

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**BİR SEROTONİN/NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ OLARAK
1-(1-(4-METOKSİFENİL)VİNİL)STANNİNAN ÖNCÜ BİLEŞİĞİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Muazzez GÜÇLÜ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EKİM 2019

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**BİR SEROTONİN/NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ OLARAK
1-(1-(4-METOKSİFENİL)VİNİL)STANNİNAN ÖNCÜ BİLEŞİĞİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Muazzez GÜÇLÜ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EKİM 2019

ANTALYA

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

**BİR SEROTONİN/NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ OLARAK
1-(1-(4-METOKSİFENİL)VİNİL)STANNİNAN ÖNCÜ BİLEŞİĞİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**Muazzez GÜÇLÜ
KİMYA
ANA BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAPB)
tarafından FYL-2016-1689 nolu proje ile desteklenmiştir.**

EKİM 2019

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİR SEROTONİN/NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ OLARAK
1-(1-(4-METOKSİFENİL)VİNİL)STANNİNAN ÖNCÜ BİLEŞİĞİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

Muazzez GÜÇLÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 10/10/2019 tarihinde jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Sevil AKSU (Danışman)

Dr. Öğr. Üyesi Seda DEMİREL TOPEL

Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ



ÖZET

BİR SEROTONİN/NORADRENALİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRÜ OLARAK 1-(1-(4-METOKSİFENİL)VİNİL)STANNİNAN ÖNCÜ BİLEŞİĞİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Muazzez GÜÇLÜ

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sevil Aksu

Ekim 2019; 60 sayfa

Bu çalışmada biyolojik olarak etkin olan karbon bazlı kimyasal bir bileşiğin, daha etkili olan kalay biyoizosterinin sentezlenmesi ve yapısının aydınlatılması amaçlanmıştır. Araştırmanın merkezinde, bir serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin kalay analogu olan stanna-venlafaksin bir öncüsü olan 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stanninan bileşiğinin sentezi ve karakterizasyonu yer almaktadır. Bu bileşiğin ve elde edilebilecek çeşitli türevlerinin biyoteknolojik uygulamalarda kullanım potansiyeline sahip olacağı düşünülmektedir.

Kalaylı öncü bileşiği sentezlenirken, literatürde bilinen benzer bileşiklerin karbon, silisyum veya germanyum türevlerinin sentezinde kullanılan yöntemlerden faydalanılmıştır. Ancak kalay elementi organometalik bileşik oluştururken, silisyum ve germanyumdan farklı davranışlar sergilediği için, sentez yollarının kalay kimyasına uyarlanması ve modifiye edilmesi gerekiyordu.

Buna göre; SnCl_4 bileşiğinin önceden hazırlanan Grignard bileşiği ile reaksiyonuyla oluşan stanna-sikloheksan bir lityum amid bileşiğiyle türevlendirilmiştir. Stanna-sikloheksanın amid türevinin metanolle tepkimesi sonucunda oluşan 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan, önceden hazırlanan 1-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzen sülfonilhidrazon (Chamberlin 1978) bileşiği ile tepkimeye girerek (Shapiro Reaksiyonu) 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan oluşturmaktadır. Son ürün lityum alüminyum hidrür ile verdiği indirgenme reaksiyonu üzerinden elde edilmiştir. Elde edilen bütün ürünler ^1H -, ^{13}C -NMR ve IR spektroskopisi kullanılarak karakterize edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER : Biyoizosterizm, Karbon/kalay biyoizosterleri, 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stanninan, Stannasikloheksan, İlaç tasarımı

JÜRİ: Doç. Dr. Sevil AKSU

Dr. Öğr. Üyesi Seda Demirel TOPEL

Dr. Öğr. Üyesi Nadir Kiraz

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF 1-(1-(4-METHOXYPHENYL)VINYL)STANNINANE AS A SEROTONIN/NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITOR PRECURSOR COMPOUND

Muazzez Güçlü

MSc Thesis in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sevil AKSU

October 2019; 60 pages

The aim of this study was to synthesize and characterize a more effective tin bioisoster of a biologically active carbon-based chemical compound. At the center of the research is the synthesis and characterization of 1-(1-(4-methoxyphenyl)vinyl) stanninane, a precursor of stanna-venlafaxine, the tin analog of the serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor venlafaxine. It is thought that this compound and its various derivatives will have potential for use in biotechnological applications.

When synthesizing the tin precursor compound, the methods used in the synthesis of carbon, silicon or germanium derivatives of similar compounds known in the literature were utilized. However, since the tin element had different behaviors than silicon and germanium in forming the organometallic compound, it was necessary to adapt and modify the synthesis routes to tin chemistry.

According to this; Stanna-cyclohexane formed by the reaction of SnCl_4 with the previously prepared Grignard compound was derivatized with a lithium amide compound. 1,1-dimethoxy-1-stannacyclohexane, formed by the reaction of the amide derivative of stanna-cyclohexane with methanol, reacts with the previously prepared 1-methoxyacetophenone-2,4,6-triisopropylbenzene sulfonylhydrazone (Chamberlin 1978) compound to form 1-methoxy-1-[1-(4-methoxyphenyl)vinyl]-1-stannacyclohexane (Shapiro reaction). The final product was obtained by a reduction reaction with lithium aluminum hydride. All products were characterized by ^1H -, ^{13}C -NMR and IR spectroscopy.

KEYWORDS: : Bioisosterism, Carbon/tin bioisosteres, 1-(1-(4 methoxyphenyl) vinyl) stanninan, Stannacyclohexane, Drug design

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Sevil AKSU

Assist. Prof. Dr. Seda DEMİREL TOPEL

Assist. Prof. Dr. Nadir Kiraz

ÖNSÖZ

Uluslararası literatür incelendiğinde, yeni ve orijinal kimyasal maddelerin sentezlenmesi, kataliz alanında, yeni malzeme geliştirilmesinde, özellikle de biyokimya, biyoloji ve tıp alanlarında etkin olabilecek, yeni ve uygulaması olabilen bileşiklerin hazırlanması konusunda yeni yöntem ve yaklaşımların geliştirilmesi, üniversitelere ve yerel ekonomiye yeni maddî kaynaklar sağladığından, araştırmaların her zaman en yoğun olduğu noktalar olmuştur.

Biyokimyada ve tıbbî kimyada biyoizosterizm kullanılarak biyolojik etkinliği olduğu bilinen kimyasal maddelerin yapılarında önemli konumlarda bulunan bir veya birkaç karbon atomunun başka elementlerle değiştirilmek suretiyle daha üstün yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip aktif, yeni bileşiklerin hazırlanması her zaman önemli araştırmaların başında gelmiştir. Bugüne kadar yapılan bu çeşit çalışmalarda kullanılan elementlerin başında silisyum, germanyum, bor, selenyum, arsenik ve antimon gelmektedir. Özellikle 4A grubu elementlerinden olan silisyum elementi bu amaç için oldukça yaygın bir şekilde birçok araştırmaya konu olmuştur (Nicolaou vd. 2000; Tacke vd. 2002, 2003). Silisyum ve onun grup komşusu olan germanyumun bilinen çok az sayıda biyolojik olarak etkin olabilecek organik bileşikler olmasına rağmen, (Franz vd. 2007) biyoizosterizm yöntemiyle önemli birçok ilacın silisyum ve germanyum analogları sentezlenerek çok önemli başarılar elde edilmiş, yeni bir araştırma alanı açılmış, literatüre karbon/silisyum- ve karbon/germanyum- biyoizosterisi terimleri kazandırılmıştır.

Silisyum ve germanyumun aksine, aynı grupta bulunan kalay elementinin antikanser (Carragher vd. 2006; Barot vd. 2007), antibakteriyel (Carragher vd. 2009), antifungal (Menezesa vd. 2005) ve antiviral (Carragher vd. 2014) etkisi kanıtlanmış biyolojik olarak etkin olan çok sayıda organometalik bileşiği bilinmektedir. Bu tez uluslararası literatürde henüz tanımlanmamış, biyolojik açıdan etkin olduğu bilinen karbon bazlı bir ilacın, kalay analogunun öncü bileşiği olan 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan bileşiğinin sentezlenmesi ve karakterize edilmesini amaçlamıştır.

Bu çalışmanın her aşamasında beni destekleyen ve yönlendiren tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Sevil Aksu'ya, organometalik bileşiklerin sentezlenmesi ve sentez çalışma yöntemleri konusunda yol göstererek beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Yılmaz Aksu'ya, bölümümüzün diğer öğretim üyelerine, proje desteği sağlayan Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine, çalışmalarım sırasında daima yanımda olan annem ve Vahdet dedem'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ	iii
AKADEMİK BEYAN	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	3
2.1. Biyoizosterizm Nedir?.....	3
2.2. Biyoizosterizmin Sınıflandırılması: Klasik ve Klasik Olmayan Biyoizosterler ...	5
2.3. Biyoizosterizmin İlaç Kimyasındaki Yeri	8
2.4. Biyoizosterizm Alanında Yapılan Çalışmalar	10
2.5. Venlafaksin.....	12
2.6. Kalay Elementi Tarihçe, Oluşumu, Üretimi ve Uygulamaları	13
2.7. Kalay Elementinin Kimyasal Özellikleri	14
2.8. Kalay Elementinin Yapı ve Bağlanması	16
2.9. IVA Grubu Elementlerinin Organometalik Bileşikleri	17
2.9.1. Organosilisyum bileşikleri	18
2.9.2. Organogermanyum bileşikleri.....	18
2.9.3. Organokalay bileşikleri	19
3. MATERYAL VE METOT	24
3.1. Materyal.....	24
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	24
3.1.2. Kullanılan cihazlar	25
3.2. Metot	26
3.2.1. 1,5 -Dibromomagnezyumpentan sentezi.....	27
3.2.2. 1,1 -Dikloro-stannasikloheksan sentezi	28
3.2.3. 1,1 Dimetilamin stannasikloheksan sentezi	30
3.2.4. 1,1 -Dimetoksi- 1 -stannasikloheksan sentezi.....	32
3.2.5. 2,4,6 -Tri-izopropilbenzensülfonil hidrazin sentezi	32

3.2.6. 4-Metoksiasetofenon 2,4,6 triizopropilbenzenülfonilhidrazon sentezi....	33
3.2.7. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasiklohekzan sentezi	34
3.2.8. 1-[1-(4-(Metoksifenil)vinil]-1-stannasiklohekzan sentezi	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	38
5. SONUÇLAR	54
6. KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	



AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bir Serotonin/Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü Olarak 1-(1-(4-Metoksifenil)Vinil)Stanninan Öncü Bileşiğın Sentezi Ve Karakterizasyonu” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

10 / 10 / 2019

Muazzez GÜÇLÜ



KISALTMALAR

Kısaltmalar

ACTH	: Adrenocorticotropic hormone
Et ₂ O	: Dietileter
HNMe ₂	: Dimetilamin
LAH	: Lityumalüminyumhidrür
LHRH	: Luteinising-hormone releasing hormone
LiNMe ₂	: Lityumdimetilamin
MeOH	: Metanol
NEt ₃	: Trietilamin
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
RZR	: Retinoid Z receptor
SNRI	: Serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü
THF	: Tetrahidrofur
TMEDA	: Tetrametiletilendiamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan ve 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan kimyasal yapıları.....	2
Şekil 2.1. Grimm'in psödoatom gösterimi (Gaikwad vd. 2012).....	4
Şekil 2.2. Baskın antiaritmik özelliklere sahip önemli anestezi bileşik olan mepivakain'den(a) lidokain'nin(b) elde edilmesi	7
Şekil 2.3. Öncü bileşikteki karboksilat grubu ile tetrazol grubunun yerdeğiştirmesi.....	7
Şekil 2.4. Öncü bileşikteki fonksiyonel grubun çevrilmesi	7
Şekil 2.5. 2',4',6'-trimetoksi-kalkon yapısındaki antikanser aktivitesine sahip bir dizi biyoizosterik molekül	9
Şekil 2.6. Muskarin antagonisti olarak etki eden silisyum bazlı kimyasal bileşikler	10
Şekil 2.7. a) Böbreklerde oluşturulan Proteaz Renin Antagonisti; b) Sentezlenen yeni bileşik	11
Şekil 2.8. 1,2,3,4-tetrahidropiro[naftalen-1,4'-piperidin] tipinde seçici ligandlar ve bu ligandların silisyum bazlı türevleri.....	12
Şekil 2.9. Venlafaksin enantiyomerlerinin kimyasal yapısı	13
Şekil 2.10. Kalay oksitin indirgenme reaksiyonu	14
Şekil 2.11. Kalayın uygulama alanları	14
Şekil 2.12. a) Deltahedral anyonik küme b) 9 atomlu küme	16
Şekil 2.13. Sn(II) Bileşikleri	16
Şekil 2.14. Sn(IV) Bileşikleri.....	17
Şekil 2.15. IVA grubu organometalik elementlerde elektronlar ve valans orbitallerinin kullanımı	17
Şekil 2.16. Grignard reaksiyonları ile elde edilen tetrasübstitüe kalay türevleri	19
Şekil 2.17. SnR ₄ bileşiklerinin genel reaksiyonları	20
Şekil 2.18. Heterosiklik kalay bileşiklerinin sentezlenmesi	20
Şekil 2.19. Tristannasikloheksan sentezlenmesi.....	21
Şekil 2.20. Organakalay halojenürlerin hazırlanması	21
Şekil 2.21. Organakalay halojenür sentezi	21
Şekil 2.22. Organakalay amino türevleri sentezi	21
Şekil 2.23. Sn-N bağları içeren heterosikliklerin hazırlanması	22
Şekil 2.24. Sn-N bileşiklerinin reaksiyonları 1	22
Şekil 2.25. Sn-N bileşiklerinin reaksiyonları 2	23
Şekil 3.1. Deneylerin gerçekleştirildiği Schlenk düzeneği	25
Şekil 3.2. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezi ilk kısım	26

Şekil 3.3. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezi ikinci kısım	26
Şekil 3.4. İki fazlı Grignard reaktifi	27
Şekil 3.5. a) 1,5-dibromomagnezyum çözeltisi içerisine SnCl ₄ 'ün aktarılması b) Reaksiyon sonucunda oluşan renk değişimi	28
Şekil 3.6. a) Çökme sonucunda üründe oluşan iki fazlı yapı b) Ürünün yağ banyosunda ısıtılması	29
Şekil 3.7. Yağ banyosundan sonra ürünün filtrelenmesi	29
Şekil 3.8. 1 numaralı ürünün düşük basınç altında destilasyonu	30
Şekil 3.9. İçerisinde n-butillityum ve dimetilamin olan çözeltiliye 1 numaralı ürün ilave edildikten sonraki durum	31
Şekil 3.10. a) İçerisinde pentan+ toluen olan çökelti b) Elde edilen 2 numaralı bileşik	31
Şekil 3.11. Triizopropil-benzensülfonilhidrazonun n-butillityum ilavesinden sonraki renk değişimi	34
Şekil 3.12. a) 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropil-benzensülfonilhidrazon + TMEDA + n-butillityum çözeltisi b) İçerisine 3 numaralı çözeltili eklendikten sonraki durum	35
Şekil 3.13. a) 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropil-benzensülfonilhidrazon + TMEDA + n-butillityum+ 3 numaralı bileşik içerisine iometan ilavesi b) 2 gün bekletilen çözeltilinin son durumu	35
Şekil 3.14. a) Çözeltilinin santrifüjden sonra filtreden geçirilmesi b) Elde edilen 4 numaralı bileşik ürünü	35
Şekil 3.15. a) Buz banyosundaki LAH ve dietileter çözeltisi b) İçerisine 4 ürünü eklendikten sonraki durum	37
Şekil 3.16. a) Ayırma hunisinde organik fazla sulu fazın ayrılması b) MgSO ₄ ile kurutma c) Yağimsı bir sıvı olarak elde edilen 5 numaralı bileşik	37
Şekil 4.1. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) sentezlenmesi	38
Şekil 4.2. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 4.3. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 4.4. Kalayın THF ile yaptığı düşünülen bağ yapıları	40
Şekil 4.5. Kalayın toluen ile çifte bağlar üzerinden yaptığı düşünülen bağ yapıları	40
Şekil 4.6. a) Me ₂ SnCl ₂ çözelti içindeki yapısı b) MeSnI ₃ çözelti içindeki yapısı	41
Şekil 4.7. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) IR spektrumu	41
Şekil 4.8. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) sentezi	42
Şekil 4.9. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) ¹ H- NMR spektrumu	42
Şekil 4.10. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 4.11. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) IR spektrumu	44

Şekil 4.12. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan (3) sentezi	44
Şekil 4.13. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın (3) ¹ H- NMR spektrumu	45
Şekil 4.14. 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın sentezlenmesi.....	46
Şekil 4.15. 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) sentezlenmesi	46
Şekil 4.16. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 4.17. Vinil bileşiğinin protonlarının ikili piklerinin gösterimi	47
Şekil 4.18. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 4.19. 1-Metoksi-1-[1-(4-Metoksifenil)Vinil]-1-Stannasikloheksan' ın (4) IR spektrumu	49
Şekil 4.20. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) sentezi	50
Şekil 4.21. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 4.22. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan (5) bileşiğinde ¹ H-NMR spektrumundaki çifte bağın üçlü pik vermesi.....	51
Şekil 4.23. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan (5) bileşiğinde (solda) kalaya bağlı hidrojen atomunun vinil grubunun çifte bağı ile yaptığı düşünülen bağ (sağda).....	52
Şekil 4.24. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) ¹³ C-NMR spektrumu	52
Şekil 4.25. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) IR spektrumu	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

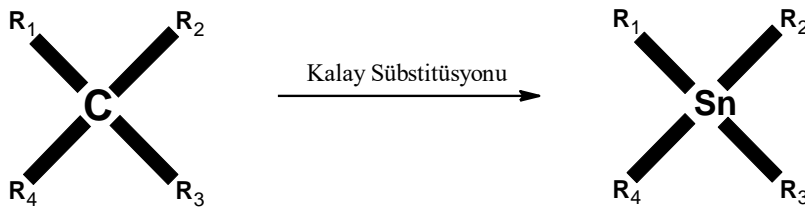
Çizelge 2.1. İzosterlerin grupları	3
Çizelge 2.2. Grimm'in "Hidrür Yer Değiştirme Yasası"	4
Çizelge 2.3. Klasik biyoizoster grupları	5
Çizelge 2.4. Halka eşdeğerleri	6
Çizelge 2.5. Klasik olmayan biyoizosterler	6
Çizelge 2.6. Kalayın izotoplarının özellikleri	15
Çizelge 3.1. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezinde kullanılan malzeme listesi	24
Çizelge 4.1. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumu kayma değerleri	39
Çizelge 4.2. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumu kayma değerleri	43
Çizelge 4.3. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın (3) ¹ H-NMR spektrumu kayma değerleri	45
Çizelge 4.4. 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) ¹ H-NMR spektrumu kayma değerleri	48
Çizelge 4.5. 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) ¹³ C-NMR spektrumu kayma değerleri	49
Çizelge 4.6. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) ¹ H-NMR spektrumu kayma değerleri	51
Çizelge 4.7. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) ¹³ C-NMR spektrumu kayma değerleri	53

1. GİRİŞ

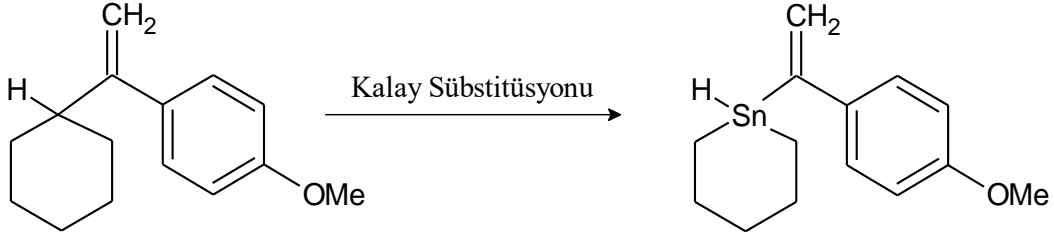
Yıllarca yapılan araştırmalar, belirli bir hastalığın tedavisi veya fizyolojik bir bozukluğun azaltılması ya da yok edilmesi için klinik olarak yararlı bir ilacın geliştirilmesine neden olabilir. İstenen bir farmakolojik aktiviteye sahip olan etken maddeler, istenmeyen yan etkilere, biyoyararlanımını sınırlayan özelliklere veya metabolizmasını ve vücuttan atılımını olumsuz yönde etkileyen yapısal özelliklere sahip olabilir. Biyoizosterizm, kimyagerler tarafından bu bileşiklerin daha güvenli ve klinik olarak etkili ajanlara dönüşümü için kullanılan bir yaklaşımı temsil eder. Bu yaklaşımla biyolojik etkisi kanıtlanmış olan bir bileşiğin etkisini arttırmak, toksik ya da yan etkilerini azaltmak mümkün olmaktadır. Biyolojik olarak etkin olan bileşiklere yapısal benzerlik gösteren çok sayıda bileşik sentezlemek yerine, etkisi deneylerle tespit edilmiş kimyasal bileşiklerin yapılarında, önemli konumlarda bulunan bir veya birkaç karbon atomunun farklı bir atomla değiştirilmesi ile yeni özelliklerin kazandırılması yöntemi daha etkili ve gelecek vaadeden yeni bir ilaç tasarım yöntemidir. Bu konuda özellikle karbon içerikli bileşikler ile biyoizosterleri olan Si/Ge analoglarıyla yapılan birçok araştırma dikkat çekmektedir (Tacke vd. 2000, 2002, 2004, 2012).

Kalay bileşiklerinin kimyası, çeşitli temel araştırma ve endüstriyel uygulamalarda önemlidir (Davies 2004). Kalay, daha kararlı olan iki oksidasyon durumu gösterir; Sn(II) ve Sn(IV). Sn(IV)'ün organometalik türevleri çok çeşitli endüstriyel, tarımsal ve biyolojik kullanımlar için toplu miktarlarda üretilmektedir. İnsanlarda kanser tedavisinde kullanımları da ayrıca belgelenmiştir. Bu çalışmalar açıkça organokalay bileşiklerinin antitümör ajanlar olarak kullanımı için büyük potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Gielen 2002; Devi ve Yadav 2018). Sn(IV)'ün yapısal özelliklerinin çoğu bileşiklerinin koordinasyon sayısını genişletme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Bu özellik daha fazla elektronegatif atomlara veya zayıf donör ligandlarına bağlı olduğu durumlarda genellikle beklenenden (Sn(IV)'den) daha yüksektir.

Karbon ve kalay atomları periyodik sistemin aynı grubunda bulunan komşu iki elementtir. Her ikisinin de dört adet valans elektronu bulunmaktadır (C: $2s^22p^2$; Sn: $5s^25p^2$) ve her ikisi de kimyasal bileşiklerinde genellikle dört bağ yaparlar. Böylece seçilmiş uygun organik bir bileşikte, önemli bir konumda bulunan bir karbon atomunu bir kalay atomuyla değiştirip kalay bazlı analog bileşiği sentezlemek için gerekli temel şart sağlanmış olmaktadır.



Bu proje çerçevesinde tıpta antidepresan olarak kullanılan ve bir serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü olan 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoksi fenil)etil]sikloheksan-1-ol'un kalay analogunun öncü bileşiği IUPAC adı 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stanninan olan 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan bileşiğinin sentezlenmesi amaçlanmaktadır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)sikloheksan ve 1-(1-(4 metoksifenil)vinil)stanna sikloheksanın kimyasal yapıları

Kalay atomunun yarıçapı ($r = 141$ pm) karbon atomunun yarıçapından ($r = 77$ pm) daha büyük, buna karşın elektronegativitesi (1.80) karbonunkinden (2.5) daha zayıftır, bu özellik molekül içindeki elektron eksikliği olan bir merkeze ve karşılık gelen karbon bağlarına göre ters bağ polarizasyonuna katkıda bulunur. Tıbbi kimyada, bu özellik hidrojen bağlama yeteneklerini artırır, kalay bileşiklerinin asitliğini artırır ve ayrıca metabolik yolları da etkileyebilir. Bunun sonucunda bir taraftan farklı bağ uzunluklarına ve geometrilere sahip, diğer taraftan farklı bağ polarizasyonları olan, dolayısıyla yeni kimyasal, fizikokimyasal ve biyolojik özellikleriyle bileşikte boyut ve stereokimyasal değişikliklere yol açacağı düşünülmektedir. Ayrıca kalay atomunun koordinasyon sayısını arttırabilme kabiliyetinin özellikle reseptör bağlama yeteneğinin çeşitlenmesine ve gelişmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Karbon, silisyum ve germanyum ile benzer bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan ve yayınlanmış olan yaklaşımlardan faydalanıp, kalay bazlı etkin bileşiklerin hazırlanması için kalay kimyasına uyarlanabilecek yeni sentez yöntemleri geliştirilerek, verimli araştırma yapabilmek ve elde edilecek sonuçların teknolojik uygulamalara transfer olanağı sağlanacağı düşünülmektedir. Kalaytetraکلورür bileşiklerinden başlayarak, fonksiyonel organomagnezyum ve organolityum bileşiklerini hazırlayıp kullanmak suretiyle, özel dönüşüm tepkimeleri yardımıyla ve bilinen alkilleme, dealkilleme, aminleme gibi reaksiyonlardan oluşan bir tepkimeler serisi üzerinden, hedeflenen kalay biyoizosterleri sentezlenip, karakterize edilecektir.

2. KAYNAK TARAMASI

2.1. Biyoizosterizm Nedir?

Aktivitesi bilinen, elde varolan bileşiklerden yola çıkarak, daha etkili, daha az toksik, daha az yan etkili, daha ucuz veya antagonist etkili bileşikler sentez edilmek istenebilir. Böyle bir moleküler çeşitleme çalışmasında aktif moleküldeki belli grup ve atomlar değiştirilerek yeni türevler elde edilir. Ancak bu çeşitleme rastgele değişikliklerle yapılmaz. Belirli kurallara uymak zorunludur.

Biyoizosterler, kimyasal bir bileşiğe tamamen benzer biyolojik özellikler ortaya koyan, benzer fiziksel veya kimyasal özelliklere sahip atom, molekül veya gruplardır. Biyolojik olarak aktif bir molekülde, bir atomun veya bir atom grubunun aynı fizikokimyasal özellikleri sunan başka biriyle değiştirilmesi izosterizm kavramına dayanır. İzosterizm kavramı, 1919 yılında Langmuir tarafından tanıtılmıştır. Biyolojik olarak aktif bir molekülün bir bölümünü benzer aktiviteden başka bir tane elde etmek üzere modifiye etmek için izosterizmin yaygın olarak uygulanması, biyoizosterizm kavramına yol açmıştır.

İlaç tasarımında, bir biyoizosterin bir diğeri ile değiştirilmesindeki amaç:

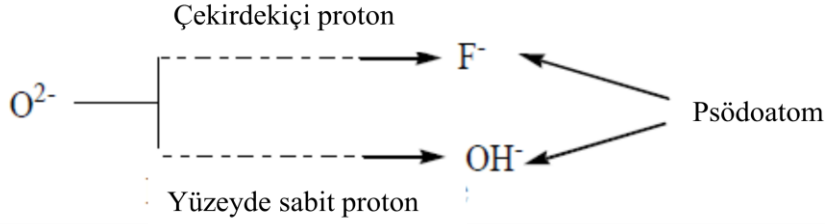
1. Bir bileşiğin kimyasal yapısında önemli değişiklikler yapmadan istenen biyolojik veya fiziksel özelliklerini geliştirmek.
2. Toksisiteyi azaltmak,
3. Ana bileşiğin aktivitesini değiştirmek,
4. Ana bileşiğin metabolizmasını değiştirmektir.

1919'da Langmuir (Burger 1991) aynı sayıda değerlik elektronu içeren (izoelektronik) atomlara veya gruplara sahip belirli birçok farklı maddenin fiziksel ve kimyasal davranışlarıyla reaktivitelerini incelemiş, aynı sayıda atom veya elektrona sahip molekülleri tanımlamak için izosterizm kavramını ortaya atmıştır (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. İzosterlerin grupları (Patani ve LaVoie 1996)

GRUPLAR	İZOSTERLER
1	H, He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl ⁻ , Ar, K ⁺ , Ca ²⁺
4	Cu ²⁺ , Zn
...	...
8	N ₂ , CO, CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₃ ⁻ , CNO ⁻
...	...
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

Daha sonra, 1925'te Grimm, bir yapının bir serbest elektron çiftinin bir hidrür ile yerdeğiştirmesi sonucu benzer sterik ve fizikokimyasal özellikli yapılar elde edileceğini, "Hidrür yer değiştirme yasasını"nda formüle etmiştir. Psödoatom adı verilen bu tür agregalar arasında izoelektronik bir ilişki vardır. Örneğin, bir proton nükleer anlamda O^{2-} iyonuna eklendiğinde, bir florür eşdeğeri elde edilir (Şekil 2.1). O^{2-} yapısının bir serbest elektron çifti yerine bir hidrür bulunduğu ise F^- yapısının izosteri olan OH^- yapısı elde edilir



Şekil 2.1. Grimm'in psödoatom gösterimi (Gaikwad vd. 2012)

Benzer şekilde periyodik cetveldeki 4A, 5A, 6A, 7A gruplarına ait bir atoma bir hidrojen atomu eklenerek periyottaki bir sonraki atom ile izoelektronik (psödoatom haline gelen), iki hidrojen atomunun eklenmesi ile sonraki ikinci atom ile izoster olan, vs, bir yapının meydana geleceğini ve özelliklerinin benzer olacağını gösteren tablo aşağıdaki gibidir (Patani vd. 1996).

Çizelge 2.2. Grimm'in "Hidrür Yer Değiştirme Yasası"

Grup	Grup	Grup	Grup	Grup	Grup
4A	5A	6A	7A	8A	
6	7	8	9	10	11
C	N	O	F	Ne	Na^+
H	CH	NH	OH	FH	
	H	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH_2^+
		H	CH ₃	NH ₃	OH_3^+
			H	CH ₄	NH_4^+

1932'de Erlenmeyer izosterizm teriminin genişlemesini önermiş, izosterleri değerlik seviyesinde aynı sayıda elektron sunan elementler, moleküller veya iyonlar olarak tanımlamıştır. Onun katkısı, periyodik tablodaki aynı sütunun öğelerinin kendi

aralarında ortaklar olduğu (örneğin, C x Si x Ge) ve daha sonra halka biyoizosterizmi terimi ile genişletilen, elektronik olarak eşdeğer bir halkalar kavramının oluşturulması önermesini içerir.

Biyozosterizm terimi, 50'li yılların başında Friedman ve Thornber'in öncü çalışmalarına dayanmaktadır. Friedman 1951'de biyoaktif moleküllerin tasarlanmasında izosterizm kavramının faydasının bilincinde olan biyoizosterleri, izosterlerin tanımlarına uyan ve agonist veya antagonist eylemler aracılığıyla biyoreseptörlerin biyolojik aktivitelerini kullanan bileşikler olarak tanımladılar.

Bununla birlikte, Friedman, benzer ya da antagonistik biyolojik özellikler sunan yapısal olarak ilişkili maddeler arasında gözlenen olguyu tanımlamak için biyoizosterizm terimini kullandı (Friedman, 1951). Daha sonra, 1972 yılında Thornber, benzer biyolojik etkilere ve fizikokimyasal özelliklere sahip alt birimleri, grupları veya molekülleri tanımlayan, biyoizosterler teriminin kullanılmasını önerdi.

2.2. Biyoizosterizmin Sınıflandırılması: Klasik ve Klasik Olmayan Biyoizosterler

1970'de, Alfred Burger, biyoizosterleri iki geniş kategoride sınıflandırdı ve bölüştürdü: Klasik ve Klasik Olmayan Biyoizosterler.


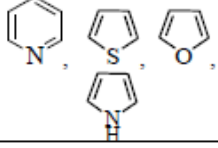

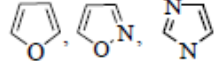

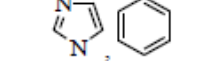

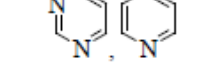
a) Klasik Biyoizosterler: Sterik ve elektronik olarak uygun grup, molekül ya da atomlardır (Çizelge 2.3).

1. Tek değerli (monovalent) atomlar veya gruplar
2. İki değerli (divalent) atomları veya grupları
3. Üç değerli (trivalent) atomlar veya gruplar
4. Dört değerli (tetravalent) atomlar
5. Halka eşdeğerleri (Çizelge 2.4)

Çizelge 2.3. Klasik biyoizoster grupları (Lima ve Barreiro 2005)

Tek değerli	İki değerli	Üç değerli	Dört değerli
-OH, -NH ₂ , -CH ₃ , -OR	-CH ₂ -	=CH-	=C=
-F, -Cl, -Br, -I, -SH, -PH ₂ ,	-O-	=N-	=Si=
-Si ₃ , -SR	-S-	=P-	=N ⁺ =
	-Se-	=As-	=P ⁺ =
	-Te-	=Sb-	=As ⁺ =
			=Sb ⁺ =

Çizelge 2.4. Halka eşdeğerleri (Gaikwad vd. 2012)

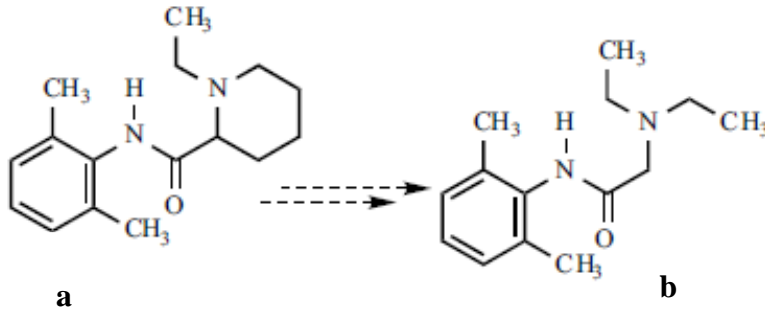
	
	
	
	

b) Klasik Olmayan Biyoizosterler: Klasik izosterlerin sterik ve elektronik tanımlarına uymazlar (Çizelge 2.5). Üç bölüme ayrılırlar.

Çizelge 2.5. Klasik olmayan biyoizosterler (Lima ve Barreiro 2005)

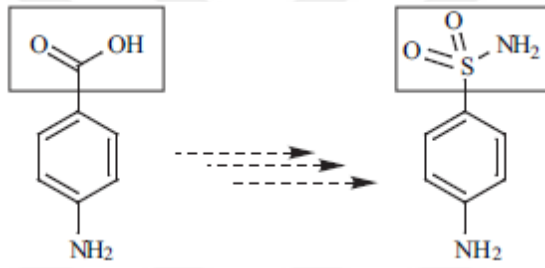
-CO-	-COOH	-SO ₂ NH ₂	-H	-CONH-	-COOR	-CONH ₂
-CO ₂ -	-SO ₃ H	-PO(OH)NH ₂	-F	-NHCO-	-ROCO-	-CSNH ₂
-SO ₂ -	-tetrazole					
-SO ₂ NR-	-SO ₂ NHR -SO ₂ NH ₂		-OH -CH ₂ OH		-catechol	
-CON-	-3-hydroxyisoxazole				benzimidazole	
-CH(CN)-	-2-hydroxychromones		-NHCONH ₂			C ₄ H ₄ S
R-S-R			-NH-CS-NH ₂			-C ₅ H ₄ N
(R-O-R')	=N-					-C ₆ H ₅
R-N(CN)-	C(CN)=R'	-NH-C(=CHNO ₂)-NH ₂ -NH-C(=CHCN)-NH ₂				C ₄ H ₄ NH
-halides	-CF ₃ -CN -N(CN) ₂ -C(CN) ₃					

1. Halkalı ve Halkalı Olmayan: Öncü bileşikte, benzer biyolojik aktiviteye sahip halkalı grupların halkalı olmayan gruplarla ya da halkalı olmayan grupların halkalı gruplarla değiştirilmesine dayanır. Şekil 2.2'de bir anestezi ajanı olan mepivakaindeki halkalı bir grubun halkalı olmayan bir grupla değiştirilerek biyoizosteri olan lidokainin elde edilmesi (1957) gösterilmiştir (Lima ve Barreiro 2005; Gaikwad vd. 2012).



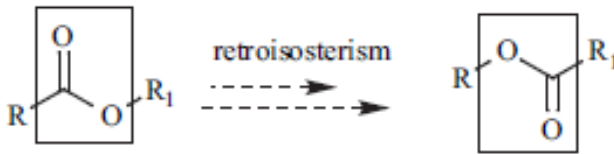
Şekil 2.2. Baskın antiaritmik özelliklere sahip önemli anesteziik bileşik olan mepivakaininden (a) lidokainin (b) elde edilmesi

2. İşlevsel gruplar: Öncü bileşikte, benzer biyolojik aktivite gösteren fonksiyonel grupların Şekil 2.3’de gösterildiği gibi değiştirilmesine dayanır (Lima ve Barreiro 2005).



Şekil 2.3. Öncü bileşikteki karboksilat grubu ile tetrazol grubunun yerdeğiştirmesi

3. Retroizosterizm: Retroizosterizm, öncü bileşğin bulunduğu yapıda mevcut olan belirlenmiş bir fonksiyonel grubun Şekil 2.4’de gösterildiği gibi tersine çevrilmesine dayanır (Lima ve Barreiro 2005).



Şekil 2.4. Öncü bileşikteki fonksiyonel grubun çevrilmesi

Tıbbi kimyada, biyoizosterler, kimyasal fonksiyonel gruplar, benzer fiziksel veya kimyasal özelliklere sahip olan ve başka bir kimyasal bileşene büyük ölçüde benzer biyolojik özelliklere sahip olan gruplardır. Kimyada, özellikle doğal ürünlerin sentezlenmesinin hız kazanmasıyla, yeni ve seçici sentez yöntemlerinin gelişmesi

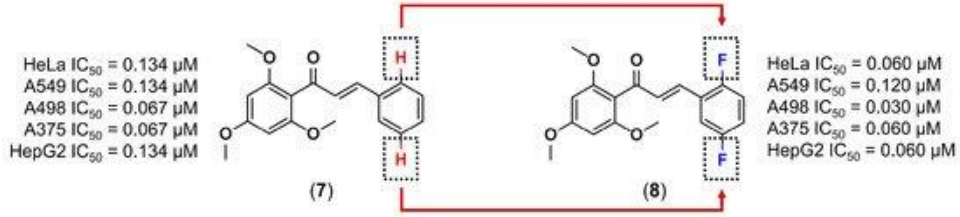
tetiklenmiş, zamanla, tasarlanan bu metotların birçoğu yeni endüstriyel alanlarda sayısız kullanımlar olarak yerlerini almışlardır (Noyanalpan 1978).

2.3. Biyoizosterizmin İlaç Kimyasındaki Yeri

Kimyasal biyoloji, Biyokimya ve Tıbbî Kimyada bilinen tüm sentez yöntemleri kullanılarak yeni ve etkin bileşikler bulabilmek için binlerce, hatta onbinlerce kimyasal maddeden oluşan bileşik kütüphaneleri hazırlanmaktadır. Bunların içinden sadece bir veya iki tanesinin bütün önklilik ve klinik deneylerini başarıyla geçip ilaç piyasasında yerini alabileceği düşünülürse, yeni ilaç tasarımı ve geliştirilmesine harcanan muazzam insan gücünün ve maddî kaynağın boyutları daha kolay göz önüne getirilebilir.

İlaç tasarımında amaçlanan etkin maddeye ulaşabilmek için bu kadar kimyasal bileşiğin hazırlanmasının arkasındaki maksat, kimyasal yapı ile aktivitesi veya biyolojik etkinliği arasındaki gerçek nicel bağlantıyı (Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)) saptayabilmektir. Birbirine benzer moleküllerin benzer biyolojik etkinlikler göstereceği prensibinden yola çıkarak yapılan bu seri sentezlerde karşılaşılan en büyük sorunlardan bir tanesi, elde edilen kimyasal bileşiklerin yapılarındaki küçük farklılıkların tam olarak hangi özelliği (reaksiyona girme eğilimi, biyodönüşüm kabiliyeti, çözünürlüğü vs) kuvvetlendirdiği veya zayıflattığının güçlükle saptanmasıdır (Patani vd. 1996). Bu nedenle yapılan ilaç tasarım ve geliştirme çalışmaları, elde edilen kimyasal maddelerle aktiviteleri arasında küçük benzerlikler yerine, çok daha kuvvetli bağlantılar ve eğilimler bulmak veya oluşturmak etrafında yoğunlaşmaktadır.

Örneğin, bir ilaç adayının yapısının metabolik oksidasyona uğrayan bölümünde bulunan bir hidrojen atomunun bir flor atomuyla değiştirilmesi sonucunda elde edilen yeni türev ilacın metabolik oksidasyonu yavaşlatılabilmektedir. Flor gibi elektron çekme yeteneği güçlü olan bileşikler biyolojik sistemlerde temel farklılıkların temelini oluştururlar. Flor, bileşiklerin bağlanma etkileşimlerini ve metabolik stabilitelelerini etkileyerek bu bileşiklerin fiziksel özelliklerini ve seçici reaktivitelerini değiştirebilir. Flor atomunun boyutları hidrojen atomun boyutlarına yakın olduğundan, girdiği yeni bileşiğin toplam yapısını fazla etkilemeyerek arzulanan yeni biyolojik etkiyi kazandırabilmektedir veya kuvvetlendirebilmektedir (Lipinski 1986; Patani vd. 1996). Böylece ilacın oksidasyonu önlenerek etki etme süresi uzatılabilmektedir. Bu özellik kullanılarak Burmaoğlu ve arkadaşları 2016 yılında 2',4',6'-trimetoksi-kalkon (Şekil 2.2) yapısından başlayan, antikanser aktivitesine sahip bir dizi biyoizosterik molekülü sentezlemişlerdir. Bu biyoizosterlerin bazıları için potansiyel antikanser etkileri bildirilmiştir. Özellikle ilgi çeken flor atomu bağlı olan türevdir ve 0.030 ila 0.120 μM arasında değişen potansiyeller (IC_{50}) sergilemiştir (rahim ağzı kanseri (HeLa), akciğer adenokarsinomu epitel (A549), renal kanser (A498), cilt malign melanomu (A375)).



Şekil 2.5. 2',4',6'-trimetoksi-kalkon yapısındaki antikanser aktivitesine sahip bir dizi biyoizosterik molekül (Burmaoğlu vd. 2015)

Biyozosterizm yöntemi kullanılarak elde edilen yeni türev ilaçlar, ince ayarlanmış kimyasal farklar sebebiyle önemli ayrıcalıklı biyolojik etkilere sahip olabilmektedirler (Nielsen vd. 2004; Burmaoğlu vd. 2016; Fujii vd. 2017) Gözlenen bu biyolojik etkinliklerle moleküle yerleştirilen yeni atomun özelliklerinin korelasyonu sonucunda bu biyoizosterik organik veya inorganik gruplarla biyolojik etkinliği artırıcı parametreler arasında sistematik bir bağlantı kurularak, ilaç tasarımı için külfet sayılabilecek çok sayıda kimyasal bileşiğin sentezlenmesinin gerekliliği ortadan kaldırılabilir. Bu şekilde kısa sürede daha az maddi kaynak ayırarak daha etkin kimyasal bileşik sentezlenmenin yolu açılmaktadır.

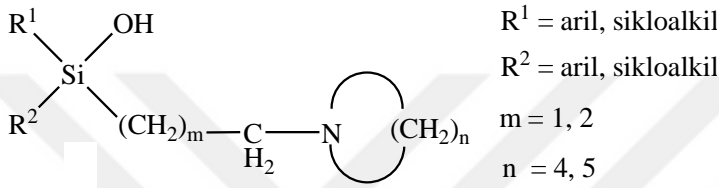
Biyozosterizm yoluyla elde edilen yeni veya türev ilaçların, geleneksel yollarla kazanılan veya sentezlenen ana ilaçlara oranla, önlinik ve klinik deneylerde çok daha başarılı oldukları tespit edilmiştir. Hazırlanan bileşik kütüphanelerini oluşturan bileşikler arasından çok iyi biyolojik etkinliğe sahip olanların büyük bir bölümünün klinik deneylerde elendiği düşünülürse bu yöntemin önemi daha iyi anlaşılabilir. Bu metod, sadece biyolojik etkinin değiştirilmesi ve geliştirilmesiyle kalmayıp, buna ek olarak, tasarlanmış yeni kimyasal maddenin insan vücudundaki tutunmasını, dağılımını, metabolizmasını, yan etkilerini ve insan vücudundan atılımını da kontrol etme olanağı vermektedir (Bains vd. 2003).

Kimyasal bir bileşikte önemli bir konumda bulunan bir veya birkaç karbon atomunun, özellikle periyodik tablodaki aynı grupta bulunan bir başka atomla, örneğin silisyum atomuyla, yer değiştirilmesi yoluna gidilerek biyoizosterizmle yeni bir araştırma alanı açılmıştır. Bu yöntemle elde edilen yeni sila-türevi ilaçlarla biyolojik aktivite ve klinik testleri geçme başarısı açısından karbon bazlı ana bileşiklere kıyasla çok belirgin iyileşmeler kaydedilmiştir (Fujii vd. 2017). Örneğin, C/Si değişimiyle elde edilen yeni sila-ilaçlarının en tanınmışlarından olan *rac*-hekzahidro-sila-difenidol (*rac*-HHSiD) ve *rac-p*-floro-hekzahidro-sila-difenidol (*rac-p-F*-HHSiD) (Tacke vd. 1991) mükemmel birer Muskarin M₃-seçici alt tip reseptör ligandı olma özelliği göstermektedirler ve piyasada ticarî olarak çoktan arza sunulmuşlardır.

Karbon/Silisyum ve karbon/germanyum biyoizosterisi kullanılarak birçok biyolojik olarak etkin olan karbon bazlı bileşiğin silisyum veya germanyum analogları hazırlanıp, bu C/Si veya C/Ge değişiminden büyük yararlar sağlanmıştır (Tacke vd. 2000, 2002, 2012; Merget vd. 2001; Fujii vd. 2017).

2.4. Biyoizosterizm Alanında Yapılan Çalışmalar

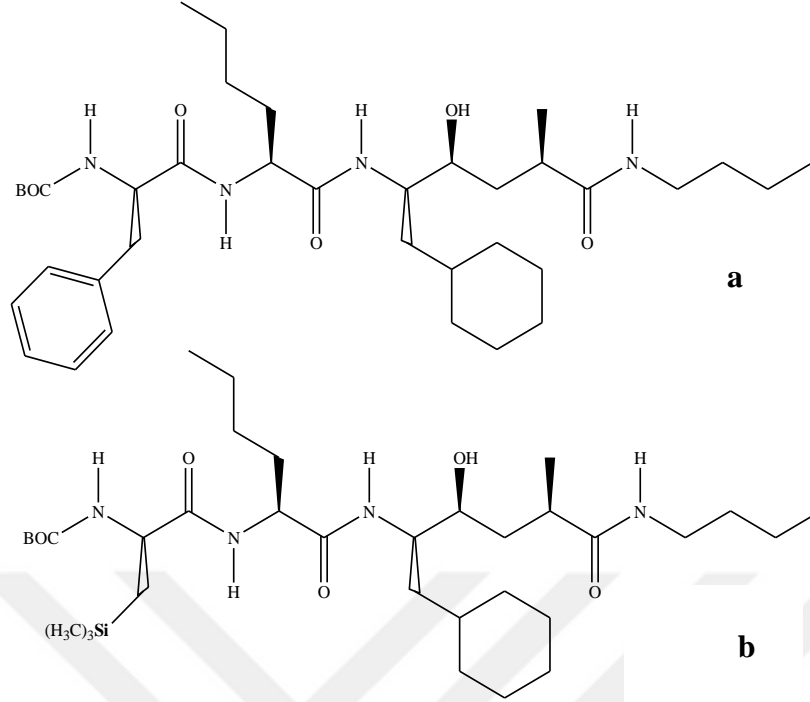
Deneysel fizyoloji, biyokimya, tıbbî kimya ve farmakolojide, özellikle alfa-reseptör kimyası ve biyolojisi alanında yeni silisyum ve germanyum bazlı etkin madde geliştirilmesi, her zaman önemini koruyan ve bunu giderek arttıran bir araştırma konusu olmuştur. Kovalent yarıçap ve elektronegativite farklılıklarına dayanılarak, karbon/silisyum/germanyum-biyoizosterisi temelinde, özellikle muskarin antagonisti olarak etki eden silisyum bazlı çok daha üstün reseptör afinitesine ve seçiciliğine sahip kimyasal bileşikler sentezlenmiş, yoğun araştırmalar sonucunda öncü kimyasal bir yapı keşfedilmiş (Şekil 2.6) ve böylece reseptör bağlanma doğasına, çalışma prensibine ait önemli bulgulara ulaşılmıştır (Tacke vd. 2000).



Şekil 2.6. Muskarin antagonisti olarak etki eden silisyum bazlı kimyasal bileşikler

Bu bileşiklerin öncülerinden olan Hekzahidro-sila-difenidol (HHSiD) ve *p*-Floro-hekzahidro-sila-difenidol (*p*-F-HHSiD) başarılı birer M_3 -seçici muskarin antagonisti olarak uzun zamandan beri ilaç piyasasında yerlerini almış olup, dünya çapında farmakolojide ve deneysel tıpta muskarin alt tip reseptörlerinin sınıflandırılmasında genişçe kullanılmaktadırlar. Daha sonra bu konuda devam eden araştırmalarda silisyum bazlı birçok yeni ilaç sentezlenmiştir. Allosterik muskarinik M_2 -Reseptör modülatörleri (Lambrechta vd. 1989) yüksek Sigma Reseptör afinitesine sahip olan bileşikler, karbon bazlı olanlarından daha üstün stereoik özelliklere sahip maddeler (Fritsche vd. 1989) ve Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) olarak başarılı görev yapabilen etkin maddeler bunlara sadece birkaç örnek olarak verilebilir (Sheldrick vd. 1985).

İlaç tasarımında aminoasitlerin sarsılmaz bir yeri ve önemi olduğundan, bu protein yapı taşlarını saf enantiyomerik olarak sentezleyebilmek için yeni metotların geliştirilmesi her zaman araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve zamanla bu alanda çok değerli gelişmeler sağlanmıştır. Yeni geliştirilen bu yöntemler silisyum-bazlı α -aminoasitlerin sentezlenmesine de uygulanmış ve karbon bazlı ilaçlardan çok daha iyi biyolojik aktivitelere sahip silisyum bazlı yeni ilaçlar geliştirilmiştir (Tacke vd. 2000; Fujii vd. 2017). Silisyum bazlı bu α -aminoasitlerin en önemli kullanım alanlarından birisi de silisyum bazlı peptitlerin hazırlanması olmuştur. Böylece örneğin, aşağıdaki, böbreklerde oluşturulan Proteaz Renin Antagonisti olan (Şekil 2.7.a) peptitteki *L*-fenilalaninin biyoizosteri olan β -(trimetilsilil)alanin sentezlenerek, yeni bir peptit oluşturulmuştur (Miles vd. 1985).

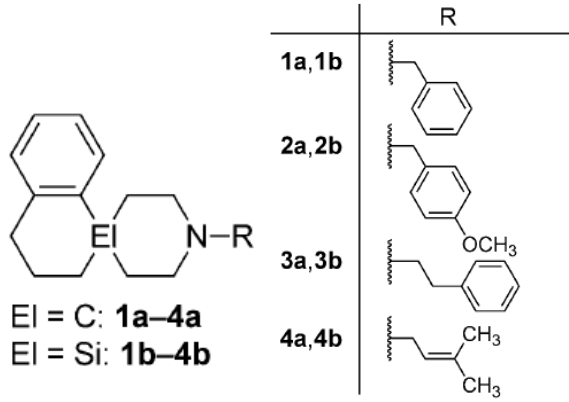


Şekil 2.7. a) Böbreklerde oluşturulan Proteaz Renin Antagonisti; **b)** Sentezlenen yeni bileşik

Bu fenil/trimetilsilil değişiminden meydana gelen Şekil 2.7.b’de gösterilen yeni bileşik, ana peptitten daha üstün fizyolojik özelliklere sahiptir. Örneğin, peptidin fenil grubunun hidrosillenme üzerinden meydana gelen metabolizması yeni bileşikteki silisyum türevinde oluşmamaktadır. Bunun yanında α -kimotripsin üzerinden oluşan enzimatik proteoliz yavaşlatılmış olmakta ve lipofilik özelliklerin güçlendirilmesiyle de bu bileşiğin organlara girişi kolaylaştırılmış olmaktadır (Miles vd. 1985).

Daha sonra literatürde, belli tümörlerin büyümesini hızlandıran seks hormonların serbest bırakılmasını engelleyen LHRH (Luteinising hormone-releasing hormone)-antagonist sınıfı bileşiklerin keşfedilmesi konusunda yapılan yayınlardan esinlenerek, bu ilaçların yapı taşı olan dekapeptit Setrorelislin yapısındaki belli karbon atomlarını silisyum veya germanyum atomlarıyla değiştirilip bunlara denk gelen Si/Ge-biyozosterleri oluşturularak daha etkili LHRH-antagonistleri geliştirilmeye çalışılmış, yapı-etki ilişkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu incelemelerden elde edilen umut verici başarılı sonuçlardan sonra silisyum substitusyonuna örnek teşkil edecek çok sayıda yeni silisyum türevi ilaçlar sentezlenmiştir. Örneğin, meme ve akciğer kanseri tedavilerinde ve bazı lenf bezleri kanserleri terapilerinde (cutane T-Cell-Lymphome) başarılı bir şekilde kullanılan seçici RZR Retinoit Antagonisti olan Sila-Bekzaroten (Targretin) bunlara güzel bir örnektir (Daiss vd. 2005). Diğer bir örnekte 2002 yılında rapor edilen Şekil 2.8’de gösterildiği gibi bir dizi yüksek afiniteli çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik işlemlerde yer almakta olan 1,2,3,4-tetrahidropiro[naftalin-1,4'-piperidin] tipinde seçici ligandlardır (Maier ve Wunsch 2002). Bu ligandlar, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi bazı nörodejeneratif bozuklukların yanı sıra, depresyon, şizofreni ve anksiyete gibi çeşitli majör depresif bozukluk (MDD) hastalıkları için yeni ilaçların geliştirilmesinde spiromerkezlerini silikon atomlarıyla değiştirmenin

farmakolojik etkileri incelenmiş, silasüstitüsyonun (C/Si değişimi) karbon analoguna göre çok daha iyi bir reseptör seçiciliğine sahip olduğu gösterilmiştir (Tacke vd. 2012).



Şekil 2.8. 1,2,3,4-tetrahidropiro[naftalen-1,4'-piperidin] tipinde seçici ligandlar ve bu ligandların silisyum bazlı türevleri

Silisyum atomunun kovalent yarıçapı karbondan daha büyüktür ve bu nedenle silikon-karbon bağı bir karbon-karbon bağından daha uzundur. Bu özellik, iki atomlu alt yapıların C/Si biyoizosterisinde kullanılmıştır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada alifatik cis-olefinin sila-süstitüsyonu ile ilgili olarak, nükleer PPAR- α agonistik aktivitesini içeren çoklu biyolojik aktiviteler uygulayan endojen bir lipid olan oleoiletanolamid'in silikon analogları tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Oleoiletanolamid'in silil analogları, PPAR- α 'ya karşı mütevazı agonistik aktivite sergilemiştir ve bileşiklerin bazıları, PPAR- α ve PPAR- δ çift agonistik aktivite göstermiştir (Kajita vd. 2015).

C/Si-biyoizosterisi kapsamındaki çalışmalar serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü olan venlafaksin silisyum türevlerinin sentezlenmesi etrafında da yoğunlaşmıştır (Daiss vd. 2006). Sila-venlafaksin ve modifikasyonları başarılı bir şekilde sentezlenerek, yapıları incelenmiş, farmakolojik özellikleri ayrıntılı bir şekilde araştırılmış ve emesisin (kusma) tedavisinde kullanıma sunulmuştur (Drauz 1997). Bu bağlamda histaminik H₁-antagonisti terfenadinin de silisyum türevlerinin başarılı bir şekilde sentezlenmesi ve daha üstün biyolojik etkinliklere sahip olduğunun tespit edilmesi de C/Si-biyoizosterisine çok güzel bir örnek olarak verilebilir (Tacke vd. 2004).

Sadece biyolojik etki maddeleri alanıyla sınırlı kalmayıp, bunlara ek olarak C/Si biyoizosterisi kullanılarak birçok yeni koku maddesi de sentezlenmiştir. Mesela Linalul, Mayantol, Lilyal ve Burjonal isimli karbon bazlı koku maddelerinin silisyum türevleri sentezlenerek koku kalitesinde yeni modifikasyonlar oluşturulmuştur (Tacke vd. 2002).

2.5. Venlafaksin

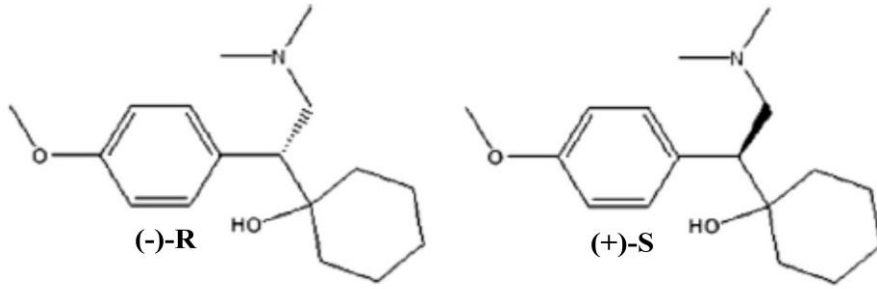
Venlafaksin, kimyasal adı 1-[2-(dimetil-amino)-1-(4-metoksifenil)-etil] sikloheksanol olan bir feniletilamin bisiklik bileşiktir (Şekil 2.9). Molekül R(-) ve S(+)

enantiyomerlerin rasemik bir karışımı olarak bulunur. (Wang vd. 1992; Howell vd. 1994).

Yapısal olarak SNRI (serotonin noradrenalin-geri alım inhibitörü) sınıfı ilaçların ilk kullanılabilir antidepresanıdır. Antidepresan tedavisi ile ilişkili istenmeyen yan etkilerin ve toksisitenin çoğundan sorumlu olan kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik dâhil olmak üzere diğer reseptör bölgelerinde kayda değer etkilere neden olmaz.

Bir dizi *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları venlafaksin potansiyel antidepresan özelliklere sahip olduğunu gösteren klinik öncesi kanıtlar sağlamıştır. Klasik antidepresanlarla birlikte, sıçanlarda histamine bağlı ACTH salımını bastırır ve reserpin kaynaklı hipotermiye karşı antagonize olur ve bu da sempatik sinir terminallerinde noradrenalin alımını engelleme yeteneğini gösterir (Moyer vd. 1984).

Ülkemizde 1996 yılında piyasaya sürülen Venlafaksin'in etkinliği ve emniyetini belirlemeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Dilbaz vd. 1999). Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri trisiklik gibi, hem serotonerjik hem de noradrenerjik geri alım bölgelerinde klinik olarak anlamlı etkilere sahip olan bir ilaç grubudur (Benkert vd. 1997).



Şekil 2.9. Venlafaksin enantiyomerlerinin kimyasal yapısı (Shahabadi vd. 2015)

2.6. Kalay Elementi Tarihçe, Oluşumu, Üretimi ve Uygulamaları

Kalay, eskiden beri metal olarak bilinir. Yaklaşık olarak M.Ö. 3500'de bakır ile güçlü ve sert bir alaşım oluşturarak M.Ö. 1200'e kadar süren Bronz Çağı'nı başlatmıştır. Dünya yüzeyindeki kalay miktarı yaklaşık 2 ppm ile çinko (94 ppm), bakır (63 ppm) veya kurşun (12 ppm) miktarından önemli ölçüde düşüktür. En önemli cevheri, kasiterit, SnO₂ olup, plaser (alüvyon) çökelleri olarak görülür.

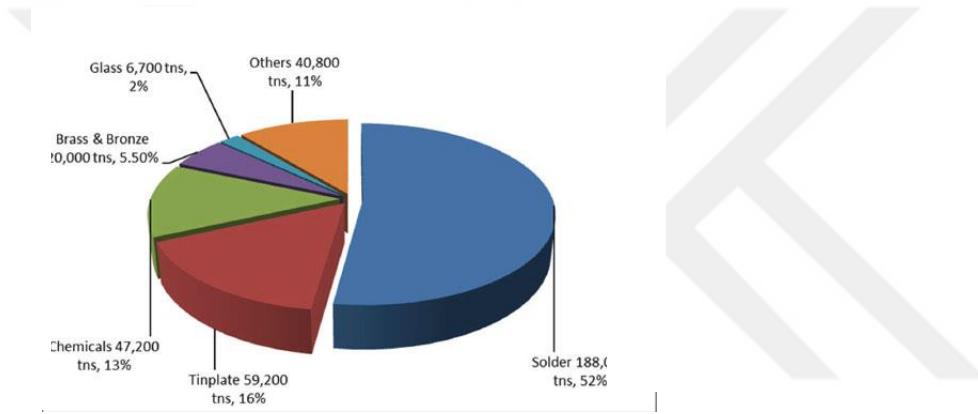
Dünya üretiminin yaklaşık % 75'i Çin ve Güneydoğu Asya'dan, % 18'i Güney Amerika'dan gelmektedir, ancak yıllık rakamlar siyasi, sosyal ve ekonomik faktörlere karşı duyarlıdır. Kasiterit, kumun 2,5 katı yoğunluğa sahiptir ve cevher yer çekimi ile yoğunlaşmıştır.

Arsenik ve sülfürü gidermek ve metal sülfidleri oksitlere dönüştürmek için kavrulur, daha sonra bir döner veya elektrikli fırında (Şekil 2.10) kömür veya yakıt yağı ile eritilerek indirgenir (Gielen vd. 2008).



Şekil 2.10. Kalay oksitin indirgenme reaksiyonu

Yiyecek ve içecek kutularından ve endüstriyel kalayın eritilmesi yoluyla artan miktarda kalay da elde edilmektedir. 2005 ve 2006'da, yıllık toplam rafine edilmiş kalay üretimi 350.000 ton civarındadır. 2008 yılında talep arzı aşmış ve yüksek kalitede kalayın fiyatı 2250 \$/ton ile rekor seviyesine ulaşmıştır. Kalay uygulamaları 2016 için Şekil 2.11'deki pasta grafiğinde gösterilmektedir. Kalay üretiminin yaklaşık yarısı lehimlerde kullanılmaktadır ve bu, toksisitesi nedeniyle, telekomünikasyon ve elektronik ekipmanın artan üretimi ve kurşunun ortadan kaldırılması ihtiyacı ile artmaktadır.



Şekil 2.11. Kalayın uygulama alanları ¹

Geçen yarım yüzyılda, organometalik kimyada inorganik kimyadan çok daha fazla araştırma faaliyeti bulunmuştur (Davies vd. 2008).

2.7. Kalay Elementinin Kimyasal Özellikleri

Kalay, periyodik cetvelin IVA grubunda yer alan atom numarası 50 ve elektronik konfigürasyonu $[\text{Kr}]4d^{10} 5s^2 5p^2$ olan bir elementtir. Ana değerlik durumu Sn(IV)'dür, ancak Sn(II)'nin inorganik bileşikleri çok yaygındır ve son yıllarda özel olarak tasarlanmış yapıya sahip olan kalaylı organik bileşikler hazırlanmıştır. Kalay Çizelge 2.6'da görülebileceği kararlı 10 izotopa sahiptir.

¹ intercontinentalgold.com/commodities/metal-information/tin/

Metalik kalayın 2 allotropu bulunmaktadır. Beyaz kalay (ya da β -Sn) gümüşümsü beyaz bir renge sahiptir, elektriksel olarak iletken olan bu metal bozuk kübik bir yapıdadır. Yaklaşık 10°C 'nin altındaki sıcaklıklarda, yüzeyde keskinleşmeler yaratan hacimce % 26'lık bir artışla yavaşça zararlı gri kalaya (ya da α -Sn) dönüşür. α -Sn, elmas yapısına sahip bir yarıiletkenidir. Beyaz kalay oda koşullarında havada inerttir ancak 200°C de SnO_2 'e oksitlenir. C, H ve N'un mikro analizleri için oksijenle yanma ile elde edilen numuneler genellikle kalay kapsülleri içine kapatılır. Kalayın yanma ısısı ($\Delta H = -142 \text{ kJ.mol}^{-1}$) sıcaklık yaklaşık 1000°C 'den 1800°C 'ye giderken yükselir ve oluşan SnO_2 bir oksidasyon katalizörü görevi görür (Gielen vd. 2008).

Çizelge 2.6. Kalayın izotoplarının özellikleri (Davies vd. 2008)

İzotop	Kütle	Bulunma yüzdesi (%)	Spin
112	111.90494	0.95	0
114	113.90296	0.65	0
115	114.90353	0.34	1/2
116	115.90211	14.24	0
117	116.90306	7.57	1/2
118	117.90179	24.01	0
119	118.90339	8.58	1/2
120	119.90213	32.97	0
122	121.90341	4.17	0
124	123.90524	5.98	0

Kalay su ve seyreltik asit ile reaksiyona girmez ancak konsantre hidroklorik asit ile SnCl_2 ve H_2 , konsantre sülfürik asit ile SnSO_4 ve SO_2 vermek üzere reaksiyona girer. Eter içinde HCl gazıyla H_2SnCl_2 verecek şekilde reaksiyona girerek HCl ve SnCl_2 'den HSnCl_3 ile birlikte organik sentezde bir miktar kullanım alanı bulur. Sulu alkali, MOH, ile tepkimeye girerek $\text{M}_2[\text{Sn}(\text{OH})_6]$ verir. Elektronlar kristal yapısına eklenirse, Sn-Sn bağlarının kırılmasına ve her birinin paylaşılmamış bir elektron çifti taşımaya ve sonunda üçgen yüzleri olan (deltahedral) izole edilmiş anyonik kümelerin oluşumuna yol açar (Braunstein vd. 1999) (Şekil 2.12.a).

Bu bileşikler diamanyetik ve zayıf iletkenlerdir ve bir alkali metal ile kalayın indirgenmesinden ya da elektrokimyasal olarak hazırlanabilirler, polar ve bazik çözücüler içinde çözünürler. En yaygın yapı 9-atomlu kümedir (Braunstein vd. 1999) (Şekil 2.12.b).

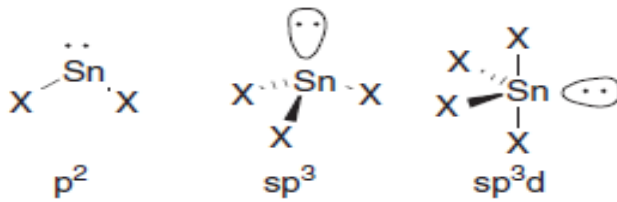


Şekil 2.12. a) Deltahedral anyonik küme b) 9 atomlu küme

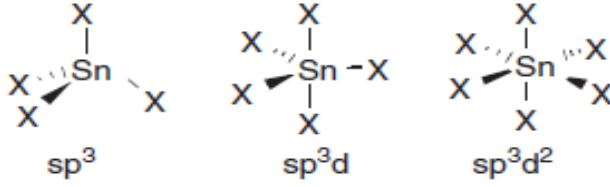
2.8. Kalay Elementinin Yapı ve Bağlanması

Hem Sn(II) hem de Sn(IV) yapıları kararlıdır. Sn(II) yapısı ağırlıklı olarak bağlanmak için 5p orbitalini kullanır. Paylaşılmayan singlet çiftini küçük bir p karakteriyle büyük ölçüde 5s durumunda bırakır ve SnX_2 (Şekil 2.13, stannilenler) bileşiklerinin XSnX açısı yaklaşık $90-100^\circ$ 'dir. Kalan elektron çifti kaybını daha zor hale getiren güçlü elektron çeken ligandlar (örneğin: SnF_2 , SnCl_2) olduğunda veya X ligandları çok büyük olduğunda ve kalaydaki ligasyona karşı sterik olarak korunduğu durumdaki bileşikler en kararlı olanlardır (örnek: $\text{Sn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]$). Aksi halde, kalay sp^3 'ün hibridleştiği Sn(IV) durumuna ve SnX_4 (stanne) molekülünün tetrahedral simetriye sahip olduğu durumuna oksitlenmesi kolayca meydana gelebilmektedir.

Bununla birlikte, stannilenler ve stannanlar, bir veya daha fazla ligandı kabul edebilen boş 5d orbitallerine sahiptir. Bu stannilenler piramidal sp^3 kompleksleri SnX_3 (Şekil 2.13), trigonal bipiramidal sp^3d kompleksleri SnX_4 (Şekil 2.13) oluşturur, stannanlar trigonal sp^3d kompleksleri SnX_5 (Şekil 2.14) veya sekiz yüzlü sp^3d kompleksleri SnX_6 (Şekil 2.14) bileşiklerini meydana getirirler. Bunların hepsi yeni ligandların X yüküne tekabül eden yükleri taşıyabilir. Bu temel yapılar genellikle bozulur ve bazen daha yüksek koordinasyon durumlarını oluşturur (Driess vd. 2004; Davies vd. 2008).



Şekil 2.13. Sn(II) Bileşikleri



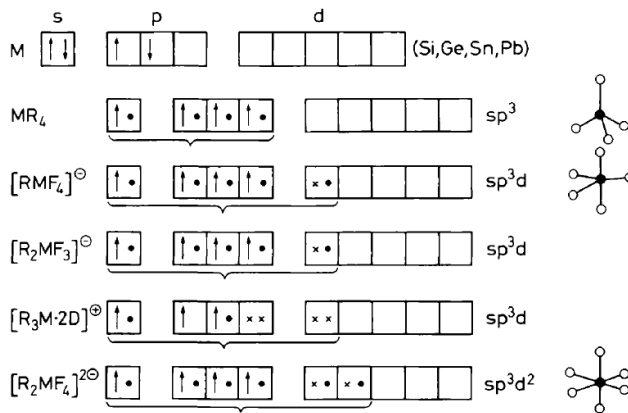
Şekil 2.14. Sn(IV) Bileşikleri

Bu X gruplarının kendileri de moleküller arası koordinasyona veya özellikle oligomerler veya polimerler vermek üzere yoğunlaşmış fazlardaki moleküller arası bağlantıya neden olabilirler. Bu yapıları belirlemek için çeşitli teknikler mevcuttur. (^{119m}Sn Mössbauer spektroskopisi, ^{117}Sn ya da ^{119}Sn NMR spektroskopisi) (Martins vd. 2000).

2.9. IVA Grubu Elementlerinin Organometalik Bileşikleri

IVA grubu elementleri organometalik bileşiklerin birçok çeşidini oluşturur. Element-karbon bağı belirgin bir kovalent karaktere sahiptir. Bu bağı sadece orta derecede reaktiftir ve bu elementlerin organometalik bileşikleri ısı, oksijen ve nem açısından stabildir.

Grup IVA elementleri valans kabuklarında, dört kovalent bağı oluşturmak üzere sp^3 hibridizasyonuna maruz kalan iki s-elektron ve iki p elektronuna sahiptirler. Bu melez özellikle stabildir ve merkezi atom çoğu durumda dört koordinelidir. Bununla birlikte, d-orbitallerin katılımı, merkezi atomun kovalentliğini genişletir ve $[\text{RSiF}_4]^-$ (sp^3d -hibritleşmesi) veya $[\text{R}_2\text{SiF}_4]^{2-}$ (sp^3d^2 -hibritleşmesi) silikondan başlayarak beş, altı ve yedi koordineli yapılar oluşturulabilir. Daha yüksek koordinasyon sayılarına ulaşma eğilimi, d-orbitalleri bağlayan flor gibi elektronegatif süstitüentler tarafından desteklenir. Şekil 2.15’de IVA grubu elementlerin organometalik bileşiklerinde elektron ve valans orbitallerinin kullanımları gösterilmiştir.



Şekil 2.15. IVA grubu organometalik elementlerde elektronlar ve valans orbitallerinin kullanımı (Haiduc vd. 2011)

IVA grubu organometalik kimyasının geçmişi, geçen yüzyılın ortalarında başlamıştır. Yüzyılın ilk yarısında yaşanan gelişmeler ardından 1950 sonrası alan literatüründe patlayıcı bir artış meydana gelmiştir (Haiduc vd. 2011).

2.9.1. Organosilisyum bileşikleri

Silisyum periyodik cetvelin IVA grubu elementlerindedir ve elektron konfüğürasyonu $[\text{Ne}]3s^23p^2$ olan yarı iletken bir elementtir.

Oligo- ve polimerik organosilisyum bileşikleri, silisyum bazlı yağlar (polydimetilsiloksan), kauçuklar (karbon, hidrojen ve oksijen ile birlikte kendisi de bir silisyum polimer içeren elastomerler) ve reçineler (kafes benzeri oligosiloksanlar tarafından oluşturulan bir malzeme) olarak çok sayıda endüstriyel ve ticari uygulamaya sahiptir. Organosilisyum bileşiklerinin dünya üretimi onbinlerce ton civarındadır ve artmaktadır.

Silisyum içeren moleküllerin ve bilinen ilaçların silisyum türevlerinin sentezi için sayısız yöntem geliştirilmiştir (Tacke vd. 2004; Barnes vd. 2007). Organosilisyum moleküllerinin tıbbi uygulamaları, geleneksel karbon bazlı fonksiyonel gruplara kıyasla silanoller, silanedioller ve silil florür grupları gibi silisyum içeren moleküllerin kimyasal özelliklerinde farklılıklar nedeniyle özellikle ilgi çekicidir. Bu farklılıklar, bir organosilisyum molekülü ile biyolojik bir makromolekül arasındaki eşsiz ve/veya spesifik etkileşimler için potansiyel sağlar. Silisyum biyoizosterlerinin bilinen ilaç yapı iskelelerine stratejik olarak dâhil edilmesi, bir ilacın terapötik potansiyelini arttırmak veya ilacı alternatif bir hastalığın tedavisi için ilacı yeniden hedeflemek amacıyla biyolojik aktiviteyi optimize etmek ve toksisiteyi azaltmak için bir yöntemdir. Periyodik tablonun IVA grubundaki konumundan dolayı bir karbon izosteri olarak tercih edilir (Franz and Wilson 2012).

Organosilisyum bileşikleri ilk olarak 1863 yılında C. Friedel ve J. Crafts tarafından hazırlanmıştır. Organosilisyum çalışmaları başlangıçta silikon ve karbon arasındaki analogi temel alınarak, İngiltere'den F.S. Kipping'in katkılarıyla, yüzyılın ilk üç ayında baskın olmuş ancak 1935'te, 30 yıl süren bir araştırmadan sonra, organosilisyum bileşiklerinin reaksiyonlarının karbonunkilerden daha sınırlı olduğu ve bu pratik uygulamanın olası olmadığı konusunda karamsar bir sonuca varılmıştır. Buna rağmen Sovyetler Birliği'nde K.A. Andrianov ve Amerika Birleşik Devletleri'nden E.G. Rochow ve J.F. Hyde'in paralel zamanlı çalışmaları organosilisyum polimerlerinin bulunmasına neden olmuş, sonuç olarak silisyum endüstrisinin yolunu açmıştır. (Haiduc vd. 2011).

Organosilisyum kimyası organometalik kimyasındaki en kapsamlı bölümdür ve organosilisyum bileşikleri ile ilgili literatürde 20.000'den fazla araştırma raporu, makale ve patent vardır.

2.9.2. Organogermanyum bileşikleri

Silisyum ve germanyum arasında çok benzerlikler vardır ve benzer organometalik bileşikler oluştururlar, ancak reaktivitede önemli farklılıklar vardır.

İlk organik türev olan tetraetilgermanyum, 1887'de Winkler tarafından, elementi keşfettikten bir yıl sonra sentezlenmiştir. Organogermanyum alanı elementin nadirliği nedeniyle 1950 yılına kadar (o zamanlar yaklaşık 200 bileşik biliniyordu) az ilgi görmüştür (Haiduc vd. 2011). Daha sonraları ise C/Ge biyoizosterisi alanında umut verici çalışmalar yapılmıştır (Tacke vd. 2000, 2002; Merget vd. 2001)

2.9.3. Organokalay bileşikleri

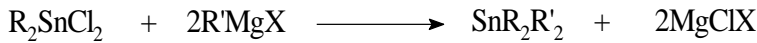
Kalay'ın metalik karakteri, IVA grubundaki hafif elementlerden daha belirgindir ve bu organometalik kimyasına yansımaktadır. Karbon bağları daha zayıftır ve Sn - C bağ ayrılması daha önemli hale gelir. Kalay atomu, birleşme veya şelasyon ile dörtten daha yüksek koordinasyon sayıları elde eder. Tetraorganokalay bileşikleri dört koordineli monomerlerdir, fakat R_3SnX ve R_2SnX_2 fonksiyonel türevleri katı halde dimerize veya polimerize olur ve Lewis bazlarını koordine eder.

Organokalay bileşiklerinin (SnH_4 gibi) süstitüsyon ürünleri, $(CH_3)_2SnCl_2$ diklorodimetilstannan, veya organik silisyum ve germanyum türevlerine benzetilerek $(C_6H_5)_3SnCl$ klorotrifenilstannan veya metalin tuzları olarak, örneğin dimetilkalaydiklorür, trifenilkalay klorür olarak adlandırılır.

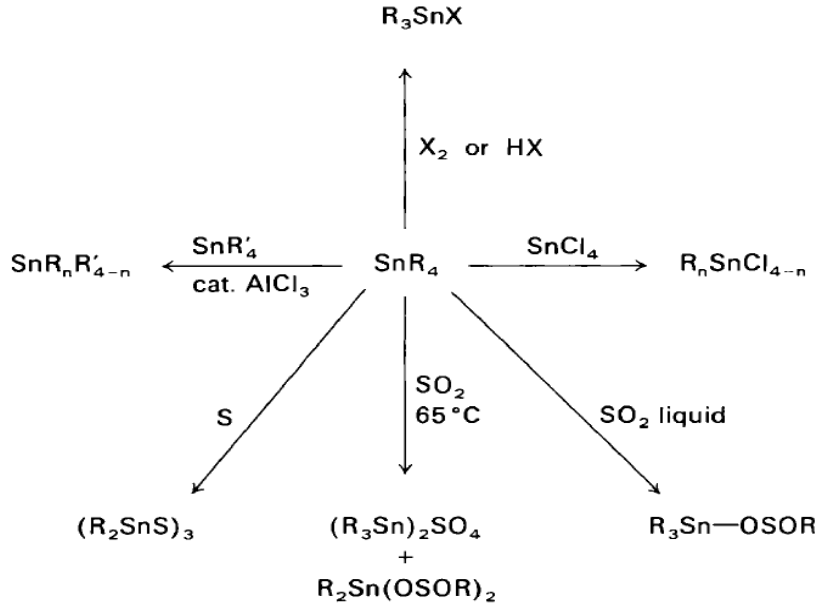
Organokalaylara olan ilgi, polivinil klorür için stabilizatör, pestisit, poliüretan formasyonu için katalizör ve antioksidan olarak kullanılmasıyla canlanmıştır.

Silisyum ve germanyum için sözü edilenlere ek olarak, kalayın diğer dörtten fazla koordinasyon sayısını artırma eğilimi yapısal özelliklere yol açmaktadır. Böylece, silisyum, germanyum ve kalay bileşikleri arasında az sayıda tam benzerlik vardır. Kalayın sadece karbon veya kalay ile bağlandığı ve işlevsel gruplar olmaksızın bilinen çeşitli organokalay özel yapıları aşağıda açıklandığı gibidir.

Tetrasüstitüe türevler Grignard reaktiflerinden ve simetrik türevler için kalay tetraklorürden veya simetrik olmayan türevler için bir organokalay halojenürden Şekil 2.16'de gösterilen reaksiyonlarla hazırlanabilir. SnR_4 bileşiklerinin genel reaksiyonları Şekil 2.17'de gösterilmektedir (Davies 2004; Haiduc vd. 2011).

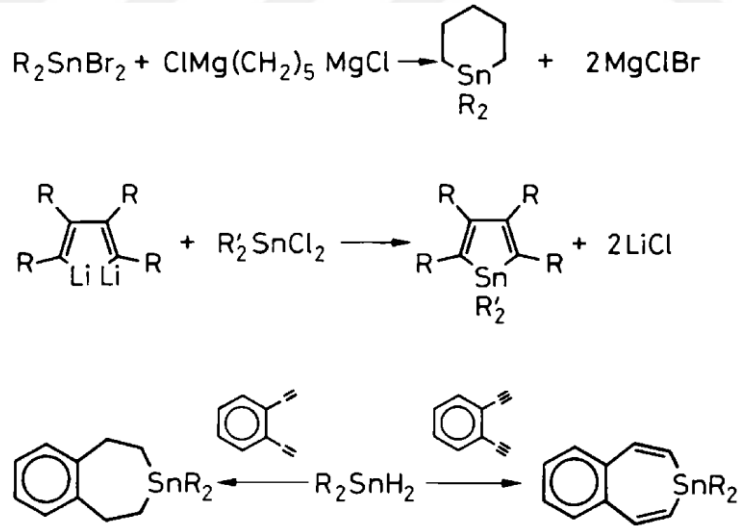


Şekil 2.16. Grignard reaksiyonları ile elde edilen tetrasüstitüe kalay türevleri



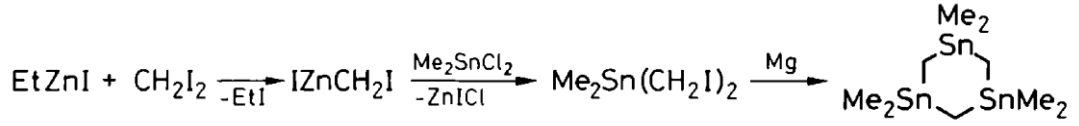
Şekil 2.17. SnR_4 bileşiklerinin genel reaksiyonları (Haiduc vd. 2011)

Kalay içeren heterosiklikler, Grignard reaktifleri, organolityum bileşikleri veya organokalay hidrür ekleme reaksiyonları kullanılarak Şekil 2.18'deki gibi hazırlanabilir (Davies 2004).



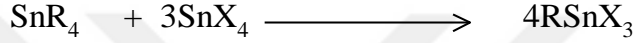
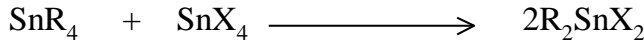
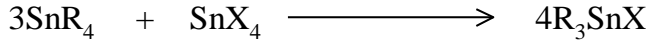
Şekil 2.18. Heterosiklik kalay bileşiklerinin sentezlenmesi

Tristannasikloheksan Şekil 2.19'deki gibi, organoçinko reaktifleri ve magnezyum kuplajından sentezlenebilir (Davies 2004; Haiduc vd. 2011).



Şekil 2.19. Tristannasikloheksan sentezlenmesi

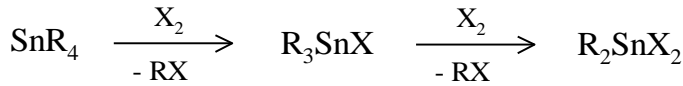
Organokalay halejenürler, R_nSnX_4 ve kompleksleri, tetraorganokalayların kalay tetrahalojenler ile ısıtılmasıyla Şekil 2.20'deki gibi hazırlanırlar.



Şekil 2.20. Organokalay halojenürlerin hazırlanması

Doğrudan sentezinde, kalay metali ve bir organik halojenür, RX ($\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$, azalan reaktivite sırasına göre), $60\text{-}180\text{ }^\circ\text{C}$ 'de reaksiyona girer:

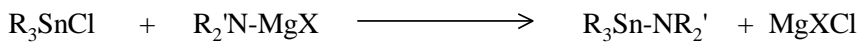
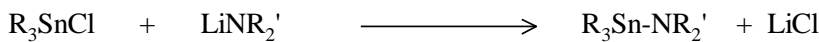
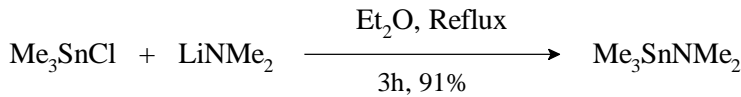
Organokalay halojenürler, organik grupların bromun veya iyot ile ayrılmasıyla Şekil 2.21'de gösterildiği gibi sentezlenir:



Şekil 2.21. Organokalay halojenür sentezi (Haiduc vd. 2011)

Organosilyyum ve organogermanyum analoglarının aksine, organokalay halojenürler, süstitüe ürünleri oluşturmak için amonyak veya primer veya sekonder aminler ile reaksiyona girmezler. Bunun yerine, sadece ilave bileşikler oluştururlar.

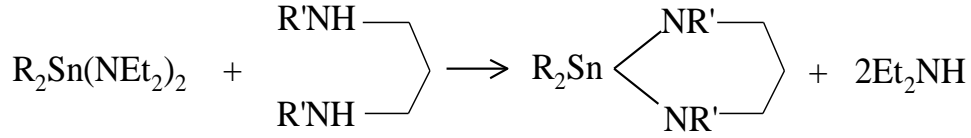
Sn-N bağları içeren bileşikler oluşturmak için (Şekil 2.22) N-metalli aminler gereklidir:



Şekil 2.22. Organokalay amino türevleri sentezi (Davies 2004)

Birincil stannilamin, $\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{NH}_2$, sıvı amonyakta $\text{Bu}_3\text{Sn-Ph}$ ve KNH_2 'den Sn-Ph bağ ayrılması ile hazırlanır.

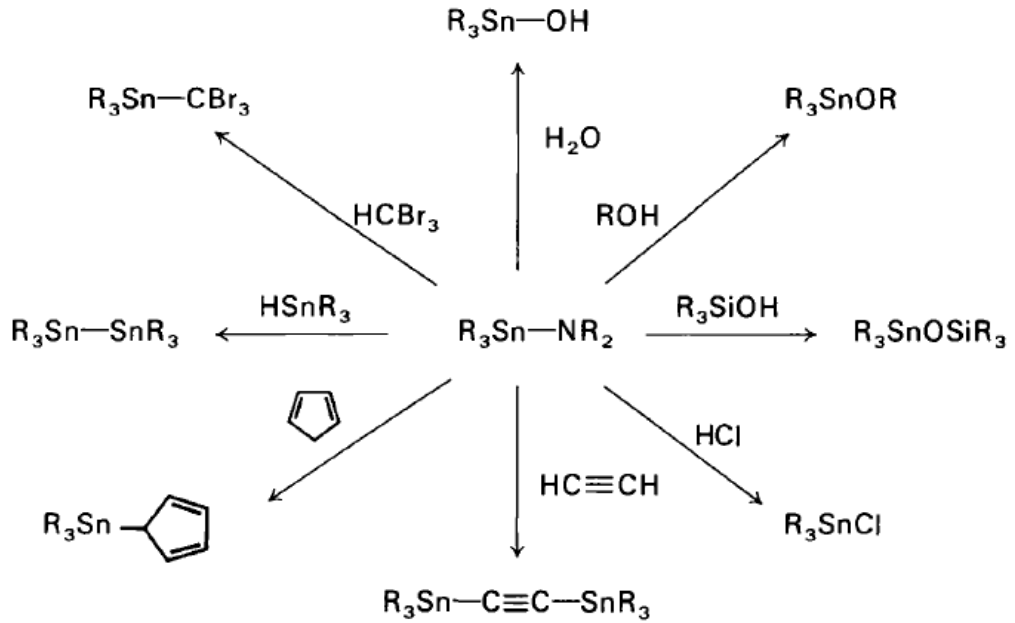
$\text{Sn}-\text{N}$ bağları içeren heterosiklikler, daha uçucu bir aminin daha az uçucu olan bir aminin yerine geçtiği transaminasyon reaksiyonları ile Şekil 2.23'deki gibi hazırlanabilir (Davies 2004):



Şekil 2.23. Sn-N bağları içeren heterosikliklerin hazırlanması

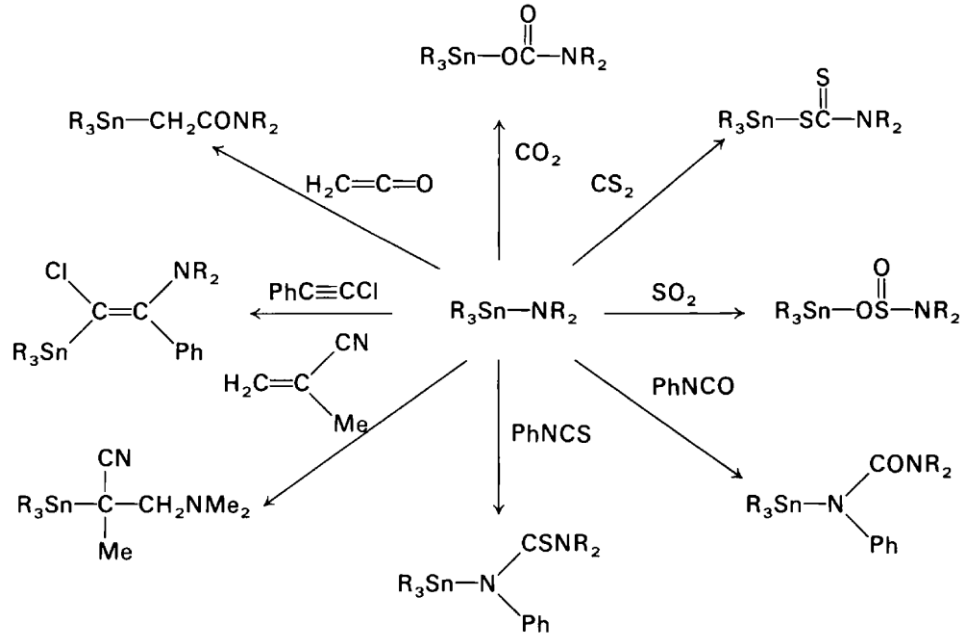
$\text{Sn}-\text{N}$ bağı, su, alkoller, asitler gibi, aktif hidrojen reaktiflerine duyarlıdır.

Organokalay grupları, tamamen organik bir türev bırakarak Sn-C bağının ayrılmasıyla üründen çıkarılabilir (Davies 2004). Bazı Sn-N reaksiyonları Şekil 2.23 ve Şekil 2.24'de gösterilmiştir.



Şekil 2.24. Sn-N bileşiklerinin reaksiyonları 1 (Haiduc vd. 2011)

Küçük doymamış moleküller Sn-N bağlarına sokulur.



Şekil 2.25. Sn-N bileşiklerinin reaksiyonları 2 (Haiduc vd. 2011)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerde kullanılan tüm kimyasal ve çözenler Acros Organics, Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

Tüm reaksiyonlar azot gazı altında yapılmış olup, sentezlenen bileşikler vakum altında ($\sim 10^{-2}$ mbar) saflaştırılmıştır. Kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1'deki gibidir.

Çizelge 3.1. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezinde kullanılan malzeme listesi

Temin edilen malzemeler	Markası
1-Hydrazine monohydrate, 64-65 %, reagent grade, 98%	Sigma-Aldrich
2-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride, 97%	Aldrich
3-Sodium sulphate, 99%, extra pure, anhydrous	Merck
4-Tetrahydrofuran, 99.5%, for analysis, stabilized	Merck
5-Diethyl ether, 99+%, pure, stabilized with BHT	Merck
6-Pentane, for residue analysis, Distol, 95% n-Pentane approx.	Merck
7-Phosphorus pentoxide, anhydrous, 98%, extra pure	Acros Organics
8-4-methoxyacetophenone, 98%	Acros Organics
9-Methanol, 99+%, extra pure	Merck
10-n-buthyllithium, 2.7M solution in toluene	Acros Organics
11-N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine, 99%, extra pure	Acros Organics
12-n-Hexane, 95+%, extra pure	Merck
13-Iodomethane, purum, 99.0%	Sigma-Aldrich
14-Lithium aluminum hydride, 95%, powder	Aldrich
15-Hydrochloric acid, for analysis, fuming, 37% solution in water	Merck
16-Dimethylamine, 2M solution in THF	Aldrich
17-Chlorotrimethylsilane, 98%	Aldrich
18-Magnesium sulphate, 97%, pure, anhydrous	Merck
19-Tin(IV) tert-butoxide, 99.99%	Acros Organics
20-Bromine, 99+%, extra pure	Merck
21-Magnesium turnings, purum, for Grignard reactions, 99.5%	Aldrich

Çizelge 3.1'in devamı

22-1,5-dibromopentane, 97%	Acros Organics
23-Tin(IV) chloride, 99%, anhydrous	Acros Organics
24-Isopropanol, 99.5+%, extra pure	Merck
25-Acetone, 99+%, extra pure	Merck
26-Potassium Hydroxide, ca. 85%, for analysis, pellets	Merck
27-Sodium, 99.8%, oiled sticks, wrapped in aluminium foil	Merck
28-Molecular sieves 4A, pellets, 3.2mm diameter	Acros Organics

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Elde edilen sentez ürünlerinin yapı aydınlatılmasında FTIR, NMR gibi spektroskopik yöntemler kullanılmıştır.

FTIR spektrumları Bruker Tensor 27 model FTIR spektrofotometresi ile belirlenmiştir.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker marka 400 MHz'lik NMR cihazı ile alınmıştır.

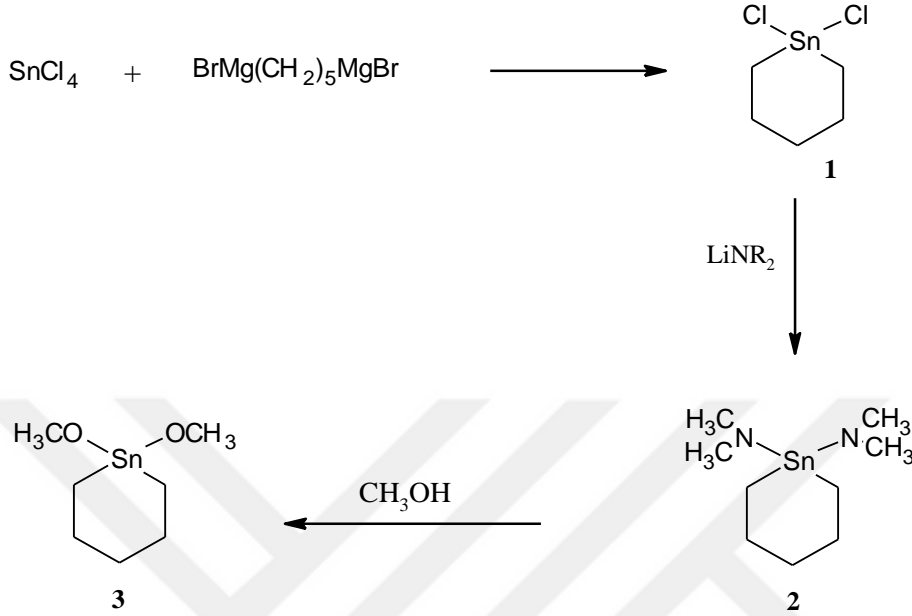
Tüm deneyler yüksek saflıkta ($\geq \%99.9$) azot gazı altında, Schlenk düzeneğinde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Deneylerin gerçekleştirildiği Schlenk düzeneği

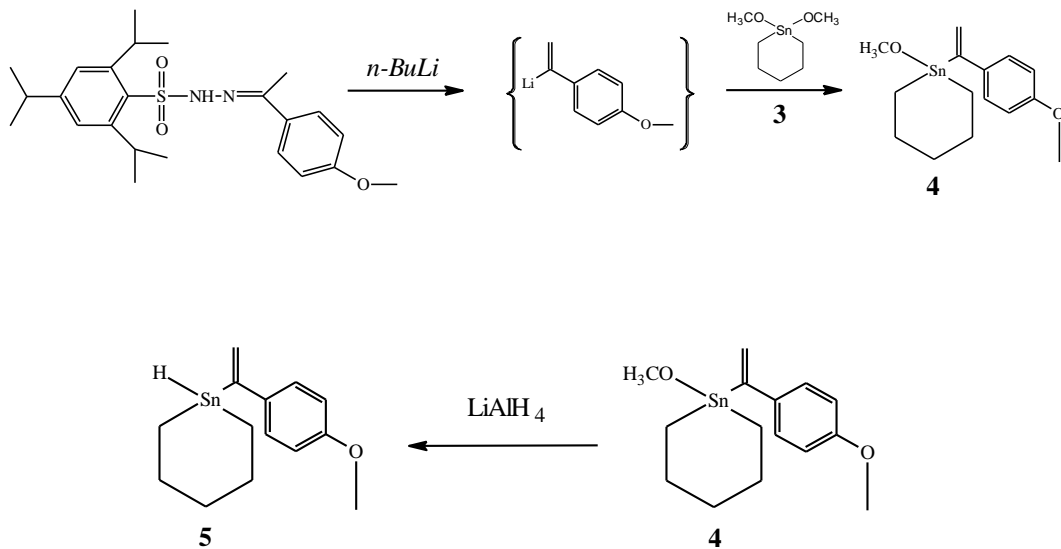
3.2. Metot

1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan, Sn(IV)klorür'den başlanarak, çok adımlı bir sentezle Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'deki gibi sentezlenmiştir.



Şekil 3.2. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezi ilk kısım

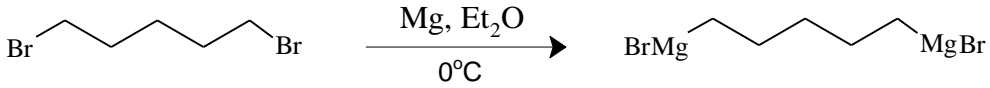
İlk olarak kalaytetraklorürün 1,5-bis(bromomagnesio)pentan ile tepkimesinden 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan (**1**) hazırlanmıştır. Bu bileşiğin uygun lityumamin bileşiğiyle tepkimesinden hazırlanmış olan amin türevinin alkoollerle tepkimesinden 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan (**3**) elde edilmiştir.



Şekil 3.3. 1-(1-(4-metoksifenil)vinil)stannasikloheksan sentezi ikinci kısım

b) 3'ün 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzen-sülfonilhidrazon'un *n*-bütililyum ile vereceği [1-(4-metoksifenil)vinil]lityum ara bileşiği (**Shapiro reaksiyonu**) ile reaksiyonu üzerinden 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**4**), **4** numaralı bileşiğinde lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesinden 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**5**) bileşiği hazırlanmıştır.

3.2.1. 1,5-Dibromomagnezyumpentan sentezi

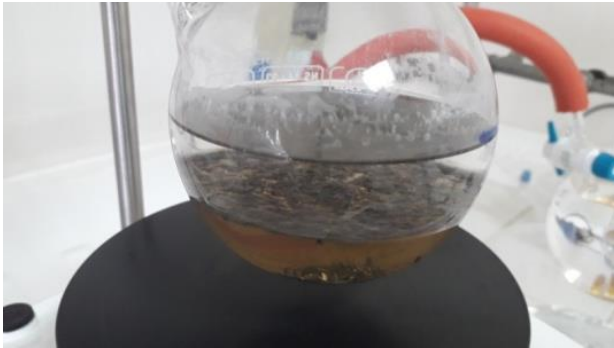


229.94 g/mol



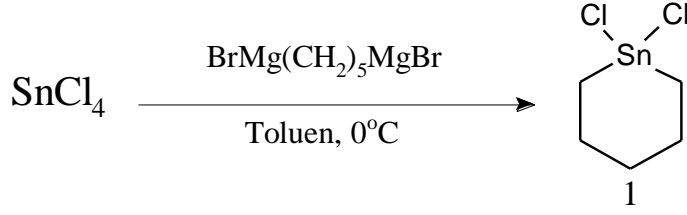
278.550 g/mol

Isıtılarak aktif hale getirilmiş Mg talaşı (11.05 g, 45.4 mmol) içine 150 ml dietileter eklenerek buz banyosu içinde 1 sa karışıma bırakıldı. 1,5-dibromopentan (21.13 g, 92 mmol) karıştırılmakta olan buz banyosu içindeki karışıma şırınga ile 2 sa içinde ilave edildi, ilave işlemi bittikten sonra karışım 1 sa buz banyosu içinde karışıma bırakıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığında karışıma bırakılan reaksiyon balonunun tekrar ısınması ve Et₂O'nun kaynamaya başlaması nedeniyle tekrar buz banyosuna konularak 1 sa kadar daha buz banyosunda tutuldu, 1 sa sonunda buz banyosundan çıkarılarak. oda sıcaklığına gelen karışım -20°C'de 6 gün bekletildi. Bu süre sonunda reaksiyon balonu içinde Şekil 3.4'deki gibi iki fazlı bir yapı oluştuğu görüldü. Grignard reaktifinden (1 mL) alınarak HCl (0.1148 M) asit ile titrasyon yapılarak molarite hesaplandı.



Şekil 3.4. İki fazlı Grignard reaktifi

3.2.2. 1,1-Dikloro-stannasikloheksan sentezi



SnCl_4

$\text{C}_5\text{H}_9\text{Cl}_2\text{Sn}$

260.522 g/mol

259.748 g/mol

Buz banyosu içindeki 53 ml 1,5-dibromomagnezyum (58.4 mmol) çözeltisi, 60 ml toluen içindeki SnCl_4 (15.80 g, 58.4 mmol) karışımına damlalıklarla 1,5 sa içerisinde aktarıldı (Aktarma sırasında damlalığın ucunun sık sık katılaştıran SnCl_4 sebebiyle tıkanmış görülmüştür; şeffaf beyazdan beyaz bulamaca renk değişimi oluşmuştur (Şekil 3.5.a ve b).



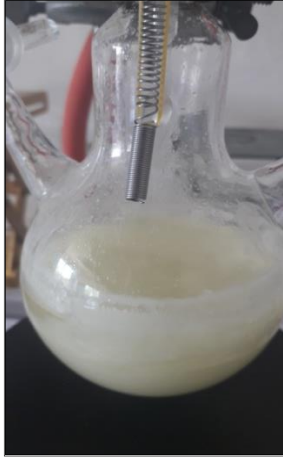
a



b

Şekil 3.5. a) 1,5-dibromomagnezyum çözeltisi içeresine SnCl_4 'ün damlalıklarla aktarılması
b) Reaksiyon sonucunda oluşan renk değişimi

Damlalık 50 ml toluen ile yıkandı, yıkama çözeltisi ile karışım birleştirildi. Reaksiyon balonu oda sıcaklığında 24 sa. boyunca karıştırıldı ve bu süre sonunda ürün çökmeye bırakıldı. 2 sa. sonra oluşan iki fazlı yapı (üst faz sıvı, alt faz sarımtırak yağimsi çökelti, Şekil 3.6.a) yağ banyosuna konularak (sıcaklık 65°C) 3 sa. bekletildi (Şekil 3.6.b).

**a****b**

Şekil 3.6. a) Çökme sonucunda üründe oluşan iki fazlı yapı **b)** Ürünün yağ banyosunda ısıtılması

Bu süre sonunda sıvı faz filtrelenerek ayrıldı (Şekil 3.7), kalan çökelti toluen (50 ml) ile yıkandı ve tekrar filtreden süzüldü, süzüntüler birleştirildi.



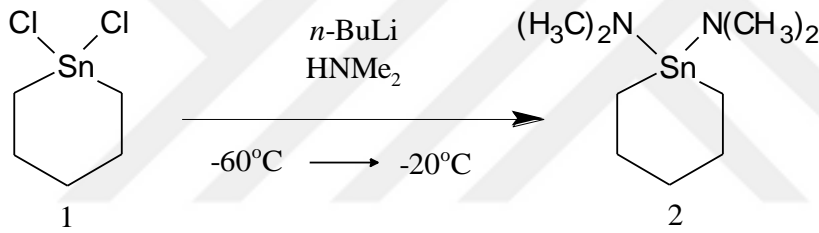
Şekil 3.7. Yağ banyosundan sonra ürünün filtrelenmesi

Süzülen sıvı faz düşük basınç altında Şekil 3.8'deki gibi kurutuldu. Sonuç olarak beyazımsı yağlı bir sıvı halinde **1** numaralı bileşik elde edildi. (12.09 g, %77 verim).

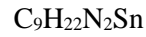


Şekil 3.8. 1 numaralı ürünün düşük basınç altında destilasyonu

3.2.3. 1,1 Dimetilamin stannasikloheksan sentezi

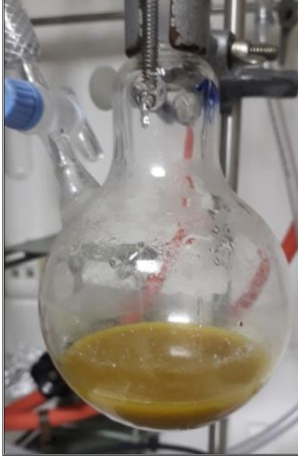


259.748 g/mol



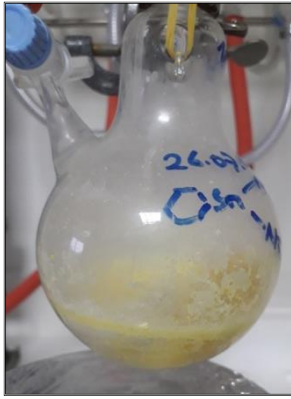
276.994 g/mol

Toluen içindeki 2.33 M (0.145 M HCl asit ile titre edilerek molaritesi hesaplandı) n-butillityum (20.5 ml, 47.6 mmol) kuru buz banyosunda iken içerisine 15 dk içinde dimetilamin (24 ml, 47.6 mmol) şırınga ile iki porsiyon halinde ilave edildi ve çözelti 30 dk karışıma bırakıldı (sıcaklık -60°C , renk değişimi sarıdan koyu turuncuya). İçinde 20 ml THF olan 1 nolu çözelti (6.20 g, 23.8 mmol) 15 dk içinde reaksiyon balonuna damla damla aktarıldı, 1 nolu çözeltinin bulunduğu balon THF (10 x 2 ml) yıkandı, yıkama çözeltisi reaksiyon balonuna 15 dk içerisinde ilave edildi (sıcaklık değişimi -60°C den -20°C ye, renk değişimi sarı, turuncudan kahverengine, Şekil 3.9)



Şekil 3.9. İçerisinde n-butillityum ve dimetilamin olan çözeltiye **1** numaralı ürün ilave edildikten sonraki durum

2 saat kadar karıştırılan çözeltinin oda koşullarına gelmesi beklenerek -20°C de beklemeye bırakıldı (ertesi gün renk kırmızı). 5 gün bu sıcaklıkta bekletilen çözelti vakum altında kurutuldu. 1 gün -20°C 'de bırakılan ürün içerisine pentan (30 ml) ve toluen (30 ml) ilave edildi. Ürünün zor çözüldüğü görüldü (Şekil 3.10.a) karışıma bırakıldı. 1 gün daha bekletilen üründen 44 ml çekilerek yeni bir reaksiyon balonuna aktarıldı. Ürün içerisine dietileter (30 ml) ve pentan (20 ml) eklendi karışıma bırakıldı. 1 sa kadar karıştırılan çözeltiden 59 ml daha çekilerek yeni balona aktarıldı. Ürün içindeki çözeltiye dietileter (18 ml) ve pentan (20 ml) eklenerek tekrar karıştırıldı ve 1 sa sonunda çözeltiden 37 ml çekilerek yeni balona aktarıldı. Çözeltilerin aktarıldığı reaksiyon balonu vakum altında destile edildi. Sonuç olarak kahverengi bir viskoz bir sıvı olarak **2** numaralı ürün elde edildi. (6.51 g, %98 verim) (Şekil 3.10.b).



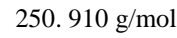
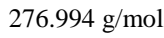
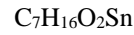
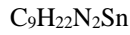
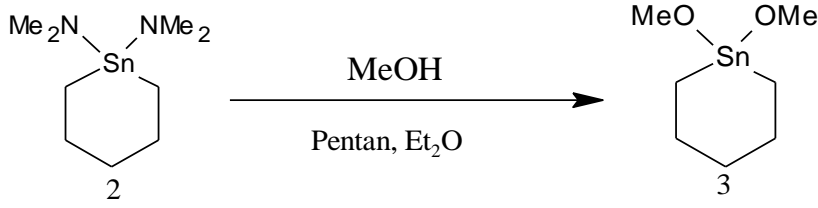
a



b

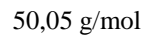
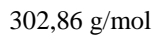
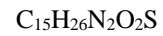
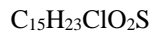
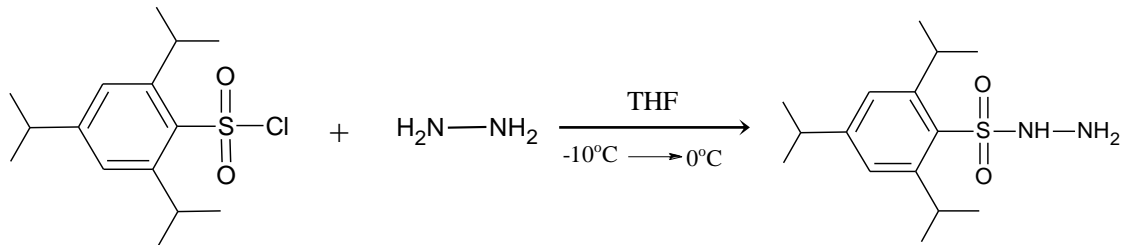
Şekil 3.10. a) İçerisinde pentan+ toluen olan çökelti **b)** Elde edilen **2** numaralı bileşik

3.2.4. 1,1-Dimetoksi-1-stannasikloheksan sentezi



Dietileter (40 ml) ve pentan (20 ml) ilave edilmiş 2 numaralı ürün (5.85 g, 21.1 mmol) içerisine metilalkol (2 g, 62.42 mmol) şırınga ile damla damla 10 dk içerisinde aktarıldı (viskoz sarı renkli). Reaksiyon balonu 1 saat kadar oda koşullarında karışıma bırakıldı. Bu süre sonunda reaksiyon balonundaki karışım vakum altında destile edildi. İkinci bir destilasyonda sıcak su banyosu altında yapıldı. Sonuçta açık kahverengi katı 3 numaralı bileşiği elde edildi (5.16 g, % 97 verim).

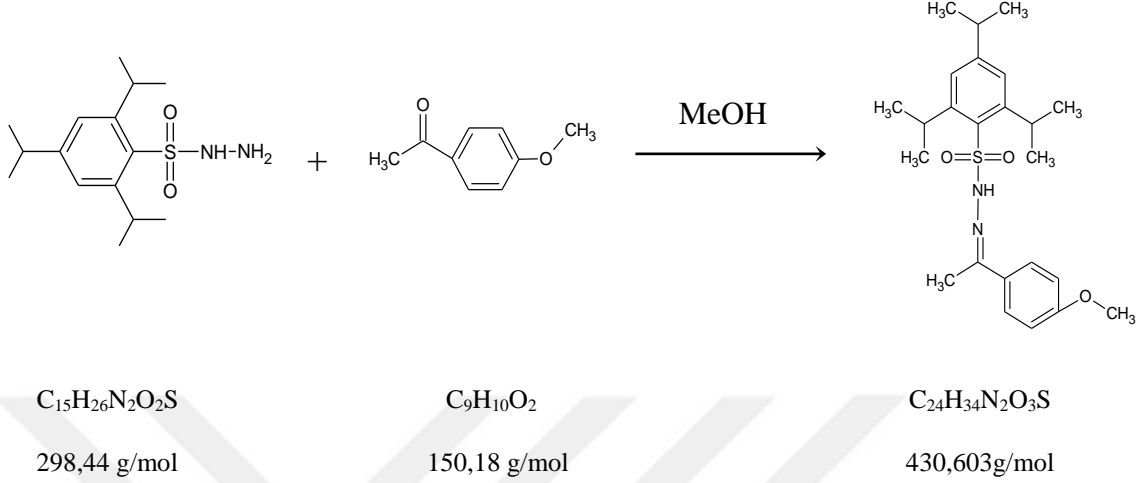
3.2.5. 2,4,6-Tri-izopropilbenzensülfonil hidrazin sentezi



60 ml THF içerisine 2,4,6-tri-izopropilbenzen sülfonil klorür (33.79 g, 112 mmol) eklenmiştir. Çözelti tuzlu-buz karışımında -10 °C'ye kadar soğutulmuş ve çözelti içerisine % 98'lik hidrazin mono hidrat şırınga ile (10.794 g, 0.211 mol) 15 dakikalık bir süre zarfında damla damla ilave edilmiştir. Sıcaklık 0°C'ye yükselmiş ve 3 sa. boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra çökelmiş katıların çözümü için içine damla damla (2 ml) su eklenmiştir. Oluşan açık sarı renkteki ürün bir ayırma hunisine aktarılmış ve altta kalan sulu tabaka atılmıştır. Organik tabaka tuzlu-buzlu soğuk su ile (3x20 ml) yıkanmış ve tekrar ayırma hunisinde sudan ayrılmıştır. 3 sa boyunca Na₂SO₄

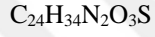
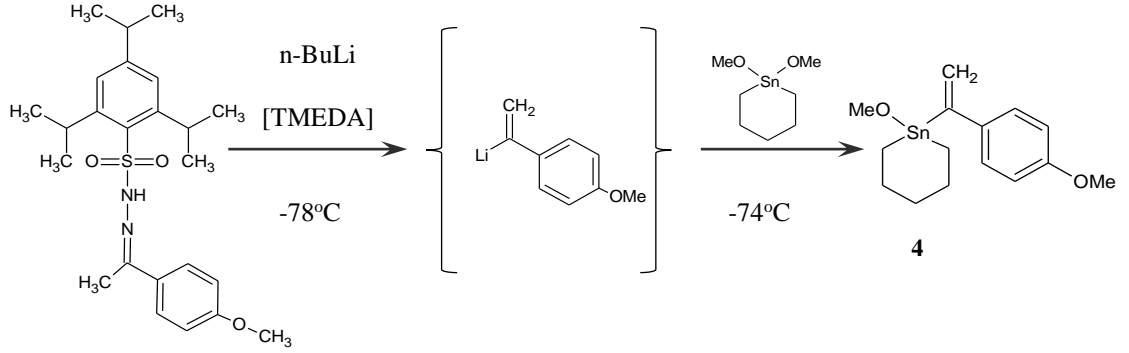
ile kurutulmuş ürün filtre edilmiş ve daha sonra düşük basınç altında kurutulmuştur. Sonuçta renksiz bir katı elde edilmiştir. (32.144 g, % 96) (Chamberlin vd. 1978)

3.2.6. 4-Metoksiasetofenon 2,4,6 triizopropilbenzensülfonilhidrazin sentezi

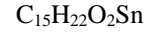


2,4,6-triizopropilbenzensülfonilhidrazin katısına (32.144 g, 0.107 mol) çözünmesi için 100 ml metanol ilave edilip karıştırılmıştır. Çözelti içerisine şırınga ile 4-metoksiasetofenon (16.54 g, 0.110 mol) ilave edilmiştir (renk değişimi beyazdan sarıya döner). Bu süre zarfında karıştırılmaya devam edilen çözeltide 30 dk kadar sonra çökelti oluşumu olduğu görülmüştür. Çözelti içerisine çözünmeyen katıları çözmek için 1 ml konsantre HCl ilave edilmiş, 45 dk daha karıştırılmaya devam edilen çözelti sıcak su banyosuna konularak bekletilmiştir. Rengin koyu sarıya döndüğü ve 30 dk sonra ilk kristal oluşumları gözlemlenmiştir. Oda sıcaklığına gelmesi beklenen çözelti buzdolabına konularak 3 gün bekletilmiştir. Bu süre sonunda buzdolabından çıkarılan ürüne 15 ml diklorometan eklenerek ürünün çözünmesi sağlanmış, 100 ml pentan daha eklenerek 15 dk kuvvetli şekilde karıştırılmıştır. Üst faz turuncu-sarımsı sıvı şırınga ile alınarak atılmış, alt faz 2x20 ml pentan ile yıkanmıştır. Ürün filtre edilmiş, soğuk metanol ile yıkanmış ve düşük basınç altında kurutulmuştur. Sonuçta sarı renkli katı toz olarak ürün elde edilmiştir. (24.06 g, % 52 verim) (Chamberlin vd. 1978).

3.2.7. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan sentezi



430.603 g/mol



353.043 g/mol

İçerisinde pentan (50 ml) bulunan 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropil benzenülfonilhidrazon (7.99 g, 18.55 mmol) kuru buz banyosuna konularak 10 dk karışıma bırakıldı. Karışım kuvvetli şekilde karıştırılırken içerisine TMEDA (6.09 g, 52.47 mmol) ilave edildi (sıcaklık -78°C , renk açık sarı). Hidrazon bileşiğinin bir kısmının TMEDA ilavesinden sonra çözündüğü gözlemlendi (sarı bulamaç). 1 sa buz banyosunda karışıma bırakılan reaksiyon balonu içine bu süre sonunda 2.38 M'lık n-butillityum (37.46 mmol) 30dk içerisinde şırınga ile damla damla aktarıldı (renk değişimi açık sarıdan turuncuya; Şekil 3.11, sıcaklık -74°C) ve 3 saat kuvvetlice karışıma bırakıldı.



Şekil 3.11. Triizopropilbenzenülfonilhidrazonun n-butillityum ilavesinden sonraki renk değişimi

Reaksiyon balonu bu süre sonunda 30 dk daha oda koşullarında karıştırıldı (renk koyu turuncudan kırmızıya, Şekil 3.12.a). İçerisinde dietileter (90 ml), pentan (20 ml) ve toluen (20 ml) bulunan **3** numaralı bileşiğin çözeltisi (4.9 g, 18.73 mmol) 30 dk içinde porsiyonlar halinde kuru buz banyosu içindeki reaksiyon balonuna eklendi (renk değişimi kırmızıdan sarıya, Şekil 3.12. b).



a



b

Şekil 3. 12. a) 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzensülfonilhidrazon çözeltisi + TMEDA + n-butillityum çözeltisi **b)** İçerisine **3** numaralı çözelti eklendikten sonraki durum

Yaklaşık 1 sa karıştırılan balonun oda sıcaklığına gelmesi beklendi ve -20°C de 3 gün bekletildi. Bu süre sonunda reaksiyon balonundaki sarı çözelti buz banyosuna alınarak içerisine iodometan (25.24 g, 1.76 mol) 10 dk içerisinde eklendi. Sonuçta beyaz bir çökelti bulamacı olduğu gözlemlendi (Şekil 3.13.a). 2 sa karışıma bırakılan çözelti daha sonra -20°C de 2 gün bekletildi (Şekil 3.13.b).



a



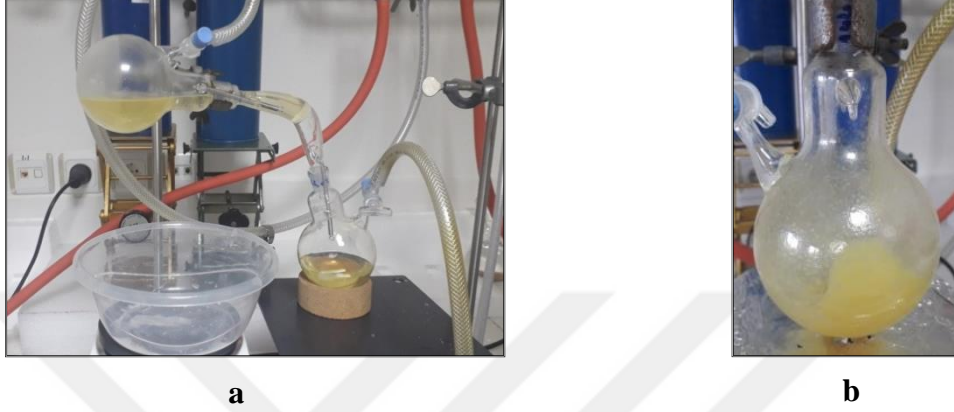
b

Şekil 3.13. a) 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzensülfonilhidrazon + TMEDA + n-butillityum+ **3** numaralı bileşik içerisine iodometan ilavesi **b)** 2 gün bekletilen çözeltinin son durumu

2 gün sonunda reaksiyon balonuna pentan (75 ml) eklenerek oda koşullarında karışıma bırakıldı. Balon içindeki çözeltiden 50 ml, 30 ml ve 30 ml'lik porsiyonlar

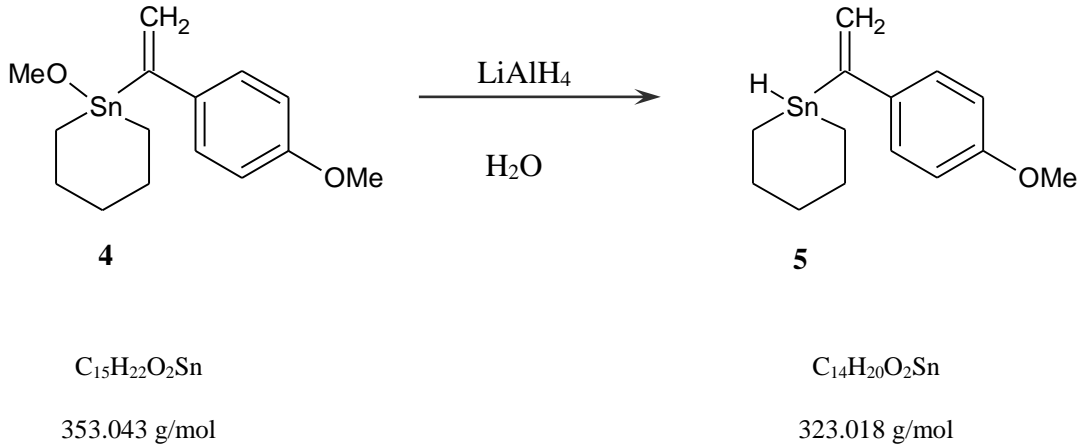
alınarak santrifüj yapıldı (her bir porsiyon 750 rpm'de 1 saat). Santrifüj yapılan çözeltiler boş bir balona aktarıldı, ancak içlerindeki ince toz halindeki tanecikler sebebiyle filtreden geçirildi (Şekil 3.14. a).

Filtre edilen sarı çözelti vakum altında destile edildi. Sonuç olarak sarı renkli yağimsı bir sıvı olarak **4** numaralı bileşik elde edildi (2.95 g, %45 verim). (Şekil 3.14. b)

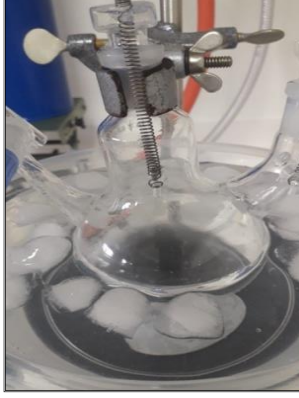


Şekil 3.14. a) Çözeltinin santrifüjden sonra filtreden geçirilmesi **b)** Elde edilen **4** numaralı bileşik ürünü

3.2.8. 1-[1-(4-(Metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan sentezi



Buz banyosu içindeki 50 ml dietileter ve lityumalüminyumhidrür (LAH) (0,17 g, 4.47 mmol) süspansiyonuna 50 ml dietileter içindeki **4** numaralı çözelti (2.6 g, 7.36 mmol) 25 dk da 5 porsiyon halinde şırınga ile damla damla eklendi, ürünün olduğu balon dietileter (10 ml x 2) ile yıkandı yıkama çözeltisi reaksiyon balonuna aktarıldı (renk, griden kirli sarımsı. Şekil 3.15 a ve b).



a



b

Şekil 3.15. a) Buz banyosundaki LAH ve dietileter çözeltisi **b)** İçerisine **4** ürünü eklendikten sonraki durum

Buz banyosundan alınan reaksiyon balonu oda koşullarında 2 saat karışıma bırakıldı. Bu süre sonunda reaksiyon balonu tekrar buz banyosuna konuldu ve içerisine 2 porsiyon halinde H_2O (25 ml x 2) ilave edildi (gaz çıkışı ve çökelti oluşumu, renk açık yeşilimsi). 20 dk karışıma bırakılan karışım bu süre sonunda ayırma hunisine alındı. Organik faz alınarak sulu faz atıldı (şekil 3.16.a). Reaksiyon balonu dietileter (50 ml x 2) ile yıkandı, organik fazlar birleştirildi. Çözelti buz banyosunda, içinde susuz $MgSO_4$ olan reaksiyon balonuna aktarıldı (şekil 3.16.b)

Karışım 1 sa kadar karıştırıldıktan sonra $MgSO_4$ 'lı karışım filtreden geçirildi. 1 gün $-20^\circ C$ de tutulan karışım vakum altında destile edildi. Sonuç olarak sarı renkli yağimsı bir sıvı olarak **5** numaralı bileşik elde edildi. (1.76 g, %67 verim) (Şekil 3.16.c)



a



b



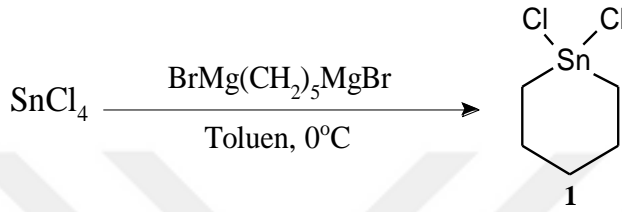
c

Şekil 3.16. a) Ayırma hunisinde organik fazla sulu fazın ayrılma işlemi **b)** $MgSO_4$ ile kuruma **c)** Yağimsı bir sıvı olarak elde edilen **5** numaralı bileşik

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Kimyasal bileşiklerin biyoyumluluk özelliklerinin daha kuvvetli olacağı düşünülen kalay türevleri sentezlenirken, aynı ilaçların literatürde bilinen silisyum veya germanyum türevleri sentezlerinde kullanılan yöntemlerden faydalanılmıştır.

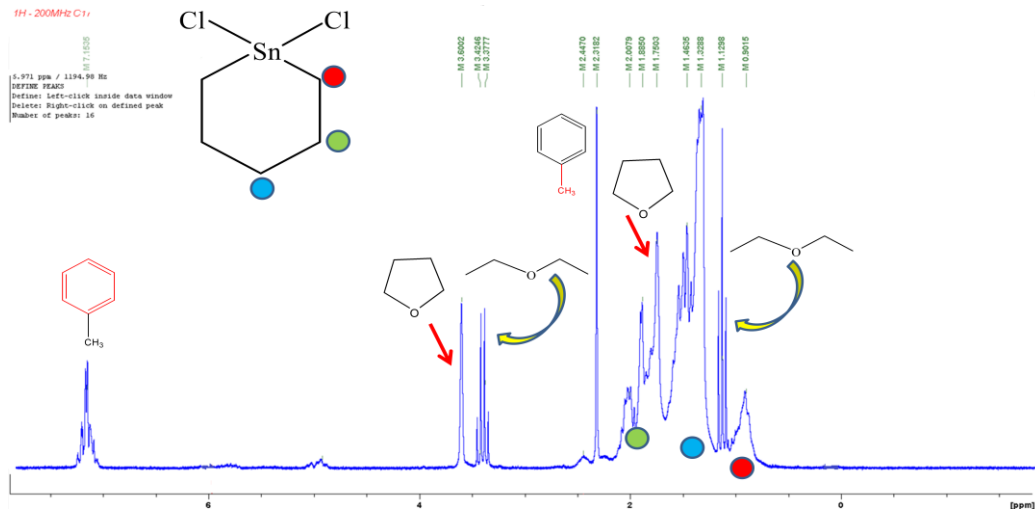
1,1-dikloro-1-stannasikloheksan birkaç basamaktan oluşan bir sentez yoluyla hazırlanmıştır: İlk olarak kalay-tetraklorürün 1,5-bis(bromomagnesio)pentan ile tepkimesinden 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan (**1**) hazırlanmıştır (Şekil 4.1):.



Şekil 4.1. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (**1**) sentezlenmesi

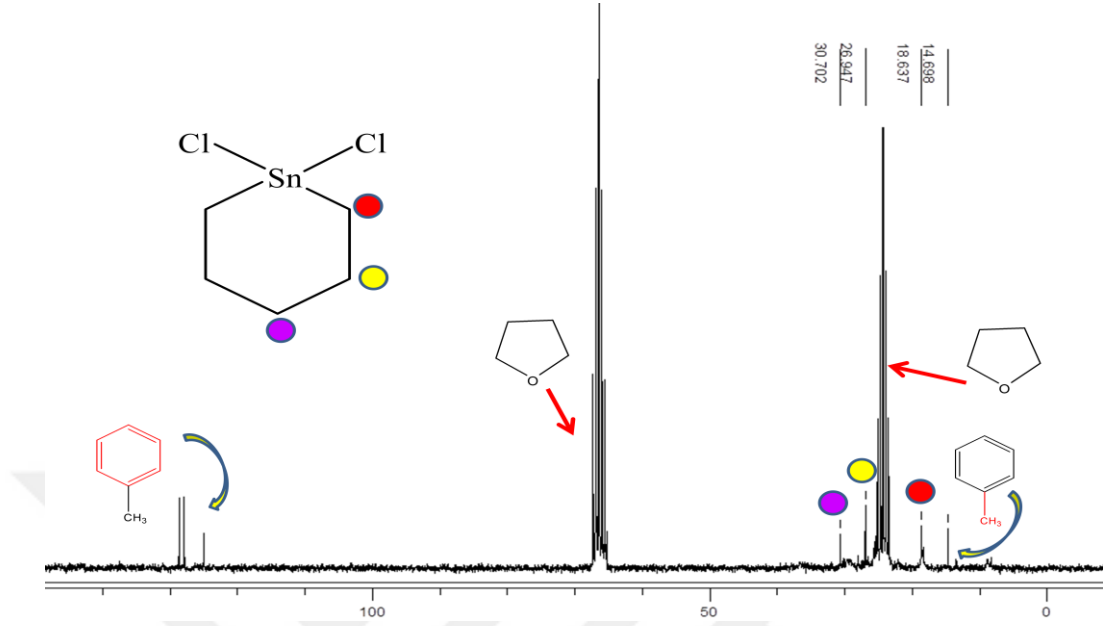
Yüksek vizkoziteye sahip **1** bileşiği, NMR spektrometresi yardımıyla karakterize edilmiştir. ¹H-NMR spektrumu Şekil 4.2'de, ¹³C-NMR spektrumu ise Şekil 4.3'de verilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.2, Çizelge 4.1) beklenildiği gibi sikloheksan grubunun protonlarını temsil eden integralleri ve kayma değerleri δ 0.9-1.01 ppm, δ 1.10-1.55 ppm ve δ 1.90-2.10 ppm'de yapıyı temsil eden sinyaller verdiği görülmüştür. Tüm NMR sinyalleri beklenen kayma değerlerinde gözlemlenmiştir.



Şekil 4.2. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (**1**) ¹H-NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.3, Çizelge 4.1) bileşiğin organik grubunun karbon atomlarını üç farklı sinyal (δ 18.04, δ 26.95 ve δ 30.70 ppm) vererek yansıtmaktadır.



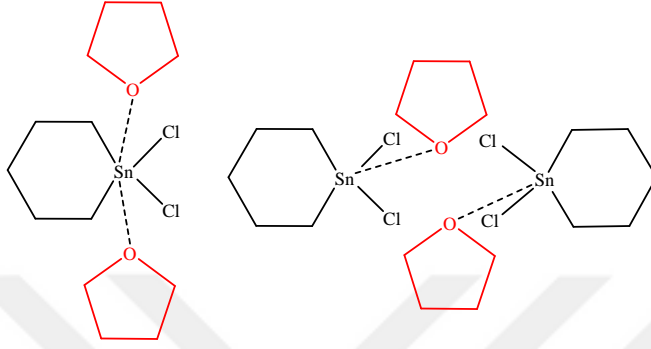
Şekil 4.3. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) ^{13}C -NMR spektrumu

1 numaralı bileşiğe ait NMR spektrumlarında görülen sikloheksan grubunun protonlarını ve karbonlarını temsil eden integralleri ve kayma değerleri Çizelge 4.1'de listelenmiştir.

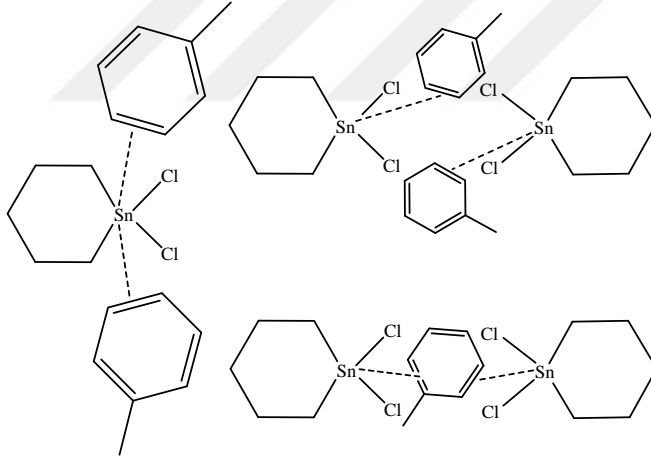
Çizelge 4.1. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan'ın (1) NMR spektrumu kayma değerleri

Proton	Pik çokluğu	^1H NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	m, 4 H	0.90-1.01
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	m, 2 H	1.10-1.55
-SnCH ₂ CH ₂ C-	m, 4 H	1.90-2.10
Karbon	Pik çokluğu	^{13}C NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	s	18.04
-SnCH ₂ CH ₂ C-	s	26.95
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	s	30.70

NMR spektrumlarında gösterildiği gibi THF, toluen ve dietileter pikleri de görülmektedir. Bunun sebebinin ise güçlü bir Lewis asidi olan, koordinasyon sayısını arttırabilme özelliğine sahip kalay bileşiklerinin kullanılan çözümler ile THF ve dietileter de eşlenmemiş elektronlar (Şekil 4.4), toluenle ise aril grubundaki çift bağlar üzerinden yaptığı bağlar (Şekil 4.5) olduğu düşünülmektedir.

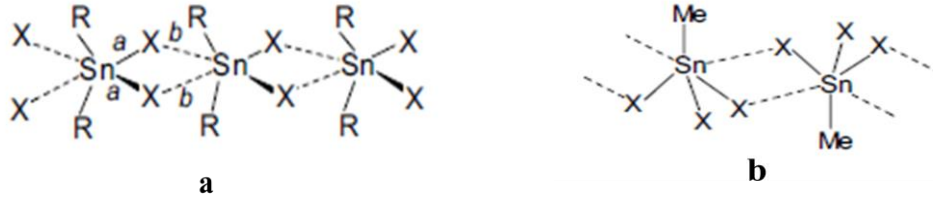


Şekil 4.4. Kalayın THF ile yaptığı düşünülen bağ yapıları



Şekil 4.5. Kalayın toluen ile çifte bağlar üzerinden yaptığı düşünülen bağ yapıları

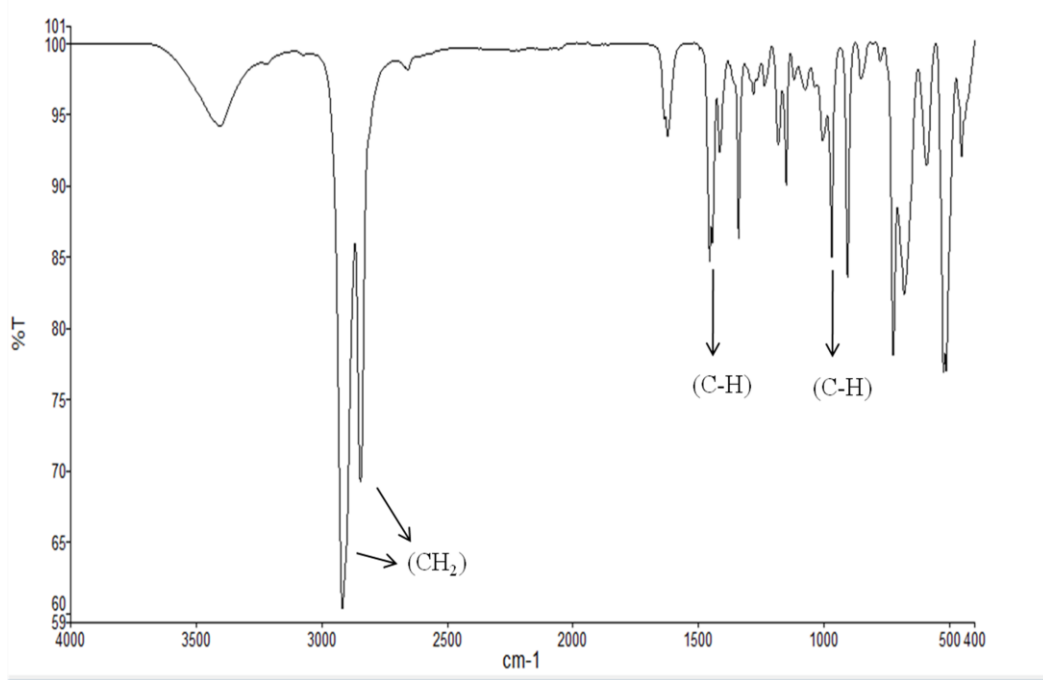
Ayrıca spektroskopik yöntemler, birçok organokalay halojenürünün (R_nSnX_{4-n}) çözümlerde küçük oligomerler, dimerler veya monomerler halinde bulunduğunu göstermektedir. $SnCl_4$, R_2SnCl_2 , R_3SnCl bileşikler benzer özellikler gösterir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. a) Me_2SnCl_2 çözelti içindeki yapısı b) MeSnI_3 çözelti içindeki yapısı

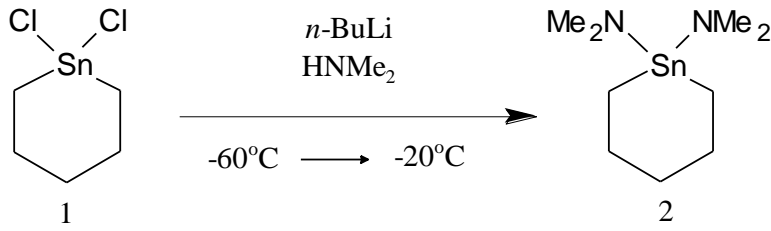
Bu sebeple oluşan bu bağların kuvvetli bağlar olduğu bunun sonucunda yapılan saflaştırma işlemine rağmen çözgen moleküllerinin stannasikloheksan bileşiğinden ayrılmadığı düşünülmektedir.

1,1-dikloro-1-stannasikloheksan (**1**) bileşiğinin Şekil 4.7’de verilen IR spektrumu incelendiğinde ise stannasikloheksan bileşiğinin halkasına ait alifatik (C-H) gerilme bandının 2918 cm^{-1} ve 2845 cm^{-1} ’de, alifatik C-H düzlem içi eğilme (CH_2 için) gerilim bandının 1455 cm^{-1} , alifatik düzlem dışı eğilme (CH_2 için) bandının 969 cm^{-1} ’de pikler verdiği görülmektedir.



Şekil 4.7. 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan’ın (**1**) IR spektrumu

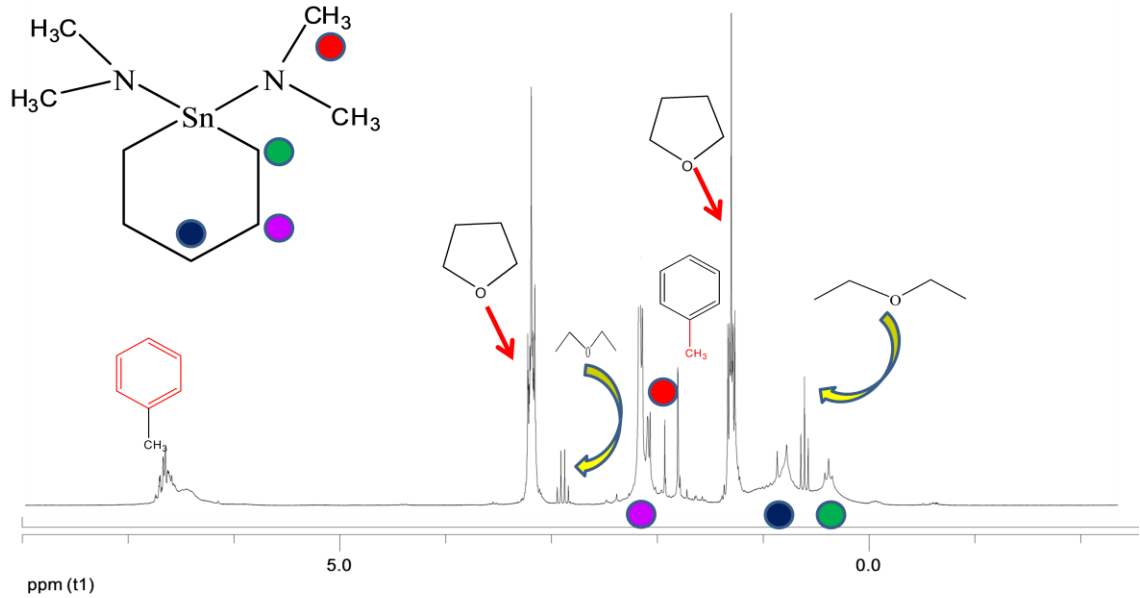
Bu bileşiğin uygun lityumamin bileşiğiyle tepkimesinden hazırlanan amin türevinin alkollerle tepkimesinden 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan (**3**) elde edilmiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) sentezi

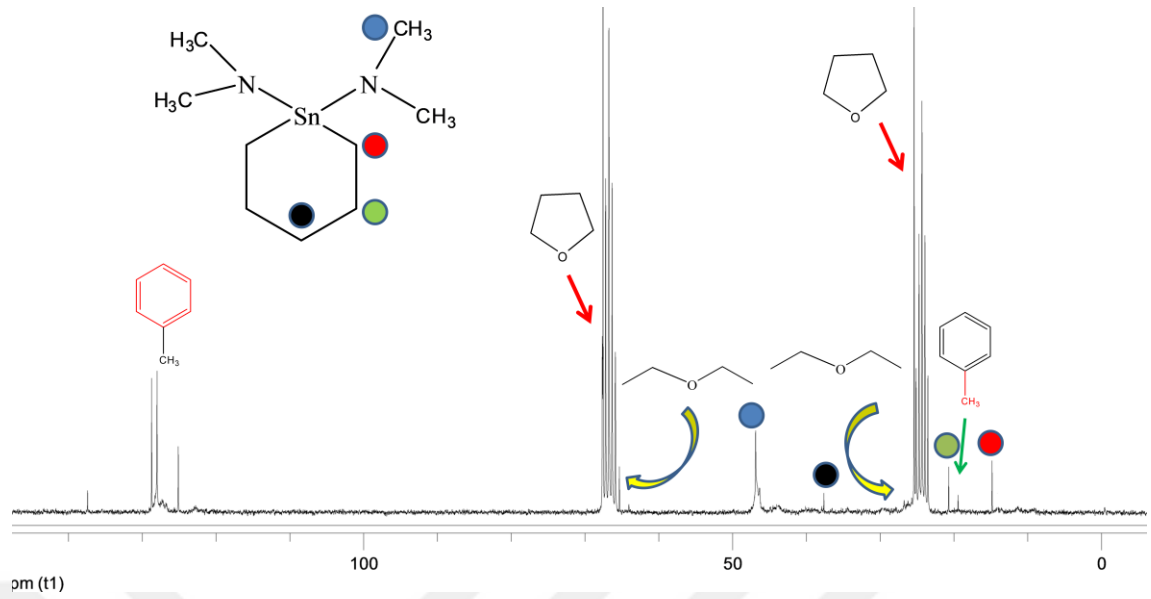
2 numaralı bileşiğin protonlarına ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 4.9'da, ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 4.10'da verilmiştir.

2 numaralı bileşikteki stannasikloheksana ait proton değerleri (Şekil 4.9) ^1H -NMR spektrumdan da görülebileceği gibi δ 0.49-0.61 ppm, δ 1.15-1.29 ppm ve δ 1.92-2.11 ppm'de sinyaller vermiş, diamin grubuna ait 6 protonun ise δ 1.98 ppm'de tek bir sinyal vererek rezonansa geldiği görülmüştür.



Şekil 4.9. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) ^1H - NMR spektrumu

Bileşiğin ^{13}C -NMR (Şekil 4.10) spektrumu incelendiğinde yapıya uygun olarak stannasikloheksan gurubuna ait karbon atomlarının δ 14.84, δ 20.71 ve δ 37.02 ppm'de sinyaller verdiği, amin grubuna ait karbon atomlarının sinyalinin ise δ 46.88 ppm'de geldiği görülmüştür. NMR spektrumlarındaki değerler yapı ile uyumludur.



Şekil 4.10. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) ^{13}C -NMR spektrumu

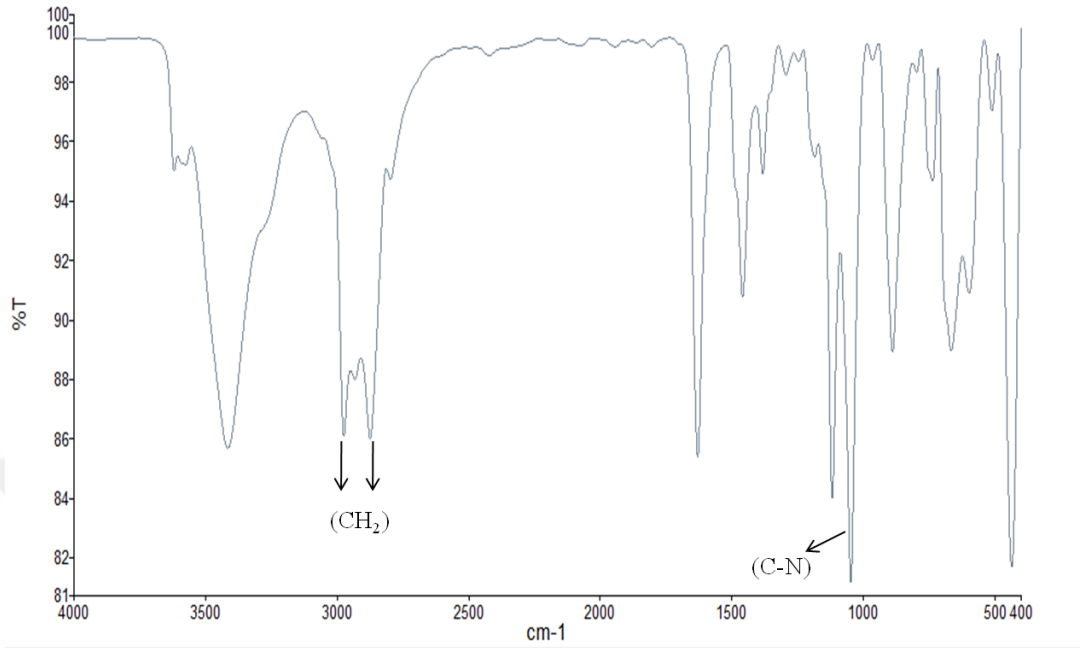
2 numaralı bileşiğe ait NMR kayma değerleri ve pik çokluğu Çizelge 4.2'de gösterildiği gibidir.

Çizelge 4.2. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) NMR spektrumu kayma değerleri

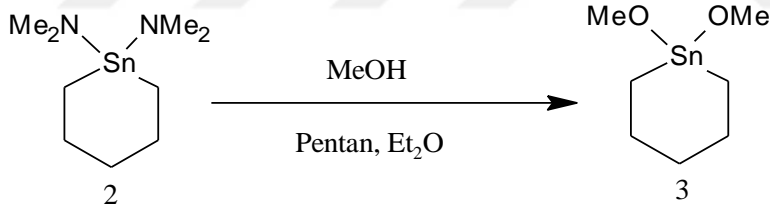
Proton	Pik çokluğu	^1H NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	m, 4 H	0.49-0.61
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	m, 2 H	1.15-1.29
-SnCH ₂ CH ₂ C-	m, 4 H	1.92-2.11
-N(CH ₃) ₂	s, 12H	1.98
Karbon	Pik çokluğu	^{13}C NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	s	14.84
-SnCH ₂ CH ₂ C-	s	20.71
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	s	37.02
-N(CH ₃) ₂	s	46.88

2 numaralı bileşiğinin Şekil 4.11'de verilen IR spektrumu incelendiğinde stannasikloheksan bileşiğinin halkasına ait alifatik (C-H) gerilme bandının 2974 cm^{-1} ve 2874 cm^{-1} 'de, alifatik C-H düzlem içi eğilme (CH_2 için) gerilim bandının 1458 cm^{-1} ,

kalay atomuna bağlı dimetilamin grubunun (C-N) gerilme bandının 1047 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir.



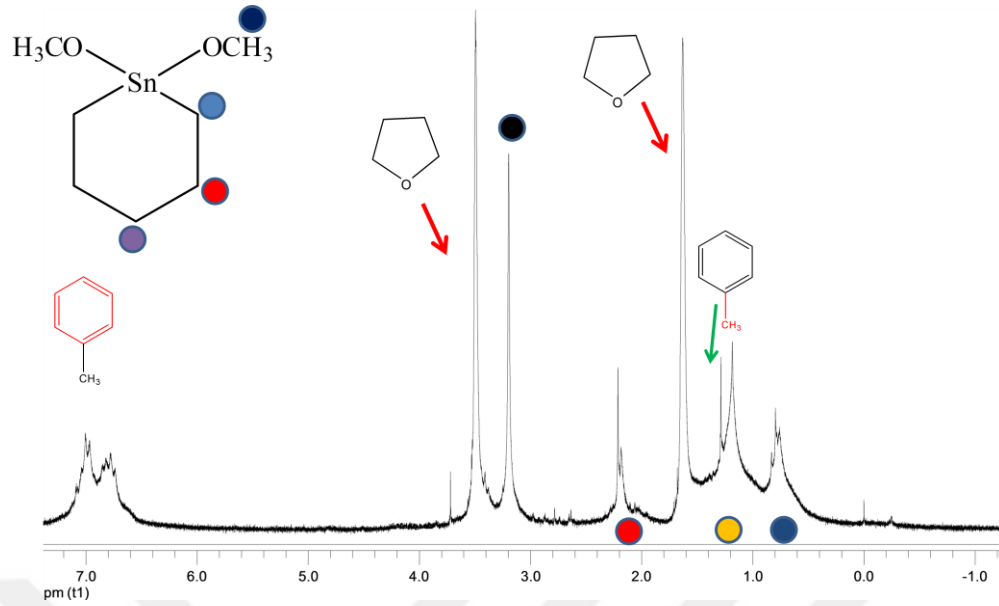
Şekil 4.11. 1,1-dimetilamin-1-stannasikloheksan'ın (2) IR spektrumu



Şekil 4.12. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan (3) sentezi

3 numaralı bileşik vizkoz bir madde olarak elde edilmiştir. Reaksiyon ortamından Et_2O /Etanol karışımı yardımıyla ayrılarak izole edilen bileşik NMR spektrometresiyle karakterize edilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu şekil 4.13'de verilmiştir.

1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın (3) Şekil 4.13'de verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda görüldüğü gibi stannasikloheksanın proton kayma değerleri beklendiği gibi δ 0.47-0.86 ppm, δ 0.99-1.39 ppm ve δ 2.05-2.30 ppm değerlerinde, metoksiye ait proton değerleri de δ 3.18 ppm'de görülmektedir. Ayrıca spektrumda THF, toluen bileşiklerine ait safsızlıklar görülmektedir.



Şekil 4.13. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın (3) ^1H - NMR spektrumu

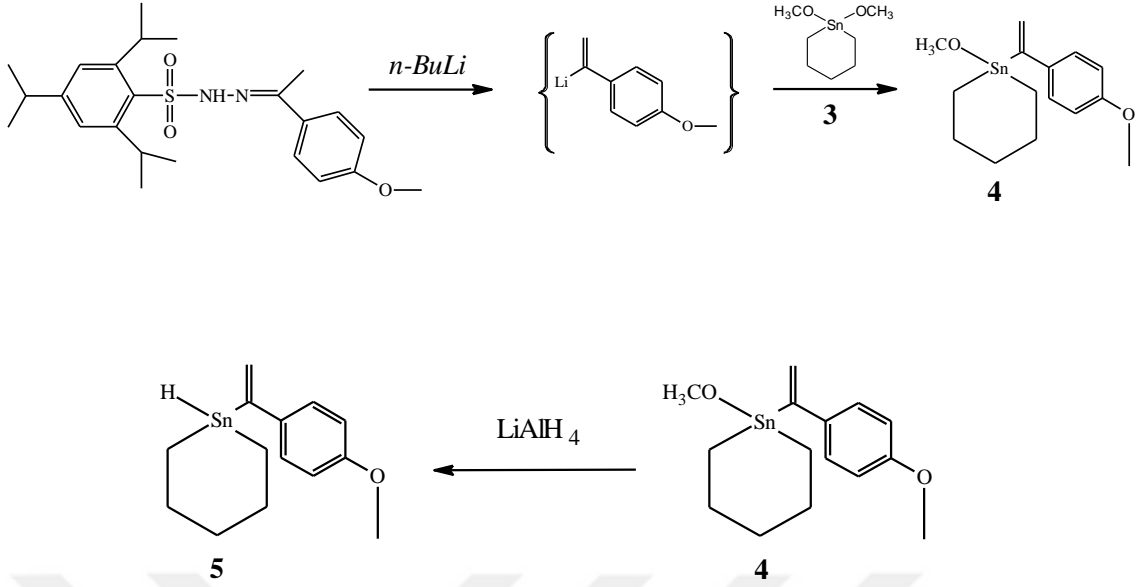
1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın ^1H -NMR spektrumlarındaki değerler Çizelge 4.3'de gösterildiği gibidir.

Çizelge 4.3. 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan'ın (3) ^1H - NMR spektrumu kayma değerleri

Proton	Pik çokluğu	^1H NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	m, 4 H	0.47-0.86
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	m, 2 H	0.99-1.39
-SnCH ₂ CH ₂ C-	m, 4 H	2.05-2.30
-OCH ₃	s, 6H	3.18

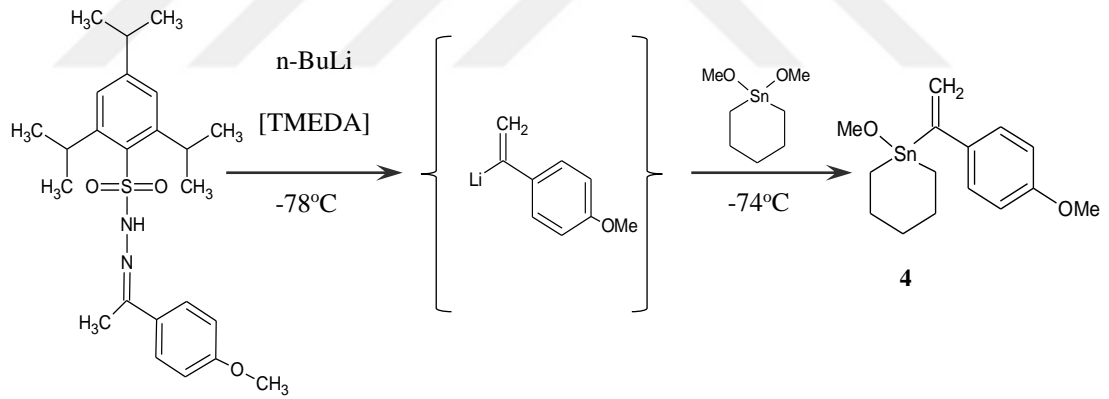
3 numaralı bileşiğin 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzensulfonil hidrazon'un *n*-bütililyum ile vereceği [1-(4-metoksifenil)vinil] lityum ara bileşiği ile reaksiyonu üzerinden 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (4) hazırlanmıştır. 4 numaralı bileşiğin lityumalüminyumhidrür ile 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (5) bileşiği sentezlenmiştir.

Şekil 4.14'deki reaksiyon şemasında da görüleceği gibi sonraki basamaklardaki bileşikler (4-5) sentezleyebilmek için gerekli olan 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzensulfonilhidrazon bileşiği başarıyla sentezlenmiştir.



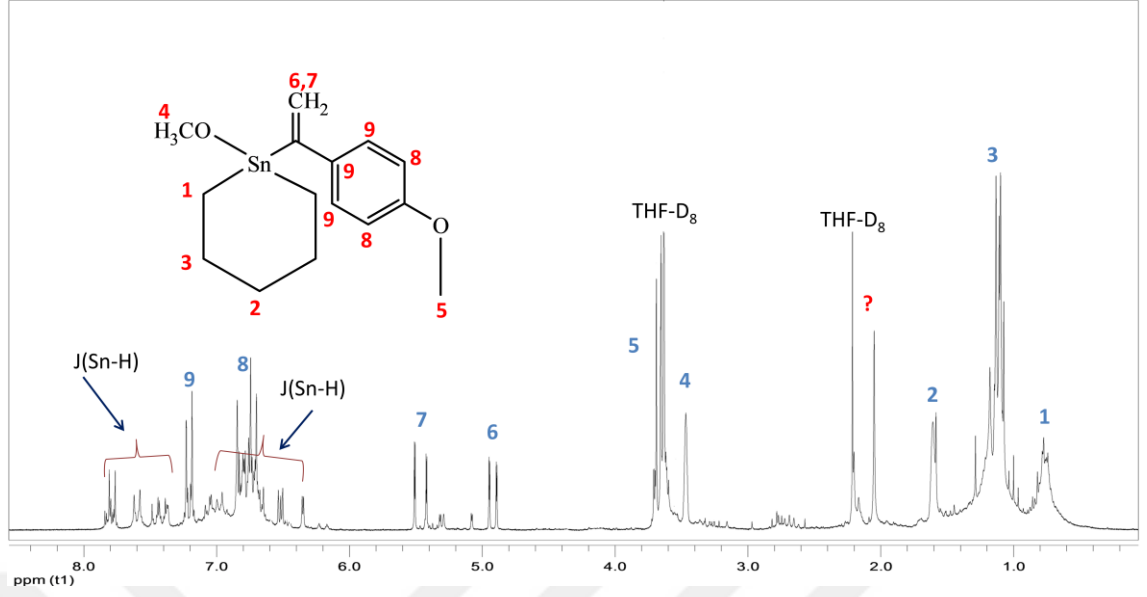
Şekil 4.14. 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın sentezlenmesi

Oluşma tepkimesi (Şekil 4.15) gösterilmiş olan bileşik açık sarı renge sahip katı bir toz halinde elde edilmiştir.



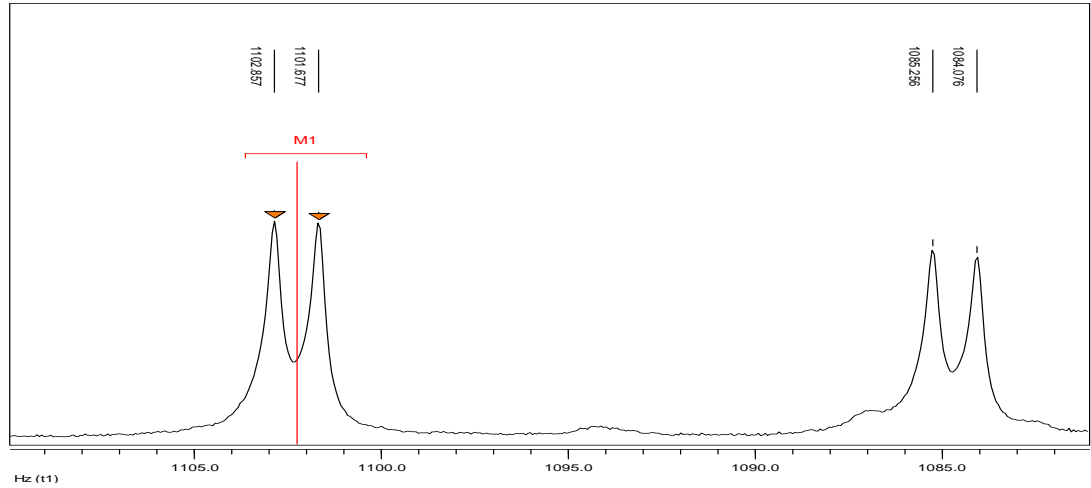
Şekil 4.15. 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) sentezlenmesi

4 numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ (Şekil 4.16; Çizelge 4.4) değerlerinden de görülebileceği gibi stannasikloheksana ait protonların değerleri δ 0.59-0.87 ppm, δ 0.92-1.29 ppm, δ 1.48-1.63 ppm kayma değerlerinde gözlenmektedir.



Şekil 4.16. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Sn-OCH_3 'e ait protonlar δ 3.47 ppm, aromatik halkaya ait COCH_3 protonların kayma değerleri de δ 3.69 ppm'de gözlenmektedir. Vinyl grubuna ait $=\text{CH}_A\text{H}_B$ protonlarından H_A δ 4.90 ppm ($2J_{AB}$, 1.16 Hz), H_B δ 5.51 ppm'de (Şekil 4.17), aril bileşiğine ait protonların ise δ 6.62-6.84 ppm (H-3/H-5), δ 7.10-7.23 ppm (H-2/H-6)'de rezonansa geldikleri görülmüştür.

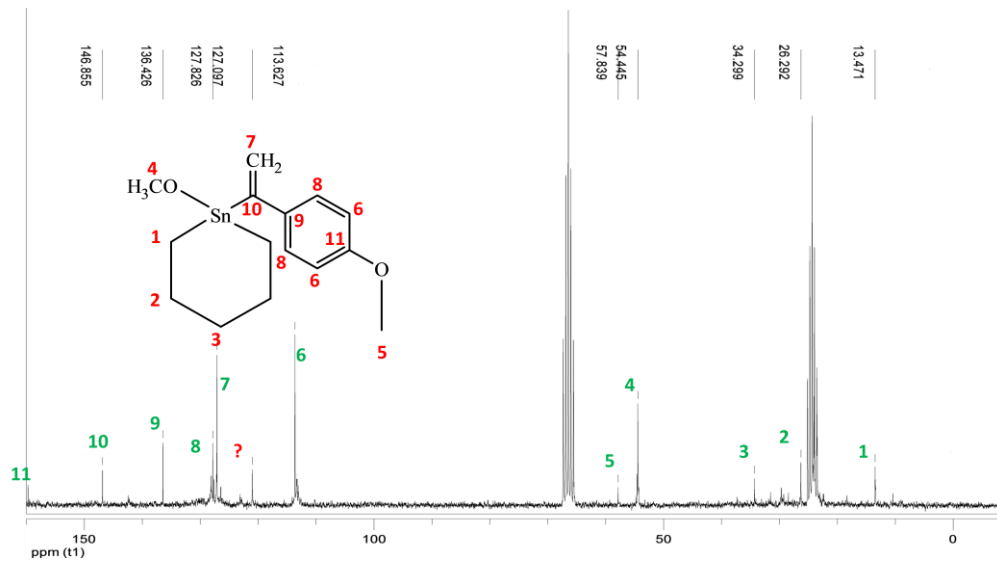


Şekil 4.17. Vinyl grubu protonlarının ikili piklerinin gösterimi ($2J_{AB}$, 1.16 Hz)

Çizelge 4.4. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (**4**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu kayma değerleri

Proton	Pik çokluğu	$^1\text{H NMR (THF-D}_8)$ δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	m, 4 H	0.59-0.87
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	m, 2 H	0.92-1.29
-SnCH ₂ CH ₂ C-	m, 4 H	1.48-1.63
-OCH ₃ -	s, 6H	3.47
COCH ₃	s, 3 H	3.69
C _d CH _A H _B	2H, 2J _{AB} , 1.16 Hz	4.90
C _d CH _A H _B	2H, 2J _{AB} , 1.16 Hz	5.51
H-3/H-5, Aril	m, 2 H	6.62-6.84
H-2/H-6, Aril	m, 2 H	7.10-7.23

4 numaralı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ 'ı (Şekil 4.18, Çizelge 4.5) incelendiğinde stannasikloheksana ait karbon atomlarının kayma değerleri δ 13.47 ppm, δ 26.29 ppm, δ 34.30 ppm değerlerinde sinyaller verirken, SnOCH₃'ye ait karbon atomu kayma değerinin δ 54.45'de, aril gurubuna ait COCH₃'ye ait kayma değerinin ise δ 57.84 ppm'de geldiği görülmüştür. Yine aril gurubuna ait kayma değerlerinin δ 113.63 (C-3/C-5), δ 127.83 (C-2/C-6), δ 136.43 (C-1), δ 157.78 (C-4, Aril) olduğu, vinil grubuna ait C=CH₂ karbonların ise δ 146.86 ve C=CH₂ δ 127.10'de geldiği gözlenmiştir. NMR spektrumlarındaki değerlerin **4** numaralı bileşiğin yapısı ile uyumlu olduğu görülmüştür.

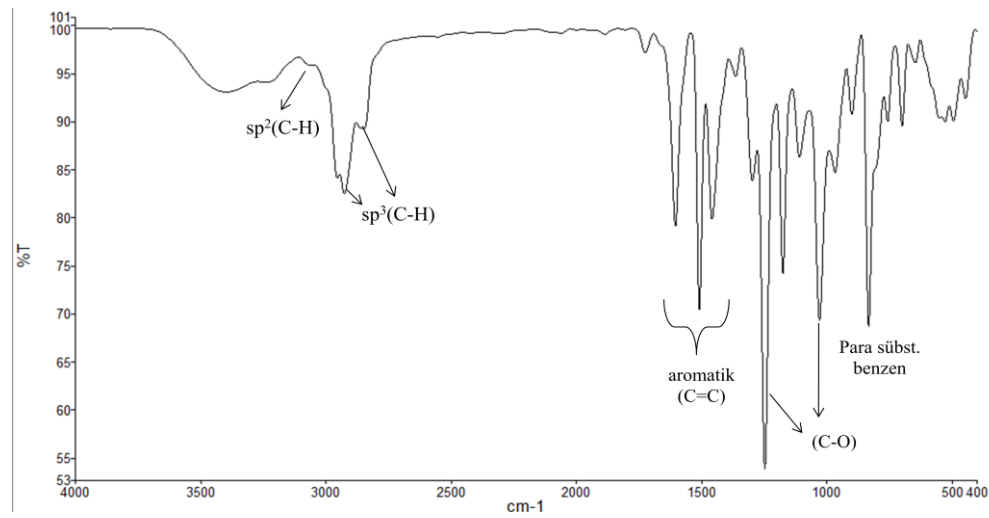


Şekil 4.18. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (**4**) $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

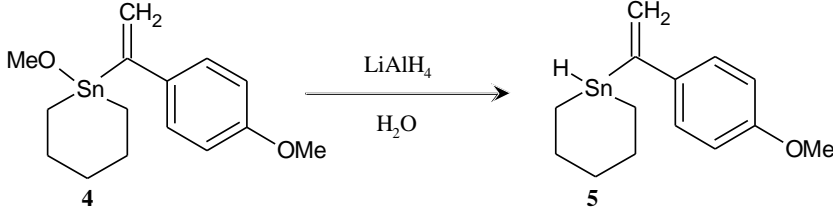
Çizelge 4.5. 1-Metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (4) ^{13}C -NMR spektrumu kayma değerleri

Karbon	^{13}C NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	13.47
-SnCH ₂ CH ₂ C-	26.29
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	34.30
-OCH ₃	54.45
(COCH ₃)	57.84
(C-3/C-5, Aril)	113.63
(C)CH ₂	127.10
(C-2/C-6, Aril)	127.83
(C-1, Aril)	136.43
(CdCH ₂)	146.86
(C-4, Aril)	157.78

4 numaralı bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.19) aromatik (C-H) gerilmesinin 3000 cm^{-1} de, alifatik (C-H) gerilme bandının ise 2925 cm^{-1} 'de, benzene ait aromatik (C=C) gerilme bandının 1604 , 1508 ve 1458 cm^{-1} 'de geldiği, aromatik halkaya ait metoksinin (C-O-C) simetrik gerilme bandının 1247 cm^{-1} , asimetrik gerilme bandının ise 1029 cm^{-1} 'de, alifatik halkaya ait metoksinin (C-O) gerilme bandının ise 1175 cm^{-1} 'de görülmektedir. Para sübtitüe benzen halkasına ait aromatik (C-H) gerilmesine ait band 832 cm^{-1} gelmiştir.

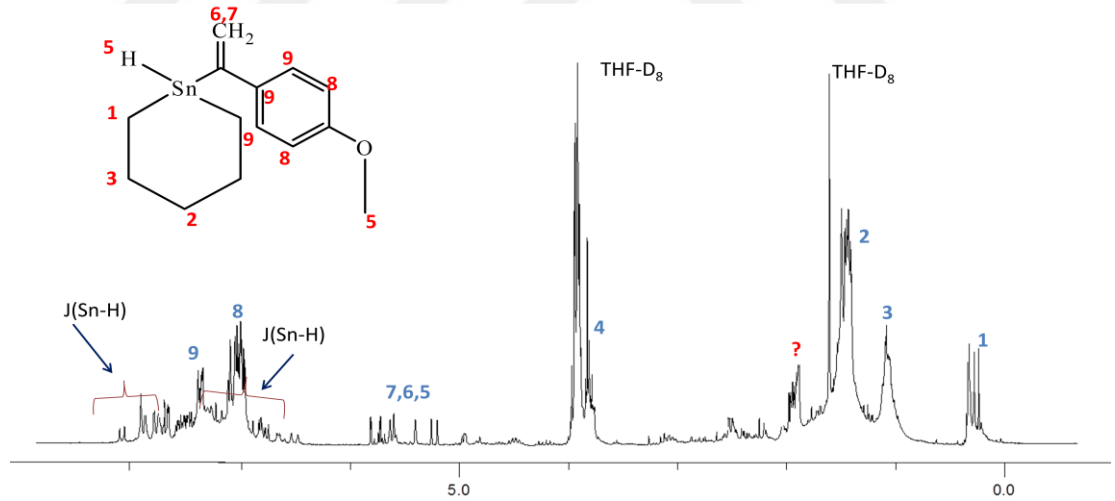


Şekil 4.19. 1-Metoksi-1-[1-(4-Metoksifenil)Vinil]-1-Stannasikloheksan'ın (4) IR spektrumu



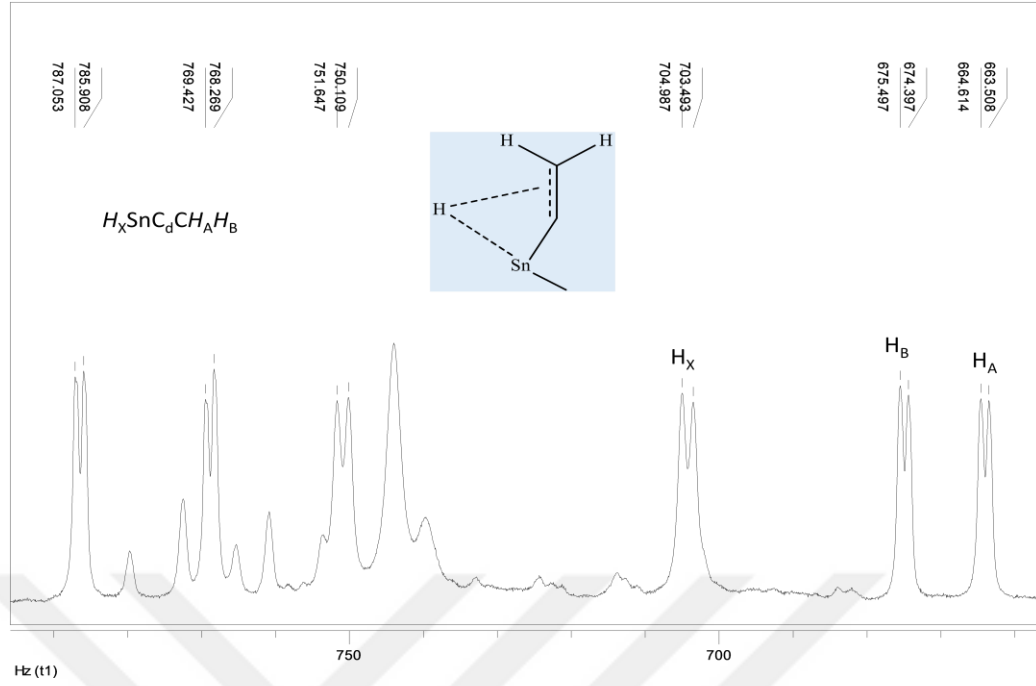
Şekil 4.20. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**5**) sentezi

1-Metoksi-1-[1-(4-Metoksifenil)Vinil]-1-Stannasikloheksan bileşiğinin Şekil 4.20’de gösterildiği gibi lityumalüminyumhidrür ile indirgenmesiyle elde edilen **5** numaralı bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde stannasikloheksana ait protonların δ 0.59-0.87 ppm, δ 0.92-1.29 ve δ 1.30-1.79 ppm değerlerinde çoklu pikler verdiği görülmektedir. Kalaya bağlı metoksi gurubunun protonları δ 3.87 ppm’de tekli sinyal vermiştir. Kalaya bağlı tek protonun δ 3.79-3.99 ppm’de ($H_X\text{SnC}_d\text{CH}_A\text{H}_B$, $4J_{BX}$, 0.6 Hz) rezonansa geldiği görülmüştür. Aromatik halkaya ait COCH_3 protonlarının kayma değerleri δ 3.87 ppm’de tekli sinyal olarak gözlenmektedir. Vinil grubuna ait $=\text{CH}_A\text{H}_B$ protonlarından H_A δ 5.12 ppm ($2J_{AB}$, 1.16 Hz), H_B δ 5.45 ppm’de, aril bileşiğine ait protonların ise δ 7.12-5.24 (H-3/H-5), δ 7.30-7.53 (H-2/H-6) rezonansa geldikleri görülmüştür.



Şekil 4.21. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan’ın (**5**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda vinil protonlarına ve kalaya bağlı protona ait piklerin üç adet dublet pik verdiği görülmüştür. Bunun nedeni olarak $H_X\text{SnC}_d\text{CH}_A\text{H}_B$ sisteminin (Şekil 4.22) oluşarak üç adet ikili yarılmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu durum aynı zamanda Sn-H bağı ile çifte bağın kuvvetini de azaltarak çifte bağın IR pekturumunda zayıf band vermesine neden olduğu düşünülmektedir. Olası bağ yapısı Şekil 4.22’de gösterilmiştir.

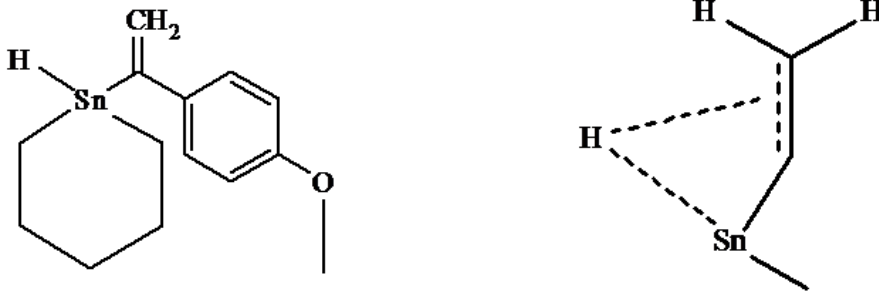


Şekil 4.22. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan (**5**) bileşiğinde ^1H NMR spektrumundaki çifte bağı üçlü pik vermesi

5 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumlarındaki protonlara ait kayma değerleri Çizelge 4.6’da verilmektedir.

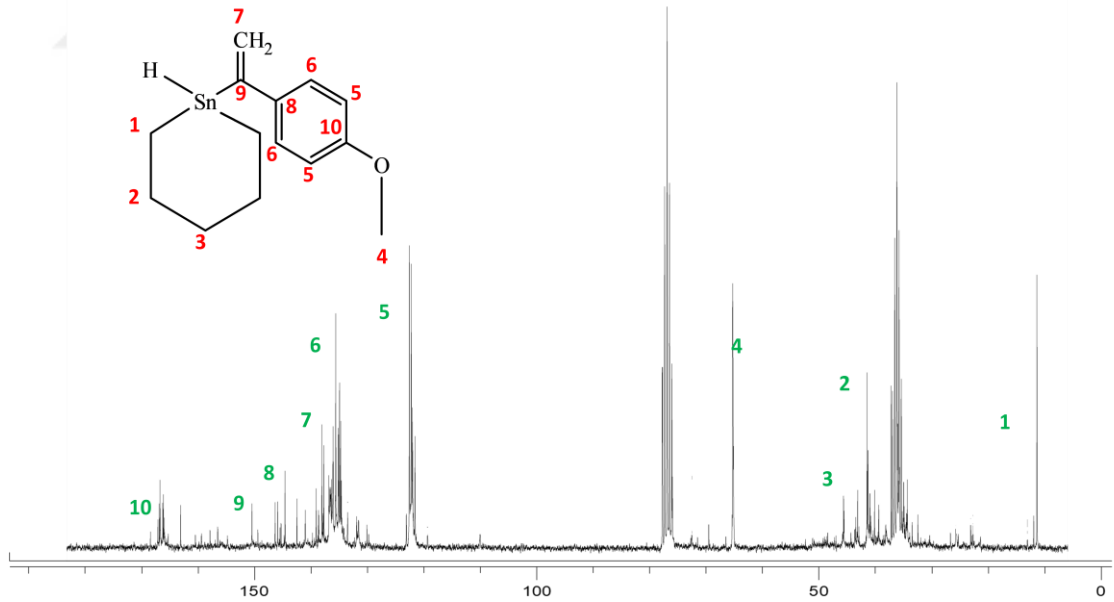
Çizelge 4.6. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan’ın (**5**) ^1H -NMR kayma değerleri

Proton	Pik çokluğu	^1H NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	m, 4 H	0.59-0.87
-SnCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	m, 2H	0.92-1.29
-SnCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	m, 4 H	1.30-1.79
-OCH ₃ -	s, 3H	3.87
H _x SnC _d CH _A H _B	1 H, 4J _{BX} , 0.6 Hz	3.79-3.99
H _x SnC _d CH _A H _B	2H, 2J _{AB} , 1.16 Hz	5.12
H _x SnC _d CH _A H _B	2H, 2J _{AB} , 1.16 Hz	5.45
H-3/H-5, Aril	m, 2 H	7.12-5.24
H-2/H-6, Aril	m, 2 H	7.30-7.53



Şekil 4.23. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**5**) bileşiğinde (solda) kalaya bağlı hidrojen atomunun vinil grubunun çift bağı ile yaptığı düşünülen bağ (sağda)

5 numaralı bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.24, Çizelge 4.7) incelendiğinde stannasikloheksana ait karbon atomlarının kayma sinyanleri δ 13.3 ppm, δ 26.29 ppm, δ 34.30 ppm değerlerinde gelirken, aril gurubuna ait COCH_3 'ye ait kayma değerinin ise 57.84 ppm'de geldiği görülmüştür. Yine aril gurubuna ait kayma değerlerinin δ 113.63 (C-3/C-5), δ 127.10 (C-2/C-6), δ 136.43 (C-1) δ 157.78 (C-4, Aril) olduğu, vinil grubuna ait karbonların ise, $\text{C}=\text{CH}_2$ δ 127.10 ppm'de ve $\text{C}=\text{CH}_2$ δ 146.86 ppm'de geldiği gözlenmiştir. Veriler **5** nolu bileşiğin yapısıyla uyumludur.

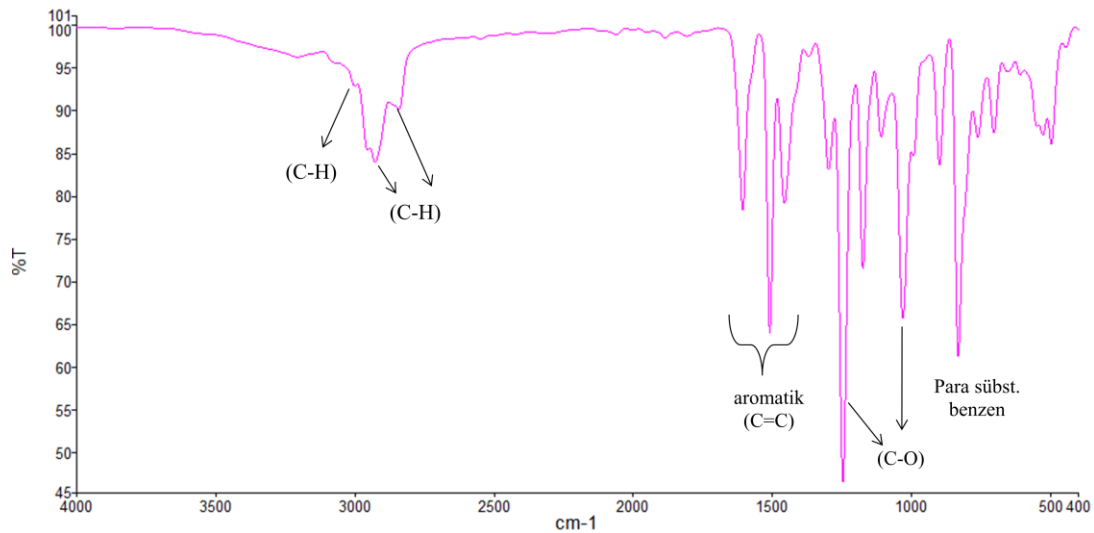


Şekil 4.24. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan'ın (**5**) ^{13}C -NMR spektrumu

Çizelge 4.7. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan 'ın (5) ^{13}C -NMR spektrumu kayma değerleri

Karbon	^{13}C NMR (THF- D_8) δ (ppm)
-SnCH ₂ C-	13.3
-SnCH ₂ CH ₂ C-	26.29
-Sn(CH ₂) ₂ CH ₂ C-	34.30
(COCH ₃)	57.84
(C-3/C-5, Aril)	113.63
(C)CH ₂	127.10
(C-2/C-6, Aril)	127.83
(C-1, Aril)	136.43
(C _d CH ₂)	146.86
(C-4, Aril)	157.78

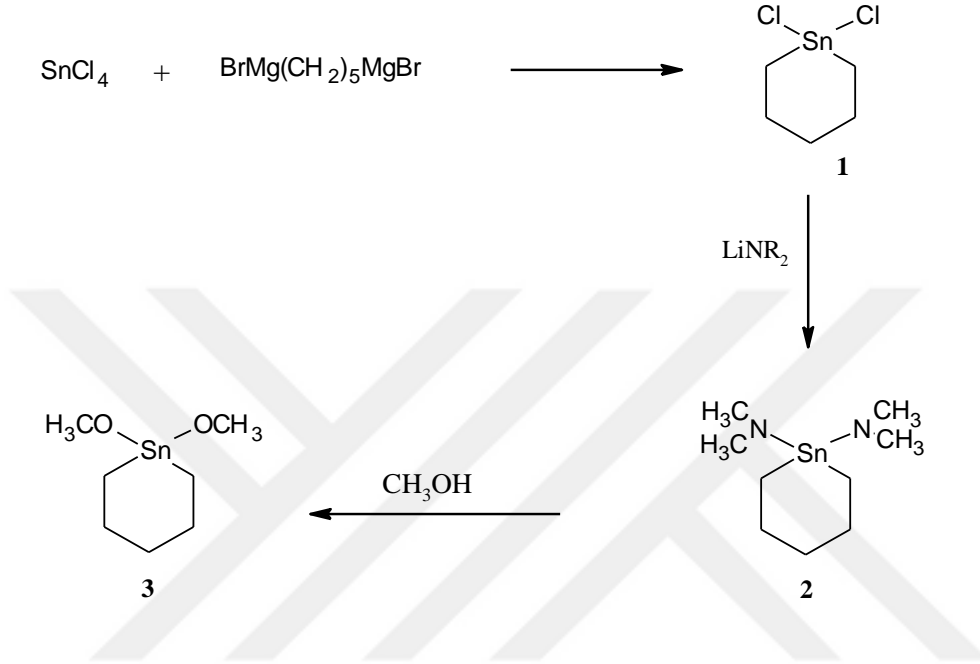
5 numaralı bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 4.24) incelendiğinde aromatik (C-H) gerilmesinin 3010 cm^{-1} , alifatik (C-H) gerilme bandının ise 2925 cm^{-1} 'de, benzene ait aromatik (C=C) gerilme bandının 1606 , 1509 ve 1456 cm^{-1} 'de geldiği, aromatik halkaya ait metoksi grubunun (C-O-C) simetrik gerilme bandının 1246 cm^{-1} , asimetrik gerilme bandının ise 1030 cm^{-1} 'de, para süstitüe benzen halkasına ait aromatik (C-H) gerilmesine ait band 831 cm^{-1} geldiği görülmektedir. Vinil grubuna ait bantlar görülememiştir.



Şekil 4.25. 1-[1-(4-(metoksifenil)vinil)-1-stannasikloheksan'ın (5) IR spektrumu

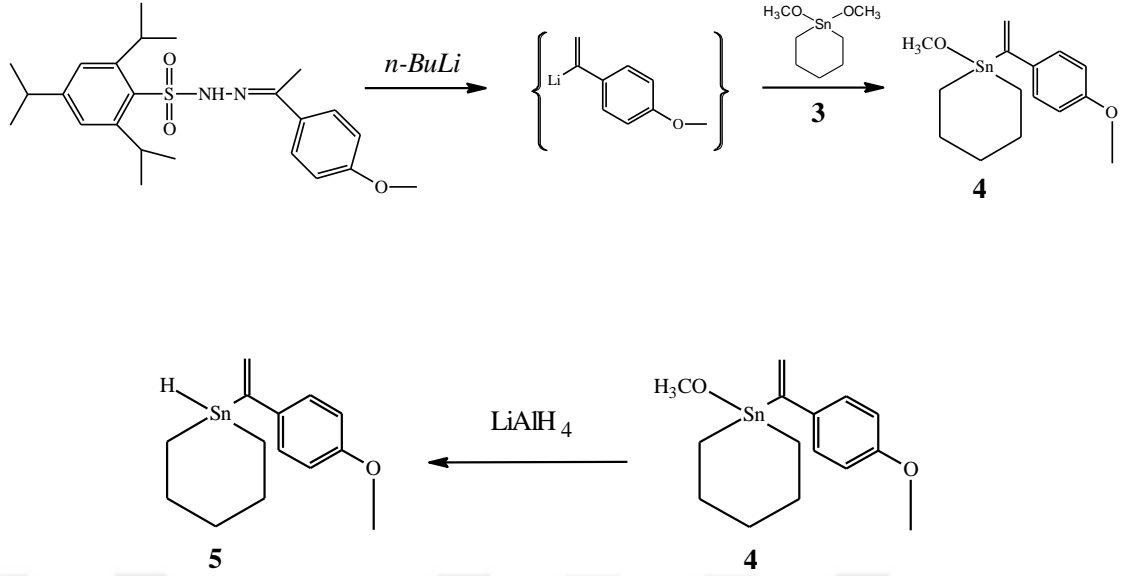
5. SONUÇLAR

Bu çalışmadaki sentez tepkimeleri SnCl₄'den başlayarak yüksek bir verimle hazırlanmıştır. Kalay-tetraklorürün 1,5-bis(bromomagnesio)pentan ile tepkimesinden 1,1-dikloro-1-stannasikloheksan (**1**) sentezlenmiş, bu bileşiğin uygun lityumamid bileşiğiyle tepkimesinden hazırlanmış olan amid türevinin alkoollerle tepkimesinden 1,1-dimetoksi-1-stannasikloheksan (**3**) elde edilmiştir.



3 numaralı bileşiğin 4-metoksiasetofenon-2,4,6-triizopropilbenzensülfonil hidrazon'un *n*-bütililyum ile vermiş olduğu [1-(4-metoksifenil)vinil]lityum ara bileşiği (Shapiro reaksiyonu) ile 1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**4**) hazırlanmıştır. **4** numaralı bileşiğin lityumalüminyumhidrürle reaksiyonu sonucunda 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**5**) sentezlenmiştir. **1-4** numaralı bileşiklerin NMR ve IR spektrumları yapılar ile uyumludur.

1-metoksi-1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**4**) bileşiğinin NMR spektrumlarının yapı ile uyumlu olduğu ancak IR spektrumunda vinil grubunun C=C bağlarının zayıf pikler verdiği görülmüştür. Ancak NMR spektrumları vinil grubunun varlığını göstermektedir. Bununda ilgili bölümde tartışıldığı gibi kalayın vinil grubunun çift bağı üzerinden yaptığı bağlanma olduğu düşünülmektedir. Aynı durum 1-[1-(4-metoksifenil)vinil]-1-stannasikloheksan (**5**) bileşiğinde de göze çarpmaktadır. **5** numaralı bileşiğin NMR spektrumları bulgular ve tartışma bölümünde verilmiş ve spektrumların yapı ile uyumlu olduğu görülmüştür.



Bulgular ve tartışma bölümünde de verildiği gibi Sn'in güçlü bir Lewis asidi olması ve koordinasyon sayısını artırma eğiliminin olması saflaştırma işlemi sırasında güçlüklerle neden olduğu görülmüştür. Ancak kalayın bu özelliğinden dolayı organokalay bileşiklerinin biyolojik uygulamalarda reseptör bağlanma kuvvetinin ve bağlanma çeşitliliğinin artmasına neden olacağı düşünülmektedir.

Sistemik kalay substitüsyonunun prensip olarak ilaç tasarımında yararlı ve etkili bir strateji olabileceği ve yeni ilaçların geliştirilmesinde tamamlayıcı bir araç olarak görülmesi gerektiği düşünülmelidir. Bu yaklaşım, C/Sn değişiminin başka türevlerle bir bütün olarak simüle edilemeyen benzersiz kimyasal, fizikokimyasal ve yapısal etkilerine dayanmaktadır.

Yakın gelecekte, organokalay bileşiklerinin, deneysel farmakolojide ilaç olarak pratik bir şekilde uygulanmasının, gerçekçi bir başarı şansına sahip olması muhtemel görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Anonymous :<https://intercontinentalgold.com/commodities/metal-information/tin/>

[Son erişim tarihi: 7.09.2019].

- Bains, W. and Tacke, R. 2003. Silicon chemistry as a novel source of chemical diversity in drug design. *Current opinion in drug discovery & development*, 6(4): 526-543.
- Barot, G., Shahi, K. R., Roner, M. R. and Carraher, C. E. 2007. Synthesis, structural characterization, and ability to inhibit cancer growth of a series of organotin poly(ethylene glycols). *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 17(4): 595-603.
- Barnes, M. J., Conroy, R., Miller, D. J., Mills, J. S., Montana, J. G., Pooni, P. K. And Warneck, J. B. 2007. Trimethylsilylpyrazoles as novel inhibitors of p38 MAP kinase: A new use of silicon bioisosteres in medicinal chemistry. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(2): 354-357.
- Benkert, O., Gruènder, G. and Wetzell, H. 1997. Is there an advantage to venlafaxine in comparison with other antidepressants? *Human psychopharmacology: clinical and experimental*, 12(1): 53-64.
- Burger, A. 1991. Isosterism and bioisosterism in drug design. In *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques* (pp. 287-371). Birkhäuser Basel.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Anıl, D. A., Gobek, A., Duran, G. G., Ersan, R. H. and Duran, N. 2016. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(13), 3172-3176.
- Braunstein, P., Oro, L.A. and Raithby, P.R. (Eds.) 1999. *Metal clusters in chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim.
- Carraher, C.E.Jr., Sabir, T.S., Roner, M.R., Shahi, K., Bleicher, R. E., Roehr, J. and Bassett, K.D. 2006. Synthesis of Organotin Polyamine Ethers Containing Acyclovir and their Preliminary Anticancer and Antiviral Activity. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 16(3): 249-257.
- Carraher, C. E. and Roner, M. R. 2009. Organotin polyethers as biomaterials. *Materials*, 2(4): 1558-1598.
- Carraher Jr, C. E. and Roner, M. R. 2014. Organotin polymers as anticancer and antiviral agents. *Journal of Organometallic Chemistry*, 751: 67-82.
- Chamberlin, A. R., Stemke, J. E. and Bond, F. T. 1978. Vinyl lithium reagents from arenesulfonylhydrazones. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(1): 147-154.
- Chavan, S. P., Khobragade, D. A., Kamat, S. K., Sivadasan, L., Balakrishnan, K., Ravindranathan, T. And Kalkote, U. R. (2004). An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: a practical synthesis of venlafaxine. *Tetrahedron letters*, 45(39): 7291-7295.

- Daiss, J.O., Penka, M., Burschka, C. and Tacke R. 2004. The *Si*-2,4,6-Trimethoxyphenyl Moiety as a Novel Protecting Group in Organosilicon Chemistry. Alternative Synthesis of *rac*-Sila-venlafaxine. *Organometallics*, 23(21): 4987-4994.
- Daiss, J.O., Burschka, C., Mills, J.S., Montana, J.G., Showell, G.A., Fleming, I., Gaudon, C., Ivanova, D., Gronemeyer, H. and Tacke, R. 2005. Synthesis, Crystal Structure Analysis, and Pharmacological Characterization of Disila-bexarotene, a Disila-Analogue of the RXR-Selective Retinoid Agonist Bexarotene. *Organometallics*, 24(13): 3192-3199.
- Daiss, J.O., Burschka, C., Mills, J.S., Montana, J.G., Showell, G., Warneck, J.B.H. and Tacke, R. 2006. Sila-venlafaxine, a Sila-Analogue of the Serotonin/Noradrenaline Reuptake Inhibitor Venlafaxine: Synthesis, Crystal Structure Analysis, and Pharmacological Characterization. *Organometallics*, 25(5): 1188-1198.
- Davies, A.G. 2004. Organotin Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pp. 31-42, 156-159, 180-182.
- Devi, J. and Yadav, J. 2018. Recent Advancements in Organotin (IV) Complexes as Potential Anticancer Agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(3): 335-353.
- Dilbaz, N., Özen, A.R., Ay, M., Güz, H. ve Karademir, S. 1999. Venlafaksin'in Major Depresyonda Etkinlik ve Emniyeti; Ümitsizlik, İntihar Düşüncesi ve Anksiyete Üzerine Etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(4): 197-202.
- Drauz, K. 1997. Chiral Amino Acids: A Versatile Tool in the Synthesis of Pharmaceuticals and Fine Chemicals. *CHIMIA International Journal for Chemistry*, 51(6): 310-314.
- Driess, M. and Nöth, H. 2004. Molecular clusters of the main group elements (Vol. 47). Wiley-VCH. Weinheim, Germany, pp. 201-205.
- Franz, A. K., Dreyfuss, P. D. and Schreiber, S. L. 2007. Synthesis and Cellular Profiling of Diverse Organosilicon Small Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 129(5): 1020-1021.
- Franz, A. K., and Wilson, S. O. 2012. Organosilicon molecules with medicinal applications. *Journal of medicinal chemistry*, 56(2): 388-405.
- Fritsche, K., Syldatk, C., Wagner, F., Hengelsberg, H. and Tacke, R. 1989. Enzymatic resolution of *rac*-1,1-dimethyl-1-sila-cyclohexan-2-ol by ester hydrolysis or transesterification using a crude lipase preparation of *Candida cylindracea*. *Microbiology and Biotechnology*, 31(2): 107-111.
- Friedman, H. L. 1951. Influence of isosteric replacements upon biological activity. NAS-NRS Publication, (206), Washington D.C., pp. 295-358.
- Fujii, S. and Hashimoto, Y. 2017. Progress in the medicinal chemistry of silicon: C/Si exchange and beyond. *Future medicinal chemistry*, 9(5): 485-505.
- Haiduc, I. and Zuckerman, J.J. 2011. Basic organometallic chemistry: containing comprehensive bibliography. Walter de Gruyter. pp. 111-118.

- Gielen, M. 2002. Organotin compounds and their therapeutic potential: a report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Applied Organometallic Chemistry*, 16(9): 481-494.
- Gielen, M., Davies, A.G., Pannell, K. and Tiekink, E. 2008. Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications, John Wiley & Sons, Ltd, U.S.A, pp.1-5.
- Gaikwad, P. L., Gandhi, P. S., Jagdale, D. M. and Kadam, V. J. 2012. The use of bioisosterism in drug design and molecular modification. *American Journal of PharmTech Research*, 2(4): 1-23.
- Kajita, D., Nakamura, M., Matsumoto, Y., Ishikawa, M., Hashimoto, Y. and Fujii, S. 2015. Design and synthesis of silicon-containing fatty acid amide derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(16): 3350-3354.
- Lambrecht, G., Feifel, R., Wagner-Röder, M., Strohmam, C., Zilch, H., Tacke, R. and Mutschler, E. 1989. Affinity profiles of hexahydro-sila-difenidol analogues at muscarinic receptor subtypes. *European journal of pharmacology*, 168(1): 71-80.
- Lima, L. M. and Barreiro, E. J. 2005. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. *Current medicinal chemistry*, 12(1): 23-49.
- Lipinski, C. A. (1986). . Bioisosterism in Drug Design. In Annual Reports in Medicinal Chemistry. Academic Press. Vol. 21, pp. 283-291.
- Maier, C.A. and Wünsch, B. 2002. a) Novel spiro piperidines as highly potent and subtype selective σ -receptor ligands. Part 1. *Journal of medicinal chemistry*, 45(2): 438-448. b) Novel σ Receptor Ligands. Part 2. SAR of Spiro [[2] benzopyran-1, 4'-piperidines] and Spiro [[2] benzofuran-1, 4'-piperidines] with Carbon Substituents in Position 3. *Journal of medicinal chemistry*, 45(22): 4923-4930.
- Martins, J., Biesemans, M. and Willem, R. 2000. Tin NMR based methodologies and their use in structural tin chemistry. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 36(4): 271-322.
- Menezes, D. C., Vieira, F. T., de Lima, G. M., Porto, A. O., Cortés, M. E., Ardisson, J. D. and Albrecht-Schmitt, T. E. 2005. Tin (IV) complexes of pyrrolidinedithiocarbamate: synthesis, characterisation and antifungal activity. *European journal of medicinal chemistry*, 40(12): 1277-1282.
- Merget, M., Günther, K., Bernd, M., Günther, E. and Tacke, R. 2001. Syntheses of racemic and non-racemic silicon-and germanium-containing α -amino acids of the formula type H₂NCH (CH₂ElR₃) COOH (El= Si, Ge; R= organyl) and incorporation of d-H₂NCH (CH₂SiMe₃) COOH and d-H₂NCH (CH₂GeMe₃) COOH into biologically active decapeptides: a study on C/Si/Ge bioisosterism. *Journal of Organometallic Chemistry*, 628(2): 183-194.

- Miles, N. J., Sammes, P. G., Kennewell, P. D. and Westwood, R. 1985. On the double bond isostere of the peptide bond: preparation of modified di- and tri-peptides incorporating proline and alanine analogues. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1: 2299-2305.
- Nicolaou, K. C., Vourloumis, D., Winssinger, N. and Baran, P. S. 2000. The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(1): 44-122.
- Nielsen, S. F., Boesen, T., Larsen, M., Schønning, K. and Kromann, H. 2004. Antibacterial chalcones—bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(11): 3047-3054.
- Noyanalpan, N. 1978. Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı. Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 119-121 s.
- Patani, G. A., and LaVoie, E. J. 1996. Bioisosterism: a rational approach in drug design. *Chemical reviews*, 96(8): 3147-3176.
- Shahabadi, N., Hadidi, S., Ghasemian, Z. and Taherpour, A. A. 2015. Racemic R, S-venlafaxine hydrochloride–DNA interaction: Experimental and computational evidence. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145: 540-552.
- Sheldrick, W. S., Linoh, H., Tacke, R., Lambrecht, G., Moser, U. and Mutschler, E. 1985. Crystal and molecular structures of the (R)-enantiomer and the racemate of the antimuscarinic agent (cyclohexyl)phenyl[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]silanol (sila-procyclidine). *Journal of the Chemical Society*, 9: 1743-1746.
- Tacke, R., Mahner, K., Strohmman, C., Forth, B., Mutschler, E. and Friebe, T. 1991. Cyclohexy (4-fluorophenyl)(3-piperidinopropyl)silanol ((itp)-fluoro-hexahydro-sila-difenidol, p-F-HSSiD) and derivatives: synthesis and antimuscarinic properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 417(3): 339-353.
- Tacke, R., Merget, M., Bertermann, R., Bernd, M., Beckers, T. and Reissmann, T. 2000. Syntheses and Properties of Silicon- and Germanium-Containing α -Amino Acids and Peptides: A Study on C/Si/Ge Bioisosterism. *Organometallics*, 19(18): 3486-3497.
- Tacke, R., Schmid, T., Burschka, C., Penka, M., Surburg, H. 2002. Syntheses, Structures, and Sensory Characteristics of the Perfume Ingredient Majantol and Its Analogs Sila-majantol and Germa-majantol: A Study on C/Si/Ge Bioisosterism. *Organometallics*, 21(1): 113-120.
- Tacke, R., Schmid, T., Hofmann, M., Tolasch, T. and Francke, W. 2003. Sila-linalool as a Pheromone Analogue: A Study on C/Si Bioisosterism. *American Chemical Society*, 22(2): 370-372.
- Tacke, R., Schmid, T., Penka, M., Burschka, C., Bains, W. and Warneck, J. 2004. Syntheses and Pharmacological Properties of the Histaminic H1 Antagonists Sila-terfenadine-A, Sila-terfenadine-B, Disila-terfenadine, and Sila-fexofenadine: A Study on C/Si Bioisosterism. *Organometallics*, 23(21): 4915-4923.

- Tacke, R., Bertermann, R., Burschka, C., Dörrich, S., Fischer, M., Müller, B., and Bjornsson, R. 2012. High-Affinity, Selective σ Ligands of the 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-1, 4'-silaspiro [naphthalene-1, 4'-piperidine] Type: Syntheses, Structures, and Pharmacological Properties. *ChemMedChem*,7(3): 523-532.
- Thornber, C. W. 1979. Isosterism and molecular modification in drug design. *Chemical Society Reviews*, 8(4): 563-580.
- Zhao, Y., Rodrigo, J., Hoveyda, A. H. and Snapper, M. L. 2006. Enantioselective silyl protection of alcohols catalysed by an amino-acid-based small molecule. *Nature*, 443(7107): 67-70.

