

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ANTİDEPRESAN ETKİ GÖSTEREBİLECEK YENİ TANDOSPİRON ANALOGLARI
ve İZOİNDOLLERİN SENTEZLENMESİ**

MÜGE GÜLELİ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2014

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİDEPRESAN ETKİ GÖSTEREBİLECEK YENİ TANDOSPİRON ANALOGLARI
ve İZOİNDOLLERİN SENTEZLENMESİ

Müge GÜLELİ tarafından hazırlanan tez çalışması 20.06.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne Antidepresan Ve AntipaniK İlacı Olan Tandospiron'un Analoglarının Sentezlenmesi isimli 2011-01-02-KAP03 nolu projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Lisans eğitimim sırasında kendisinden öğrendiğim bilgilerle bana bir kez daha organik kimyayı sevdiren, yüksek lisans eğitimimde öğrencisi olmaktan onur duyduğum, bu süreçte ve tez çalışmam sırasında hem manevi hem de akademik anlamda ilgisini ve yardımlarını benden esirgemeyen, kısıtlı zamanlarında dahi sabırla beni dinleyen ve yol gösteren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, kendisinden çok şey öğrendiğime inandığım Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarım esnasında her zaman yanımda olan, manevi olarak bana her zaman destek olan, beraber geçirdiğimiz her anın çok değerli olduğuna inandığım değerli arkadaşlarım doktora öğrencisi Bilgesu Onur SUCU'ya, yüksek lisans öğrencileri Necla MOR'a ve İlayda KOSER'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Yaşamım ve eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, destek ve anlayışlarını benden hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 112T880) sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 2011-01-02-KAP03) sağladığı destekten dolayı şükranlarımızı sunarız.

Haziran, 2014

Müge GÜLELİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	
DEPRESYON VE ANTİDEPRESANLAR	4
2.1 Antidepresan İlaçlar	5
2.2 Piperazin Türevi Antidepresan ilaçlar	5
2.2.1 Triflorometilfenilpiperazin	6
2.3 Son Yıllarda Yapılan Aril Piperazin Analoglarının Elde Edilme Yöntemleri ..	11
BÖLÜM 3	
PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER	18
3.1 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)	20
3.1.1 Yeniden Aktifleştirme.....	21
3.1.2 Oksidatif Katılma	23
3.1.3 π -Kompleks Oluşumu	23
3.1.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu.....	26

3.2 Heck Reaksiyon Şartları.....	27
3.2.1 Ligand Etkisi.....	27
3.2.2 Yeni Tip Ligandlar	29
3.2.3 Baz	30
3.2.4 Çözücü	30
 BÖLÜM 4	
İZOİNDOLLER.....	32
4.1 Giriş	32
4.2 Hekza- ve Oktahidroizoidollerin (ve Metanoizoidollerin) Sentezleri.....	32
4.2.1 Ftalimid ve Ftalimidinlerin Karbonil Gruplarının İndirgenmesi	33
4.2.2 Katalitik Aminasyon ve Hidrojenasyon	36
4.3 Hidrojenlenmiş İzoidollerin Biyolojik Karakteristiği	38
 BÖLÜM 5	
DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR.....	40
5.1 Materyal ve Yöntem.....	40
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	40
5.1.2 Kullanılan Arıllendirme Reaktifleri	41
5.1.3 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	42
5.1.4 Susuz Trietilamin Hazırlanması	42
5.1.5 Susuz Formik Asit Hazırlanması	42
5.1.6 Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması.....	42
5.1.7 Schlenk Sistemi	43
5.2 Başlangıç Maddelerinin Hazırlanması	44
5.2.1 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 1, C ₉ H ₉ NO ₂)	45
5.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri	45
5.2.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>N</i> -(4-bromo-butil)-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 2, C ₁₃ H ₁₆ O ₂ Br)	48
5.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri	49
5.2.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>N</i> -[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 3, C ₂₄ H ₂₈ N ₃ F ₃ O ₂)	52
5.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektral Verileri	53
5.2.4 2,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1H-izoidol (Bileşik 4, C ₂₄ H ₃₂ N ₃ F ₃)	58
5.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri	59
5.3 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	64
5.3.1 8-Fenil- <i>N</i> -[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 5, C ₃₀ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₂).....	66
5.3.1.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri	67

5.3.2 8-(4-Klorofenil)- <i>N</i> -[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 6, C ₃₀ H ₃₃ ClF ₃ N ₃ O ₂)	72
5.3.2.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri	73
5.3.3 8-(6-Kloro-3-piridil)- <i>N</i> -[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo [2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 7, C ₂₉ H ₃₂ ClF ₃ N ₄ O ₂)	78
5.3.3.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri	79
5.3.4 8-(2-Tiyenil)- <i>N</i> -[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo [2.2.1] heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid (Bileşik 8, C ₂₈ H ₃₂ F ₃ N ₃ O ₂ S)	84
5.3.4.1 Bileşik 8'in Spektral Verileri	85
5.3.5 5-Fenil-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1 <i>H</i> -izoindol (Bileşik 9, C ₃₀ H ₃₈ F ₃ N ₃)	91
5.3.5.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri	92
5.3.6 5-(4-Klorofenil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1 <i>H</i> -izoindol (Bileşik 10, C ₃₀ H ₃₃ ClF ₃ N ₃ O ₂)	97
5.3.6.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri	98
5.3.7 5-(6-Kloro-3-piridil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1 <i>H</i> -izoindol (Bileşik 11, C ₂₉ H ₃₆ ClF ₃ N ₄)	103
5.3.7.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri	104
5.3.8 5-(2-Tiyenil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1 <i>H</i> -izoindol (Bileşik 12, C ₂₈ H ₃₆ F ₃ N ₃ S)	109
5.3.8.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri	110

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER	115
KAYNAKLAR	123
ÖZGEÇMİŞ	129

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	5-Hidroksitriptamin
APO	Apomorfin
APT	¹³ C Attached proton test
BZP	Benzilpiperazin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propan
dppf	1,3-Bis(difenilfosfino)ferrosen
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
HAM-D	Hamilton Depresyon Ölçeği
LC	Likit kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin
TFMPP	Triflorometilfenilpiperazin

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 Tandospiron, buspiron, gepiron ve zalospiron'un kimyasal yapısı	2
Şekil 2.1 Triflorometilfenilpiperazin'in kimyasal yapısı	6
Şekil 2.2 Tandospiron, Buspiron ve Gepiron'un kimyasal yapıları.....	7
Şekil 2.3 Tandospiron sentezi için geliştirilmiş bir yöntem.....	8
Şekil 2.4 Tandospironun Konformeri	9
Şekil 2.5 R ¹ : İmid ya da amid kısım; R ² : Aril içeren kısım; n= 2,6	9
Şekil 2.6 Wu ve araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen Buspiron sentezi	10
Şekil 2.7 Yevich ve grubu tarafından sentezlenmiş buspiron analogları	11
Şekil 2.8 Gharbia Tarafından sentezlenmiş heteroarilpiperazinil imitler	12
Şekil 2.9 Gharbia tarafından sentezlenmiş bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imidler.....	13
Şekil 2.10 Buspiron'un kimyasal yapısı	14
Şekil 2.11 Ishizumi ve çalışma grubu tarafından sentezlenen <i>N</i> -substitue siklik imidler ve türevleri.....	14
Şekil 2.12 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları	15
Şekil 2.13 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor edilmiş 4-azatrisiklo[5.2.2.0 ^{2,6}]undekan-3,5,8-trion bileşikleri.....	16
Şekil 2.14 Mekan ve grubu tarafından sentezlenmiş <i>N</i> -[4-(arilpiperazin-1-il)bütill]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-endo-2, endo-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri.....	17
Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.....	20
Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.	21
Şekil 3.3 Pd(0) kompleksleri dengesi	22
Şekil 3.4 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.	23
Şekil 3.5 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması	24
Şekil 3.6 Pd ^{II} /Pd ^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi.....	26
Şekil 3.7 Katalizörün yeniden kazanılması.	27
Şekil 3.8 Bazı iki dişli ligandlar.....	28
Şekil 3.9 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu	28
Şekil 3.10 <i>N,N</i> -dimetilaminetanol'ün arilasyon reaksiyonu	29
Şekil 3.11 Kararlı yeni ligandlar	30
Şekil 3.12 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.....	30
Şekil 3.13 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.....	31

Şekil 5.1 Başlangıç maddelerinin hazırlanmasında izlenen yöntem	44
Şekil 5.2 Bileşik 1'in Hazırlanması	45
Şekil 5.3 Bileşik 1'in FTIR (ATR) Spektrumu	46
Şekil 5.4 Bileşik 1'in GC-MS Spektrumu	47
Şekil 5.5 Bileşik 2'nin Hazırlanması	48
Şekil 5.6 Bileşik 2' nin FTIR (ATR) Spektrumu	50
Şekil 5.7 Bileşik 2' nin GC-MS Spektrumu	51
Şekil 5.8 Bileşik 3'ün Hazırlanması	52
Şekil 5.9 Bileşik 3'ün FTIR (ATR) Spektrumu	54
Şekil 5.10 Bileşik 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	55
Şekil 5.11 Bileşik 3'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)	56
Şekil 5.12 Bileşik 3'ün LC-MS Spektrumu	57
Şekil 5.13 Bileşik 4'ün Hazırlanması	58
Şekil 5.14 Bileşik 4'ün FTIR (APT) Spektrumu	60
Şekil 5.15 Bileşik 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	61
Şekil 5.16 Bileşik 4'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)	62
Şekil 5.17 Bileşik 4'ün GC-MS Spektrumu	63
Şekil 5.18 Bileşik 3'ün hidroarilasyon reaksiyonları	65
Şekil 5.19 Bileşik 5'in Hazırlanması	66
Şekil 5.20 Bileşik 5'in FTIR (ATR) Spektrumu	68
Şekil 5.21 Bileşik 5'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	69
Şekil 5.22 Bileşik 5'in APT Spektrumu (CDCl ₃)	70
Şekil 5.23 Bileşik 5'in LC-MS Spektrumu	71
Şekil 5.24 Bileşik 6'nın Hazırlanması	72
Şekil 5.25 Bileşik 6'nın FTIR (ATR) Spektrumu	74
Şekil 5.26 Bileşik 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	75
Şekil 5.27 Bileşik 6'nın APT Spektrumu (CDCl ₃)	76
Şekil 5.28 Bileşik 6'nın LC-MS Spektrumu	77
Şekil 5.29 Bileşik 7'nin Hazırlanması	78
Şekil 5.30 Bileşik 7'nin FTIR (ATR) Spektrumu	80
Şekil 5.31 Bileşik 7'nin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	81
Şekil 5.32 Bileşik 7'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)	82
Şekil 5.33 Bileşik 7'nin LC-MS Spektrumu	83
Şekil 5.34 Bileşik 8'in Hazırlanması	84
Şekil 5.35 Bileşik 8'in FTIR (ATR) Spektrumu	86
Şekil 5.36 Bileşik 8'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	87
Şekil 5.37 Bileşik 8'in APT Spektrumu (CDCl ₃)	88
Şekil 5.38 Bileşik 8'in LC-MS Spektrumu	89
Şekil 5.39 Bileşik 4'ün Hidroarilasyon Reaksiyonları	90
Şekil 5.40 Bileşik 9'un Hazırlanması	91
Şekil 5.41 Bileşik 9'un FTIR (ATR) Spektrumu	93
Şekil 5.42 Bileşik 9'un ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	94
Şekil 5.43 Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl ₃)	95
Şekil 5.44 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu	96
Şekil 5.45 Bileşik 10'un Hazırlanması	97
Şekil 5.46 Bileşik 10'un FTIR (ATR) Spektrumu	99
Şekil 5.47 Bileşik 10'un ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	100

Şekil 5.48 Bileşik 10 'un APT Spektrumu (CDCl ₃)	101
Şekil 5.49 Bileşik 10 'un LC-MS Spektrumu.....	102
Şekil 5.50 Bileşik 11 'in Hazırlanması	103
Şekil 5.51 Bileşik 11 'in FTIR (ATR) Spektrumu	105
Şekil 5.52 Bileşik 11 'in ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	106
Şekil 5.53 Bileşik 11 'in APT Spektrumu (CDCl ₃)	107
Şekil 5.54 Bileşik 11 'in LC-MS Spektrumu.....	108
Şekil 5.55 Bileşik 12 'nin Hazırlanması	109
Şekil 5.56 Bileşik 12 'nin FTIR (ATR) Spektrumu	111
Şekil 5.57 Bileşik 12 'nin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃)	112
Şekil 5.58 Bileşik 12 'nin APT Spektrumu (CDCl ₃)	113
Şekil 5.59 Bileşik 12 'nin GC-MS Spektrumu	114
Şekil 6.1 Bileşik 3 ve Bileşik 4 'ün sentez basamakları.....	117
Şekil 6.2 Aril- ve hetarilsubstitue iyodürlerle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonun katalitik çevrimi.....	121

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler	40
Çizelge 5.2 Kullanılan arillendirme reaktifleri	41
Çizelge 6.1 Bileşik 3 için kullanılan arillendirme reaktifleri ve elde edilen hidroarilasyon ürünleri.....	119
Çizelge 6.2 Bileşik 4 için kullanılan arillendirme reaktifleri ve elde edilen hidroarilasyon ürünleri.....	120

**ANTİDEPRESAN ETKİ GÖSTEREBİLECEK YENİ TANDOSPİRON ANALOGLARI
ve İZOİNDOLLERİN SENTEZLENMESİ**

Müge GÜLELİ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu, biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanarak ölçülmesine yöneliktir.

Farmakolojik çalışmalar ve tıbbi açıdan önemli kimyasal bileşiklerin hazırlanmasında aktif rol alan imid ve izoindolin gibi türevlerinin antidepresan, antikanser, antimalarial, antibakteriyal ve fungisidal özellikleri gösterdikleri saptanmıştır.

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu organik sentezlerde yeni bir C-C bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetric Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde Prof. Dr. Dieter Kaufmann ve grubumuz tarafından incelenmektedir.

Bu çalışma, başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddeleri olarak kullanılan *N*-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid ve bu bileşiğin LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu oluşan 2,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1*H*-izoindol bileşiklerinin hazırlanmasını, ikinci aşama bu bileşiklerin aril iyodürlerle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşamada sentezlenen tüm

yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS ve LC-MS teknikleri kullanılarak yapıları tayin edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisiklik imidler, Heck reaksiyonu, indirgenme, izoindolin türevleri.

**SYNTHESIS OF NEW TANDOSPIRONE ANALOGUES AND ISOINDOLES
WITH ANTIDEPRESSANT POTENTIAL EFFECT**

Müge GÜLELİ

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Nowadays, most of the chemical researches are focused on the synthesizing of the new compounds possibly having biological activities, besides determining and measuring of these activities.

It has been shown that imides and its derivatives like isoindolines which are active precursors of the important compounds in the pharmacological and medicinal researches have antidepressant, anticancer, antimalarial, antibacterial and fungicidal properties.

Furthermore, the arylation and alkenization of alkenes in presence of palladium catalyst in organic synthesis named as Heck reaction, keep their currency as very effective catalyzing method in forming carbon-carbon bonds. Recently, the asymmetric Heck-type hydroarylation of specific bicyclic ring systems of alkenes have been examined intensively, because of the easily obtained stereoselective results.

This study planned as three steps. The first step is the synthesizing of starting materials *N*-[4-((3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl)butyl]-10-bicyclo[2.2.1]hept-8-ene-3-*endo*,5-*endo*-dicarboximide and its reducing by LiAlH_4 obtained 2,3,3a,4,7,7a-Hekzahydro-2-[4-((3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl)butyl]-4,7-methano-1*H*-isoindole. The second step is including hydroarylation reactions of these compounds with aryl iodides. On the third step is including structure characterizations of all new compounds by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT), LC-MS and GC-MS techniques, respectively.

Key words: Bicyclic imides, Heck reaction, Reduction, Isoindoline derivatives.

GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Arilpiperazin fonksiyonu içeren yapılar, gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özelliklerinden ötürü biyoaktif bileşikler içerisinde önemli bir sınıf oluştururlar. Yapılan kaynak araştırmalarında, özellikle arilpiperazin fonksiyonu içeren yapıların sinir sistemi üzerinde son derece etkili olduğu tespit edilmiştir. Anksiyolitik ajanlar olarak anılan arilpiperazin türevi etken maddeler, benzodiazepin olmayan yeni jenerasyon antidepresan ilaçlar olarak tıp literatüründe yerini almıştır [1], [2], [3].

5-Hidroksitriptamin (5-HT) merkezi ve çevrel sinir sisteminde önemli bir sinir ileticidir. Uyku, ağrı, ağrı iletimi, acı, cinsel davranışlar, iştah ve ruh durumunu kontrol 5-HT reseptörleriyle ilişkilidir [4].

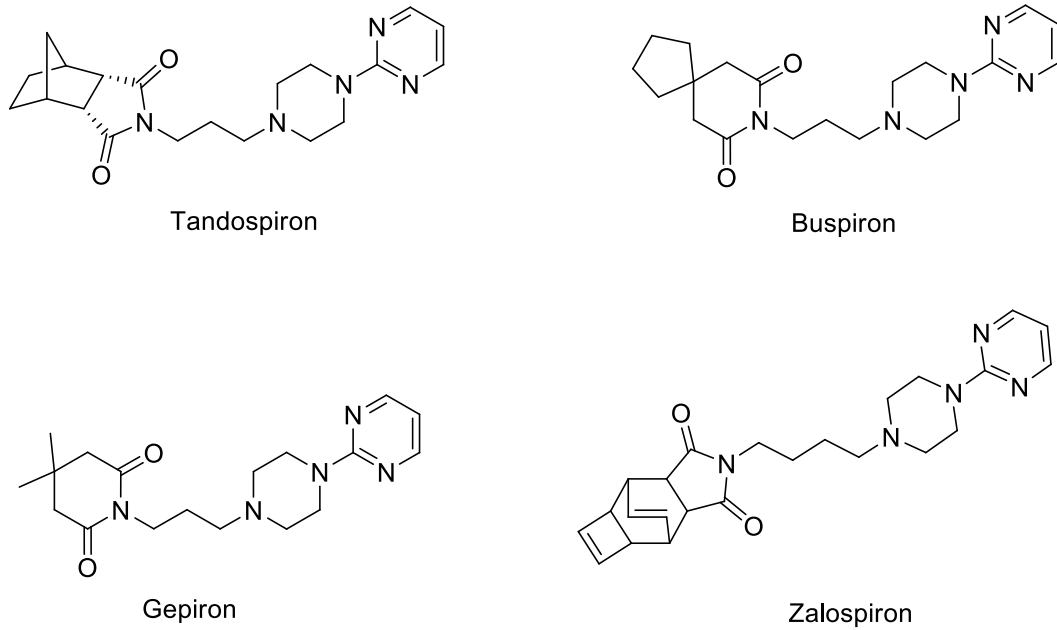
Arilpiperazinlerin 5-HT_{1A} reseptörüne karşı seçici bağlanma özelliği olduğu bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı sinir sistemi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde önlenmesinde kullanılmaktadırlar.

5-HT_{1A} reseptörü ile bağımlılıklar, saldırganlık, kaygı, iştah, kan basıncı, kardiovasküler davranışlar, kalp atış oranı, dürtüsellik, hafıza, ruh hali, mide bulantısı, uyku, sosyallik, cinsel davranışlar, vücut ısı ayarı, solunum kontrol edilmektedir. Bu yüzden bu reseptörü hedef alan moleküller günümüzde büyük önem kazanmıştır.

5-HT_{1A} agonisti olarak *N1*-substitue *N4*-arilpiperazinler benzodiazepin türevi olmayan yeni jenerasyon anksiyolitik ajanlar olarak literatürde yerini almıştır. *N1*-Substitue *N4*-arilpiperazinlerin önemli bir alt sınıfı imid-arilpiperazin türevi bileşiklerdir. İmid-

arilpiperazin türevi bileşikler ile çok sayıda bilimsel literatür ve klinik araştırma bulunmaktadır.

İmid-arilpiperazin türevi bileşikler sınıfında yer alan bileşiklerden birçoğu günümüzde anksiyolitik ajanlar olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Buspiron, gepiron, tandospiron ve zalospiron imid-arilpiperazin sınıfında bulunan sentezlenmiş en önemli bileşiklerdir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Tandospiron, buspiron, gepiron ve zalospiron'un kimyasal yapısı

Tandospiron, arilpiperazin sınıfının bir üyesi olarak yüksek 5-HT_{1A} reseptör seçicidir ve günümüzde antidepresan olarak Japonya ve Çin'de satışı yapılan bir ilaçtır. Özellikle tandospiron üzerine yapılan çalışmalarda buspirona kıyasla biyolojik sistemlerde 5-HT_{1A} reseptörüne daha aktif olarak görev aldığı tespit edilmiştir [5], [6], [7], [8], [9] .

1.2 Tezin Amacı

Bölüm 1.1'de tandospiron ile ilgili incelenen literatürlerin ve bilgilerin ışığı altında, çalışmamızda, maleimidin siklopentadien ile Diels-Alder reaksiyonu sonucu 10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (**1**), bileşik **1**'in 1,4-dibromobütan ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-(4-bromobütil)-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (**2**), bileşik **2** ile 3-(triflorometil)fenilpiperazin bileşiğinin tekrardan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-[4-((3-

triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (**3**) ve bu bileşiğin LiAlH₄ ile indirgenmesi ile 2,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1*H*-izoindol (**4**) başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir.

Bundan sonraki aşamada başlangıç maddelerimizde bulunan alkenik yapı sayesinde, hem reaksiyon kolaylığı hem de verdiği stereoselektif sonuçlar nedeniyle paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında çeşitli aril- ve hetaril iyodürlerle Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmiştir.

1.3 Hipotez

İlaç endüstrisinde kullanılabilecek, biyolojik aktivite gösteren bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada başlangıç maddesi olarak kullandığımız alkenik yapıdaki tandospiron molekülünün ve bu molekülün LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucu oluşan izoindol molekülünün Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları ile yeni ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerin yapılarında taşıdıkları arilpiperazin yapısı ile bölüm 1.1'de açıklandığı üzere biyolojik olarak öneme sahip bileşikler olmalarının yanı sıra, hidroarilasyon reaksiyonları ile yapılara kazandırılan aromatik substitüentler ve elde edilen izoindol halkası sayesinde farmakolojik etkilerinin artırılacağı öngörülmüştür. Tüm sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanlarının bulunabileceği düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

DEPRESYON ve ANTİDEPRESANLAR

Depresyon; psikolojik olarak kişinin kendini moralsiz hissetmesi, yaptığı aktivitelerde isteksiz olması, düşüncelerini, gündelik aktivitelerini, dünya görüşünü, hislerini ve cesaretini olumsuz etkilemesi durumu olarak açıklanabilir [10].

Depresif insanlar kendilerini üzgün, kaygılı, endişeli, boş, yararsız, umutsuz, suçlu, kırılğan ya da yorgun hissedebilirler, daha önceden zevk alarak yaptıkları işlerde isteksiz davranabilirler. Bu tür kişilerde iştah kaybı ya da aşırı yemek yeme gözlenebilir. Konsantrasyon problemleri, hafıza sorunları ve karar vermede sorunlar yaşayabilirler. İntihar eğiliminde bulunabilirler. Depresif ruh hali psikiyatrik bir hastalık değildir. Yaşam olaylarına verilmiş bir tepki, bazı ilaçlı tedavilerin semptomu ya da yan etkisi olabilir. Yaşam olayları menopoz, finansal problemler, iş sorunları, ilişki kurmakta zorluklar olarak sıralanabilir [11].

Depresif ruh halinin kronik hale dönüşmesi, iki haftadan fazla süre kendini depresyonda hissetme, neredeyse yapılan tüm aktivitelere ilgisiz olma psikolojik bir hastalığın belirtisidir ve baskın depresif bozukluk (MDD) olarak nitelendirilir. Baskın depresif bozukluk zihinsel bir bozukluk olarak karakterize edilir. Baskın depresif bozukluk kişinin ailesini, işini, uyuma ve yeme alışkanlıklarını ve genel sağlığını etkiler. Amerika’da baskın depresif bozukluk yaşayan insanların %3.4’ü, depresyon ya da başka ruhsal bozukluk yaşayan insanların da %60’ı intihara kalkışmıştır.

Baskın depresif bozuklukta belirtiler kişinin kendi yazdığı deneyimlere, arkadaşları ve çevresinden elde edilen raporlara, bilgilere göre belirlenir. Baskın depresyonu belirlemek için herhangi bir laboratuvar testi yoktur. En çok rastlanan yaş aralığı 20-30'lu yaşlarda ya da az olarak 30-40'lı yaşlardır.

Hastalık esnasında kişide ruhsal açıdan, ani sinir bozuklukları, deporsanalize olma, aşırı kaygı ve korku, özsaygı yitimi görülür. Fiziksel etkileri ruhsal semptomlara bağlı olarak, aşırı kilo kaybı, sinirsel mide bozuklukları, kusma, aşırı terlemedir. İlaçla tedavi edilmeden, kendiliğinden geçme olasılığı düşük bir hastalık olduğu gibi olumsuz dış etkenler hastalığı tetikler ve nöbetlerin artmasına yol açar.

Tedavi süreci hastanın iyileşme isteğiyle doğru orantılı olarak gelişme kaydederek ilerler. İlaç tedavisi sırasında, ilacın dozuna bağlı olmaksızın ara ara nöbetler ve/veya ataklar yaşanabilen bir hastalıktır.

Tipik olarak hastalar antidepresan ilaçlarla tedavi edilir, bazı vakalarda psikoterapi uygulanır. İlerleyen vakalarda düşük dozda ilaç kullanımının etkinliği tartışmaya açıktır [12].

2.1 Antidepresan İlaçlar

Antidepresan, depresyon ya da distimi gibi rahatsızlıkları dindirmek için kullanılan psikiyatrik ilaç, besin maddeleri veya bitkisel maddeler (ot, yaprak, meyve) için kullanılan bir terimdir. Monoamin oksidaz inhibitörü, trisiklik antidepresan ve seçici serotonin geri alım inhibitörü türü ilaç grupları antidepresan ilaç gruplarıdır.

Antidepresanların çoğunun etkisi kendini zamanla gösterir ve genellikle haftalar, aylar ya da yıllar boyunca alınmaya devam eder. Antidepresanlar, depresyonun dışında anksiyete bozuklukları, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, yeme bozuklukları, ve kronik ağrı içinde kullanılır. Düşük dozlu antipsikotikler ve benzodiazepin, gibi diğer ilaçlar antidepresan olarak görülme de depresyon için kullanılmaktadır [13], [14].

2.2 Piperazin Türevi Antidepresan İlaçlar

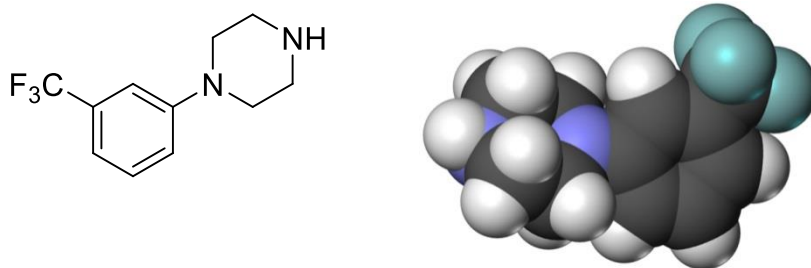
Piperazin, antiparaziter bir ilaç olarak tanınmakla birlikte, piperazin grubunu içeren çeşitli moleküllerin psikoaktif etkilerinin bilinmesi yeni değildir. Bu etkileri nedeni ile

piperazinden türetilen bazı moleküller depresyon ve psikoz tedavisinde kullanılmaktadır [15], [16], [17].

Piperazin türevi bileşikler 5-HT_{1A} reseptörüne karşı seçici bağlanma özelliği gösterdiklerinden antidepresan ilaç olarak kullanılmaktadırlar.

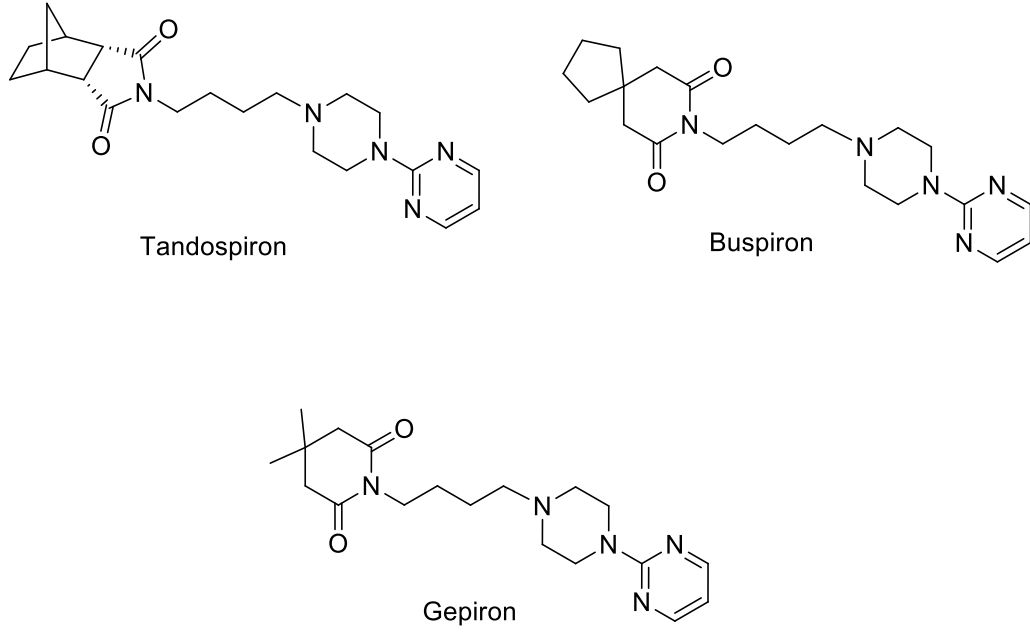
2.2.1 Triflorometilfenilpiperazin

3-Triflorometilfenilpiperazin (TFMPP) piperazin sınıfına ait önemli bir bileşiktir. İçki, sigara kafein gibi bağımlılık yapmaktadır. Genellikle analogu olan benzilpiperazin (BZP) ile birlikte kullanılmaktadır. TFMPP, 5-HT_{1A} ($K_i = 288$ nM), 5-HT_{1B} ($K_i = 132$ nM), 5-HT_{1D} ($K_i = 282$ nM), 5-HT_{2A} ($K_i = 269$ nM), ve 5-HT_{2C} ($K_i = 62$ nM) reseptörlerine bağlanma özelliği gösterip 5-HT_{2A} reseptörü haricinde tüm reseptörlere karşı etkin bağlanma verir. Meta-klorofenilpiperazin'in (mCPP) aksine 5-HT₃ reseptörüne karşı yüksek bağlanma özelliği göstermektedir. Reseptörlere yüksek bağlanma özelliğinden dolayı ne yazık ki yasal alternatif uyuşturucu madde olarak ta kullanılmaktadır [18], [19], [20].



Şekil 2.1 Triflorometilfenilpiperazin'in kimyasal yapısı

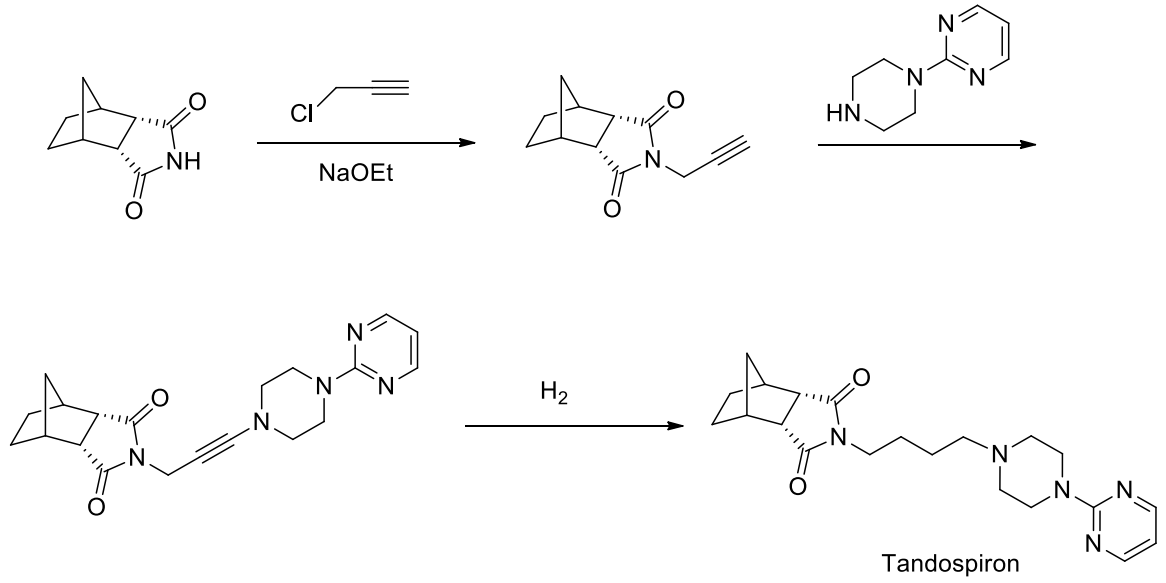
Piperazin türevlerinden tandospiron, antidepresan etkisinden dolayı Japonya'da ve Çin'de antidepresan ilaç olarak satılmaktadır. Dainippon Sumitomo Pharma firması tarafından pazara sürülmektedir. Azopiron sınıfında yer almaktadır ve buspiron ve gepiron ile kimyasal olarak yapısı çok benzerdir.



Şekil 2.2 Tandospiron, Buspiron ve Gepiron'un kimyasal yapıları

Tandospiron bileşiği 5-HT_{1A} reseptörüne karşı oldukça seçici bağlanma özelliği göstermektedir. Yevich ve araştırma grubu potansiyel olarak antipsikotik etki gösterebilecek piperazin türevleri için sentez yöntemleri geliştirmiş ve biyolojik açıdan incelemiştir.

Yevich ve araştırma grubu tarafından tandospiron sentezi için bir yöntem geliştirilmiştir [21].



Şekil 2.3 Tandospiron sentezi için geliştirilmiş bir yöntem

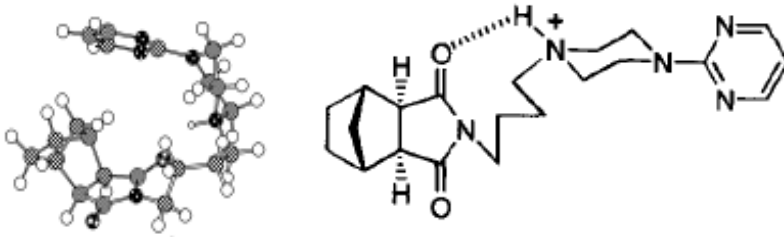
5-HT_{1A} agonisti olan tandospiron, tipik ve atipik antipsikotikler ile birlikte kullanımında özellikle klinik şizofren hastalarında bilinçsel fonksiyonlarında(hafıza) hastanın yararına gelişme kaydedilmiştir [22]. Günde 10–100 mg dozlarda tandospiron analogu olan buspiron kullanımını içeren birçok çalışmada ise, psikoza bağlı semptomlarda veya Parkinson hastalığında (veya her ikisindeki) yararlı etkisi bulunduğu belirtilmektedir [23].

Anksiyeteye bağlı bozukluklarda kullanılan benzodiazepin türevi ilaçların tedavi edici etkisinin yanı sıra sedatif etki ya da inkoordinasyon gibi birçok yan etkisinin bulunduğu bilinmektedir. Benzodiazepin türevi olmayan ilaçlarda, tandospiron veya buspiron gibi, anksiyeteye bağlı bozuklukların tedavisinde benzodiazepinlere kıyasla yan etkilerin ortadan kalktığı görülmüştür [24].

Tandospironun farmakolojik özelliklerine baktığımızda benzodiazepin türevi olmayan anksiyolitik ilaçlar (buspiron, gepiron ve ipsapiron gibi) ile benzer özellikler taşımaktadır. Arilpiperazin türevi ilaçların, 5-HT_{1A} reseptörlerinin aracılık ederek fizyolojik bir etki olan dorsal rafe(önbeyin bölgesine büyük ölçüde serotonin inversiyonunu sağlayan en büyük serotonenik çekirdek) ateşleme inhibisyonunda agonist aktivite gösterdiği belirlenmiştir [24].

Heteroarilpiperazin serisinde, yüksek 5-HT_{1A} ilgisi için, imit kısmının lipofil (yağ tutan) karakterinin gerekli olduğu rapor edilirken, diğer bir hipotezde sterik faktörlerin önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir.

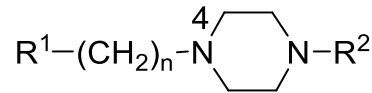
Sunagowa ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yayınlanan bir çalışmada tandospironun sulu çözeltisindeki yapısı incelemiş ve bir konformeri (Şekil 2.4) bulunmuştur [23].



Şekil 2.4 Tandospironun Konformeri

Anksiyolitik ilaçların farmakolojik profilinin reseptör bağlama seçiciliğine bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bir aromatik halka bağlama yerinin tanımlanmasında yaygın olarak hangi moleküler modelleme çalışmasının geçerli olduğuna (bir azot bağlama yerinin mi yoksa hidrofobik kısım bağlama yerinin mi birincil bağlama yeri olduğu) bakılmaktadır. Reseptör türleri arasındaki düzenlenme biçimi, reseptör türlerine göre farklıdır ve yapısal esneklikten dolayı aril piperazinlerin relativ geometrisini tanımlamak zordur [25].

Serotonin (5-HT_{1A}) ve dopamin reseptörlerinin arilpiperazin türevleri ile reseptör-ligand ilişkisini açıklayabilmek için Mekan ve grubu tarafından 2008 yılında bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre serotonin ve dopamin reseptörlerinin ligandları heteroarilpiperazin (Şekil 2.5) türevleri olduğu bilinmektedir [26].

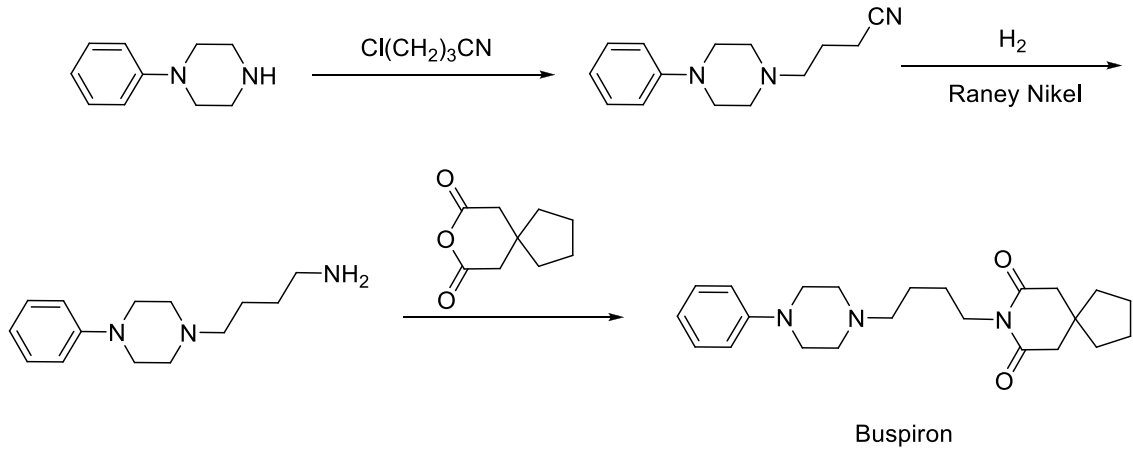


Şekil 2.5 R¹: İmid ya da amid kısım; R²: Aril içeren kısım; n= 2,6

Arilpiperazin türevlerinin R¹ kısmında norbornendikarboksimid fonksiyonel grubu içerdiğinde 5-HT_{1A} reseptörü için güçlü ve seçici bir ligand olduğu bulunmuştur. Arilpiperazinlerin nörofarmakolojik faaliyeti supramoleküler ligand kompleks oluşumu

ile temellendirilmiştir. Reseptörün ligand ile kompleks oluşturmada piperazin halkasında bulunan N4 azot atomunun kolay protonlanabilme kabiliyeti önemli rol oynamaktadır. Ligandın ikinci önemli yapısal kısmı ise doğrudan reseptör-ligand ilişkisinde yer alan aromatik halka içeren R² kısmıdır. Ligandın reseptöre bağlanmasında arilpiperazin türevi bileşiklerin en önemli kısmı R¹ imid yada amid kısmının amino asitler ile hidrojen bağı yapabilme kabiliyeti rol oynamaktadır [26].

Buspiron da tandospiron gibi azopiron sınıfında yer almaktadır ve 5-HT_{1A} reseptörüne karşı seçici bağlanma göstermektedir. Bu sebeple bu grup bileşiklerin antidepresan etkileri birçok grup tarafından araştırılmıştır. Wu ve araştırma grubu tarafından sentezi için bir yol geliştirilmiştir [27].



Şekil 2.6 Wu ve araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen Buspiron sentezi

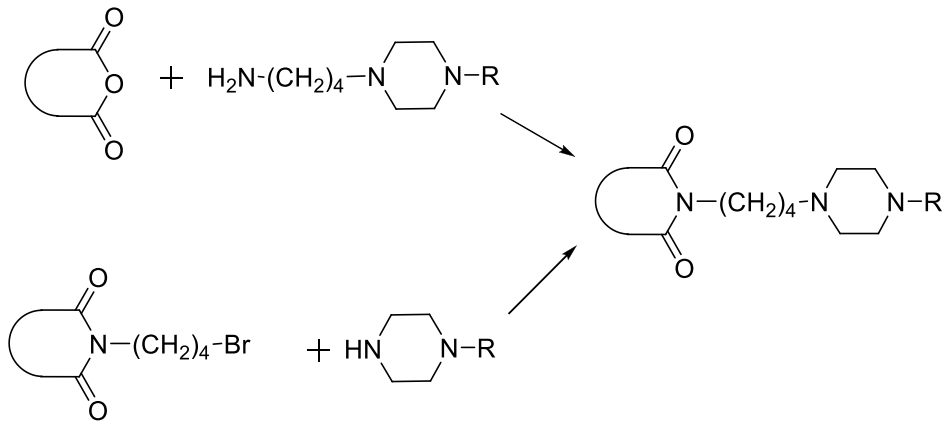
1-(Pirimidin-2-il)piperazin sınıfından olan buspiron'un antipsikotik etkisinin olduğu saptanmıştır fakat yüksek dozlarda bile şizofren hastalığında iyileştirici bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir [21].

Pierre Blier ve araştırma grubu arilpiperazinlerin antidepresan etkileri üzerine bir araştırma yapmıştır. 10 hastadan oluşan üç grup üzerinde testler yapılmış, en iyi etkiyi buspironun verdiği saptanmıştır. Buspiron ve pindolol verilen grupta ilk haftada 10 hastadan 8'inde düzelme gözlemlenmiştir. İkinci gruba pindolol ile birlikte desipiramin üçüncü gruba ise pindolol ile birlikte trimipiramin verilmiş fakat 28 gün sonunda buspiron ile aynı etkiyi göstermedikleri saptanmıştır [28].

5-Hidroksitriptamin (5-HT) merkezi ve çevrel sinir sisteminde önemli bir sinir ileticidir. Uyku, ağrı, ağrı iletimi, acı, cinsel davranışlar, iştah ve ruh durumunu kontrol 5-HT reseptörleriyle ilişkilidir [29]. 5-HT reseptörlerinin birçok etkiyi kontrol etmesinden dolayı birçok 5-HT reseptörü belirlenmiş ve 7 alt başlığa ayrılmışlardır. 5-HT₃ reseptörü haricindeki tüm diğer 5-HT reseptörler G-proteini çifti reseptörler sınıfına aittir. 5-HT₁ reseptörü yeni geliştirilen birçok molekül tarafından hedef alınmaktadır. Bundan dolayı birçok etkisi olan 5-HT₁ reseptörü ilgi çekmektedir. 5-HT₁ reseptörü beş alt sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} ve 5-HT_{1F} şeklindedir. 5-HT_{1A}'nın anksiyolitik etkisinin olduğu, 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörlerinin de migrenden sorumlu olduğu belirlenmiştir [30].

2.3 Son Yıllarda Yapılan Aril Piperazin Analoglarının Elde Edilme Yöntemleri

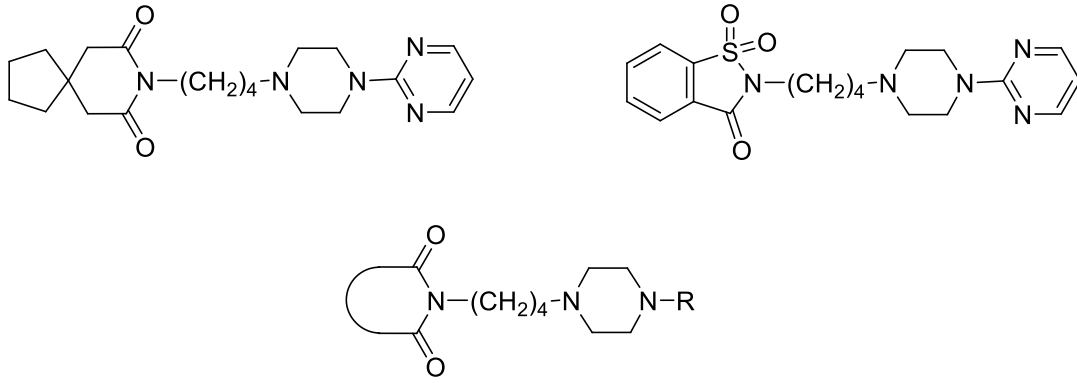
1983 yılında Yevich ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada buspiron analogları sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin bağlanma eğilimleri, ilgileri ya dopamin [³H] spiperon antagonisti ya da α₁-adrenergic [³H] WB-4101 antagonisti tarafından laboratuarda test edilmiştir. Reseptör bağlayıcı veri ve süstitüentlerin fiziksel parametreleri arasındaki bağıntı, orto süstitüentlerin yapı-aktivite ilişkilerini kanıtlamıştır [31].



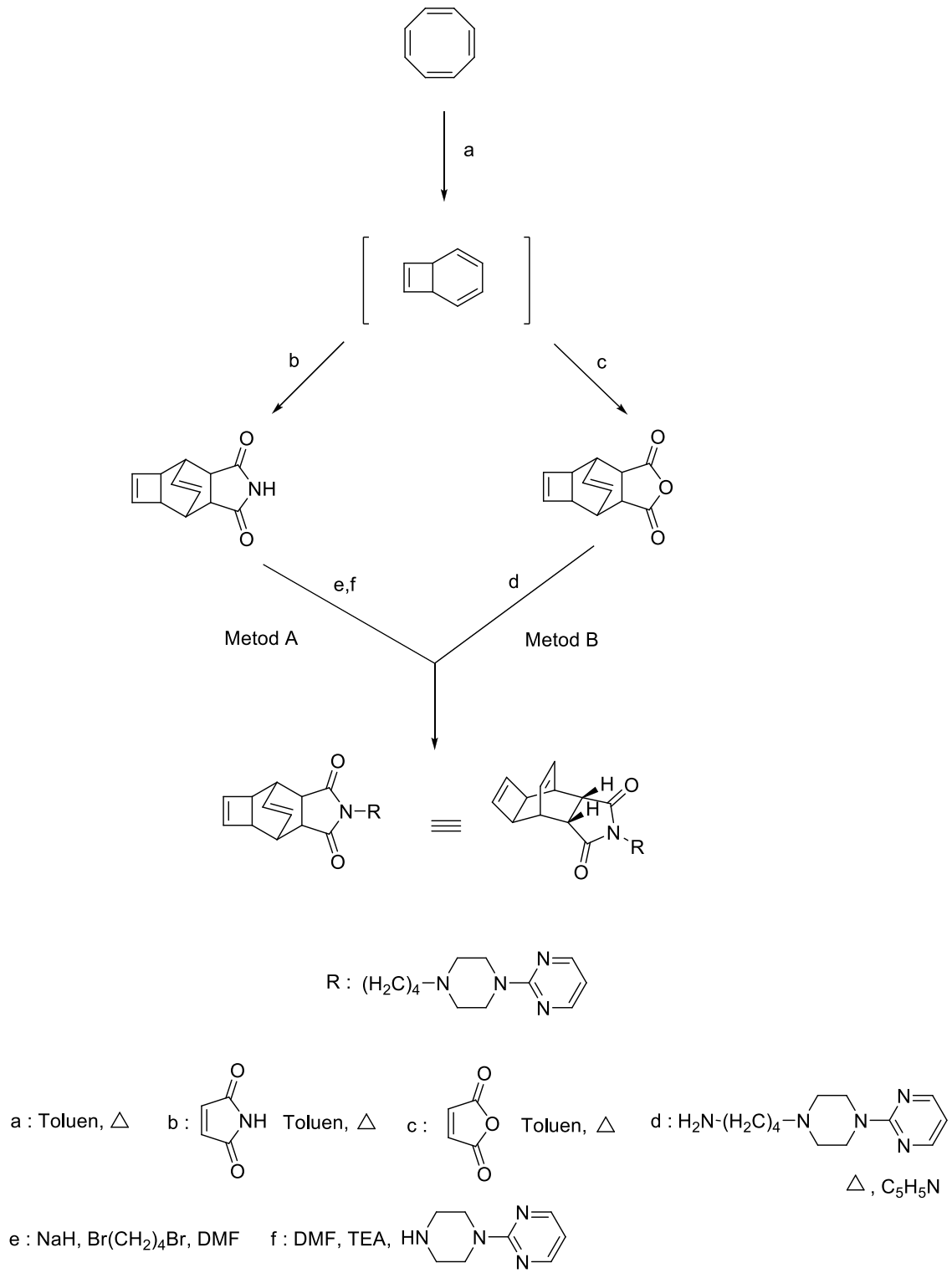
Şekil 2.7 Yevich ve grubu tarafından sentezlenmiş buspiron analogları

Gharbia tarafından 1988'de yapılan bir araştırmada, bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imitler sentezlenmiştir. D₂ ve 5-HT_{1A} reseptör bağlayıcısının laboratuardaki inhibisyonu (bir inhibitörün etkisiyle bir kimyasal reaksiyonun

yavaşlatılması ya da durdurulması), apomorfin (APO) inhibisyonunun indüklenmiş (uyarılmış) stereotipi ve yükselen tavrı ölçülmüş parametrelerdir [32].

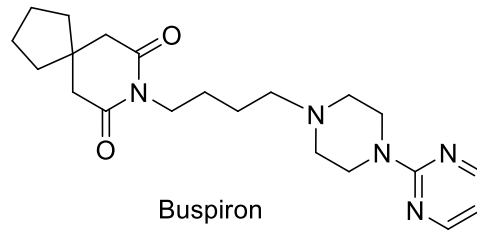


Şekil 2.8 Gharbia Tarafından sentezlenmiş heteroarilpiperazinil imitler

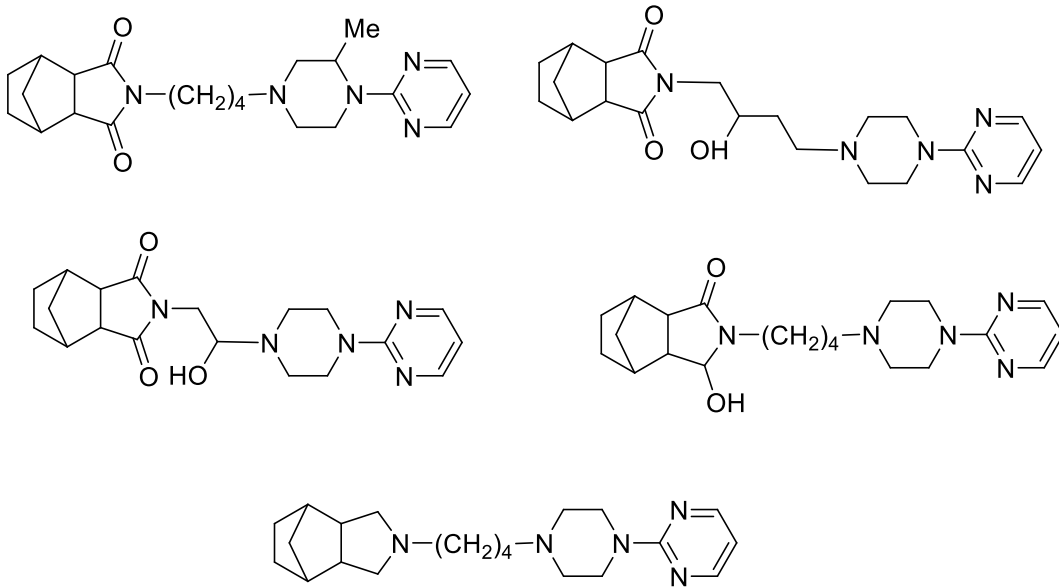


Şekil 2.9 Gharbia tarafından sentezlenmiş bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imidler

1991 yılında Ishizumi ve çalışma grubu tarafından *N*-substitue siklik imidler ve türevleri sentezlenerek anksiyolitik etkileri üzerine çalışılmıştır. Bir seri siklik imidler sentezlenerek anksiyolitik aktiviteleri için *in vivo* testleri yapılmıştır. Bu bileşikler için ayrıca 5-HT_{1A} reseptörüne bağlanma affinitesi *in vitro* içinde tatbik edilmiştir. Bu çalışmaya göre tandospiron, buspiron ile aynı anksiyolitik aktivitede fakat buspiron ve diazepama göre daha anksiyolitik seçici olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile yakın zamanda tandospironun klinik değerlendirmelerde seçici bir anksiyolitik ajan olarak yer alacağını göstermektedir [33].

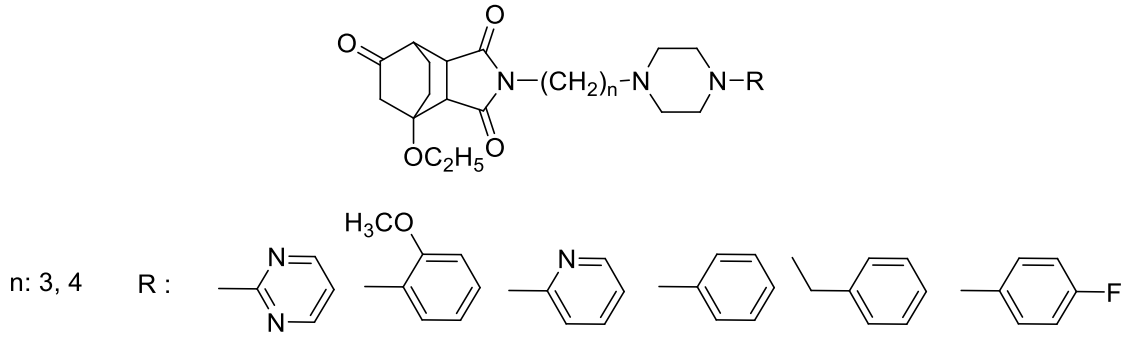


Şekil 2.10 Buspiron'un kimyasal yapısı



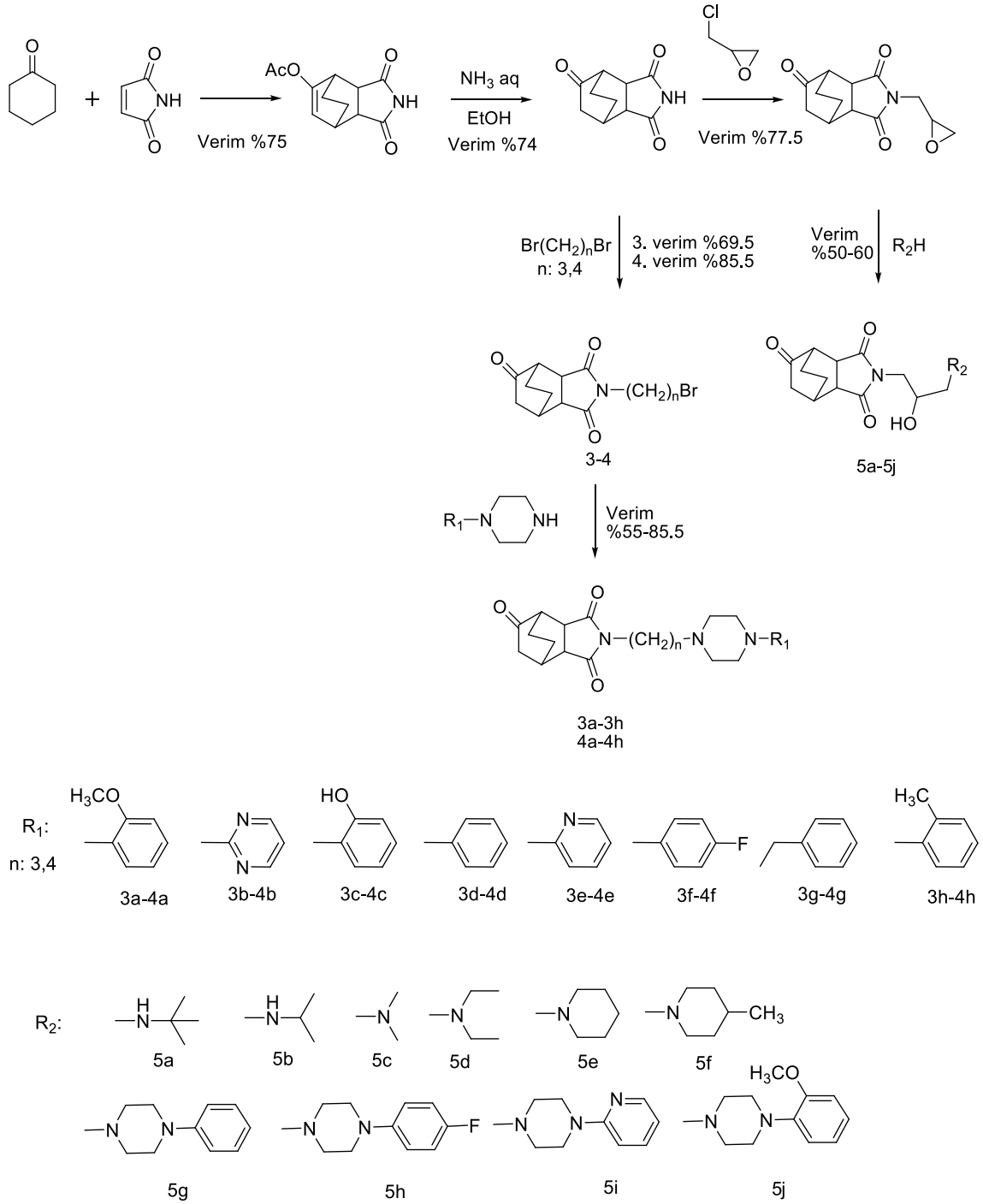
Şekil 2.11 Ishizumi ve çalışma grubu tarafından sentezlenen *N*-substitue siklik imidler ve türevleri

2001 yılında Kossakowski ve çalışma grubu tarafından 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel anksiyolitik aktivitesi değerlendirilmiştir [34].



Şekil 2.12 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları

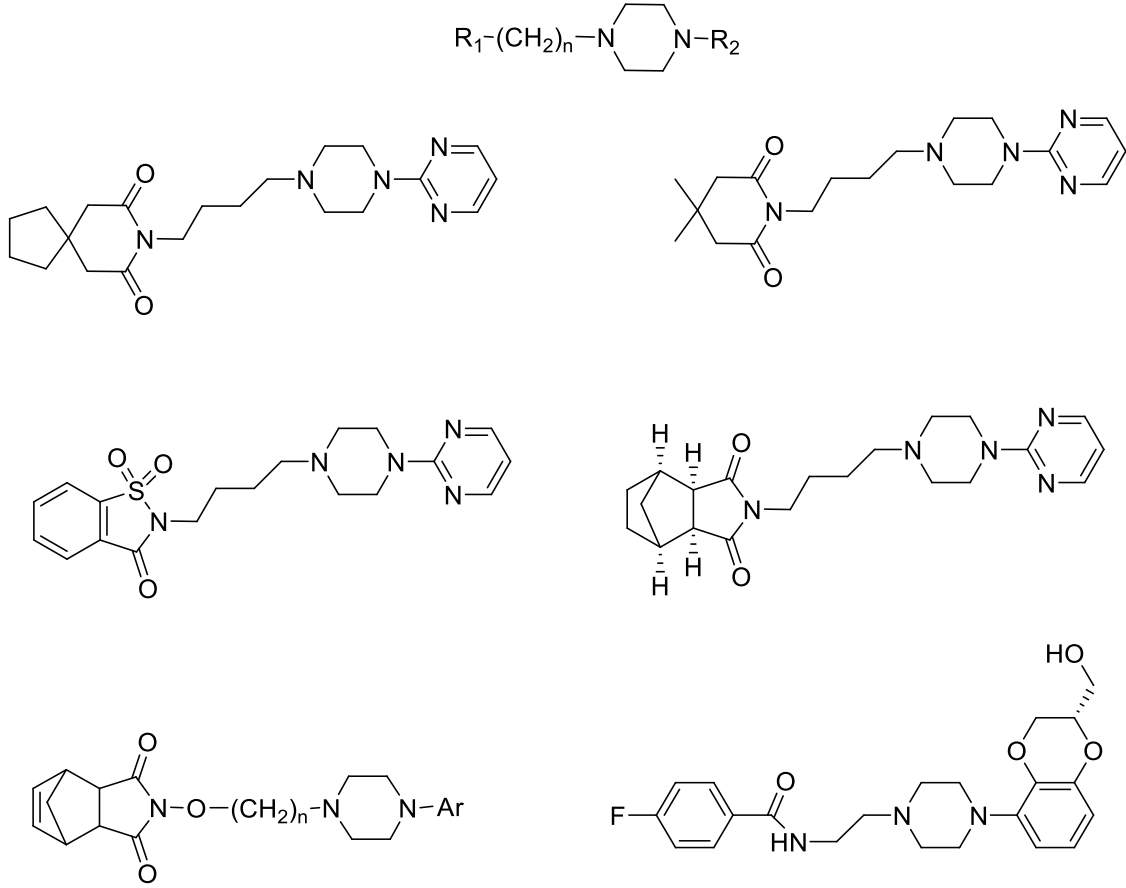
Yine 2008 yılında Kossakowski ve çalışma grubu, 4-azatrisiklo[5.2.2.0^{2,6}]undekan-3,5,8-trion bileşiklerini potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor etmiştir. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksitesi (hücrelere zararlı etki oluşturan ya da öldüren) ve anti-HIV-1 aktivitesi MT-4 hücrelerinde değerlendirilmiştir [35].



Şekil 2.13 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor edilmiş 4-azatrisiklo[5.2.2.0^{2,6}]undekan-3,5,8-trion bileşikleri

2009 yılında Mekan ve grubu, *N*-[4-(arilpiperazin-1-il)bütıl]bisiklo[2.2.1]hept-5-*endo*-2, *endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevlerini sentezlemiştir. 5-HT_{1A} serotonin [5-hidroksitriptamin, (5-HT)], Triptofan'ın oksidasyon ve dekarboksilasyonu ile organizmada sentezlenen amin reseptörleri için yeni ligandlar, *N*-[4-(4-arilpiperazin-1-

il)bütıl]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-*endo*-2,*endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri sentezlenmiştir [26].

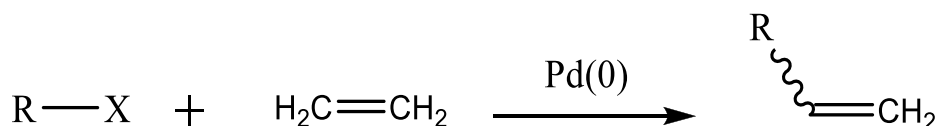


Şekil 2.14 Makan ve grubu tarafından sentezlenmiş *N*-[4-(arilpiperazin-1-il)bütıl]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-*endo*-2, *endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri

BÖLÜM 3

PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

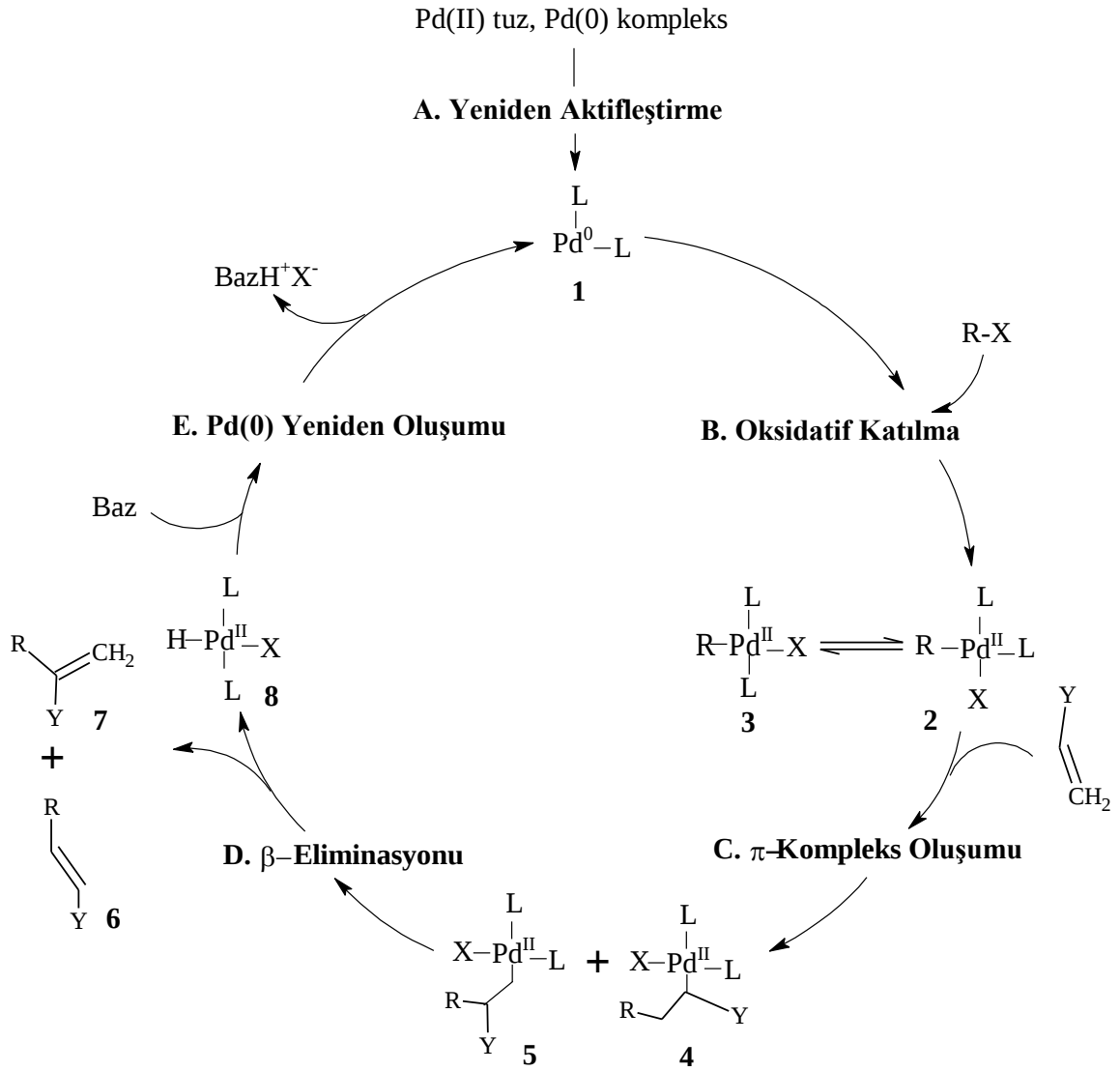
1960'lı Yıllarda birbirinden bağımsız olarak çalışan Moritani-Fujiwara ve Heck, paladyum(0) katalizli arilasyon ve alkenilasyon reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Son 25 yıldır ise, paladyum katalizli bu geçişler, Heck reaksiyonları olarak bilinmektedir. Heck reaksiyonları organometalik (R'-M) ve elektrofilik nitelikli organik halojenürün (R-X) reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir. Böylece, karbon-karbon bağ oluşumu alanındaki bu tür yeni imkanların da olabileceği görülmüştür. Daha sonraları ise hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir [36].



Ayrıca; Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur [37], [38], [39].

Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.1) ilk kez Heck tarafından önerilmiştir ve hala genel bir mekanizma olarak kullanılmaktadır. Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Yani katalitik çevrim, paladyum(II) tuzlarının veya bir paladyum(0) kompleksinin tamamıyla yeniden aktifleştirilmesinin sağlanması adımıyla **(A)** başlar. 14-elektronlu ve katalitik aktif olan paladyum(0) özellikli bileşik **(1)** oluşturulur. Paladyum(0) özellikli bu kompleks yapıya, oksidatif katılma basamağında **(B)**, R-X katılımıyla paladyum(II) özellikli **(2)** ve **(3)** bileşiklerine

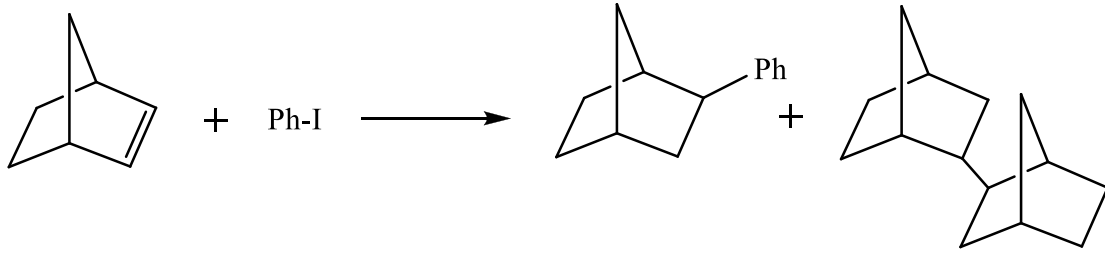
dönüştürölür. Paladyum(II) kompleksinin bir alkenle, π -koordinasyonunu takip eden, π -kompleks oluşumu basamağında **(C)** paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle σ -bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılması sonucu **(4)** ve **(5)** oluşur. Hemen ardından β -eliminasyon basamağı **(D)** ile hidrodopaladyum(II) kompleksi **(8)** dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı **(E)** ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.



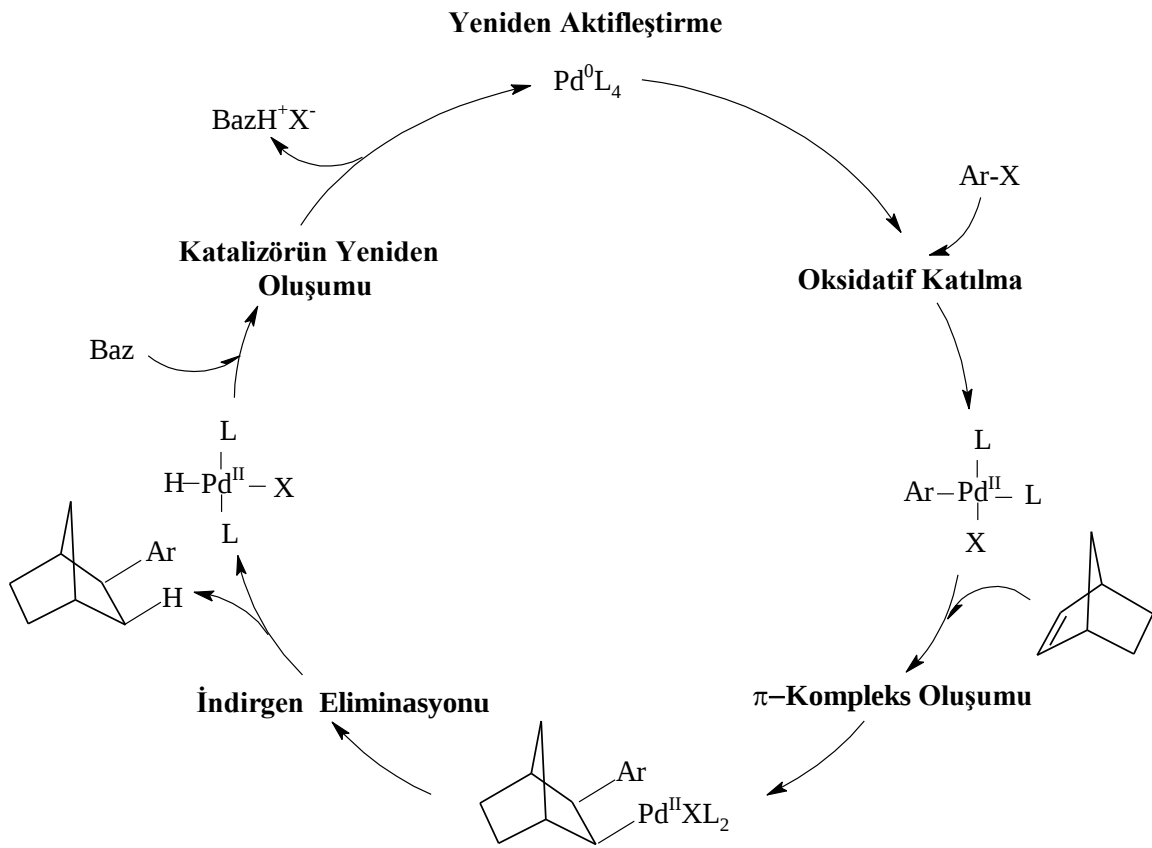
Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.

3.1 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson (1989) bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemişlerdir. İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir. Norbornen örneği üzerinden indirgen Heck reaksiyonları için katalitik çevrim Şekil 3.2' de görülmektedir.



Beklenen ürün *ekzo*-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün elde etmişlerdir (17:1; %30). Arcadi de (1989) aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir.



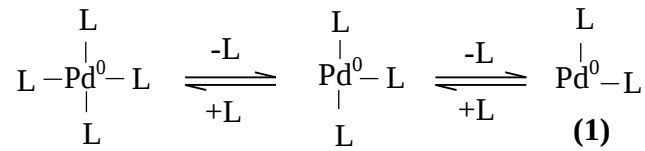
Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.

3.1.1 Yeniden Aktifleştirme

Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (**1**) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II)

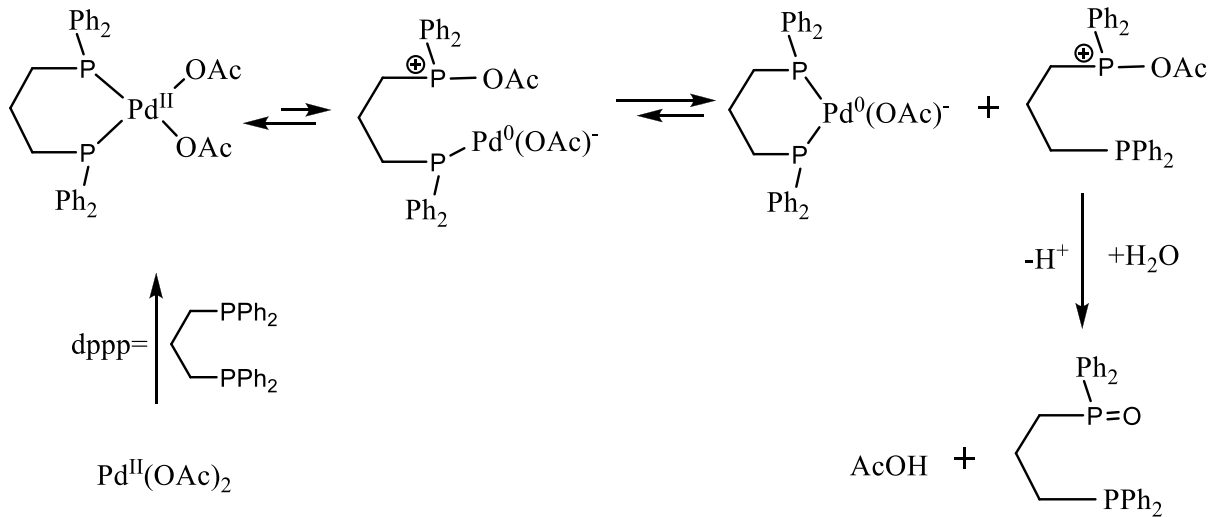
tuzlarından (Pd(OAc)₂, PdCl₂), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [PdCl₂(PPh₃)₄] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir [2]. Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen posfin ligandlı Pd(0)L₂ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan Pd(0) kompleksleri aminleri indirgediği halde, alkenlere etki etmez. Reaksiyon ve çözücü içindeki fosfin gibi substratlar indirgenme reaksiyonlarının ilerlemesini sağlar.

Aktif paladyum(0) 14-elektron kompleksleri **(1)**, dört ligandla koordine olmuş 18-elektronlu paladyum(0) kompleksleri ile aşağıdaki gibi denge halinde (Şekil 3.3) olduğu kabul edilir [40].



Şekil 3.3 Pd(0) kompleksleri dengesi

Son zamanlarda, Jutand ve çalışma grubu tarafından Pd(OAc)₂ kullanılarak oluşturulan iki dişli fosfin ligandları ile Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması (Şekil 3.4) önerilmiştir [41].



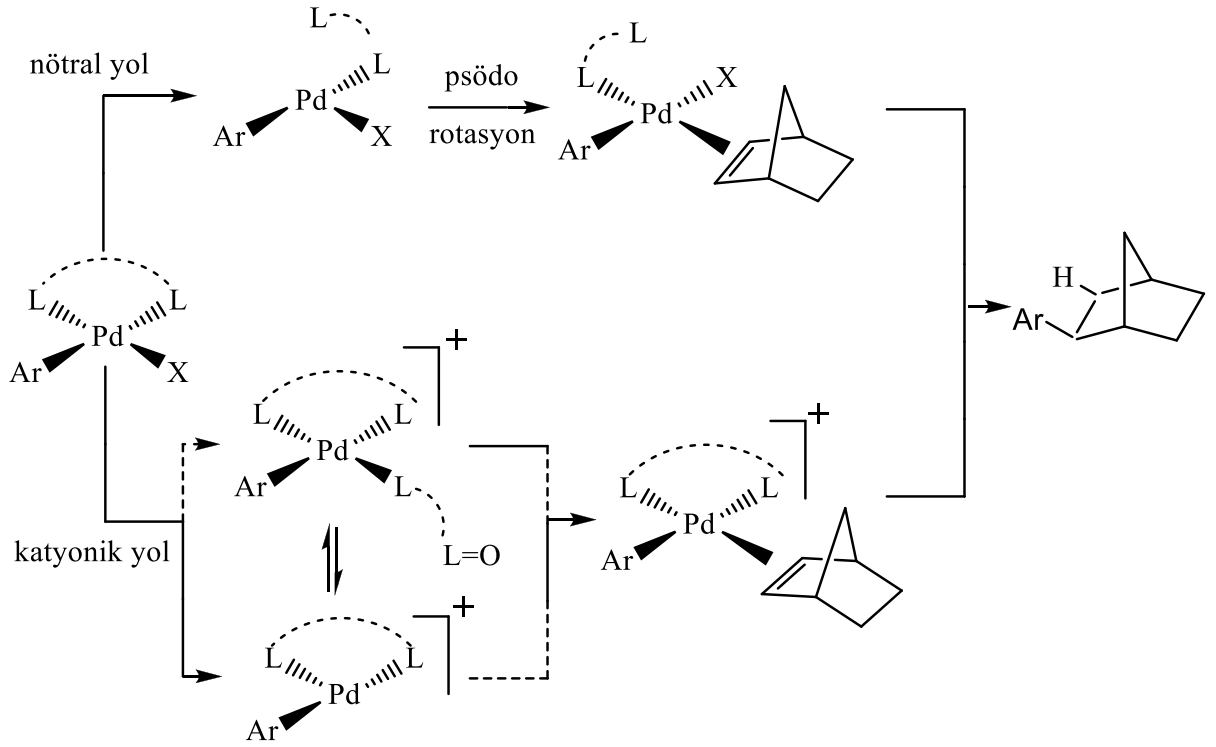
Şekil 3.4 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.

3.1.2 Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma önemli bir adımdır. Heck çevriminde hız belirleyici basamak oksidatif katılma basamağıdır. R-X yapısındaki güçlü bağlanmadan dolayı klor ve brom taşıyan alkil halojenürleri sık kullanılır. Bu sırada kare düzlem dsp^2 hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili Pd(0) komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili cis-RPd(II)XL_2 yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir [42]. Böylece, iki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Aktivasyon enerjisinin düşürülmesi amacıyla tek, iki ve sıklıkla üç dişli ligandların kullanılması, aktif ve kararlı Pd(0) komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır [43].

3.1.3 π -Kompleks Oluşumu

Katalitik çevrimdeki esas aşama, σ -Alkil-Paladyum bileşiğine alkenlerin syn- katılmasıdır. σ -Alkil-paladyum türlerine yönelik bu kısmi mekanizmalar için iki olası reaksiyon yöntemi ileri sürülmektedir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir [44], [45], [46].

Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3 , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğer taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar [36]. Şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan molekül geometrisi mevcut değildir. Ayrıca bu yöntem, iki dişli ligandın her zaman geçiş metaline bağlı her iki donör merkezini koordine etmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek, yol gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantioselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

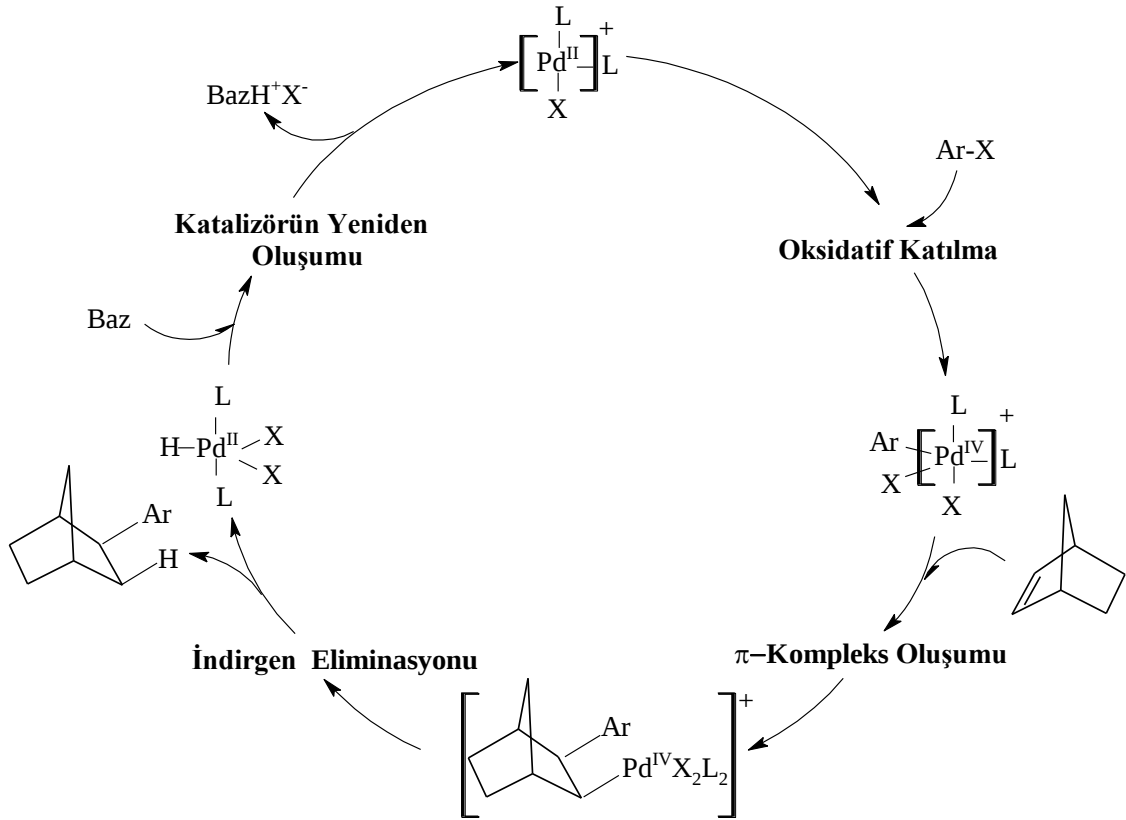
Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik

özellikli yapıya dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır [47].

Mekanizmada diğer aşama, σ -alkil-paladyum türlerinin formiyat anyonları tarafından indirgenmesidir. Son olarak da trietilamin üzerinden katalizörlerin yenilenmesi meydana gelmektedir. Sterik olarak engelli alkenlere C-C bağlanmalar için bu mekanizma zaten temel olarak yer almaktadır, yalnız bir asetilid ya da siyanür iyonuna karşı hidrür iyonu yer değiştirmektedir.

Yoğunluk fonksiyonu teorisi ile kuantum kimyası hesaplamalarının temeline dayanan daha yeni araştırmalar, Heck reaksiyonu yanısıra zayıf koordine olan ligandların varsayımı altında Pd^0/Pd^{II} 'nin yanında Pd^{II}/Pd^{IV} redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler [48]. Catellani (1988), norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. İndirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.6) göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre Pd^0/Pd^{II} halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır. Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol daha önceden açıklandığı gibidir.

Her iki durumda paladyum kompleksi 14-elektronlu türler şeklinde bulunmaktadır. Katalitik çevrim, d^{10} konfigürasyonuna sahip Pd^0 kompleksine zıt olarak, T şeklindeki d^8 konfigürasyonlu Pd^{II} kompleksiyle başlamaktadır. Reaksiyon bu şartlarda oksidatif katılma ile oktahedral geometrili katyonik d^6 kompleksine çevrilir. Bir alken ile π -komplekslerinin oluşumu sonucu stereokimyasal mantığa uygun kiral iki dişli ligandlar ortaya çıkar. Kiral olmayan tek dişli ligandlar varlığında geri kalan katalitik çevrim için başka oluşumlar meydana gelmez. Katalitik çevrimde daha sonra syn-katılmasına göre indirgen eliminasyon ve Pd^{II} türlerinin yeniden oluşumu meydana gelmektedir.



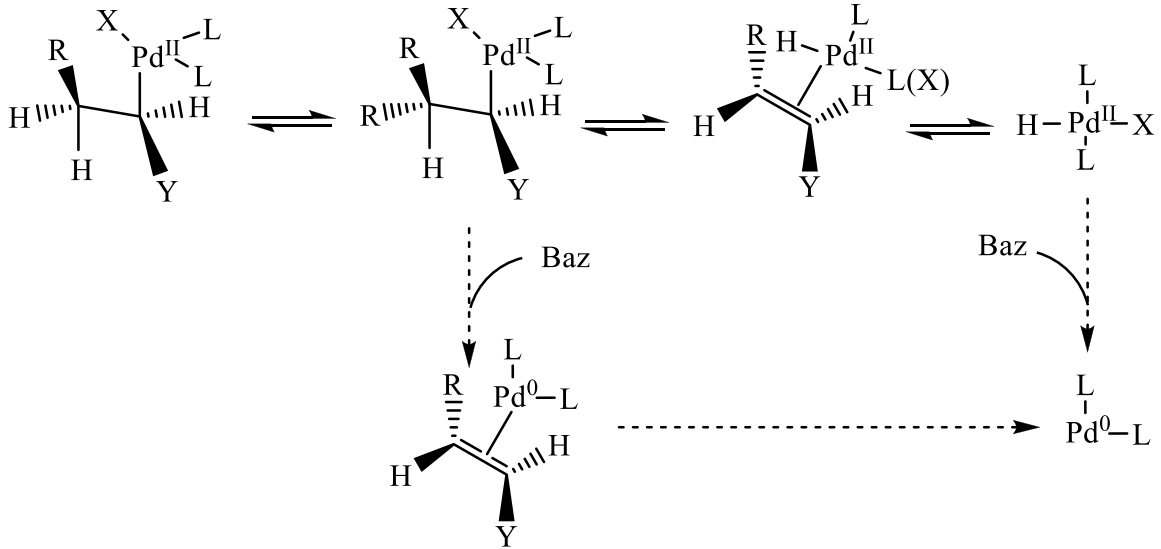
Şekil 3.6 Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi

Sundermann ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantioselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd⁰/Pd^{II} çevriminde bu duruma göre iki dişli ligandlar koordinatif olarak bağlanırlar ve paladyum tamamen kiral çevreye sahiptir. π -Kompleksini oluşturmak için bir koordinatif bağ çözülmekte sonra meydana gelen elektron boşlukları alkenlerin π -elektronlarını tutmaktadırlar. Pd^{II}/Pd^{IV} çevriminde ise sadece bir kiral ligand koordine olmakta bu da azalan enantioselektivite ile sonuçlanmaktadır.

3.1.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu

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

Deeth (1998) tarafından yoğun hesaplamalar sonucu önerilen alternatif mekanizma; Pd(II) kompleksinin Pd(0) yapısına baz destekli indirgenmesini desteklemiştir. Daha önceden anlatılan β -eliminasyonunu da içeren klasik mekanizma (Şekil 3.7) görülmektedir.



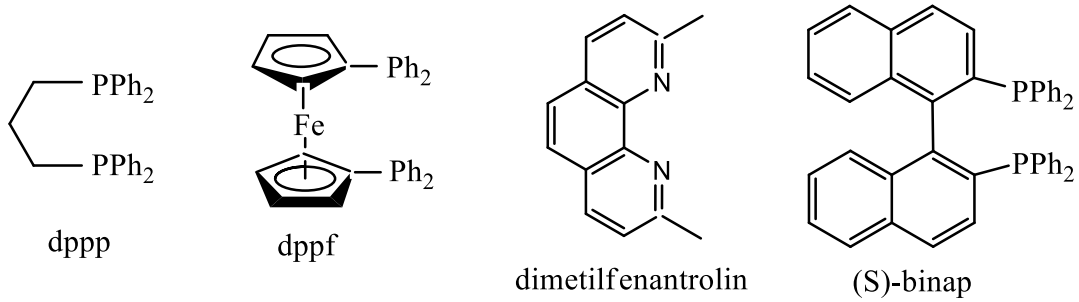
Şekil 3.7 Katalizörün yeniden kazanılması.

3.2 Heck Reaksiyon Şartları

Ligand, karşı iyon, baz, alken ve çözücü bunların tümü reaksiyon hız ve seçiciliğini önemli derecede etkilemektedir. Oldukça etkili olan ligand, baz ve çözücü seçimindeki hassasiyeti ve ürün oluşumu üzerindeki etkilerini inceleyeceğiz.

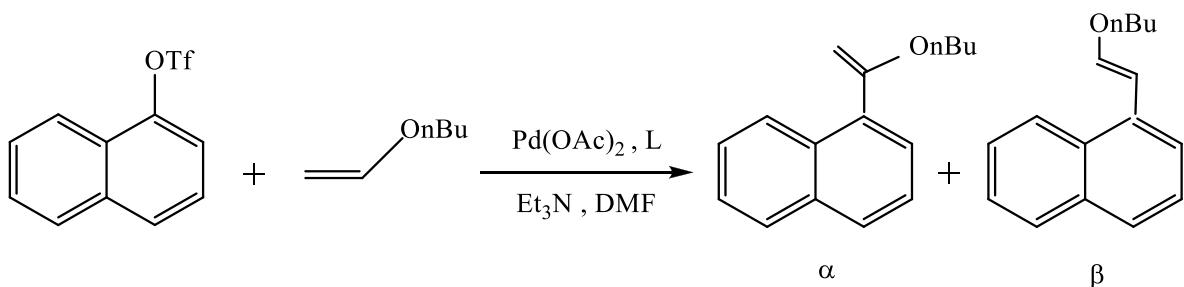
3.2.1 Ligand Etkisi

Seçilen bir ligand öncelikle Heck reaksiyonlarının reaktivite ve seçiciliği üzerine ölçülü bir etkiye sahip olmalıdır. Ligandlar genellikle Heck çevrimindeki tüm basamakları etkilemesine rağmen, oksidatif katılma basamağının gerçekleşmesinde bu etki maksimum derecede yüksek olup, π -kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [PPh_3 veya $\text{P}(o\text{-tol})_3$] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır [39], [49]. Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.8) verilmiştir.



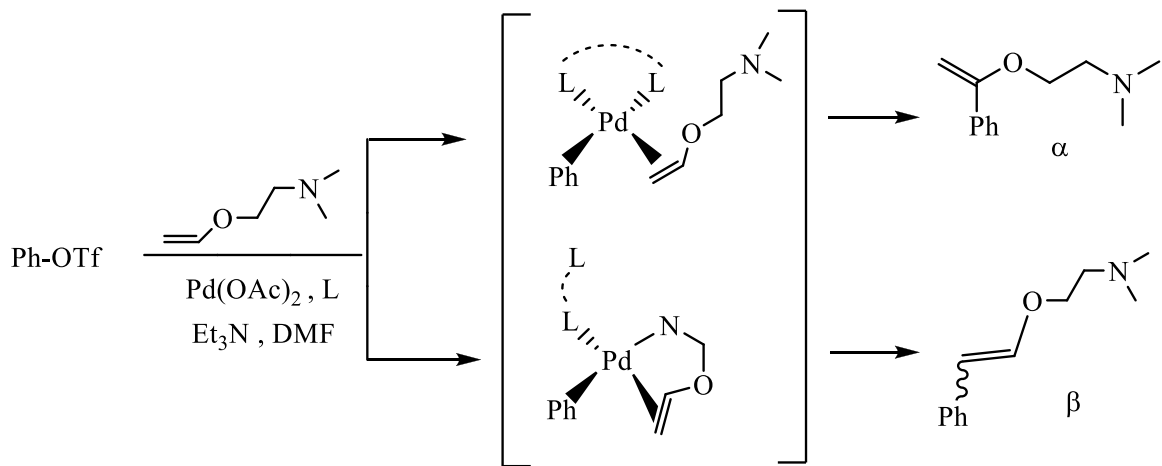
Şekil 3.8 Bazı iki dişli ligandlar

Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.9) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının seteroselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir [50]. Fosfin ligandının olmadığı ortamdaki reaksiyonda, zayıf bir dönüşümün olduğu ve tamamıyla regiokontROLSÜZ yürüdüğünü görmüştür. Triarilfosfinle yapılan denemelerde yine zayıf dönüşüm ve α -selektivite, tek dişli çok basit alkil fosfinle ise α -selektivitenin çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar paladyumla çok güçlü koordine olmuş ligandlarla sadece beklenen ürüne dönüşebildiğini göstermiştir.



Şekil 3.9 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu

iki dişli (*N-N*) ligandlarıyla yapılan araştırmalarda, 2,9-dimetilfenantrolinin, dppp kullanıldığında alınan sonuçların aynısını gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat reaksiyon şartlarında yapılan değişikliklerde selektivitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu fenantrolin türevlerinin koordinasyona girme kabiliyetlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Aril triflatların üzerindeki elektron çekici grupların reaksiyon hızını azalttığı ve α -selektivitenin düştüğü görülmektedir. Aynı şartlarda dppp ile yapılan denemelerde regioselektif etkinin olmadığı görülmüştür. Bu olay azot atomunun metal üzerindeki yük yoğunluğunu artırılması ile açıklanabilir. *N,N*-dimetilaminoetanol'ün değişik liganlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.10) gösterilmiştir.



Şekil 3.10 *N,N*-dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu

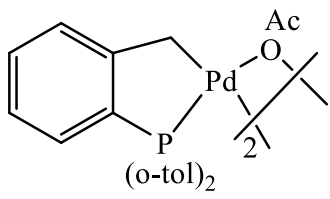
Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturmadığı yapısının α -selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral paladyum kompleksi oluşturarak şelat oluşumunu engeller ve reaksiyon ürün oluşumu oranı değişir. Fakat LiCl kullanımının dppp ile yapılan denemede etkisi olmadığı görülmüştür.

2001 Yılı Nobel Ödülünü kazanan Noyori, iki dişli binap paladyum(0) ligand ortamlı moleküliçi Heck denemelerini yapmış [51] ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

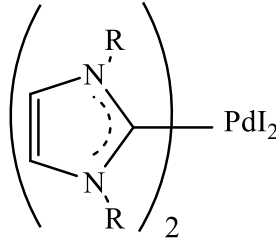
3.2.2 Yeni Tip Ligandlar

Heck başlatıcı ligandlarda kullanılan paladyumun pahalı olması, bu konudaki araştırmaları son on yılda hızlandırmış, daha aktif ve daha kararlı paladyum katalizleri kullanılmaya başlanmıştır [52]. Fakat farklı özellik ve aktiflik gösteren bu yeni ligandlar bazı denemelerde az kararlılık ve amacından sapmalar gösterebilmektedir.

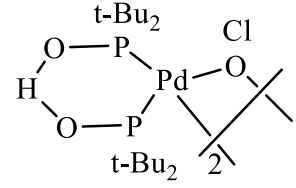
Düşük aktiviteli aril klorür yerine oldukça popüler olan ısı ve havada kararlı yeni ligandlar bulunmuş (Şekil 3.11) gösterilmiştir. Paladyumun katalitik sistemlerde aktiflik ve kararlılık özelliklerinin artırılması ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen, alken foksiyonel grupsuz bileşiklerin regioselektif arilasyon ve vinilasyon reaksiyonları yapılamamıştır.



Hermann kompleksi



paladyum karben



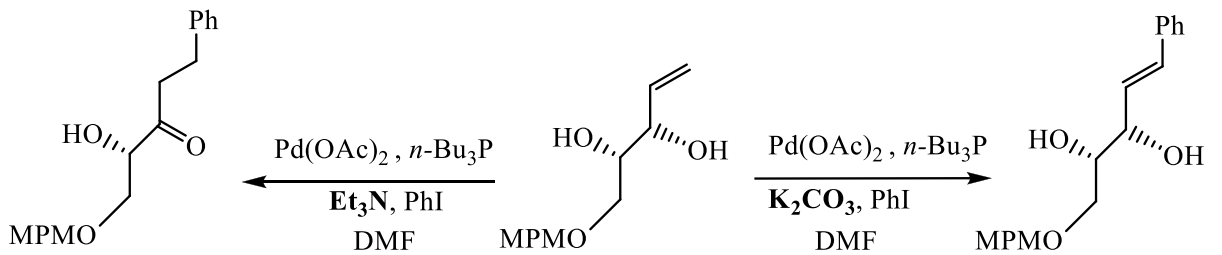
POPd(I)

Şekil 3.11 Kararlı yeni ligandlar

3.2.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır [53], [54]. Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir [39]. Çok sık kullanılan trietilamin (Et_3N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'inde uygun sıcaklıklarda kullanılabileceği bildirilmiştir [37], [55]. Ayrıca K_2CO_3 , NaHCO_3 ve KOAc gibi anorganik bazlarda kullanılmaktadır.

Kang ve grubu tarafından baz değişimi ile yapılan çalışmalarda, bazın ürün oluşumuna çok önemli etki yaptığı görülmüştür. Et_3N veya K_2CO_3 kullanılarak yapılan ayrı ayrı denemelerde (Şekil 3.12), β -eliminasyon basamağında ketona veya konjuge diole dönüşümü aşağıda görülmektedir.



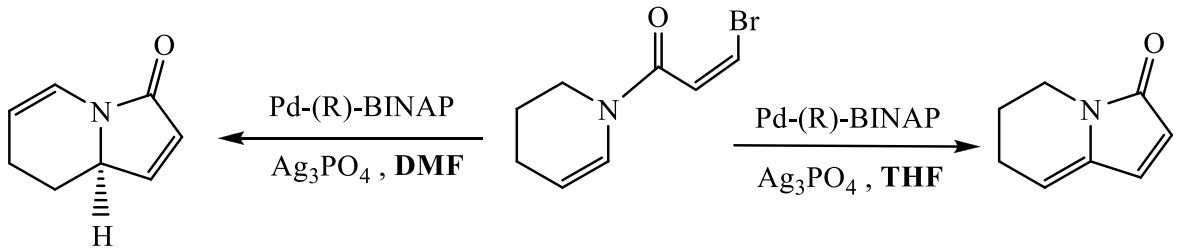
Şekil 3.12 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi

3.2.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımında oldukça yaygındır [39]. Paladyum

komplekslerine zayıf koordine olma kabiliyetlerinden dolayı bu çözücüler kompleksin kararlılığını artırır. Örneğin DMSO, simetrik ve regioselektif Heck reaksiyonlarında selektivite ve reaktiviteye bu yolla katkıda bulunur [56]. Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetric Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

Sulikowski ve grubu tarafından yapılan çalışmada (Şekil 3.13), bir enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu farklı çözücülerde denenmiş ve seçilen çözücünün önemli katkılar sağlayabileceği belirtilmiştir. DMF içerisindeki Heck halkalaşmasında enamid, THF içerisinde ise indolizidin türevleri sentezlenmiştir [57].



Şekil 3.13 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi

İZOİNDOLLER

4.1 Giriş

4,7-Dihidro-,4,5,6,7-tetrahidro-, ve oktahidroizoindoller (ve metanoizoindoller) ilk kez yarım yüzyıl önce elde edilmişlerdir. O zamandan beri hidrojenlendirilmiş karbon halkalı olarak ifade edilen izoindollerin sentezi ve karakteristiği hakkında önemli miktarda bilgiler toplanmıştır fakat izoindollerin kimyası hakkındaki detaylar makalelerde yer almamıştır. Köprülü izoindoller ile ilgili bazı verilere rastlanmıştır.

Fizyolojik aktivitesi açıkça tanımlanmış, hipertansiyon için kullanılan, oldukça etkili, modern bir madde olan tripamidin oluşumu için izoindoller ve temel oluşturmaktadırlar. 4,5,6,7-Tetrahidroizoindol kısmı, LSD-25 ve sikloprodiogiosin isimli moleküllerde mevcuttur. Doğada bulunan tek izoindol 4,7-dihidro yapısını içerir [58].

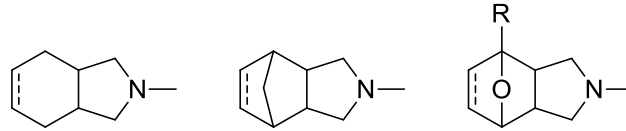
4.2 Hekza- ve Oktahidroizoindollerin (ve Metanoizoindollerin) Sentezleri

Oktahidroizoindol ve oktahidrometanoizoindollerin birçok türevi, rezerpin, dopamin ve P maddesi antagonistlerinin analogları olarak sentezlenmiştir. Oktahidroizoindollerin sentezi için ftalimid ve ftalimidinlerin karbonil gruplarının indirgenmesi, asiklik sistemlerden dien kondenzasyonu düzeninde molekül içi ve moleküller arası heterohalka oluşumu, sikloheksanın 1,2- türevlerinin katalitik hidroaminasyonu ve doymamış izoindollerin katalitik hidrojenasyonu olarak tanımlanmıştır [58].

4.2.1 Ftalimid ve Ftalimidinlerin Karbonil Gruplarının İndirgenmesi

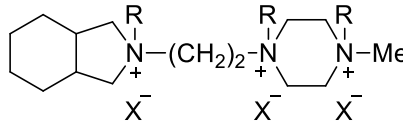
Ftalimid ve ftalimidinler yapı olarak izoindollere benzerler, kolayca elde edilebilirler ve sıklıkla izoindollerin ve onların izologlarının sentezinde kullanılırlar.

Ftalimid ve ftalimidinlerin karbonil grupları en yaygın olarak lityum alüminyum hidrürle indirgenir. Azota bağlı çeşitli substituentleriyle hekza- ve oktahidroizoindoller ve onların köprülü türevleri bu yolla (bileşik **1**) elde edilmiştir.



1

R= H, Me

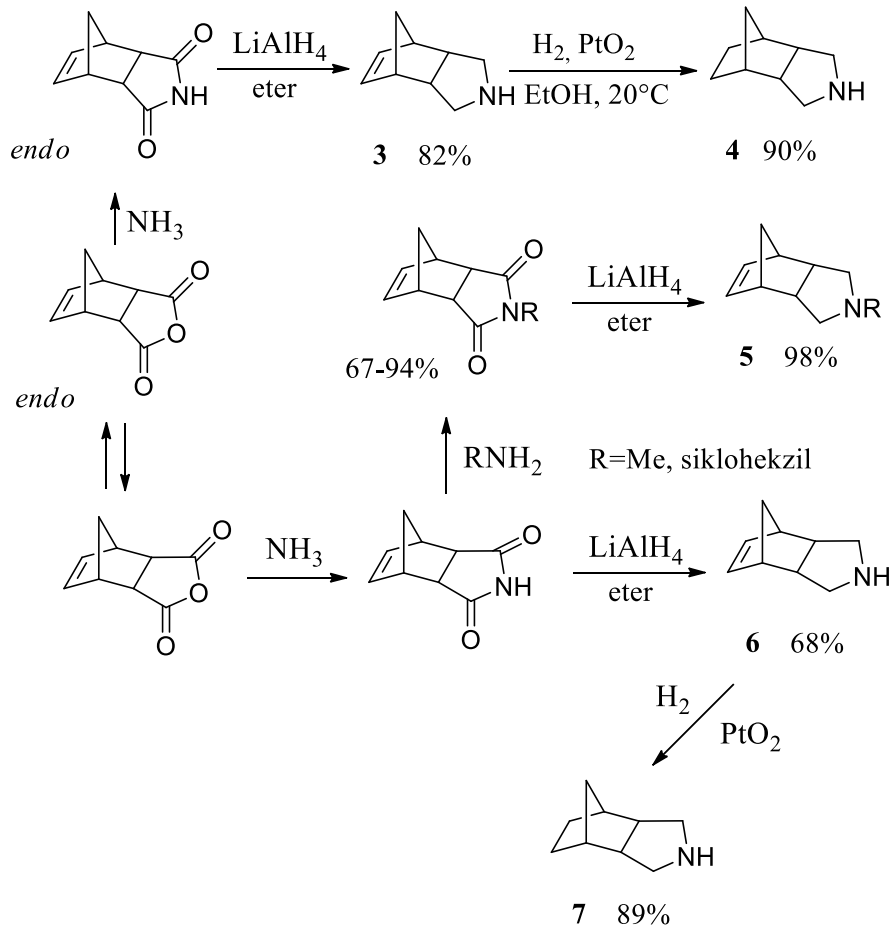


2

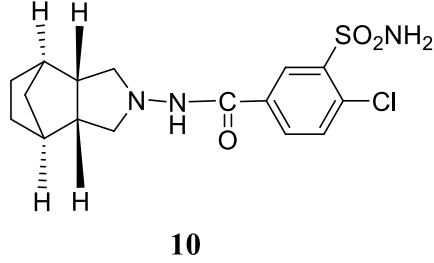
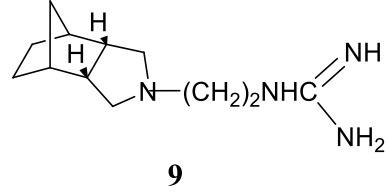
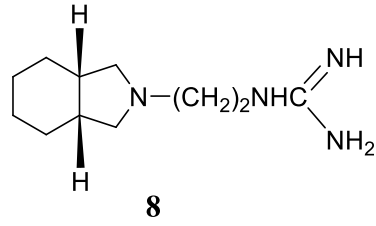
R=Alkil, X=Cl, Br, I

Bu bileşikler esas alınarak oluşturulan kuaterner tuzlarının (bileşik **2**) biyolojik aktivitesi açıkça tanımlanmıştır.

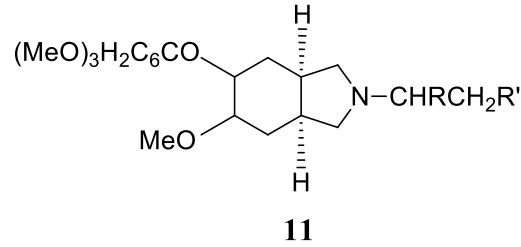
Rice yaklaşımı, köprülü hekza- ve oktahidroizoindollere de uygulanmıştır ve substitue olmamış azot atomlarına sahip metanoizoindollerin (bileşik **3-7**) stereokimyasal yapısına dikkat çekilmiştir.



Hidrojenlendirilmiş izoindollerin ve metanoizoindollerin stereospesifik sentezleri, bazıları şu an kullanılmakta olan oldukça aktif tıbbi ürünlerinin hazırlanma yöntemlerinin geliştirilmesinde büyük rol oynamıştır. Sentezler, tetra- ve hekzahidroftalik asitteki imid ve imidinlerin ve onların köprülü analoglarının $\text{C}=\text{O}$ gruplarının lityum alüminyum hidrür ile indirgenmesine dayanır. Guanisolin (bileşik **8**) ve hazırlık “865-123” (bileşik **9**) bileşikleri adrenobloker ve hipotensif özellik gösteren guanetidin analoglarıdır ve ayrıca modern bir hipotensif ilaç ve etkili bir diüretik olan tripamid (bileşik **10**) bu yolla elde edilmiştir.

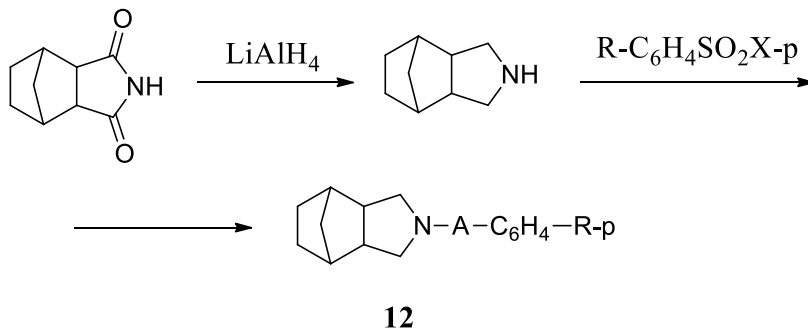


N-substitue tetrahidroftalimidlerden epoksidasyonla cis-oktahidroizoindolün (bileşik **11**) rezerpin tipi türevlerinin stereospesifik sentezleri verilmiştir:



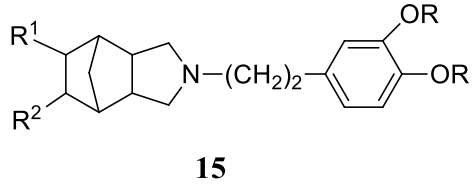
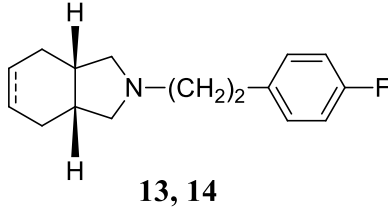
R=H,Me; R'=Ph, 3-indolil, 1-naftil

Ftalimid ve ftalimidinden başlayarak oldukça aktif diüretik ve psikotropik etkili hekza- ve oktahidroizondollerin (ve metanoizoindoller) (bileşik **12**) eldesi de patentlenmiştir, örneğin:

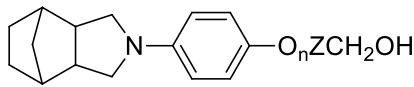


R=NH₂, NO₂, MeSO₂, MeCO, MeCONH; X=NH₂, NCO, NHCOOEt, NHCOCI;
A=SO₂NHCO, SO₂NH, SO₂NHCONH

Nöropsikotropik özellikli dopamin analogları bileşik **13** ve **14**, analjezik etkili bileşik **15**, antidepresan bileşik **16** ve diyabet tedavisi için kullanılan bileşik **17** benzer bir yöntemle elde edilmiştir [58].

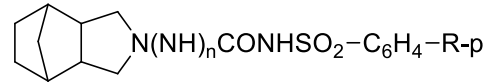


R=Me, CH₃CO; R¹=H; R²=Ph; R¹R²=bond



n=0,1; Z=bond, CH₂, CHMe, CH₂CH₂

16

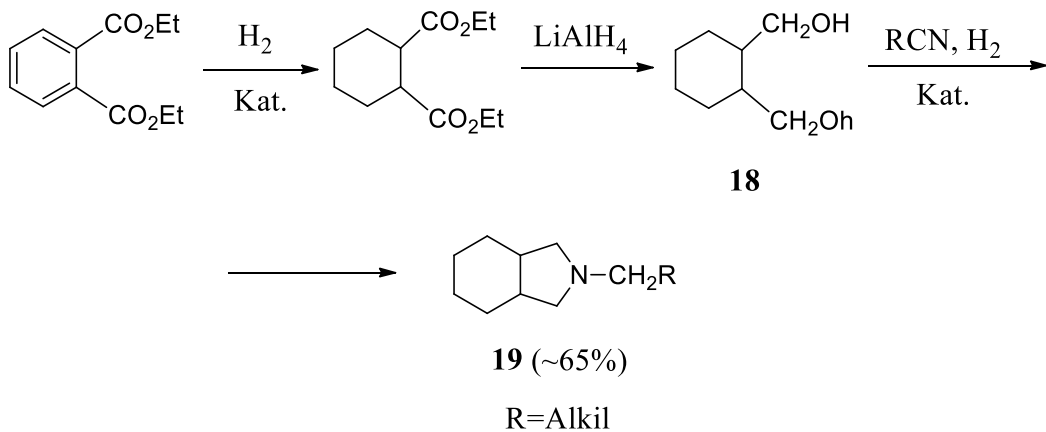


n=0,1; R=CH₃CO, CH₃CONH, MeSO₂

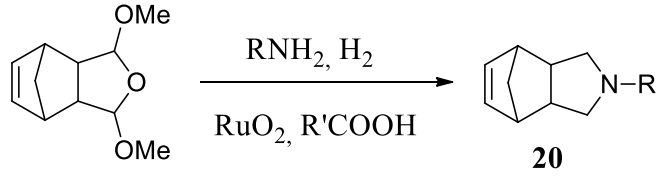
17

4.2.2 Katalitik Aminasyon ve Hidrojenasyon

Oktahidroizoindollerin (bileşik **19**) sentezi için uygun bir yöntem aşağıda sunulmuştur, örneğin; endüstriyel bakır-magnezyum katalizörü kullanılarak alifatik nitrillerle 1,2-bis(hidroksimetil)sikloheksanın (bileşik **18**) katalitik aminasyonu çalışılmıştır. Yöntemde, dietil ftalat başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır.



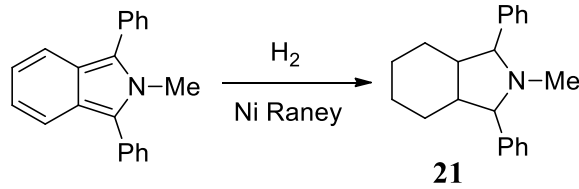
İndirgenme süreci için optimum koşullar; 240°C, hidrojen basıncı 1,5 MPa verilmiştir. Bileşik **19**'un yapısı 1:1.5 oranında cis ve trans izomeri olarak bulunduğu IR, ¹H NMR ve kütle spektrumları ile saptanmıştır.



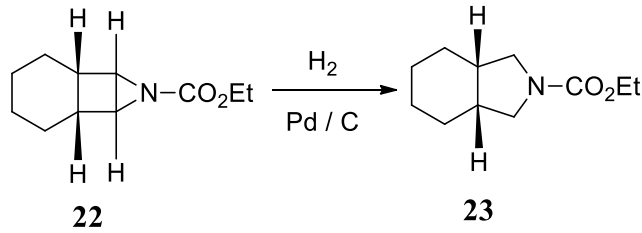
R=t-Bu, sikloheksil, CH₂CH₂OH; R'=Me, Et

Bileşik **20**, izomer karışımlarından 51-55% toplam verim ile izole edilmiştir. Saf yapıdan oktahidroizoindollerin endo-ekzo izomerleri izole edilmiştir ve yapıları ¹H NMR spektrumu ile desteklenmiştir.

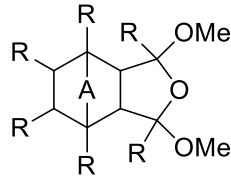
Bir kural olarak, izoindollerin katalitik hidrojenasyonu izoindolinlere gider. Zorlu koşullar altında ise reaksiyon ürünü oktahidroizoindol olabilir. Böylece 2-metil-1,3-difenilizoindolün dioksan içindeki Raney-Ni katalizörlüğündeki reaksiyonu oktahidro türevlerini (bileşik **21**) oluşturur.



N-etoksikarbonil-8-azatrisiklo[4,3,0,0^{7,9}]nonan'ın (bileşik **22**) katalitik indirgenmesi halkanın parçalanmasıyla yürür ve oktahidroizoindol'ün (bileşik **23**) oluşumuna neden olur.

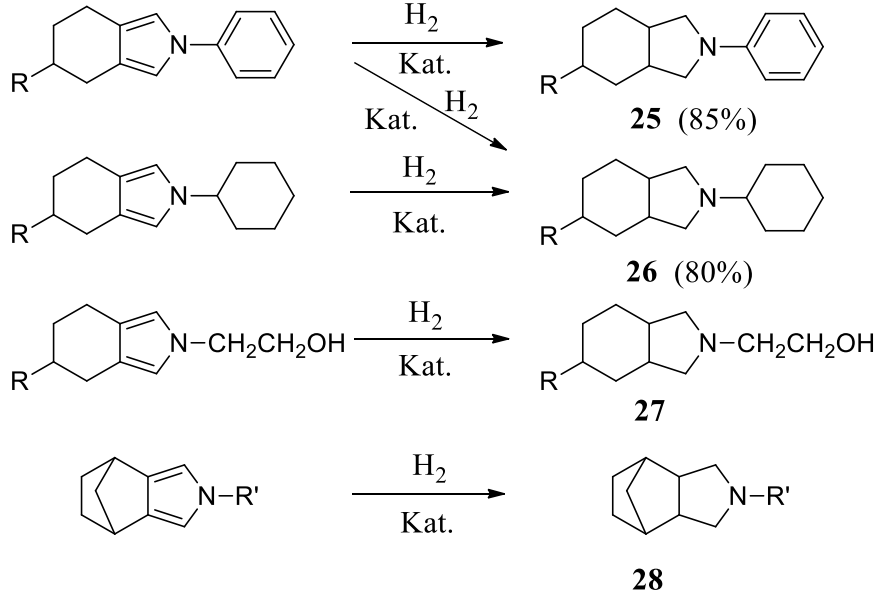


Çeşitli yöntemlerle elde edilebilen 4,5,6,7-tetrahidroizoindollerin (bileşik **24**) hidrojenasyonunun (başlangıç basıncı 10 MPa) sonucu olarak, farmakolojik araştırmalarda kullanılmak üzere oktahidroizoindoller (bileşik **25-28**) elde edilmiştir [58].



24

A=2H, CH₂



R= H, Me; R'= t-Bu, CH₂CH₂OH, Ph

4.3 Hidrojenlenmiş İzoindollerin Biyolojik Karakteristiği

Hidrojenlendirilmiş izoindollerin biyolojik karakteriyle ilgili çalışmalardan geniş çaplı bilgiler toplanmıştır. Bu bileşiklerden bazılarının önemli özellikleri: güçlü diüretik etkili hipotansif özellik, psikotropik ve antidiyabetik, fosfodiesteraz ve antitrombotik maddelerin inhibasyonu, antikanser ve aynı anda antibakteriyel özellik olarak özetlenebilir. Doğal izoindoller ve onların analogları yüksek bakteri öldürücü aktiviteye sahiptir. Benzen, kinolin, sikloheksan ve başka bileşiklerle kondanze edilmiş hidrojenlendirilmiş izoindoller rhinovirüslere karşı önemli aktivite göstermektedirler ve bunların arasından bazıları da analjezik ve antidepresan özelliğe sahiptir.

İzoindollerin biyolojik karakteristiği hakkında sistematik bir farmakolojik araştırma yapılmıştır. Test sonuçlarına göre bakteri, kurt ve mantarlara karşı etkili, nörotropik, hipotensif, radyoprotektif ve diüretik oldukları bulunmuştur. Hidrojenlendirilmiş izoindollerin düşük toksisitesi saptanmıştır. Biyolojik aktivitesi, halkanın doymuşluk

derecesi ve azot atomuna bağlı substituentlerin doğasına bağlıdır. Fare ve köpekler üzerindeki denemelerde önemli diüretik etki gösteren metanoizoindollerden de bahsetmek gereklidir [58].

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

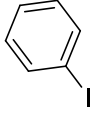
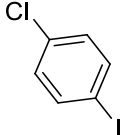
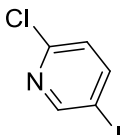
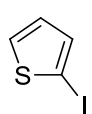
MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
1,4-Dibromobütan	Merck	803275
2-Bütanon	Merck	106014
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
2-Kloro-5-iyodopiridin	Aldrich	498181
3-Triflorometil- <i>N</i> -fenilpiperazin	Merck	814832
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106049
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck	103034
Etil asetat	Merck	100864
Formik asit	Merck	822254
<i>n</i> -Hekzan	Merck	101782
İyodobenzen	Fluka	57740
Lityum alüminyum hidrür	Merck	818875
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleimid	Aldrich	389412
Metanol	Merck	822283

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devam)

Paladyum(II) asetat	Aldrich	37,987-5
Potasyum karbonat	Teknik	-
Potasyum iyodür	Teknik	-
Sea sand	Merck	107711
Siklopentadien	Merck	803038
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Merck	106404
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

5.1.2 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 5.2 Kullanılan arillendirme reaktifleri

Arillendirme Reaktifleri	Erime noktası (°C)	Kaynama noktası (°C)	Molekül ağırlığı (g/mol)	Yoğunluğu (g/ml)
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 2-Kloro-5-iyodopiridin	98-99	-	239.44	-
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902

5.1.3 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, “Heidolph” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” (70-230 mesh), floresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile “Camag 254 / 366 nm” UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile “Perkin-Elmer, FT-IR” spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda, Agilent 6890N GC-System-5973 MSD cihazı ile ölçüldü.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H -NMR ve ^{13}C -APT NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi’nde “Bruker—500 MHz NMR” cihazlarıyla alındı.

LC-MS spektrumları Agilent 6460-A LC-Triple Quadrupole MS/MS sistem cihazı ile SEM Limited A.Ş.’de alındı.

5.1.4 Susuz Trietilamin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz CaSO_4 (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (kaynama noktası 89.4 °C) [59].

5.1.5 Susuz Formik Asit Hazırlanması

Vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası 24 °C/40 mmHg, 100.7 °C/760 mmHg) [59].

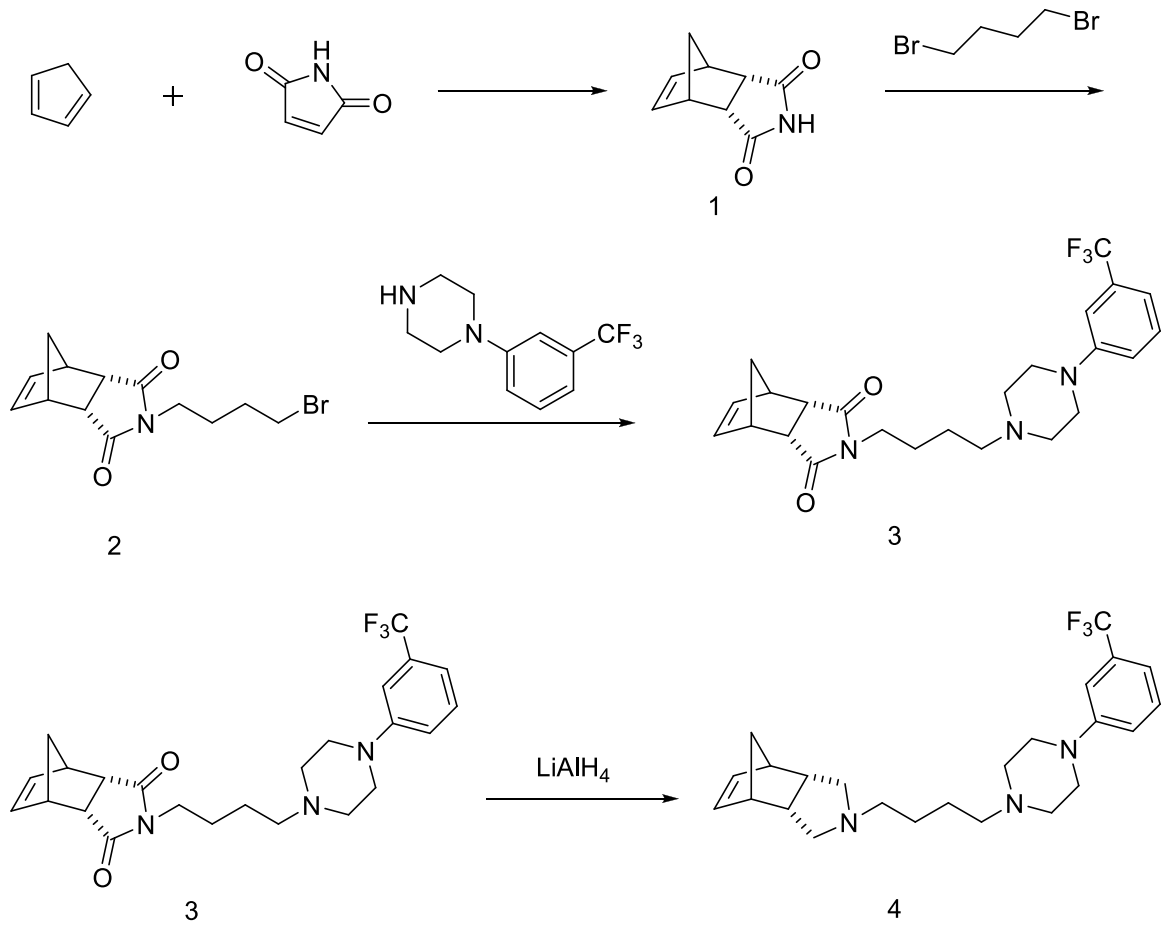
5.1.6 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g CaSO_4 , 100 mL *N,N*-dimetilformamid içerisine konuldu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası 76 °C/39 mmHg, 153 °C/760 mmHg) [59].

5.1.7 Schlenk Sistemi

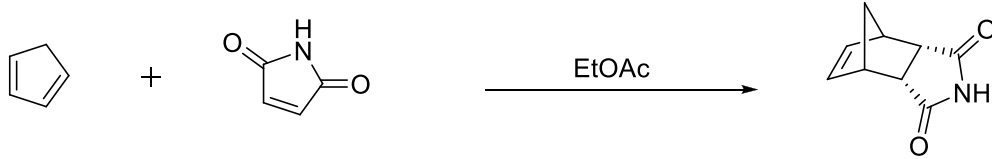
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

5.2 Başlangıç Maddelerinin Hazırlanması:



Şekil 5.1 Başlangıç maddelerinin hazırlanmasında izlenen yöntem

5.2.1 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 10-Bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (Bileşik 1, C₉H₉NO₂)



Şekil 5.2 Bileşik 1'in Hazırlanması

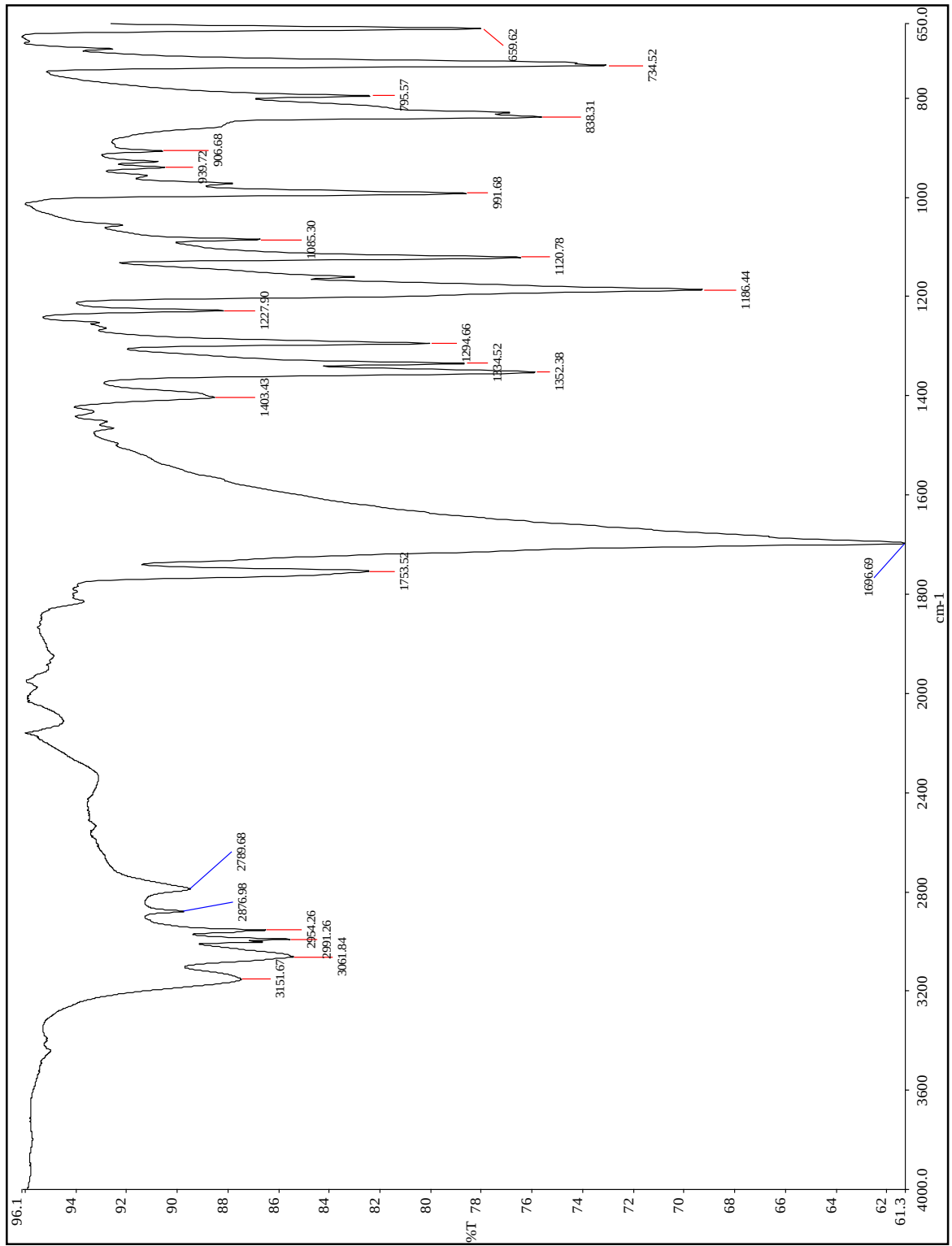
0 °C'de buz banyosunda 10 mL etil asetat ile 500 mg maleimid balonda çözüldü. Bir süre buz banyosunda bekletildi. Daha sonra siklopentadien (0.6 mL) enjektörle bir seferde reaksiyon ortamına ilave edildi. Bir gece boyunca reaksiyon karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan beyaz çökelti süzülüp soğuk eterle yıkandı [60].

Beyaz renkli kristaller (*endo*-izomer) erime noktası: 187 °C, R_f: 0.26 (1:1 Etil asetat /*n*-Hekzan), Verim : % 42.

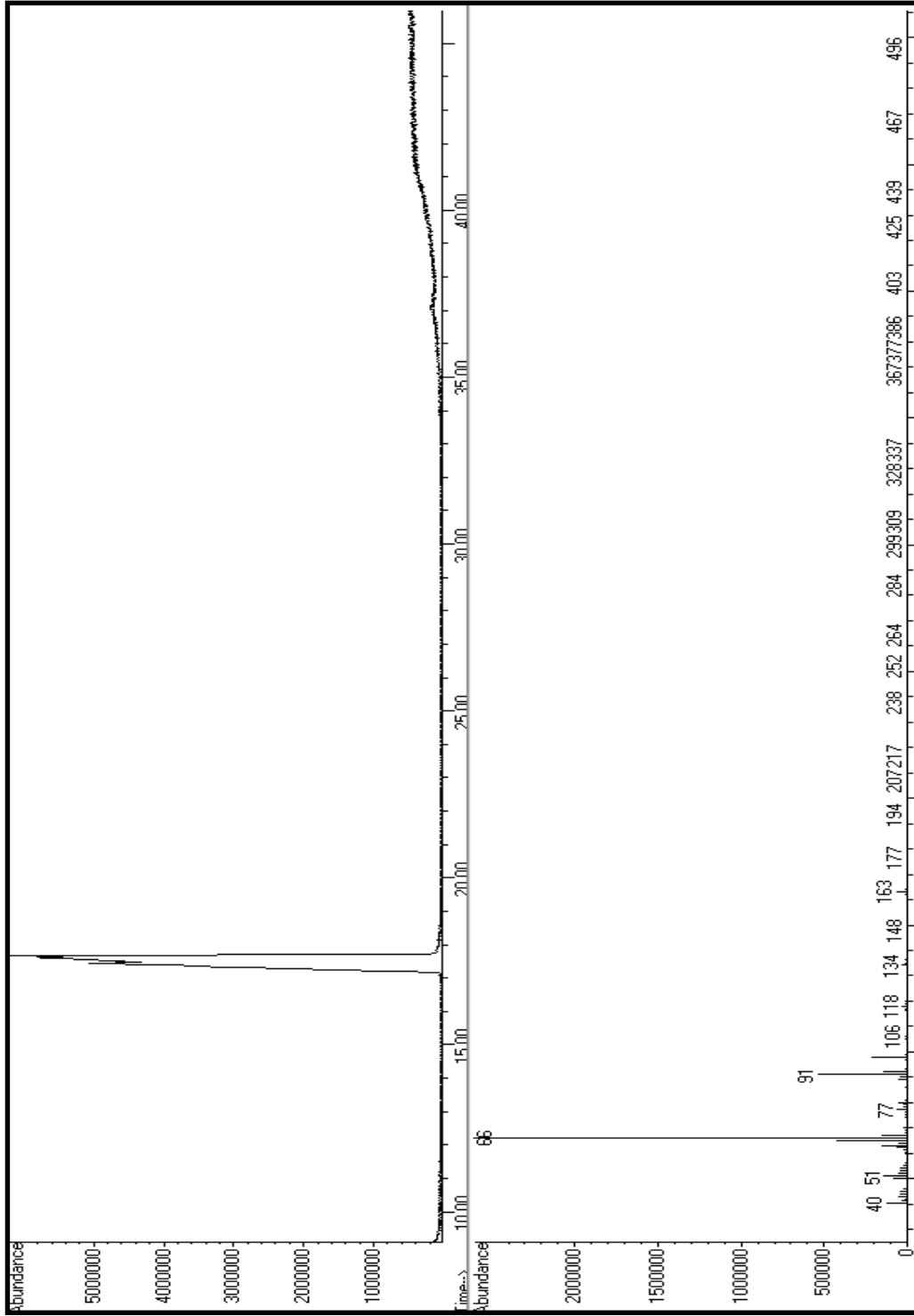
5.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

FTIR (ATR) : ν = 3151 (N-H gerilimi), 2991, 2954 ve 2880 (alifatik, C-H gerilimleri), 1753 ve 1696 (C=O gerilimleri), 1403 ve 1352 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1120 (C-N salınımı) cm⁻¹.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 163 (M⁺), 91 (C₇H₈), 66 (siklopentadien).

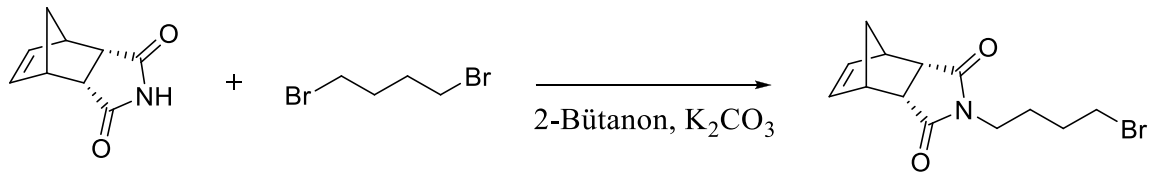


Şekil 5.3 Bileşik 1'in FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.4 Bileşik 1'in GC-MS Spektrumu

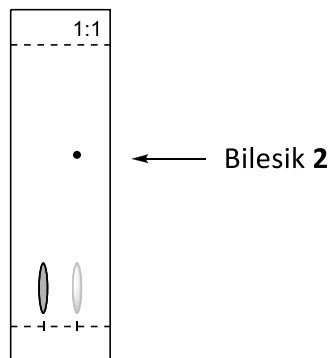
5.2.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-(4-bromobutil)-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (Bileşik 2, C₁₃H₁₆O₂Br)



Şekil 5.5 Bileşik 2'nin Hazırlanması

0.163 g (1 mmol) Bileşik 1, 20 ml etil metil keton (2-bütanon) içerisinde çözüldü. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi. Reaksiyon azot atmosferine alındı. 0.193 g (1.4 mmol) K₂CO₃ kızdırılarak reaksiyon ortamına ilave edildi. 15 dakika sonra 0.648 g (3 mmol) 1,4-dibromobütan reaksiyon ortamına bir seferde ilave edildi. Reaksiyon 20 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. TLC kontrol sonucuna göre reaksiyon sonlandırılıp süzüldü. Çözücüsü uçuruldu. 1:1 Etil asetat /*n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [34].

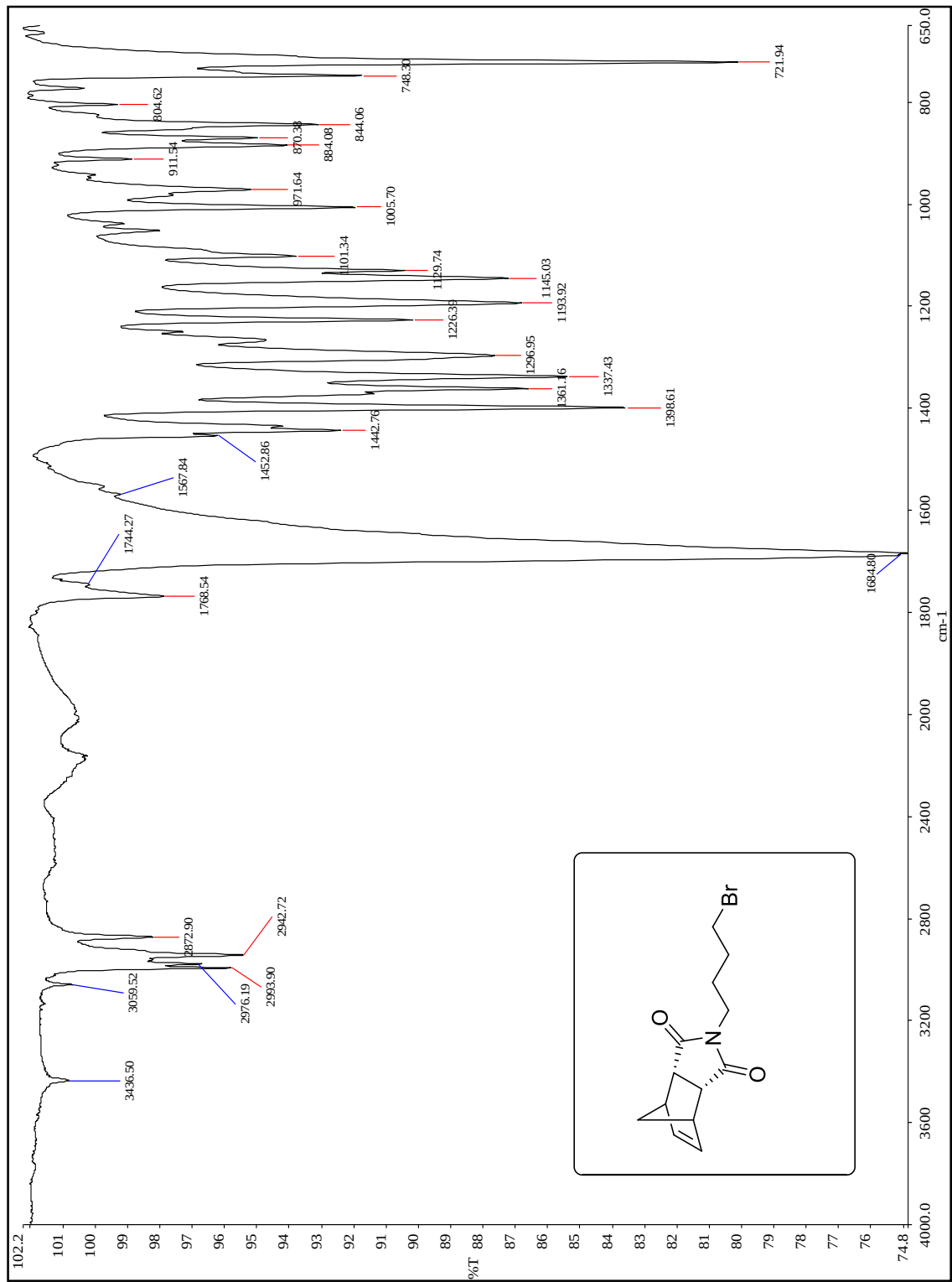
Beyaz katı, en. 61.5-63.5 °C, R_f: 0.62 (1:1 Etil asetat/*n*-Hekzan), Verim: % 82.



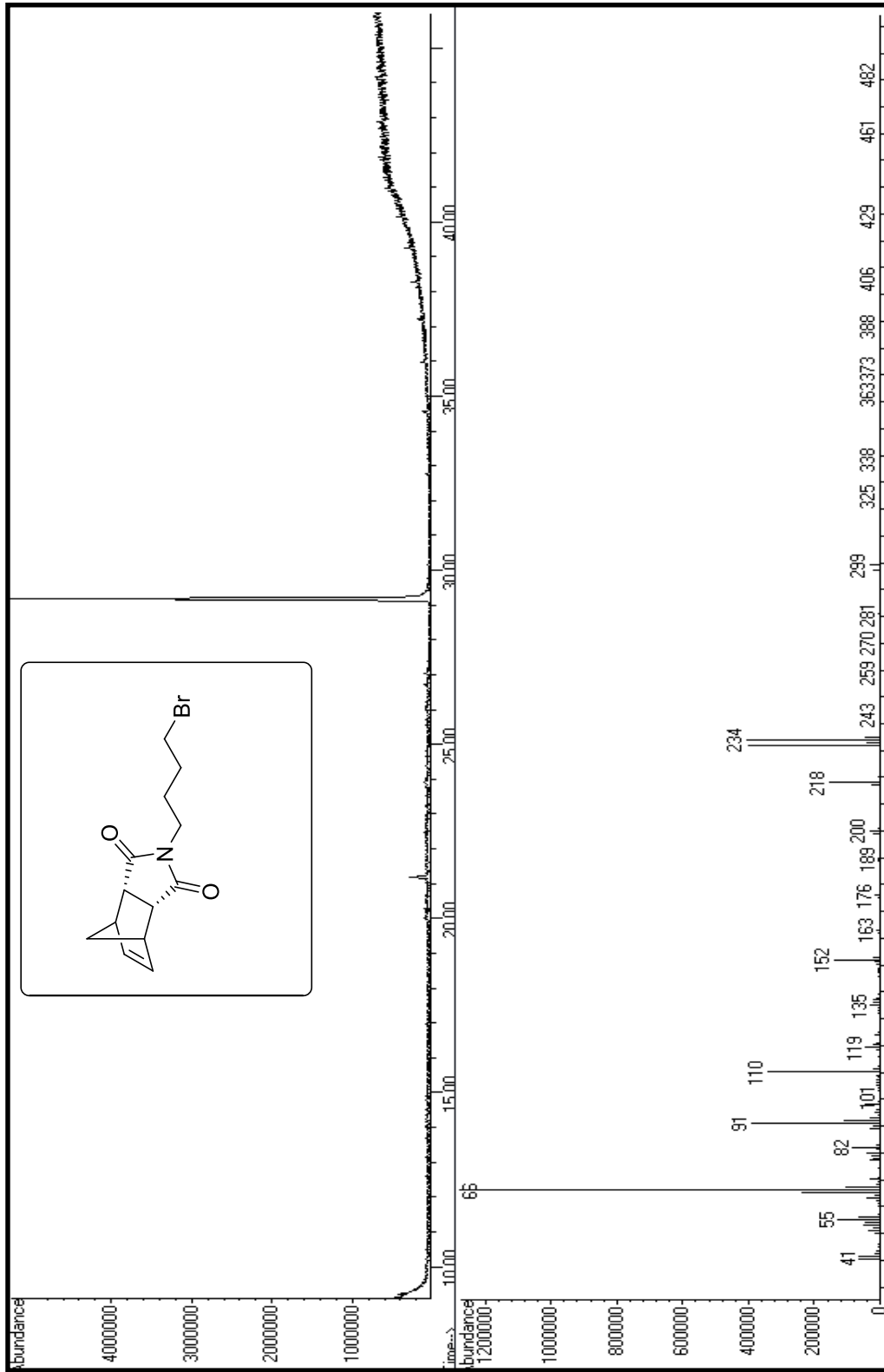
5.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 2999 ve 2937 (alifatik, CH gerilimleri), 1760 ve 1683 (C=O gerilimleri), 1455, 1431, 1397 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1013 (C-N salınımı) cm^{-1} .

GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 299 (M^+), 234 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$), 218 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$), 200, 176, 152 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2$), 110, 91, 66 (siklopentadien).

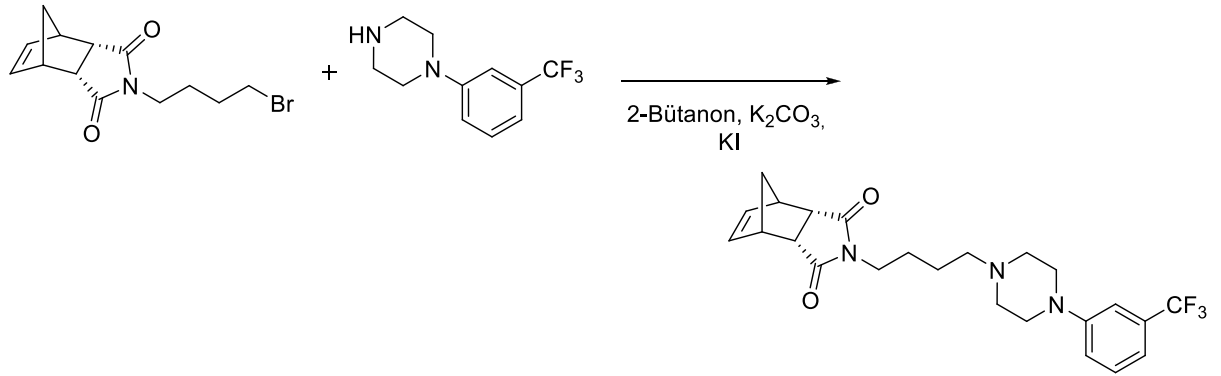


Şekil 5.6 Bileşik 2' nin FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.7 Bileşik 2' nin GC-MS Spektrumu

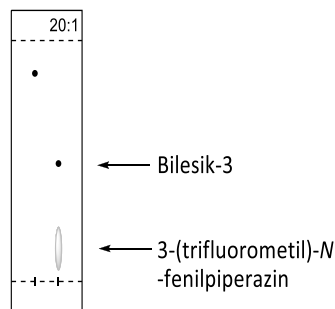
5.2.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (Bileşik 3, $C_{24}H_{28}N_3F_3O_2$)



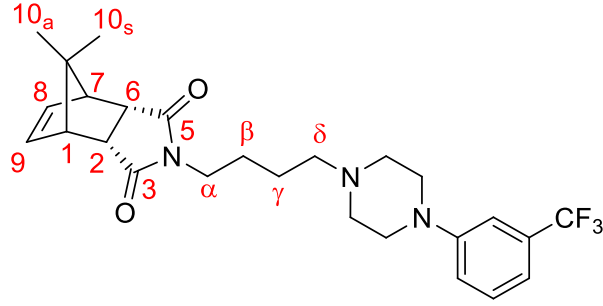
Şekil 5.8 Bileşik 3'ün Hazırlanması

3-(Triflorometil)-*N*-fenilpiperazinden 0.460 g (2 mmol) tartılarak balona konuldu. 20 mL 2-Bütanon içerisinde çözüldü. 0.276 g (2 mmol) K_2CO_3 tartılıp kızdırılarak balona konuldu. Katalitik miktarda KI ilave edildi. 15 dakika sonra 0.298 g (1 mmol) bileşik 2 tartılarak balona ilave edildi. Azot atmosferinde geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. TLC kontrolüne göre reaksiyon sonlandırıldı, soğutulup süzüldü. Çözücüsü vakum altında uçuruldu. Ham ürün 20:1 Diklorometan/metanol sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 76.5-78 °C, R_f: 0.41 (20:1 Diklorometan/Metanol), Verim: %81.



5.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektral Verileri

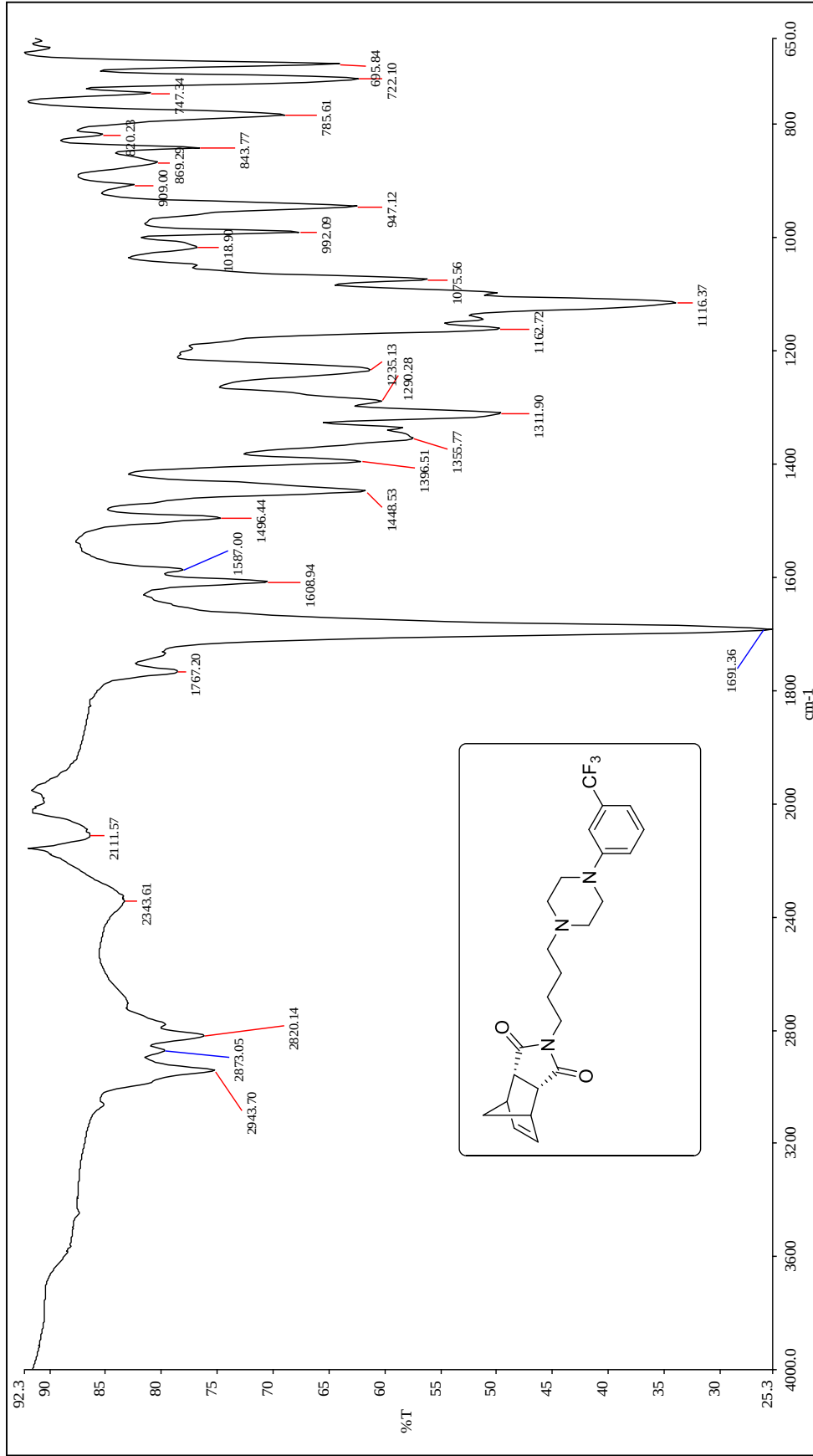


FTIR (ATR): ν = 3067 (aromatik =CH gerilimi), 2943, 2876, 2820 ve 2781 (alifatik, C-H gerilimleri), 1767 ve 1692 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1496 ve 1448 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1116 (C-N salınımı), 722 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

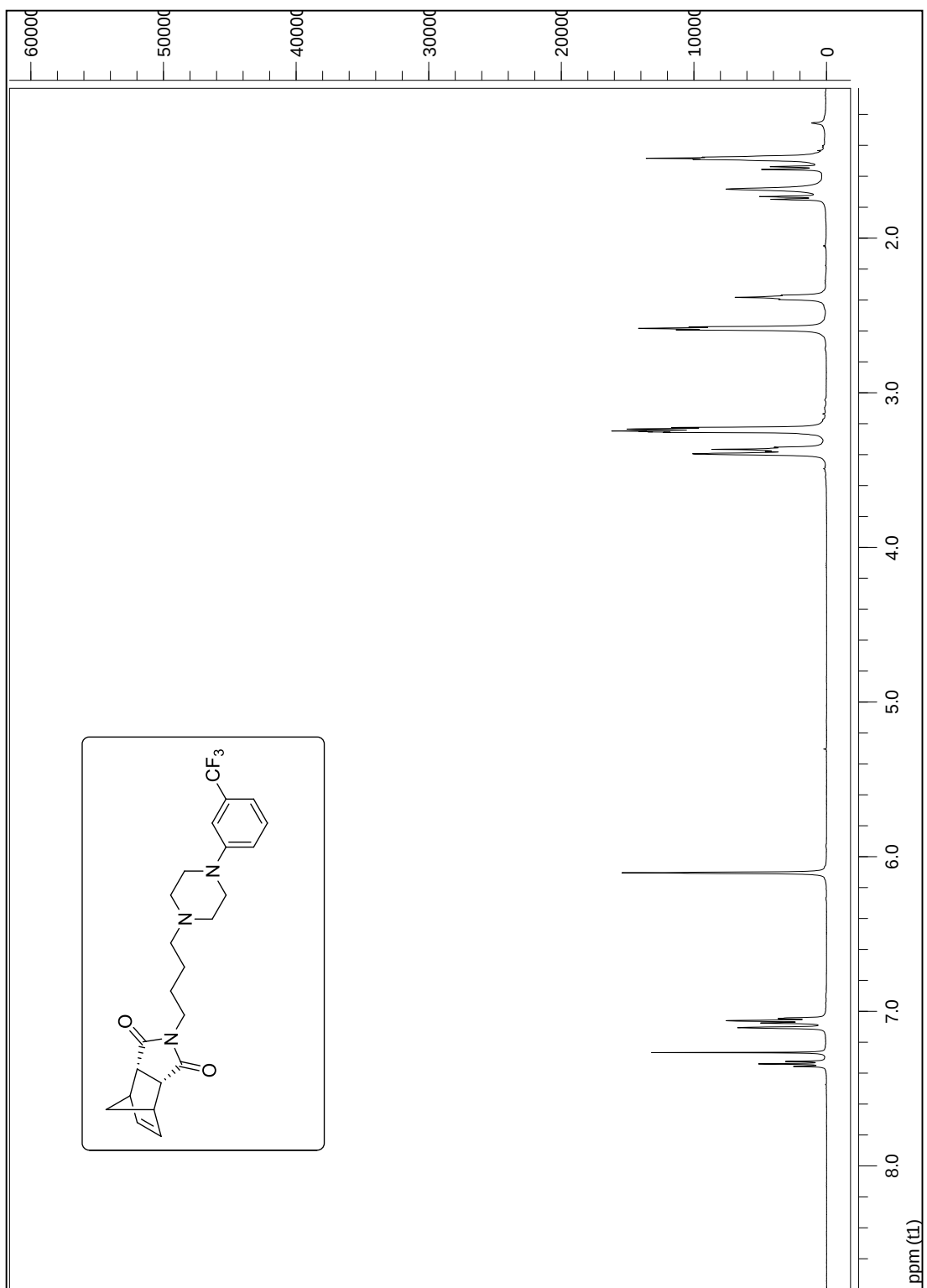
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (t, J = 3.5 Hz, 4H, β -CH₂, γ -CH₂), 1.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{10a}), 1.68 (brs, 2H, δ -CH₂), 1.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{10s}), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H, α -CH₂), 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H, H_{piperazin}), 3.23 (t, J = 5.0 Hz, 4H, H_{piperazin}), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₂, H₆), 3.39 (s, 2H, H₁, H₇), 6.10 (s, 2H, H₈, H₉), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{Aromatik}), 7.10 (s, 1H, H_{Aromatik}), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_{Aromatik}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.1 (β -C), 25.8 (γ -C), 38.2 (δ -C), 44.9 (C₂-C₆), 45.7 (C₁-C₇), 48.6 (α -C), 52.2 (C₁₀), 52.9 (N-C), 57.9 (N-C), 112.1 (Car), 115.72 (Car), 118.6 (Car), 129.5 (Car), 131.5 (-CF₃), 134.4 (C₈=C₉), 151.4 (Cq), 177.8 (C=O) ppm.

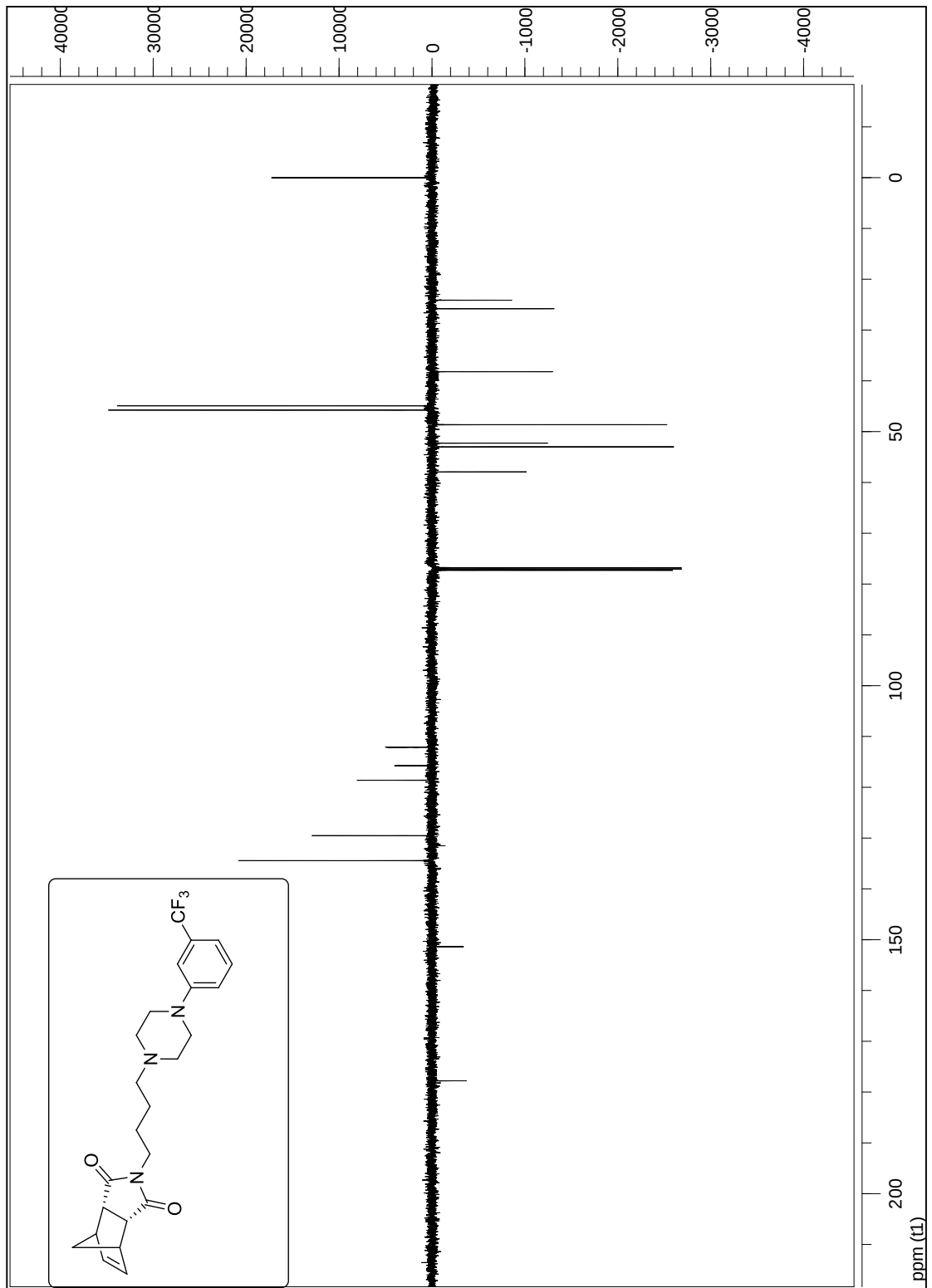
LC-MS: m/z = 447.9 (M⁺).



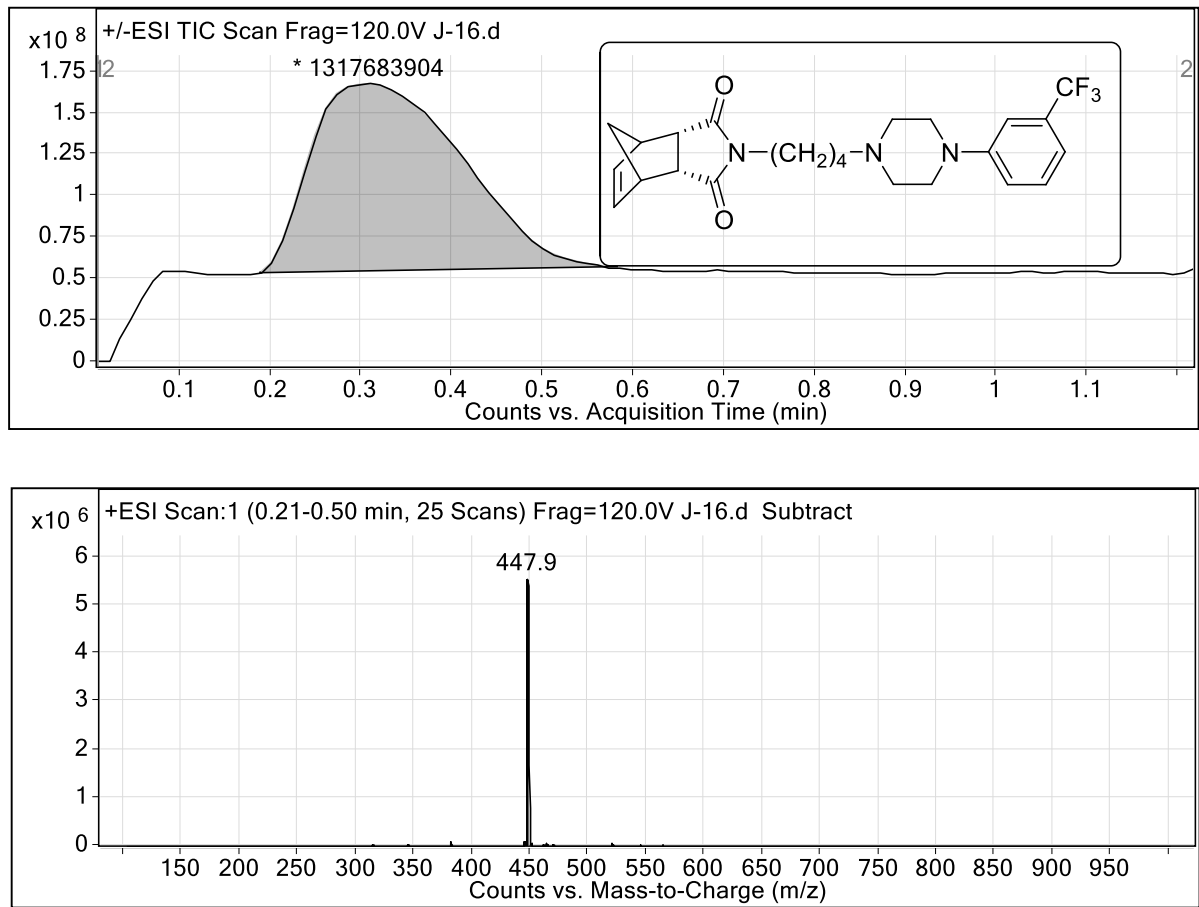
Şekil 5.9 Bileşik 3'ün FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.10 Bileşik **3'**ün ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

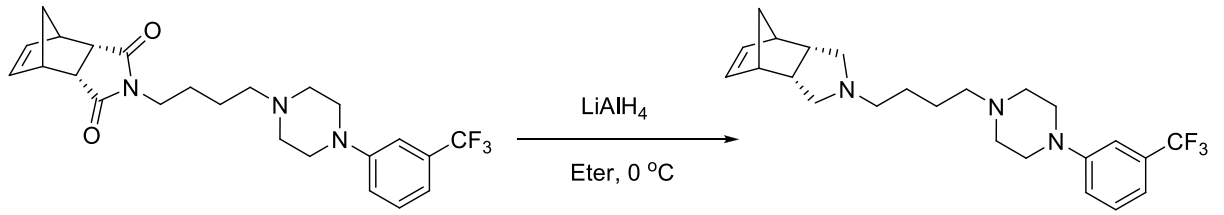


Şekil 5.11 Bileşik 3'ün APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.12 Bileşik 3'ün LC-MS Spektrumu

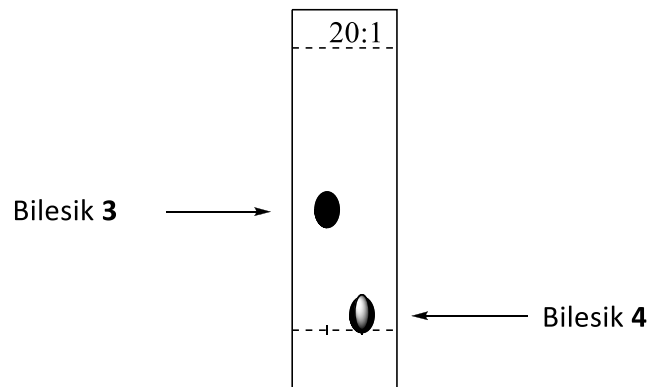
5.2.4 2,3,3a,4,7,7a-Hekzahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1*H*-izoindol (Bileşik 4, C₂₄H₃₂N₃F₃)



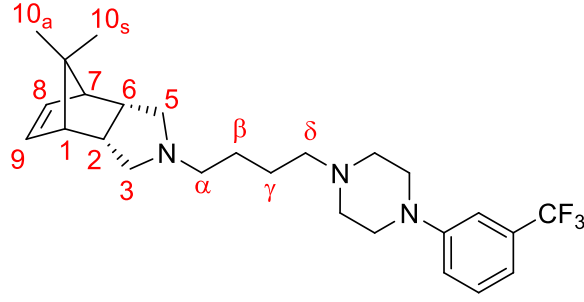
Şekil 5.13 Bileşik 4'ün Hazırlanması

0.447 g (1 mmol) Bileşik 3 tartılarak reaksiyon balonuna konuldu. Azot atmosferi altında 10 mL kuru eter içinde çözünmesi sağlandı. Reaksiyon buz banyosuna yerleştirilerek sıcaklığın 0°C'ye düşmesi sağlandı. 1 mmol LiAlH₄ hızlı bir şekilde tartılarak kuru eter içerisinde çözüldü ve enjektöre alındı. Damla damla reaksiyon ortamına ilave edildi. Gün boyunca buz banyosunda gece ise oda sıcaklığında karışması sağlandı. Yapılan TLC çalışması sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyonu sonlandırmak için ortama su ilave edildi. Oluşan jel süzüldü ve eterle 2-3 kez yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve organik faz uçuruldu. Elde edilen madde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.05 (20:1 Diklorometan/Metanol), Verim % 97.



5.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri

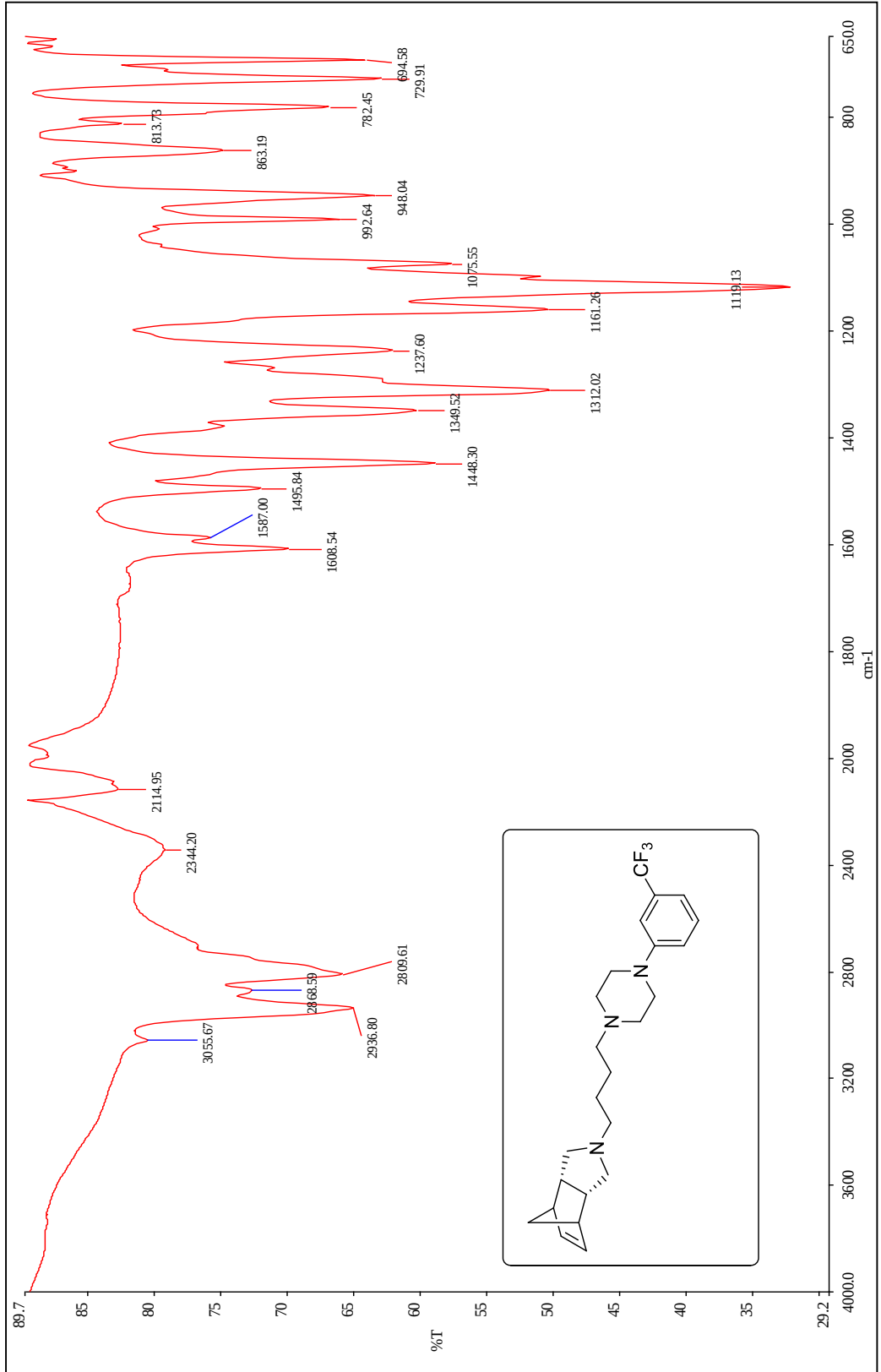


IR (ATR): ν = 3055 (aromatik =CH gerilimi), 2936, 2868, 2809 (alifatik, C-H gerilimleri), 1495 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1116 (C-N salınımı), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

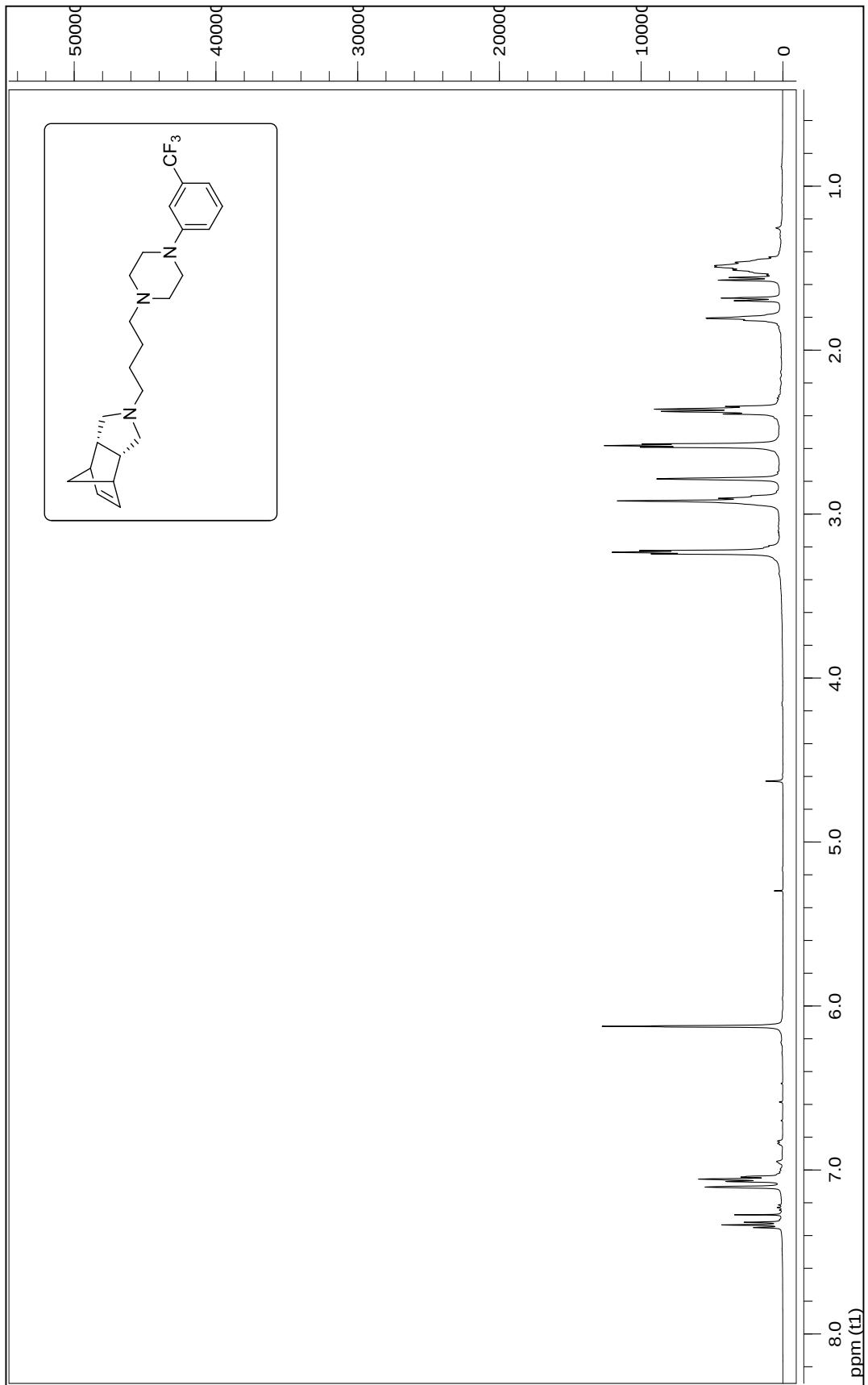
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.43-1.54 (m, 4H, β - CH_2 , γ - CH_2), 1.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10a}); 1.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{10s}), 1.80-1.81 (m, 2H, δ - CH_2), 2.34 (dd, J = 8.2, 14.8 Hz, 4H, H_2 , H_6 , N - CH_2), 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 2.78 (brs, 2H, H_1 , H_7), 2.88-2.91 (m, 4H, α - CH_2 , N - CH_2), 3.23 (t, J = 4.7 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 6.12 (s, 2H, H_8 , H_9), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.0; 26.6; 44.6 (x2); 46.5 (x2); 48.6 (x2); 53.0 (x2); 53.8; 56.1; 56.8 (x2); 58.5; 112.1; 115.6; 118.5; 129.5; 131.3; 131.5; 137.3 (x2); 151.4 ppm.

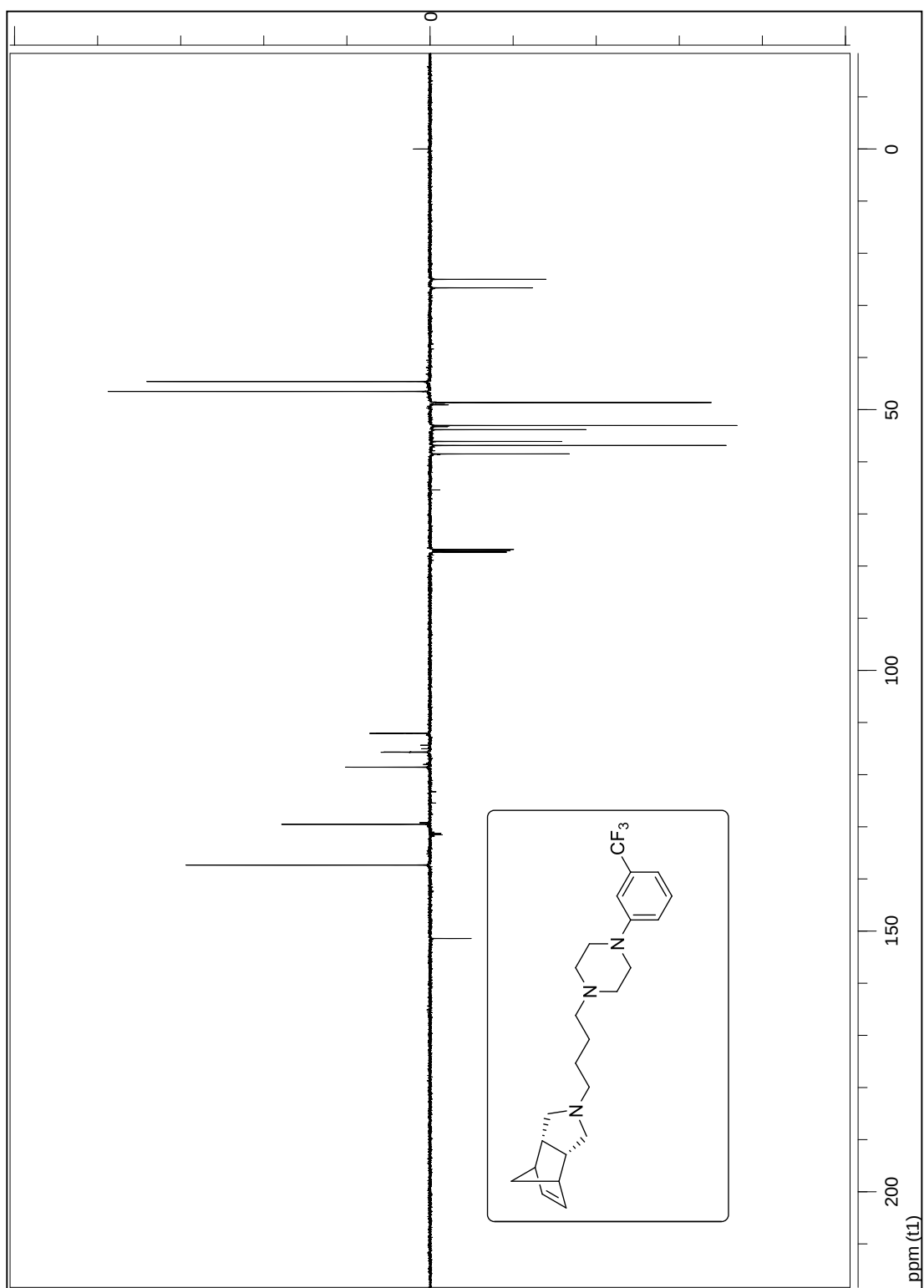
GC-MS: m/z = 419 (M^+), 400 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{F}_2$), 380 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{F}$), 353 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{F}_3$), 285 ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}_3$), 243 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{F}_3$), 229 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}_3$), 191 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{F}$), 172 ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$), 160 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$), 134 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}$), 69 ($-\text{CF}_3$).



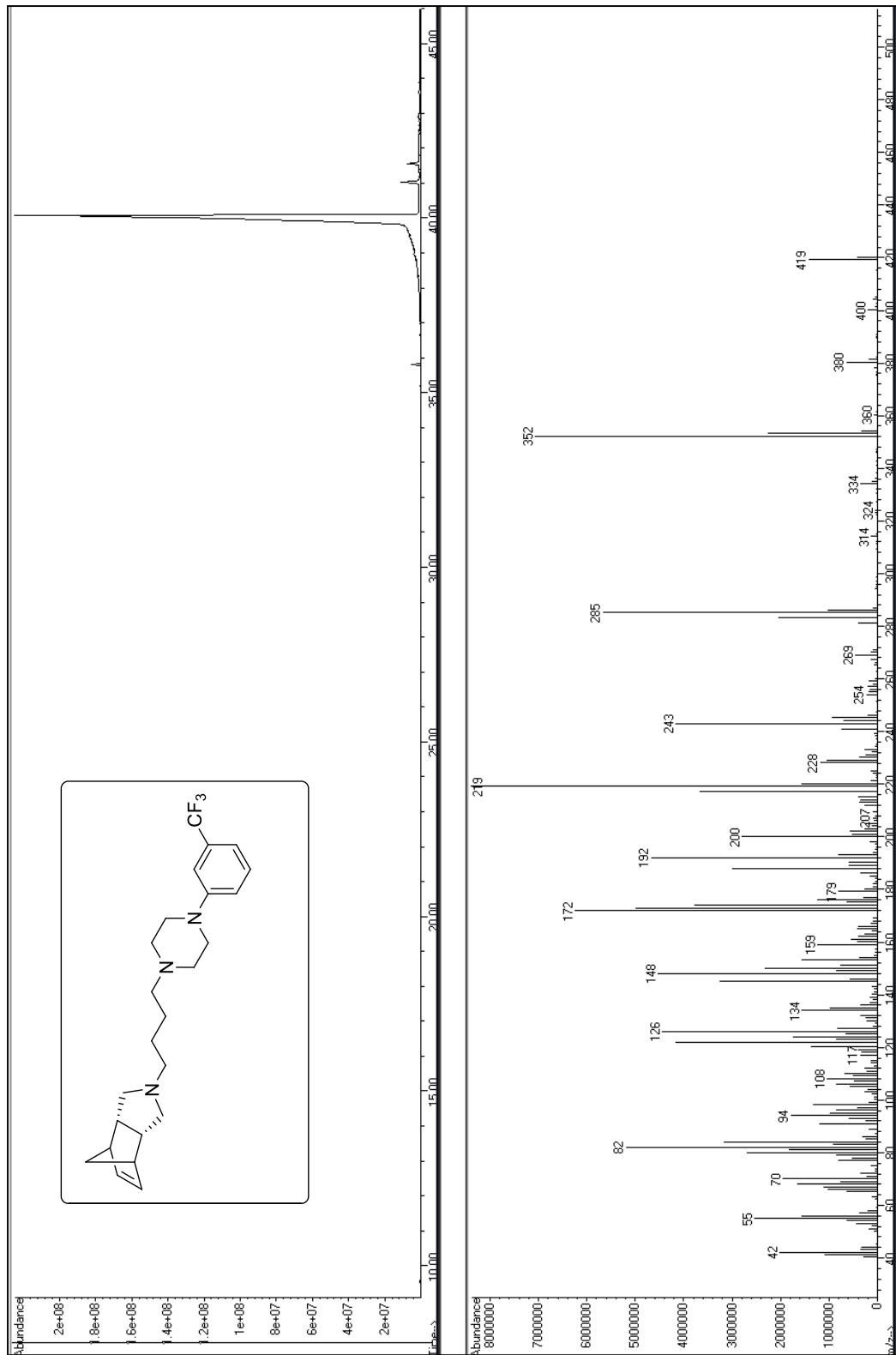
Şekil 5.14 Bileşik 4'ün FTIR (APT) Spektrumu



Şekil 5.15 Bileşik **4'**ün ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.16 Bileşik 4'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

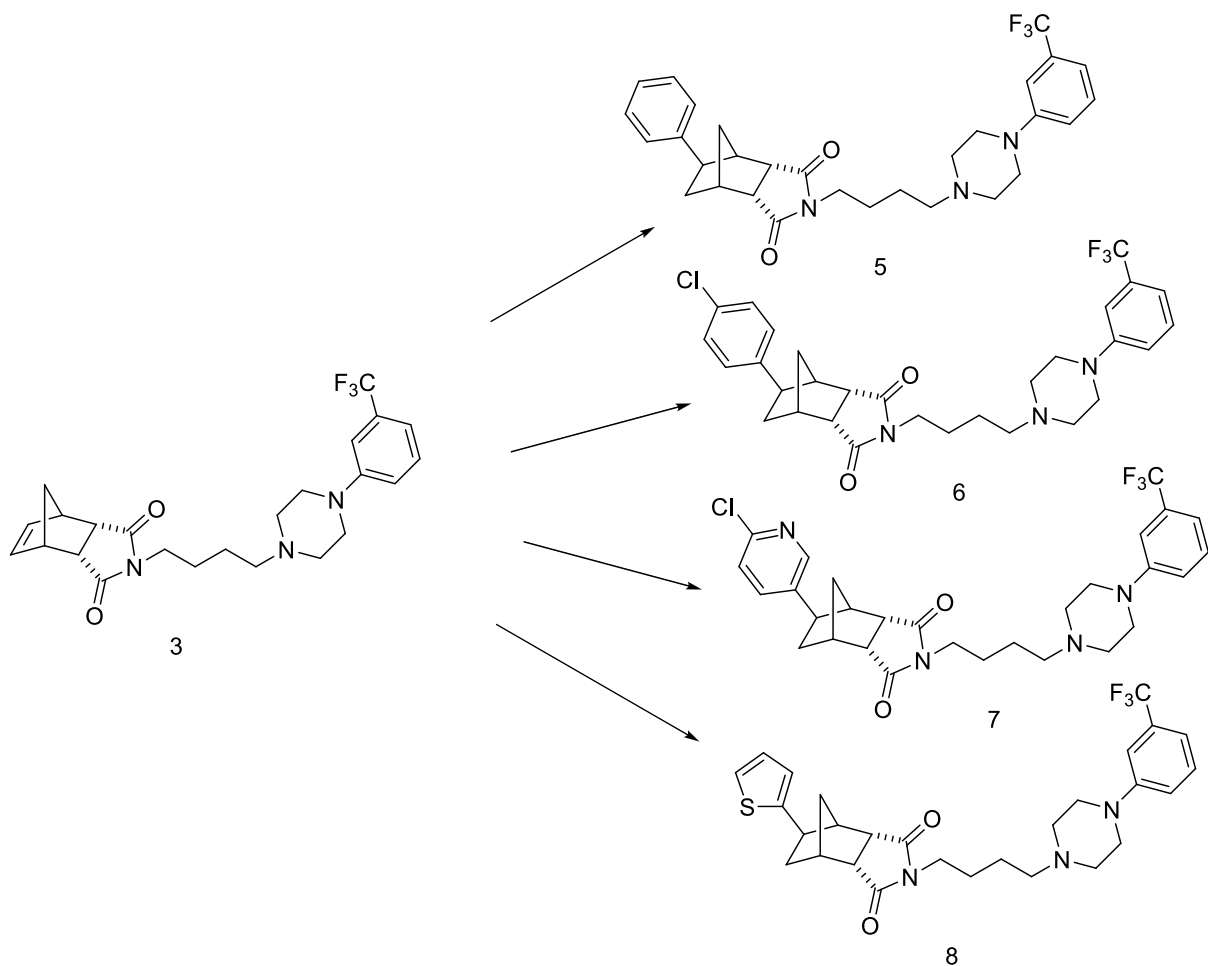


Şekil 5.17 Bileşik 4'ün GC-MS Spektrumu

5.3 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

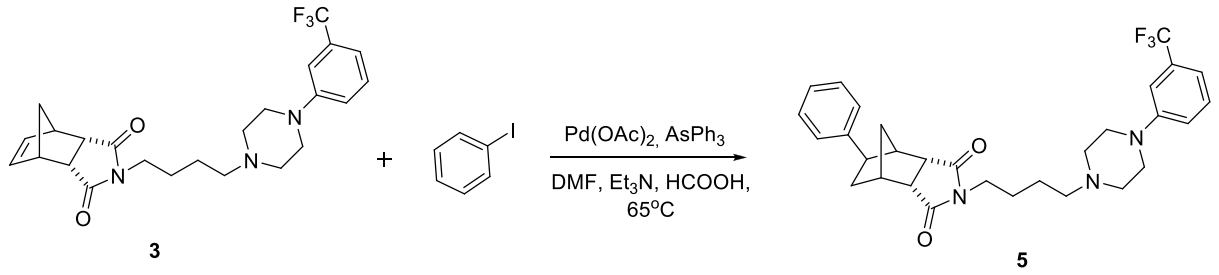
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [AsPh_3 , 33.7 mg, 0.110 mmol], susuz *N,N*-dimetilformamid [DMF, 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65°C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetaril iyodür (1.5 mmol), trietilamin [Et_3N , 0.48 mL, 3.5 mmol] ve formik asit [HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol] enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı (8-24 saat). Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayırılarak, MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen çözücü karışımları kullanarak kolon kromatografisi ile izole edildi.



Şekil 5.18 Bileşik **3**'ün hidroarilasyon reaksiyonları

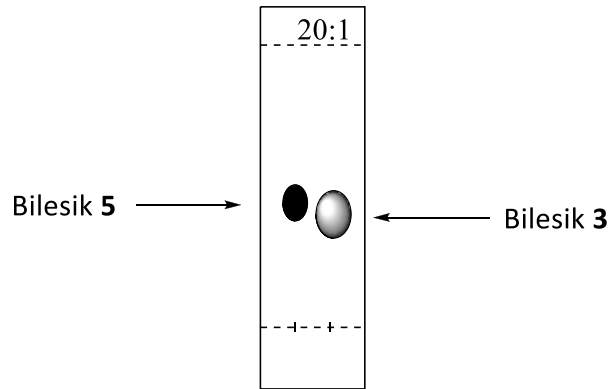
5.3.1 8-Fenil-*N*-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid (Bileşik 5, C₃₀H₃₄F₃N₃O₂)



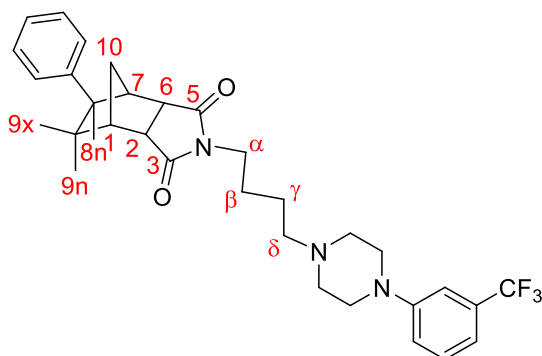
Şekil 5.19 Bileşik 5'in Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 3 ile iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (20:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.44 (20:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 90.



5.3.1.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri

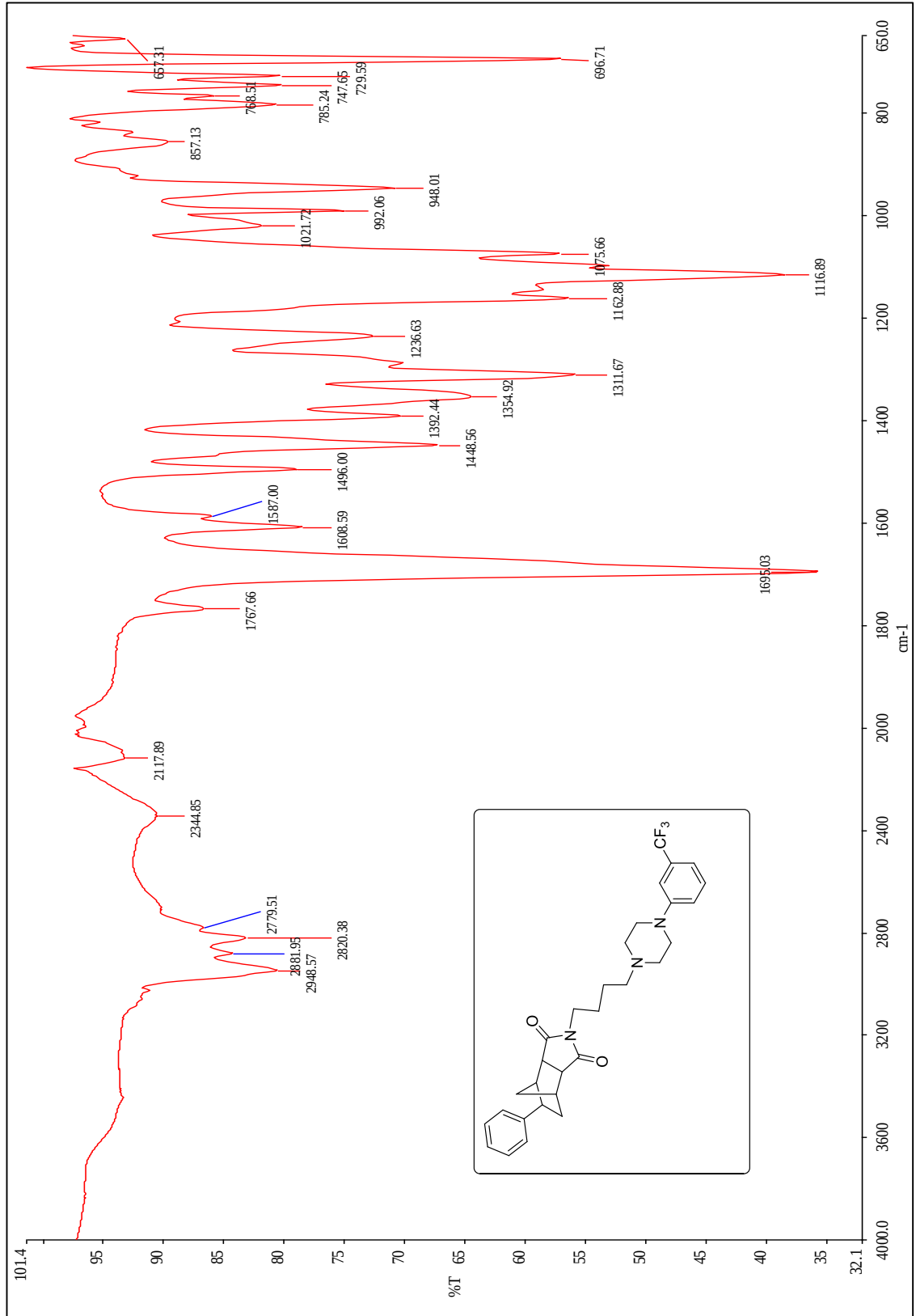


FTIR (ATR) : ν = 3062 (aromatik, =CH gerilimi), 2948, 2881, 2820 ve 2779 (alifatik, C-H gerilimleri), 1767 ve 1695 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1496 ve 1448 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1116 (C-N salınımı), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 729 ve 696 (monosubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri) cm^{-1} .

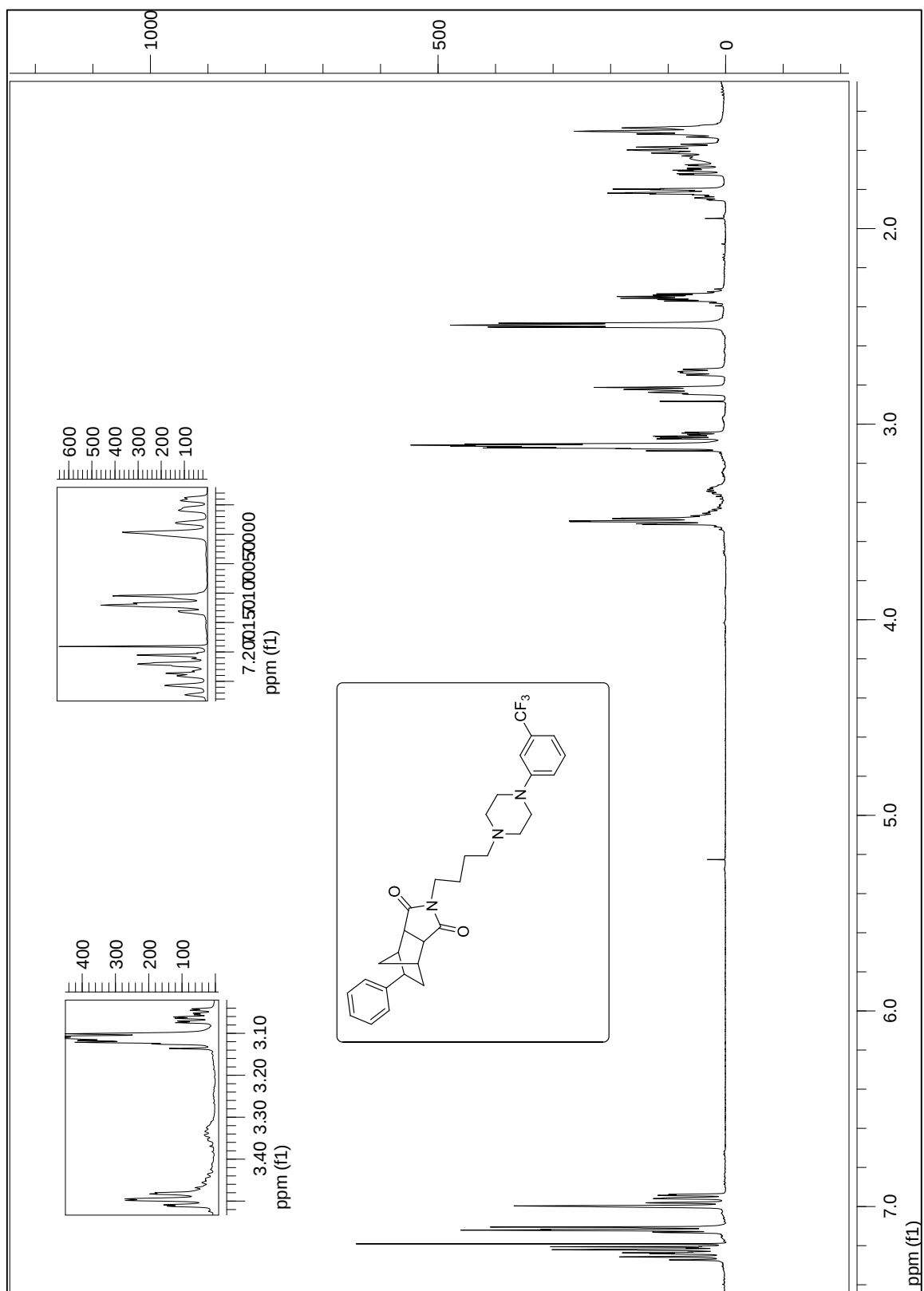
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 1.47-1.53 (m, 3H, γ - CH_2 ve H_{10a}), 1.56-1.62 (m, 3H, β - CH_2 ve H_{10s}), 1.67-1.72 (m, 1H, H_{9n}), 1.79 (dt, J = 1.38;10.28 Hz, 1H, H_{9x}), 2.33 (dt, J = 3.44;6.82 Hz, 2H, δ - CH_2), 2.49 (t, J = 4.98;10.04 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin-1}}$), 2.71 (dd, J = 5.64;8.76 Hz, 1H, H_1), 2.81-2.84 (m, 2H, H_7 ve H_{8n}), 3.04-3.07 (m, 1H, H_6), 3.10-3.13 (m, 5H, H_2 ve $\text{H}_{\text{piperazin-2}}$), 3.48 (dt, J = 1.29;7.19 Hz, 2H, α - CH_2), 6.94 (d, J = 8.22 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.98 (d, J = 8.01 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.10 (d, J = 7.94 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.19 (s, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.20 (t, J = 7.59;15.40 Hz, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.24 (t, J = 8.14;16.05 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.52 (β -C), 26.18 (γ -C), 32.58 (δ -C), 38.68 (C_{10}), 39.59 (C_9), 39.87 (C_8), 42.14 (C_1), 46.12 (C_7), 48.50 (C_2), 48.79 (α -C), 49.10 (C_6), 53.20 (N-C), 58.08 (N-C), 112.28 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 115.89 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 118.78 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 126.47 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 127.29 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 128.71 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 129.70 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 131.47 (C_q), 131.72 ($-\text{CF}_3$), 144.55 (C_q), 151.58 (C_q), 178.32 (C=O), 178.33 (C=O) ppm.

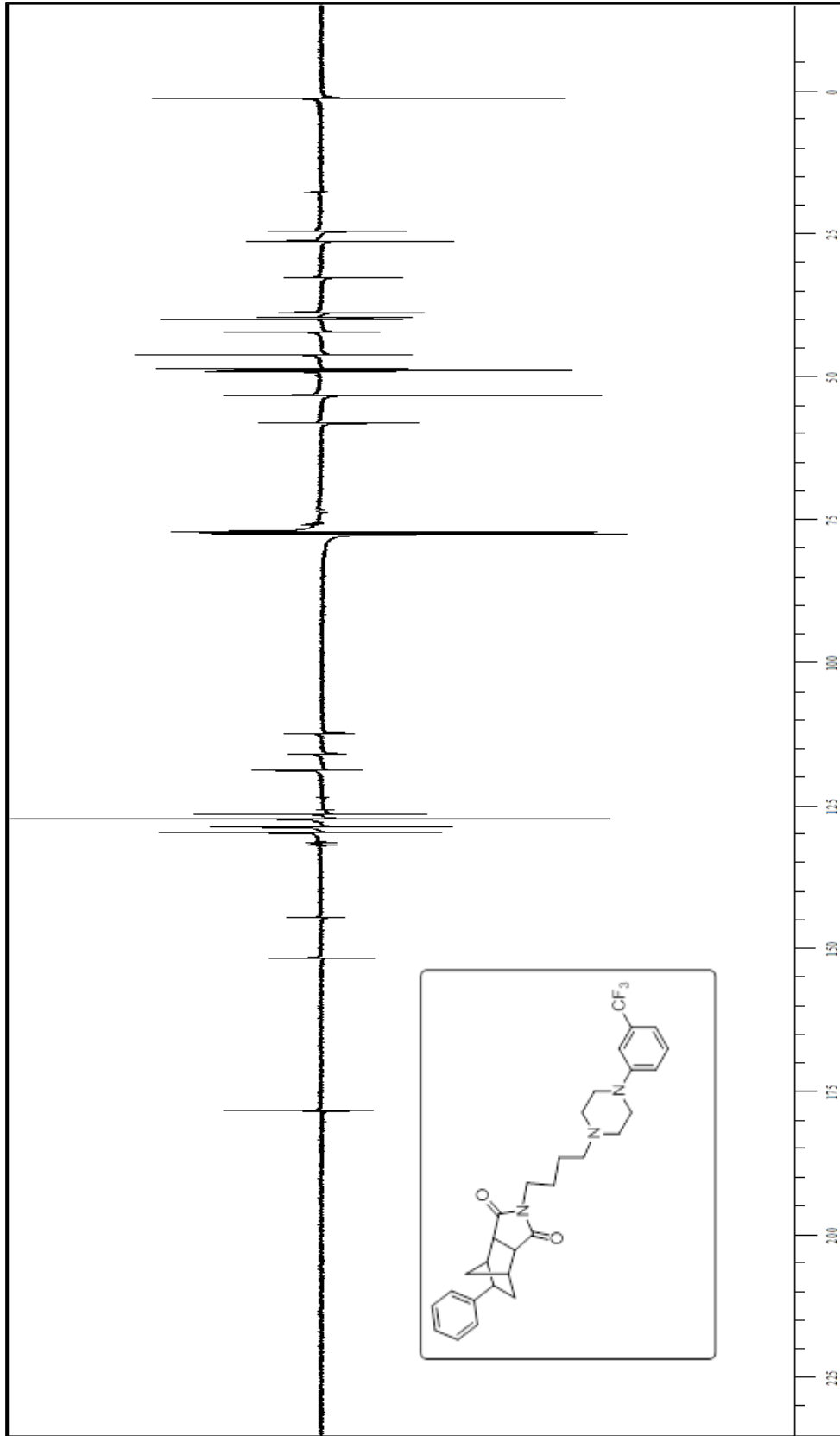
LC-MS: m/z = 525.70 [M^+].



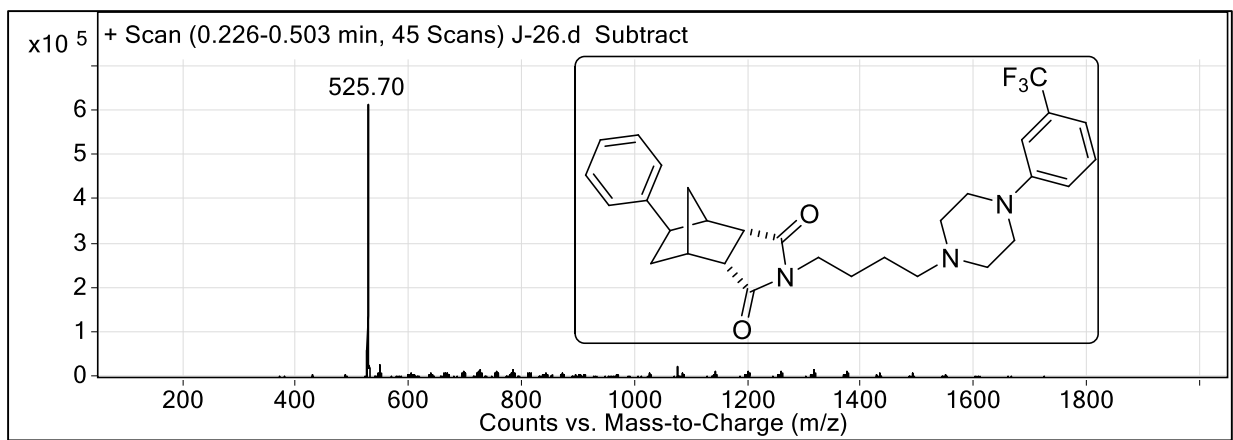
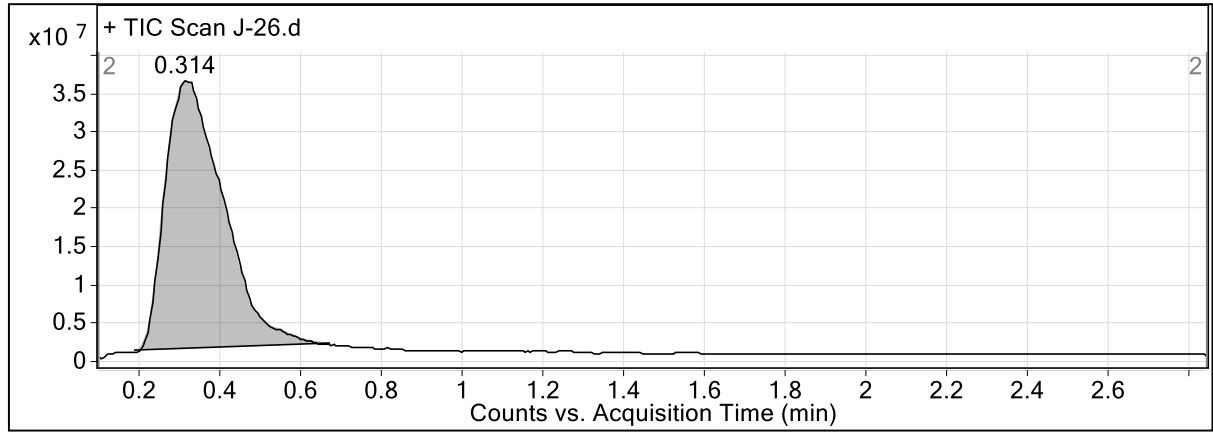
Şekil 5.20 Bileşik 5'in FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.21 Bileşik **5**'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

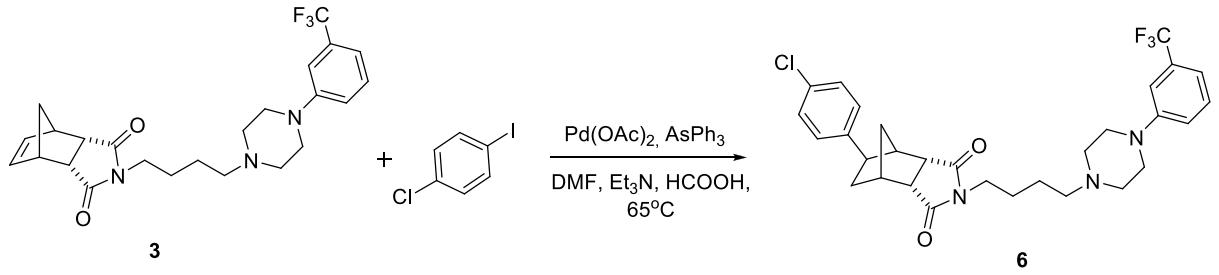


Şekil 5.22 Bileşik 5'in APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.23 Bileşik 5'in LC-MS Spektrumu

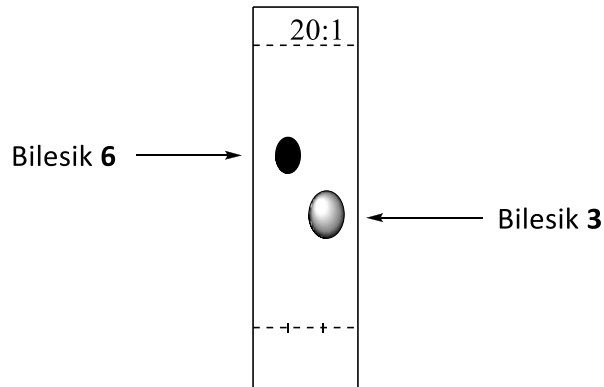
**5.3.2 8-(4-Klorofenil)-N-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo
[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid (Bileşik 6, C₃₀H₃₃ClF₃N₃O₂)**



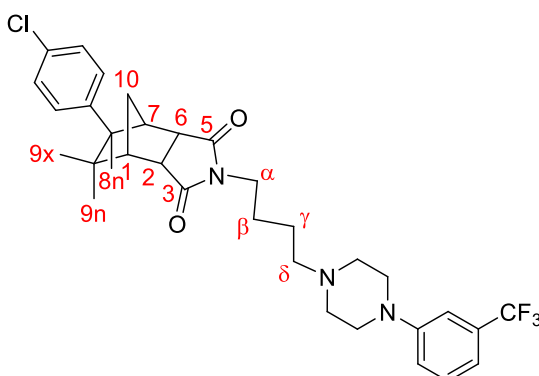
Şekil 5.24 Bileşik 6'nın Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik **3** ile 1-iyodo-4-klorobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 26 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (20:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz kristaller, en. 145-147°C, R_f: 0.61 (20:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 91.



5.3.2.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri

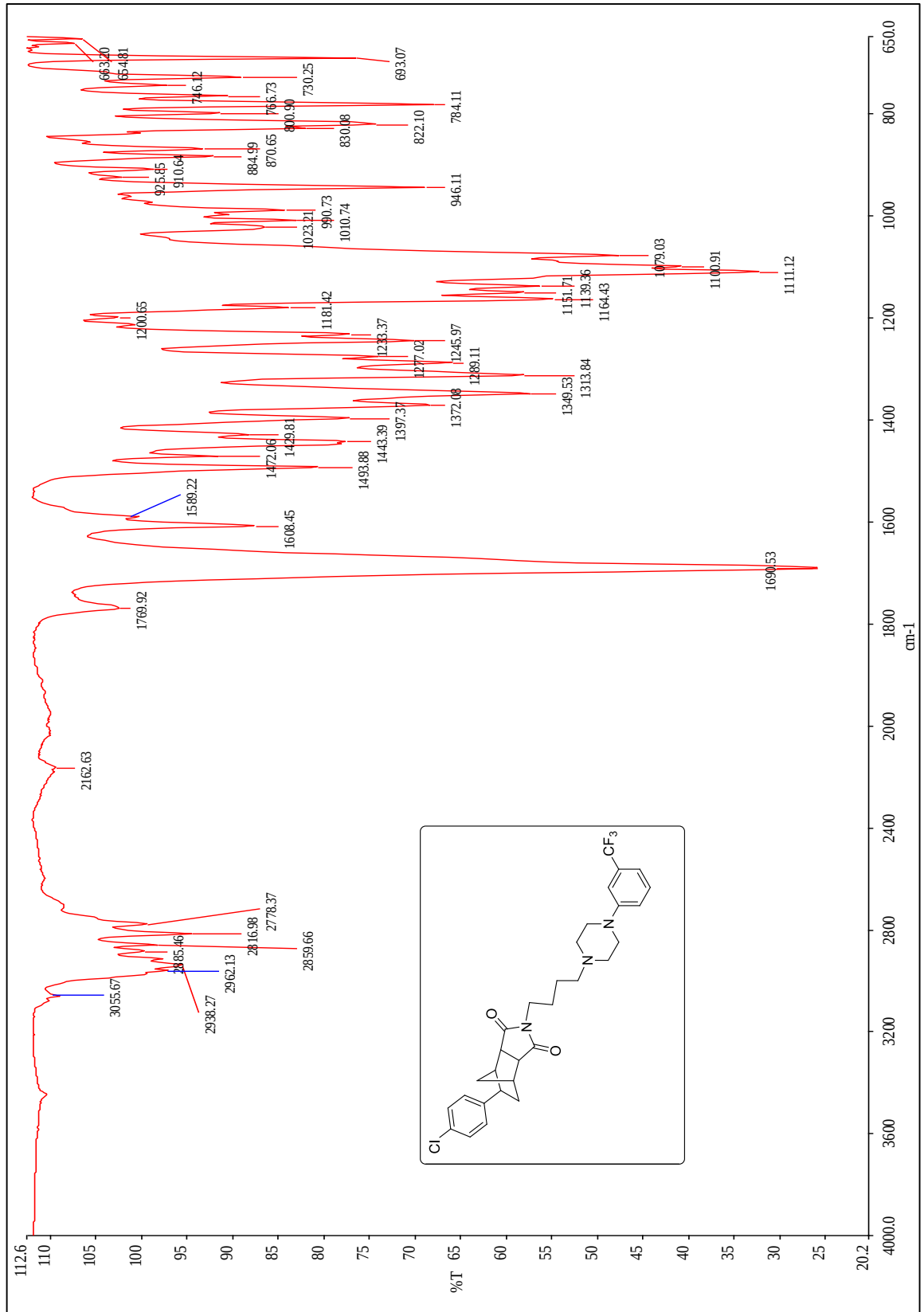


FTIR (ATR) : ν = 3055 (aromatik, =CH gerilimleri), 2962, 2885, 2816 ve 2778 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1589 (aromatik, C=C gerilimleri), 1493 ve 1443 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1111 (C-N salınımı), 822 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 730 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm⁻¹.

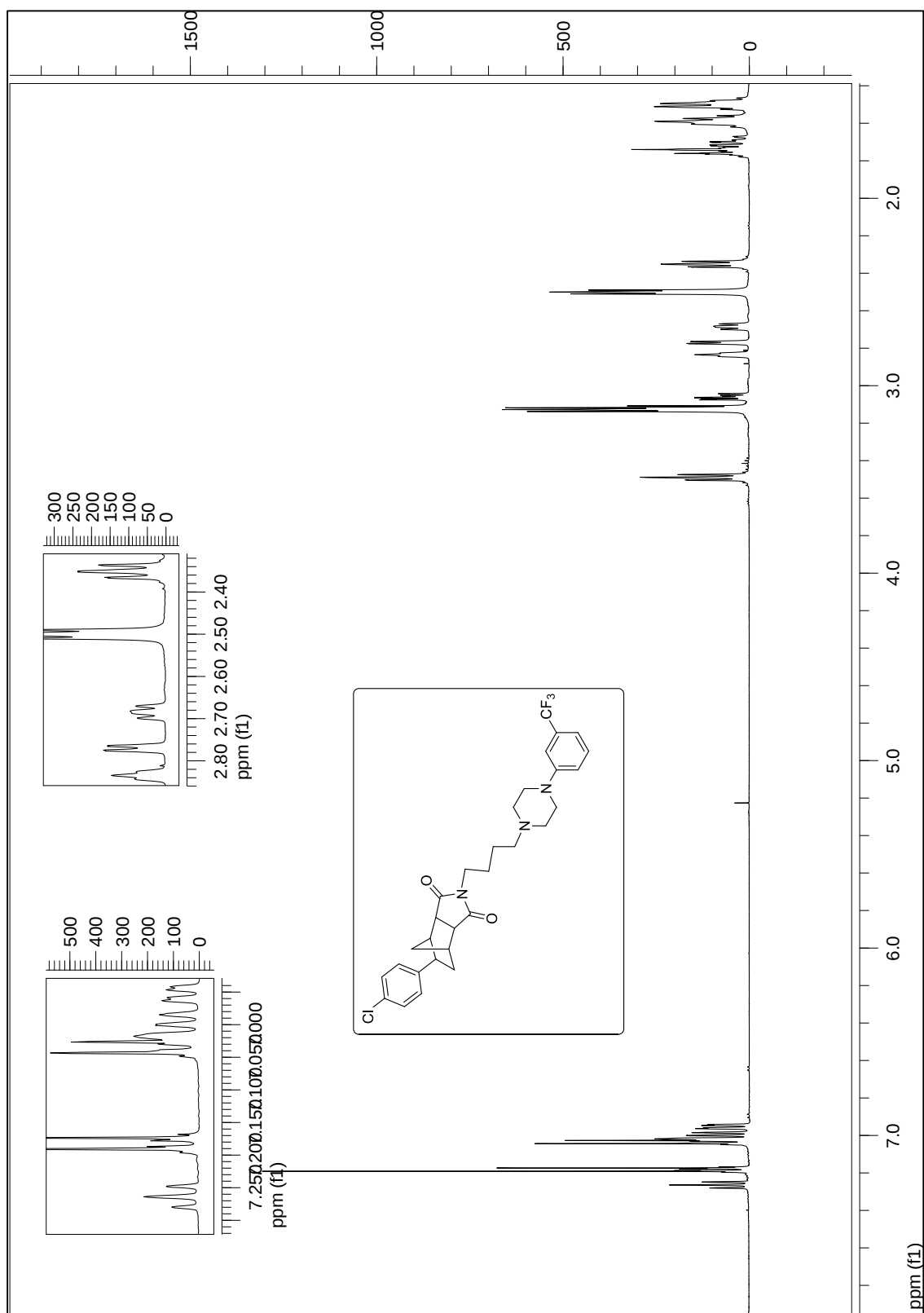
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 1.46-1.52 (m, 3H, γ -CH₂ ve H_{10a}), 1.56-1.62 (m, 3H, β -CH₂ ve H_{10s}), 1.67-1.72 (m, 1H, H_{9n}), 1.74 (s, 1H, H_{9s}), 2.35 (t, J = 7.33;14.56 Hz, 2H, δ -CH₂), 2.50 (t, J = 5.02;10.05 Hz, 4H, H_{piperazin-1}), 2.68 (t, J = 6.06;14.24 Hz, 1H, H₁), 2.76 (d, J = 5.30 Hz, 1H, H₇), 2.83 (t, J = 4.16;8.19 Hz, 1H, H_{8n}), 3.04-3.07 (m, 1H, H₆), 3.10 (s, 1H, H₂), 3.12 (t, J = 4.58;9.70 Hz, 4H, H_{piperazin-2}), 3.48 (t, J = 6.88;14.14 Hz, 2H, α -CH₂), 6.94 (dd, J = 2.32;8.37 Hz, 1H, H_{aromatik}), 6.98 (d, J = 7.41 Hz, 1H, H_{aromatik}), 7.01 (s, 1H, H_{aromatik}), 7.02 (d, J = 8.48 Hz, 2H, H_{aromatik}), 7.17 (d, J = 8.48 Hz, 2H, H_{aromatik}), 7.26 (t, J = 7.96;15.91 Hz, 1H, H_{aromatik}) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.52 (β -C), 26.17 (γ -C), 32.73 (δ -C), 38.69 (C₁₀), 39.58 (C₉), 39.83 (C₈), 41.61 (C₁), 46.02 (C₇), 48.41 (C₂), 48.82 (α -C), 49.00 (C₆), 53.21 (N-C), 58.06 (N-C), 112.29 (C_{aromatik}), 115.98 (C_{aromatik}), 118.80 (C_{aromatik}), 128.62 (C_{aromatik}), 128.77 (C_{aromatik}), 129.74 (C_{aromatik}), 131.48 (-CF₃), 131.74 (C_q), 132.26 (C_q), 143.02 (C_q), 151.57 (C_q), 178.13 (C=O), 178.18 (C=O) ppm.

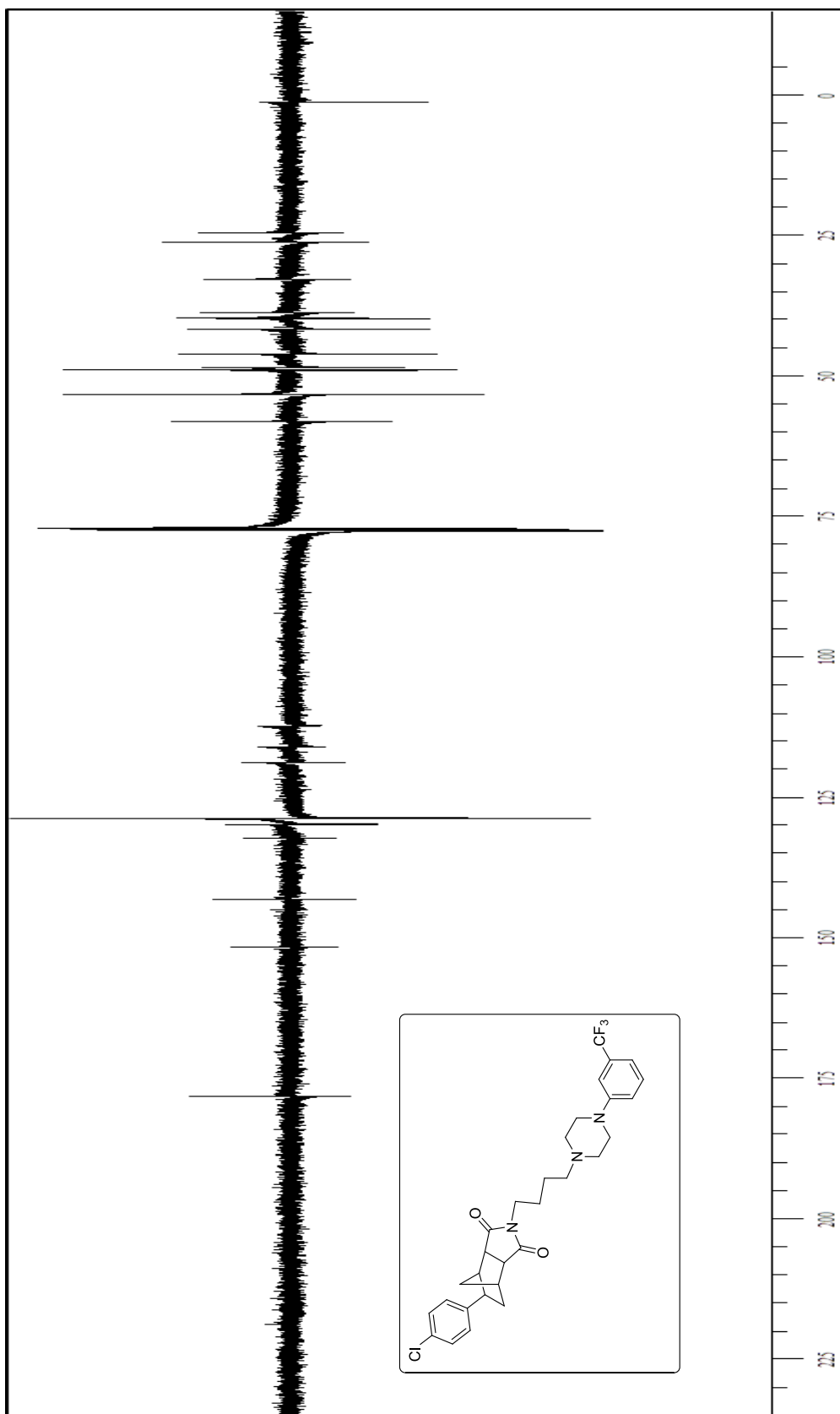
LC-MS: m/z = 560 [M⁺].



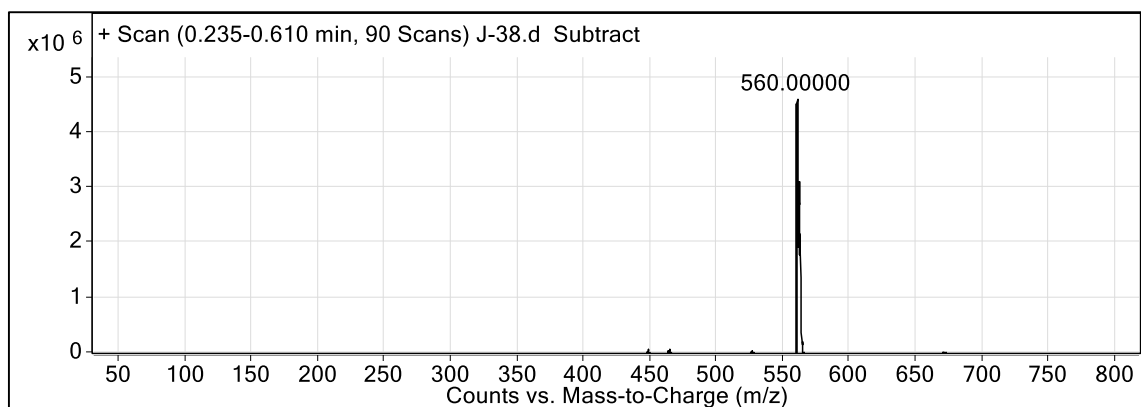
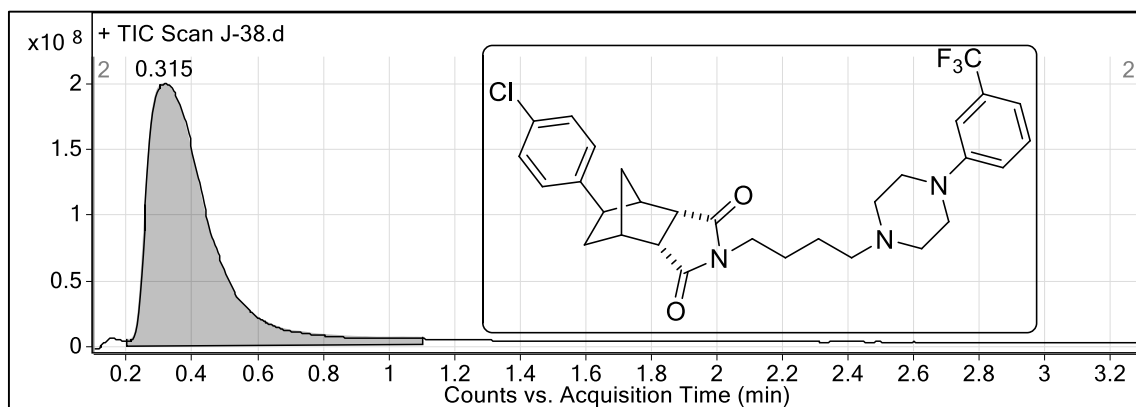
Şekil 5.25 Bileşik 6'nın FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.26 Bileşik **6**'nın ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

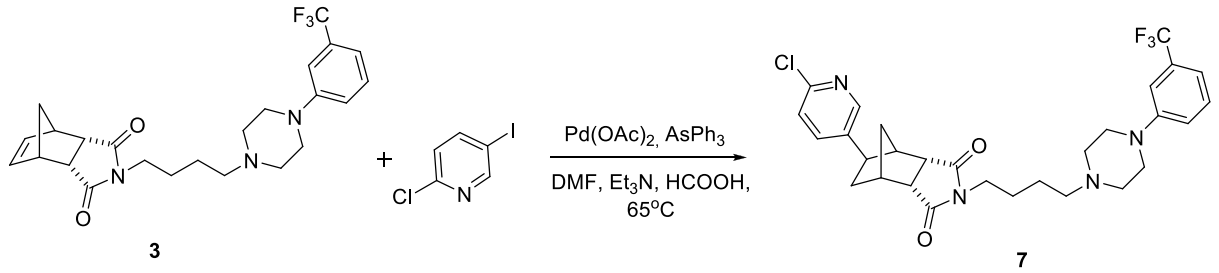


Şekil 5.27 Bileşik 6'nın APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.28 Bileşik 6'nın LC-MS Spektrumu

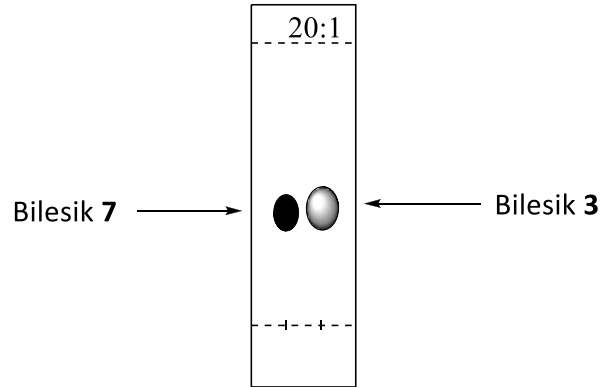
**5.3.3 8-(6-Kloro-3-piridil)-N-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo
[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid (Bileşik 7, C₂₉H₃₂ClF₃N₄O₂)**



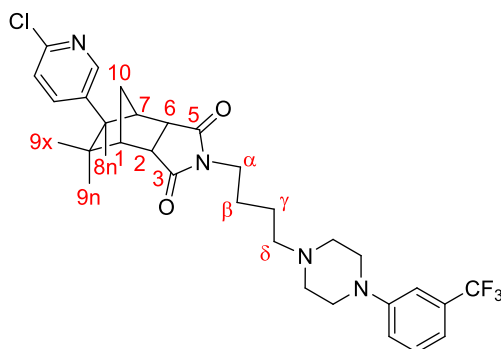
Şekil 5.29 Bileşik 7'nin Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 3 ile 2-kloro-5-iyodopiridin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 27 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (20:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Renksiz yağimsı madde, R_f: 0.40 (20:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 72.



5.3.3.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri

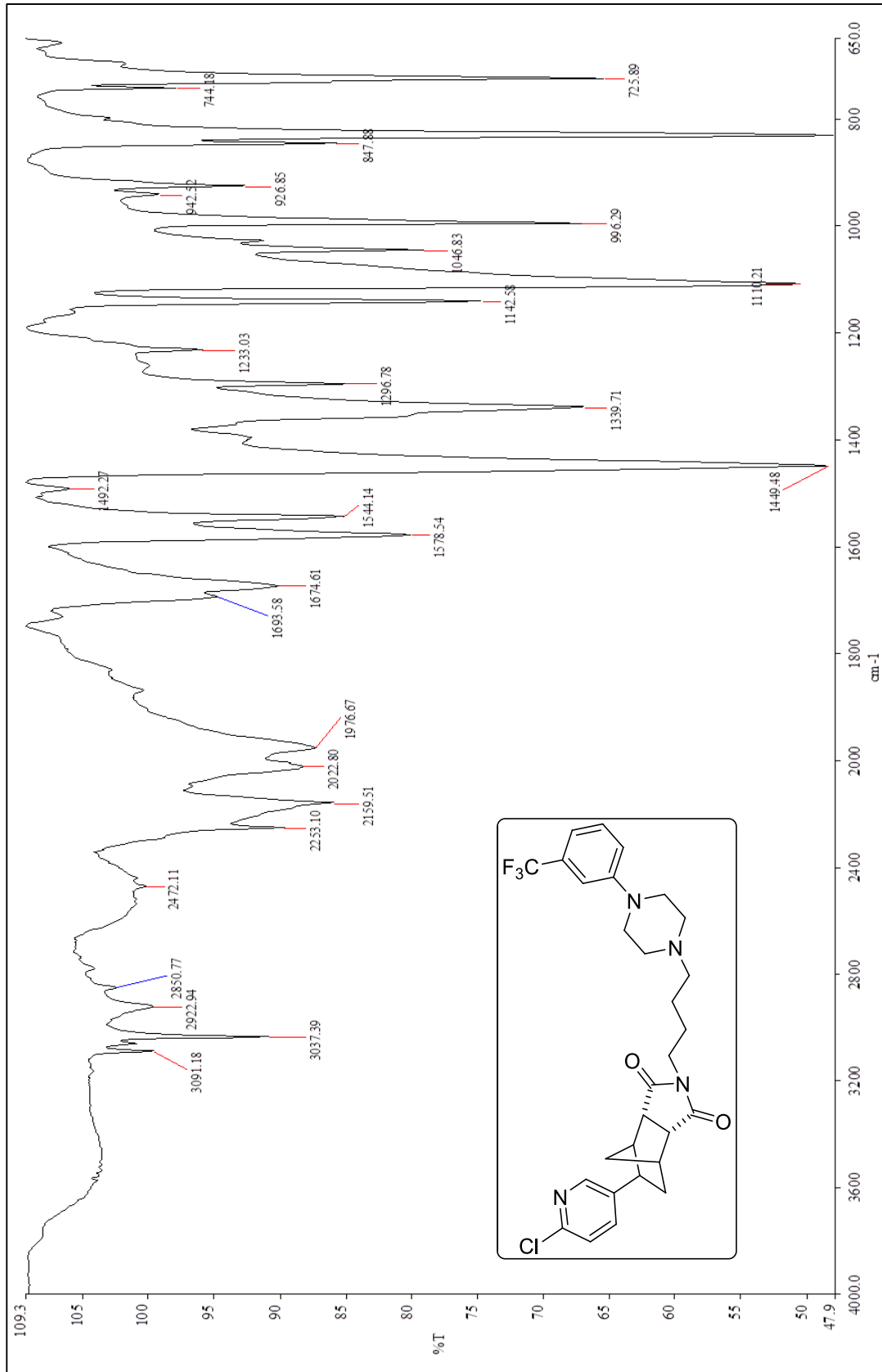


IR (ATR) : ν = 3064 (aromatik, =CH gerilimleri), 2945, 2877, 2819 ve 2779 (alifatik, C-H gerilimleri), 1766, 1694 (C=O gerilimleri), 1668 ve 1578 (aromatik, C=C gerilimleri), 1492 ve 1449 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1117 (C-N salınımı), 825 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 725 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri) cm^{-1} .

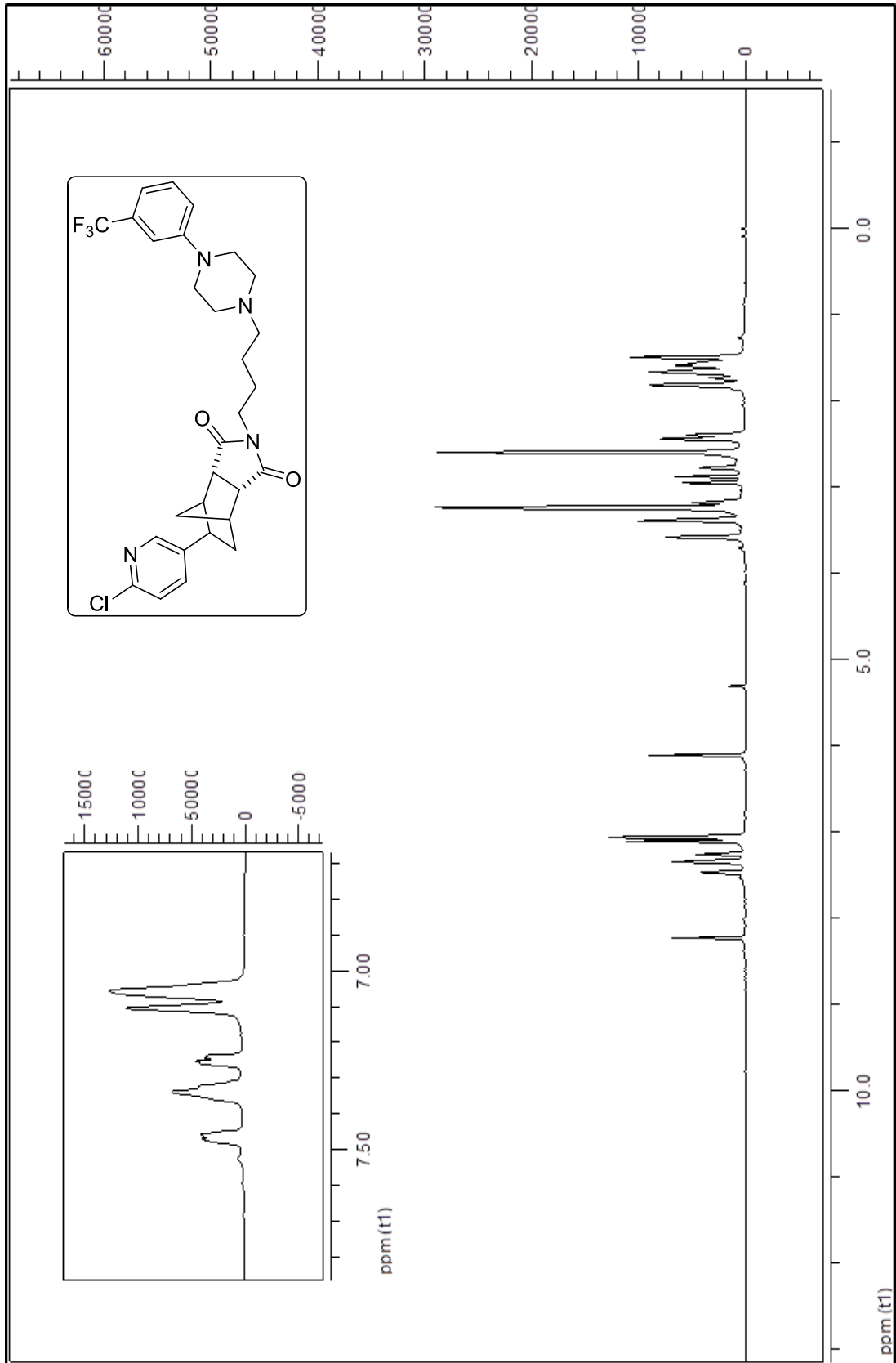
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 1.49-1.55 (m, 3H, γ - CH_2 ve H_{10a}), 1.58-1.77 (m, 4H, β - CH_2 , H_{10s} ve H_{9n}), 2.39 (s, 1H, H_{9s}), 2.43 (brs, 2H, δ - CH_2), 2.59 (brs, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin-1}}$), 2.77 (s, 1H, H_1), 2.87 (brs, 2H, H_7 , H_{8n}), 2.94-3.02 (m, 1H, H_6), 3.16-3.23 (m, 5H, H_2 , $\text{H}_{\text{piperazin-2}}$), 3.38 (brs, 2H, α - CH_2), 7.10 (s, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.23 (dd, J = 3.46, 7.88, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.32-7.33 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.45 (dd, J = 4.79, 7.56, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 8.22 (s, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.23 (β -C), 25.90 (γ -C), 32.56 (δ -C), 38.47 (C_{10}), 39.33 (C_9), 39.58 (C_8), 44.86 (C_1), 45.70 (C_7), 48.00 (C_2), 48.53 (N-C), 48.63 (C_6), 52.95 (N-C), 57.76 (α -C), 112.00 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 118.58 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 123.94 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 129.52 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 131.16 ($-\text{CF}_3$), 131.40 (C_q), 134.39 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 137.48 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 138.67 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 144.55 (C_q), 148.50 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 151.34 (C_q), 151.58 (C_q), 177.57 (C=O), 177.64 (C=O) ppm.

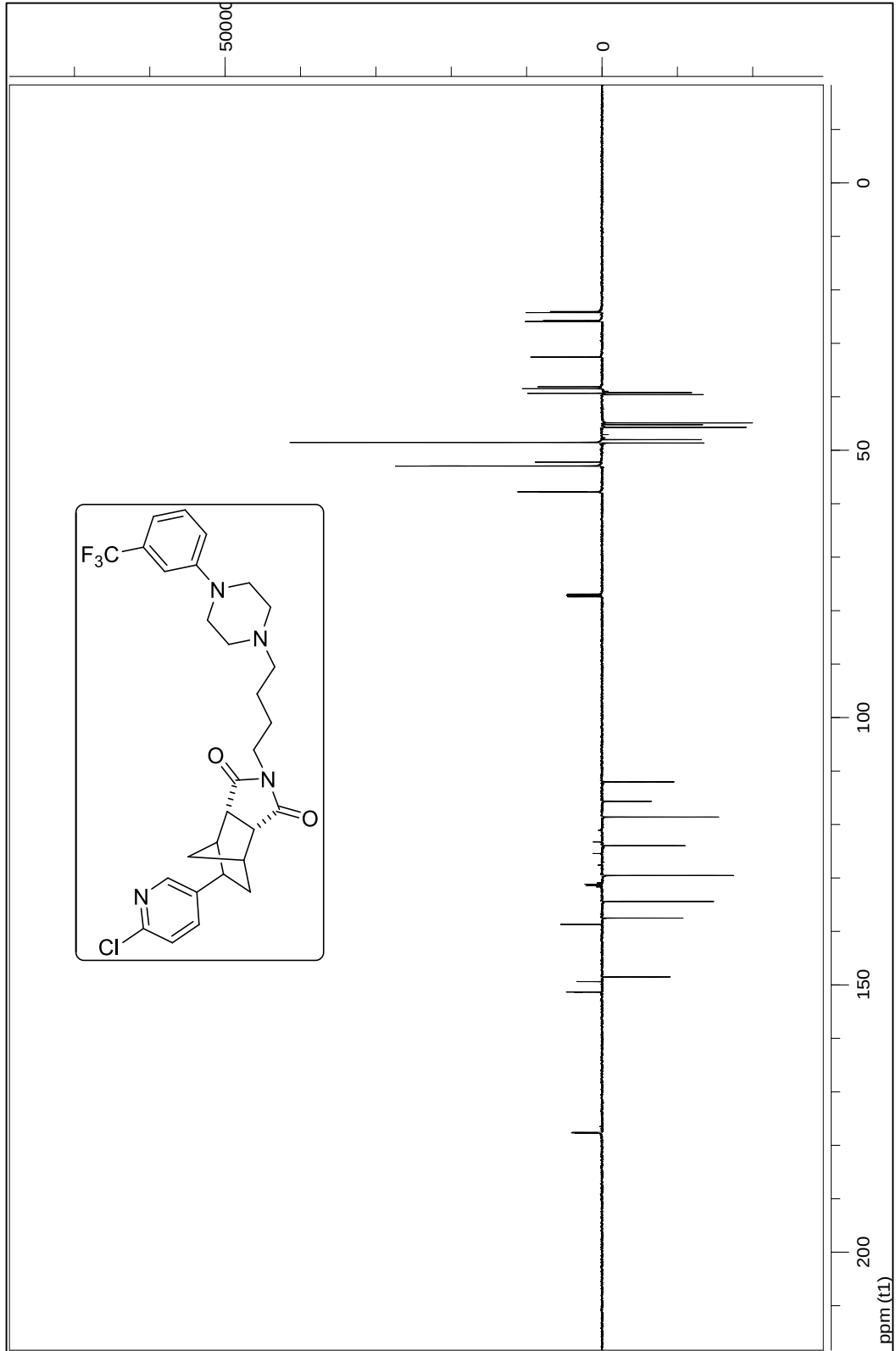
LC-MS: m/z = 560.9 [M^+].



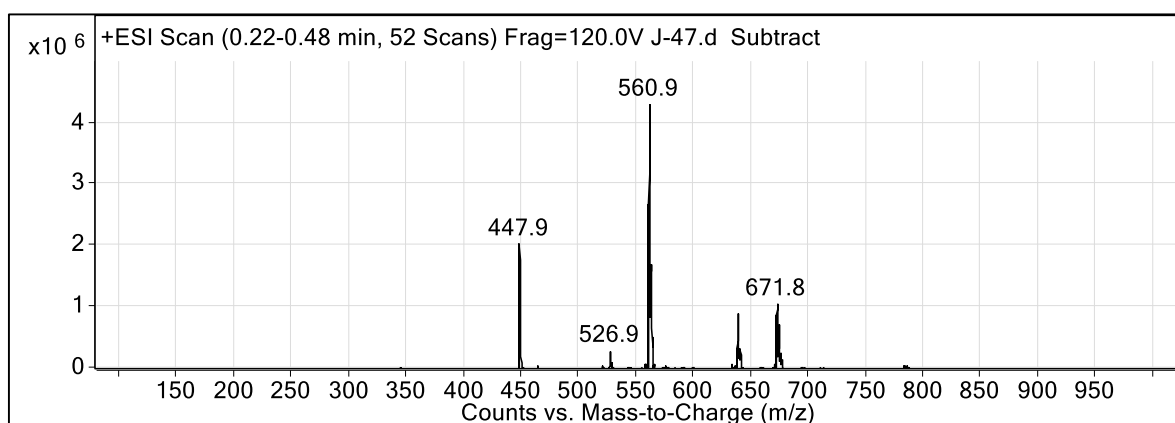
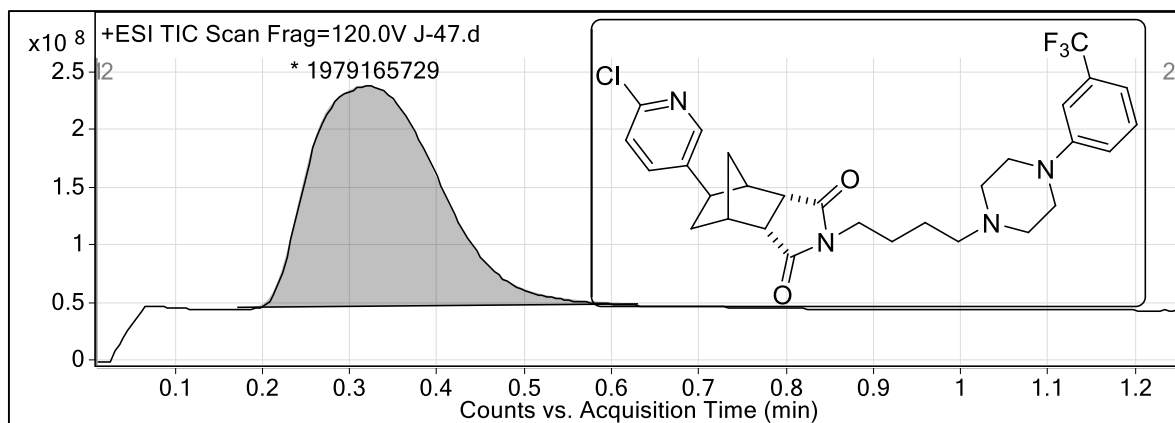
Şekil 5.30 Bileşik 7'nin FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.31 Bileşik **7**'nin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

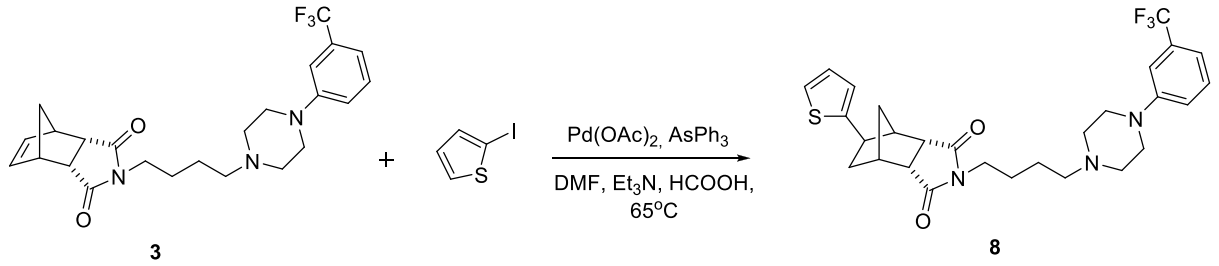


Şekil 5.32 Bileşik **7'**'nin APT Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.33 Bileşik 7'nin LC-MS Spektrumu

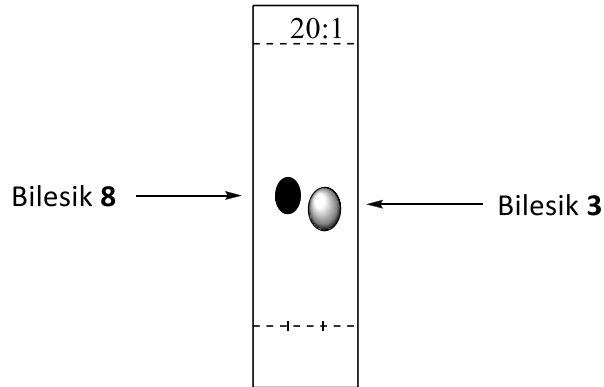
5.3.4 8-(2-Tiyenil)-N-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid (Bileşik 8, C₂₈H₃₂F₃N₃O₂S)



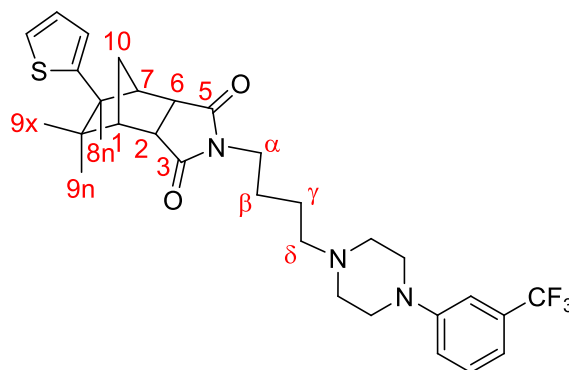
Şekil 5.34 Bileşik **8**'in Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik **3** ile 2-iyodotiyofenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (20:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Renksiz yağımsı madde, R_f: 0.46 (20:1 Diklorometan/metanol), Verim: % 85.



5.3.4.1 Bileşik 8'in Spektral Verileri

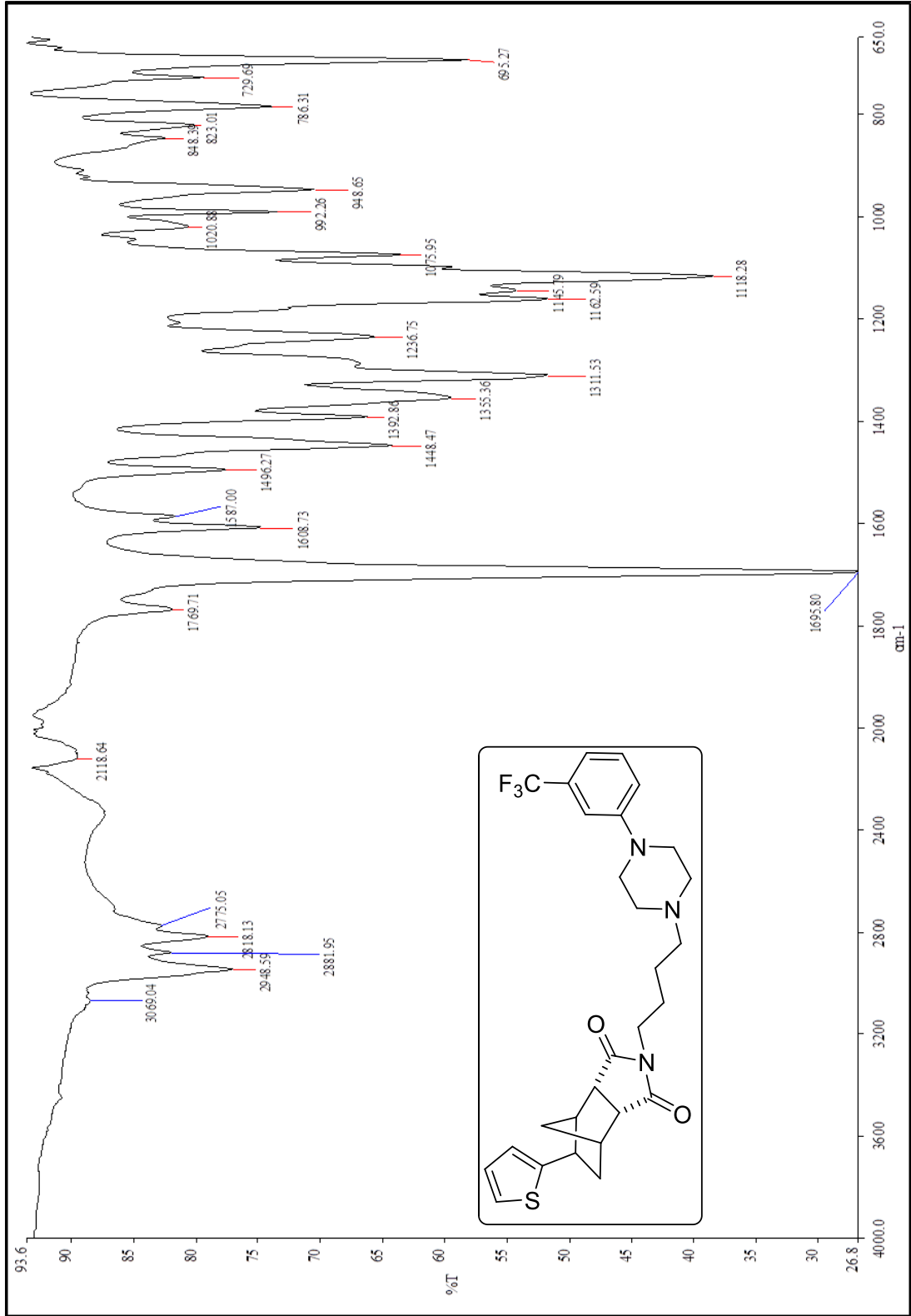


FTIR (ATR) : ν = 3069 (aromatik, =CH gerilimleri), 2948, 2881, 2818 ve 2775 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1695 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1496 ve 1448 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1118 (C-N salınımı), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

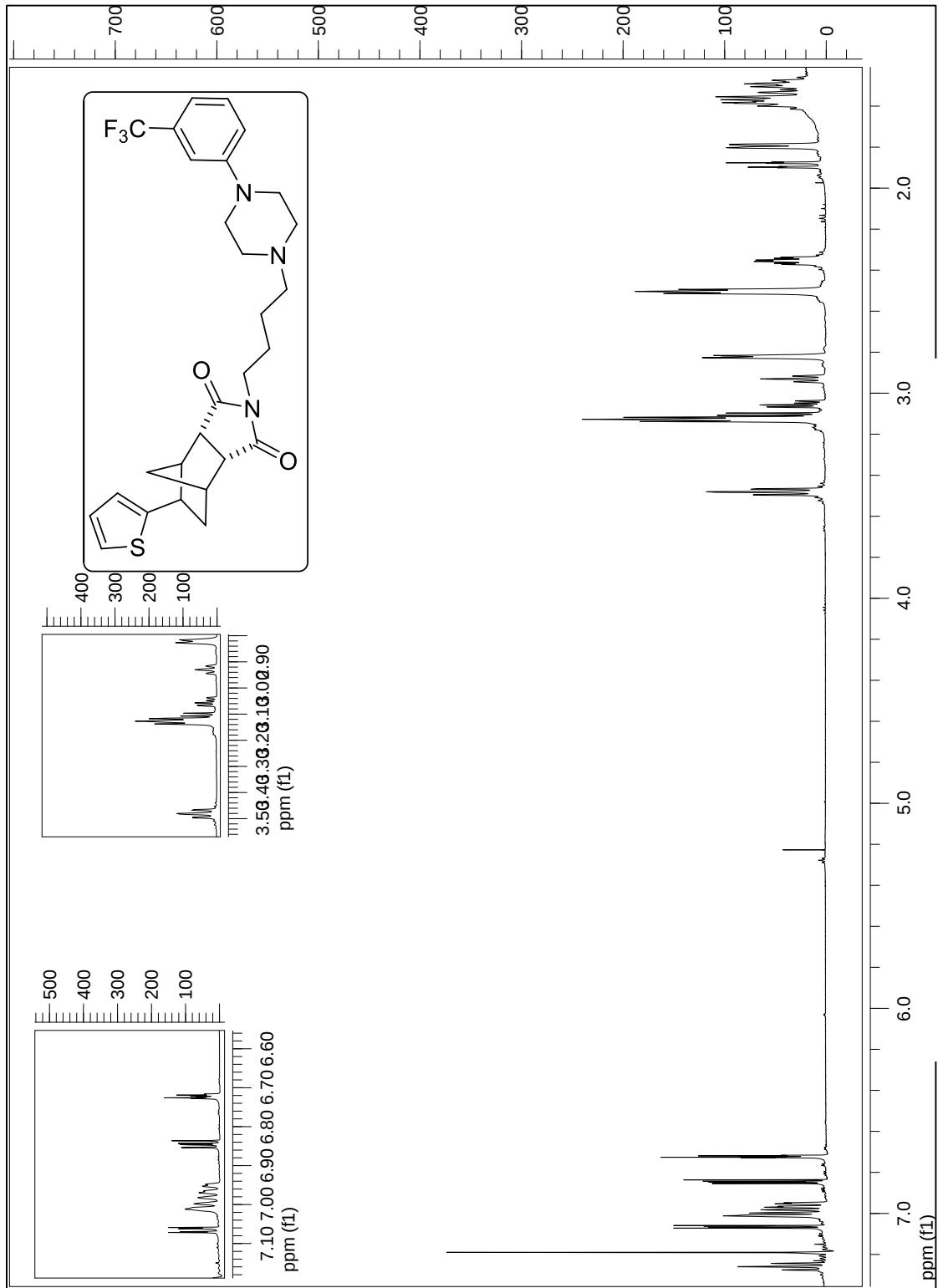
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ = 1.45-1.52 (m, 2H, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.55-1.59 (m, 4H, $\beta\text{-CH}_2$, H_{10a} ve H_{10s}), 1.78 (d, J = 7.39 Hz, 1H, H_{9n}), 1.87 (dt, J = 2.54; 6.83 Hz, 1H, H_{9x}), 2.33 (dt, J = 1.42; 10.54 Hz, 2H, $\delta\text{-CH}_2$), 2.50 (t, J = 4.96; 10.01 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin-1}}$), 2.81 (d, J = 5.33 Hz, 2H, H_1 ve H_7), 2.93 (t, J = 6.94; 13.92 Hz, 1H, H_{8n}), 3.03 (dd, J = 5.47; 9.86 Hz, 1H, H_6), 3.09 (d, J = 5.44 Hz, 1H, H_2), 3.12 (t, J = 4.84; 10.19 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin-2}}$), 3.48 (t, J = 6.45; 14.69 Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}_2$), 6.71 (dt, J = 0.96; 3.43 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.83 (dd, J = 3.45; 5.02 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.94 (dd, J = 2.42; 8.51 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.98 (d, J = 8.04 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.05 (dd, J = 1.36; 5.31 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.25 (t, J = 7.97; 15.85 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.23 ($\beta\text{-C}$), 25.93 ($\gamma\text{-C}$), 34.88 ($\delta\text{-C}$), 38.04 (C_{10}), 38.46 (C_9), 39.30 (C_8), 39.74 (C_1), 47.18 (C_7), 48.01 (C_2), 48.45 (C_6), 48.53 ($2x\text{N-C}$); 52.95 ($2x\text{N-C}$); 57.82 ($\alpha\text{-C}$), 112.10 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 115.71 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 118.60 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 123.49 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 126.82 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 129.50 ($\text{C}_{\text{aromatik}}$), 131.23 ($-\text{CF}_3$), 131.48 (C_q), 149.31 (C_q), 151.36 (C_q), 177.79 (C=O), 177.86 (C=O) ppm.

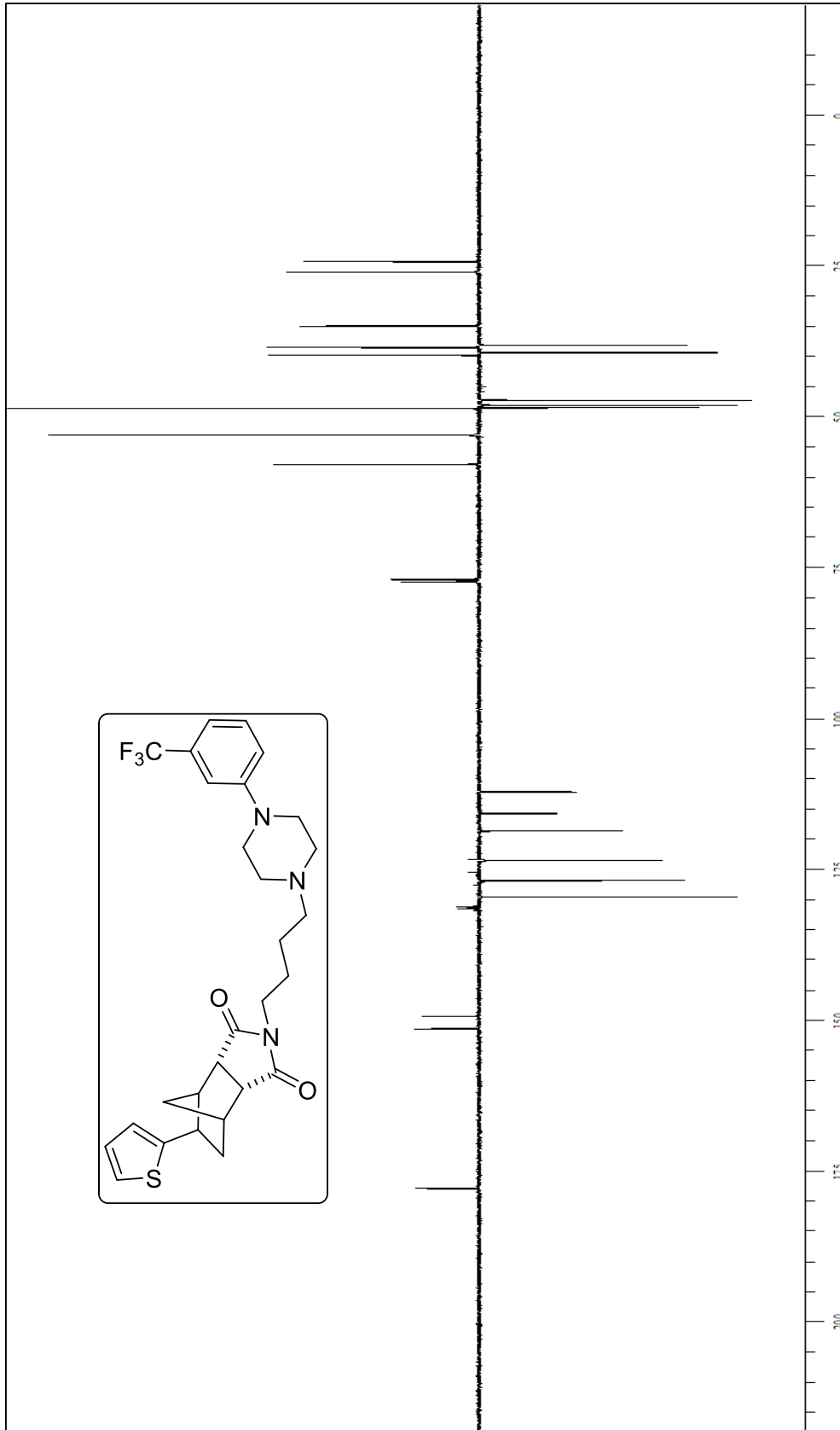
LC-MS: m/z = 531.60 [M^+].



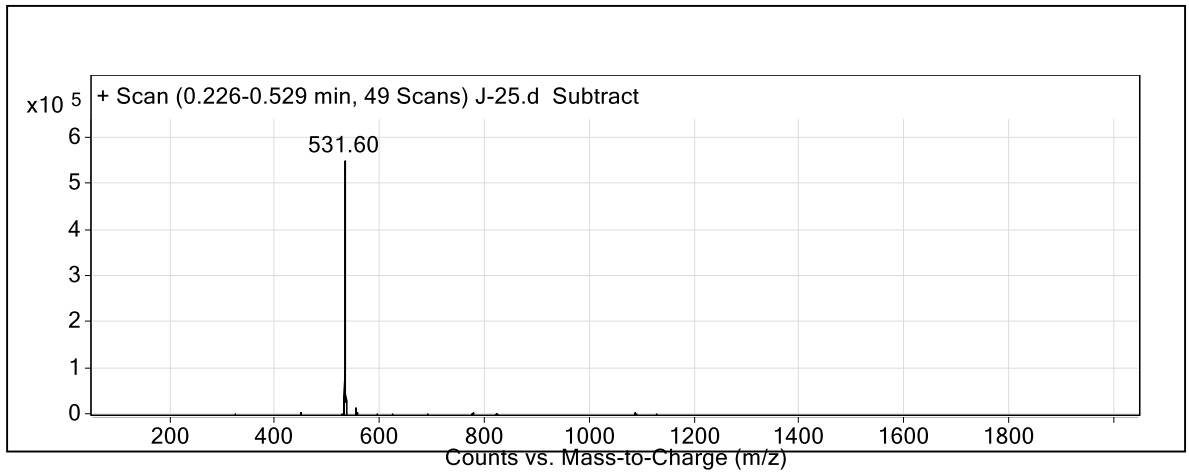
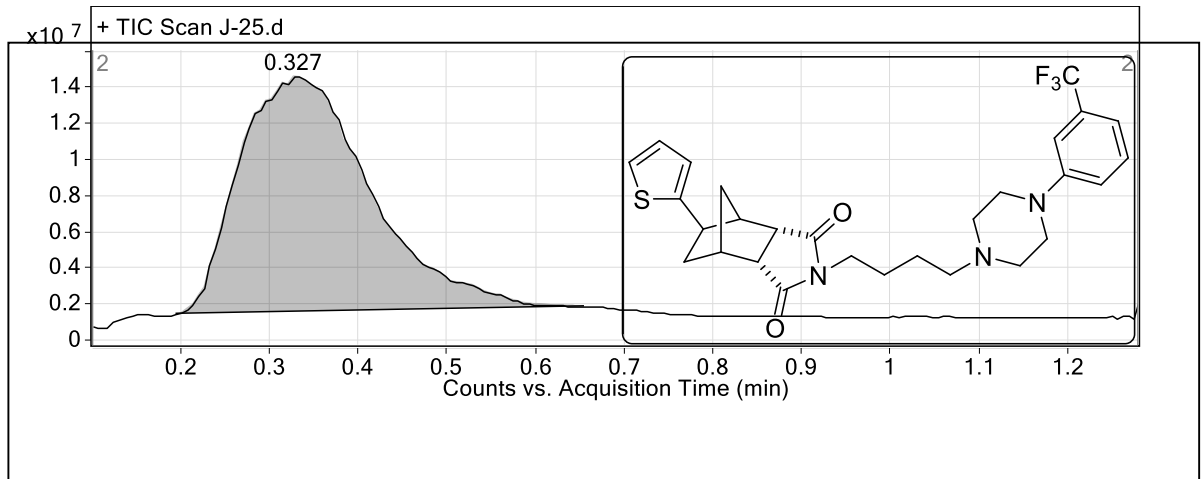
Şekil 5.35 Bileşik 8'in FTIR (ATR) Spektrumu



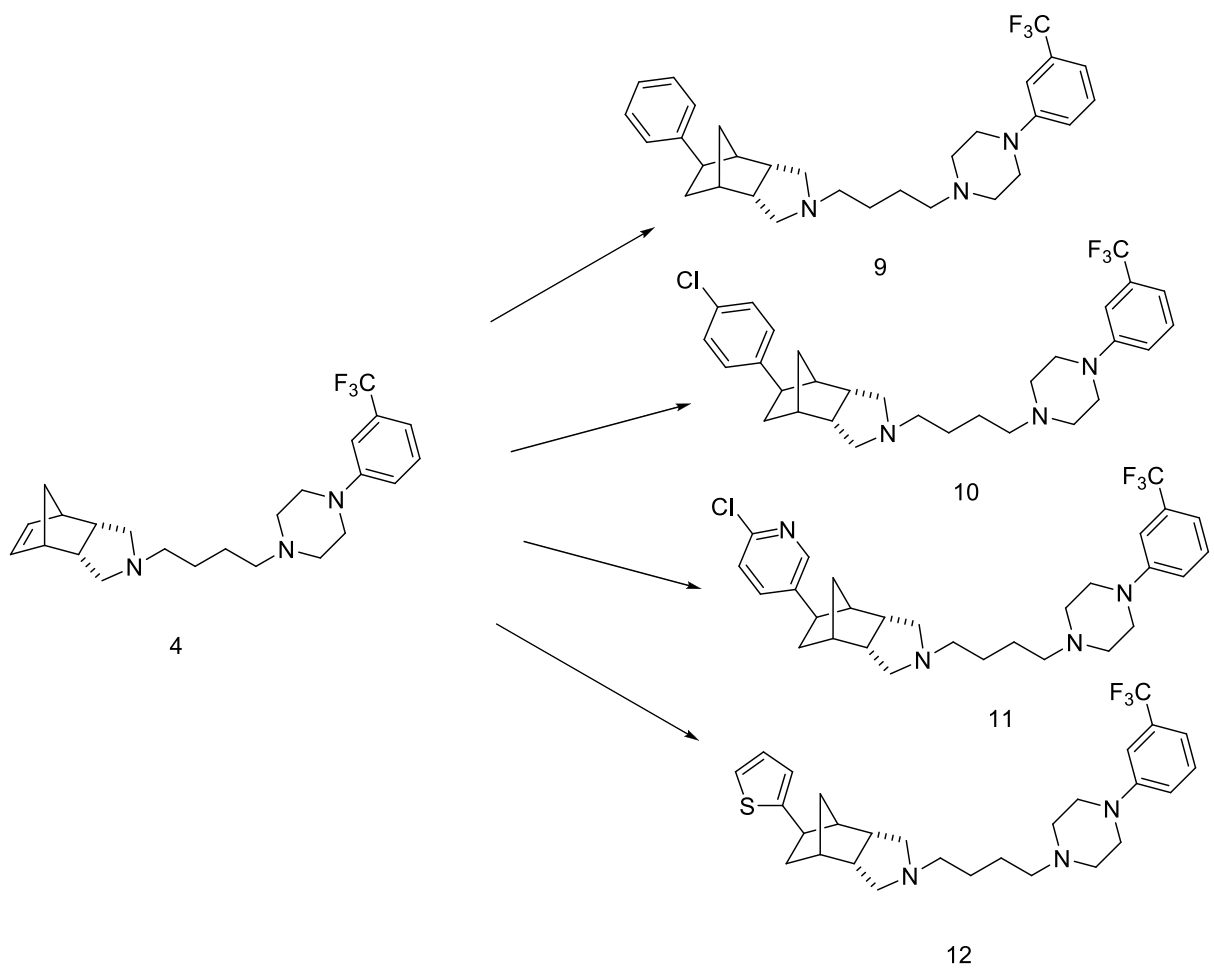
Şekil 5.36 Bileşik **8**'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.37 Bileşik **8**'in APT Spektrumu (CDCl₃)

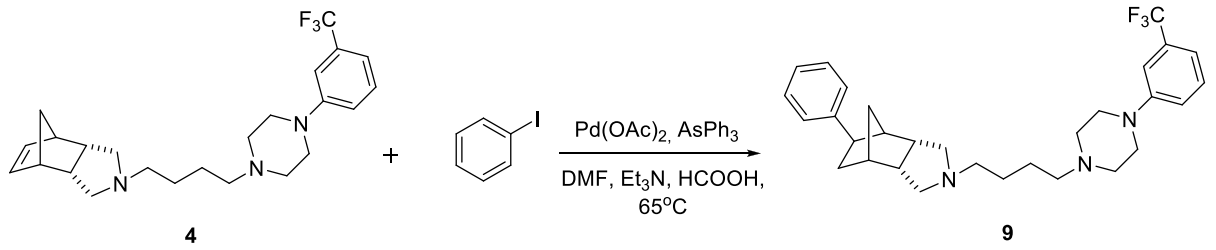


Şekil 5.38 Bileşik 8'in LC-MS Spektrumu



Şekil 5.39 Bileşik **4**'ün Hidroarilasyon Reaksiyonları

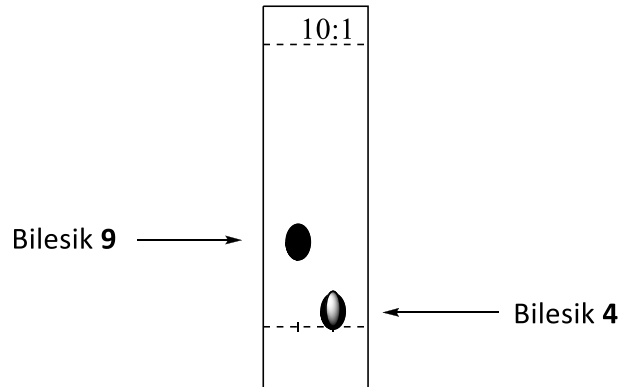
5.3.5 5-Fenil-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1H-izoindol (Bileşik 9, C₃₀H₃₈F₃N₃)



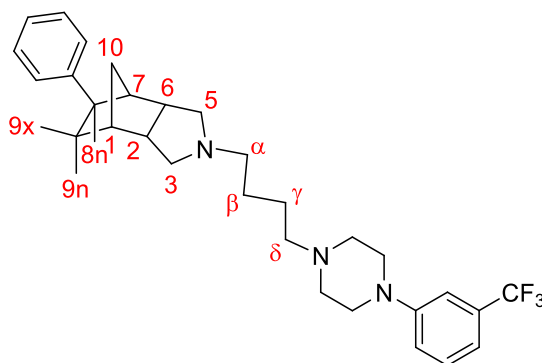
Şekil 5.40 Bileşik 9'un Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 4 ile iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (10:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.30 (10:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 55.



5.3.5.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri

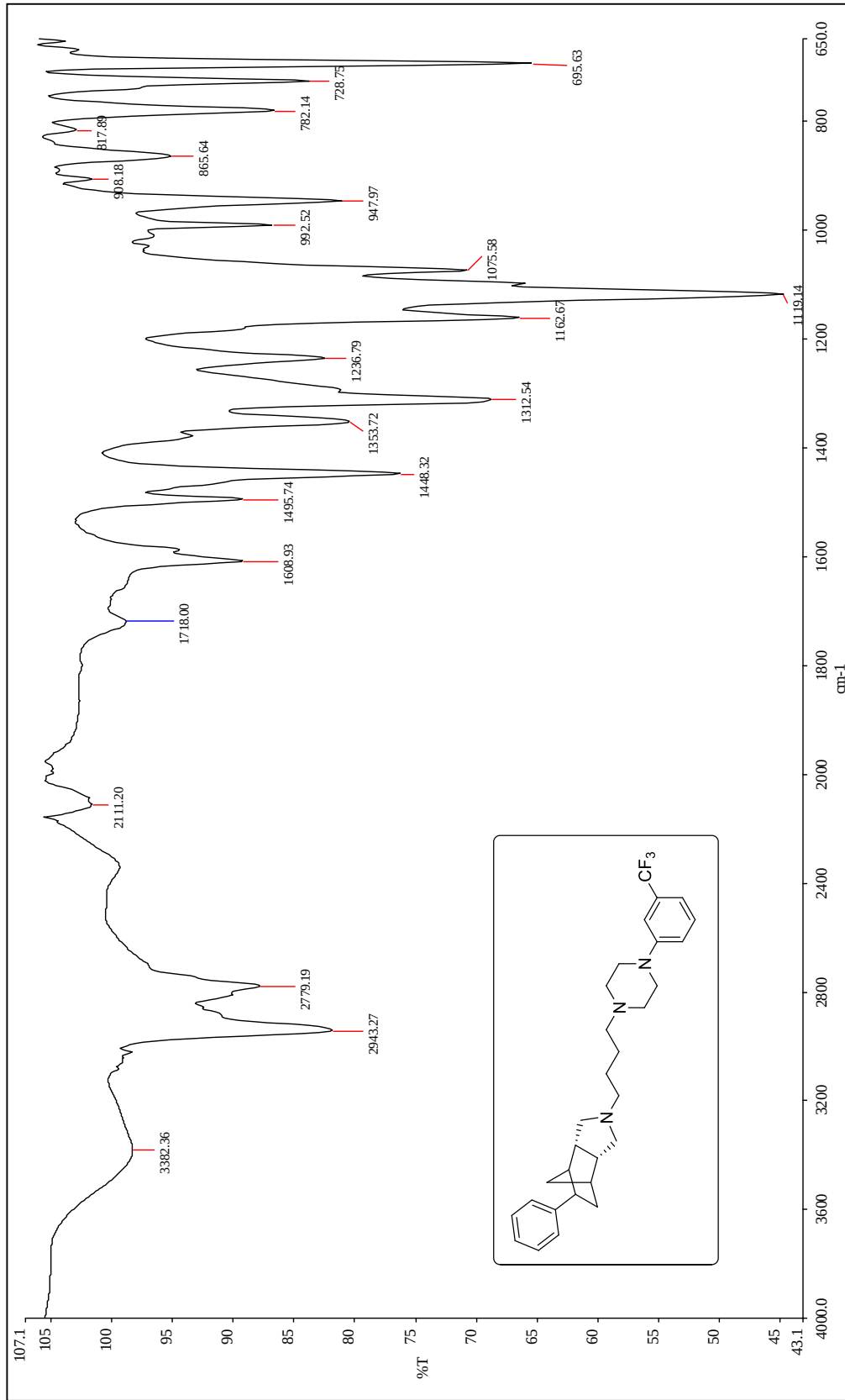


IR (ATR): ν = 3050 (aromatik =CH gerilimi), 2943 ve 2779 (alifatik, C-H gerilimleri), 1608, 1495 ve 1448 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1119 (C-N salınımı), 728 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

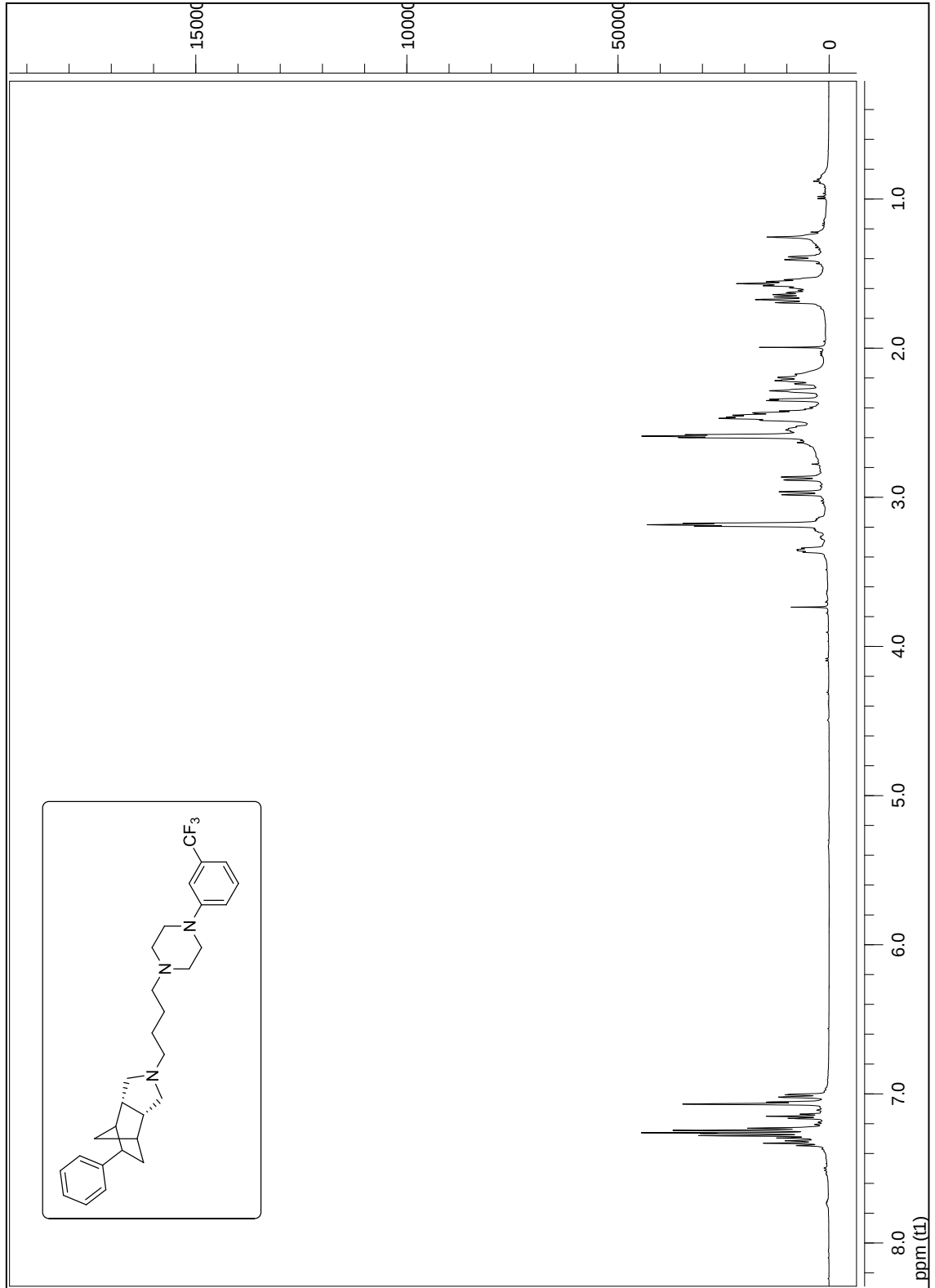
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H_{10a}), 1.54-1.69 (m, 5H, H_{10s} ve β - CH_2 , γ - CH_2), 2.17-2.24 (m, 2H, H_{9x} , H_{9s}), 2.28 (brs, 1H, H_7), 2.34 (brd, J = 4.4, 1H, H_1), 2.43-2.48 (m, 5H, $2 \times \text{N-CH}_2$, H_{8n}), 2.52-2.55 (m, 2H, H_2 , H_6), 2.58 (t, J = 5.0 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 2.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H, N-CH_2), 2.97 (d, J = 10.1 Hz, 1H, N-CH_2), 3.13-3.15 (m, 1H, N-CH_2), 3.18 (t, J = 5.0 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 3.34-3.36 (m, 1H, N-CH_2), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.05-7.07 (m, 2H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.23-7.29 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.4; 26.3; 32.2; 39.8; 40.2; 41.3; 43.3; 44.4; 47.2; 48.4 (x2); 53.0 (x2); 54.8; 55.2; 55.4; 58.4; 112.1; 115.7; 118.5; 125.2; 127.3 (x2); 128.2 (x2); 129.5; 132.5; 147.5; 151.3 (x2) ppm.

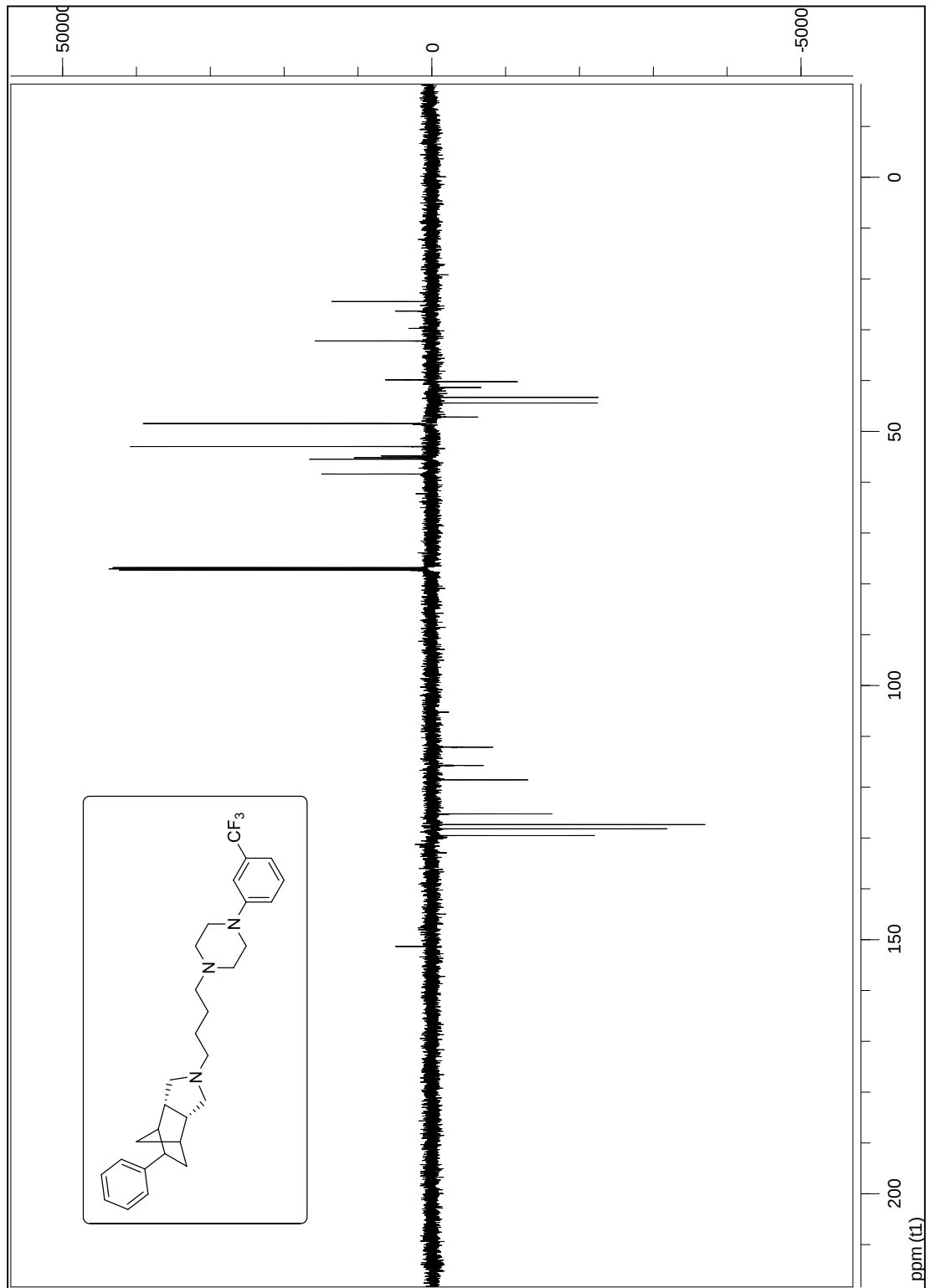
GC-MS: m/z = 497 (M^+), 419 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3$), 400 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3$), 381 ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{FN}_3$), 351 ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3$), 285 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3$), 217 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2$).



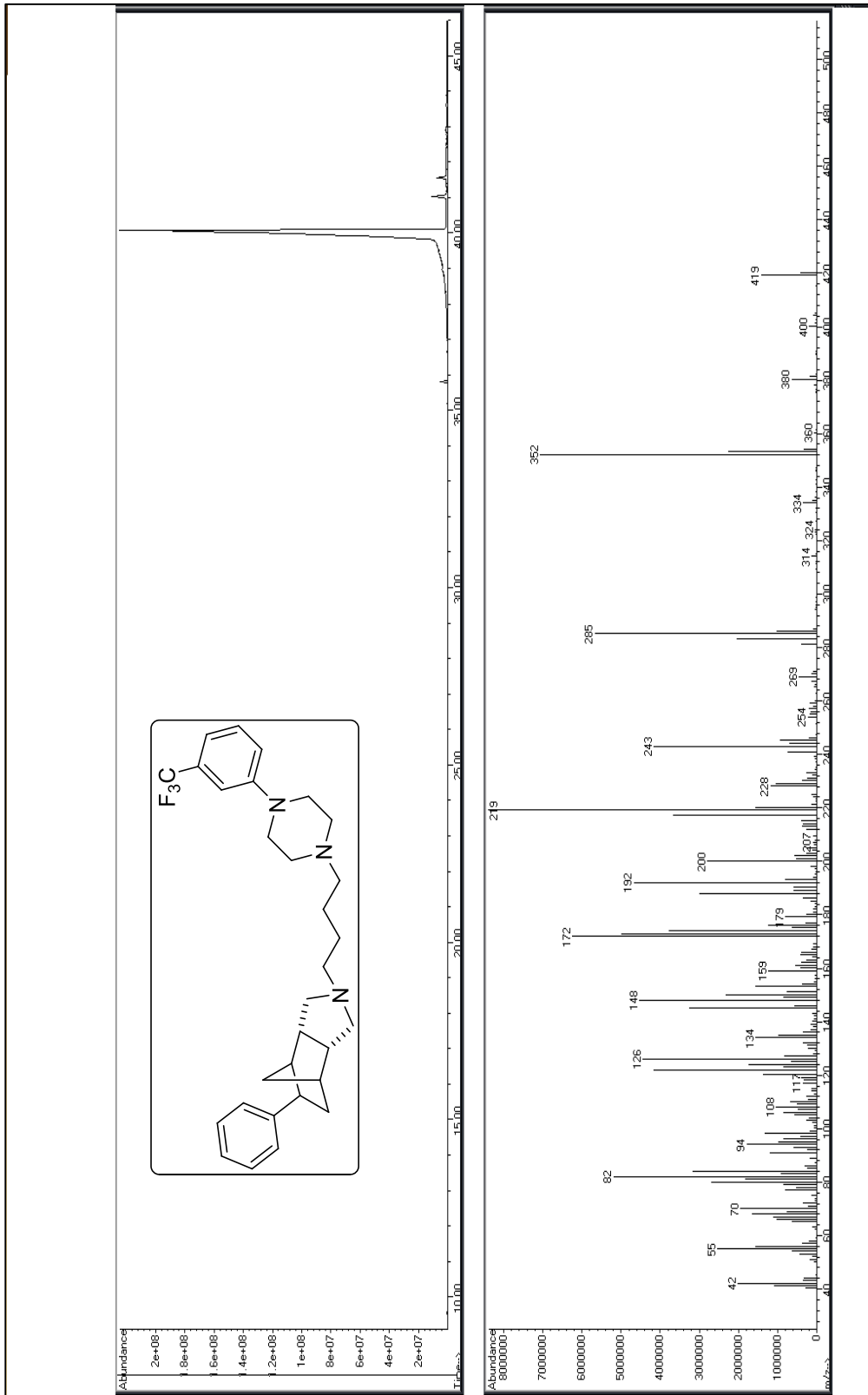
Şekil 5.41 Bileşik 9'un FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.42 Bileşik **9**'un ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

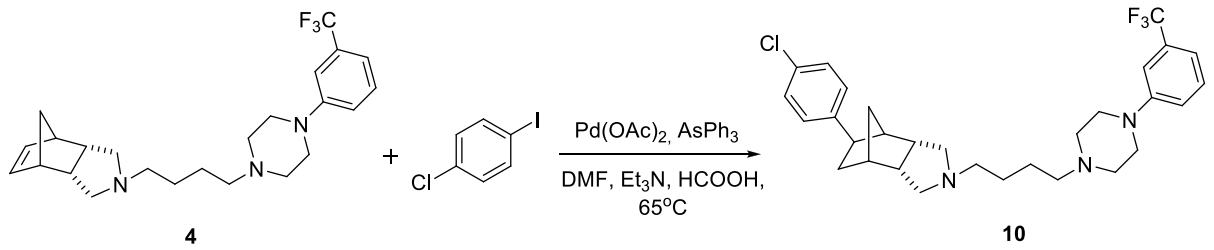


Şekil 5.43 Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.44 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu

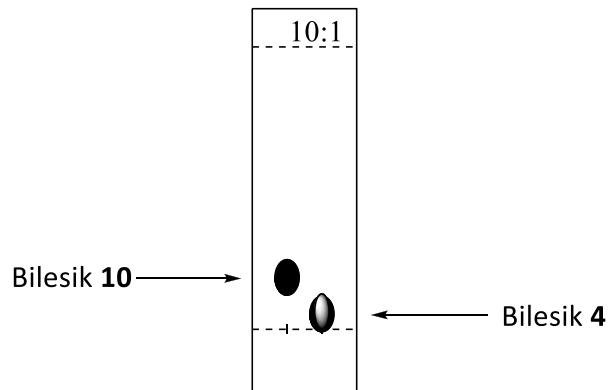
5.3.6 5-(4-Klorofenil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1H-izoinol (Bileşik 10, C₃₀H₃₃ClF₃N₃O₂)



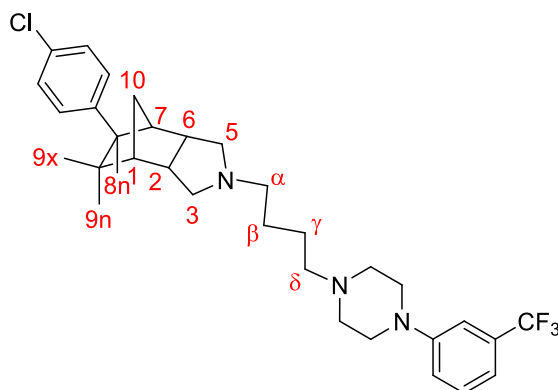
Şekil 5.45 Bileşik 10'un Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 4 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 25 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (10:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.18 (10:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 45.



5.3.6.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri

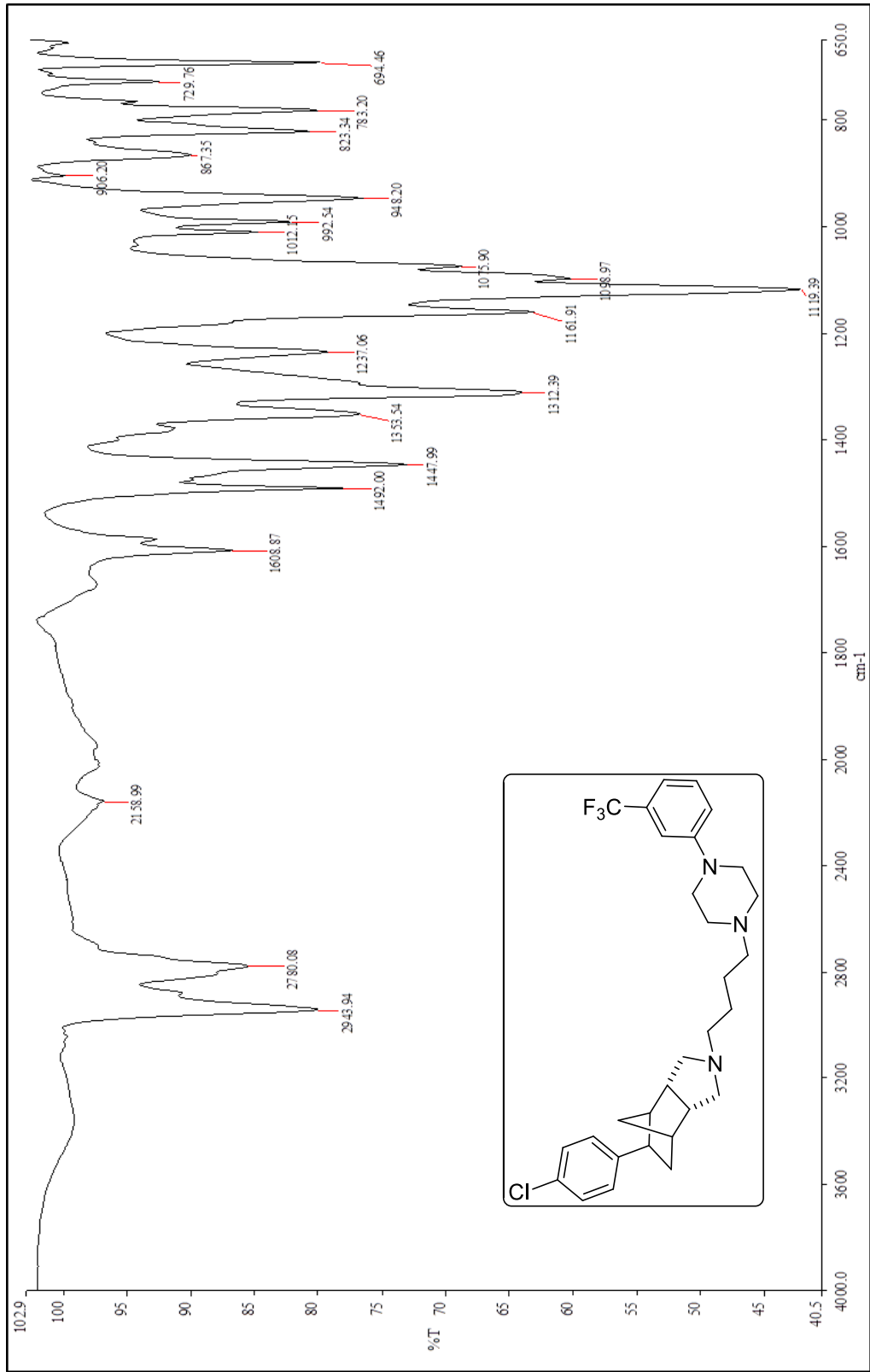


IR (ATR): ν = 3050 (aromatik =CH gerilimi), 2943 ve 2780 (alifatik, C-H gerilimleri), 1608, 1492 ve 1447 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1119 (C-N salınımı), 783 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

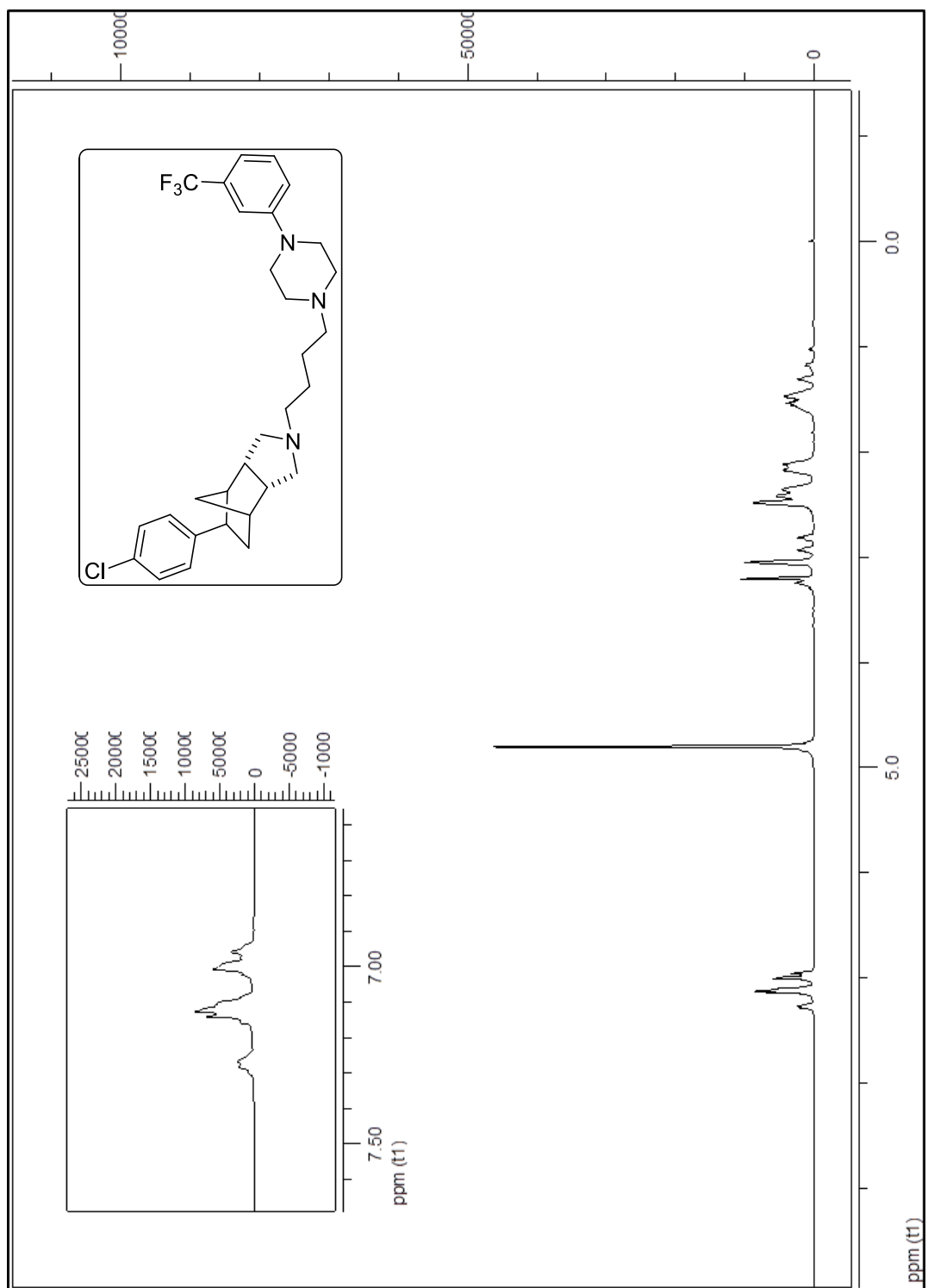
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (d, J: 9.45 Hz, 1H, H_{10a}), 1.47-1.59 (m, 5H, H_{10s} ve β - CH_2 , γ - CH_2), 2.11-2.17 (m, 4H, H_9 , H_1 , H_7), 2.35-2.42 (m, 5H, N - CH_2 , H_2 , H_6 , H_{8n}), 2.48 (t, J = 5.04 Hz, 5H, $2xN$ - CH_2 ve N - CH_2), 3.20 (t, J = 5.04 Hz, 2H, N - CH_2), 3.22-3.25 (m, 1H, N - CH_2), 6.95-7.02 (m, 3H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.10-7.15 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.26 (d, J = 7.56 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.20 (CH_2), 27.34 (CH_2), 32.91 (CH_2), 40.55 (CH_2), 31.08 (CH), 42.64 (CH), 44.62 ($2x\text{CH}$), 45.79 (CH), 54.13 ($2x\text{CH}_2$), 55.85 (CH_2), 56.22 (CH_2), 56.47 (CH_2), 59.50 ($2x\text{CH}_2$), 112.82 (Car), 116.74 (Car), 120.20 (Car), 129.20 (Car), 130.00 (Car), 130.89 (Car), 132.07 (Cq), 132.27 (Cq), 132.52 (Cq), 147.52 (Cq), 152.86 ($2xCq$) ppm.

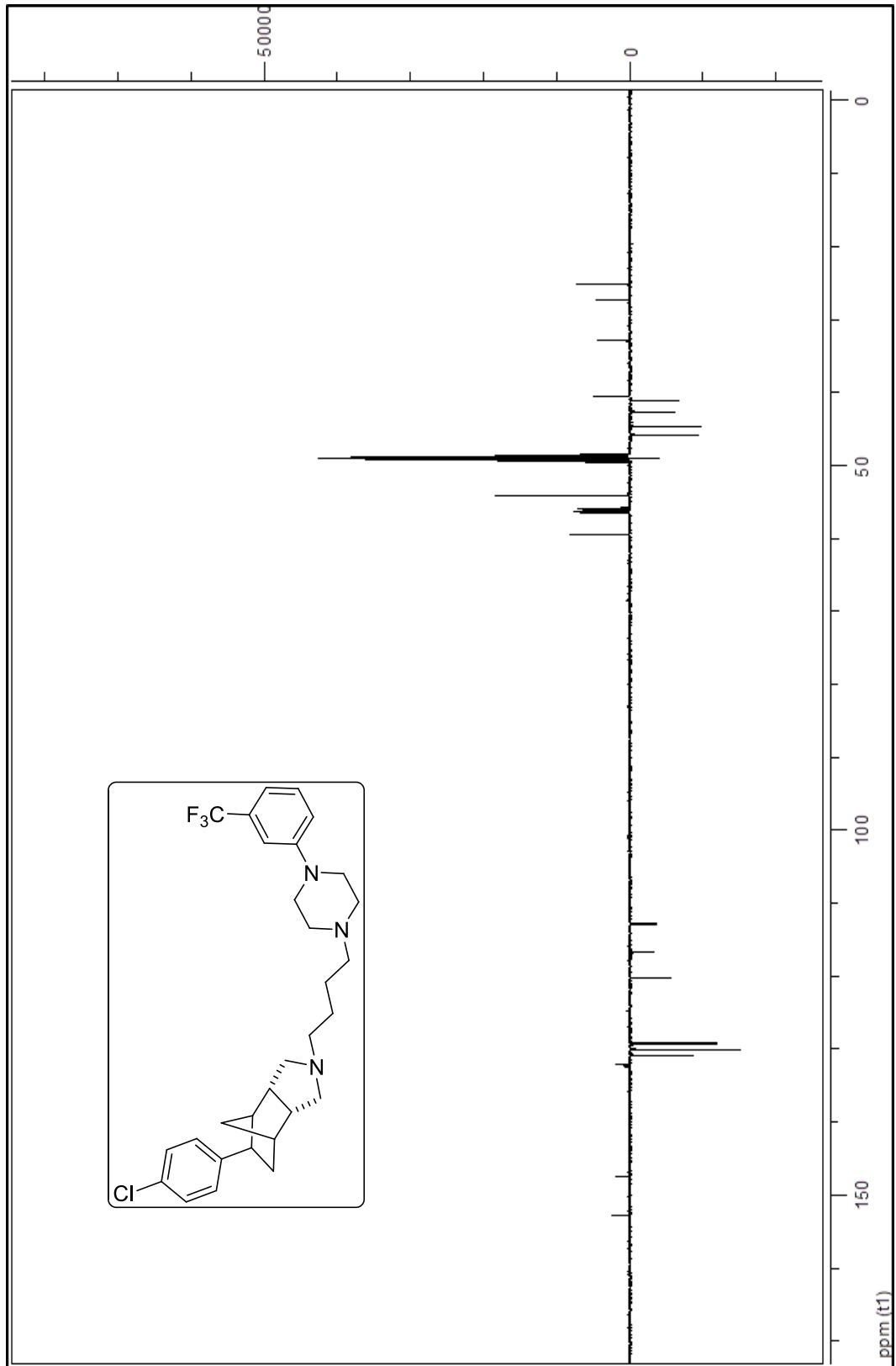
LC-MS: m/z = 532 (M^+).



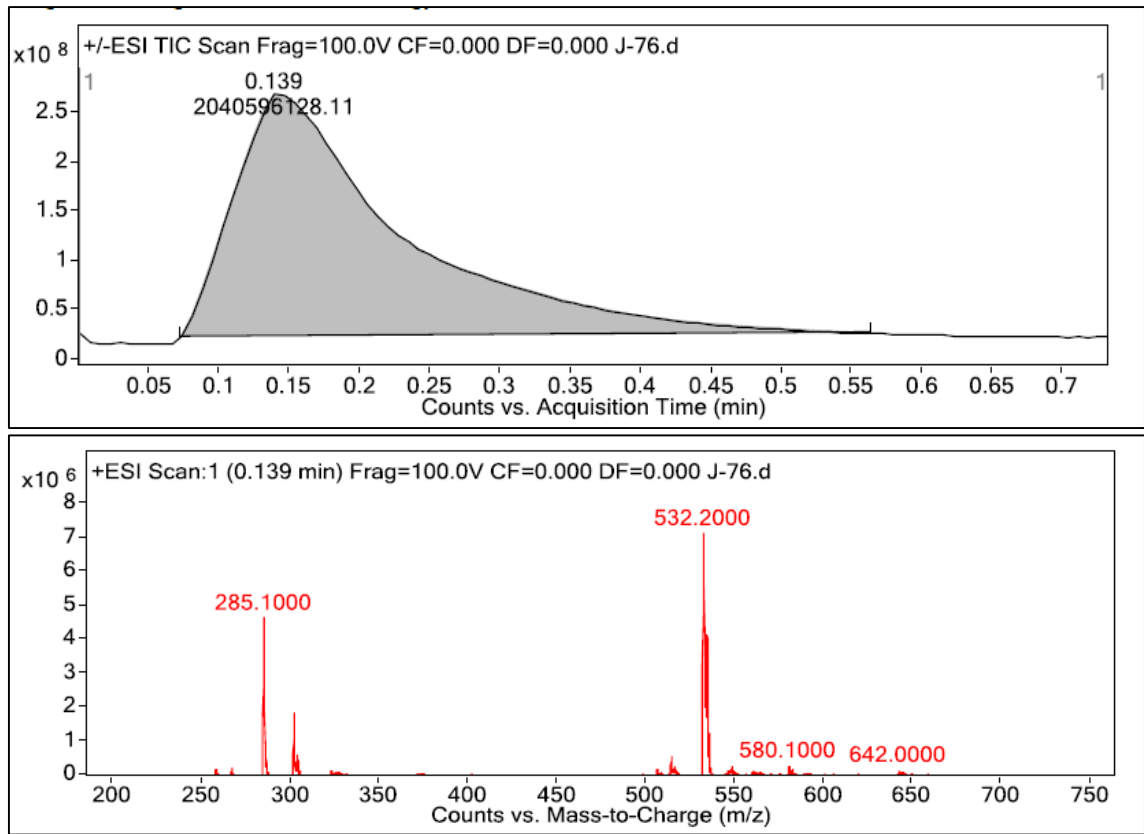
Şekil 5.46 Bileşik 10'un FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.47 Bileşik **10'**un ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

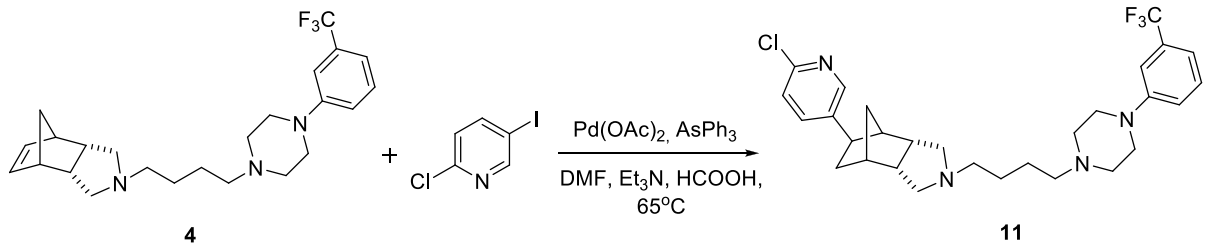


Şekil 5.48 Bileşik **10'**un APT Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.49 Bileşik **10**'un LC-MS Spektrumu

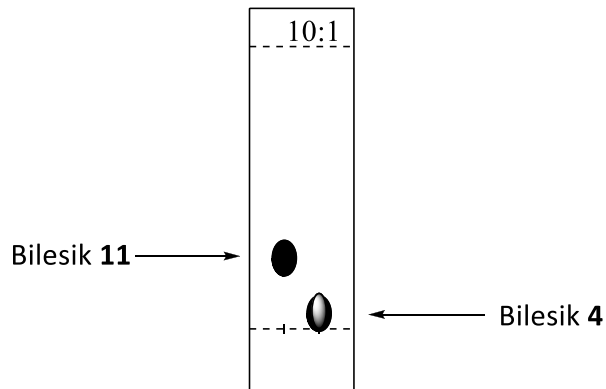
5.3.7 5-(6-Kloro-3-piridil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil) piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1*H*-izoindol (Bileşik 11, C₂₉H₃₆ClF₃N₄)



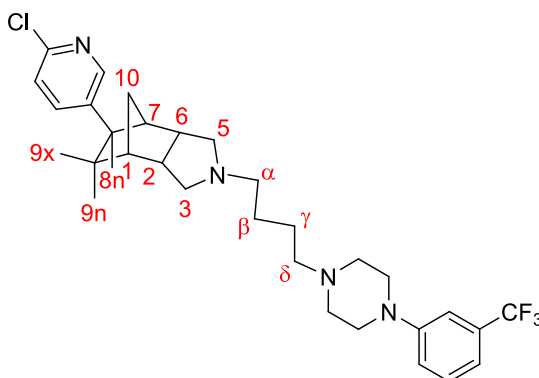
Şekil 5.50 Bileşik 11'in Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 4 ile 2-kloro-5-iyodopiridin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 29 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (10:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.25 (10:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 62.



5.3.7.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri

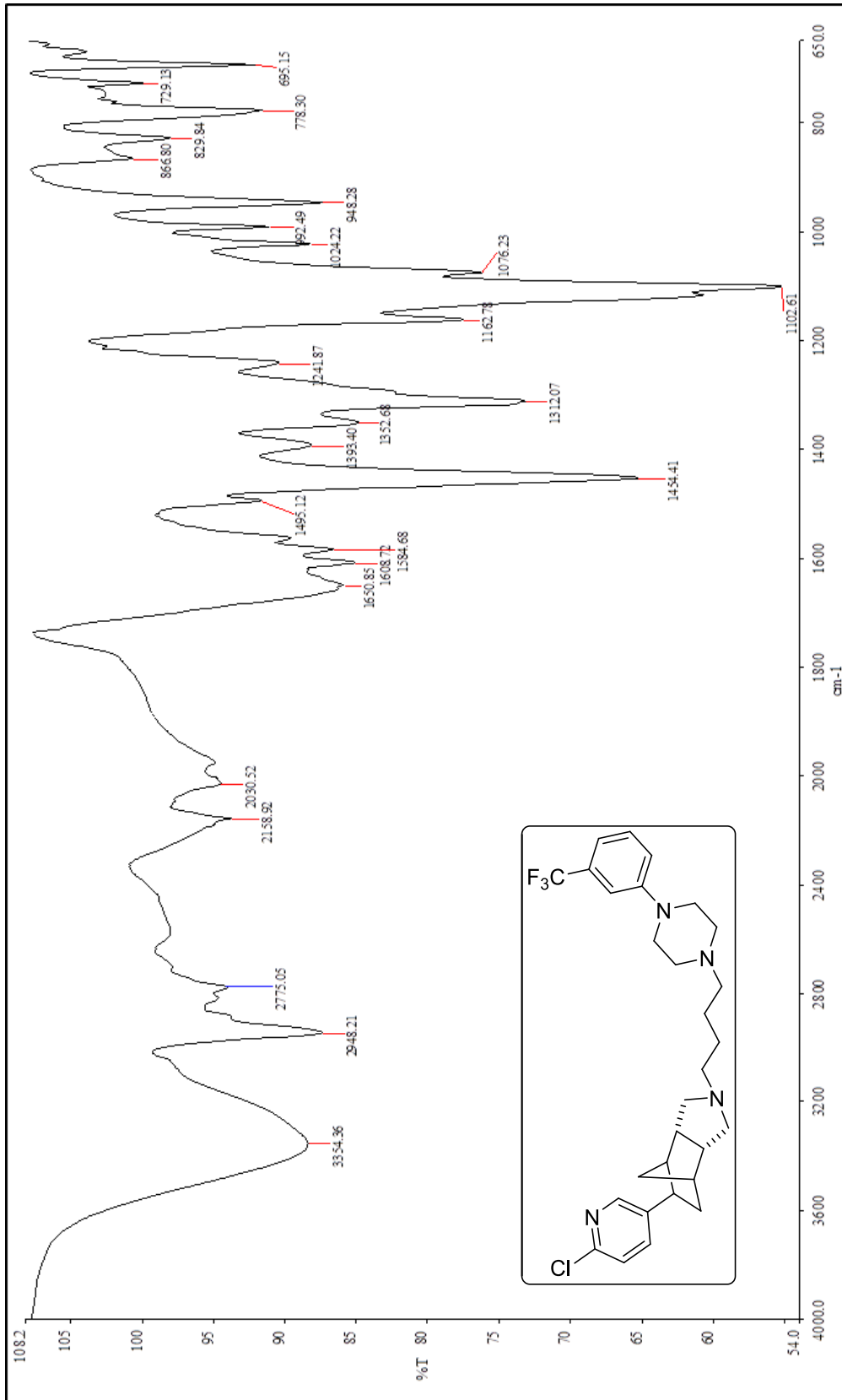


IR (ATR): ν = 3028 (aromatik =CH gerilimi), 2948 ve 2775 (alifatik, C-H gerilimleri), 1608, 1584, 1495 ve 1454 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1102 (C-N salınımı), 778 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

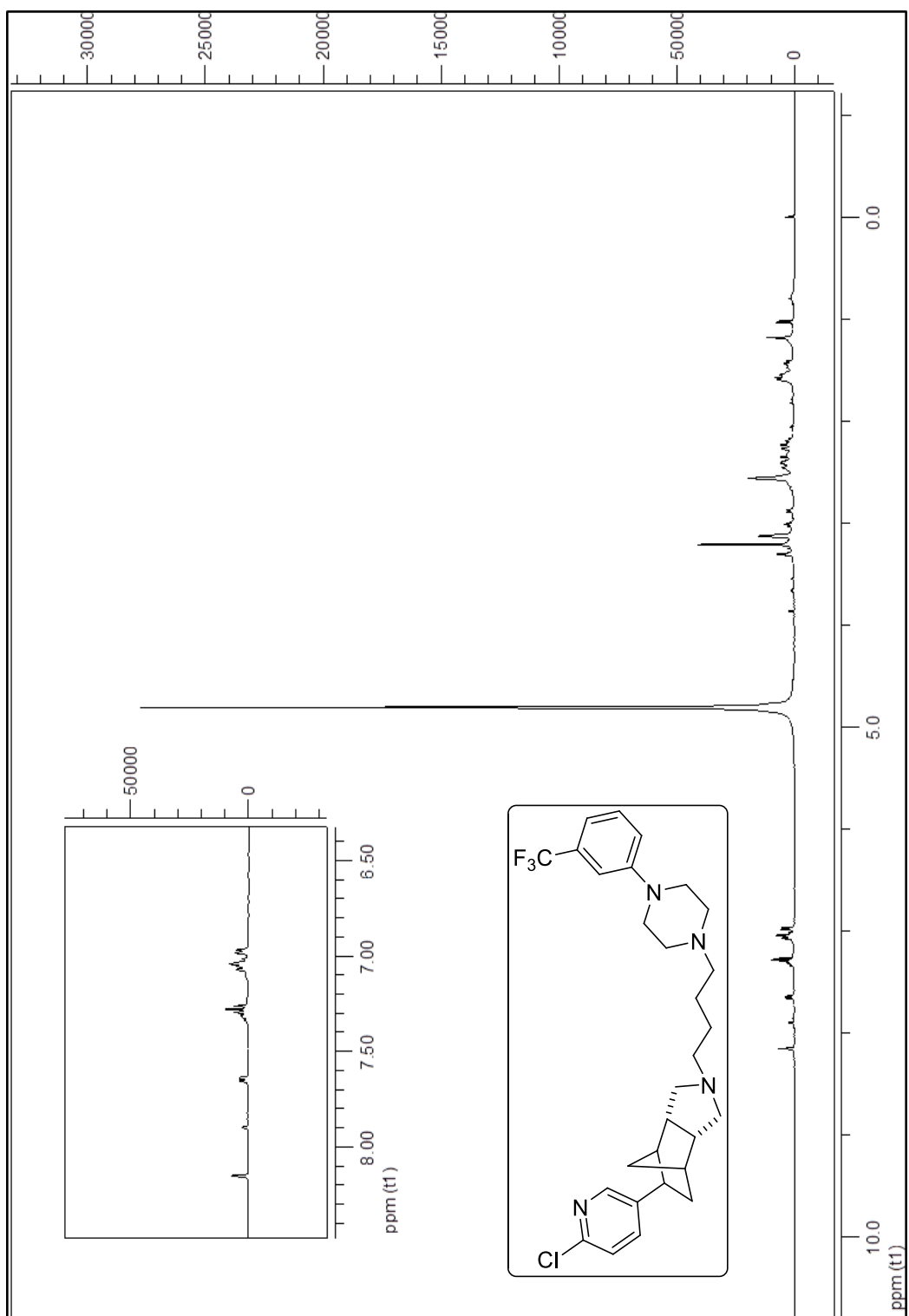
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.41-1.57 (m, 6H, H_{10a}, H_{10s}, β -CH₂, γ -CH₂), 2.17-2.43 (m, 6H, H₁, H₇, H_{9x}, H_{9s}, H₂, H₆), 2.56 (t, J = 5.04 Hz, 4H, H_{piperazin}), 2.61-2.67 (m, 1H, H_{8n}), 2.89 (d, J = 9.77 Hz, 1H, N-CH₂), 3.01 (d, J = 9.77 Hz, 1H, N-CH₂), 3.12 (t, J = 5.04 Hz, 4H, H_{piperazin}), 3.18 (brs, 4H, 2xN-CH₂), 3.30-3.32 (m, 2H, N-CH₂), 6.97 (dd, 1H, H_{aromatik}), 7.04-7.05 (m, 2H, H_{aromatik}), 7.26-7.27 (m, 2H, H_{aromatik}), 7.64 (dd, 1H, H_{aromatik}), 8.15 (s, 1H, H_{aromatik}) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.17 (CH₂), 27.05 (CH₂), 30.79 (CH₂), 32.88 (CH₂), 38.71 (CH), 40.80 (CH₂), 42.46 (CH₂), 44.47 (CH), 45.73 (CH), 46.88 (CH), 54.09 (CH₂), 55.62 (CH₂), 55.99 (CH₂), 56.52 (CH₂), 58.26 (CH₂), 59.35 (CH₂), 68.59 (CH₂), 112.96 (Car), 116.83 (Car), 120.30 (Car), 125.21 (Car), 125.65 (Cq), 130.91 (Car), 132.16 (Cq), 139.90 (Car), 143.61 (Cq), 149.25 (Cq), 151.25 (Car), 152.85 (Cq) ppm.

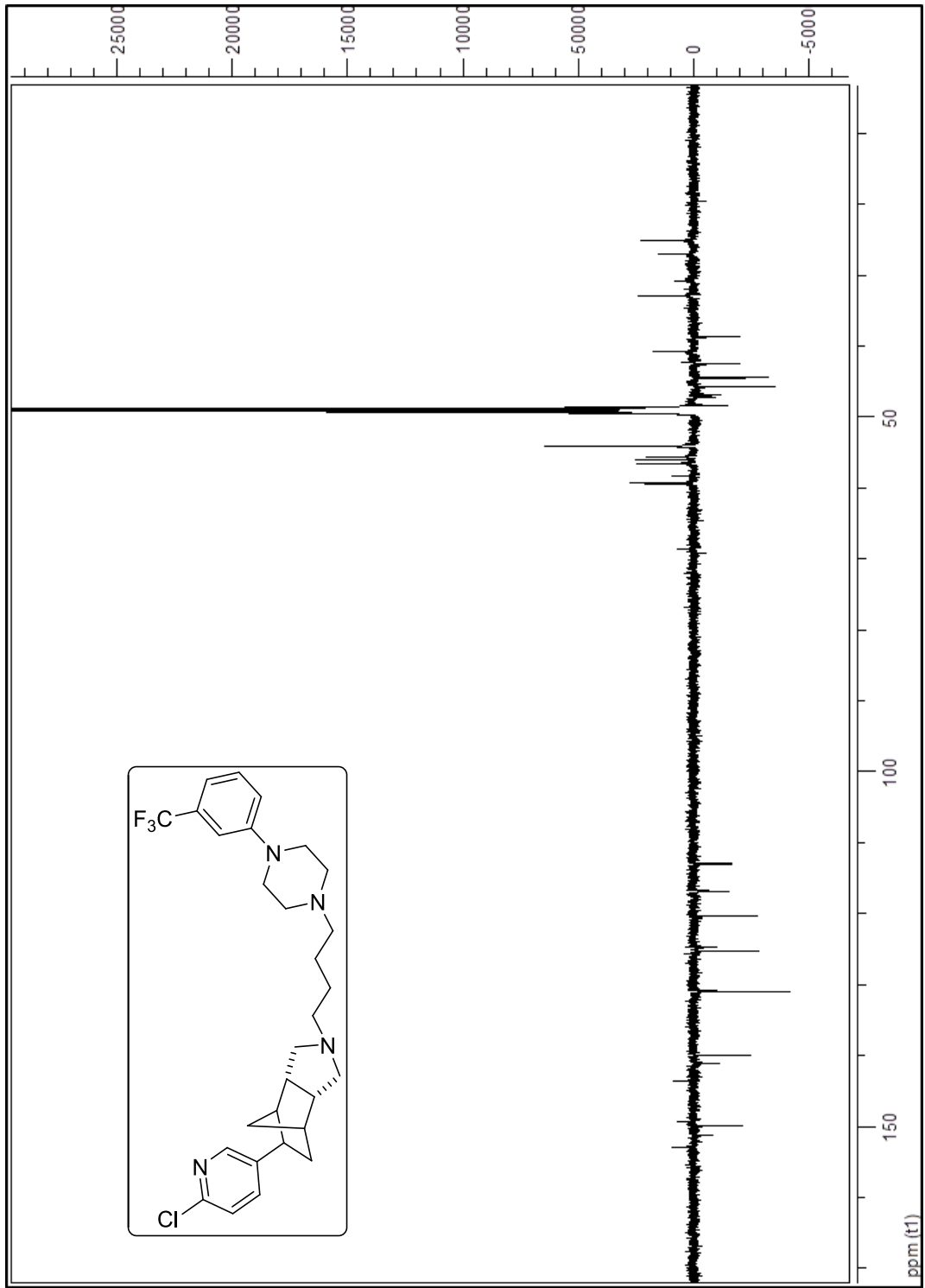
LC-MS: m/z = 533 [M⁺].



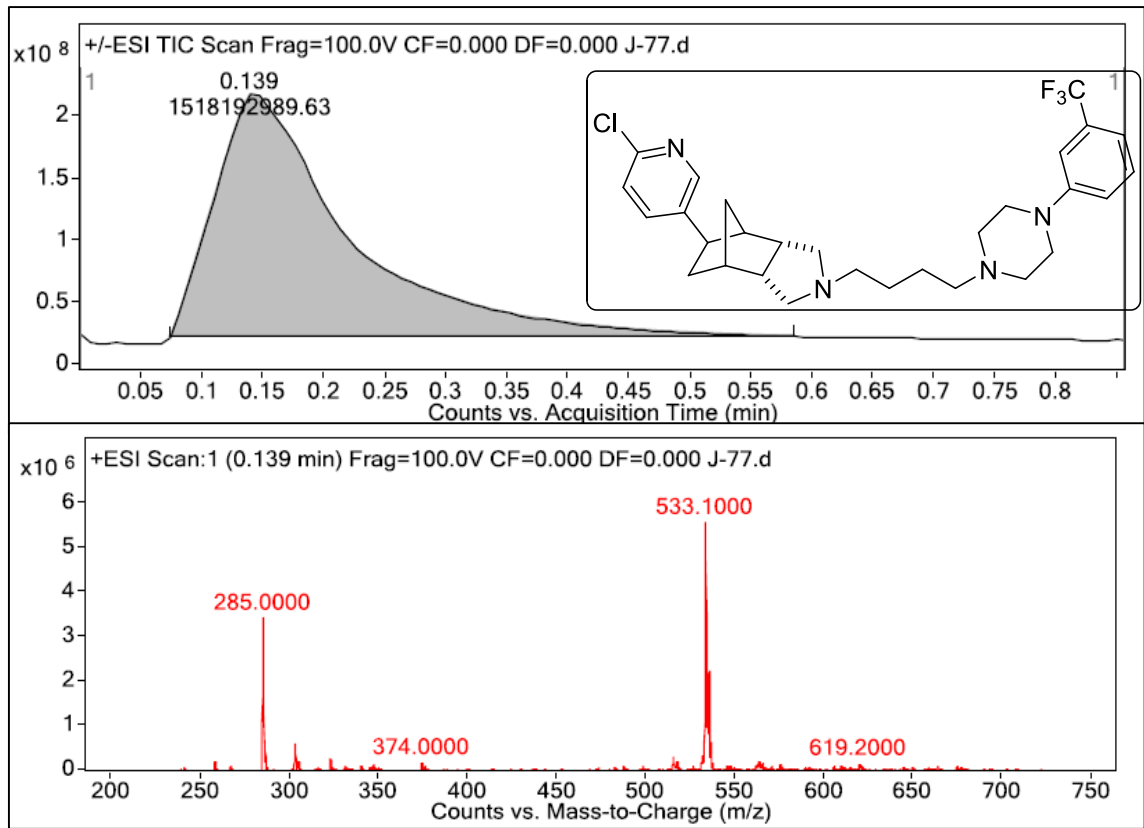
Şekil 5.51 Bileşik 11'in FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.52 Bileşik **11**'in ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)

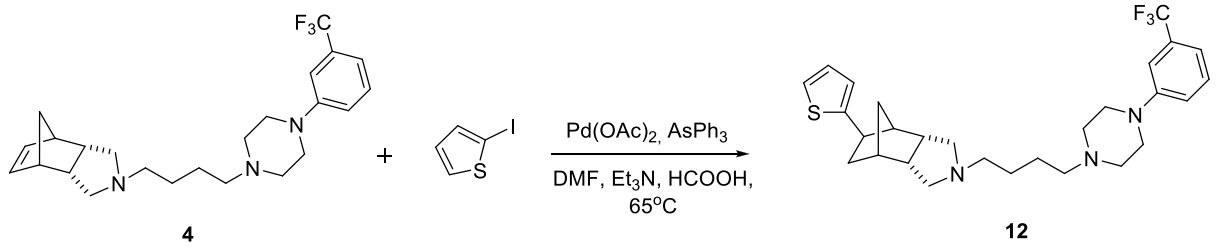


Şekil 5.53 Bileşik **11**'in APT Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.54 Bileşik 11'in LC-MS Spektrumu

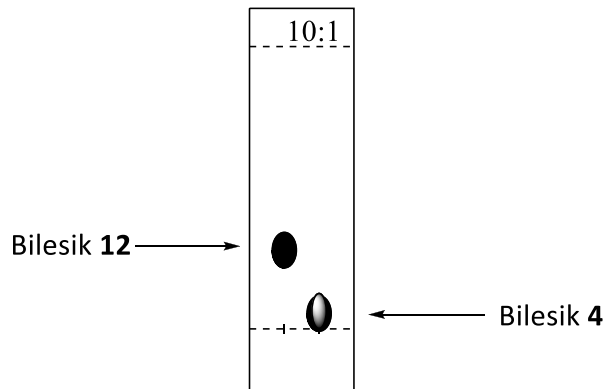
5.3.8 5-(2-Tiyenil)-2,3,3a,4,7,7a-oktahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1H-izoindol (Bileşik 12, C₂₈H₃₆F₃N₃S)



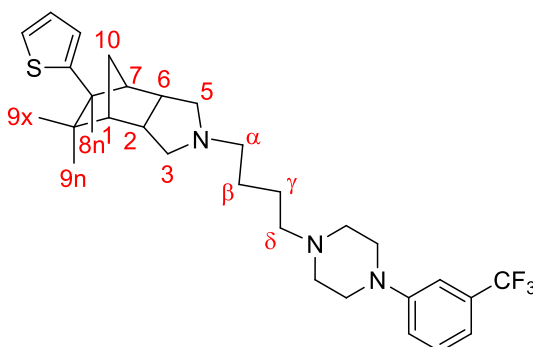
Şekil 5.55 Bileşik **12**'nin Hazırlanması

Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik **4** ile 2-iyodotiyofenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün diklorometan/metanol (20:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Sarı yağimsı madde, R_f: 0.28 (10:1 Diklorometan/Metanol), Verim: % 37.



5.3.8.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri

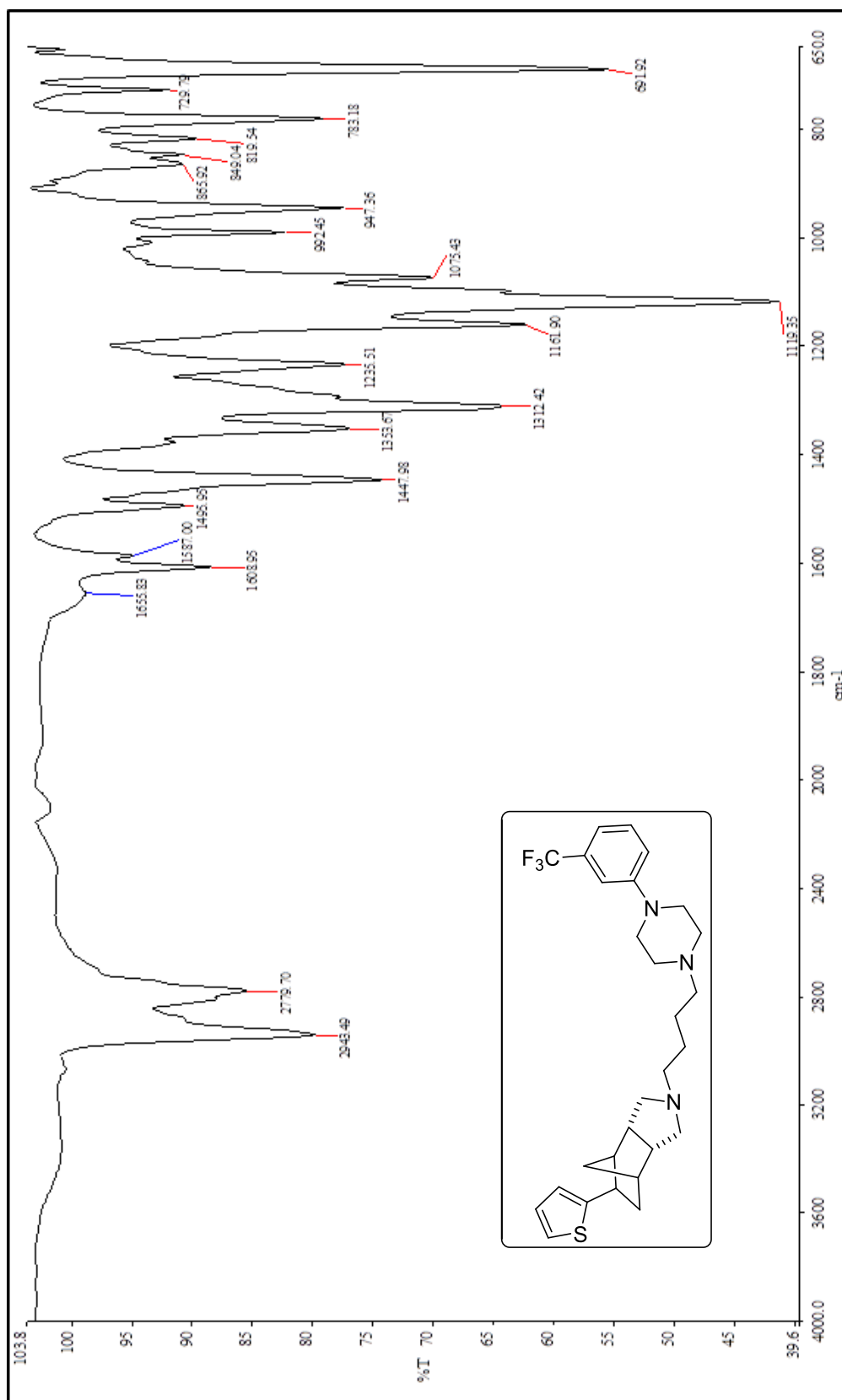


IR (ATR): ν = 3020 (aromatik =CH gerilimi), 2943 ve 2779 (alifatik, C-H gerilimleri), 1608, 1587, 1495 ve 1454 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1119 (C-N salınımı), 729 (1,3-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi), 691 (monosubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

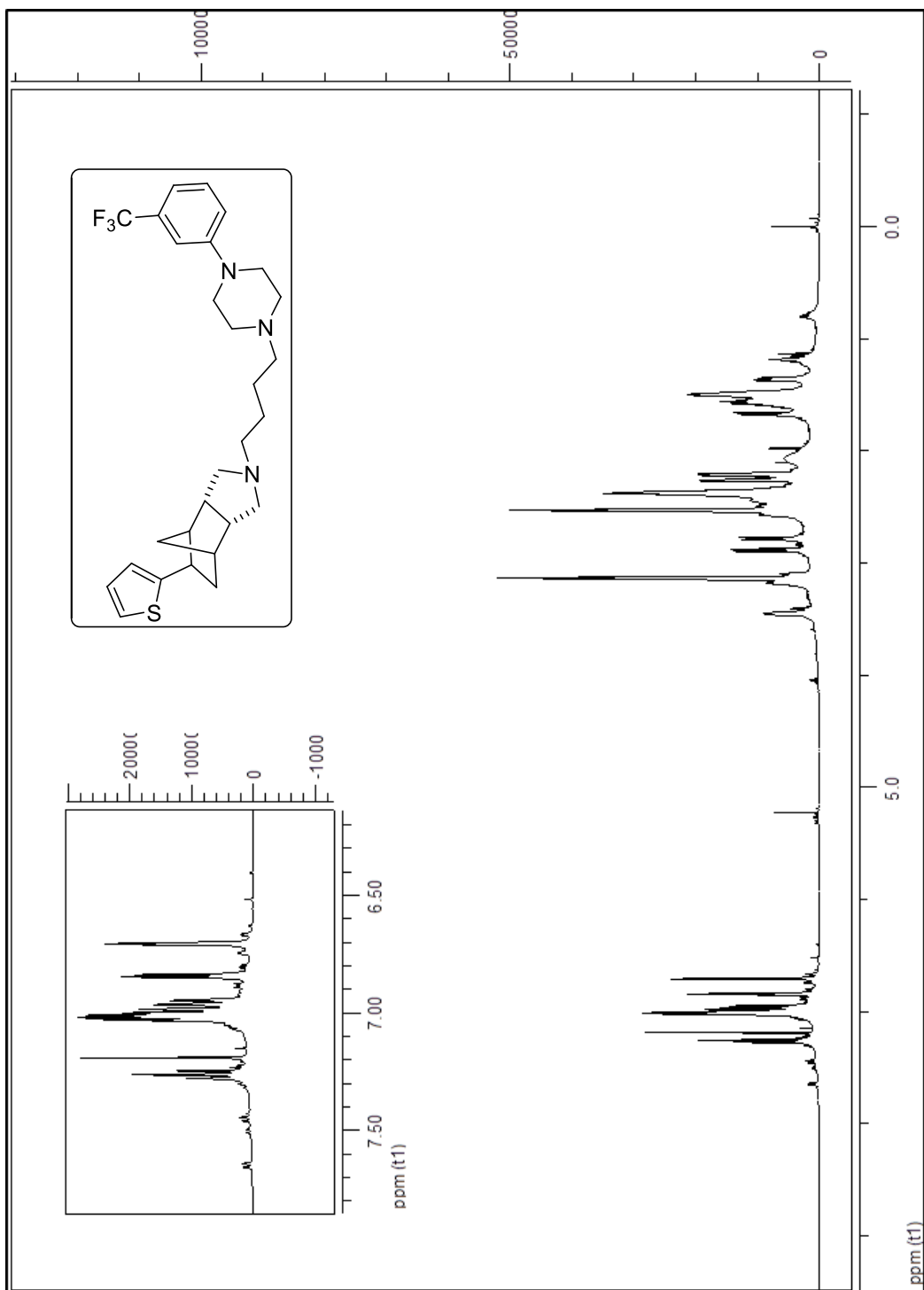
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.36 (d, J = 9.77 Hz, 1H, H_{10a}), 1.49-1.61 (m, 4H, $\beta\text{-CH}_2$, $\gamma\text{-CH}_2$), 1.67 (d, J = 9.77 Hz, 1H, H_{10s}), 2.20-2.26 (m, 2H, H_{9x} , H_{9s}), 2.35-2.39 (m, 6H, $2\times\text{N-CH}_2$, H_1 ve H_7), 2.42-2.49 (m, 1H, H_{8n}), 2.53 (t, J = 4.72 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 2.55-2.57 (m, 2H, H_2 ve H_6), 2.78 (d, J = 9.45 Hz, 1H, N-CH_2), 2.88 (d, J = 9.77 Hz, 1H, N-CH_2), 3.06-3.10 (m, 1H, N-CH_2), 3.13 (t, J = 4.72 Hz, 4H, $\text{H}_{\text{piperazin}}$), 3.44-3.46 (m, 1H, N-CH_2), 6.70 (d, J = 3.46 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.84 (dd, J = 3.46;5.04 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 6.94-7.03 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$), 7.26 (t, J = 7.88 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{aromatik}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.39 (CH_2), 34.34 (CH_2), 36.54 (CH), 40.08 (CH_2), 41.00 (CH), 42.93 ($2\times\text{CH}$), 44.07 ($2\times\text{CH}$), 48.44 ($2\times\text{N-CH}_2$), 52.98 ($2\times\text{N-CH}_2$), 55.09 (CH_2), 55.37 (CH_2), 58.36 (CH_2), 112.14 (Car), 115.69 (Car), 118.55 (Car), 122.39 (Car), 126.55 (Car), 129.51 (Car), 132.01 (Car), 147.58 (Cq), 151.31 (Cq) ppm.

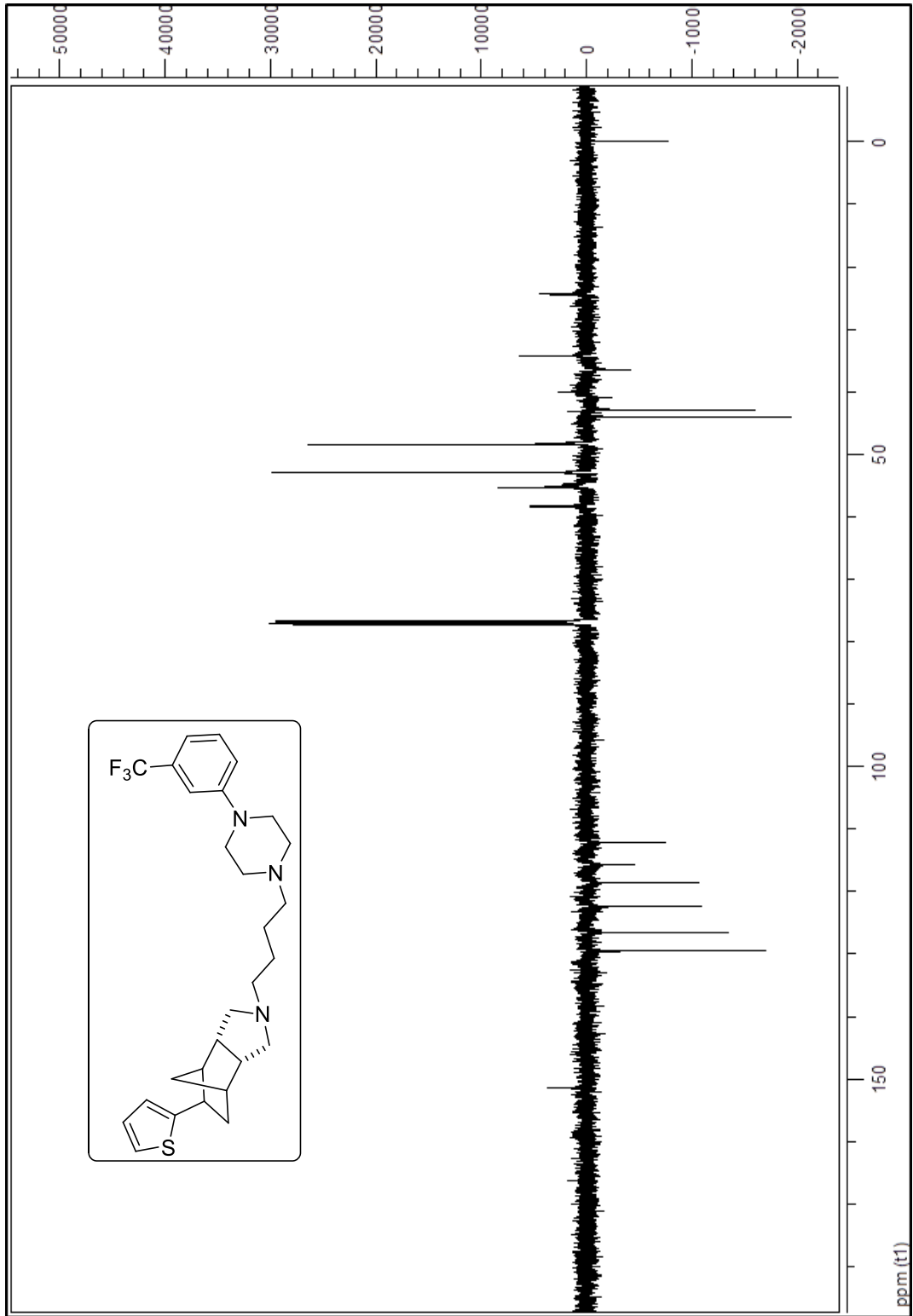
GC-MS: m/z = 503 (M^+), 484 ($\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$), 285 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3$), 273 ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3$), 258 ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3$), 231 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3$), 160 ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$).



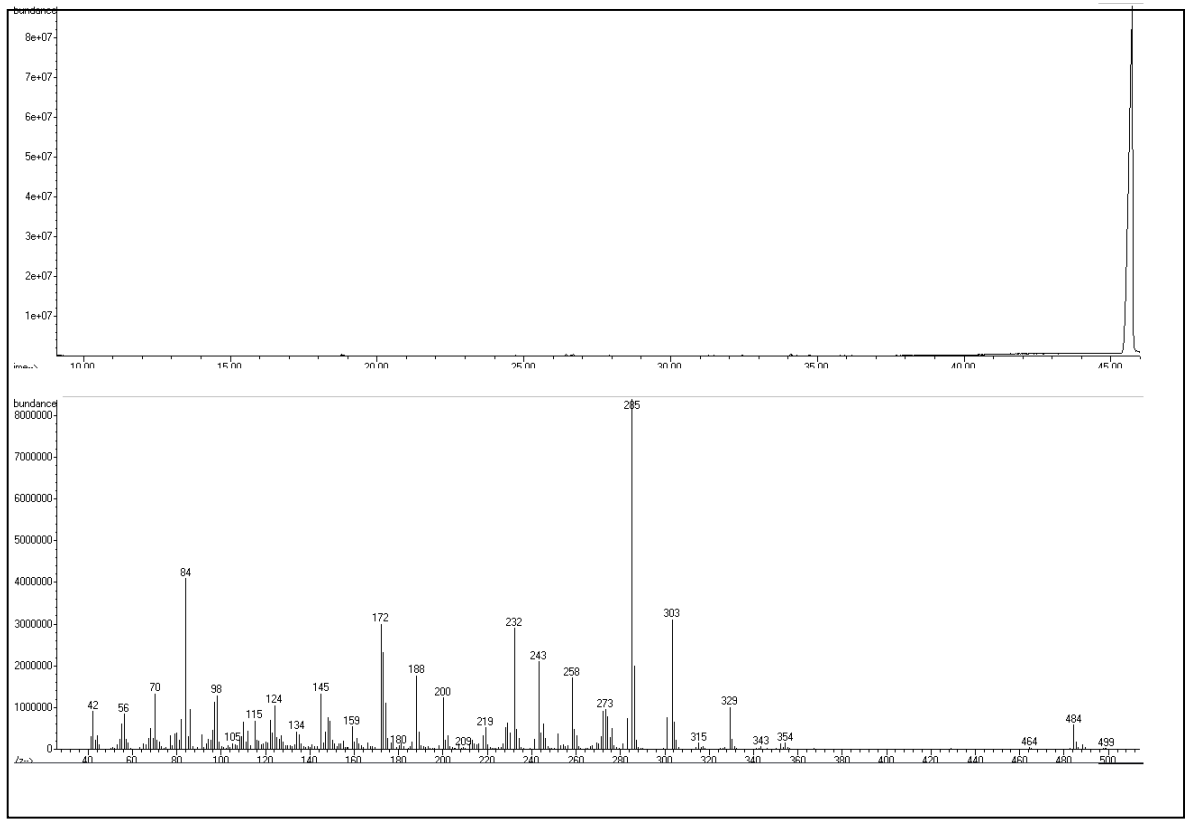
Şekil 5.56 Bileşik **12**'nin FTIR (ATR) Spektrumu



Şekil 5.57 Bileşik **12**'nin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.58 Bileşik **12**'nin APT Spektrumu (CDCl_3)

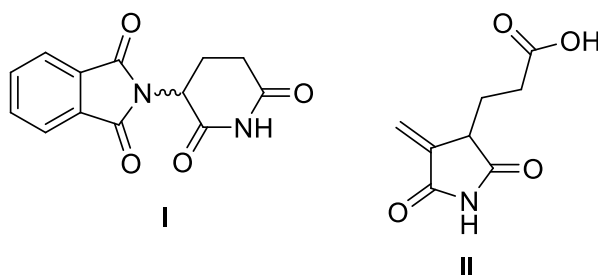


Şekil 5.59 Bileşik 12'nin GC-MS Spektrumu

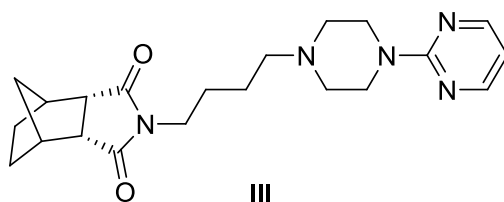
BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

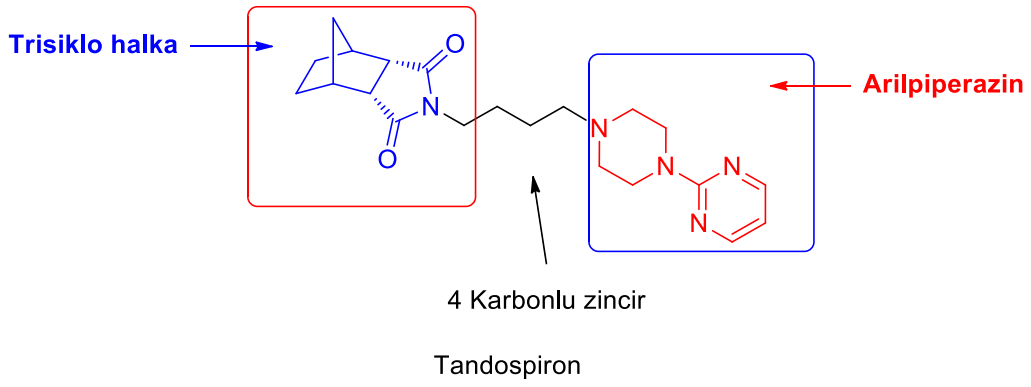
Geçmişten günümüze incelediğimizde, *N*-substitue imidlerin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği birçok örneğe rastlamak mümkündür. Azot atomunda substituent içeren talidomid (I) ve maleimid, izohematinik asitin (II) *N*-substitue türevleri antitümör, antibiyotik, fungisidal, analjezik gibi özellikler göstermeleriyle tanınırlar [34], [61], [62].



Dendritik imidlerin antitümör bileşikler sınıfına dahil olmasını tandospiron (III), buspiron, gepiron, ipsapiron gibi bisiklik imidlerin psiko ve nörotik uygulamaları takip etmiştir [34], [63].



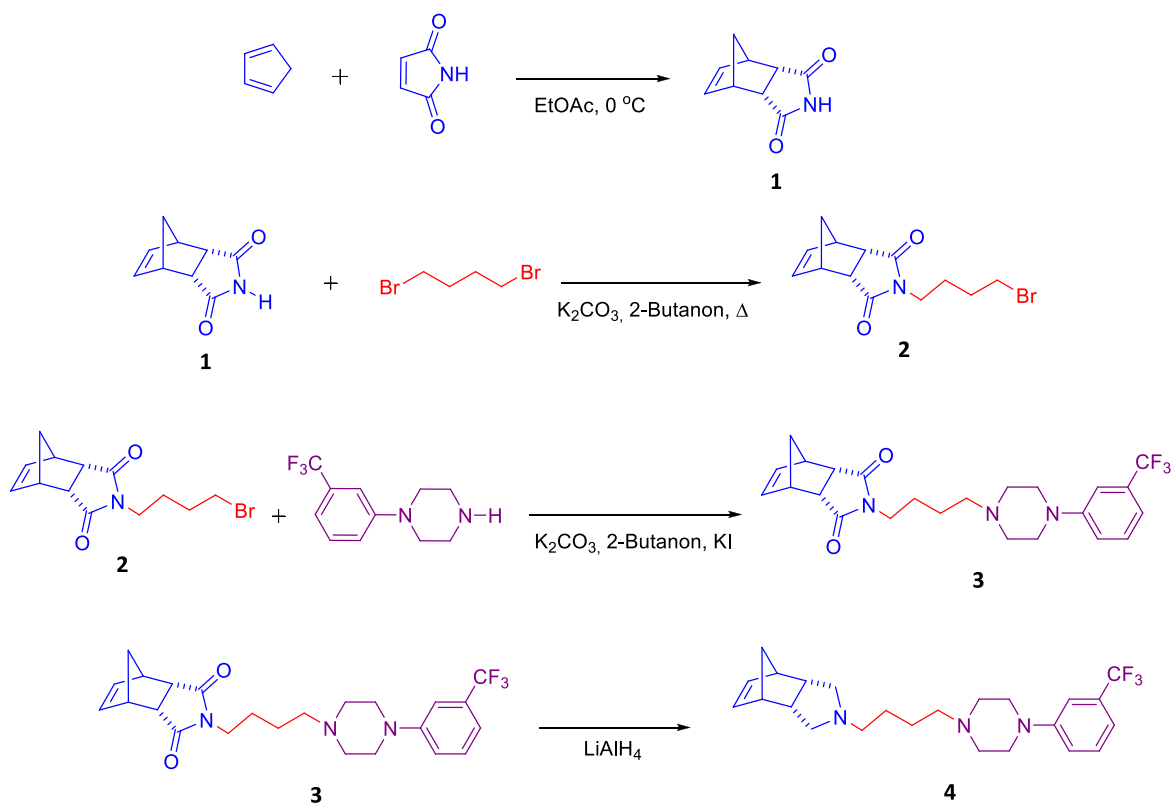
Tandospiron molekülü bir imid-arilpiperazin türevi bileşiktir ve 5-HT_{1A} reseptörüne bağlanabilen moleküllerden biridir. Bu sebeple etkin bir antidepresan ilaç olarak günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aynı zamanda tandospiron molekülü şizofreni tedavisinde de kullanılmaktadır.



Diğer taraftan imidlerin LiAlH_4 ve NaBH_4 varlığında indirgenmeleri bilinen yöntemlerdir. İmid karbonillerinin LiAlH_4 ile indirgenerek oluşturdukları pirrolidin ve indol gibi bileşiklerin analjezik, psikotropik, yüksek tansiyon başta olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiği saptanmıştır [64], [65], [66].

Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, öncelikle maleimidin siklopentadien ile Diels-Alder reaksiyonu sonucu 10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**1**), bileşik **1**'in 1,4-dibromobütan ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-(4-bromobütil)-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**2**), bileşik **2** ile 3-(triflorometil)fenilpiperazin bileşiğinin tekrardan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-10-bisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**3**) ve bu bileşiğin LiAlH_4 ile indirgenmesi ile 2,3,3a,4,7,7a-hekzahidro-2-[4-((3-triflorometilfenil)piperazin-1-il)butil]-4,7-methano-1*H*-izoindol (**4**) başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir.

Bileşik **2**'nin yapısı FTIR ve GC-MS spektroskopik çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Bileşik **2**'nin FTIR spektrumunda, bileşik **1**'de bulunan N-H gerilim bandı gözlenmemekte ve karbonil gruplarının gerilim bantları ise 1760 cm^{-1} ve 1683 cm^{-1} de yer almaktadır. FTIR ile yapılan bu ön incelemeden sonra molekülümüzün GC-MS spektrumunda beklenen moleküler iyon piki ve buna ait alt fragmentasyonlar gözlenmiştir.



Şekil 6.1 Bileşik **3** ve Bileşik **4**'ün sentez basamakları

Bileşik **3** ve Bileşik **4**'ün FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS gibi spektroskopik çalışmaları ile yapıları aydınlatılmıştır. Bileşik **3**'ün ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde yapıımızda bulunan H_8 ve H_9 alkenik protonlarına ait 6.52 ppm'de bir singlet, H_2 ve H_6 protonlarına ait 3.36 ppm'de triplet, H_1 ve H_7 protonlarına ait 3.39 ppm'de singlet ve aromatik 3-(triflorometil)fenil halkasına ait olan protonların 7.06 ppm'de triplet, 7.10 ppm'de singlet ve 7.34 ppm'de triplet şeklinde rezonans olması başlangıç maddemizin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğin ölçülen ^{13}C NMR spektrumu yapıyı desteklemekte ve kütle spektrumunda belirlenen moleküler iyon pikinin yanı sıra alt fragmentasyonları da tespit edilerek yapıya kesinlik kazandırmıştır.

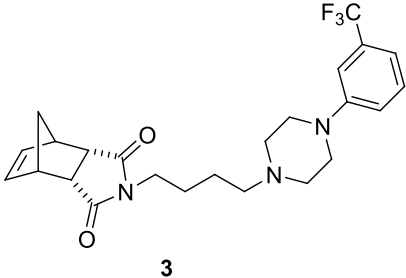
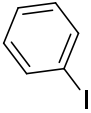
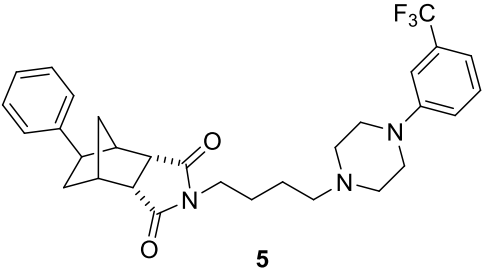
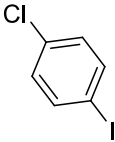
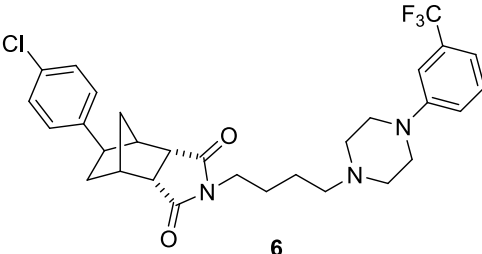
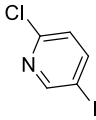
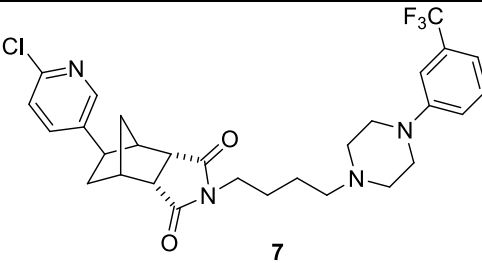
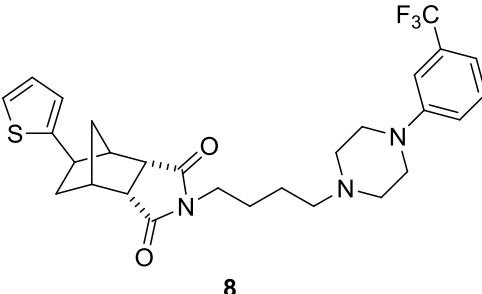
Bileşik **4**'ün ^1H NMR spektrumuna baktığımızda yapıda bulunan H_8 ve H_9 alkenik protonları 6.12 ppm'de bir singlet, H_1 ve H_7 protonlarına ait 2.78 ppm'de singlet, H_2 , H_6 ve $N\text{-CH}_2$ protonlarına ait 2.34 ppm'de dubletin dubleti, 2.88-2.91 ppm'de $N\text{-CH}_2$ protonlarına ait multipler ve aromatik 3-(triflorometil)fenil halkasına ait olan protonların 7.05 ppm'de triplet, 7.10 ppm'de singlet ve 7.33 ppm'de triplet şeklinde rezonans olmuştur. H_2 ve H_6 protonlarının rezonans değerinin yukarı alana kayması komşu

karbonil gruplarının olmadığını gösterir ve ayrıca yapıdaki proton sayısının 4 tane artması başlangıç maddemizin yapısını doğrulamaktadır.

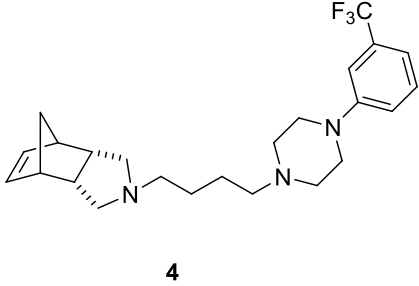
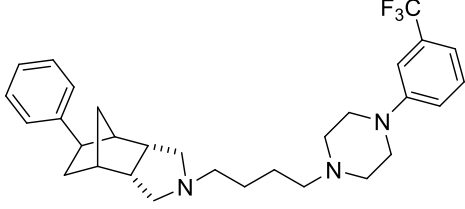
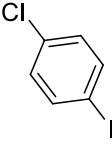
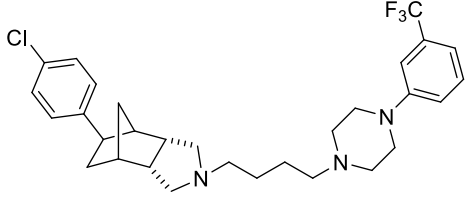
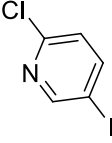
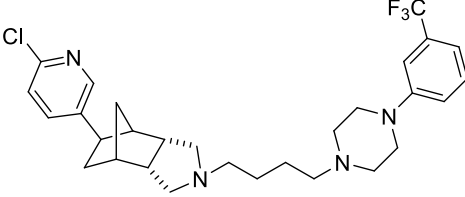
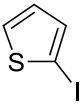
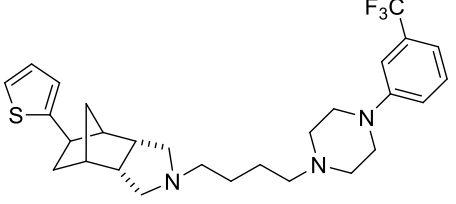
Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann ve çalışma grubumuz tarafından bisiklik ve trisiklik halka sistemlerinin özellikle *N*-substitue imidlerin Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları laboratuvarlarımızda on yılı aşkın süredir detaylı olarak incelenmektedir [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74]. Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum(II) asetat katalizörlüğünde gerçekleştirilen hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir.

Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmamızın ikinci aşamasında Bileşik **3** ve Bileşik **4**'ün paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında, iyodobenzen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 2-kloro-5-iyodopiridin ve 2-iyodotiyofen gibi aril- ve hetarilsubstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Çizelge 6.1). İndirgen Heck reaksiyonunun mekanizması çizelge 6.2 de yer almaktadır.

Çizelge 6.1 Bileşik **3** için kullanılan arillendirme reaktifleri ve elde edilen hidroarilasyon ürünleri

Başlangıç Maddesi	Arillendirme Reaktifi	Ürün
 3		 5
		 6
		 7
		 8

Çizelge 6.2 Bileşik **4** için kullanılan arillendirme reaktifleri ve elde edilen hidroarilasyon ürünleri

Başlangıç Maddesi	Arillendirme Reaktifi	Ürün
 4		 9
		 10
		 11
		 12

hetarilsubstitüentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik gruplara ait bantların azalması ve başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatikliğe ait mono- di- ve trisubstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde [75] belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, başlangıç maddelerinin ^1H NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen singlet olarak belirlenen alkenik bağa özgü kimyasal kaymaların yok olduğu, buna bağlı olarak başlangıç maddelerinin (bileşik **3** ve bileşik **4**) ^1H NMR spektrumlarında bulunan aromatik protonlar dışında aril ve hetaril aromatik protonlara ait sinyallerin olduğu gözlenmiştir. Başlangıç maddelerinde simetriden dolayı H_2 ve H_6 , H_1 ve H_7 , H_8 ve H_9 protonlarına ait sinyaller singlet gözlenirken, oluşan bileşiklerde bozulan simetriden dolayı bu proton çiftleri ayrı sinyal vermektedir.

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR (APT) spektrumları incelendiğinde metil ve -CH karbonlarının ters yönde ve karbonil, kuarterner ve metilen karbonlarının beklenen alanlarda sinyaller verdikleri saptanmıştır. Tüm sentezlenen bileşiklerde C atomlarının yeri belirlenmiştir.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan GC-MS ve LC-MS analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Kütle bölünmeleri ise yapılarla uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, ilaç endüstrisinde yer alabilecek, ilaç etken maddeler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada dokuz adet yeni tandospiron analogu elde edilmiştir. Bu ürünlerin altısını tandospironun aril- ve hetaril- türevleri, diğer üçünü ise izoindol türevleri oluşturmaktadır. Bu çalışmamız Synthetic Communications basılmak üzere kabul edilmiştir [76]. Ayrıca sentezlenen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılması hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Wu, Y.-H., Rayburn, J.W., Allen, L.E., Ferguson, H.C. ve Kissel, J.W., (1972), "Psychosedative Agents. 2. 8-(4-substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones", *Journal of Medicinal Chemistry*, 15: 477-9.
- [2] Bockaert, J., Dumuis, A., Bouhelal, R., Sebben, M. ve Cory, R.N., (1987), "Piperazine derivatives including the putative anxiolytic drugs buspirone and ipsapirone are agonists at 5-HT_{1A} receptors negatively coupled with adenylate cyclase in hippocampal neurons", *Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacology*, 335: 588-592.
- [3] Fulton, B. ve Brogden, R.N., (1997), "Buspirone: An updated review of its clinical pharmacology and therapeutic applications", *CNS Drugs*, 7: 68-88.
- [4] Jacobs B.L. ve Azmitia E.C., (1992). "Structure and function of the brain serotonin system", *Physiological Reviews*, 72: 165-2.
- [5] Ishizumi, K., Kojima, A. ve Antoku, F., (1991), "Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*,2S*,3R*,4S*)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39: 2288-2300.
- [6] Shimizu, H., Kumasaka, Y., Tanaka, H., Hirose, A. ve Nakamura, M., (1992), "Serotonergic mechanisms in anxiolytic effects of tandospirone in the Vogel conflict test", *The Japanese Journal of Pharmacology*, 59: 105-112.
- [7] Hamik, A., Oksenberg, D., Fischette, C. ve Peroutka, S.J., (1990), "Analysis of tandospirone (SM-3997) interactions with neurotransmitter receptor binding sites", *Biological Psychiatry*, 28: 99-109.
- [8] Shimizu, H., Hirose, A., Tatsuno, T., Nakamura, M. ve Katsube, J., (1987), "Pharmacological Properties Of SM-3997: A New Anxiolytic Candidate", *The Japanese Journal of Pharmacology*, 45: 493-500.
- [9] Sumiyoshi, T., Matsui, M., Yamashita, I., Nohara, S., Kurachi, M., Uehara, T., Sumiyoshi, S., Sumiyoshi, C. ve Meltzer, H.Y., (2001), "The Effect of Tandospirone, a Serotonin (1A) Agonist, on Memory Function in Schizophrenia", *Biological Psychiatry*, 49: 861-868.
- [10] Sandra, S., (1997). *Depression: Questions You Have – Answers You Need*, People's Medical Society.

- [11] Peter, S., (2005). "Mood, Depression, and Reproductive Hormones in the Menopausal Transition", *The American Journal of Medicine*, 118 Suppl 12B (12): 54–8.
- [12] Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. ve Johnson B.T., (2008). "Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration", *Plos Medicine*, 5 (2): e45.
- [13] Vega, J.A., Mortimer, A.M. ve Tyson, P.J., (2003). "Conventional antipsychotic prescription in unipolar depression, I: An audit and recommendations for practice", *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 (5): 568-574.
- [14] Petty, F., Trivedi, M.H., Fulton, M. ve Rush, A.J., (1995). "Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? ", *Biological Psychiatry*, 38 (9): 578-591.
- [15] Brunton L., Lazo J. ve Parker K., (2006). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill, 461-500.
- [16] Sweetman, S., (2002). *Martindale: The Complete Drug Reference*. 33rd ed. The Pharmaceutical Press, 547.
- [17] Sweetman, S., (2002). *Martindale: The Complete Drug Reference*. 33rd ed. The Pharmaceutical Press, 271-314.
- [18] Schep, L.J., Slaughter, R.J., Vale, J.A., Beasley, D.M. ve Gee, P., (2011). "The clinical toxicology of the designer "party pills" benzylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine", *Clinical Toxicology (Phila)*, 49 (3): 131–41.
- [19] Baumann, M.H., Clark, R.D., Budzynski, A.G., Partilla, J.S., Blough, B.E. ve Rothman, R.B., (2005). "*N*-substituted piperazines abused by humans mimic the molecular mechanism of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or 'Ecstasy')", *Neuropsychopharmacology*, 30 (3): 550–60.
- [20] Robertson, D.W., Bloomquist, W., Wong, D.T. ve Cohen, M.L., (1992). "mCPP but not TFMPP is an antagonist at cardiac 5HT₃ receptors", *Life Sciences*, 50 (8): 599–605.
- [21] Yevich, J.P., New, J.S., Smith, D.W., Lobeck, W.G., Catt, J.D., Minielli, J.L., Eison, M.S. ve Taylor, D.P., (1986). "Synthesis and biological evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazine derivatives as potential antipsychotic agents", *Journal of Medicinal Chemistry*, 29 (3): 359–369.
- [22] Sumiyoshi, T., Matsui, M., Yamashita, I., Nohara, S., Kurachi, M., Uehara, T., Sumiyoshi, S., Sumiyoshi, C. ve Meltzer, H.Y., (2001). "The Effect of Tando spirone, a Serotonin (1A) Agonist, on Memory Function in Schizophrenia", *Biological Psychiatry*, 49: 861-868.
- [23] Sunagawa, M., Igarashi, J. ve Nishimura, T., (1997). "Conformational Analysis Of An Anxiolytic Agent: Tando spirone In Aqueous Solution", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 7: 1659-1664.

- [24] Hamik, A., Oksenberg, D., Fischette, C. ve Peroutka, S.J., (1990). "Analysis of tandospirone (SM-3997) interactions with neurotransmitter receptor binding sites", *Biological Psychiatry*, 28: 99–109.
- [25] Sunagawa, M., Igarashi, J. ve Nishimura, T., (2001). "Conformational Analysis of Tandospirone in Aqueous Solution: Lead Evolution of Potent Dopamine D₄ Receptor Ligands", *Bioorganic Medicinal Chemical Letters*, 11: 1141-1144.
- [26] Makan, S.Y., Tsymbal, D.I., Soboleva, S.G., Tarabara, I.N., Kas'yan, L.I. ve Andronati, S.A., (2009). "*N*-[4-(Arylpiperazin-1-yl)butyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-*endo*-2,*endo*-3-dicarboximides and Their Epoxy Derivatives. Synthesis and Affinity for 5-HT_{1A} Receptors", *Russian Journal of General Chemistry*, 79 (2): 292-296.
- [27] Wu Y.H., Rayburn J.W., Allen L.E., Ferguson H.C. ve Kissel J.W., (1972). "Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro(4.5)decane-7,9-diones", *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(5): 477–9.
- [28] Blier P., Bergeron R. ve de Montigny C., (1997). "Selective Activation of Postsynaptic 5-HT_{1A} Receptors Induces Rapid Antidepressant Response", *Neuropsychopharmacology*, 16(5): 333–338.
- [29] Jacobs B.L. ve Azmitia E.C., (1992). "Structure and function of the brain serotonin system", *Physiological Reviews*, 72: 165-229.
- [30] Hoyer, D., Clarke, D.E. ve Fozard J.R., (1994). International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin), *Pharmacological Reviews*, 46: 157-203.
- [31] Yevich, J.P., Temple, D.L., New, J.S., Taylor, D.P. ve Riblet, L.A., (1983). "Buspirone Analogues. 1. Structure-Activity Relationships in a Series of *N*-Aryl and Heteroarylpiperazine Derivatives", *Journal of Medicinal Chemistry*, 26: 194-203.
- [32] Gharbia, M.A., Patel, U.R., Webb, M.B., Moyer, J.A., Andree, T.H. ve Muth, E.A., (1988). "Polycyclic Aryl- and Heteroarylpiperazinyl Imides as 5-HT_{1A} Receptor Ligands and Potential Anxiolytic Agents: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies", *Journal of Medicinal Chemistry*, 31: 1382-1392.
- [33] Ishizumi, K., Kojima, A. ve Antoku, F., (1991). "Synthesis and anxiolytic activity of *N*-substituted cyclic imides (1R*,2S*,3R*,4S*)-*N*-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds", *Chemical Pharmacological Bulletin*, 39: 2288-2300.
- [34] Kossakowski, J. ve Jarocka, M., (2001). "Synthesis of New *N*-Substituted Cyclic Imides with an Expected Anxiolytic Activity, Derivatives of 1-Ethoxybicyclo[2.2.2]-oct-5-one-2,3-dicarboximide", *Il. Farmaco*, 56: 785-789.
- [35] Kossakowski, J., Bielenica, A., Mirosław, B., Koziół, A. E., Dybała, I. ve Struga, M., (2008). "4-Azatricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undecane-3,5,8-triones as Potential Pharmacological Agents", *Molecules*, 13: 1570-1583.
- [36] Heck, R. F., (1982), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In *Organic Reactions* (N.Y.), 27: 345-390.

- [37] Brase, S., Meijere, A., (1998), "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 99-166.
- [38] Beller, M., Riermeier, T. H., Stark, G., (1998), "Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1: 208-236.
- [39] Beletskaya, I. P., Cheprakov, A. V., (2000) "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis", *Chemical Reviews*, 100(8): 3009-3066.
- [40] Fauvarque, J. F., Pfluger, F., Troupel, M., (1981), "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *Journal of Organometallic Chemistry*, 208: 419-427.
- [41] Amatore, C., Jutand, A., Thuilliez, A., (2001), "Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)₂ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", *Organometallics*, 20: 3241-3249.
- [42] Stille, J. K., Lau, K. S. Y., (1977), "Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition-Metal Complexes", *Accounts of Chemical Research*, 10: 434-442.
- [43] Jeffery, T., Liebeskind, L. S., (1996), "Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis", In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Ed., Jai Press: Greenwich, 5.
- [44] Cabri, W., Candiani, I., Bernandinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R., (1991), 'Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects', *The Journal of Organic Chemistry*, 56: 5796.
- [45] Ozawa, F., Kubo, A., ve Hayashi, T., (1991), "Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates", *Journal of the American Chemical Society*, 113 (4): 1417-1419.
- [46] Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K., (1997), "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53: 7371-7395.
- [47] Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M., Åkermark, B., (1999), "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18: 970-975.
- [48] Sundermann, A., Uzan, O., Martin, J. M. L., (2001), "Computational Study of a New Heck Reaction Mechanism Catalyzed by Palladium(ii/iv) Species", *Chemistry-A European Journal*, 7: 1703-1711.
- [49] Cabri, W., Candiani, I., (1995), "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Accounts of Chemical Research*, 28: 2-7
- [50] Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A., Santi, R., (1992), "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *The Journal of Organic Chemistry*, 57: 3558-3563.
- [51] Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T., Noyori, R., (1980), "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral.

- [52] Littke, A. F., Fu, G. C., (2002), "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 4176-4211.
- [53] Brown, J. M., Hii, K. K., "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", (1996), *Angewandte Chemie International Edition*, 35: 657-659.
- [54] Amatore, C., Jutand, A., (2000), "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", *Accounts of Chemical Research*, 33: 314-321.
- [55] Olofsson, K., Larhed, M., Hallberg, A., (2000), "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of N,N-Dialkylallyl amines", *The Journal of Organic Chemistry*, 65: 7235-7239.
- [56] Andersson, C. M., Hallberg, A., (1989), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy 1,3-Dienes", *The Journal of Organic Chemistry*, 54: 1502-1505.
- [57] Kiewel, K., Tallant, M., Sulikowski, G. A., (2001), "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", *Tetrahedron Letters*, 42: 6621-6623.
- [58] Marinicheva, G. E., Gubina, T. I., (2004), "4,7-Dihydro-, 4,5,6,7-Tetrahydro-, and Octahydroisindoles (and Methanoisindoles)", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40: 1517-1535.
- [59] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981), "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [60] Blechert, S., Michaelis, S., (2007), "Ring-Opening Cross-Metathesis as a Novel Tool for the Ligation of Peptides", *Chemistry-A European Journal*, 13, 2358-2368.
- [61] Zentz, F., Valla, A., Guillou, R. L., Labia, R., Mathot, A. G., Sirot, D., (2002), "Synthesis and Antimicrobial Activities of N-substituted Imides", *Il Farmaco*, 57: 421-426.
- [62] Hashimoto, Y., (2002), "Structural Development of Biological Response Modifiers Based on Thalidomide", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10: 461-479.
- [63] Brana, M. F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S., Barlozzari, T., (2001), "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11: 3027-3029.
- [64] Rice, L. M., Grogan, C. H., Reid, E. E., (1953), "Hypotensive Agents IV: Hydrogenated Dialkylaminoalkyl Isoindole Derivatives", *Journal of American Chemical Society*, 75: 4911-4915.
- [65] Masahiro, T., (1980), "3,6-Endomethylene-Delta-1,2,3,6-Tetrahydro-phthalimide Derivatives", *Japanese Patent*, 55024127.
- [66] Ciganek, E., Square, K., (1993), "Hydroisindolines and Hydroisoquinolines as Psychotropic", *United States Patent*, 5: 216,018.

- [67] Namyslo, J.C. ve Kaufmann, D.E., (1999). "Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2. Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs", *Synlett*, 1: 114-116.
- [68] Namyslo, J.C. ve Kaufmann, D.E., (1997). "Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent", *Chemische Berichte/ Recueil*, 130: 1327-1331.
- [69] Yao, M.L., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D.E., (2002). "Two-Step, Stereoselective Hydrazidoarylation of 1,3-Cyclopentadiene", *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 3375-3378.
- [70] Yolaçan, Ç., (2003). *Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları*, Doktora Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [71] Göksu, G., (2004). *N-Fenilbisisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları*, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [72] Gül, M., (2005). *N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları*, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [73] Namyslo, J.C., Storsberg, J., Klinge, J., Gartner, C., Yao, M.L., Ocal, N. ve Kaufmann, D.E., (2010). "The Hydroarylation Reaction-Scope and Limitations", *Molecules*, 15: 3402-3410.
- [74] Köprüceli, A., (2012). *Antidepresan İlacı Olarak Kullanılabilecek Tandospiron Analoglarının Sentezlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [75] Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [76] Gunkara, O., Sucu, B., Guleli, M. ve Ocal, N.,. "Synthesis of New Tandospirone Analogues Carrying 1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazine", *Synthetic Communications*, Baskıda.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Müge GÜLELİ
Doğum Tarihi ve Yeri : 15/08/1988 - Şişli
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : muge_guleli@hotmail.com

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lise		Sarıyer Hüseyin Kalkavan Lisesi	2006

YAYINLARI

Makale

1. Gunkara, O., Sucu, B., **Guleli, M.** ve Ocal, N.,. "Synthesis of New Tandospirone Analogues Carrying 1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazine", Synthetic Communications, Baskıda.

Ulusal kongreler

1. **Güleli M,** Öcal N,“ Diketenlerle Heterohalkalı Bileşik Sentezi”,1. Ulusal Kimya Kongresi, Sakarya, (P-090) , 25 - 29 Ekim 2013.