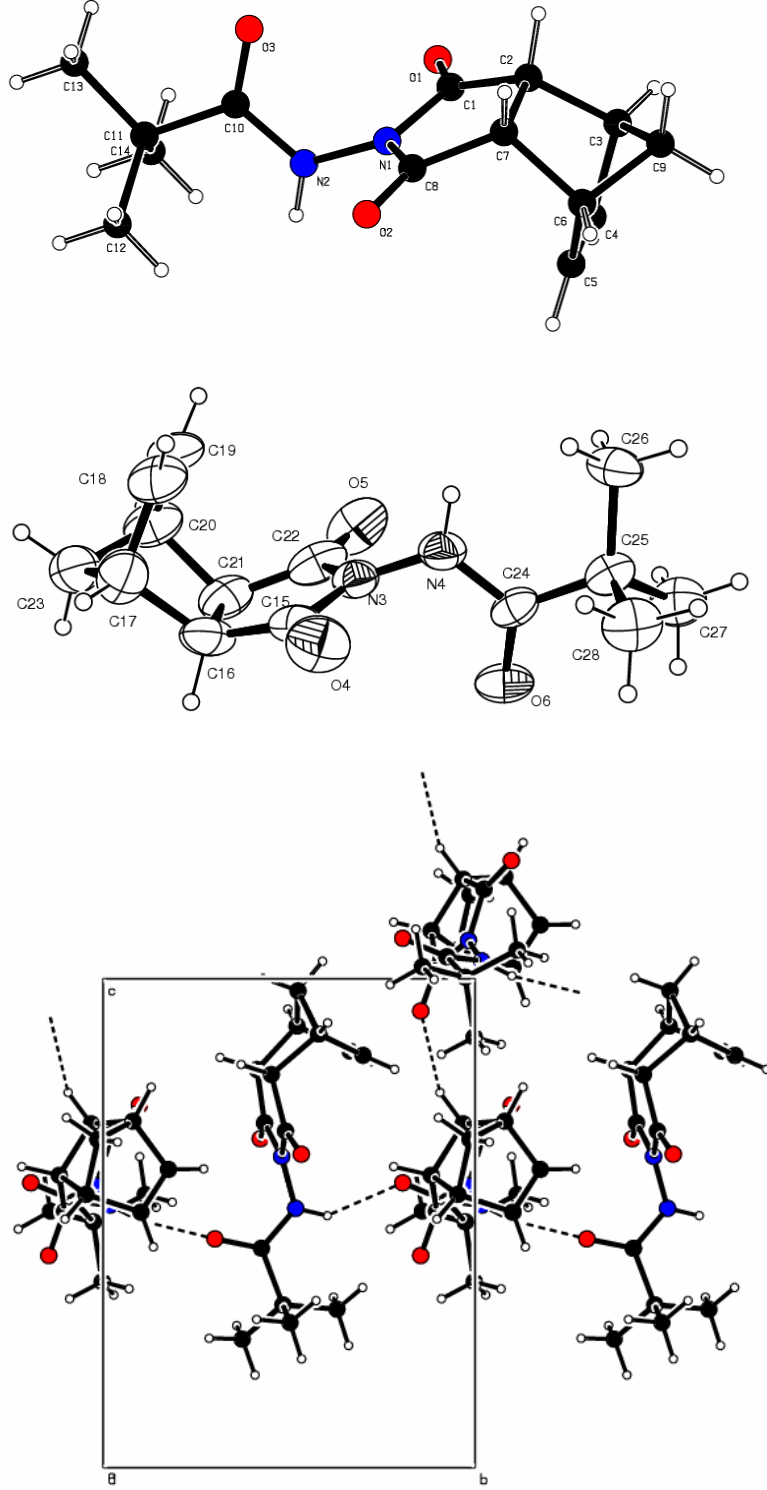
antidepresan ve fizikoterapatik özellikler gösterdiği bilinmektedir (Kas'yan vd., 2005). Ayrıca bu tür bileşiklerin tarım endüstrisinde koruyucu ve bitkilerde gelişim düzenleyici olarak kullanımı da yaygındır. Aşağıda kanser, eklem iltihabı, hepatik hastalıklar ve AIDS gibi bazı hastalıklara karşı biyolojik aktivite gösteren bir hidrazid türevi görülmektedir (Miersch vd., 2000):



Hidrazidlerin farklı alanlardaki kullanımının genişliğine rağmen dikarboksilik asid anhidrid analoglarının hidrozinoliz türevleriyle ilgili çalışmaların çok az sayıda olduğu görülmektedir (Kasyan vd., 2005).

Geniş bir literatür araştırmasını takiben başlattığımız bu çalışmada, yeni aminoimid türevlerini sentezlemek üzere siklopentadien ve maleik anhidritin siklokatalizma ürününün hidrazin hidratla muamelesinin ardından, benzoil- ve pivaloil klorür bileşikleriyle azot atomu substitue edilmiştir. Hidroarilasyon için hazırlanan hidrazidlerden (**Bileşik 8** ve **Bileşik 13**) **Bileşik 13** literatürde yer almayan yeni bir bileşik olup yapısı X-Ray tekniği ile de aydınlatılmıştır (Şekil 8.5).



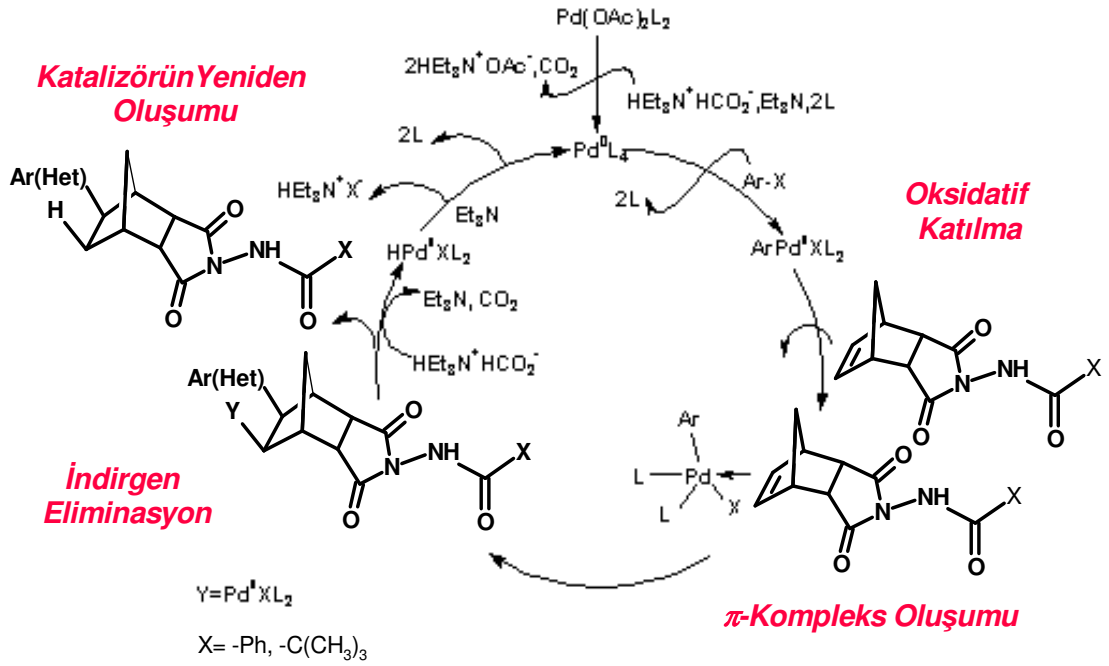


Şekil 8.5 Bileşik 13'ün X-Ray yapısı.

Crystal Data

Formula	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃
Formula Weight	262.30
Crystal System	Orthorhombic
Space group	Pca21 (No. 29)
a, b, c [Angstrom]	24.0382(17) 9.3387(7) 12.3004(9)
V [Ang**3]	2761.3(3)
Z	8
D(calc) [g/cm**3]	1.262
Mu(MoKa) [/mm]	0.090
F(000)	1120

Bileşik 8'in 1-iyodobenzen, p-kloroiyodobenzen, 2-kloro-5-iyodopiridin'le indirgen Heck reaksiyonları (**Bileşik 9-11**), fenilasetilen varlığında iyodobenzenle domino-Heck reaksiyonu (**Bileşik 12**) (Şekil 7.53), **Bileşik 13**'ün ise 1-kloro-4-iyodobenzen, 2-kloro-5-iyodopiridin ile Heck reaksiyonları (**Bileşik 14** ve **15**), fenil asetilen ve 1-kloro-4-iyodobenzenle domino-Heck reaksiyonu (**Bileşik 16**) (Şekil 7.81) gerçekleştirilerek yeni trisiklik imid türevleri hazırlanmıştır. Benzoil- ve 2,2-dimetilpropanoil-substitue amino imidlerin Paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonlarının mekanizması aşağıdaki katalitik çevrimle açıklanabilir (Şekil 8.6):



Şekil 8.6 **Bileşik 8** ve **Bileşik 13**'ün hidroarilasyon reaksiyonlarının katalitik yürüyüşü.

Tüm bileşikler kromatografik çalışmalarla saflaştırılmıştır. Moleküllerin yapıları ve stereokimyalarını aydınlatmak üzere FTIR, GC-MS, 1H NMR, ^{13}C NMR, HH-COSY ve HSQC spektroskopik yöntemlerinden faydalanılmıştır.

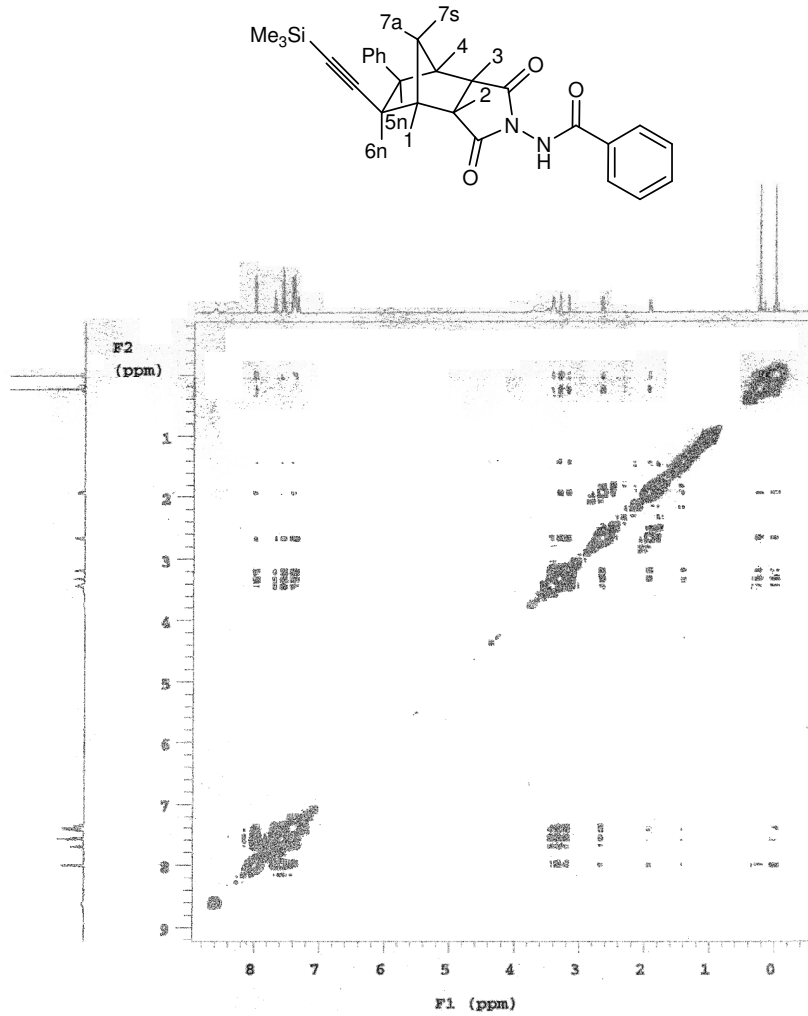
Yeni hidrazid türevlerinin (**Bileşik 9-12, 14-16**) FTIR spektrumlarında (Şekil 7.55, 7.61, 7.67, 7.74; 7.87, 7.93, 7.99) incelendiğinde (1785, 1731, 1692; 1786, 1730, 1692; 1783, 1730, 1690; 1789, 1728, 1693; 1786, 1729, 1695; 1786, 1732, 1669; 1787, 1733, 1699 cm^{-1}) moleküllere katılan aril ve hetaril gruplarının etkisiyle üç ayrı karakteristik C=O bandının **Bileşik 8** ve **Bileşik 13**'e göre (Şekil 7.52, 7.82), (1787, 1725, 1673; 1785, 1724, 1699 cm^{-1}) kayma gösterdiği, bununla birlikte aromatik bantlardaki artışta açıkça gözlenmektedir. Ayrıca ürünlerdeki N-H gerilme bantlarının (3274; 3263; 3263; 3267; 3316; 3263; 3345 cm^{-1}) başlangıç maddelerine (3263; 3251 cm^{-1}) göre farklı frekanslarda yer alması yeni türevlerin yapılarını kanıtlamada yardımcıdır. Her iki başlangıç maddesinin domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiş ve alkinik yapılarla ($C\equiv C$ gerilmesi; 2176; 2125 cm^{-1}) birlikte aril gruplarının amaçlandığı şekilde $C=C$ çift bağına katıldığı, yeni hidrazid türevleri **Bileşik 12** ve **16**'nın FTIR spektrumlarında açıkça gözlenmektedir.

Sentezlenen moleküllerin yapıları ve stereokimyalarına kesinlik kazandırmak amacıyla çeşitli NMR teknikleri kullanılmıştır.

Moleküllerdeki köprü protonları H_{7a} ve H_{7s} ile birlikte H_{6x} ve H_{6n} , HSQC spektrumlarından

tanımlanmıştır. Örneğin, **Bileşik 11** için önce DEPT (Şekil 7.70) spektrumu incelenmiş ve CH₂ karbonları belirlenmiş, daha sonra bu karbon atomlarının HSQC spektrumu (Şekil 7.71) yardımıyla taşıdığı hidrojen atomlarının ¹H NMR spektrumundaki (Şekil 7.68) yerleri tespit edilmiştir. Bu hidrojenlerinin syn- ve anti- ; *endo*- ve *ekzo*- olarak ayrılmaları için ilk seride sentezlenen moleküllerinde aynı bisiklik halkayı taşımalarından faydalanılarak, çeşitli NMR teknikleriyle stereokimyaları kanıtlanan protonların karakteristik özelliklerinden faydalanılmıştır.

Bileşik 13'ün X-Ray yapısında da görülmekle birlikte, moleküllerin *endo*- konfigürasyonda olup katılmaların *ekzo*- stereoseçicilikle sonuçlandığı HH-COSY spektrumlarından anlaşılabilir. **Bileşik 12**'nin spektrumunda H_{7s}'nin (2.65-2.67 ppm), H₂ ve H₃ (3.39-3.46 ppm) ile etkileşimi gözlenmektedir. Syn-köprü hidrojeni ile görülen bu etkileşim 2 ve 3 no'lu hidrojenlerin köprü ile aynı tarafta yer aldığını, dolayısıyla yapının *endo*- konfigürasyonda olduğunu da kanıtlamaktadır (Şekil 8.7).



Şekil 8.7 **Bileşik 12**'nin HH-COSY Spektrumu.

Biyolojik aktif özellikler göstermesini umduğumuz yeni hidrazidlerin belirlenen yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla, bileşiklere iyon çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmiştir (Şekil 7.59, 7.65, 7.72, 7.79, 7.85, 7.91, 7.97, 7.102).

Sonuç olarak, elde edilen tüm bu verilerin ışığında, sentezlenen yeni epibatidin analogları ve hidrazid türevlerinin, yapıları ve stereokimyaları kesin olarak aydınlatılarak bilimsel literatüre katkıda bulunulmuştur (Öcal, 2006; 2007; 2009). Biyolojik aktivite göstermesini umduğumuz onbeş yeni molekülün, bir gün ilaç endüstrisinde, tarımda ya da sanayiide kullanım alanı bulması veya önemli bir molekülün keşfinde bir adım olarak yer alması ümidiyle çalışmamız tamamlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Abreo, M. A., Lin, N. H., Garvey, D. S., Dunn, D. E., Hettinger, A.-M., Wasicak, J. T., Pavlik, P. A., Martin, Y. C., Donnelly-Roberts, D. L., Anderson, D. J., Sullivan, J. P., Williams, M., Arneric, S. P. ve Holladay, M. W. (1996), "Novel 3-Pyridyl Ethers with Subnanomolar Affinity for Central Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", *Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 817-825.
- Ahn, J. H., Shin, M. S., Jun, M. A., Jung, S. H., Kang, S. K., Kim, K. R., Rhee, S. D., Kang, N. S., Kim, S. Y., Sohn, S. K., Kim, S. G., Jin, M. S., Lee, J. O., Cheon, H. G. ve Kim, S. S. (2007), "Synthesis, Biological Evaluation and Structural Determination of Beta-Aminoacyl-Containing Cyclic Hydrazine Derivatives as Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) Inhibitors", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2622-2628.
- Andersson C. M. ve Hallberg A. (1987), "a Regiospecific Benzoylation of Alkyl Vinyl Ethers Catalysed by Palladium", *Tetrahedron Letters*, 28, 4215-4216.
- Andersson C. M. ve Hallberg A. (1988), "Regioselective Palladium-Catalyzed Arylation of Vinyl Ethers with 4-Nitrophenyl Triflate. Control by Addition of Halide Ions", *the Journal of Organic Chemistry*, 53, 2112-2114.
- Andersson C. M. ve Hallberg A. (1988), "Synthesis of Beta-Arylvinyl Ethers by Palladium-Catalyzed Reaction of Aroyl Chlorides with Vinyl Ethers", *the Journal of Organic Chemistry*, 53, 235-239.
- Andersson C. M. ve Hallberg A. (1988), "Palladium-Catalyzed Aroylation of Alkyl Vinyl Ethers. An Entry to Monoprotected 1-Aryl-1,3-dicarbonyl Equivalents", *the Journal of Organic Chemistry*, 53, 4257-4263.
- Badio, B. ve Daly, J. W. (1994), "Epibatidine, a Potent Analgetic and Nicotinic Agonist", *Molecular Pharmacology*, 45, 563-569.
- Badio, B., Garaffo, H. M., Plummer, C. V., Padgett, W. L. ve Daly, J. W. (1997), "Synthesis and Nicotinic Activity of Epiboxidine: Isoxazole Analogue of Epibatidine", *European Journal of Pharmacology*, 321, 12, 189-194.
- Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E. (2007), "An Investigation into Domino-Heck Reactions of *N*-Acylamino Substituted Tricyclic Imides: Synthesis of New Prospective Pharmaceuticals", *Helvetica Chimica Acta*, 90, 2380-2385.
- Bağdatlı, E. ve Öcal, N. (2009), "Synthesis of Different Epibatidine Analogues with Domino- and Reductive Heck Reactions", *Innovations in Chemical Biology*, 38, 338-342.
- Balcı, M. (2000), "Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi", 1. Baskı, METU Press, Ankara.
- Barlow, R. B. ve Johnson, O. (1985), "Relations Between Structure and Nicotine-like Activity: X-ray Crystal Structure Analysis of (-)-Cytisine and (-)-Lobeline Hydrochloride and a Comparison with (-)-Nicotine and other Nicotine-like Compounds", *British Journal of Pharmacology*, 98, 799-808.
- Beers, W. H. ve Reich, E. (1970), "Structure and Activity of Acetylcholine", *Nature*, 228, 917-922.
- Brana, M. F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S. ve Barlozzari, T. (2001), "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 11:

3027-3029.

Brioni, J. D., Decker, M.W., Sullivan, J. P. ve Arneric, S. P. (1997), "The Pharmacology of (-)-Nicotine and Novel Choinergic Channel Modulators", *Advances in Pharmacology*, 37, 153-214.

Brunner, H. ve Kramler, K. (1991), "Asymmetric Catalysis. 72. Enantioselective Hydroarylation of Norbornene and Norbornadiene with Palladium(II) acetate/phosphine Catalysts", *Synthesis*, 12, 1121-1124.

Buezo, N. D., de la Rosa, J. C., Priego, J., Alonso, I. ve Carretero, J. C. (2001), "Sulfoxides as Stereochemical Controllers in Intermolecular Heck Reactions", *Chemistry- A European Journal*, 7, 3890-3900.

Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A. ve Santi R. (1990), "Ligand-Controlled Alpha-Regioselectivity in Palladium-Catalyzed Arylation of Butyl Vinyl Ether", *the Journal of Organic Chemistry*, 55, 3654-3655.

Cabri, W., Candiani, I., de Bernardinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santo, R. (1991), "Heck Reaction on Anthraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects", *the Journal of Organic Chemistry*, 56, 5796-5800.

Caffrey, C. R., Schanz, M., Nkemgu-Njinkeng, J., Brush, M., Hansell, E., Cohen, F. E., Flaherty, T. M., McKerrow, J. H. ve Steverding, D. (2002), "Screening of Acyl Hydrazide Proteinase Inhibitors for Antiparasitic Activity Against *Trypanosoma brucei*", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19, 227-231.

Carroll, F. I. (2004), "Epibatidine Structure-Activity Relationship", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1889-1896.

Che, C., Petit, G., Kotzyba-Hibert, F., Bertrand, S., Bertrand, D., Grutter, T. ve Goeldner, M. (2003), "Syntheses and Biological Properties of Cysteine-Reactive Epibatidine Derivatives", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1001.

Cox, C. ve Malpass, D. J. R. (1999), "Synthesis of Epibatidine Isomers: Reductive Heck Coupling of 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene Derivatives", *Tetrahedron*, 55, 11879-11888.

Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M. (1998), "Organic Structure Analysis", Oxford University Press, New York.

Çelik, C., Kulu, İ., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E. (2009), "Domino-Heck Reactions of Carba- and Oxabicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Synthesis of Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisindole Derivatives", *Helvetica Chimica Acta*, 92, 6, 1092-1101.

Daly, J. W. (1998), "Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin", *Journal of Natural Products*, 61, 162-172.

Danishefsky, S. J., Masters, J. J., Young, W. B., Link, J. T., Snyder, L. B., Magee, T. V., Jung, D. K., Isaacs, R. C. A., Bornmann, W. G., Alaimo, C. A., Coburn, C. A. ve Di Grandi, M. J. (1996), "Total Synthesis of Baccatin III and Taxol", *Journal of the American Chemical Society*, 118, 2843-2859.

Day, C. (2005), "Epibatidine", www.calpoly.edu/chem/bailey/

Dowd, M. J. (2006), "Epibatidine", www.phc.vcu.edu/Feature/oldfeature/epi/

Dukat, M., Damaj, M. I., Glassco, W., Dumas, D., May, E. L., Martin, B. R. ve Glennon, R.

- A. (1994), "Epibatidine: A Very High Affinity Nicotinic Receptor Ligand", *Medicinal Chemical Research*, 4, 131-139.
- Evans, D. A., Scheidt, K. A. ve Downey, C. W. (2001), "Synthesis of (-)-Epibatidine", *Organic Letters*, 3, 3009-3012.
- Erdik, E. (1998), "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Fujiwara, Y., Moritani, I., Danno, S., Asano, R. ve Teranishi S. (1969), "Aromatic Substitution of Olefins. VI. Arylation of Olefins with Palladium(II) Acetate", *Journal of the American Chemical Society*, 91, 7166-7169.
- Glennon, R. A., Herndon, J. L., Dukat, M. (1994), "Epibatidine-aided Studies Toward Definition of a Nicotine Receptor Pharmacophore", *Medicinal Chemical Research*, 4, 461-473.
- Göksu, G., Gül, M., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E. (2008), "Hydroarylation of bicyclic, unsaturated dicarboximides: Access to aryl-substituted, bridged perhydroisoindoles", *Tetrahedron Letters*, 49, 2685-2688.
- Grigg, R., Dorrity, M. J. R., Malone, J. F., Mongkolaussavaratana T., Amilaprasadh Norbert W. D. J. ve Sridharan, V. (1990), "Asymmetric Induction in the Creation of Tri- and Tetra-Substituted Carbon Stereocentres by the Intramolecular Heck Reaction", *Tetrahedron Letters*, 31, 3075-3076.
- Gül, M., (2009), "Yeni Trisiklik Bileşiklerin Sentezlenmesi", adlı doktora tez çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Heck, R. F. ve Nolley Jr., J. P., (1972) "Palladium-catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl halides", *Journal of Organic Chemistry*, 37 (14), 2320-2322.
- Kasyan, A., Wagner, C. ve Maier, M. E. (1998), "Regiochemistry of the Reductive Heck Coupling of 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene. Synthesis of Epibatidine Analogues", *Tetrahedron*, 54, 8047-8054.
- Kas'yan, L. I., Tarabara, I. N., Bondarenko, Y. S., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V. ve Musatov, V. I. (2005), "Structure and Reactivity of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-*endo*-5, *endo*-6-dicarboxylic (endic) Acid Hydrazide", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 41, 8, 1122-1131.
- Ken Lee, C. L. ve Loh, T. P. (2005), "Gram-Scale Synthesis of (-)-Epibatidine", *Organic Letters*, 7, 2965-2967.
- Khan, K. M., Shujaat, S., Rahat, S., Hayat, S., Rahman, A. U. ve Choudhary, M. I. (2002), " β -N-Cyanoethyl Acyl Hydrazide Derivatives: A New Class of β -Glucuronidase Inhibitors", *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*, 50(11), 1443-1446.
- Khan, K. M., Rasheed, M., Ullah, Z., Hayat, S., Kaukab, F., Coudhary, M. I., Rahman, A., Perveen, S. (2003), "Synthesis and in-vitro Leishmanicidal Activity of Some Hydrazides and Their Analogues", *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 11, 1381-1387.
- Knowles, R. (2004) July 14th, "The Intramolecular Heck Reaction", MacMillan Group Meeting.

- Krow, G. R., Yuan, J., Huang, Q., Meyer, M. D., Anderson, D. J., Campbell, J. E. ve Carroll, P. J. (2000), "Synthesis of 5- and 6-(6-Chloro-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.0]hexanes. Epibatidine Analogs", *Tetrahedron*, 56, 9233-9239.
- Küçükgül, S. G., Mazi, A., Şahin, F., Öztürk, S. ve Stables, J. (2003), "Synthesis and Biological Activities of Diflusinal Hydrazide-Hydrazones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, number 11, 1005-1013 (9).
- Larock, R. C. ve Johnson, P. L., (1989), "Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1368-1370.
- Loiseleur, O., Meier, P. ve Pfaltz, A. (1996), "Chiral Phosphanyldihydrooxazoles in Asymmetric Catalysis: Enantioselective Heck Reactions", *Angewandte Chemie International Edition*, 35, 200-202.
- Malpass, J. R., Hemmings, D. A. ve Wallis, A. L. (1996), "Synthesis of Epibatidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-homoepibatidine", *Tetrahedron Letters*, 37, 3911-3914.
- McClure, K. F. ve Danishefsky, S. J. (1993), "A Novel Heck Arylation Reaction: Rapid Access to Congeners of FR 900482", *Journal of the American Chemical Society*, 115, 6094-6100.
- Miersch, J., Grancharov, K., Pajpanova, T., Tabakova, S., Stoev, S., Krauss, G.-J. ve Golovonsky, E. (2000), "Synthesis and Biological Activity of Canavanine Hydrazide Derivatives", *Amino Acids*, 18, 41-59.
- Mitchell, D. ve You, H. (2003), "Current Opinion in Drug Discovery&Development" 6(6), 876.
- Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T. ve Noyori R. (1980), "Synthesis of 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an Atropisomeric Chiral Bis(triaryl)phosphine, and Its Use in the Rhodium(I)-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of .Alpha.-(acylamino)acrylic Acids", *Journal of the American Chemical Society* 102, 7932-7934.
- Mori, M., Chiba K. ve Ban Y. (1977), "The Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds, a new Synthesis of Indoles and Isoquinolines by Intramolecular Palladium-Catalyzed Reactions of Aryl halides with Olefinic bonds", *Tetrahedron Letters*, 18 (12), 1037-1040.
- Moritani, I. ve Fujiwara Y. (1967), "Aromatic Substitution of Styrene-Palladium Chloride Complex", *Tetrahedron Letters*, 12, 1119-1122.
- Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1997), "Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent", *Chemische Berichte/Recueil*, 130, 1327-1331.
- Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1999), "Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2: Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs", *Synlett*, 1, 114-116.
- Netherton M. R. ve Fu G. C. (2001), "Air-Stable Trialkylphosphonium Salts: Simple, Practical, and Versatile Replacements for Air-Sensitive Trialkylphosphines. Applications in Stoichiometric and Catalytic Processes", *Organic Letters*, 3, 4295-4298.

Nilsson P., (2003) "Selectivity in Palladium- and Enzyme Catalyzed Reactions, Focusing on Enhancement of Reactivity", Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, 299.

Nordberg, A., Svensson, A., Warpmann, U., Bud, L., Marutle, A., Miao, H., Garbounova, O., Bednar, I., Hellstrom-Lindahl, E. ve Zhang, X. (1998), "Nicotinic Receptors as a New Target for Treatment of Alzheimer's Disease. In Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases", Pergamon Press, New York.

Ozawa, F., Ito, T. and Yamamoto, A., (1980), "Mechanism of Thermal Decomposition of trans-Diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric Effects of Tertiary Phosphine Ligands on the Stability of Diethylpalladium Complexes", Journal of the American Chemical Society, 102(21), 6457-5463.

Ozawa, F., Kubo, A. ve Hayashi T. (1991), "Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates", Journal of the American Chemical Society, 113, 1417-1419.

Parker, M.J., Beck, A. ve Luetje, C.W. (1998), "Neuronal Nicotinic Receptor β -2 and β -4 Subunits Confer Large Differences in Agonist Binding Affinity", Molecular Pharmacology, 54, 1132-1139.

Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981), "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

Porter, Q. N., (1985), "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", Second Edition, John Wiley and Sons, Inc., USA.

Qian, C., Li, T., Shen, T. Y., Libertine-Garahan, L., Eckman, J., Biftu, T., Ip, S. (1993), "Epibatidine is a Nicotinic Analgesic", European Journal of Pharmacology, 250, R13-R14.

Sakuraba, S., Awano, K. ve Achiwa K. (1994), "Asymmetric Heck-type Hydroarylation of Norbornene with Phenyl triflate Catalyzed by Palladium Complexes of Chiral (β -N-Sulfonylaminoalkyl)-phosphines", Synlett, 4, 291-292.

Seligson, A. L. ve Trogler, W. C. (1991), "Cone Angles for Amine Ligands. X-ray Crystal Structures and Equilibrium Measurements for Ammonia, Ethylamine, Diethylamine, and Triethylamine Complexes with the [Bis(dimethylphosphino)ethane]methylpalladium(II) Cation", 113, 2520-2527.

Sheridan, R. P., Nilakantan, R., Dixon, J. S. ve Venkataraghavan, R. (1986), "The Ensemble Approach to Distance Geometry: Application to the Nicotinic Pharmacophore", Journal of Medicinal Chemistry, 29, 899-906.

Simpson, S. M. ve Harring, L. S. (1996), "N-Acyl Hydrazine Compounds as Contrast Enhancers for Black and White Photothermographic and Thermographic Elements", US Patent, no: 5558983.

Spande, T. F., Garraffo, H. M., Edwards, M. W., Yeh, H. J. C., Pannell, L. ve Daly, J. W., (1992), "Epibatidine: a Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadorian Poison Frog", Journal of the American Chemical Society, 114, 3475-3478.

Storsberg, J., Nandakumar, M. V., Sankaranarayanan, S. ve Kaufmann, D. E., (2001), "Stereoselective Palladium-Catalyzed C-C Coupling Reactions with a Diazabicyclo[2.2.1]heptene", Advanced Synthesis & Catalysis, 343, 177-180.

- Storsberg, J., Yao, M. L., Ocal, N., de Meijere, A., Adam, A. E. W. ve Kaufmann, D. E., (2005), "Palladium-Catalyzed Reactions, part 5. Palladium-Catalyzed, Stereoselective Rearrangement of a Tetracyclic Allyl Cyclopropane under Arylation", Chemical Communications, 45, 5665-5666.
- Stuhlmann, F. ve Kaufmann, D. E. (1999), "2-Nitro Derivatives of the Alkaloid Epibatidine" Journal of Practical Chemistry, 341, 455-460.
- Tietze, L. T., Brasche, G. ve Gericke, K. M. (2006), "Domino Reactions in Organic Synthesis", Willey-VCH Verlag.
- von Zezschwitz, P. ve de Meijere, A. (2006), "Domino-Heck Pericyclic Reactions", the Journal of Organometallic Chemistry, 19, 49-89.
- Wei, Z-L., George, C. ve Kozikowski, A. P. (2003), "Synthesis of 5-*endo*-, 5-*exo*-, 6-*endo*- and 6-*exo*-Hydroxylated Analogues of Epibatidine", Tetrahedron Letters, 44, 3847-3850.
- Williamson, K. L. (1994), "Macroscale and Microscale Organic Experiments", D. C. Heath and Company, Canada.
- Wilson, E. O. (2002), "How much is the Biosphere Worth? The Future of Life", Vintage Books, 122-123.
- Xu, R., Bai, D., Chu, G., Tao, J. ve Zhu, X. (1996), "Synthesis and Analgesic Activity of Epibatidine Analogues", Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 6, 279-282.
- Xu, R., Chu, G. ve Zhu, X. (1996), "Synthesis of (+/-)-Epibatidine and Its Analogues", Journal of Organic Chemistry, 61, 4600-4606.
- Yao, M., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D. E., (2002), "Two Step Stereoselective Hydrazidoarylation of 1,3- Cyclopentadiene", Angewandte Chemie International Edition, 41, 3375-3378.
- Yolaçan, Ç., (2003), "Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları" adlı doktora tez çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Yolaçan, Ç., Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E. (2006), "Epibatidine Alkaloid Chemistry: 5. Domino-Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Systems", Molecules, 11, 603-614.
- Zentz, F., Valla, A., Le Guillou, R., Labia, R., Mathot, A. ve Sirot, D., (2002), "Synthesis and Antimicrobial Activities of *N*-Substitued Imides", II Farmaco, 57, 421-422.
- Zhang, C. ve Trudell, M. L. (1996), "A Short and Efficient Total Synthesis of (±)-Epibatidine", Journal of Organic Chemistry, 61, 7189-7191.
- Zhang, C., Gyermek, L., Trudell, M. L. (1997), "Synthesis of Optically Pure Epibatidine Analogs: (1R,2R,5S)-2b-(2-Chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane and (1R,2S,5S)-2a-(2-Chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane From Cocaine", Tetrahedron Letters, 38, 5619-5622.
- Zhang, C.-X., Ge, Z.-M., Cheng, T.-M. ve Li, R.-T. (2006), "Synthesis and Analgesic Activity of Secondary Amine Analogues of Pyridylmethanamine and Positional Isomeric Analogues of ABT-594", Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 16, 2013-2016.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	25.08.1973	
Doğum yeri	Sakarya	
Lise	1988-1990	Pertevniyal Lisesi
Lisans	1990-1994	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2001-2003	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fak. Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Doktora	2003-2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fak. Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı kurum(lar)

1996-1998	Erdoğan Parfüm Sanayi, Ar-Ge Bölümü
2002-Devam ediyor	Yıldız Teknik Üniversitesi, Araştırma Görevlisi