

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

**TANDOSPİRON ANALOGLARININ HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI**

**BİLGESU ONUR SUCU**

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

**DANIŞMAN  
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

**İSTANBUL, 2012**

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

**TANDOSPIRON ANALOGLARININ HİDROARILASYON REAKSİYONLARI**

Bilgesu Onur SUCU tarafından hazırlanan tez çalışması 03.01.2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Nüket ÖCAL  
Yıldız Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Nüket ÖCAL  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU  
İstanbul Üniversitesi

---

---

---

Bu alışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 109T380 numaralı proje ile desteklenmiştir. Aynı zamanda Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüėü tarafından 2011-01-02-KAP03 numaralı proje ile de desteklenmiştir.

## ÖNSÖZ

---

Tez çalışmamın her aşamasıyla özenle ilgilenen, değerli bilgileriyle beni yönlendirip her konuda yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, okul hayatımda ve çalışmam sırasında birlikte geçirebildiğimiz her anın bana çok şeyler kattığına inandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım sırasında bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım Arş. Gör. Ömer Tahir Günkara'ya ve tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bilgisini ve tecrübesini hiçbir zaman benden esirgemeyen, sevgili hocam Dr. Gökçe Göksu'ya teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Yaşamım boyunca her konuda gösterdikleri destekteleriyle, hep yanımda olan aileme ve yakın arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 109T380) sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

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

Aralık, 2012

Bilgesu Onur SUCU

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti .....	1
1.2 Tezin Amacı .....	2
1.3 Hipotez .....	3
BÖLÜM 2	
TANDOSPİRON .....	4
2.1 Tandospiron ve Analoglarının İncelenmesi.....	4
2.2 Son Yıllarda Yapılan Tandospiron ve Analoglarının Elde Edilme Yöntemleri.....	7
BÖLÜM 3	
HECK REAKSİYONLARI .....	12
3.1 Giriş .....	12
3.2 Paladyum Katalizörü .....	13
3.3 Heck Reaksiyonları .....	14
3.4 Heck Reaksiyonlarının Tarihçesi.....	15
3.5 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim).....	17
3.5.1 Yeniden Aktifleştirme .....	18
3.5.2 Oksidatif Katılma .....	19

3.5.3	$\pi$ -Kompleks Oluşumu.....	20
3.5.4	Katalizörün Yeniden Oluşumu .....	22
3.6	Heck Reaksiyon Şartları.....	23
3.6.1	Ligand Etkisi .....	23
3.6.2	Yeni Tip Ligandlar .....	25
3.6.3	Baz.....	26
3.6.4	Çözücü.....	26
<b>BÖLÜM 4</b>		
<b>ARİLPİPERAZİNLER .....</b>		<b>28</b>
4.1	İlk Keşfedilen Antidepresanlar .....	28
4.2	Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri .....	31
4.2.1	Katekolamin hipotezi .....	31
4.2.2	Serotonin hipotezi.....	32
4.3	5-HT <sub>1A</sub> R Agonisti olarak N1-Substitue N4-Arilpiperazinler .....	35
4.3.1	İmid-Arilpiperazin Türevleri .....	36
4.3.2	Amid-Arilpiperazin Türevleri.....	37
4.3.3	Alkil-, Arilalkil- ve Heteroarilalkil-Arilpiperazin türevleri .....	38
4.3.4	Tetralin-Arilpiperazin Türevleri.....	39
4.4	5-HT <sub>1A</sub> R Ligandlarının Terapötik Uygulamaları .....	39
4.4.1	Anksiyete ve Depresyon .....	39
4.4.2	Şizofreni .....	40
4.4.3	Diğer terapötik uygulamaları .....	41
<b>BÖLÜM 5</b>		
<b>1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU .....</b>		<b>42</b>
5.1	Giriş .....	42
5.2	Siklokatalıma Reaksiyonlarının Sınıflandırılması.....	43
5.3	1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu .....	44
5.3.1	Genel Bilgi .....	44
5.3.2	1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri.....	45
5.4	Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonları .....	52
5.4.1	Genel Özellikleri .....	52
5.4.2	Nitril Oksitlerin Siklokatalıma Reaksiyonları.....	53
5.4.2.1	Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması.....	53
5.4.2.2	Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatalıma Reaksiyonunun Regioseçiciliği .....	58
5.4.2.3	Nitril Oksitin Siklokatalıma Reaksiyonunun Diastereoseçiciliği .....	62
<b>BÖLÜM 6</b>		
<b>DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR .....</b>		<b>64</b>
6.1	Materyal ve Yöntem .....	64
6.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	64
6.1.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	65

6.1.3	Susuz Trietilamin Hazırlanması .....	66
6.1.4	Susuz Formik Asit Hazırlanması .....	66
6.1.5	Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması .....	66
6.1.7	Renk Reaktifinin Hazırlanması .....	67
6.1.8	Schlenk Sistemi .....	67
6.1.9	Kullanılan Arillendirme Reaktifleri .....	69
6.1.10	5-İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması....	70
6.1.10.1	3-Metil-5-(tribütilkalay)izoksazol'ün Hazırlanması (a) .....	70
6.1.10.2	5-İyodo-3-metilizoksazol'ün Hazırlanması (b).....	70
6.1.10.3	Arillendirme Reaktifinin Spektroskopik Analiz Verileri .....	70
6.2	Başlangıç Maddesi olarak kullanılan Tandospiron Bileşiğinin Sentezlenmesi .....	73
6.2.1	7-Oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 1, C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> ) .....	73
6.2.1.1	Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri .....	73
6.2.2	<i>N</i> -(4-bromobütil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzodikarboksimid (Bileşik 2, C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrNO <sub>3</sub> ).....	75
6.2.2.1	Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri .....	75
6.2.3	<i>N</i> -[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]bütil]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 3, C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ) .....	78
6.2.3.1	Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri .....	79
6.3	İndirgen Heck Reaksiyonları İçin Genel Yöntem .....	84
6.3.1	5-ekzo-Fenil- <i>N</i> -[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]bütil]7okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4a, C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ) .....	86
6.3.1.1	Bileşik 4a'nın spektroskopik analiz verileri .....	87
6.3.2	5-ekzo-(4-Klorofenil)- <i>N</i> -[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4b, C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ) .....	92
6.3.2.1	Bileşik 4b'nin spektroskopik analiz verileri .....	93
6.3.3	5-ekzo-(2-Tienil)- <i>N</i> -[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4c, C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S) .....	98
6.3.3.1	Bileşik 4c'nin spektroskopik analiz verileri.....	99
6.3.4	5-ekzo-(6-Kloropiridin-3-il)- <i>N</i> -[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4d, C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> ) .....	104
6.3.4.1	Bileşik 4d'nin spektroskopik analiz verileri .....	105
6.3.5	5-ekzo-(4-Metoksifenil)- <i>N</i> -[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4e, C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> ) .....	110
6.3.5.1	Bileşik 4e'nin spektroskopik analiz verileri .....	111
6.3.6	5-ekzo-(3-Metilizoksazol-5-il)- <i>N</i> -[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4f , C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ).....	116
6.3.6.1	Bileşik 4f'nin Spektroskopik Analiz Verileri .....	117

6.4	1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi .....	122
6.4.1	2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 6, C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> ) .....	123
6.4.2	4- Klorobenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClNO) .....	125
6.4.3	2,4-Dimetilbenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO) .....	127
6.5	İzoksazolin Türevi Bileşiklerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem... ..	129
6.5.1	4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion (Bileşik 5a, C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ).....	131
6.5.1.1	Bileşik 5a'nın Spektroskopik Analiz Verileri .....	132
6.5.2	4,8-Epoksi-3-(2,4-dimetilfenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion (Bileşik 5b, C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ) .....	137
6.5.2.1	Bileşik 5b'nin spektroskopik analiz verileri .....	138
6.5.3	4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion (Bileşik 5c, C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> ) .....	143
6.5.3.1	Bileşik 5c'nin spektroskopik analiz verileri.....	144

## BÖLÜM 7

SONUÇ VE ÖNERİLER .....	149
KAYNAKLAR .....	162
ÖZGEÇMİŞ.....	175

## KISALTMA LİSTESİ

---

EtOH	Etil alkol
Eq.	Ekivalent
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamid
dppp	1,2-Bis(difenilfosfin)etan
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfin)ferrosen
Et <sub>3</sub> N	Trietilamin
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
LC	Likid Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
APT	Attached Proton Test
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1	Buspiron ..... 1
Şekil 1.2	Tandospiron ..... 2
Şekil 2.1	Tandospiron ..... 4
Şekil 2.2	Tandospironun konformeri ..... 6
Şekil 2.3	R <sup>1</sup> : İmid ya da amid kısım ; R <sup>2</sup> : Aril içeren kısım ; n= 2,6..... 6
Şekil 2.4	Yevich ve grubu tarafından sentezlenmiş buspiron analogları..... 7
Şekil 2.5	Gharbia tarafından sentezlenmiş bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imitler ..... 8
Şekil 2.6	Buspiron ..... 9
Şekil 2.7	Ishizumi ve çalışma grubu tarafından sentezlenen <i>N</i> -substitue siklik imidler ve türevleri ..... 9
Şekil 2.8	Kossakowski ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları .... 9
Şekil 2.9	Kossakowski ve çalışma grubu tarafından potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor edilmiş 4-azatrisiklo[5.2.2.0 <sup>2,6</sup> ]undekan-3,5,8-trion bileşikleri. .... 10
Şekil 2.10	Makan ve grubu tarafından sentezlenmiş <i>N</i> -[4-(arilpiperazin-1-il)bütül]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-endo-2, endo-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri..... 11
Şekil 3.1	Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları ..... 13
Şekil 3.2	Heck reaksiyonunun genel gösterimi ..... 14
Şekil 3.3	Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim ..... 15
Şekil 3.4	Zhou ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiş, triarilfosfin imidazolyum tuzunun ligand olarak kullanıldığı Heck reaksiyonu ..... 16
Şekil 3.5	Wang ve çalışma arkadaşının trietanolaminini baz olarak kullandığı Heck reaksiyonu ..... 17
Şekil 3.6	Singh tarafından, sulu ortamda Pd(L-Pirolin) <sub>2</sub> katalizli mikrodalga ışınlaması yapılan Heck reaksiyonu ..... 17
Şekil 3.7	İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonu ..... 17
Şekil 3.8	İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi ..... 18
Şekil 3.9	Pd(0) kompleksleri dengesi ..... 19

Şekil 3.10	Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.....	19
Şekil 3.11	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.....	20
Şekil 3.12	Pd <sup>II</sup> /Pd <sup>IV</sup> için indirgen Heck reaksiyon çevrimi .....	22
Şekil 3.13	Katalizörün yeniden kazanılması .....	23
Şekil 3.14	Bazı iki dişli ligandlar .....	24
Şekil 3.15	Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu.....	24
Şekil 3.16	<i>N,N</i> -dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu.....	25
Şekil 3.17	Kararlı yeni ligandlar .....	26
Şekil 3.18	Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi .....	26
Şekil 3.19	Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi .....	27
Şekil 4.1	Klorpromazin (1), histamin (2), imipramin (3), adrenalin (4), nöradrenalin (5) ve dopamin (6) kimyasal yapıları.....	29
Şekil 4.2	Serotonin (7), izoniazid (8) ve iproniazid (9) kimyasal yapıları.....	29
Şekil 4.3	Rezerpin (10) ve amitriptilin (11) kimyasal yapıları .....	30
Şekil 4.4	Trimipramin (12), doksepin (13), klomipramin (14), desipramin (15) ve nortriptilin (16) kimyasal yapıları.....	31
Şekil 4.5	Serotonin (17) kimyasal yapısı .....	33
Şekil 4.6	Zimeldin (18) ve fluoksetin (19) kimyasal yapıları .....	34
Şekil 4.7	Fluvoksamin (20), sitalopram (21), sertralin (22), paroksetin (23), venlafaksin (24) ve reboksetin (25) kimyasal yapıları.....	35
Şekil 4.8	Buspiron (26) kimyasal yapısı .....	36
Şekil 4.9	Gepiron (27), tandospiron (28) ve zalospiron (29) kimyasal yapıları .....	36
Şekil 4.10	Flesinoksan (30) kimyasal yapısı .....	37
Şekil 4.11	Bileşik 31 kimyasal yapısı .....	38
Şekil 4.12	Lesopitron (32) ve Bileşik 33 kimyasal yapısı.....	38
Şekil 5.1	Siklokatalıma reaksiyonlarının gösterimi.....	43
Şekil 5.2	[2 $\pi$ +2 $\pi$ ] siklokatalıma reaksiyonu.....	43
Şekil 5.3	[4 $\pi$ +2 $\pi$ ] siklokatalıma reaksiyonları.....	43
Şekil 5.4	[3 $\pi$ +2 $\pi$ ] siklokatalıma reaksiyonları.....	43
Şekil 5.5	1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonunun genel gösterimi .....	44
Şekil 5.6	1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları .....	46
Şekil 5.7	1,3-Dipolar siklokatalımanın mekanizması .....	49
Şekil 5.8	Siklokatalımadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı .....	50
Şekil 5.9	Siklokatalımanın stereokimyası .....	51
Şekil 5.10	<i>endo-ekzo</i> izomerlerin gösterimi .....	51
Şekil 5.11	Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları .....	53
Şekil 5.12	Eş-zamanlı reaksiyon mekanizması.....	54
Şekil 5.13	Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma .....	54
Şekil 5.14	Nitril oksit-alken etkileşimi .....	57
Şekil 5.15	Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı .....	60
Şekil 5.16	$\alpha,\beta$ -Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatalıma reaksiyonları .....	61
Şekil 5.17	Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi .....	61
Şekil 5.18	Grignard reaktiflerinin etkisi .....	62
Şekil 6.1	Schlenk sistemi.....	67
Şekil 6.2	Schlenk sisteminin görünümü.....	68
Şekil 6.3	Schlenk sisteminde enjektörlerin azotla yıkanması.....	68

Şekil 6.4	5- İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması.....	70
Şekil 6.5	Arillendirme Reaktifinin FTIR Sperktrumu .....	71
Şekil 6.6	Arillendirme Reaktifinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	72
Şekil 6.7	Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR) .....	74
Şekil 6.8	Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR) .....	76
Şekil 6.9	Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu.....	77
Şekil 6.10	Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR).....	80
Şekil 6.11	Bileşik 3'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	81
Şekil 6.12	Bileşik 3'ün APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	82
Şekil 6.13	Bileşik 3'ün LC-MS spektrumu .....	83
Şekil 6.14	Heck Ürünlerinin Genel Gösterimi.....	85
Şekil 6.15	Bileşik 4a'nın FTIR spektrumu (ATR) .....	88
Şekil 6.16	Bileşik 4a'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	89
Şekil 6.17	Bileşik 4a'nın APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	90
Şekil 6.18	Bileşik 4a'nın LC-MS spektrumu .....	91
Şekil 6.19	Bileşik 4b'nin FTIR spektrumu (ATR).....	94
Şekil 6.20	Bileşik 4b'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	95
Şekil 6.21	Bileşik 4b'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	96
Şekil 6.22	Bileşik 4b'nin LC-MS spektrumu .....	97
Şekil 6.23	Bileşik 4c'nin FTIR spektrumu (ATR) .....	100
Şekil 6.24	Bileşik 4c'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	101
Şekil 6.25	Bileşik 4c'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	102
Şekil 6.26	Bileşik 4c'nin LC-MS spektrumu.....	103
Şekil 6.27	Bileşik 4d'nin FTIR spektrumu (ATR).....	106
Şekil 6.28	Bileşik 4d'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	107
Şekil 6.29	Bileşik 4d'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	108
Şekil 6.30	Bileşik 4d'nin LC-MS spektrumu .....	109
Şekil 6.31	Bileşik 4e'nin FTIR spektrumu (ATR).....	112
Şekil 6.32	Bileşik 4e'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	113
Şekil 6.33	Bileşik 4e'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	114
Şekil 6.34	Bileşik 4e'nin LC-MS spektrumu .....	115
Şekil 6.35	Bileşik 4f'nin FTIR spektrumu (ATR).....	118
Şekil 6.36	Bileşik 4f'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	119
Şekil 6.37	Bileşik 4f'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	120
Şekil 6.38	Bileşik 4f'nin LC-MS spektrumu .....	121
Şekil 6.39	Bileşik 6'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	124
Şekil 6.40	Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR).....	126
Şekil 6.41	Bileşik 8' in FTIR Spektrumu (ATR).....	128
Şekil 6.42	İzoksazolin Türevi Ürünlerin Genel Gösterimi .....	130
Şekil 6.43	Bileşik 5a'nın FTIR spektrumu.....	133
Şekil 6.44	Bileşik 5a'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	134
Şekil 6.45	Bileşik 5a'nın APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	135
Şekil 6.46	Bileşik 5a'nın LC-MS spektrumu .....	136
Şekil 6.47	Bileşik 5b'nin FTIR spektrumu (ATR).....	139
Şekil 6.48	Bileşik 5b'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	140
Şekil 6.49	Bileşik 5b'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	141

Şekil 6.50	Bileşik 5b'nin LC-MS spektrumu .....	142
Şekil 6.51	Bileşik 5c'nin FTIR Spektrumu (ATR) .....	145
Şekil 6.52	Bileşik 5c'nin <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	146
Şekil 6.53	Bileşik 5c'nin APT spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	147
Şekil 6.54	Bileşik 5c' nin GC-MS spektrumu .....	148
Şekil 7.1	Buspiron(1), gepiron(2), tandospiron(3), zalospiron(4) kimyasal yapıları	150
Şekil 7.2	Alkenik yapıdaki tandospironun sentez basamakları .....	151
Şekil 7.3	Aril- ve hetarilsüstitue iyodürlerle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonun katalitik çevrimi .....	153
Şekil 7.4	1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu genel mekanizması.....	157
Şekil 7.5	Bileşik 5a'nın <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	159
Şekil 7.6	Bileşik 5a'nın APT spektrumu .....	160

## ÇİZELGE LİSTESİ

---

	Sayfa
Çizelge 5.1	1,3-Dipollerin sınıflandırılması ..... 47
Çizelge 5.2	Alkenlerde relativ reaktivite değerleri ..... 56
Çizelge 5.3	Kiral dipolarofillerde $k_r$ - $\pi$ değerleri ..... 58
Çizelge 5.4	Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri ..... 59
Çizelge 5.5	$\alpha,\beta$ -Doymamış asetal ve tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi ..... 60
Çizelge 6.1	Kullanılan kimyasal maddeler ..... 64
Çizelge 6.2	Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri ..... 69
Çizelge 7.1	Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler ..... 154
Çizelge 7.2	1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler ..... 158

## TANDOSPİRON ANALOGLARININ HİDROARILASYON REAKSİYONLARI

Bilgesu Onur SUCU

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Bu yüzyılda yapılmakta olan organik sentez araştırmalarının birçoğu, yeni ilaç etken maddelerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivite ölçümü ile literatüre ilaç olarak kazandırılmasına yöneliktir. Canlı sistemlerde çok önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri olan tandospiiron moleküllerine benzer analogların sentezlenmesini içeren çalışmalar kaynaklarda çok azdır. Tandospiironun ilaç olarak günümüzde kullanıldığı ve biyolojik sistemlerde 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne yüksek affinite ile bağlanarak anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği bilinmektedir [4]. Bu çalışmada, tandospiironun analoglarının sentezi gerçekleştirilerek farmakolojik çalışmaların ufkunun genişletilmesi ve analoglarının daha etkin olarak sinir sistemi hastalıkları üzerinde çalışması hedeflenmiştir.

Diğer taraftan, Heck reaksiyonu olarak bilenen paladyum katalizörlüğünde alkenlerin arillendirilmesi, alkenik sistemleri arilalkenik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Asimetrik Heck-tipi hidroarilasyonlar, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, Prof. Dr. Dieter Kaufmann ve grubumuz tarafından yoğun bir şekilde incelenmektedir[144], [145], [162], [140], [163]. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu olarak kullanılırken bu çalışmalarda daha iyi verimler verebileceği düşünülen trifenilarsin denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bunun yanı sıra, 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonları, özellikle yeni kiral merkezlerin oluşturulabileceği yararlı bir sentez yöntemi olarak bilinmektedir. Hem farmakoloji ve

hem de tarım endüstrisinde yüksek öneme sahip asimetrik sentezleri de içermektedir. Nitril oksitler ile gerçekleştirilen 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu, biyolojik öneme sahip yeni izoksazolin türevi bileşikler meydana getirmektedir. Özellikle, nitril oksitlerin alkenlere siklokatalmasıyla elde edilen izoksazolinler bazı önemli farmasötiklerin yapılarında bulunmalarından dolayı dikkat çekicidir [155], [156].

Bu çalışma, başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama başlangıç maddesi olarak kullanılacak *N*-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)bütıl]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-*ekzo*,3-*ekzo*-dikarboksimid bileşiğinin hazırlanmasıdır. İkinci aşama, sentezlenen alkenik tandospiyon bileşiğinin aril ve hetaril iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonundan oluşmaktadır. Üçüncü aşamada, başlangıç maddesinin, nitril oksitlerle 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları gerçekleştirilerek izoksazolin türevleri elde edilmiştir. Son aşamada ise, sırasıyla FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR (APT), LC-MS ve GC-MS teknikleri kullanılarak sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları karakterize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Tandospiyon, Heck reaksiyonu, 1,3-dipolar siklokatalıma, izoksazolinler

**TANDOSPIRONE DERIVATIVES HYDROARYLATION REACTIONS**

Bilgesu Onur SUCU

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

In this century, most of the organic synthesis research are based on the synthesizing new pharmaceutical active agents together with the measurements of these compounds biologically activities to earn as medicines in literature. The researches on the synthesis of tandospirone derivatives, which are having very important biologically and pharmacological activities in the biological systems, are quite too few in the literature. Tandospirone is being used as a medicine and also known as a 5-HT<sub>1A</sub> receptor with a high affinity binding as an anxiolytic effect and an antidepressant in biological systems. In this study, we practiced synthesis of tandospirone derivatives to open new prospects to the pharmacological researches and these derivatives are predicted as a more effective agent on the nervous system.

Moreover, an organic synthesis called Heck Reaction, which is made by arylation of alkenes in presence of palladium catalyst, is a one step reaction for the alkene systems to turn to arylalkane systems. The asymmetric Heck-type hydroarylations have been examined by Prof. Dr. Dieter Kaufmann and our research group intensively, because of the easily obtained stereoselective results. In common research triphenylphosphine is being used for ligand building, but in our researches triphenylarsine has been tried and found successful on increasing the efficiency of the reaction.

Furthermore, 1,3-dipolar cycloaddition reactions are known as useful synthesizing methods, especially for developing new chiral centers. Also these reactions include asymmetric synthesis which are having high importance both in pharmacology and

agriculture industries. 1,3-dipolar cycloaddition reactions, which are achieved by nitrile oxides, are producing isoxazolines derivatives, having a biological importance. Especially, cycloaddition of nitrile oxides into olefines is considerably interesting, as the resulting isoxazolines are compounds of some important pharmacophores [156], [1].

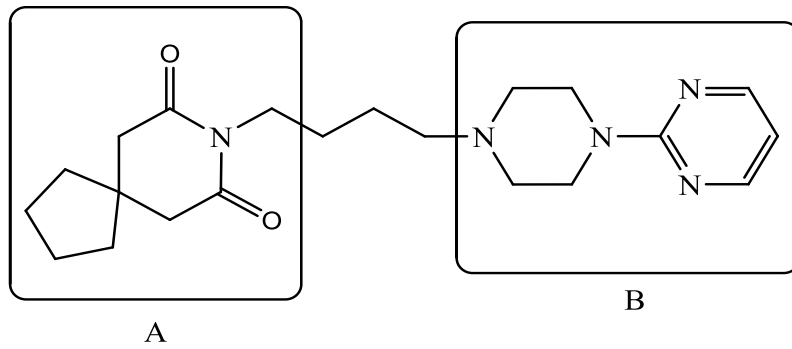
This study is planned as four steps. The first step is the synthesis of starting material *N*-[4-((4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl]-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-*exo*,3-*exo*-dicarboximide. The second step is including hydroarylation reactions of this alkene tandospirone with aryl(hetaryl) iodides. On the third step is based on performing 1,3-dipolar cycloaddition reactions of starting material with nitrile oxides to obtain isoxazoline derivatives. The last step is including structure characterizations of all new compounds by FTIR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR (APT), LC-MS and GC-MS techniques, respectively.

**Key words:** Tandospirone, Heck reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolines.

#### 1.1 Literatür Özeti

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

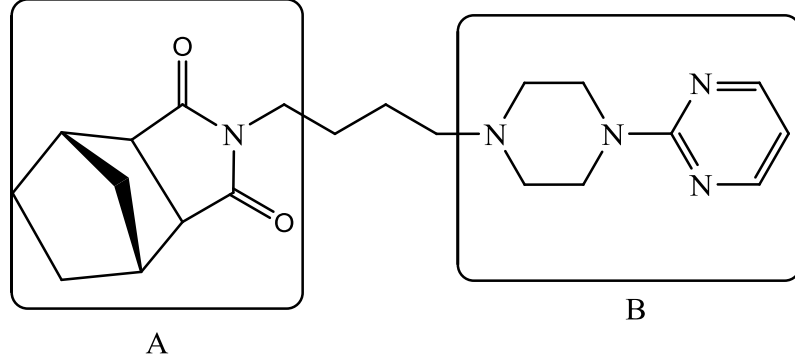
İlk olarak arilpiperazin fonksiyonu içeren buspironun keşfedilmesi ile benzodiazepin türevi olmayan etken maddelerinde, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne spesifik olarak bağlanarak ligand görevini gerçekleştirdiği yapılan biyolojik testler sonucunda bulunmuştur [4].



Şekil 1.1 Buspiron

Buspironun imid kısmı (A) ve arilpiperazin kısmı (B) üzerinde birçok yapısal değişiklik yapılmış ve sentezlenen yeni bileşiklerin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü üzerinde seçicilikleri incelendiğinde olumlu sonuçlar alınmıştır [4].

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



Şekil 1.2 Tandospiron

## 1.2 Tezin Amacı

Bölüm 1.1’de tandospiron ile ilgili incelenen literatürlerin ve bilgilerin ışığı altında, çalışmamızın ilk bölümünde maleimid ve furanın Diels-Alder reaksiyonu ile 7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid bileşiği sentezlenmiştir. Bir sonraki aşamada 1,4-dibromobütan ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu yapılarak *N*-(4-bromobütil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzodikarboksimid bileşiği, tekrar 2-(1-piperazinil)pirimidin ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonundan faydalanılarak tandospironun alkenik yapısı olan *N*-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)bütil]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid bileşiği başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir.

Tandospironun bisiklo halkasının alkenik yapıda olması dikkatle ele alınmış ve bu şekilde bir sentez yöntemi tasarlanmıştır. Çünkü çalışmamızın bundan sonraki iki kısmıda bu alkenik yapı üzerinden türevlendirme yöntemlerini içermektedir.

Bundan sonraki aşamada başlangıç maddemizde bulunan alkenik yapı sayesinde, hem reaksiyon kolaylığı hem de verdiği stereoselektif sonuçlar nedeniyle çeşitli aril- ve hetaril iyodürlerle Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmiştir.

Son aşama olarak başlangıç maddemizin alkenik kısmından, nitril oksitlerle 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu uygulanarak yapıya izoksazolin halkası kazandırılmıştır. Bunun sonucunda, önemli biyolojik özelliklere sahip iki heterohalkalı kısım(imid ve izoksazolin) aynı molekülde biraraya getirilmiş ve farmakolojik değerleri artırılmaya çalışılmıştır.

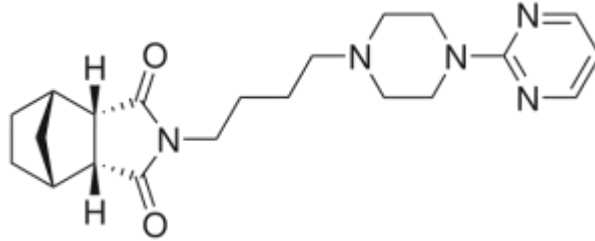
### **1.3 Hipotez**

İlaç endüstrisinde kullanılacak, biyolojik aktivite gösteren bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada başlangıç maddesi olarak kullandığımız alkenik yapıdaki tandospiroon molekülüne Heck tipi hidroarilasyon ve 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları ile yeni ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerin yapılarında taşıdıkları arilpiperazin yapısı ile bölüm 1.1'de açıklandığı üzere biyolojik olarak öneme sahip bileşikler olmalarının yanı sıra, hidroarilasyon reaksiyonları ile yapılara kazandırılan aromatik substitüentler ve 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları ile elde edilen izoksazolin halkası sayesinde farmakolojik etkilerinin artırılacağı öngörülmüştür. Tüm sentezlenen tandospiroon analoglarının bölüm 1.1'de açıklanan bilgiler ışığı altında, özellikle nörolojik hastalıklar üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanlarının bulunabileceği düşünülmektedir.

### TANDOSPIRON

#### 2.1 Tandospiron ve Analoglarının İncelenmesi

Tandospiron (Şekil 2.1), sinir sistemi üzerinde son derece etkili kullanımı olan, Dainippon Sumitomo Pharma firması tarafından Japonya ve Çin’de satışı yapılan anksiyolitik (strese bağlı olarak oluşan belirtileri ortadan kaldıran ilaç ) ve antidepresan olarak kullanılan bir ilaçtır [8], [10].



Şekil 2.1 Tandospiron

Arilpiperazin sınıfının bir üyesi olan tandospiron, bu sınıfta bulunan ilaç etken maddelerinden olan buspiron ve gepiron ile farmakolojik açıdan bir çok benzer özellik göstermesine rağmen yüksek affinite ile 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne bağlanarak buspiron ve gepiron etken maddelerinden farklı olarak daha spesifik bir özellik kazanmıştır. Tandospironun diğer 5-HT<sub>alt</sub> reseptörlerine ve dopamin D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde çok az bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir [7], [11].

Tandospironun D<sub>2</sub> reseptörlerinde buspirondan daha az güçlü olduğu ve tandospironun hem benzodiazepin hem de GABA reseptör bölgelerine bağlanamadığı bulunmuştur.

Her ne kadar tandospirom 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne seçici olarak bağlansa da, reseptöre bağlanma biçimiyle ilgili ayrıntılı bir bilgi saptanamamıştır [12].

5-HT reseptörleri serotonin reseptörleri olarak bilinmektedir. GABA ve dopamin gibi birçok nörotransmitterlerin salınımında birebir olarak görev alırlar. 5-HT<sub>1A</sub> serotonin reseptörlerinin alt bir tipi olup nöronların hücre organlarında bulunan bir otoreseptördür. Bu reseptör, uyarım, 5-HT nöronlarının iltihabını azaltıcı etkide bulunmaya yönlendirir ve hipokampus (beyinde bulunan iki beyaz çıkıntının her biri) gibi terminal bölgelerindeki sinir terminallerinden 5-HT'nin salınımını da azaltır.

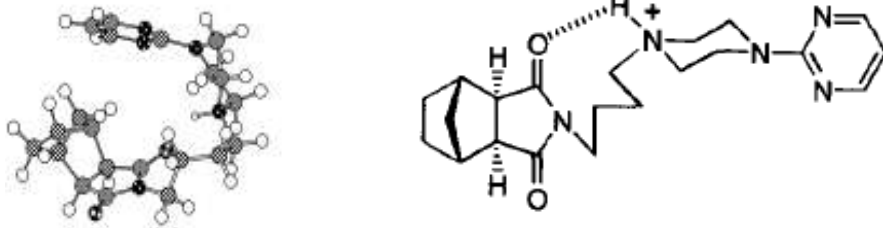
5-HT<sub>1A</sub> agonisti olan tandospirom, tipik ve atipik antipsikotikler ile birlikte kullanımında özellikle klinik şizofren hastalarında bilinçsel fonksiyonlarında(hafıza) hastanın yararına gelişme kaydedilmiştir [9]. Günde 10–100 mg dozlarda tandospirom analogu olan buspirom kullanımını içeren birçok çalışmada ise, psikoza bağlı semptomlarda veya Parkinson hastalığında (veya her ikisindeki) yararlı etkisi bulunduğu belirtilmektedir [12].

Anksiyeteyle ilgili bozukluklarda kullanılan benzodiazepin türevi ilaçların tedavi edici etkisinin yanı sıra sedatif etki ya da inkoordinasyon gibi birçok yan etkisinin bulunduğu bilinmektedir. Benzodiazepin türevi olmayan ilaçlarda, tandospirom veya buspirom gibi, anksiyeteye bağlı bozuklukların tedavisinde benzodiazepinlere kıyasla yan etkilerin ortadan kalktığı görülmüştür [7].

Tandospiromun farmakolojik profiline baktığımızda benzodiazepin türevi olmayan anksiyolitik ilaçlar (buspirom, gepiron ve ipsapiron gibi) ile benzer özellikler taşımaktadır. Arilpiperazin türevi ilaçların, 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin aracılık ederek fizyolojik bir etki olan dorsal rafe(önbeyin bölgesine büyük ölçüde serotonin inversiyonunu sağlayan en büyük serotonenik çekirdek) ateşleme inhibisyonunda agonist aktivite gösterdiği belirlenmiştir [7].

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

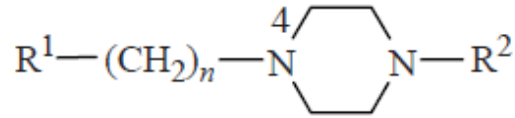
Sunagowa ve arkadaşları tarafından 1997 yılında yayınlanan bir çalışmada tandospironun sulu çözeltisindeki yapısı incelemiş ve bir konformeri (Şekil 2.2) bulunmuştur [12].



Şekil 2.2 Tandospironun konformeri

Anksiyolitik ilaçların farmakolojik profilinin reseptör bağlama seçiciliğine bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bir aromatik halka bağlama yerinin tanımlanmasında yaygın olarak hangi moleküler modelleme çalışmasının geçerli olduğuna (bir azot bağlama yerinin mi yoksa hidrofobik kısım bağlama yerinin mi birincil bağlama yeri olduğu) bakılmaktadır. Reseptör türleri arasındaki düzenlenme biçimi, reseptör türlerine göre farklıdır ve yapısal esneklikten dolayı aril piperazinlerin relativ geometrisini tanımlamak zordur [13].

Serotonin (5-HT<sub>1A</sub>) ve dopamin reseptörlerinin arilpiperazin türevleri ile reseptör-ligand ilişkisini açıklayabilmek için Maken ve grubu tarafından 2008 yılında bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre serotonin ve dopamin reseptörlerinin ligandları heteroarilpiperazin (Şekil 2.3) türevleri olduğu bilinmektedir [14].



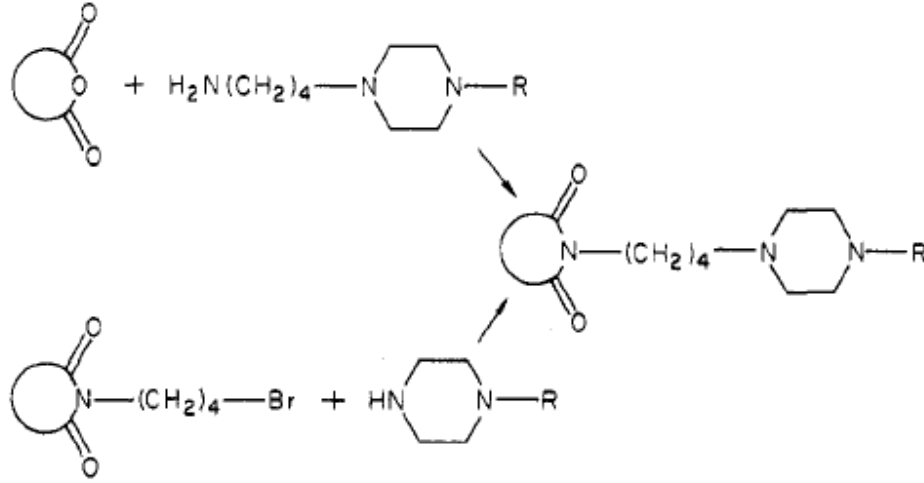
Şekil 2.3 R<sup>1</sup>: İmid ya da amid kısım; R<sup>2</sup>: Aril içeren kısım; n= 2,6

Arilpiperazin türevlerinin R<sup>1</sup> kısmında norbornendikarboksimid fonksiyonel grubu içerdiğinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptörü için güçlü ve seçici bir ligand olduğu bulunmuştur. Arilpiperazinlerin nörofarmakolojik faaliyeti supramoleküler ligand kompleks oluşumu ile temellendirilmiştir. Reseptörün ligand ile kompleks oluşturmasında piperazin halkasında bulunan N4 azot atomunun kolay protonlanabilme kabiliyeti önemli rol oynamaktadır. Ligandın ikinci önemli yapısal kısmı ise doğrudan reseptör-ligand

ilişkisinde yer alan aromatik halka içeren R<sup>2</sup> kısmıdır. Ligandın reseptöre bağlanmasında arilpiperazin türevi bileşiklerin en önemli kısmı R<sup>1</sup> imid yada amid kısmının amino asitler ile hidrojen bağı yapabilme kabiliyeti rol oynamaktadır [14].

## 2.2 Son Yıllarda Yapılan Tandospiron ve Analoglarının Elde Edilme Yöntemleri

1983 yılında Yevich ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada buspiron analogları sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin bağlanma eğilimleri, ilgileri ya dopamin [<sup>3</sup>H] spiperon antagonisti ya da α<sub>1</sub>-adrenergic [<sup>3</sup>H] WB-4101 antagonisti tarafından laboratuarda test edilmiştir. Reseptör bağlayıcı veri ve sübstitüentlerin fiziksel parametreleri arasındaki bağıntı, orto sübstitüentlerin yapı-aktivite ilişkilerini kanıtlamıştır [15].



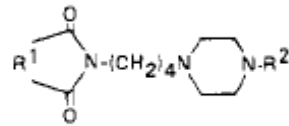
Şekil 2.4 Yevich ve grubu tarafından sentezlenmiş buspiron analogları

Gharbia tarafından 1988'de yapılan bir araştırmada, bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imitler sentezlenmiştir. D<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlayıcısının laboratuardaki inhibisyonu (bir inhibitörün etkisiyle bir kimyasal reaksiyonun yavaşlatılması ya da durdurulması), apomorfine (APO) inhibisyonunun indüklenmiş (uyarılmış) stereotipi ve yükselen tavrı ölçülmüş parametrelerdir [4].

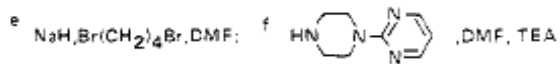
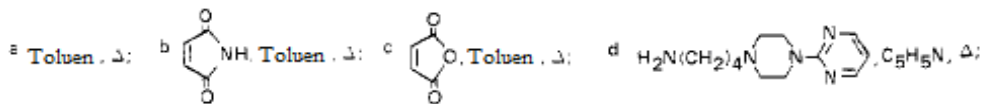
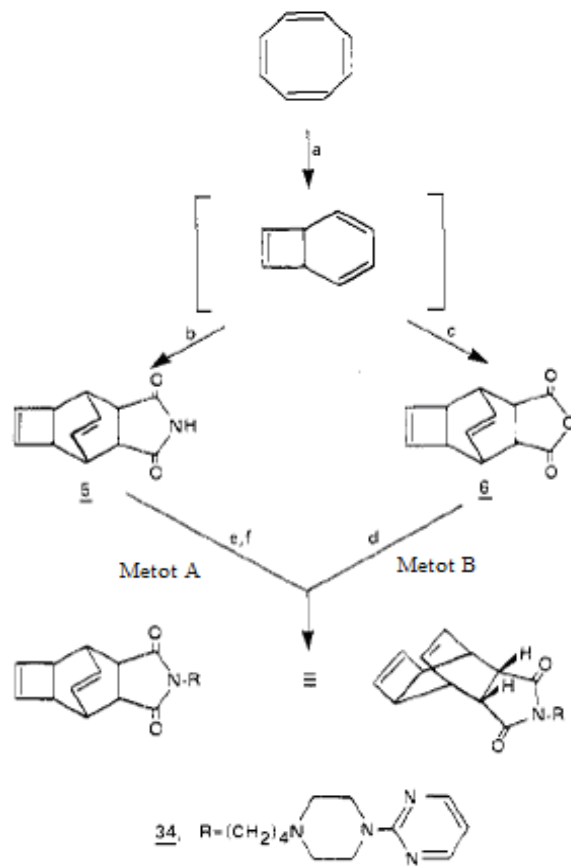


1

2

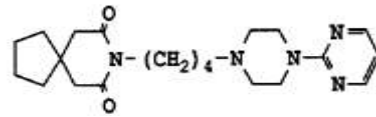


3

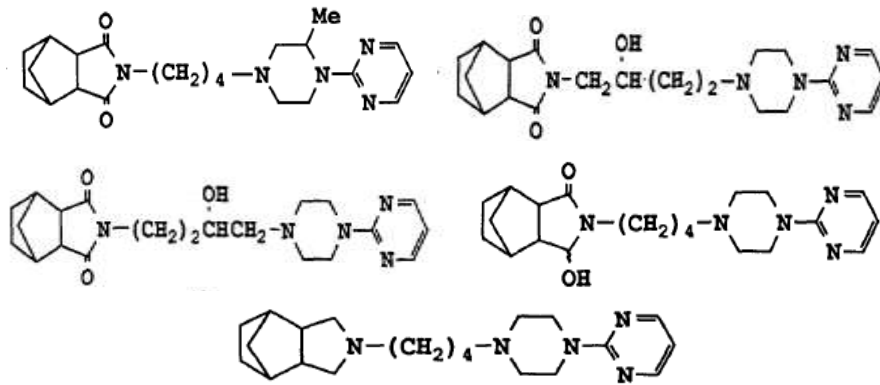


Şekil 2.5 Gharbia tarafından sentezlenmiş bir seri polisiklikaril ve heteroarilpiperazinil imitler

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

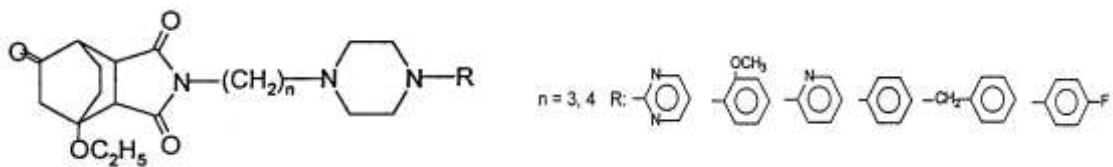


Şekil 2.6 Buspiron



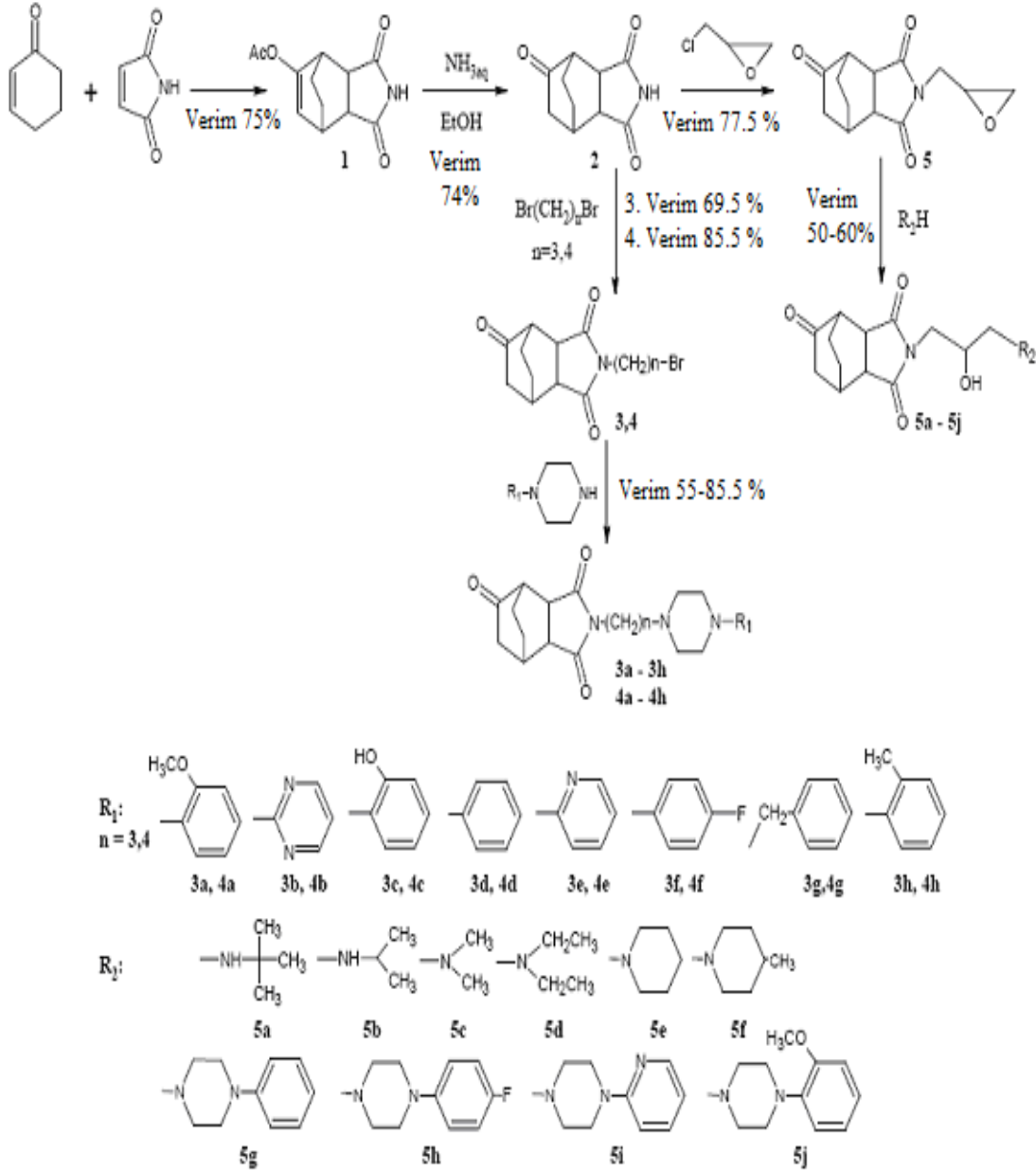
Şekil 2.7 Ishizumi ve çalışma grubu tarafından sentezlenen *N*-substitue siklik imidler ve türevleri

2001 yılında Kossakowski ve çalışma grubu tarafından 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel anksiyolitik aktivitesi değerlendirilmiştir [16].



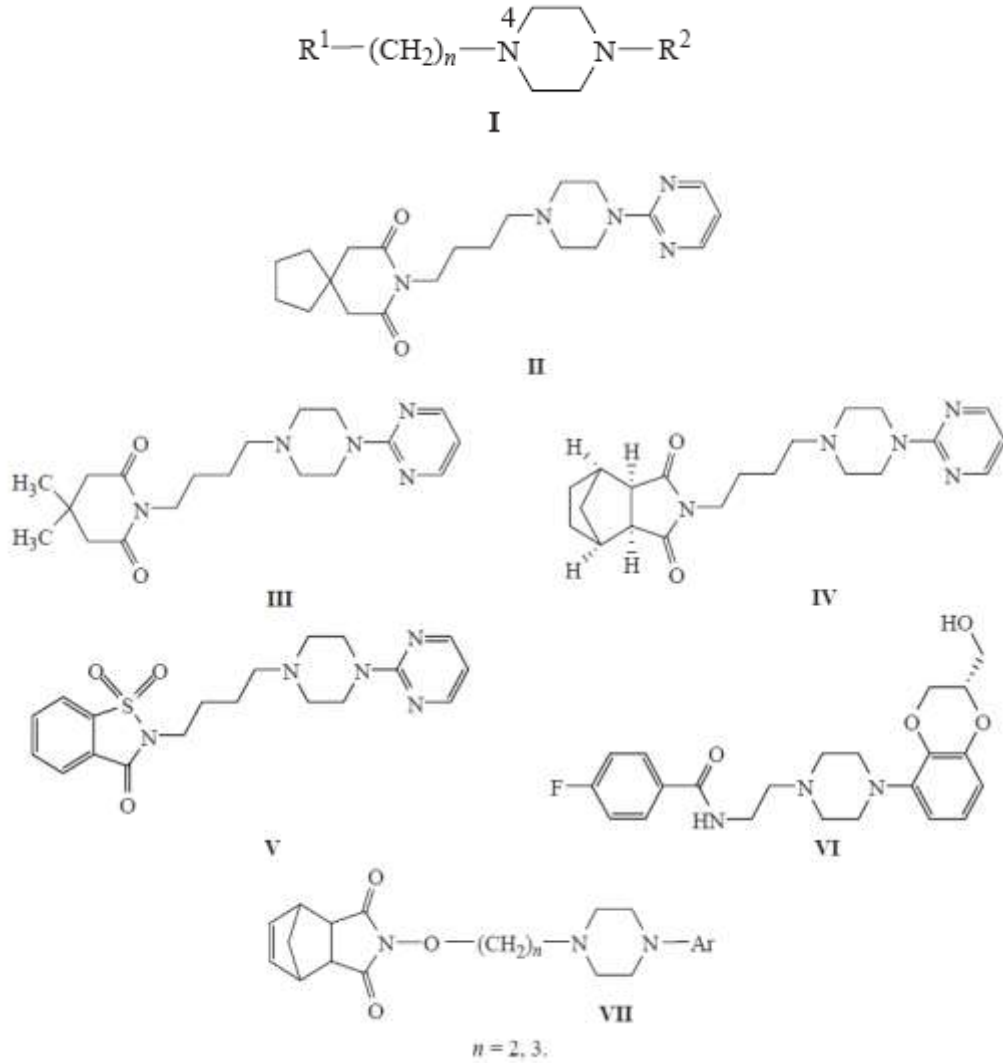
Şekil 2.8 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından sentezlenen 1-etoksibisiklo[2.2.2]-oktan-5-on-2,3-dikarboksimid bileşiğinin analogları

Yine 2008 yılında Kossakowski ve çalışma grubu, 4-azatrisiklo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undekan-3,5,8-trion bileşiklerini potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor etmiştir. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksitesi (hücelere zararlı etki oluşturan ya da öldüren) ve anti-HIV-1 aktivitesi MT-4 hücrelerinde değerlendirilmiştir [17].



Şekil 2.9 Kossakowski ve çalışma grubu tarafından potansiyel farmakolojik ilaçlar olarak rapor edilmiş 4-azatrisiklo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undekan-3,5,8-trion bileşikleri

2009 yılında Mekan ve grubu, *N*-[4-(arilpiperazin-1-il)bütül]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-*endo*-2, *endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevlerini sentezlemiştir. 5-HT<sub>1A</sub> serotonin [5-hidroksitriptamin(5-ht), Triptofan'ın oksidasyon ve dekarboksilasyonu ile organizmada sentezlenen amin] reseptörleri için yeni ligandlar, *N*-[4-(4-arilpiperazin-1-il)bütül]bisiklo [2.2.1]hept-5-en-*endo*-2,*endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri sentezlenmiştir [14].



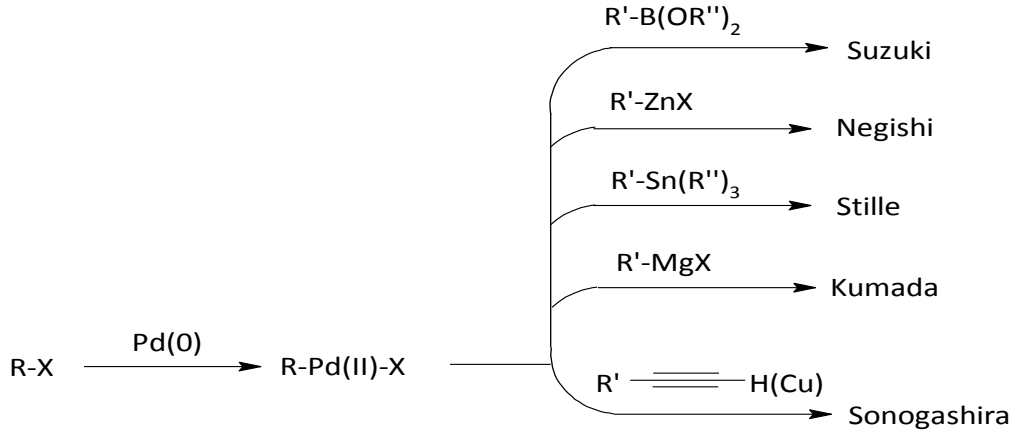
Şekil 2.10 Mekan ve grubu tarafından sentezlenmiş *N*-[4-(arilpiperazin-1-il)bütül]bisiklo[2.2.1]hept-5-en-*endo*-2, *endo*-3-dikarboksimid ve epoksi türevleri

### HECK REAKSİYONLARI

#### 3.1 Giriş

Son yıllarda organopaladyum katalizörlü C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezinde en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Heck reaksiyonu özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif moleküllerin sentezinde, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle sıkça kullanılan önemli bir yöntem haline gelmiştir. Heck reaksiyonunun bir uygulaması olarak alkin ve alkenlerin paladyum katalizörlü hidroarilasyonu basit katılma prosesleri ve halkalanma reaksiyonları ile ilgili pek çok araştırmaya neden olmuştur.

C-C bağ oluşum gerektiren reaksiyonları sadece Heck reaksiyonu ile sınırlamamız mümkün değildir. Organopaladyum katalizli C-C bağ oluşum reaksiyonlarında sıklıkla karşılaştığımız, Stille, Suzuki, Sonogashira, Kumada ve Negishi reaksiyonları da mevcuttur. Fakat bu reaksiyonlarda transmetalleme partneri olarak bor, çinko, kalay, magnezyum ve bakır metalleri kullanılmaktadır. Sözü edilen reaksiyonlar şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları

### 3.2 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu [18]. 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 [19].

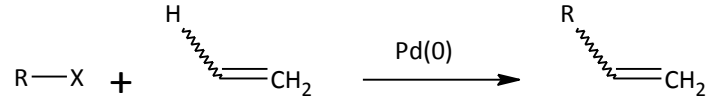
Yükseltgenme Basamakları	Elektronik Dizilim	Geometri
0	$d^{10}$	tetrahedral
+2	$d^8$	kare düzlem
+4, nadiren	$d^6$	oktahedral

C-C bağ oluşumu yoluyla gerçekleşen reaksiyonlarda paladyum metali, daha kompleks yapılara geçişte yükseltgenme basamaklarının uygunluğundan ötürü bu tip reaksiyonlarda kilit noktalarda görev almaktadır.

### 3.3 Heck Reaksiyonları

Alkenlerin aril- ya da alkenil halojenür kullanılarak yapılan paladyum katalizörlü arillendirilme ve vinillendirilmesi, 16. yüzyılın başlarından itibaren hemen hemen aynı zamanlarda Mizoroki ve arkadaşları tarafından Japonya'da ve Heck tarafından Amerika'da çalışılmıştır. Bu olefinik bağlanma Mizoroki-Heck reaksiyonu olarak adlandırılır. 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 (Şekil 3.2). Böylece, karbon-karbon bağ oluşumu alanındaki bu tür yeni imkanların da olabileceği görülmüştür. Bu reaksiyonun yüksek derecede regio- ve stereokontrolü diğer organik metodlardan güçlü ve etkili bir alternatif olmasını sağlamıştır. Daha sonraları ise hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir [20].

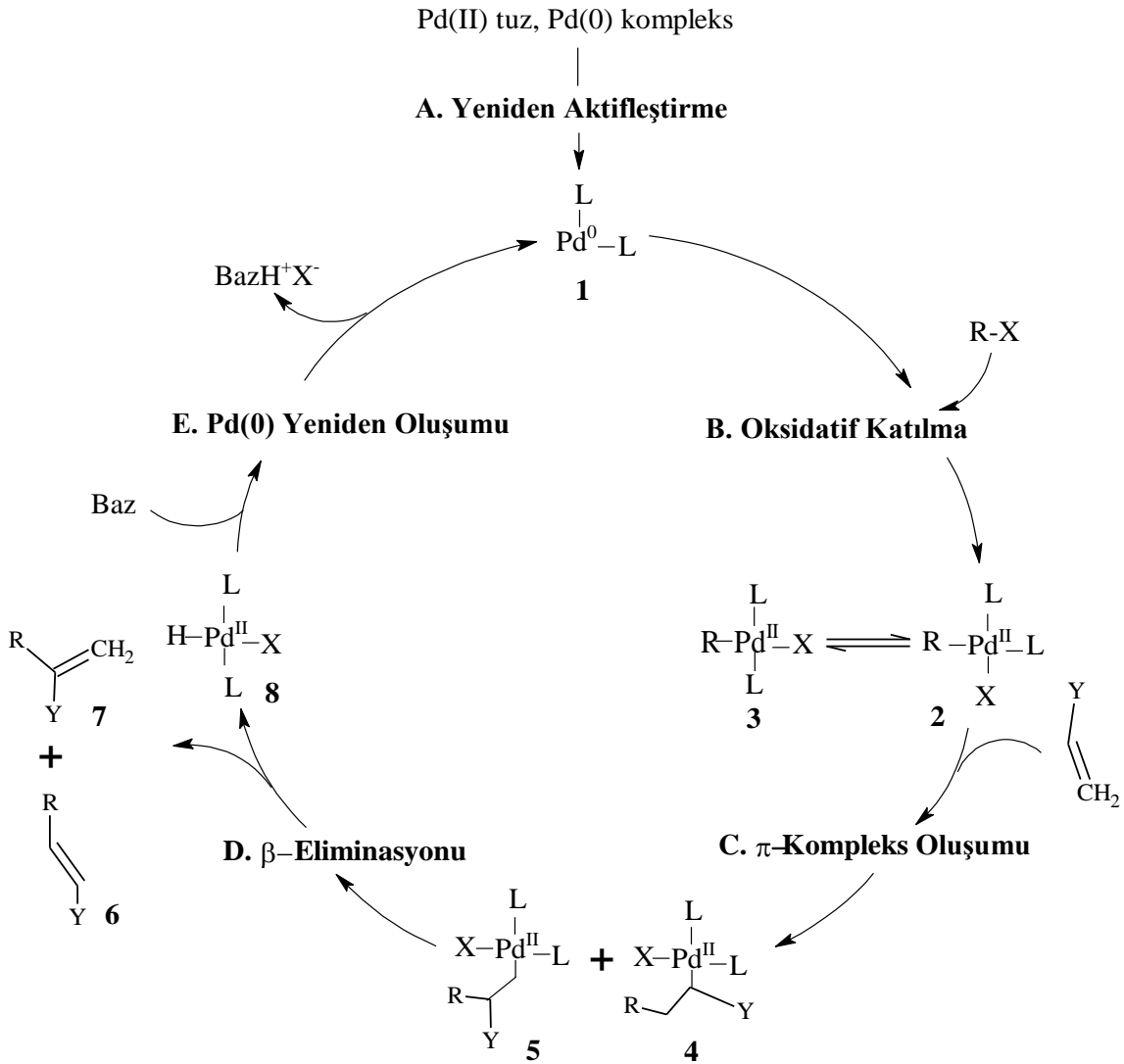


Şekil 3.2 Heck reaksiyonunun genel gösterimi

Ayrıca; Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur [21], [22], [23].

Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.3) 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,  $\pi$ -koordinasyonu takip eden,  $\pi$ -kompleks oluşumu basamağında (C) paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle  $\sigma$ -bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılması sonucu (4) ve (5) oluşur. Hemen

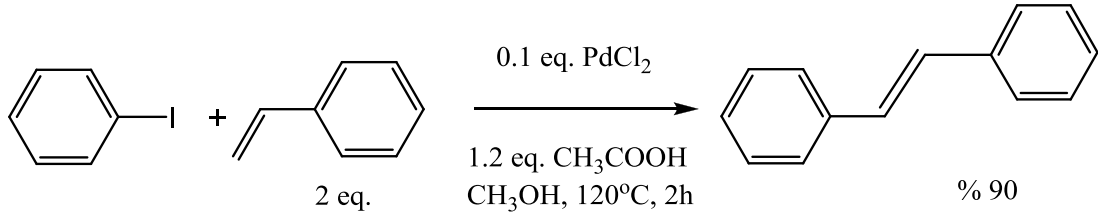
ardından  $\beta$ -eliminasyon basamağı (D) ile hidrodopaladyum(II) kompleksi (8) dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı (E) ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.



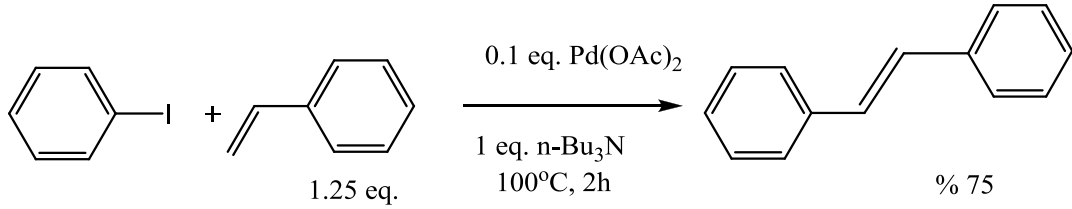
Şekil 3.3 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim

### 3.4 Heck Reaksiyonlarının Tarihi

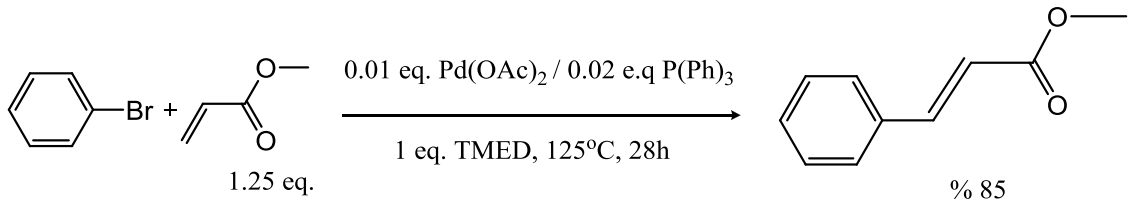
İlk olarak 1971 yılında Mizoroki tarafından iyodobenzen ve stirenin PdCl<sub>2</sub> katalizli Heck reaksiyonu otoklavda gerçekleştirilmiştir [24].



İlk moleküller arası Heck reaksiyonu 1972 yılında Heck tarafından rapor edilmiştir [25].

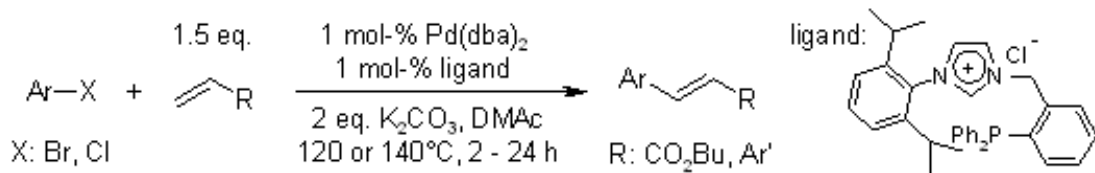


Daha sonra 1974 yılında Heck ve Diek tarafından Heck reaksiyonu trifenilfosfin ligandı ile gerçekleştirilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir [26].



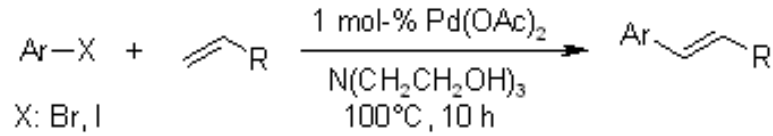
1970'lerden günümüze kadar hala önemini korumakta olan Heck reaksiyonunun, C-C bağ oluşum reaksiyonlarında mevcut bir takım parametreleri değiştirdiğimiz takdirde de iyi sonuçlar verdiğini son yıllarda yapılan çalışmalar ile tespit edebilmekteyiz. Bu parametreler farklı paladyum ligand kompleksleri, farklı solvent ve baz kullanımları ile karşımıza çıkmaktadır.

2005 yılında Zhou ve çalışma grubu tarafından triarilfosfin imidazolyum tuzu ligand olarak kullanılarak Heck reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve verimli sonuçlar elde edilmiştir [27].



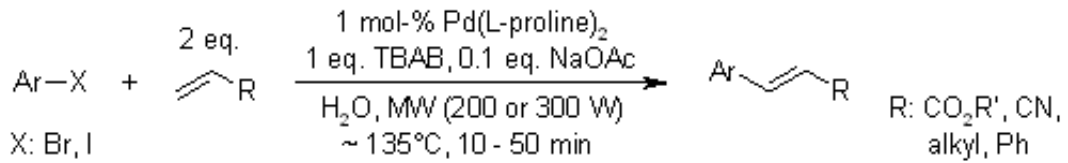
Şekil 3.4 Zhou ve çalışma grubu tarafından gerçekleştirilmiş, triarilfosfin imidazolyum tuzunun ligand olarak kullanıldığı Heck reaksiyonu

2006 yılında Wang ve çalışma arkadaşı, trietanolamini baz olarak kullanmış ve Heck reaksiyonunun başarılı olarak gerçekleştiğini bildirmiştir [28].



Şekil 3.5 Wang ve çalışma arkadaşının trietanolamini baz olarak kullandığı Heck reaksiyonu

2011 yılında Singh tarafından yapılan Pd(L-Pirolin)<sub>2</sub> katalizli mikrodalga ışınlaması ile sulu ortamda gerçekleşen Heck reaksiyonu, çevre dostu bir reaksiyon olarak yeşil kimyada yer almaktadır [29].

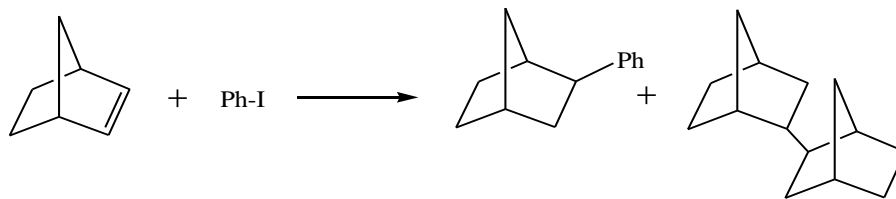


Şekil 3.6 Singh tarafından, sulu ortamda Pd(L-Pirolin)<sub>2</sub> katalizli mikrodalga ışınlaması yapılan Heck reaksiyonu

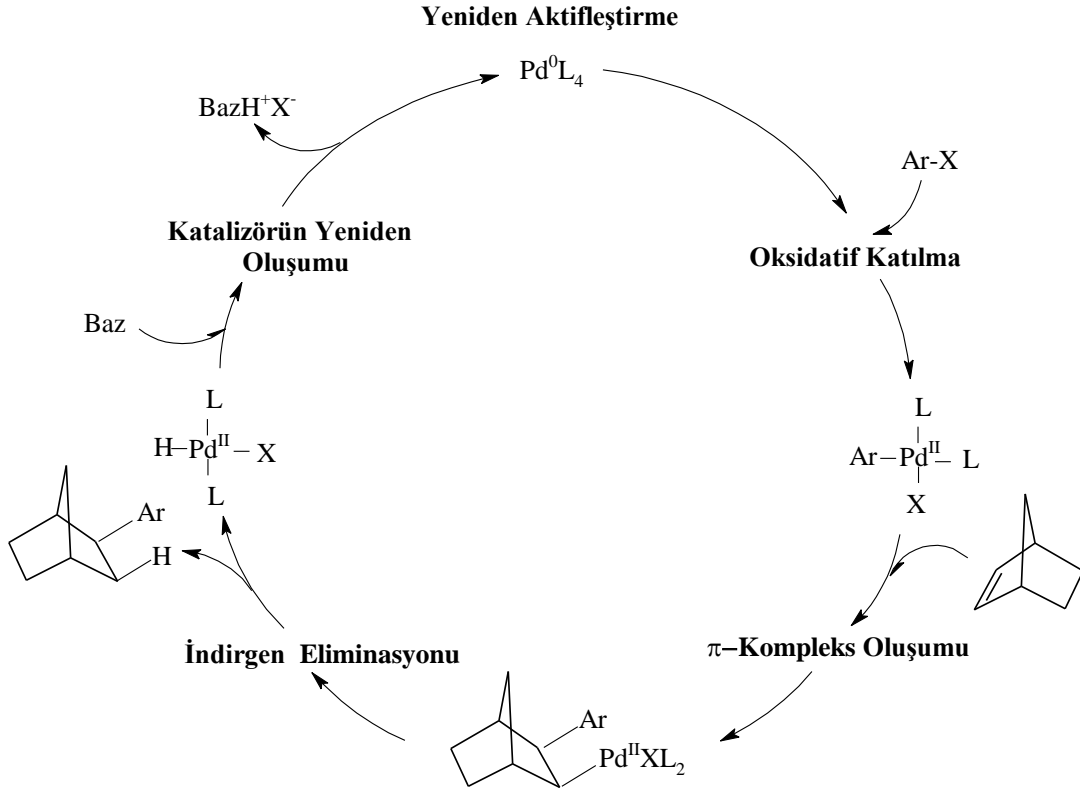
### 3.5 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemişlerdir [30]. İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir. Norbornen örneği üzerinden indirgen Heck reaksiyonları için katalitik çevrim Şekil 3.8' de görülmektedir.

Beklenen ürün *ekzo*-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün de elde etmişlerdir (17:1; %30). Cacchi'de aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir [31].



Şekil 3.7 İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonu

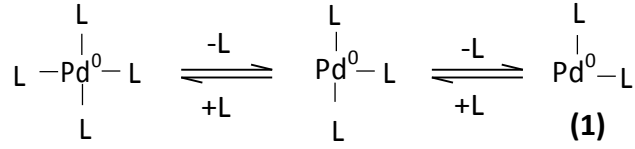


Şekil 3.8 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi

### 3.5.1 Yeniden Aktifleştirme

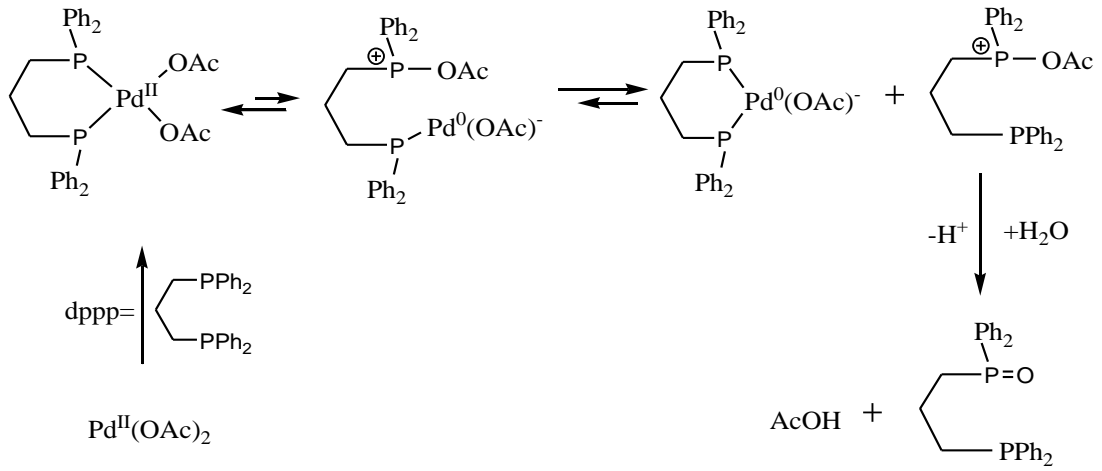
Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (1) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum  $Pd^{II}(OAc)_2L_2$  genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından ( $Pd(OAc)_2$ ,  $PdCl_2$ ), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [ $PdCl_2(PPh_3)_4$ ] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir [21]. Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen fosfin 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 3.9) olduğu kabul edilir [32].



Şekil 3.9 Pd(0) kompleksleri dengesi

Son zamanlarda, Jutand ve çalışma grubu tarafından Pd(OAc)<sub>2</sub> kullanılarak oluşturulan iki dişli fosfin ligandları ile Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması (Şekil 3.10) önerilmiştir [33].



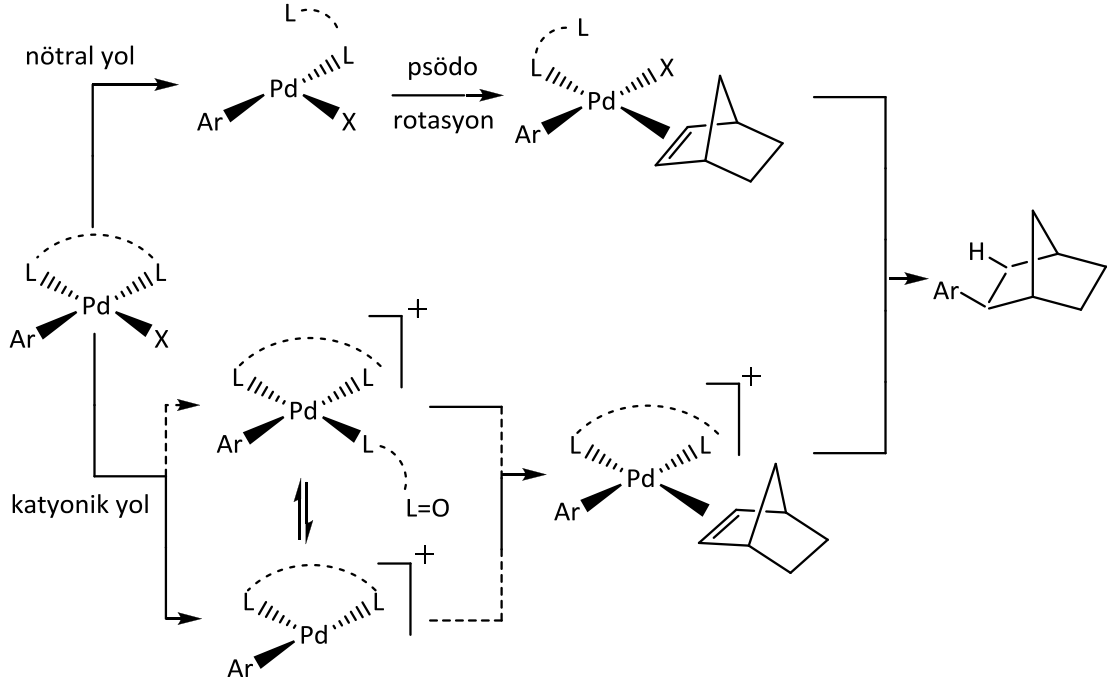
Şekil 3.10 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması

### 3.5.2 Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma önemli bir adımdır. Heck çevriminde hız belirleyici basamak oksidatif katılma basamağıdır. R-X yapısındaki güçlü bağlanmadan dolayı klor ve brom taşıyan alkil halojenürleri sık kullanılır. Bu sırada kare düzlem dsp<sup>2</sup> hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili Pd(0) komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili cis-RPd(II)XL<sub>2</sub> yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir [34]. 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 [35].

### 3.5.3 $\pi$ -Kompleks Oluşumu

Katalitik çevrimdeki esas aşama,  $\sigma$ -Alkil-Paladyum bileşiğine alkenlerin syn-katılmasıdır.  $\sigma$ -Alkil-paladyum türlerine yönelik bu kısmi mekanizmalar için iki olası reaksiyon yöntemi ileri sürülmektedir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir [36], [37], [38].

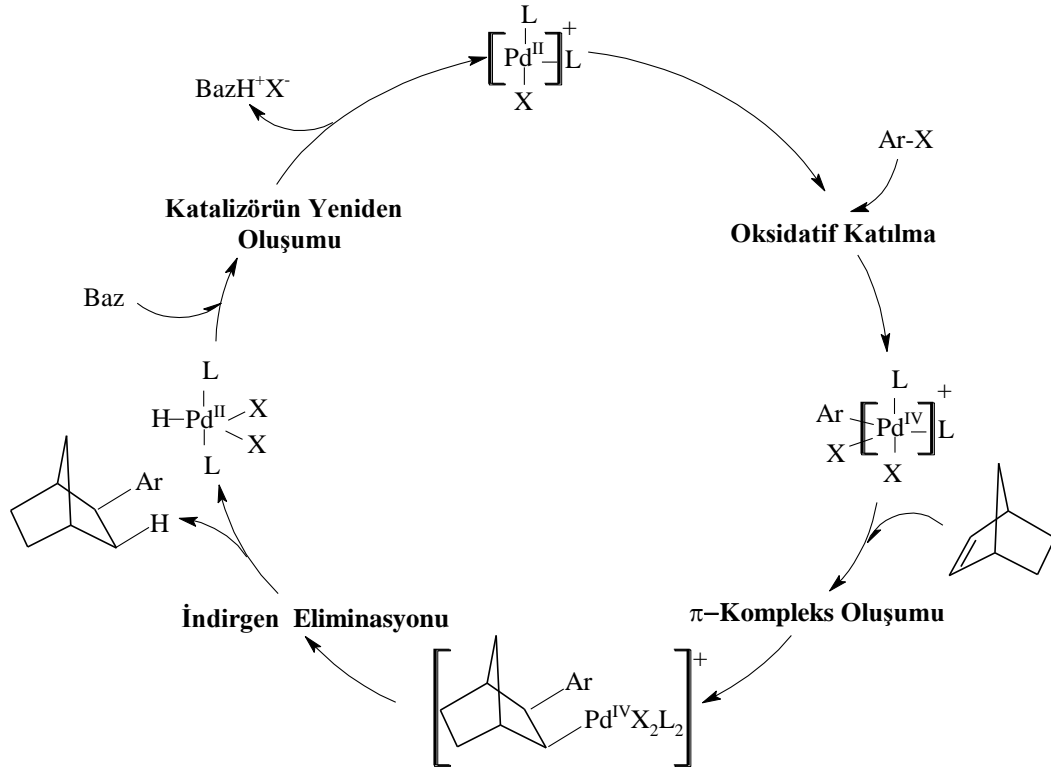
Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın ( $\text{PPh}_3$ , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile  $\text{Pd(II)}$  üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğeri taraftan önceden zayıf olan  $\text{Pd-L}$  koordinasyonunun güçlenmesini sağlar [20]. Şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan molekül geometrisi mevcut değildir. Ayrıca bu yöntem, iki dişli ligandın her zaman geçiş metaline bağlı her iki donör merkezini koordine etmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek, yol gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantioselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik özellikli yapıya dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır [39].

Mekanizmada diğer aşama,  $\sigma$ -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 [40]. Catellani, norbornenlere C-C bağlanmasıyla  $Pd^{IV}$  türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır [41]. İndirgen Heck reaksiyonu için  $Pd^{II}/Pd^{IV}$  redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.12) 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  $\pi$ -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  $\pi$ -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.



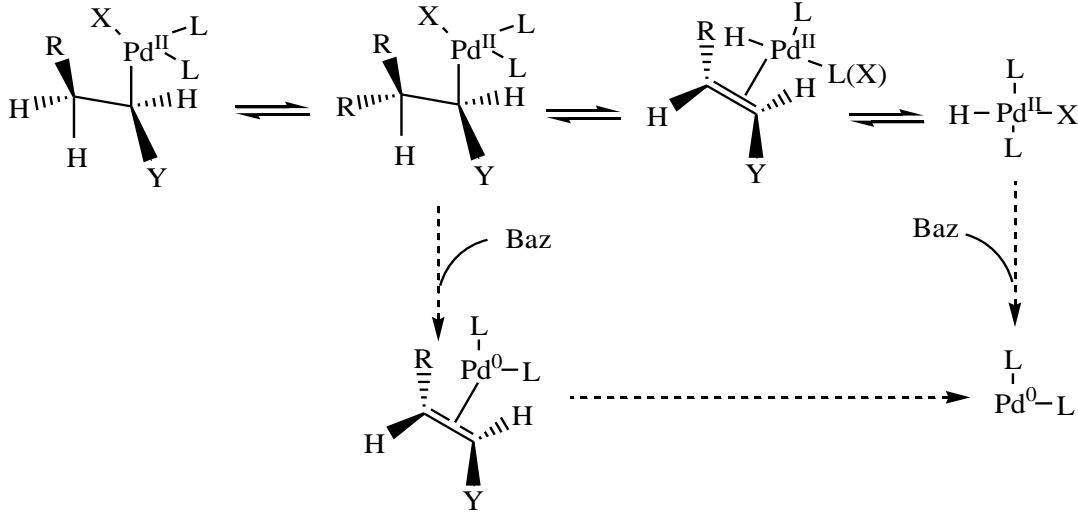
Şekil 3.12 Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> için indirgen Heck reaksiyon çevrimi

Martin ve arkadaşları, ilk önce  $\pi$ -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantioselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup> çevriminde bu duruma göre iki dişli ligandlar koordinatif olarak bağlanırlar ve paladyum tamamen kiral çevreye sahiptir.  $\pi$ -Kompleksini oluşturmak için bir koordinatif bağ çözülmekte sonra meydana gelen elektron boşlukları alkenlerin  $\pi$ -elektronlarını tutmaktadırlar. Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> çevriminde ise sadece bir kiral ligand koordine olmakta bu da azalan enantioselektivite ile sonuçlanmaktadır [40].

### 3.5.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu

Bir baz varlığında paladyum(II) kompleksinden HX ayrılması yoluyla Pd(0)L<sub>2</sub> özellikli kompleks yapı tekrar oluşturulur. Böylelikle, yeni oluşturulan aktif Pd(0) katalizörü başka bir R-X yapısını aktive ederek sonraki katalitik çevrimi başlatır.

Brown tarafından yoğun hesaplamalar sonucu önerilen alternatif mekanizma; Pd(II) kompleksinin Pd(0) yapısına baz destekli indirgenmesini desteklemiştir [42].  $\beta$ -eliminasyonunu klasik mekanizma ile (Şekil 3.13) görülmektedir [43].



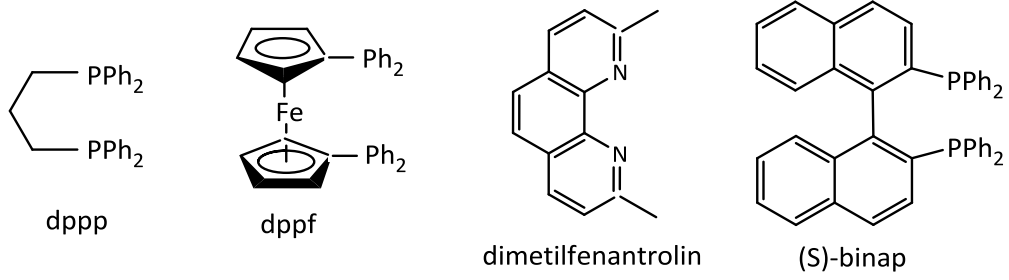
Şekil 3.13 Katalizörün yeniden kazanılması

### 3.6 Heck Reaksiyon Şartları

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

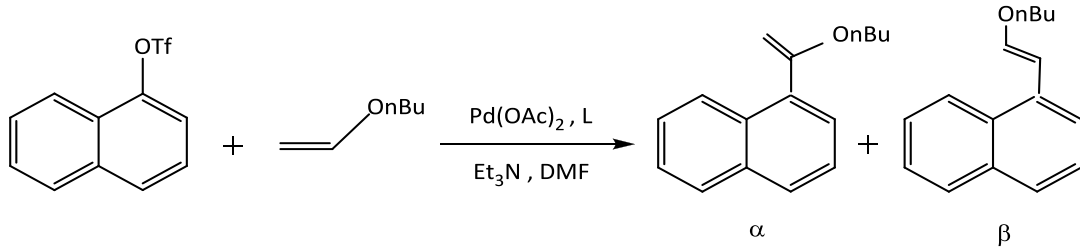
#### 3.6.1 Ligand Etkisi

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,  $\pi$ -kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [ $\text{PPh}_3$  veya  $\text{P}(o\text{-tol})_3$ ] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır [23], [44]. Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.14) verilmiştir.



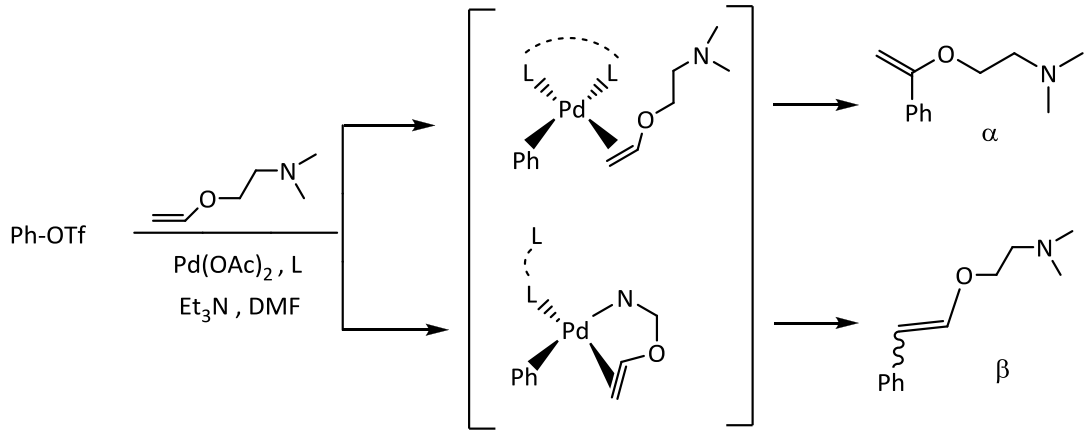
Şekil 3.14 Bazı iki dişli ligandlar

Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.15) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının stereoselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir [45]. Fosfin ligandının olmadığı ortamdaki reaksiyonda, zayıf bir dönüşümün olduğu ve tamamıyla regiokontrolsüz yürüdüğünü görmüştür. Triarilfosfinle yapılan denemelerde yine zayıf dönüşüm ve  $\alpha$ -selektivite, tek dişli çok basit alkil fosfinle ise  $\alpha$ -selektivitenin çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar paladyumla çok güçlü koordine olmuş ligandlarla sadece beklenen ürüne dönüşebildiğini göstermiştir.



Şekil 3.15 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu

İki dişli (N-N) ligandlarıyla yapılan araştırmalarda, 2,9-dimetilfenantrolinin, dppp kullanıldığında alınan sonuçların aynısını gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat reaksiyon şartlarında yapılan değişikliklerde selektivitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu fenantrolin türevlerinin koordinasyona girme kabiliyetlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Aril triflatların üzerindeki elektron çekici grupların reaksiyon hızını azalttığı ve  $\alpha$ -selektivitenin düştüğü görülmektedir. Aynı şartlarda dppp ile yapılan denemelerde regioselektif etkinin olmadığı görülmüştür. Bu olay azot atomunun metal üzerindeki yük yoğunluğunu artırılması ile açıklanabilir. *N,N*-dimetilaminoetanol'ün değişik ligandlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.16) gösterilmiştir.



Şekil 3.16 *N,N*-dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu

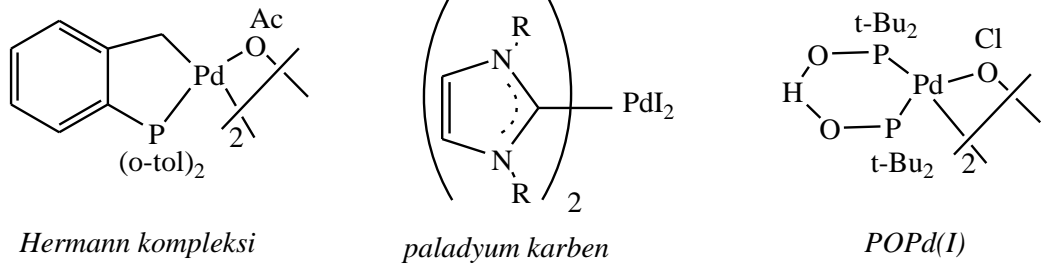
Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturmadığı yapısının α-selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral paladyum kompleksi oluşturarak şelat oluşmasını 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 molekülüçi Heck denemelerini yapmış ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir [46].

### 3.6.2 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 [47]. 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 3.17) gösterilmiştir. Paladyumun katalitik sistemlerde aktiflik ve kararlılık özelliklerinin artırılması ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen, alken foksiyonel grupsuz bileşiklerin regioselektif arilasyon ve vinilasyon reaksiyonları yapılamamıştır.

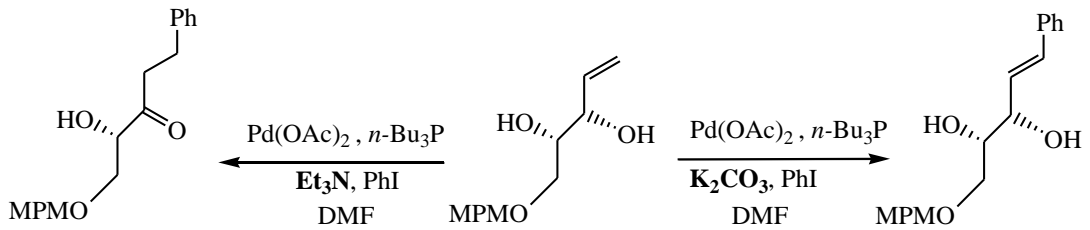


Şekil 3.17 Kararlı yeni ligandlar

### 3.6.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır [42], [48]. Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir [23]. Çok sık kullanılan trietilamin (Et<sub>3</sub>N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'nde uygun sıcaklıklarda kullanılabilceği bildirilmiştir [21], [49]. Ayrıca K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> ve KOAc gibi anorganik bazlarda kullanılmaktadır.

Kang ve grubu tarafından baz değişimi ile yapılan çalışmalarda, bazın ürün oluşumuna çok önemli etki yaptığı görülmüştür. Et<sub>3</sub>N veya K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> kullanılarak yapılan ayrı ayrı denemelerde (Şekil 3.18), β-eliminasyon basamağında ketona veya konjuge diole dönüşümü aşağıda görülmektedir.



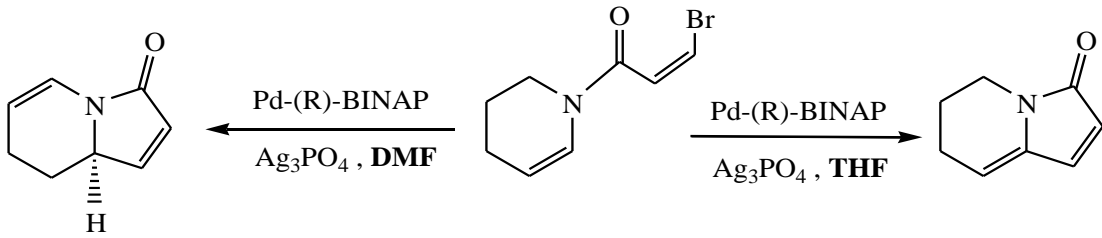
Şekil 3.18 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi

### 3.6.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımında oldukça yaygındır [23]. Paladyum komplekslerine zayıf koordine olma kabiliyetlerinden dolayı bu çözücüler kompleksin kararlılığını artırır. Örneğin DMSO, simetrik ve regioselektif Heck reaksiyonlarında

selektivite ve reaktiviteye bu yolla katkıda bulunur [50]. Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetric Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

Sulikowski ve grubu tarafından yapılan çalışmada (Şekil 3.19), 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 [51].

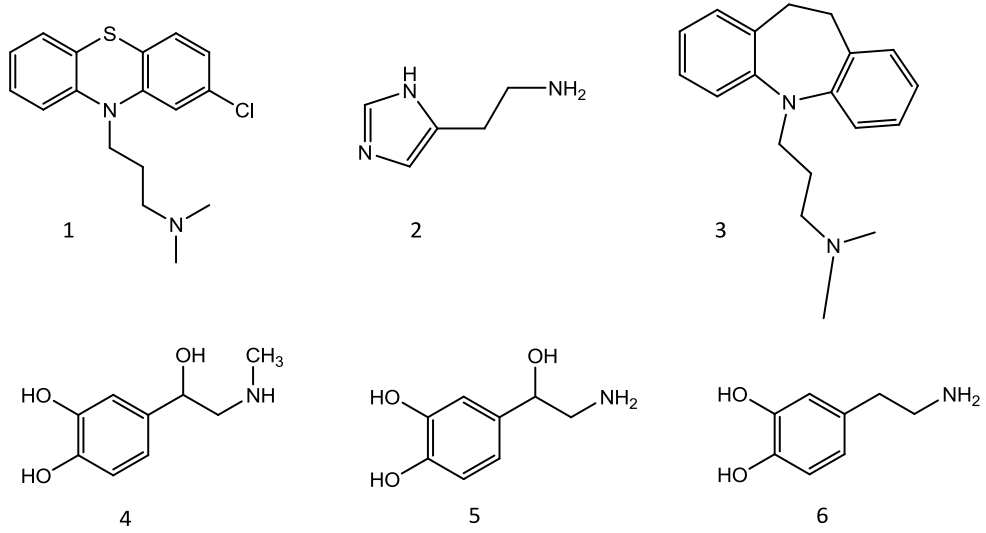


Şekil 3.19 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi

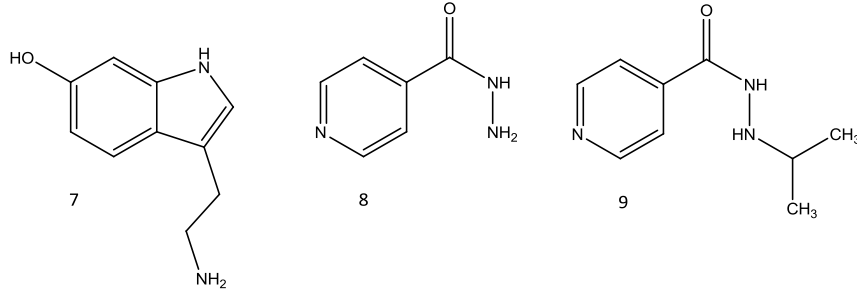
### ARİLPİPERAZİNLER

#### 4.1 İlk Keşfedilen Antidepresanlar

İlk antipsikotik ilaç, 1952 yılında klorpromazin (**1**, Thorazine®/Largactil®) olarak keşfedildi. Bu, psikofarmakoloji temelinde önemli bir olaydı [52]. 1883 yılında, ilk fenotiazin bileşiği sentezlendi. Altmış yıl sonra, fenotiazinler histamine bağlandı (**2**) ve klorpromazin bu bileşikten geliştirildi. 1950'lerin sonlarında imipramin (**3**, Tofranil®) geliştirilen ilk trisiklik bileşik oldu ve şizofren gibi psikotik bozukluklara karşı denendi fakat yetersiz olduğu kanıtlandı. 1937 yılında, adrenalin (**4**), nöradrenalin (**5**, NA), dopamin (**6**, DA) ve 5-hidroksitriptamin (**7**, 5-HT veya serotonin) metabolizmasından sorumlu olan monoamin oksidaz (MAO) enzimi keşfedildi. 1912'de izoniazid (**8**) sentezlendi. Bu bileşik 1952 yılında yeniden sentezlendi [53]. Başlangıç maddesi izoniazid kullanılarak, iproniazid sentezlendi. Her iki bileşikte tüberküloz için kullanıldı [54]. 1952'de, iproniazidin (**9**) monoamin oksidaz enzimini inhibe ettiği keşfedildi ve bu nedenle monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) adı verildi [55].

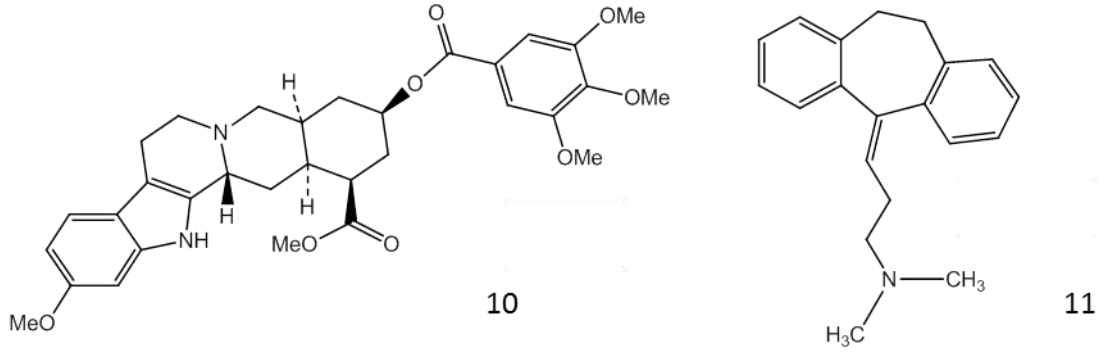


Şekil 4.1 Klorpromazin (1), histamin (2), imipramin (3), adrenalin (4), nöradrenalin (5) ve dopamin (6) kimyasal yapıları



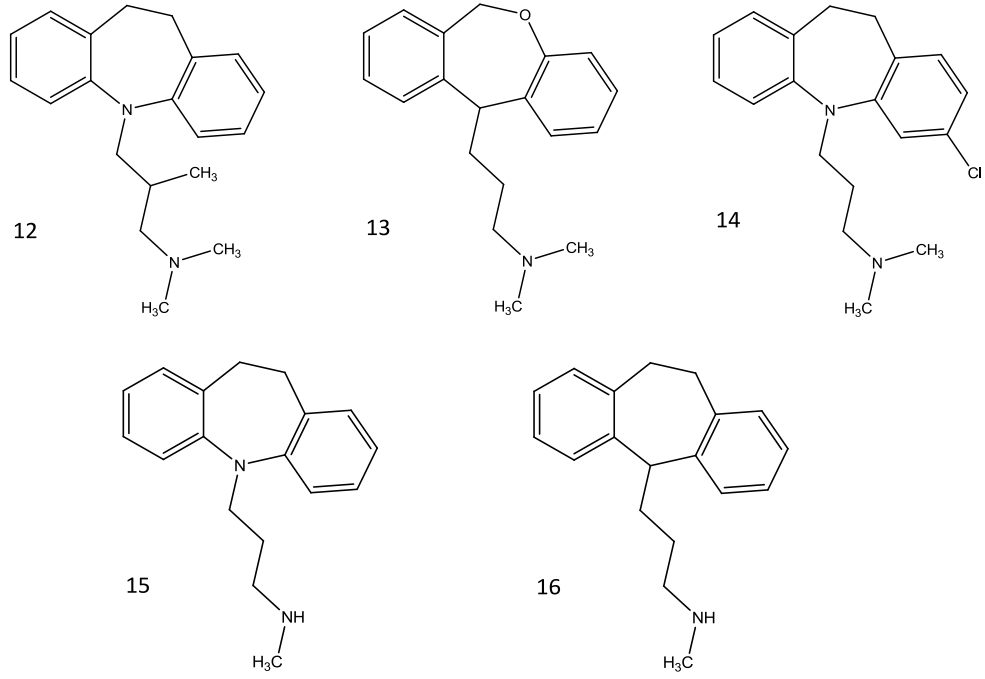
Şekil 4.2 Serotonin (7), izoniazid (8) ve iproniazid (9) kimyasal yapıları

1953 yılında, Hindistan'da hipertansiyon, yılan ısırığı ve akıl hastalığı tedavisi için kullanılan ve bir bitki kökü olan *Rauwolfia Serpentina*'dan rezerpin (**10**) izole edildi [56], [57]. Rezerpin bir ilaç olarak başarılı olamamasına rağmen, birçok biyokimyasal ve psikolojik hipotezlere yol açtı. Rezerpinin sedatif etkileri 5-HT beyin hücrelerinin azalmasını sağladı. Bu, nörokimya ve davranış arasındaki ilk köprü oldu. Böylece biyokimyasal farmakoloji kuruldu [58]. 1958 yılında, Merck olası antişizofrenik özellikler için birkaç psikiyatristle amitriptilini (**11**, Elavil®) inceledi. Moleküler yapısı imipramine (**3**) çok yakın olduğundan, amitriptilinin antidepresan özelliklerinin araştırılması gerektiği ileri sürüldü. Klinik çalışmalar, imipramin kadar amitriptilinin de aynı doz aralığında etkili olduğunu ortaya çıkardı. İmipramine benzer profilde yan etkileri vardı ve terapötik etkilerinin görünmesi birkaç hafta sürdü [59], [60]. Amitriptilinin keşfi, imipraminin antidepresan ilaç olarak kullanılmasına yol açtı.



Şekil 4.3 Rezerpin (10) ve amitriptilin (11) kimyasal yapıları

1960'lı yıllarda, depresyon ve antidepresan etkilerinin değerlendirilmesi için standart haline gelen Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) piyasaya sürüldü [61]. Bu ölçek, hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Şu anda da depresyon tedavisi için kullanılan bu ölçek ile klinik olaylarda temel bir kalite seviyesi sağlamak için yapısı imipramine benzeyen bazı bileşikler geliştirilmiştir. Bu bileşiklerin her biri merkezi halkaya bağlı sekonder veya tersiyer amin ile üç halkalı yapılardır. Trisiklik antidepresanlar için kullanılan kısaltma TCA'dır. Tersiyer amin içeren trisiklik antidepresanlar imipramin (**3**), amitriptilin (**11**), trimipramin (**12**), doksepin (**13**) ve klomipramin (**14**), sekonder amin içeren trisiklik antidepresanlar desipramin (**15**) ve nortriptilindir (**16**). Desipramin ve nortriptilin aslında imipramin ve amitriptilinin desmetil metabolitleridir [62], [63].



Şekil 4.4 Trimipramin (12), doksepin (13), klomipramin (14), desipramin (15) ve nortriptilin (16) kimyasal yapıları

Trisiklik antidepresanların en önemli eylemi; dopamin geri alımı olmadan sinapslardan sinir terminalinin içine ya nöradrenalin ya da 5-HT geri alımıdır. Sekonder amin içeren trisiklik antidepresanlar, tersiyer amin içeren trisiklik antidepresanlar ile karşılaştırıldığında, NA inhibisyonunda 5-HT geri alımından 25-500 kat daha güçlüdür. Tersiyer amin içeren trisiklik antidepresanlar NA inhibisyonunda 5-HT geri alımından sadece 3-5 kat daha güçlüdür.

## 4.2 Depresyonun Nörokimyasal Hipotezleri

### 4.2.1 Katekolamin hipotezi

Julius Axelrod, Katekolamin ve 5-HT geri alım sistemlerinin varlığını ve bu sistemlerin imipramin tarafından inhibe edildiğini gösteren ilk kişi olup, 1970 yılında bu bulguları için Nobel ödülü aldı [64], [65], [66].

Katekolaminler, beyin ve sempatetik nöronlarda tirozin amino asidinden sentezlenen adrenalin (4), nöradrenalin (5) ve dopamindir (6). Katekolaminlerin salgılanması egzersiz, hipoglisemi, miyokard infarktı gibi pek çok stresli durumlarda artar.

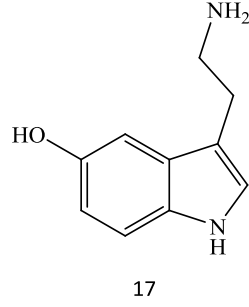
Teoriye göre rezepinin katekolaminleri tüketmekle birlikte, depresyona yol açabileceği de bildirildi. Çünkü trisiklik antidepresanların katekolamin geri alımını inhibe ederken sinaptik yarıklarda katekolamin seviyesini artırdığı öne sürüldü. MAOI, metabolizmayı bloke ederek, aynı zamanda katekolamin düzeyinde bir artışa yol açtı. Sonuç olarak, antidepresan gibi davranan ilaçların ana grupları, katekolamin seviyesinde artışa neden oldular.

Daha sonra hem imipraminin hem de amitriptilinin desipramin ve nortriptilini metabolize ettiği keşfedildi. Her iki metabolit de katekolamin geri alımında, 5-HT geri alımından çok daha güçlü inhibitörlerdi. Bu, katekolaminlerin daha önemli nörotransmitterler olduğunu düşündürdü. Ancak katekolamin sentezinde bazı zayıf noktalar vardı. Rezerpinin hastalara verildiği tek olası çalışma ve depresyon ve intihara eğilim izlendi, rezerpinin antidepresan ve anksiyolitik olarak davrandığı gösterildi [67]. Bu, hipertansiyon için rezerpin ile tedavi edilen insanların intihar raporları ile tamamen zıttı. Ayrıca, katekolamin sentezinin temelinde, antidepresanların mani tedavisinde yetersiz olacağı beklendi. Ancak, hem ECT hem de lityum (ve daha tartışmalı trisiklikler) hem depresyon hem de mani tedavisinde kullanıldı.

1970' li yıllar boyunca önemli psikiyatrik bozukluklar, tek nörotransmitter sistemlerin ve bunların reseptörlerinin bozuklukları, bir katekolamin bozukluğu olan depresyon, serotonerjik bir bozukluk olan anksiyete ve bir dopamin bozukluğu olan şizofren ile tanımlanmış oldu. Böylece, reseptör alt tiplerinin, spesifik ve selektif bileşikler için araştırması başladı. Daha sonra sağlam bir 5-HT sisteminin oluşan adrenerjik baskılanma için gerekli olduğu bulundu [68], [69].

#### **4.2.2 Serotonin hipotezi**

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), ilk kez 1948 yılında Page ve arkadaşları tarafından kanda izole edilmiş ve 1 yıl sonra da kimyasal yapısı ortaya çıkarılmış bir indol amindir. Serotonin kan dışında, diğer organ ve dokularda, hayvanlarda (akrep zehirinde, eşek arısı iğnesinde), çeşitli meyve ve sebzelerde (muz, ananas, kivi, domates, erik, vs.) bulunur. Yetişkin bir insanda ortalama 5-10 mg serotonin bulunmaktadır.



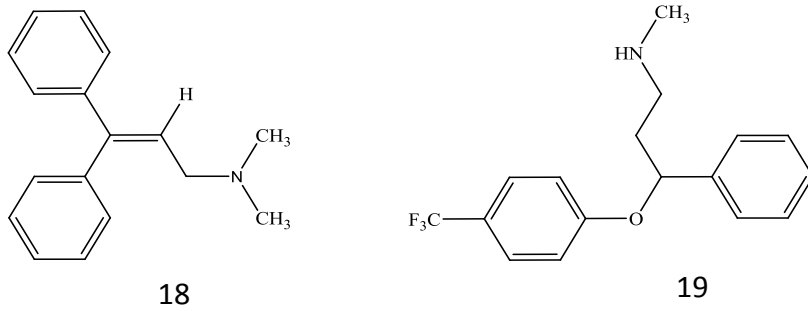
Şekil 4.5 Serotonin (17) kimyasal yapısı

Serotonin, monoamin bir nörotransmitterdir. Triptofan amino asidinden sentezlenir. Beyinde serotonin kimyasalı salındığında kan damarları kasılarak daralır; serotonin düzeyi düştükçe genişler. Migren atağından önce vücuttaki serotonin düzeyi yüksek olmakta, atak geçtikten sonra da düşmektedir. Açlık, yorgunluk, stres, yemek, ışık ve ilaçlar gibi faktörlerin tamamı insan vücudundaki serotonin düzeyini etkilemektedir. Stres ve düşük kan şekeri serotonin düzeyini düşürürken; oksijen, kusma, içinde aminler bulunan gıdalar (örneğin; peynir, çikolata, portakal, mandalina, domates) gıdalar ve içinde triptofan bulunan gıdalar (örneğin; süt, hindi eti) serotonin düzeyini yükseltmektedir.

Bunun dışında insan vücudundaki serotonin düzeyini, çeşitli hormonlar da etkilemektedir. Örneğin kadın vücudundaki östrojende artma, serotonin düzeyinde de bir artışa neden olmakta; aynı şekilde, kadınların âdet görmeleri sırasında, östrojen hormonlarında düşüş olması, serotonin düzeyini de düşürmekte ve bu durum, kan damarlarının aşırı genişlemesi sonucu, kadınlarda migren başlamasına neden olabilmektedir. Ayrıca, serotonin dopaminerjik nöronlardaki reseptörlerine bağlanarak dopamin salgılanmasını azaltmaktadır. Serotoninin depresyon oluşumu üzerinde etkisi vardır. Depresyon ve anksiyete tedavilerinde serotonin geri alım inhibitörü (serotoninin tekrar kullanımı için sinaps aralığından, salgılandığı nörona geri alımını yok eden) ilaçlar kullanılır.

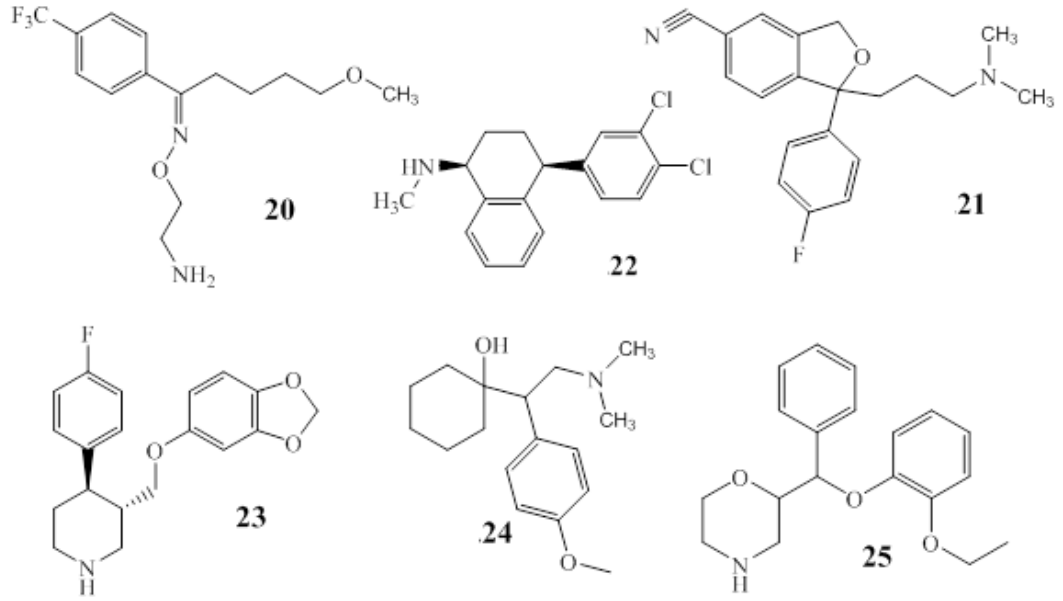
14 alt tipi (A,B,...) olan 7 tane 5-HTR sınıfı (5-HT<sub>1-7</sub>) bulunmuş, klonlanmış ve yapıları tanımlanmıştır. Bu yedi gruptan sadece bir tanesi (5-HT<sub>3</sub>) direkt iyon kanalına bağlı iken diğer altısı G proteinine bağlıdır [70], [71], [72], [73].

1970' li yılların başında halojenlendirilen bir nöradrenalin geri alım inhibitörünün, 5-HT geri alım inhibitörü haline geldiği keşfedildi. Bromfeniraminin halojenlenmesi, Zelmid olarak Avrupa'da pazarlanan ilk spesifik 5-HT geri alım inhibitörü zimeldin® (**18**) üretimine yol açtı [74]. 1972 yılında ilk defa fluoksetin (Prozac®, **19**) sentezlendi [75]. Bir 5-HT geri alım inhibitörü olmasına rağmen, depresyon tedavisi için hemen kabul edilmedi [76],[77]. 1980' li yılların başında zimeldinin antidepresan bilgileri ortaya çıktı, antidepresan pazarının büyüklüğünün algılanması ile antidepresan olarak fluoksetin gelişimi devam etti.



Şekil 4.6 Zimeldin (18) ve fluoksetin (19) kimyasal yapıları

Bugün, çeşitli 5-HT geri alım inhibitörleri depresyon ve diğer obsesif kompulsif davranışlar (OKB), panik atak, sosyal fobi, anoreksik/ bulmia nevroza ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Fluvoksamin (**20**, Luvox®/Faverin®) 1983 yılında, sitalopram (**21**, Cipramil®) ve fluoksetin (Prozac®) 1986' da, sertralin (**22**, Zoloft®/Lustral®) 1990'da ve paroksetin (**23**, Paxil®/Seroxat®) 1991'de ilk defa piyasaya sürüldü. Paroksetin, diğer antidepresanlardan ayırt edilmek için serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olarak adlandırılmıştır. Serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) olan venlafaksin (**24**, Efexor) 1993 yılında, seçici geri alım inhibitörü (SNaRI) olan reboksetin (**25**, Edronax) 1997 yılında üretildi.



Şekil 4.7 Fluvoksamin (20), sitalopram (21), sertralin (22), paroksetin (23), venlafaksin (24) ve reboksetin (25) kimyasal yapıları

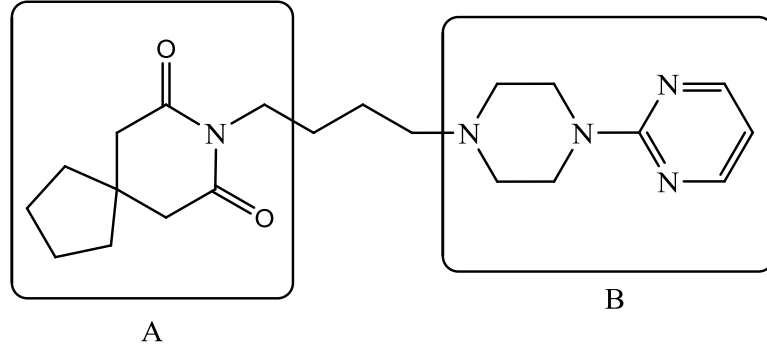
Büyük bir kısmı çok benzer moleküller olan trisiklik antidepresanlar ile karşılaştırıldığında, 5-HT geri alım inhibitörleri yapısal olarak çok farklıdır ve katekolamin geri alım inhibisyonu üzerinde çok az etkileri vardır. En spesifik inhibitör sitalopram olmasına rağmen, fluvoksamin en güçlü serotonin geri alım inhibitörüdür [78]. Bileşikler karşısındaki farklılıklar nedeniyle, serotonin geri alım inhibisyonu antidepresan etkinliği için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, depresyon, bir nörotransmitter yada belirli bir reseptör alt tipinin bozulması olmayabilir.

5-HT reseptörleri arasında, en çok çalışılan ve genellikle anksiyete ve psikiyatrik bozukluklar ile ilgili olduğu kabul edilen 5-HT<sub>1A</sub> alt tipidir [79], [80], [81], [82], [83], [84]. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne bağlanmak için aminotetralinler, ergolinler, ariloksialkilaminler ve arilpiperazinler gibi anksiyolitik ajanlar vardır [85], [86]. Bunlar arasında, arilpiperazin türevleri 5-HT<sub>1A</sub> reseptör ligandlarının en önemli sınıflarından birini temsil eder.

#### 4.3 5-HT<sub>1A</sub>R Agonisti olarak N1-Substitue N4-Arilpiperazinler

Benzodiazepin olmayan anksiyolitik ajan buspironun (3.26) keşfedilmesinden beri ve karakterizasyonunun presinaptik 5-HT<sub>1A</sub>R üzerinde tam bir seçici olmayan agonist ve postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub>R üzerinde kısmi agonist olması, çok sayıda N1-substitue N4-

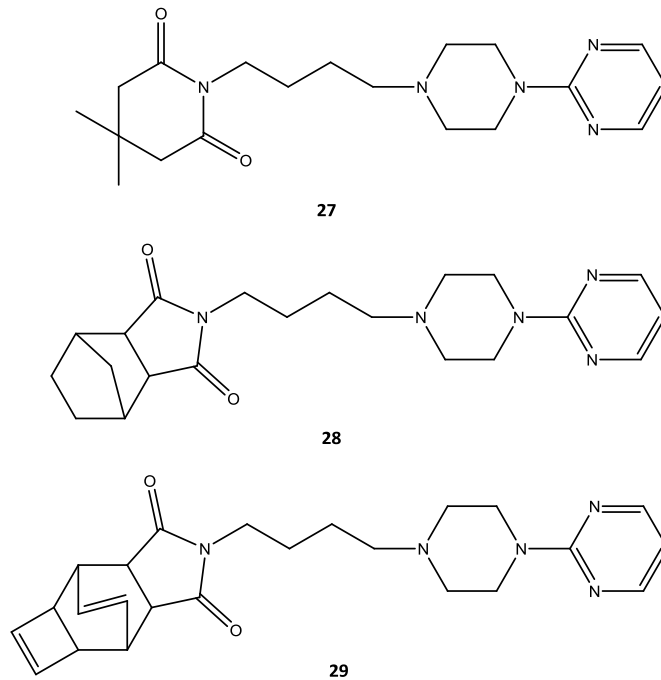
arilpiperazinlerin geliştirilmesini sağladı [1], [2], [3]. Buspironun fonksiyonel grupları imid (A) ve arilpiperazin (B) üzerinde birçok yapısal değişiklikler yapılmıştır. Bu bileşiklerin çoğu dört yapısal sınıfa aittir: imidler (i), amidler (ii), alkil, aril alkil ve heteroalkil türevleri (iii) ve tetralinler (iv).



Şekil 4.8 Buspiron (26) kimyasal yapısı

#### 4.3.1 İmid-Arilpiperazin Türevleri

Buspiron; gepiron (**27**) [15], [87], tandospiron (**28**) [5], [6] ve zalospiron (**29**) [88], [89] gibi çeşitli *N*1-imido butil substitüenti içeren *N*4-(2-pirimidinil) piperazinlerin sentezine yol açtı. Bu 5-HT<sub>1A</sub>R kısmi agonistleri buspirona daha seçicidirler.



Şekil 4.9 Gepiron (27), tandospiron (28) ve zalospiron (29) kimyasal yapıları

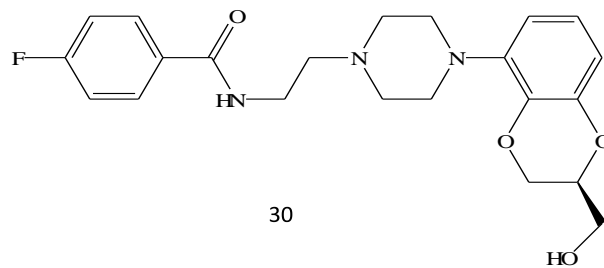
Günümüzde, pirimidinil piperazinlerin bu türevlerinin anksiyolitik ve antidepresan özellikleri klinik olarak test edildi ve doğrulandı [90], [91], [92]. Bu 5-HT<sub>1A</sub>R ilaçların tedavi edici faaliyeti uygulamadan 2-4 hafta sonra başlar [93].

Klinik ortamda anksiyete tanısı, panik, yaygın anksiyete ve post-travmatik stres bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli sendromlara bölünmüştür ve farmakoterapi buna göre yönetilmektedir [94]. Bu hastalıkların akut aşamaları benzodiazepinler gibi hızlı başlangıçlı ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Buspar ticari adı altında Mead Johnson tarafından pazarlanan buspiron, anksiyete bozuklukları üzerinde etkili olmuştur [3]. 5-HT<sub>1A</sub>R kısmi agonisti olan tandospiron, anksiyete endikasyonu için Sumitomo tarafından pazarlanmıştır [95]. Gepiron, lesopitron gibi diğer pirimidinil piperazin türevleri klinik çalışmalarda anksiyolitik ajanlar olarak kullanılmaktadır [96].

#### 4.3.2 Amid-Arilpiperazin Türevleri

Maksimum 5-HT<sub>1A</sub>R afinitesi sağlayan dört karbon zincirli imid-arilpiperazin türevlerine kıyasla, amid-aril piperazin analoglarında, 5-HT<sub>1A</sub>R afinitesine yan zincir uzunluğunun etkisi bileşiklere bağlıdır.

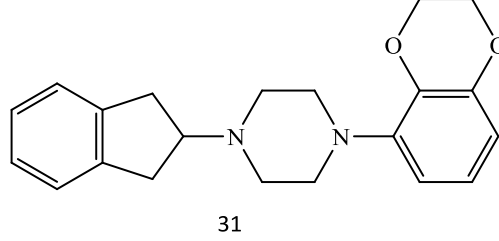
Amid bölümü ile piperazin halkası arasında iki metilen birimine sahip en çok bilinen tam agonist flesinoksan (**30**), yüksek bir 5-HT<sub>1A</sub>R afinitesine sahiptir [97], [98]. Flesinoksan, çeşitli hayvan türlerinde anksiyolitik özellikleri için denenmiştir [98]. Ön klinik çalışmalar da, flesinoksanın anksiyete bozukluğu tedavisinde etkili olup, panik bozukluklarda etkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca, antidepresan özelliği olduğu da bildirilmiştir [99]. Buspiron gibi, flesinoksan da erkekler üzerinde anksiyolitik etkisini göstermek için uygulamadan sonra birkaç haftaya gerek duyar.



Şekil 4.10 Flesinoksan (30) kimyasal yapısı

### 4.3.3 Alkil-, Arilalkil- ve Heteroarilalkil-Arilpiperazin türevleri

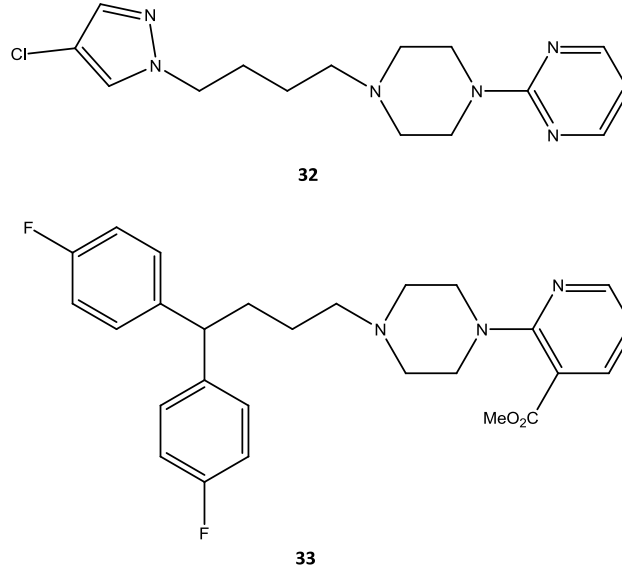
Bir arilalkil ve ya heteroarilalkil radikali serotonin/dopamin ligandları olarak karakterize edilmiştir. Örneğin; bir eltoprazin türevi olan bileşik **31**, serotonin ve dopamin reseptörleri için seçicidir [100].



Şekil 4.11 Bileşik 31 kimyasal yapısı

Bu ligand, ilk 5-HT<sub>1A</sub>R antagonisti olarak ve daha sonra zayıf kısmi 5-HT<sub>1A</sub>R agonisti olarak karakterize edilmiştir [101].

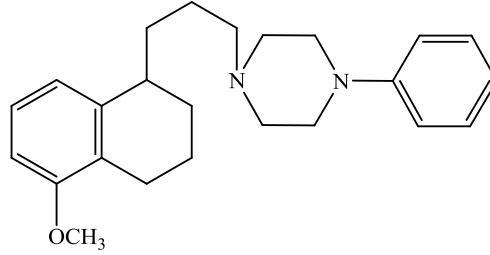
Diğer arilalkil-arilpiperazin türevleri, bir bütül zinciri ile aromatik halka ve piperazin halkasını bağlayarak geliştirilmiştir. Lesopitron (**32**), postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub>R üzerinde oldukça yüksek afinite, seçicilik ve spesifiklik ile tam bir agonisttir [102]. Kemirgenler ve maymunlarda anksiyolitik etkiye sahiptir [96]. Bileşik **33**, anksiyolitik benzeri etkileri ve artan dozlarda antidepresan benzeri etkileri ile 5-HT<sub>1A</sub>R agonisti ve 5-HT<sub>2A</sub>R antagonisti karışımıdır [103].



Şekil 4.12 Lesopitron (32) ve Bileşik 33 kimyasal yapısı

#### 4.3.4 Tetralin-Arilpiperazin Türevleri

5-HT<sub>1A</sub>R afinitesi ile yaygın tetralin türevleri amino alkil tetralinlerdir ve arilpiperazin içermezler. Ancak, yüksek afinite ve seçicilik için, tetralin-arilpiperazin karışımı türevler geliştirildi [104], [105], [106], [107], [108]. Bu seride, amid içermeyen fakat tetralin ve piperazin halkası arasında alkil zinciri olan analoglar için 5-HT<sub>1A</sub>R afinitesinin en yüksek olması nedeniyle, amid fonksiyonunun 5-HT<sub>1A</sub>R-ligand kompleksini stabilize etmediği, yapı-afinite ilişkisi çalışmaları ile ortaya konmuştur [109]. Özellikle **34**, serotonin ve dopamin reseptörleri için çok yüksek afiniteye ve seçiciliğe sahiptir [106].



Şekil 4.13 Bileşik 34 kimyasal yapısı

Tetralin halkasındaki asimetrik karbon atomunun, serotonin reseptörleri için afinite ve seçicilik üzerindeki rolünün incelenmesi, tetralin halkasının kirallığının bu reseptör için seçiciliği afiniteden daha fazla etkilediğini ortaya çıkardı [107].

#### 4.4 5-HT<sub>1A</sub>R Ligandlarının Terapötik Uygulamaları

##### 4.4.1 Anksiyete ve Depresyon

Son on yılda, 5-HT<sub>1A</sub>R nörobiyolojik araştırmalar için önemli bir hedef olmuştur. 5-HT<sub>1A</sub>R agonistlerinin anksiyolitik ve antidepresif özelliklere sahip olduğu onaylanmıştır [79], [80], [81], [82], [83], [84]. Anksiyete; serotonin hormonlarının aşırı uyarılması, depresyon ise serotonin nörotransmisyon eksikliği ile karakterize edilir. Anksiyolitik ve antidepresan etkilerin anlaşılması üzerine planlanan mekanizmalar üzerindeki çalışmalar, presinaptik ve postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin katkısını incelemek üzere olmuştur. 5-HT<sub>1A</sub>R agonistlerinin anksiyolitik etkilerinde, postsinaptik reseptörlerin olası katkısı göz ardı edilemese bile, presinaptik reseptörlerin önemli bir katılımı vardır. Buna karşılık, antidepresan özellikleri için postsinaptik reseptörlerin güçlü bir katılımı

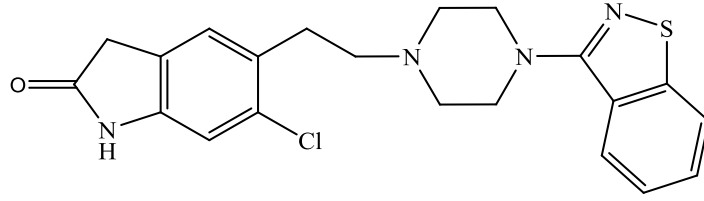
ve presinaptik reseptörlerin kesin olmayan katkısı vardır [80], [110], [111]. Bu nedenle, 5-HT<sub>1A</sub>R kısmi agonistlerinin (buspiron, gepiron, tandospiron...) anksiyolitik eylem mekanizması ya bir presinaptik agonist etkisi ve/ veya bir postsinaptik antagonist etkisi içermelidir. Örneğin; tam bir agonist olan flesinoksanın anksiyolitik aktivitesi, muhtemelen postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri içermez. Flesinoksanın antidepresan aktivitesinde ise postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri, presinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinden daha etkilidir.

Diğer yandan, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), 1980 yılından bu yana depresyon tedavisi için kullanılabilmektedir. SSRI, klasik antidepresanlara göre, geniş bir klinik başarıya ve olumlu bir yan etki profiline sahiptir. Ancak antidepresan etkisinin başlaması belirgin bir gecikme (genellikle 2-6 hafta) gösterir [112]. Son zamanlarda, klinik çalışmalar, bir SSR inhibitörüne 5-HT<sub>1A</sub>R antagonistinin ilavesiyle depresyon tedavisinin klinik etkilerinin başlangıcını hızlandırdığını düşündürmektedir [113], [114]. Böylece, SSRI kombinasyonu (örneğin; sitalopram, paroksetin...) ve 5-HT<sub>1A</sub> otoreseptörlerini engelleyen ilaçlar, tek başına bir SSRI ile uzun süreli tedaviden daha hızlı ve etkili bir depresyon tedavisi için alternatif tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmelidir [115], [116], [117].

#### **4.4.2 Şizofreni**

Şizofreni, yetişkin insanların yaklaşık %1' inde ortaya çıkan bir hastalıklar grubudur. 1952 yılında, farmakoterapi alanı psikiyatrik tıp alanında kullanılmaya başlandı ve bu, çeşitli ve farklı klinik olarak nöroleptik ilaçların pazarlanmasına yol açtı. Bununla birlikte, antipsikotik ilaçlarda çeşitli sınırlamalar vardır, çünkü bu ilaçlar ekstrapiramidal semptomlara (EPS) neden olabilir.

5-HT<sub>1A</sub>/D<sub>2</sub> karışık aktivitesine sahip bileşikler dengeli bir şekilde hem dopaminerjik hem de serotoninerjik nörotransmisyonunu azaltır ve şizofrenik semptomoloji karşıtı etkinliğini artırabilir [118]. Buspiron başlangıçta bir antipsikotik ilaç olarak tasarlandı ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinde kısmi agonist etkisi de bu duruma katkıda bulundu. Bir 5-HT<sub>1A</sub>R agonisti/D<sub>2</sub> antagonisti karışımı olan ve Pfizer şirketi tarafından tescil edilen ziprasidon (**35**), antipsikotik aktivite gösterdi [119].



35

Şekil 4.14 Ziprasidon (35) kimyasal yapısı

5-HT<sub>1A</sub>R agonisti olan tandospiron ile ilgili son çalışma, tipik antipsikotik ilaçlarla ek bir tedavi ile şizofreni hastalarında hafıza fonksiyonlarının bazı türlerini artırabileceğini göstermektedir [9].

#### 4.4.3 Diğer terapötik uygulamaları

5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerinin, merkezi sinir sistemi (CNS) fonksiyonlarında ve hastalık durumlarında önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Böylece, seçici 5-HT<sub>1A</sub>R antagonistleri için potansiyel bir klinik uygulama Alzheimer bozukluğunu nasıl tedavi edeceği araştırılmıştır [120]. Alzheimer hastalığına sahip hastalardan edinilen biyopsi örnekleri, ciddi derecede zarar gören neokortikal nöronların, nörotransmitter olarak glutamat kullanan kortiko kortikal piramidal hücreleri gösterir. Alzheimer hastalığında bu nöronların dejenerasyonu uyarıcı glutamaterjik nörotransmisyon eksikliğine yol açar. Bu eksiklik, glutamat iletimini artıracak olan 5-HT<sub>1A</sub>R antagonisti kullanımı ile kısmen düzeltilebilir [121]. Ayrıca serotonin reseptörlerinin, ipsapiron gibi kısmi agonist olduğu yerlerde yeme bozuklukları, buspiron ve FG-5893 cinsel davranışlar ve buspiron, flesinoksan kusma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [122], [123], [124], [125].

Son olarak, 5-HT<sub>1A</sub>R agonistleri, kemirgenlerde iskemik inme hastalığında nöroprotektif etkiler sağladığı raporlandırılmıştır, fakat şimdiye kadar hiçbir arilpiperazin türevi bu potansiyel etki için test edilmemiştir [126], [127], [128].

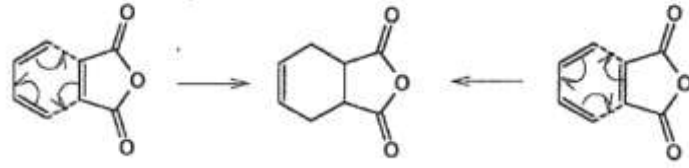
### 1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU

#### 5.1 Giriş

Siklokatalma reaksiyonları birçok polisiklik ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan önemli bir yöntemdir. Reaksiyonlarda değişen substituentlerin kullanımı ile çok sayıda yeni, siklik yapıda bileşikler sentezlenebilir. Siklokatalma reaksiyonları, yeni kiral merkezlerin oluşabilmesine olanak sağladığı için asimetrik ilaç sentezlerinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yüzden siklokatalma reaksiyonları çok geniş uygulama alanına sahiptir.

Siklokatalma reaksiyonları çift ya da üçlü bağ içeren yapılarda  $\pi$ -elektron sistemlerinin etkileşmesi ile yeni  $\sigma$  bağlarının oluştuğu halkalaşma reaksiyonlarıdır. Siklokatalma reaksiyonlarının gerçekleşmesinin en önemli sebebi oluşan  $\sigma$  bağının  $\pi$  bağına göre daha kararlı olmasıdır. Halkalaşmayı sağlayan  $\pi$ -elektron sistemleri aynı molekül içinde ise molekül içi siklokatalma reaksiyonları, farklı moleküllerde ise moleküller arası siklokatalma reaksiyonları olarak bilinir.

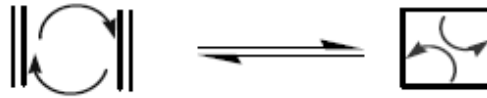
Siklokatalma reaksiyonları saat ibresi yönünde ve tersi yönünde gösterilebilir (Şekil 5.1). Her iki gösterimde doğrudur [129]. Bu mekanizma elektron dönmesi ile değil,  $\pi$ -orbitallerinde bulunan elektronların  $\sigma$  orbitallerine doğru hareketiyle iki yeni  $\sigma$  bağının oluşması şeklinde açıklanır.



Şekil 5.1 Siklokatalıma reaksiyonlarının gösterimi

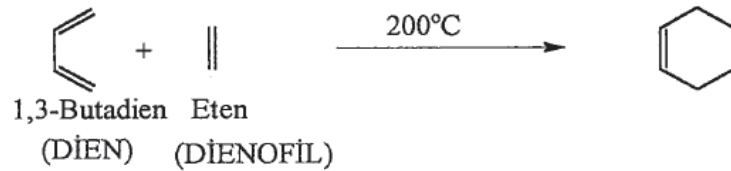
## 5.2 Siklokatalıma Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Siklokatalıma reaksiyonları  $\pi$ -elektronlarının atomlar üzerindeki dağılımına göre sınıflandırılabilir.  $[2\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonları iki alkenin siklobütan formu oluşturmak üzere verdiği katılma reaksiyonudur.



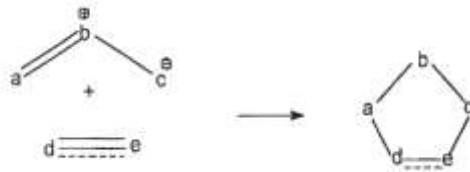
Şekil 5.2  $[2\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonu

$[4\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonları bir dien ve bir alkenin siklohekzen formu oluşturmak üzere verdiği katılma reaksiyonudur. Diels- Alder reaksiyonu olarak bilinirler.



Şekil 5.3  $[4\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonları

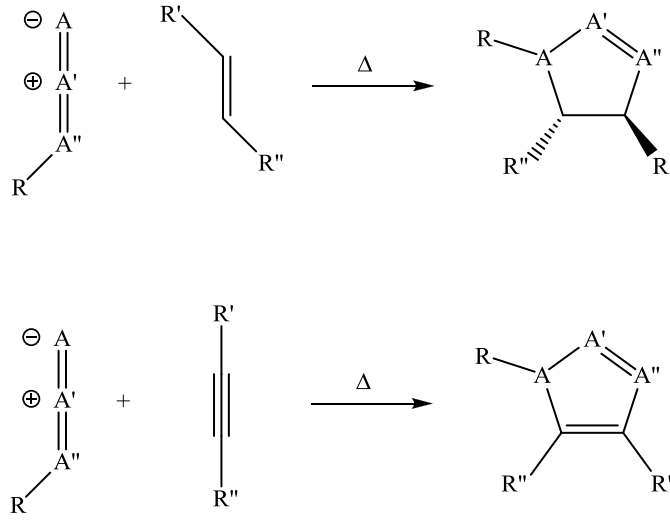
$[3\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonları  $4\pi$  elektron sisteminin 3 atom üzerinde delokalizasyonunu içeren bir 1,3-dipol molekülü ile çoklu bağa sahip  $\pi$  elektron sisteminin yani dipolarofilin 5 üyeli hetero halkalı bir sistem oluşturmak üzere verdiği katılma reaksiyonudur. 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu olarak bilinirler.



Şekil 5.4  $[3\pi+2\pi]$  siklokatalıma reaksiyonları

### 5.3 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonu

Günümüzde 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları, beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılan çok yönlü, geniş kapsamlı ve son derece önemli genel reaksiyonlardır. 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonları yeni stereo merkezlere götürebilen önemli organik reaksiyonlardan biridir. Reaksiyonun stereokimyasının reaktanlar tarafından kontrol edilebilmesi ile de ilginç bir özellik taşır. 1,3-Dipolar siklokatalımanın bu özelliği asimetrik sentez çalışmalarına yeni bir boyut getirmiştir.



Şekil 5.5 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonunun genel gösterimi

#### 5.3.1 Genel Bilgi

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

1,3-Dipollerin tarihçesi 1883 yılında diazoasetik esteri bulan Curtius'a dayanmaktadır. Beş yıl sonra genç meslektaşı Buchner, diazoasetik esterin,  $\alpha$ - $\beta$ -doymamış esterlerle reaksiyonlarını çalışmış ve ilk kez 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunu tanımlamıştır. 1893'te metil diazoasetat ve metil akrilat'ın reaksiyonu ile elde edilen ürünün 1-pirazolin olduğunu ve izole edilen 2-pirazol'ün molekülün tekrar düzenlenmesi sonucu meydana geldiğini önermiştir. Beş yıl sonra, sırasıyla, Beckmann, Werner ve Buss tarafından nitron ve nitril oksidin dipol tarzı reaksiyonları verdiği bulunmuştur. 1928 yılında Diels-Alder reaksiyonunun bulunmasıyla, bu reaksiyonun sentetik değeri açığa

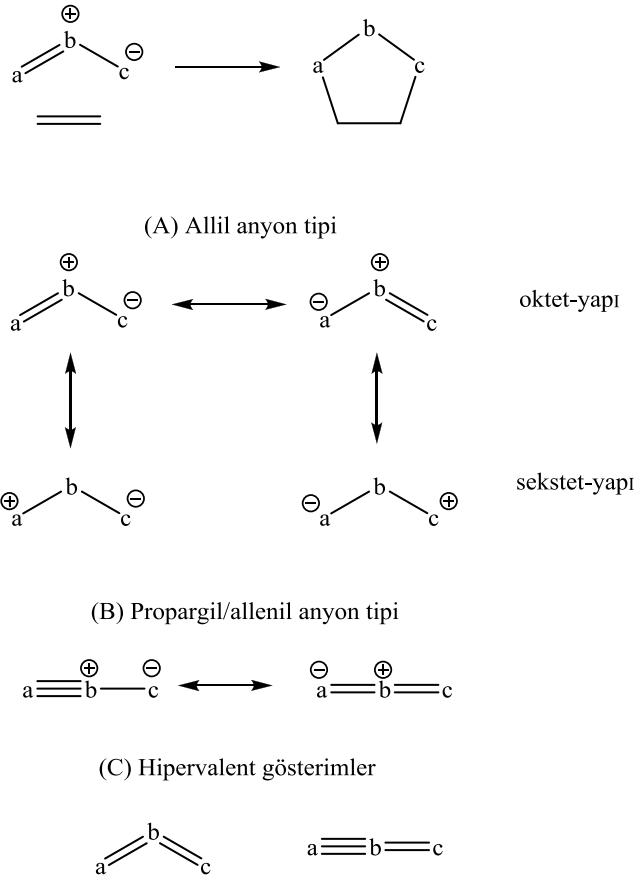
çıkmiştir. Yüz yılı aşkın süredir 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun kimyası gelişmiştir ve çok çeşitli 1,3-dipoller keşfedilmiştir. Bununla birlikte, sadece birkaç dipol diazoasetik esterin keşfinden sonra geçen yetmiş yıl süresince genel olarak sentezlerde kullanılmıştır. Bunların arasında ozon ve diazo bileşikleri iki iyi bilinen örneklerdir. 1960'lı yıllarda Huisgen tarafından 1,3-dipollerin organik kimyada genel uygulamaları sistematik olarak yapılmıştır [130]. Aynı zamanlarda, Woodward ve Hoffmann tarafından orbital simetri korunumu ortaya atılmıştır. Onların bu çalışması, siklokatılma reaksiyonlarının mekanizmasının anlaşılmasında dönüm noktası olmuştur. Son olarak da, Houk ve çalışma arkadaşlarının Woodward ve Hoffmann kurallarını temel alarak yaptıkları çalışmalarla birlikte günümüzde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarının reaktivitesi ve regioseçiciliği açıklanabilmektedir.

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

Asimetrik metal katalizli karbo- ve hetero-Diels-Alder reaksiyonlarının gelişimiyle asimetrik sentezin anaolog reaksiyonu olan 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna uygulanması son yıllarda incelenmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonuna daha fazla ilgi diastereo- ve enantioseçiciliğin kontrol edilebilmesi sebebiyle gösterilmektedir. Enantioseçicilik, kullanılan kiral 1,3-dipol, kiral alken ya da kiral katalizörler ile kontrol edilebilmektedir [131].

### **5.3.2 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri**

Bir 1,3-dipol bileşik, a-b-c yapılarıyla tanımlanabilir (Şekil 5.6). Temel olarak, 1,3-dipoller allil anyon tipi ve propargil/allenil anyon tipi olmak üzere iki farklı türe ayrılırlar:



Şekil 5.6 1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları

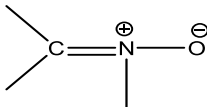
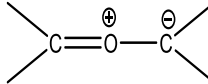
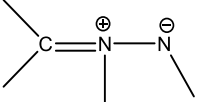
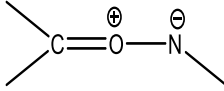
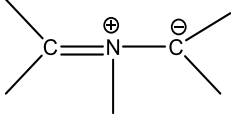
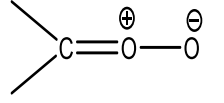
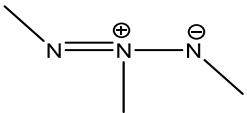
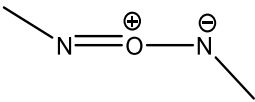
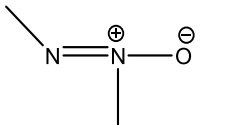
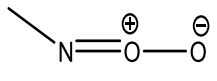
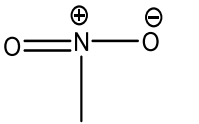
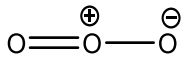
Allil anyon tipi dipolün bulunduğu düzleme dik dört elektronlu üç adet paralel yönelimli  $p_z$  orbitalleri ile karakterize edilir ve 1,3-dipolün geometrisi eğimli şekilde gözlenir. Bir elektron oktedine sahip üç merkezli iki rezonans yapı ve elektron sekstetine sahip a ve c atomları içeren iki yapı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

Propargil/allenil anyon tipi dipoller, ortogonal düzlemde yer alan fazladan bir  $\pi$  orbitaline sahip yeni allenil anyon tipi moleküler orbital oluştururlar, bu sebepten önceki orbital dipolün rezonans yapısına ve reaksiyonlarına katılmaz. Propargil/allenil anyon tipi dipoller lineerdir ve merkez atom azot atomu ile sınırlıdır (Şekil 5.6). 1,3-Dipoller nadiren de olsa hipervalent yapı da gösterebilirler.

1,3-Dipoller başlıca, IV, V ve VI grup elementlerini içerirler ve gerek dipolün merkez atomundan kaynaklanan sınırlamalar gerekse yaygın olarak bilinen 1,3-dipollerin periyodik cetvelin ikinci sıra elementleri içermesinden dolayı ancak sınırlı sayıda dipol

yapıları azot, karbon ve oksijen atomlarının yer değiştirmesiyle yazılabilmektedir. Kükürt ve fosfor gibi daha yüksek periyot elementleri de 1,3-dipol yapılarında bulunabilir, fakat yapılan araştırmalarda yalnızca bazı asimetrik sentezlerde bu tip dipollerin kullanımına rastlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında, allil anyon tipi oniki dipol, propargil/allenil anyon tipi altı dipol saptanmıştır. Bu dipollerin sınıflandırması ve gösterimi Çizelge 5.1’de yer almaktadır.

Çizelge 5.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması

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

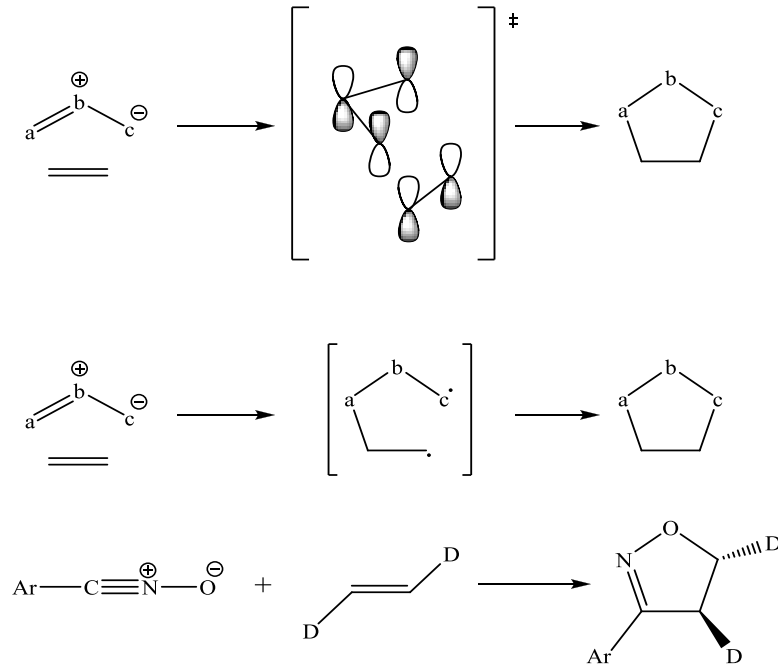
Propargil/allenil anyon tipi	
Nitrilyum betainler	Diazonyum betainler
$\text{---C}\equiv\overset{\oplus}{\text{N}}\text{---}\overset{\ominus}{\text{O}}$ Nitril oksitler	$\text{N}\equiv\overset{\oplus}{\text{N}}\text{---}\overset{\ominus}{\text{C}}$ Diazoalkanlar
$\text{---C}\equiv\overset{\oplus}{\text{N}}\text{---}\overset{\ominus}{\text{N}}$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

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

Bununla birlikte, 1960'lı yıllarda reaksiyonun mekanizması büyük tartışmalara neden olmuştur. Huisgen ve arkadaşları yaptıkları birçok araştırma sonucu elde ettikleri muazzam veriye dayanarak eş-zamanlı mekanizmayı ayrıntılı gerekçelerle geliştirmişlerdir. Firestone ise, 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun singlet diradikal araürün üzerinden yürüdüğü fikrini ileri sürmüştür (Şekil 5.7). Tartışmanın her iki tarafı da fikirlerini deneysel gerçeklere dayandırmıştır.

1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonunun stereospesifikliğı göz önüne alındığında tartışma eş-zamanlı mekanizma lehine yönelmektedir. Benzonitril oksit ile trans-didöteryo etilenin 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu yalnızca tek ürün olan trans-izoksazolini vermektedir. Eğer reaksiyon diradikal araürün üzerinden yürüseydi uçtaki bağlar  $180^\circ$  dönebilir ve ürünün cis-trans izomerlerin karışımı olması beklenir. Huisgen, daha sonraki çalışmalarında da 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun bir ara ürün ile

adım adım gerçekleşebileceğini ve bu durumda reaksiyonun stereospesifikliğini bozacağını ifade etmiştir.



Şekil 5.7 1,3-Dipolar siklokatılmanın mekanizması

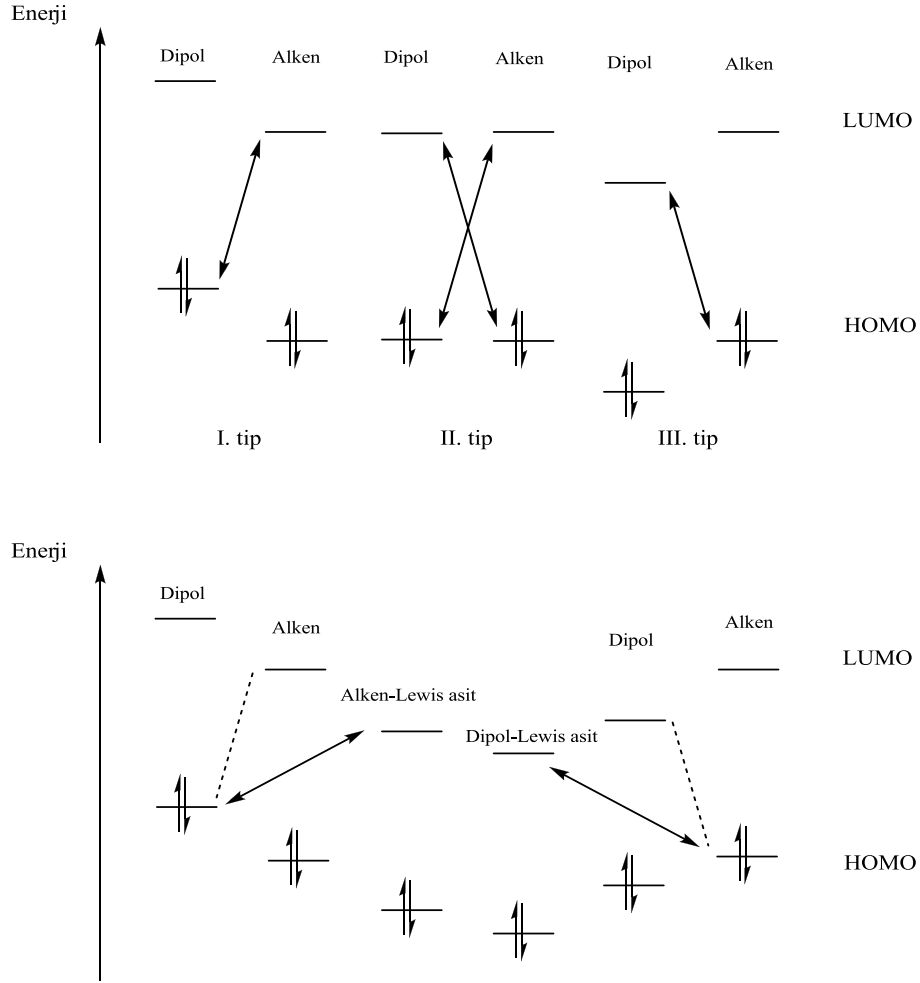
Eş-zamanlı 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun geçiş konumu, sınır moleküler orbitalleri (FMO) ile kontrol edilir.  $LUMO_{dipol}$  ile  $HOMO_{alken}$  ve  $HOMO_{dipol}$  ile  $LUMO_{alken}$  birbiri ile etkileşebilmektedir. Sustman, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını dipol ve alken arasındaki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

I. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları Şekil 5.8’de görüldüğü gibi baskın FMO etkileşimi  $HOMO_{dipol}$ - $LUMO_{alken}$  arasındadır.

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

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

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

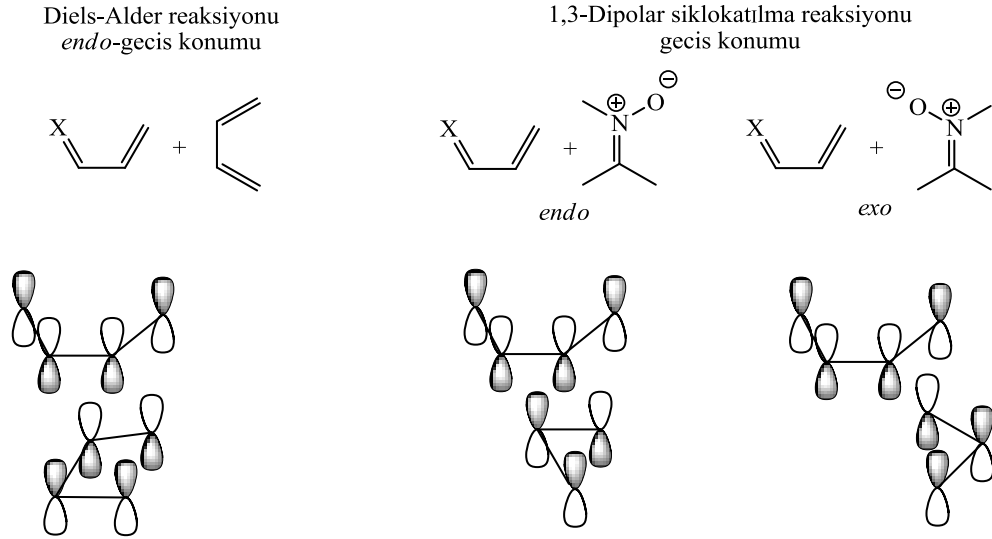


Şekil 5.8 Siklokatalımadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı

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

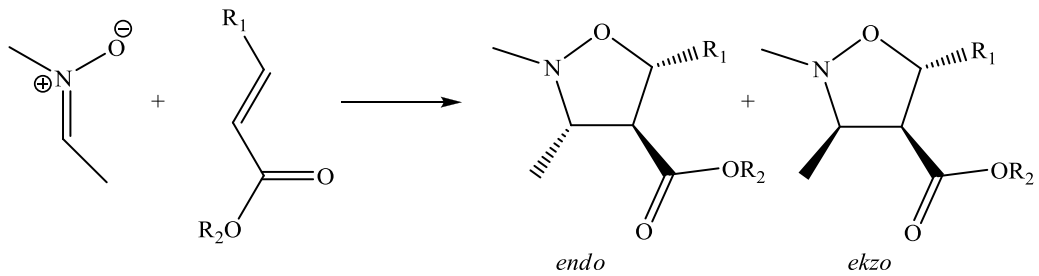
Lewis asidi gibi metal varlığında bir 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu, her iki grubun reaktif atomlarını ve FMO enerjilerini değiştirebilir. 1,3-Dipolle ya da alkenle Lewis asidinin koordinasyonu, metal ile katalizlenebilen asimetric 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları için oldukça önemlidir.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

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



Şekil 5.9 Siklokatalımanın stereokimyası

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



Şekil 5.10 *endo-ekzo* izomerlerin gösterimi

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

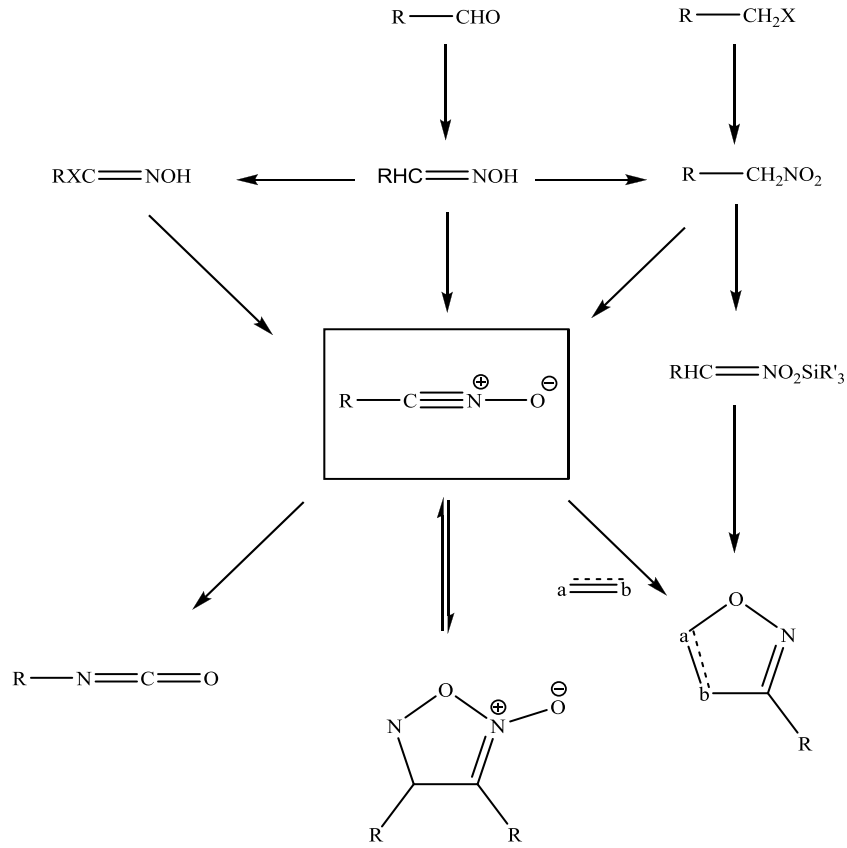
## 5.4 Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonları

### 5.4.1 Genel Özellikleri

Son yirmi yıldır gelişmeye devam etmekte olan nitril oksit bileşikleri özellikle organik kimyada başvurulan önemli fonksiyonel gruplardandır. Aynı grup bileşiklerinden fulminik asit (formonitril asit) bileşiği iki yüz yıldır bilinmektedir ve birçok dipol türevi hazırlanmıştır. Günümüzde nitril oksitin hazırlanmasında çeşitli basit ve uygun yöntemler kullanılmaktadır.

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

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



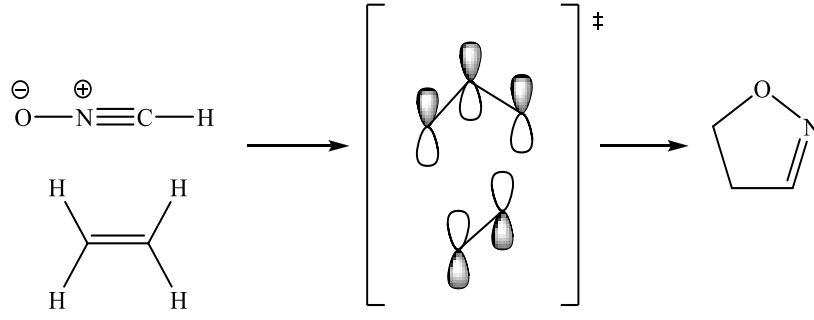
Şekil 5.11 Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları

Bu alanda diğer bir gelişme ise 1,3-dipolar siklokatılma kimyasında orbital simetri bilgilerinin incelenmesidir. 1960 yıllarının sonlarında ve 1970'lerden itibaren hala gelişmekte olan bu alanda siklokatılmanın seçiciliğini ve reaktivitesini belirginleştirmek için çalışmalara devam edilmektedir. *cis/trans*-Olefinlerde regio- ve stereoseçiciliğin belirlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır [132].

## 5.4.2 Nitril Oksitlerin Siklokatılma Reaksiyonları

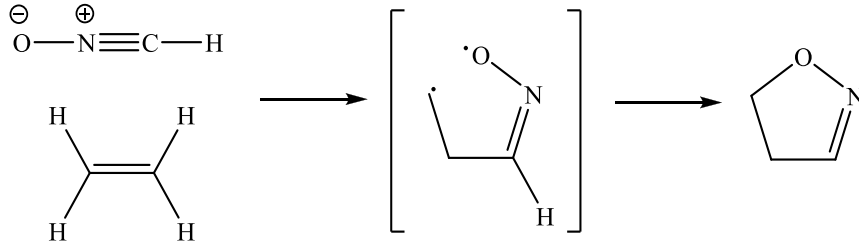
### 5.4.2.1 Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması

1,3-Dipoller ile dipolarofillerin siklokatılmaları üzerine eş-zamanlı ve radikalik davranış olmak üzere iki yaklaşım vardır. Huisgen ve grubu yoğun ve titiz çalışmalar sonucunda, bu reaksiyonlar için bir geçiş konumu modeli önermişlerdir. Bu konum  $4\pi$ -elektron sistemine sahip 1,3-dipoller ile dipolarofillerin  $\pi$  bağı arasındaki etkileşimden oluşmaktadır (Şekil 5.12).



Şekil 5.12 Eş-zamanlı reaksiyon mekanizması

Firestone tarafından geliştirilen alternatif modelde ise reaksiyon diradikal ara ürünü üzerinden yürür:



Şekil 5.13 Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma

Reaksiyonun stereoselektivitesinin açıklanmasını iki basamaklı proses ile bağdaştırmak zordur. Daha önce bölüm 5.3.2'deki açıklamalara benzer şekilde, p-nitrobenzonitril oksit ile *cis*- ve *trans*-1,2-didöteroetilenin siklokatalıma sonuçları incelendiğinde deneysel çalışmalar içinde bulunan deneysel sınırlamalar reaksiyonun  $\geq 98$  den daha fazla stereoselektif olduğunu açıkça göstermiştir. Eğer diradikal ara ürün üzerinden yürüseydi üründe önemli oranda konfigürasyon karışımları gözlenmeliydi.

Bu gibi sonuçlar, 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonunun eş-zamanlı mekanizmada yürüdüğünü kanıtlamıştır. Son zamanlarda gelişen çeşitli teorik modellemelerde 1,3-dipolar siklokatalımanın regio-, stereoseçiciliği açıklanmaktadır. Sınır moleküler orbital (FMO) teorisinin deneysel sonuçların açıklanmasında çok büyük etkisi olmuştur. FMO yaklaşımı ile 1,3-dipol ve dipolarofilin yüksek enerjili dolu ve düşük enerjili boş moleküler orbitallerinin (HOMO-LUMO) enerjileri kıyaslanarak moleküller orbitallerdeki etkileşimleri hesaplanabilmektedir. Bunlar içinde 1,3-dipolün HOMO ve dipolarofilin LUMO orbital enerjileri ve 1,3-dipolün LUMO ve dipolarofilin HOMO


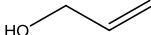

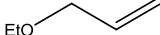

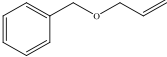

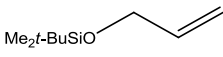
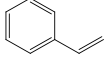
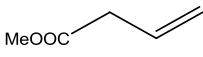
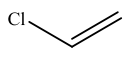
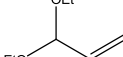
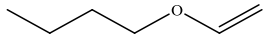
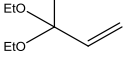
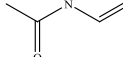
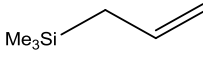
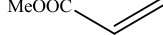
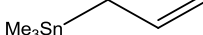
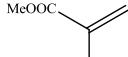
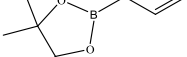
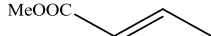

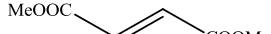
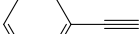

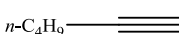
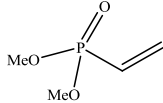
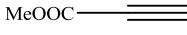
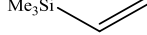

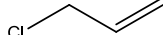
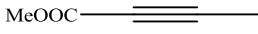
orbital enerjileri karşılaştırılır. Bu enerji farkı değerleri farklılıklar gösterdiğinde FMO bu değerlerden düşük enerjili yapının baskın rol oynadığını ileri sürer.

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

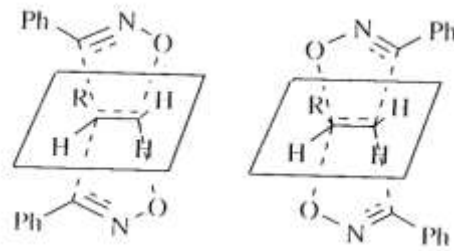
Geçiş konumunda yalnızca tercih edilen bir yapı bulunmuştur ve yeni oluşan bağların ortalama bağ uzunlukları alkenlerdeki substituentlerin varlığıyla etkilidir. Bu sonuçlar altında iki yeni düzenlenmiş bağ genelde küçük zıt yüklenmeye sahiptir denilmektedir. C-C ve C-O bağlarının arasındaki uzaklıklar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

Huisgen ve grubu tarafından dietil eter içinde benzonitril oksidin farklı substitüente sahip alkenlerle siklokatalma reaksiyonları incelenmiştir. Etilene ait relativ reaktivite  $k_r$  değeri 1 olarak alınmıştır. Bu yarışan çalışmalar çok geniş alken türevleri ve diğer dipolarofilleri içeren relativ oranları değerlendirme olanağı vermiştir. Çeşitli allil substitue alkenlerin relativ reaktiviteleri, siklokatalmanın diastereoseçiciliği üzerine olan çalışmalarıyla birleştirilerek açıklanmıştır. Çizelge 5.2'deki sonuçlar toplamı incelendiğinde görülmüştür ki; dipolarofilin reaktivitesi hem elektron verici hem de elektron çekici substituentler tarafından artmaktadır ve konjugasyonun etkisinin indüktif etkiden daha güçlü olduğu görülmüştür. *trans*-Alkenler, *cis*-alkenlerden çok daha fazla reaktif dipolarofillerdir [133].

Çizelge 5.2 Alkenlerde relativ reaktivite değerleri

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

Halkalı sistemlerde halka gerilimi ve konformasyonel etkiler dipolarofillerin reaktivitesi üzerinde çok güçlü etkilere sahiptir (Çizelge 5.2, giriş 3-4). Allil eterler ve benzer sistemlerde oksijene bağlı substituentlerin değişimi sadece reaktiviteyi etkiler (Çizelge 5.2, giriş 17-21). Houk ve Jager ve diğer çalışma grupları tarafından, alkenin allilik konumda bir, iki ya da üç alkoksigrupları bulunduğu genel bir stereokimyasal model geliştirilmiştir ve  $\alpha$ -alkoksiolefinlerle diastereomer oranları için önerilerde bulunmuşlardır. Etil eter (0.32) ve asetal (0.23) 1-alkende çok küçük değişikliklere sebep olurken, üçüncü bir alkoksigrubu reaksiyonun oranında şaşırarak ölçüde düşüşe sebep olmaktadır ve geçiş konumunun enerjisi 2.9 kcal/mol kadar artmaktadır (Çizelge 5.2, giriş 18-22-23). Orto-esterlerde anti pozisyonu  $\sigma^*$ - $\pi$  etkileşiminden oluşan  $\pi$  bağından elektron çekmekten kaçınamayacak kadar uzak olabilmekte ve olefinin azaltılmış reaktivitesi ılımlı elektrofilik nitril oksit dipolüne doğru oluşur. Alkinler düşük reaktivite gösterirler ve substituentlerin etkisi alkenlerle benzerlik gösterir.

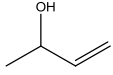
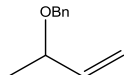
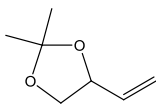
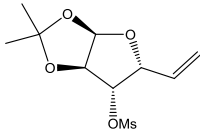
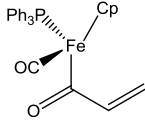
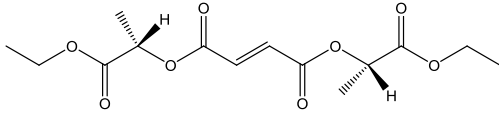


Şekil 5.14 Nitril oksit-alken etkileşimi

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

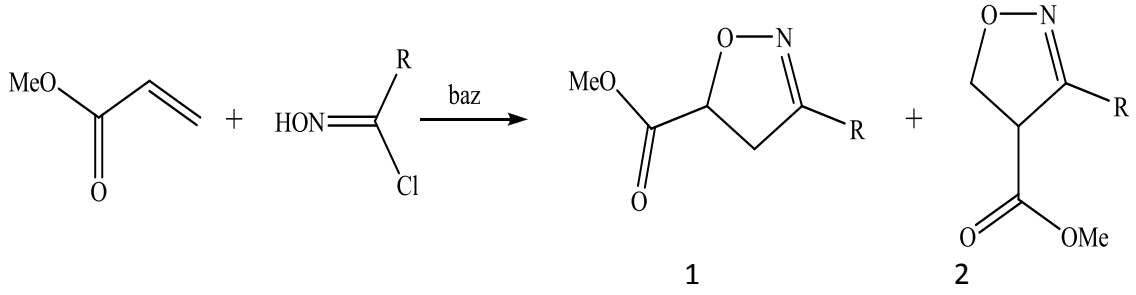
Siklokatılmalarda diastereomer oranlarına bakıldığında,  $\alpha$ -kiral alkenlerde ana izomer oluşumu genellikle stereoelektronik ya da sterik etkileşmesi sebebiyle yüksek reaktivite gösterdiği için tercih edilen  $\pi$  yüzüne yaklaşmasıyla oluşur. Benzonitril oksit ile çeşitli kiral dipolarofillerin  $k_r$ - $\pi$  değerleri çizelge 5.3'de verilmiştir. Oksijene bağlı substituentlerin boyutu ve sınırlanmış konformasyonel yapılarındaki geçişlerinden dolayı iki yüz arasında farklı reaktivite artışları hesaplanabilir.

Çizelge 5.3 Kiral dipolarofillerde  $k_r$ - $\pi$  değerleri

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

#### 5.4.2.2 Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Regioseçiciliği

Substitue alkenlerin nitril okside siklokatılması sonucu iki regioizomer 4- ve/veya 5-substitue 2-izoksazolin türevleri oluşur. Monosubstitue alkenlerin reaksiyonla 5-substitue (2) izomerleri regioseçici olarak verirler. Bu sonuçlar, ab-initio ve FMO hesaplama yöntemleriyle de desteklenmiştir [134]. Monosubstitue alkenler kullanıldığında, dipoldeki substituentlerin değişimi regioseçicilik üzerine az bir etki yapar. (Çizelge 5.4).



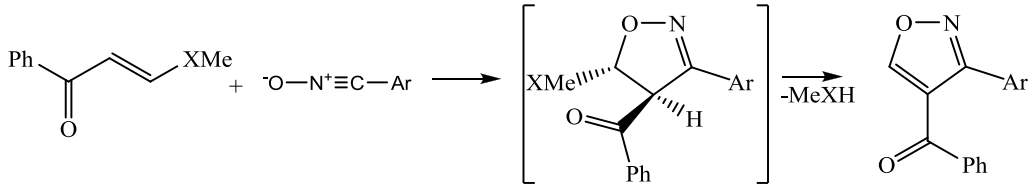
Çizelge 5.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri

R	Verim(%)	1:2
2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	93	93.3:6.7
CO <sub>2</sub> Et	94	99:1
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	99:1
COMe	97	99:1
Br	89	94.9:5.1
COPh	76	99:1
2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	99	94.5:5.5

Bazı nitril oksitlerin siklokatılmalarının normal seçiciliği dipolarofile β-siklodekstrin bağlanmasıyla tersine çevrilir. Örneğin; *t*-butilfenilnitril oksit ile propenamidin (akrilamit) sudaki reaksiyonu beklenen izoksazolinin sadece 5-regioizomerini verir. Siklokatılma reaksiyonu, β-siklodekstrinin sulu çözeltisinde gerçekleştirildiğinde hem 4- hem de 5-substitue izoksazolinleri 70:30 oranında vermektedir. Reaksiyon DMF içinde yapıldığında ürün oranı 20:80 şeklindedir. Benzonitril oksit ile yalnızca 5-substitue izoksazolinin hem su hem de DMF çözücülerinde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar zenginleştirildiğinde sadece termodinamik kararlı nitril oksitin siklodekstrin içindeki kompleksinin alkene siklokatılmasıyla regioseçicilik değiştirilebilmektedir. Nitril oksitin 1,2-disubstitue alkenlerle siklokatılması iki regioizomer karışımını verebilir. Ürünlerin oranları olefindeki substitüente bağlı olarak değişmektedir. α,β-Doymamış asetallerin

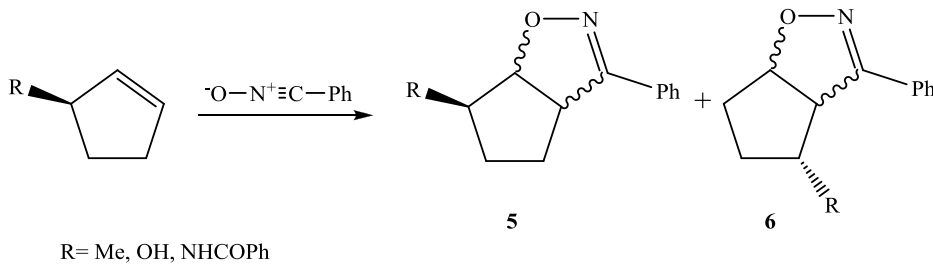


izoksazolin ara ürünleri tarafından oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 5.16). Gözlenen regioselektivite güçlü elektron verebilecek substituentlerin oranı olarak atfedilmiş ve FMO teorisinde bu terim yerleştirilmiştir.



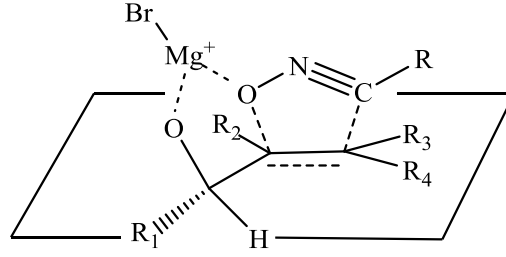
Şekil 5.16  $\alpha,\beta$ -Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatılma reaksiyonları

Nitril oksitin oksijen atomu ile uygun hidrojen verebilen gruplar taşıyan dipolarofil arasındaki H-bağı siklokatılmanın regiokimyasal sonucunu değiştirebilir. Bu nedenle; benzonitril oksitin, 3-metilsiklopenten ile dietil eterdeki siklokatılması regioizomer 6 bileşiğini verir (Şekil 5.17, regioizomerik karışım 5:6 rr =4:96). Hidroksi grubu metil grubunun yerini aldığı anda siklokatılmada regioizomerler 5:6 rr= 35:65 oranla oluşur. Çözücü olarak benzen kullanıldığında bazı molekül arası hidrojen bağları geçiş konumunda oluşabileceği önerildiği için 5 nolu izomerin oranı %50 oranında artmaktadır. Benzonitril oksit ile 3-benzoamidosisiklopentenin siklokatılmasında regioizomerler 5:6 bileşikleri 90:10 oranında oluşmaktadır. 5 nolu bileşiğin yüksek oranda olması geçiş konumunda, hidrojen bağında, amidin nitril oksite yaklaşmış olduğunu desteklemektedir.



Şekil 5.17 Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi

Hidrojen bağına benzer bir etkileşimle Grignard reaktifleriyle de karşılaşılır. Grignard reaktifleri siklokatılmada iki farklı rol oynarlar. Bunlardan birincisi hidroksimoil halojenlerden nitril oksit eldesinde baz olarak kullanılmasıdır. Diğer etkisi ise katyon olarak (Lewis asit) iki reaktanla da (nitril oksit ve allilik alkoksit) kompleks oluşturmasıdır (Şekil 5.18).



Şekil 5.18 Grignard reaktiflerinin etkisi

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

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

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

#### 5.4.2.3 Nitril Oksitin Siklokatalma Reaksiyonunun Diastereoseçiciliği

Siklokatalmanın en iyi stereokimyasal sonucu alkenin konfigürasyonunun tespiti şeklindedir. Alken yada nitril oksitin yada her ikisinin de yan zincirlerinde bir veya daha fazla stereo merkez taşıdığına karışık sorunlar oluşmaktadır. Allilik pozisyonunda asimetrik alkene benzer gruplar için bu durumda 1,2-bağlanma olmaktadır. Sikloalkenler kullanıldığında yüksek diastereomerik oranla gerçekleşen bu olay daha kolay açıklanmıştır. Asiklik kiral alkenlerde sonuçları tahmin etmek kolay değildir.

Substrat olarak  $\alpha$ -kiral allilik alkol kullanıldığında, akiral nitril oksit ile reaksiyonu hem alkoksil oluşumu hem de iyi koordinasyon katyonları kullanımı tarafından etkilenmektedir. Diğer taraftan nitril oksitin oksijen atomuyla hidrojen bağı oluşumu da önemli rol oynayabilmektedir.

## BÖLÜM 6

### DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

#### 6.1 Materyal ve Yöntem

##### 6.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 6.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
1,4-Dibromobütan	Merck	803275
2-(1-piperazinil)pirimidin	Alfa Aesar	L15884
2,4-Dimetilbenzaldehit	Merck	821461
2,5-Dimetoksibenzen	Merck	841546
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
2-Kloro-5-iyodopiridin	Aldrich	498181
4-İyodoanisol	Merck	819077
4-Klorobenzen	Merck	802453
4-Kloro-iyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Benzen	Merck	101782
Dietil eter	Merck	100926
Diklorometan	Merck	106049
Etil alkol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Fenilizosiyanat	Merck	821001
Formik asit	Merck	822254
Furan	Merck	820594

Hidroksilamin hidroklorür	Merck	822334
iyot	Merck	104761
iyodobenzen	Fluka	57740
Kloroform	Merck	102431
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleimid	Aldrich	389412
Metanol	Merck	822283
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck	103034
<i>n</i> -Hekzan	Merck	101782
Nitroetan	Aldrich	130206
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37,987-5
Potasyum karbonat	Teknik	-
Potasyum permanganat	Teknik	-
Sea sand	Merck	107711
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum	Merck	822284
Sodyum bikarbonat	Teknik	-
Sodyum hipoklorit	Aldrich	425044
Sodyum karbonat	Merck	106393
Sodyum klorür	Merck	106404
Sodyum tiyosülfat	Teknik	-
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Tribütiletinikalay	Aldrich	27506-9
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

### 6.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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

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

Kolon kromatografisinde “Merck Silikajel 60” (70-230 mesh) ile “Camag 254 / 366 nm” UV lamba kullanıldı.

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

Nükleer magnetik rezonans spektrumları ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR) İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında “Varian-INOVA-500 MHz NMR” cihazı, Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarında Bruker-500 MHz NMR cihazı ile, çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$  ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

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

LC-MS spektrumları Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS cihazı ile İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında alındı.

Elemental analiz sonuçları İstanbul Üniversitesi İleri Analizler laboratuvarında Thermo Finnigan Flash EA 1112 cihazı ile yapıldı.

### **6.1.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması**

100 mL Trietilamin içerisine susuz  $\text{CaSO}_4$  (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (kaynama noktası  $89.4\text{ }^\circ\text{C}$ ) [135].

### **6.1.4 Susuz Formik Asit Hazırlanması**

Vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası  $24\text{ }^\circ\text{C}/40\text{ mmHg}$ ,  $100.7\text{ }^\circ\text{C}/760\text{ mmHg}$ ) [135].

### **6.1.5 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması**

25 g  $\text{CaSO}_4$ , 100 mL *N,N*-dimetilformamid içerisine konuldu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası  $76\text{ }^\circ\text{C}/39\text{ mmHg}$ ,  $153\text{ }^\circ\text{C}/760\text{ mmHg}$ ) [135].

### 6.1.6 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL Benzen içerisine  $\text{CaCl}_2$  (250 g) konuldu. 24 saat bekletilmesinin ardından sodyum eklendikten sonra destilasyon uygulanarak saflaştırıldı [136].

### 6.1.7 Renk Reaktifinin Hazırlanması

Sodyum karbonat (3.75 g) ve potasyum permanganat (0.75 g) 150 mL suda çözerek kullanıldı.

### 6.1.8 Schlenk Sistemi

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



şekil 6.1 Schlenk sistemi



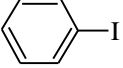
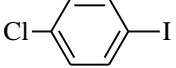
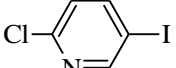
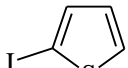
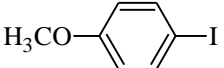
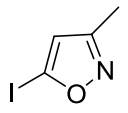
Şekil 6.2 Schlenk sisteminin görünümü



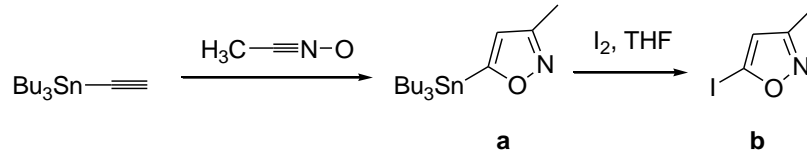
Şekil 6.3 Schlenk sisteminde enjektörlerin azotla yıkanması

### 6.1.9 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 6.2 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-iyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 2-Kloro-5-iyodopiridin	98-99	-	239.44	-
 2-iyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 1-iyodo-4-metoksibenzen	47-50	-	234.04	-
 5-iyodo-3-metilizoksazol	78-79	-	208.93	-

### 6.1.10 5-İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması



Şekil 6.4 5-İyodo-3-metilizoksazol Arillendirme Reaktifinin Hazırlanması

#### 6.1.10.1 3-Metil-5-(tribütilkalay)izoksazol'ün Hazırlanması (a)

Nitroetan (1.65 g, 22 mmol) ve fenilizosiyanat (5.24 g, 44 mmol) azot atmosferi altında balona tartıldı. Kuru benzen (8 mL) içinde 50 °C'de 5 dk süre ile çevrildikten sonra tribütiletinilkalay (6.30 g, 20 mmol) ve bir damla trietilamin ilave edildi. Tepkime 14 saat 50 °C'de çevrilerek gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda oluşan çökelti su ile seyreltildi, selit üzerinden süzüldü ve benzen ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen (2:1 diklorometan / *n*-hekzan) çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

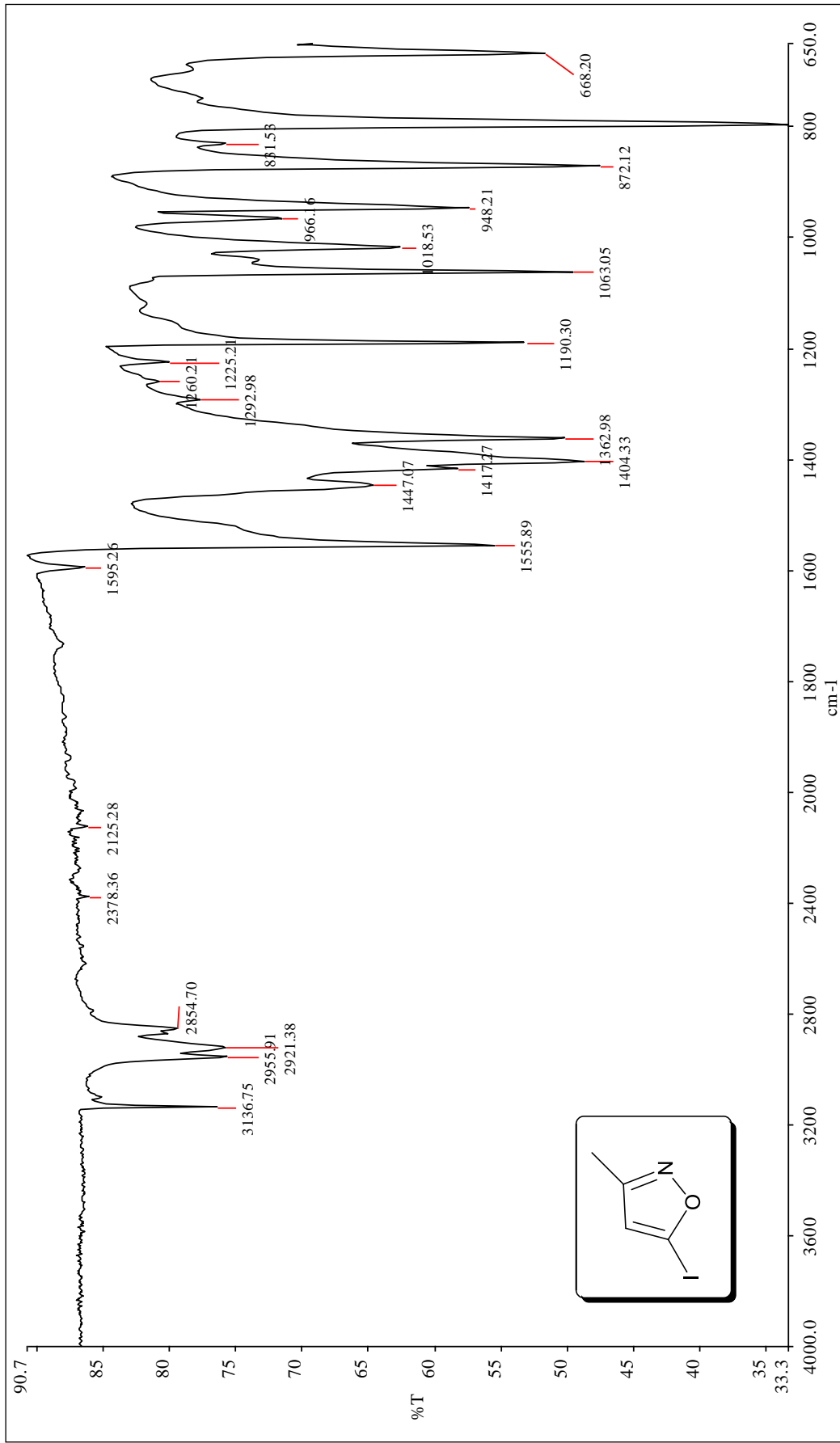
#### 6.1.10.2 5-İyodo-3-metilizoksazol'ün Hazırlanması (b)

İyot (0.51 g, 2 mmol) bileşiğinin THF (30 mL) içerisindeki çözeltisi elde ettiğimiz 1 (0.75 g, 2 mmol) bileşiğinin THF (20 mL) içindeki çözeltisine damla damla ilave edilerek 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. NaHCO<sub>3</sub> ilave edilip eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ile tekrar yıkandı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı [137]. Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen (2:1 diklorometan/ *n*-hekzan) karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

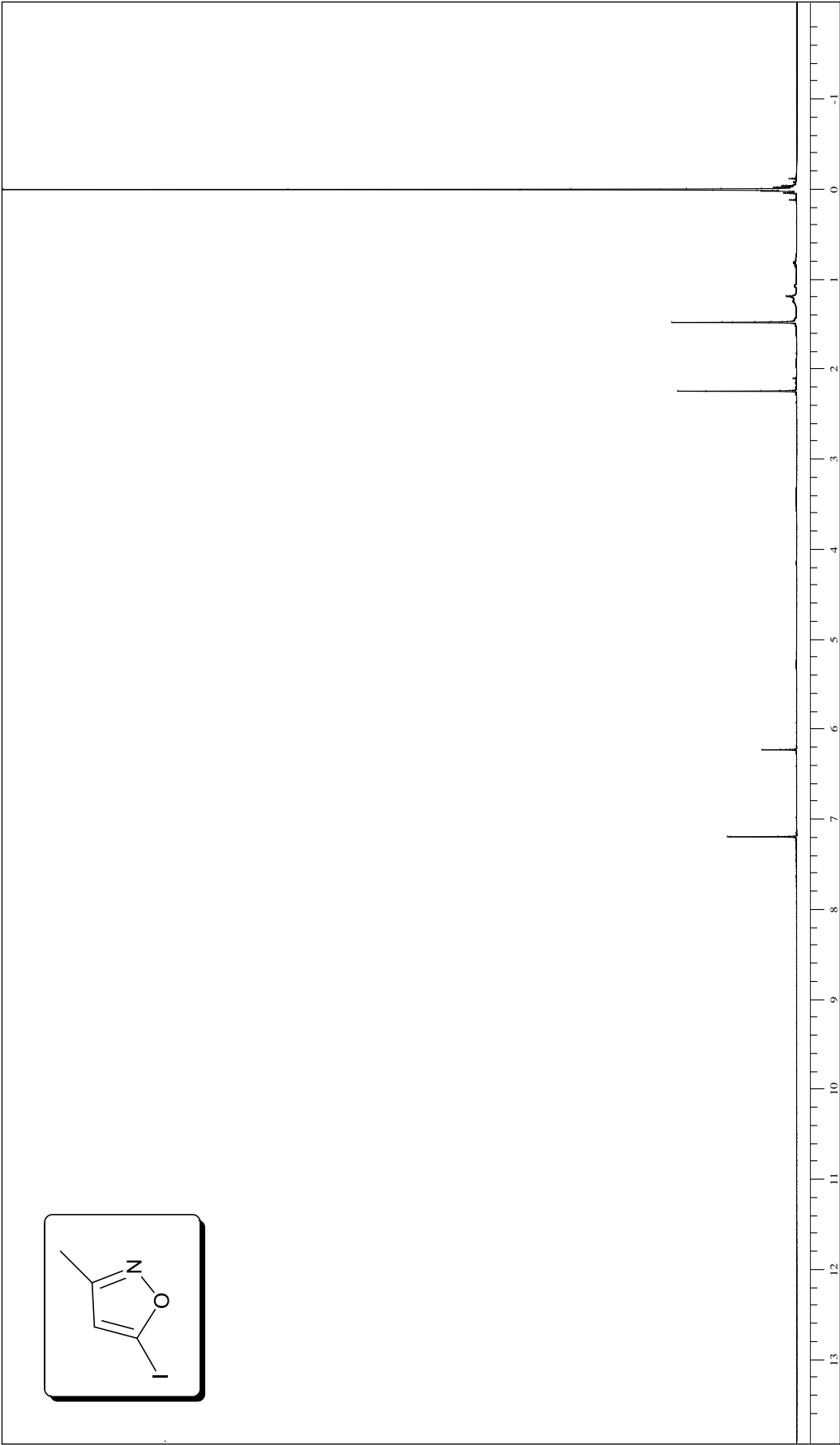
#### 6.1.10.3 Arillendirme Reaktifinin Spektroskopik Analiz Verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3136$  (alkenik, =CH gerilimi), 2955, 2921 ve 2854 (alifatik, C-H gerilimleri), 1447, 1404 ve 1362 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1190 (C-N salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):**  $\delta = 2.24$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.22 (s, 1H, CH=CH) ppm.



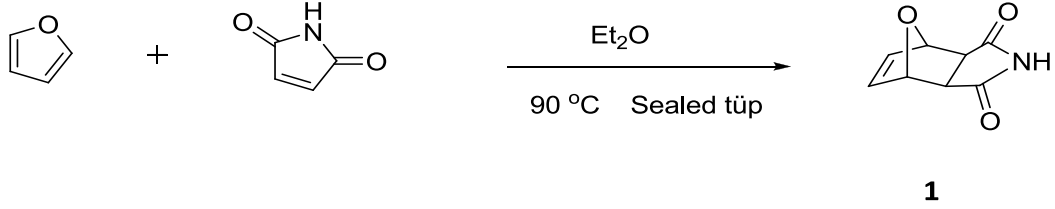
Şekil 6.5 Arillendirme Reaktifinin FTIR Spektrumu



Şekil 6.6 Arillendirme Reaktifinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

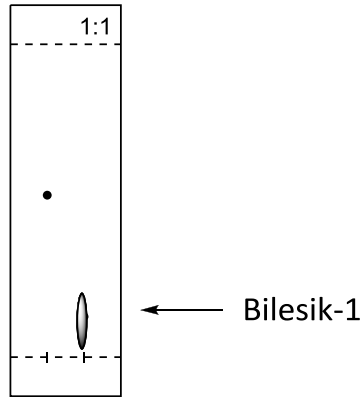
## 6.2 Başlangıç Maddesi olarak kullanılan Tandospiron Bileşiğinin Sentezlenmesi

### 6.2.1 7-Oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 1, $C_8H_7NO_3$ )



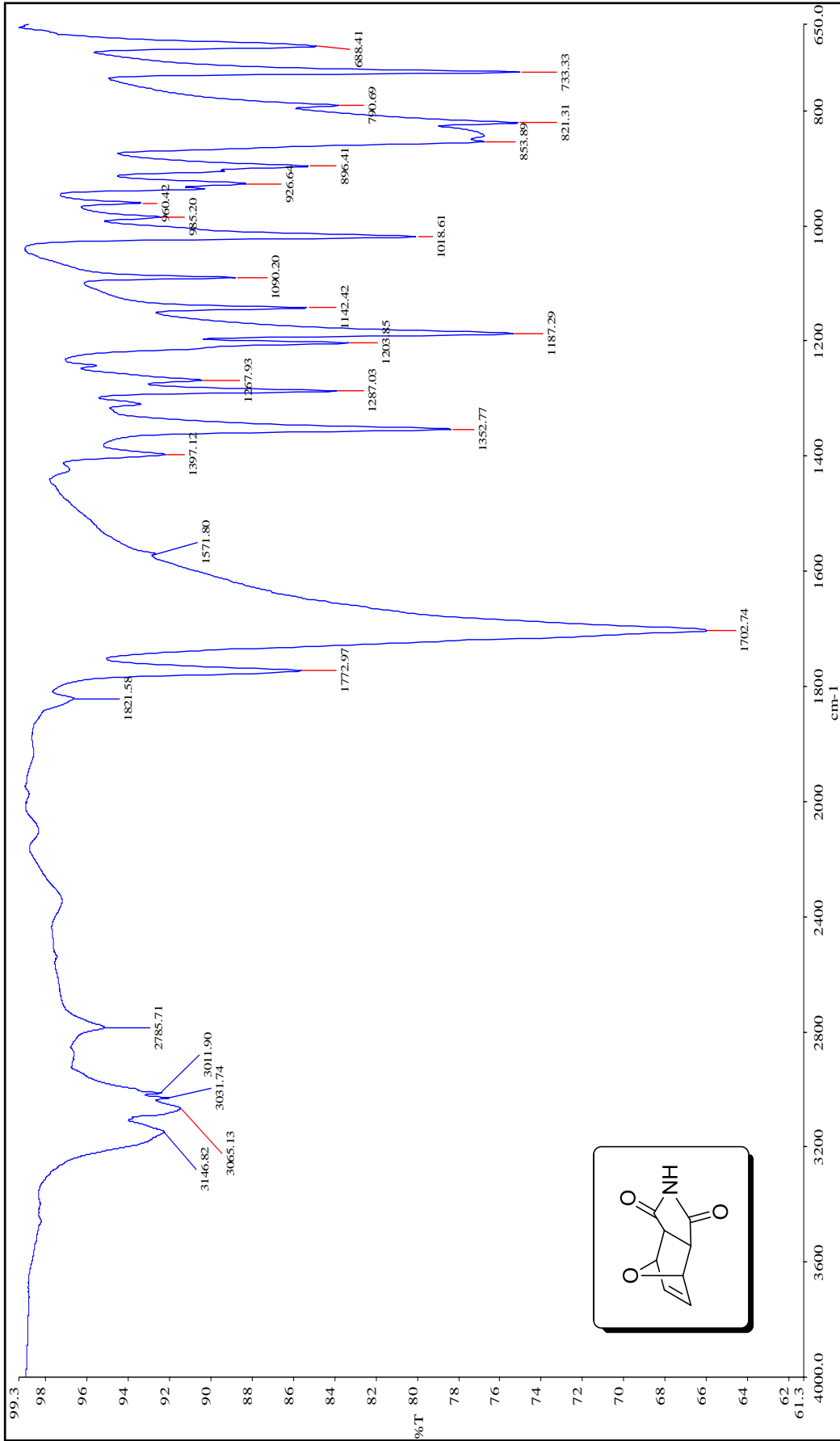
15 mL eter içerisinde çözülmüş maleimid (0.3 g) çözeltisi sealed tüpe konuldu ve üzerine furan eklendi (1.1 mL). Reaksiyon 12 saat boyunca 90 °C' ye ayarlı yağ banyosunda bekletildi. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı balona alındı ve çözücüsü uçuruldu. Beyaz katı kristal soğuk dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu [138].

Beyaz renkli kristaller; e.n= 148 °C;  $R_f = 0.72$  (2:1, etil asetat/*n*-hekzan); verim %59.



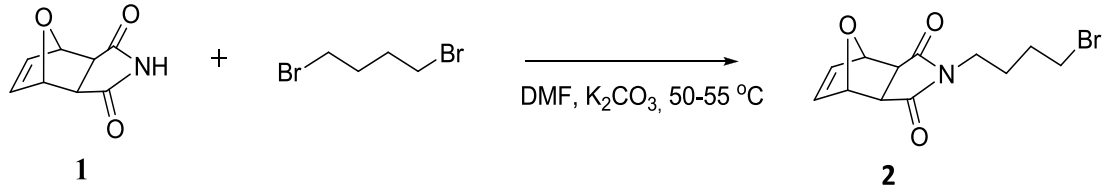
#### 6.2.1.1 Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

**FTIR (ATR):**  $\nu = 3150$  (N-H gerilimi), 3031 ve 3011 (alifatik, C-H gerilimleri), 1772 ve 1702 (C=O gerilimleri), 1405 ve 1397 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1118 (C-N salınımı)  $cm^{-1}$ .



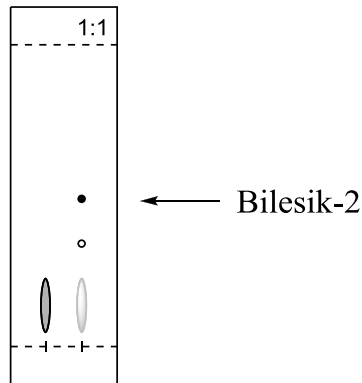
Şekil 6.7 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)

**6.2.2 N-(4-bromobütil)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzodikarboksimid (Bileşik 2, C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>)**



Azot balonu ve geri soğutucu altındaki iki boyunlu balona 2 mL susuz DMF çözücüsünde çözülen 1 mmol Bileşik 1 (165 mg) ve 1.2 mmol susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 mg) eklendi. 15 dakika sonunda reaksiyon karışımına 1,4-dibromobütan damla damla verildi ve 55 °C'lik yağ banyosunda 3 saat karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrılarak, MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü vakumda uçuruldu. Elde edilen bileşik 2, etil asetat/*n*-hekzan (1:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı [139].

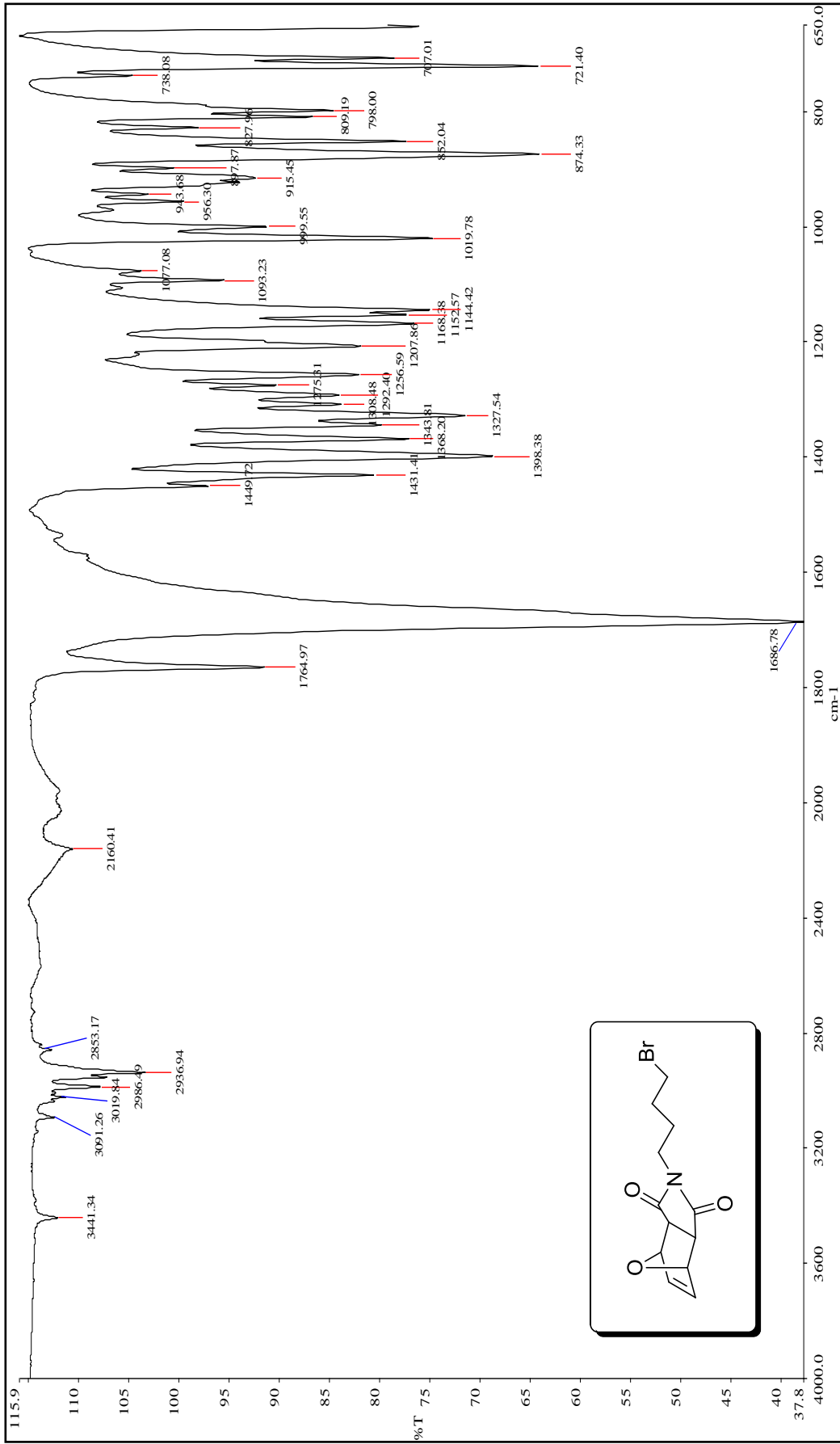
Erime noktası= 72-76 °C; R<sub>f</sub>= 0.49 (1:1 Etil asetat/*n*-hekzan); Verim= %86.7.



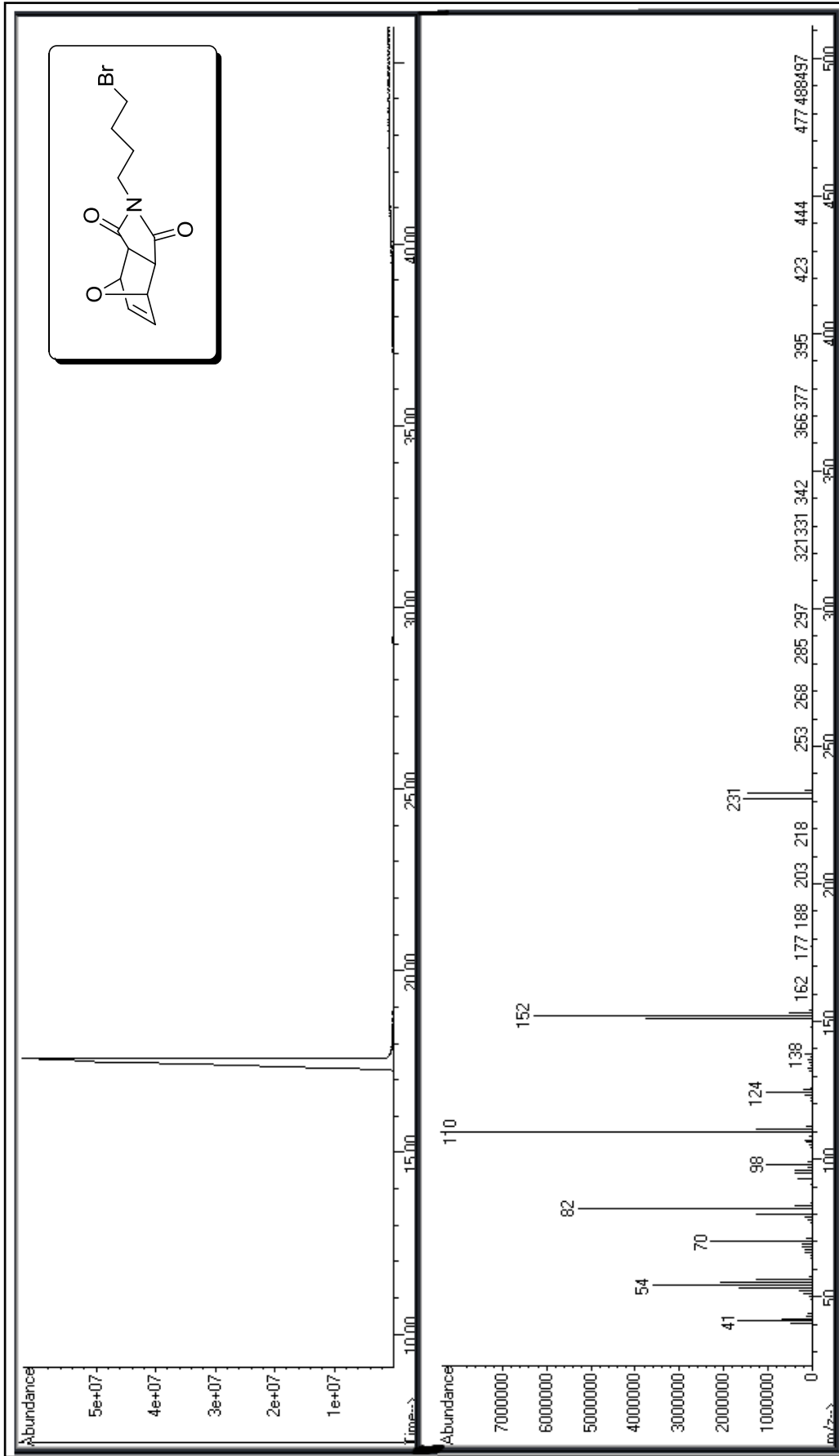
**6.2.2.1 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri**

**FTIR (ATR):**  $\nu$ = 2986, 2936 ve 2853 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1686 (C=O gerilimleri), 1449, 1436 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1144 (C-N salınımı) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$ = 233 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O), 218 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>), 177 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>Br), 152 (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>), 138 (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>), 124 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>), 110 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 96 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 82 (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

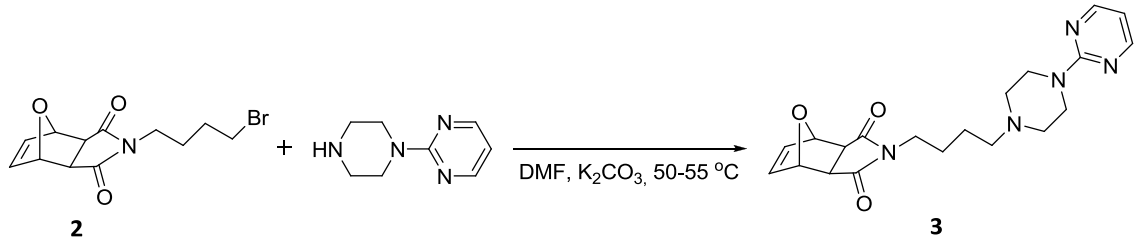


Şekil 6.8 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (ATR)



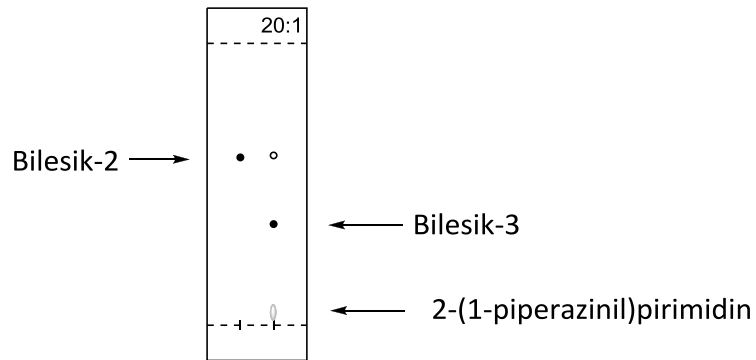
Şekil 6.9 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu

**6.2.3 N-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]bütil]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 3, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)**

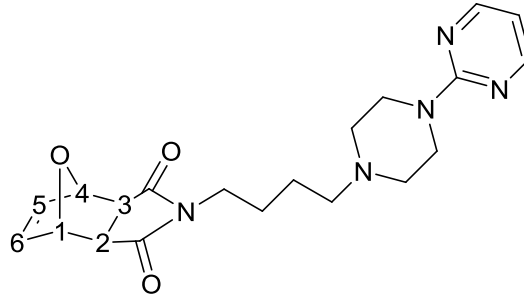


Azot balonu ve geri soğutucu altındaki iki boyunlu balona 1 mmol 2-(1-piperazinil)pirimidin (164 mg) ve 1 mmol susuz K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'ün 2 mL susuz DMF içindeki çözeltisi 55°C sıcaklıkta 15 dakika karıştırıldı. 0.5 mL susuz DMF içindeki 0.5 mmol Bileşik **2** (150 mg) çözeltisi damla damla reaksiyon karışımına verildi. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayırılarak, MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücüsü vakumda uçuruldu. Elde edilen bileşik **3**, kloroform/metanol (20:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n= 132-134 °C; R<sub>f</sub> = 0.36 (20:1/kloroform:metanol); verim %85.



### 6.2.3.1 Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

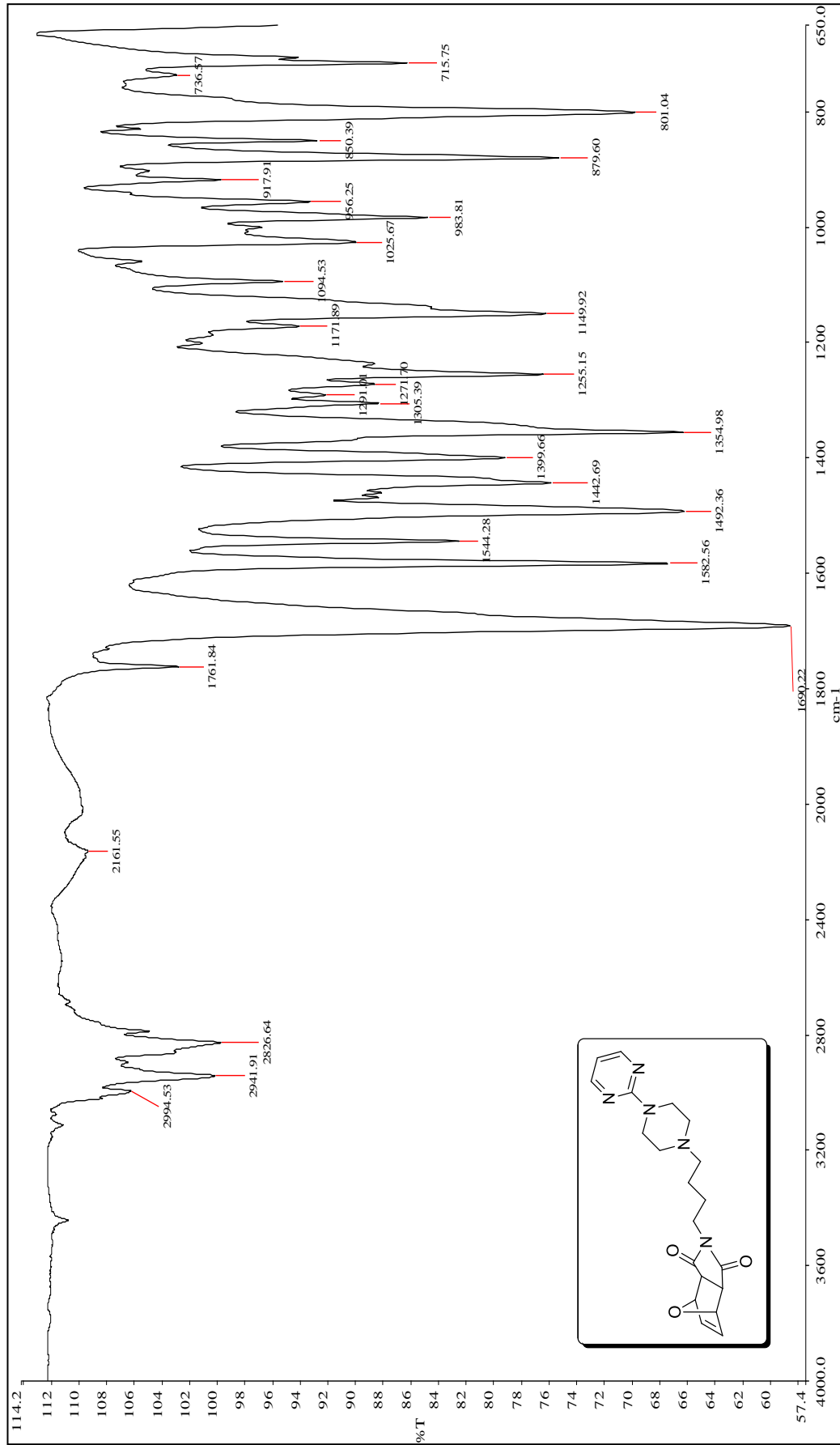


**FTIR (ATR):**  $\nu = 2995, 2940$  ve  $2826$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1761$  ve  $1698$  (C=O gerilimleri),  $1582$  (aromatik, C=C gerilimi),  $1544, 1492, 1442$  ve  $1399$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1271$  ve  $1255$  (C-O gerilimi),  $1149$  (C-N salınımı),  $801$  ve  $715$  (mono-substitüe aromatik halka, düzlemdışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

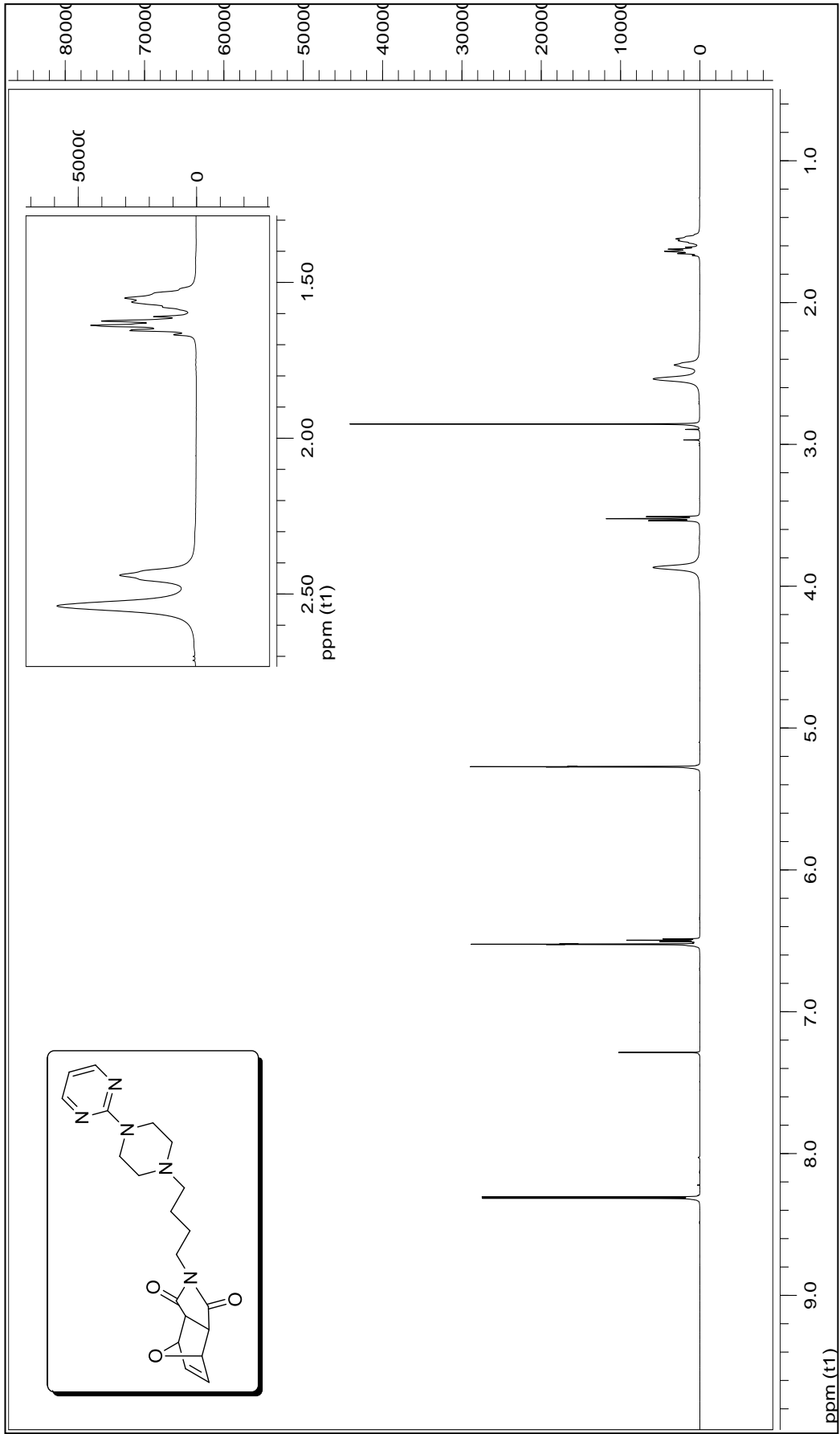
**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.50\text{-}1.59$  (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ),  $1.60\text{-}1.68$  (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ),  $2.44$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta\text{-CH}_2$ ),  $2.54$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.85$  (s, 2H,  $\text{H}_2$  ve  $\text{H}_3$ ),  $3.52$  (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ),  $3.86$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $5.27$  (brs, 2H,  $\text{H}_1$  ve  $\text{H}_4$ ),  $6.50$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $6.52$  (t, 2H,  $J = 0.9$  Hz,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_6$ ),  $8.31$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 23.40, 25.45, 38.59, 43.30, 47.41, 52.88$  (N-C),  $57.87$  (N-C),  $80.93, 109.95$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $136.53$  (C=C),  $157.73$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $161.55$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $176.32$  (C=O).

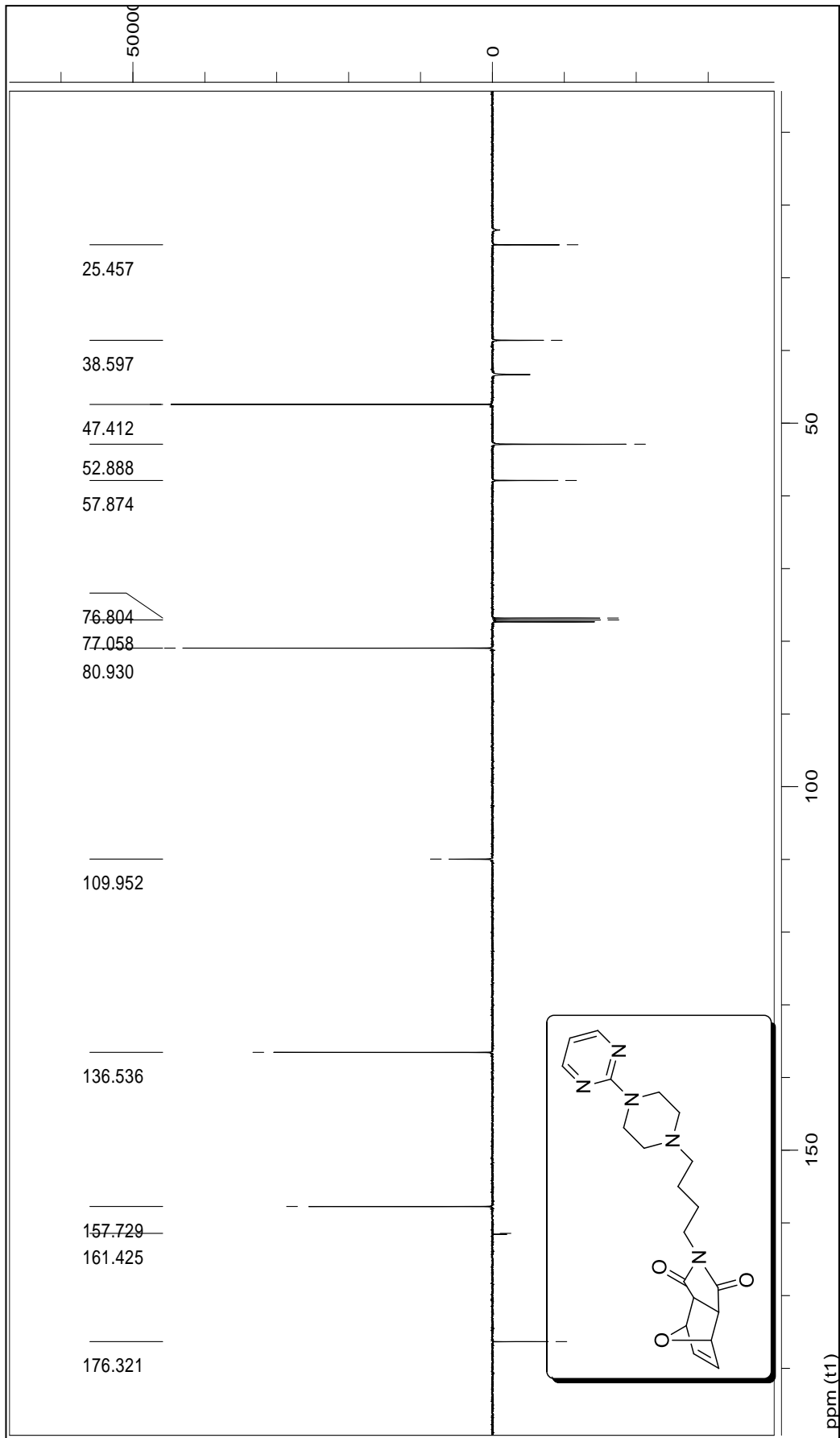
**LC-MS (EI):**  $384$  [ $\text{M}^{+1}$ ].



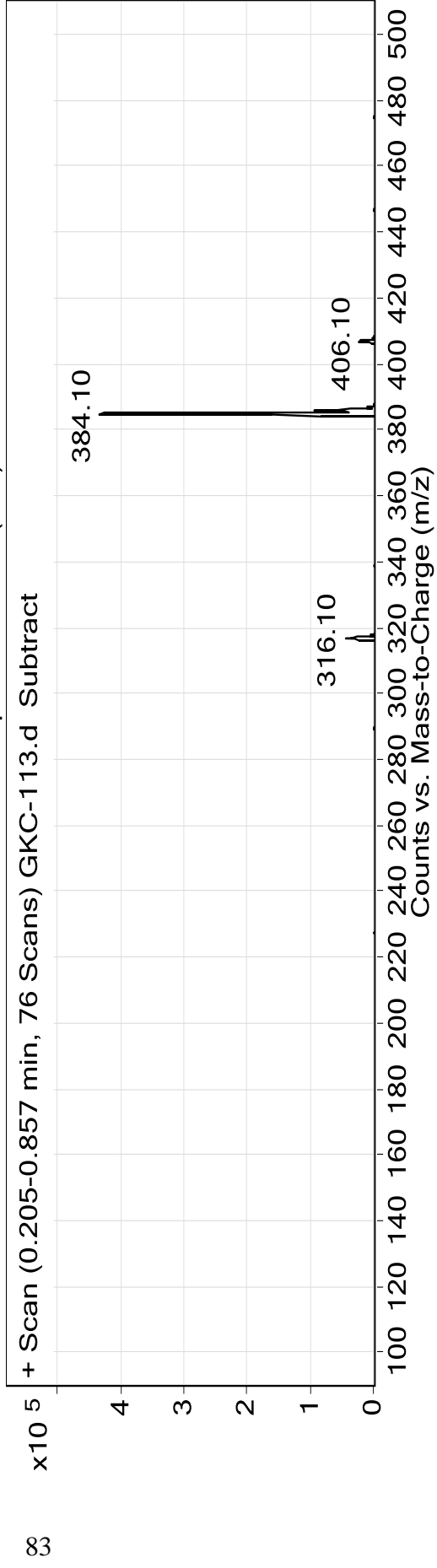
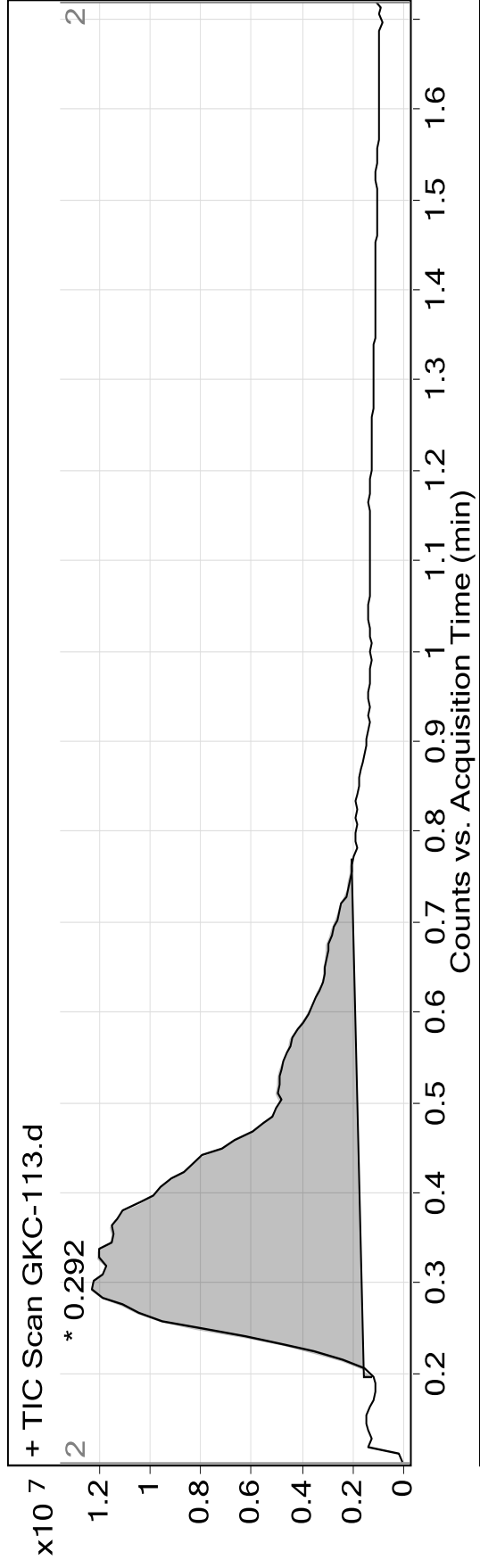
Şekil 6.10 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.11 Bileşik 3'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 6.12 Bileşik 3'ün APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

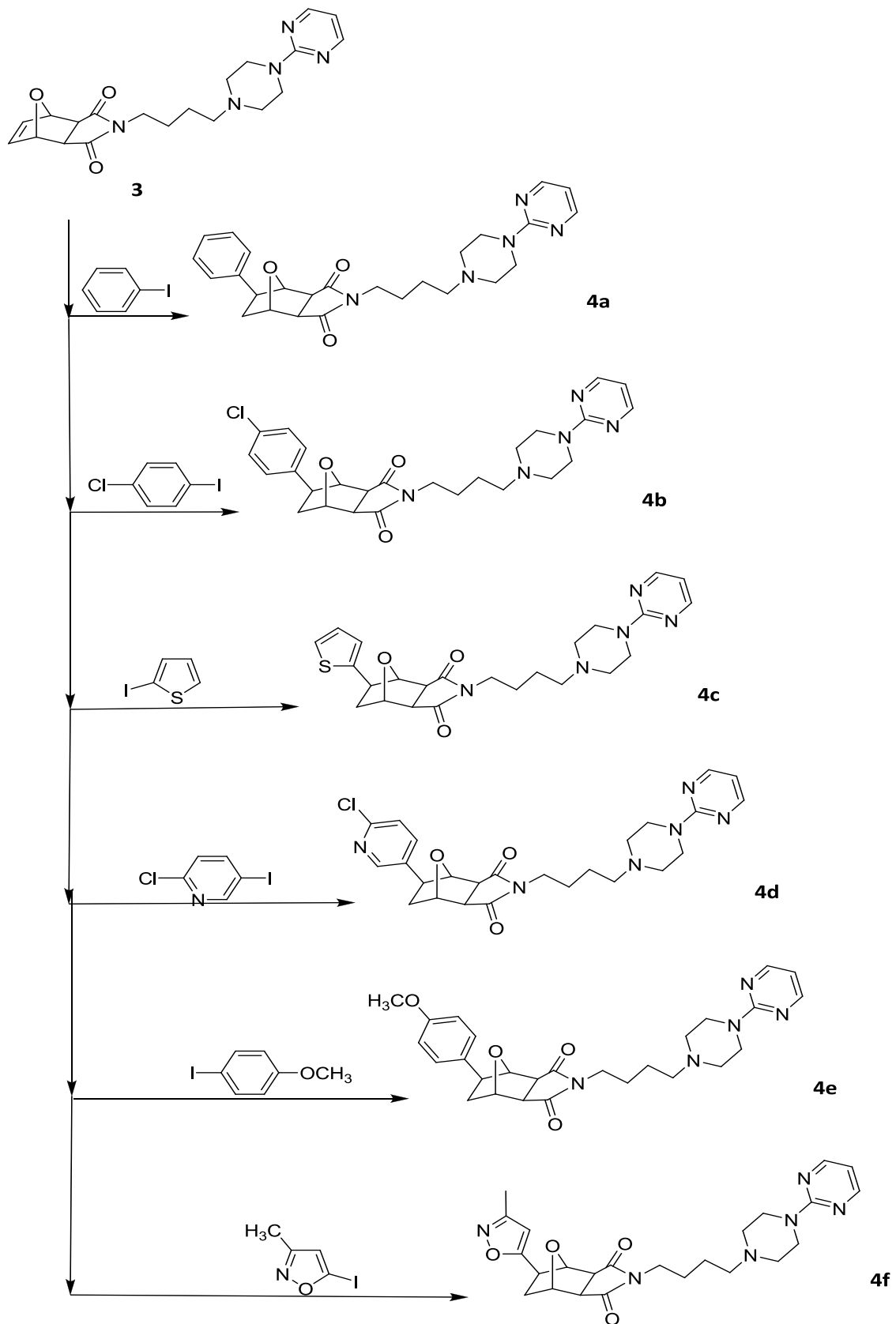


Şekil 6.13 Bileşik 3'ün LC-MS spektrumu

### 6.3 İndirgen Heck Reaksiyonları İçin Genel Yöntem [140] :

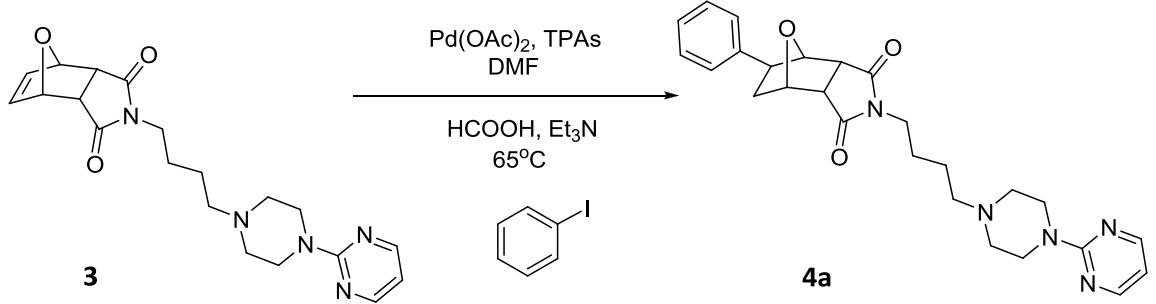
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 5.6 mg, 0.025 mmol) ve trifenilarsin ( $\text{AsPh}_3$ , 33.7 mg, 0.110 mmol), susuz *N,N*-dimetilformamid (DMF, 3 mL) içerisinde çözüldü. Çözelti  $65^\circ\text{C}$ 'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla bileşik **3** (1mmol), aril- ya da hetaril halojenür (1.5 mmol), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 0.48 mL, 3.5 mmol) ve formik asit ( $\text{HCOOH}$ , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı (8-24 saat). Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayrılarak,  $\text{MgSO}_4$  üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen kloroform/metanol veya diklorometan/metanol karışımları kullanarak kolon kromatografisi ile izole edildi.



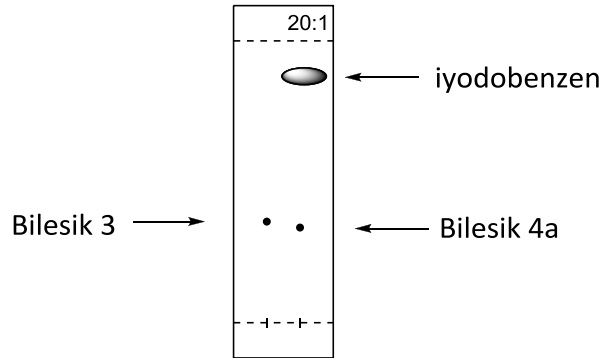
Şekil 6.14 Heck Ürünlerinin Genel Gösterimi

**6.3.1 5-ekzo-Fenil-N-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]bütil]7okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4a, C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)**

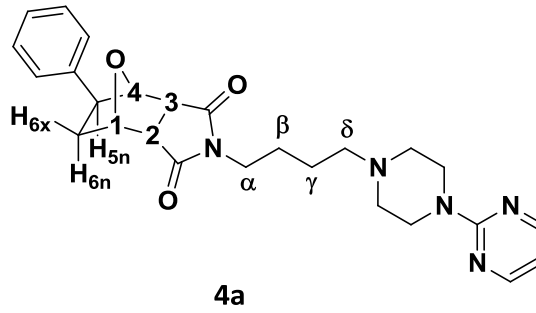


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 3 ile iyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen kloroform/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n= 117-120 °C; R<sub>f</sub>= 0.34; verim %68.



### 6.3.1.1 Bileşik 4a'nın spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2992, 2942$  ve  $2857$  (alifatik, CH gerilimleri),  $1773$  ve  $1696$  (C=O gerilimler),  $1584$  (aromatik, C=C gerilimi),  $1546, 1494, 1444$  ve  $1399$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1142$  (C-N salınımı),  $747$  ve  $702$  (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

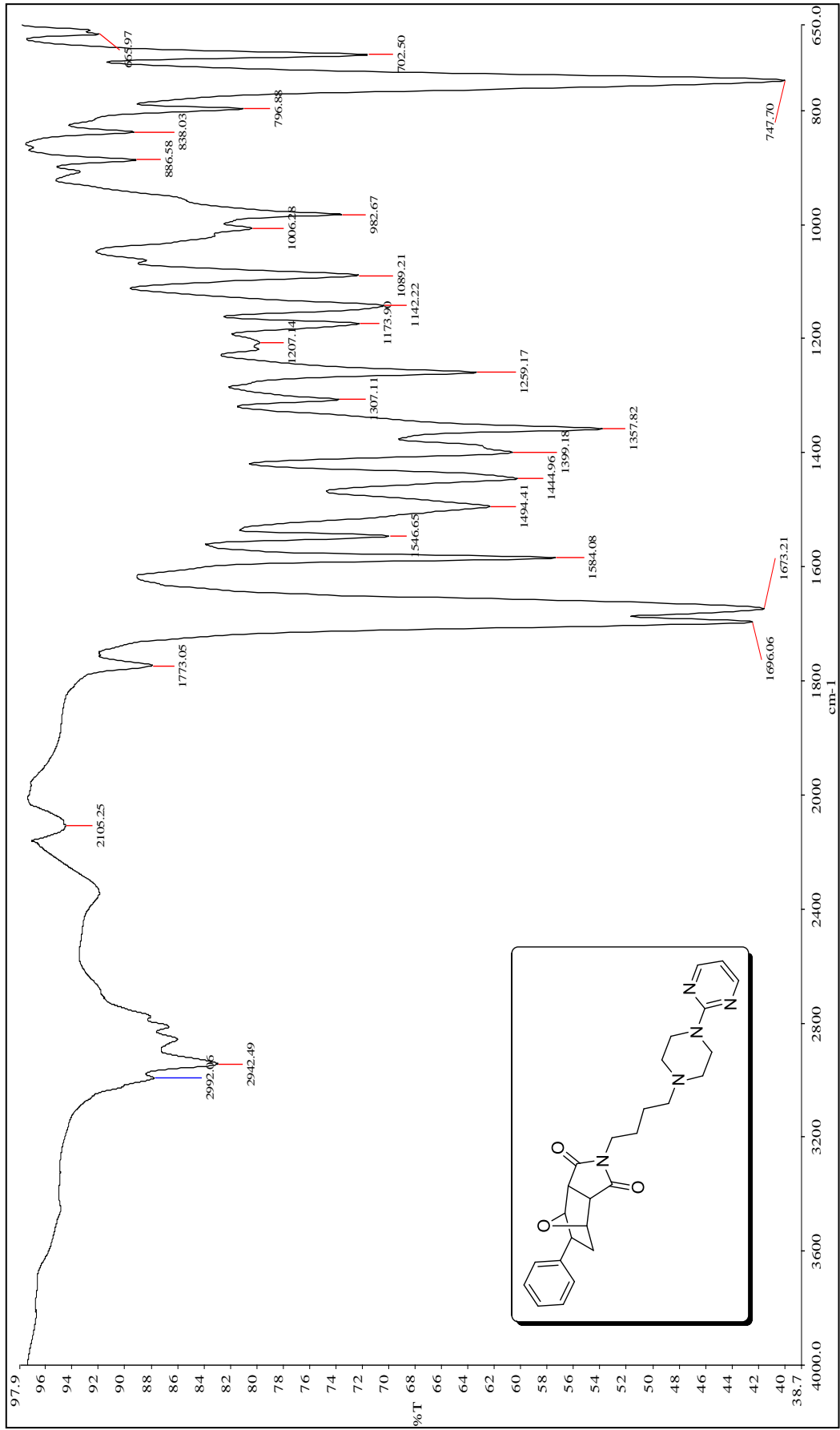
**$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.41-1.48$  (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ),  $1.50-1.57$  (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ),  $1.88$  (dt, 1H,  $J = 5.1, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6n}$ ),  $2.15$  (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6x}$ ),  $2.33$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta\text{-CH}_2$ ),  $2.43$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.90$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $2.93-2.96$  (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_{5n}$ ),  $3.43$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ),  $3.76$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.70$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $4.93$  (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $6.40$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pyrimidin}}$ ),  $7.12-7.17$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.20-7.23$  (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $8.22$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pyrimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 23.61, 25.51, 38.82, 40.06, 43.46, 47.33, 49.63, 50.03, 52.95$  (N-C),  $57.91$  (N-C),  $79.15$  (O-C),  $84.81$  (O-C),  $109.87$  ( $\text{C}_{\text{pyrimidin}}$ ),  $126.84$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $127.11$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $128.67$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $144.08$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $157.71$  ( $\text{C}_{\text{pyrimidin}}$ ),  $161.60$  ( $\text{C}_{\text{pyrimidin}}$ ),  $176.77$  (C=O),  $177.08$  (C=O).

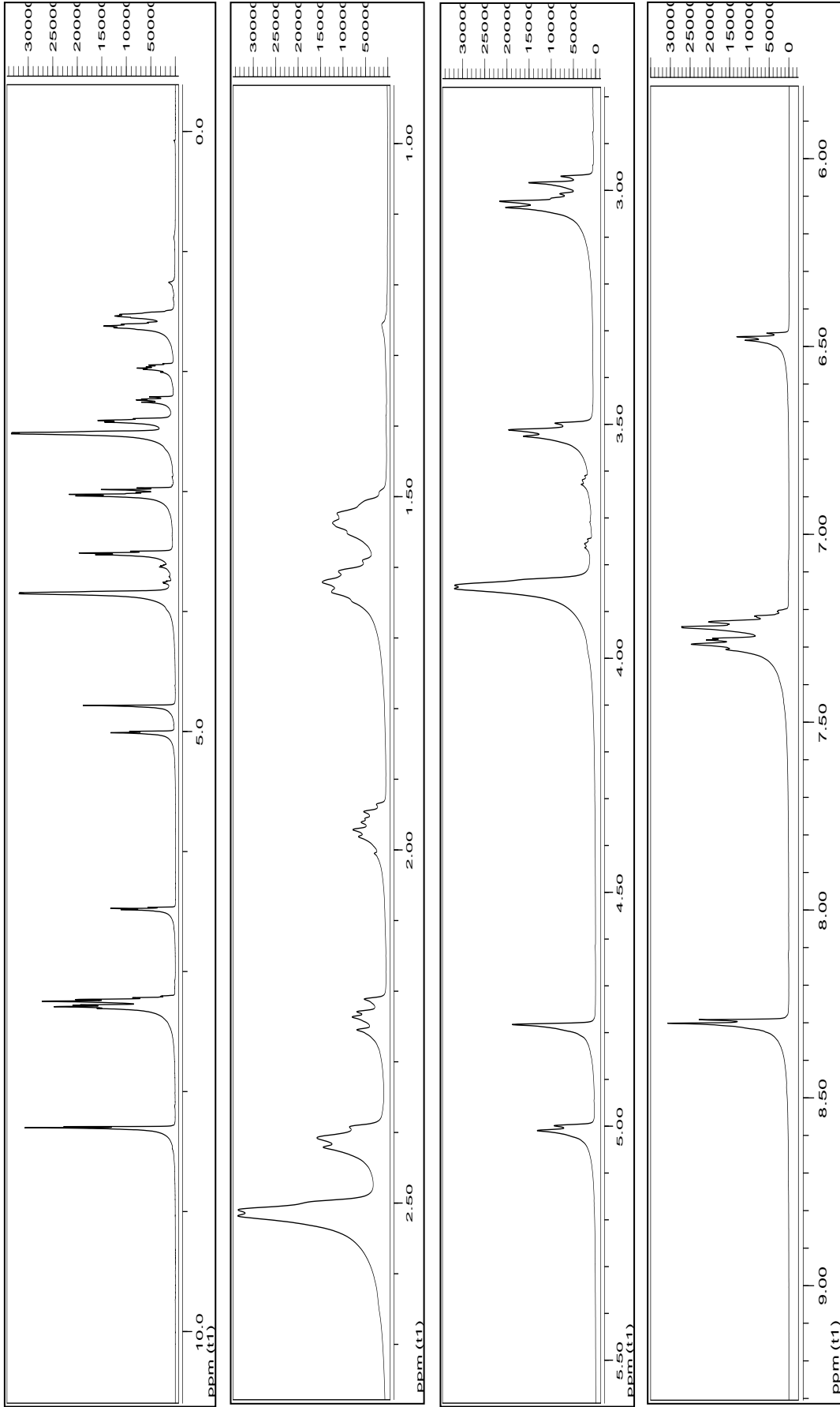
**LC-MS (ESI):**  $462.3$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu :** %C= 67.65; %H= 6.78; %N= 15.16.

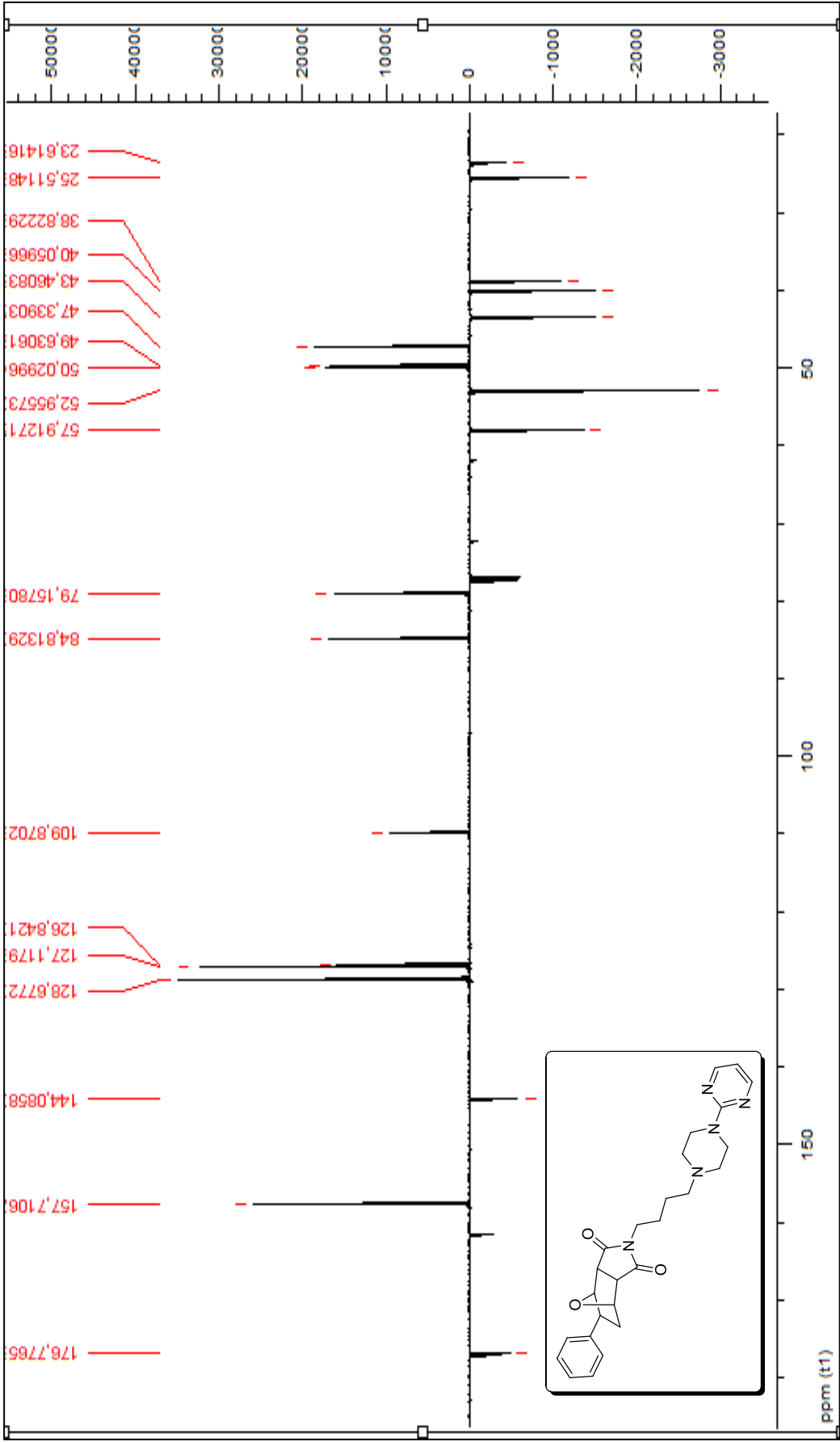
**Teorik Değer:** %C= 67.66; %H= 6.77; %N= 15.17.



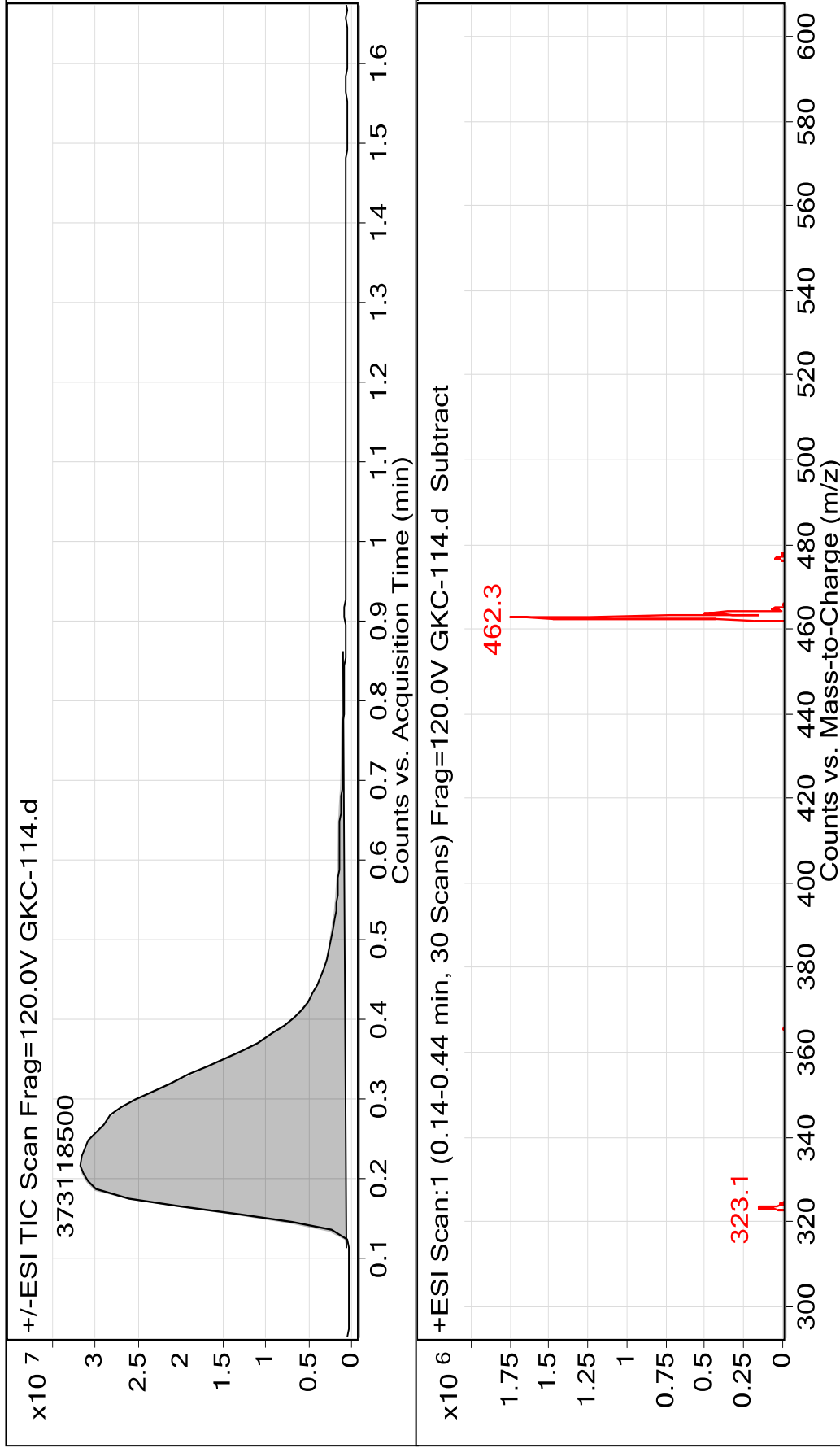
Şekil 6.15 Bileşik 4a'nın FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.16 Bileşik 4a'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

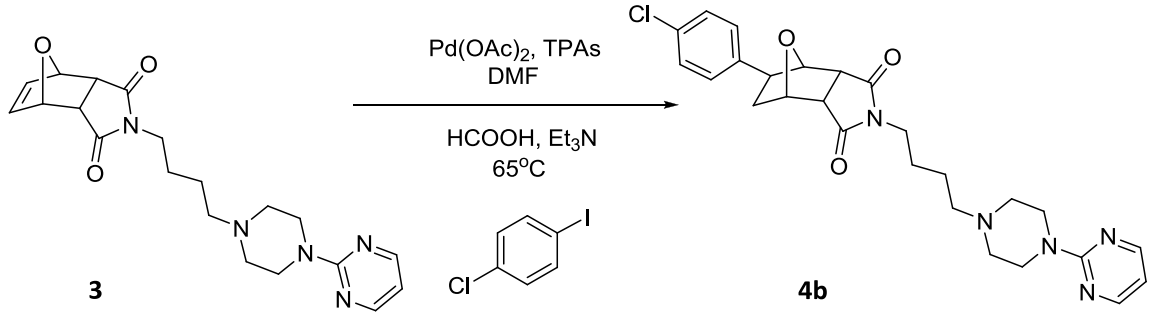


Şekil 6.17 Bileşik 4a'nın APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



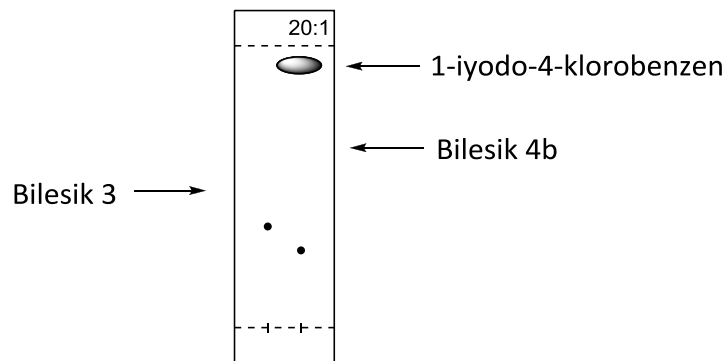
Şekil 6.18 Bileşik 4a'nın LC-MS spektrumu

**6.3.2 5-ekzo-(4-Klorofenil)-N-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4b, C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)**

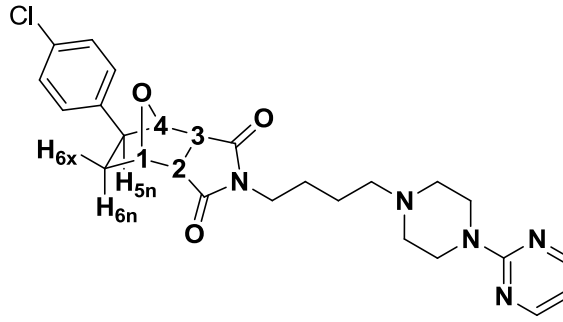


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 3 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen kloroform/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n.= 165 °C; R<sub>f</sub>= 0.27; verim %59.



### 6.3.2.1 Bileşik 4b'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2940, 2861$  ve  $2817$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1763$  ve  $1689$  (C=O gerilimleri),  $1582$  (aromatik, C=C gerilimi),  $1544, 1490, 1441$  ve  $1356$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1255$  (C-O gergin halka gerilimi),  $1153$  (C-N salınımı),  $796$  (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem içi CH eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

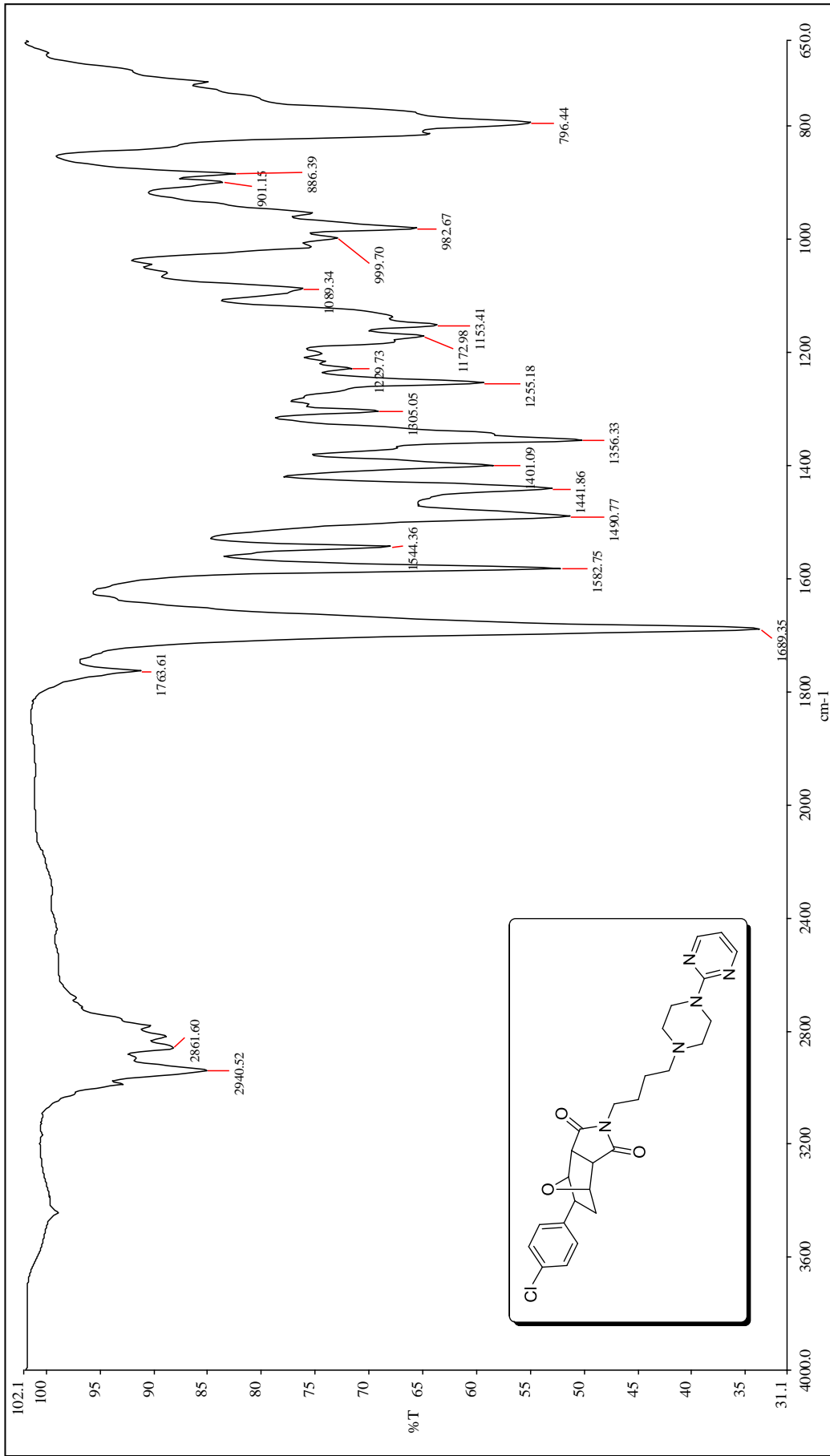
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.48-1.55$  (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ),  $1.59-1.65$  (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ),  $1.90$  (dt, 1H,  $J = 5.1, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6n}$ ),  $2.34$  (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6x}$ ),  $2.40$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta\text{-CH}_2$ ),  $2.50$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.97$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $2.99-3.03$  (m, 2H,  $\text{H}_3$  ve  $\text{H}_{5n}$ ),  $3.51$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ),  $3.84$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.74$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $5.01$  (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $6.48$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $7.18$  (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.26$  (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $8.30$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 23.63, 25.49, 38.86, 40.12, 43.50, 46.74, 49.57, 49.90, 52.96$  (N-C),  $57.89$  (N-C),  $79.09$  (O-C),  $84.69$  (O-C),  $109.85$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $128.48$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $128.77$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $132.64$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $142.60$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $157.69$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $161.55$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $176.59$  (C=O),  $176.87$  (C=O).

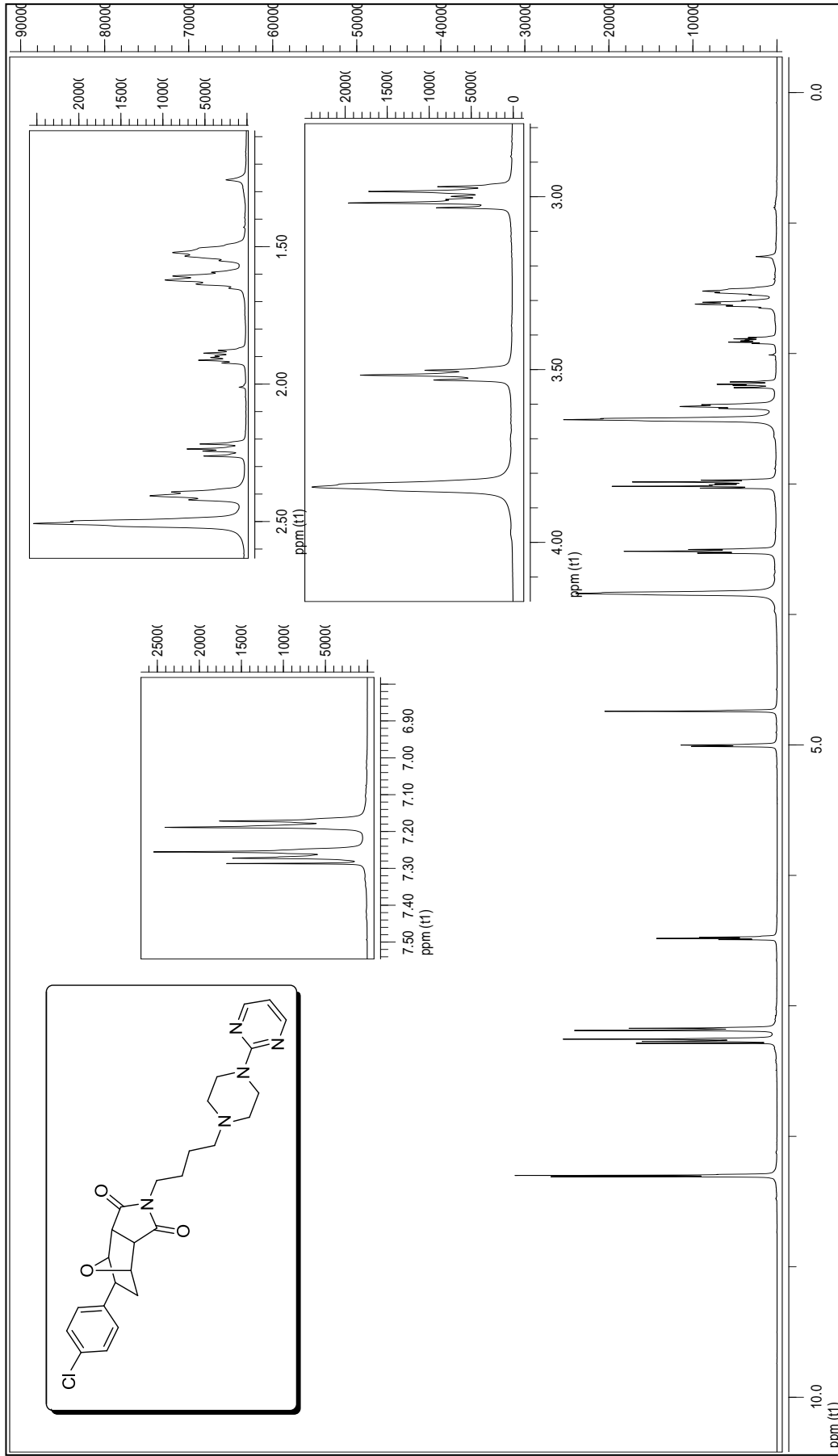
**LC-MS (ESI):**  $496.3$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** %C= 62.96; %H= 6.10; %N= 14.12.

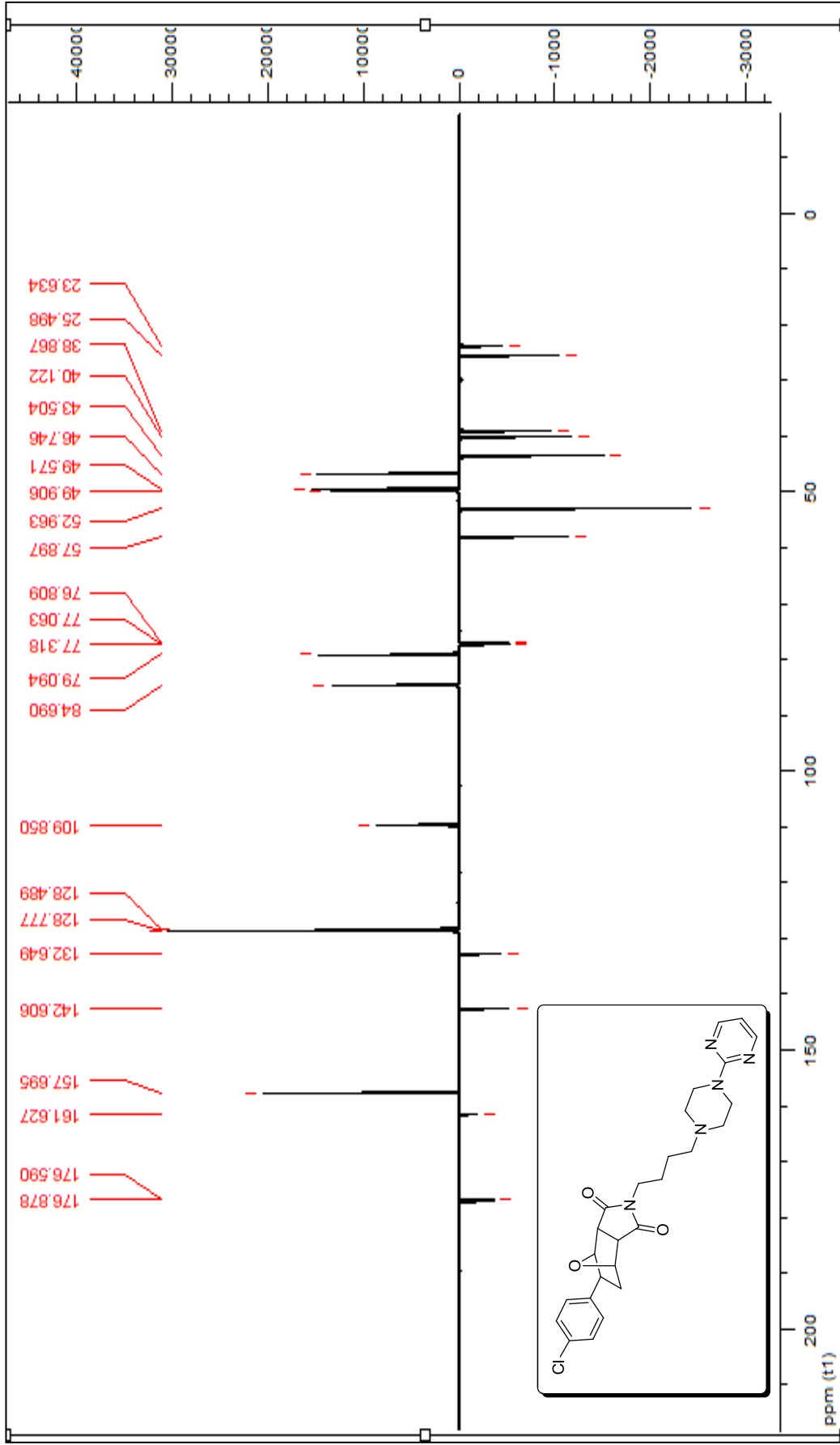
**Teorik Değer:** %C= 62.94; %H= 6.11; %N= 14.13.



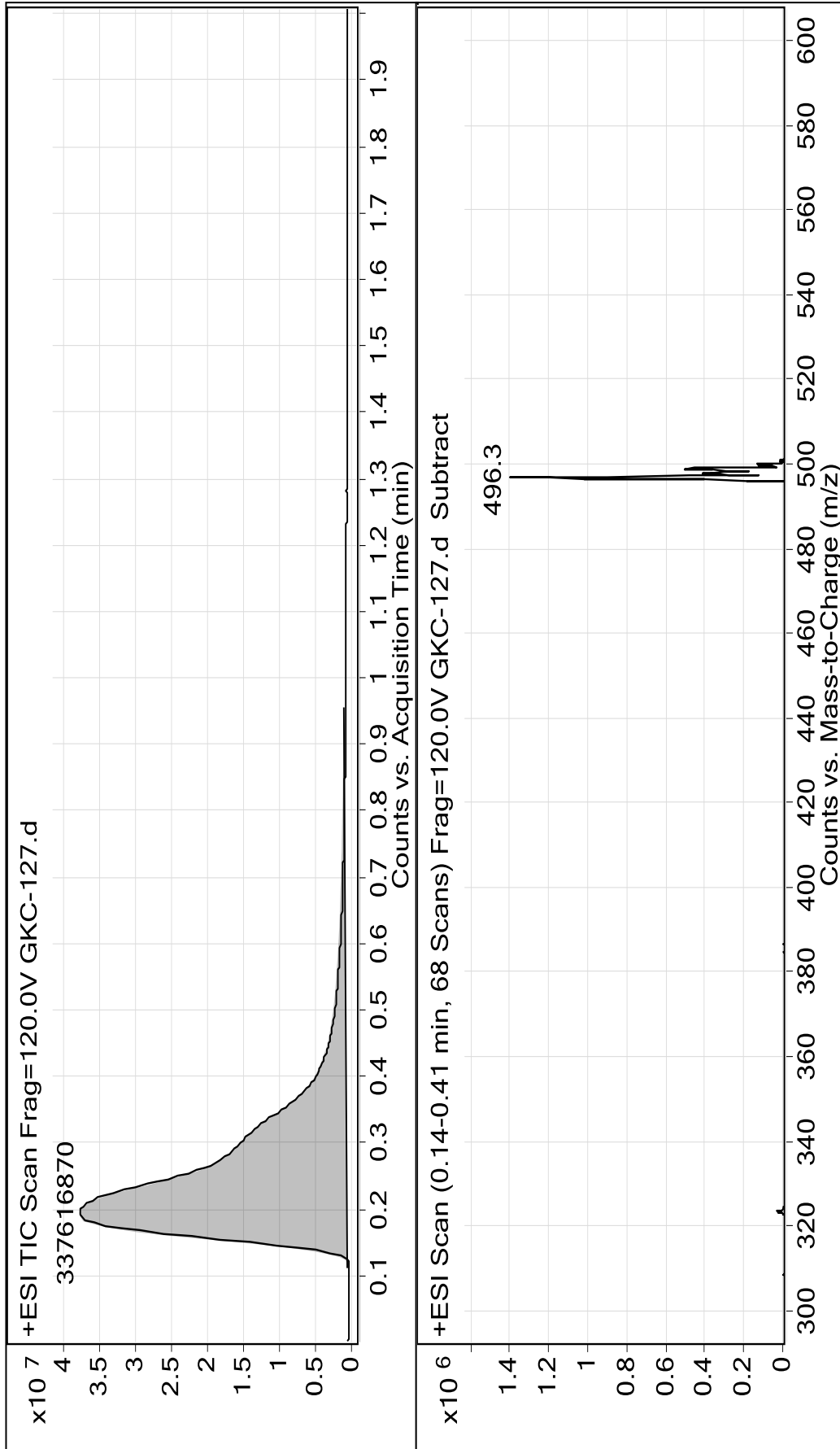
Şekil 6.19 Bileşik 4b'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.20 Bileşik 4b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

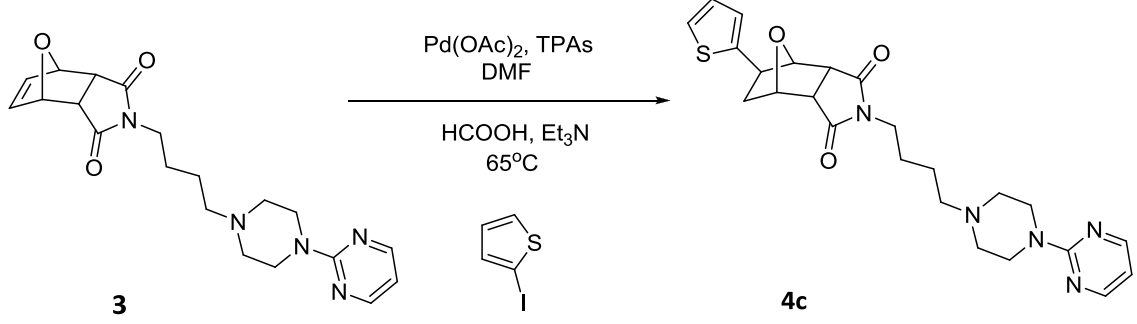


Şekil 6.21 Bileşik 4b'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



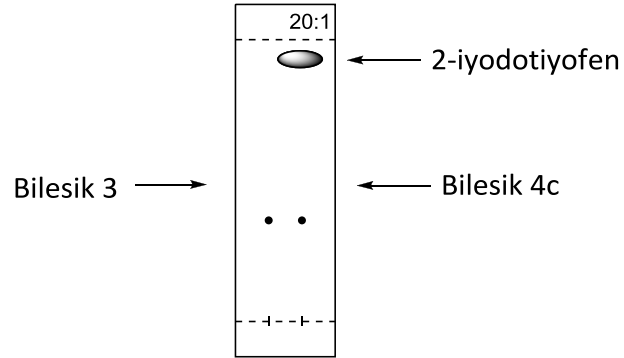
Şekil 6.22 Bileşik 4b'nin LC-MS spektrumu

**6.3.3 5-ekzo-(2-Tienil)-N-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dicarboksimid (Bileşik 4c, C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S)**

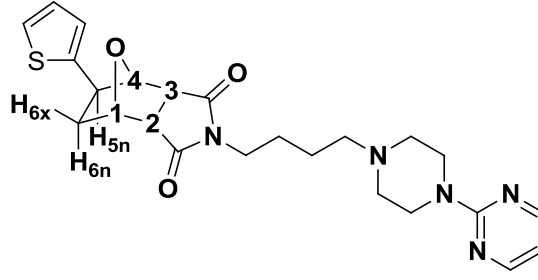


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 3 ile 2-iyodotiyofenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen kloroform/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Sarı katı; e.n= 142-145 °C; R<sub>f</sub>= 0.36; verim %58.



### 6.3.3.1 Bileşik 4c'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu$ = 2988, 2941 ve 2813 (alifatik, C-H gerilimi), 1769 ve 1692 (C=O gerilimleri), 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1542, 1514, 1435 ve 1398 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-O gergin halka gerilimi), 1142 (C-N salınımı), 794, 707 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

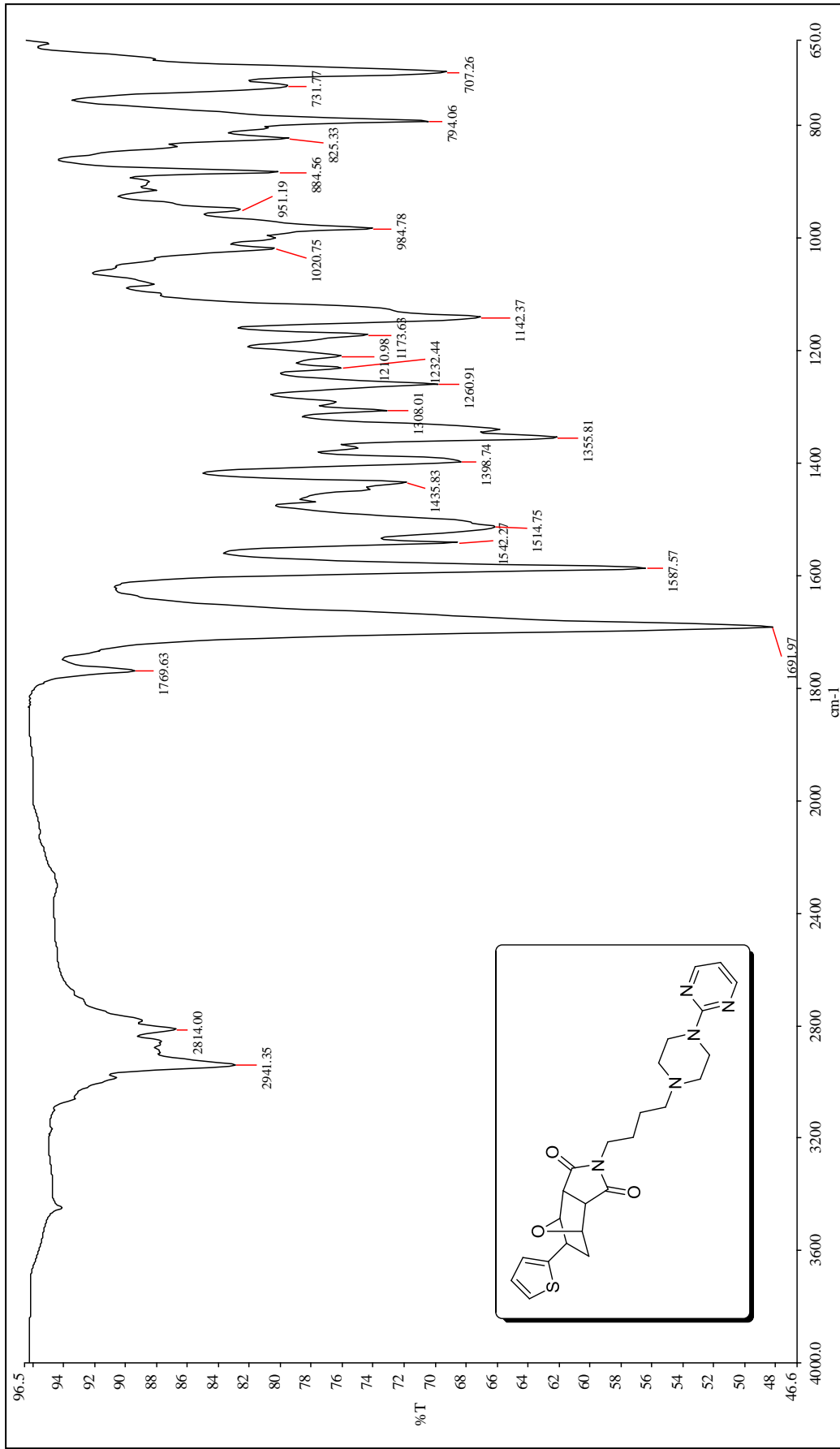
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$ = 1.52-1.57 (m, 2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 1.60-1.66 (m, 2H,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 2.05 (dt, 1H,  $J$  = 5.1, 12.8 Hz,  $\text{H}_{6n}$ ), 2.25 (dd, 1H,  $J$  = 8.8, 12.8 Hz,  $\text{H}_{6x}$ ), 2.43 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ), 2.53 (t, 4H,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 2.97 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.04 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{H}_3$ ), 3.41 (dd, 1H,  $J$  = 4.4, 8.8 Hz,  $\text{H}_{5n}$ ), 3.52 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 3.87 (t, 4H,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 4.79 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.03 (d, 1H,  $J$  = 5.2 Hz,  $\text{H}_1$ ), 6.49 (t, 1H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ), 6.87 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.93 (dd, 1H,  $J$  = 3.4, 5.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.17 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 5.1 Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 8.32 (d, 2H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$ = 23.54, 25.47, 38.84, 40.49, 42.90, 43.42, 49.33, 49.42, 52.94 (N-C), 57.88 (N-C), 79.04 (O-C), 85.00 (O-C), 109.88 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 123.89 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 124.11 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 126.70 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 147.09 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 157.70 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 161.61 ( $2\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 176.55 (C=O), 176.80 (C=O).

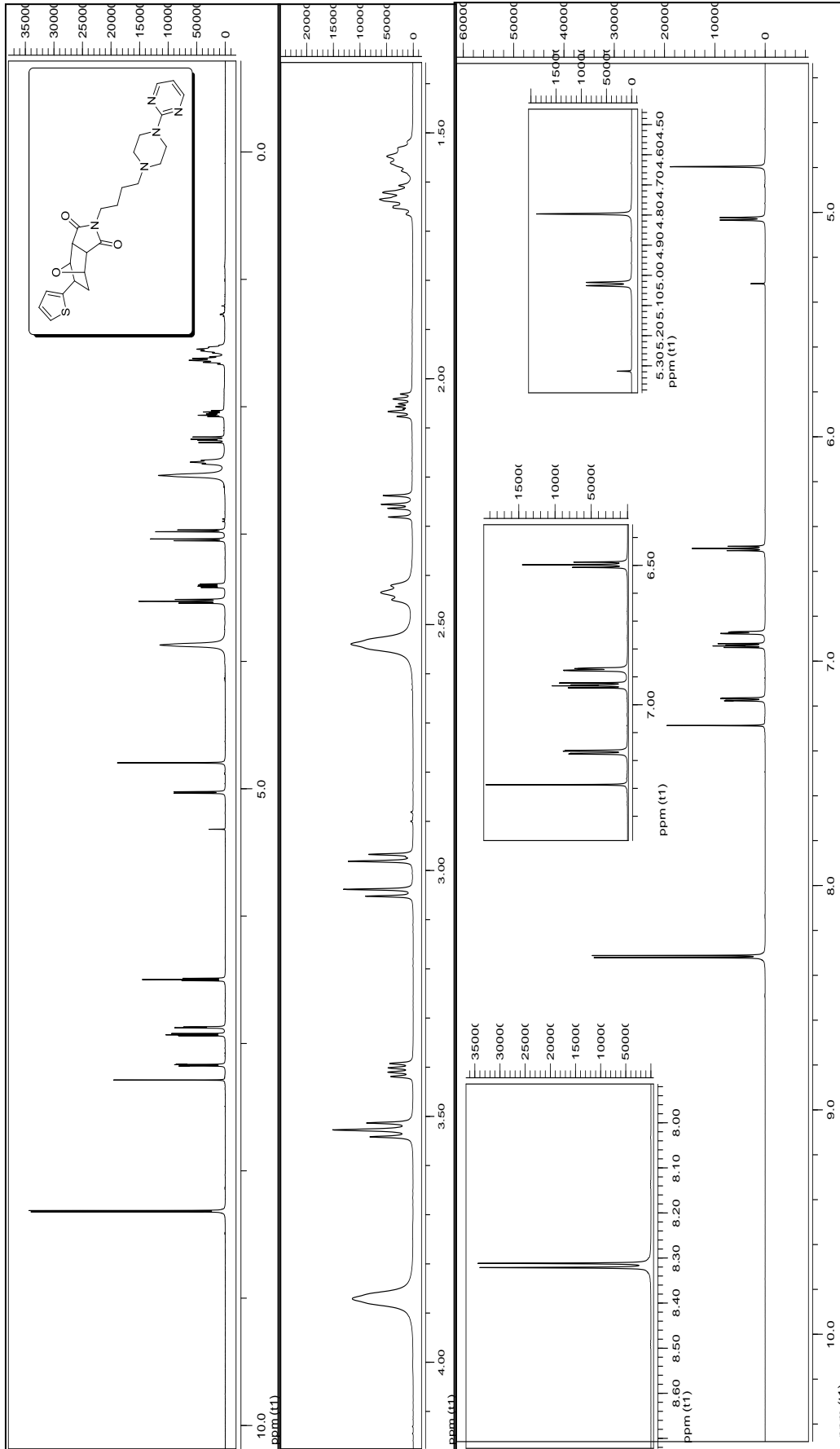
**LC-MS (ESI):** 468.3 [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** %C= 61.67; %H= 6.23; %N= 14.99; %S= 6.84.

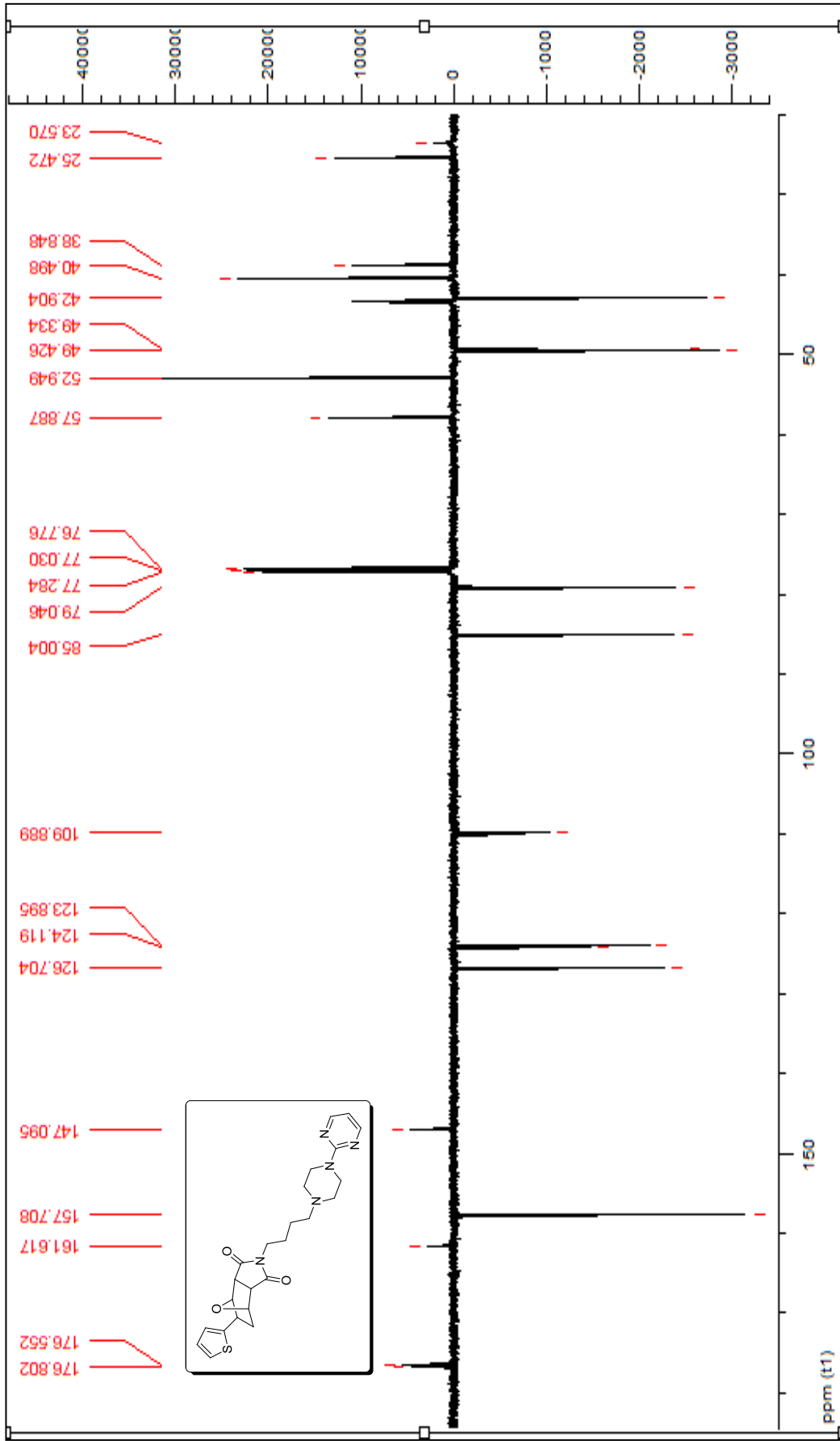
**Teorik Değer:** %C= 61.65; %H= 6.25; %N= 14.98; %S= 6.86.



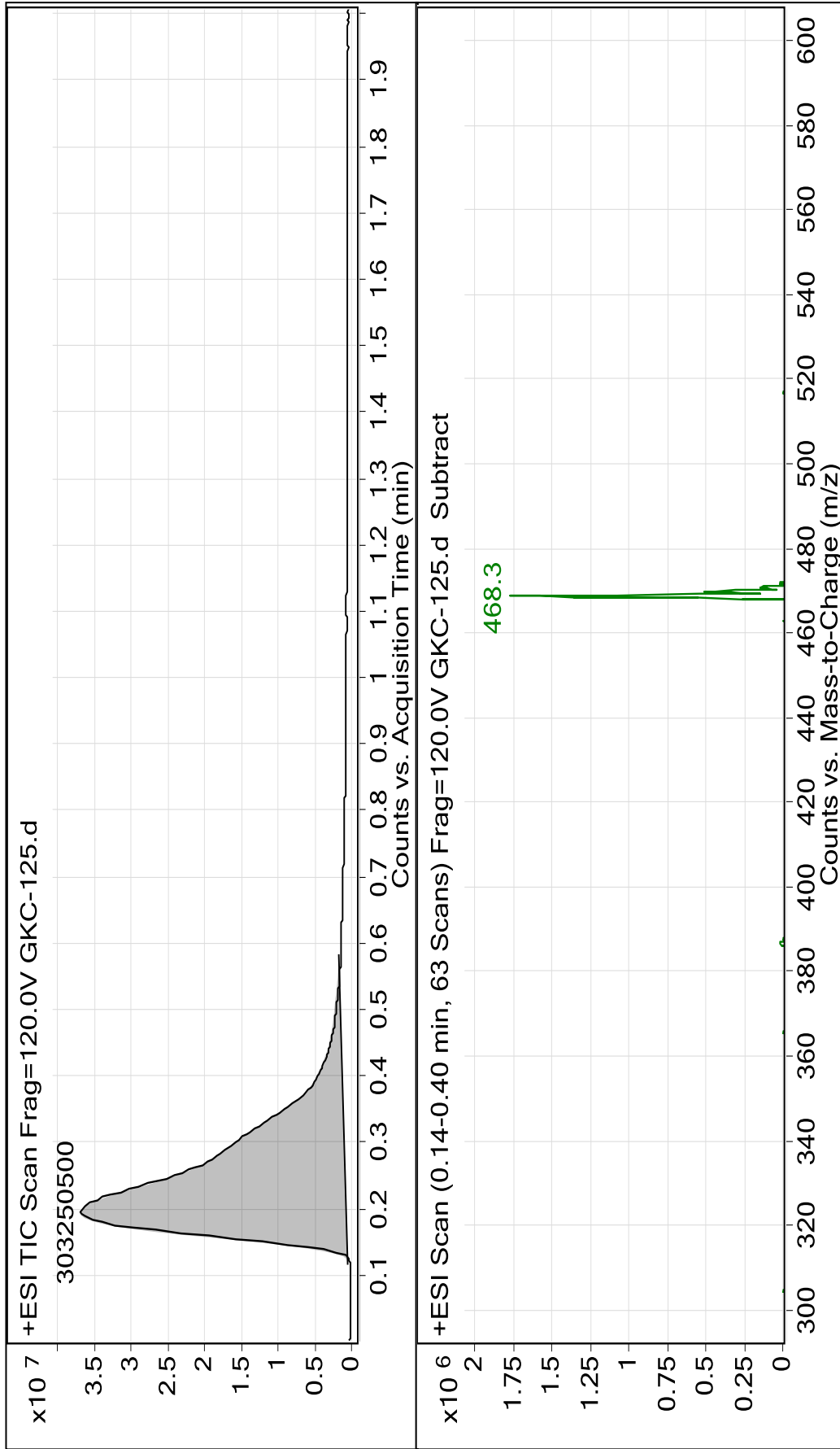
Şekil 6.23 Bileşik 4c'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.24 Bileşik 4c'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

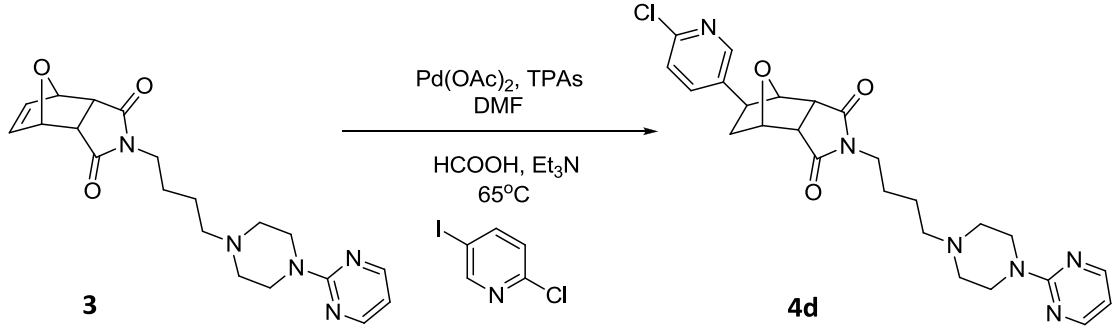


Şekil 6.25 Bileşik 4c'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



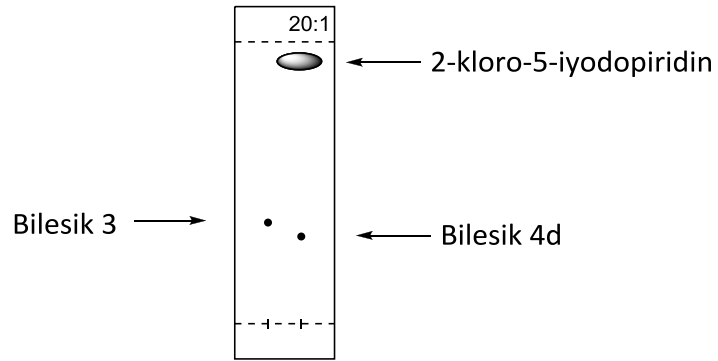
Şekil 6.26 Bileşik 4c'nin LC-MS spektrumu

**6.3.4 5-ekzo-(6-Kloropiridin-3-il)-N-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4d, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)**

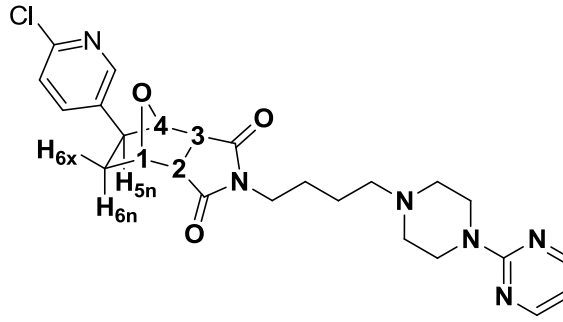


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 2-kloro-5-iyodopiridin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen kloroform/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n= 176-178 °C; R<sub>f</sub>= 0.31; verim %53.



### 6.3.4.1 Bileşik 4d'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2942$  ve  $2847$  (alifatik, C-H gerilimi),  $1768$  ve  $1691$  (C=O gerilimleri),  $1582$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1545$ ,  $1496$ ,  $1444$  ve  $1399$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1258$  (C-O gergin halka gerilimi),  $1171$  ve  $1142$  (C-N salınımı),  $795$  (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

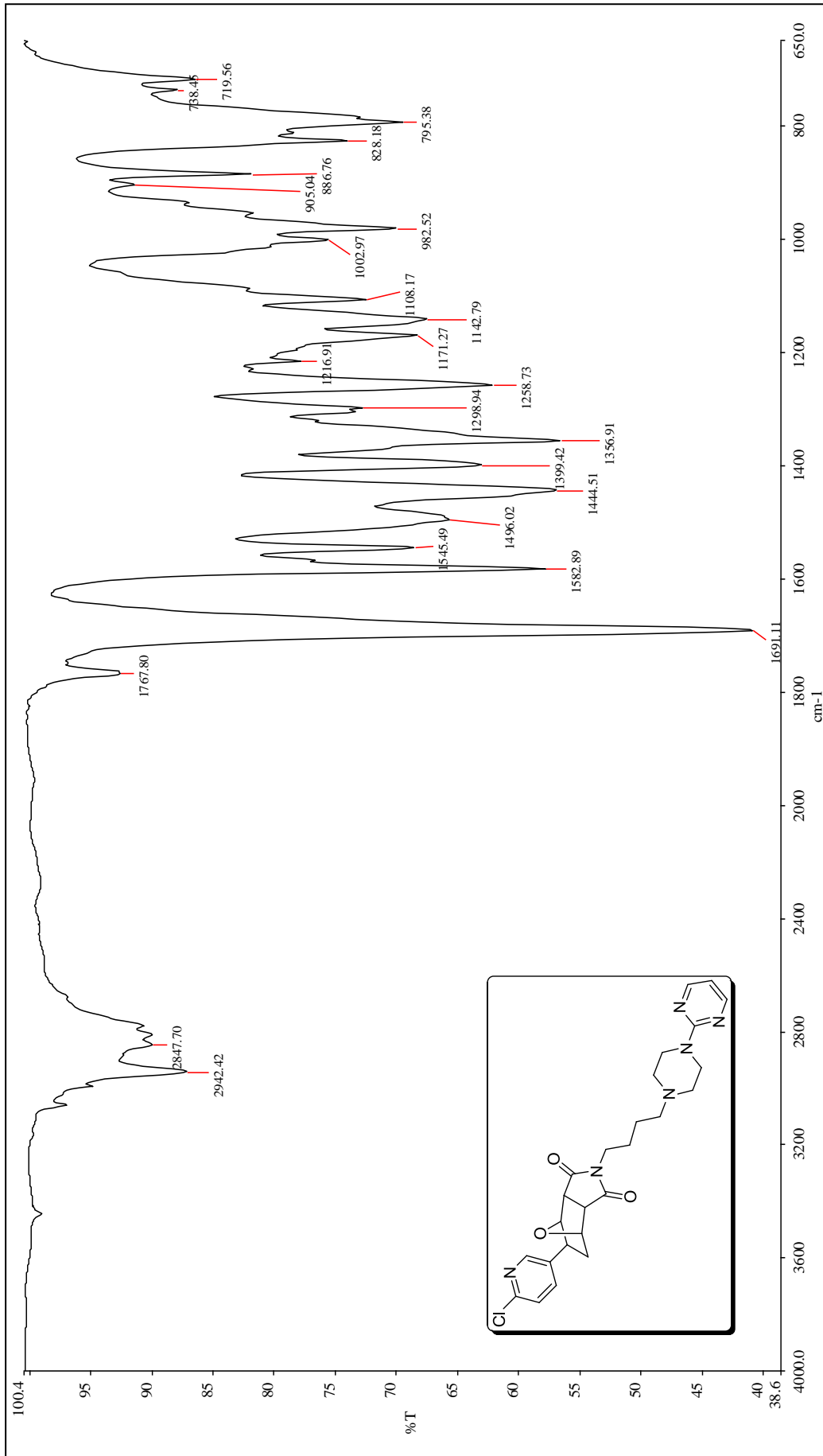
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.49$ - $1.55$  (m, 2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ),  $1.60$ - $1.66$  (m, 2H,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ),  $1.88$  (dt, 1H,  $J = 5.1, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6n}$ ),  $2.30$  (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6x}$ ),  $2.41$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ),  $2.50$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $3.01$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $3.05$ - $3.08$  (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_{5n}$ ),  $3.53$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ),  $3.84$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.75$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $5.05$  (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $6.49$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $7.29$  (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.62$  (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $8.26$  (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $8.31$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 23.68, 25.49, 38.95, 40.07, 43.53, 44.10, 49.50, 49.74, 52.98$  (N-C),  $57.89$  (N-C),  $79.01$  (O-C),  $84.39$  (O-C),  $109.86$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $124.52$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $137.22$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $138.54$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $148.52$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $150.18$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $157.69$  ( $\text{C}_{\text{pyrimidine}}$ ),  $161.63$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $176.25$  (C=O),  $176.55$  (C=O) ppm.

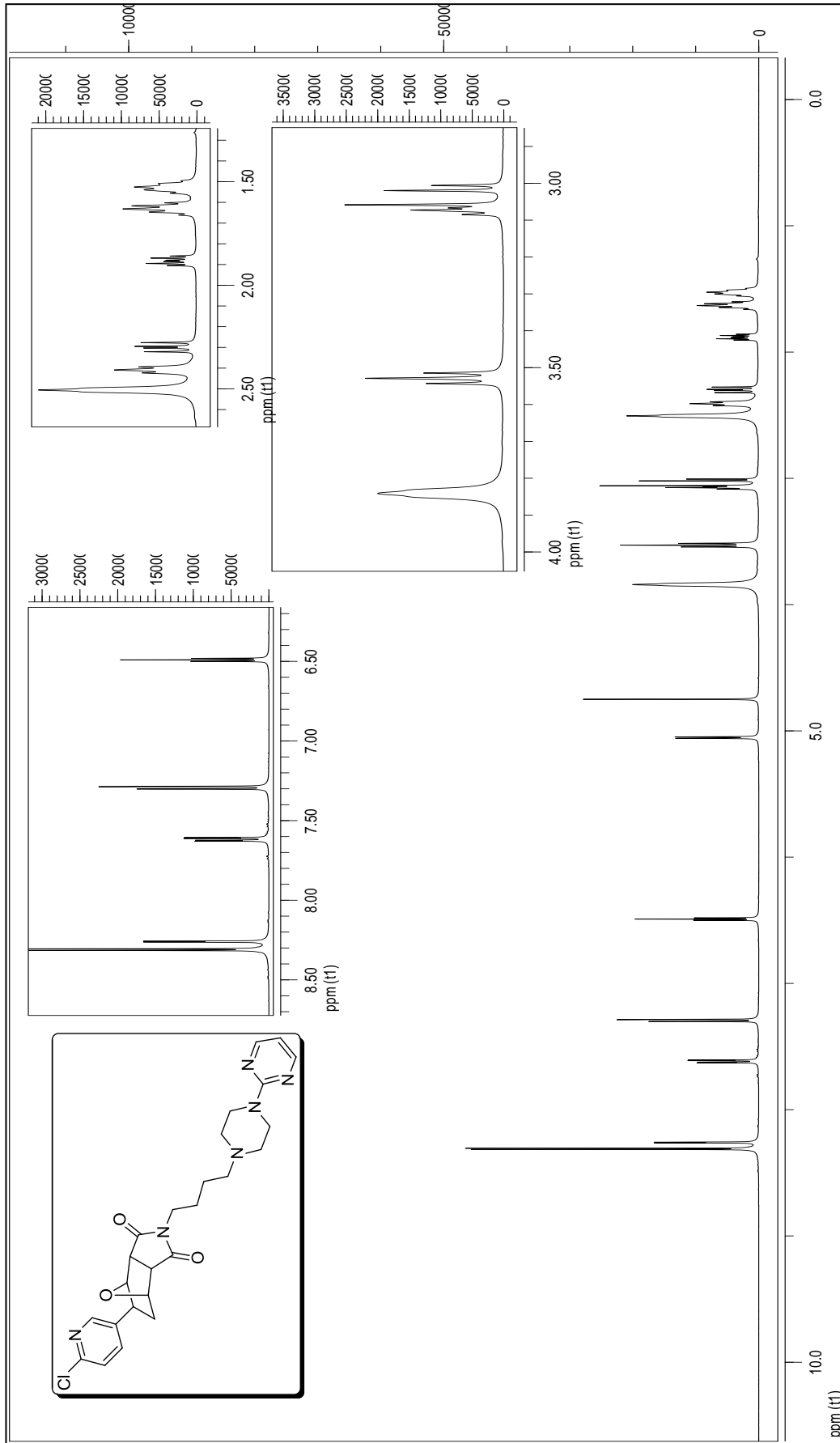
**LC-MS (EI):**  $497.3$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 60.43, % H= 5.89, % N= 16.89.

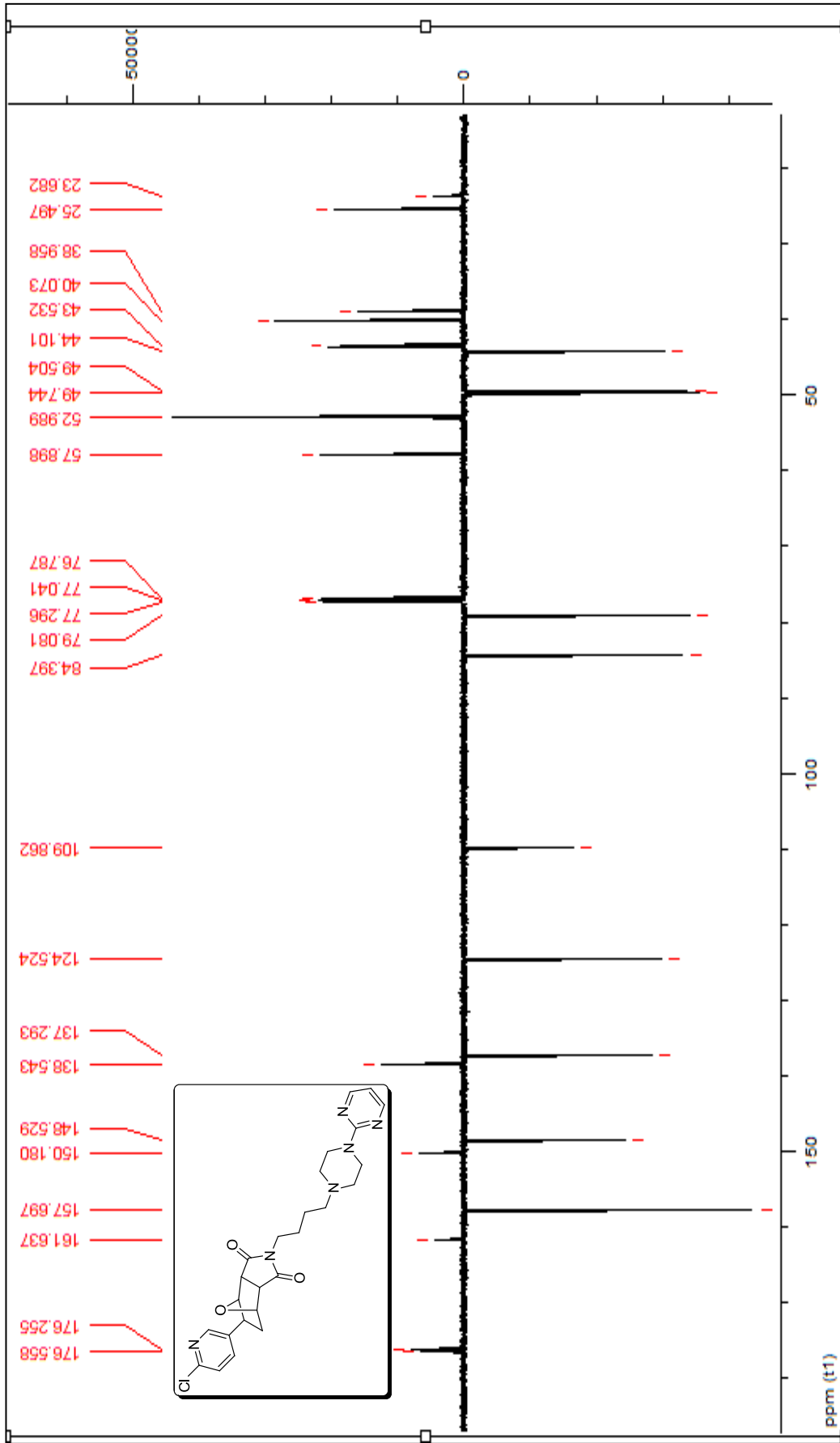
**Teorik Değer:** % C= 60.42, % H= 5.88, % N= 16.91.



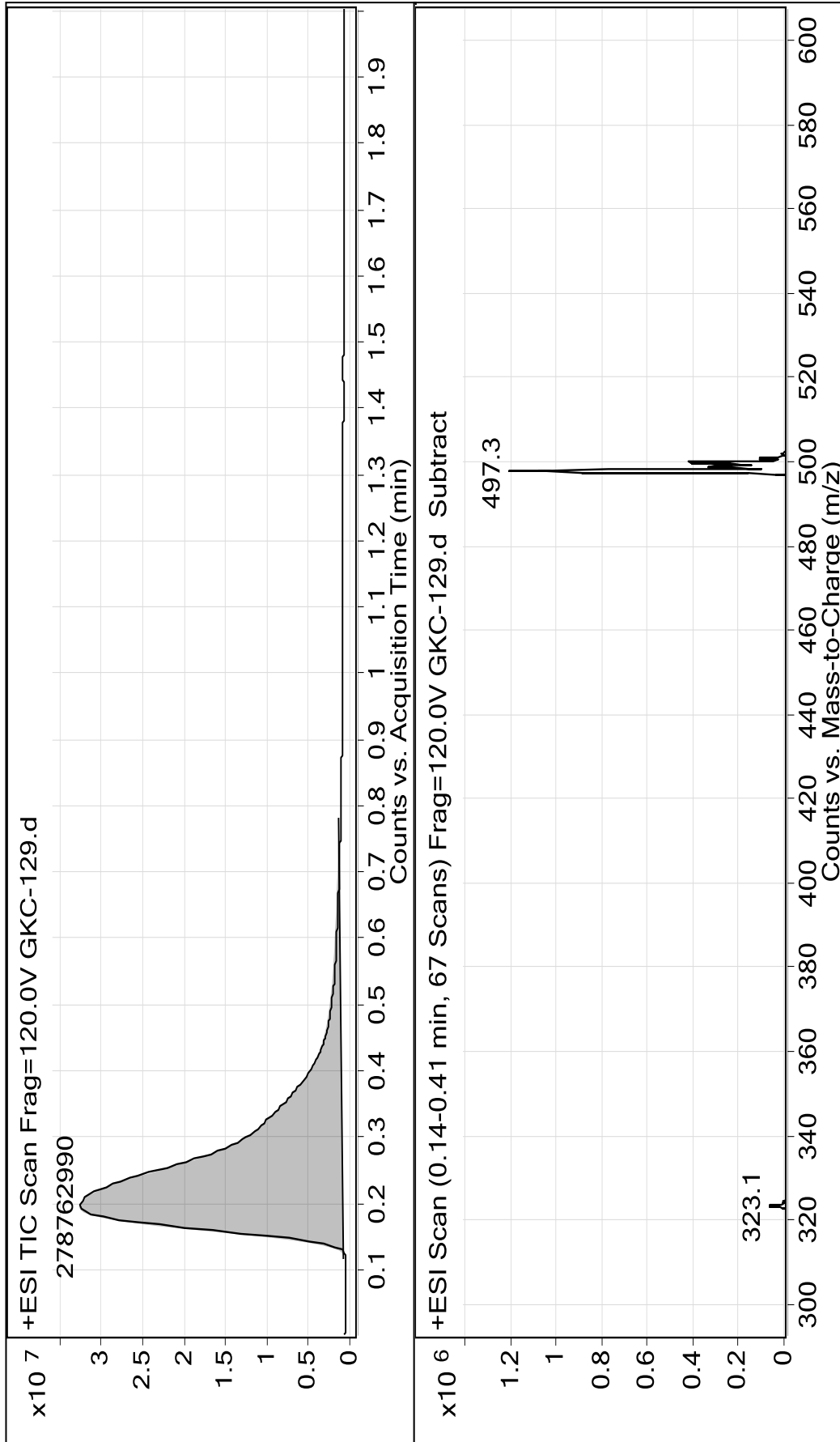
Şekil 6.27 Bileşik 4d'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.28 Bileşik 4d'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

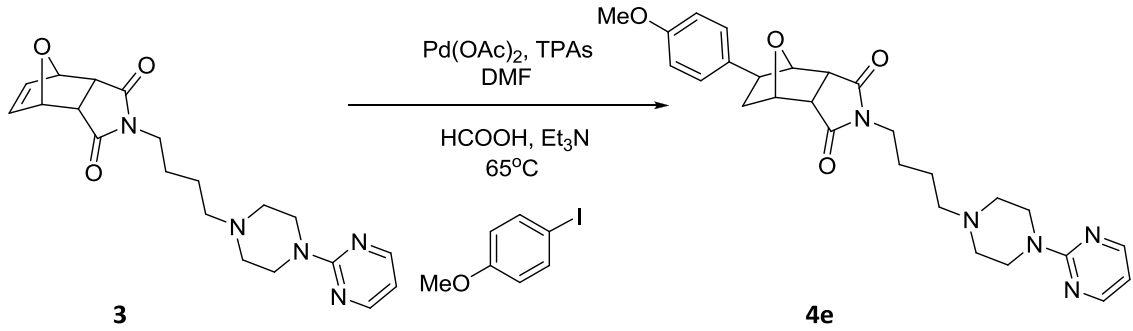


Şekil 6.29 Bileşik 4d'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



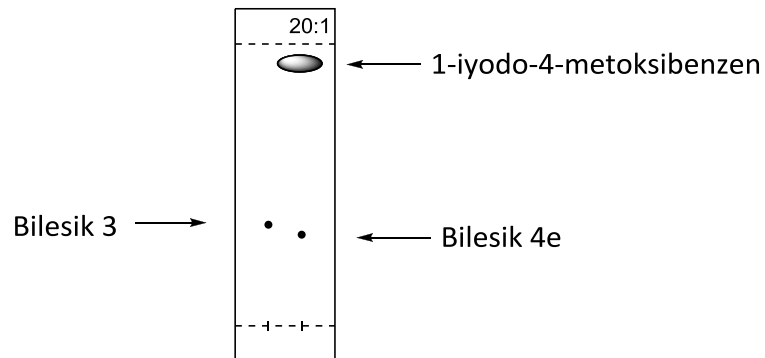
Şekil 6.30 Bileşik 4d'nin LC-MS spektrumu

**6.3.5 5-ekzo-(4-Metoksifenil)-N-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4e, C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>)**

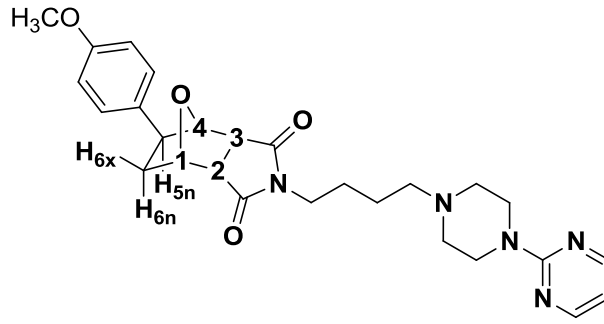


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 1-iyodo-4-metoksibenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen kloroform/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n= 123 °C; R<sub>f</sub>= 0.33; verim %65.



### 6.3.5.1 Bileşik 4e'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2940, 2817$  ve  $2861$  (alifatik, C-H gerilimleri),  $1763$  ve  $1689$  (C=O gerilimleri),  $1582$  (aromatik, C=C gerilimi),  $1545, 1511, 1444$  ve  $1397$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1248$  (C-O gergin halka gerilimi),  $1177$  (C-N salınımı),  $820$  (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem içi CH eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

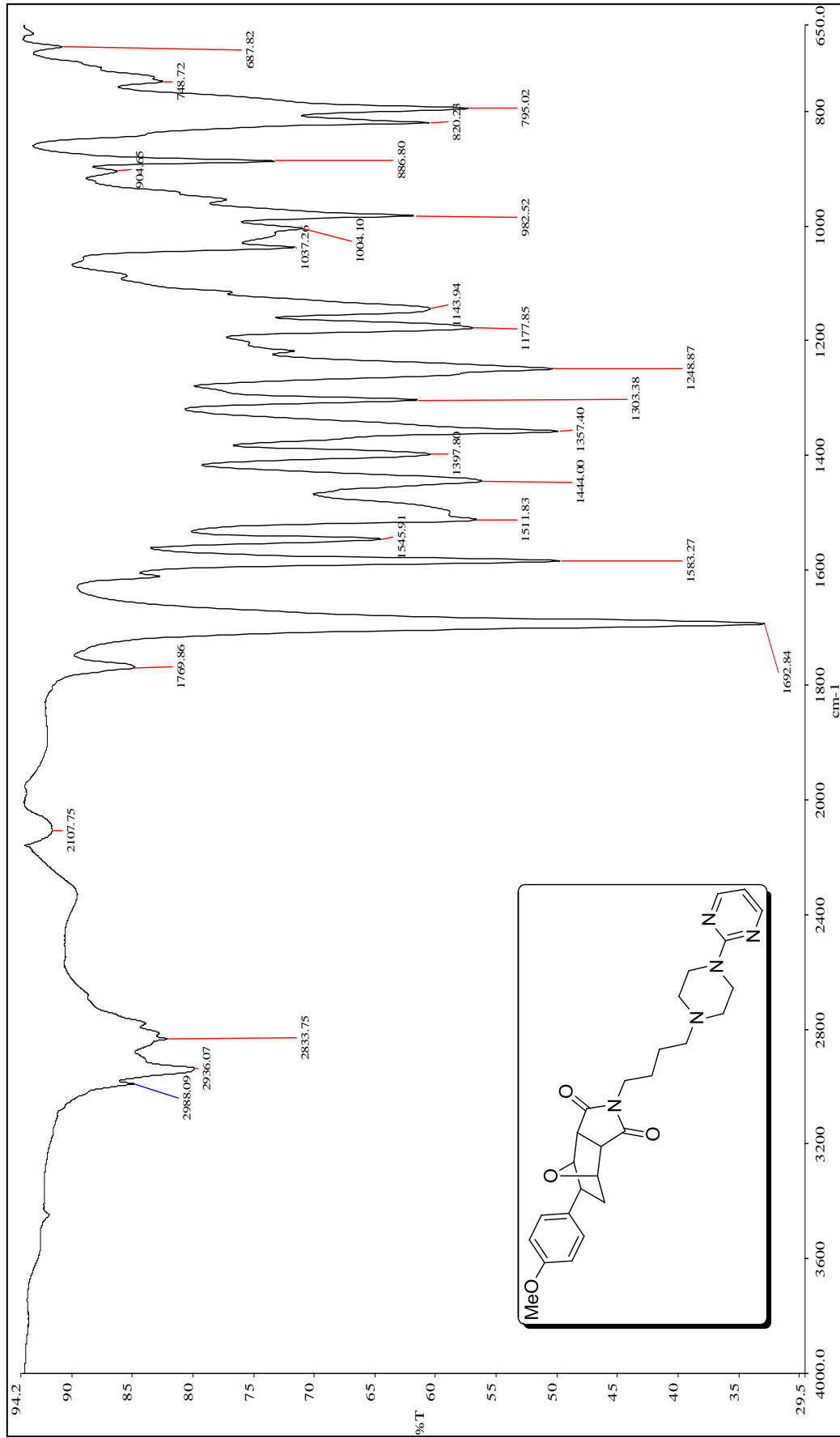
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.47$ - $1.53$  (m, 2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ),  $1.58$ - $1.64$  (m, 2H,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ),  $1.92$  (dt, 1H,  $J = 5.1, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6n}$ ),  $2.21$  (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6x}$ ),  $2.37$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ),  $2.47$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.96$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $2.99$  (dd, 1H,  $J = 4.4, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{5n}$ ),  $3.01$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_3$ ),  $3.51$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ),  $3.78$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.81$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.73$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $5.00$  (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $6.48$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $6.83$  (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $7.16$  (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ),  $8.30$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 23.86, 25.57, 38.91, 40.14, 43.62, 46.58, 49.61, 49.94, 53.04$  (N-C),  $55.27$  ( $\text{OCH}_3$ ),  $58.01$  (N-C),  $79.11$  (O-C),  $84.99$  (O-C),  $109.76$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $113.98$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $128.11$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $136.31$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $157.69$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $158.42$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $161.62$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $176.83$  (C=O),  $177.12$  (C=O) ppm.

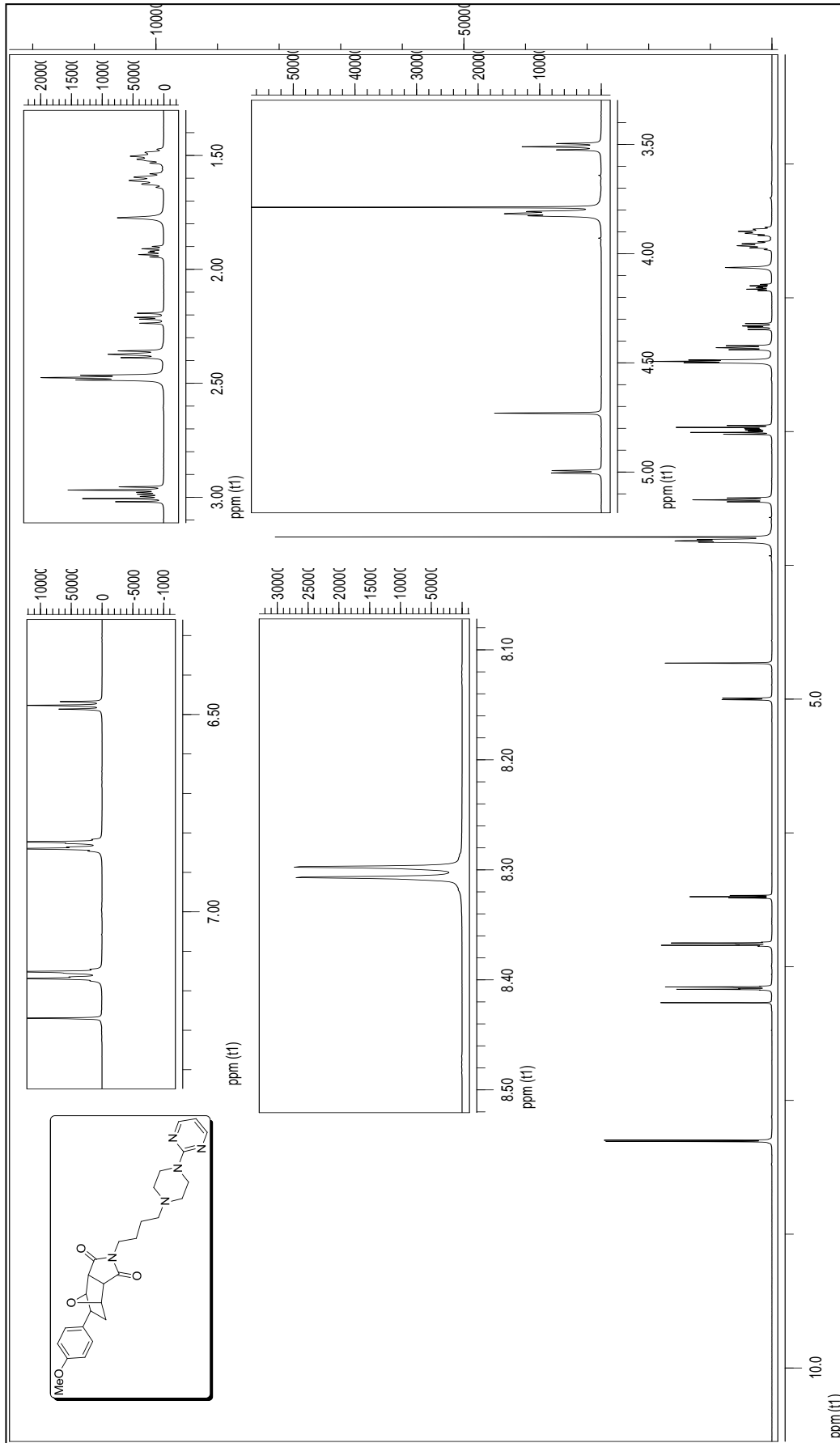
**LC-MS (EI):**  $492.3$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 65.95, % H= 6.78, % N= 14.22.

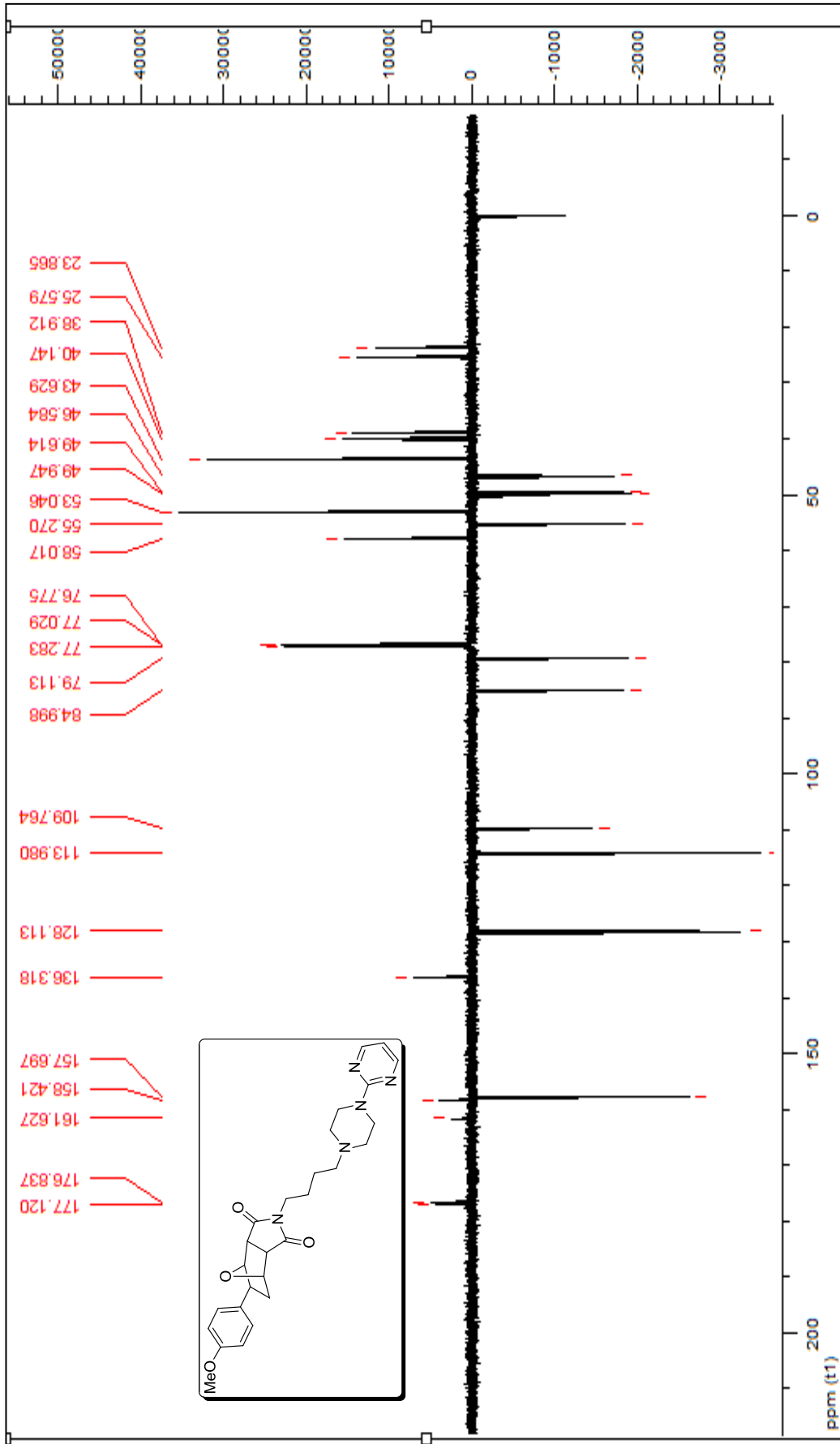
**Teorik Değer:** % C= 65.97, % H= 6.77, % N= 14.25.



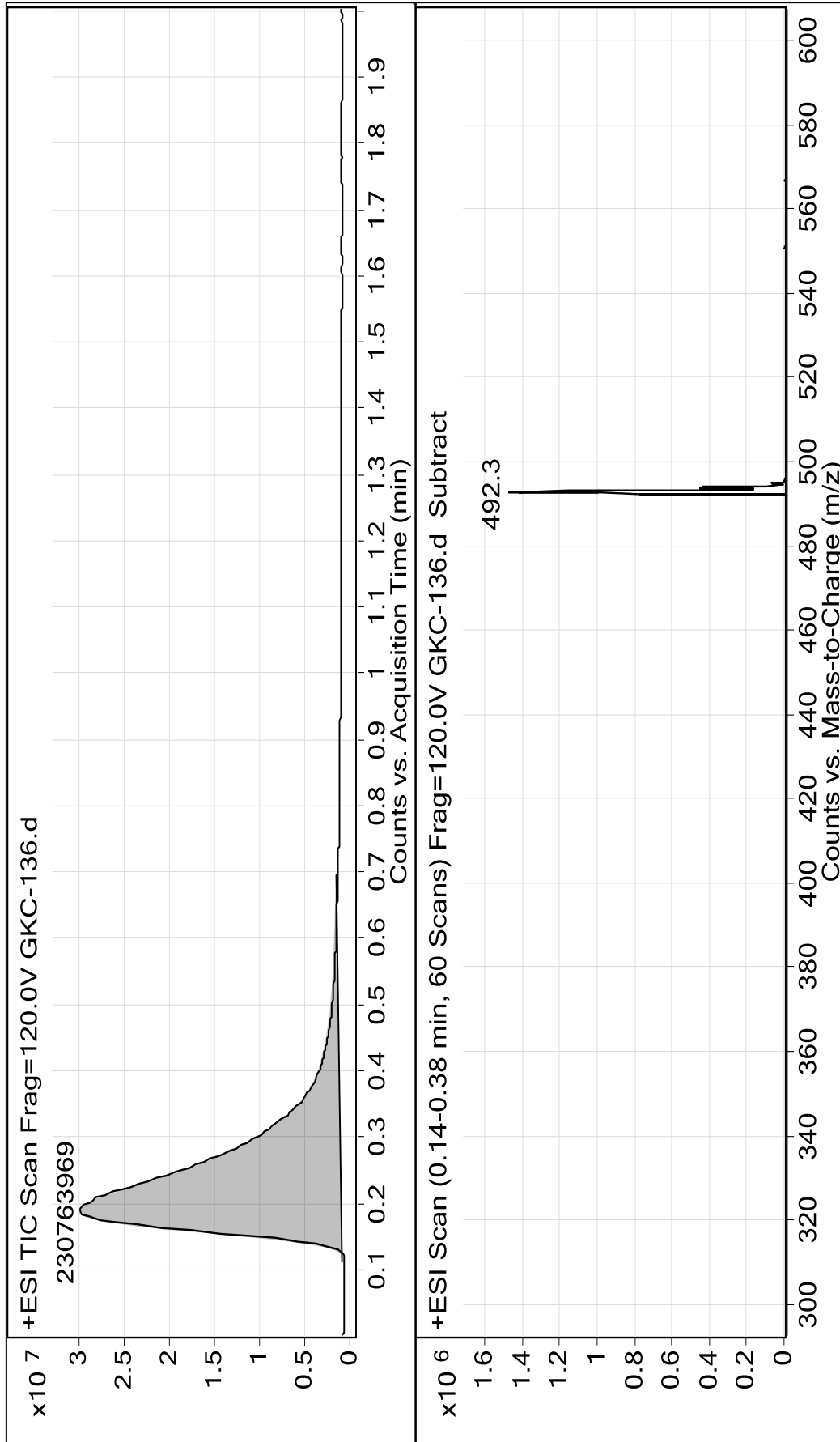
Şekil 6.31 Bileşik 4e'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.32 Bileşik 4e'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

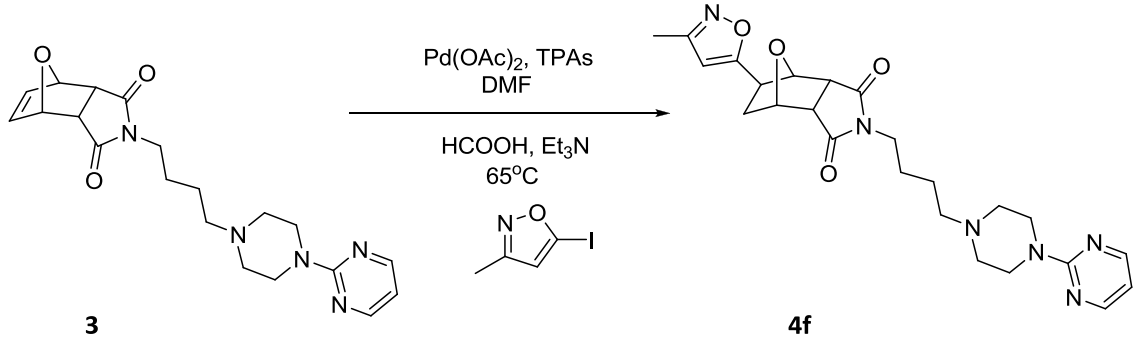


Şekil 6.33 Bileşik 4e'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



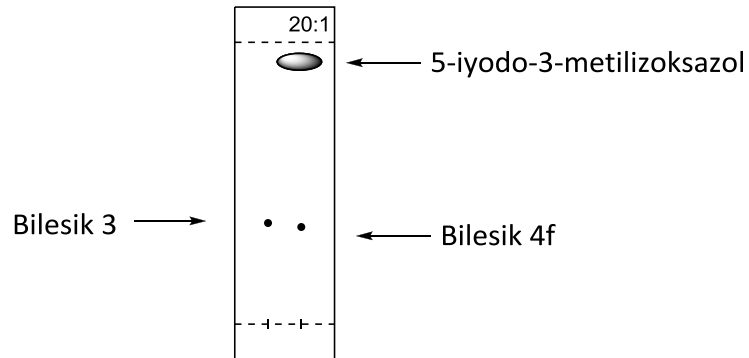
Şekil 6.34 Bileşik 4e'nin LC-MS spektrumu

**6.3.6 5-ekzo-(3-Metilizoksazol-5-il)-N-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (Bileşik 4f , C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)**

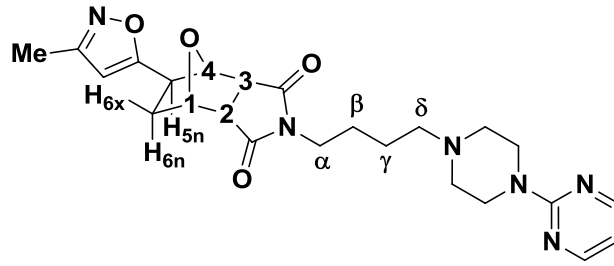


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **3** ile 5-iyodo-3-metilizoksazolun reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen diklorometan/metanol (20:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz katı; e.n= 112-115 °C; R<sub>f</sub>= 0.34; verim %54.



### 6.3.6.1 Bileşik 4f'nin Spektroskopik Analiz Verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2936$  ve  $2813$  (alifatik, C-H gerilimi),  $1772$  ve  $1693$  (C=O gerilimleri),  $1584$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1545$ ,  $1496$ ,  $1441$  ve  $1399$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1259$  (C-O gergin halka gerilimi),  $1174$  ve  $1145$  (C-N salınımı)  $794$ ,  $753$  (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

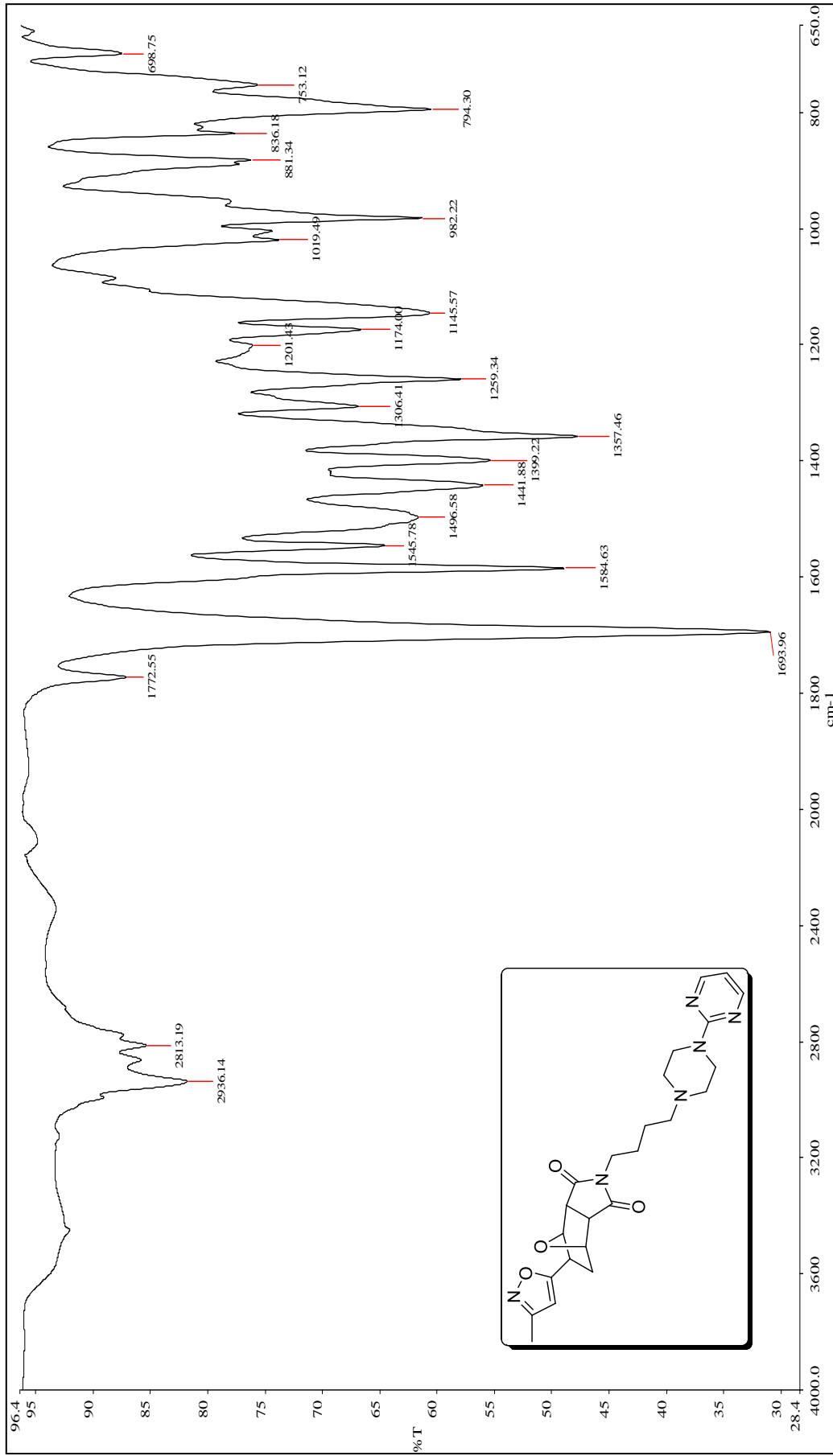
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $500$  MHz):**  $\delta = 1.46$ - $1.52$  (m, 2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ),  $1.57$ - $1.63$  (m, 2H,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ),  $2.06$  (dt, 1H,  $J = 5.1, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6n}$ ),  $2.19$  (dd, 1H,  $J = 8.8, 12.8$  Hz,  $\text{H}_{6x}$ ),  $2.26$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.37$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ),  $2.47$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.97$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $3.04$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_3$ ),  $3.26$  (dd, 1H,  $J = 4.4, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{5n}$ ),  $3.52$  (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ),  $3.81$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.93$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $5.01$  (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $5.90$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{izoksazol}}$ ),  $6.48$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $8.30$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $125$  MHz):**  $\delta = 11.45, 23.80, 25.50, 36.47, 39.03, 39.71, 43.59, 49.19, 49.26, 53.02$  (N-C),  $57.95$  (N-C),  $78.98$  (O-C),  $82.47$  (O-C),  $101.40$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $109.80$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $157.70$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $159.99$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $161.60$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $173.29$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $176.13$  (C=O),  $176.45$  (C=O).

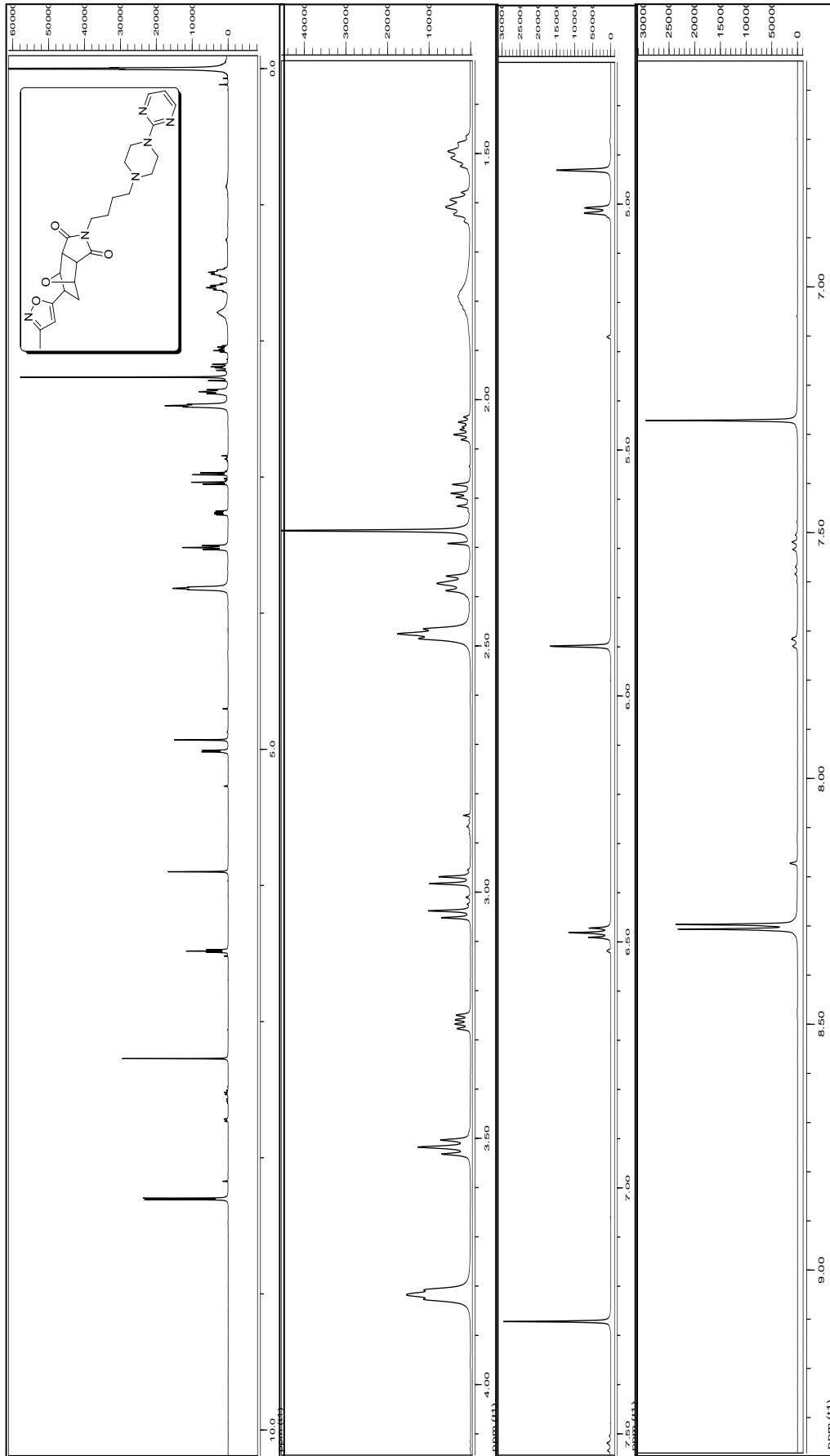
**LC-MS (EI):**  $467.3$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 61.66, % H= 6.52, % N= 18.00.

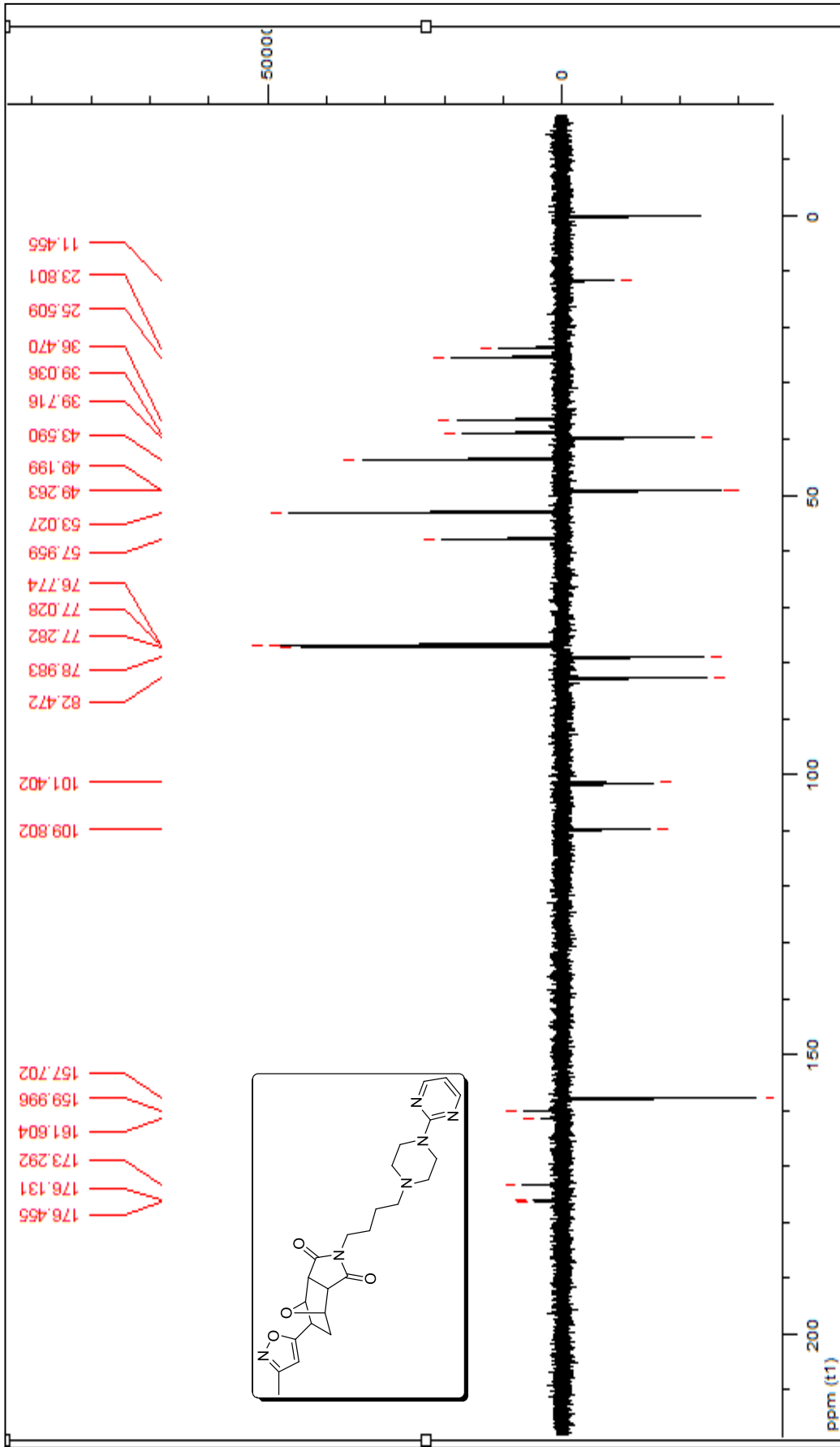
**Teorik Değer:** % C= 61.79, % H= 6.48, % N= 18.01.



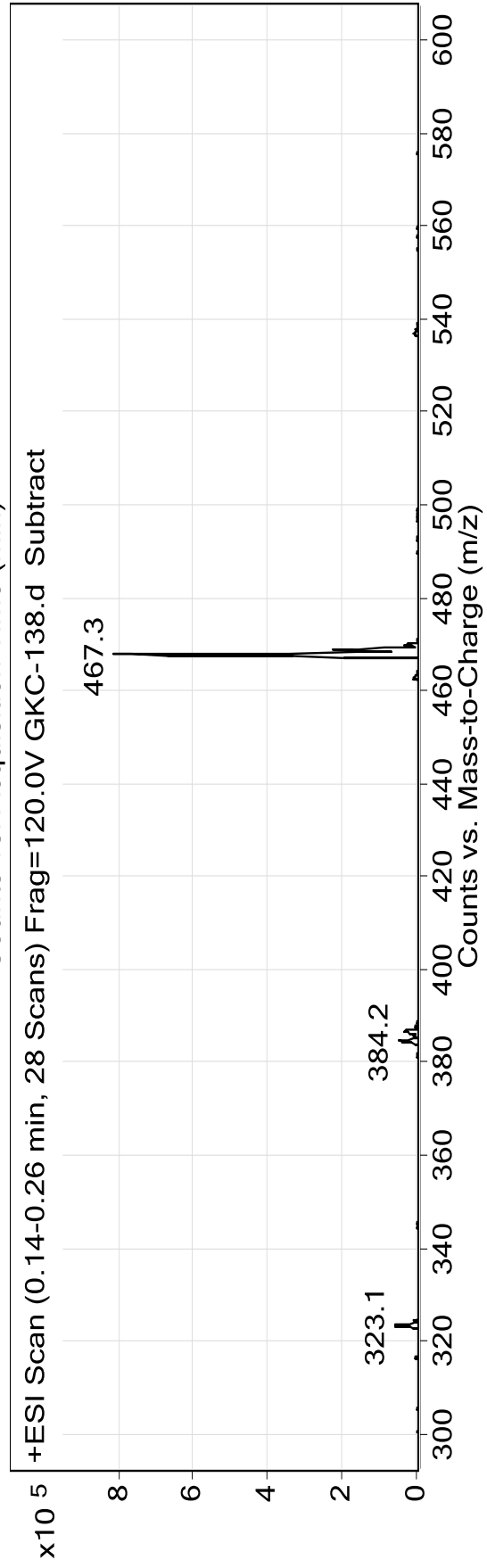
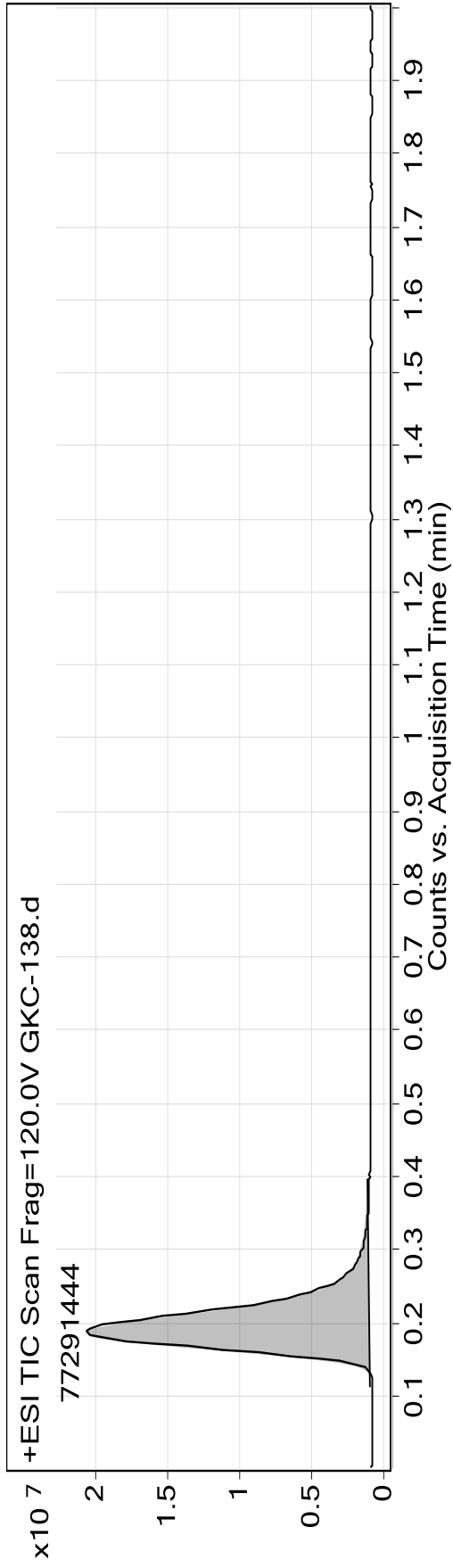
Şekil 6.35 Bileşik 4f'nin FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 6.36 Bileşik 4f'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

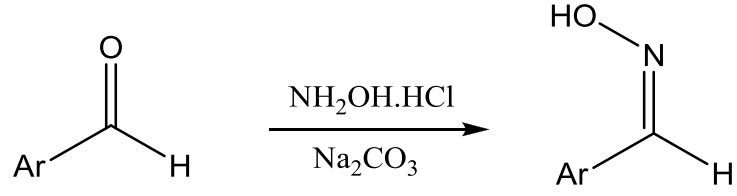


Şekil 6.37 Bileşik 4f'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



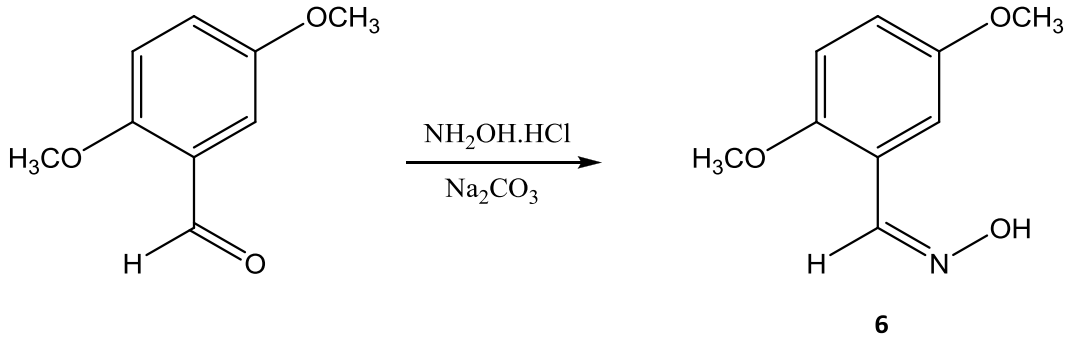
Şekil 6.38 Bileşik 4f'nin LC-MS spektrumu

#### 6.4 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi



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

**6.4.1 2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri,  
(Bileşik 6, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>)**

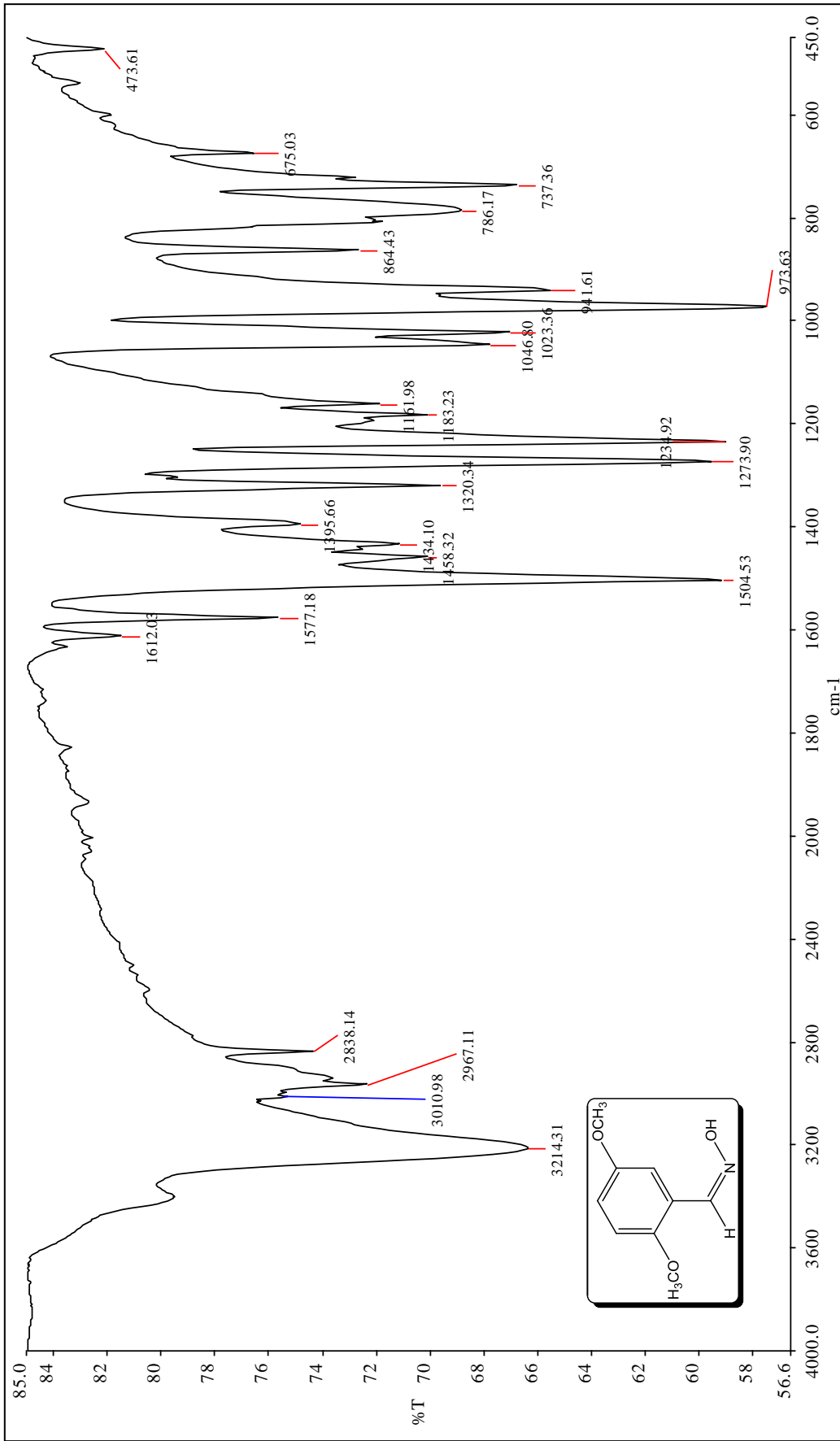


2,5-Dimetoksibenzaldehit'in genel sentez yönteminde belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu 2,5-dimetoksibenzaldoksim elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n= 103-105 °C (103-104 °C [141]),  $R_f = 0.29$  (5:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 77.

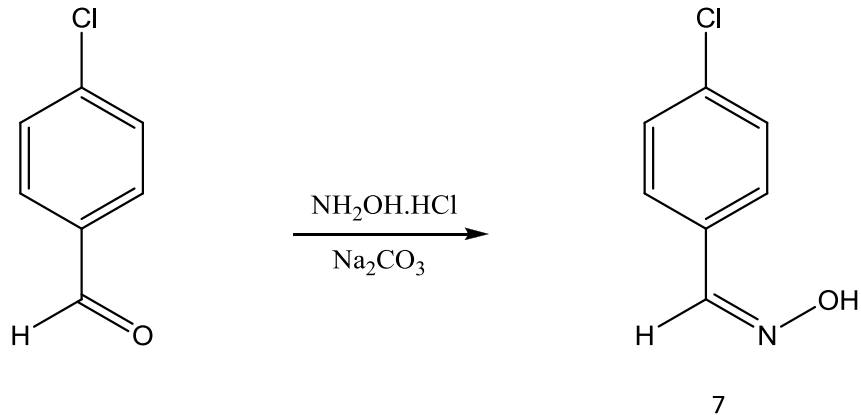
**FTIR (ATR):**  $\nu = 3197$  (OH gerilimi), 3019 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2839 (alifatik, C-H gerilimi), 1577 (C=N gerilimi), 1504 (aromatik, C=C gerilimi), 1458 ve 1434 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1273 ve 1234 (C-O gerilimleri), 1161 (C-N salınımı), 786 ve 737 (1,2,5-trisubstitue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

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 3.80$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.93 (dd,  $J = 3.1; 9.2$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.26 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 8.26 (brs, 1H, OH), 8.48 (s, 1H, =CH) ppm [141].



Şekil 6.39 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu (ATR)

**6.4.2 4- Klorobenzaldoksim Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClNO)**

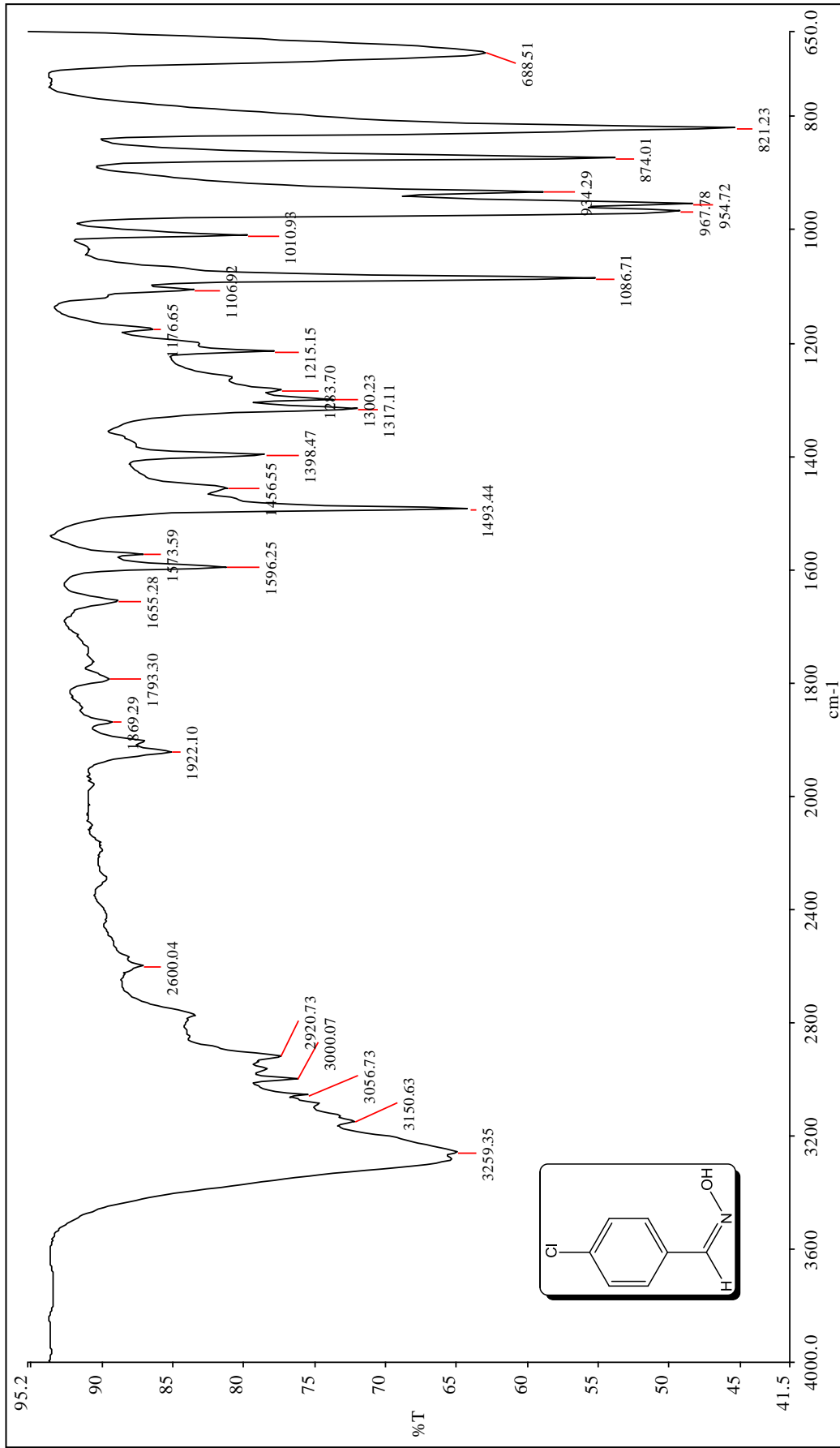


4-Klorobenzaldoksim, 4-klorobenzaldehit'in genel sentez yönteminde belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, e.n= 109-110 °C (109 °C [142]),  $R_f= 0.38$  (4:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 71.

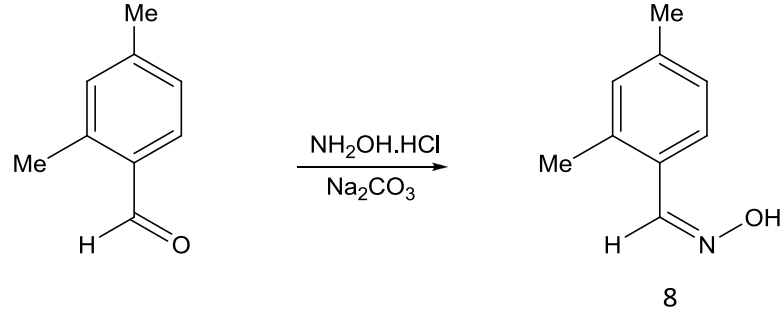
**FTIR (ATR):**  $\nu= 3259$  (OH gerilimi), 3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 1596 (C=N gerilimi), 1493 (aromatik, C=C gerilimi), 1176 (C-N salınımı), 874 ve 821 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta= 7.34\text{-}7.37$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.50-7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 7.60-7.82 (m, 1H, OH), 8.10 (s, 1H) ppm [143].



Şekil 6.40 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR)

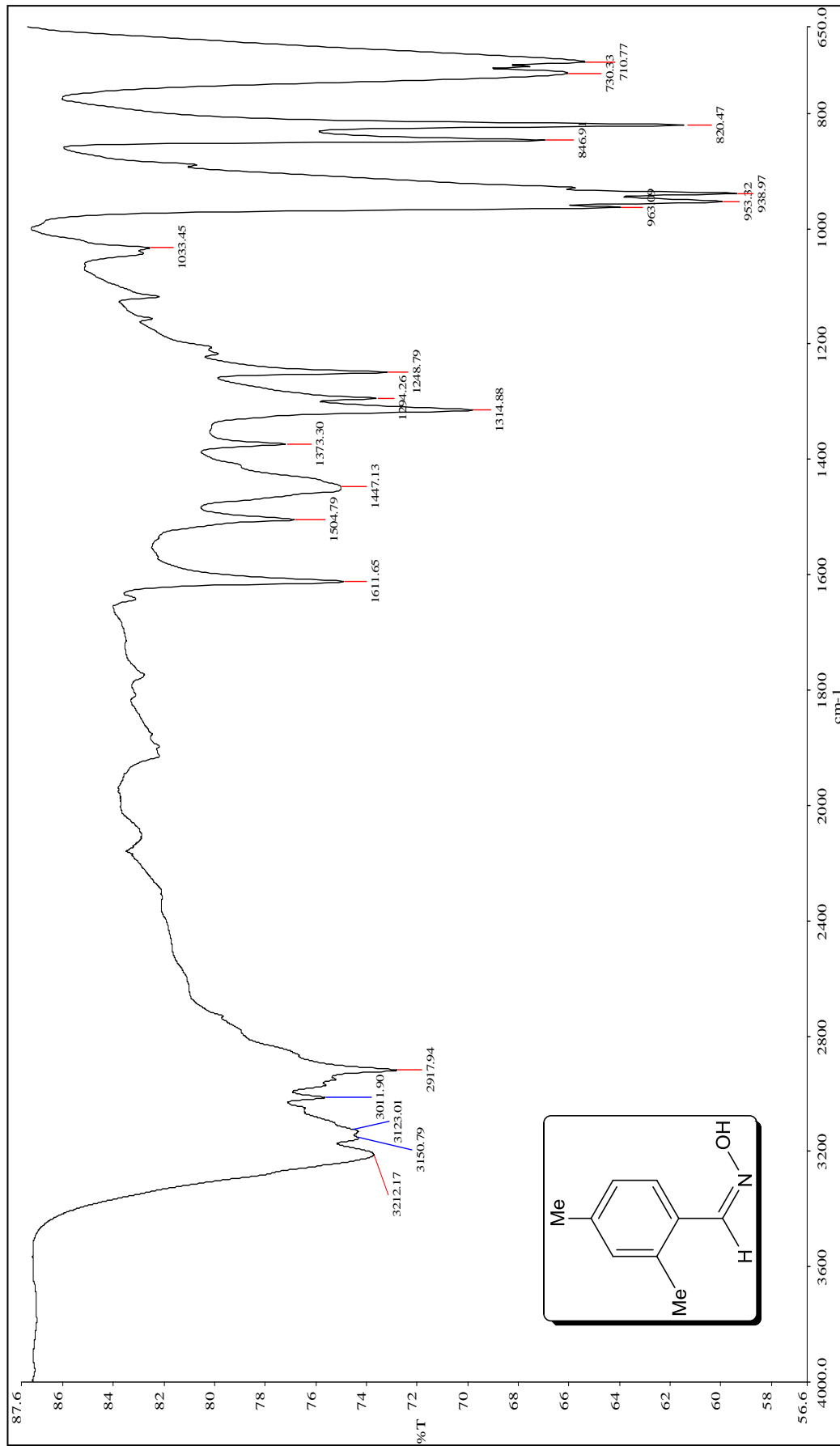
**6.4.3 2,4-Dimetilbenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO)**



2,4-Dimetilbenzaldoksim, 2,4-dimetilbenzaldehit'in genel sentez yönteminde belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu elde edildi.

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

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

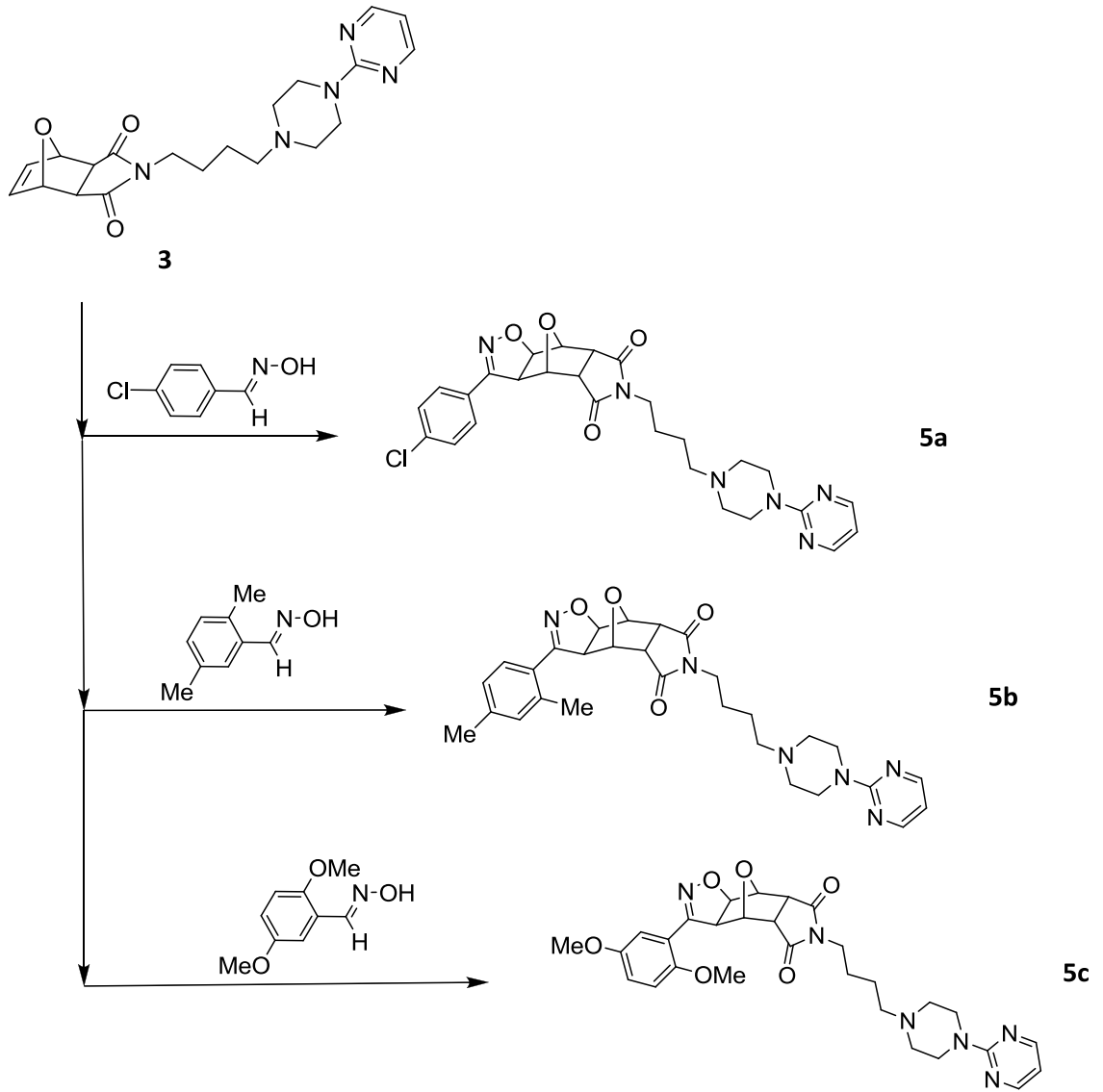


Şekil 6.41 Bileşik 8' in FTIR Spektrumu (ATR)

## 6.5 İzoksazolin Türevi Bileşiklerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

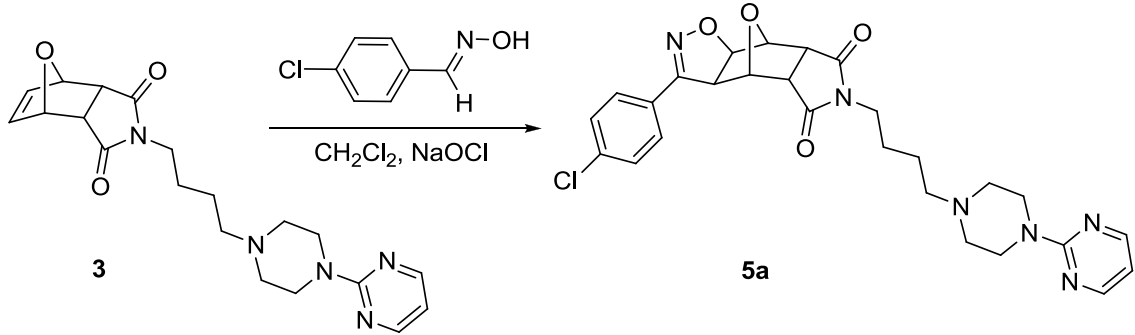
Reaksiyon iki boyunlu balonda gerçekleştirildi. Trisiklik alkenin (1mmol) diklorometan (4mL) içerisindeki çözeltisi üzerine aldoksimin (1.3 mmol) diklorometandaki (4mL) çözeltisi eklendi. Çözelti 0°C' ye getirildikten sonra sulu sodyum hipoklorit ( %5.25; 3.5 g; 2.5 mmol) çözeltisi reaksiyon ortamına enjektör yardımıyla damla damla 30 dk da verildi. Çözelti 8-10 saat 0°C' de sabit tutulmayı çalışıldı daha sonra oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan iki fazlı sistemin diklorometan (3x10 mL) ve dietil eter (1x10 mL) ile ekstraksiyonu yapıldı. Ayrılan organik faz MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun oranlarda kloroform/metanol veya diklorometan/metanol çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Şekil 6.42 İzoksazolin Türevi Ürünlerin Genel Gösterimi

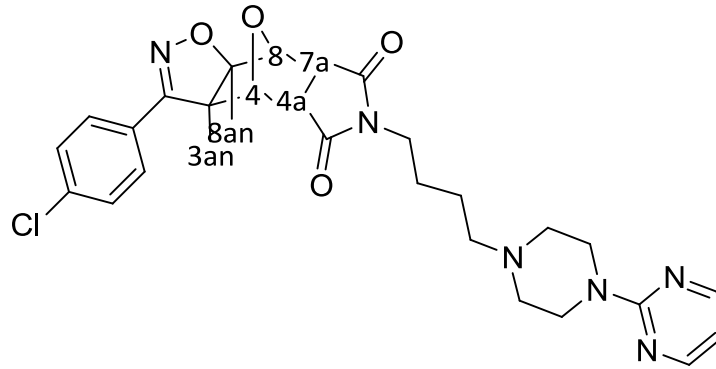
**6.5.1 4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-  
4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-  
dion (Bileşik 5a, C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)**



Bileşik 3 ile 4-klorobenzaldoksimin tek kapta 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucu bileşik 5a sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün diklorometan/metanol (20:1) kolon kromatografisi ile saf olarak elde edildi.

Beyaz katı; en= 214 °C; R<sub>f</sub> = 0.14; verim %70.

### 6.5.1.1 Bileşik 5a'nın Spektroskopik Analiz Verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu$ = 2934 (alifatik, C-H gerilimi), 1703 (C=O gerilimleri), 1589 (aromatik, C=C gerilimleri), 1546, 1517, 1442 ve 1401 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-O gergin halka gerilimi), 1147 (C-N salınımı) 827 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

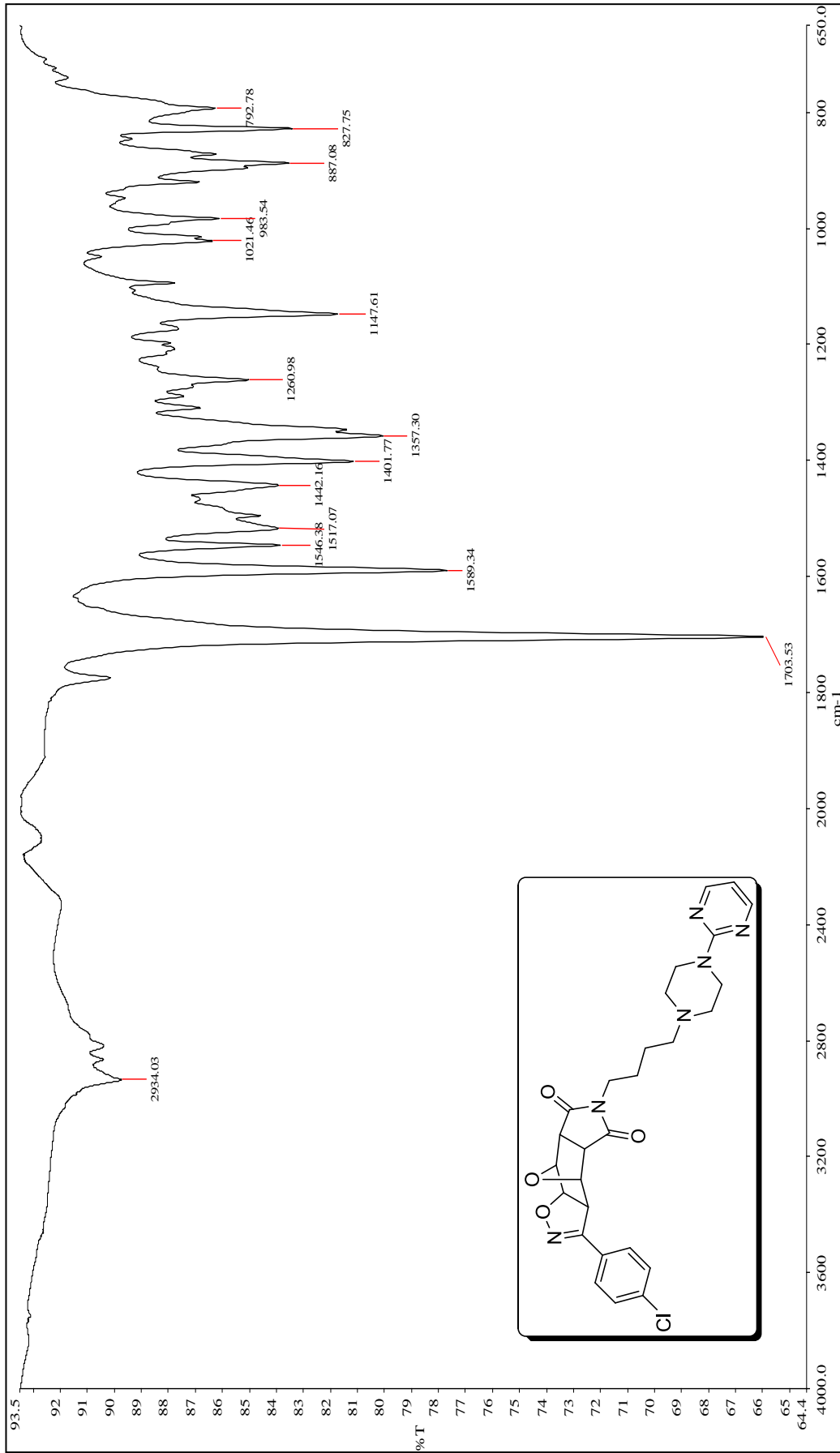
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta$ = 1.55-1.68 (m, 4H,  $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ ), 2.52 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.62 (t, 4H,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 3.04 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.18 (d, 1H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{H}_{7a}$ ), 3.55 (t, 2H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ), 3.92 (t, 4H,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 4.04 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz,  $\text{H}_{3an}$ ), 4.98 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 5.05 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz,  $\text{H}_{8an}$ ), 5.14 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.53 (t, 1H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ), 7.44 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 7.65 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 8.33 (d, 2H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta$ = 25.14, 34.40, 38.87, 43.50, 44.91, 48.47, 52.78 (N-C), 57.58 (N-C), 57.96, 79.92, 84.64, 85.95, 110.24 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 126.35 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 128.06 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 129.41 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 136.65 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 153.24 (C=N<sub>izoksazol</sub>), 157.77 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 161.44 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 175.31 (C=O), 175.54 (C=O).

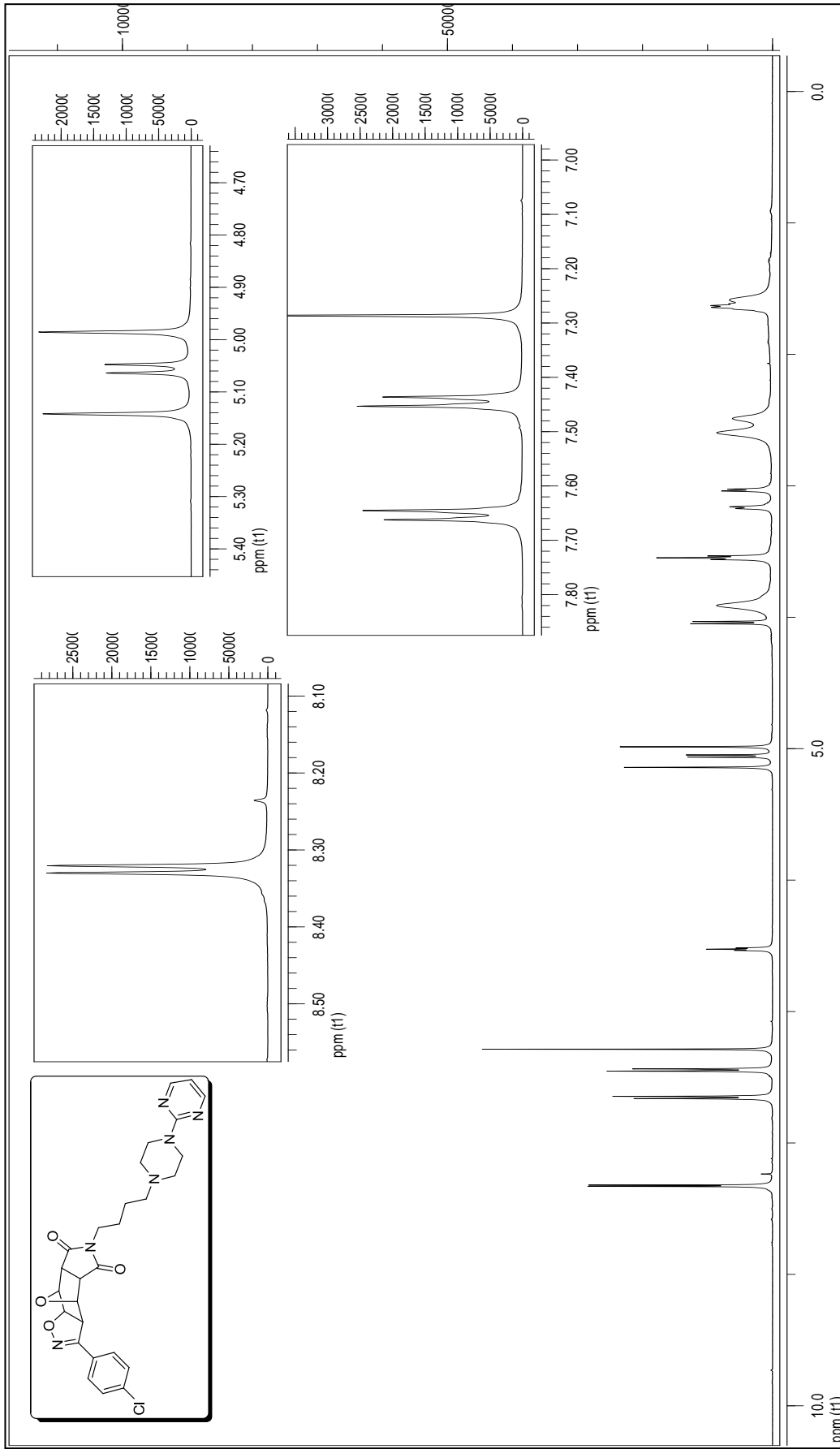
**LC-MS (EI):** 537.3 [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 60.37, % H= 5.45, % N= 15.66

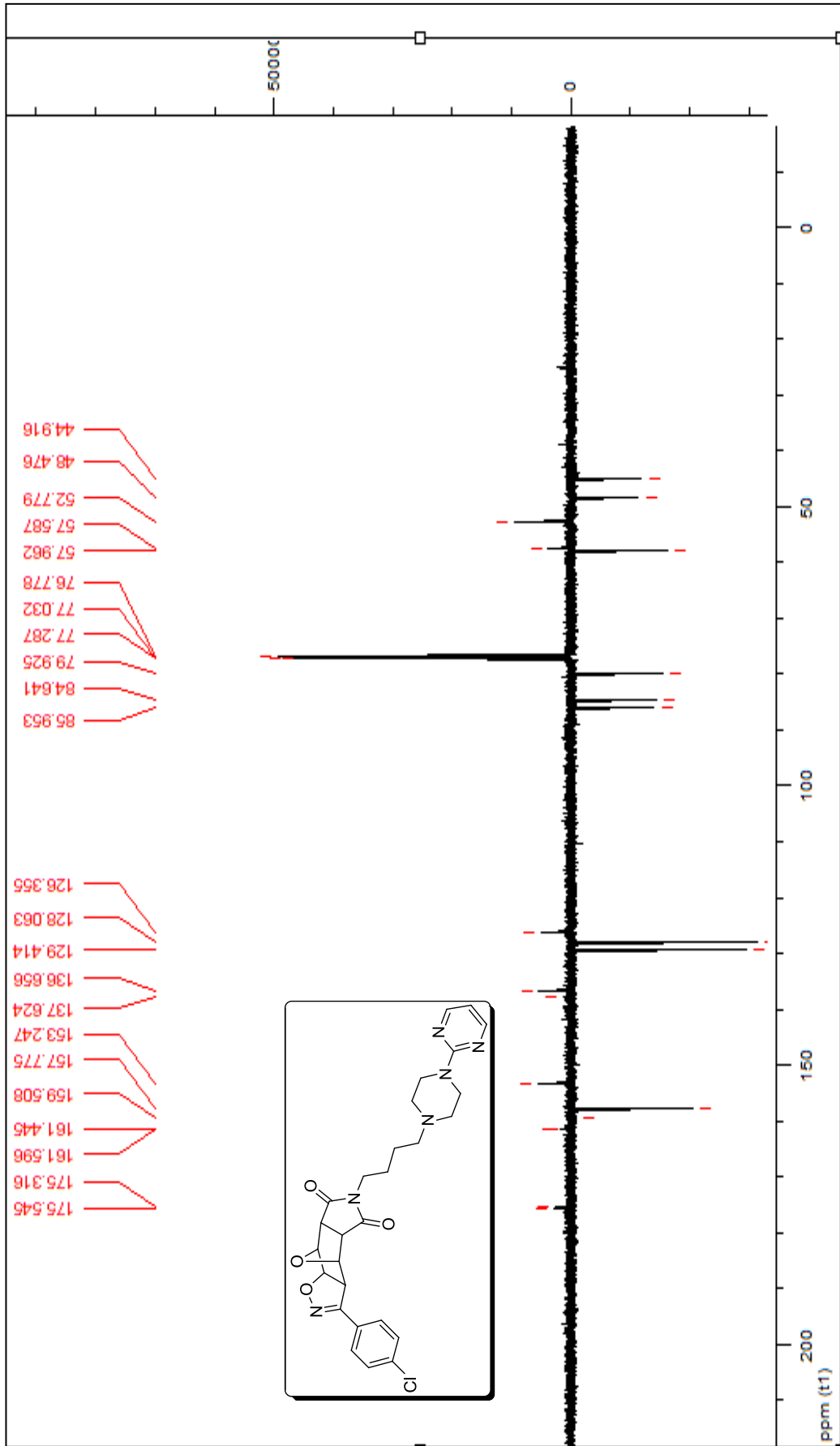
**Teorik Değer:** % C= 60.39, % H= 5.44, % N= 15.65.



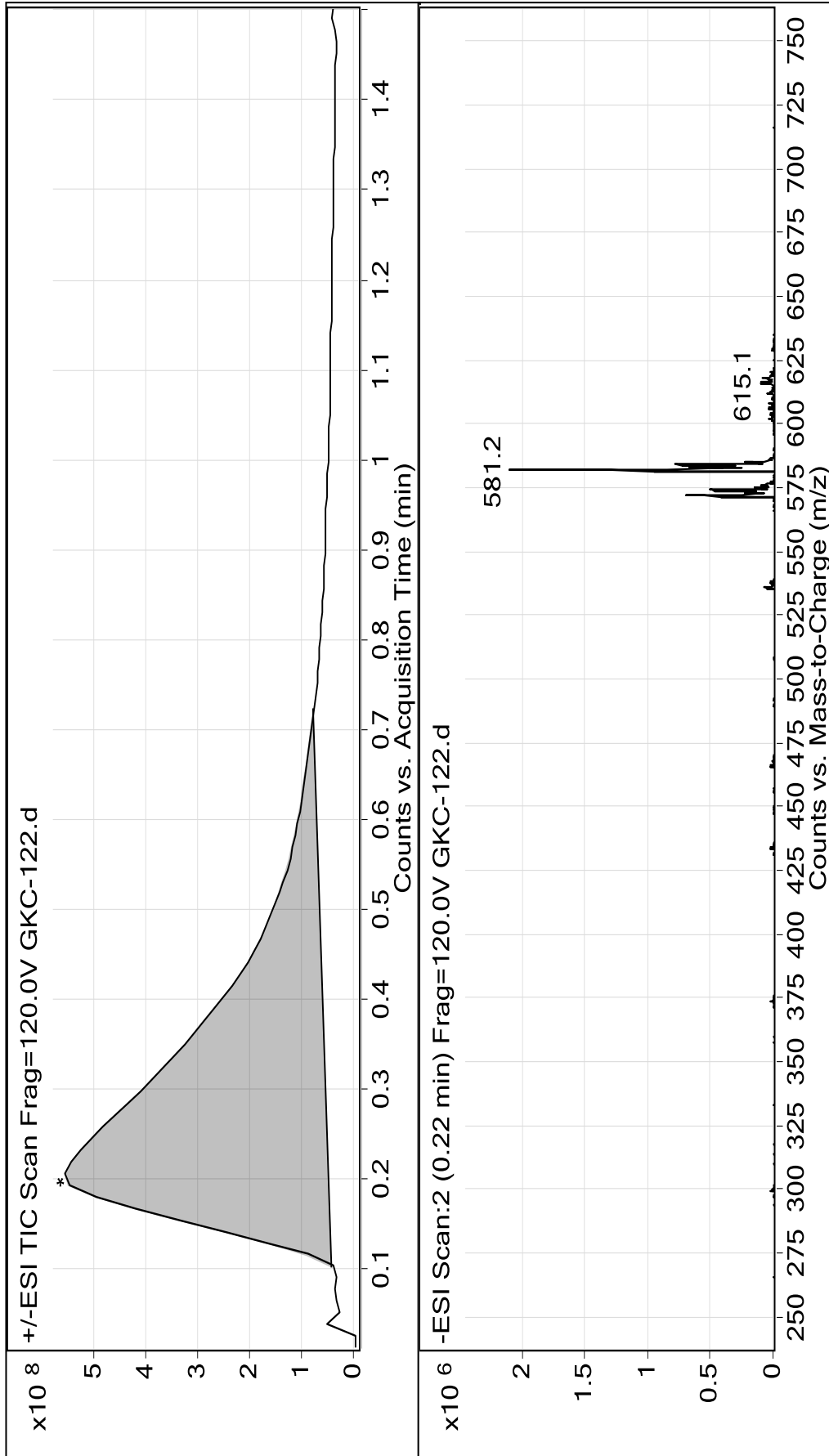
Şekil 6.43 Bileşik 5a'nın FTIR spektrumu



Şekil 6.44 Bileşik 5a'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

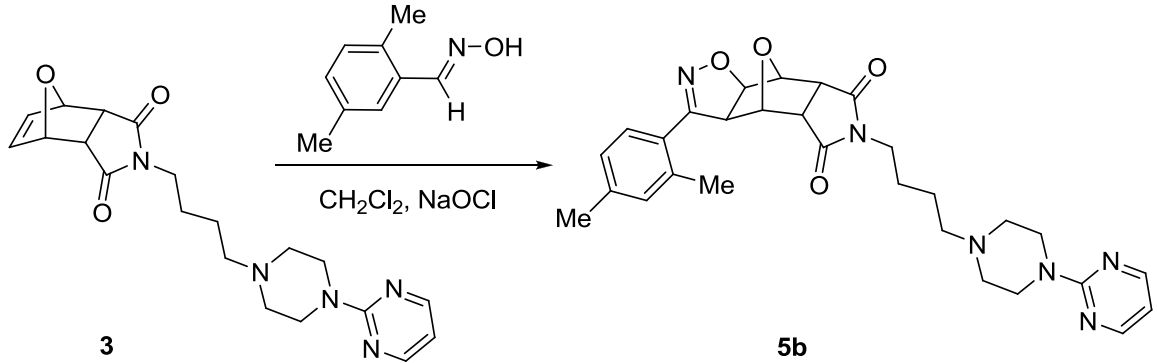


Şekil 6.45 Bileşik 5a'nın APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 6.46 Bileşik 5a'nın LC-MS spektrumu

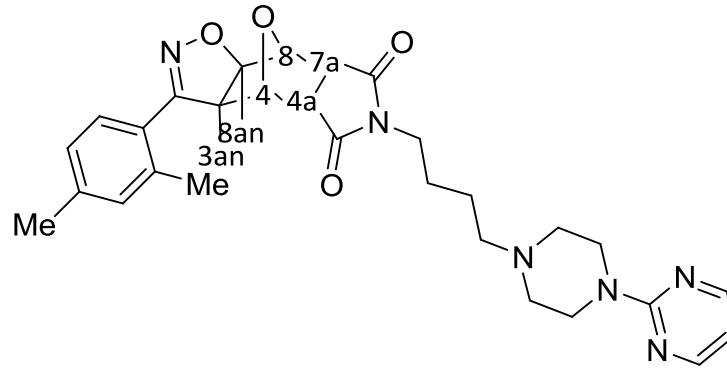
**6.5.2 4,8-Epoksi-3-(2,4-dimetilfenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion (Bileşik 5b, C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)**



Bileşik **3** ile 2,4-dimetilbenzaldoksimin tek kapta 1,3-dipolar siklokatalıma genel yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucu bileşik **5b** sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün diklorometan/metanol (20:1) kolon kromatografisi ile saf olarak elde edildi.

Beyaz katı; en. 137-138°C; R<sub>f</sub> = 0.36; verim %70.

### 6.5.2.1 Bileşik 5b'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 2939, 2861$  ve  $2809$  (alifatik, C-H gerilimi),  $1733$  ve  $1698$  (C=O gerilimleri),  $1584$  (aromatik, C=C gerilimleri),  $1547, 1496, 1444$  ve  $1398$  (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri),  $1239$  (C-O gergin halka gerilimi),  $1173$  ve  $1145$  (C-N salınımı)  $982$  (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri)  $817$  ve  $797$  (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem içi C-H eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

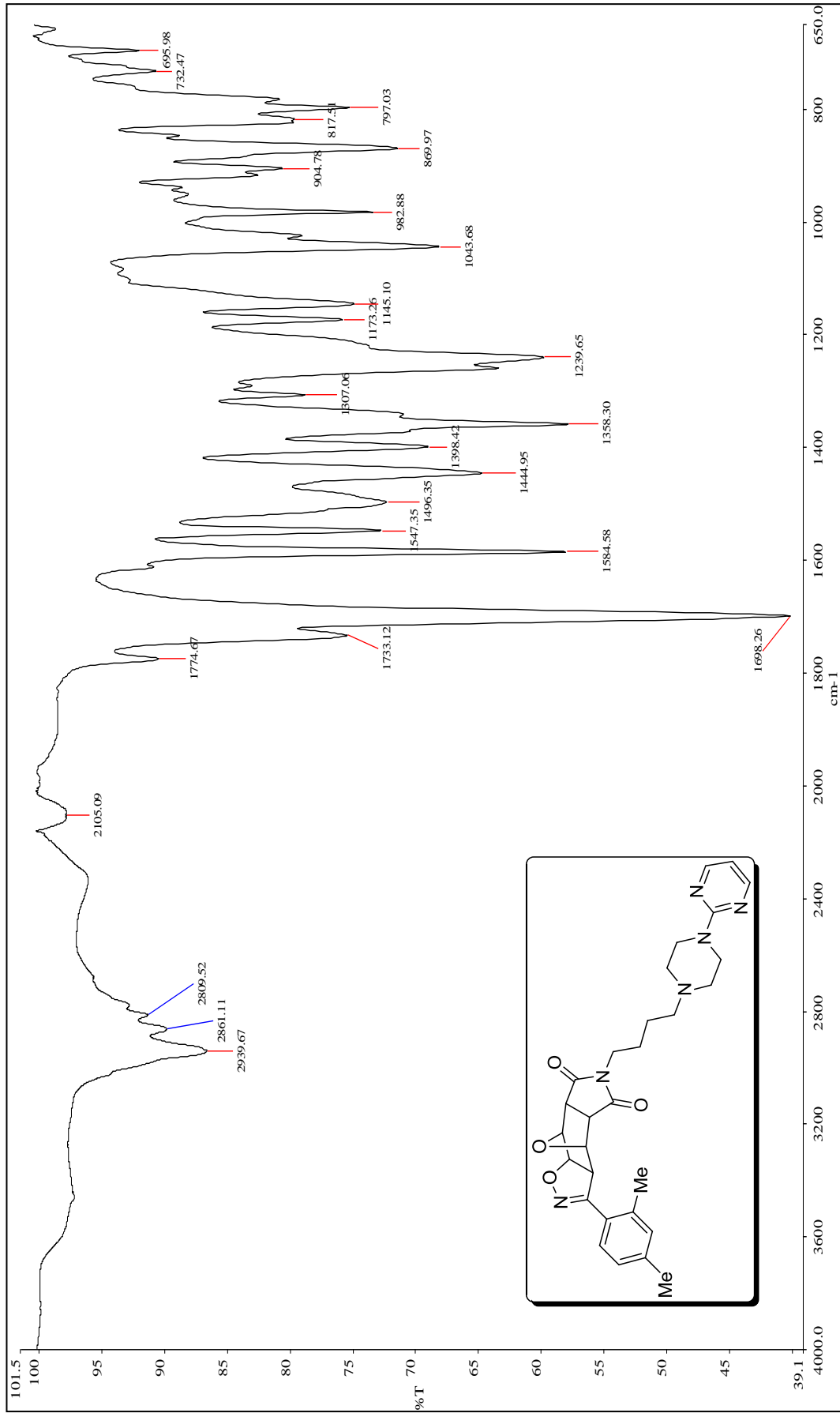
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.45\text{-}1.51$  (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ),  $1.55\text{-}1.62$  (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ),  $2.34\text{-}2.38$  (m, 5H,  $\text{CH}_3$  ve  $\delta\text{-CH}_2$ ),  $2.44\text{-}2.50$  (m, 7H,  $\text{CH}_3$  and  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $2.95$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{4a}$ ),  $3.03$  (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{7a}$ ),  $3.50$  (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ),  $3.81$  (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ),  $4.09$  (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{3an}$ ),  $4.83$  (s, 1H,  $\text{H}_4$ ),  $4.93$  (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{8an}$ ),  $5.12$  (s, 1H,  $\text{H}_8$ ),  $6.48$  (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ),  $7.08\text{-}7.12$  (m, 2H,  $\text{H}_{ar}$ ),  $7.21$  (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{ar}$ ),  $8.30$  (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):**  $\delta = 21.23, 22.47, 23.73, 25.45, 39.21, 43.52, 44.94, 48.25, 53.00$  (N-C),  $57.88$  (N-C),  $60.67, 79.98, 84.16, 84.88, 109.83$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $123.97$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $126.76$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $128.46$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $132.73$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $138.42$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $140.00$  ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ),  $154.83$  (C= $\text{N}_{\text{izoksazol}}$ ),  $157.64$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $161.59$  ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ),  $175.38$  (C=O),  $175.60$  (C=O).

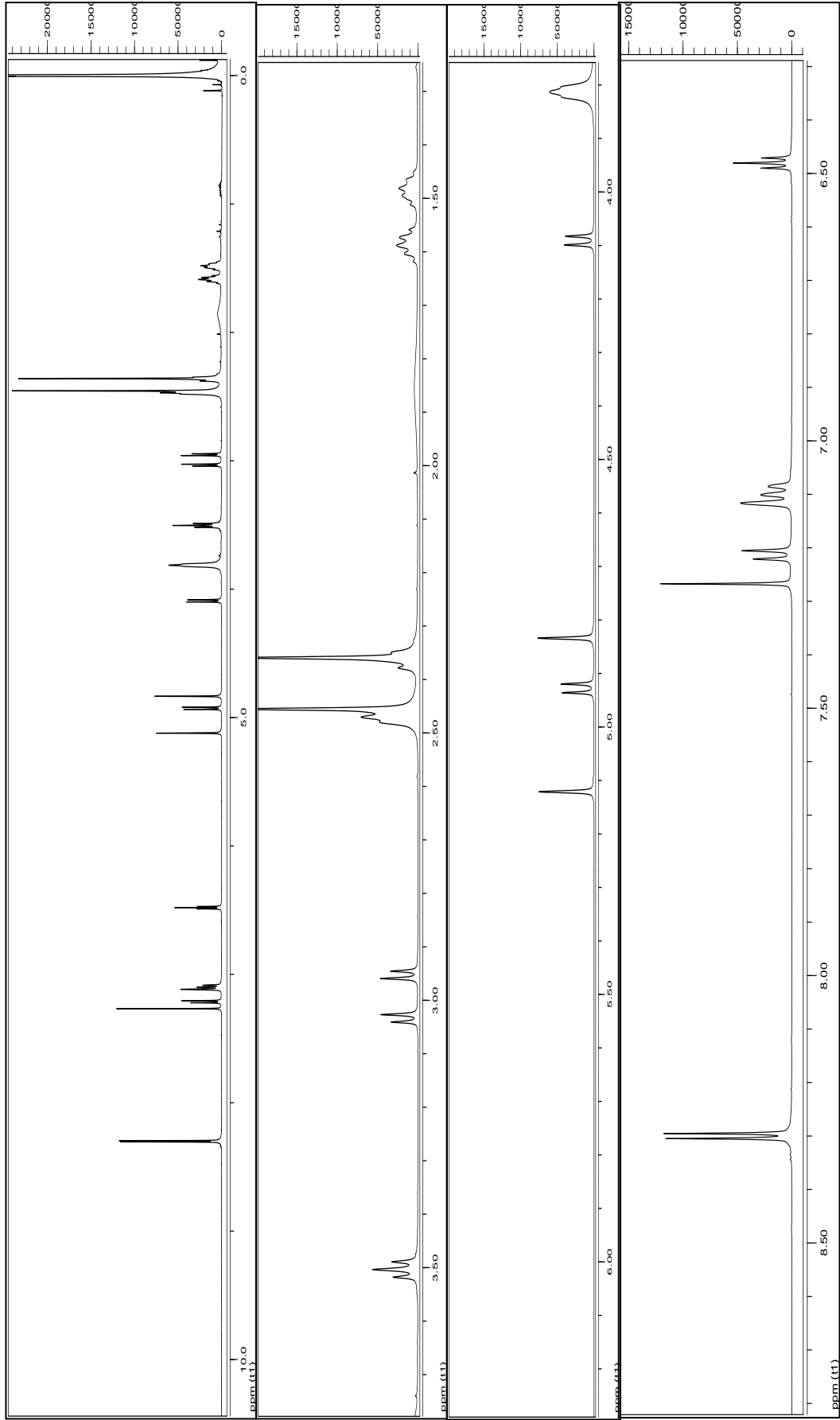
**LC-MS (EI):**  $531.4$  [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 65.65, % H= 6.45, % N= 15.85

**Teorik Değer:** % C= 65.64, % H= 6.46, % N= 15.84.

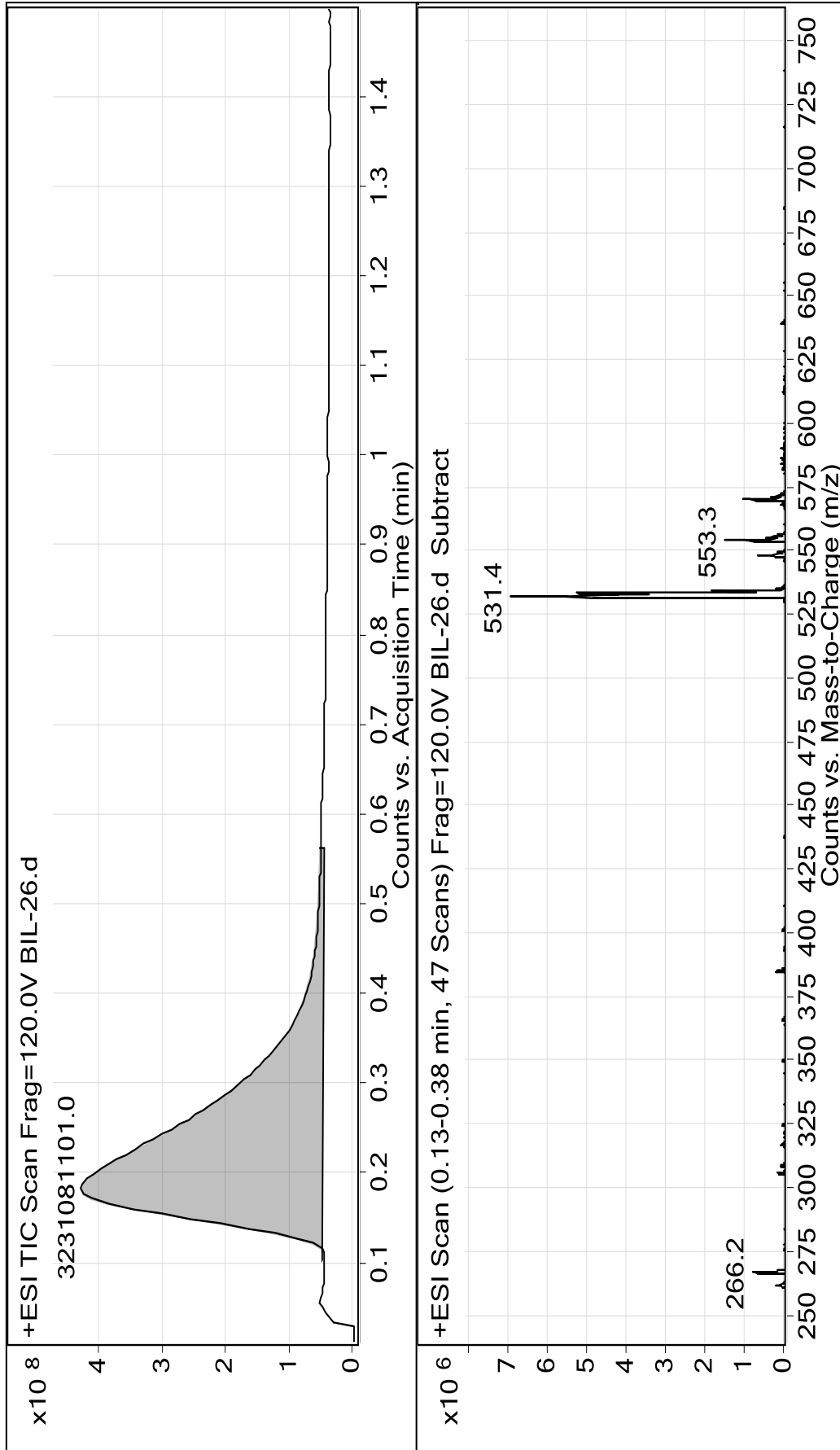


Şekil 6.47 Bileşik 5b'nin FTIR spektrumu (ATR)



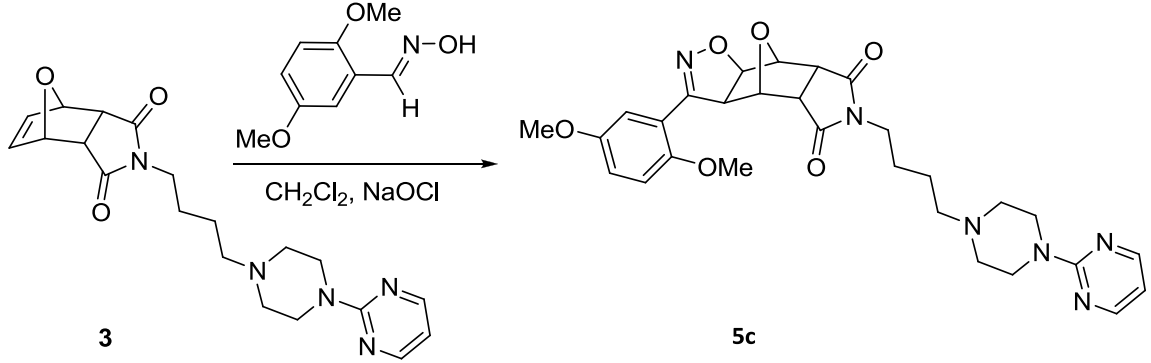
Şekil 6.48 Bileşik 5b'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )





Şekil 6.50 Bileşik 5b'nin LC-MS spektrumu

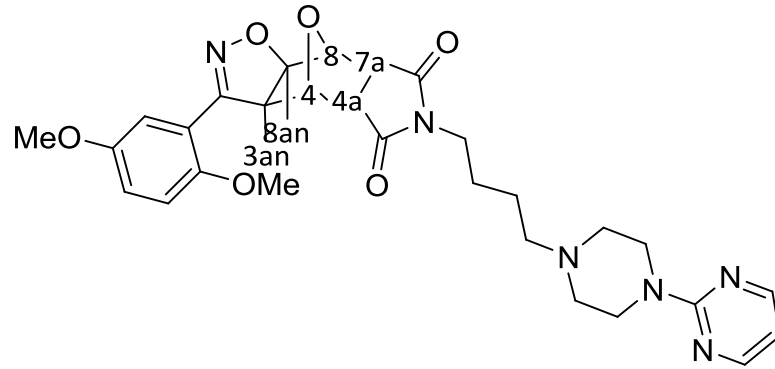
**6.5.3 4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-[4-((4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil]-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazol[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzodion (Bileşik 5c, C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>)**



Bileşik 3 ile 2,5-dimetoksibenzaldoksiminin tek kapta 1,3-dipolar siklokatalıma genel yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucu bileşik 5c sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün diklorometan/metanol (20:1) kolon kromatografisi ile saf olarak elde edildi.

Beyaz katı; e.n= 175 °C; R<sub>f</sub> = 0.26; verim %82.

### 6.5.3.1 Bileşik 5c'nin spektroskopik analiz verileri



**FTIR (ATR):**  $\nu = 3003$  (aromatik, =C-H gerilimi), 2941, 2837 ve 2779 (alifatik, C-H gerilimi), 1766 ve 1704 (C=O gerilimleri), 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1545, 1498, 1469, 1404 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1226 (C-O gergin halka gerilimi), 1174 ve 1151 (C-N salınımı) 796 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) 795, 736 (1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem içi CH eğilimleri)  $\text{cm}^{-1}$ .

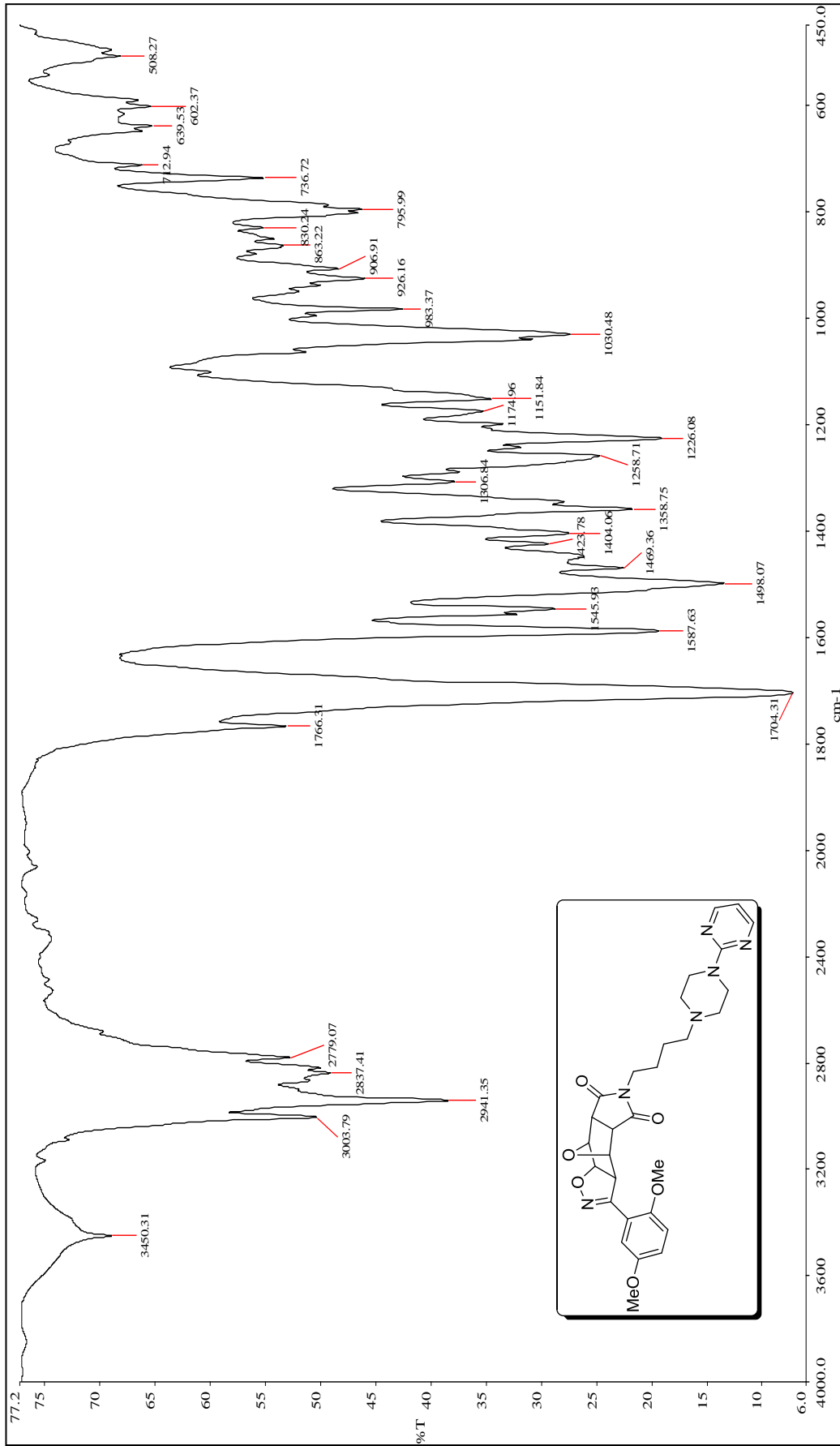
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):**  $\delta = 1.51\text{-}1.59$  (m, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 1.59-1.65 (m, 2H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ), 2.45 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.56 (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 2.98 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{4a}$ ), 3.04 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{H}_{7a}$ ), 3.52 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\alpha\text{-CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{piperazin}}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{3an}$ ), 4.85 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 4.96 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{8an}$ ), 5.08 (s, 1H,  $\text{H}_8$ ), 6.51 (dd, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ), 6.93 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 6.99 (dd, 1H,  $J = 3.1, 9.1$  Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz,  $\text{H}_{ar}$ ), 8.32 (d, 2H,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{H}_{\text{pirimidin}}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 23.58, 25.42, 39.08, 43.41, 45.02, 48.42, 52.96$  (N-C), 55.80 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.16 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.84 (N-C), 59.91, 80.64, 80.40, 85.38, 109.91 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 113.00 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 113.46 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 116.88 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 118.63 ( $\text{C}_{\text{subst}}$ ), 151.25, 153.71, 153.81 ( $\text{C}=\text{N}_{\text{izoksazol}}$ ), 157.72 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 161.57 ( $\text{C}_{\text{pirimidin}}$ ), 175.63 (C=O), 175.82 (C=O).

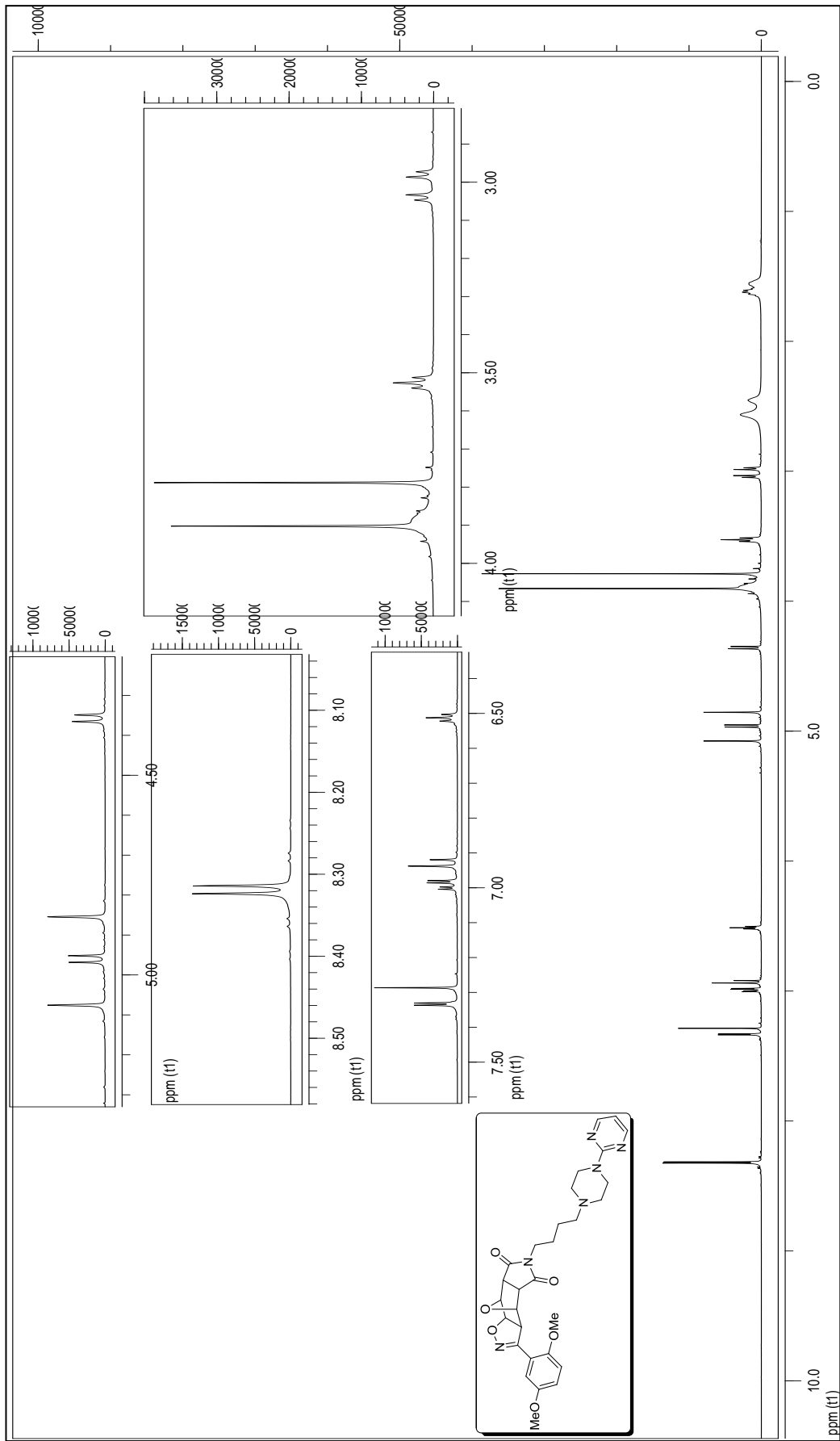
**LC-MS (EI):** 563.4 [ $\text{M}^{+1}$ ].

**Elemental Analiz Sonucu:** % C= 61.90, % H= 6.10, % N= 14.95

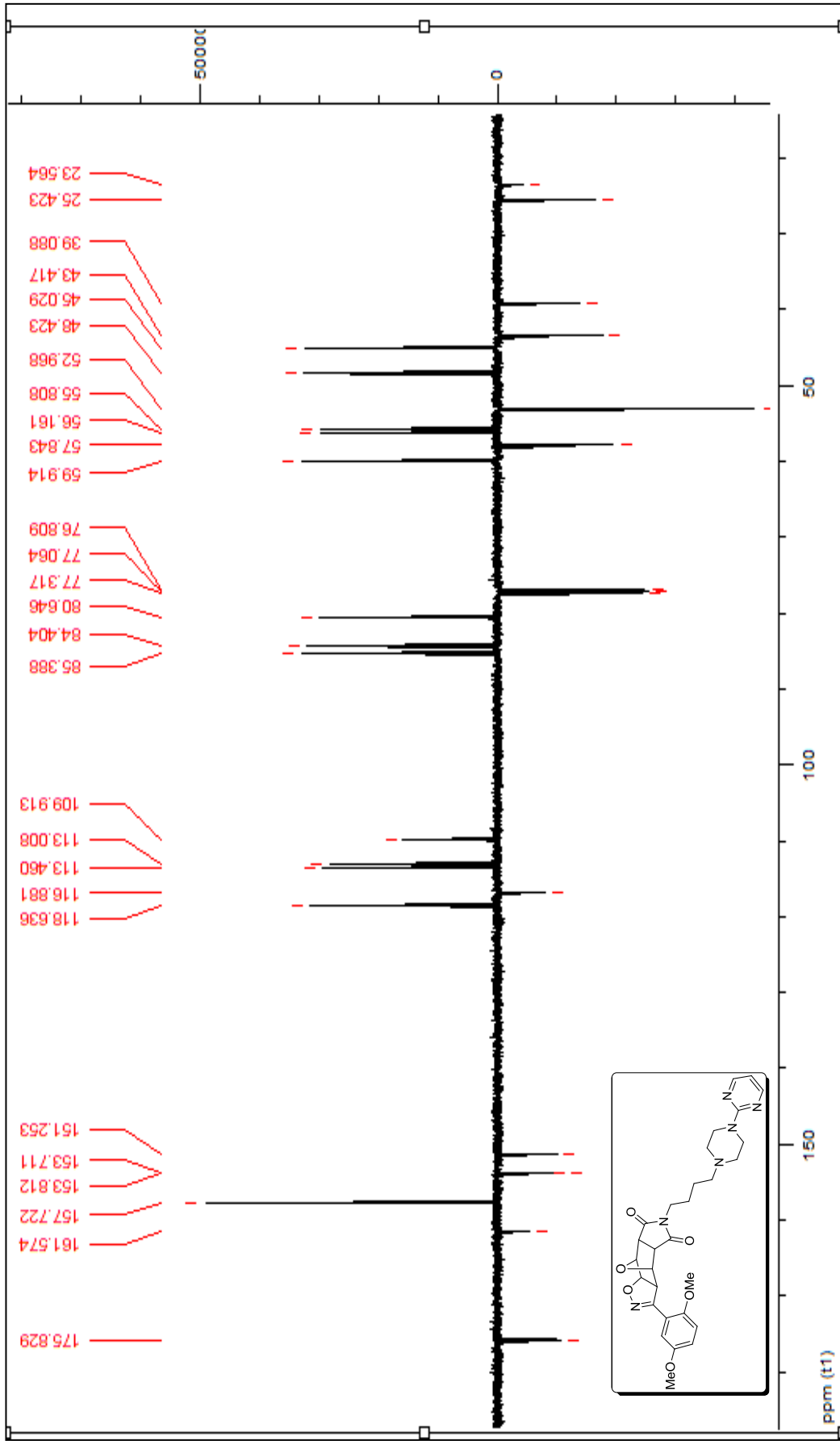
**Teorik Değer:** % C= 61.91, % H= 6.09, % N= 14.94.



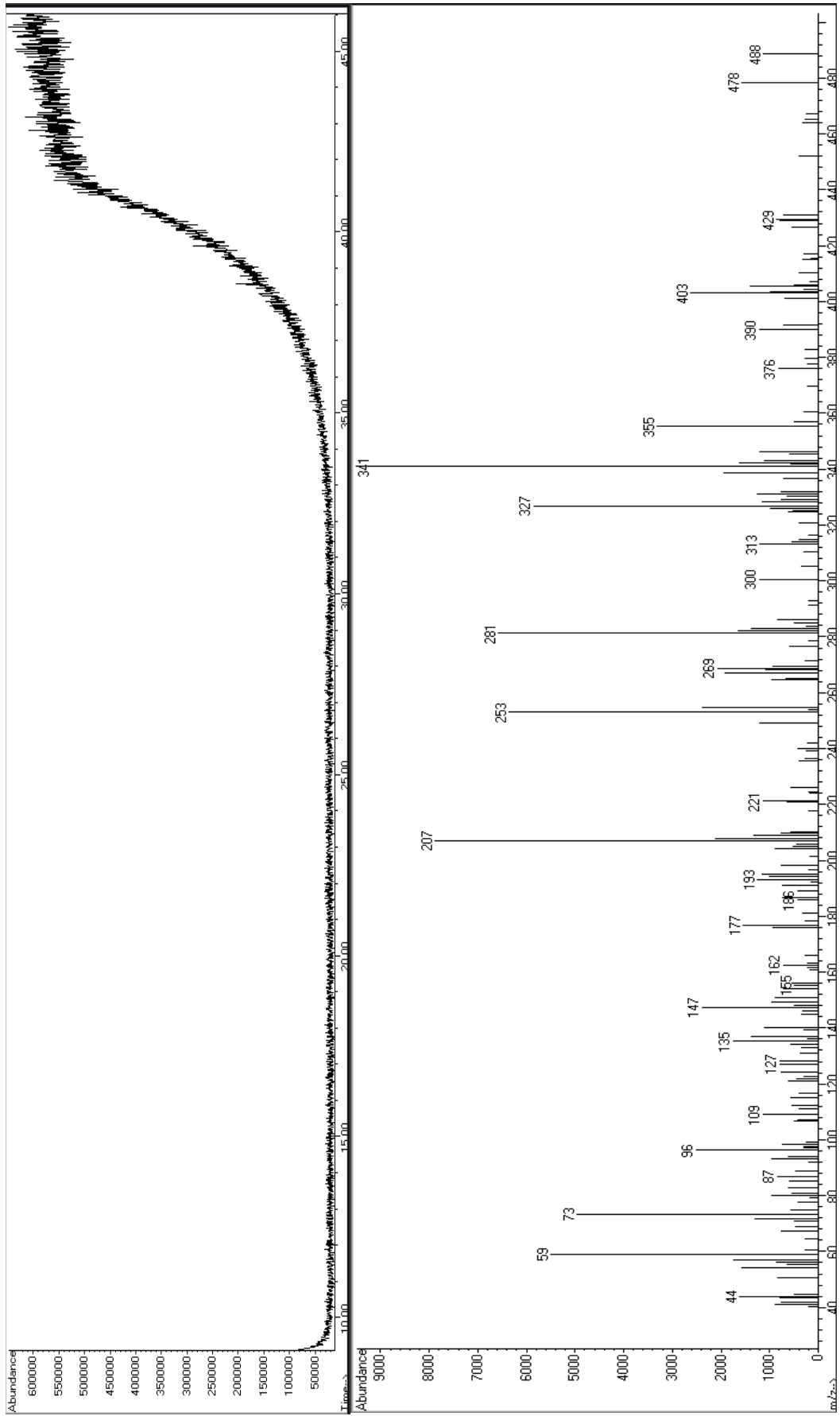
Şekil 6.51 Bileşik 5c'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 6.52 Bileşik 5c'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 6.53 Bileşik 5c'nin APT spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)



Şekil 6.54 Bileşik 5c' nin GC-MS spektrumu

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Geçmişten günümüze incelediğimizde, arilpiperazin sınıfı üyesi olan bileşikler antidepresan ilaç etken maddeleri olarak sıklıkla gündeme gelmiştir. Arilpiperazin sınıfı üyesi bileşikler, klinik araştırmalara psiko ve nörotik alanlarda uygulamaları ile ve biz kimyagerlere de yeni biyoaktif moleküllerin sentez modellerinin tasarlanmasında ışık tutmuştur.

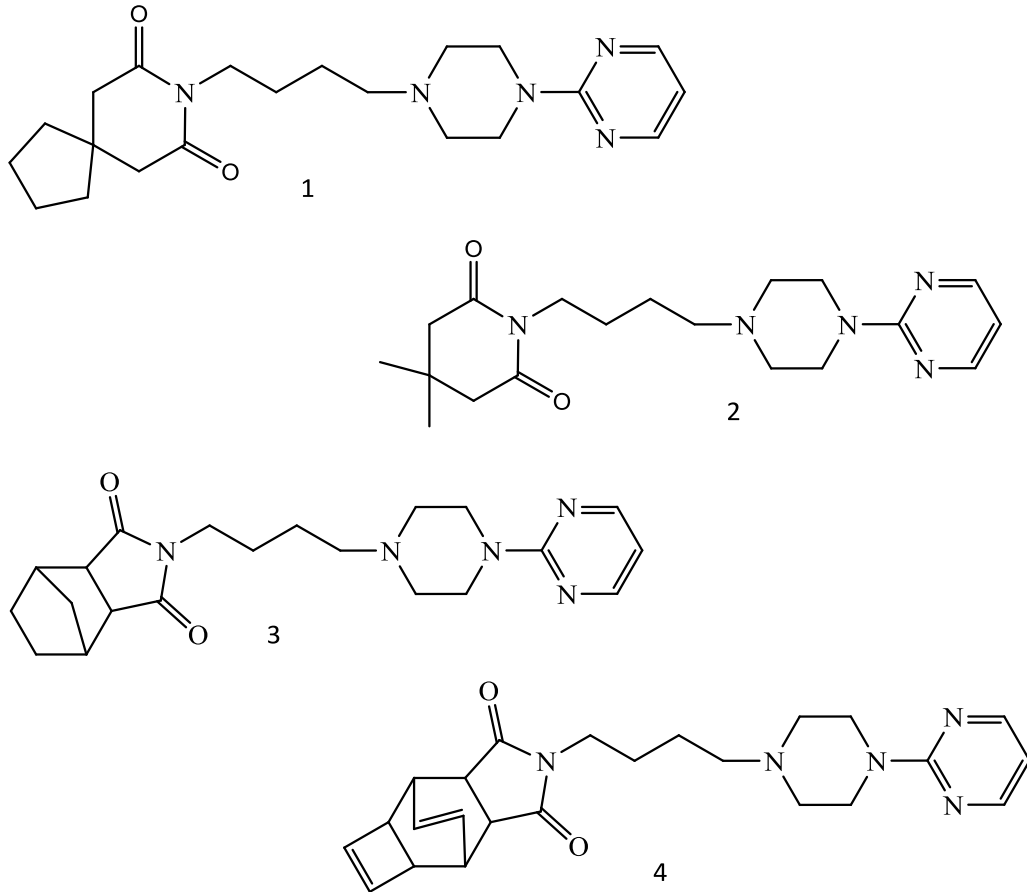
Arilpiperazin sınıfı bileşikler, özellikle anksiyete ve psikiyatrik bozukluklarda tedavi amaçlı uygulanan ilaçlardır. 5-HT reseptörleri arasında, en çok çalışılan ve genellikle anksiyete ve psikiyatrik bozukluklar ile ilgili olduğu kabul edilen 5-HT<sub>1A</sub> alt tipidir [79], [80], [81], [82], [83], [84]. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörüne bağlanmak için aminotetralinler, ergolinler, ariloksilaminler ve arilpiperazinler gibi anksiyolitik ajanlar vardır [85], [86]. Bunlar arasında, arilpiperazin türevleri 5-HT<sub>1A</sub> reseptör ligandlarının en önemli sınıflarından birini temsil eder.

5-HT<sub>1A</sub> agonisti olarak *N1-Substitue N4-arilpiperazinler* benzodiazepin türevi olmayan yeni jenerasyon anksiyolitik ajanlar olarak literatürde yerini almıştır. *N1-Substitue N4-arilpiperazinlerin* önemli bir alt sınıfı imid-arilpiperazin türevi bileşiklerdir. İmid-arilpiperazin türevi bileşikler ile çok sayıda bilimsel literatür ve klinik araştırma bulunmaktadır.

İmid-arilpiperazin türevi bileşikler sınıfında yer alan bileşiklerden birçoğu günümüzde anksiyolitik ajanlar olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Buspiron(1) , gepiron(2) [15],

[87], tandospiron(3) [5], [6] ve zalospiron(4) [88], [89] imid-arilpiperazin sınıfında bulunan en önemli sentezlenmiş bileşiklerdir (Şekil 7.1).

Pirimidinil piperazinlerin bu türevlerinin anksiyolitik ve antidepresan özellikleri klinik olarak test edilmiş ve doğrulanmıştır [90], [91], [92]. Bu 5-HT<sub>1A</sub>R ilaçların tedavi edici faaliyeti uygulamadan 2-4 hafta sonra başlamaktadır [93].



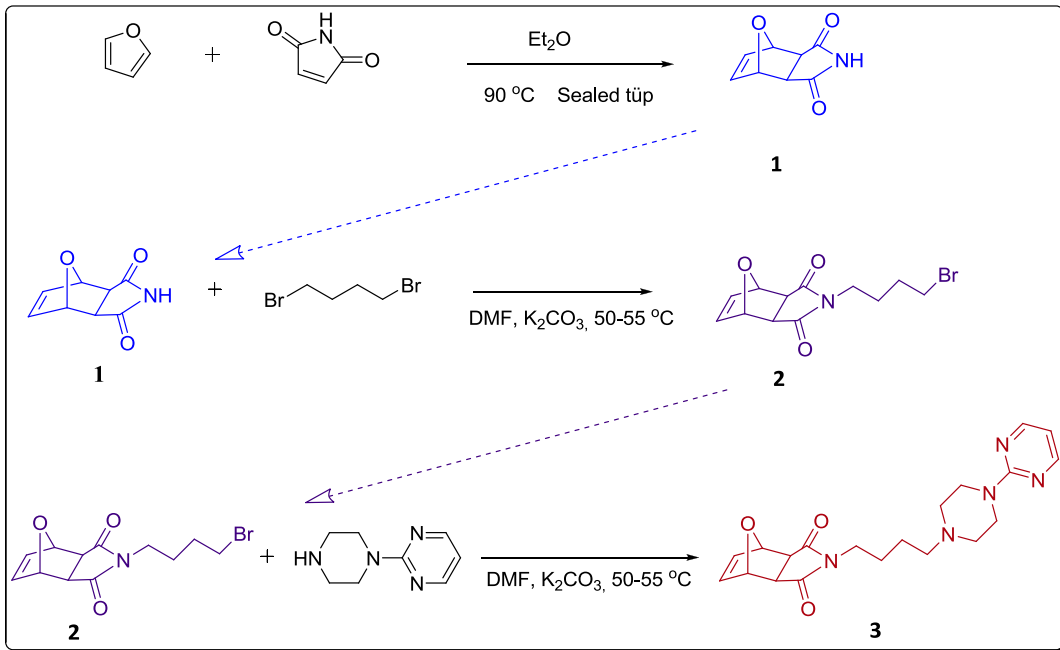
Şekil 7.1 Bupiron(1), gepiron(2), tandospiron(3), zalospiron(4) kimyasal yapıları

Klinik ortamda anksiyete tanısı, panik, yaygın anksiyete ve post-travmatik stres bozuklukları dahil olmak üzere çeşitli sendromlara bölünmüştür ve farmakoterapi buna göre yönetilmektedir. Bu hastalıkların akut aşamaları benzodiazepinler gibi hızlı başlangıçlı ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Buspar ticari adı altında Mead Johnson tarafından pazarlanan bupiron, anksiyete bozuklukları üzerinde etkili olmuştur [3]. 5-HT<sub>1A</sub>R kısmi agonisti olan tandospiron, anksiyete endikasyonu için Sumitomo tarafından pazarlanmıştır [95]. Gepiron, lesopitron gibi diğer pirimidinil piperazin türevleri klinik çalışmalarda anksiyolitik ajanlar olarak kullanılmaktadır [96].

Diğer taraftan buspiron, gepiron, tandospiron ve zalospiron pirimidinil piperazin türevi bileşikler sınıfında olmasının yanı sıra imid fonksiyonel grubunda yapısında barınmaktadır. Özellikle imidlerin bisiklik ve trisiklik türevlerinin canlı sistemlerdeki pozitif etkileri bilinmektedir.

Pirimidinil piperazin yapıdaki ve imid fonksiyonel grubu içeren bileşikler hakkındaki tüm bu kaynak araştırmaları doğrultusunda çalışmamızın temelini oluşturacak tandospiron molekülünün alkenik yapıda sentezlenmesi tespit edilmiştir.

Alkenik yapıda tandospiron molekülünün sentezlenmesi üç basamaktan oluşmaktadır. Maleimid'in furan ile Diels-Alder reaksiyonu sonucu 7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (**1**), bileşik 1'in 1,4-dibromobütan ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-(4-bromobütül)bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzodikarboksimid (**2**), bileşik 2 ile 2-(1-piperazinil)pirimidin bileşiğinin tekrardan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu *N*-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]bütül]-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-ekzo,3-ekzo-dikarboksimid (**3**) (alkenik yapıdaki tandospiron bileşiği) kaynak verilerinden yararlanılarak sentezlenmiştir (Şekil 7.2).



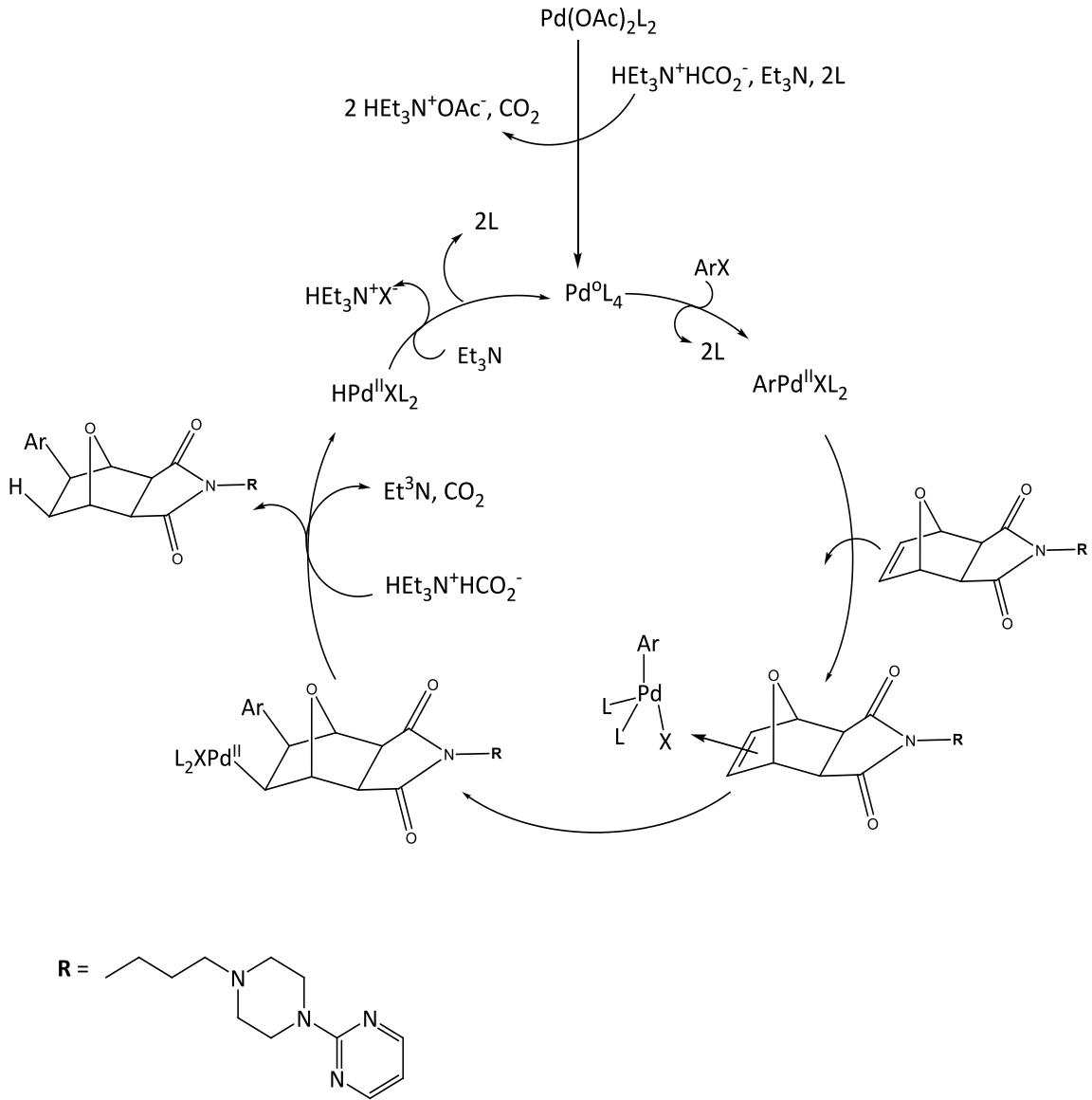
Şekil 7.2 Alkenik yapıdaki tandospironun sentez basamakları

Bileşik **2'** nin yapısı FTIR ve GC-MS spektroskopik çalışmaları ile aydınlatılır. Bileşik **2** için, bileşik **1'** de bulunan N-H gerilim bandı gözlenmemekte ve karbonil gruplarının gerilim bantlarında ise  $1764\text{ cm}^{-1}$  ve  $1686\text{ cm}^{-1}$  de gerilim bantı oluşturduğu tespit edilmiştir. FTIR ile yapılan bu ön incelemeden sonra moleküllerimizin GC-MS spektrumunda beklenen moleküler iyon piki ve buna ait alt fragmentasyonları tespit edilmiştir.

Bileşik **3** için, FTIR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve GC-MS spektroskopik çalışmaları ile yapısı aydınlatılmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunu incelediğimizde yapımızda bulunan  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_6$  alkenik protonlarına ait 6.52 ppm'de triplet ve aromatik pirimidin halkasına ait olan protonların beklenen 8.31 ppm'de dublet ve 6.50 ppm'de triplet şeklinde (Şekil 6.11) rezonans olması başlangıç maddemiz olan alkenik tandospiroon molekülünü doğrulamaktadır. Bileşiğin ölçülen  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu yapıyı desteklemekte ve kütle spektrumunda belirlenen moleküler iyon pikinin yanı sıra alt fragmentasyonları da tespit edilerek yapıya kesinlik kazandırmıştır.

Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann ve çalışma grubumuz tarafından bisiklik ve trisiklik halka sistemlerinin özellikle imidlerin Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları laboratuvarlarımızda on yılı aşkın süredir detaylı olarak incelenmektedir [144], [145], [146], [147], [148], [149], [150], [151]. Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum(II) asetat katalizörlüğünde gerçekleştirilen hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir.

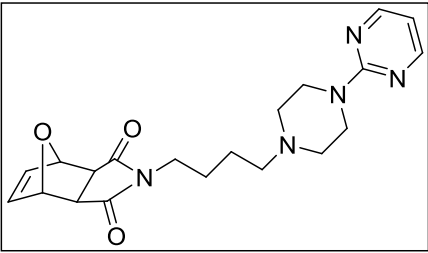
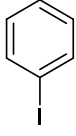
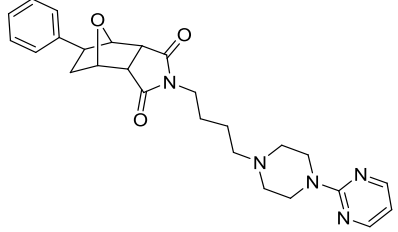
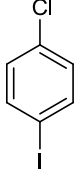
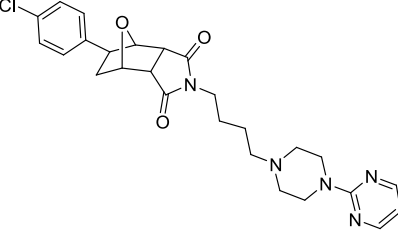
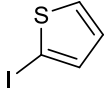
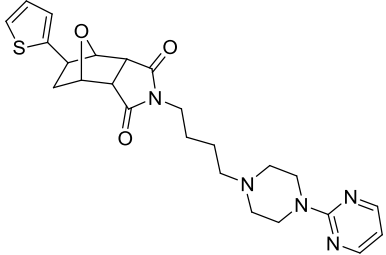
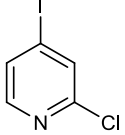
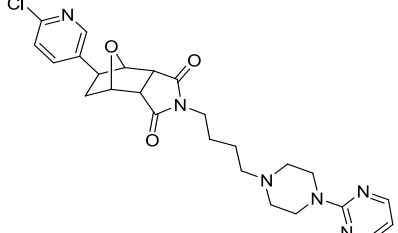
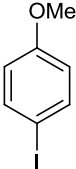
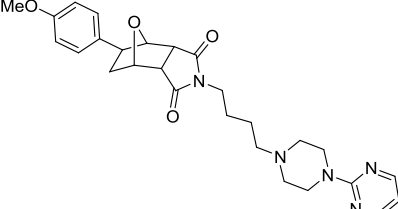
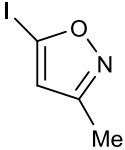
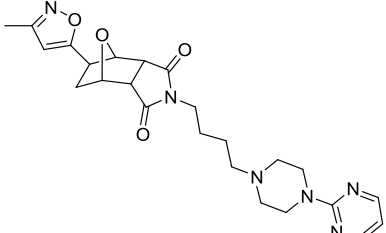
Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında bileşik **3'** ün paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilsarin varlığında, 5-iyodo-3-metilzoksazol, 2-kloro-5-iyodopiridin, 2-iyodotiyofen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodo-4-metoksibenzen ve iyodobenzen gibi aril- ve hetarilsüstitue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



Şekil 7.3 Aril- ve hetarilsübstitüe iyodürlerle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonun katalitik çevrimi

Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek altı adet yeni arillendirilmiş tandospiron analogları (**4a-f**) sentezlenmiştir. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denedikten sonra bulunan uygun yürütücü sistemleri ile kloroform/metanol veya diklorometan/metanol ile kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde  $R_f$  değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

Çizelge 7.1 Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler

	Arilendirme reaktifi	
<div data-bbox="292 936 721 1187" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">  </div> <p data-bbox="316 1227 695 1267">Başlangıç maddesi (Bileşik 3)</p>		
		
		
		
		
		

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsübstitüentlerin etkisine bağı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik gruplara ait bantların azalması ve başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatikliğe ait mono- di- ve trisübstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde [152] belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan  $^1\text{H}$  NMR analizleri ele alındığında, başlangıç maddelerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen singlet olarak belirlenen alkenik bağı özgü kimyasal kaymaların yok olduğu, buna bağı olarak başlangıç maddesinin (bileşik **3**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda bulunan pirimidin halkasına ait aromatik protonlar dışında aril ve hetaril aromatik protonlara ait sinyallerin oluştuğı gözlenmiştir.

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

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

Çalışmanın üçüncü aşamasında, başlangıç maddemizin (bileşik **3**) alkenik yapı içermesi sebebiyle 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarını da başlangıç maddemiz için denemeyi uygun gördük ve bu konu ile ilgili literatür çalışması yaptık.

Bilindiğı gibi, heterohalkalı bileşikler pek çok doğal ürünün yapısını oluşturmaları ve biyolojik sistemlere etkileri nedeniyle organik kimyanın önemli bir sınıfını oluştururlar.

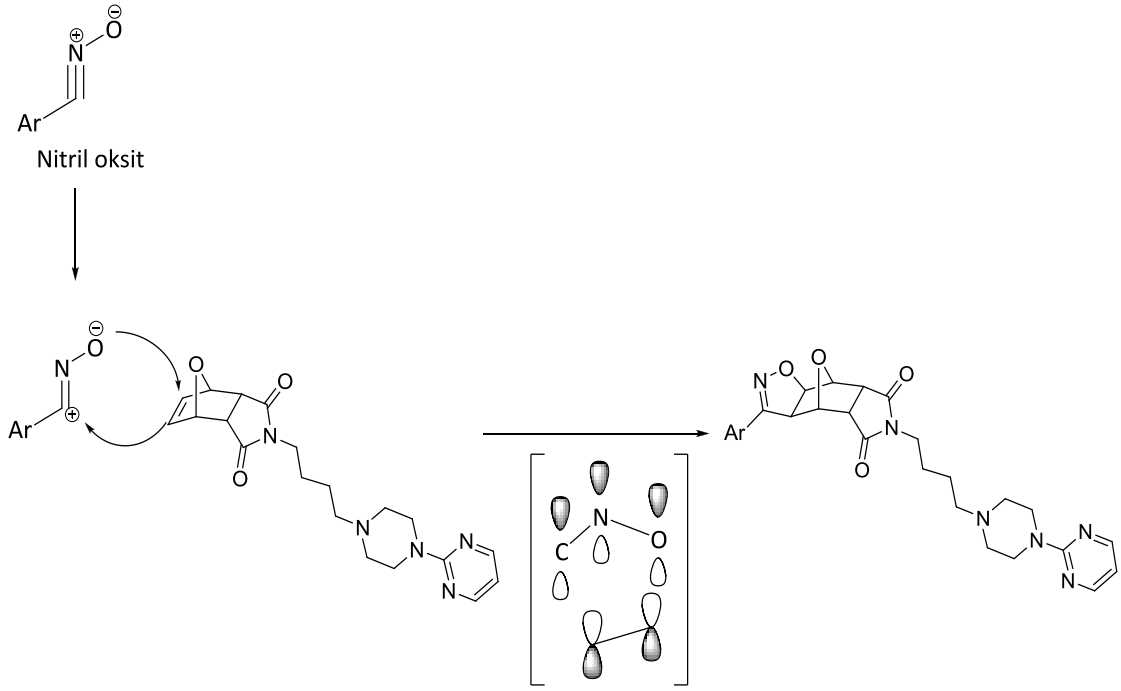
Yapılan kaynak araştırmalarında, Deng ve arkadaşları [153], [154] tarafından 5,6-dehidronorcantharidin molekülünden 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu ile izoksazolin bileşikleri hazırladıkları tespit edilmiştir.

İzoksazolinler, pek çok önemli farmasötik bileşiğin farmakolojik aktiviteden sorumlu bölgesini oluştururlar [155], [156]. Bununla birlikte, sentetik olarak fonksiyonelliğe sahip olmalarından dolayı biyoaktif doğal bileşiklerin sentezinde de kullanılmaktadırlar [157]. İzoksazolin grubu içeren bileşiklerin gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özellikler arasında antibakteriyal ve antiviral olmaları, pıhtı oluşumunu önlemeleri, ağrı kesici etkileri sayılabilir [158].

İzoksazolinleri sentezlemek için kullanılan en genel ve yaygın yöntem, nitril oksitlerin alkenlerin aktif çifte bağına 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonudur. Nitril oksitler, heterohalkalı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılabilen önemli aracı moleküllerdir ve bu moleküllerin hazırlanması için genel yöntem hidrosimil klorürlerin bazik ortamda dehidrohalojenasyonudur. Hidrosimil klorürler ise aldoksimlerin  $Cl_2$ , NBS, NCS, NaOCl, alkil hipoklorür gibi reaktiflerle klorlanmasıyla elde edilirler [159].

1982 yılında Lee'nin yayınladığı çalışmada çeşitli dipolarofillerle NaOCl varlığında aynı reaksiyon kabı içerisinde önce oksimin dehidrohalojenasyonu ardından izoksazolin oluşumu gerçekleştirilmiştir [160].

Bu literatür taramaları göz önüne alınarak çalışmanın bu aşamasında başlangıç maddesine (bileşik **3**) 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Nitril oksit oluşumu için 2,5-dimetoksibenzaldoksim (bileşik **6**), 4-klorobenzaldoksim (bileşik **7**) ve 2,4-dimetilbenzaldoksim (bileşik **8**) olmak üzere üç farklı oksim sentezlenmiştir. Sentezlenen oksimlerin, sodyum hipoklorit varlığında dehidrohalojenasyona uğramasının ardından oluşan nitril oksitler aşağıdaki gösterimde açıklandığı gibi eş-zamanlı mekanizma sonucu alkenik çift bağa katılma yapmaktadır.

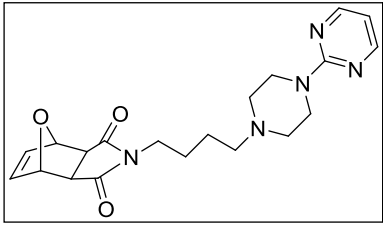
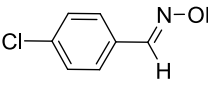
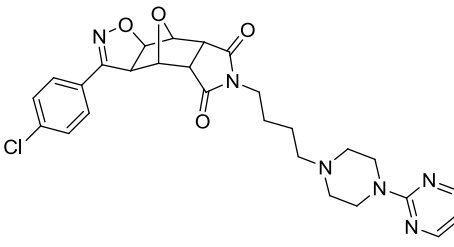
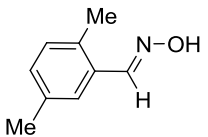
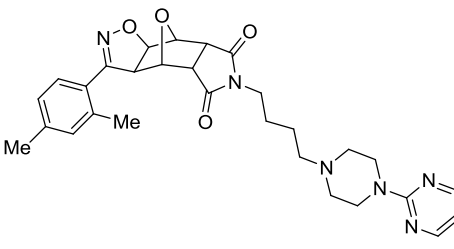
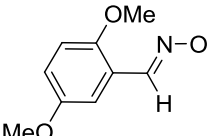
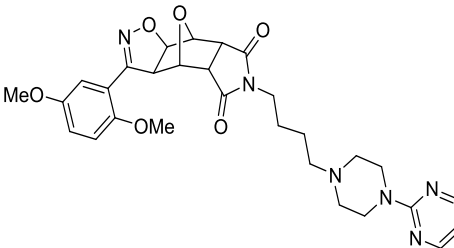


Şekil 7.4 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu genel mekanizması

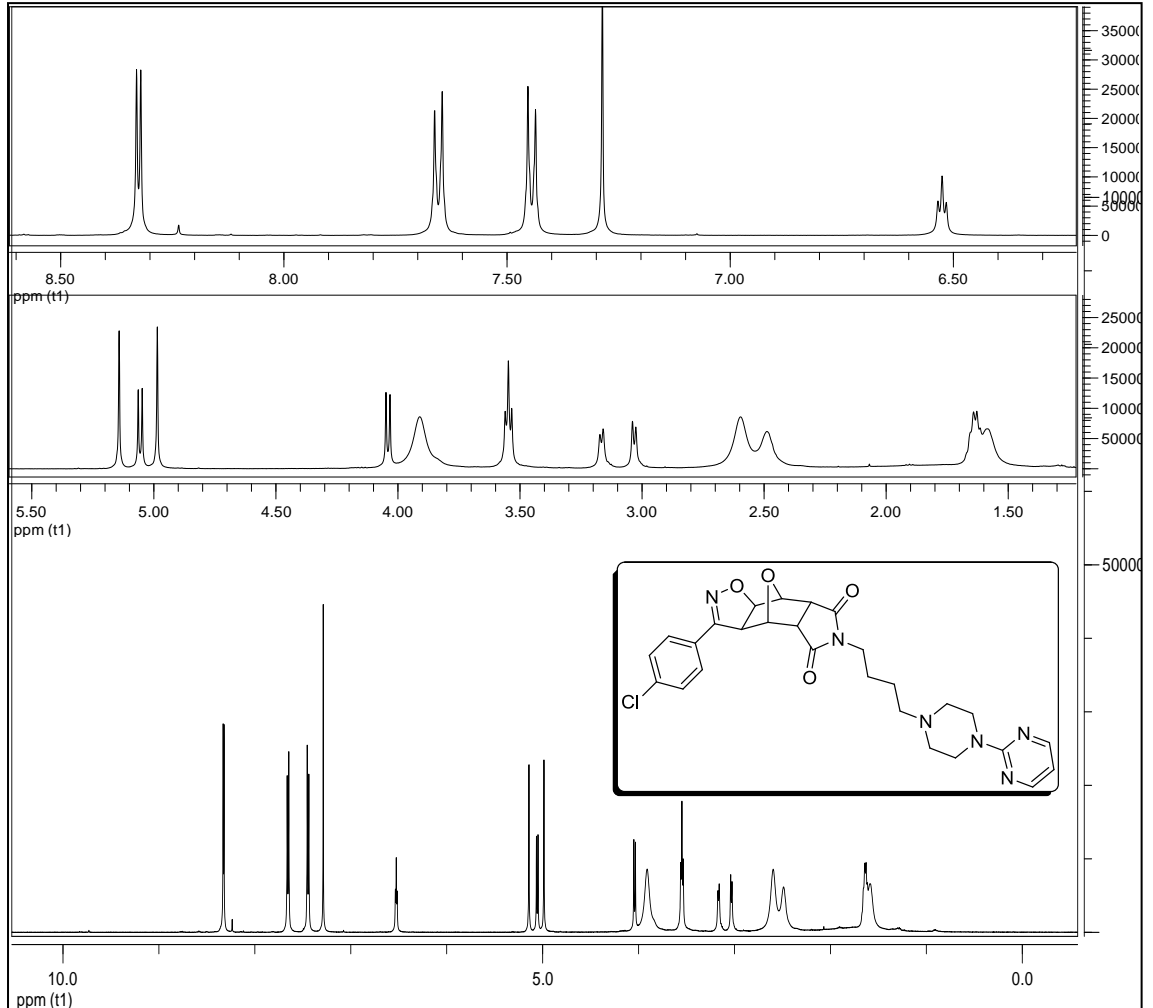
Başlangıç maddemizle hazırladığımız üç oksim ile yapılan 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucu üç yeni izoksazolin türevi tetrasiklik tandospiron analogları (**5a-c**) sentezlenmiştir. Elde edilen tüm siklokatılma ürünlerinin saflaştırma çalışmaları kolon kromatografisinde uygun çözücü karışımları (diklorometan/metanol) ile yapılmıştır.

Bileşiklerin (**5a-c**) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıya kazandırılan izoksazolin gruplarına bağlı olarak kayma gösterdiği ve mono-, di- ve trisubstitüe aromatik gruplara ait bantların yeni moleküllerde yer aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, moleküllerin izoksazolin halkasında bulunan C=N grubuna ait gerilim bantları  $1520-1591\text{ cm}^{-1}$  arasında değişen değerlerde gözlenmiştir.

Çizelge 7.2 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler

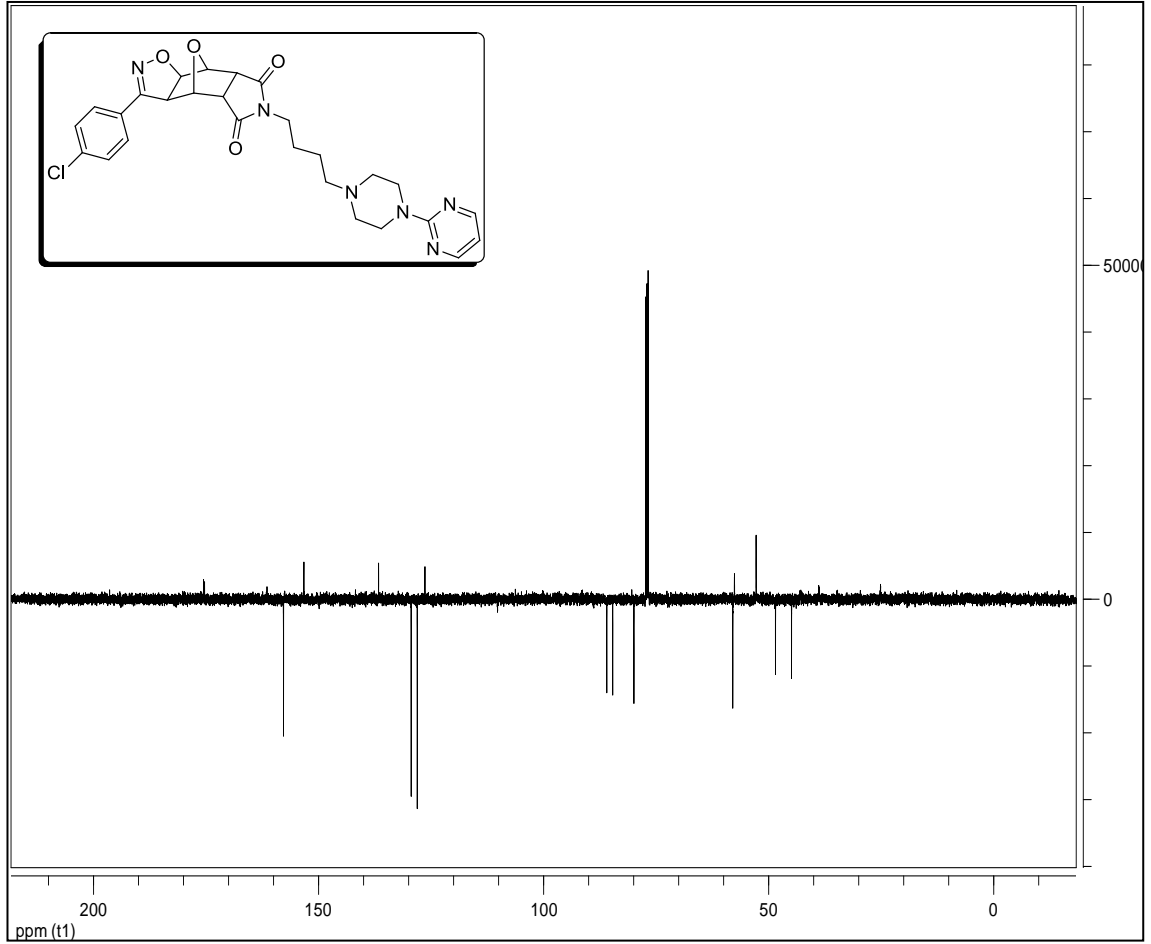
	Kullanılan oksimler	
 <p>Başlangıç maddesi (Bileşik 3)</p>		
		
		

FTIR spektroskopisi ile elde edilen ön bilginin ardından alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında, alkenik protonlara ait sinyallerin kaybolduğu, buna karşılık bileşiklerdeki 4.09 ppm'de  $\text{H}_{3\text{an}}$  ve 4.93 ppm'de  $\text{H}_{8\text{an}}$ 'ya ait sinyallerin olduğu gözlenmiştir. Yapıya eklenen izoksazol grubunda bulunan aromatik halka protonları tespit edilmiştir. Trisiklik halkaya bağlanarak oluşan beş üyeli halkaya ait proton bulunmamaktadır fakat trisiklik halkada yeni 2 C-H protonu oluşmuş,  $^1\text{H}$  NMR spektrumları yardımıyla bu protonlardan  $\text{H}_{8\text{an}}$ 'nın oksijen atomuna komşuluğu nedeniyle daha aşağı alanda rezonans olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak trisiklik halkaya bağlanan beş üyeli izoksazol halkasının *ekzo* yönelişli olduğu görülmüştür. Bileşik **5a**'ya ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu görülmektedir;



Şekil 7.5 Bileşik **5a**'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

APT spektrumlarında alkenik karbonlara ait piklerin yerine yukarı alanda  $C_{3an}$  ve  $C_{8an}$  pikleri gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatik gruplara ait karbonlar da beklenen yerlerde sinyal vermiştir. Ayrıca izoksazolin halkasında bulunan C=N kuarterner karbonun da bütün ürünlerde 150 ppm civarında verdiği sinyal saptanmıştır. Bileşik 5a'ya ait APT spektrumu görülmektedir;



Şekil 7.6 Bileşik 5a'nın APT spektrumu

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

Sonuç olarak, ilaç endüstrisinde yer alabilecek, ilaç etken maddeler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada dokuz adet yeni tandospiyon analogu elde edilmiştir. Bu ürünlerin altısını tandospiyonun aril- ve hetaril- türevleri, diğer üçünü ise izoksazolin türevleri oluşturmaktadır. Bu çalışmamız Organic Preparation And Procedures International basılmak üzere kabul edilmiştir [161]. Ayrıca sentezlenen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılması hedeflenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Wu, Y.-H., Rayburn, J.W., Allen, L.E., Ferguson, H.C. ve Kissel, J.W., (1972), "Psychosedative Agents. 2. 8-(4-substituted 1-piperazinylalkyl-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones", *J. Med. Chem.*, 15: 477-9.
- [2] Bockaert, J., Dumuis, A., Bouhelal, R., Sebben, M. ve Cory, R.N., (1987), "Piperazine derivatives including the putative anxiolytic drugs buspirone and ipsapirone are agonists at 5-HT<sub>1A</sub> receptors negatively coupled with adenylate cyclase in hippocampal neurons", *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 335: 588-592.
- [3] Fulton, B. ve Brogden, R.N., (1997), "Buspirone: An updated review of its clinical pharmacology and therapeutic applications", *CNS Drugs*, 7: 68-88.
- [4] Gharbia, M.A., Patel, U.R., Webb, M.B., Moyer, J.A., Andree, T.H. ve Muth, E.A., (1988), "Polycyclic Aryl- and Heteroaryl piperazinyl Imides as 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Ligands and Potential Anxiolytic Agents: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies", *J. Med. Chem.*, 31: 1382-1392.
- [5] Ishizumi, K., Kojima, A. ve Antoku, F., (1991), "Synthesis and anxiolytic activity of *N*-substituted cyclic imides (1*R*\*,2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-*N*-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds", *Chem. Pharm. Bull.*, 39: 2288-2300.
- [6] Shimizu, H., Kumasaka, Y., Tanaka, H., Hirose, A. ve Nakamura, M., (1992), "Serotonergic mechanisms in anxiolytic effects of tandospirone in the Vogel conflict test", *Jpn. J. Pharmacol.*, 59: 105-112.
- [7] Hamik, A., Oksenberg, D., Fischette, C. ve Peroutka, S.J., (1990), "Analysis of tandospirone (SM-3997) interactions with neurotransmitter receptor binding sites", *Biol. Psychiatry*, 28: 99-109.
- [8] Shimizu, H., Hirose, A., Tatsuno, T., Nakamura, M. ve Katsube, J., (1987), "Pharmacological Properties Of SM-3997: A New Anxiolytic Candidate", *Jpn. J. Pharmacol.*, 45: 493-500.
- [9] Sumiyoshi, T., Matsui, M., Yamashita, I., Nohara, S., Kurachi, M., Uehara, T., Sumiyoshi, S., Sumiyoshi, C. ve Meltzer, H.Y., (2001), "The Effect of Tandospirone, a Serotonin (1A) Agonist, on Memory Function in Schizophrenia", *Biol. Psychiatry*, 49: 861-868.

- [10] Wieland, S. ve Lucki, I., (1990) "Antidepressant-Like activity of 5-HT<sub>1A</sub> agonists measured with the forced swim test", *Psychopharmacology*, 101(4): 497–504.
- [11] Godbout, R., Chaput, Y., Blier, P. ve Montigny, C., (1991), "Tandospirone And Its Metabolite, 1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazine: I. Effects Of Acute And Long-Term Administration of Tandospirone on Serotonin Neurotransmission", *Neuropharmacol.*, 30: 679–690.
- [12] Sunagawa, M., Igarashi, J., ve Nishimura, T., (1997), "Conformational Analysis Of An Anxiolytic Agent: Tandospirone In Aqueous Solution", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7: 1659-1664.
- [13] Sunagawa, M., Igarashi, J., ve Nishimura, T., (2001), "Conformational Analysis of Tandospirone in Aqueous Solution: Lead Evolution of Potent Dopamine D<sub>4</sub> Receptor Ligands", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 1141-1144.
- [14] Makan, S.Y., Tsymbal, D.I., Soboleva, S.G., Tarabara, I.N., Kas'yan, L.I. ve Andronati, S.A., (2009), "N-[4-(Arylpiperazin-1-yl)butyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-endo-2,endo-3-dicarboximides and Their Epoxy Derivatives. Synthesis and Affinity for 5-HT<sub>1a</sub> Receptors", *Russ. J. of General Chem.*, 79(2): 292-296.
- [15] Yevich, J.P., Temple, D.L., New, J.S., Taylor, D.P. ve Riblet, L.A., (1983), "Buspirone Analogues. 1. Structure-Activity Relationships in a Series of N-Aryl and Heteroarylpiperazine Derivatives", *J. Med. Chem.*, 26: 194-203.
- [16] Kossakowski, J. ve Jarocka, M., (2001), "Synthesis of New N-Substituted Cyclic Imides with an Expected Anxiolytic Activity, Derivatives of 1-Ethoxybicyclo[2.2.2]-oct-5-one-2,3-dicarboximide", *Il. Farmaco*, 56: 785-789.
- [17] Kossakowski, J., Bielenica, A., Mirosław, B., Koziół, A. E., Dybała, I. ve Struga, M., (2008), "4-Azatricyclo[5.2.2.0<sup>2,6</sup>]undecane-3,5,8-triones as Potential Pharmacological Agents", *Molecules*, 13: 1570-1583.
- [18] Livingstone, S. E., (1973). "Palladium", *Comp. Inorg. Chem.*, 3, 1163-1189, 1274-1329.
- [19] Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R. ve Wong, C., (2000). *Catalysis from A to Z, A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim.
- [20] Heck, R. F., (1982), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", *In Org. React. (N.Y.)*, 27: 345-390.
- [21] Brase, S. ve Meijere, A., (1998), "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 99-166.
- [22] Beller, M., Riermeier, T.H. ve Stark, G., (1998), "Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations", *Wiley-VCH, Weinheim, Germany*, 1: 208-236.
- [23] Beletskaya, I.P. ve Cheprakov, A.V., (2000) "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis", *Chem. Rev.*, 100(8): 3009-3066.

- [24] Mizoroki, T., Mori, K. ve Ozaki, A., (1971). "Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium". *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 44 (2): 581.
- [25] Heck, R.F. ve Nolley, Jr.J.P., (1972). "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides", *J. Org. Chem.*, 37 (14): 2320–2322.
- [26] Dieck, H.A. ve Heck, R.F., (1974). "Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions". *J. Am. Chem. Soc.*, 96 (4): 1133-1136.
- [27] Zhou Q.L., Wang A.E., Xie J.H. ve Wang L.X., (2005) "Triaryl phosphine-functionalized *N*-heterocyclic carbene ligands for Heck reaction", *Tetrahedron*, 61: 259-266.
- [28] Wang L. ve Li H. J., (2006), "Triethanolamine as an Efficient and Reusable Base, Ligand and Reaction Medium for Phosphane-Free Palladium-Catalyzed Heck Reactions", *Eur. J. Org. Chem.*, 22: 5099-5102.
- [29] Singh K.N. ve Allam B.K., (2011) "An efficient and simple protocol for phosphine-free Heck reactions in water in the presence of a Pd(L-proline)<sub>2</sub> complex as the catalyst under controlled microwave irradiation conditions is versatile and provides excellent yields of products in short reaction times. The reaction system minimizes costs, operational hazards and environmental pollution." *Synthesis*, 4: 1125-1131.
- [30] Larock, R.C. ve Johnson, P.L., (1989), "Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1368-1370.
- [31] Arcadi, A., Cacchi, S. ve Marinelli, F., (1989), "Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl and Vinyl Triflates or Halides with 2-Ethynylaniline: An Efficient Route to Functionalized 2-Substituted Indoles", *Tetrahedron Lett.*, 30: 2581-2584.
- [32] Fauvarque, J.F., Pfluger, F. ve Troupel, M., (1981), "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *J. Organomet. Chem.*, 208: 419-427.
- [33] Amatore, C., Jutand, A. ve Thuilliez, A., (2001), "Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)<sub>2</sub> and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", *Organometallics*, 20: 3241-3249.
- [34] Stille, J.K. ve Lau, K.S.Y., (1977), "Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition-Metal Complexes", *Acc. Chem. Res.*, 10: 434-442.
- [35] Jeffery, T. ve Liebeskind, L.S., (1996), "Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis", In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Ed., Jai Press: Greenwich, 5.
- [36] 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.

- [37] 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.
- [38] Shibasaki, M., Boden, C.D.J. ve Akihiko, K., (1997), "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53: 7371-7395.
- [39] Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M. ve Åkermark, B., (1999), "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18(6): 970-975.
- [40] Sundermann, A., Uzan, O. ve 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.
- [41] 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.*, 346: C27-C30.
- [42] Brown, J.M. ve Hii, K.K., "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", (1996), *Angew. Chem., Int. Ed.*, 35: 657-659.
- [43] Deeth, R.J., Smith, A., Hii, K.K. ve Brown, J.M., (1998), "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", *Tetrahedron Lett.*, 39: 3229-3232.
- [44] Cabri, W. ve Candiani, I., (1995), "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Acc. Chem. Res.*, 28: 2-7.
- [45] Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A. ve Santi, R., (1992), "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *J. Org. Chem.*, 57: 3558-3563.
- [46] Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T. ve Noyori, R., (1980). "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and its use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of  $\alpha$ -(Acylamino)Acrylic Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 7932-7934.
- [47] Littke, A.F. ve Fu, G.C., (2002), "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41: 4176-4211.
- [48] Amatore, C. ve Jutand, A., (2000). "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", *Acc. Chem. Res.*, 33: 314-321.
- [49] Olofsson, K., Larhed, M. ve Hallberg, A., (2000), "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of *N,N*-Dialkylallyl amines", *J. Org. Chem.*, 65: 7235-7239.
- [50] Andersson, C.M. ve Hallberg, A., (1989), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy 1,3-Dienes", *J. Org. Chem.*, 54: 1502-1505.

- [51] Kiewel, K., Tallant, M. ve Sulikowski, G.A., (2001), "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", *Tetrahedron Lett.*, 42: 6621-6623.
- [52] Swazey, J.P., (1974), "Chlorpromazine: A Study in Therapeutic Innovation", MIT Press, Cambridge, USA.
- [53] Schmiedeberg, O., (1877), "Über das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Mono-aminbasen zur Hamstoffbildung im Thierkörper", *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* 8, 1-14.
- [54] Minkowski, O., (1883), "Über Spaltungen im Thierkörper", *Arch. Exp. Pathol. Pharmokol.* 17, 445-465.
- [55] Pugh, C.E. ve Questal, J.H., (1937), "Oxidase of Aliphatic Amines by Brain and other Tissues", *Biochem. J.* 31, 286-291.
- [56] Kline, N.S., (1954), "Use of Rauwolfia Serpentina benth. in neuropsychiatric conditions", *Ann. NY Acad. Sci.* 59, 107-132.
- [57] Bein, H.J., (1970), "Biological research in the pharmaceutical industry with reserpine", *Ayd and Blackwell*, 142-154.
- [58] Carlsson, A. ve Healy, D., (1996), "The rise of neuropsychopharmacology: impact on basic and clinical neuroscience", *Healy*, 51-80.
- [59] Ayd, F.J., (1960), "Amitriptyline (Elavil) therapy for depressive reactions", *Psychosomatics* 1, 320-325.
- [60] Ayd, F.J., (1961), "Recognizing the depressed patient", *Grune and Stratton, NY, USA*.
- [61] Hamilton, M.E., (1960), "A rating scale for depression", *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 23, 56-62.
- [62] Broadhurst, A. ve Healy, D., (1996), "Before and after imipramine", *Healy*, 111-134.
- [63] Kline, N.S., Simpson, G. ve Brodie, B.B., (1962), "The clinical application of desmethyl- Imipramine: a new type of antidepressant drug", *Int. J. Neuropharm.*, 1, 55-60.
- [64] Axelrod, J.; Whitby, R. ve Hertting, G., (1961), "Effect of psychotropic drugs in the uptake of tritiated noradrenaline by tissues", *Science*, 133, 383-384.
- [65] Axelrod, J. ve Inscoc, J.K., (1963), "The uptake and binding of circulating serotonin in the effect of drugs", *J. Pharm. Exp. Ther.* 141, 161-165.
- [66] Axelrod, J., (1972), "Brain amines and their impact in psychiatry", *Sem. Psych.* 4, 199-210.
- [67] Davies, D.L. ve Shepherd, M., (1955), "Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients", *Lancet* 2, 117-120.
- [68] Sulser, F., (1984), "Regulation and function of noradrenaline receptor systems in brain", *Neuropharmacol.* 23, 255-261.

- [69] Sulser, F., (1987), "Serotonin-norepinephrine receptor interactions in the brain: implications in and pathophysiology of affective disorders", *J. Clin. Psych.* 48, 12-18.
- [70] Hoyer, D. ve Martin, G., (1997), "5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome", *Neuropharmacol.*, 36, 419.
- [71] Uphouse, L., (1997), "Multiple Serotonin Receptors: Too Many, Not Enough, or Just the Right Number?", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 21, 679.
- [72] Humphrey, P.P.A., (1997), "The characterization and classification of neurotransmitter receptors", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 812, 1.
- [73] Saxena, P.R., De Vries, P. ve Villalón, C.M., (1998), "5-HT<sub>1</sub>-like receptors: a time to bid goodbye", *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 331.
- [74] Loudon, J.B., Tiplady, B., Ashcroft, G.W. ve Waddell, J.L., (1981), "Zimelidine and amitriptyline in the treatment of depressive illness in general practice", *Acta Psychiatrica Scandinavica* 63 (suppl.290).
- [75] Wong, D.T., Horn, J.S., Bymaster, F.P., Hauser, K.L. ve Molloy, B.B., (1974), "A Selective Inhibitor of Serotonin Uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-*N*-methyl-3-henylpropylamine", *Life Sci.* 15, 471-479.
- [76] Wong, D.T., Bymaster, F.P. ve Engleman, E., (1993), "Prozac (fluoxetine, Lilly 11-140), the First Selective Serotonin Uptake Inhibitor and an Antidepressant Drug: Twenty Years Since Its First Publication", *Life Sci.* 57, 411-441.
- [77] Kramer, P., (1993), "Listening to Prozac", Viking Press, NY, USA.
- [78] Hyttel, J., (1994), "Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)", *Int. Clin. Psychopharmacol.* 7, 866-867.
- [79] De Vry, J., Schreiber, R., Glaser, T. ve Traber, J., (1992), "Behavioral pharmacology of 5-HT<sub>1A</sub> agonists: animal models of anxiety and depression", *Serotonin<sub>1A</sub> Receptors in Depression and Anxiety*; Stahl, S.M.; Gastpar, M.; Keppel, J.M.; Traber, J., Eds.; Raven Press: New York, p. 55.
- [80] De Vry, J., (1995), "5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists: recent developments and controversial issues", *Psychopharmacol.*, 121, 1.
- [81] Maes, M. ve Meltzer, H.Y., (1995), "The serotonin hypothesis of major depression", In *Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress*; Bloom, F.E.; Kupfer, D.G., Eds.; Raven Press: New York.
- [82] González, L.E., File, S.E. ve Overstreet, D.H., (1998), " Selectively bred lines of rat differ in social interaction and hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptor function: a link between anxiety and depression?", *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 59, 787.
- [83] Menard, J. ve Treit, D., (1999), " Effects of centrally administered anxiolytic compounds in animal models of anxiety", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 23, 591.
- [84] Blier, P. ve Abbott, F.V., (2001), "Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain", *J. Psych. Neurosci.*, 26, 37.

- [85] Olivier, B., van Wijngaarden, I. ve Soudijn, W., (1997), "5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands", Serotonin Receptors and their Ligands, Elsevier: Amsterdam.
- [86] Olivier, B., Soudijn, W. ve van Wijngaarden, I., (1999), "The 5-HT<sub>1A</sub> receptor and its ligands: structure and function", Progress in Drug Res., 52, 103.
- [87] Silva, R.C.B. ve Brandao, M.L., (2000), "Acute and chronic effects of gepirone and fluoxetine in rats tested in the elevated plus-maze: an ethological analysis", Pharmacol. Biochem. Behav., 65, 209.
- [88] Abou-Gharbia, M., Patel, U.R., Webb, M.B., Moyer, J.A., Andree, T.H. ve Muth, E.A., (1988), "Polycyclic aryl- and heteroarylpiperazinyl imides as 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies", J. Med. Chem., 31, 1382.
- [89] Barrett, J.E. ve Zhang, L., (1991), "Anticonflict and discriminative stimulus effects of the 5-HT<sub>1A</sub> compounds WY-47,846 and WY-48,723 and the mixed 5-HT<sub>1A</sub> agonist /5-HT<sub>2</sub> antagonist WY-50,324 in pigeons", Drug Dev. Res., 24, 179.
- [90] Feighner, J.P. ve Boyer, W.F., (1989), "Serotonin-1A anxiolytics: an overview", Psychopathology, 22, 21.
- [91] Taylor, D.P. ve Moon, S.L., (1991), "Buspirone and Related Compounds as Alternative Anxiolytics", Neuropeptides, 19, 15.
- [92] Murasaki, M. ve Miura, S., (1992), "The future of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists (aryl-piperazine derivatives)", Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 16, 833.
- [93] Lecrubier, Y., (1993), "New Pharmacological Approaches to the Therapy of Depressive Disorders", Int. Acad. Biomed. Drugs Res., Mendlewicz, J., Ed.; Karger: Basel.
- [94] Nutt, D.J., (1991), "Anxiety and its Therapy: Today and Tomorrow", In New Concepts in Anxiety. Bryley, M.; File, S.E., Eds.; CRC Press: Boca Raton FL.
- [95] Barradell, L.B. ve Fitton, A., (1996), "Tandospirone", CNS Drugs, 5, 147.
- [96] Ballarín, M., Carceller, A. ve Guitart, X., (1994), "Effect of the acute administration of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor ligand *lesopitron* on central 5-HT and dopamine turnover", Eur. J. Pharmacol., 113, 425.
- [97] Schoeffter, P. ve Hoyer, D., (1988), "Centrally acting hypotensive agents with affinity for 5-HT<sub>1A</sub> binding sites inhibit forskolin-stimulated adenylate cyclase activity in calf hippocampus", Br. J. Pharmacol., 95, 975.
- [98] Hadrava, V., Blier, P., Dennis, T., Ortemann, C. ve De Montigny, C., (1995), "Characterization of 5-hydroxytryptamine(1A) properties of flesinoxan: In vivo electrophysiology and hypothermia study", Neuropharmacol., 34, 1311.
- [99] Anseau, M., Pichot, W., González-Moreno, A., Wauthy, J. ve Papart, P., (1993), "Pilot study of flesinoxan, a 5-HT<sub>1A</sub> agonist, in major depression: Effects on sleep REM latency and body temperature", Hum. Psychopharmacol., 8, 279.

- [100] Peglion, J.-L., Canton, H., Bervoets, K., Audinot, V., Brocco, M., Gobert, A., Le Marouille-Girardon, S. ve Millan, M.J., (1995), "Characterization of potent and selective antagonists at postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in a series of N<sub>4</sub>-substituted arylpiperazines", *J. Med. Chem.*, 38, 4044.
- [101] Millan, M.J., Canton, H., Gobert, A., Lejeune, F., Rivet, J.-M., Bervoets, K., Brocco, M., Widdowson, P., Mennini, T., Audinot, V., Honoré, P., Renouard, A., Le Marouille-Girardon, S., Verrièle, L., Gressier, H. ve Peglion, J.-L., (1994), "Novel benzodioxopiperazines acting as antagonists at postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors and as agonists at 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors: a comparative pharmacological characterization with proposed 5-HT<sub>1A</sub> antagonists", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268, 337.
- [102] Haj-Dahmane, S., Jolas, T., Laporte, A.-M., Gozlan, H., Farré, A.J., Hamon, M. ve Lanfumey, L., (1994), "Interactions of lesopitron (E-4424) with central 5-HT<sub>1A</sub> receptors: in vitro and in vivo studies in the rat", *Eur. J. Pharmacol.*, 255, 185-196.
- [103] Albinsson, A., Björk, A., Svartengren, J., Klint, T. ve Andersson, G., (1994), "Preclinical pharmacology of FG5893: a potential anxiolytic drug with high affinity for both 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors", *Eur. J. Pharmacol.*, 261, 285.
- [104] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N.A., Tortorella, V., Fiorentini, F., Olgiati, V., Vanotti, E. ve Govoni, S., (1994), "Mixed 5-HT<sub>1A</sub>/D-2 activity of a new model of arylpiperazines: 1-aryl-4-[3-(1,2-dihydronaphthalen-4-yl)-n-propyl]piperazines. 1. Synthesis and structure-activity relationships", *J. Med. Chem.*, 37, 99.
- [105] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N.A., Leopoldo, M., Tortorella, V., Fiorentini, F., Olgiati, V., Ghiglieri, A. ve Govoni, S., (1995), "High affinity and selectivity on 5-HT<sub>1A</sub> receptor of 1-aryl-4-[(1-tetralin)alkyl]piperazines.2", *J. Med. Chem.*, 38, 942.
- [106] Perrone, R., Berardi, F., Leopoldo, M., Tortorella, V., Fornaretto, M.G., Caccia, C. ve McArthur, R.A., (1996), "1-aryl-4-[(1-tetralinyl)alkyl]piperazines: alkylamido and alkylamino derivatives. Synthesis, 5-HT<sub>1A</sub> receptor affinity, and selectivity.3", *J. Med. Chem.*, 39, 3195.
- [107] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N.A., Leopoldo, M. ve Tortorella, V., (1999), "1-aryl-4-[(5-methoxy-1,2,3, 4-tetrahydronaphthalen-1-yl)alkyl]piperazines and their analogues: influence of the stereochemistry of the tetrahydronaphthalen-1-yl nucleus on 5-HT<sub>1A</sub> receptor affinity and selectivity versus  $\alpha_1$  and D<sub>2</sub> receptors. 5", *J. Med. Chem.*, 42, 490.
- [108] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N.A., Leopoldo, M., Abate, C. ve Tortorella, V., (2000), "N-Aryl- or N-alkylpiperazine derivatives: The role of N-substituent on  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , 5-HT<sub>1A</sub> and D<sub>2</sub> receptor affinity", *Med. Chem. Res.*, 10, 201.
- [109] Perrone, R., Berardi, F., Colabufo, N.A., Leopoldo, M., Tortorella, V., Fornaretto, M.G., Caccia, C. ve McArthur, R.A., (1996), "Structure-activity relationship studies on the 5-HT(1A) receptor affinity of 1-phenyl-4-[omega-(alpha- or beta tetralinyl)alkyl]piperazines. 4", *J. Med. Chem.*, 39, 4928.

- [110] Cervo, L., Mocaer, E., Bertaglia, A. ve Samanin, R., (2000), "Roles of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the dorsal raphe and dorsal hippocampus in anxiety assessed by the behavioral effects of 8-OH-DPAT and S 15535 in a modified Geller-Seifter conflict model", *Neuropharmacol.*, 39, 1037.
- [111] Sargent, P.A., Kjaer, K.H., Bench, C.J., Rabiner, E.A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R.N., Grasby, P.M. ve Cowen, P.J., (2000), "Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment", *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 174.
- [112] Schechter, L.E. ve Kelly, M.G., (1997), "An overview of 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists: historical perspective and therapeutic targets", *Serotonin*, 2, 299.
- [113] Artigas, F., Romero, L., De Montigny, C. ve Blier, P., (1996), "Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists", *Trends Neurosci.*, 19, 378.
- [114] Artigas, F., (2001), "Limitations to enhancing the speed of onset of antidepressants—Are rapid action antidepressants possible?", *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 16, 29.
- [115] Arborelius, L., Nomikos, G.G., Grillner, P., Hertel, P., Höök, B.B., Hacksell, U. ve Svensson, T.H., (1995), "5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists increase the activity of serotonergic cells in the dorsal raphe nucleus in rats treated acutely or chronically with citalopram", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 352, 157.
- [116] Mitchell, P.J. ve Redfern, P.H., (1997), "Potentiation of the time-dependent antidepressant-induced changes in the agonistic behaviour of resident rats by the 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist, WAY-100635", *Behav. Pharmacol.*, 8, 585.
- [117] Serres, F., Muma, N.A., Raap, D.K., García, F., Battaglia, G. ve Van-de-Kar, L.D., (2000), "Coadministration of 5-HT<sub>1A</sub> antagonist WAY-100635 prevents fluoxetine-induced desensitization of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor in hypothalamus", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 294, 296.
- [118] Millan, M.J., (2000), "Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295, 853.
- [119] Seeger, T.F., Seymour, P.A., Schmidt, A.W., Zorn, S.H., Schulz, D.W., Lebel, L.A., McLean, S., Guanowsky, V., Howard, H.R., Lowe III, J.A. ve Heym, J., (1995), "Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275, 101.
- [120] Boast, C., Bartolomeo, A.C., Morris, H. ve Moyer, J.A., (1999), "5HT antagonists attenuate MK801-impaired radial arm maze performance in rats", *Neurobiol. Learning Memory*, 71, 259.
- [121] Francis, P.T., Sims, N.R., Procter, A.W. ve Bowen, D.M., (1993), "Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's disease: investigative and therapeutic perspectives", *J. Neurochem.*, 60, 1589.

- [122] Geretsegger, C., Greimel, K.V., Roed, I.S. ve Hesselink, J.M.K., (1995), "Ipsapirone in the treatment of bulimia nervosa: an open pilot study", *Int. J. Eating Disorders*, 17, 359.
- [123] Andersson, G. ve Larsson, K., (1994), "Effects of FG 5893, a new compound with 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonistic and 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonistic properties, on male rat sexual behavior", *Eur. J. Pharmacol.*, 255, 131.
- [124] Rehman, J., Kaynan, A., Christ, G., Valcic, M., Maayani, S. ve Melman, A., (1999), "Modification of sexual behaviour of Long-Evans male rats by drugs acting on the 5-HT<sub>1A</sub> receptor", *Brain Res.*, 821, 414.
- [125] Lucot, J.B., (1994), "Antiemetic effects of flesinoxan in cats: comparisons with 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin", *Eur. J. Pharmacol.*, 253, 53.
- [126] De Vry, J., Dietrich, H., Glaser, T., Heine, H.-G., Horváth, E., Jork, R., Maertins, T., Mauler, F., Opitz, W., Scherling, D., Schohe-Loop, R. ve Schwarz, T., (1997), "BAY x 3702. Neuroprotectant 5-HT<sub>1A</sub> agonist", *Drugs Fut.*, 22, 341.
- [127] Schaper, C., Zhu, Y., Kouklei, M., Culmsee, C. ve Krieglstein, J., (2000), "Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptors reduces apoptosis after transient forebrain ischemia in the rat", *Brain Res.*, 883, 41.
- [128] Mauler, F., Fahrig, T., Horvath, E. ve Jork, R., (2001), "Inhibition of evoked glutamate release by the neuroprotective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist BAY 3702 in vitro and in vivo", *Brain Res.*, 888, 150.
- [129] Fleming, I., (2002) "Pericyclic Reactions", Oxford University Press Inc., New York.
- [130] Huisgen, R. ve Mack, W., (1961). "1,3-Dipolare Additionen der Nitriloxide an Carbonyl Verbindungen", *Tetrahedron Lett.*, 2-17: 583-586.
- [131] Gothelf, K.V ve Jorgensen, K.A., (1998). "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions Reactions", *Chem. Rev.*, 98(2): 863-909.
- [132] Padwa, A. ve Pearson, W. H., (2002). "Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products", Wiley & Sons Inc.
- [133] Huisgen, R., (1984). 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa Ed. Vol.1, Wiley-Interscience, New York.
- [134] Cossio, F. P., Morao, I., Jiao, H ve Schleyer, P. V. R., (1999). "In-Plane Aromaticity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. Solvent Effects, Selectivity, and Nucleus-Independent Chemical Shifts", *J. Am. Chem. Soc.*, 121: 6737-6746.
- [135] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [136] Erdik, E., Obalı, M., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. ve Özgüner, S., (1978). *Denel Organik Kimya*, A. Ü. Fen Fakültesi Organik Kimya Araştırma Enstitüsü, Ankara.

- [137] Sakamoto, T., Kondo, Y., Uchiyama, D. ve Yamanaka, H.,(1991), " Condensed heteroaromatic ring systems. XIX. Synthesis and reactions of 5-(tributylstannyl)isoxazoles", *Tetrahedron*, 47(28): 5111-5118.
- [138] Kwart, H. ve Burchuk, I., (1952), "Isomerism and Adduct Stability in the Diels-Alder Reaction. I. Adducts of Furan and Maleimide", *J. Am. Chem. Soc.*, 74: 3094-3097.
- [139] Tindale, J.J., Hartlen, K.D., Alizadeh, A., Workentin, M.S. ve Ragoonai, P.J., (2010). "Maleimide-modified phosphonium ionic liquids: a template towards (multi)task-specific ionic liquids", *Chemistry - A European Journal*, 16(30), 9068–9075.
- [140] Göksu, G., Gül, M., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2008). "Hydroarylation of Bicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Access to Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindoles", *Tetrahedron Lett.*, 49: 2685-2688.
- [141] Illescas, B. M. ve Martin, N., (2000). "[60]Fullerene Adducts with Improved Electron Acceptor Properties", *J. Org. Chem.*, 65: 5986-5995.
- [142] Renodon-Corniere, A., Dijols, S., Perollier, C., Lefevre-Groboillot, D., Boucher, J. L., Attias, R., Sari, M. A., Stuehr, D. ve Mansuy, D., (2002). "*N*-Aryl *N'*-Hydroxyguanidines, A New Class of NO-Donors after Selective Oxidation by Nitric Oxide Synthases: Structure-Activity Relationship", *J. Med. Chem.*, 45: 944-954.
- [143] Di Nunno, L., Vitale, P. ve Scilimati, A., (2008). "Effect of the Aryl Group Substituent in the Dimerization of 3-Arylisoxazoles to *syn* 2,6-Diaryl-3,7-diazatricyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>]octan-4,8-diones Induced by LDA", *Tetrahedron*, 64(49): 11198-11204.
- [144] Namyslo, J.C. ve Kaufmann, D.E., (1997). "Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent", *Chem. Ber./ Recueil*, 130: 1327-1331.
- [145] Namyslo, J.C. ve Kaufmann, D.E., (1999). "Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2. Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs", *Synlett*, 1: 114-116.
- [146] Yao, M.L., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D.E., (2002). "Two-Step, Stereoselective Hydrazidoarylation of 1,3-Cyclopentadiene", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41: 3375-3378.
- [147] Yolaçan, Ç., (2003). Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları, Doktora Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [148] Göksu, G., (2004). *N*-Fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiminin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- [149] Gül, M., (2005). *N*-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- [150] Namyslo, J.C., Storsberg, J., Klinge, J., Gartner, C., Yao, M. L., Ocal, N. ve Kaufmann, D. E., (2010). "The Hydroarylation Reaction-Scope and Limitations", *Molecules*, 15: 3402-3410.
- [151] Köprüceli, A., (2012). Antidepresan İlacı Olarak Kullanılabilecek Tandospiron Analoglarının Sentezlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [152] Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [153] Deng, L.P., Liu, F.M. ve Wang, H. Y., (2005). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with Potential Antitumor Activities", *J. Heterocyclic Chem.*, 42: 13-18.
- [154] Deng, L.P. ve Hu, Y., (2007). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis and Configuration of Norcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines", *J. Heterocyclic Chem.*, 44: 597-601.
- [155] Sammelson, R. E., Ma, T., Galiotta, L. J. V., Verkman, A. S. ve Kurth M. J., (2003). "3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1: 2509-2512
- [156] Bal, G., Veken, P. V., Antonov, D., Lambeir, A. M., Grellier, P., Croft, S. L., Augustyns, K. ve Haemers, A., (2003). "Prolylisoxazoles: Potent Inhibitors of Prolyl oligopeptidase with Antitrypanosomal Activity", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 13: 2875-2878.
- [157] Tabrizi, M. A., Baraldi, P. G., Guarneri, M., Manfredini, S., Pollini, G. P. ve Simoni, D., (1991). "A [3+2] Nitrile Oxide Intermolecular Cycloaddition Approach to 4,5-Dihydro-3(2H)-Furanone and 3(2H)Furanone Ring-Systems – Application to the Formal Synthesis of (+/-)-Ascofuranone and Geiparvarin", *Tetrahedron Lett.*, 32: 683-686.
- [158] Karthiyekan, K., Seelan, T. V., Lalitha, K. G. ve Perumal, P. T., (2009). "Synthesis and Antinociceptive Activity of Pyrazolyl Isoxazolines and Pyrazolyl Isoxazoles", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 19: 3370-3373.
- [159] Kumar, V. ve Kaushik, M. P., (2006). "A Novel One-Pot Synthesis of Hydroximoyl Chlorides and 2-Isoxazolines Using *N*-tert-butyl-*N*-chlorocyanamide", *Tetrahedron Lett.*, 47: 1457-1460.
- [160] Lee, G. A., (1982). "A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles Using Nitrile Betaines", *Synthesis*, 6: 508-509.
- [161] Kulu, I., Goksu, G., Sucu, B., Kopruceli, A., Ocal, N. ve Kaufmann, D.,. "Synthesis of New Aryl Substituted Tandospirone and Epiboxidine Analogues and

Isoxazoline Derivatives”, Organic Preparation And Procedures International, Baskıda.

- [162] Yolaçan, Ç., Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2006). “Epibatidine Alkaloid Chemistry: 5. Domino-Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Systems”, *Molecules*, 11: 603-614.
- [163] Gül, M. ve Öcal, N., (2010). “Heck-type Hydroarylations and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of New Tricyclic Hydrazones”, *Can. J. Chem.*, 88(4): 323-330.

## ÖZGEÇMİŞ

---

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Bilgesu Onur SUCU  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 11/12/1988 - Malatya  
**Yabancı Dili** : İngilizce  
**E-posta** : bilgesu\_88@hotmail.com

### ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2011
	Kimya Mühendisliği	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Lise		Edirne Lisesi	2006

### YAYINLARI

#### Makale

1. Kulu, I., Goksu, G., Sucu, B., Kopruceli, A., Ocal, N. ve Kaufmann, D.,. "Synthesis of New Aryl Substituted Tandospirone and Epiboxidine Analogues and Isoxazoline Derivatives", Organic Preparation And Procedures International, Baskıda.
2. Gunkara, O., Sucu, B., Ocal, N. ve Kaufmann, D.,. "Synthesis of New Aryl(Hetaryl)-Substituted Tandospirone Analogues Under Reductive Heck Type Hydroarylations with Expected Anxiolytic Activity", Chemical Papers, Baskıda.