

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PALADYUM KATALİZÖRLÜ HİDROARILASYON
REAKSİYONLARI**

139762

Yüksek Kimyager Çiğdem YOLAÇAN

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

DOKTORA TEZİ

139762

Tez Savunma Tarihi : 17 Kasım 2003

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

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Cemil İBİŞ (İÜ)

: Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU (İÜ)

: Prof. Dr. Vefa AHSEN (G.Y.T.E)

: Doç. Dr. Özkan SEZER (İTÜ)

İSTANBUL, 2003

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANE
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
ÇİZELGE LİSTESİ	vi
ÖNSÖZ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. HECK REAKSİYONLARI	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Heck Reaksiyon Mekanizması	2
1.2.1 İlk Aktivasyon Aşaması.....	2
1.2.2 Oksidatif Katılma Aşaması.....	5
1.2.3 Koordinasyon-Bağlanma Aşaması.....	5
1.2.4 Paladyum Hidrür Ayrılma Aşaması	6
1.2.5 Pd(0)'ın Tekrar oluşum Aşaması	9
1.3 Asimetrik Heck Reaksiyonu	9
1.3.1 Regioselektiviteyi Belirleyen Faktörler.....	9
1.3.2 Enantiyoselektiviteyi Belirleyen Faktörler	11
2. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI)	13
2.1 Giriş.....	13
2.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması.....	13
2.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar	20
2.3.1 Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması.....	20
2.3.2 Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar	24
2.3.3 Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar	26
2.4 Enantiyoselektif Heck-Tipi Hidroarilasyon.....	28
2.4.1 Kiral Ligand, Ayrılan Grup ve Çözücü Etkisine Yönelik Araştırmalar	28
3. γ -AMİNO ASİDLER	38
3.1 Giriş.....	38
3.2 γ -Siklik Amino Asidlerin Eldesi	39
4. MATERYAL ve YÖNTEM	43
4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	43
4.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	44
4.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması.....	45
4.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması	45

4.5	Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması.....	45
4.6	Susuz Diklorometan Hazırlanması	45
4.7	Schlenk Sistemi.....	45
5.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	47
5.1	Genel Bilgi.....	47
5.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan (+/-)-2-Azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, C ₆ H ₇ NO).....	48
5.3	Hidroarilasyon Reaksiyonlarında Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₁₃ H ₁₁ NO ₂).....	51
5.3.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	52
5.4	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	58
5.4.1	Bileşik 3a ve 3b'nin Hazırlanması	59
5.4.1.1	N-Benzoil-5-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 3a, C ₁₉ H ₁₇ NO ₂).....	60
5.4.1.1.1	Bileşik 3a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	60
5.4.1.2	N-Benzoil-6-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 3b, C ₁₉ H ₁₇ NO ₂).....	67
5.4.1.2.1	Bileşik 3b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	67
5.4.2	Bileşik 4a ve 4b'nin Hazırlanması	74
5.4.2.1	N-Benzoil-5-(2-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 4a, C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂).....	75
5.4.2.1.1	Bileşik 4a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
5.4.2.2	N-Benzoil-6-(2-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 4b, C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂).....	82
5.4.2.2.1	Bileşik 4b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	82
5.4.3	Bileşik 5a ve 5b'nin Hazırlanması	89
5.4.3.1	N-Benzoil-5-(4-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 5a, C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂).....	90
5.4.3.1.1	Bileşik 5a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	90
5.4.3.2	N-Benzoil-6-(4-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 5b, C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂)	98
5.4.3.2.1	Bileşik 5b'nin Spektroskopik Analiz Verileri	107
5.4.4	Bileşik 6a ve 6b'nin Hazırlanması	107
5.4.4.1	N-Benzoil-5-(2,4-diklorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 6a, C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂)	108
5.4.4.1.1	Bileşik 6a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	108
5.4.4.2	N-Benzoil-6-(2,4-diklorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 6b, C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂)	112
5.4.4.2.1	Bileşik 6b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	112
5.4.5	Bileşik 7a ve 7b'nin Hazırlanması	115
5.4.5.1	N-Benzoil-5-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 7a, C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S).....	116
5.4.5.1.1	Bileşik 7a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	116
5.4.5.2	N-Benzoil-6-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 7b, C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S).....	123
5.4.5.2.1	Bileşik 7b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	123
5.4.6	Bileşik 8a ve 8b'nin Hazırlanması	131
5.4.6.1	N-(2-Benzilsiklopent-3-enkarbonil)benzamid (Bileşik 8a, C ₂₀ H ₁₉ NO ₂).....	132
5.4.6.1.1	Bileşik 8a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	132
5.4.6.2	N-Benzoil-6-benzil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 8b, C ₂₀ H ₁₉ NO ₂) ...	138

5.4.6.2.1	Bileşik 8b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	138
5.4.7	Hidroarilasyon Reaksiyonlarında Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, $C_{11}H_{15}NO_2$).....	145
5.4.7.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	146
5.4.8	Bileşik 10a ve 10b'nin Hazırlanması	152
5.4.8.1	N-(2,2-Dimetilpropanoil)-5-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 10a, $C_{17}H_{21}NO_2$).....	153
5.4.8.1.1	Bileşik 10a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	153
5.4.8.2	N-(2,2-Dimetilpropanoil)-6-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 10b, $C_{17}H_{21}NO_2$)	159
5.4.8.2.1	Bileşik 10b'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	159
5.4.9	Bileşik 11a ve 11b'nin Hazırlanması	164
5.4.9.1	5-(4-Klorofenil)-N-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 11a, $C_{17}H_{20}ClNO_2$).....	165
5.4.9.1.1	Bileşik 11a'nın spektroskopik analiz verileri	165
5.4.9.2	6-(4-Klorofenil)-N-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 11b, $C_{17}H_{20}ClNO_2$).....	171
5.4.9.2.1	Bileşik 11b'nin spektroskopik analiz verileri	171
5.4.10	Bileşik 12a ve 12b'nin Hazırlanması	177
5.4.10.1	N-(2,2-Dimetilpropanoil)-5-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 12a, $C_{15}H_{19}NO_2S$)	178
5.4.10.1.1	Bileşik 12a'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	178
5.4.10.2	N-(2,2-Dimetilpropanoil)-5-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 12b, $C_{15}H_{19}NO_2S$)	184
5.4.10.2.1	Bileşik 12b'nin spektroskopik analiz verileri	184
5.5	Siklik γ -Aminobutirik Asid (GABA) Türevlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	190
5.5.1	cis-, trans-3-Amino-5-fenilsiklopentan-1-karboksilik asid (Bileşik 13, $C_{12}H_{15}NO_2$)	190
5.5.1.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	191
5.5.2	cis-, trans-3-Amino-5-(4-klorofenil)siklopentan-1-karboksilik asid (Bileşik 14, $C_{12}H_{14}ClNO_2$).....	198
5.5.2.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	199
5.5.3	cis-, trans-3-Amino-4-(2-tiyenil)siklopentan-1-karboksilik asid (Bileşik 15, $C_{10}H_{13}NO_2S$).....	206
5.5.3.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri	207
6.	TARTIŞMA ve SONUÇ	214
	KAYNAKLAR.....	225
	ÖZGEÇMİŞ.....	229

KISALTMA LİSTESİ

(R)-BINAP	: (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
(S)-Ms-Valphos	: (β -N-sulfonilaminometil)bisfenilfosfan
(S,S)-Chiraphos	: Bis-(difenilfosfino)butan
COSY	: Korelasyon Spektroskopisi
CSI	: Klorosulfonilisosiyanat
Db	: Dibenzilidenaseton
DMA	: Dimetilasetamid
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsulfoksit
Ee	: Enantiyomerik fazlalık
FTIR	: Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GABA	: γ -Aminobutirik Asit
GC	: Gaz Kromatografisi
HETCOR	: Heteronükleer Korelasyon
HRMS	: Yüksek Yarılmalı-Kütle Spektrumu
MS	: Kütle Spektrumu
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
PC	: Propilen karbonat
PMHS	: Polimetilenhidrojensilan
Proton Sünger	: 1,8-bis(dimetilamino)naftalen
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
TPAs	: Trifenilarsin
TPP	: Trifenilfosfin
TPSb	: Trifenilantimon

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1	Heck reaksiyonunun genel gösterimi..... 1
Şekil 1.2	Heck reaksiyonunun genel mekanizması 2
Şekil 1.3	Tek dişli fosfin kompleksleri için nötral ve katyonik yol 6
Şekil 1.4	β ve β' - hidrojen taşıyan disubstitue alkenlerin Heck reaksiyonu 9
Şekil 1.5	İki dişli ligandlar için Heck katalitik çevrimi..... 10
Şekil 1.6	Asimetrik Heck reaksiyonu mekanizması için katyonik ve nötral yollar 11
Şekil 2.1	İyodobenzen ile Norbornen'in fenillendirilmesi..... 13
Şekil 2.2	Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun Pd^0/Pd^{II} katalitik çevrimi..... 14
Şekil 2.3	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması..... 15
Şekil 2.4	Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlar için indirgen Heck reaksiyonunun Pd^{II}/Pd^{IV} katalitik çevrimi 16
Şekil 2.5	Oksidatif katılma ve π -kompleks oluşumu için olası reaksiyon yolları..... 17
Şekil 2.6	İyodobenzen ve fenilasetilen örneğindeki Sonogashira-reaksiyonunun katalitik Çevrimi 18
Şekil 2.7	Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel Gösterimi 19
Şekil 2.8	Paladyum ile katalizlenen aril halojenürlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi..... 19
Şekil 2.9	Aril bileşiklerinin indirgenme mekanizması..... 20
Şekil 2.10	Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonu üzerine kiral ligand, ayrılan grup ve çözücü etkisinin incelenmesi 29
Şekil 2.11	Kiral Ligand (34) varlığında İyodobenzen ile Norbornen'in asimetrik Heck reaksiyonunun incelenmesi..... 33
Şekil 3.1	Siklopropan ve siklobutan aminoasitlerin diesterlerden sentezi 40
Şekil 3.2	cis-Siklopropan aminoasidin cis-diesterden sentezi..... 40
Şekil 3.3	cis-Siklobutan aminoasidin bromometil türevinden sentezi 41
Şekil 3.4	Siklopentil ve sikloheksil aminoasitlerin oksimlerden sentezi 41
Şekil 3.5	Potasyum ftalimid ile tosilatların Gabriel reaksiyonundan siklopropil ve siklobutil aminoasitlerin sentezi 42
Şekil 3.6	Potasyum ftalimid ile laktonların reaksiyonundan cis-sikloalkilamino asitlerin Sentezi 42
Şekil 4.1a	Schlenk sisteminin genel görünümü 46
Şekil 4.1b	Schlenk tüpleri 46
Şekil 5.1a	Bileşik 2'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi..... 49
Şekil 5.1b	Bileşik 2'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi..... 50
Şekil 5.2	Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)..... 53
Şekil 5.3	Bileşik 2'nin 1H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 54
Şekil 5.4	Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 55
Şekil 5.5	Bileşik 2'nin DEPT spektrumu ($CDCl_3$)..... 56
Şekil 5.6	Bileşik 2'nin MS spektrumu 57
Şekil 5.7	Bileşik 3a'nın IR spektrumu (KBr) 61
Şekil 5.8	Bileşik 3a'nın 1H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... 62
Şekil 5.9	Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... 63
Şekil 5.10	Bileşik 3a'nın DEPT spektrumu ($CDCl_3$)..... 64
Şekil 5.11	Bileşik 3a'nın MS spektrumu..... 65
Şekil 5.12	Bileşik 3a ve 3b'nin GC kromatogramı 66
Şekil 5.13	Bileşik 3b'nin IR spektrumu (KBr) 68
Şekil 5.14	Bileşik 3b'nin 1H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... 69

Şekil 5.15	Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	70
Şekil 5.16	Bileşik 3b'nin DEPT spektrumu (CDCl_3).....	71
Şekil 5.17	Bileşik 3b'nin MS spektrumu.....	72
Şekil 5.18	Bileşik 3b'nin GC-MS spektrumu.....	73
Şekil 5.19a	Bileşik 4a'nın IR spektrumu (KBr)	76
Şekil 5.19b	Bileşik 4a'nın IR spektrumu (KBr)	77
Şekil 5.20	Bileşik 4a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	78
Şekil 5.21	Bileşik 4a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	79
Şekil 5.22	Bileşik 4a'nın MS spektrumu.....	80
Şekil 5.23	Bileşik 4a'nın GC-MS spektrumu.....	81
Şekil 5.24	Bileşik 4b'nin IR spektrumu (KBr)	83
Şekil 5.25	Bileşik 4b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	84
Şekil 5.26	Bileşik 4b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	85
Şekil 5.27	Bileşik 4b'nin DEPT spektrumu (CDCl_3).....	86
Şekil 5.28	Bileşik 4b'nin MS spektrumu.....	87
Şekil 5.29	Bileşik 4a ve 4b'nin GC kromatogramı	88
Şekil 5.30a	Bileşik 5a'nın IR spektrumu (KBr)	91
Şekil 5.30b	Bileşik 5a'nın IR spektrumu (KBr)	92
Şekil 5.31	Bileşik 5a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	93
Şekil 5.32	Bileşik 5a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	94
Şekil 5.33	Bileşik 5a'nın DEPT spektrumu.....	95
Şekil 5.34	Bileşik 5a'nın MS spektrumu	96
Şekil 5.35	Bileşik 5a ve 5b'nin GC kromatogramı	97
Şekil 5.36	Bileşik 5b'nin IR spektrumu (KBr)	100
Şekil 5.37	Bileşik 5b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	101
Şekil 5.38	Bileşik 5b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	102
Şekil 5.39	Bileşik 5b'nin DEPT spektrumu (CDCl_3).....	103
Şekil 5.40	Bileşik 5b'nin MS spektrumu.....	104
Şekil 5.41	Bileşik 5b'nin GC-MS spektrumu.....	105
Şekil 5.42	Bileşik 5b'nin X-Ray Yapısı	106
Şekil 5.43	Bileşik 6a'nın IR spektrumu (KBr)	109
Şekil 5.44	Bileşik 6a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	110
Şekil 5.45	Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	111
Şekil 5.46	Bileşik 6b'nin IR spektrumu (KBr)	113
Şekil 5.47	Bileşik 6b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	114
Şekil 5.48	Bileşik 7a'nın IR spektrumu (KBr)	117
Şekil 5.49	Bileşik 7a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	118
Şekil 5.50	Bileşik 7a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	119
Şekil 5.51	Bileşik 7a'nın DEPT spektrumu (CDCl_3).....	120
Şekil 5.52	Bileşik 7a'nın MS spektrumu	121
Şekil 5.53	Bileşik 7a'nın GC-MS spektrumu.....	122
Şekil 5.54	Bileşik 7b'nin IR spektrumu (KBr)	124
Şekil 5.55	Bileşik 7b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	125
Şekil 5.56	Bileşik 7b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	126
Şekil 5.57	Bileşik 7b'nin DEPT spektrumu (CDCl_3).....	127
Şekil 5.58	Bileşik 7b'nin MS spektrumu.....	128
Şekil 5.59	Bileşik 7b'nin COSY spektrumu (CDCl_3)	129
Şekil 5.60	Bileşik 7b'nin HETCOR spektrumu (CDCl_3)	130
Şekil 5.61	Bileşik 8a'nın IR spektrumu (KBr)	133
Şekil 5.62	Bileşik 8a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	134
Şekil 5.63	Bileşik 8a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	135

Şekil 5.64	Bileşik 8a'nın DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	136
Şekil 5.65	Bileşik 8a'nın MS spektrumu	137
Şekil 5.66	Bileşik 8b'nin IR spektrumu (KBr)	139
Şekil 5.67	Bileşik 8b'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	140
Şekil 5.68	Bileşik 8b'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	141
Şekil 5.69	Bileşik 8b'nin DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	142
Şekil 5.70	Bileşik 8b'nin MS spektrumu.....	143
Şekil 5.71	Bileşik 9'dan türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi.....	144
Şekil 5.72	Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr).....	147
Şekil 5.73	Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	148
Şekil 5.74	Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	149
Şekil 5.75	Bileşik 9'un DEPT spektrumu (CDCl ₃)	150
Şekil 5.76	Bileşik 9'un GC-MS spektrumu.....	151
Şekil 5.77	Bileşik 10a'nın IR spektrumu (KBr)	154
Şekil 5.78	Bileşik 10a'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	155
Şekil 5.79	Bileşik 10a'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	156
Şekil 5.80	Bileşik 10a'nın DEPT spektrumu (CDCl ₃)	157
Şekil 5.81	Bileşik 10a'nın GC-MS spektrumu	158
Şekil 5.82	Bileşik 10b'nin IR spektrumu (KBr)	160
Şekil 5.83	Bileşik 10b'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	161
Şekil 5.84	Bileşik 10b'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	162
Şekil 5.85	Bileşik 10b'nin MS spektrumu.....	163
Şekil 5.86	Bileşik 11a'nın IR spektrumu (KBr)	166
Şekil 5.87	Bileşik 11a'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	167
Şekil 5.88	Bileşik 11a'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	168
Şekil 5.89	Bileşik 11a'nın DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	169
Şekil 5.90	Bileşik 11a'nın MS spektrumu	170
Şekil 5.91	Bileşik 11b'nin IR spektrumu (KBr)	172
Şekil 5.92	Bileşik 11b'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	173
Şekil 5.93	Bileşik 11b'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	174
Şekil 5.94	Bileşik 11b'nin DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	175
Şekil 5.95	Bileşik 11b'nin MS spektrumu.....	176
Şekil 5.96	Bileşik 12a'nın IR spektrumu (KBr)	179
Şekil 5.97	Bileşik 12a'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	180
Şekil 5.98	Bileşik 12a'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	181
Şekil 5.99	Bileşik 12a'nın DEPT spektrumu (CDCl ₃)	182
Şekil 5.100	Bileşik 12a'nın MS spektrumu	183
Şekil 5.101	Bileşik 12b'nin IR spektrumu (KBr)	185
Şekil 5.102	Bileşik 12b'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	186
Şekil 5.103	Bileşik 12b'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	187
Şekil 5.104	Bileşik 12b'nin GC-MS spektrumu	188
Şekil 5.105	Bileşik 3a, 5a ve 7b'den türeyen γ-Aminobutirik asid (GABA) türevlerinin toplu Gösterimi	189
Şekil 5.106	Bileşik 13'ün IR spektrumu (KBr).....	192
Şekil 5.107	Bileşik 13'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	193
Şekil 5.108	Bileşik 13'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	194
Şekil 5.109	Bileşik 13'ün DEPT spektrumu (CDCl ₃)	195
Şekil 5.110	Bileşik 13'ün MS spektrumu	196
Şekil 5.111	Bileşik 13'ün HPLC-MS spektrumu	197
Şekil 5.112	Bileşik 14'ün IR spektrumu (KBr).....	200
Şekil 5.113	Bileşik 14'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	201

Şekil 5.114	Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	202
Şekil 5.115	Bileşik 14'ün DEPT spektrumu (CDCl_3)	203
Şekil 5.116	Bileşik 14'ün MS spektrumu	204
Şekil 5.117	Bileşik 14'ün HPLC-MS spektrumu	205
Şekil 5.118	Bileşik 15'ün IR spektrumu (KBr).....	208
Şekil 5.119	Bileşik 15'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	209
Şekil 5.120	Bileşik 15'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	210
Şekil 5.121	Bileşik 15'ün DEPT spektrumu (CDCl_3)	211
Şekil 5.122	Bileşik 15'ün MS spektrumu	212
Şekil 5.123	Bileşik 15'ün HPLC-MS spektrumu	213

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1	Trifenilarsin (TPAs) ligandı ile bulunan hidroarilasyon ürünlerinin trifenilfosfine (TPP) göre kıyaslanması..... 21
Çizelge 2.2	Norbornen'in hidroarillendirilmesi ile indirgenme davranışına yönelik araştırma sonucu..... 26
Çizelge 2.3	Çözücünün değişmesiyle ligandların etkisinin araştırılması..... 27
Çizelge 2.4	Norbornen'in asimetric hidroarilasyonu 32
Çizelge 2.5	İyodobenzen ile Norbornen'in asimetric hidroarilasyonu: çözücü ve sıcaklık etkisi 34
Çizelge 2.6	Norbornen'in asimetric hidroarilasyonu: katalizör ve baz etkisi 35
Çizelge 2.7	Norbornen'in asimetric hidroarilasyonu: ligandların kıyaslanması 35
Çizelge 2.8	Farklı reaktifler ile Norbornen'in asimetric hidroarilasyonu..... 36
Çizelge 4.1	Kullanılan kimyasal maddeler 43

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük emeği geçen, çalışmamın gerek laboratuvar ve gerekse yazım aşamasıyla titizlikle ilgilenen ve her zaman büyük desteğini gördüğüm değerli Hocam Sayın **Doç. Dr. Nüket Öcal**'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamın büyük bir kısmının kendi laboratuvarlarında gerçekleşmesine ve spektrumların alınmasına olanak sağlayan ve bizim için ikinci danışman olan Clausthal Teknik Üniversitesi, Organik Kimya Enstitü Başkanı Sayın **Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann**'a teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

X-Ray analizi yapan Clausthal Teknik Üniversitesi, Anorganik Kimya Enstitüsünden Sayın **Prof. Dr. A. Adam**'a, HPLC-MS çalışmalarını gerçekleştiren Clausthal Teknik Üniversitesi, Organik Kimya Enstitüsünden Sayın **Maike Weigert**'e, her zaman desteklerini gördüğüm Sayın **Doç. Dr. Zuhale Turgut**'a ve Sayın **Yrd. Doç. Dr. Feray Aydoğan**'a ve ayrıca emeği geçen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve özellikle aileme teşekkür ederim.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 21-01-02-02) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.



ÖZET

β -Laktam gibi heterosiklik sistemler ve bunların substitue türevleri, pestisid ve farmasötik amaçlı kimyasalların hazırlanmasında kullanılan bileşikler olmaları nedeniyle özellikle organik kimyada önemli bir sınıfa teşkil etmektedirler. Ayrıca, sağlık açısından son derece önemli olan ve antibiyotik olarak kullanılan penisilin ve türevlerinin de β -laktam halkası içermesi ve taşıdıkları substituentin etkisine göre biyolojik aktivitelerinin değişmesinden dolayı β -laktamlar her zaman ilaç dizaynında önemli yer tutmaktadırlar.

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 metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetrik Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde incelenmektedir.

Diğer taraftan, yeni peptid dizaynlarında yer almaları, dolayısıyla canlı sistemlerdeki önemi nedeniyle, hem sentetik ve hem de ilaç kimyasında kullanılan bileşikler olan γ -aminobutirik asid (GABA) türevlerine ilgi de her geçen gün daha da artmaktadır.

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan araştırmamızda, bisiklik laktam türevi olan (+/-)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on bileşiği başlangıç maddesi olarak seçilmiş ve bu bileşiğin azot grubunun açillendirilmesi sağlanarak hidroarilasyon reaksiyonları için kullanılacak olan başlangıç maddeleri hazırlanmıştır. Bu türevlerin paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek bir dizi aril ya da hetaril substitue bisiklik laktam türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bu yeni bileşiklerin çeşitli reaksiyon koşulları denendikten sonra C-N bağı kopartılarak canlı sistemler üzerinde etkili ¹abilecek siklik GABA türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları infrared, nükleer magnetik rezonans (¹H, ¹³C), kütle ektral verilerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır.

nahtar Kelimeler : Paladyum(II) Katalizörü, Heck ve İndirgen Heck Reaksiyonları, Bisiklik Laktamlar, Siklik GABA Türevleri

ABSTRACT

Heterocyclic systems such as β -lactams and substituted derivatives of this species form an important class in the organic chemistry; they play an intricate role in the preparation of a variety of pharmaceuticals and pesticides. For example, penicillian and similar derivatives β -lactam rings. By replacing certain substituent attached to the β -lactam rings, the biological activity of these important antibiotics can be altered.

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.

In addition, they take places in designing new peptides, because of their importance in alive systems, γ -aminobutyric acid (GABA) and its derivatives are arousing new interest for both the synthetic and pharmaceutical chemistry.

In this procedure being begun for contributions to compounds of these species, (+/-)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-one compounds has been selected as the initial material being lactam derivative and the initial materials has been prepared for using in hydroarylation reactions by the acylation nitrogen group of this compound. By realizing hydroarylation reactions of these derivatives with palladium catalyst, a series of aryl or hetaryl substituted bicyclic lactam derivatives have been synthesized.

After examining the different reaction conditions of these new obtained compounds, by eliminating the C-N bond the synthesis of cyclic GABA derivatives which may be effective on live systems had been realized.

The structures of the synthesized compounds were determined by infrared, nuclear magnetic resonance (^1H , ^{13}C) and mass spectroscopic data.

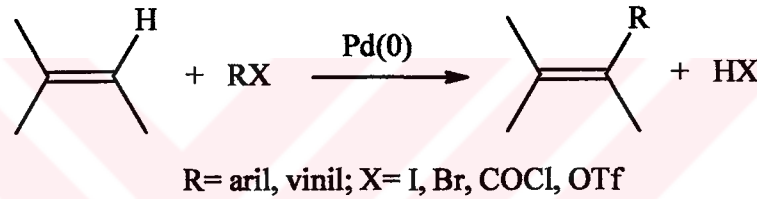
Keywords : Palladium(II) Catalyst, Heck and Inductive Heck Reactions, Bicyclic Lactams, Cyclic GABA Derivatives.

1. HECK REAKSİYONLARI

1.1 Giriş

Paladyum katalizörü, organik sentezlerde çok kullanılan bir reaktan olmayı başarmıştır. Bu katalizörle yapılan reaksiyonların başında Heck reaksiyonu ve bununla bağlantılı olan kimyasal reaksiyonlar gelmektedir.

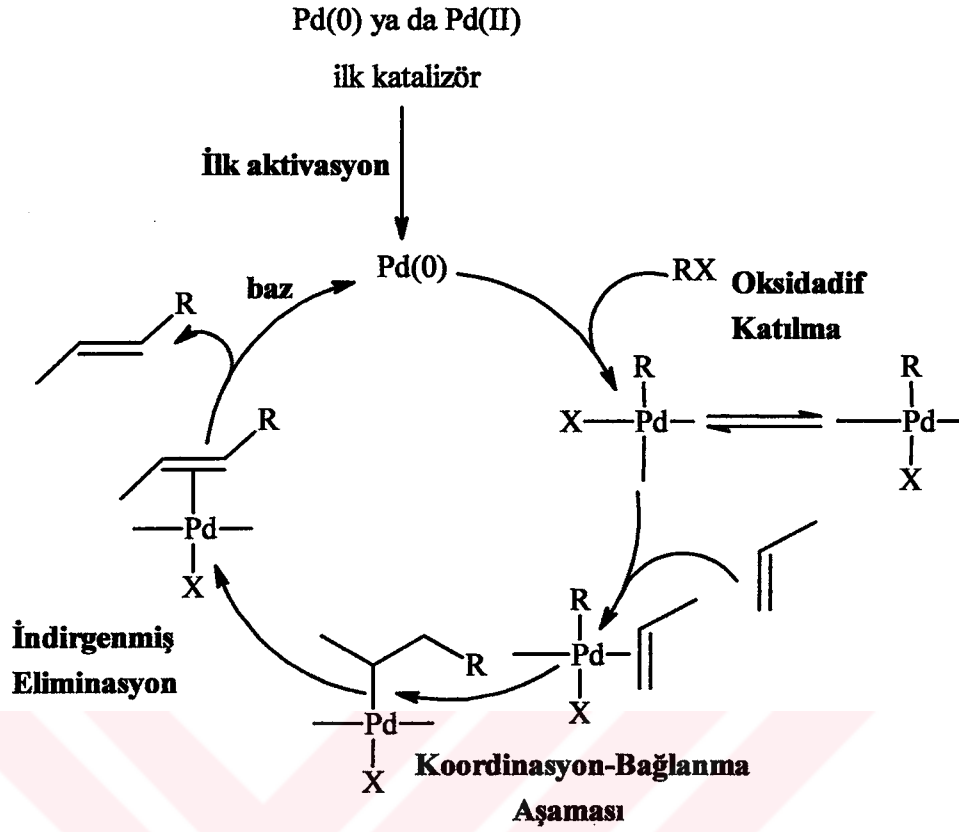
Mizoroki (1971) ve Heck (1972) birbirlerinden bağımsız olarak alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonunu ve vinilasyonunu incelemişlerdir. Heck reaksiyonu olarak bilinen bu yöntem (Şekil 1.1), yüksek kemoselektivite ve ılımlı reaksiyon şartlarıyla sentetik açıdan önemli olduğu kadar düşük toksidite ve reaktiflerin bulunabilirliği nedeniyle de ilgi çekicidir.



Şekil 1.1 Heck reaksiyonunun genel gösterimi

Heck tipi reaktivite, paladyum ile yapılan katalitik çevrimde, çeşitli C-X bağlarına oksidatif katılmaya sebep olan Pd(0)'ın yeteneğinden ileri gelmektedir ki bu katılma RPdX ara ürünü üzerinden doymamış bağların oluşumu ile sonuçlanır.

Bu reaksiyon; boyalarda, farmazide, UV esashlı maddelerin hazırlanmasında kullanılan birçok doymamış substitue alkenlerin, dienlerin ve diğer tip bileşiklerin hazırlanmasına yol açan en basit uygulama şekillerinden biridir. Reaksiyon; fosfin, arsin gibi ligandlarla paladyumun oluşturduğu komplekslerle başlar. Bu ligandların temel rolü kararlı PdL_4 ya da PdL_3 oluşturacak şekilde (0) oksidasyon durumunda bulunan paladyuma bağlanmak içindir. Şekil 1.2, Heck tipi katalitik çevrimin temel basamaklarını basitleştirilmiş bir şekilde göstermektedir (Beletskaya ve Cheprakov, 2000):

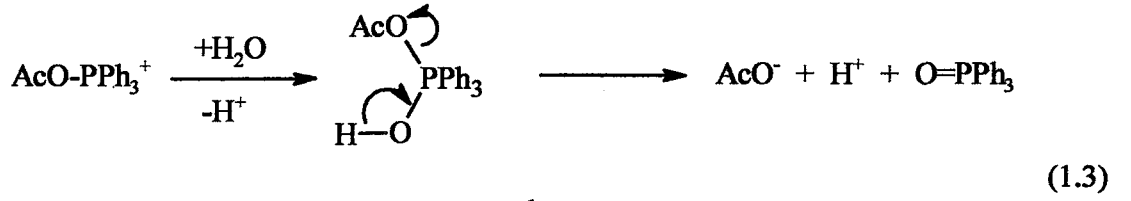
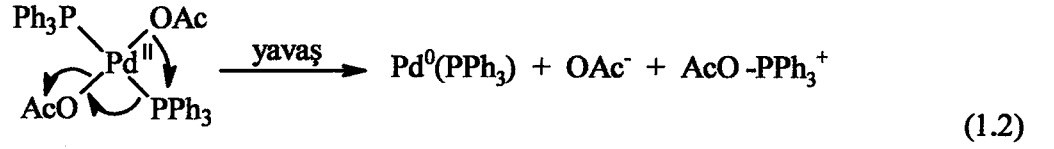
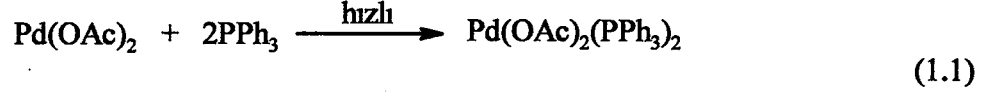


Heck Reaksiyon Mekanizması

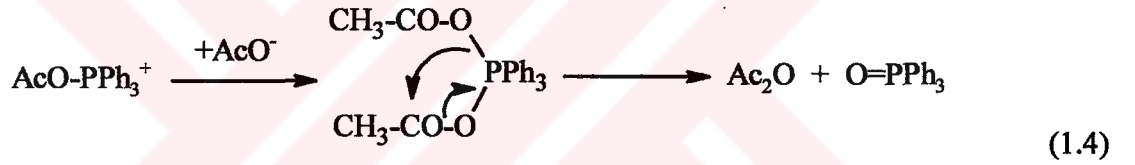
1 İlk Aktivasyon Aşaması

Heck reaksiyonlarında katalitik çevrim, Pd(II) komplekslerinin Pd(0)'a indirgenmesiyle başlar. Reaksiyon türlerinin oluşumu dengeyi değiştirir. Pd(0) komplekslerinin değişen karakterlerinden dolayı, çeşitli koordinasyon iskeletleriyle, daha reaktif ya da daha az reaktif türleri oluşabilir. Bu aşamayı, Amatore ve Jutand (1992, 1999, 2000) fosfin esaslı ligandlarla çalışarak incelemişlerdir. Pd(OAc)₂ ve nPPh₃ (n≥2) karışımı ya da Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ kompleksi, aril ya da alil halojenürler, aril triflatlar ya da alil asetatlar içeren reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmaktadır. Trifenil fosfin, iki değerlikli paladyum diasetatı, (0) değerlikli paladyuma indirgenmekte ve kendisi trifenil fosfin okside yükseltgenmektedir. İndirgenme Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ kompleksinden bir molekülü reaksiyonla meydana gelmektedir. Bu tür reaksiyonlarda, indirgenme hidroksit ve alkoksit iyonları, su ve su-asetat iyonlarını içeren güçlü nükleofillerle desteklenmiştir. Çoğu nükleofil bu yöntemde koordine edilmiş fosfine saldırır ki bu basit olarak

fosfor atomunda bir nükleofilik substitusyon olarak gözlenmektedir. Fosfonyum türlerinin indirgenmiş eliminasyonunu içeren çeşitli mekanizmalar olasıdır:



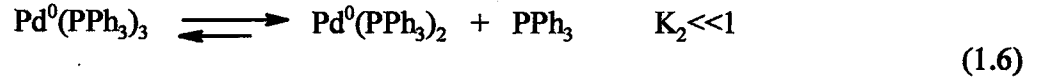
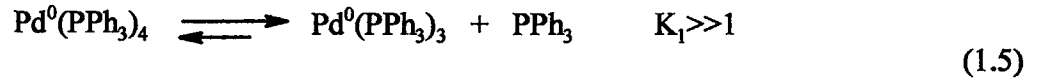
ya da



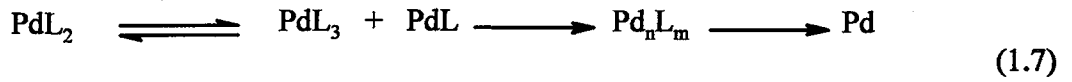
Ortaklanmamış elektron çifti içeren fosfinler oksidasyona daha fazla maruz kalırlar ki bu yöntemde fosfora elektron çekici grupların bağlanması nükleofilik atağı kolaylaştırmıştır.

Oksidadif katılmayla katalitik çevrime giriş için paladyum (0) türleri uygun koordinasyon istemine sahip olmak zorundadır. İki den fazla güçlü ligand oluşumuna izin verilmemektedir. Bu art, ligandın seçiminde ve reaksiyon karışımındaki konsantrasyonunda ciddi sınırlamalar getirmektedir.

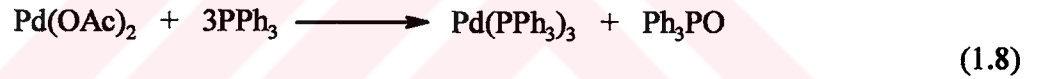
tek dişli fosfin ligandlı ortamdaki en önemli problemlerden biri, dikoordine reaktif Pd(0) kompleksinin düşük konsantrasyonu nedeniyle küçük denge sabitlerine sahip olmalarıdır (Amatore vd.,1992):



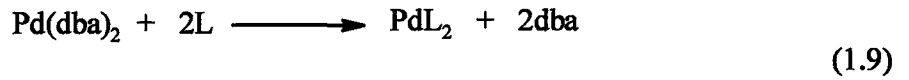
Aşırı ligand varlığında, aktif türlerin konsantrasyonu, katalitik çevrimi engelleyecek şekilde azalmaktadır. Bununla beraber, ligandtan iki ekivalent alındığı zaman, dikoordine kompleksin, kararlı bir trikoordine ve daha düşük ligandlı komplekse disproporsiyonlaştığı ve bunlarında inaktif metal özellikleri taşıyan kompleksler verdiği gözlenmiştir:



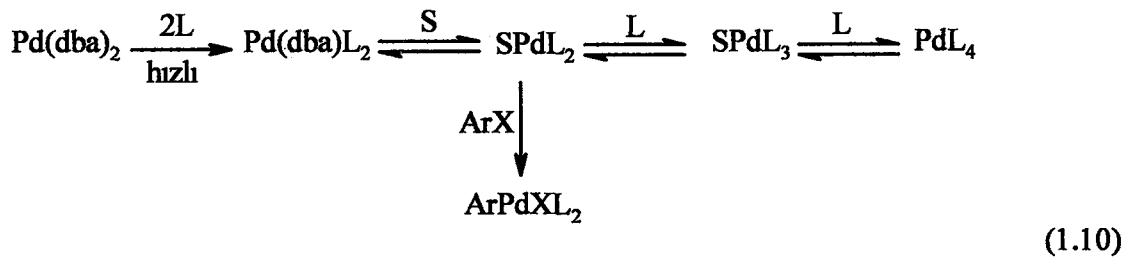
Katalitik olarak aktif Pd komplekslerinin kullanıldığı bu tip yöntemlerdeki başlıca problem, PdL_2X_2 'nin, ya kimyasal reaktifler ya bir elektrokimyasal hücre ile indirgenmesiyle ya da üç ekivalent fosfin ile $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 'in reaksiyonu ile:



veya asetat yerine geçmiş Dibenzilidenaseton (dba) ligandın yer değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır:



son yıllarda tek dişli fosfinlerden daha iyi sonuç veren dba ile çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (Amatore vd., 1998a, 1998b):



Dbp, ligand ile dört ekivalent fofine göre daha kolaylıkla yer değiştirir. Böylece Pd(dba)₂ tipi katalizör PdL₄ kompleksini öncelikle oluşturur. Dbp'nın varlığı aril triflatlar gibi daha az reaktif elektrofille oksidatif katılma sırasında kuvvetli bir negatif etki meydana getirebilir.

1.2.2 Oksidatif Katılma Aşaması

Duşuk değerlikli geçiş-metal komplekslerinin C-X bağlarına oksidatif katılması organometalik kimyanın en temel yöntemleri arasında yer alır. Oksidatif katılma, C-X bağı kırılırken aynı zamanda M-C ve M-X bağlarının oluştuğu bir yöntemle ilerler. Doymamış sistemlere katılma ve ayrılmada, bilinen nükleofilik substitusyon ve eliminasyon mekanizmalarına benzemeyen ve C-X bağının ayrıldığı hız tayin basamağı ilk aşamadır. Oksidatif katılma, doymamış sistemlerdeki substituentlere daha az duyarlı iken, nükleofilin yapısı ile C-X ve M-X bağlarının uzunluğuna çok daha duyarlıdır. Reaktivite sırasının I>>OTf>Br>>Cl olduğu oksidatif katılma ile ayrılan grup etkisinin ters sırada yer aldığı sp²-C'undaki nükleofilik substitusyon çekişme halindedir (Jutand ve Mosleh, 1995).

elat oluşturan kompleksler hariç, birçok durumda ilk olarak cis-kompleksinin oluşması beklenirken ve aynı zamanda katalitik çevrimin ilk basamağının cis-kompleksle başlamasına rağmen izole edilen oksidatif katılma ürünü trans- geometriye sahiptir.

1.2.3 Koordinasyon-Bağlanma Aşaması

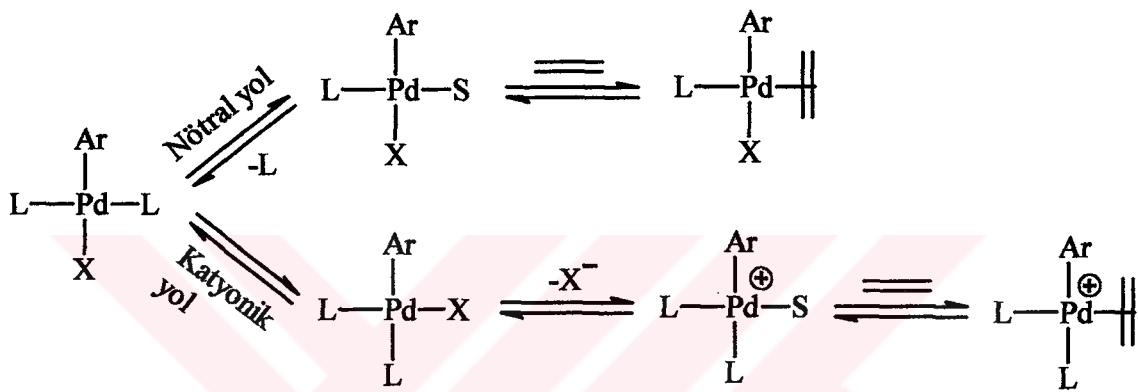
Bu aşama, çevrimde yeni bir C-C bağının oluştuğu basamak olup substrat selektivitesinde olduğu gibi regio- ve stereo- oluşumlarından da sorumludur. Bundan dolayı, bu aşamanın oluşabilmesi için için üç yol önerilmektedir:

(1) RPdX ararn bir karbanyon gibi davranarak geçiş elementi içermeyen organometalik türevlerine benzerlik gösterir. Diğer taraftan, alkil bağlanması da vinilik nükleofilik substitusyon mekanizmasında yer alan nükleofilik katılmaya eşdeğer olduğu ifade edilir. Heck reaksiyonunda kullanılan akrilatlar, akrilonitriller gibi yüksek reaktiviteli çok kullanılan Michael substratları ile yapılan denemeler bu mekanizmayı desteklemektedir.

(2) RPdX ve özellikle RPd⁺ ararnları, klasik elektrofilik katılma yönteminin bir çeşidi olarak ifte bağa metal merkezli elektrofiller olarak saldırır.

(3) $RPdX$ ve RPd^+ araürünleri uygun bir yöntemle çifte bağa katılır. Bu mekanizmanın çeşitli geçiş aşamaları S_N2 mekanizmasıyla ilerleyen reaksiyonlara benzer. Burada da sterik faktörler gibi elektronik faktörler mekanizma üzerinde önemli olur.

Alken ile oksidatif katılma ürününün reaksiyonu, paladyumun kendine bağlı ligandlardan birini atarak, alken ile kompleks oluşturmasıyla gerçekleşir. Bu fosfin esaslı ligandlarda denenerek iki farklı yol önerilmiştir. Polar olmayan yol, fosfin gibi nötral ligandın, katyonik yol ise anyonik ligandın ayrılmasıyla ilerler (Shibasaki vd., 1990; Cabri vd., 1991; Ozawa, 1991). Tek dişli fosfin kompleksleri için her iki yol da Şekil 1.3’de gösterilmiştir:

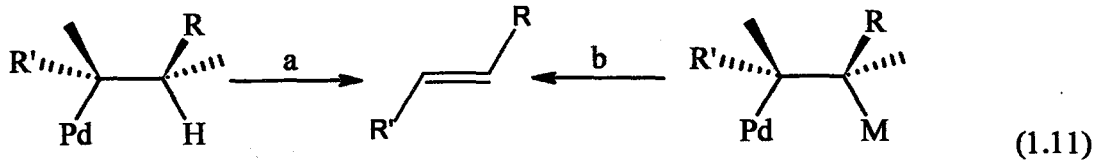


Şekil 1.3 Tek dişli fosfin kompleksleri için nötral ve katyonik yol (S =çözücü)

Paladyum üzerindeki formal yük, yolun seçilmesinde etkisiz iken ayrılan ligandın yapısı esas teşkil etmektedir.

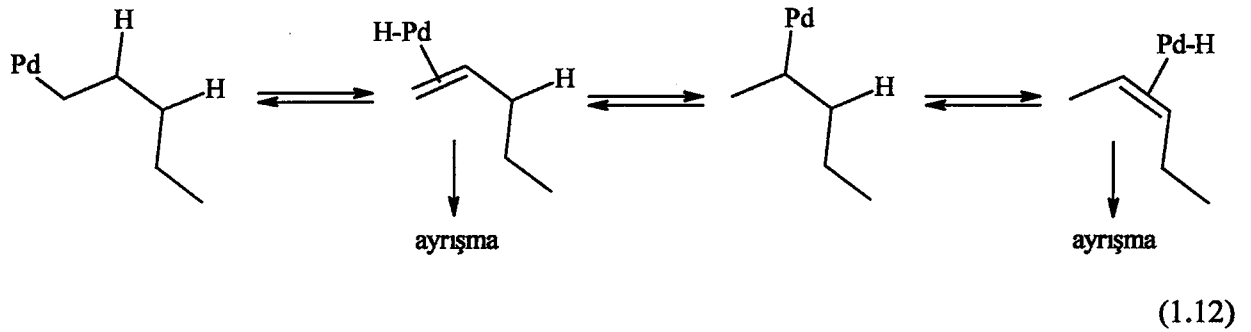
2.4 Paladyum Hidrür Ayrılma Aşaması

Koordinasyon-bağlanma basamağını takip eden aşamada ise $Pd(0)$ serbest kalır. PdH çifte bağa erbest bırakmak için elimine olur, bu reaksiyon Heck-Mizoroki reaksiyonu olarak ifade edilir (a) liğ bir olasılık ise $Pd-M$ kompleksinin ayrılmasını sonucu yine aynı ürünün oluşmasıdır (b):

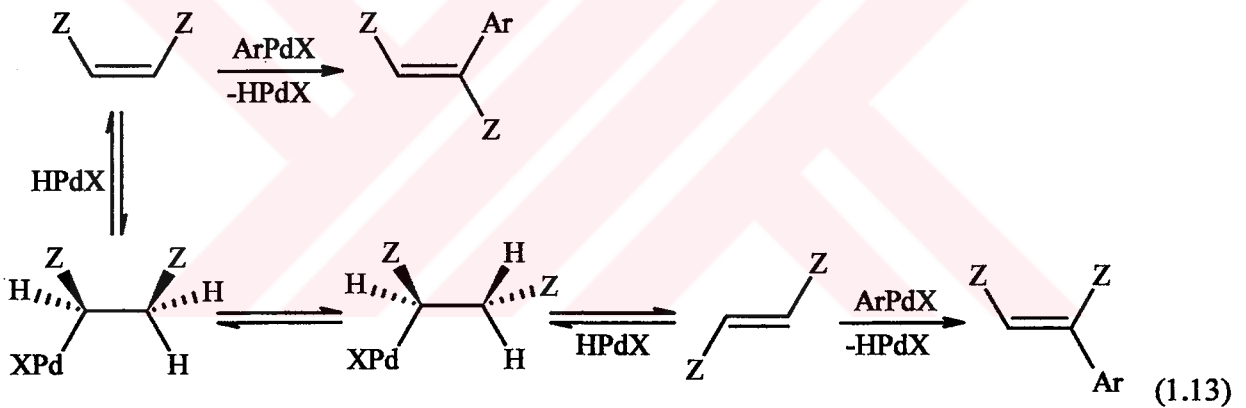


Stereokimyasal olarak PdH ayrılması ya yavaş olur ya da oluşmayabilir. Sonuç olarak, başlangıç alkenine $R-Nu$ 'nun syn-katılması gibi gözlenen bileşik elde edilir.

Ayrılmadan sonra, PdH alkene koordine olur. Eğer PdH baz ile hızlı tutulmazsa, çifte bağın göçü kaçınılmazdır. Bu durumda, alkenin yavaş ayrışması çifte bağın izomerizasyonu nedeniyle farklı ürünler oluşmasına yol açabilir (Cabri ve Candiani, 1995):

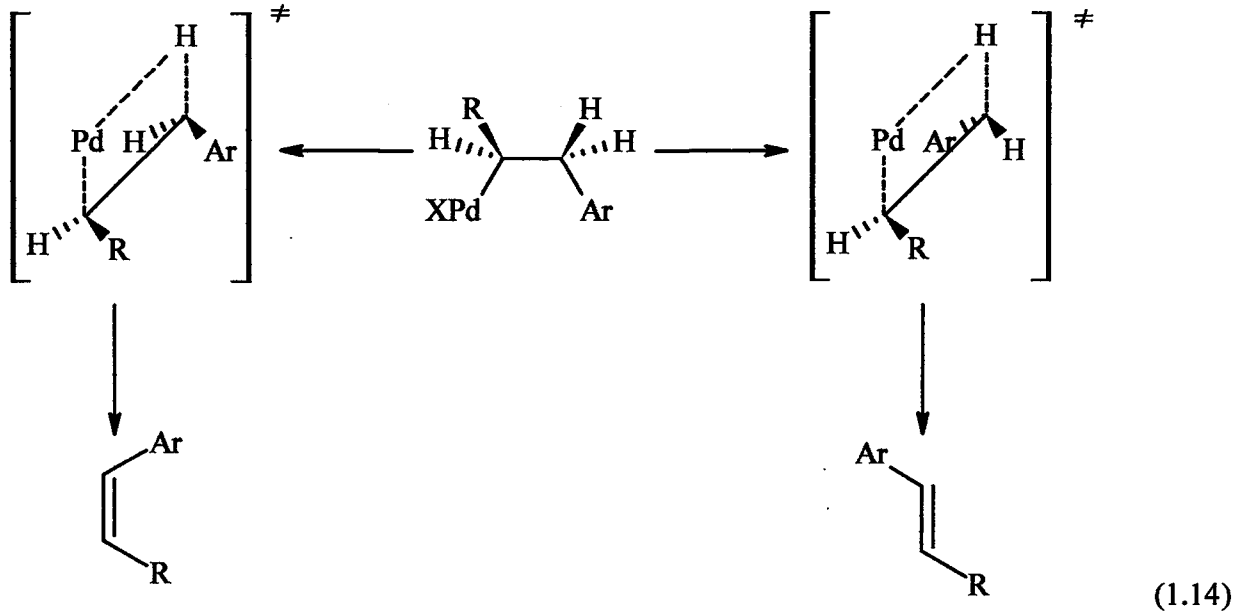


Ayrıca, PdH Heck ürününden daima daha reaktif olan başlangıç alkeni tarafından tutulabilir. Bu yöntem, beklenmeyen stereokimya gösteren izomerik Heck ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanabilir:

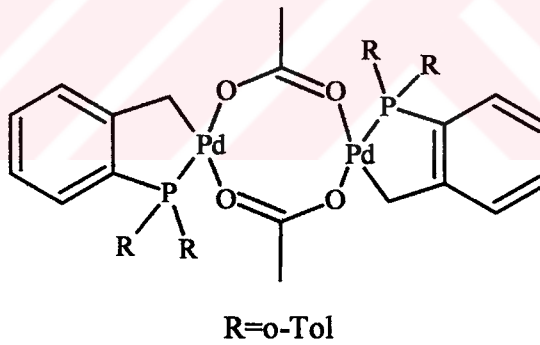


PdH'nin ayrılması ile ilgili birtakım sorular oluşmaktadır. Heck reaksiyonunun selektivitesi üzerine toplanan verilerin birçoğu, PdH'nin syn- eliminasyonunu doğrulamaktadır. Bu yöntem çifte bağa PdH'nin katılmasının tersidir.

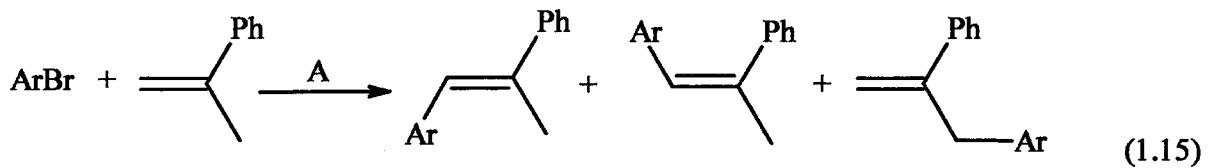
syn- Ayrılması Heck reaksiyonunun stereoselektivitesini tayin ederken aynı zamanda Curtin-Hammet kinetik kontrol prensibine uyar ve E- ve Z-izomerlerinin oranı geçiş durumundaki bağıl enerjiyi yansıtır. R, CN gibi çok küçük değil ise E-izomeri öncelikle baskındır ve reaksiyon Wittig-Horner reaksiyonunda olduğu gibi klasik alkenlendirme yöntemlerine uyarak yüksek stereospesifiklik gösterir:



Baz katalizörlü E2 tipi mekanizma ile ilerleyen β -eliminasyonu bu mekanizmadan sapma gösterebilir. Bu problem son zamanlarda disubstitue alkenlerin arilasyonu üzerine yapılan çalışmalarda araştırılmıştır (Beletskaya ve Cheprakov, 2000). Disubstitue alkenlerin arilasyonu Hermann'ın siklik paladyum katalizörü varlığında açıklanmıştır:



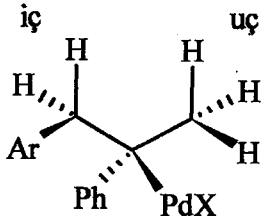
Yöntem, bazın yapısına bağlı olarak iç ve uç alkenlerin oranının bir karışımı ile sonuçlanmıştır:



A: siklik paladyum katalizörü, baz, DMA, 140°C

Ar= p-ClC₆H₄

NaOAc gibi anorganik bazlar varlığında reaksiyon syn-eliminasyonu gibi sonuçlanan iç ve uç alken ürünlerini verirken, baz olarak aminler kullanıldığında çoğunlukla iç alken oluşmaktadır:



baz	iç/uç	iç E/Z
NaOAc	39/61	17
(i-Pr) ₂ NEt	95/5	2.5

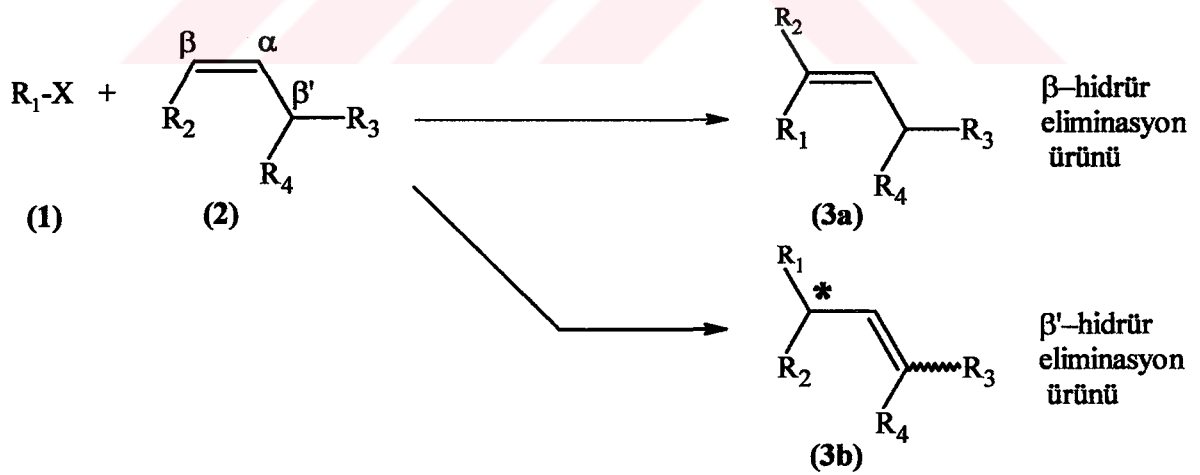
(1.16)

1.2.5 Pd(0)'ın Tekrar Oluşum Aşaması

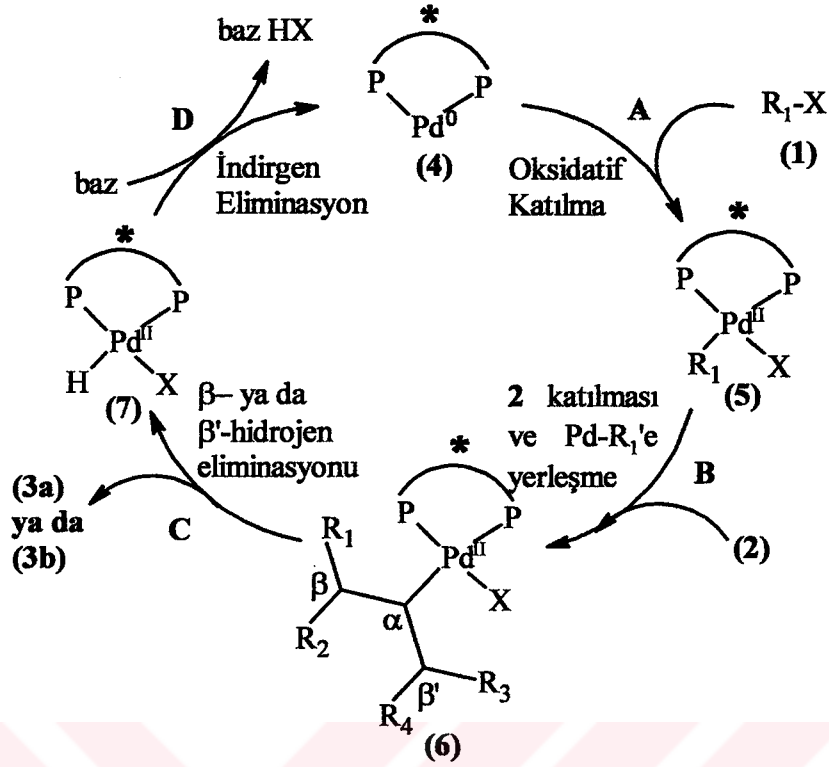
Pd(H)X'in başlangıçtaki Pd(0) kompleksine dönüşmesi ve katalitik döngünün tamamlanması için ortamda bir baz bulunması gerekir. Genellikle trialkilaminler (Et₃N, i-Pr₂NEt gibi) ya da anorganik tuzlar (NaOAc, K₂CO₃ gibi) kullanılır. Ancak, bazı durumlarda da proton süngerleri [1,8-bis(dimetilamino)naftalen] ya da Tl(I) ya da Ag(I) tuzlarından yararlanılır.

1.3 Asimetrik Heck Reaksiyonu

1.3.1 Regioselektiviteyi Belirleyen Faktörler



Şekil 1.4 β - ve β' -hidrojen taşıyan disubstitue alkenlerin Heck Reaksiyonu (Shibasaki vd., 1997)



Şekil 1.5 İki dişli ligandlar için Heck katalitik çevrimi (Shibasaki vd., 1997)

İki dişli fosfin ligandlarla yapılan Heck reaksiyonunun (Şekil 1.4) mekanizması, Şekil 1.5’de gösterildiği gibi dört aşamalı katalitik çevrimi içermektedir. A) Pd^{II} türlerini (5) oluşturmak üzere iki dişli fosfin ligandı taşıyan Pd^0 ’a (4), R_1-X ’in (1) oksidatif katılımı B) Koordinasyon oluşumu ve sonra 5’e alken’in (2) syn-katılımı ve 6 oluşumu C) 6’dan β - ya da β' eliminasyonu ile 3a ve 3b’nin oluşumu ve D) 7’den HX ’in indirgen eliminasyonu ile 4’ün yeniden oluşumu.

Regioselektiviteyi belirleyen üç ana faktör vardır:

1) $Pd-R_1$ ’e bağlanmanın regioselektivitesi, bu tür reaksiyonlara sınırlandırma getiren, simetrik olmayan alkenler için R_2 , R_3 ve R_4 ile sağlanan sterik ve elektronik etkilerin yapısına yoğun olarak bağlıdır.

2) 6’dan meydana gelebilecek β - ya da β' -eliminasyonu arasındaki çekişme, basit akrilat ester substratları ($R_2=CO_2R$, monosubstituealken) kullanılarak çözülmeye çalışılmıştır. Böylece B aşamasında regioselektivite, simetrik olmayan alkenler için sterik ve elektronik etkilerden kaçınıldığından dolayı sağlanmıştır. Bu oluşumlar olası β' -hidrür eliminasyonunu sonucu tersiyer bir kiral merkezin oluşumunu engellediğinden aril akrilatların sentezi için çok kullanılan bir yöntem haline gelmiştir.

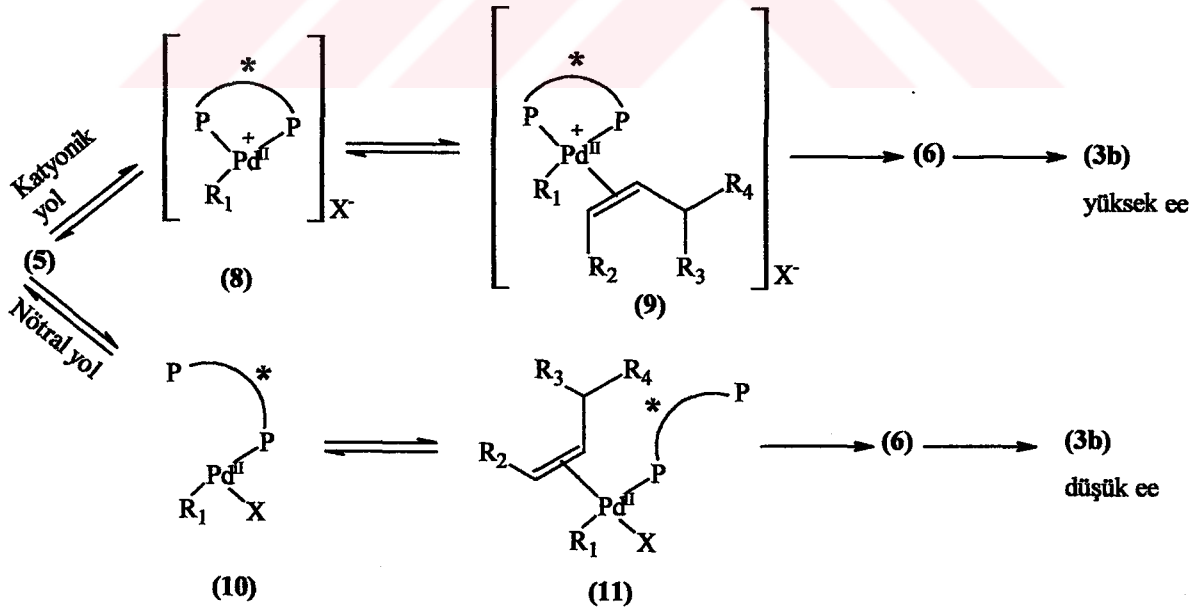
3) Basamak C'nin regioselektivitesi kontrol edilebilse bile, tersinir olmasından dolayı problemlere rastlanılmıştır. Örneğin 7'deki Pd-H bağına 3b alkeninin tekrar yerleşmesiyle meydana gelen tersinir durum ya 6'nın yeniden oluşmasıyla ya da R₃ ve R₄'ü taşıyan aynı karbon atomuna Pd atomunun saldırmasıyla bir regio-izomer elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır. Hatta bu substituentler uygun bir hidrojen atomu taşıyorsa β',γ-pozisyonuna α,β'-alkenin izomerizasyonu ile endosiklik alken ürünleri meydana gelir.

3b'nin asimetrik Heck reaksiyonunda 3a'ya göre daha çok oluşması C aşamasındaki çekişme halindeki eliminasyonu kontrol eden faktörlere bağlıdır. β-Hidrür eliminasyonundan önce, 5'e yerleşme, 6'nın syn-eliminasyonu ve alkenlerin σ-bağının dönmesi kinetik olarak daha tercih edilen β'-hidrür eliminasyonu yapmak için gereklidir.

Ayrıca, β'-hidrür eliminasyonu yapmak için endosiklik alkenlerde σ-bağı dönmesi yasaktır. C aşamasındaki regiokontrol, uygun R_n grupları seçilerek, örneğin R₃ veya R₄=OH ya da OR enol eterlerin oluşumu ile olası ürünlerin bağıl termodinamik kararlılığı kontrol edilebilir.

1.3.2 Enantiyoselektiviteyi Belirleyen Faktörler

Pd-R₁ bağına alkenin yerleşmesi enantiyoselektivite açısından katalitik çevrimdeki en önemli aşamadır.



Şekil 1.6 Asimetrik Heck reaksiyonu mekanizması için katyonik ve nötral yollar

Daha önce bahsedildiği gibi, iki olası yol önerilmiştir. İlki 5'den X'in ayrılmasıyla başlayan X⁻ iyonunun eşlik etmesiyle trikoordine 14e'lu katyonik kompleksin (8) oluştuğu katyonik yoldur. Boşalan kısma 2'nin kompleksleşmesi sonucunda 16e'lu 9 bileşiği oluşur ve 2'nin Pd-R₁ bağına yerleşimini takiben Pd-X bağının yeniden oluşmasıyla kiral iki dişli liganda sahip 6 bileşiği meydana gelir.

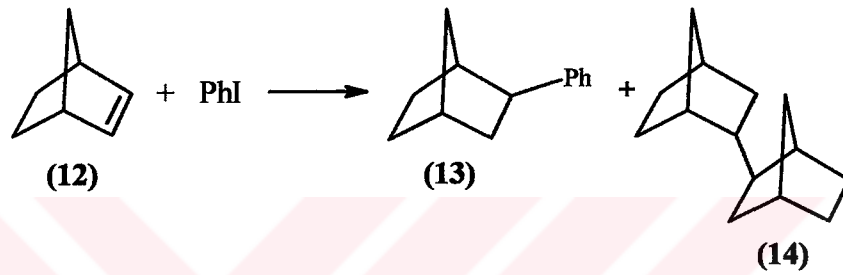
Nötral yol ise, iki dişli ligandın kollarından birinin ayrılarak 10 bileşiğinin oluşmasıyla başlar, 2'nin boş kısma yerleşmesi ve kompleksleşmesi nötral bileşik 11'i verir. Ayrılan fosfin kısmının tekrar kompleksleşmesiyle de 6 bileşiği meydana gelir. Nötral yol sırasında, kiral ligandın kısmen ayrışması bileşiği asimetrik indüksiyon için daha az uygun hale getirir.

Asimetrik Heck reaksiyonlarında, en iyi enantiyometrik karışımları koşullara bağlı olarak katyonik yolun verdiği ifade edilmiştir. Pd-OTf bağı zayıf olduğundan dolayı genellikle, aril- ve viniltriflatlar katyonik yolu izledikleri için 1'deki X'in yapısı (5'deki Pd-X bağının uzunluğu) önemli bir faktördür. Elektronca zengin alkenler katyonik yolu seçtiği için alken substratının yapısı da önemlidir. Elektronca zayıf alkenler ise nötral yolu tercih ederler (Cabri vd., 1991).

2. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI)

2.1 Giriş

Paladyumun katalizör görevi yaptığı C-C bağlanma reaksiyonları, modern sentez kimyasında gittikçe büyüyen önemli bir yer almaktadır. Heck'in 1972 yılında keşfettiği alkenlerin arillendirilmesi daha öncede belirtildiği gibi Heck reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson (1989) bisiklik bir alken olan norbornen (12) örneği üzerinde incelemişlerdir. İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir:



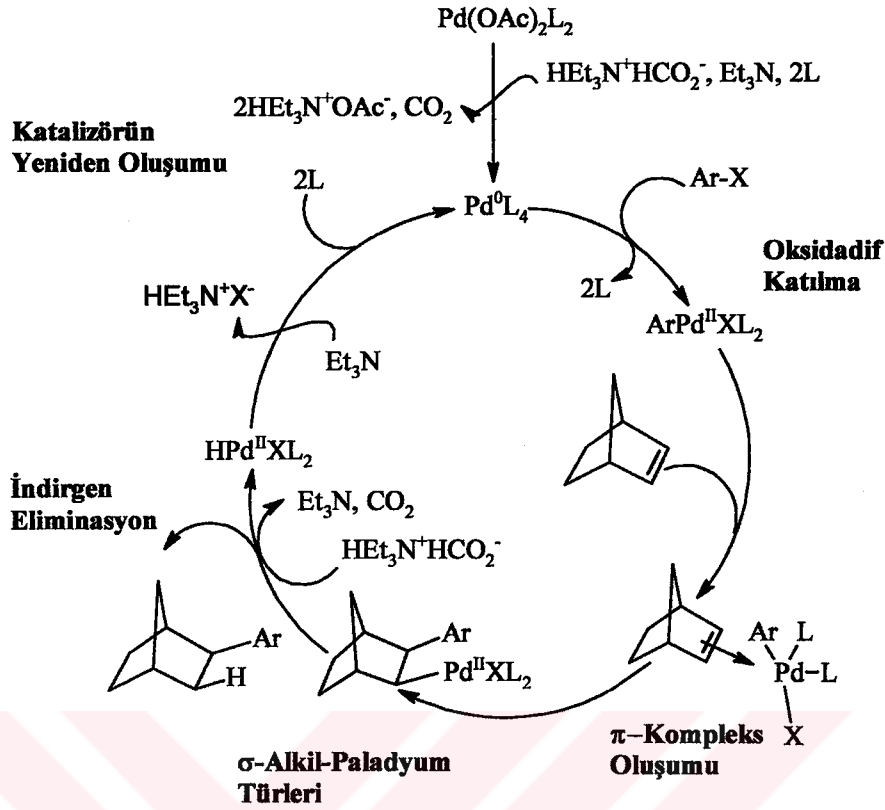
Şekil 2.1 İyodobenzen ile Norbornen'in fenillendirilmesi

Beklenen ürün ekzo-2-fenilnorbornan (13) ve bunun yanısıra 14 nolu bileşiği elde etmişlerdir (17:1; %30). Cacchi'de (1989) aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir.

2.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması

İndirgen Heck reaksiyonunun mekanizması Norbornen örneği üzerinde, Şekil 2.2'deki katalitik çevrimde ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.

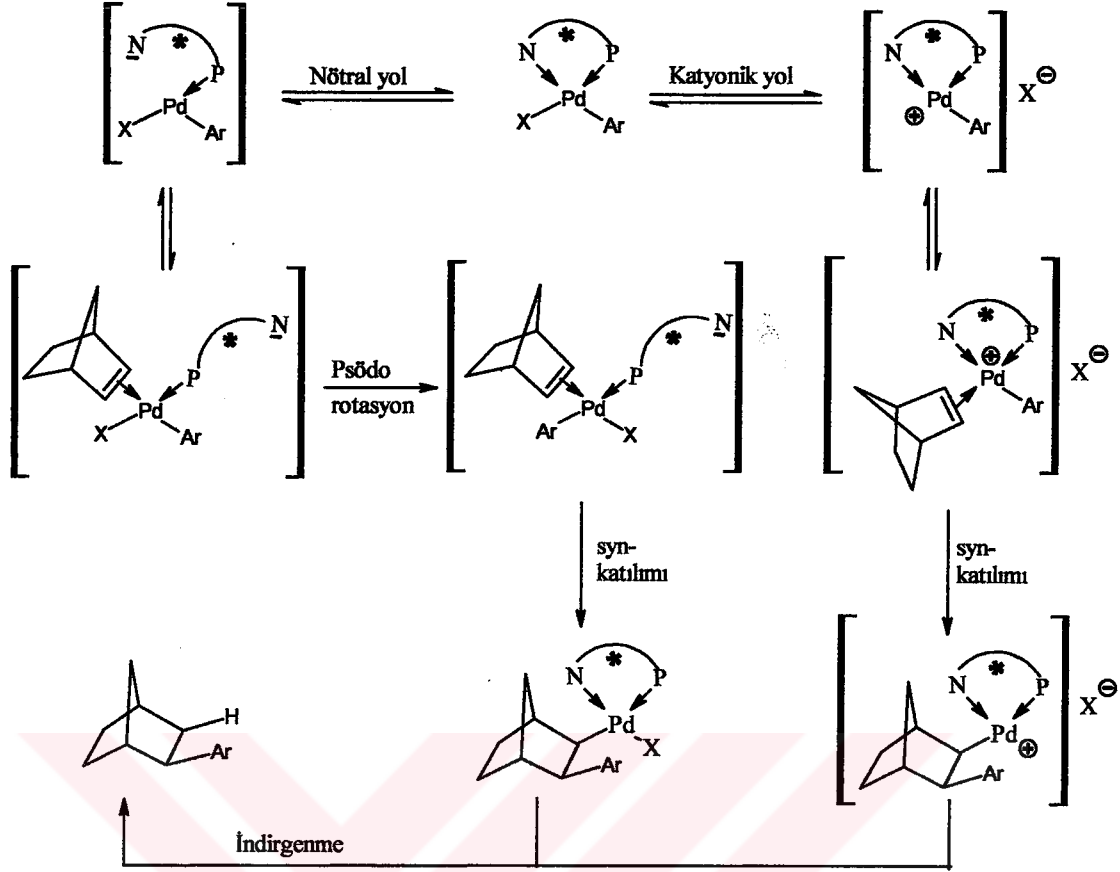
Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Buna göre ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II)asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ formülündeki kare düzlemsel komplekse tekabül eder. Genellikle kabul edildiği gibi iki farklı ligandın koordinasyonu altında formiyat anyonları üzerinden aktif paladyum(0) türlerine indirgenir; oluşan Pd^0L_4 kompleksi halen bir tetraedr geometrisi göstermektedir.



Şekil 2.2 Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ katalitik çevrimi

Katalitik çevrimdeki diğer aşama ise paladyum(0) kompleksine aril bileşiğinin oksidatif katılmasıdır. Bu sırada kare düzlem dsp^2 hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Tek dişli ligandlarla bir cis- σ -paladyum(II) türü bileşik üzerinden termodinamik olarak korunan trans- σ -arilpaladyum(II) komplekslerinin oluşumu kabul edilmektedir. İki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Komplekslerin elektronik özellikleri ligandlarla olduğu gibi aril bileşikleriyle de tayin edilebilir, bu duyarlı π -akseptörleri zayıf elektrofil olarak tarif edilirler.

Katalitik çevrimdeki esas aşama σ -Alkil-Paladyum bileşiğine alkenlerin bundan sonra takip eden syn- katılmasıdır. σ -Alkil-Paladyum türlerine yönelik bu kısmi mekanizmalar için iki olası reaksiyon yöntemi ileri sürülmektedir. Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir (Cabri vd, 1991; Ozawa vd, 1991; Shibasaki vd, 1997). Bu fark önce, kiral yapıdaki iki dişli ligandlar ile hidroarillendirme reaksiyonlarının asimetrik indüksiyonları açısından ortaya çıkmaktadır. Şekil 2.3, her iki mekanizmanın, örneğin kiral P, N-ligandlarının farkını açıklamaktadır:



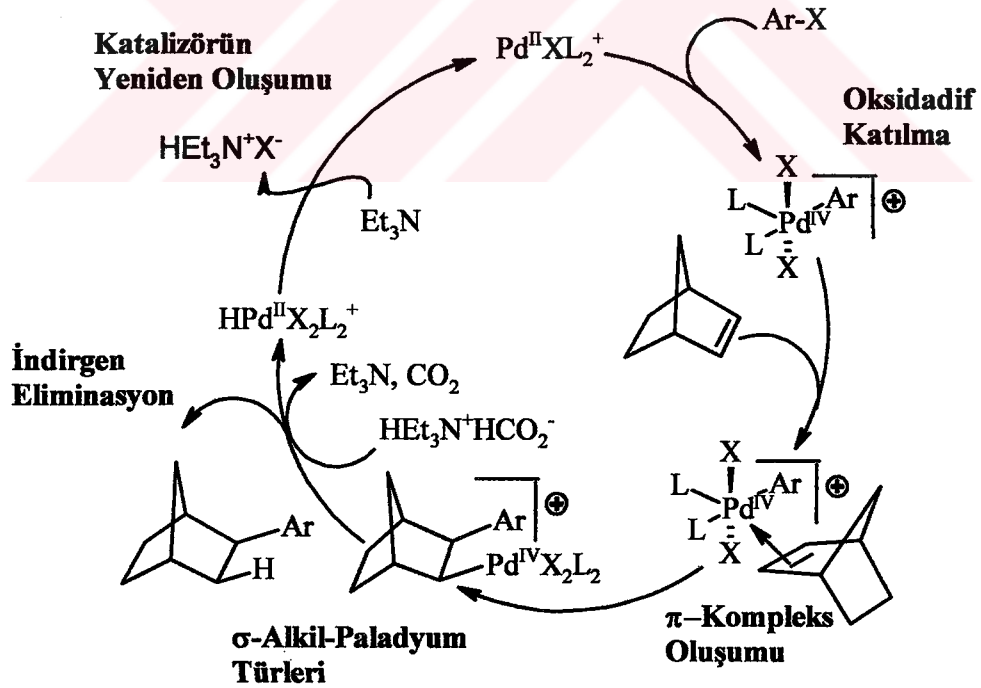
Şekil 2.3 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmı mekanizması

Syn-katılımı için bir cis- konfigürasyonu gereklidir. Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir, 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 enantiyoselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

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.

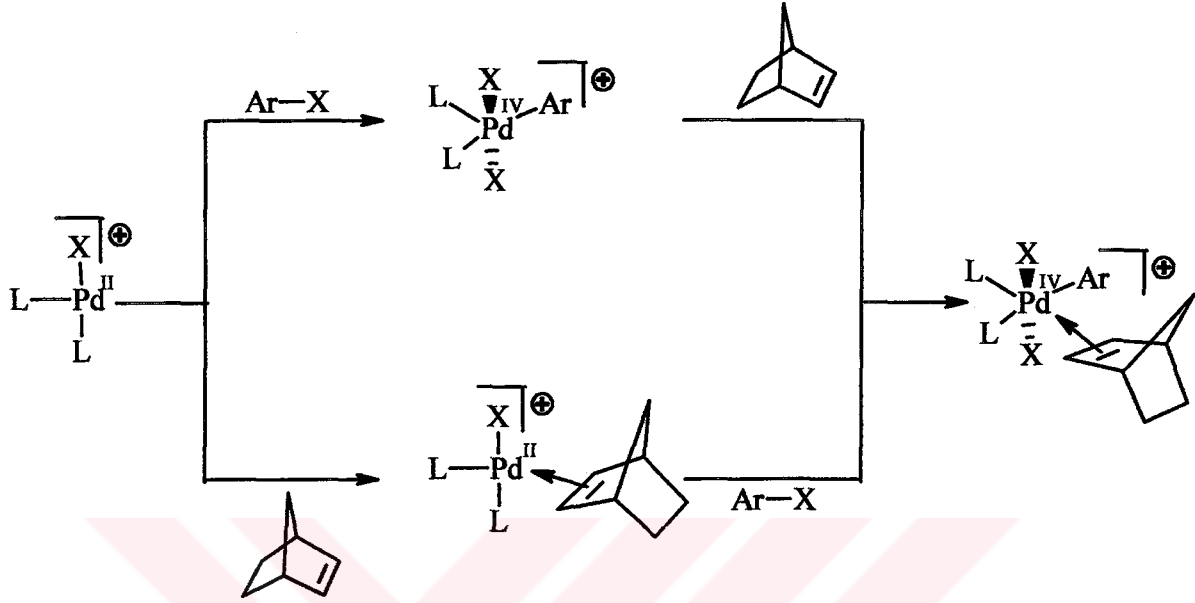
Yoğunluk fonksiyonu teorisi ile kuantum kimyası hesaplamalarının temeline dayanan daha yeni araştırmalar, Heck reaksiyonu yanısıra zayıf koordine olan ligandların varsayımı altında Pd^0/Pd^{II} 'nin yanında Pd^{II}/Pd^{IV} redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler (Martin vd, 2001). Catellani (1988) norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. Şekil 2.4 indirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre Pd^0/Pd^{II} halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır.

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 oktaedr 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 2.4 Norbornen örneğinde tek dişli ligandlar için indirgen Heck reaksiyonunun Pd^{II}/Pd^{IV} katalitik çevrimi

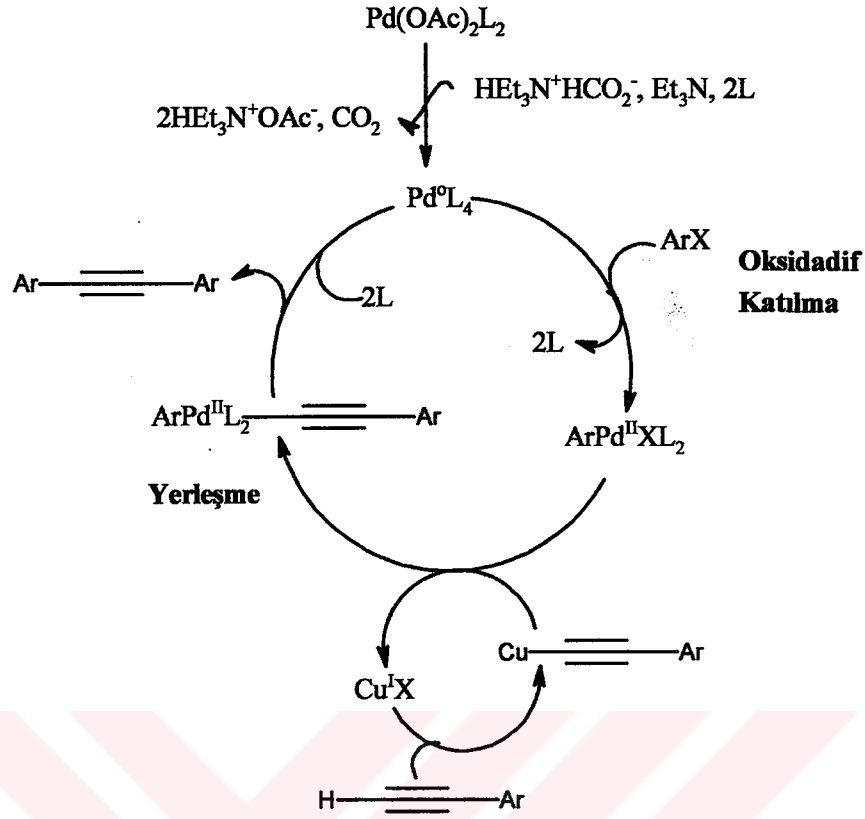
Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Şekil 2.5 her iki olası yolu açıklamaktadır:



Şekil 2.5 Oksidatif katılma ve π -kompleks oluşumu için olası reaksiyon yolları

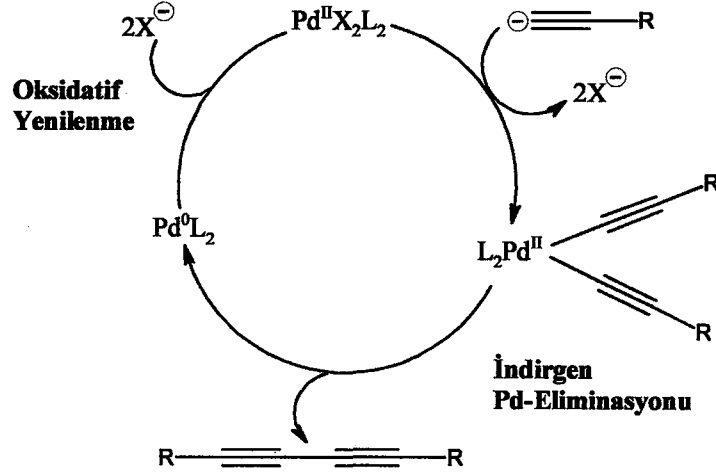
Martin ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantiyoselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd^0/Pd^{II} çevriminde 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.

Paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen diğer bir reaksiyon ise, Sonogashira-reaksiyonu (Sonogashira, 1966) olarak bilinen uç alkinlerin arillendirilmesidir. Uç alkinlerin aril ya da vinil halojenürlerle yapılan Sonogashira-reaksiyonu sonucu doğal ürünlerin sentezinde geniş uygulama alanlarına sahip önemli bir molekül sınıfı olan konjuge alkinleri sentezlemek mümkün olmaktadır. Organik halojenürlerde reaktivite sırası vinil iyodür $\approx$ vinil bromür > aril iyodür > vinil klorür $\gg$ aril bromür şeklinde değişmektedir (Buchwald vd., 2000). Şekil 2.6 Sonogashira-reaksiyonunun katalitik çevrimini göstermektedir:



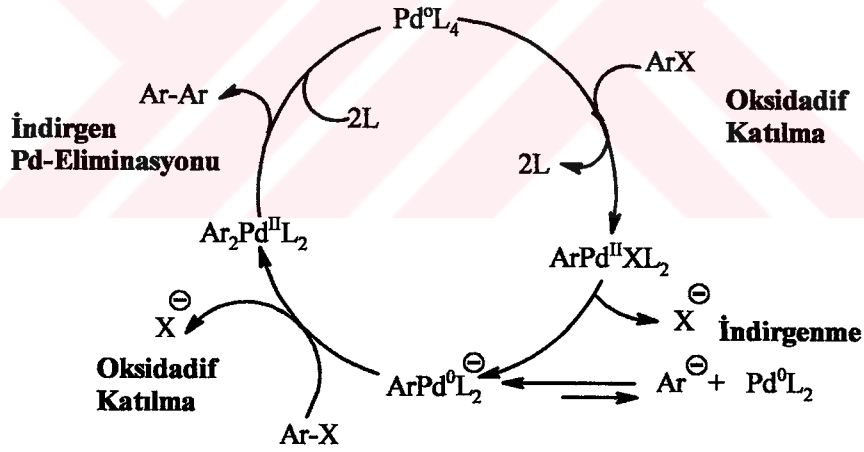
Şekil 2.6 İyodobenzen ve fenilasetilen örneğindeki Sonogashira-reaksiyonunun katalitik çevrimi

Uç alkinleri aktifleştirmek için Cu^{I} -kokatalizörü gereklidir. İndirgen Heck reaksiyonunun bazik reaksiyon şartları altında bu aktifleştirme gerekli değildir, bu suretle alkin proton vermiş olarak bulunmaktadır. Bu reaksiyonların yanı sıra, paladyum ile katalizlenen hidroarillendirme şeklinde yan reaksiyonlarda meydana gelmektedir. Alkin ve aril bileşikleri arasındaki homo-bağlanmalar bu tür reaksiyonlara örnek teşkil etmektedir. Mekanizması Şekil 2.7’de gösterilen uç alkinlerin homo-bağlanma reaksiyonu sonucu önemli bir bileşik sınıfı olan konjuge diinleri sentezlemek mümkün olmaktadır (Liu ve Burton, 1997).



Şekil 2.7 Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi

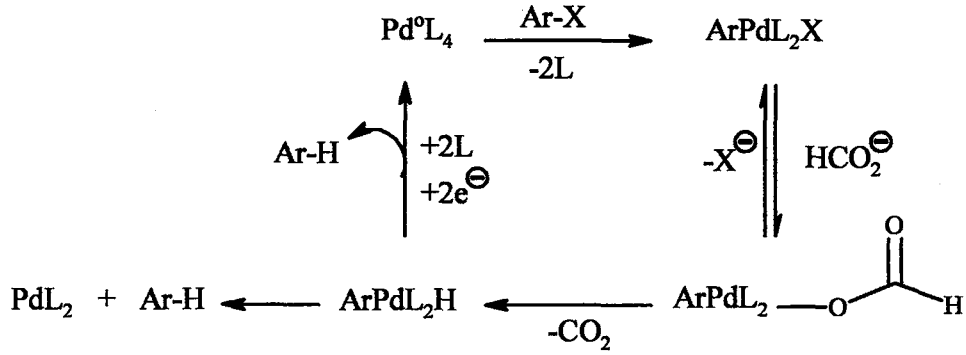
Şekil 2.8 ise aril halojenürlerin homo-bağlanmasına ait bir mekanizmayı göstermektedir. Burada da Şekil 2.3'e benzer şekilde bir iyonik ve bir de nötral reaksiyon yolu kabul edilmektedir. Jutand ve Mosleh (1997) tarafından ilk defa aril triflatlar için geliştirilen bu mekanizma Şekil 2.8'de aril halojenürler üzerine uygulanmaktadır:



Şekil 2.8 Paladyum ile katalizlenen aril halojenürlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi

Önemli yan ürünlere götüren diğer bir reaksiyon indirgen Heck reaksiyon şartları altında aril halojenürlerin indirgenmesidir. Bu işlem, sodyum metanolat veya trietilsilan gibi çeşitli indirgen maddelerle aril halojenürlerin veya aril triflatların paladyum ile katalizlenen indirgenme yöntemleri olarak bilinmektedir. Formiyat anyonlarıyla hidroarillendirme reaksiyonu şartlarında meydana gelen indirgenme yöntemi 1977'den beri Heck tarafından tanımlanmaktadır, halojenorganil ve organil triflatların standart bir indirgenme metodu olarak geliştirilmiştir.

Mekanizma Şekil 2.9’da görülmektedir. Reaksiyon şartlarındaki tek farklılık alkenlerin yokluğudur.



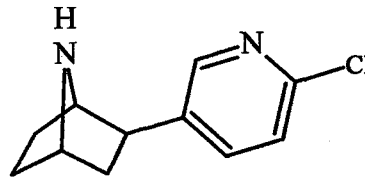
Şekil 2.9 Aril bileşiklerinin indirgenme mekanizması

2.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar

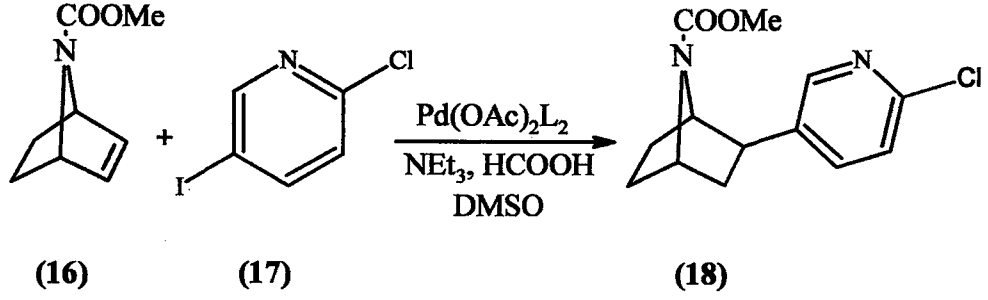
2.3.1 Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması

VA grubuna bağlı elementlerin triaril türevleri bu tür reaksiyonlarda kararlı ve kullanılan bileşiklere karşı iyi olarak görünmektedirler. Fosfin ligandların kullanımı hemen hemen bütün paladyum katalizörlü reaksiyonlarda olağandır. Özellikle trifenilfosfin iyi donör olmasından dolayı sıkça kullanılan bir ligandır. Paladyum katalizörlü reaksiyonlarda arsin ligandının kullanımı yeni bir yöntemdir. İlk uygulama bir allilik eninin paladyum ortamı çiklizasyonunda trifenilarsin’i kullanan Trost ve çalışma arkadaşları (1989) tarafından yapılmıştır.

Bunu yanı sıra, analjezik ve toksik bir alkaloid olan epibatidine (15)’in N-korunmuş formunun (18) sentezinde paladyum katalizörlü Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu kullanılmış ve ligand olarak da trifenilarsin seçilmiştir (Namyslo ve Kaufmann, 1999).

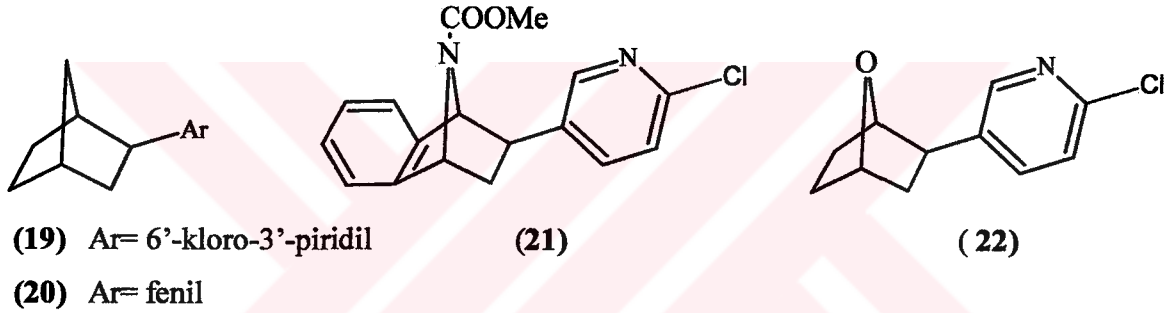


Epibatidine (15)



Ligand olarak trifenilfosfin kullanıldığında % 77 verimle 18 nolu bileşik elde edilmiş, arsin donör merkezli ligandlar kullanıldığında ise verim % 92'ye çıkmıştır.

Farklı karbo-, aza- ve oksabiçiklik alkenlerin karşılık gelen rasemik hidroarilasyon reaksiyonları da trifenilarsin kullanılarak gerçekleştirilmiş ve trifenilfosfin ile kıyaslanan sonuçlar Çizelge 2.1'de verilmiştir.



Çizelge 2.1 Trifenilarsin (TPAs) ligandı ile bulunan hidroarilasyon ürünlerinin trifenilfosfine (TPP) göre kıyaslanması (Namyslo ve Kaufmann, 1999)

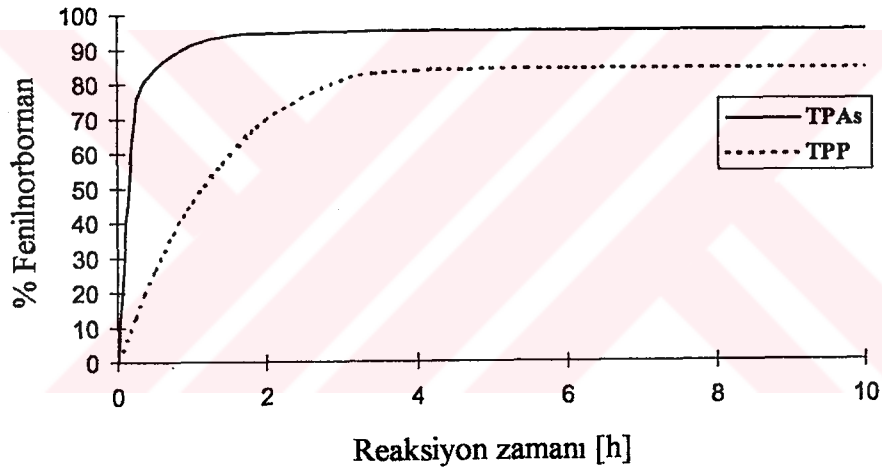
Ürün	Aril Bileşiği	Verim (%) (TPP ile)	Verim (%) (TPAs ile)
18	2-kloro-5-iyodopiridin (17)	45	81
		77*	
19	2-kloro-5-iyodopiridin (17)	59	81
20	fenil triflat	83	100
21	2-kloro-5-iyodopiridin (17)	18	75
22	2-kloro-5-iyodopiridin (17)	50	96

DMSO, 65°C

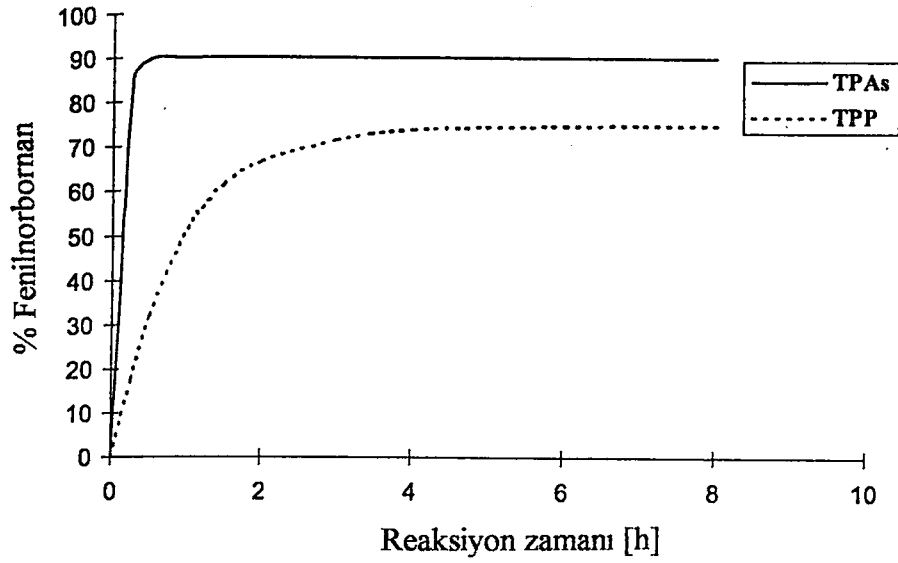
*DMF, 50°C

Bu sonuçlara göre trifenilarsin'in yüksek verimli kısa reaksiyon zamanlı Heck tipi hidroarilasyonlar için ılımlı bir ligand olduğu saptanmıştır.

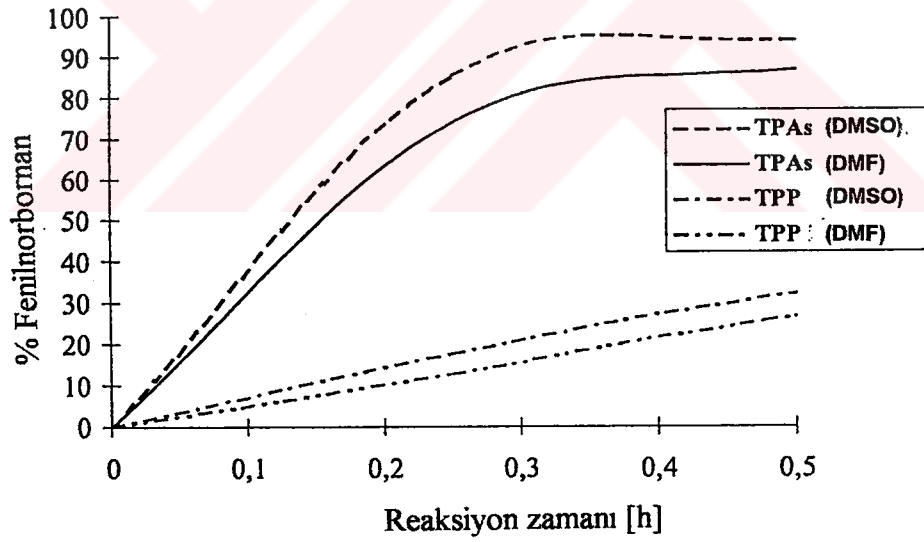
Bunun yanı sıra, Martin ve arkadaşları (2001) kuantum mekaniği hesaplamalarını temel alarak mekanizmalar üzerinde hız tayin çalışmaları yapmışlardır. Pd^0/Pd^{II} mekanizması durumunda π -kompleksi şeklindeki başlangıç gruplarının dissosiyasyonu hızı tayin eden aşama olarak kabul edilir, Pd^{II}/Pd^{IV} mekanizması için ise oksidatif katılma aşaması hız tayin basamağıdır. Her iki halde de oluşan paladyum komplekslerinin elektronik özellikleri ligandlar tarafından etkilenirler. Trifenilfosfinin yerine trifenilarsinin katılmasıyla reaksiyon hızının ampirik araştırılmasını değerlendirmek için, DMF ve DMSO çözücülerinde her iki ligandın varlığında iyodobenzen ile norbomenlerin hidrofenillendirilmesi sırasında reaksiyon hızı konusunda araştırmalar yapılmıştır (Şekil 2.1). Sonuçlar 1,2 ve 3 nolu grafiklerle verilmektedir (Storsberg, 2001):



Grafik 1 65°C'de DMF içerisinde Norbomenin iyodobenzen ile hidrofenillendirilmesine ait katılma miktarı-reaksiyon zamanı ilişkisini gösteren diyagram



Grafik 2 65°C’de DMSO içerisinde Norbornenin iyodobenzen ile hidrofenillendirilmesine ait katılma miktarı-reaksiyon zamanı ilişkisinin diyagramı



Grafik 3 İlk 30 dakikalık reaksiyon süresinde çözücü ve ligandların karşılaştırmalı topluca gösterimi

Sırasıyla 1.00 mmol norbornen, 1.50 mmol iyodobenzen, 3.50 mmol trietilamin, 3.00 mmol formik asid, 3 mL çözücü içerisinde reaksiyona sokulur ve yürüten reaksiyondan alınan örnekler takip edilir. Analiz için 0.10 mL örnekler alınır ve bir dış standarta göre ekzo-2-fenilnorbornan (13) miktarı gaz kromatografisinde tayin edilir. Katılma/reaksiyon zamanı diyagramı her iki çözücü maddeleri için paladyum(II)asetat/trifenilarsin katalizör sisteminin daha hızlı reaksiyona girdiğini ve daha yüksek verimi verdiğini göstermektedir. Grafik 3 ilk 30 dakika içerisindeki dört reaksiyonun karşılaştırmalı gözden geçirilmesini göstermektedir. İlk 15 dakika içerisinde tüm dört grafik aşağı yukarı lineer olarak devam etmektedir. Bu dört reaksiyon, hız sabitinin (k) mukayeseli değerlendirilmesine izin vermektedir. Casey (2000) Heck reaksiyonlarının birinci dereceden bir kinetiğe sahip olduğunu göstermiştir. Temelde norbornenlerin hidrofenillendirilmesi için bir mekanizma yakınsaklığı yani ilk 15 dakika içinde benzer olarak birinci dereceden hız kanununun oluştuğu ileri sürülmektedir.

$$k.t = -\ln \frac{(c_0 - x)}{c_0}$$

k =hız sabiti (dk^{-1})
 t =reaksiyon zamanı
 c_0 =başlangıç konsantrasyonu

Bütün miktar/zaman deneyleri ilk 15 dakika içinde tahmin edilen hız sabitleri karşılaştırmasına uymaktadırlar. En yavaş reaksiyonların hız sabitleri $k[c]=dx/dt$ formülüne göre hesaplanmakta ve relatif referans noktası bir olarak kabul edilmektedir. Bu değer DMF içerisinde trifenilfosfin ile yapılan reaksiyon için $9.35.10^{-3} dk^{-1}$ olarak hesaplanır. Buna göre DMSO içerisinde paladyum(II)asetat/trifenilfosfin sistemindeki reaksiyon 1.4 faktörü civarında daha hızlıdır. Trifenilarsin ligandlarının kullanılmasıyla her iki çözücü içerisindeki hız onuncu kuvvetleri mertebesindedir.

2.3.2 Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar

Bisiklik alkenleri esas alan indirgen Heck reaksiyonları sırasında verim azalmasının nedeni yan reaksiyon olarak oluşan aril bileşiklerinin indirgenmesidir (Şekil 2.9) (Namyslo ve Kaufmann, 1997). Tüm reaksiyon boyunca indirgenme payının bağımlılığı aril bileşiklerinin özelliklerinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Karbon aromatlere karşı heteroaromatik bileşiklerin başlıca farkı π -elektronlarının yoğunluğunda bulunmaktadır. Aromatik bileşiklerin elektronik özelliklerinin indirgenmenin boyutuyla ilgisi olup olmadığını araştırmak ve sentetik bağımlılığını ayırt etmek için farklı π -elektron yoğunlukları içeren aril bileşiklerinin norbornen ile olan hidroarillendirme

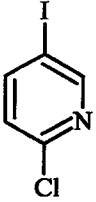
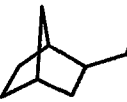
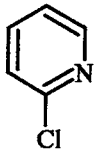
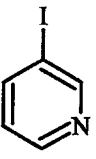
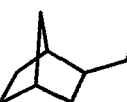
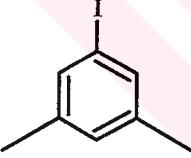
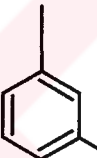
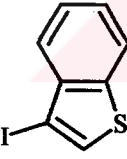
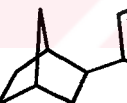
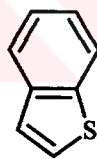
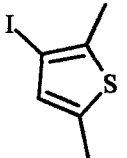
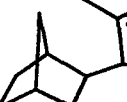
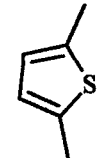
reaksiyonları temel alınmıştır. π -Elektron eksikliği olan tipik heterosiklik bileşik piridindir. Diğer taraftan tiyofen π -elektronlarınca zengin aromatik bileşiklerden sayılır. Bu esasa göre sırasıyla aşağıdaki aril bileşikleri tercih edilirler:

6-Kloro-3-iyodopiridin < 3-iyodopiridin < 3,5-dimetiliyodobenzen < 3-iyodobenzo[b]tiyofen < 3-iyodo 2,3-dimetiltiyofen

Bir formiyat anyonuna karşılık orijinal başlangıç gruplarının değişiminin bir σ -arilpaladyum bileşiklerinin indirgenmesi üzerine etkisi Şekil 2.9'da gösterilmektedir. Bir CO₂ ayrılmasını paladyumların indirgen eliminasyonu takip etmektedir. Paladyum komplekslerinin paylaştığı reaksiyonun katalitik özellikleri koordine olan ligandlar ile seçilir ve bunların indirgenme üzerine olan etkileri gözardı edilemez. Bu nedenle donör özellikleri farklı olan üç ligand trifenilfosfin, trifenilarsin ve trifenilantimon ile bir takım deneyler yapılmıştır. Bütün reaksiyonlar standart şartlar altında 65°C'de ekivalent miktarlarda norbornen ve aril bileşikleri ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

Sonuçta, aromatiklerin elektronik özellikleri sistematik olarak açıklanamamıştır. Bununla beraber C-aromatikler varlığında sadece indirgenmenin küçük bir kısmı tespit edilebilmektedir. Farklı heteroatomların serbest valens elektronlarının heteroaril bileşiklerinin σ -aril paladyum kompleksleri üzerine etki yaptıkları düşünülebilir ve bundan dolayı her iki halde indirgenmeye karşı olan kuvvetli eğilim ortaktır. Ligandların beraberce kıyaslanmasıyla araştırılan bütün durumlarda paladyum(II)asetat/trifenilarsin en küçük indirgenme paylı katalizör sistemi olarak bulunmuştur. Verilen aril bileşiğinin başlangıç miktarı 1.5 ekivalente yükseltirse ve örnek olarak norbornen ile iyodobenzenin bağlanması baz alınırsa kantitatif verimde hidroarillendirme ürününe varmak mümkün olmuştur. Trifenilantimon çoğu durumda ligand parçalanmasına eğilim göstermektedir. Ayrıca antimon-paladyum kompleksinin düşük çözünürlüğü aktif katalizör oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle triarilantimon indirgen Heck reaksiyonu için uygun değildir.

Çizelge 2.2 Norbornenin hidroarillendirilmesi ile indirgenme davranışına yönelik araştırma sonucu (Storsberg, 2001)

Ar-X	Ligand	Ürün	Verim (%)	İndirgenme Ürünü	Verim (%)
	TPP		34		42
	TPAs		58		4
	TPSb		55		21
	TPP		52		47
	TPAs		71		29
	TPSb		48		30
	TPP		46		23
	TPAs		83		1
	TPSb		82		1
	TPP		62		26
	TPAs		67		9
	TPSb		61		12
	TPP		45		55
	TPAs		81		17
	TPSb		41		30

2.3.3 Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar

İndirgen Heck reaksiyonu için düşünülen bütün reaksiyon mekanizmaları katalitik açıdan aktif bileşikler gibi ligand-kararlı paladyum kompleksinden başlatılır. Bazı durumlarda bir ligandın reaksiyon ilerlemesi üzerine ilave etkiye sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu etkileri araştırmak üzere fosfin ve arsin ligandlarının miktarlarında artış yapılarak deneyler yapılmıştır.

Norbornen/iyodobenzen (Şekil 2.1) sistemi üzerine hidroarillendirme reaksiyonları % 2.5 mmol paladyum(II)asetat ve 65°C'de DMF içerisinde 1.5 ekivalent aril bileşiği standart şartları altında yapılmıştır. Bu şartlar altında 4.4 ekivalent trifenilarsin ile kantitatif ekzo-2-fenilnorbornan (13) elde edilmiştir. Trifenilfosfin ile % 86'lık verime ulaşılmaktadır. Ligandın fazlasından vazgeçildiğinde ise % 73 oranında hidroarillendirme ürünü izole edilmiştir. Paladyumların kararlılığı, trimetilamin bazı veya DMF içerisinde bu reaksiyon şartlarına dayanmaktadır. Reaksiyon buna göre bir ligandın ilave katılmasıyla yapılabilir, trifenilfosfin ve arsin, katalizörü stabilize ederler ve etkin bir reaksiyon oluşumuna neden olurlar.

Baz/çözücü çiftleriyle ek ligandların etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 2.3'de gösterilmiştir. Benzer şartlar altında anorganik baz olarak lityum karbonatın kullanılmasıyla hiçbir nicel verime varılamadığı görülmüştür. Sonuç olarak aktivasyon şartı bütün araştırma kombinasyonları için teyit edilmektedir. THF çözücüsünde benzer reaksiyon devamınca ekzo-2-fenilnorbornan (13) sadece eser miktarda belirlenebilir bu da bazın düşük çözünürlüğünden ileri gelmektedir. Bu durumda verim gaz kromatografisiyle bir harici standarda göre tayin edilir.

Çizelge 2.3 Çözücünün değişmesiyle ligandların etkisinin araştırılması (Storsberg, 2001)

Çözücü	Ligand	Verim %
THF	ligandsız	3
THF	TPAs	4
DMF	ligandsız	59
DMF	TPAs	74
DMSO	ligandsız	55
DMSO	TPAs	67

Baz: Lityum karbonat

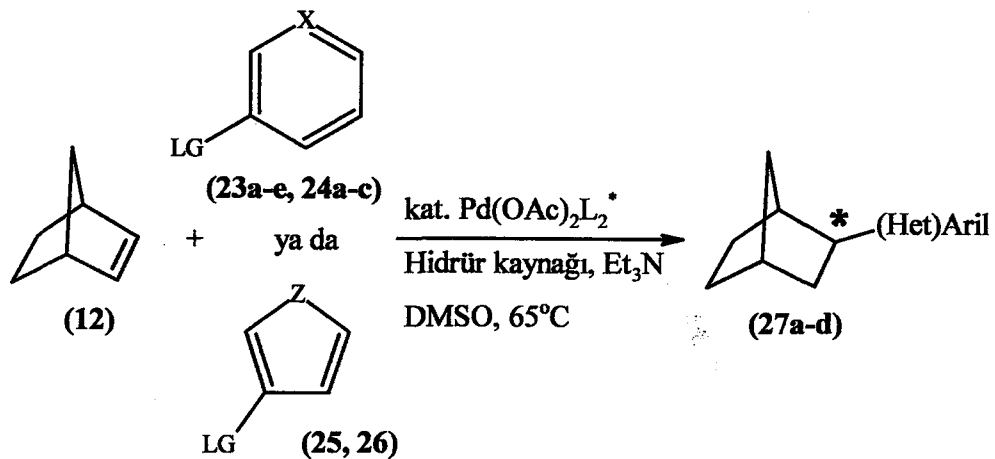
2.4 Enantiyoselektif Heck-Tipi Hidroarilasyon

2.4.1 Kiral Ligand, Ayrılan Grup ve Çözücü Etkisine Yönelik Araştırmalar

Enantiyoselektif Heck reaksiyonu ilk olarak 1989 yılında birbirinden bağımsız olarak Shibasaki ve Overmann tarafından çalışılmıştır. Bu yolla, molekül içi çiklizasyonla optik olarak zenginleştirilmiş bileşikler sentezlenmiştir. Bunun yanı sıra, Hayashi (1991, 1993) moleküller arası Heck reaksiyonuyla optik olarak aktif arillendirilmiş dihidrofuraneleri elde etmiştir. Brunner da (1991), paladyum(II)asetat ve katalizör olarak farklı kiral bisfosfanlar varlığında indirgen Heck reaksiyonunu kullanarak iyodobenzen ve çeşitli substitue fenil iyodürlerle norbornen ve norbornadien'den optik olarak zenginleştirilmiş ekzo-2-aril-norbomanların oluşumunu yayınlamıştır. Norbornen varlığında enantiyomerik fazlalık (ee) maksimum % 37.7'ye ulaşmıştır. Bununla birlikte Achiwa (1995), P-N ligand (S)-Ms-Valphos'u (28) kullandığında norbornenlerin hidrofenilasyonunda optik indüksiyonda artış bulmuştur. Çeşitli organik bazlarla, enantiyomerik verimler % 67.9-73.6 ee ulaşmıştır.

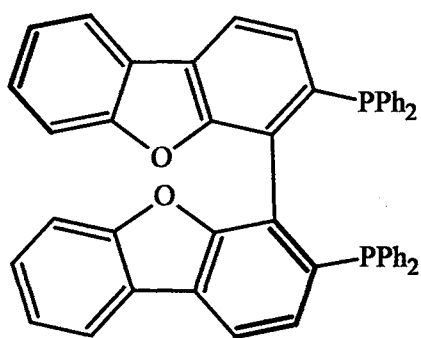
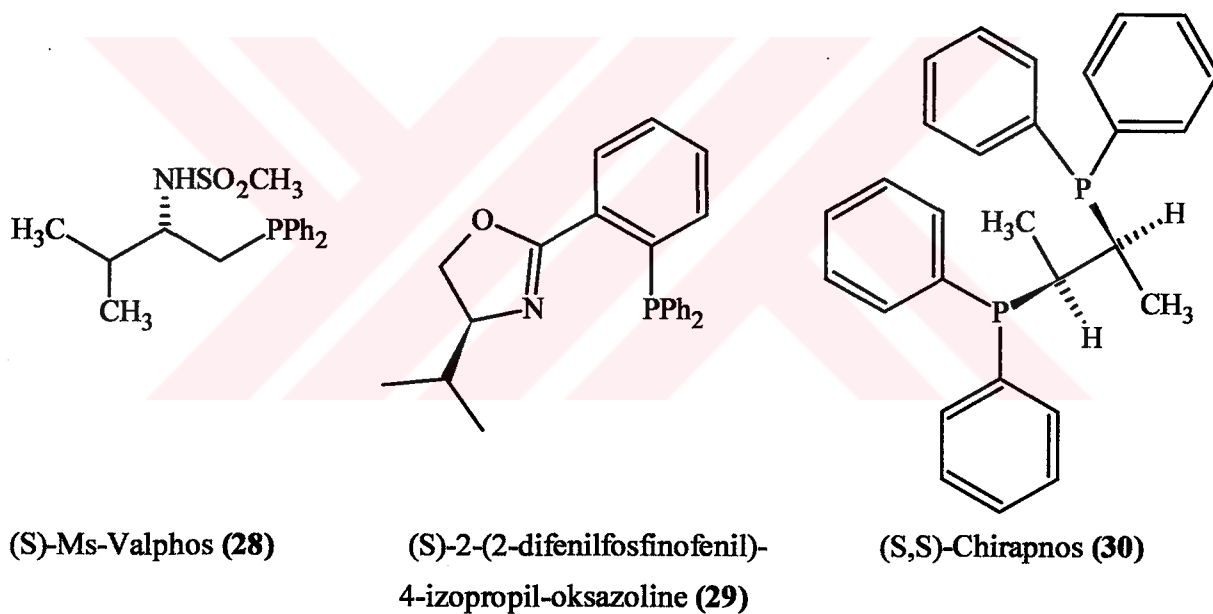
Son zamanlarda ise Namyslo ve Kaufmann (1997) ile Zhou (2000, 2001), biçiklik alken substratı olarak, kolay bulunabilirliği ve bunun yanı sıra Brunner ve Achiwa'nın çalışmalarıyla mukayese etmek amacıyla norbornen'i seçmişlerdir. Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonunu üzerine kiral ligand, ayrılan grup, çözücü etkilerini incelemişlerdir. Ayrıca, 2-fenil-substitue norbornen türevleri parkinson hastalığına karşı aktivite göstermektedir (Bachtold vd., 1980).

Namyslo ve Kaufmann (1997), fenil (23) ve çeşitli hetaril türevleriyle (24-26) norbornen'in (12) paladyum katalizörlü Heck-tipi hidroarilasyonunda ligand olarak optikçe aktif biaril bifosfanları (31-33), difenilfosfanfeniloksazolin'i (29) ve (β -N-sulfonilaminometil)bisdifenilfosfan'ı (28) kullanarak sadece ekzo-2-(het)arilnorbomanları (27) sentezlemiş ve asimetrik indüksiyonda % 86.4 ee'ye ulaşmıştır. Çeşitli kiral ligandların etkilerinin araştırılmasına ek olarak, bu indirgen arilasyonun kimyasal ve optik verimleri üzerine çeşitli (het)aril bileşikler, ayrılan grup ve çözücü etkisinin sistematik çalışmasını yapmışlardır.

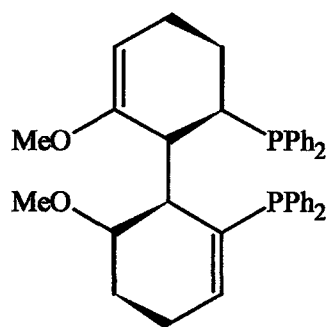


23 : X = C; LG = OTf (**a**), ONf (**b**), I (**c**), Br (**d**), I(OAc)₂ (**e**); **24** : X = N; LG = OTf (**a**), ONf (**b**), Br (**c**); **25** : 3-bromotiyofen; **26** : 3-bromofuran.

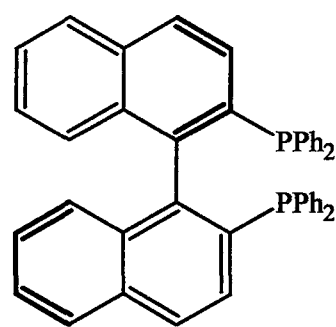
Şekil 2.10 Norbomen'in asimetrik hidroarilasyonu üzerine kiral ligand, ayrılan grup ve çözücü etkisinin incelenmesi (Namyslo ve Kaufmann, 1997)



(S)-BIBFUB (31)



(R)-MeO-BIPHEP (32)



(R)-BINAP (33)

Paladyum-BINAP (33) katalizörü, norbornen'in hidroalkenizasyonunda % 93 ee vermiştir (Ozawa ve Hayashi, 1994), ancak bisiklik alkenin indirgen fenilasyonunda % 15'den daha az ee sağlanmıştır. Bu yüzden Namyslo ve Kaufmann (1997) çalışmasında ilk olarak sterik engelli çok daha polar biaril iskeletine sahip ligandlar 31 ve 32'yi test etmiştir. Gerçekte aksiyal olarak kiral (S)-BIBFUB (31) ve (R)-MeO-BIBHEP (32)'in kullanılması, enantiyomerik fazlalıkta sırasıyla % 29 ve % 35'e kadar bir artışa neden olmuştur. Simetrik alifatik bifosfan (S,S)-Chiraphos (30)'un kullanılması ise yaklaşık % 25 enantiyomerik fazlalığa neden olmuştur.

Bifosfan ligandların sterik ve elektronik özelliklerinin değişmesi, asimetric indüksiyonun derecesini çok fazla geliştirmemiştir. Bundan dolayı çalışma, farklı elektron verici donör gruplu simetrik olmayan bidentat ligandlar üzerine yoğunlaşmıştır. En iyi optik indüklemeye Valin-temelli P-N ligandları oksazolinfosfan (29) ve (S)-Ms-Valphos (28) ile gerçekleştirilen kiral ligandlarla bulunmuştur. (S)-Ms-Valphos (28) ile asimetric hidroarilasyonda % 86.4 ee'ye ulaşmak mümkün olmuştur. Ayrılan grup ve çözücüye bağlı olarak kimyasal verimler % 27-% 82 arasında bulunmuştur (Çizelge 2.4).

Çeşitli ayrılan grupların etkisinin incelenmesine gelince (Şekil 2.10 ve Çizelge 2.4) aril halojenürlerin (bromür, iyodür gibi) yanı sıra sulfonatlar, diazonyum ve iyodonyum grupları test edilmiştir. Aril diazonyum tuzlarının ve aril iyodonyum bileşiklerinin Heck reaksiyonlarında kullanılabilir başlangıç maddeleri olduğu tespit edilmiştir. Feniliyodonyum diasetat (23e) kullanıldığında maksimum verime ulaşılmıştır (% 82). Ayrılan grupların iyodürden triflatlara değişmesi enantiyomerik verimleri % 42.6'dan % 82.4'e çıkarmıştır. En iyi enantiyoselektiviteler sulfonatlar ve alkollerden hazırlanan arilnonaflatlar ile elde edilmiştir. Fenilnonaflat (23b) en yüksek enantiyoselektiviteyi vermiştir (% 86.4 ee).

Çözücü seçimine gelince, dimetilsulfoksit ve tetrahidrofuran başlangıç maddelerinin hızlı dönüşümünden (genellikle 2-14 saat) dolayı en yüksek ee değerlerini sağlamıştır. Dimetilformamid içerisinde iyodobenzen ile enantiyoselektivite şiddetli bir şekilde azalmıştır. Organik baz olarak piperidin ya da proton süngerinin trietilamin ile yer değiştirmesi asimetric indüksiyonda önemli bir etki göstermemiştir.

Farklı aril bileşikleri olarak heteroaromatik bileşiklerin Heck reaksiyonundaki uygulanabilirliği araştırılmıştır. Çalışmada 3-piridil türevleri (24a-c) ve aktive edilmiş heteroaromatikler tiyofen

(25) ve furan (26) bromürleriyle gerçekleştirilmiştir. 3-Bromoaryl (25-26) bileşiklerinden elde edilen yeni hetarilnorbomanlarda (27c-d) kimyasal verimler %39 ve % 40 iken optik verimler % 46-62 ee arasında değişmektedir. 3-Bromopiridin (24c) durumunda ee ılımlı iken (% 26.4 ee), ayrılan grubun sulfonata (24a,b) değişmesiyle elde edilen 2-(3'-piridil)norbomanların (27b) ee değeri % 56.4'e ulaşmıştır (Çizelge 2.4).

Yukarıda da belirtildiği gibi en yüksek kimyasal verim (% 82) fenil iyodonyum diasetat (23e) ile bulunmuştur. Bununla birlikte, ürün verimleri başlangıç maddesinin tamamen harcanmasına bağlı olarak % 30-60 arasında değişmektedir. Reaksiyonda ayrılan grubun kaybıyla aril halojenürlerin indirgen dehalojenasyonu ya da sulfonatların indirgenmesi gibi yan reaksiyonlar meydana gelebilir. Aril bileşiği/alken molar oranının artırılmasıyla arilnorbomanın kimyasal verimlerini geliştirmek için şimdiye kadar yapılan çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Oksazolindeki (29) çifte bağlı azot atomu durumundaki gibi eğer ligand azaltılmış donör özelliklere sahipse ya da eğer aril bileşiği piridin türevlerinde (27b) olduğu gibi elektronca zayıfsa indirgenmenin favori olduğu görülür.

Bu reaksiyon problemini gidermek için formik asid ya da potasyum format yerine hidrür kaynağı olarak polimetilenhidrojensilan (PMHS) denenmiş ee değerleri yakın değerler olmasına rağmen, tamamlanamayan dönüşümlerden dolayı düşük kimyasal verimler elde edilmiştir.

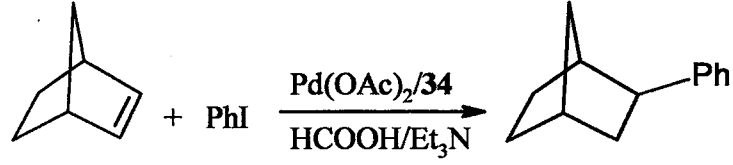
En iyi enantiyoselektiviteler dimetilsulfoksit içerisinde (het)arilnonaflatlar ve kiral ligand olarak aminofosfan (S)-Ms-Valphos (28) ile bulunmuştur. Genel olarak, P-N ligandları asimetric indüksiyonda bifosfanlardan daha iyi sonuç vermiştir. Elde edilen tüm araştırma sonuçları Çizelge 2.4'de verilmiştir:

Çizelge 2.4 Norbornen'in Asimetrik Hidroarilasyonu (Namyslo ve Kaufmann, 1997)

Ürün	Aril Bileşiği	Kiral Ligand	Reaksiyon Şartları	Zaman (saat)	Dönüşüm (%)	Verim ^[c] (%)	% ee ^[d]
27a	fenil triflat (23a)	28	[a]	2	100	37	80.9-82.4
27a	fenil triflat (23a)	28	^[a] (DMF)	10	100	31	79.3
27a	fenil triflat (23a)	28	^[a] (PC)	12	100	27	78.7
27a	fenil triflat (23a)	28	^[a] (THF)	16	100	44	79.5
27a	fenil triflat (23a)	28	[b]	24	20	13	77.7
27a	fenil triflat (23a)	29	[a]	14	100	12	71.2
27a	fenil triflat (23a)	30	[a]	14	100	58	23.7-24.8
27a	fenil triflat (23a)	31	[a]	36	80	18	26.2-28.7
27a	fenil triflat (23a)	32	[a]	12	100	17	34.5
27a	fenil triflat (23a)	33	[a]	12	100	9	7.6-11.4
27a	fenil nonaflat (23b)	28	[a]	4	100	47	80.2-86.4
27a	fenil nonaflat (23b)	28	^[a] (THF)	12	100	41	78.6
27a	iyodobenzen (23c)	28	[a]	12	100	55	42.6
27a	iyodobenzen (23c)	29	[a]	10	100	16	46.9-49.5
27a	iyodobenzen (23c)	33	[a]	18	100	23	14.8
27a	iyodobenzen (23c)	33	^[a] (DMF)	12	100	51	6.4-8.2
27a	PhI(OAc) ₂ (23e)	28	^[a] (HCOOK)	12	100	82	7.7
27b	3-piridil-nonaflat (24b)	28	[a]	16	100	11	55.5
27b	3-piridil triflat (24a)	28	[a]	18	100	17	54.3-56.4
27a	bromobenzen (23d)	28	[a]	12	100	37	48.4-50.6
27b	3-bromopiridin (24c)	28	[a]	12	100	23	26.4
27c	3-bromotiyofen (25)	28	[a]	11	100	40	61.6
27d	3-bromofuran (26)	28	[a]	12	100	39	46.4

^[a] Çözücü: dimetilsulfoksid (DMSO), hidrür kaynağı: formik asid; çeşitli çözücü varyasyonları denenmiştir: dimetilformamid(DMF), propilen karbonat (PC), tetrahidrofuran (THF). ^[b]Çözücü: DMSO, hidrür kaynağı: polimetilenhidrojensilan (PMHS). ^[c]Kimyasal verimler izole edilen ürünlere göre belirlenmiştir. ^[d]Optik verimler kiral GC ile saptanmıştır.

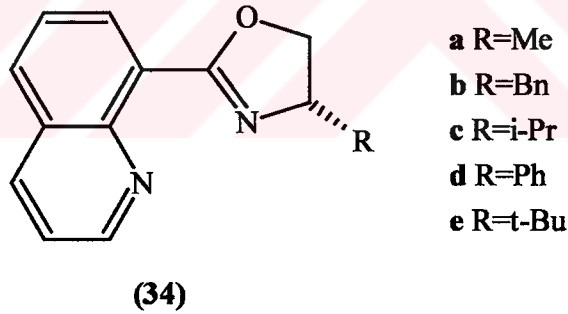
Zhou (2000, 2001) ise çalışmasında azot içeren kiral ligand kinolinil oksazolin bileşiklerini (34) kullanarak norbornen'in, iyodobenzen ile olan paladyum katalizörlü hidroarilasyonunda % 74 ee elde etmiştir.



Şekil 2.11 Kiral Ligand (34) varlığında İyodobenzen ile Norbornen'in asimetric Heck reaksiyonunun incelenmesi (Zhou, 2001)

Ligand 34'den türeyen paladyum kompleksleri, norbornen'in iyodobenzen ile olan hidroarilasyonunda etkili katalizörler oluşturmuştur. HCOOH/NR₃ sistemi ise hidrür kaynağı olarak kullanılmıştır.

Reaksiyon şartlarını optimize etmek için çeşitli çözücü ve reaksiyon sıcaklıkları denenmiştir. Sonuçlar Çizelge 2.5'de özetlenmiştir.



Paladyum(II)asetat ve ligand (34b) kullanılarak reaksiyonlar 65°C'de gerçekleştirilmiş ve % 47 ee bulunmuştur. Sıcaklık 25°C'ye düşürüldüğünde ee % 67'ye çıkmış fakat reaksiyon çok daha uzun zaman almıştır. Reaksiyonlar DMF içerisinde gerçekleştirildiğinde, DMSO'ya göre daha yüksek enantiyoselektivite elde edilmiş; fakat reaksiyonlar daha yavaş ve kimyasal verimler düşük olmuştur. CH₂Cl₂ içerisinde reaksiyon meydana gelmemiştir.

Çizelge 2.5 İyodobenzen ile Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonu: çözücü ve sıcaklık etkisi
(Zhou, 2001)

Çözücü	Sıcaklık °C	Zaman	Verim %	% ee
DMSO	65	4 saat	80	47
DMSO	40	16 saat	57	56
DMSO	25	66 saat	52	67
DMF	65	82 saat	48	62
DMF	25	14 gün	17	75
THF	25	14 gün	22	57
CH ₂ Cl ₂	25	14 gün	-	-

Pd(OAc)₂/34b/norbornen/PhI/HCOOH/Et₃N

Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonunda katalizör ve baz etkisi Çizelge 2.6'da gösterilmiştir. Katalizörün % 5 molden daha az kullanılmasıyla hem kimyasal verim hem de ee azalmıştır. Katalizör % 10 mol kullanıldığı zaman sadece enantiyoselektivitede artış gözlenmiştir. En iyi Pd:ligand oranının 1:2 olduğu bulunmuştur. Pd(dba)₂ de test edilmiş fakat en yüksek enantiyoselektivite Pd(OAc)₂ ile sağlanmıştır.

Bazın enantiyoselektivite üzerine etkisini araştırmak için çalışmada kullanılan proton süngerinin trietilamine benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Di-iso-propiletilamin ile daha yavaş reaksiyon ve düşük kimyasal verim elde edilmiştir. Hidroarilasyon mekanizmasına göre aminyum format gerçek indirgendir. HCOOH/NR₃ sistemi yerine HCOONa kullanıldığında reaksiyon yavaş meydana gelmiş ve daha az selektivite sağlanmıştır.

Çizelge 2.6 Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonu: katalizör ve baz etkisi (Zhou, 2001)

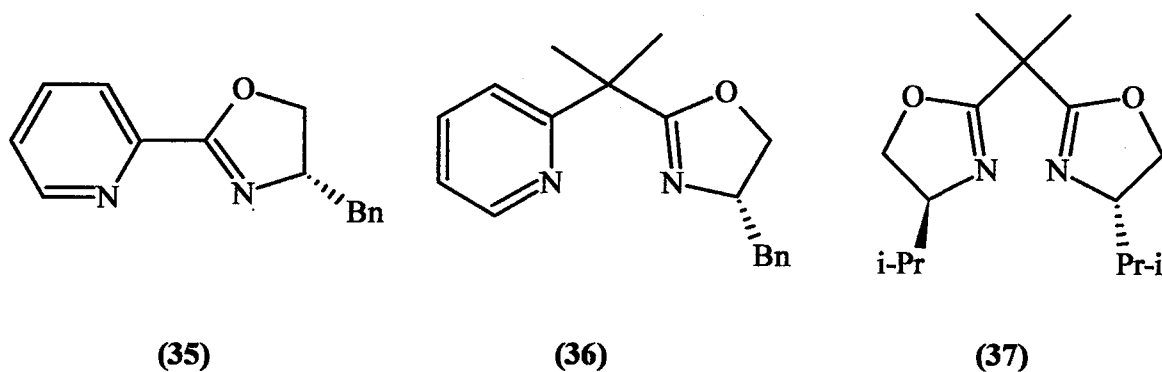
Kat. (% mol)	Pd/L	Baz	Zaman (Saat)	Verim %	% ee
Pd(OAc) ₂ (1)	1:2	Et ₃ N	84	43	44
Pd(OAc) ₂ (2)	1:2	Et ₃ N	66	47	45
Pd(OAc) ₂ (5)	1:2	Et ₃ N	66	52	67
Pd(OAc) ₂ (5)	1:1.2	Et ₃ N	58	50	40
Pd(OAc) ₂ (5)	1:4	Et ₃ N	96	40	65
Pd(OAc) ₂ (10)	1:2	Et ₃ N	60	58	71
Pd(dba) ₂ (5)	1:2	Et ₃ N	58	60	73
Pd(dba) ₂ (5)	1:2	i-Pr ₂ Net	96	31	68
Pd(dba) ₂ (5)	1:2	Proton sün.	59	65	72
Pd(dba) ₂ (5)	1:2	HCOONa	108	51	34

DMSO, 25°C

Çizelge 2.7 ise norbornen'in iyodobenzen ile paladyum katalizörlü hidroarilasyonunda ligandların etkisini göstermektedir. Oksazolin halkasının C (4)'deki benzil ve iso-propilli ligandları (34b) ve (34c) en yüksek enantiyoselektiviteyi vermiştir. Mukayese için diğer bisnitrojen ligandlar araştırılmıştır. Piridil-oksazolin ligand (35) düşük enantiyoselektivite vermiştir (% 29 ee). Metilen köprülü piridil-oksazolin ligand (36) ve bisoksazolin ligand (37) hidroarilasyon ürünü vermiş fakat ee sağlanamamıştır. Çünkü ligand (36) ve (37) çok fazla bazik ve formik aside oldukça duyarlıdır.

Çizelge 2.7 Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonu : ligandların kıyaslanması (Zhou, 2001)

Ligand	Zaman (saat)	Verim %	% ee
34a (R=Me)	14	42	51
34b (R=Bn)	58	40	73
34c (R=i-Pr)	43	54	74
34d (R=Ph)	14	57	28
34e (R=t-Bu)	14	47	18
35	46	44	29
36	14	47	0
37	24	51	0



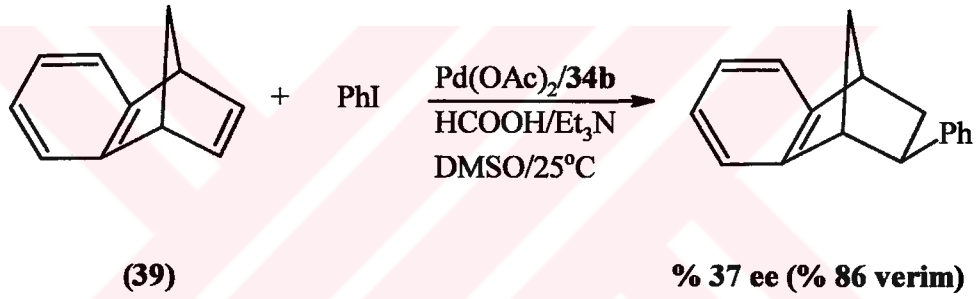
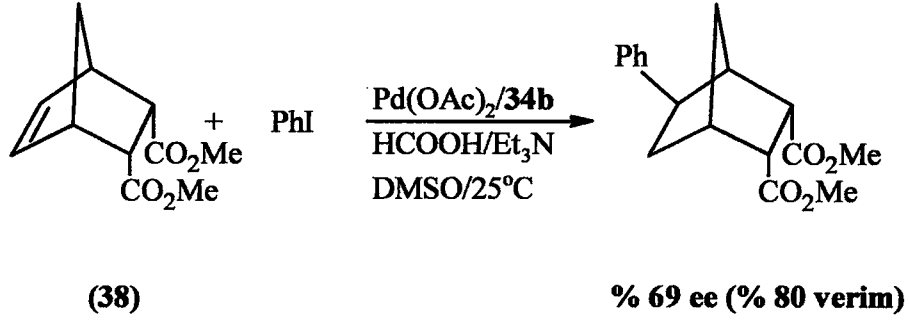
Norbornen'in farklı reaktiflerle olan asimetrik hidroarilasyonunun sonuçları Çizelge 2.8'de gösterilmiştir. Kiral P-N ligand Valphos'un (28) kullanılmasıyla PhOTf ve bromobenzen reaktifleriyle reaksiyon oluşmamıştır. Çizelge 2.8'de görüldüğü üzere, iyodobenzen üzerine elektron verici gruplar takıldığında reaksiyonun enantiyoselektivitesi artmakta, elektron çekici grupların girmesiyle ise hem enantiyoselektivite hem de kimyasal verimler azalmaktadır.

Çizelge 2.8 Farklı reaktifler ile Norbornen'in asimetrik hidroarilasyonu (Zhou, 2001)

Reaktif	Zaman	Verim %	% ee
PhI	66 saat	52	67
PhBr	7 gün	0	-
PhOTf	7 gün	0	-
PhI(OAc) ₂	7 gün	14	53
p-MeC ₆ H ₄ I	60 saat	79	74
p-MeOC ₆ H ₄ I	60 saat	59	75
m-O ₂ NC ₆ H ₄ I	96 saat	29	53
p-O ₂ NC ₆ H ₄ I	7 gün	10	Belirlenemedi

DMSO, 25⁰C

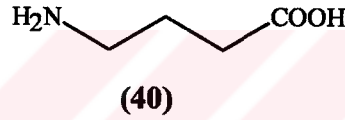
Ligand **34**'ün Pd kompleksleriyle katalizlenmiş enantiyoselektif hidroarilasyon uygulamalarını genişletmek için iki norbornen türevi **38** ve **39** hazırlanmış ve iyodobenzen ile hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Pd(OAc)₂ ve ligand **34b**'nin kullanılmasıyla alken **38**'in hidroarilasyon ürünü norbornen'in reaksiyonundan bulunan ee değerlerine benzer iken, benzonorbornen'in (**39**) hidroarilasyon reaksiyonu düşük enantiyoselektivite vermiştir:



3. γ -AMİNO ASİDLER

3.1 Giriş

γ -Aminobutirik asid (GABA, 40) memeli merkezi sinir sisteminde sinir iletimini yavaşlatıcı ödev görmektedir. Bu basit amino asid üç alt reseptöre ($GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$) sahiptir. Bu reseptörler, hem merkezi ve hem de periferel sinir sistemindeki iyon-kanal düzenleyici görevlerinden dolayı oldukça önemli rol oynamaktadır (Chebib vd., 2001). İlk olarak 1974 yılında Haefely, GABA reseptörleri, önemli klinik uygulamalar için hazırlanan çeşitli neuro-reseptör sistemler içerisinde en aktif olanları olarak açıklamıştır ve gaba reseptör-klorür kanallarının sedative, hipnotik ve anestezik reaktifler olarak bilinen barbituratlar, benzodiazepinler, alkoller ve uçucu steroidal anesteziklerle birlikte vücutta yüksek bir etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (Biggio vd., 1996).



Aynı zamanda bu reseptörler, merkezi ve periferel sinir sistemlerinde, analjezik kas gevşetici, hipertansiyon ve corticotropin hormonunun salgılanmasını engelleyici gibi durumları içeren birçok biyolojik prosesin içerisinde yer almaktadır (Coelho vd., 1999).

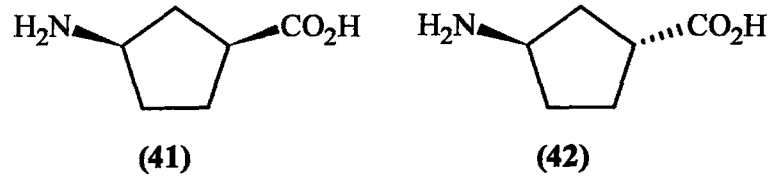
Ayrıca, konformasyonel olarak engellenmiş amino asidler özellikle yeni peptid dizaynlarında yer almaları nedeniyle hem sentetik ve hem de ilaç kimyasında ilgi odağı olmuştur. Bununla birlikte, sınırlandırılmış konformasyonlu amino asid analogları enzimatik dönüşümler, reseptör bağlanmaları gibi çeşitli biyolojik proseslerde yer alan amino asidlerin aktif konformasyonları ile ilgili oldukça önemli bilgiler sağlamaktadır (Park ve Kurth, 2002).

Konformasyonel engelli GABA türevleri dört ana grup altında toplanabilir:

- (i) hacimli substituentler içeren alifatik türevler
- (ii) ikili ya da üçlü karbon-karbon bağları içeren türevler
- (iii) karbosiklik analoglar
- (iv) heterosiklik halka sistemli türevler

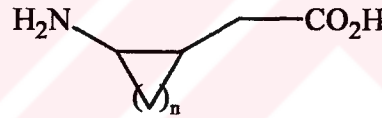
Bu grupların içerisinde yer alan siklik amino asitler de, alkil zincirlerindeki hidrofobik karakter ve konformasyonel yapıları nedeniyle ilaç dizaynında ve gelişmesinde önem teşkil etmektedirler. Peptidlere bağlanan siklik amino asitler konformasyonel sınırlamalara neden olur ve peptid konformasyonunda önemli değişikliklere yol açarlar.

Örneğin cis- ve trans-3-aminosiklopentan-1-karboksilik asit (41 ve 42) gibi siklopentan bileşiklerinin memeli merkezi sinir sisteminde sinir iletimi üzerine güçlü engelleyici etkilerinin olduğu saptanmıştır (Allan ve Twitchin, 1980; Allan ve Fong, 1986):



3.2 γ -Siklik Amino Asitlerin Eldesi

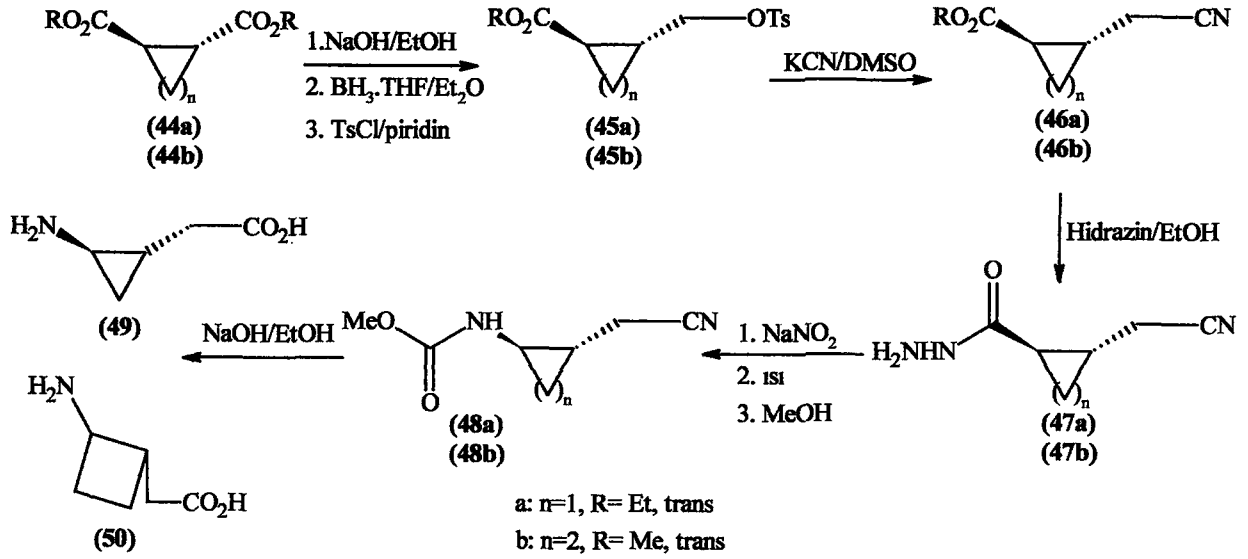
3 ve 4 numaralı karbon atomundaki dönmenin sınırlandığı 2-aminosikloalkilasetik asitler (43) sinir yatıştırıcı olarak kullanılan γ -amino butirik asidin (GABA) analogları olarak sentezlenmişlerdir (Kennewel vd., 1982):



$n=1-4$, cis- ve trans-

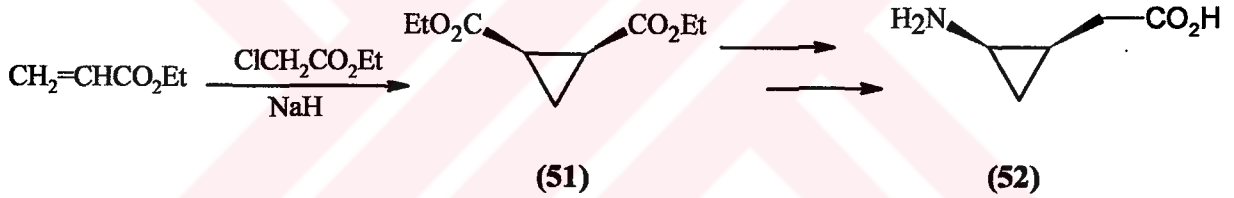
(43)

Siklopropan (49) ve siklobutan (50) analogları uygun diesterlerden (44a ve 44b) kolaylıkla elde edilmişlerdir. Kısmi diester hidrolizi sonucu elde edilen asit alkole indirgenmiş bu alkollerin tosilasyonu sonucu da aşağıda gösterilen tosilatlar (45a ve 45b) elde edilmiştir. Bu türevlerin, potasyum siyanür ile muamelesi ile nitriller (46a ve 46b) bulunmuştur. Bu bileşikler, sonradan Curtius çevrilmesiyle karbamatları (48a ve 48b) oluşturacak olan asid hidrazidlere (47a ve 47b) dönüştürülmüştür. Karbamat hidrolizi, sonuç olarak trans- amino asitlerin elde edilmesini sağlamıştır (Park ve Kurth, 2002):



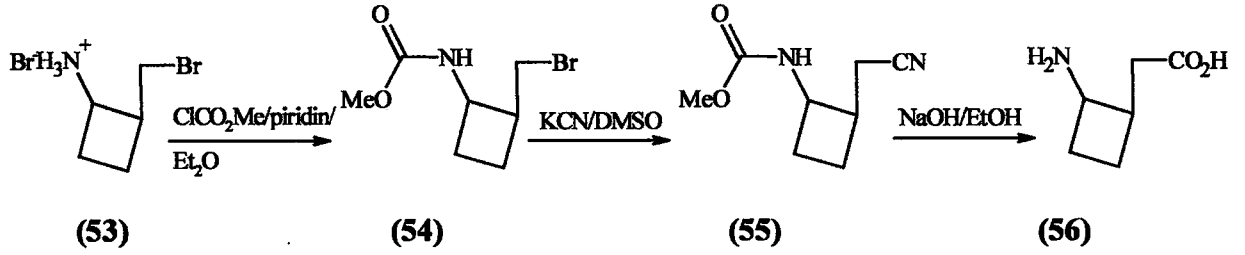
Şekil 3.1 Siklopropan ve siklobutan aminoasidlerin diesterlerden sentezi

cis-Siklopropan türevi (52) ise yukarıda verilen reaksiyon sırasını takip ederek bir cis-diesterden (51) sentezlenmiştir (Park ve Kurth, 2002):



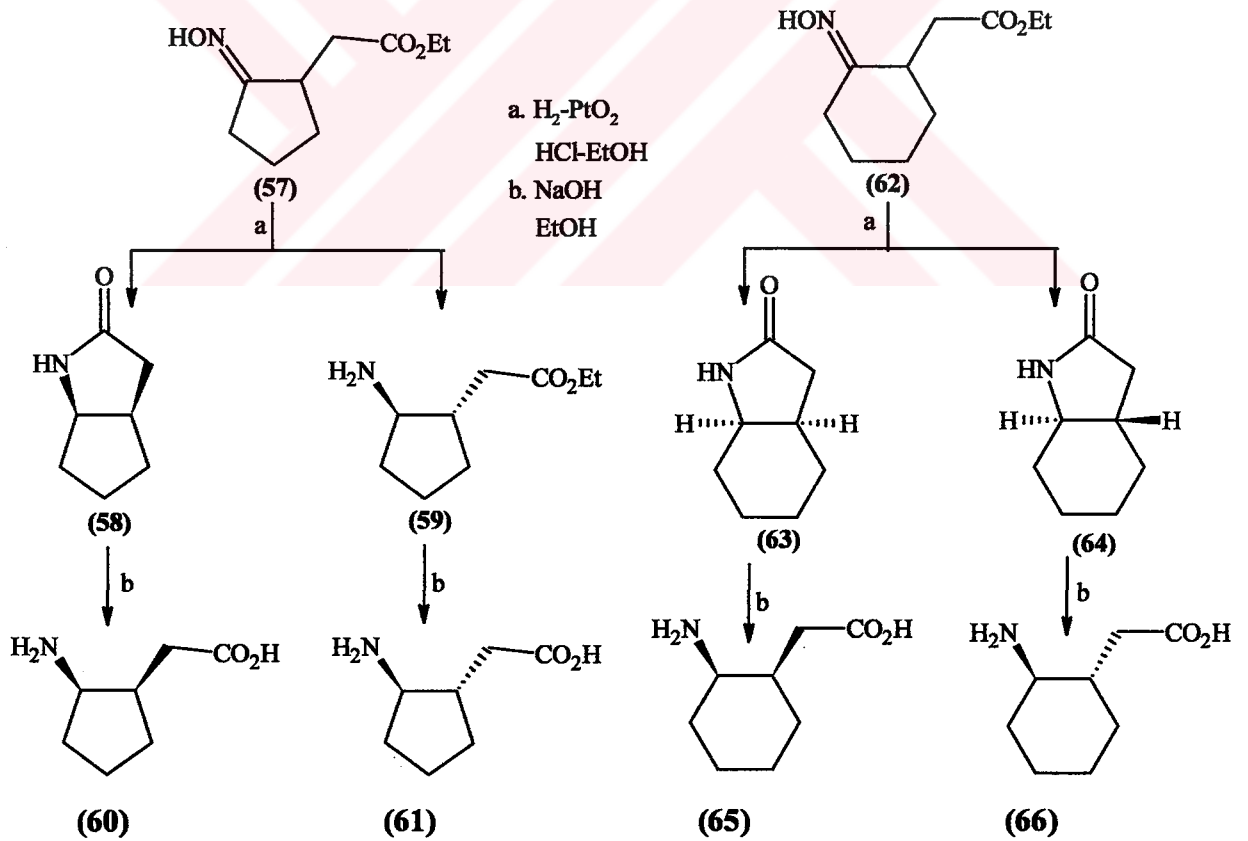
Şekil 3.2 cis-Siklopropan aminoasidin cis-diesterden sentezi

Diğer taraftan, cis-siklobutan (56) türevi bromometil türevinden (53) hazırlanmıştır. Bromometil türevinin potasyum siyanürle muamelesi, bir iminyum iyonu oluşturmak üzere siklobutan halkasının ayrışmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunu önlemek için, amin fonksiyonel grubu karbamat olarak korunmuş (54) ve yapıya nitril grubunun girmesiyle elde edilen bileşiğin (55) hidrolizi sonucu cis- γ -aminobutirik asid (56) sentezlenmiştir (Park ve Kurth, 2002):



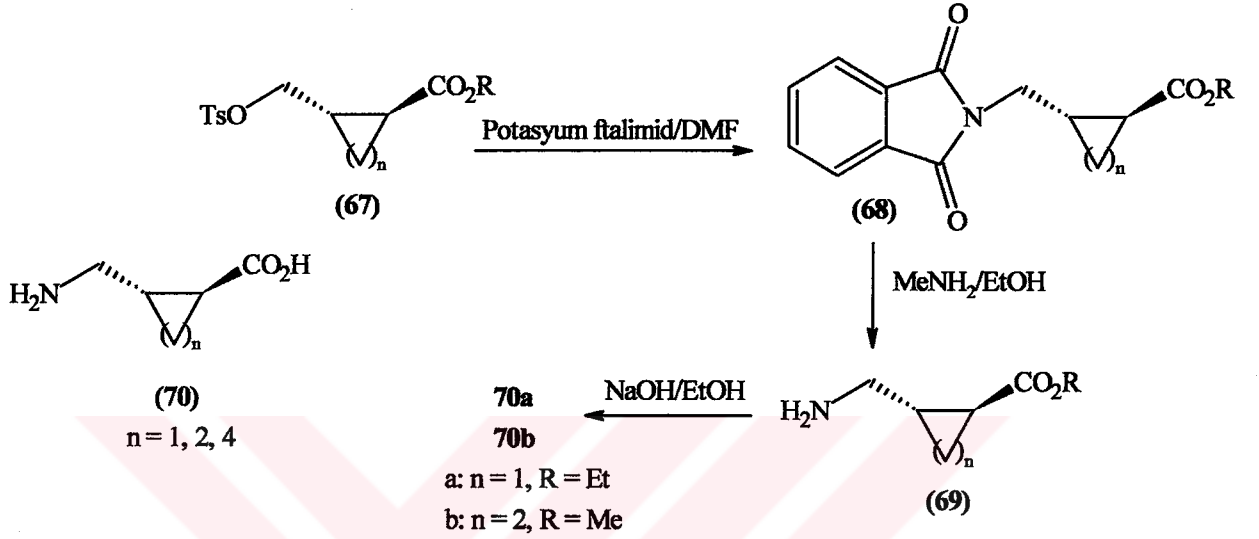
Şekil 3.3 cis-Siklobutan aminoasidin bromometil türevinden sentezi

cis- ve trans-Siklopentil ve sikloheksil amino asidler oksimlerden sentezlenmişlerdir. Siklopentil türevleri için, uygun oksim türevi (57) etanolik HCl içerisinde platinyum oksid üzerinde hidrojenize edildiğinde cis-laktam (58) ve trans-amino ester (59) elde edilmiştir. Bu bileşiklerin ayrı ayrı hidrolizi sonucunda ise cis- ve trans-aminoasidler (60 ve 61) sentezlenmiştir. Aynı yöntem, sikloheksil amino asidlerin sentezi içinde uygulanmaktadır. Başlangıç oksiminin (62) hidrojenasyonu sonucu laktamlar (63 ve 64) elde edilmekte, bu bileşiklerin hidrolizi sonucu da amino asidler (65 ve 66) oluşmaktadır (Park ve Kurth, 2002):



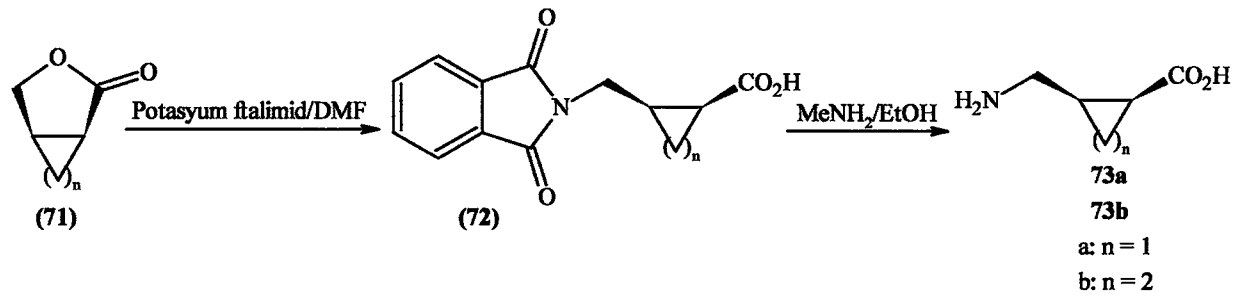
Şekil 3.4 Siklopentil ve sikloheksil aminoasidlerin oksimlerden sentezi

GABA'nın C(2)-C(3) bağındaki dönmenin yasaklandığı, 2-(aminometil)sikloalkankarboksilik asit türevleri de (70) sentezlenmiştir. Trans-Siklopropil ve siklobutil amino asitlerin (70a ve 70b) sentezi, potasyum ftalimid ile tosilatların (67) Gabriel reaksiyonundan başlar. Deftalasyondan sonra yapılan hidroliz, GABA reseptör bağlayıcı olduğu düşünülen trans-ürünleri verir (70) (Park ve Kurth, 2002):



Şekil 3.5 Potasyum ftalimid ile tosilatların Gabriel reaksiyonundan siklopropil ve siklobutil aminoasitlerin sentezi

cis-Sikloalkilamino asitlerin (73a ve 73b) sentezi ise laktonların (71), potasyum ftalimid ile olan reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir (Park ve Kurth, 2002):



Şekil 3.6 Potasyum ftalimid ve laktonların reaksiyonundan cis-Sikloalkilamino asitlerin sentezi

DENEYSEL KISIM

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
(+/-)-2-Azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on	Across	29706-0100
Benzil klorür	Merck	801809
Benzoil klorür	Merck	801804
2,4-Dikloroiyodobenzen	Aldrich	28,353-3
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
2,2-Dimetilpropanoil klorür	Aldrich	T7,260-5
Etil asetat	Merck	100864
Formik asid	Merck	822254
Hidrojen bromür	Merck	100304
Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
Kalsiyum hidrür	Merck	802100
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
2-Kloroiyodobenzen	Aldrich	24,262-4
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Klorosülfonil isosiyanat	Aldrich	14,266-2
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	106008
Paladyum(II)asetat	Aldrich	37987-5
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	101775
Piridin	Merck	107462
Sea sand	Merck	107711
1,3-Siklopentadien	Merck	820376
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Merck	106400

Sodyum sülfat	Fluka	71962
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6
Trifluoroasetik asid	Merck	808260

4.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Kolon kromatografisinde 'Kieselgel 60 (70-230 mesh) (KG 60) ve Flash-Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) (FG 60)', ince tabaka kromatografisinde (TLC) 'Merck, 5554' floresans indikatörlü silikajel tabakalar ile 'Camag 254/366 nm' ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole saf kristal maddelerin erime noktaları 'Gallenkamp' ve 'Büchi' digital erime noktası cihazında açık kapiler tüplerde tayin edildi. Termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ürünlerin elde edilmesi ve kolonda ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması 'Buchi R110' ve 'IKA RV 05' döner buharlaştırıcıda yapıldı.

Infrared spektrumları (FTIR), ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür tabletler hazırlanarak 'Bruker Vector 22' ve 'Mattson 1100' spektrofotometrelerinde tayin edildi.

¹H Nükleer Magnetik Rezonans Spektrumları (¹H NMR), tetrametilsilan (TMS, $\delta=0.00$ ppm) standartı ile maddelerin çözünürlüğüne göre kloroform-d ($\delta=7.26$ ppm) ve metanol-d ($\delta=3.35$ ve 4.80 ppm) de 'Bruker DPX200 (200 MHz)' ve 'Bruker ARX (400 MHz)' spektrofotometreleri ile alındı.

¹³C Nükleer Magnetik Rezonans Spektrumları (¹³C NMR) ve DEPT değerleri [(+) CH_3 , (-) CH_2 , (+) CH ve (0) C], 'Bruker DPX200 (200 MHz)' ve 'Bruker ARX (400 MHz)' spektrofotometreleri ile kloroform-d ($\delta=77.0$ ppm) ve metanol-d ($\delta=49.0$ ppm) de çözünerek ölçüldü.

Kütle spektrumları (GC-MS), 70 eV'luk 'Hewlett Packard MS 5989 B' ile sağlandı.

Gaz Kromatografi (GC) ölçümleri 'Hewlett Packard 5890 II' ile alındı.

Elde edilen tüm bileşiklerin IR spektrumları Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya ve Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda, NMR, MS ve GC spektrumları ise Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da ölçüldü.

Bazı yeni bileşiklerin High Resolution-MS (HRMS) çalışmaları, Göttingen Üniversitesi-Almanya'da yapıldı.

Bileşik 5a'nın X-Ray analizi, Prof. Dr. A. Adam (Clausthal Teknik Üniversitesi, Anorganik Kimya Enstitüsü-Almanya) tarafından gerçekleştirildi.

4.3 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 (bp. 89.4°C), (Perrin vd., 1981).

4.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması

Vakum destilasyonu yapıldı (bp. $24^\circ\text{C}/40 \text{ mmHg}$, $100.7^\circ\text{C}/760 \text{ mmHg}$), (Perrin vd., 1981).

4.5 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması

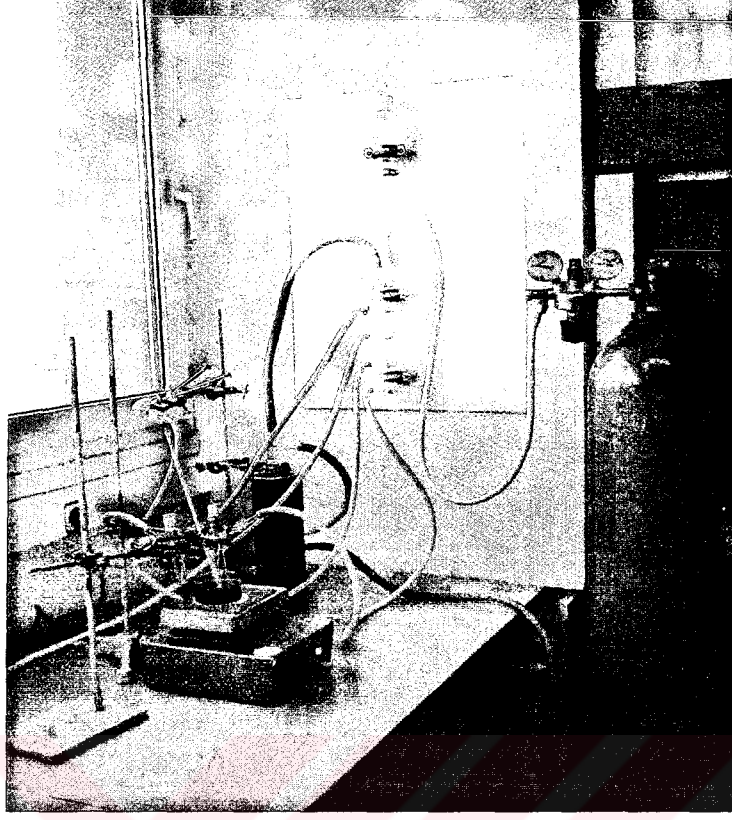
25 g CaSO_4 , 100 mL N,N-dimetilformamid (100 mL) içerisine kondu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu uygulanarak kurutma işlemi gerçekleştirildi (bp. $76^\circ\text{C}/39 \text{ mmHg}$, $153^\circ\text{C}/760 \text{ mmHg}$), (Perrin vd., 1981).

4.6 Susuz Diklorometan Hazırlanması

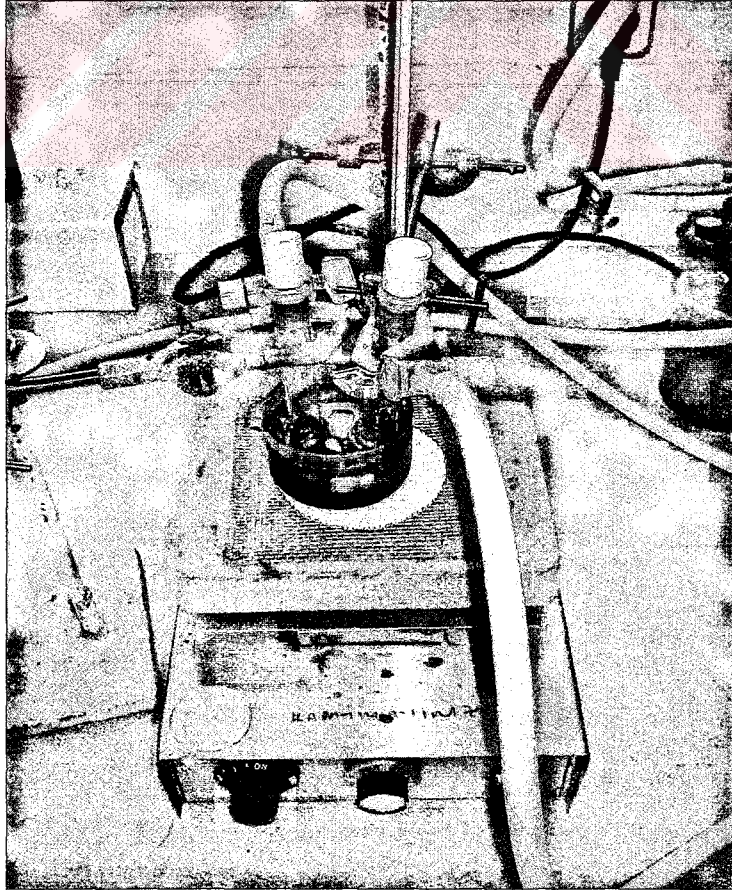
1000 mL Diklorometan içerisine CaH_2 (100 g) kondu ve azot atmosferi altında beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon uygulanarak çözücü destillendi (Perrin vd., 1981).

4.7 Schlenk Sistemi

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



Şekil 4.1a Schlenk sisteminin genel görünümü



Şekil 4.1b Schlenk tüpleri

5. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterosiklik sistemler ve bunların substitue türevleri ve özellikle β -laktamlar, farmasötik amaçlı kimyasalların hazırlanmasında çok uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ayrıca, sağlık açısından son derece önemli olan penisilin ve türevlerinin β -laktam halkası içermesi ve taşıdıkları substituentin etkisine göre biyolojik aktivitelerinin değişmesi nedeniyle, günümüzde ilgi β -laktamlara kaymıştır. Bu alanda çok çeşitli bileşikler elde edilmiş olup halen doğal β -laktamların ortaya çıkarılmasına çalışılmaktadır (Schmidt ve Pollack, 1996; Kotra ve Mobashery, 1998).

Karbon-karbon bağ oluşumunda geçiş metali komplekslerinin kullanılması çağdaş sentetik kimyanın en önemli kazançlarından biridir. Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonunun indirgen çeşidi olan Heck-tipi hidroarilasyon basit ya da fonksiyonel grup taşıyan alkenlere uygulanabilirliğinden ve stereoselektif sonuçlar vermesinden dolayı son zamanlarda yaygın bir şekilde incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997; Shibasaki ve Vogl, 1999).

Bu aktif bileşiklerin yanı sıra, γ -siklik amino asitler, hem peptid sistemlerde etkili olmaları nedeniyle ve hem de antibiyotik, antikanser, antimikrobiyal aktivitelerinden dolayı ilaç endüstrisinde kullanılmak üzere önemli rol oynarlar. Bu ilaçlar peptid esaslı terapötik ilaçlarda sürekli olarak araştırılmaktadır. Bir peptid zincirinde böyle bir yapı bulunduğu zaman enzimatik bir aktivite göstererek bu peptid yapının etki yeteneğini arttırmaktadırlar (Park ve Kurth, 2002).

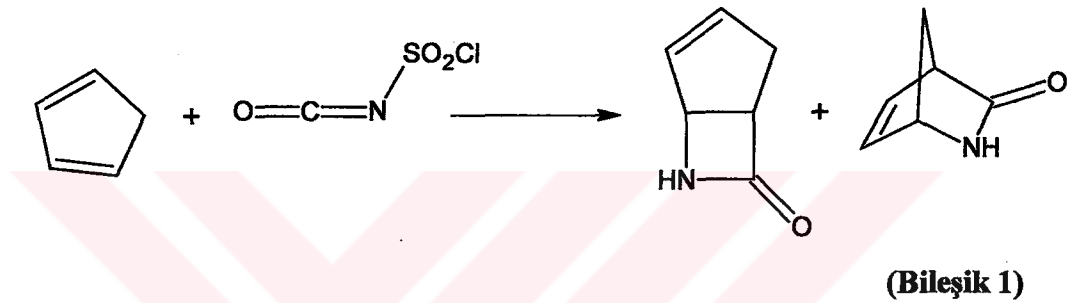
Bu nedenle, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan bu araştırmanın ilk aşamasında başlangıç maddesi olarak seçilen (+/-)-2-Azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on bileşiğinin sırasıyla benzoil klorür ve 2,2-dimetilpropanoil klorür ile olan açillendirme reaksiyonları gerçekleştirilerek hidroarilasyon reaksiyonları için kullanılacak olan başlangıç maddeleri elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise çeşitli alkil- ya da heterosubstitue halojenler ile (iyodobenzen, 2-kloroiodobenzen, 4-kloroiodobenzen, 2,4-dikloroiodobenzen, 2-iyodotiyofen ve benzil klorür) hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek substitue bisiklik laktam türevleri sentezlenmiştir.

Hedeflenen çalışmanın üçüncü aşamasında ise elde edilen yeni hidroarilasyon bileşiklerinden, sıcaklık, reaktif değişimi ve inert ortam gibi çeşitli koşullar denenerek substitue-siklik γ -aminobutirik asid türevleri elde edilmiştir.

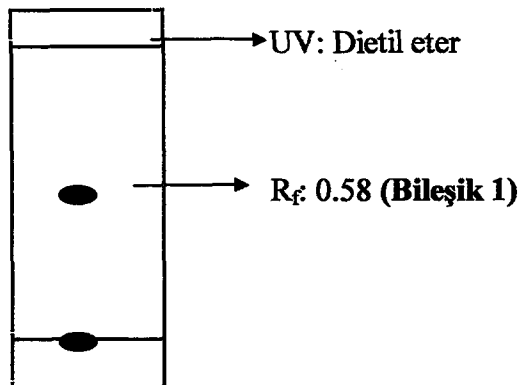
Son aşamada ise elde edilen tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve MS spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları Bayer AG-Degussa-Almanya'da halen sürdürülmektedir.

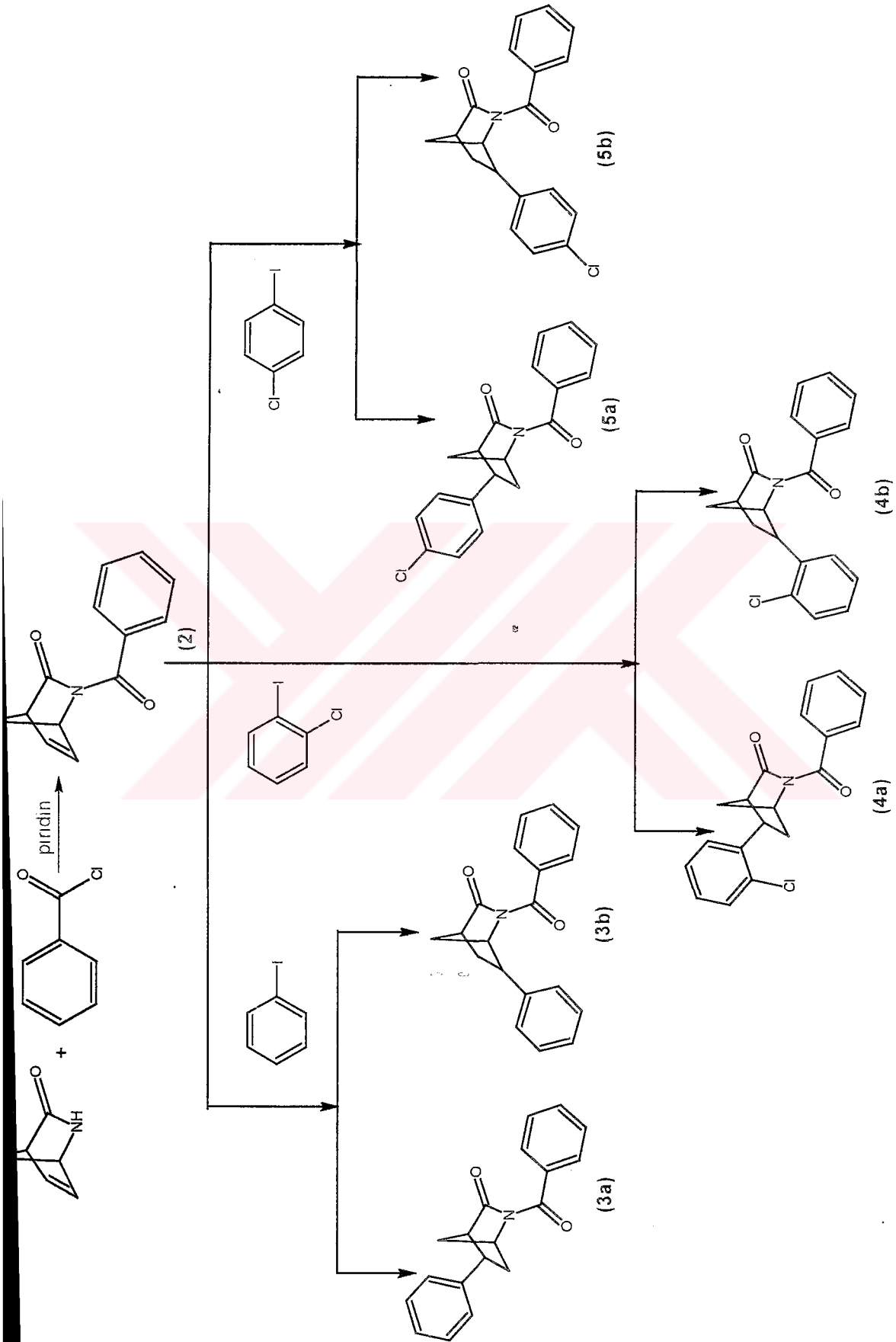
5.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan (+/-)-2-Azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}$)



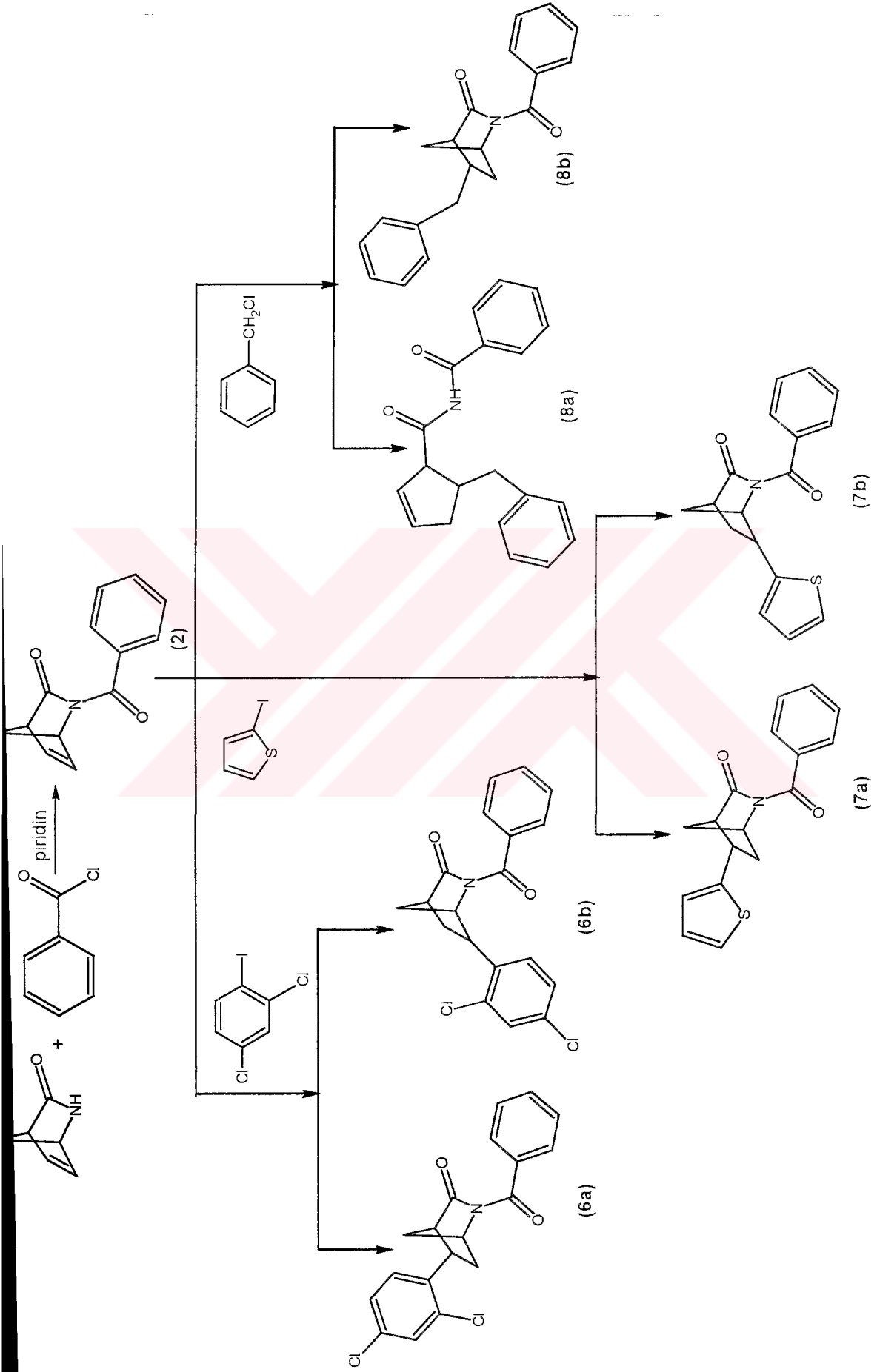
Susuz diklorometan (3 mL) içerisinde çözünmüş olan siklopentadien (3 g, 45.4 mmol) çözeltisine, 125 mL susuz diklorometan'da çözünmüş klorosulfonil isosiyanat (CSI, 3.53 mL, 41.3 mmol) çözeltisi azot atmosferi altında eklendi. Çözelti oda sıcaklığında beş saat daha karıştırıldı. Oluşan koyu kırmızı renkli çözeltiye sodyum sülfat'ın (12 g) sudaki (50 mL) çözeltisi eklendi ve 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra renk sarıya döndü. Organik faz ayrıldı, sulu faz diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi, MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etil asetat ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

% 28, bej renkli kristaller, en. $54-56^\circ\text{C}$ (Malpass ve Tweddle, 1977).



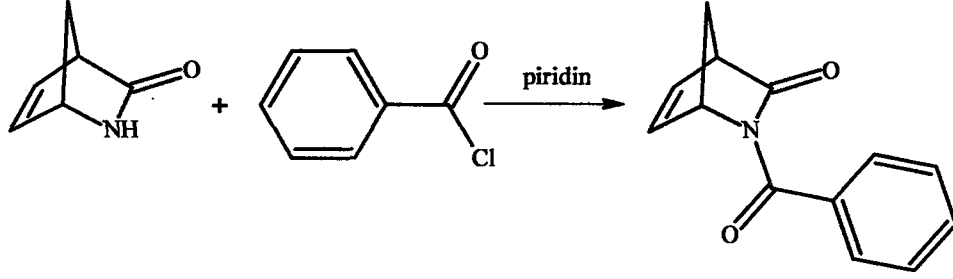


Şekil 5.1a Bileşik 2'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi



Şekil 5.1b Bileşik 2'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi

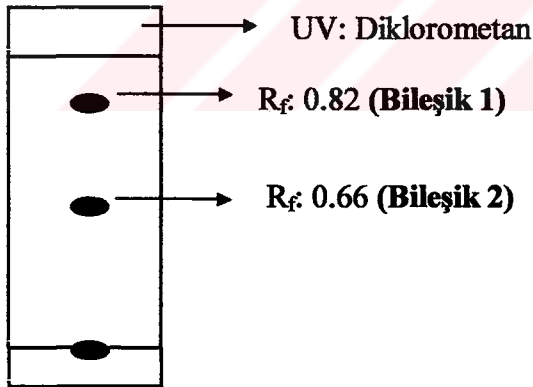
5.3 Hidroarilasyon Reaksiyonlarında Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Benzoil-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₁₃H₁₁NO₂)



(Bileşik 2)

Susuz diklorometan içerisinde çözünmüş (+/-)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on (Bileşik 1, 20 mmol, 2.18 g) çözeltisine, benzoil klorür (24 mmol, 2.78 g) ve piridin (3.95 g) eklendi. Karışım 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Su ile yıkandı. Ayrılan organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne diklorometan'dan kolon kromatografisi uygulandı.

% 79, beyaz renkli kristaller, en.118-20°C (Bray vd., 1995).



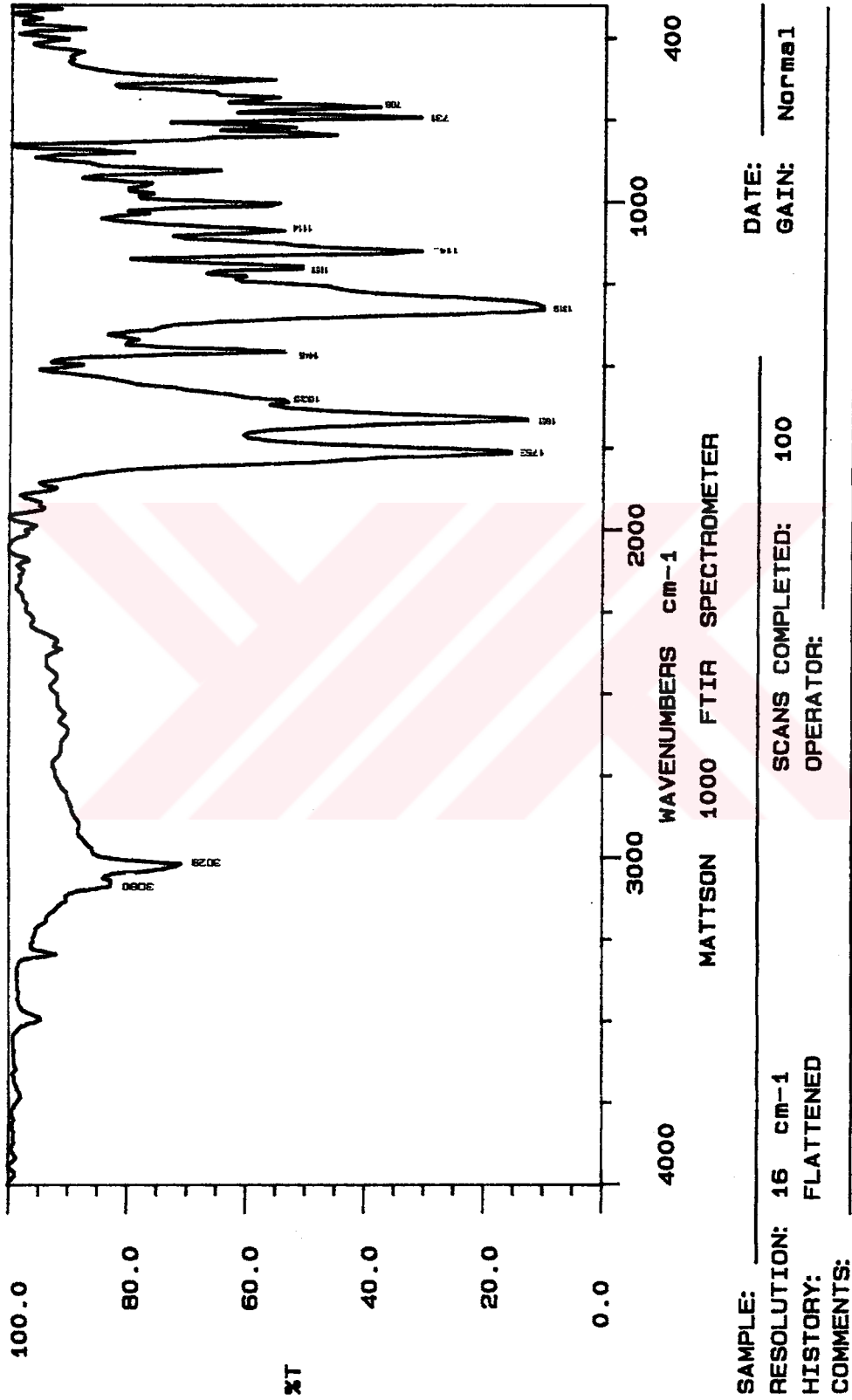
5.3.1 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3080 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 1753 (C=O gerilimi), 1651 (C=O gerilimi), 1625 (aromatik, C=C gerilimi), 1446 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1191, 1140 ve 1114 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 731 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ = 2.24-2.29 (m, 1H, CH_2), 2.41-2.46 (m, 1H, CH_2), 3.45 (bs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 5.18 (bs, $1\text{H}_{\text{köprübaşı}}$), 6.57-6.62 (m, 1H, =CH), 7.04-7.07 (m, 1H, =CH), 7.16-7.39 (m, 5H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) : δ = (-)52.6, (+)53.7, (+)61.5, (+)127.0, (+)129.0, (+)131.7, (+)132.6, (0)139.8, (0)169.1, (0)175.0 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 213.23) : m/z = 213 [M^+], 190, 148 (5) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 105 (46) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}^+$], 77 (31) [C_6H_5^+], 66 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$].

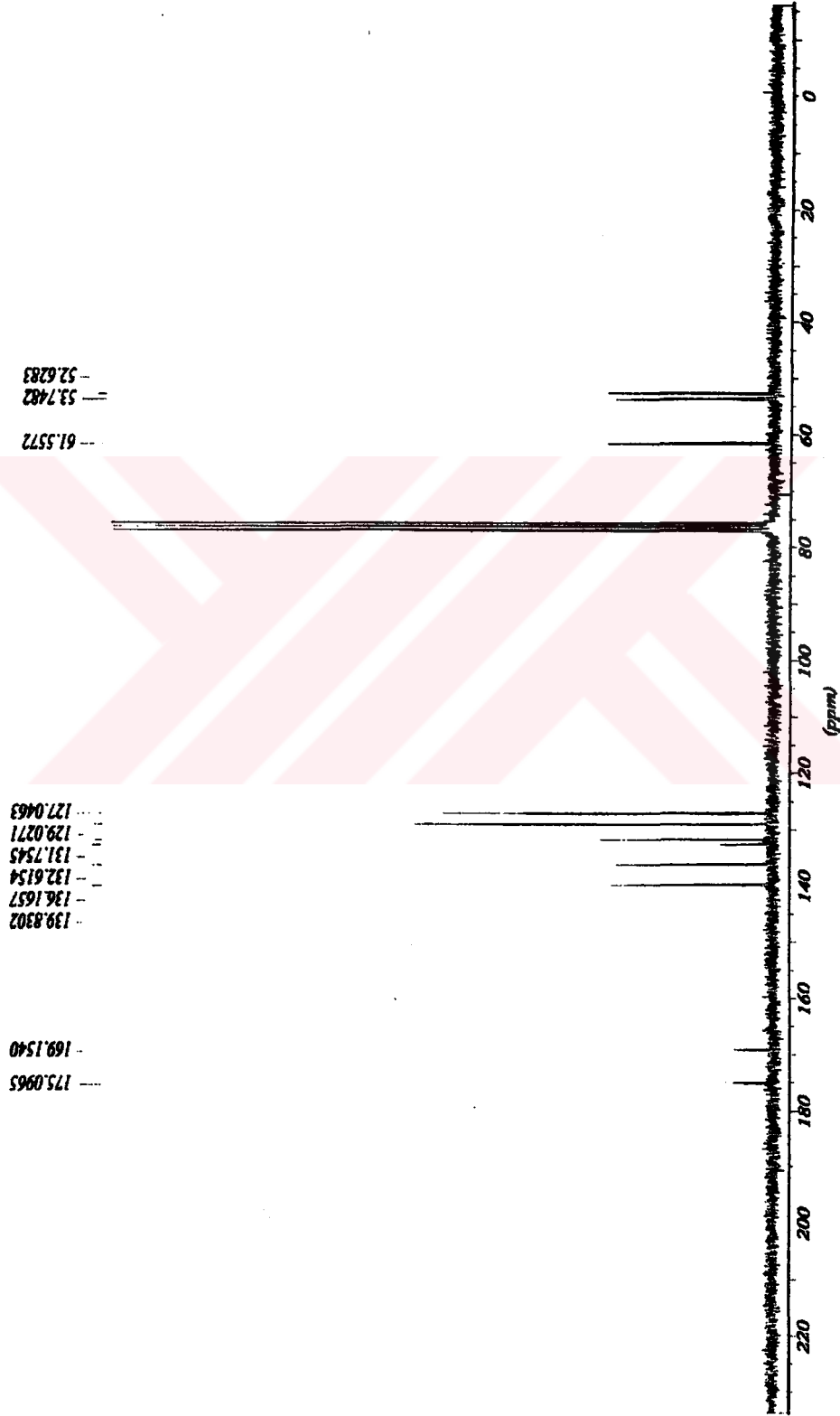


Şekil 5.2 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)



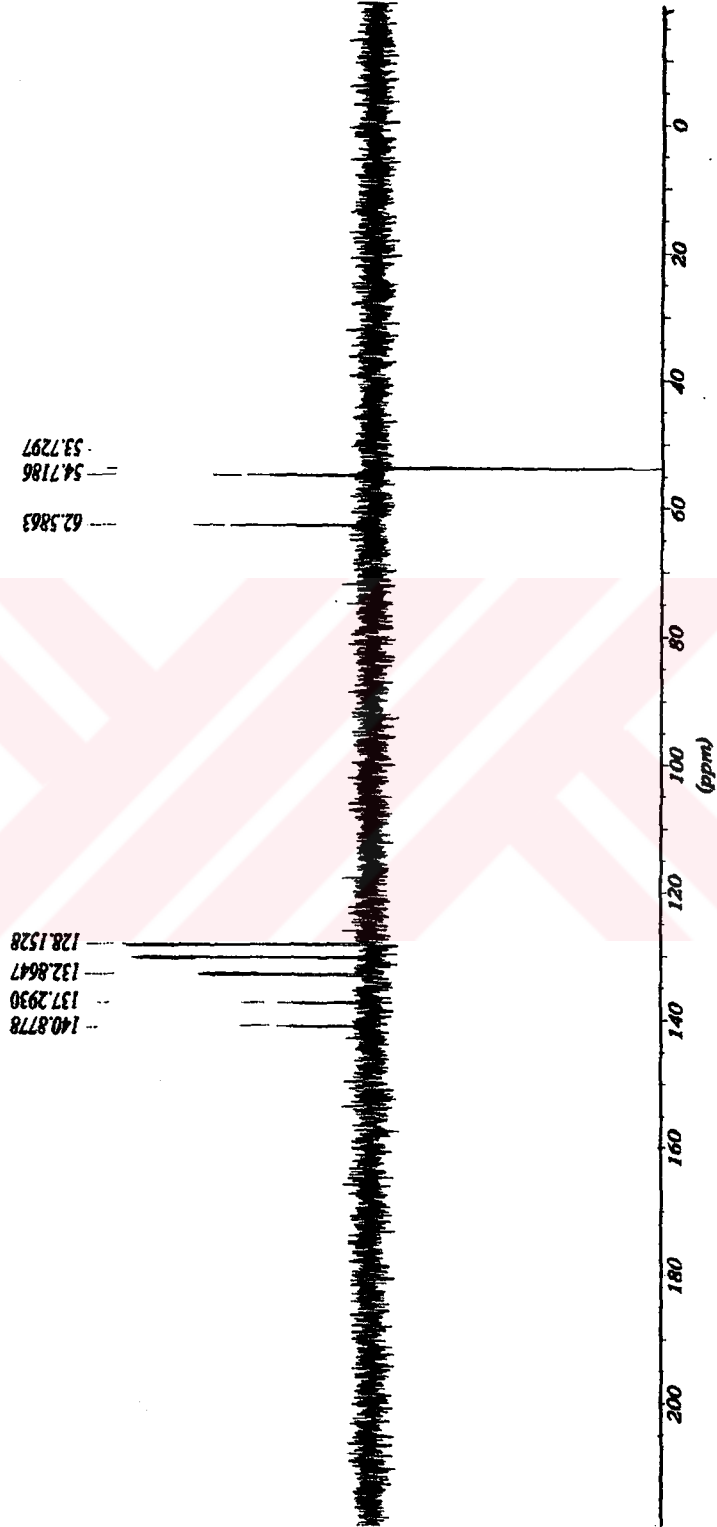
Şekil 5.3 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m2691
 EXPNO : 11
 PROCNO : 1



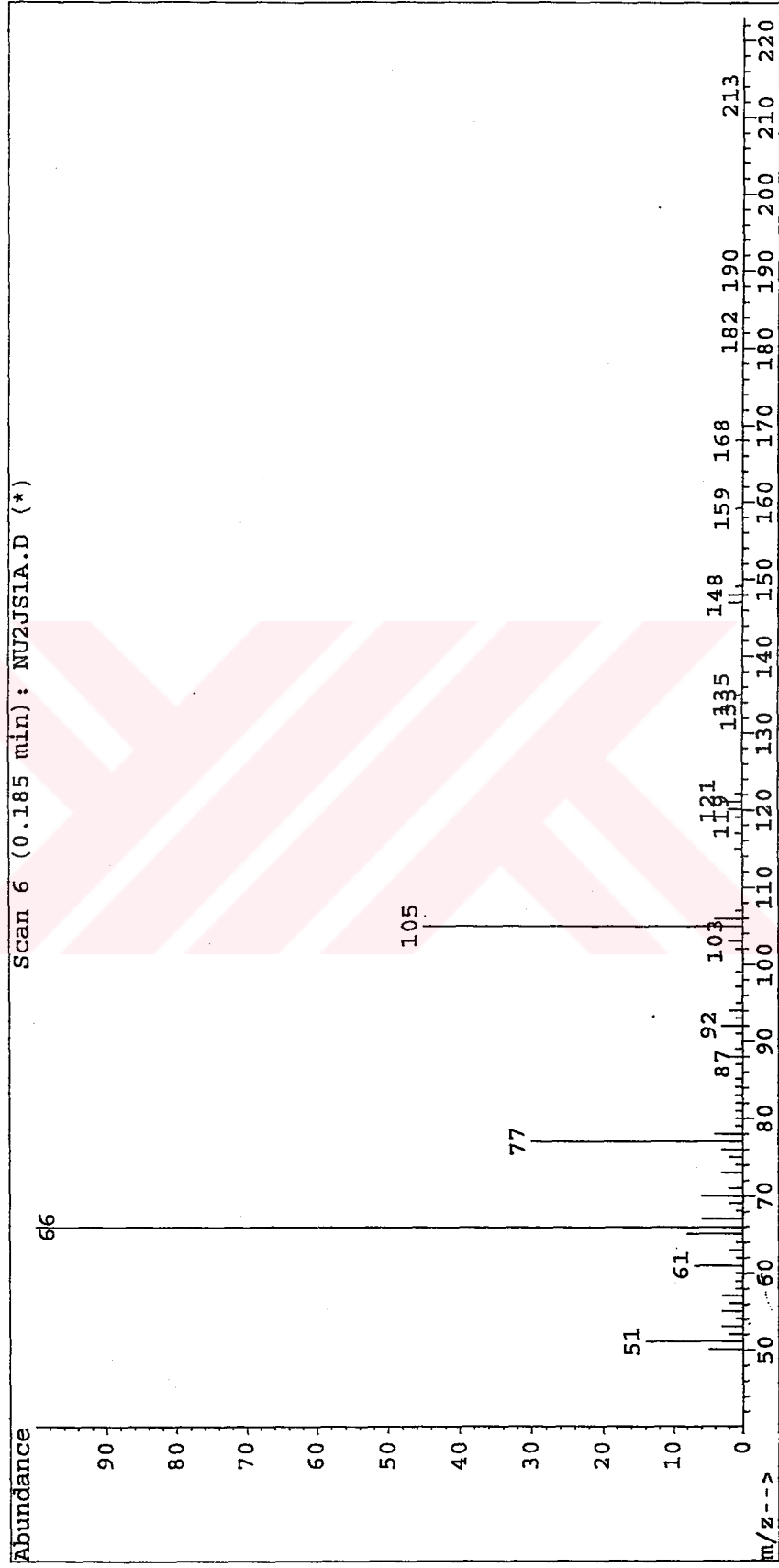
Şekil 5.4 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
NAME : ml2491
EXPNO : 12
PROCNO : 1



Şekil 5.5 Bileşik 2'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

Operator : js
Acquired : 30 May 82 2:06 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name:
Misc Info : m/z 201
Vial Number: 1



Şekil 5.6 Bileşik 2'nin MS spektrumu

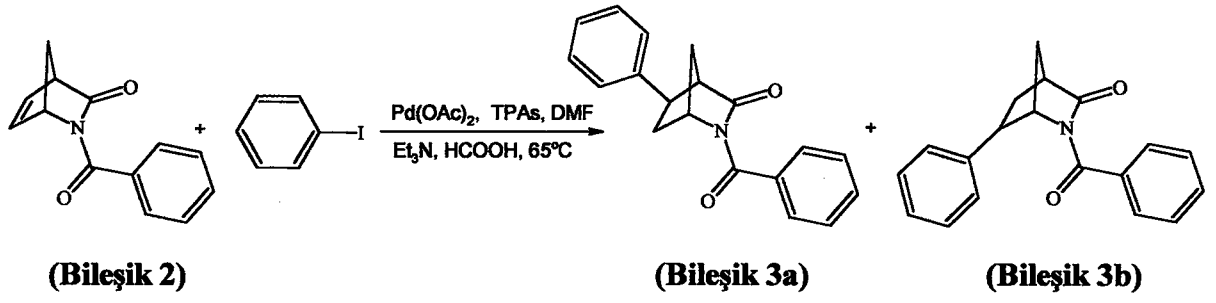
5.4 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Paladyum(II)asetat $[(\text{Pd}(\text{OAc})_2, 5.6 \text{ mg}, 0.025 \text{ mmol}]$ ve trifenilarsin (TPAs) (33.7 mg, 0.110 mmol), dimetilformamid (DMF, 3 mL) içerisinde çözündü. Çözelti 65°C 'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetarilhalojenür (1.5 mmol), trietilamin (Et_3N , 0.48 mL, 3.50 mmol) ve formik asid (HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı (8-24 saat). (Reaksiyon GC-MS ile kontrol edildi). Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayrıldı, MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

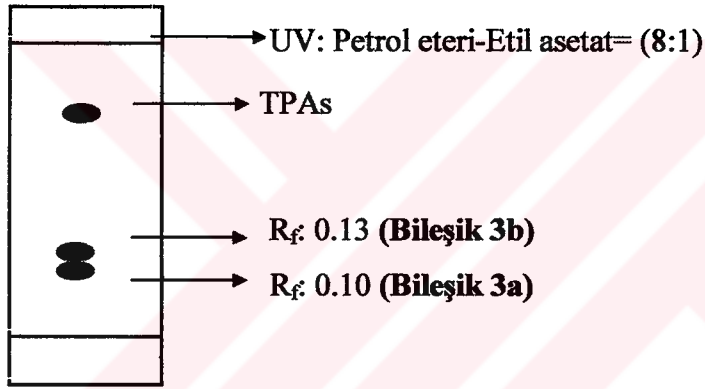
Bütün elde edilen yeni izomer karışımı bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun çözücü ya da çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

(Tüm hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirildi).

5.4.1 Bileşik 3a ve 3b'nin Hazırlanması

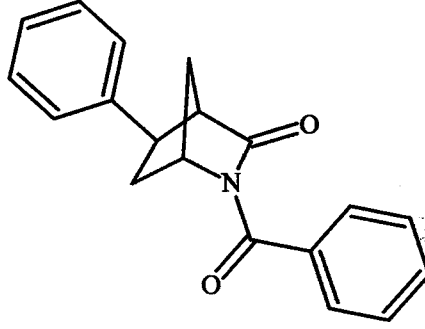


Genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği üzere, Bileşik 2 ile iyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. GC-MS kontrolü sonucunda reaksiyonun 8 saatte tamamlandığı tespit edildi. Elde edilen izomer karışımları birbirinden ayıran en iyi çözücü karışımının Petrol eteri-Etil asetat (8:1) olduğu TLC kontrolü ile belirlendi ve kolon kromatografisi ile maddeler saflaştırıldı.



İzomer karışım oranı : 3a/3b=1.40:1

5.4.1.1 N-Benzoil-5-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 3a, C₁₉H₁₇NO₂)



% 42, beyaz parlak kristaller, en. 136°C

5.4.1.1.1 Bileşik 3a'nın spektroskopik analiz verileri

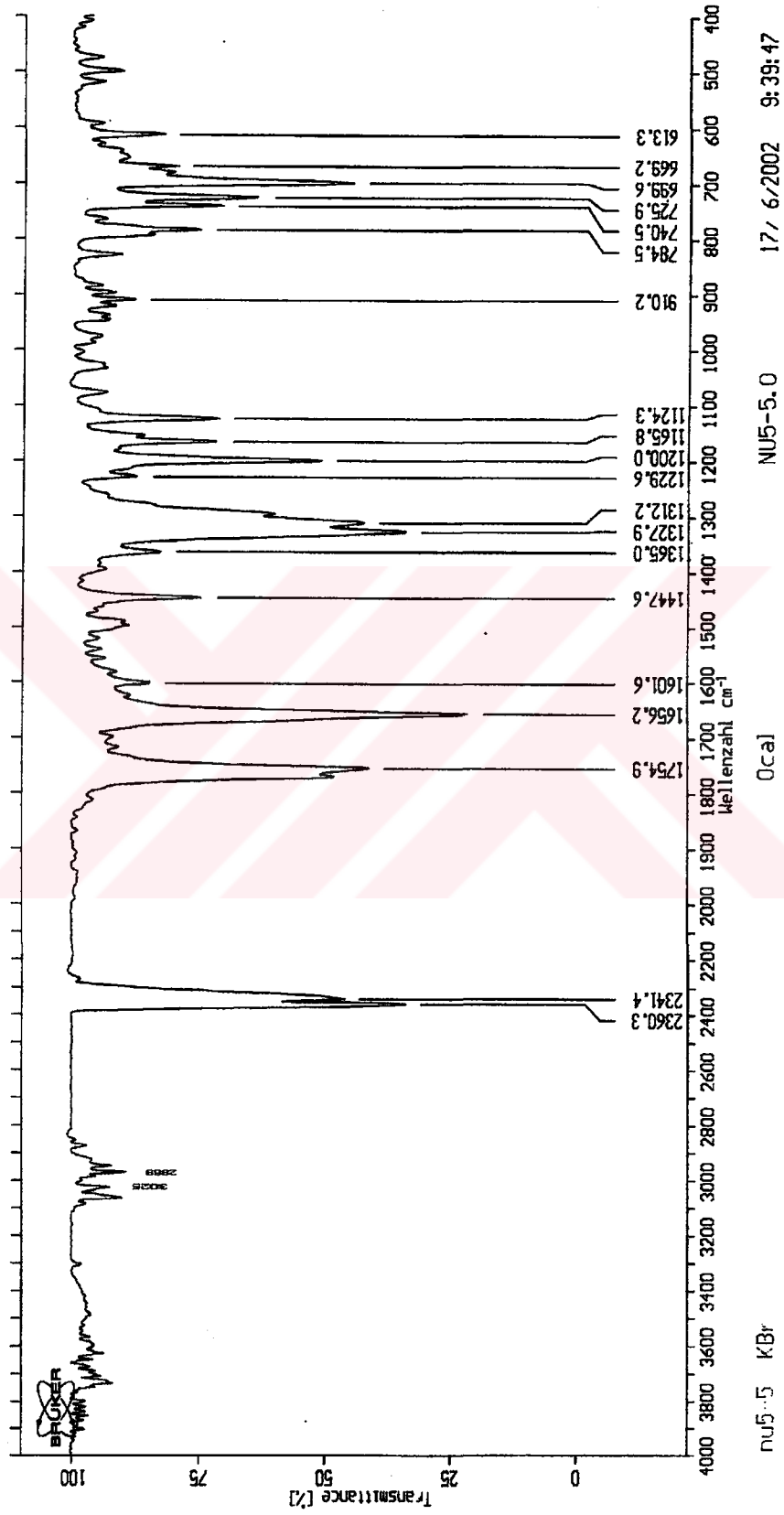
IR (KBr) : 3025 (aromatik, =C-H gerilimi), 2969 (alifatik, C-H gerilimi), 1754 (C=O gerilimi), 1656 (C=O gerilimi), 1601 (aromatik, C=C gerilimi), 1447, 1365 ve 1327 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1200, 1165 ve 1124 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 740 ve 699 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.87-2.06 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.30 (m, 2H, CH₂), 3.03 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.59-3.66 (m, 1H, CH-fenil), 4.77 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.25-7.75 (m, 10H, aromatik) ppm.

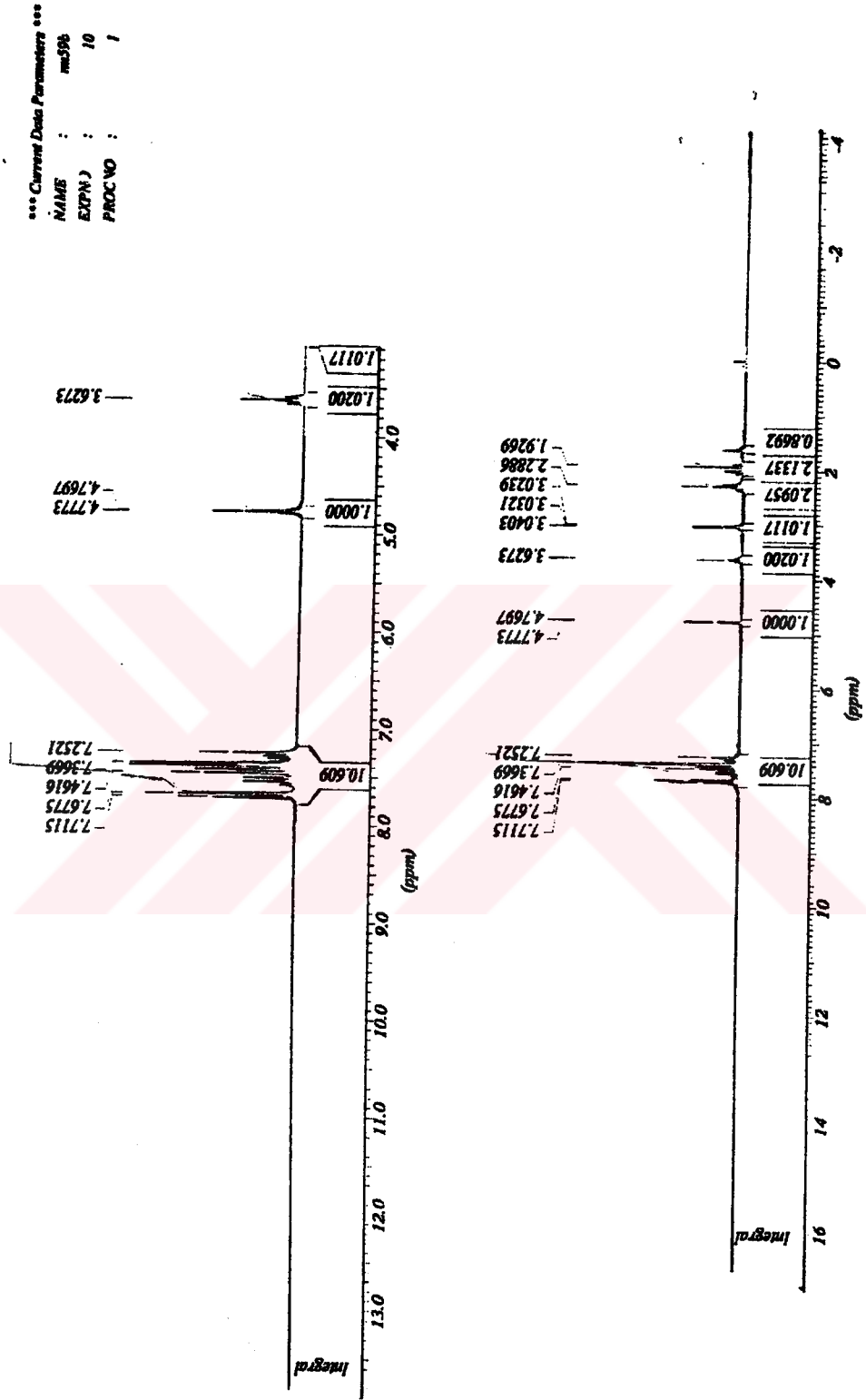
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = (-)31.0, (-)34.3, (+)45.8, (+)47.1, (+)64.3, (+)126.7, (+)127.4, (+)127.7, (+)128.6, (+)129.5, (0)132.3, (+)133.7, (0)141.1, (0)169.2, (0)175.4 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 291.34) : m/z = 291 (15) [M⁺], 187 (13) [M⁺-C₆H₅-C₂H₃], 170 (17), 143 (10) [M⁺-C₈H₆NO₂], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 77 (37) [C₆H₅⁺].

GC Kromatogramı (Etil asetat) : 20.434 dakika

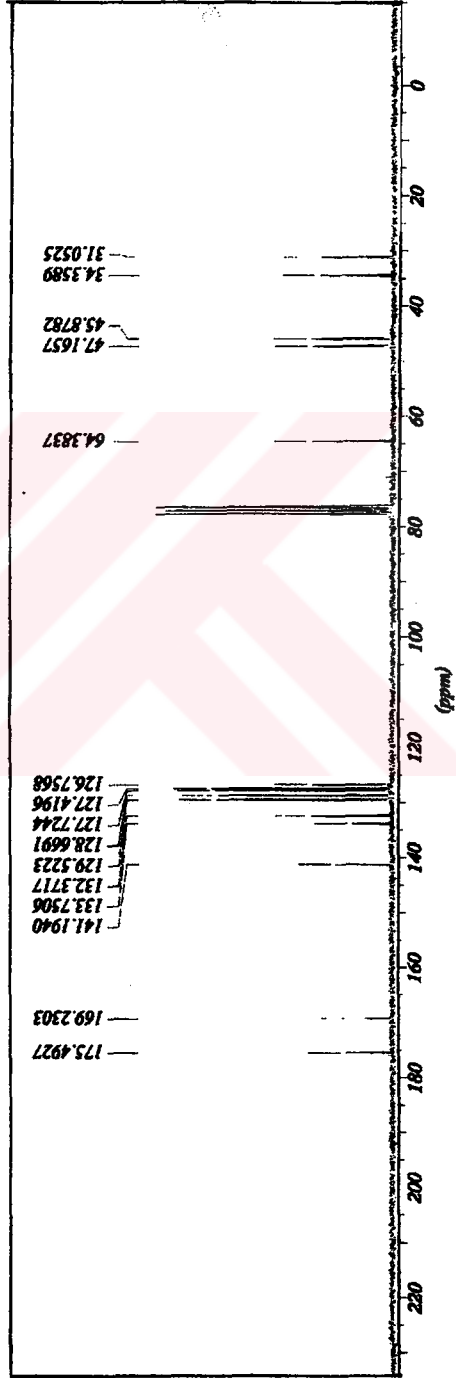
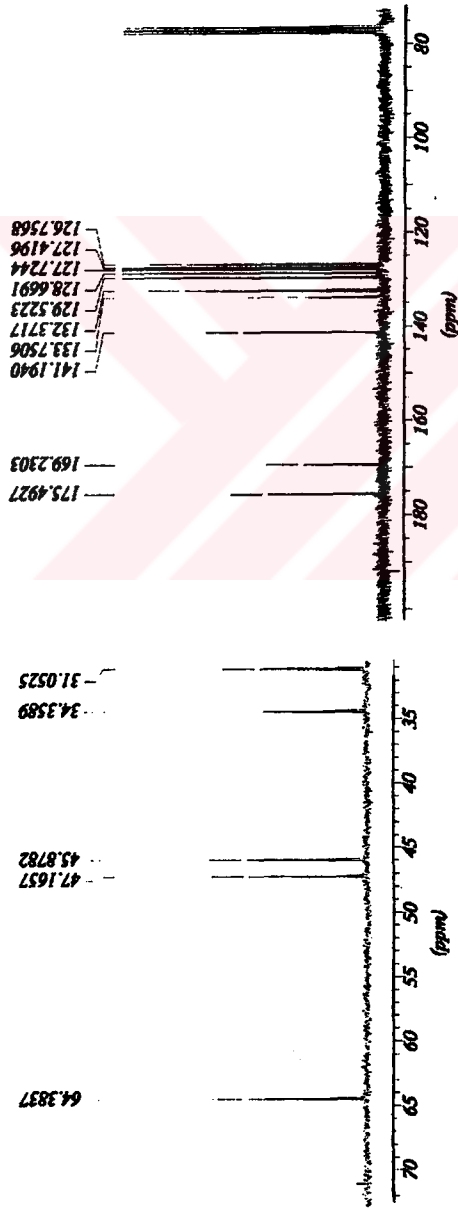


Şekil 5.7 Bileşik 3a'nın IR spektrumu (KBr)



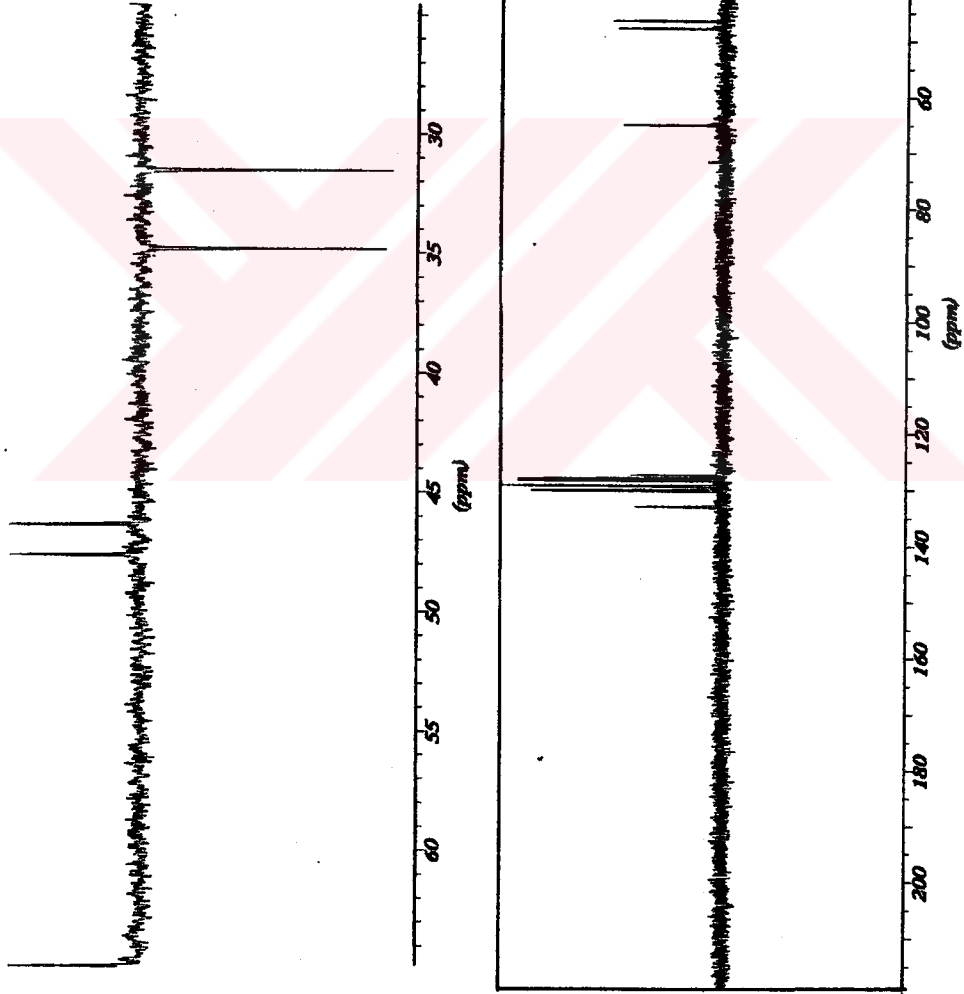
Şekil 5.8 Bileşik 3a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m259b
 EXPNO : 11
 PROCNO : 1



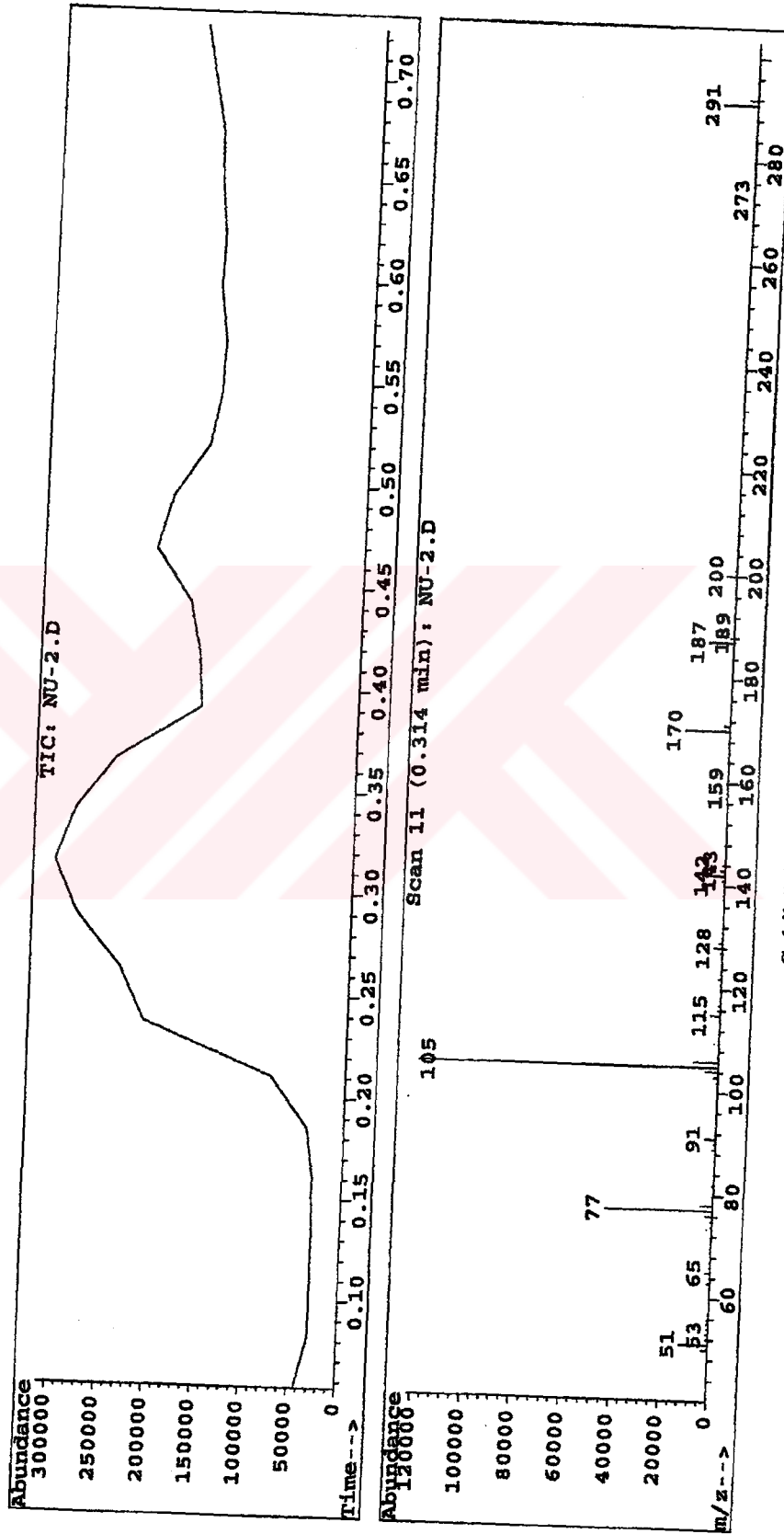
Şekil 5.9 Bileşik 3a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m3596
 EXPNO : 12
 PROCNO : 1

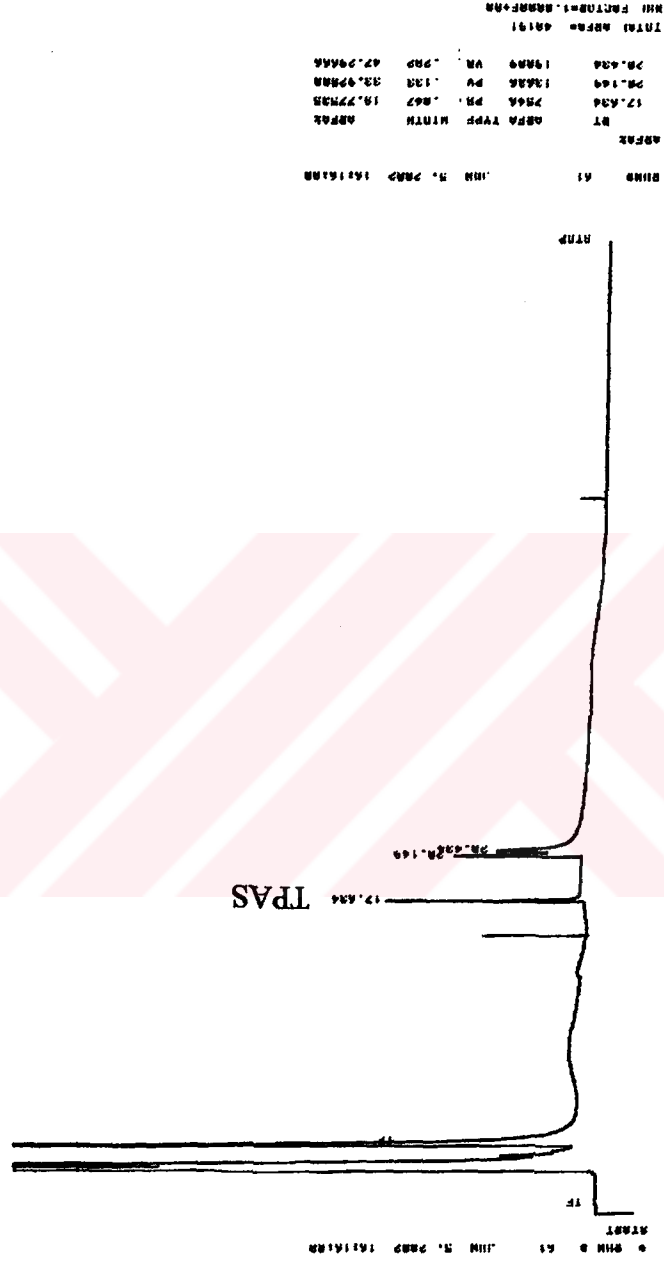


Şekil 5.10 Bileşik 3a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-2.D
 Operator : MS
 Acquired : 25 Jul 82 4:06 pm using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1

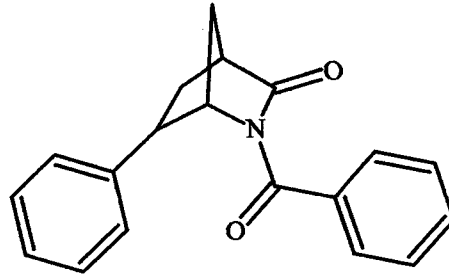


Şekil 5.11 Bileşik 3a'nın MS spektrumu



Şekil 5.12 Bileşik 3a ve 3b'nin GC kromatogramı

5.4.1.2 N-Benzoil-6-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 3b, C₁₉H₁₇NO₂)



% 22, beyaz parlak kristaller, en. 143°C

5.4.1.2.1 Bileşik 3b'nin spektroskopik analiz verileri

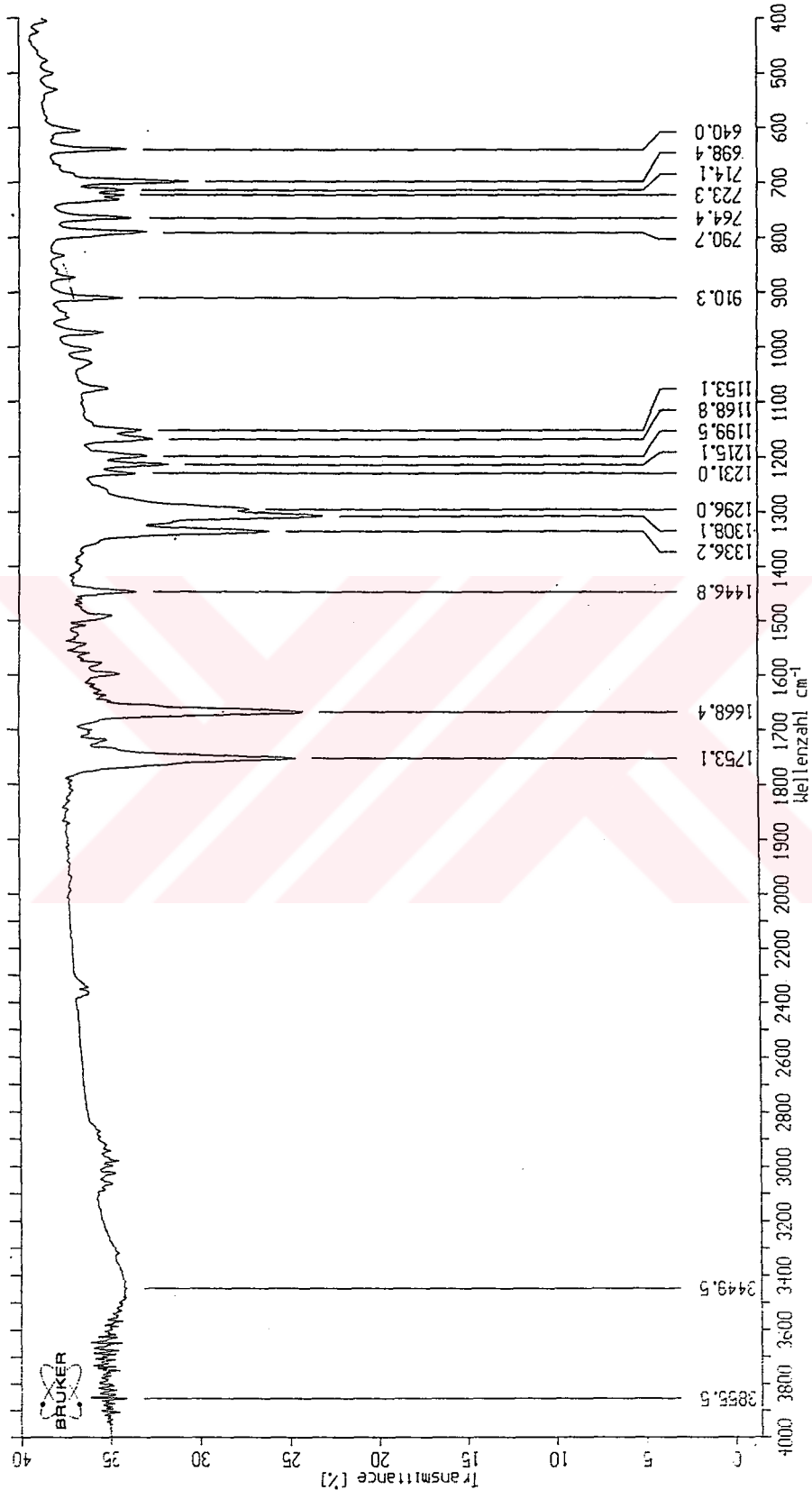
IR (KBr) : 3027 (aromatik, =C-H gerilimi), 2981 ve 2971 (alifatik, C-H gerilimleri), 1753 (C=O gerilimi), 1668 (C=O gerilimi), 1599 (aromatik, C=C gerilimi), 1446, 1336, 1308 ve 1296 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1199, 1168 ve 1153 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 764 ve 698 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.99-2.24 (m, 3H, CH₂), 2.55-2.67 (m, 1H, CH₂), 3.07 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.38-3.43 (m, 1H, CH-fenil), 4.90 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.21-7.70 (m, 10H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (-)34.9, (-)36.2, (+)42.1, (+)53.4, (+)59.4, (+)126.8, (+)127.0, (+)128.7, (+)129.4, (+)132.4, (0)133.8, (0)142.1, (0)169.4, (0)175.1 ppm.

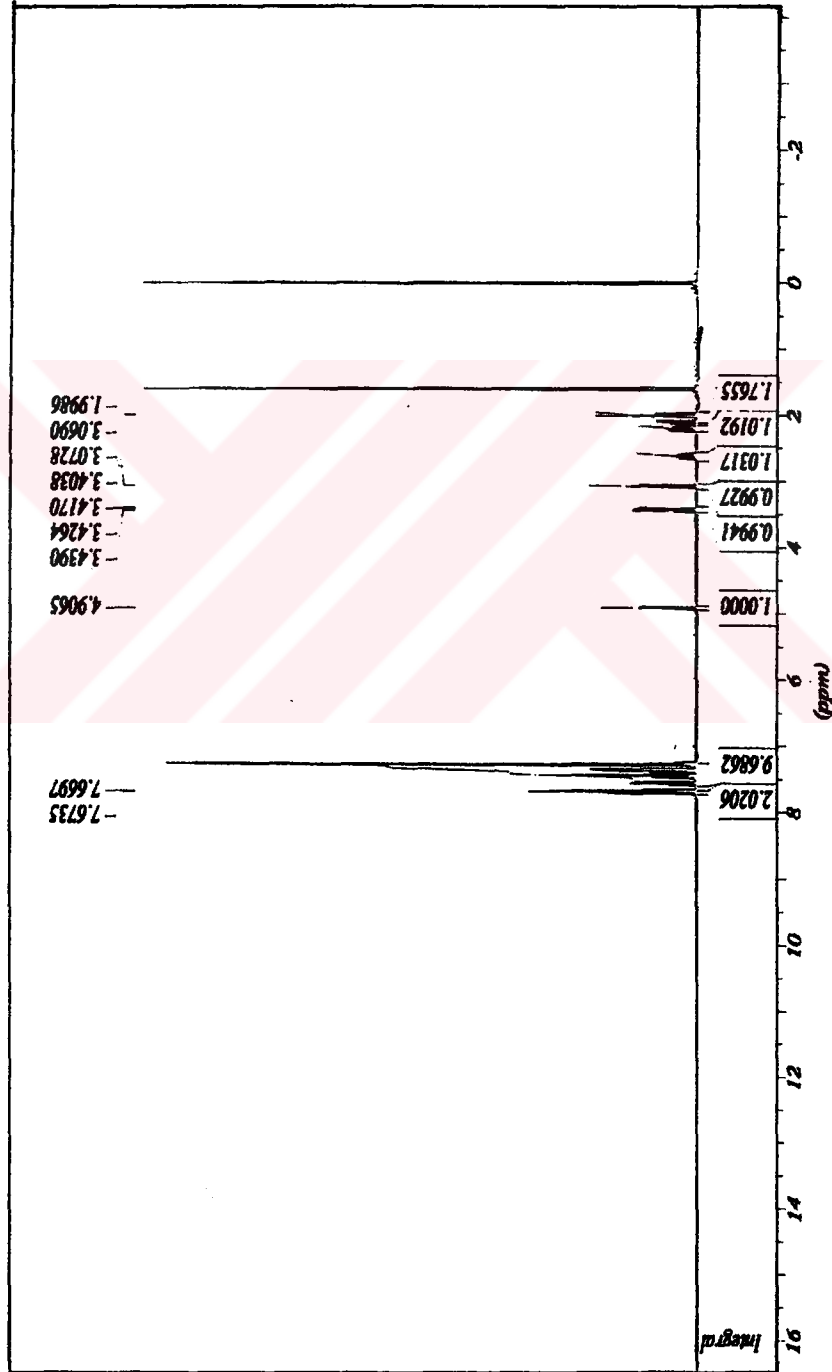
MS (EI, 70 eV); (M.A. : 291.34) : m/z = 291 (20) [M⁺], 263 [M⁺-C₂H₄], 222 [M⁺-C₄H₅O], 187 (4) [M⁺-C₆H₅-C₂H₃], 170 (7), 143 (4) [M⁺-C₈H₆NO₂], 128, 115 (4), 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 77 (43) [C₆H₅⁺].

GC-MS (Etil asetat) : 19.384 dakika



Şekil 5.13 Bileşik 3b'nin IR spektrumu (KBr)

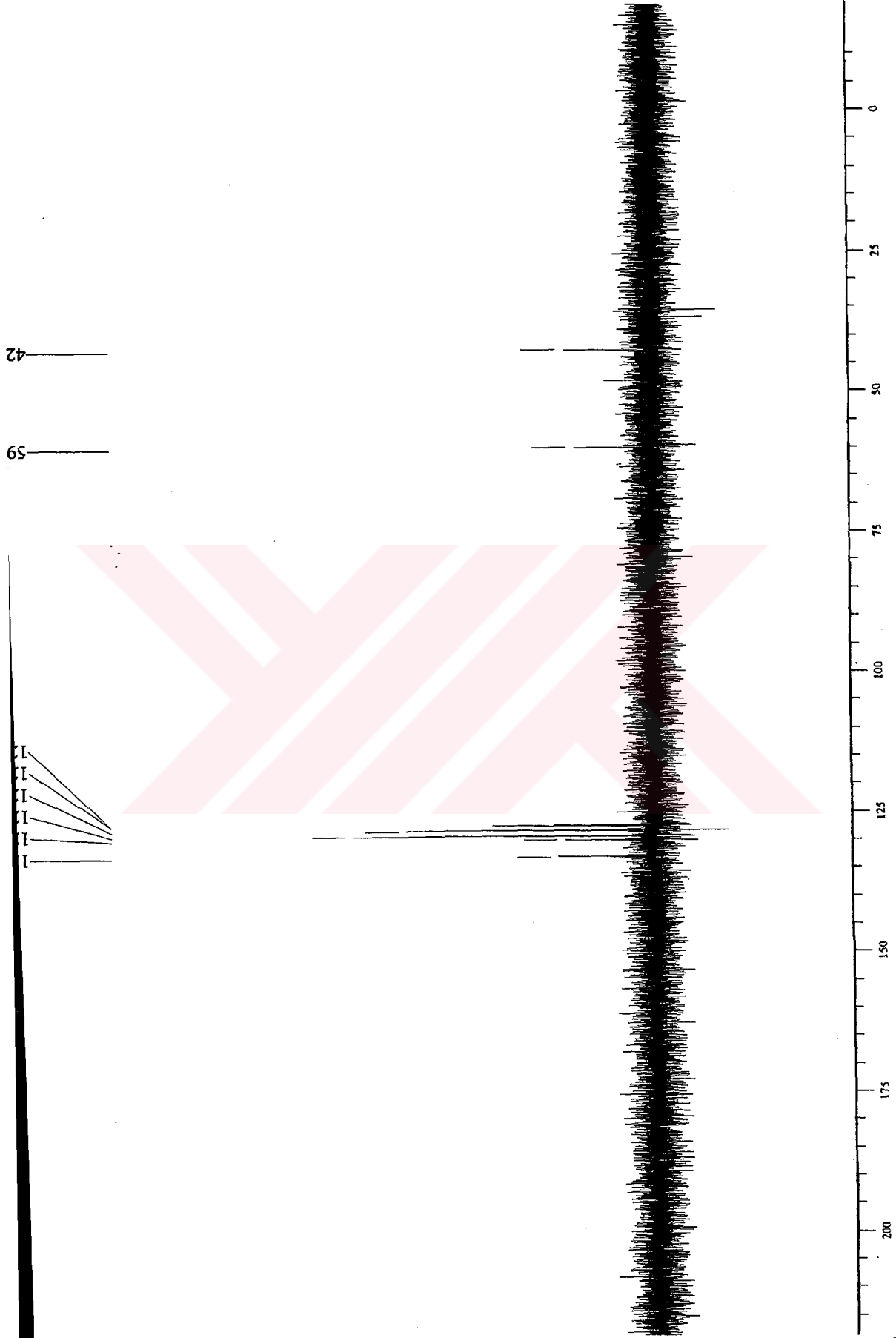
*** Current Data Parameters ***
 NAME : nm-5-15a
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BFI : 400.130000 MHz
 DATE_d : Aug 15 2002
 PROBHD : 5 mm PABBO BB-1H Z-GP
 PULPROG : zg30
 RG : 287.3999939
 SOLVENT : CDCl3
 *** 1D NMR Plot Parameters ***



Şekil 5.14 Bileşik 3b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

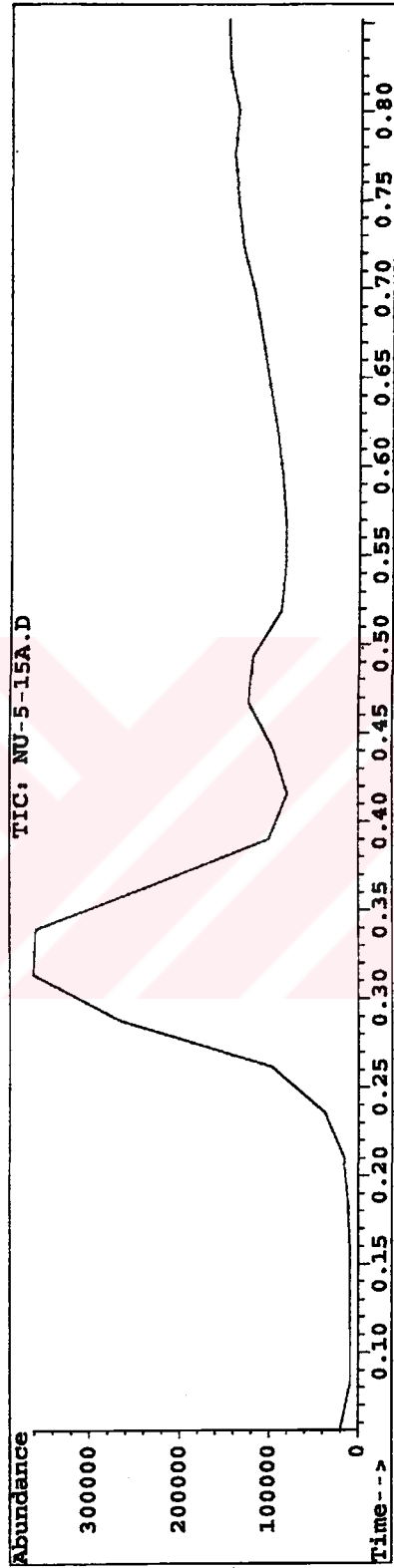


Şekil 5.15 Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



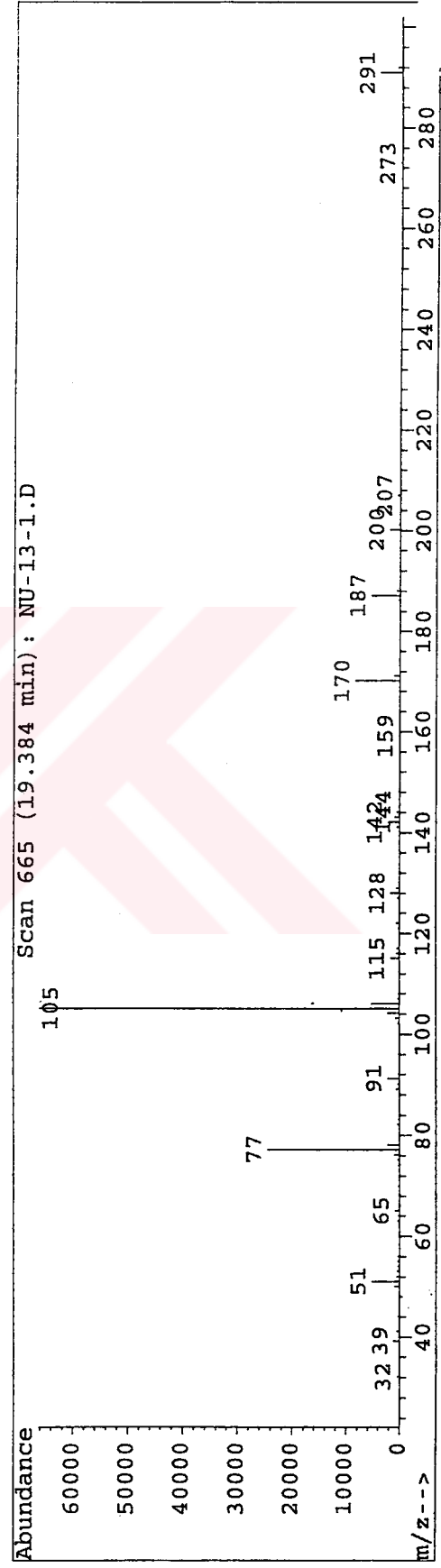
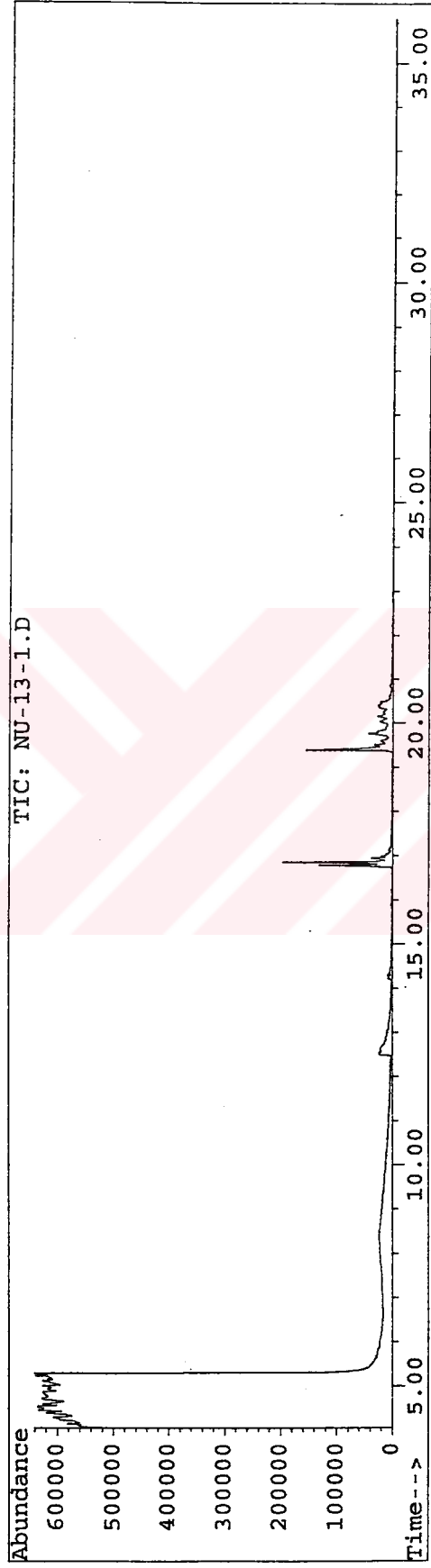
Şekil 5.16 Bileşik 3b'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-5-15A.D
Operator : Maïke
Acquired : 12 Aug 82 2:27 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: NU-5-15a soll m/z = 291
Misc Info :
Vial Number: 1



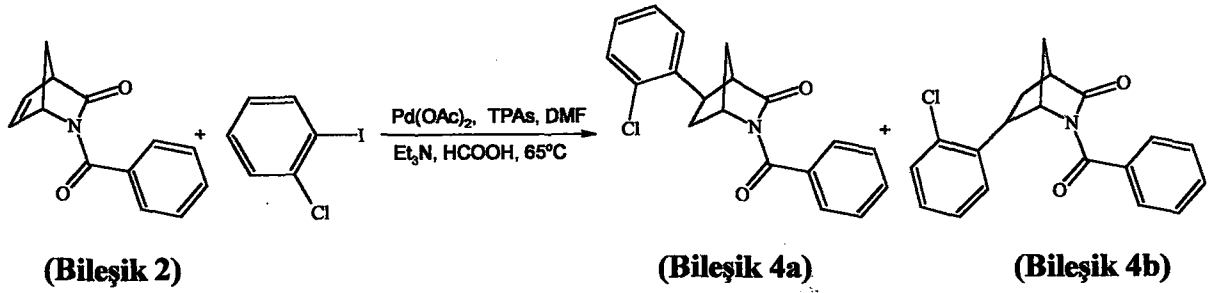
Şekil 5.17 Bileşik 3b'nin MS spektrumu

Operator :
 Acquired : 17 Jun 82 11:22 am using AcqMethod STD15JN
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1

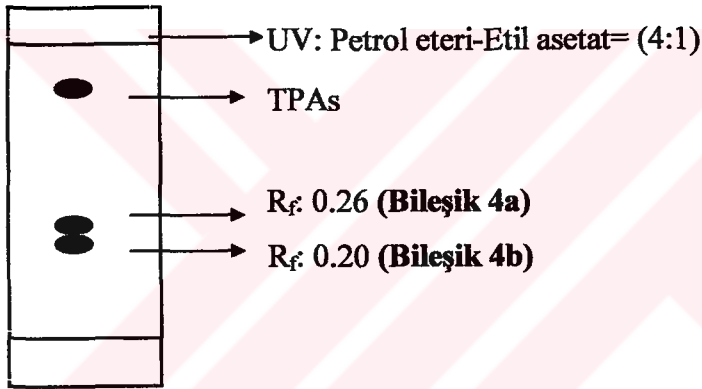


Şekil 5. 18 Bileşik 3b'nin GC-MS spektrumu

5.4.2 Bileşik 4a ve 4b'nin Hazırlanması



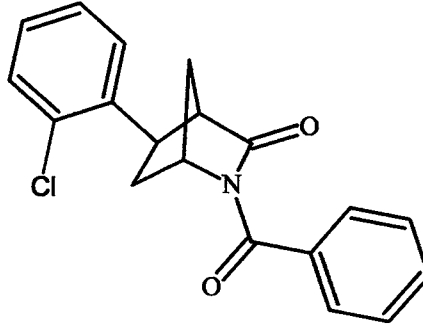
Genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği şekilde, Bileşik 2 ile 2-kloroiodobenzenin 20 saat süren reaksiyonu sonucu elde edilen izomer karışımlarını en iyi şekilde ayıran çözücü karışımının Petrol eteri-Etil asetat (4:1) olduğu yapılan TLC kontrolleri sonucu belirlendi ve kolon kromatografisi uygulanarak Bileşik 4a ve Bileşik 4b birbirinden ayrıldı.



İzomer karışım oranı : 4a/4b=1:1

5.4.2.1 N-Benzoil-5-(2-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on

(Bileşik 4a, C₁₉H₁₆ClNO₂)



% 36, beyaz kristaller, en. 150°C

5.4.2.1.1 Bileşik 4a'nın spektroskopik analiz verileri

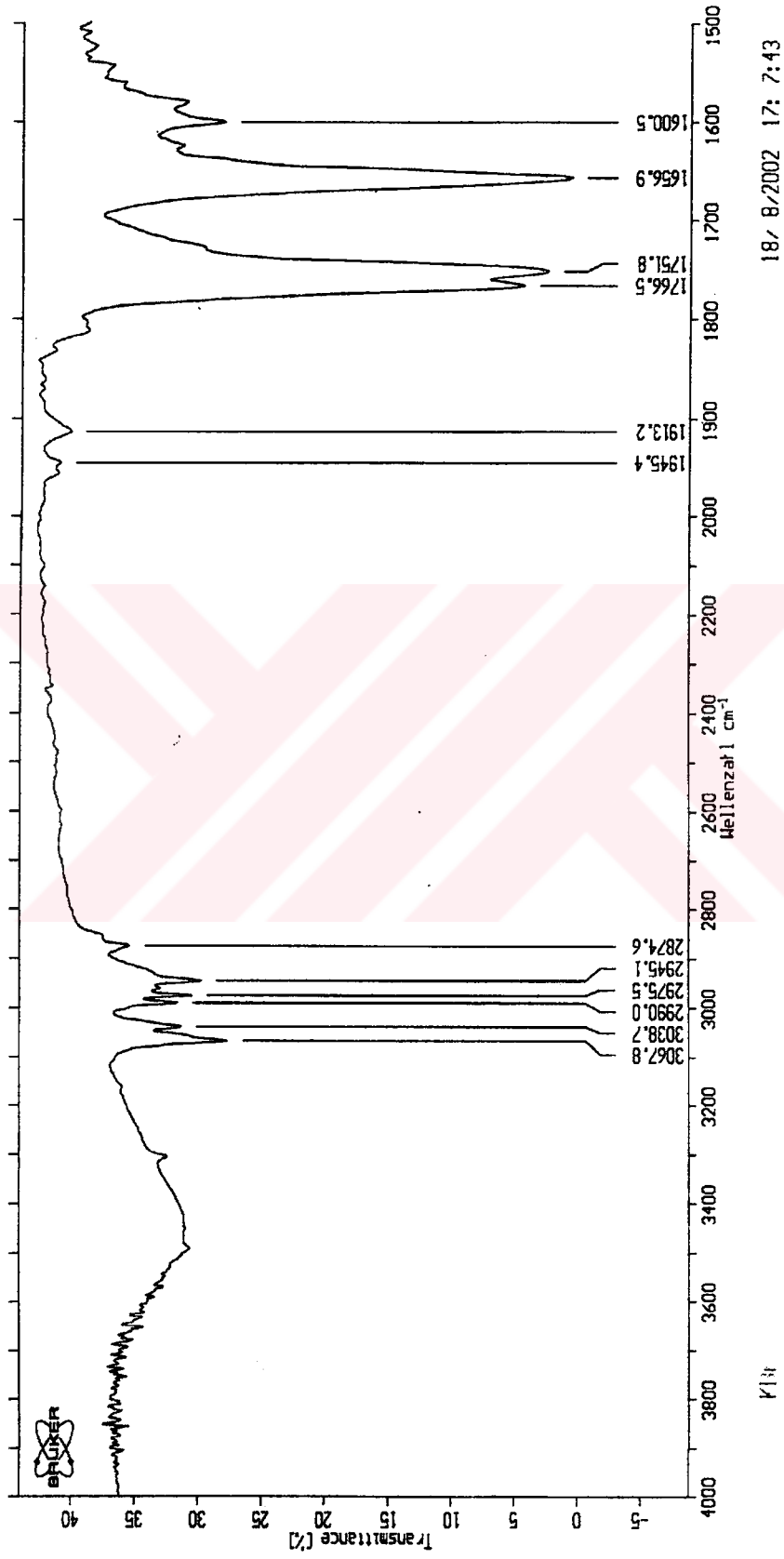
IR (KBr) : 3067 ve 3038 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2990, 2975 ve 2945 (alifatik, C-H gerilimleri), 1766-1751 (C=O gerilimi), 1656 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1475, 1445, 1361 ve 1306 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1201, 1166, 1151, 1121 ve 1037 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 782 (1,2-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 745 ve 697 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.86-2.05 (m, 2H, CH₂), 2.17-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.50-2.62 (m, 1H, CH₂), 3.02 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.72-3.79 (m, 1H, CH-fenil), 5.05 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.20-7.70 (m, 9H, aromatik) ppm.

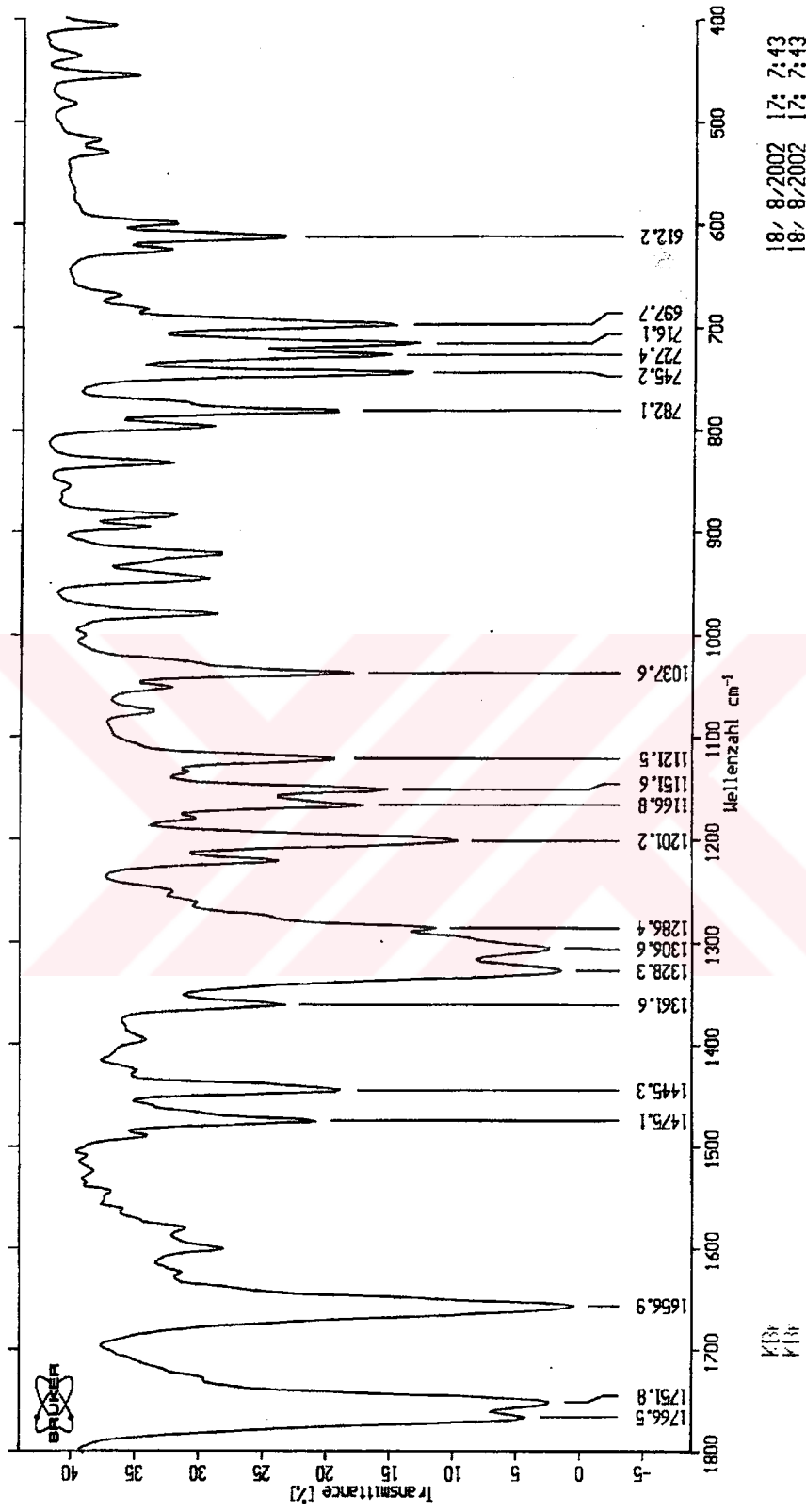
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = (-)33.3, (-)35.7, (+)43.2, (+)47.3, (+)61.4, (+)125.9, (+)126.8, (+)127.7, (+)127.8, (+)129.4, (+)130.1, (0)132.3, (+)133.8, (0)134.7, (0)140.1, (0)168.9, (0)175.3 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 325.79) : m/z = 325 (6) [M⁺], 290 (9) [M⁺-Cl], 187 [M⁺-Cl-C₆H₅-C₂H₃], 149 [M⁺-C₈H₆NO₂], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 89, 77 (29) [C₆H₅⁺].

GC-MS (Etil asetat) : 22.243 dakika



Şekil 5.19a Bileşik 4a'nın IR spektrumu (KBr) (4000-1600 cm⁻¹)



Şekil 5.19b Bileşik 4a'nın IR spektrumu (KBr) (1800-400 cm⁻¹)

18/ 8/2002 17: 7:43
18/ 8/2002 17: 7:43

*** Current Data Parameters
 NAME : nm175b
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BFI : 200.190000
 DATE_d : Aug 04 2002

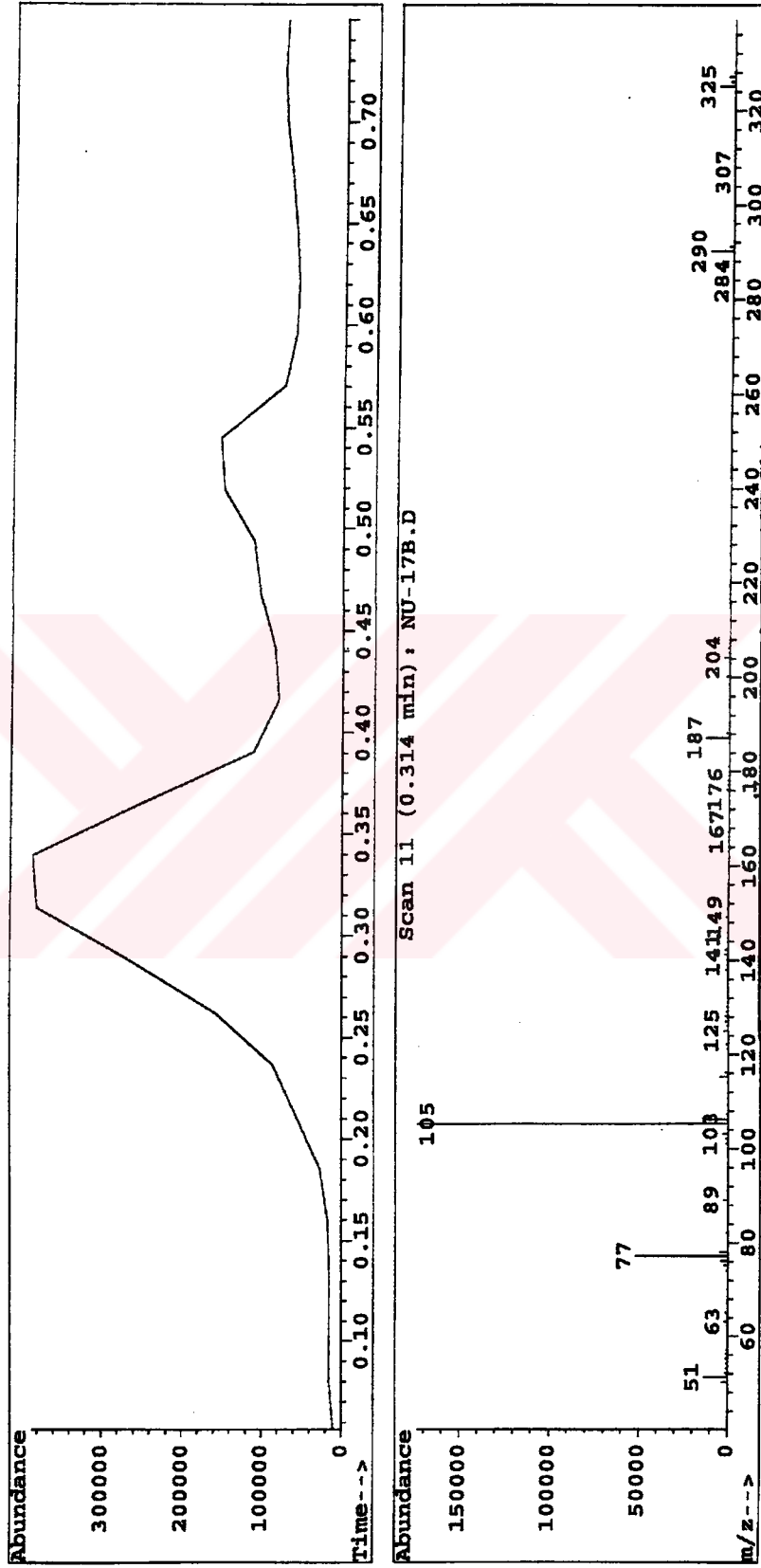


Şekil 5.20 Bileşik 4a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



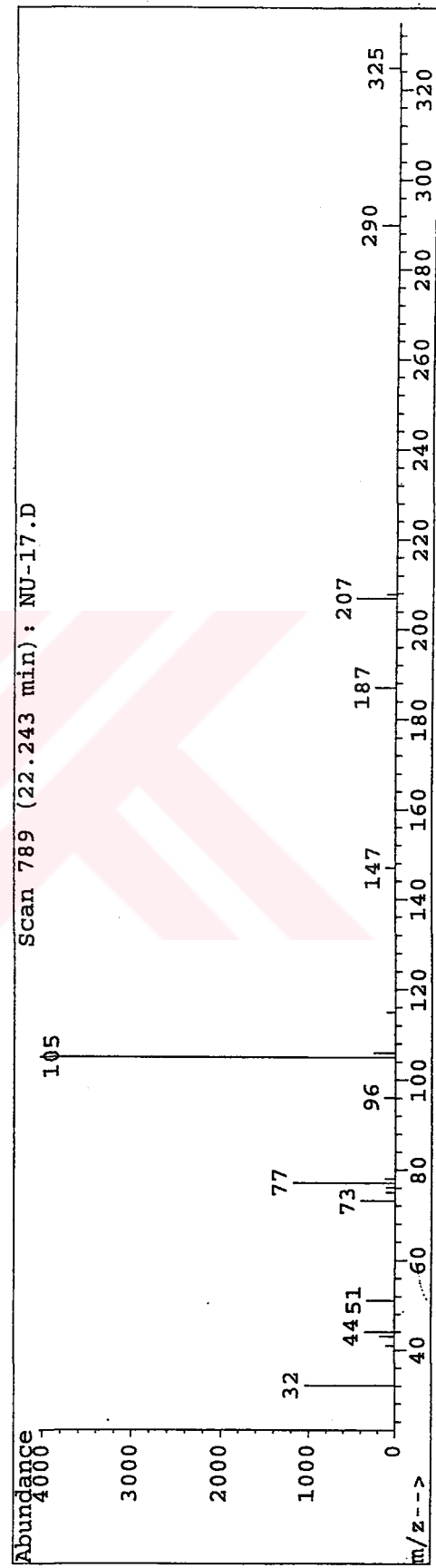
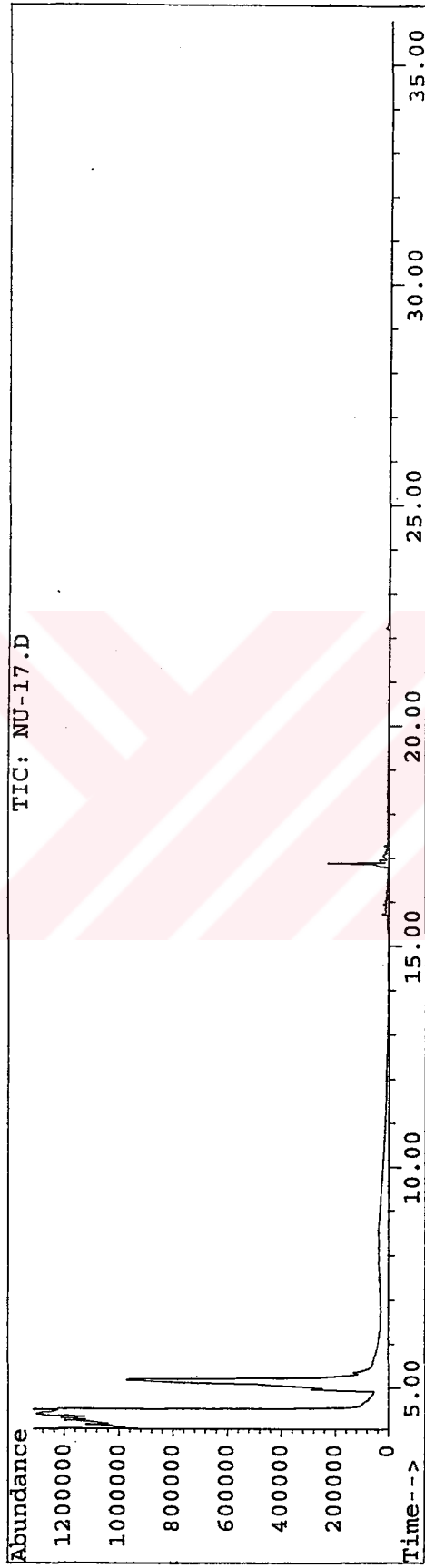
Şekil 5.21 Bileşik 4a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-17B.D
Operator : Maiké
Acquired : 12 Aug 82 2:22 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: NU-17 b soll m/z = 326
Misc Info :
Vial Number: 1



Şekil 5.22 Bileşik 4a'nın MS spektrumu

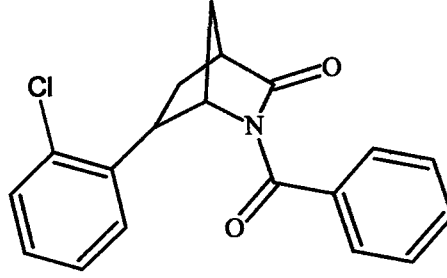
Operator :
 Acquired : 20 Jun 82 10:55 am using AcqMethod STD15JN
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Şekil 5.23 Bileşik 4a'nın GC-MS spektrumu

5.4.2.2 N-Benzoil-6-(2-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on

(Bileşik 4b, $C_{19}H_{16}ClNO_2$)



% 22, beyaz kristaller, en. 153°C

5.4.2.2.1 Bileşik 4b'nin spektroskopik analiz verileri

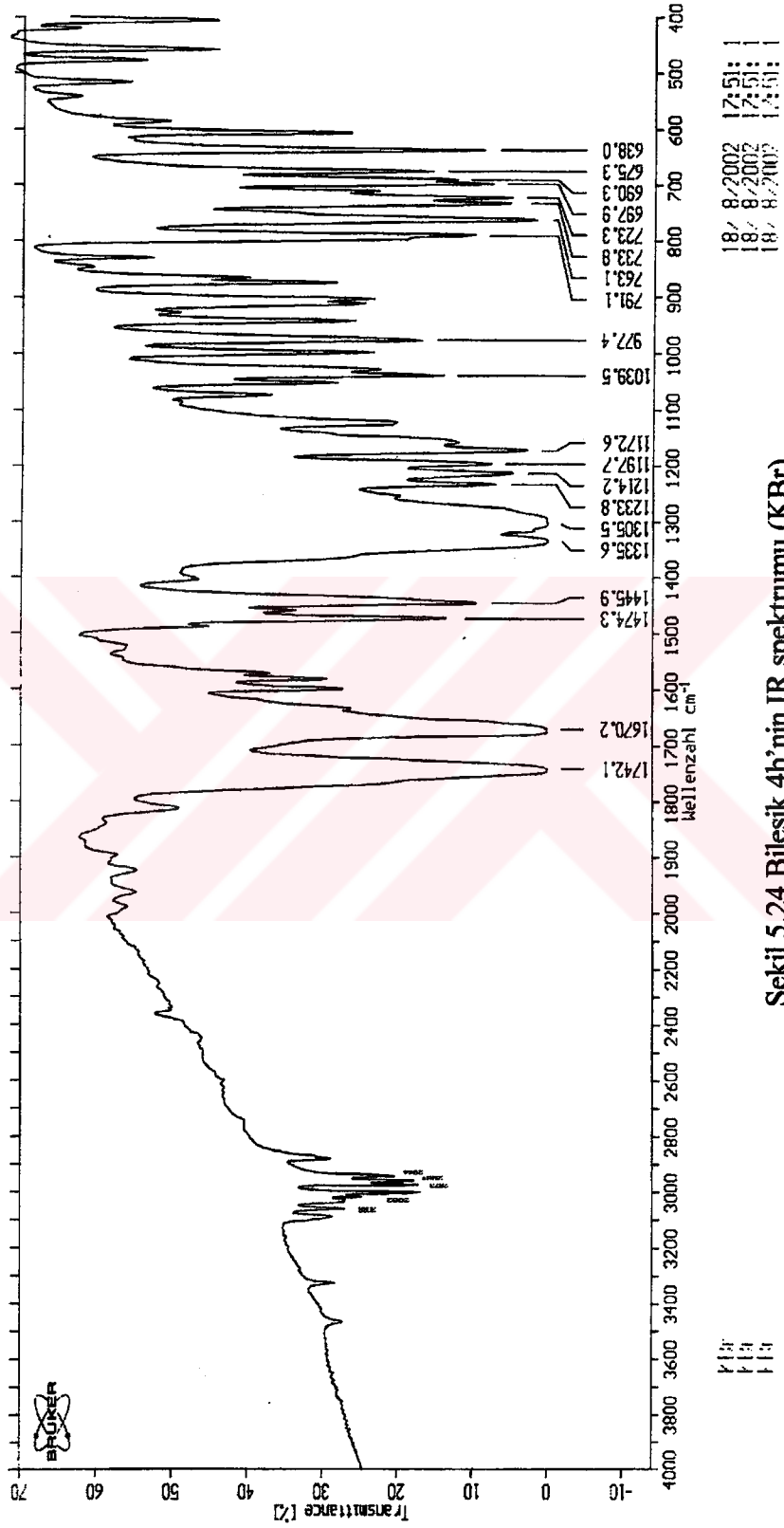
IR (KBr) : 3088 ve 3062 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2973, 2961 ve 2944 (alifatik, C-H gerilimleri), 1742 (C=O gerilimi), 1670 (C=O gerilimi), 1599 (aromatik, C=C gerilimi), 1475, 1445, 1335 ve 1305 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1214, 1197, 1172 ve 1039 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 791 (1,2-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 763 ve 697 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.95-2.20 (m, 3H, CH_2), 2.69-2.81 (m, 1H, CH_2), 3.15 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.62-3.69 (m, 1H, CH-fenil), 4.90 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.15-7.72 (m, 9H, aromatik) ppm.

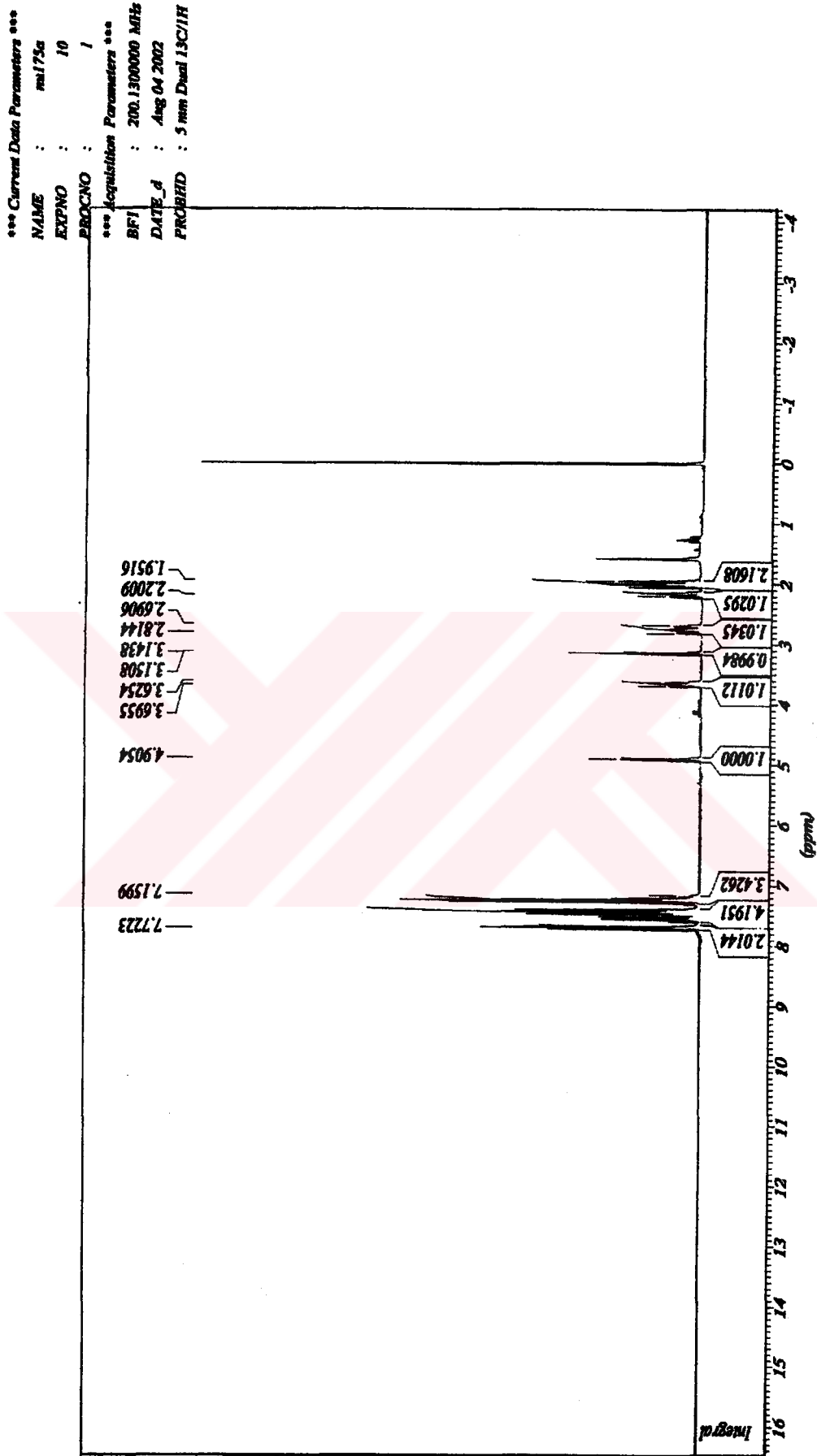
^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = (-)35.4, (-)36.3, (+)39.5, (+)51.5, (+)59.3, (+)125.8, (+)126.8, (+)127.7, (+)127.9, (0)130.1, (0)132.4, (0)139.7, (0)169.3, (0)174.7 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 325.79) : m/z = 325 (10) [M^+], 290 [M^+-Cl], 187 [$M^+-Cl-C_6H_5-C_2H_3$], 149 [$M^+-C_8H_6NO_2$], 105 (100) [$C_6H_5-CO^+$], 89, 77 (33) [$C_6H_5^+$].

GC Kromatogramı (Etil asetat) : 22.470 dakika

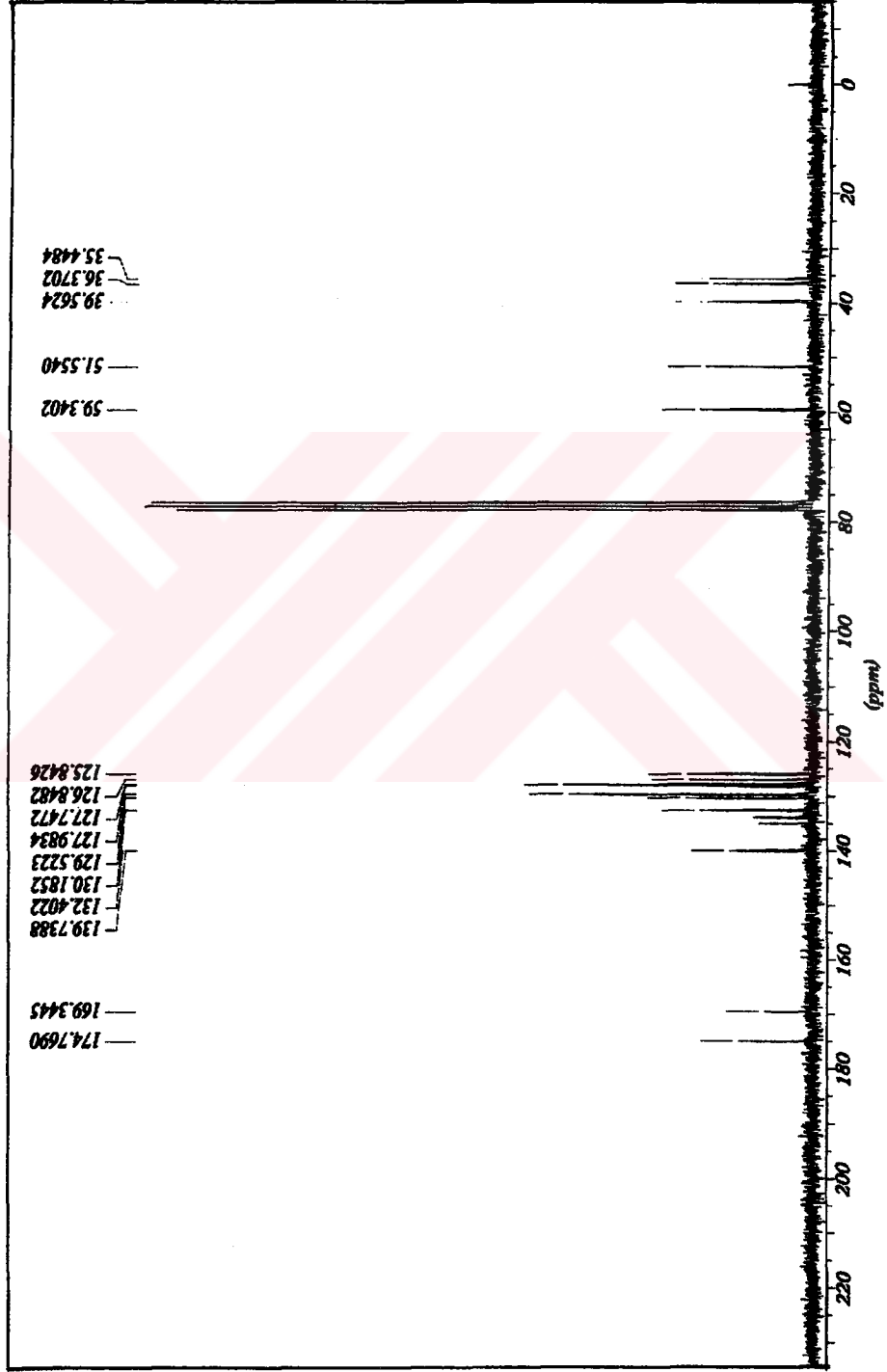


Şekil 5.24 Bileşik 4b'nin IR spektrumu (KBr)



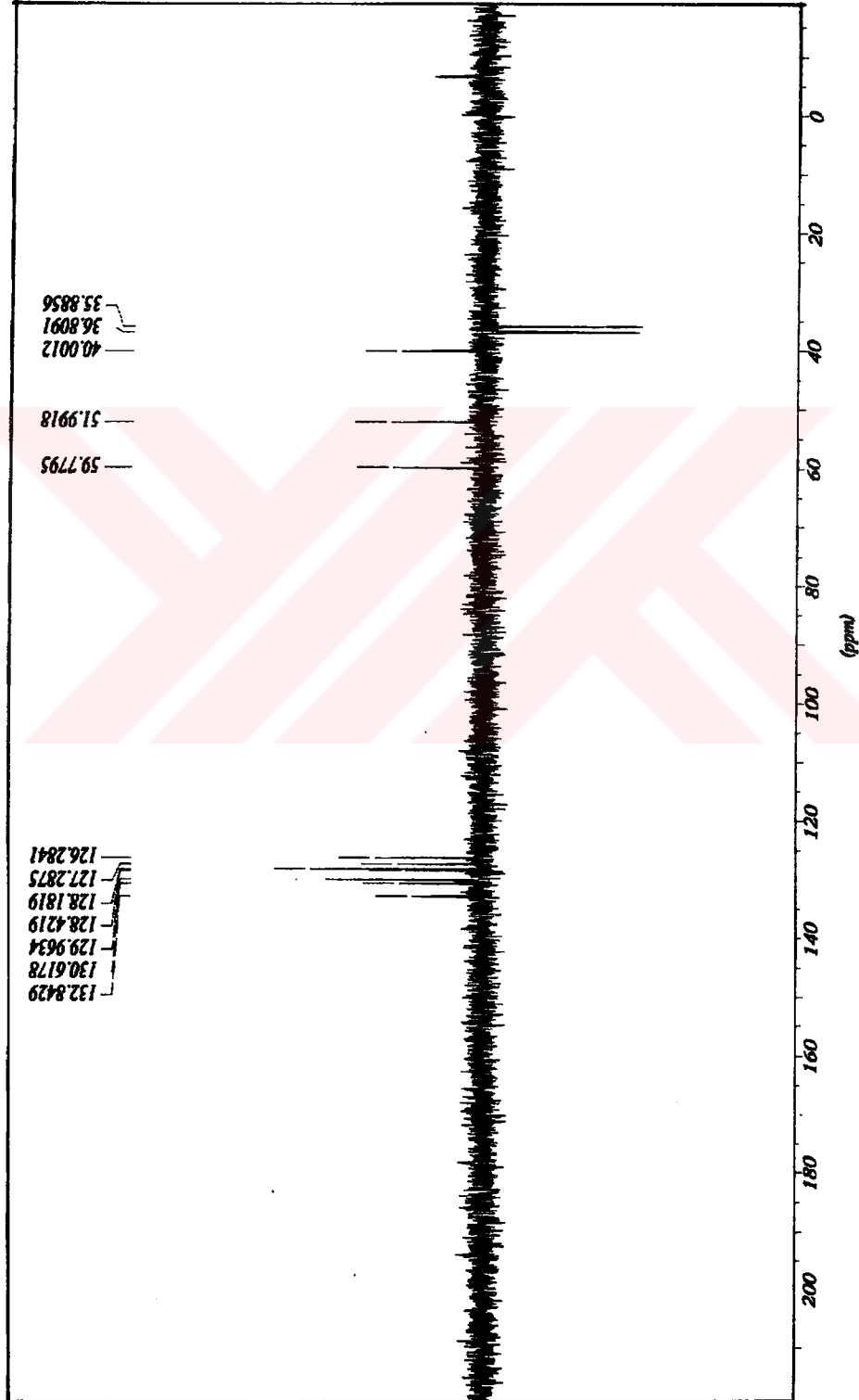
Şekil 5.25 Bileşik 4b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters
 NAME : m175a
 EXPNO : 11
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 RF1 : 50.327090
 DATE_d : Aug 04 2002



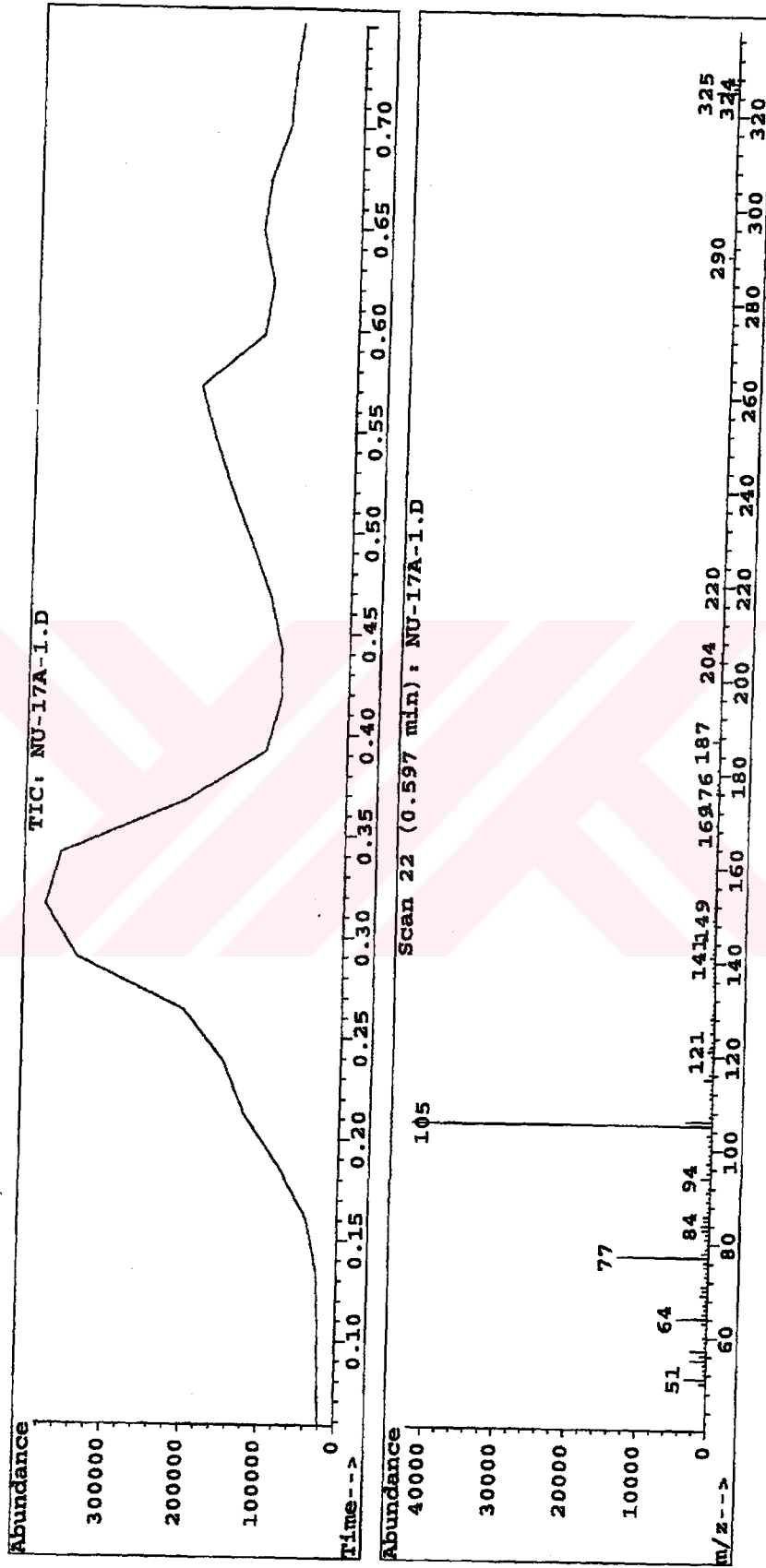
Şekil 5.26 Bileşik 4b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters
 NAME : ml175a
 EXPNO : 12
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BF1 : 50.3227090
 DATE_d : Aug 04 2002



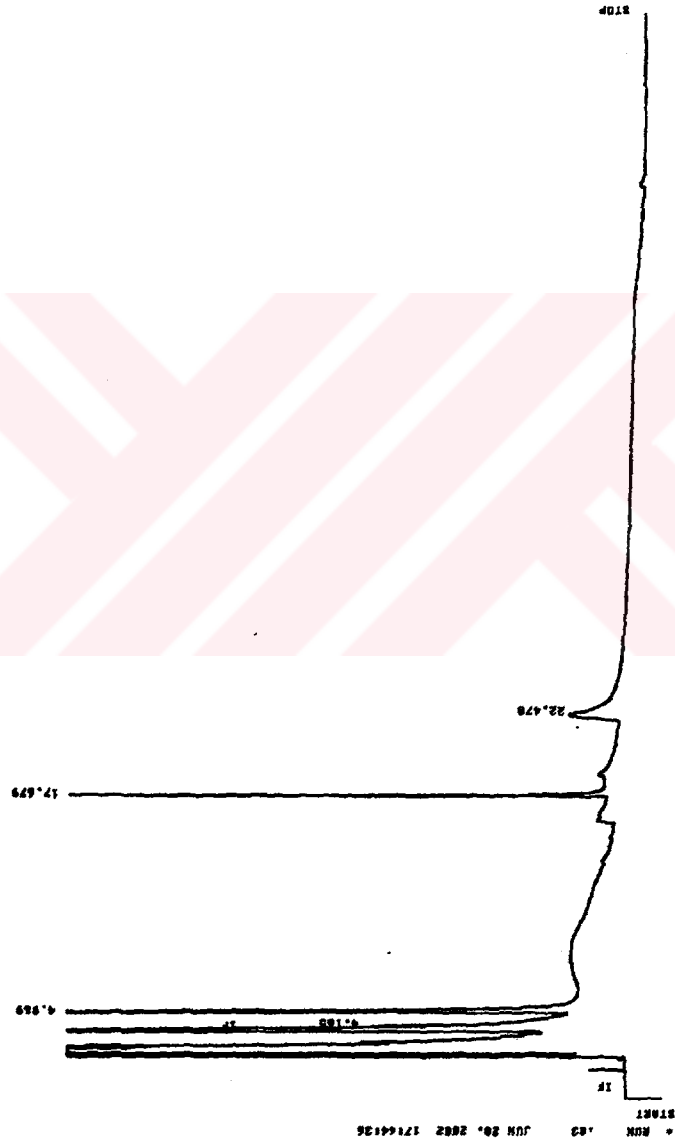
Şekil 5.27 Bileşik 4b'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-17A-1.D
 Operator : Maïke
 Acquired : 12 Aug 82 2:16 pm using AcqMethod DCF_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: NU-17 a soll m/z = 326
 Misc Info :
 Vial Number: 1



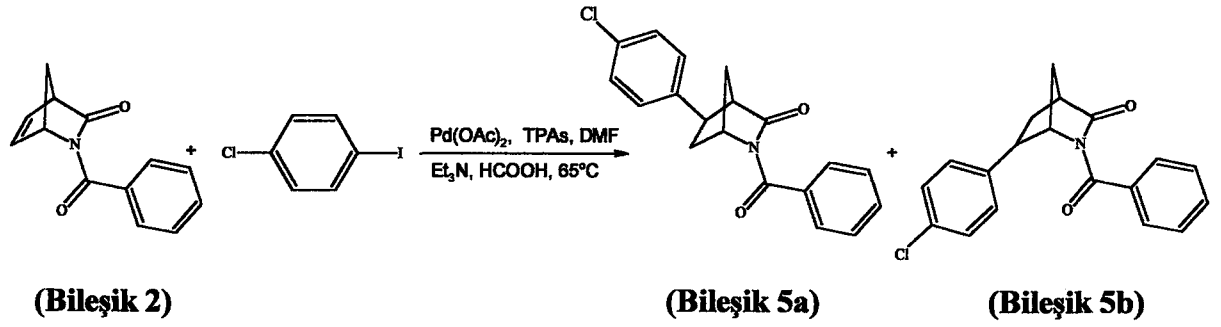
Şekil 5.28 Bileşik 4b'nin MS spektrumu

RUN# 103 JUN 20, 2002 17:44:36
 AREA#
 RT AREA TYPE WIDTH
 4.165 231 20 .009 AREA
 4.969 90002 19 .003
 17.679 20040 19 .006
 22.470 21092 20 .735
 18.32437 19.02370 18.32437
 TOTAL AREA# 152074
 MUL FACTOR=1.0000E+00

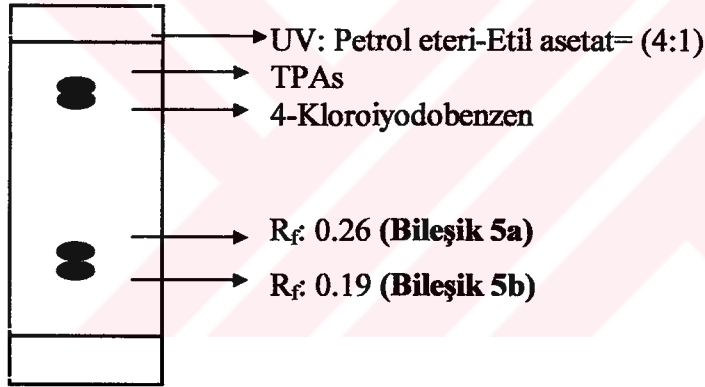


Şekil 5.29 Bileşik 4a ve 4b'nin GC kromatogramı

5.4.3 Bileşik 5a ve 5b'nin Hazırlanması

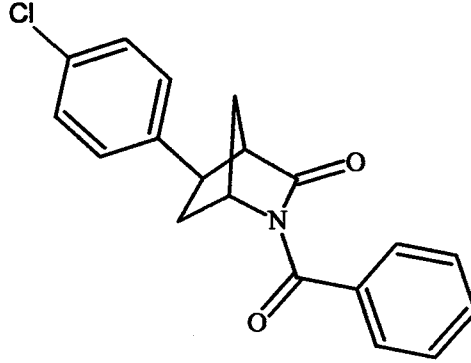


Bileşik 2 ve 4-kloroiyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonu genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği gibi gerçekleştirildi. GC-MS kontrolleri sonucunda reaksiyonun 18 saatte tamamlandığı tespit edildi. Oluşan izomer maddeler Petrol eteri-Etil asetat (4:1) çözümü kullanılarak kolon kromatografisinde birbirinden ayrıldı.



İzomer karışım oranı : 5a/5b=1:1.8

5.4.3.1 N-Benzoil-5-(4-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 5a, $C_{19}H_{16}ClNO_2$)



% 33, beyaz kristaller, en. 158°C

5.4.3.1.1 Bileşik 5a'nın spektroskopik analiz verileri

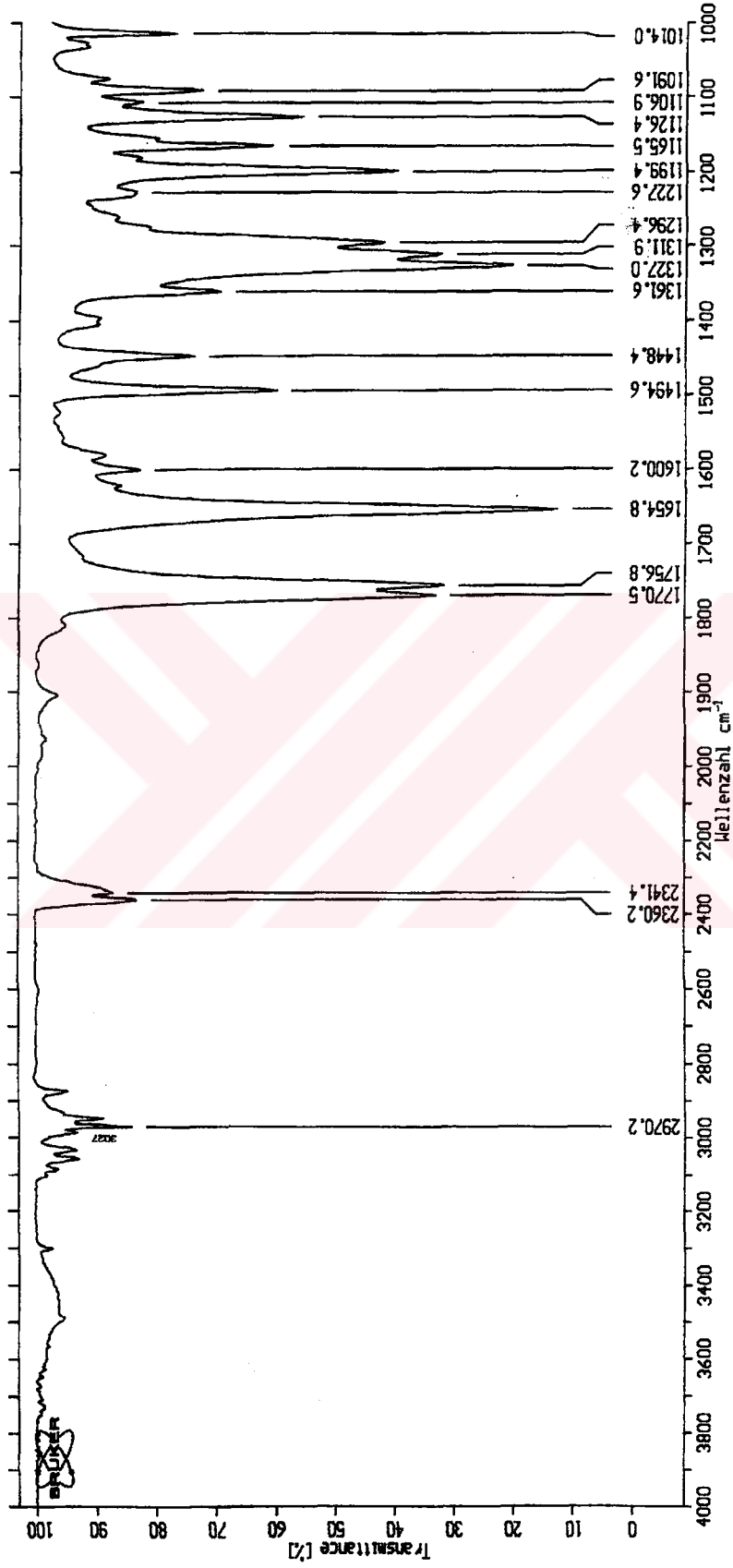
IR (KBr) : 3027 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2960 (alifatik, C-H gerilimleri), 1770-1756 (C=O gerilimi), 1654 (C=O gerilimi), 1600 ve 1494 (aromatik, C=C gerilimleri), 1448, 1361, 1327 ve 1311 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1296, 1199, 1165, 1126, 1091 ve 1014 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 822 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 770 ve 699 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.81-2.07 (m, 2H, CH_2), 2.22-2.27 (m, 2H, CH_2), 3.04 (bs, $1H_{köprübaşı}$), 3.55-3.63 (m, 1H, CH-fenil), 4.73 (bs, $1H_{köprübaşı}$), 7.26-7.71 (m, 9H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = (-)31.1, (-)34.2, (+)45.3, (+)47.1, (+)64.3, (+)127.7, (+)128.7, (+)129.6, (0)132.5, (0)132.6, (+)133.5, (0)139.6, (0)169.3, (0)175.2 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 325.79) : m/z = 327 [$M^+ + 2$], 325 (11) [M^+], 187 (11) [$M^+ - Cl - C_6H_5 - C_2H_3$], 149 [$M^+ - C_8H_6NO_2$], 105 (100) [$C_6H_5 - CO^+$], 89, 77 (32) [$C_6H_5^+$].

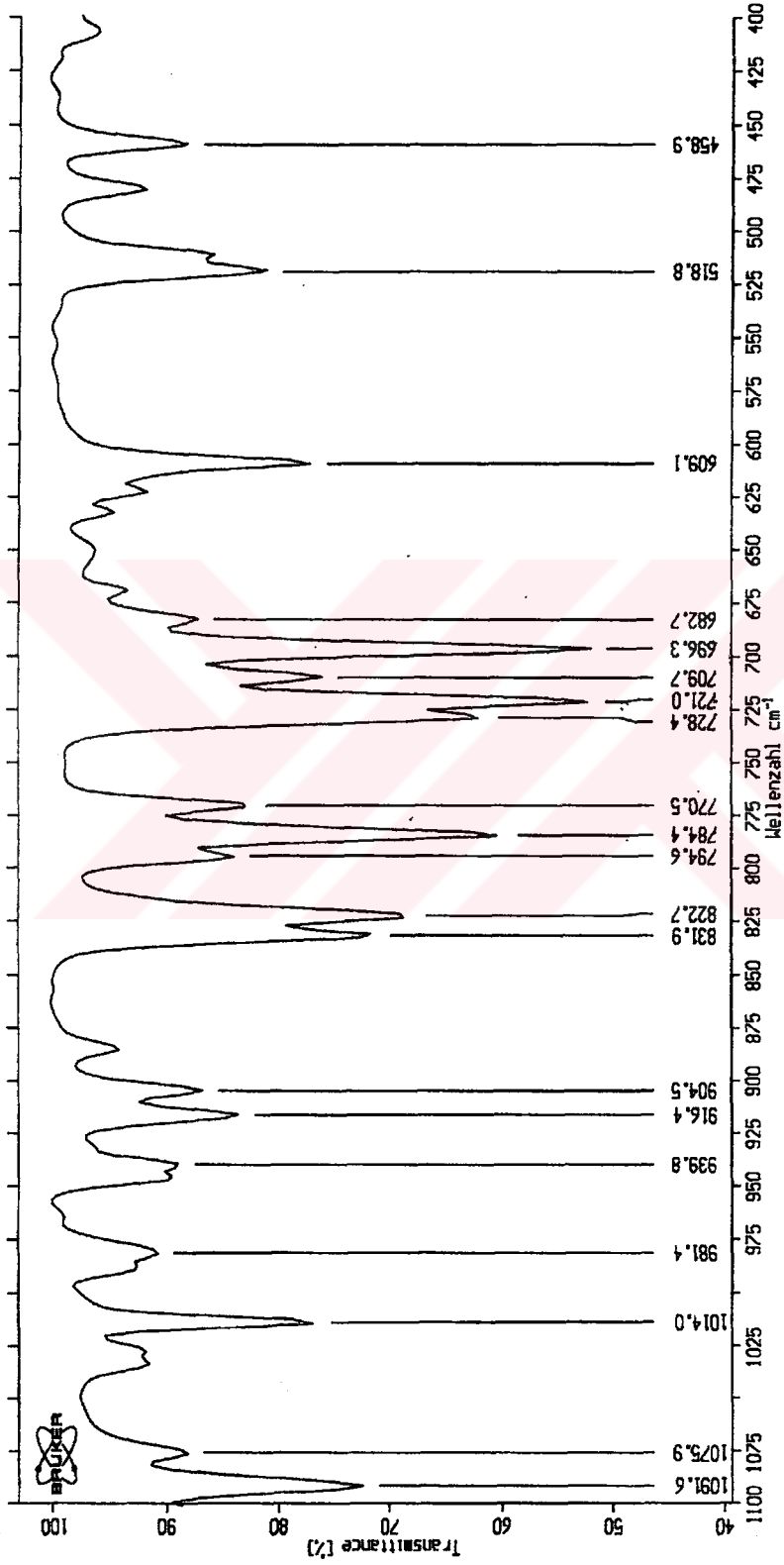
GC Kromatogramı (Etil asetat) : 22.338 dakika



KBr

2. 7. 2002 15:24:38

Şekil 5.30a Bileşik 5a'nın IR spektrumu (KBr) (4000-1000 cm⁻¹)

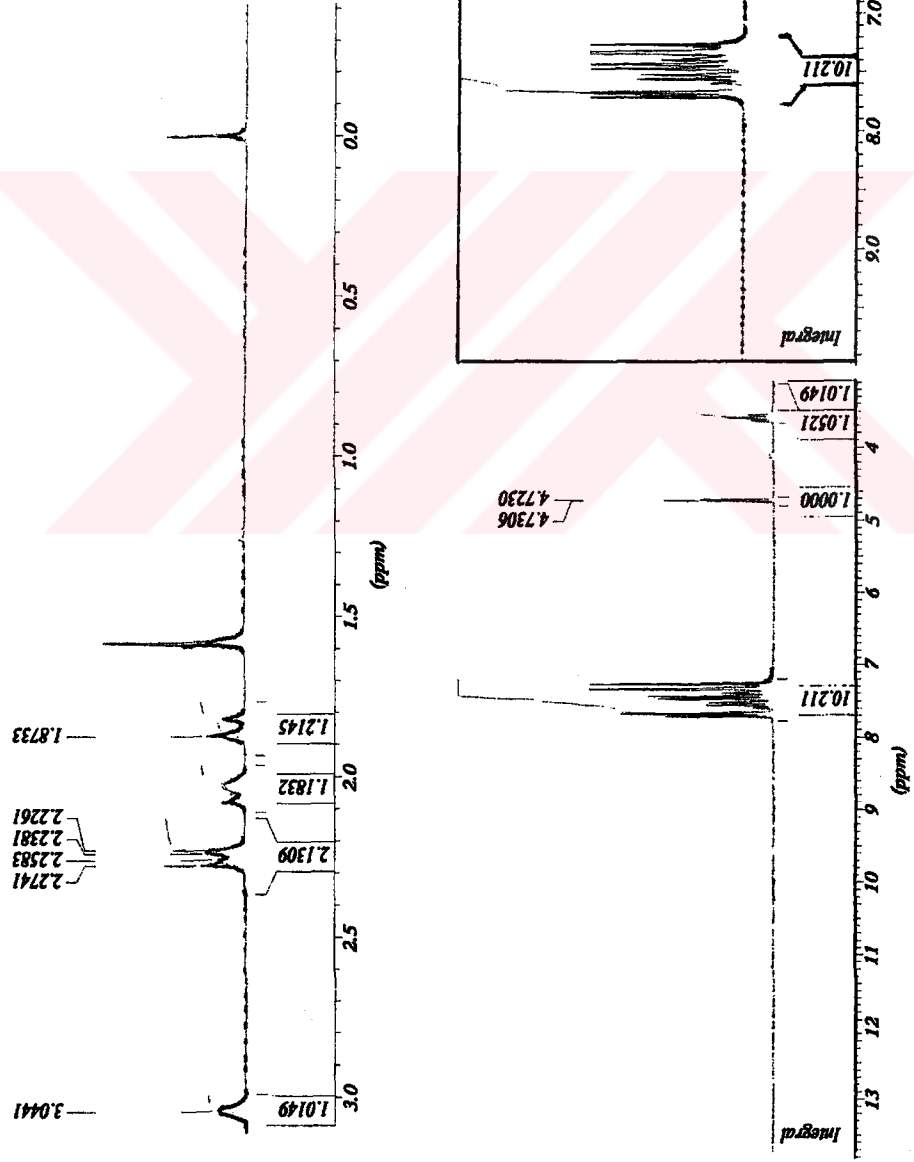


l.br

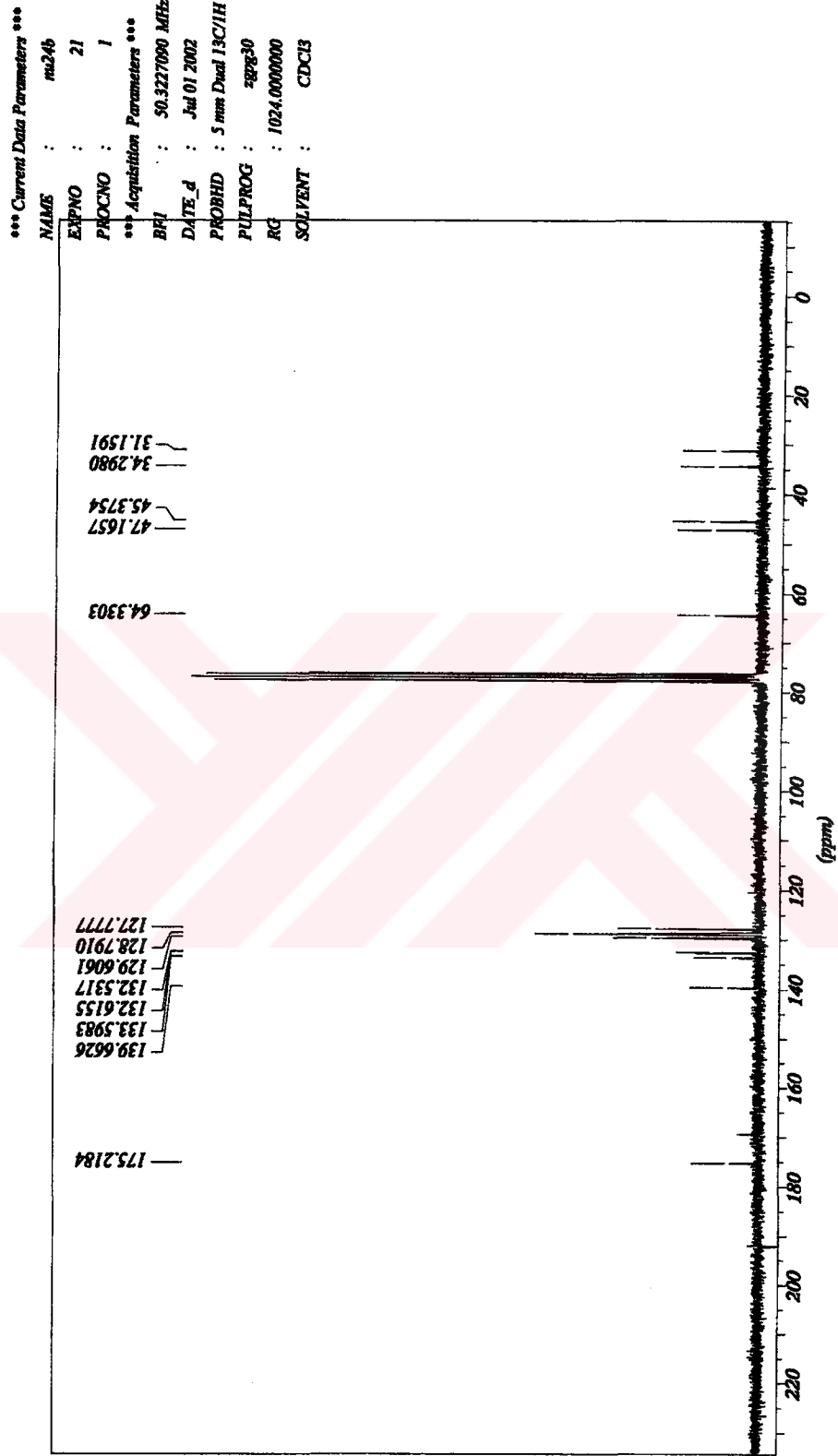
2/ 7/2002 15:24:36

Şekil 5.30b Bileşik 5a'nın IR spektrumu (KBr) ($1000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$)

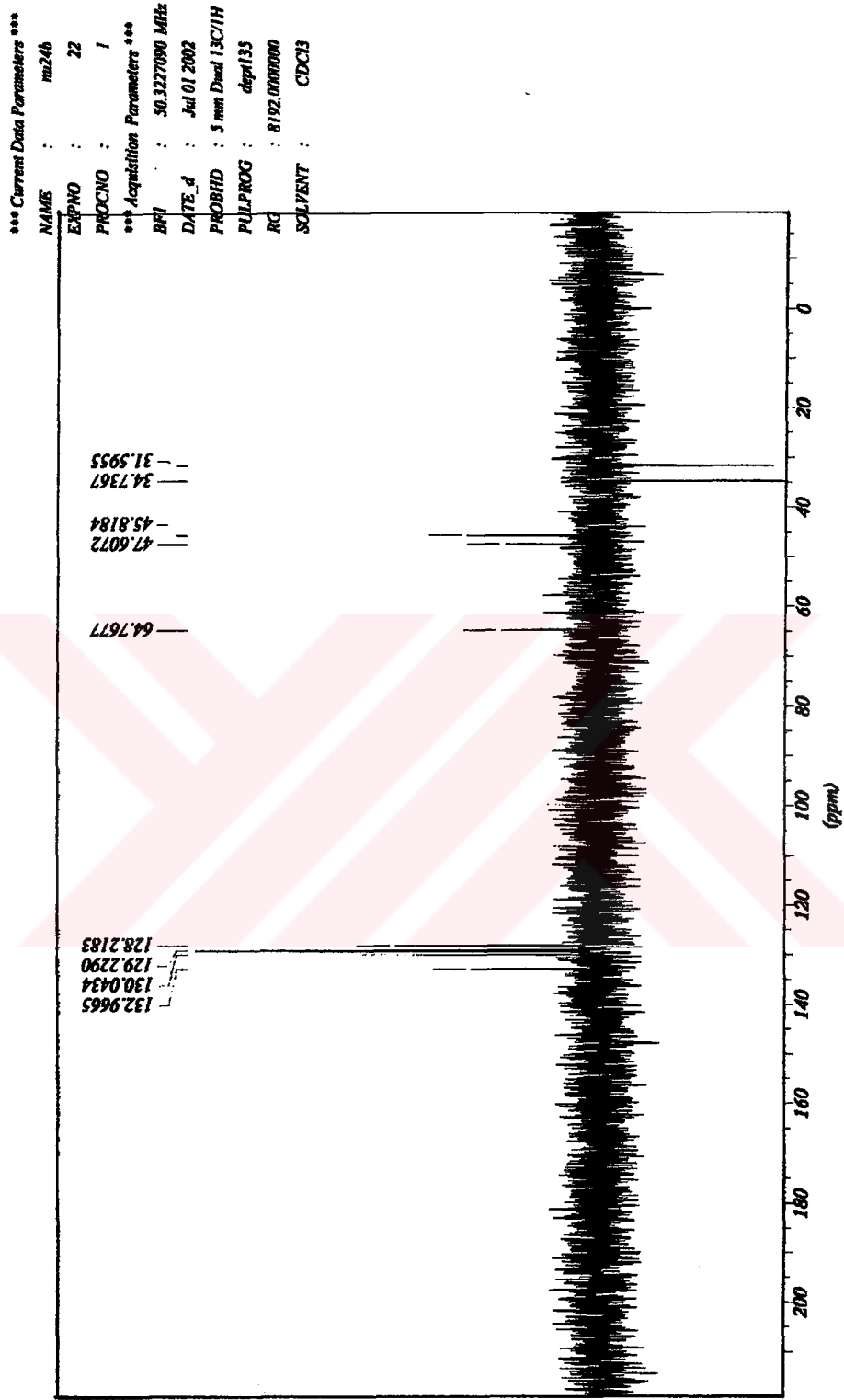
*** Current Data Parameters ***
 NAME : m24b
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1



Şekil 5.31 Bileşik 5a'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

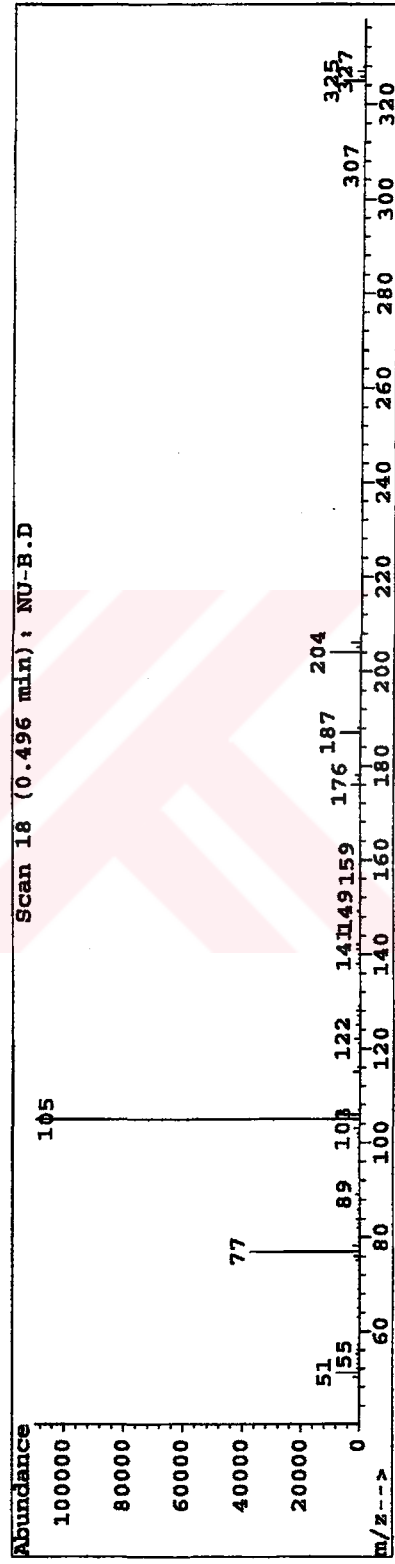
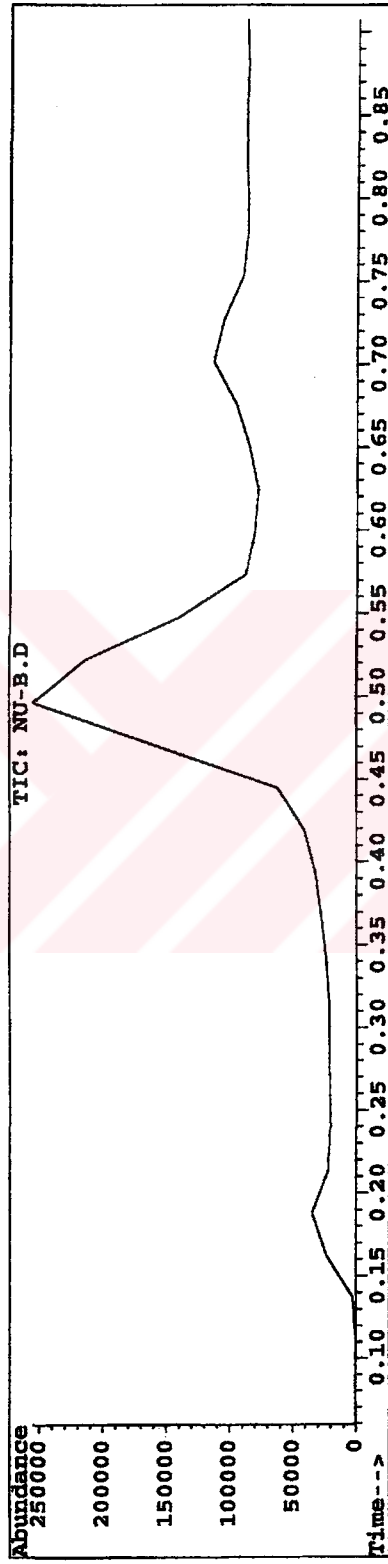


Şekil 5.32 Bileşik 5a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



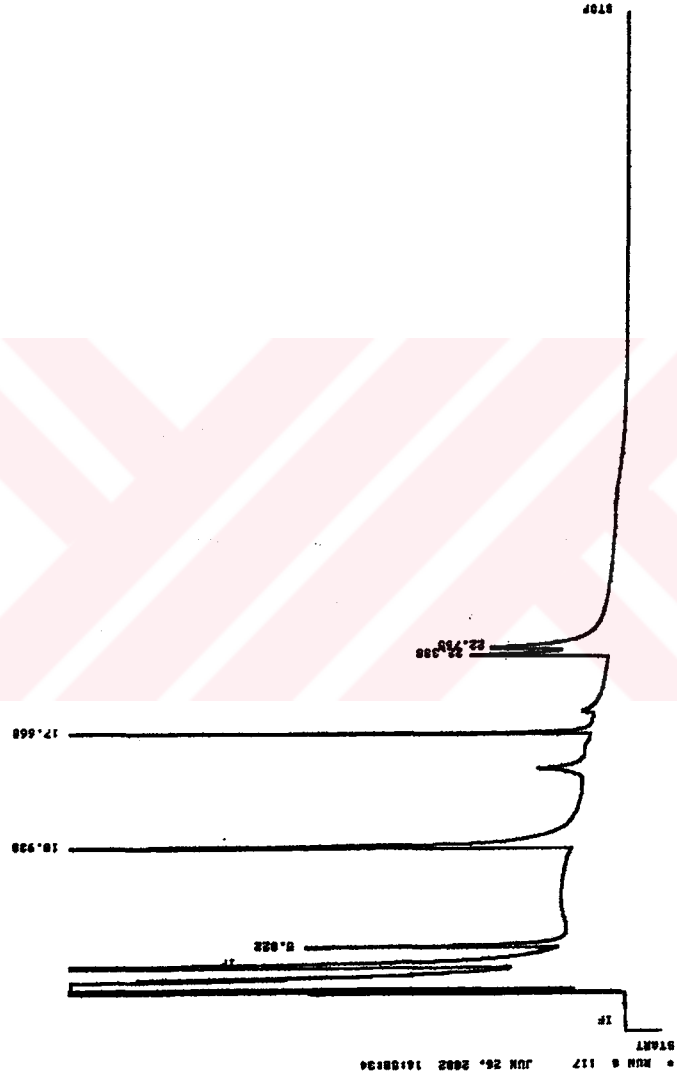
Şekil 5.33 Bileşik 5a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-B.D
 Operator : MS
 Acquired : 25 Jul 82 4:00 pm using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989X - O
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1



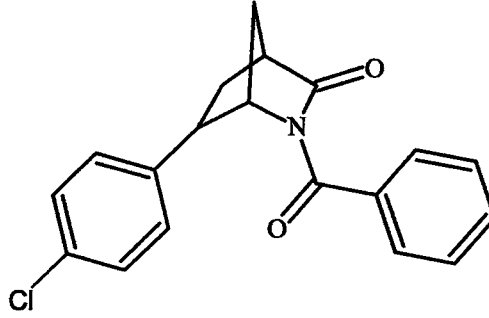
Şekil 5.34 Bileşik 5a'nın MS spektrumu

RUN# 117 JUN 26, 2002 16:50:124
 AREA#
 RT AREA TYPE WIDTH
 5.822 22417 PS 1.102 11.10649
 10.930 71003 PS 0.044 35.21802
 17.660 27100 PS 0.038 10.30110
 22.760 25536 BV 0.216 12.69100
 22.760 40701 VB 0.460 22.64334
 TOTAL AREA= 201027
 MUL FACTOR=1.0000E+00



Şekil 5.35 Bileşik 5a ve 5b'nin GC kromatogramı

5.4.3.2 N-Benzoil-6-(4-klorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 5b, C₁₉H₁₆ClNO₂)



% 22, beyaz kristaller, en. 150°C

5.4.3.2.1 Bileşik 5b'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3080 ve 3055 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2978 ve 2953 (alifatik, C-H gerilimleri), 1753 (C=O gerilimi), 1651 (C=O gerilimi), 1497, 1446 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1191, 1165, 1140 ve 1012 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 834 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 731 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.88-2.17 (m, 3H, CH₂), 2.55-2.67 (m, 1H, CH₂), 3.02 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.33-3.40 (m, 1H, CH-fenil), 4.89 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.16-7.69 (m, 9H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = (-)34.9, (-)36.3, (+)41.5, (+)53.3, (+)59.3, (+)127.7, (+)128.3, (+)128.8, (0)129.4, (0)132.4, (+)133.6, (0)140.6, (0)169.3, (0)174.7 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 325.79) : m/z = 325 (13) [M⁺], 187 (13) [M⁺-Cl-C₆H₅-C₂H₃], 149 [M⁺-C₈H₆NO₂], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 89, 77 (31) [C₆H₅⁺].

GC-MS (Etil asetat) : 22.568 dakika

X-Ray :

Kristal sistem : monoklinik

Uzay görüntüsü/Z : Cc (Nr.9)/4

a [pm] : 989,1 (2)

b [pm] : 870,9 (2)

c [pm] : 1869,2 (4)

β [°] : 102,8 (1)

Hücre hacmi [10^6 pm³] : 1570,2 (6)

Yoğunluk [g/cm³] : 1,378

Ölçüm sıcaklığı [K] : 223

μ -(MoK α)[mm⁻¹] : 0,252

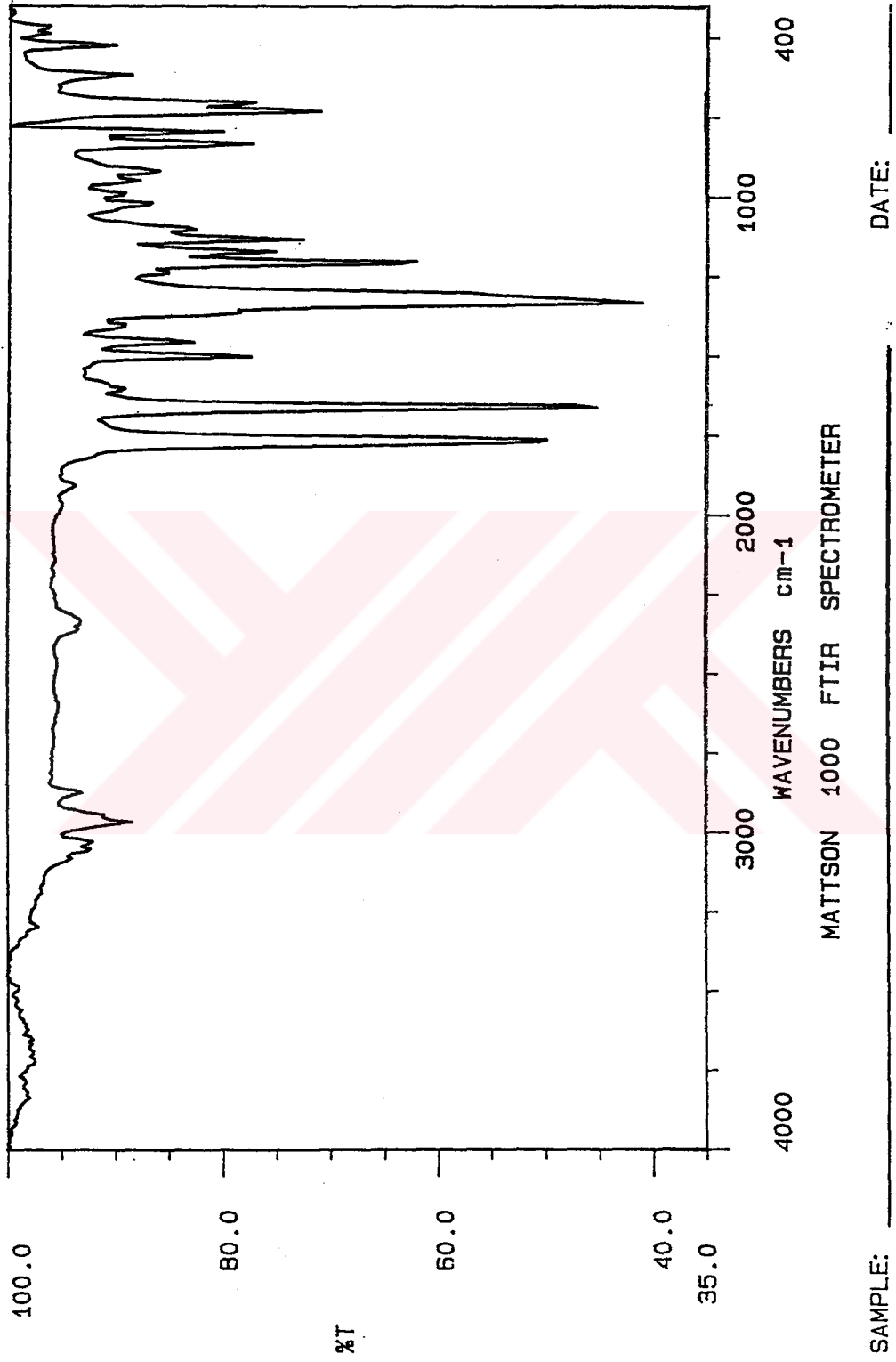
Kristal büyüklüğü [mm³] : 0,15x0,1x0,25

Veriler/parametreler : 2431/273

R-Değerleri [$I > 2s(I)$] : R1=0,0371, wR2=0,0901

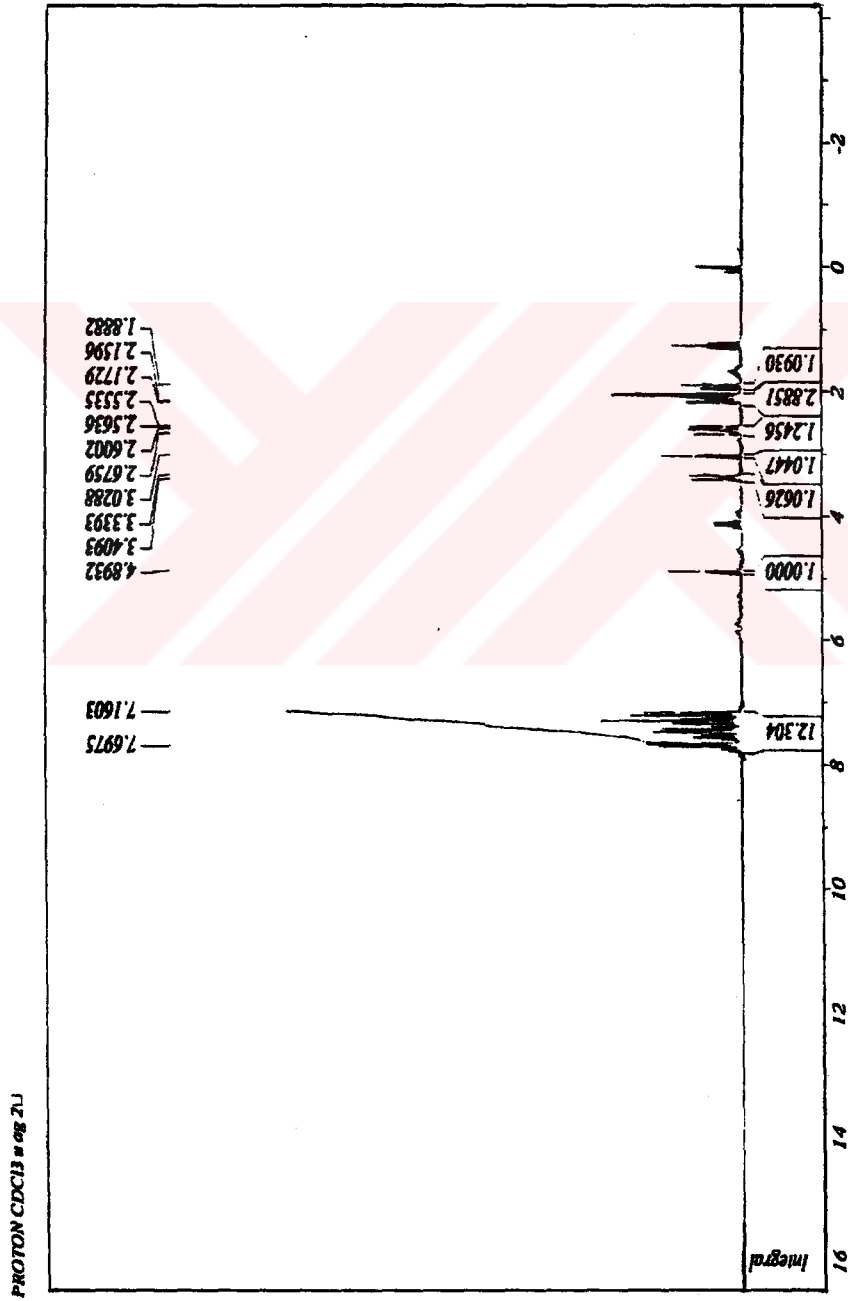
R-Değerleri (Tüm veriler) : R1=0,0494, wR2=0,0963



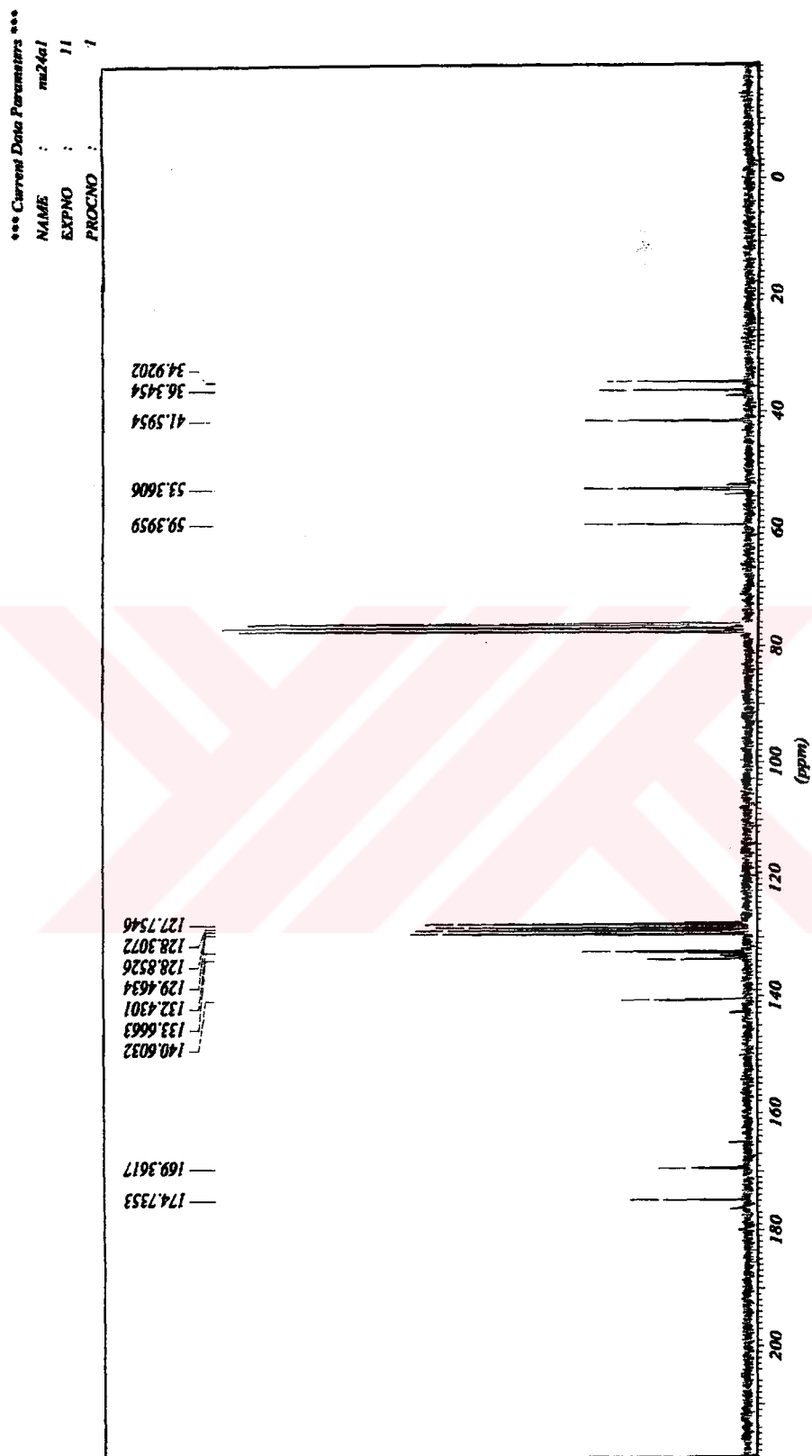


Şekil 5.36 Bileşik 5b'nin IR spektrumu (KBr)

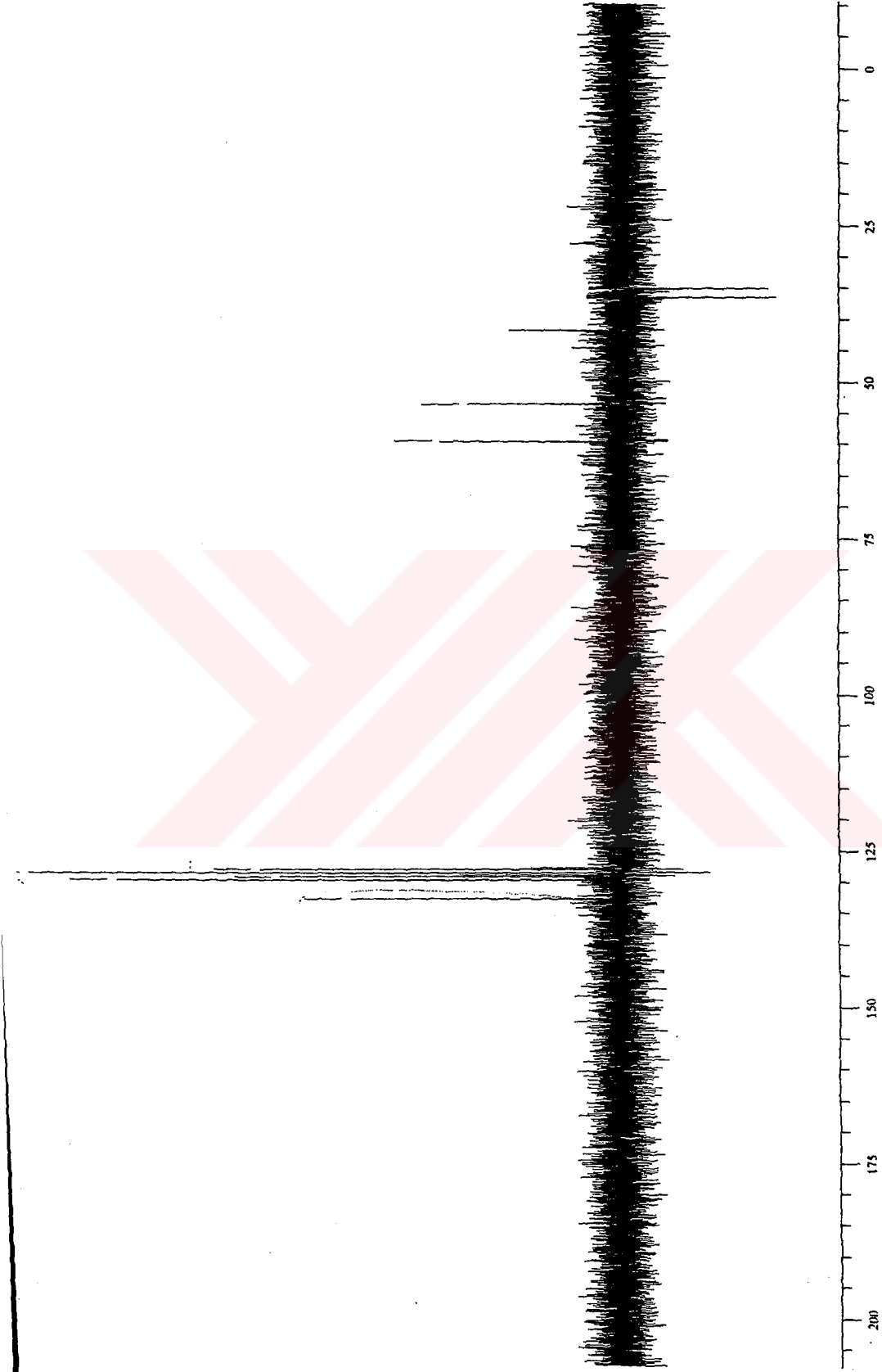
*** Current Data Parameters ***
 NAME : m24a
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BFI : 200.1300000 MHz
 DATE_4 : Jan 30 2002
 PROBHD : 5 mm Dual 13C/1H
 PULPROG : zg30
 RO : 362.0000000
 SOLVENT : CDCl3
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?



Şekil 5.37 Bileşik 5b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

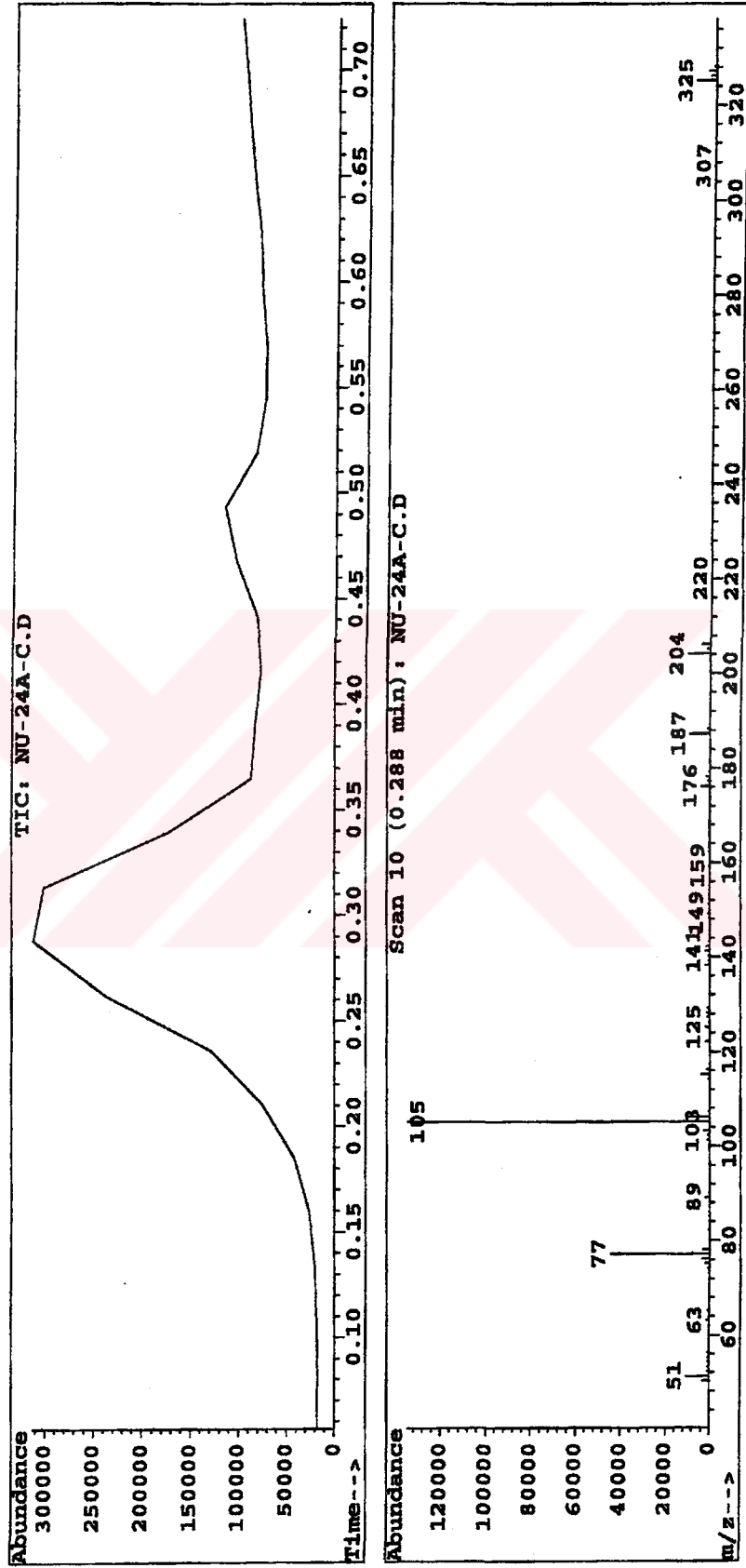


Şekil 5.38 Bileşik 5b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



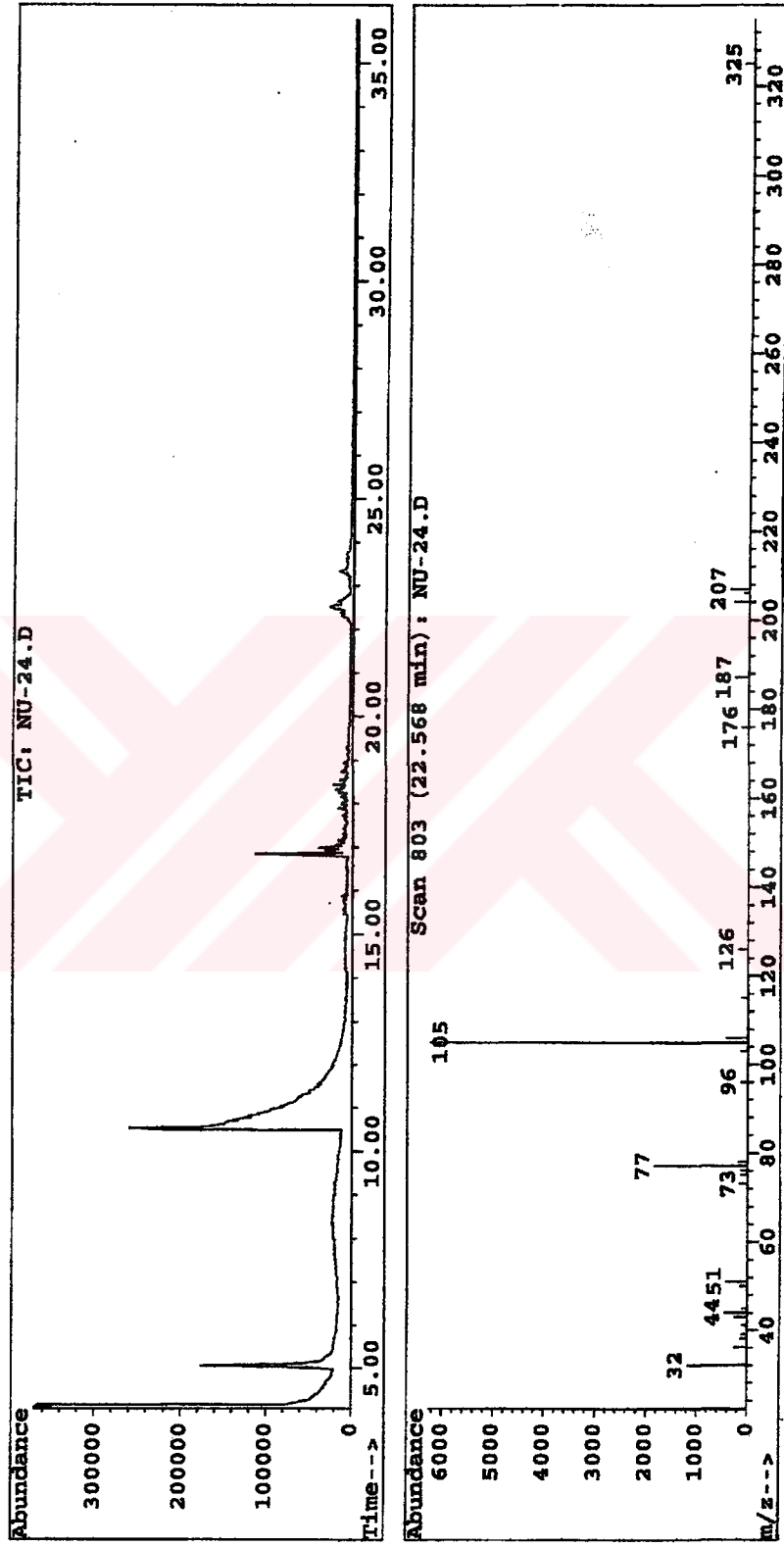
Şekil 5.39 Bileşik 5b'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-24A-C.D
 Operator : Maik
 Acquired : 14 Aug 82 3:45 pm using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: NU-24a-c soll m/z = 325
 Misc Info :
 Vial Number: 1

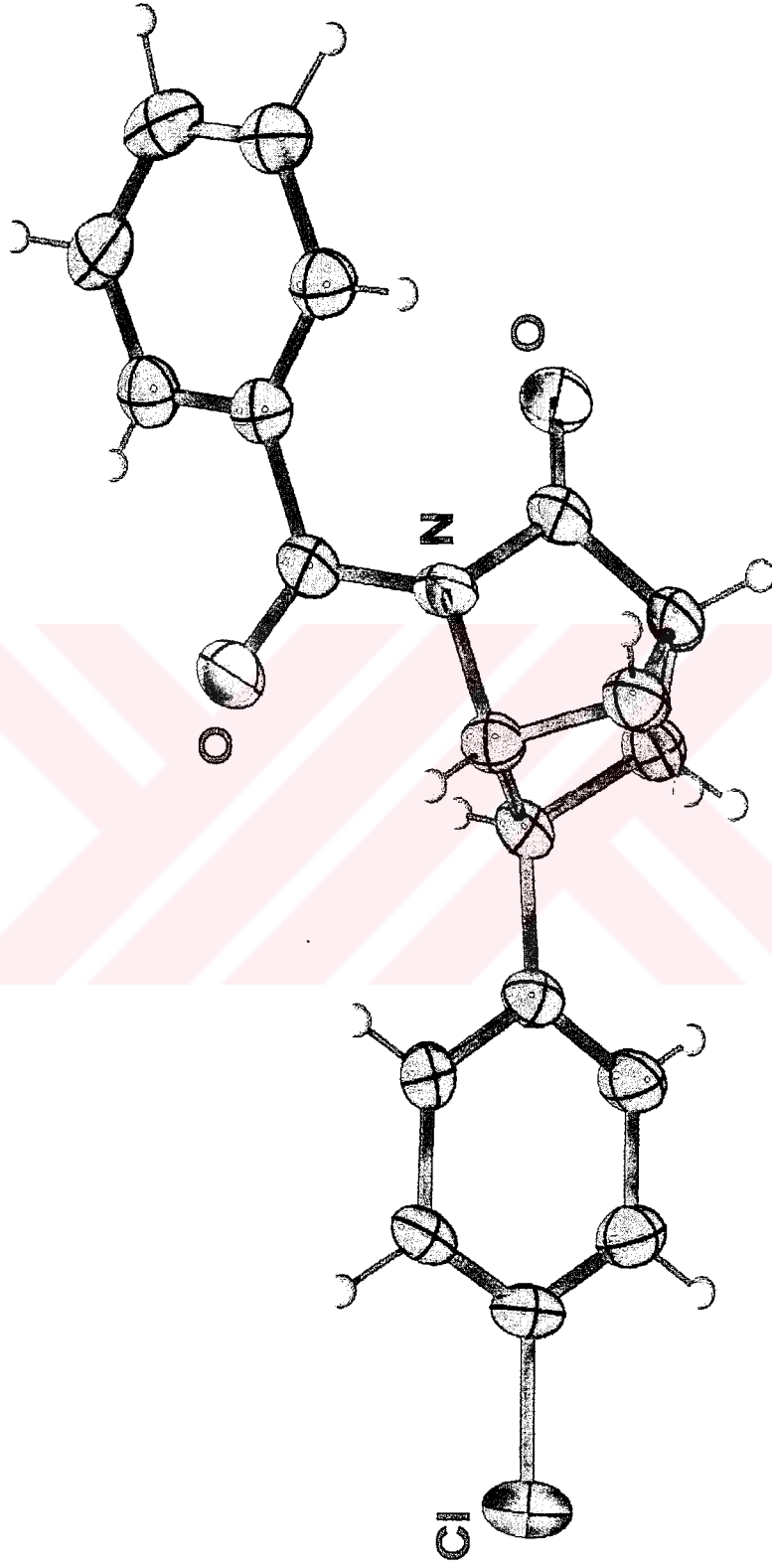


Şekil 5.40 Bileşik 5b'nin MS spektrumu

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-24.D
Operator :
Acquired : 26 Jun 82 11.30 am using AcqMethod STD15JN
Instrument : 5989x - O
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1

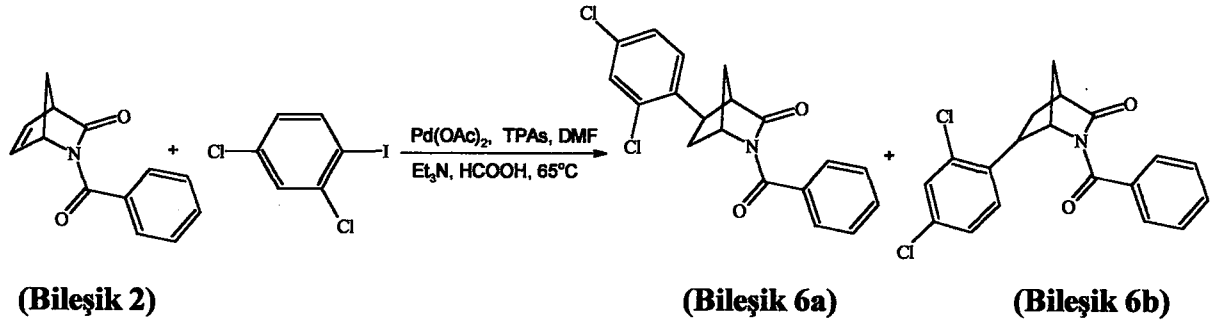


Şekil 5.41 Bileşik 5b'nin GC-MS spektrumu



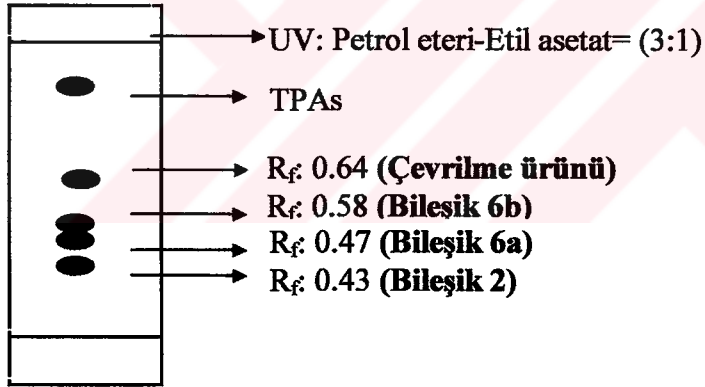
Şekil 5.42 Bileşik 5b'nin X-Ray yapısı

5.4.4 Bileşik 6a ve 6b'nin Hazırlanması



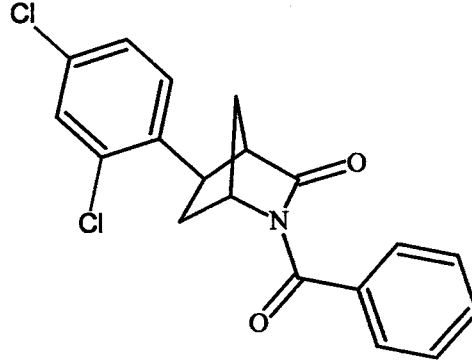
Bileşik 6a ve 6b izomer karışımı, Bileşik 2'nin 2,4-dikloroiodobenzen ile genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği şekilde reaksiyona uğratılması ile 24 saat sonunda elde edildi. Bu bileşikler kolon kromatografisinde, TLC kontrolüyle belirlenen Petrol eteri-Etil asetat (3:1) karışımından saflaştırıldı.

Ancak üst üste denenen kolon ve preparatif kromatografik çalışmalara rağmen, Bileşik 6b her defasında az miktarda oluşan çevrilme bileşiği ile birlikte elde edildi.



5.4.4.1 N-Benzoil-5-(2,4-diklorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on

(Bileşik 6a, $C_{19}H_{15}Cl_2NO_2$)



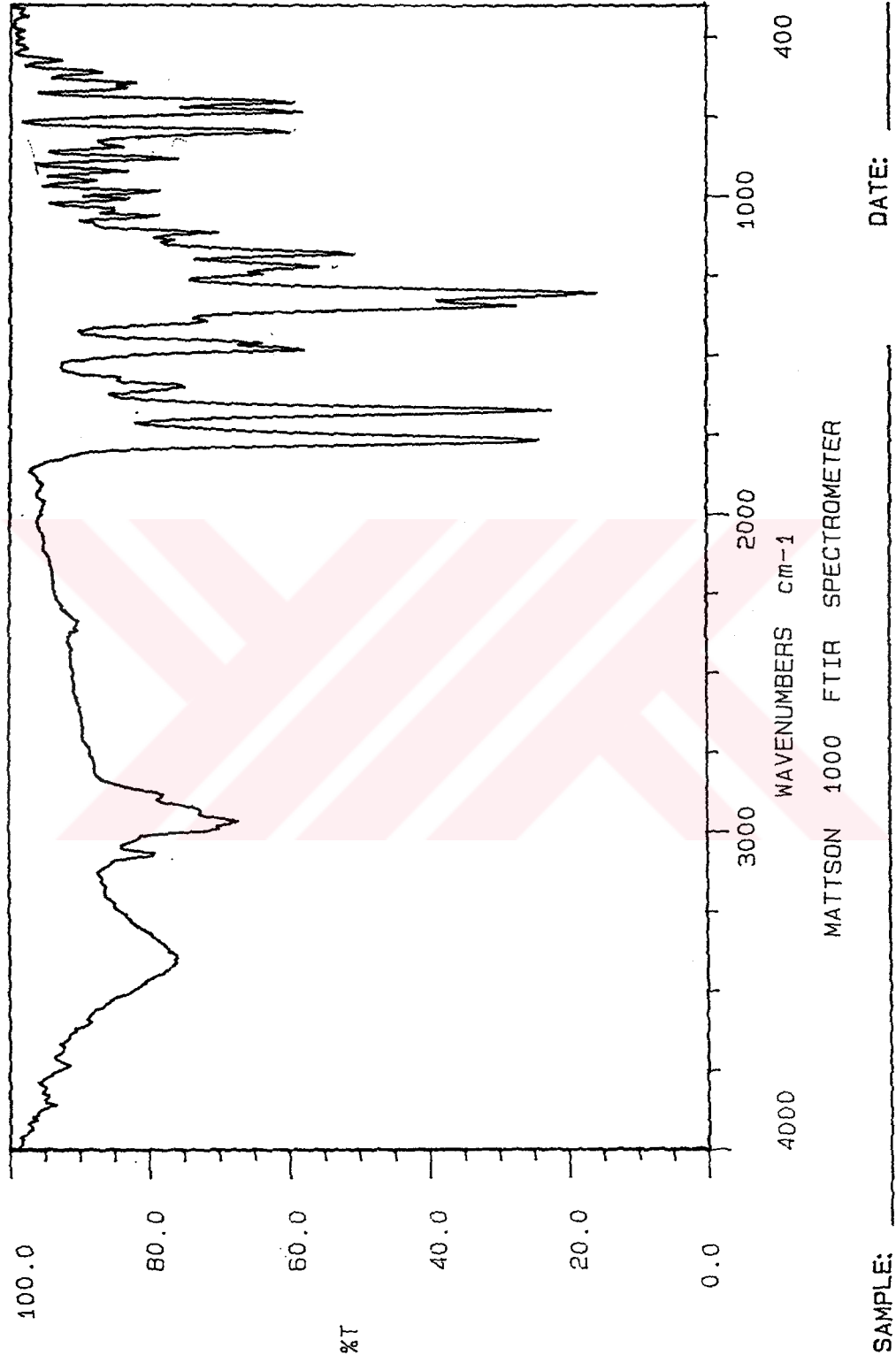
% 25, beyaz kristaller, en. 147-149°C

5.4.4.1.1 Bileşik 6a'nın spektroskopik analiz verileri

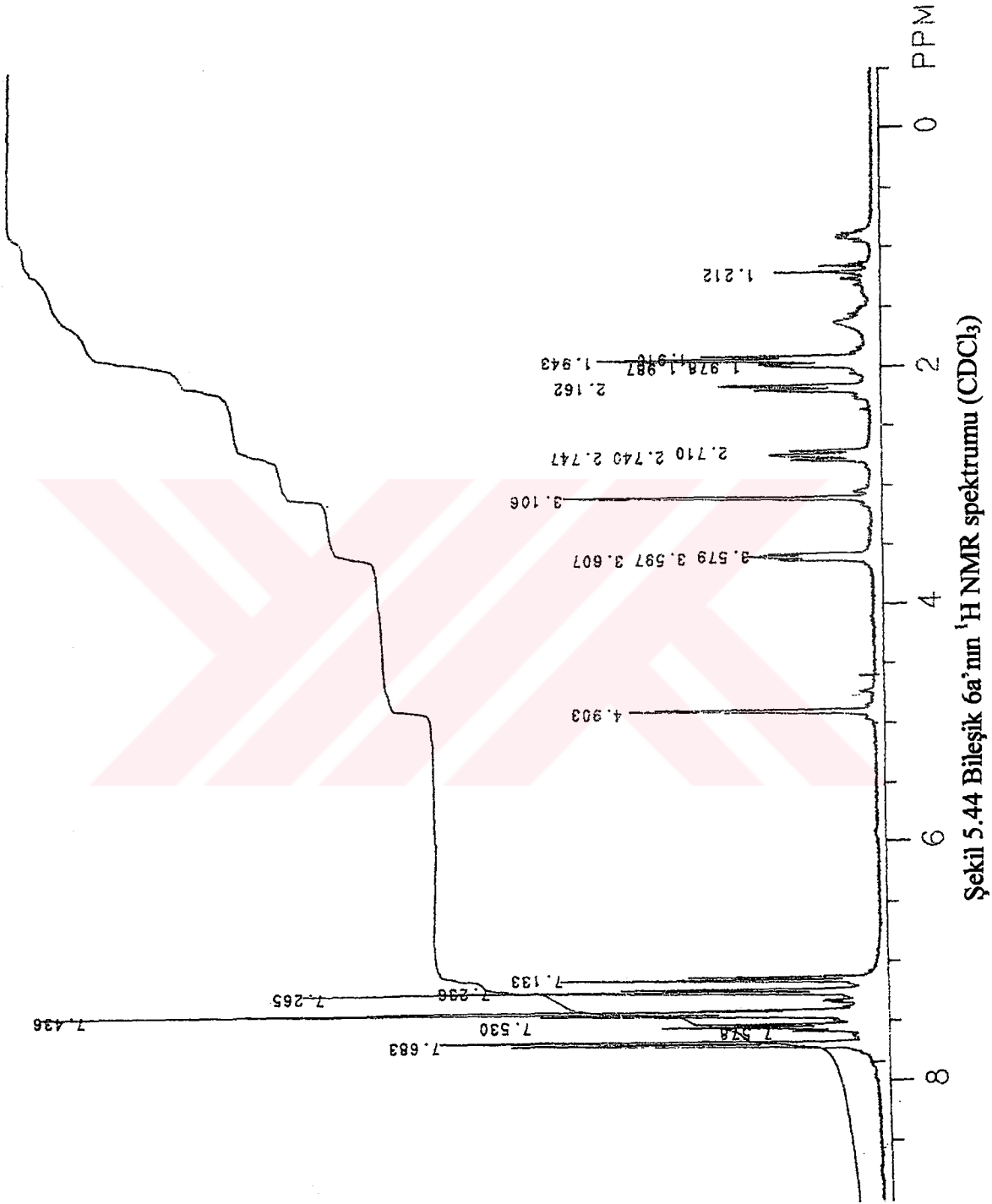
IR (KBr) : 3055 (aromatik, =C-H gerilimi), 2953, 2927 ve 2902 (alifatik, C-H gerilimleri), 1753 (C=O gerilimi), 1676 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1472, 1446, 1344 ve 1293 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1217, 1165 ve 1140 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 860 ve 808 (1,2,4-trisubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 782 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

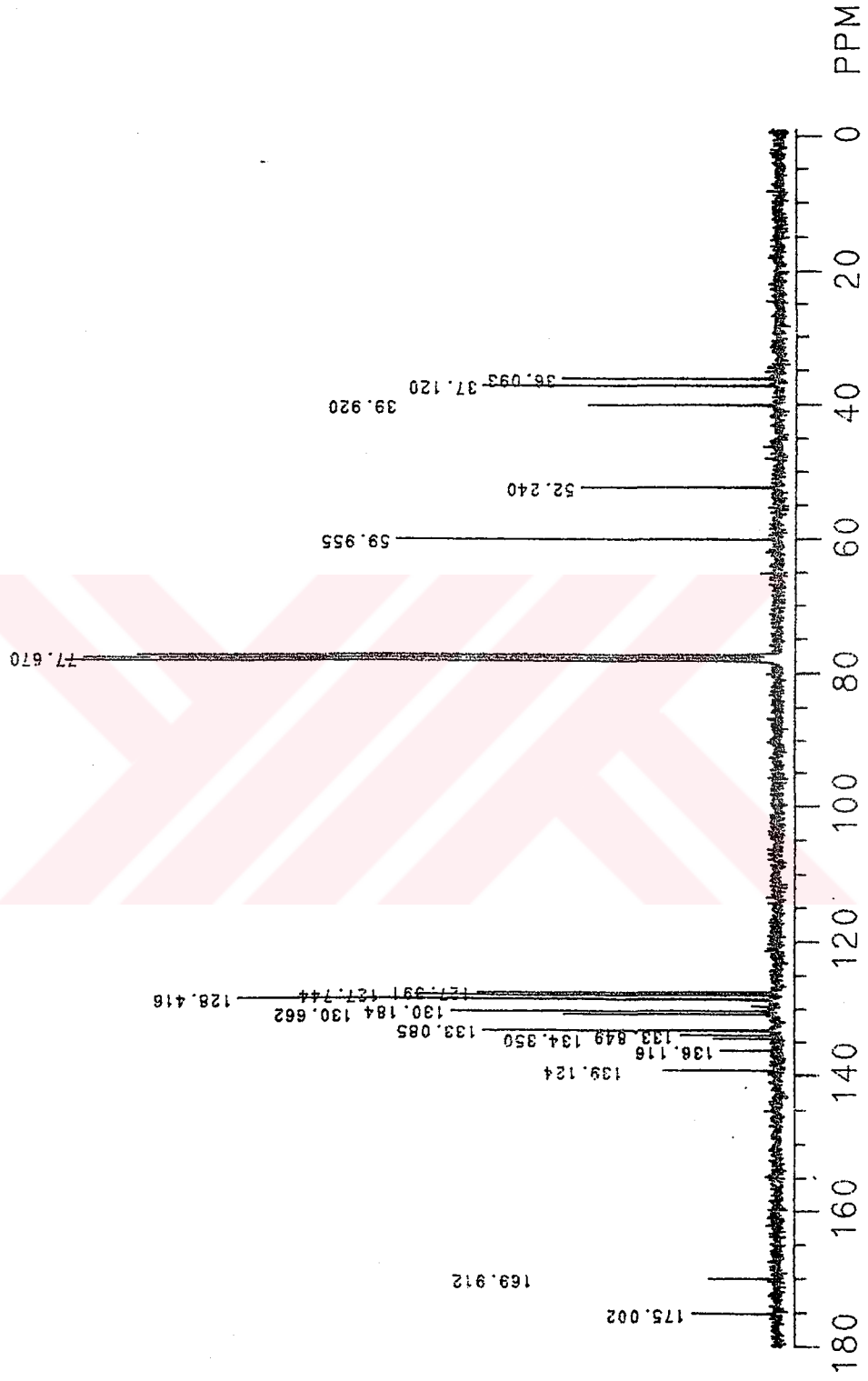
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.91-2.16 (m, 2H, CH_2), 2.71-2.74 (m, 2H, CH_2), 3.10 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.57-3.60 (m, 1H, CH-Ph), 4.90 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.13-7.68 (m, 8H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 36.0, 37.1, 39.9, 52.2, 59.9, 127.3, 127.7, 128.4, 130.1, 130.6, 133.0, 133.8, 134.3, 136.1, 139.1, 169.9, 175.0 ppm.



Şekil 5.43 Bileşik 6a'nın IR spektrumu (KBr)

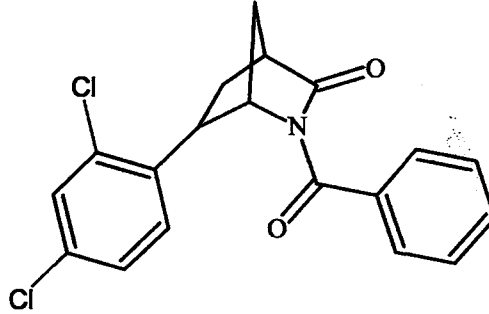




Şekil 5.45 Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

5.4.4.2 N-Benzoil-6-(2,4-diklorofenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on

(Bileşik 6b, $C_{19}H_{15}Cl_2NO_2$)

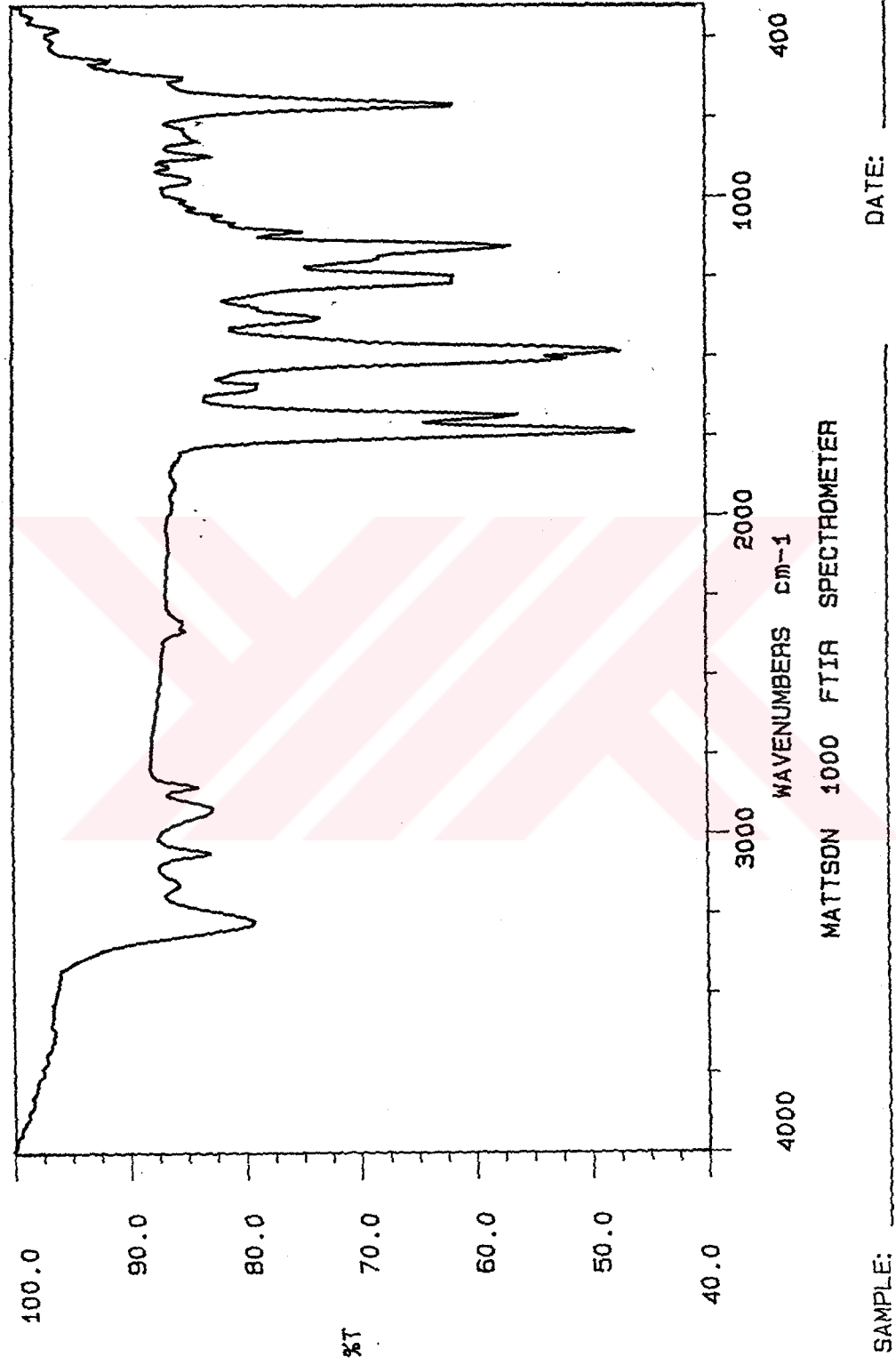


5.4.4.2.1 Bileşik 6b'nin spektroskopik analiz verileri

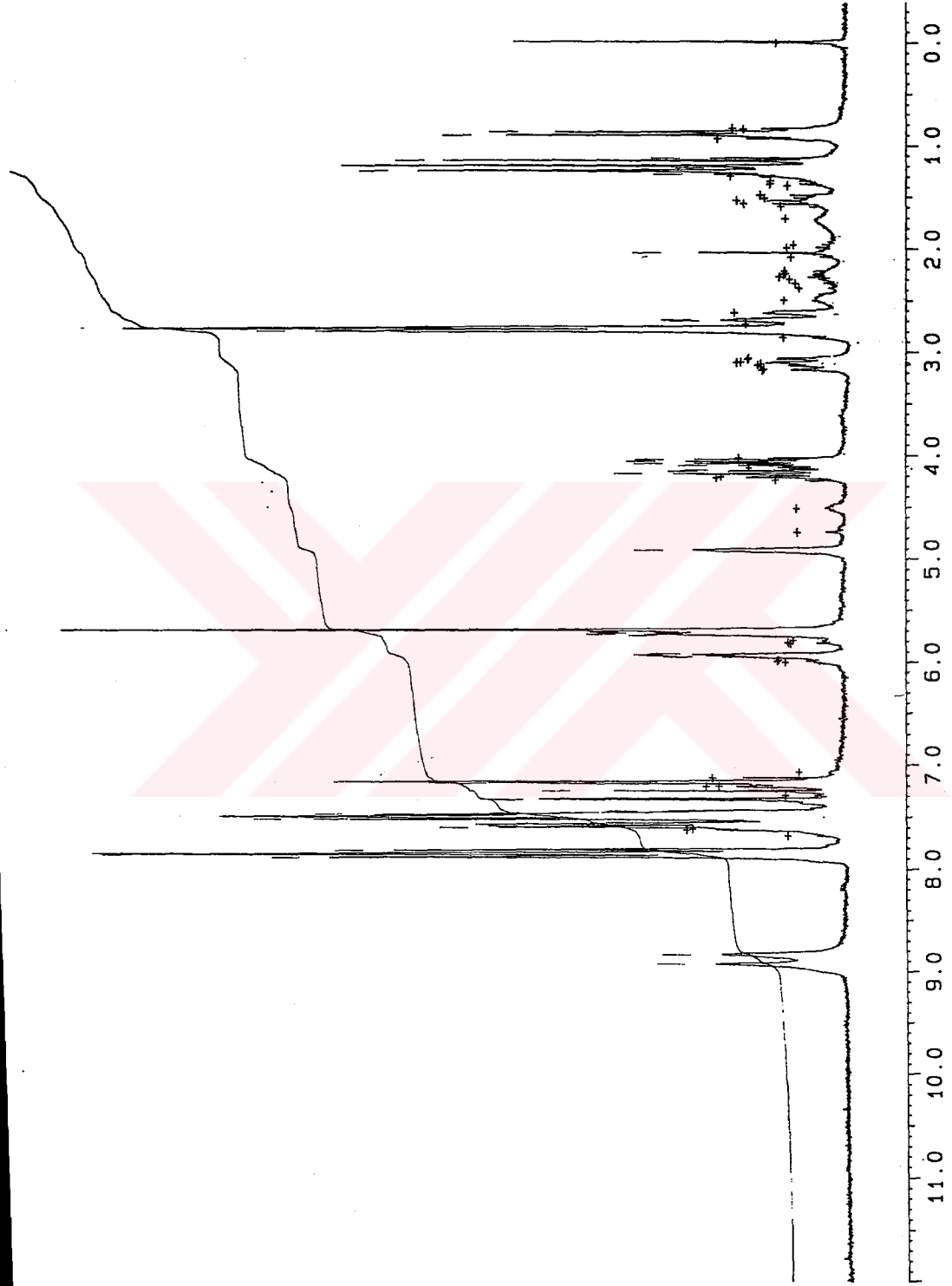
IR (KBr) : 3055 (aromatik, =C-H gerilimi), 2927 (alifatik, C-H gerilimi), 1727 (C=O gerilimi), 1676 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1472, 1370 ve 1242 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1140 ve 1114 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 859 ve 808 (1,2,4-trisubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 782 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.85-2.10 (m, 2H, CH_2), 2.17-2.23 (m, 1H, CH_2), 2.56-2.60 (m, 1H, CH_2), 3.09 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.95-4.11 (m, 1H, CH-Ph), 4.91 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.10-7.70 (m, 8H, aromatik) ppm.

(Sadece Hidroarilasyon ürünü değerlendirilmiştir).

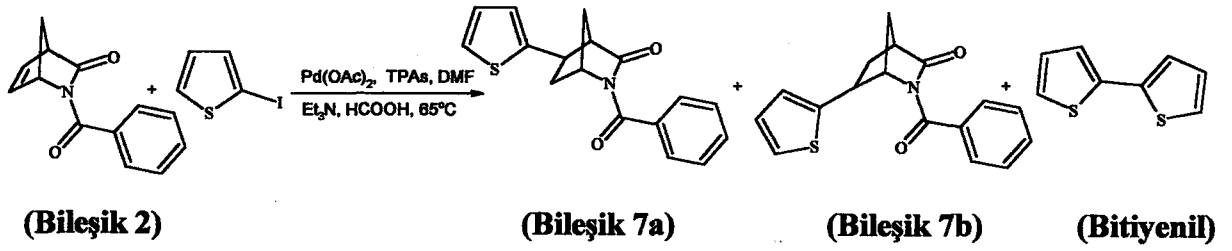


Şekil 5.46 Bileşik 6b'nin IR spektrumu (KBr)

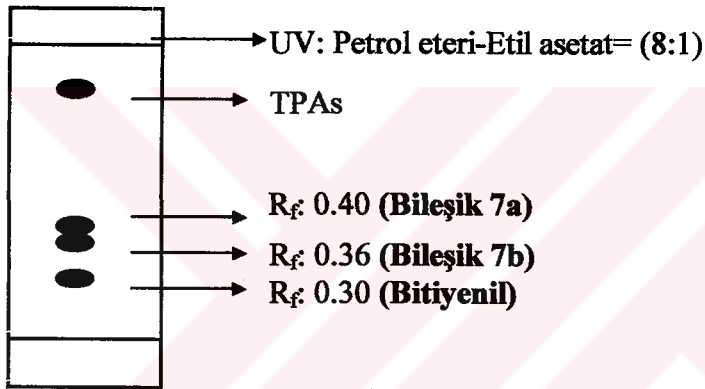


Şekil 5.47 Bileşik 6b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

5.4.5 Bileşik 7a ve 7b'nin Hazırlanması

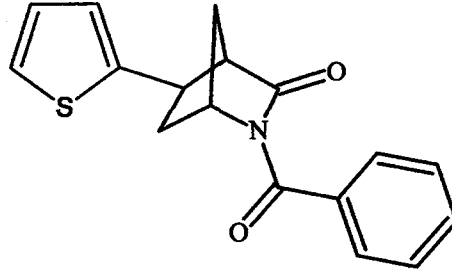


Genel yöntem (sayfa 58) kullanılarak Bileşik 2 ile 2-iyodotiyofen'in reaksiyonundan 18 saat süren reaksiyon sonucu elde edilen izomer karışımı, yapılan TLC çalışmaları sonucu belirlenen Petrol eteri-Etil asetat (8:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi uygulanarak ayrıldı.



İzomer karışım oranı 7a/7b :0.75:1

5.4.5.1 N-Benzoil-5-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 7a, C₁₇H₁₅NO₂S)



% 22, beyaz kristaller, en. 130°C

5.4.5.1.1 Bileşik 7a'nın spektroskopik analiz verileri

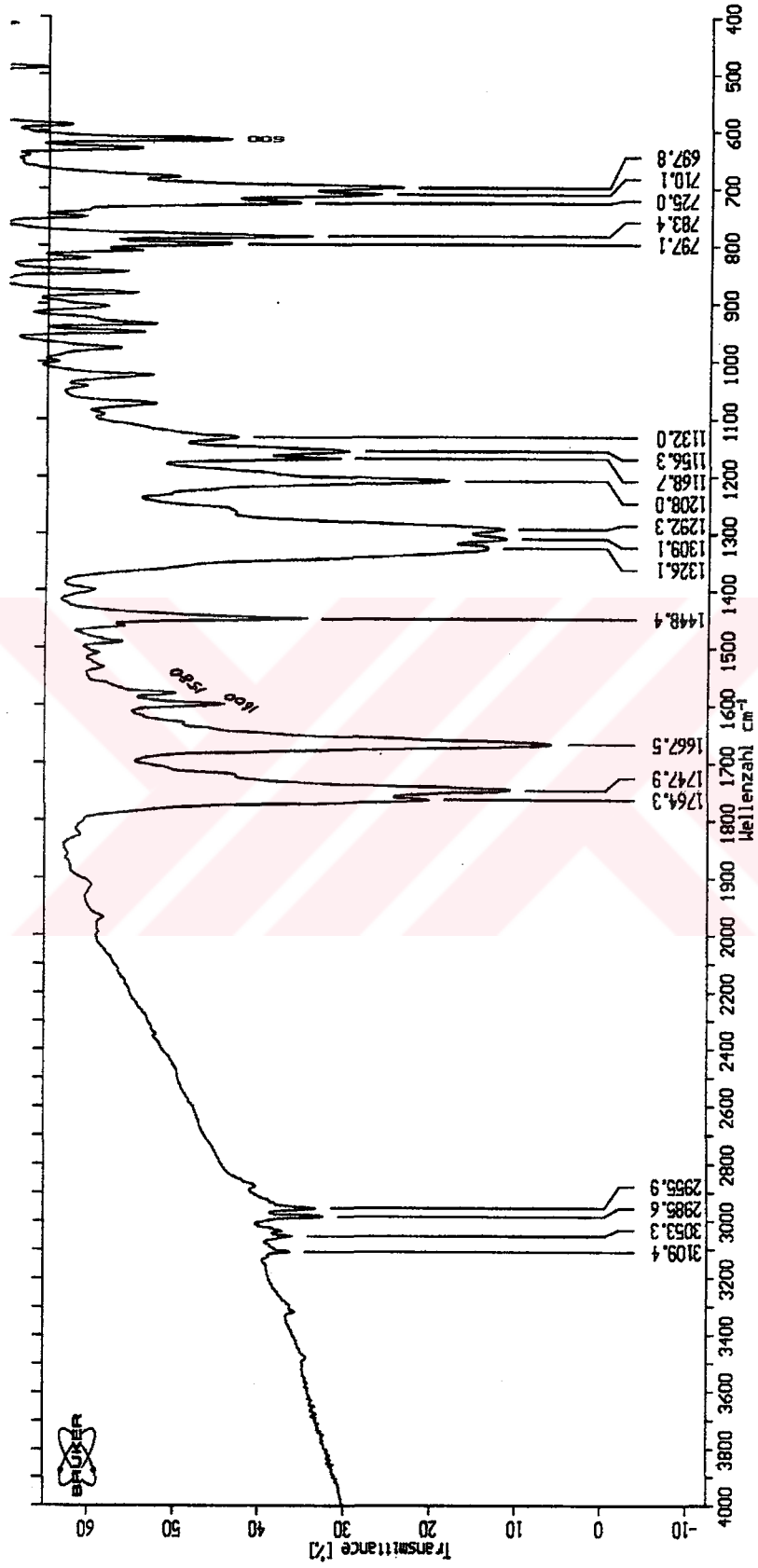
IR (KBr) : 3109 ve 3053 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2985 ve 2955 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764-1747 (C=O gerilimi), 1667 (C=O gerilimi), 1600 ve 1580 (aromatik, C=C gerilimleri), 1448, 1326, 1309 ve 1292 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1208, 1168, 1156 ve 1132 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 783 ve 697 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 590 (tiyofen, C-S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.99-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.19-2.41 (m, 2H, CH₂), 3.02 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.78-3.82 (m, 1H, CH-tiyenil), 4.76 (bs, 1H_{köprübaşı}), 6.99-7.01 (m, 2H, aromatik), 7.21-7.23 (m, 1H, aromatik), 7.40-7.69 (m, 5H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (-)34.1, (-)34.8, (+)41.77, (+)46.9, (+)64.8, (+)123.9, (+)124.5, (+)127.1, (0)129.5, (+)132.4, (0)145.6, (0)169.1, (0)175.0 ppm.

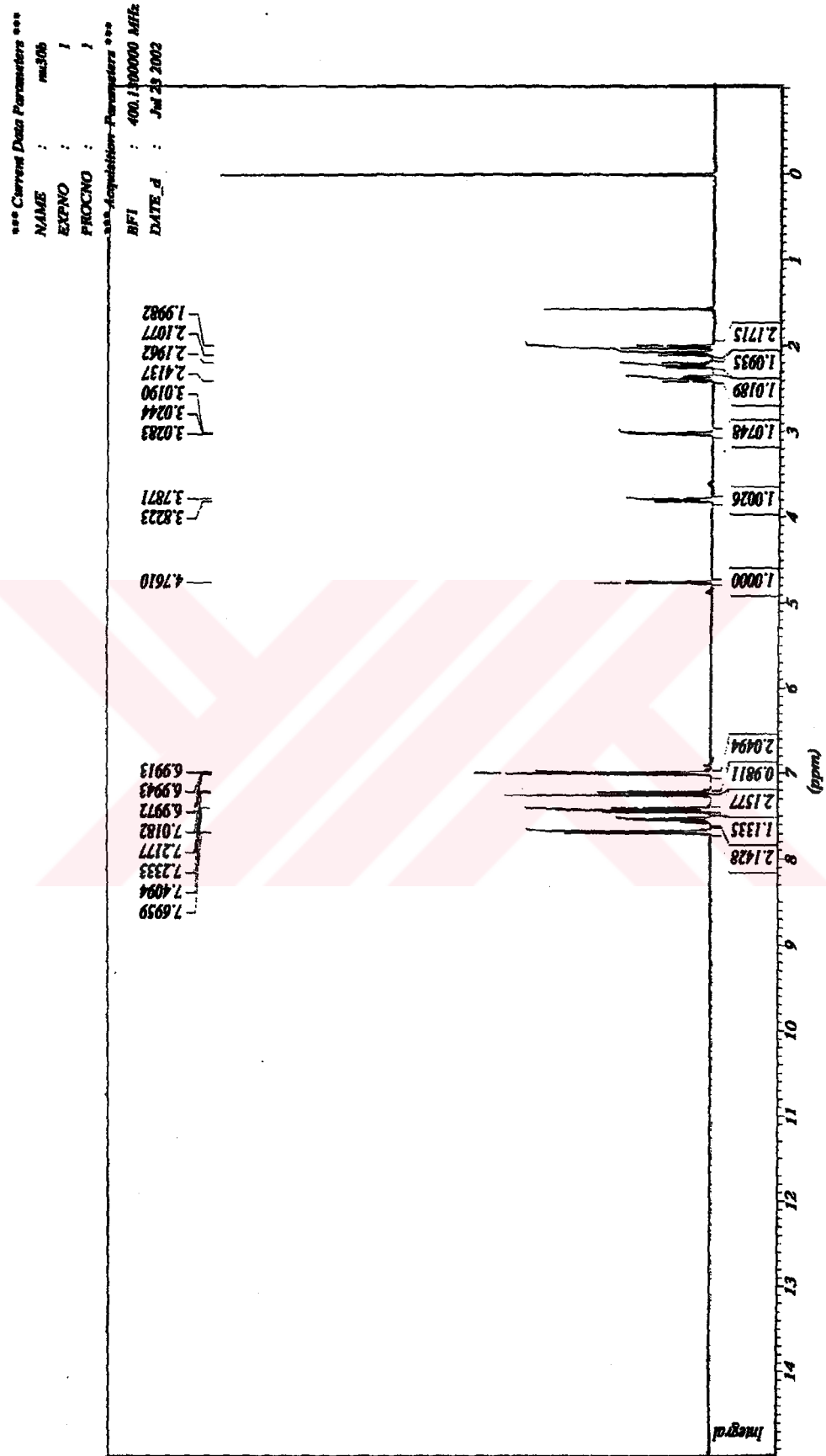
MS (EI, 70 eV); (M.A. : 297.37) : m/z = 298 (16) [M⁺+1], 297 [M⁺], 215 [M⁺+2-C₄H₄S], 187 (12) [M⁺-C₄H₄S-C₂H₃], 148 [C₈H₆NO₂⁺], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 77 (44) [C₆H₅⁺].

GC-MS (Etil asetat) : 19.932 dakika



30/ 7/2002 17:23:31

Şekil 5.48 Bileşik 7a'nın IR spektrumu (KBr)



Şekil 5.49 Bileşik 7a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m308
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***

175.0385
 169.1982
 145.6838
 132.4793
 129.5701
 127.1421
 124.5537
 123.9631
 64.8600
 46.9162
 41.7758
 34.8710
 34.1054

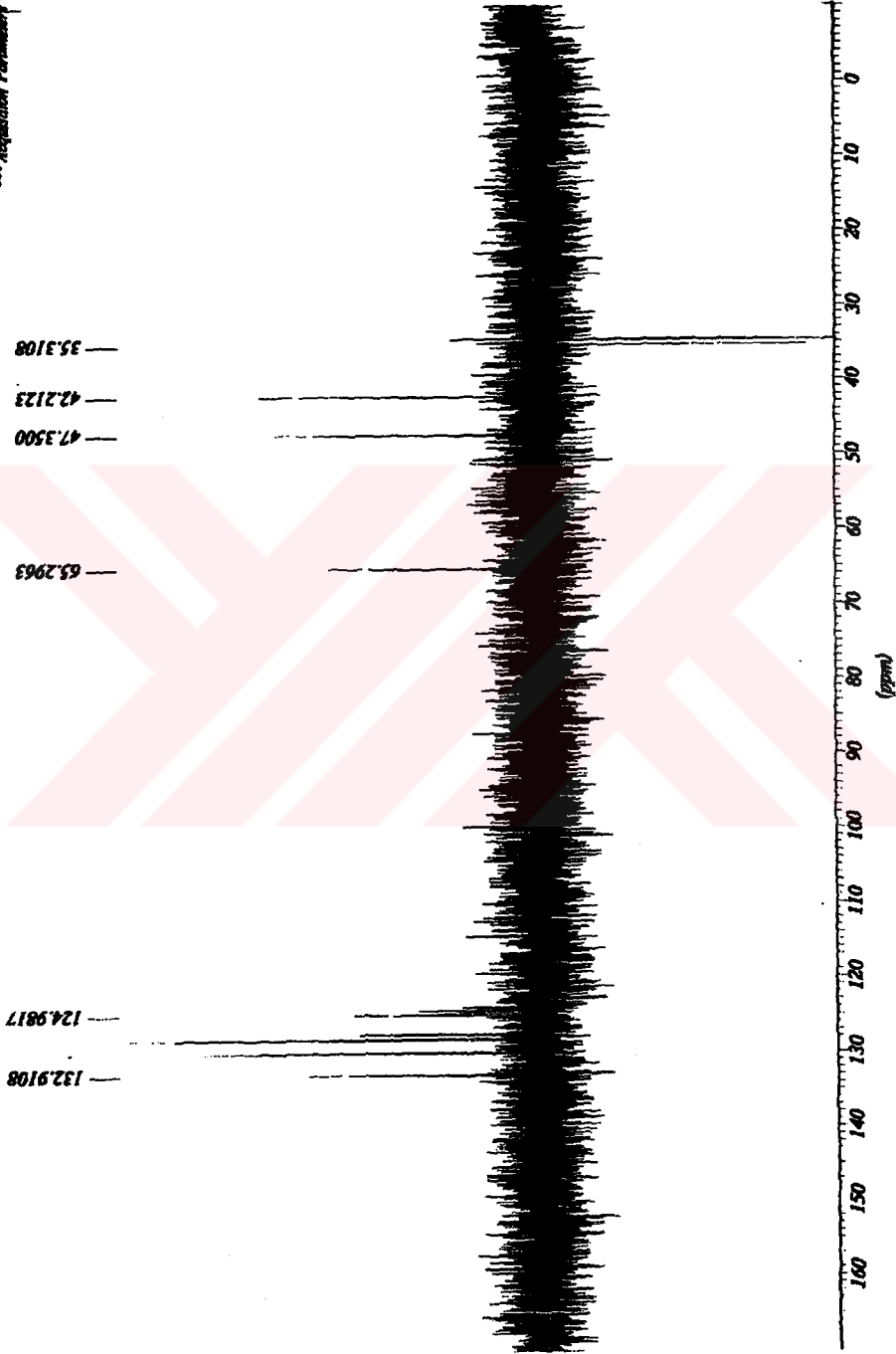


Şekil 5.50 Bileşik 7a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

```

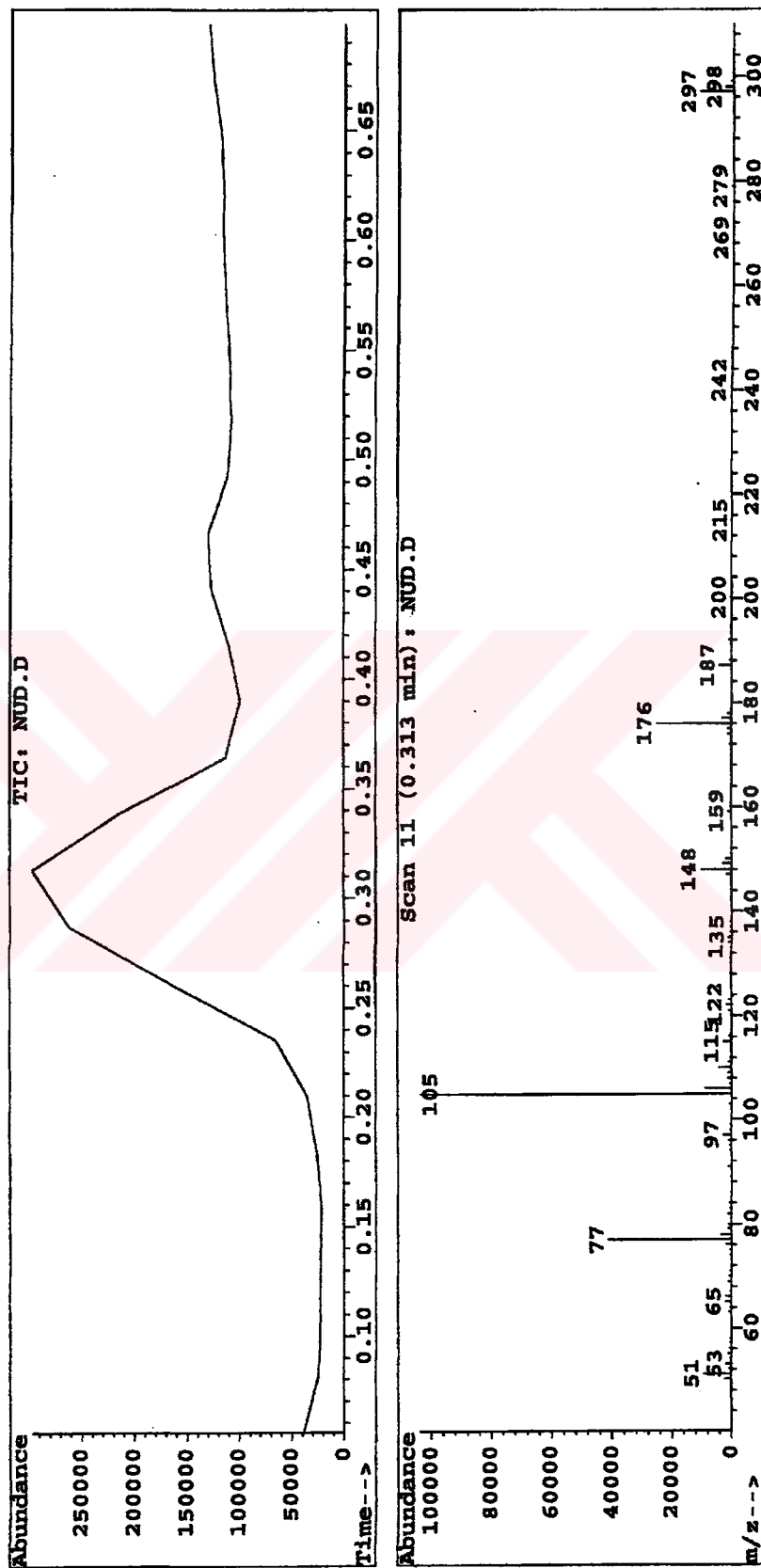
*** Current Data Parameters ***
NAME :      m200b
EXPNO :      3
PROCNO :      1
*** Acquisition Parameters ***

```



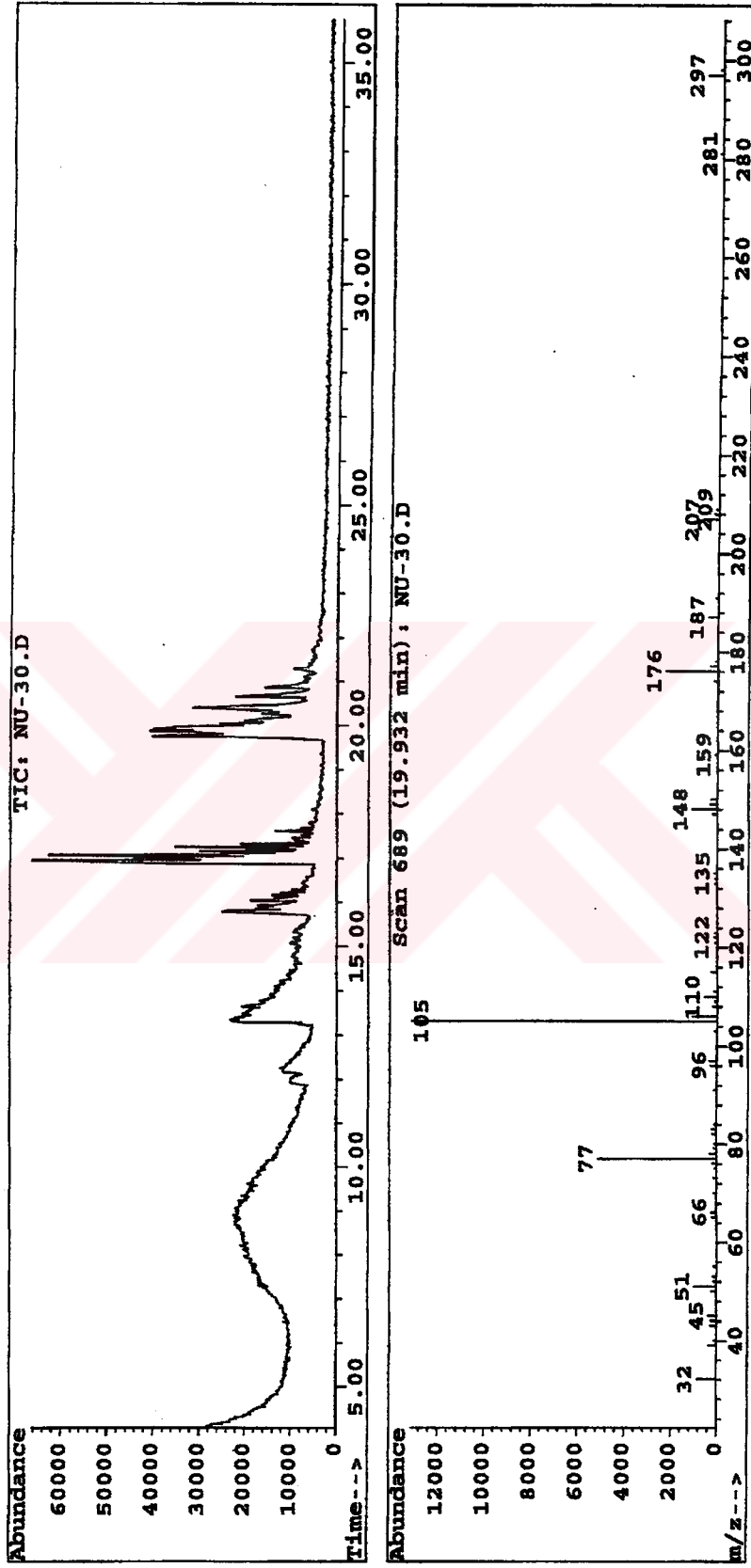
Şekil 5.51 Bileşik 7a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NUD.D
Operator : MS
Acquired : 26 Jul 82 11:00 am using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1



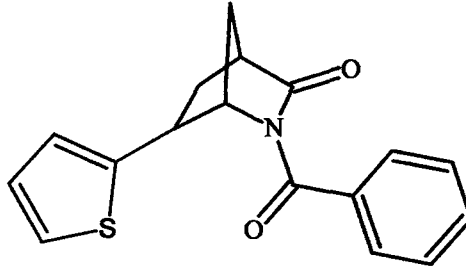
Şekil 5.52 Bileşik 7a'nın MS spektrumu

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-30.D
Operator :
Acquired : 3 Jul 82 10:02 am using AcqMethod STD15JN
Instrument : 5989x - O
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 2



Şekil 5.53 Bileşik 7a'nın GC-MS spektrumu

5.4.5.2 N-Benzoil-6-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 7b, C₁₇H₁₅NO₂S)



% 39, beyaz kristaller, en. 125°C

5.4.5.2.1 Bileşik 7b'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3066 ve 3029 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2993 ve 2959 (alifatik, C-H gerilimleri) 1744 (C=O gerilimi), 1668 (C=O gerilimi), 1599 (aromatik, C=C gerilimi), 1447, 1335 ve 1295 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1223, 1208, 1158 ve 1029 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 786 ve 698 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 590 (tiyofen, C-S gerilimi) cm⁻¹.

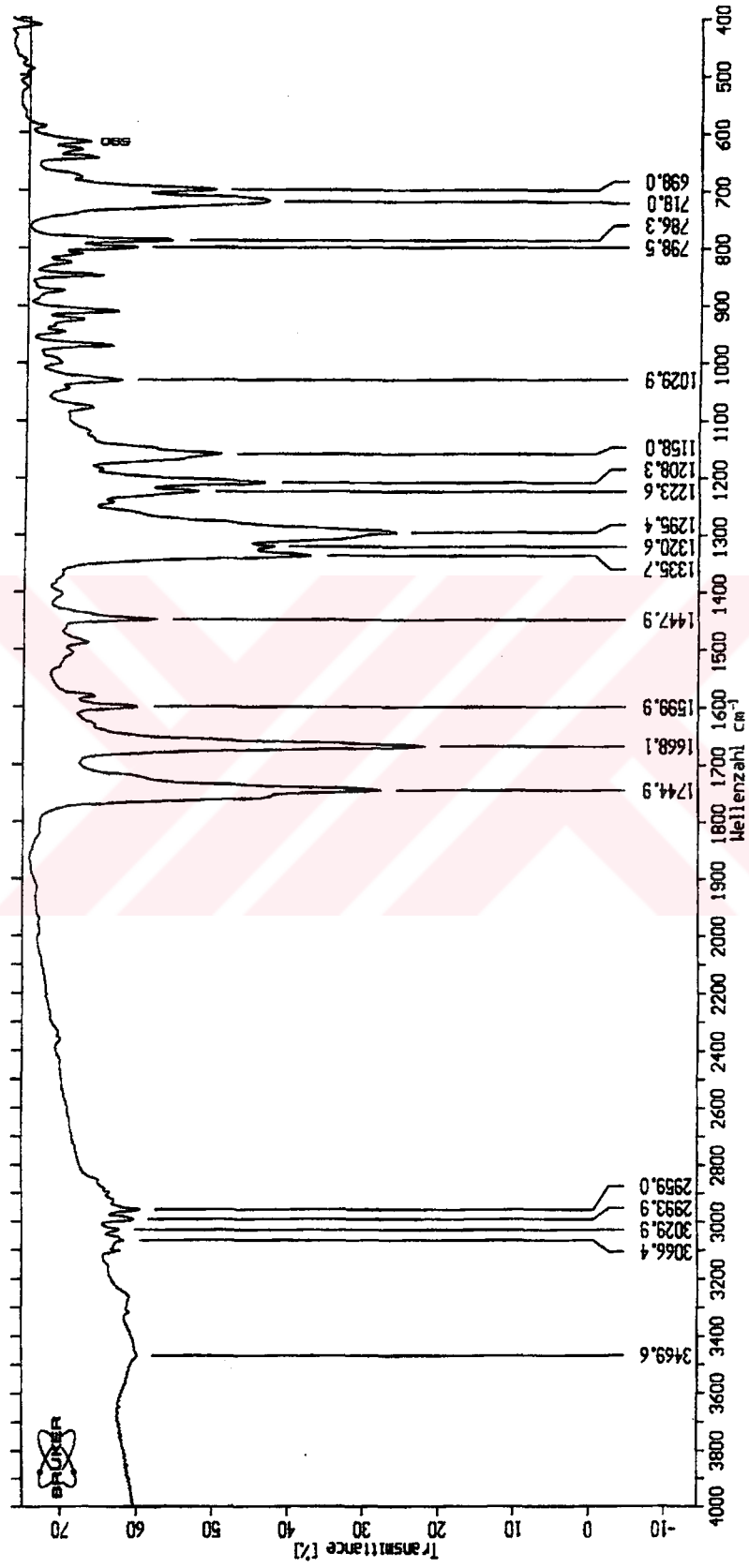
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.95-2.15 (m, 3H, CH₂), 2.56-2.62 (m, 1H, CH₂), 2.96 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.53-3.56 (m, 1H, CH-tiyenil), 4.81 (bs, 1H_{köprübaşı}), 6.82-6.90 (m, 2H, aromatik), 7.11-7.13 (m, 1H, aromatik), 7.33-7.60 (m, 5H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (-)35.3, (-)38.1, (+)38.2, (+)55.1, (+)59.1, (+)123.9, (+)124.2, (0)126.9, (+)127.7, (+)129.4, (+)132.4, (0)146.4, (0)169.3, (0)174.2 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 297.37) : *m/z* = 297 (17) [M⁺], 269 [M⁺-C₂H₄], 215 [M⁺+2-C₄H₄S], 192 [M⁺-C₆H₅-CO], 187 [M⁺-C₄H₄S-C₂H₃], 176 (30), 148 (10) [C₈H₆NO₂⁺], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 77 (40) [C₆H₅⁺].

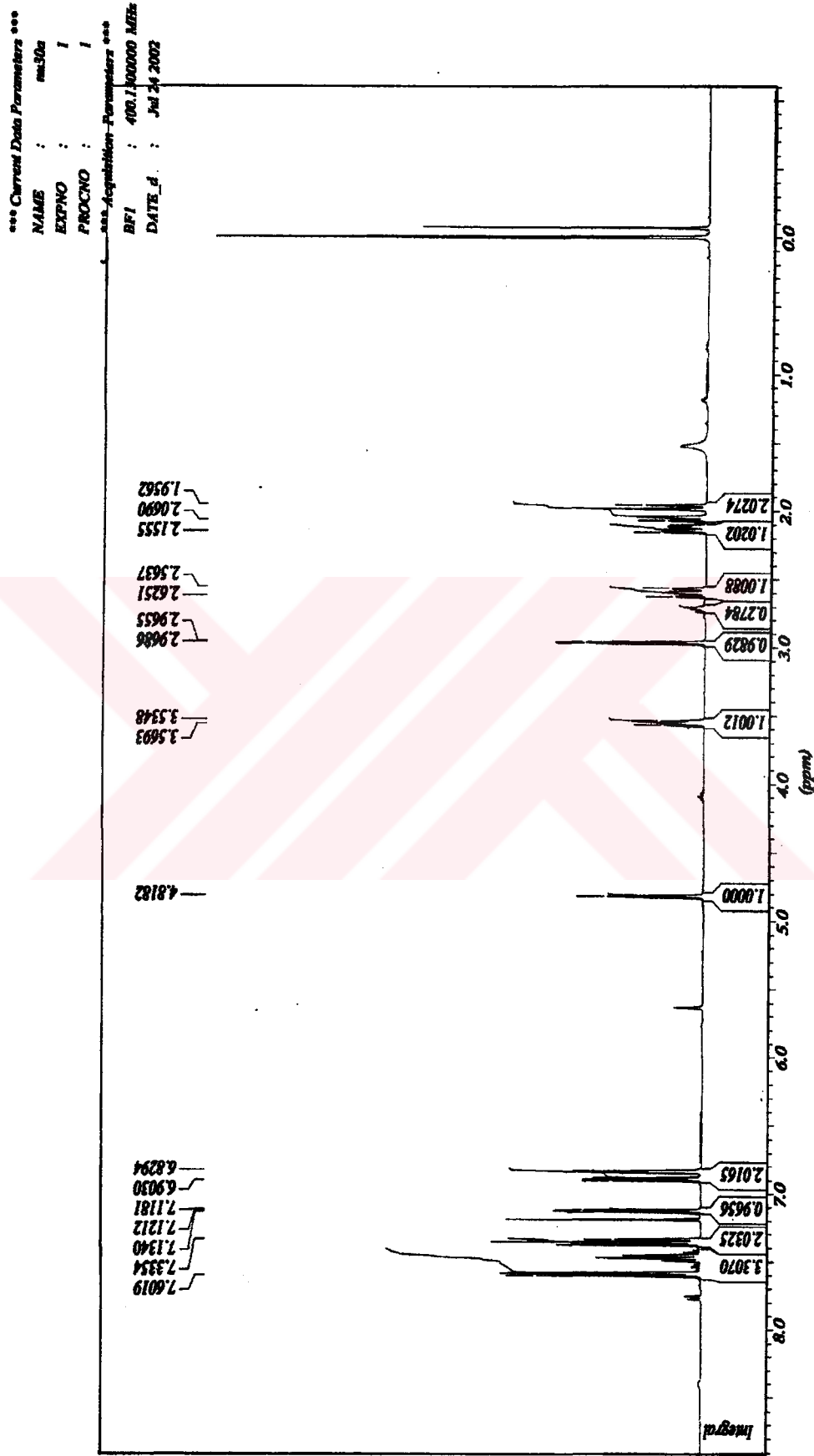
COSY (400 MHz, CDCl₃)

HETCOR (400 MHz, CDCl₃)



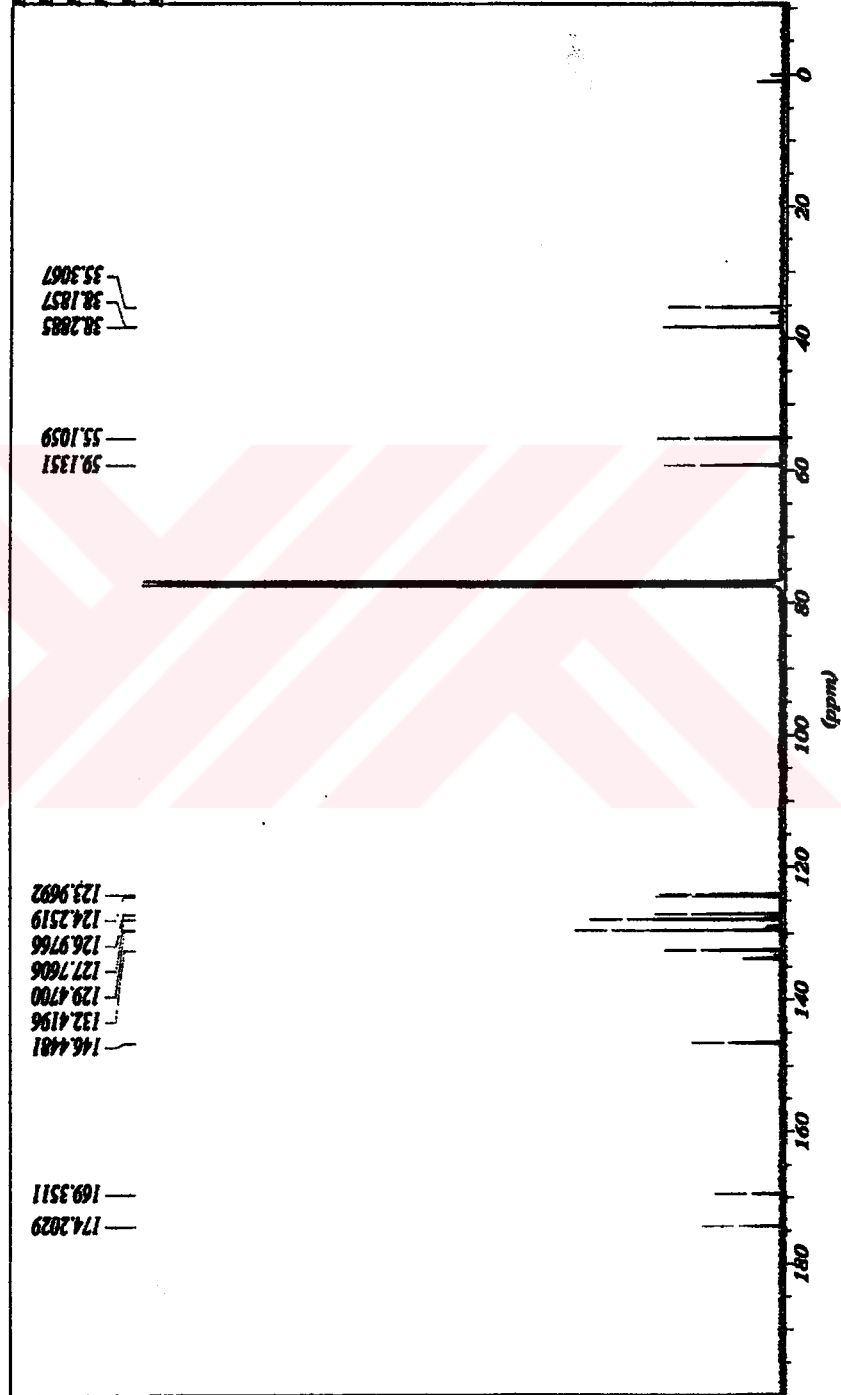
Şekil 5.54 Bileşik 7b'nin IR spektrumu (KBr)

30/ 7/2002 19: 3:23
30/ 7/2002 19: 3:23



Şekil 5.55 Bileşik 7b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m50a
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 F1 : 100.6127290 MHz
 DATE_# : Jul 24 2002
 PROBHD : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
 PULPROG : zgpg30
 RG : 20642.5000000
 SOLVENT : CDCl3



Şekil 5.56 Bileşik 7b'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

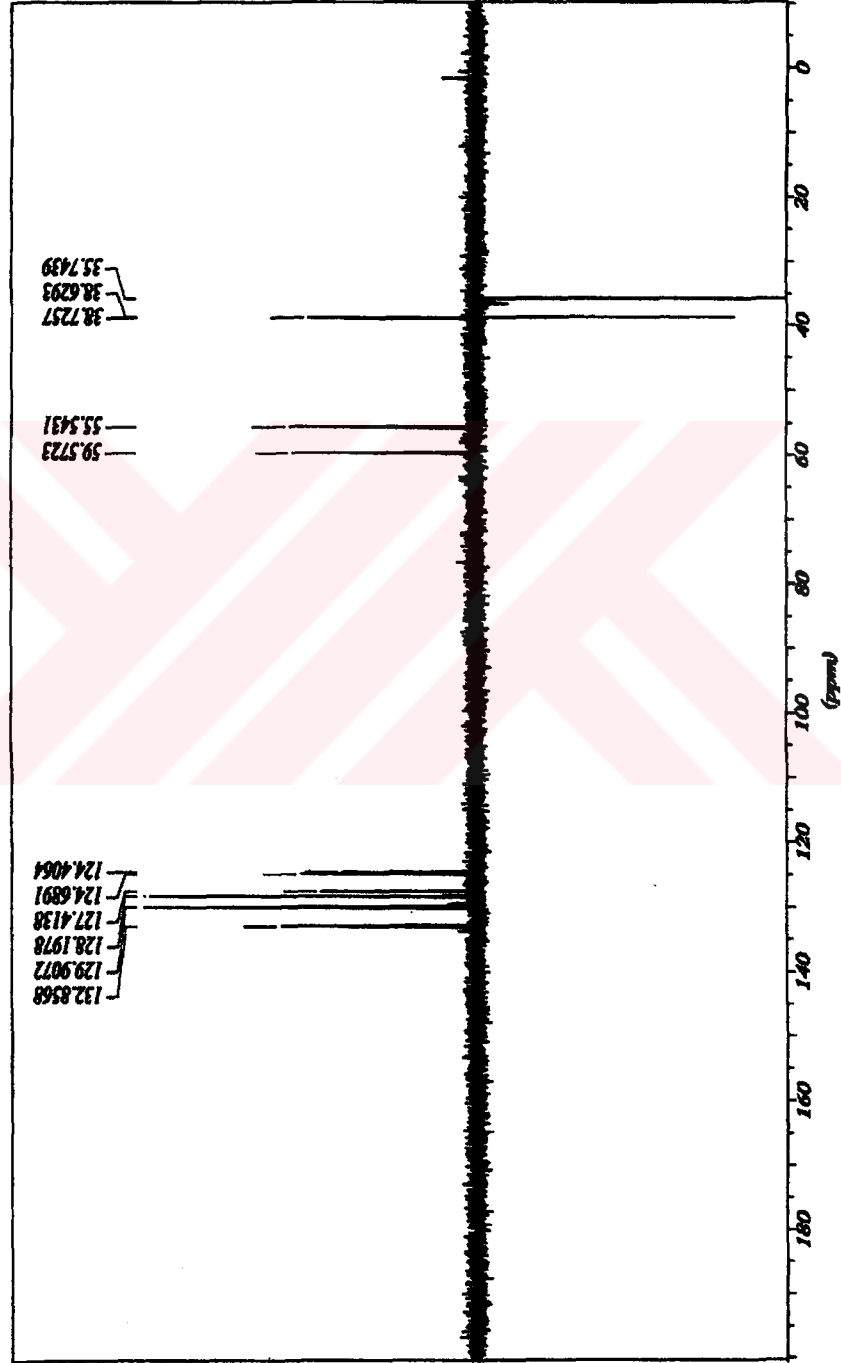
```

*** Current Data Parameters ***
NAME      : nm30a
EXPNO     : 3
PROCNO    : 1

*** Acquisition Parameters ***
RF1       : 100.612750 M
DATE_d    : Jul 24 2002
PROBHD    : 5 mm PABBO BB-
PULPROG   : zgpg135
RG        : 16384.000000
SOLVENT   : CDCl3

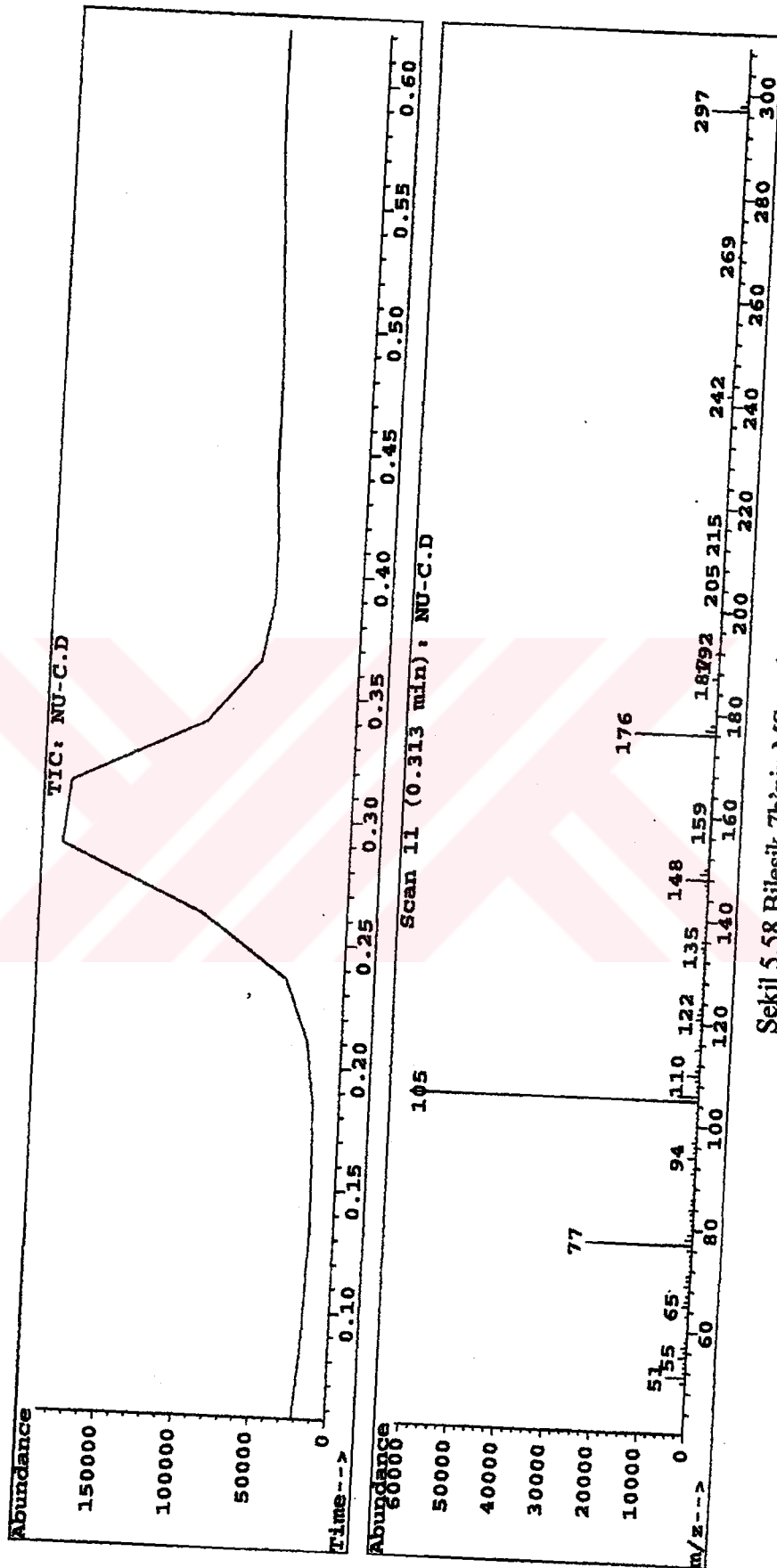
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT   : ?

```

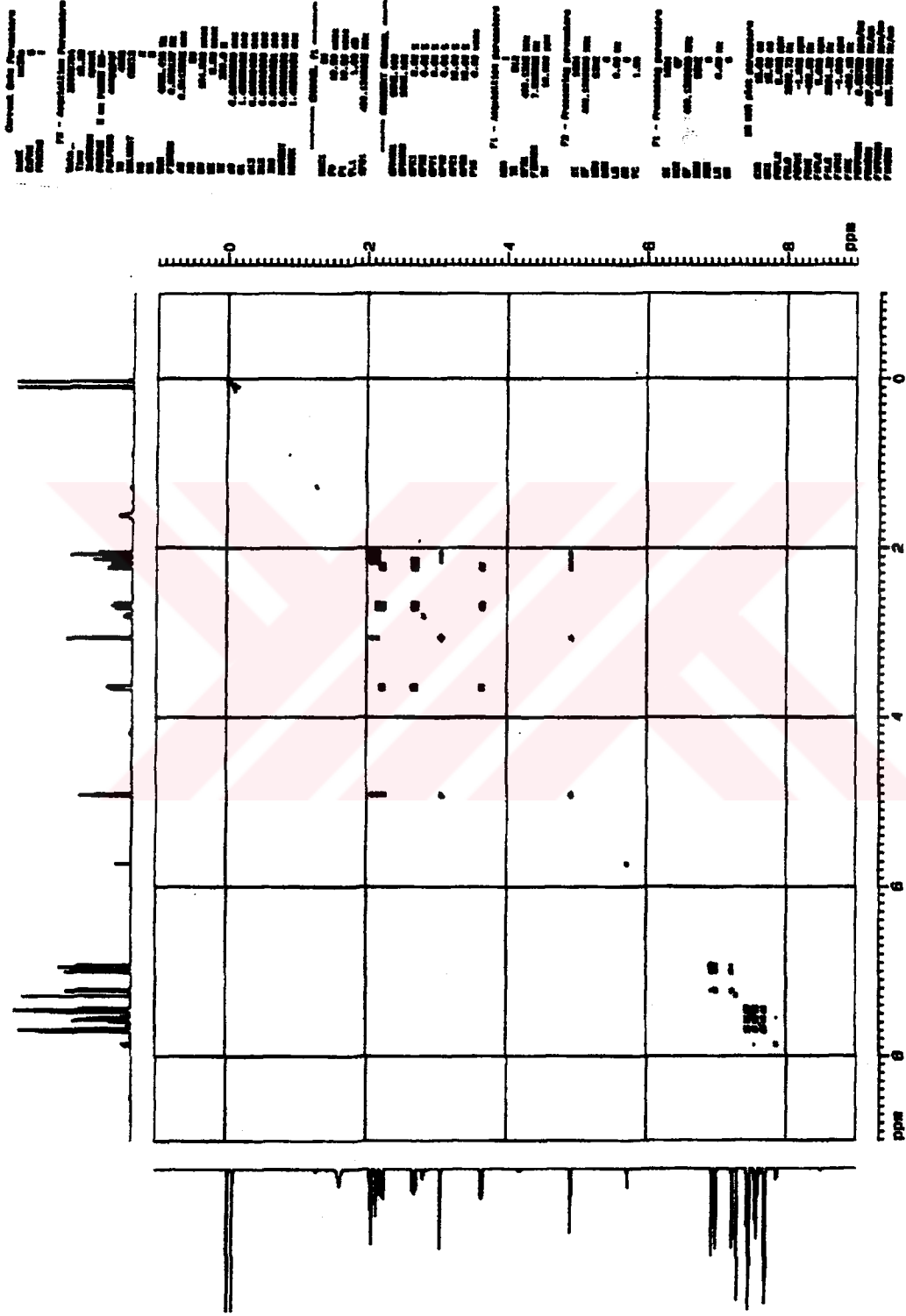


Şekil 5.57 Bileşik 7b'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

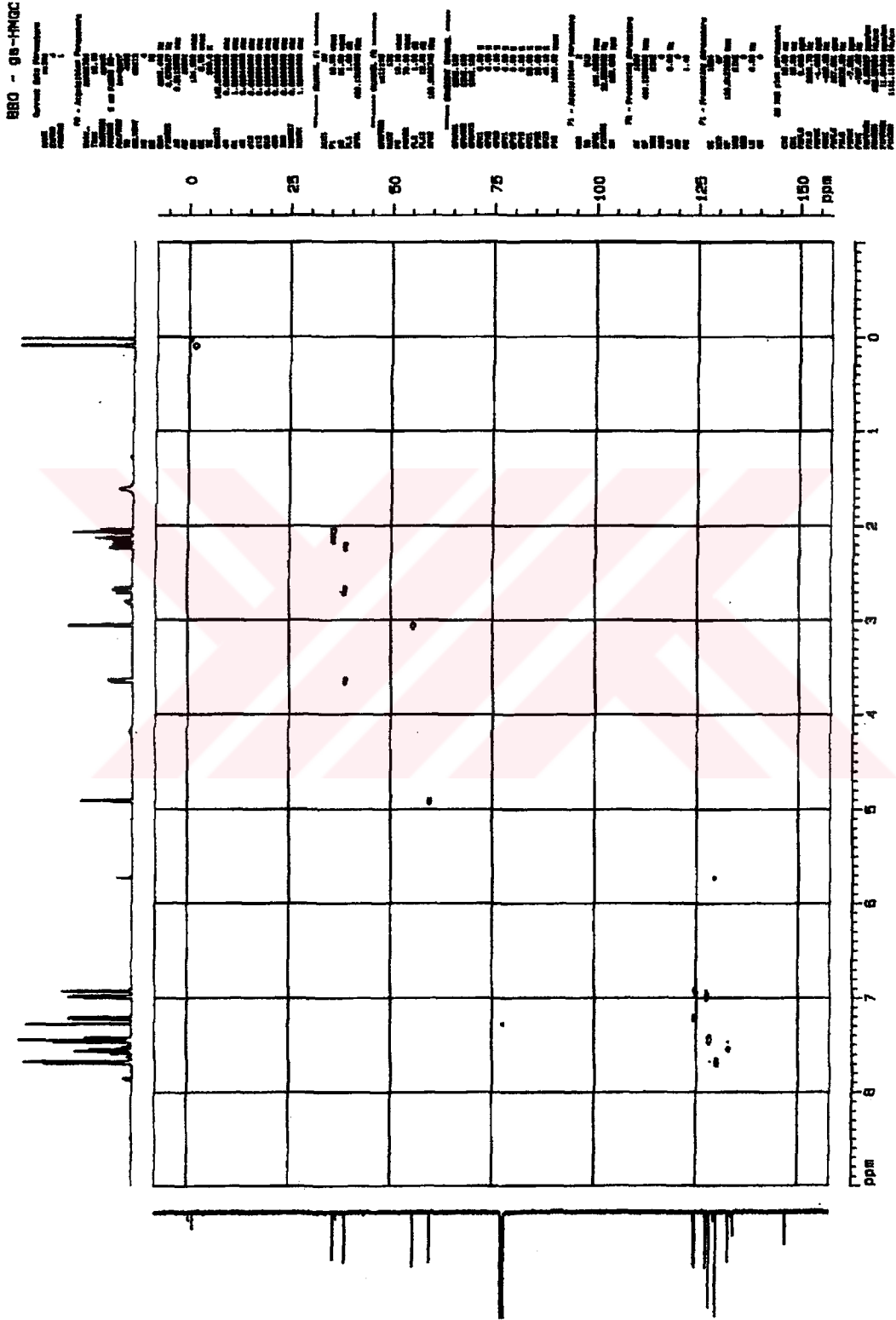
File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-C.D
Operator : MS
Acquired : 25 Jul 82 4:03 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name:
Misc Info :
Vial Number: 1



Şekil 5.58 Bileşik 7b'nin MS spektrumu

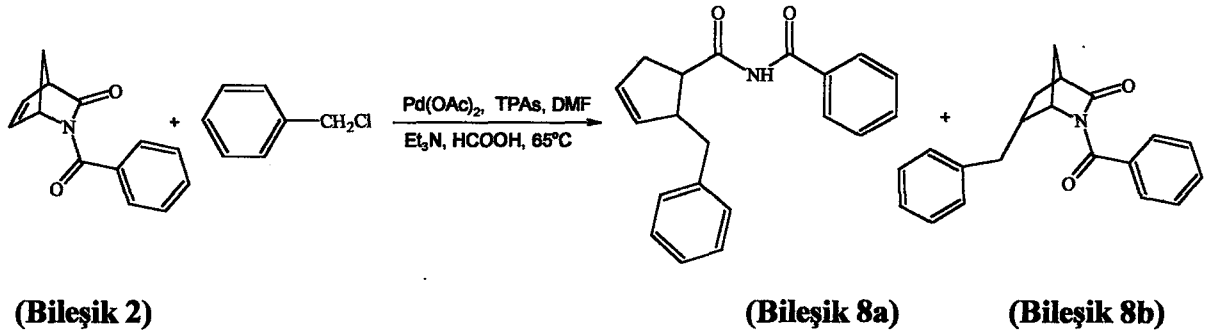


Şekil 5.59 Bileşik 7b'nin COSY spektrumu

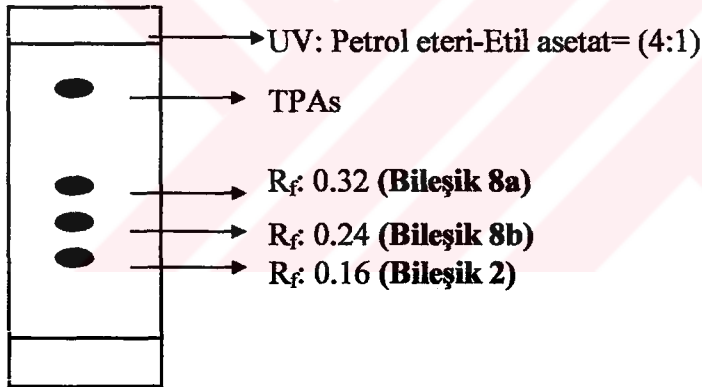


Şekil 5.60 Bileşik 7b'nin HETCOR spektrumu

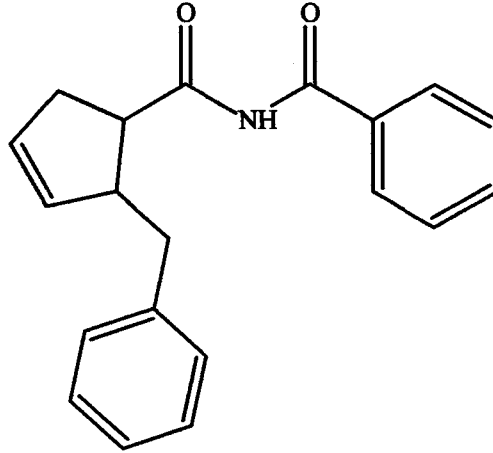
5.4.6 Bileşik 8a ve 8b'nin Hazırlanması



Bileşik 2'nin benzil klorür ile reaksiyonundan genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği şekilde hazırlandı. 24 Saatlik reaksiyon süresi sonunda mekanizması sayfa 219'da açıklandığı üzere çevrilme ürünü (8a) ve hidroarilasyon ürünü (8b) elde edildi. Yapılan TLC kontrolleri sonucunda bu bileşikler birbirinden ayıran çözücü karışımının Petrol eteri-Etil asetat (4:1) olduğu belirlendi ve kolon kromatografisi uygulanarak bileşikler izole edildi.



5.4.6.1 N-(2-Benzilsiklopent-3-enkarbonil)benzamid (Bileşik 8a, C₂₀H₁₉NO₂)



% 19, bej renkli kristaller, en. 98-100°C

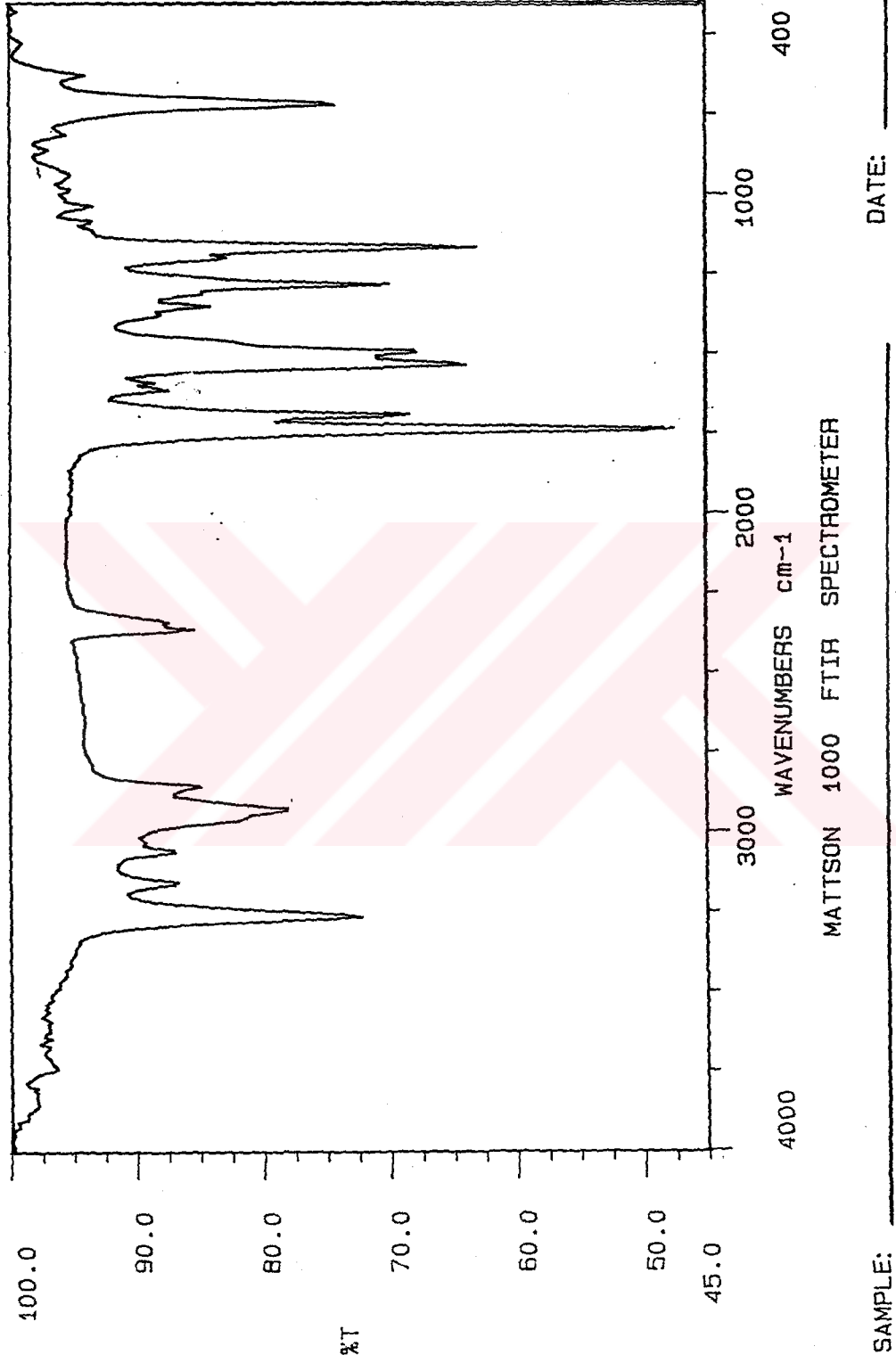
5.4.6.1.1 Bileşik 8a'nın spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3259 (N-H gerilimi), 3055 (aromatik, =C-H gerilimi), 2927 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1727 (C=O gerilimi), 1676 (C=O gerilimi), 1523 (N-H eğilimi), 1472, 1344 ve 1268 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1165 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 706 ve 629 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 2.15-2.60 (m, 5H, CH₂ ve CH), 2.92 (m, 1H, CH), 5.92 (d, 1H, =CH), 6.10 (d, 1H, =CH), 7.02-7.90 (m, 10H, aromatik), 8.70 (b, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (-)27.0, (-)36.0, (+)43.5, (+)53.2, 127.0-135.0, (0)165.7, (0)178.7 ppm.

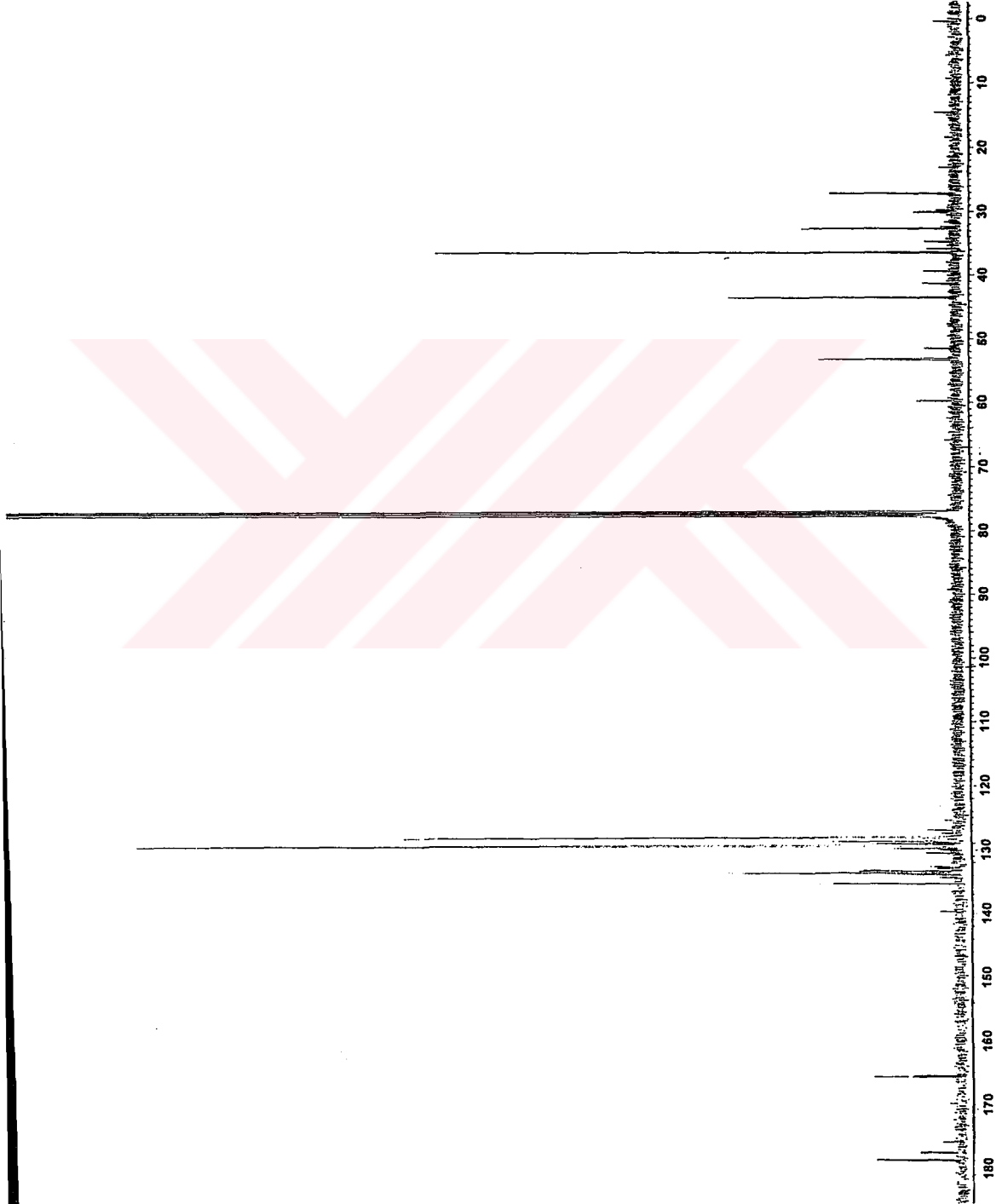
MS (EI, 70 eV); (M.A. : 305.37) : *m/z* = 305 (12) [M⁺], 277 [M⁺-C₂H₄], 291, 215 (26) [M⁺+1-CH₂C₆H₅], 197, 184 [M⁺-C₇H₇NO], 122 (48), 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 77 (52) [C₆H₅⁺], 66 (29) [C₅H₆⁺].



Şekil 5.61 Bileşik 8a'nın IR spektrumu (KBr)

Bileşik 5.62 Bileşik 8a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : km1b1
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 DATE_t : 00:37:01
 DATE_d : Mar 28 2003
 NS : 2048
 PROBD : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
 SOLVENT : CDCl3
 TE : 300.0 K
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

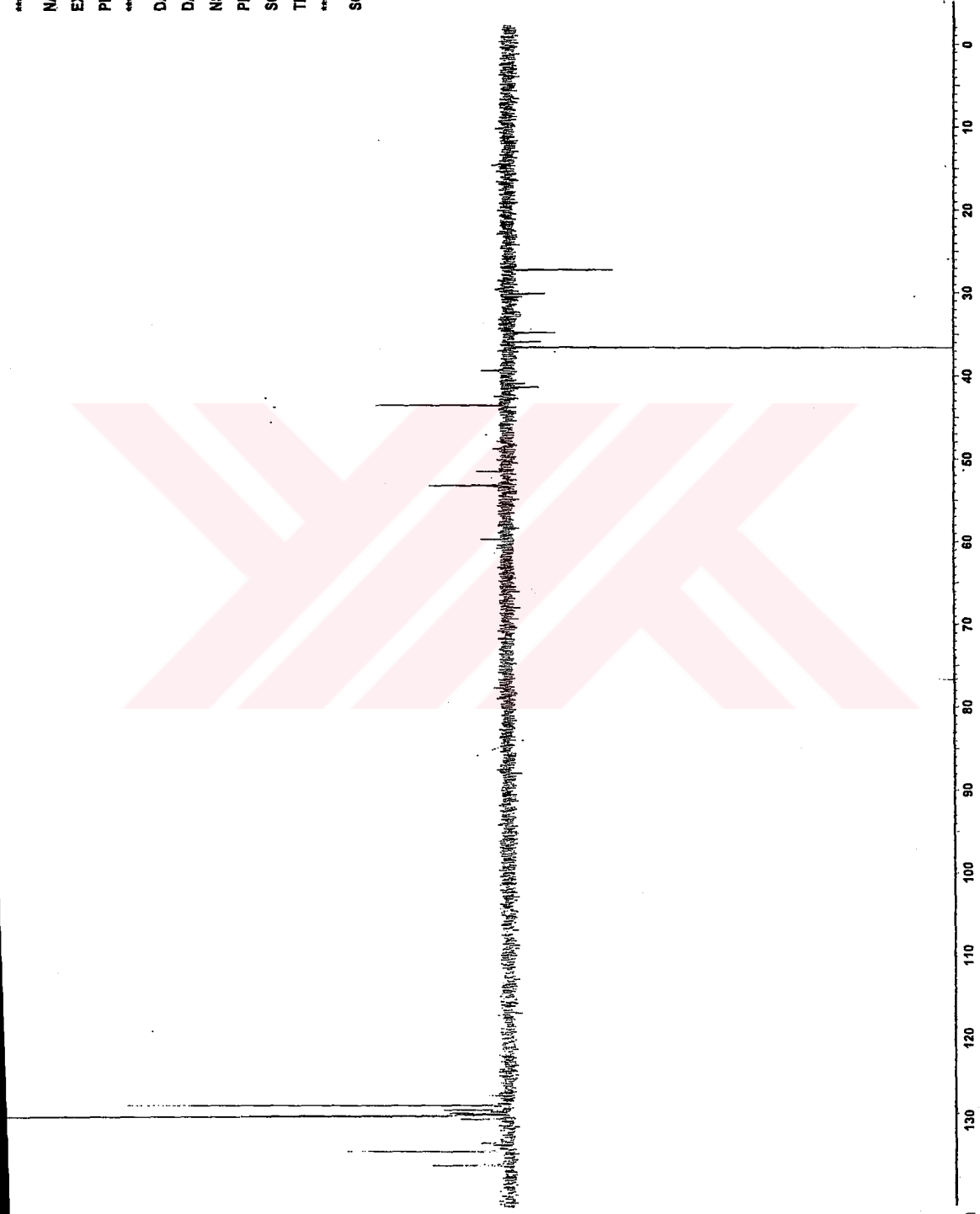


Şekil 5.63 Bileşik 8a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

```

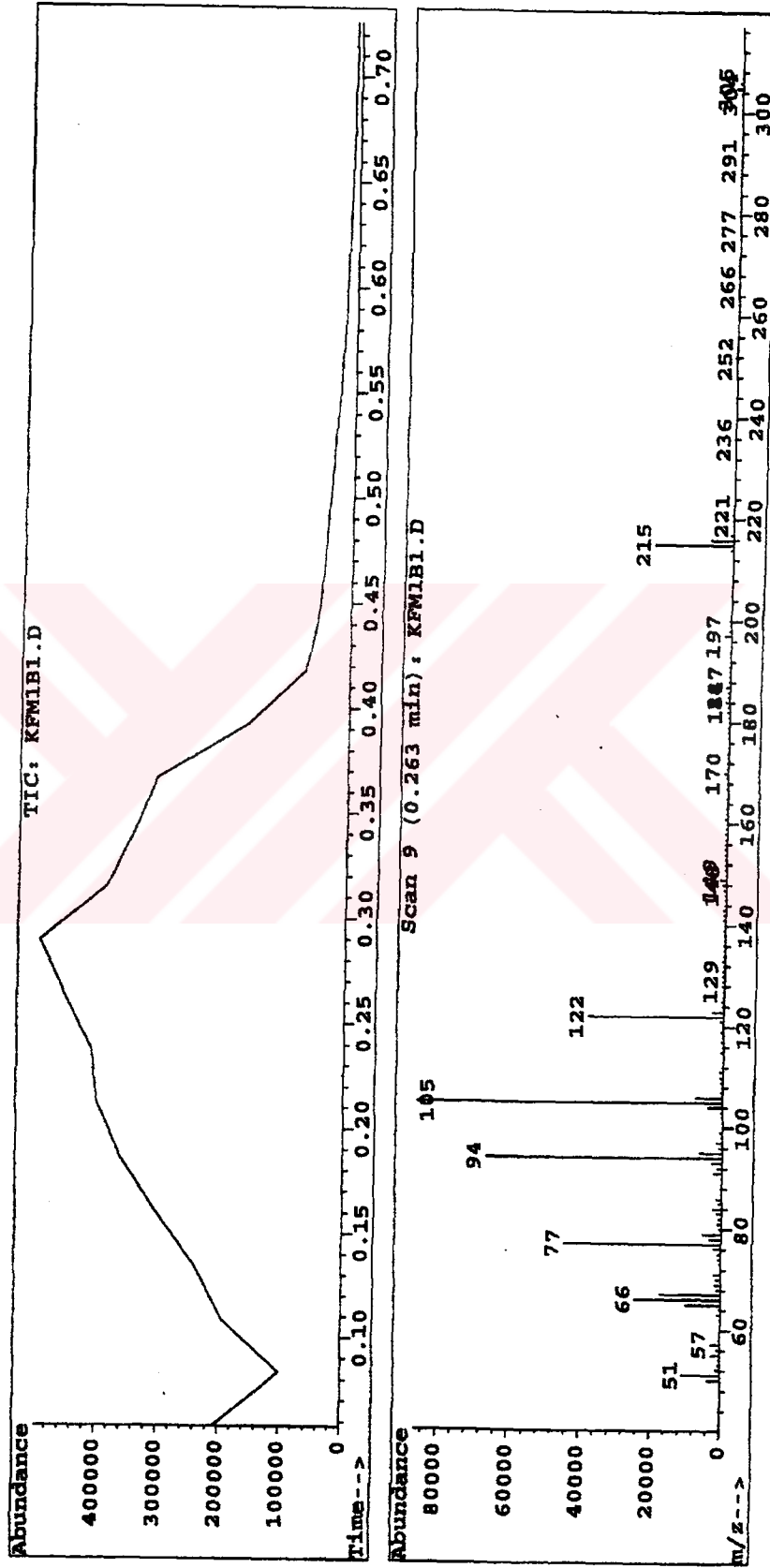
*** Current Data Parameters ***
NAME      : kmf1b1
EXPNO     : 3
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
DATE_1    : 02:41:52
DATE_d    : Mar 28 2003
NS        : 719
PROBHD    : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
SOLVENT   : CDCl3
TE        : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT   : ?

```



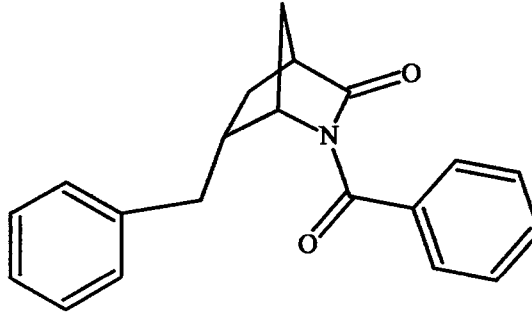
Şekil 5.64 Bileşik 8a'nın DEPT spektrumu (CDCl_3)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\KFM1B1.D
Operator : Maik
Acquired : 31 Mar 83 3:03 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: Probe HB1B1
Misc Info :
Vial Number: 1



Şekil 5.65 Bileşik 8a'nın MS spektrumu

5.4.6.2 N-Benzoil-6-benzil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on (Bileşik 8b, C₂₀H₁₉NO₂)



% 25, bej renkli kristaller, en. 101-3°C

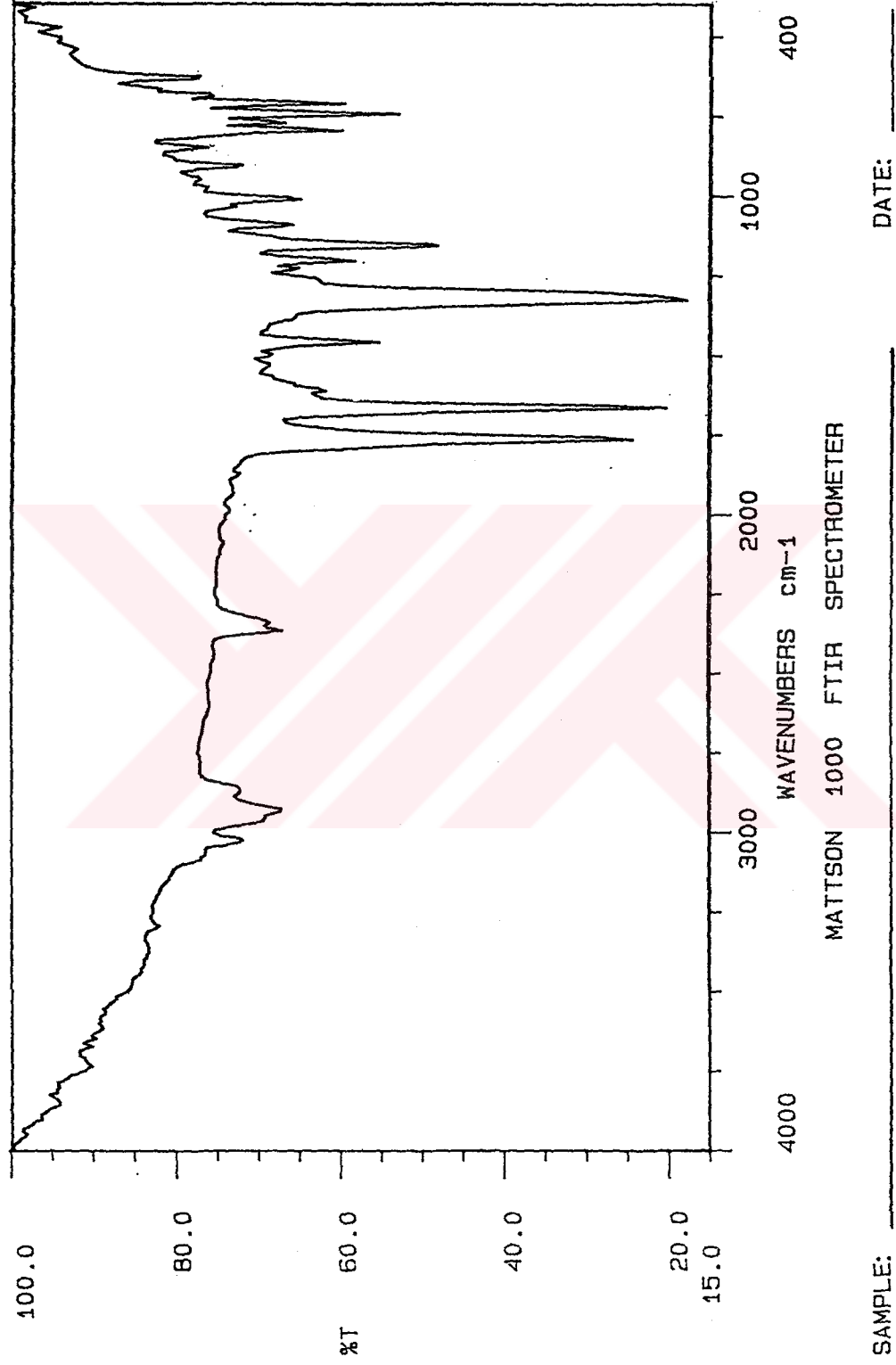
5.4.6.2.1 Bileşik 8b'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2927 ve 2902 (alifatik, C-H gerilimleri), 1753 (C=O gerilimi), 1651 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1446 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1191, 1140, 1089 ve 1012 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 782 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

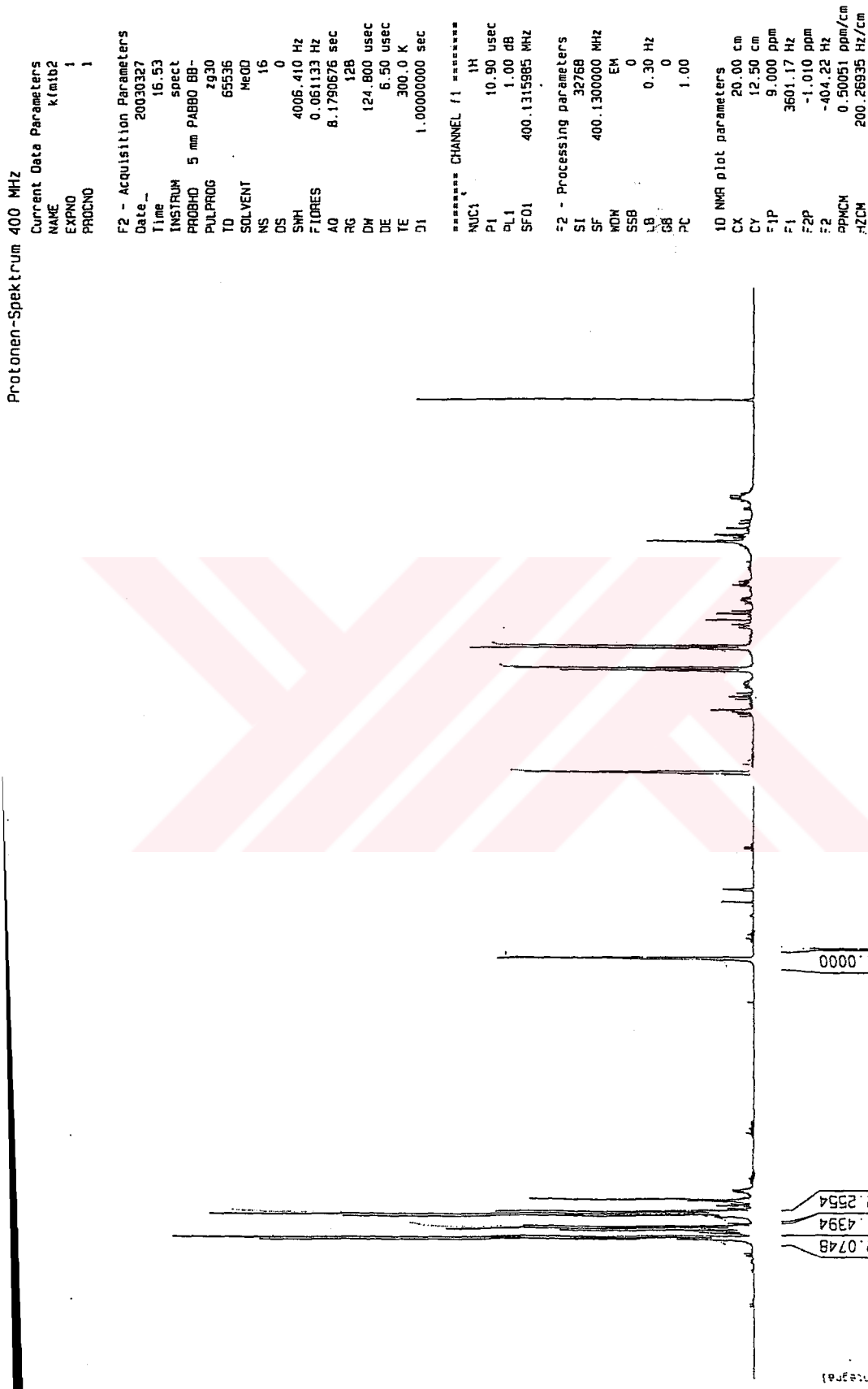
¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ = 1.64-1.95 (m, 3H, CH₂), 1.98-2.15 (m, 1H, CH₂), 2.25 (m, 1H, CH₂), 2.45 (m, 1H, CH₂), 2.81-2.91 (m, 1H, CH-CH₂Ph), 3.45 (bs, 1H_{köprübaşı}), 5.25 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.11-7.87 (m, 10H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) : δ = (-)31.5, (-)34.0, (+)42.3, (+)53.2, (+)54.5, (+)62.5, (+)126.5, (+)128.0, (+)128.5, (+)129.0, (+)129.5, (+)130.0, (0)132.5, (+)134.0, (0)137.5, (+)141.0, (0)170.5, (0)176.5 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 305.37) : m/z = 305 (10) [M⁺], 117 (8) [C₉H₉⁺], 105 (100) [C₆H₅-CO⁺], 91 (30) [M⁺-CH₂C₆H₅], 77 (93) [C₆H₅⁺].

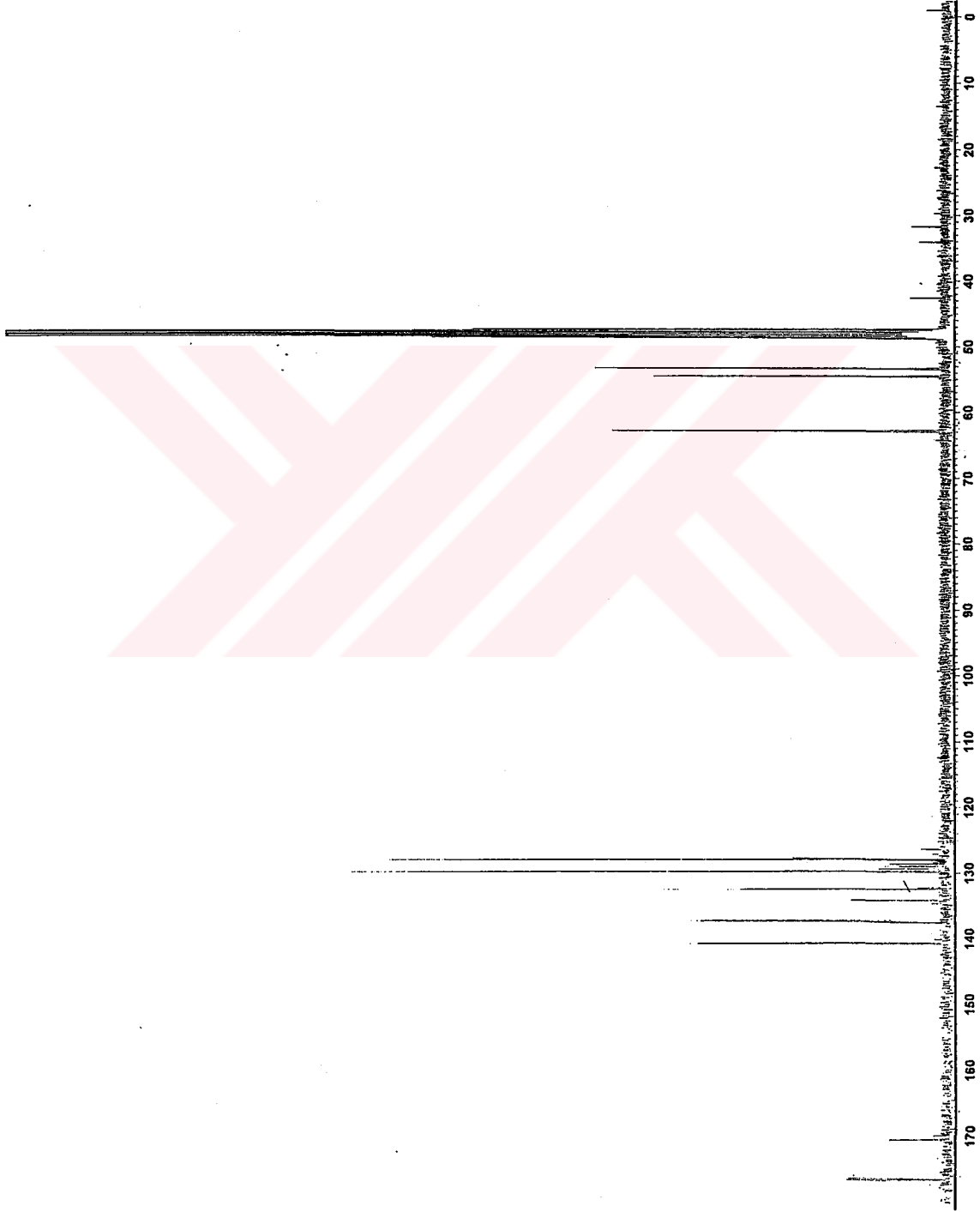


Şekil 5.66 Bileşik 8b'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 5.67 Bileşik 8b'nin ^1H NMR spektrumu (MeOD)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : km1b2
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 DATE_1 : 08:10:33
 DATE_d : Mar 27 2003
 NS : 696
 PROBD : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
 SOLVENT : MeOD
 TE : 300.0 K
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

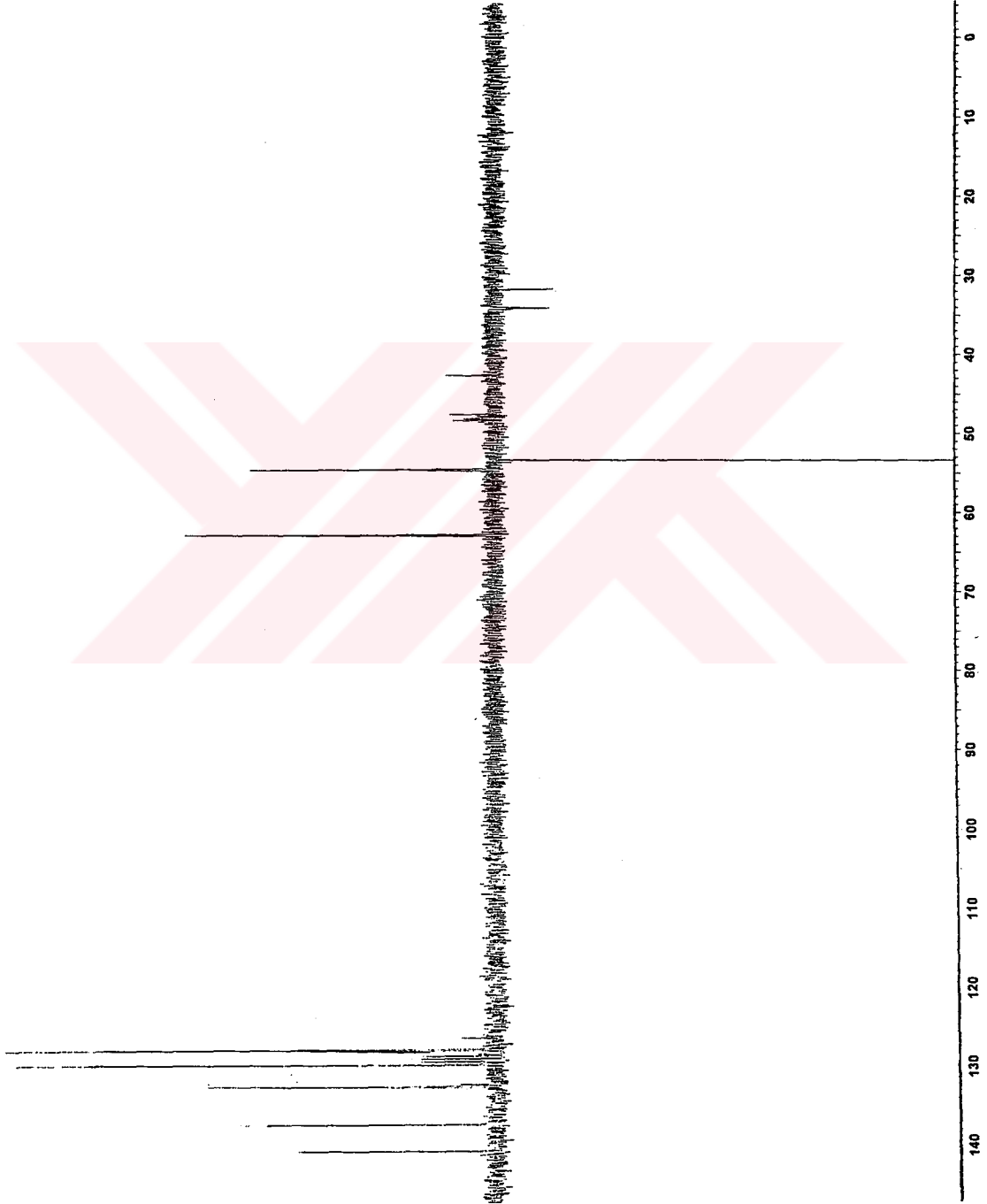


Şekil 5.68 Bileşik 8b'nin ^{13}C NMR spektrumu (MeOD)

```

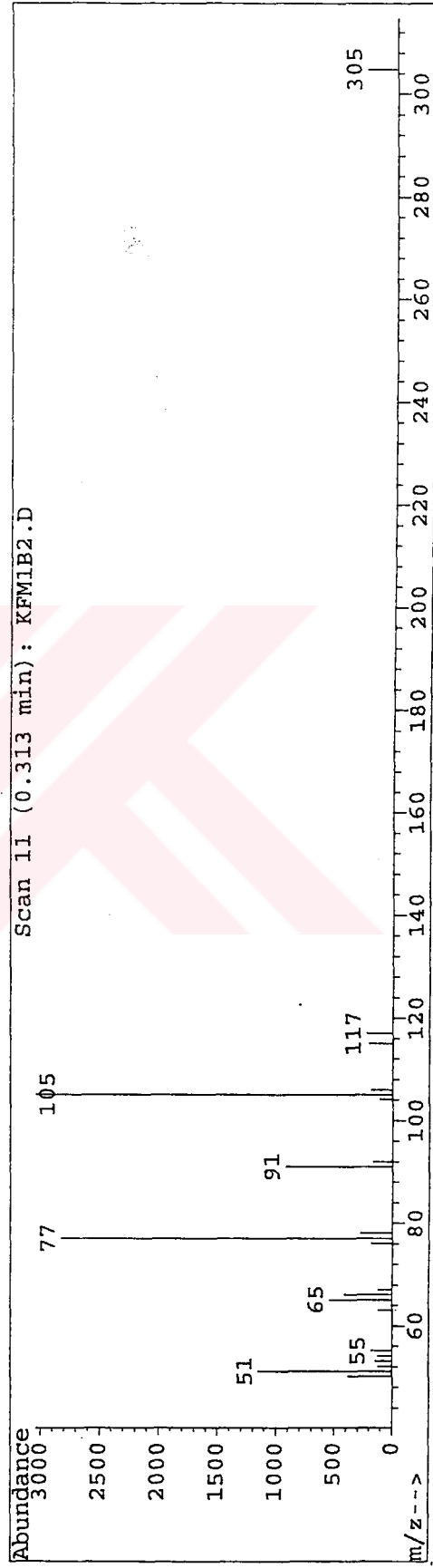
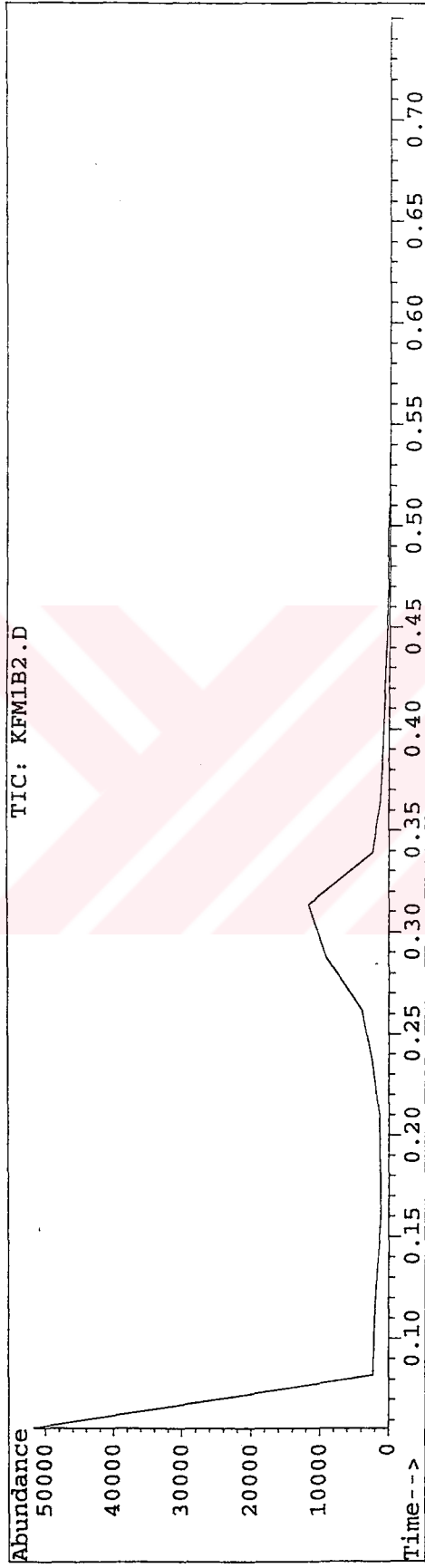
*** Current Data Parameters ***
NAME      : kmf1b2
EXPNO     : 3
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
DATE_1    : 23:07:02
DATE_d    : Mar 27 2003
NS         : 256
PROBHD    : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
SOLVENT   : MeOD
TE        : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT   : ?

```

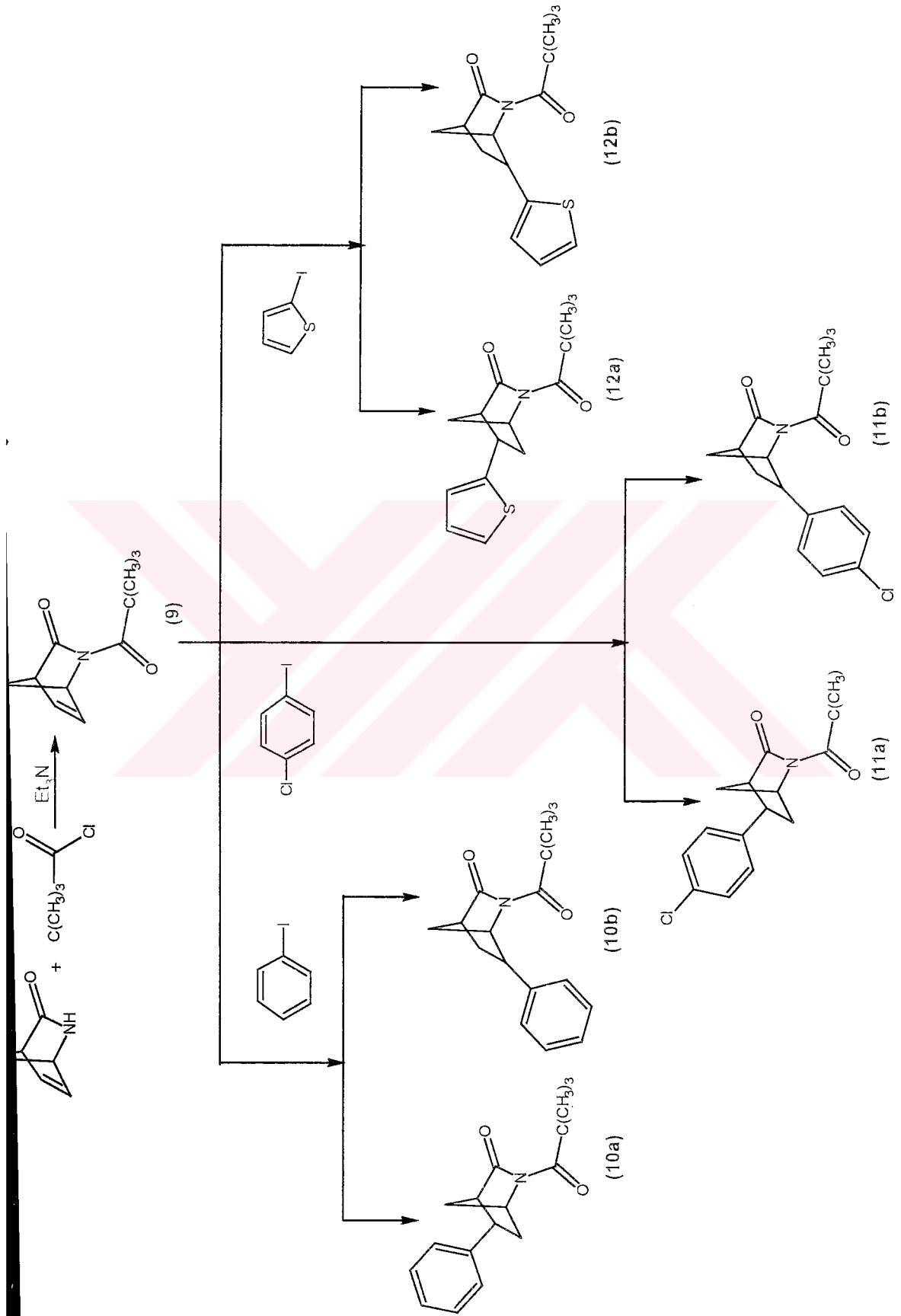


Şekil 5.69 Bileşik 8b'nin DEPT spektrumu (MeOD)

Operator : Walke
Acquired : 28 Mar 83 12:05 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: Probe HB1B2
Misc Info :
Vial Number: 1

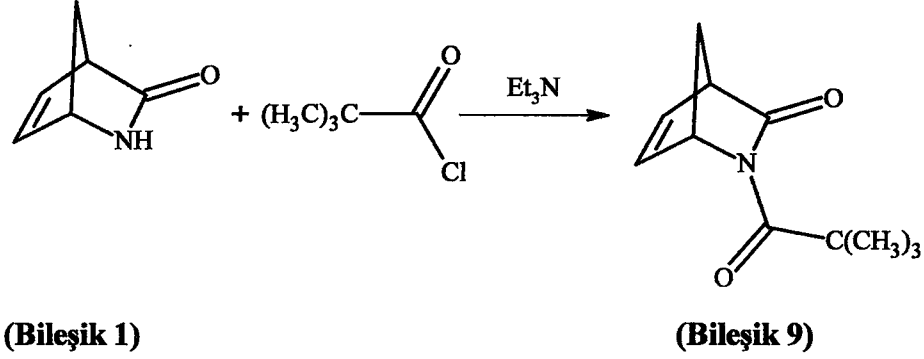


Şekil 5.70 Bileşik 8b'nin MS spektrumu



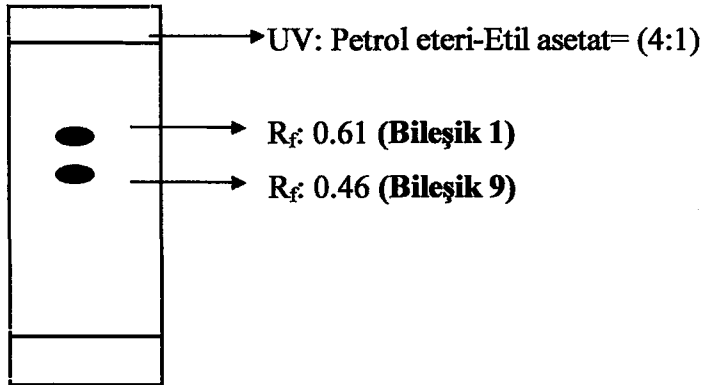
Şekil 5.71 Bileşik 9'dan türeyen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi

5.4.7 Hidroarilasyon Reaksiyonlarında Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C₁₁H₁₅NO₂)



Susuz diklorometan (50 mL) içerisinde çözünmüş (+/-)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on (Bileşik 1, 1 mmol, 109.13 mg) çözeltisine inert atmosfer altında 2,2-dimetilpropanoil klorür (1.5 mmol, 180.77 mg) eklendi ve pH 10-12 olana kadar karışıma Et₃N ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Çözelti su ile iki kez yıkandı. Ayrılan organik faz MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı [Petrol eteri-Etil asetat (4:1)].

% 81, portakal renkli kristaller (0°C'de), portakal renkli yağ (oda sıcaklığında)



5.4.7.1 Bileşik 9'un spektroskopik analiz verileri

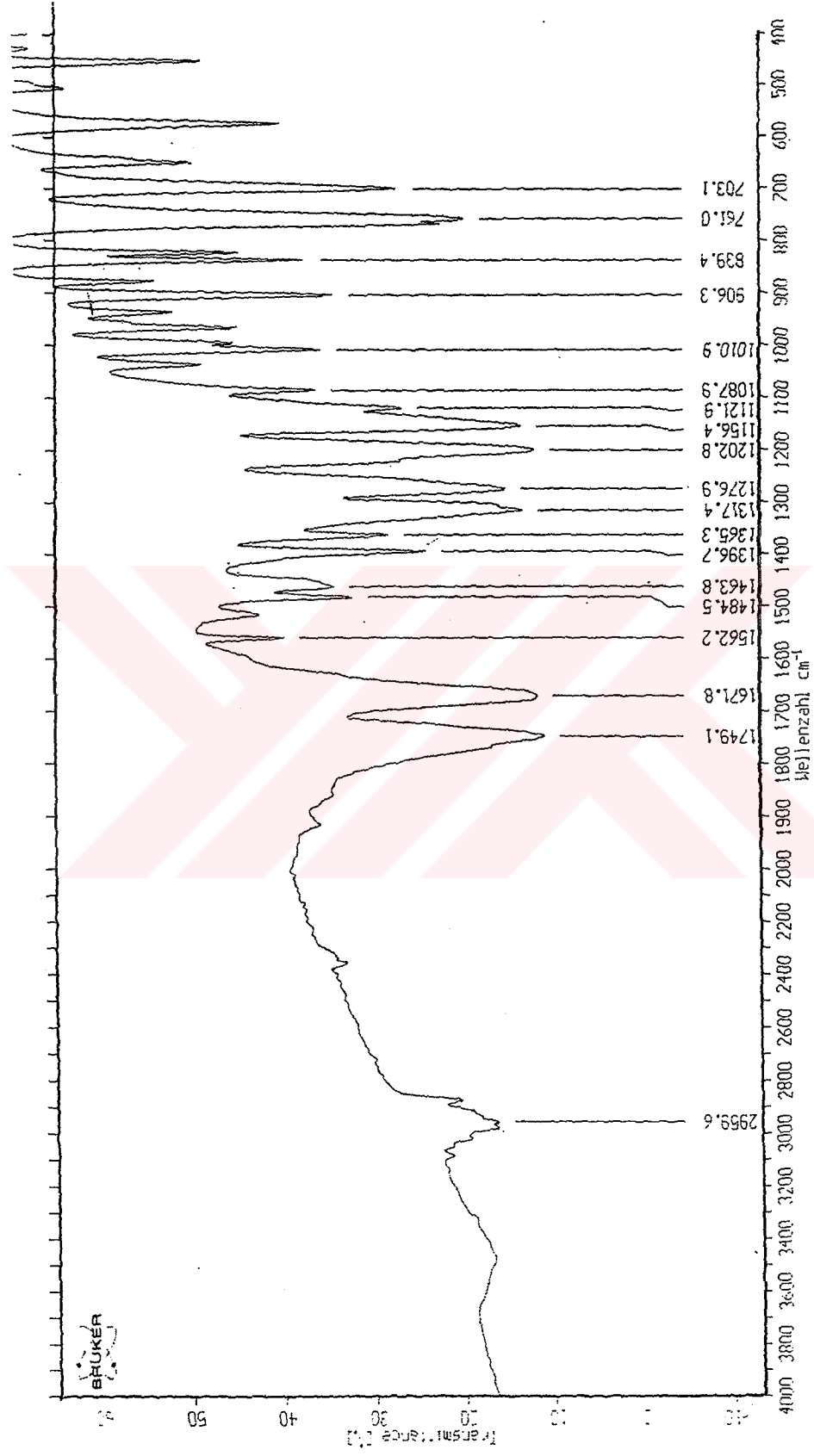
IR (KBr) : 2990 ve 2959 (alifatik, C-H gerilimleri), 1749 (C=O gerilimi), 1671 (C=O gerilimi), 1484 ve 1463 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1396 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için), 1276 ve 1202 (alifatik, düzlem dışı C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için) cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 1.26 (s, 9H, CH₃), 2.04-2.26 (m, 2H, CH₂), 3.41 (bs, 1H_{köprübaşı}), 5.18 (bs, 1H_{köprübaşı}), 6.60-6.65 (m, 1H, =CH), 6.91-6.93 (m, 1H, =CH) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = (+)25.7, (0)40.5, (-)53.5, (+)55.2, (+)63.0, (+)137.4, (+)140.4, (0)175.5, (0)179.1 ppm.

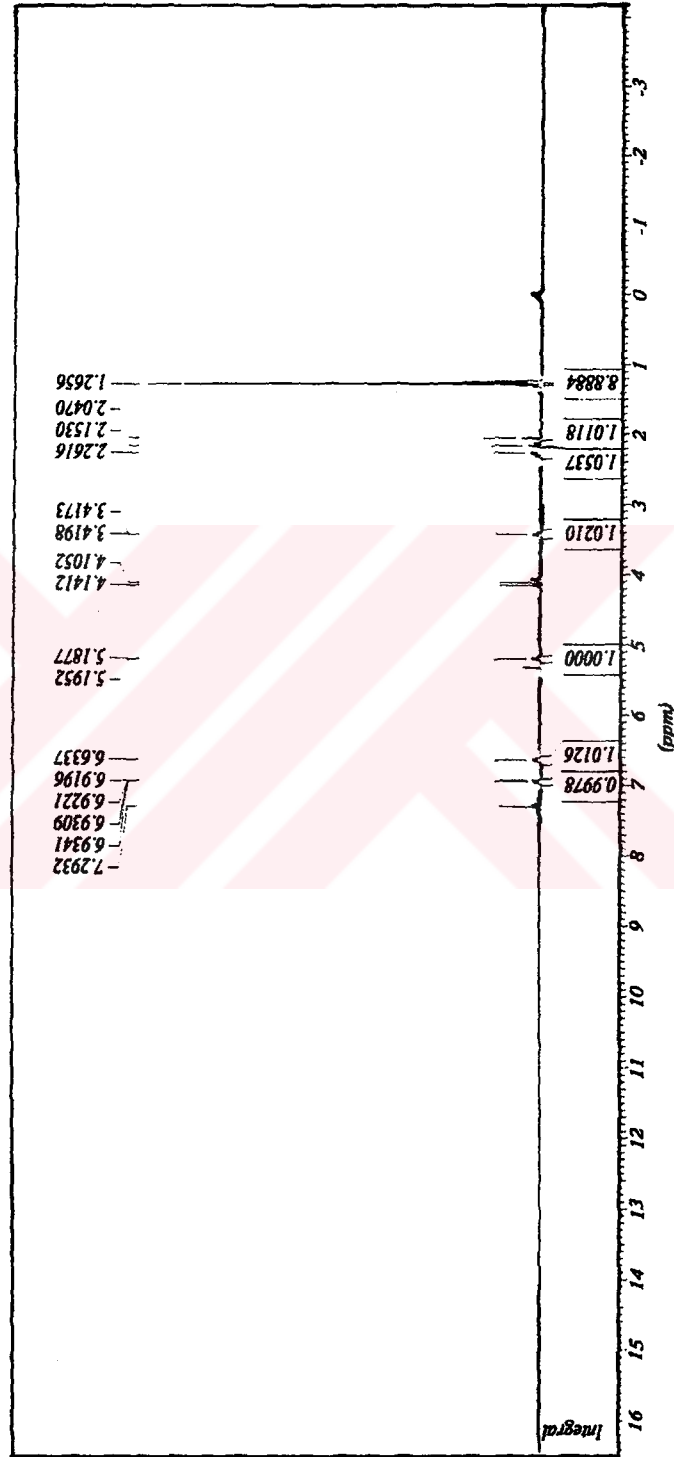
MS (EI, 70 eV); (M.A. : 193.24) : m/z = 194 [M⁺+1], 193 [M⁺], 178 [M⁺-CH₃], 128 [C₆H₁₀NO₂⁺], 108 [M⁺-(CH₃)₃C-CO], 85 (9) [(CH₃)₃C-CO⁺], 66 (100) [M⁺+1-C₆H₁₀NO₂], 57 (62) [(CH₃)₃C⁺].

GC-MS (Etil asetat) : 11.625 dakika

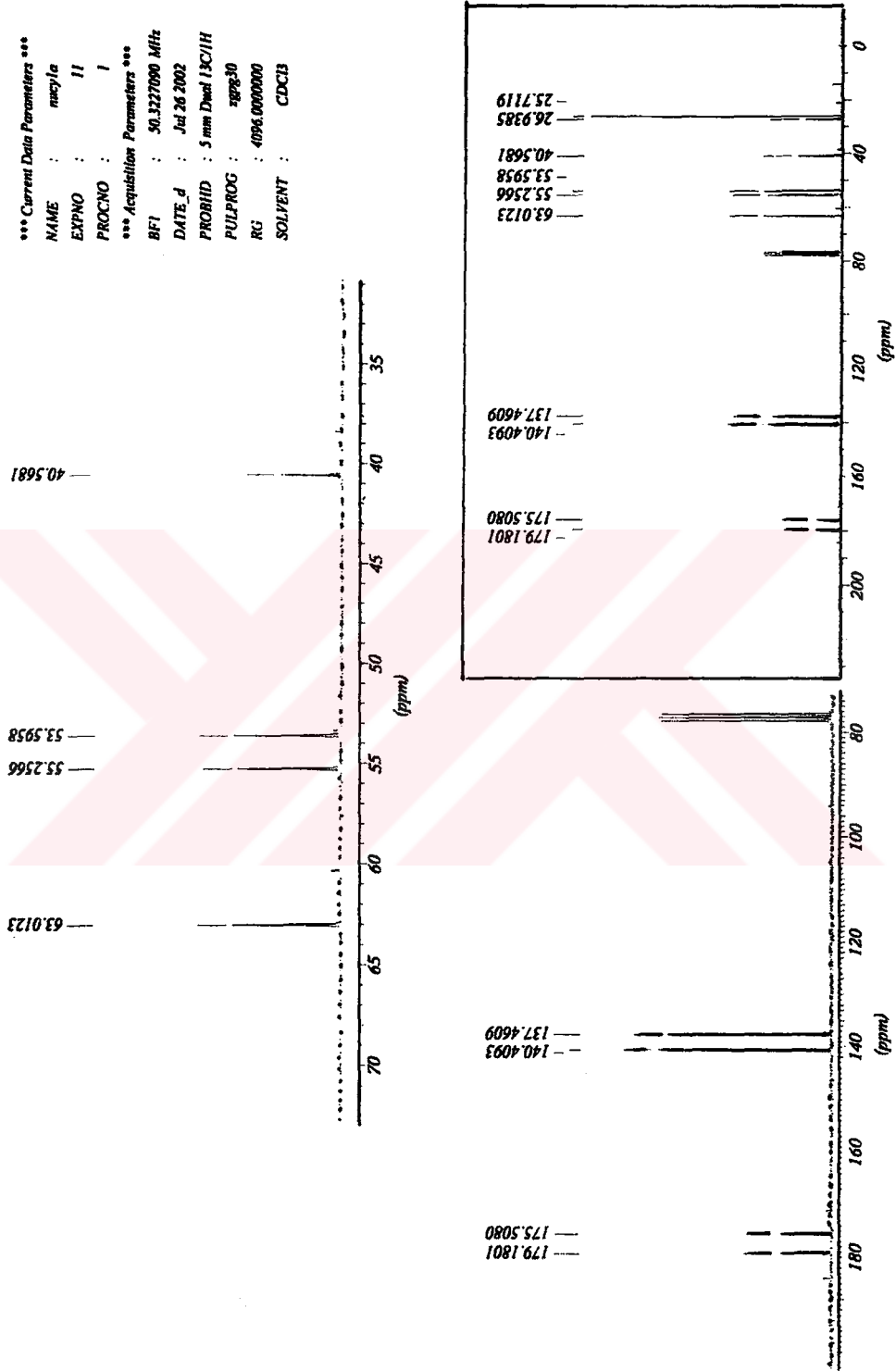


Şekil 5.72 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : macyla
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 RF1 : 200.1300000 MHz
 DATE_4 : Jul 26 2002
 PROBHD : 5 mm Dual 13C/1H

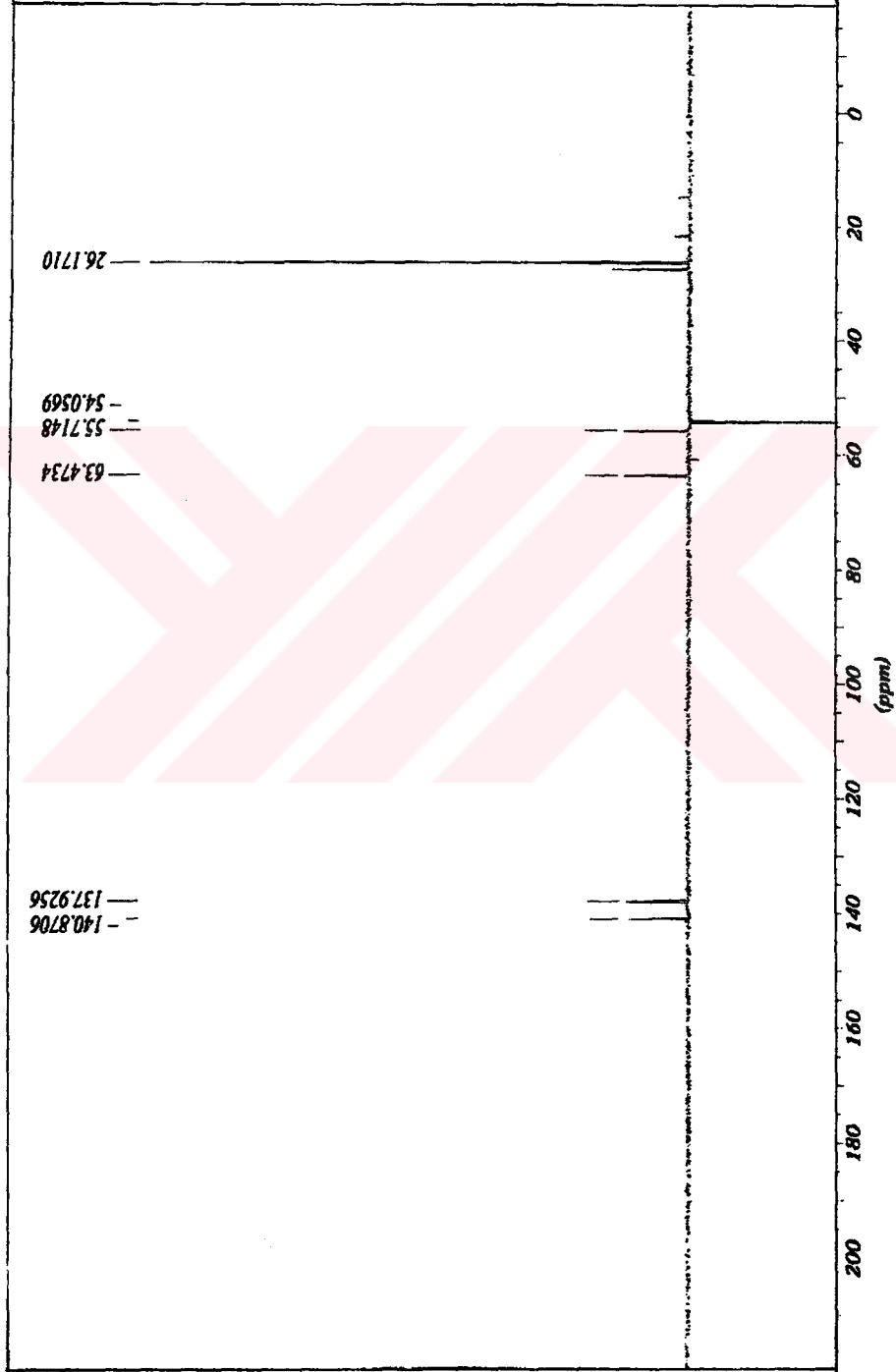


Şekil 5.73 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



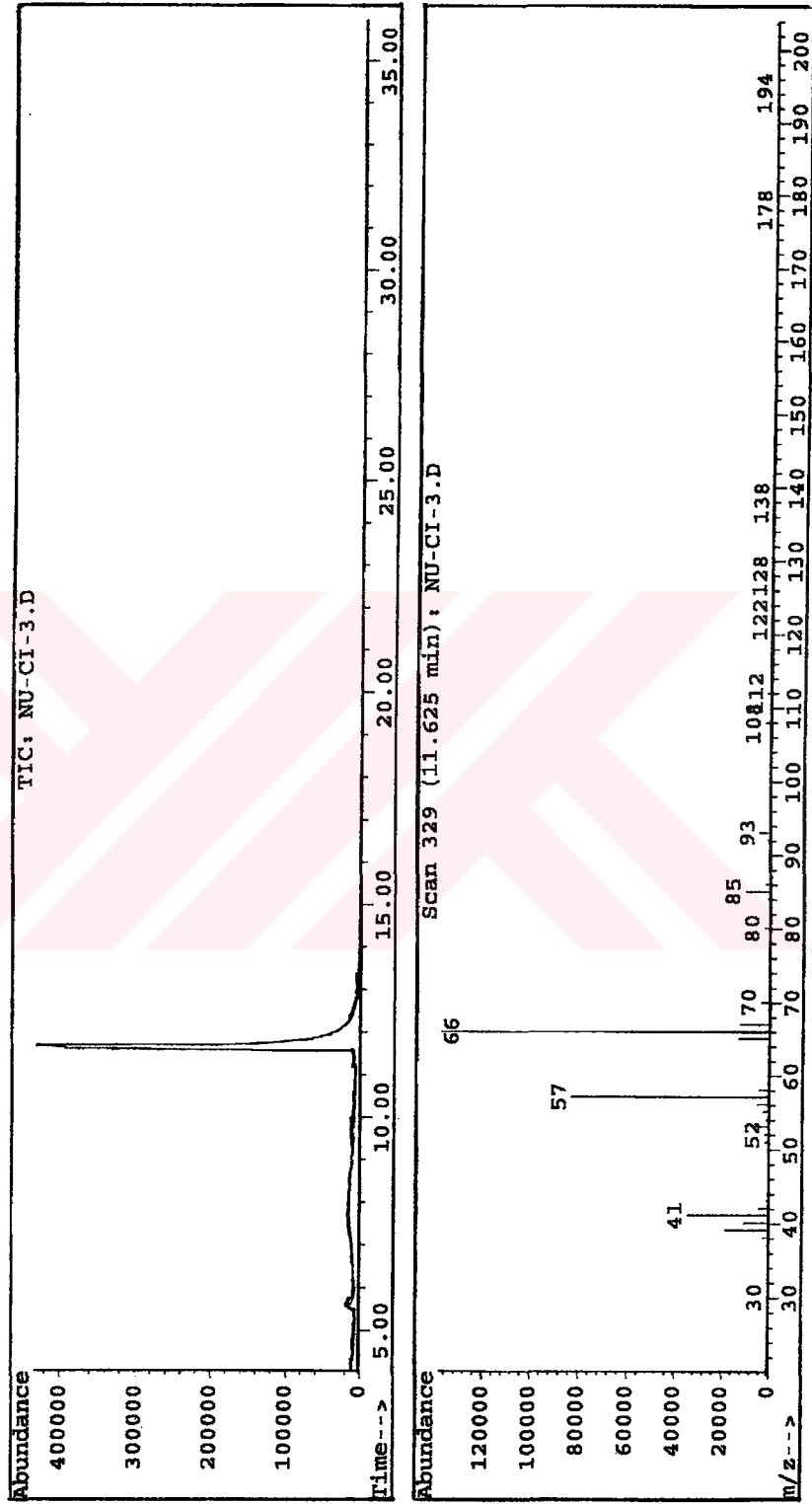
Şekil 5.74 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : nacyla
 EXPNO : 12
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 RF1 : 50.3227090 MHz
 DATE_# : Jul 26 2002
 PROBHD : 5 mm Dual 13C/1H
 PULPROG : dept135



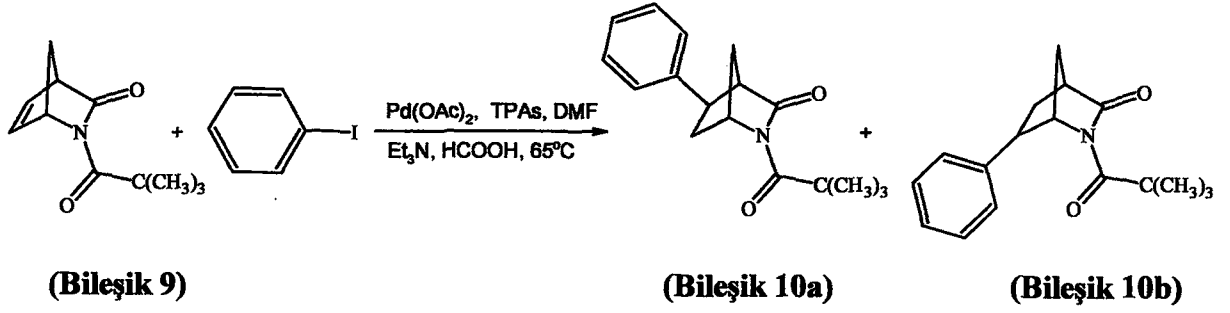
Şekil 5.75 Bileşik 9'un DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-CI-3.D
Operator :
Acquired : 25 Jul 82 11:55 am using AcqMethod STD15JN
Instrument : 5989x - O
Sample Name :
Misc Info :
Vial Number: 2

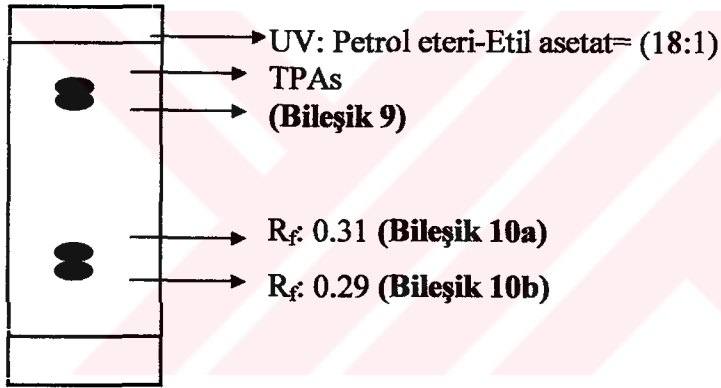


Şekil 5.76 Bileşik 9'un GC-MS spektrumu

5.4.8 Bileşik 10a ve 10b'nin Hazırlanması

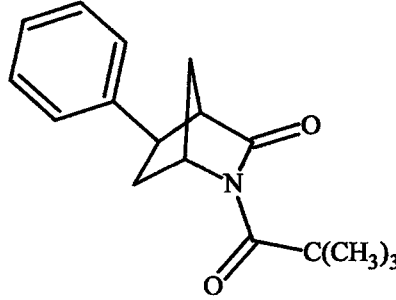


Genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği gibi, bileşik 9'un iyodobenzen ile olan hidroarilasyon reaksiyonundan elde edildi. GC-MS kontrolü ile 8 saatte tamamlandığı tespit edilen reaksiyonda oluşan izomer karışımını en iyi ayıran çözücü karışımının Petrol eteri-Etil asetat (18:1) olduğu yapılan TLC kontrolleri sonucu bulundu ve kolon kromatografisi uygulanarak Bileşik 10a ve 10b'nin birbirinden saf bir şekilde ayrılması sağlandı.



İzomer karışım oranı 10a/10b: 1:1.5

5.4.8.1 N-(2,2-Dimetilpropanoil)-5-fenil-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 10a, $C_{17}H_{21}NO_2$)



% 15, renksiz yağ

5.4.8.1.1 Bileşik 10a'nın spektroskopik analiz verileri

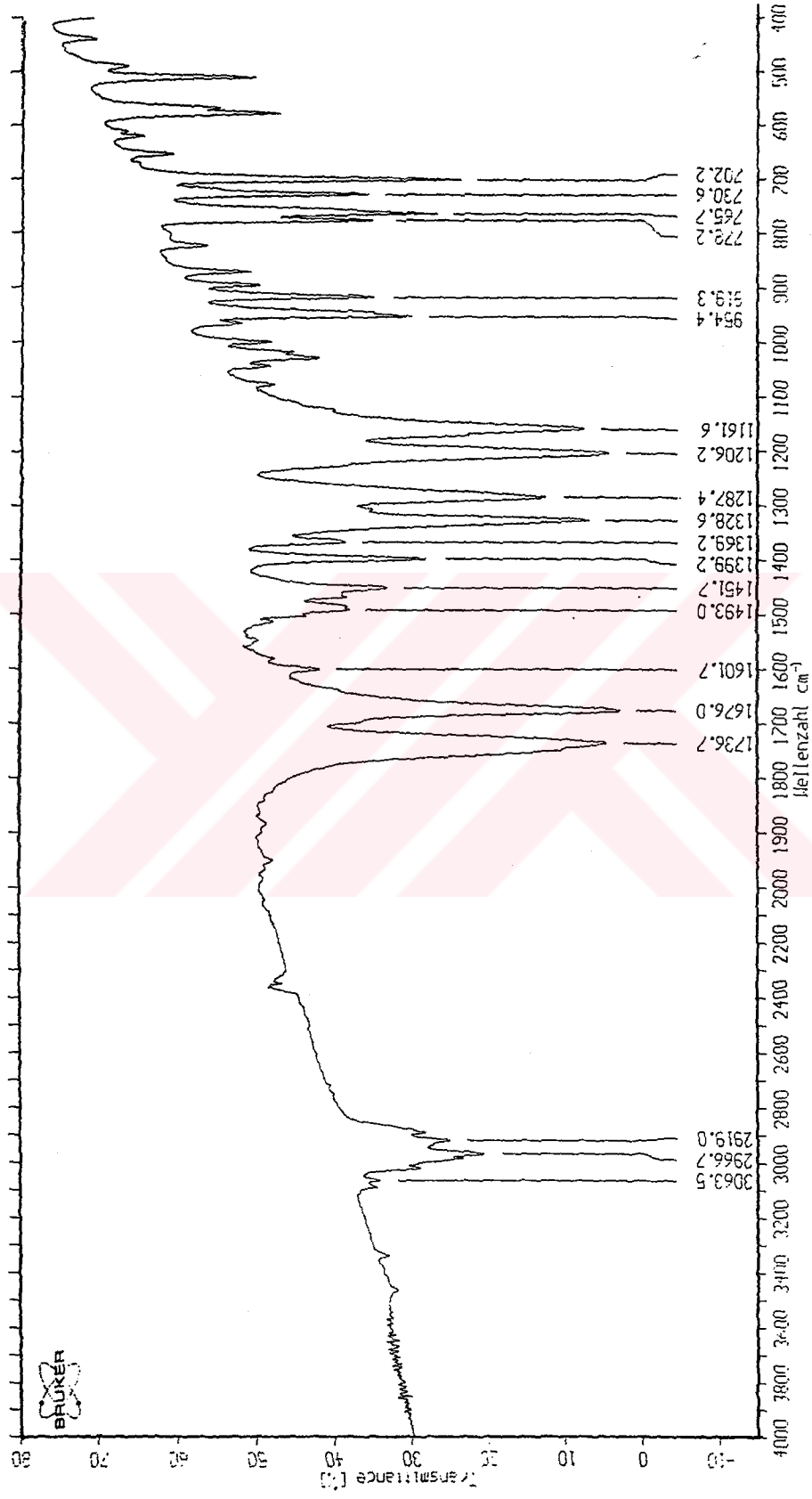
IR (KBr) : 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2966 ve 2919 (alifatik C-H gerilimleri), 1736 (C=O gerilimi), 1676 (C=O gerilimi), 1601 (aromatik, C=C gerilimi), 1493 ve 1451 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1399 ve 1369 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1287 ve 1206 (alifatik düzlem dışı C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1161 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 765 ve 702 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.33 (s, 9H, CH_3), 1.57-1.87 (m, 2H, CH_2), 2.06-2.12 (m, 1H, CH_2), 2.21-2.30 (m, 1H, CH_2), 3.02 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.32-3.36 (m, 1H, CH-Ph), 4.76 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.23-7.34 (m, 5H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = (+)25.7, (-)34.9, (-)36.3, (0)40.8, (+)41.8, (+)54.2, (+)60.1, (+)126.7, (+)126.9, (+)128.7, (0)142.3, (0)174.3, (0)178.9 ppm.

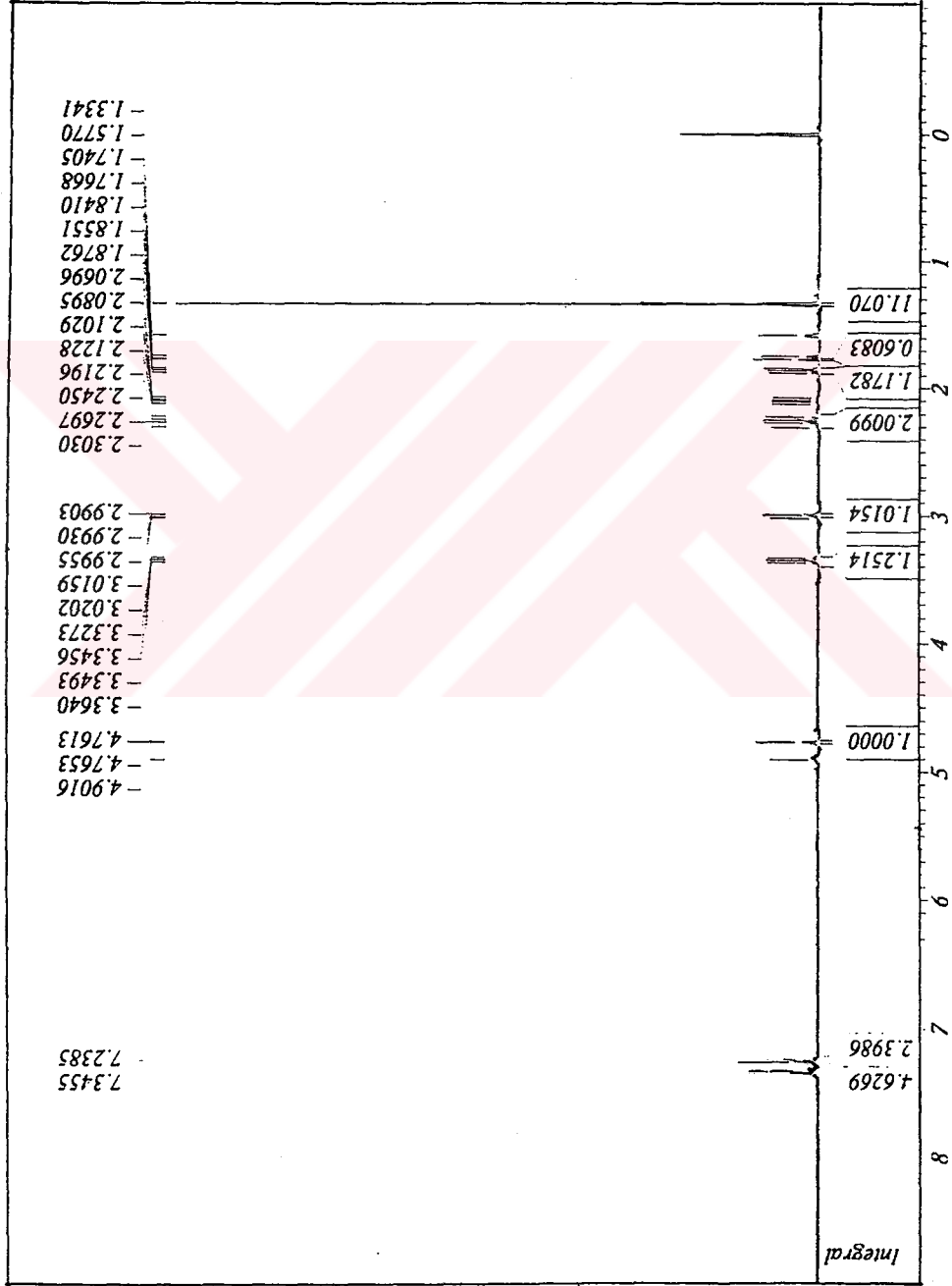
MS (EI, 70 eV); (M.A. : 271.35) : m/z = 271 (20) [M^+], 256 [M^+-CH_3], 229, 216 [$M^++2-C_4H_9$], 187, 170 (22), 167 [$M^+-C_8H_8$], 143 (17) [$M^+-C_6H_{10}NO_2$], 128 (17) [$C_6H_{10}NO_2^+$], 104 (25) [$C_8H_8^+$], 83 (100), 77 (17) [$C_6H_5^+$], 57 (72) [$C_4H_9^+$].

GC-MS (Etil asetat) : 16.011 dakika

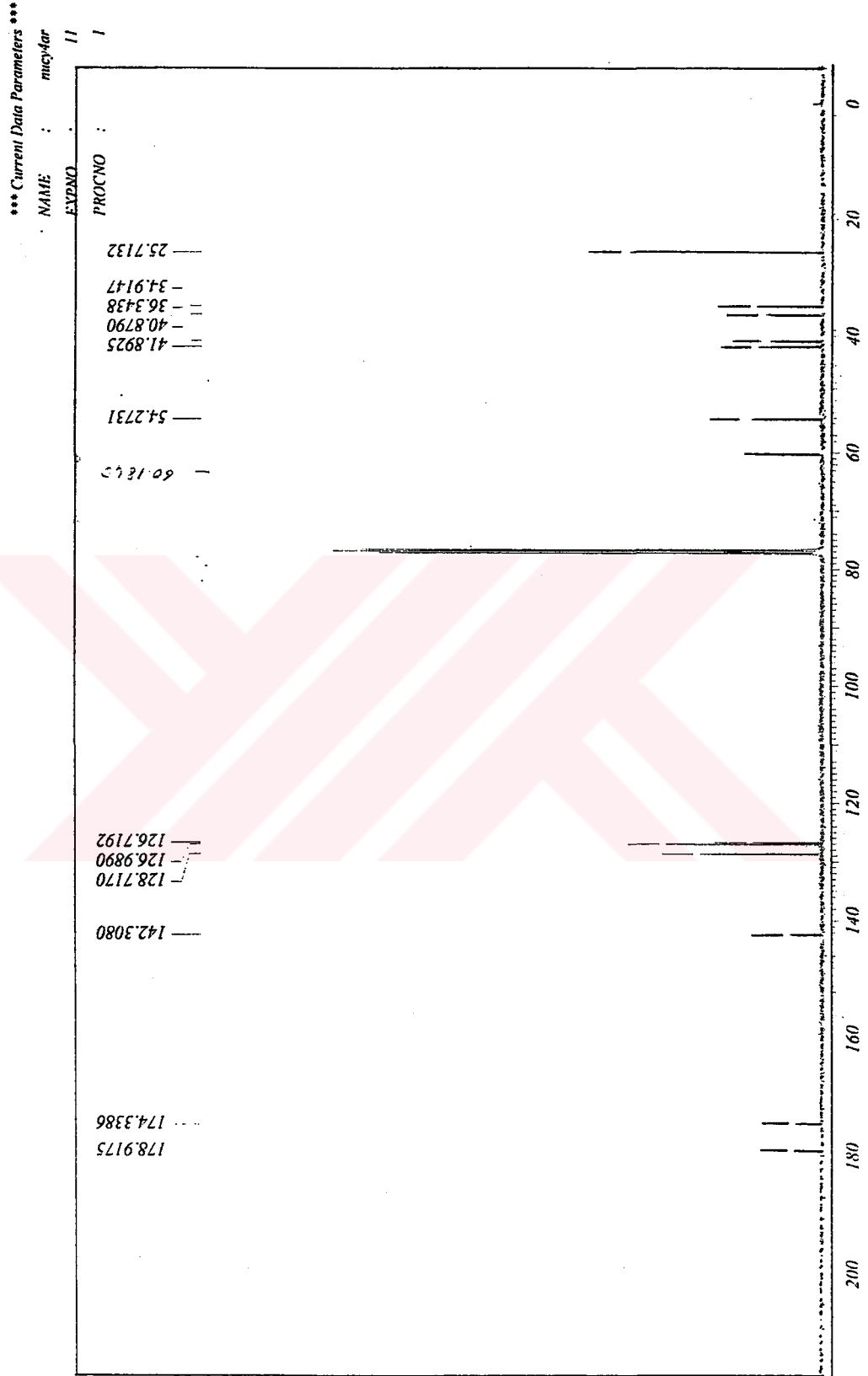


Şekil 5.77 Bileşik 10a'nın IR spektrumu (KBr)

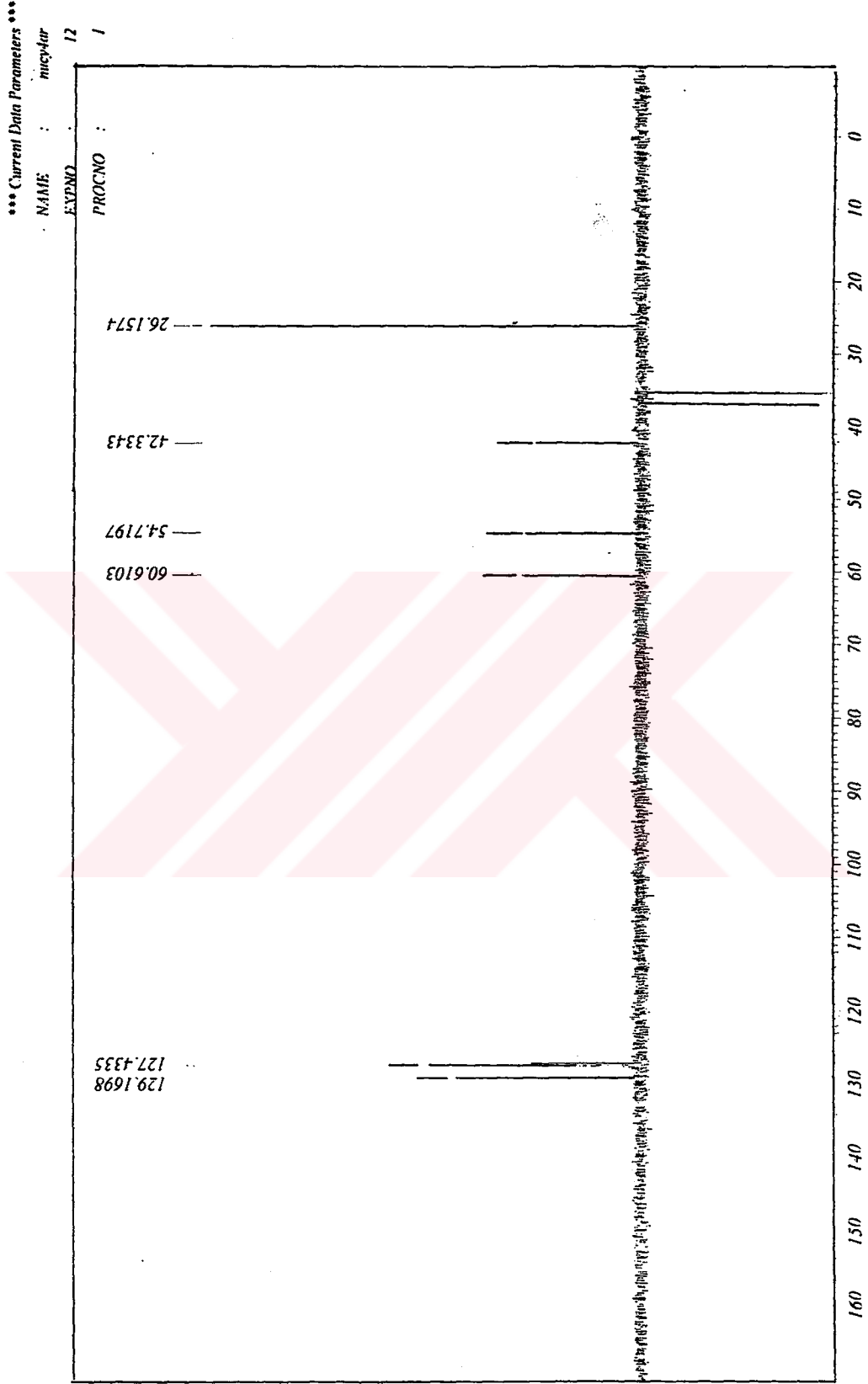
NAME : ncy4b
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BFI : 400.130000 MHz
 DATE_ : Jul 29 2002
 PROBHD : 5 mm PABBO BB-III Z-GRD
 PULPROG : zg30



Şekil 5.78 Bileşik 10a'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

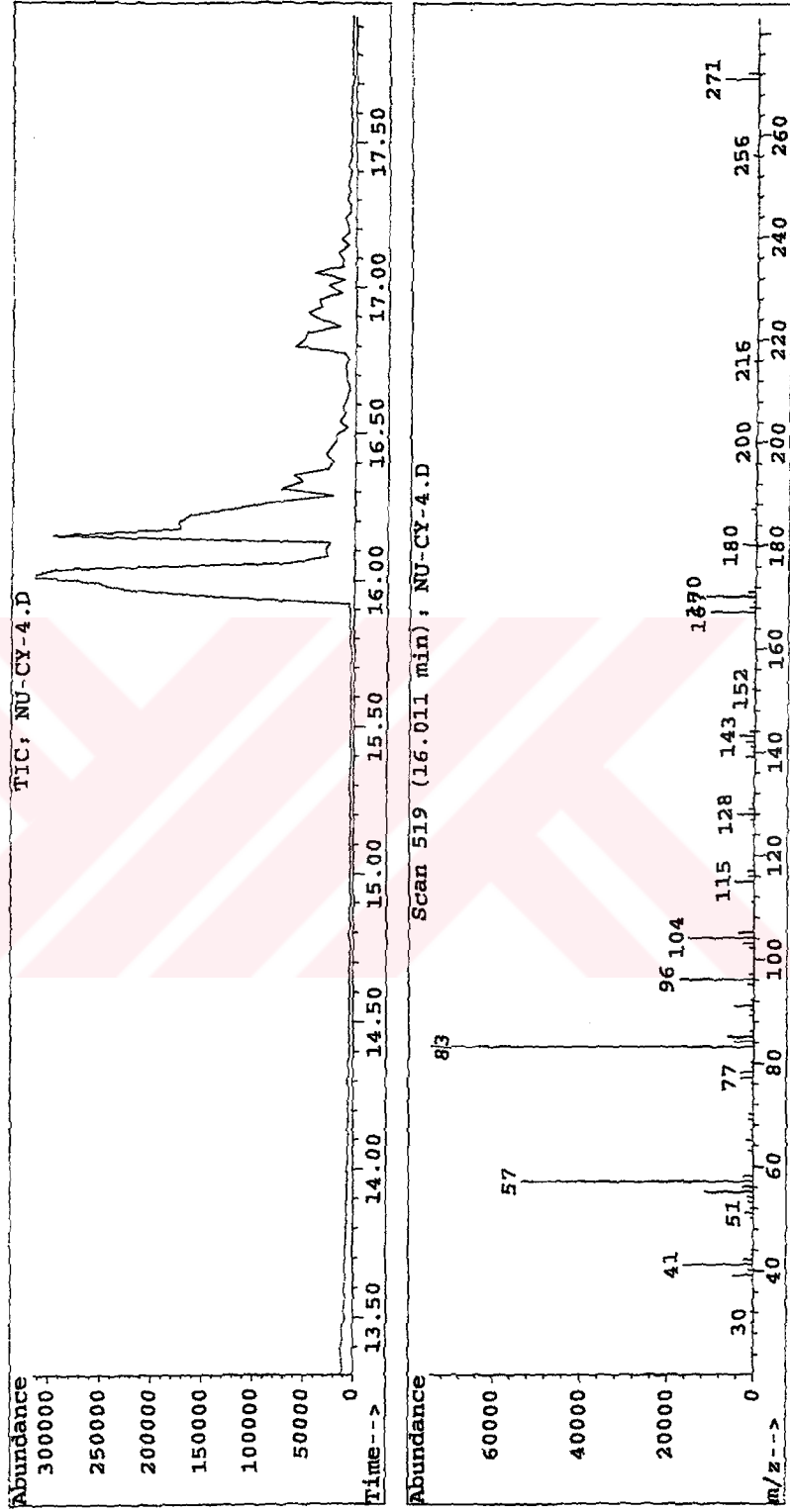


Şekil 5.79 Bileşik 10a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



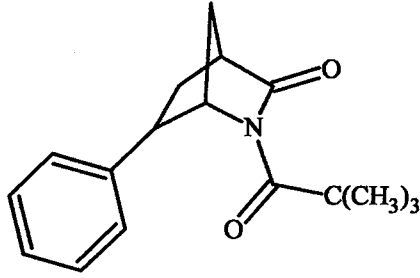
Şekil 5.80 Bileşik 10a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-CY-4.D
 Operator :
 Acquired : 26 Jul 82 1:28 pm using AcqMethod STD15JN
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name:
 Misc Info :
 Vial Number: 4



Şekil 5.81 Bileşik 10a'nın GC-MS spektrumu

5.4.8.2 N-(2,2-Dimetilpropanoil)-6-fenil- 2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 10b, C₁₇H₂₁NO₂)



% 23, renksiz yağ

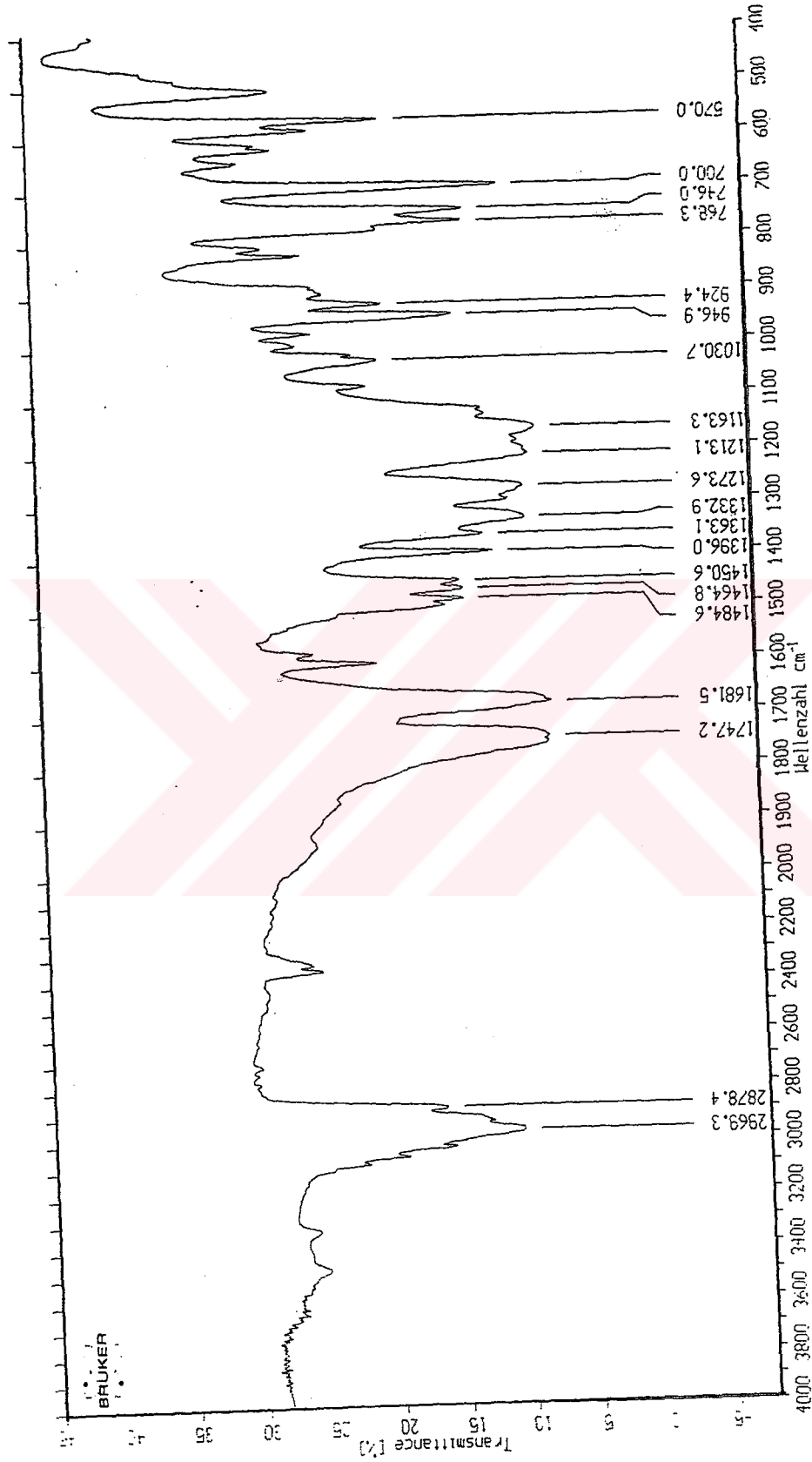
5.4.8.2.1 Bileşik 10b'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3050 (aromatik, =C-H gerilimi), 2969 ve 2878 (alifatik, C-H gerilimleri), 1747 (C=O gerilimi), 1681 (C=O gerilimi), 1484, 1464 ve 1450 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1396 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için), 1273 ve 1213 (alifatik, düzlem dışı C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için), 1163 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 768 ve 700 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.32 (s, 9H, CH₃), 1.83-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.07-2.12 (m, 1H, CH₂), 2.30-2.36 (m, 1H, CH₂), 3.02 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.35-3.39 (m, 1H, CH-Ph), 4.90 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.22-7.36 (m, 5H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (+)25.7, (-)30.5, (-)34.2, (0)40.9, (+)46.1, (+)47.9, (+)65.2, (+)126.6, (+)127.3, (+)128.6, (0)141.3, (0)174.7, (0)178.8 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 271.35) : m/z = 273 [M⁺+2], 271 (16) [M⁺], 256 (5) [M⁺-CH₃], 216 (5) [M⁺+2-C₄H₉], 188 [M⁺+2-C₅H₉O], 143 (18) [M⁺-C₆H₁₀NO₂], 128 (11) [C₆H₁₀NO₂⁺], 104 (21) [C₈H₈⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺].

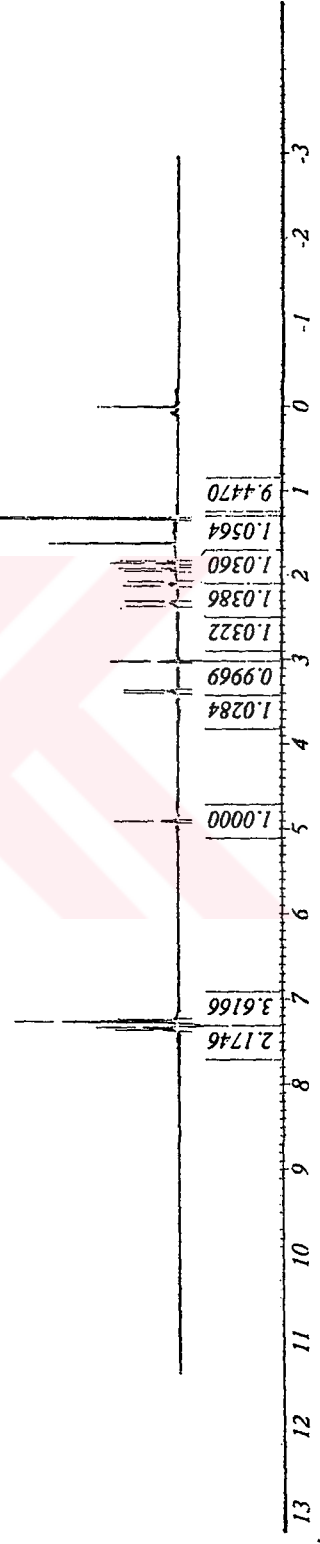


Şekil 5.82 Bileşik 10b'nin IR spektrumu (KBr)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : nucy-4ar
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 IN1 : 400.130000 MHz
 DATE_# : Aug 17 2002
 PROBHD : 5 mm PABRO BB-III 2-
 PULPROG : zg30
 RG : 161.3000031
 SOLVENT : C13
 *** 1D NMR Plot Parameters ***

7.3632
 7.3261
 7.2651
 7.2298
 4.9027
 3.3925
 3.3572
 3.0218
 3.0180
 2.3699
 2.3145
 2.3088
 2.1276
 2.0741
 1.9508
 1.9243
 1.8595
 1.8337
 1.3272

2.1746
 3.6166
 1.0000
 1.0284
 0.9969
 1.0322
 1.0386
 1.0360
 1.0564
 9.4470

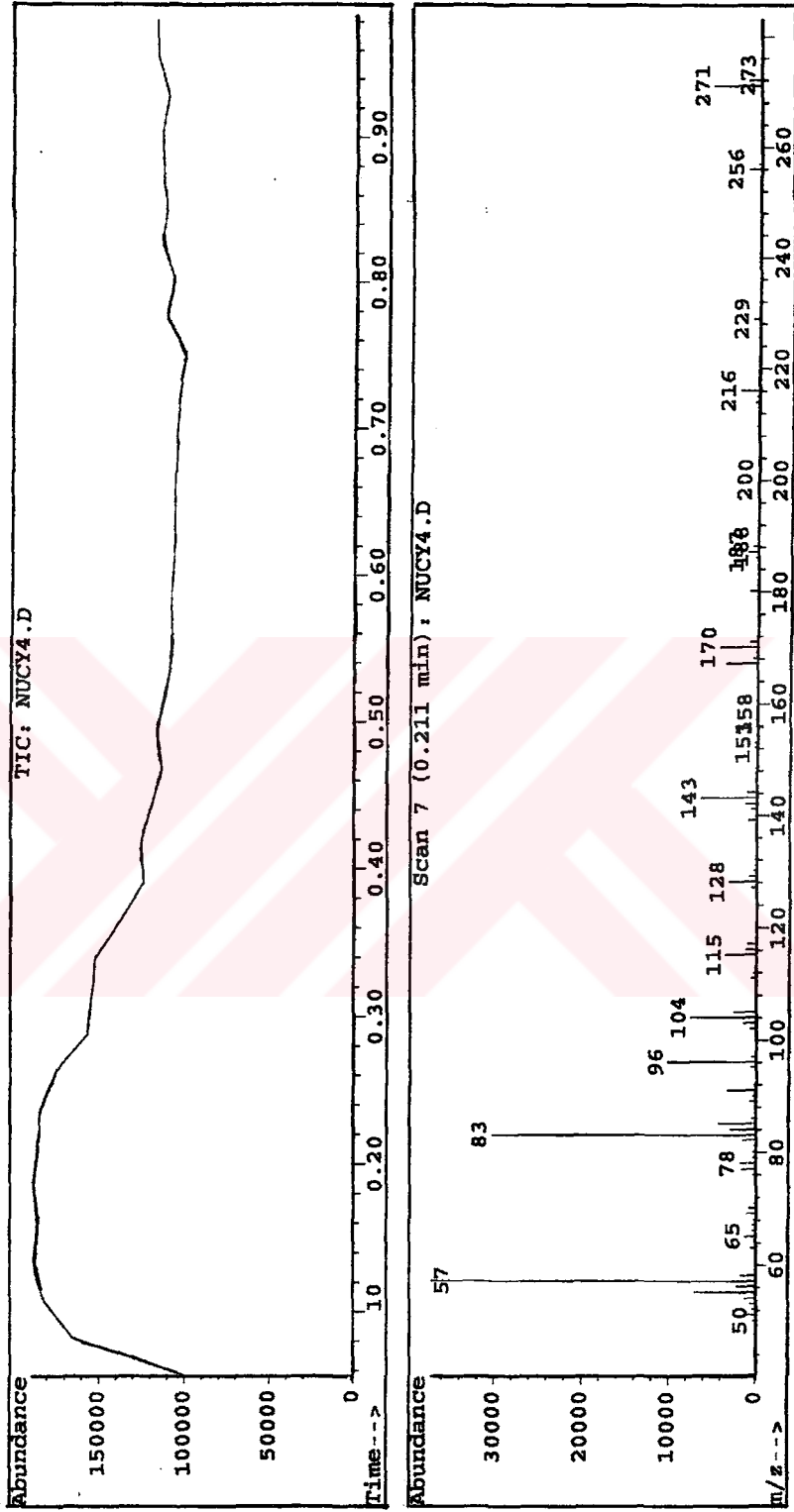


Şekil 5.83 Bileşik 10b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



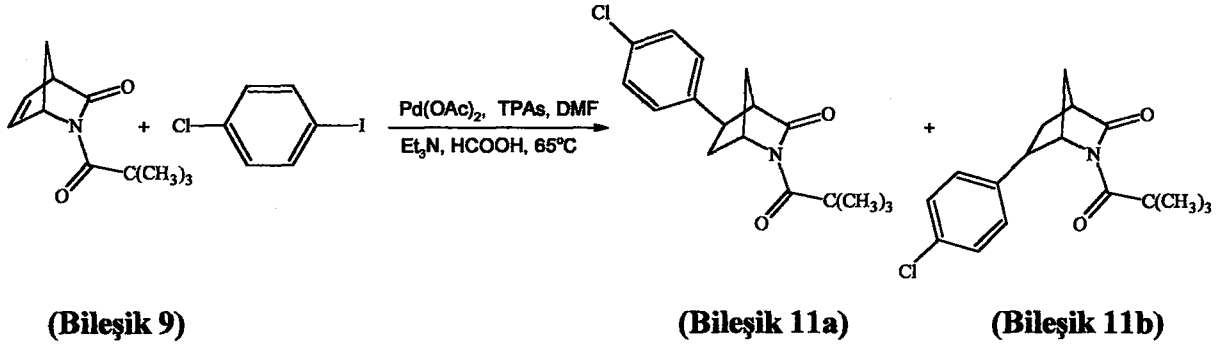
Şekil 5.84 Bileşik 10b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NUCY4.D
 Operator : Maiké
 Acquired : 3 Sep 82 1:17 pm using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: NU CY 4 soll m/z = 271
 Misc Info :
 Vial Number: 1

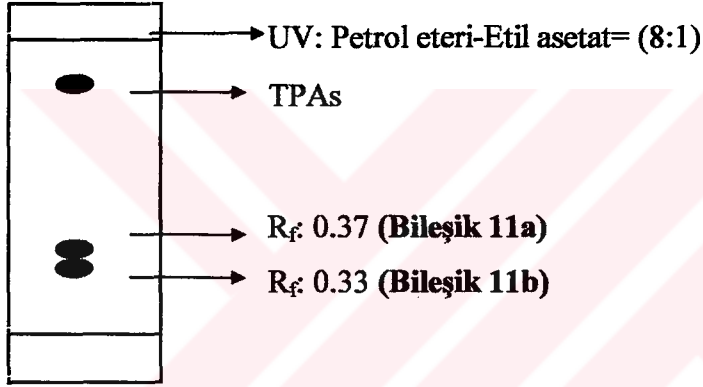


Şekil 5.85 Bileşik 10b'nin MS spektrumu

5.4.9 Bileşik 11a ve 11b'nin Hazırlanması

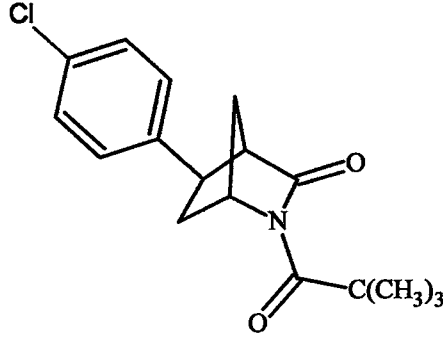


Bileşik 9 ile 4-kloroiyodobenzenden genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği gibi 12 saatlik bir reaksiyon sonucu hazırlanan izomer karışımı, TLC kontrolleri sonucu belirlenen Petrol eteri-Etil asetat (8:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrıldı.



İzomer karışım oranı 11a/11b: 1:1

5.4.9.1 5-(4-Klorofenil)-N-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 11a, $C_{17}H_{20}ClNO_2$)



% 32, beyaz kristaller, en. 83°C

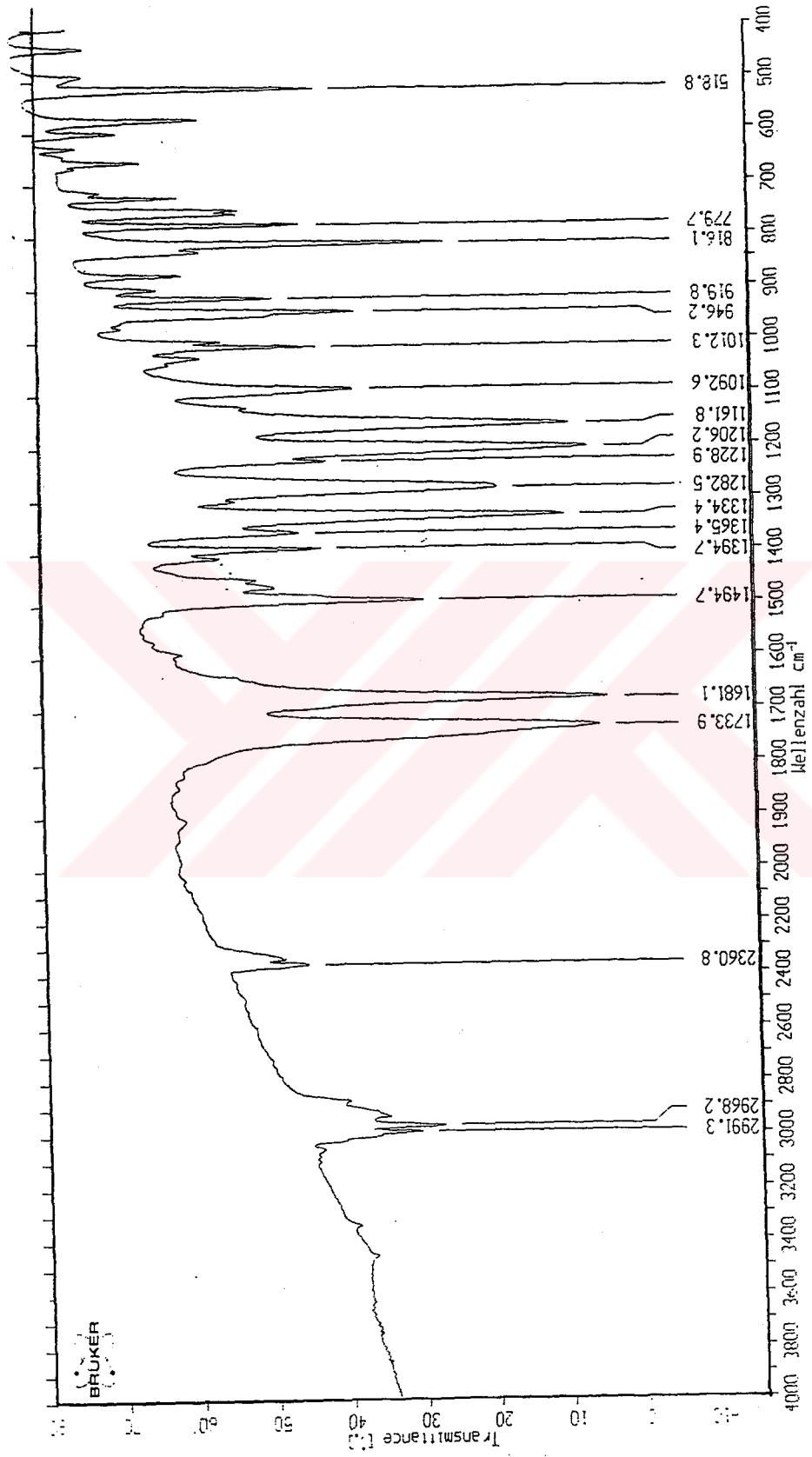
5.4.9.1.1 Bileşik 11a'nın spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2991 ve 2968 (alifatik, C-H gerilimleri), 1733 (C=O gerilimi), 1681 (C=O gerilimi), 1494 (aromatik, C=C gerilimi), 1394 ve 1365 (alifatik, düzlem içi C-H gerilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1282 ve 1206 (alifatik düzlem dışı C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1161, 1092 ve 1012 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 816 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.32 (s, 9H, CH_3), 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.18-2.23 (m, 2H, CH_2), 3.00 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.27-3.44 (m, 1H, CH-Ph), 4.71 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.22-7.34 (m, 4H, aromatik) ppm.

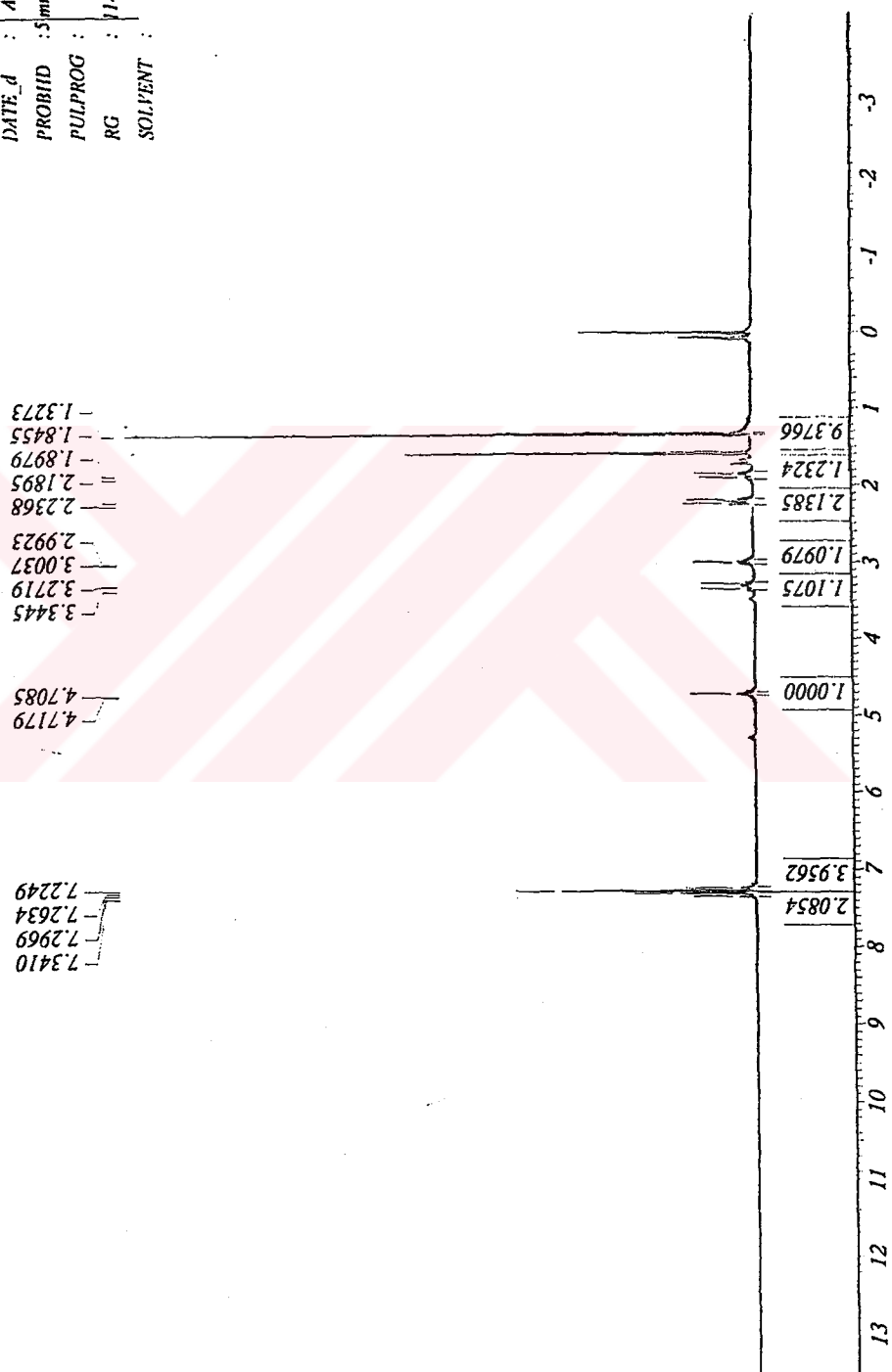
^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = (+)25.6, (-)34.8, (-)36.4, (0)40.8, (+)41.3, (+)54.1, (+)60.1, (+)128.3, (+)128.8, (0)132.5, (0)140.7, (0)173.9, (0)178.8 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 305.80) : m/z = 307 [$M^+ + 2$], 305 (20) [M^+], 290 (12) [$M^+ - CH_3$], 250 (16) [$M^+ + 2 - C_4H_9$], 222 (4) [$M^+ + 2 - C_5H_9O$], 177 (20) [$M^+ - C_6H_{10}NO_2$], 167 (4) [$M^+ - C_8H_7Cl$], 138 (16) [$C_8H_{10}Cl^+$], 57 (100) [$C_4H_9^+$].



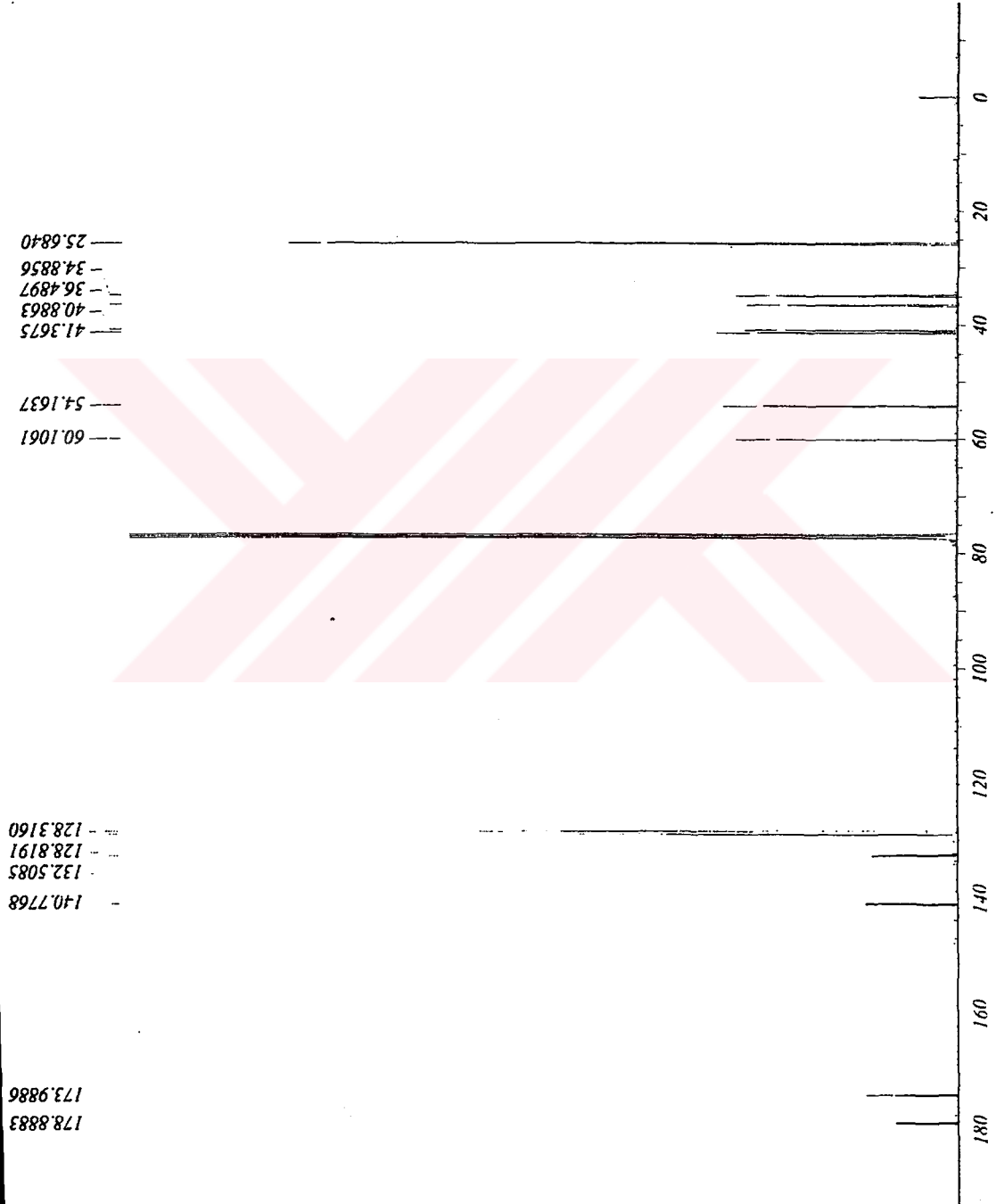
Şekil 5.86 Bileşik 11a'nın IR spektrumu (KBr)

*** Current Data Parameters **
 NAME : nacy8b1
 EXPNO : 10
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters **
 BF1 : 200.1300000 M
 DATE_d : Aug 14 2002
 PROBHD : 5mm Dual 13C/1
 PULPROG : zg30
 RG : 1149.4000244
 SOLVENT : CDCl3



Şekil 5.87 Bileşik 1a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : m-cy8a1
 EXPNO : 11
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BF1 : 100.612790 MHz
 DATE_ : 01.20.18
 DATE_d : Aug 16 2002
 NS : 1024
 SOLVENT : CDCl3
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

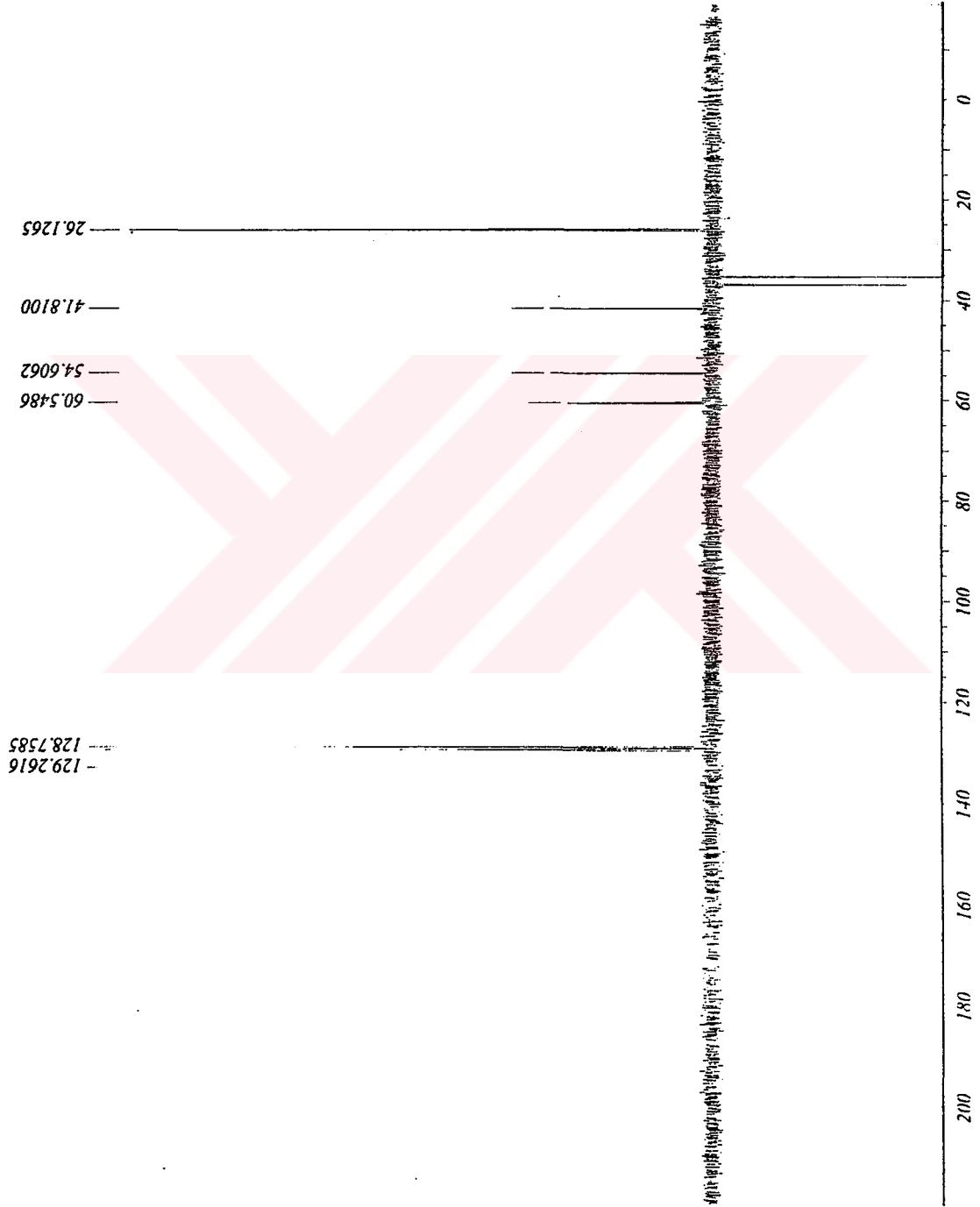


Şekil 5.88 Bileşik 11a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

```

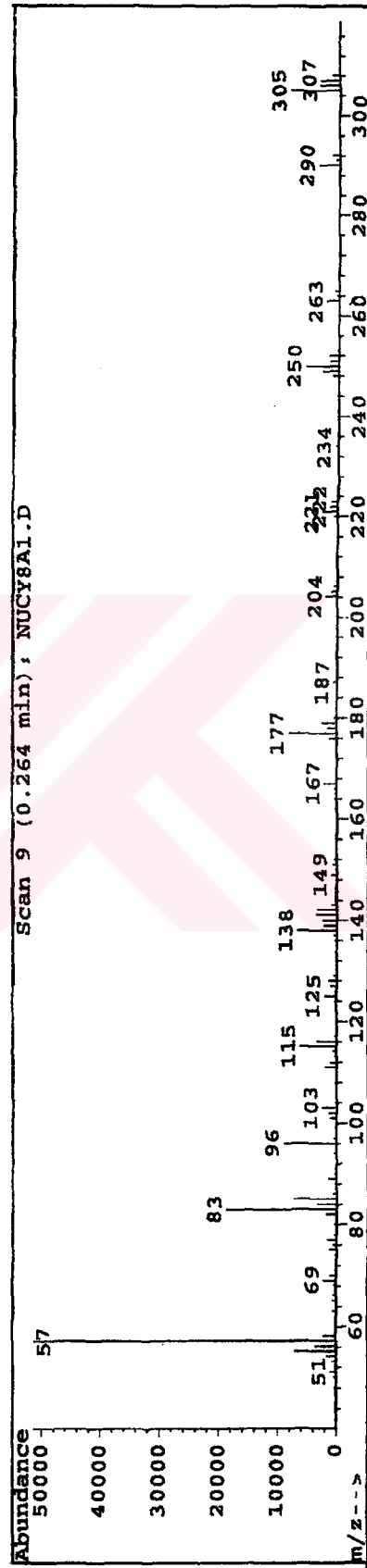
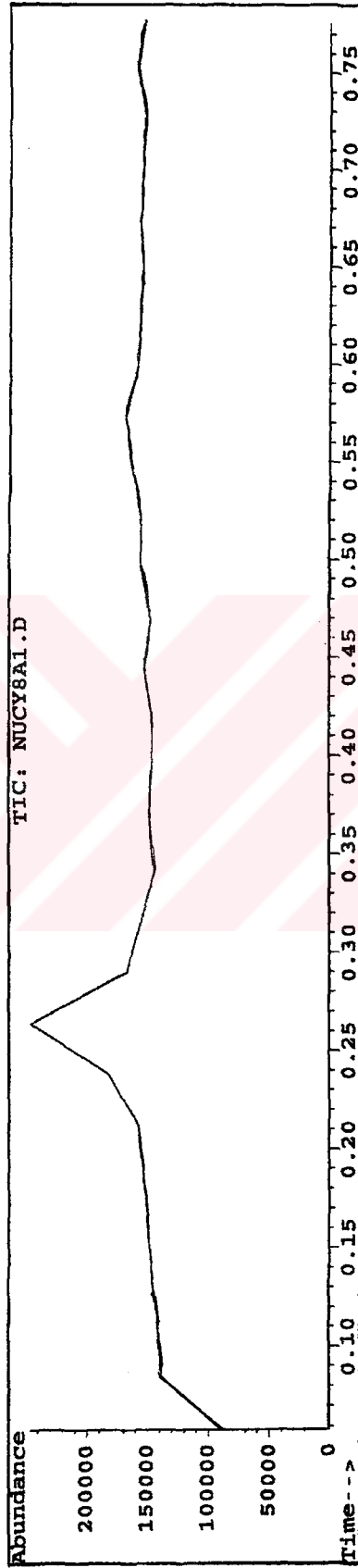
*** Current Data Parameters ***
NAME      : nu-cyba1
EXPNO     : 12
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1       : 100.617290 MHz
DATE_1    : 01:35:43
DATE_2    : Aug 16 2002
NS        : 256
SOLVENT   : CDCl3
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT   :

```



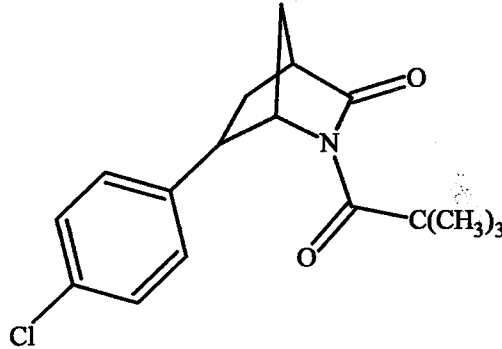
Şekil 5.89 Bileşik 11a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NUCY8A1.D
Operator : Maïke
Acquired : 3 Sep 82 1:11 pm using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989X - O
Sample Name: NU CY 8a1 soll m/z = 305
Misc Info :
Vial Number: 1



Şekil 5.90 Bileşik 11a'nın MS spektrumu

5.4.9.2 6-(4-Klorofenil)-N-(2,2-Dimetilpropanoil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 11b, $C_{17}H_{20}ClNO_2$)



% 26, beyaz kristaller, en. 96°C

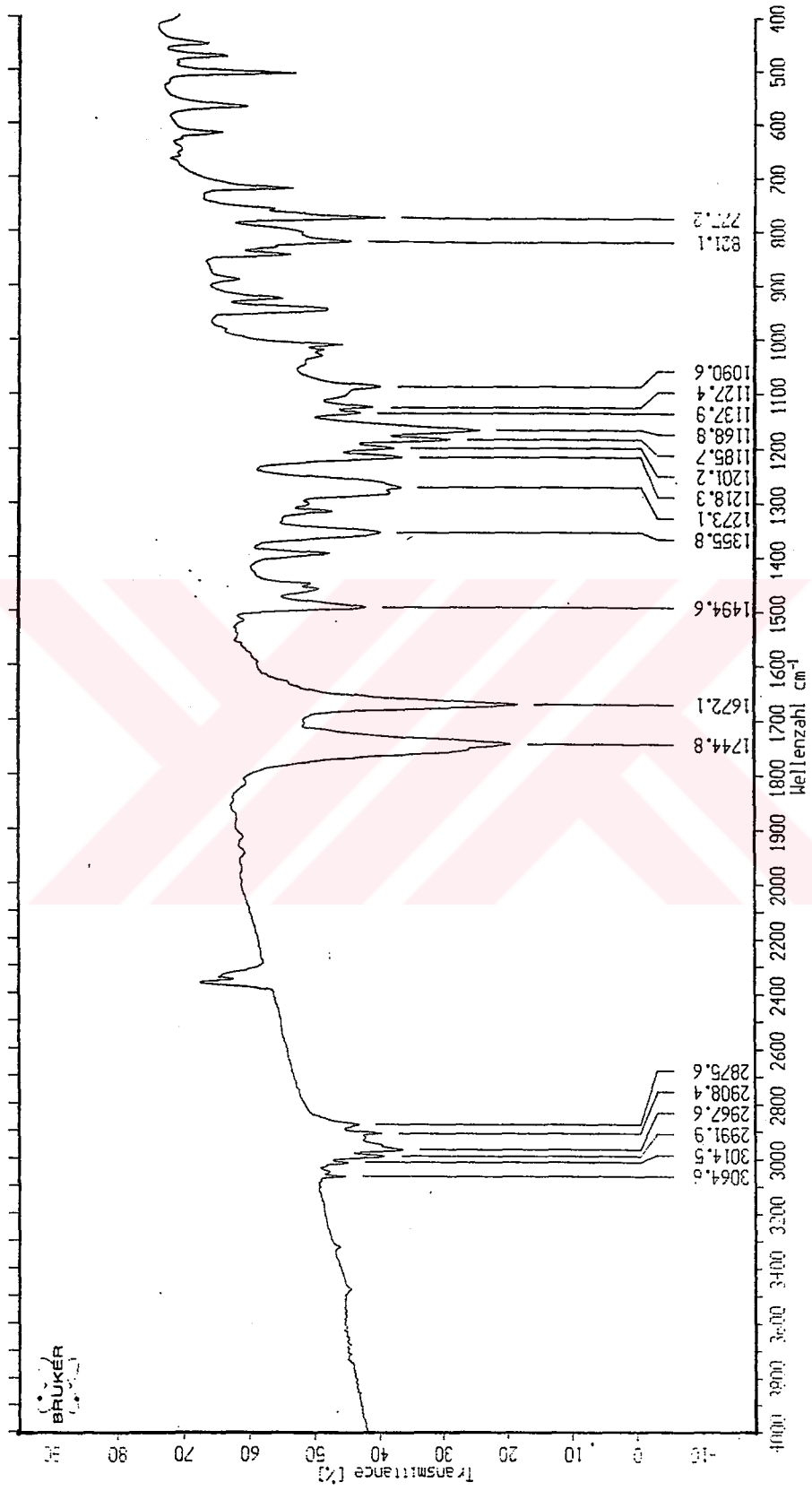
5.4.9.2.1 Bileşik 11b'nin spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3064 ve 3014 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2991, 2967, 2908 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1744 (C=O gerilimi), 1672 (C=O gerilimi), 1494 (aromatik, C=C gerilimi), 1395 ve 1355 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1273 ve 1218 (alifatik düzlem dışı C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1185, 1168, 1137, 1127 ve 1090 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 821 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.32 (s, 9H, CH_3), 1.75-1.81 (m, 2H, CH_2), 1.92-2.08 (m, 1H, CH_2), 2.28-2.40 (m, 1H, CH_2), 2.98 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.30-3.37 (m, 1H, CH-Ph), 4.89 (bs, 1H_{köprübaşı}), 7.15-7.33 (m, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) : δ = (+)25.6, (-)30.6, (-)34.0, (0)40.9, (+)45.6, (+)47.8, (+)65.1, (+)115.5, (+)128.6, (+)128.7, (0)132.4, (0)139.7, (0)174.5, (0)179.0 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 305.80) : m/z = 307 [$M^+ + 2$], 305 (20) [M^+], 290 (4) [$M^+ - CH_3$], 277 [$M^+ + 2 - C_2H_4$], 250 (4) [$M^+ + 2 - C_4H_9$], 222 [$M^+ + 2 - C_5H_9O$], 177 (6) [$M^+ - C_6H_{10}NO_2$], 167 (16) [$M^+ - C_8H_7Cl$], 138 (20) [$C_8H_{10}Cl^+$], 57 (100) [$C_4H_9^+$].



Şekil 5.91 Bileşik 11b'nin IR spektrumu (KBr)

*** Current Data Parameters *

NAME : mcy8a1

EXPNO : 10

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters **

BF1 : 200.1300000 M

DATE_1 : Aug 14 2002

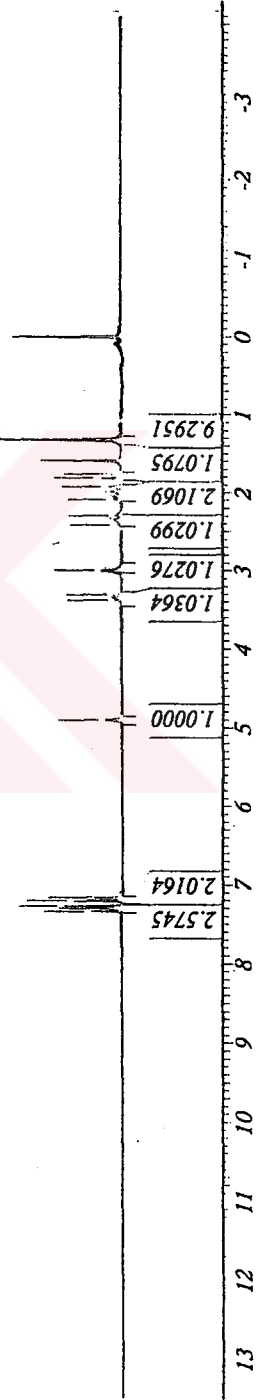
PROBHD : 5mm Dual 13C/1

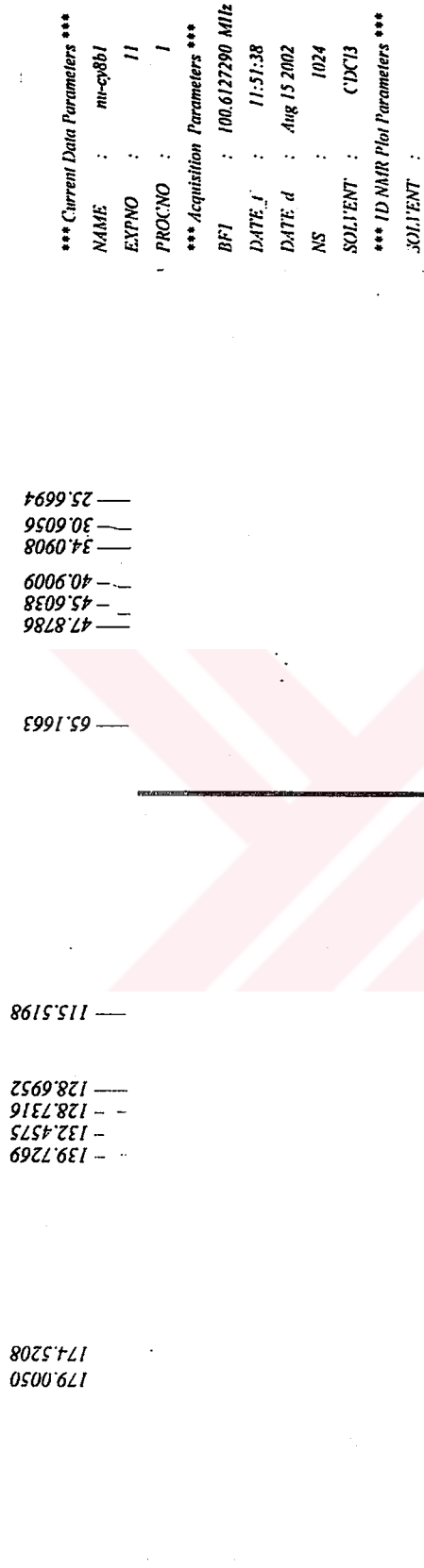
PULPROG : zg30

RG : 574.7000122

SOLVENT : CDCl3

7.3309
7.2640
7.1959
7.1542
4.8984
3.3723
3.3022
2.9886
2.9803
2.4098
2.2892
2.0835
1.9219
1.8108
1.7584
1.3204

Şekil 5.92 Bileşik 11b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

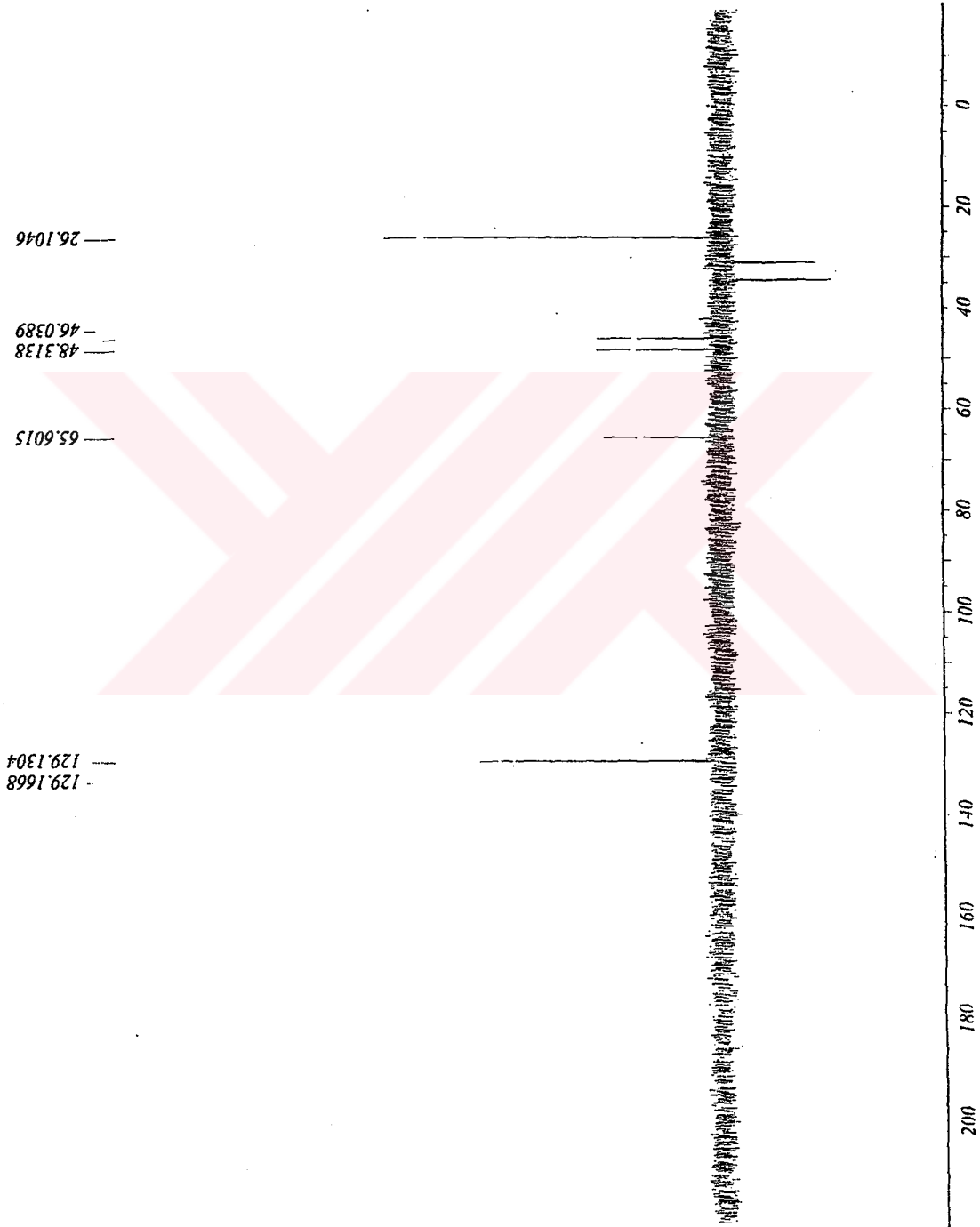


Şekil 5.93 Bileşik 11b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

```

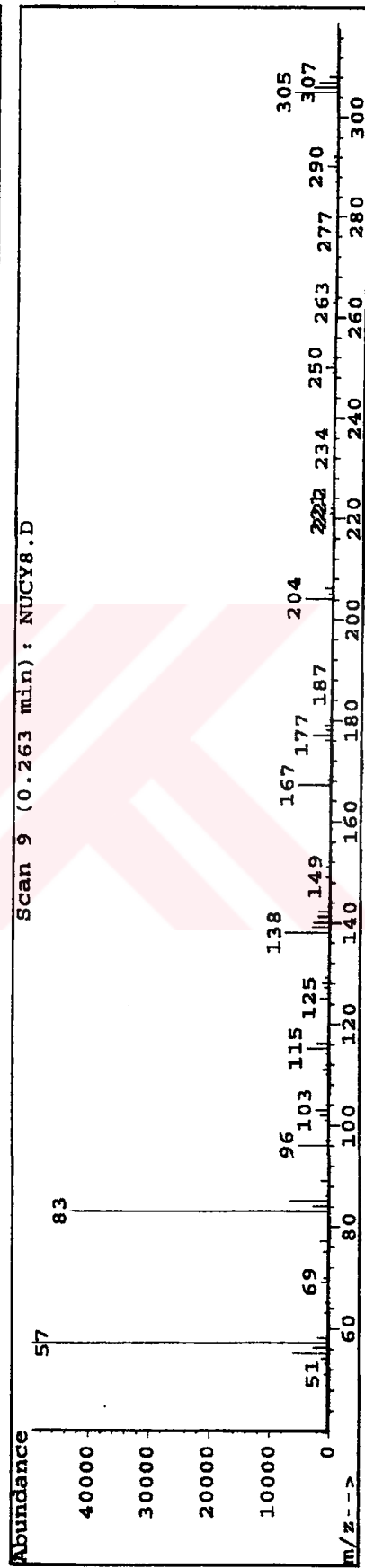
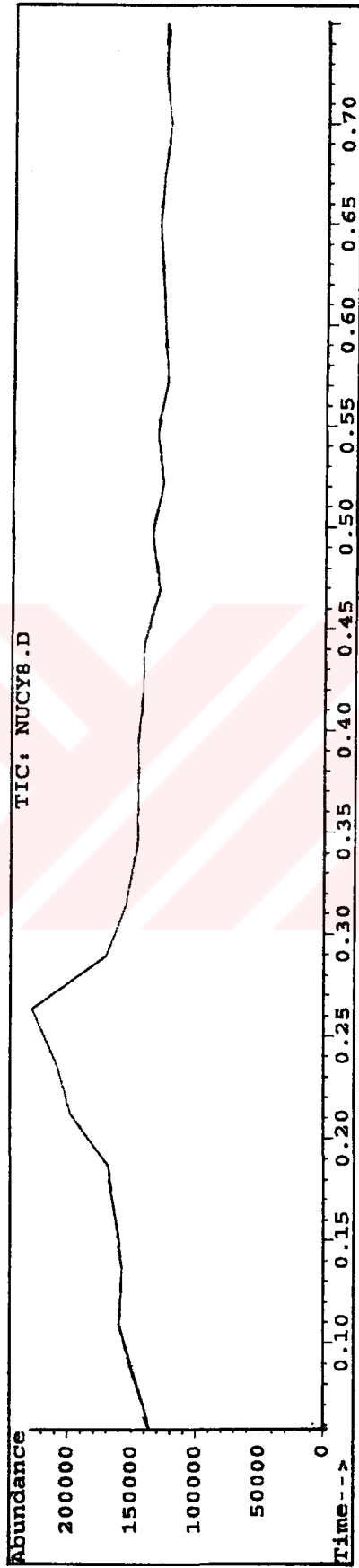
*** Current Data Parameters ***
NAME      : m-cy8b1
EXPNO     : 12
PROCNO    : 1
*** Acquisition Parameters ***
BF1       : 100.6127290 MHz
DATE_1    : 12-07-02
DATE_2    : Aug 13 2002
NS        : 256
SOLVENT   : CDCl3
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT   : ?

```



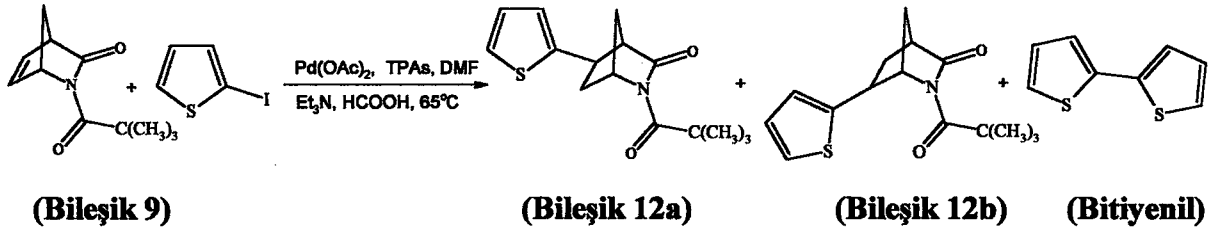
Şekil 5.94 Bileşik 11b'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NUCY8.D
Operator : Maiké
Acquired : 4 Sep 82 11:12 am using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: NU CY8 soll m/z = 305
Misc Info :
Vial Number: 1

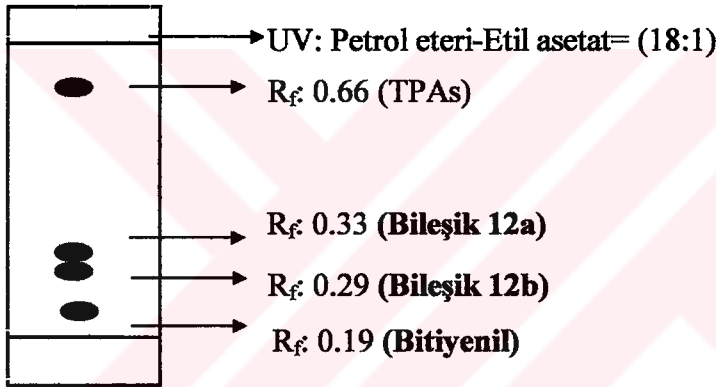


Şekil 5.95 Bileşik 11b'nin MS spektrumu

5.4.10 Bileşik 12a ve 12b'nin Hazırlanması

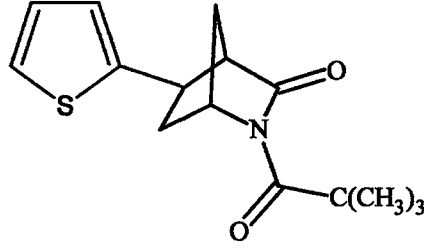


Bileşik 9'un, 2-iyodotiyofen ile genel yöntemde (sayfa 58) belirtildiği şekilde gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonu sonucu, Bileşik 12a ve 12b'den oluşan izomer karışımı elde edildi. Yapılan TLC çalışmaları sonucunda, bu bileşikleri en iyi ayıran çözücü karışımının Petrol eteri-Etil asetat (18:1) olduğu saptandı. İzomerler bu çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



İzomer karışım oranı 12a/12b: 1:2

5.4.10.1 N-(2,2-Dimetilpropanoil)-5-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 12a, C₁₅H₁₉NO₂S)



% 22, renksiz yağ

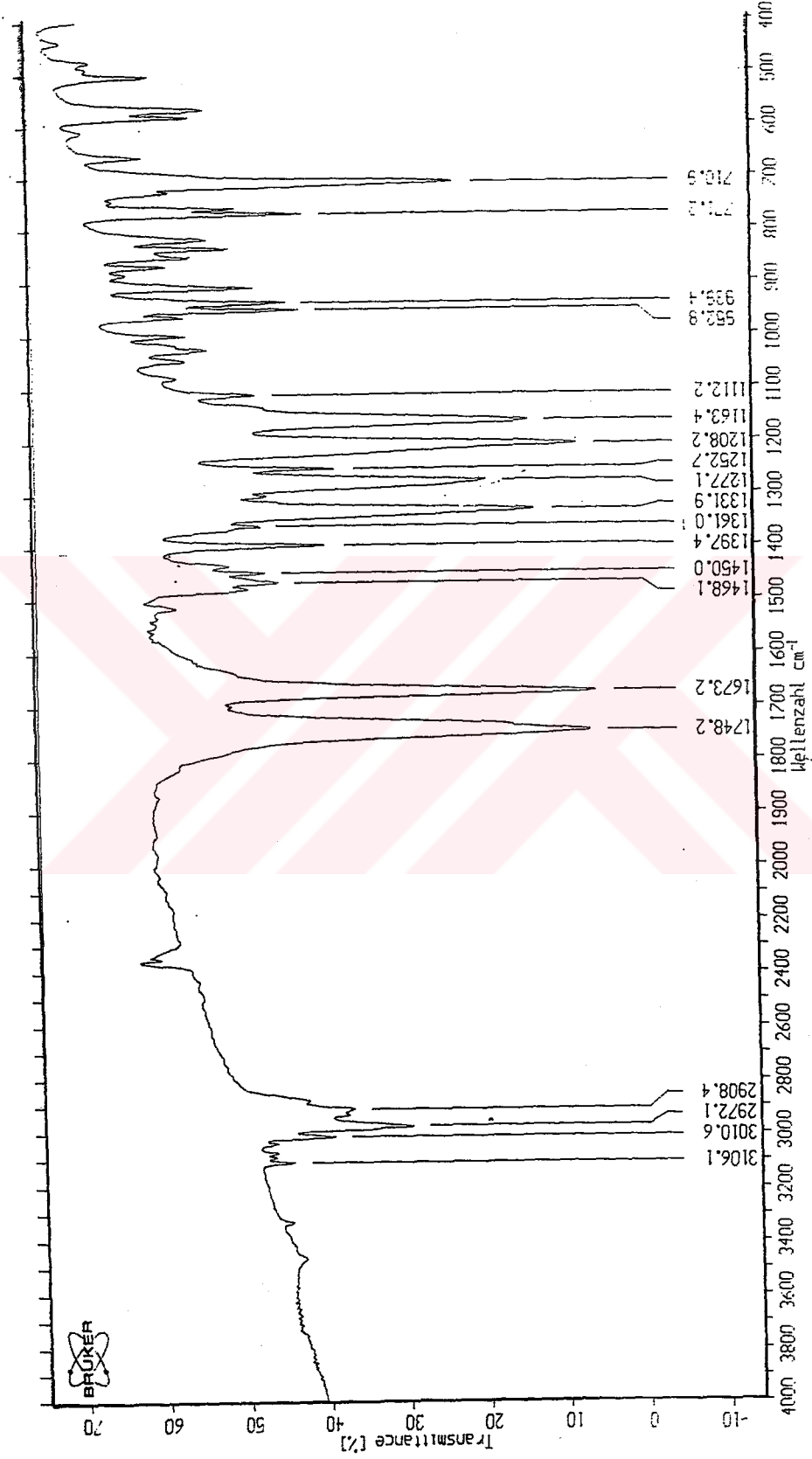
5.4.10.1.1 Bileşik 12a'nın spektroskopik analiz verileri

IR (KBr) : 3106 ve 3010 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2972 ve 2908 (alifatik, C-H gerilimleri), 1748 (C=O gerilimi), 1673 (C=O gerilimi), 1468 ve 1450 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1397 ve 1361 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için), 1277 ve 1208 (alifatik, düzlem dışı C-H eğilimleri, C(CH₃)₃ için), 1163 ve 1112 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 590 (tiyofen C-S gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 1.34 (s, 9H, CH₃), 1.86-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.14-2.23 (m, 1H, CH₂), 2.28-2.39 (m, 1H, CH₂), 2.99 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.51-3.55 (m, 1H, CH-tiyenil), 4.77 (bs, 1H_{köprübaşı}), 6.93-7.22 (m, 3H, aromatik) ppm.

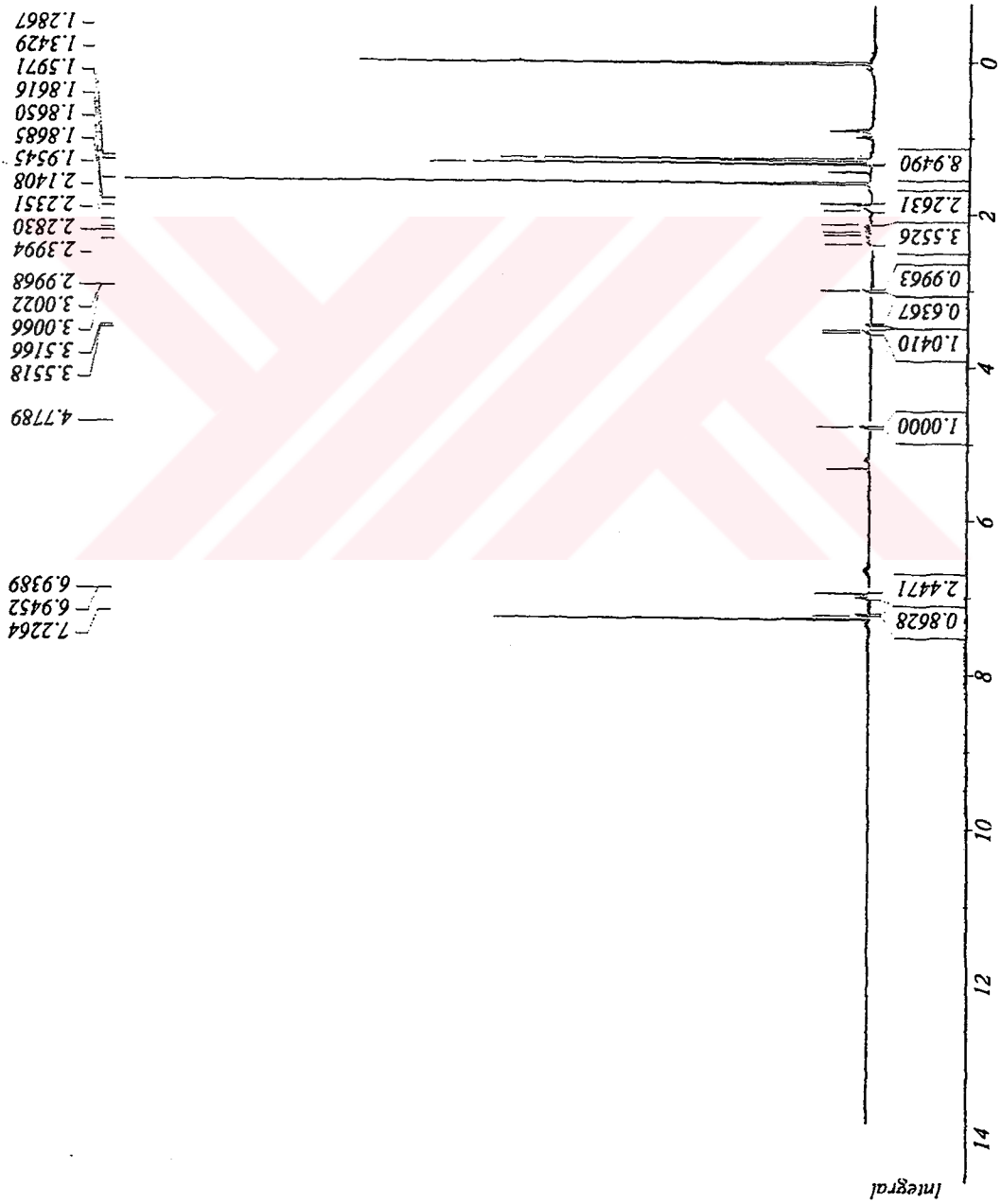
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = (+)25.7, (-)35.2, (-)38.0, (+)38.3, (0)40.9, (+)55.9, (+)59.8, (+)123.8, (+)124.1, (+)126.9, (0)146.6, (0)173.5, (0)178.8 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 277.38) : m/z = 279 (21) [M⁺+2], 277 (32) [M⁺], 262 (5) [M⁺-CH₃], 222 (5) [M⁺-C₄H₉], 193 (5) [M⁺-C₄H₄S], 167 (7) [M⁺-C₆H₅S], 149 (7) [M⁺-C₆H₁₀NO₂], 110 (47) [C₆H₅S⁺], 85 (7) [C₃H₉O⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺].



Şekil 5.96 Bileşik 12a'nın IR spektrumu (KBr)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : nacy5b1
 EXPNO : 1
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BF1 : 400.1300000 MHz
 DATE_d : Jul 31 2002
 PROBHD : 5 mm PABBO BB-III Z-G
 PULPROG : zg30
 RG : 362.0000000



Şekil 5.97 Bileşik 12a'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : nucysa
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***

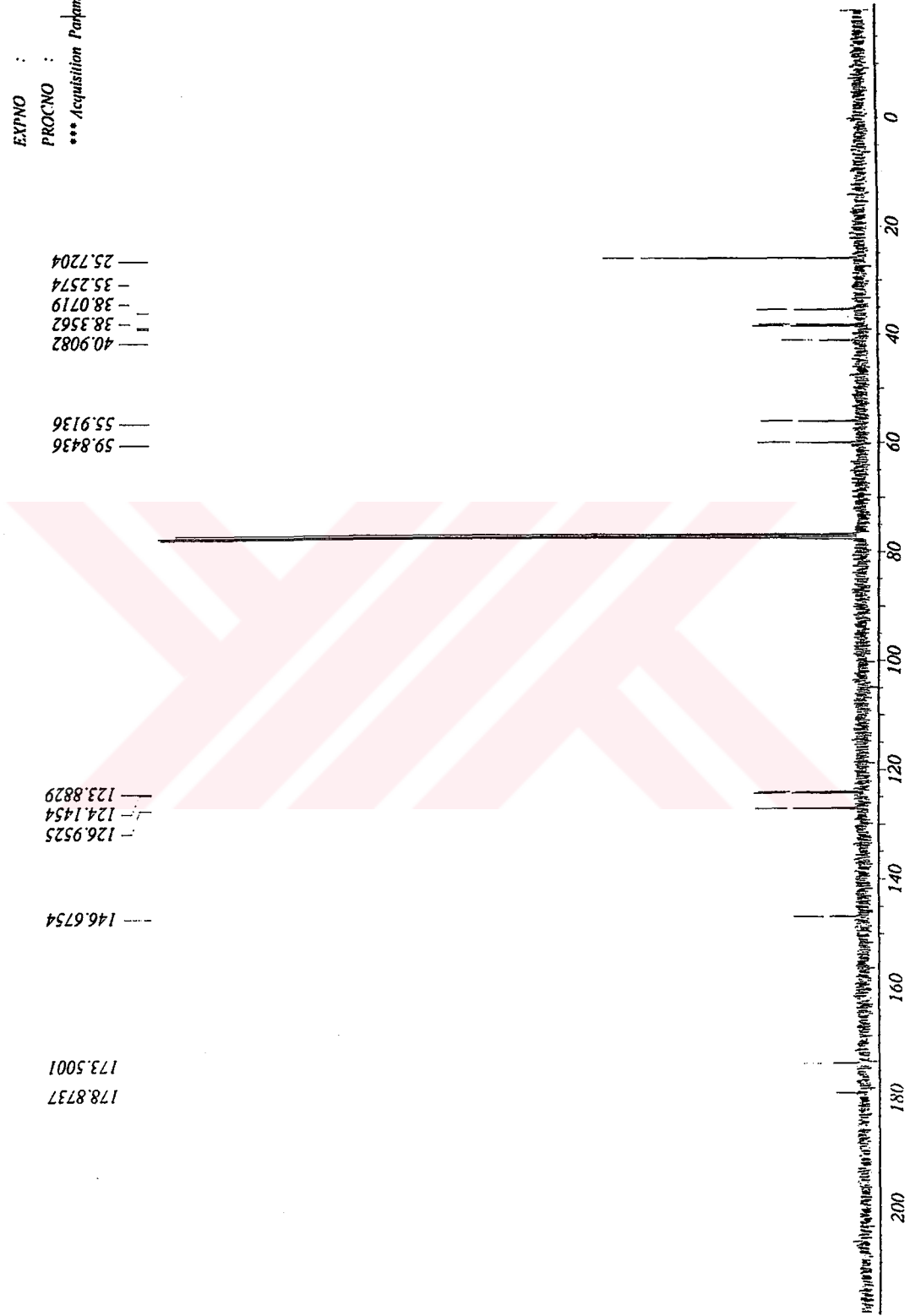
— 25.7204
 — 35.2574
 — 38.0719
 — 38.3562
 — 40.9082

— 55.9136
 — 59.8436

— 123.8829
 — 124.1454
 — 126.9525

— 146.6754

173.5001
 178.8737



Şekil 5.98 Bileşik 12a'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

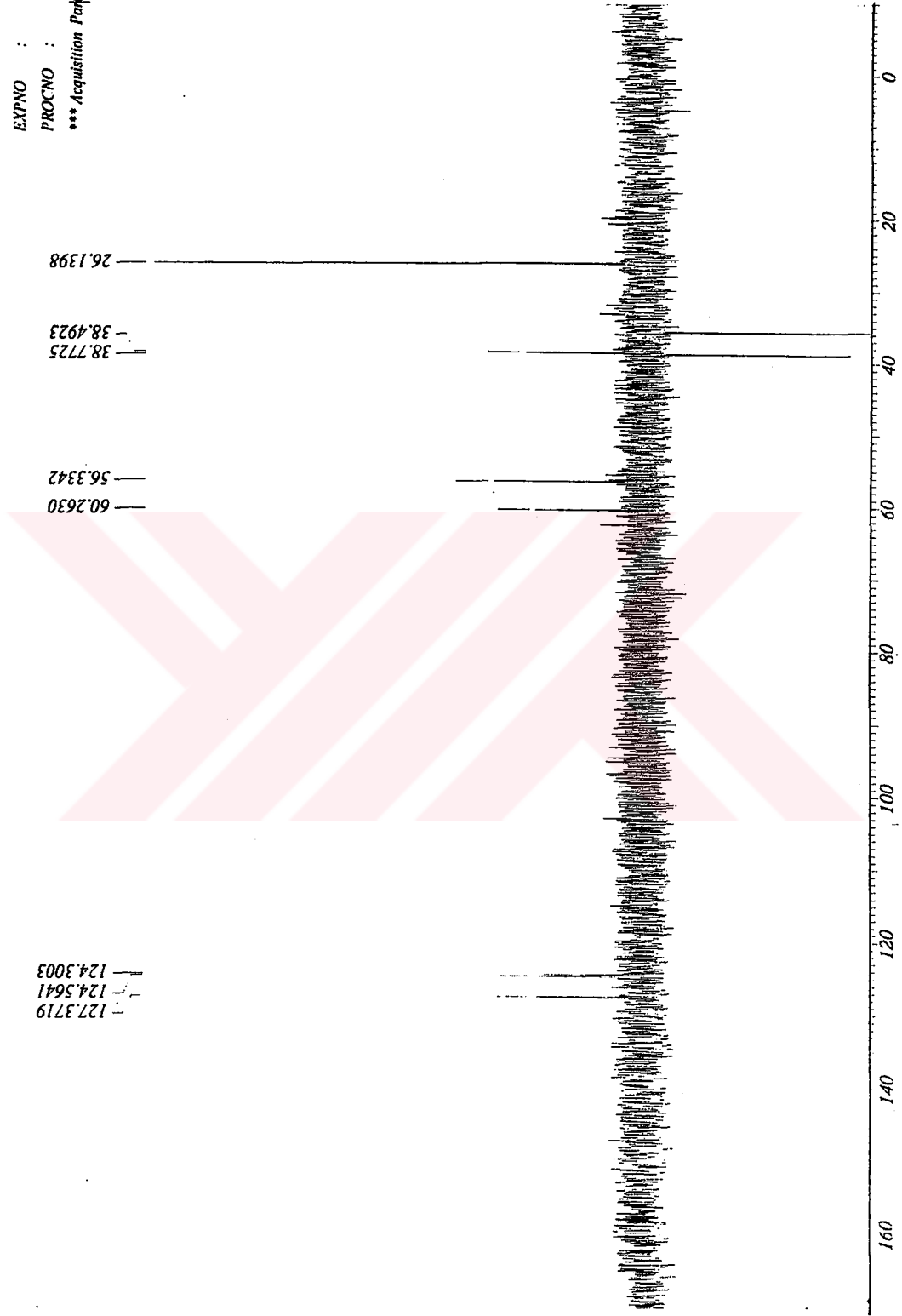
*** Current Data Parameters ***

NAME : nucysa

EXPNO : 3

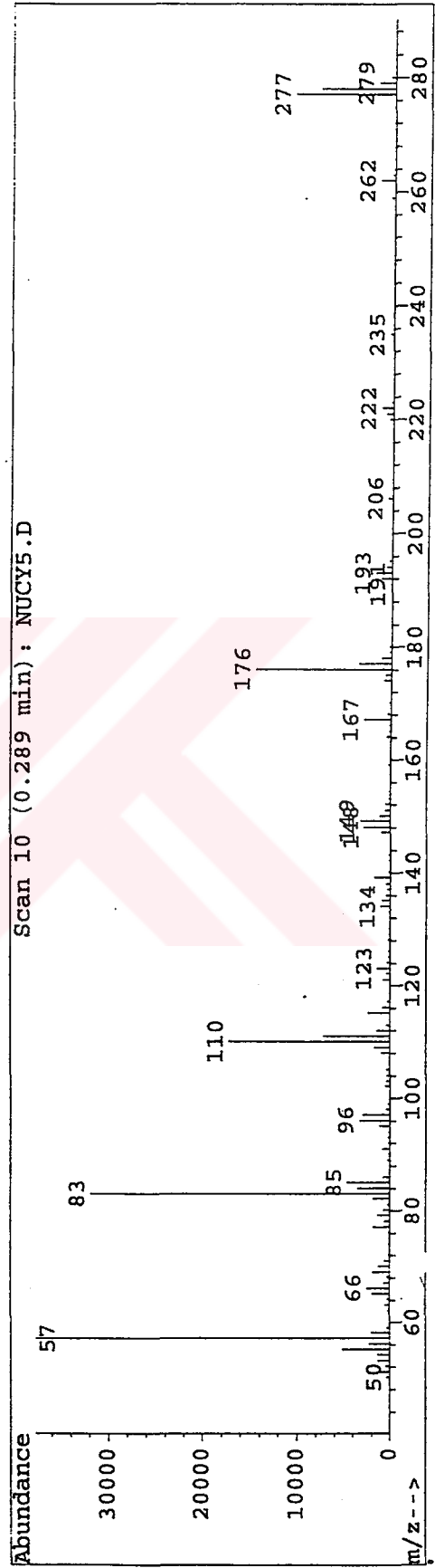
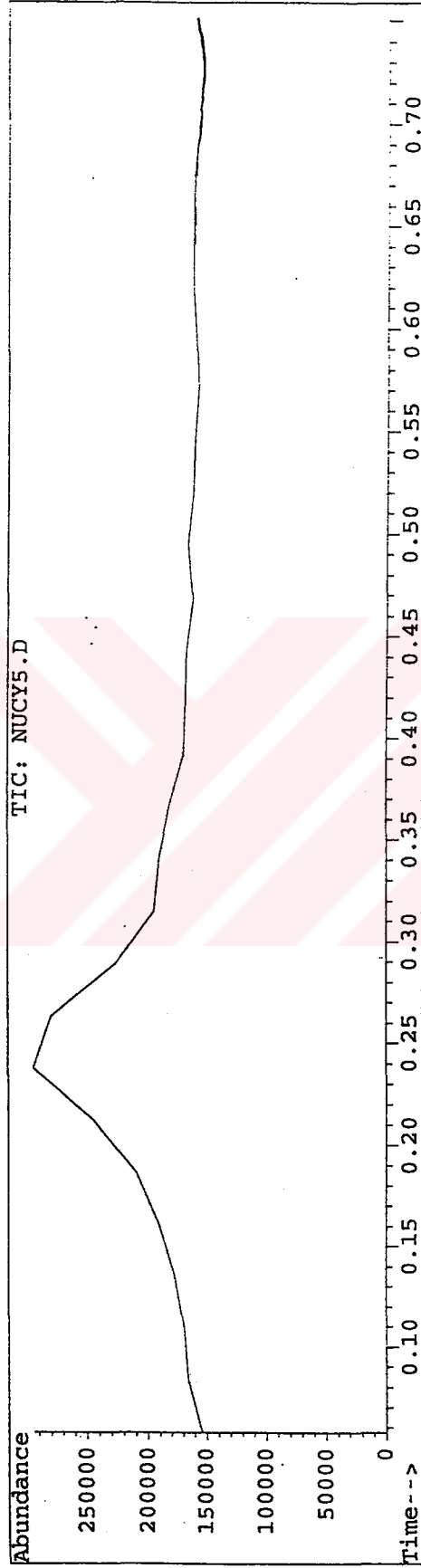
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***



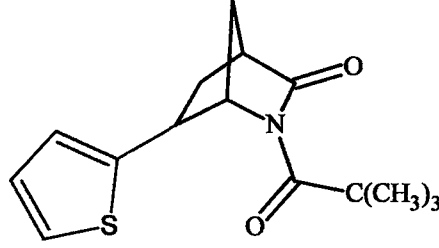
Şekil 5.99 Bileşik 12a'nın DEPT spektrumu (CDCl₃)

Operator : Walke
Acquired : 4 Sep 82 11:08 am using AcqMethod DCP_04
Instrument : 5989x - O
Sample Name: NU CY5 soll m/z = 277
Misc Info :
Vial Number: 1



Şekil 5.100 Bileşik 12a'nın MS spektrumu

5.4.10.2 N-(2,2-Dimetilpropanoil)-6-(2-tiyenil)-2-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-on
(Bileşik 12b, $C_{15}H_{19}NO_2S$)



% 33, renksiz yağ

5.4.10.2.1 Bileşik 12b'nin spektroskopik analiz verileri

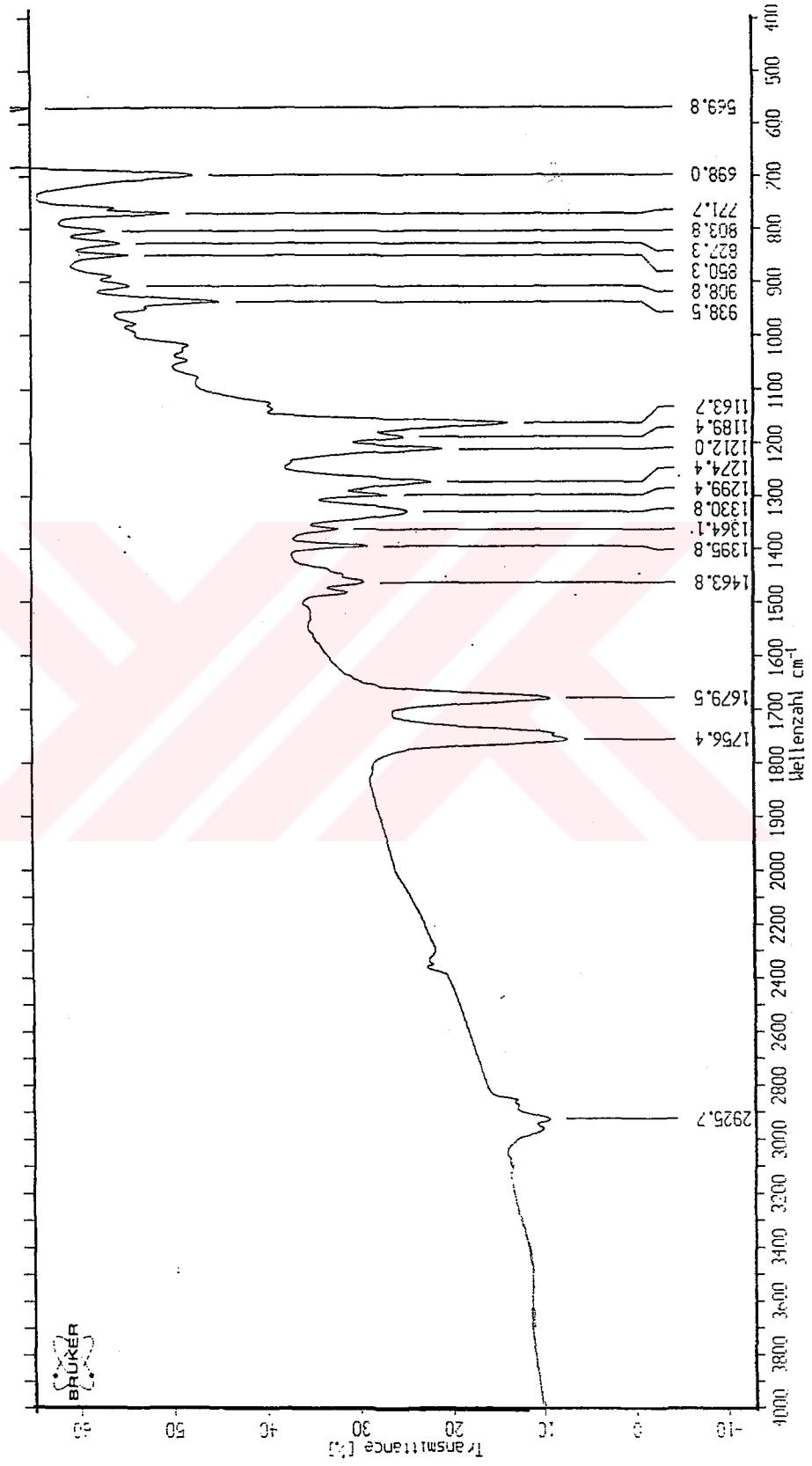
IR (KBr) : 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2925 (alifatik C-H gerilimi), 1756 (C=O gerilimi), 1679 (C=O gerilimi), 1463 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1395 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1274 ve 1212 (alifatik, düzlem dışı C-H eğilimleri, $C(CH_3)_3$ için), 1189 ve 1163 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 569 (tiyofen, C-S gerilimi) cm^{-1} .

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.31 (s, 9H, CH_3), 1.88-1.95 (m, 2H, CH_2), 2.08-2.13 (m, 1H, CH_2), 2.36-2.42 (m, 1H, CH_2), 2.99 (bs, 1H_{köprübaşı}), 3.56-3.60 (m, 1H, CH-tiyenil), 4.89 (bs, 1H_{köprübaşı}), 6.89-7.26 (m, 3H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ = (+)26.5, (-)31.2, (-)34.3, (0)40.6, (+)41.6, (+)47.3, (+)65.2, (+)123.5, (+)126.7, (+)137.2, (+)140.1, (0)145.6, (0)174.0, (0)178.5 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 277.38) : m/z = 277 (19) [M^+], 262 (5) [$M^+ - CH_3$], 222 (7) [$M^+ - C_4H_9$], 193 (7) [$M^+ - C_4H_4S$], 167 (5) [$M^+ - C_6H_5S$], 149 (7) [$M^+ - C_6H_{10}NO_2$], 57 (100) [$C_4H_9^+$].

GC-MS (Etil asetat) : 16.058 dakika



Şekil 5.101 Bileşik 12b'nin IR spektrumu (KBr)

Current Data Parameters

NAME : nucysa

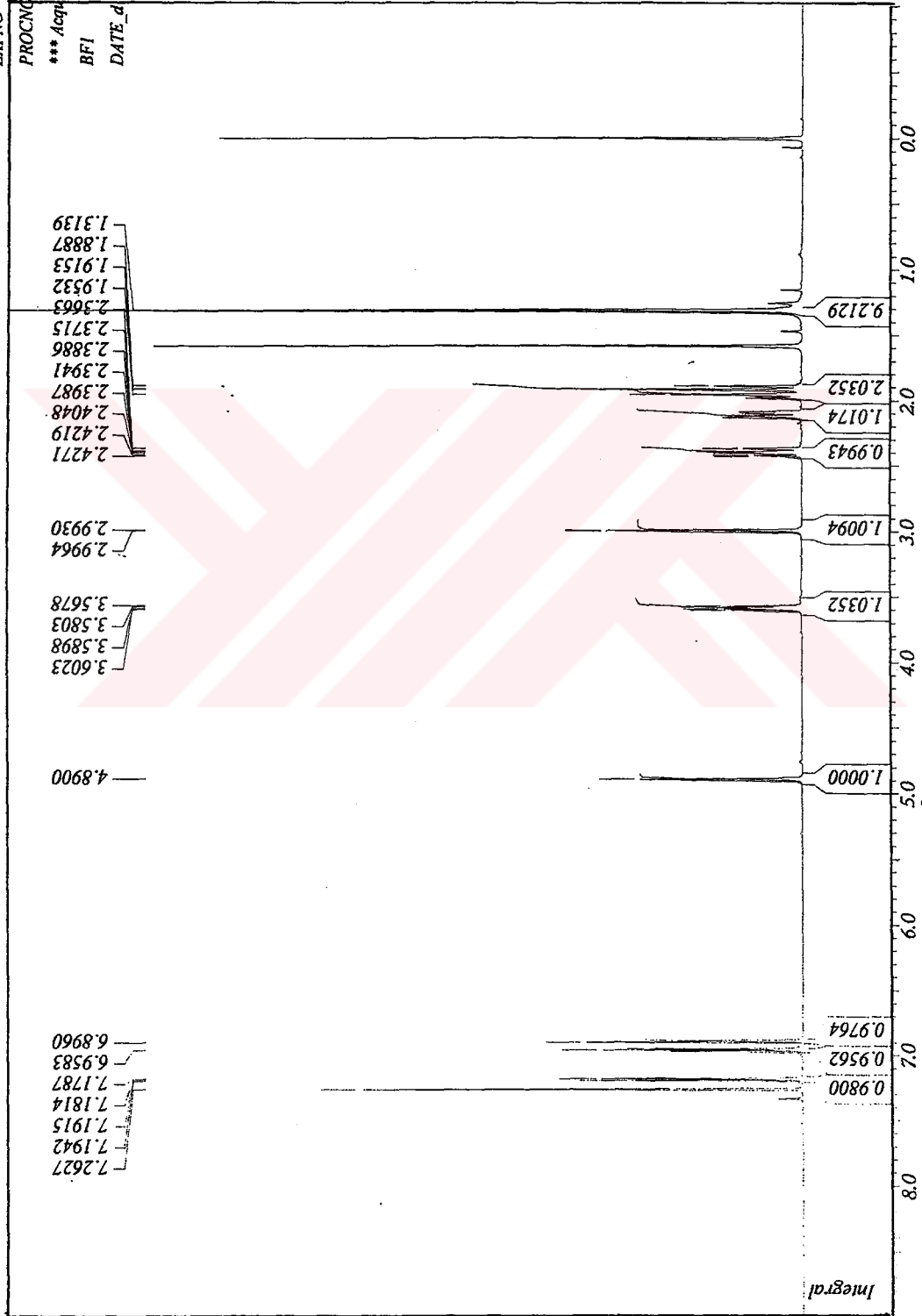
EXPNO : 1

PROCNO : 1

Acquisition Parameters

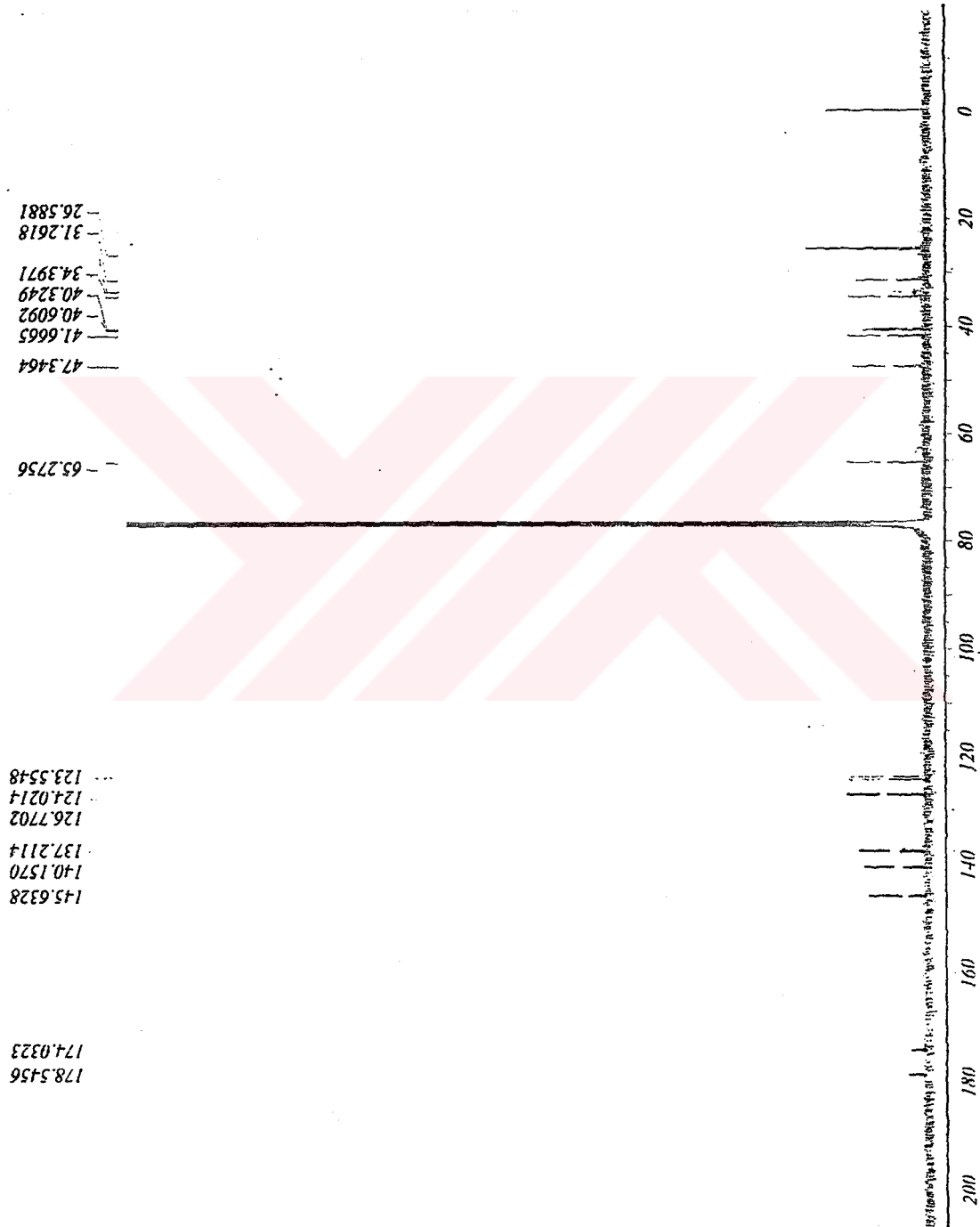
BF1 : 400.1300000 MHz

DATE : Jul 30 2002



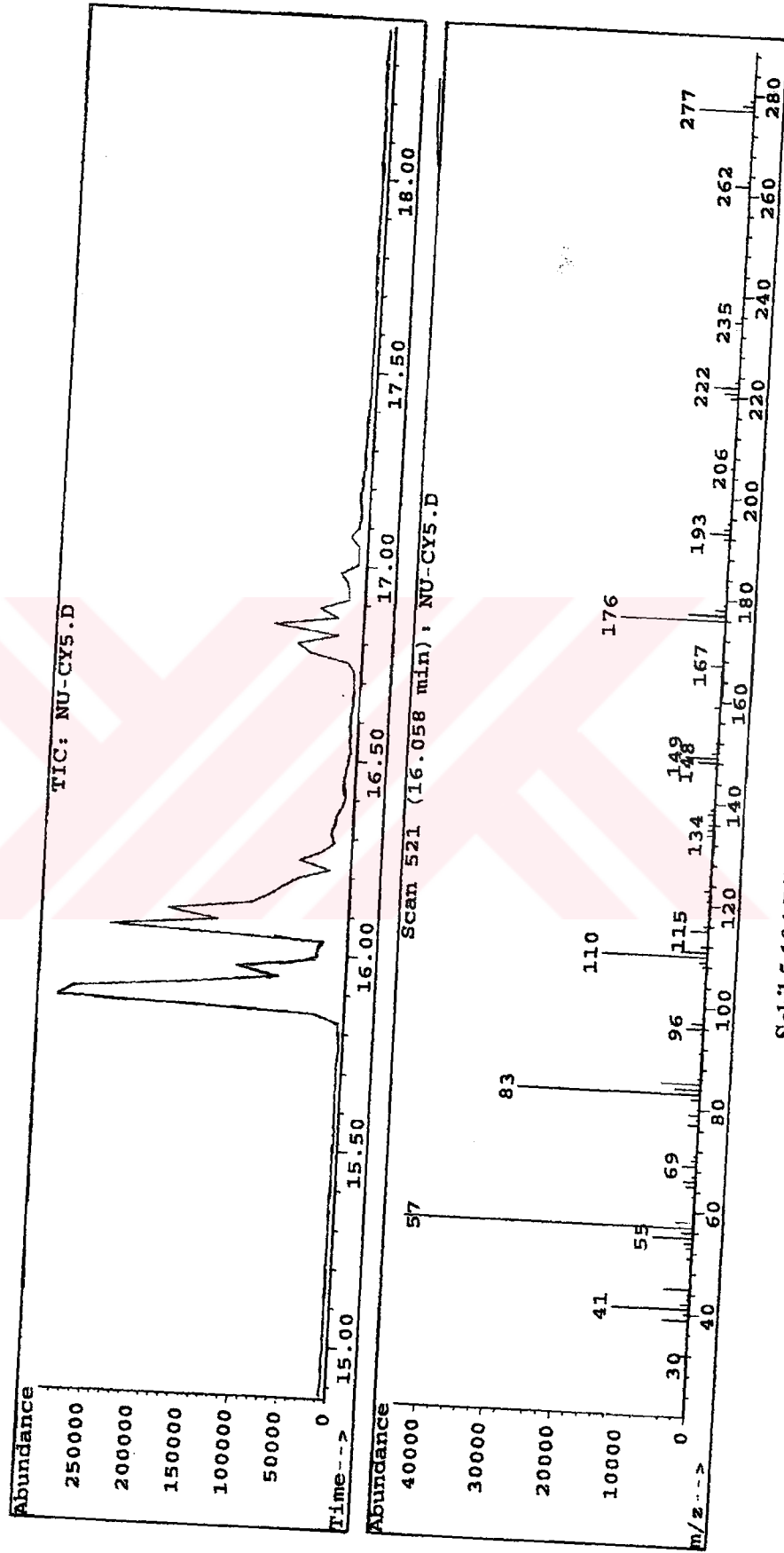
Şekil 5.102 Bileşik 12b'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : nuc5b1
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BFI : 100.6127290 MHz
 DATE_1 : 19-10-17
 DATE_2 : Aug 06 2002
 NS : 12288
 SOLVENT : CDCl3
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

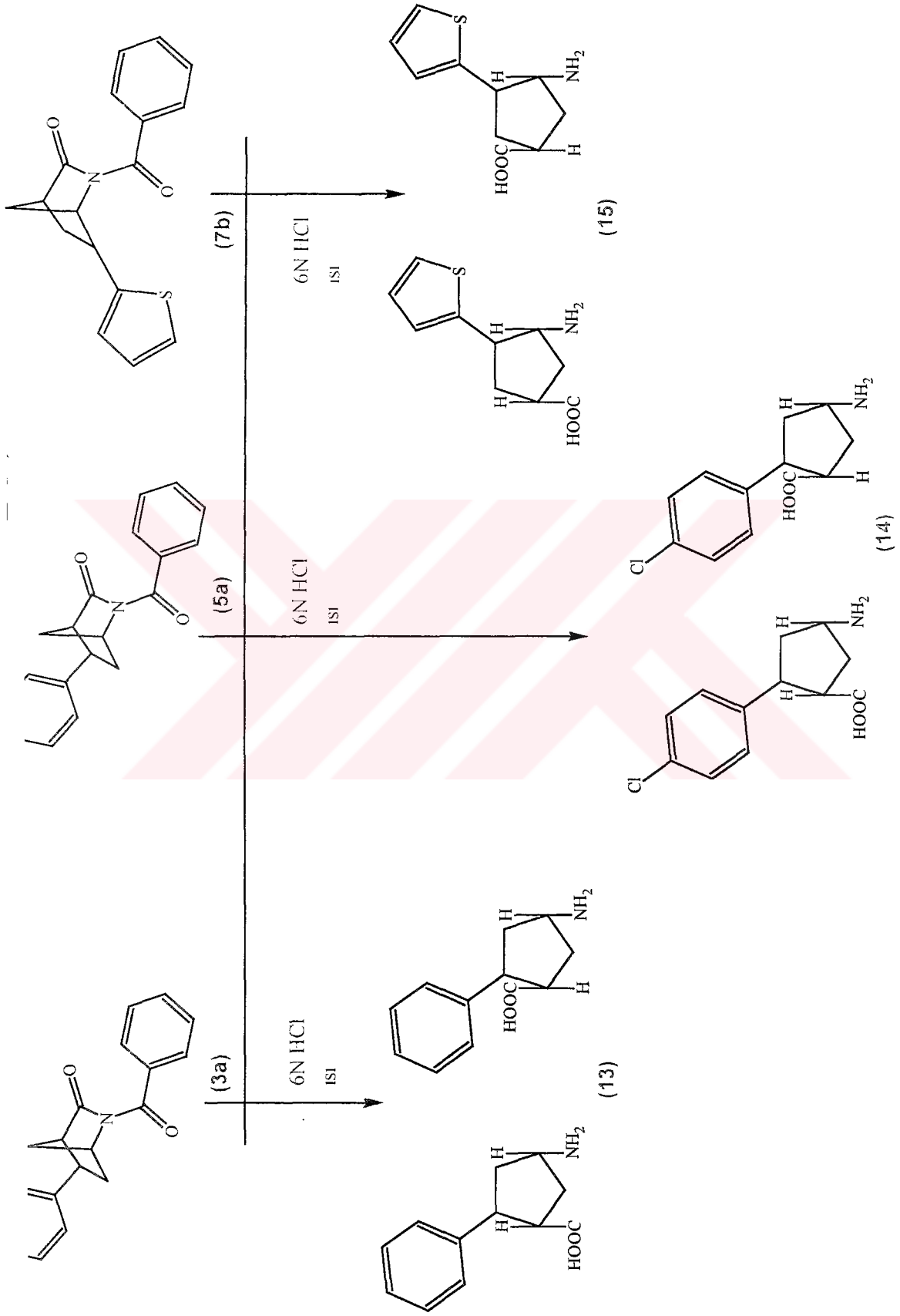


Şekil 5.103 Bileşik 12b'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\NU-CY5.D
 Operator :
 Acquired : 29 Jul 82 12:41 pm using AcqMethod STD15JN
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name :
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Şekil 5.104 Bileşik 12b'nin GC-MS spektrumu

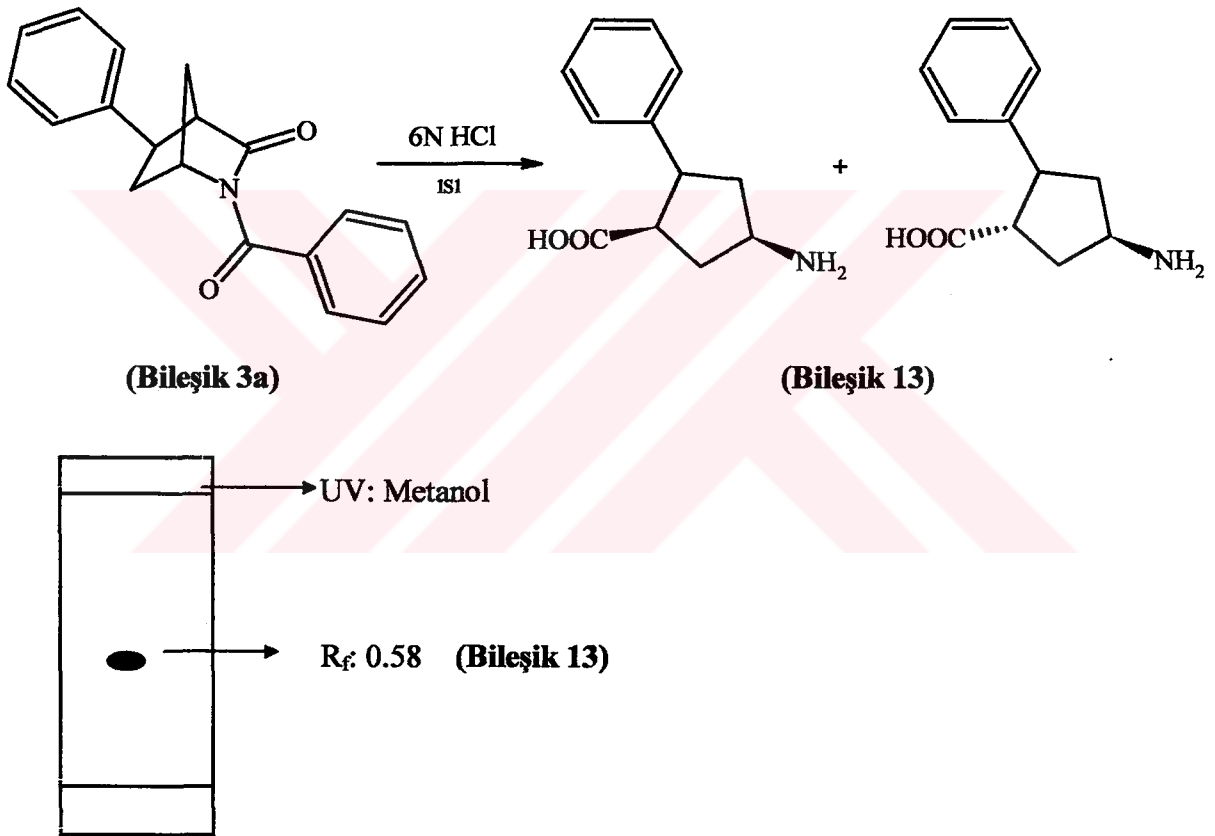


Şekil 5.105 Bileşik 3a, 5a ve 7b'den türeyen γ -Aminobutirik asid (GABA) türevlerinin toplu gösterimi

5.5 Siklik γ -Aminobutirik Asid (GABA) Türevlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Elde edilen yeni hidroarilasyon ürünleri (Bileşik 3a, 5a ve 7b) (1 mmol), 6 N HCl (50 mL) içerisinde geri soğutucu altında uzun süre (36-48 saat) kaynatıldı. Çözücü vakumda alındıktan sonra kalan kısım reaksiyona girmeyen başlangıç maddesini uzaklaştırmak için üç kez diklorometan (25 mL) ile yıkandı. Ham ürün metanolden kristallendirildi (Hughes ve Clardy, 1988).

5.5.1 cis-, trans-3-Amino-5-fenilsiklopentan-1-karboksilik asid (Bileşik 13, $C_{12}H_{15}NO_2$)



84, bej renkli kristaller, en. 149°C

5.5.1.1 Bileşik 13'ün spektroskopik analiz verileri

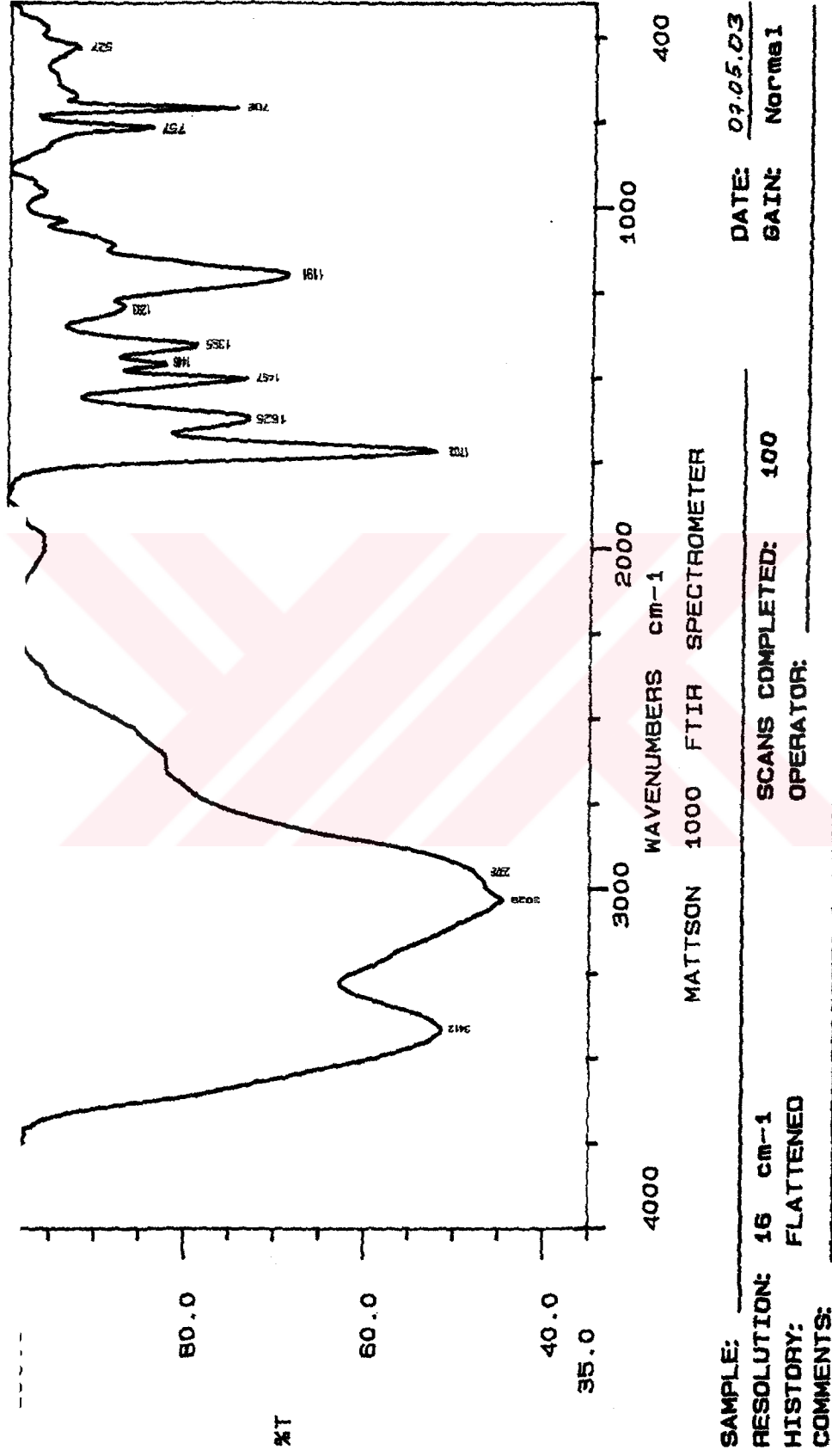
IR (KBr) : 3412 (N-H gerilimi), 3029-2550 (aromatik, =C-H gerilimi, alifatik, C-H gerilimi, COOH gerilimi), 1702 (C=O gerilimi), 1625 (aromatik, C=C gerilimi), 1497, 1446 ve 1395 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1293 ve 1191 (C-O gerilimleri), 757 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 2.01-2.72 (m, 8H, CH_2), 3.01-3.30 (m, 2H, CH), 3.55-3.98 (m, 4H, CH), 7.10-7.65 (m, 10H, aromatik), 8.20 (b, 4H, NH_2) ppm.

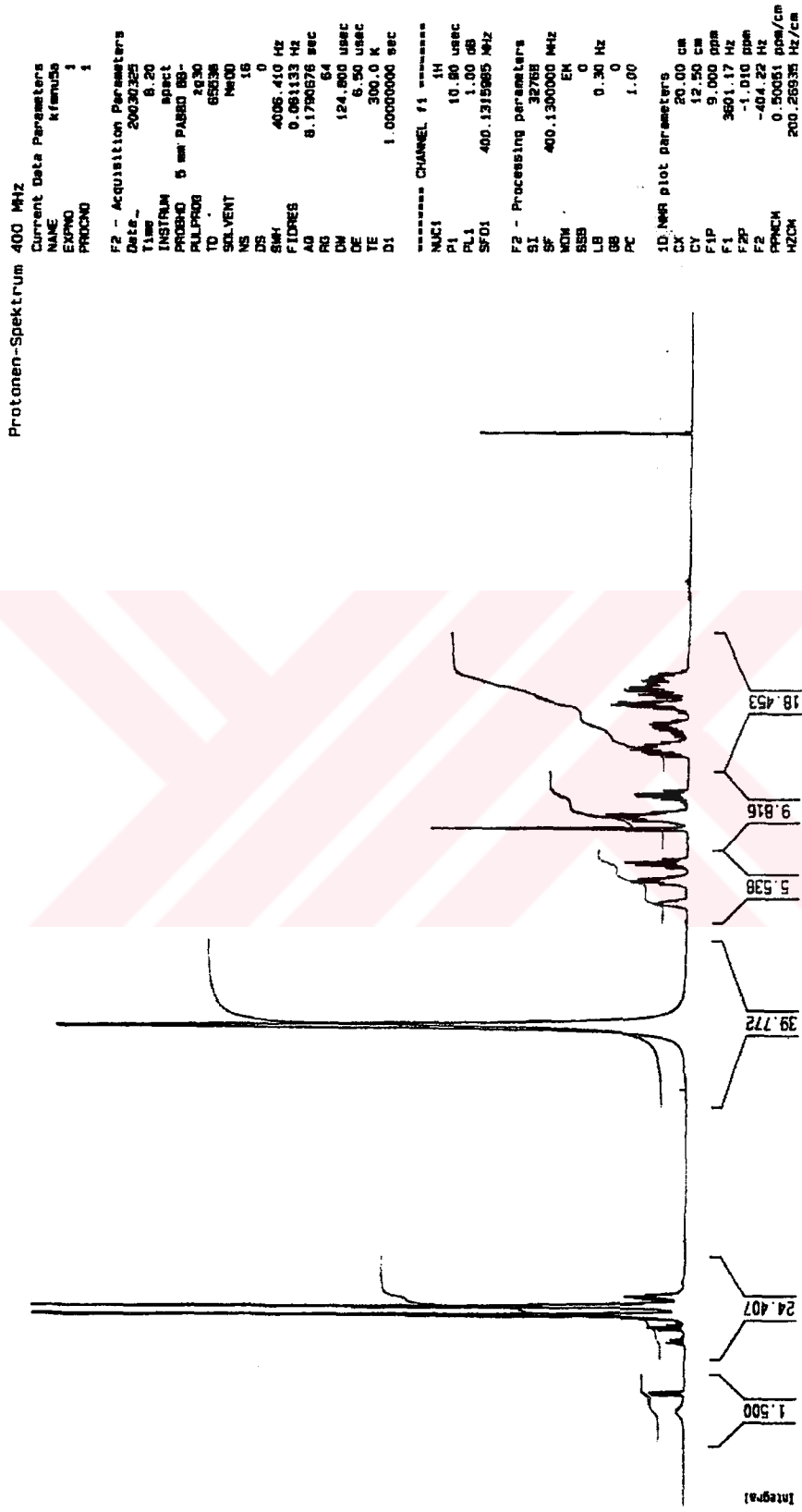
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) : δ = (-)34.0, (-)35.8, (-)36.9, (-)37.1, (+)39.1, (+)40.2, (+)40.4, (+)48.0, (+)50.8, (+)51.2, (+)57.8, (+)127.3, (+)127.7, (+)128.7, (+)129.2, (+)139.7, (0)139.8, (0)142.1, (0)176.5, (0)177.7 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 205.25) : m/z = 205 (16) [M^+], 189 (11) [M^+-NH_2], 160 (58) [M^+-COOH], 128 (11) [$\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$], 101 (21) [$\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_2\text{H}_3$].

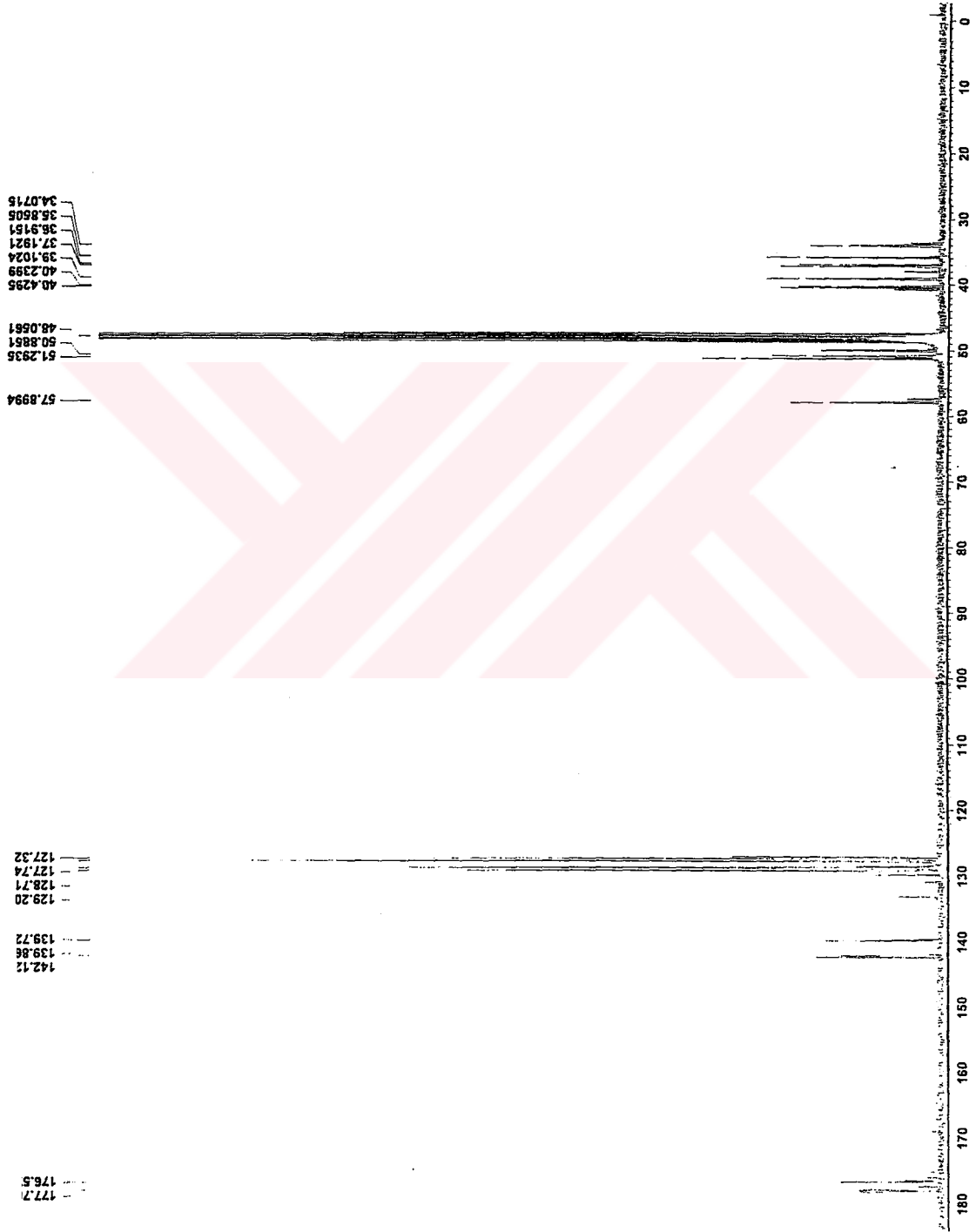
HPLC-MS : 206.1, 434.1



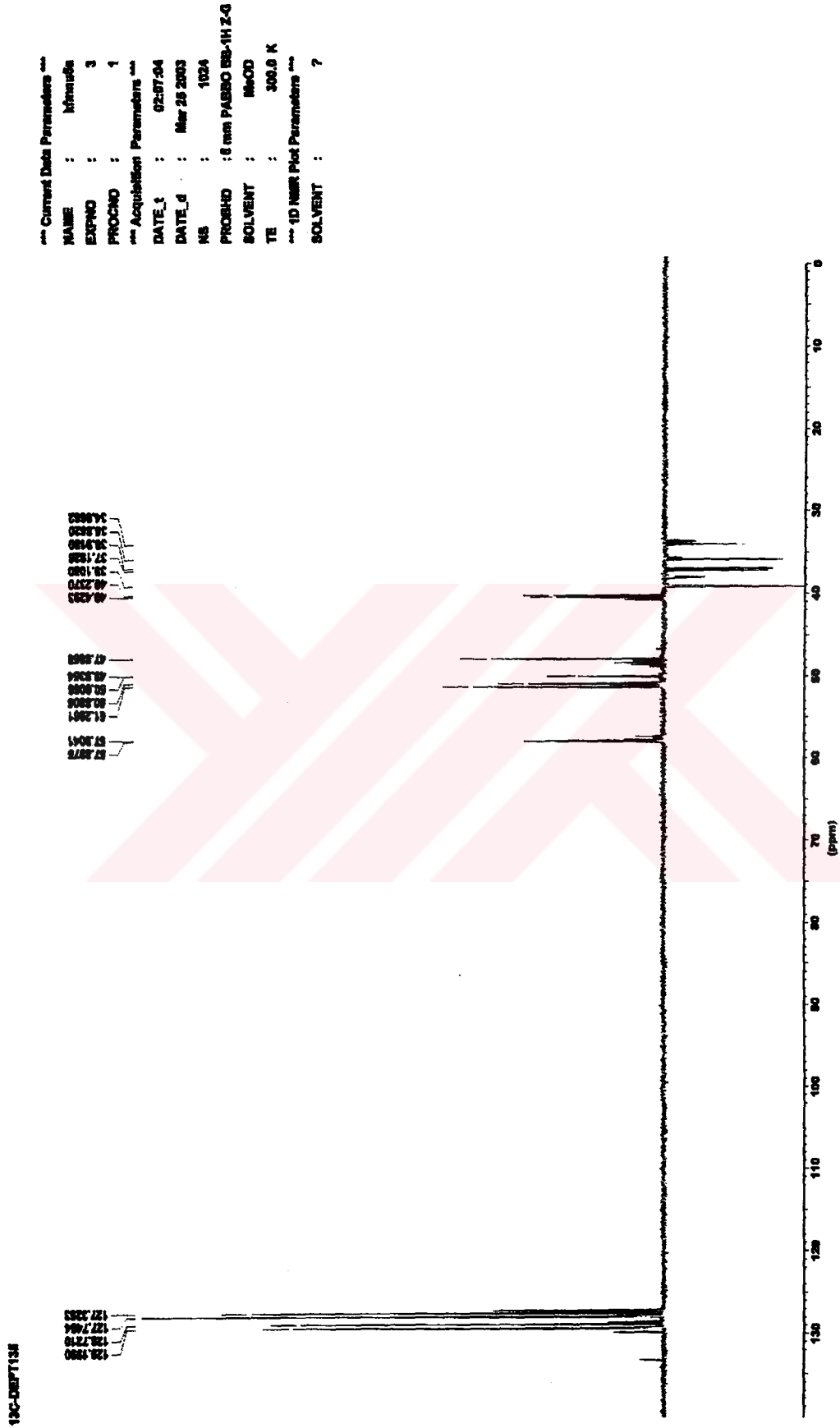
Şekil 5.106 Bileşik 13'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.107 Bileşik 13'ün ^1H NMR spektrumu (MeOD)

*** Current Data Parameters ***
 NAME : kfmnu5a
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 DATE_1 : 23:28:15
 DATE_d : Mar 24 2003
 NS : 2048
 PROBHD : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
 SOLVENT : MeOD
 TE : 300.0 K
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

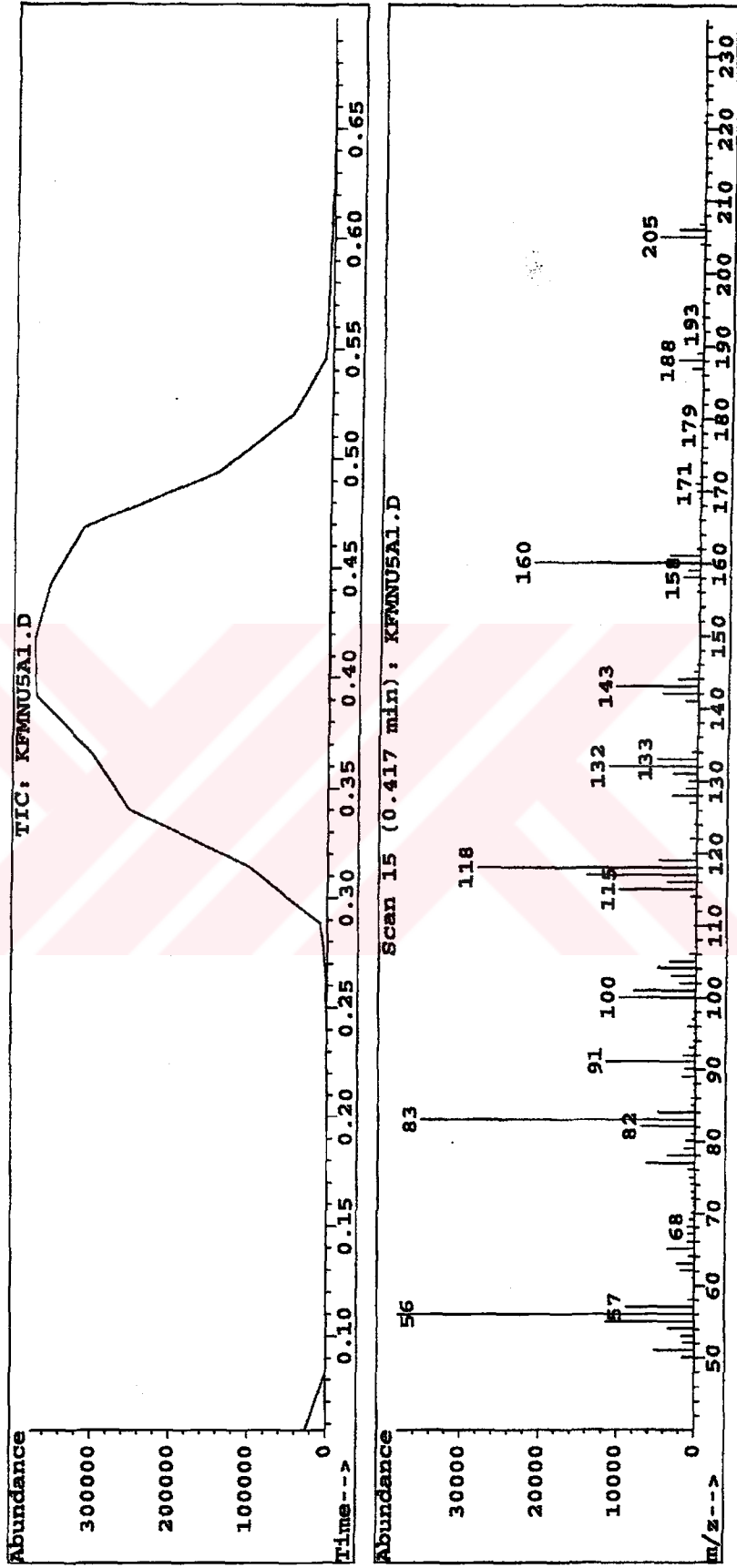


Şekil 5.108 Bileşik ^{13}C NMR spektrumu (MeOD)

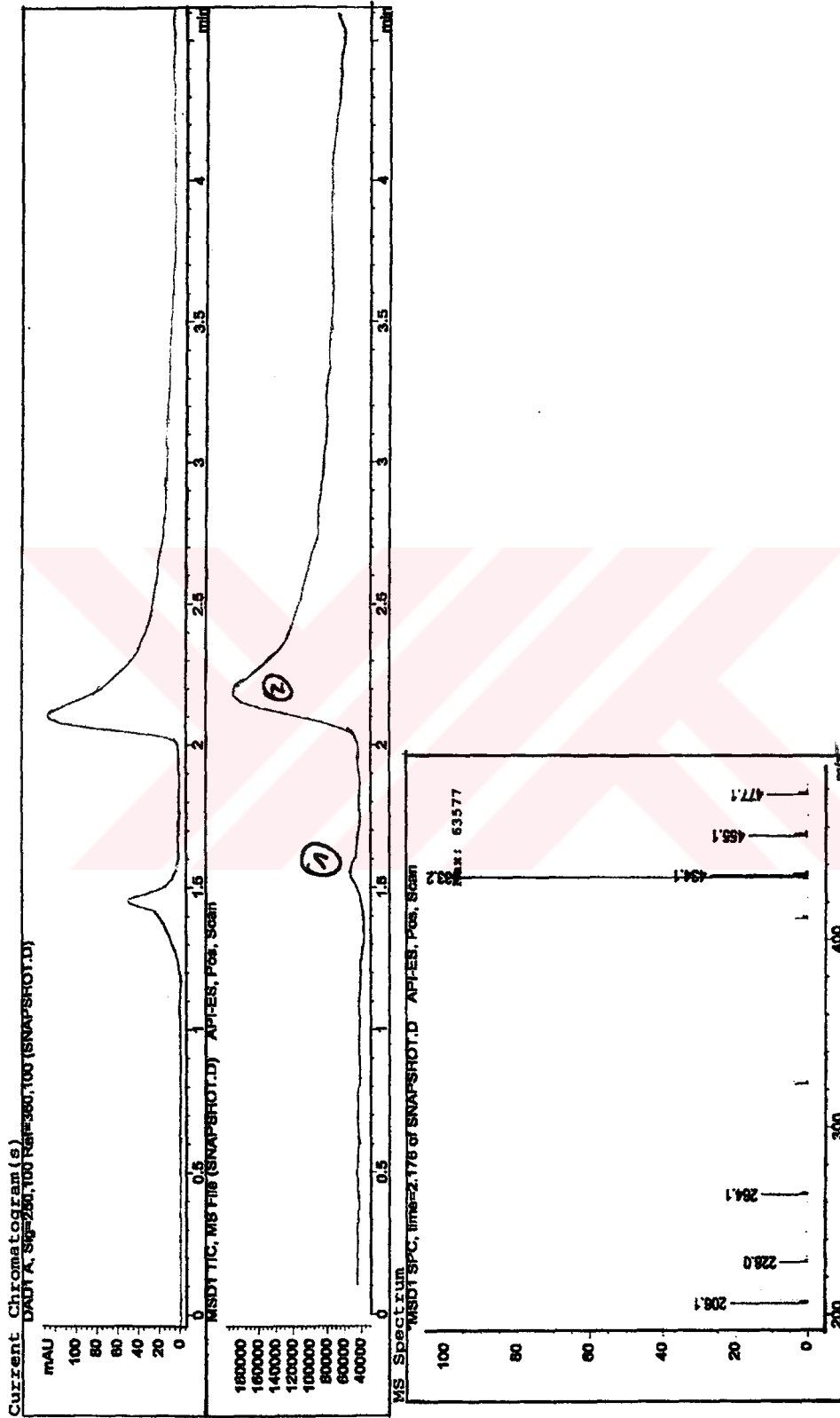


Şekil 5.109 Bileşik 13'ün DEPT spektrumu (MeOD)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\KFMNU5A1.D
 Operator : Maïke
 Acquired : 28 Mar 83 11:20 am using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: Probe GABA (NU5a)
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Şekil 5.110 Bileşik 13'ün MS spektrumu

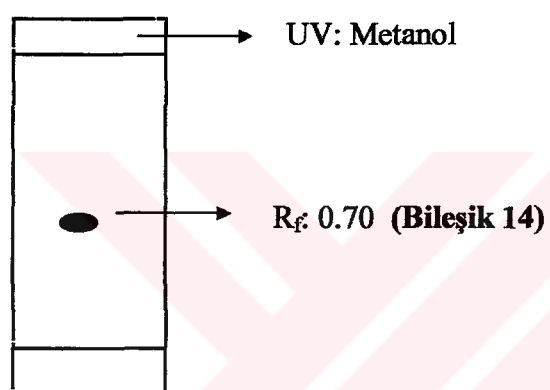
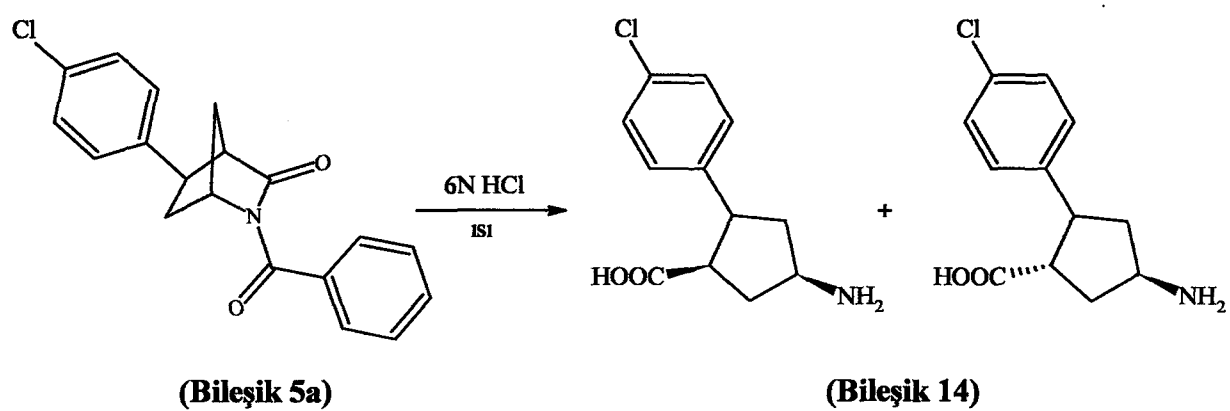


Instrument 1 4/2/03 9:35:10 AM SH

Şekil 5.111 Bileşik 13'ün HPLC-MS spektrumu

5.5.2 cis-, trans-3-Amino-5-(4-klorofenil)siklopentan-1-karboksilik asid

(Bileşik 14, $C_{12}H_{14}ClNO_2$)



677, bej renkli kristaller, en. 208°C (boz.)

5.5.2.1 Bileşik 14'ün spektroskopik analiz verileri

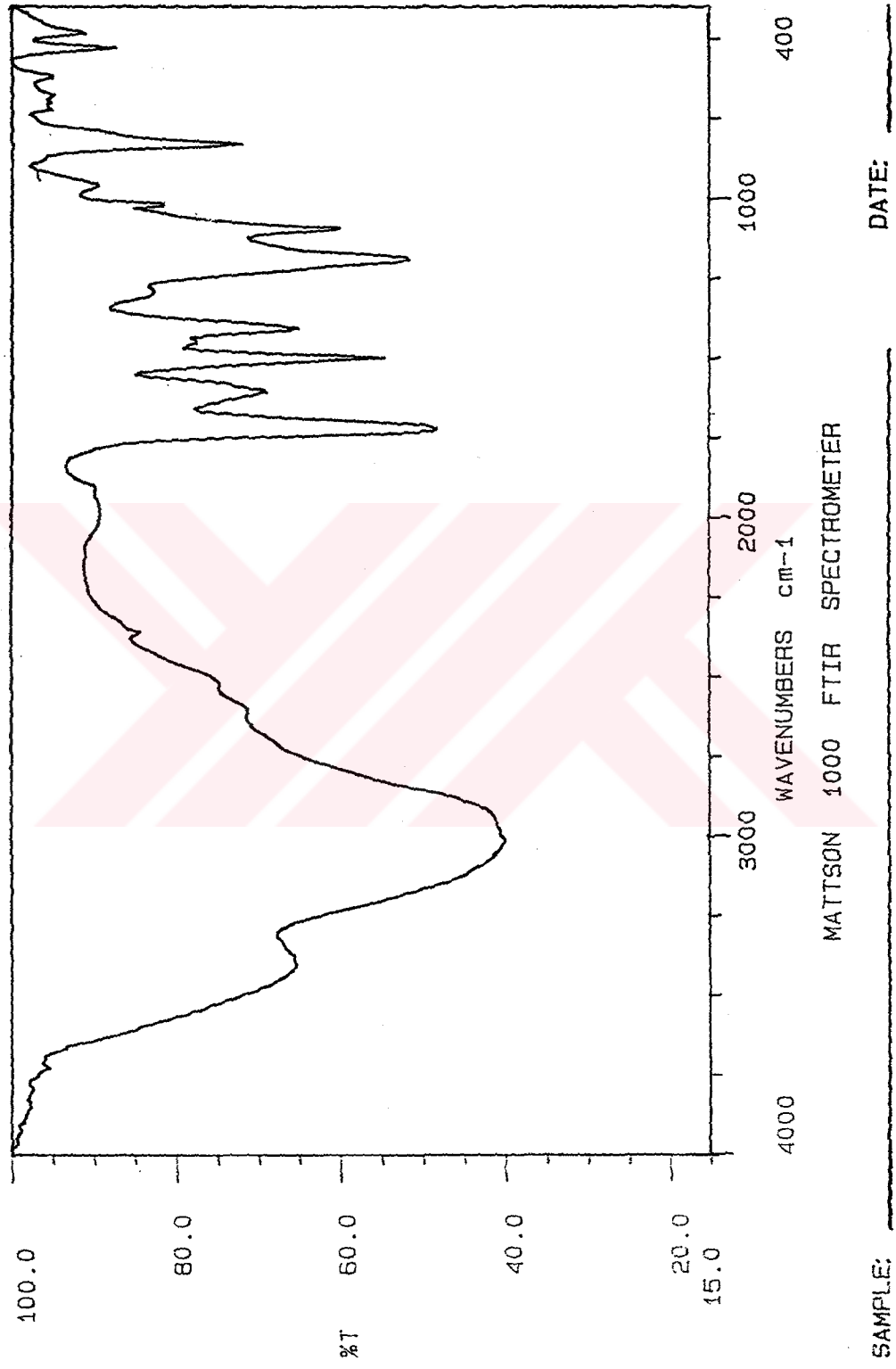
IR (KBr) : 3412 (N-H gerilimi), 3029-2500 (aromatik, =C-H gerilimi, alifatik, C-H gerilimi, COOH gerilimi), 1727 (C=O gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1497 ve 1395 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1191 ve 1089 (C-O gerilimleri), 834 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 1.98-2.72 (m, 8H, CH_2), 2.90-3.25 (m, 2H, CH), 3.50-3.90 (m, 4H, CH), 7.20-7.44 (m, 8H, aromatik), 8.20 (b, 4H, NH_2) ppm.

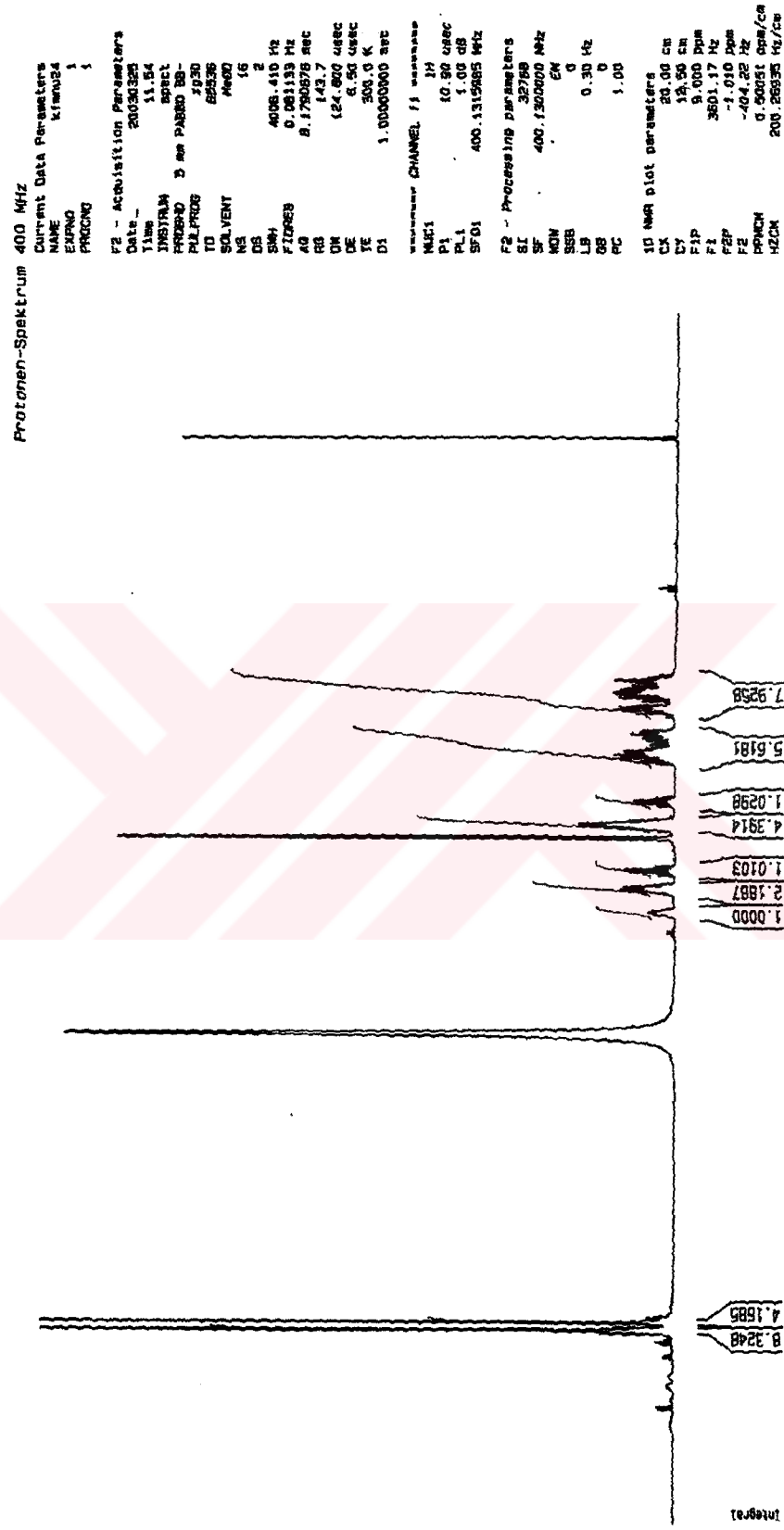
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) : δ = (-)34.0, (-)35.7, (-)36.2, (-)37.0, (+)39.0, (+)40.0, (+)41.0, (+)50.8, (+)51.6, (+)57.5, (+)58.0 (+)128.0-129.8, (0)132.8, (0)133.4, (0)138.6, (0)141.0, (0)176.2, (0)177.8 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 239.69) : m/z = 239 (16) [M^+], 222 (6) [$\text{M}^+ + 1 - \text{NH}_2$], 204 [$\text{M}^+ - \text{Cl}$], 194 (22) [$\text{M}^+ - \text{COOH}$], 101 (75) [$\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_2\text{H}_3$].

HPLC-MS : 240.1, 501.0



Şekil 5.112 Bileşik 14'ün IR spektrumu (KBr)

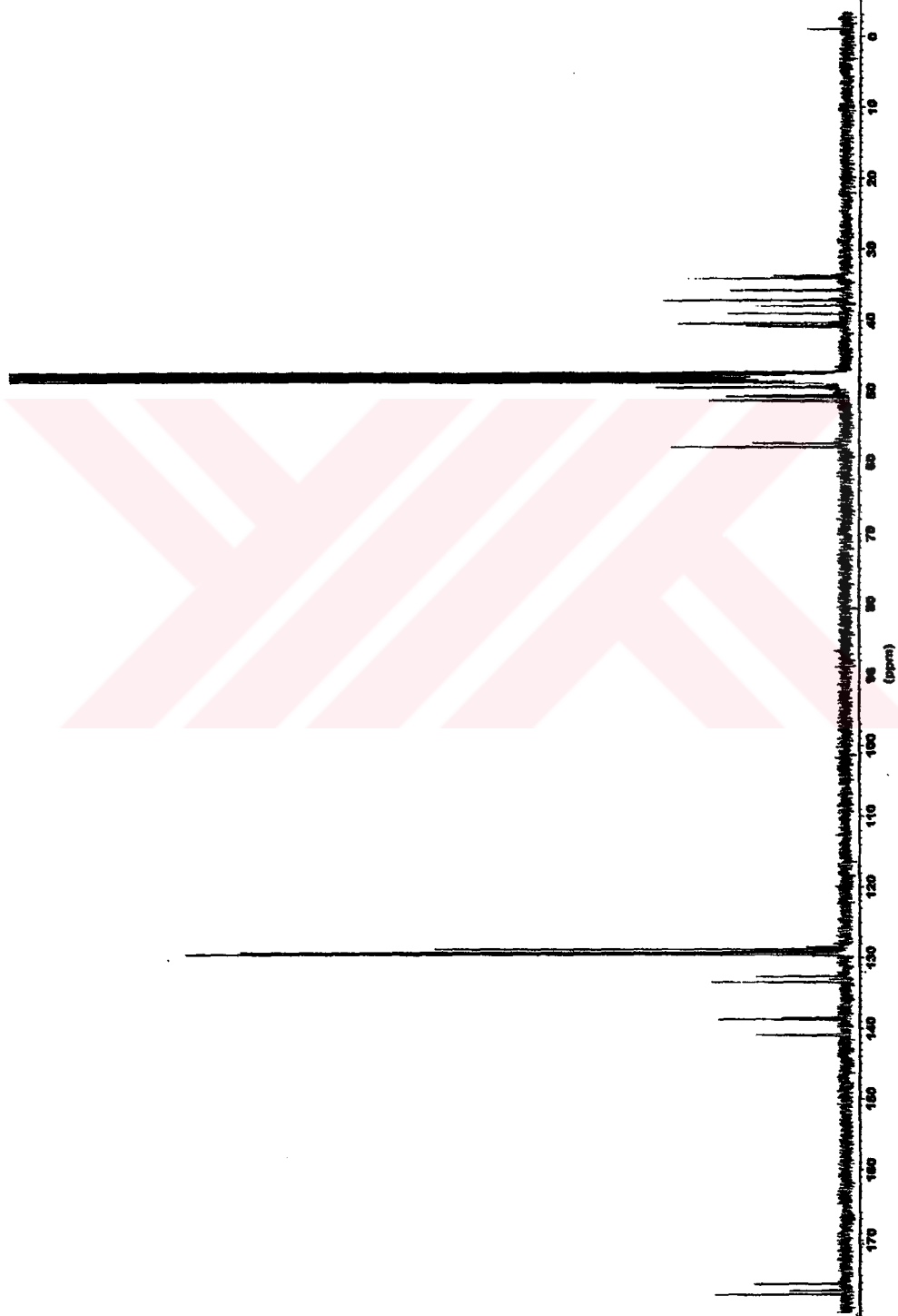
Şekil 5.113 Bileşik 14'ün ¹H NMR spektrumu (MeOD)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Kreuzkopplung

```

*** Current Data Parameters ***
NAME       : hmrn124
EXPNO      : 2
PROCNO     : 1
*** Acquisition Parameters ***
DATE_1     : 04.08.18
DATE_2     : Mar 28 2003
NS         : 2048
PROBHD     : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
SOLVENT    : MeOD
TE         : 300.2 K
*** 1D NMR P1d1 Parameters ***
SOLVENT    : 7

```

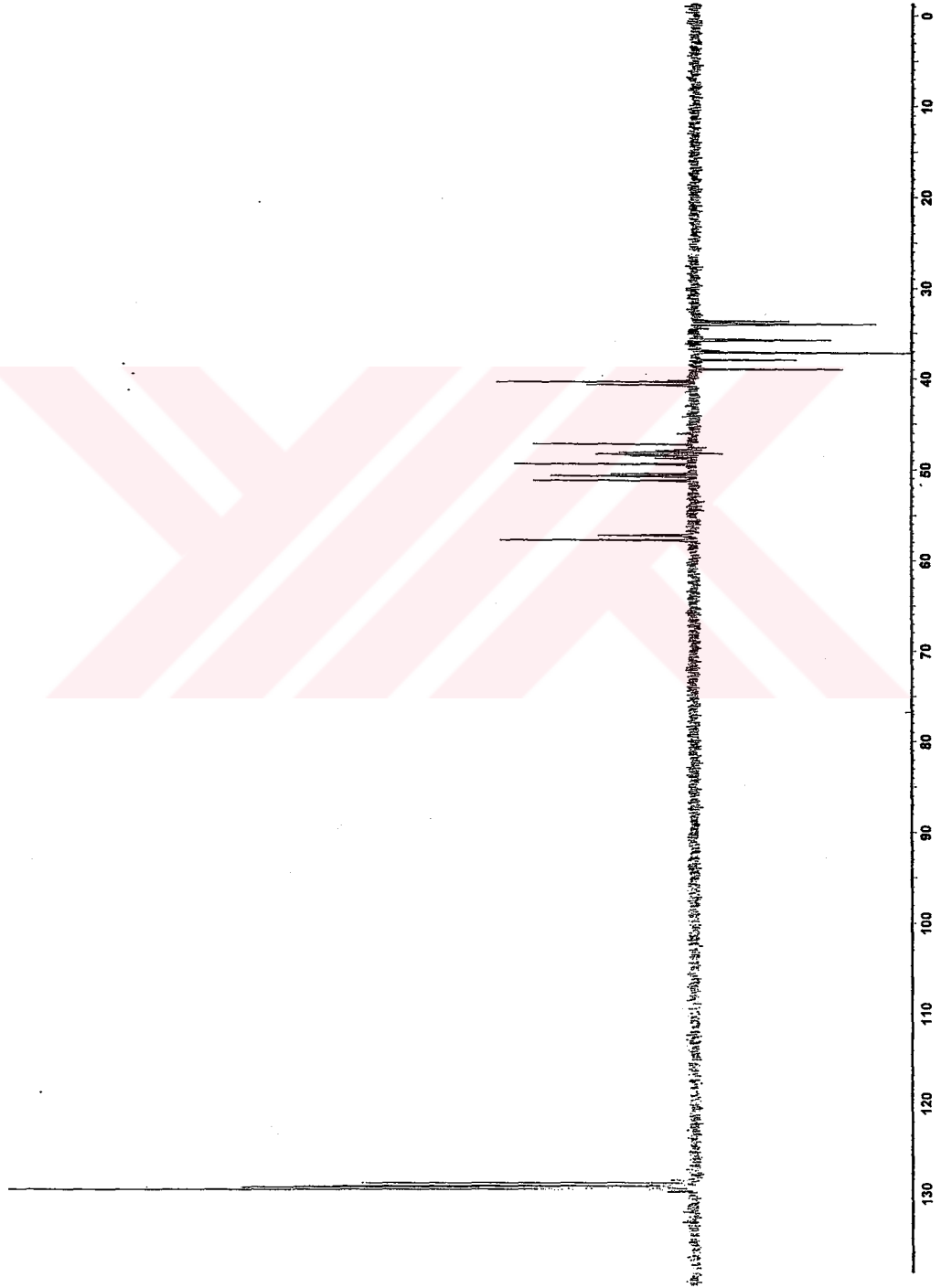


Şekil 5.114 Bileşik 14'ün ¹³C NMR spektrumu (MeOD)

```

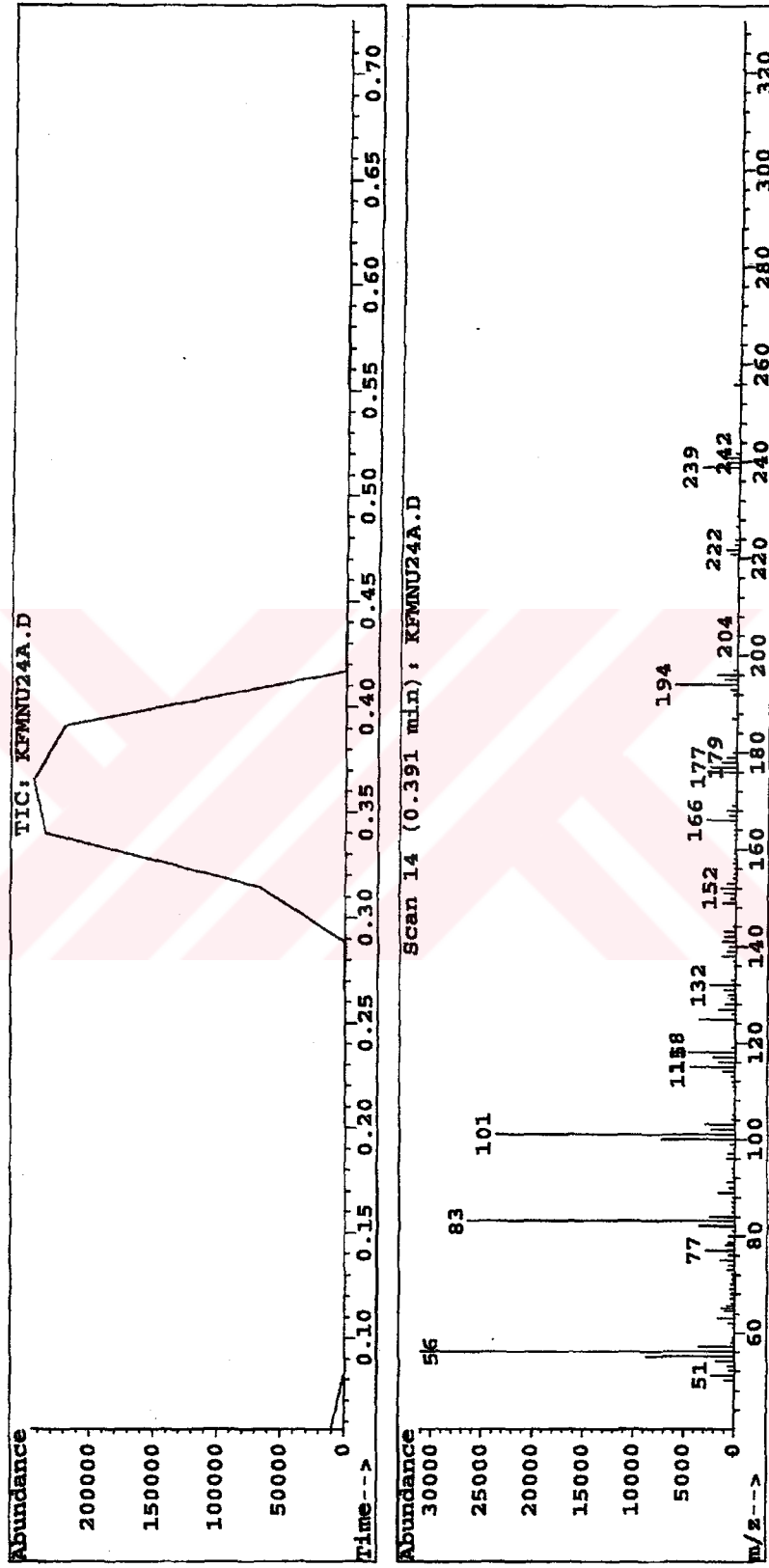
Current Data Parameters ***
NAME       : kfmnu24
EXPNO      : 3
PROCNO     : 1
*** Acquisition Parameters ***
DATE_t     : 06:31:48
DATE_d     : Mar 25 2003
NS         : 1024
PROBHD     : 5 mm PABBO BB-1H Z-G
SOLVENT    : MeOD
TE         : 300.0 K
*** 1D NMR Plot Parameters ***
SOLVENT    : ?

```

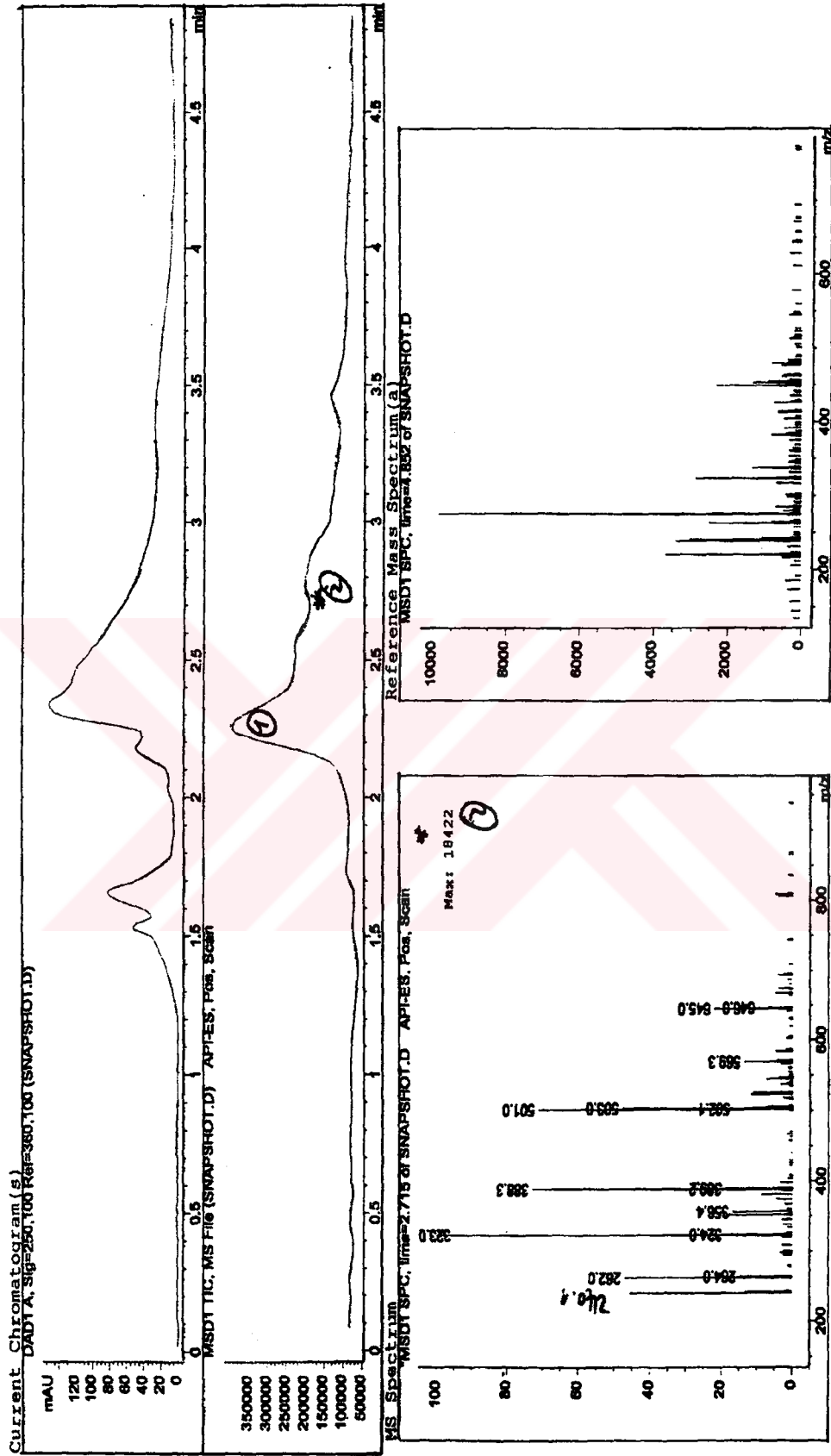


Şekil 5.115 Bileşik 14'ün DEPT spektrumu (MeOD)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\KFMNU24A.D
 Operator : Maike
 Acquired : 28 Mar 83 11:17 am using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: Probe GABA (NU24)
 Misc Info :
 Vial Number: 1



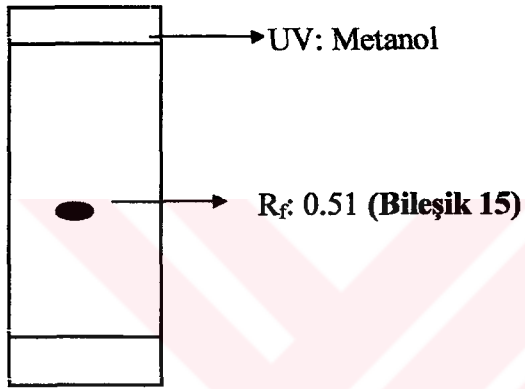
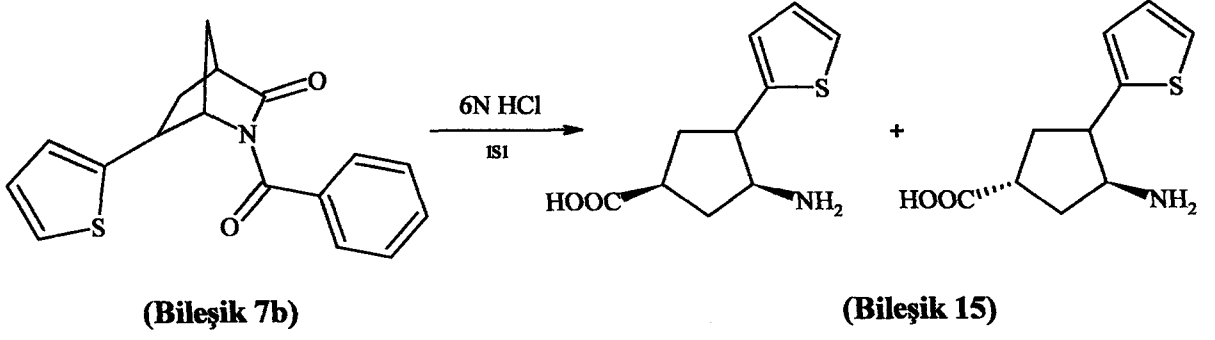
Şekil 5.116 Bileşik 14'ün MS spektrumu



Instrument 1 4/2/03 3:00:29 PM SH

Şekil 5.117 Bileşik 14'ün HPLC-MS spektrumu

5.5.3 cis-, trans-3-Amino-4-(2-tiyenil)siklopentan-1-karboksilik asid
(Bileşik 15, C₁₀H₁₃NO₂S)



% 56, renksiz yağ

5.5.3.1 Bileşik 15'in spektroskopik analiz verileri

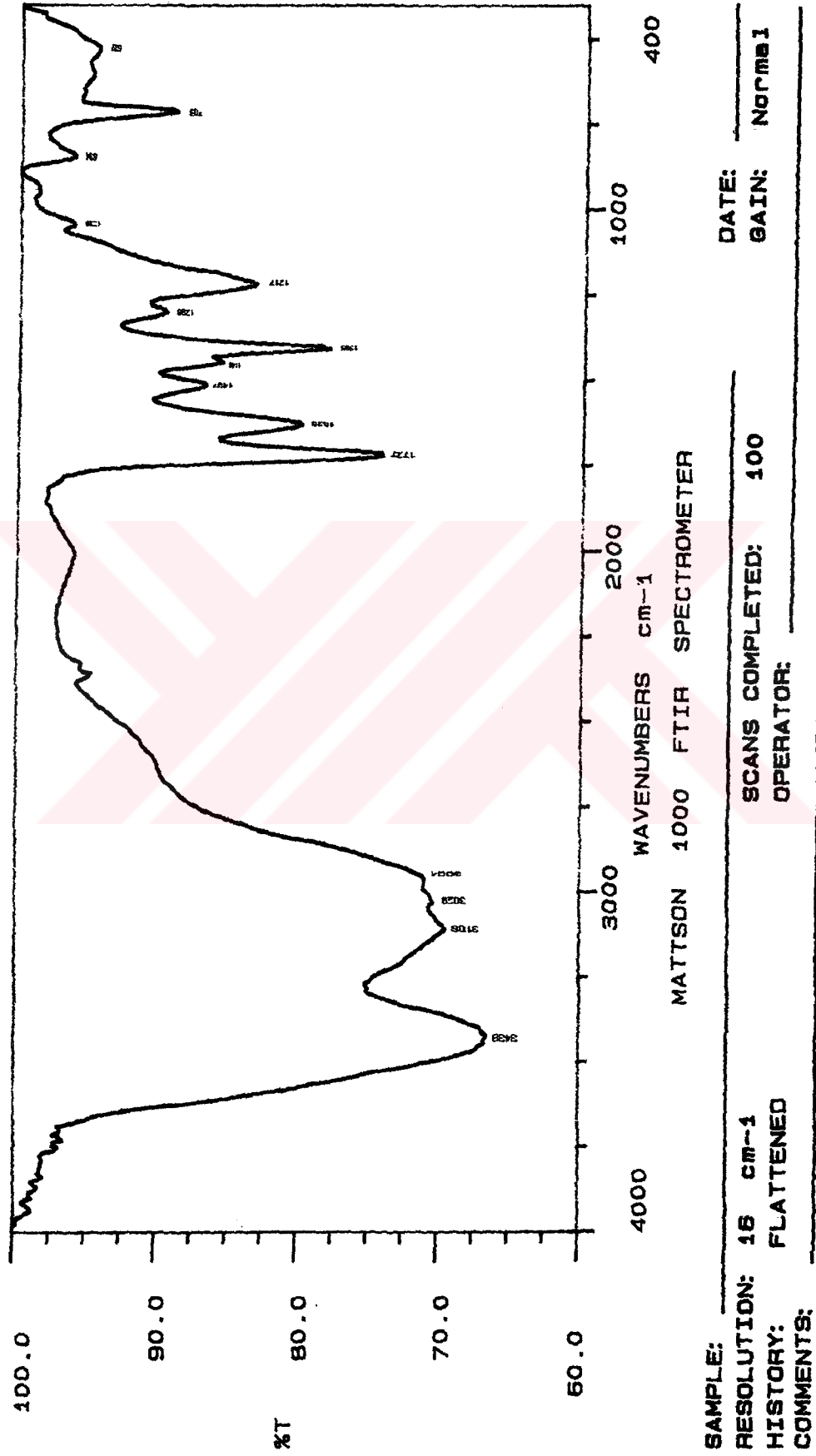
IR (KBr) : 3438 (N-H gerilimi), 3106-2600 (aromatik, =C-H gerilimi, alifatik, C-H gerilimi, COOH gerilimi), 1727 (C=O gerilimi), 1625 (aromatik, C=C gerilimi), 1497, 1446 ve 1395 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1298 ve 1217 (C-O gerilimleri), 834 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ = 1.99-2.70 (m, 8H, CH_2), 3.01-3.35 (m, 2H, CH), 3.55-3.95 (m, 4H, CH), 6.90-7.10 (m, 6H, aromatik), 7.30-7.40 (b, 4H, NH_2) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) : δ = (-)33.7, (-)35.6, (-)36.9, (-)37.3, (+)39.9, (+)40.1, (+)42.8, (+)45.0, (+)51.8, (+)52.3, (+)58.7, (+)123.7, (+)124.2, (+)124.7, (+)125.6, (+)126.9, (+)127.4, (0)142.7, (0)145.4, (0)176.0, (0)177.4 ppm.

MS (EI, 70 eV); (M.A. : 211.28) : m/z = 211 (27) [M^+], 194 (13) [$\text{M}^+ + 1 - \text{NH}_2$], 166 (17) [$\text{M}^+ - \text{COOH}$], 110 (13) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{S} - \text{C}_2\text{H}_3$], 83 (93) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}^+$].

^{13}C -MS : 212.1, 445.0



Şekil 5.118 Bileşik 15'in IR spektrumu (KBr)

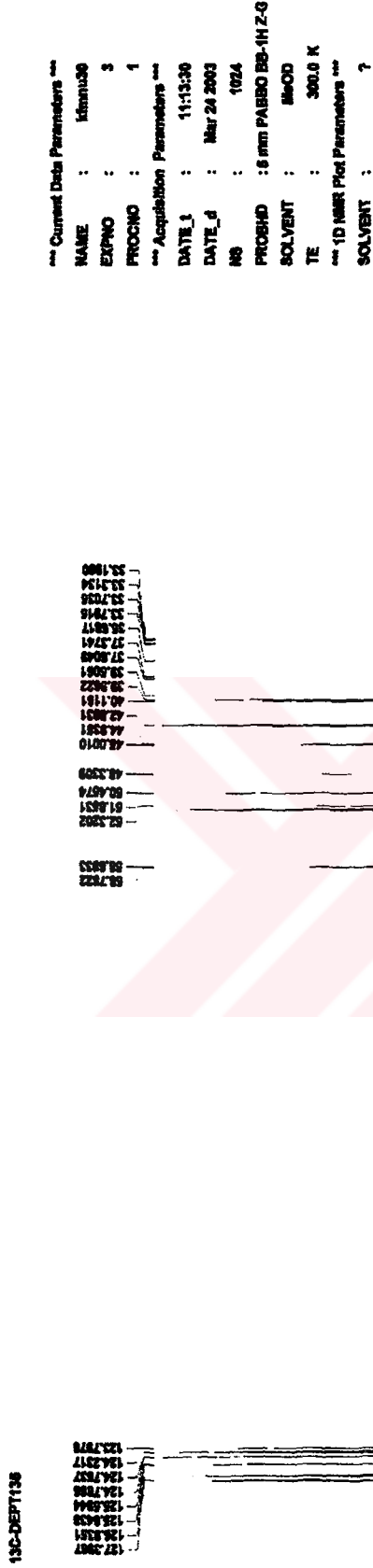
Şekil 5.119 Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu (MeOD)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Raumverfälschung



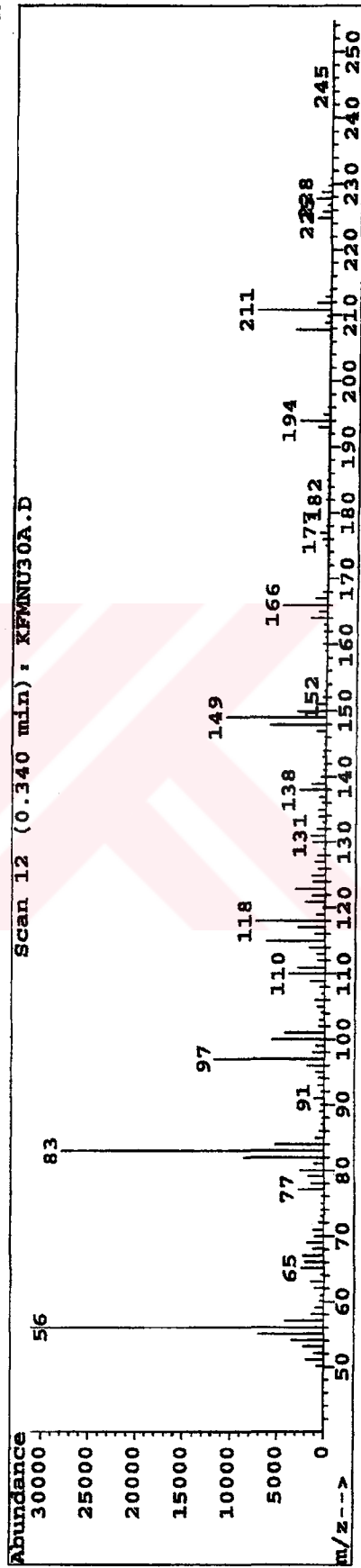
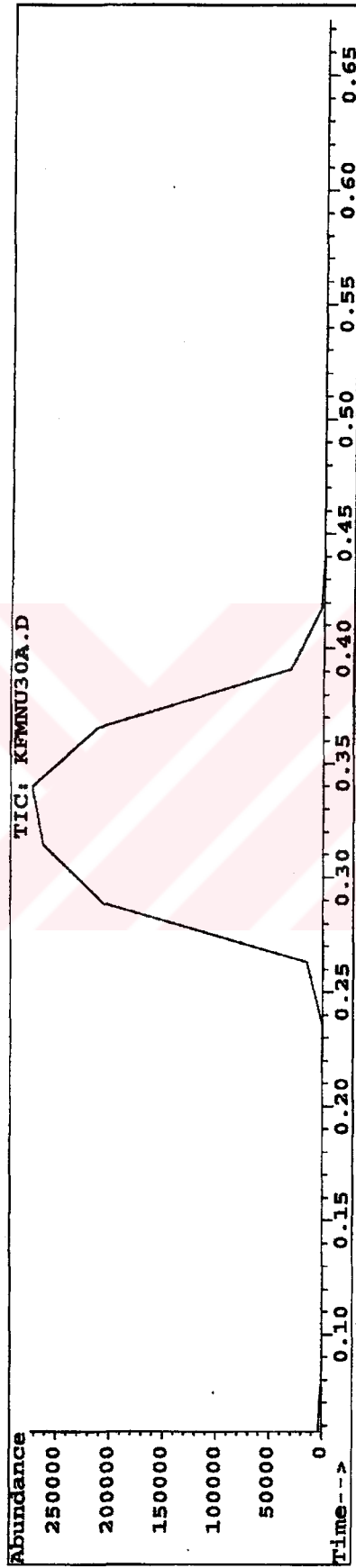
*** Current Data Parameters ***
 NAME : kfm100
 EXPNO : 2
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 DATE_1 : 0716:04
 DATE_2 : Mar 24 2003
 NS : 4098
 PROBNM : 5 mm PA180 BB-1H Z-G
 SOLVENT : MeOD
 TE : 300.2 K
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 SOLVENT : ?

Şekil 5.120 Bileşik 15'in ¹³C NMR spektrumu (MeOD)



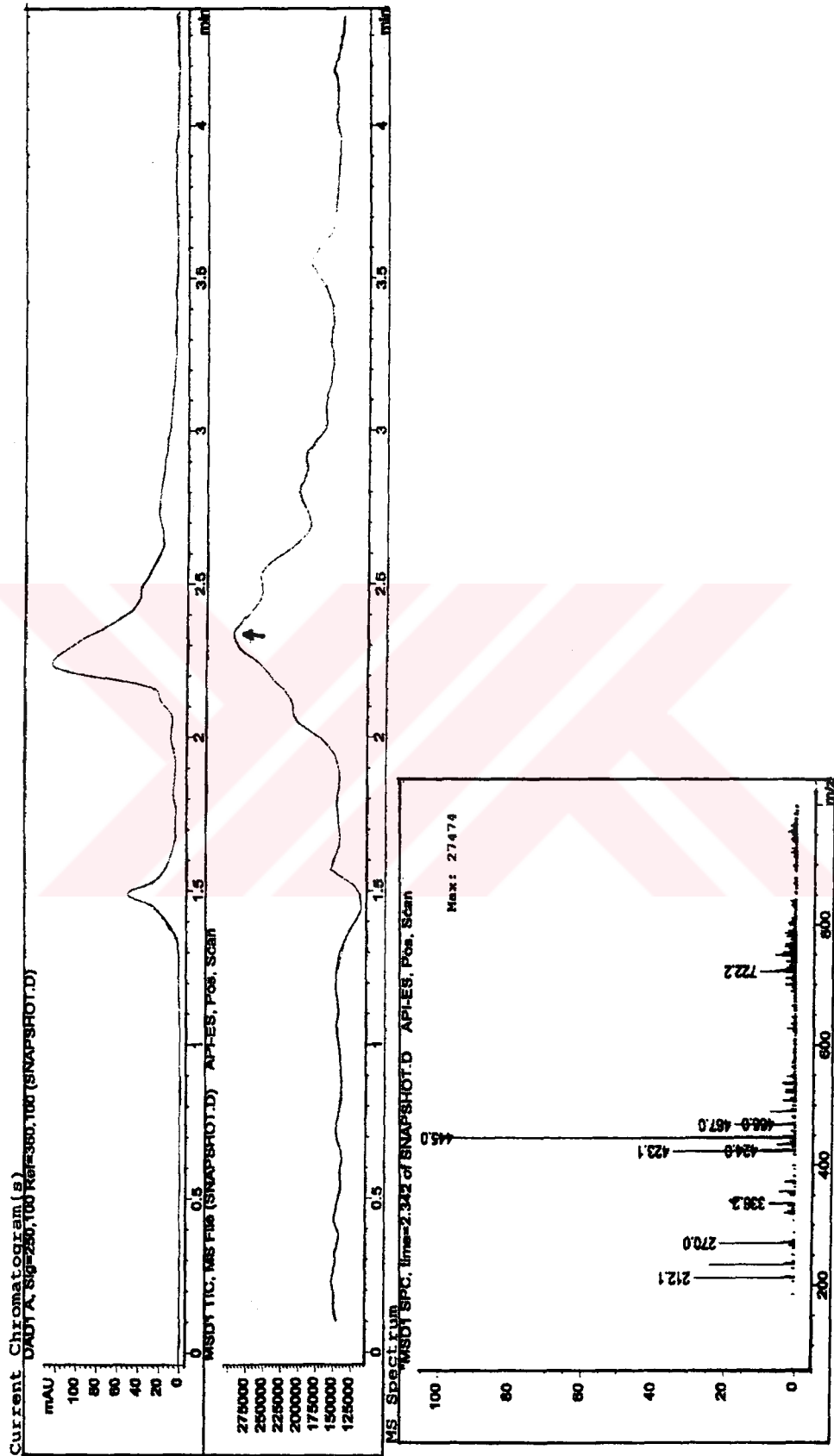
Şekil 5.121 Bileşik 15'in DEPT spektrumu (MeOD)

File : C:\HPCHEM\1\DATA\KFMNU30A.D
 Operator : Maik
 Acquired : 28 Mar 83 11:08 am using AcqMethod DCP_04
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: Probe GABA (NU30)
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Şekil 5.122 Bileşik 15'in MS spektrumu

all graphic windows



Instrument 1 4/4/03 1:23:16 PM SH

Şekil 5.123 Bileşik 15'in HPLC-MS spektrumu

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsan sağlığı açısından oldukça önemli olan penisilinler ve sefalosporinler gibi antibiyotiklerin en büyük özelliği bir β -laktam halkası içermeleridir. Bu tür biyolojik aktif bileşikler nedeniyle β -laktamlar ile ilgili araştırmalar sürekli ilerlemektedir. Genellikle, antibiyotiklerin aktivitesi, molekülde stereospesifik bisiklik β -laktam halkası olduğu zaman daha da artar. Ayrıca, amido grubuna alkil, aril, hetaril veya aralkil asidlerden türeyen grupların bağlanması da aktivitenin artmasına neden olmaktadır (Sammes, 1976; Mukerjee ve Singh, 1978).

Diğer taraftan paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Prof. Dr. Dieter Kaufmann ve grubu (1997, 1999, 2002) tarafından çalışılan bisiklik halkaların Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle detaylı olarak incelenmektedir.

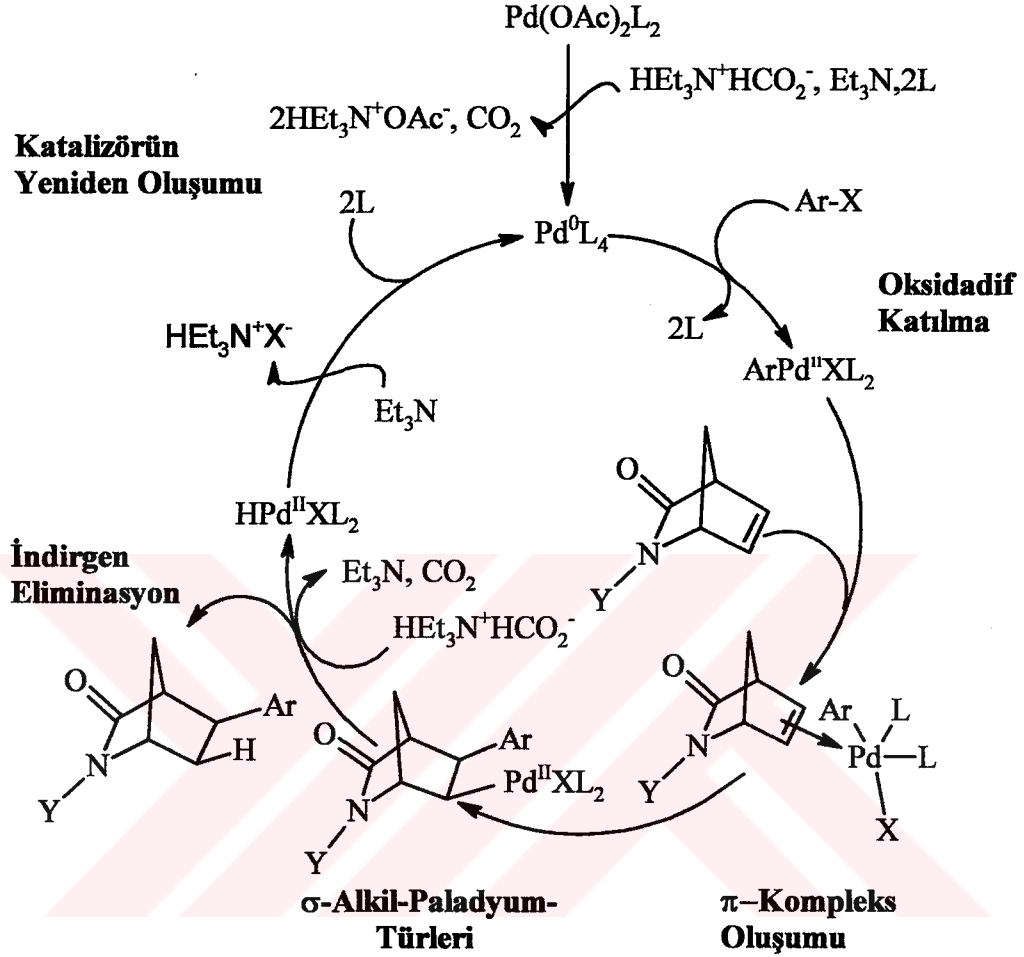
Bunun yanı sıra, memeli merkezi sinir sisteminde uyarı iletiminde önemli rol oynayan γ -aminobutirik asid (GABA) türevleri de canlı sistemlerdeki birçok biyolojik prosesin içerisinde yer almaktadırlar (Coelho vd., 1999).

Bu bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan ve Prof. Dr. Dieter Kaufmann tarafından desteklenen çalışmamızın birinci aşamasında, (+/-)-2-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-3-on (Bileşik 1) bileşiği başlangıç maddesi olarak seçilmiştir. Ancak bu bisiklik laktamın çeşitli koşullar denenerek yapılan hidroarilasyon reaksiyonu başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Buna bağlı olarak yapılan incelemeler sonucu, hem hidroarilasyon reaksiyonlarını kolaylaştıracak ve hem de yukarıda belirtilen sebepler nedeniyle yapının biyolojik aktivitesini arttıracak benzoil- ve trimetilasetil- gibi asid halojenürler seçilerek azot grubunun açillendirilmesi gerçekleştirilmiştir. N-Benzoil laktam'ın (Bileşik 2) sentezi kaynaklarda (Bray vd., 1995) yer almasına karşılık, N-trimetilasetil laktam (Bileşik 9) bu çalışmada hazırlanan yeni bir bisiklik laktam türevidir.

Bileşik 2 ve Bileşik 9 ile hedeflenen çalışmanın ikinci aşamasında ise, paladyum(II)asetat katalizörlüğünde çeşitli alkil- ya da hetarilsubstitue halojenlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve TPAs ile oluşturulan kompleksi takiben iyodobenzen, 2-kloroiyodobenzen, 3-kloroiyodobenzen, 2,4-dikloroiyodobenzen, 2-iyodotiyofen ve benzil klorür ile

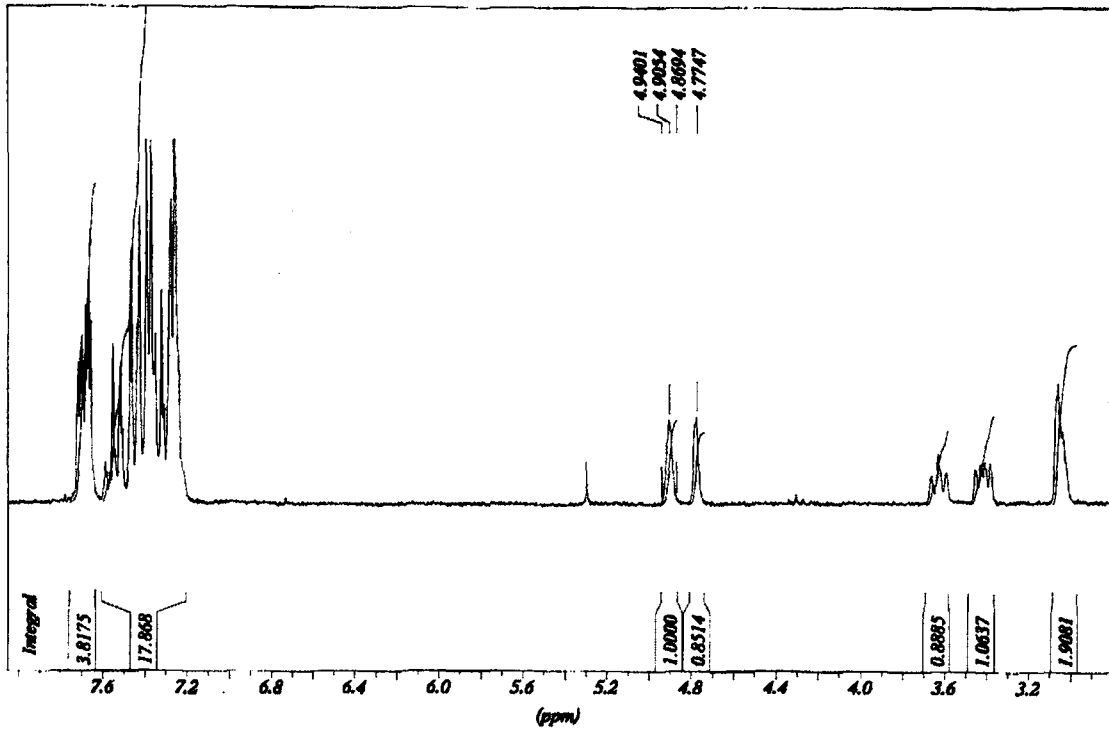
gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonlarının yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



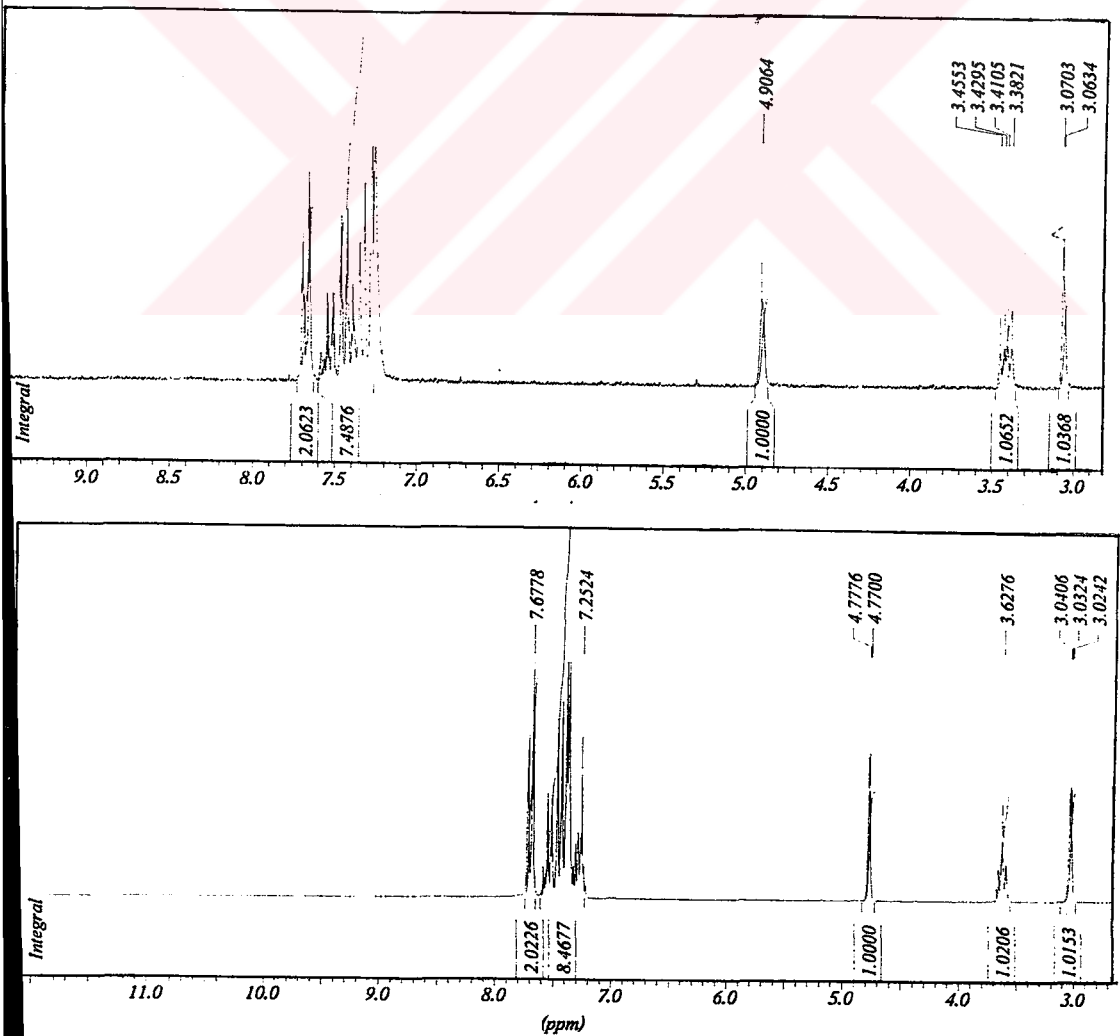
Ar-X= İyodobenzen, 2-kloroiyodobenzen, 4-kloroiyodobenzen, 2,4-dikloroiyodobenzen, 2-iyodotiyofen, benzil klorür

Y= C₆H₅C=O ya da (CH₃)₃CC=O

Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek izomer karışımlar içeren yeni bileşikler sentezlenmiştir. Çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımlarından flash kolon kromatografisi uygulanarak R_f değerleri birbirine çok yakın olan izomerleri ayırmak mümkün olmuştur. Aşağıda, Bileşik 3a ve 3b'nin kolon çalışmaları öncesi birlikte gözlenen ve sonrası ayrılan karakteristik köprübaşı sinyallerini gösteren ¹H NMR spektrumları örnek olarak verilmiştir:



Şekil 6.1 Kolon öncesi köprübaşı sinyallerini gösteren ^1H NMR spektrumu



Şekil 6.2 Kolon sonrası köprübaşı sinyallerini gösteren ^1H NMR spektrumu

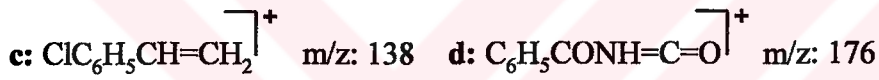
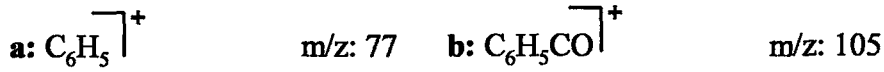
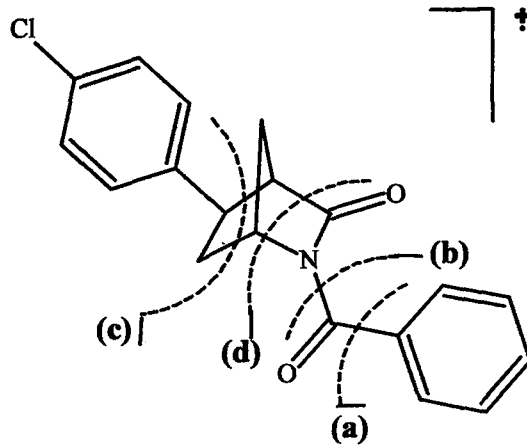
Ham ürünlerden alınan GC ve ^1H NMR spektrumları karışımında bulunan izomer oranlarını vermektedir.

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen ve Bileşik 2'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin IR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsubstituentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, Bileşik 4a ve 4b'de 1,2-disubstitue, Bileşik 5a ve 5b'de 1,4-disubstitue ve Bileşik 6a ve 6b'de 1,2,4-trisubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumunda yer alan ve kaynaklarca desteklenen (Lambert, 1998; Balcı, 2000) çifte bağa özgü kimyasal kaymaların yok olduğu ve buna bağlı olarak aromatik ve alifatik protonların arttığı gözlenmiştir. Köprübaşı protonları, 5- ya da 6-pozisyonuna bağlanan grubun etkileşimine bağlı olarak yukarı alana kayma göstermiştir. 6-Pozisyonunda aril- ya da hetarilsubstituent içeren bileşiklerin köprübaşı protonlarının kimyasal kayma değerlerinin, aromatik halka ve karbonil grubunun etkisi ile daha aşağı alana kaydığı saptanmıştır.

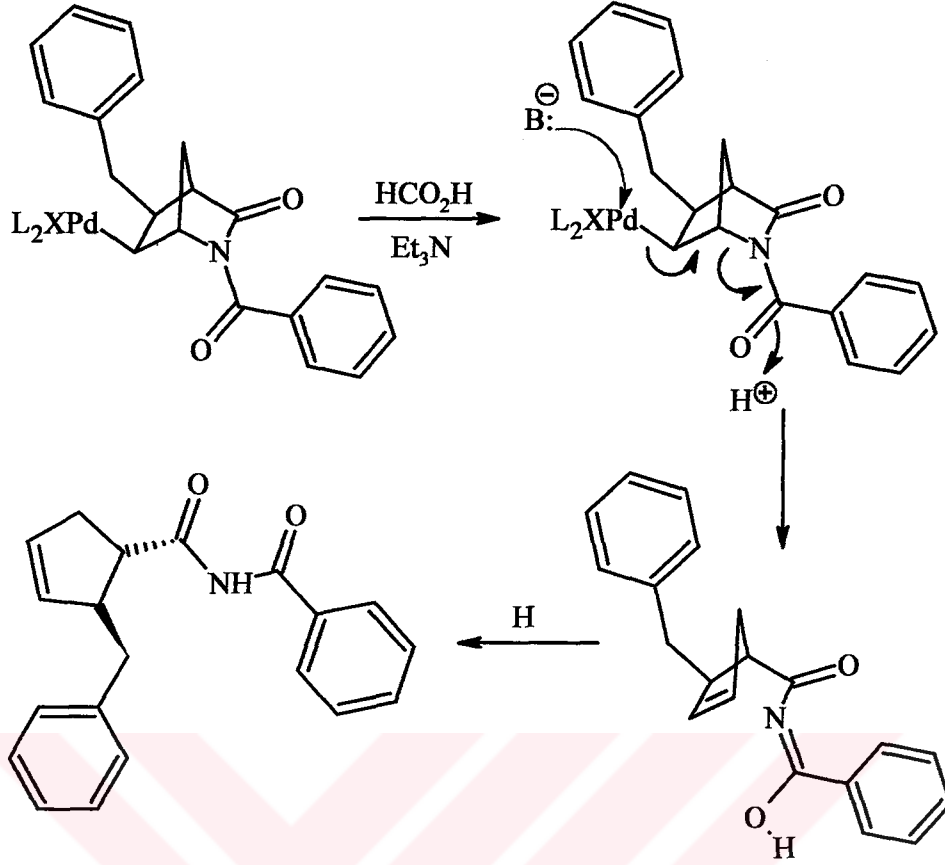
Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde karbonil, CH_2 , CH ve kuaterner karbon atomlarının beklenen yerlerde pikler verdiği görülmüştür. Buna ilaveten yapılan DEPT incelemeleri sonucu spektrumlarda CH_2 karbonlarının ters yönde yer alması ve kuaterner karbon atomlarının gözlenmemesi yapılara kesinlik kazandırmaktadır.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Aşağıda örnek olarak Bileşik 5a'nın kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Ayrıca, 6-pozisyonunda 4-klorofenil grubunu taşıyan Bileşik **5b**'nin yaptırılan X-Ray analizi (sayfa 106) yapının doğruluğunu tamamiyle aydınlatmıştır.

Aril halojenürlerle yapılan hidroarilasyon reaksiyonlarında %100'e yakın hidroarilasyon ürünleri elde edilirken, benzil klorür ile yapılan çalışmada büyük oranda aşağıda mekanizmasının yer aldığı ve C-N bağının kopması sonucu oluşan çevrilme ürünü (Bileşik **8a**) meydana gelmektedir. Bu tip düzenlemeler Dieter Kaufmann ve grubunun (2002) diğer çalışmalarında yer almaktadır:



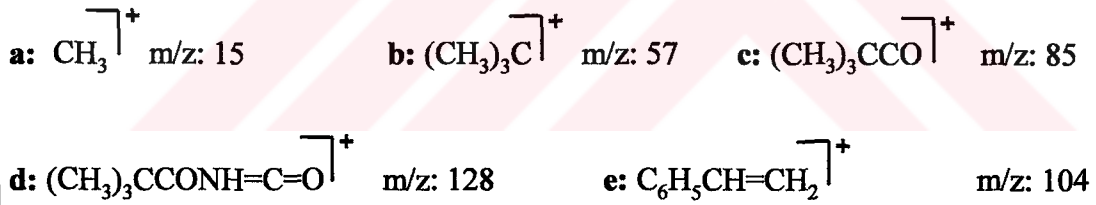
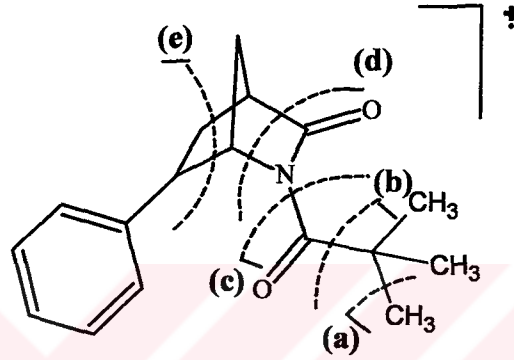
Bileşik 9'dan türeyen ve saflaştırılan hidroarilasyon bileşiklerinin IR spektrumlarına bakıldığında, 3100-3000 cm^{-1} de aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimlerinin ve sırasıyla Bileşik 10a'da 765 ve 702 cm^{-1} 'de, Bileşik 10b'de 768 ve 700 cm^{-1} 'de monosubstitue aromatik halka; Bileşik 11a'da 816 cm^{-1} ve Bileşik 11b'de 821 cm^{-1} 'de 1,4-disubstitue aromatik halka; Bileşik 12a'da 771 ve 710 cm^{-1} 'de, Bileşik 12b'de 771 ve 698 cm^{-1} 'de monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının yer alması yapıya aril- ya da hetaril-grupların bağlandığını ispatlamaktadır.

Bu yeni bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, köprübaşı protonlarının Bileşik 9'a göre daha yukarı alana kayması, aromatik halkaya ait kimyasal kaymaların gözlenmesi ve benzenik protonların kaybolarak metilen grubuna ait piklerin artması yapıların doğruluğunu göstermektedir.

Bu bileşiklere ait ^{13}C NMR spektrumlarında karbonil, CH_3 , CH_2 , CH ve kuaterner karbon atomlarının kaynaklarca belirtilen (Silverstein ve Webster, 1998) yerlerde sinyaller verdiği görülmüştür. Bu yeni bileşikler için de alınan DEPT spektrumlarında, CH_2 'lerin ters yönde

yer alması ve kuaterner karbonların gözlenmemesi gibi, herbir karbonun beklenen bölgede yer alması yapıları kesinlik kazandırmaktadır.

Bunlara ilaveten, yaptırılan kütle spektrumları incelendiğinde, bileşiklere ait moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarının bileşiklerin molekül ağırlıkları ile orantılı olduğu saptanmıştır. Aşağıda Bileşik 10b'ye ait kütle bölünmeleri kaynak verilerle (Porter, 1985) karşılaştırmalı olarak incelendikten sonra gösterilmektedir:



Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin spektroskopik verileri toplu halde değerlendirildiğinde açillendirilmiş bisiklik laktamların paladyum(II)asetat katalizörlüğünde çeşitli aril- ve hetarilhalojenürlerle yapılan hidroarilasyon reaksiyonlarının başarıyla gerçekleştirilebildiği ve kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak izole edilebildikleri saptanmıştır.

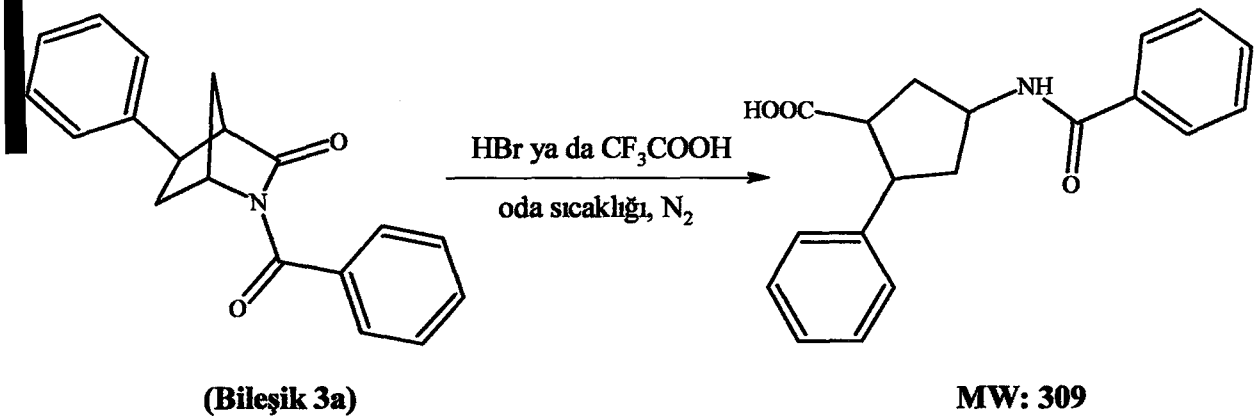
Ayrıca, bazı yeni bileşiklerin High Resolution Kütle Spektremleri (HR-MS) Göttingen Üniversitesi-Almanya'da alınmış ve bu bileşiklerin yapılarının doğruluğu bir kez daha kanıtlanmıştır:

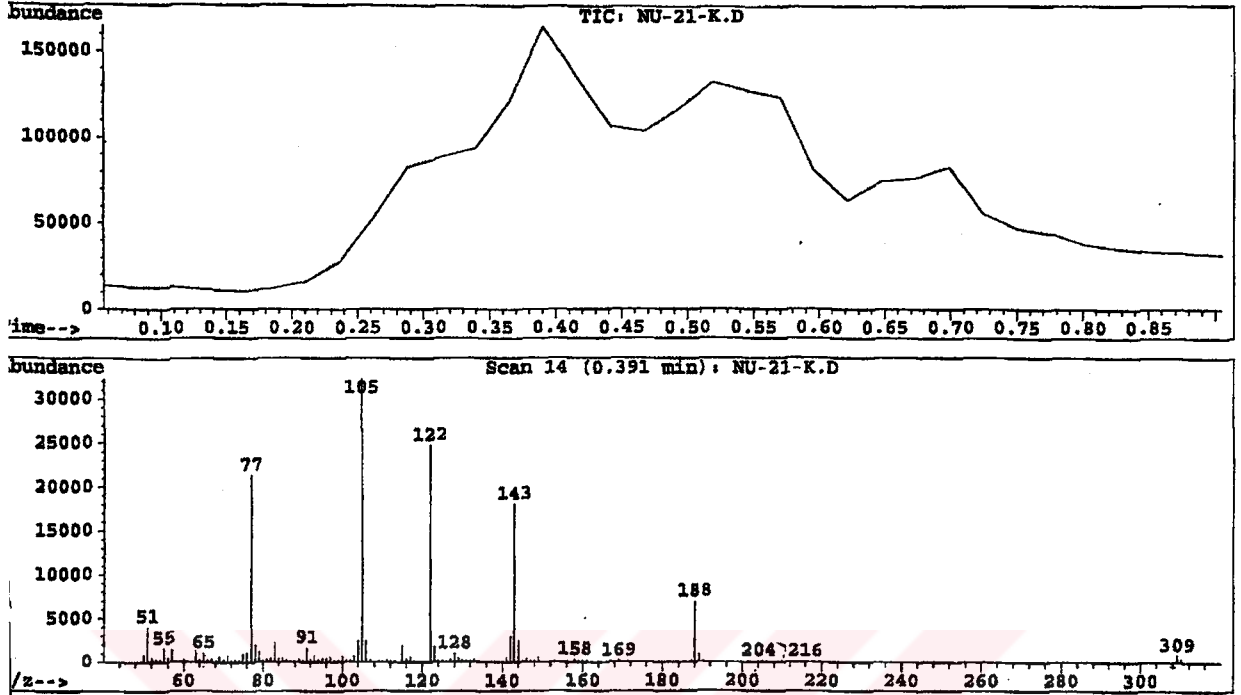
Bileşik	Molekül Formülü	Molekül Ağırlığı
3a	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	291,1259
3b	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	291,1259
4a	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂	325,0870
4b	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂	325,0870
5a	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂	325,0870
7a	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S	297,0823
7b	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S	297,0823

Çalışmamızın üçüncü kısmında; bu bisiklik laktam türevlerindeki C-N bağı kopararak organik kimyanın hem sentetik açıdan ve hem de canlı organizmalar üzerine etkileriyle önemli olan γ -aminobutirik asid (GABA) türevlerinin sentezleri hedeflenmiştir.

Bu nedenle yaptığımız kaynak araştırmaları sonucunda cis- ve trans-3-aminosiklopentan-1-karboksilik asitlerin beyin ve sinir sistemi gibi canlı organizmalar üzerinde bağlayıcı ödev görmesi bu bileşiklerin önemini daha da arttırmaktadır (Allan, 1980, 1986; Chebib, vd., 2001).

C-N bağı ve benzoil grubunu parçalamak için yapılan kaynak araştırmalarına dayanarak (Jagt ve Leusen, 1974) hidroklorik asid-dioksan (3:1) karışımında oda sıcaklığında uzun süre karıştırma ile başlanan çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Hidroklorik asid yerine sırasıyla hidrojen bromür ve trifluoroasetik asid ile azot atmosferi altında bir dizi deneyler yapılmış, bunların sonucunda C-N bağının koparılması başarılı olmuş ancak benzoil grubunu ortamdan uzaklaştırmak mümkün olmamıştır (Şekil 6.3):





Şekil 6.3 Trifluoroasetik asid ile gerçekleştirilen reaksiyonda sadece C-N bağının parçalandığını gösteren MS spektrumu

Bunun yanı sıra, Bileşik 9'dan türeyen bisiklik laktam türevlerinin aynı koşullardaki deneysel çalışmaları, bu bileşiklerin asidik ortamdan kolaylıkla etkilenerek bozunmasından dolayı gerçekleştirilememiştir.

Bisiklik laktam türevlerinin derişik hidroklorik asidde çözünürlüğü olmadığı için çözücü olarak kullanılan dioksan yerine 6N HCl ile konulan reaksiyonlar geri soğutucu altında uzun süre kaynatılarak gerçekleştirilmiş hem C-N bağı ve hem de benzoil grubunun koparılması gözlemlenmiştir.

trans- ve cis-İzomer karışımları olarak elde edilen aril- ya da hetarilsubstitue aminosiklopentan-1-karboksilik asidlerin ince tabaka kromatografisinde gözlenen R_f değerleri birbirine çok yakın olduğu için ve amino asidlerin silikajele duyarlılığı nedeniyle kolon kromatografisi ile bu izomerleri ayırmak mümkün olmamıştır.

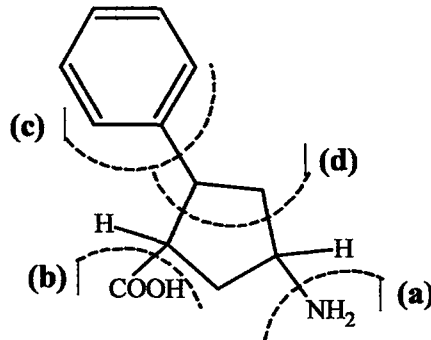
Bu tip GABA yapılarının sentezi için öncelikle biyolojik aktivitenin artırılması düşünülerek Bileşik 2'den türeyen fenil-, 4-klorofenil- ve tiyenisubstitue N-benzoil laktam bileşiklerine öncelik verilmiştir.

İzomer karışımlar olarak elde edilen Bileşik 13, 14 ve 15'in IR spektrumları incelendiğinde, amino asid grubuna ait hem amino (NH_2) ve hem de asid (COOH) bantlarının geniş olarak yayılmış şekilde spektrumlarda yer alması ve karakteristik karbonil bandlarının sırasıyla, 1702 , 1727 ve 1727 cm^{-1} de, kaynak verilerle (Crews vd.,1998; Erdik, 1993) orantılı olarak bulunması siklik amino asid yapılarının oluştuğunu desteklemektedir.

Bu veriler doğrultusunda yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yaptırılan ve CD_3OD içerisinde çözünen maddelerin ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında, cis- ve trans-izomer karışımlara ait CH_2 ve CH piklerinin beklenen yerlerde gözleendiği saptanmıştır. Buna karşılık, başlangıç maddelerinde sırasıyla 3.03 ve 4.77 ; 3.04 ve 4.73 ; 2.97 ve 4.81 ppm 'de yer alan ve birer geniş singlet olarak gözlenen köprübaşı protonlarının kaybolması γ -amino asidlerin oluştuğunu göstermektedir.

Ayrıca, bütün bunlara ek olarak alınan ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddesi olan Bileşik 2'deki benzoil grubuna ait karakteristik $\text{C}=\text{O}$ pikinin gözlenmemesi yapıyı desteklemektedir.

Ayrıca, yaptırılan kütle spektrumları, ortamdan HCl ayrıldıktan sonra bileşiklerin moleküler iyon pikleri olan değerleri sırasıyla 205 , 239 ve 211 olarak vermektedir. Aşağıda Bileşik 13'de açıklandığı üzere, ayrılan parçacıklar olarak amino (NH_2) ve asid (COOH) gruplarının gözlemlenmesi yapının doğruluğunu göstermektedir:



a: NH_2^+ m/z : 16 b: COOH^+ m/z : 45

c: C_6H_5^+ m/z : 77 d: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH}_2^+$ m/z : 104

Bileşik 13, 14 ve 15'in cis- ve trans-izomer karışımlar halinde bulunduğunun NMR çalışmaları ile ispatlanmasını takiben bu bileşiklerin ayrılmasını gözlemlemek için HPLC-MS çalışmaları yaptırılmıştır. Bu incelemeler sonucunda HPLC kolonunda izomer karışımları birbirinden ayırmak ve oranlarını saptamak mümkün olmuştur.

Tüm yeni bisiklik laktam türevleri biyolojik aktivitelerin ölçülmesi için Almanya'daki Bayer AG-Degussa firmasına gönderilmiştir. Biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları halen sürmektedir.



KAYNAKLAR

- Allan, R. D. ve Fong, J. (1986), 'Synthesis of Analogues of GABA. XV, Preparation and Resolution of Some Potent Cyclopentene and Cyclopentane Derivatives', *Aust. J. Chem.*, 29:855-864.
- Allan, R. D. ve Twitchin, B. (1980), 'Synthesis of Analogues of GABA. IV, Three Unsaturated Derivatives 3-Aminocyclopentane-1-carboxylic Acid', *Aust. J. Chem.*, 33:599-604.
- Amatore, C. ve Jutand, A. (1999), *J. Organomet. Chem.*, 576:254.
- Amatore, C. ve Jutand, A. (2000), *Acc. Chem. Res.*, 33:314.
- Amatore, C., Jutand, A. ve Meyer, G. (1998a), *Inorg. Chim. Acta*, 273:76.
- Amatore, C., Jutand, A., Meyer, G., Atmani, H., Khalil, F. ve Chaldi, F. O. (1998b), *Organometallics*, 17:2958.
- Amatore, J., Jutand, A. ve M'Barki, M. A. (1992), 'Evidence of the Formation of Zerovalent Palladium from $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and Triphenylphospine', *Organometallics*, 11:3009-3013.
- Arcadi, A., Marinelli, F., Cacchi, S., Bernocchi, E. ve Ortari, G. (1989), *J. Organomet. Chem.*, 368, 249-256.
- Bachtold, H. P., Struller, T. ve Kreiskott, H. (1980), 'Ullmans Encyclopadieder Technischen Chemie (W. Foerts), 4th ed., Vol. 21, 628.
- Balci, M. (2000), *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1. Baskı, METU Press, Ankara.
- Beletskaya, I. P. ve Cheprakov, A. V. (2000), 'The Heck Reactions as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis', *Chem. Rev.*, 100:3009-3066.
- Biggio, G., Sanna, E. ve Costa, E. (1996), 'GABA_A Receptors and Anxiety from Neurobiology to Treatment', *Advanced in Biochemical Psychopharmacology*, 28:17-44.
- Bray, B. L., Dolan, S. C., Halter, B., Larey, J. N. ve Schimmly, H. B. (1995), *Tetrahedron Letters*, 36, 25:4483-4486.
- Brunner, H. ve Kramler, K. (1991), 'Asymmetric Catalysis 72. Enantioselective Hydroarylation of Norbornene and Norbornadiene with Palladium(II)Acetate Catalysts', *Synthesis*, 1121-1124.
- Cabri, N. ve Candiani, I. (1995), 'Recent Developments and New Perspectives in The Heck Reaction', *Acc. Chem. Res.*, 28:2-7.
- Cabri, W., Candiani, I., Bernandinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R. (1991), 'Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects', *J. Org. Chem.*, 56: 796.

- Carpenter, N. E., Kucera, D. J. ve Overman, L. E. (1989), 'Palladium-Catalyzed Polyene Cyclizations of Trienyl Triflates', *J. Org. Chem.*, 54:5846-5848.
- Casey, M., Lawless, J. ve Shirran, C. (2000), *Polyhedron*, 19:517-520.
- Catellani, M. ve Chiusoli, G. P. (1988), *J. Organomet. Chem.*, C27-C30:346.
- Chebib, M., Duke, R. K., Allan, R. D. ve Johnston, G. A. R. (2001), 'The Effects of Cyclopentane and Cyclopentene Analogues of GABA at Recombinant GABA_C Receptors', *European Journal Pharmacology*, 430:185-192.
- Cortese, N. A. ve Heck, R. F. (1977), *J. Org. Chem.*, 42:3491-3494.
- Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M. (1998), *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.
- Erdik, E. (1993), *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Büro Kitabevi, Ankara.
- Heck, R. F. ve Nolley, J. P. Jr. (1972), 'Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl and Styryl Halides', *J. Org. Chem.*, 37:2320-2322.
- Hughes, P. ve Clardy, J. (1988), 'Total Synthesis of Cyclobutane Amino Acids from *Atelia Herbert Smithii*', *J. Org. Chem.*, 53:4793-4796.
- Hundermark, T., Littke, A. F., Buchwald, L. ve Fu, G. C. (2000), 'Pd(PhCN)₂Cl₂/P(t-Bu)₃. A Versatile Catalyst for Sonogashira Reactions of Aryl Bromides Room Temperature', *Organic Letters*, 2:1729-1731.
- Jagt, I. C. ve van Leusen, A. M. (1974), 'Diels-Alder Cycloadditions of Sulfonyl Cyanids with Cyclopentadiene. Synthesis of 2-Azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes', *J. Org. Chem.*, 39:564-566.
- Jutand, A. ve Mosleh, A. (1995), *Organometallics*, 14:1810.
- Jutand, A. ve Mosleh, A. (1997), 'Nickel- and Palladium-Catalyzed Homocoupling of Aryl Triflates. Scope, Limitation and Mechanistic Aspects', *J. Org. Chem.*, 62:261-274.
- Kennewell, P. D., Mathrau, S. S., Taylor, J. B., Westwood, R. ve Sammes, P. G. (1982), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2553-2562.
- Kotra, L. P. ve Mobashery, S. (1998), 'β-lactam antibiotics, β-lactamases and bacterial resistance', *Bulletin de l'institut Pasteur*, 96:139-150.
- Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A. ve Cooks, R. G. (1998), *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.
- Larock, R. C. ve Johnson, P. L. (1989), 'Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes', *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1368-1370.
- Liu, Q. ve Burton, D. J. (1997), 'A Facile Synthesis of Diynes', *Tetrahedron Lett.*, 38:4371-4374.

Malpass, J. R. ve Tweddle, N. J. (1977), 'Reaction of Chlorosulphonyl Isocyanate with 1,3-Dienes. Control of 1,2- and 1,4-Addition Pathways and The Synthesis of Aza- and Oxa-bicyclic Systems', J. Chem. Soc. Perkin I, 874-884.

Mizoroki, T., Mori, K. ve Ozaki, A. (1971), Bull. Chem. Soc. Japan, 44:581.

Mukerjee, A. K. ve Singh, A. K. (1978), ' β -Lactams: Retrospect and Prospect', Tetrahedron, 34:1731-1767.

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', Chem. Ber./Recueil, 130:1327-1331.

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1999), 'Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2. Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs, Synlett, 1:114-116.

Ozawa, F., Kubo, A. ve Hayashi, T. (1991), J. Am. Chem. Soc., 113, 1417-1419.

Ozawa, K., Kubo, A. Matsumoto, Y. ve Hayashi, T. (1993), 'Palladium-Catalyzed Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Phenyl Triflate. A Novel Asymmetric Catalysis Involving a Kinetic Resolution Process', Organometallics, 12:4188-4196.

Park, K. ve Kurth, M. J. (2002), 'Cyclic Amino Acid Derivatives', Tetrahedron, 58:8629-8659.

Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K. (1980), Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

Porter, Q. N. (1985), Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, John Wiley&Sons, New York.

Resente, P., Almeida, W. P. ve Coelho, F. (1999), 'An Efficient Synthesis of (R)-(-)-baclofen', Tetrahedron:Asymmetry, 10:2113-2118.

Sakuraba, S., Okada, T., Morimoto, T. ve Achiwa, K. (1995), Chem. Pharm. Bull., 43:927.

Sammes, P. G. (1976), 'Recent Chemistry of The β -Lactam Antibiotics', Chem. Rev., 76:113-155.

Sato, Y., Sodeka, M. ve Shibasaki, M. (1990), Chem. Lett., 10:1953.

Sato, Y., Soseoka, M. ve Shibasaki, M. (1989), J. Org. Chem., 54:4738.

Schmidt, J. ve Pollack, C. V. (1996), Journal of Emergency Medicine, 14:483-496.

Shibasaki, M. ve Vogl, E. M. (1999), 'The Palladium-catalysed Arylation and Vinylation of Alkenes-Enantioselective Fashion', J. Organomet. Chem., 576, 1-15.

Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K. (1997), 'The Asymmetric Heck Reaction', *Tetrahedron*, 53:7371-7395.

Silverstein, R. M. ve Webster, F. (1998), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley&Sons.

Sonogashira, H. (1966), *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 39:1178-1181.

Storsberg, J. (2001), 'Palladium-katalysierte C-C Verknüpfungsreaktionen an(hetero)bicyclischen Alkenen: Methodische Untersuchungen und Anwendungen' adlı doktora çalışması, Technischen Universität Clausthal-Almanya.

Sundermann, A., Uzan, O. ve Martin, J. M. L. (2001), *Chem. Eur. J.*, 7:1703-1711.

Trost, B. M., Edstorm, E. D. ve Carter-Petillo, M. B. (1989), *J. Org. Chem.*, 54:4489-4490.

Xin-Yan, Wu, Hua-Dong, Xu, Fong-Yi, Tong ve Qi-Lin, Zhou (2001), 'Asymmetric Hydroarylation of Norbornene Derivatives Catalyzed by Palladium Complexes of Chiral Quinolinyl-Oxazolines', *Tetrahedron:Asymmetry*, 12:2565-2569.

Xin-Yan, Wu, Hua-Dong, Xu, Qi-Lin, Zhou ve Chan A. S. C. (2000), 'Enantioselective Heck-type Hydroarylation of Norbornene with Phenyl Iodide Catalyzed by Palladium/Quinolinyl-Oxazolines', *Tetrahedron:Asymmetry*, 11:1255-1257.

Yao, M., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D. E. (2002), 'Two Step Stereoselective of 1,3-Cyclopentadiene', *Angew. Chemie*, 41:3375-3378.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi 07.04.1973

Doğum Yeri İstanbul

Lise 1987-1990 Fatih Kız Lisesi

Lisans 1992-1993 Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

1993-1996 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 1996-1998 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Doktora 1998- Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı Kurumlar

1997-Devam Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi
ediyor Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi