YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRİSİKLİK AMİNO ASİD ESTER SENTEZLERİ VE İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI

Kimyager Ömer Tahir GÜNKARA

FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMA LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ vi

ÇİZELGE LİSTESİ ix

ÖNSÖZ…. x

ÖZET……. xi

ABSTRACT xii

1 GİRİŞ 1

1.1 Paladyum Katalizörü 1
1.2 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları) 1
1.2.1 Pd(0) Kompleksleri 2
1.2.2 Pd(II) Kompleksleri 2
1.2.3 Ligandlar 2
1.3 Palladyum Katalizli Sistemlerin Sentetik Uygulamaları 3
1.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi 3
1.3.2 Stereoid Türevlerinin Sentezi 5
1.3.3 Epibatidin Analoglarının Sentezi 6
1.3.4 (±) Argemonin'in Sentezi 7
1.3.5 RAR ve RXR Modülatörlerinin Sentezi 8
1.3.6 NK, Reseptör Antagonist Sentezi 9

2 PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER 11

2.1 Giriş (Çelik, C., 2007) 11
2.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar 11
2.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı) 13
2.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu 14
2.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma 16
2.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı 18
2.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması 18
2.2.5.1 β-Eliminasyon (Dehidropaladasyon) 18
2.2.5.2 β-Heteroatom ve β-Karbon Eliminasyonu 19
2.2.5.3 İndirgen Eliminasyon 20
2.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak 21

3 HECK REAKSİYONLARI 22

3.1 Giriş 22
3.2 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim) 23
3.2.1 Yeniden Aktifleştirme 24
3.2.2 Oksidatif Katılma 26

3.2.3 π-Kompleks Oluşumu 26
3.2.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu 29
3.3 Heck Reaksiyon Şartları 29
3.3.1 Ligand Etkisi 29
3.3.2 Yeni Tip Ligandlar 31
3.3.3 Baz 32
3.3.4 Çözücü 33

4 AMİNO ASİDLER 34

4.1 Bazı amino asitlerin özellikleri 36
4.1.1 Alanin 36
4.1.2 Lösin 36
4.1.3 Treonin 37
4.1.4 Tirosin 37
4.1.5 Metiyonin 38
4.1.6 Histidin 38
4.2 Amino asidlerin görevleri 40
4.3 Son yıllarda α-amino asid esterlerle yapılan çalışmalar 46
4.3.1 1,4-Naftakinonlar 46
4.3.2 Sophorolipidler 48
4.3.3 D-Aspartat 50
4.3.4 ω-Borono-α-amino asidler 51

5 MATERYAL ve YÖNTEM 52

5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 52
5.1.1 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri 53
5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 54
5.2.1 Susuz *N*,*N*-Dimetilformamid Hazırlanması 54
5.2.2 Susuz Trietilaminin Hazırlanması 54
5.2.3 Susuz Formik Asid Hazırlanması 55
5.2.4 Schlenk Sistemi 55

6 DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR 58

6.1 Genel Bilgi 58
6.2 Başlangıç maddeleri Bileşik 3 - 6'nın hazırlanması 60
6.2.1 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_9H_8O_3$) 62
6.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral verileri 64
6.2.2 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*ekzo*,3-*ekzo*-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, $C_9H_8O_3$) 65
6.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektral verileri 67
6.2.3 (*S*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid-4-il)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 3, $C_{13}H_{15}NO_4$) 68
6.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektral verileri 69
6.2.4 (*R*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 4, $C_{19}H_{19}NO_5$) 70
6.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri 72
6.2.5 (3*R*,2*S*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 5, $C_{14}H_{17}NO_5$) 78

6.2.5.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri 79
6.2.6 (*S*)-Metil 2-(4-aza-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 6, $C_{18}H_{17}NO_6$) 84
6.2.6.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri 85
6.3 Bileşik 3-6'nın İndirgen Heck Reaksiyonları 91
Genel Yöntem 91
6.3.1 Metil 2-[8-(4-klorofenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 7, $C_{19}H_{20}ClNO_4$) 94
6.3.1.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri 96
6.3.2 Metil 2-[8-(4-metoksifenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 8, $C_{20}H_{23}NO_5$) 102
6.3.2.1 Bileşik 8'nin Spektral Verileri 104
6.3.3 Metil 2-[8-(4-metoksifenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 9, $C_{26}H_{27}NO_6$) 110
6.3.3.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri 112
6.3.4 Metil 2-(8-(1-naftil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 10, $C_{29}H_{27}NO_5$) 118
6.3.4.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri 120
6.3.5 Metil 2-[8-(2-tiyenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 11, $C_{18}H_{21}NO_5S$) 124
6.3.5.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri 126
6.3.6 Metil 2-[8-(2-klorofenil)-(4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 12, $C_{20}H_{22}ClNO_5$) 132
6.3.6.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri 134
6.3.7 Metil 2-(8-fenil-4-aza-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 13,$C_{24}H_{23}NO_6$) 140
6.3.7.1 Bileşik 13'ün Spektral Verileri 142
6.3.8 Metil 2-[8-(2-tiyenil)-4-aza-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il]-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik14, $C_{22}H_{21}NO_6S$) 148
6.3.8.1 Bileşik 14'ün Spektral Verileri 150

7 TARTIŞMA ve SONUÇ 156

8 KAYNAKLAR 163

ÖZGEÇMİŞ 169

KISALTMA LİSTESİ

BIMAP	2,2-Bis(difenilfosfin)-1,1’-binaftil
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu 4
Şekil 1.2 2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması. 5
Şekil 1.3 Stereoid türevlerinin sentezi. 6
Şekil 1.4 Çeşitli epibatidin bileşikleri. 7
Şekil 1.5 Epibatidin analoglarının sentezi. 7
Şekil 1.6 Argemonin sentezi. 8
Şekil 1.7 Retionik asit türevlerinin sentezi. 9
Şekil 1.8 NK, reseptör Antagonist sentezi. 10
Şekil 2.1 Çeşitli C-C bağ ol uşumu reaksiyonları. 11
Şekil 2.2 Paladyum katalizli genel çevrim. 12
Şekil 2.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi. 13
Şekil 2.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları. 14
Şekil 2.5 Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi. 15
Şekil 2.6 Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü. 15
Şekil 2.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü. 16
Şekil 2.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma. 16
Şekil 2.9 π-Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu. 17
Şekil 2.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu. 17
Şekil 2.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı. 18
Şekil 2.12 Paladyum(II) π-alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi. 19
Şekil 2.13 β-Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi. 19
Şekil 2.14 Açil paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu. 20
Şekil 2.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu. 20
Şekil 2.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi. 21
Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim. 23
Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu 24
Şekil 3.3 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi. 24
Şekil 3.4 Pd(0) kompleksleri dengesi. 25
Şekil 3.5 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması. 25
Şekil 3.6 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması. 26
Şekil 3.7 Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi. 28
Şekil 3.8 Katalizörün yeniden kazanılması. 29
Şekil 3.9 Bazı iki dişli ligandlar. 30
Şekil 3.10 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu. 30
Şekil 3.11 N,N-dimetilaminetanol'ün arilasyon reaksiyonu. 31
Şekil 3.12 Kararlı yeni ligandlar. 32
Şekil 3.13 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi. 32
Şekil 3.14 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi. 33
Şekil 4.1 Proteinlerin yapısını oluşturan 20 α-amino asit 35
Şekil 4.2 Alanin'in 3 boyutlu modeli. 36
Şekil 4.3 Lösinin 3 boyutlu modeli. 36
Şekil 4.4 Treoninin 3 boyutlu modeli. 37
Şekil 4.5 Tirosinin 3 boyutlu modeli. 37
Şekil 4.6 Metiyoninin 3 boyutlu modeli. 38
Şekil 4.7 Histidinin 3 boyutlu modeli. 38
Şekil 4.8 1,4-Naftakinonların L-α-amino asid esterlerle reaksiyonları. 46
Şekil 4.9 Bileşik 9b'nin yapısı. 47

Şekil 4.10 Bileşik **6a**'nın yapısı. 47
Şekil 4.11 *Candida bombicola* tarafından üretilmiş olan sophorolipidler. 48
Şekil 4.12 Sophorolipid türevlerinin sentezi. 49
Şekil 4.13 Fotokimyasal yöntemle D-aspartat bileşiğinin sentezi. 50
Şekil 4.14 ω-borono-α-amino asidler. 51
Şekil 5.1 Schlenk sisteminin görünümü. 56
Şekil 5.2 Schlenk sisteminde enjektörlerin azotla yıkanması. 56
Şekil 5.3 Schlenk sistemi. 57
Şekil 5.4 Schlenk sisteminde Heck reaksiyonu için Schlenk tüpünün hazırlanması. 57
Şekil 6.1 Glutamat metabolizması. 58
Şekil 6.2 Bileşik **1** ve bileşik **2**'nin hazırlanması. 60
Şekil 6.3 Bileşik **3 - 5**'in hazırlanması. 60
Şekil 6.4 Bileşik **6**'nın hazırlanması. 61
Şekil 6.5 Bileşik **1**'in moleküler modeli. 62
Şekil 6.6 Bileşik **1**'in kristal şekli. 63
Şekil 6.7 Bileşik **1**'in kristal şekli. 63
Şekil 6.8 Bileşik **2**'nin moleküler modeli. 65
Şekil 6.9 Bileşik **2**'nin kristal şekli. 66
Şekil 6.10 Bileşik **3**'ün moleküler modeli. 68
Şekil 6.11 Bileşik **4**'ün moleküler modeli. 70
Şekil 6.12 Bileşik **4**'ün kristal şekli. 71
Şekil 6.13 Bileşik **4**'ün kristal şekli. 71
Şekil 6.14 Bileşik **4**'ün FTIR NMR spektrumu (ATR)……74
Şekil 6.15 Bileşik **4**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..75
Şekil 6.16 Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……76
Şekil 6.17 Bileşik **4**'ün GC-MS spektrumu……..77
Şekil 6.18 Bileşik **5**'in moleküler modeli. 78
Şekil 6.19 Bileşik **5**'in FTIR spektrumu (ATR)……..……...80
Şekil 6.20 Bileşik **5**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……..81
Şekil 6.21 Bileşik **5**'in ^{13}C spektrumu ($CDCl_3$)……...82
Şekil 6.22 Bileşik **5**'in GC-MS spektrumu…….83
Şekil 6.23 Bileşik **6**'nın moleküler modeli. 84
Şekil 6.24 Bileşik **6**'nın FTIR spektrumu (ATR)…….87
Şekil 6.25 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)…….88
Şekil 6.26 Bileşik **6**'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……...89
Şekil 6.27 Bileşik **6**'nın GC-MS spektrumu……90
Şekil 6.28 Bileşik **3** ve Bileşik **4**'ün hidroarilasyon reaksiyonları. 92
Şekil 6.29 Bileşik **5** ve Bileşik **6**'nın hidroarilasyon reaksiyonları. 93
Şekil 6.30 Bileşik **7**'nin moleküler modeli. 94
Şekil 6.31 Bileşik **7**'nin görünümü. 95
Şekil 6.32 Bileşik **7**'nin FTIR spektrumu (ATR)…….98
Şekil 6.33 Bileşik **7**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)…….99
Şekil 6.34 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl3)……100
Şekil 6.35 Bileşik **7**'nin GC-MS spektrumu……...101
Şekil 6.36 Bileşik **8**'in moleküler modeli. 102
Şekil 6.37 Bileşik **8**'in görünümü. 103
Şekil 6.38 Bileşik **8**'in görünümü. 103
Şekil 6.39 Bileşik **8**'in FTIR spektrumu (ATR)……106
Şekil 6.40 Bileşik **8**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……107
Şekil 6.41 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……108

Şekil 6.42 Bileşik **8**'in GC-MS spektrumu……109
Şekil 6.43 Bileşik **9**'un moleküler modeli. 110
Şekil 6.44 Bileşik **9**'un kristal şekli. 111
Şekil 6.45 Bileşik **9**'un FTIR spektrumu (ATR)……114
Şekil 6.46 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……115
Şekil 6.47 Bileşik **9**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……...116
Şekil 6.48 Bileşik **9**'un GC-MS spektrumu……...…….117
Şekil 6.49 Bileşik **10**'un moleküler modeli. 118
Şekil 6.50 Bileşik **10**'un kristal görünümü. 119
Şekil 6.51 Bileşik **10**'un kristal görünümü. 119
Şekil 6.52 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR)……...121
Şekil 6.53 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……..122
Şekil 6.54 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……123
Şekil 6.55 Bileşik **11**'in moleküler modeli. 124
Şekil 6.56 Bileşik **11**'in görünümü. 125
Şekil 6.57 Bileşik **11**'in görünümü. 125
Şekil 6.58 Bileşik **11**'in FTIR spektrumu (ATR)……...128
Şekil 6.59 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……...129
Şekil 6.60 Bileşik **11**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……..130
Şekil 6.61 Bileşik **11**'in GC-MS spektrumu..... 131
Şekil 6.62 Bileşik **12**'nin moleküler modeli. 132
Şekil 6.63 Bileşik **12**'nin görünümü. 133
Şekil 6.64 Bileşik **12**'nin görünümü 133
Şekil 6.65 Bileşik **12**'nin FTIR spektrumu (ATR)……136
Şekil 6.66 Bileşik **12**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……137
Şekil 6.67 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……138
Şekil 6.68 Bileşik **12**'nin GC-MS spektrumu……139
Şekil 6.69 Bileşik **13**'ün moleküler modeli. 140
Şekil 6.70 Bileşik **13**'ün kristal şekli. 141
Şekil 6.71 Bileşik **13**'ün kristal şekli 141
Şekil 6.72 Bileşik **13**'ün FTIR spektrumu (ATR)……..144
Şekil 6.73 Bileşik **13**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……..145
Şekil 6.74 Bileşik **13**'ün DEPT NMR spektrumu ($CDCl_3$)……146
Şekil 6.75 Bileşik **13**'ün GC-MS spektrumu……..147
Şekil 6.76 Bileşik **14**'ün moleküler modeli. 148
Şekil 6.77 Bileşik **14**'ün sarı renkli yağ şeklinde görünümü..... 149
Şekil 6.78 Bileşik **14**'ün FTIR spektrumu (ATR)……...152
Şekil 6.79 Bileşik **14**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)……..153
Şekil 6.80 Bileşik **14**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)……154
Şekil 6.81 Bileşik **14**'ün GC-MS spektrumu……..155
Şekil 7.1 Tandospiron..... 156
Şekil 7.2 İmid analogları 157
Şekil 7.3 Epibatidin ve analoglarının indirgen Heck reaksiyonuyla sentezi 157
Şekil 7.4 Bileşik **6**'nın sentezi 158
Şekil 7.5 Paladyum(II) asetat katalizörlüğünde hidroarilasyon reaksiyonlarının katalitik çevrimi 160

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler. 52
Çizelge 5.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri. 53
Çizelge 7.1 Bileşik **3-6**'nın H_1 ve H_7 protonlarına ait kimyasal kayma değerleri 159
Çizelge 7.2 Bileşik **7-14**'ün H_1 ve H_7 protonlarına ait kimyasal kayma değerleri 161

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamı derin bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel ve teorik çalışmalarımda desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Zuhal Turgut'a, Sayın Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a, Arş. Gör. Emine Bağdatlı'ya ve doktora öğrencisi İrem Kulu'ya teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve eğitim hayatım boyunca yanımda olup, her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan aileme, tüm sevdiklerime teşekkür etmeyi borç bilirim.

Yüksek lisans eğitim süresince bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığına desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 28-01-02-04) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

Ömer Tahir GÜNKARA

ÖZET

Amino asidler doğada bulunan en basit optikçe aktif bileşiklerdir; oluşturdukları polimerler, peptidler ve proteinler elektron transferi, bilgi transferi, foto aktivite ve selektif katalitik fonksiyonlar gibi çok geniş çeşitlikte sentetik bileşiklerin gösteremediği fonksiyonlar gösterirler. Doğal ve doğal olmayan amino asidler ve türevleri kiral reaktif, ara ürün ve ligand olarak asimetrik katalizlerde yaygın olarak kullanılırlar (Andersson, 2001).

Diğer taraftan, malemid türevleri biyolojik ve kimyasal uygulamalarda önemli bir substrat sınıfıdırlar. Biyolojik uygulamalarda, protein yapılarının kimyasal incelemelerinde, bağışıklık çifti olarak kanser terapilerinde, katı destekli enzim olarak sentetik uygulamalarda ve ayrıca yeni pestisidler olarak kullanılırlar. Malemid parçası Michael aksöptör özelliğine bağlı olarak sentezlerde platform olarak kullanılabilir. Dienofilik doğasından dolayı 1,3-siklokatılmalarda dipolarofiller kadar reaktivite gösterir (Fisera, 1997).

Literatürde iskeletinde norbornenil kısım bulunduran *N*-substitue kiral maleimidlerin senteziyle ilgili birkaç rapor bulunmaktadır. Biagini ve çalışma arkadaşları, norbornen yapı içeren amino asit metil esterler sentezlemişlerdir.

İndirgen *Heck* reaksiyonuylarıyla aril modifiye bisiklik imid sistemler içeren yeni kiral amino asid metil ester sentezleriyle ilgilenmeye başladık. Geniş sentetik potansiyelinden dolayı stereoselektif karbon-karbon bağlama yöntemi olan *Heck* reaksiyonları son otuz yıl içinde birçok sentetik ve mekanistik çalışmaya konu olmuştur (Ocal, 2005, 2006, 2007, 2008).

Yapılan geniş literatür araştırmalarından sonra planlanan bu çalışma başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama, başlangıç materyalleri olarak kullanılacak optikçe aktif (*S*)-norbornenil amino asit metil esterlerin sentezlemesidir, ikinci aşama ise alkenik amino asit metil esterlerin aril- ve hetaril iyodürlerle Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir, son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT ve GC-MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Norbornenil amino asit metil esterler, Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları, C-C bağlanması, biyolojik aktif moleküller.

ABSTRACT

The Synthesis of Tricyclic Amino Acid Esters and Their Heck Reactions

An amino acid is the simplest optically active compound in nature: its polymers, peptides, and proteins show a wide variety of functions such as electron transfer, information transfer, photo reactivity, and selective catalytic function, which cannot be imitated by synthetic compounds. The use of both natural and unnatural α-amino acids and their derivatives as chiral reagents, auxiliaries, and ligands for asymmetric catalysis is widely spread (Andersson, 2001).

On the other hand, maleimide derivatives are an important class of substrates for biological and chemical applications. In biological applications they are used as chemical probes of protein structure, as immunoconjugates for cancer therapy, as solid supported enzymes for synthetic applications, as new pesticides. The maleimide moiety can be used as platform in synthesis due to its Micheal accepting ability, dienophilic nature as well as to its reactivity as a dipolarophile in 1,3-dipolar cycloadditions (Fisera, 1997).

There are few reports in the literature of the synthesis of N-substituted chiral maleimides which contains in their skeleton the norbornenyl function. Biagini and co-workers have synthesized of some amino acid methyl esters containing norbornene structure.

We became interested in the synthesis of new chiral amino acid methyl esters that represent aryl-modified bicyclic imide systems by reductive *Heck* reactions. Due to its broad synthetic potential as a stereoselective C-C coupling method the *Heck* reaction has been the subject of several synthetic and mechanistic studies over the last 30 years (Ocal, 2005, 2006, 2007, 2008).

This study planned after a wide literature surveys, is consist of three steps. The first step is the synthesizing of optically active (*S*)-norbornenyl amino acid methyl esters as the starting materials, the second one is including Heck-type hydroarylation reactions of alkenic amino acid methyl esters with aryl (hetaryl) iodides. In the last step, the structure determination of all new compounds by FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and GC-MS spectroscopic data, respectively.

Keywords: Norbornenyl amino acid methyl esters, Heck type hydroarylation reactions, C-C coupling, biologically active molecules.

1 GİRİŞ

1.1 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu (Livingstone, 1973). 1959 yılında endüstri alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin $CuCl_2$ yerine $PdCl_2$ ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmış oldu. Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (+2) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksik olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı çok da hassas değildirler (Cornils vd., 2000).

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

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

1.2 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

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

1.2.1 Pd(0) Kompleksleri

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

1.2.2 Pd(II) Kompleksleri

Alkenler geri dönüşümlü π-koordinasyonuyla, çözünebilen Pd(II) kompleksleri yaparlar. Bu kompleksler genellikle bozunabilir olmasına rağmen, koordinasyon önemli bir aktivasyon adımıdır çünkü koordine ligand oluşumu için tetikleyicidir. Pd kaynağı tamamen anorganik olabilir (örn: $PdCl_2$) veya Pd(0)'ın oksidatif katılmasıyla oluşan türevi de olabilir (örn: Pd(0) + AcOH → H-Pd(II)-OAc).

1.2.3 Ligandlar

Organik moleküller genelde fosfinli Pd(0) kompleksleriyle katalizlenir. Pd(0) komplekslerinin fosfinli veya fosfinsiz $Pd(PPh_3)$ ve $Pd_2(dba)_3$ gibi bileşikleri bulunmaktadır. Elektronca zengin ve hacimli olan ligandların tercihi önemli olduğundan bu amaçla $P(o\text{-tolil})_3$, $P(t\text{-butil})_3$, $P[(t\text{-butil})_2]Ph_2$ ve oldukça etkili olan heterosiklik karbenlerden hazırlanan fosfin türü ligandlar (Welton, 1999) kullanılmaktadır. Hacimli grupların oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarında hızlandırıcı etkisi bilinmektedir.

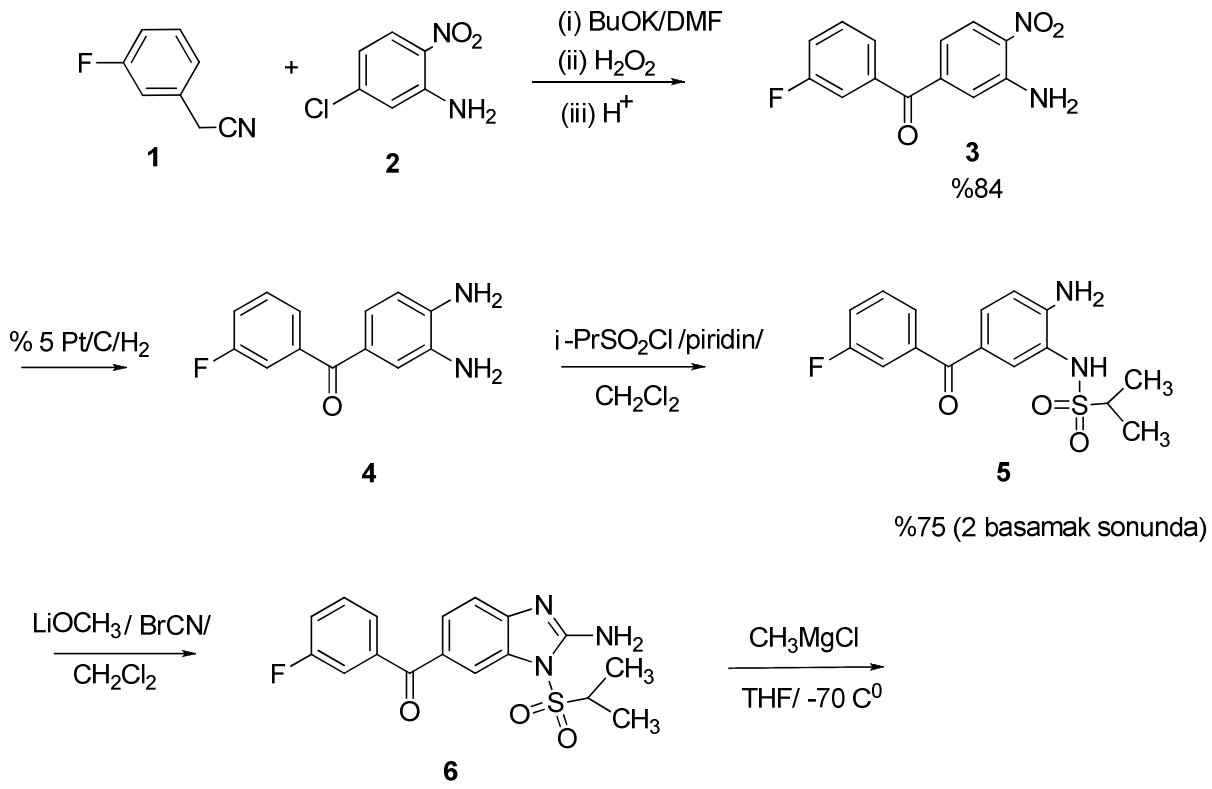
Epibatidin sentezlerinde, PPh_3 yerine $AsPh_3$ ligandı kullanılarak yapılan azabisiklik alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır (Namyslo vd., 1999).

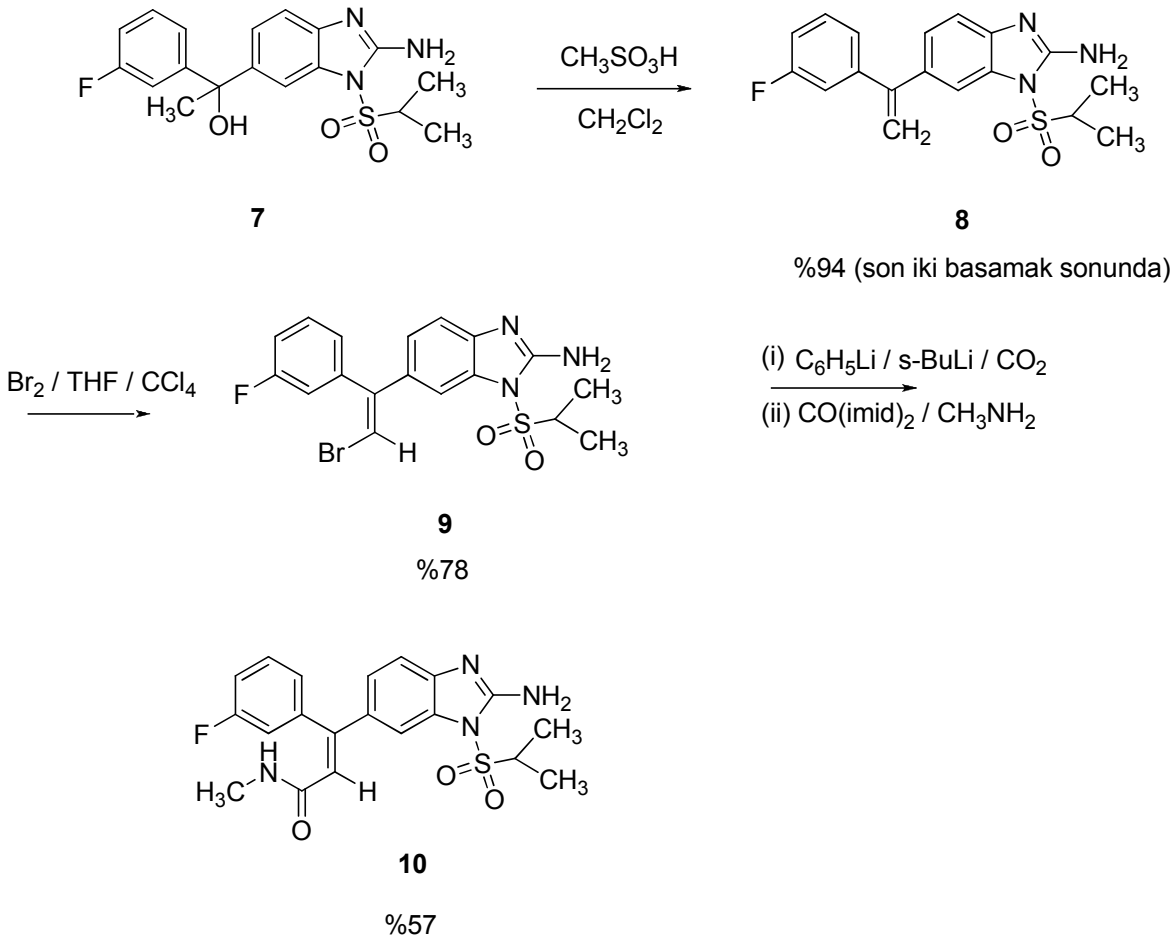
1.3 Palladyum Katalizli Sistemlerin Sentetik Uygulamaları

1.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi

Antirhinoviral ilaç adayı maddelerin sentezi hidroarilasyon metodolojisinin bir uygulamasıdır (Hay vd., 1998). Bu moleküllerin ortak özelliği trisubstitue olefin olmalarıdır. Olefinin substitusyonu geminal substitue aromatik halkalar ve bir visinal karbonil fonksiyonel grubudur. Çeşitli regio ve stereogeometrik izomerlerin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi sentetik yaklaşımlarda önem taşımaktadır.

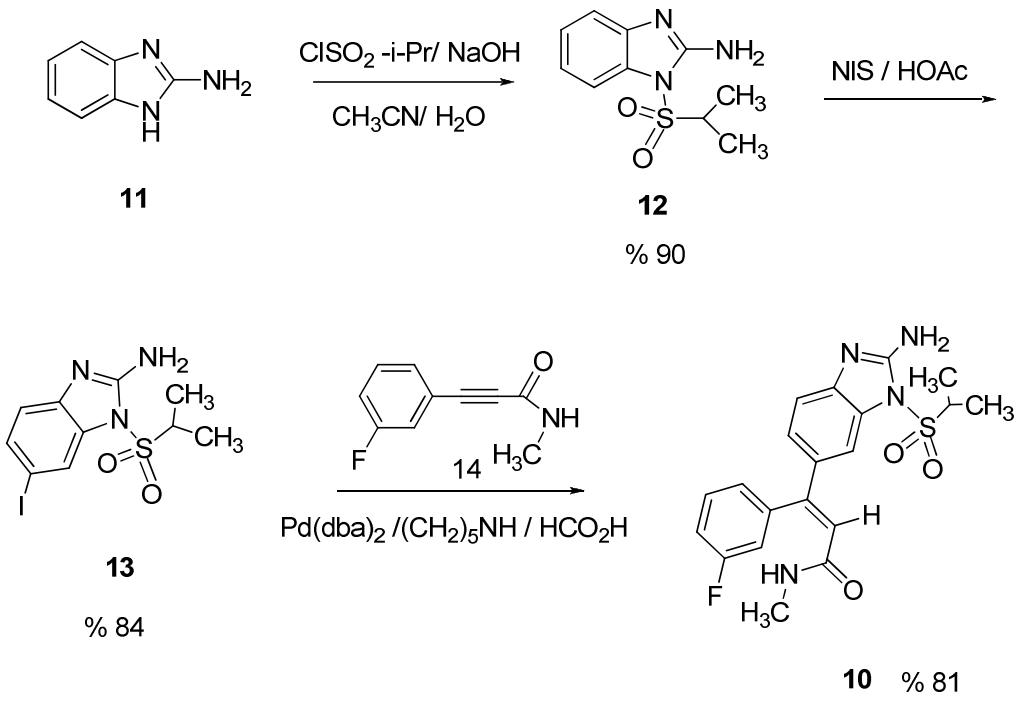
Bu yaklaşımın bir örneği 9 adımlı bir sentezle **10** bileşiğinin elde edilmesidir (Şekil 1.1).





Şekil 1.1 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu.

Antiviral ilaç olabilecek moleküllerin sentezinde hidroarilasyon metadolojisinin kullanımı çeşitli avantajlar sağlar. İlk olarak regio- ve stereokimya tek adımda kontrol edilir. İkinci olarak sentez kısa ve yüksek verimlidir. Üçüncü olarak, bu yaklaşım olefinin etrafındaki substituentlerin çeşitliliğine olanak sağlar. Antirhinoviral ilaçların sentezi için, aril asetilen ünitesi Sonagashira ya da ilgili bir metod ile kolayca hazırlanır (Sonogashira vd., 1975). Bir aril halojenür ise diğer gerekli başlangıç maddesidir. Bileşik 10'un eldesinde benzer bir yaklaşım, propiolamid 14'ün 2 adımda Sonagashira katılması ile hazırlanmasıdır (Şekil 1.2). Antirhinoviral ilaç olabilecek bir madde tek adımda ve regio, stereokontrolle tek ve basit bir hidroarilasyon reaksiyonu ile hazırlanır. Son madde olarak 2-aminobenzimidazol ise 3 adımda hazırlanmaktadır.

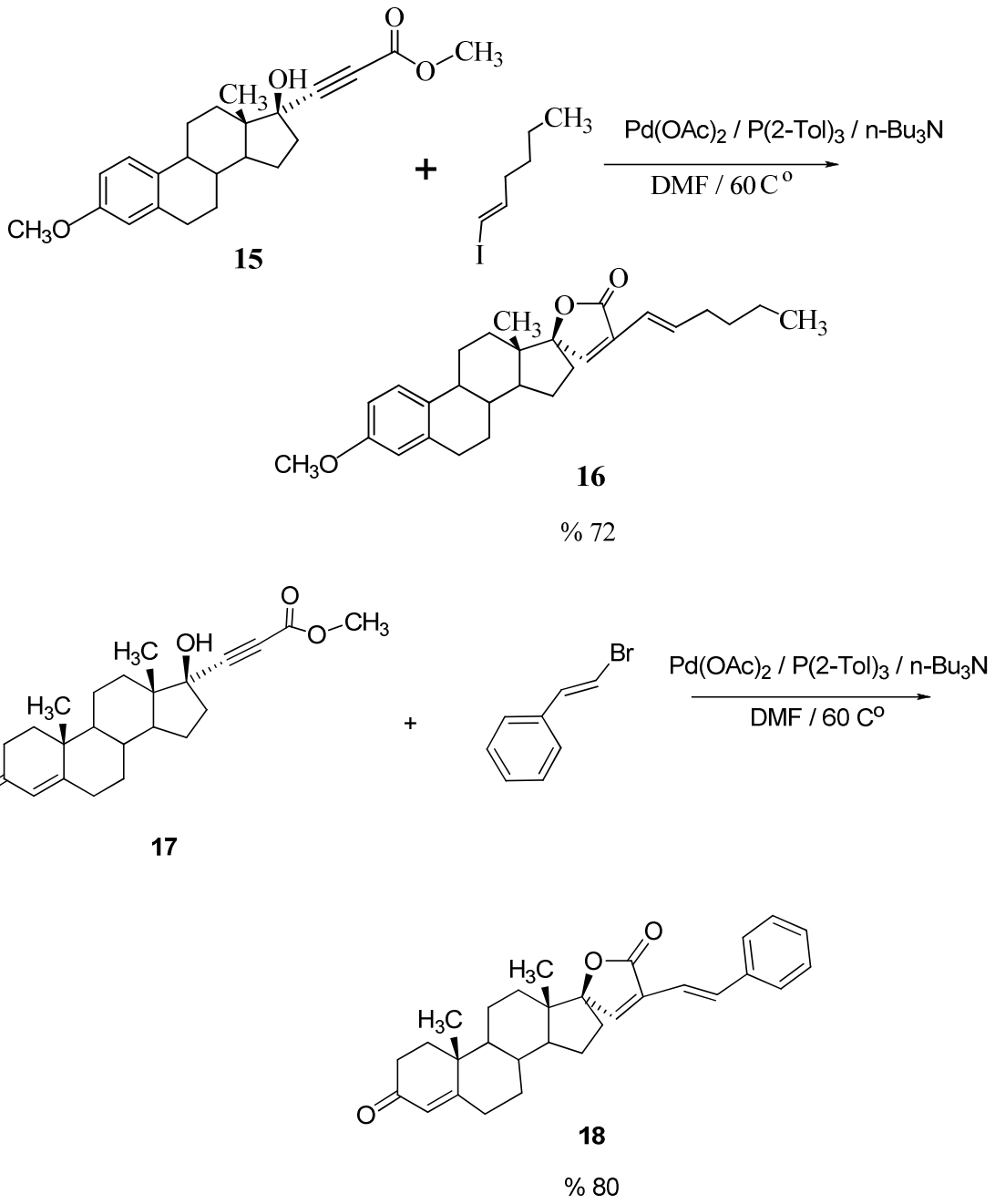


Şekil 1.2 2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması.

1.3.2 Stereoid Türevlerinin Sentezi

Doğal olarak bulunan pek çok molekül için konjuge dienleri içermeleri önemli bir özelliktir. Bu tür bileşiklerin regio- ve stereoseçici sentezleri için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Direkt olarak gerçekleşen yaklaşımlardan biri 2-vinil türevinin Pd-katalize katılmasıdır. Alkinlerin hidrovinilasyonu stereoid türevi bir seri konjuge dienlerin sentezinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Şekil 1.3). Bu reaksiyonlar yüksek stereospesifiklik derecesi ile gerçekleştirilirken, vinil partnerinin konfigürasyonu korunmuştur (Sonogashira vd, 1975). Ayrıca, vinil-Pd ara reaktifinin üçlü bağa katılması syn-seçicidir. **15** ve **17** molekülleri için hidrovinilasyon reaksiyonu sırasında yüksek derecede regioseçicilik gözlenmiştir.

Reaksiyon koşullarında, $Pd(OAc)_2$/ $P(2\text{-}Tol)_3$ / $n\text{-}Bu_3N$ in DMF, 60^oC, yeni bir C-C bağı, karbonil grubuna α-pozisyonundaki C atomunda oluşmuştur. Katılmayı halkalanma izlemiş ve 3-alkenil-spirobütenolitler **16** ve **18** oluşmuştur.

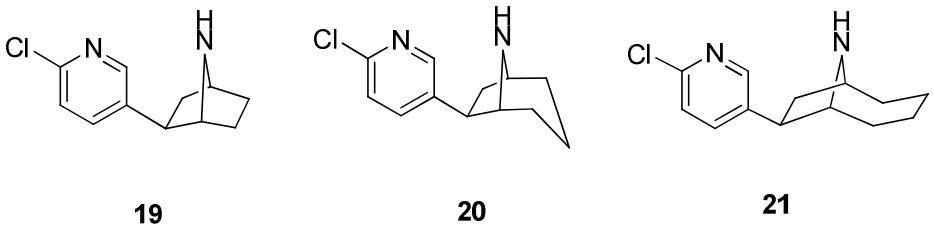


Şekil 1.3 Stereoid türevlerinin sentezi.

1.3.3 Epibatidin Analoglarının Sentezi

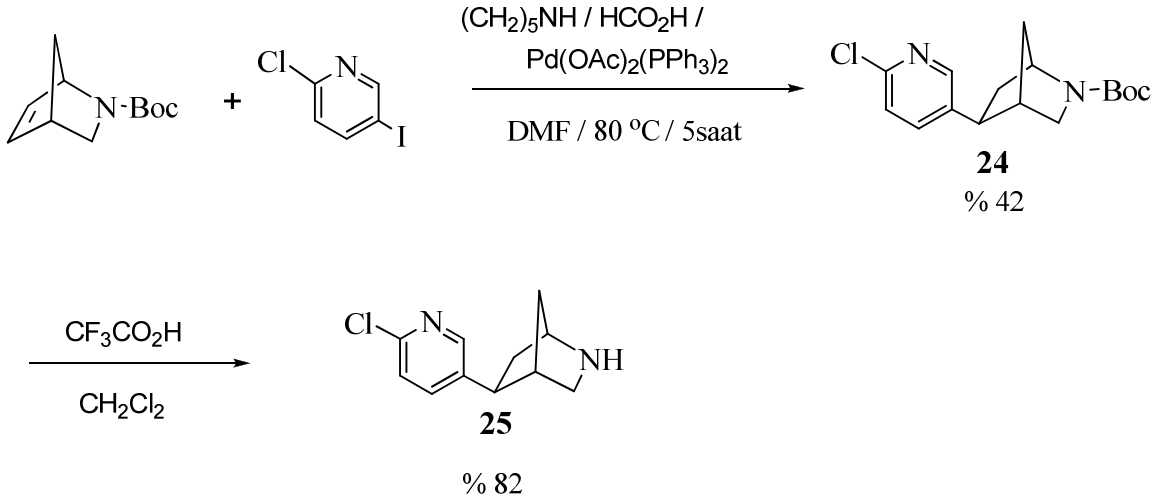
Potansiyel ilaç olabilecek alkaloidlerin sentezinde hidroarilasyon önemli bir yoldur. Oldukça analjezik olan Epibatidin, zehirli Ecuadorian kurbağasının derisinden 1992'de izole edilmiş doğal bir üründür (Spande vd., 1992).

Çeşitli Epibatidin analoglarının (Şekil 1.4) sentezinde hidroarilasyon metadolojisi önemlidir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimya gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır.



Şekil 1.4 Çeşitli epibatidin bileşikleri.

Hidroarilasyon koşullarında **25** bileşiğinin sentezi (Şekil 1.5), bileşik **24**'ü tek bir regio- ve stereospesifik izomer olarak verir. Bu yaklaşım kullanılarak halkada ve piridinde değişikliklere gidilerek farmakolojik özelliklerini incelemek üzere pek çok bileşik sentezlenmiştir.

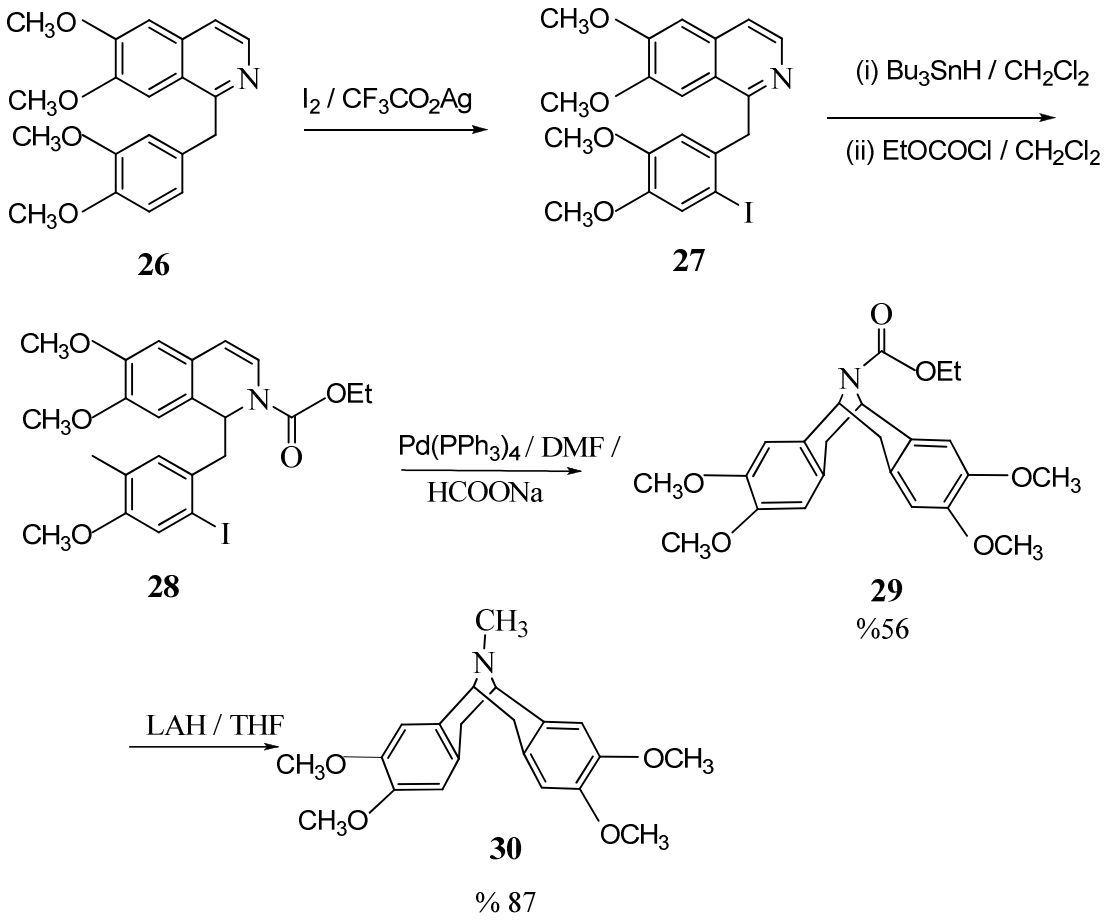


Şekil 1.5 Epibatidin analoglarının sentezi.

1.3.4 (±) Argemonin'in Sentezi

Argemonin pavil alkaloidler grubundandır. Bu grup alkaloidler tetrahidroizokinolin içeren doğal ürünlerdir. Bu alkaloidler basit cilt hastalıkları için virüs tip 1 inhibitörü ve ayrıca tümör nekrosis faktör (TNF)-α oluşumuna karşı inhibitördür (Fujiwara vd., 1996).

Argemoninin (**30**) sentezinde (Şekil 1.6) molekül içi hidroarilasyon kullanılmıştır (Ruchirawat vd., 2001). Sentezi ticari olarak bulunabilen papaverinden (**26),** etil kloroformatın 1,2-dihidroizokinolin türevi (**28)** %85 verimle elde edilmiştir.

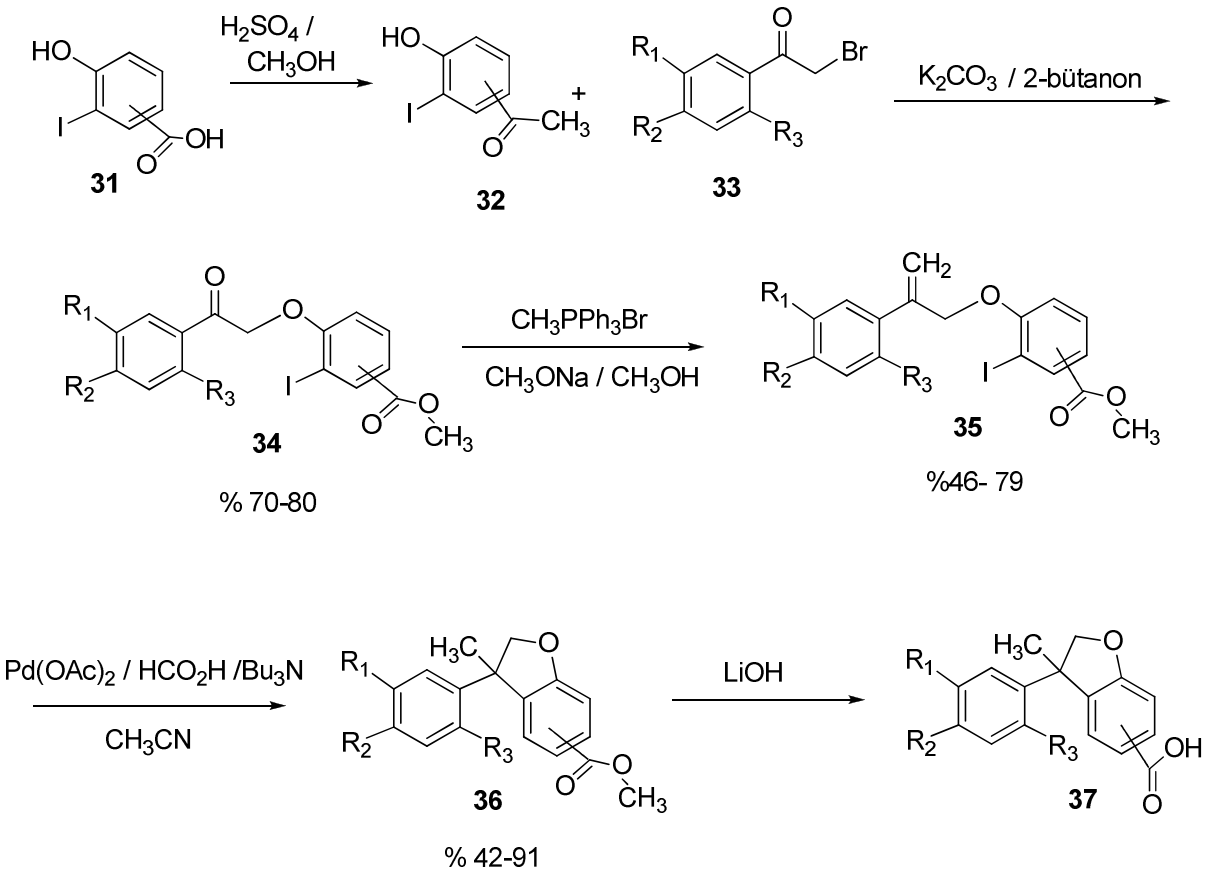


Şekil 1.6 Argemonin sentezi.

Hidroarilasyon yaklaşımını radikal halkalanma yaklaşımıyla karşılaştırmak üzere, bileşik **28** tribütil kalay hidrür ve 2,2'-azabisizobütironitril kullanılarak halkalandırılmıştır. Reaksiyon beklenen pavini (**29**) %56 verimle ve %10 yan ürünle vermiştir. Bromo bileşiğinin ise aynı radikal halkalanma koşullarındaki reaksiyonu %30 verimle vermiştir. Argemoninin sentezinde hidroarilasyon yaklaşımı radikal halkalanma yaklaşımından çok daha etkilidir.

1.3.5 RAR ve RXR Modülatörlerinin Sentezi

Retionik asit reseptörü (RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) hücre çekirdeğindeki iki tip retionik asit reseptörüdür. RAR ve RXR reseptör modülatörleri, doğal trans- ya da 9-cis-retinoik asit ve sentetik analogları gibi hücre değişiminde ve üremesinde önemli etkilere sahiptir (Sporn vd., 1994). Bu tür biyolojik etkiler hiperproliferatif bozukluklarda (örneğin psoriazis ya da kanser) yüksek potansiyele sahiptir.

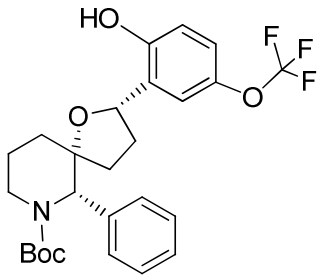


Şekil 1.7 Retionik asit türevlerinin sentezi.

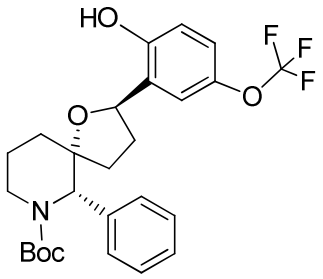
Bileşik **37** retinoik asidin sentetik analoglarını temsil eden bir örnektir ve bu retinoidlerin sentezinde molekül içi hidroarilasyon önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1.7). Bileşik **35**'in asimetrik hidroarilasyonu çalışılmıştır. Siklizasyon çeşitli bazlar ve kiral ligandlarla gerçekleştirilmiştir.

1.3.6 NK, Reseptör Antagonist Sentezi

Nevrokinin NK, reseptörü modülatörlerinin klinik uygulamalı olabileceklerinin araştırılması farmasotik endüstrisinde önem taşır (Swain, 1998). **38a** ve **38b** bileşikleri (Şekil 1.8) Merck'in araştırmacıları tarafından konformasyonel olarak kısıtlı NK, antagonistleri precursorleri olarak tanımlanmışlardır (Kulagowski vd., 2001). Bileşik **38a** ve **38b**'nin ortak bir başlangıç maddesinden sentezleri uygun olur. Bu moleküllerin sentezinde moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonu önemli bir rol oynar.



38a



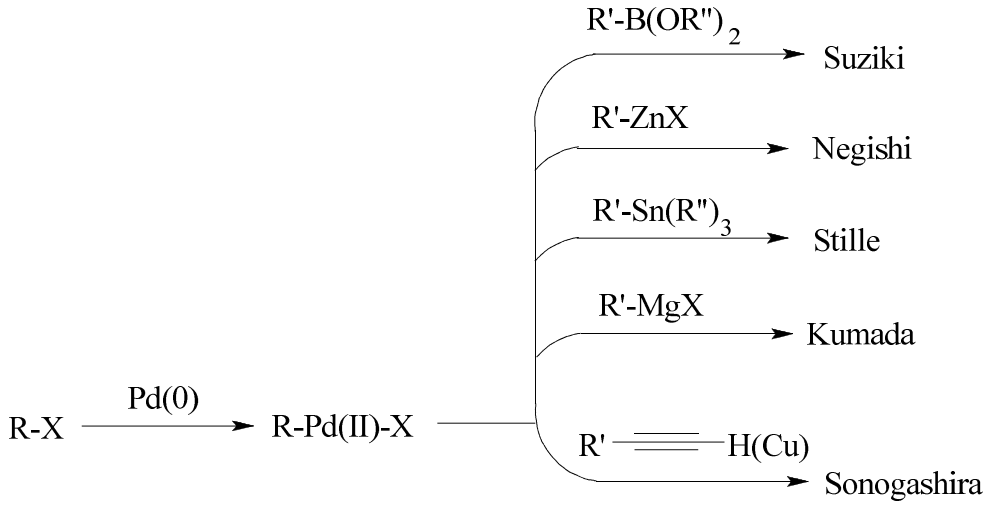
38b

Şekil 1.8 NK, reseptör Antagonist sentezi.

2 PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

2.1 Giriş (Çelik, C., 2007)

Geçmişten günümüze kadar, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Son yüzyılda, organopaladyum katalizli C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Periyodik tablodaki 85 metalin sadece bir kaçının organometalik bileşiği bu tür reaksiyonlar için kullanılır. Paladyum dışında sık kullanılan metaller, Suziki reaksiyonlarındaki bor (B) ve Neigishi reaksiyonlarındaki çinko (Zn) dur. Bazı reaksiyonlara ait organometalik bileşikler Şekil 2.1'de görülmektedir.

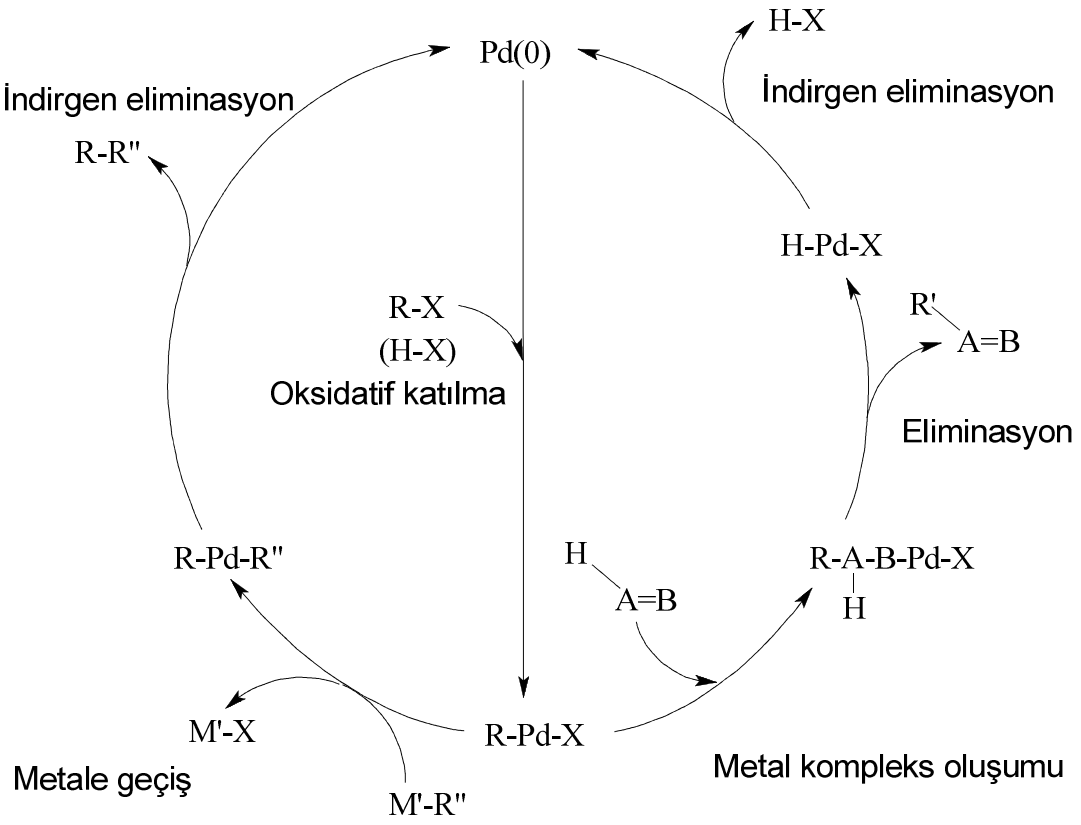


Şekil 2.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları.

2.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

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

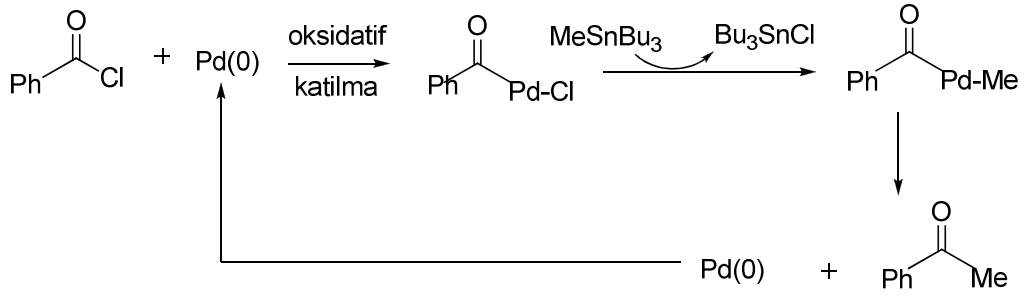
İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma (ligand değişimi) ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir, bu organik molekülün karbopaladasyonu olarak açıklanır. Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlandırılır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması yoluyla, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif yarılma meydana gelir. Aşağıda tüm basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Paladyum katalizli genel çevrim.

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

Tipik bir örnek olarak, benzoil klorüre Pd(0) katılmasını takiben oluşan benzoilpaladyum klorür kompleksine metiltributilin kolayca katılımı sağlanıp, benzoilmetil paladyum kompleks yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.3).

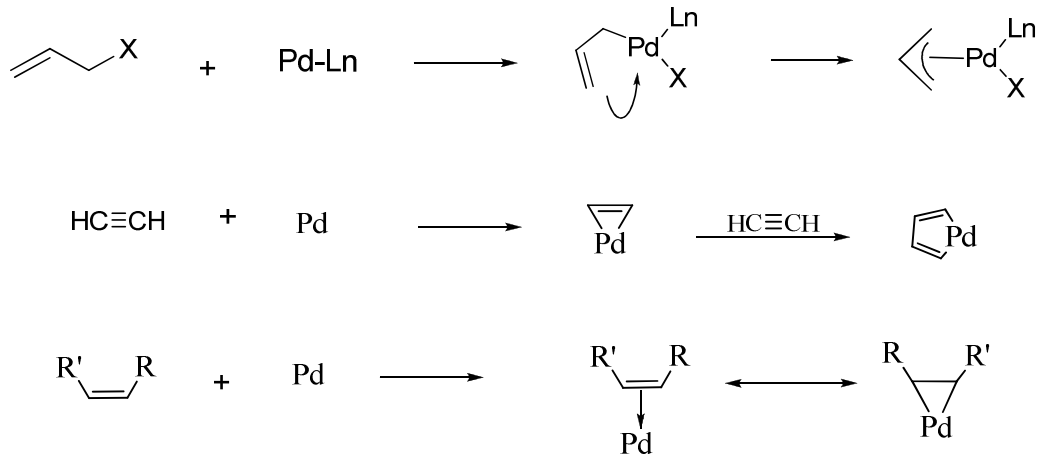


Şekil 2.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi.

2.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımıdır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri (Şekil 2.4) oluşur ve dönüşümler kompleksin özgün oksidasyon basamağından bağımsız olarak bundan sonra gerçekleşir. Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin her ikisi de alkenler, alkinler gibi doymamış sistemlerle π-koordinasyonu yolu ile etkileşebilirler. Alkinler, oksidatif birleşme yoluyla, geçici paladasiklopropenler verirler, bunlar daha sonra uygun σ-alkinil komplekslerine bozunabilirler.

Bununla birlikte Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir (Pd→L), halbuki Pd(II) elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ-bağı oluşturmasıdır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile $L_2Pd(0)$ ve $L_3Pd(II)$ komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d_π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. $L_2Pd(0)$ kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $L_3Pd(II)$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların relativ enerjileri ve overlap tarafından belirlenir ve daha zayıf C=C bağı için Pd(0), Pd(II)'den çok daha iyi elektron vericidir.

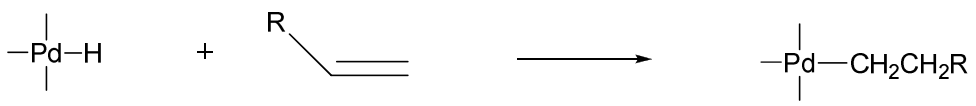


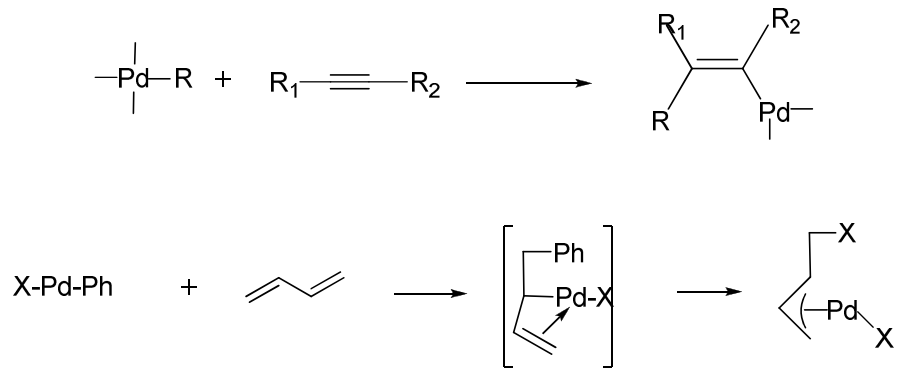
Şekil 2.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları.

2.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına bitişik ve çok yakın bir yerinden özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α,β-(1,2-) yerleşmesi ve α,α-(1,1-) yerleşmesidir. α,β-(1,2-) yerleşmesi, alken ve alkinlerin bu yolla bağlanmasında çok sık görülür. Organik molekülün karbopaladasyonunun stereokimyası syn-katılmadır. Alkenlerin paladyum-ligand kompleksleri içine yerleşmesi ile alkilpaladyum kompleksleri, konjuge dienlerde ise π-allil kompleksleri oluşur. Alkinlerde cis-karbopaladasyon olarak tanımlanan bir bağlanma söz konusudur (Şekil 2.5).

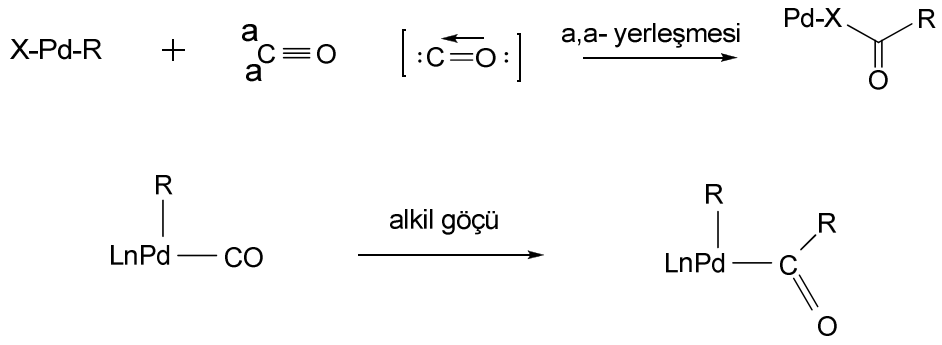
Gerçekte alkinler alkenlere göre Pd(II) türlerine karşı daha reaktivtirler. Allil grupları göçen grup olarak katılabilirler, allenler ve asetilenler kolaylıkla katılmaya uğrayarak π-allil- ve σ-vinil-Pd(II) kompleksleri verirler.





Şekil 2.5 Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi.

Yeni paladyum-ligand bağının pozisyonuna dayanarak karbonilin bağlanması α,α-(1,1-) yerleşmesi yoluyla gerçekleşir. CO katılması bir açil-Pd(II) kompleksi verir. Daha sonra dört-merkezli geçiş basamağına göre, paladyuma bağlı atom ve paladyumun doymamış kısmına syn-katılması gözlemlenir. 1,2-Alkil göçü ile sonuçlanır (Şekil 2.6).

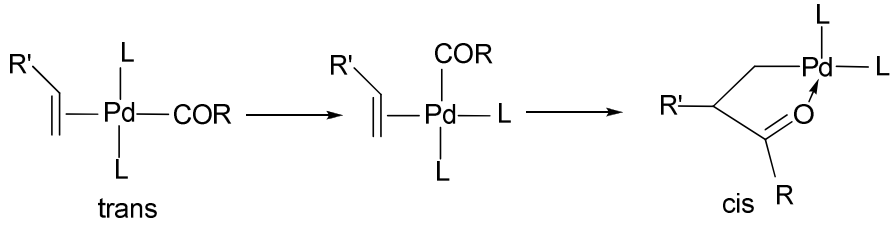


Şekil 2.6 Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü.

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

Organik bir molekülün Pd-ligand içerisine yerleşmesi birkaç faktörle kontrol edilebilir. Pd komplekslerine alkenlerin yerleşmesi katyonik bir kompleks kullanıldığında hızlıdır. Bu amaçla Ag tuzları kullanılarak bir klorlu katyonik kompleks oluşturulabilir. Böylece alkenin koordinasyonu daha da hızlandırılmış olur. Ayrıca, molekül içine yerleşme olayı cis-

koordinasyonu gerektirir. Daha fazla cis izomerinin bulunması gereklidir. Bu yüzden trans-açil-alken kompleksi yerine cis-kompleks yapısına daha fazla bulunması ve ürün oluşumunun bu izomer üzerinden gerçekleştirilmesi gerekir. Bu da iki dişli bir ligandın koordinasyonuyla oluşan şelat cis-kompleks yapısıyla mümkündür. Trans yapı tercih edilmez ve trans yapı cis yapıya dönüşür (Şekil 2.7). İki dişli ligand cis koordinasyon oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar.

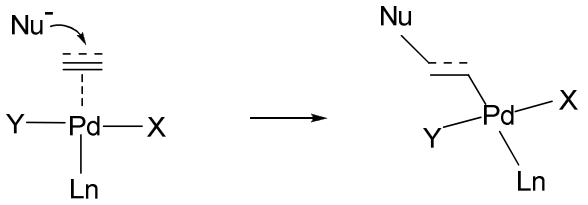


Şekil 2.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü.

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

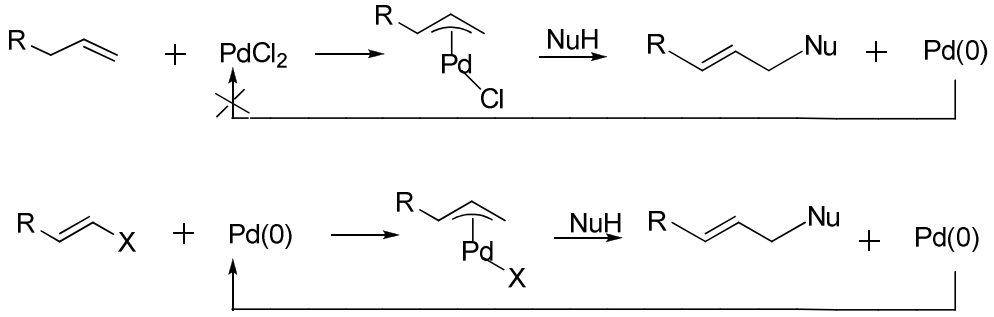
2.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

Pd(II)-Kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π-kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya (Şekil 2.9) uğrar.



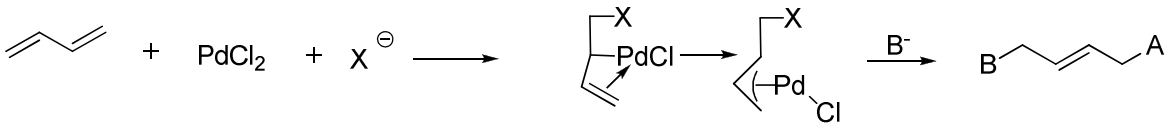
Şekil 2.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma.

Uygun koşullar altında, çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde, katılma genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyondan bağlanır. Oluşan π-allil-Pd(II) kompleksleri de nükleofilik katılmaya karşı, özellikle fosfinler gibi uygun yardımcı ligandlar varlığında, oldukça aktiftirler. Kararlı karbanyonlar, aminler ve fenoksitler paladyuma anti olarak katılırlar. π-Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik atak dekoordine Pd(0) verir. Pd(II) tuzuyla yapılan kompleksin nükleofilik reaksiyonundan ise Pd(II) tuzunun tekrar oluşumu oldukça zordur (Şekil 2.9).



Şekil 2.9 π-Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu.

Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu, $PdCl_2$ tuzunun halopaladasyon yoluyla çifte bağlardan birine bağlanması ile gerçekleşir. Bu aynı zamanda nükleofilik atakla bir π-allil kompleks oluşumudur (Şekil 2.10).

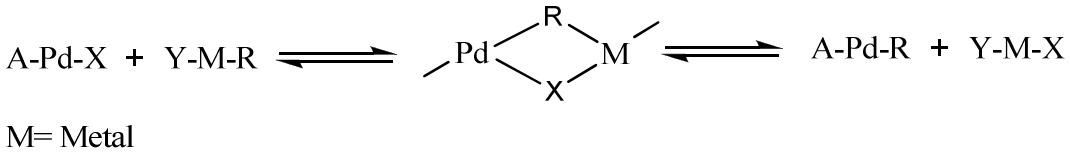


Şekil 2.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu.

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

2.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

Pd(II) σ-kompleksleri daha önce anlatıldığı şekilde elde edilebildiği gibi metale nükleofilik katılmayla da oluşabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir (Şekil 2.11). Oksidatif katılma basamağında geniş kullanım alanına sahiptir. Kullanılan metalin paladyuma göre daha elektropozitif olması gerekir. Metal değişimi iki metal arasındaki elektronegatiflik farkına dayanır. Ana grup organometalik reaktifler R'M (M=Li, Mg, Zn, Zr, Sn, B, Al, Cu, Si, Ge, Hg, Tl, Ni) Pd(II)' ye katılarak yeni bir dialkil-Pd(II) σ-kompleksi oluşturur. Bunların arasında, B(III) (Suzuki-Miyaura), Zn(II) (Negishi) ve Sn(IV) (Migita-Kosugi-Stille) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksidler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandla değişim yapabilirler.

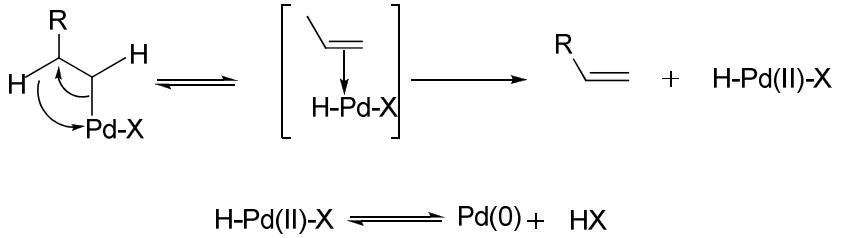


Şekil 2.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı.

2.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

2.2.5.1 β-Eliminasyon (Dehidropaladasyon)

β-cis-Pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II)-π-alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene gerek duyulur, eğer paladyum kompleksi doymamışsa eliminasyona uğraması olasıdır. Başka bir deyişle, β-cis hidrojeni eksik π-alkil ve π-alkenil kompleksleri dehidropaladasyona uğrayamazlar. Bunlar genellikle termal olarak kararlıdırlar ve domino yöntemine başlayabilmek için karbopaladasyon verirler. Dehidropaladasyonla oluşan XPdH, HX ve Pd(0)' a dönüşür. Bu da katalizörün tekrar kullanılmasını sağlar (Şekil 2.12).

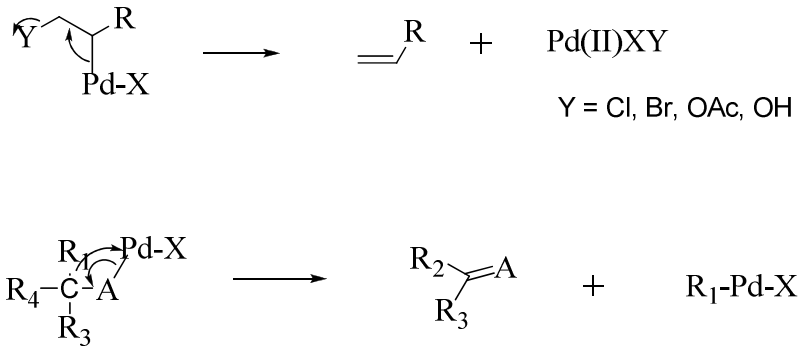


Şekil 2.12 Paladyum(II) π-alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.

Alkil paladyum özellikli yapıdan serbest alken elde etmek stereoselektif bir eliminasyonla gerçekleşir. Alkil paladyum yapısındaki β-hidrürün paladyum merkezine göre düzene sokulması gereklidir. Bu da molekül içi dönmeyi zorunlu kılar ve yapı rotasyon geçirir. β-hidrürün eliminasyon basamağı, termodinamik açıdan oldukça kararlı trans izomeri nedeniyle geri dönüşümlüdür. Bunun yanı sıra, alkenik yapının paladyum hidrür kompleksinden ayrılması yavaşlarsa yeniden çifte bağa katılmanın gözleneceği beklenmelidir. Sonuçta yeni bir çifte bağ izomerinin oluşumu gerçekleşir (Spencer, 1982).

2.2.5.2 β-Heteroatom ve β-Karbon Eliminasyonu

Paladyum katalizli yöntemlerde β-eliminasyonuna ek olarak azda olsa β-heteroatom ve β-karbon eliminasyonu görülebilir. β-Heteroatom eliminasyonları spesifik olarak Pd(II) komplekslerinde β-heteroatomu veya karbonunun paladyum metali üzerine geçişi ile gerçekleşir (Şekil 2.13).

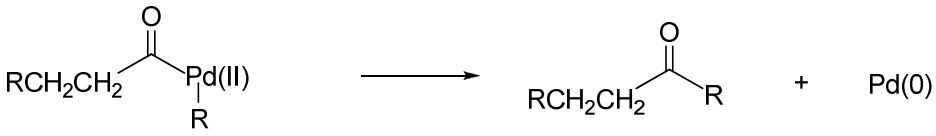


Şekil 2.13 β-Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.

β-Karbon eliminasyonları nadir rastlanan reaksiyonlardır. β-heteroatomlu eliminasyonlar daha hızlı olup, vinil asetatın iyodobenzenle Pd(0) katalizli Heck reaksiyonunun son basamağının β-OAc eliminasyonuyla tamamlandığı görülmüştür (Kasahara vd., 1977).

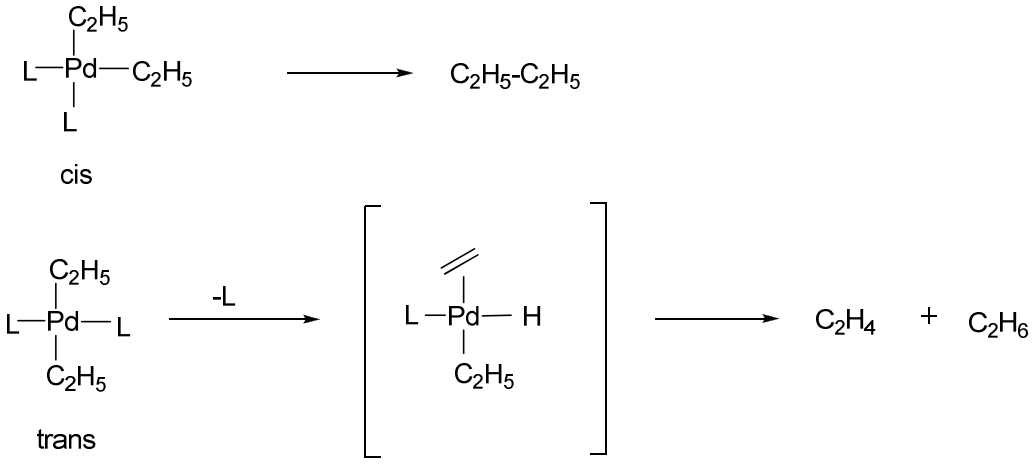
2.2.5.3 İndirgen Eliminasyon

İndirgen eliminasyon, paladyum merkezli cis yapısındaki kompleksin iki ligandını kaybetmesi ve onların tekrar kendi aralarında birleşerek tek bir eliminasyon ürünü olarak bulunması halidir (Şekil 2.14). Yani oksidatif katılmanın tersi gibidir.



Şekil 2.14 Açil paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu.

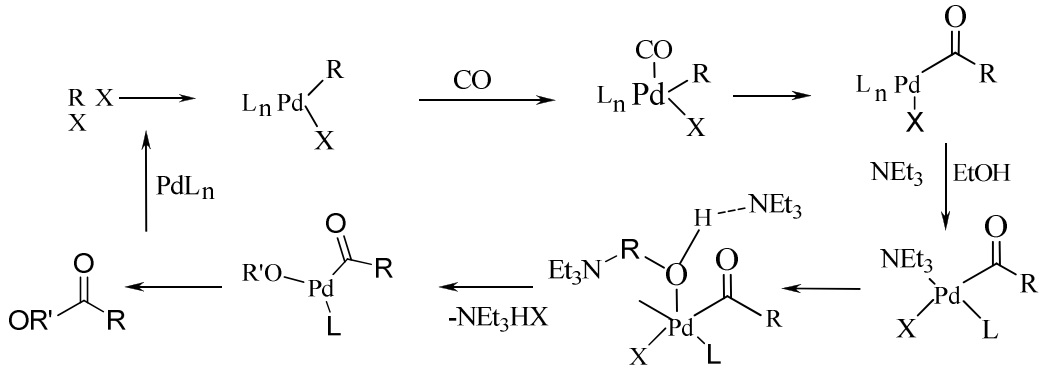
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligandı cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans→cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans→cis izomerizasyonu ve C-C bağlanması dehidropaladasyonla karşılaştırıldığında daha hızlı yöntemler olduğu için, organometalik reaktiften bir β-hidrojeni R grubuna transfer edilebilir. İndirgen eliminasyon paladyumun pozitif yükünün azalmasına neden olur ve açığa çıkan Pd(0) katalitik döngüye tekrar girmeye hazırdır. cis-Dietil kompleksi indirgen eliminasyonla n-butan verirken, trans-dietilkompleksi önce β-eliminasyonuyla paladyumhidrür kompleksi oluşturur. Daha sonra indirgen eliminasyonla birleşemeyen iki eliminasyon ürünü (Şekil 2.15) verir (Ozawa vd., 1980).



Şekil 2.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu.

2.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

Paladyuma nükleofilik katılmayı her zaman indirgen eliminasyon takip eder ve bu iki temel basamağın kombinasyonu "anyon yakalama" olarak bilinir. Geçici olarak oluşan σ-alkilpaladyum kompleksleri beraberinde Pd(0) meydana getirerek alkoksikarbonile dönüşebilirler. Bu dönüşüm, alkol (genellikle metanol) veya aminli ortamda karbon monoksitle muamele edilerek sağlanır. Karbonilasyon reaksiyonu geri dönüşümlü bir yöntem olduğu için birbiri ile yarışan reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlarda CO' in baskısı ve alkolün tuzak etkisi (molekül içi veya molekül dışı) farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir (Şekil 2.16).



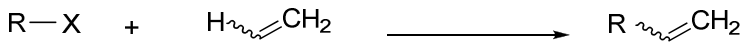
Şekil 2.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.

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

3 HECK REAKSİYONLARI

3.1 Giriş

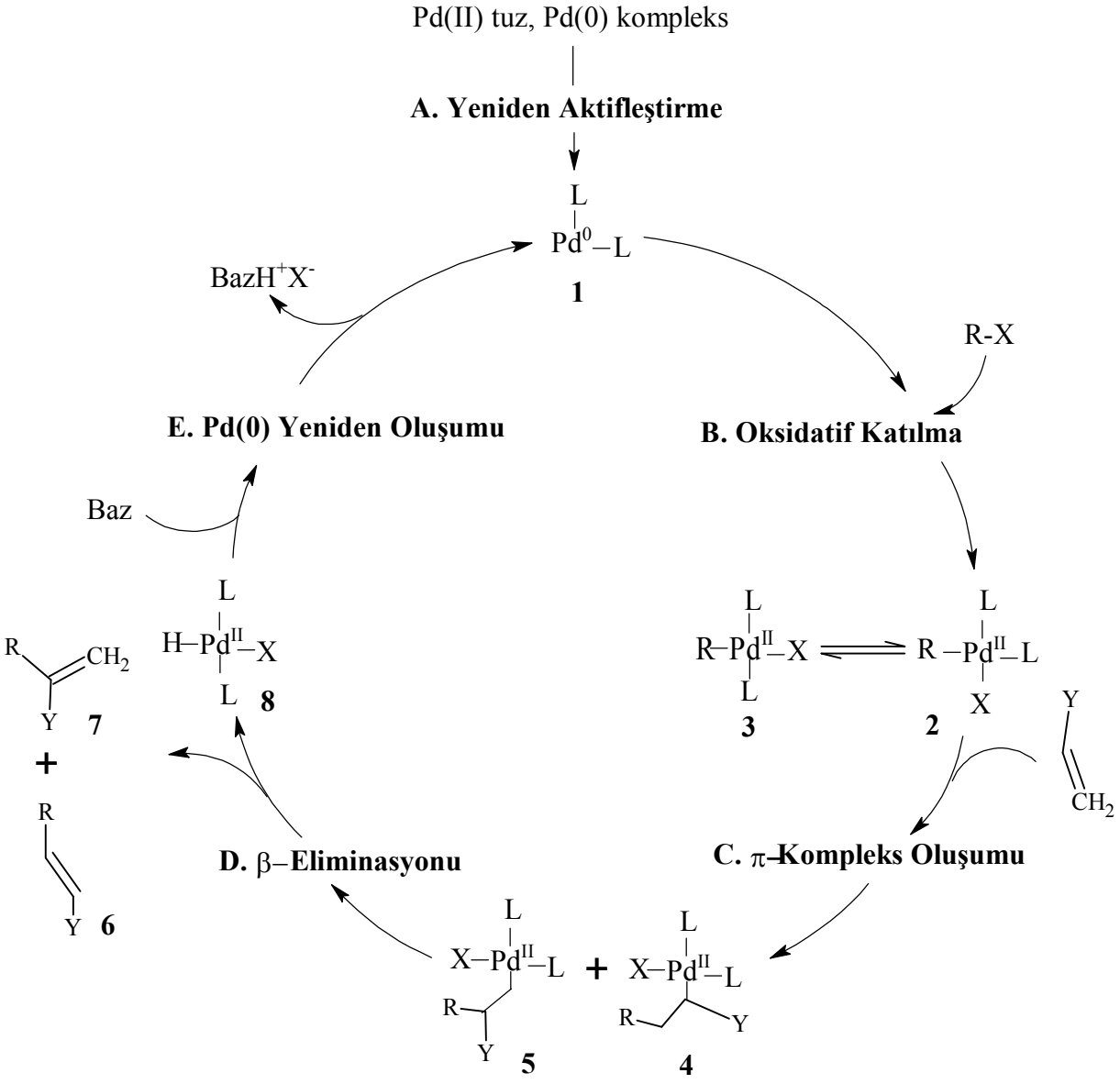
1960'lı Yıllarda birbirinden bağımsız olarak çalışan Moritani-Fujiwora ve Heck, paladyum(0) katalizli arilasyon ve alkenilasyon reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Son 25 yıldır ise, paladyum katalizli bu geçişler, Heck reaksiyonları olarak bilinmektedir. Heck reaksiyonları organometalik (R'-M) ve elektrofilik nitelikli organik halojenürün (R-X) reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir. Böylece, karbon-karbon bağ oluşumu alanındaki bu tür yeni imkanların da olabileceği görülmüştür. Daha sonraları ise hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir (Heck, 1982).



Ayrıca; Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur (Brase vd., 1998; Beller vd., 1998; Beletskaya vd., 2000).

Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.1) ilk kez Heck tarafından önerilmiştir ve hala genel bir mekanizma olarak kullanılmaktadır. Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Yani katalitik çevrim, paladyum(II) tuzlarının veya bir paladyum(0) kompleksinin tamamıyla yeniden aktifleştirilmesinin sağlanması adımıyla **(A)** başlar. 14-elektronlu ve katalitik aktif olan paladyum(0) özellikli bileşik **(1)** oluşturulur. Paladyum(0) özellikli bu kompleks yapıya, oksidatif katılma basamağında **(B)**, R-X katılımıyla paladyum(II) özellikli **(2)** ve **(3)** bileşiklerine dönüştürülür. Paladyum(II) kompleksinin bir alkenle, π-koordinasyonunu takip eden, π-kompleks oluşumu basamağında **(C)** paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle σ-bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılması sonucu **(4)** ve **(5)** oluşur. Hemen ardından β-eliminasyon basamağı **(D)** ile hidrodopaladyum(II) kompleksi **(8)** dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı **(E)** ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca

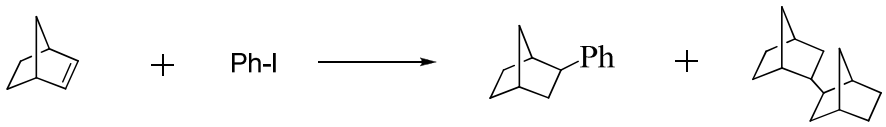
bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.



Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.

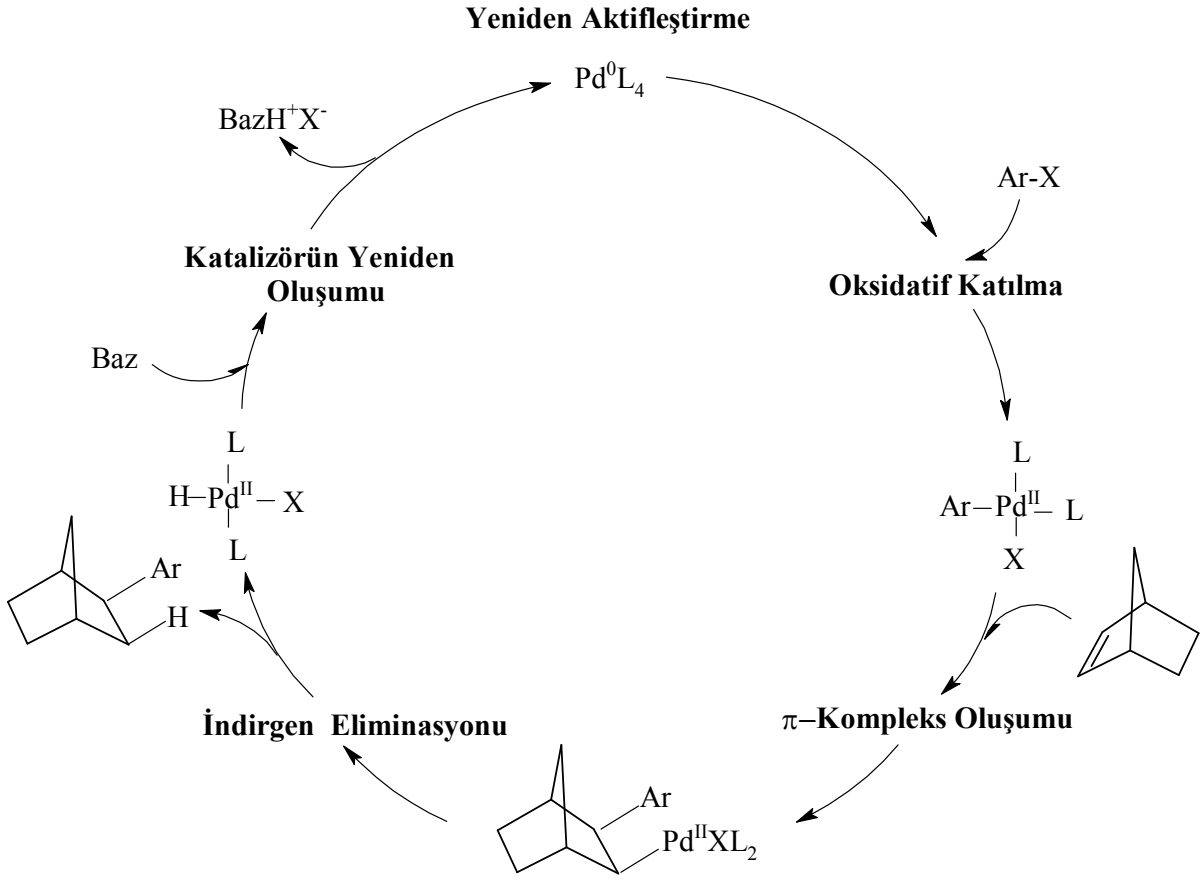
3.2 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson (1989) bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemişlerdir. İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir. Norbornen örneği üzerinden indirgen Heck reaksiyonları için katalitik çevrim Şekil 3.3' de görülmektedir.



Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu

Beklenen ürün *ekzo*-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün elde etmişlerdir (17:1; %30) (Şekil 3.2). Cacchi'de (1989) aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir (Arcadi vd., 1989).



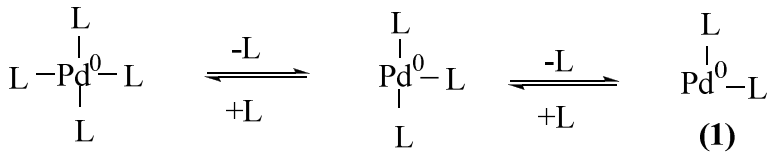
Şekil 3.3 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.

3.2.1 Yeniden Aktifleştirme

Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri **(1)** kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından ($Pb(OAc)_2$, $PdCl_2$), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [$PdCl_2(PPh_3)_4$] ve

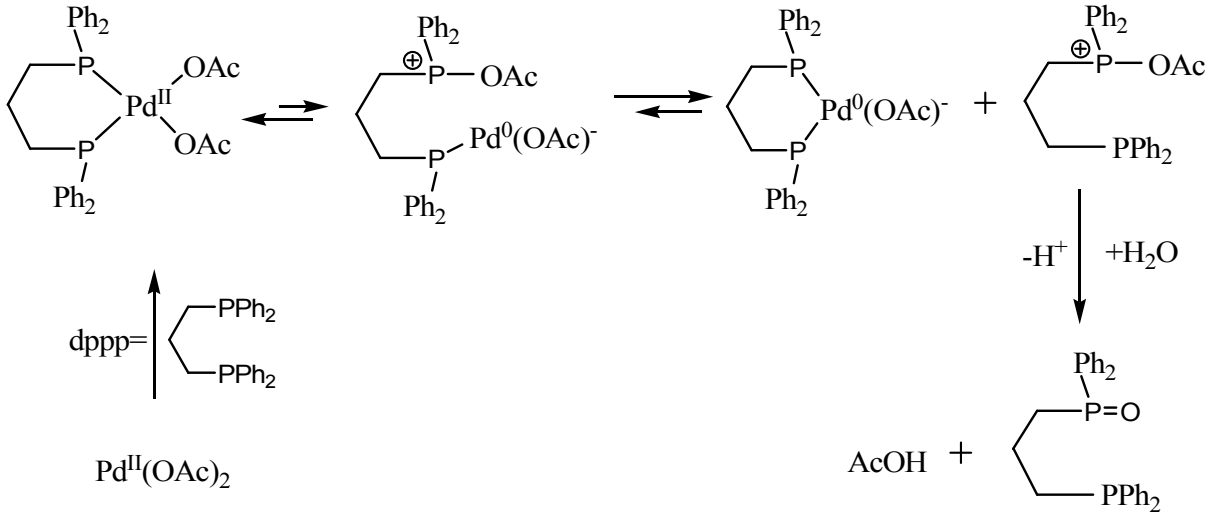
az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir (Brase vd., 1998). Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen posfin ligandlı $Pd(0)L_2$ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan Pd(0) kompleksleri aminleri indirgediği halde, alkenlere etki etmez. Reaksiyon ve çözücü içindeki fosfin gibi substratlar indirgenme reaksiyonlarının ilerlemesini sağlar.

Aktif paladyum(0) 14-elektron kompleksleri **(1)**, dört ligandla koordine olmuş 18-elektronlu paladyum(0) kompleksleri ile aşağıdaki gibi denge halinde (Şekil 3.3) olduğu kabul edilir (Fauvarque vd., 1981).



Şekil 3.4 Pd(0) kompleksleri dengesi.

Son zamanlarda , Jutand ve çalışma grubu tarafından $Pb(OAc)_2$ kullanılarak oluşturulan iki dişli fosfin ligandları ile Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması (Şekil 3.4) önerilmiştir (Amatore vd., 2001).



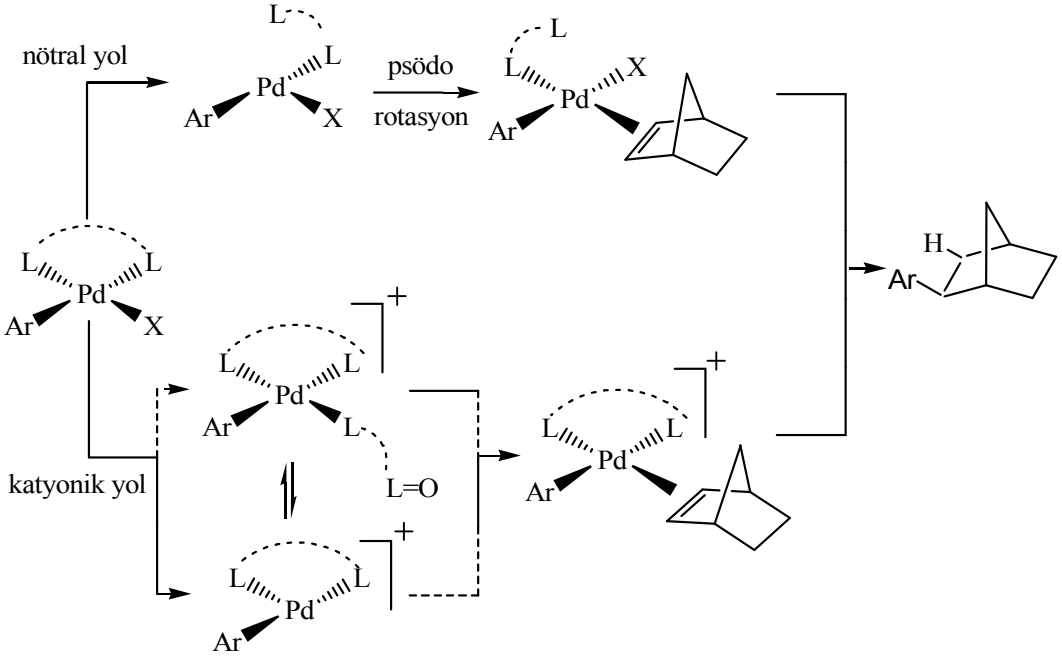
Şekil 3.5 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.

3.2.2 Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma önemli bir adımdır. Heck çevriminde hız belirleyici basamak oksidatif katılma basamağıdır. R-X yapısındaki güçlü bağlanmadan dolayı klor ve brom taşıyan alkil halojenürleri sık kullanılılır. Bu sırada kare düzlem dsp^2 hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili Pd(0) komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili cis-RPd(II)XL_2 yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir (Stille vd., 1977). Böylece, iki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Aktivasyon enerjisinin düşürülmesi amacıyla tek, iki ve sıklıkla üç dişli ligandların kullanılması, aktif ve kararlı Pd(0) komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır (Jeffery vd., 1996).

3.2.3 π-Kompleks Oluşumu

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



Şekil 3.6 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.

Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir (Cabri vd, 1991; Ozawa vd, 1991; Shibasaki vd, 1997).

Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3, çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğer taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar (Heck, 1982). 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.

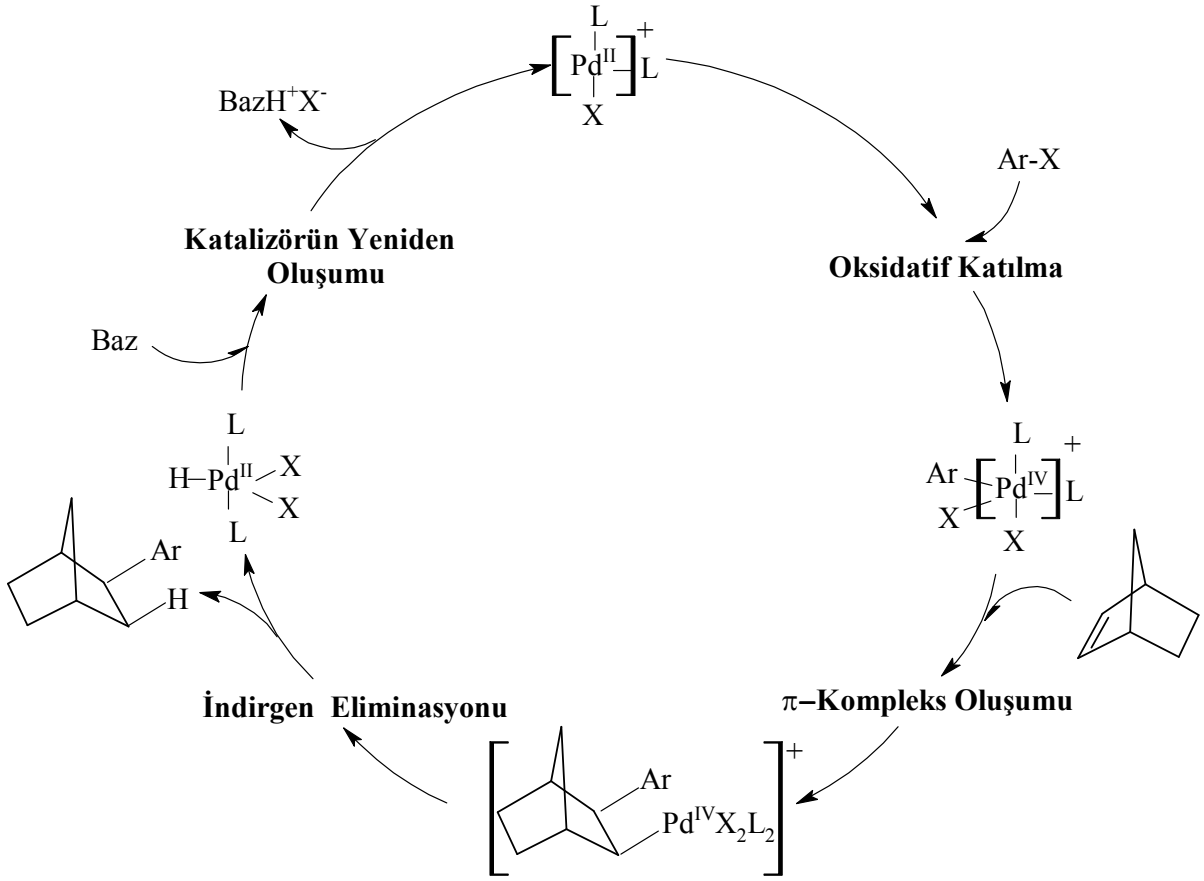
Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik özellikli yapıya dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır (Ludwig vd., 1999).

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 (Sundermann vd., 2001). Catellani (1988), norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. İndirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.6) göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre Pd^0/Pd^{II} halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır. Oksidatif katılma ve π-kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol daha önceden açıklandığı gibidir.

Her iki durumda paladyum kompleksi 14-elektronlu türler şeklinde bulunmaktadır. Katalitik çevrim, d^{10} konfigürasyonuna sahip Pd^0 kompleksine zıt olarak, T şeklindeki d^8 konfigürasyonlu Pd^{II} kompleksiyle başlamaktadır. Reaksiyon bu şartlarda oksidatif katılma ile

oktahedral geometrili katyonik d^6 kompleksine çevrilir. Bir alken ile π-komplekslerinin oluşumu sonucu stereokimyasal mantığa uygun kiral iki dişli ligandlar ortaya çıkar. Kiral olmayan tek dişli ligandlar varlığında geri kalan katalitik çevrim için başka oluşumlar meydana gelmez. Katalitik çevrimde daha sonra syn-katılmasına göre indirgen eliminasyon ve Pd^{II} türlerinin yeniden oluşumu meydana gelmektedir.



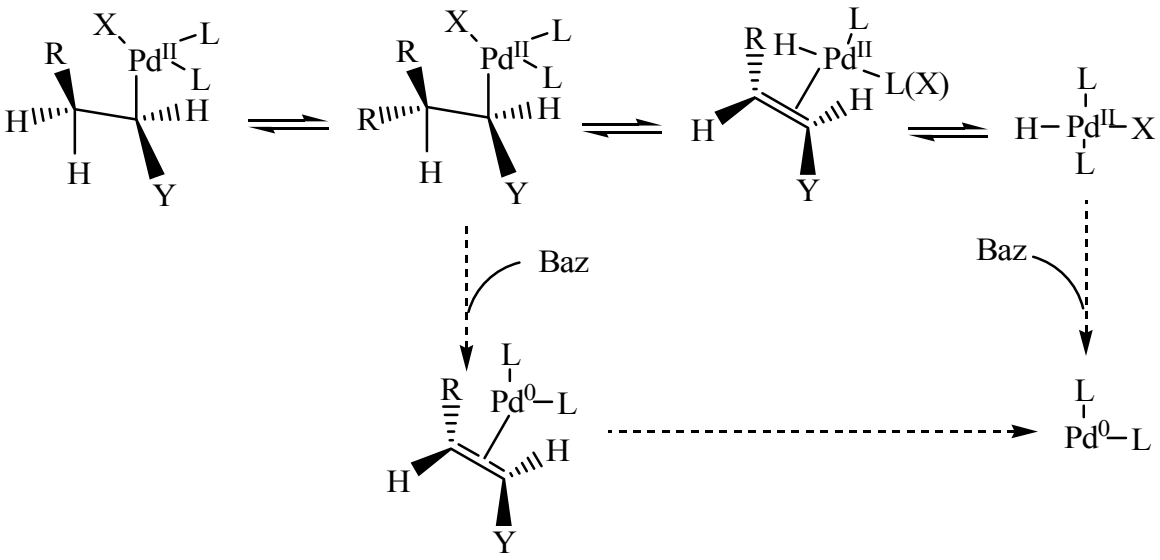
Şekil 3.7 Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi.

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 (Sundermann vd., 2001).

3.2.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu

Bir baz varlığında paladyum(II) kompleksinden HX ayrılması yoluyla $Pd(0)L_2$ özellikli kompleks yapı tekrar oluşturulur. Böylelikle, yeni oluşturulan aktif Pd(0) katalizörü başka bir R-X yapısını aktive ederek sonraki katalitik çevrimi başlatır.

Brown (1996) tarafından yoğun hesaplamalar sonucu önerilen alternatif mekanizma; Pd(II) kompleksinin Pd(0) yapısına baz destekli indirgenmesini desteklemiştir. Daha önceden anlatılan β-eliminasyonunu (Bölüm 2.2.5.1) da içeren klasik mekanizma (Şekil 3.7) görülmektedir (Deeth vd., 1998).



Şekil 3.8 Katalizörün yeniden kazanılması.

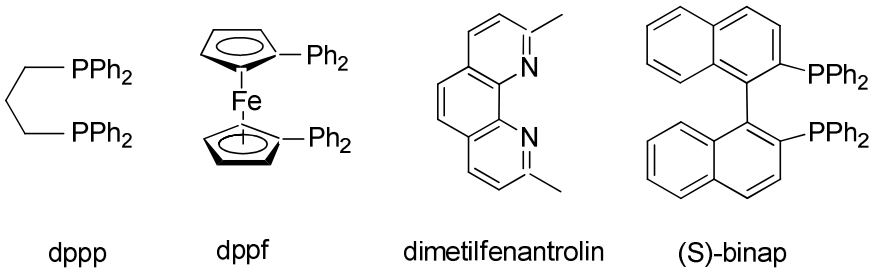
3.3 Heck Reaksiyon Şartları

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

3.3.1 Ligand Etkisi

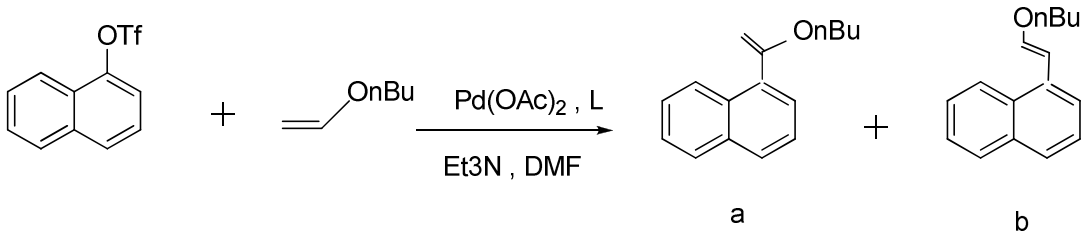
Seçilen bir ligand öncelikle Heck reaksiyonlarının reaktivite ve seçiciliği üzerine ölçülü bir etkiye sahip olmalıdır. Ligandlar genellikle Heck çevrimindeki tüm basamakları etkilemesine rağmen, oksidatif katılma basamağının gerçekleşmesinde bu etki maksimum derecede yüksek olup, π-kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapılı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [PPh_3

veya P(*o*-tol)$_3$] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır (Cabri vd., 1995; Beletskaya vd., 2000). Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.8) verilmiştir.



Şekil 3.9 Bazı iki dişli ligandlar.

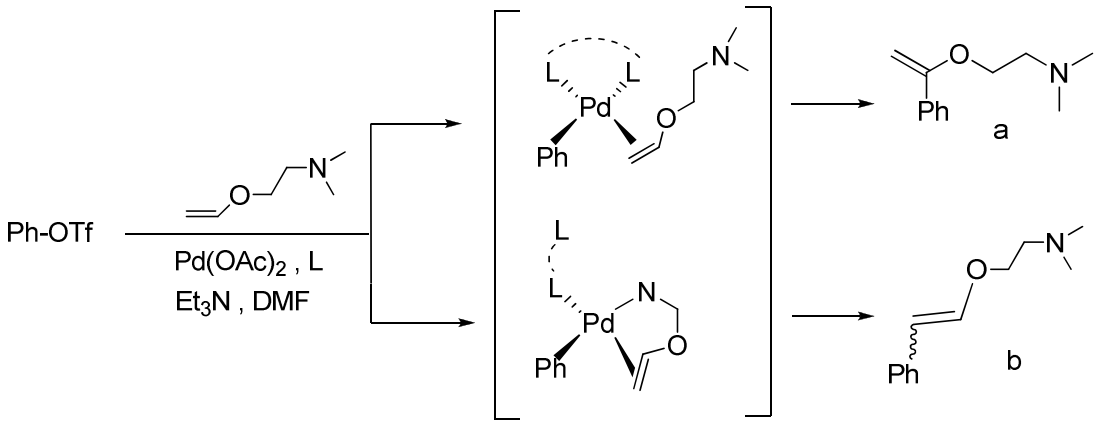
Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.9) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının seteroselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir (Cabri vd., 1992). Fosfin ligandının olmadığı ortamdaki reaksiyonda, zayıf bir dönüşümün olduğu ve tamamıyla regiokontrolsüz yürüdüğünü görmüştür. Triarilfosfinle yapılan denemelerde yine zayıf dönüşüm ve α-selektivite, tek dişli çok basit alkil fosfinle ise α-selektivitenin çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar paladyumla çok güçlü koordine olmuş ligandlarla sadece beklenen ürüne dönüşebildiğini göstermiştir.



Şekil 3.10 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu.

İki dişli (N-N) ligandlarıyla yapılan araştırmalarda, 2,9-dimetilfenantrolinin, dppp kullanıldığında alınan sonuçların aynısını gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat reaksiyon şartlarında yapılan değişikliklerde selektivitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu fenantrolin türevlerinin koordinasyona girme kabiliyetlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Aril triflatların üzerindeki elektron çekici grupların reaksiyon hızını azalttığı ve α-selektivitenin

düştüğü görülmektedir. Aynı şartlarda dppp ile yapılan denemelerde regioselektif etkinin olmadığı görülmüştür. Bu olay azot atomunun metal üzerindeki yük yoğunluğunu artırılması ile açıklanabilir. N,N-dimetilaminetanol'ün değişik liganlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.10) gösterilmiştir.



Şekil 3.11 N,N-dimetilaminetanol'ün arilasyon reaksiyonu.

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

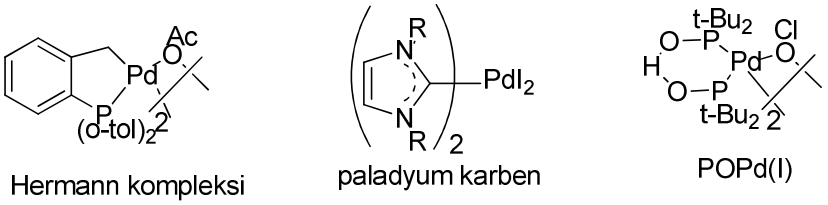
2001 Yılı Nobel Ödülünü kazanan Noyori, iki dişli binap paladyum(0) ligand ortamlı moleküliçi Heck denemelerini yapmış (Miyashita vd., 1980) ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

3.3.2 Yeni Tip Ligandlar

Heck başlatıcı ligandlarda kullanılan paladyumun pahalı olması, bu konudaki araştırmaları son on yılda hızlandırmış, daha aktif ve daha kararlı paladyum katalizleri kullanılmaya başlanmıştır (Littke vd., 2002). Fakat, farklı özellik ve aktiflik gösteren bu yeni ligandlar bazı denemelerde az kararlılık ve amacından sapmalar gösterebilmektedir.

Düşük aktiviteli aril klorür yerine oldukça popüler olan ısı ve havada kararlı yeni ligandlar bulunmuş (Şekil 3.11) gösterilmiştir. Paladyumun katalitik sistemlerde aktiflik ve kararlılık

özelliklerinin artırılması ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen, alken fonksiyonel grupsuz bileşiklerin regioselektif arilasyon ve vinilasyon reaksiyonları yapılamamıştır.

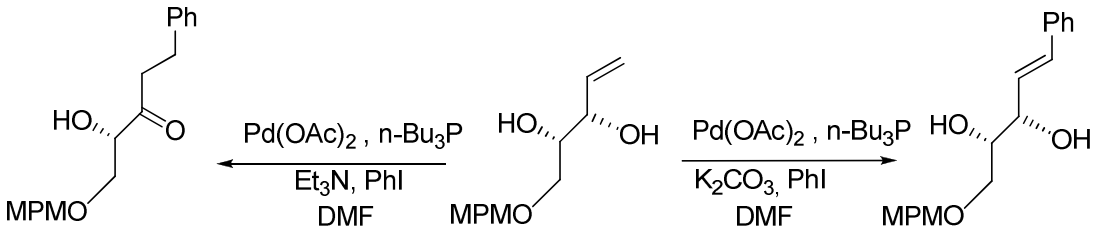


Şekil 3.12 Kararlı yeni ligandlar.

3.3.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır (Brown vd., 1996; Amatore vd., 2000). Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir (Beletskaya vd., 2000). Çok sık kullanılan trietilamin (Et_3N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'ninde uygun sıcaklıklarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Brase vd., 1998; Olofsson vd., 2000). Ayrıca K_2CO_3, $NaHCO_3$ ve KOAc gibi anorganik bazlarda kullanılmaktadır.

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

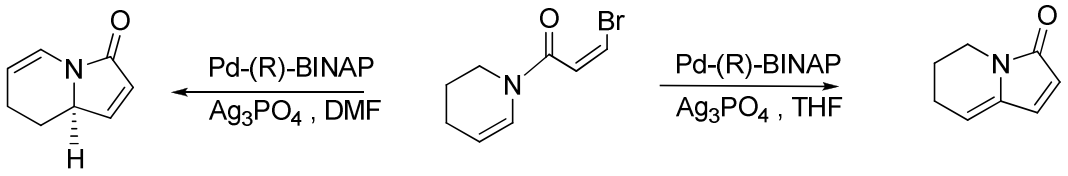


Şekil 3.13 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.

3.3.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımı da oldukça yaygındır (Beletskaya vd., 2000). Paladyum komplekslerine zayıf koordine olma kabiliyetlerinden dolayı bu çözücüler kompleksin kararlığını artırırlar. Örneğin DMSO, simetrik ve regioselektif Heck reaksiyonlarında selektivite ve reaktiviteye bu yolla katkıda bulunur (Andersson vd., 1989). Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetrik Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

Sulikowski ve grubu tarafından yapılan çalışmada (Şekil 3.13), bir enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu farklı çözücülerde denenmiş ve seçilen çözücünün önemli katkılar sağlayabileceği belirtilmiştir. DMF içerisindeki Heck halkalaşmasında enamid, THF içerisinde ise indolizidin türevleri sentezlenmiştir (Kiewel vd., 2001).



Şekil 3.14 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.

4 AMİNO ASİDLER

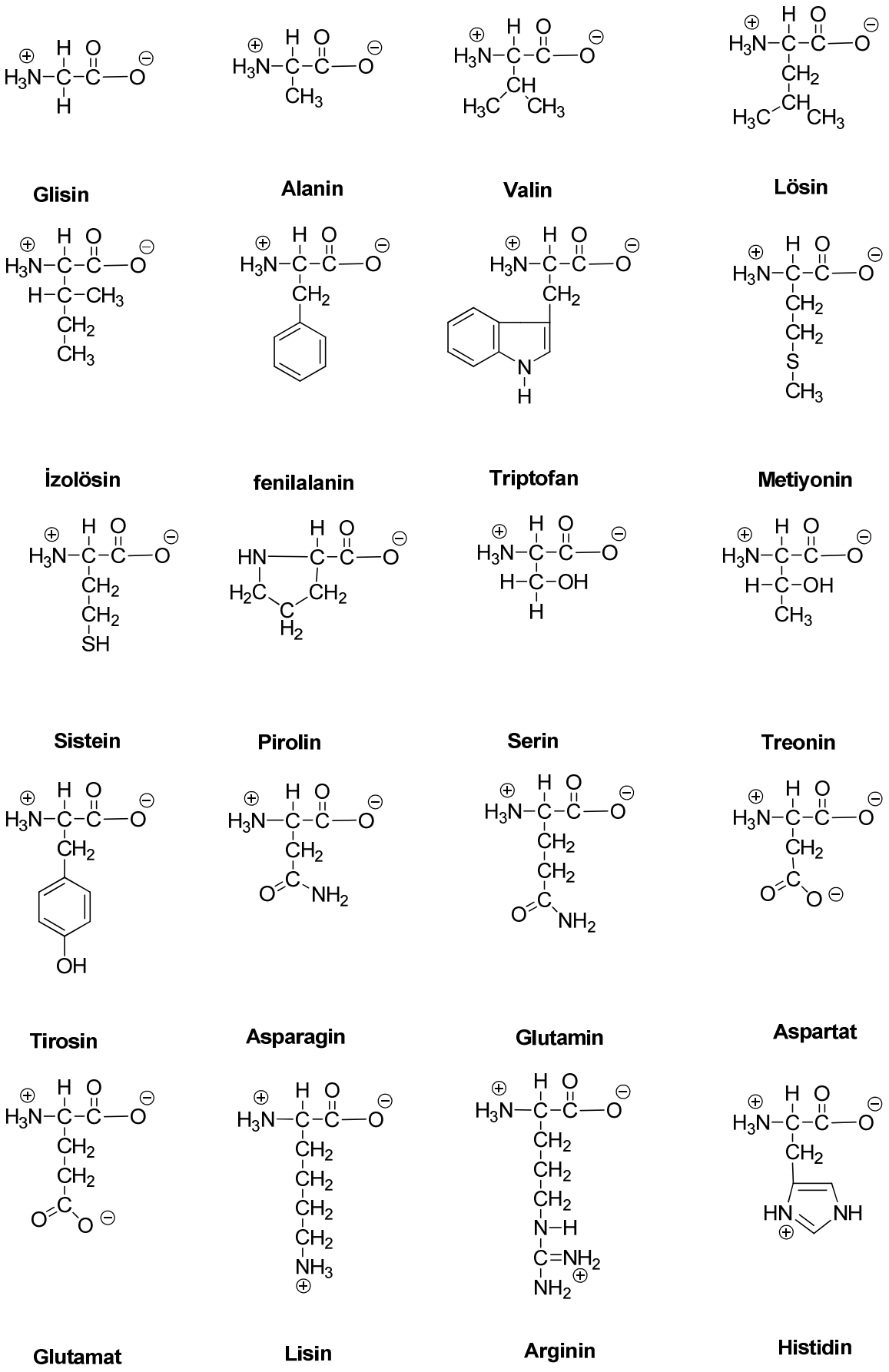
Amino asidler biyokimyasal yapı taşları olup, amino ve karboksil grubunu beraber içerdikleri için önemli organik bileşikler sınıfını oluştururlar.

Amino asidler kısa polimer zincirine dönüşerek polipeptid ya da peptidleri verirler. Peptidler daha sonra proteinlere dönüşürler. Doğada 100'den fazla amino asit bulunmaktadır. Mikroorganizmalar ve bitkiler yaygın olarak bilinmeyen birçok amino asit üretmektedir.

Kaynaklarda bulunan yirmi amino asit standart genetik kodla kodlanmıştır, bu standart kod'a *proteinogenic* adı verilmektedir. Bu 20 amino asit şekil 4.1'de görülmektedir. Genetik kod bulunduran bu 20 α-amino asidin bazıları zorunlu amino asidler olarak adlandırılmaktadır çünkü diğer bileşikler gibi kimyasal reaksiyonlarla vücut içerisinde sentezlenemezler, ama yiyeceklerle alınabilirler. Daha karmaşık yapıda olan amino asidler de vücuda dışarıdan alınır. İnsanlar için zorunlu amino asidler; lösin, izolösin, fenilalanin, threonin, triptofan,valin, metiyonin ve çocuklar için histidin ve arginindir.

α-Karbon atomunda amino grubunu, karboksil grubunu ve her birini diğerinden ayıran R grubunu içerirler. Aralarında halkalı yapıya sahip olan sadece pirolindir.

Glisin, alanin, lösin, izolösin, valin, fenilalanin, triptofan, metiyonin, sistein ve pirolin doğal polar olmayan amino asidlerdir. Polar yüksüz amino asidler, nötral pH'da yüksüzdürler. Bu gruptaki amino asidlerin yan zincirleri zayıf asit ve bazlardır. Fizyolojik pH'da tamamen yüklü değildirler, ancek kısmi artı (+) ve eksi (-) yükler içerirler. Bu sebeple, su da dahil olmak üzere, diğer moleküllerle H-bağı yapabilirler. Genelde oldukça reaktif amino asidlerdir. Serin, treonin, tirosin, asparagin ve glutamin doğal polar amino asidlerdir. Aspartat ve glutamat asidik amino asidlerdir. Lisin, arginin ve histidin ise bazik amino asidlerdir (Young, 1970).

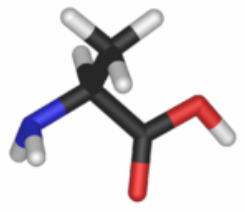


Şekil 4.1 Proteinlerin yapısını oluşturan 20 α-amino asit.

4.1 Bazı amino asitlerin özellikleri

4.1.1 Alanin

Alanin aynı zamanda 2-aminopropanoik asit olarak adlandırılır. Doğada L-alanin ya da D-alanin olmak üzere iki farklı enantiomerik formu bulunmaktadır. L-alanin lösinden sonra protein biyosentezinde en sık kullanılan amino asittir. Proteinlerin yaklaşık olarak %7.8'i alanin yapıtaşlarından oluşmaktadır. Alanin zorunlu amino asidler arasında yer almaz, canlı sistemlerde pirüvattan sentezlenebilir.

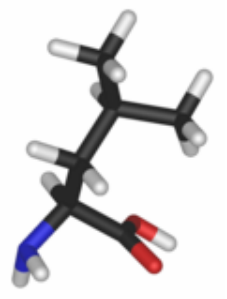


Şekil 4.2 Alanin'in 3 boyutlu modeli.

Alanindeki metil grubu kimyasal olarak oldukça inaktif olması nedeniyle protein fonksiyonunda ancak dolaylı olarak katkıda bulunabilir. Buna rağmen, özellikle karbon gibi apolar atomlarla hidrofobik bağlar yapabilmesi sebebiyle, alanin substrat tanınmasında ve enzimlerin o substrata özgün olmasında rol oynayabilmektedir.

4.1.2 Lösin

Lösin proteinlerin yapısında bulunan en yaygın amino asittir. Yirmi amino asit içerisinde dünya üzerinde en yaygın olarak bulunan amino asittir. İzolösin ve lösin birbirlerinin izomeridirler. Lösin insanlar için besinlerle alınması gereken zorunlu bir amino asittir.

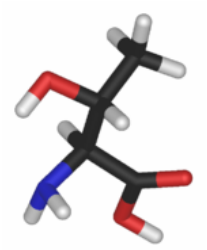


Şekil 4.3 Lösinin 3 boyutlu modeli.

4.1.3 Treonin

Canlıların yapısında yaygın olarak bulunan yirmi amino asitten biri olup, beslenme açısından insanların yiyecekler yoluyla dışarıdan almaları gerekli olan amino asitlerden dir.

Treoninde iki optik merkez bulunur, dolayısıyla dört farklı stereoizomeri olabilir, diğer bir deyişle L-treoninin iki diastereoizomerinin olması olasıdır. Fakat L-treonin ismi yaygın olarak sadece bir enantiomeri yani (2S,3R)-2-amino-3-hidroksibütanoik asit için kullanılmaktadır. Doğada çok nadir olarak bulunan ikinci diastereoizomeri L-allo-treonin olarak adlandırılmaktadır.

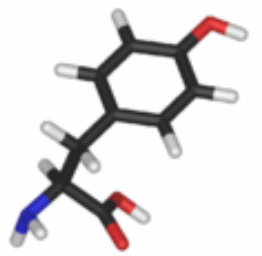


Şekil 4.4 Treoninin 3 boyutlu modeli.

Hücre içi modifikasyonlarla treoninin yan zincirine O-glikozilasyon ile şeker grupları eklenebilir.

4.1.4 Tirosin

Proteinleri oluşturan yirmi amino asitten biridir. 4-Hidroksifenilalanin ya da 2-amino-3-(4-hidroksifenil)propanik asit olarak bilinir. Zorunlu olmayan amino asitler arasında yer alır.

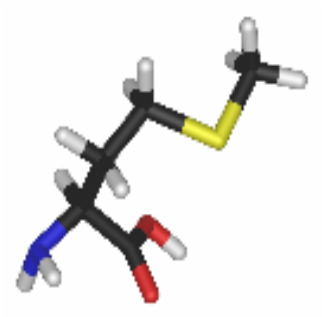


Şekil 4.5 Tirosinin 3 boyutlu modeli.

4.1.5 Metiyonin

Apolar bir amino asit olup, vücuttaki yağların metabolik olarak yakılmasını hızlandıran lipotropik bir moleküldür. İnsan vücudu tarafından sentezlenemediği için beslenme yoluyla dışarıdan temin edilmesi şart olan temel amino asitlerden biridir. Metiyonin ve sistein standart yirmi amino asit arasında sülfür atomu içeren tek amino asidlerdir.

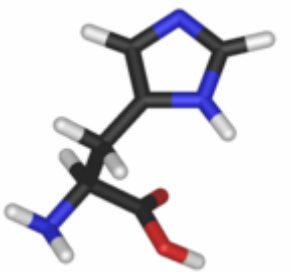
Metiyonin türevi *S*-adenozil metiyonin enzimatik reaksiyonlarda metil grubu vericidir. Metiyonin, transsülfürasyon reaksiyonlarındaki katkısıyla sistein, karnitin ve taurin sentezinde rol alır. Ayrıca fosfatidilkolin ve diğer fosfolipidlerin sentezinde de kullanılır.



Şekil 4.6 Metiyoninin 3 boyutlu modeli.

4.1.6 Histidin

Histidin, doğada yaygın bulunur ve proteinlerin yapısında bulunan L-histidin ve D-histidin olmak üzere iki farklı enantiomerik formu vardır. Beslenme açısından, genelde sadece çocuklarda, dışarıdan alınması zorunlu amino asitlerden biridir.



Şekil 4.7 Histidinin 3 boyutlu modeli.

Yan zincirinin imidazol olması ve pKa değerinin göreceli olarak nötral değerlere yakın olması (6.0 civarı), histidinin hücre içinde lokal pH değerindeki çok küçük değişikliklerde elektrik yükünü değiştirerek yanıt vermesine olanak tanır. Bu nedenle, bu amino asidin yan zinciri bir çok enzimin katalitik bölgesinde ve metaloproteinlerin ligandları koordine eden kısımlarında bulunur.

İmidazol yan zincirinde birbirinden farklı kimyasal özellikler taşıyan iki azot atomu bulunur: Birinci azot hidrojene bağlıdır ve bir çift elektronunu aromatik halkaya verir, dolayısıyla hafifçe asidiktir. İkinci azot ise, elektronlarından sadece birini aromatik halkaya katar. Kalan serbest iki elektronu nedeniyle bazik özellik taşır. Bu kimyasal özellikler proteinlerde farklı şekillerde değerlendirilebilir.

Katalitik triadlarda, histidindeki bazik azot atomu, serin, treonin veya sisteinden bir proton koparark bu amino asitleri nükleofile çevirir.

Proton taşıyıcısı histidinlerde, histidin protonları hızlı şekilde transfer etmede kullanılır. Transfer işlemi esnasında ilk olarak bazik azot atomu bir proton edinerek pozitif yüklü bir ara ürün oluşturulur. Daha sonra başka bir molekül veya tampon asidik azot atomundan bir proton koparmada kullanılır.

Karbonik anhidraz enzimi, proton taşıyıcısı histidinleri kullanarak, çinko bağlı bir su molekülünden bir proton transfer ederek kendini (katalitik aktif bölgesini) hızla rejenere edebilir.

Histidin aynı zamanda histamin ve karnozin biyosentezinde metabolit olarak kullanılır.

4.2 Amino asidlerin görevleri

Bütün yaşayan canlıların yapılarını oluşturan proteinlerdir. Proteinler, insan vücudunda adale, bağlar, tendonlar, organlar, bezler, tırnaklar, saç, safra ve idrar hariç tüm vücut sıvılarının üretiminden direkt sorumludur. Proteinler kemiklerin büyüme ve gelişmesinde esas rol oynarlar. Enzimler, hormonlar ve genler işlevleri için proteinlere ihtiyaç duyarlar. Bunun neticesinde de protein eksikliği oluşur ki bu da zamanla daha ciddi bozukluklara yol açar. Bunların eksiklikleri nasıl oluşur. Yani özetle denilebilir ki amino asitler olmaksızın vitamin ve mineraller vücutta görev yapamazlar. Amino asitlerin serbest formları en saf olan formlarıdır. Serbest formda amino asitler daha hızla absorbe olurlar. Bu beyaz kristalize formdaki amino asitler oda sıcaklığında stabildirler.180°C üzeri sıcaklıklarda dekompoze olurlar.

Her bir amino asit spesifik bir fonksiyona sahip olup çeşitli hastalık semptomlarının gelişmeden önlenmesinde aktif rol oynamaktadır (Young 1974).

L - Alanin

L-Alanin vücutta glukoz metabolizmasında kullanılan amino asittir ve karbonhidratların yanarak vücut enerjisinin üretilmesinde yardımcıdır.

L- Arginin

Vücutta adale oluşması ve yağların yakımı da yine L-arginin varlığında gerçekleşir. L-Arginin ayni zamanda; kollagen üretiminde, siroz gibi karaciğer hastalıklarında faydalıdır. Hamile ve emziklilerin L-arginin kullanması sakıncalıdır.

L – Asparagin

L-Asparagin, merkezi sinir sisteminin dengesinin korunması için gereklidir. Aşırı sinir ve asabiyet oluşumunu engeller.

L – Aspartik asit

Canlılık ve güç, kuvvet verdiği için yorgunluğa iyi gelir. Kronik yorgunluk aspartik asit seviyesinin düşüklüğüne bağlı olarak gelişen hücresel enerji eksikliğinin bir sonucudur. Bu amino asit aynı zamanda aşırı amonyağı vücuttan atarak karaciğeri korur. L-Aspartik asit diğer amino asitlerle birleşip, kandaki toksinleri absorbe ederek kanı temizleyen bir molekül oluştururlar. Ayni zamanda RNA/DNA üretimi için gerekli olan hücresel faaliyetlere yardımcı olur.

L – Sitrullin

Enerji verir, immün sistemi canlandırır. L-Arginin'i metabolize eder ve canlı hücrelere zarar veren amonyağı detoksifiye eder.

L – Sistein

Sistein vücuttaki toksin maddeleri temizler bu sayede hücreleri korur. Hücreleri radyasyonun zararlı etkilerinden korumasının yanı sıra beyin ve karaciğeri de sigara ve alkolün zararlarından korur. L-Sistein 'in respirator kanalda mukoz' u parçalama özelliği olduğundan genellikle bronşit, amfizem ve tüberküloz tedavisinde faydalıdır.

L – Sistin

Bu amino asit cerrahi operasyonlardan sonra yanık ve yaraların iyileşmesi için önemlidir. Bronşit gibi solunum sistemi hastalıklarının iyileşmesinde, beyaz kan hücrelerinin aktivitelerinin arttırılmasında faydalıdır. Pankreasın şeker ve nişasta asimilasyonu için ihtiyacı olan insülinin temininde yardımcı olur.

Gama-aminobutirik asit (GABA)

Beynin reseptör yanını doldurarak stres mesajlarının beyinin motor merkezine ulaşmasını önler. GABA merkezi sinir sisteminde nöron aktivitesini azaltarak nörotransmitter görevi görür.

L - Glutamik asit

Bu amino asit kişilik bozukluklarının düzeltilmesine yardımcı olur. Glikoz yanında glutamik asit beyin yakıtı olarak kullanılabilen tek maddedir. Beyin, glutamik asidi beyin hücre aktivitelerini düzenleyen bir maddeye dönüştürür.

L – Glutamin

L-Glutamin alkolizm, şeker ihtiyacının giderilmesi, mental kabiliyet, erkeklerde impotens, yorgunluk, yaşlılık, şizofreni, mental gerilik, peptik ülser ve sindirim sisteminin sağlığı açısından insan bünyesine yardımcıdır. Beyinde glutamik asidi serebral fonksiyon için esas olan dönüşüme uğratarak ihtiyaç duyulan GABA miktarını yükseltir.

L-Glutatyon

Vücudu sigara ve radyasyonun zararlı etkilerine karşı korur, Kemoterapi ve X ışınlarının yan etkilerini azaltır. Alkol zehirlenmesine karşı savaşır. İlaç detoksifiyanı olarak karaciğer ve kan bozukluklarının tedavisine yardımcı olur.

L-Glisin

Merkezi sinir sistemi fonksiyonları ve prostat sağlığı için gereklidir. Bu amino asid bipolar depresyon tedavisinde kullanılır. Bu amino asidin çok fazla olması durumunda glukozu metabolik zincirden çıkararak yorgunluğa sebep olur. Uygun miktarlarda olması durumunda ise daha fazla enerji üretir.

L-Histidin

L-Histidin büyüme ve dokuların onarımı, ülser, hiper asidite, sindirim ve mide özsuyu oluşumunda çok önemlidir. Allerji, romatoid artrit ve anemi tedavisinde, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin üretiminde ihtiyaç duyulur.

L-Izolösin

Kas dokusunda metabolize edilir. Daima lösin ve valin ile birlikte dengeli halde alınmalıdır. Eksikliğinde hipoglisemiye benzer semptomlar oluşur.

L-Lösin

L-Lösin yükselmiş olan kan şeker seviyesini düşürür. Daima isolösin ve valin ile birlikte dengeli bir şekilde alınmalıdır. Bu önemli amino asid kemiklerin, cilt ve kas dokusunun iyileşmesinde rol oynar.

L-Lisin

L-Lisin bütün proteinlerin esansiyel yapı bloğu olarak çocuklarda büyüme ve kemik gelişimi için gereklidir. Yetişkinlerde kalsiyum absorbsiyonuna yardımcı olur ve azot dengesini muhafaza eder. Eksikliğinde enerji düşüklüğü, konsantrasyon yetersizliği, irritabilite, saç dökülmesi, anemi, büyüme geçikmesi ve cinsel fonksiyon bozuklukları oluşur.

L-Metiyonin

Yağların parçalanmasına, karaciğer ve arterlerde yağ oluşumunun önlenmesine yardımcı olur. Bu amino asit sindirim sistemine yardımcı olur. Adale zayıflığını ve saç kırılmasını önler. Allerjik kimyasallara hassasiyetin giderilmesi ve osteoporosiste kullanılması faydalıdır.

L-Ornitin

L-Ornitin vücutta L-arginin ve L-karnitin ile birlikte aşırı yağı metabolize ederek büyüme hormonu salar. İmmün sistem ve karaciğer fonksiyonları için gereklidir. Bu amino asid ayrıca amonyağı detoksifiye eder.

L-Fenilalanin

L-Fenilalanin sıklıkla depresyon tedavisinde kullanılır. Nörotransmitterleri üretir, bunlarda beyin tarafından norepinefrin üretiminde kullanılarak hafızaya, öğrenme kapsitesine ve zayıflamaya yardımcı olur. Merkezi sinir sistemindeki etkisinde dolayı bu amino asid depresyonu önler, migren, menstrual ve artrit ağrılarını azaltır. L-Fenilalanin anksite atakları çeken, yüksek tansiyonlu, fenilketonürili hamilelerde kullanılmamalıdır.

DL-Fenilalanin

DL-Fenilalanin bilhassa artrit ağrılarının kontrolünde çok etkilidir. Bütün amino asidlerin oluşumunda temeldir. Mental dikkati yükseltir, iştahı azaltır, parkinson hastalığına iyi gelir. Hamileler, şeker hastaları ve yüksek tansiyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

L-Pirolin

L-Pirolin kollojen üretimine yardımcı olarak cildi düzeltir. Kıkırdakları, eklemleri, tendonları ve kalp kaslarını güçlendirir.

L-Serin

L-Serin yağ ve yağ asidi metabolizması, kas gelişimi ve immün sistemi için varlığı önemlidir. Ayrıca immünoglubulinlerin ve antibadilerin üretimine yardımcı olur.

L-Taurin

L-Taurin yüksek konsantrasyonlarda kalp adalesi, beyaz kan hücreleri, iskelet adaleleri ve merkezi sinir sisteminde bulunur. Bu amino asid yağ sindiriminde, kalp bozukluklarında, hipoglisemi, aterosklerosis, ödem ve hiper tansiyonda faydalıdır.

L-Treonin

L-Treonin kalp, merkezi sinir sistemi ve iskelet kaslarında vardır. Bu önemli amino asid epileptik atakların kontrolünde kullanılır.

L-Triptofan

L-Triptofan insan davranışlarını stabilize eder. Seratonin üretiminde kullanılır. Seratonin sinir impulslarını bir hücreden diğer hücreye ileten nörotransmitter olup normal uyku için gereklidir. Hiper aktiviteyi agresif çocukların kontrolünde kullanılır. Kalbe iyi gelir. Kilo kontrolüne yardımcı olur. Vitamin B-6 üretimi için gerekli olan büyüme hormonlarının salınmasında faydalıdır.

L- Tirosin

Tirosin eksikliğinde hipotiroidizm oluşur. Konsantrasyonu düzeltir, iştahı bastırır ve vücut yağlarını azaltır. Karaciğerde fenilalaninin parçalanması ile ilgilidir. L-Tirosin, L-fenialaninden üretilebilir. Tirosin eksikliğinde norepinefrin üretimi azaldığından depresyon ve davranış bozuklukları oluşur.

L-Valin

L-Valin stimülan etkilere sahip olup eksikliğinde vücutta negatif hidrojen dengesi oluşur. Valin, lösin ve isolösin ile birlikte daha iyi adale metabolizması, doku onarımı ve azot dengesi temini için kullanılır.

L-Karnitin

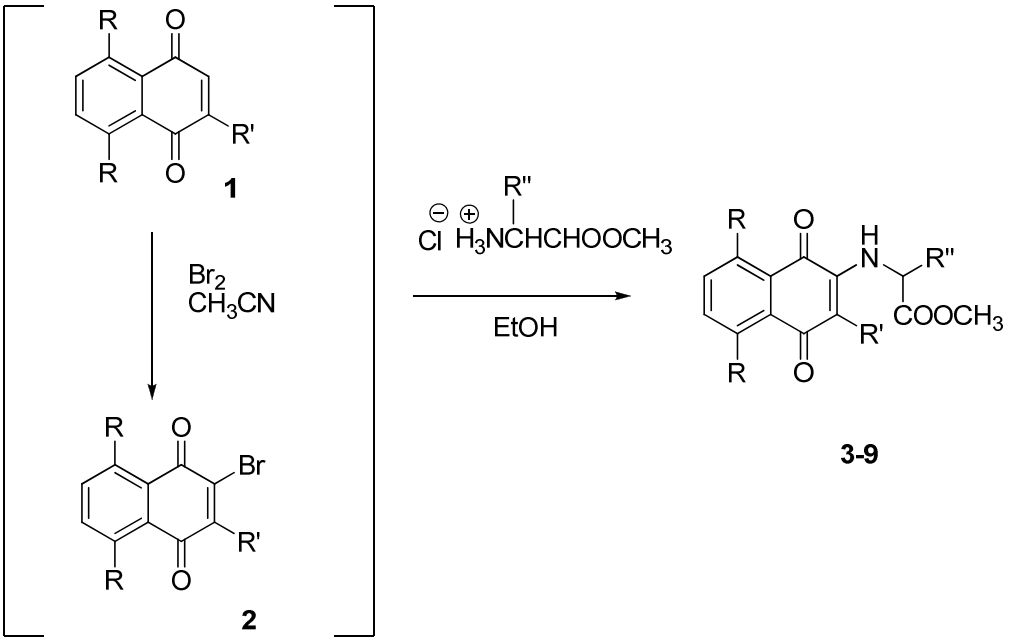
Uzun zincirli yağ asidlerinin taşınmasına yardımcı olur. Bu amino asid yağ oluşumunu önleyerek kilo vermeye yardımcı olur, kalp krizi riskini azaltır, atletik kabiliyeti geliştirir. Özellikle vejeteryanların diyetlerinde yeterli miktarda lisin olmadığından L-karnitin eksikliği oluşur.

4.3 Son yıllarda α-amino asid esterlerle yapılan çalışmalar

4.3.1 1,4-Naftakinonlar

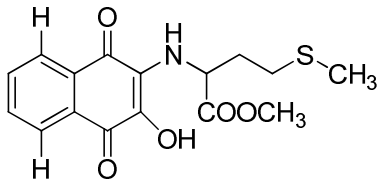
1,4-Naftakinonlar çeşitli doğal ürünlerde yaygın olarak bulunan yapılardır. Enzim inhibisyonunu, mantar önleyici, antibakteriyel, anti-kanser, antialerjik, sıtma karşıtı gibi aktiviteleri kapsayan biyolojik aktivitelerle bağlantılıdır. Birçok amino- ve heterosiklik 1,4-naftakinonlar çok sayıda biyolojik öneme sahip bileşiklerin yapısında yer almaktadır.

1,4-naftakinonların (**1**) ya da bromlu türevlerinin (**2**) enantiyomerik olarak saf L-α-amino asid metil ester hidroklorür bileşikleriyle reaksiyonları sonucu (*S*)-*N*-(1,4-naftakinon-2-il)-α-amino asid metil esterler (**3-9**) elde edilmiştir. Şekil 4.1'de 1,4-naftakinonların L-α-amino asid metil esterlerle reaksiyonu görülmektedir (Tandon, 2005).



Şekil 4.8 1,4-Naftakinonların L-α-amino asid esterlerle reaksiyonları.

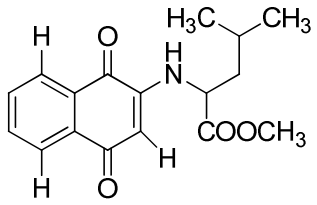
1,4-Naftakinonların L-α-amino asid esterlerle reaksiyonları sonucu elde edilen bileşiklerin anti bakteriyel ve mantar önleyici özellik gösterdiği belirlenmiştir. 9b Bileşiğinin *C. albicans* mantarına karşı mantar önleyici özellik gösterdiği belirlenmiştir. Aynı etkiyi *C. neoformans* ve *A. fumigatus*'a karşı gösterdiği de belirlenmiştir. Bileşik 9b'nin yapısı şekil 4.9'da görülmektedir.



9b

Şekil 4.9 Bileşik 9b'nin yapısı.

1,4-Naftakinonların L-α-amino asid esterlerle reaksiyonları sonucu elde edilen bileşiklerden **6a**'nın *K.pneumoniae* ve *E.coli*'ye karşı anti bakteriyel etki gösterdiği belirlenmiştir. Ve **6a** bileşiğinin bu iki bakteri üstündeki etkisinin, günümüzde anti bakteriyel olarak kullanılan *kanamycin*'nin etkisine göre daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir. Bileşik **6a**'nın yapısı şekil 4.10'da görülmektedir.

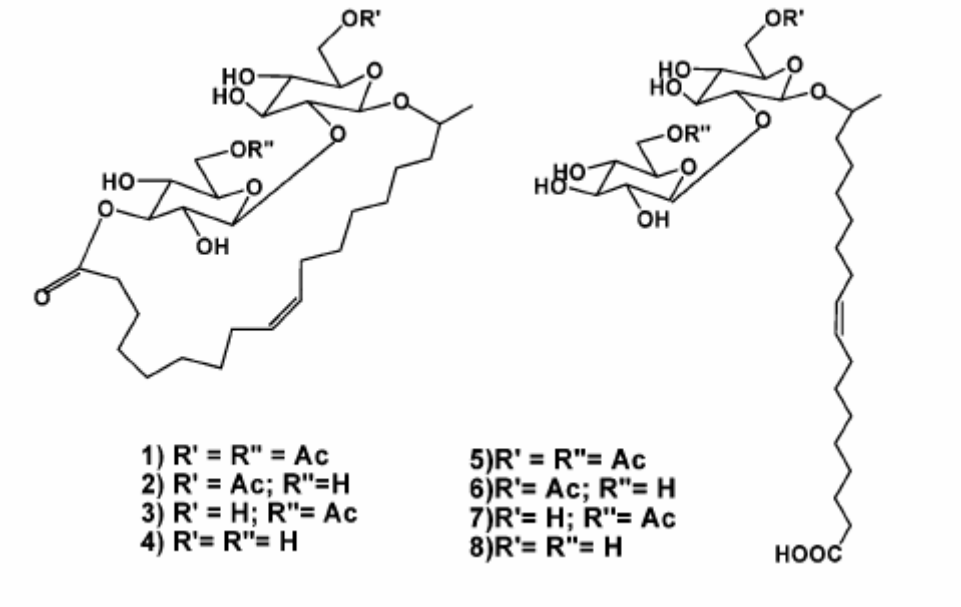


6a

Şekil 4.10 Bileşik **6a**'nın yapısı.

4.3.2 Sophorolipidler

Sophorolipidler çok hücreli glikolipidler olup glikoz ve yağ asitlerinin bulunduğu bir ortamda *Candida bombicola* tarafından üretilirler. Şekil 4.11'de *Candida bombicola* tarafından üretilmiş olan sophorolipidler görülmektedir. Bu bileşikler uzun hidroksil-yağ asidi zincirine glikozit bağıyla bağlanmış disakkarit grubu içerirler. Sophorolipidler laktam ve asit formlarından oluşan sekiz ana bileşiğin karışımı olarak bulunmaktadır.

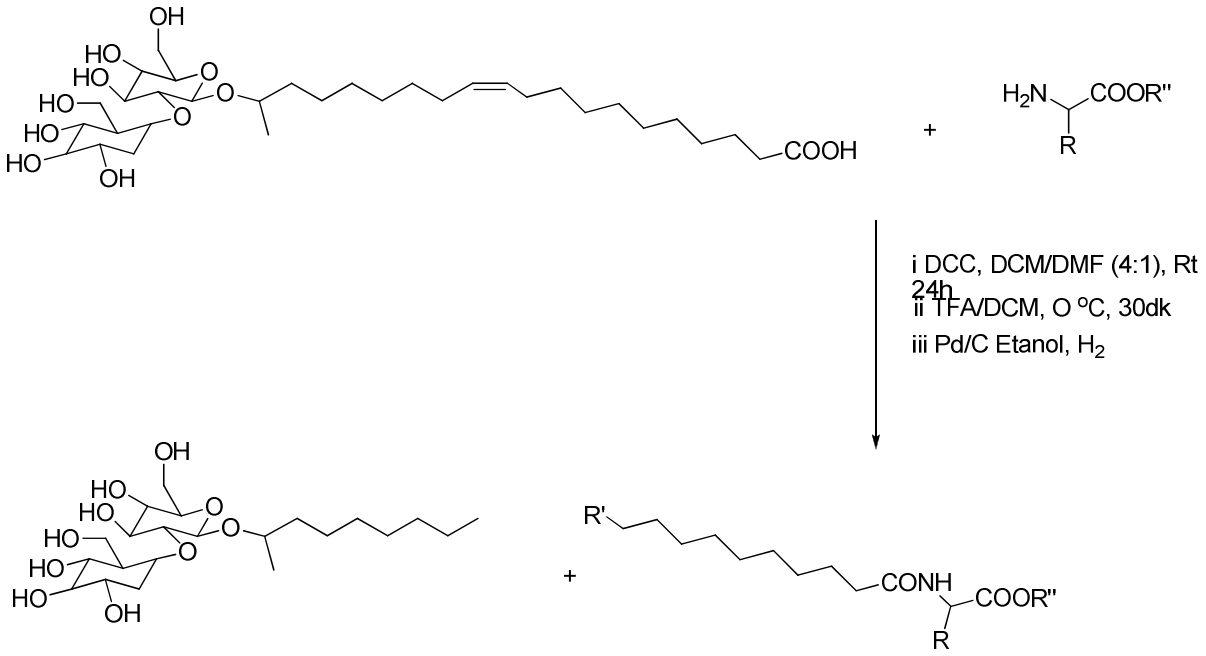


Şekil 4.11 *Candida bombicola* tarafından üretilmiş olan sophorolipidler.

Sophorolipidlerin keşfiyle sophorolipid türevleri hazırlanmış ve yeni bir amino asit ailesi oluşmuştur (Azim, 2006). Sophorolipid türevleri antibakteriyal, anti-HIV ve spermatisid özellik göstermişlerdir. Bütün test edilen analoglar hem gram + hem de gram – organizmalara karşı antibakteriyal özellik göstermişlerdir. En etkili antibakteriyal özelliği lösin bağlı olan sophorolipidler göstermiştir. Alkil ester bağlı sophorolipidler arasında en etkili antibakteriyal etkiyi lösin etil ester bağlı sophorolipidler göstermiştir.

Yapılan araştırmalar sonucunda *Candida bombicola* tarafından üretilen sophorolipidlerin anti-kanser (**4**), antibakteriyal (**5**), antivirüssel (**6,7**), spermatisid (**6,7**) ve mantar önleyici (**8**) etkiye sahip olanları belirlenmiştir. Sopohorolipidlerin yapısı şekil 4.11'de görülmektedir.

Richard ve grubu yaptıkları çalışmalarda amino asit bağlı sophorolipidleri ve amino asid etil ester bağlı sophorolipidleri sentezlemişlerdir (şekil 4.12).

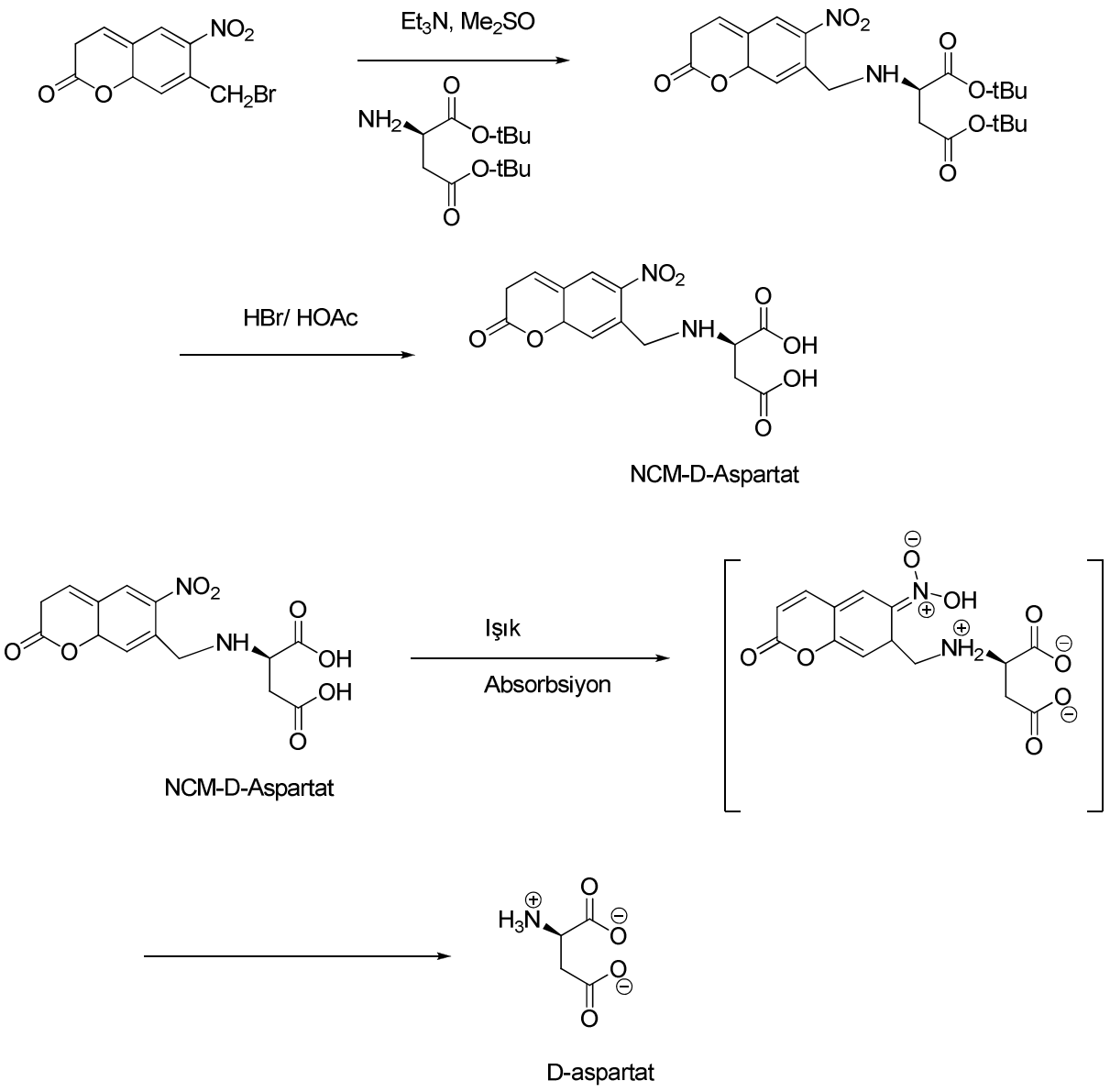


Şekil 4.12 Sophorolipid türevlerinin sentezi.

4.3.3 D-Aspartat

D-Aspartat hem glutamat taşıyıcıları için hem de *N*-metil-D-aspartat reseptörleri için substrat görevi görür. Glutamat taşıyıcılarının ve *N*-metil-D-aspartat reseptörlerinin davranışlarını gözlemlemek için yeni foto kimyasal reaksiyonlara uğrayan D-aspartatlar sentezlenmiştir (Bergles, 2005). Bu bileşikler UV ışık altında hızlı bir şekilde fotolize uğrarlar.

.



Şekil 4.13 Fotokimyasal yöntemle D-aspartat bileşiğinin sentezi.

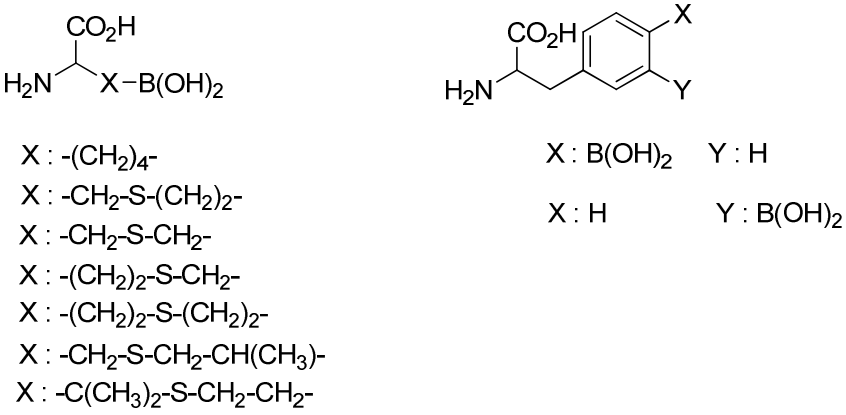
Glutamat taşıyıcıları sinapsislerdeki glutamatın şeklini değitirirken çok kısa sürede görevlerini yaparlar, bununla birlikte reseptörlerin uzaydaki konumlarını ve geçici kullanım sürelerini düzenlerler. Komşu sinapsisler arasında glutamatın dökülmesini limitleyerek iletimin korunmasını sağlarlar. Taşıyıcılardaki ani değişmeler sonucunda beyin hasarları ve hastalıklar oluşur. Psikolojik kondisyonlar altında taşıyıcının düzenlenmesine ait mekanizma hakkında çok az şey bilinmektedir.

Glutamat taşıyıcılarının aktivitelerini belirlemek için yeni D-aspartatlar sentezlenmiştir.

4.3.4 ω-Borono-α-amino asidler

Memeli canlıların hücrelerinde L-arginin 2 ana yoldan metobolize olur. *Arginaz* enzimi tarafından L-ornitin ve üreye hidrolizleri katalizlenir ve bu sırada NO oluşur, ya da L-sitrulin ve nitrik oksite oksidasyonları katalizlenir. *Arginaz'*ların en önemli görevi rollerinde yatmaktadır; NO boşaltımının kontrolünü sağlarlar ve L-arginin ile L-ornitin'in hücredeki seviyesini kontrol ederek protein sentezinde ne kadar içerildiklerini belirlerler.

Carboni ve çalışma arkadaşları tarafından ω-borono-α-amino asidler sentezlenerek arginaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır. Sentezlenen ω-borono-α-amino asidler şekil 4.14'de görülmektedir (Busnel, 2005).



Şekil 4.14 ω-borono-α-amino asidler.

5 MATERYAL ve YÖNTEM

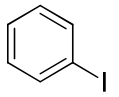
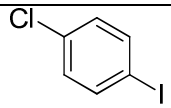
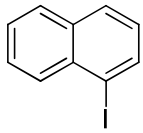
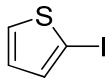
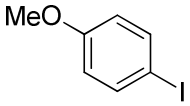
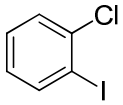
5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Asetil klorür	Merck	822252
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Disiklopentadien	Merck	803038
Etanol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Furan	Merck	820594
Formik asid	Merck	822254
n-Hekzan	Merck	101782
Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
1-İyodo-2-klorobenzen	Aldrich	24.262-0
1-İyodo-4-klorobenzen	Aldrich	10.160-5
1-İyodo-4-metoksibenzen	Merck	819077
1-İyodonaftalen	Merck	841534
2-İyodotiyofen	Aldrich	19.615-0
Kloroform	Merck	102431
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleik anhidrit	Merck	800408
Metanol	Merck	106008
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37987-5
Petrol eteri	Merck	100909
(*S*)-Alanin metil ester hidroklorür	Aldrich	33.063-9
(*S*)-Threonin metil ester hidroklorür	Sigma	T5898-5G
(*S*)-Tirosin metil ester	Aldrich	T90808-5G
Sea sand	Merck	107711
Silika jel 60	Merck	107739
Sodyum hidrojenkarbonat	Teknik	
Sodyum klorür	Teknik	-
Toluen	Merck	108323
Trietilamin	Merck	808352

5.1.1 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 5.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.

Arillendirme Reaktifleri	**Erime noktası (°C)**	**Kaynama noktası (°C)**	**Molekül ağırlığı (g/mol)**	**Yoğunluğu (g/mL)**
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 1-İyodonaftalen	-	161-162	254.07	1.737
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 1-İyodo-4-metoksibenzen	47-50	-	234.04	-
 1-İyodo-2-klorobenzen	1	234-235	238.46	1.952

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, "IKA, RV 05-ST 1BP" model döner buharlaştırıcı kullanıldı. Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde "Merck Silika jel 60" (70-230 mesh) ile "Camag" (254/366 nm) UV lamba kullanıldı.

Çevirme açıları İstanbul Üniversitesi Kimya Mühendisliği Organik Kimya Anabilim Dalı Laboratuarında " Optical Activity LTD. AA-55 Polarimetre" cihazıyla ölçüldü.

Infrared spektrumları ATR cihazı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^{1}H, ^{13}C NMR, DEPT), Boğaziçi Üniversitesi Araştırma merkezinde "Mercury-VX 400 MHz NMR" ve İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuarında "Varian-INOVA-500 MHz NMR" cihazlarıyla, çözücü olarak $CDCl_3$ ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

Kütle spektrumları, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuarı'nda "Agilent 6890N GC System-5973 IMSD" kütle spektrofotometre cihazıyla çekildi.

5.2.1 Susuz *N*,*N*-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g $CaSO_4$, 100 mL N,N-dimetilformamid içerisine konuldu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu uygulanarak kurutma işlemi gerçekleştirildi (Kaynama noktası 76°C / 39 mmHg, 153°C / 760 mmHg) (Perrin vd., 1981).

5.2.2 Susuz Trietilaminin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz $CaSO_4$ (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (Kaynama noktası 89.4°C), (Perrin vd., 1981).

5.2.3 Susuz Formik Asid Hazırlanması

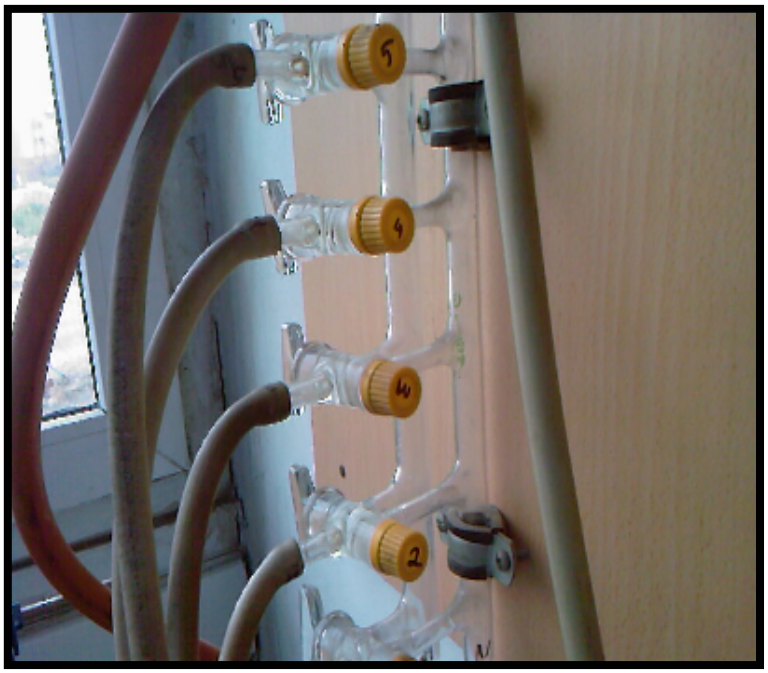
Vakum destilasyonu ile yapıldı (Kaynama noktası 24°C / 40 mmHg, 100.7°C / 760 mmHg) (Perrin vd., 1981).

5.2.4 Schlenk Sistemi

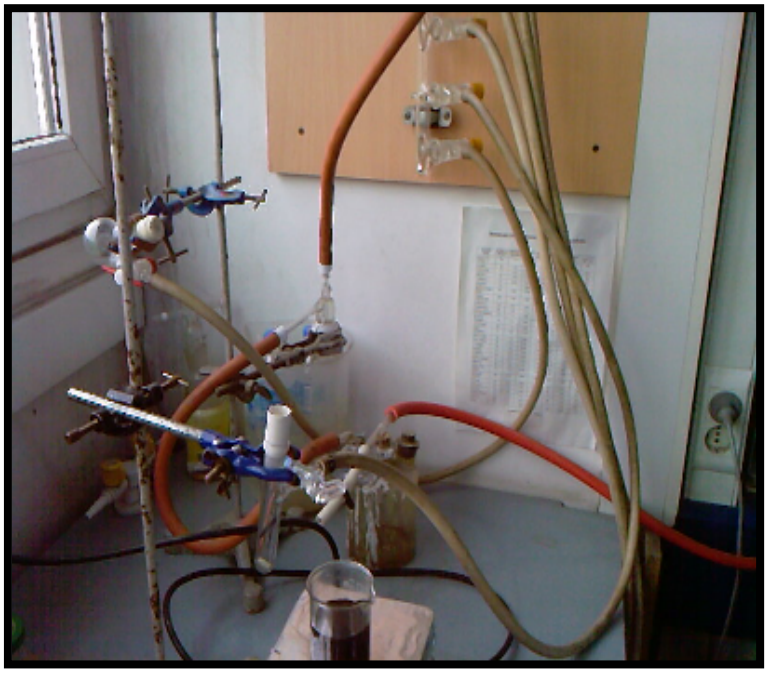
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Şekil 5.1 Schlenk sisteminin görünümü.

Şekil 5.2 Schlenk sisteminde enjektörlerin azotla yıkanması.



Şekil 5.3 Schlenk sistemi.



Şekil 5.4 Schlenk sisteminde Heck reaksiyonu için Schlenk tüpünün hazırlanması.

6 DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

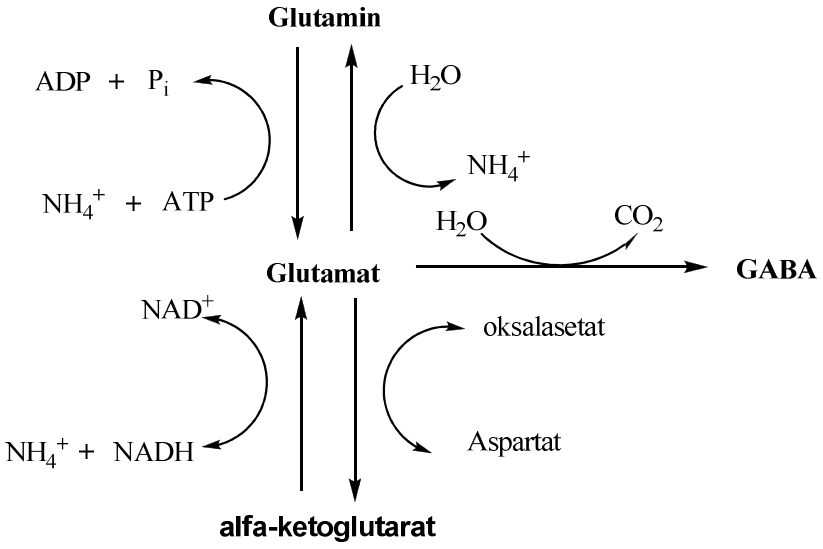
6.1 Genel Bilgi

Amino asidler proteinleri oluştururlar, enerji yönünden ön plana çıkmazlar. Özellikle kasta enerji deposu proteinlerin proteolizi sonucu oluşan amino asidlerden karaciğerde yeni glukoz yapımı ile sağlanır. Proteinlerin sindirimi sonucu oluşan amino asidler de sodyum bağımlı transport sistemiyle enerji harcanarak bağırsak mukoza hücresine alınır ve sonra kana verilirler.

Bir çok amino asit sinir sisteminde eksitatör ve inhibitör etkiye sahiptir. Bir amino asit olan γ-aminobutirat, 4-aminobutirat, GABA ilk olarak 1883 yılında bulunmuş, santral sinir sisteminde ve retinada en iyi bilinen presinaptik inhibitördür. Beyin metabolizması ve işleyişi için önemli bir nörotransmitterdir.

GABA akson terminallerinde sentezlenir. Sentez için gerekli olan glutamik asit dekarboksilaz enzimi ise hücre gövdesinde sentezlenir ve aksonal transport ile terminale taşınır. Bu enzim glutamatın α- karboksil grubunu çıkarır ve sonuçta GABA oluşur. Kofaktör olarak pridoksal fosfata ihtiyaç duyar. Bu enzim yüksek oranda substrat spesifik olmasına rağmen, bazı araştırmacılar tarafından bu enzimin bazı glutamat anologlarının da dekarboksilasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir (Koda, 2003).

Vitamin B_6, manganez, taurin ve lizin GABA sentezini ve etkisini artırır.



Şekil 6.1 Glutamat metabolizması.

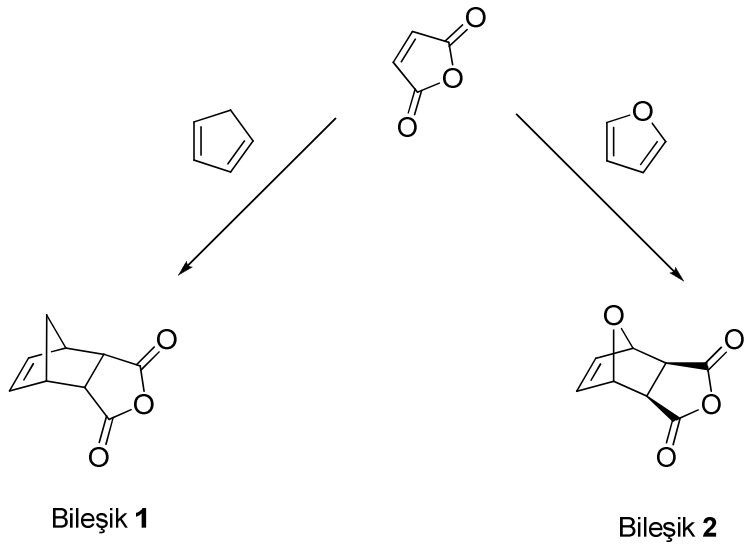
Glutamat metabolizması, memeli beyninde glutamat, glutaminden glutaminaz enzimi ile veya α- ketoglutarattan, glutamat dehidrogenez ve glutamat oksalat transaminaz ile elde edilir. Glutamatın degredasyonu ile α- ketoglutarat, GABA ve glutamin oluşur (Şekil 6.1).

Canlı sistemlerde çok önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri olan amino asid moleküllerinin gene önemli biyolojik aktiviteler taşıyan norbornen halkası ile birleştiren North ve Biagini bir dizi norbornenil amino asid metil esterleri çalışmış ve polimerik özelliklerini incelemiştirler.

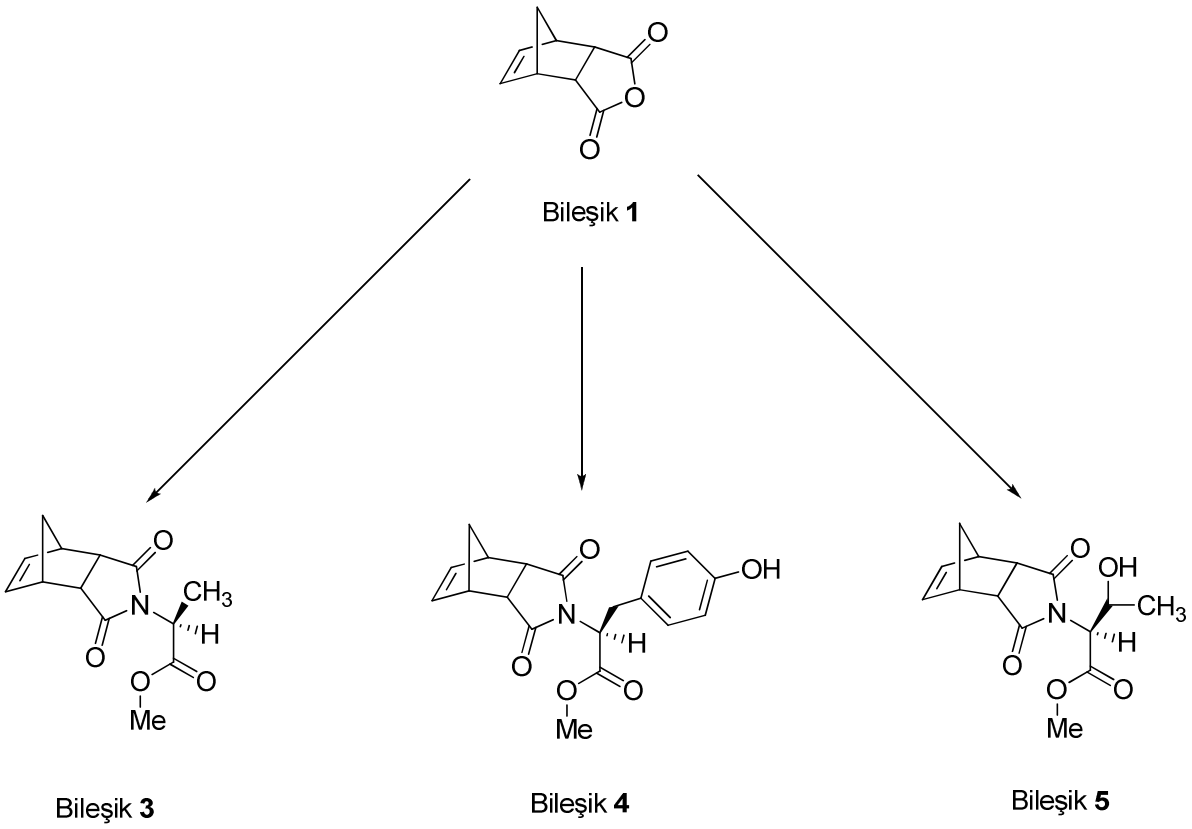
Diğer taraftan, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu olarak kullanılırken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

Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ilk aşamasında; North'un yöntemine göre yeni norbornenil amino asid metil ester bileşikleri başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir. İkinci aşamasında ise, bu bileşiklerin paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında, iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodonaftalen ve 1-iyodo-4-metoksibenzen, 1-iyodo-2-klorobenzen gibi aril- ve hetarilsubstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Son aşamada ise tüm bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

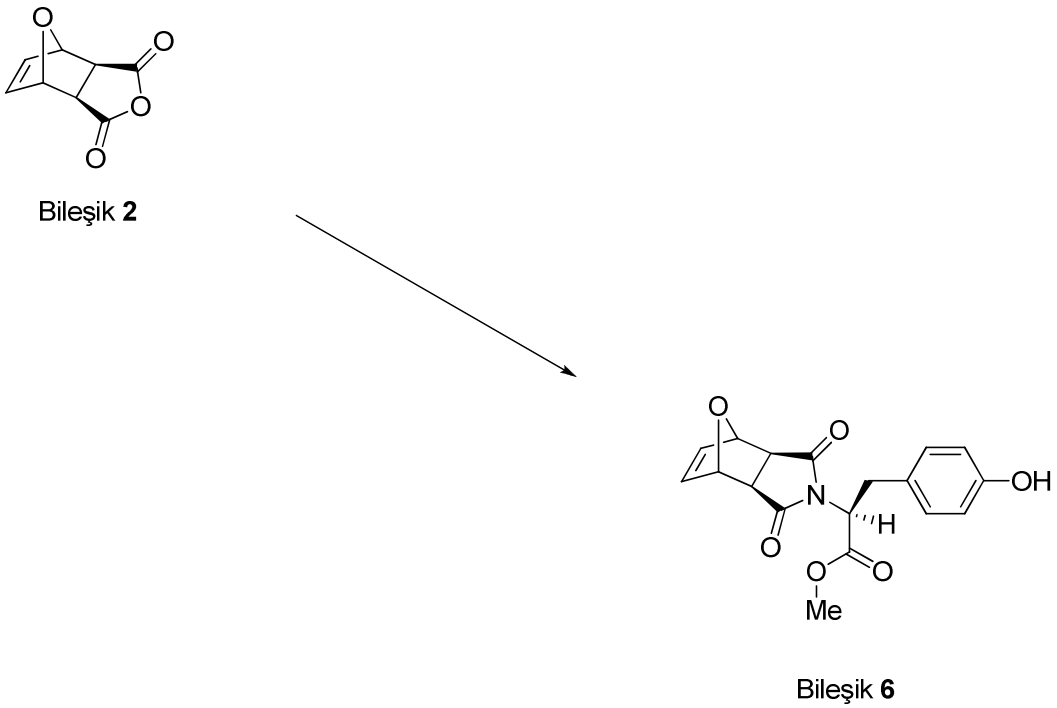
6.2 Başlangıç maddeleri Bileşik 3 - 6'nın hazırlanması



Şekil 6.2 Bileşik **1** ve bileşik **2**'nin hazırlanması.

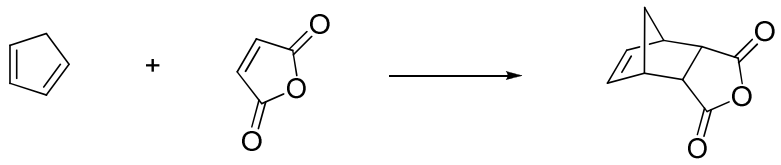


Şekil 6.3 Bileşik **3 - 5**'in hazırlanması.



Şekil 6.4 Bileşik **6**'nın hazırlanması.

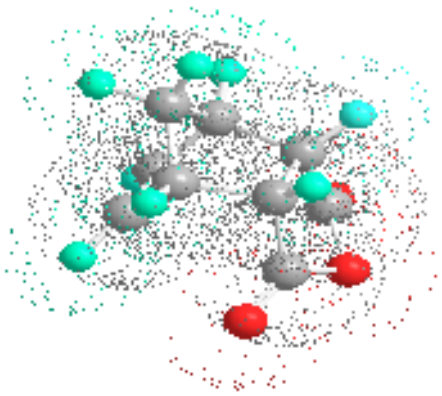
6.2.1 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_9H_8O_3$)



Bileşik **1**

İki boyunlu balon içerisine maleik anhidrid (4 g) konuldu. Çözücüsü olarak etil asetat (12.5 mL) ilave edildi. Maleik anhidrit çözünene kadar karışması sağlandı. Üzerine petrol eteri (5 mL) ilave edildi ve karıştırma işlemine devam edildi. Balon buz banyosuna yerleştirildi. Yeni destillenmiş siklopentadien (3 mL) enjektörle septumdan karıştırma sırasında ilave edildi ve beyaz katı oluştu. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat daha karıştırıldı. Elde edilen beyaz katı (1:1) etil asetat/petrol eteri sisteminden kristallendirildikten sonra Bileşik **1** beyaz kristaller şeklinde elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n.: 166–167 °C; R_f = 0.52 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim %55. (Kaynak verisi; Ho, Y. P., 2004, e.n.: 164–166 ºC; verim %63)



Şekil 6.5 Bileşik **1**'in moleküler modeli.

Şekil 6.6 Bileşik **1**'in kristal şekli.

Şekil 6.7 Bileşik **1**'in kristal şekli.

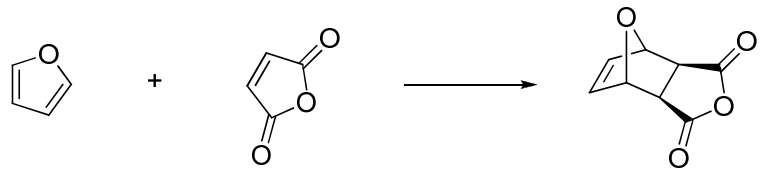
6.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral verileri

IR (KBr) : ν= 1859, 1790, 1231, 1089, 905 cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) : δ= 1.78 (m, 2H, 7-H_2), 3.51 (m, 2H, H_1, H_4), 3.58 (m, 2H, H_2, H_3), 6.31 (m, 2H, H_5, H_6) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ= 40.70 (C_7), 47.66 (C_1, C_4), 53.34 (C_2, C_3), 136.13 (C_5, C_6), 171.88 (C=O) ppm.

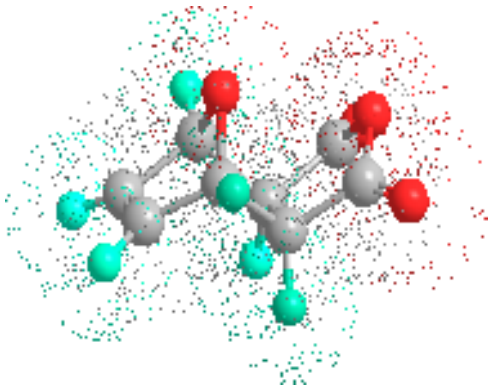
6.2.2 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*ekzo*,3-*ekzo*-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, $C_9H_8O_3$)



Bileşik **2**

İki boyunlu balon içerisindeki maleik anhidrit (980 mg) kuru toluen (10 mL) içerisinde çözüldü. Daha sonra üzerinde enjektörle bir seferde furan (0.636 mL) ilave edildi. Su banyosunda, azot atmosferi altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığında 1 gece bekletildikten sonra çözücüsü uçuruldu, eterle yıkandı. Bileşik **2** beyaz kristaller şeklinde elde edildi.

Beyaz renkli kristaller; e.n.: 114–117 ^{0}C; verim: % 72.
(Kaynak verisi; Baba, Y., beyaz renkli kristaller, e.n.: 116–119 ^{0}C)



Şekil 6.8 Bileşik **2**'nin moleküler modeli.

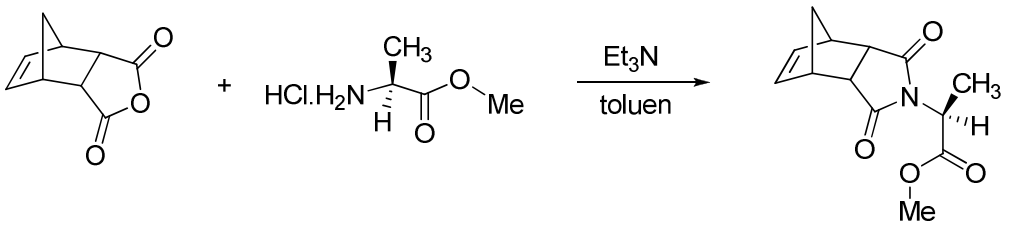
Şekil 6.9 Bileşik **2**'nin kristal şekli.

6.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektral verileri

IR (KBr) : ν= 1870, 1790, 1720, 1600, 1450 cm^{-1}.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ= 1.61 (dt, *J=1.41; 3.4* Hz, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 5.02 (dd, *J=3.4; 2.2* Hz, 2H) ppm.

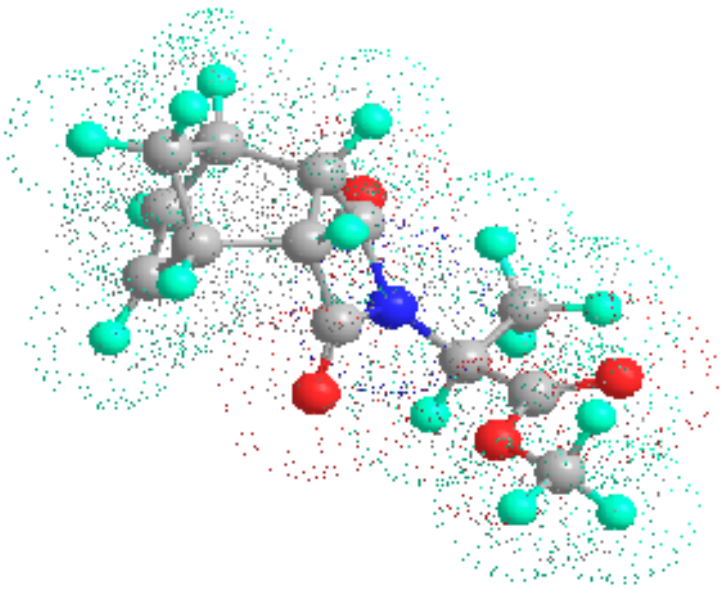
6.2.3 (*S*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*endo*,3-*endo*-dikarboksimid-4-il)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 3, $C_{13}H_{15}NO_4$)



Bileşik **1** Bileşik **3**

Bileşik **1** (119.387 mg), toluen (10 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine trietilamin (0.122 mL) ve daha sonra (*S*)–alanin metil ester hidroklorür (100 mg) ilave edildi. Reaksiyon ortamı 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, süzüldü, süzüntü dikkatli bir şekilde sırasıyla 2M HCl (2x100 mL), sodyum hidrojenkarbonat (2x100 mL), ve su (2x100 mL) ile yıkandı. Organik faz kurutuldu ($MgSO_4$) çözücüsü vakumda uçuruldu ve kurutuldu, bileşik **3** beyaz toz halinde elde edildi.

Beyaz renkli toz, e.n.: 116-118 ^{0}C; R_f= 0.46 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 68. (Kaynak verisi; North, M., 1995, e.n.: 118–119 ºC; verim %75)



Şekil 6.10 Bileşik **3**'ün moleküler modeli.

6.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektral verileri

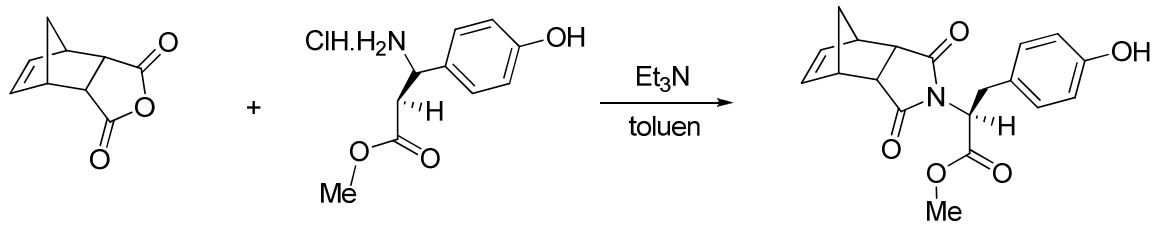
^{1}H NMR : δ= 1.48 (d, *J=7.3* Hz, 3H, CH_3), 1.53 (d, *J=7.2* Hz, 1H, H_{10}), 1.69 (d, *J=7.2* Hz, 1H, H_{10}), 3.2-3.3 (m, 2H, COCH), 3.3-3.4 (m, 2H, =CHCH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.67 (q, 1H, *J=7.9* Hz, NCH), 6.1-6.2 (m, 2H, =CH) ppm.

^{13}C NMR : δ= 14.22 (q, CH_3), 44.76, 44.89, 45.39, 45.55 (4xd, CHCH), 47.19 (t, CH_2), 51.89 (q, OCH_3), 52.20 (d, NCH), 134.03, 134.15 (2xd, =CH), 170.00 (s, CO_2), 176.30 (s, NCO) ppm.

MS (CI): m/z = 267 (8, $M+NH_4^+$), 250 (bp, MH^+).

$[\alpha]_D^{22}$= -25.1 ^{0} (c: 0.005 g/mL, $CHCl_3$).

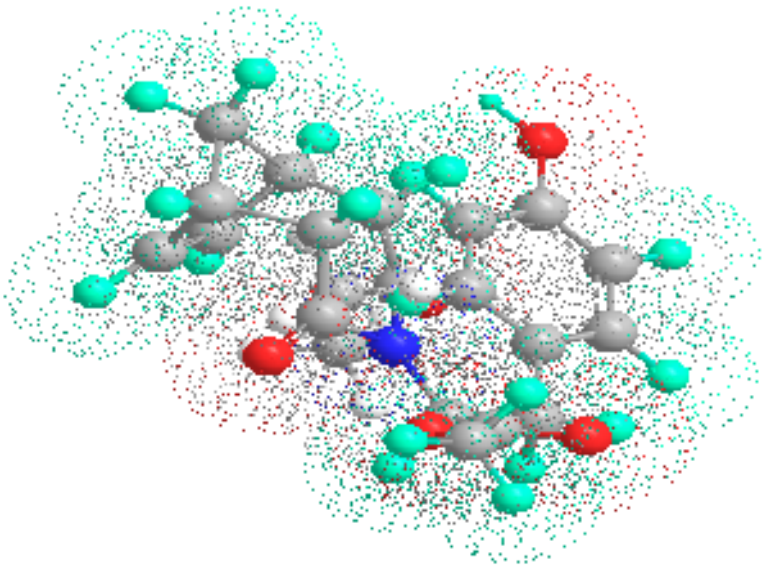
6.2.4 (*R*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 4, $C_{19}H_{19}NO_5$)



Bileşik **1** Bileşik **4**

Bileşik **1** (97.15 mg) toluen (10 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine trietilamin (0.110 mL) ve daha sonra (*S*)–tirosin metil ester (128 mg) ilave edildi. Reaksiyon ortamı 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, süzüldü, süzüntü dikkatli bir şekilde sırasıyla 2M HCl (2x10 mL), sodyum hidrojenkarbonat (2x10 mL) ve su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu, çözücüsü vakumda uçuruldu ve kurutuldu. Bileşik **4,** beyaz katı olarak elde edildi. (1:1) etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kristallendirildi.

Beyaz kristaller, e.n.: 141–142.5 ^{0}C; R_f = 0.30 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 73.

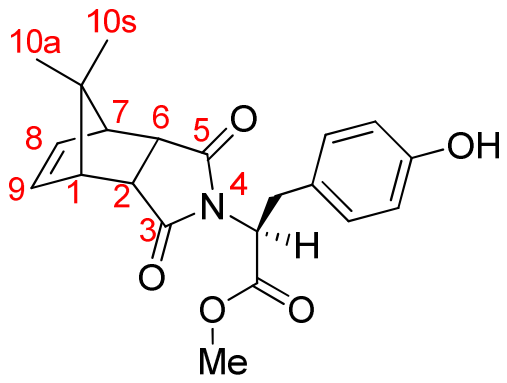


Şekil 6.11 Bileşik **4**'ün moleküler modeli.

Şekil 6.12 Bileşik **4**'ün kristal şekli.

Şekil 6.13 Bileşik **4**'ün kristal şekli.

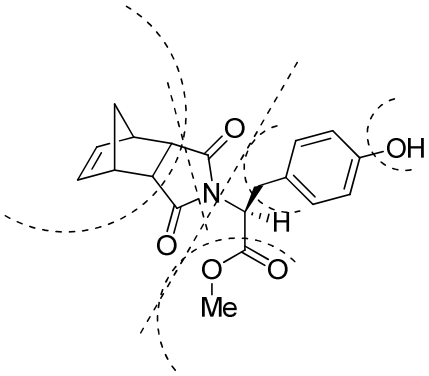
6.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3418 (OH gerilimi), 3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2992, 2952 ve 2872 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764, 1742 ve 1687 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1596 (C=C gerilimleri), 1516, 1437 ve 1387 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1248 ve 1226 (C-O gerilimleri), 1165 (C-N salınımı) cm^{-1}.

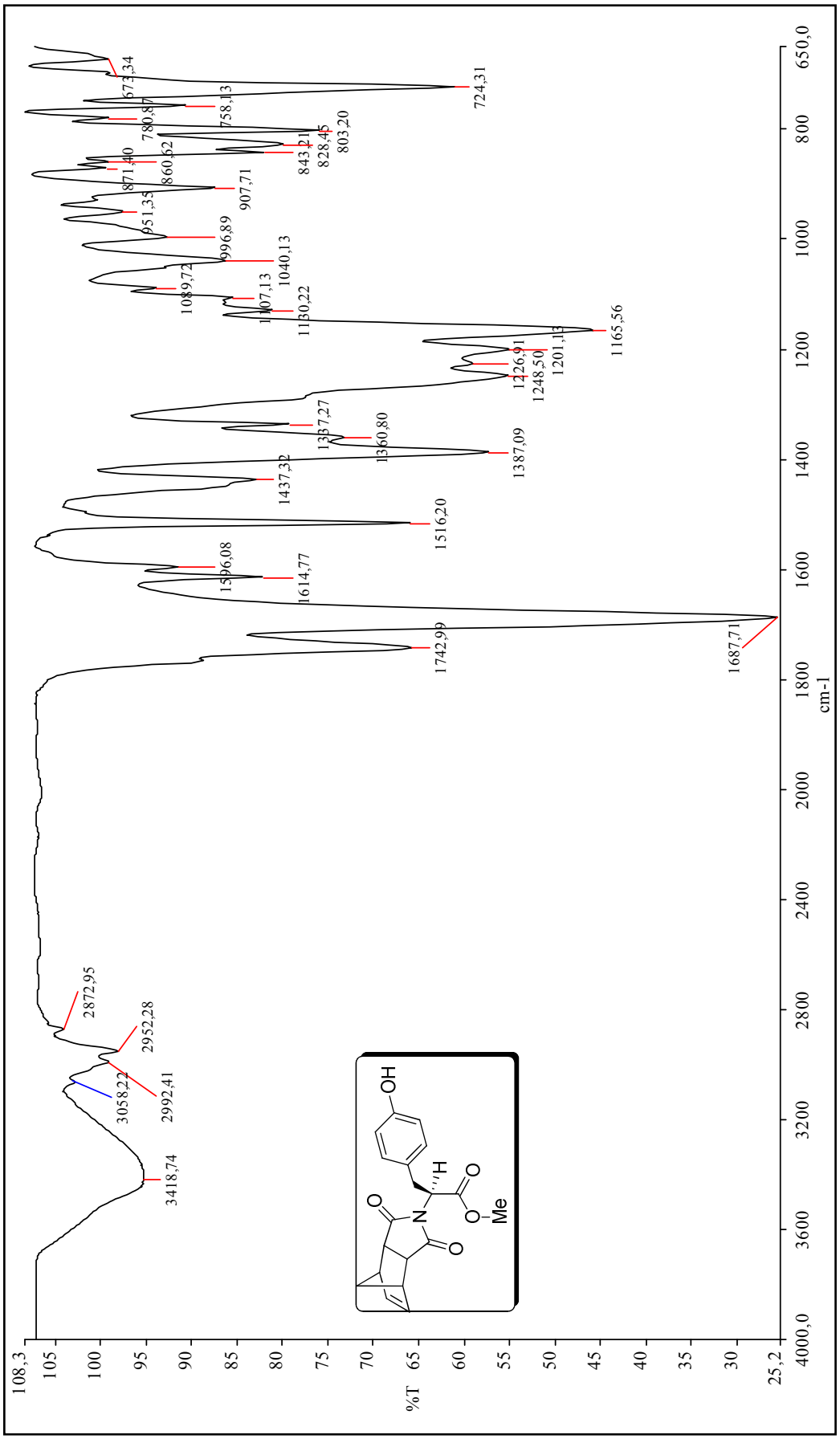
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 1.35–1.37 (d, *J=8.60* Hz, 1H, H_{10a}), 1.53–1.55 (d, *J=8.60* Hz, 1H, H_{10s}), 3.03–3.06 (dd, *J=4.68*; *7.81* Hz, 1H, CH), 3.11–3.20 (m, 4H, H_1, H_2, H_6, H_7), 3.29–3.35 (dd, *J=4.68* Hz; *7.81* Hz, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 4.83–4.87 (dd, *J=5.46*; *11.71* Hz, 1H, N-CH), 5.50 (brs, 1H, H_8), 5.75 (brs, 1H, H_9), 6.22 (brs, 1H, OH), 6.64– 6.66 (d, *J=8.60* Hz, 2H, aromatik), 6.91–6.93 (d, *J=8.60* Hz, 2H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) : δ= 33.16 (CH_2), 44.91 (C_7), 45.11 (C_1), 45.94 (C_6), 46.06 (C_2), 52.41 (C_{10}), 52.90 (OCH_3), 53.25 (N-CH), 115.44 (aromatik), 128.14 (q), 130.37 (aromatik), 134.32 (C=C), 134.54 (C=C), 155.26 (C-OH), 169.12 (C=O), 177.46 (C=O), 177.76 (C=O) ppm.

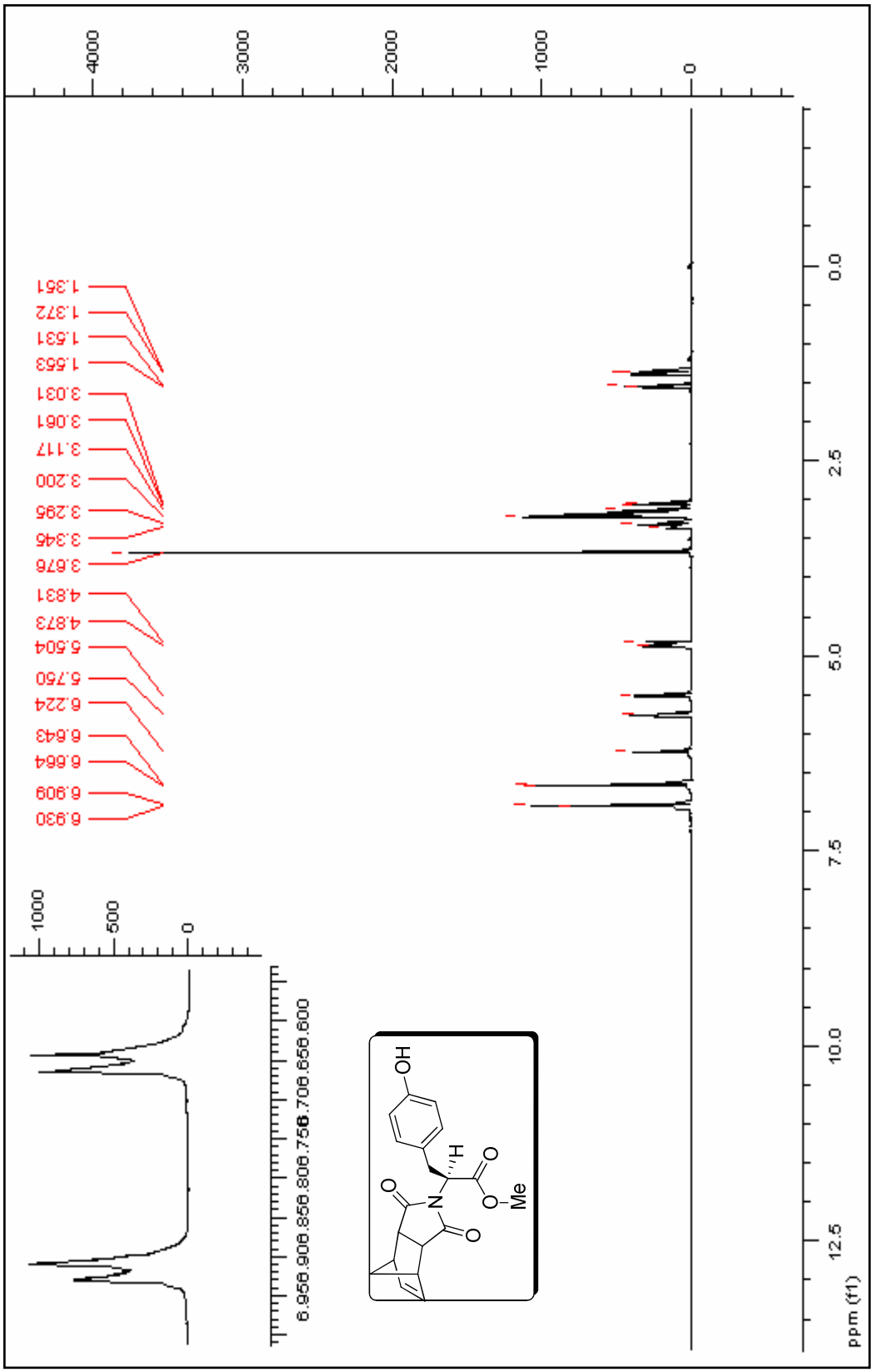


GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 341 (M^+, $C_{19}H_{19}NO_5$), 326 ($C_{19}H_{19}NO_5$-CH_3), 310 ($C_{19}H_{19}NO_5$-CH_3O), 293 ($C_{19}H_{19}NO_5$-CH_4O_2), 179 ($C_{10}H_{11}O_3$), 162 ($C_9H_9NO_2$), 107 (C_7H_7O), 91(C_7H_8), 59 ($C_2H_3O_2$).

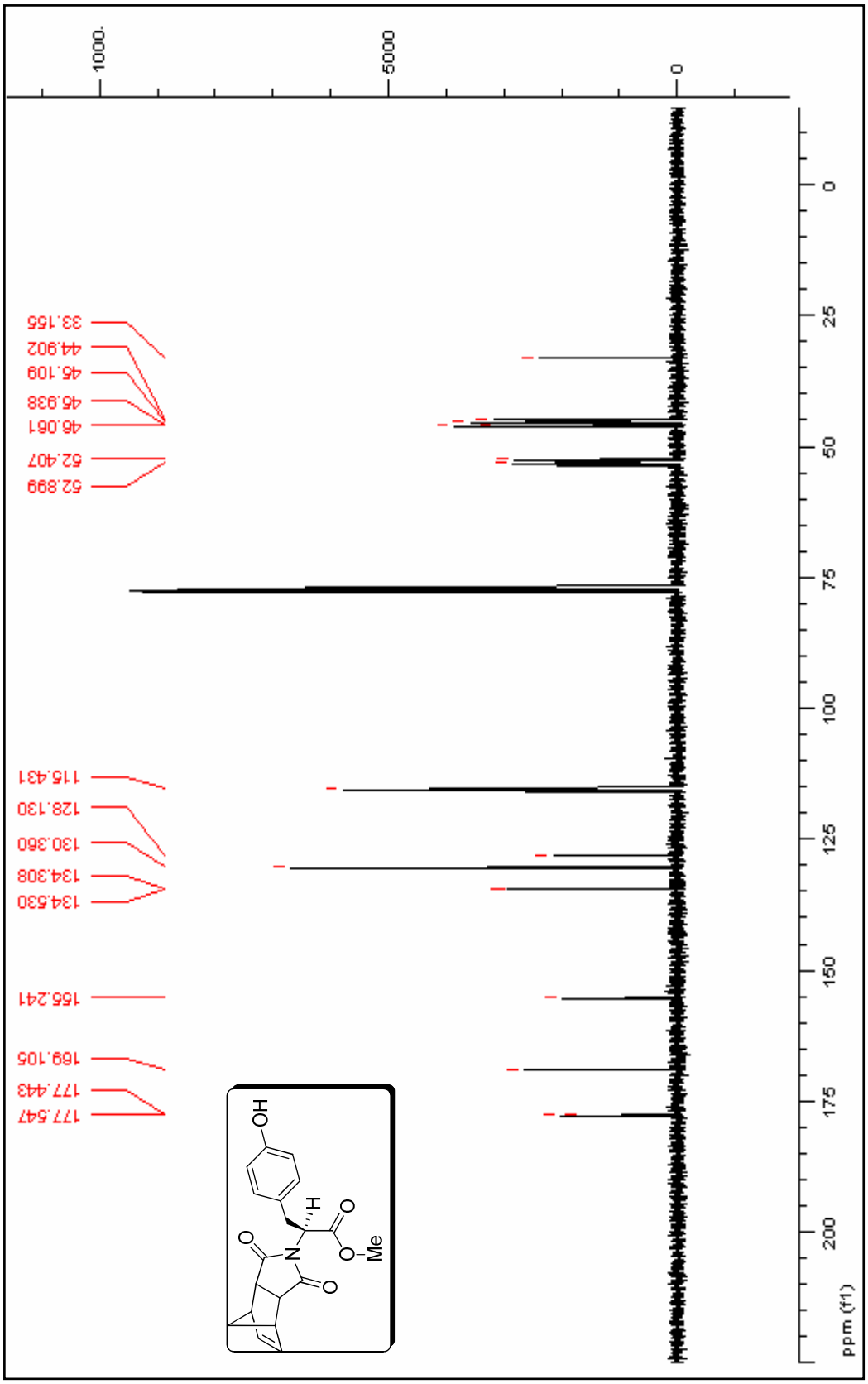
$[\alpha]_D^{20}$= +76.615 ^{0} (c: 0.018273 g/mL, $CHCl_3$).



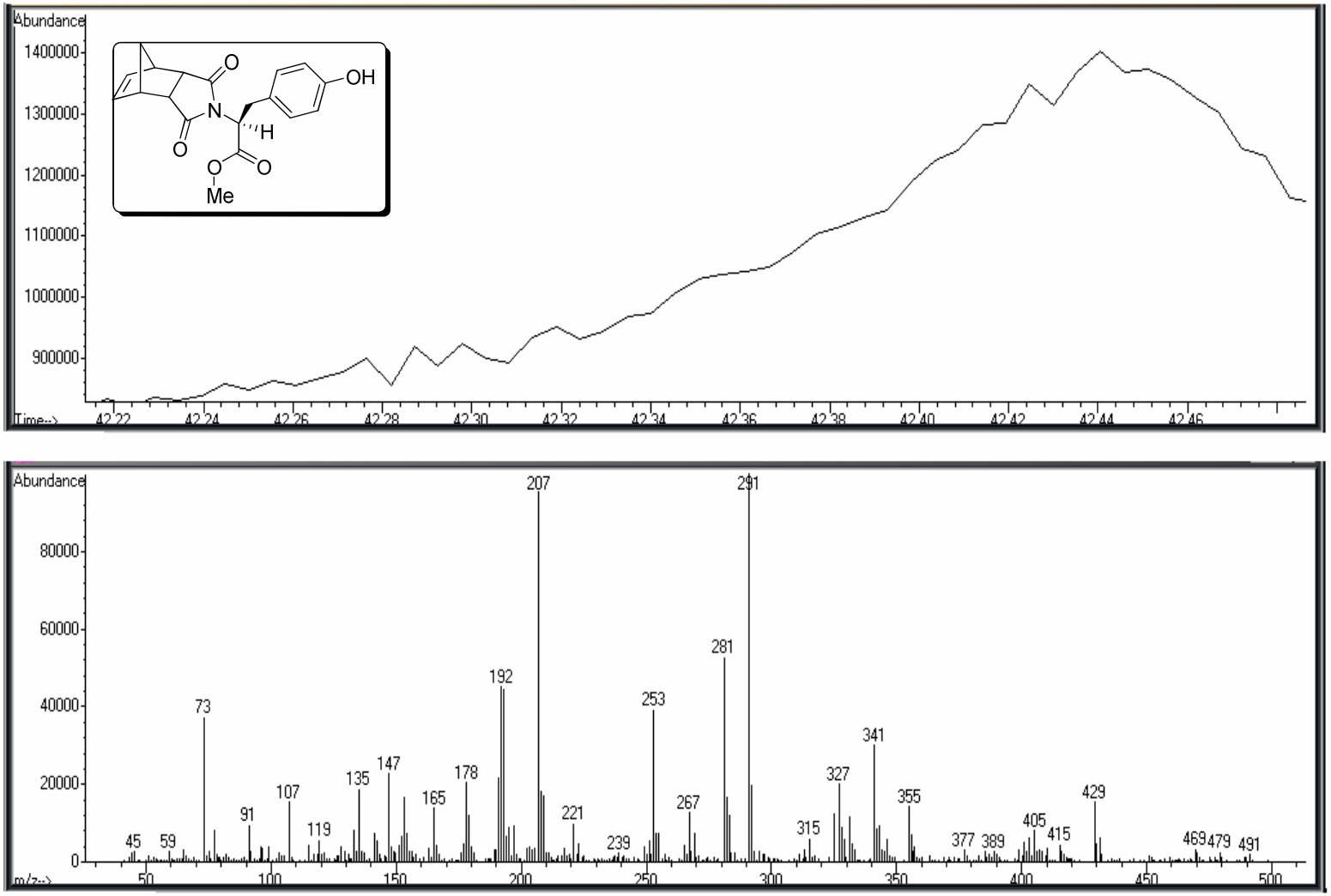
Şekil 6.14 Bileşik **4**'ün FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.15 Bileşik **4**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

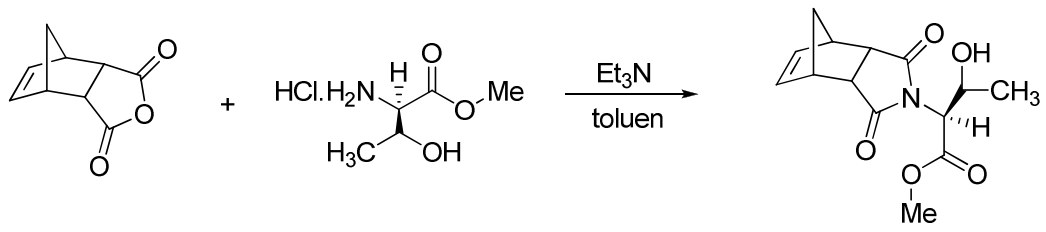


Şekil 6.16 Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.17 Bileşik **4**'ün GC-MS spektrumu.

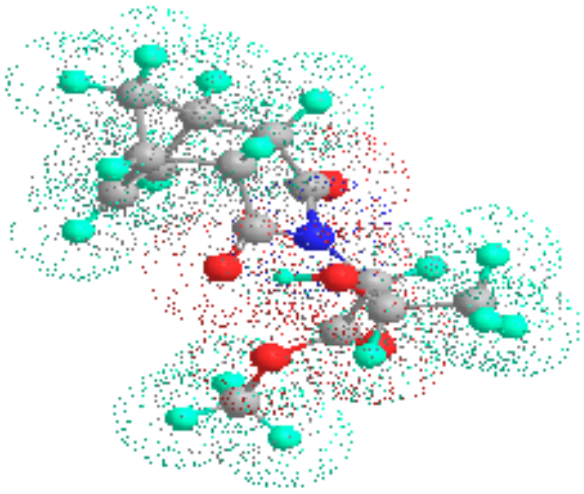
6.2.5 (3*R*,2*S*)-Metil 2-(4-azabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 5, $C_{14}H_{17}NO_5$)



Bileşik **1** Bileşik **5**

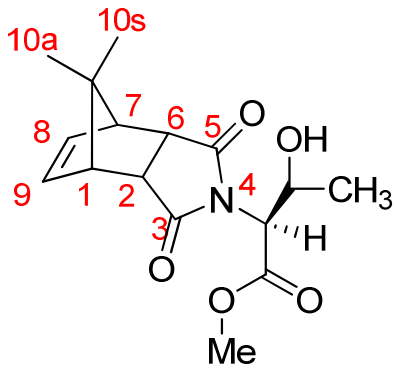
Bileşik **1** (132.7 mg) toluende (10 mL) çözülerek balona konuldu. Üzerine trietilamin (0.151 mL) ve daha sonra (*S*)–threonin metil ester hidroklorür (150 mg) ilave edildi. Reaksiyon ortamı 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, süzüldü, süzüntü dikkatli bir şekilde sırasıyla 2M HCl (2x10 mL), sodyum hidrojenkarbonat (2x10 mL) ve su (2x10 mL) ile yıkandı. Organik faz kurutuldu ($MgSO_4$) çözücüsü vakumda uçuruldu ve kurutuldu, sarı yağımsı madde elde edildi. Alınan örneğe (2:1) etil asetat/*n*-hekzan sisteminde TLC'si bakıldı. Safsızlıklardan kurtulmak için kolon kromatografisi uygulandı. Kolon sonucunda bileşik **5,** renksiz yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Renksiz yağ, R_f = 0.40 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 50.



Şekil 6.18 Bileşik **5**'in moleküler modeli.

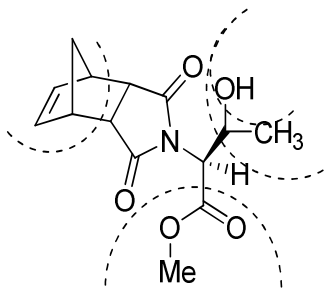
6.2.5.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν = 3417 (OH gerilimi), 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2984, 2952 ve 2870 (alifatik C-H gerilimleri), 1743 ve 1691 (C=O gerilimleri), 1455, 1435 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1277 (C-O gerilimi), 1181 (C-N salınımı) cm^{-1}.

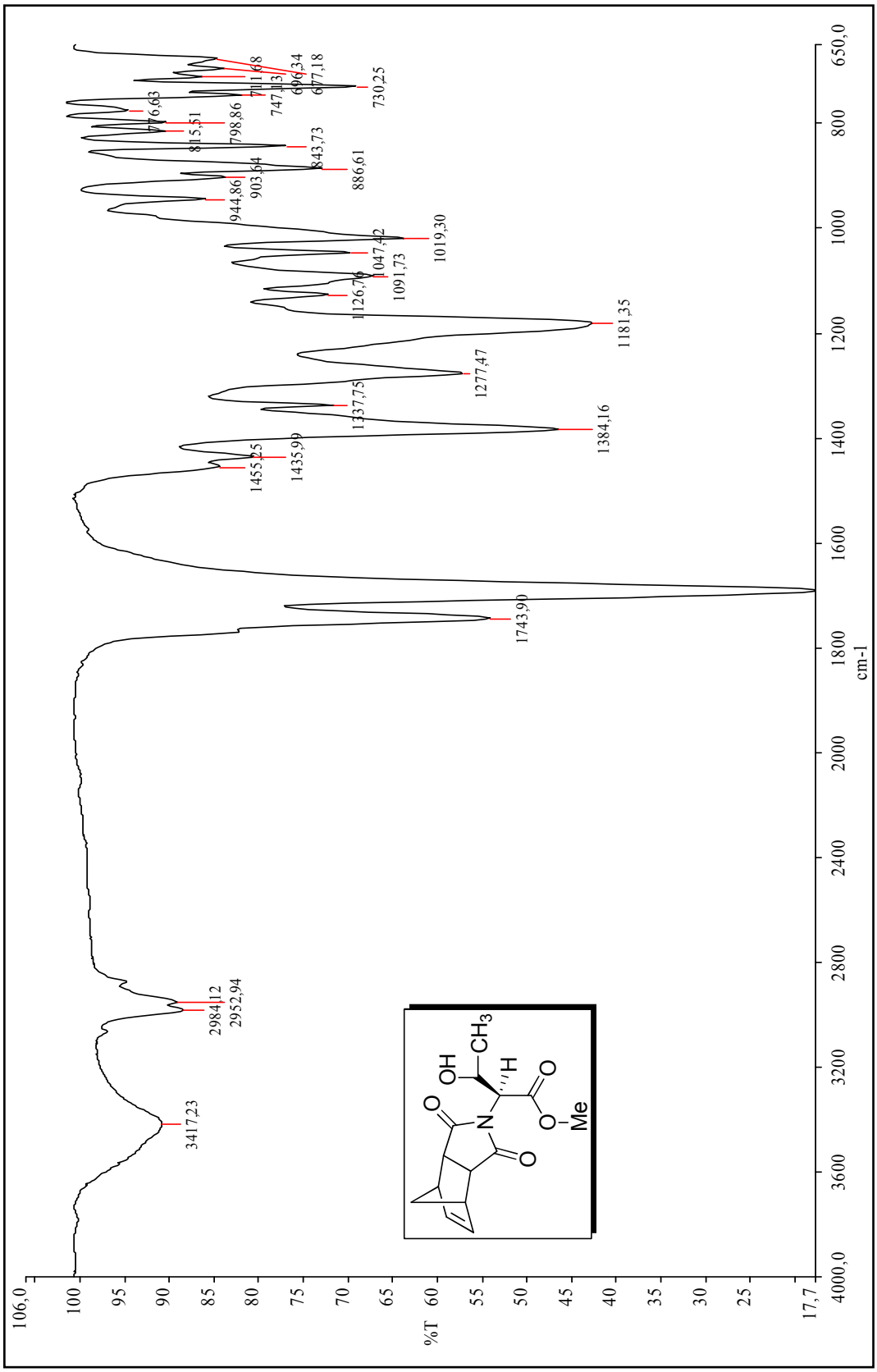
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ = 1.00–1.016 (d, *J=6.35* Hz, 3H, CH_3), 1.52–1.53 (d, *J=8.78* Hz, 1H, H_{10a}), 1.70–1.73 (d, *J=8.78* Hz, 1H, H_{10s}), 3.33–3.36 (m, 4H, H_1, H_2, H_6, H_7), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.96–3.98 (d, *J=9.27* Hz, 1H, N-CH), 4.38 (brs, 1H, OH), 4.59–4.60 (d, *J=4.39* Hz, 1H, CH), 6.10 (s, 2H, H_8, H_9) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ= 20.45 (CH_3), 45.31 (CH_2), 45.37 (C_2), 46.22 (C_6), 46.62 (C_1), 52.72 (C_7), 52.95 (OCH_3), 59.59 (N-CH), 66.55 (CH-OH), 135.11 (C_8, C_9), 167.90 (C=O), 177.91 (C=O), 178.93 (C=O) ppm.

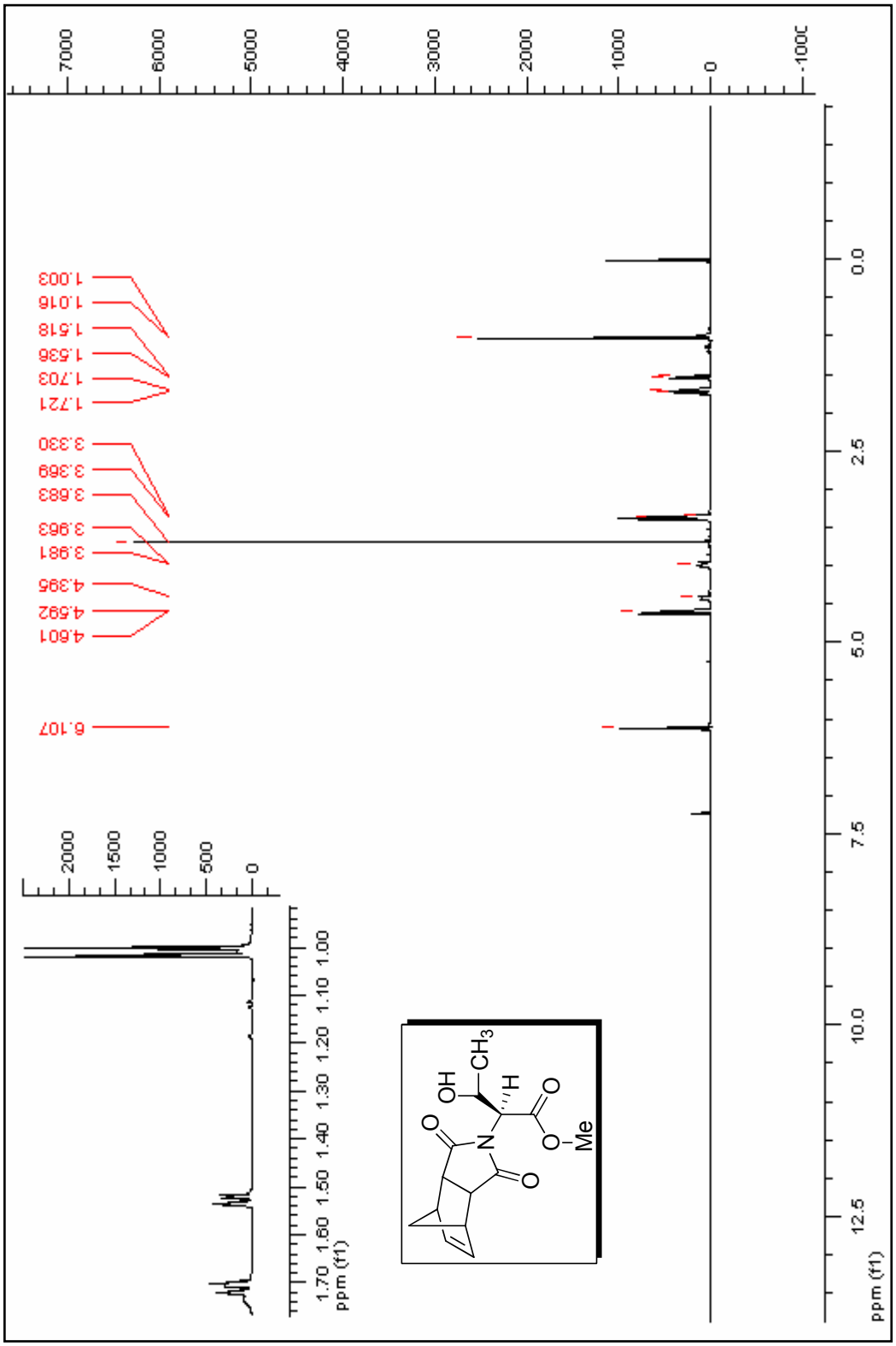


GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 282 (M^++2, $C_{14}H_{17}NO_5$)**,** 264 ($C_{14}H_{17}NO_5$-OH), 235 ($C_{14}H_{17}NO_5$-C_2H_5O), 220 ($C_{14}H_{17}NO_5$- $COOCH_3$) 154 ($C_7H_8NO_3$), 137 ($C_7H_8NO_3$ –OH).

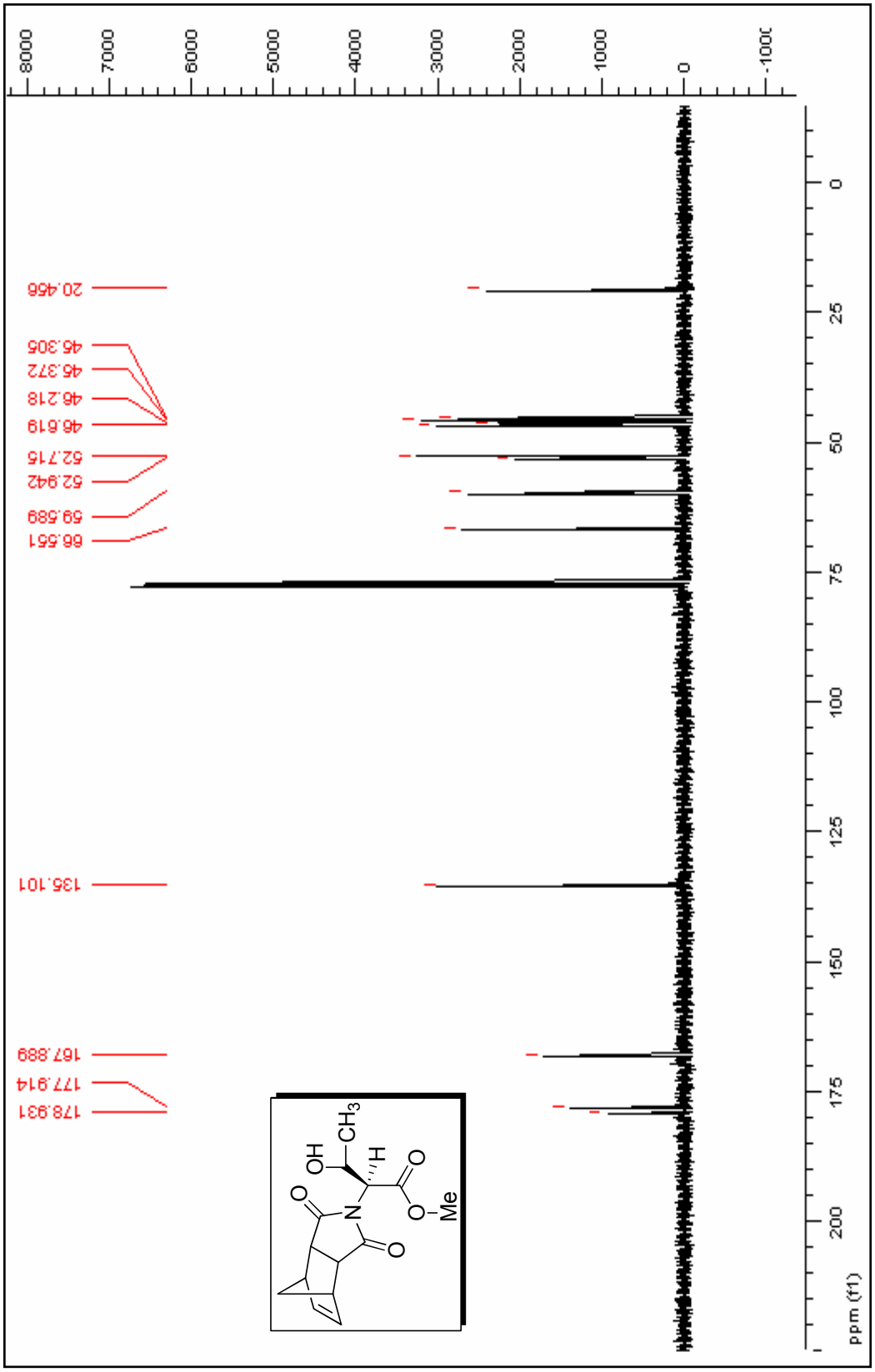
$[\alpha]_D^{20}$= +15.345 ^{0} (c: 0.0182 g/mL, $CHCl_3$).



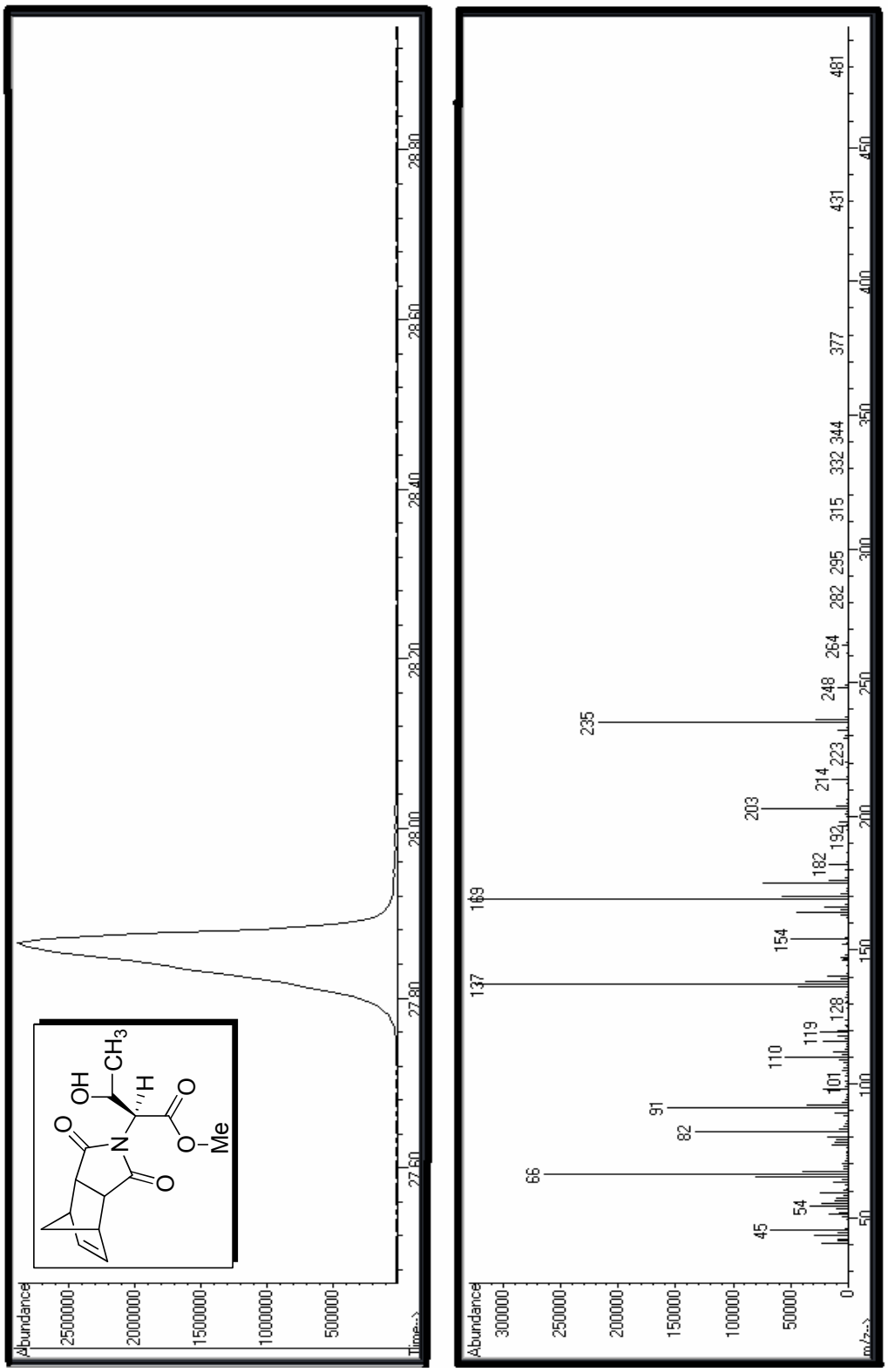
Sekil 6.19 Bilesik **5**'in FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.20 Bileşik **5**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

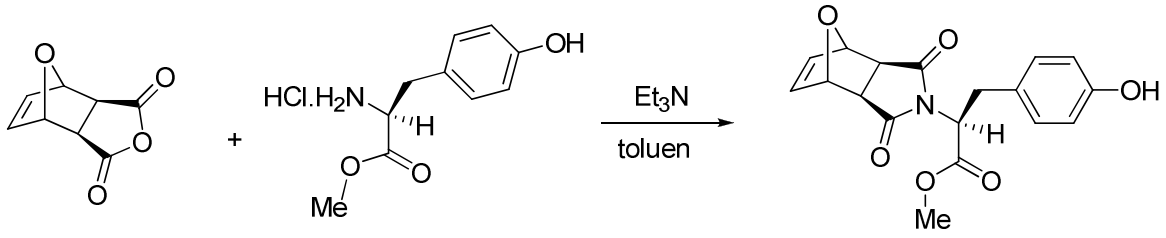


Şekil 6.21 Bileşik **5**'in ^{13}C spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.22 Bileşik **5**'in GC-MS spektrumu.

6.2.6 (*S*)-Metil 2-(4-aza-10-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 6, $C_{18}H_{17}NO_6$)



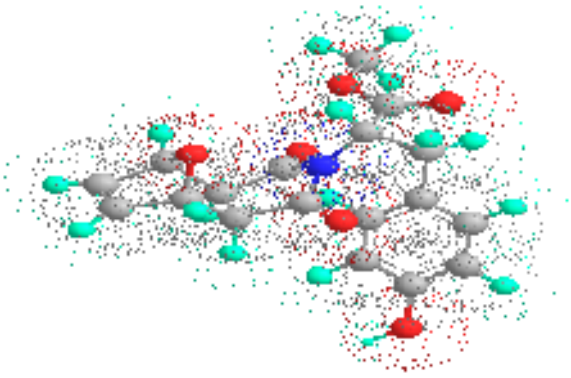
Bileşik **2** Bileşik **6**

Bileşik **2** (100 mg) tartılarak balona konuldu. Çözücüsü olarak diklorometan (15 mL) ilave edildi. Oda sıcaklığında bileşik **2** çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine trietilamin (0.5 mL) ilave edildi ve en son balona (*S*)–tirosin metil ester (119 mg) ilave edildi. 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücüsü uçuruldu, krem rengi yağımsı madde elde edildi.

Metanol (10 mL) içerisine asetil klorür (1 mL) dikkatli bir şekilde damla damla ilave edildi, daha sonra oluşan krem rengi yağımsı madde üzerine dikkatli bir şekilde eklendi ve 18 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücüsü uçuruldu, elde edilen sarı yağımsı madde kloroformda çözüldü. Sırasıyla %10 HCl (2x10 mL) ve su (2x10 mL) ile yıkandı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Saydam yağımsı madde elde edildi.

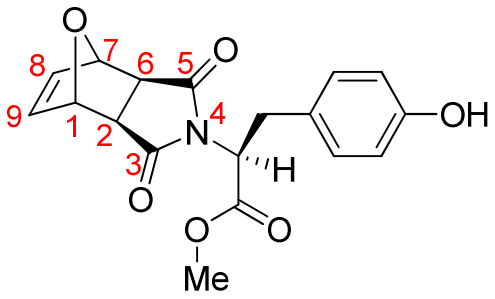
Elde edilen ham ürüne, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **6,** renksiz yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Renksiz yağ, R_f = 0.38 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); Verim: % 37.



Şekil 6.23 Bileşik **6**'nın moleküler modeli.

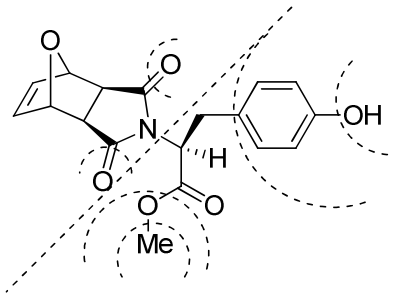
6.2.6.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri

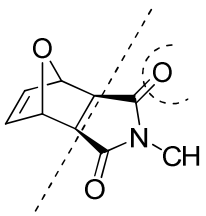


FTIR (ATR) : ν= 3405 (OH gerilimi), 3012 (aromatik, =C-H gerilimi), 2956 (alifatik, C-H gerilimi), 1775, 1738 ve 1694 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1596 (C=C gerilimleri), 1516, 1438 ve 1391 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 ve 1202 (C-O gerilimleri), 1166 (C-N salınımı), 875 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 2.65–2.66 (d, *J=6.25* Hz, 1H, H_2), 2.68–2.70 (d, *J=6.25* Hz, 1H, H_6), 3.15–3.21 (dd, *J=5.46*; *14.06* Hz, 1H, CH_2), 3.31–3.36 (dd, *J=5.46*; *14.06* Hz, 1H, CH_2), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.79–4.83 (dd, *J=4.68*; *10.93* Hz, 1H, N-CH), 5.02 (s, 1H, H_1), 5.15 (s, 1H, H_7), 5.44 (brs, 1H, OH), 6.38 (s, 2H, H_8, H_9), 6.59–6.61 (d, *J=8.60* Hz, 2H, aromatik), 6.92–6.94 (d, *J=8.60* Hz, 2H, aromatik) ppm.

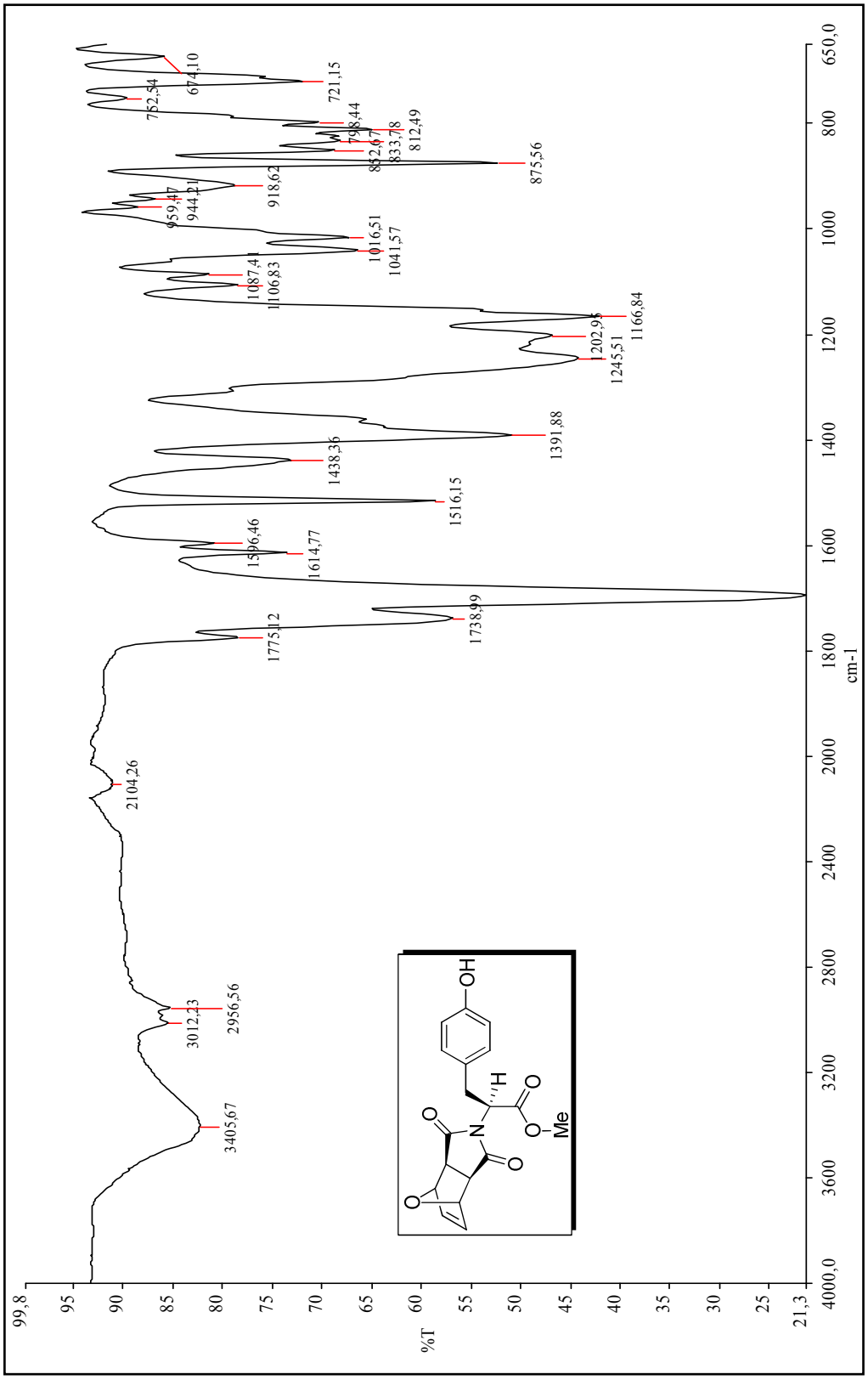
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz): δ= 35.52 (CH_2), 46.21 (C_6), 46.29 (C_2), 51.77 (OCH_3), 53.16 (N-CH), 79.74 (C_1), 79.77 (C_7), 114.36 (aromatik), 126.76 (aromatik), 129.16 (aromatik), 135.48 (C=C), 135.73 (C=C), 154.22 (q), 161.61 (q), 167.72 (C=O), 174.34 (C=O) ppm.



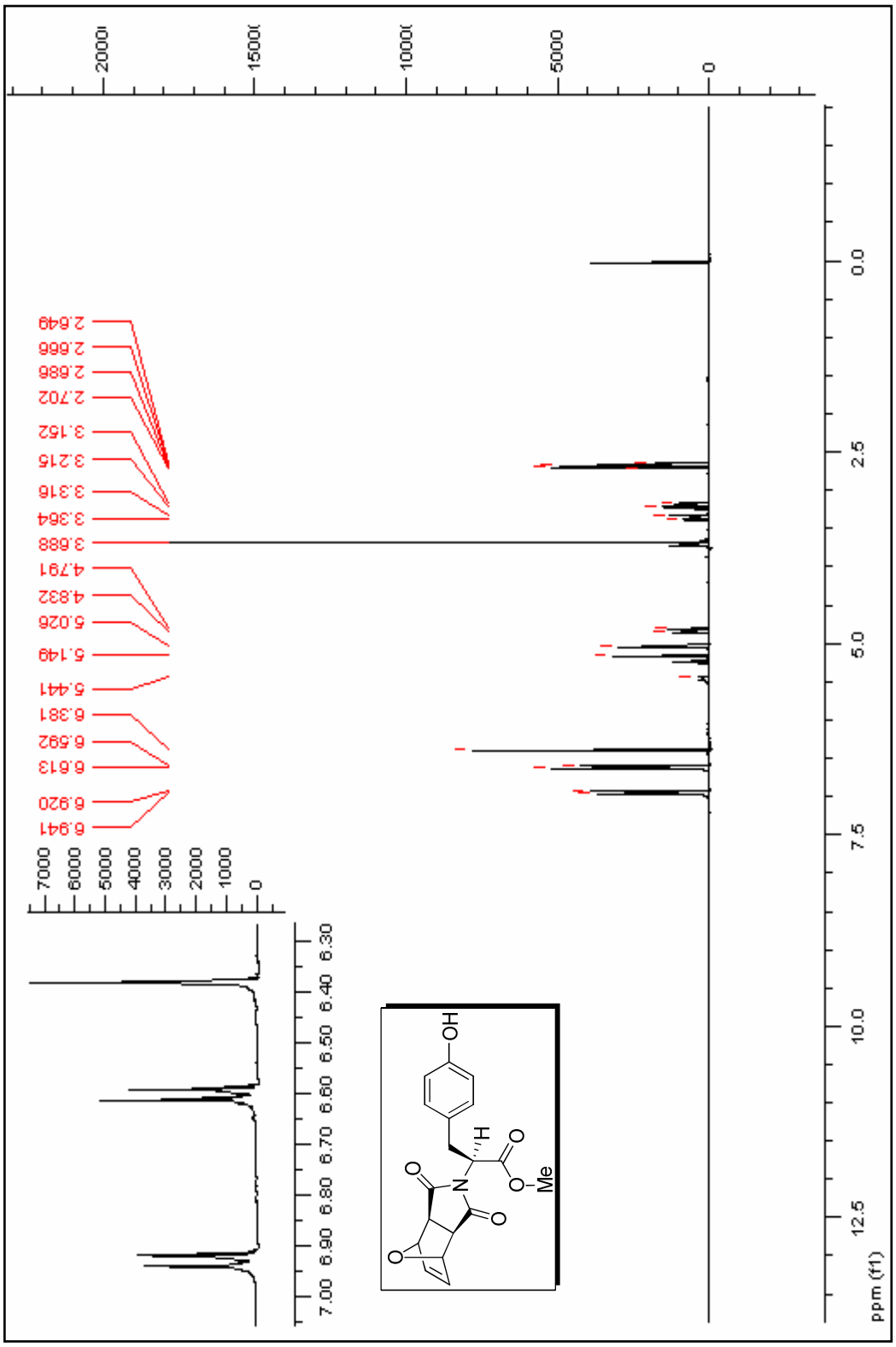


GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 311 ($C_{18}H_{17}NO_6$-CH_4O), 294 ($C_{18}H_{17}NO_6$-CH_4O_2), 218 ($C_{18}H_{17}NO_6$-$C_7H_8O_2$), 177 ($C_9H_7NO_3$), 147 ($C_9H_7NO_3$-CHO), 132 ($C_{18}H_{17}NO_6$-$C_{10}H_{11}O_5$), 94 (C_6H_6O).

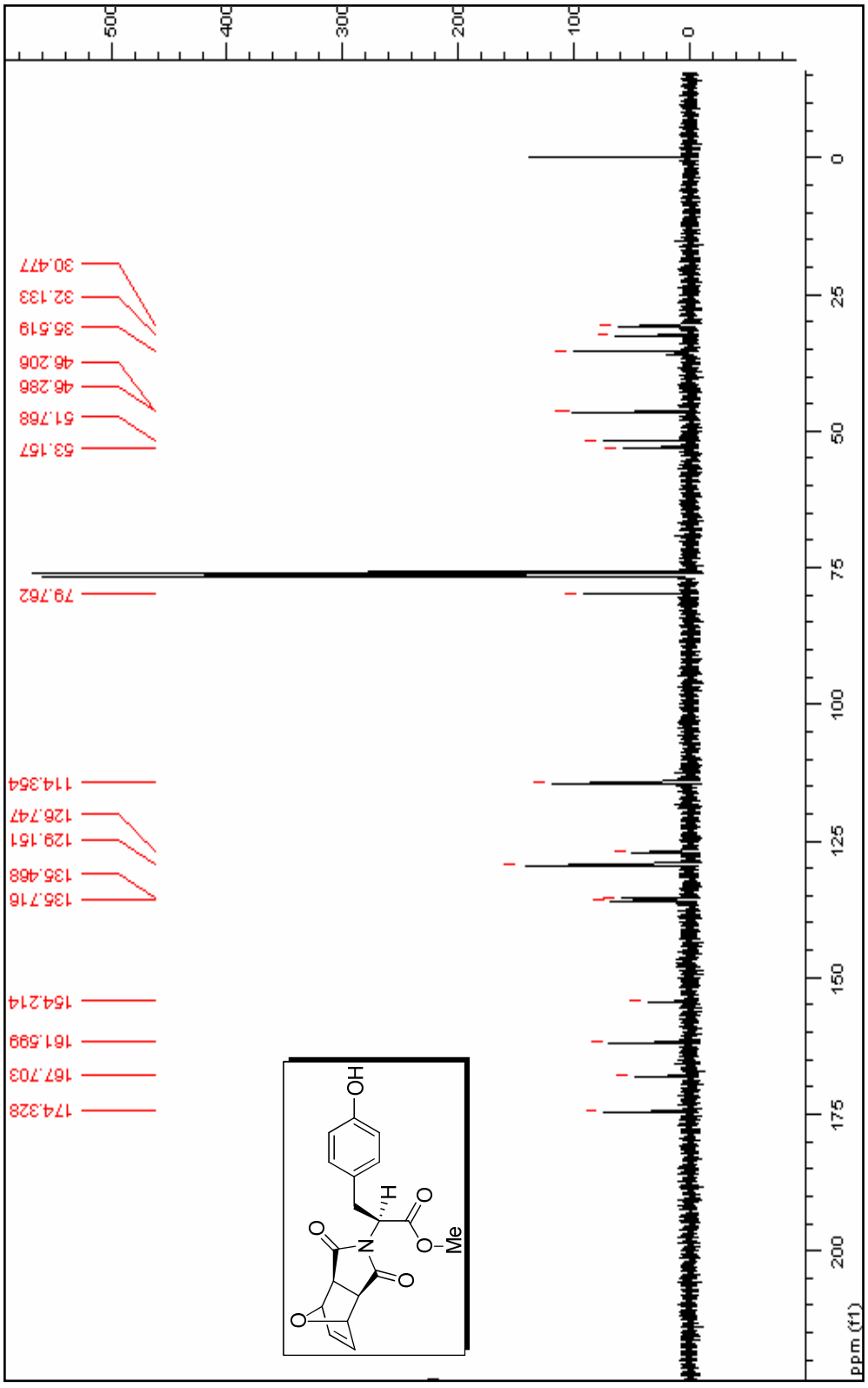
$[\alpha]_D^{20}$= -34.44 ^{0} (c: 0.018 g/mL, $CHCl_3$).



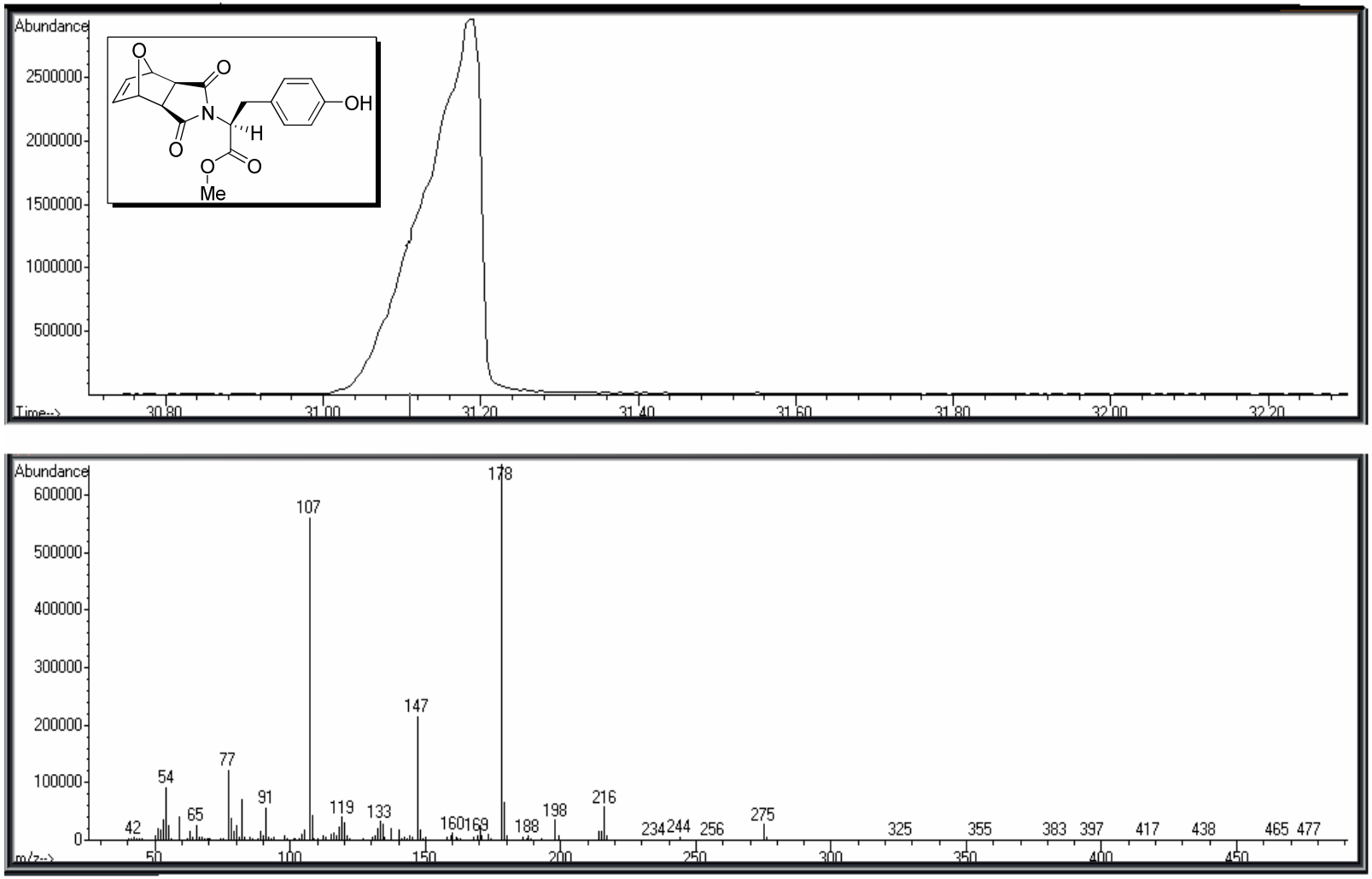
Şekil 6.24 Bileşik **6**'nın FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.25 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.26 Bileşik **6**'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



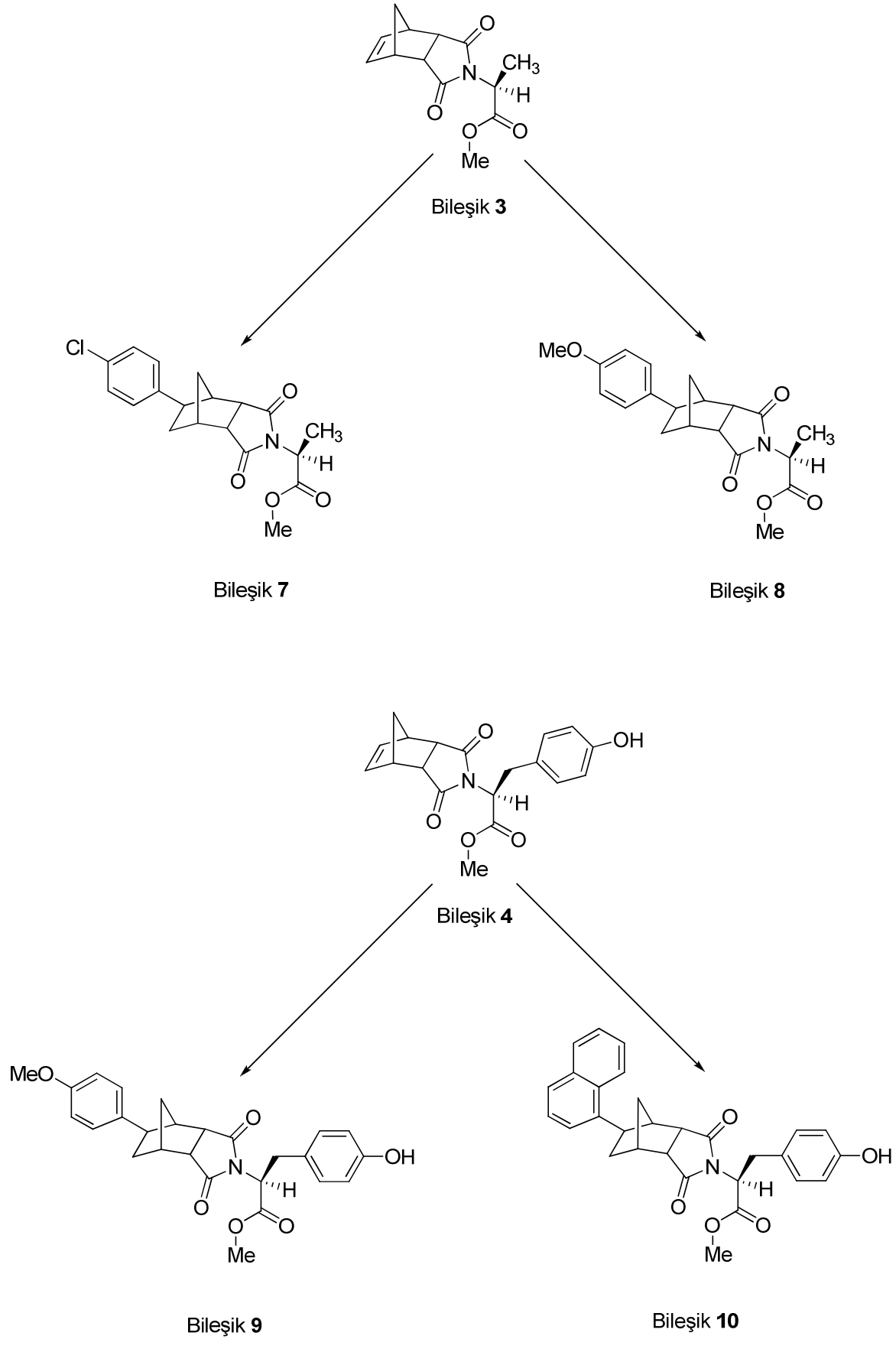
Şekil 6.27 Bileşik **6**'nın GC-MS spektrumu.

6.3 Bileşik 3-6'nın İndirgen Heck Reaksiyonları

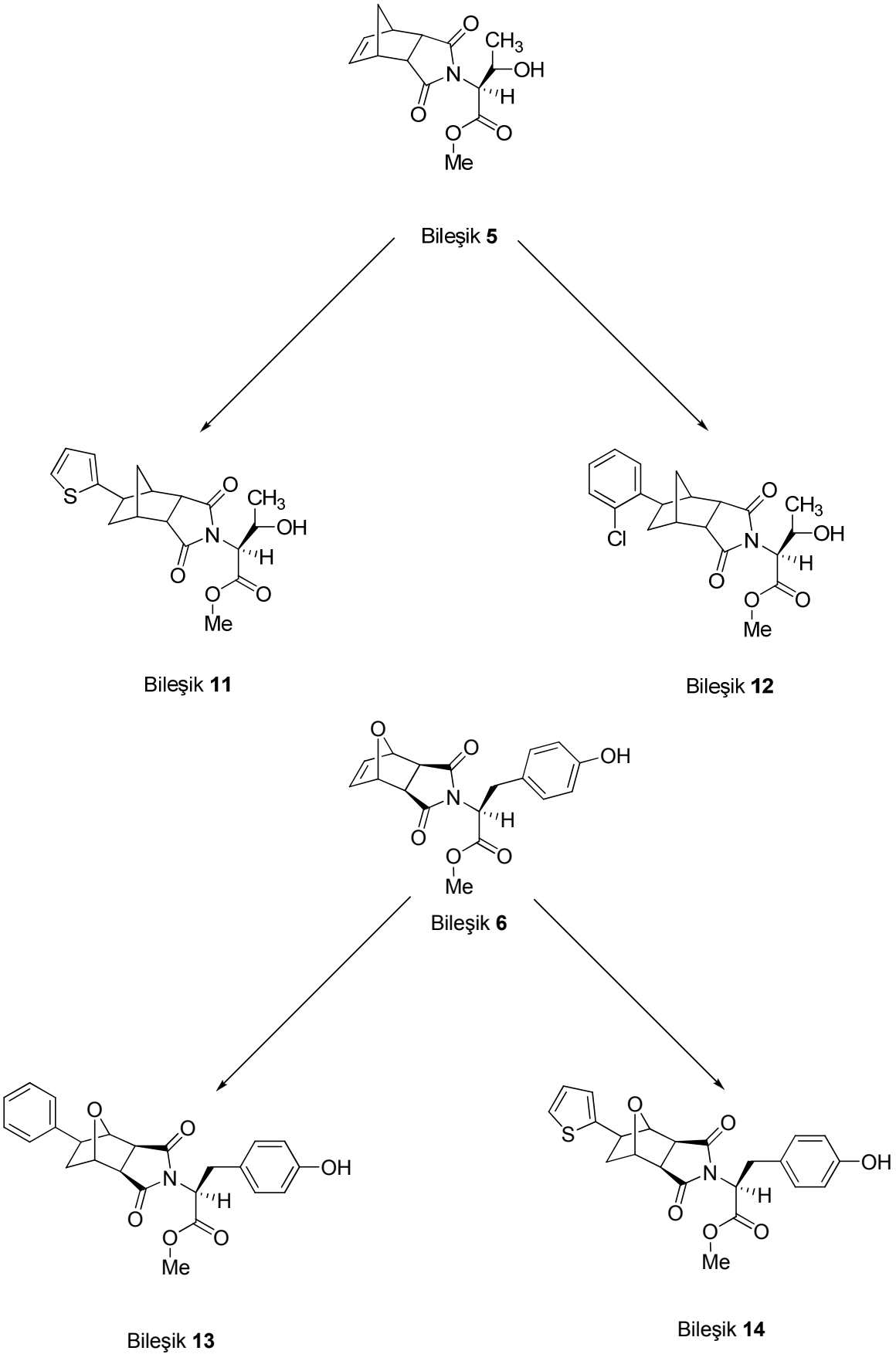
Genel Yöntem

Hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [($Pd(OAc)_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.110 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65 ºC'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1mmol), aril- yada hetaril iyodür (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 (8-24 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz $MgSO_4$ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun oranlarda *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

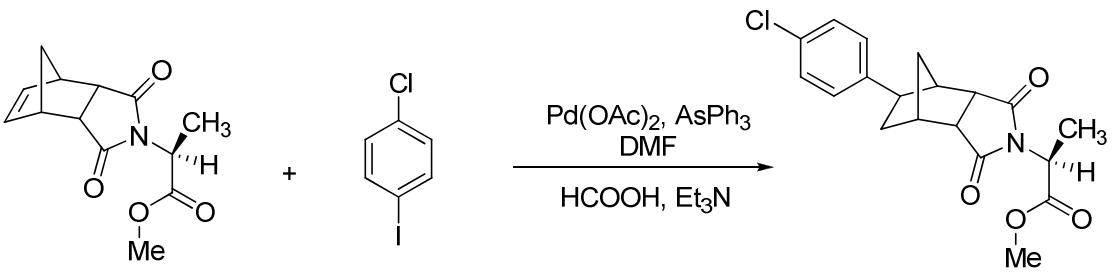


Şekil 6.28 Bileşik **3** ve Bileşik **4**'ün hidroarilasyon reaksiyonları.



Şekil 6.29 Bileşik **5** ve Bileşik **6**'nın hidroarilasyon reaksiyonları.

6.3.1 Metil 2-[8-(4-klorofenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 7, $C_{19}H_{20}ClNO_4$)

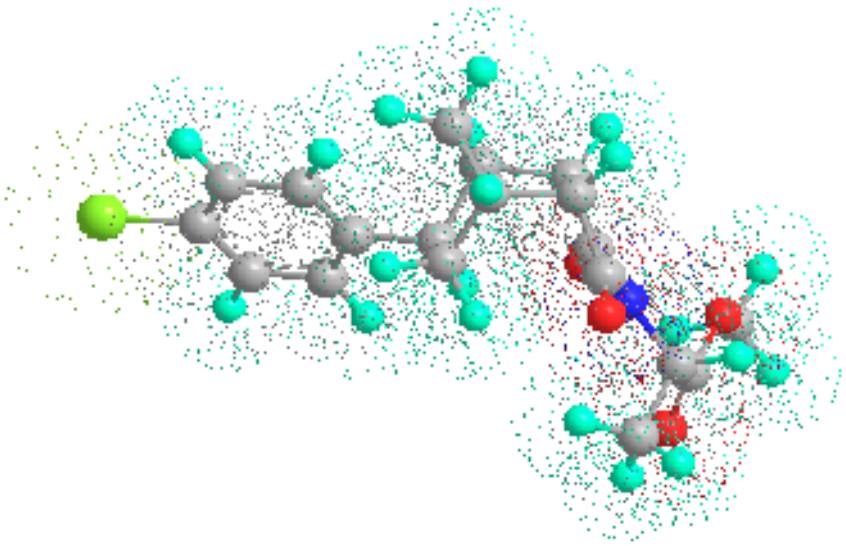


Bileşik **3** Bileşik **7**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik 3 ile 4-kloro-1-iyodobenzen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlayıncaya kadar karıştırıldı. 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.

Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **7,** renksiz yağımsı bir madde olarak elde edildi.

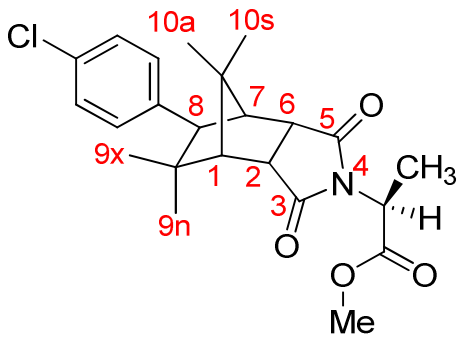
Renksiz yağ, R_f = 0.50 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 78.



Şekil 6.30 Bileşik **7**'nin moleküler modeli.

Şekil 6.31 Bileşik **7**'nin görünümü.

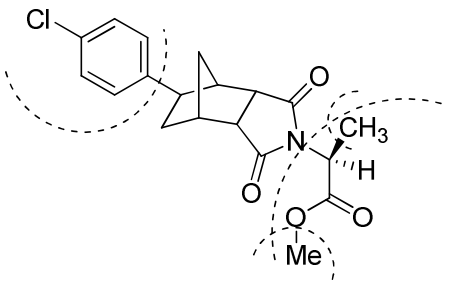
6.3.1.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3043 (aromatik, =C-H gerilimi), 2955 ve 2885 (alifatik, C-H gerilimleri), 1770, 1744 ve 1698 (C=O gerilimleri), 1492, 1455 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1227 (C-O gerilimi), 1118 (C-N salınımı), 820 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

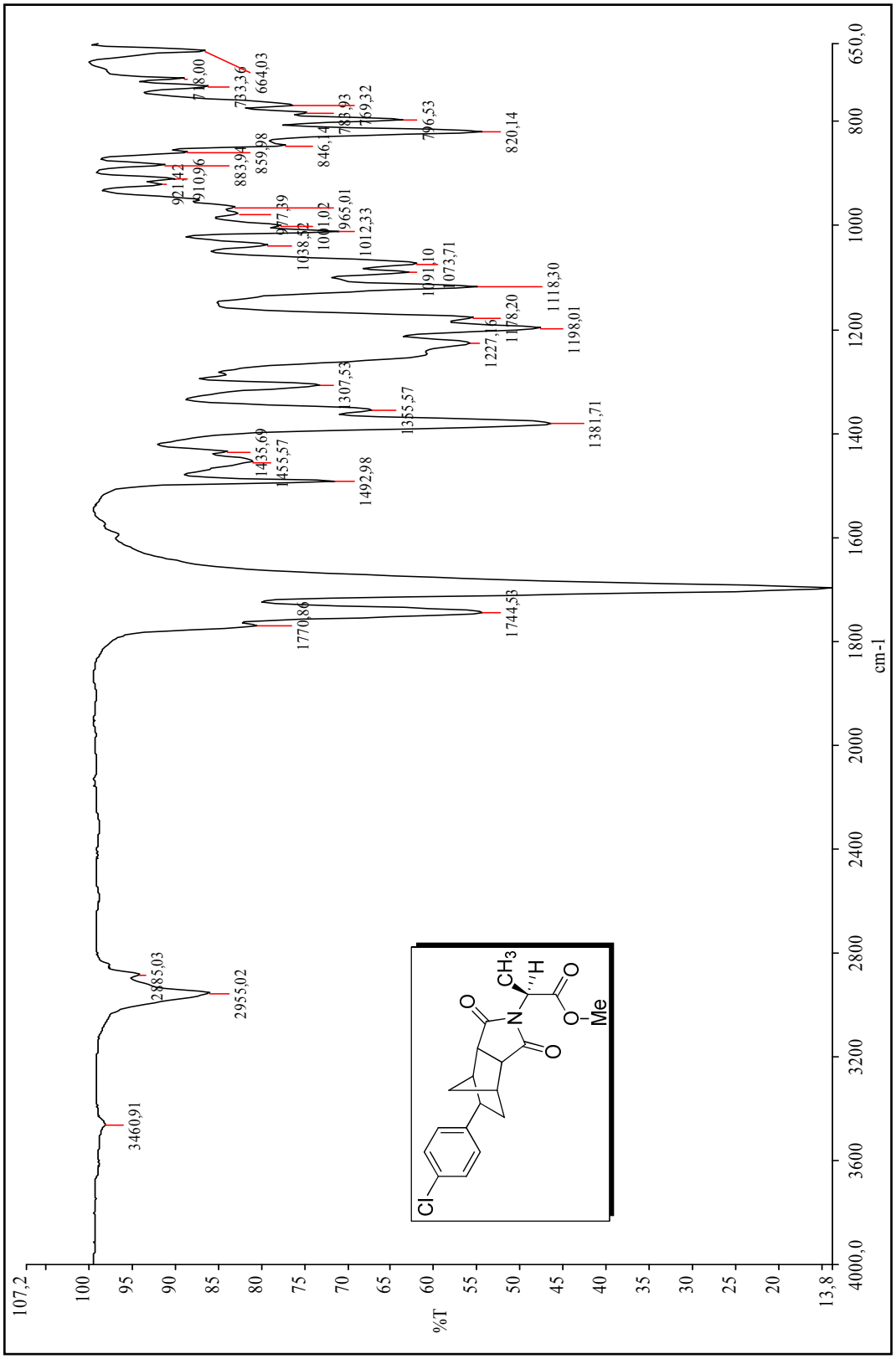
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ= 1.50–1.52 (d, *J=7.32* Hz, 4H, CH_3, H_{10a}), 1.72–1.85 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x}, H_{9n}), 2.77–2.84 (m, 2H, H_1, H_7), 3.06–3.18 (m, 3H, H_2, H_6, H_{8n}), 3.65–3.67 (d, *J=10.25* Hz, 3H, OCH_3), 4.74–4.78 (dq, *J=0.98*; *7.32* Hz, 1H, N-CH), 7.03–7.06 (dd, *J=5.85; 8.78* Hz, 2H, aromatik), 7.16–7.19 (d, *J=1.95* Hz, 2H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz): δ= 13.48 (CH_3), 31.61 (C_9), 39.81 (C_{10}), 40.20 (C_8), 44.91 (C_2), 46.74 (C_6), 46.92 (C_1), 47.29 (C_7), 47.95 (OCH_3), 51.63 (N-CH), 127.38 (aromatik), 127.54 (aromatik), 130.88 (q), 142.32 (q), 168.60 (C=O), 175.80 (C=O), 176.06 (C=O) ppm.

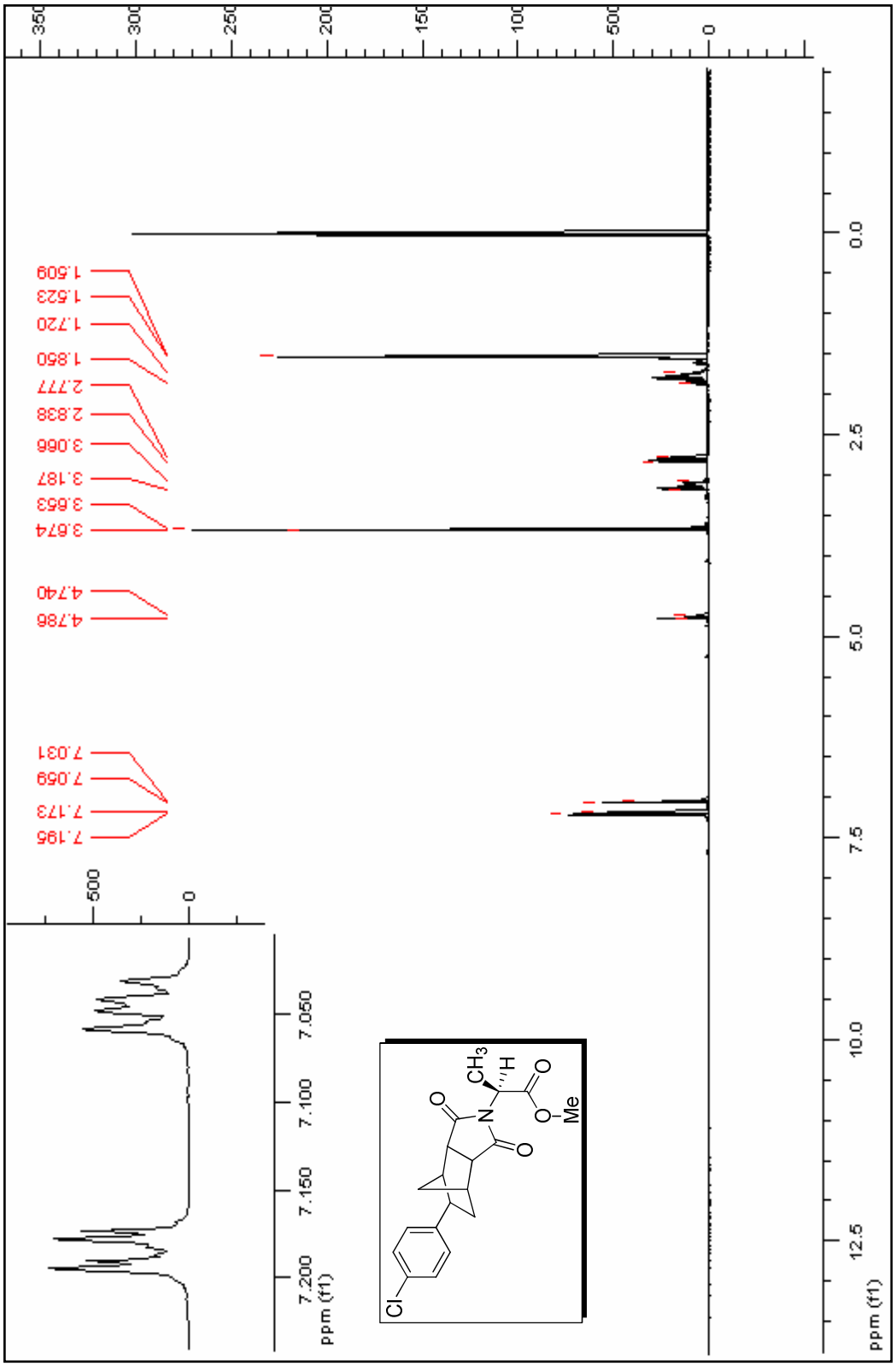


GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 361 (M^+, $C_{19}H_{20}ClNO_4$)**,** 346 ($C_{19}H_{20}ClNO_4$–CH_3), 332 ($C_{19}H_{20}ClNO_4$–C_2H_6), 163 ($C_{19}H_{20}ClNO_4$–$C_{10}H_{11}ClO_2$).

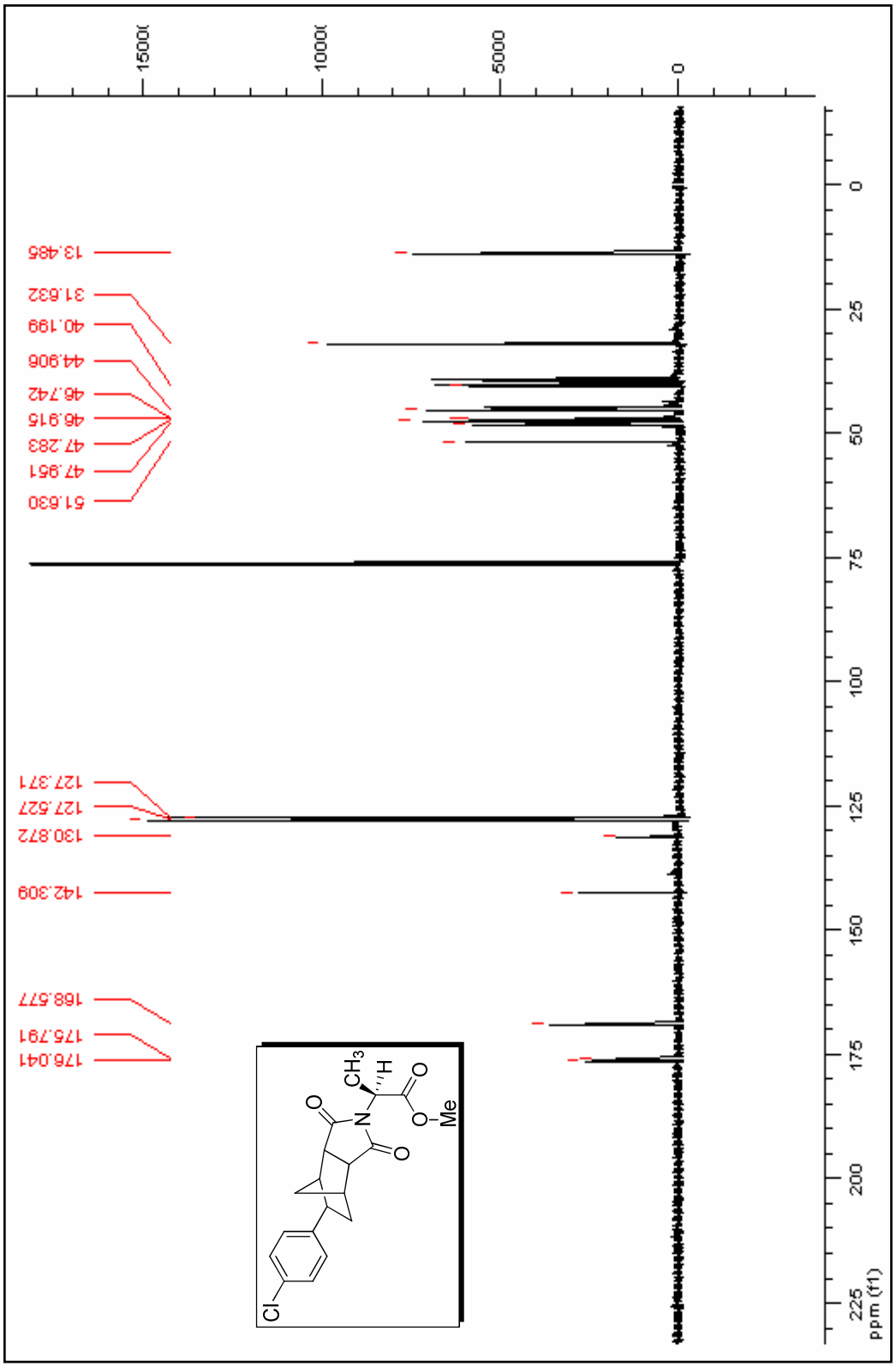
$[\alpha]_D^{20}$= -13.134 ^{0} (c: 0.0182 g/mL, $CHCl_3$).



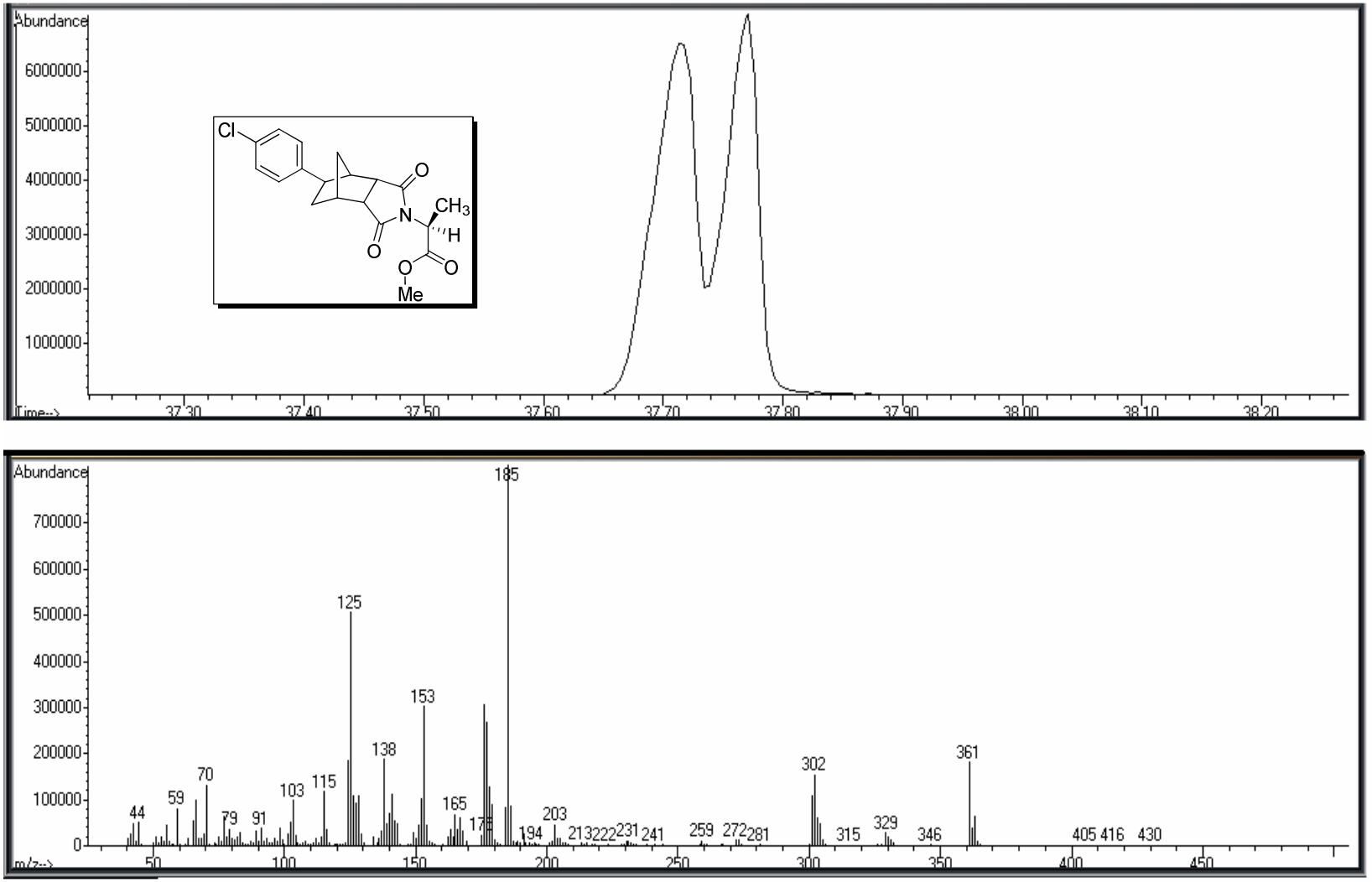
Şekil 6.32 Bileşik **7**'nin FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.33 Bileşik **7'**nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

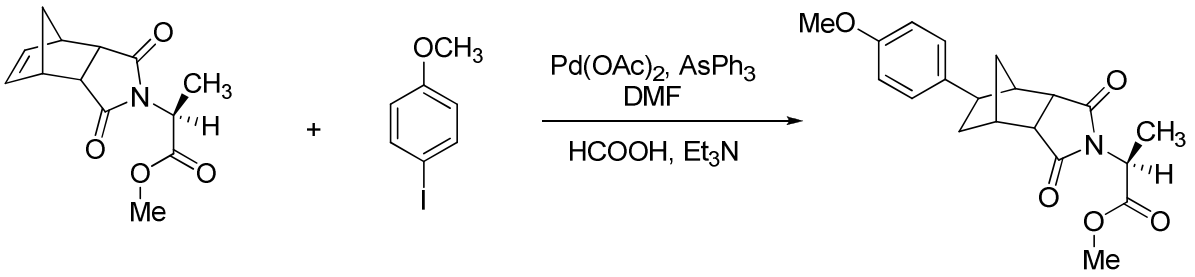


Şekil 6.34 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.35 Bileşik **7**'nin GC-MS spektrumu.

6.3.2 Metil 2-[8-(4-metoksifenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 8, $C_{20}H_{23}NO_5$)

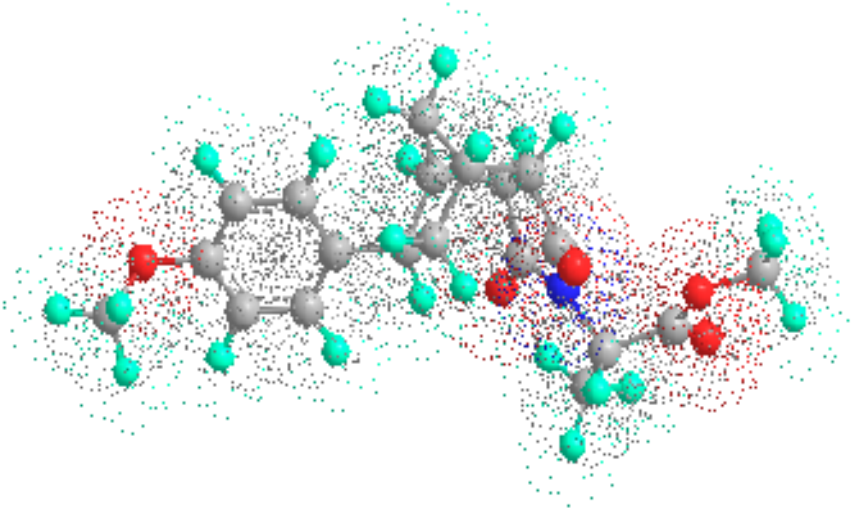


Bileşik **3** Bileşik **8**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **3** ile 1-metoksi-4-iyodobenzen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. 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.

Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **8,** renksiz yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Renksiz yağ, R_f = 0.43 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 80.

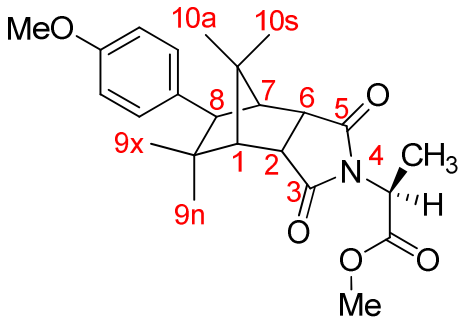


Şekil 6.36 Bileşik **8**'in moleküler modeli.

Şekil 6.37 Bileşik **8**'in görünümü.

Şekil 6.38 Bileşik **8**'in görünümü.

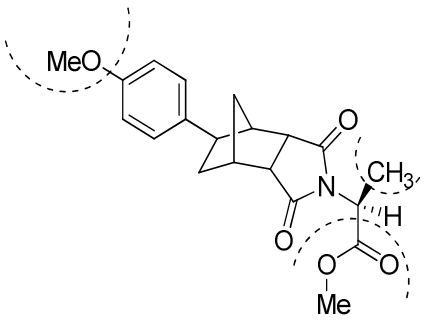
6.3.2.1 Bileşik 8'nin Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3014 (aromatik, =C-H gerilimi), 2954, 2916 ve 2838 (alifatik, C-H gerilimleri), 1770, 1746 ve 1698 (C=O gerilimleri), 1609 ve 1581 (C=C gerilimleri), 1511, 1455 ve 1382 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1243 ve 1198 (C-O gerilimleri), 1178 (C-N salınımı), 825 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}.

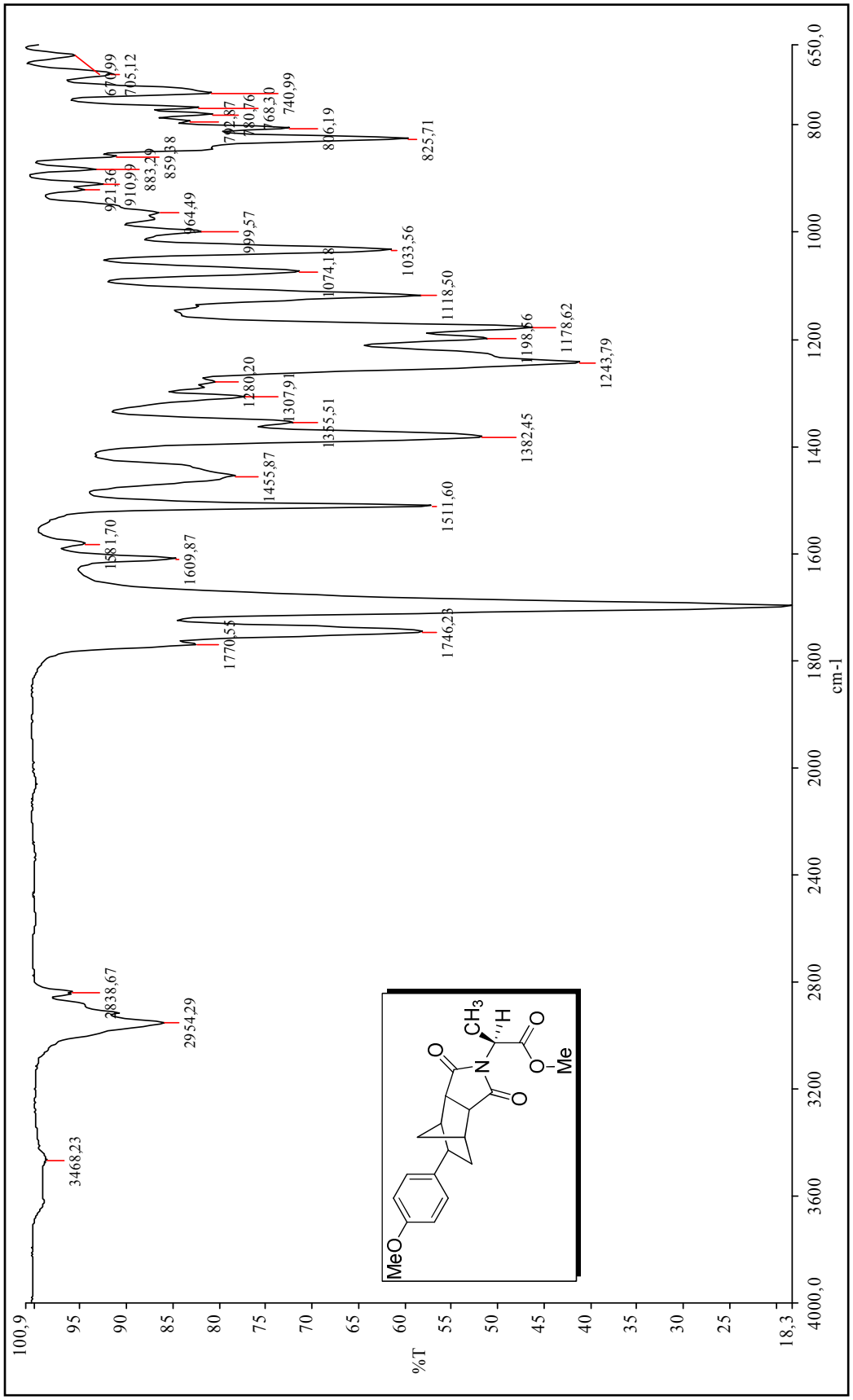
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 1.52–1.55 (m, 1H, H_{10a}), 1.56–1.58 (d, *J=7.81* Hz, 3H, CH_3), 1.83–1.99 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x}, H_{9n}), 2.81–2.90 (m, 2H, H_1, H_7), 3.12–3.23 (m, 3H, H_2, H_6, H_{8n}), 3.71–3.73 (d, *J=6.25* Hz, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.80–4.85 (dq, *J=1.95*; *7.42* Hz, 1H, N-CH), 6.81–6.84 (dd, *J=2.34*; *8.60* Hz, 2H, aromatik), 7.08–7.11 (dd, *J=2.34*; *8.60* Hz, 2H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) : δ= 14.75 (CH_3), 32.77 (CH_2), 39.89 (C_9), 41.20 (C_8), 47.85 (C_2), 48.25 (C_6), 48.57 (C_1), 48.85 (C_7), 49.18 (OCH_3), 52.89 (OCH_3), 55.51 (N-CH), 114.03 (aromatik), 128.22 (aromatik), 137.036 (q), 158.12 (q), 169.90 (C=O), 177.47 (C=O), 177.51 (C=O) ppm.

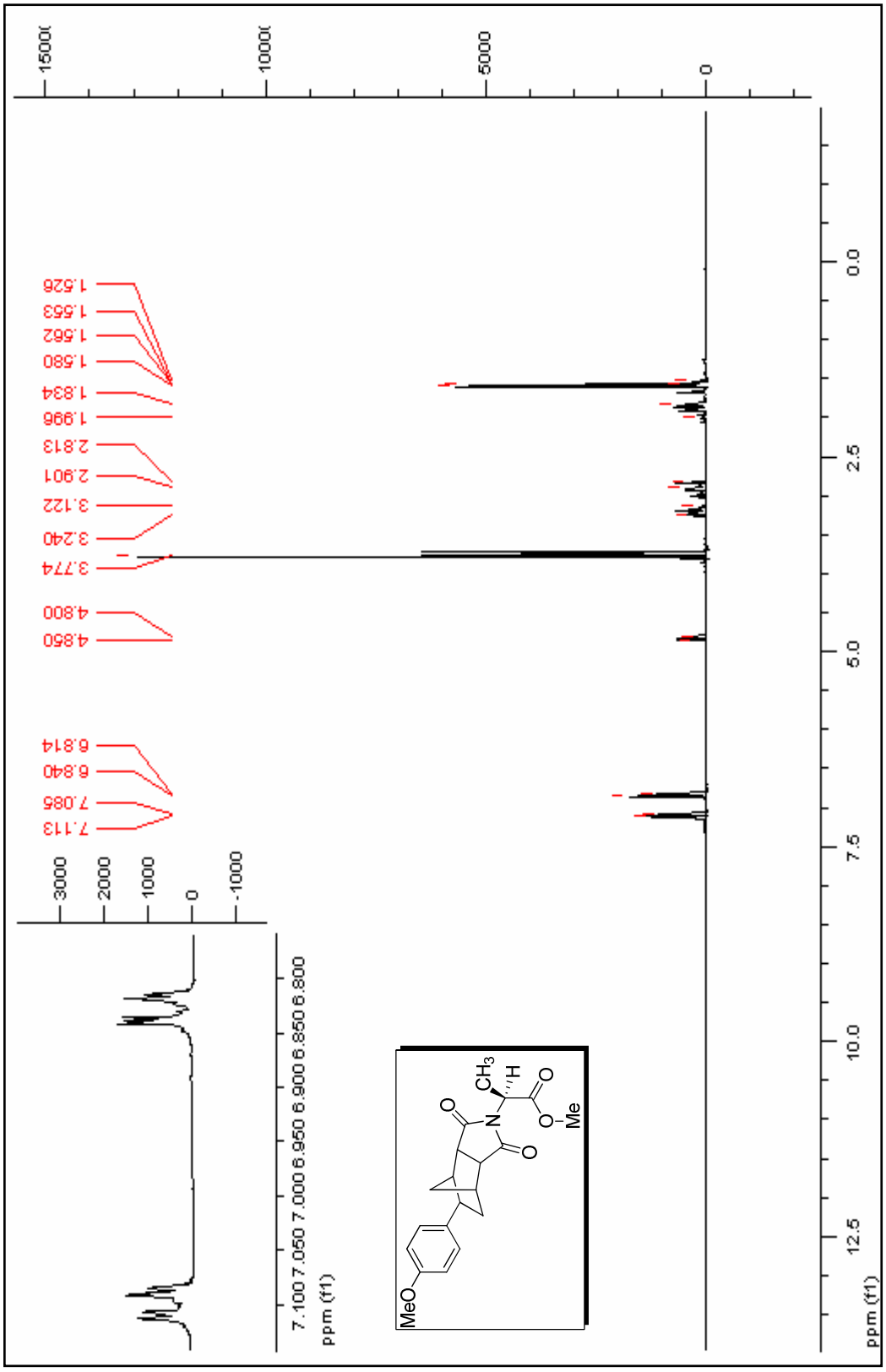


GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 357 (M^+, $C_{20}H_{23}NO_5$)**,** 326 ($C_{20}H_{23}NO_5$-OCH_3)**,** 298 ($C_{20}H_{23}NO_5$-$COOCH_3$), 268 ($C_{20}H_{23}NO_5$-$C_3H_6O_3$), 253 ($C_{20}H_{23}NO_5$-$C_2H_6O_2$).

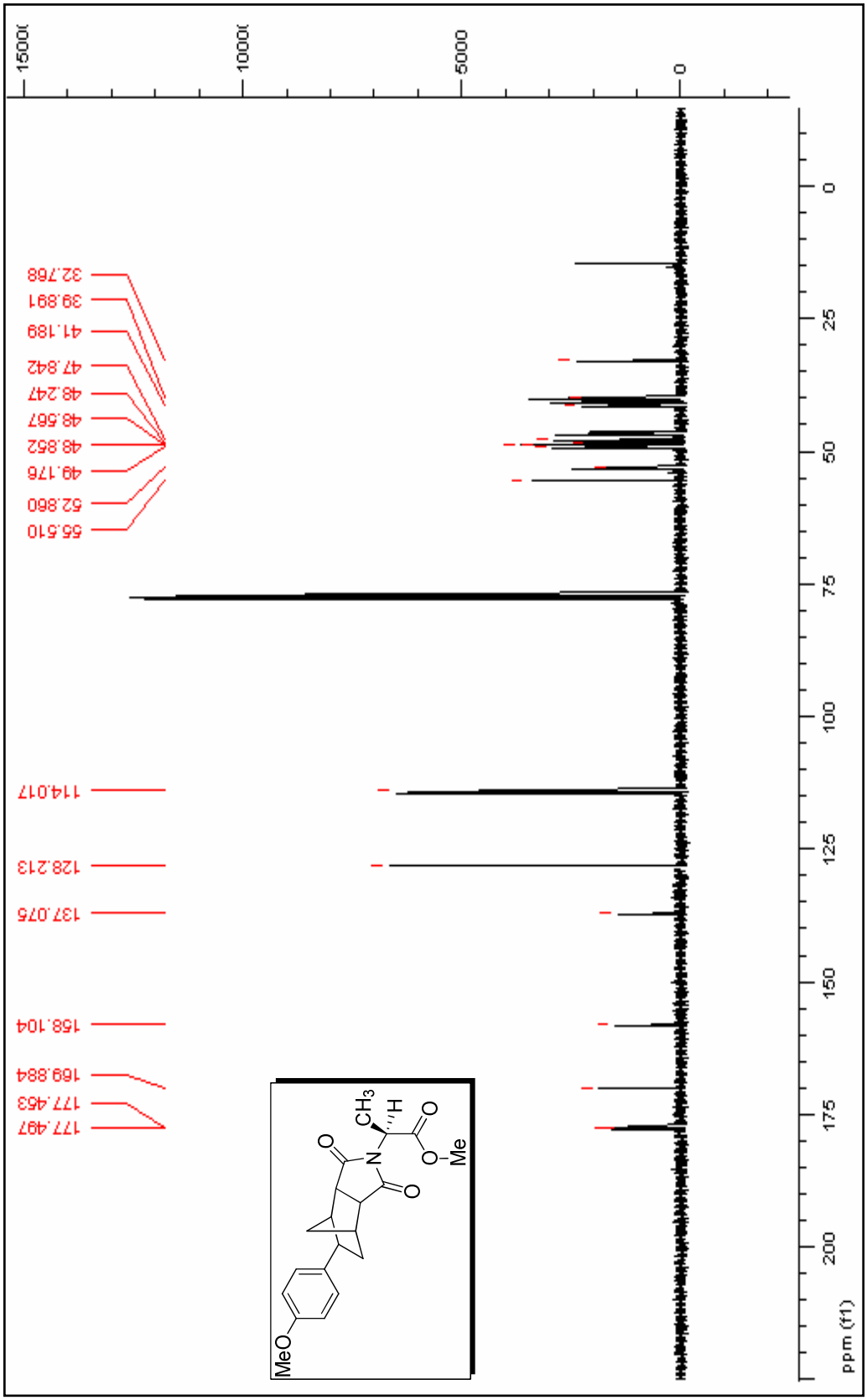
$[\alpha]_D^{20}$= -17.678 ^{0} (c: 0.01018 g/mL, $CHCl_3$).



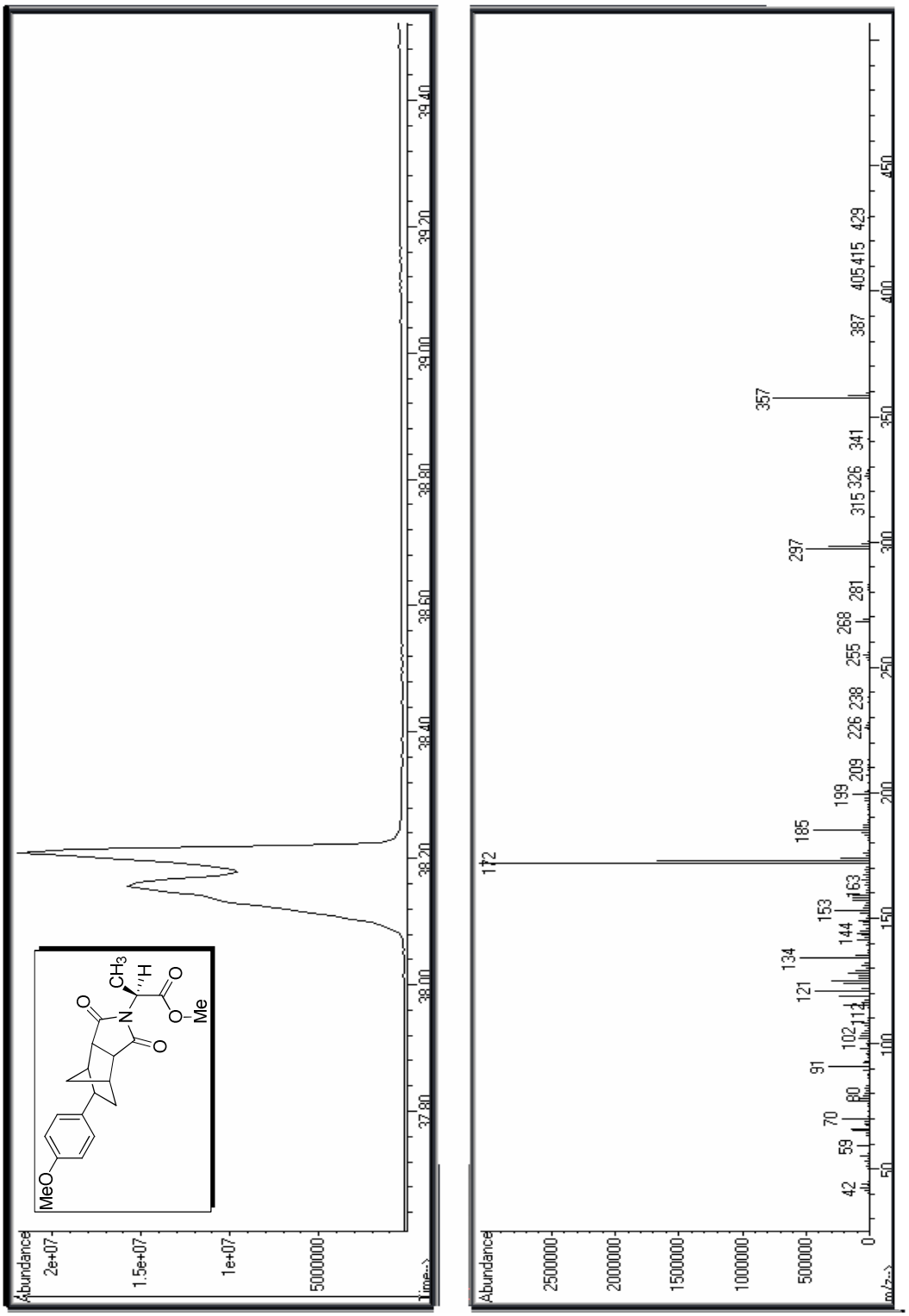
Şekil 6.39 Bileşik **8**'in FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.40 Bileşik **8**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

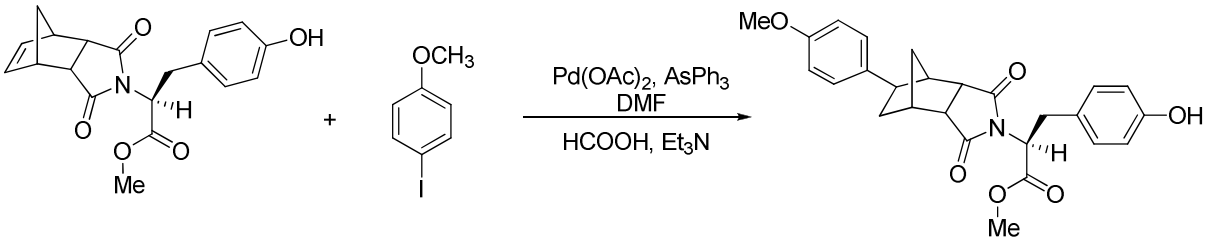


Şekil 6.41 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.42 Bileşik **8**'in GC-MS spektrumu.

6.3.3 Metil 2-[8-(4-metoksifenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 9, $C_{26}H_{27}NO_6$)

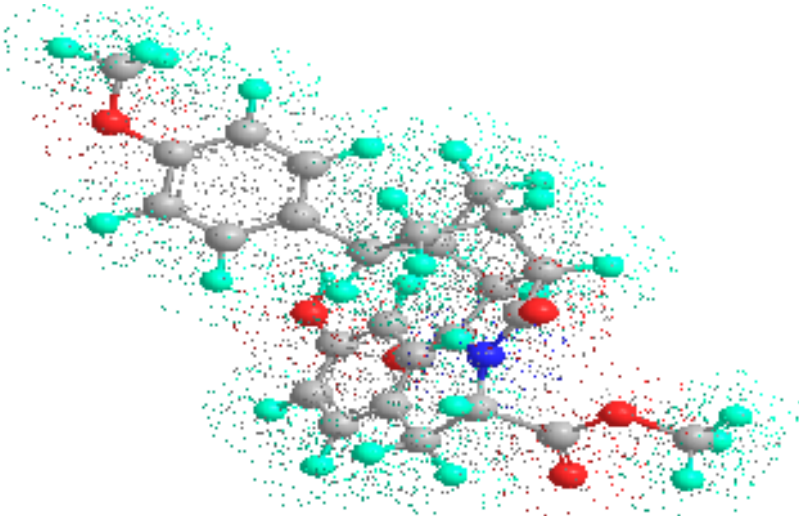


Bileşik **4** Bileşik **9**

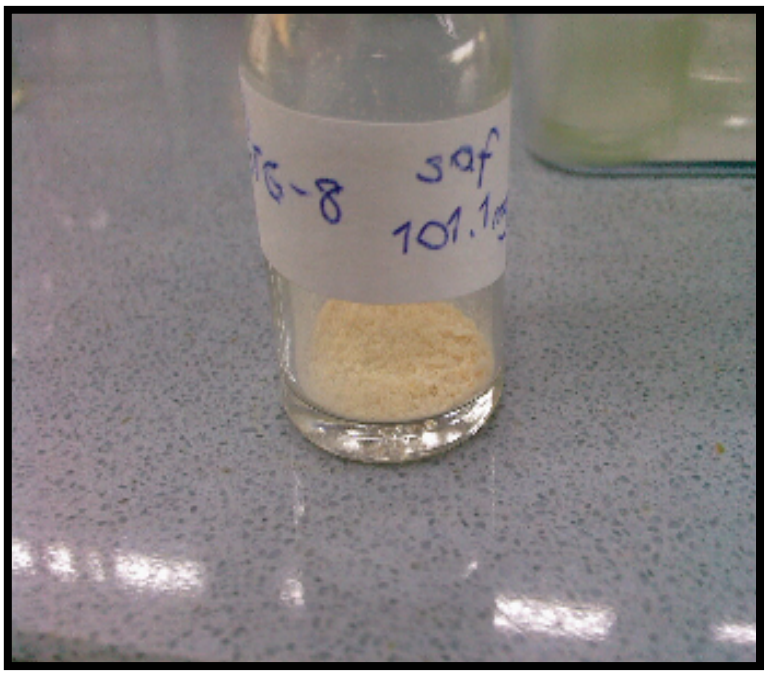
Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **4** ile 1-metoksi-4-iyodobenzen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayrıldı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **9,** turuncu kristaller olarak elde edildi.

Turuncu kristaller, e.n.: 164–166 ^{0}C; R_f= 0.60 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim : % 68.

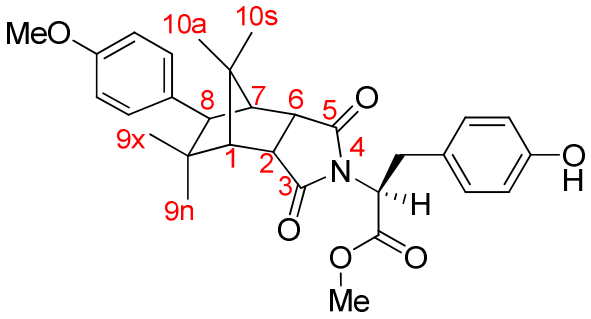


Şekil 6.43 Bileşik **9**'un moleküler modeli.



Şekil 6.44 Bileşik **9**'un kristal şekli.

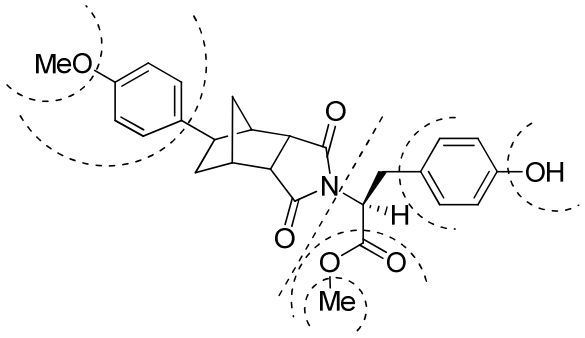
6.3.3.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3416 (OH gerilimi), 3022 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2838 (alifatik, C-H gerilimleri), 1743 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1595 (C=C gerilimleri), 1513, 1441 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 ve 1206 (C-O gerilimleri), 1174 ve 1160 (C-N salınımları), 820 ve 804 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

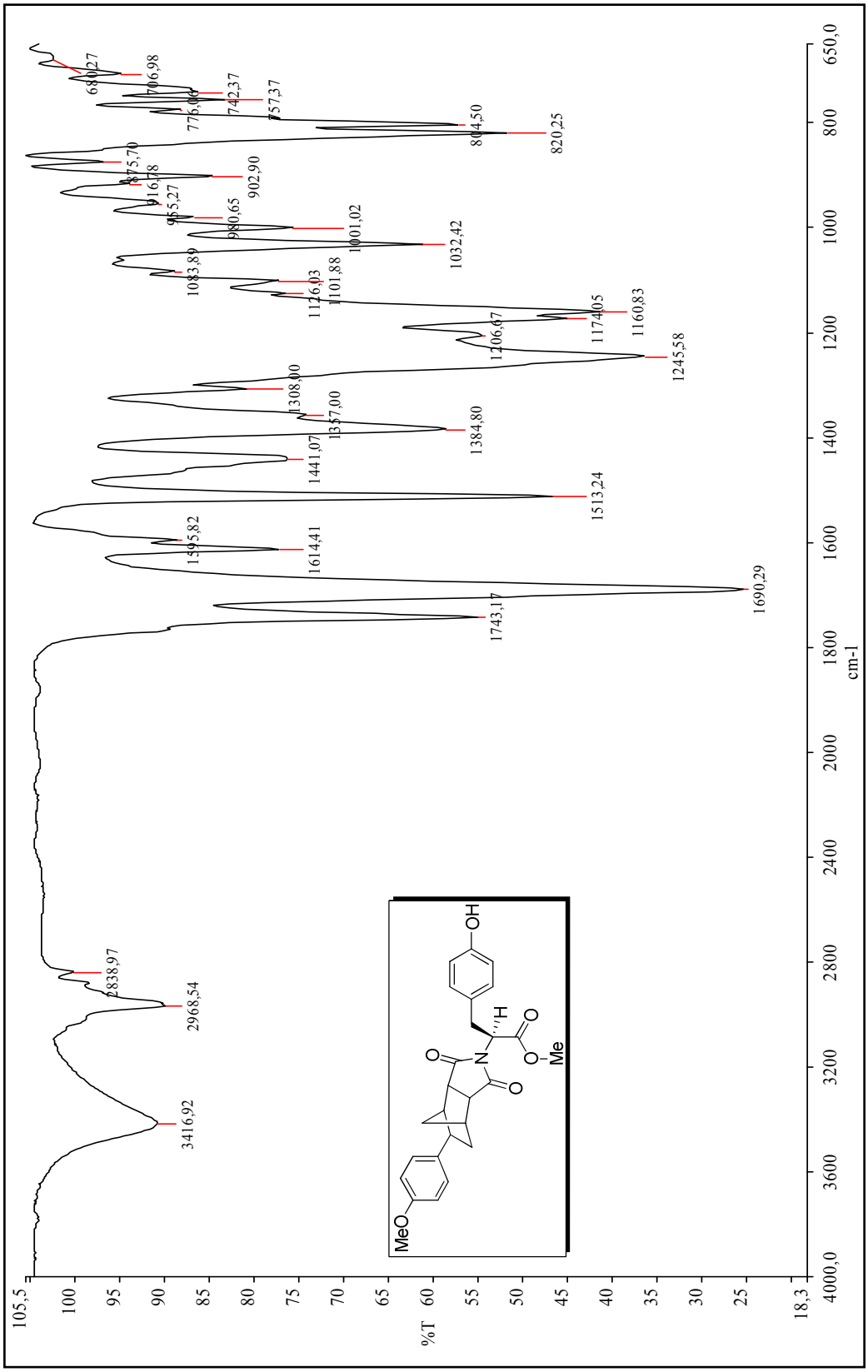
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 1.41–1.44 (d, *J=10.93* Hz, 1H, H_{10a}), 1.48–1.77 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x}, H_{9n}), 2.46–2.50 (m, 1H, H_{8n}), 2.71–2.76 (m, 2H, CH_2), 2.91–3.10 (m, 2H, H_1, H_7), 3.35–3.49 (m, 2H, H_2, H_6), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.05–5.11 (m, 1H, N-CH), 5.75 (brs, 1H, OH), 6.62–6.65 (dd, *J=2.34*; *8.60* Hz, 2H, aromatik), 6.78–6.82 (dd, *J= 2.34; 8.60* Hz, 2H, aromatik), 6.96–7.03 (m, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) : δ= 33.06 (C_{10}), 39.87 (CH_2), 40.71 (C_9), 41.15 (C_7), 45.91 (C_1), 46.08 (C_8), 48.35 (C_6), 48.88 (C_2), 53.08 (OCH_3), 53.46 (OCH_3), 55.49 (N-CH), 113.91 (aromatik), 115.65 (aromatik), 115.70 (aromatik), 128.07 (aromatik), 128.12 (aromatik), 128.22 (aromatik), 128.24 (aromatik), 130.25 (aromatik), 136.94 (q), 137.06 (q), 155.19 (q), 157.91 (q), 169.19 (C=O), 177.97 (C=O), 178.11 (C=O) ppm..

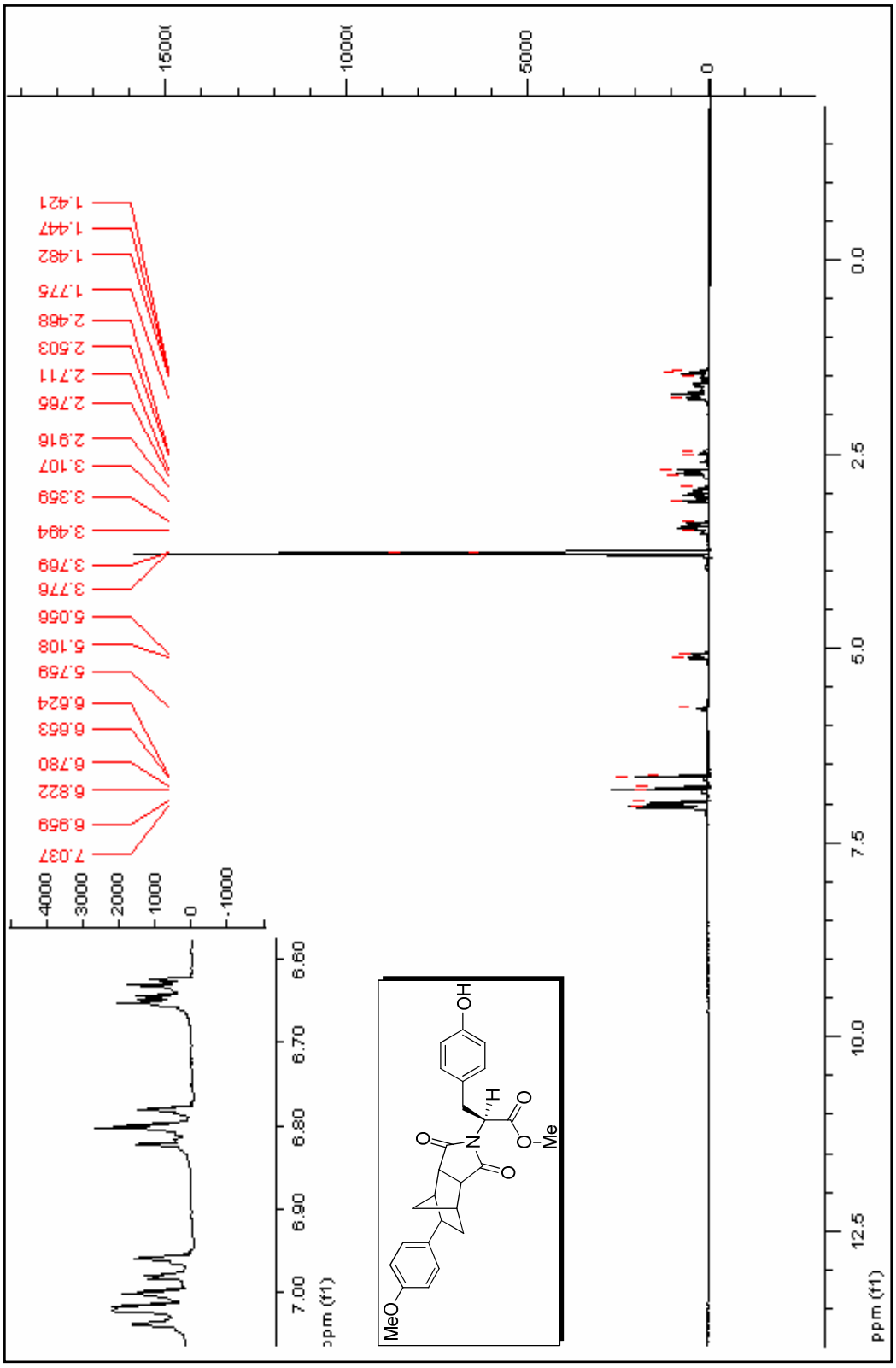


GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 449 (M^+, $C_{26}H_{27}NO_6$)**,** 403 ($C_{26}H_{27}NO_6$-C_2H_6O)**,** 327 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_8H_{10}O$)**,** 310 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_8H_{11}O_2$)**,** 270 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_{10}H_{11}O_3$)**,** 239 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_{11}H_{14}O_3$)**,** 218 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_{14}H_{15}O_2$), 204 ($C_{26}H_{27}NO_6$-$C_{15}H_{17}O_2$), 107 (C_7H_7O), 59 ($C_2H_3O_2$).

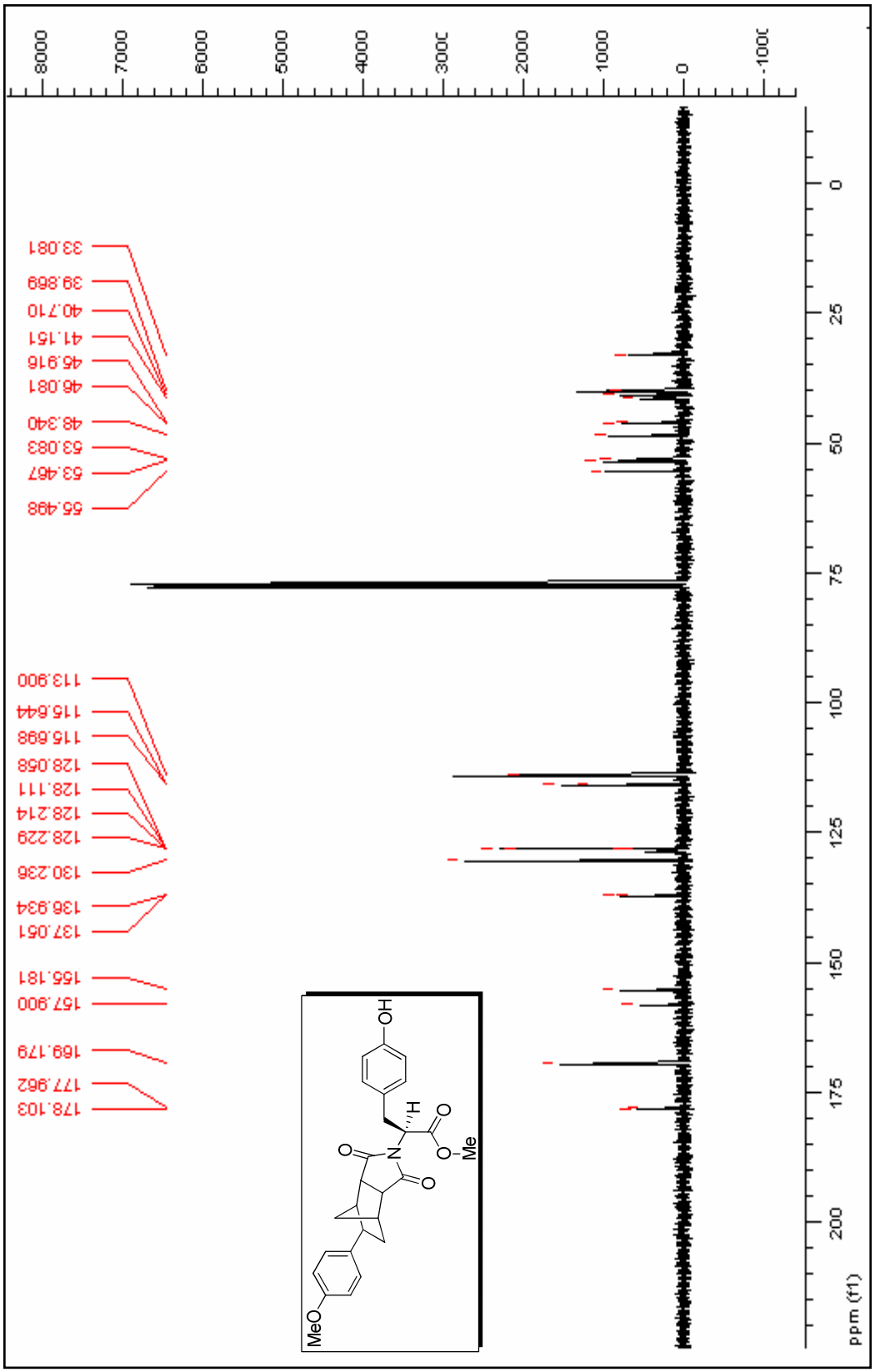
$[\alpha]_D^{20}$= -60.38 ^{0} (c: 0.0139 g/mL, $CHCl_3$).



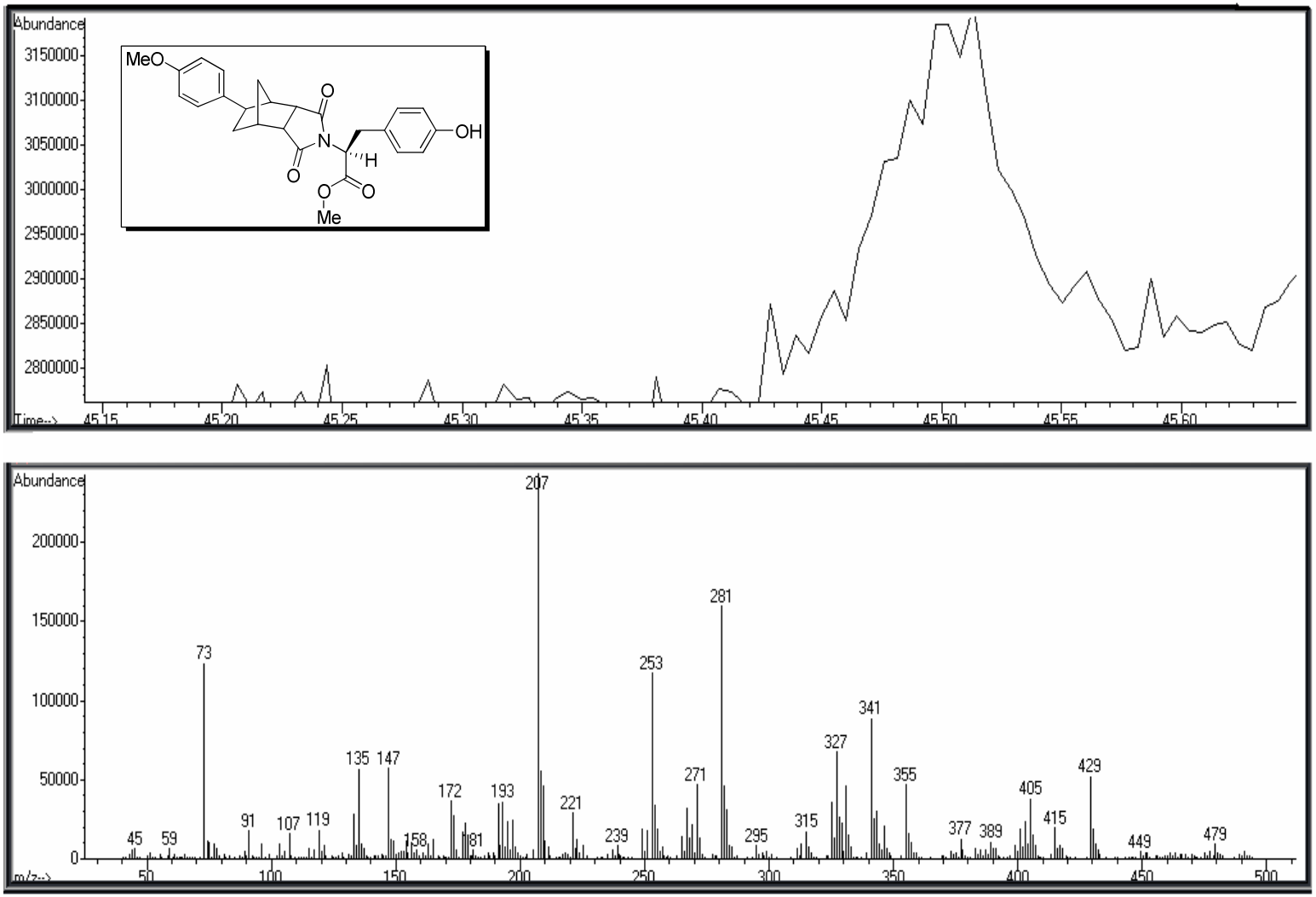
Şekil 6.45 Bileşik **9**'un FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.46 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

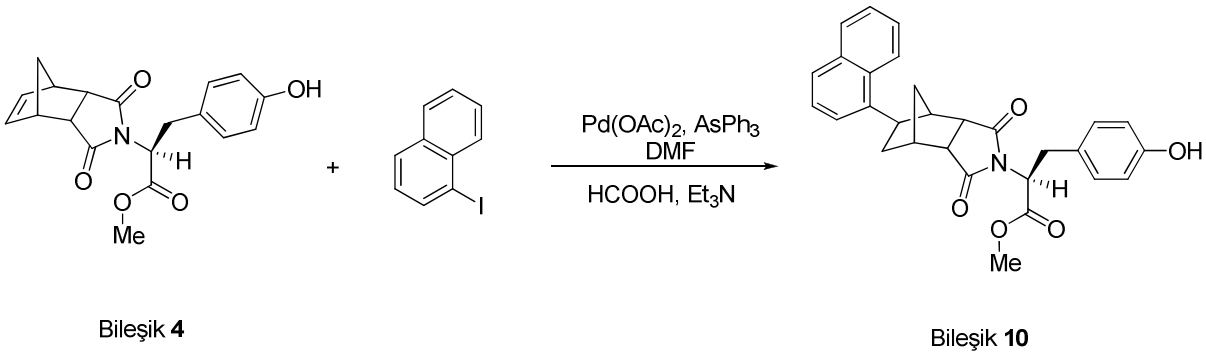


Şekil 6.47 Bileşik **9**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.48 Bileşik **9**'un GC-MS spektrumu.

6.3.4 Metil 2-(8-(1-naftil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 10, $C_{29}H_{27}NO_5$)

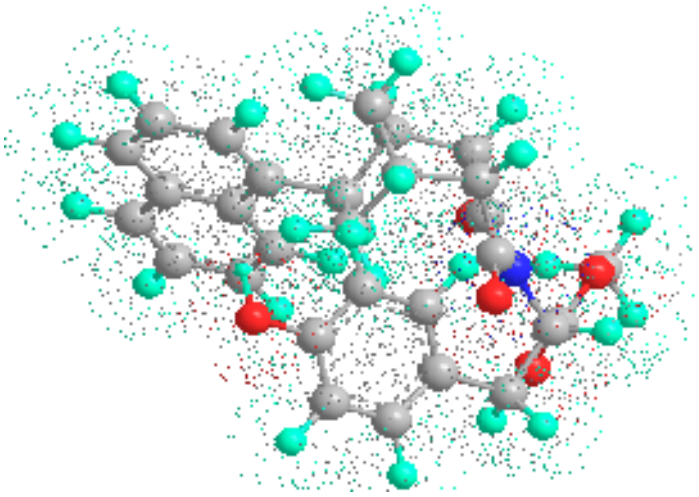


Bileşik **4** Bileşik **10**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **4** ile 1-iyodonaftalen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlayıncaya kadar karıştırıldı. 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.

Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **10,** krem rengi kristaller olarak elde edildi.

Krem renkli kristaller, e.n.: 172-174 ^{o}C; R_f = 0.72 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 66.

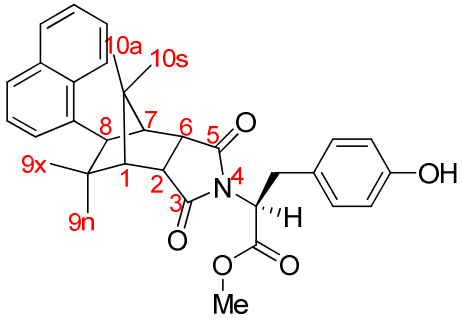


Şekil 6.49 Bileşik **10**'un moleküler modeli.

Şekil 6.50 Bileşik **10**'un kristal görünümü.

Şekil 6.51 Bileşik **10**'un kristal görünümü.

6.3.4.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri

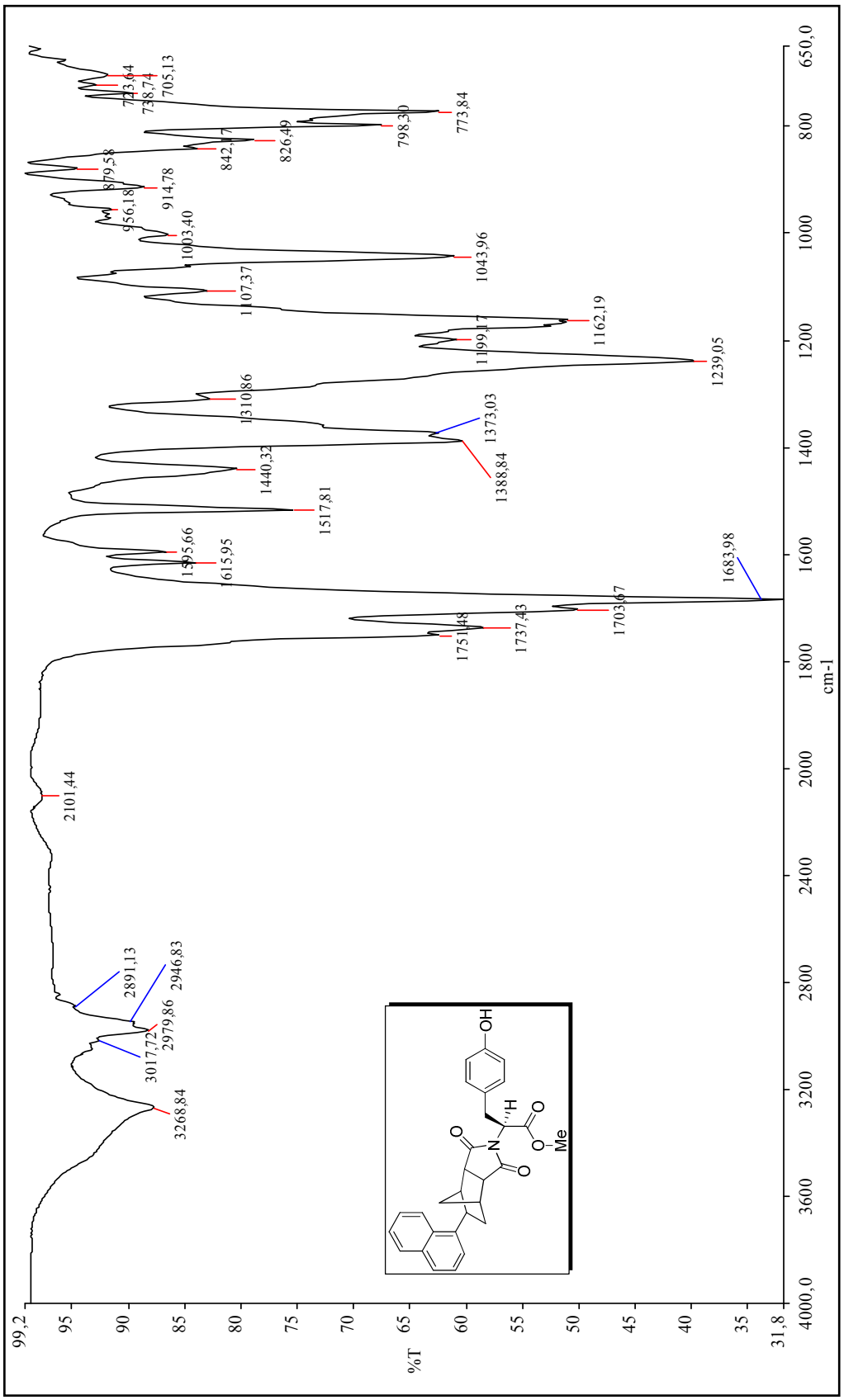


FTIR (ATR) : ν= 3268 (OH gerilimi), 3017 (aromatik, =C-H gerilimi), 2979, 2946 ve 2891 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737, 1703 ve 1683 (C=O gerilimleri), 1615 ve 1595 (C=C gerilimleri), 1517, 1440 ve 1388 (alifatik, düzlem içi C-H gerilimleri), 1239 ve 1199 (C-O gerilimleri), 1162 (C-N salınımı), 798 ve 773 (monosubstituearomatik halka ve 1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı CH eğilimleri) cm^{-1}.

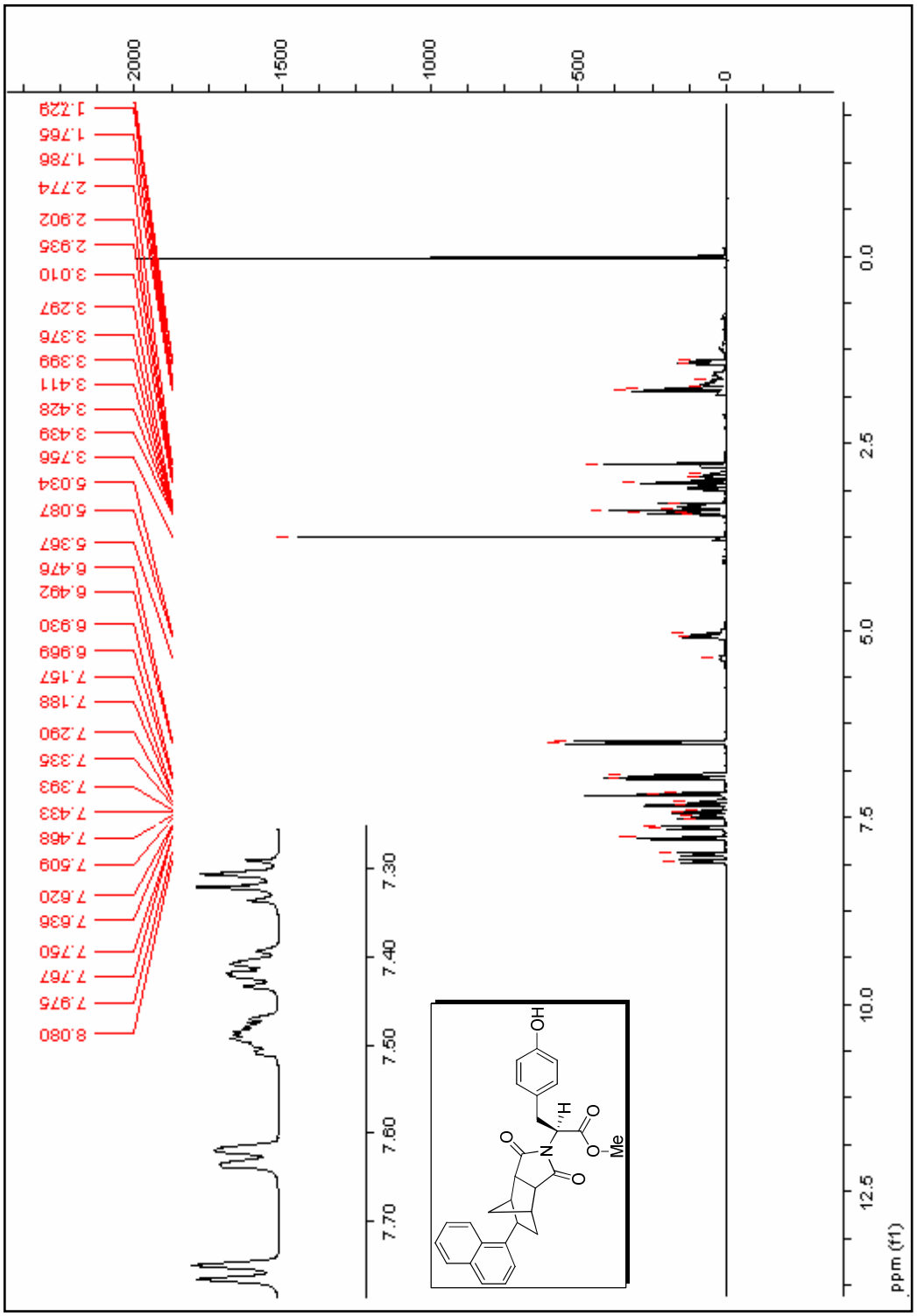
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ= 1.38–1.41 (d, *J=9.78* Hz, 1H, H_{10a}), 1.64–1.72 (m, 2H, H_{9x}, H_{9n}), 1.76–1.78 (d, *J=9.78* Hz, 1H, H_{10s}), 2.77 (brs, 1H, H_7), 2.90–2.93 (dd, *J=4.88*; *7.80* Hz, 1H, H_{8n}), 3.00 (brs, 1H, H_1), 3.29–3.37 (m, 2H, CH_2), 3.39–3.41 (d, *J=5.85* Hz, 1H, H_2), 3.42–3.44 (d, *J=5.85* Hz, 1H, H_6), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 5.03–5.08 (ddd, *J=5.85*; *9.76*; *15.61* Hz, 1H, N-CH), 5.36 (brs, 1H, OH), 6.47–6.49 (d, *J=7.80* Hz, 2H, aromatik), 6.93–6.96 (dd, *J=8.78*; *10.73* Hz, 2H, aromatik), 7.15–7.17 (d, *J=7.80* Hz, 1H, aromatik), 7.29–7.33 (dd, *J=7.80*; *12.68* Hz, 1H, aromatik), 7.39–7.43 (dd, *J=7.80*; *12.68* Hz, 1H, aromatik), 7.47–7.50 (m, 1H, aromatik), 7.62–7.63 (d, *J=7.80* Hz, 1H, aromatik), 7.75–7.76 (d, *J=7.80* Hz, 1H, aromatik), 7.97–8.08 (dd, *J=8.78*; *43.92* Hz, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) : δ= 37.38 (CH_2), 38.64 (C_{10}), 39.02 (CH_2), 44.39 (C_7), 47.35 (C_1), 47.51 (C_8), 47.53 (C_6), 47.72 (C_2), 51.83 (OCH_3), 52.44 (N-CH), 114.39 (aromatik), 114.53 (aromatik), 121.03 (aromatik), 121.14 (aromatik), 123.12 (aromatik), 123.89 (aromatik), 124.63 (aromatik), 125.17 (aromatik), 126.01 (aromatik), 127.65 (aromatik), 129.10 (aromatik), 131.04 (q), 133.03 (q), 138.74 (q), 153.74 (q), 167.98 (q), 176.43 (C=O), 176.72 (C=O), 176.87 (C=O) ppm..

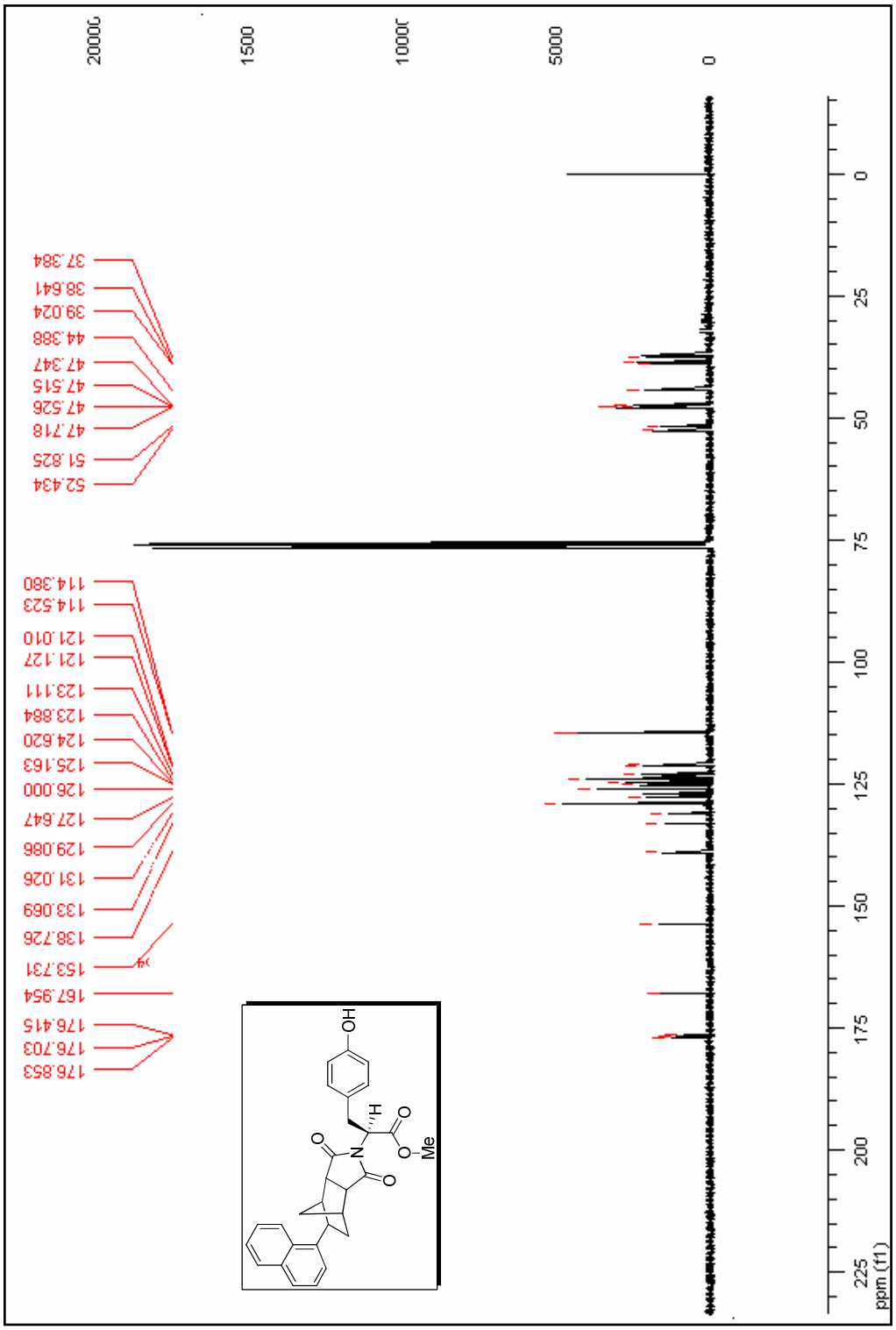
$[\alpha]_D^{20}$= +57.81 ^{0} (c: 0.014182 g/mL, $CHCl_3$).



Şekil 6.52 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR).

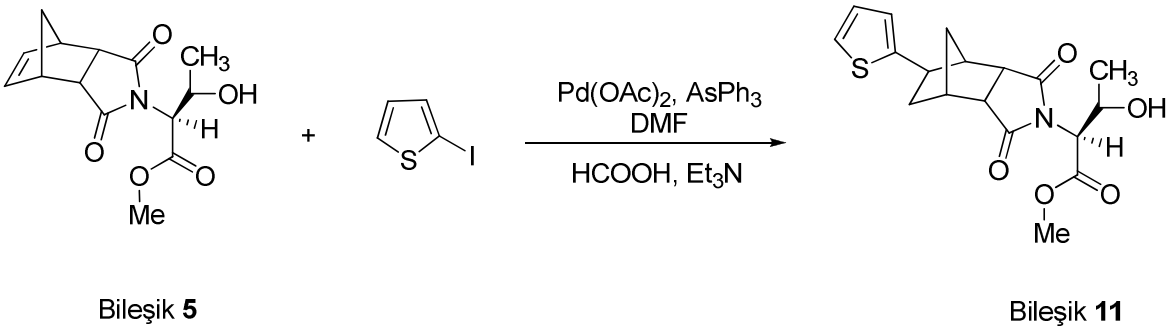


Şekil 6.53 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.54 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).

6.3.5 Metil 2-[8-(2-tiyenil)-4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 11, $C_{18}H_{21}NO_5S$)

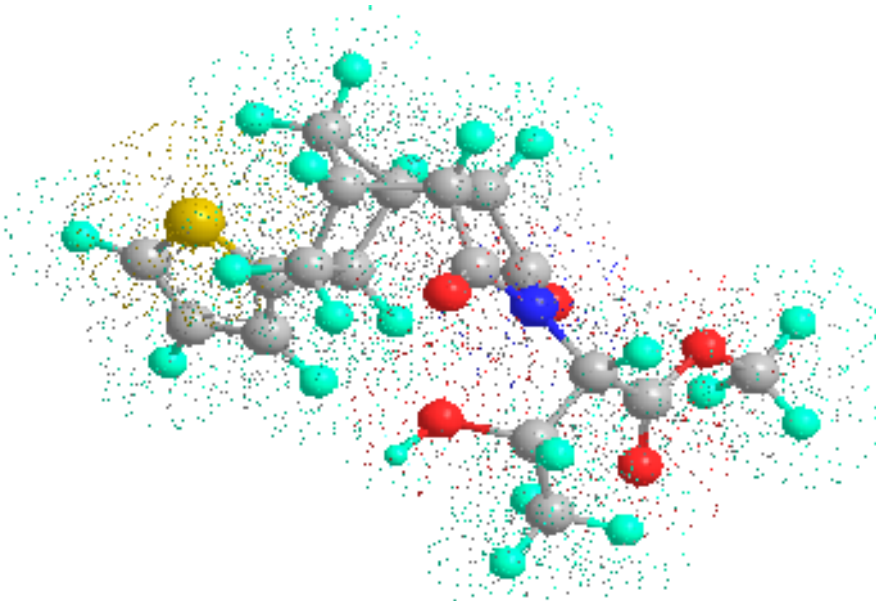


Bileşik **5** Bileşik **11**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **5** ile 2-iyodotiyofen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. 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.

Elde edilen ham ürüne, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **11,** renksiz yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Renksiz yağ, R_f= 0.41(2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 74.

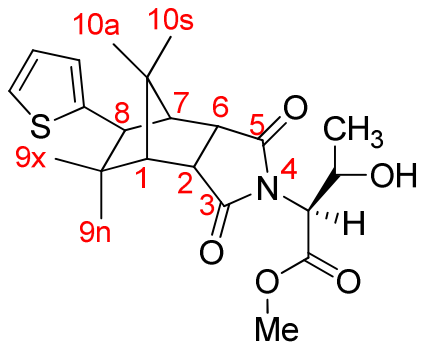


Şekil 6.55 Bileşik **11**'in moleküler modeli.

Şekil 6.56 Bileşik **11**'in görünümü.

Şekil 6.57 Bileşik **11**'in görünümü.

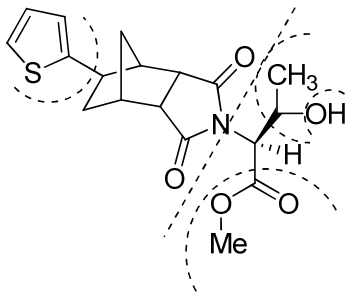
6.3.5.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3438 (OH gerilimi), 3068 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2881 (alifatik C-H gerilimleri), 1744 ve 1693 (C=O gerilimleri), 1455, 1435 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1277 (C-O gerilimi), 1177 (C-N salınımı), 740 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

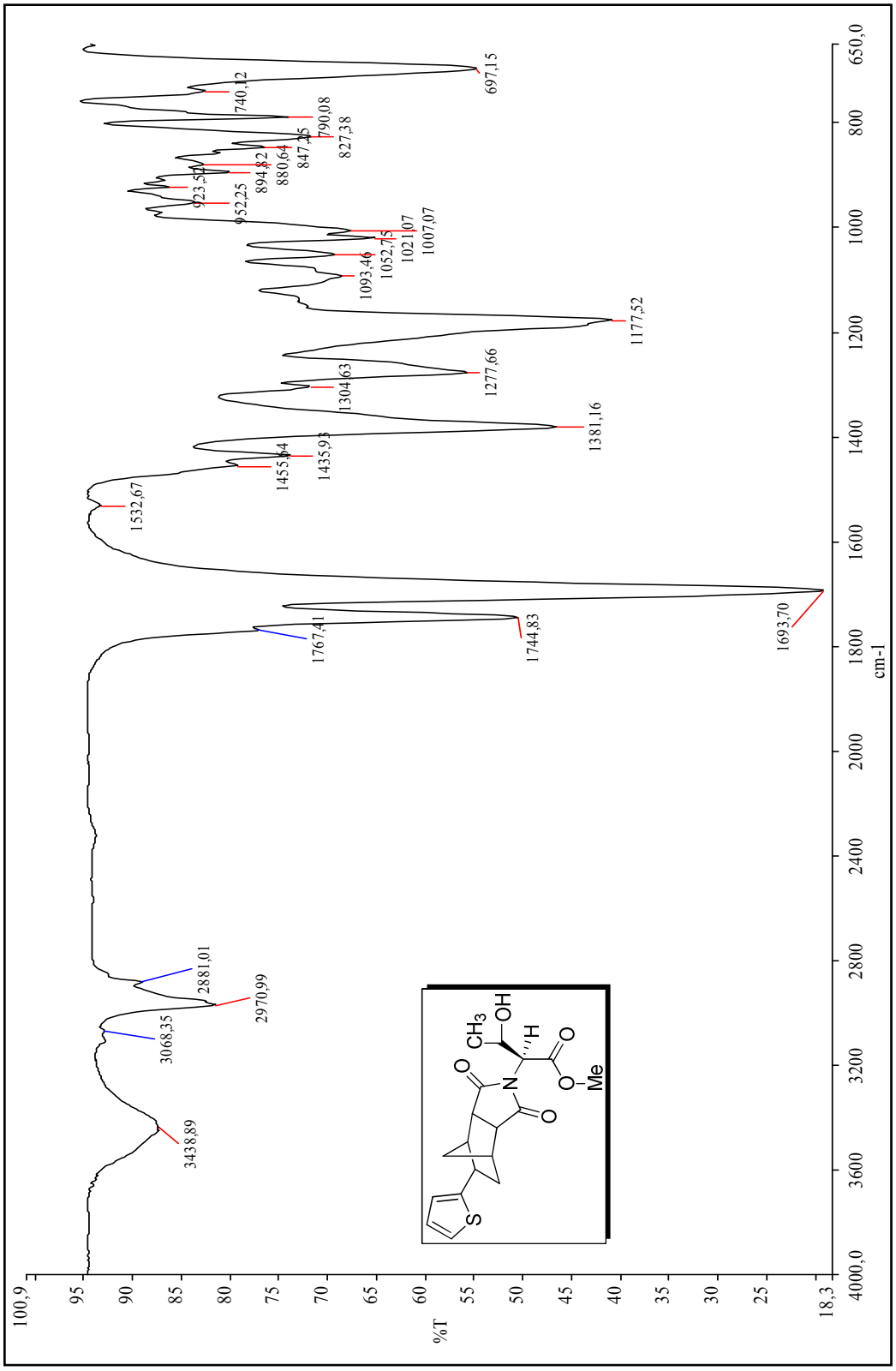
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 1.18–1.20 (d, *J=5.46* Hz, 3H, CH_3), 1.63–1.66 (d, *J=10.93* Hz, 1H, H_{10a}), 1.82–1.88 (m, 1H, H_{10s}), 1.96–2.03 (m, 2H, H_{9x}, H_{9n}), 2.92 (brs, 2H, H_1, H_7), 3.22–3.40 (m, 3H, H_2, H_6, H_{8n}), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.91–3.97 (dd, *J=9.37*; *13.27* Hz, 1H, CH), 4.53–4.62 (m, 1H, OH), 4.79–4.81 (dd, *J=3.12*; *4.68* Hz, 1H, CH), 6.78–6.80 (m, 1H, aromatik), 6.90–6.92 (ddd, *J=1.56*; *5.46*; *8.60* Hz, 1H, aromatik), 7.12–7.14 (dd, *J=1.56*; *5.46* Hz, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) : δ= 20.56 (CH_3), 35.35 (CH_2), 38.19 (C_8), 39.87 (C_9), 40.45 (C_7), 47.52 (C_1), 48.63 (C_6), 49.08 (C_2), 53.11 (OCH_3), 59.65 (CH-OH), 66.41 (N-CH), 123.68 (aromatik), 127.01 (aromatik), 149.81 (aromatik), 168.02 (q), 178.18 (C=O), 179.02 (C=O), 179.21 (C=O) ppm.

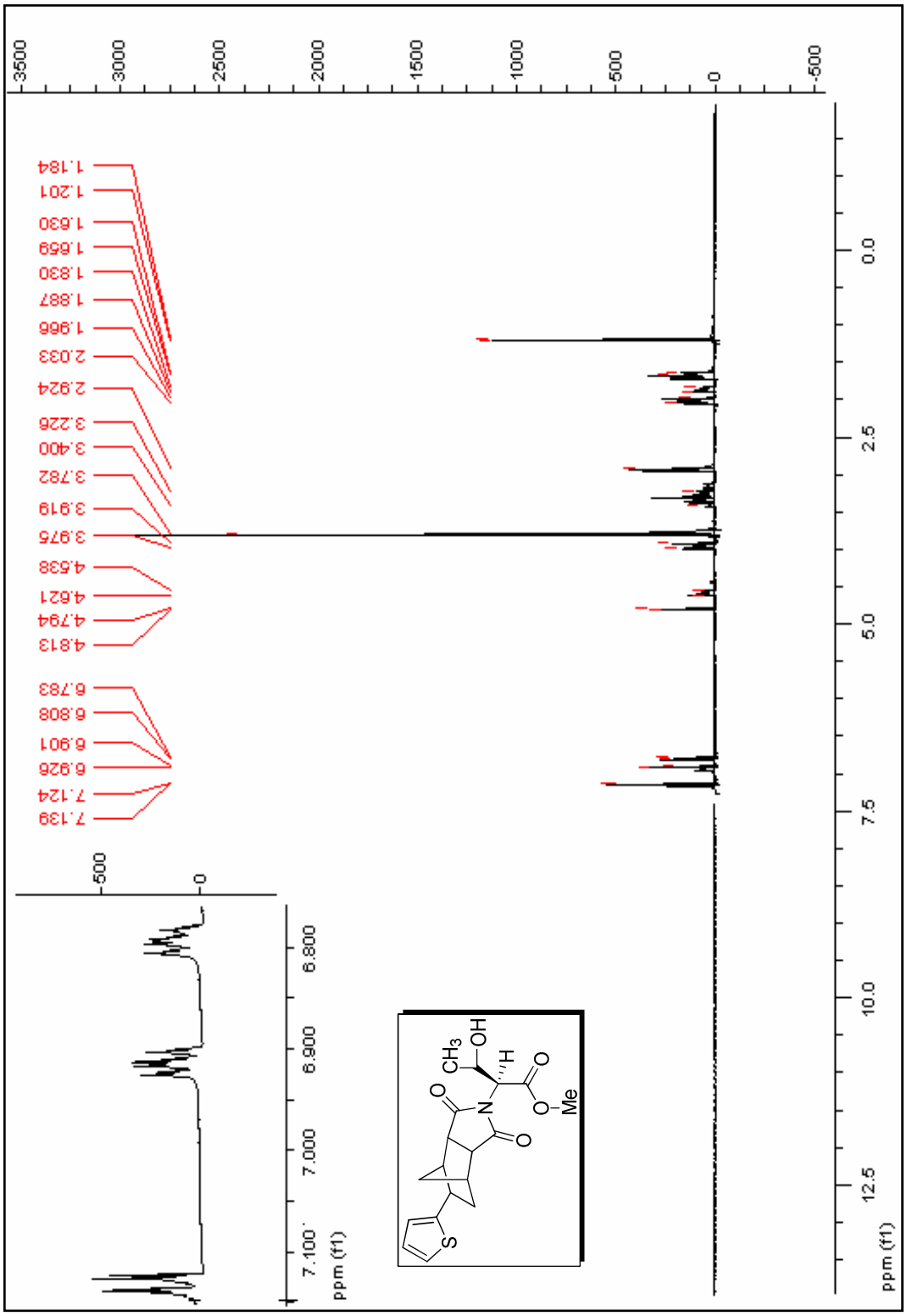


GC-MS (EI, 70 eV) : m/z= 363 (M^+, $C_{18}H_{21}NO_5S$)**,** 246 ($C_{18}H_{21}NO_5S$-OH), 319 ($C_{18}H_{21}NO_5S$-C_2H_5O), 304 ($C_{18}H_{21}NO_5S$-$COOCH_3$) 281 ($C_{18}H_{21}NO_5S$-C_4H_4S), 215 ($C_{18}H_{21}NO_5S$ –Aminoasid ester) 165 ($C_9H_{11}NO_2$), 148 (C_9H_9S), 66 (C_5H_4).

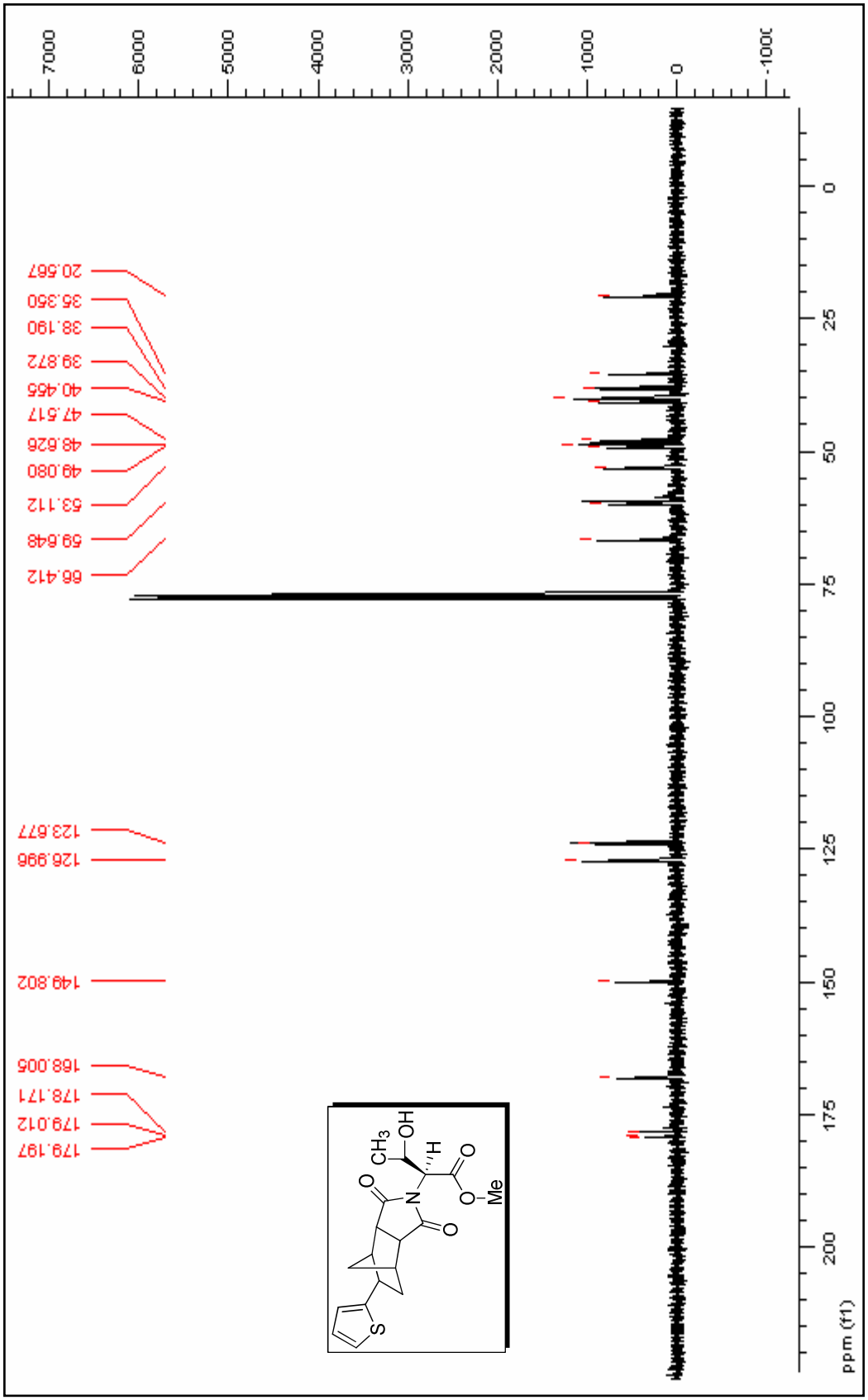
$[\alpha]_D^{20}$= +7.70 ^{0} (c: 0.01818 g/mL, $CHCl_3$).



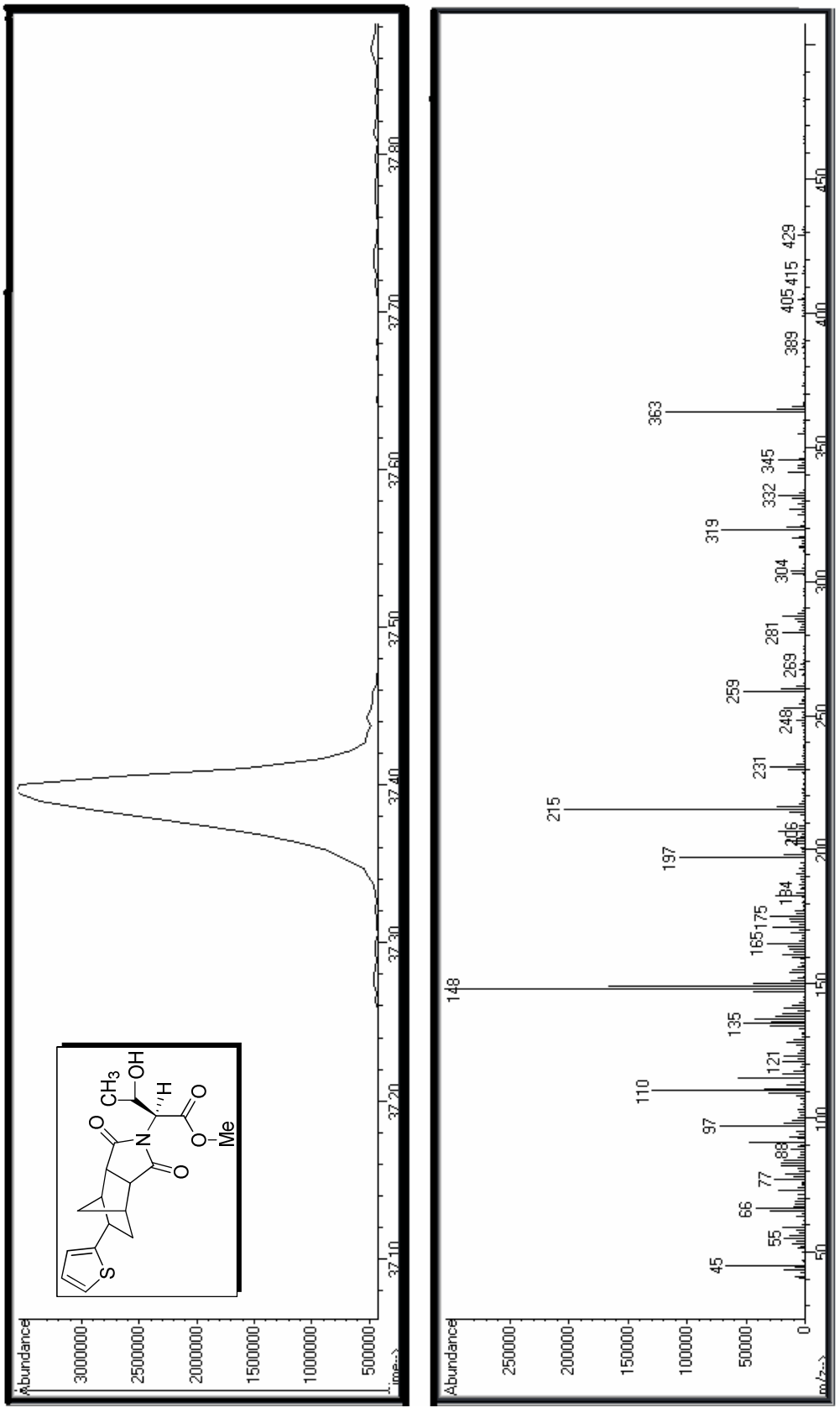
Şekil 6.58 Bileşik **11**'in FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.59 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

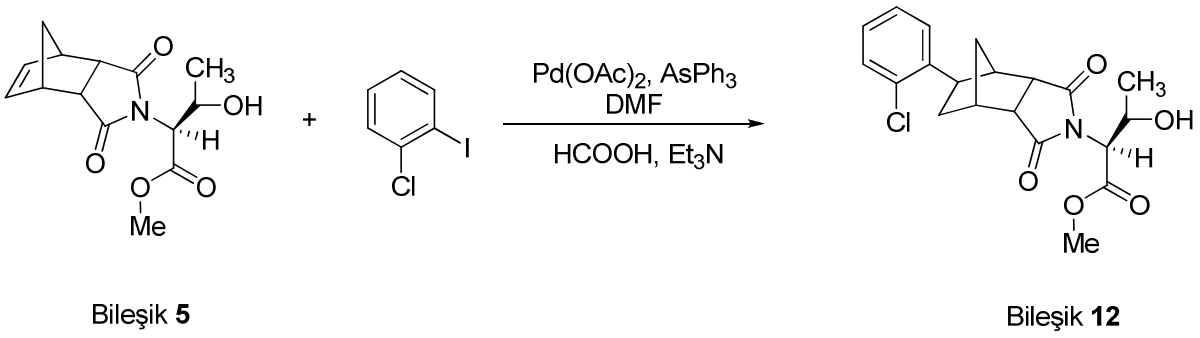


Şekil 6.60 Bileşik **11**'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.61 Bileşik **11**'in GC-MS spektrumu.

6.3.6 Metil 2-[8-(2-klorofenil)-(4-azabisiklo[2.2.1]heptan-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid-4-il]-3-hidroksibutanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 12, $C_{20}H_{22}ClNO_5$)

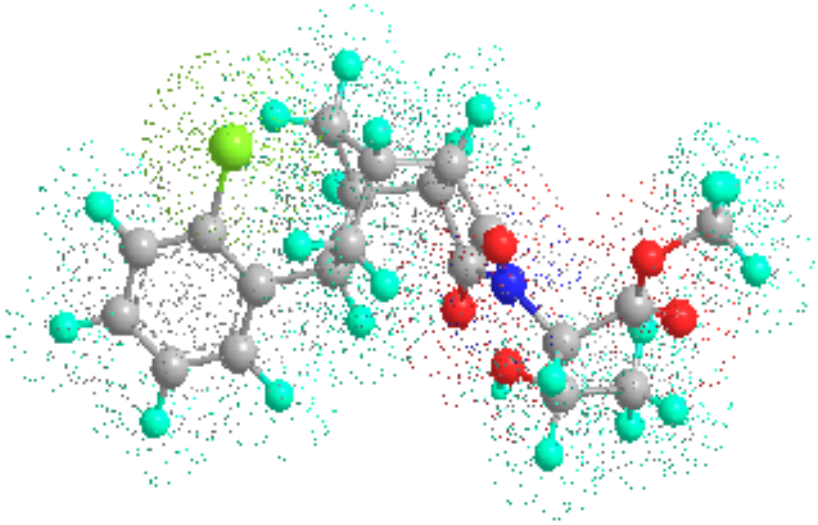


Bileşik **5** Bileşik **12**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **5** ile 1-iyodo-2-klorobenzen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. 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.

Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **12,** sarı yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Sarı yağ, R_f= 0.45 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim : % 67.

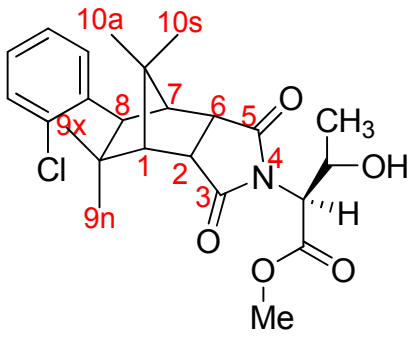


Şekil 6.62 Bileşik **12**'nin moleküler modeli.

Şekil 6.63 Bileşik **12**'nin görünümü.

Şekil 6.64 Bileşik **12**'nin görünümü.

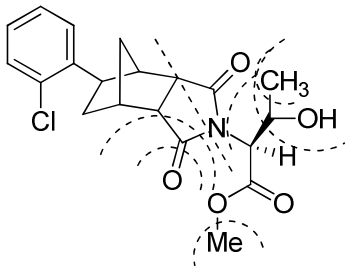
6.3.6.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri



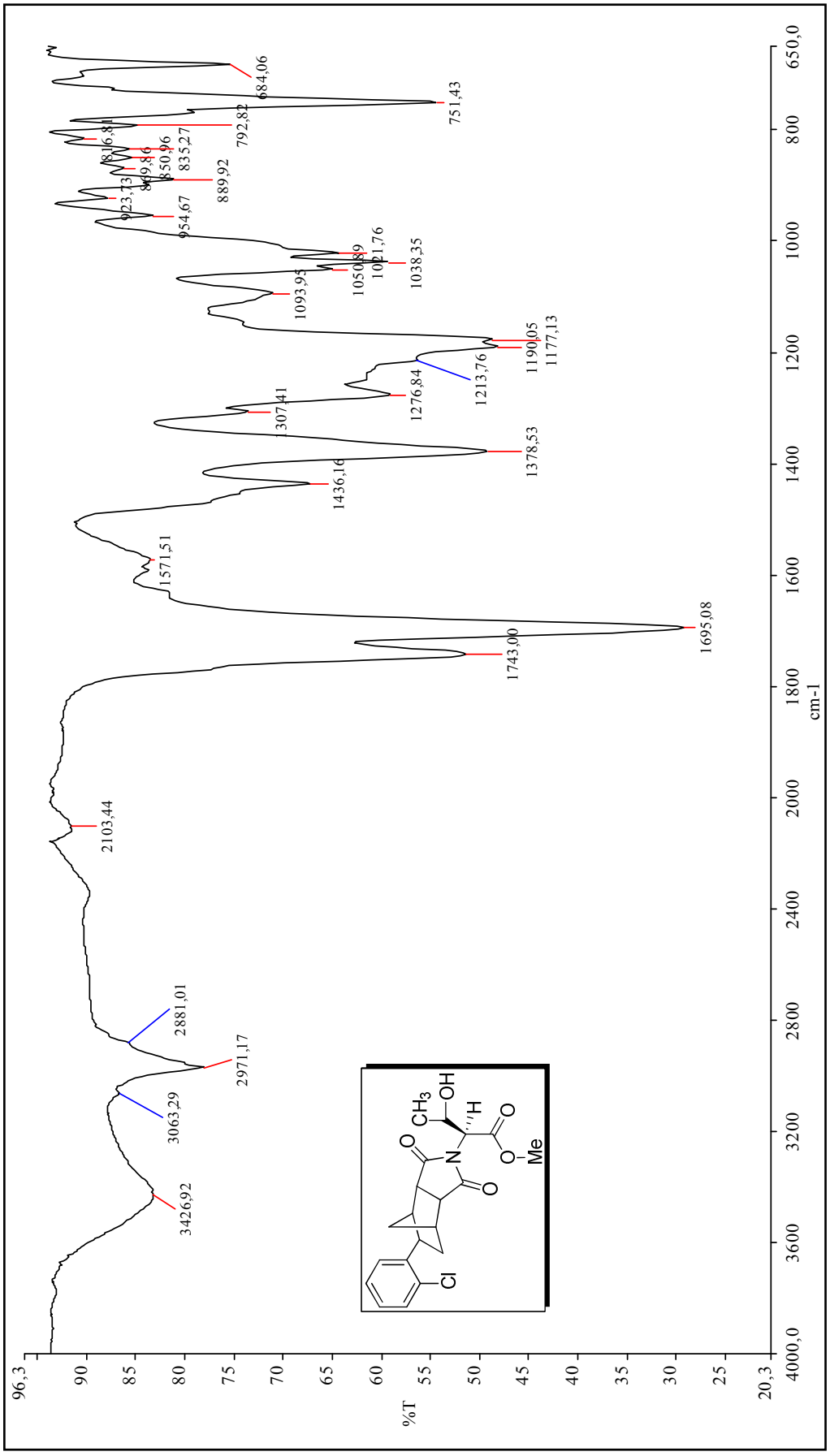
FTIR (ATR) : ν= 3426 (OH gerilimi), 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2971 ve 2881 (alifatik, C-H gerilimleri), 1743 ve 1695 (C=O gerilimleri), 1436 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1276 (C-O gerilimi), 1190 (C-N salınımı), 751 (1,2-disubstituearomatik halka, düzlem dışı CH eğilimi) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ= 1.17-1.19 (dd, *J=3.90*; *6.83* Hz, 3H, CH_3), 1.59–1.61 (d, *J=8.78* Hz, 1H, H_{10a}), 1.66–1.75 (m, 1H, H_{10s}), 1.83–1.90 (m, 1H, H_{9x}), 1.98–2.03 (m, 1H, H_{9n}), 2.13-2.18 (ddd, *J=1.95*; *8.78*; *10.73* Hz, 1H, H_8), 2.87 (brs, 1H, H_7), 2.92–2.93 (d, *J=5.85* Hz, 1H, H_1), 3.16–3.33 (m, 3H, H_2, H_6, CH), 3.71–3.72 (d, *J=3.90* Hz, 3H, OCH_3), 4.52 (brs, 1H, OH), 4.76–4.78 (t, *J=4.88* Hz, 1H, N-CH), 7.06–7.09 (m, 1H, aromatik), 7.13–7.18 (m, 2H, aromatik), 7.28-7.30 (d, *J=6.83* Hz, 1H, aromatik) ppm.

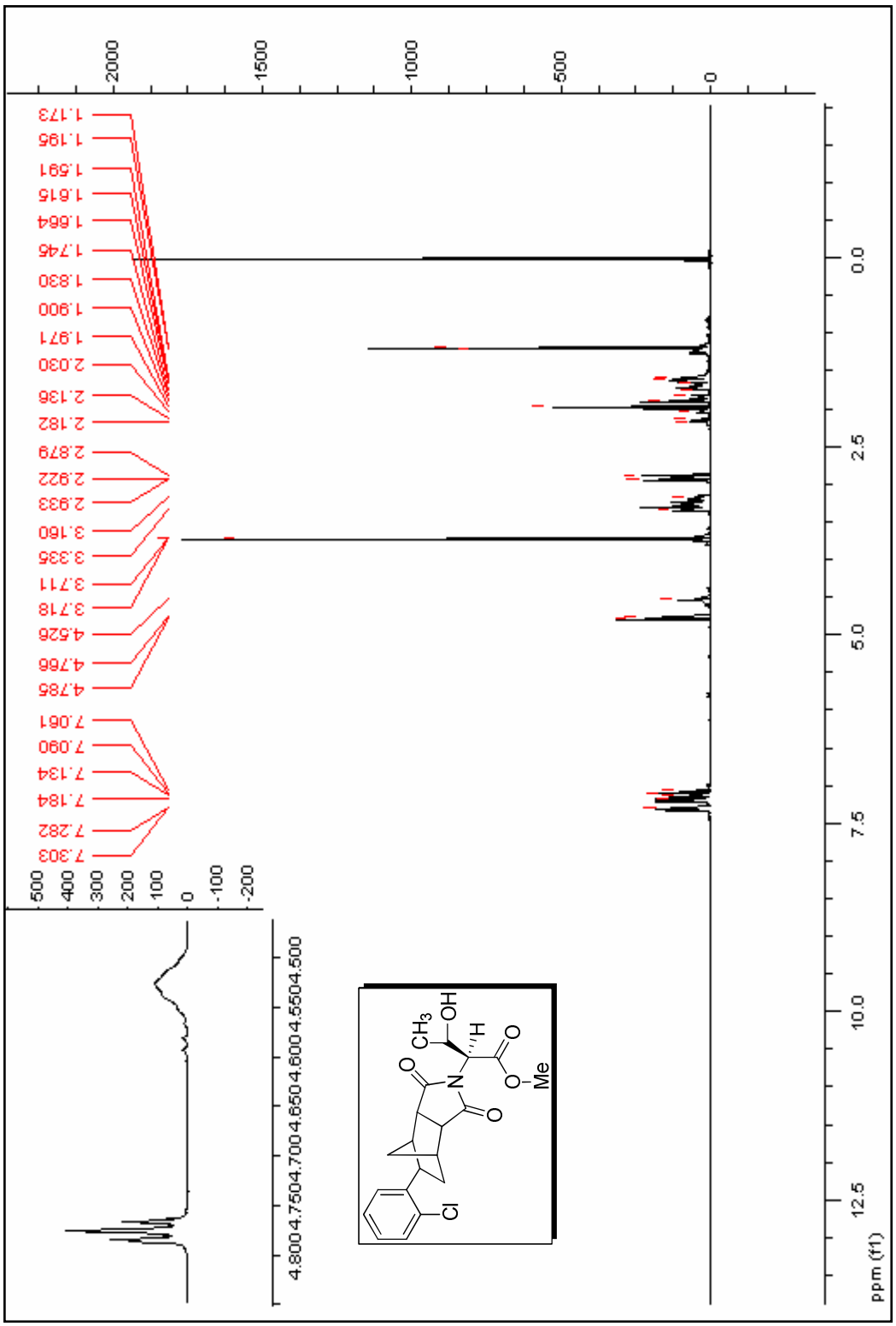
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) : δ= 19.45 (CH_3), 31.59 (CH_2), 38.82 (C_8), 38.90 (C_9), 39.17 (C_7), 43.19 (C_1), 47.58 (C_6), 47.87 (C_2), 51.89 (OCH_3), 58.47 (CH-OH), 65.28 (N-CH), 125.52 (aromatik), 126.46 (aromatik), 129.08 (aromatik), 133.68 (aromatik), 140.91 (q), 166.89 (q), 176.84 (C=O), 176.93 (C=O), 177.60 (C=O) ppm.



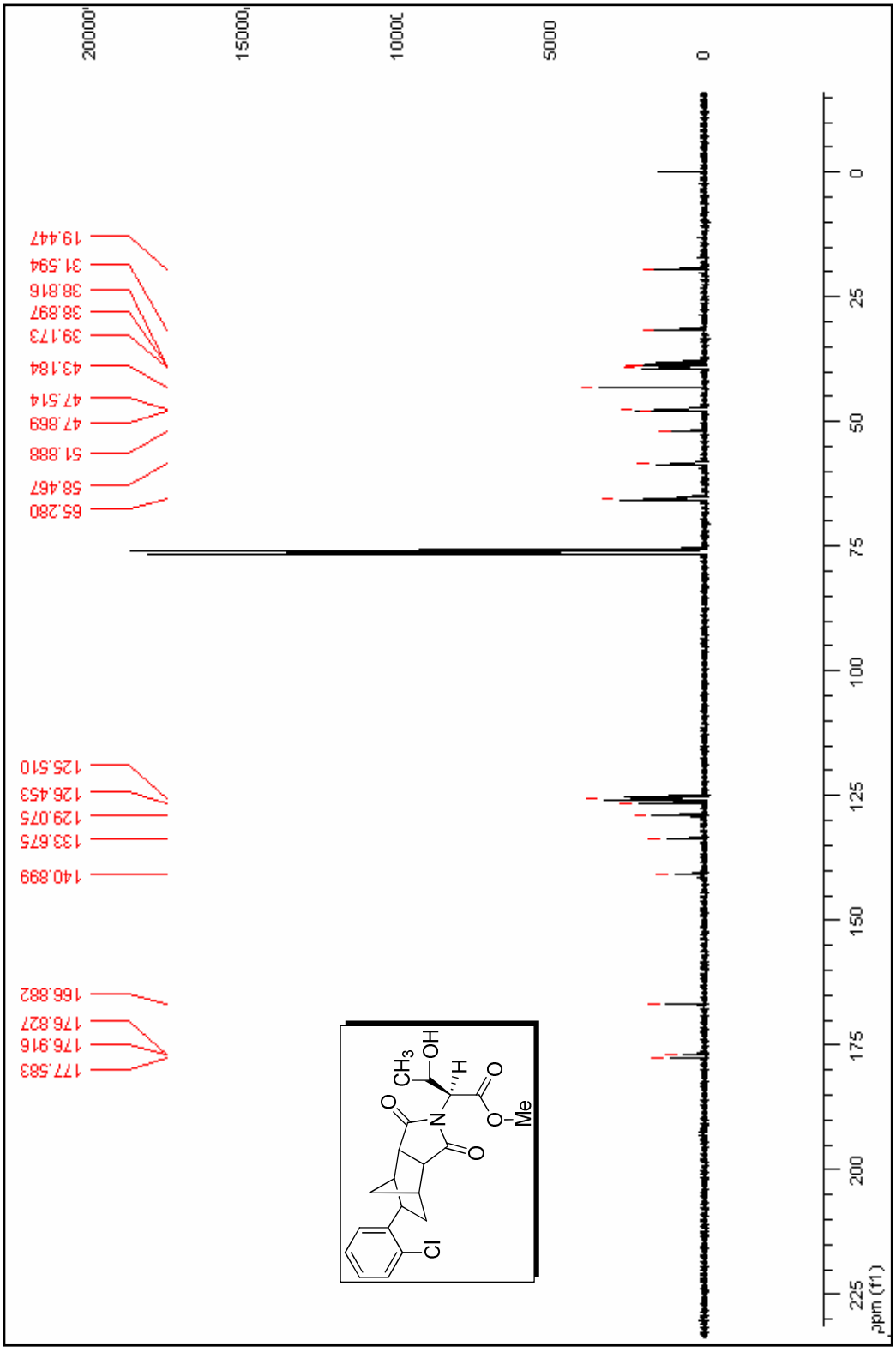
GC-MS (EI, 70 eV) : m/z= 391 (M^+, $C_{20}H_{22}ClNO_5$)**,** 376 ($C_{20}H_{22}ClNO_5$-CH_3), 361 ($C_{20}H_{22}ClNO_5$-C_2H_6), 331 ($C_{20}H_{22}ClNO_5$-C_3H_8O), 314 ($C_{20}H_{22}ClNO_5$-$C_3H_8O_2$), 275 ($C_{20}H_{22}ClNO_5$-Amino asid Ester), 231 ($C_{14}H_{12}ClNO$).



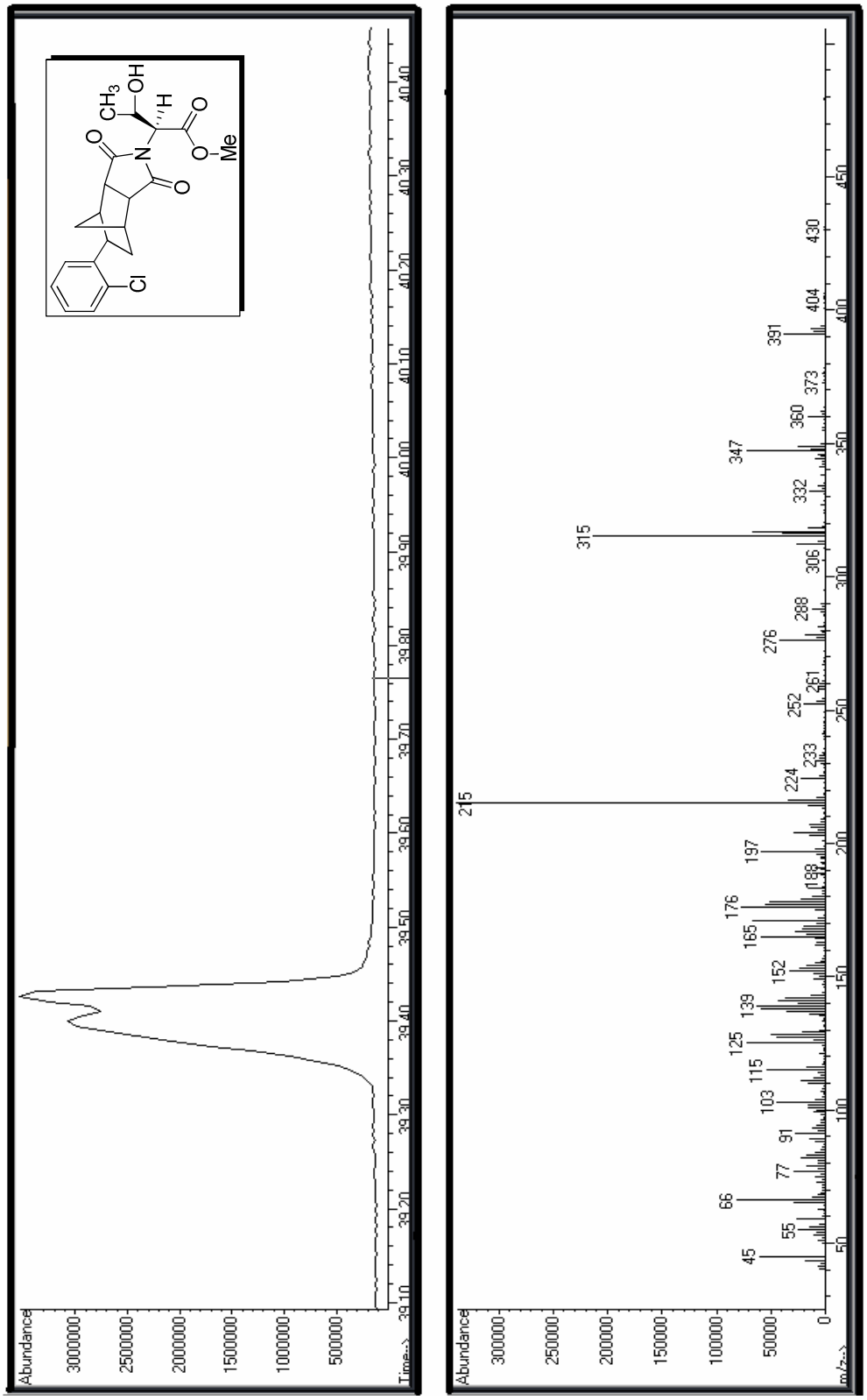
Şekil 6.65 Bileşik **12**'nin FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.66 Bileşik **12**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

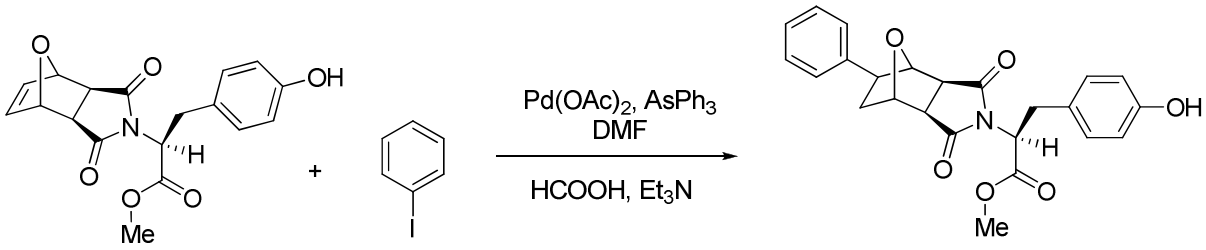


Şekil 6.67 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.68 Bileşik **12**'nin GC-MS spektrumu.

6.3.7 Metil 2-(8-fenil-4-aza-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il)-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik 13, $C_{24}H_{23}NO_6$)

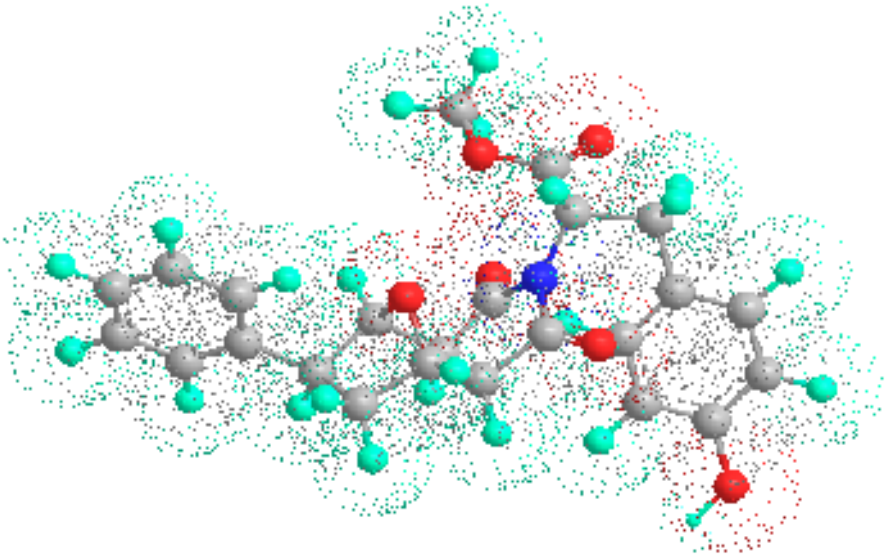


Bileşik **6** Bileşik **13**

Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **6** ile 1-iyodobenzen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. 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.

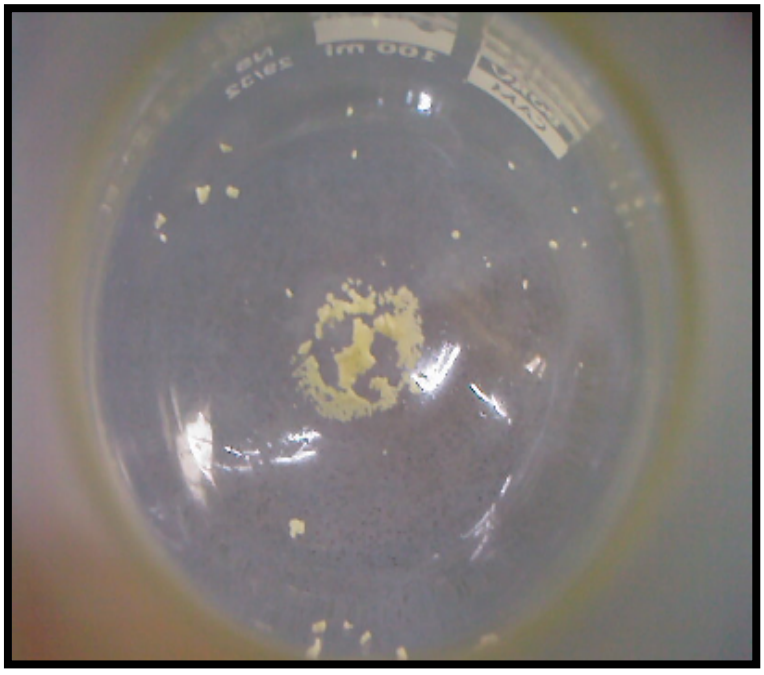
Elde edilen ham ürün, etil asetat/*n*-hekzan (2:1) karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **13,** sarı kristaller olarak elde edildi.

Sarı renkli kristaller, e.n.: 168-171 ^{o}C; R_f= 0.56 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: %65.



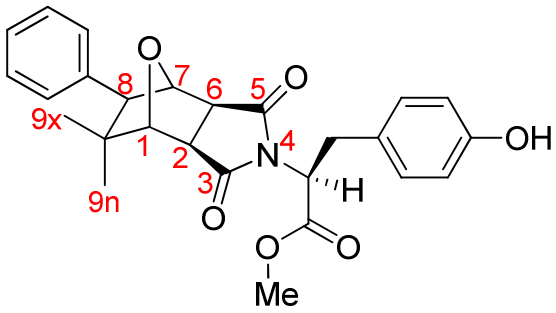
Şekil 6.69 Bileşik **13**'ün moleküler modeli.

Şekil 6.70 Bileşik **13**'ün kristal şekli.



Şekil 6.71 Bileşik **13**'ün kristal şekli.

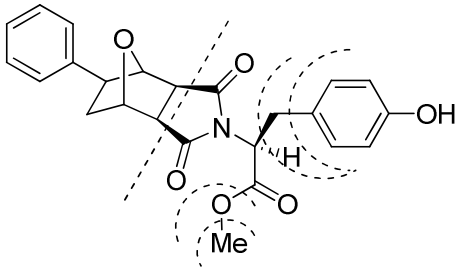
6.3.7.1 Bileşik 13'ün Spektral Verileri



FTIR (ATR) : ν= 3437 (OH gerilimi), 3015 (aromatik, =C-H gerilimi), 2954 ve 2921 (alifatik, C-H gerilimleri), 1775, 1740 ve 1696 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1596 (C=C gerilimleri), 1515, 1494 ve 1392 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 ve 1203 (C-O gerilimleri), 1166 (C-N salınımı), 836, 701 ve 672 (monosubstituearomatik halka ve 1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

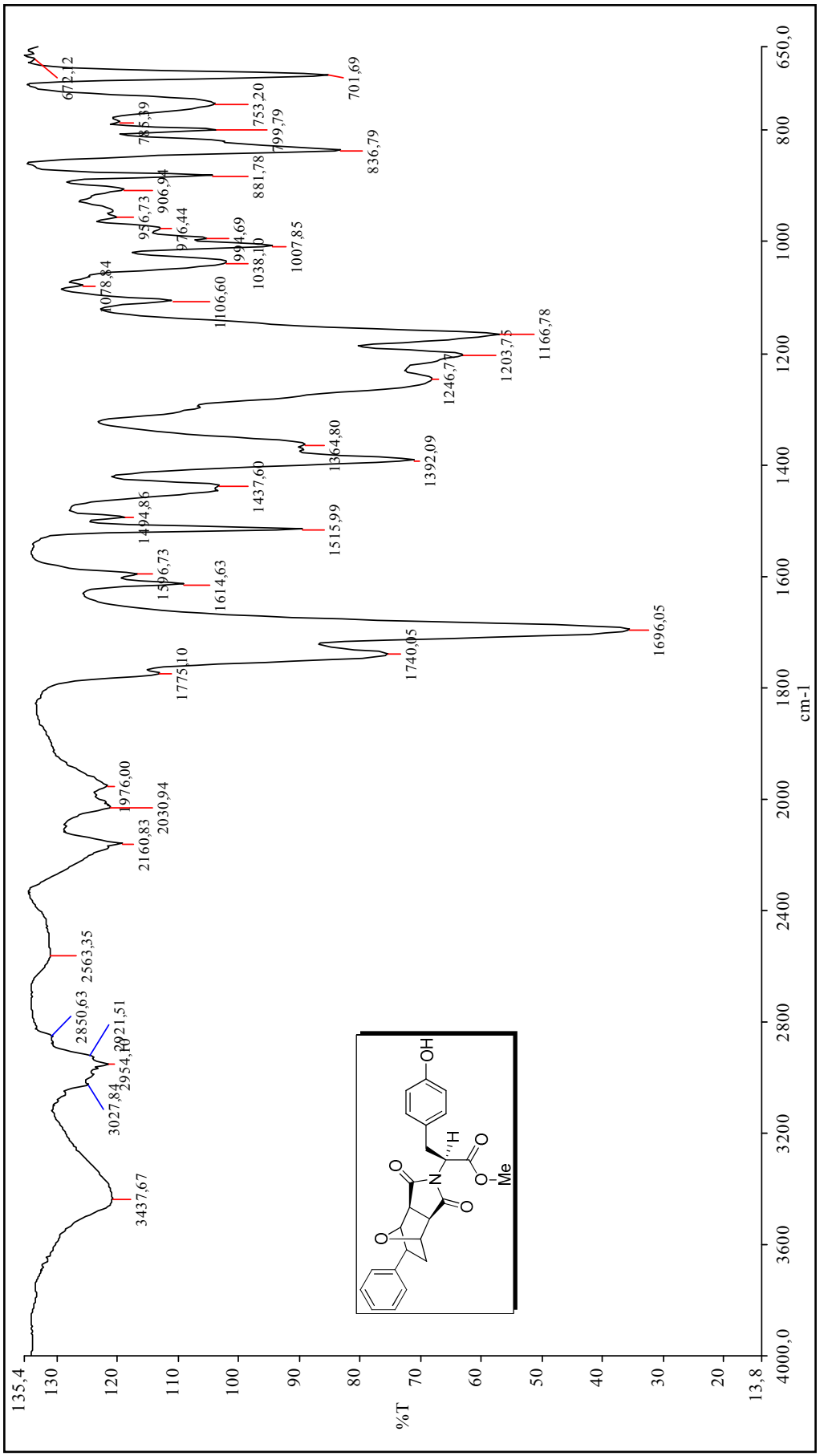
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) : δ= 1.78–1.86 (m, 1H, H_{9x}), 2.04–2.10 (m, 1H, H_{9n}), 2.76–2.88 (m, 3H, H_2, H_6, H_{8n}), 3.13–3.20 (ddd, *J=2.34*; *10.93*; *11.06* Hz, 1H, CH_2), 3.30-3.35 (dd, *J=4.68*; *14.06* Hz, 1H, CH_2), 3.68–3.69 (d, *J=4.68* Hz, 3H, OCH_3), 4.59 (s, 1H, H_1), 4.68 (s, 1H, H_7), 4.77–4.81 (m, 1H, N-CH), 4.88–4.90 (d, *J=5.46* Hz, 1H, OH), 6.60–6.63 (m, 2H, aromatik), 6.91–6.93 (d, *J=6.83* Hz, 2H, aromatik), 7.11–7.22 (m, 5H, aromatik) ppm.

DEPT NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) : δ= 33.33 (CH_2), 40.50 (CH_2), 47.69 (CH), 49.78 (C_6), 50.15 (C_2), 53.08 (CH_3), 54.56 (N-CH), 79.15 (C_1), 84.75 (C_7), 115.60 (aromatik), 127.04 (aromatik), 127.35 (aromatik), 127.37 (aromatik), 128.87 (aromatik), 130.50 (aromatik), 130.53 (aromatik) ppm.

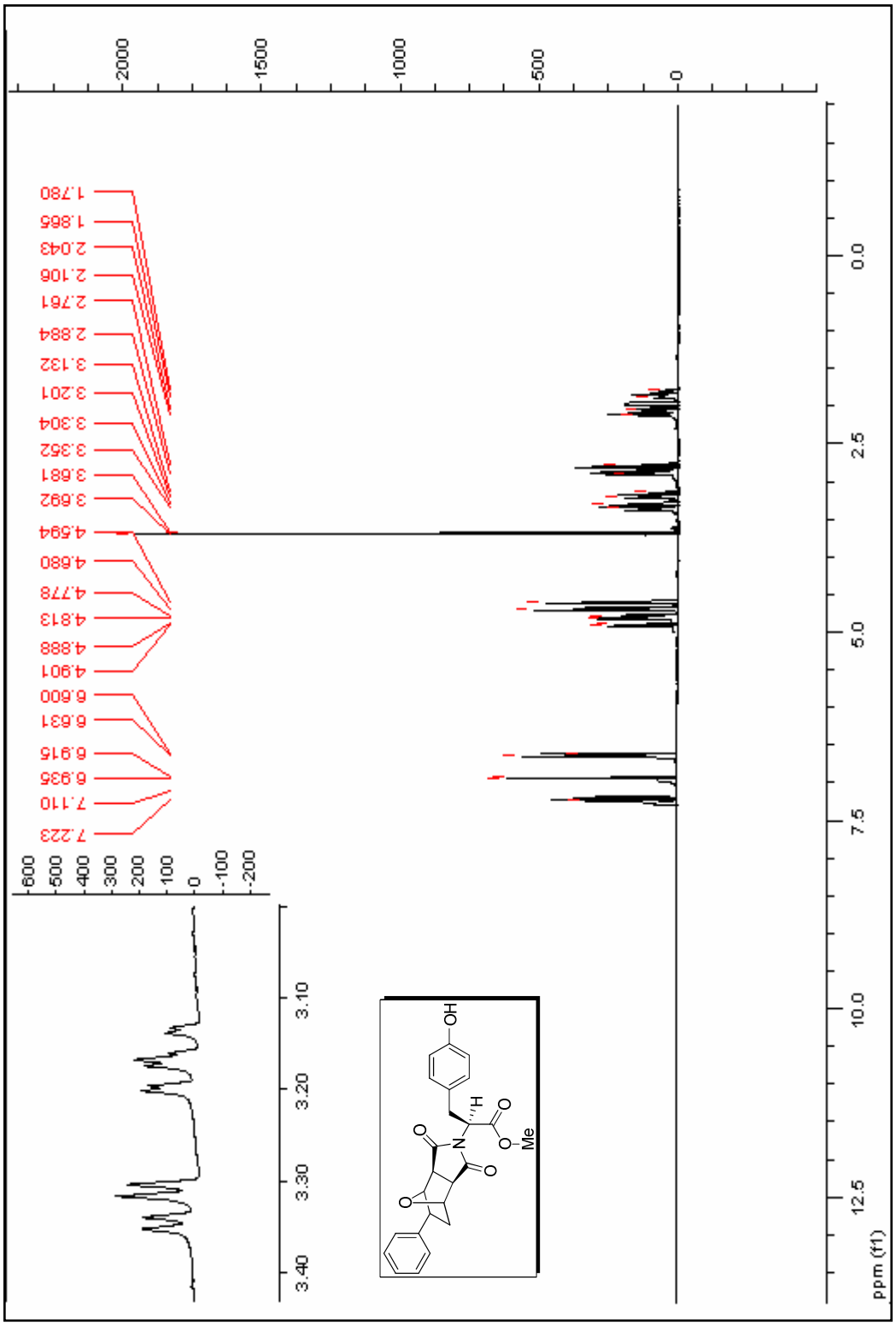


GC-MS (EI, 70 eV) : m/z= 406 (M^+-Me), 391 (M^+-OMe), 362 (M^+-COOMe), 345 (M+-$C_2H_4O_3$), 327 ($C_{24}H_{23}NO_6$-C_6H_5O), 313 ($C_{24}H_{23}NO_6$-C_7H_8O), 283 ($C_{24}H_{23}NO_6$-$C_8H_{10}O_2$), 172 ($C_{12}H_{12}O$), 146 ($C_{24}H_{23}NO_6$-$C_{14}H_{13}NO_5$).

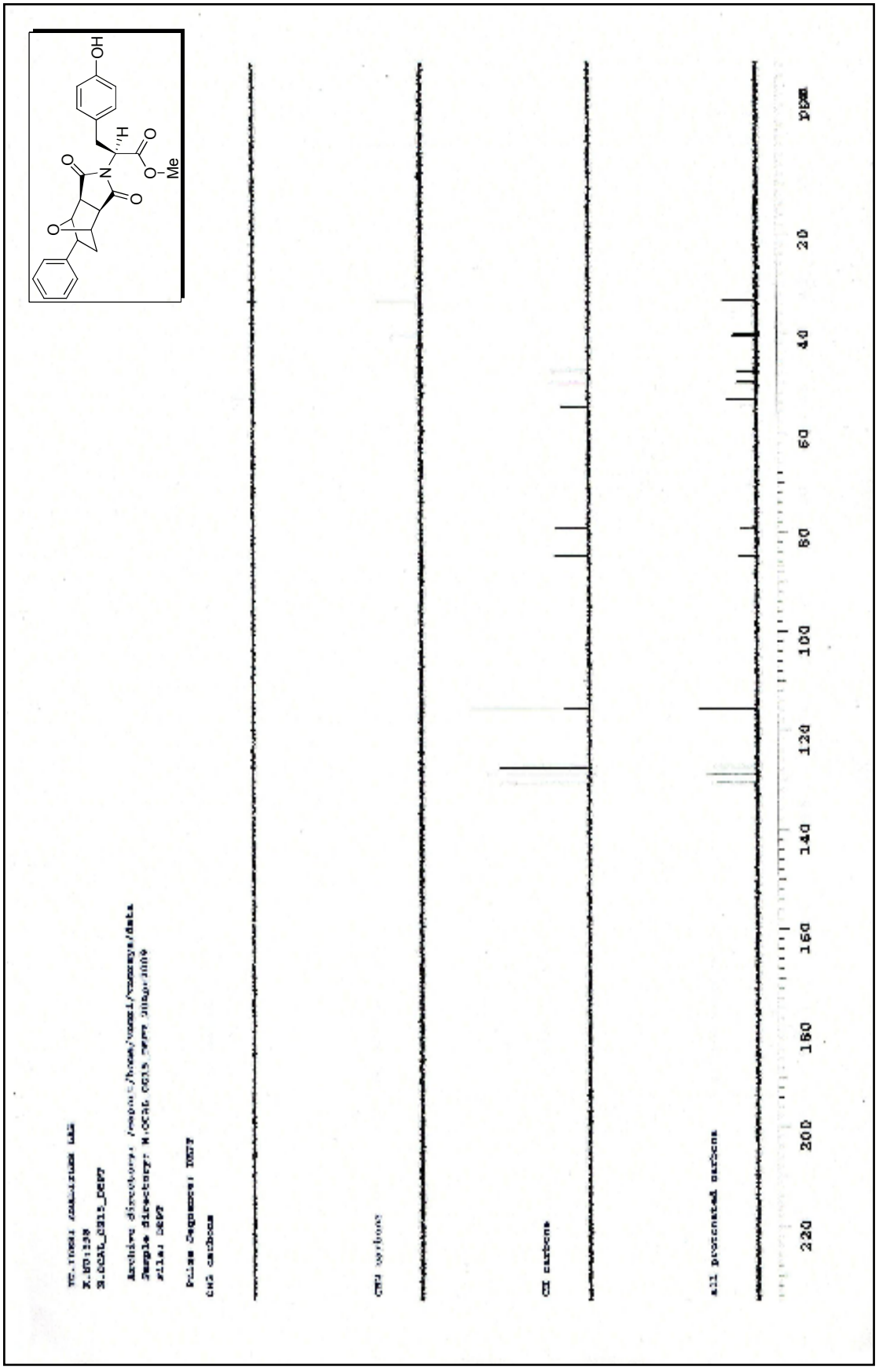
$[\alpha]_D^{20}$= +88.937 ^{0} (c: 0.012818 g/mL, $CHCl_3$).



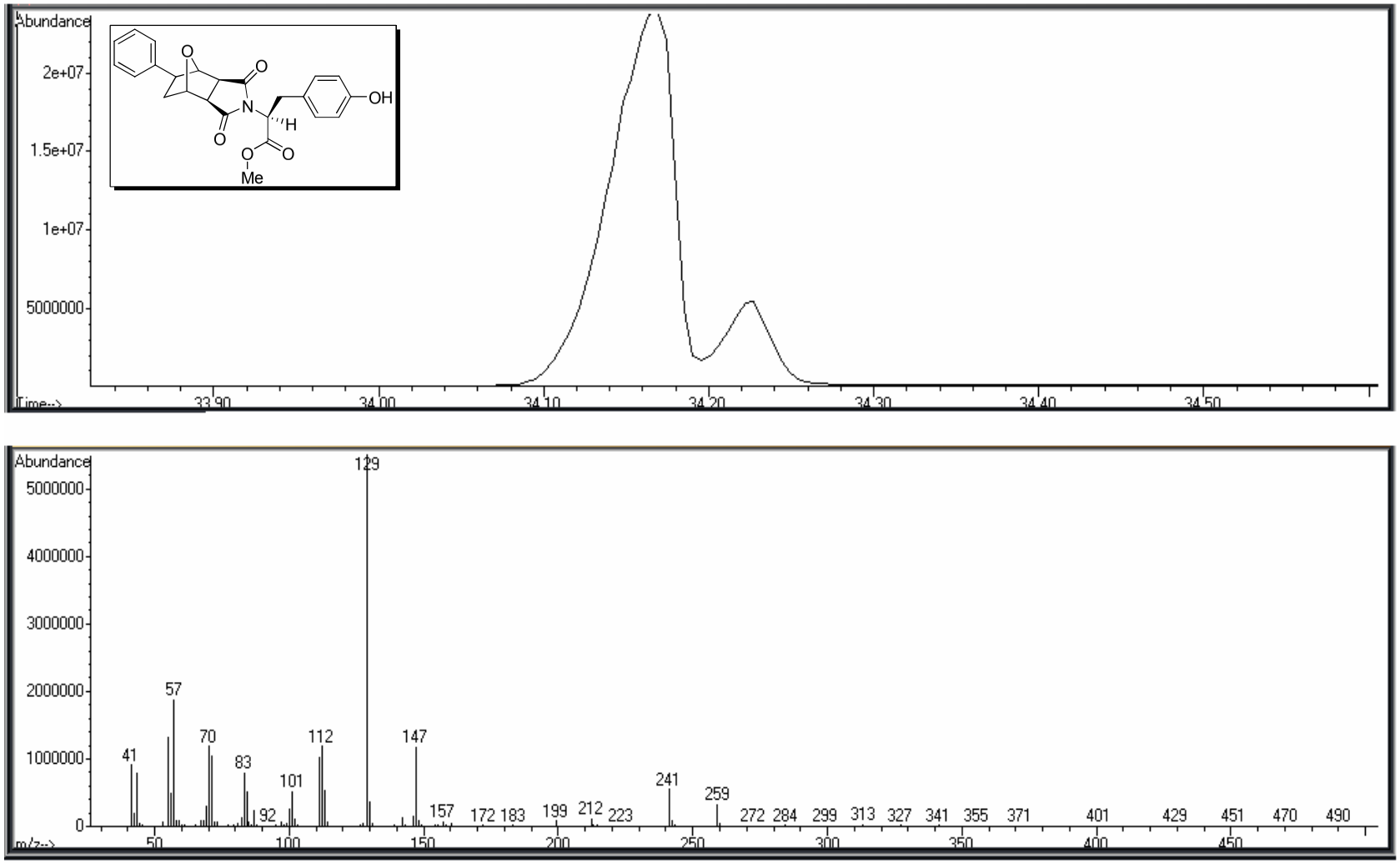
Şekil 6.72 Bileşik **13**'ün FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.73 Bileşik **13**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).

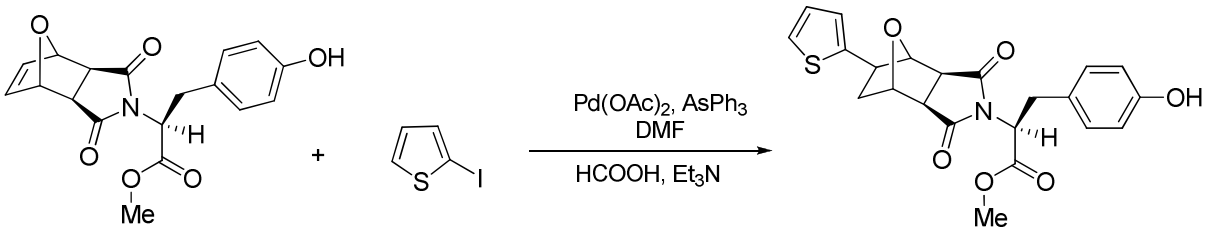


Şekil 6.74 Bileşik **13**'ün DEPT NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.75 Bileşik **13**'ün GC-MS spektrumu.

6.3.8 Metil 2-[8-(2-tiyenil)-4-aza-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid-4-il]-3-(4-hidroksifenil)propanoat bileşiğinin hazırlanması (Bileşik14, $C_{22}H_{21}NO_6S$)



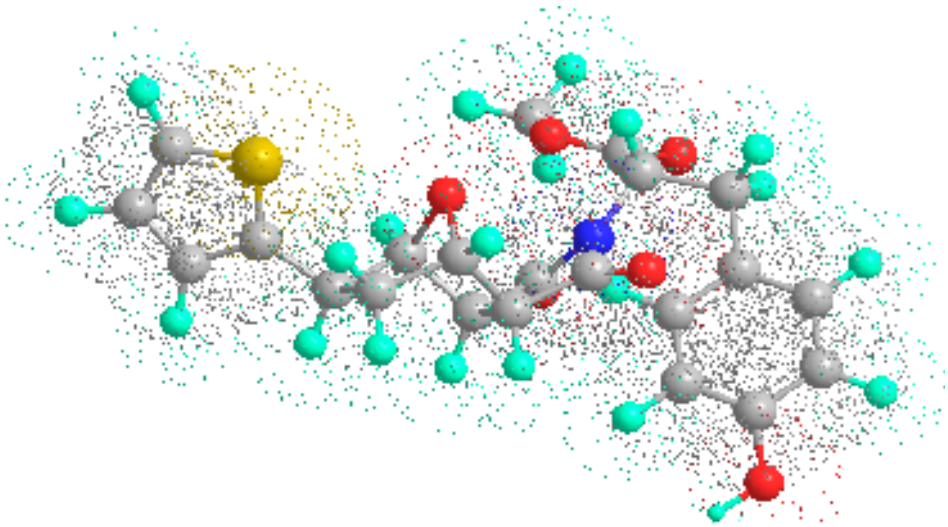
Bileşik **6**

Bileşik **14**

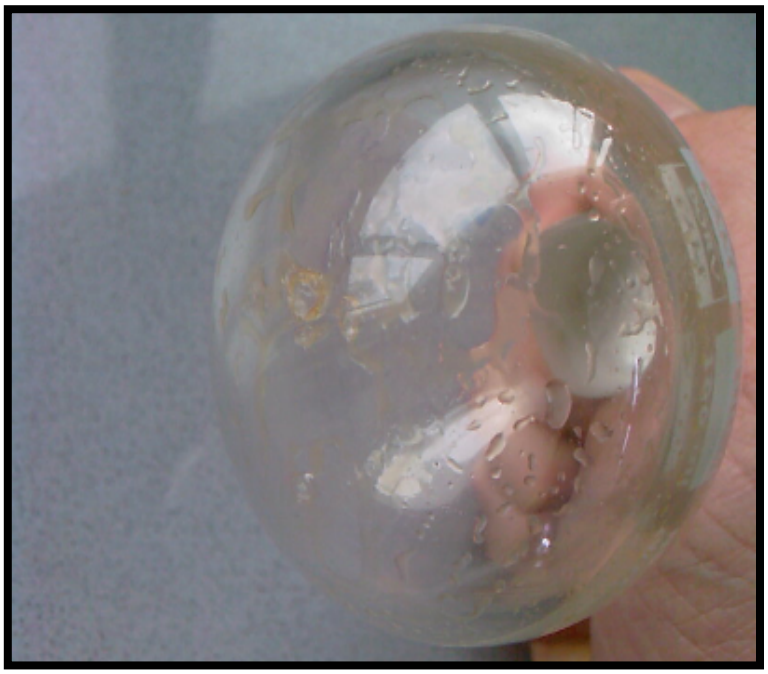
Genel yöntemde belirtildiği gibi bileşik **4** ile 2-iyodotiyofen reaksiyona sokuldu. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayrıldı, $MgSO_4$ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

Elde edilen ham ürün, (2:1) etil asetat/*n*-hekzan karışımından kolon kromatografisi yapıldı. Kolon sonucunda bileşik **14,** sarı renkli yağımsı bir madde olarak elde edildi.

Sarı renkli yağ, Rf= 0.64 (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim: % 63.

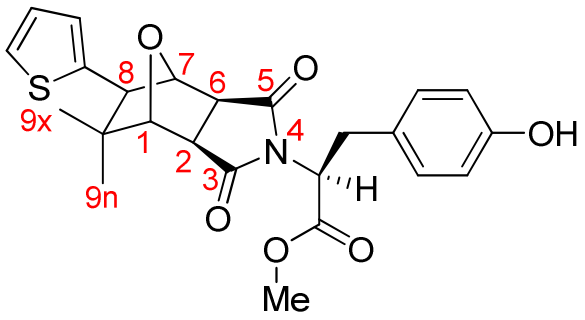


Şekil 6.76 Bileşik **14**'ün moleküler modeli.



Şekil 6.77 Bileşik **14**'ün sarı renkli yağ şeklinde görünümü.

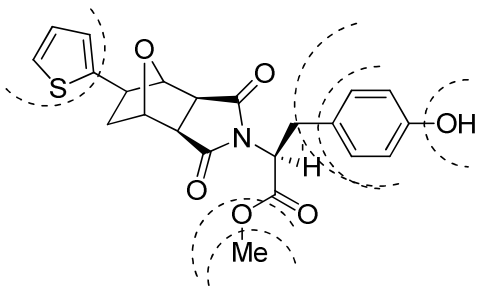
6.3.8.1 Bileşik 14'ün Spektral Verileri

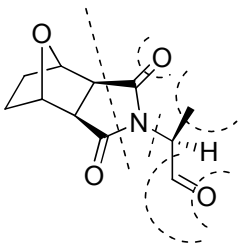


FTIR (ATR) : ν= 3398 (OH gerilimi), 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2987 ve 2953 (alifatik, C-H gerilimleri), 1776, 1738 ve 1696 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1596 (C=C gerilimleri), 1516, 1438 ve 1392 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1247 ve 1204 (C-O gerilimleri), 1166 (C-N salınımı), 830, 701 ve 657 (monosubstituearomatik halka ve 1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

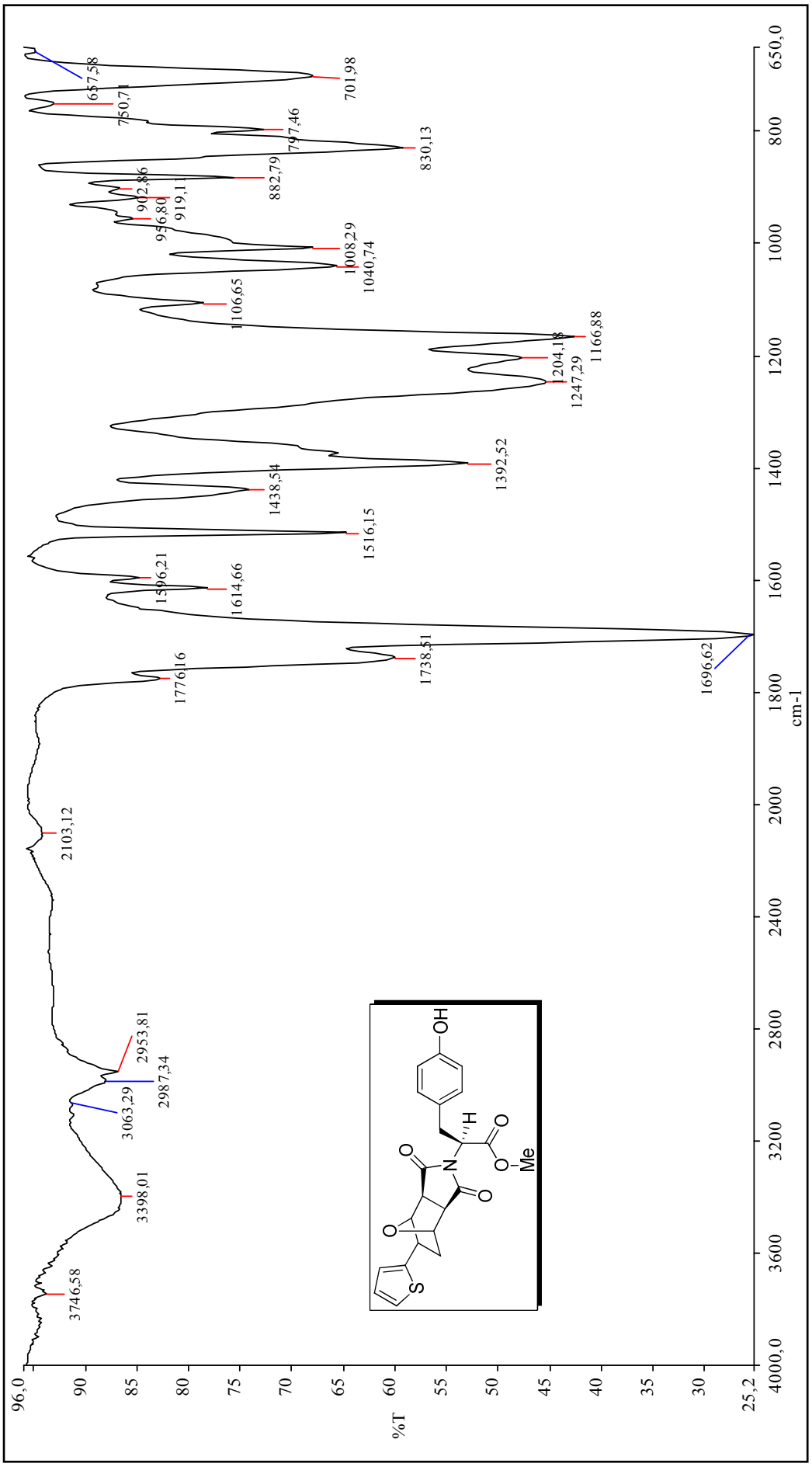
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) : δ= 1.87–1.94 (m, 1H, H_{9n}), 2.06–2.10 (dd, *J=8.78*; *12.68* Hz, 1H, H_{9x}), 2.74–2.86 (m, 2H, H_2, H_6), 3.14–3.24 (m, 2H, H_{8n}, CH_2), 3.30–3.34 (dd, *J=4.88*; *9.76* Hz, 1H, CH_2), 3.67–3.68 (d, *J=4.88* Hz, 3H, OCH_3), 4.67 (brs, 1H, H_7), 4.76–4.80 (m, 1H, N-CH), 4.89–4.90 (d, *J=5.85* Hz, 1H, H_1), 5.32 (brs, 1H, OH), 6.60–6.63 (m, 2H, aromatik), 6.76 (s, 1H, aromatik), 6.82–6.84 (m, 1H, aromatik), 6.91–6.93 (m, 2H, aromatik), 7.06-7.07 (d, *J=4.88* Hz, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) : δ= 39.60 (CH_2), 41.76 (CH_2), 38.82 (C_8), 38.90 (C_9), 42.00 (CH), 48.26 (C_6), 48.34 (C_2), 51.83 (OCH_3), 53.31 (N-CH), 77.78 (C_1), 83.72 (C_7), 114.37 (aromatik), 122.86 (aromatik), 123.05 (aromatik), 125.71 (aromatik), 127.35 (aromatik), 127.38 (aromatik), 129.31 (aromatik), 146.03 (q), 153.59 (q), 167.56 (q), 174.60 (C=O), 174.91 (C=O), 174.96 (C=O) ppm.

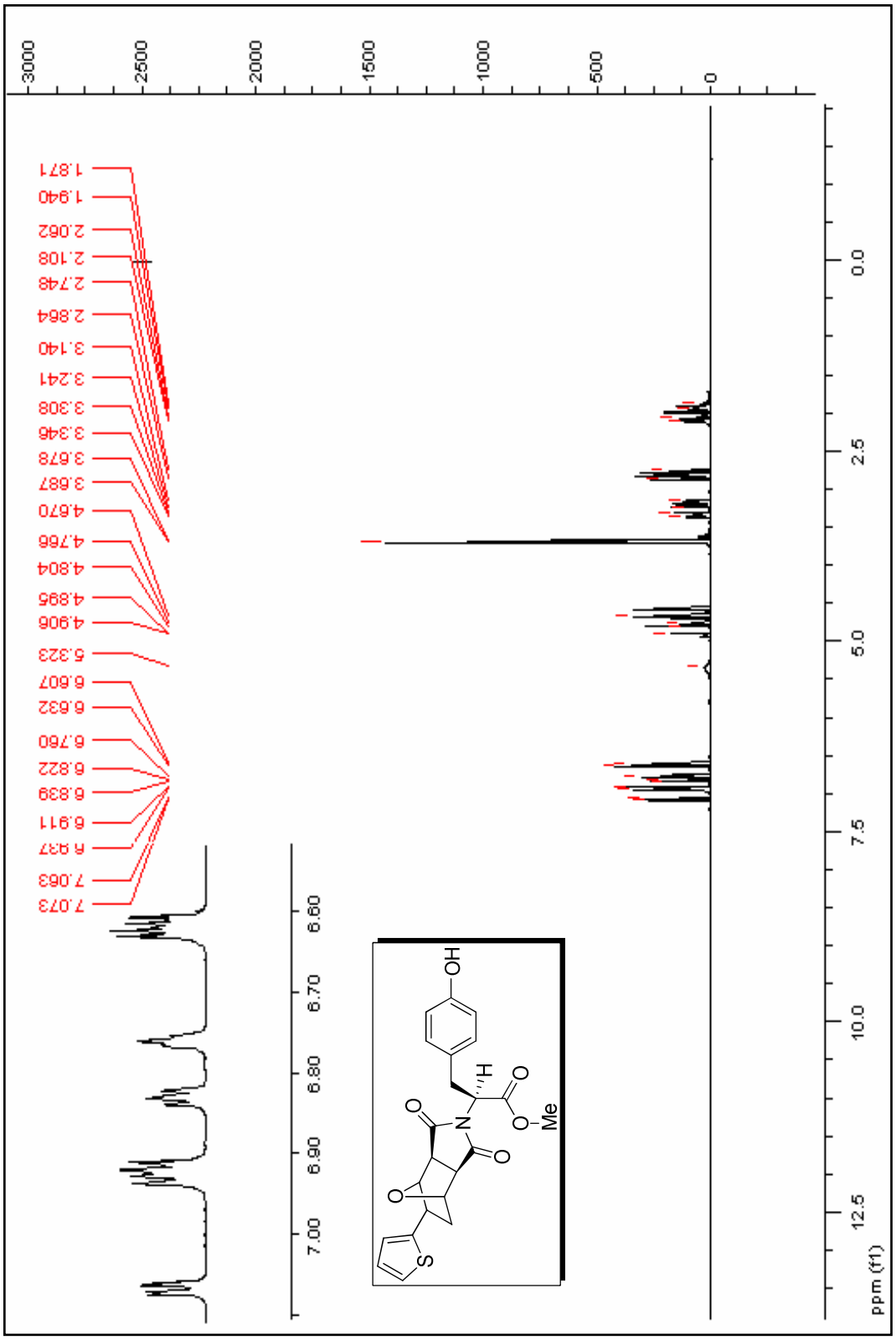




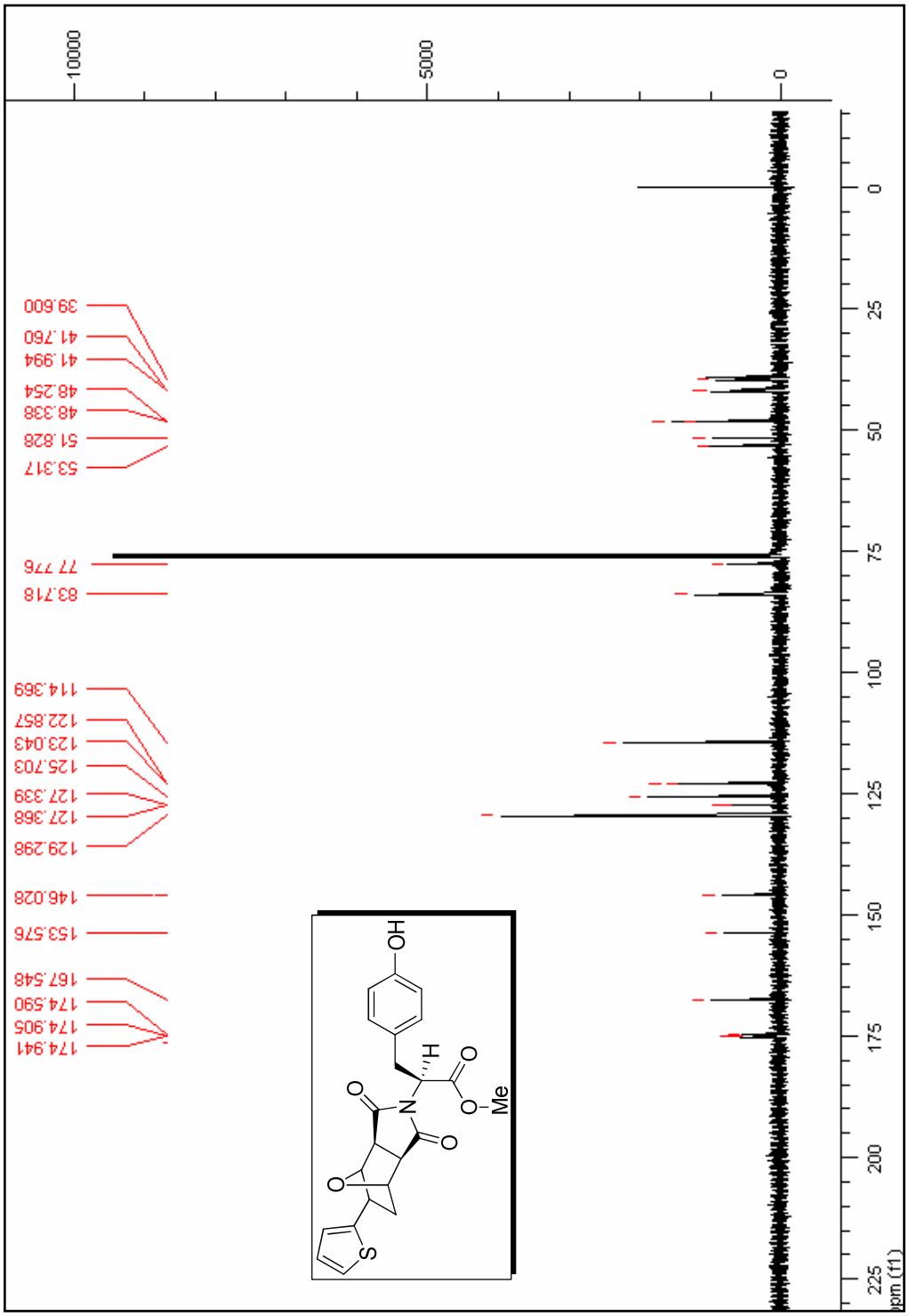
GC-MS (EI, 70 eV): m/z= 429 (M^++2, $C_{22}H_{21}NO_6S$), 329 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-C_5H_6S), 313 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-C_5H_6OS), 296 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_5H_7O_2S$), 219 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{11}H_{11}O_2S$), 206 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{12}H_{13}O_2S$), 178 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{13}H_{13}O_3S$), 165 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{14}H_{14}O_3S$), 149 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{14}H_{14}O_4S$), 122 ($C_{22}H_{21}NO_6S$-$C_{14}H_{14}NO_5S$).



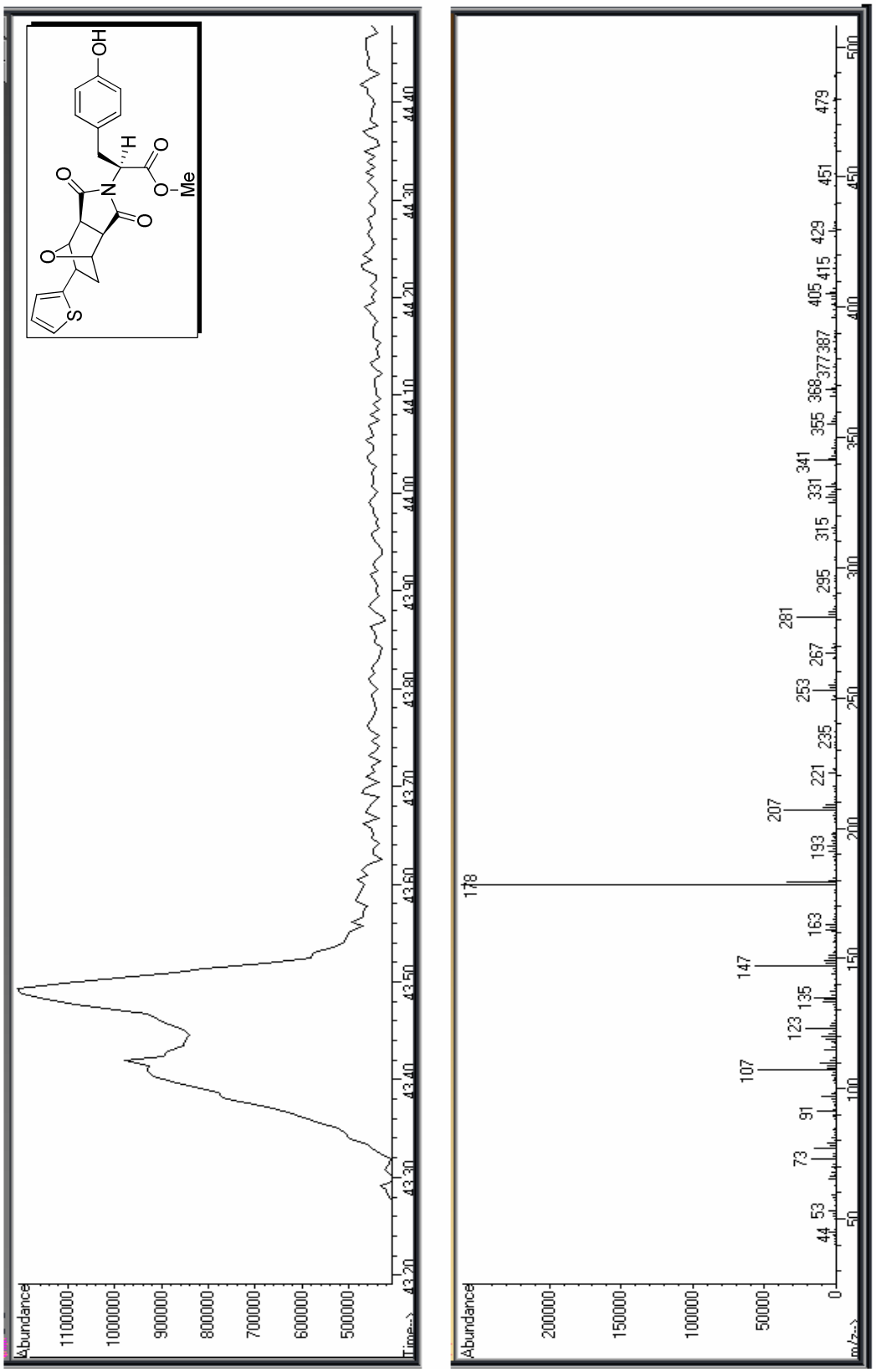
Şekil 6.78 Bileşik **14**'ün FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.79 Bileşik **14**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.80 Bileşik **14**'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).



Şekil 6.81 Bileşik **14**'ün GC-MS spektrumu.

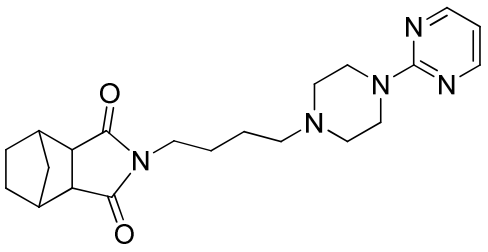
7 TARTIŞMA ve SONUÇ

Amino asitler kimyasal olarak popüler isimlendirilmeleriyle yapı blokları olup, vücutta protein üretirler. Bütün yaşayan canlıların yapılarını oluşturan proteinlerdir. Proteinler, insan vücudunda adale, bağlar, tendonlar, organlar, bezler, tırnaklar, saç, safra ve idrar hariç tüm vücut sıvılarının üretiminden direkt sorumludur. Proteinler kemiklerin büyüme ve gelişmesinde esas rol oynarlar. Enzimler, hormonlar ve genler işlevleri için proteinlere ihtiyaç duyarlar. Bunun neticesinde de protein eksikliği oluşur bu da zamanla daha ciddi bozukluklara yol açar.

Bunların eksiklikleri nasıl oluşur. Yani özetle denilebilir ki amino asitler olmaksızın vitamin ve mineraller vücutta görev yapamazlar. Amino asitlerin serbest formları en saf olan formlarıdır. Serbest formda amino asitler daha hızla absorbe olurlar. Bu beyaz kristalize formdaki amino asitler oda sıcaklığında stabildirler. 180°C üzeri sıcaklıklarda dekompoze olurlar.

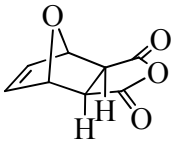
Birçok optikçe aktif amino asid ve türevleri sentezlenmesine rağmen norbornen halkasını içeren bir dizi amino asid metil esterler ilk olarak North ve Biagini tarafından sentezlenmiştir.

Geçmişten günümüze incelediğimizde, N-substitue imidlerin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği birçok örneğe rastlamak mümkündür. Dendritik imidlerin antitümör bileşikler sınıfına dahil olmasını (Brana vd., 2001) tandospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron gibi bisiklik imidlerin psiko ve nörotik uygulamaları takip etmiştir (Kossakowski vd., 2001).

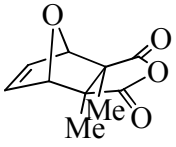


Şekil 7.1 Tandospiron

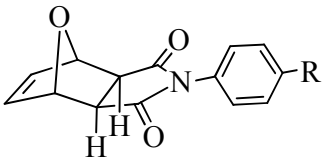
Cantharidin ve 5,6-dihidronorcantharidin'in başta anti-tumör uygulamaları olmak üzere geniş bir farmakolojik aktivite göstermeleri değişik analogları üzerine çalışmaları yoğunlaştırmış bu da bisiklik imidlerin daha gündemde olmasını sağlamıştır (Li-Ping vd., 2005).

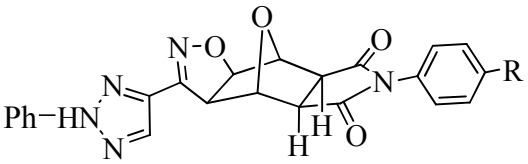


Cantharidin



5,6-Dihidronorcantharidin

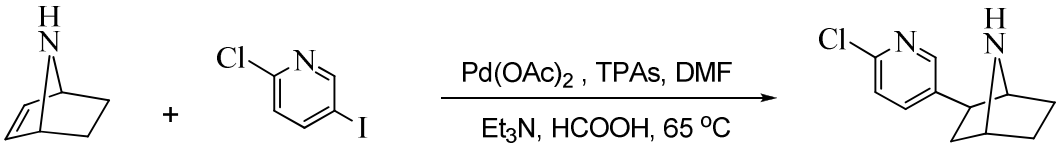




imid analoglar

Şekil 7.2 İmid analogları

Alkenlerin Heck reaksiyonları, yeni bir karbon-karbon bağ oluşumuna yol açtığı için 1972' den günümüze dek güncelliğini korumaktadır. Bu konuda çeşitli alkenik yapılarla ilgili sayısız örnek ve derleme bulunmaktadır (Beletskaya vd., 2000). Ancak, paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizimde dahil olduğumuz grubu (Kaufmann, D.E., 1997, 1999; Yolaçan, 2003; Göksu, 2004; Gül, 2005; Çıklaiblikçi, 2006; Ocal, 2005, 2006, 2008, 2009) tarafından çalışılan indirgen Heck reaksiyonları ile ilgili çalışmalar kaynaklarda, epibatidin ve analoglarının sentezlenmesiyle sınırlıydı:

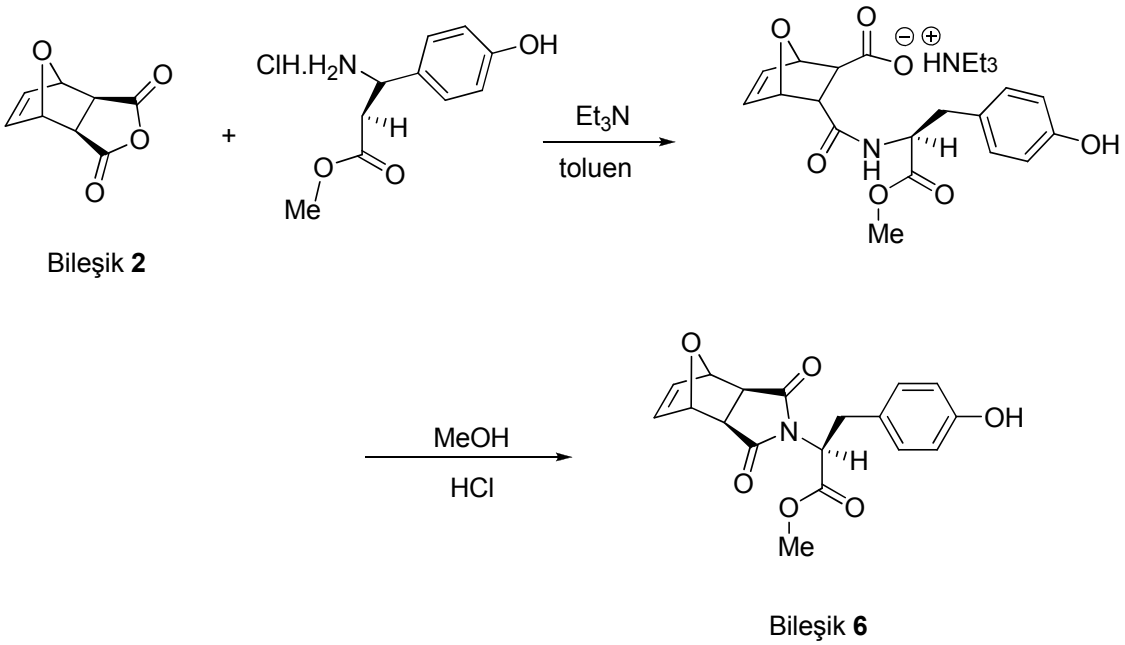


Şekil 7.3 Epibatidin ve analoglarının indirgen Heck reaksiyonuyla sentezi

Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu

olarak kullanılırken bu çalışmalarda daha iyi verimler verebileceği düşünülen trifenilarsin denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bu araştırmaları da dikkate alarak, bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, çalışmanın ilk aşamasında bir tanesi kaynaklarda bulunmak üzere (North, 1995), üç adet yeni optikçe aktif (*S*)-*endo*-norbornenil amino asid metil esterleri (Bileşik **3**-**5**) ve (*S*)-*ekzo*-norbornenil amino asid metil esteri (bileşik **6**) sentezlenmiştir:



Şekil 7.4 Bileşik **6**'nın sentezi

Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve GC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. Kromatografik çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen norbornenil amino asid metil ester bileşiklerinin (**3**-**6**) FTIR spektrumları incelendiğinde, beklenilen bölgede karakteristik imid karbonil bantları gözlenmiştir. Ayrıca, amino asidin metil ester kısmından gelen C-O bandları kaynaklarca (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^{1}H NMR analizleri ele alındığında, bileşiklerde simetri göstermeye bağlı olarak sırasıyla 6.1-6.2 (m), 5.50 (brs)-5.75 (brs), 6.10 (s) ve 6.38 (s) ppm'de çifte bağa özgü kimyasal kaymalar

gözlenmektedir. Aynı zamanda moleküldeki simetriye bağlı olarak alkenik imidlerde köprü protonları da beklenilen bölgede kimyasal kaymalar vermektedir.

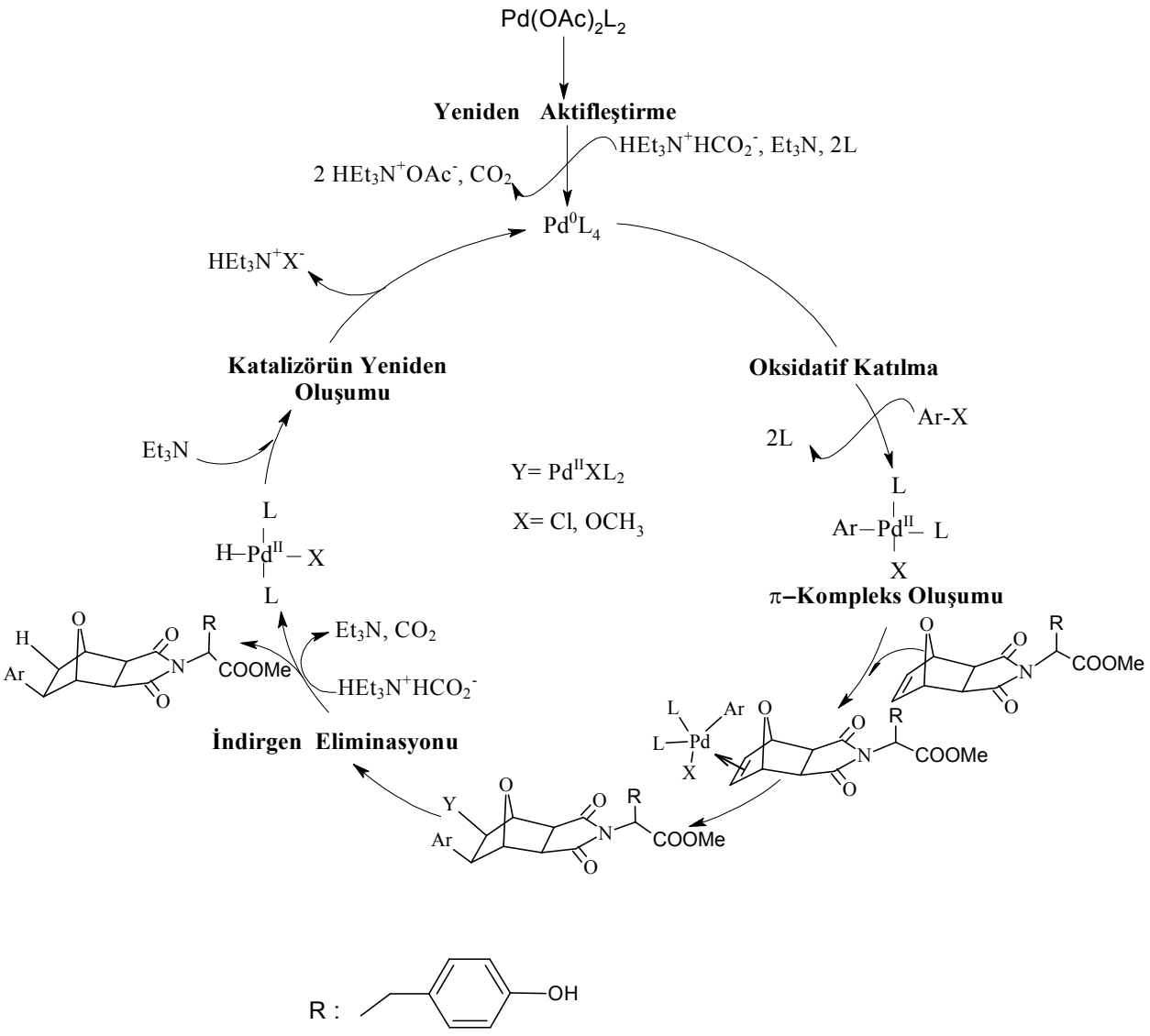
Çizelge 7.1 Bileşik **3-6**'nın H_1 ve H_7 protonlarına ait kimyasal kayma değerleri

Bileşik	**H_1 ve H_7**
3	3.30-3.40 (m)
4	3.11-3.20 (m)
5	3.33-3.66 (m)
6	5.02 (s), 5.15 (s)

Bütün bunlara ilaveten, bileşik **3-6**'nın ^{13}C NMR spektrumlarında CH_2 karbonları, CH karbonları ve kuaterner karbonlar DEPT den yararlanılarak aydınlatılmıştır:

Bileşik **3-6**'nın GC-MS spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir.

Çalışmanın ikinci aşamasında norbornenil amino asid metil esterlerinin (Bileşik **3-6**) paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında, iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodonaftalen ve 1-iyodo-4-metoksibenzen ve 1-iyodo-2-klorobenzen gibi aril- ve hetarilsubstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Şekil 7.5 Paladyum(II) asetat katalizörlüğünde hidroarilasyon reaksiyonlarının katalitik çevrimi

Bu reaksiyonlar sonucunda sekiz yeni optikçe aktif (*S*)-*N*-amino asid substitue trisiklik imid sentezlenmiştir. Alkenik imidlerde moleküldeki simetri nedeniyle, arillendirme türevleri, tek izomer şeklinde stereoselektif olarak ele geçmiştir. *N*-substitueamino- kısmı simetriyi bozmamıştır. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun *n*-hekzan/etil asetat karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

Kromatografik çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen indirgen Heck ürünlerinin (**7-14**) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- yada hetaril grubun etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının

azalıp, aromatikliğin arttığını gösteren monosubstitue ve disubstitue 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 ^{1}H NMR analizleri ele alındığında, başlangıç maddelerinde (**3-6**) gözlenen çifte bağa özgü kimyasal kaymaların hidroarilasyon sonucu yok oldukları gözlenmiştir.

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

Çizelge 7.2 Bileşik **7-14**'ün H_1 ve H_7 protonlarına ait kimyasal kayma değerleri

Bileşik	**H_1 ve H_7**
7	2.77-2.84 (m)
8	2.81-2.90 (m)
9	2.91-3.10 (m)
10	3.00 (brs) – 2.77 (brs)
11	2.92 (brs)
12	2.92-2.93 (d) – 2.87 (brs)
13	4.59 (s) – 4.68 (s)
14	4.89-490 (d) – 4.67 (brs)

Bütün bunlara ilaveten, bileşik **7-14**'ün ^{13}C NMR spektrumlarında CH_2 karbonları, CH karbonları ve kuaterner karbonlar DEPT den yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Bileşik **7-14**'ün GC-MS spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir.

Sonuç olarak; canlı sistemler için son derece önemli olan amino asid ve türevlerini indirgen Heck reaksiyonlarıyla stereoselektif olarak arillendirerek biyolojik aktif olabilecek yeni kiral amino asid metil ester türevleri senteledik.

8 KAYNAKLAR

Amatore, C., Jutand, A., (2000), "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", Acc. Chem. Res., 33: 314-321.

Amatore, C., Jutand, A.,Thuilliez, A., (2001), "Formation of Palladium(0) Complexes from $Pd(OAc)_2$ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", Organometallics, 20: 3241-3249.

Andersson, C. M., Hallberg, A., (1989), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy-1,3-Dienes", J. Org. Chem., 54: 1502-1505.

Anderson, P. G., Bertilson, S. K., Ekegren, J. K., (2001), "The Aza-Diels-Alder Reaction Protocol – a Useful Approach to Chiral, Sterically Constrained α-Amino acid Derivatives. ", Tetrahedron Lett., 57: 6399-6406.

Arcadi, A., Cacchi, S. ve Marinelli, F., (1989), "Palladium-Catalysed Coupling of Aryl and Vinyl Triflates or Halides with 2-Ethynylaniline: An Efficient Route to Functionalized 2-Substituted Indoles", Tetrahedron Lett., 30: 2581-2584.

Azim, A., Shah, V., Doncel, G. F., Peterson, N., (2006), "Amino Acid Conjugated Sophorolipids: A New Family of Biologically Active Functionalized Glycolipids", Bioconjugate Chem., 17(6), 1523-1529.

Baba, Y., Hirukawa, N., Tanohira, N., Sodeoka, M., (2003), "Structure-Based Design of a Highly Selective Catalytic Site-Directed Inhibitor of Ser/Thr Protein Phosphatase 2B (Calcineurin). ", J. Am. Chem. Soc., 125(32), 9740-9749.

Beletskaya, IP., Cheprakov, A. V., (2000) "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis" , Chem. Rew., 100(8): 3009-3066.

Beller, M., Riermeier, T. H., Stark, G., (1998), "Palladium-catalyzed Olefinations of Aryl Halides (Heck reaction) and Related Transformations", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1: 208-236.

Bergles, D. E., Huang, Y. H., (2005), "Ncm-D-aspartate: A novel Caged d-Aspartate Suitable for Activation of Glutamate Transporters and *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors in Brain Tissue", Neuropharmacology, 49: 831-842.

Brana, M. F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S. ve Barlozzari, T. (2001), "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", Bioorg. Med. Chem. Lett., 11: 3027-3029.

Brase, S., Meijere, A., (1998), "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 99-166.

Brown, J. M., Hii, K. K., (1996), "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", Angew. Chem., Int. Ed., 35: 657-659.

Busnel, O., Carreaux, F., Carboni, B., (2005), "Synthesis Evaluation of New ω-Borono-α-amino Acids as Rat Liver Arginase Inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett., 13: 2373-2379.

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: 5796.

Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A., Santi, R., (1992), "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", J. Org. Chem., 57: 3558-3563.

Cabri, W., Candiani, I., (1995), "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", Acc. Chem. Res., 28: 2-7.

Catellani, M. ve Chiusoli, G. P., (1988), "Palladium-(II) and Palladium-(IV) Complexes as Intermediates in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions", J. Organomet. Chem., C27-C30:346.

Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R., Wong, C., (2000), "Catalysis from A to Z", A Concise Encyclopedia, Wiley-VCH, Weinheim.

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

Çelik, C., (2007), "Heterobisiklik Sistemlerin Çeşitli Reaksiyonları, İzolidin Sentezleri", Adlı Doktora Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Çıklaiblikci, İ., (2006), "Bazı Domino Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları ve Yeni İzoindolinler", Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K. K., Brown, J. M., (1998), "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", Tetrahedron Lett., 39: 3229-3232.

Fauvarque, J. F., Pfluger, F., Troupel, M., (1981), "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", J. Organomet. Chem., 208: 419-427.

Fisera, L., Ondrus, V., (1997), "Synthesis and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Chiral Maleimides. ", Molecules, 2: 49-56.

Fujiwara, N., Ueda, Y., Ohashi, N., (1996), "Synthesis of New TNF-α Inhibitor and Their Biological Properties.", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(7): 743-748.

Göksu, G., (2004), "N-Fenilbisiklo 2.2.1 hept-5-en-2,3-dikarboksiimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Gül, M., (2005), "N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Hay, L. A., Koenig, T. M., Ginah, F. O., Copp, J. D., Mitchell, D., (1998), "Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Propiolamides", J. Org. Chem., 63(15): 5050-5058.

Heck, R. F., (1982), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In Org. React. (N.Y.), 27: 345-390.

Ho, Y. P., Wang, X., (2004), "Protein Phosphatase 2A Inhibition and Circumvention of Cisplatin Cross-resistance by Novel TCM-platinum Anticancer Agents Containing Demethylcantharidin", Bioorg. Med. Chem. Lett., 12: 4565-4573.

Jeffery, T., Liebeskind, L. S., (1996), "Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis", In Advances in Metal-Organic Chemistry, Ed., Jai Press: Greenwich, 5.

Kasahara, A., Izumi, T. and Fukuda, N., (1977), "The Palladium-catalyzed Phenylation of Enol Esters with Iodobenzene", Bull. Chem. Soc. Jpn., 50: 551.

Kiewel, K., Tallant, M., Sulikowski, G. A., (2001), "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine 167B and Indolizidine 223AB. " Tetrahedron Lett., 42(38), 6621-6623.

Koda, H., Hossain, S. J., Kiso, Y., Aoshima, H., (2003), "Aging of Whiskey Increases the Potentiation of GABA(A) Receptor Response. ", J. Agric Food Chem., 51(18), 5238-5244.

Kossakowski, J., Jarocka, M., (2001), "Synthesis of New N-Substituted Cyclic Imides with an Expected Anxiolytic Avticity, Derivatives of 1-Ethoxybicyclo[2.2.2]-oct-5-one-2,3-dicarboximide", II. Farmaco, 56: 785-789.

Kulagowski, J. J., Curtis, N. R., Swain, C. J., Williams, B. J., (2001), "Stereocontrolled Syntheses of Epimeric 3-Aryl-6-phenyl-1-oxa-7-azaspiro[4.5]decane NK-1 Receptor Antagonist Precursors", Org. Lett., 3(5): 667-670.

Larock, R. C. ve Johnson, P. L., (1989), "Palladium-Catalyzed Intermoleculer Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1368-1370.

Littke, A. F., Fu, G. C., (2002), "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", Angew. Chem., Int. Ed., 41: 4176-4211.

Li-Ping Deng, Fang-Ming Liu, Hou-Yong Wang, (2005), "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with potantial Antitumor Activities", J. Heterocyclic Chem., 42: 13-18.

Livingstone, S. E., (1973), "Palladium", Comp. Inorg. Chem., 3, 1163-1189, 1274-1329.

Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M., Åkermark, B., (1999), "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", Organometallics, 18: 970-975.

Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T., Noyori, R., (1980), "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and its use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α-(Acylamino)Acrylic Acids", J. Am. Chem. Soc., 102: 7932-7934.

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E., (1997), "Palladium-Catalyzed Enantiyoselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bcyclo[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 Efficent Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs", Synlett, 1: 114-116.

North, M. ve Biagini, S. C. G., (1995), "The Synthesis of *N*-Norborneyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers.", Tetrahedron Lett., 51(26):

7247-7262.

Ocal, N., Storsberg, J., Yao, M. L., de Meijere, A., Adam, A. E. W., Kaufmann, D. E., (2005), "Palladium-Catalyzed Reactions, part 5. Palladium-Catalyzed, Stereoselective Rearrangement of a Tetracyclic Allyl Cyclopropane Under Arylation"**,** Chemical Commun. (45): 5665-5666.

Ocal, N., Kaufmann, D. E., Yolacan, C., Bagdatli, E., (2006), Epibatidine Alkaloid Chemistry: 5. Domino Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Systems, Molecules, 603-614.

Ocal, N., Kaufmann, D. E., Bagdatli, E., (2007), "An Investigation into Domino-*Heck* Reactions of *N*-Acylamino-Substituted Tricyclic Imides: Synthesis of New Prospective Pharmaceuticals", Helvetica Chimica Acta, 90, 12, 2380-2385.

Ocal, N., Kaufmann, D. E., Gül, M., Göksu, G., (2008), "Hydroarylation of Bicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Access to Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindoles.", Tetrahedron Letters, 49(17), 2685-2688.

Olofsson, K., Larhed, M., Hallberg, A., (2000), "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of N,N-Dialkylallylamines", J. Org. Chem., 65: 7235-7239.

Ozawa, F., Ito, T. ve Yamamoto, A., (1980), "Mechanism of Thermal Decomposition of trans-Diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). StericEffects of Tertiary Phosphine Ligands on the Stability of Diethylpalladium Complexes", J. Am. Chem. Soc., 102(21): 6457-5463.

Ozawa, F., Kubo, A., ve Hayashi, T., (1991), "Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates", J. Am. Chem. Soc., 113 (4): 1417-1419.

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

Ruchirawat, S., Namsa-aid, A., (2001), "An Efficient Synthesis of Argemonine, a Pavine Alkaloid.", Tetrahedron Lett., 42(7): 1359-1361.

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

Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., (1975), "A Convenient Synthesis of Acetylenes", Tetrahedron Lett., 16(50): 4467-4470.

Spande, T. F., Garaffo, H. M., Edwards, M. W., Yeh, H. J., Pannell, L., Daly, J. W., (1992), "Epibatidine: A Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadoran Poison Frog.", J. Am. Chem. Soc., 114(9): 3475-3478.

Spencer, A., (1982), "Stereochemical Course of the Palladium-Catalyzed Arylation of Disubstituted Activated Alkenes with Benzoyl Chloride", J. Organomet. Chem., 240: 209-216.

Sporn, M., Roberts, A. B., Goodman, D. S., (1994), "The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine.", Raven Pres, New York, NY, USA.

Stille, J. K., Lau, K. S. Y., (1977), " Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition-Metal Complexes", Acc. Chem. Res., 10: 434-442.

Sundermann, A., Uzan, O., Martin, J. M. L., (2001), "Computational Study of a New Heck Reaction Mechanism Catalyzed by Palladium(ii/iv) Species", Chem. Eur. J., 7: 1703-1711.

Swain, C.J., (1998), "Neurokinin Receptor Antagonists.", Progress in Medicinal Chemistry, 35.

Tandon, V.K. ve Yadav, D.B., (2005), "Synthesis and Biological Evulation of Novel (L)-α-Amino acid Methyl Ester, Heteroaryl and Aryl Substitued 1,4-Naphthoquinone Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents." Bioorg. Med. Chem. Lett., 15: 5324-5328.

Welton, T., (1999), "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis", Chem. Rev., 99: 2071.

Yolaçan, Ç., (2003), "Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Doktora Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Young, G. T., (1970), Amino-acids, Peptides and Proteins Volume 3, The Chemical Society, Burlington House, London.

Young, G. T., (1974), Amino-acids, Peptides and Proteins Volume 5, The Chemical Society, Burlington House, London.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi	10.08.1984	
Doğum Yeri	İstanbul	
Lise	1998 – 2002	Küçükçekmece Süper Lisesi
Lisans	2002 – 2007	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2007 – 2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı