

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

SİKLİK SİSTEMLERDE C-C VE C-N BAĞ OLUŞUM REAKSİYONLARI

İREM KULU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2012

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

SİKLİK SİSTEMLERDE C-C VE C-N BAĞ OLUŞUM REAKSİYONLARI

İREM KULU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİKLİK SİSTEMLERDE C-C VE C-N BAĞ OLUŞUM REAKSİYONLARI

İrem KULU tarafından hazırlanan tez çalışması 24.02.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Süleyman TANYOLAÇ

İstanbul Üniversitesi

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Okan SİRKECİOĞLU

İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT

Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu alışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) 109T380 nolu projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

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

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

Laboratuvar çalışmam esnasında ve tez yazım aşamasında bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Yrd.Doç.Dr. Melek Gül'e, Arş. Gör. Ömer Tahir Günkara ve Aslı Köprüceli'ye yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Gösterdikleri özveri, anlayış ve destekle bana her an yanımda olduklarını hissettiren sevgili eşim Çağlar Kulu'ya, kızım Zeynep'e aileme ve ayrıca emeği geçen tüm arkadaşlarım ve hocalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ocak, 2012

İrem KULU

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
KISALTMA LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	Xi
ÇİZELGE LİSTESİ	XV
ÖZET.....	XVI
ABSTRACT	XVIII
BÖLÜM 1	20
GİRİŞ	20
1.1 Literatür Özeti.....	20
1.2 Tezin Amacı.....	21
1.3 Hipotez	22
BÖLÜM 2	23
EPİBATİDİN ve ÖNEMİ	23
BÖLÜM 3	33
PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER.....	33
3.1 Paladyum Katalizörü.....	34
3.1.1 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları).....	34
3.1.1.1 Pd(0) Kompleksleri.....	34
3.1.1.2 Pd(II) Kompleksleri.....	35
3.1.1.3 Ligandlar.....	35
3.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar.....	36
3.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı).....	37
3.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu	38
3.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma.....	40
3.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı.....	42
3.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması.....	42

3.2.5.1	β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon).....	42
3.2.5.2	β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu	43
3.2.5.3	İndirgen Eliminasyon	44
3.2.5.4	Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak.....	45
3.3	Heck Reaksiyonları	45
3.4	İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim).....	47
3.4.1	Yeniden Aktifleştirme	48
3.4.2	Oksidatif Katılma	49
3.4.3	Katalizörün Yeniden Oluşumu.....	52
3.5	Heck Reaksiyon Şartları	53
3.5.1	Ligand Etkisi	53
3.5.2	Yeni Tip Ligandlar	55
3.5.3	Baz	56
3.5.4	Çözücü	56
BÖLÜM 4		58
1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU.....		58
4.1	Genel Bilgi.....	59
4.2	1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri	60
4.3	Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları	66
4.3.1	Genel Özellikleri	66
4.3.2	Nitril Oksitlerin Siklokatılma Reaksiyonları.....	67
4.3.2.1	Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması.....	67
4.3.2.2	Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Regioseçiciliği	71
4.3.2.3	Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Diastereoseçiciliği	75
BÖLÜM 5		76
DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR		76
5.1	Materyal ve Yöntem.....	76
5.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	76
5.1.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	78
5.1.3	Susuz Trietilamin Hazırlanması	78
5.1.4	Susuz Formik Asit Hazırlanması	78
5.1.5	Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması	79
5.1.6	Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması	79
5.1.7	Susuz Toluen Hazırlanması	79
5.1.8	Susuz Benzen Hazırlanması.....	79
5.1.9	Siklopentadienin Saflaştırılması	79
5.1.10	Schelenk Sistemi.....	79
5.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2- <i>endo</i> ,6- <i>endo</i> -dikarboksilik Anhidrit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C ₉ H ₈ O ₃).....	80
5.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	80

5.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 10-Oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksilik Anhidrit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 2, $C_8H_6O_4$)	82
5.3.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	82
5.4	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 3, $C_{13}H_{12}N_2O_3$).....	85
5.4.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	85
5.5	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-(3-Metilizoksazol-5-il)-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksilik Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, $C_{12}H_{10}N_2O_4$).....	90
5.5.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	90
5.6	5-İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması.....	95
5.6.1	3-Metil-5-(tribütilkalay)izoksazol'ün Hazırlanması (a)	95
5.6.2	5-İyodo-3-metilizoksazol'ün Hazırlanması (b)	95
5.6.3	Arillendirme Reaktifinin Spektroskopik Analiz Verileri	96
5.7	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem ...	98
5.7.1	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, $C_{19}H_{18}N_2O_3$).....	100
5.7.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	100
5.7.2	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, $C_{19}H_{17}ClN_2O_3$)	105
5.7.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	105
5.7.3	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, $C_{17}H_{16}N_2O_3S$).....	110
5.7.3.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	110
5.7.4	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-metoksifenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, $C_{20}H_{20}N_2O_4$)	115
5.7.4.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	115
5.7.5	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(6-kloro-3-piridil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, $C_{18}H_{16}ClN_3O_3$)	120
5.7.5.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	120
5.7.6	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, $C_{17}H_{17}N_3O_4$)	126
5.7.6.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	126
5.7.7	N-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-fenil-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 11, $C_{18}H_{16}N_2O_4$)	131
5.7.7.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	131

5.7.8	<i>N</i> -(3-metilizoksazol-5-il)- <i>ekzo</i> -8-(4-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2- <i>ekzo</i> ,6- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄).....	137
5.7.8.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	137
5.7.9	<i>N</i> -(3-metilizoksazol-5-il)- <i>ekzo</i> -8-(2-tiyenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2- <i>ekzo</i> ,6- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 13, C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S)	142
5.7.9.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	142
5.7.10	<i>N</i> -(3-metilizoksazol-5-il)- <i>ekzo</i> -8-(4-metoksifenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2- <i>ekzo</i> ,6- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 14, C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅).....	147
5.7.10.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	147
5.7.11	<i>N</i> -(3-metilizoksazol-5-il)- <i>ekzo</i> -8-(6-kloro-3-piridil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2- <i>ekzo</i> ,6- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 15, C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₄).....	152
5.7.11.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri	152
5.7.12	<i>N</i> -(3-metilizoksazol-5-il)- <i>ekzo</i> -8-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2- <i>ekzo</i> ,6- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 16, C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₅)	157
5.7.12.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri	157
5.8	1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi.....	162
5.8.1	2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 17, C ₉ H ₁₁ NO ₃).....	163
5.8.1.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri	163
5.8.2	4-Klorobenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 18, C ₇ H ₆ ClNO)	165
5.8.2.1	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri	165
5.8.3	Tiyofen-2-karbaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 19, C ₅ H ₅ NOS)	167
5.8.3.1	Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri	167
5.8.4	2,4-Dimetilbenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 20, C ₉ H ₁₁ NO).....	169
5.8.4.1	Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri	169
5.9	İzoksazolin Türevi Bileşiklerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	171
5.9.1	4,8-Metano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 21, C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₆)	173
5.9.1.1	Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri	173
5.9.2	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 22, C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₄).....	178
5.9.2.1	Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri	178
5.9.3	4,8-Metano-3-(2-tiyenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 23, C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₄ S)	183

5.9.3.1	Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri	183
5.9.4	4,8-Metano-3-metil-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 24, C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄)	188
5.9.4.1	Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri	188
5.9.5	4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>ekzo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 25, C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₇)	193
5.9.5.1	Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri	193
5.9.6	4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>ekzo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 26, C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₅)	198
5.9.6.1	Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri	198
5.9.7	4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>ekzo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 27, C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅ S)	203
5.9.7.1	Bileşik 27'nin Spektroskopik Analiz Verileri	203
5.9.8	4,8-Epoksi-3-(2-4-dimetilfenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>ekzo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 28, C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅)	208
5.9.8.1	Bileşik 28'in Spektroskopik Analiz Verileri	208
5.9.9	4,8-Epoksi-3-metil-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>ekzo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 29, C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅)	213
5.9.9.1	Bileşik 29'un Spektroskopik Analiz Verileri	213
BÖLÜM 6		218
SONUÇ VE ÖNERİLER.....		218
KAYNAKLAR.....		234
ÖZGEÇMİŞ.....		243

KISALTMA LİSTESİ

BINAP	2,2-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
DA	Diels-Alder reaksiyonu
dba	Dibenzilaseton
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
LC	Likit kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
SP	Siklopentadien
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	Nikotin ve epibatidin bileşiklerinin süperpozisyonu, N: mavi, Cl: yeşil.....	26
Şekil 2.2	Epibatidin analoglarının sentezi.....	28
Şekil 2.3	Epibatidin'in kısa ve etkili bir total sentezi.....	31
Şekil 3.1	Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları	33
Şekil 3.2	Paladyum katalizli genel çevrim.....	36
Şekil 3.3	Pd(II) komplekslerine alkil transferi	37
Şekil 3.4	Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları	38
Şekil 3.5	Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi	39
Şekil 3.6	Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü	39
Şekil 3.7	İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü	40
Şekil 3.8	Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma	40
Şekil 3.9	π -Alkil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu.....	41
Şekil 3.10	Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu	41
Şekil 3.11	Pd(II) komplekslerine metal katılımı	42
Şekil 3.12	Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.....	43
Şekil 3.13	β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.....	43
Şekil 3.14	Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu	44
Şekil 3.15	Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu	44
Şekil 3.16	Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.....	45
Şekil 3.17	Heck reaksiyonunun genel gösterimi.....	46
Şekil 3.18	Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.....	47
Şekil 3.19	İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi	48
Şekil 3.20	Pd(0) kompleksleri dengesi	49
Şekil 3.21	Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması	49
Şekil 3.22	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.....	50
Şekil 3.23	Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi.....	52
Şekil 3.24	Katalizörün yeniden kazanılması	53
Şekil 3.25	Bazı iki dişli ligandlar	54
Şekil 3.26	Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu.....	54
Şekil 3.27	<i>N,N</i> -dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu.....	55
Şekil 3.28	Kararlı yeni ligandlar	56
Şekil 3.29	Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.....	56
Şekil 3.30	Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.....	57
Şekil 4.1	1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonunun genel gösterimi.....	58

Şekil 4.2	1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları.....	60
Şekil 4.3	1,3-Dipolar siklokatalmanın mekanizması.....	63
Şekil 4.4	Siklokatalmadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı.....	64
Şekil 4.5	Siklokatalmanın stereokimyası	65
Şekil 4.6	<i>endo-ekzo</i> İzomerlerin gösterimi	65
Şekil 4.7	Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları.....	66
Şekil 4.8	Eş-zamanlı reaksiyon mekanizması.....	67
Şekil 4.9	Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma	67
Şekil 4.10	Nitril oksit-alken etkileşimi	70
Şekil 4.11	Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı.....	72
Şekil 4.12	α,β - Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatalma reaksiyonları.....	73
Şekil 4.13	Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi.....	74
Şekil 4.14	Grignard reaktiflerinin etkisi.....	74
Şekil 5.1	Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	81
Şekil 5.2	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)	83
Şekil 5.3	Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	84
Şekil 5.4	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR).....	87
Şekil 5.5	Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu	87
Şekil 5.6	Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	88
Şekil 5.7	Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	89
Şekil 5.8	Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR).....	92
Şekil 5.9	Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu	92
Şekil 5.10	Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	93
Şekil 5.11	Bileşik 4'ün APT spektrumu (CDCl_3).....	94
Şekil 5.12	Arillendirme reaktifinin FTIR spektrumu (ATR)	96
Şekil 5.13	Arillendirme Reaktifinin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	97
Şekil 5.14	Hidroarilasyon Ürünlerinin Genel Gösterimi (X: O; CH_2)	99
Şekil 5.15	Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR).....	102
Şekil 5.16	Bileşik 5'in GC-MS spektrumu.....	102
Şekil 5.17	Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	103
Şekil 5.18	Bileşik 5'in APT spektrumu (CDCl_3)	104
Şekil 5.19	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)	107
Şekil 5.20	Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu	107
Şekil 5.21	Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	108
Şekil 5.22	Bileşik 6'nın APT spektrumu (CDCl_3)	109
Şekil 5.23	Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	112
Şekil 5.24	Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu	112
Şekil 5.25	Bileşik 7'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	113
Şekil 5.26	Bileşik 7'nin APT Spektrumu (CDCl_3).....	114
Şekil 5.27	Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (ATR).....	117
Şekil 5.28	Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu	117
Şekil 5.29	Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	118
Şekil 5.30	Bileşik 8'in ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	119
Şekil 5.31	Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)	122
Şekil 5.32	Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu	122
Şekil 5.33	Bileşik 9'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)	123
Şekil 5.34	Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl_3).....	124

Şekil 5.35	Bileşik 9 'un H-H COSY Spektrumu (CDCl ₃).....	125
Şekil 5.36	Bileşik 10 'un FTIR Spektrumu (ATR).....	128
Şekil 5.37	Bileşik 10 'un GC-MS Spektrumu	128
Şekil 5.38	Bileşik 10 'un ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	129
Şekil 5.39	Bileşik 10 'un APT Spektrumu (CDCl ₃).....	130
Şekil 5.40	Bileşik 11 'in FTIR Spektrumu (ATR).....	133
Şekil 5.41	Bileşik 11 'in GC-MS Spektrumu	133
Şekil 5.42	Bileşik 11 'in ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	134
Şekil 5.43	Bileşik 11 'in APT Spektrumu (CDCl ₃).....	135
Şekil 5.44	Bileşik 11 'in H-H COSY NMR Spektrumu (CDCl ₃)	136
Şekil 5.45	Bileşik 12 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	139
Şekil 5.46	Bileşik 12 'nin GC-MS Spektrumu	139
Şekil 5.47	Bileşik 12 'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	140
Şekil 5.48	Bileşik 12 'nin APT Spektrumu (CDCl ₃).....	141
Şekil 5.50	Bileşik 13 'ün GC-MS Spektrumu	144
Şekil 5.51	Bileşik 13 'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	145
Şekil 5.52	Bileşik 13 'ün APT Spektrumu (CDCl ₃).....	146
Şekil 5.53	Bileşik 14 'ün FTIR Spektrumu (ATR).....	149
Şekil 5.54	Bileşik 14 'ün GC-MS Spektrumu	149
Şekil 5.55	Bileşik 14 'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	150
Şekil 5.56	Bileşik 14 'ün APT Spektrumu (CDCl ₃)	151
Şekil 5.57	Bileşik 15 'in FTIR Spektrumu (ATR).....	154
Şekil 5.58	Bileşik 15 'in LC-MS Spektrumu	154
Şekil 5.59	Bileşik 15 'in ¹ H NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	155
Şekil 5.60	Bileşik 15 'in APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	156
Şekil 5.61	Bileşik 16 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	159
Şekil 5.62	Bileşik 16 'nin LC-MS Spektrumu	159
Şekil 5.63	Bileşik 16 'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	160
Şekil 5.64	Bileşik 16 'nin APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	161
Şekil 5.65	Bileşik 17 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	164
Şekil 5.66	Bileşik 18 'in FTIR Spektrumu (ATR).....	166
Şekil 5.67	Bileşik 19 'un FTIR Spektrumu (ATR).....	168
Şekil 5.68	Bileşik 20 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	170
Şekil 5.69	1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu Ürünlerinin Genel Gösterimi (X: O, CH ₂).....	172
Şekil 5.70	Bileşik 21 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	175
Şekil 5.71	Bileşik 21 'nin GC-MS Spektrumu	175
Şekil 5.72	Bileşik 21 'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	176
Şekil 5.73	Bileşik 21 'nin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	177
Şekil 5.74	Bileşik 22 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	180
Şekil 5.75	Bileşik 22 'nin GC-MS Spektrumu	180
Şekil 5.76	Bileşik 22 'nin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	181
Şekil 5.77	Bileşik 22 'nin ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	182
Şekil 5.78	Bileşik 23 'ün FTIR Spektrumu	185
Şekil 5.79	Bileşik 23 'ün GC-MS Spektrumu	185
Şekil 5.80	Bileşik 23 'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	186
Şekil 5.81	Bileşik 23 'ün ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	187

Şekil 5.82	Bileşik 24 'ün FTIR Spektrumu (ATR).....	190
Şekil 5.83	Bileşik 24 'ün GC-MS Spektrumu	190
Şekil 5.84	Bileşik 24 'ün ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	191
Şekil 5.85	Bileşik 24 'ün APT Spektrumu (CDCl ₃).....	192
Şekil 5.86	Bileşik 25 'in FTIR Spektrumu (ATR).....	195
Şekil 5.87	Bileşik 25 'in LC-MS Spektrumu	195
Şekil 5.88	Bileşik 25 'in ¹ H NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	196
Şekil 5.89	Bileşik 25 'in APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O)	197
Şekil 5.90	Bileşik 26 'nın FTIR Spektrumu (ATR).....	200
Şekil 5.91	Bileşik 26 'nın LC-MS Spektrumu	200
Şekil 5.92	Bileşik 26 'nın ¹ H NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	201
Şekil 5.93	Bileşik 26 'nın APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O)	202
Şekil 5.94	Bileşik 27 'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	205
Şekil 5.95	Bileşik 27 'nin GC-MS Spektrumu	205
Şekil 5.96	Bileşik 27 'nin ¹ H NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	206
Şekil 5.97	Bileşik 27 'nin APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O)	207
Şekil 5.98	Bileşik 28 'in FTIR Spektrumu (ATR).....	210
Şekil 5.99	Bileşik 28 'in GC-MS Spektrumu	210
Şekil 5.100	Bileşik 28 'in ¹ H NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O)	211
Şekil 5.101	Bileşik 28 'in APT Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	212
Şekil 5.102	Bileşik 29 'un FTIR Spektrumu (ATR)	215
Şekil 5.103	Bileşik 29 'un LC-MS Spektrumu.....	215
Şekil 5.104	Bileşik 29 'un ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)	216
Şekil 5.105	Bileşik 29 'un APT Spektrumu (DMSO)	217
Şekil 5.104	Bileşik 29 'un APT Spektrumu (DMSO)	217
Şekil 6.1	1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu genel mekanizması	229

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Epibatidin'in nöronal nAChR alt tiplerine ilgisi.....	27
Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67].....	62
Çizelge 4.2 Alkenlerde relativ reaktivite değerleri.....	70
Çizelge 4.3 Kiral dipolarofillerde k_r - π değerleri.....	72
Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri	72
Çizelge 4.5 α,β -Doymamış asetal ve tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi.....	74
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	78
Çizelge 6.1 Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler.....	224

SİKLIK SİSTEMLERDE C-C VE C-N BAĞ OLUŞUM REAKSİYONLARI

İrem KULU

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

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

Daly ve çalışma arkadaşları tarafından, 1992 yılında ekvator bölgesinde bulunan *Epipedobates tricolor* adlı *Ecuadorian* kurbağasının derisinden izole edilen 'epibatidin' bileşiği {ekzo-2-(6-kloro-3-piridil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan}, nikotinik reseptörler arasında merkezi sinir sistemi hastalıklarından alzheimer, parkinson ve şizofreniyi önleyebilecek ve ağrıların tedavisini sağlayacak özelliklere sahiptir [1].

Epibatidin bileşiğinin zehirli olduğunun anlaşılması ve 1 mg'ı için binlerce kurbağaya ihtiyaç duyulması aynı biyolojik etkinliğe sahip fakat zehirli olmayan türevlerinin sentezlenmesini gerektirmektedir. Bu nedenle daha az zehirli ama onun kadar aynı ilaç etkisini gösterebilecek etkiye sahip olduğu ispatlanan en önemli analoglarından biri olan epiboksidinin yeni türevlerinin sentezlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu, organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik yöntemlerden biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetric Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde Prof. Dr. Dieter Kaufmann ve grubumuz tarafından incelenmektedir [2], [3], [4], [5], [6].

Diğer bir yandan, dipolar siklokatılma reaksiyonlarının birçok kullanışlı sentetik uygulama alanı bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi yeni kiral merkez içeren

bileşiklerin hazırlanmasıdır. Heterohalkalı bileşikler kimyasında nitril oksitler çok yönlü ara ürünlerdir ve çeşitli 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarında yer alarak beş üyeli heterohalkaları oluştururlar. Özellikle, nitril oksitlerin alkenlere siklokatalımasıyla elde edilen izoksazolinler bazı önemli farmasötiklerin yapılarında bulunmalarından dolayı dikkat çekicidir [7], [8].

Bu çalışma, başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama başlangıç maddeleri olarak kullanılacak *N*-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-*endo*,6-*endo*-dikarboksimid ve *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-*ekzo*,6-*ekzo*-dikarboksimid bileşiklerinin hazırlanmasıdır. İkinci aşama, sentezlenen trisiklik imid türevlerinin aril ve hetaril iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonundan oluşmaktadır. Üçüncü aşamada, başlangıç maddelerinin, nitril oksitlerle 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları gerçekleştirilerek izoksazolin türevleri elde edilmiştir. Son aşamada ise, sırasıyla FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT), GC-MS ve LC-MS teknikleri kullanılarak sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epibatidin, Epiboksidin, hidroarilasyon reaksiyonu, 1,3-dipolar siklokatalıma, izoksazolinler

ABSTRACT

C-C AND C-N BOND FORMATION REACTIONS OF CYCLIC SYSTEMS

İrem KULU

Department of Chemistry
PhD. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

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

Epibatidine molecule {*exo*-2-(6-chloro-3-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane} which was isolated by Daly and coworkers in 1992 from the skin of *Ecuadorian* frog, *Epipedobates tricolor* lives in ecuator area, has potential interest among the nicotinic receptor agonists for treating neurological disorders such as alzheimer’s, parkinson’s diseases and schizophrenia [1].

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

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 [2], [3], [4], [5], [6].

On the other hand, dipolar cycloaddition reactions has found many useful synthetic applications, particularly with respect to the preparation of compounds with new chiral centers. Nitrile oxides are versatile intermediates in heterocyclic chemistry, taking part in a variety of 1,3-dipolar cycloadditions to give various five-membered

heterocycles. In particular, cycloaddition of nitrile oxides to olefines are of considerable interest as the resulting isoxazolines are pharmacophores of note in several pharmaceutically important compounds [7], [8].

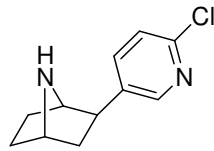
This study planned as four steps. The first step is the synthesizing of starting materials *N*-(3-methylisoxazol-5-yl)bicyclo[2.2.1]hept-8-ene-2-*endo*,6-*endo*-dicarboximide and *N*-(3-methylisoxazol-5-yl)-10-oxabicyclo[2.2.1]hept-8-ene-2-*exo*,6-*exo*-dicarboximide. The second step is including hydroarylation reactions of these tricyclic imide derivatives with aryl(hetaryl) iodides. On the third step, we performed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of starting materials with nitrile oxides to obtain isoxazoline derivatives. The last step is including structure characterizations of all new compounds by FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT) and GC-MS techniques, respectively.

Key words: Epibatidine, Epiboxidine, hydroarylation reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolines

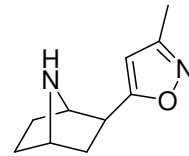
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Daly ve çalışma arkadaşları [1], 1992 yılında ekvator bölgesinde bulunan *Epipedobates tricolor* adlı *Ecuadorian* kurbağasının derisinden Epibatidin (*ekzo-2-(6-kloro-3-piridil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan*)(I) maddesini izole etmişlerdir. Günümüzde nikotinik reseptörler arasında (nAChRs) oldukça yüksek potansiyele sahip epibatidinin morfinden 200-500 ve L-nikotin'den 200 kat daha fazla ağrı kesici etkisi olduğu bulunmuştur. Yüksek zehirliliği nedeniyle insan vücudunda tedavi edici etkisi sınırlandırılrsa da bu maddenin, nikotinik reseptörler arasında merkezi sinir sistemi hastalıklarından Alzheimer, Parkinson ve şizofreniyi önleyebilecek ve ağrıların tedavisini sağlayacak etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle çeşitli araştırmacılar tarafından bu bileşiğin 7-azabisiklo[2.2.1]heptan yapısını içeren ve toksikliği düşük ama biyolojik aktivitesi yüksek çok çeşitli analogları sentezlenmeye çalışılmıştır [9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17].



Epibatidin (I)



Epiboksidin (II)

Epibatidinin metilizoksazol analogu olan epiboksidin (*ekzo-2-(3-metil-5-izoksazoil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan*, (II) bileşiği sentezlenmiş ve nikotinik reseptör ve antinosiseptik aktiviteleri epibatidin ile kıyaslandığında epibatidinden daha yüksek, toksitesisi ise daha

bileşiklerin paladyum(II) asetat katalizörlüğünde Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonlarıyla alkenik kısma *ekzo-* olarak aril ya da hetaril grupları takılmış ve yeni epiboksidin analogları elde edilmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, sentezlenen trisiklik alkenlerle (**3**, **4**) 1,3-dipolar siklokatlama reaksiyonları gerçekleştirilerek biyolojik aktif olabilecek izoksazolin türevleri hazırlanmıştır. Bunun sonucunda, önemli biyolojik özellikler gösterebilecek yapısında epiboksidin bileşiğine ait gruplar bulunduran moleküller sentezlenmiş olup biyolojik aktivitesinin arttırılmasına çalışılmıştır.

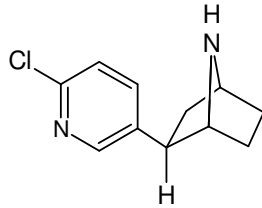
1.3 Hipotez

Yeni ve yüksek biyolojik aktivite gösterebilecek fakat toksik olmayan epibatidin analoglarının sentezi amaçlanarak yaptığımız çalışmada başlangıç maddesi olarak kullandığımız trisiklik yapıdaki alken molekülleri ile hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları ve 1,3-dipolar siklokatlama reaksiyonları uygulanmış ve sinir sistemi üzerinde ilaç olarak etkili olabilecek epiboksidin analoglarının sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerin yapılarında şu anda kullanılan ağrı kesicilerden defalarca kuvvetli analjezik etki gösterdiği klinik denemelerle de ispatlanmış olan epiboksidin bileşiğine ait gruplar bulundurmaları sebebiyle farmakolojik etkilerinin artırılabilceği öngörülmüştür. Tüm sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanlarının bulunabileceği düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

EPIBATİDİN ve ÖNEMİ

Ekvator yağmur ormanlarında küçük, renkli ve zararsız görünen *Epipedobates Tricolor* isimli bir amphibian kurbağası yaşamaktadır. Bu kurbağaların derisinden elde edilen maddenin toksiditesi yüzyıllardır bilinmektedir. Batı Kolombiya'nın Pasifik kıyılarındaki iki Hint kabilesi bu toksini, hazırladıkları okları kurbağaların sırtına sürterek kullanmışlar ve daha fazla zehir üretebilmeleri için tekrar doğaya salıvermişlerdir. Bu zehir bilinen en öldürücü doğal toksinlerden olan lipofilik alkaloidleri içermektedir. Kurbağa ilk olarak 1974 yılında bilim dünyasında kendisinden söz ettirmeye başlamıştır. Daha sonraları Dr. John Daly, bu kurbağadan izole edilen alkaloidi, MS spektrumundan esinlenerek 'alkaloid 208/210' olarak adlandırmış ve bu yeni molekülün güçlü bir analjezik olduğunu göstermiştir [1]. Güney Afrika'ya yapılan sık gezilerin ardından, yapısal analizi yapabilmek için çok az miktarda bileşik elde edilebilmiştir. Bazı politik ve bilimsel sebeplerden dolayı, yaklaşık 750 µg bileşik yıllarca saklanmış ancak 1990'lı yılların başlarında NMR spektroskopisindeki gelişmelerle beraber alkaloid 208/210'un yapısı aydınlatılmış ve epibatidin olarak yeniden adlandırılmıştır; {1*R*,2*R*,4*S*-ekzo-2-(6-kloro-3-piridil)-7-azabisiklo[2.2.1]heptan} [1],[13].



Epibatidin



Epipedobates Tricolor

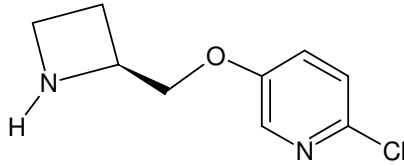
Epibatidin, etkin ama seçici olmayan nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) agonistidir. Yani reseptörlerle bağlanarak aktifliği arttıran bir ilaç olup ağrı kesici özelliği vardır.

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

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

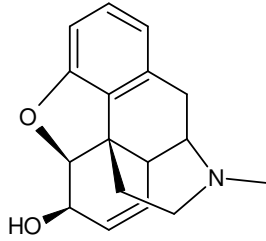
Epibatidin bileşiğinin morfinden ikiyüz kez daha kuvvetli bir analjezik olduğu kanıtlanmıştır [12]. Bu keşifle birlikte epibatidinin etki mekanizmasında uyuşturucu etkili olmadığı anlaşılmıştır. Çoğu kuvvetli ağrı kesicilerin sersemletici, uyku getirici, uyuşturucu etkisi vardır. Büyük ilaç firmaları daha iyi ağrı kesiciler yapmak üzere çalışmalar yapmaktadırlar. Daly, epibatidinin etkisinin naloksan tarafından bloke edilmediğini gösterdiğinde bu keşif daha iyi bir ağrı kesici ilaç için büyük heyecan uyandırmıştır [13].

Illionis Abbott laboratuvarlarındaki kimyagerler epibatidinin alzheimer hastalığında kullanılan ilaçlara yapısal benzerliğini fark ettiklerinde bu konuda araştırmalar yapmaya başlamışlardır. Onlarca epibatidin benzeri molekül sentezlenmiş ve içlerinden ABT-594'ün istenilen özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. ABT-594'ün ağrıyı kestiği ve bunu sinir sistemine zarar vermeden yaptığı anlaşılmıştır. Uyuşturucu, bağımlılık yapıcı etkisi yoktur. Bir diğer avantajı, uyanıklılığı arttırması ve solunum ve sinir sistemi üzerinde bilinen bir yan etkisinin olmamasıdır [28].

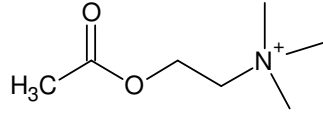


ABT-594

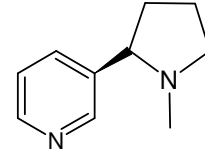
Epibatidinin yapısının aydınlatılmasından kısa bir süre sonra çeşitli çalışma grupları ve Daly'nin grubu nikotinik asetilkolin reseptörleri ile (nAChRs) etkileşimini incelemişlerdir [15],[17],[29]. *S*-(-)-Nikotin bu tür reseptörleri aktive eder. Epibatidin ise bu tür reseptörlere bağlanıp aktive ederken bunu çok düşük konsantrasyonlarda yapabilir (Ki: 0.043-0.055 Nm, yaklaşık 55 Pm). Daha sonraları epibatidinin etki mekanizmasının mesamil amin tarafından bloke edildiğinin bulunması nikotin ve analoglarının tekrar önem kazanmasına sebep olmuştur [30],[31].



Morfin



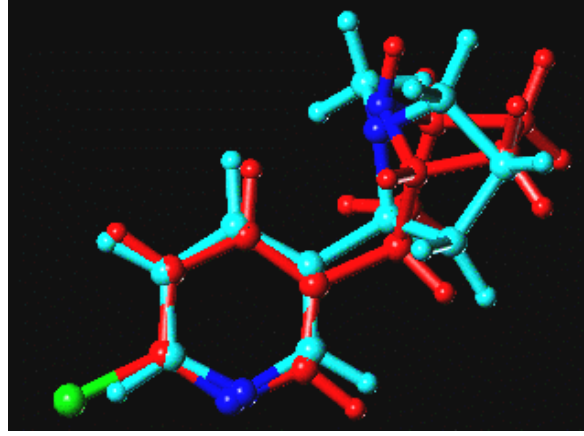
Asetilkolin



Nikotin

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

Epibatidinin bağlanma etkileşmesini açıklamak üzere nikotin ve epibatidin moleküllerinin yapılarının karşılaştırılmasına gidilmiştir. Her iki bileşikte de altı üyeli piridin halkası ve bu halkaya bir ya da iki karbonla bağlı bir azot atomu vardır. Dukat ve çalışma arkadaşları moleküllerin minimize enerjili moleküler modellerini göstererek epibatidin ve nikotin uzaydaki ortak yapısal özelliklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.1), [15].



Şekil 2.1 **Nikotin** ve **epibatidin** bileşiklerinin süperpozisyonu, N: mavi, Cl: yeşil.

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

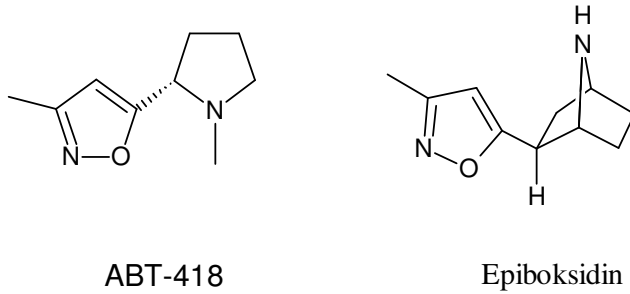
Geçmişte çeşitli çalışma grupları nikotinik reseptörler için çeşitli bazı farmakoforlar önermişlerdir. Beers ve Reich, Barlow, Johnson ve Sheridan farklı zamanlarda nikotin için farmakoforlar göstermiştir [32],[33],[34]. Bazı sadeleştirmelerle tüm modeller bir hidrojen bağı yapan atom (örneğin piridin azotu ya da karbonil oksijeni) ve bir pozitif yüklü merkez (örneğin protonlanmış azot) yaklaşık 4.8 Å'lık bir uzaklıkla ayrılmıştır. Bu uzaklık çoğunlukla 'azotlar arası uzaklık' olarak bilinir. Epibatidinin yüksek nikotinik agonist ilgisinin ortaya çıkmasıyla beraber Glennon ve grubu nikotinik farmakoforları tekrar değerlendirmiş ve en uygun 'azotlar arası uzaklık' olan 5.1-5.5 Å ile bir model yapmışlardır [35]. 1996'da Abbott Laboratuvarlarından bir çalışma grubu nikotinik agonist olan epibatidinle aynı güçte bir seri piridil eter bileşikleri sentezlemişlerdir. Nikotinik reseptörlerde en uygun etkileşim için azotlar arası uzaklığın 6.1 Å'dan daha yakın olabileceğini gösteren moleküler modelleme çalışmaları yapmışlardır [36].

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

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

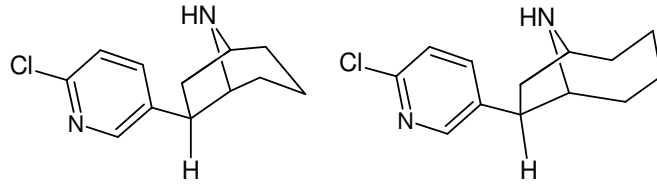
Çizelge 2.1 Epibatidin'in nöronal nAChR alt tiplerine ilgisi

Görüldüğü üzere β alt üniteleri değiştirildiği zaman ilgide önemli bir fark gözlenmektedir ($\alpha 3\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ ile değiştirildiğinde yaklaşık otuz kat bir fark oluşur) [37]. Epibatidin yüksek toksiditesi medikal bir ajan olarak kullanılmasını engellemiştir. Fakat, toksidite göstermeyebilecek yeni analogları sentezlenmektedir. Önemli bir epibatidin analogu epiboksidin [29]. Bu bileşik epibatidin ve ABT-418'in bir karışımıdır. ABT-418 bileşiği nikotin izosterik bir analogudur, analjezik ve çeşitli test sistemlerinde dikkate değer özelliklere sahiptir.



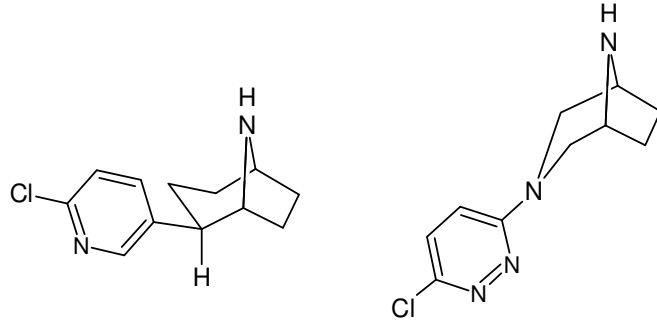
ABT-418 nikotindeki piridin halkasının metilizoksazol halkasıyla değiştirilmesiyle dizayn edilmiştir. Daly ve grubu izosterik değişimi epibatidine uygulamış, kloropiridin halkasını metilizoksazol halkasıyla değiştirerek epiboksidini sentezlemiştir. Epibatidin kadar güçlü olmasada epiboksidin (Ki: 0.6 nM) nAChR ilgisi nikotin (Ki: 1.01 nM) ve ABT-418'den (Ki: 10 nM) daha fazladır. Ayrıca epiboksidin, epibatidinden yirmi kez daha az toksiktir. Epibatidin çeşitli analogları, azabisikloheptan halkasının değiştirilmesiyle sentezlenmiş ve test edilmiştir. Örneğin homoepibatidin, bis-homoepibatidin ve azabisiklooktan analogları bunlara örnekler [38],[39],[40],[41]. İlginç bir şekilde homoepibatidin epibatidinle karşılaştırılacak derecede güçlü analjezik potansiyeledir.

Epibatine benzer yapısal özellikteki diazabisiklik pirazin ise yüksek Ki değerine sahiptir [13],[15].



Homoepibatidin

Bis-homoepibatidin

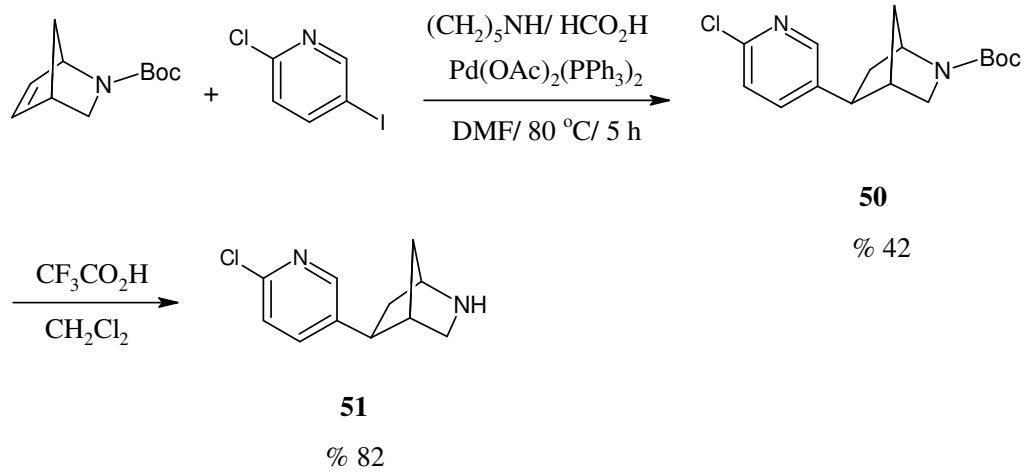


Azabisiklooktan analogu

Diazabisiklik pirazin

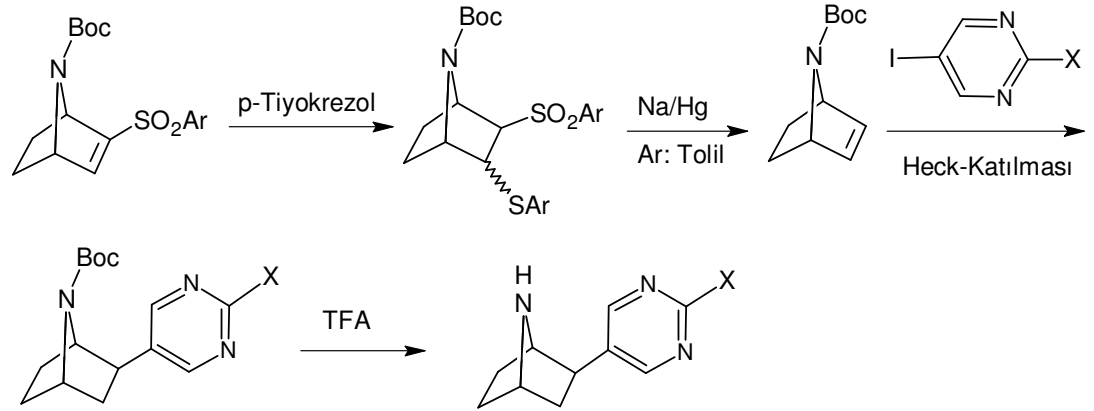
Çeşitli epibatidin analoglarının sentezinde hidroarilasyon metodolojisi önemlidir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimya gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır.

Hidroarilasyon koşullarında bileşik **50**'den **51** bileşiği tek bir stereospesifik izomer olarak elde edilir (Şekil 2.2). Bu yaklaşım kullanılarak halkada ve piridinde değişikliklere gidilmiş ve farmakolojik özelliklerini incelemek için pek çok bileşik sentezlenmiştir [20].



Şekil 2.2 Epibatidin analoglarının sentezi

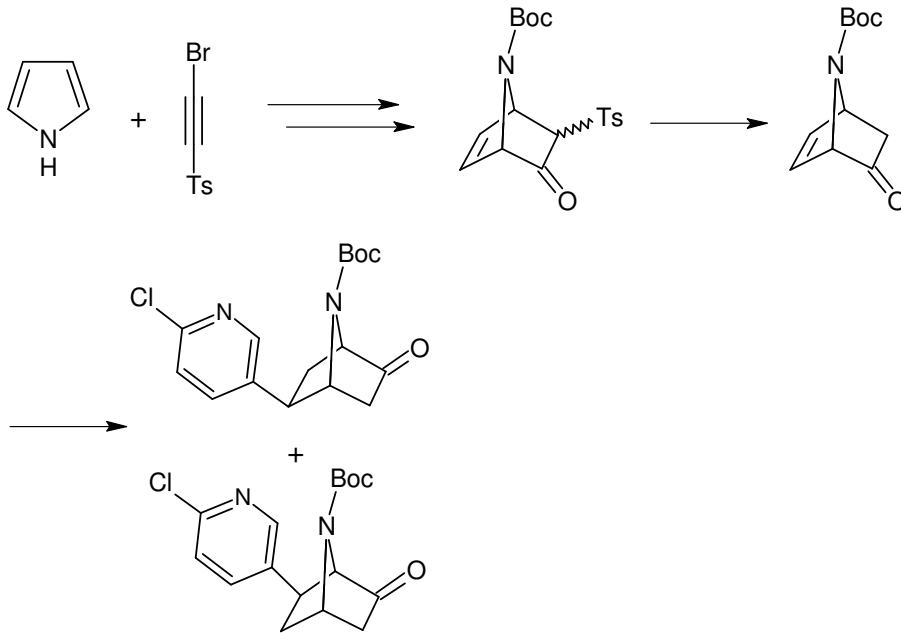
2003 Yılında yapılan bir çalışmada da epibatidin türevi moleküller sentezlenmiştir [42].



Boc: t-Bütükarbamat, TFA: Trifluorometansulfonik asid

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

Bir diğer epibatidin türevi sentezi ise aşağıda gösterildiği gibi gerçekleştirilmiştir:



Bu sentezde temel olarak indirgen Heck katılması kullanılmıştır. Şekildeki gibi, keton, pirol ve 2-bromoetininil p-tolil sülfon ile hazırlanmıştır. İndirgen Heck reaksiyonunda katalizör olarak, paladyum bileşikler kullanılmıştır [43].

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

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

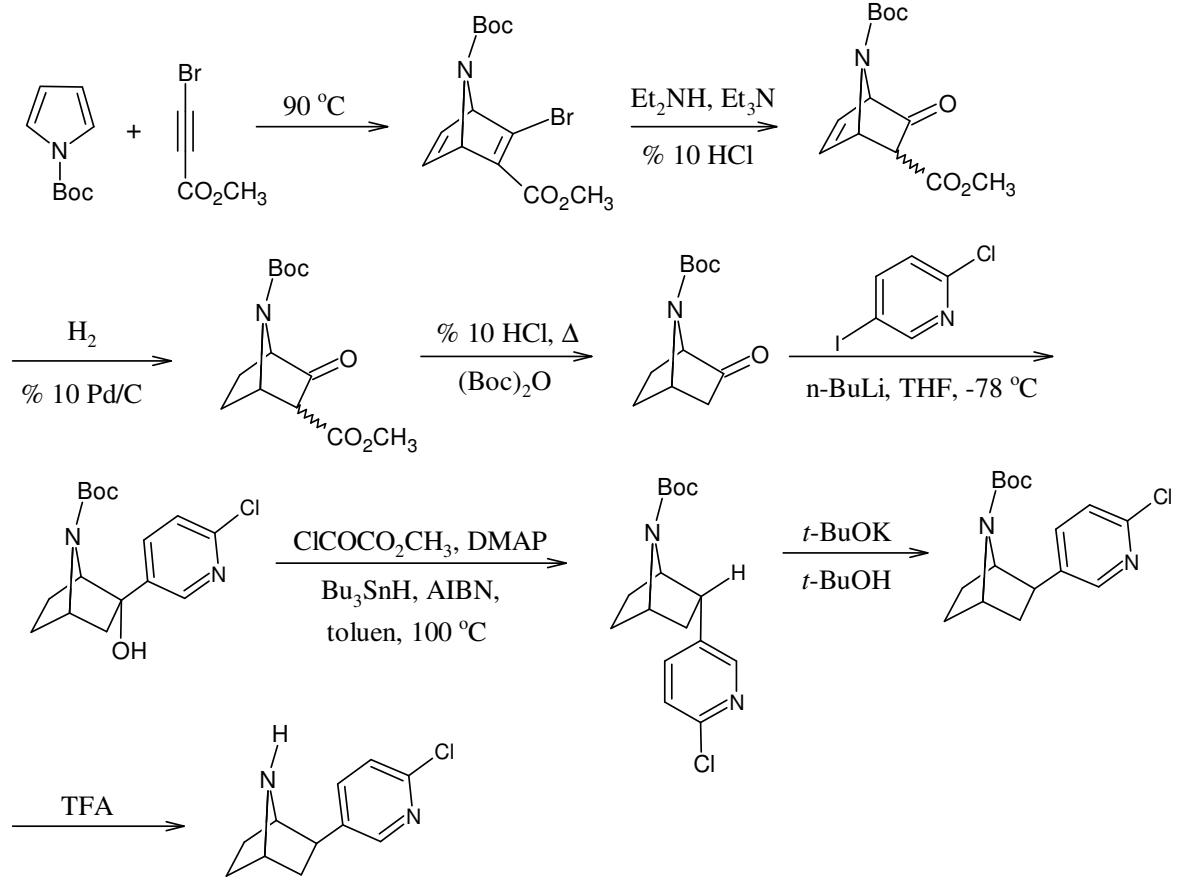
Sonuç olarak, (+)- ve (-)-epibatidin, benzer aktivite ve bağlanma ilgilerini göstermişlerdir. Epibatidinin *N*-metil türevine dönüşümü, biyolojik aktivite üzerinde sadece küçük etkilere sahiptir. Oysa, epibatidinin daha geniş gruplar ya da asetil içeren türevlere dönüşümü biyolojik aktivitede azalmaya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

Genellikle epibatidindeki 2'-kloropiridin halkasının farklı halkalarla yer değiştirmesinden veya 7-azabisiklo[2.2.1]heptan halkasındaki değişimlerden sonuçlanan türevler epibatidine oranla reseptörler için daha düşük bir ilgi gösterir [11]. Bu yeni alkaloidin total sentezinde azabisiklik sistemin oluşturulması için dört farklı metodolojiye dayanan çeşitli sentetik yaklaşımlar yayınlanmıştır:

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

(±)-Epibatidinin kısa ve etkili bir sentez yöntemini yayınlayan Zhang ve Trudell, metil 3-bromopropinoatın pirol türevleriyle [4+2] siklokatılma reaksiyonlarını iyi verimlerle

verdiğini bulmuştur ve 7-azabisiklo[2.2.1]heptan sistemini oluşturmak üzere bu yöntemi kullanmışlardır (Şekil 2.3), [44].



DMAP: 4-Dimetilaminopiridin, AIBN: Azobisisobütironitril

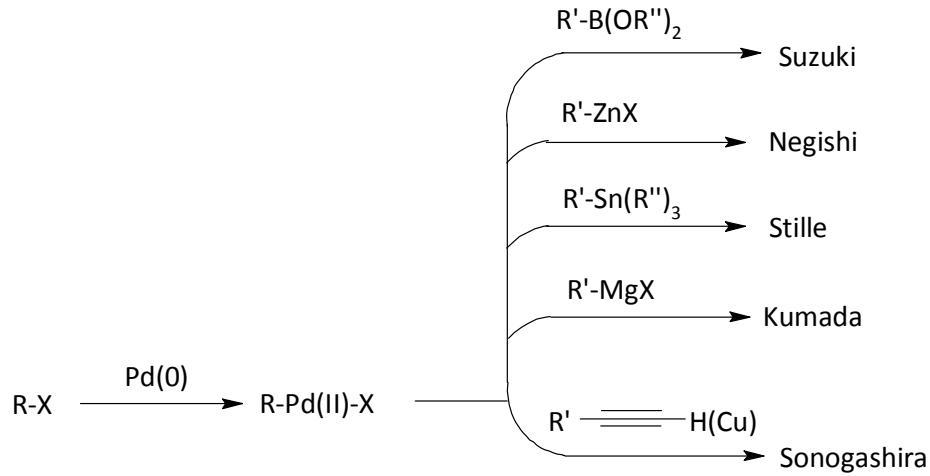
Şekil 2.3 Epibatidinin kısa ve etkili bir total sentezi

Araştırmacılar kurbağanın epibatidin bileşiğini biyokimyasal olarak ürettiğini düşünmüşlerdir. Fakat Daly *E. tricolor* kurbağalarının kafeste hiç epibatidin üretmediklerini bulmuştur [45]. Ortak bir tahmin kurbağanın epibatidini direkt aldığı ya da üretimine neden olabilecek bir maddeyi doğal beslenmesinde otlardan ya da böceklerden elde ettiğidir. Bununla beraber, epibatidin ve nikotin yapısal benzerliği sebebiyle, bitki kökenli bir alkaloid ya da bir çiçek kaynağı olasılıklar içinde olabilir [13]. Epibatidin molekülü ve tıpta kullanılabilirliği, yağmur ormanlarının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. *Epipedobates* kurbağaları ekvator bölgesine özgü bir türdür. Eğer çevreye zarar verilseydi epibatidin ve sentetik analogları hiçbir zaman

keşfedilemeyecekti. John Daly ve Charles Myers'ın ekvatora ilk gezisinin ardından bu kurbağaların yaşadığı iki ana bölgeden birisi muz yetiştiriciliği bahanesiyle yok edilmiştir. Fakat diğer bölgenin dokunulmadan kalması bilim adamlarının yaklaşık 1 mg'lık örneği toplamaları için yeterli olmuştur [28],[46].

PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

Geçmişten günümüze kadar, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Son yüzyılda, organopaladyum katalizli C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Periyodik tablodaki 85 metalin sadece bir kaçının organometalik bileşiği bu tür reaksiyonlar için kullanılır. Paladyum dışında sık kullanılan metaller, Suzuki reaksiyonlarındaki bor (B) ve Negishi reaksiyonlarındaki çinko (Zn) dur. Bazı reaksiyonlara ait organometalik bileşikler Şekil 3.1’de görülmektedir.



Şekil 3.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları

3.1 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu [47]. 1959 yılında endüstri alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin CuCl_2 yerine PdCl_2 ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmış oldu. Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (+2) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksik olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı çok da hassas değildirler [48].

Yükseltgenme Basamakları	Elektronik Dizilim	Geometri
0	d^{10}	tetrahedral
+2	d^8	kare düzlem
+4, nadiren	d^6	oktahedral

Organik kimyada karbon-karbon bağ oluşumunu gerektiren reaksiyonlar kuşkusuz oldukça önemlidir. Bu bağ oluşumu, basit yapılardan çok daha kompleks molekül yapılarına geçişte kilit rol oynamaktadır. Karbon-karbon bağ oluşumu yoluyla olan reaksiyonlarda kullanılan birkaç metalden biri de paladyumdur.

3.1.1 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

Paladyum içeren organik reaksiyonları, Pd(II) tuzları ile oksidatif reaksiyon ve Pd(0) kompleksleri ile katalitik reaksiyonlar olarak iki kısımda incelenir. Pd(II) bileşikleri genellikle yükseltgeyici olarak, bazı reaksiyonlarda ise katalizör olarak görev alır. Pd(0) kompleksleri ise her zaman katalizör olarak kullanılmaktadır.

3.1.1.1 Pd(0) Kompleksleri

Pd(0) ile etkileşebilen organik maddeler genellikle polar veya apolar olarak sınıflandırılırlar. Polar substratlar organik halojenürler olarak gösterilirler ve kolay

ayrılabilen gruplarından dolayı paladyumla nükleofilik atağa karşı duyarlıdırlar. Apolar substratlar ise, (örneğin arenler), C-H bağının koparılması yolu ile aktive alkenler ve terminal alkinlerle etkileşirler. Aril ve vinil halojenürler, oksidatif katılma yoluyla uygun σ -aril ve σ -vinil paladyum kompleksleri verirler, reaktivlik sırası $I > OTf > Br > Cl$ dir. Alkil halojenürler de benzer şekilde oksidatif katılmaya uğrayabilirler, bir syn- düzlemsel X-Pd-C-C-H düzenlenmesi elde edildiğinde, paladyum hidrür organik kısımdan ayrılmaktadır. Allilik halojenürler ve asetatlar veya bunların analogları gibi allilik sistemler koordinasyon gerçekleştikten sonra ayrılacak grubu bırakırlar ve uygun π -allil kompleksleri verirler. Karbon monoksit, alkoller, tersiyer aminler, alkenler veya fosfinlerin bulunduğu ortamda organik moleküller tarafından indirgenmiş Pd(II) kompleksleri için Pd(0)'ın gerekli olduğu birçok yer değiştirme reaksiyonları incelenmiştir.

3.1.1.2 Pd(II) Kompleksleri

Alkenler geri dönüşümlü π -koordinasyonu, çözünebilen Pd(II) kompleksleri yaparlar. Bu kompleksler genellikle bozunabilir olmasına rağmen, koordinasyon önemli bir aktivasyon adımıdır çünkü koordine ligand oluşumu için tetikleyicidir. Pd kaynağı tamamen anorganik olabilir (örn: PdCl₂) veya Pd(0)'ın oksidatif katılmasıyla oluşan türevi de olabilir (örn: Pd(0) + AcOH $\rightarrow$ H-Pd(II)-OAc).

3.1.1.3 Ligandlar

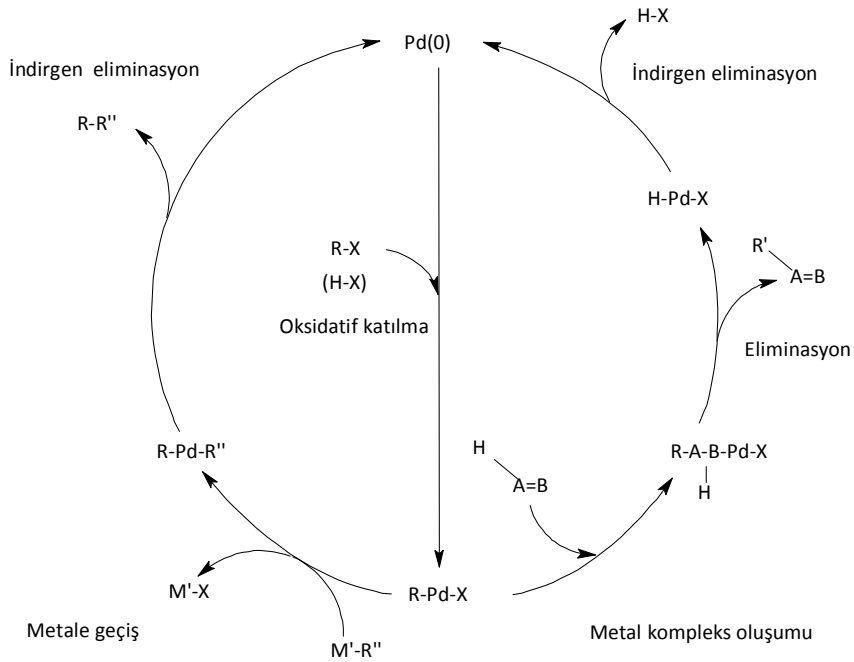
Organik moleküller genelde fosfinli Pd(0) kompleksleriyle katalizlenir. Pd(0) komplekslerinin fosfinli veya fosfinsiz Pd(PPh₃) ve Pd₂(dba)₃ gibi bileşikleri bulunmaktadır. Elektronca zengin ve hacimli olan ligandların tercihi önemli olduğundan bu amaçla P(o-tolil)₃, P(t-butil)₃, P[(t-butil)₂]Ph₂ ve oldukça etkili olan heterosiklik karbenlerden hazırlanan fosfin türü ligandlar kullanılmaktadır [49]. Hacimli grupların oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarında hızlandırıcı etkisi bilinmektedir. Epibatidin sentezlerinde, PPh₃ yerine AsPh₃ ligandı kullanılarak yapılan azabisiklik alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır [3].

3.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

Bir geçiş metali içeren her reaksiyon birkaç temel yöntemle sistematize edilebilir. Bunlar ideal olarak üç ana bölümde incelenirler: (i) organik molekülün paladyum tarafından ilk aktivasyonu (ii) yeni organometalik bağın oluşması (iii) metalin uygun dönüşümle maddeden tekrar kullanılmak üzere uzaklaştırılması [50].

1. BASAMAK	2. BASAMAK	3. BASAMAK
C---Pd aktivasyonu	Pd kompleksli organik fregmantin değişimleri	C---Pd yarılması

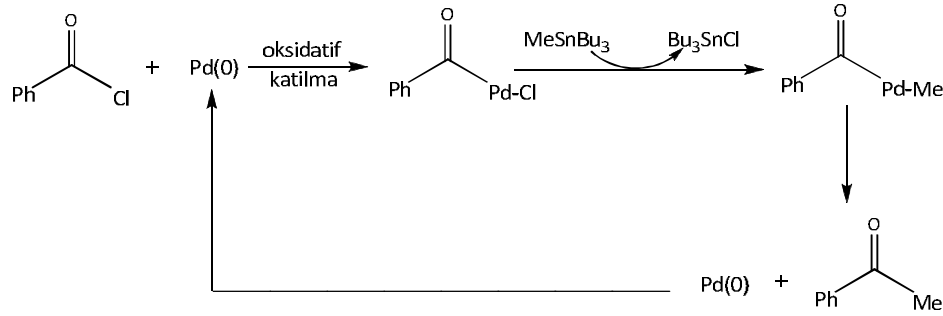
İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma (ligand değişimi) ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir, bu organik molekülün karbopaladasyonu olarak açıklanır. Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlandırılır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması yoluyla, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif yarıma meydana gelir. Aşağıda tüm basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Paladyum katalizli genel çevrim

Alkil halojenürün Pd(0)'a oksidatif katılımıyla oluşturulan R-Pd-X başka bir organik molekülün içine yerleşebileceği gibi, başka bir organometalik bileşikle paladyum üzerine alkil transferi ile dialkil paladyum (R-Pd-R'') yani alkilasyon yapılabilir.

Tipik bir örnek olarak, benzoil klorüre Pd(0) katılmasını takiben oluşan benzoilpaladyum klorür kompleksine metiltributilin kolayca katılımı sağlanıp, benzoilmetil paladyum kompleks yapısı elde edilmiştir (Şekil 3.3).



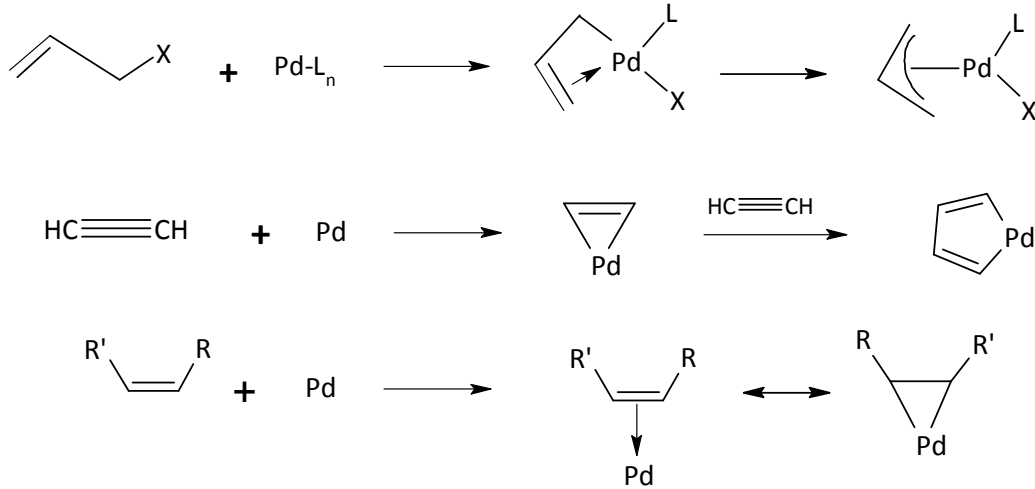
Şekil 3.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi

3.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımıdır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri (Şekil 3.4) oluşur ve dönüşümler kompleksin özgün oksidasyon basamağından bağımsız olarak bundan sonra gerçekleşir. Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin her ikisi de alkenler, alkinler gibi doymamış sistemlerle π -koordinasyonu yolu ile etkileşebilirler. Alkinler, oksidatif birleşme yoluyla, geçici paladasiklopropenler verirler, bunlar daha sonra uygun σ -alkinil komplekslerine bozunabilirler.

Bununla birlikte Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir (Pd $\rightarrow$ L), halbuki Pd(II) elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmaktır. Alkenin $\pi\rightarrow\pi^*$ seviyeleri ile L₂Pd(0) ve L₃Pd(II) komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d _{π} orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. L₂Pd(0) kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy}

ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $L_3Pd(II)$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların relativ enerjileri ve overlap tarafından belirlenir ve daha zayıf C=C bağı için Pd(0), Pd(II)'den çok daha iyi elektron vericidir.

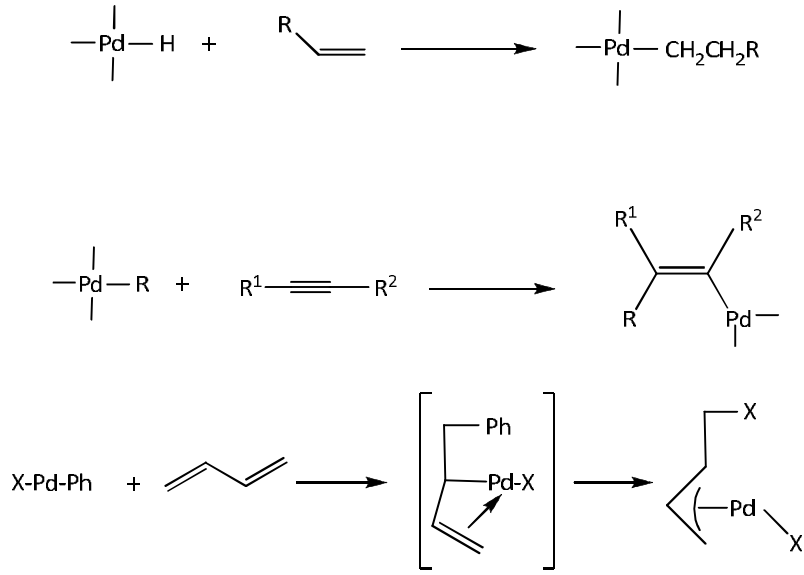


Şekil 3.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları

3.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

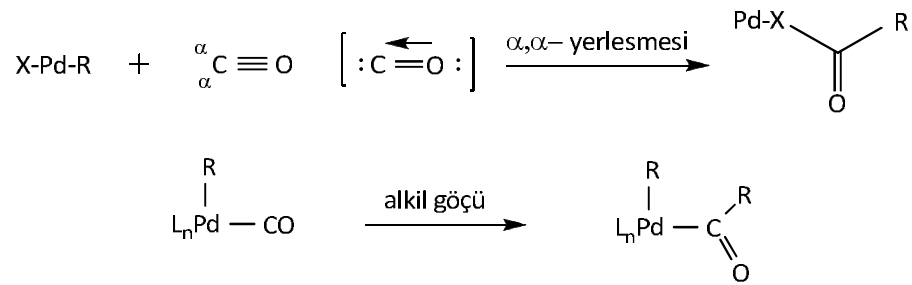
Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına bitişik ve çok yakın bir yerinden özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α,β -(1,2-) yerleşmesi ve α,α -(1,1-) yerleşmesidir. α,β -(1,2-) yerleşmesi, alken ve alkinlerin bu yolla bağlanmasında çok sık görülür. Organik molekülün karbopaladasyonunun stereokimyası syn-katılmadır. Alkenlerin paladyum-ligand kompleksleri içine yerleşmesi ile alkilpaladyum kompleksleri, konjuge dienlerde ise π -allil kompleksleri oluşur. Alkinlerde cis-karbopaladasyon olarak tanımlanan bir bağlanma söz konusudur (Şekil 3.5).

Gerçekte alkinler alkenlere göre Pd(II) türlerine karşı daha reaktiftirler. Allil grupları göçen grup olarak katılabilirler, allenler ve asetilenler kolaylıkla katılmaya uğrayarak π -allil- ve σ -vinil-Pd(II) kompleksleri verirler.



Şekil 3.5 Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi

Yeni paladyum-ligand bağının pozisyonuna dayanarak karbonilin bağlanması α,α -(1,1-) yerleşmesi yoluyla gerçekleşir. CO katılması bir açıl-Pd(II) kompleksi verir. Daha sonra dört-merkezli geçiş basamağına göre, paladyuma bağlı atom ve paladyumun doymamış kısmına syn-katılması gözlemlenir. 1,2-Alkil göçü ile sonuçlanır (Şekil 3.6).

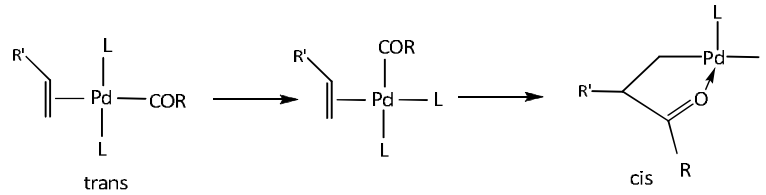


Şekil 3.6 Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü

Paladyum kolaylıkla koordine alken üzerine göçebilir. Açıl-Pd bağına alken katılması alkil göçünden daha kolaydır, CO ve alkenlerin katılması mümkündür ve domino reaksiyonlarında kullanılırlar.

Organik bir molekülün Pd-ligand içerisine yerleşmesi birkaç faktörle kontrol edilebilir. Pd komplekslerine alkenlerin yerleşmesi katyonik bir kompleks kullanıldığında hızlıdır. Bu amaçla Ag tuzları kullanılarak bir klorlu katyonik kompleks oluşturulabilir. Böylece

alkenin koordinasyonu daha da hızlandırılmış olur. Ayrıca, molekül içine yerleşme olayı cis-koordinasyonu gerektirir. Daha fazla cis izomerinin bulunması gereklidir. Bu yüzden trans-açıl-alken kompleksi yerine cis-kompleks yapısına daha fazla bulunması ve ürün oluşumunun bu izomer üzerinden gerçekleştirilmesi gerekir. Bu da iki dişli bir ligandın koordinasyonu ile oluşan şelat cis-kompleks yapısıyla mümkündür. Trans yapı tercih edilmez ve trans yapı cis yapıya dönüşür (Şekil 3.7). İki dişli ligand cis koordinasyon oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar.

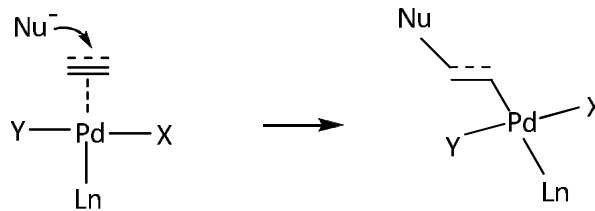


Şekil 3.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü

Göç yoluyla oluşan bu yöntemle örnek olarak, Pd(II)-koordine alkenin α -vinil-paladyum kompleksine dönüşmesi, Pd(II) koordine alkenin σ -alkil paladyum kompleksine dönüşmesi ve Pd(II) koordine karbonilin açıl-Pd(II) kompleksine dönüşmesi verilebilir. Göçen grup genellikle bir karbon atomu (karbopaladasyon) veya bazen bir hidrojen atomudur (hidropaladasyon). KARBOPALADYUMLAR genellikle geri dönüşümsüzdür, buna karşılık hidropaladyumlar ve karbonilasyonlar geri dönüşebilen yöntemlerdir.

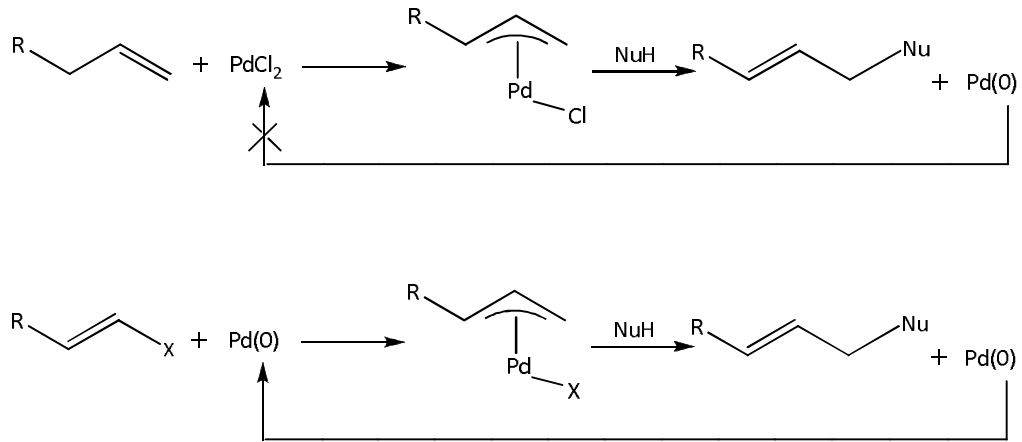
3.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

Pd(II)-Kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π -kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya (Şekil 3.8) uğrar.



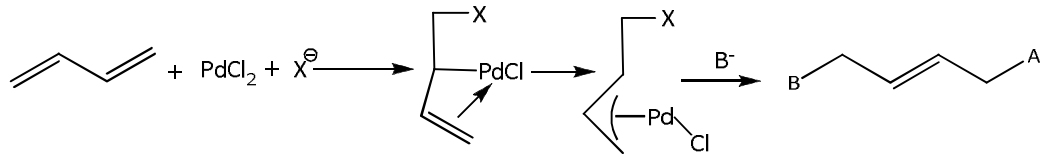
Şekil 3.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma

Uygun koşullar altında, çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde, katılma genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyondan bağlanır. Oluşan π -allil-Pd(II) kompleksleri de nükleofilik katılmaya karşı, özellikle fosfinler gibi uygun yardımcı ligandlar varlığında, oldukça aktiftirler. Kararlı karbanyonlar, aminler ve fenoksitler paladyuma anti olarak katılırlar. π -Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik atak dekoordine Pd(0) verir. Pd(II) tuzuyla yapılan kompleksin nükleofilik reaksiyonundan ise Pd(II) tuzunun tekrar oluşumu oldukça zordur (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 π -Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu

Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu, PdCl₂ tuzunun halopaladasyon yoluyla çifte bağlardan birine bağlanması ile gerçekleşir. Bu aynı zamanda nükleofilik atakla bir π -allil kompleks oluşumudur (Şekil 3.10).

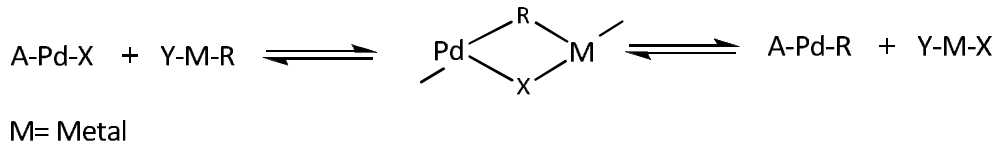


Şekil 3.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu

Paladyum (II)- π -koordine liganda nükleofilik katılma; karbanyonla (dış) karbopaladasyon, aminlerle aminopaladasyon, asit ve alkollerle oksipaladasyon, halojenlerle halopaladasyon reaksiyonları olarak bilinir.

3.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

Pd(II) σ -kompleksleri daha önce anlatıldığı şekilde elde edilebildiği gibi metale nükleofilik katılmayla da oluşabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir (Şekil 3.11). Oksidatif katılma basamağında geniş kullanım alanına sahiptir. Kullanılan metalin paladyuma göre daha elektropozitif olması gerekir. Metal değişimi iki metal arasındaki elektronegatiflik farkına dayanır. Ana grup organometalik reaktifler R'M (M=Li, Mg, Zn, Zr, Sn, B, Al, Cu, Si, Ge, Hg, Tl, Ni) Pd(II)'ye katılarak yeni bir dialkil-Pd(II) σ -kompleksi oluşturur. Bunların arasında, B(III) (Suzuki-Miyaura), Zn(II) (Negishi) ve Sn(IV) (Migita-Kosugi-Stille) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksidler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandla değişim yapabilirler.



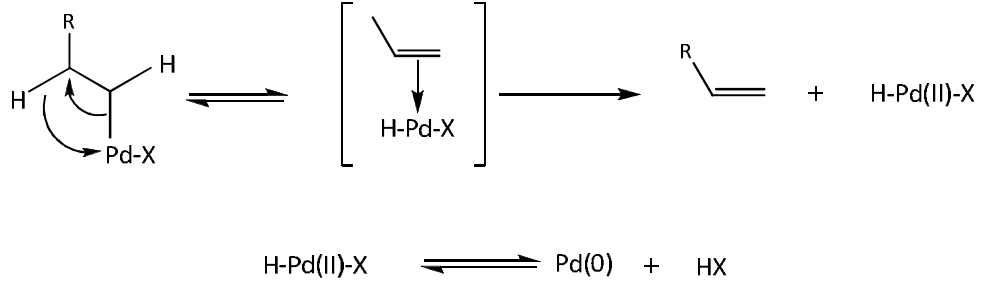
Şekil 3.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı

3.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

3.2.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)

β -cis-Pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II)- π -alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene gerek duyulur, eğer paladyum kompleksi doymamışsa eliminasyona uğraması olasıdır. Başka bir deyişle, β -cis hidrojeni eksik π -alkil ve π -alkenil kompleksleri dehidropaladasyona uğrayamazlar. Bunlar genellikle termal olarak kararlıdır ve domino yöntemine başlayabilmek için karbopaladasyon verirler. Dehidropaladasyonla oluşan XPdH, HX ve Pd(0)'a dönüşür. Bu da katalizörün tekrar kullanılmasını sağlar (Şekil 3.12).

Alkil paladyum özellikli yapıdan serbest alken elde etmek stereoselektif bir eliminasyonla gerçekleşir. Alkil paladyum yapısındaki β -hidrürün paladyum merkezine göre düzene sokulması gereklidir. Bu da molekül içi dönmeyi zorunlu kılar ve yapı rotasyon geçirir. β -hidrürün eliminasyon basamağı, termodinamik açıdan oldukça kararlı trans izomeri nedeniyle geri dönüşümlüdür.

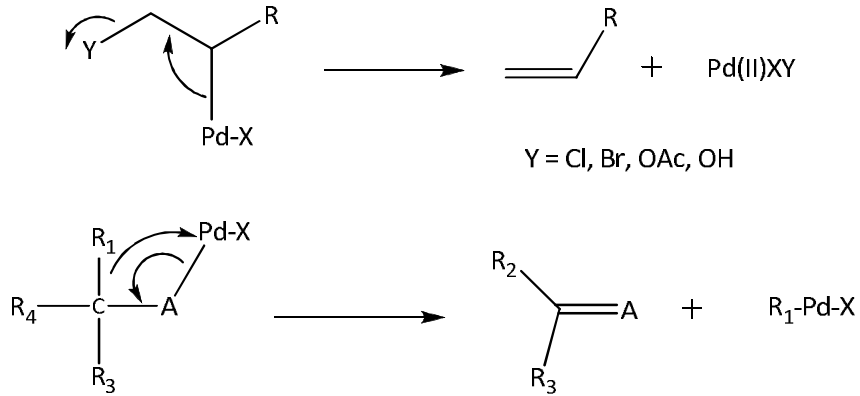


Şekil 3.12 Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi

Bunun yanı sıra, alkenik yapının paladyum hidrür kompleksinden ayrılması yavaşlarsa yeniden çifte bağa katılmanın gözleneceği beklenmelidir. Sonuçta yeni bir çifte bağ izomerinin oluşumu gerçekleşir [51].

3.2.5.2 β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu

Paladyum katalizli yöntemlerde β -eliminasyonuna ek olarak azda olsa β -heteroatom ve β -karbon eliminasyonu görülebilir. β -Heteroatom eliminasyonları spesifik olarak Pd(II) komplekslerinde β -heteroatomu veya karbonunun paladyum metali üzerine geçişi ile gerçekleşir (Şekil 3.13).

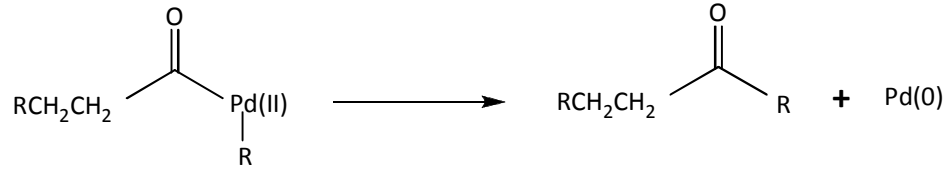


Şekil 3.13 β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi

β -Karbon eliminasyonları nadir rastlanan reaksiyonlardır. β -heteroatomlu eliminasyonlar daha hızlı olup, vinil asetatın iyodobenzenle Pd(0) katalizli Heck reaksiyonunun son basamağının β -OAc eliminasyonu ile tamamlandığı görülmüştür [52].

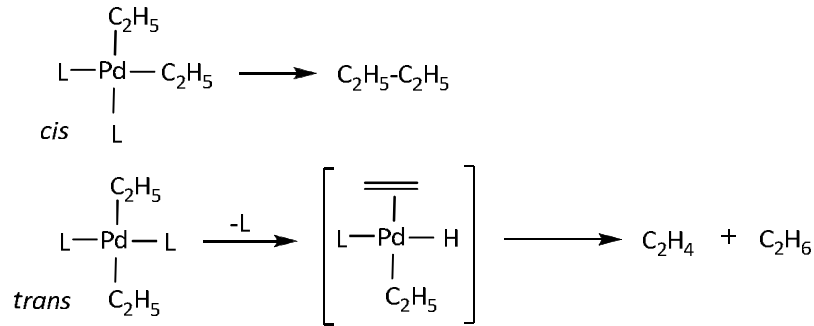
3.2.5.3 İndirgen Eliminasyon

İndirgen eliminasyon, paladyum merkezli cis yapısındaki kompleksin iki ligandını kaybetmesi ve onların tekrar kendi aralarında birleşerek tek bir eliminasyon ürünü olarak bulunması halidir (Şekil 3.14). Yani oksidatif katılmanın tersi gibidir.



Şekil 3.14 Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu

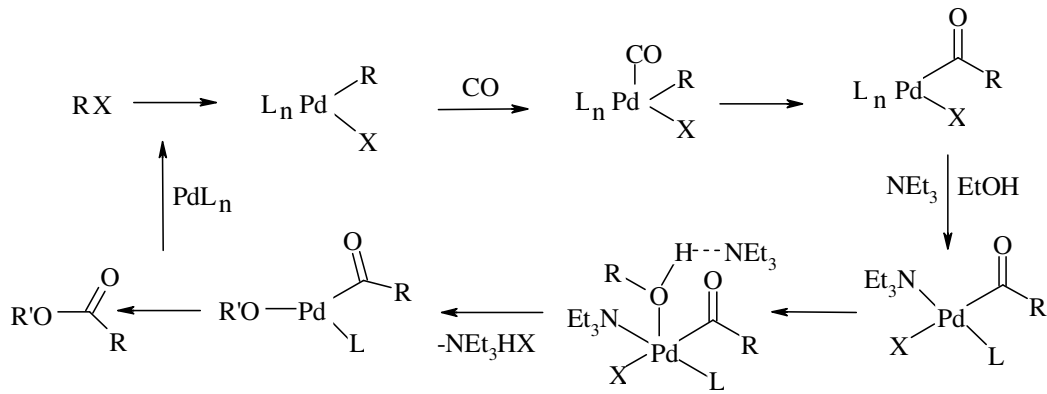
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligandın cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans→cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans→cis izomerizasyonu ve C-C bağlanması dehidropaladasyonla karşılaştırıldığında daha hızlı yöntemler olduğu için, organometalik reaktiften bir β-hidrojeni R grubuna transfer edilebilir. İndirgen eliminasyon paladyumun pozitif yükünün azalmasına neden olur ve açığa çıkan Pd(0) katalitik döngüye tekrar girmeye hazırdır. cis-Dietil kompleksi indirgen eliminasyonla n-bütan verirken, trans-dietilkompleksi önce β-eliminasyonuyla paladyumhidrür kompleksi oluşturur. Daha sonra indirgen eliminasyonla birleşemeyen iki eliminasyon ürünü (Şekil 3.15) verir [53].



Şekil 3.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu

3.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

Paladyuma nükleofilik katılmayı her zaman indirgen eliminasyon takip eder ve bu iki temel basamağın kombinasyonu “anyon yakalama” olarak bilinir. Geçici olarak oluşan σ -alkilpaladyum kompleksleri beraberinde Pd(0) meydana getirerek alkoksikarbonile dönüşebilirler. Bu dönüşüm, alkol (genellikle metanol) veya aminli ortamda karbon monoksitle muamele edilerek sağlanır. Karbonilasyon reaksiyonu geri dönüşümlü bir yöntem olduğu için birbiri ile yarışan reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlarda CO' in baskısı ve alkolün tuzak etkisi (molekül içi veya molekül dışı) farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir (Şekil 3.16).



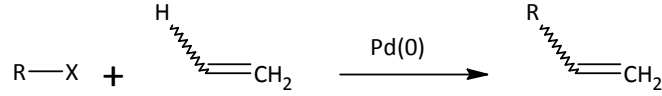
Şekil 3.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi

Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO'in baskısı gibi birçok faktöre bağlı olarak birkaç mekanistik yol izlenebilir. Örnek olarak, alkol ve tersiyer aminlerin varlığında ester oluşumu, başlangıçta göç ile karbon monoksitle koordine olmuş ligandın σ -paladyum kompleksinin bir açıl-paladyum kompleksi vermesi beklenir. Aminin koordinasyonu, alkol koordinasyonu / deprotonlanma sonucu bir açıl-paladyum alkoksit kompleksi meydana gelir ve ardından indirgen eliminasyonla ester elde edilir.

3.3 Heck Reaksiyonları

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-

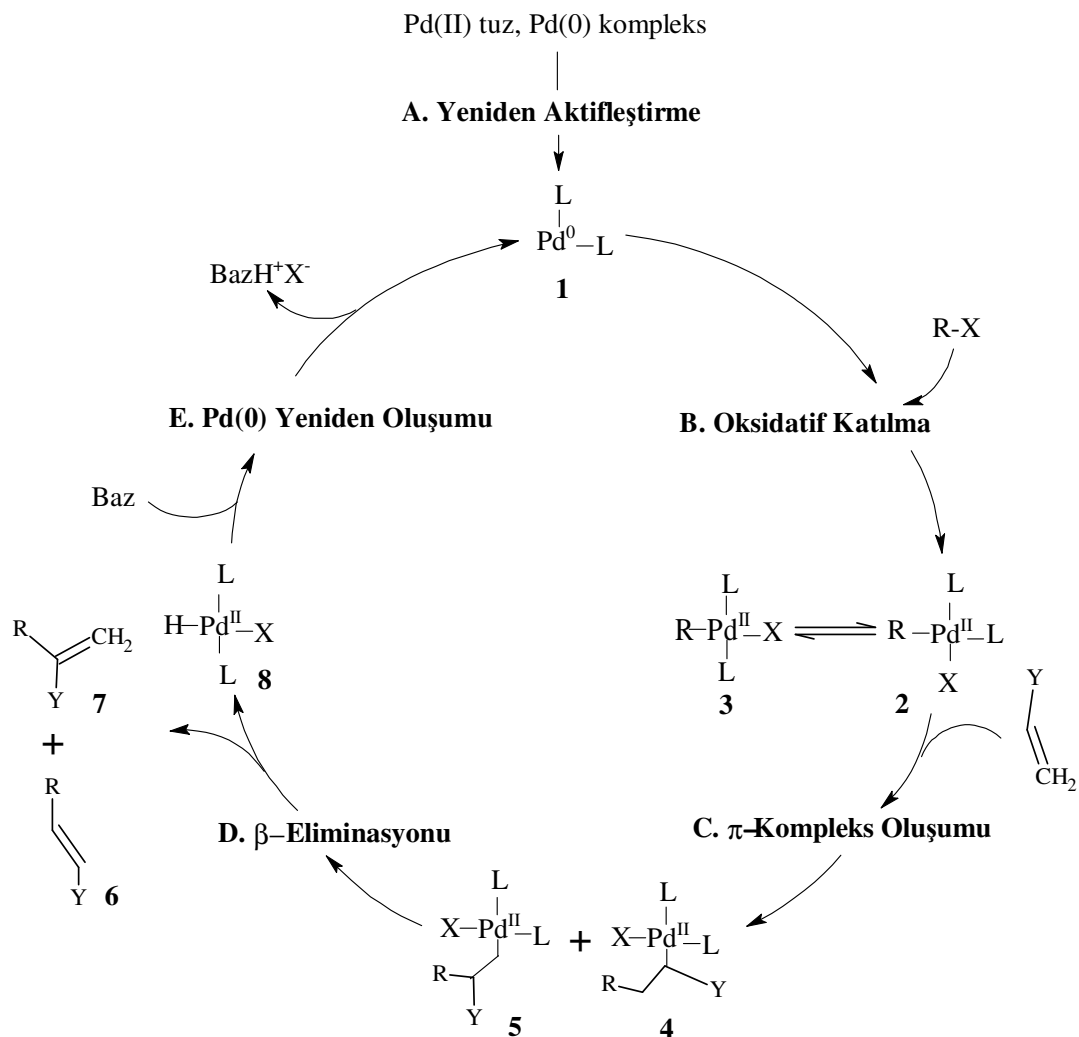
karbon bağ oluşumu alanındaki bu tür yeni imkanların da olabileceği görülmüştür. Daha sonraları ise hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir [54].



Şekil 3.17 Heck reaksiyonunun genel gösterimi

Ayrıca; Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur [55], [56], [57].

Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.18) 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 dönüştürülür. 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.

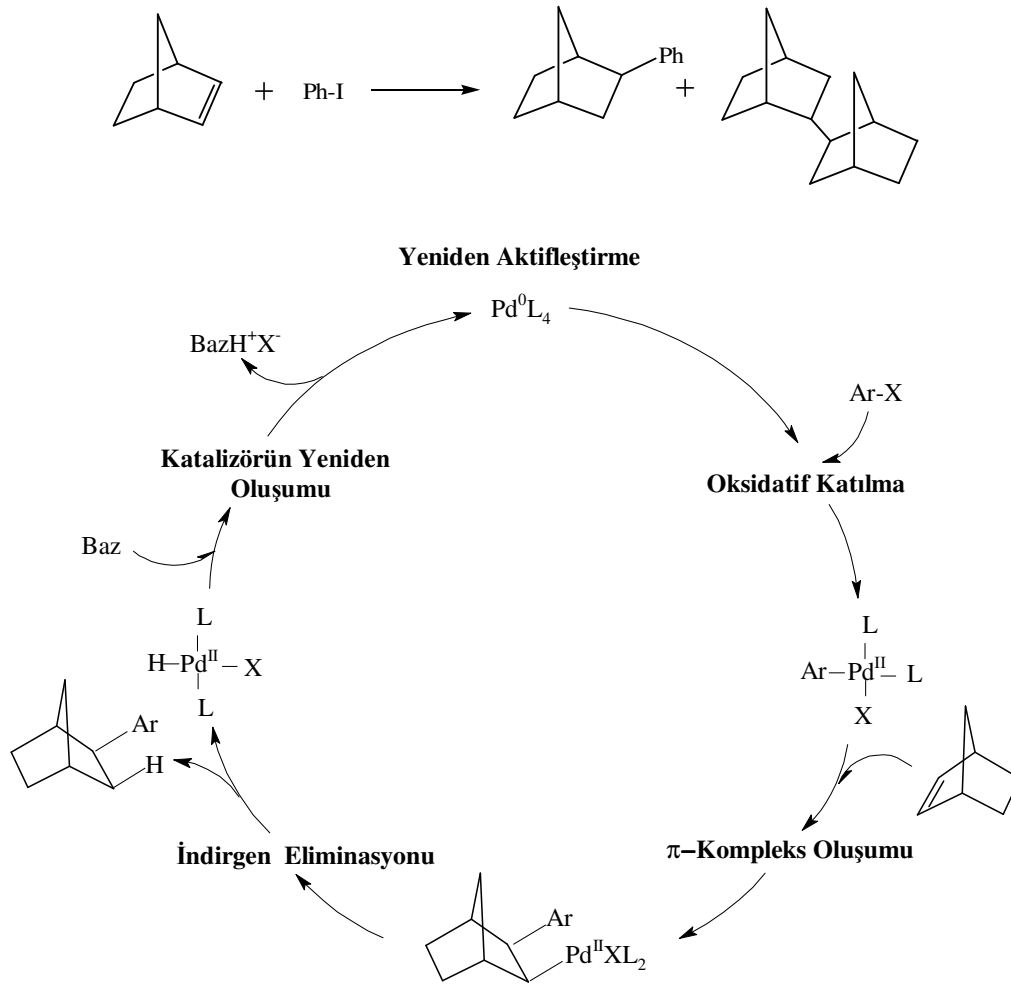


Şekil 3.18 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim

3.4 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson [58] bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemiştir. İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir. Norbornen örneği üzerinden indirgen Heck reaksiyonları için katalitik çevrim Şekil 3.19' de görülmektedir.

Beklenen ürün *ekzo*-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün elde etmişlerdir (17:1; %30). Cacchi'de aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir [59].

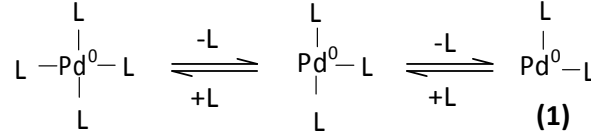


Şekil 3.19 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi

3.4.1 Yeniden Aktifleştirme

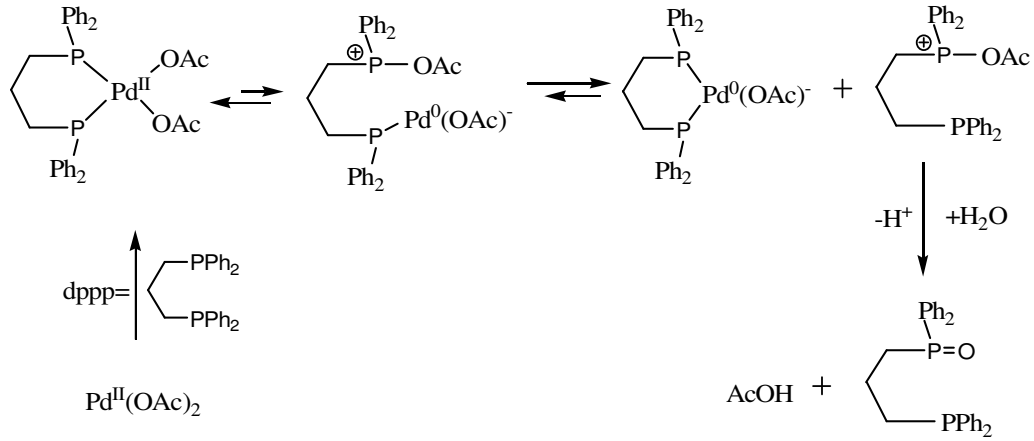
Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (**1**) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir [55]. Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen fosfin ligandlı $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan $\text{Pd}(0)$ 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 3.20) olduğu kabul edilir [60].



Şekil 3.20 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 3.21) önerilmiştir [61].

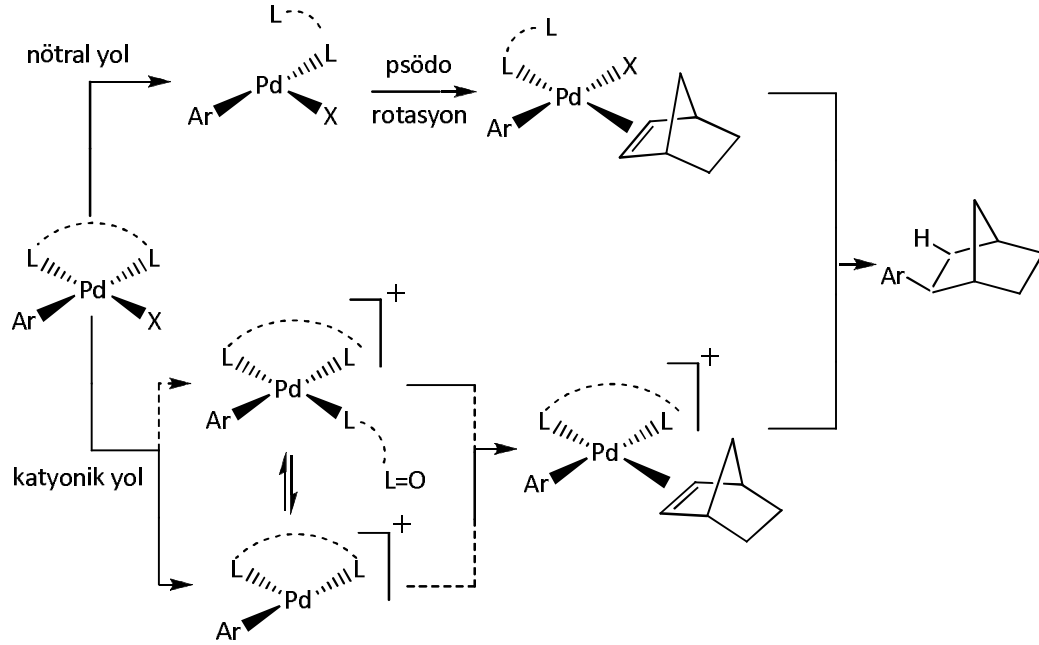


3.4.2 Oksidatif Katılma

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 dsp² hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili Pd(0) komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili cis-RPd(II)XL₂ yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir [62]. 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 [63].

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 3.22).



Şekil 3.22 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir [64], [65], [66].

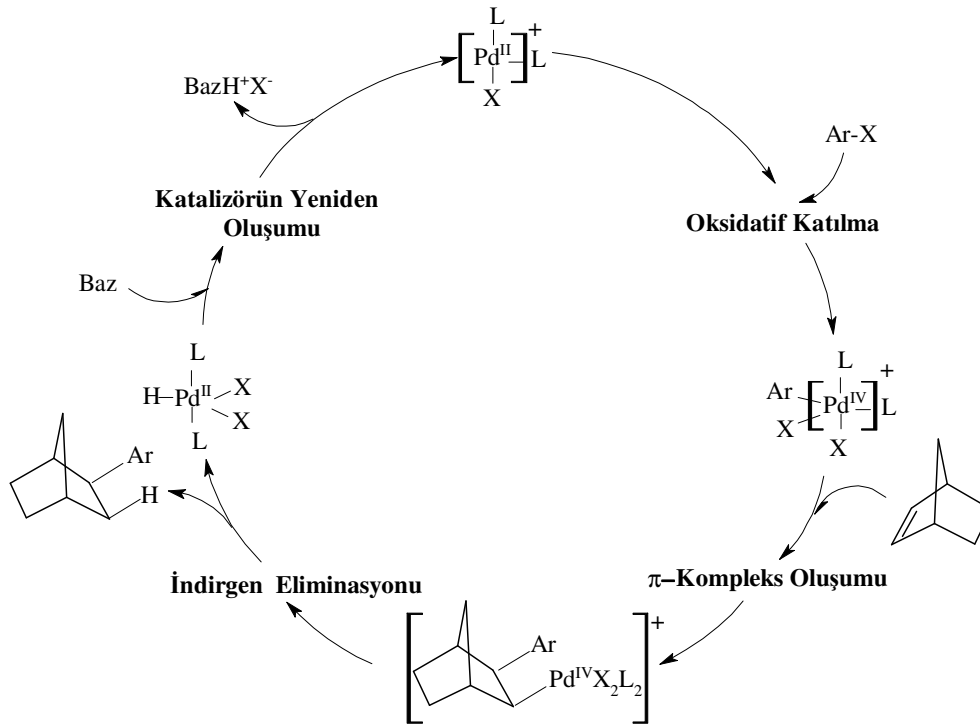
Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3 , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğer taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar [54]. 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 [67].

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 [68]. Catellani, norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır [69]. İndirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.23) 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 3.23 Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi

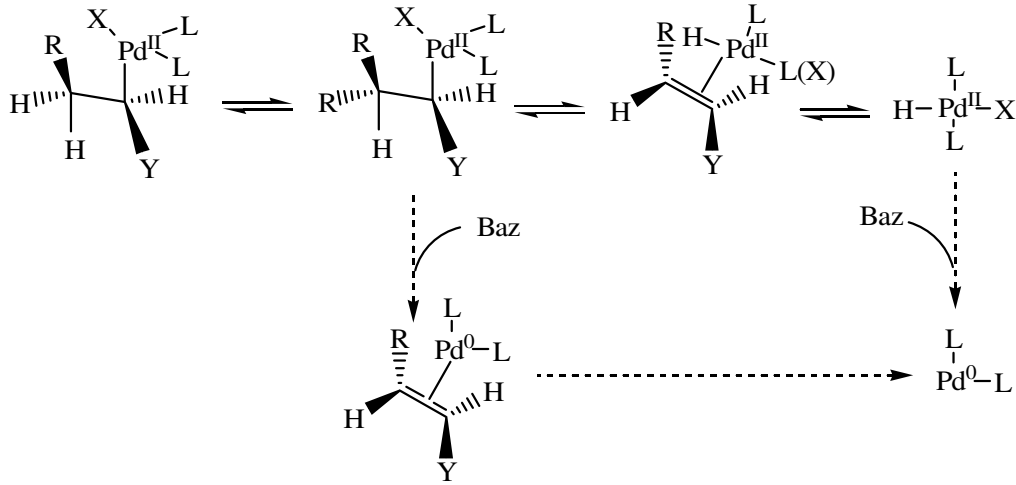
Martin ve arkadaşları, ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantiyoselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd⁰/Pd^{II} çevriminde 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 enantiyoselektivite ile sonuçlanmaktadır [68].

3.4.3 Katalizörün Yeniden Oluşumu

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

Brown (1998) tarafından yoğun hesaplamalar sonucu önerilen alternatif mekanizma; Pd(II) kompleksinin Pd(0) yapısına baz destekli indirgenmesini desteklemiştir. Daha

önceden anlatılan β -eliminasyonunu (Bölüm 3.2.5.1)'de içeren klasik mekanizma (Şekil 3.24) görülmektedir [70].



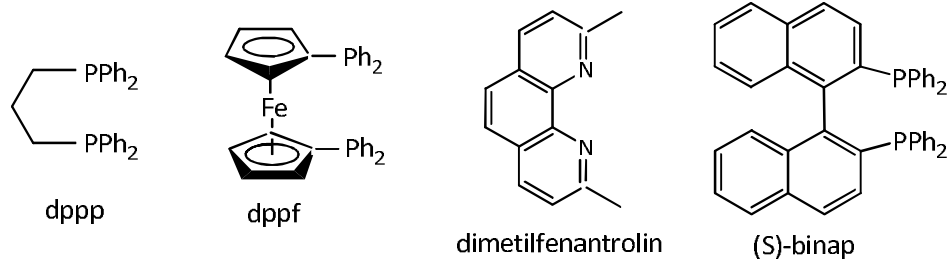
Şekil 3.24 Katalizörün yeniden kazanılması

3.5 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.

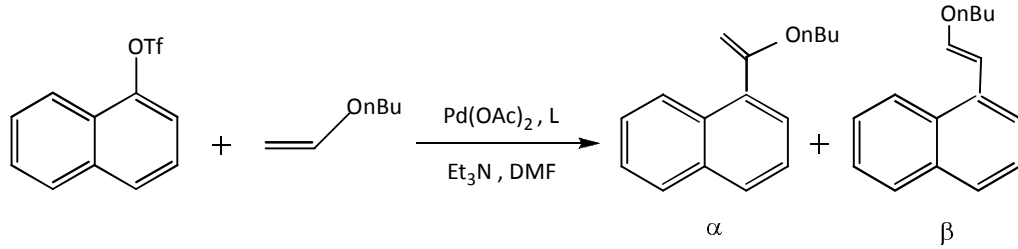
3.5.1 Ligand Etkisi

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 yapılı 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 [56], [71]. Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.25) verilmiştir.



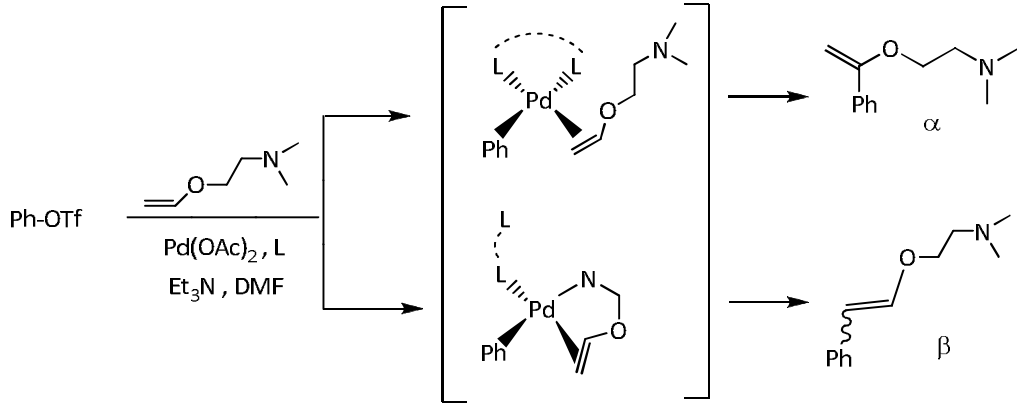
Şekil 3.25 Bazı iki dişli ligandlar

Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.26) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının seteroselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir [72]. 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 3.26 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu

İki 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*-dimetilaminetanol'ün değişik liganlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.27) gösterilmiştir.



Şekil 3.27 *N,N*-dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu

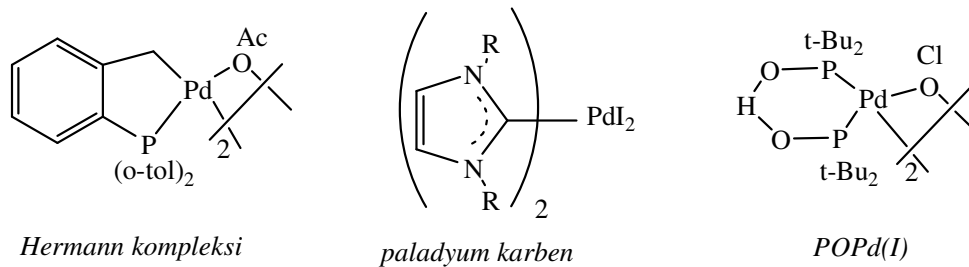
Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturamadığı yapısının α -selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral paladyum kompleksi oluşturarak şelat oluşmamasını 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 ortamı moleküllü Heck denemelerini yapmış [73] ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

3.5.2 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 [74]. 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 3.28) 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.

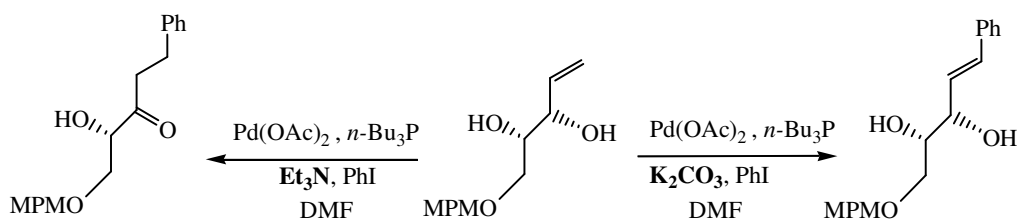


Şekil 3.28 Kararlı yeni ligandlar

3.5.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır [75], [76]. Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir [56]. Çok sık kullanılan trietilamin (Et_3N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'inde uygun sıcaklıklarda kullanılabileceği bildirilmiştir [55], [77]. 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 3.29), β -eliminasyon basamağında ketona veya konjuge diole dönüşümü aşağıda görülmektedir.



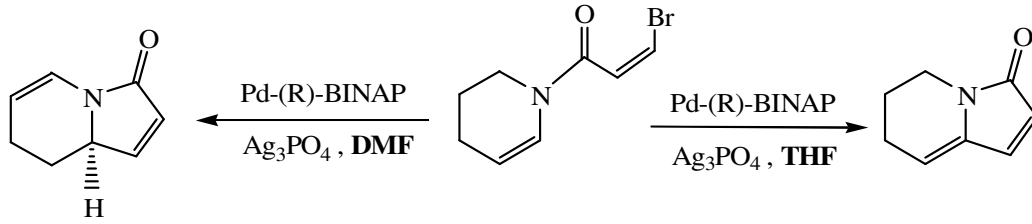
Şekil 3.29 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi

3.5.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımı da oldukça yaygındır [56]. 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 [78]. Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetrik Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

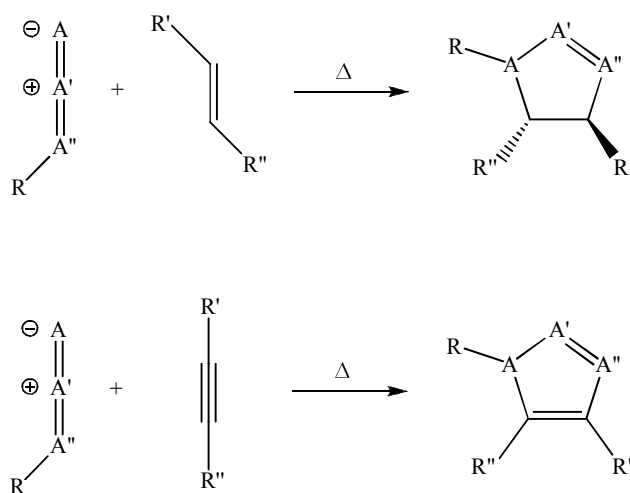
Sulikowski ve grubu tarafından yapılan çalışmada (Şekil 3.30), bir enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu farklı çözücülerde denenmiş ve seçilen çözücünün önemli katkılar sağlayabileceği belirtilmiştir. DMF içerisindeki Heck halkalaşmasında enamid, THF içerisinde ise indolizidin türevleri sentezlenmiştir [79].



Şekil 3.30 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi

1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU

Dipolar siklokatılma kimyası, özellikle yeni kiral merkezlerin oluşturulabileceği yararlı bir sentez yöntemi olarak bilinmektedir. Hem farmakoloji ve hem de tarım endüstrisinde yüksek öneme sahip asimetrik sentezleri de içermektedir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu bunun ötesinde biyolojik öneme sahip yeni heterohalkalı bileşikler meydana getirir. Genel olarak organik bileşiklerin türevlendirilmesinde siklokatılmanın iki önemli özelliği vardır: Birincisi, heteroatom içeren siklokatılma ürünü organik molekülün önemli fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmesidir. İkinci önemli özelliği ise bileşikte yeni stereo-merkezler oluşturmasıdır. Bu özelliklerinin yanı sıra, reaksiyonun stereokimyasının reaktanlar tarafında kontrol edilebilmesi ile de ilginç bir özellik taşır. 1,3-Dipolar siklokatılmanın bu özelliği asimetrik sentez çalışmalarına yeni bir boyut getirmiştir.



Şekil 4.1 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonunun genel gösterimi

4.1 Genel Bilgi

Organik kimyada, 1,3-dipolün alkenlere katılarak beş üyeli halka sentezi klasik bir reaksiyon yöntemidir. Akademik ve endüstriyel alanda öneme sahip bileşiklerin hazırlanmasında 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları kullanılmaktadır.

1,3-Dipollerin tarihçesi 1883 yılında diazoasetik esteri bulan Curtius'a dayanmaktadır. Beş yıl sonra genç meslektaşı Buchner, diazoasetik esterin, α - β -doymamış esterlerle reaksiyonlarını çalışmış ve ilk kez 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunu tanımlamıştır. 1893'te metil diazoasetat ve metil akrilat'ın reaksiyonu ile elde edilen ürünün 1-pirazolin olduğunu ve izole edilen 2-pirazol'ün molekülün tekrar düzenlenmesi sonucu meydana geldiğini önermiştir. Beş yıl sonra, sırasıyla, Beckmann, Werner ve Buss tarafından nitron ve nitril oksidin dipol tarzı reaksiyonları verdiği bulunmuştur. 1928 yılında Diels-Alder reaksiyonunun bulunmasıyla, bu reaksiyonun sentetik değeri açığa çıkmıştır. Yüz yılı aşkın süredir 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun kimyası gelişmiştir ve çok çeşitli 1,3-dipoller keşfedilmiştir. Bununla birlikte, sadece birkaç dipol diazoasetik esterin keşfinden sonra geçen yetmiş yıl süresince genel olarak sentezlerde kullanılmıştır. Bunların arasında ozon ve diazo bileşikleri iki iyi bilinen örneklerdir. 1960'lı yıllarda Huisgen tarafından 1,3-dipollerin organik kimyada genel uygulamaları sistematik olarak yapılmıştır [80]. Aynı zamanlarda, Woodward ve Hoffmann tarafından orbital simetri korunumu ortaya atılmıştır. Onların bu çalışması, siklokatılma reaksiyonlarının mekanizmasının anlaşılmasında dönüm noktası olmuştur. Son olarak da, Houk ve çalışma arkadaşlarının Woodward ve Hoffmann kurallarını temel alarak yaptıkları çalışmalarla birlikte günümüzde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarının reaktivitesi ve regioseçiciliği açıklanabilmektedir.

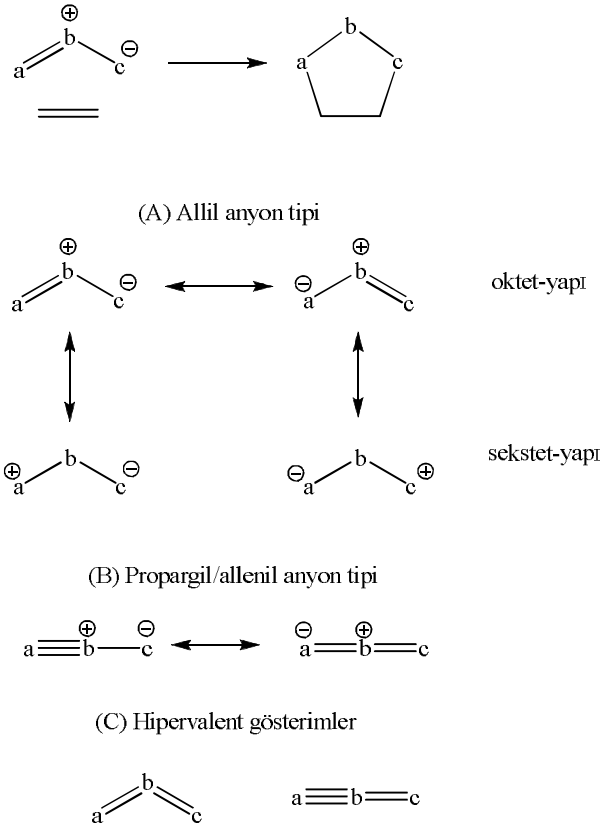
1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının gelişmesi son yıllarda katılma basamağında stereokimyanın kontrolünün amaçlanmasıyla yeni bir aşamaya girmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonların da seçicilik, regio-, diastereo-, enantioseçiciliğin kontrolünden kaynaklanmaktadır. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının stereokimyası ya seçilen substratla ya da katalizör görevi yapacak metal kompleksler tarafından kontrol edilmektedir.

Asimetrik metal katalizli karbo- ve hetero-Diels-Alder reaksiyonlarının gelişimiyle asimetrik sentezin anaolog reaksiyonu olan 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna

uygulanması son yıllarda incelenmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonuna daha fazla ilgi diastereo- ve enantioseçiciliğin kontrol edilebilmesi sebebiyle gösterilmektedir. Enantioseçicilik, kullanılan kiral 1,3-dipol, kiral alken ya da kiral katalizörler ile kontrol edilebilmektedir [81].

4.2 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri

Bir 1,3-dipol bileşik, a-b-c yapılarıyla tanımlanabilir (Şekil 4.2). Temel olarak, 1,3-dipoller allil anyon tipi ve propargil/allenil anyon tipi olmak üzere iki farklı türe ayrılırlar:



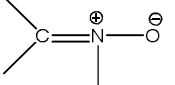
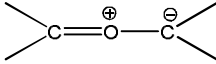
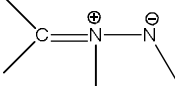
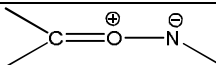
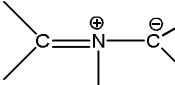
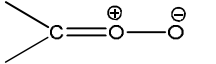
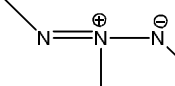
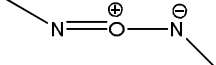
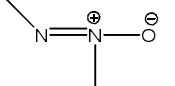
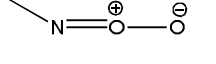
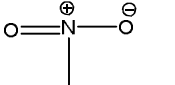
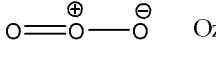
Şekil 4.2 1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları

Allil anyon tipi dipolün bulunduğu düzleme dik, dört elektronlu üç adet paralel yönelimli p_z orbitalleri ile karakterize edilir ve 1,3-dipolün geometrisi eğimli şekilde gözlenir. Bir elektron oktedine sahip üç merkezli iki rezonans yapı ve elektron sekstetine sahip a ve c atomları içeren iki yapı ile formüllendirilebilir. Merkez atom olan b azot, oksijen ve kükürt olabilir.

Propargil/allenil anyon tipi dipoller, ortogonal düzlemde yer alan fazladan bir π orbitaline sahip yeni allenil anyon tipi moleküler orbital oluştururlar, bu sebepten önceki orbital dipolün rezonans yapısına ve reaksiyonlarına katılmaz. Propargil/allenil anyon tipi dipoller lineerdir ve merkez atom azot atomu ile sınırlıdır (Şekil 4.2). 1,3-Dipoller nadiren de olsa hipervalent yapı da gösterebilirler.

1,3-Dipoller başlıca, IV, V ve VI grup elementlerini içerirler ve gerek dipolün merkez atomundan kaynaklanan sınırlamalar gerekse yaygın olarak bilinen 1,3-dipollerin periyodik cetvelin ikinci sıra elementleri içermesinden dolayı ancak sınırlı sayıda dipol yapıları azot, karbon ve oksijen atomlarının yer değiştirmesiyle yazılabilmektedir. Kükürt ve fosfor gibi daha yüksek periyot elementleri de 1,3-dipol yapılarında bulunabilir, fakat yapılan araştırmalarda yalnızca bazı asimetrik sentezlerde bu tip dipollerin kullanımına rastlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında, allil anyon tipi oniki dipol, propargil/allenil anyon tipi altı dipol saptanmıştır. Bu dipollerin sınıflandırması ve gösterimi Çizelge 4.1’de yer almaktadır.

Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67]

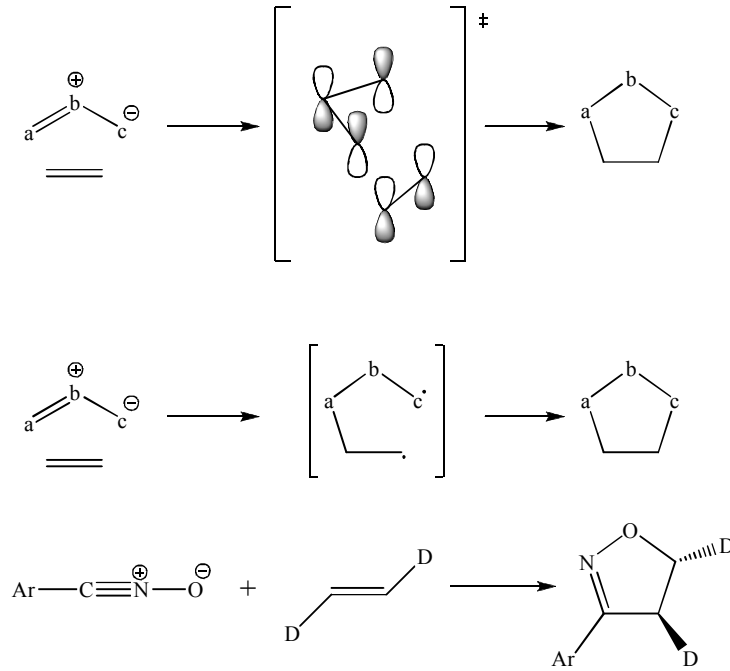
Allil anyon tipi	
Merkez atomu azot olanlar	Merkez atomu oksijen olanlar
 Nitronlar	 Karbonil ilidler
 Azometin iminler	 Karbonil iminler
 Azometin ilidler	 Karbonil oksitler
 Aziminler	 Nitröz iminler
 Azoksi bileşikler	 Nitröz oksitler
 Nitro bileşikler	 Ozon

Propargil/allenil anyon tipi	
Nitrilyum betainler	Diazonyum betainler
$\text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---O}^{\ominus}$ Nitril oksitler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---C}^{\ominus}$ Diazoalkanlar
$\text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---N}^{\ominus}$ Nitril iminler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---N}^{\ominus}$ Azidler
$\text{---C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---C}^{\ominus}$ Nitril ilidler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{---O}^{\ominus}$ Nitröz oksit

1,3-Dipollerin alkin ve alkenlere 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarında 4π elektronu dipolden, 2π elektronu alkenden gelir. Eğer 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu eş-zamanlı mekanizmayla meydana geliyorsa Woodward-Hoffmann kurallarına göre [$\pi 4s + \pi 2s$] sistemli bu reaksiyon ısı izinli olarak gerçekleşir. Bunun anlamı 1,3-dipolden gelen 3 p_z orbitali ve alkenden gelen 2 p_z orbitali suprafasiyal olarak birleşirler.

Bununla birlikte, 1960'lı yıllarda reaksiyonun mekanizması büyük tartışmalara neden olmuştur. Huisgen ve arkadaşları yaptıkları birçok araştırma sonucu elde ettikleri muazzam veriye dayanarak eş-zamanlı mekanizmayı ayrıntılı gerekçelerle geliştirmişlerdir. Firestone ise, 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun singlet diradikal araürün üzerinden yürüdüğü fikrini ileri sürmüştür (Şekil 4.3). Tartışmanın her iki tarafı da fikirlerini deneysel gerçeklere dayandırmıştır.

1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonunun stereospesifikliği göz önüne alındığında tartışma eş-zamanlı mekanizma lehine yönelmektedir. Benzonitril oksit ile trans-didöteryo etilenin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu yalnızca tek ürün olan trans-izoksazolini vermektedir. Eğer reaksiyon diradikal araürün üzerinden yürüseydi uçtaki bağlar 180° dönebilir ve ürünün cis-trans izomerlerin karışımı olması beklenir. Huisgen, daha sonraki çalışmalarında da 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun bir ara ürün ile adım adım gerçekleşebileceğini ve bu durumda reaksiyonun stereospesifikliğini bozacağını ifade etmiştir.



Şekil 4.3 1,3-Dipolar siklokatılmanın mekanizması

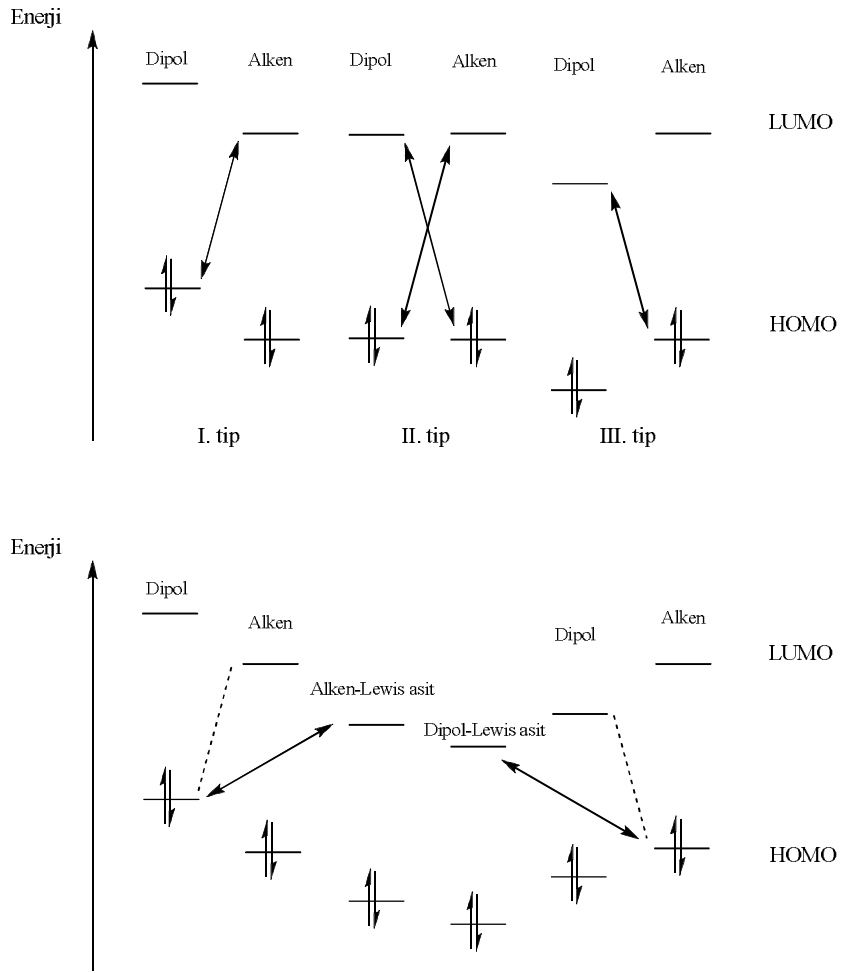
Eş-zamanlı 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonun geçiş konumu, sınır moleküler orbitalleri (FMO) ile kontrol edilir. $LUMO_{dipol}$ ile $HOMO_{alken}$ ve $HOMO_{dipol}$ ile $LUMO_{alken}$ birbiri ile etkileşebilmektedir. Sustman, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını dipol ve alken arasındaki FMO enerjilerine dayanarak üç şekilde sınıflandırmıştır:

I. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları Şekil 4.4’de görüldüğü gibi baskın FMO etkileşimi $HOMO_{dipol}$ - $LUMO_{alken}$ arasındadır.

II. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında dipol ve alkenin FMO enerjilerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı HOMO-LUMO etkileşimi önemlidir.

III. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında ise $LUMO_{dipol}$ ve $HOMO_{alken}$ arasındaki etkileşim mümkündür.

I. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında substratlar azometin ilidler ve azometin iminler olabilirken, II. tipteki substratlar nitronlar şeklinde sınıflandırılabilir.

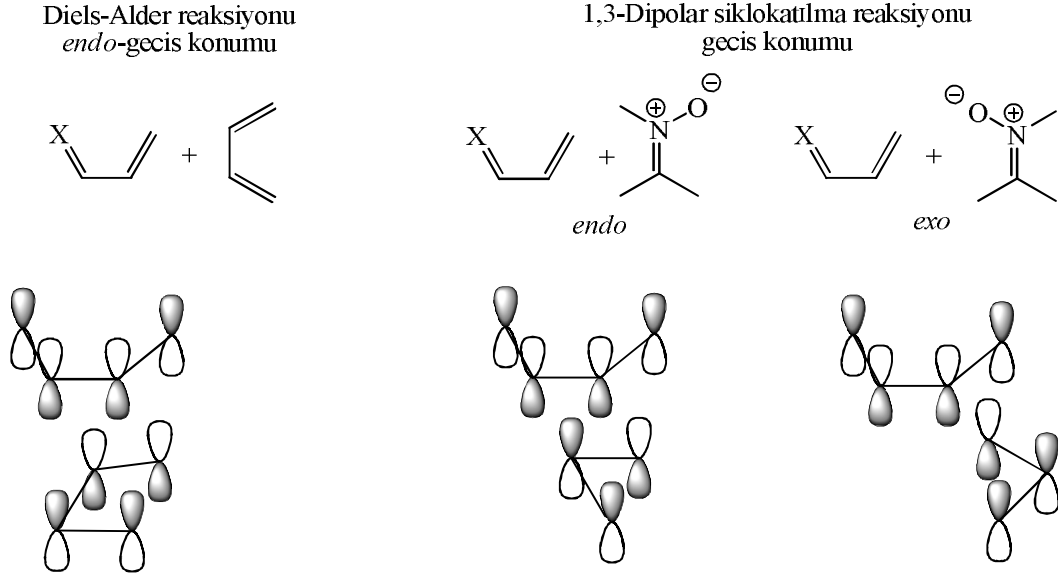


Şekil 4.4 Siklokatılmadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında nitril oksidler, II. tipte sınıflandırılırlar, ancak nitril oksidin düşük enerjili HOMO orbitali içermesine göre III.tip olarak sınıflandırılması daha uygundur. III. Tipteki etkileşimlere örnek olarak ise ozon ve nitroz oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları verilebilir. Bununla birlikte, alken ya da dipol üzerine elektron çekici yada verici grupların etkisi FMO enerjilerini değiştirmekte ve bu da reaksiyon tipleri değişmektedir.

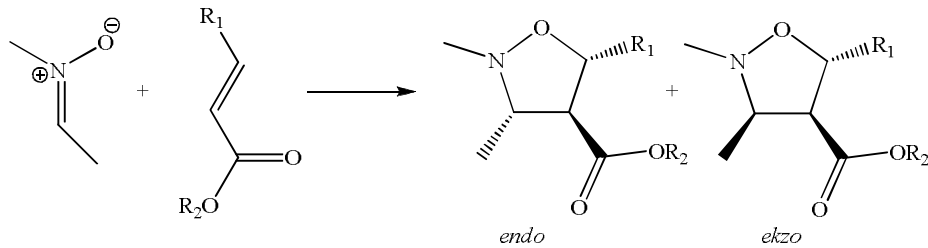
Lewis asidi gibi metal varlığında bir 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu, her iki grubun reaktif atomlarını ve FMO enerjilerini değiştirebilir. 1,3-Dipolle ya da alkenle Lewis asidinin koordinasyonu, metal ile katalizlenebilen asimetric 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları için oldukça önemlidir. Lewis asidi 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun seçiciliği üzerine etkili olmakta, regio-, enantiyo-, diastereoseçicilik metal-ligand kompleksi tarafından kontrol edilebilmektedir.

Eş-zamanlı siklokatılma reaksiyonları organik moleküllerde stereospesifik olarak yeni kiral merkezlerin oluşturulmasında oldukça etkilidir. 1,2-Disubstitue alkenlerle 1,3-dipollerin arasında $[\pi 4s + \pi 2s]$ siklokatılması gerçekleştiğinde dipolün çifte bağa syn- olarak saldırmasıyla stereospesifik olarak yeni kiral merkez oluşturulur.



Şekil 4.5 Siklokatılmanın stereokimyası

Stereoseçiciliğin belirtileceği adlandırmalarda ürün, diastereomer karışımıysa *endo*:*ekzo* oranı verilebilir. Bu diastereomer karışımları, Diels-Alder reaksiyonlarından dolayı çok iyi bilinmektedir. *endo*-izomer geçiş konumunda ikincil orbital girişimi nedeniyle daha kararlıdır.



Şekil 4.6 *endo*-*ekzo* izomerlerin gösterimi

Aynı şeyleri alken ile nitron ya da diğer dipollerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları içinde söyleyebiliriz. *N*-nitron p_z orbital ile alkenin visinal p_z orbitali arasındaki girişim oldukça azdır. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında *endo*-*ekzo* seçicilik temel olarak substratların yapısı ya da katalizör tarafından kontrol edilebilir.

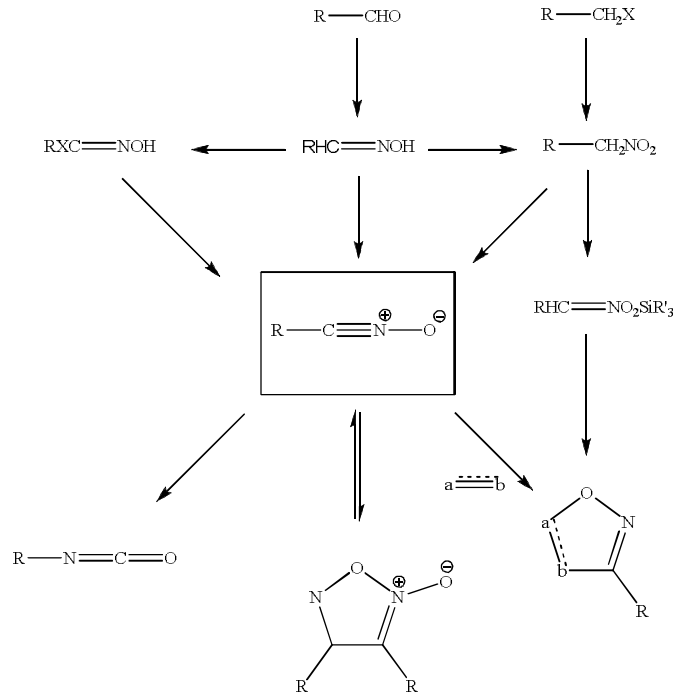
4.3 Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları

4.3.1 Genel Özellikleri

Son yirmi yıldır gelişmeye devam etmekte olan nitril oksit kimyası özellikle organik sentezlerde dikkate değer uygulama alanlarına sahiptir. Aynı grup bileşiklerinden fulminik asit (formonitril oksit) bileşiği iki yüz yıldır bilinmektedir ve bu dipolün birçok türevi hazırlanmıştır. Günümüzde nitril oksitin hazırlanmasında çeşitli basit ve uygun yöntemler kullanılmaktadır.

Werner ve Buss tarafından 1894 yılında ilk olarak hidroksimoil klorürlerin dehidroklorinasyonu gerçekleştirilmiştir. İzoksazol türevleri için uygun sentez yöntemi, Quilico ve çalışma grubu tarafından bildirilmiş, ardından aynı grup tarafından nitril oksitin alkenlere siklokatılması çalışılmıştır.

Huisgen ve Mack tarafından bildirilen hidroksimoil klorür ile nitril oksit hazırlanışı kolay olması sebebiyle de çok önemlidir. Bu yöntemin yanı sıra Mukaiyama ve Hoshino nitroalkanın fenilizosiyanat ve trietilamin dehidrasyonu sonucunda hazırlanacağını bildirilmiştir. Bu bulguların ardından, Huisgen ve arkadaşları tarafından 1,3-dipol ve reaksiyonlarının formülasyonu yapılmıştır:



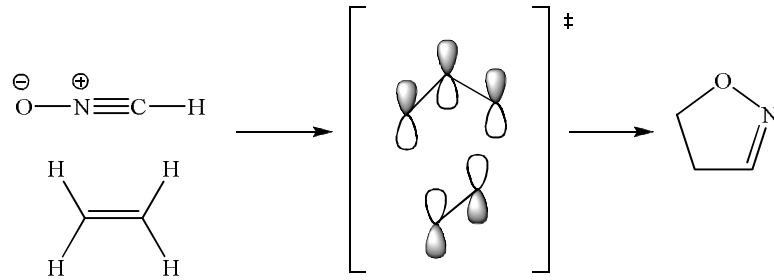
Şekil 4.7 Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları

Bu alanda diğ er bir geliş me ise 1,3-dipolar siklok atılma kimyasında orbital simetri bilgilerinin incelenmesidir. 1960 yıllarının sonlarında ve 1970’lerden itibaren hala geliş mekte olan bu alanda siklok atılmanın seçiciliğ ini ve reaktivitesini belirginleştirmek için çalışmalara devam edilmektedir. *cis/trans*-Olefinlerde regio- ve stereose eciciliğ in belirlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır [82].

4.3.2 Nitril Oksitlerin Siklok atılma Reaksiyonları

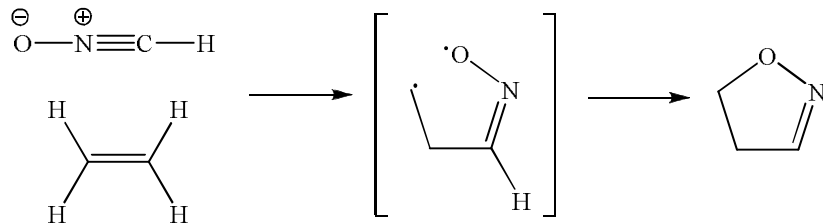
4.3.2.1 Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması

1,3-Dipoller ile dipolarofillerin siklok atılmaları üzerine eř-zamanlı ve radikalik davranış olmak üzere iki yaklaşım vardır. Huisgen ve grubu yoğ un ve titiz çalışmalar sonucunda, bu reaksiyonlar için bir geçiş konumu modeli önermişlerdir. Bu konum 4 -elektron sistemine sahip 1,3-dipoller ile dipolarofillerin   bağı arasındaki etkileşimden oluşmaktadır (şekil 4.8).



şekil 4.8 Eř-zamanlı reaksiyon mekanizması

Firestone tarafından geliřtirilen alternatif modelde ise reaksiyon diradikal ara ürünü üzerinden y r r:



şekil 4.9 Diradikal ara r n  üzerinden yürüyen mekanizma

Reaksiyonun stereoselektivitelerinin açıklanmasını iki basamaklı proses ile bağıdaştırmak zordur. Daha önce bölüm 4.2’deki açıklamalara benzer şekilde, p-nitrobenzonitril oksit

ile *cis*- ve *trans*-1,2-didöteroetilenin siklokatılma sonuçları incelendiğinde deneysel çalışmalar içinde bulunan deneysel sınırlamalar reaksiyonun ≥ 98 den daha fazla stereoselektif olduğunu açıkça göstermiştir. Eğer diradikal ara ürün üzerinden yürüseydi üründe önemli oranda konfigürasyon karışımları gözlenmeliydi.

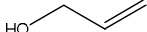
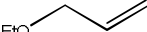
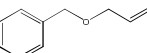
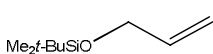
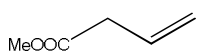
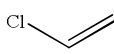
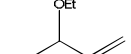
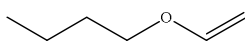
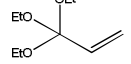
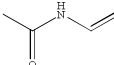
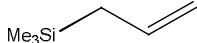
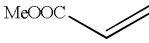
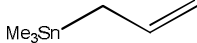
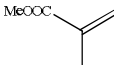
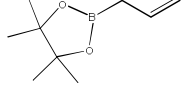
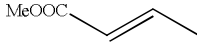
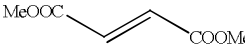
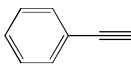
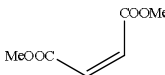
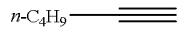
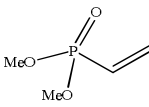
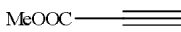
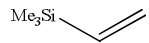
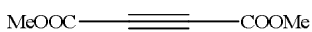
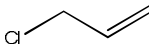
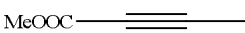
Bu gibi sonuçlar, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun eş-zamanlı mekanizmada yürüdüğünü kanıtlamıştır. Son zamanlarda gelişen çeşitli teorik modellemelerde 1,3-dipolar siklokatılmanın regio-, stereoseçiciliği açıklanmaktadır. Sınır moleküler orbital (FMO) teorisinin deneysel sonuçların açıklanmasında çok büyük etkisi olmuştur. FMO yaklaşımı ile 1,3-dipol ve dipolarofilin yüksek enerjili dolu ve düşük enerjili boş moleküler orbitallerinin (HOMO-LUMO) enerjileri kıyaslanarak moleküller orbitallerdeki etkileşimleri hesaplanabilmektedir. Bunlar içinde 1,3-dipolün HOMO ve dipolarofilin LUMO orbital enerjileri ve 1,3-dipolün LUMO ve dipolarofilin HOMO orbital enerjileri karşılaştırılır. Bu enerji farkı değerleri farklılıklar gösterdiğinde FMO bu değerlerden düşük enerjili yapının baskın rol oynadığını ileri sürer.

Ab-initio hesaplamaları da bu tür siklokatılmalarda selektivite için kullanılmıştır. Bu çalışmalar, reaktanların bir düzlemde birbirine yaklaştığında aynı anda iki yeni bağ oluştuğunu göstermiştir ki; bu da yapının eş-zamanlı mekanizma üzerinden yürüdüğünü doğrulamaktadır.

Geçiş konumunda yalnızca tercih edilen bir yapı bulunmuştur ve yeni oluşan bağların ortalama bağ uzunlukları alkenlerdeki substituentlerin varlığıyla etkilidir. Bu sonuçlar altında iki yeni düzenlenmiş bağ genelde küçük zıt yüklenmeye sahiptir denilmektedir. C-C ve C-O bağlarının arasındaki uzaklıklar kullanılan hesaplama yöntemine bağlıdır. Bu sebeple nitril oksitlerin, eten, propen, bütadien, akrilonitril, metil vinil eter ve türevleriyle olan siklokatılmaları için geçiş konumu, ab-initio hesaplamalarında C-C bağının C-O bağından daha kısa olduğunu göstermiştir.

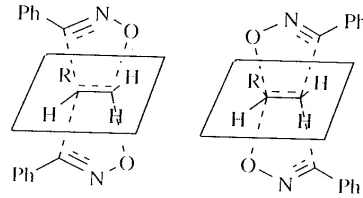
Huisgen ve grubu tarafından dietil eter içinde benzonitril oksidin farklı substitüente sahip alkenlerle siklokatılma reaksiyonları incelenmiştir. Etilene ait relativ reaktivite k_r değeri 1 olarak alınmıştır. Bu yarışan çalışmalar çok geniş alken türevleri ve diğer dipolarofilleri içeren relativ oranları değerlendirme olanağı vermiştir. Çeşitli allil substitue alkenlerin relativ reaktiviteleri, siklokatılmanın diastereoseçiciliği üzerine olan çalışmalarıyla birleştirilerek açıklanmıştır. Çizelge 4.2'deki sonuçlar toplamı

incelendiğinde görülmüştür ki; dipolarofilin reaktivitesi hem elektron verici hem de elektron çekici substituentler tarafından artmaktadır ve konjugasyonun etkisinin indüktif etkiden daha güçlü olduğu görülmüştür. *trans*-Alkenler, *cis*-alkenlerden çok daha fazla reaktif dipolarofillerdir [83].

Giriş	Alken	k _f	Giriş	Alken	k _f
1		1.0	17		0.50
2		0.31	18		0.32
3		0.21	19		0.38
4		0.025	20		0.47
5		1.15	21		0.46
6		0.081	22		0.23
7		2.1	23		0.0094
8		0.52	24		0.42
9		8.3	25		0.94
10		3.6	26		0.59
11		0.082	27		0.40
12		6.1	28		0.112
13		0.082	29		0.066
14		1.11	30		1.24
15		5.46	31		3.1
16		0.64	32		0.030

Çizelge 4.2 Alkenlerde relativ reaktivite değerleri

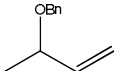
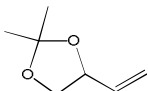
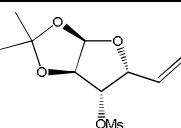
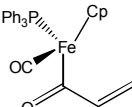
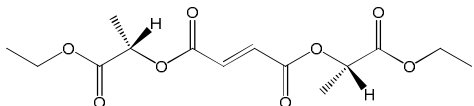
Halkalı sistemlerde halka gerilimi ve konformasyonel etkiler dipolarofillerin reaktivitesi üzerinde çok güçlü etkilere sahiptir (Çizelge 4.2, giriş 3-4). Allil eterler ve benzer sistemlerde oksijene bağlı substituentlerin değişimi sadece reaktiviteyi etkiler (Çizelge 4.2, giriş 17-21). Houk ve Jager ve diğer çalışma grupları tarafından, alkenin allilik konumda bir, iki ya da üç alkoksi grupları bulunduğu genel bir stereokimyasal model geliştirilmiştir ve α -alkoksiolefinlerle diastereomer oranları için önerilerde bulunmuşlardır. Etil eter (0.32) ve asetal (0.23) 1-alkende çok küçük değişikliklere sebep olurken, üçüncü bir alkoksi grubu reaksiyonun oranında şaşıracak ölçüde düşüşe sebep olmaktadır ve geçiş konumunun enerjisi 2.9 kcal/mol kadar artmaktadır (Çizelge 4.2, giriş 18-22-23). Orto-esterlerde anti pozisyonu σ^* - π etkileşiminden oluşan π bağından elektron çekmekten kaçınamayacak kadar uzak olabilmekte ve olefinin azaltılmış reaktivitesi ılımlı elektrofilik nitril oksit dipolüne doğru oluşur. Alkinler düşük reaktivite gösterirler ve substituentlerin etkisi alkenlerle benzerlik gösterir.



Şekil 4.10 Nitril oksit-alken etkileşimi

Akiral 1-alkenlerde yalnızca bir regioizomer oluşur. Kiral dipolarofiller ile genellikle iki diastereomerden bir tanesi için öncelik bulunur. Relativdiastereo oluşum reaktivitesi (k_r/π) bu etkiyi geliştirmek için kullanılır. Etilenle reaksiyonunda saldırının oluşabileceği dört farklı izomer vardır.

Siklokatalmalarda diastereomer oranlarına bakıldığında, α -kiral alkenlerde ana izomer oluşumu genellikle stereoelektronik ya da sterik etkileşmesi sebebiyle yüksek reaktivite gösterdiği için tercih edilen π yüzüne yaklaşmasıyla oluşur. Benzonitril oksit ile çeşitli kiral dipolarofillerin k_r/π değerleri çizelge 4.3'de verilmiştir. Oksijene bağlı substituentlerin boyutu ve sınırlanmış konformasyonel yapılarındaki geçişlerinden dolayı iki yüz arasında farklı reaktivite artışları hesaplanabilir.

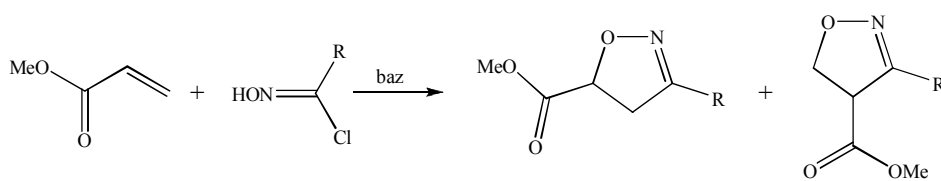
Alken	k_r	$k_r-\pi_a$	$k_r-\pi_b$
	0.41	0.18	0.23
	0.14	0.10	0.04
	0.51	0.43	0.08
	0.68	0.65	0.03
	9.58	8.91	0.670
	6.44	2.32/2.32	0.90/0.90

Çizelge 4.3 Kiral dipolarofillerde $k_r-\pi$ değerleri

4.3.2.2 Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Regioseçiciliği

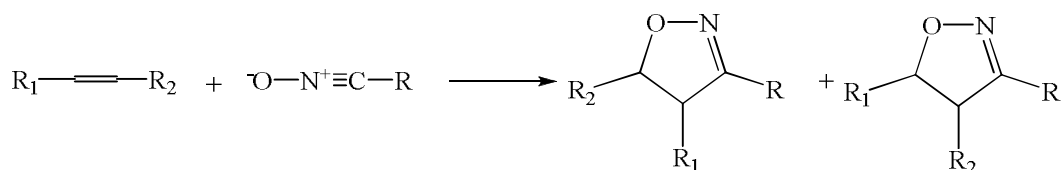
Substitue alkenlerin nitril okside siklokatılması sonucu iki regioizomer 4- ve/veya 5-substitue 2-izoksazolin türevleri oluşur. Monosubstitue alkenlerin reaksiyonları 5-substitue (**2**) izomerleri regioseçici olarak verirler. Bu sonuçlar, ab-initio ve FMO hesaplama yöntemleriyle de desteklenmiştir [84]. Monosubstitue alkenler kullanıldığında, dipoldeki substituentlerin değişimi regioseçicilik üzerine az bir etki yapar. (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri

		
	1	2
R	Verim(%)	1:2
2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	93	93.3:6.7
CO ₂ Et	94	99:1

C ₆ H ₅	99	99:1
COMe	97	99:1
Br	89	94.9:5.1
COPh	76	99:1
2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	99	94.5:5.5

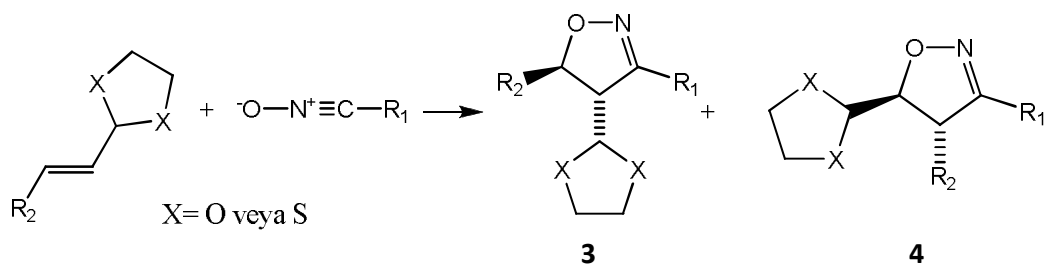
Bazı nitril oksitlerin siklokatılmalarının normal seçiciliği dipolarofile β -siklodekstrin bağlanmasıyla tersine çevrilir. Örneğin; *t*-butilfenilnitril oksit ile propenamidin (akrilamit) sudaki reaksiyonu beklenen izoksazolinin sadece 5-regioizomerini verir. Siklokatılma reaksiyonu, β -siklodekstrinin sulu çözeltisinde gerçekleştirildiğinde hem 4- hem de 5-substitue izoksazolinleri 70:30 oranında vermektedir. Reaksiyon DMF içinde yapıldığında ürün oranı 20:80 şeklindedir. Benzonitril oksit ile yalnızca 5-substitue izoksazolinin hem su hem de DMF çözücülerinde oluştuğu bulunmuştur. Bu sonuçlar zenginleştirildiğinde sadece termodinamik kararlı nitril oksitin siklodekstrin içindeki kompleksinin alkene siklokatılmasıyla regioseçicilik değiştirilebilmektedir. Nitril oksitin 1,2-disubstitue alkenlerle siklokatılması iki regioizomer karışımını verebilir. Ürünlerin oranları olefindeki substitüente bağlı olarak değişmektedir. α,β -Doymamış asetallerin reaksiyonu öncelikli olarak **3** no'lu regioizomeri ile C(4) pozisyonunda asetal grup bağlı izoksazolini verir.



Şekil 4.11 Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı

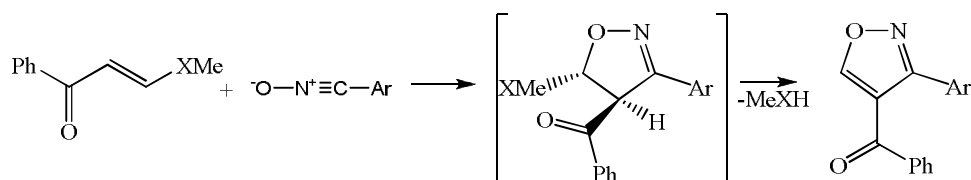
Tiyoasetal analoglarında regioseçicilik ters yöndedir (Çizelge 4.5). Çeşitli α,β -doymamış bileşikler de nitril oksit ile siklokatılma reaksiyonu sonucunda farklı oranlarda regioizomerler elde edilmiştir. Bu sonuçlar çizelge 4.5'te daha fazla örnekle gösterilmiştir:

Çizelge 4.5 α,β -Doymamış asetel ve tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi



		Verim (%)		3:4 ($\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mol)	
R_1	R_2	Asetal	Tiyoasetal	Asetal	Tiyoasetal
Ph	Me	39	32	68:32 (-0.45)	17:83 (0.94)
PhCH ₂	Me	71	26	90:10 (-1.30)	30:70 (0.50)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	41	45	65:35 (-0.37)	19:81 (0.86)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	62	43	85:15 (-1.03)	27:73 (0.59)

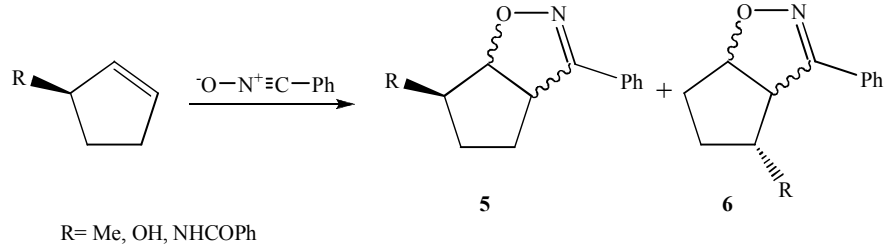
α,β - Doymamış bileşiklerde siklokatalmalara farklı bir örnek olarak, nitril oksitin 3-metoksi- ya da 3-metiltiyo-1-fenil-2-propen-1-on ile reaksiyonu da verilebilir. İzole edilen izoksazollerin metanol ya da metantiyollerin eliminasyonu sonucu ayrı ayrı izoksazolin ara ürünleri tarafından oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 4.12). Gözlenen regioselektivite güçlü elektron verebilecek substituentlerin oranı olarak atfedilmiş ve FMO teorisinde bu terim yerleştirilmiştir.



Şekil 4.12 α,β - Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatalıma reaksiyonları

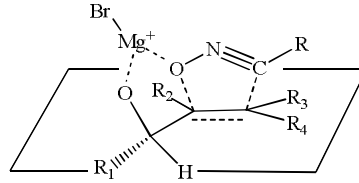
Nitril oksitin oksijen atomu ile uygun hidrojen verebilen gruplar taşıyan dipolarofil arasındaki H-bağı siklokatalmanın regiokimyasal sonucunu değiştirebilir. Bu nedenle; benzonitril oksitin, 3-metilsiklopenten ile dietil eterdeki siklokatalması regioizomer **6** bileşiğini verir (Şekil 4.13, regioizomerik karışım **5:6** rr =4:96). Hidroksi grubu metil grubunun yerini aldığı anda siklokatalmada regioizomerler **5:6** rr= 35:65 oranla oluşur.

Çözücü olarak benzen kullanıldığında bazı molekül arası hidrojen bağları geçiş konumunda oluşabileceği önerildiği için **5** nolu izomerin oranı %50 oranında artmaktadır. Benzonitril oksit ile 3-benzoamidosiklopentenin siklokatalmasında regioizomerler **5:6** bileşikleri 90:10 oranında oluşmaktadır. **5** nolu bileşiğin yüksek oranda olması geçiş konumunda, hidrojen bağında, amidin nitril oksite yaklaşmış olduğunu desteklemektedir.



Şekil 4.13 Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi

Hidrojen bağına benzer bir etkileşimle Grignard reaktifleriyle de karşılaşılır. Grignard reaktifleri siklokatalmada iki farklı rol oynarlar. Bunlardan birincisi hidroksimoil halojenlerden nitril oksit eldesinde baz olarak kullanılmasıdır. Diğer etkisi ise katyon olarak (Lewis asit) iki reaktanla da (nitril oksit ve allilikalkoksit) kompleks oluşturmasıdır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Grignard reaktiflerinin etkisi

Hem deneysel hem de *ab initio* uygulamalarının yeni çalışmalarından çıkan sonuç; alkol yerine allilik alkoksit kullanıldığında daha yüksek regioseçicilikle reaksiyonun ilerleyebilmesidir. Bu sonuçlar altında yoğun olarak yüksek regioseçicilikle allilik alkoller dipolarofil olarak kullanılır.

Bazı nitril oksitlerin *trans*-1,2-disubstitue alkenboronatlarla siklokatalması yüksek regioseçicilikle izoksazolin-4-boronatları vermektedir. Bu ürünler 4-hidroksi türevlerinin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Nitril oksitin 1,1-disubstitue alkenlerle reaksiyonunda nitril oksitin oksijen atomu dipolarofilin daha kalabalık olan karbon atomuna bağlandığı ürünü vermiştir. Yüksek regioselektivitenin alkene bağlı substituentlerin tipine bağlı olduğu görülmemiştir. Bazı sonuçlar temel FMO teorisi ile açıklanamamaktadır. Hem sterik ve hem de elektronik etkiler genelde birbirini engellemekte ve regioseçiciliği güçlendirmektedir. Trisubstitue alkenlerin siklokatalmasında bu ilişki baskın şekilde görülmektedir. Tahmin edilen fazla substituentli karbon atomu heterosiklik ürünün 5-pozisyonunda bulunur. Fakat elektron veren substituentlere sahip olan alkenlerde farklı regio oranı verdiği bulunmuştur.

4.3.2.3 Nitril Oksitin Siklokatalma Reaksiyonunun Diastereoseçiciliği

Siklokatalmanın en iyi stereokimyasal sonucu alkenin konfigürasyonunun tespiti şeklindedir. Alken yada nitril oksitin yada her ikisinin de yan zincirlerinde bir veya daha fazla stereo merkez taşıdığına karışık sorunlar oluşmaktadır. Allilik pozisyonunda asimetrik alkene benzer gruplar için bu durumda 1,2-bağlanma olmaktadır. Sikloalkenler kullanıldığında yüksek diastereomerik oranla gerçekleşen bu olay daha kolay açıklanmıştır. Asiklik kiral alkenlerde sonuçları tahmin etmek kolay değildir. Substrat olarak α -kiral allilik alkol kullanıldığında, akiral nitril oksit ile reaksiyonu hem alkoksi oluşumu hem de iyi koordinasyon katyonları kullanımı tarafından etkilenmektedir. Diğer taraftan nitril oksitin oksijen atomuyla hidrojen bağ oluşumu da önemli rol oynayabilmektedir.

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
5-Amino-3-metilizoksazol	Aldrich	304271
Asetaldoksim	Aldrich	A1002
Asetik asit	Merck	100056
Benzen	Merck	101782
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106049
2,4-Dimetilbenzaldehit	Merck	821461
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck	103034
2,5-Dimetoksibenzaldehit	Merck	841546
Etil alkol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Fenilizosiyanat	Merck	B21001
Furan	Merck	820594
Formik asit	Merck	822254
<i>n</i> -Hekzan	Merck	101782

Hidroksilamin hidroklorür	Merck	822334
4-İyodoanisol	Merck	819077
İyodobenzen	Fluka	57740
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
İyot	Merck	104761
Kalsiyum klorür	Merck	102379
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
Kloroform	Merck	822265
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
2-Kloro-5-iyodopiridin	Aldrich	498181
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	822283
Nitroetan	Aldrich	13,020-6
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37,987-5
2-Propanol	Merck	100995
Sea sand	Merck	107711
Selit	Merck	102686
Siklopentadien	Merck	820376
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum hipoklorit	Aldrich	425044
Sodyum karbonat	Merck	106393
Sodyum klorür	Merck	106404
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Tiyofen-2-karbaldehit	Merck	808161
Tribütiletinilkalay	Aldrich	275069
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

5.1.2 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.

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

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

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

5.1.3 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), [85].

5.1.4 Susuz Formik Asit Hazırlanması

Vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası $24^\circ\text{C}/40\text{ mmHg}$, $100.7^\circ\text{C}/760\text{ mmHg}$) [85].

5.1.5 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g CaSO₄, 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) [85].

5.1.6 Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması

Tetrahidrofuran , azot atmosferi altında ve Na metali ile benzofenon varlığında yaklaşık 6 saat kaynatıldıktan sonra destillenerek taze olarak kullanıldı [85].

5.1.7 Susuz Toluen Hazırlanması

100 mL Toluen içerisine Na metali (1 g) ilave edilip bekletilir.

5.1.8 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL Benzen içerisine CaCl₂ (250 g) konuldu. 24 saat bekletilmesinin ardından sodyum eklendikten sonra destilasyon uygulanarak saflaştırıldı [86].

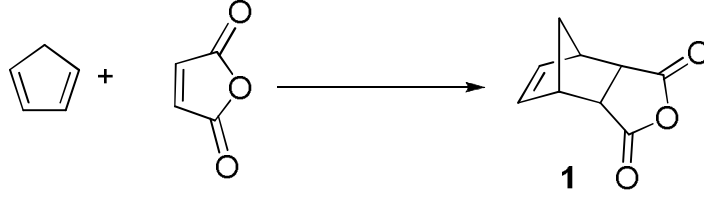
5.1.9 Siklopentadienin Saflaştırılması

Siklopentadien, disiklopentadienin azot atmosferi altında basit destilasyonu sonucu hazırlandı ve soğukta (-25 °C) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı [14].

5.1.10 Schlenk Sistemi

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

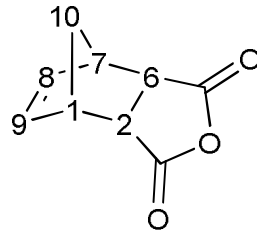
5.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-endo,6-endo-dikarboksilik Anhidrit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C₉H₈O₃)



İki boyunlu balonda 5 mL kuru etil asetat içerisinde çözünmüş maleik anhidrit (1.5 g) çözeltisine 5 mL dietil eter eklenerek reaksiyon kabı buz banyosunda 0°C ye kadar soğutuldu ve ortama damla damla siklopentadien verildi (1.2 mL). Reaksiyon esnasında oluşan beyaz katı, kendi çözücüsünden oda sıcaklığında yeniden kristallendirildiğinde uzun iğne şeklinde kristaller elde edildi. Kristaller süzülüp, soğuk kuru dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu.

Beyaz renkli kristaller; en. 165 °C; R_f = 0.42 (20:1, dietil eter/2-propanol); % 82.
([87], e.n. 164-166 °C; % 63)

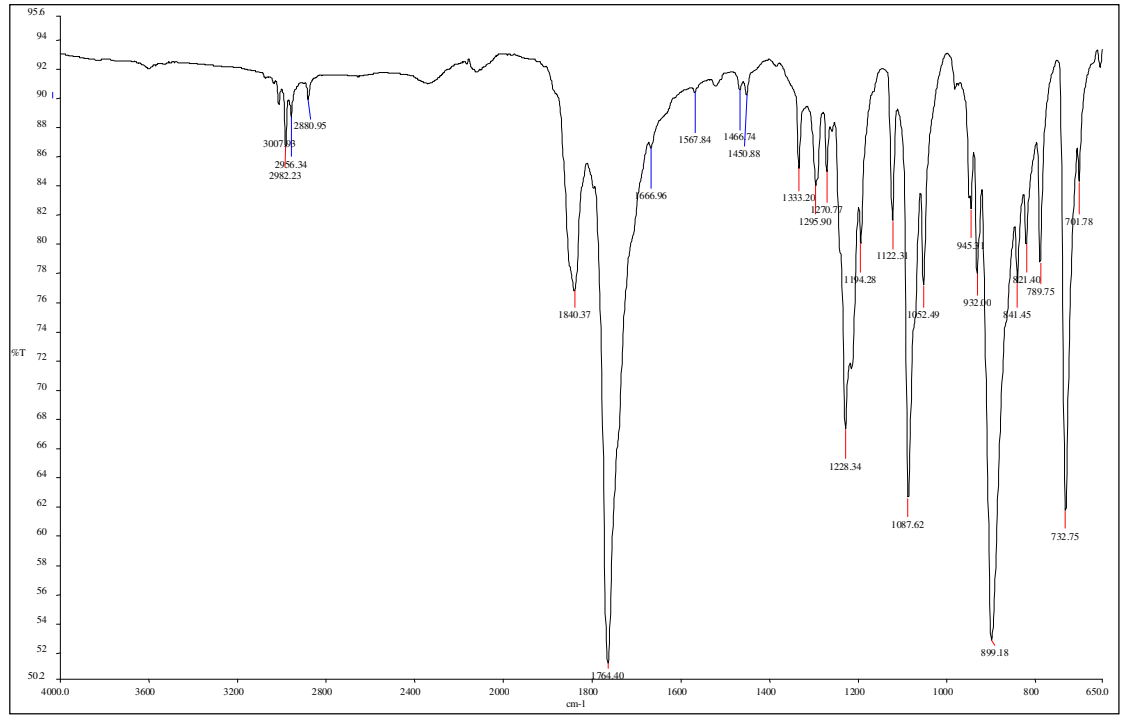
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): ν = 2982, 2956 (alifatik, C-H gerilimleri), 1840 ve 1764 (C=O gerilimleri), 1666 (C=C gerilimi), 1450, 1333 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1228, 1194 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

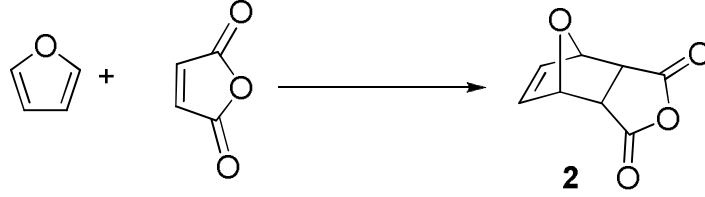
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.78 (m, 2H, H_{10a} ve H_{10s}), 3.51 (m, 2H, H₁ ve H₇), 3.58 (m, 2H, H₂ ve H₆), 6.31 (m, 2H, H₈ ve H₉) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 40.70 (C₁₀), 47.66 (C₁, C₄), 53.34 (C₂, C₃), 136.13 (C₅, C₆), 171.88 (C=O) ppm.



Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)

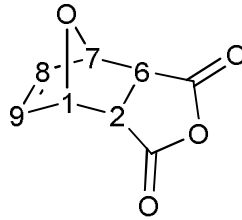
5.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 10-Oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksilik Anhidrit Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 2, C₈H₆O₄)



İki boyunlu balonda 10 mL kuru toluen içerisinde çözünmüş maleik anhidrit (1.0 g) çözeltisine 5 mL furan eklenerek reaksiyon kabı su banyosunda 80 °C de 6-8 saat ısıtıldı ardından bütün gece oda sıcaklığında bekletildi. Reaksiyon sonunda oluşan beyaz katı kristaller süzülüp, soğuk kuru dietil eter ile yıkandı, kurutuldu ve uzun iğne şeklinde kristaller elde edildi[88].

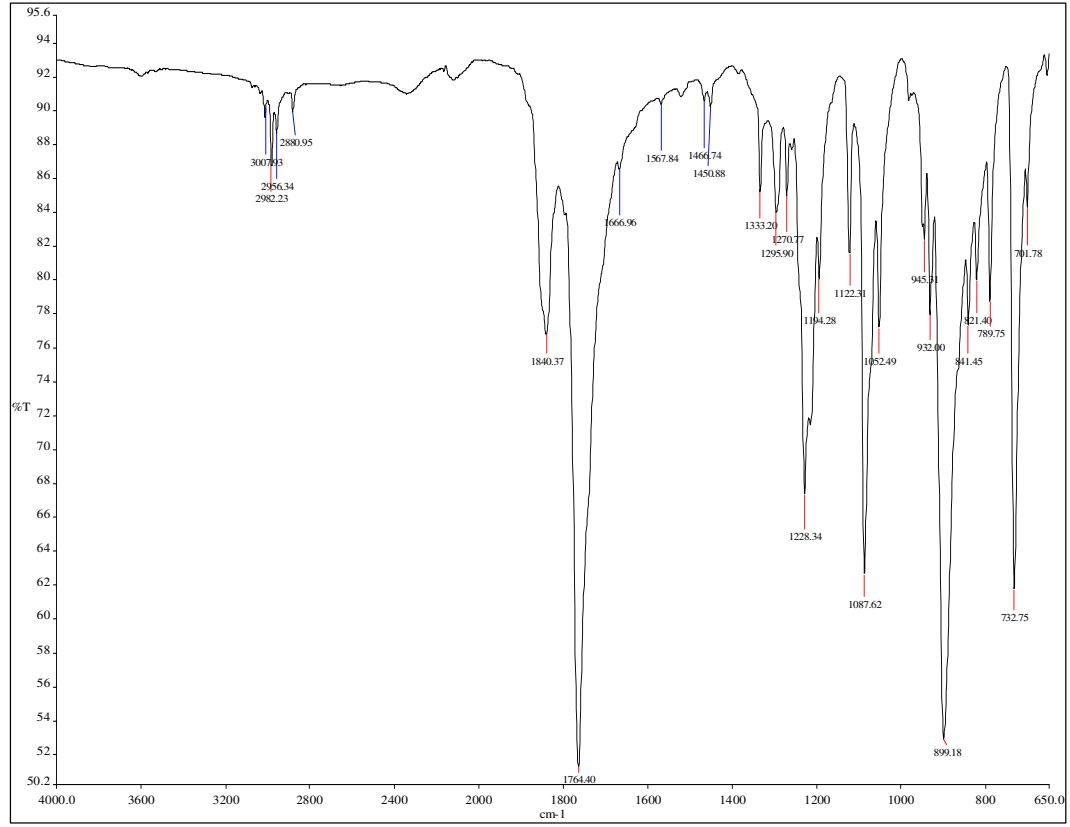
Beyaz renkli parlak kristaller, en.114-115 °C; R_f = 0.67 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat); % 75.

5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

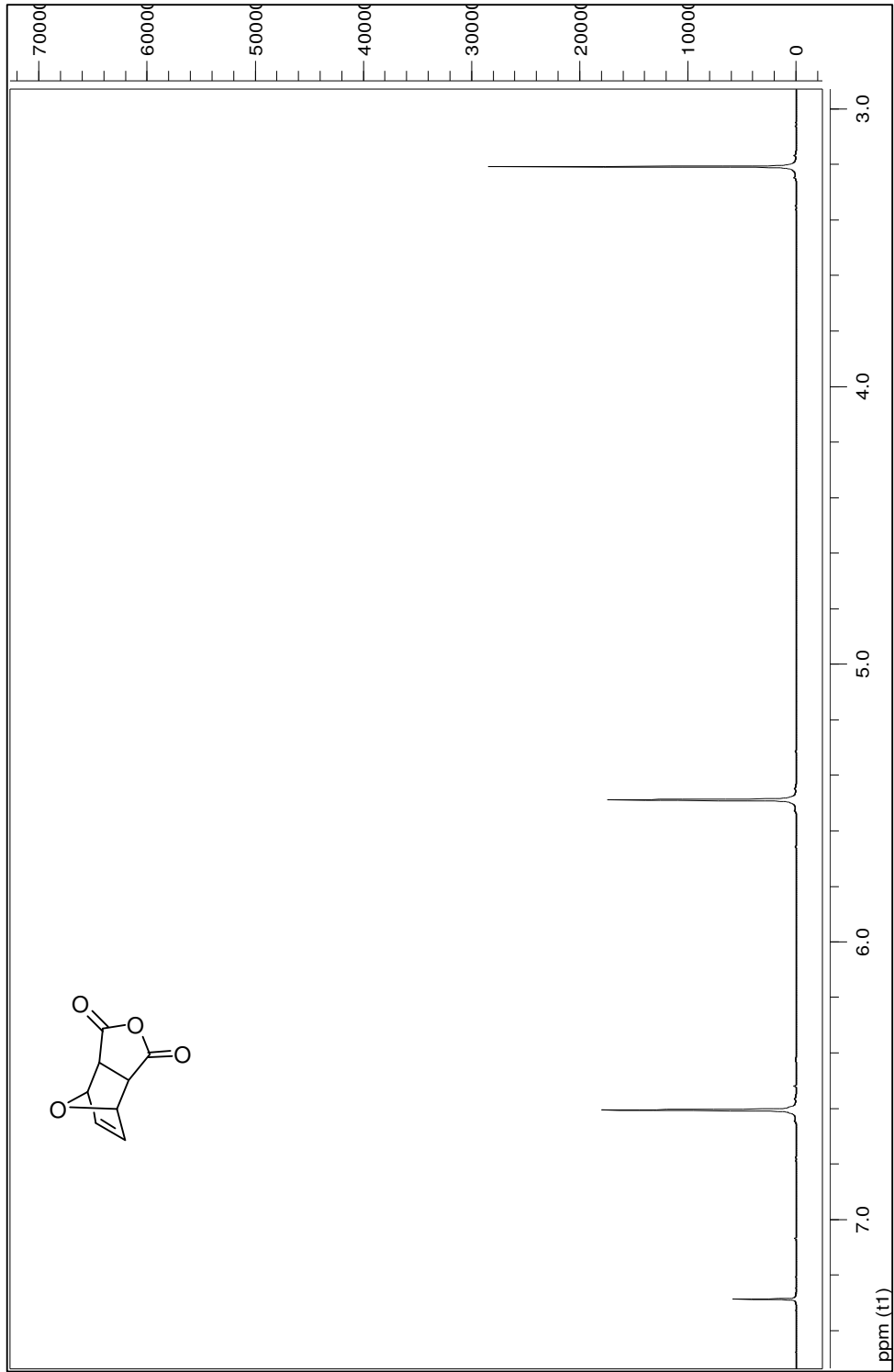


FTIR (ATR): ν = 2992 (alifatik, C-H gerilimi), 1857 ve 1777 (C=O gerilimleri), 1650 (C=C gerilimi), 1432, 1309 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1230, 1211 (C-O gergin halka gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.20 (s, 2H, H₂ ve H₆), 5.48 (s, 2H, H₁ ve H₇), 6.60 (s, 2H, H₈ ve H₉) ppm.

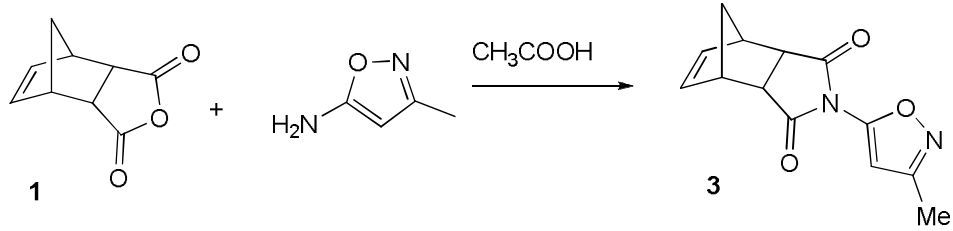


Şekil 5.2 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.3 Bileşik **2**'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

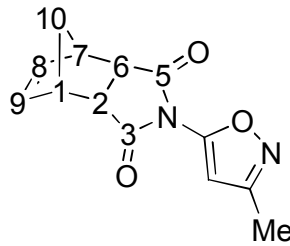
5.4 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-*endo*,6-*endo*-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 3, C₁₃H₁₂N₂O₃)



Tek boyunlu balon içerisine 5 mL kuru etil asetat içerisinde çözünmüş bileşik **1** (1mmol, 164 mg) ve 5-amino- 3-metilizoksazol bileşiği (1mmol, 98 mg) konuldu. Üzerine glacial asetik asit (5 mL) ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra asetik asit vakumla uzaklaştırıldı. Kalan kısım %10 luk NaHCO₃ ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 135-137 °C; R_f = 0.71 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat); % 90.

5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

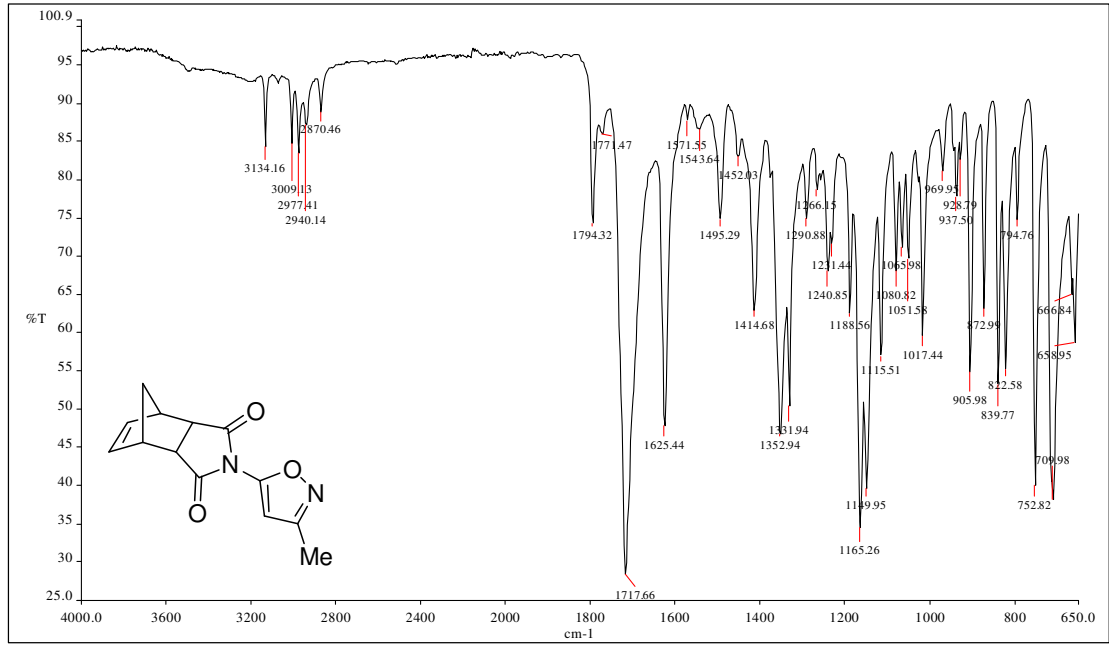


FTIR (ATR): ν = 3134 (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2977, 2940 ve 2870 (alifatik, C-H gerilimleri), 1794 ve 1717 (C=O gerilimleri), 1625 (aromatik, C=C gerilimi), 1495, 1414 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1165 (C-O gergin halka gerilimi), 1109 (C-N salınımı) cm⁻¹.

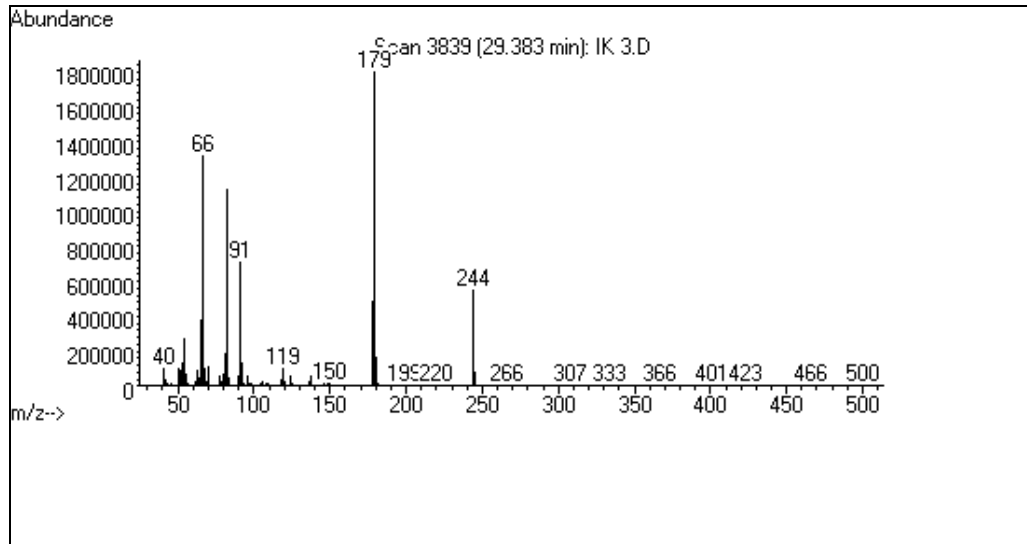
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{10a}), 1.72 (dt, J = 10.7 Hz; 1.9 Hz, 1H, H_{10s}), 2.24 (s, 3H, CH₃), 3.40 (brs, 2H, H₁ ve H₇), 3.43-3.44 (m, 2H, H₂ ve H₆), 6.06 (s, 1H, =CH), 6.17 (s, 2H, CH=CH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 10.85 (CH₃), 44.78 (C₂₋₆), 45.29 (C₁₀), 51.26 (C₁₋₇), 97.76 (=CH), 133.80 (C₈₋₉), 153.92 (q), 159.73 (q), 172.48 (C=O) ppm.

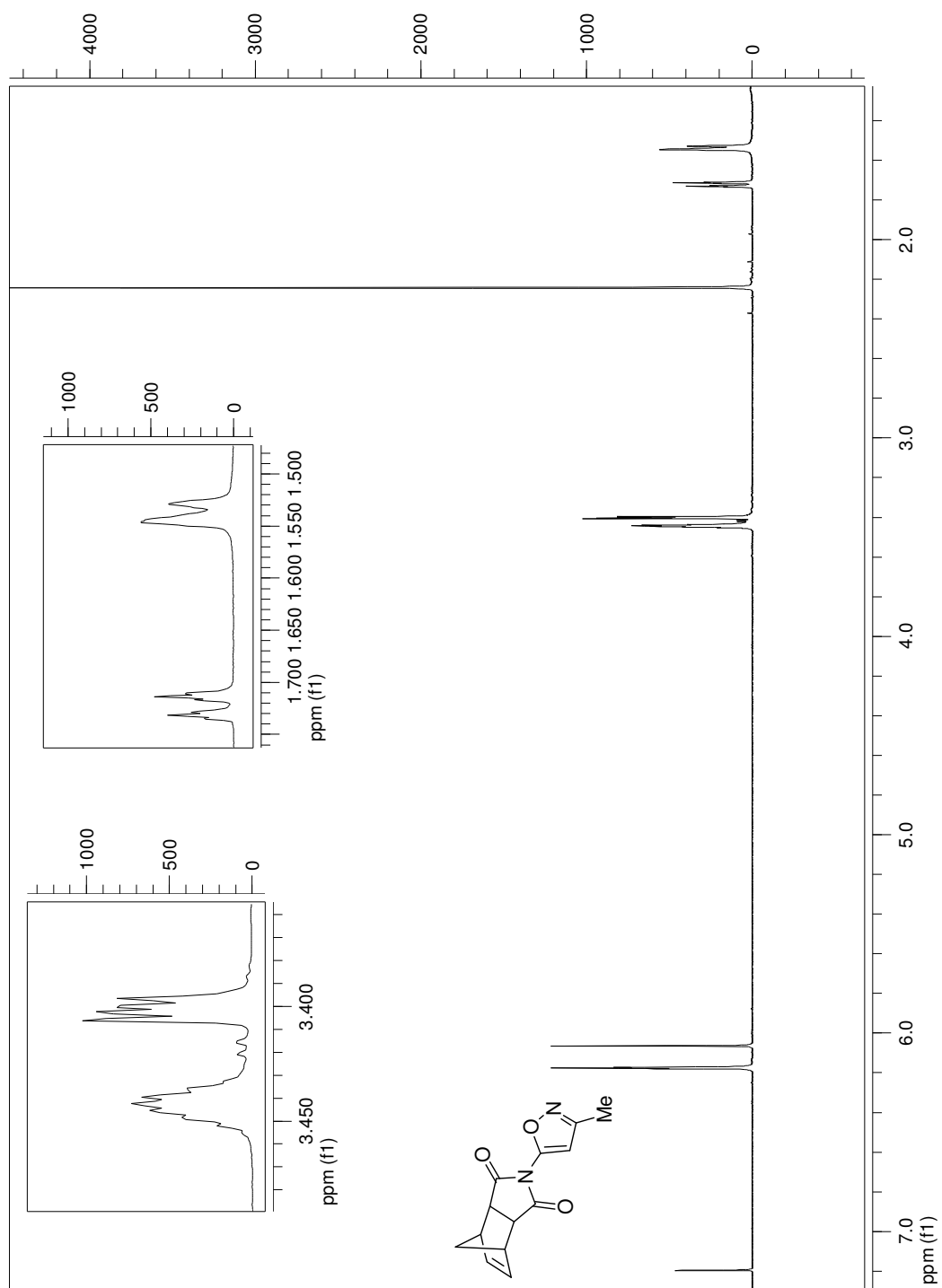
GC-MS (EI, 70 ev): m/z = 244 (M⁺), 220 (C₁₁H₁₂N₂O₃), 179 (C₈H₆N₂O₃), 150 (C₉H₁₀O₂), 91 (C₇H₈), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



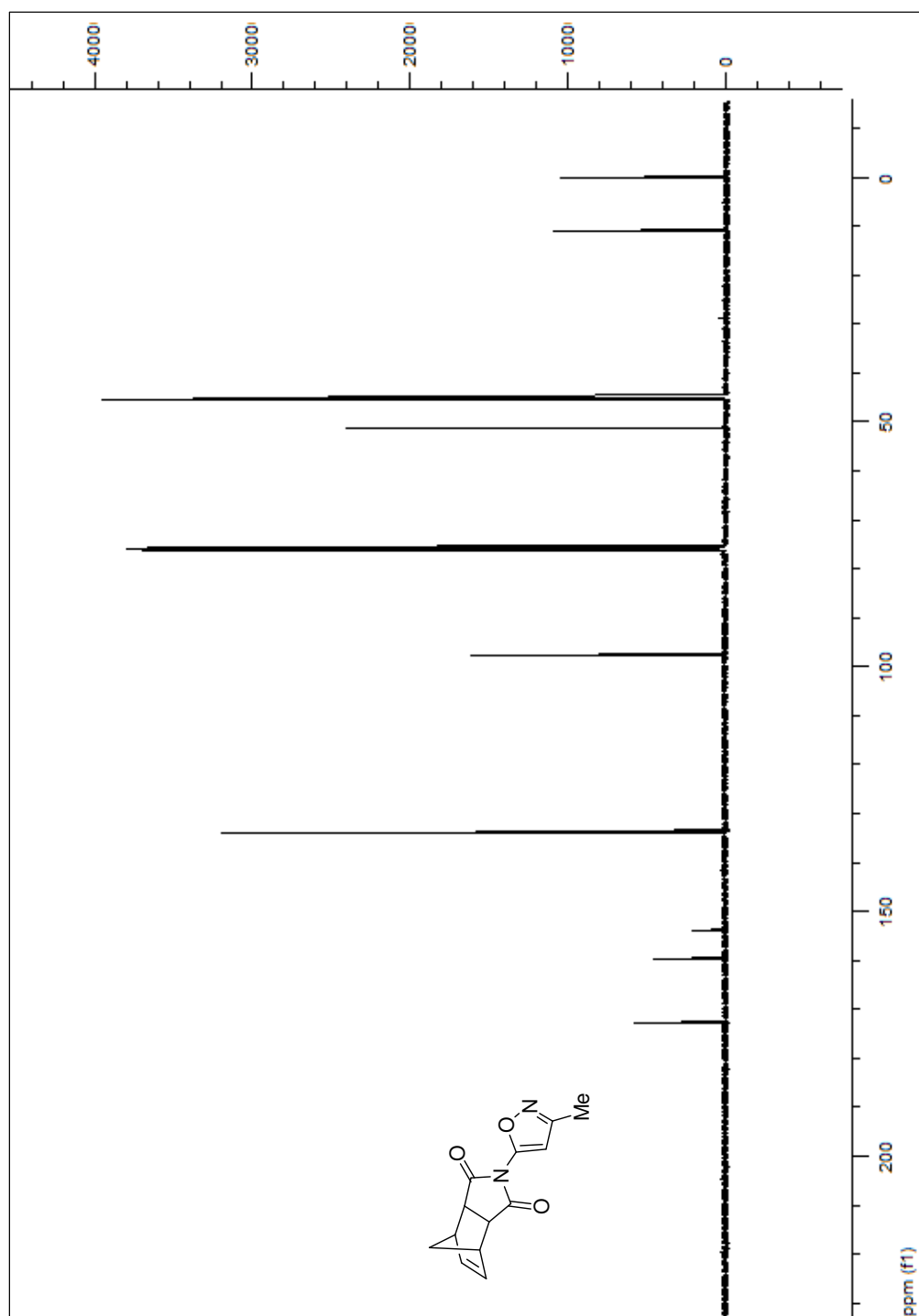
Şekil 5.4 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.5 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu

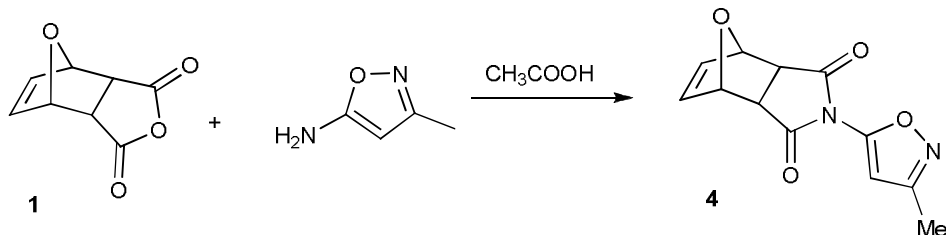


Şekil 5.6 Bileşik **3**'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.7 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

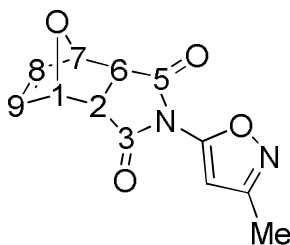
5.5 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-(3-Metilizoksazol-5-il)-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksilik Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, C₁₂H₁₀N₂O₄)



Tek boyunlu balon içerisine 5 mL kuru etil asetat içerisinde çözünmüş bileşik **2** (1mmol, 164 mg) ve 5-amino-3-metilizoksazol bileşiği (1mmol, 98 mg) konuldu. Üzerine glasiyal asetik asit (5 mL) ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. TLC kontrolüyle reaksiyon sonlandıktan sonra asetik asit vakumla uzaklaştırıldı. Kalan kısım %10 luk NaHCO₃ ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en: 137-138 °C; R_f= 0.64 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat); % 50.

5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

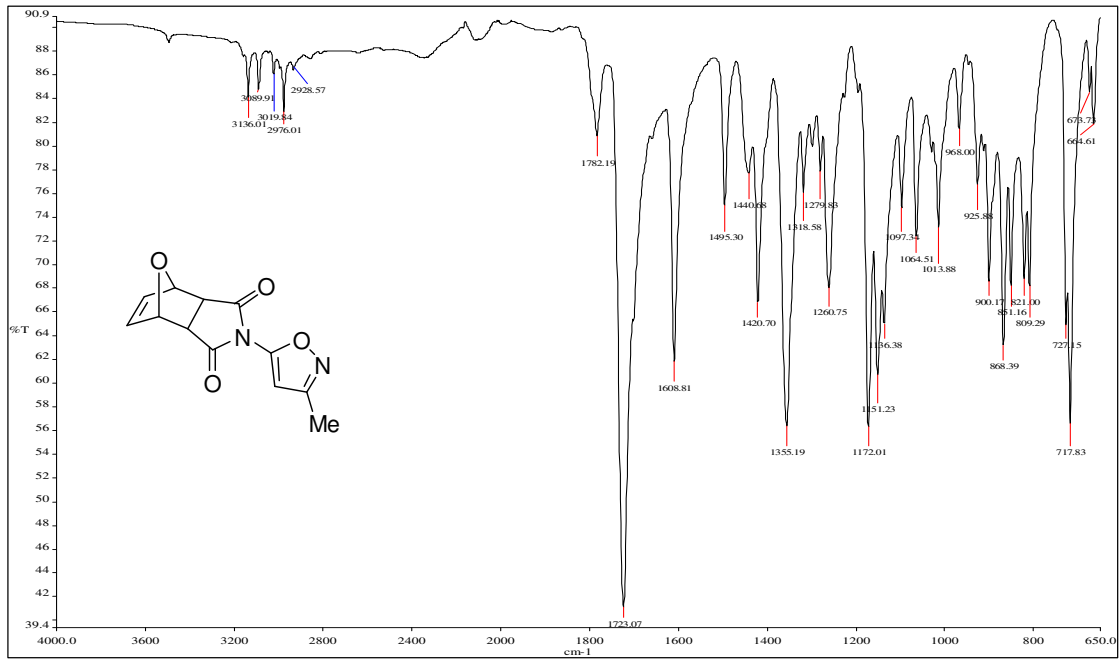


FTIR (ATR): ν = 3136 (alkenik, =CH gerilimi), 3089 (aromatik, =C-H gerilimi), 2976 ve 2928 (alifatik, C-H gerilimleri), 1782 ve 1723 (C=O gerilimleri), 1608 (aromatik, C=C gerilimi), 1495, 1420 ve 1355 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-O gergin halka gerilimi), 1172 (C-N salınımı) cm⁻¹.

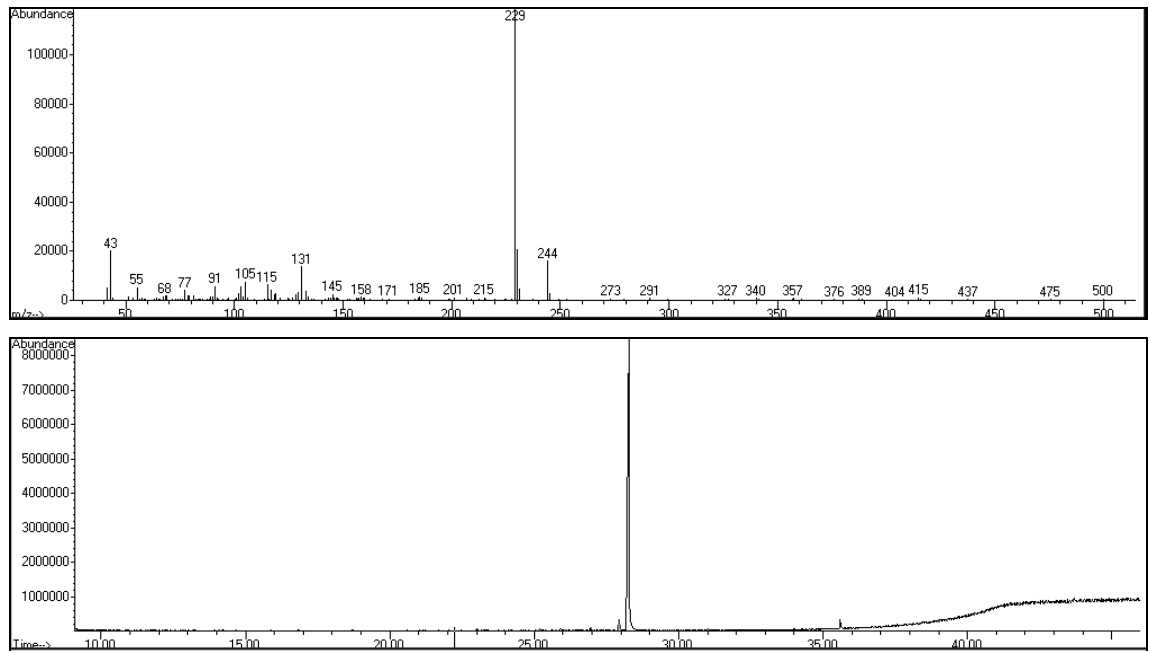
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.27 (s, 3H, CH_3), 3.00 (s, 2H, H_2 ve H_6), 5.34 (s, 2H, H_1 ve H_7), 6.20 (s, 1H, $=\text{CH}$), 6.51 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 11.94 (CH_3), 447.90 (C_{2-6}), 81.65 (C_{1-7}), 98.71 ($=\text{CH}$), 136.80 (C_{8-9}), 154.68 (q), 160.87 (q), 172.04 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

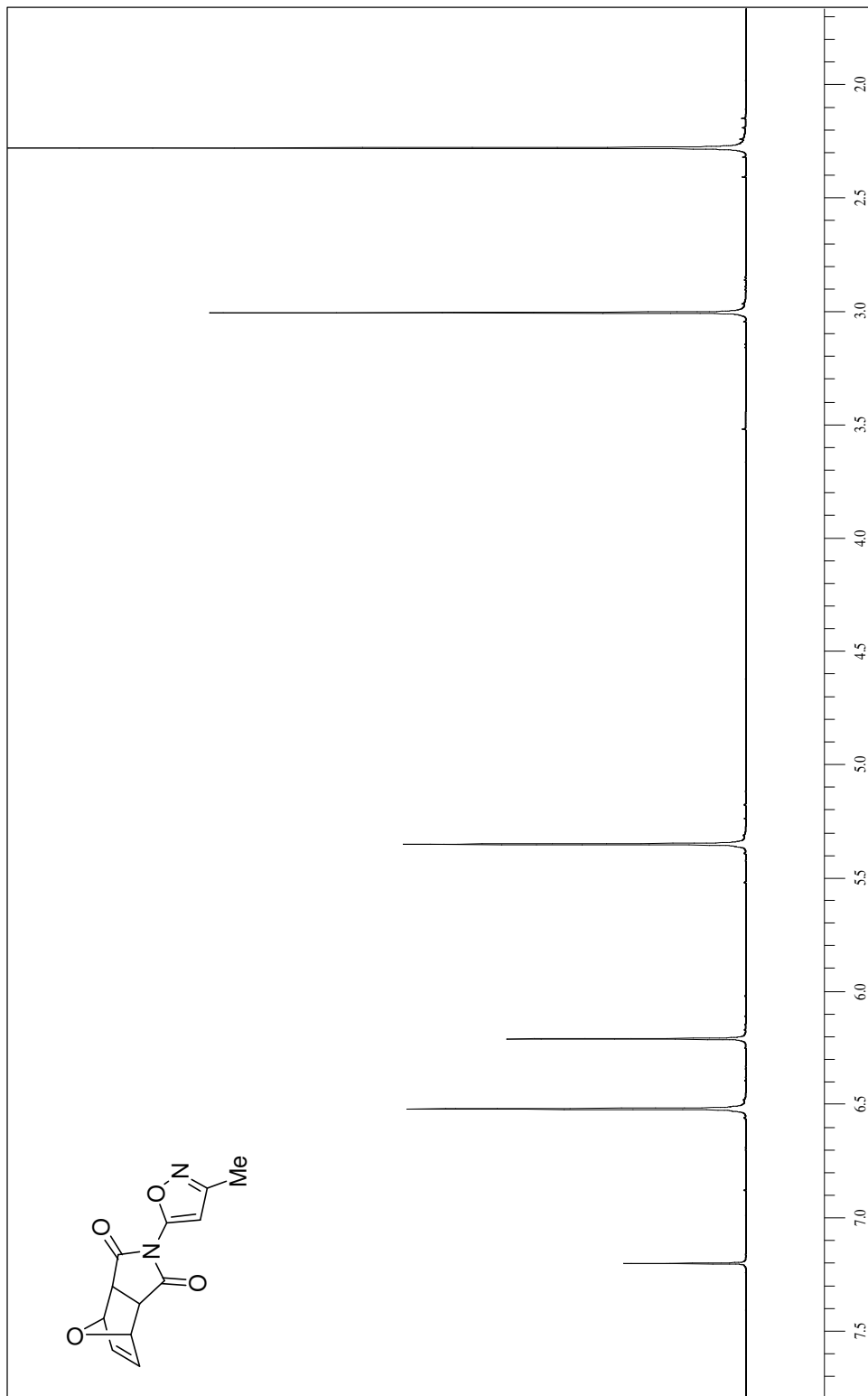
GC-MS (EI, 70 ev): m/z = 244 (M^+-2), 229 ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$), 152 ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$), 115 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{O}$), 105 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$), 82 (izoksazol), 68 (furan).



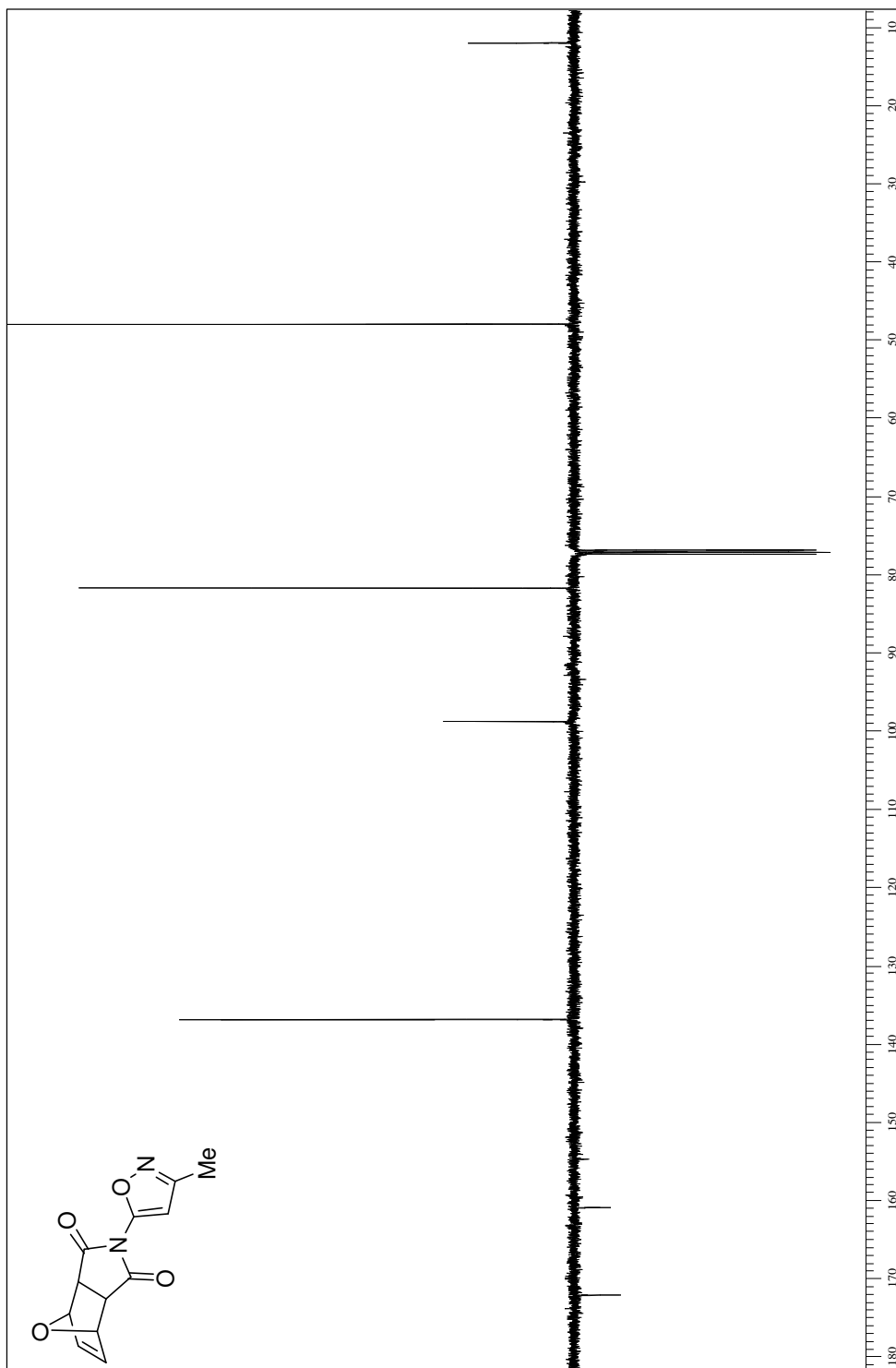
Şekil 5.8 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.9 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu

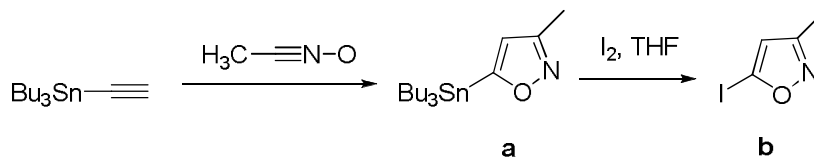


Şekil 5.10 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.11 Bileşik 4'ün APT spektrumu (CDCl₃)

5.6 5-İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması



5.6.1 3-Metil-5-(tribütilkalay)izoksazol'ün Hazırlanması (a)

Nitroetan (1.65 g, 22 mmol) ve fenilizosiyanat (5.24 g, 44 mmol) azot atmosferi altında balona tartıldı. Kuru benzen (8 mL) içinde 50 °C'de 5 dk süre ile çevrildikten sonra tribütiletinilkalay (6.30 g, 20 mmol) ve bir damla trietilamin ilave edildi. Tepkime 14 saat 50°C'de çevrilerek gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda oluşan çökelti su ile seyreltildi, selit üzerinden süzüldü ve benzen ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [89].

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen (2:1, diklorometan/*n*-hekzan) çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

5.6.2 5-İyodo-3-metilizoksazol'ün Hazırlanması (b)

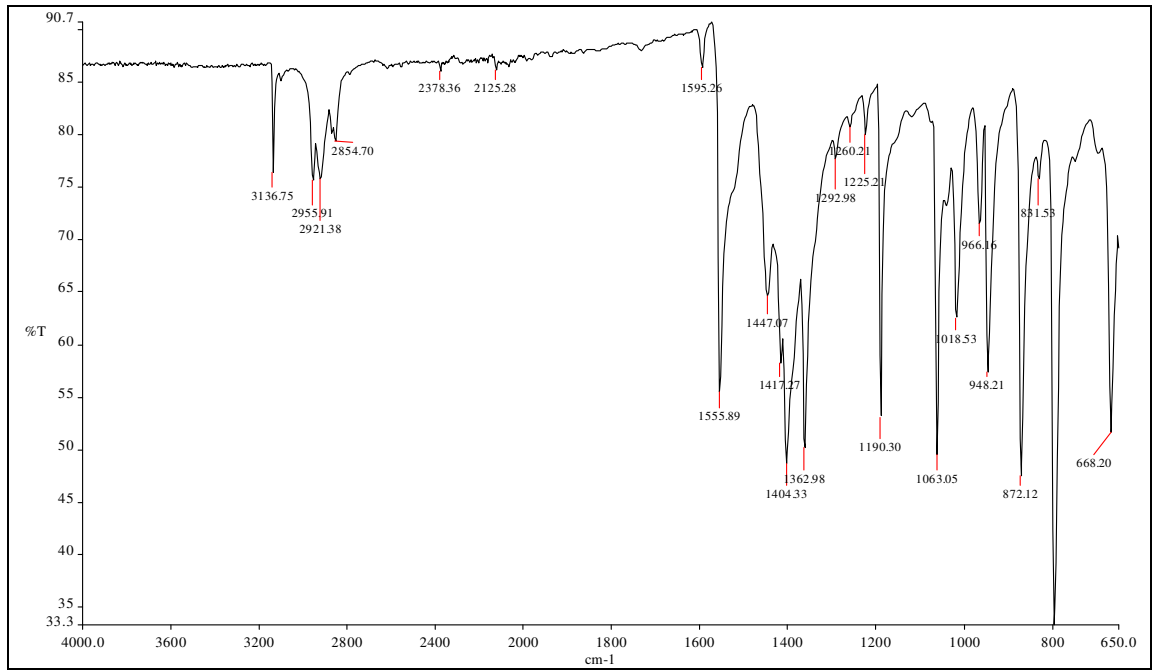
İyot (0.51 g, 2 mmol) bileşiğinin THF (30 mL) içerisindeki çözeltisi elde ettiğimiz **1** (0.75 g, 2 mmol) bileşiğinin THF (20 mL) içindeki çözeltisine damla damla ilave edilerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. NaHCO_3 ilave edilip eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ile tekrar yıkandı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [89].

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen (2:1, diklorometan/*n*-hekzan) karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

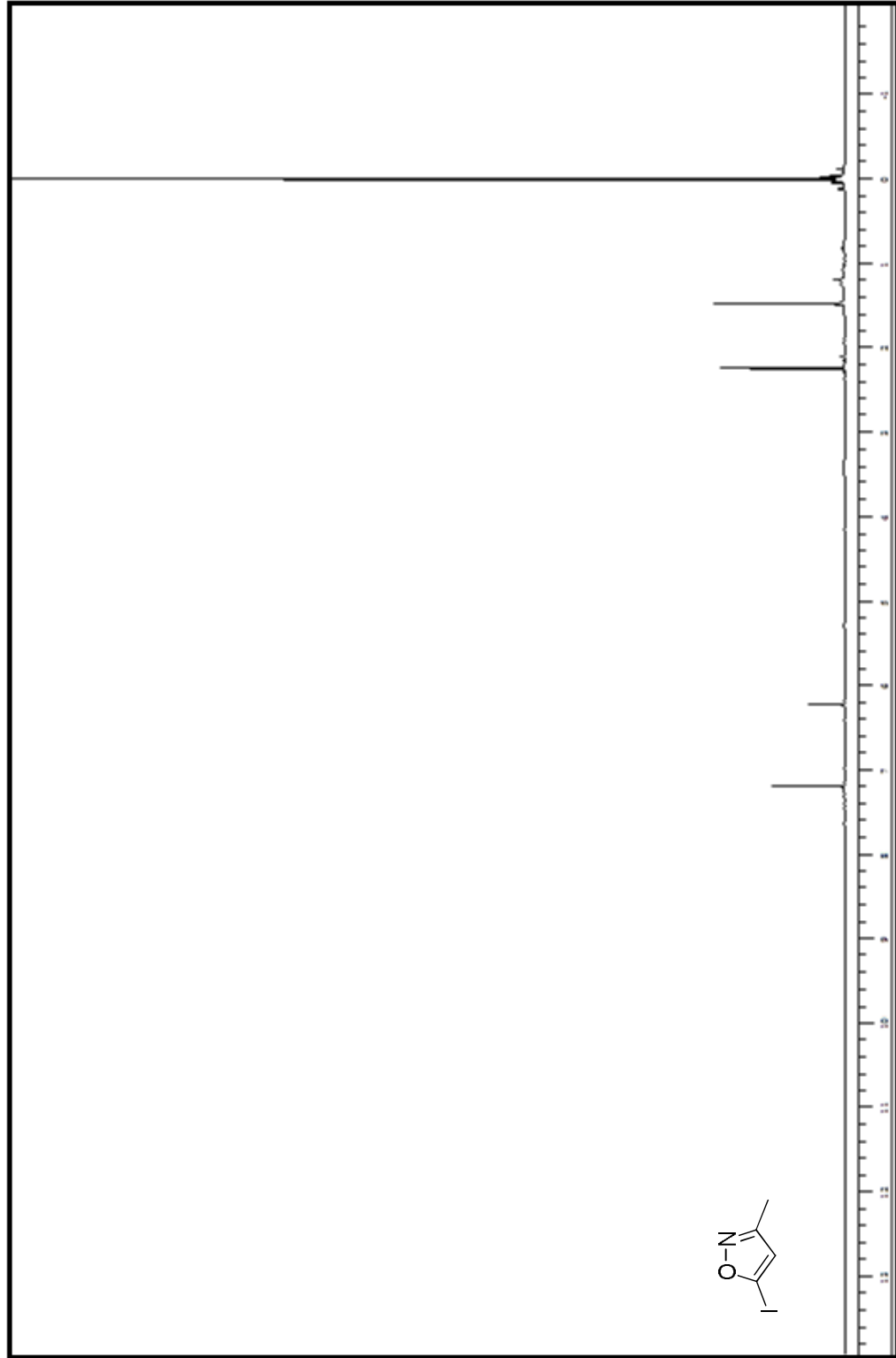
5.6.3 Arillendirme Reaktifinin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν = 3136 (alkenik, =CH gerilimi), 2955, 2921 ve 2854 (alifatik, C-H gerilimleri), 1447, 1404 ve 1362 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1190 (C-N salınımı) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.24 (s, 3H, CH_3), 6.22 (s, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm.



Şekil 5.12 Arillendirme reaktifinin FTIR spektrumu (ATR)

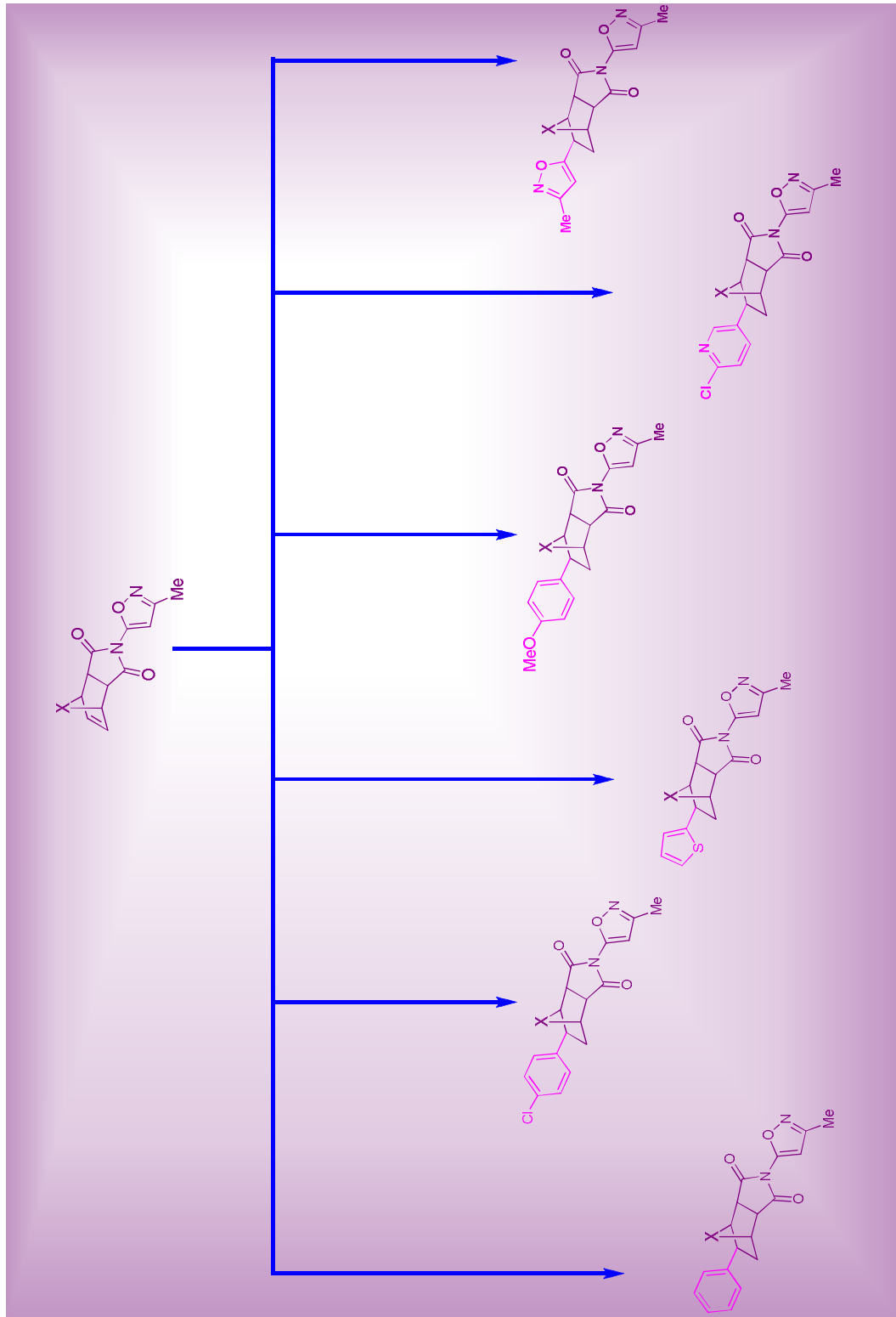


Şekil 5.13 Arillendirme Reaktifinin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

5.7 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

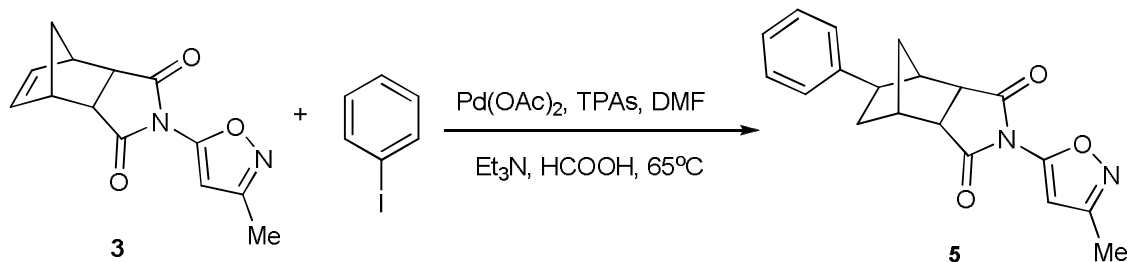
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [AsPh_3 , 33.7 mg, 0.110 mmol], susuz *N,N*-dimetilformamid [DMF, 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65°C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetaril halojenür (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 ayrılarak, MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen *n*-hekzan/etil asetat karışımları kullanarak kolon kromatografisi ile izole edildi.



Şekil 5.14 Hidroarilasyon Ürünlerinin Genel Gösterimi (X: O; CH₂)

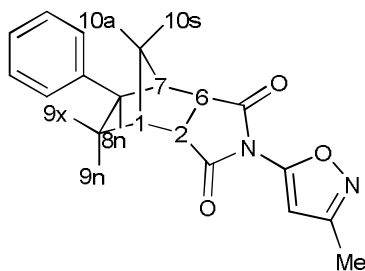
5.7.1 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, C₁₉H₁₈N₂O₃)



Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik **3** ile iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 118-119 °C, R_f = 0.75 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 56.

5.7.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

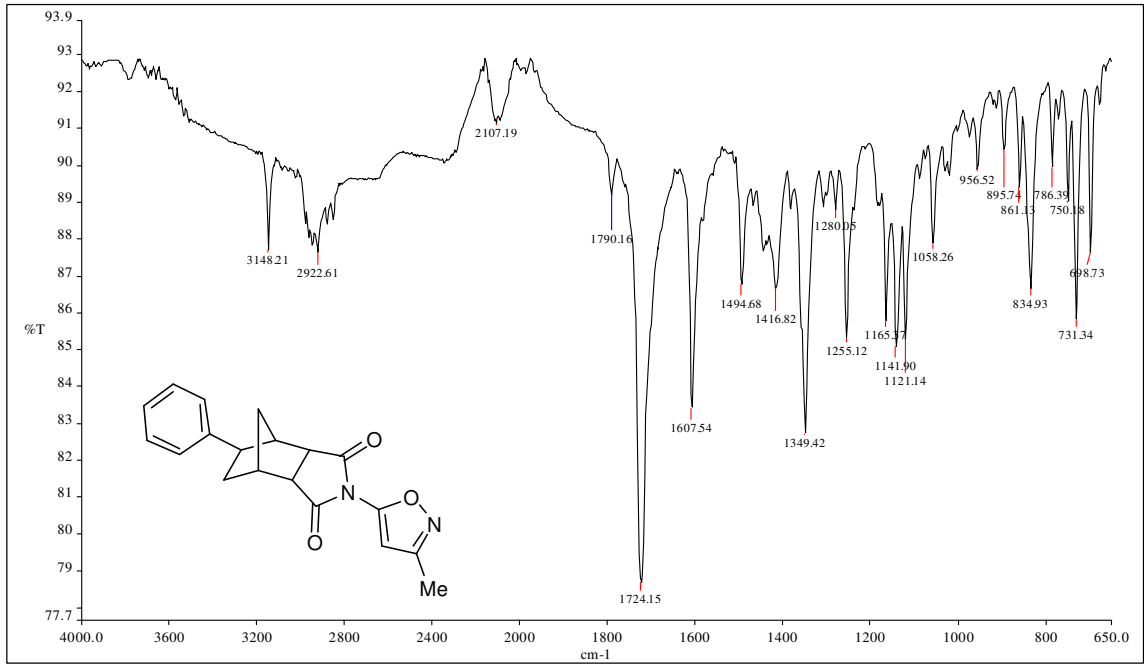


FTIR (ATR): ν = 3148 (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1790 ve 1724 (C=O gerilimleri), 1607 (aromatik, C=C gerilimi), 1494, 1416 ve 1349 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1058 (C-N salınımı), 731 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

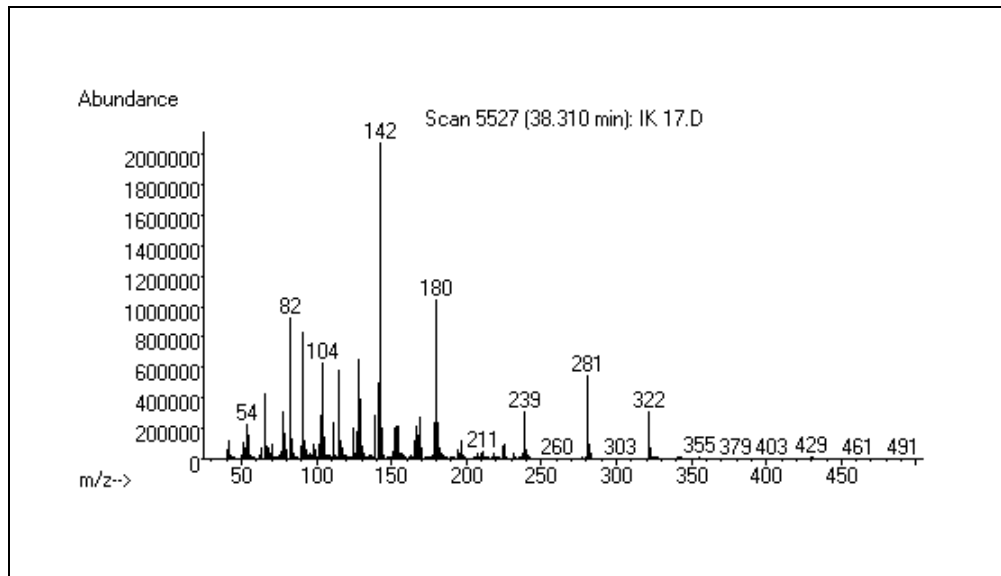
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H_{10a}), 1.86-1.90 (m, 3H, H_{10s}, H_{9n}, H_{9x}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.89-2.93 (m, 3H, H₁, H₇, H_{8n}), 3.25-3.28 (m, 1H, H₂), 3.31-3.34 (m, 1H, H₆), 6.21 (s, 1H, =CH), 7.11–7.14 (m, 3H, H_{ar}), 7.22–7.25 (m, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 12.15 (CH₃), 32.83 (C₁₀), 39.63 (C₉), 40.64 (C₁), 42.15 (C₇), 46.71 (C₂), 48.90 (C₆), 49.47 (C₈), 99.46 (=CH), 126.60 (Car), 127.24 (Car), 128.77 (Car), 144.13 (q), 155.12 (q), 161.16 (q), 174.13 (C=O), 174.21 (C=O) ppm.

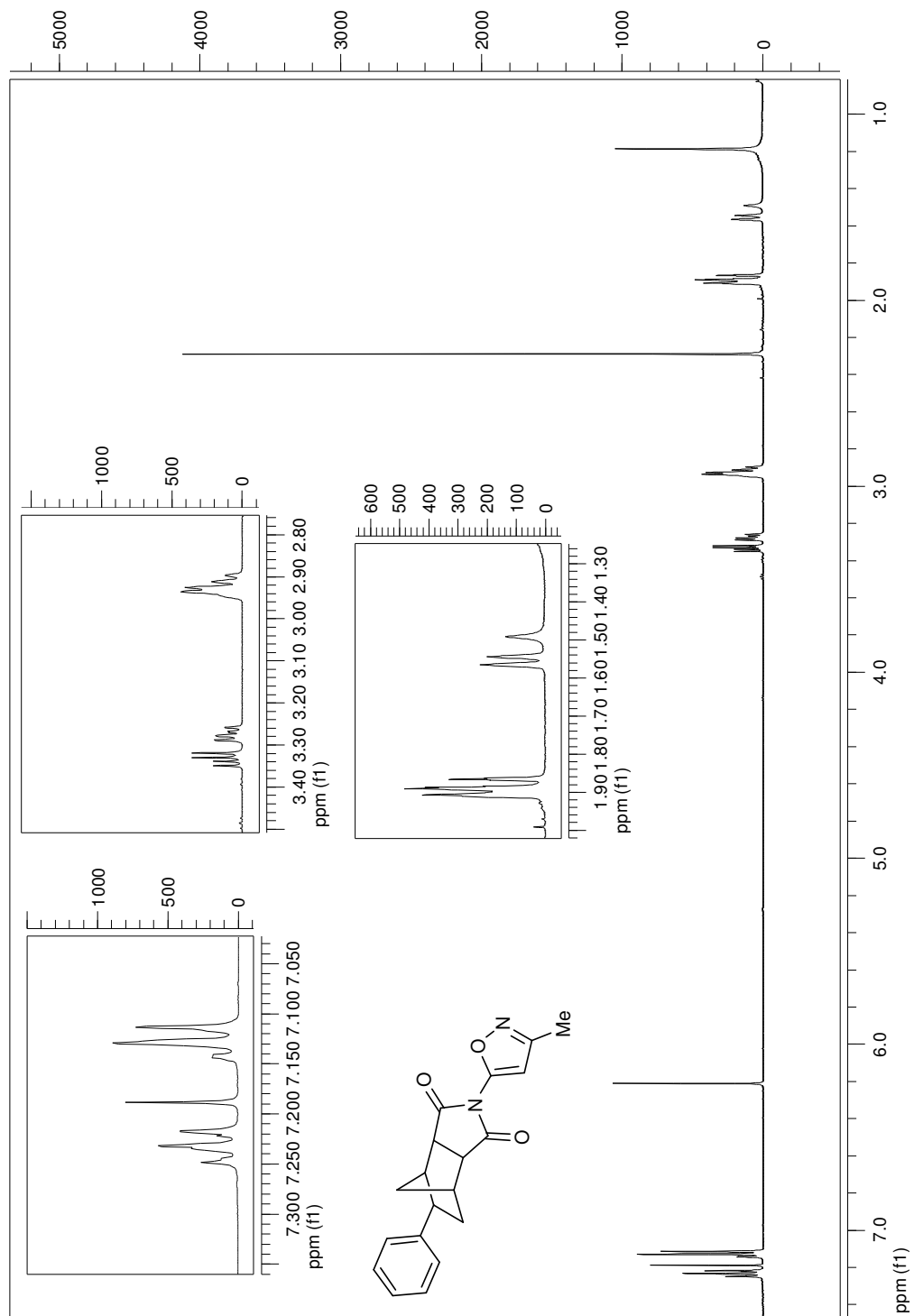
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 322 (M⁺-2), 281 (C₁₇H₁₅NO₃), 239 (C₁₅H₁₄NO₂), 180 (C₁₀H₁₃NO₂), 142 (C₇H₉NO₂), 82 (izoksazol), 68 (siklopentadien).



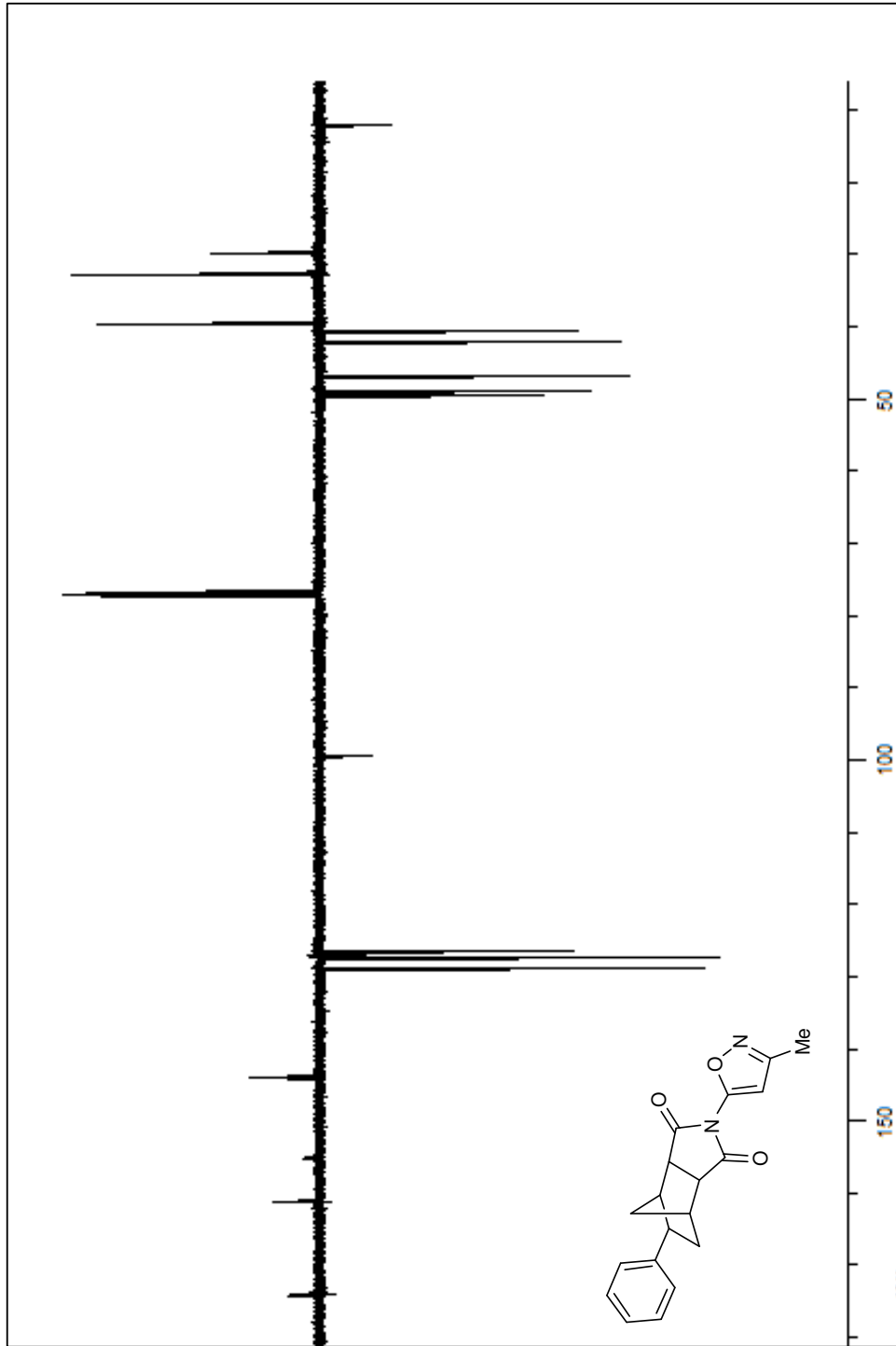
Şekil 5.15 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.16 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu

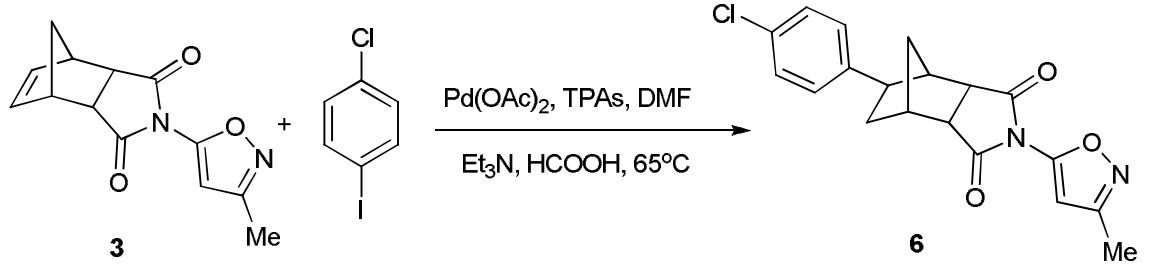


Şekil 5.17 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.18 Bileşik 5'in APT spektrumu (CDCl₃)

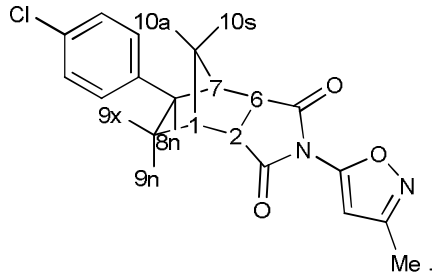
5.7.2 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, C₁₉H₁₇ClN₂O₃)



Bileşik 3'ün 4-kloro-1-iyodobenzen ile genel yöntemde belirtilen koşullarda reaksiyonundan hazırlandı. Reaksiyon süresi yapılan TLC kontrolleri ile 24 saat olarak belirlendi. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından *n*-hekzan/etil asetat (1:3) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 117-119 °C, R_f = 0.63 (1:3, *n*-hekzan/etil asetat), % 40.

5.7.2.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri



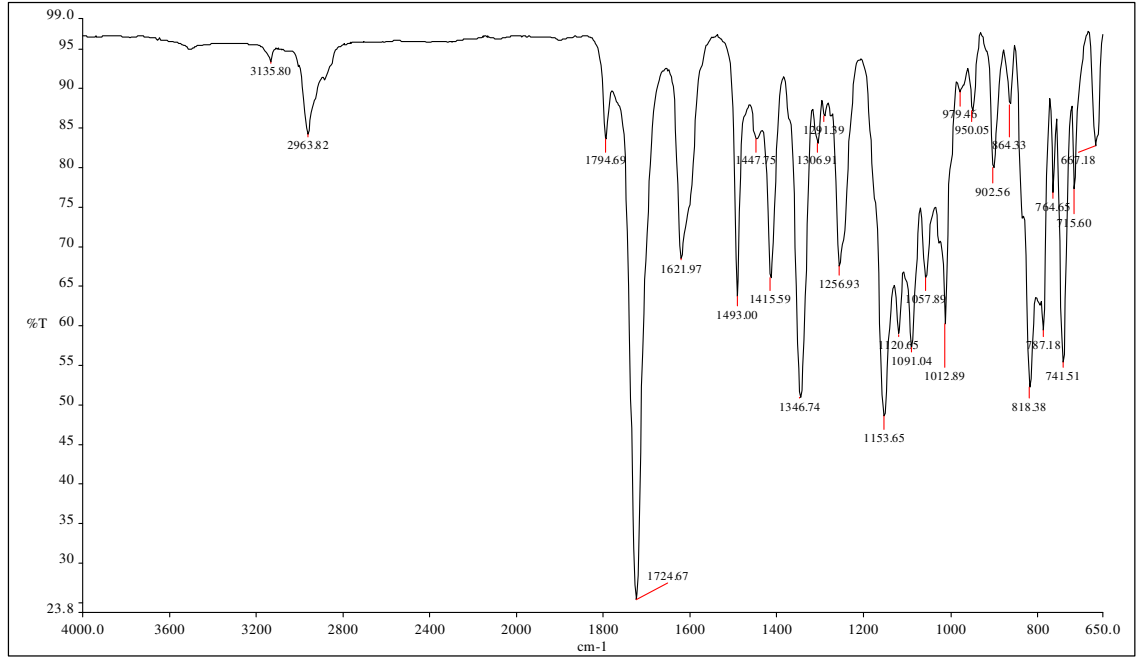
FTIR (ATR): ν = 3135 (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2963 (alifatik, C-H gerilimi), 1794 ve 1724 (C=O gerilimleri), 1621 (aromatik, C=C gerilimi), 1493, 1415 ve 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1256 (C-O gergin halka gerilimi), 1012 (C-N salınımı), 741 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.57 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H_{10a}), 1.81–1.93 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.86-2.95 (m, 3H, H₁, H₇, H_{8n}), 3.26-3.29 (m, 1H,

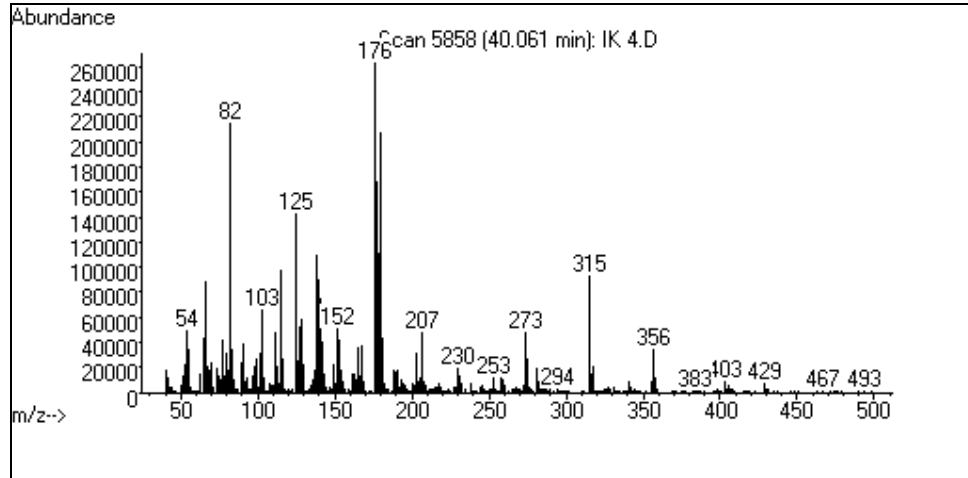
H₂), 3.32-3.35 (m, 1H, H₆), 6.21 (s, 1H, =CH), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 10.92 (CH₃), 31.66 (C₁₀), 38.29 (C₉), 39.33 (C₁), 40.39 (C₇), 45.35 (C₂), 47.52 (C₆), 48.09 (C₈), 98.28 (=CH), 127.36 (Car), 127.57 (Car), 131.10 (q), 141.39 (q), 153.77 (q), 160.00 (q), 172.82 (C=O), 172.95 (C=O) ppm.

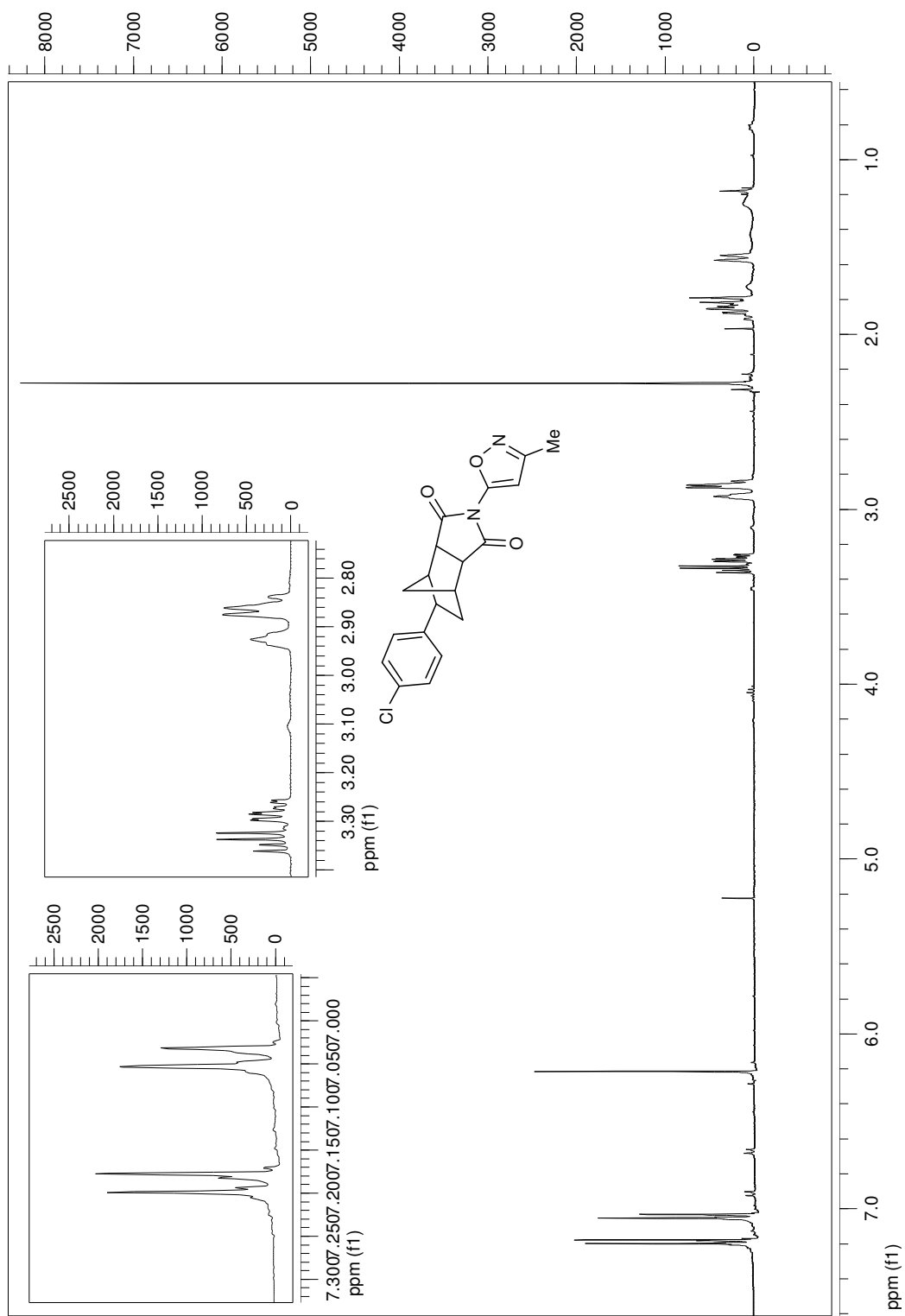
GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* = 356 (M⁺), 315 (C₁₇H₁₆ClNO₃), 273 (C₁₅H₁₃ClNO₂), 230 (C₁₄H₁₆NO₂), 176 (C₁₀H₁₀NO₂), 152 (C₉H₁₂O), 125 (C₈H₁₂O), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



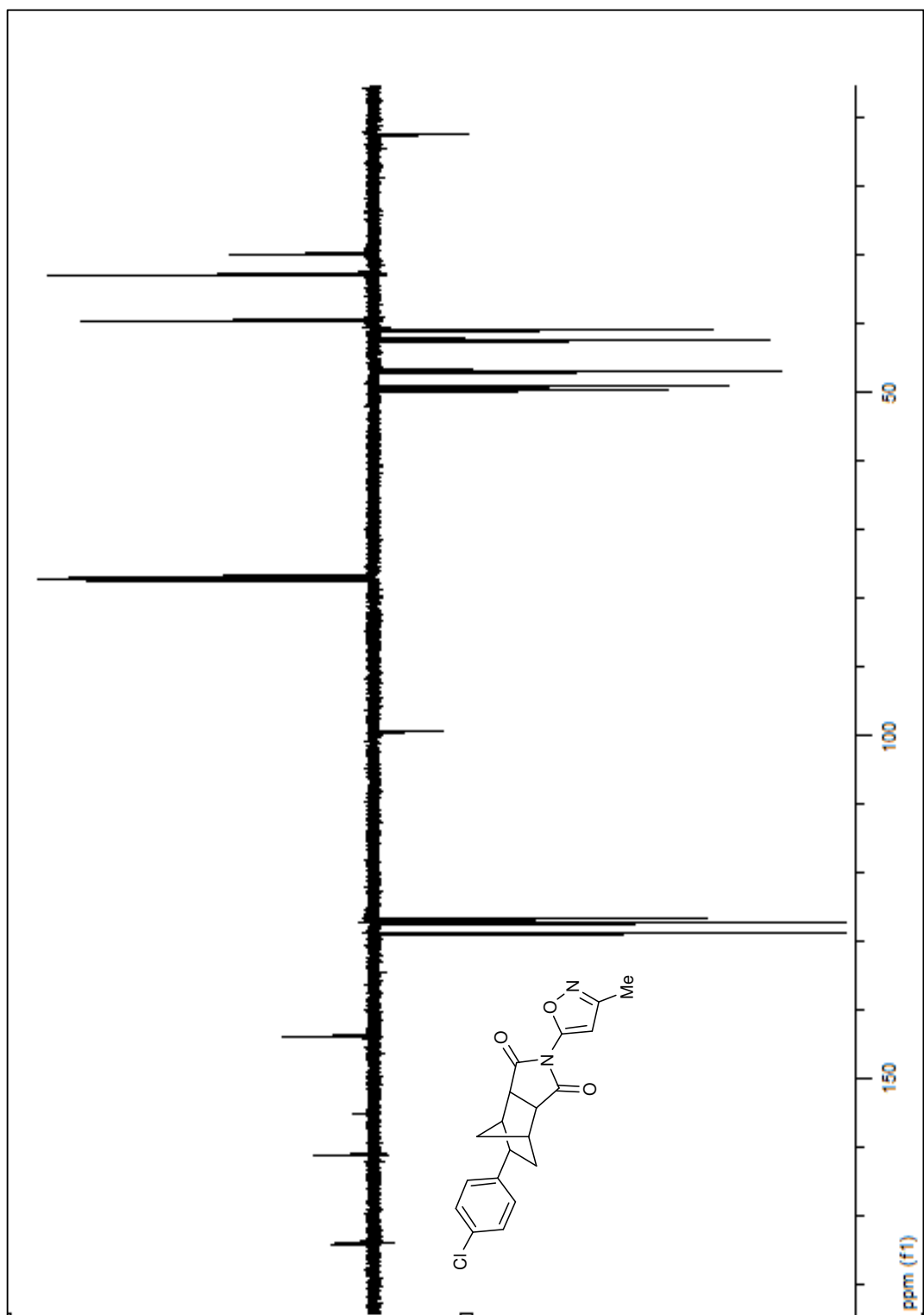
Şekil 5.19 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.20 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu

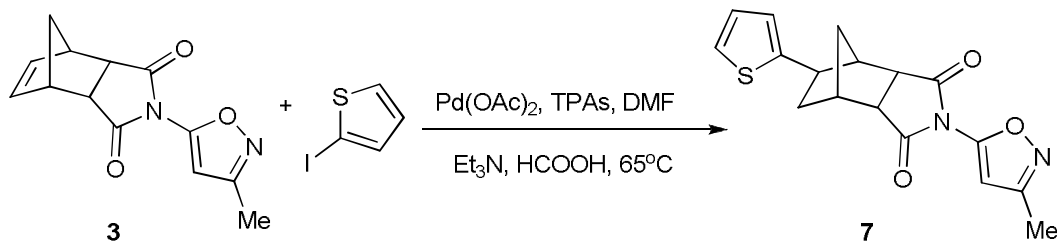


Şekil 5.21 Bileşik **6**'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.22 Bileşik 6'nın APT spektrumu (CDCl₃)

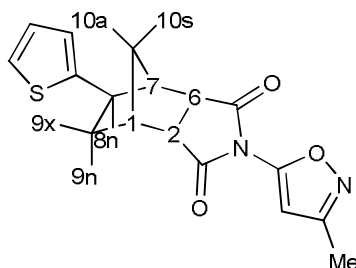
5.7.3 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C₁₇H₁₆N₂O₃S)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 3 ile 2-iyodotiyofenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:3) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 127 °C; $R_f = 0.77$ (1:3, *n*-hekzan/etil asetat), % 42.

5.7.3.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

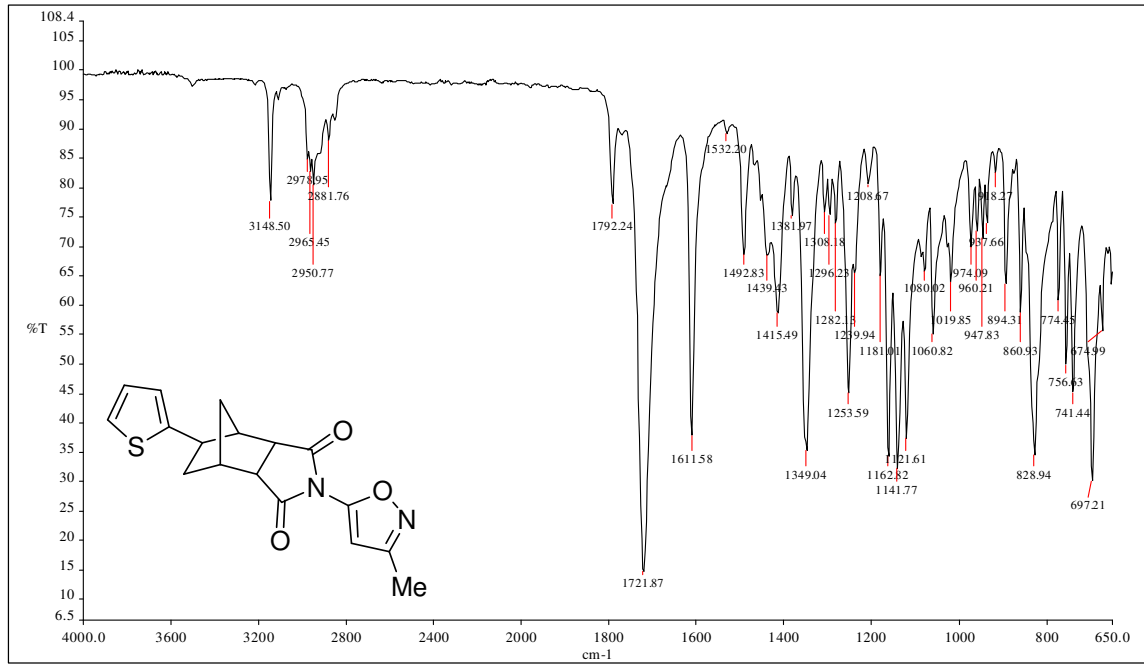


FTIR (ATR): $\nu = 3148$ (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2978 ve 2950 (alifatik, C-H gerilimi), 1792 ve 1721 (C=O gerilimleri), 1611 (aromatik, C=C gerilimleri), 1492, 1415 ve 1349 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1253 (C-O gergin halka gerilimi), 1162 ve 1141 (C-N salınımı), 828 (aromatik halka düzlem içi C-H eğilimi) cm^{-1} .

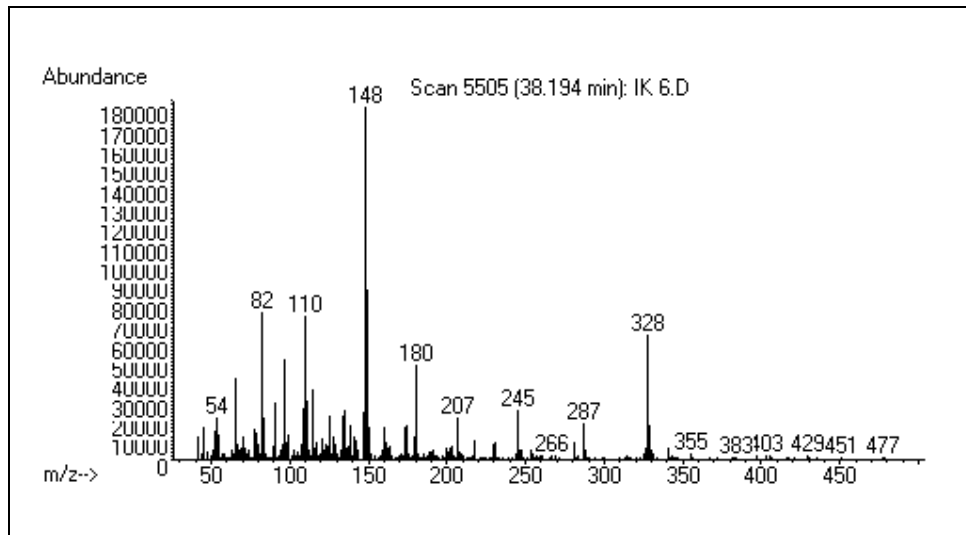
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.60$ (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.85–2.01 (m, 3H, H_{9x} ve H_{9n}, H_{10s}), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.92 (brs, 2H, H₁, H₇), 3.11 (dd, $J = 4.8; 8.8$ Hz, 1H, H_{8n}), 3.24–3.28 (m, 1H, H₂), 3.30–3.34 (m, 1H, H₆), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.85 (dd, $J = 3.9; 5.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 12.15 (CH₃), 35.23 (C₁₀), 38.34 (C₁), 40.00 (C₉), 40.29 (C₇), 48.04 (C₂), 48.63 (C₆), 49.04 (C₈), 99.48 (=CH), 123.78 (Car), 123.92 (Car), 127.06 (Car), 148.97 (q), 154.99 (q), 161.16 (q), 173.85 (C=O), 173.87 (C=O) ppm.

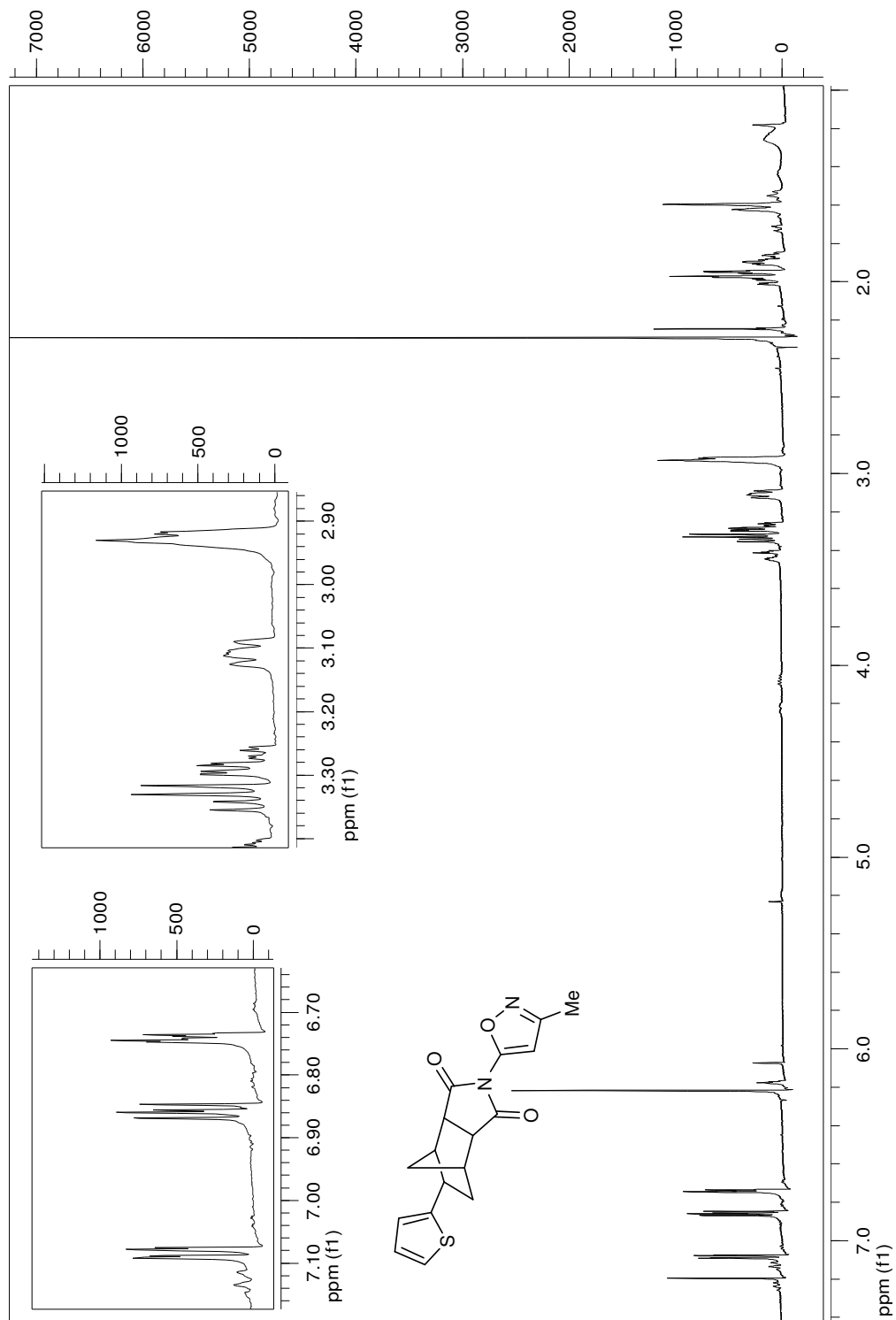
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 328 (M⁺), 287 (C₁₅H₁₃NO₃S), 245 (C₁₃H₁₁NO₂S), 207 (C₁₁H₁₃NO₂), 180 (C₁₀H₁₃NO₂), 148 (C₉H₁₀O₂), 110 (C₈H₁₄), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



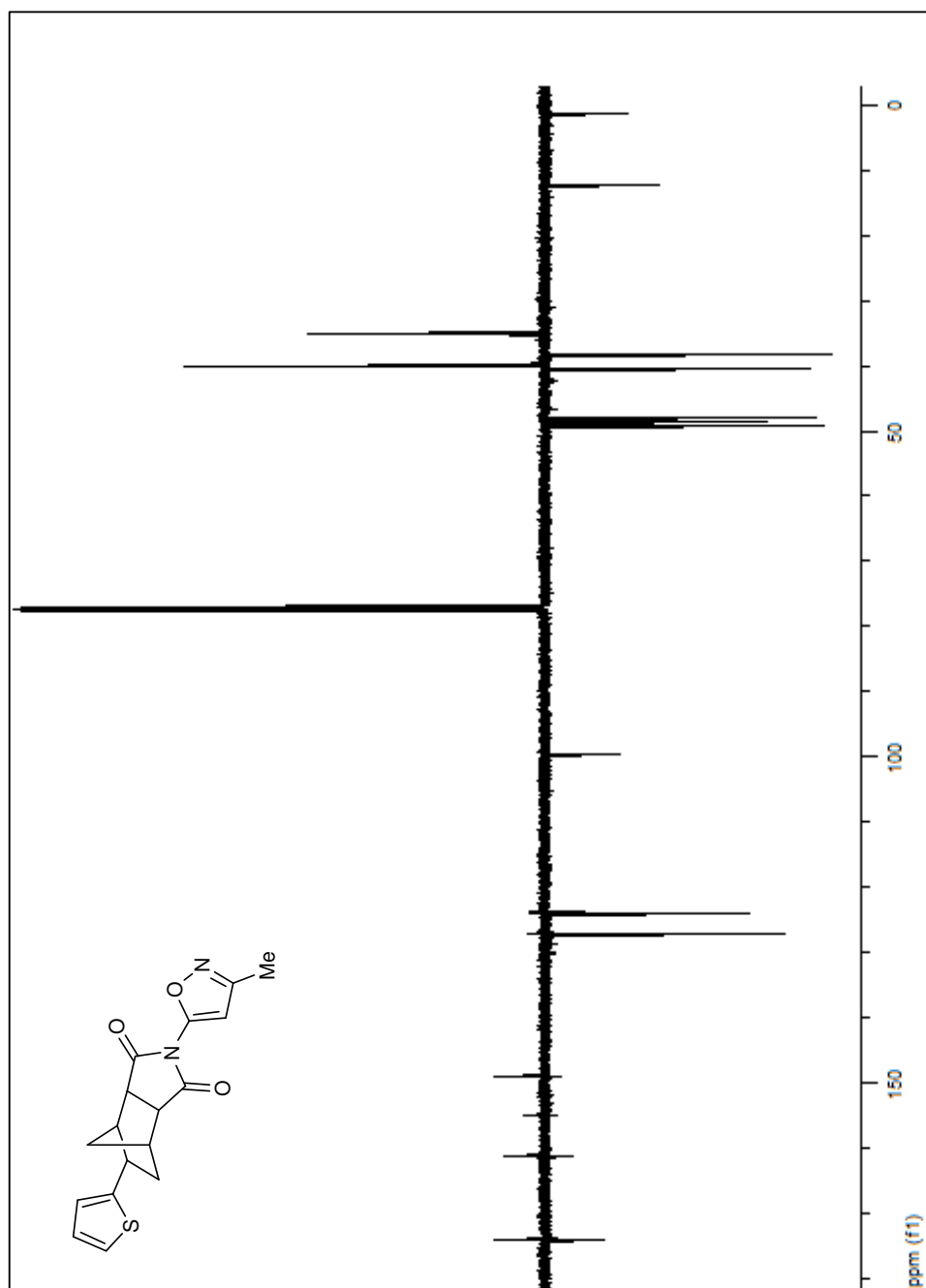
Şekil 5.23 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.24 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu

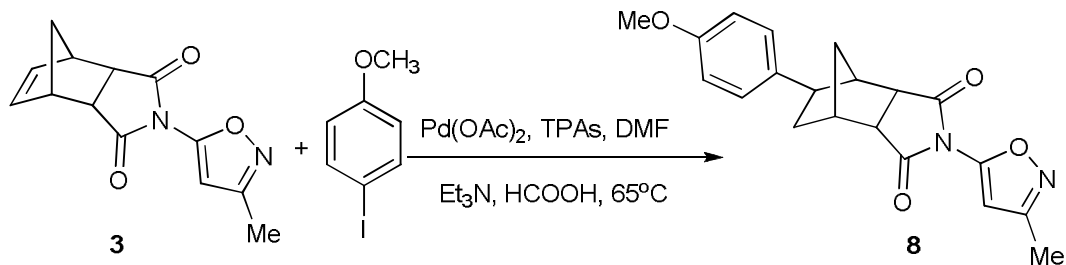


Şekil 5.25 Bileşik **7**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.26 Bileşik **7**'nin APT Spektrumu (CDCl₃)

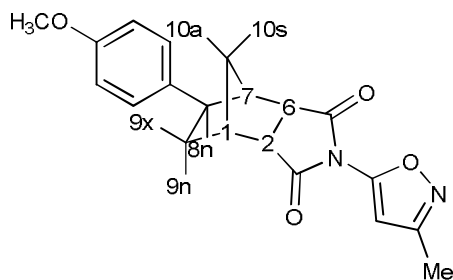
5.7.4 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-metoksifenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C₂₀H₂₀N₂O₄)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 4-iyodoanisolün reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 122 °C; *R_f* = 0.70 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 40.

5.7.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri



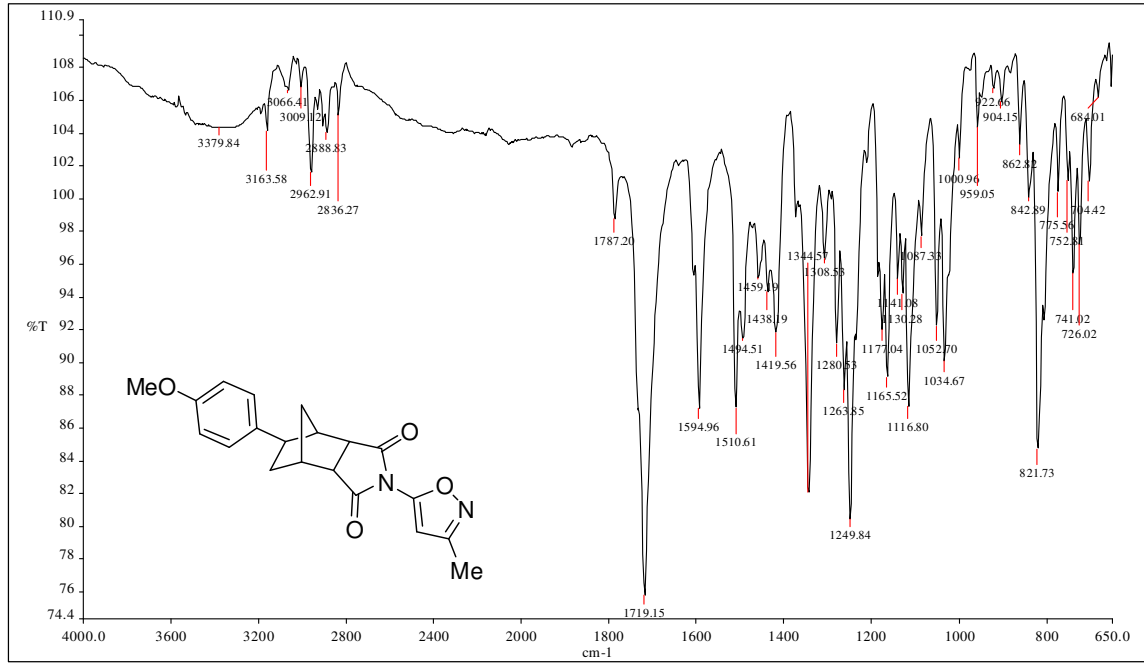
FTIR (ATR): ν = 3169 (alkenik, =CH gerilimi), 3066 ve 3009 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2963, 2888 ve 2836 (alifatik, C-H gerilimleri), 1787 ve 1719 (C=O gerilimleri), 1594 (aromatik, C=C gerilimi), 1510, 1494, 1419 ve 1345 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 (C-O gergin halka gerilimi), 1034 (C-N salınımı), 821 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{10a}), 1.84–1.87 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.84-2.86 (m, 2H, H₁, H_{8n}), 2.92 (brs, 1H, H₇),

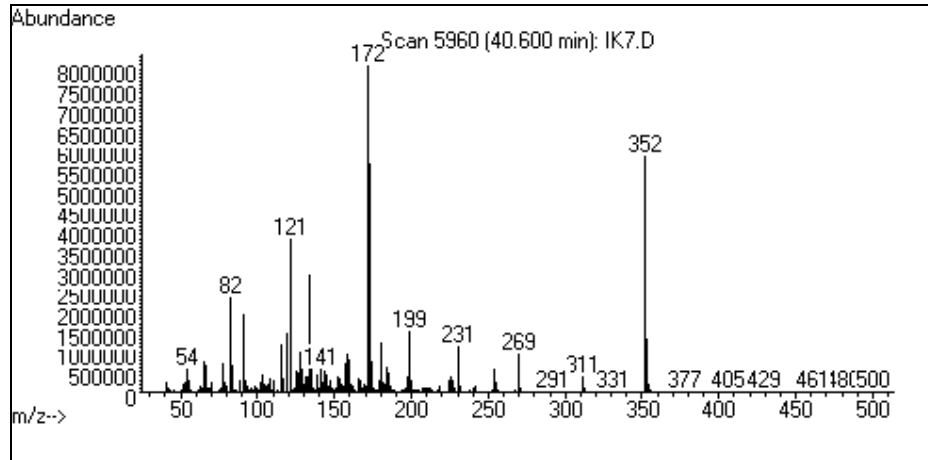
3.24-3.27 (m, 1H, H₂), 3.30-3.33 (m, 1H, H₆), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ= 10.93 (CH₃), 31.67 (C₁₀), 38.28 (C₉), 39.38 (C₁), 40.21 (C₇), 45.78 (C₂), 47.66 (C₆), 48.21 (C₈), 54.27 (OCH₃), 98.21 (=CH), 112.89, 126.99 (C_{ar}), 134.99 (q), 153.90 (q), 157.11 (q), 159.92 (q), 172.93 (C=O), 173.03 (C=O) ppm.

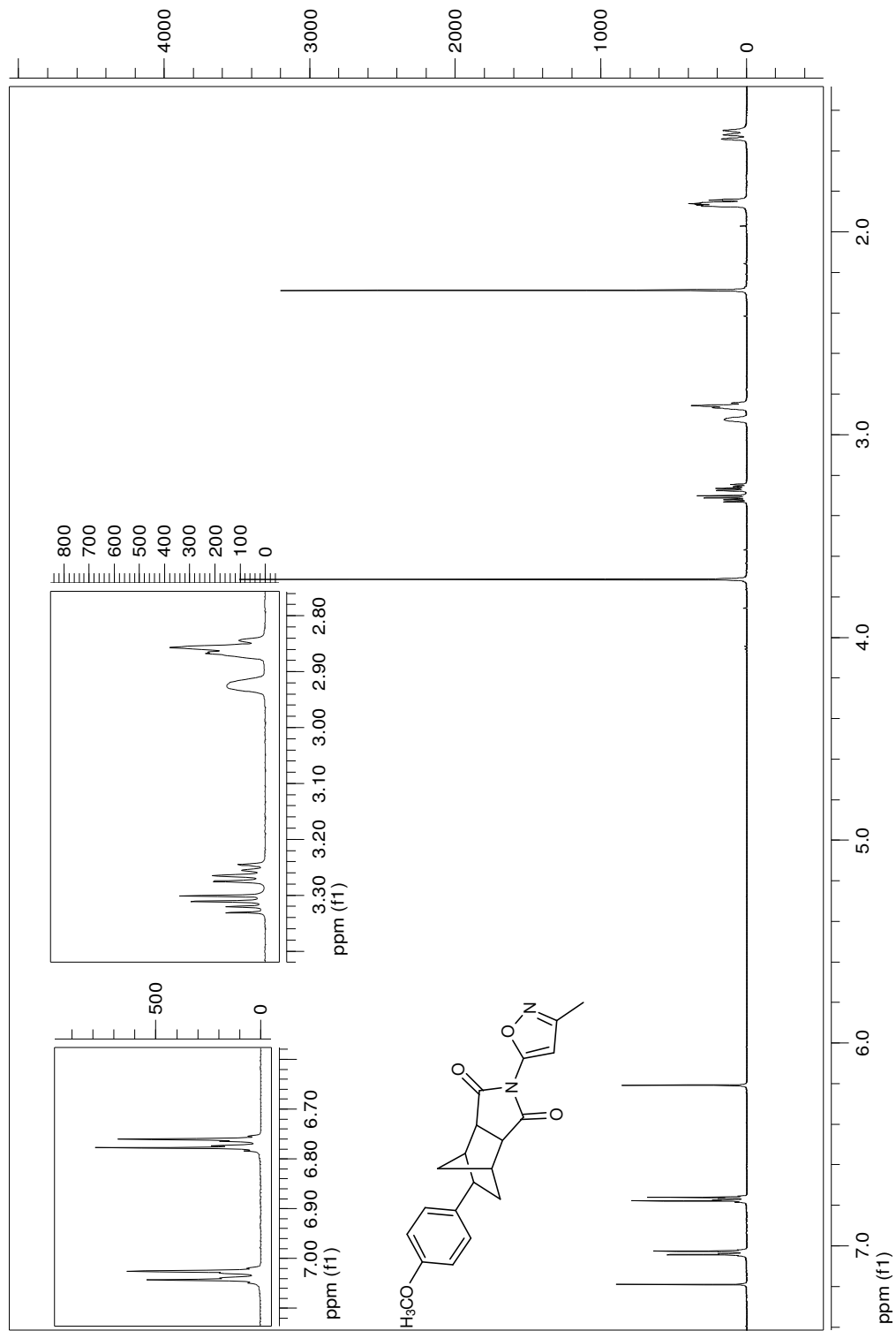
GC-MS (EI, 70 eV): *m/z*= 352 (M⁺), 311 (C₁₈H₁₉NO₄), 269 (C₁₆H₁₆NO₃), 231 (C₁₄H₁₇NO₂), 174 (C₁₀H₉NO₂), 121 (C₉H₁₃), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



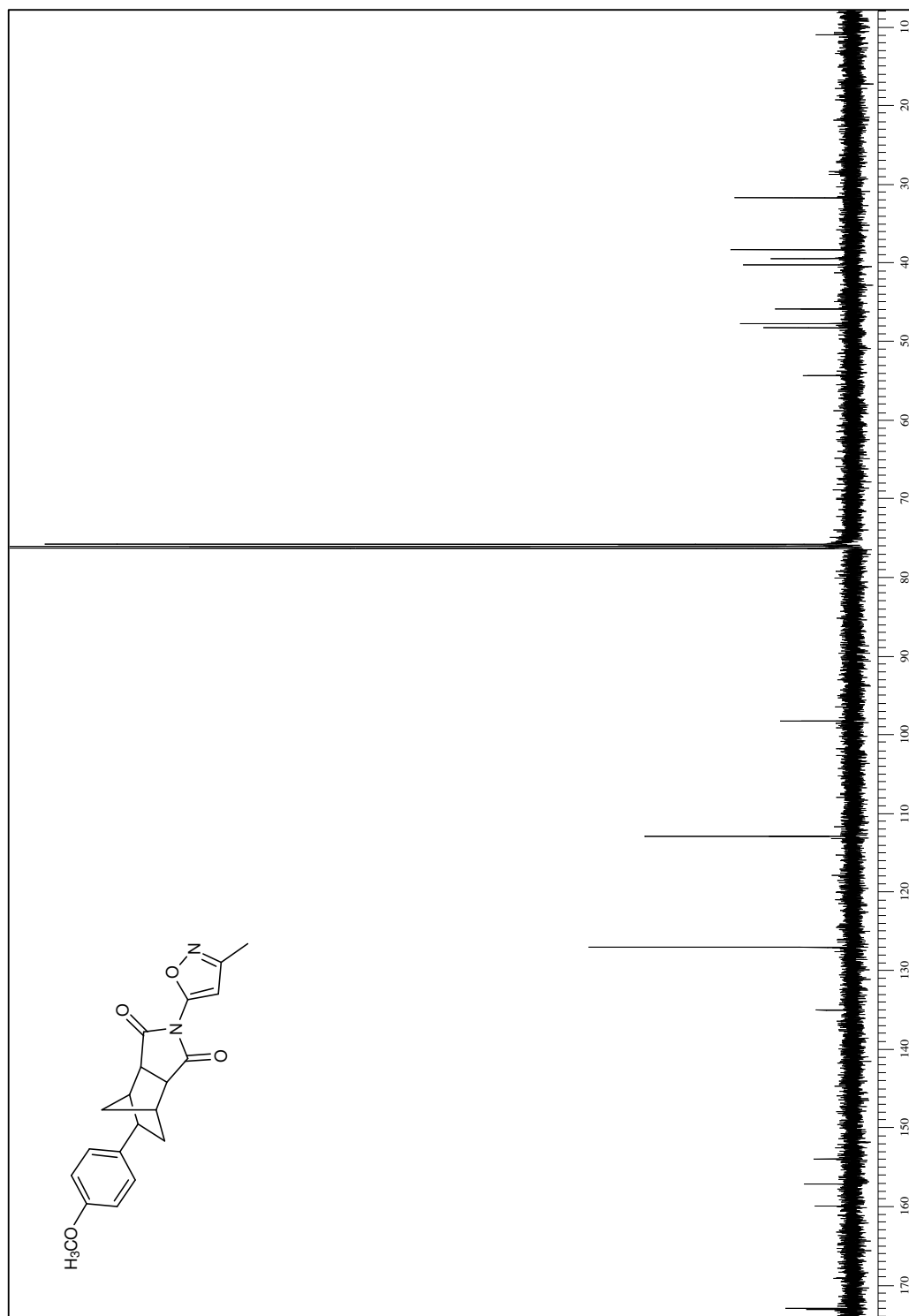
Şekil 5.27 Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.28 Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu

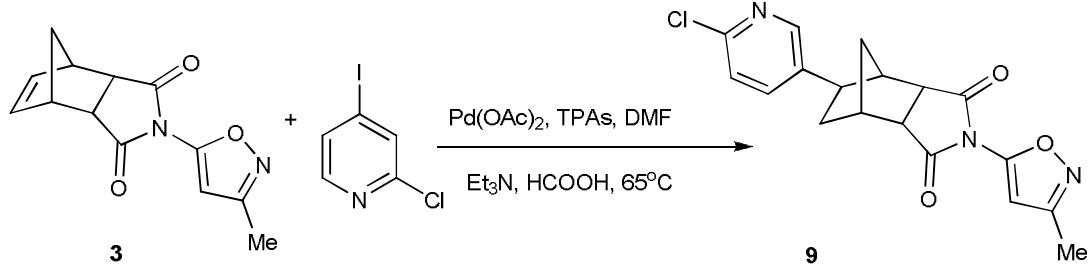


Şekil 5.29 Bileşik **8**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.30 Bileşik **8**'in ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)

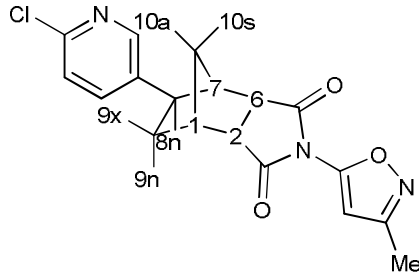
5.7.5 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(6-kloro-3-piridil)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, C₁₈H₁₆ClN₃O₃)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 3-iyodo-6-kloropiridinin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 147-148 °C; R_f = 0.44 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 42.

5.7.5.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



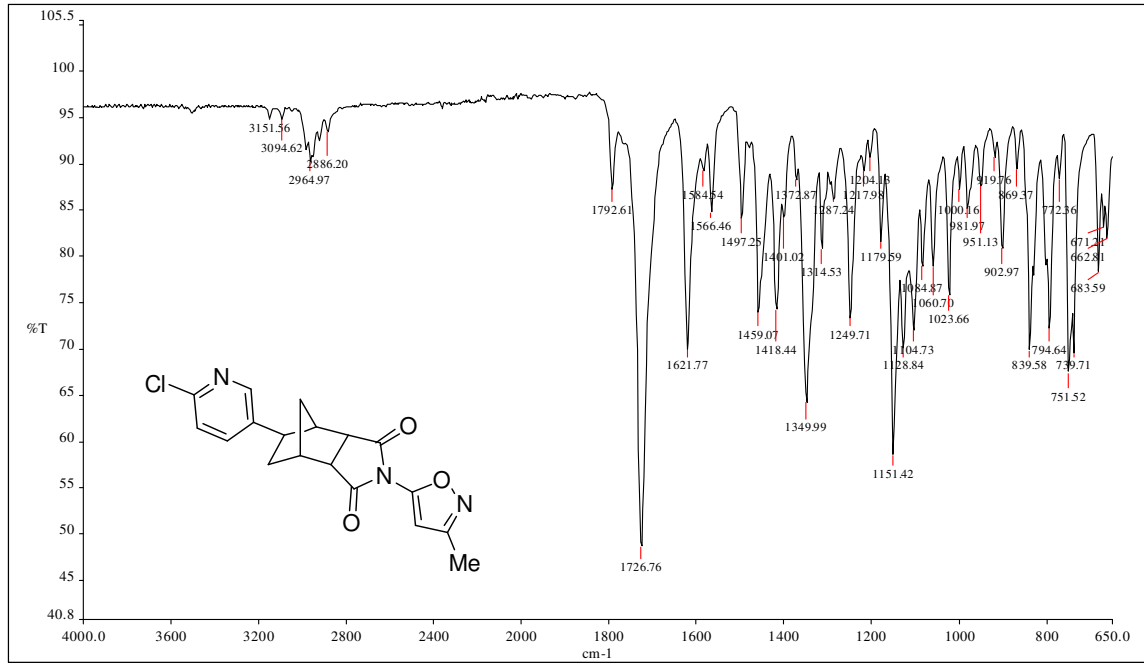
FTIR (ATR): ν = 3151 (alkenik, =CH gerilimi), 3094 (aromatik, =C-H gerilimi), 2964 ve 2886 (alifatik, C-H gerilimleri), 1792 ve 1726 (C=O gerilimleri), 1621 (aromatik, C=C gerilimi), 1497, 1419 ve 1349 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 (C-O gergin halka gerilimi), 1151 (C-N salınımı), 839 ve 794 (disubstitue aromatik halka düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.63 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{10a}), 1.79–1.85 (m, 2H, H_{10s}, H_{9x}), 1.92-1.98 (ddd, *J* = 1.9; 8.8; 14.6 Hz, 1H, H_{9n}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.87-

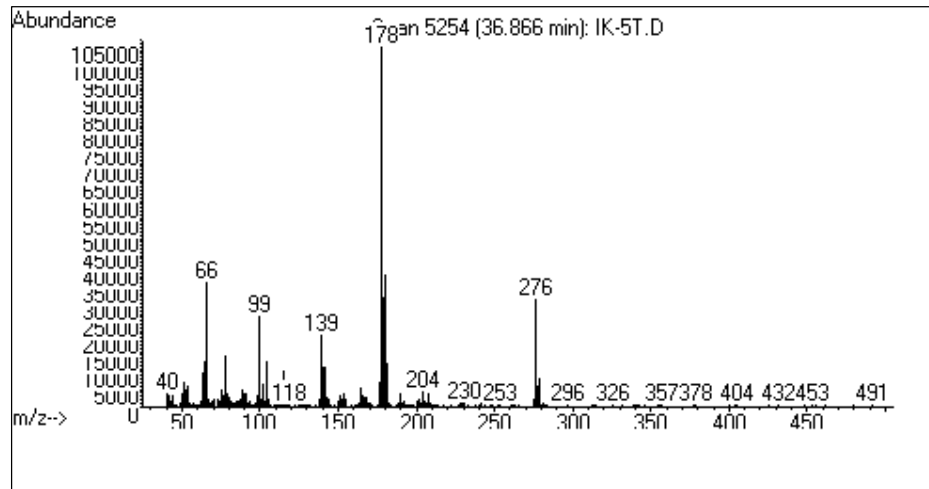
2.92 (m, 2H, H₁, H_{8n}), 2.98 (brs, 1H, H₇), 3.29-3.32 (m, 1H, H₂), 3.36-3.39 (m, 1H, H₆), 6.22 (s, 1H, =CH), 7.19 (s, 1H, H_{ar}), 7.40 (dd, $J = 2.9; 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.17 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 12.15 (CH₃), 32.85 (C₁₀), 39.58 (C₉), 39.60 (C₁), 40.62 (C₇), 46.19 (C₂), 48.64 (C₆), 49.23 (C₈), 99.58 (=CH), 124.27 (Car), 137.87 (Car), 138.39 (q), 148.54(q), 149.91 (q), 153.90 (q), 154.89 (q), 161.23 (q), 173.61 (C=O), 173.78 (C=O) ppm.

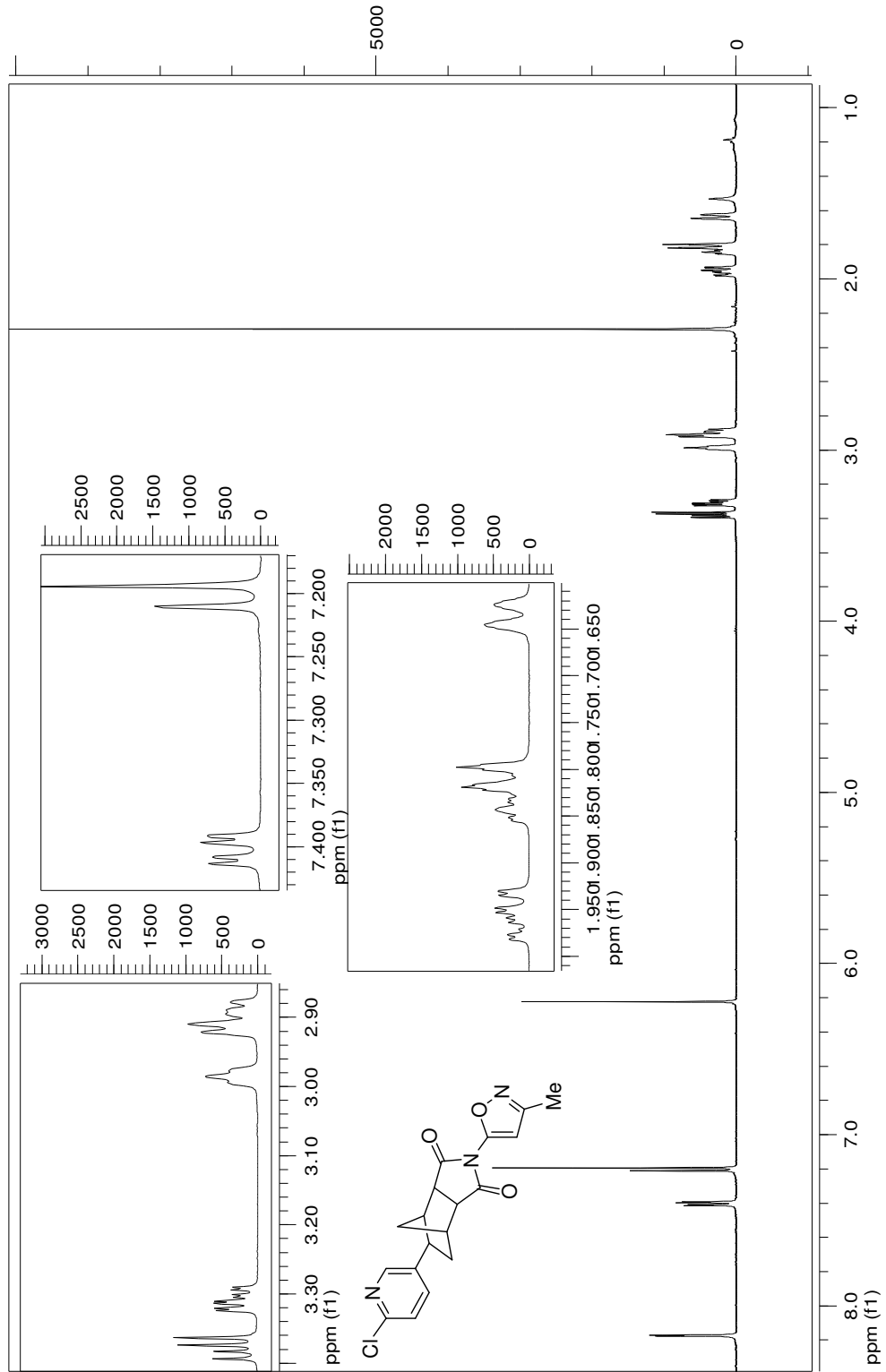
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 357 (M⁺), 323 (C₁₈H₁₇N₃O₃), 296 (C₁₆H₁₅N₃O₃), 230 (C₁₄H₁₇NO₂), 178 (C₈H₆N₂O₃), 139 (C₆H₇N₂O₂), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



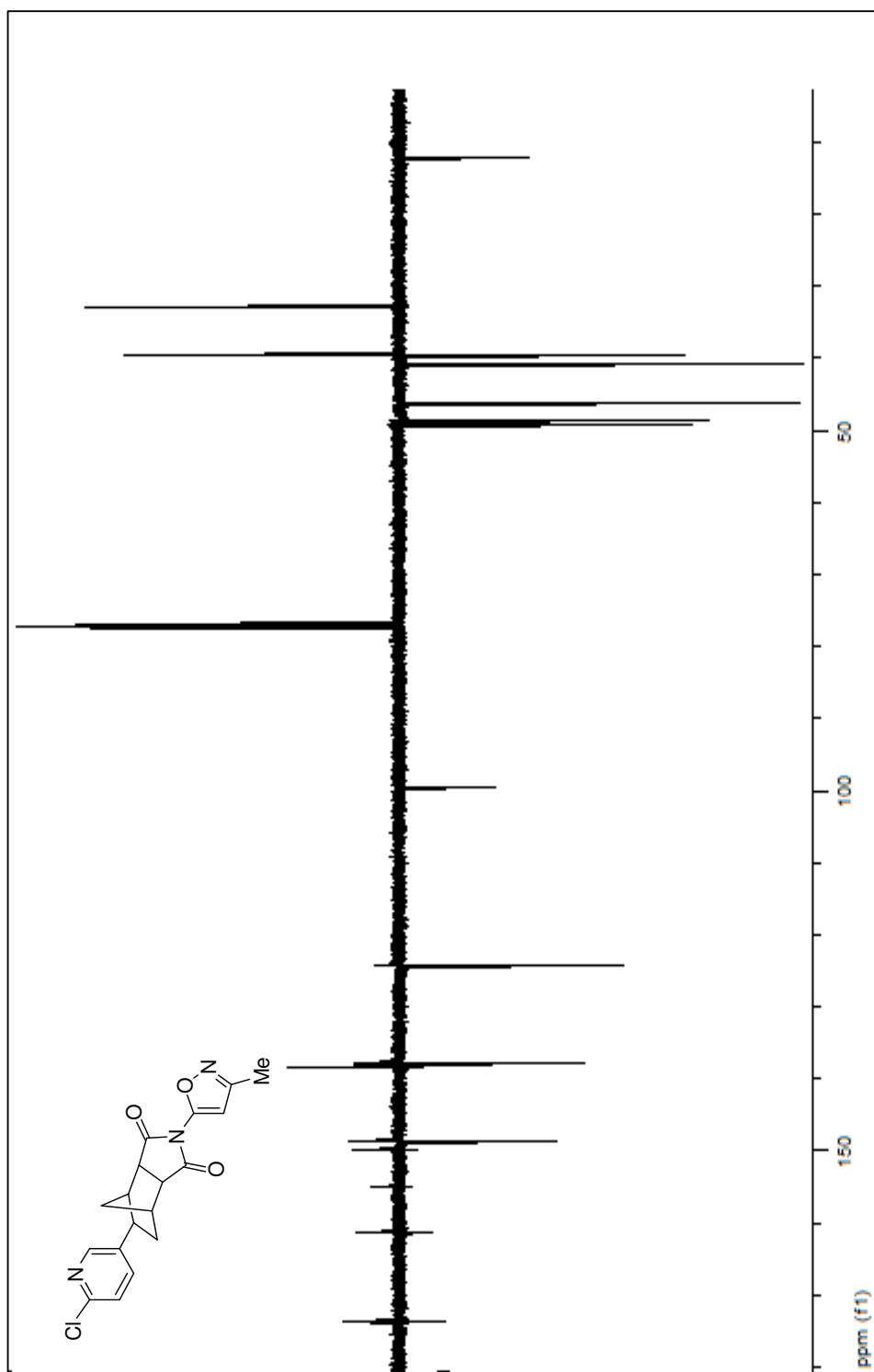
Şekil 5.31 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR)



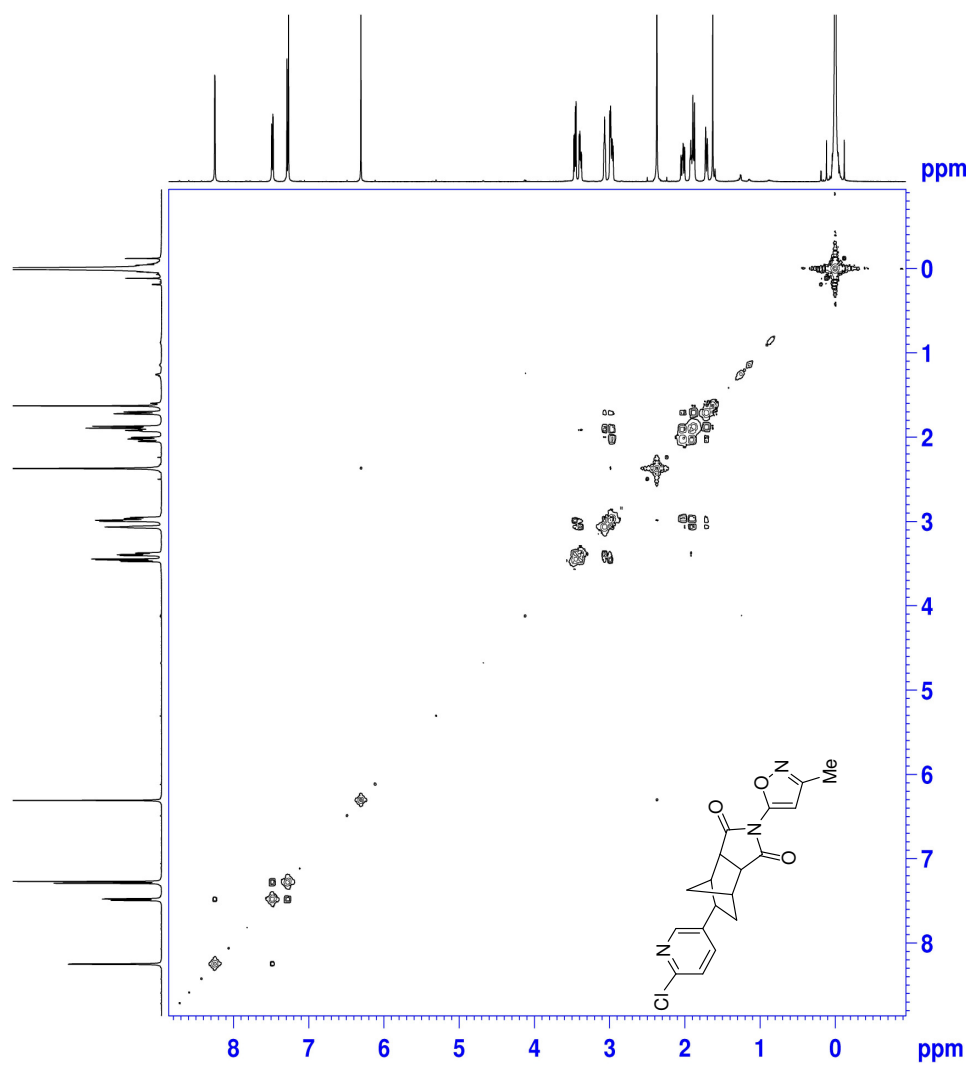
Şekil 5.32 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu



Şekil 5.33 Bileşik **9**'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

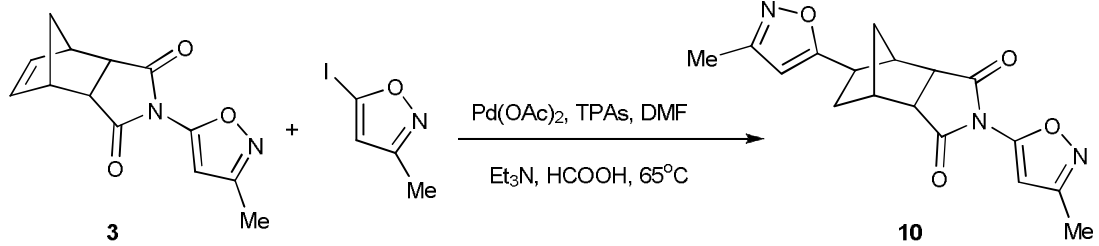


Şekil 5.34 Bileşik 9'un APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.35 Bileşik 9'un H-H COSY Spektrumu (CDCl₃)

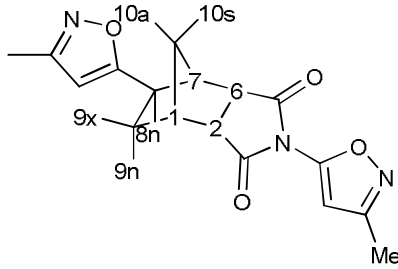
5.7.6 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2-endo,6-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, C₁₇H₁₇N₃O₄)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 5-iyodo-3-metilizoksazolun reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Yağımsı; $R_f = 0.44$ (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 42.

5.7.6.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

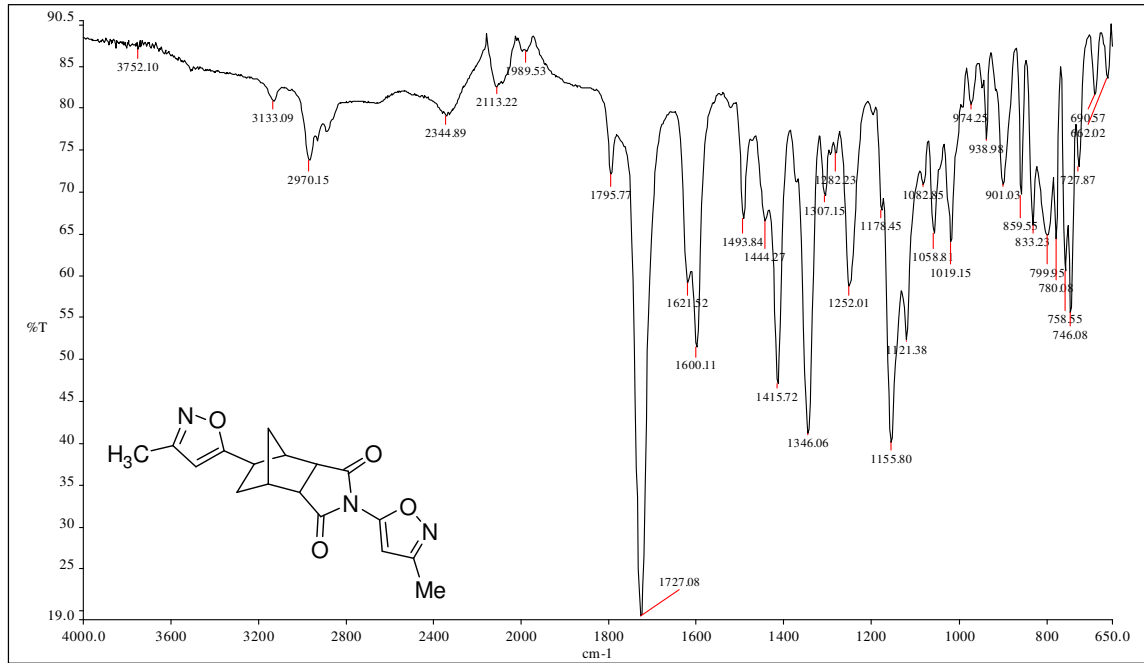


FTIR (ATR): $\nu = 3169$ (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 (alifatik, C-H gerilimi), 1795 ve 1727 (C=O gerilimleri), 1618 ve 1600 (aromatik, C=C gerilimleri), 1493, 1415 ve 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1252 (C-O gergin halka gerilimi), 1155 (C-N salınımı) cm^{-1} .

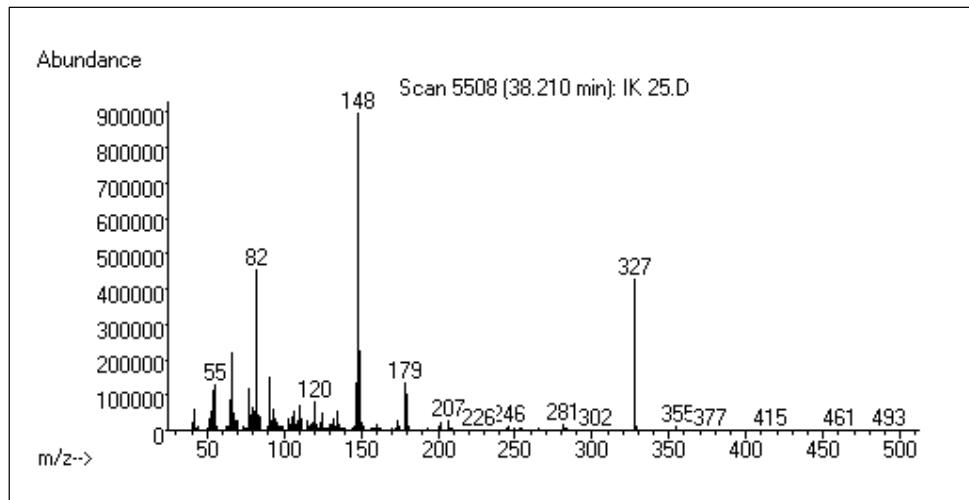
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.65$ (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.88–1.90 (m, 2H, H_{9x} ve H_{9n}), 1.94 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H_{10s}), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.93–2.96 (m, 2H, H₁, H_{8n}), 3.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H₇), 3.27–3.31 (m, 1H, H₂), 3.33–3.36 (m, 1H, H₆), 5.77 (s, 1H, =CH), 6.21 (s, 1H, =CH) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.60 (CH₃), 12.14 (CH₃), 31.71 (C₁₀), 35.61 (C₈), 40.03 (C₇), 40.44 (C₉), 45.25 (C₁), 48.64 (C₆), 48.84 (C₂), 99.60 (=CH), 154.84 (Car), 159.99 (Car), 161.22(q), 173.43 (q), 173.58 (C=O), 174.26 (C=O) ppm.

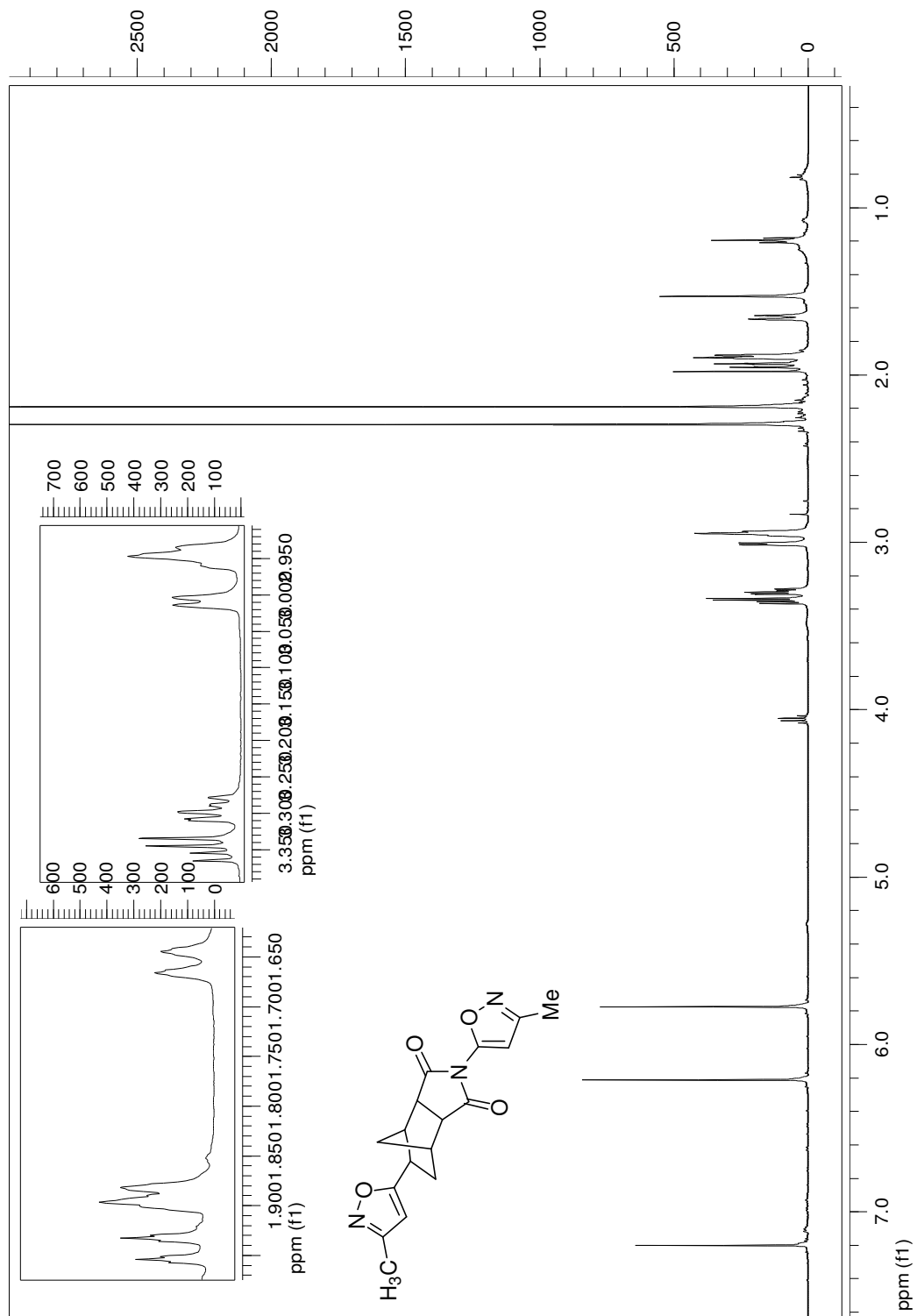
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 327 (M⁺), 302 (C₁₅H₁₅N₃O₄), 246 (C₁₃H₁₄N₂O₃), 207 (C₁₁H₁₃NO₃), 179 (C₁₀H₁₃NO₂), 148 (C₉H₁₀O₂), 82 (izoksazol), 66 (siklopentadien).



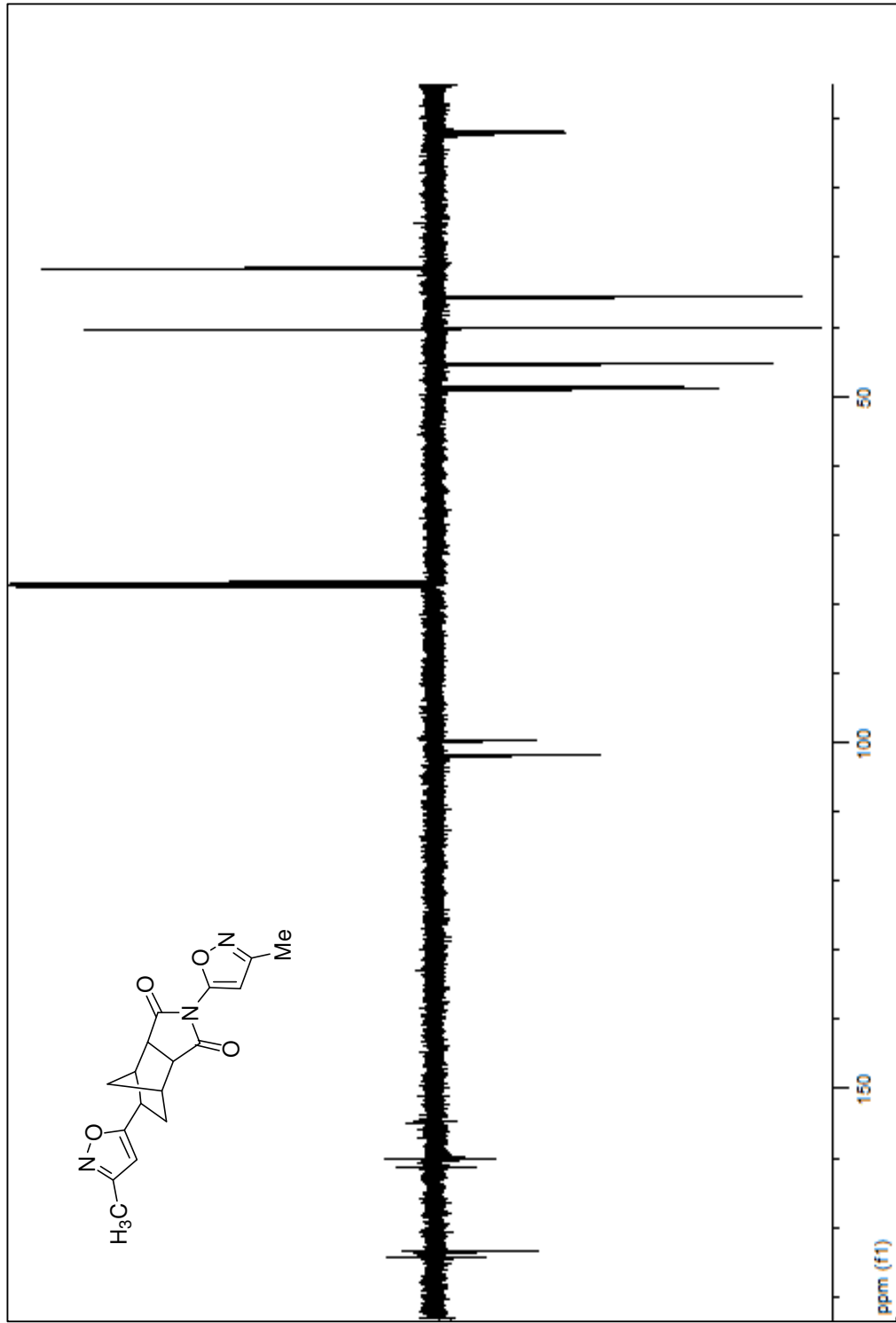
Şekil 5.36 Bileşik 10'un FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.37 Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu

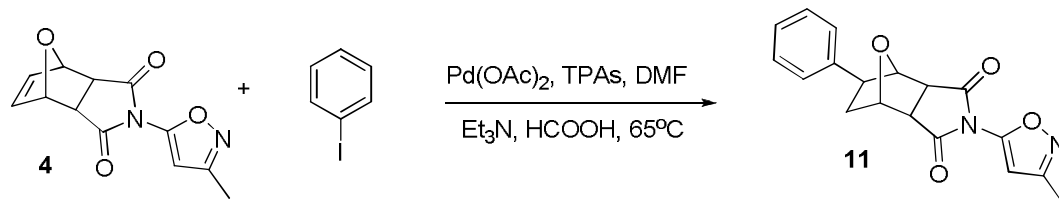


Şekil 5.38 Bileşik 10'un ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.39 Bileşik **10**'un APT Spektrumu (CDCl₃)

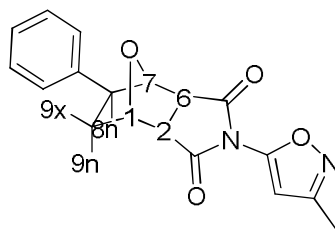
5.7.7 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-fenil-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 11, C₁₈H₁₆N₂O₄)



Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 4 ile iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 190-191 °C, R_f = 0.69 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 52.

5.7.7.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

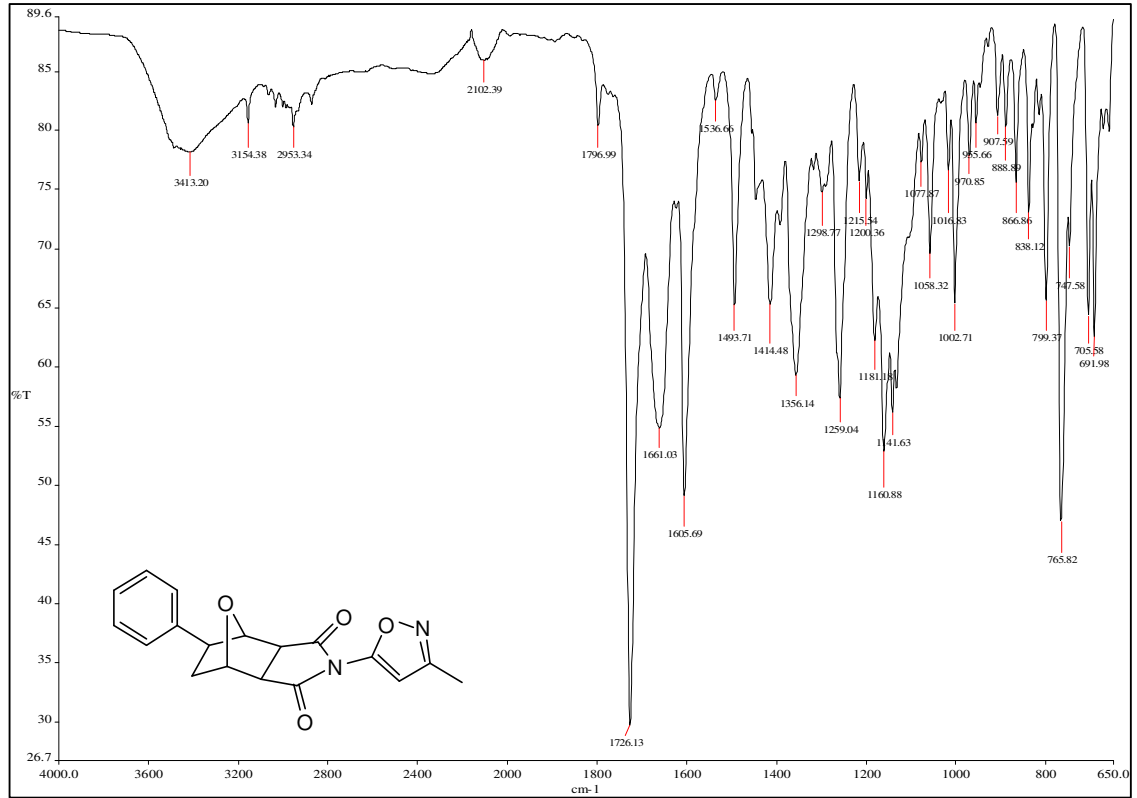


FTIR (ATR): ν = 3154 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2953 (alifatik, C-H gerilimleri), 1797 ve 1726 (C=O gerilimleri), 1660 ve 1605 (aromatik, C=C gerilimi), 1536 ve 1493 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1414 ve 1356 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1259 (C-O gergin halka gerilimi), 1160 ve 1141 (C-N salınımı), 765 ve 747 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

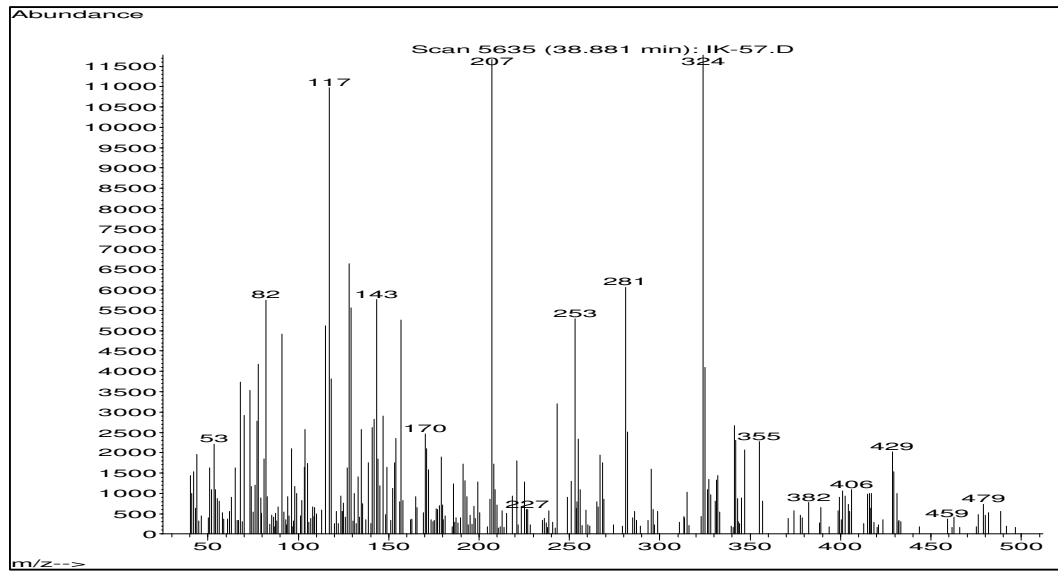
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.92-1.97 (dt, *J* =5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.20-2.25 (dd, *J* =8.8; 12.9 Hz, 1H, H_{9n}), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.99-3.02 (dd, *J* =5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 3.13 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₂), 3.19 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₆), 4.85 (s, 1H, H₇), 5.08 (d, *J* =5.3 Hz, 1H, H₁), 6.21 (s, 1H, =CH), 7.17-7.19 (m, 3H, H_{ar}), 7.22-7.25 (m, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.96 (CH₃), 40.01 (C₉), 47.23 (C₂), 50.08 (C₆), 50.50 (C₈), 79.78 (C₇), 85.36 (C₁), 98.76 (=CH), 127.05 (Car), 127.13 (Car), 128.79 (Car), 143.67 (q), 154.75 (q), 160.92 (q), 172.63 (C=O), 172.93 (C=O) ppm.

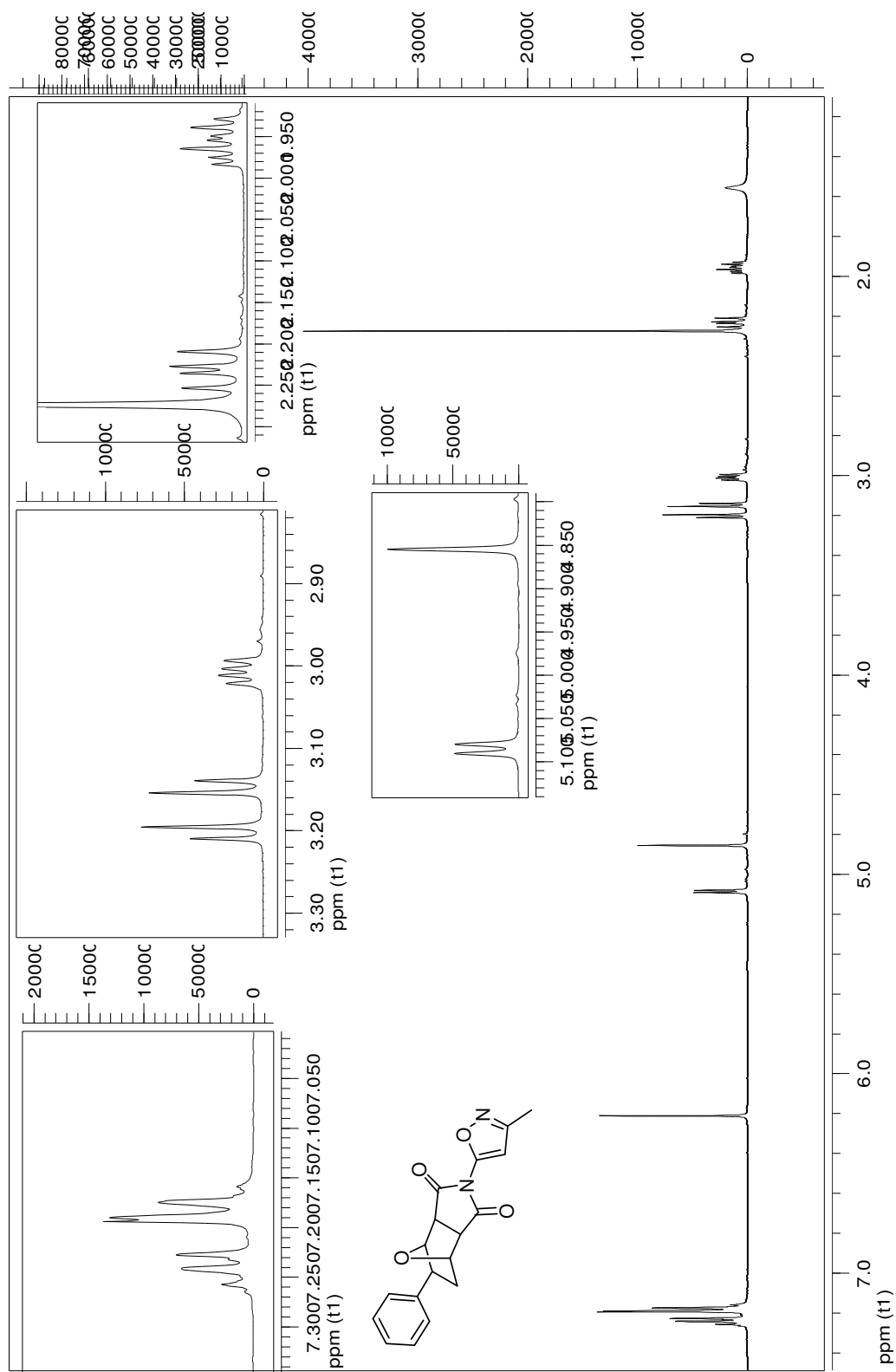
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 324 (M⁺), 283 (C₁₇H₁₇NO₃), 243 (C₁₄H₁₃NO₃), 223 (C₁₁H₁₃NO₄), 207(C₁₀H₉NO₄), 126 (C₇H₁₀O₂), 68 (furan).



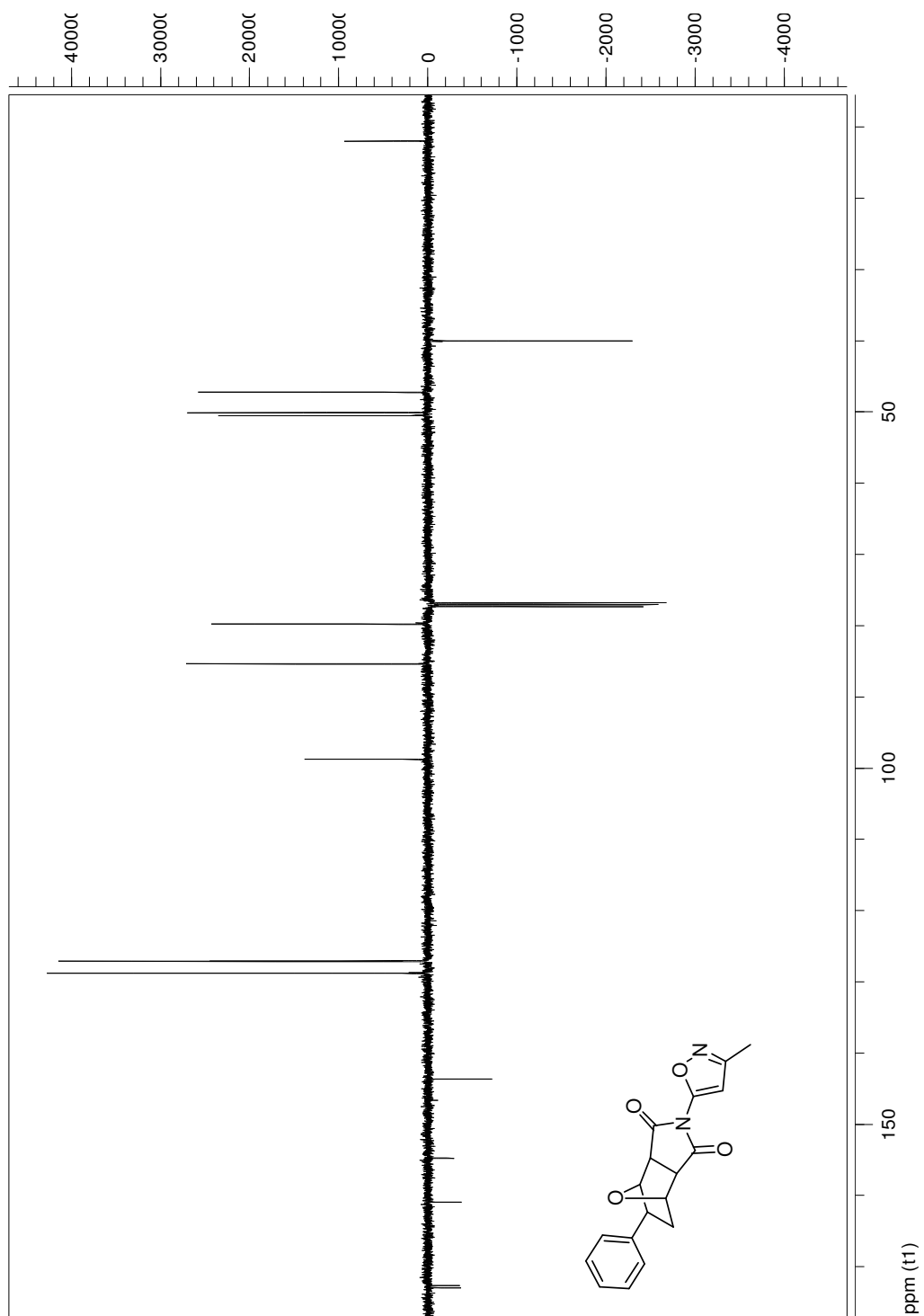
Şekil 5.40 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (ATR)



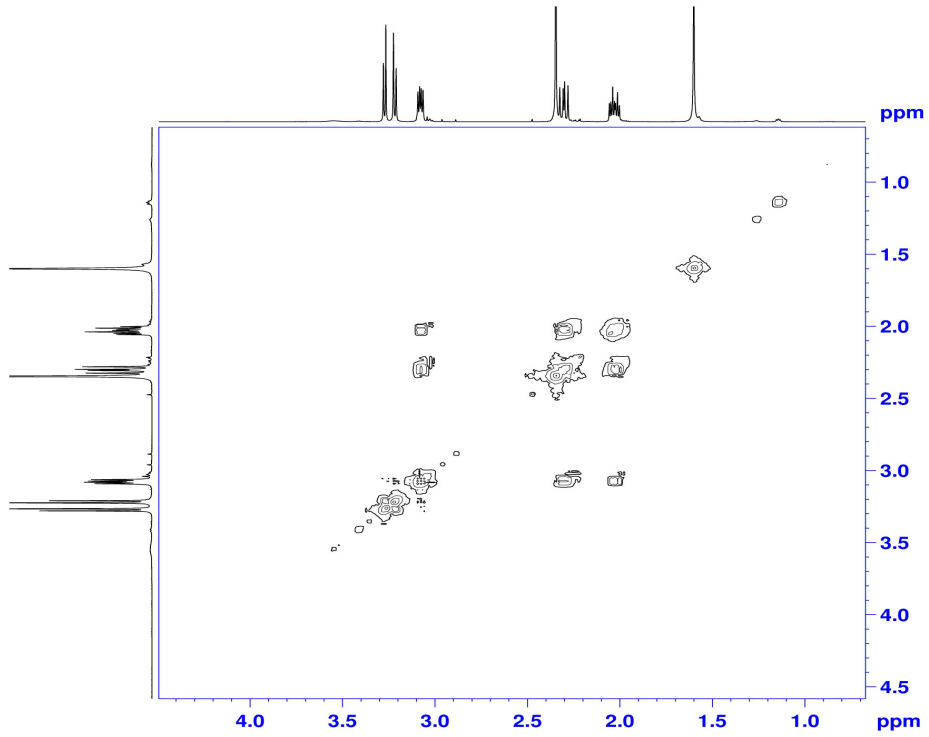
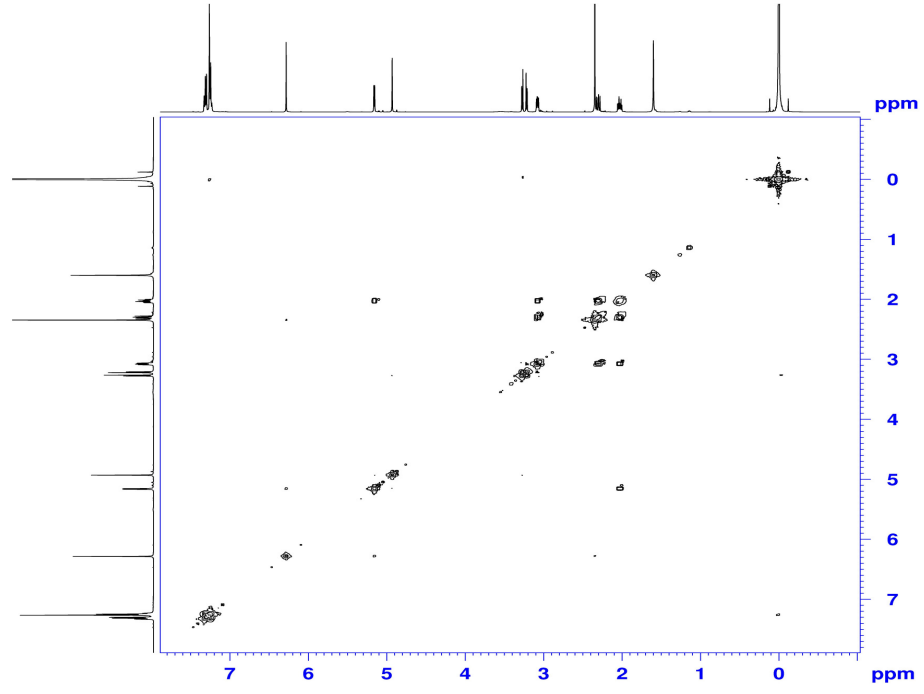
Şekil 5.41 Bileşik 11'in GC-MS Spektrumu



Şekil 5.42 Bileşik 11'in ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)

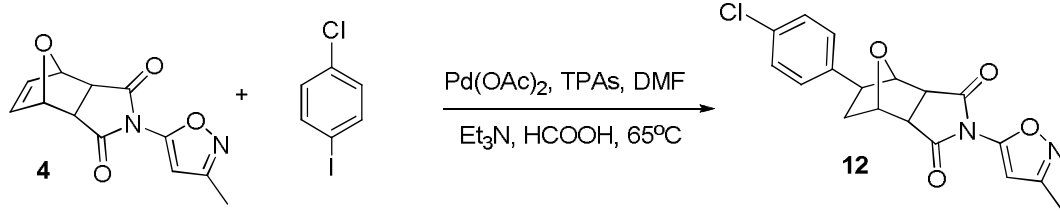


Şekil 5.43 Bileşik 11'in APT Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.44 Bileşik **11**'in H-H COSY NMR Spektrumu (CDCl_3)

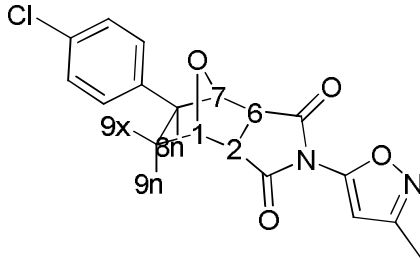
5.7.8 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C₁₈H₁₅ClN₂O₄)



Genel yöntemde belirtildiğı koşullarda, Bileşik 4 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:3) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 259-260 °C, R_f = 0.66 (1:3, *n*-hekzan/etil asetat), % 70.

5.7.8.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

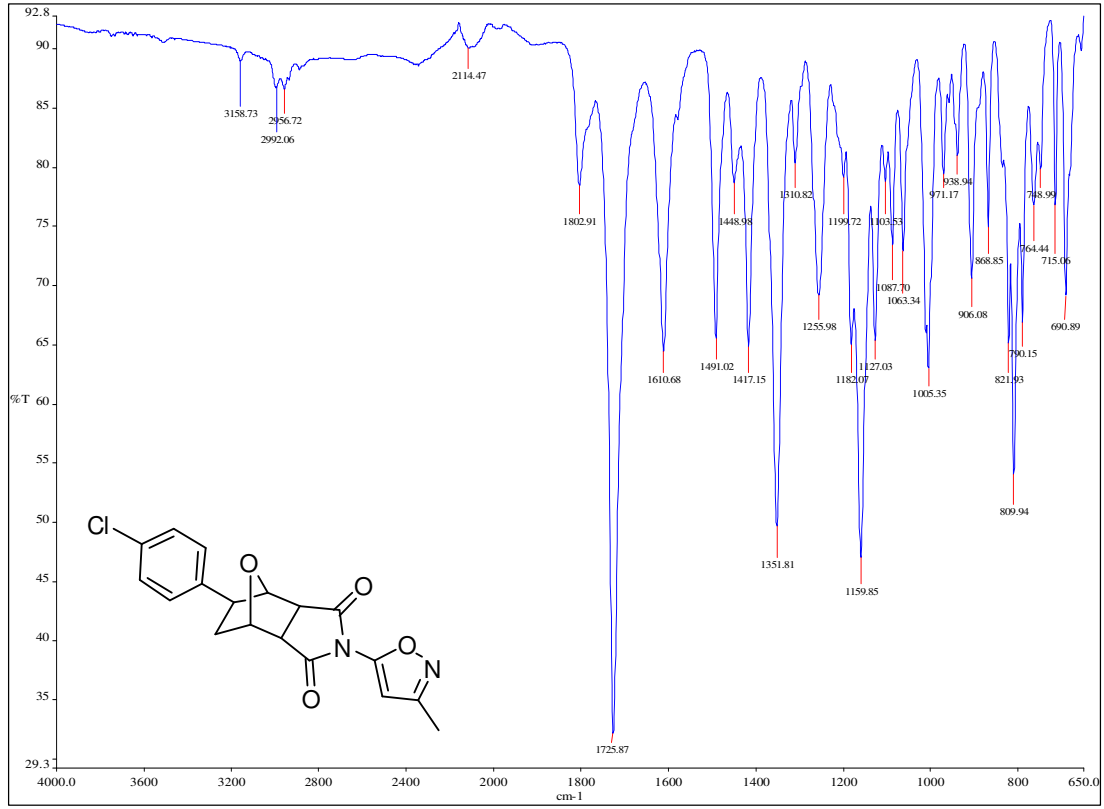


FTIR (ATR): ν = 3158 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2957 (alifatik, C-H gerilimleri), 1802 ve 1726 (C=O gerilimleri), 1610 (aromatik, C=C gerilimi), 1491 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1417 ve 1352 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1159 (C-N salınımı), 821 ve 810 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

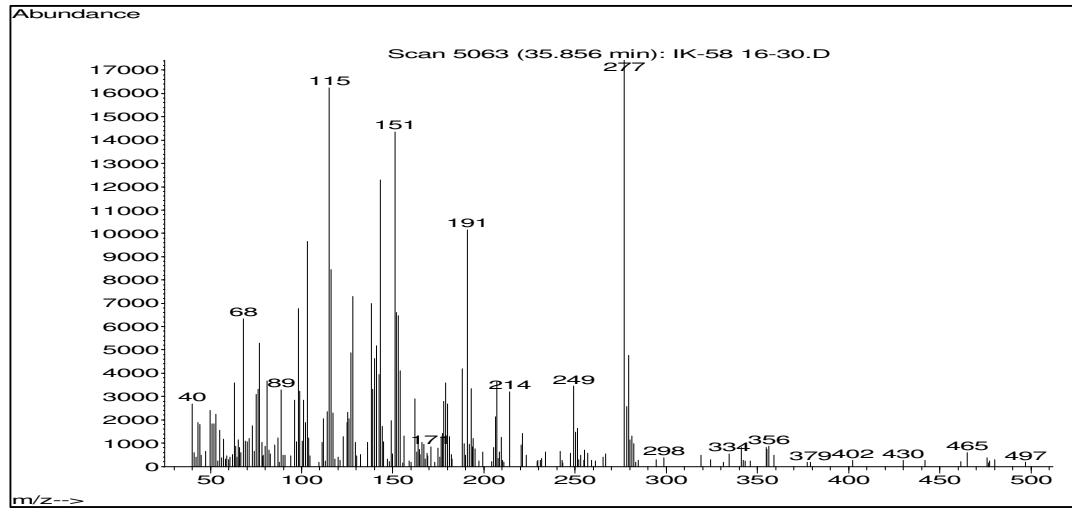
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.96-2.00 (dt, *J* = 5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.30-2.34 (dd, *J* = 8.8; 12.9 Hz, 1H, H_{9n}), 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.06-3.09 (dd, *J* = 5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 3.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂), 3.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 4.90 (s, 1H, H₇), 5.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H₁), 6.30 (s, 1H, =CH), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.96 (CH₃), 40.08 (C₉), 46.64 (C₂), 50.01 (C₆), 50.37 (C₈), 79.71 (C₇), 85.22 (C₁), 98.77 (=CH), 128.47 (Car), 128.82 (Car), 132.90 (q), 142.15 (q), 144.19 (q), 160.92 (q), 172.45(C=O), 172.73 (C=O) ppm.

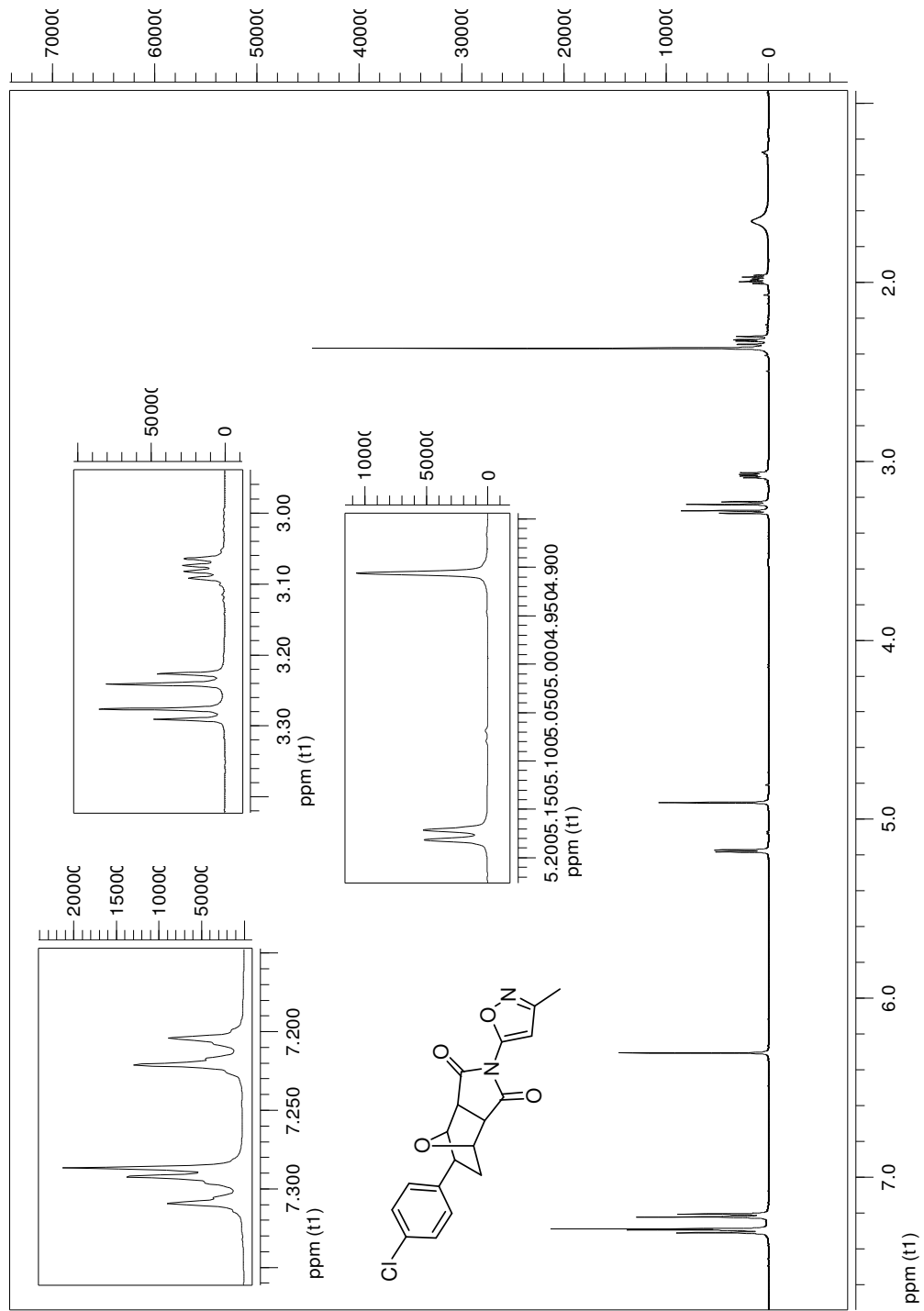
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 356 (M⁺-2), 334 (C₁₆H₁₅ClN₂O₄), 277 (C₁₄H₁₂ClNO₃), 248 (C₁₂H₁₂N₂O₄), 193 (C₁₀H₁₁NO₃), 112 (C₆H₅Cl), 98 (C₆H₁₀O), 68 (furan).



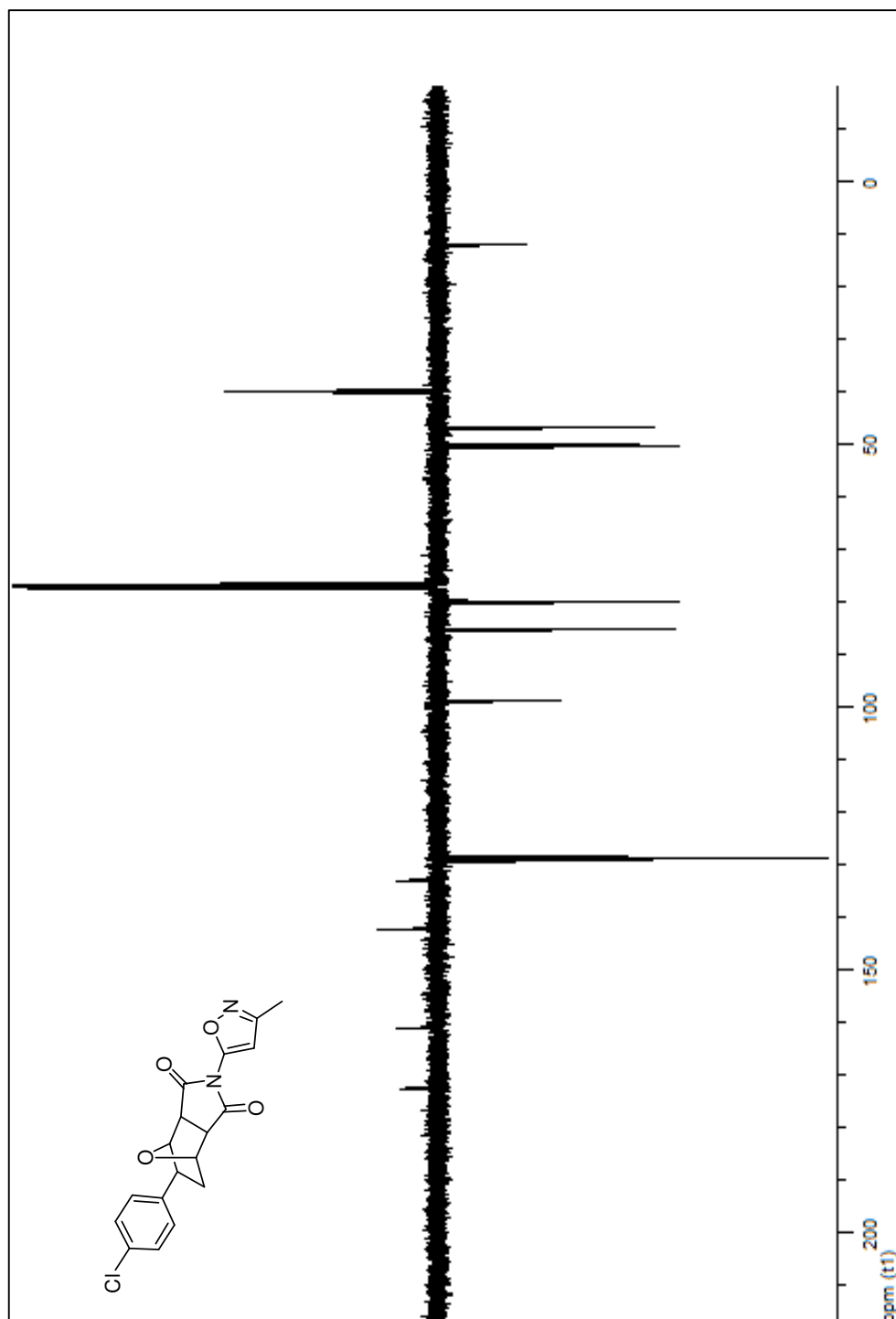
Şekil 5.45 Bileşik 12'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.46 Bileşik 12'nin GC-MS Spektrumu

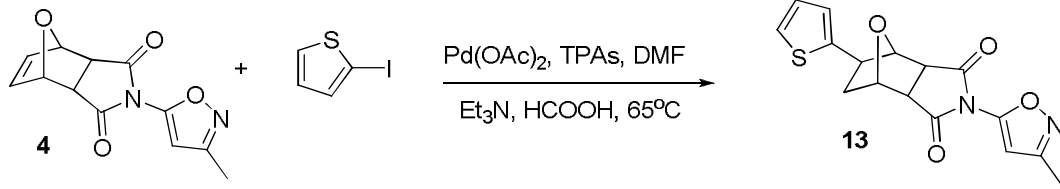


Şekil 5.47 Bileşik **12**'nin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.48 Bileşik **12**'nin APT Spektrumu (CDCl₃)

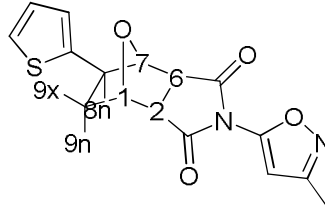
5.7.9 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(2-tiyenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşğik 13, C₁₆H₁₄N₂O₄S)



Genel yöntemde belirtildiğı koşullarda, Bileşğik 4 ile 2-iyodotiyofenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 182-183 °C, R_f = 0.60 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 56.

5.7.9.1 Bileşğik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

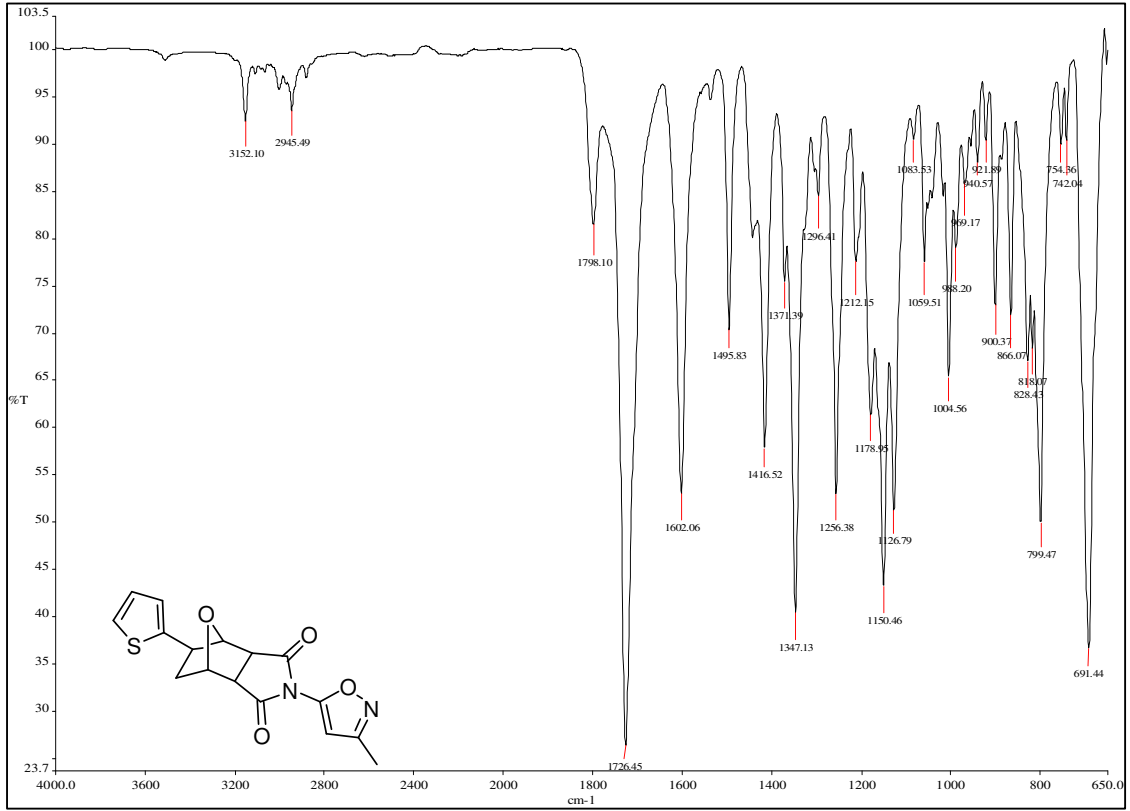


FTIR (ATR): ν = 3152 (alkenik, =CH gerilimi), 3003 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2945 (alifatik, C-H gerilimleri), 1798 ve 1726 (C=O gerilimleri), 1602 (aromatik, C=C gerilimi), 1495 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1416 ve 1347 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1256 (C-O gergin halka gerilimi), 1150 ve 1126 (C-N salınımı), 818 ve 799 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

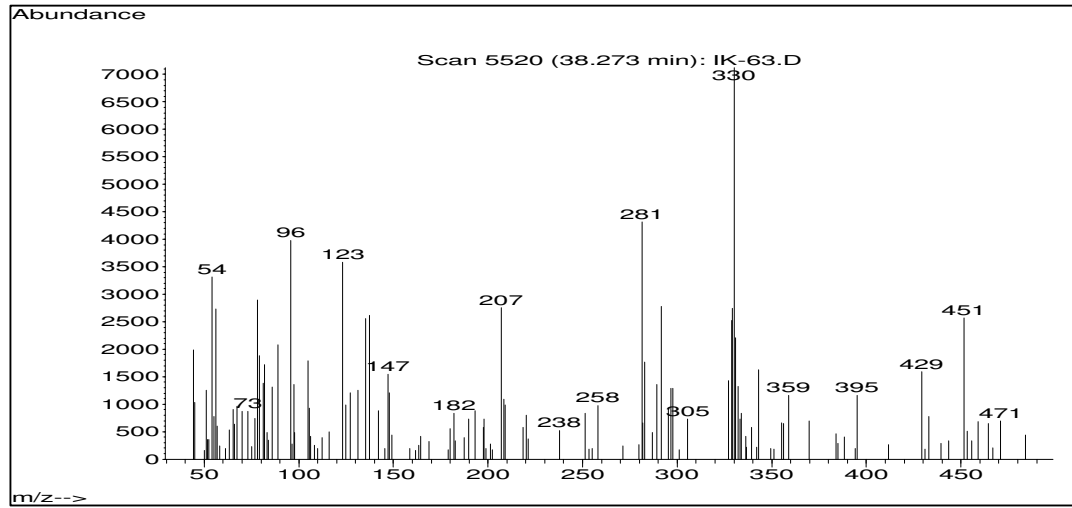
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.07-2.12 (dt, *J* = 5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.28-2.32 (dd, *J* = 9.1; 12.9 Hz, 1H, H_{9n}), 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂), 3.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 3.43-3.46 (dd, *J* = 5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 4.91 (s, 1H, H₇), 5.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁), 6.27 (s, 1H, =CH), 6.87 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.92-6.93 (dd, *J* = 3.7; 5.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.91 (CH₃), 40.38 (C₉), 42.78 (C₂), 49.75 (C₆), 49.84 (C₈), 79.63 (C₇), 85.48 (C₁), 98.80 (=CH), 124.10 (Car), 124.34 (Car), 126.78 (Car), 146.55 (q), 154.64 (q), 160.90 (q), 172.38 (C=O), 172.63 (C=O) ppm.

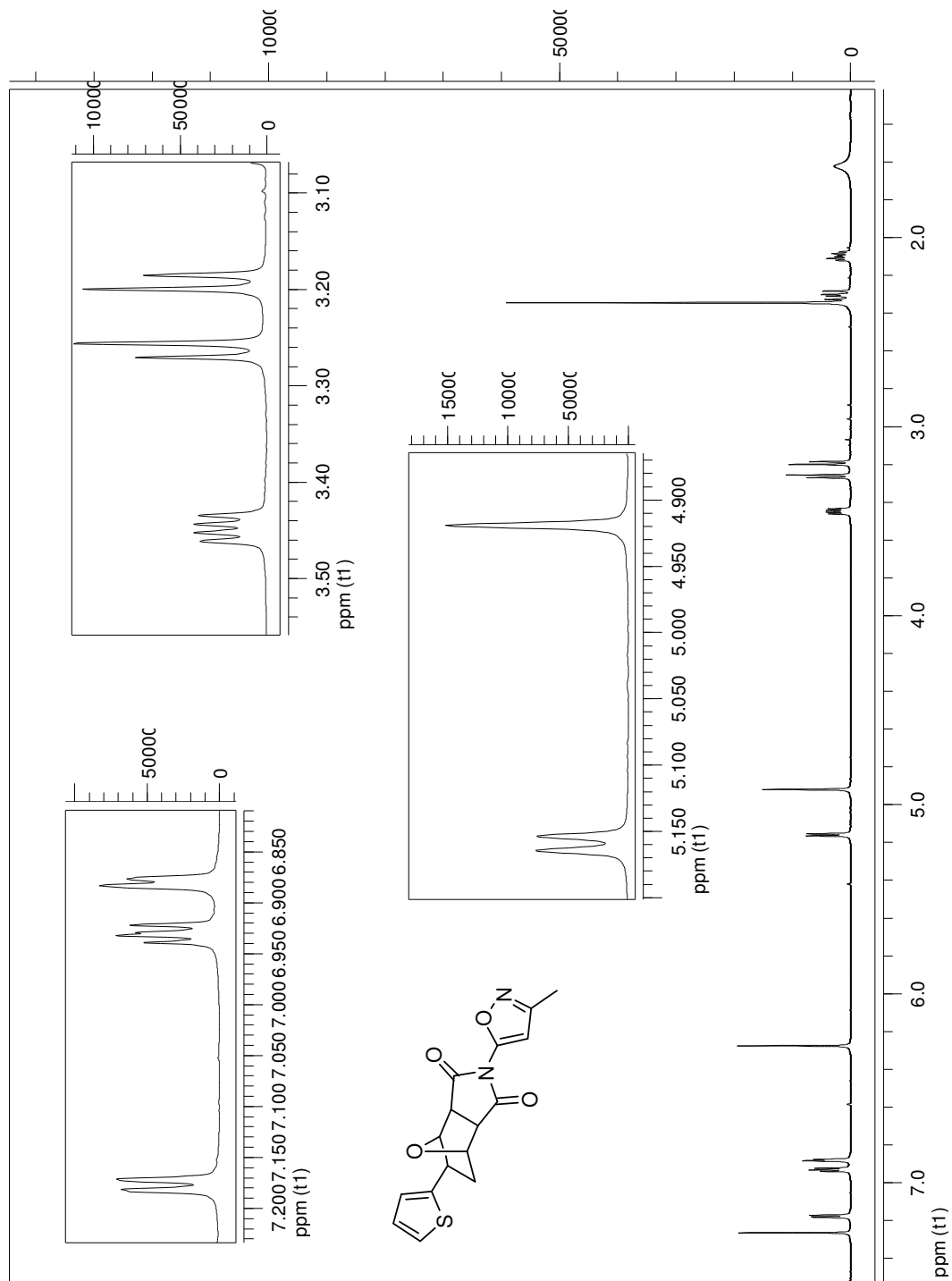
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 330 (M⁺), 305 (C₁₅H₁₅ClNO₄S), 279 (C₁₃H₁₃NO₄S), 207 (C₁₀H₉NO₄), 181 (C₉H₁₁NO₃), 98 (C₅H₆NO).



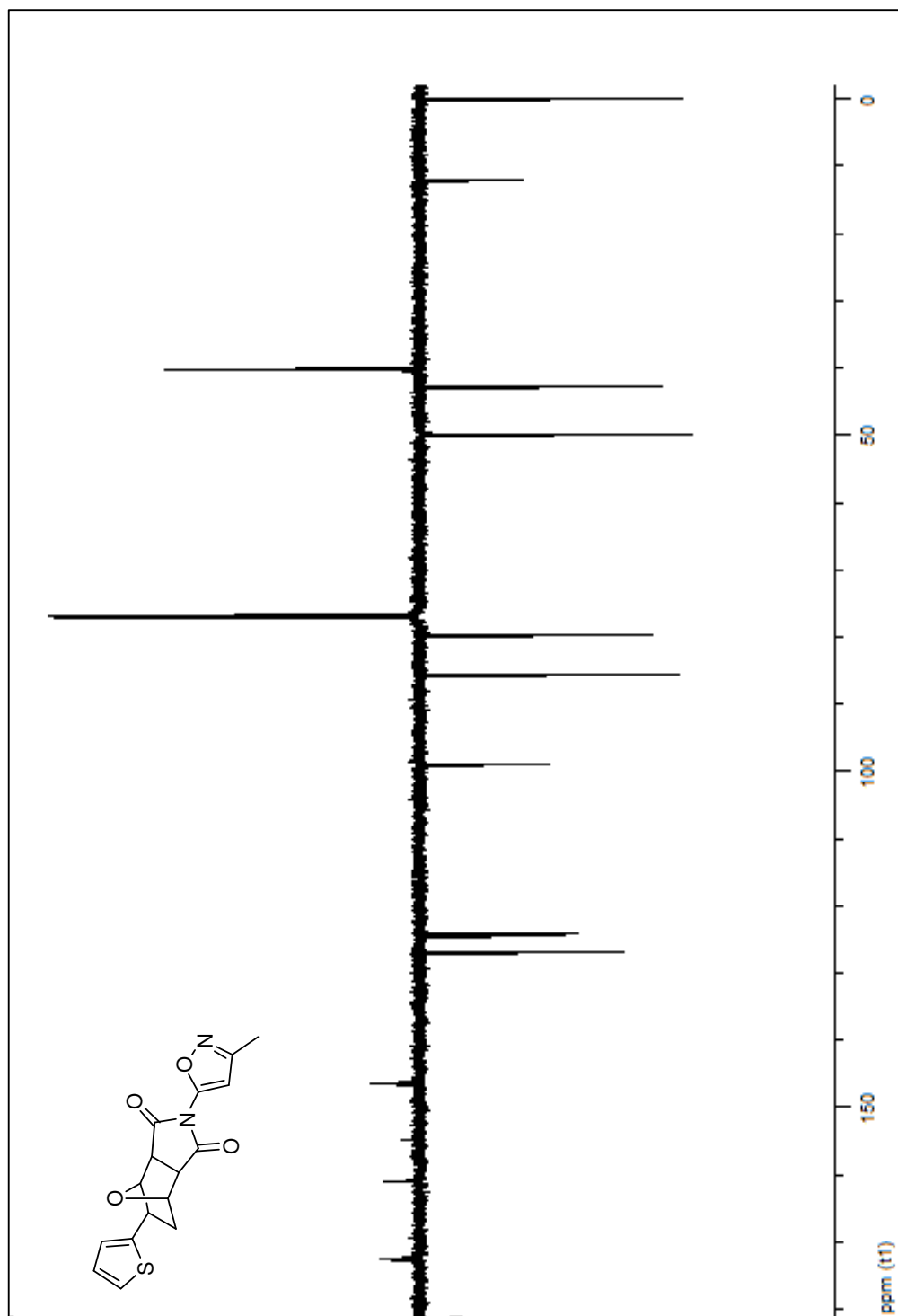
Şekil 5.49 Bileşik **13**'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.50 Bileşik **13**'ün GC-MS Spektrumu

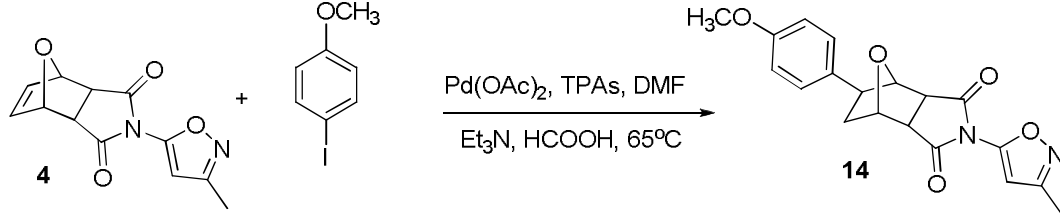


Şekil 5.51 Bileşik **13**'ün ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.52 Bileşik **13**'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

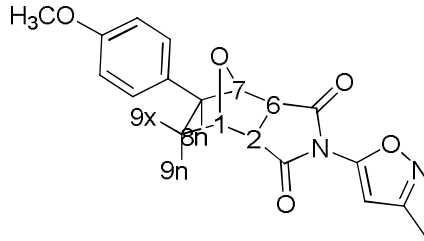
5.7.10 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(4-metoksifenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri
(Bileşik 14, C₁₉H₁₈N₂O₅)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 4 ile 4-iyodoanisolün reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 207 °C; R_f = 0.51 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 58.

5.7.10.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

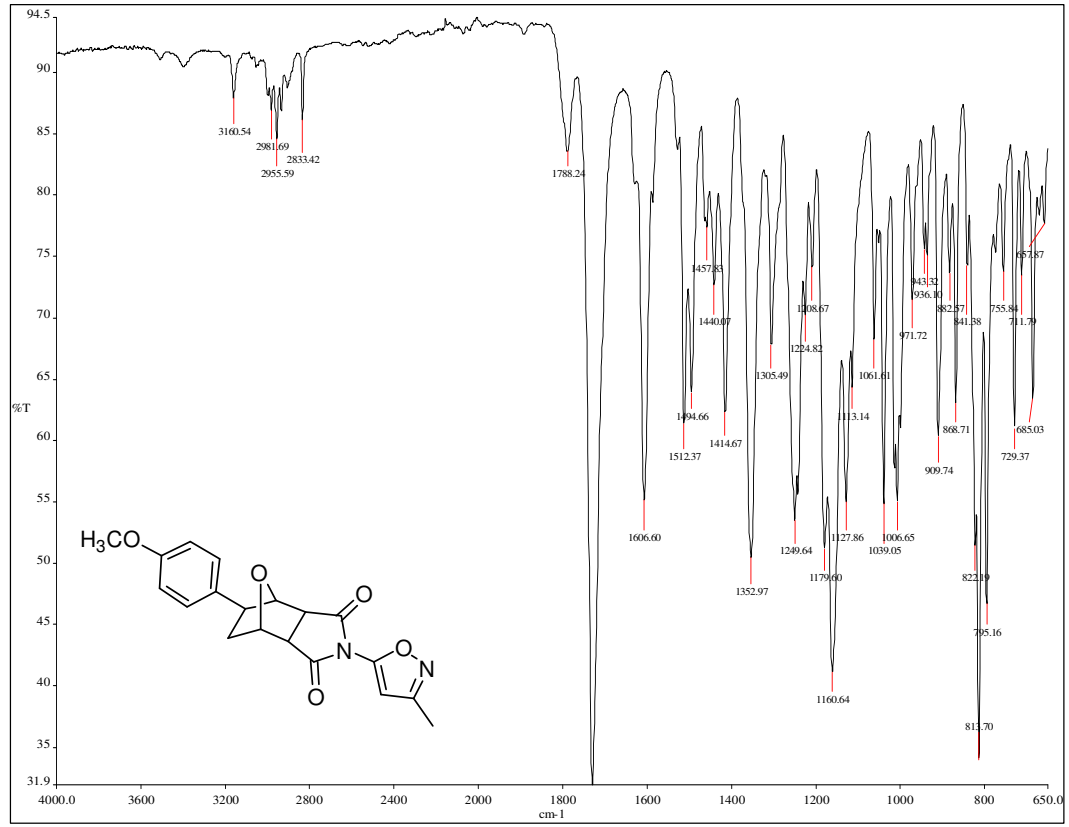


FTIR (ATR): ν = 3160 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2955 (alifatik, C-H gerilimleri), 1788 ve 1729 (C=O gerilimleri), 1606 (aromatik, C=C gerilimi), 1512 ve 1494 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1414 ve 1352 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 (C-O gergin halka gerilimi), 1160 (C-N salınımı), 813 ve 795 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

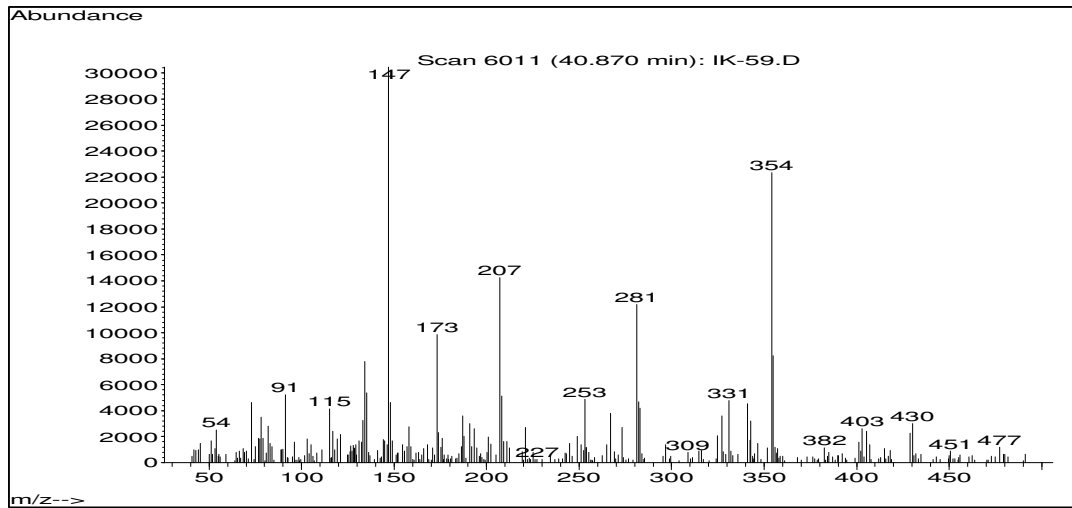
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.88-1.92 (dt, *J* =5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.18-2.22 (dd, *J* =9.1; 12.9 Hz, 1H, H_{9n}), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.95-2.97 (dd, *J* =5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 3.11 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₂), 3.17 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₆), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (s, 1H, H₇), 5.06 (d, *J* =5.0 Hz, 1H, H₁), 6.20 (s, 1H, =CH), 6.76 (d, *J* =8.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.09 (d, *J* =8.8 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.95 (CH₃), 40.09 (C₉), 46.49 (C₂), 50.09 (C₆), 50.44 (C₈), 55.31 (OCH₃), 79.75 (C₇), 85.56 (C₁), 98.74 (=CH), 114.08 (Car), 128.14 (Car), 135.89 (q), 154.76 (q), 158.58 (q), 160.90 (q), 172.68 (C=O), 172.97 (C=O) ppm.

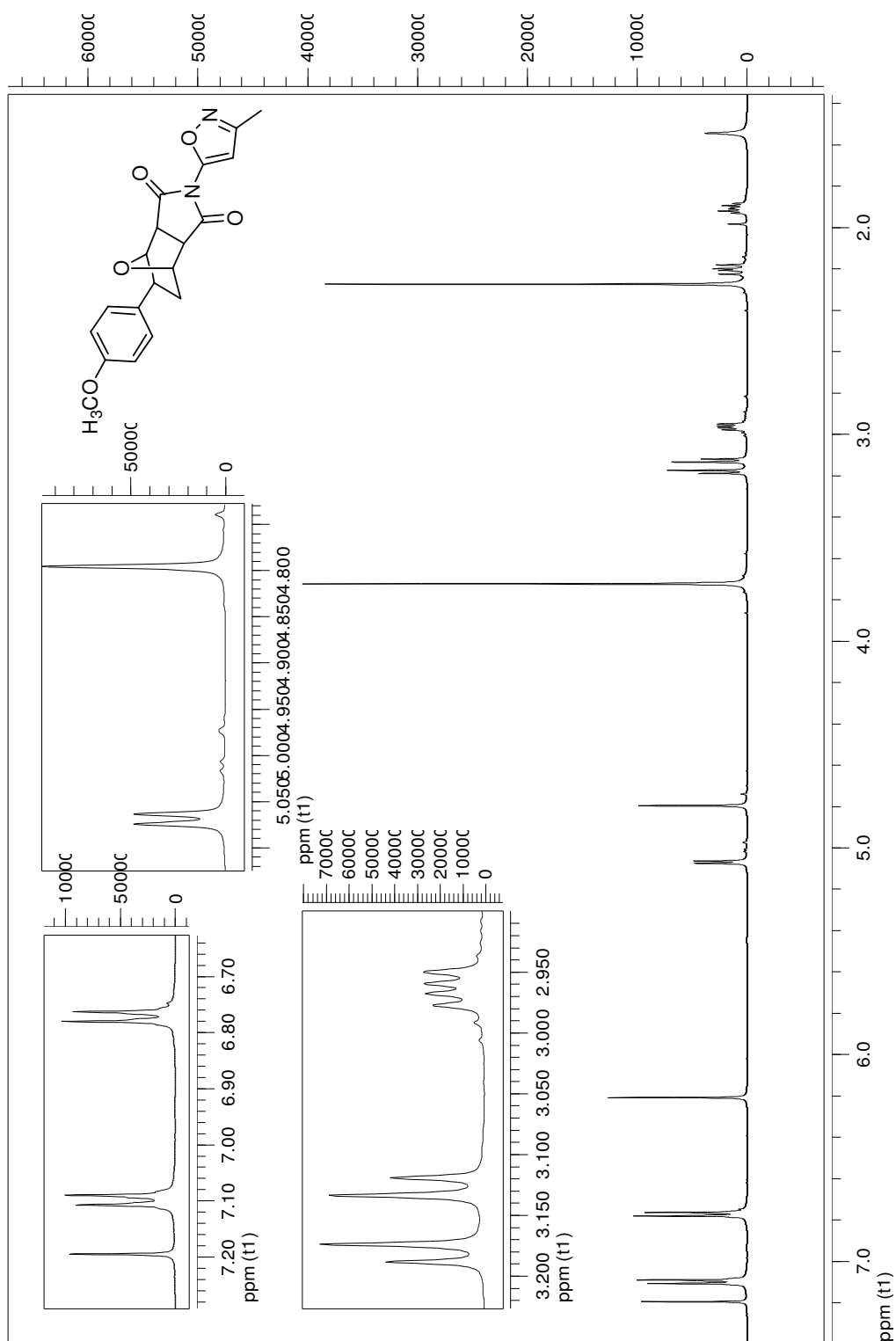
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 354 (M⁺), 330 (C₁₇H₁₉N₂O₅), 324 (C₁₈H₁₆N₂O₄), 283 (C₁₆H₁₃NO₄), 207 (C₁₀H₉NO₄), 147 (C₈H₆NO₂), 115 (C₇H₁₂O), 68 (furan).



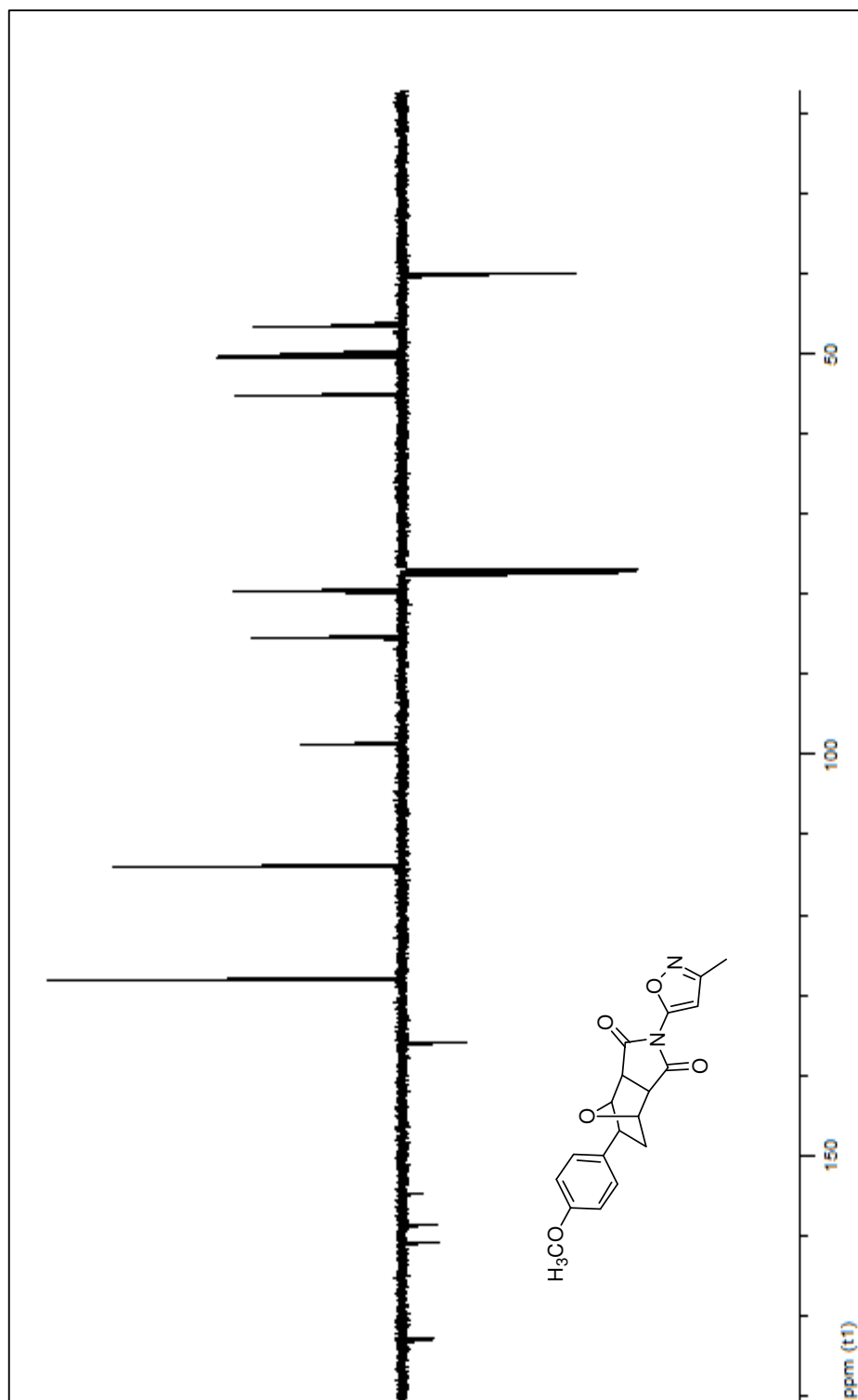
Şekil 5.53 Bileşik **14**'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.54 Bileşik **14**'ün GC-MS Spektrumu

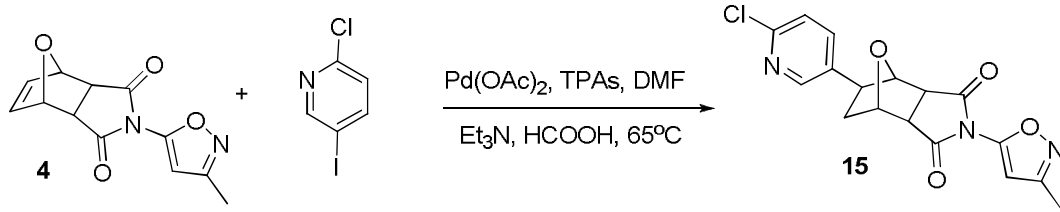


Şekil 5.55 Bileşik **14**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.56 Bileşik **14**'ün APT Spektrumu (CDCl₃)

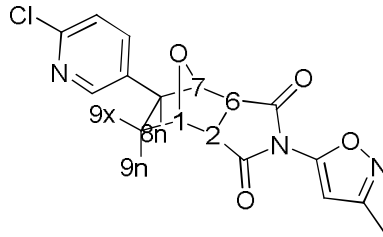
5.7.11 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(6-kloro-3-piridil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 15, C₁₇H₁₄ClN₃O₄)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **4** ile 3-iyodo-6-kloropiridinin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 271 °C (bozularak); R_f = 0.29 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 36.

5.7.11.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri



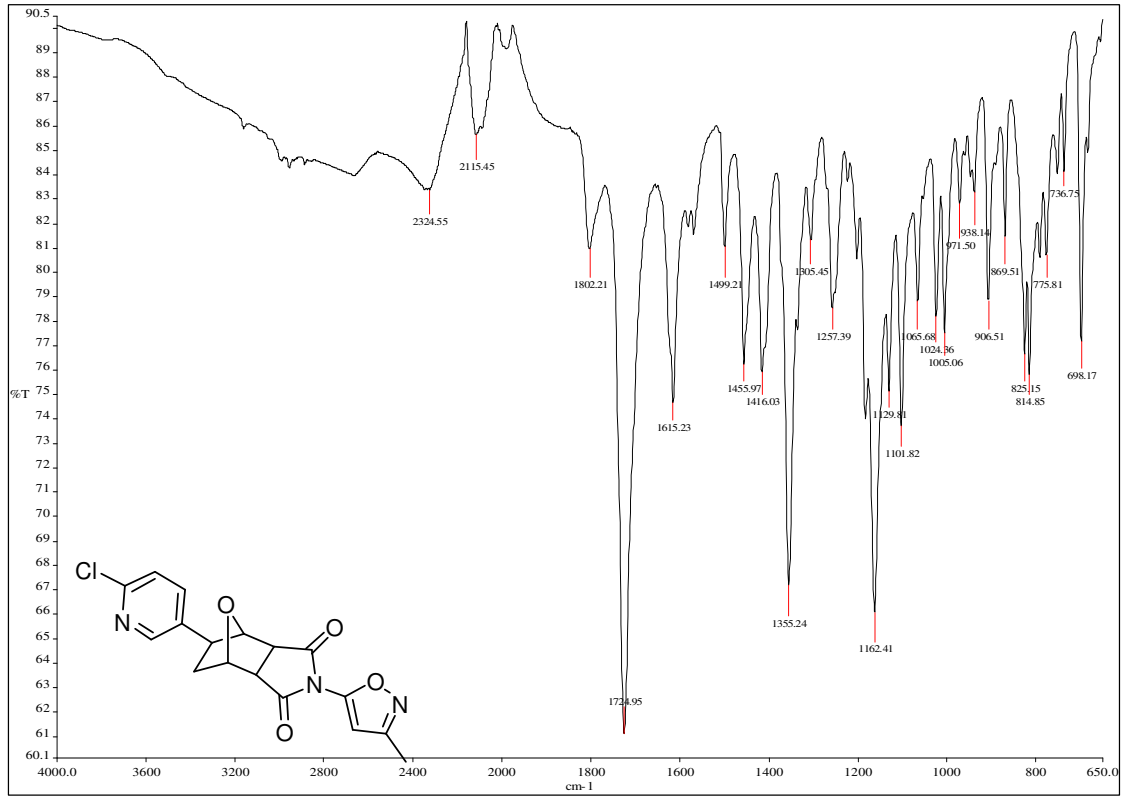
FTIR (ATR): ν = 3158 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996 (alifatik, C-H gerilimleri), 1803 ve 1724 (C=O gerilimleri), 1615 (aromatik, C=C gerilimi), 1499 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1416 ve 1356 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gergin halka gerilimi), 1162 (C-N salınımı), 825 ve 815 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H-NMR (C₃D₆O, 500 MHz): δ = 1.77-1.82 (dt, *J* =5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.35-2.40 (dd, *J* =9.1; 12.9 Hz, 1H, H_{9n}), 3.32-3.34 (dd, *J* =5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 3.36 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₂), 3.43 (d, *J* =7.2 Hz, 1H, H₆), 4.64 (s, 1H, H₇), 4.97 (d, *J*

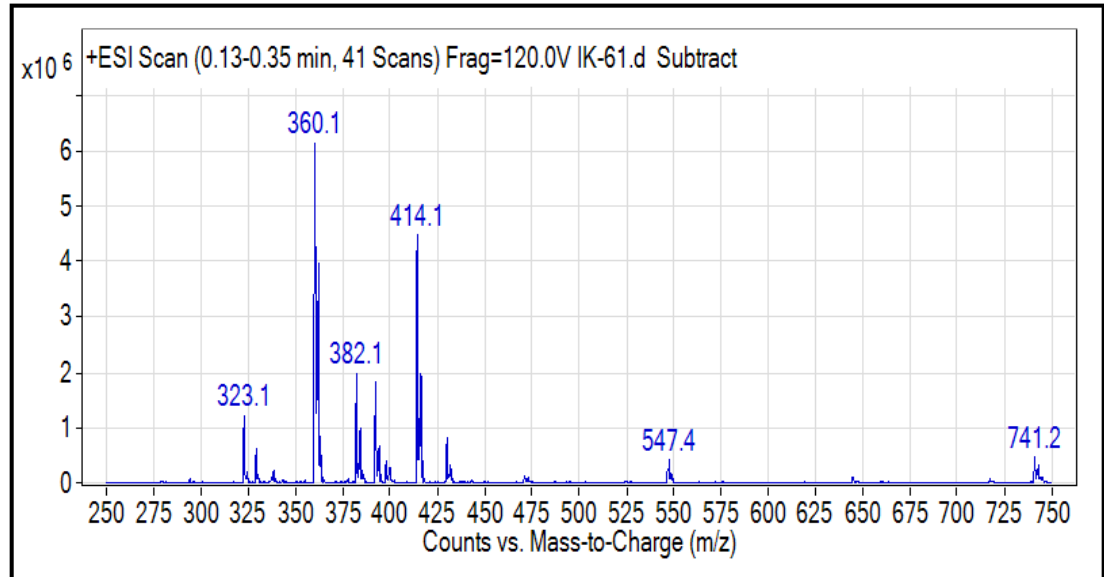
=5.3 Hz, 1H, H₁), 6.23 (s, 1H, =CH), 7.26 (d, *J* =8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.64-7.66 (dd, *J* =2.5; 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 8.20 (d, *J* =2.5 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (C₃D₆O, 125 MHz): δ = 11.75 (CH₃), 40.20 (C₉), 44.39 (C₂), 51.13 (C₆), 51.37 (C₈), 66.89 (C₇), 80.80 (C₁), 86.03 (=CH), 124.97 (q), 125.01 (Car), 138.91 (q), 138.92 (q), 138.93 (Car), 140.72 (Car), 149.82 (q), 172.65 (C=O), 172.87 (C=O) ppm.

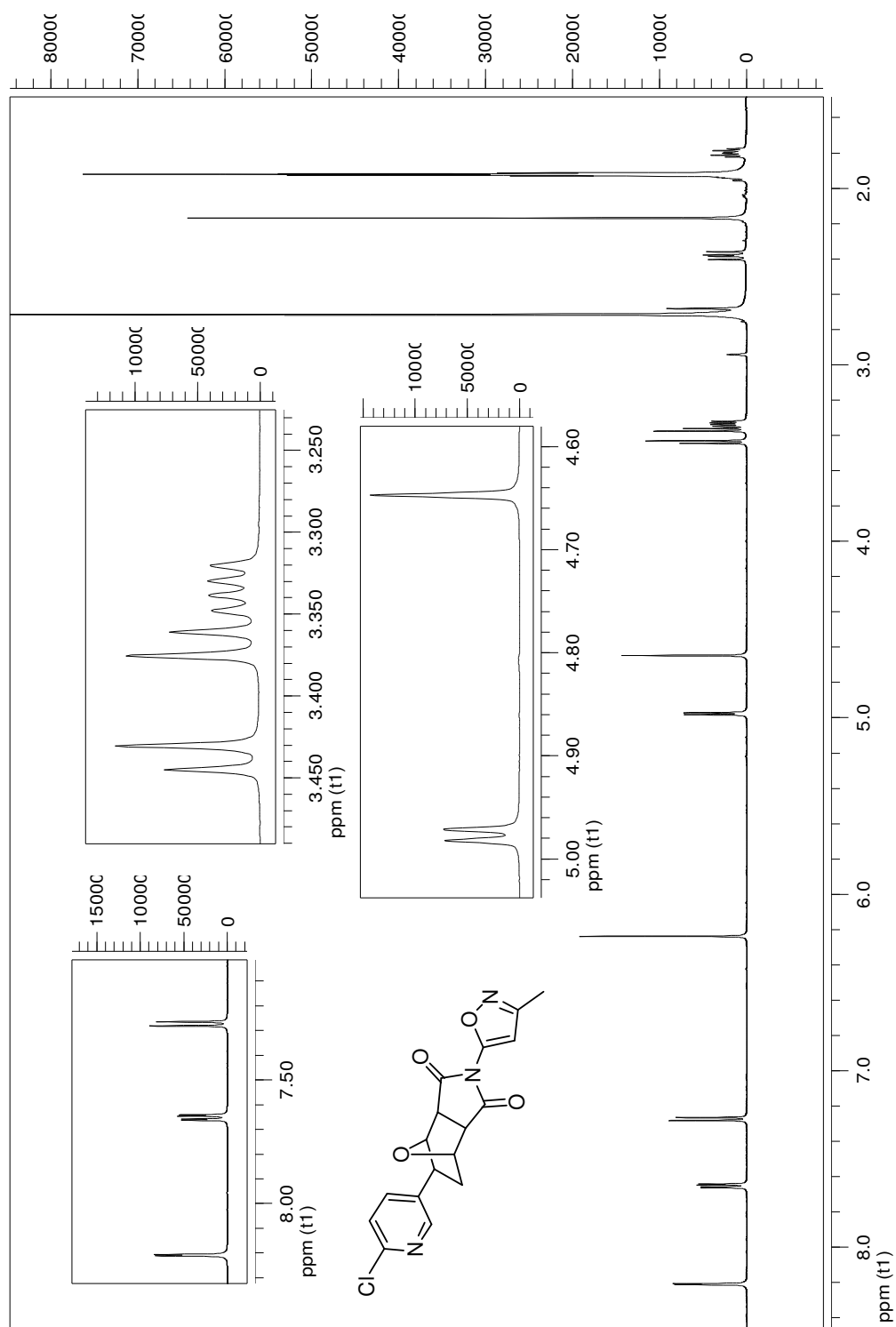
ESI⁽⁻⁾-MS: *m/z*= 360 (M⁺), 382 (M+Na).



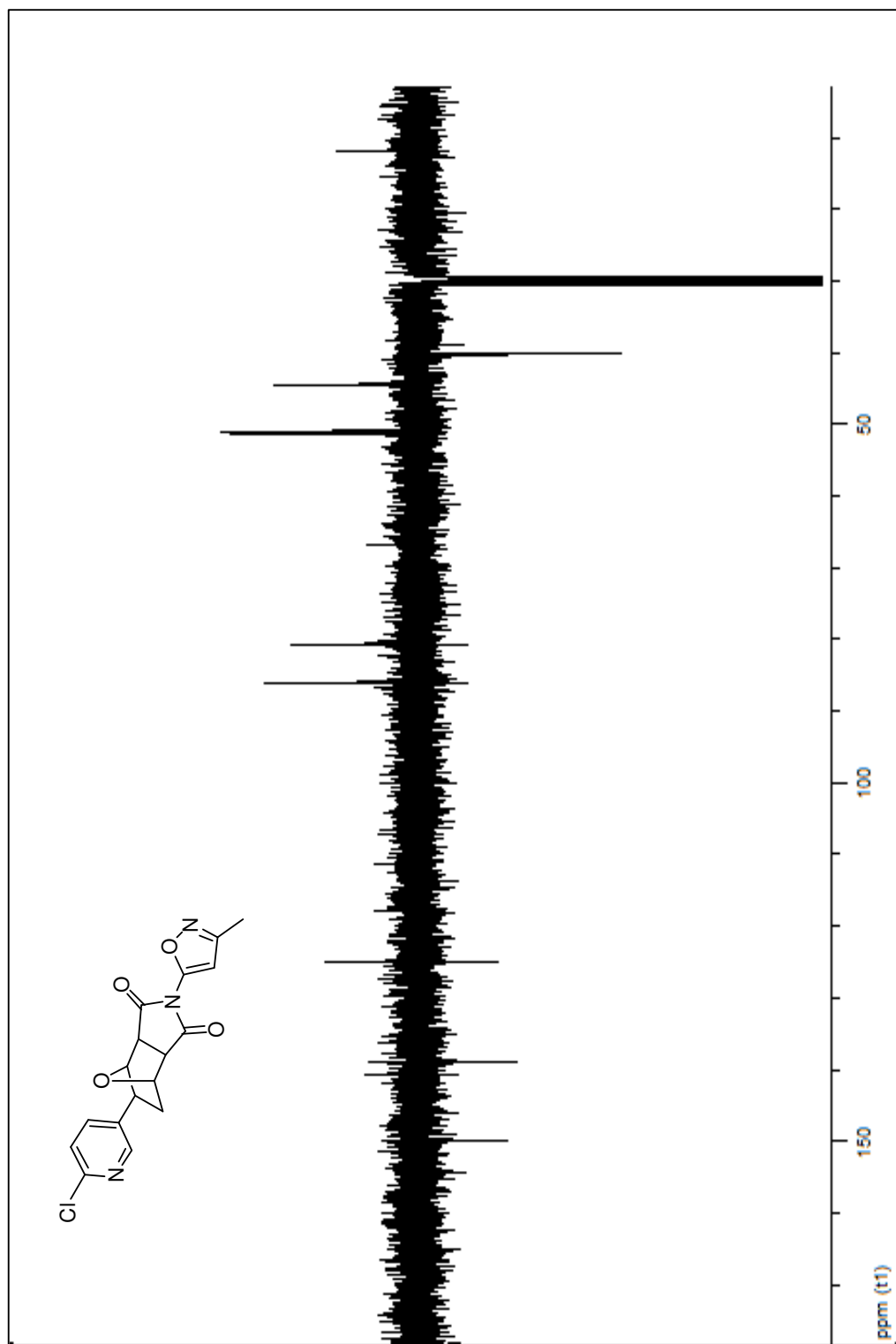
Şekil 5.57 Bileşik 15'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.58 Bileşik 15'in LC-MS Spektrumu

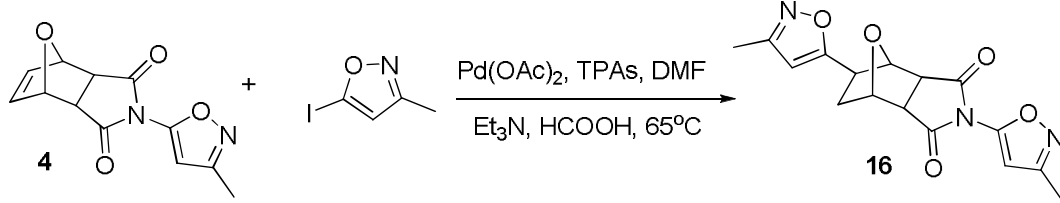


Şekil 5.59 Bileşik **15**'in ¹H NMR Spektrumu (C₃D₆O)



Şekil 5.60 Bileşik 15'in APT Spektrumu (C₃D₆O)

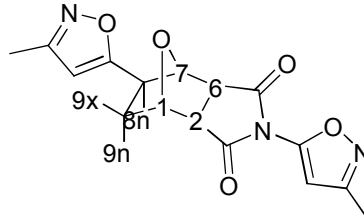
5.7.12 *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-ekzo-8-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,6-ekzo-dikarboksimid Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 16, C₁₆H₁₅N₃O₅)



Genel yöntemde belirtildiğı şekilde, Bileşik 4 ile 5-iyodo-3-metilizoksazolun reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen *n*-hekzan/etil asetat (1:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en: 232-234 °C R_f = 0.35 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 35.

5.7.12.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

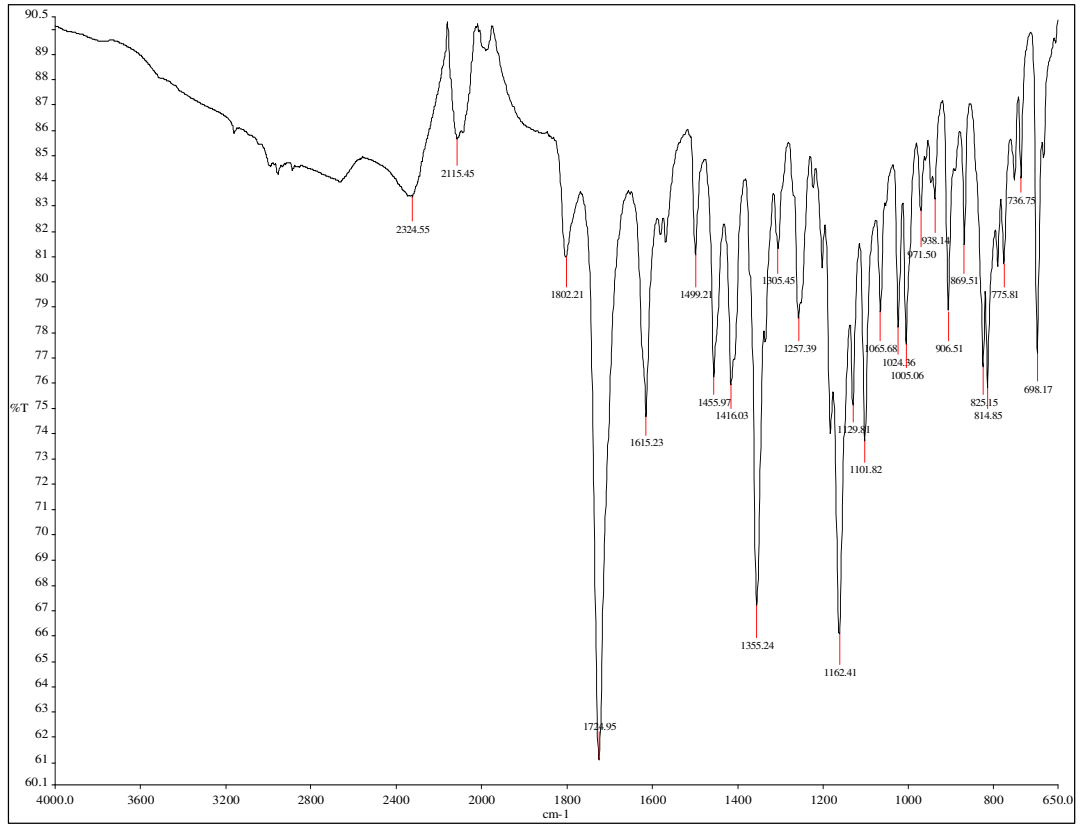


FTIR (ATR): ν = 3170 ve 3130 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2976 ve 2936 (alifatik, C-H gerilimleri), 1802 ve 1730 (C=O gerilimleri), 1630 (aromatik, C=C gerilimi), 1599 ve 1494 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1415 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1247 (C-O gergin halka gerilimi), 1173 (C-N salınımı), 832 ve 818 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

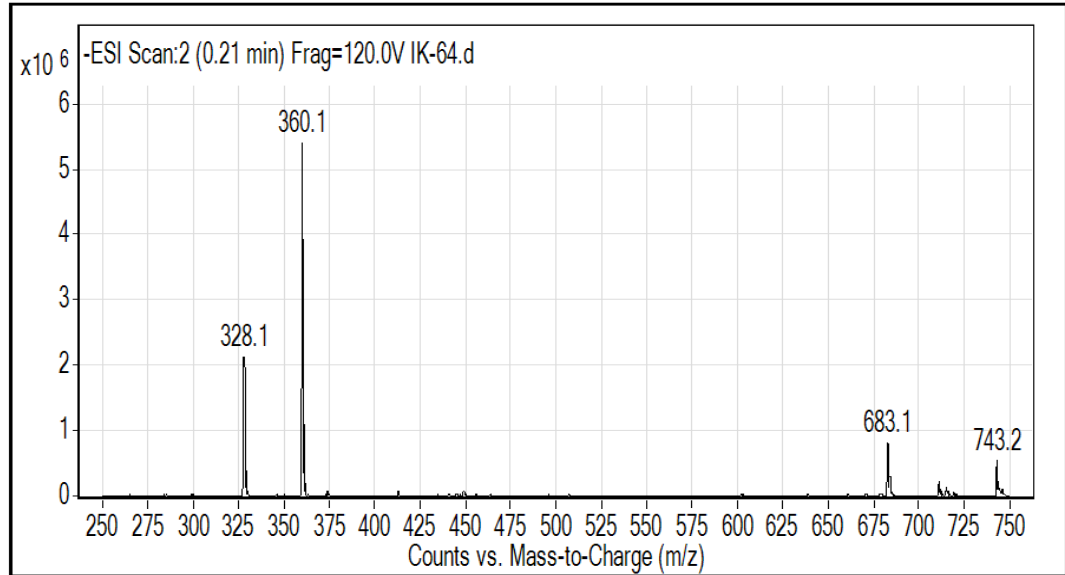
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.09-2.13 (dt, *J* = 5.0; 10.4 Hz, 1H, H_{9x}), 2.23-2.26 (m, 1H, H_{9n}), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₂), 3.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₆), 3.30-3.33 (dd, *J* = 5.0; 9.1 Hz, 1H, H_{8n}), 5.06 (s, 1H, H₇), 5.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₁), 5.91 (s, 1H, =CH), 6.28 (s, 1H, =CH), ppm.

APT (C₃D₆O, 125 MHz): δ = 11.29 (CH₃), 11.75 (CH₃), 36.56 (C₉), 40.18 (C₂), 50.86 (C₆), 50.92 (C₈), 80.65 (C₇), 83.99 (C₁), 100.08 (=CH), 102.24 (=CH), 156.22 (q), 160.41 (q), 161.89 (q), 174.20 (q), 174.42 (C=O), 174.75 (C=O) ppm.

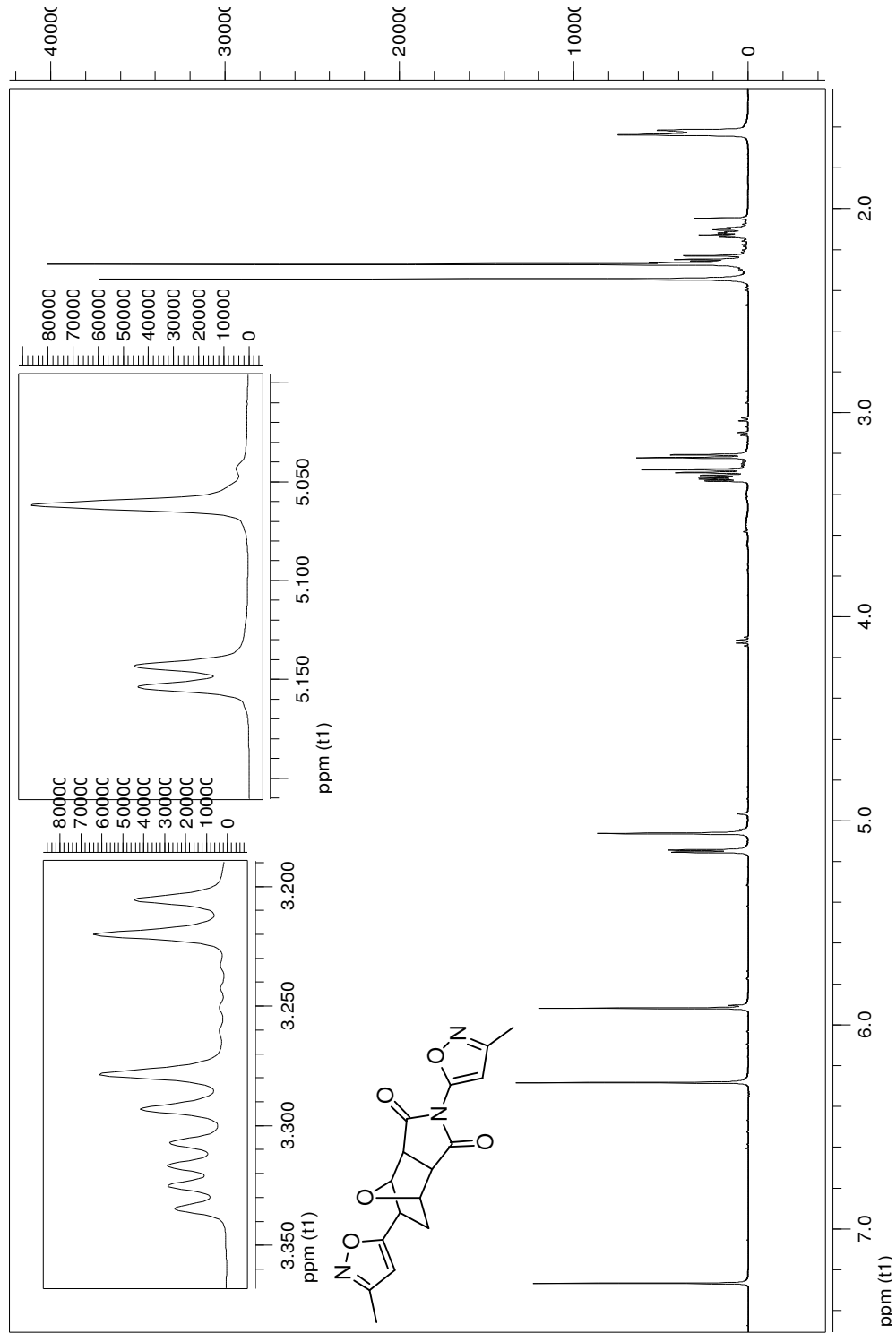
ESI⁽⁻⁾-MS : m/z = 330.1 (M⁺), 362 (M⁺+CH₃OH).



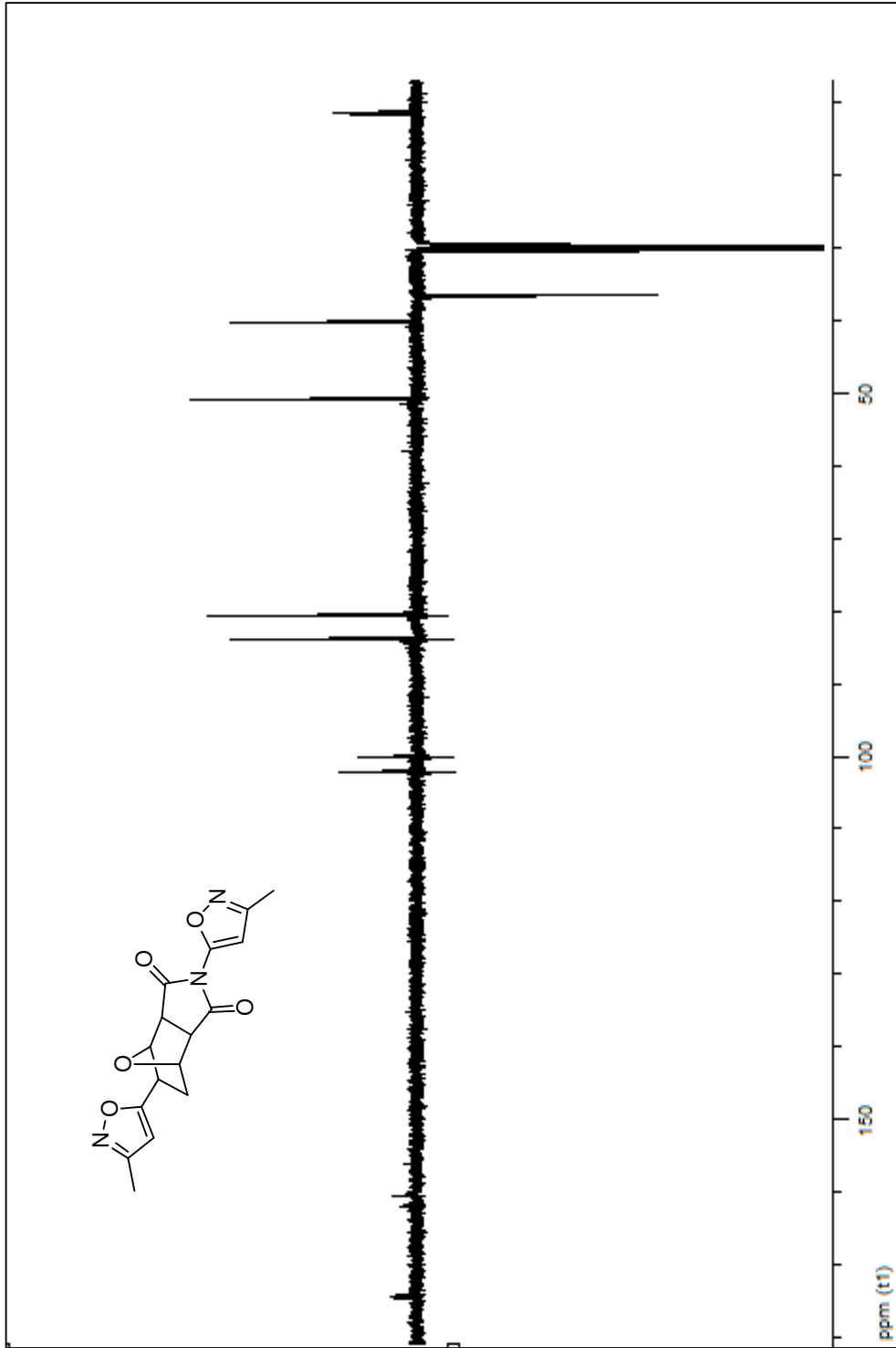
Şekil 5.61 Bileşik 16'nın FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.62 Bileşik 16'nin LC-MS Spektrumu

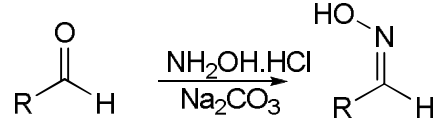


Şekil 5.63 Bileşik **16**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



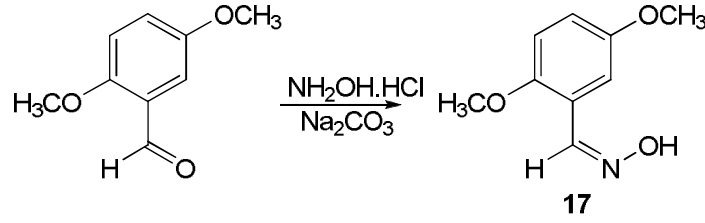
Şekil 5.64 Bileşik **16**'nin APT Spektrumu (C₃D₆O)

5.8 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi



Etanol (1.5 mL) içerisinde çözünen aldehit (4 mmol) üzerine, oda sıcaklığında karıştırarak sırasıyla hidroksilamin hidroklorür (6 mmol)'ün sulu (0.5 mL) çözeltisi ve sodyum karbonat (2 mmol)'ın sulu çözeltisi (1.5 mL) damla damla ilave edildi. Katma işleminin hemen ardından oluşan çökelti süzüldü ve soğuk suyla yıkandı. Katı maddenin sıcak sudan kristallendirilmesiyle saf aldoksim elde edildi.

5.8.1 2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 17, C₉H₁₁NO₃)



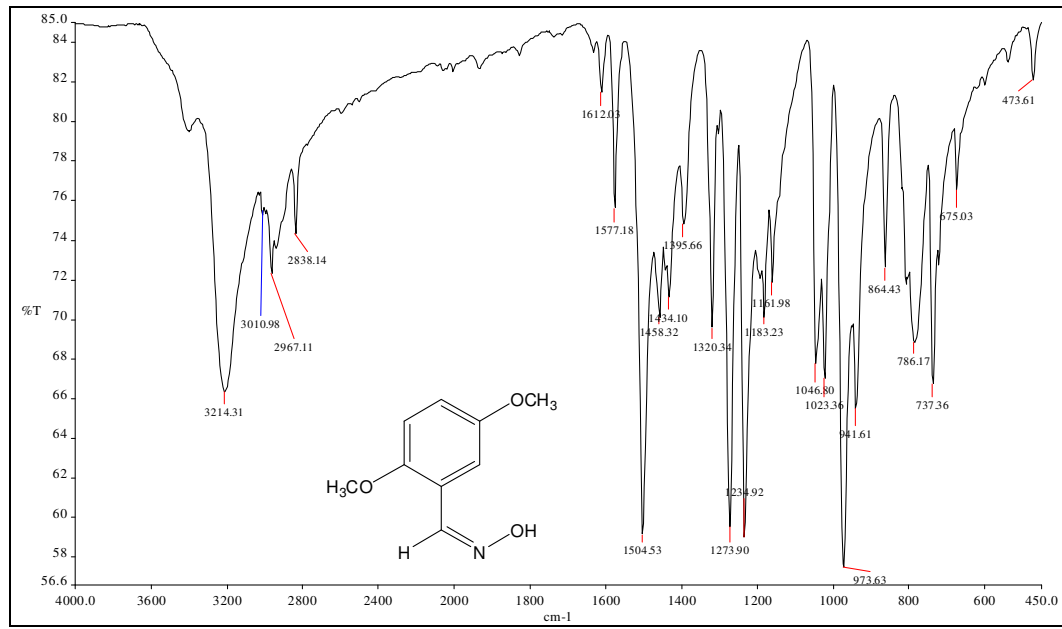
2,5-Dimetoksibenzaldehit'in genel sentez yönteminde (sayfa 162) belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu 2,5-dimetoksibenzaldoksim (Bileşik **17**) elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 103-105 °C (103-104 °C [90]), $R_f = 0.29$ (5:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 77.

5.8.1.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

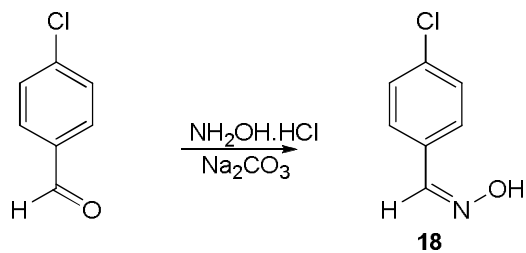
FTIR (ATR): $\nu = 3197$ (OH gerilimi), 3019 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2839 (alifatik, C-H gerilimi), 1577 (C=N gerilimi), 1504 (aromatik, C=C gerilimi), 1458 ve 1434 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1273 ve 1234 (C-O gerilimleri), 1161 (C-N salınımı), 786 ve 737 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (dd, $J = 3.1; 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.26 (brs, 1H, OH), 8.48 (s, 1H, =CH) ppm [90].



Şekil 5.65 Bileşik 17'nin FTIR Spektrumu (ATR)

5.8.2 4-Klorobenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 18, C₇H₆ClNO)



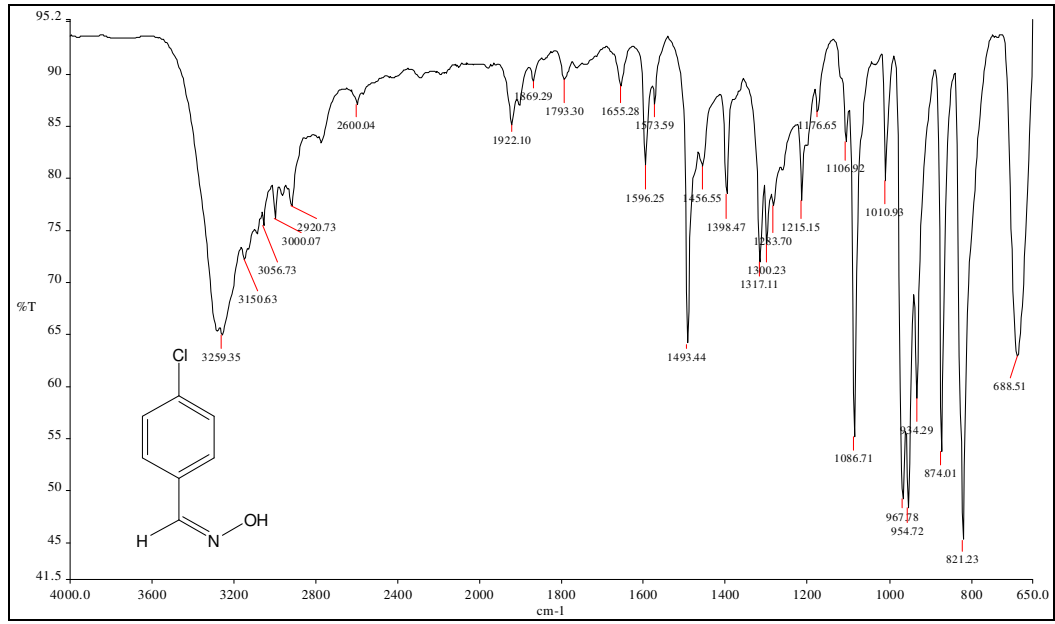
4-Klorobenzaldoksim (Bileşik **18**), 4-klorobenzaldehit'in sayfa 162'de açıklanan genel sentez yöntemiyle reaksiyona uğratılması sonucu elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 109-110 °C (109 °C [91]), $R_f = 0.38$ (4:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 71.

5.8.2.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

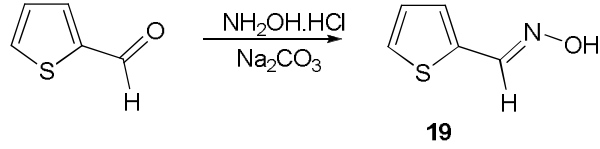
FTIR (ATR): $\nu = 3259$ (OH gerilimi), 3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 1596 (C=N gerilimi), 1493 (aromatik, C=C gerilimi), 1176 (C-N salınımı), 874 ve 821 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34\text{-}7.37$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.50-7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.60-7.82 (m, 1H, OH), 8.10 (s, 1H) ppm [92].



Şekil 5.66 Bileşik 18'in FTIR Spektrumu (ATR)

5.8.3 Tiyofen-2-karbaldoksim Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 19, C₅H₅NOS)



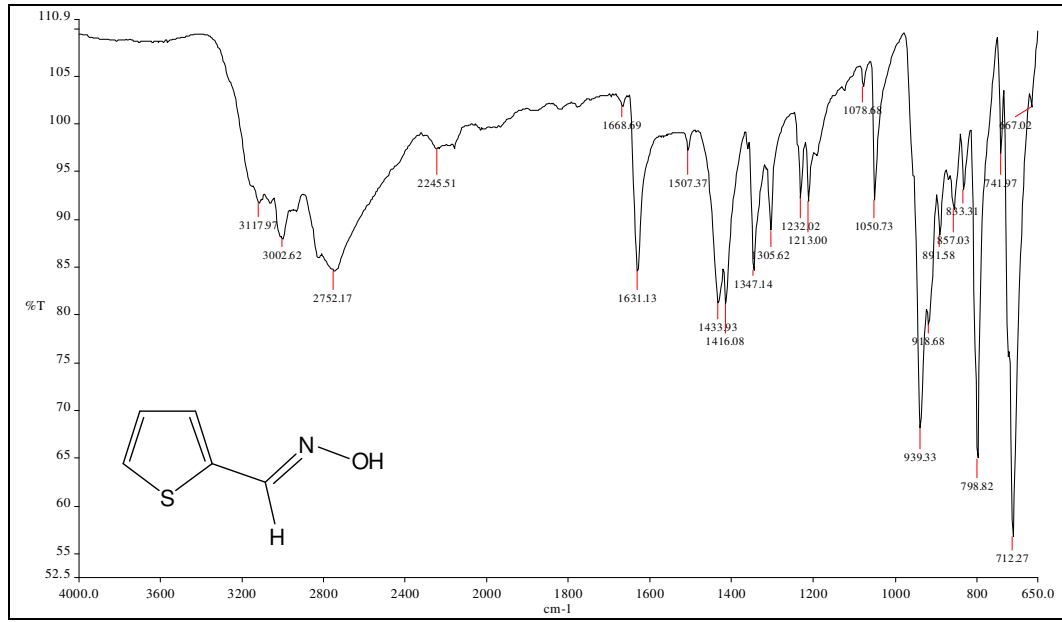
Sayfa 162’de açıklanan genel yöntem kullanılarak, tiyofen-2-karbaldehit’in hidroksilamin hidroklorürle katılma reaksiyonu sonucu Bileşik **19** sentezlendi.

Beyaz renkli kristaller, en.133-136 °C (130-133 °C [93]), $R_f = 0.31$ (3:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 70.

5.8.3.1 Bileşik 19’un Spektroskopik Analiz Verileri

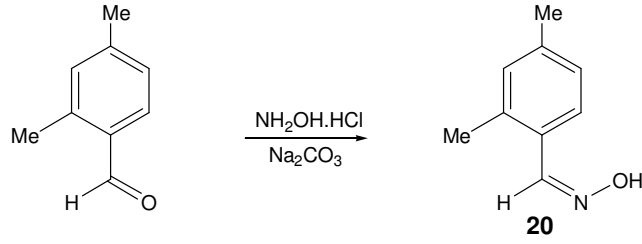
FTIR (ATR): $\nu = 3117$ (OH gerilimi), 1631 (C=N gerilimi), 1192 (C-N salınımı), 798 ve 712 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.08$ (dd, $J = 3.9; 5.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.38 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.70 (s, 1H, =CH) ppm [93].



Şekil 5.67 Bileşik 19'un FTIR Spektrumu (ATR)

5.8.4 2,4-Dimetilbenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 20, C₉H₁₁NO)

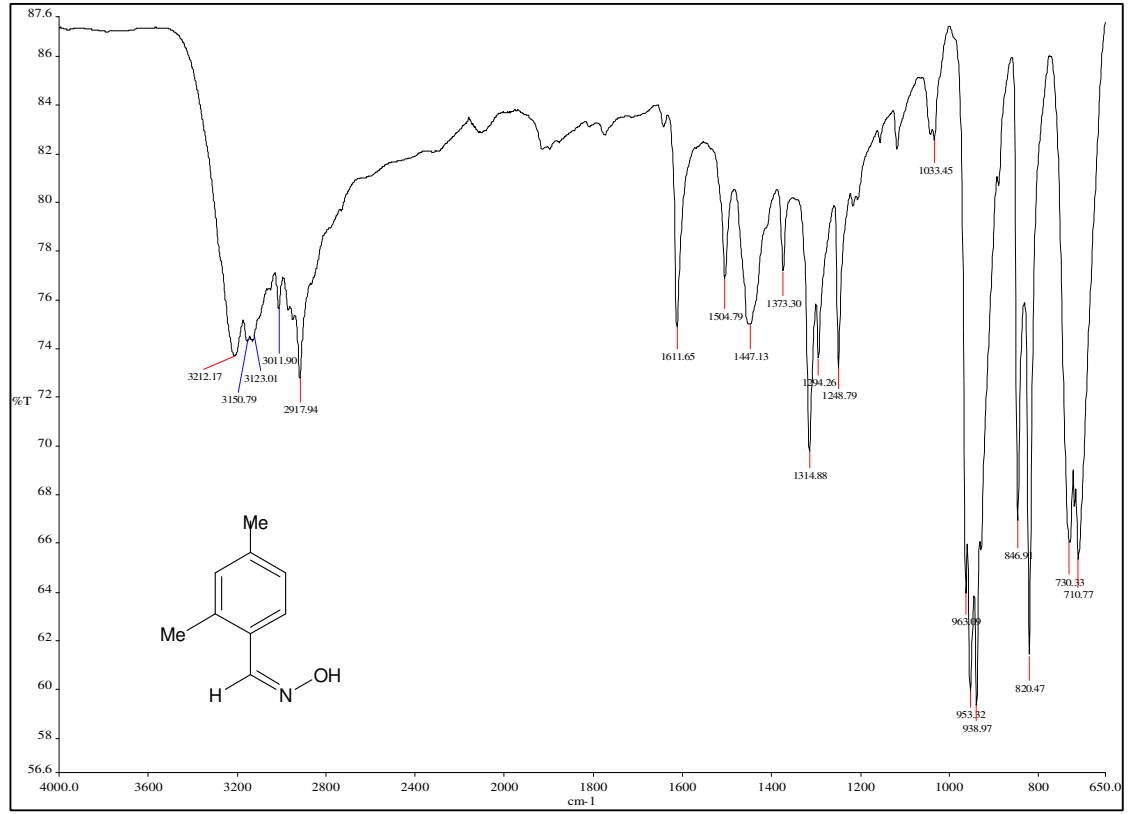


2,4-Dimetilbenzaldehit'in genel sentez yönteminde (sayfa 163) belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu 2,4-dimetilbenzaldoksim (Bileşik 20) elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 89-91 °C, $R_f = 0.81$ (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 60.

5.8.4.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3212$ ve 3150 (OH gerilimi), 3011 (aromatik, =C-H gerilimi), 2917 (alifatik, C-H gerilimi), 1616 (aromatik, C=C gerilimi), 1504 (C=N gerilimi), 1447 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1314 ve 1294 (C-O gerilimleri), 1248 (C-N salınımı), 846 ve 820 (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

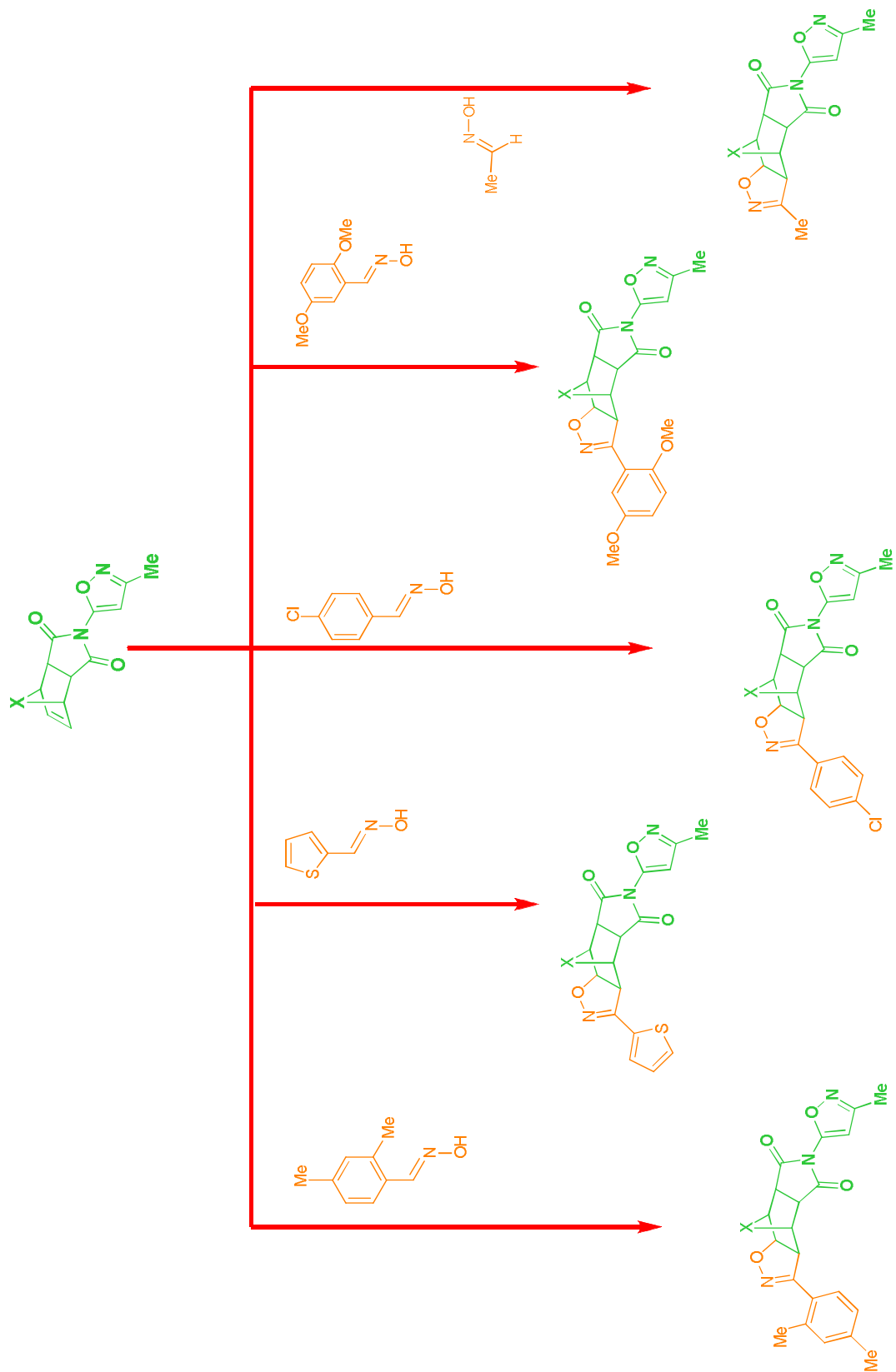


Şekil 5.68 Bileşik **20**'nin FTIR Spektrumu (ATR)

5.9 İzoksazolin Türevi Bileşiklerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

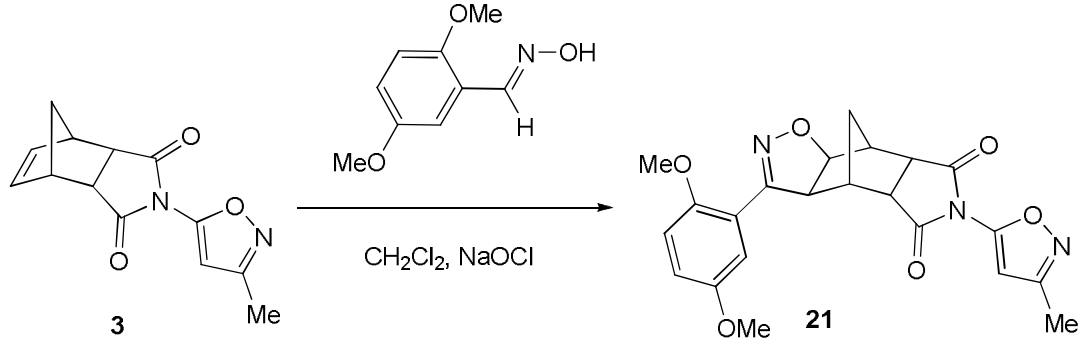
İki boyunlu bir balonda, diklorometan (2 mL) içerisinde çözünmüş alken (1 mmol) üzerine %10-13'lük NaOCl çözeltisi (3.3 mmol) eklendi ve karışım buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Bu karışıma septum kolundan damla damla diklorometanda (2-3 mL) çözünmüş aldoksim (1 mmol) ilave edildi. Elde edilen iki fazlı reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlanarak 8-10 saat daha karıştırmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda, balona su (10 mL) katılarak fazlar ayrıldı. Sulu faz tekrar diklorometan (3x10 mL) eklenerek ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup, süzüldü ve ardından çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Ham ürün silikajel ve uygun çözücü karışımları kullanılarak, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Şekil 5.69 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu Ürünlerinin Genel Gösterimi (X: O, CH₂)

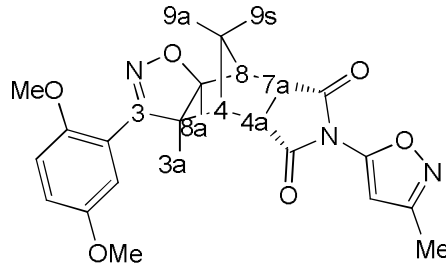
5.9.1 4,8-Metano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion
Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 21, C₂₂H₂₁N₃O₆)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 3'ün 2,5-dimetoksibenzaldoksim ile reaksiyonundan Bileşik 21 elde edildi. TLC kontrolleri sonucunda, reaksiyon süresi 12 saat olarak tespit edildi. Ham ürün, 1:2 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.178- 180 °C; R_f = 0.51 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat); % 30.

5.9.1.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri

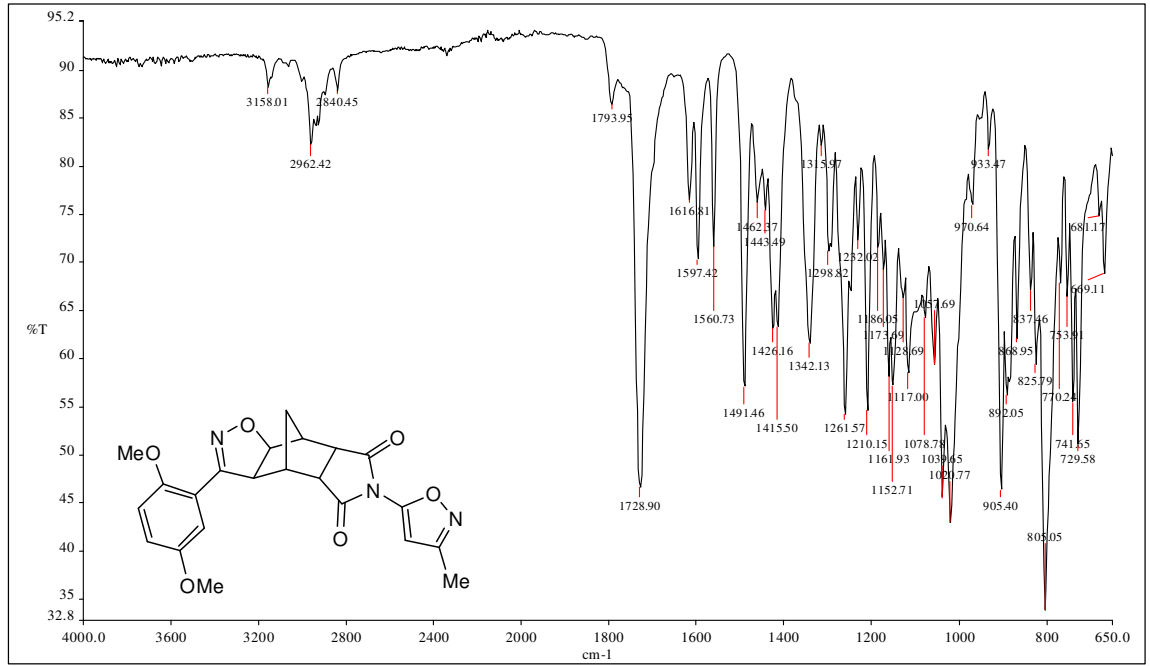


FTIR (ATR): ν = 3158 (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2962 ve 2840 (alifatik, C-H gerilimleri), 1793 ve 1728 (C=O gerilimleri), 1616 ve 1597 (aromatik, C=C gerilimleri), 1491, 1462 ve 1342 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-O gergin halka gerilimi), 1020 (C-N salınımı), 800 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem içi CH eğilimleri) cm⁻¹.

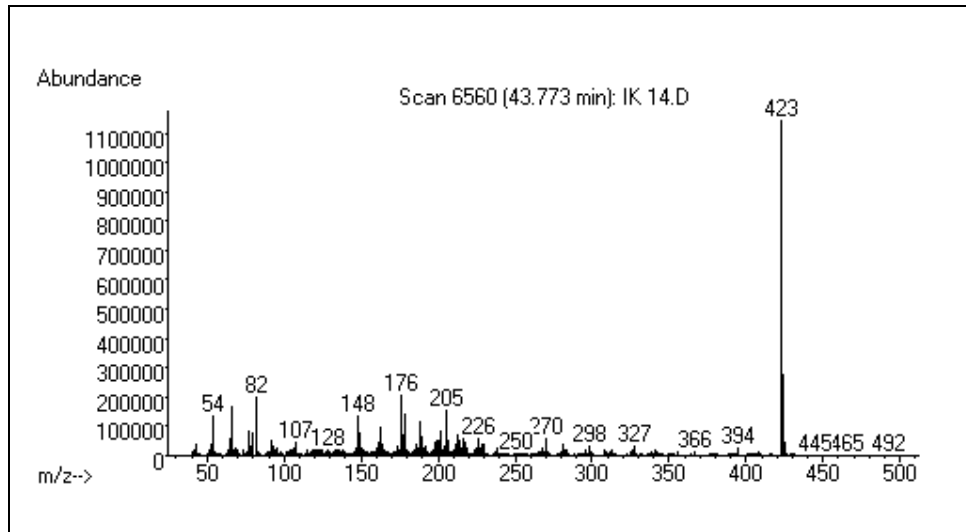
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{9a}), 1.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H_{9s}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.88 (brs, 1H, H₈), 3.15 (brs, 1H, H₄), 3.25-3.31 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{3a}), 4.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{8a}), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.88 (dd, J = 2.9; 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 10.92 (CH₃), 34.77 (C₁₀), 42.03 (C₁), 43.99 (C₇), 45.32 (C₂), 46.13 (C₆), 53.77 (OCH₃), 54.77 (OCH₃), 54.80 (C₈), 81.67 (C₉), 98.40 (=CH), 112.01 (q), 112.16 (Car), 115.80 (Car), 117.53 (Car), 150.58 (q), 152.47 (q), 153.53 (q), 154.55 (q), 160.01 (q), 171.24 (C=O), 171.60 (C=O) ppm.

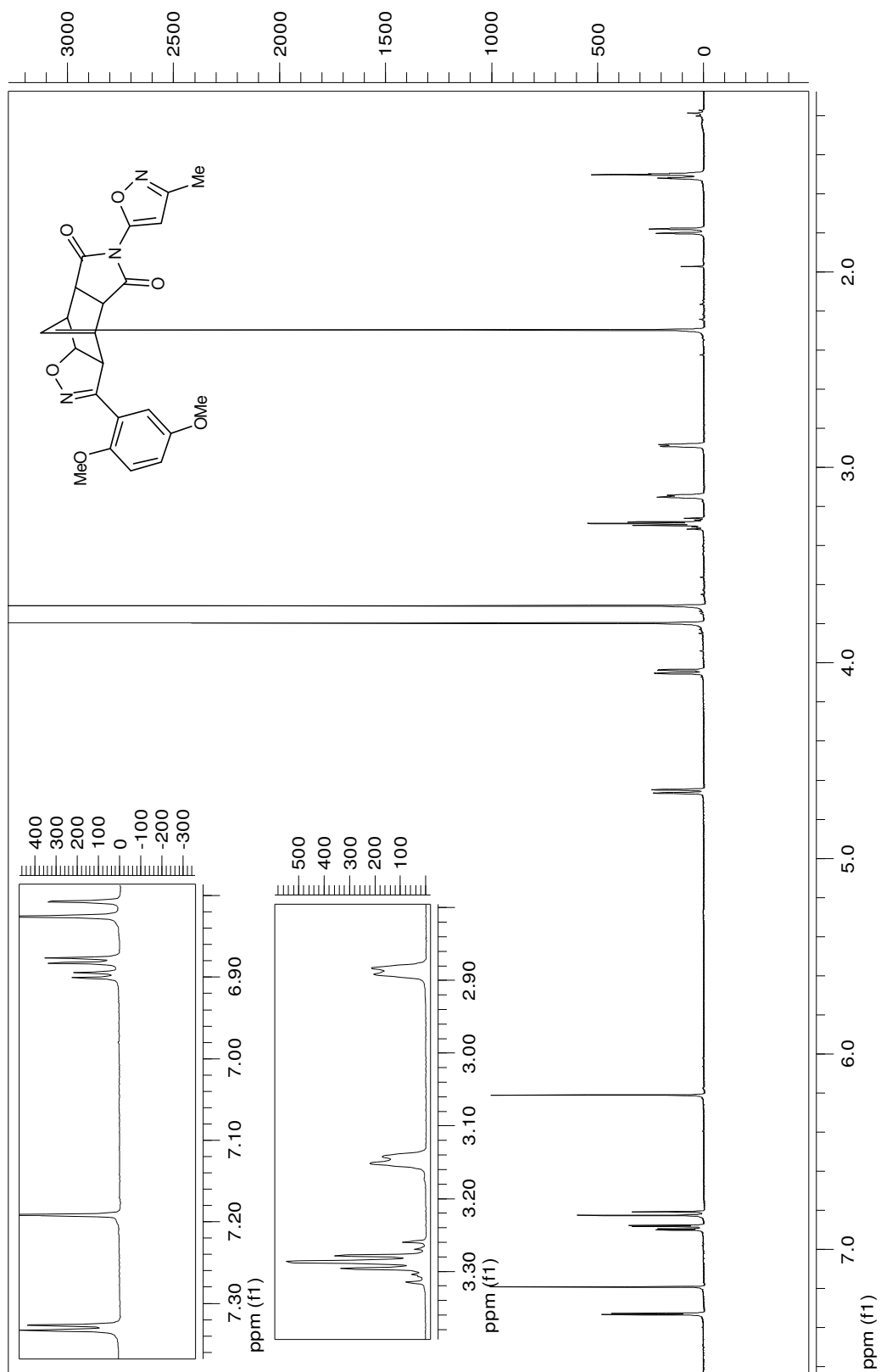
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 423 (M⁺), 394 (C₂₁H₁₉N₃O₅), 287 (C₁₄H₁₃N₃O₄), 270 (C₂₁H₁₉N₃O₅), 205 (C₁₀H₁₀N₂O₃), 176 (C₁₀H₁₀NO₂), 66 (siklopentadien).



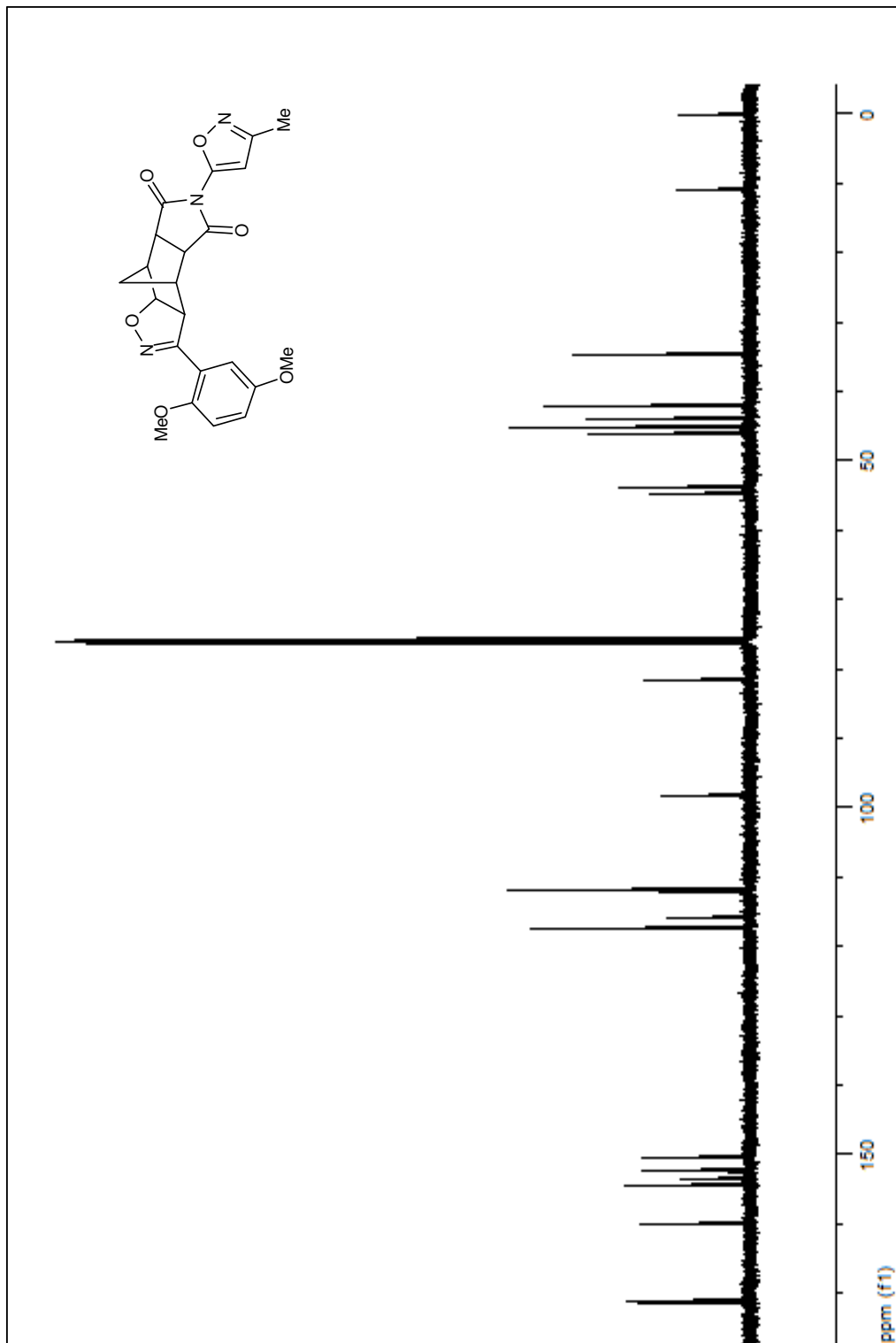
Şekil 5.70 Bileşik **21**'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.71 Bileşik **21**'nin GC-MS Spektrumu

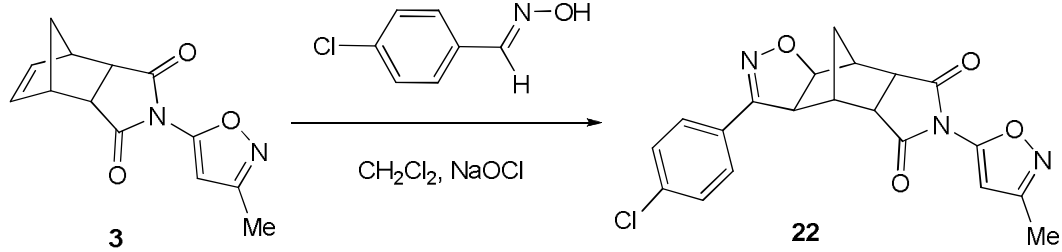


Şekil 5.72 Bileşik **21**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.73 Bileşik **21**'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

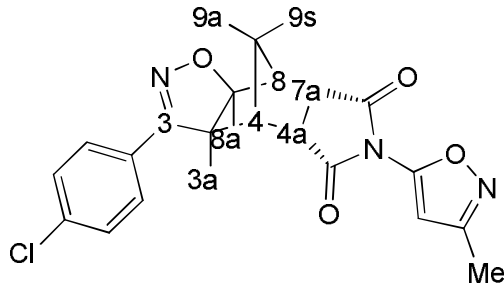
5.9.2 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion
Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 22, C₂₀H₁₆ClN₃O₄)



Bileşik **22**, 4-klorobenzaldoksim ile Bileşik **3**'ün koşulları genel yöntemde açıklanan, [3+2] siklokatılma reaksiyonu sonucunda elde edildi. Yapılan TLC çalışmalarıyla en uygun çözücü karışımı 1:2 *n*-hekzan/etil asetat olarak saptandı ve ürün reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden kolon kromatografisi ile ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 247-248 °C; *R_f* = 0.60 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat); % 40.

5.9.2.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri



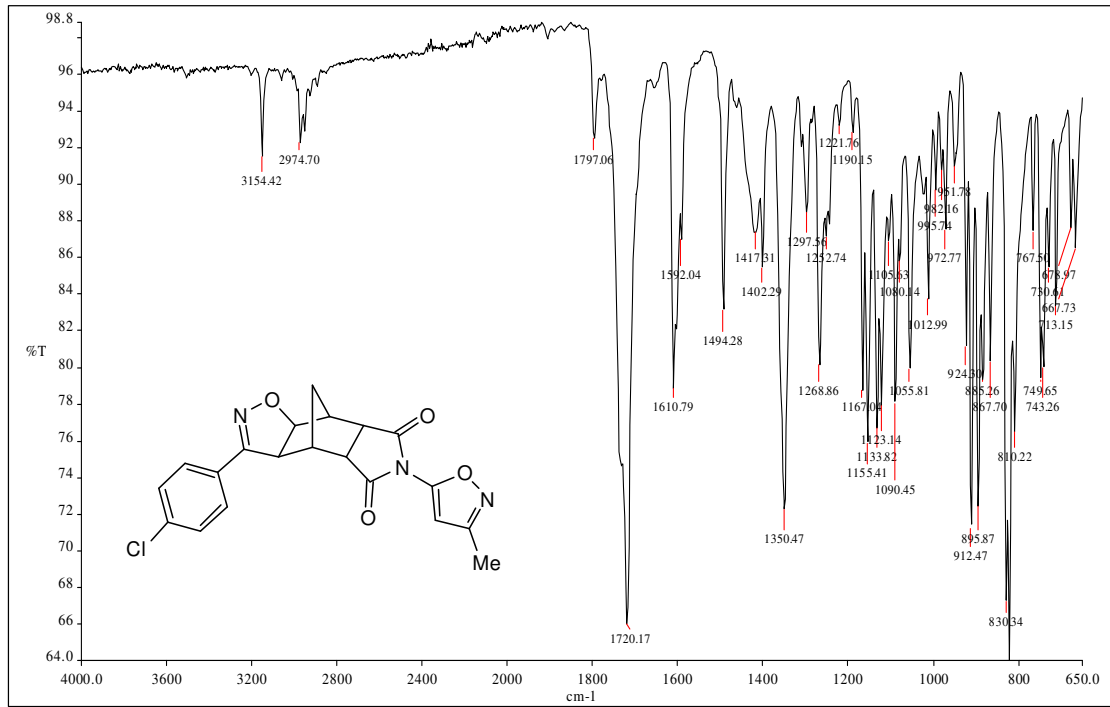
FTIR (ATR): ν = 3154 (alkenik, =CH gerilimi), 3009 (aromatik, =C-H gerilimi), 2974 ve 2951 (alifatik, C-H gerilimleri), 1797 ve 1720 (C=O gerilimleri), 1610 ve 1592 (aromatik, C=C gerilimleri), 1494, 1417 ve 1350 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1268 (C-O gergin halka gerilimi), 1090 (C-N salınımı), 830 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi CH eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{9a}), 1.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{9s}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.01 (brs, 1H, H₈), 3.21 (brs, 1H, H₄), 3.32-3.38 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}),

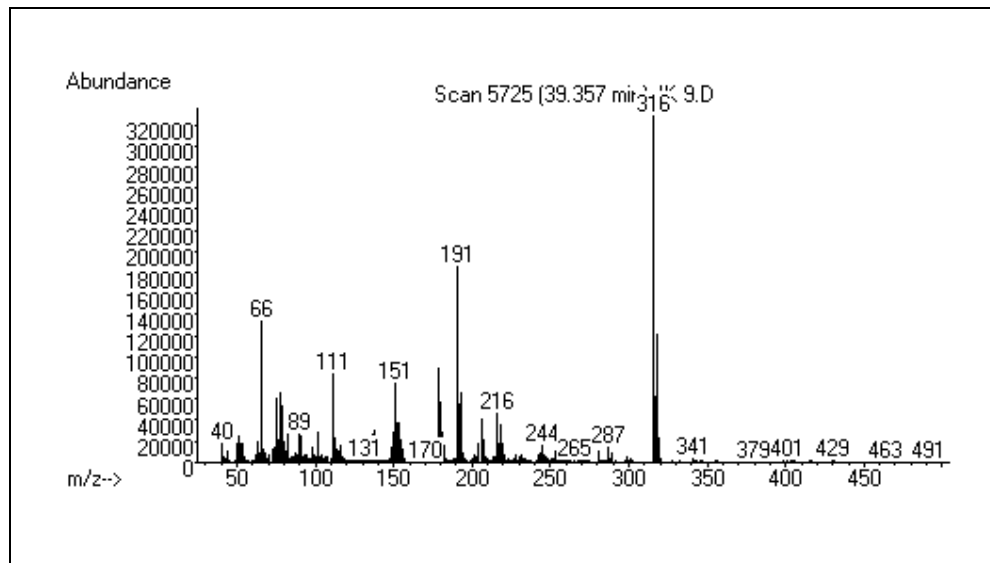
3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H_{3a}), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{8a}), 6.22 (s, 1H, =CH), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 10.91 (CH₃), 35.02 (C₁₀), 41.54 (C₁), 43.62 (C₇), 45.29 (C₂), 46.02 (C₆), 51.60 (C₈), 82.20 (C₉), 98.55 (=CH), 125.35 (Car), 127.07 (Car), 128.33 (Car), 135.55 (q), 153.20 (q), 154.12 (q), 160.06 (q), 170.81 (C=O), 171.81 (C=O) ppm.

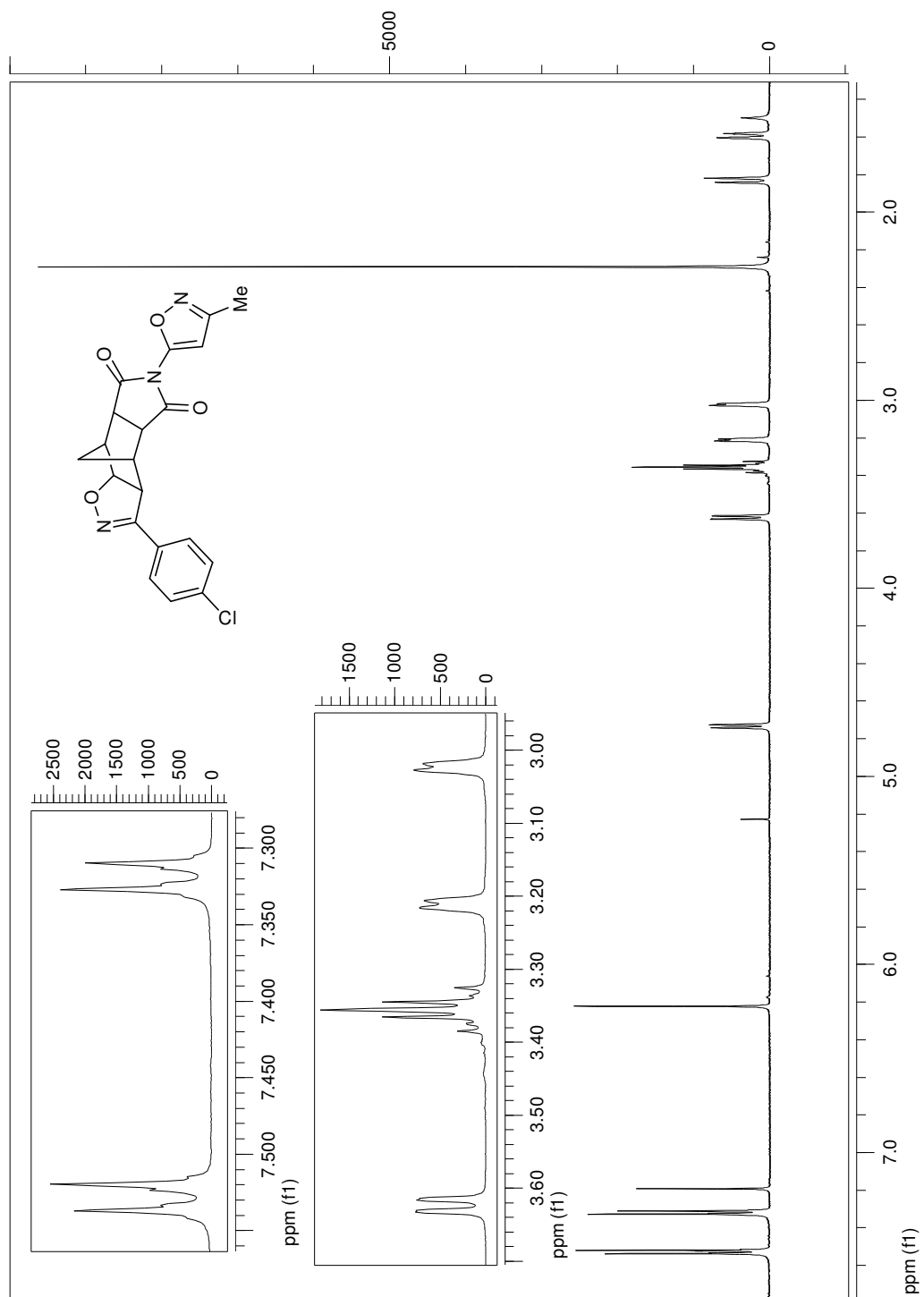
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 330 (M⁺), 305 (C₁₅H₁₅ClNO₄S), 279 (C₁₃H₁₃NO₄S), 207 (C₁₀H₉NO₄), 181 (C₉H₁₁NO₃), 98 (C₅H₆NO).



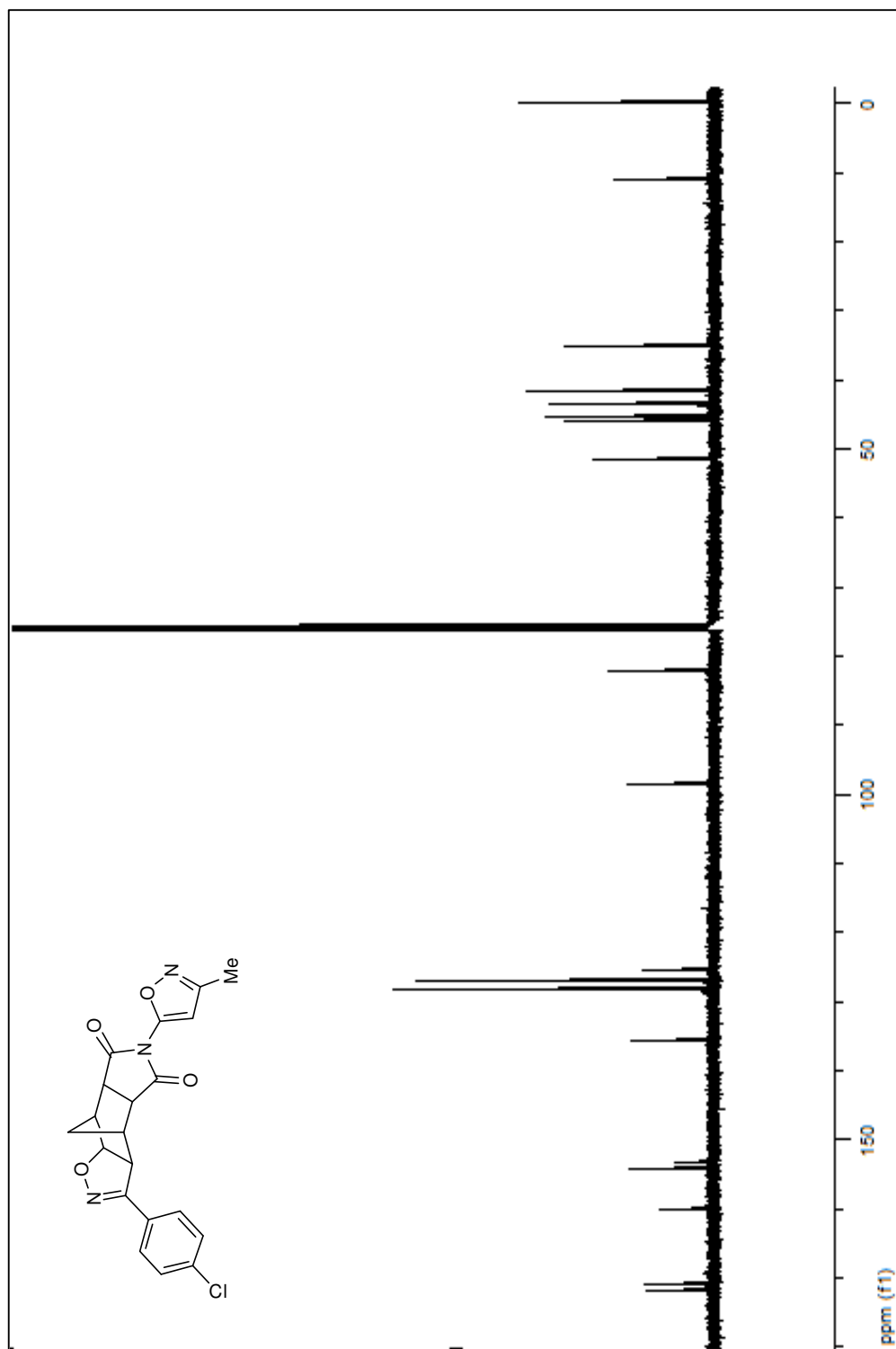
Şekil 5.74 Bileşik **22**'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.75 Bileşik **22**'nin GC-MS Spektrumu

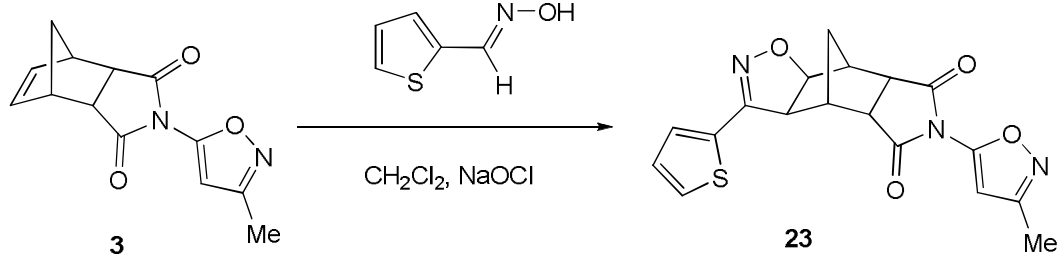


Şekil 5.76 Bileşik **22**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.77 Bileşik **22'**'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

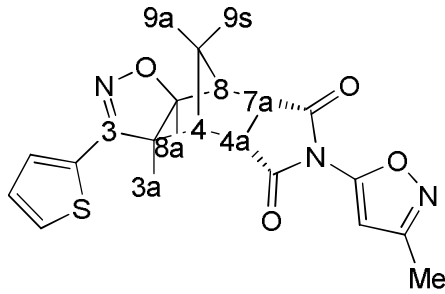
**5.9.3 4,8-Metano-3-(2-tiyenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-
ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin
Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 23, C₁₈H₁₅N₃O₄S)**



Tiyofen-2-karbaldoksim ve Bileşik **3**'den, genel yöntemde belirtilen siklokatılma reaksiyonu koşulları altında Bileşik **23** elde edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolleri ile takip edildi ve meydana gelen ürün 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinden saflaştırıldı.

Sarı renkli kristaller; en. 148 °C; R_f = 0.70 (2:1, *n*-hekzan/etil asetat); % 44.

5.9.3.1 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri



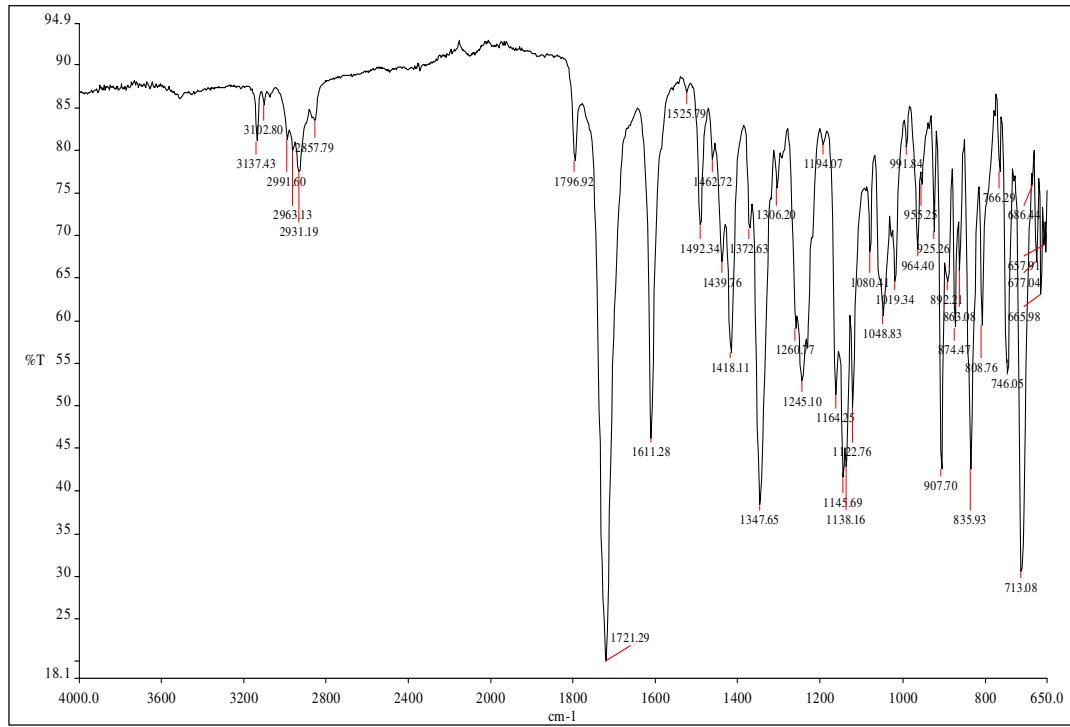
FTIR (ATR): ν = 3136 (alkenik, =CH gerilimi), 3073 (aromatik, =C-H gerilimi), 2963 (alifatik, C-H gerilimleri), 1796 ve 1720 (C=O gerilimleri), 1612 ve 1570 (aromatik, C=C gerilimleri), 1493, 1417 ve 1350 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1056 (C-N salınımı) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H_{9a}), 1.88 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H_{9s}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.15 (brs, 1H, H₈), 3.21 (brs, 1H, H₄), 3.31-3.41 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}),

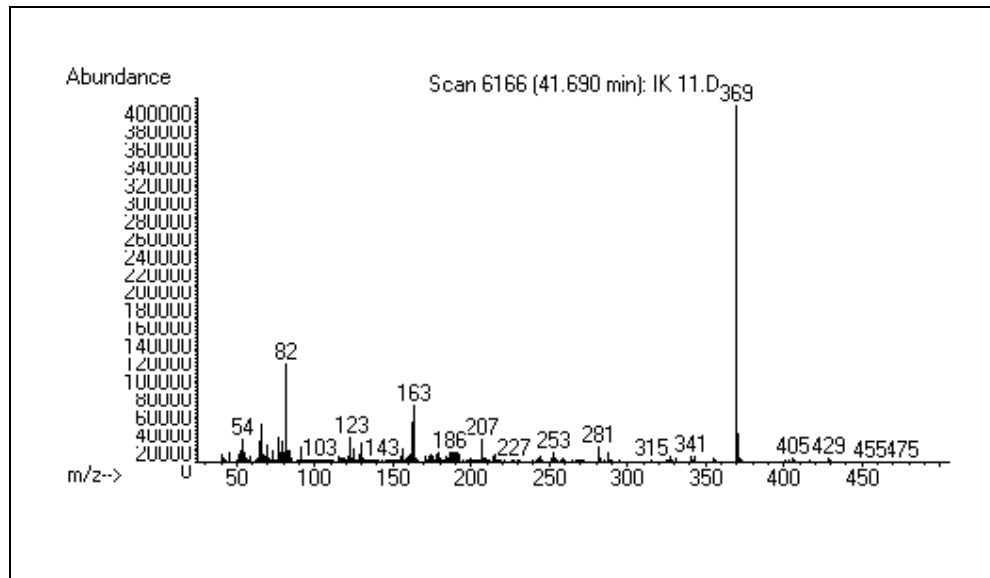
3.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{3a}), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{8a}), 6.21 (s, 1H, =CH), 7.00 (dt, J = 4.8; 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.65 (dd, J = 4.8; 11.7 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 10.90 (CH₃), 35.11 (C₁₀), 41.91 (C₁), 43.58 (C₇), 44.77 (C₂), 45.20 (C₆), 52.83 (C₈), 82.14 (C₉), 98.53 (=CH), 126.54 (Car), 127.16 (Car), 127.64 (Car), 150.98 (q), 153.53 (q), 153.25 (q), 160.04 (q), 171.70 (C=O), 172.48 (C=O) ppm.

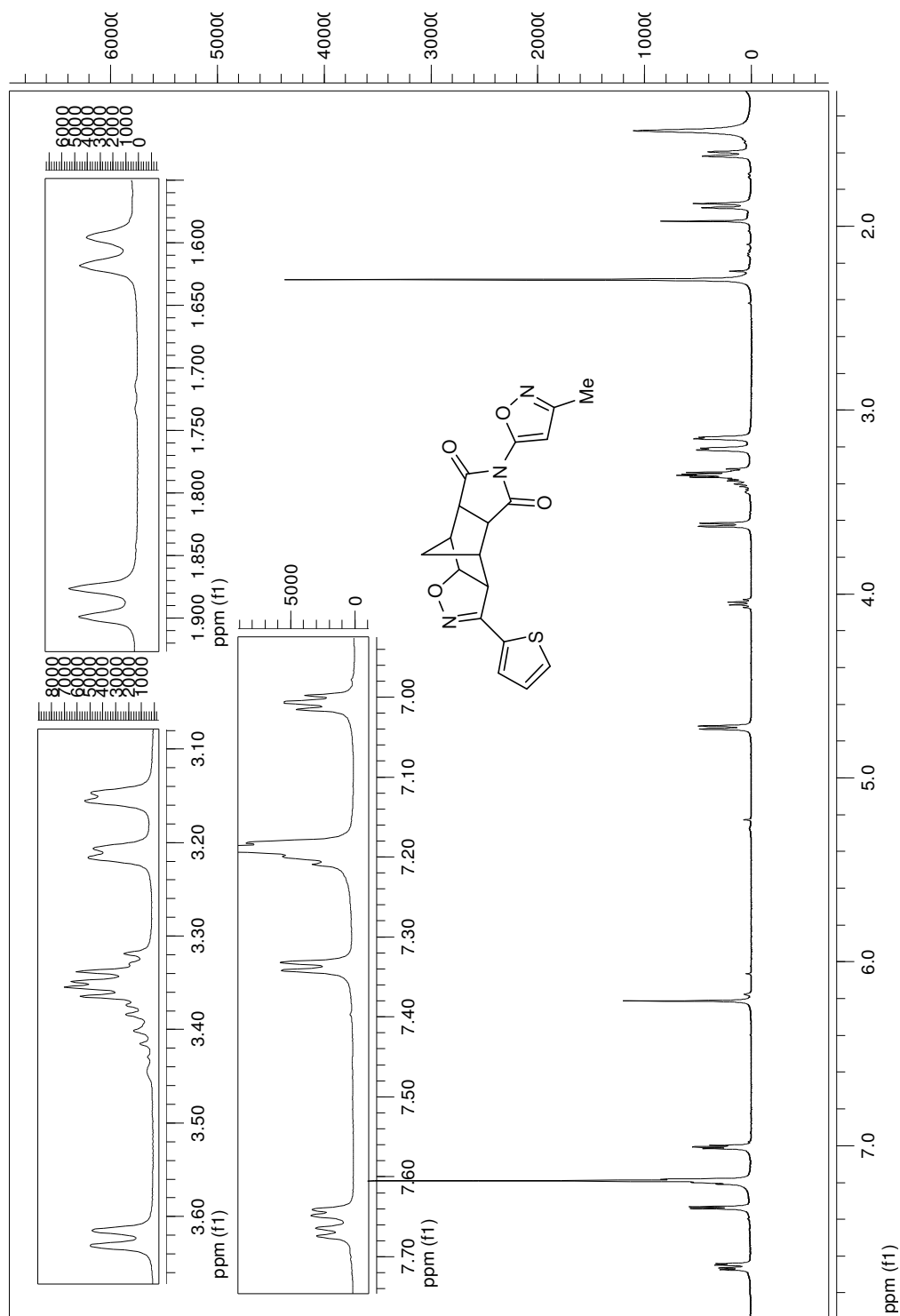
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 369 (M⁺), 341 (C₁₆H₁₂N₃O₄S), 315 (C₁₆H₁₄N₂O₃S), 253 (C₁₄H₁₁N₂O₃), 207 (C₁₀H₁₀N₂O₃), 163 (C₉H₉NO₂), 123 (C₉H₁₄), 82 (C₆H₁₀).



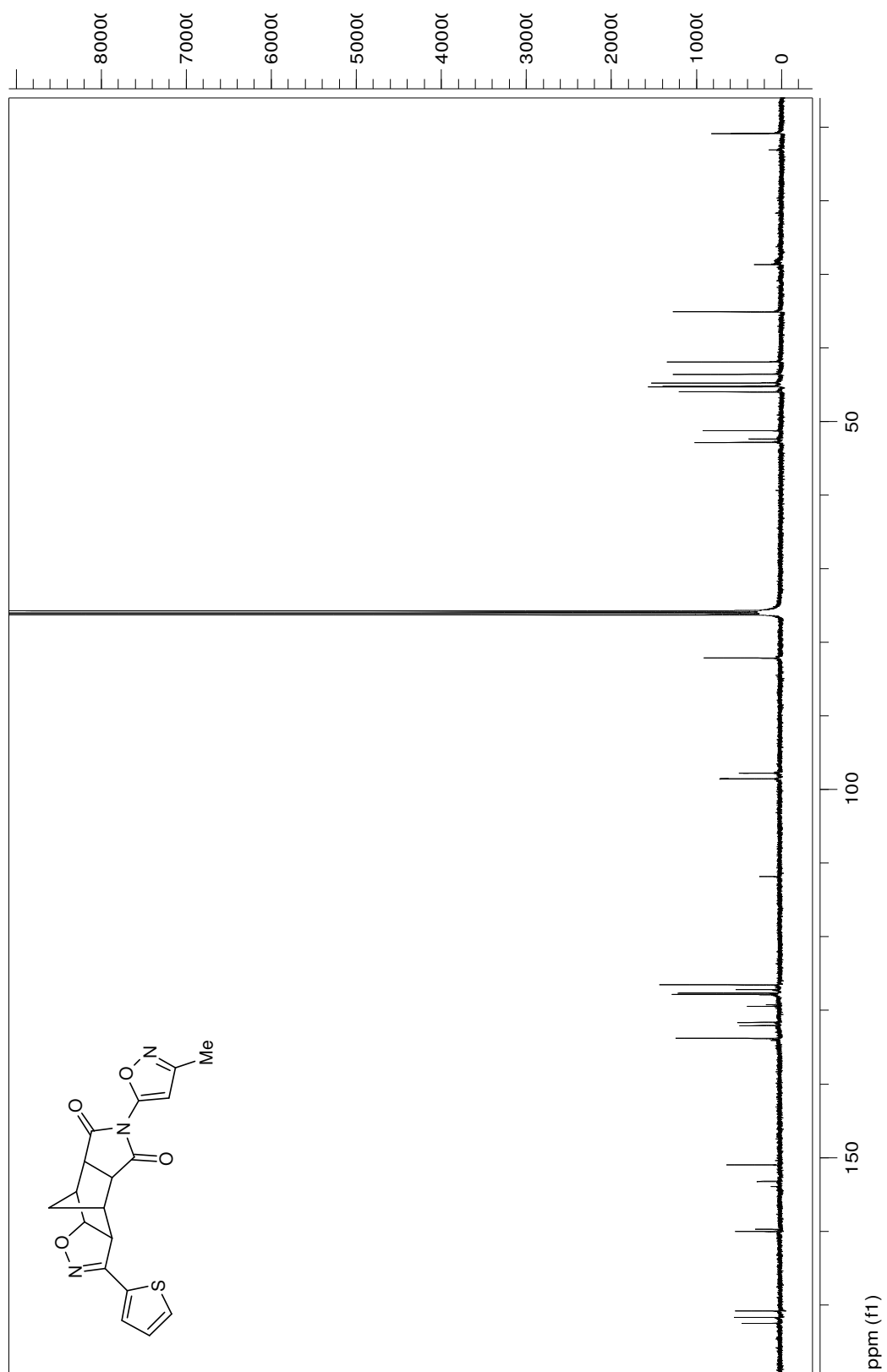
Şekil 5.78 Bileşik **23**'ün FTIR Spektrumu



Şekil 5.79 Bileşik **23**'ün GC-MS Spektrumu

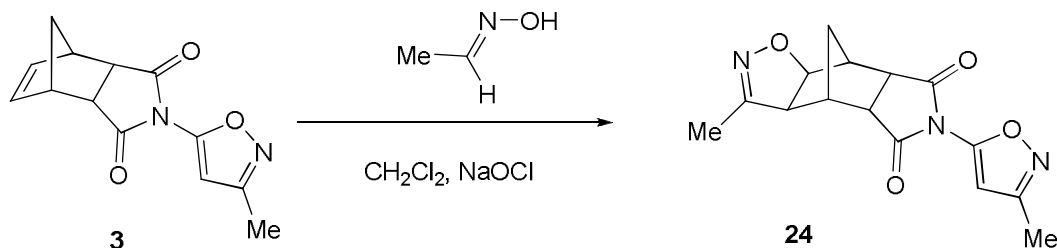


Şekil 5.80 Bileşik **23**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.81 Bileşik **23**'ün ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

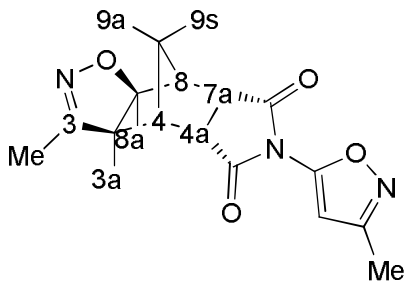
5.9.4 4,8-Metano-3-metil-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri (Bileşik 24, C₁₅H₁₅N₃O₄)



Bileşik **3** ile asetaldoksiminin tek kaptaki 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucu bileşik **24** sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün kolon kromatografisi ile saf olarak elde edildi.

Beyaz renkli kristaller; en. 199-203 °C; R_f = 0.70 (3:1, *n*-hekzan/etil asetat); % 48.

5.9.4.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri

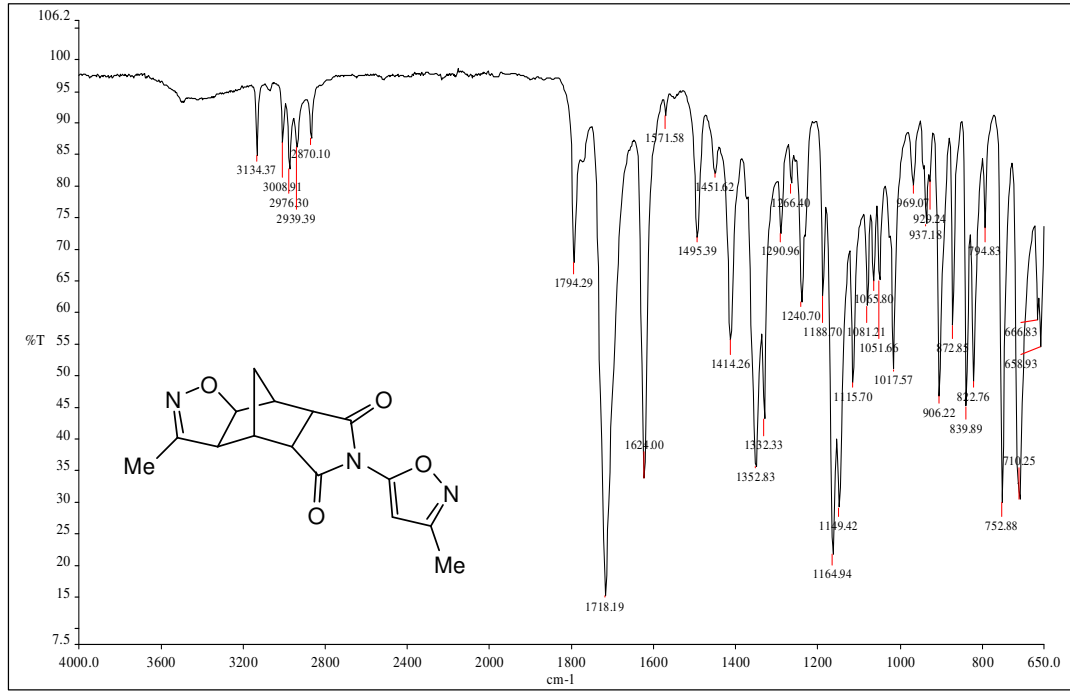


FTIR (ATR): ν = 3143 (alkenik, =CH gerilimi), 3008 (aromatik, =C-H gerilimi), 2976 ve 2939 (alifatik, C-H gerilimleri), 1794 ve 1718 (C=O gerilimleri), 1624 (aromatik, C=C gerilimleri), 1495, 1414, 1352 ve 1323 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1240 (C-O gergin halka gerilimi), 1164 (C-N salınımı) cm⁻¹.

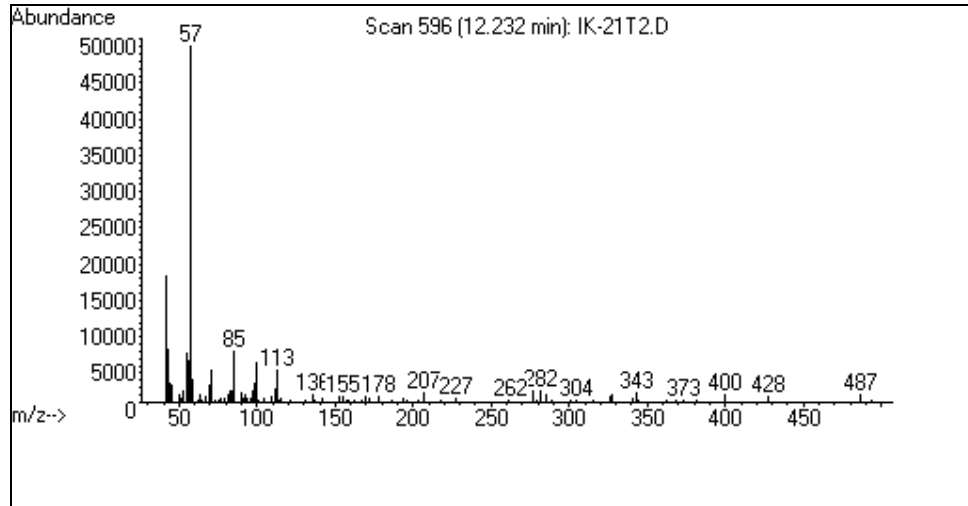
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{9a}), 1.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H_{9s}), 1.88 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.90 (d, *J* = 4.82 Hz, 1H, H_{3a}), 3.09-3.12 (m, 2H, H₄ ve H₈), 3.25-3.32 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 4.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{8a}), 6.18 (s, 1H, =CH), ppm.

APT (CDCl₃, 125 MHz): δ = 11.90 (CH₃), 12.13 (CH₃), 36.08 (C₁₀), 41.72 (C₁), 44.84 (C₇), 46.39 (C₂), 47.06 (C₆), 56.40 (C₈), 81.56 (C₉), 99.74 (=CH), 154.45 (Car), 154.49 (Car), 161.25 (Car), 172.13 (C=O), 172.82 (C=O) ppm.

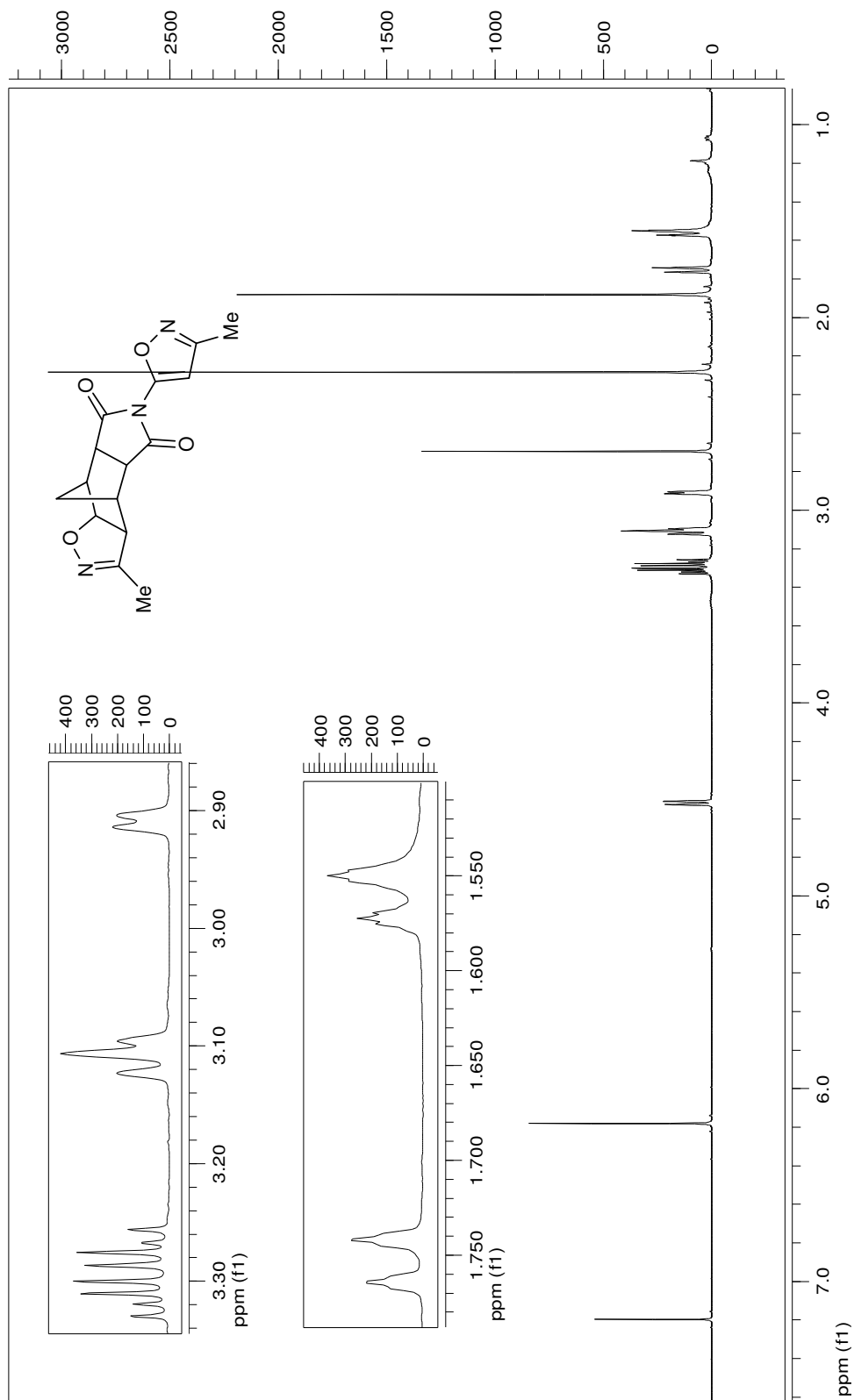
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 304 (M⁺+3), 262 (C₁₃H₁₄N₂O₄), 207 (C₁₀H₁₀N₂O₃), 178 (C₁₀H₁₂NO₂), 85 (C₄H₅NO).



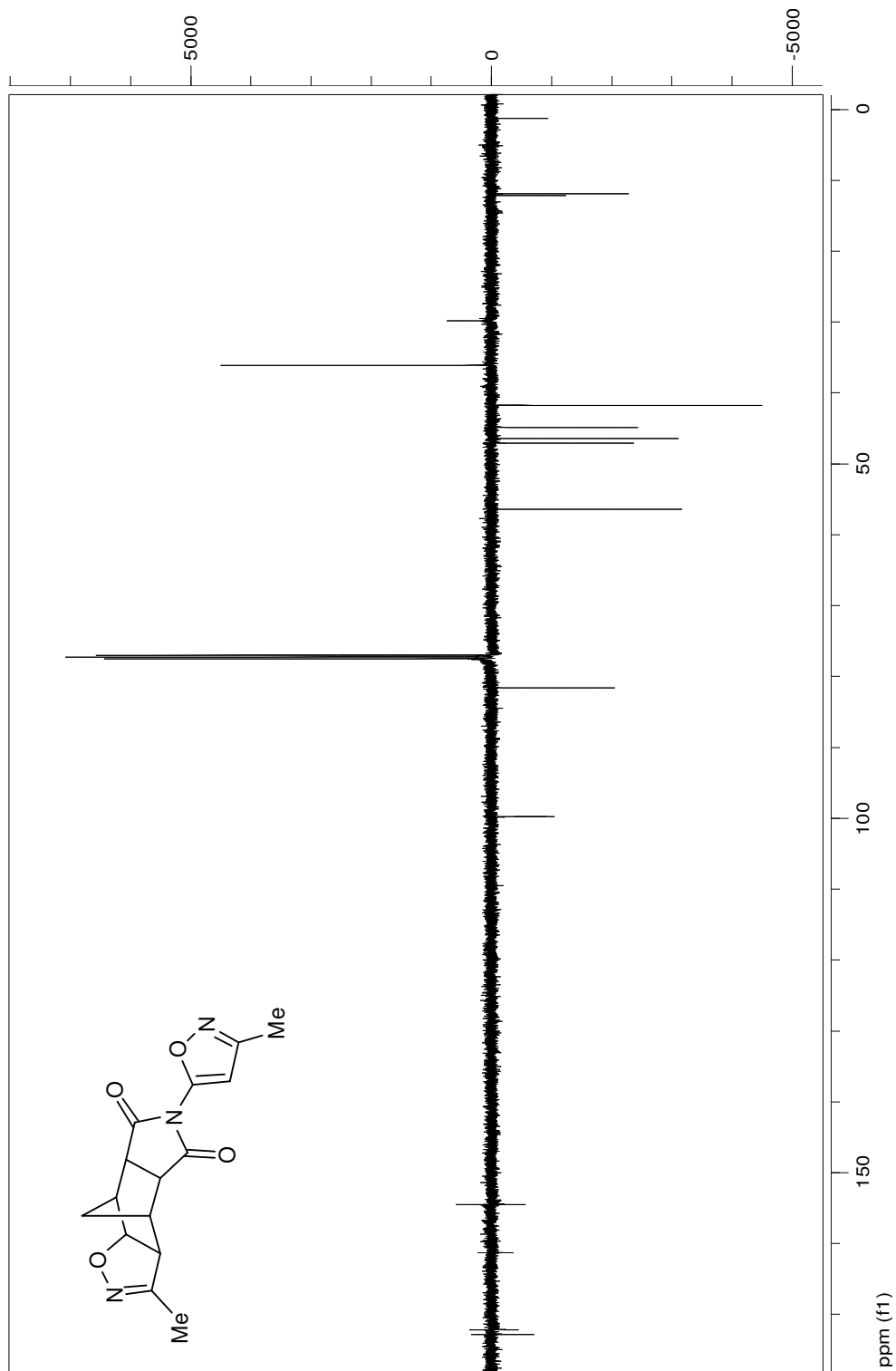
Şekil 5.82 Bileşik **24**'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.83 Bileşik **24**'ün GC-MS Spektrumu

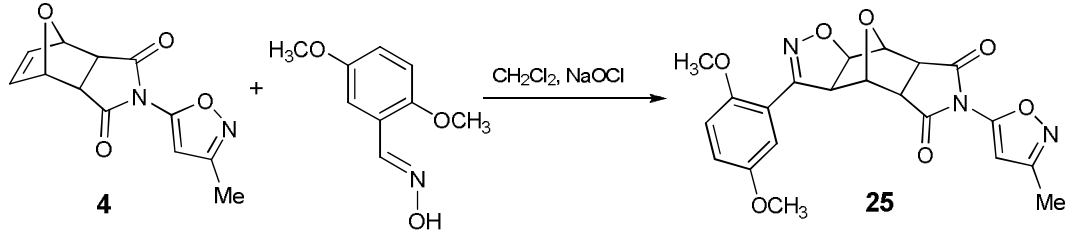


Şekil 5.84 Bileşik **24**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.85 Bileşik **24'**ün APT Spektrumu (CDCl_3)

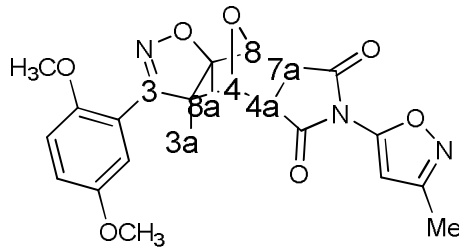
5.9.5 4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 25, C₂₁H₁₉N₃O₇)



Genel yöntemde açıklanan siklokatlama reaksiyonu koşullarında 2,5-dimetoksibenzaldoksim kullanılarak Bileşik **25** hazırlandı. Reaksiyon sonunda yapılan TLC kontrollerinde başlangıç maddelerinin tükendiği gözlemlendi. Bileşik **25**, 1:2 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 209-210 °C, R_f = 0.45 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 60.

5.9.5.1 Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri

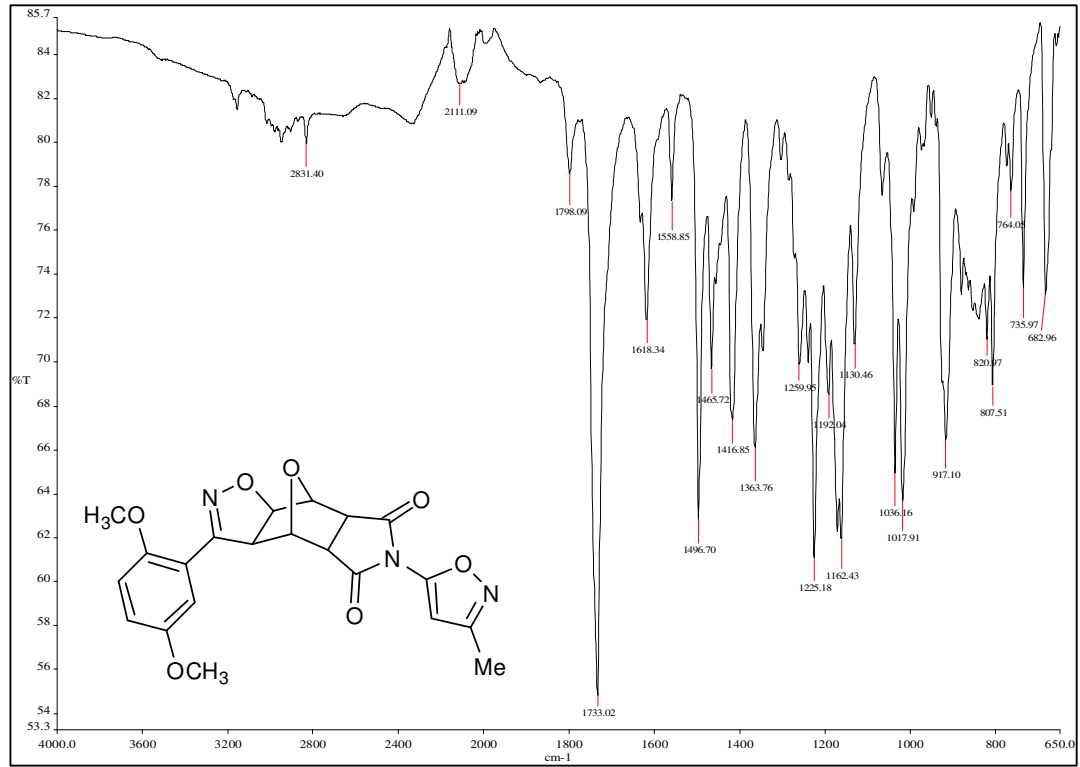


FTIR (ATR): ν = 3154 (alkenik, =CH gerilimi), 3019 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975 ve 2952 (alifatik, C-H gerilimleri), 1798 ve 1733 (C=O gerilimleri), 1618 (aromatik, C=C gerilimi), 1558 ve 1496 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1416 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1255 (C-O gergin halka gerilimi), 1162 (C-N salınımı), 807 ve 735 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

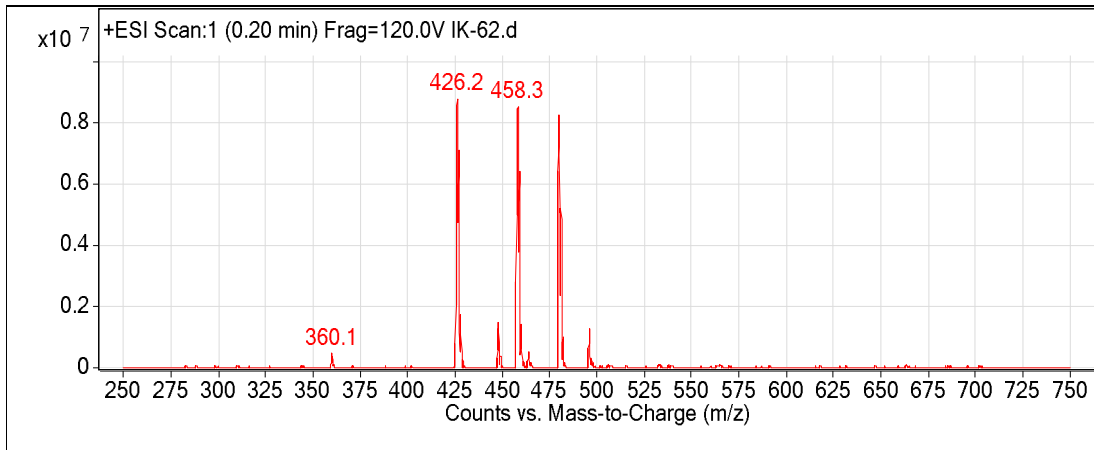
^1H NMR ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 500 MHz): δ = 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{4a}), 3.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{7a}), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{3a}), 4.87 (brs, 1H, H_8), 5.04 (brs, 1H, H_4), 5.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{8a}), 6.38 (s, 1H, =CH), 7.04-7.06 (dd, J = 3.1; 9.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 125 MHz): δ = 11.74 (CH_3), 46.93 (C_{3a}), 50.04 (C_{4a}), 55.97 (C_{7a}), 56.68 (C_4), 60.35 (C_8), 82.41 (C_{8a}), 86.06 (OCH_3), 86.23 (OCH_3), 100.12 (=CH), 114.14 (Car), 114.58 (Car), 118.49 (Car), 152.40 (q), 154.20 (q), 154.62 (q), 154.79 (q), 156.07 (q), 161.92 (q), 173.74 (C=O), 173.82 (C=O) ppm.

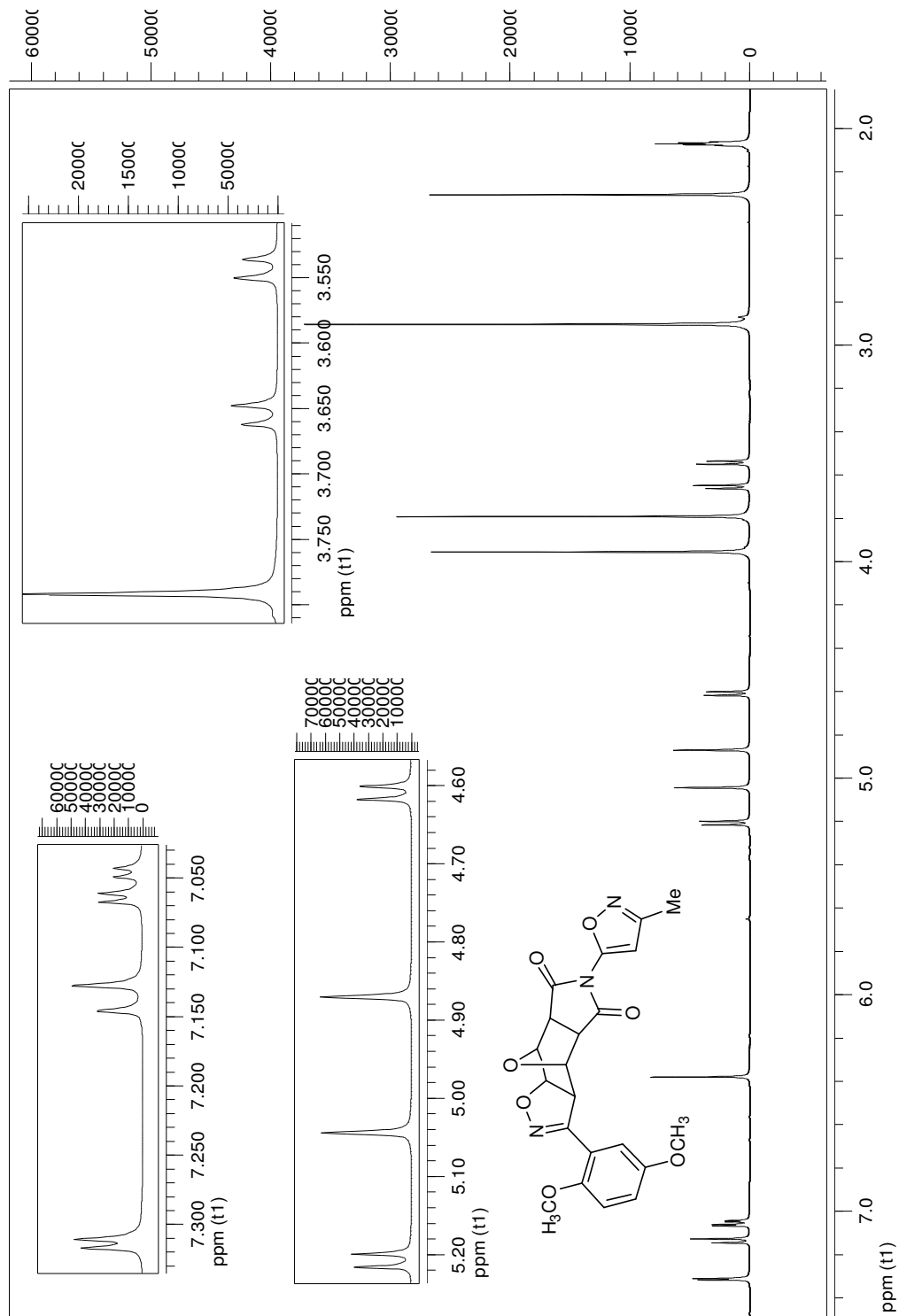
ESI⁽⁺⁾-MS: m/z = 426.2 (M^+), 458 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}$).



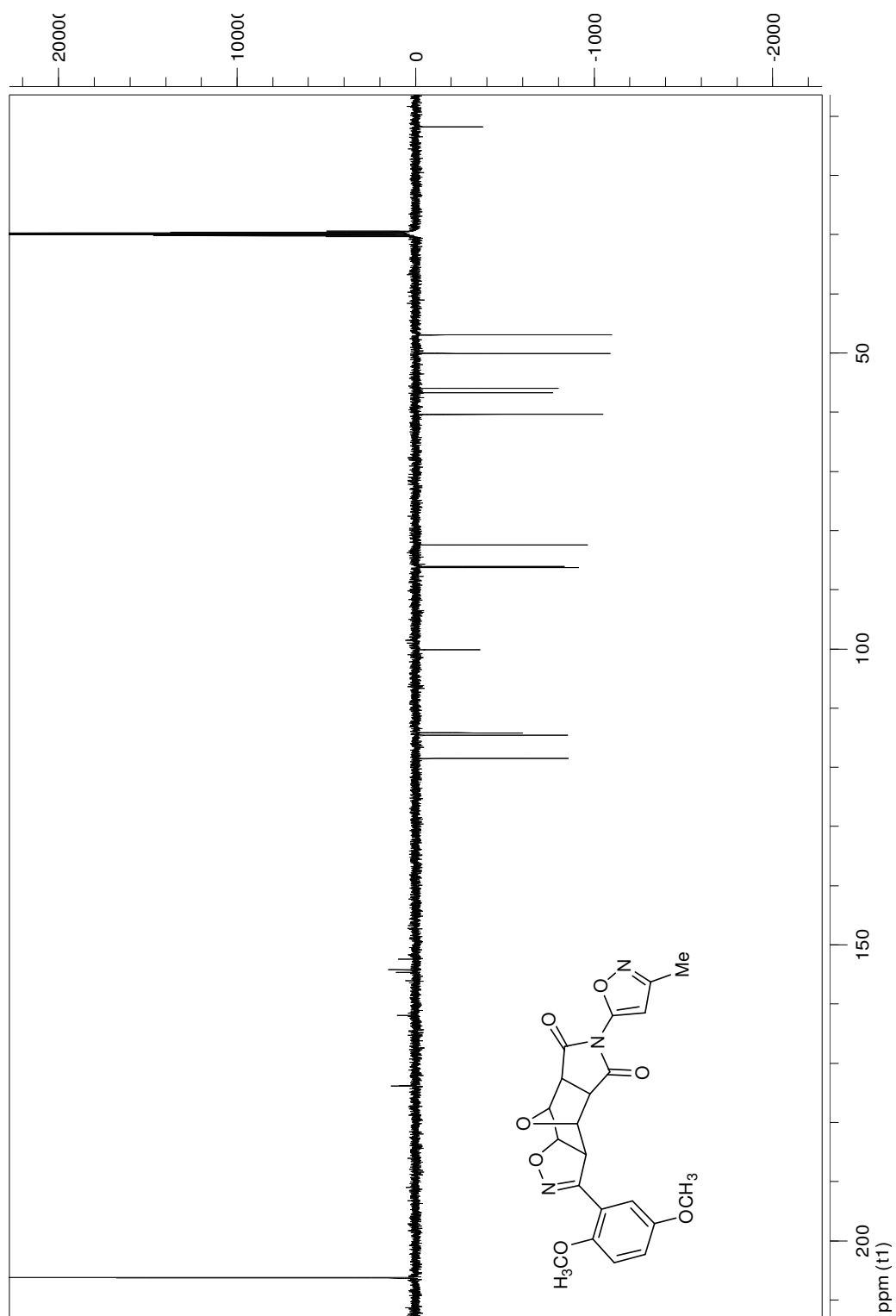
Şekil 5.86 Bileşik **25**'in FTIR Spektrumu (ATR)



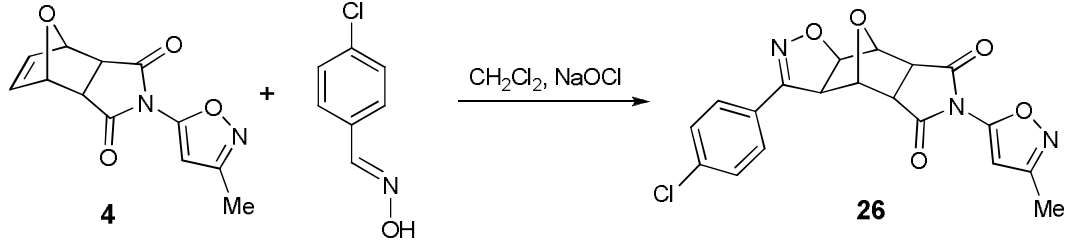
Şekil 5.87 Bileşik **25**'in LC-MS Spektrumu



Şekil 5.88 Bileşik **25**'in ^1H NMR Spektrumu (C₃D₆O)



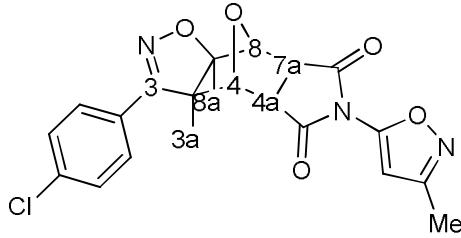
5.9.6 4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]jizoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion **Bileşiminin**
Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 26, C₁₉H₁₄ClN₃O₅)



Bileşik **26**, Bileşik **4**'ün p-klorobenzaldoksım ile [3+2] siklokatlma reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon koşulları genel yöntemde belirtilen şekilde hazırlandı ve oluşan ürün 1:2 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 279 °C, *R_f* = 0.48 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 50.

5.9.6.1 Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri

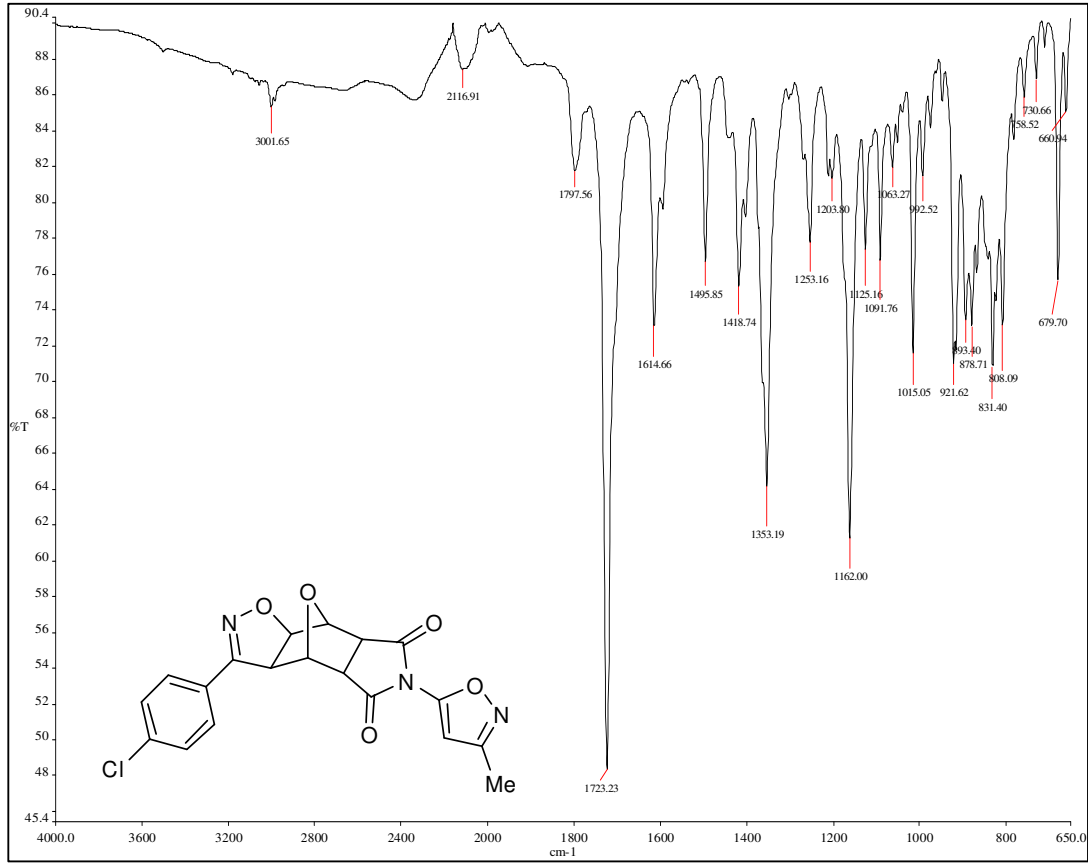


FTIR (ATR): ν = 3182 (alkenik, =CH gerilimi), 3001 (aromatik, =C-H gerilimi), 2980 (alifatik, C-H gerilimleri), 1797 ve 1723 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1593 (aromatik, C=C gerilimi), 1495 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1418 ve 1353 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1253 (C-O gergin halka gerilimi), 1162 (C-N salınımı), 831 ve 808 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

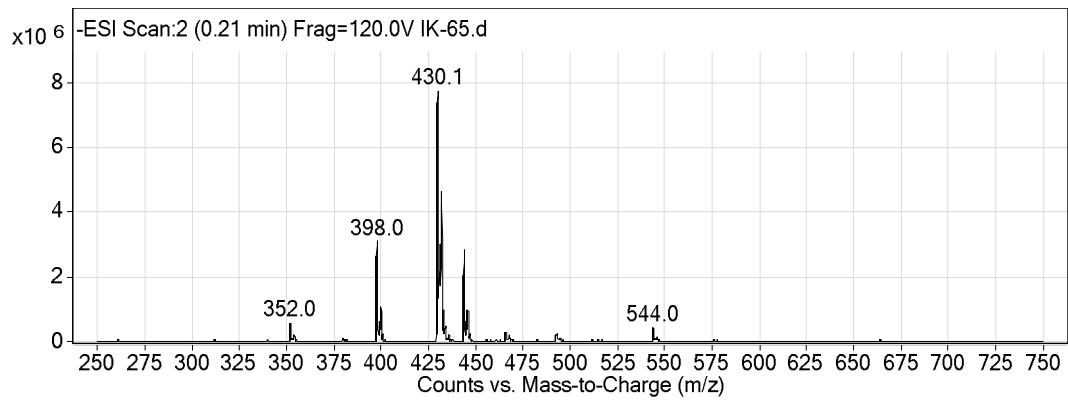
¹H NMR (C₃D₆O, 500 MHz): δ = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.57 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, H_{4a}), 3.76 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, H_{7a}), 4.59 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H_{3a}), 5.03 (brs, 1H, H₈), 5.10 (brs, 1H, H₄), 5.33 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H_{8a}), 6.38 (s, 1H, =CH), 7.53 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.91 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

APT (C₃D₆O, 125 MHz): δ = 11.74 (CH₃), 46.71 (C_{3a}), 49.96 (C_{4a}), 58.13 (C_{7a}), 81.84 (C₄), 86.37 (C₈), 86.97 (C_{8a}), 100.18 (=CH), 128.43 (q), 129.37 (Car), 129.95 (Car), 136.33 (q), 154.49 (q), 156.03 (q), 161.93 (q), 173.60 (C=O), 173.69 (C=O) ppm.

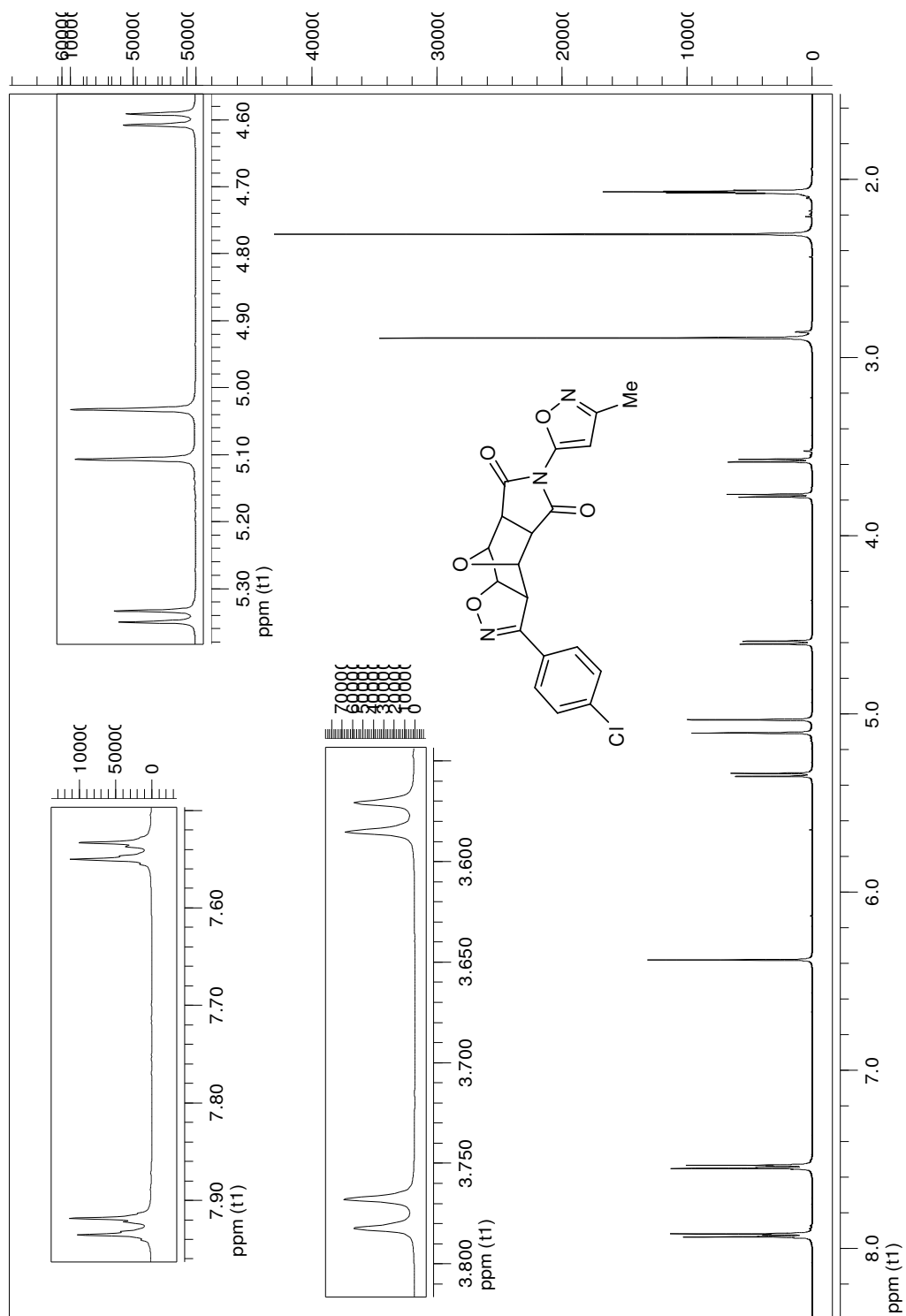
ESI⁽⁻⁾-MS: m/z = 400.1 (M⁺), 432.1 (M+CH₃OH).



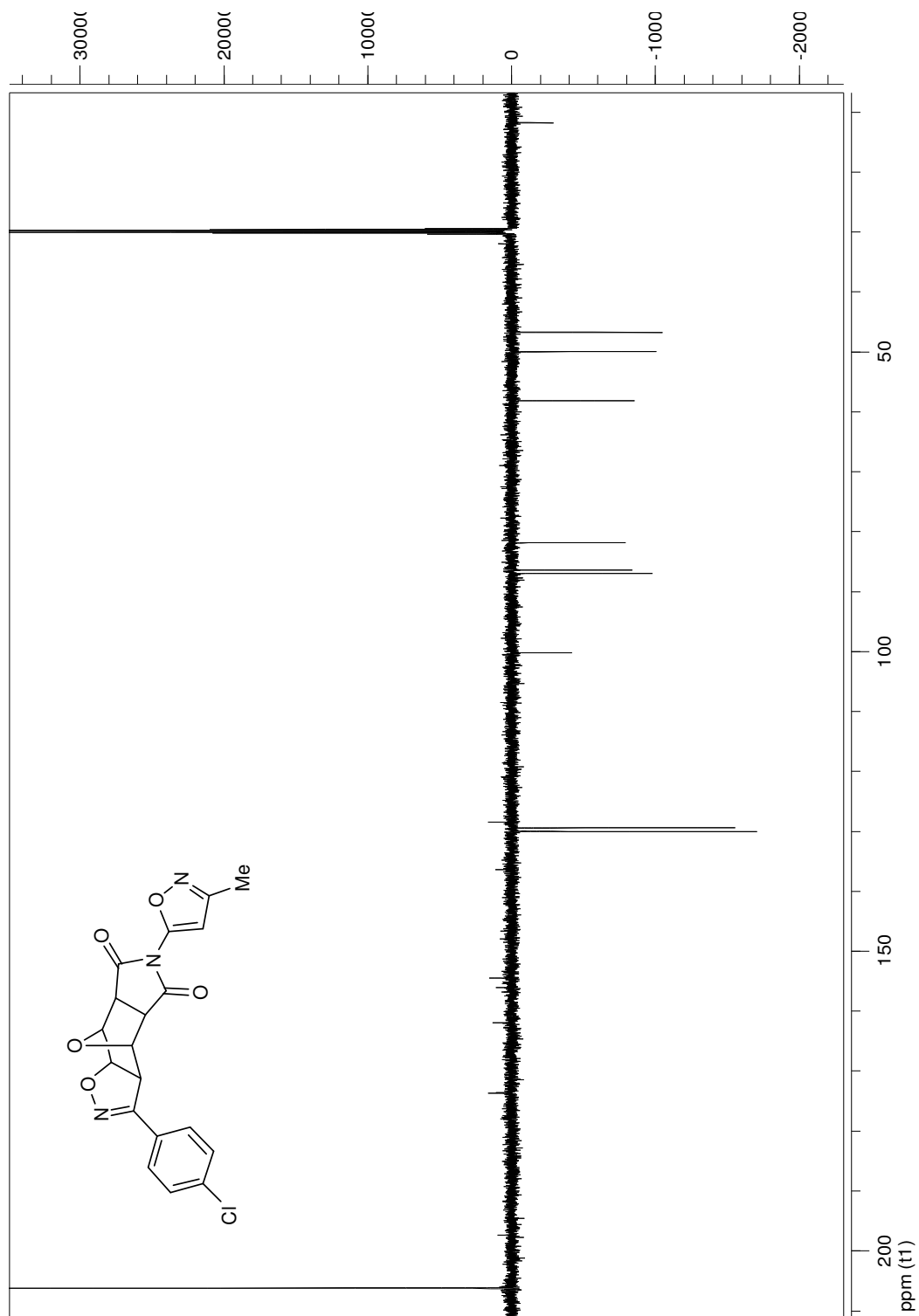
Şekil 5.90 Bileşik **26**'nın FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.91 Bileşik **26**'nın LC-MS Spektrumu

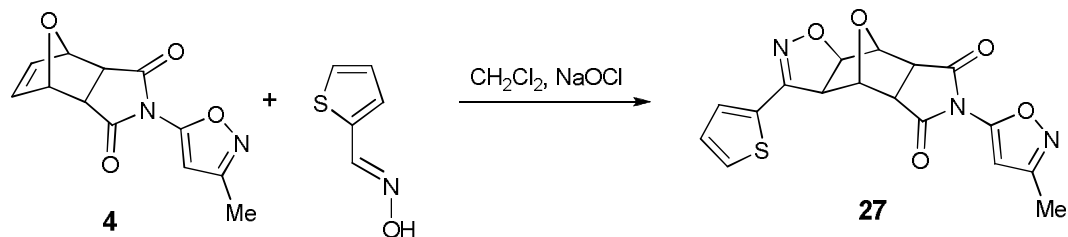


Şekil 5.92 Bileşik **26**'nın ^1H NMR Spektrumu ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)



Şekil 5.93 Bileşik **26**'nın APT Spektrumu (C₃D₆O)

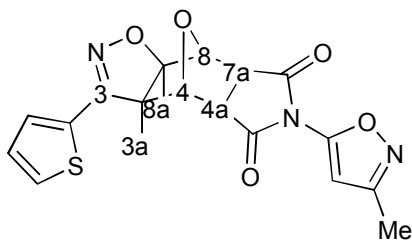
5.9.7 4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 27, C₁₇H₁₃N₃O₅S)



Genel yöntemde açıklanan siklokatalizma reaksiyonu koşullarında tiyofen-2-karbaldoksim kullanılarak Bileşik **27** hazırlandı. Reaksiyon sonunda yapılan TLC kontrollerinde başlangıç maddelerinin tükendiği gözlemlendi. Bileşik **27**, 1:3 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 132-134 °C, R_f = 0.32 (1:3, *n*-hekzan/etil asetat), % 44.

5.9.7.1 Bileşik 27'nin Spektroskopik Analiz Verileri



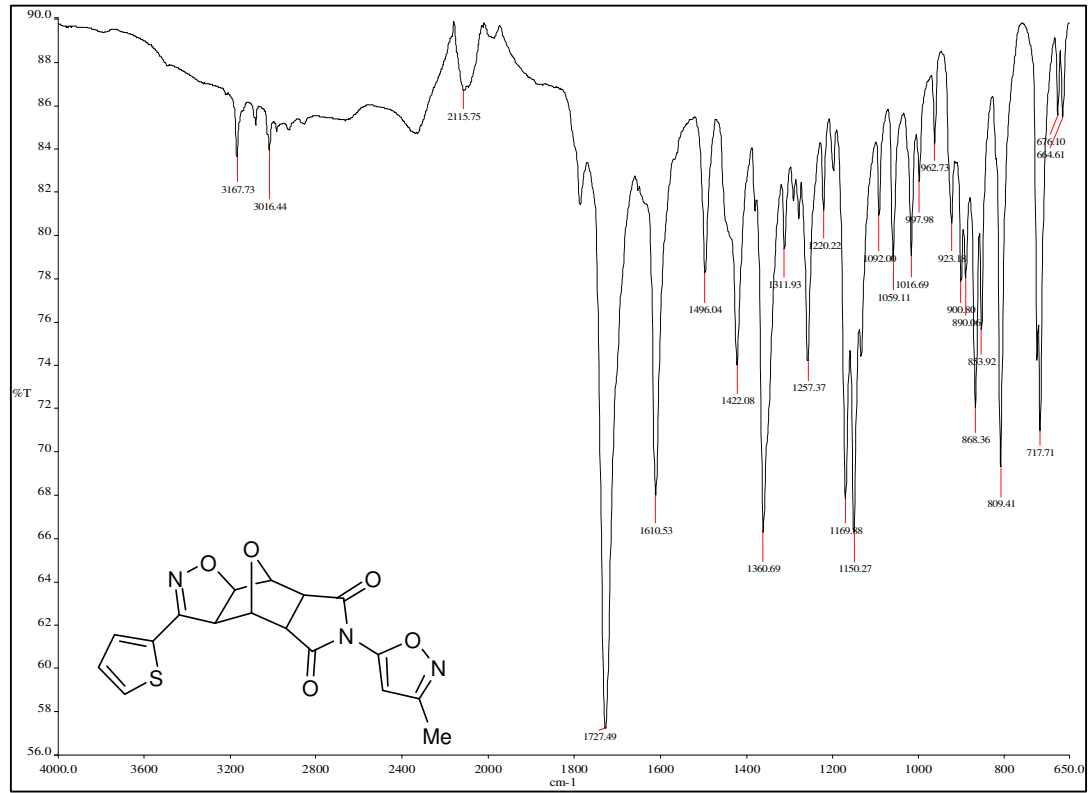
FTIR (ATR): ν = 3167 (alkenik, =CH gerilimi), 3016 (aromatik, =C-H gerilimi), 2980 (alifatik, C-H gerilimleri), 1785 ve 1727 (C=O gerilimleri), 1610 (aromatik, C=C gerilimi), 1496 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1422 ve 1360 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1257 (C-O gergin halka gerilimi), 1169 ve 1150 (C-N salınımı), 809 ve 717 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (C₃D₆O, 500 MHz): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{4a}), 3.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{7a}), 4.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{3a}), 5.09 (s, 1H, H₈), 5.19 (s, 1H, H₄), 5.30 (d, *J* =

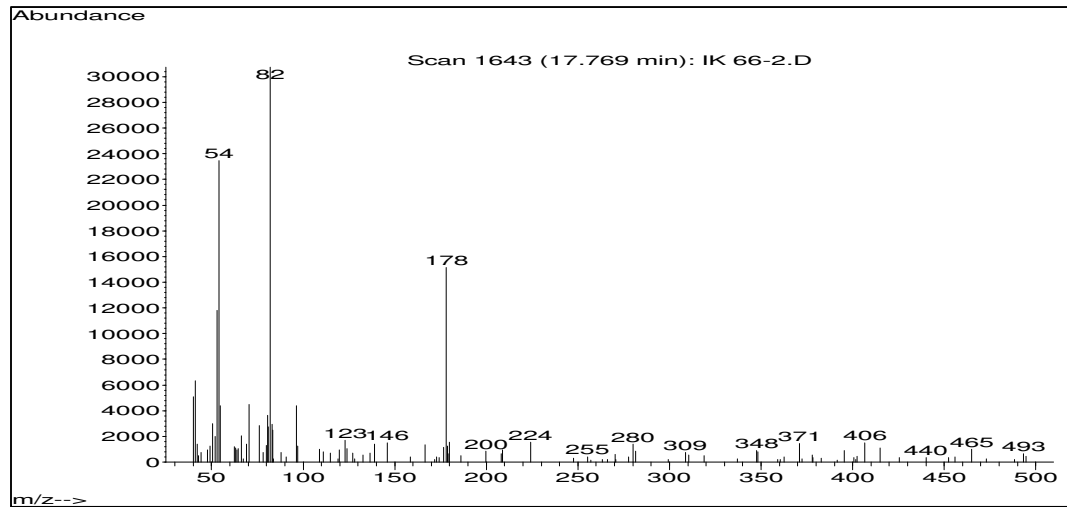
8.1 Hz, 1H, H_{8a}) ,6.38 (s, 1H, =CH), 7.19-7.21 (dd, *J*= 3.7; 5.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.64-7.65 (dd, *J*= 1.2; 5.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.73-7.74 (dd, *J*= 1.2; 3.7 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (C₃D₆O, 125 MHz): δ = 11.74 (CH₃), 46.62 (C_{3a}), 49.90 (C_{4a}), 59.16 (C_{7a}), 82.04 (C₄), 86.34 (C₈), 86.81 (C_{8a}), 100.19 (=CH), 128.55 (Car), 129.61 (Car), 130.19 (Car), 131.89 (q), 151.40 (q), 156.04 (q), 161.94 (q), 173.60 (C=O), 173.70 (C=O) ppm.

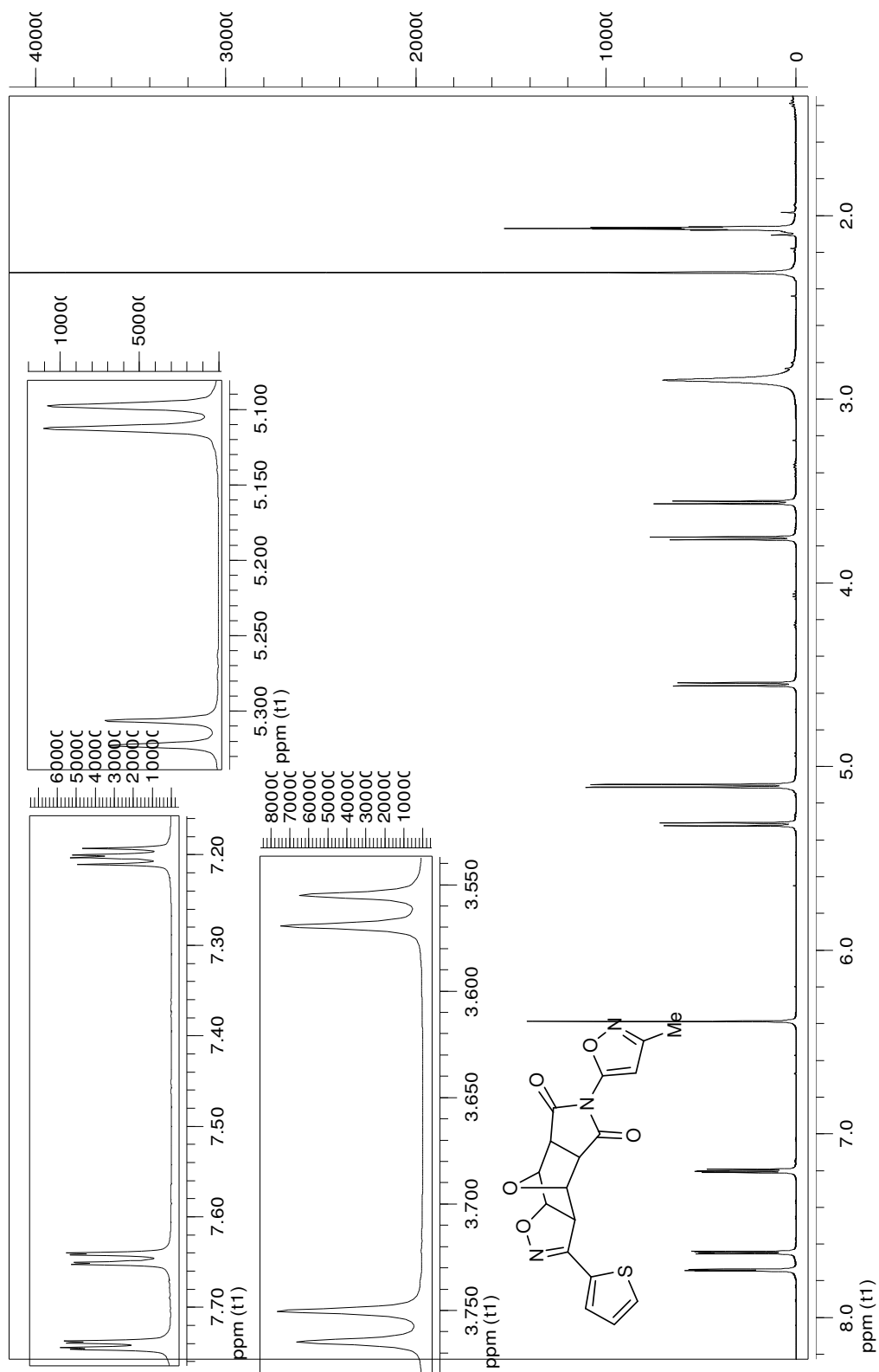
GC-MS (EI, 70 eV): *m/z*= 371 (M⁺), 348 (C₁₅H₁₃N₃O₅S), 222 (C₁₀H₁₀N₂O₄), 178 (C₈H₆N₂O₃), 98 (C₆H₁₀O), 84 (C₄H₄S).



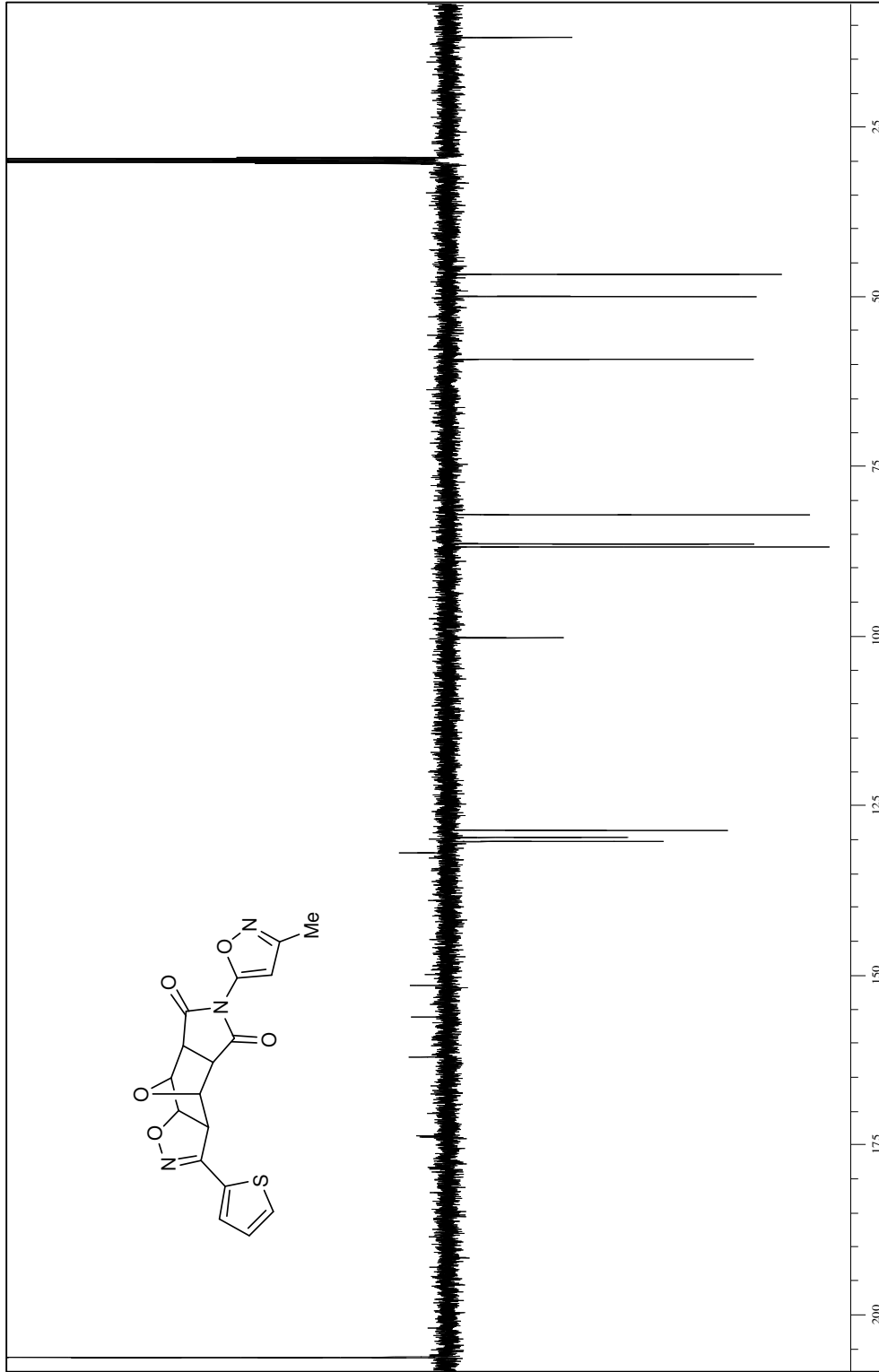
Şekil 5.94 Bileşik 27'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.95 Bileşik 27'nin GC-MS Spektrumu

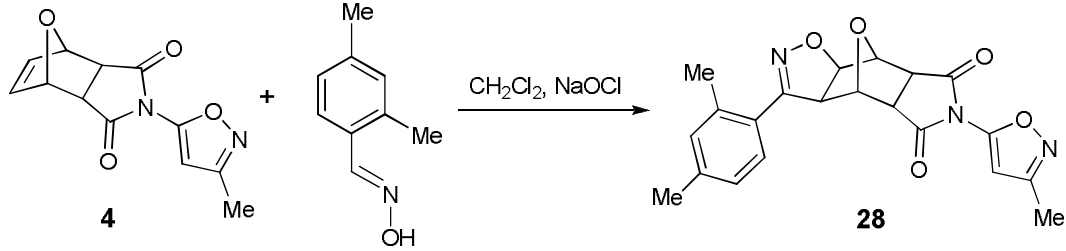


Şekil 5.96 Bileşik **27**'nin ^1H NMR Spektrumu ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)



Şekil 5.97 Bileşik **27**'nin APT Spektrumu ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)

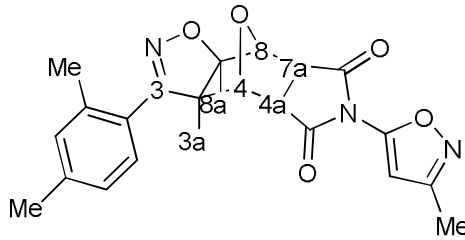
5.9.8 4,8-Epoksi-3-(2-4-dimetilfenil)-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 28, C₂₁H₁₉N₃O₅)



Bileşik **4**, 2-4-dimetilbenzaldoksım ile [3+2] siklokatalıma reaksiyonuna uğratılarak Bileşik **28** elde edildi. Bileşik **28**'in saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 1:2 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak yapıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 132-134 °C, R_f = 0.55 (1:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 57.

5.9.8.1 Bileşik 28'in Spektroskopik Analiz Verileri

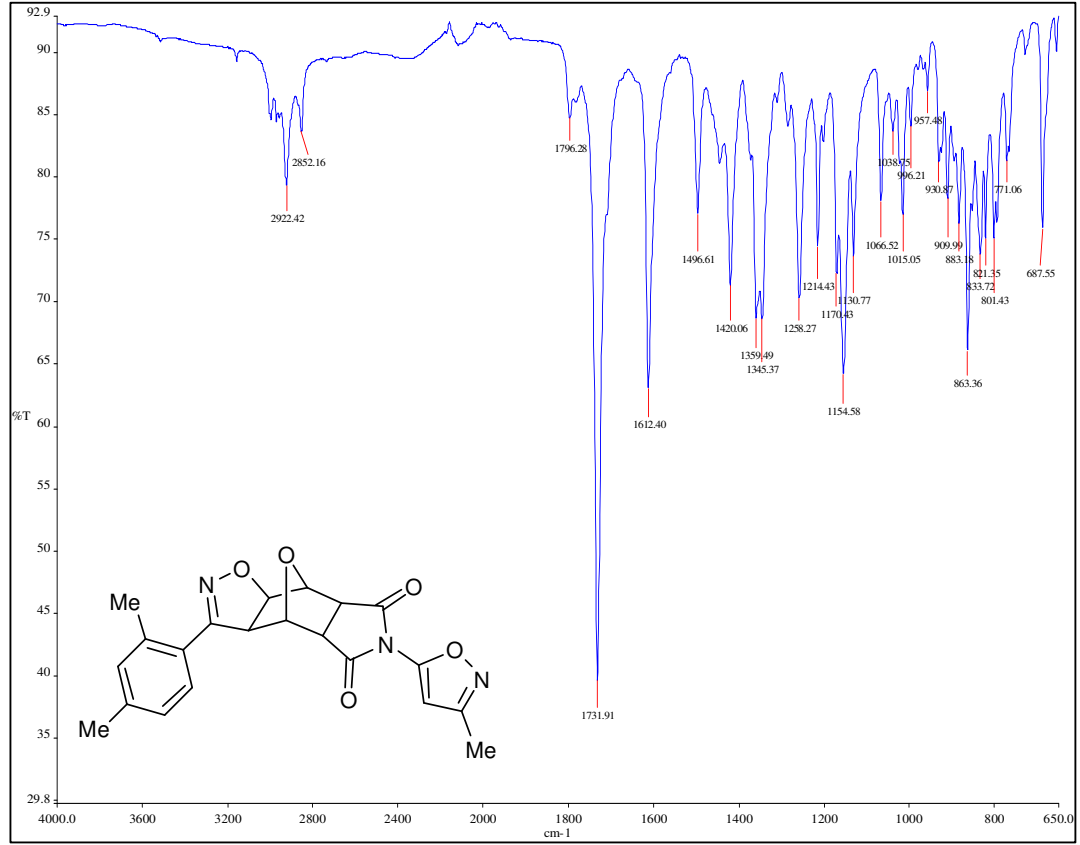


FTIR (ATR): ν = 3154 (alkenik, =CH gerilimi), 3001 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996 ve 2922 (alifatik, C-H gerilimleri), 1796 ve 1731 (C=O gerilimleri), 1612 (aromatik, C=C gerilimi), 1496 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1359 ne 1345 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gergin halka gerilimi), 1170 ve 1154 (C-N salınımı), 833 ve 801 (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

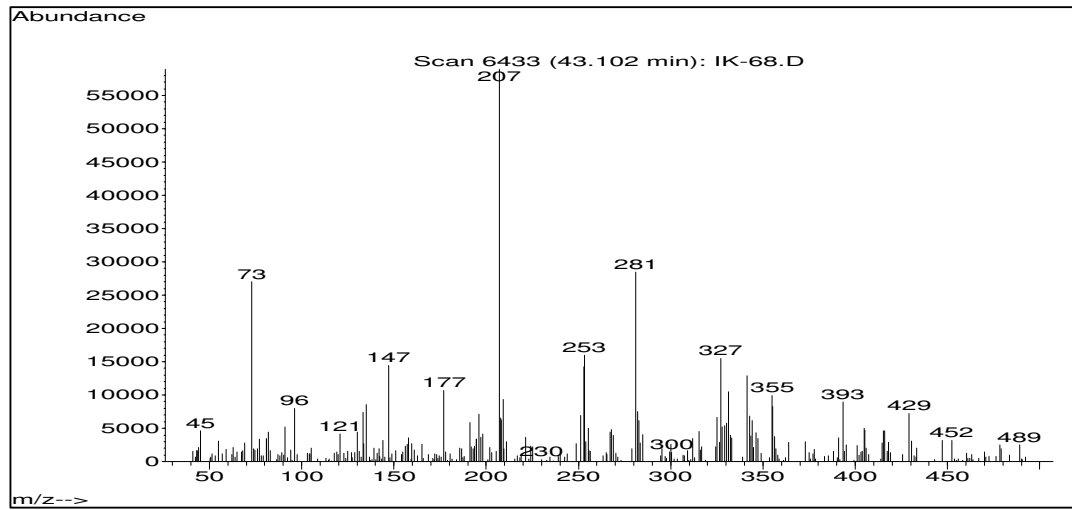
¹H NMR (C₃D₆O, 500 MHz): δ = 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{4a}), 3.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{7a}), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{3a}), 4.79 (s, 1H, H₈), 5.07 (s, 1H, H₄), 5.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{8a}), 6.35 (s, 1H, =CH), 7.14-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}) ppm.

APT (C₃D₆O, 125 MHz): δ = 11.74 (CH₃), 21.16 (CH₃), 22.75 (CH₃), 46.83 (C_{3a}), 49.84 (C_{4a}), 60.71 (C_{7a}), 81.85 (C₄), 85.08 (C₈), 86.60 (C_{8a}), 100.18 (=CH), 127.58 (Car), 129.97 (Car), 133.20 (Car), 138.81 (q), 138.87 (q), 140.30 (q), 155.93 (q), 156.04 (q), 161.91 (q), 173.68 (C=O), 173.80 (C=O) ppm.

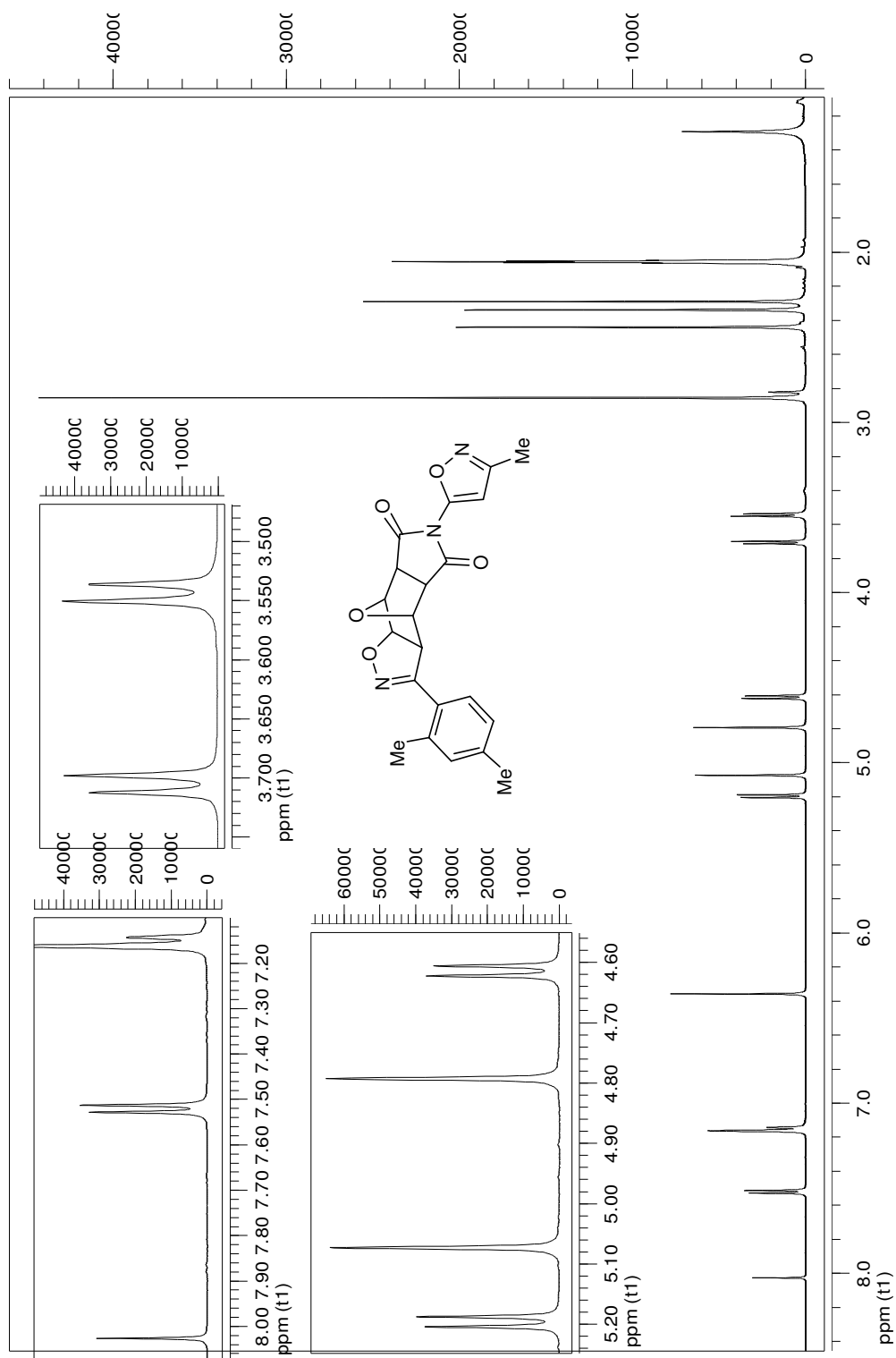
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 393 (M⁺), 354 (C₁₉H₁₈N₂O₅), 327 (C₁₈H₁₈N₂O₄), 298 (C₁₆H₁₄N₂O₄), 207 (C₉H₇N₂O₄), 96 (C₆H₈O).

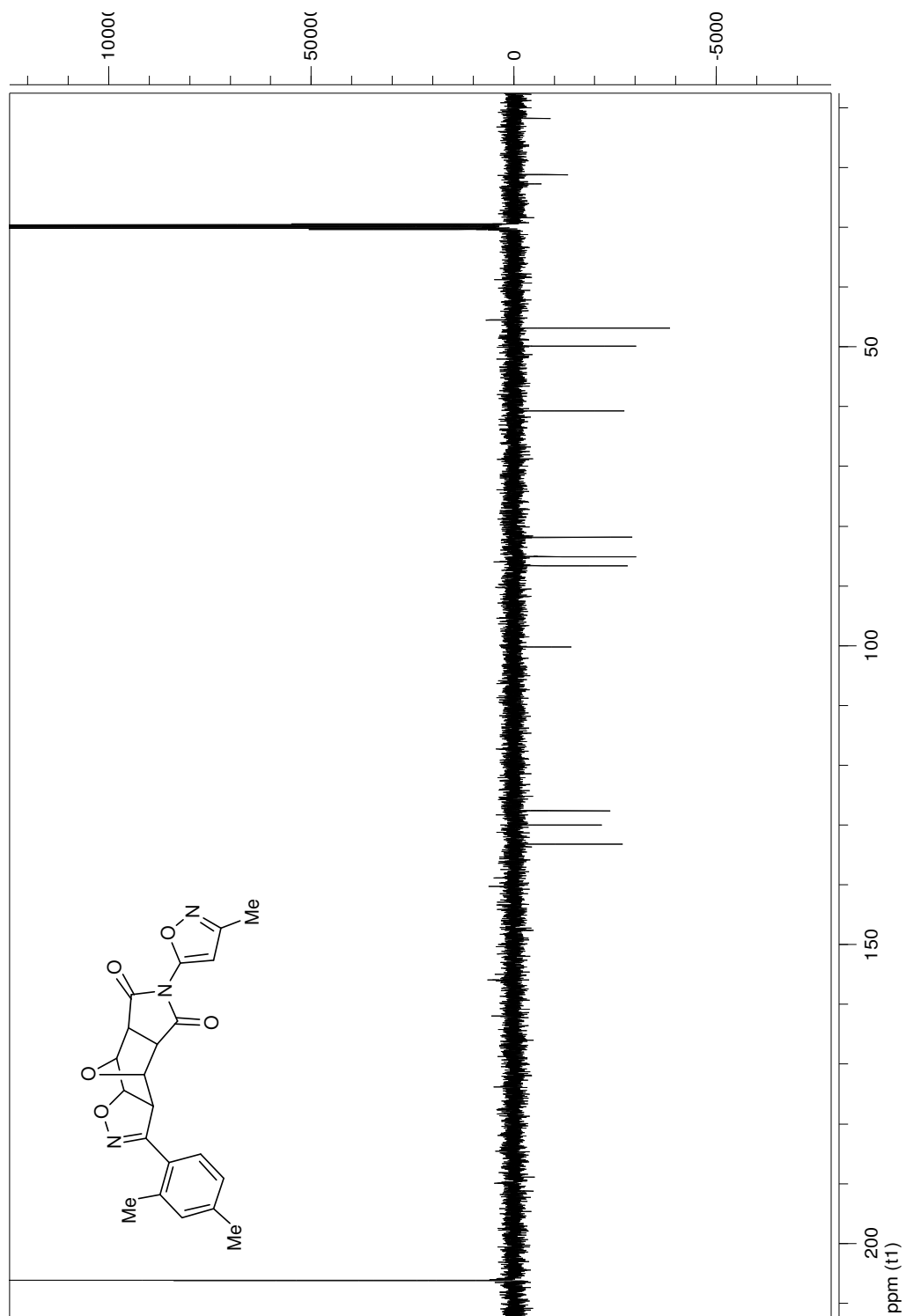


Şekil 5.98 Bileşik 28'in FTIR Spektrumu (ATR)

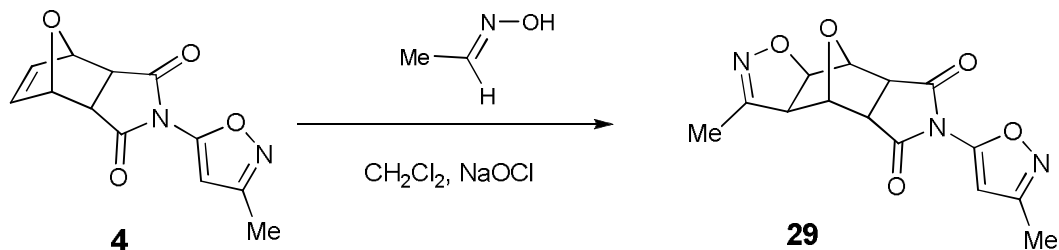


Şekil 5.99 Bileşik 28'in GC-MS Spektrumu





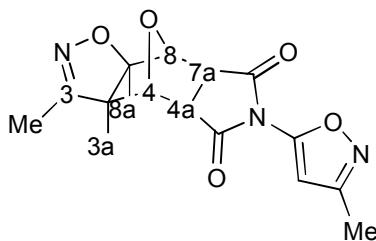
5.9.9 4,8-Epoksi-3-metil-6-(3-metilizoksazol-5-il)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 29, C₁₄H₁₃N₃O₅)



Siklokatalıma reaksiyonu sonucunda Bileşik **4** ve asetaldoksim'den Bileşik **29** elde edildi. TLC kontrolleri yapılarak saflaştırma için en uygun çözücü karışımı belirlendi (1:2, *n*-hekzan/etil asetat) ve kolon kromatografisi uygulandı.

Beyaz renkli kristaller, en. 259-260 °C (bozunarak); R_f = 0.27 (1:2 *n*-hekzan/etil asetat), % 48.

5.9.9.1 Bileşik 29'un Spektroskopik Analiz Verileri

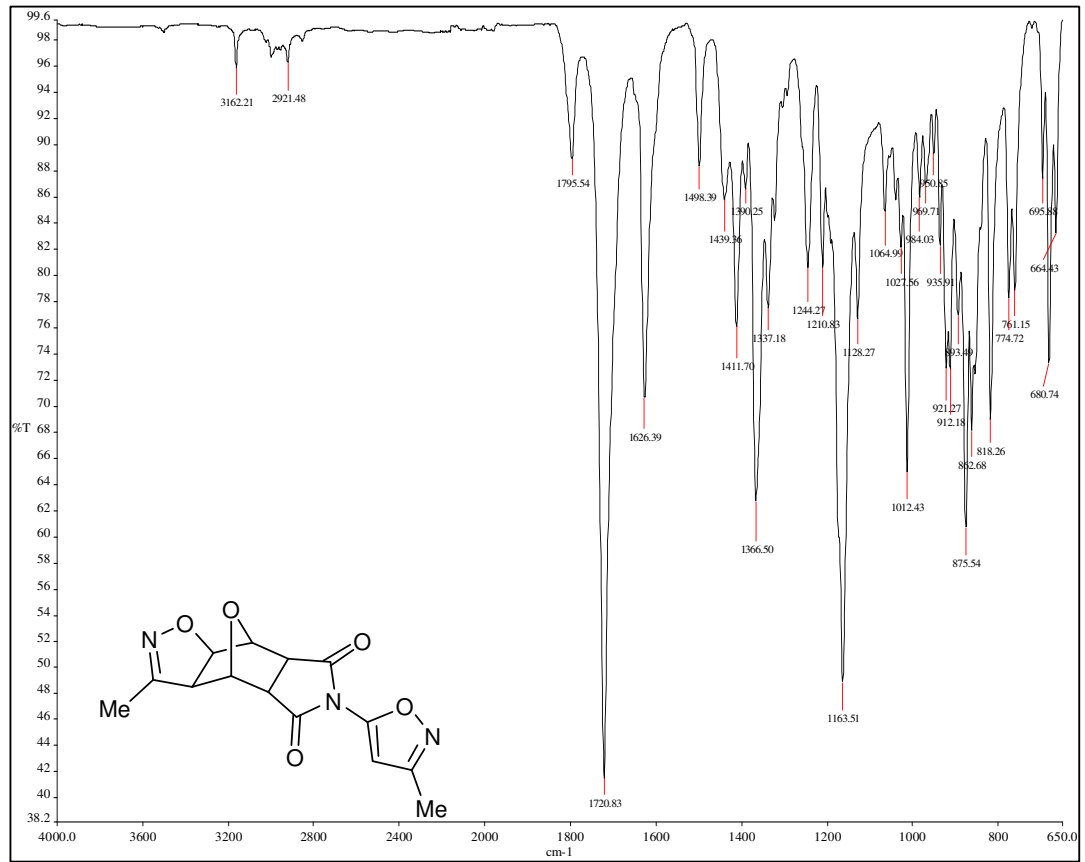


FTIR (ATR): ν = 3162 (alkenik, =CH gerilimi), 3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996 (alifatik, C-H gerilimleri), 1795 ve 1720 (C=O gerilimleri), 1626 (aromatik, C=C gerilimi), 1498 (C=C düzlem içi eğilimleri), 1411 ve 1366 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1244 (C-O gergin halka gerilimi), 1163 (C-N salınımı) cm⁻¹.

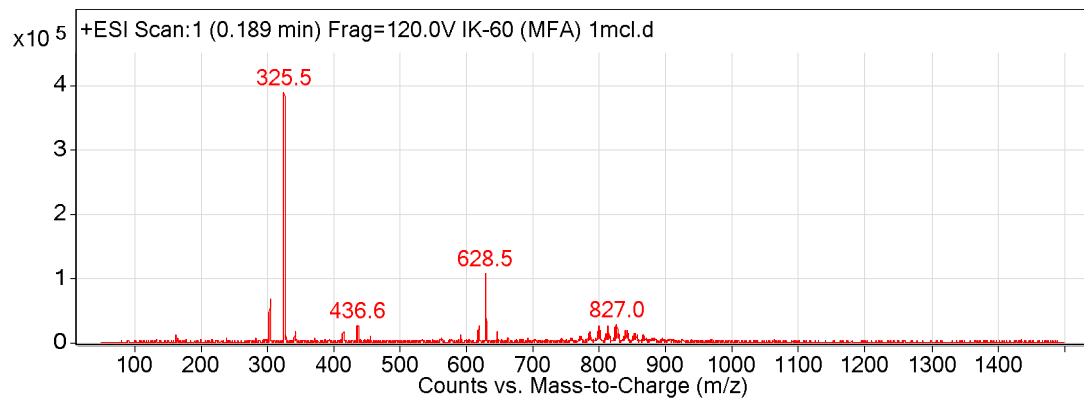
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.13 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H, H_{4a}-H_{7a}), 3.57 (brs, 1H, H_{3a}), 4.86 (brs, 1H, H₈), 5.04 (brs, 1H, H₄), 5.18 (s, 1H, H_{8a}), 6.29 (s, 1H, =CH) ppm.

APT (DMSO, 125 MHz): δ = 11.19 (CH₃), 11.42 (CH₃), 45.55 (C_{3a}), 48.69 (C_{4a}), 60.31 (C_{7a}), 79.15 (C₄), 83.24 (C₈), 84.61 (C_{8a}), 99.83 (=CH), 153.08 (q), 154.58 (q), 161.22 (q), 173.27 (C=O), 173.40 (C=O) ppm.

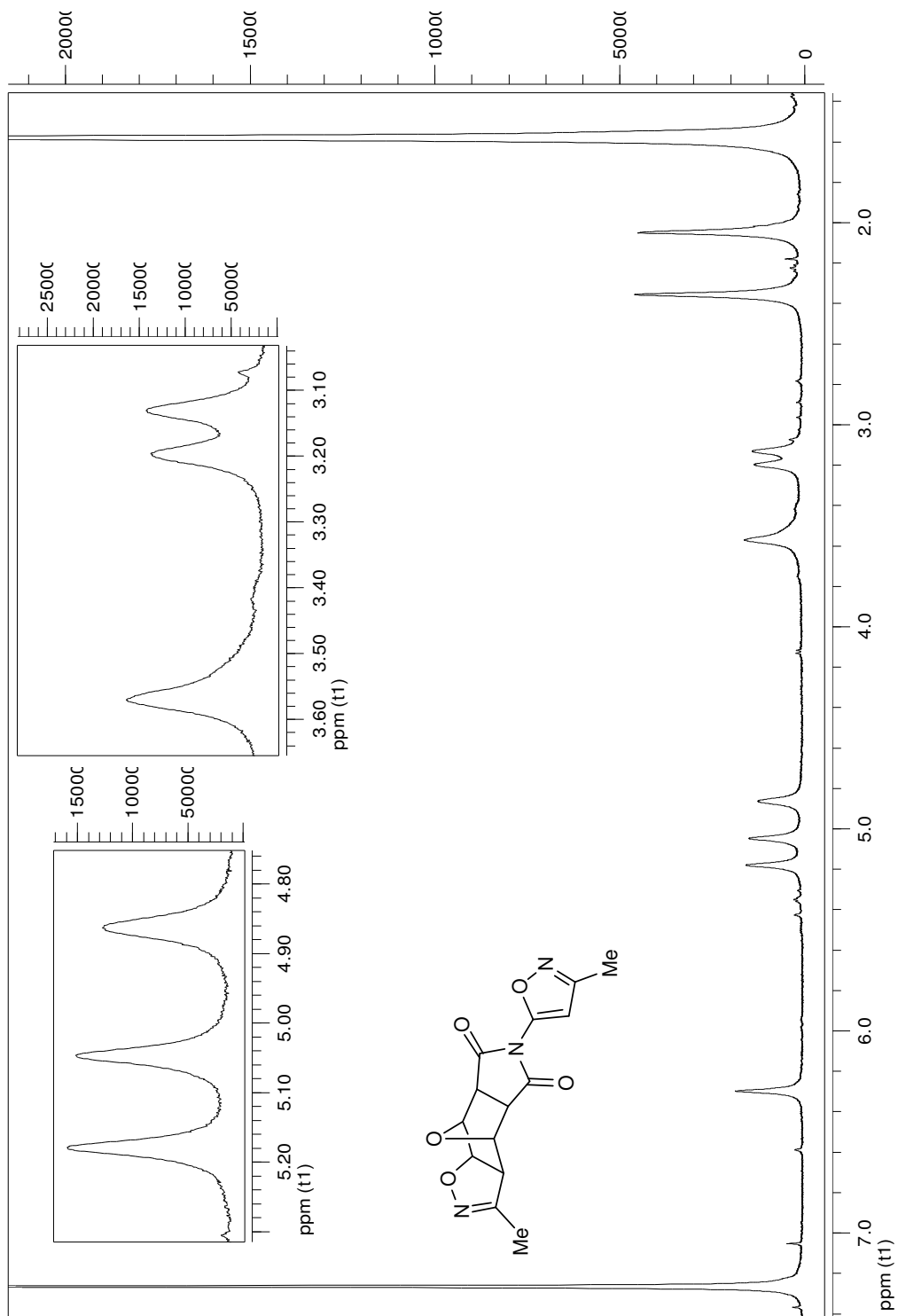
ESI⁽⁻⁾-MS: m/z = 303.6 (M⁺), 325.5 (M+Na).



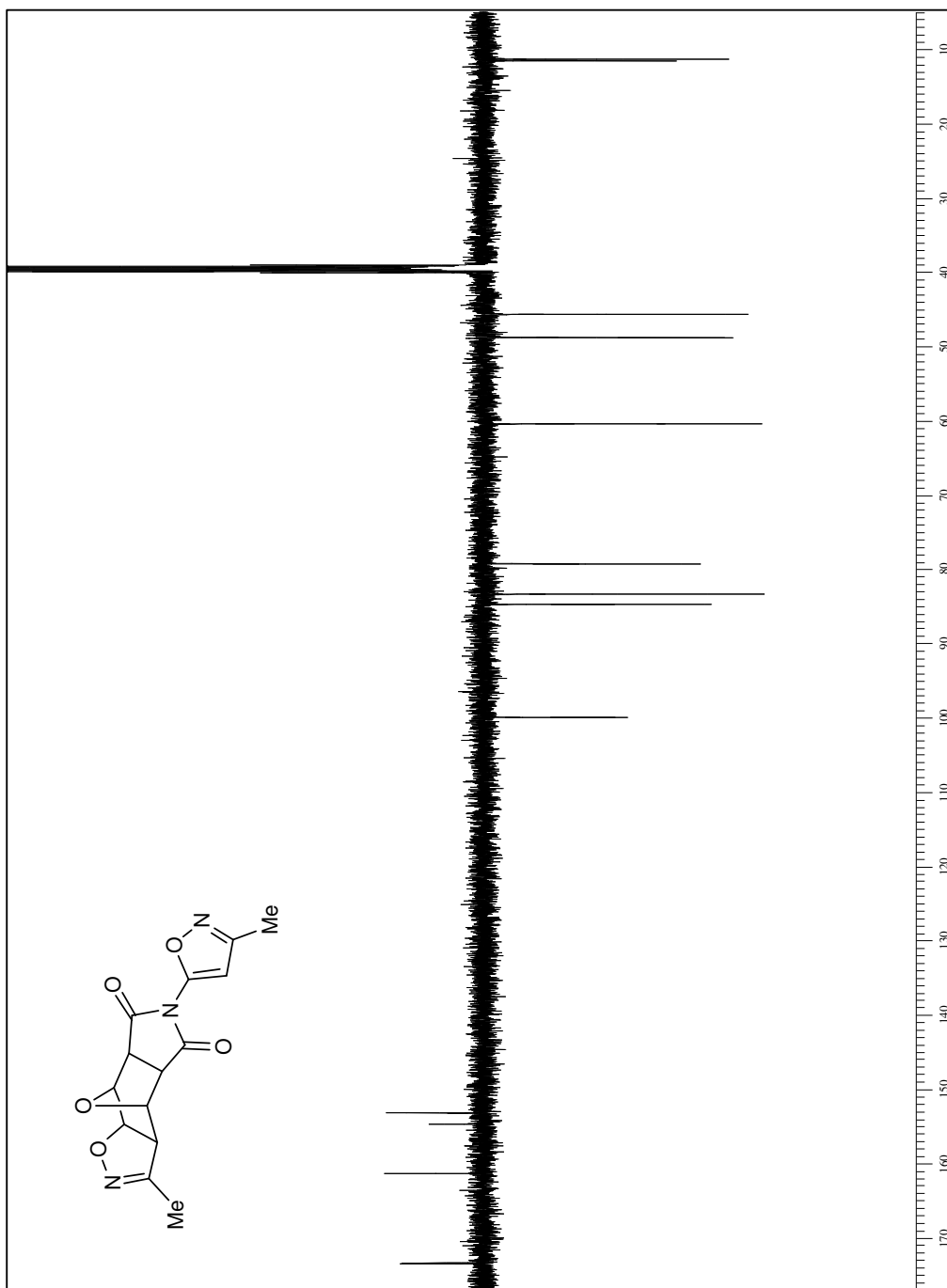
Şekil 5.102 Bileşik **29**'un FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.103 Bileşik **29**'un LC-MS Spektrumu



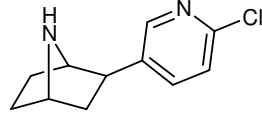
Şekil 5.104 Bileşik **29**'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



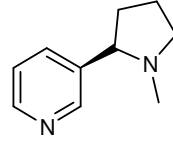
Şekil 5.105 Bileşik 29'un APT Spektrumu (DMSO)

SONUÇ VE ÖNERİLER

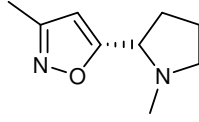
Epibatidin bileşiğinin alzheimer, parkinson, diskinesias, tourette sendromu, şizofreni, dikkat eksikliği bozukluğu ve anksiyete gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki etkisi önemlidir [43]. Bu bileşiğin 1 mg'ı için binlerce kurbağaya gereksinim duyulması ve toksik özellikler göstermesi yeni türevlerinin sentezini gerekli kılmıştır [96]. Önemli bir epibatidin analogu epiboksidindir [29]. Epiboksidin ABT-418 nikotindeki piridin halkasının metilizoksazol halkasıyla değiştirilmesiyle dizayn edilmiştir. Daly ve grubu izosterik değişimi epibatidine uygulamış, kloropiridin halkasını metilizoksazol halkasıyla değiştirerek epiboksidini sentezlemiştir. Epibatidin kadar güçlü olmasa da epiboksidinin (Ki: 0.6 nM) nAChR ilgisi nikotin (Ki: 1.01 nM) ve ABT-418'den (Ki: 10 nM) daha fazladır. Ayrıca epiboksidin, epibatidinden yirmi kez daha az toksiktir. Epibatidinin çeşitli analogları, azabisikloheptan halkasının değiştirilmesiyle sentezlenmiş ve test edilmiştir. Örneğin homoepibatidin, bis-homoepibatidin ve azabisiklooktan analogları bunlara örnektir [38],[39],[40],[41]. İlginç bir şekilde homoepibatidin epibatidinle karşılaştırılacak derecede güçlü analjezik potansiyeldedir. Epibatine benzer yapısal özellikteki diazabisiklik pirazin ise yüksek Ki değerine sahiptir [13],[15].



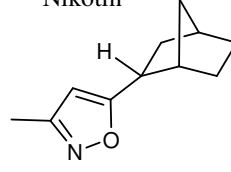
Epibatidin



Nikotin



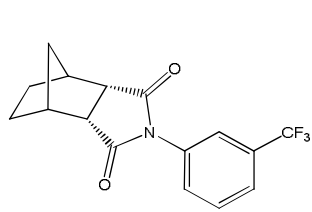
ABT-418



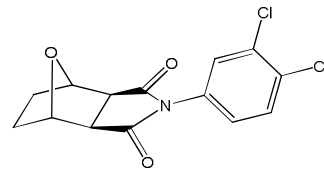
Epiboksidin

İmid fonksiyonu içeren yapılar, gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özelliklerden dolayı biyoaktif bileşikler içerisinde önemli bir sınıfı oluştururlar. Yapılan kaynak araştırmalarında, özellikle azot atomunda substitüent içeren halkalı yapıdaki imid türevlerinin farmasötik alanda yaygın kullanımlarına rastlanılmıştır. Örneğin, *N*-substitüe maleimid bileşiklerinin antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir [95].

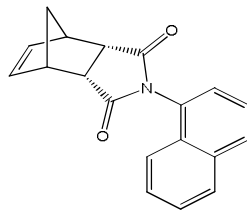
Salvati ve arkadaşları [96],[97] tarafından prostat kanseri üzerine yapılan araştırmalarda, sentezledikleri imid bileşiklerinin (**I-IV**) androjen hormonu reseptörlerine karşı antagonist etki gösterdikleri bulunmuştur.



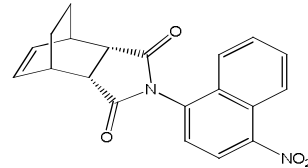
I



II

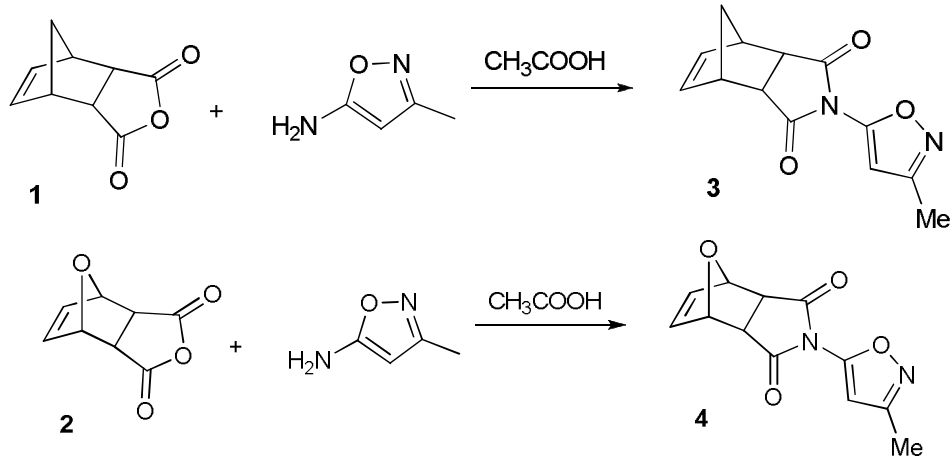


III



IV

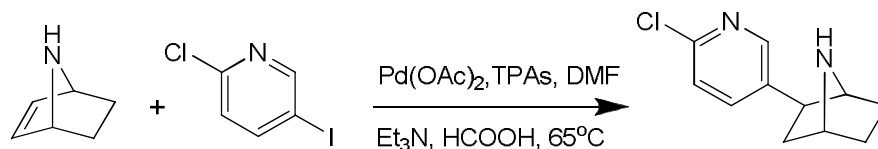
Epiboksidin analoglarının sentezlenmesine ilişkin kaynakların sınırlı olması nedeniyle yöneldiğimiz bu alanda, epiboksidin ana maddesini içeren başlangıç maddesini seçerken yukarıda kısaca bahsettiğimiz imid molekülünün geniş spektrumlu biyolojik aktivitesini de göz önünde bulundurarak, imid molekülüyle modifiye ederek, sentezlenecek bileşiklerin biyolojik aktivitesini yüksek tutmayı planladık. Bu doğrultuda, çalışmamızın temelini oluşturacak başlangıç maddeleri epiboksidin analogu olan *N*-(3-metilizoksazol-5-il)bisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-*endo*,6-*endo*-dikarboksimid ve *N*-(3-metilizoksazol-5-il)-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-2-*ekzo*,6-*ekzo*-dikarboksimid doymamış imidler olarak saptanmış ve iki yeni bileşik olarak sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.



Yeni trisiklik imidlerin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve GC-MS spektroskopik çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. Başlangıç maddeleriyle karşılaştırmalı yeni imidlerin FTIR spektrumlarını karşılaştırdığımızda en belirgin olan 3134-3136 cm⁻¹ de alkenik C=H bandının oluşumu gözlenmektedir. Ayrıca bu yapıların ¹H NMR spektrumlarını incelediğimizde beklenen yapıya uygun olarak 2.34 ppm'de metile ait singlet piki ve 6.20 ppm'de alkenik protona ait singlet piki sentezlenen bu yeni maddelerin yapılarını doğrulamaktadır. Bileşiklerin gözlenen ¹³C NMR spektrumları da yapıları desteklemekte ve kütle spektrumları moleküler iyon piklerinin yanı sıra beklenen fragmentasyonları göstermektedir.

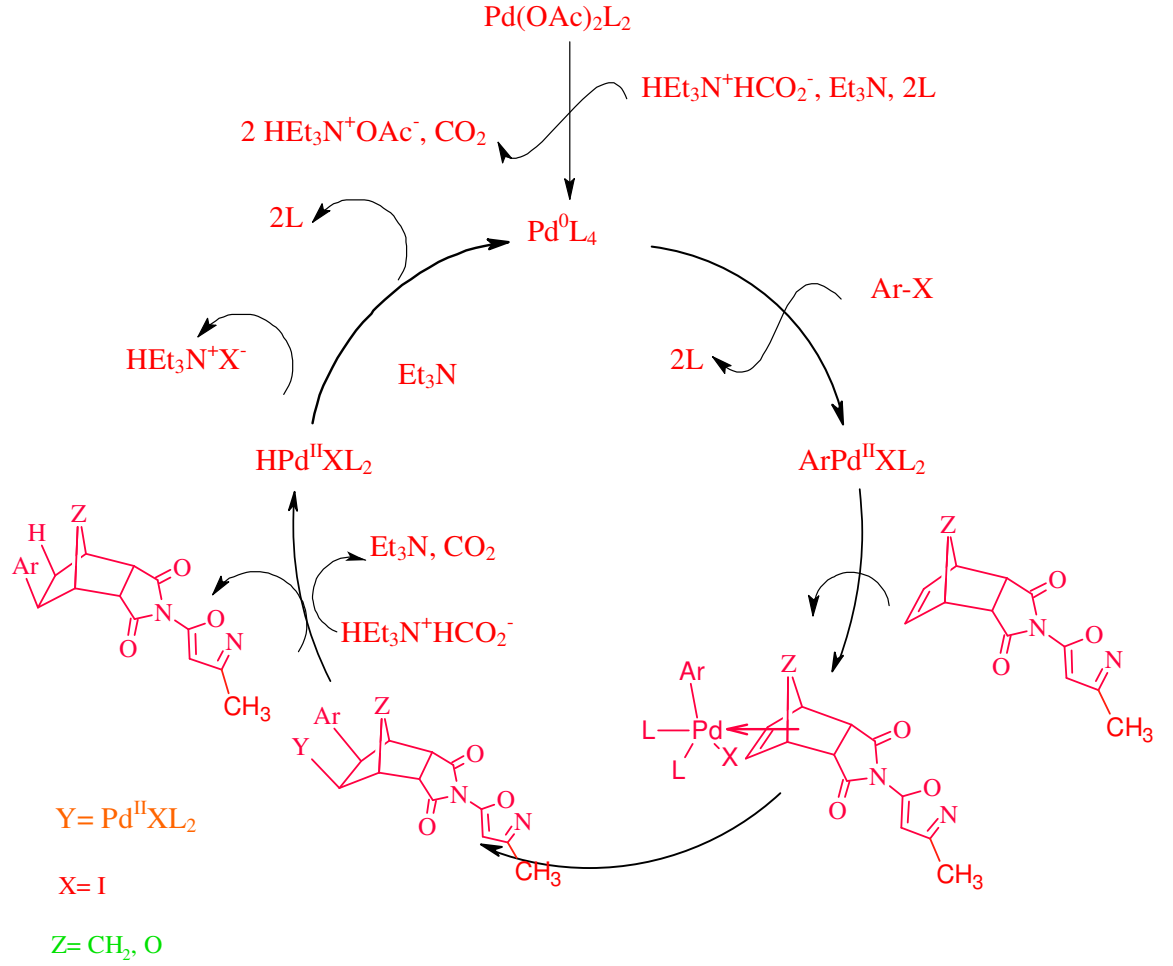
Alkenlerin Heck reaksiyonları, yeni bir karbon-karbon bağ oluşumuna yol açtığı için 1972' den günümüze dek güncelliğini korumaktadır. Bu konuda çeşitli alkenik yapılarla ilgili sayısız örnek ve derleme bulunmaktadır [56]. Ancak, paladyum(II)asetat

katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Prof.Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizimde dahil olduğumuz grubu [2],[3],[4],[5],[6][23][98],[99],[100],[101],[102],[103], tarafından çalışılan indirgen Heck reaksiyonları ile ilgili çalışmalar kaynaklarda, epibatidin ve analoglarının sentezlenmesiyle sınırlıydı:

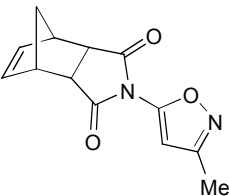
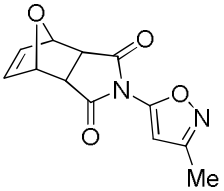
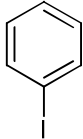
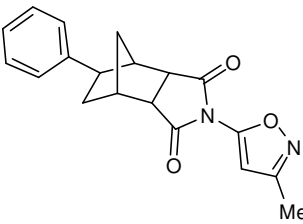
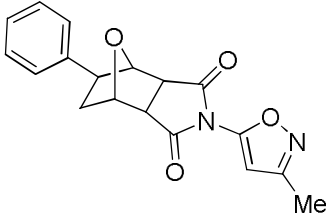
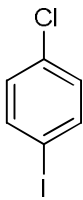
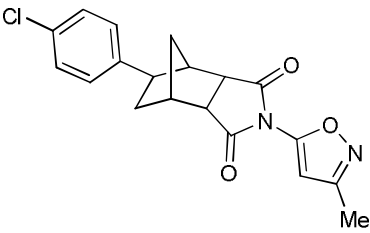
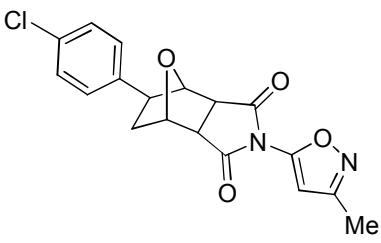
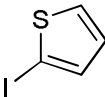
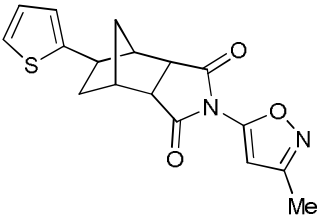
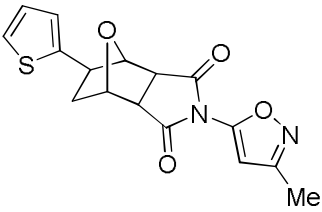
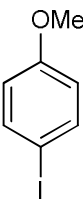
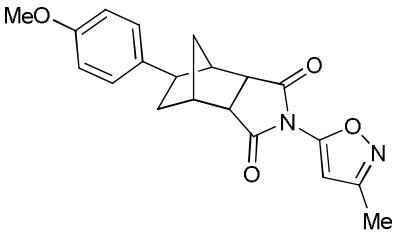
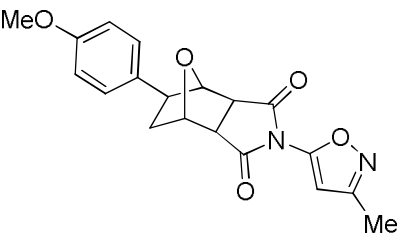


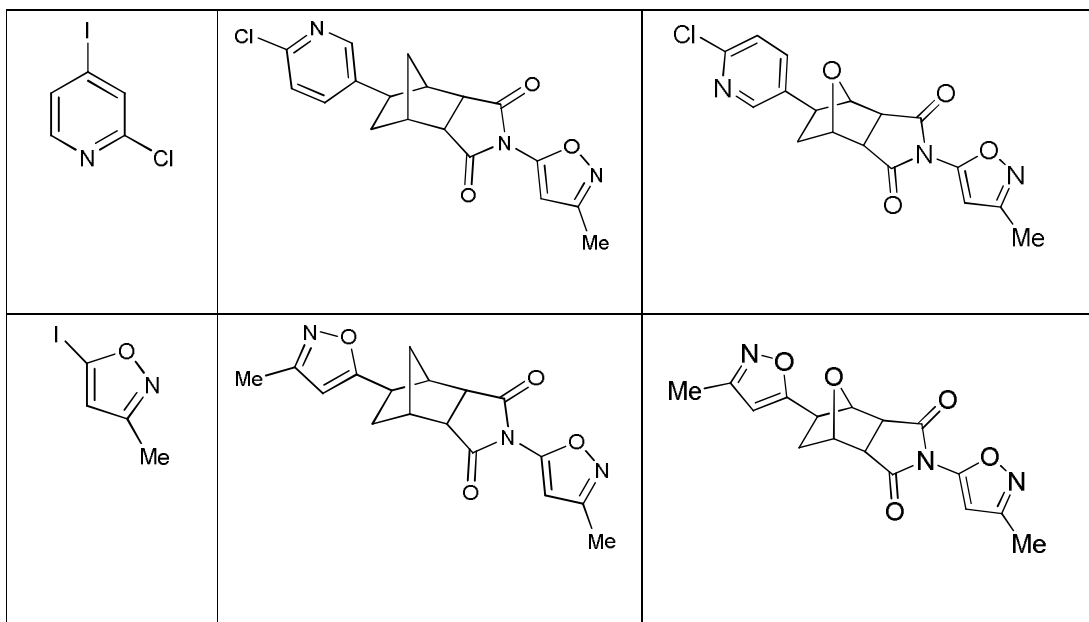
Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum(II)asetat katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu olarak kullanılırken bu çalışmalarda daha iyi verimler verebileceği düşünülen trifenilarsin denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında yeni başlangıç maddelerinin (**3 ve 4**) paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında, 5-iyodo-3-metilizoksazol, 2-kloro-5-iyodopiridin, 2-iyodotiyofen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodo-4-metoksibenzen ve iyodobenzen gibi aril- ve hetarilsüstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Bu reaksiyonlar sonucunda yeni 12 adet biyolojik aktivite gösterebilecek arillendirilmiş trisiklik imid bileşikleri sentezlenmiştir. Alkenik imidlerde moleküldeki simetri nedeniyle, arillendirme türevleri, tek izomer şeklinde stereoselektif olarak ele geçmiştir. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun *n*-hekzan/etil asetat karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

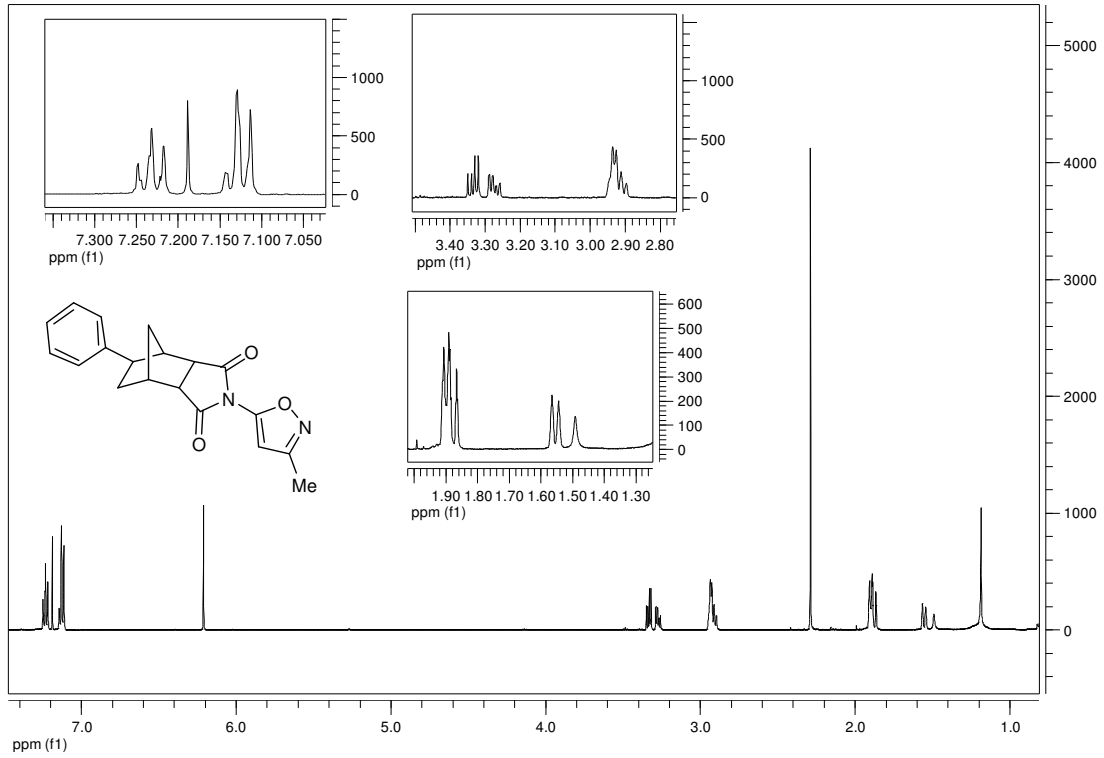
Arilendirme reaktifi	Endo yapıdaki başlangıç maddesi (Bileşik 3)	Ekzo yapıdaki başlangıç maddesi (Bileşik 4)
		
		
		
		
		



Çizelge 6.1 Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsubstitüentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik gruplara ait bantların azalması ve başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatikliğe ait mono- di- ve trisubstitüearomatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde [104] belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

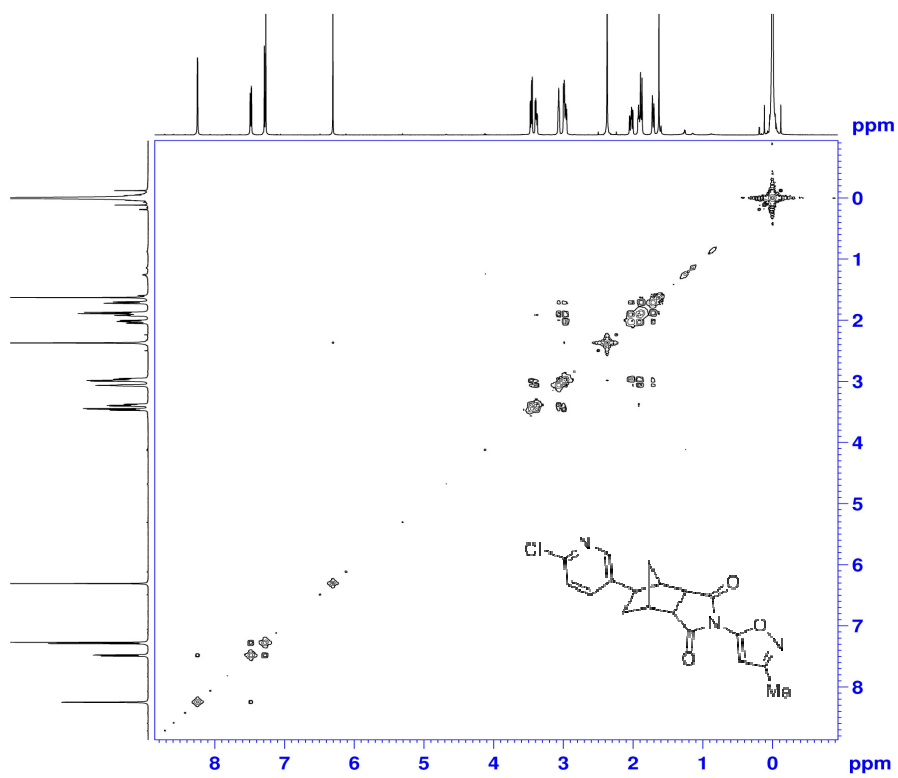
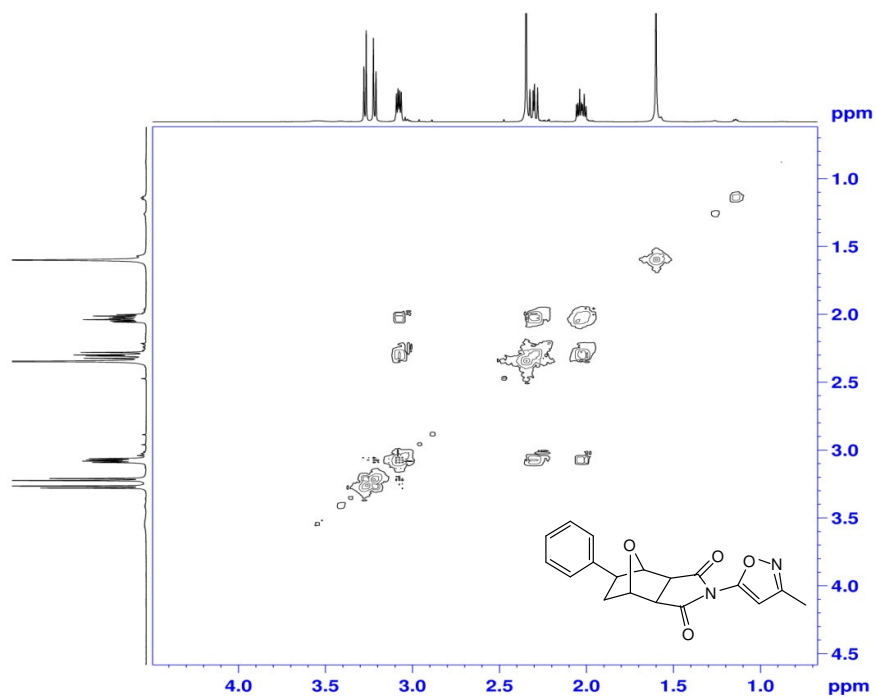
Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, başlangıç maddelerinin ^1H NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen singlet olarak belirlenen alkenik bağa özgü kimyasal kaymaların yok olduğu, buna bağlı olarak başlangıç maddelerinin ^1H NMR spektrumlarında bulunmayan aromatik protonlara ait sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir [105],[106]. Ayrıca başlangıç maddelerimizdeki izoksazol halkasında bulunan $=\text{CH}$ alkenik protona ait sinyalin singlet olarak 6.20-6.25 ppm aralığında ve metil grubunun 2.34 ppm değerinde yine singlet olarak rezonans olması yapı tayinimizi doğrulamaktadır. Aşağıda örnek olarak bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu görülmektedir:



Başlangıç maddelerinin (**1-2**, **3-4**) ^1H NMR spektrumlarına baktığımızda yapılarıdaki simetriden dolayı bütün sinyaller singlet görülmektedir. Bundan dolayı sentezlediğimiz başlangıç maddelerinin hangi izomer yapıya sahip olduğunu açıklamak için her iki başlangıç maddesiyle ayrı hazırlanan indirgen Heck ürünlerinin COSY spektrumlarını aldık. Aşağıda bileşik **9**'un ve bileşik **11**'in COSY spektrumları görülmektedir.

COSY spektrumlarını incelediğimizde bileşik **11**'deki H_2 ve H_6 protonları kendi aralarındaki etkileşim harici yapıdaki diğer protonların hiçbirleriyle etkileşim göstermemektedir. Buna karşılık bileşik **9**'da ise H_2 ve H_6 protonları hem köprübaşı protonlarıyla (H_1 ve H_7) rezonans olmakta hemde H_{9x} protonu ile uzak mesafe etkileşimi [106] yapmaktadır.

Kaynak verilerine ilaveten elde edilen bu sonuçlar, başlangıç maddelerimizden bileşik **3**'ün ve sentezlenen tüm türevlerinin *endo* halinde, Bileşik **4**'ün ve onun üzerinden sentezlenen tüm diğer türevlerin ise *ekzo* formunda bulunduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca yapılan kaynak çalışmalarında bileşik **2**'nin *endo* formuna ait de hiçbir bilgiye ulaşamamıştır.



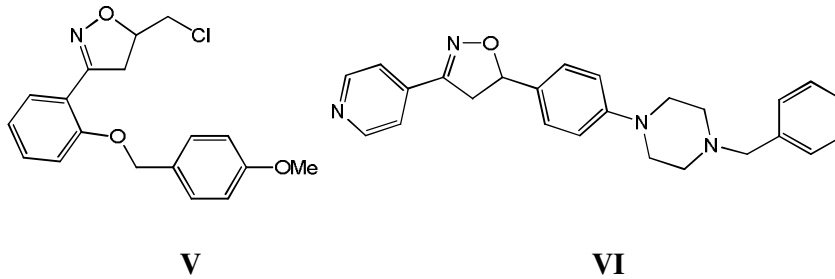
Aynı zamanda, moleküldeki simetriye bağlı olarak alkenik imidlerde köprü protonları aynı kimyasal kayma değerlerine sahipken indirgen Heck ürünlerinde simetrinin aril- yada hetaril- substituenti nedeniyle bozulmasına bağlı olarak farklı yerlerde rezonans olmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR (APT) spektrumları incelendiğinde metil ve metin karbonlarının ters yönde ve karbonil, kuarterner ve metilen karbonlarının beklenen alanlarda sinyaller verdikleri saptanmıştır.

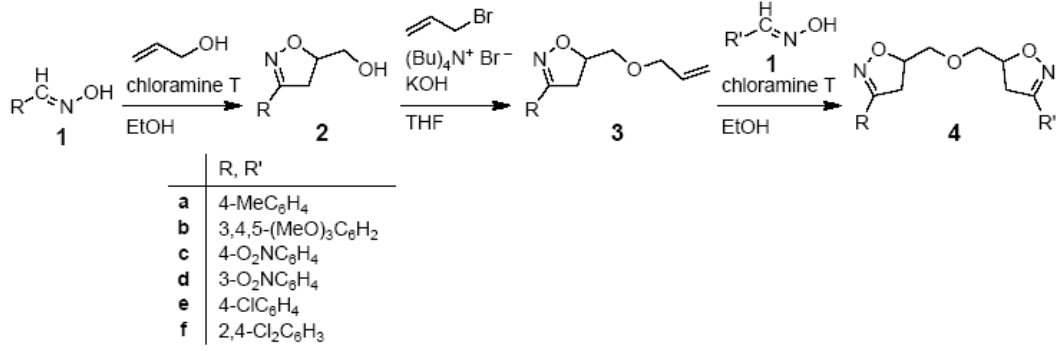
Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan GC-MS ve LC-MS analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Kütle bölünmeleri ise yapılarla uyumluluk göstermektedir.

Epiboksidin analogu olarak sentezlediğimiz iki başlangıç maddemizdeki alkenik yapılar nedeniyle siklokatalıma reaksiyonlarını da geniş bir literatür taramasıyla inceledik.

İzoksazolin halkasına sahip bileşiklerin, bakteri ve virüslere karşı etkili olmaları, kanser tedavisindeki uygulama alanları (**V**), anti-tüberküloz özellikleri (**VI**), pıhtı oluşumunu önlemeleri, epileptik nöbet tedavisinde kullanılabilmeleri ve bağışıklık sistemini güçlendirmeleri gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı ilaç hammaddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir [7], [27].



Bilindiği üzere, bu tür reaksiyonlar sonucu elde edilen beş üyeli heterohalkalı bileşikler, izoksazolinler olarak adlandırılır ve bu bileşik sınıfı antibiyotik, insektisid, anti-tümör, antibakteriyal, fungusid gibi geniş bir biyolojik aktivite gösterir. Örneğin aşağıda antibakteriyal aktivite gösteren izoksazolin türevleri görülmektedir [107]:



Yapılan kaynak araştırmalarında, Deng ve arkadaşları [25], [26] tarafından 5,6-dehidronorcantharidin molekülünden 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile izoksazolin bileşikleri hazırladıkları tespit edilmiştir.

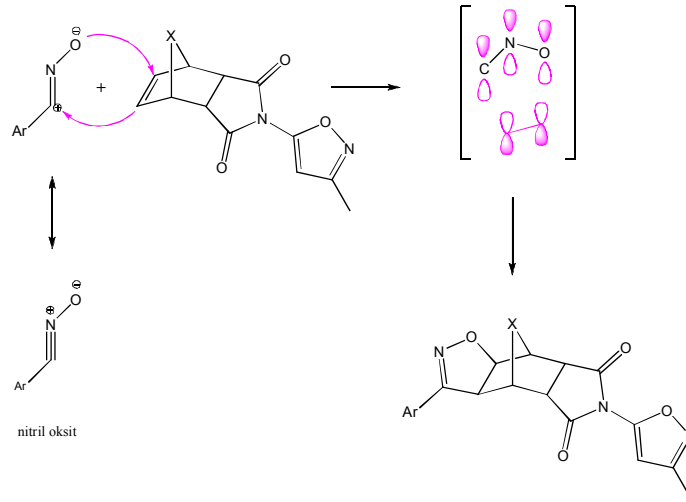
İzoksazolinler, pek çok önemli farmasötik bileşiğin farmakolojik aktiviteden sorumlu bölgesini oluştururlar [7], [8]. Bununla birlikte, sentetik olarak fonksiyonelliğe sahip olmalarından dolayı biyoaktif doğal bileşiklerin sentezinde de kullanılmaktadırlar [108]. İzoksazolin grubu içeren bileşiklerin gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özellikler arasında antibakteriyal ve antiviral olmaları, pıhtı oluşumunu önlemeleri, ağrı kesici etkileri sayılabilir [109].

İzoksazolinleri sentezlemek için kullanılan en genel ve yaygın yöntem, nitril oksitlerin alkenlerin aktif çifte bağına 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonudur. Nitril oksitler, heterohalkalı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılabilen önemli aracı moleküllerdir ve bu moleküllerin hazırlanması için genel yöntem hidroksimoil klorürlerin bazik ortamda dehidrohalojenasyonudur. Hidroksimoil klorürler ise aldoksimlerin Cl₂, NBS, NCS, NaOCl, alkil hipoklorür gibi reaktiflerle klorlanmasıyla elde edilirler [110].

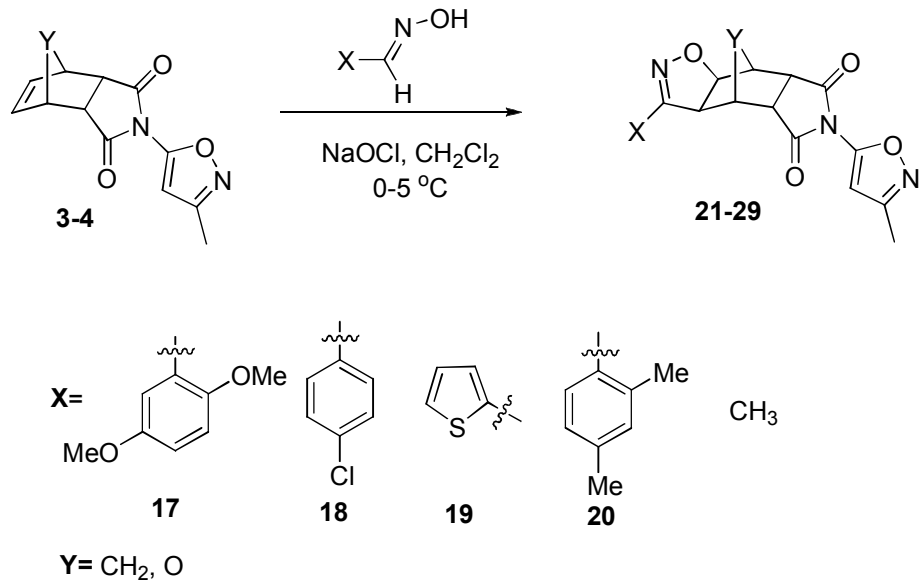
1982 yılında Lee'nin yayınladığı çalışmada çeşitli dipolarofillerle NaOCl varlığında aynı reaksiyon kabı içerisinde önce oksimin dehidrohalojenasyonu ardından izoksazolin oluşumu gerçekleştirilmiştir [111].

Bütün bu çalışmalar ışığında bizde sentezlemiş olduğumuz iki başlangıç maddemizi (bileşik 3 ve bileşik 4) kaynaklardan yararlanarak hazırladığımız oksimlerle tek aşamada reaksiyona sokarak, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını gerçekleştirdik. Nitril oksit oluşumu için 2,5-dimetoksibenzaldoksim, 4-klorobenzaldoksim, 2,4-dimetilbenzaldoksim ve tiyofen-2-karbaldoksim olmak üzere 4 farklı oksim

sentezlenmiş, asetaldoksim ise ticari olarak elde edilmiştir. Sentezlenen oksimlerin, sodyum hipoklorit varlığında dehidrohalojenasyona uğramasının ardından oluşan nitril oksitler, aşağıdaki gösterimde açıklandığı gibi eş-zamanlı mekanizma sonucu alkenik çift bağa katılma yapmaktadır.



Şekil 6.1 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu genel mekanizması



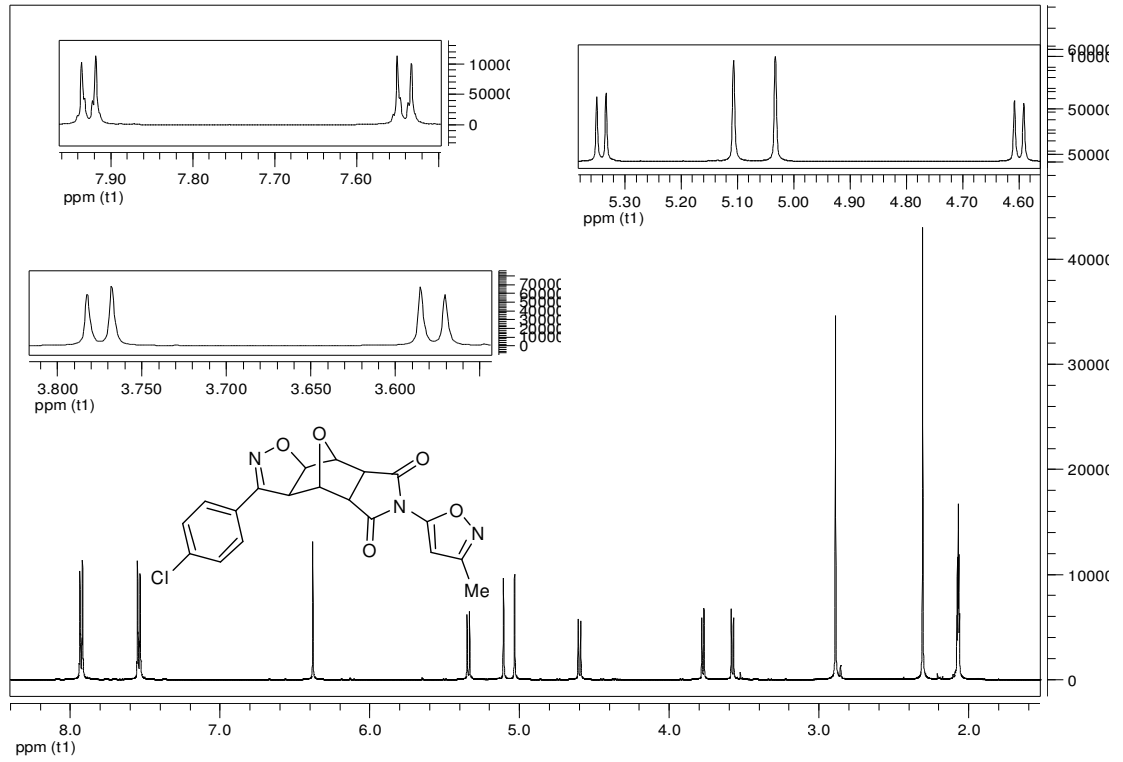
Her iki başlangıç maddesinin reaksiyonları sonucu dokuz yeni izoksazolin türevi tetrasiklik epiboksidin analog molekülleri (**21-29**) olarak sentezlenmiştir. Elde edilen

tüm siklokatalıma ürünlerinin saflaştırma çalışmaları kolon kromatografisinde uygun çözücü karışımları (*n*-hekzan/etil asetat) ile yapılmıştır.

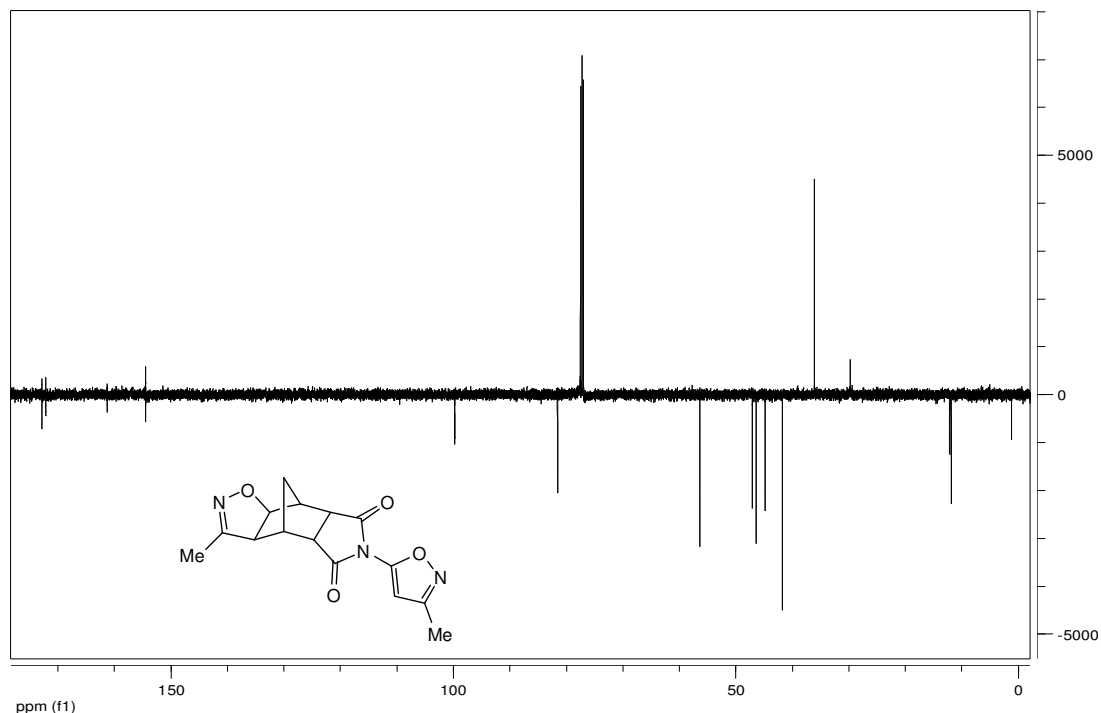
1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu sonrasında trisiklik imid yapısının moleküle sağladığı kararlılık nedeniyle yapıda iki yeni stereojenik merkez oluşmasına rağmen sadece tek bir stereoizomer elde edilmiştir. 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek yeni stereojenik merkeze sahip epiboksidin temel yapısını içeren bileşikler tek basamakta yüksek verimler ile elde edilmiştir.

1,3-Dipolar siklokatalıma ürünlerinin (**21-29**) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan izoksazol grubun etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği ve mono-, di- ve trisubstitüe aromatik gruplara ait bantların yeni molekülde yer aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, moleküllerin izoksazolin halkasında bulunan C=N grubuna ait gerilim bantları 1520-1591 cm⁻¹ arasında değişen değerlerde gözlenmiştir.

FTIR spektroskopisi ile elde edilen ön bilginin ardından alınan ¹H NMR spektrumlarında, alkenik protonlara ait sinyallerin kaybolduğu, buna karşılık bileşiklerdeki H_{3an}, H_{8an}'ya ait sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir. Yapıya eklenen izoksazol grubunda bulunan aromatik halka protonları tespit edilmiştir. Trisiklik halkaya bağlanarak oluşan 5 üyeli halkaya ait proton bulunmamaktadır fakat trisiklik halkada yeni 2 C-H protonu oluşmuş, ¹H NMR spektrumları yardımıyla bu protonlardan birinin oksijen atomuna komşuluğu nedeniyle daha aşağı alanda rezonans olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak trisiklik halkaya bağlanan 5 üyeli izoksazol halkasının ekzo yönlenişli olduğu görülmüştür. Bileşik **26**'ya ait ¹H NMR spektrumu görülmektedir;



APT spektrumlarında alkenik karbonlara ait piklerin yerine yukarı alanda C_{3a} ve C_{8a} pikleri gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatik gruplara ait karbonlar da beklenen yerlerde sinyal vermiştir. Ayrıca izoksazolin halkasında bulunan $C=N$ kuarterner karbonun da bütün ürünlerde 150 ppm civarında verdiği sinyal saptanmıştır. Bileşik **24'**e ait APT spektrumu görülmektedir;



Yapılan kütle spektrumlarında, bileşiklere ait moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarının bileşiklerin molekül ağırlıkları ile orantılı oldukları saptanmıştır.

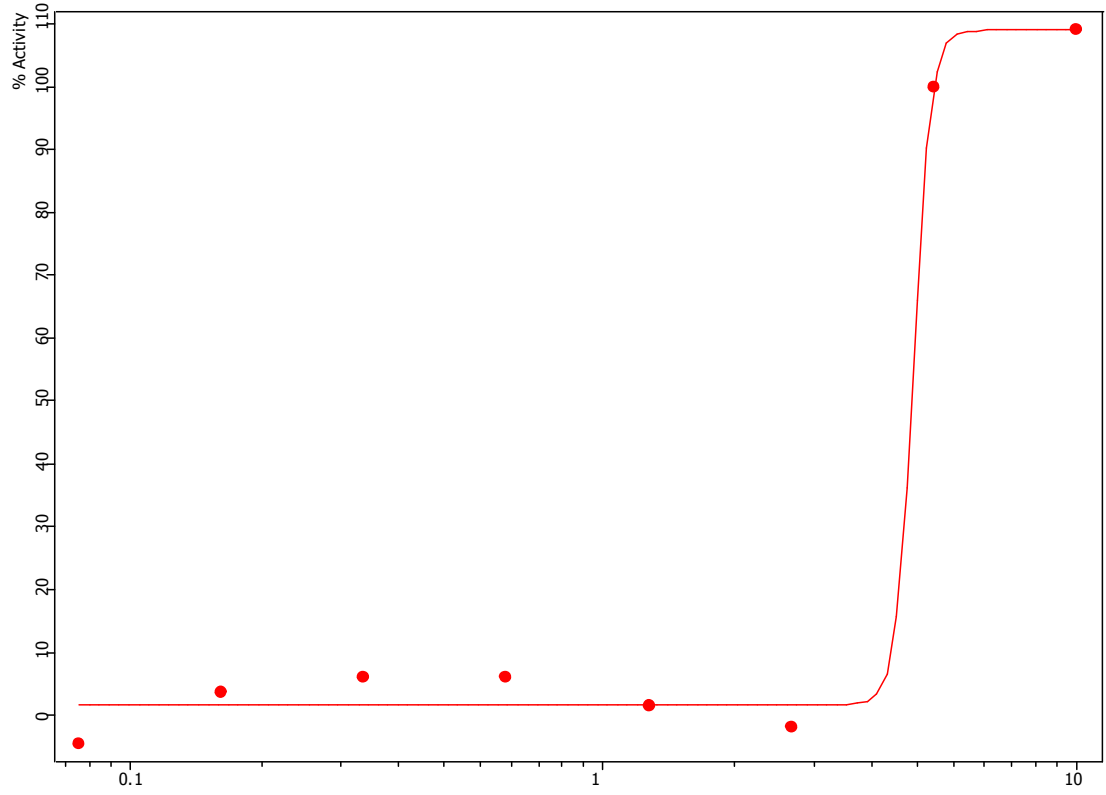
Sentezlediğimiz maddelerin biyolojik aktivitelerinin saptanması için bir kısmını daha önce de karşılıklı anlaşmamız olan kuruluşa gönderdik. Yapılan test sonuçlarında Bileşik **23**'ün anti-tuberkulostik özelliği saptandı (Tuberculosis, Leprosy and Other Mycobacterial Diseases Section, Respiratory Diseases Branch, DMID/NIAID/NIH/DHHS, Bethesda, Maryland).

DMID TB MIC Results for Nucet Ocal, YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY

Date Received: 3/2/10

Date Tested: Single Point 03/11/10 and MIC 03/23/10

Compound ID	Solvent	Results (µg/ml)	IC50	IC90	Comments (i.e. precipitation)
IK-11	DMSO	5	4,52	4,96	
RIF	DMSO	0,00625			
INH	DMSO	0,0625			



Sonuç olarak; canlı sistemlerde biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek yeni epiboksidin analogları, bunların aril- ya da hetaril substitue türevleri ve izoksazolin türevleri olmak üzere 23 yeni bileşik sentezledik. Bu yeni bileşiklerle literatürde yer almayı [103] ve biyolojik aktivite ölçüm çalışmalarından sonra aktif olmaları durumunda canlı sistemlerde önemli kullanım alanları bulunmasını hedefledik.

KAYNAKLAR

- [1] Spande, T. F., Garraffo, H. M., Edwards, M. W., Yeh, H. J. C., Pannell, L. ve Daly, J. W., (1992), "Epibatidine: a Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadorian Poison Frog", *Journal of the American Chemical Society*, 114: 3475-3478.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Yolaçan, Ç., Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2006). "Epibatidine Alkaloid Chemistry: 5. Domino-Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Systems", *Molecules*, 11: 603-614.
- [5] Göksu, G., Gül, M., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2008). "Hydroarylation of Bicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Access to Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindoles", *Tetrahedron Letters*, 49: 2685-2688.
- [6] Gül, M. ve Öcal, N., (2010). "Heck-type Hydroarylations and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of New Tricyclic Hydrazones", *Canadian Journal of Chemistry*, 88: 323-330.
- [7] Sammelson, R. E., Ma, T., Galiotta, L. J. V., Verkman, A. S. ve Kurth M. J., (2003). "3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1: 2509-2512.
- [8] Bal, G., Veken, P. V., Antonov, D., Lambeir, A. M., Grellier, P., Croft, S. L., Augustyns, K. ve Haemers, A., (2003). "Prolylisoxazoles: Potent Inhibitors of Prolyl oligopeptidase with Antitrypanosomal Activity", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13: 2875-2878.
- [9] Carroll, F. I., Wei, M., Yasuna, Y., Jeffrey, R. L., Lawrence, E. B., Hernan, A. N., Damaj, M. I., Martin, B., R., (2005). "Synthesis, Nikotinic Acetylcholine Receptor

- Binding, and Antinociceptive Properties of 3'-Substituted Deschloroepibatidine Analogues. Novel Nikotinic Antagonists", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48: 1221-1228. .
- [10] Krow, G. R., Yuan, J., Huang, Q., Meyer, M. D., Anderson, D. J., Campbell, J. E., Carroll, P.J., (2000). "Synthesis of 5- and 6-(6-Chloro-3-pyridyl)-2-azabicyclo[2.2.0]hexanes. Epibatidine analogs", *Tetrahedron*, 56: 9233-9239.
- [11] Carroll, F. I., (2004). "Epibatidine Structure-Activity Relationship", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14: 1889-1896.
- [12] Badio, B. ve Daly, J. W., (1994). "Epibatidine, a Potent Analgetic and Nicotinic Agonist", *Molecular Pharmacology*, 45: 563-569.
- [13] Dowd, M. J., (2006). "Epibatidine", www.phc.vcu.edu/Feature/oldfeature/epi/, 01.05.2011.
- [14] Williamson, K. L., (1994). "Macroscale and Microscale Organic Experiments", D. C. Heath and Company, Canada.
- [15] Dukat, M., Damaj, M. I., Glassco, W., Dumas, D., May, E. L., Martin, B. R. ve Glennon, R. A., (1994). "Epibatidine: A Very High "Affinity Nicotinic Receptor Ligand", *Medicinal Chemical Research*, 4: 131-139.
- [16] Zhang, C.-X., Ge, Z.-M., Cheng, T.-M. ve Li, R.-T., (2006). "Secondary Amine Analogues of Pyridylmethylanine and Positional Isomeric Analogues of ABT-594", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16: 2013-2016.
- [17] Badio, B., Garaffo, H. M., Plummer, C. V., Padgett, W. L. ve Daly, J. W., (1997). "Synthesis and Nicotinic Activity of Epiboxidine: Isoxazole Analogue of Epibatidine", *European Journal of Pharmacology*, 321(12): 189-194.
- [18] Serden, J. G., Tulp, M.T. M., Scheeren, H. W., Kruse, C. G., (1998). "Synthesis and Structure-Activity Data of Some New Epibatidine Analogues", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 6: 2103-2110.
- [19] Cheng, J., Izenwasser, S., Zhang, C., Zhang, S., Wade, D., Trudell, M. L., (2004). "Synthesis and Nicotinic Acetylcholine Receptor Binding Affinities of 2- and 3-isoxazolyl-8-azabicyclo[3.2.1]octanes", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14: 1775-1778.
- [20] Mitchell, D. ve Yu, H. (2003). "Synthetic Applications of Palladium-catalyzed Hydroarylation and Related Systems", *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 6(6): 876.
- [21] Storsberg, J., Yao, M. L., Ocal, N., de Meijere A. Adam, A. E. W., Kaufmann, D. E., (2005). "Palladium-Catalyzed Reactions, part 5. Palladium-Catalyzed, Stereoselective Rearrangement of a Tetracyclic Allyl Cyclopropane Under Arylation", *Chemical Communication*, (45): 5665-5666.
- [22] Storsberg J. , Nandakumar M. V., Sankaranarayanan S., Kaufmann D. E, (2001). "Palladium-catalyzed reactions, 3. Stereoselective Palladium-Catalyzed C-C Coupling Reactions with a Diazabicyclo[2.2.1]heptene", *Advanced Synthesis and Cataysis*, 343: 177-180.

- [23] Yao, M., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D. E., (2002). "Two Step Stereoselective of 1,3-Cyclopentadiene", *Angewandte Chemie*, 41: 3375-3378.
- [24] Bagdatli, E., Öcal, N., Kaufmann, D.E., (2007). "An Investigation into Domino-Heck Reactions of *N*-acylmino-substituted Tricyclic Imides: Synthesis of New Prospective Pharmaceuticals", *Helvetica Chimica Acta*, 90 (12): 2380-2385.
- [25] Deng, L. P. ve Hu, Y., (2007). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis and Configuration of Norcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44: 597-601.
- [26] Deng, L. P., Liu, F. M. ve Wang, H. Y., (2005). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with Potential Antitumor Activities", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42: 13-18.
- [27] Tangallapally, R. P., Sun, D., Rakesh, R., Budha, N., Lee, R. E. B., Lenaerts, A. J. M., Meibohm, B. ve Lee, R. E., (2007). "Discovery of Novel Isoxazolines as Anti-tuberculosis Agent", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(23): 6638-6642.
- [28] Wilson, E. O., (2002). "How much is the Biosphere Worth? The Future of Life", *Vintage Books*, 122-123.
- [29] Qian, C., Li, T., Shen, T. Y., Libertine-Garahan, L., Eckman, J., Biftu, T., Ip, S., (1993). "Epibatidine is a Nicotinic Analgesic", *European Journal of Pharmacology*, 250: R13-R14.
- [30] Brioni, J. D., Decker, M.W., Sullivan, J. P. ve Arneric, S. P., (1997). "The Pharmacology of (-)-Nicotine and Novel Cholinergic Channel Modulators", *Advances in Pharmacology*, 37: 153-214.
- [31] Nordberg, A., Svensson, A., Warpman, U., Bud, L., Marutle, A., Miao, H., Garbounova, O., Bednar, I., Hellstrom-Lindahl, E. ve Zhang, X., (1998). "Nicotinic Receptors as a New Target for Treatment of Alzheimer's Disease. In Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases", *Pergamon Press*, New York.
- [32] Beers, W. H. ve Reich, E., (1970). "Structure and Activity of Acetylcholine", *Nature*, 228: 917-922.
- [33] Barlow, R. B. ve Johnson, O., (1985). "Relations Between Structure and Nicotine-like Activity: X-ray Crystal Structure Analysis of (-)-Cytisine nad (-)-Lobeline Hydrochloride and a Comparison with (-)-Nicotine and other Nicotine-like Compounds", *British Journal of Pharmacology*, 98: 799-808.
- [34] Sheridan, R. P., Nilakantan, R., Dixon, J. S. ve Venkataraghavan, R., (1986). "The Ensemble Approach to Distance Geometry: Application to the Nicotinic Pharmacophore", *Journal of Medicinal Chemistry*, 29: 899-906.
- [35] Glennon, R. A., Herndon, J. L., Dukat, M. (1994). "Epibatidine-aided Studies Toward Definition of a Nicotine Receptor Pharmacophore", *Medicinal Chemical Research*, 4: 461-473.
- [36] Abreo, M. A., Lin, N. H., Garvey, D. S., Dunn, D. E., Hettinger, A.-M., Wasicak, J. T., Pavlik, P. A., Martin, Y. C., Donnelly-Roberts, D. L., Anderson, D. J., Sullivan, J. P.,

- Williams, M., Arneric, S. P. ve Holladay, M. W., (1996). "Novel 3-Pyridyl Ethers with Subnanomolar Affinity for Central Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", *Journal of Medicinal Chemistry*, 39: 817-825.
- [37] Parker, M.J., Beck, A. ve Luetje, C.W., (1998). "Neuronal Nicotinic Receptor β -2 and β -4 Subunits Confer Large Differences in Agonist Binding Affinity", *Molecular Pharmacology*, 54: 1132-1139.
- [38] Xu, R., Bai, D., Chu, G., Tao, J. ve Zhu, X., (1996). "Synthesis and Analgesic Activity of Epibatidine Analogues", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 6: 279-282.
- [39] Xu, R., Chu, G. ve Zhu, X., (1996). "Synthesis of (+/-)-Epibatidine and Its Analogues", *Journal of Organic Chemistry*, 61: 4600-4606.
- [40] Malpass, J. R., Hemmings, D. A. ve Wallis, A. L., (1996). "Synthesis of Epibatidine Homologues: Homoepibatidine and Bis-homoepibatidine", *Tetrahedron Letters*, 37: 3911-3914.
- [41] Zhang, C., Gyermek, L., Trudell, M. L., (1997). "Synthesis of Optically Pure Epibatidine Analogs: (1*R*,2*R*,5*S*)-2b-(2-Chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane and (1*R*,2*S*,5*S*)-2a-(2-Chloro-5-pyridinyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane From Cocaine", *Tetrahedron Letters*, 38: 5619-5622.
- [42] Che, C., Petit, G., Kotzyba-Hibert, F., Bertrand, S., Bertrand, D., Grutter, T. ve Goeldner, M., (2003). "Syntheses and Biological Properties of Cysteine-Reactive Epibatidine Derivatives", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13: 1001.
- [43] Wei, Z-L., George, C. ve Kozikowski, A. P., (2003). "Synthesis of 5-*endo*-, 5-*exo*-, 6-*endo*- and 6-*exo*-Hydroxylated Analogues of Epibatidine", *Tetrahedron Letters*, 44: 3847-3850.
- [44] Zhang, C. ve Trudell, M. L., (1996). "A Short and Efficient Total Synthesis of ($\pm$)-Epibatidine", *Journal of Organic Chemistry*, 61: 7189-7191.
- [45] Daly, J. W., (1998). "Thirty Years of Discovering Arthropod Alkaloids in Amphibian Skin", *Journal of Natural Products*, 61: 162-172.
- [46] Day, C., (2005). "Epibatidine", www.calpoly.edu/chem/bailey/, 01.04.2011.
- [47] Livingstone, S. E., (1973). "Palladium", *Comp. Inorg. Chem.*, 3: 1163-1189, 1274-1329.
- [48] Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R., Wong, C., (2000). *Catalysis from A to Z, A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim.
- [49] Welton, T., (1999). "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis", *Chemical Reviews*, 99: 2071.
- [50] Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A., (2000). "Palladium in Organic Synthesis: Fundamental Transformations and Domino Processes", *Tetrahedron*, 56: 5959-5989.
- [51] Spencer, A., (1982). "Stereochemical Course of the Palladium-Catalyzed Arylation of Disubstituted Activated Alkenes with Benzoyl Chloride", *Journal of Organometallic Chemistry*, 240: 209-216.

- [52] Kasahara, A., Izumi, T. ve Fukuda, N., (1977). "The Palladium-catalyzed Phenylation of Enol Esters with Iodobenzene", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 50: 551.
- [53] Ozawa, F., Ito, T. ve Yamamoto, A., (1980). "Mechanism of Thermal Decomposition of trans-Diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric Effects of Tertiary Phosphine Ligands on the Stability of Diethylpalladium Complexes", *Journal of the American Chemical Society*, 102(21): 6457-5463.
- [54] Heck, R. F., (1982). "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In *Organic Reactions* (N.Y.), 27: 345-390.
- [55] Braese, S. ve Meijere, A., (1998). "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 99-166.
- [56] Beletskaya, I.P. ve Cheprakov, A. V., (2000). "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis", *Chemical Reviews*, 100(8): 3009-3066.
- [57] Beller, M., Riermeier, T. H. ve Stark, G., (1998). "Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations", 1: 208-236, Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [58] Larock, R. C. ve Johnson, P. L., (1989). "Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 18: 1368-1370.
- [59] Arcadi, A., Cacchi, S. ve Marinelli, F., (1989). "Palladium-Catalysed Coupling of Aryl and Vinyl Triflates or Halides with 2-Ethynylaniline: An Efficient Route to Functionalized 2-Substituted Indoles", *Tetrahedron Letters*, 30: 2581-2584.
- [60] Fauvarque, J. F., Pfluger, F. ve Troupel, M., (1981). "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *Journal of Organometallic Chemistry*, 208: 419-427.
- [61] Amatore, C., Jutand, A. ve 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.
- [62] Stille, J. K. ve 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.
- [63] Jeffery, T. ve 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. 5, Jai Press, Greenwich.
- [64] 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.
- [65] 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.

- [66] Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K., (1997). "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53: 7371-7395.
- [67] Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M. ve Akermark, B., (1999). "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18: 970-975.
- [68] Sundermann, A., Uzan, O. ve Martin, J. M. L., (2001). "Computational Study of a New Heck Reaction Mechanism Catalyzed by Palladium(ii/iv) Species", *Chemistry European Journal*, 7: 1703-1711.
- [69] Catellani, M. ve Chiusoli, G. P., (1988). "Palladium-(II) and Palladium-(IV) Complexes as Intermediates in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions", *Journal of Organometallic Chemistry*, C27-C30: 346.
- [70] Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K. K. ve Brown, J. M., (1998). "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", *Tetrahedron Letters*, 39: 3229-3232.
- [71] Cabri, W. ve Candiani, I., (1995). "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Accounts of Chemical Research*, 28: 2-7.
- [72] Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A. ve Santi, R., (1992). "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *The Journal of Organic Chemistry*, 57: 3558-3563.
- [73] Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T. ve Noyori, R., (1980). "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and its use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)Acrylic Acids", *Journal of the American Chemical Society*, 102: 7932-7934.
- [74] Littke, A. F. ve Fu, G. C., (2002). "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angewandte Chemie International Edition*, 41: 4176-4211.
- [75] Brown, J. M. ve Hii, K. K., (1996). "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", *Angewandte Chemie International Edition*, 35: 657.
- [76] Amatore, C. ve 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.
- [77] Olofsson, K., Larhed, M. ve Hallberg, A., (2000). "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of N,N-Dialkylallyl amines", *The Journal of Organic Chemistry*, 65: 7235-7239.
- [78] Andersson, C. M. ve 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.
- [79] Kiewel, K., Tallant, M. ve Sulikowski, G. A., (2001). "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", *Tetrahedron Letters*, 42: 6621-6623.

- [80] Huisgen, R. ve Mack, W., (1961). "1,3-Dipolare Additionen der Nitriloxylde an Carbonyl Verbindungen", *Tetrahedron Letters*, 2-17: 583-586.
- [81] Gothelf, K. V. ve Jorgensen, K. A., (1998). "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions Reactions", *Chemical Reviews*, 98(2): 863-909.
- [82] Padwa, A. ve Pearson, W. H., (2002). *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley & Sons Inc.
- [83] Huisgen, R., (1984). *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa Ed. Vol.1, Wiley-Interscience, New York.
- [84] Cossio, F. P., Morao, I., Jiao, H ve Schleyer, P. V. R., (1999). "In-Plane Aromaticity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. Solvents Effects, Selectivity and Nucleus-Independent Chemical Shifts", *Journal of the American Chemical Society*, 121: 6737.
- [85] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [86] Erdik, E., Obalı, M., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. ve Özgüner, S., (1978). *Denel Organik Kimya*, A. Ü. Fen Fakültesi Organik Kimya Araştırma Enstitüsü, Ankara.
- [87] To, K.W., Wang, X., Yu, C., W., Ho. Y. P. ve Au-Yeng, S., C., F., (2004). "Protein Phosphatase 2A Inhibition and Circumvention of Cisplatin Cross-resistance by Novel TCM-Platinum Anticancer Agents Containing Demethylcantharidin", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12: 4565-4573.
- [88] Baba, Y., Hirukawa, N., Tanohira, N., Sodeoka, M., (2003), "Structure-Based Design of a Highly Selective Catalytic Site-Directed Inhibitor of Ser/Thr Protein Phosphatase 2B (Calcineurin)", *Journal of the American Chemical Society* 125(32): 9740-9749.
- [89] Sakamoto, T., Kondo, Y., Daishi, U., Yamanaka, H., (1991). "Condensed Heteroaromatic Ring System. XIX. Synthesis and Reactions of 5-(tributylstannyl)isoxazoles", *Tetrahedron*, 47: 5111-5118.
- [90] Illescas, B. M. ve Martin, N., (2000). "[60]Fullerene Adducts with Improved Electron Acceptor Properties", *The Journal of Organic Chemistry*, 65: 5986-5995.
- [91] Renodon-Corniere, A., Dijols, S., Perollier, C., Lefevre-Groboillot, D., Boucher, J. L., Attias, R., Sari, M. A., Stuehr, D. ve Mansuy, D., (2002). "*N*-Aryl *N'*-Hydroxyguanidines, A New Class of NO-Donors after Selective Oxidation by Nitric Oxide Synthases: Structure-Activity Relationship", *Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 944-954.
- [92] Di Nunno, L., Vitale, P. ve Scilimati, A., (2008). "Effect of the Aryl Group Substituent in the Dimerization of 3-Arylisoxazoles to *syn* 2,6-Diaryl-3,7-diazatricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octan-4,8-diones Induced by LDA", *Tetrahedron*, 64(49): 11198-11204.

- [93] Longa, F., De La Cruz, P., Espildora, E., Gonzalez-Cortes, A., De La Hoz, A. ve Lopez-Arza, V., (2000). "Synthesis and Properties of Isoxazolo[60]fullerene-Donor Dyads", *The Journal of Organic Chemistry*, 65(25): 8675-8684.
- [94] Evans, D. A., Scheidt, K. A. ve Downey, C. W., (2001). "Synthesis of (-)-Epibatidine", *Organic Letters*, 3: 3009-3012.
- [95] Zentz, F., Valla, A., Le Guillou, R., Labia, R., Mathot, A. ve Sirot, D., (2002). "Synthesis and Antimicrobial Activities of *N*-Substitued Imides", *II Farmaco*, 57: 421-422.
- [96] Salvati, M. E., Balog, A., Shan, W., Wei, D. D., Pickering, D., Attar, R. M., Geng, J., Rizzo, C. A., Hunt, J. T., Gottardis, M. M., Weinmann, R., Krystek, S. R., Sack, J., An, Y. ve Kish, K., (2005). "Structure Based Approach to the Design of Bicyclic-1H-isoindole-1,3-(2H)-dion based Androgen Reseptor Antagonists", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(2): 271-276.
- [97] Salvati, M. E., Balog, A., Shan, W., Rampulla, R., Giese, S., Mitt, T., Furch, J. A., Vite, G. D., Attar, R. M., Jure-Kunkel, M., Geng, J., Rizzo, C. A., Gottardis, M. M., Krystek, S. R., Gougoutas, J., Galella, M. A., Obermeier, M., Fura, A. ve Chandrasena, G., (2008). "Identification and Optimization of a Novel Series of [2.2.1]-oxabicyclo Imide-Based Androgen Reseptor Antagonists", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18: 1910-1915.
- [98] Yolaçan, Ç., (2003). *Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları*, Doktora Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [99] Gül, M., (2005). *N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiminin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları*, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [100] 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.
- [101] Celik, C., Kulu, İ., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2009). "Domino-Heck Reactions of Carba- and Oxabicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Synthesis of Aryl-Substituted Bridged Perhydroisoindole Derivatives", *Helvetica Chimica Acta*, 92: 1092-1101.
- [102] Günkara, Ö., T., Kulu, İ., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2010). "Synthesis of Arylated Norbornyl Amino Acid Esters", *Monatshefte für Chemie*, 141: 1237-1243.
- [103] Kulu, İ., Öcal, N., (2011). "The Synthesis of Epiboxidine and Related Analogues as Potential Pharmacological Agents", *Helvetica Chimica Acta*, 94(11): 2054-2060.
- [104] Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [105] Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A. ve Cooks, R. G. (1998). *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.
- [106] Balcı, M., (2000). *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1.Baskı, METU Press, Ankara.

- [107] Jayashankara, B., Rai, L.K.M., (2008). "Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of a New Series of bis(isoxazoline) Derivatives", *Arkivoc*, 11:75-85.
- [108] Tabrizi, M. A., Baraldi, P. G., Guarneri, M., Manfredini, S., Pollini, G. P. ve Simoni, D., (1991). "A [3+2] Nitrile Oxide Intermolecular Cycloaddition Approach to 4,5-Dihydro-3(2H)-Furanone and 3(2H)Furanone Ring-Systems – Application to the Formal Synthesis of (+/-)-Ascofuranone and Geiparvarin", *Tetrahedron Letters*, 32: 683-686.
- [109] Karthiyekean, K., Seelan, T. V., Lalitha, K. G. ve Perumal, P. T., (2009). "Synthesis and Antinociceptive Activity of Pyrazolyl Isoxazolines and Pyrazolyl Isoxazoles", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19: 3370-3373.
- [110] Kumar, V. ve Kaushik, M. P., (2006). "A Novel One-Pot Synthesis of Hydroximoyl Chlorides and 2-Isoxazolines Using *N-tert-butyl-N-chlorocyanamide*", *Tetrahedron Letters*, 47: 1457-1460.
- [111] Lee, G. A., (1982). "A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles Using Nitrile Betaines", *Synthesis*, 508-509.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : İrem KULU
Doğum Tarihi ve Yeri : 10/07/1981 - İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : iremkulu@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Organik kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2006
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2004
Lise		Kenan Evren Süper Lisesi	1997

YAYINLARI

Makale

- İrem Kulu**, Cumali Çelik, Nüket Öcal, Dieter E. Kaufmann, (2009). “Domino-Heck Reactions of Carba- and Oxabicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Synthesis of Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindole Derivates”, Helvetica Chimica Acta, 92: 1092-1101.
- Çiğdem Yolaçan, **İrem Kulu**, Nüket Öcal, (2010). “Investigation of the Polymerization of 1-Azabicyclo[4.2.0]octane with Chiral Tricyclic Amino Acid Esters to Obtain Biomedical Materials”, Chinese Journal of Polymer Science, 28(No. 1): 39-44.
- Ömer Tahir Günkara, **İrem Kulu**, Nüket Öcal, Dieter E. Kaufmann, (2010). “Synthesis of Arylated Norbornyl Amino Acid Esters”, Monatshefte für Chemie, 141: 1237-1243.

4. **İrem Kulu**, Nüket Öcal, (2011). "The Synthesis of Epiboxidine and Related Analogues as Potential Pharmacological Agents", *Helvetica Chimica Acta*, 94(11):2054-2060.

5. **İrem Kulu**, Aslı Köprüceli, Gökçe Göksu, Nüket Öcal, (2011). "Synthesis of New Aryl(Hetaryl)-Substituted Tandospirones Under Reductive Heck Type Hydroarylations and Isoxazoline Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Expected Anxiolytic Activity", *Current Organic Synthesis* (Kabul edildi).

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiriler

1. **İrem Kulu**, Nüket Öcal, Dieter E. Kaufmann. "Domino-Heck Reactions of N-Phenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide", International Conference on Organic Chemistry, Erzurum-Türkiye, 5-8 June 2007. poster
2. Çiğdem Yolaçan, **İrem Kulu** and Nüket Öcal, "Investigation on polymerization of 1-azabicyclo[4.2.0]octane with chiral tricyclic amino acid esters to obtain biomedical materials", International Conference on Organic Chemistry, Erzurum-Türkiye, 5-8 June 2007, pp119, p. 175
3. **İrem Kulu**, Aslı Köprüceli, Gökçe Göksu, Nüket Öcal. 'Synthesis of Some New Tandospirones Under Reductive Heck Type Hydroarylation Reactions' 22nd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry. 11-14 July 2011, Churchill College, University of Chambridge, United Kingdom. poster

Ulusal Bildiriler

1. **İrem Kulu** ve Nüket Öcal. "N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Domino Heck Reaksiyonları ve İzindolin Türevlerinin Sentezleri", 20. Ulusal Kimya Kongresi, Erciyes Üniversitesi, 04-08 Eylül 2006, Kayseri (poster).
2. Çiğdem Yolaçan, **İrem Kulu** ve Nüket Öcal. "Biyomedikal Malzeme Olarak Kullanılabilecek 1-azabisiklo[4.2.0]oktan'ın Kiral Trisiklik Amino Asid Esterleri ile Polimerizasyonunun Araştırılması", 21.Ulusal Kimya Kongresi, 2007, İnönü Üniversitesi, Malatya (poster).
3. Nüket Öcal, Emine Bağdatlı, Gökçe Göksu, Melek Gül, **İrem Kulu**, Çiğdem Yolaçan, "Azabisiklik ve Trisiklik Alkenlerin Paladyum(II)Asetat Katalizörlüğünde Heck Reaksiyonları", 21.Ulusal Kimya Kongresi, 2007, İnönü Üniversitesi, Malatya (Sözlü sunum).
4. **İrem Kulu** ve Nüket Öcal. "Aril Substitue Yeni Trisiklik Moleküllerin Sentezleri", 22. Ulusal Kimya Kongresi, 16-19. 06. 2009, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas (poster).

5. **İrem Kulu**, Nüket Öcal. “Bazı Bisiklik Sistemlerde İndirgen Heck ve Domino Heck Reaksiyonlarının Uygulanması”, Organometalik Kimya ve Kataliz Çalıştayı, Mayıs 2010, İnönü Üniversitesi, Malatya(poster).
6. **İrem Kulu**, Nüket Öcal. “Ağrı Kesici Etkisi olan Epiboksidin Analoglarının Sentezlenmesi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi 29-2.07.2010, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Zonguldak (poster).
7. **İrem Kulu**, Aslı Köprüceli, Gökçe Göksu, Nüket Öcal. “Yüksek Biyolojik Aktivite Gösteren Tandospiron Analoglarının İndirgen Heck Reaksiyonlarıyla Sentezlenmesi”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, 27.06 / 02.07 2011, Erzurum Atatürk Üniversitesi, Erzurum (poster).
8. Nüket Öcal, **İrem Kulu**. “Epiboksidin ve Analoglarının Hidroarilasyon ve 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarıyla Elde Edilmesi”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, 27.06 / 02.07 2011, Erzurum Atatürk Üniversitesi, Erzurum (Sözlü sunum).
9. Aslı Köprüceli, **İrem Kulu**, Gökçe Göksu, Nüket Öcal. “Tandospironun 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının İncelenmesi”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, 27.06 / 02.07 2011, Erzurum Atatürk Üniversitesi, Erzurum (poster).
10. Gökçe Göksu, **İrem Kulu**, Bilgesu Onur Sucu, Aslı Köprüceli, Nüket Öcal. “Hidroarilasyon Reaksiyonu ile Antidepresan İlacı Olarak Kullanılan Tandospiron Analoglarının Sentezi”, 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, 27.06 / 02.07 2011, Erzurum Atatürk Üniversitesi, Erzurum (poster).

Görev Alınan Projeler

1. YTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koord. YTU-BAP-26-01-02-01
Proje Konusu:4-Kinazolinon Türevlerinin Yeni Bir Yolla Sentezi ve Reaksiyonları
Proje Yürütücüsü:Doç.Dr. Feray AYDOĞAN
Proje Çalışanları: **İrem Kulu** , Melek Gül
Proje Tarihi: 2006-2008
2. Proje Konusu : Alzheimer Hastalığında Kullanılan Gama Amino Asidlerin Polikonidin ile Biyoetkin Konjugatlarının Üretimi (Koordinatör: Prof.Dr. M. Akdeste)

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. Nüket Öcal

Görev Alanlar : Çiğdem Yolaçan, **Irem Kulu**, Dieter E. Kaufmann

Proje Tarihi: Aralık 2004-2008

Destekleyen Kuruluş : Devlet Planlama Teşkilatı

3.YTÜ- TÜBİTAK Proje No 109T380

Proje Konusu: İndirgen Heck Reaksiyonlarıyla Biyolojik Aktivite Gösterebilecek
Epiboksidin ve Tandospiron Analoglarının Sentezlenmesi

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr. Nüket ÖCAL

Proje Çalışanları: **Irem Kulu** , Aslı Köprüceli

Proje Tarihi: 2010-2012

Bilimsel Yayınlar Yapılan Atıflar

- Reductive Heck Reactions of N-Methyl-substituted Tricyclic Imides
Author(s): Goksu Gokce; Ocal Nuket; Kaufmann Dieter E.
Source: MOLECULES Volume: 15 Issue: 3 Pages: 1302-1308 DOI:
10.3390/molecules15031303 Published: MAR 2010
- Diastereoselective Carbometalation of Oxa- and Azabicyclic Alkenes under Iron
Catalysis Author(s): Ito Shingo; Itoh Takuma; Nakamura Masaharu
Source: ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION Volume: 50 Issue: 2
Pages: 454-457 DOI: 10.1002/anie.201006180 Published: 2011

Ödüller

Poster Birincilik Ödülü

Irem Kulu, Aslı Köprüceli, Gökçe Göksu, Nüket Öcal. 'Yüksek Biyolojik Aktivite Gösteren Tandospiron Analoglarının İndirgen Heck Reaksiyonlarıyla Sentezlenmesi'. XXV. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi, 27.06 / 02.07 2011, Erzurum Atatürk Üniversitesi.