

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YENİ TRİSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ

Yük. Kimyager Melek GÜL

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

DOKTORA TEZİ

Tez Savunma Tarihi : 06/07/2009

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

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Zühal TURGUT (YTÜ)

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU (İÜ)

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK (İTÜ)

Prof. Dr. İlknur DOĞAN (BÜ)

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YENİ TRİSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ	i
KISALTMA LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖNSÖZ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	15
1.1 Hidrazon Kimyası.....	15
1.2 Hidrazonların Genel Sentez Yöntemleri.....	15
1.2.1 Aldehit ve Ketonların Hidrazinler ile Kondenzasyonu.....	15
1.2.2 Aktif Metilen Bileşikleri ile Aromatik ve Heteroaromatik Diazonyum Tuzlarının Birleşmesi.....	16
1.3 HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ	20
1.4 Kimyasal Reaktiviteleri.....	20
1.4.1 Elektrofilik Reaktiflerle Reaksiyonları	21
1.4.2 Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonları	25
1.4.3 Molekül İçi Reaksiyonları.....	27
1.4.4 İndirgenme Reaksiyonları	28
2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER.....	29
2.1 Giriş	29
2.2 Paladyum Katalizörü.....	29
2.3 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)	30
2.3.1 Pd(0) Kompleksleri.....	30
2.3.2 Pd(II) Kompleksleri	31
2.3.3 Ligandlar	31
2.4 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar.....	31
2.4.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı).....	33
2.4.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu	34
2.4.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma.....	36
2.4.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı.....	38
2.4.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması	38
2.4.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)	38

2.4.5.2	β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu	39
2.4.5.3	İndirgen Eliminasyon.....	40
2.4.5.4	Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak	41
3.	HECK REAKSİYONLARI.....	42
3.1	Giriş	42
3.2	İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)	44
3.2.1	Yeniden Aktifleştirme.....	45
3.2.2	Oksidatif Katılma	46
3.2.3	π -Kompleks Oluşumu	46
3.2.4	Katalizörün Yeniden Oluşumu	49
3.3	Heck Reaksiyon Şartları.....	50
3.3.1	Ligand Etkisi	50
3.3.2	Yeni Tip Ligandlar	52
3.3.3	Baz.....	53
3.3.4	Çözücü	53
4.	1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA	55
4.1	Giriş	55
4.2	Genel Bilgi	55
4.3	Genel Bakış	56
4.4	Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonları.....	61
4.4.1	Genel Özellikleri.....	61
4.4.2	Nitril Oksitlerin Siklokatalıma Reaksiyonları.....	63
4.4.3	Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması	63
4.4.4	Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatalıma Reaksiyonunun Regioselektifliği	67
4.4.5	Nitril Oksitin Siklokatalıma Reaksiyonunun Diastereoselektivitesi	71
4.4.6	Moleküller Arası Nitril Oksitin Siklokatalıma Reaksiyonunun Kullanılması- İzoksazolin Grubu Taşıyan Doğal Ürünlerin Sentezinde Kullanımı.....	71
5.	MATERYAL ve YÖNTEM.....	73
5.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	73
5.1.1	Kullanılan Arillendirme Reaktifleri.....	74
5.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	75
5.2.1	Susuz Trietilaminin Hazırlanması	75
5.2.2	Susuz Formik Asid Hazırlanması	75
5.2.3	Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması	75
5.2.4	Susuz Benzen Hazırlanması	76
5.2.5	Susuz Dietil Eterin Hazırlanması	76
5.2.6	Susuz Diklorometanın Hazırlanması	76
5.2.7	Schlenk Sistemi	76
6.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	77
6.1	Genel Bilgi	77
6.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en - <i>ekzo</i> -3, <i>ekzo</i> -5-dion ve 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en- <i>endo</i> -3, <i>endo</i> -5-dion Bileşiklerinin Hazırlanması (Bileşik 1 ve 2, C ₉ H ₈ O ₃).....	80

6.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}] dek-8-en-endo-3,endo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂).....	81
6.4	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}] dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂)	82
6.5	Trisiklik Hidrazon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntemler	83
6.5.1	4-[(2-Piridinilmetilen)amino]-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂)	84
6.5.2	4-[(2,4-Diklorofenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 6, C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂).....	87
6.5.3	4-[(2,4-Diklorofenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion (Bileşik 7, C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂)	97
6.5.4	4-[(5-Bromo-2-hidroksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 8, C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃)	101
6.5.5	4-[(2,5-Dimetoksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 9, C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄).....	109
6.5.6	4{[2-Tiyenilmetilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion (Bileşik 10, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S)	116
6.5.7	4{[2-Tiyenilmetilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 11, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S)	121
6.5.8	4{[2-Naftilmetilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 12, C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂)	128
6.6	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	135
6.6.1	8-(4-Klorofenil)-4{[2,4-diklorofenil]metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 13, C ₂₂ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₂).....	136
6.6.2	8-(4-Klorofenil)-4{[2,4-diklorofenil]metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-ekzo-3,ekzo-5-dion (Bileşik 14, C ₂₂ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₂)	143
6.6.3	8-(4-Metoksifenil)-4{[(2,4-diklorofenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 15, C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃).....	150
6.6.4	8-(4-Metoksifenil)-4{[(5-bromo-2-hidroksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 16, C ₂₃ H ₂₁ Br N ₂ O ₄)	161
6.6.5	8-(6-Kloropiridin-3-il)-4{[(5-bromo-2-hidroksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 17, C ₂₁ H ₁₇ BrClN ₃ O ₃).....	168
6.6.6	8-(2-Tiyenil)-4{[(2,5-dimetoksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 18, C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ S).....	174
6.6.7	8-(4-Klorofenil)-4-[(2,5-dimetoksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 19, C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₄).....	185
6.6.8	8-(2-Klorofenil)-4{[(2,5-dimetoksifenil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 20, C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₄).....	191
6.6.9	8-(4-Metoksifenil)-4-[2-tiyenilmetilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 21, C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ S).....	199
6.6.10	8-(2-Tiyenil)-4{[(2-naftilmetilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 22, C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S).....	205
6.6.11	8-Fenil-4{[(2-naftil)metilen]amino }-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 23, C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂).....	211
6.7	1,3-Dipolar Siklokatalıma Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	218
6.7.1	4-Klorobenzaldoksım Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 24, C ₇ H ₆ ClNO)	218
6.7.2	One-pot Olarak İzoksazolin Türevlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	219

6.7.3	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2,4-diklorobenzilidenamino)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 25, C ₂₃ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃).....	220
6.7.4	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(5-bromo-2-hidroksibenilidenamino)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 26, C ₂₃ H ₁₇ BrClN ₃ O ₄).....	232
6.7.5	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2,5-dimetoksibenilidenamino)-4,4a,8, <i>egzo</i> -8a-tetrahidro- <i>egzo</i> -3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 27, C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₅).....	239
6.7.6	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2-tiyenilidenamino)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 28, C ₂₁ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ S).....	246
6.7.7	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2-naftalidenamino)-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 29, C ₂₃ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃)	252
6.8	<i>N,N'</i> -Bis-(3,5-diokso-4-aza-trisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-4-il)-oksalamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 30, C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₆).....	260
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	269
	KAYNAKLAR.....	269
	ÖZGEÇMİŞ.....	291

KISALTMA LİSTESİ

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

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1	Hidrazon molekülünün rezonans yapıları.....	1
Şekil 1.2.1	Mono-bis hidrazon yapıları.....	2
Şekil 1.2.2	1,3- Diketonlardan hidrazon eldesi.....	2
Şekil 1.2.3	Amit bileşiklerinden hidrazon eldesi.....	3
Şekil 1.2.4	Karboksil grubu içeren bileşiklerden hidrazon eldesi.....	3
Şekil 1.2.5	Metilen substitue gruplardan hidrazon eldesi.....	4
Şekil 1.2.6	Hidrazon ara ürünleri.....	4
Şekil 1.8	Enaminlerden hidrazon eldesi.....	5
Şekil 1.3	Hidrazon bileşiklerinin yapısal formları.....	5
Şekil 1.4.1	Karbon elektrofillerle reaksiyonları.....	6
Şekil 1.4.2	Vilsmeier reaksiyonları.....	7
Şekil 1.4.3	Alkil halojenürlerle reaksiyonları.....	8
Şekil 1.4.4	Asetilasyon reaksiyonları.....	8
Şekil 1.4.5	Non-aromatik halkalanmalar.....	9
Şekil 1.4.6	Azot elektrofillerle reaksiyonları.....	10
Şekil 1.4.7	Halojen elektrofillerle reaksiyonları.....	10
Şekil 1.4.8	Karbon nükleofillerle reaksiyonları.....	11
Şekil 1.4.9	Piridazinon halka oluşumu reaksiyonu.....	12
Şekil 1.4.10	Grignard reaktifleriyle reaksiyonları.....	12
Şekil 1.4.11	Hidrazin türevleriyle reaksiyonları.....	13
Şekil 1.4.12	Molekül içi reaksiyonlar.....	13
Şekil 1.4.13	İndirgenme reaksiyonları.....	14
Şekil 2.1	Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları.....	15
Şekil 2.2	Paladyum katalizli genel çevrim.....	18
Şekil 2.3	Pd(II) komplekslerine alkil transferi.....	18
Şekil 2.4	Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları.....	19
Şekil 2.5	Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi.....	20
Şekil 2.6	Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü.....	20
Şekil 2.7	İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü.....	21
Şekil 2.8	Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma.....	22
Şekil 2.9	π -Alkil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu.....	22
Şekil 2.10	Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu.....	23
Şekil 2.11	Pd(II) komplekslerine metal katılımı.....	23
Şekil 2.12	Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.....	24
Şekil 2.13	β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.....	25
Şekil 2.14	Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu.....	25
Şekil 2.15	Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu.....	26
Şekil 2.16	Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.....	26
Şekil 3.1	Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.....	28
Şekil 3.2	İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.....	29
Şekil 3.3	Pd(0) kompleksleri dengesi.....	30
Şekil 3.4	Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.....	30
Şekil 3.5	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.....	31
Şekil 3.6	Pd ^{II} /Pd ^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi.....	33
Şekil 3.7	Katalizörün yeniden kazanılması.....	34
Şekil 3.8	Bazı iki dişli ligandlar.....	34
Şekil 3.9	Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu.....	35

Şekil 3.10	N,N-dimetilaminetanol'ün arilasyon reaksiyonu.....	35
Şekil 3.11	Kararlı yeni ligandlar.....	36
Şekil 3.12	Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.....	37
Şekil 3.13	Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.....	37
Şekil 4.1	Genel gösterimi.....	38
Şekil 4.2	1,3-Dipollerin sınıflandırılması.....	39
Şekil 4.3	1,3-Dipollerin sınıflandırılması.....	40
Şekil 4.4	1,3-Dipollar siklokatalmanın mekanizması.....	42
Şekil 4.5	Siklokatalmadki reaktiflere ait genel enerji diyagramı.....	43
Şekil 4.6	Siklokatalmanın stereokimyası.....	44
Şekil 4.7	endo-ekzo izomerlerin gösterimi.....	44
Şekil 4.8	Nitril oksid 1,3-dipol oluşumu.....	45
Şekil 4.9	Birleşik reaksiyon mekanizması.....	46
Şekil 4.10	Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma.....	46
Şekil 4.11	Nitril oksit alken etkileşimi.....	49
Şekil 4.12	Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı.....	51
Şekil 4.13	Tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi.....	51
Şekil 4.14	Grignard reaktiflerinin etkisi.....	53
Şekil 4.15	Allilik alkollerin regioselektivitesi.....	53
Şekil 4.16	Acivicin sentez yolu.....	55
Şekil 4.17	Dihidromuscimol sentezi.....	55
Şekil 6.1	Biyolojik aktif hidrazin türevleri.....	60
Şekil 6.2	Bisiklik norbornan türevleri.....	60
Şekil 6.3	Yeni sentezlenen bileşikler.....	62
Şekil 6.4	Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR).....	68
Şekil 6.5	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	69
Şekil 6.6	Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (ATR).....	72
Şekil 6.7	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	73
Şekil 6.8	Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	74
Şekil 6.9	Bileşik 6'nın COSY spektrumu.....	75
Şekil 6.10	Bileşik 6'nın HSQC spektrumu.....	76
Şekil 6.11	Bileşik 6'nın HMBC spektrumu.....	77
Şekil 6.12	Bileşik 6'nın NOESY spektrumu.....	78
Şekil 6.13	Bileşik 6'nın LC-MSD spektrumu.....	79
Şekil 6.14	Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR).....	81
Şekil 6.15	Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	82
Şekil 6.16	Bileşik 8'in FTIR spektrumu (KBr).....	85
Şekil 6.17	Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	86
Şekil 6.18	Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	87
Şekil 6.19	Bileşik 8'in COSY spektrumu.....	88
Şekil 6.20	Bileşik 8'in HMQC spektrumu.....	89
Şekil 6.21	Bileşik 8'in LC-MSD spektrumu.....	90
Şekil 6.22	Bileşik 9'un FTIR spektrumu (ATR).....	93
Şekil 6.23	Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	94
Şekil 6.24	Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	95
Şekil 6.25	Bileşik 9'un LC MSD spektrumu.....	96
Şekil 6.26	Bileşik 9'un X-Ray Analizleri.....	97
Şekil 6.27	Bileşik 10'un FTIR spektrumu (ATR).....	100
Şekil 6.28	Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	101

Şekil 6.29	Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	102
Şekil 6.30	Bileşik 11'in FTIR spektrumu (KBr)..	105
Şekil 6.31	Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	106
Şekil 6.32	Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	107
Şekil 6.33	Bileşik 11'in LC MSD spektrumu.	108
Şekil 6.34	Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (KBr)..	111
Şekil 6.35	Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	112
Şekil 6.36	Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	113
Şekil 6.37	Bileşik 12'nin LC MSD spektrumu.....	114
Şekil 6.38	Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR).	118
Şekil 6.39	Bileşik 13'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	119
Şekil 6.40	Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	120
Şekil 6.41	Bileşik 13'ün LC MSD spektrumu.....	121
Şekil 6.42	Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR).	124
Şekil 6.43	Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	125
Şekil 6.44	Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	126
Şekil 6.45	Bileşik 14'ün LC MSD spektrumu.....	127
Şekil 6.46	Bileşik 15'in FTIR spektrumu (KBr)..	130
Şekil 6.47	Bileşik 15'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	131
Şekil 6.48	Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	132
Şekil 6.49	Bileşik 15'in COSY spektrumu	133
Şekil 6.50	Bileşik 15'in HSQC spektrumu	134
Şekil 6.51	Bileşik 15'in HMBC spektrumu..	135
Şekil 6.52	Bileşik 15'in NOESY spektrumu.....	136
Şekil 6.53	Bileşik 15'in LC MSD spektrumu.	137
Şekil 6.54	Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR).	140
Şekil 6.55	Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu ..	141
Şekil 6.56	Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu ..	142
Şekil 6.57	Bileşik 16'nın LC MSD spektrumu.....	143
Şekil 6.58	Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (KBr).	146
Şekil 6.59	Bileşik 17'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)..	147
Şekil 6.60	Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)..	148
Şekil 6.61	Bileşik 17'nin LC MSD spektrumu.....	149
Şekil 6.62	Bileşik 18'in FTIR spektrumu (KBr).	152
Şekil 6.63	Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu	153
Şekil 6.64	Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)..	154
Şekil 6.65	Bileşik 18'in COSY spektrumu	155
Şekil 6.66	Bileşik 18'in HSQC spektrumu	156
Şekil 6.67	Bileşik 18'in HMBC spektrumu..	157
Şekil 6.68	Bileşik 18'in DEPT spektrumu..	158
Şekil 6.69	Bileşik 18'in LC MSD spektrumu.	159
Şekil 6.70	Bileşik 19'un FTIR spektrumu (KBr).	162
Şekil 6.71	Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu ..	163
Şekil 6.72	Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu ..	164
Şekil 6.73	Bileşik 19'un LC MSD spektrumu.....	165
Şekil 6.74	Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (KBr).	168
Şekil 6.75	Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu	169
Şekil 6.76	Bileşik 20'nin COSY spektrumu	170
Şekil 6.77	Bileşik 20'nin ^{13}C DEPT spektrumu....	171

Şekil 6.78	Bileşik 20'nin HSQC spektrumu.....	172
Şekil 6.79	Bileşik 20'nin GC MS spektrumu.....	173
Şekil 6.80	Bileşik 21'in FTIR spektrumu (KBr).	176
Şekil 6.81	Bileşik 21'in ¹ H NMR spektrumu	177
Şekil 6.82	Bileşik 21'in ¹³ C NMR spektrumu	178
Şekil 6.83	Bileşik 21'in LC MSD spektrumu.	179
Şekil 6.84	Bileşik 22'nin FTIR spektrumu (KBr).	182
Şekil 6.85	Bileşik 22'nin ¹ H NMR spektrumu	183
Şekil 6.86	Bileşik 22'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	184
Şekil 6.87	Bileşik 22'nin LC MSD spektrumu.....	185
Şekil 6.88	Bileşik 23'un FTIR spektrumu (KBr).	188
Şekil 6.89	Bileşik 23'un ¹ H NMR spektrumu	189
Şekil 6.90	Bileşik 23'un ¹³ C NMR spektrumu (DMSO)..	190
Şekil 6.91	Bileşik 23'un LC MSD spektrumu.....	191
Şekil 6.92	Bileşik 24'nin ¹³ C DEPT spektrumu....	192
Şekil 6.93	Bileşik 25'ın FTIR spektrumu (KBr).	197
Şekil 6.94	Bileşik 25'in ¹ H NMR spektrumu	198
Şekil 6.95	Bileşik 25'un ¹³ C NMR spektrumu.....	199
Şekil 6.95	Bileşik 25'in COSY spektrumu	200
Şekil 6.96	Bileşik 25'in HSQC spektrumu	201
Şekil 6.97	Bileşik 25'in HMBC spektrumu..	202
Şekil 6.98	Bileşik 25'in NOESY spektrumu.....	203
Şekil 6.99	Bileşik 25'in DEPT spektrumu..	204
Şekil 6.100	Bileşik 25'in LC MSD spektrumu.....	205
Şekil 6.101	Bileşik 26'nın FTIR spektrumu (ATR).	208
Şekil 6.102	Bileşik 26'nın ¹ H NMR spektrumu	209
Şekil 6.103	Bileşik 26'nın ¹³ C NMR spektrumu	210
Şekil 6.104	Bileşik 26'un LC MSD spektrumu.....	211
Şekil 6.105	Bileşik 27'nin FTIR spektrumu (ATR).	214
Şekil 6.106	Bileşik 27'nin ¹ H NMR spektrumu	215
Şekil 6.107	Bileşik 27'nin ¹³ C NMR spektrumu	216
Şekil 6.108	Bileşik 27'nin LC MSD spektrumu.....	217
Şekil 6.109	Bileşik 28'in FTIR spektrumu (ATR).	220
Şekil 6.110	Bileşik 28'in ¹ H NMR spektrumu	221
Şekil 6.111	Bileşik 28'in ¹³ C NMR spektrumu	222
Şekil 6.112	Bileşik 28'in LC MSD spektrumu.....	223
Şekil 6.113	Bileşik 29'un FTIR spektrumu (ATR).	226
Şekil 6.114	Bileşik 29'n ¹ H NMR spektrumu	227
Şekil 6.115	Bileşik 29'un ¹³ C NMR spektrumu	228
Şekil 6.116	Bileşik 29'un DEPT spektrumu..	229
Şekil 6.117	Bileşik 29'un LC MSD spektrumu.....	230
Şekil 6.118	Bileşik 30'un FTIR spektrumu (KBr).	233
Şekil 6.119	Bileşik 30'n ¹ H NMR spektrumu	234
Şekil 6.120	Bileşik 30'un ¹³ C NMR spektrumu	235
Şekil 6.121	Bileşik 30'un LC MSD spektrumu.....	236
Şekil 6.122	Bileşik 30'un DEPT spektrumu..	237

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Çizelge 5.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

ÖNSÖZ

Bilim dünyasına katkıda bulunacağına inandığımız doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmamı derin bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, her konuda yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a en içten sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel ve teorik çalışmalarımda desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Zuhâl Turgut'a, Sayın Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a, Sayın Doç. Dr. Yiannis Elemes'e teşekkür ederim.

X-RAY alınmasında Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümünden Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhittin Aygün'e, bazı 2D NMR çalışmaları ve kütle spektrumlarının alınmasında Ioannina Üniversitesi - Yunanistan Kimya Bölümünden Doç. Dr. Yiannis Elemes'e, Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Kimya bölümü araştırma görevlilerinden Ayşe Şahin'e ve ayrıca emeği geçen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi yardımları ile bana destek veren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

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

ÖZET

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

Norbornen ve norbornan moleküllerinin özellikle bisiklik kısmında azot atomu içeren türevleri yeni biyolojik aktif moleküller olarak önem kazanmaktadır. Hidrazin türevlerinin de anti-tüberküloz, anti-tümör, antideprasyon, antibakteriyal ve fungusidal özellikler gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir (Brana, vd., 2001; Zentz, vd., 2002). Aynı zamanda, tarımda bitki gelişimi, simülasyon ve herbisit gibi de kullanım özellikleri vardır. Bu bilgiler doğrultusunda kaynaklara baktığımızda bisiklik ve trisiklik hidrazon türevleri ve yapı tayini çalışmalarının sınırlı olduğu görülmektedir.

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik yöntemlerden biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetrik Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde Prof.Dr. Dieter Kaufmann ve grubumuz tarafından incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997, 1999; Strosberg vd., 2005; Yolaçan vd., 2006; Göksu vd., 2008).

Diğer taraftan, dipolar siklokatalıma reaksiyonları özellikle yeni kiral merkez içeren bileşiklerin hazırlanmasında önemlidir. Bu asimetrik sentez yöntemi hem farmosötik ve hem de tarım endüstrisi alanlarında büyük öneme sahiptir. Nitril oksidin olefin ile verdiği siklokatalıma reaksiyonlarında beş üyeli hetero halkalı sistem olan ve önemli özelliklere sahip izoksazolin türevleri elde edilir. Bisiklik sistemler üzerinde yüksek regio- ve stereoselektif özellikler gösterdiği bilinmektedir (Padwa, A vd., 1989). Bu bilgilerden faydalanarak, trisiklik hidrazon bileşiklerinin nitril oksit ile 1,3 dipolar siklo katılma reaksiyonlarıyla türevlendirilmesi yoluyla yeni farmakolojik bileşiklerin hazırlanması planlanmıştır.

Bu çalışma, başlıca altı aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddesi olarak kullanılacak 4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion ve 4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}] dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion bileşiklerinin hazırlanmasını, ikinci aşama, bu bileşiğin hidrazinli türevlerinin sentezi, üçüncü aşama da ise trisiklik hidrazon moleküllerinin sentezini, dördüncü aşamada alkenik yapı taşıyan trisiklik hidrazonların aril- ve hetaril iyodürlerle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Beşinci aşama ise trisiklik hidrazon bileşiklerinin yeni izoksazolin türevleri elde etmek için nitril oksit ile 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonlarının incelenmesidir. Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, H-H COSY, HMBC, HSQC, 2D-NOESY ve LC-MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trisiklik hidrazonlar, Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları, 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonları, izoksazolin türevleri.

ABSTRACT

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

Norbornen and norbornan systems that contain nitrogen in the particularly bicyclic new derivatives are getting more important as new biologically active compounds. Hydrazine derivatives which also exhibit biological and pharmacological activities such as antituberculosis, anti-tumor and antidepressant, antibacterial and fungicidal properties (Branca vd., 2001; Zentz vd., 2002). At the same time, it is well known that the important commercial application of hydrazines are their use as good plant growth regulating simulation and herbicides properties.

Furthermore, the arylation and alkenization of alkenes in presence of palladium catalyst in organic synthesis named as Heck reaction, keep their currency as very effective catalyzing method in forming carbon-carbon bonds. Recently, the asymmetric Heck-type hydroarylation of specific bicyclic ring systems of alkenes have been examined intensively, because of the easily obtained stereoselective results (Namyslo and Kaufmann, 1997, 1999; Strosberg vd., 2005; Yolaçan vd., 2006; Göksu vd., 2008).

On the other hand, dipolar cycloaddition chemistry has found many useful synthetic applications, particularly with respect to the preparation of compounds with new chiral centers. This approach toward asymmetric syntheses is of major importance in both the pharmaceutical and agricultural industries. Cycloaddition of nitrile oxide and olefin produces isoxazoline derivatives, which has played an important role for the construction of five membered heterocycles (Padwa, A vd., 1989). We planned 1,3-dipolar cycloaddition of tricyclic hydrazones with 4-chlorophenyl nitrile oxide (generated in situ from 4-chlorobenzaldehyde with NaOCl), to prepare the new pharmacological compounds, after searching literatures.

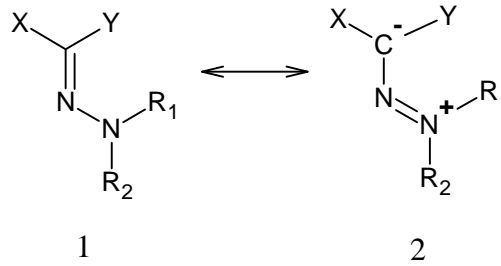
This study planned as six steps. The first step is the synthesizing of the starting materials 4-oxotricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-ene-*endo*-3,*endo*-5-dione and 4-oxotricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-ene-*exo*-3,*exo*-5-dione, the second one is including the synthesis of these hydrazine derivatives. Third step is consist of synthesizing tricyclic hydrazone derivatives. Next step is Heck-type hydroarylation reactions of alkenic tricyclic hydrazones with aryl (hetaryl) iodides. Next one is investigation of cycloaddition reaction of nitrile oxides with tricyclic hydrazone compounds to obtain the new isoxazoline derivatives. In the last step, the structure determination of all new compounds investigated by FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, H-H COSY, HMBC, HSQC, 2D-NOESY and LC-MS spectroscopic data, respectively.

Keywords: Tricyclic hydrazones, Heck type of hydroarylation reactions, 1,3-dipolar cycloaddition reactions, isoxazoline derivatives.

1. GİRİŞ

1.1 Hidrazon Kimyası

Hidrazonlar, 1894 yılından günümüze kadar sentetik yaklaşım ve kimyasal reaktiviteleri açısından çok fazla konu olmuş bileşik grubudur. Geçmişte önemi ve yeri vurgulanmış olan bu bileşik grubunun günümüz modern teknikleriyle de incelenmesine devam edilmiştir (Elassar, 2007). X ve Y karbonları ester ve siyanür gibi fonksiyonel gruplar içeren hidrazonlar boya endüstrisinde oldukça önemli bileşiklerdir. Azot atomunun ortaklanmamış tek elektron çiftini rezonansla verdiği hidrazon karbonu elektronca zengindir ve nükleofilik özellik gösterir.



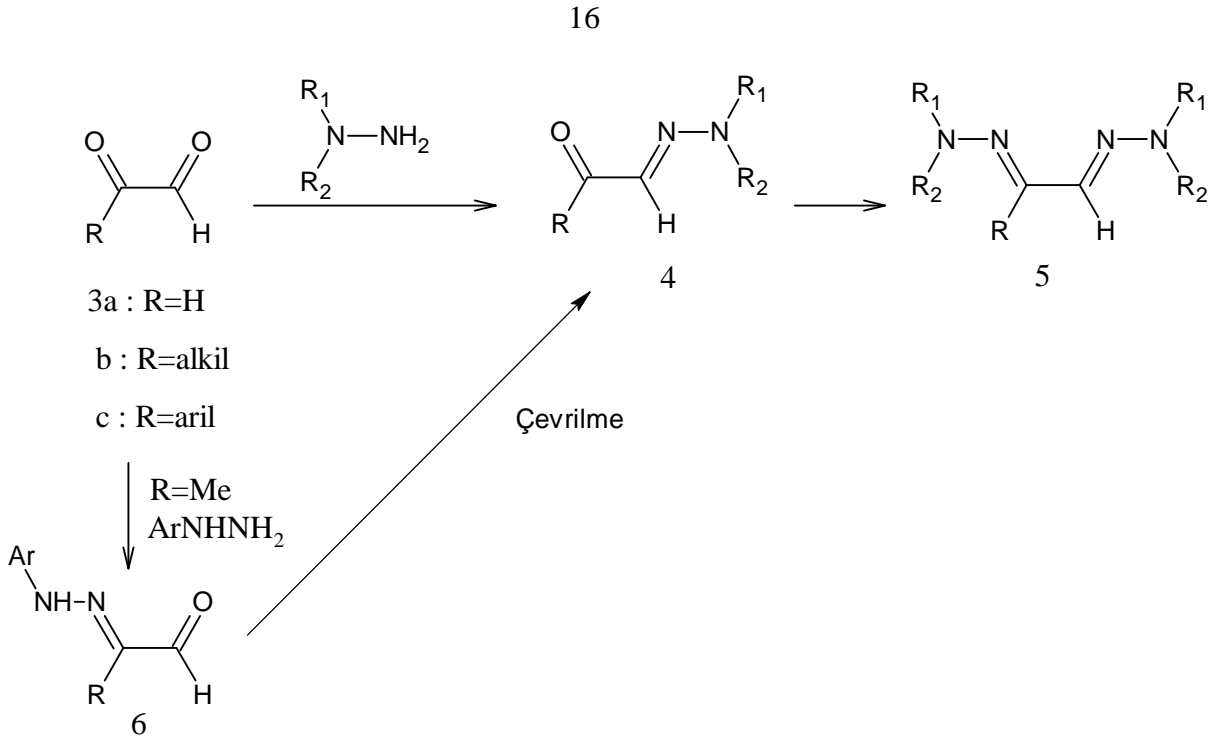
Şekil 1.1 Hidrazon molekülünün rezonans yapıları

1.2 Hidrazonların Genel Sentez Yöntemleri

1.2.1 Aldehit ve Ketonların Hidrazinler ile Kondenzasyonu

Kolaylıkla hazırlanabilen α -substitüe aldehit ve ketonlar ile reaksiyon uygundur. Substitüe aldehitler ile eldesi ve biriktirilip saklanması zordur bu sebeple bu yöntem monofonksiyonel substitüe hidrazonların sentezinde kısıtlamalara sebep olmaktadır (Severin ve Poehlmann, 1977).

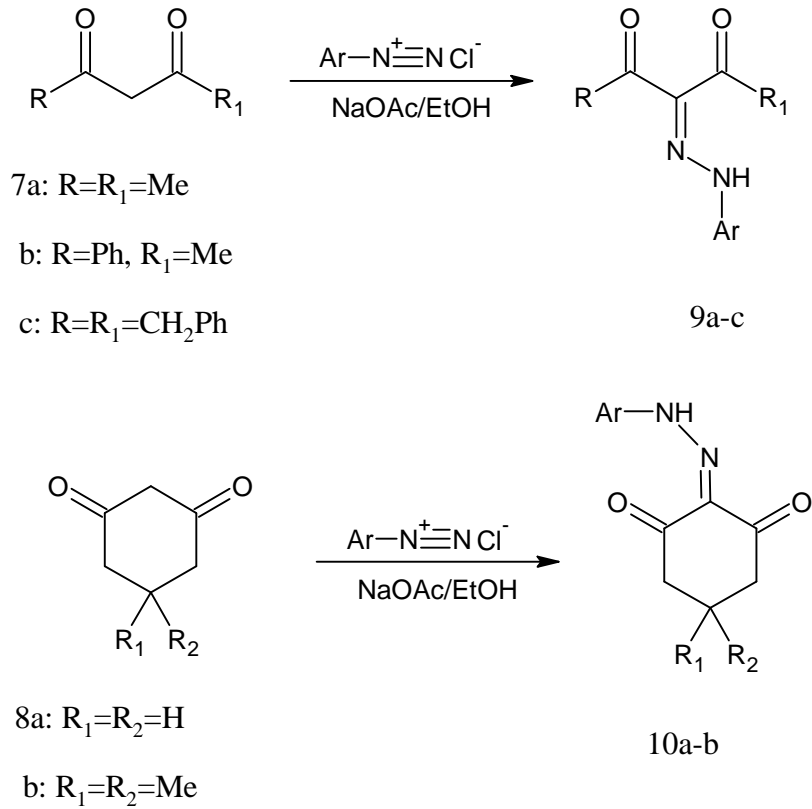
Glioksal **3a** ve substitüe glioksal **3b,c** ile substitüe hidrazinlerin kondenzasyonu molar konsantrasyon ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak mono- yada bis-hidrazonlar olan **4** ve **5** nolu bileşikleri oluşturmaktadırlar. R grubu metil olan **5b** bileşiğinin fenil hidrazin ile reaksiyonu ilk olarak kinetik ürün olan **6** bileşiğini vermekte daha sonrasında bu bileşik yeniden düzenlenme ile termodinamik kararlı **4** bileşiğine dönüşmektedir.



Şekil 1.2.1 Mono-Bis Hidrazon Yapıları

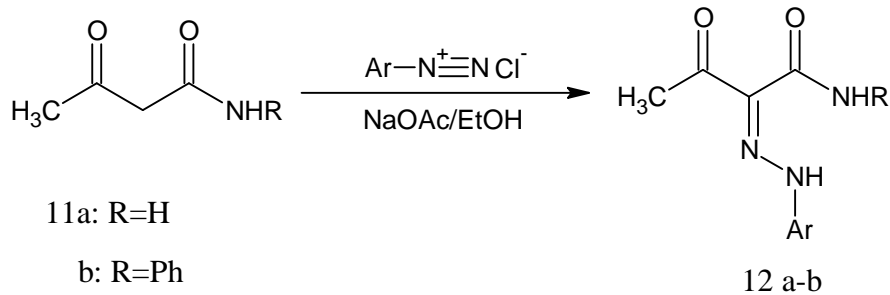
1.2.2 Aktif Metilen Bileşikleri ile Aromatik ve Heteroaromatik Diazonyum Tuzlarının Birleşmesi

Birleşme reaksiyonu genellikle oda sıcaklığında ve baz varlığında protik organik çözücü içerisinde gerçekleşmektedir. Sodyum asetat sıklıkla kullanılmaktadır fakat sodyum hidroksit ya da piridin içeren çözeltiler de kullanılmıştır. Asetilaseton **7a**, benzoilaseton **7b**, difenilpentadion **7c** ve diğer 1,3-diketon içeren siklik keton bileşikleri (**8a-b**) etanolik sodyum asetat çözeltisi içinde aromatik diazonyum tuzları ile birleşerek **9a-c** ve **10a-b** bileşiklerini verirler.



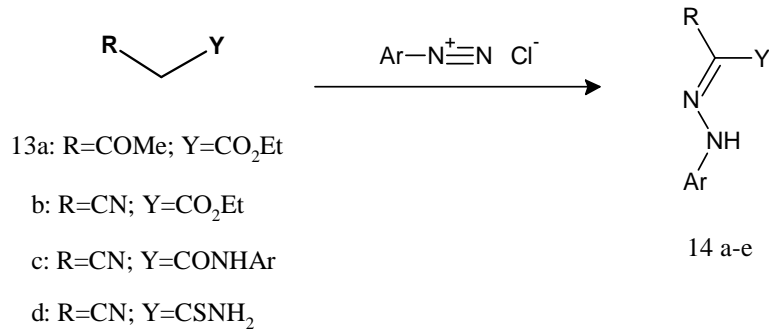
Şekil 1.2.2 1,3-Diketonlardan hidrazon eldesi

Benzer olarak, diazonyum tuzlarıyla oksobütanamit **11a** ve oksofenilbütanamidin **11b** kolaylıkla gerçekleşen birleşme reaksiyonları sonucunda boya ve pigment olarak kullanımı olan aril hidrazonlar elde edilir (Buelow, 1899).



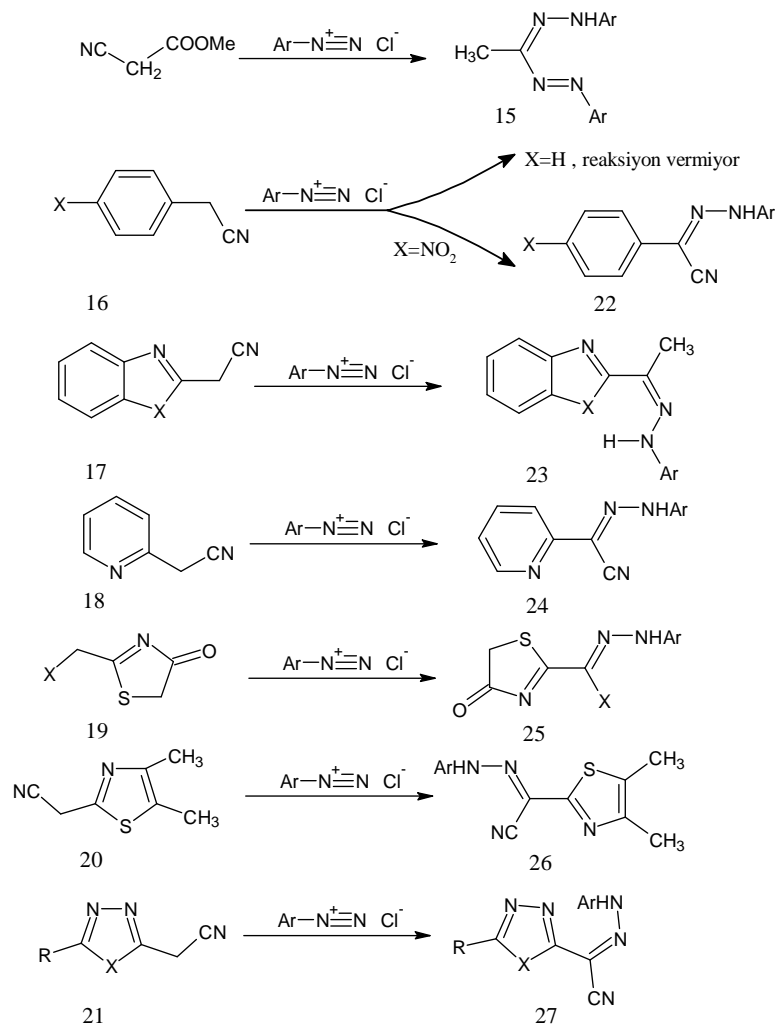
Şekil 1.2.3 Amit bileşiklerinden hidrazon eldesi

Etil asetoasetat **13a**, etil siyanoasetat **13b**, siyanoanilid **13c**, benzoilasetonitril **13d** ve siyanotiyaoasetamid **13e** sodyum asetat çözeltisi içinde aromatik diazonyum tuzları ile birleşme reaksiyonu sonucunda geometrileri belirlenmiş olan aril hidrazonlar elde edilir.



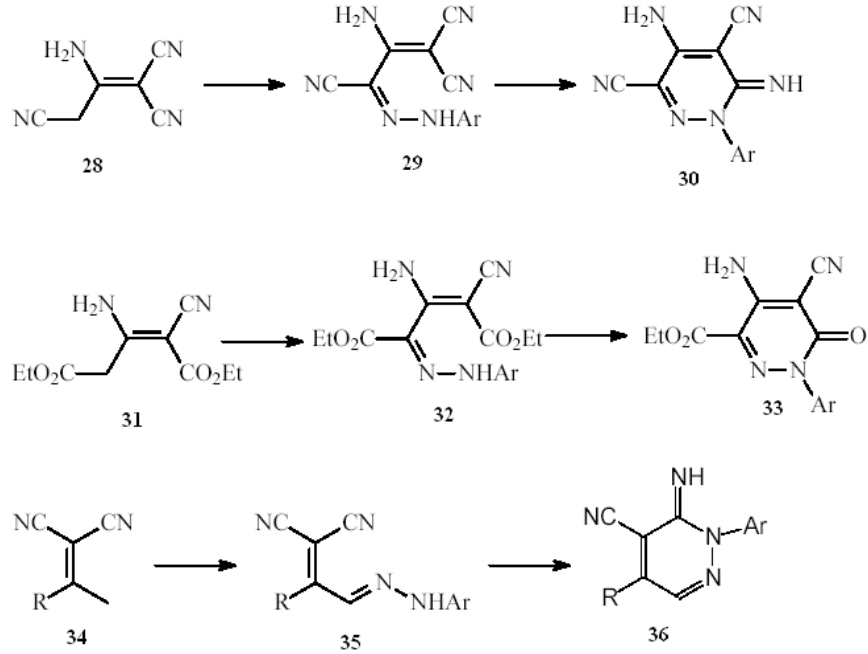
Şekil 1.2.4 Karboksil grubu içeren bileşiklerden hidrazon eldesi

Asetonitriller ve benzilsiyaniürler de metilen grubunun görevi aromatik diazonyum tuzlarına karşı yeteri kadar reaktif değildir ki siyanoasetik asit ile aromatik diazonyum tuzlarının birleşmesi sadece formazan **15** vermektedir (Perkin, 1883). Buna karşın asetonitril türevleri olan **16-21** bileşikleri kolaylıkla aromatik diazonyum tuzlarıyla arilhidrazon ürünlerini vermektedir (**22-27**) (Rudnev ve Kurbatov, 1988). Bu bileşiklerin konfigürasyonları henüz kesin bir şekilde açıklanmamıştır fakat; yapının bu şekilde olduğu varsayılmıştır.



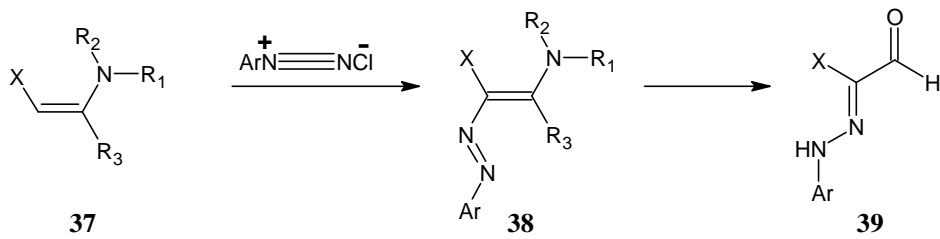
Şekil 1.2.5 Metilen substitue gruplardan hidrazon eldesi

Metilen grubuna sahip **28**, **31**, **34** bileşiklerinin aromatik diazonyum tuzları ile birleşme reaksiyonları **29**, **32** ve **35** numaralı arilhidrazon araürünü üzerinden yürüterek **30**, **33**, **36** numaralı siklik piridazinleri verirler.



Şekil 1.2.6 Hidrazon ara ürünleri

Enaminler (**37**) ile aromatik diazonyum tuzlarının birleşme reaksiyonları sonrası 2-arilhidrazonaldehitler ve arilhidrazonketonlar (**39**) çok yüksek verimlerle elde edilmiştir. Ara ürün olan **38** bileşiği de her reaksiyonda oluşmuş olup izole edilebilmiştir.



X=H;COR;CO₂Et,CHO,CN

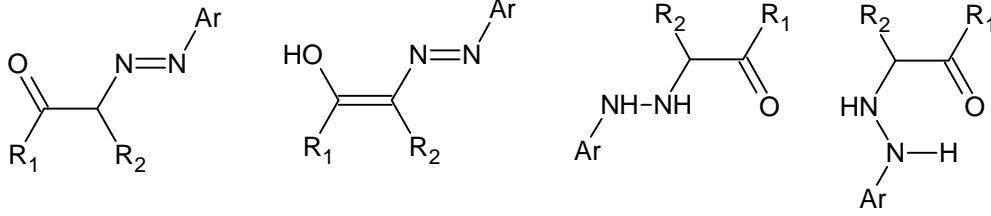
R₃=H;Me;

R₁, R₂=H,alkil

Şekil 1.8 Enaminlerden Hidrazon Eldesi

1.3 HİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

α -Oksohidrazonlar, **40a** azo formu, **40b** enazo formu, (*Z*)- ve (*E*)-hidrazon formları olan **41a**, **41b** şeklinde bulunabilirler. Zaman içerisinde farklı yöntemlerin kullanımı, bu hidrazon formlarının yapılarını destekleyecek farklı yolları kimyacıya sunmaktadır.



Şekil 1.3 Hidrazon bileşiklerin yapısal formları

Bamberger tarafından (*Z*)-fenilglioksal-2-nitrofenilhidrazonların (*E*)-izomere oranla nispeten daha düşük erime noktasına sahip olması sebebiyle ayırt edilebildiğini açıklanmıştır. Erime noktası farkı; (*E*)-izomerlerde benzen gibi çözücü sistemlerinin içerisinde molekülicü hidrojen bağlarının daha fazla kararlı olması nedeniyle birleşme için yeni bir hidrojen bağı yapma eğiliminin azalmasından kaynaklanmaktadır (Bamberger ve Schmidt, 1901)

Bazı araştırmacılar; güçlü molekül içi hidrojen bağına sahip fenilhidrazonların IR spektrumlarında karbonil gruplarının düşük frekansa sahip olduklarını düşünmüşlerdir. Piruvamid fenilhidrazon bileşiğinin (*Z*) ve (*E*) izomerleri birbirlerinden bu sonuçlardan yararlanılarak ayrılmıştır. Bu molekülün (*E*) izomerine ait IR spektrumunda karbonil bandı (*Z*) izomerine kıyasla daha yüksek frekansta gözlenmiştir. Diğer taraftan fenilglioksalarilhidrazonların IR çalışmaları, karbonil bandının yanı sıra NH gerilim bantlarının da yeri bu bileşiklerin (*Z*) ve (*E*) izomerlerinin ayrılabilmesini sağlamıştır. Tanner; fenilglioksal-2-nitrofenilhidrazon bileşiğinin hem (*Z*) ve hem de (*E*) izomerinin hemen hemen aynı karbonil frekansına (yaklaşık 1641 ve 1640 cm^{-1}) sahip olduğunu ve NH gerilme bantlarının çok küçük bir farklılık (yaklaşık 3128-3166 cm^{-1}) gösterdiğini bulmuştur.

α -Oksofenilhidrazon bileşiğinde hidrazona ait olan NH protonunun NMR çalışmalarında 12-14 ppm de rezonans olduğu gözlenmiştir. Farklı çözeltilerdeki izomere ait NMR çalışmaları, (*E*)-izomerinin çözeltide hidrojen bağı oluşumunun daha iyi olması sebebiyle dengeyi değiştirdiğini göstermiştir.

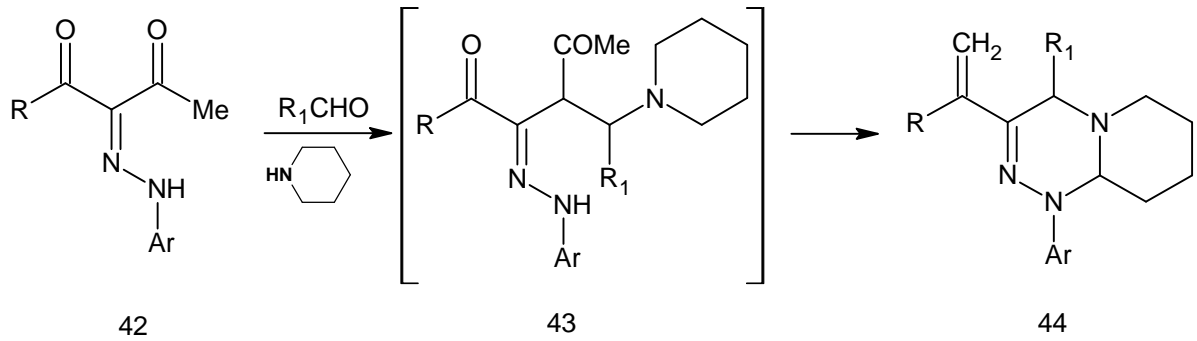
1.4 Kimyasal Reaktiviteleri

Hidrazon karbon atomunun en önemli reaktivitesi nükleofilik özelliğe sahip olmasıdır.

Mannich, birleşme ve halojenasyon reaksiyonları gibi reaksiyonlar bu karbonda kolaylıkla yer alır. Hidrazon azot atomu açillendirme ve alkilendirme reaktifleriyle saldırıda yapısını korumaktadır. Araştırmalar, güçlü nükleofilik atağın azot atomunu daha zayıf nükleofilik atakların ise karbon atomunu tercih ettiğini göstermiştir.

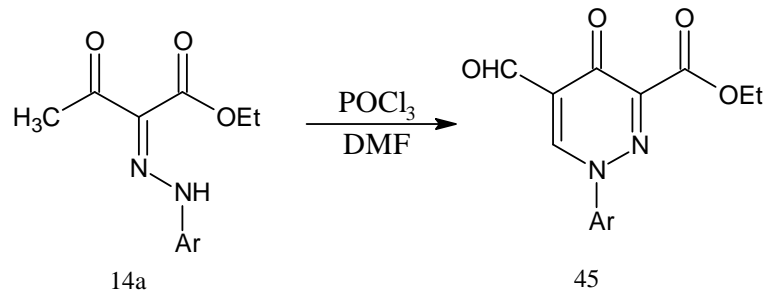
1.4.1 Elektrofilik Reaktiflerle Reaksiyonları

Hidrazon bileşiklerinin karbon, azot ve halojen elektrofilleriyle reaksiyonları incelenmiştir. α -Ketohidrazon bileşikleriyle Mannich reaktiflerinin reaksiyonları geçen yüzyılda incelenmiştir. Mustafa ve çalışma arkadaşları tarafından incelenen reaksiyonlarda, **42** nolu bileşik olan hidrazonun karbon atomu üzerinden Mannich reaksiyonuyla **43** nolu araürün üzerinden Japp-Klingemann parçalanmasıyla **44** nolu bileşiği kolaylıkla verdiğini göstermişlerdir.



Şekil 1.4.1 Karbon elektrofillerle reaksiyonları

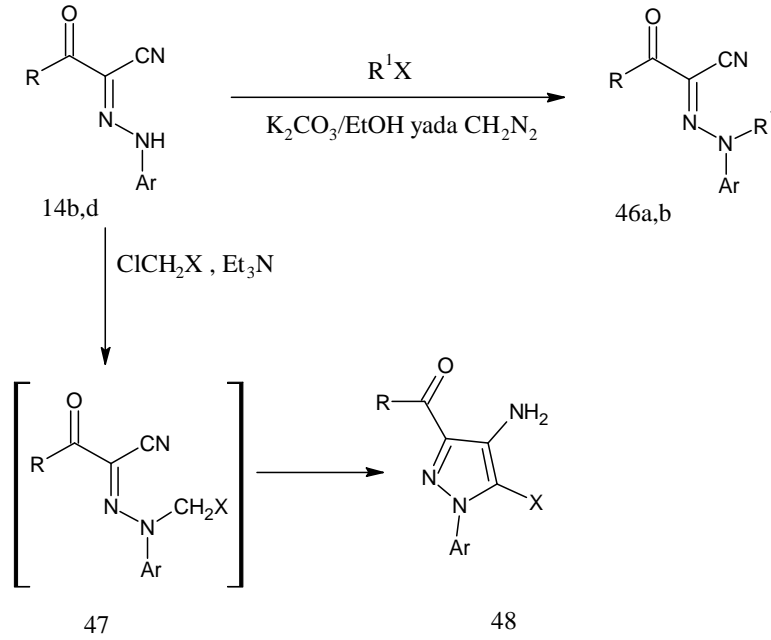
2-Fenilhidrazono-3-oksobütanoat (**14a**) ile Vilsmeier reaktifi muamele ettirildiğinde piridazin karboksilik esterleri (**45**) verirler.



Şekil 1.4.2 Vilsmeier reaksiyonu

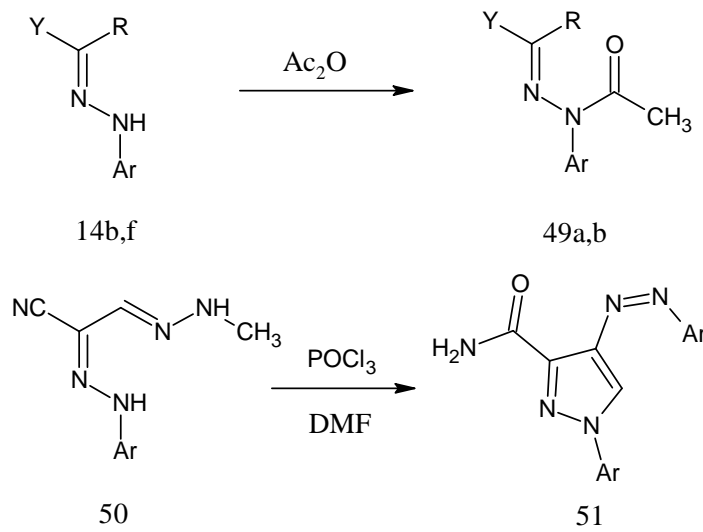
Bu reaksiyonlarda açıklanan karbon atomunun reaktivitesinin tersine, **14b,d** bileşikleriyle alkil halojenürlerin reaksiyonu sonucu N-alkil türevlerini verdiği görülmüştür. **14b,d** ile kloroaseton, kloroasetonitril ya da etil kloroasetat ile reaksiyonun sonrasında büyük olasılıkla

izole edilemeyen asiklik **47** araürünü üzerinden aminopirazollerini (**48**) vermektedir (Salah, 2006).



Şekil 1.4.3 Alkil halojenürlerle reaksiyonları

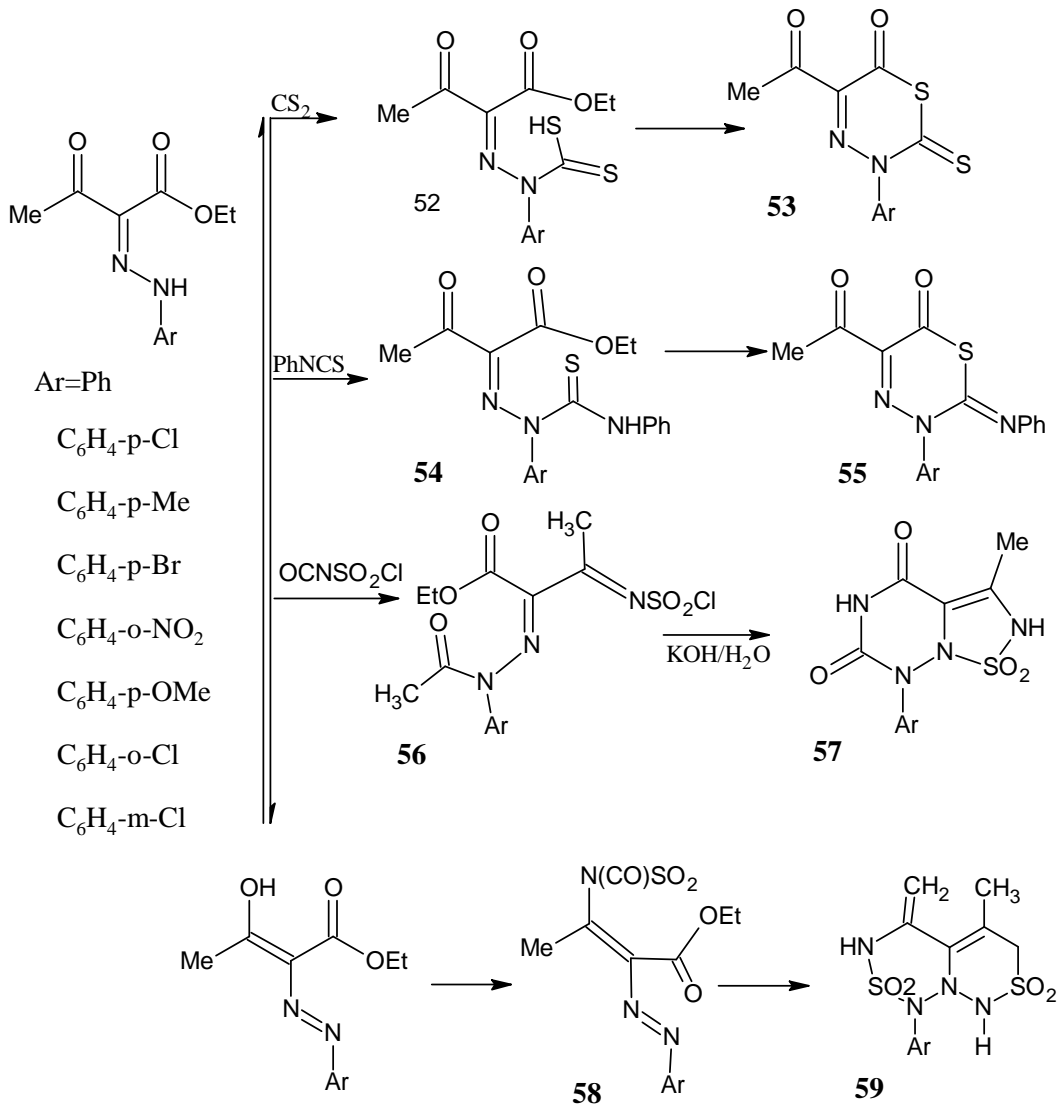
14b ve **14f** ($R=CO_2Et$, $Y=COPh$) bileşiklerini asetilasyon sonucunda **49a,b** bileşiklerini iyi verimlerle verirler. Son zamanlarda Elnagdi (2005) tarafından hem azot hem de karbon asetilasyonunu ve gliksal difenilhidrazonların benzoilasyonunu bildirilmiştir. **50** numaralı bileşiğin başarılı Vilsmeier reaksiyonu sonucunda halkalanma ve hidrolizle yüksek verimle **51** bileşiği oluşmuştur.



Şekil 1.4.4 Asetilasyon reaksiyonları

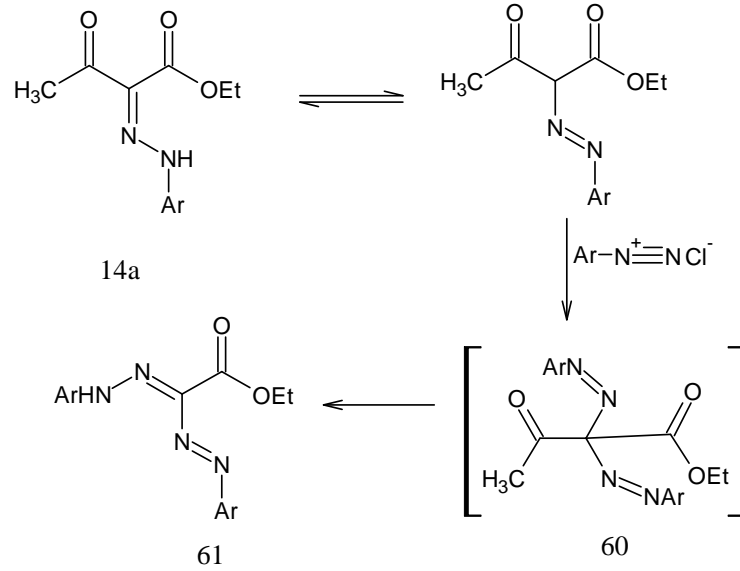
Hidrazonun azot atomu elektrofilik sp karbon atomunun olduğu taraftan saldırıyı tercih eder.

Bu nedenle **14** numaralı bileşik ile karbon disülfürün reaksiyonu sonucunda **52** ara ürünü üzerinden **53** bileşimini, benzer olarak **14** ile fenilizotiyosiyanatın reaksiyonu büyük olasılıkla **54** ara ürünü üzerinden **55** bileşimini verir. Bileşik **14** ün klorosülfonilizotiyosiyanat ile 0-5 °C deki reaksiyonu sonucunda klorosülfonil türevleri (**56**) elde edilir bu türevlerde sulu KOH çözeltisiyle kolaylıkla halkalandırılarak **57** bileşimine dönüşür. Enol formunda bulunan **16** bileşiği 105-110 °C de **58** araürünü üzerinden **59** bileşimini verir (Patel, 1990). Bu bileşiklere ait spektral bilgiler bulunmamaktadır ve olmama olasılıkları yüksek gibi görünmektedir. Örneğin; **55** bileşiği 1,2,4-triazin yapısında N-N bağı yada N-S bağı halkalanmış bununla birlikte yüksek gerilimli bir non-aromatik halkalanma söz konusu ki bu modern bilgiler ışığı altında çok olası değildir.



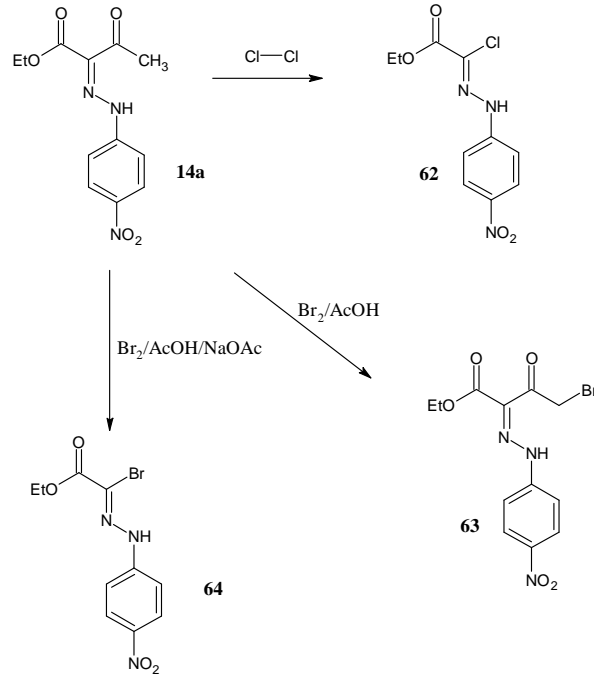
Şekil 1.4.5 Non-aromatik halkalanmalar

Hidrazonların azot içeren elektrofillerle reaksiyonunda aromatik diazonyum tuzlarının kullanımı yaygındır. Hidrazon karbon atomu ve bisazo bileşikleri Japp-Klingemann reaksiyonuyla birleşme reaksiyonu verir. **14a** bileşiği aromatik diazonyum tuzlarıyla reaksiyonunda **60** araürünü doğrudan saflaştırılabilen formazanlara (**61**) dönüştürürler.



Şekil 1.4.6 Azot elektrofillerle reaksiyonları

Hidrazon molekülü halojen elektrofillerle reaksiyona sokulduğunda ya hidrazon karbon atomuna ya da alkil ya da aril kısmına bağlanma olur. Normalde asetik asit içinde ve sodyum asetat halojenasyonu hidrazon karbon atomunda olmaktadır ve hidrazon karbonuna bağlı bir fonksiyonel grubun Japp-Klingemann parçalanması oluşmaktadır. Eğer hidrazonda bulunan aril grubunda elektron çekici substituent olduğunda, moleküldeki alkil grubu üzerinde halojenlenme olur. Örneğin; **14a** bileşiği klor gazı ile hidrazonil halojenürleri verir (**62**) (Chattaway, 1933). Asetik asit ile bromlandırımda mono brominasyon ürünü **63** oluşur. Eğer brominasyon asetik asit içinde sodyum asetat bulunduğunda oluşuyorsa Japp-Klingemann parçalanması **64** ürünü verir. Reaksiyon şartları bazik ortam şeklinde ayarlandığında negatif yük delokalizasyonu sebebiyle hidrazon karbonu önemli derecede nükleofilik hale getirilir.

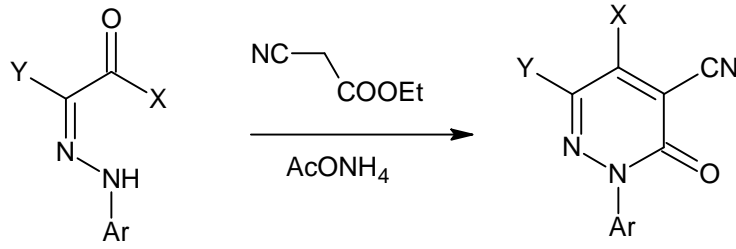


Şekil 1.4.7 Halojen elektrofillerle reaksiyon

1.4.2 Nükleofilik Reaktiflerle Reaksiyonları

Karbonil grubunda pek çok kondenzasyon reaksiyonu meydana gelmektedir ve hem X hem de Y fonksiyonel karbonları özellikle endüstride oldukça yaygın kullanıma sahip olan arilazoheterohalkalı sistemlerin oluşmasında yol göstericidirler. Elektrofilik ve nükleofilik parçacıklarla çift dişli reaktiflerle kondenzasyon piridazin yapısını verir.

Karbon nükleofillerle kondenzasyon reaksiyonları, substitüe piridazinonların sentezinde çok önemli bir yöntemdir. Etil-2-fenilhidrazono-3-oksobütanoat (**14a**) ile etilsiyanoasetat kondenzasyonu kolaylıkla piridazinonları verir. Buna benzer olarak **14a,f,g** bileşikleri **65a-e** verirken **14h,i** bileşikleri disiyanopiridazinonları oluştururlar. **14a** bileşiği ile dietilmalonat kondenzasyonu dietil piridazin dikarboksilatı oluşturur. Bu reaksiyon mikrodalga şartlarıyla yapıldığında hem yüksek saflıkta hem de daha kısa sürede aynı ürüne ulaşabilmek mümkündür.



14a: X=H, Y=CO₂Et

65a-e

b: X=Me, Y=CO₂Et

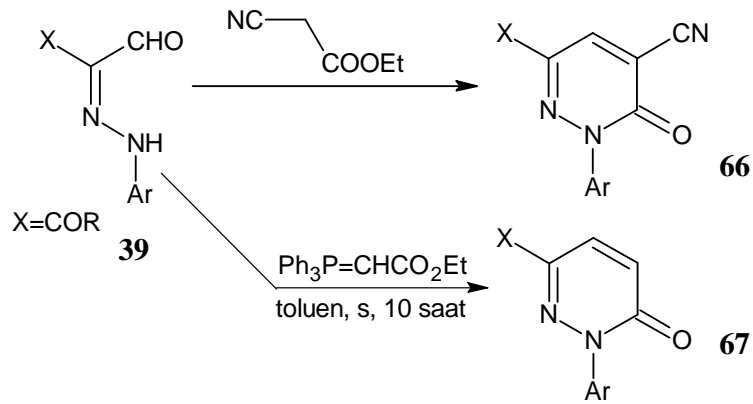
c: X=H, Y=CN

d: X=Me, Y=CN

e: X=Ph, Y=CN

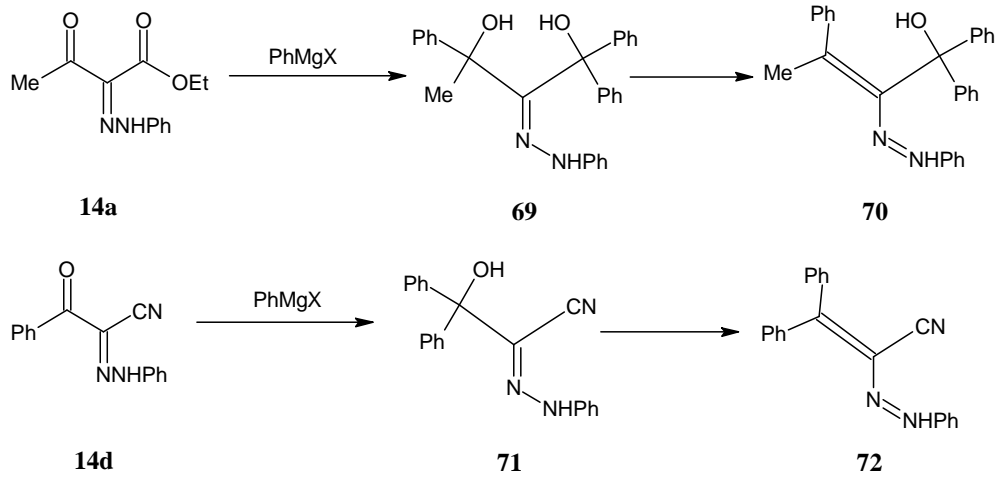
Şekil 1.4.8 Karbon nükleofillerle reaksiyonlar

Arilhidrazonlar (**39**) ile etil siyanoasetatın reaksiyonundan ürün olarak piridazinonlar (**66**) oluşur. **39** Bileşiğinin Wittig reaktifleriyle kondenzasyonundan çok yüksek verimlerle piridazinonlar da elde edilir (Nada, 1977).



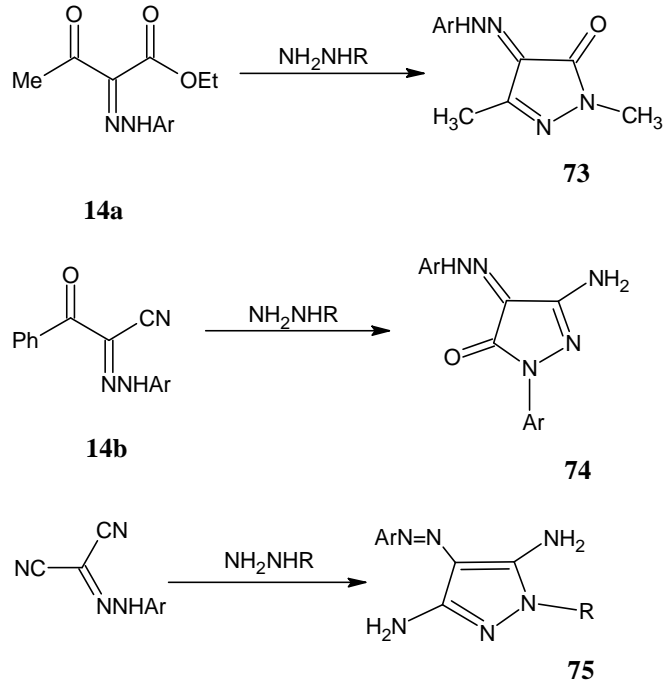
Şekil 1.4.9 Piridazinon halka oluşum reaksiyonları

Grignard reaktifleriyle (**68**) **14a,d** bileşiklerinin reaksiyonu sonucunda **69** ve **71** ürünlerine dönüşürler bu ürünlerinde asetik asitle kaynatılması sonucunda **70** ve **72** kolaylıkla oluşur.



Şekil 1.4.10 Grignard reaktifleriyle reaksiyonları

Azot nükleofillerle kondenzasyon reaksiyonu sonucunda boya endüstrisinde oldukça yaygın kullanılan bileşiklerin oluşması sebebiyle bu reaksiyon grubu hakkında çok fazla literatür bilgisine ulaşılır. Ticari olarak bu bileşik grubundan en çok bilinenleri arilazopirazolonlar ve aminoarilazopirazollerdir. **14a,b,k** Bileşikleriyle hidrazin türevlerinin reaksiyonundan pirazolon (**73**) ve arilazopirazoller (**74, 75**) elde edilir.

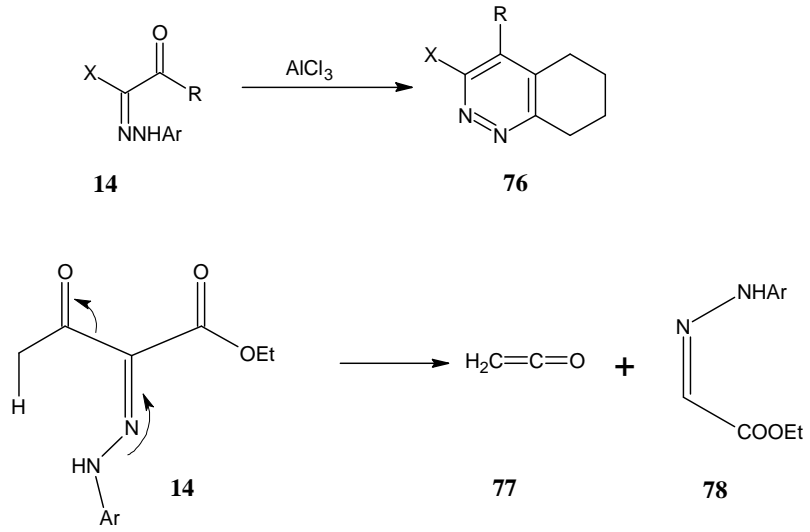


Şekil 1.4.11 Hidrazin türevleriyle reaksiyonlar

1.4.3 Molekül İçi Reaksiyonları

2-Oksoarilhidrazonlar (**14**) Lewis asidi varlığında kolaylıkla halkalanma (**76**) ürününü verirler. Gaz-faz piroliziyle **14** bileşiği altı üyeli geçiş konumu üzerinden **77** ve **78** ürününe

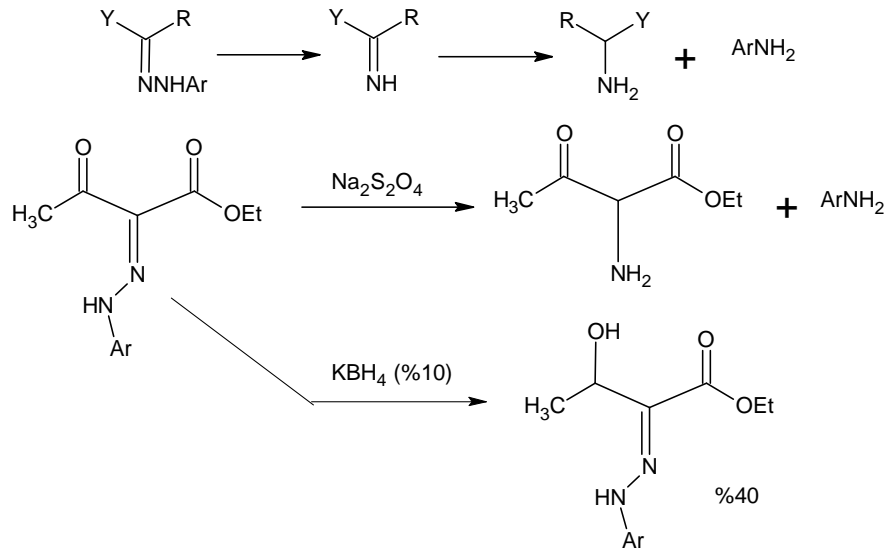
dönüşür (Al-Awadi, 2001).



Şekil1.4.12 Moleküliçi reaksiyonlar

1.4.4 İndirgenme Reaksiyonları

Arilhidrazonların (14) sodyum ditiyanat ile indirgenmesinden aromatik amin ve α -amino ester elde edilir. Potasyum borohidrid ile indirgenğinde ise karbonil grubu indirgenir.

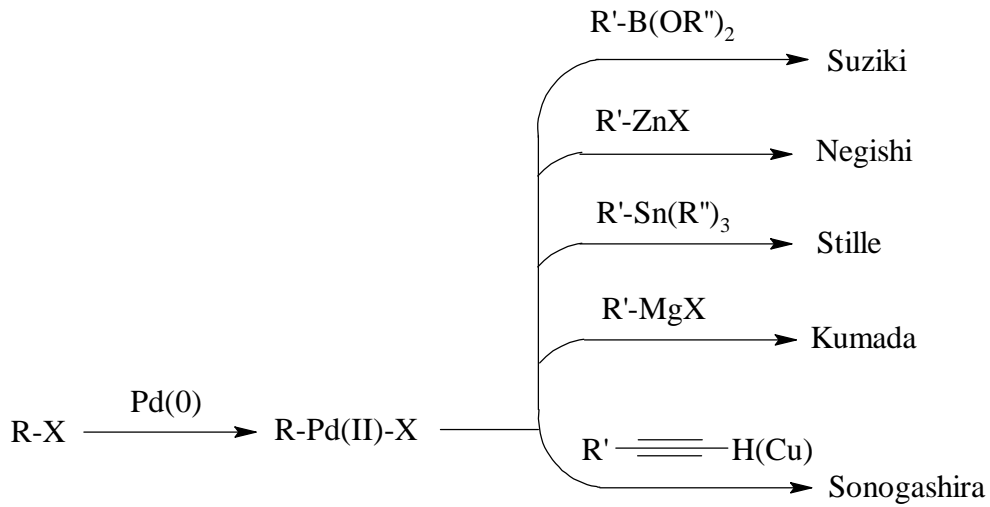


Şekil 1.4.13 İndirgenme reaksiyonları

2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

2.1 Giriş

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



Şekil 2.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları.

2.2 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu (Livingstone, 1973). 1959 yılında endüstri alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin CuCl₂ yerine PdCl₂ ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmış oldu. Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (+2) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksik olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı çok da hassas değildirler (Cornils vd., 2000).

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

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

2.3 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

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

2.3.1 Pd(0) Kompleksleri

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

2.3.2 Pd(II) Kompleksleri

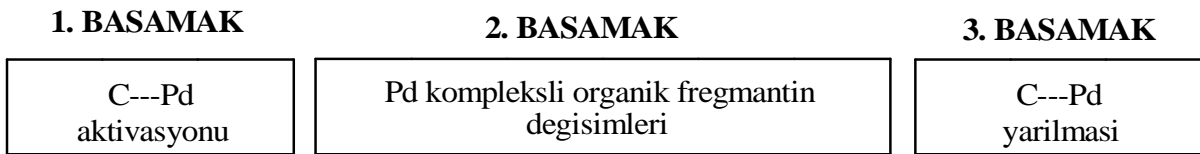
Alkenler geri dönüşümlü π -koordinasyonu, çözünebilen Pd(II) kompleksleri yaparlar. Bu kompleksler genellikle bozunabilir olmasına rağmen, koordinasyon önemli bir aktivasyon adımıdır çünkü koordine ligand oluşumu için tetikleyicidir. Pd kaynağı tamamen anorganik olabilir (örn: PdCl₂) veya Pd(0)'ın oksidatif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

2.3.3 Ligandlar

Organik moleküller genelde fosfinli Pd(0) kompleksleriyle katalizlenir. Pd(0) komplekslerinin fosfinli veya fosfinsiz Pd(PPh₃) ve Pd₂(dba)₃ gibi bileşikleri bulunmaktadır. Elektronca zengin ve hacimli olan ligandların tercihi önemli olduğundan bu amaçla P(o-tolil)₃, P(t-butil)₃, P[(t-butil)₂]Ph₂ ve oldukça etkili olan heterosiklik karbenlerden hazırlanan fosfin türü ligandlar (Welton, 1999) kullanılmaktadır. Hacimli grupların oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarında hızlandırıcı etkisi bilinmektedir. Epibatidin sentezlerinde, PPh₃ yerine AsPh₃ ligandı kullanılarak yapılan azabisiklik alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır (Namyslo vd., 1999).

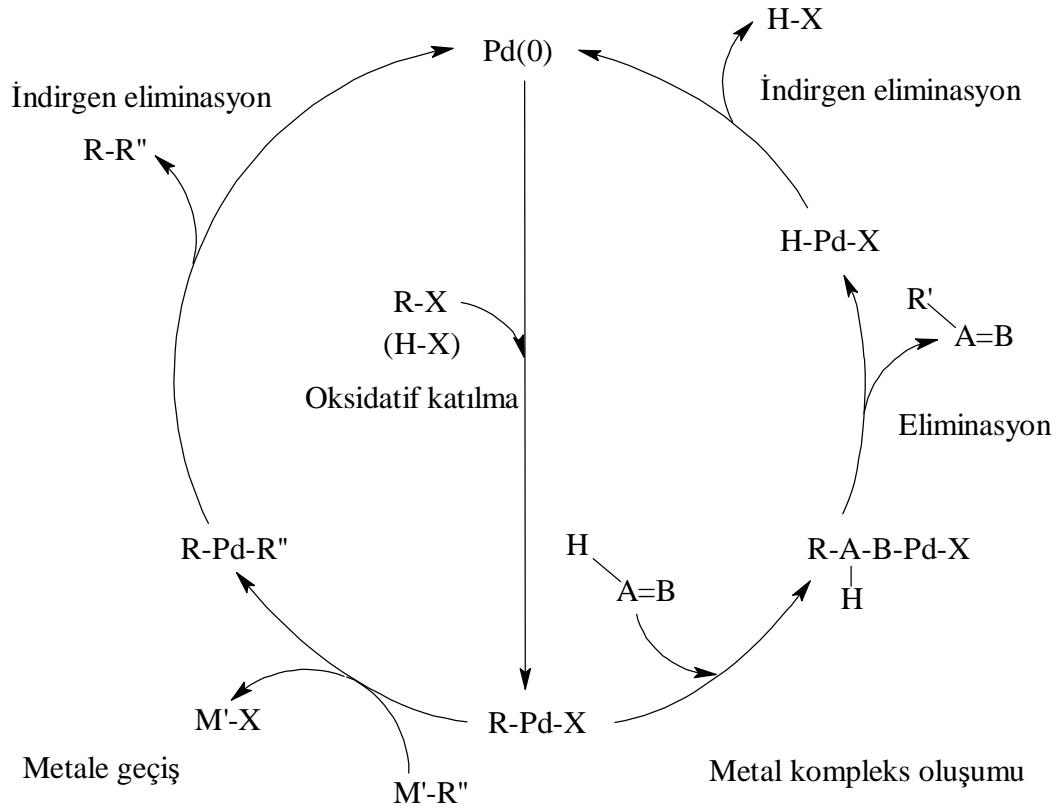
2.4 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

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



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

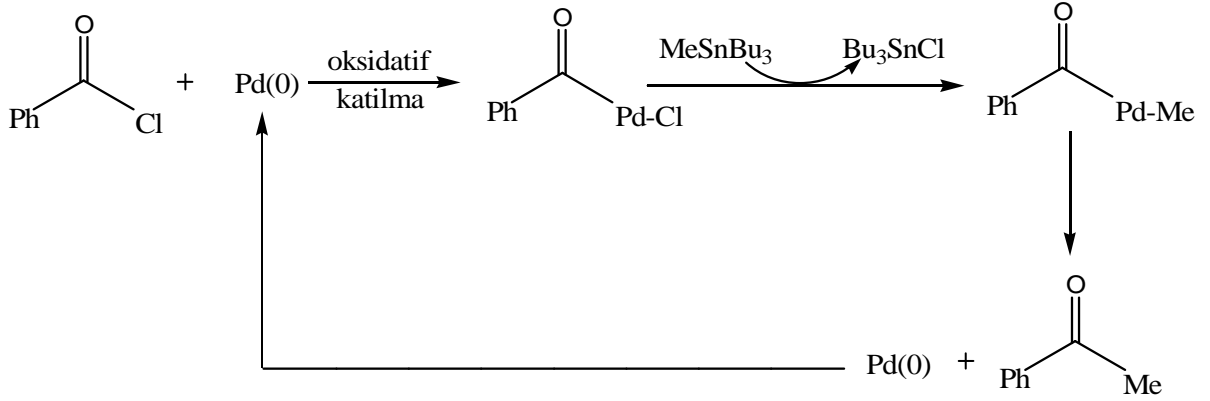
gelir. Aşağıda tüm basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Paladyum katalizli genel çevrim.

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

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

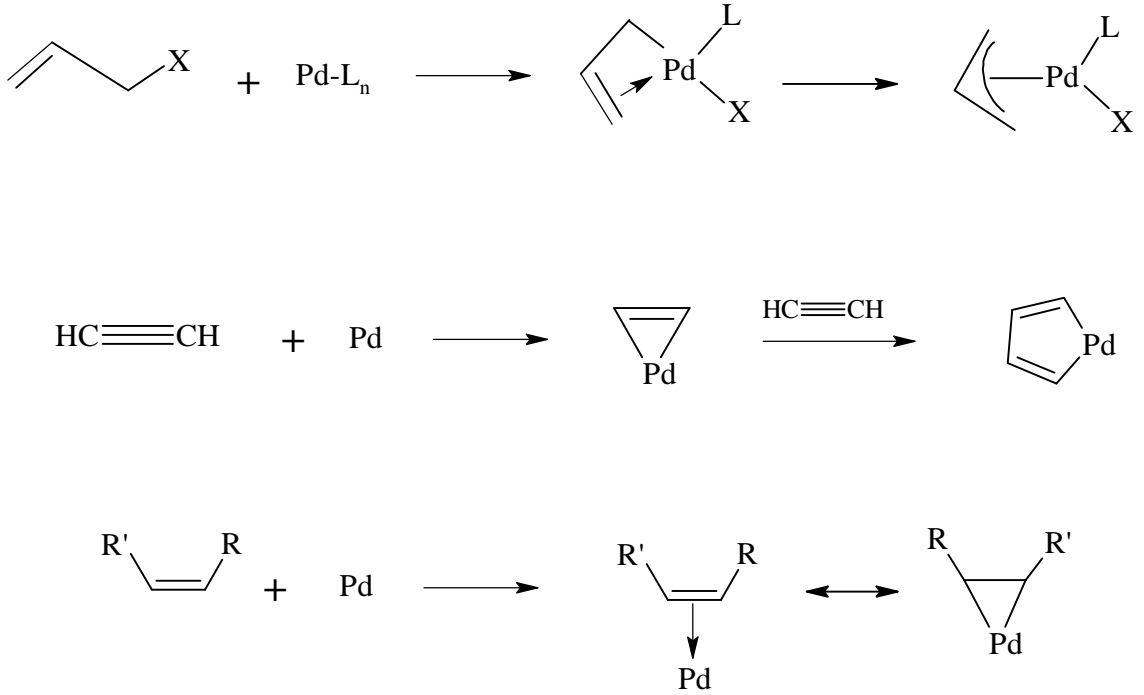


Şekil 2.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi.

2.4.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

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

Bununla birlikte Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir (Pd \rightarrow L), halbuki Pd(II) elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmasıdır. Alkenin $\pi\rightarrow\pi^*$ seviyeleri ile L₂Pd(0) ve L₃Pd(II) komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d _{π} orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. L₂Pd(0) kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık L₃Pd(II) saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların relativ enerjileri ve overlap tarafından belirlenir ve daha zayıf C=C bağı için Pd(0), Pd(II)'den çok daha iyi elektron vericidir.

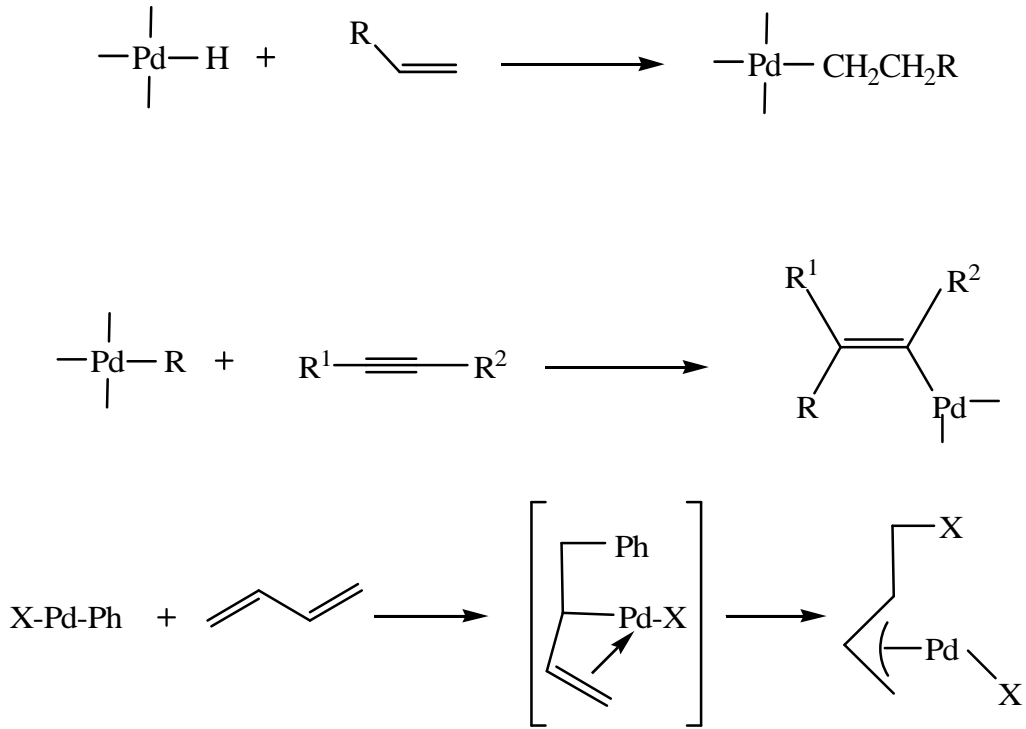


Şekil 2.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları.

2.4.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

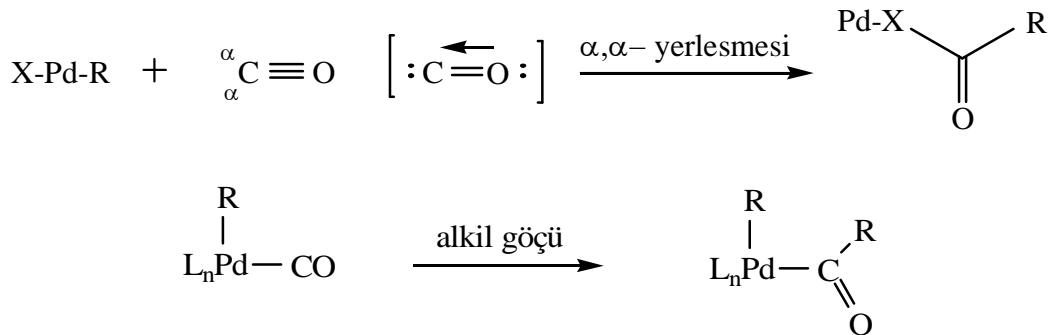
Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına bitişik ve çok yakın bir yerinden özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α,β -(1,2-) yerleşmesi ve α,α -(1,1-) yerleşmesidir.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

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



Şekil 2.5 Pd-ligand içerisinde organik molekülün yerleşmesi.

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

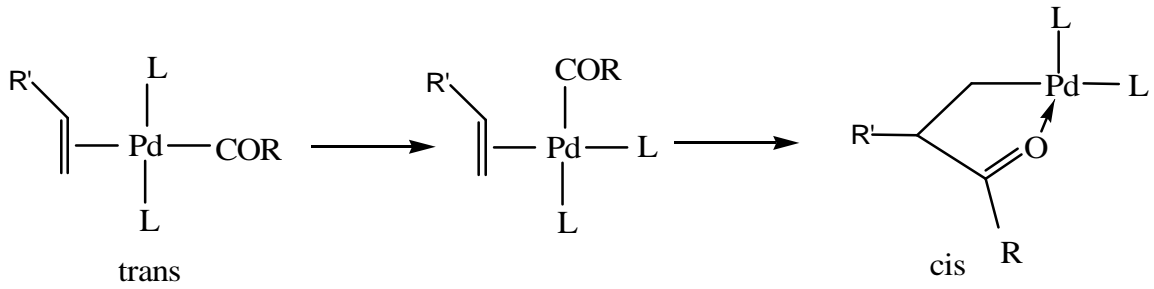


Şekil 2.6 Pd-ligand içerisinde karbonil yerleşmesi ve alkil göçü.

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

Organik bir molekülün Pd-ligand içerisinde yerleşmesi birkaç faktörle kontrol edilebilir. Pd

komplekslerine alkenlerin yerleşmesi katyonik bir kompleks kullanıldığında hızlıdır. Bu amaçla Ag tuzları kullanılarak bir klorlu katyonik kompleks oluşturulabilir. Böylece alkenin koordinasyonu daha da hızlandırılmış olur. Ayrıca, molekül içine yerleşme olayı cis-koordinasyonu gerektirir. Daha fazla cis izomerinin bulunması gereklidir. Bu yüzden trans-açıl-alken kompleksi yerine cis-kompleks yapısına daha fazla bulunması ve ürün oluşumunun bu izomer üzerinden gerçekleştirilmesi gerekir. Bu da iki dişli bir ligandın koordinasyonu ile oluşan şelat cis-kompleks yapısıyla mümkündür. Trans yapı tercih edilmez ve trans yapı cis yapıya dönüşür (Şekil 2.7). İki dişli ligand cis koordinasyon oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar.

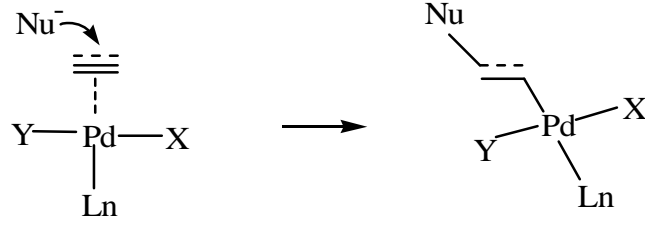


Şekil 2.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü.

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

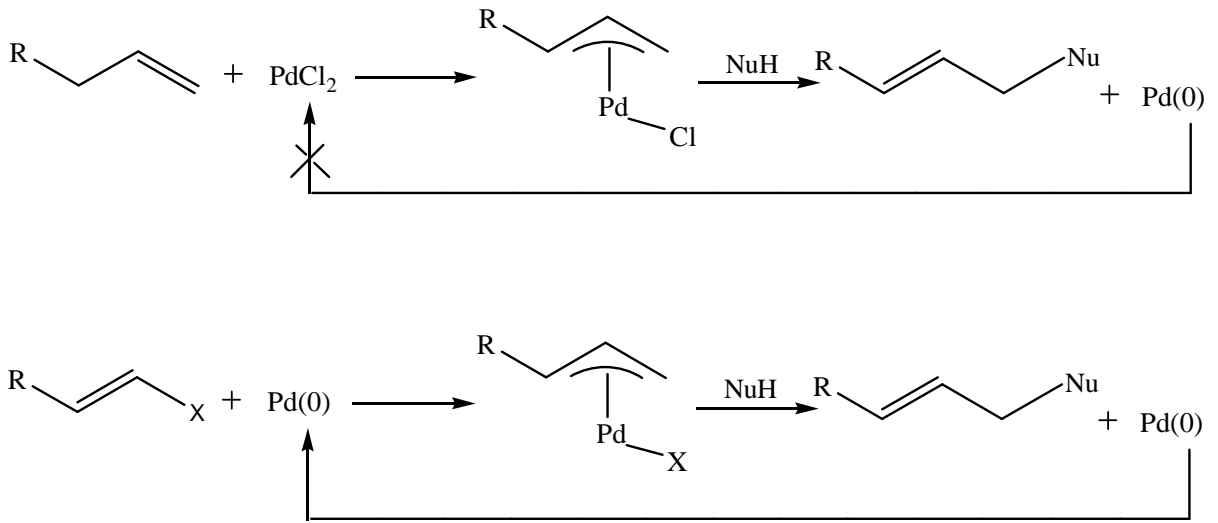
2.4.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

Pd(II)-Kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π -kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya (Şekil 2.8) uğrar.



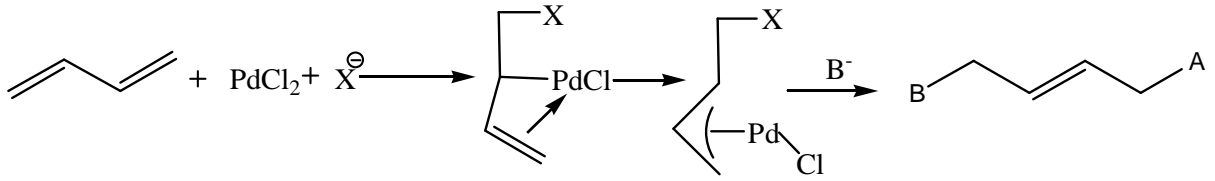
Şekil 2.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma.

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



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

Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu, PdCl₂ tuzunun halopaladasyon yoluyla çifte bağlardan birine bağlanması ile gerçekleşir. Bu aynı zamanda nükleofilik atakla bir π -allil kompleks oluşumudur (Şekil 2.10).

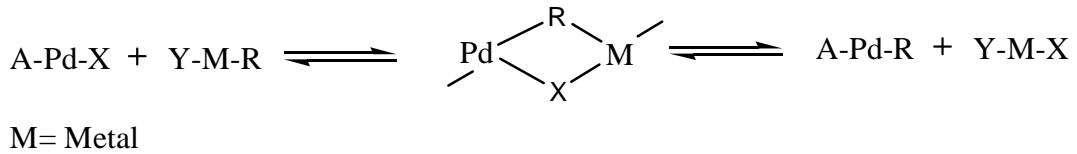


Şekil 2.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu.

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

2.4.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

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



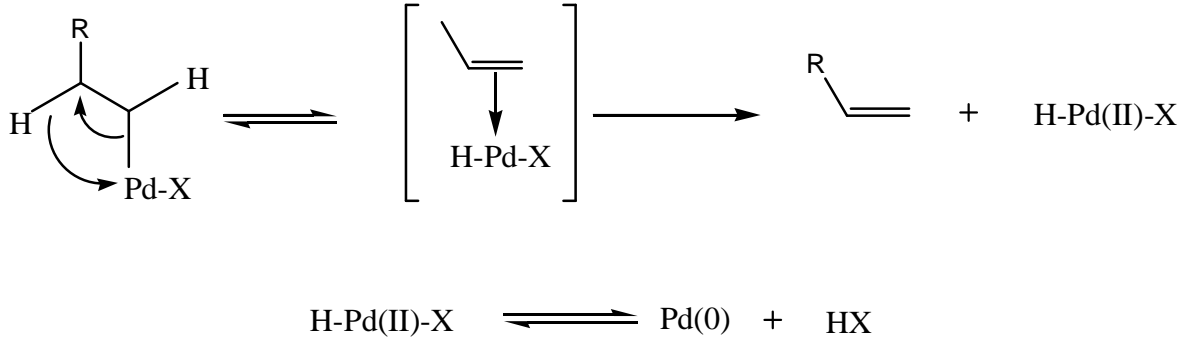
Şekil 2.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı.

2.4.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

2.4.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)

β -cis-Pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II)- π -alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene gerek duyulur, eğer paladyum kompleksi doymamışsa eliminasyona uğraması olasıdır. Başka bir deyişle, β -

cis hidrojeni eksik π -alkil ve π -alkenil kompleksleri dehidropaladasyona uğrayamazlar. Bunlar genellikle termal olarak kararlıdır ve domino yöntemine başlayabilmek için karbopaladasyon verirler. Dehidropaladasyonla oluşan XPdH, HX ve Pd(0)' a dönüşür. Bu da katalizörün tekrar kullanılmasını sağlar (Şekil 2.12)

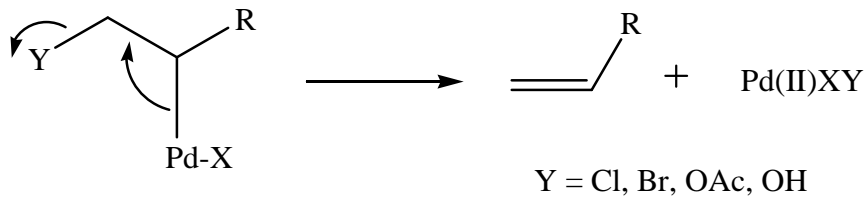


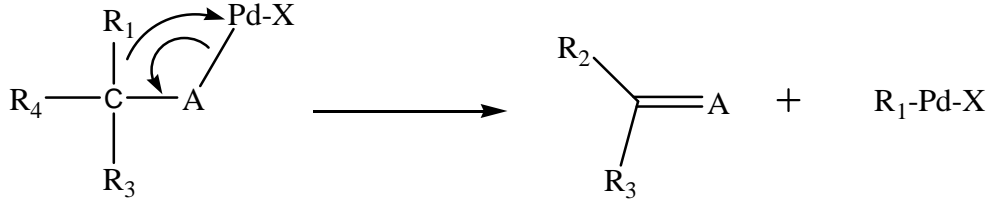
Şekil 2.12 Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.

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

2.4.5.2 β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu

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



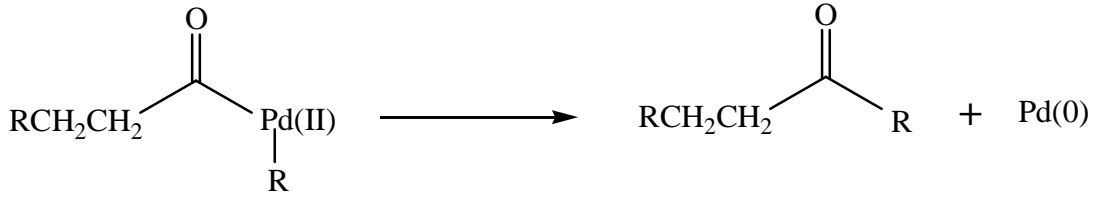


Şekil 2.13 β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.

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

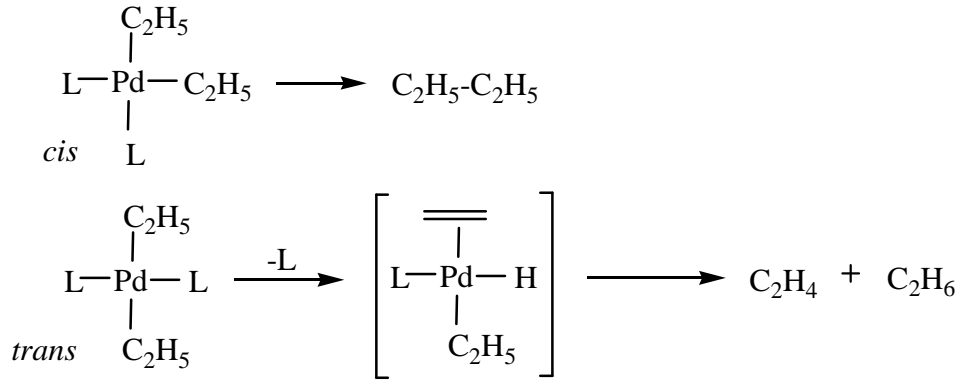
2.4.5.3 İndirgen Eliminasyon

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



Şekil 2.14 Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu.

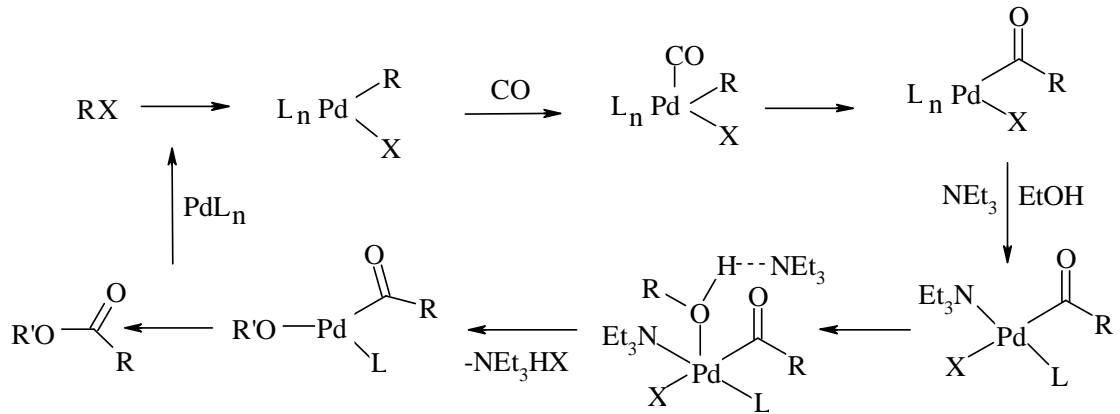
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligandı cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans \rightarrow cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans \rightarrow cis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



Şekil 2.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu.

2.4.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

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



Şekil 2.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.

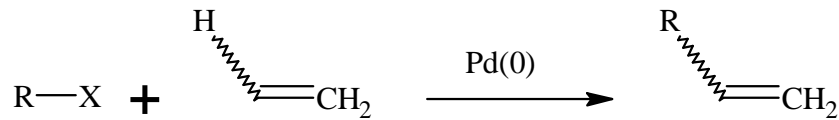
Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO’ in baskısı gibi birçok faktöre bağlı olarak birkaç mekanistik yol izlenebilir. Örnek olarak, alkol ve tersiyer aminlerin varlığında ester oluşumu, başlangıçta göç ile karbon monoksitle koordine olmuş ligandın σ -paladyum kompleksinin bir açıl-paladyum kompleksi vermesi beklenir. Aminin

koordinasyonu, alkol koordinasyonu / deprotonlanma sonucu bir açil-paladyum alkoksit kompleksi meydana gelir ve ardından indirgen eliminasyonla ester elde edilir.

3. HECK REAKSİYONLARI

3.1 Giriş

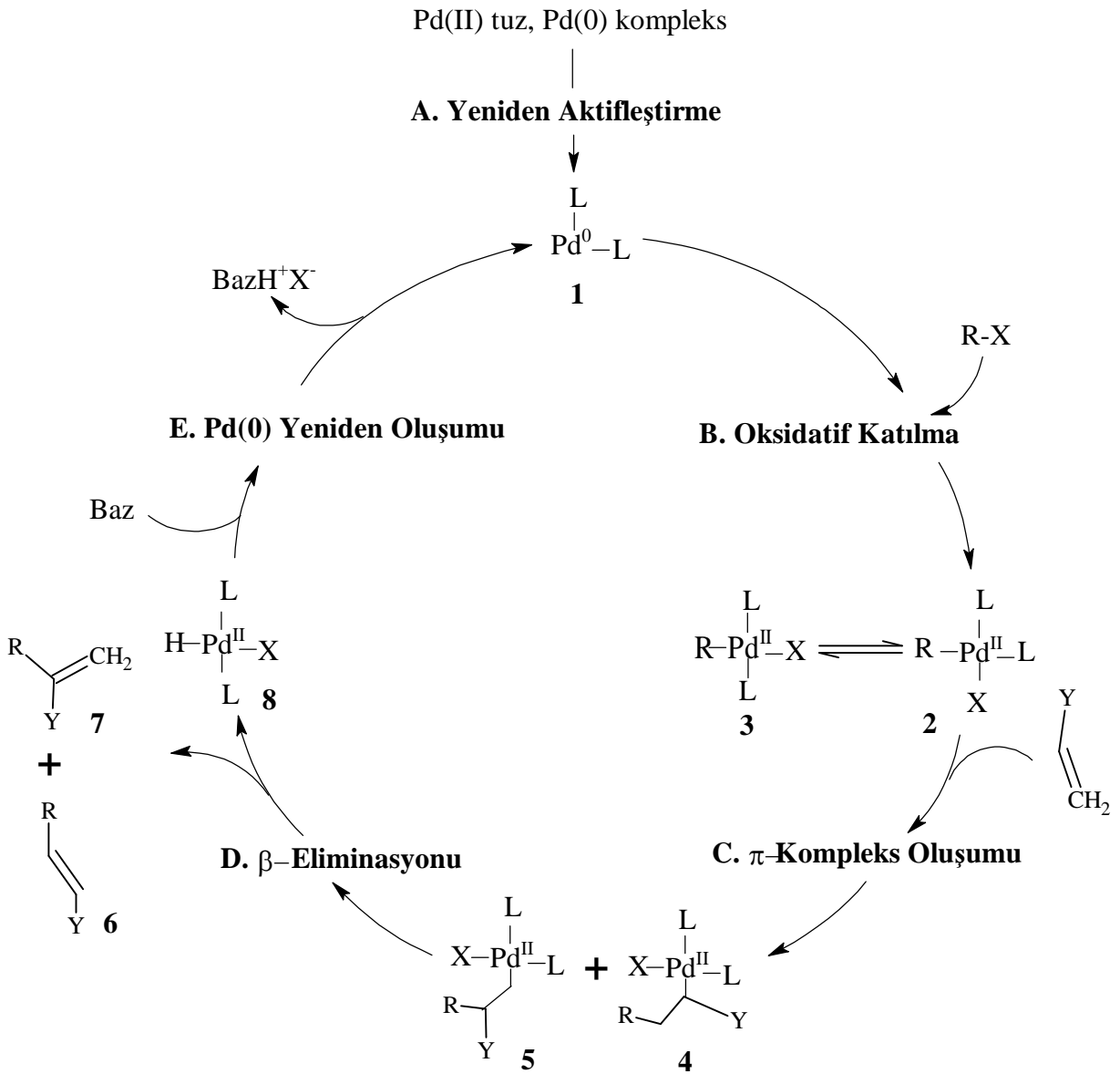
1960'lı Yıllarda birbirinden bağımsız olarak çalışan Moritani-Fujiwora ve Heck, paladyum(0) katalizli arilasyon ve alkenilasyon reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Son 25 yıldır ise, paladyum katalizli bu geçişler, Heck reaksiyonları olarak bilinmektedir. Heck reaksiyonları organometalik (R'-M)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



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

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

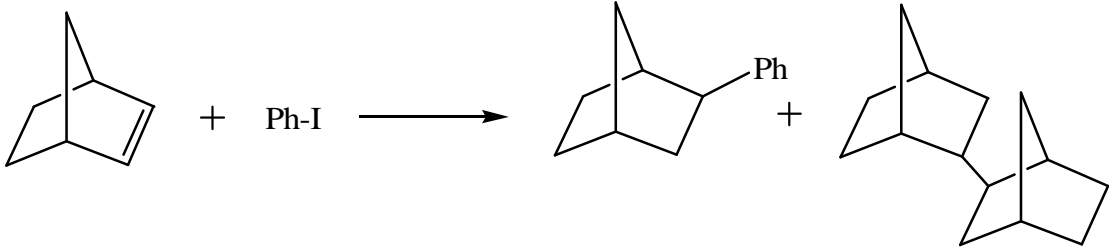
katılımıyla paladyum(II) özellikli (2) ve (3) bileşiklerine dönüştürülür. Paladyum(II) kompleksinin bir alkenle, π -koordinasyonunu takip eden, π -kompleks oluşumu basamağında (C) paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle σ -bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılma sonucu (4) ve (5) oluşur. Hemen ardından β -eliminasyon basamağı (D) ile hidrodopaladyum(II) kompleksi (8) dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı (E) ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.



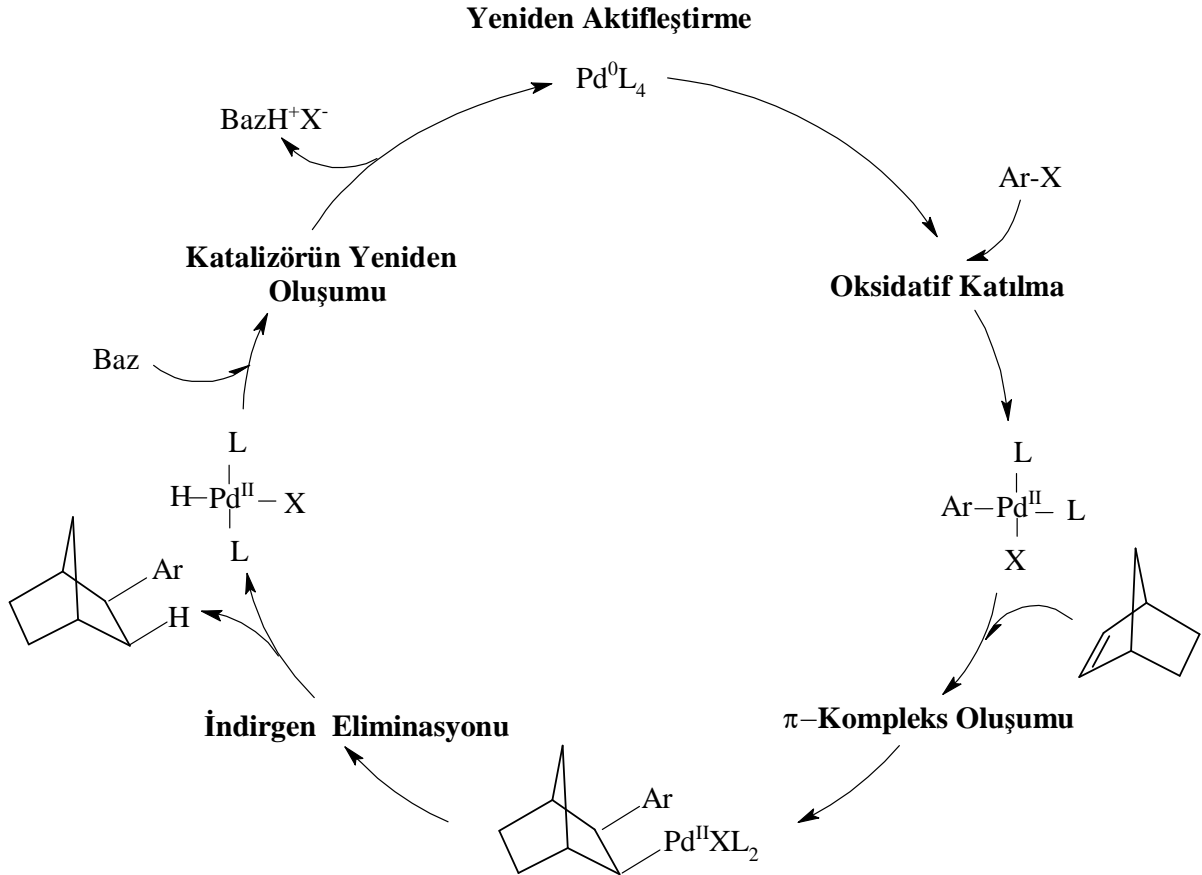
Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.

3.2 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

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



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

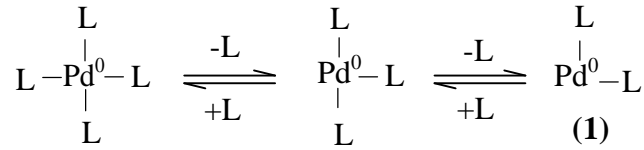


Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.

3.2.1 Yeniden Aktifleştirme

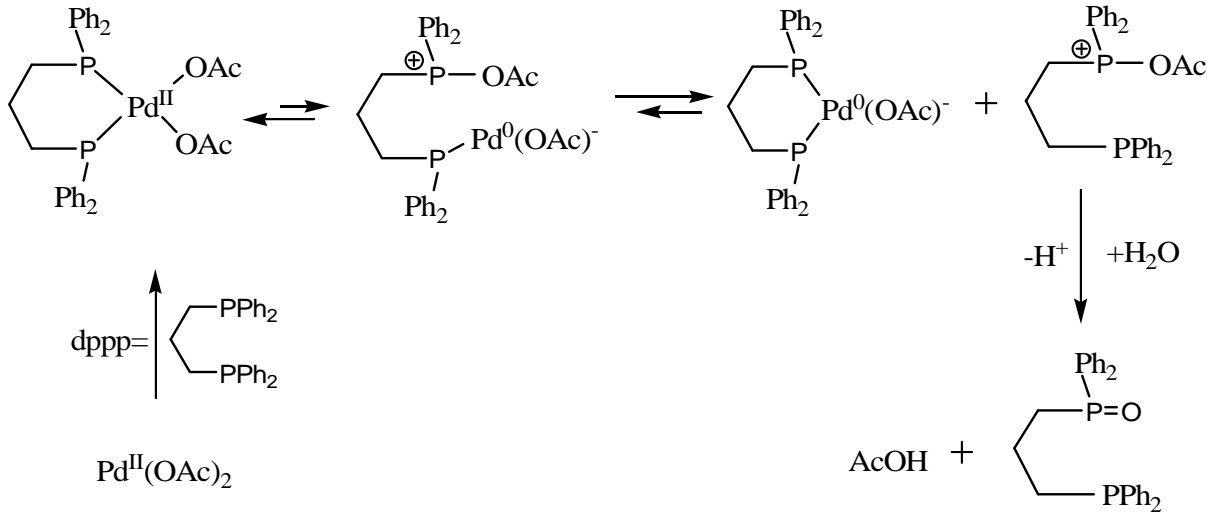
Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (1) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından ($\text{Pb}(\text{OAc})_2$, PdCl_2), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir (Brase vd., 1998). Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen posfin ligandlı $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan $\text{Pd}(0)$ kompleksleri aminleri indirgediği halde, alkenlere etki etmez. Reaksiyon ve çözücü içindeki fosfin gibi substratlar indirgenme reaksiyonlarının ilerlemesini sağlar.

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



Şekil 3.3 $\text{Pd}(0)$ kompleksleri dengesi.

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



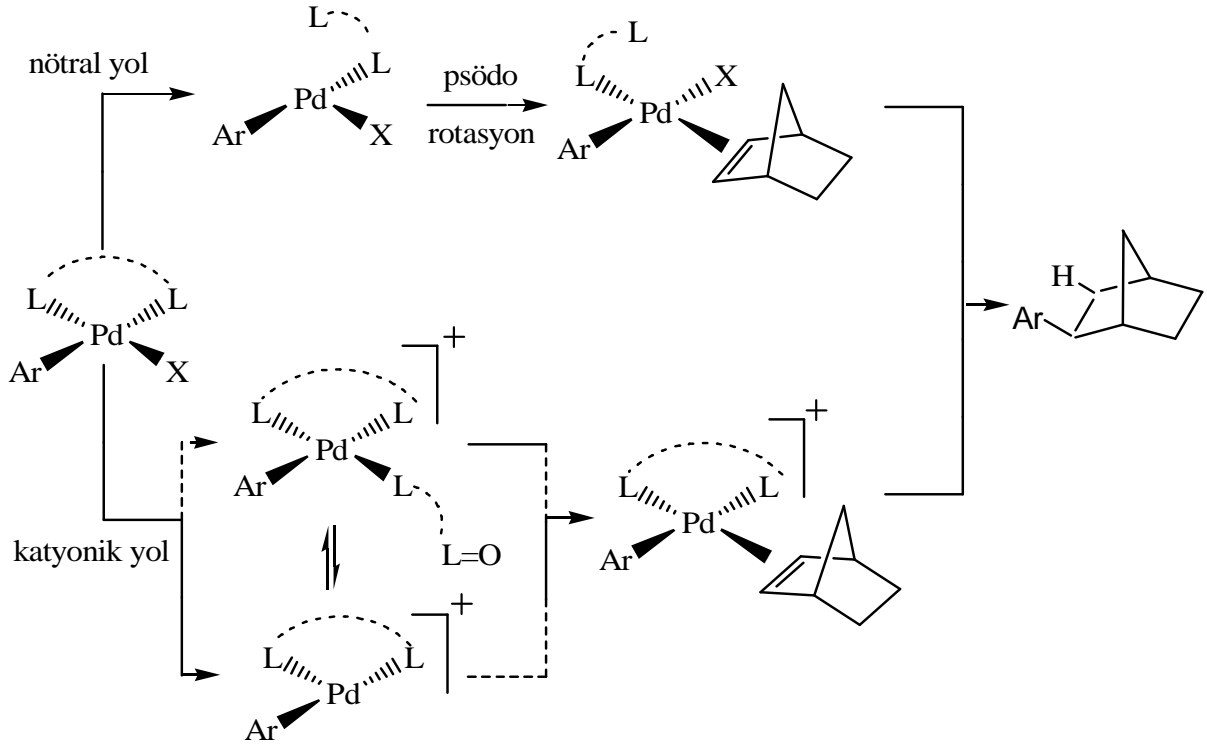
Şekil 3.4 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.

3.2.2 Oksidatif Katılma

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

3.2.3 π -Kompleks Oluşumu

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



Şekil 3.5 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.

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

Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3 , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğerk taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar (Heck, 1982). Şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan moleköl 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.

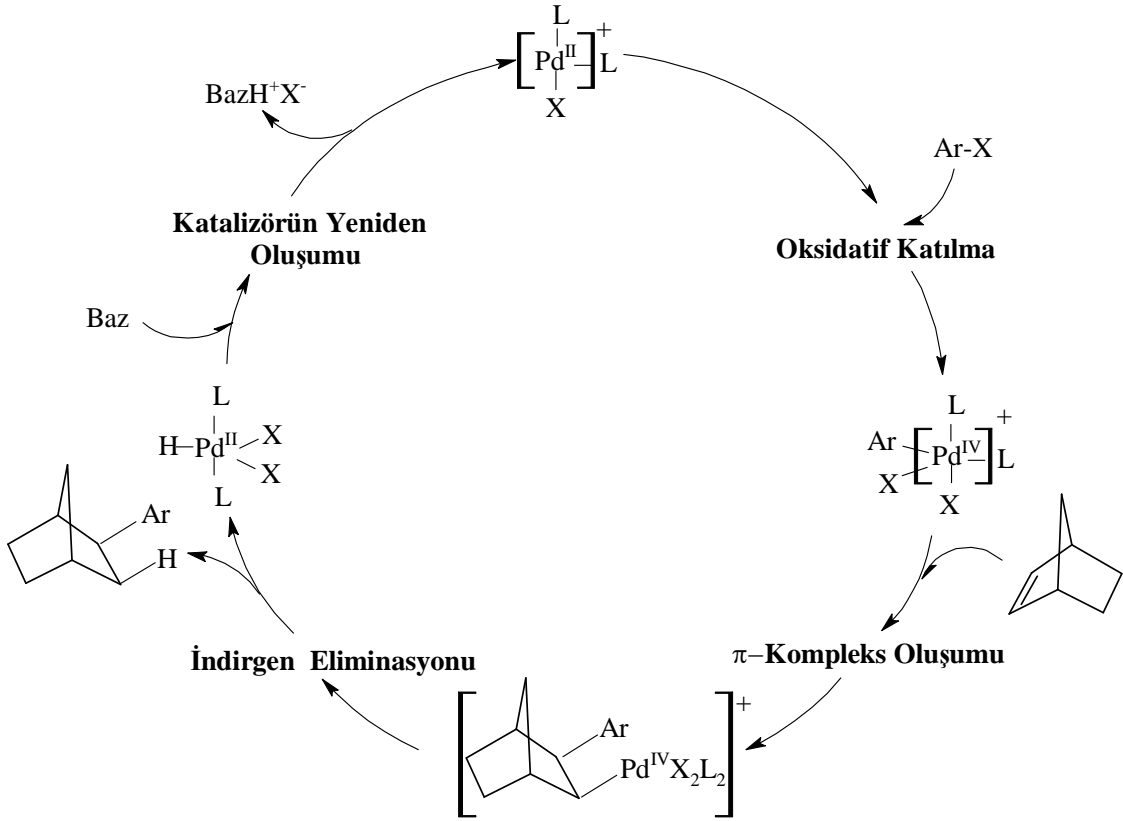
Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik özellikli yapıya

dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır (Ludwig vd., 1999).

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

Yoğunluk fonksiyonu teorisi ile kuantum kimyası hesaplamalarının temeline dayanan daha yeni araştırmalar, Heck reaksiyonu yanısıra zayıf koordine olan ligandların varsayımı altında Pd^0/Pd^{II} 'nin yanında Pd^{II}/Pd^{IV} redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler (Sundermann vd., 2001). Catellani (1988), norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. İndirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.6) göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre Pd^0/Pd^{II} halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır. Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol daha önceden açıklandığı gibidir.

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



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

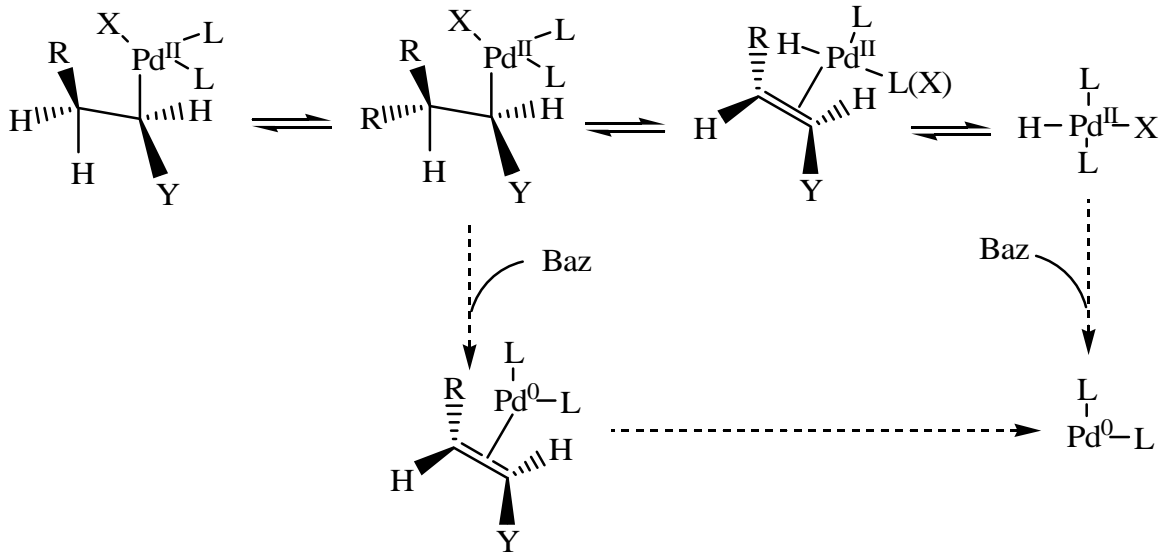
Martin ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantioselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd⁰/Pd^{II} çevriminde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

3.2.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu

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

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

görülmektedir (Deeth vd., 1998).



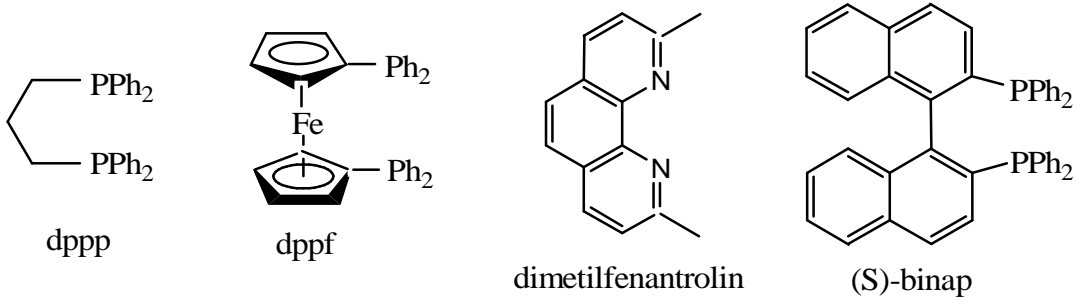
Şekil 3.7 Katalizörün yeniden kazanılması.

3.3 Heck Reaksiyon Şartları

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

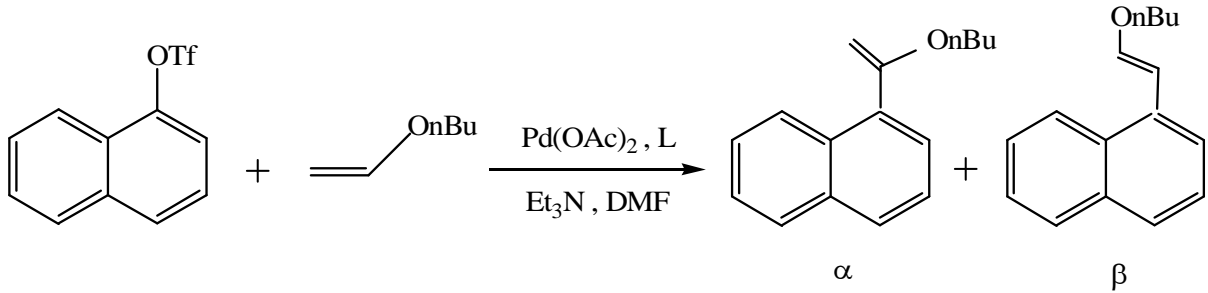
3.3.1 Ligand Etkisi

Seçilen bir ligand öncelikle Heck reaksiyonlarının reaktivite ve seçiciliği üzerine ölçülü bir etkiye sahip olmalıdır. Ligandlar genellikle Heck çevrimindeki tüm basamakları etkilemesine rağmen, oksidatif katılma basamağının gerçekleşmesinde bu etki maksimum derecede yüksek olup, π -kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [PPh_3 veya $\text{P}(o\text{-tol})_3$] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır (Cabri vd., 1995; Beletskaya vd., 2000). Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.8) verilmiştir.



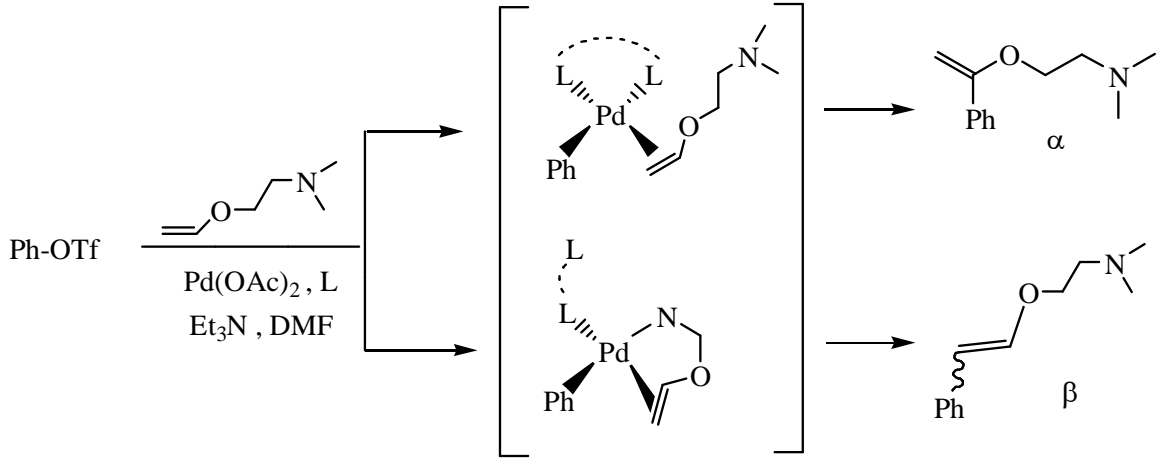
Şekil 3.8 Bazı iki dişli ligandlar.

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



Şekil 3.9 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu.

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



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

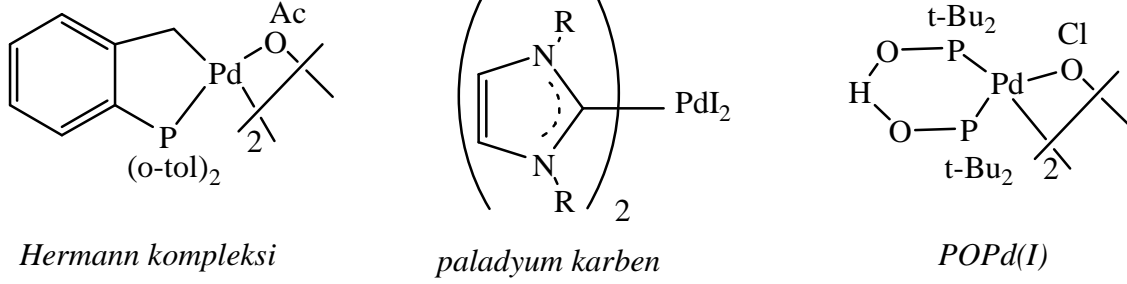
Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturamadığı yapısının α-selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral 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 ortamı molekülü Heck denemelerini yapmış (Miyashita vd., 1980) ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

3.3.2 Yeni Tip Ligandlar

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

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

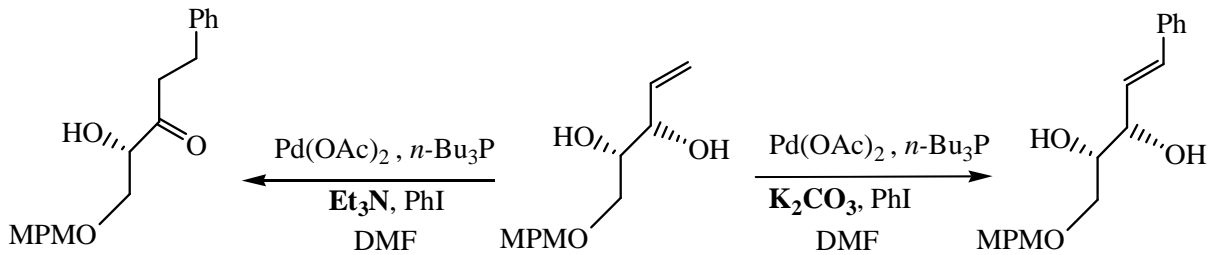


Şekil 3.11 Kararlı yeni ligandlar.

3.3.3 Baz

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

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



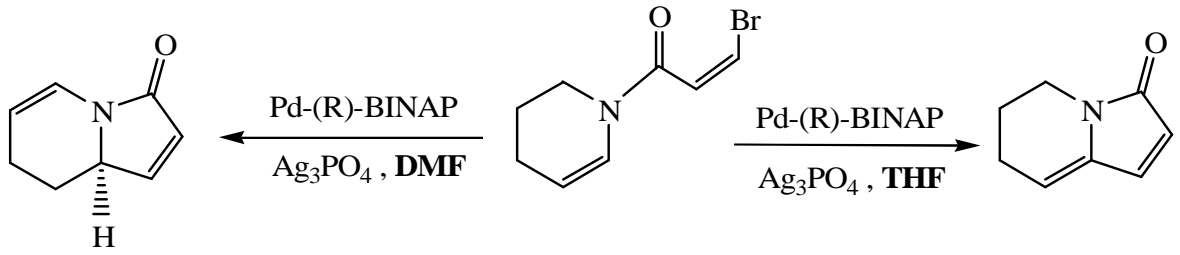
Şekil 3.12 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.

3.3.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımında oldukça yaygındır (Beletskaya vd., 2000). 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 (Andersson vd., 1989). Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetrik Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

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

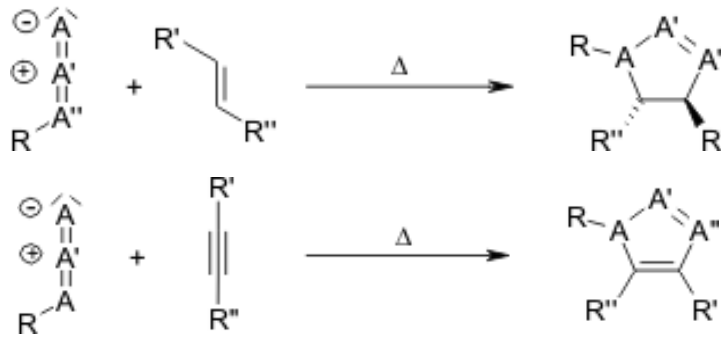


Şekil 3.13 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.

4. 1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA

4.1 Giriş

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



Şekil 4.1 Genel gösterim

4.2 Genel Bilgi

Organik kimyada bir alkene 1,3-dipol katılmasıyla beş üyeli halka sentezi klasik bir reaksiyon yöntemidir. 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonları, hem akademik ve hem de endüstriyel alanda önemli temel moleküllerin hazırlanmasında kullanılmaktadır.

1,3-Dipolar siklokatalımanın tarihi, Curtius' un 1883 yılında diazoasetik esteri keşfetmesiyle başlar. Beş yıl sonra genç öğrencisi Buchner, diazoasetik ester ile α - β -doymamış esterlerin reaksiyonlarını çalışırken ilk defa reaksiyonun ismini 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu olarak tanımlamıştır.

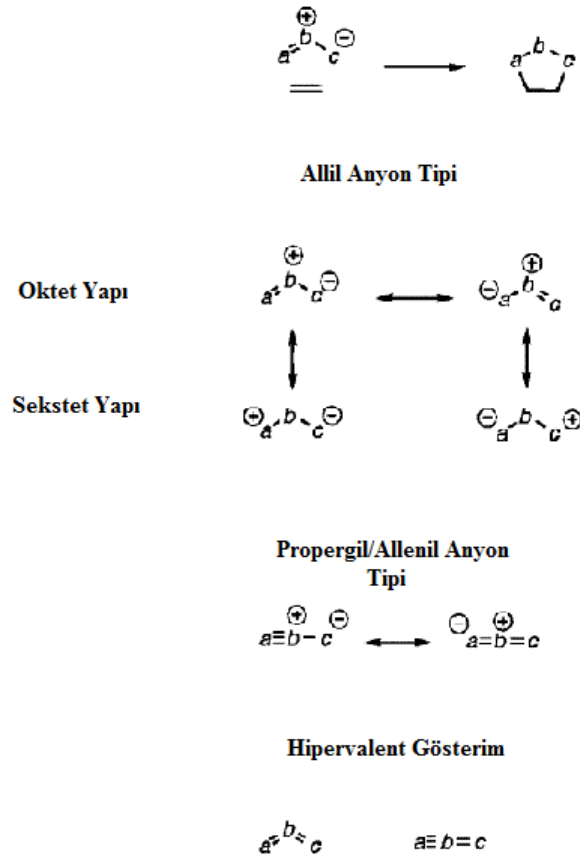
Daha sonraki çalışmalarda Beckmann, Werner ve Buss tarafından nitron ve nitril oksidin dipol tarzı reaksiyonları verdiği bulunmuştur. 1928 yılında Diels-Alder reaksiyonunun bulunmasıyla sentetik açıdan önemi hemen fark edilmiştir. Diazoasetik esterin keşfinden ilk yetmiş yıl sonrasında birçok 1,3-dipol özelliği gösteren bileşikler bulunsa da reaksiyonlarda hemen kullanılamamıştır. Bunların arasında ozon ve diazo bileşikleri iki iyi bilinen örneklerdir. 1,3-Dipollerin organik kimyadaki genel uygulaması ilk kez 1960 yılında Huisgen tarafından yapılmıştır. Aynı dönemde Woodward ve Hoffmann, yeni bir fikir olarak orbital simetrisi korunumunu ortaya atmışlardır. Woodward, Hoffmann ve Houk'un çalışmaları, 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonlarının reaktivitesini ve regioselektivitesini tahmin edebilmemize ve anlayabilmemize çok fazla yardımcı olmuştur.

1,3-Dipolar siklokatalım reaksiyonlarının gelişmesi son yıllarda katılma basamağında stereokimyanın kontrolünün amaçlanmasıyla yeni bir aşamaya girmiştir. 1,3-Dipolar siklokatalım reaksiyonların da seçicilik, regio-, diastereo-, enantioselektivitenin kontrolünden kaynaklanmaktadır. 1,3-Dipolar siklokatalım 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 siklokatalım reaksiyonuna uygulanması son yıllarda incelenmiştir. 1,3-Dipolar siklokatalım reaksiyonuna daha fazla ilgi diastereo- ve enantioselektivitenin kontrol edilebilmesi sebebiyle gösterilmektedir. Enantioselektivite, seçilen kiral 1,3-dipol, kiral alken ya da kiral katalizörler ile kontrol edilebilmektedir.

4.3 Genel Bakış

Bir 1,3-dipol bileşik, a, b ve c yapılarıyla tanımlanır ve reaksiyon bu yapılar üzerinden yürür (Şekil 5.2). Temelde 1,3-dipoller, allil anyon tipi ve propargil/allenil anyon tipi olmak üzere iki farklı tipe ayrılırlar:



Şekil 4.2 1,3-Dipollerin sınıflandırılması

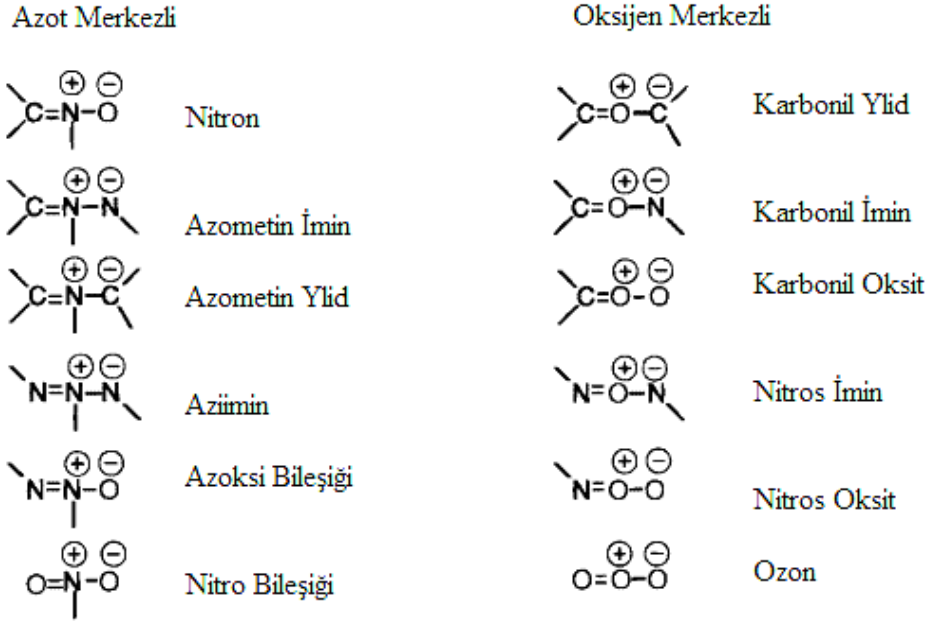
Allil anyon tipi dipolün bulunduğu düzleme dik dört elektronlu üç adet paralel yönlendirilmiş p_z orbitalleri ile karakterize edilir ve 1,3-dipolün geometrisi kıvrılmış şekilde gözlenir. Bir elektron oktedine sahip üç merkezli iki rezonans yapı ve elektron sekstetine sahip a yada c içeren iki yapı ile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

Propargil/allenil anyon tipi moleküler orbitallerinde ortogonal düzlemde ekstra bir π orbitali bulunur. Bu orbital rezonans yapısına ve dipolün reaksiyonuna direkt olarak katılmaz. Propergil/allenil anyon tipi dipol lineerdir ve merkez atom b ise azot atomuyla sınırlıdır. Şekilde (Şekil 5.2) yazılabilen üç farklı sekstet rezonans yapısı ihmal edilir.

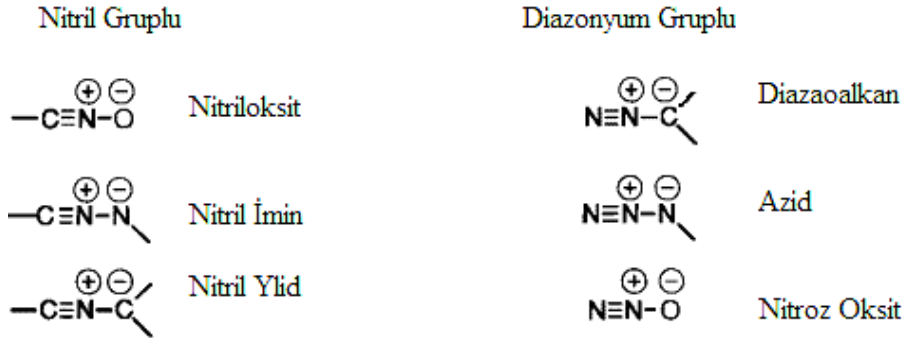
1,3-Dipoller hipervalent yapılar olarak gösterilirler. 1,3-Dipoller başlıca, IV, V ve VI grup elementlerinden oluşurlar. 1,3-Dipoller ikinci sıra elementleri içerdiği ve dipolün merkez atomu azot, karbon ve oksijen ile sınırlandırıldığı için permütasyonlarından da sınırlı sayıda yapı yazılabilmektedir. Daha büyük numaralı periyotlarda bulunan kükürt ve fosfor 1,3-dipollerde kullanılabilir. Fakat bu dipoller sadece asimetrik sentezlerde kullanılmıştır ve bu konuda çok az sayıda çalışma vardır. Toplam on iki adet allil anyon tipi ve altı adet

propargil/allenil anyon tipi dipol bulunmaktadır.

Allil Anyon Tipi



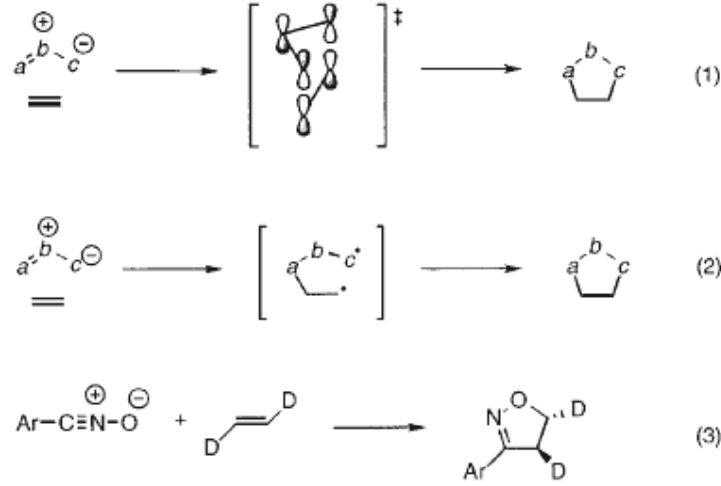
Propargil/allenil Anyon Tipi



Şekil 4.3 1,3-Dipollerin sınıflandırılması

Alkin ve alkenlerle 1,3-dipollerin katılma reaksiyonları dipolden 4π elektronları ve alkenden 2π elektronlarını içerir. Eğer 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu incelendiğinde, Woodward-Hoffmann kurallarına göre $[\pi 4s + \pi 2s]$ termal olarak izinlidir. Bu 1,3-dipolün üç p_z orbitali ile alkenin iki p_z orbitallerinin birleştiğini ifade eder.

Bununla beraber 1960 yılında reaksiyonun mekanizması çok fazla tartışmaya maruz kalmıştır. Huisgen çalışma sonuçlarına dayanarak reaksiyonun birleşik olduğunu söylerken; Firestone 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun singlet diradikal araürün üzerinden yürüdüğünü ileri sürmüştür.



Şekil 4.4 1,3-Dipolar siklokatalmanın mekanizması

1,3-Dipolar siklokatalım reaksiyonunun stereospesifliğinin temeli üzerine olan tartışma birleşik mekanizmanın tercih edildiği kabulü üzerine kurulmuştur. Benzonitril oksit ile trans-deuteroe etenin 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonu yalnızca tek ürün olan trans-izoksazolini vermiştir. Eğer reaksiyon diradikal araürün üzerinden yürüseydi terminal bağın 180° rotasyonu mümkün olabilecek ve cis-trans izomerler beraber elde edilecekti. Huisgen, daha sonraki çalışmalarında da 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonunun bir ara ürün içeren basamak ile gerçekleşebileceğini ve bunun reaksiyonun stereospesifliğini bozacağını ifade etmiştir.

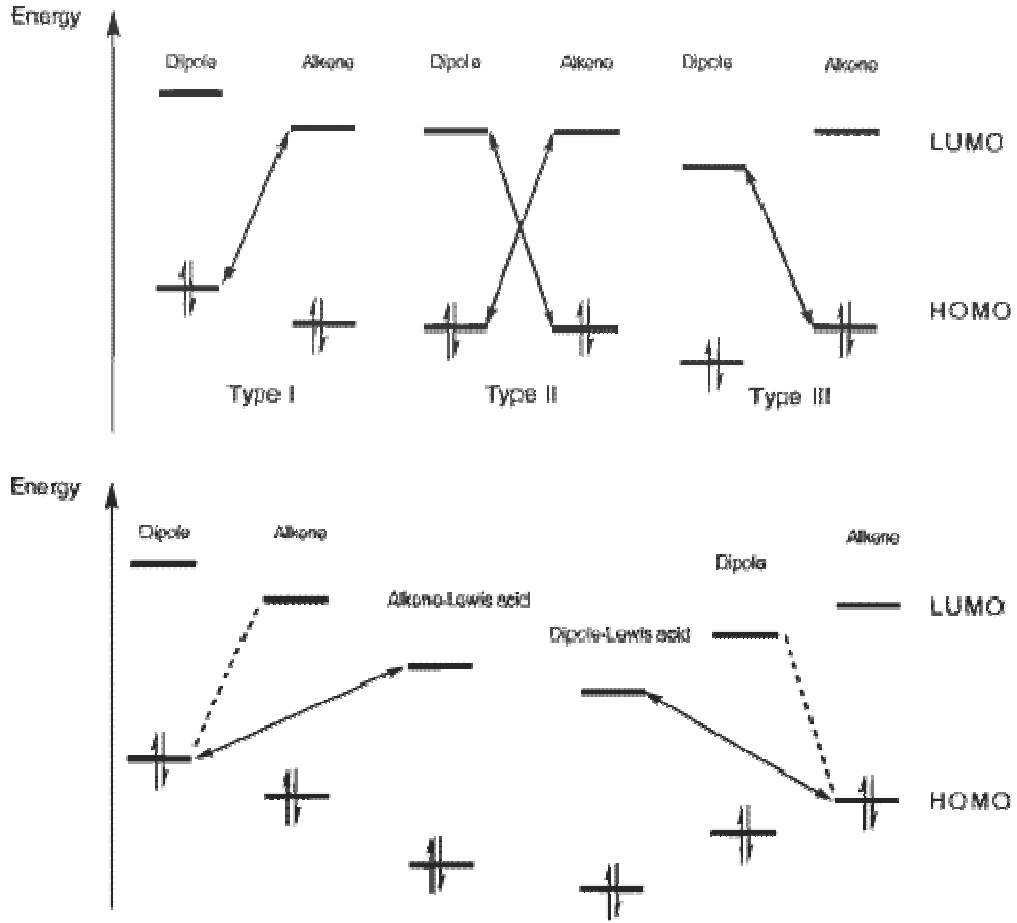
Birleşik 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonun geçiş konumu, substratların sınır moleküler orbitalleri ile kontrol edilir. $LUMO_{dipol}$ ile $HOMO_{alken}$ ve $HOMO_{dipol}$ ile $LUMO_{alken}$ birbiri ile etkileşebilmektedir. Sustman, 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonlarını dipol ve alken arasındaki FMO relatif enerjileri üzerine temel olarak üç şekilde sınıflandırmıştır:

I. tipte; 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonlarında baskın FMO girişimi, $HOMO_{dipol}$ - $LUMO_{alken}$ arasındadır.

II. tipte; 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonlarında dipol ve alkenin FMO enerjileri benzer olup $HOMO$ - $LUMO$ girişimleri önemlidir.

III. tipte; 1,3-dipolar siklokatalım reaksiyonlarında $LUMO_{dipol}$ ve $HOMO_{alken}$ arasındaki girişim baskındır.

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



Şekil 4.5 Siklokatılmadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı

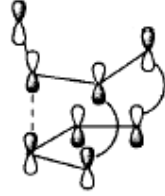
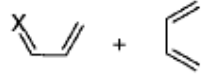
Nitril oksidlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ayrıca II. tip olarak sınıflandırılırlar, fakat; nitril oksidin relativ düşük HOMO enerjileri içermesine göre III.tip olarak sınıflandırılması daha uygundur. III. Tip girişimine örnek olarak ozon ile nitroz oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları verilebilir. Alken ya da dipol üzerine elektron çekici yada verici grupların etkisi relativ FMO enerjilerini değiştirmekte ve bu da reaksiyonun girişim şeklini değiştirmektedir.

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

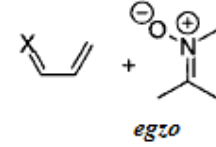
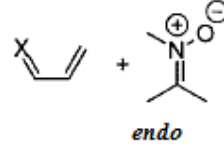
Birleşik siklokatılma reaksiyonları organik moleküllerde stereospesifik olarak yeni kiral merkezlerin oluşturulmasında oldukça etkilidir. 1,2-Disubstitue alkenlerle 1,3-dipollerin arasında $[\pi 4s + \pi 2s]$ siklokatılması gerçekleştiğinde dipolün çifte bağa syn- olarak

saldırmasıyla stereospesifik olarak yeni kiral merkez oluşturulur.

**Diels-Alder Reaksiyonunda
endo-geçiş konumu**

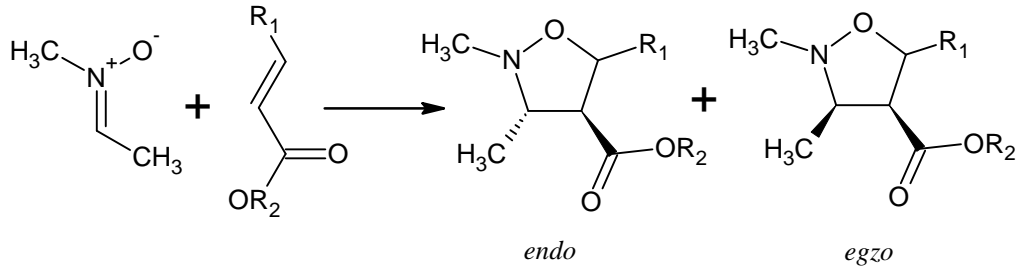


**1,3-dipolarsiklokatalıma
reaksiyonu geçiş konumu**



Şekil 4.6 Siklokatalımanın stereokimyası

Stereoselektivitenin belirtileceği adlandırılmalarda ürün, diastereomer karışımıysa *endo:ekzo* oranı verilebilir. Bu diastereomer karışımları, Diels-Alder reaksiyonlarından dolayı çok iyi bilinmektedir. *endo*-İzomer geçiş konumunda ikincil orbital girişi nedeniyle daha kararlıdır.



Şekil 4.7 *endo-ekzo* İzomerlerin gösterimi

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

4.4 Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatalıma Reaksiyonları

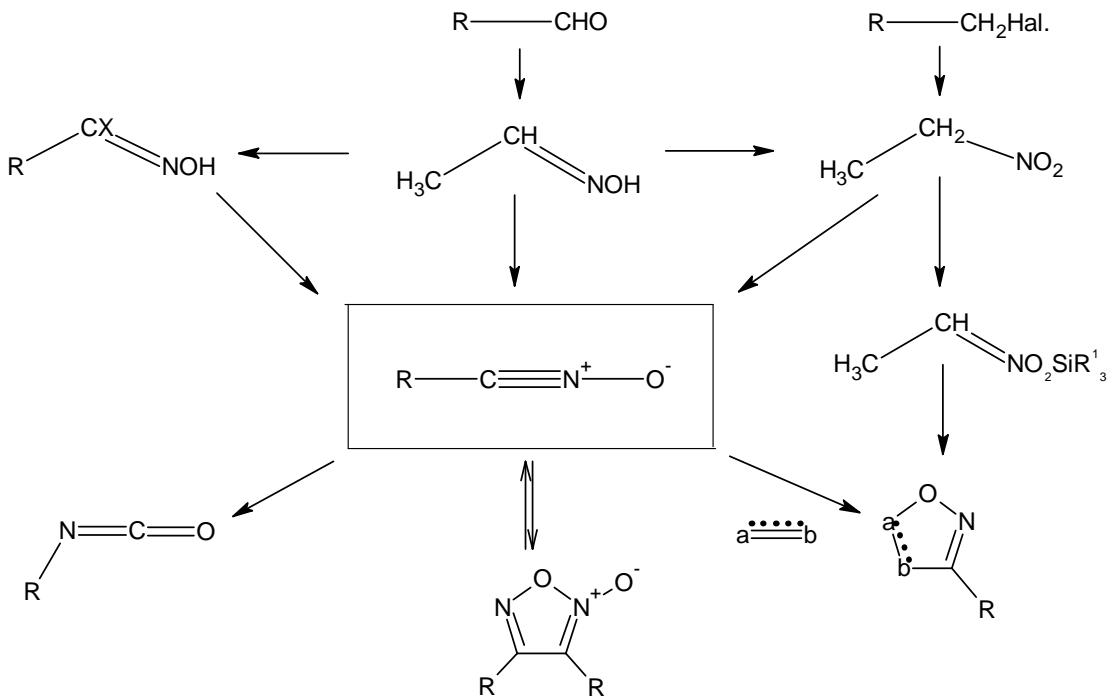
4.4.1 Genel Özellikleri

Son yirmi yıldır gelişmeye devam etmekte olan nitril oksit bileşikleri özellikle organik kimyada başvurulan 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.

Hidroksimoil klorürün dehidroklorinasyonu, Werner ve Buss tarafından 1894 yılında ilk olarak karşımıza çıkmıştır. İzoksazol türevleri için uygun sentez yöntemi, Quilico ve çalışma grubu tarafından bildirilmiştir. Aynı grup tarafından nitril oksitin alkenlere siklokatalması çalışılmıştır.

Huisgen ve Mack tarafından bildirilen hidroksimoil klorür ile *insitu* teknikle nitril oksit hazırlanışı kolay olması sebebiyle de çok önemlidir. Bu yöntemin yanı sıra Mukayama ve Hoshino nitroalkanın fenilzosiyanat ve trietilamin dehidrasyonu sonucunda hazırlanacağını bildirilmiştir. Huisgen ve arkadaşları tarafından bu buluşların ışığı altında 1,3-dipol oluşumu ve siklo katılması formülasyonu aşağıda ifade edilmektedir:



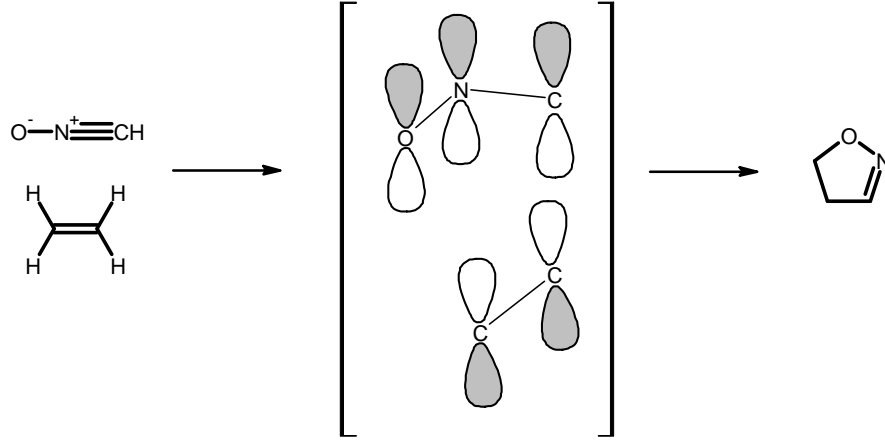
Şekil 4.8 Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu

Bu alanda diğer bir gelişme ise 1,3 dipolar siklokatalma kimyasında orbital simetri bilgilerinin incelenmesidir. 1960 yıllarının sonlarında ve 1970 ler den itibaren hala gelişmekte olan bu alanda siklokatalmanın seçiciliğini ve reaktivitesini belirginleştirmek için çalışmalara devam edilmektedir. cis, trans-Olefinlerde regio- ve stereoseçiciliğin belirlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır.

4.4.2 Nitril Oksitlerin Siklokatılma Reaksiyonları

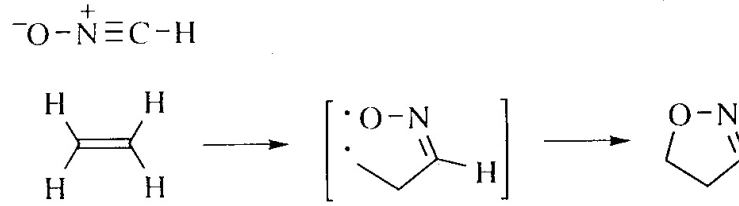
4.4.3 Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması

1,3-Dipoller ile dipolarofillerin siklo katılmaları üzerine iki yaklaşım vardır; birleşik ya da aşamalı haller üzerinden yürür. Huisgen ve grubu bu reaksiyonlar için olmayan bir geçiş konumu modeli önermişlerdir. Bu konum 4π elektron sistemine sahip 1,3-dipoller ile dipolarofillerin π bağı arasındaki etkileşimden oluşmaktadır.



Şekil 4.9 Birleşik reaksiyon mekanizması

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



Şekil 4.10 Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma

Reaksiyonun stereoselektivitesinin açıklanmasını iki basamaklı proses ile bağdaştırmak zordur. Daha önceki çalışmalarda; 1,3-dipolar siklokatılmalarda stereoseçicilik tartışılmıştı. Örneğin; p-nitrobenzonitril oksit ile cis- ve trans-1,2-didöüteroetilenin siklo katılma sonuçları incelendiğinde deneysel çalışmalar içinde bulunan deneysel sınırlamalar reaksiyonun ≥ 98 den daha fazla stereoselektif olduğunu açıkça göstermiştir. Eğer diradikal ara ürün üzerinden yürüseydi üründe önemli oranda konfigürasyon karışımları gözlenmeliydi.

Bu gibi sonuçlar, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun birleşik mekanizmada yürüdüğünü

kanıtlamıştır. Son zamanlarda gelişen çeşitli teorik modellemelerde 1,3-dipolar siklo katılmanın 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 enerji farkının olduğu yapının baskın rol oynadığını ileri sürer. FMO yönteminde sterik ve elektrostatik etkiler katılmadığından ve diğer yüksek enerjili orbitaller (nHOMO ya da OMO) ve diğer düşük enerjili boş orbitaller (nLUMO yada UMO) çalışılmadığından yanıltıcı tahminlere sebep olmaktadır. Örneğin; α,β -doymamış aldehytlerin tiyoasetal ve asetal türevlerine siklo katılmalar için FMO deneysel açıklamaları ilk halde regiokimyasal sonuçlar için doğru vermiştir. Fakat sonraki çalışmalar için başarısız sonuçlar göstermiştir.

Ab-initio hesaplamaları da bu tür siklo katılmalarda selektivite için kullanılmıştır. Bu çalışmalar, reaktanların bir düzlemde birbirine yaklaştığında aynı zamanda iki yeni bağ düzenlenmesi yaptığını göstermiştir ki; bu da yapının birleşik düzende olduğunu doğrulamaktadır.

Geçiş konumunda yalnızca tercih edilen bir yapı bulunmuştur ve yeni oluşan bağların ortalama bağ uzunlukları aklenlerde ki 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 siklo katılmaları için geçiş konumu, ab-initio hesaplamalarında C-C bağının C-O bağından daha kısa olduğunu göstermiştir.

Huisgen ve grubu tarafından dietil eter içinde benzonitril oksidin farklı substitüente sahip alkenlerle siklokatılma reaksiyonları incelenmiştir. Etilene ait relativ reaktivite k_r değeri 1 olarak alınmıştır. Bu yarışan çalışmalar çok geniş alken türevleri ve diğer dipolarofilleri içeren relativ oranları değerlendirme olanağı vermiştir. Çeşitli allil substitue alkenlerin relativ reaktiviteleri, siklokatılmanın diastereoseçiciliği üzerine olan çalışmalarıyla birleştirilerek açıklanmıştır. Çizelge 4.1 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-

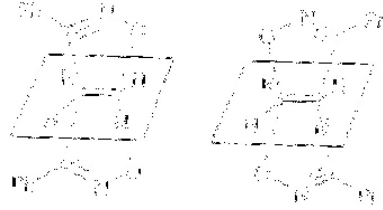
alkenlerden çok daha fazla reaktif dipolarofillerdir.

Çizelge 4.1 Alkenlerde Relativ Reaktivite Değerleri

Giriş	Alkenler	k_r	Giriş	Alkenler	k_i
1		1.0	21		0.46
2		0.51	22		0.23
3		0.21	23		0.0094
4		0.025	24		0.42
5		1.15	25		0.94
6		0.081	26		0.59
7		2.1	27		0.40
8		0.52	28		0.112
9		5.2	29	n C ₁₀	0.056
10		3.6	30		1.24
11		0.682	31		3.1
12		6.1	32		0.030
13		0.032			
14		1.11			
15		5.46			
16		0.64			
17		0.50			
18		0.32			
19		0.38			
20		0.47			

Halkalı sistemlerde halka gerilimi ve konformasyonel etkiler dipolarofillerin reaktivitesi üzerinde çok güçlü etkilere sahiptir (Tablo giriş 3-4). Allil eterler ve benzer sistemlerde oksijene bağlı substituentlerin değişimi sadece reaktiviteyi etkiler (Tablo giriş 17-21). Houk ve Jager ve diğer çalışma grupları tarafından olefinlerde allil konumda bir, iki ya da üç olduğu zaman alkoksi grupları genel bir stereokimyasal model geliştirilmiştir ve α -alkoksiolefinlerle

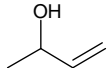
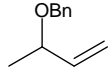
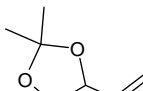
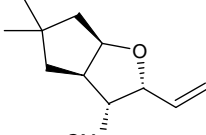
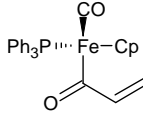
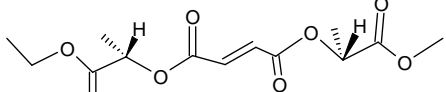
diastereomer oranları için önerilerde bulunmuşlardır. Etil eter (0.32) ve asetal (0.23) 1-alkende çok küçük değişikliklere sebep olurken, üçüncü bir alkoksi grubu reaksiyonun oranında şaşırarak ölçüde düşüğe sebep olmaktadır ve geçiş konumunun enerjisi 2.9 kcal/mol kadar artmaktadır (Tablo giriş 1-18-22-23). Orto-esterlerde anti pozisyonu σ^* - π etkileşiminden oluşan π bağından elektron çekmekten kaçınamayacak kadar uzak olabilmekte ve olefinin azaltılmış reaktivitesi ılımlı elektrofilik nitril oksit dipolüne doğru oluşur. Alkinler düşük reaktivite gösterirler ve substituentlerin etkisi alkenlerle benzerlik gösterir.



Şekil 4.11 Nitril oksit alken etkileşimi

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

Çizelge 4.2 Kiral Dipolarofillerde k_r - π Değerleri

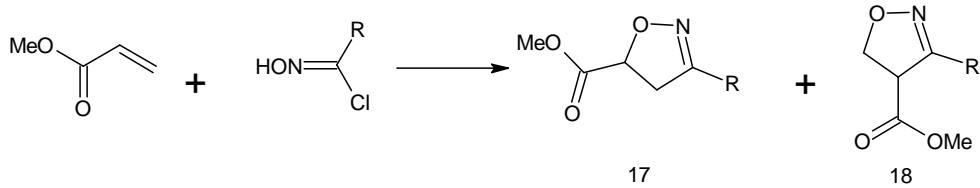
ALKENLER	k_r	k_r - Π_a	k_r - Π_b
	0.41	0.18	0.23
	0.14	0.10	0.04
	0.51	0.43	0.08
	0.68	0.65	0.03
	9.58	8.91	0.67
	6.44	2.32/2.32	0.90/0.90

Siklokatalmalarda diastereomer oranlarına bakıldığında, α -kiral alkenlerde ana izomer oluşumu genellikle stereoelektronik ya da sterik etkileşmesi sebebiyle yüksek reaktivite gösterdiği için tercih edilen Π yüzüne yaklaşmasıyla oluşur. Benzonitril oksit ile çeşitli kiral dipolarofillerin k_r - Π değerleri Çizelge 4.2 de verilmiştir. Oksijene bağlı substituentlerin boyutu ve sınırlanmış konformasyonel yapılarındaki geçişlerinden dolayı iki yüz arasında farklı reaktivite artışları hesaplanabilir (2-3-4).

4.4.4 Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatalma Reaksiyonunun Regioselektifliği

Substitue alkenlerin nitril okside siklokatalması iki regioizomer olan 4- ve/veya 5-substitue 2-izoksazolin türevlerini verir. Monosubstitue alkenlerin reaksiyonları 5-substitue (18) izomerleri regioselektif olarak verirler. Bu sonuçlar, ab-initio ve FMO hesaplama yöntemleriyle de desteklenmiştir. Monosubstitue alkenler kullanıldığında, dipoldeki substituentlerin değişimi regioselektivite üzerine az bir etki yapar. (Çizelge 4.3).

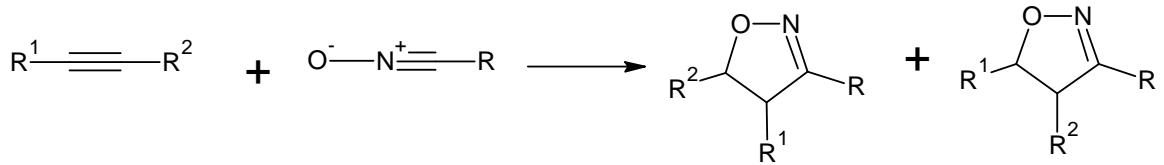
Çizelge 4.3 Substitüentlerin Regioselektivite Üzerine Etkileri



R	verim (%)	17:18
2,6-diklorofenil	93	93.3; 6.7
CO ₂ Et	99	99;1
fenil	99	99;1
COMe	97	99;1
Br	89	94.9;5.1
COPh	76	99;1
2,4,6-trimetilfenil	99	94.5;5.5

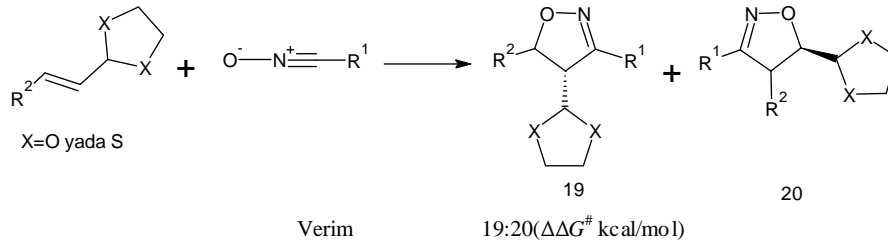
Bazı nitril oksitlerin siklokatalmalarının normal selektivitesi dipolarofile β -siklodekstrin bağlanmasıyla tersine çevrilir. Örneğin; t-butilfenilnitril oksit ile propenamidin (akrilamit) sudaki reaksiyonu beklenen izoksazolinin sadece 5-regioizomerini verir. Siklokatalma reaksiyonu, β -siklodekstrinin sulu çözeltisinde gerçekleştirildiğinde hem 4- hem de 5-

substitueizoksazollerini 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 de oluştuğu bulunmuştur. Bu sonuçlar zenginleştirildiğinde sadece termodinamik kararlı nitril oksitin siklodekstrin içindeki kompleksinin alkene siklokatalmasıyla regioselektivite değiştirilebilmektedir. Nitril oksitin 1,2-disubstitue alkenlerle siklokatalması iki regioizomer karışımını verebilir. Ürünlerin oranları olefindeki substitüente bağlı olarak değişmektedir. α - β -Doymamış asetallerin reaksiyonu öncelikli olarak 19 nolu regioizomeri ile C(4) pozisyonunda asetal grup bağlı izoksazolini verir.



Şekil 4.12 Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı

Tiyoasetal analoglarında regioselektivite ters yöndedir (Şekil 4.13). Çeşitli α - β -doymamış bileşikler de nitril oksit ile siklokatalma reaksiyonu sonucunda farklı oranlarda regioizomerler elde edilmiştir. Bu sonuçlar şekilde daha fazla örnekle gösterilmiştir.



R ¹	R ²	Asetal	Tiyoasetal	Asetal	Tiyoasetal
Ph	Me	39	32	68:32(-0.45)	17:83(0.94)
PhCH ₂	Me	71	26	90:10(-1.30)	30:70(0.50)
p-MeOPh	Me	41	45	65:35(-0.37)	19:81(0.86)
p-MeOPh	Ph	62	43	85:15(-1.03)	27:73(0.59)

Şekil 4.13 Tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi

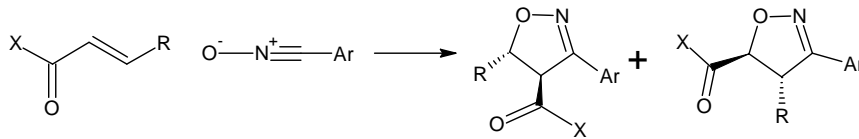
Dipolarofiller olarak akrilamidler kullanıldığında FMO teorisi tersiyer amidlerde bulunan sonuçların aksine 4-amido izomerin tercih edileceğini önermiştir. Semi-empirik yöntemlerden *ab-initio* ve DFT hesaplamalarıyla benzonitril oksitin siklokatalmasında regioizomerik geçiş

konumu yapısı açıklanmıştır. Sonuç olarak, nitril oksitin fenil halkası ve ester (veya amidin) metil grubu arasında tercih edilmeyen sterik engelleme olduğu ileri sürülmüştür.

Hacimli amit ve esterlerde 5-açıl izomerinin oluşumu tercih edilen regioizomerdir. Daha az engelli ester ve amitlerde β -substituent ve nitril oksitin fenil halkası arasındaki etkileşim daha az önemli olduğu tanımlanmıştır. Bu nedenle ana ürün olarak 4-açıl regioizomer oluşur. α - β -Doymamış bileşiklerde siklokatılmalar, nitril oksitin 3-metoksi- ya da 3-metiltiyo-1-fenil-2-propen-1-on ile reaksiyonunu kapsamaktadır. İzole edilen izoksazollerin metanol ya da metantiyollerin eliminasyonu sonucu ayrı ayrı izoksazolin araürünleri tarafından oluşturduğu düşünülmektedir. Gözlenen regioelektivite güçlü elektron verebilecek substituentlerin oranı olarak atfedilmiş ve FMO teorisinde bu terim yerleştirilmiştir.

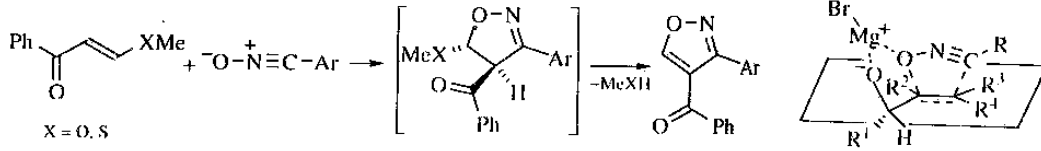
Nitril oksitin oksijen atomu ile uygun hidrojen verebilen gruplar taşıyan dipolarofil arasındaki H-bağı siklokatılmanın regiokimyasal sonucunu değiştirebilir. Bu nedenle; benzonitril oksitin, 3-metilsiklopenten ile dietil eterdeki siklokatılması aa regioizomer 24 bileşiğini verir (regioizomerik karışım 23:24 rr =4:96, Şema 6.19). Hidroksi grubu metil grubunun yerini aldığı anda siklokatılmada regioizomerler 23:24 rr= 35:65 oranla oluşur. Çözücü olarak benzen kullanıldığında bazı molekül arası H bağları geçiş konumunda oluşabileceği önerildiği için 23 nolu izomerin oranı %50 oranında artmaktadır. Benzonitril oksit ile 3-benzoamidosisiklopentenin siklokatılmasında regioizomerler 23:24 bileşikleri 90:10 oranında oluşmaktadır. 23 nolu bileşiğin yüksek oranda olması geçiş konumunda, hidrojen bağında, amidin nitril oksite yaklaşmış olduğunu desteklemektedir.

Çizelge 4.4 Molekül İçi Hidrojen Bağlarının Yapıya Etkisi



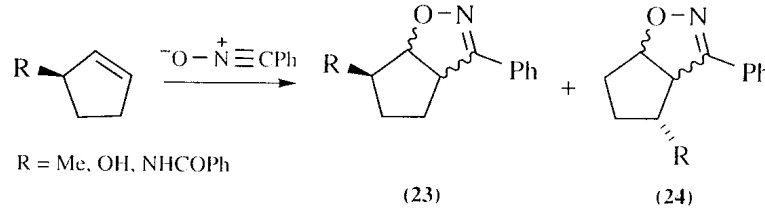
		R	Ph		R	Me
X	4-CIPhNO	PhCNO	MstCNO	4-CIPhNO	PhCNO	MstCNO
H		85:15 (73)	57:43 (65)		81:79(78)	89:11(70)
OMe	78:22 (85)	80:20 (84)	64:36 (93)	66:34(65)	66:34(84)	73:27(97)
NH ₂	78:22 (80)	72:28 (52)	35:65 (50)	59:41(65)	56:44(49)	69:31(42)
NEt ₂	23:77 (95)	28:72 (83)	12:88 (68)	16:84(86)	12:88(61)	24:76(88)

Hidrojen bağına benzer bir etkileşmeyle Grignard reaktifleriyle de karşılaşılır. Grignard reaktifleri siklokattılmada iki farklı rol oynarlar. Bunlardan birincisi hidrosimoiil halojenlerden nitril oksit eldesinde baz olarak kullanılmasıdır. Diğer etkisi ise kasyon olarak (Lewis asit) iki reaktanla da (nitril oksit ve allilikalkoksid) kompleks oluşturmasıdır.



Şekil 4.14 Grignard reaktiflerinin etkisi

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



Şekil 4.15 Allilik alkollerin regioselektivitesi

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

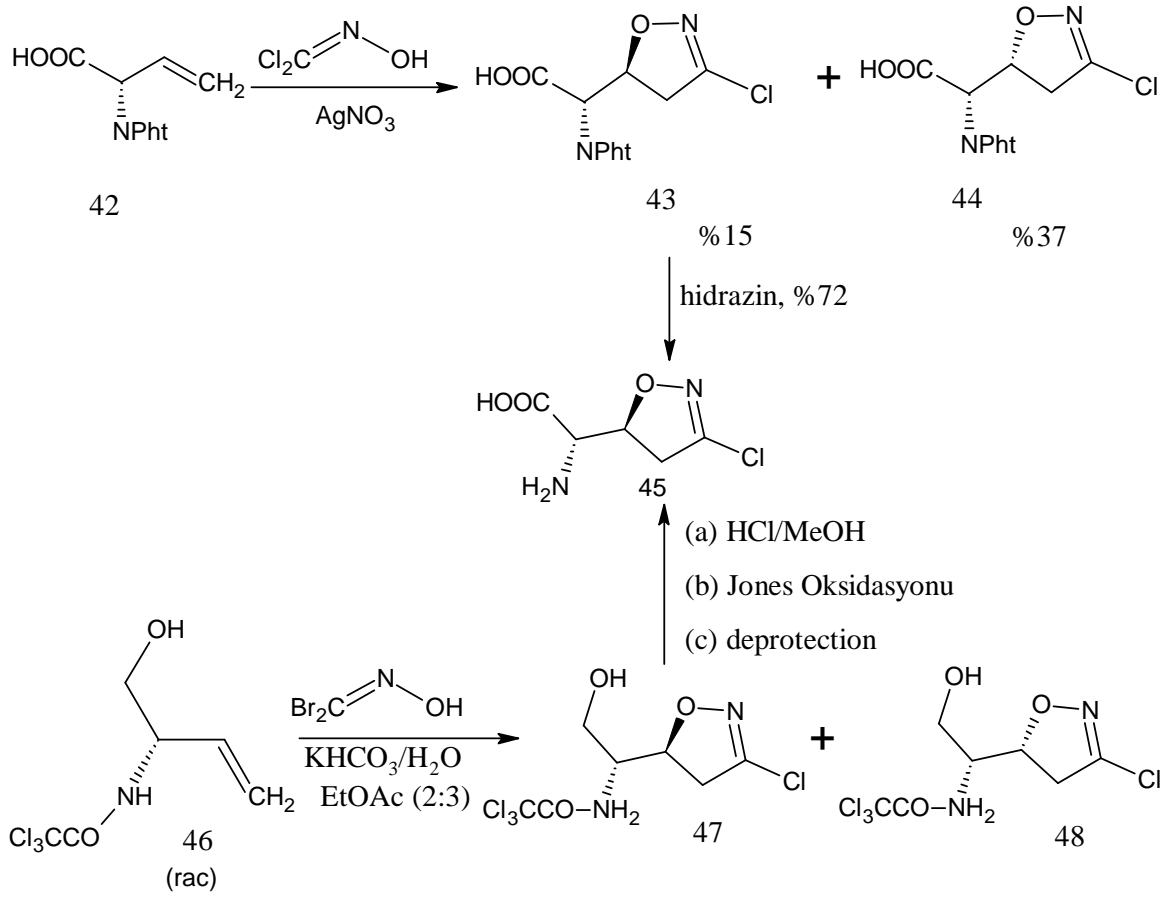
Nitril oksitin 1,1-disubstitue alkenlerle reaksiyonunda nitril oksitin oksijen atomu dipolarofilin daha kalabalık olan karbon atomuna bağlandığı ürünü vermiştir. Yüksek regioselektivitenin alkene bağlı substituentlerin tipine bağlı olduğu görülmemiştir. Bazı sonuçlar temel FMO teorisi ile açıklanamamaktadır.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

4.4.5 Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Diastereoselektivitesi

Siklokatılmanın 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 kompleks sorunlar oluşmaktadır. Allilik pozisyonunda asimetrik alkene benzer gruplar için bu durumda 1,2-bağlanma olmaktadır. Sikloalkenler kullanıldığında yüksek diastereomerik oranla gerçekleşen bu olay daha kolay açıklanmıştır. Asiklik kiral alkenlerde sonuçları tahmin etmek kolay değildir. Substrat olarak α -kiral allilik alkol kullanıldığında, akiral nitril oksit ile reaksiyonu hem alkoksi oluşumu hem de iyi koordinasyon katyonları kullanımı tarafından etkilenmektedir. Diğer taraftan nitril oksitin oksijen atomuyla hidrojen bağ oluşumu da önemli rol oynayabilmektedir.

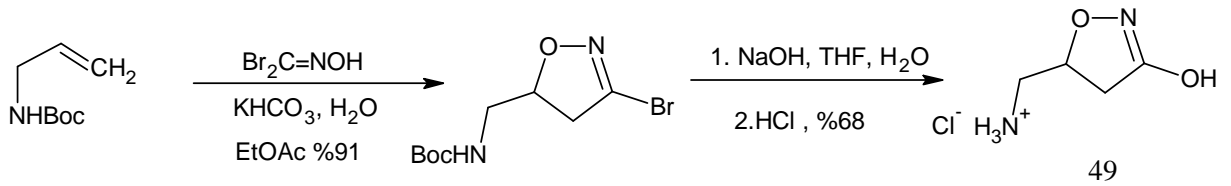
4.4.6 Moleküller Arası Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Kullanılması- İzoksazolin Grubu Taşıyan Doğal Ürünlerin Sentezinde Kullanımı

İzoksazolin bileşiği hedef molekül olma özelliğindedir. *Streptomisin sviveusun* et suyu fermantasyonundan izole edilen Acivicin, (AT-125) 3-kloroizoksazolin grubu taşıyan amino asit yapısındadır ve tümörlere karşı önemli bir aktivite gösterir. Bu amino asit, kloroformonitril oksitin siklokatılmasıyla hazırlanır. Genel olarak; fosgen oksim (dikloroformaldoksim) bileşiğinden meydana getirilir ve ftalimidin korunduğu vinilglisin dipolarofili (42) ile siklokatılmasından 43 ve 44 nolu izomerleri 30:70 oranıyla %52 lik bir verimle elde edilir. İki izomer ayrıldıktan sonrada 5-(S)-siklokatılma ürünü olan 43 nolu bileşiğin hidrazin ile koruma grubu kaldırıldığında %72 verimle acivicin bileşiği elde edilmektedir. Diğer bir elde yönteminde ise dibromoformaldoksimden hazırlanan bromoformonitril oksit ile vinilglisin türevlerinin siklokatılmasıyla 3:2 oranında 47 ve 48 nolu diastreomerler ayrılabilmiştir. Eritro izomerden 47 metanolik-HCl ile tepkimesi sonrasında Jones oksidasyonu ve koruma grubunun kaldırılmasıyla rasemik yapıda acivicin elde edilir.



Şekil 4.16 Acivicin sentez yolu

Diğer önemli biyolojik aktif bileşik olan Dihidromuscimol (49) fizyolojik olarak önemli neurotransmitterlerden γ -aminobutirik asit (GABA) anaoloğu olarak konformasyonu sınırlandırılmıştır ve bu yapı N-Boc allilamin ve dibromoformaldoksimin siklokattılmasıyla ve sonrasında N-koruma grubunun NaOH ile uzaklaştırılmasıyla hazırlanır.



Şekil 4.17 Dihidromuscimol sentezi

5. MATERYAL ve YÖNTEM

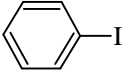
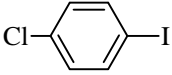
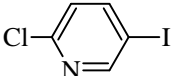
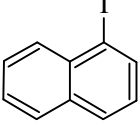
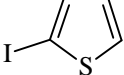
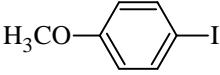
5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzen	Merck	101782
2-Bromo-5-hidroksibenzaldehit	Merck	820223
2,4-Diklorobenzaldehit	Merck	820433
Dimetilformamid	Merck	103034
Dietil eter	Merck	100921
Etanol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Formik asid	Merck	822254
Furan	Aldrich	18.592-2
n-Hekzan	Merck	101782
Hidrazin Hidrat	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
1-İyodo-4-klorobenzen	Aldrich	10.160-5
2-Kloro-5-iyodopiridin	Lancaster	20117
1-İyodo-4-metoksibenzen	Merck	819077
1-İyodonaftalen	Merck	841534
2-İyodotiyofen	Aldrich	19.615-0
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleik anhidrit	Merck	800408
Naftalen-2-karbaldehit	Merck	820845
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37987-5
Piridin-2-karbaldehit	Alfa-Aesar	A11391
2-Propanol	Teknik	-
Silika jel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Teknik	-
Sea sand	Merck	107711
1-Kloro-2-iyodobenzen	Aldrich	24262-4
4-Klorobenzaldehit	Alfa-Aesar	104-88-1
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8.190-6
Tiyofen-2-karbaldehit	Alfa-Aesar	A14344

5.1.1 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 5.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri

Arillendirme Reaktifleri	Erime Noktası (°C)	Kaynama Noktası (°C)	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Yoğunluğu (g/mL)
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 2-Kloro-5-iyodopiridin	98-99	-	239.44	-
 1-İyodonaftalen	-	161-162	254.07	1.737
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 1-İyodo-4-metoksibenzen	47-50	-	234.04	-

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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

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

Infrared spektrumları hem ölçüme uygun saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak hemde ATR ile Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HETCOR, NOESY, HMBC, HSQC) İstanbul Üniversitesi'nde "Varian-INOVA-500 MHz NMR" ve GaziOsmanpaşa Üniversitesi'nde "Brucker 400 MHz NMR" ve Ioannina Üniversitesi-Yunanistan "Brucker 250 MHz NMR" ve "Brucker 400 MHz NMR" cihazlarıyla CDCl_3 ve DMSO de alındı.

Kütle spektrumları İstanbul Üniversitesi'nde "Finnigan Trace GC+DSQ" GC (Gaz Kromatografi) ve MS (Kütle Spektrometresi) ve Ioannina Üniversitesi'nde "Agillent LC-MSD Trap SL" cihazlarıyla çekildi.

5.2.1 Susuz Trietilaminin Hazırlanması

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

5.2.2 Susuz Formik Asid Hazırlanması

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

5.2.3 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması

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

5.2.4 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL benzen içerisine CaCl_2 (250 g) konulup 24 saat bekletildi. Szlp Na metali ilave edilerek 7 saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon uygulanarak destillendi (Erdik, 1978).

5.2.5 Susuz Dietil Eterin Hazırlanması

Dietil eter, azot atmosferi altında ve Na metali ile benzofenon varlığında yaklaşık 6 saat kaynatıldıktan sonra destillenerek taze olarak kullanıldı (Fieser ve Fieser, 1967).

5.2.6 Susuz Diklorometanın Hazırlanması

CaCl_2 (50 g) 250 mL diklorometan içerisinde 24 saat bekletilip, szldkten sonra 25 g CaSO_4 eklenerek azot atmosferi altında basit destilasyonla yapıldı (Perin vd., 1980).

5.2.7 Schlenk Sistemi

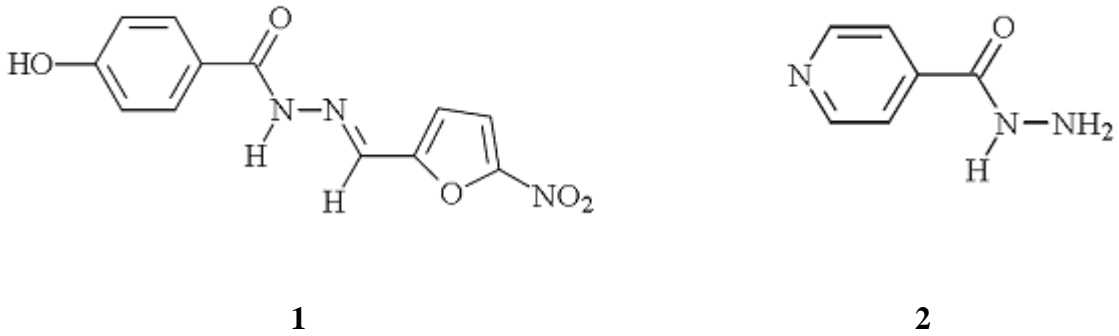
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

6. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

6.1 Genel Bilgi

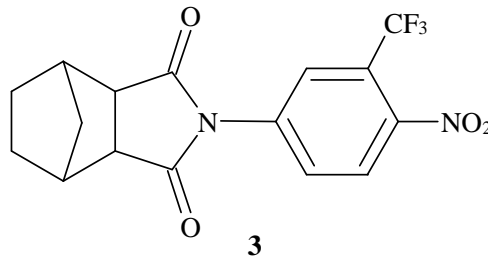
Son yıllarda; norbornen ve norbornan moleküllerinin özellikle bisiklik kısmında azot atomu içeren türevleri yeni biyolojik aktif moleküller olarak önem kazanmaktadır. Organik hidrazin türevlerinin de tüberküloz, anti-tümör, antideprasyon gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda, tarımda bitki gelişimi, simülasyon ve herbisit gibi de kullanım özellikleri vardır.

Bu türevler arasında nifuroksazid bileşiği (1) bağırsak antiseptik özelliği ve izoniazid (2) ise hem *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 hemde *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv karşı antibakterial aktivite göstermektedir.



Şekil 6.1 Biyolojik Aktif Hidrazin Türevleri

Prostat hastalıklarında klinik antiandrogen tedavisinde kullanılan doymamış bisiklik imid bileşikleri (3) elde edilmiş ve test edilerek biyolojik aktiviteleri saptanmıştır (Balog vd., 2004):



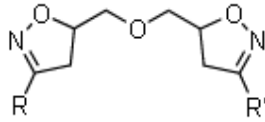
Şekil 6.2 Bisiklik norbornan türevi

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın ilk aşamasında, 4-

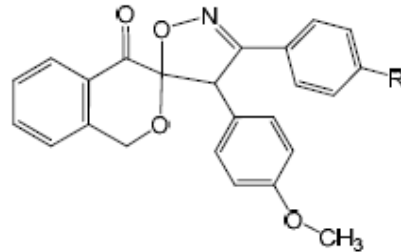
oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion ve 4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}] dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir (Şekil 6.3). İkinci aşamada bu bileşiklerin aril ve hetaril substitue aldehitlerle trisiklik hidrazon türevleri hazırlanmıştır.

Alkenlerin Heck reaksiyonları, yeni bir karbon-karbon bağ oluşumuna yol açtığı için 1972' den günümüze dek güncelliğini korumaktadır. Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bu araştırmalar sonrasındaki aşamada aril(hetaril) iyodürlerle paladyum(II) asetat katalizörlüğünde indirgen Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, yapılan araştırmalarda beş üyeli heterosiklik bileşik olan izoksazolin türevlerinin yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Genellikle izoksazol türevleri 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonuyla elde edilmektedir. Nitril oksidin yeni sentezlediğimiz trisiklik hidrazonlar ile 1,3 dipolarsiklo katılma reaksiyonu sonucunda yapıya insektisidal, antimikrobiyal (4), antitumor ve anti- HIV (5) gibi aktiviteler gösterebilecek olan izoksazol grubu eklenmiştir.

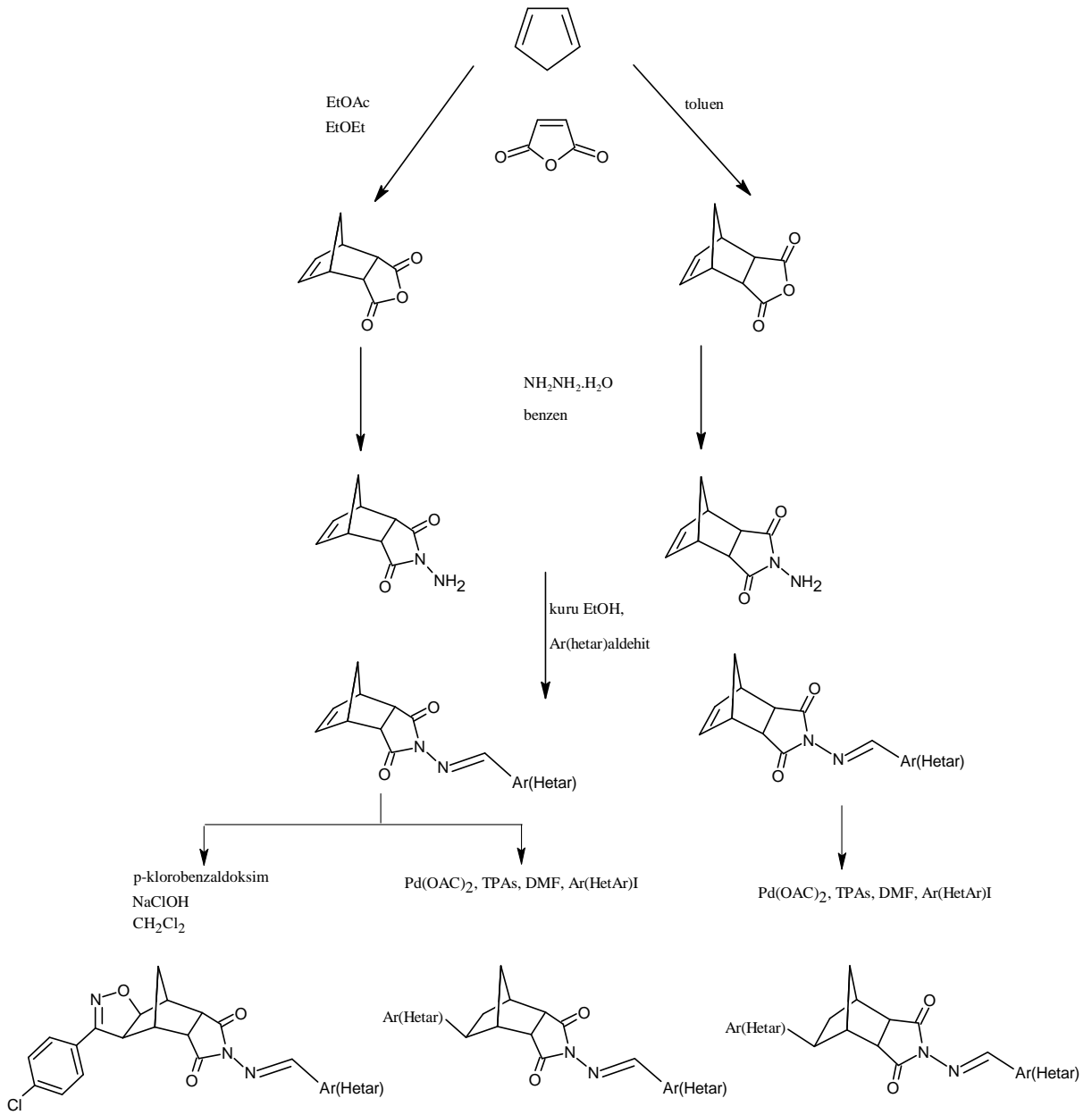


4



5

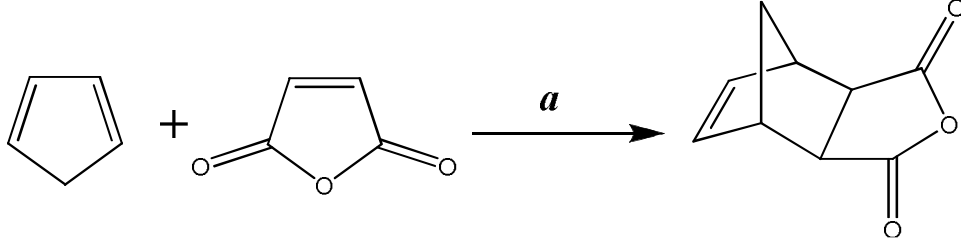
Son aşamada tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR ve GC-MS gibi spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmıştır.



Şekil 6.3 Yeni Sentezlenen Bileşikler

6.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en -ekzo-3,ekzo-5-dion ve 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion Bileşik lerinin Hazırlanması (Bileşik 1 ve 2, C₉H₈O₃)

a) 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması;

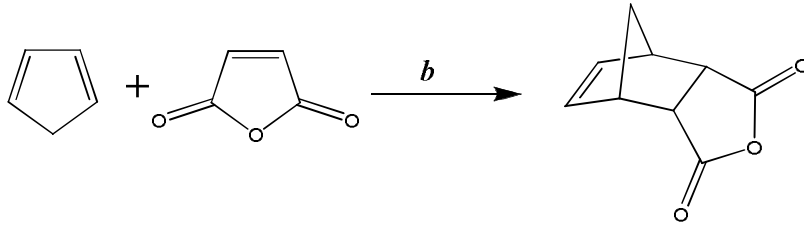


Bileşik 1

Kaynak verilerinden (To, KK. W; 2004) yararlanılarak hazırlanan denemede, iki boyunlu balonda 15 mL kuru toluen içerisinde ısıtılarak çözünmüş maleik anhidrit (1g) üzerine azot atmosferi altında siklolopentadien (1.5 mL) damla damla ilave edildi. Reaksiyon tamamlanınca soğumaya bırakılıp çökmeye başladı. Oluşan kristaller ayrıldıktan sonra, soğuk kuru dietil eter ile yıkandı, kurutuldu.

Beyaz renkli kristaller; en. 122 °C ; R_f =0.42 (20:1, dietil eter/2-prapanol); verim %78.

b) 4-Oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması;

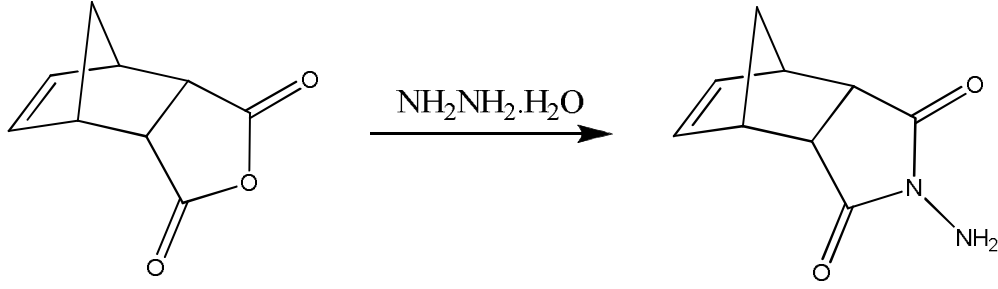


Bileşik 2

İki boyunlu balonda 5 mL kuru etil asetat içerisinde çözünmüş maleik anhidrit (1.5 g) çözültisine 5 mL dietil eter eklenerek reaksiyon kabı buz banyosunda 0°C ye kadar soğutuldu ve ortama damla damla siklopentadien verildi (1.2 mL). Reaksiyon esnasında oluşan beyaz katı, kendi çözücüsünden oda sıcaklığında yeniden kristallendirildiğinde uzun iğne şeklinde kristaller elde edildi. Kristaller süzülüp, soğuk kuru dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Mohan, vd., 1977).

Beyaz renkli kristaller; en. 165 °C ; R_f =0.42 (20:1, dietil eter/2-prapanol); verim %82.

6.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₉H₁₀N₂O₂)



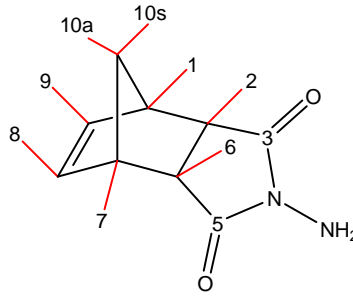
Bileşik 2

Bileşik 3

Kaynak verilerinden (Kasyan, 2005) yararlanarak hazırlanan denemede, tek boyunlu balonda 10 mL benzen içerisinde çözülmüş endik anhidrit olan 4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (2) (4.92 g, 0.03 mol) çözeltisine %80 lik konsantrasyonda hazırlanan sulu hidrazin hidrat (1.9 mL, 0.03 mol) çözeltisi eklendi. Manyetik karıştırıcıda karıştırmaya TLC kontrolü yapılarak 4 saat devam edildi. Oluşan kristaller ayrıldı ve açık havada kurutulduktan sonra 2-propanol üzerinden tekrar kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 146 °C ; R_f =0.35 (20:1, dietil eter/2-prapanol); verim %87 (Kaynak verileri; en. 145 °C; R_f =0.34 (20:1, dietil eter/2-prapanol); verim %90).

Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

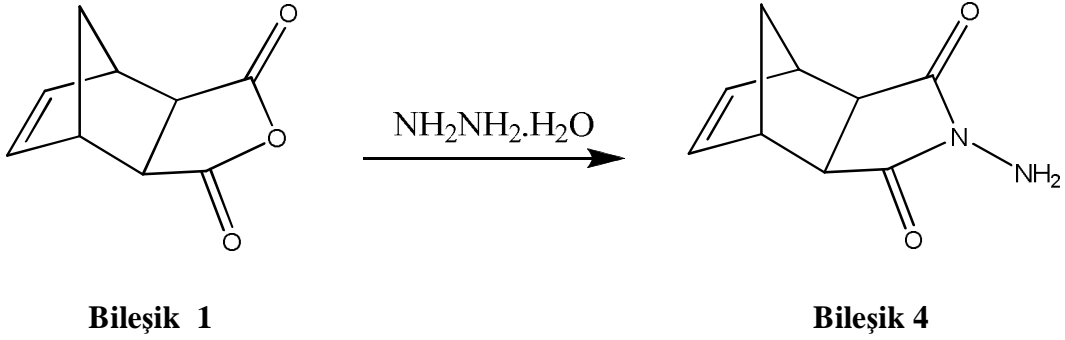


IR (KBr) : ν = 3338 ve 3222 (N-H gerilimleri), 3063 (alifatik, C-H gerilimi), 1767 ve 1700 (C=O gerilimleri), 1400 (C=C gerilimi), 1220 (C-N salınımı) cm⁻¹(Kaysan, 2005).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.49 (d, 1H, H_{10a}), 1.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H_{10s}), 3.22 (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.33 (m, 2H, H₁ ve H₇), 4.09 (s, 1H, NH), 6.04 (m, 2H, H₈ ve H₉) ppm (Kaysan, 2005).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 44.40 (C₁-C₇), 44.90 (C₂-C₆), 52.20 (C₁₀), 134.74 (C₈-C₉), 175.0 (C₃-C₅) ppm (Kasyan, 2005).

6.4 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılacak 4-Amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C₉H₁₀N₂O₂)



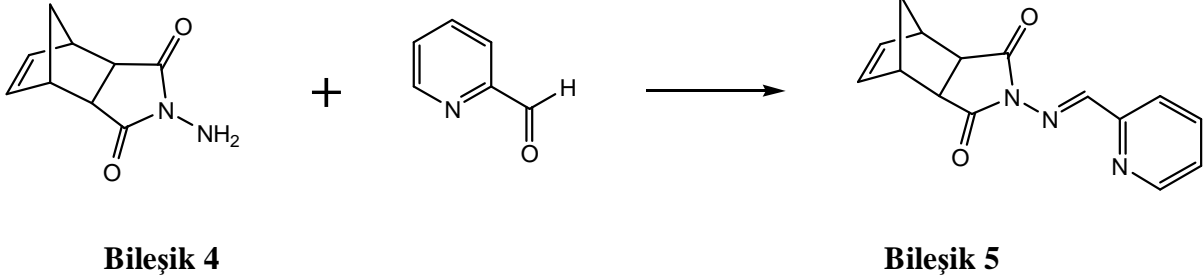
İki boyunlu balonda 10 mL etanol içerisinde çözülmüş endik anhidrit olan 4-oksatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion (**2**) (4.92 g, 0.03 mol) çözeltisine %80 lik konsantrasyonda hazırlanan sulu hidrazin hidrat (1.9 mL, 0.03 mol) çözeltisi eklendi. Reaksiyon 78-80 °C aralığında kaynatıldı ve TLC kontrolü yapılarak 10 saat devam edildi. Oluşan kristaller ayrıldıktan sonra 2-propanol üzerinden tekrar kristallendirilerek saflaştırma işlemi yapıldı (Matson, vd., 2008).

Beyaz renkli kristaller; en. 128 °C ; R_f=0.34 (20:1, dietil eter/2-propanol); verim %52.

6.5 Trisiklik Hidrazon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntemler

Katılma ve ayrılma tepkimesi olarak yürüyen bu reaksiyon, kuru etanol içerisinde çözünmüş aminoimid türevi 4-amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-*endo*-3,*endo*-5-dion (3) ve 4-amino-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-*ekzo*-3,*ekzo*-5-dion (4) bileşiklerinin substitue aromatik ve heteroaromatik aldehitlerle azot atmosferi altında kaynatılmasıyla gerçekleştirildi. Reaksiyon süreleri substituentin yapısına bağlı olarak değişiklik gösterdi. Oluşan kristaller süzülerek etanol ile yeniden kristallendirme işlemi yapılarak saflaştırıldı. Kristallendirme ile saflaştırılmayan trisiklik hidrazon türevlerine etil asetat/n-hekzan çözücü sistemiyle hazırlanan kolon kromatografisi uygulandı.

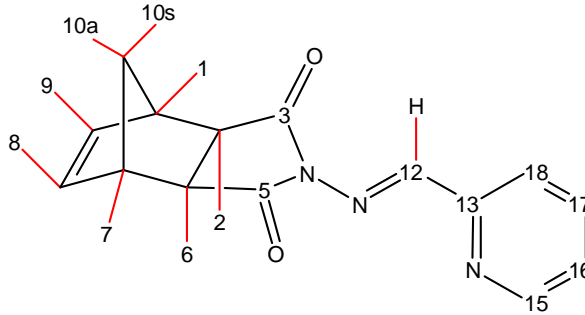
6.5.1 4-[(2-Piridinilmetilen)amino]-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C₁₅H₁₃N₃O₂)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, trisiklik hidrazin ile piridin-2-karbaldehitin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etanol üzerinden kristallendirme yapılarak ürün saflaştırıldı.

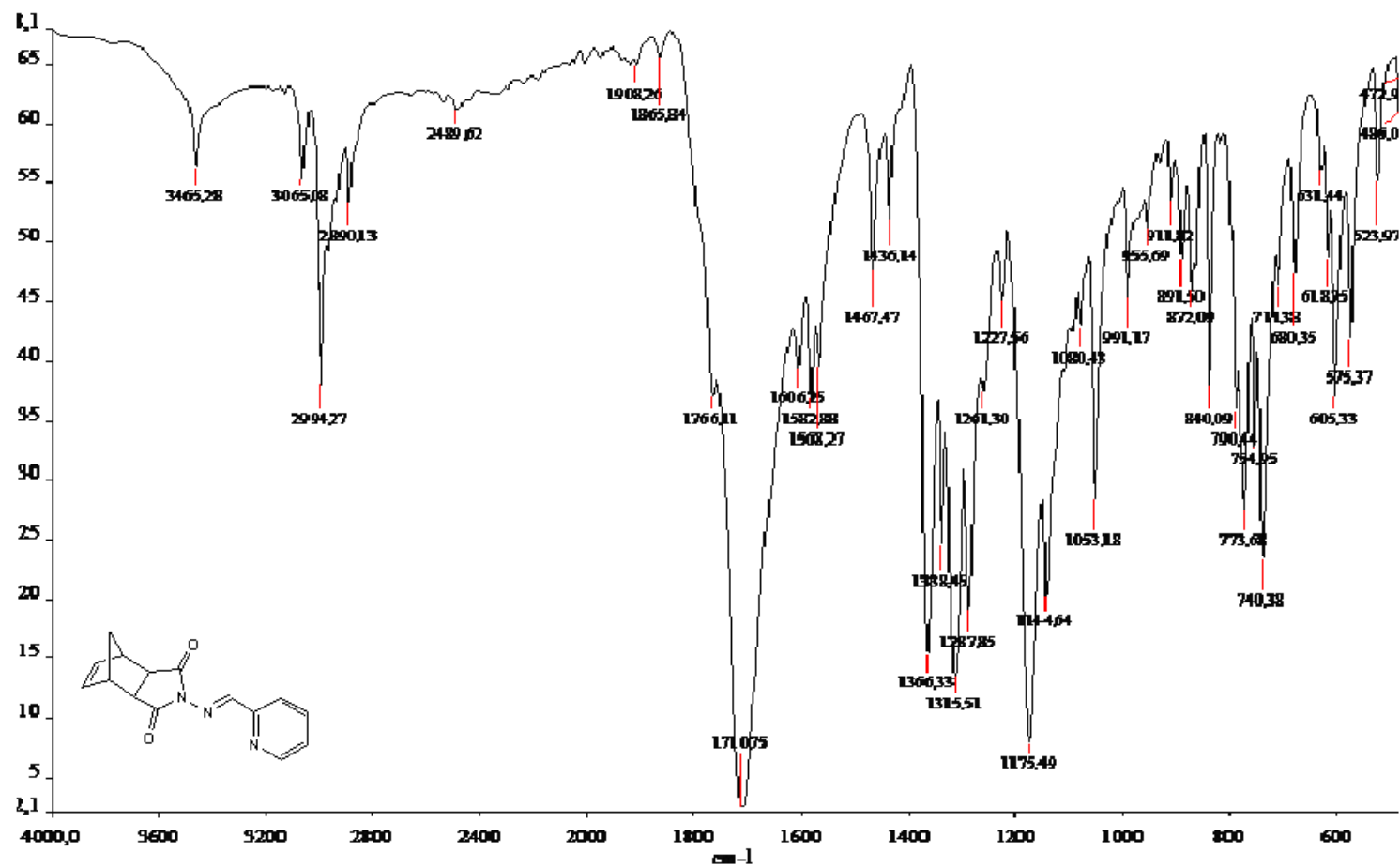
Beyaz renkli kristaller; en. 104 °C ; R_f=0.32 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %35.

Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri:

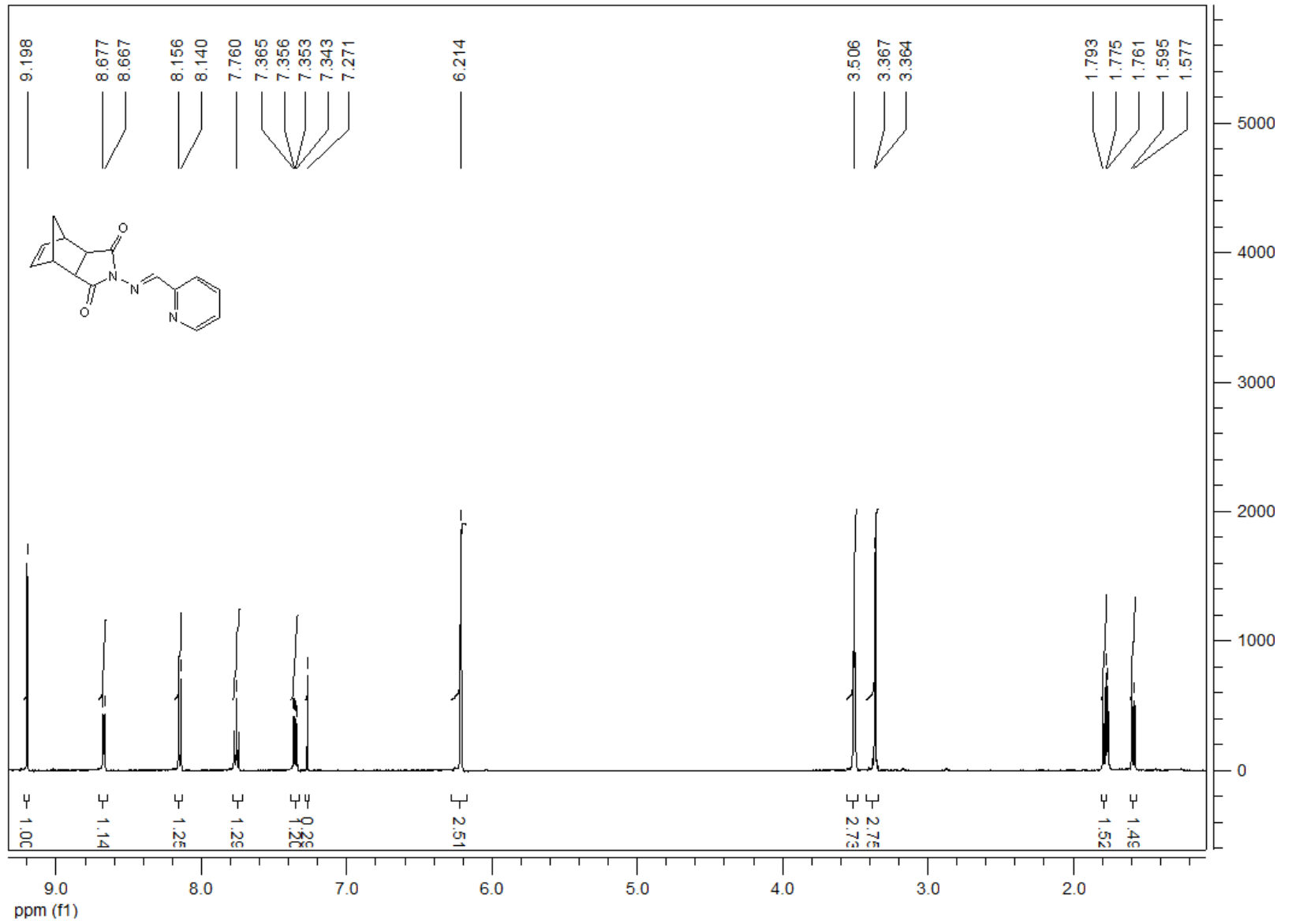


FTIR (ATR) : ν = 3065 ve 3004 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2994 ve 2890 (alifatik, C-H gerilimleri), 1766 ve 1711 (C=O gerilimleri), 1606, 1582 ve 1568 (C=N ve C=C gerilimleri), 1467 ve 1436 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1175 (C-N salınımı), 754 ve 740 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.57-1.59 (d, J = 8.78 Hz, 1H, H_{10a}), 1.77-1.79 (dt, J =1.98; 8.78 Hz, 1H, H_{10s}), 3.36-3.37 (d, J = 2.93 Hz, 2H, H₂ ve H₆), 3.50 (brs, 2H, H₁ ve H₇), 6.21 (s, 2H, H₈ ve H₉), 7.34-7.36 (dd, J = 4.88; 7.80 Hz, 1H, aromatik), 7.74-7.77 (dd, J =1.95; 7.80 Hz, 1H, aromatik), 8.14-8.15 (d, J = 7.80 Hz, 1H, aromatik), 8.66-8.67 (d, J = 4.88 Hz, 1H, aromatik) 9.19 (s, 1H, H₁₂) ppm.

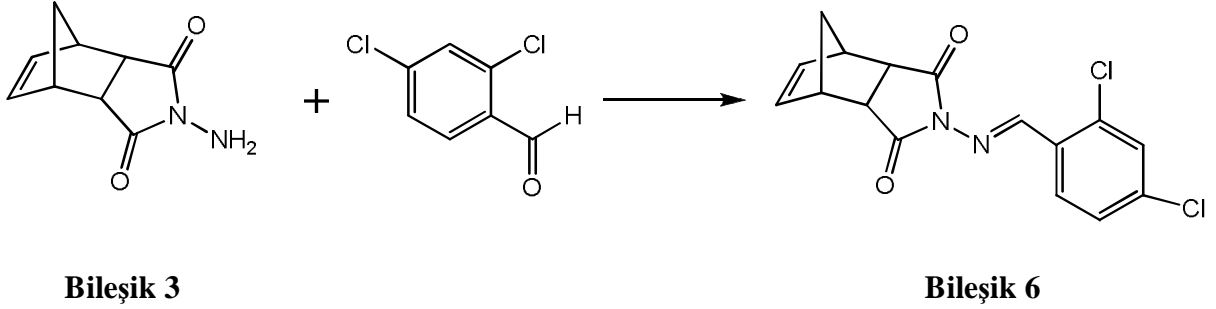


Sekil 6.4 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.5 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

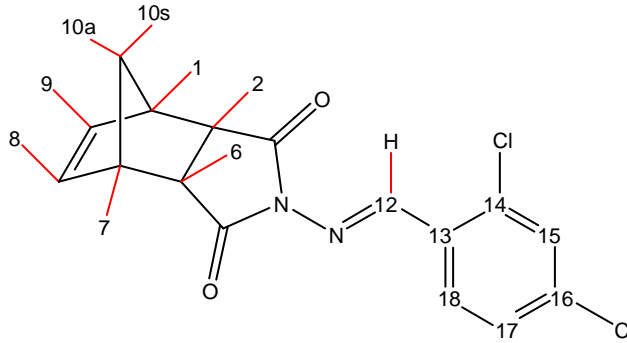
6.5.2 4-[(2,4-Diklorofenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 6, C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 3 ile 2,4-diklorobenzaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etanol üzerinden kristallendirme yapılarak ürün saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 170 °C ; R_f = 0.60 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %65.

Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri



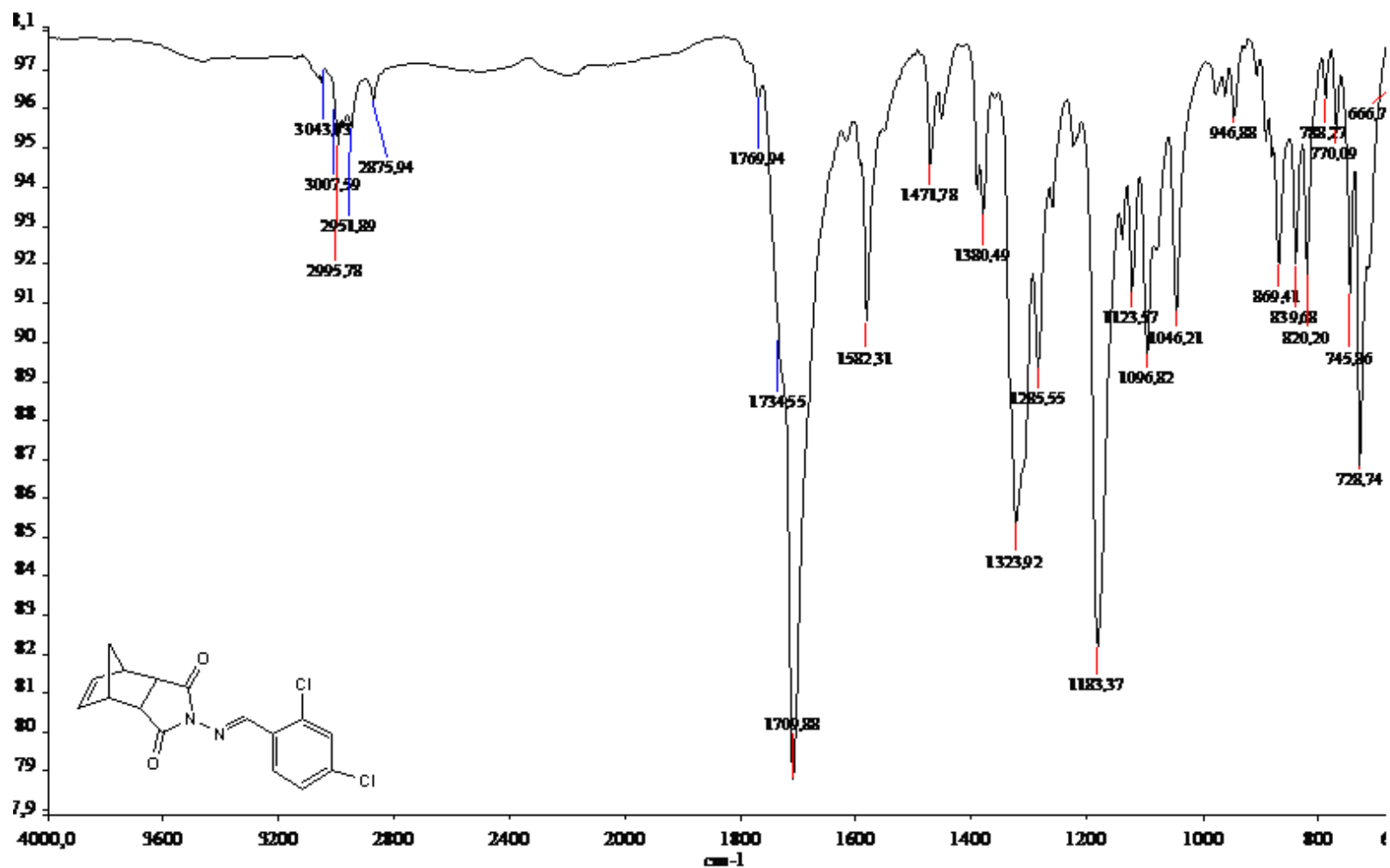
FTIR (ATR) : $\nu = 3010$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2995 ve 2941 (alifatik, C-H gerilimleri), 1732 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1618 ve 1582 (C=N ve C=C gerilimleri), 1471 ve 1380 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1183 (C-N salınımı), 745 ve 728 (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.60-1.62$ (d, $J=8.84$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.78-1.80 (d, $J= 8.84$ Hz, 1H H_{10s}), 3.36 (s, 2H, H₂ ve H₆), 3.54 (brs, 2H, H₁ ve H₇), 6.23 (s, 2H, H₈ ve H₉), 7.27-7.33 (d, $J= 7.20$ Hz, 1H, aromatik), 7.43 (s, 1H, aromatik), 8.11-8.13 (d, $J= 8.52$ Hz, 1H, aromatik), 9.50 (s, 1H, H₁₂) ppm.

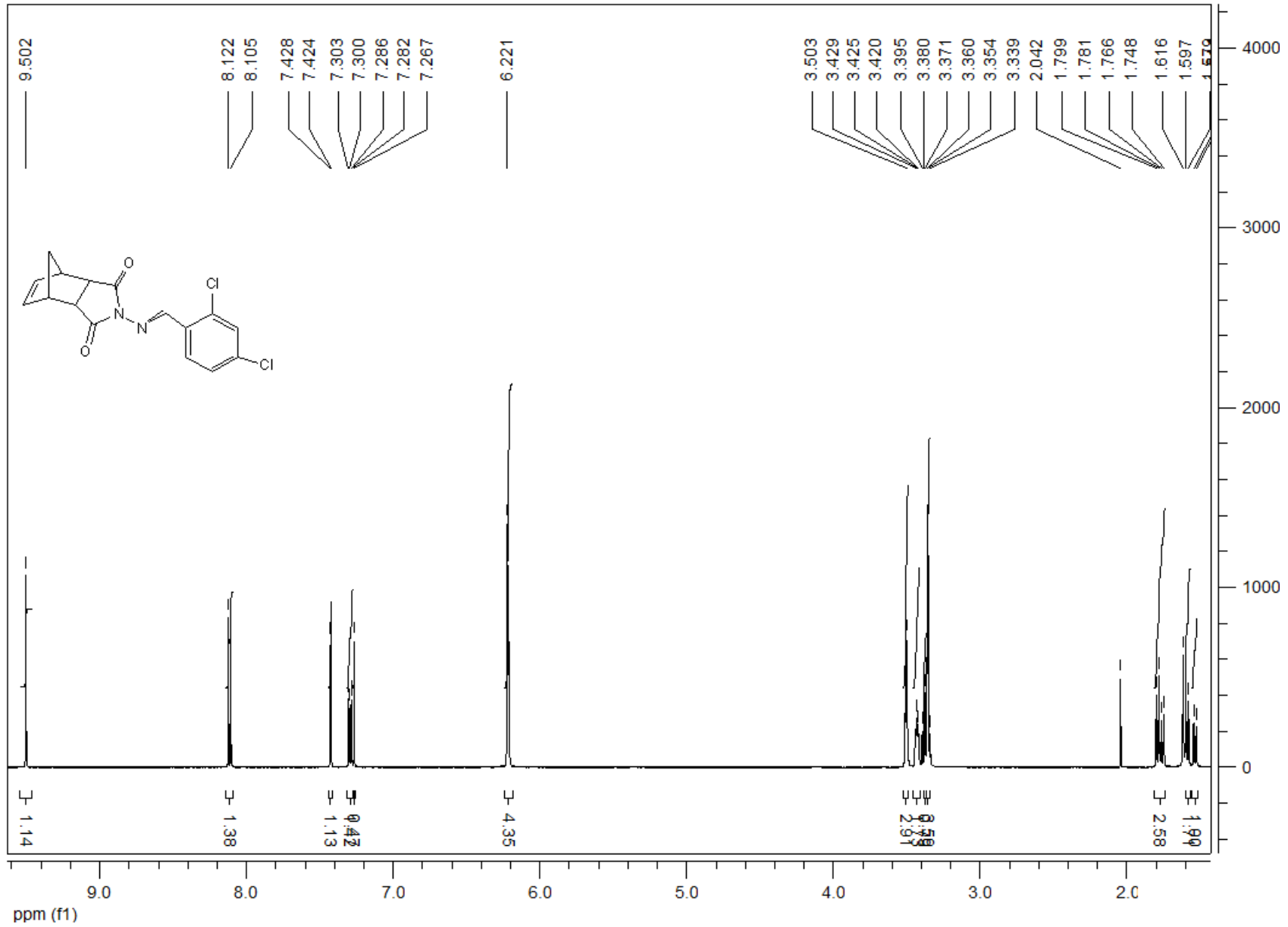
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 44.05 (C₁-C₇), 45.32 (C₂-C₆), 51.88 (C₁₀), 127.65 (C₁₇), 128.89 (C₁₈), 129.47 (C₁₄), 129.73 (C₁₅), 134.74 (C₈-C₉), 136.43 (C₁₃), 138.34 (C₁₆), 156.42 (C₁₂), 173.80 (C₃-C₅) ppm.

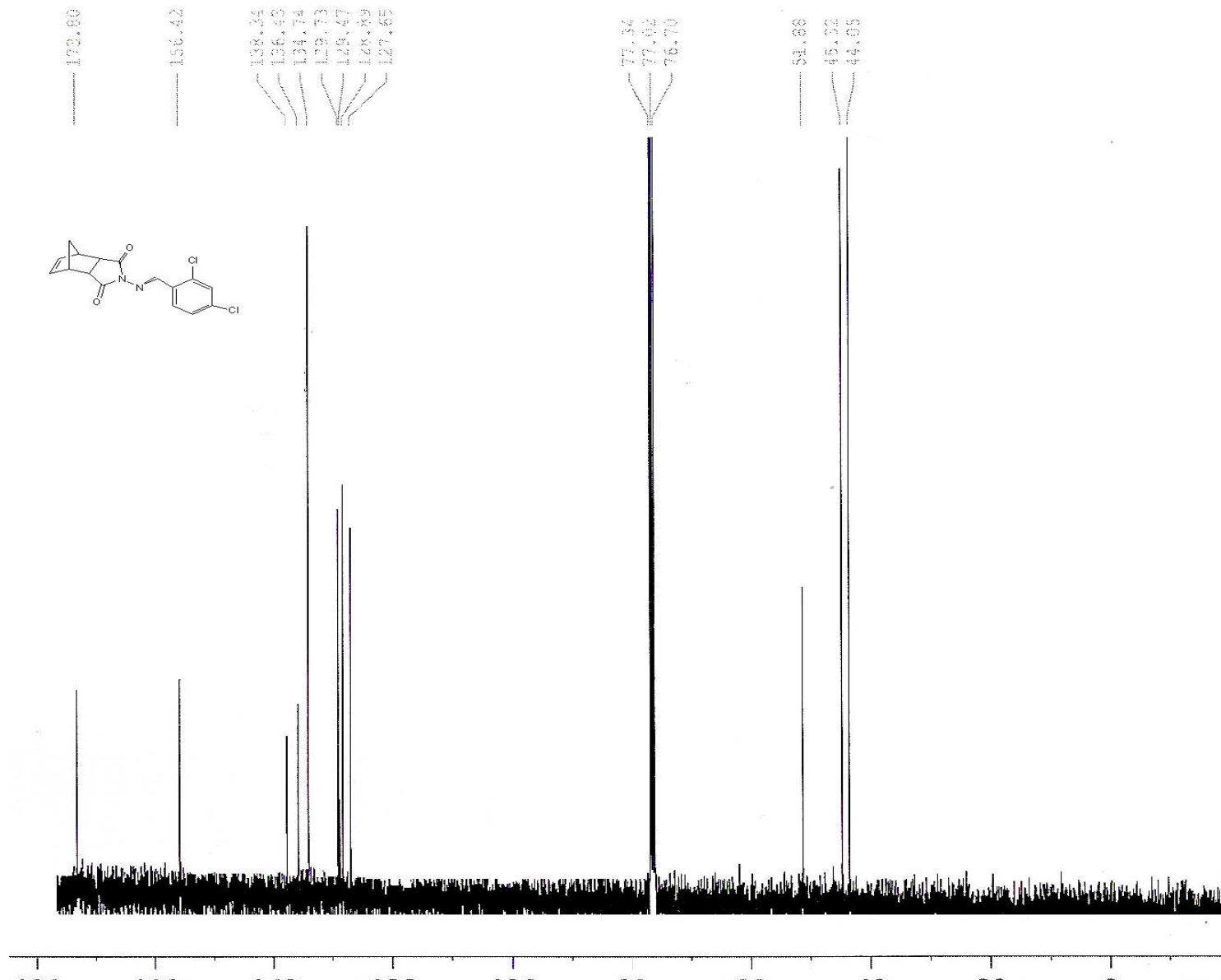
LC-MSD (EI) : m/z = 340 (M+1)⁺, 339 (M)⁺.

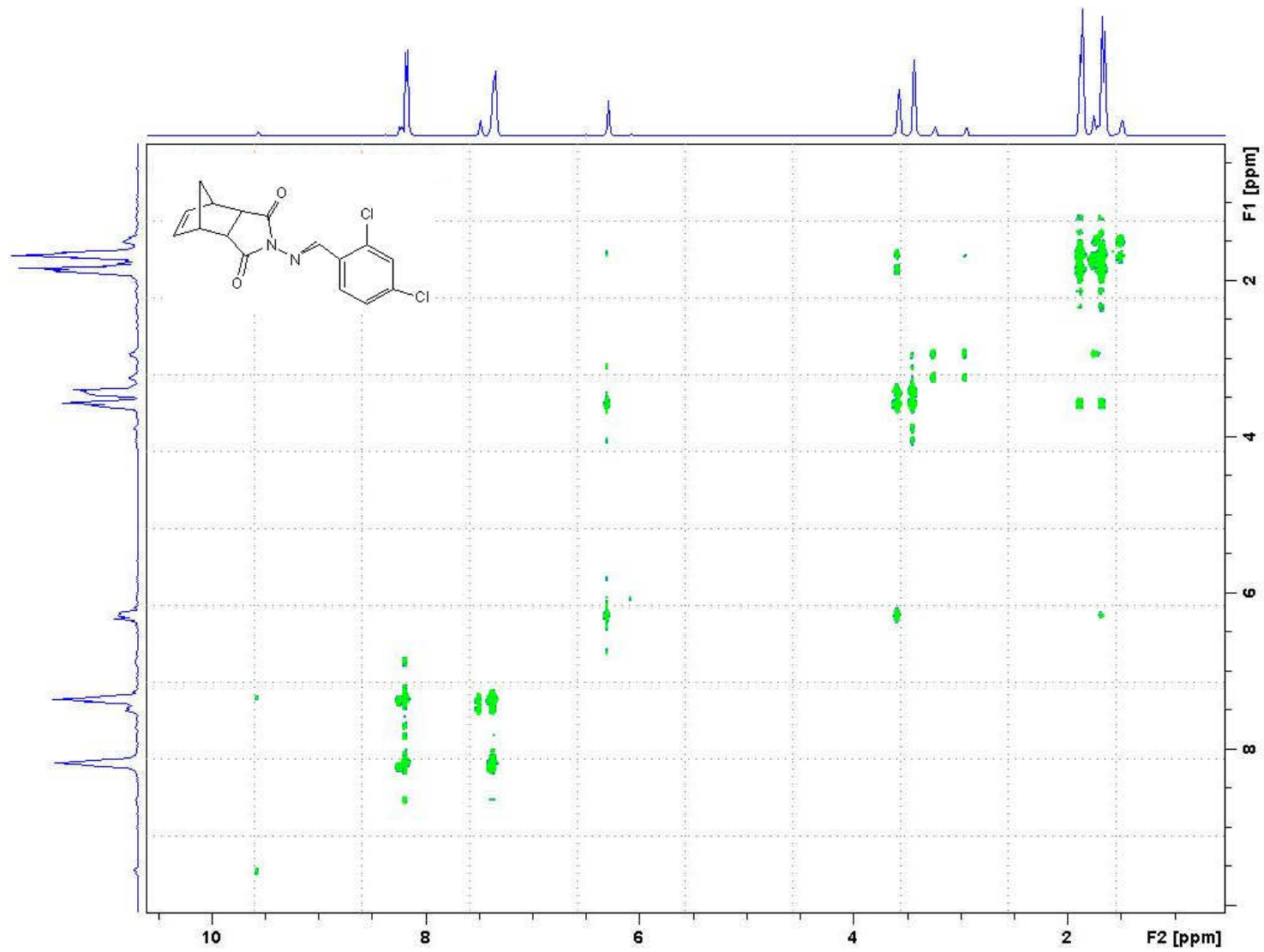
MS-ESI (EI, 70 eV) : m/z = 335 [C₁₅H₁₅N₂O₂, M⁺, 37.84], 270.96 [C₁₅H₁₅N₂O₂, 98.62] 197.86 [C₉H₁₀N₂O₂, 7.1], 166.08 [C₉H₁₀NO₂, 11.42], 147.86 [C₉H₁₀NO, 10.29], 119.95 [C₉H₁₂, 4.36].



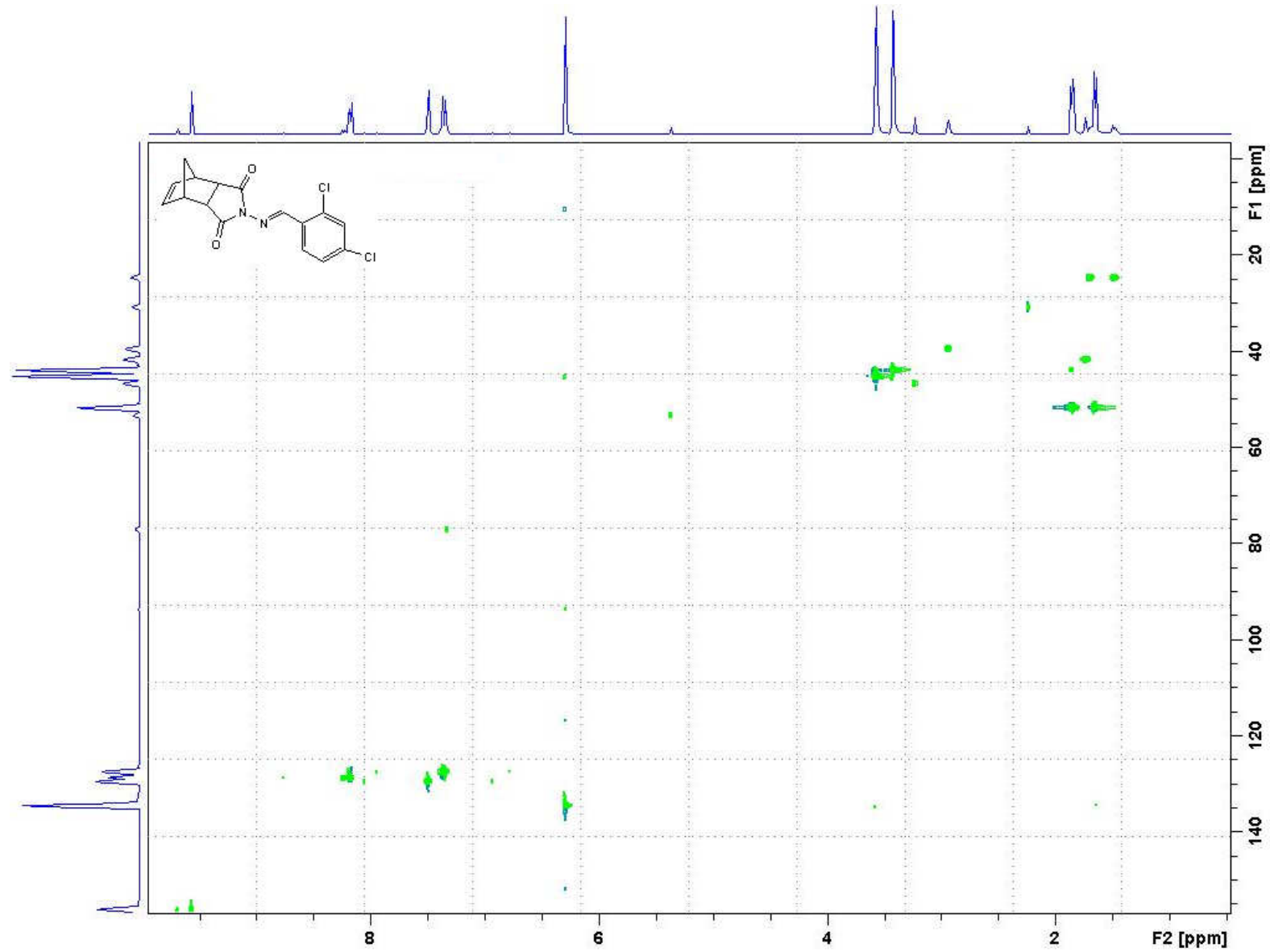
Sekil 6.6 Bilesik 6'nın FTIR spektrumu (ATR).

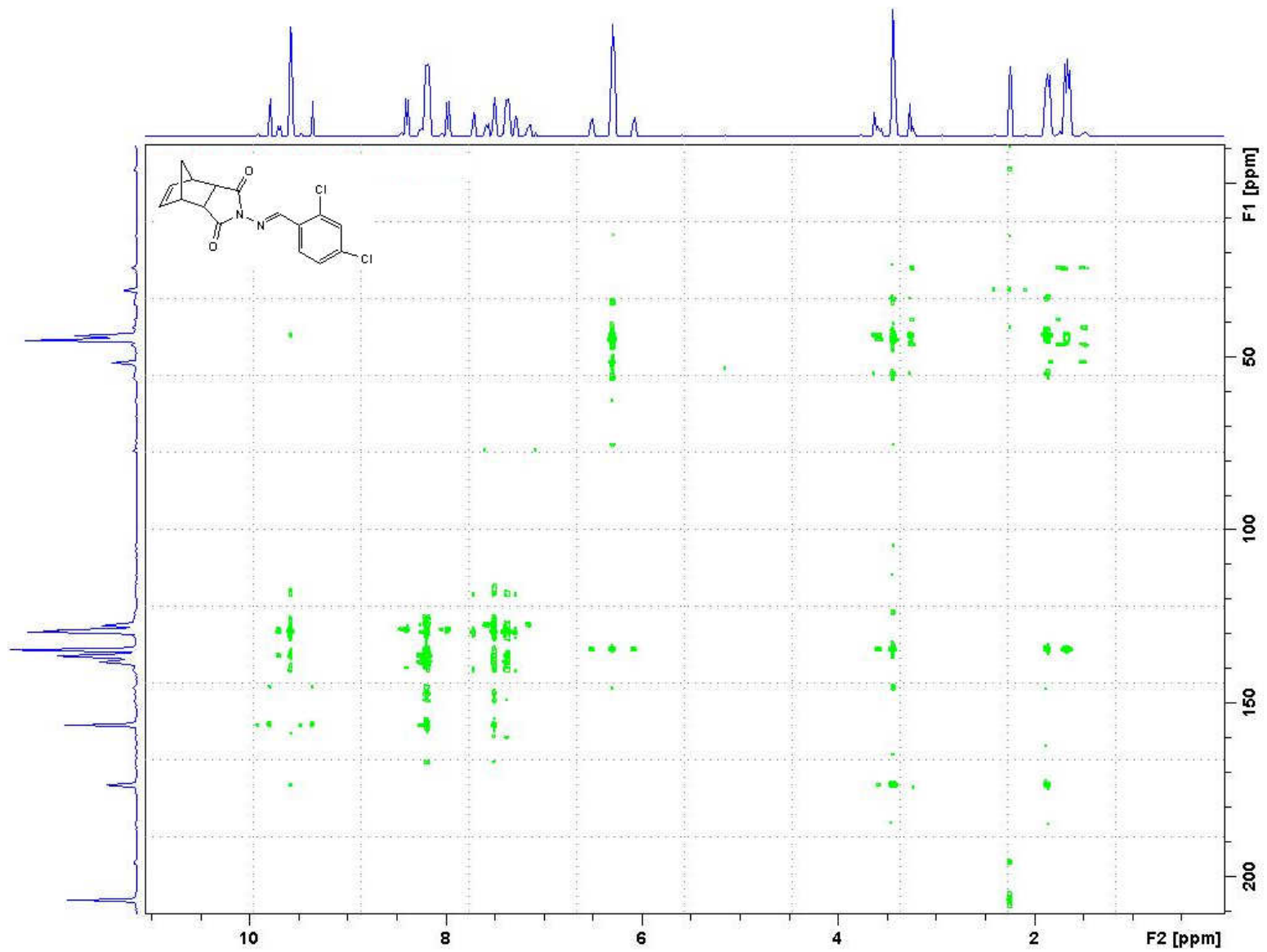
Şekil 6.6 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.8 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

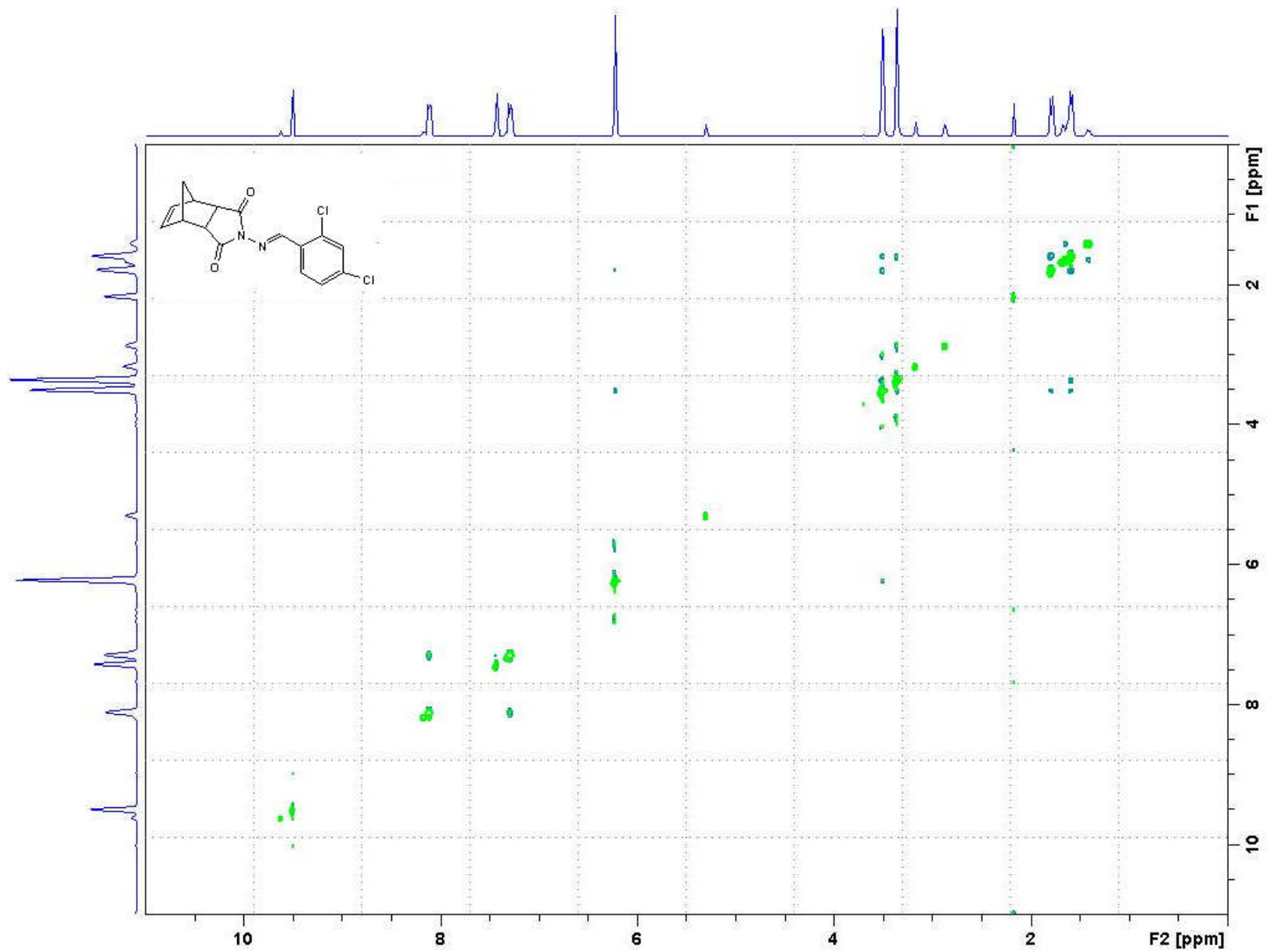


Şekil 6.9 Bileşik 6'nın COSY spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.10 Bileşik 6'nın HSQC spektrumu (CDCl_3)

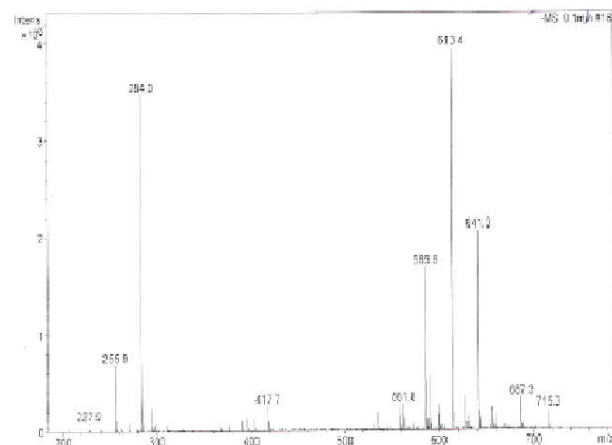
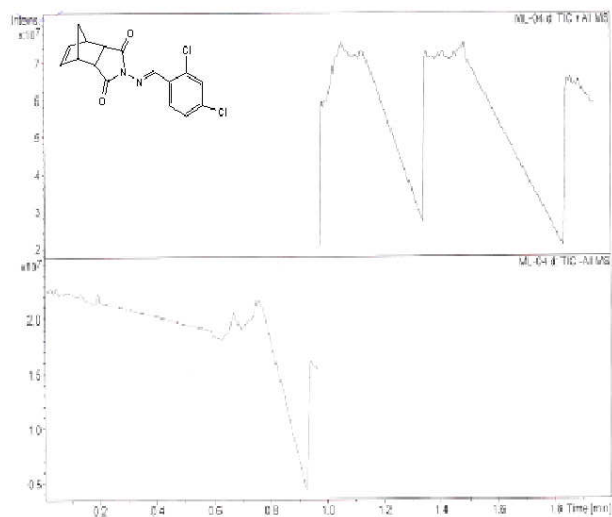


Şekil 6.11 Bileşik 6'nın HMBC spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.12 Bileşik 6'nın NOESY spektrumu (CDCl₃).

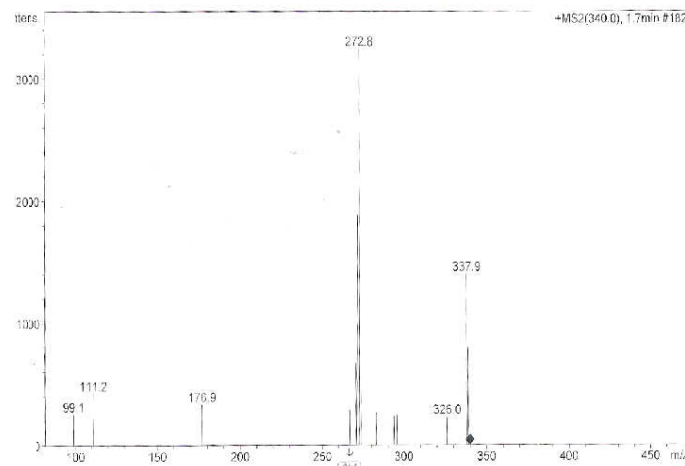
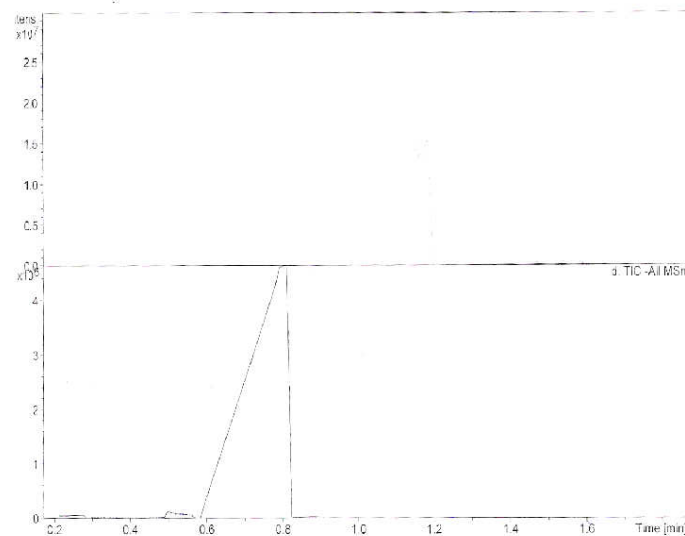
Display Report - All Windows All Analyses

Operator: Administrator Instrument: LC-MSD-Trip-SL Print Date: 03/10/2009 09:46:31 AM



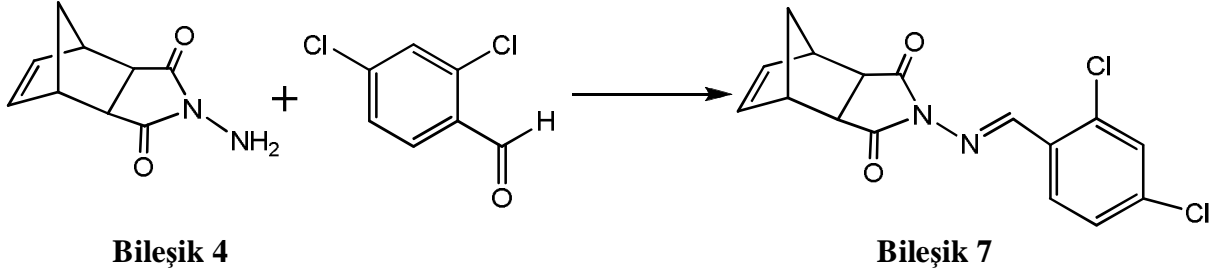
Display Report - All Windows All Analyses

Operator: Administrator Instrument: LC-MSD-Trip-SL Print Date: 03/10/2009 09:47:20 AM



Şekil 6.13 Bileşik 6'nın LC-MSD spektrumu .

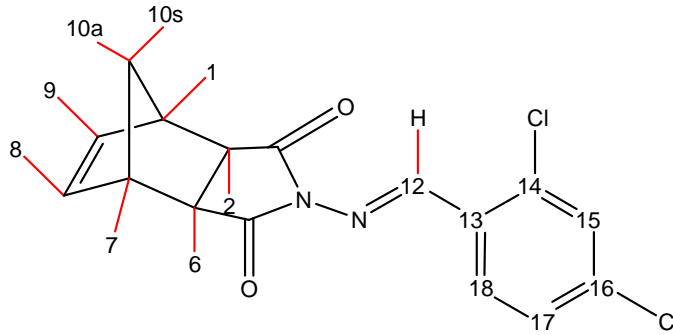
6.5.3 4-[[2,4-Diklorofenil]metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion (Bileşik 7, C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 4 ile 2,4-diklorobenzaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 158 °C ; R_f = 0.60 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %45.

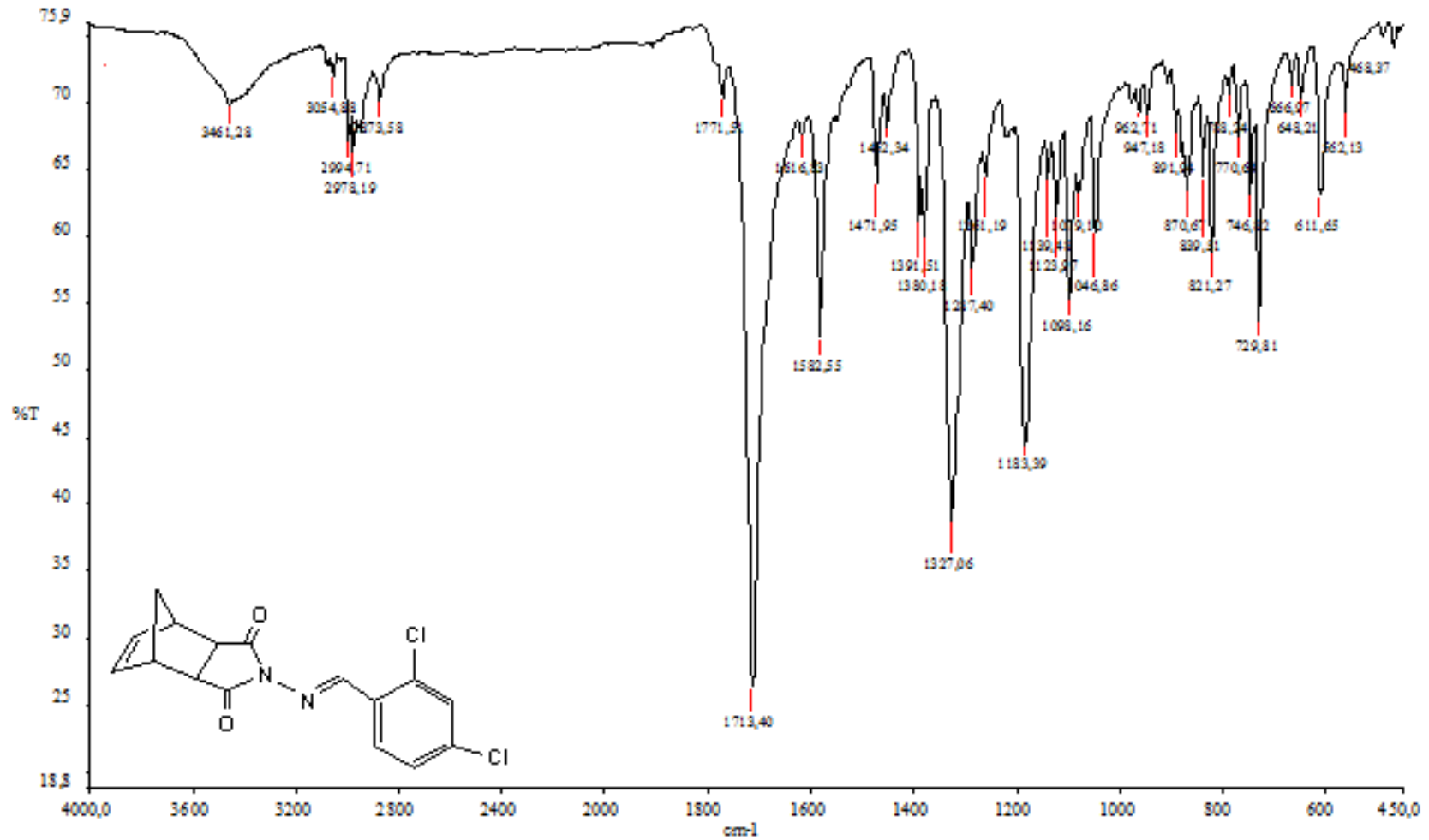
Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR) : $\nu = 3012$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2990 ve 2951 (alifatik, C-H gerilimleri), 1728 ve 1708 (C=O gerilimleri), 1615 ve 1585 (C=N ve C=C gerilimleri), 1470 ve 1390 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1179 (C-N salınımı), 740 ve 722 (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

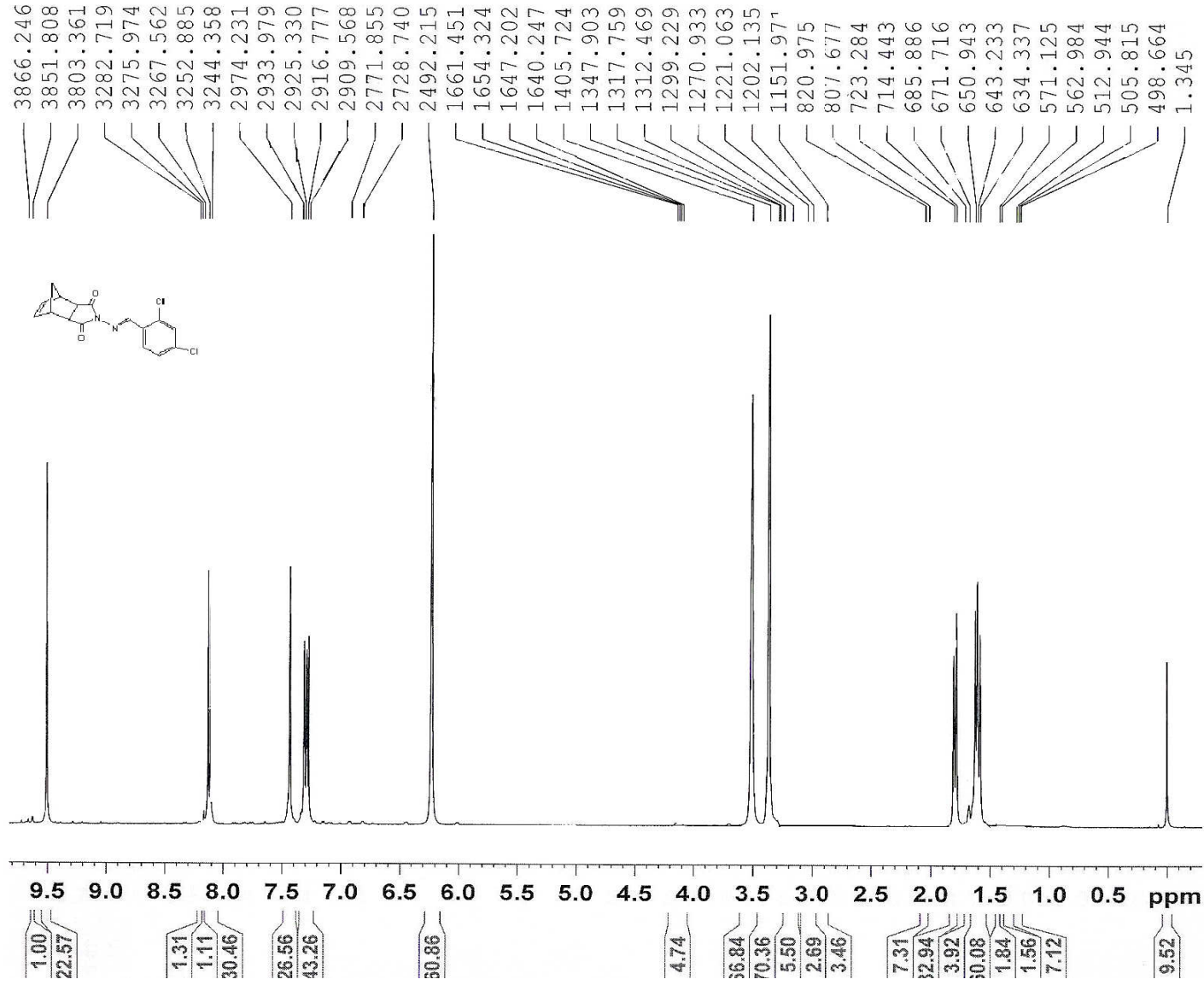
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 1.52-1.54$ (d, $J=8.78$ Hz, 1H, H_{10a}, minor), 1.59-1.61 (d, $J=8.78$ Hz, 1H, H_{10a}, major) 1.74-1.77 (dt, $J=3.90$; 8.78 Hz, 1H H_{10s}, minor), 1.77-1.80 (dt, $J=3.90$; 8.78 Hz, 1H H_{10s}, major), 3.35-3.36 (brd, $J=1.95$ Hz, 4H, H₂ ve H₆, major ve minor), 3.50 (brs, 4H, H₁ ve H₇, major ve minor), 6.21-6.22 (bd, 4H, H₈ ve H₉, major ve minor), 7.28-

7.30 (dd, $J=1.95; 8.78$ Hz, 1H, aromatik), 7.42-7.43 (d, $J=1.95$ Hz, 1H, aromatik), 8.11-8.12 (d, $J= 8.78$ Hz, 1H, aromatik), 9.50 (s, 1H, H₁₂) ppm.



Şekil 6.14 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (ATR).

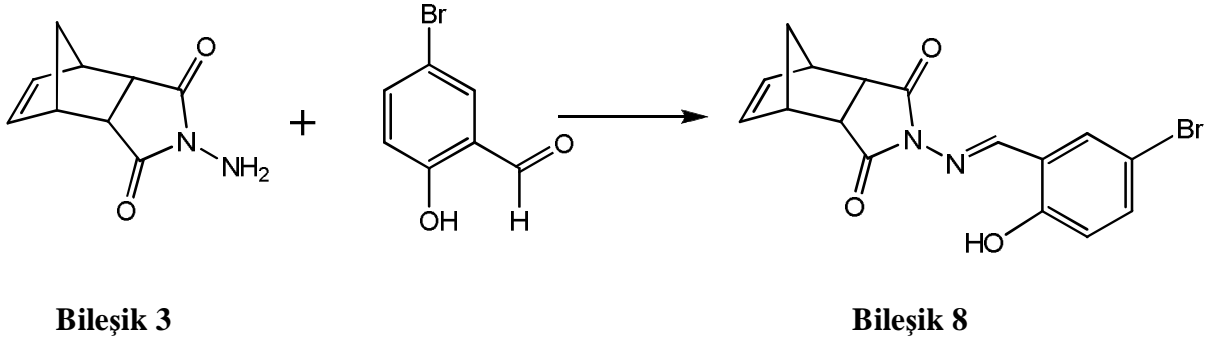
001



001

Şekil 6.15 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

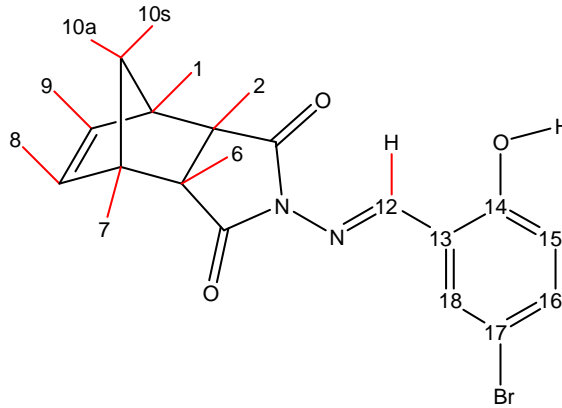
6.5.4 4-[[5-Bromo-2-hidroksifenil]metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 8, C₁₆H₁₃BrN₂O₃)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 3 ile 5-bromo-2-hidroksibenzaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etanol üzerinden kristallendirme yapılarak ürün saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 178 °C ; R_f = 0.58 (2:1, etil asetat/ n-hekzan); verim %52.

Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri



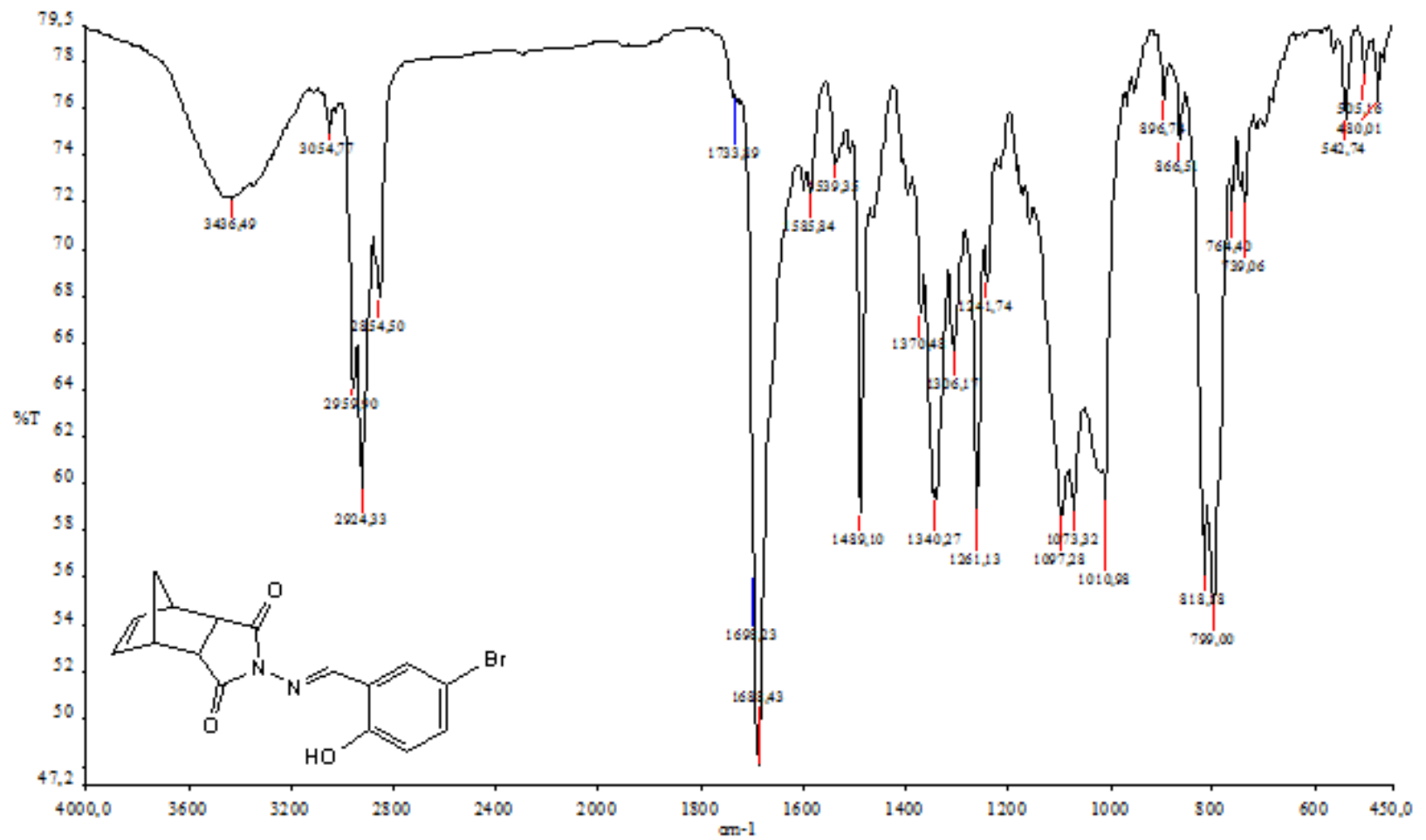
FTIR (KBr) : $\nu =$ 3316 (O-H gerilimi), 3005 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 (alifatik, C-H gerilimi), 1730 ve 1700 (C=O gerilimleri), 1623 ve 1563 (C=N ve C=C gerilimleri), 1475 ve 1364 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 745 ve 728 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta =$ 1.35-1.37 (d, $J=8.53$ Hz, 1H, H_{10a}, minor), 1.58-1.67 (m, 2H, H_{10a}, major ve H_{10s}, minor) 1.78-1.80 (d, $J=8.89$ Hz, 1H H_{10s}, major), 2.87 (brs, 2H, H₂ ve H₆, minor), 3.18 (brs, 2H, H₁ ve H₇, minor), 3.37 (s, 2H, H₂ ve H₆, major), 3.50 (s, 2H, H₁ ve H₇, major), 6.20 (s, 2H, H₈ ve H₉), 6.88-6.90 (d, $J=8.79$ Hz, 1H, aromatik), 7.40-7.46 (m, 2H,

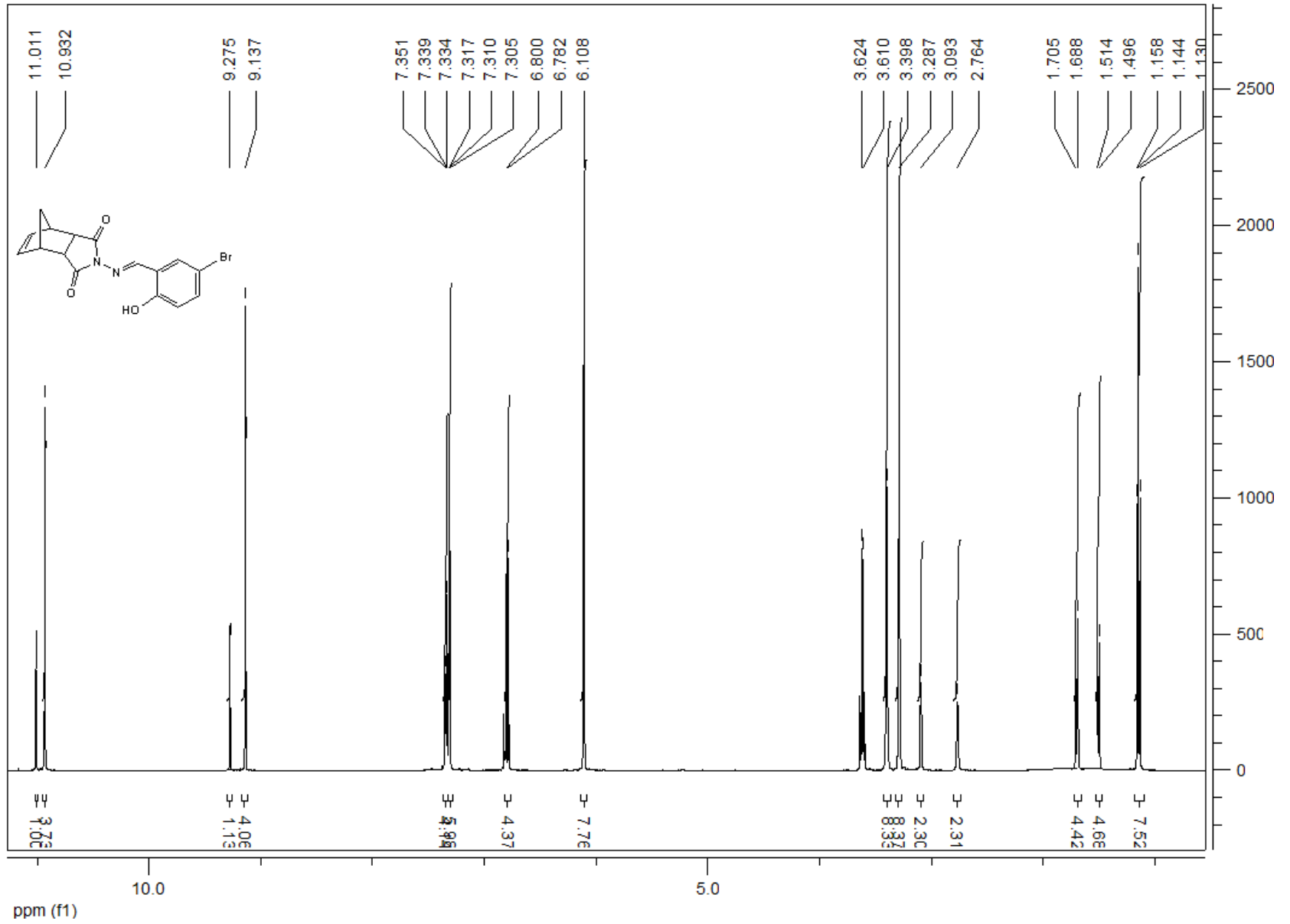
aromatik), 9.24 (s, 1H, H₁₂, major), 9.38 (s, 1H, H₁₂, minor), 11.04 (s, 1H, OH, major), 11.12 (s, 1H, OH, minor) ppm (*E/Z*=93/07).

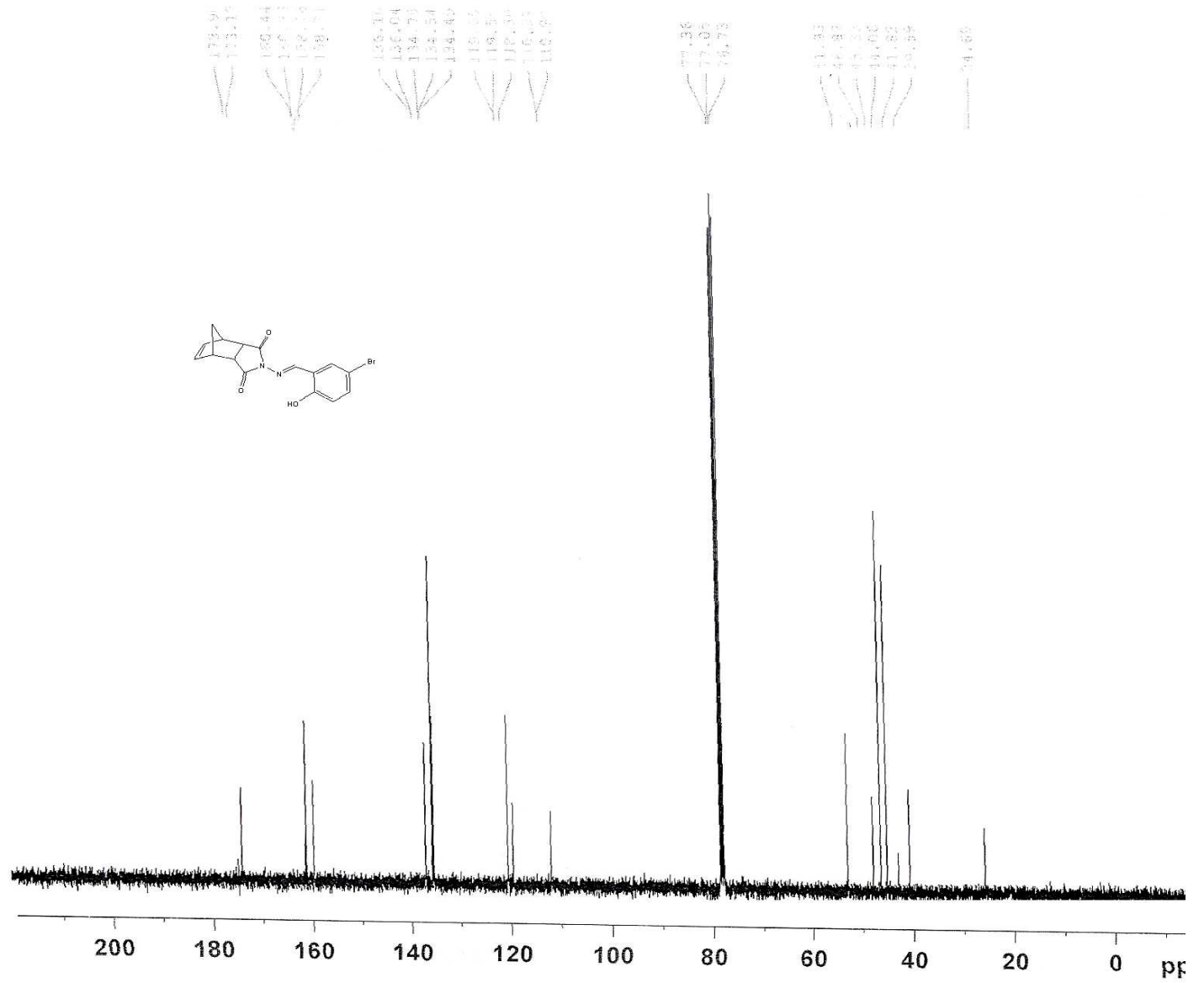
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 41.82 (C₁-C₇, minor), 44.06 (C₁-C₇, major), 45.33 (C₂-C₆, major), 46.87 (C₂-C₆, minor), 51.93 (C₁₀), 110.92 (C₁₃, major), 110.97 (C₁₃, minor), 119.55 (C₁₅, major), 119.60 (C₁₅, minor), 134.49 (C₁₆-C₁₈, major), 134.54 (C₁₆-C₁₈, minor), 134.75 (C₈-C₉), 136.04 (C₁₇, major), 136.10 (C₁₇, minor), 158.71 (C₁₂, major), 158.76 (C₁₂, minor), 160.23 (C₁₄, major), 160.44 (C₁₄, minor), 173.12 (C₃-C₅, major), 173.90 (C₃-C₅, minor) ppm.

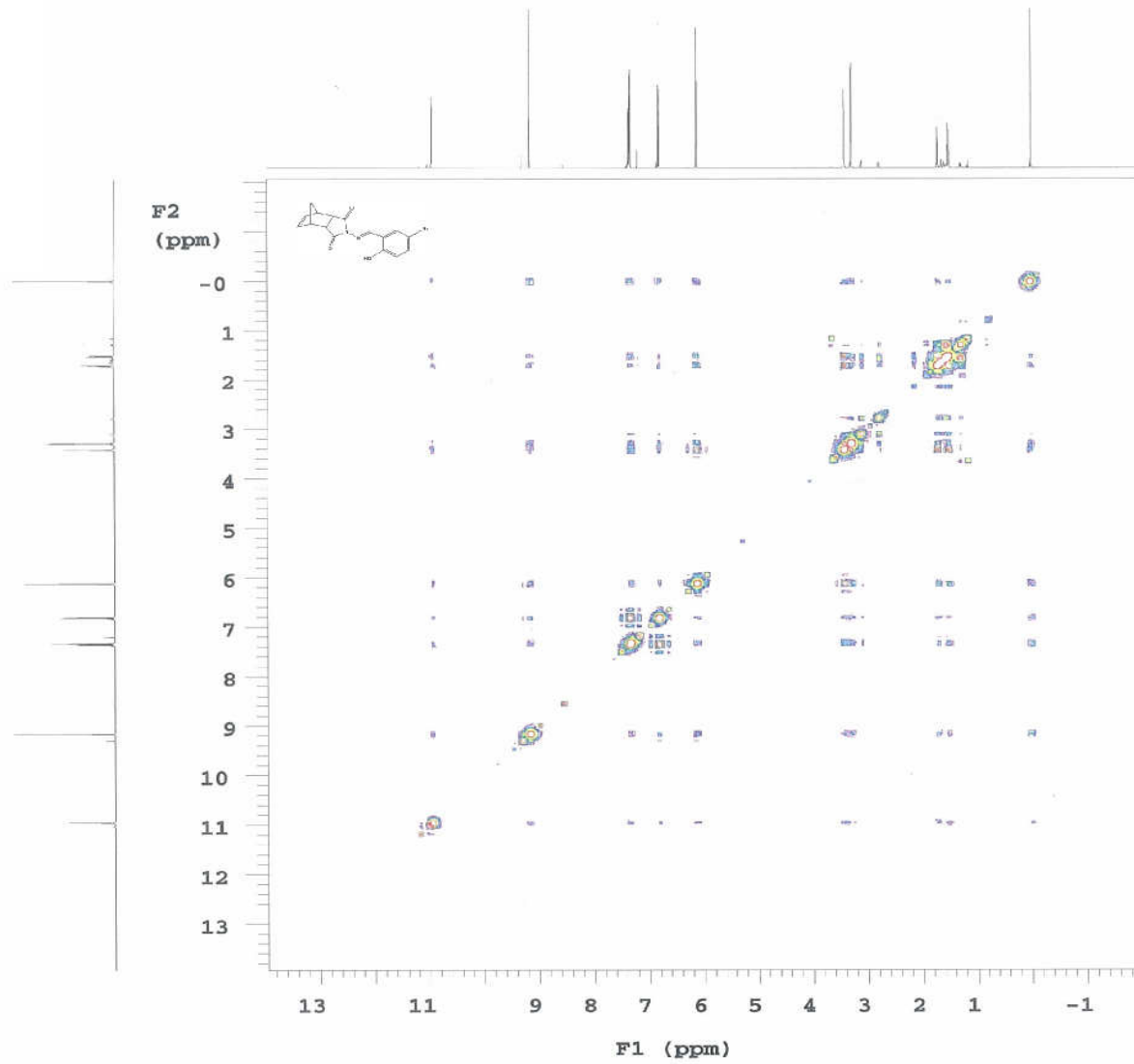
LC-MSD (EI) : m/z= 362 (M+1)⁺, 361 (M)⁺, 360 (M-1)⁺, 296 (C₁₆H₁₃N₂O₃), 266 (C₁₆H₁₂N₂O₂), 218 (C₁₂H₁₂N₂O₂), 165 (C₉H₁₁NO₂).

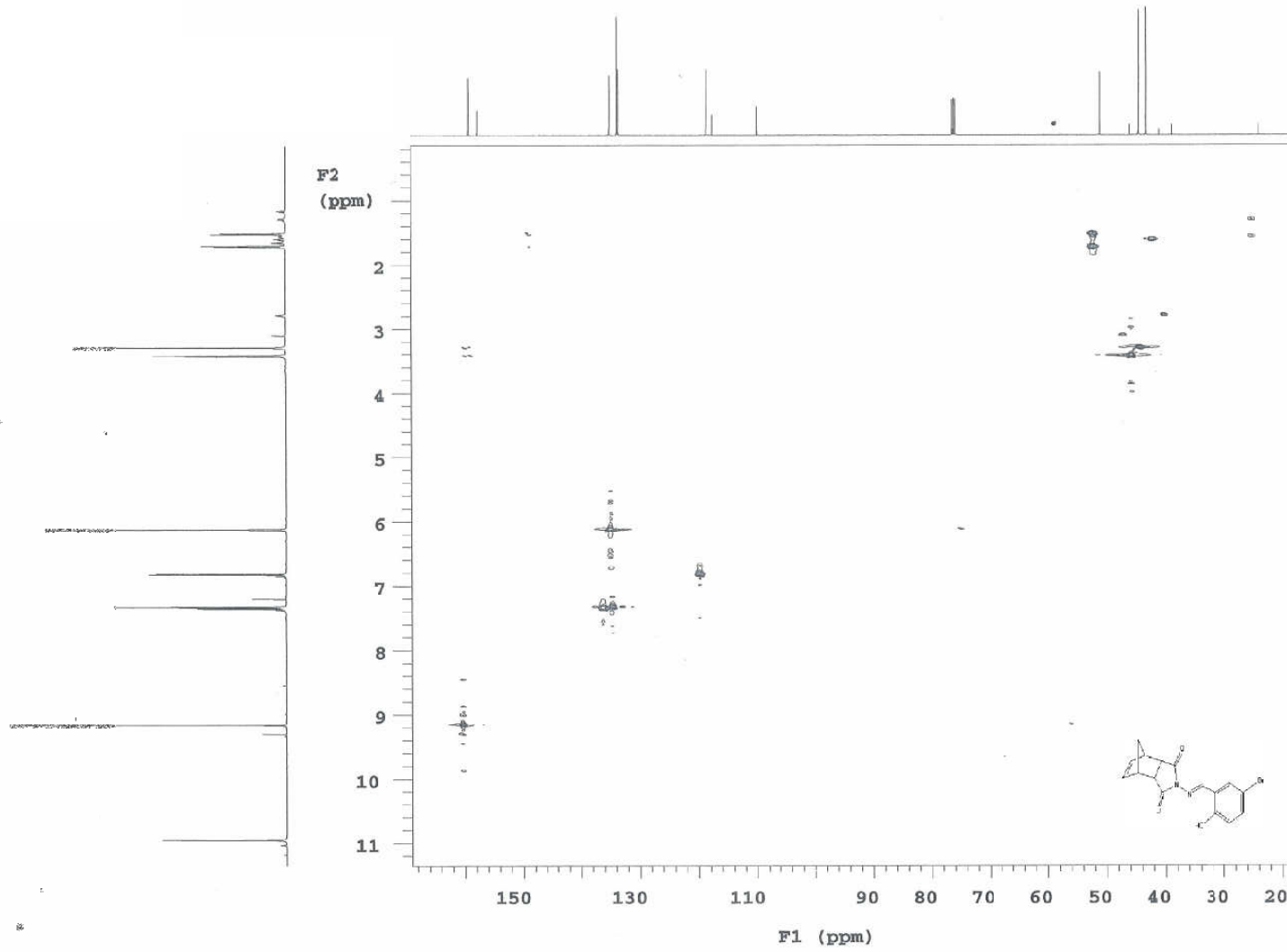


Sekil 6.16 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (KBr).

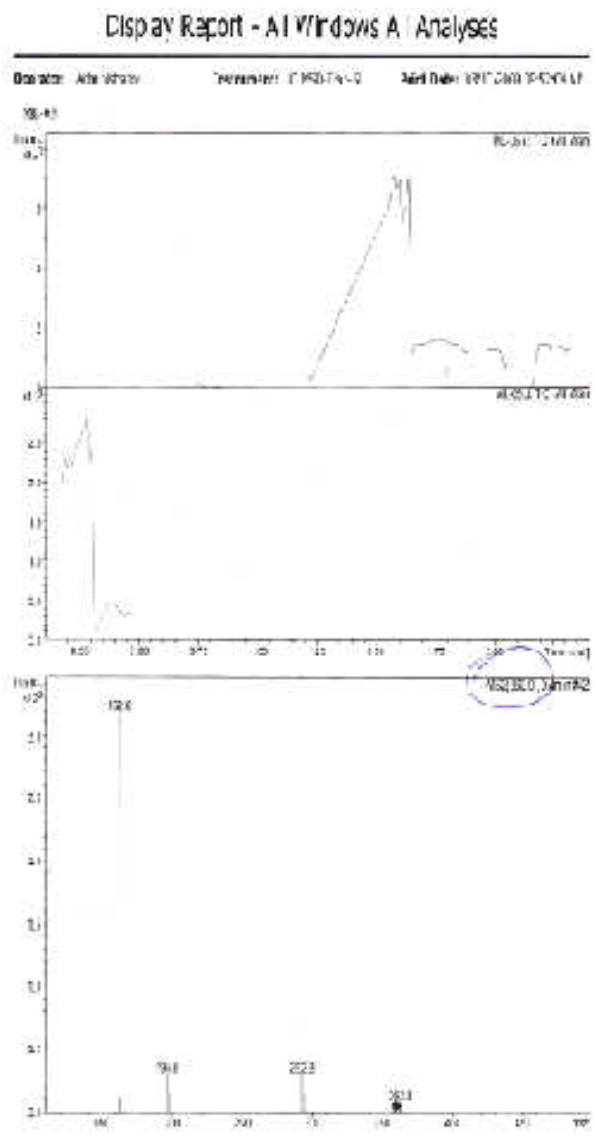
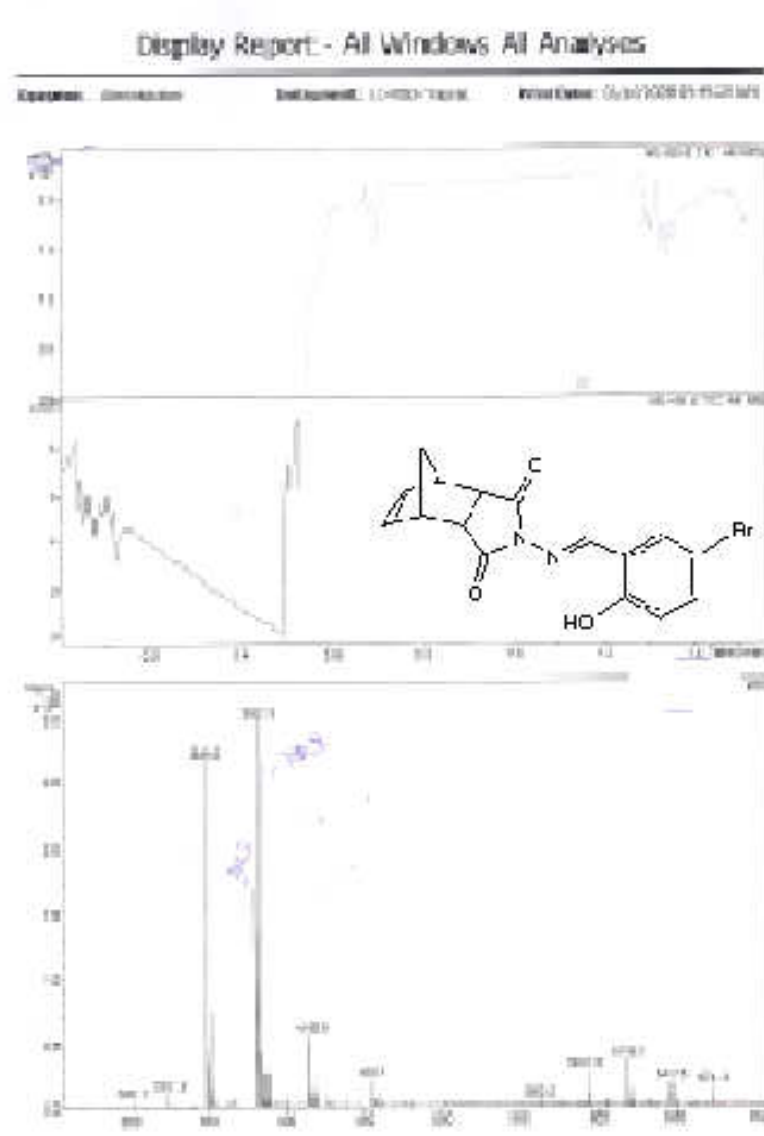
Şekil 6.17 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 6.18 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 6.19 Bileşik 8'in COSY spektrumu (CDCl₃)

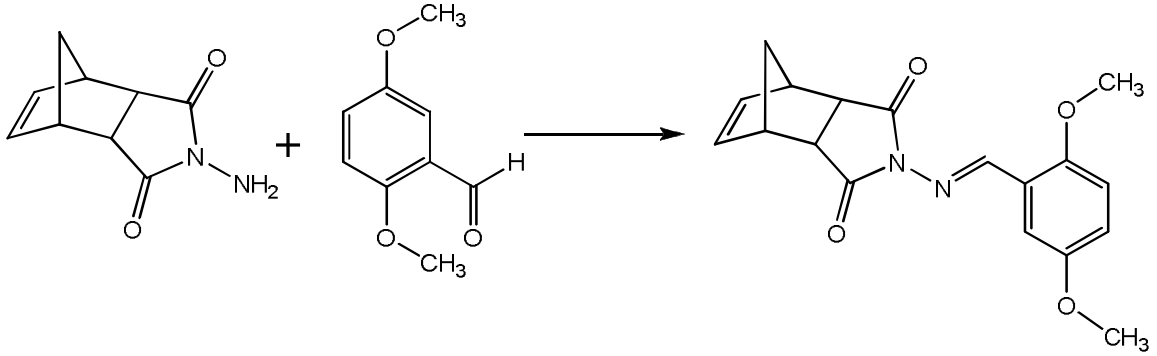


Şekil 6.20 Bileşik 8'in HMQC spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.21 Bileşik 8'in LC-MSD spektrumu

6.5.5 4-[(2,5-Dimetoksifenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 9, C₁₈H₁₈N₂O₄)



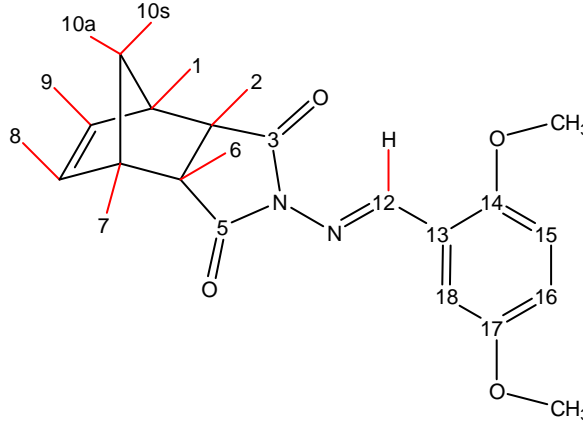
Bileşik 3

Bileşik 9

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 3 ile 2,5-dimetoksibenzaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etanol üzerinden kristallendirme yapılarak ürün saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 141 °C; R_f = 0.47 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim % 45.

Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri:



FTIR (ATR) : ν = 3005 (aromatik, =C-H gerilimi), 2970 ve 2950 (alifatik, C-H gerilimleri), 1762 ve 1712 (C=O gerilimleri), 1596 ve 1577 (C=N ve C=C gerilimleri), 1495 ve 1463 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 728 ve 716 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.45-1.47 (d, J =8.82 Hz, 1H, H_{10a}, minor), 1.57-1.59 (m, 2H, H_{10a}, major ve H_{10s}, major) 1.77-1.79 (d, J =8.82 Hz, 1H H_{10s}, minor), 2.86 (brs, 2H, H₂ ve H₆, minor), 3.16 (brs, 2H, H₁ ve H₇, major), 3.34 (s, 2H, H₂ ve H₆, major), 3.49 (s, 2H, H₁ ve H₇, minor), 3.81-3.84 (s, 12H, OCH₃, major ve minor), 6.24 (s, 2H, H₈ ve H₉), 6.85-6.87 (d,

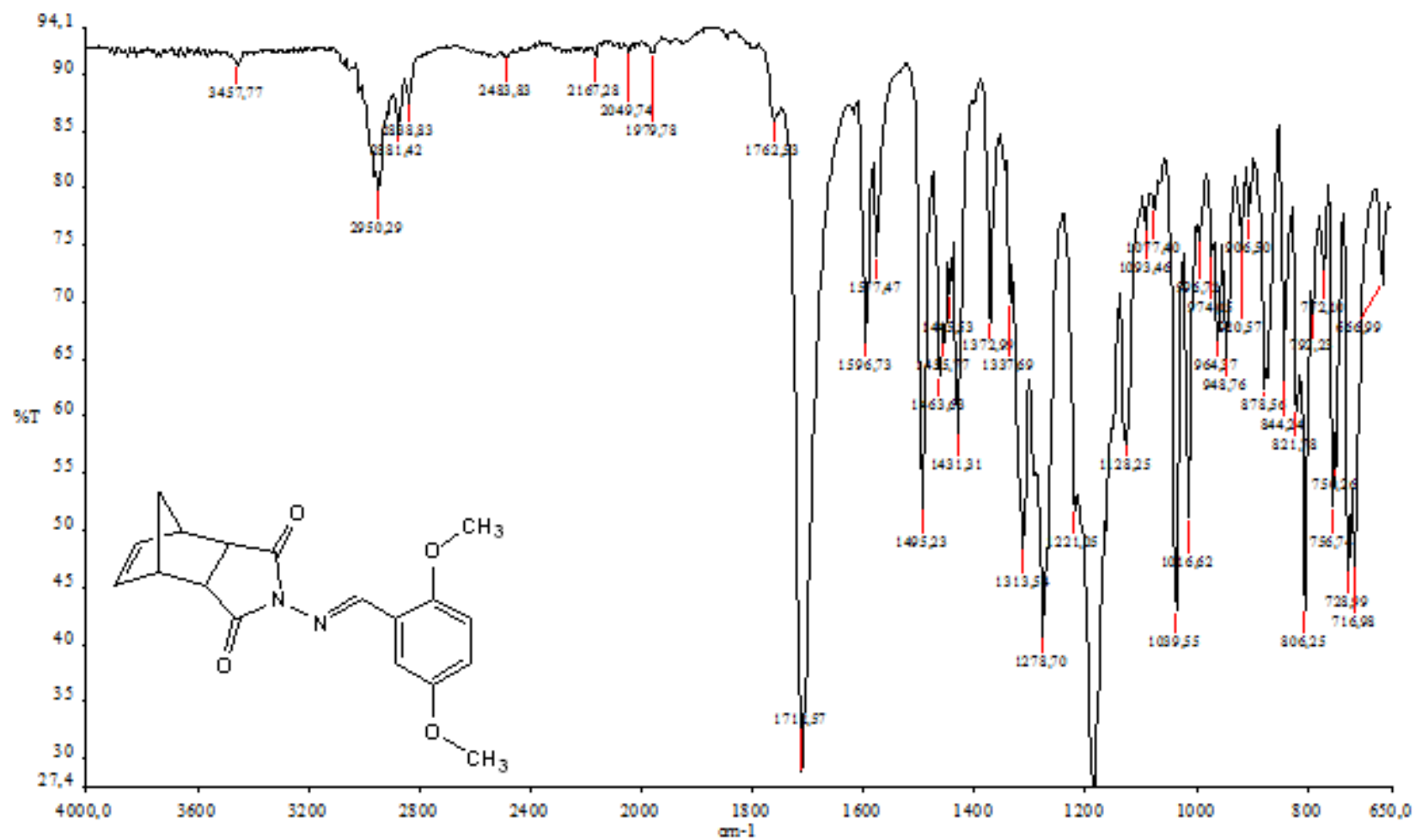
$J = 8.82$ Hz, 2H, aromatik, major ve minor), 7.00-7.05 (dd, $J = 3.12$; 7.74 Hz, 2H, aromatik, major ve minor), 7.58-7.59 (d, $J = 3.07$ Hz, 1H, aromatik, major), 7.64-7.65 (d, $J = 3.07$ Hz, 1H, aromatik, minor), 9.19 (s, 1H, H_{12} , major), 9.30 (s, 1H, H_{12} , minor) ppm ($E/Z = 92/8$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 44.13$ (C_1 - C_7 , major), 44.52 (C_1 - C_7 , minor), 45.05 (C_2 - C_6 , minor), 45.17 (C_2 - C_6 , major), 51.48 (C_{10} , minor), 51.84 (C_{10} , major), 55.94 (C_{19} , major), 56.23 (C_{19} , minor), 109.98 (C_{15} , major), 110.03 (C_{15} , minor), 112.68 (C_{18} , minor), 112.71 (C_{18} , major), 121.13 (C_{16} , minor), 121.19 (C_{16} , major), 121.64 (C_{13}), 134.67 (C_8 - C_9 , major), 134.79 (C_8 - C_9 , minor), 153.52 (C_{17} , minor), 153.60 (C_{17} , major), 154.05 (C_{14} , minor), 154.09 (C_{14} , major), 159.38 (C_{12} , minor), 159.63 (C_{12} , major), 173.80 (C_3 - C_5 , minor), 174.53 (C_3 - C_5 , major) ppm.

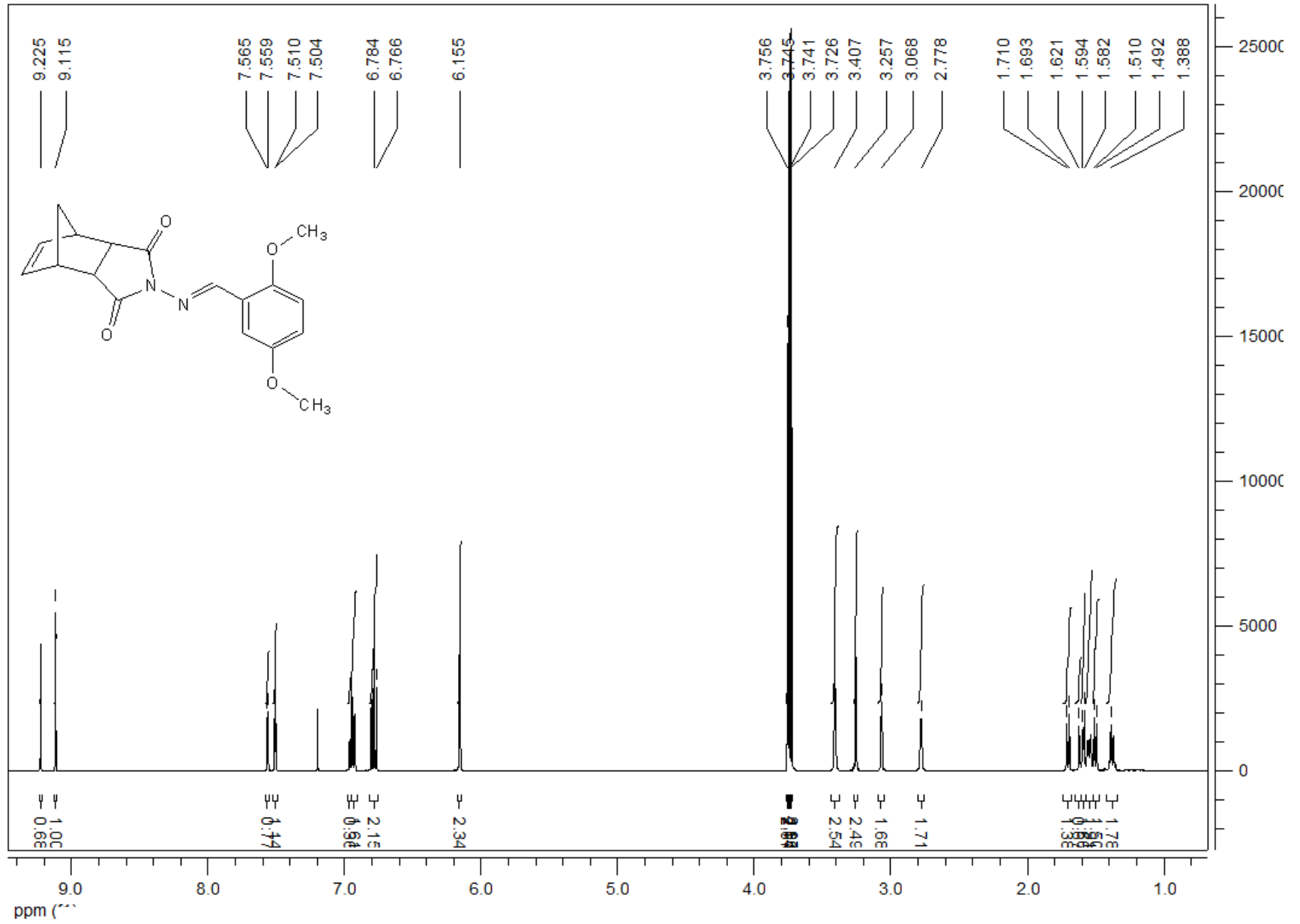
LC-MSD (EI) : $m/z = 327$ ($M+1$)⁺, 325 ($M-1$)⁺, 266 ($C_{16}H_{12}N_2O_4$).

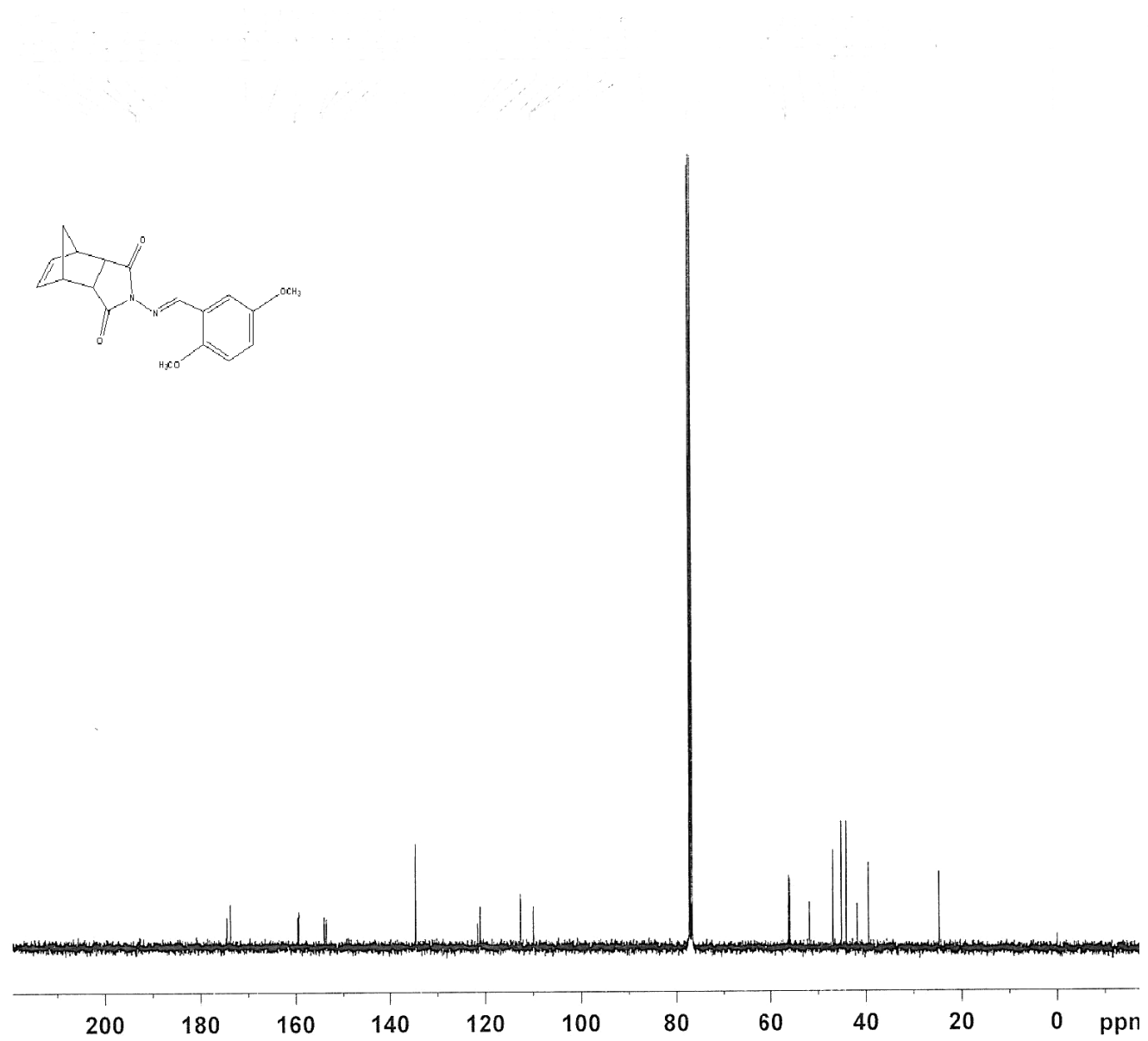
X-Ray : Kristale ait X-ray bilgileri aşağıda verilmiştir.

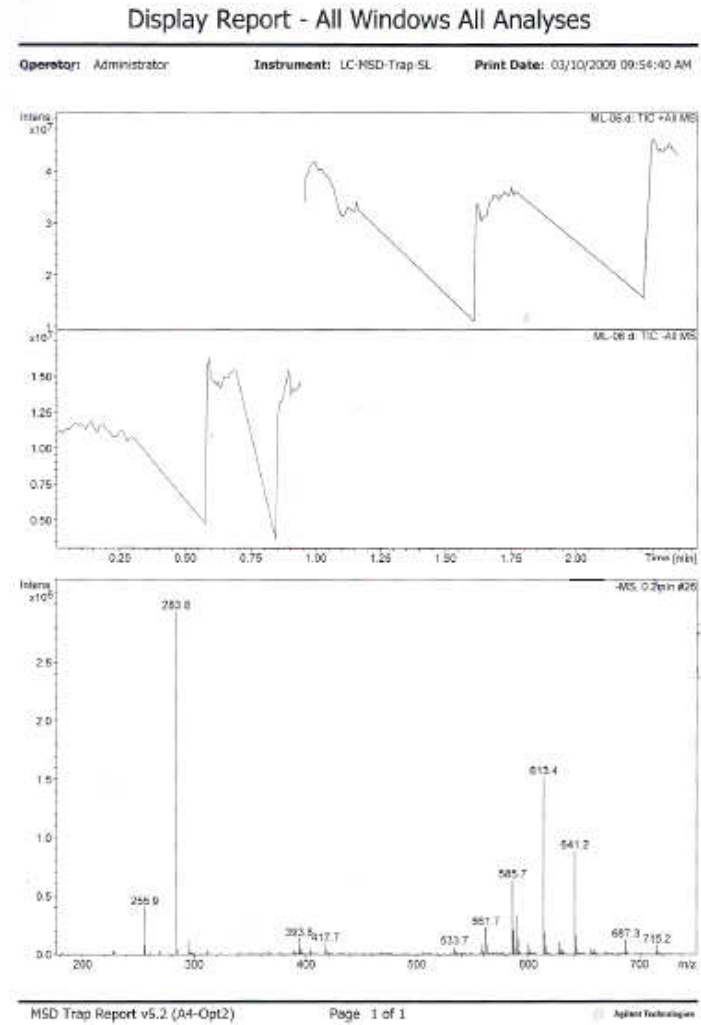
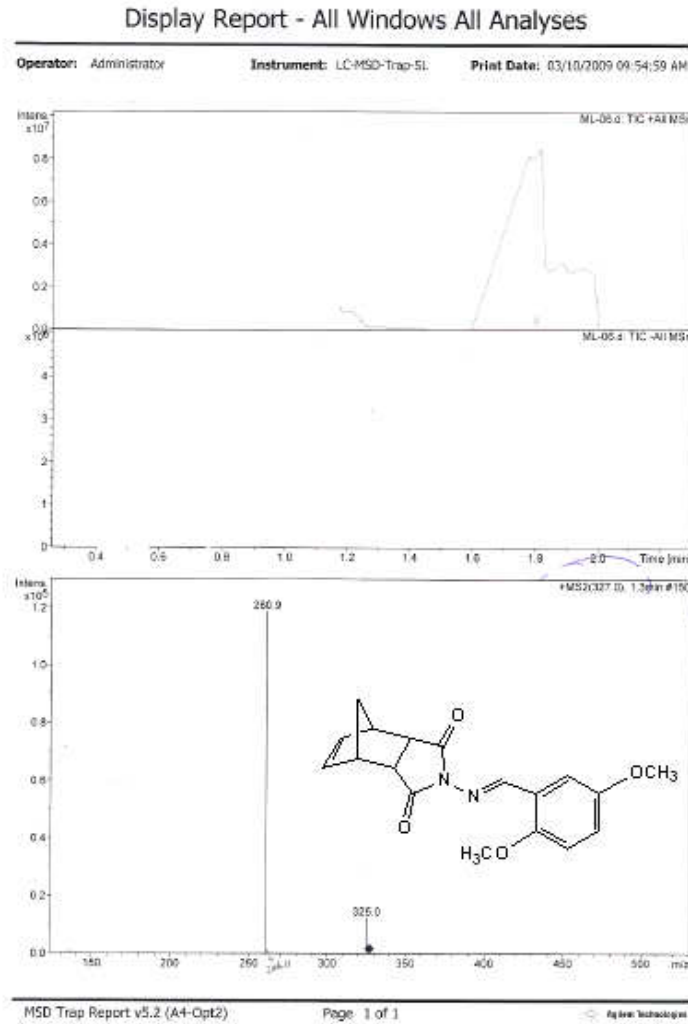
Crystal Data and Details of the Structure Determination for: orhmuhit17 R = 0.08	
Crystal Data	
Formula	$C_{16}H_{12}N_2O_4$
Formula Weight	262.30
Crystal System	Orthorhombic
Space group	$Pca2_1$ (No. 29)
a, b, c [Angstrom]	24.0382(17) 9.3387(7) 12.3004(9)
V [Ang ³]	2761.3(3)
Z	8
D(calc) [g/cm ³]	1.262
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.090
F(000)	1120
Crystal Size [mm]	0.00 x 0.00 x 0.00
Data Collection	
Temperature (K)	293
Radiation [Angstrom]	MoK α 0.71073
Theta Min-Max [Deg]	2.2, 25.0
Dataset	-28: 28 ; -1: 11 ; -14: 14
Total, Uniq. Data, R(int)	23878, 23878, 0.000
Observed data [$I > 2.0$ sigma(I)]	7520
Refinement	
Nref, Npar	23878, 311
R, wR2, S	0.0700, 0.2710, 0.03
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + 0.1196P]^2$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	0.4(10)
Min. and Max. Resid. Dens. [e/Ang ³]	-0.22, 0.18



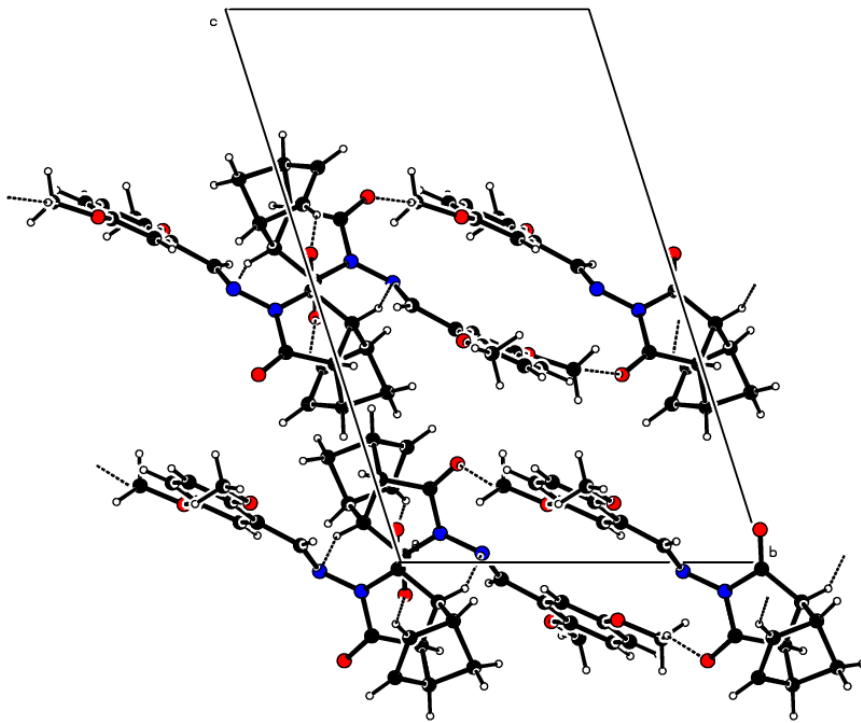
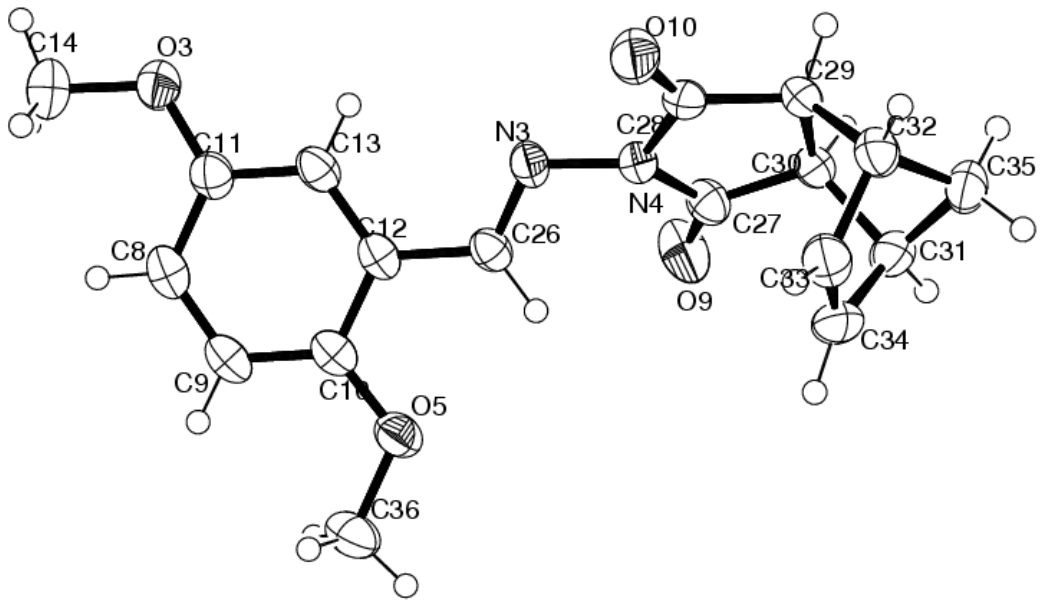
Sekil 6.22 Bileşik 9'un FTIR spektrumu(ATR).

Şekil 6.23 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 6.24 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

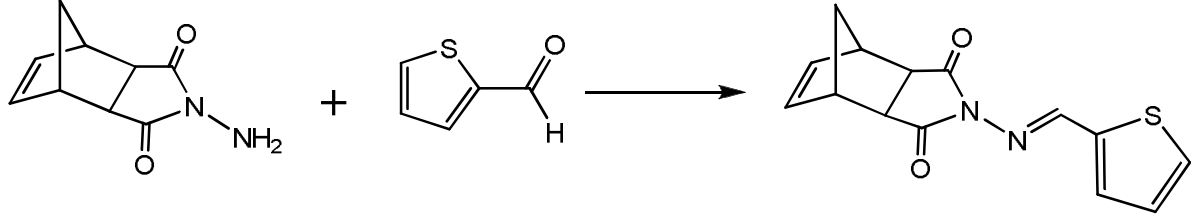


Şekil 6.25 Bileşik 9'un LC-MSD spektrumu



Şekil 6.26 Bileşik 9'un X-Ray analizleri

**6.5.6 4{[2-Tiyenilmetilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-ekzo-3,ekzo-5-dion
(Bileşik 10, C₁₄H₁₂N₂O₂S)**



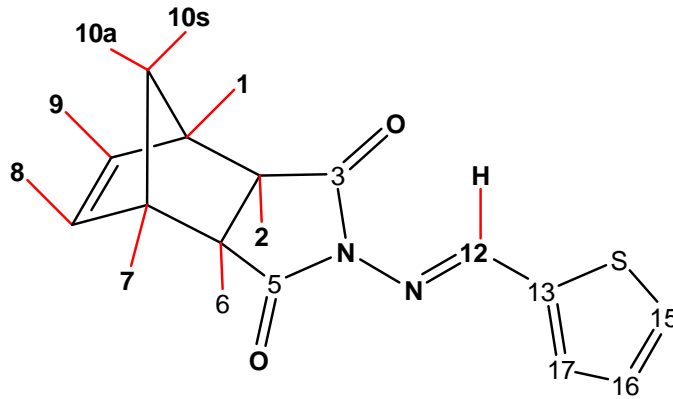
Bileşik 4

Bileşik 10

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 4 ile 2-tiyofenkarbaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 97 °C ; R_f = 0.50 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %58.

Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri:

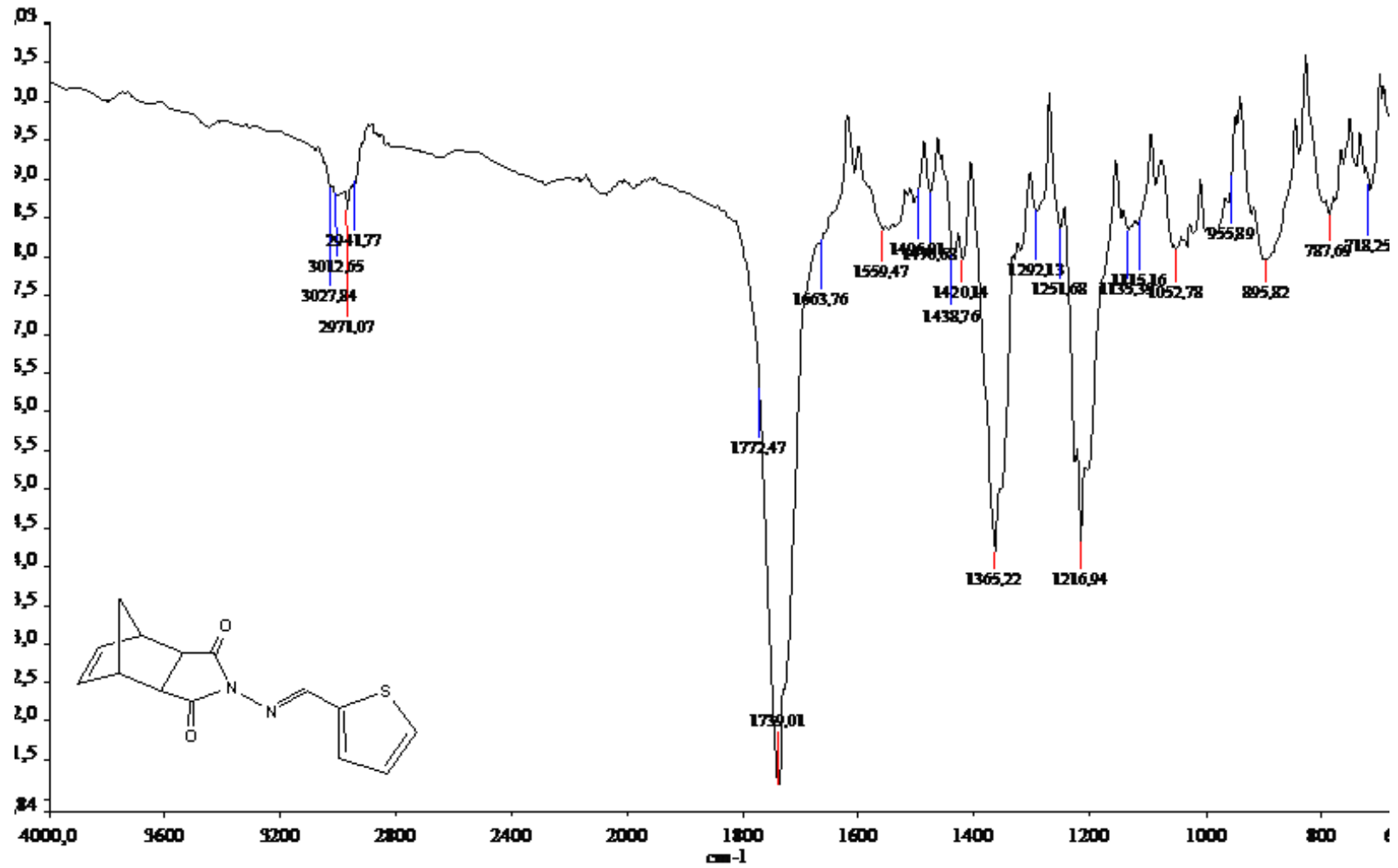


FTIR (ATR) : $\nu = 3104$ ve 3011 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2972 ve 2935 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1738 (C=O gerilimleri), 1696 ve 1589 (C=N ve C=C gerilimleri), 1427 ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 748 ve 719 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

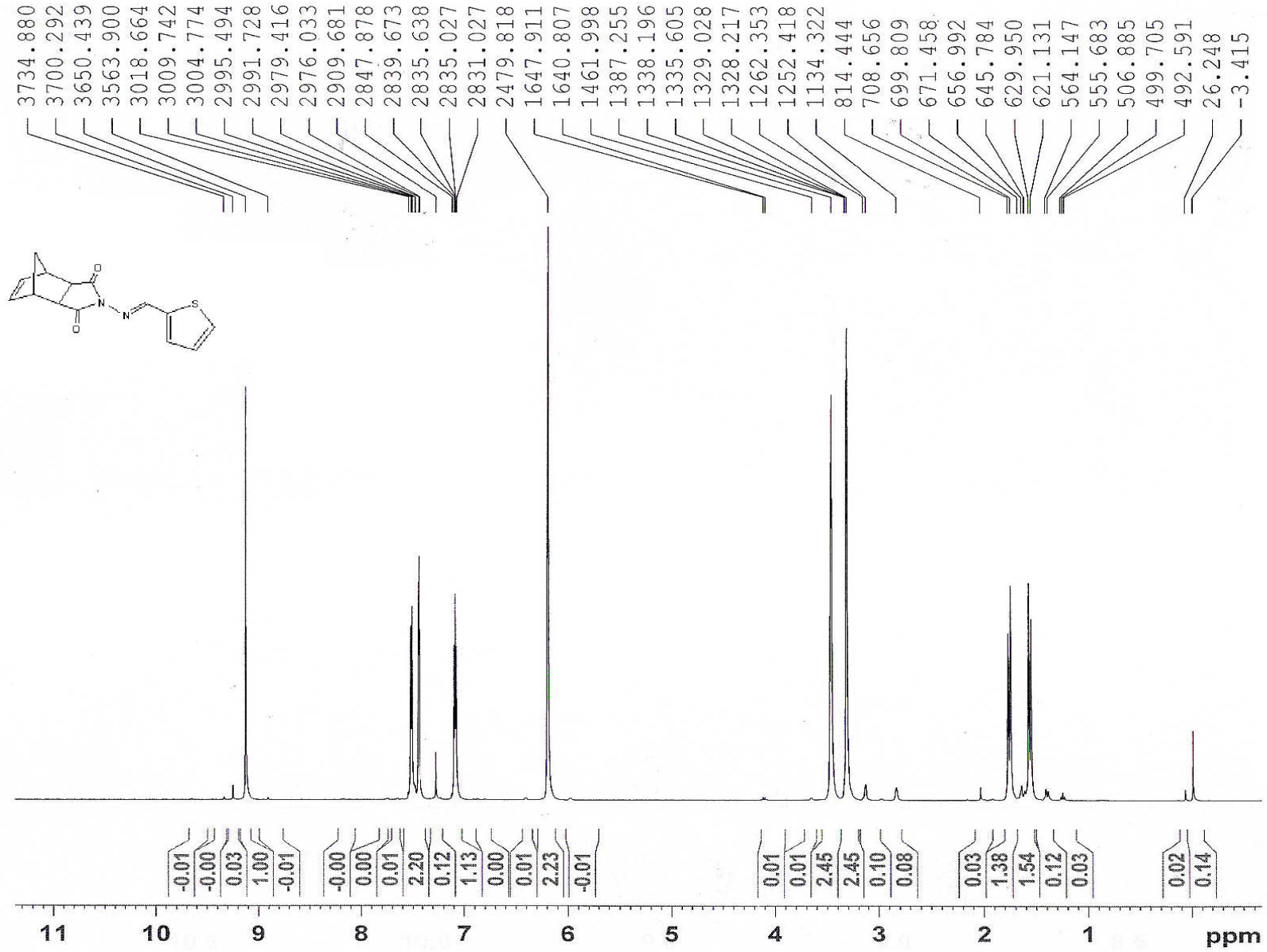
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.55-1.57$ (d, $J=8.80$ Hz, 1H, H_{10a}), $1.75-1.77$ (d, $J= 8.80$ Hz, 1H, H_{10s}), 3.32 (s, 2H, H₁ ve H₇), 3.47 (s, 2H, H₂ ve H₆), 6.20 (s, 2H, H₈ ve H₉), $7.07-7.10$ (dd, $J= 4.00; 7.61$ Hz, 1H, aromatik), $7.44-7.45$ (d, $J= 3.38$ Hz, 1H, aromatik), $7.51-7.52$ (d, $J= 4.96$ Hz, 1H, aromatik), 9.12 (s, 1H, H₁₂) ppm.

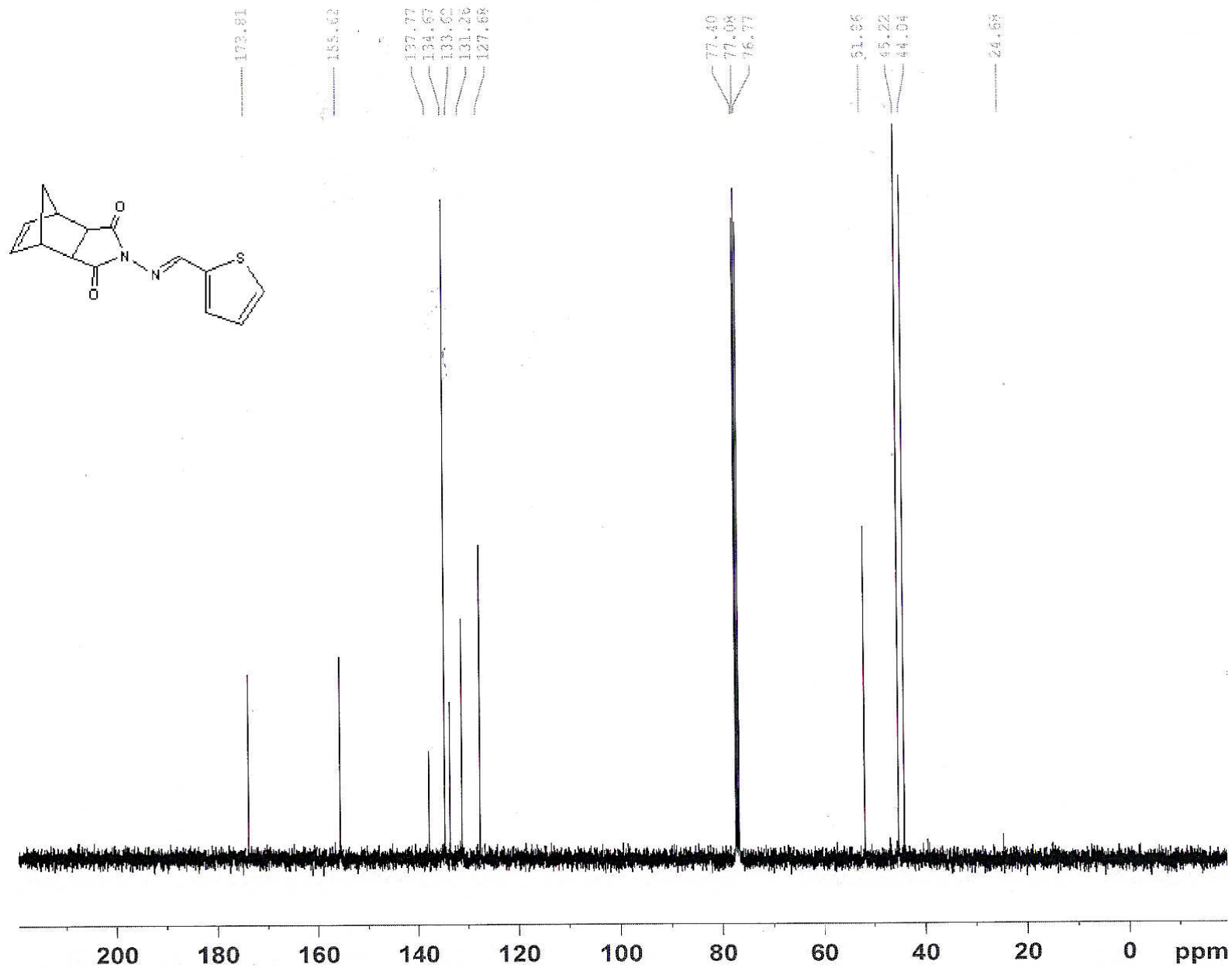
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 44.04 (C₁-C₇), 45.02 (C₂-C₆), 51.86 (C₁₀), 127.68 (C₁₆), 131.26 (C₁₇), 133.62 (C₁₃), 134.67 (C₈-C₉), 137.77 (C₁₅), 155.62 (C₁₂), 173.81 (C₃-C₅) ppm.

LC-MSD (EI) : m/z = 295 (M+Na)⁺, 273 (M+1)⁺, 272 (M)⁺, 271 (M-1)⁺, 229 (C₁₃H₁₂N₂O₂), 163 (C₉H₉NO₂).

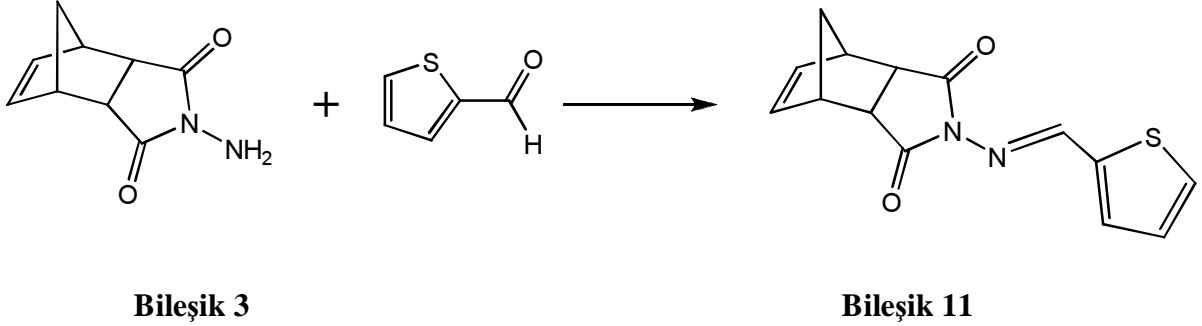


Sekil 6.27 Bilesik 10'un FTIR spektrumu (ATR).

Şekil 6.28 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 6.29 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

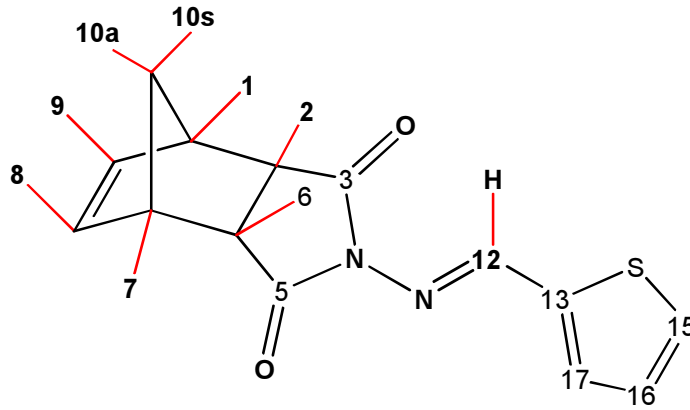
**6.5.7 4{[2-Tiyenilmetilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion
(Bileşik 11, C₁₄H₁₂N₂O₂S)**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 3 ile 2-tiyofenkarbaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 122 °C; R_f = 0.49 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %59.

Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri:



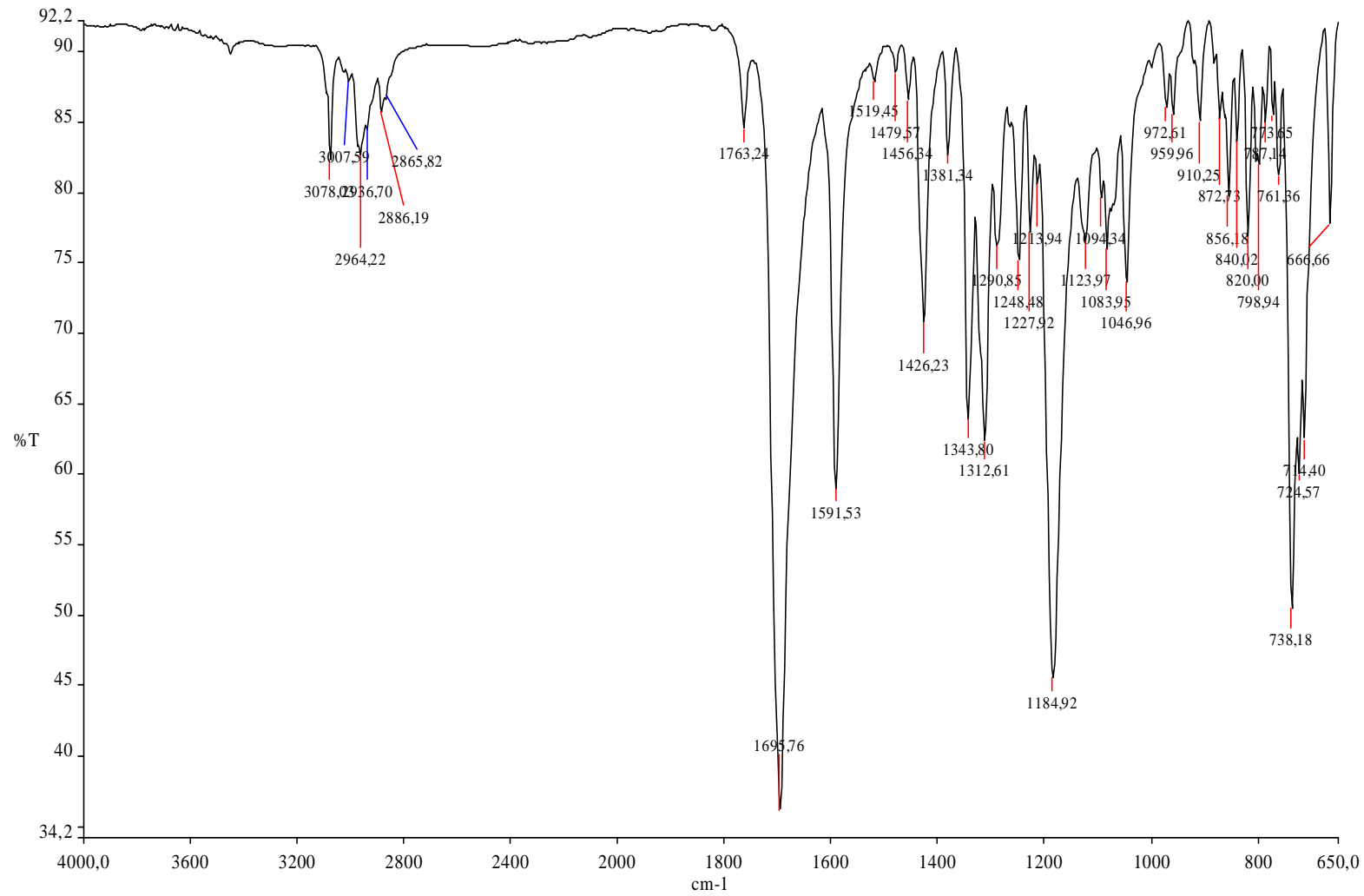
IR (KBr) : ν = 3078 ve 3007 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2964 ve 2936 (alifatik, C-H gerilimleri), 1763 ve 1695 (C=O gerilimleri), 1591 ve 1519 (C=N ve C=C gerilimleri), 1426 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1184 (C-N salınımı), 738 ve 724 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.35-1.33 (d, J =7.80 Hz, 1H, H_{10a}, major-minor), 1.72-1.70 (d, J = 7.80 Hz, 2H, H_{10s}, major-minor), 2.78 (brs, 2H, H₁, major-minor), 3.06 (brs, 2H, H₇, major-minor), 3.35 (brs, 2H, H₂, major-minor), 3.41 (brs, 1H, H₆), 6.14 (s, 2H, H₈ ve H₉),

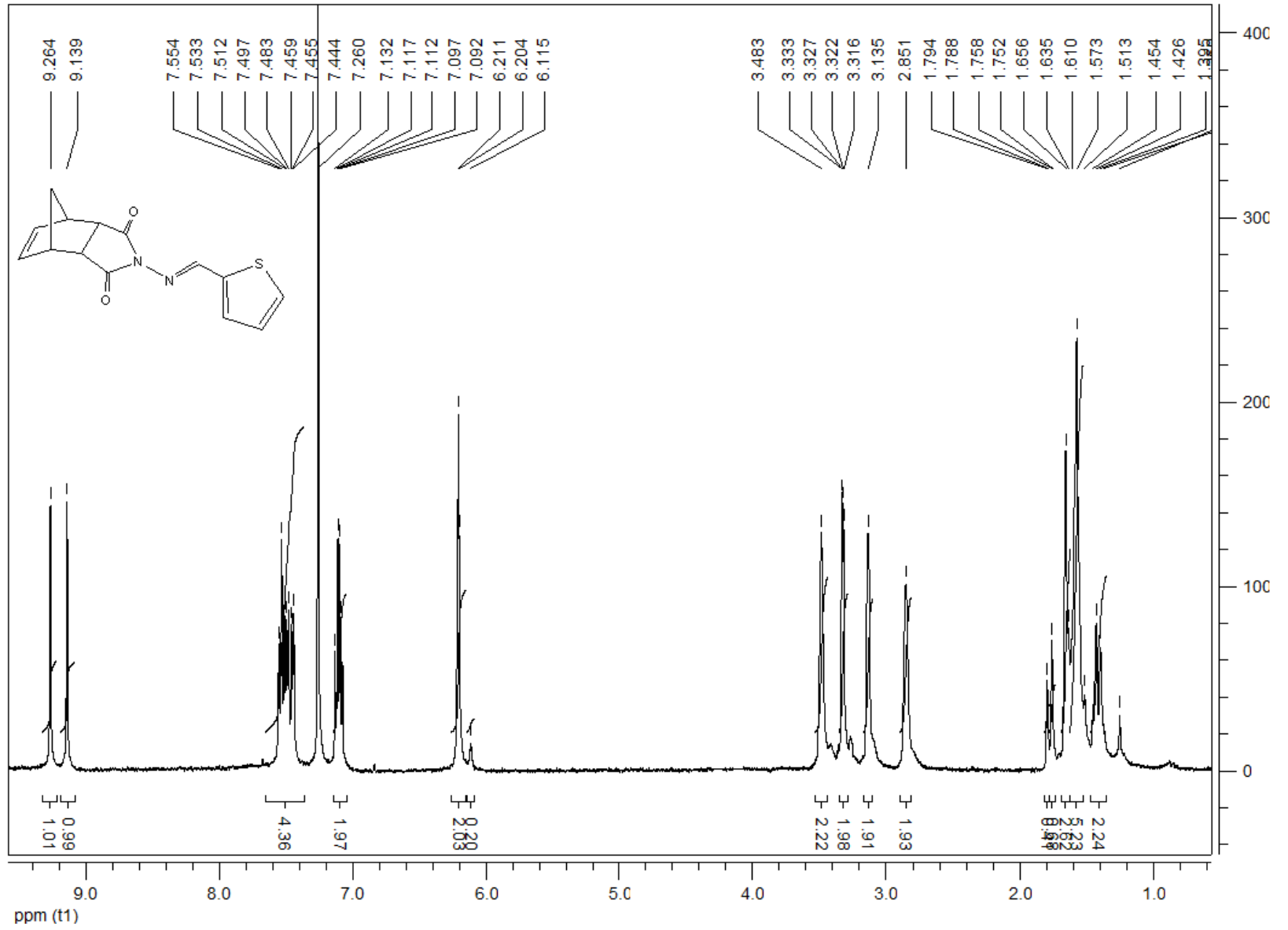
7.03-7.07 (dd, $J= 4.91; 8.80$ Hz, 1H, aromatik), 7.48-7.37 (m, 2H, aromatik), 9.07 (s, 1H, H₁₂, major), 9.12 (s, 1H, H₁₂, minor) ppm. (*E/Z*: 52/48)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta= 44.0$ (C₁-C₇), 45.20 – 46.80 (C₂-C₆), 51.86 (C₁₀), 127.68 (C₁₆), 127.70(C₁₇), 128.84 (C₁₃, major), 129.02 (C₁₃, minor), 131.31 (C₈-C₉, major), 132.24 (C₈-C₉, minor), 133.72 (C₁₅, minor), 134.65 (C₁₅, major), 155.62 (C₁₂, minor), 155.72 (C₁₂, major), 173.8- 173.6 (C₃-C₅) ppm.

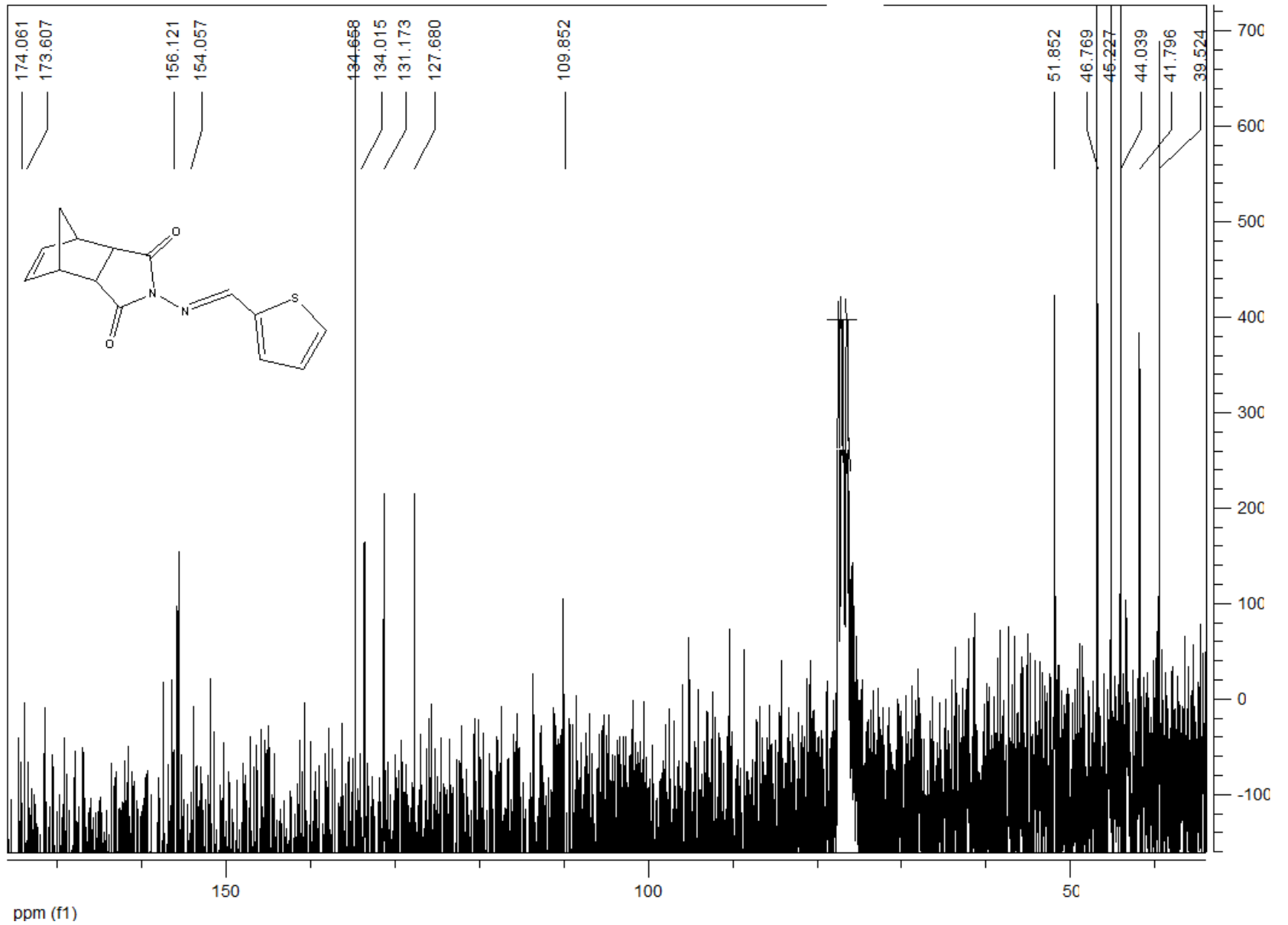
LC-MSD (EI) : $m/z= 295$ (M+Na)⁺, 273 (M+1)⁺, 272 (M)⁺, 271 (M-1)⁺, 229 (C₁₃H₁₂N₂O₂), 163 (C₉H₉NO₂).

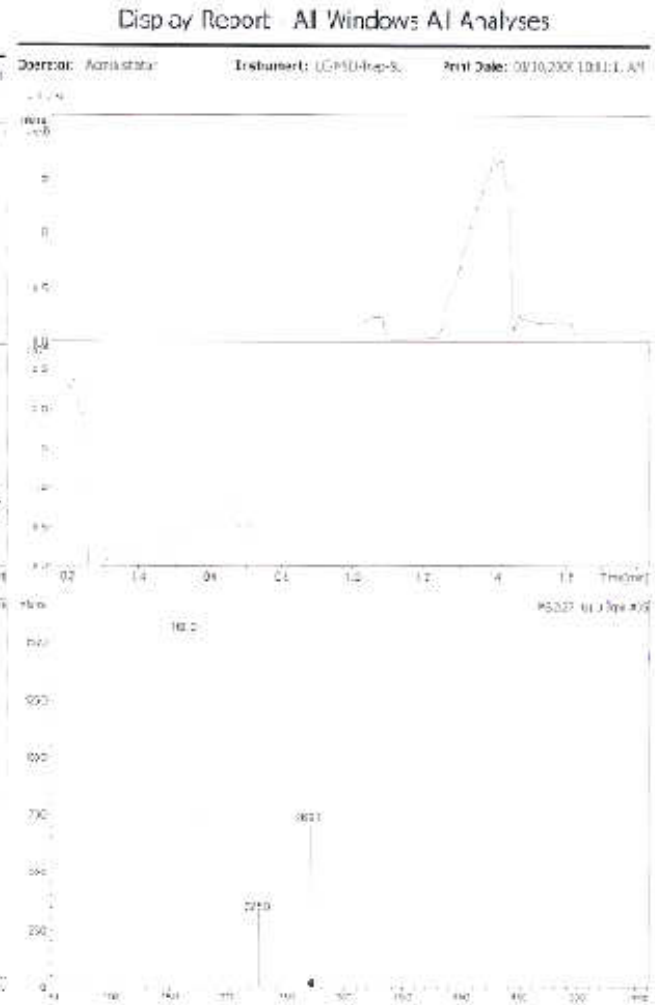
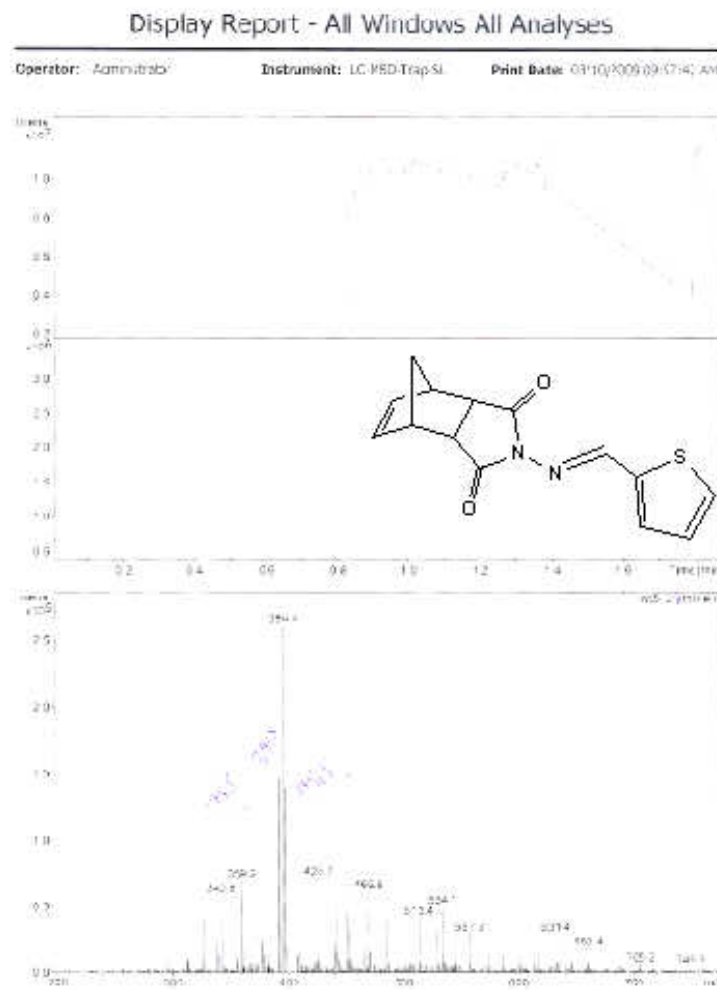


Şekil 6.30 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (ATR).



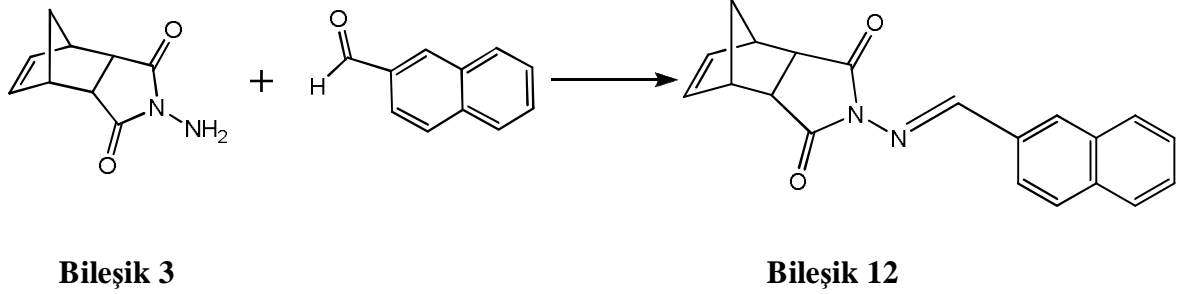
Şekil 6.31 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 6.32 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.33 Bileşik 11'in LC-MSD spektrumu .

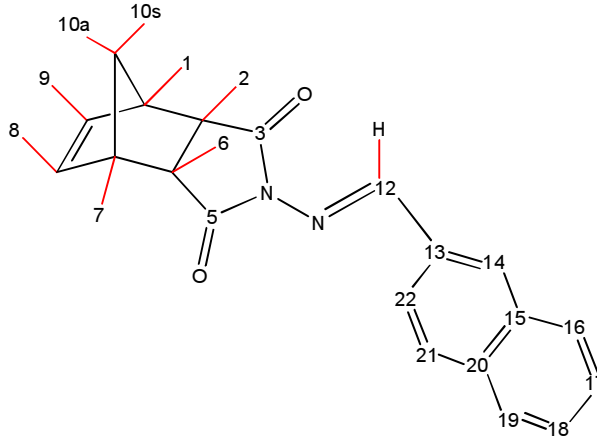
**6.5.8 4{[2-Naftilmetilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-endo-3,endo-5-dion
(Bileşik 12, C₂₀H₁₆N₂O₂)**



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, bileşik 3 ile 2-naftaldehidin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Etanol üzerinden kristallendirme yapılarak ürün saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 157-158 °C ; R_f = 0.41 (2:1, etil asetat: n-hekzan); verim %72.

Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri:



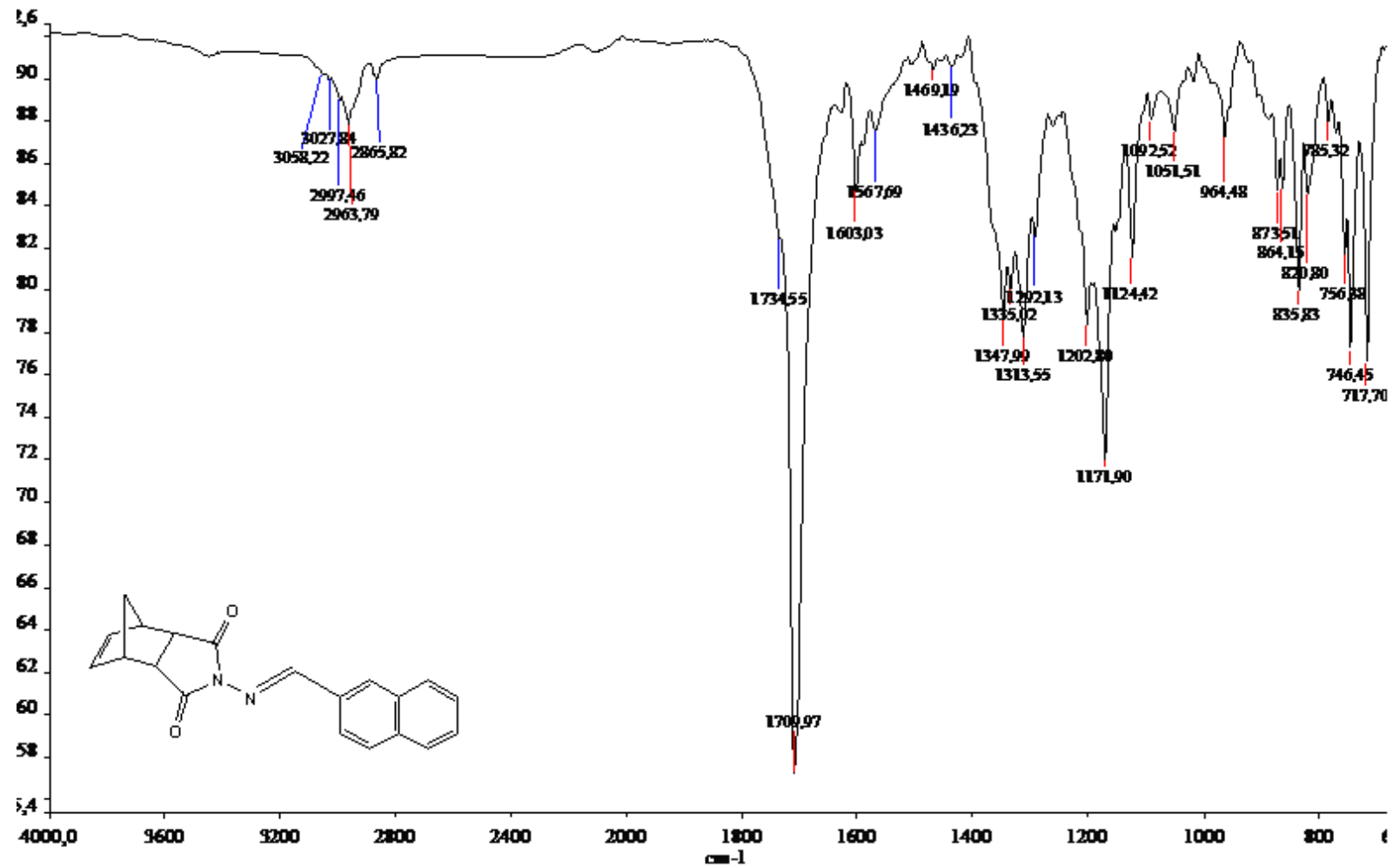
FTIR (KBr) : $\nu = 2967$ ve 2963 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2860 (alifatik, C-H gerilimi), 1734 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1603 ve 1568 (C=N ve C=C gerilimleri), 1365 ve 1335 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1171 (C-N salınımı), 756 ve 746 (monosubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 1.38-1.40$ (d, $J=7.80$ Hz, 1H, H_{10a}, minor), $1.51-1.53$ (d, $J=8.78$ Hz, 1H, H_{10a}, major), $1.55-1.58$ (d, $J=8.78$ Hz, 1H, H_{10s}, minor), $1.71-1.73$ (d, $J=8.78$ Hz, 1H, H_{10s}, major), 2.81 (brs, 2H, H₁ ve H₇, minor), 3.10 (brs, 2H, H₂ ve H₃, minor), 3.23 (s,

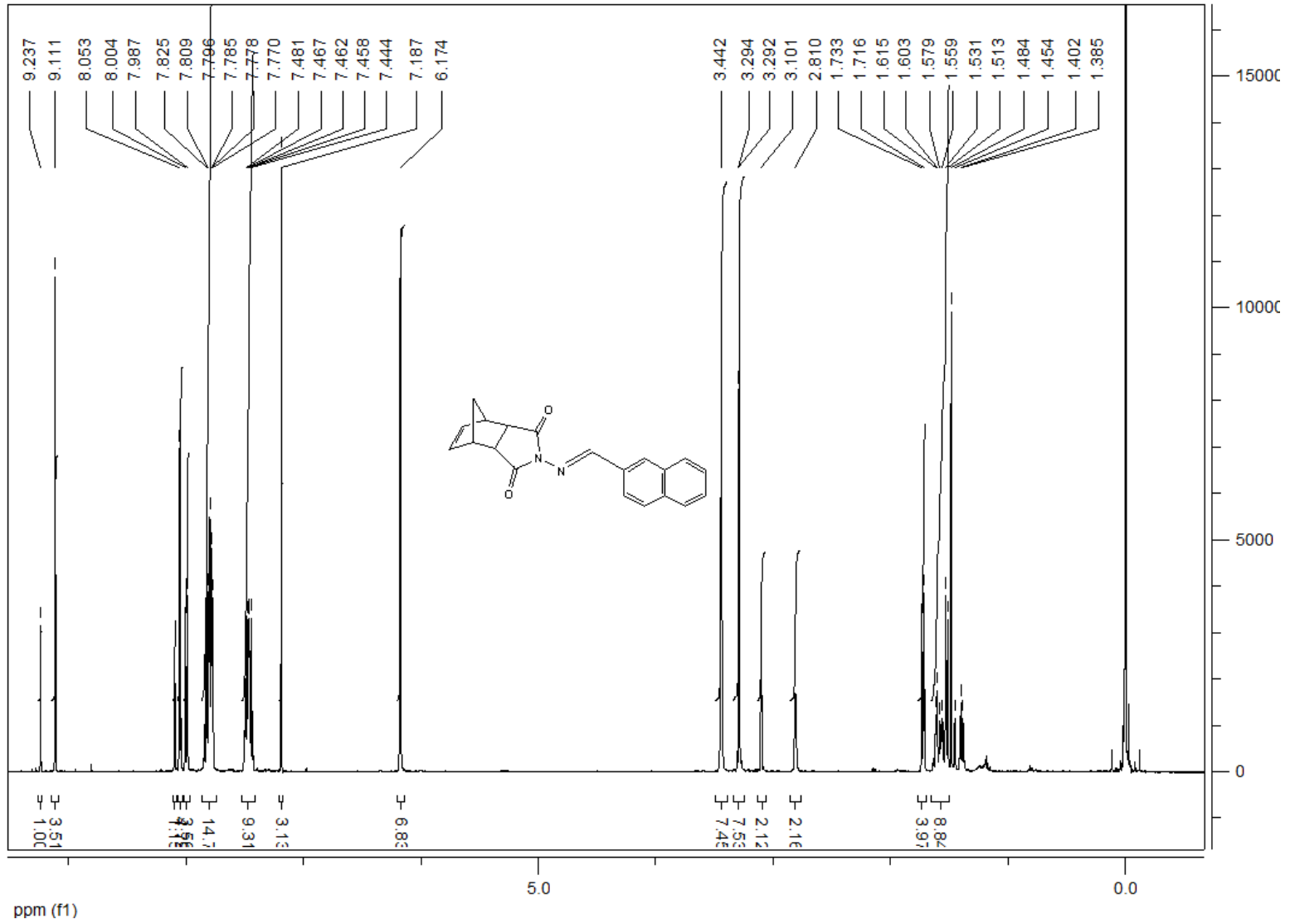
2H, H₁ ve H₇, major), 3.44 (s, 2H, H₂ ve H₃, major), 6.17 (s, 2H, H₈ ve H₉), 7.43-7.50 (m, 2H, aromatik), 7.77-7.84 (m, 3H, aromatik), 7.98-8.00 (d, $J=8.78$ Hz, 1H, aromatik), 8.04-8.05 (d, $J=5.86$ Hz, 1H, aromatik), 9.11 (s, 1H, H₁₂, major), 9.24 (s, 1H, H₁₂, minor) ppm. ($E/Z=78/22$)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 39.58 (C₁-C₇), 41.85 (C₂-C₆), 51.88 (C₁₀), 123.30-123.32 (C₂₀), 126.70 (C₁₇), 127.84-127.86 (C₁₄), 127.93 (C₁₃), 128.64-128.69 (C₁₈), 128.83-128.85 (C₁₅), 130.75-130.77 (C₂₁), 131.57-131.65 (C₂₂), 132.87-132.89 (C₁₆), 134.72 (C₈-C₉), 135.25-135.28 (C₁₇), 161.73-161.92 (C₁₂), 174.12-174.36 (C₃-C₅) ppm.

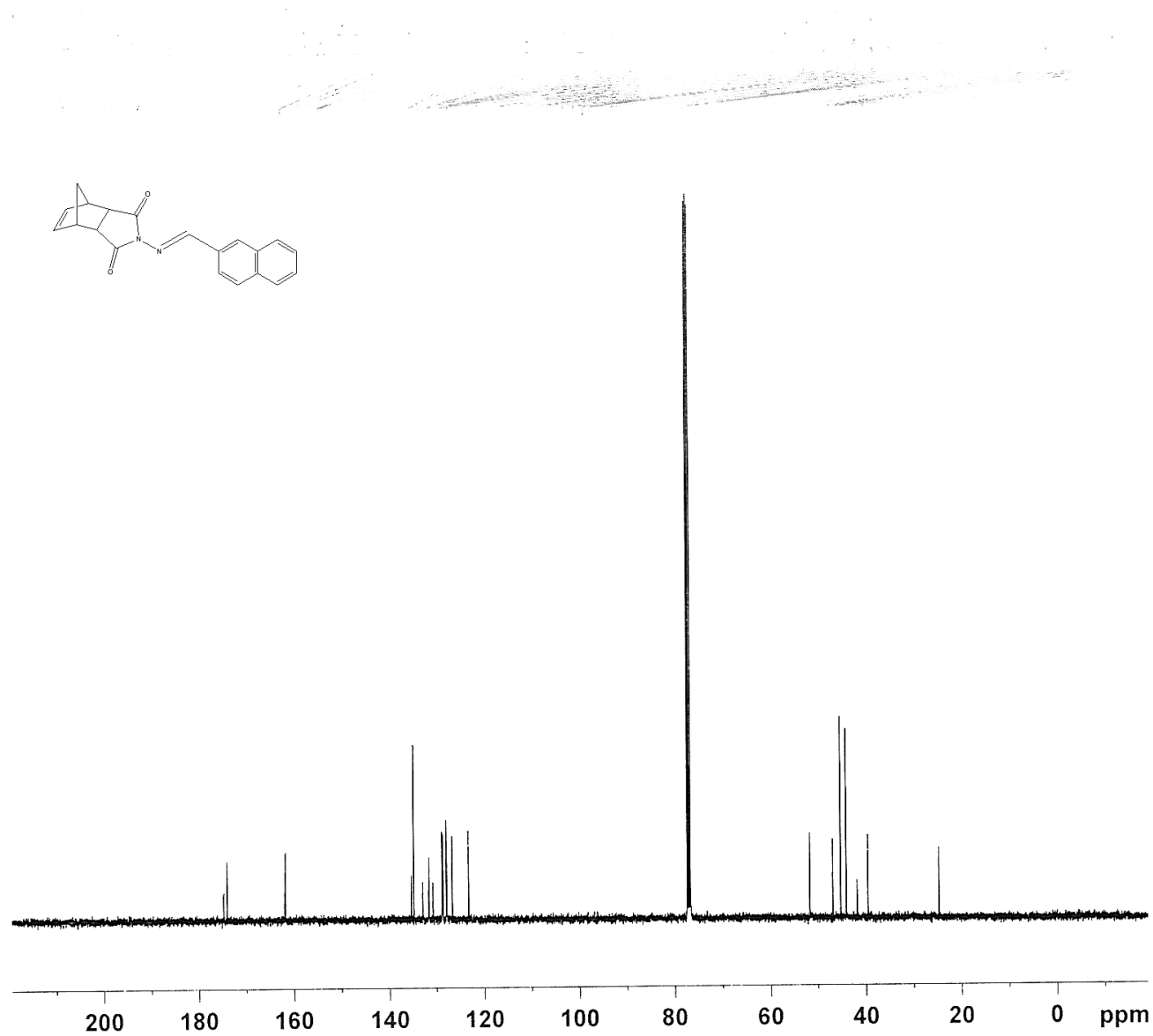
LC-MSD (EI) : $m/z=$ 339 (M+Na)⁺, 317 (M+1)⁺, 316 (M)⁺, 282 (C₁₇H₁₈N₂O₂), 244 (C₁₄H₁₆N₂O₂).



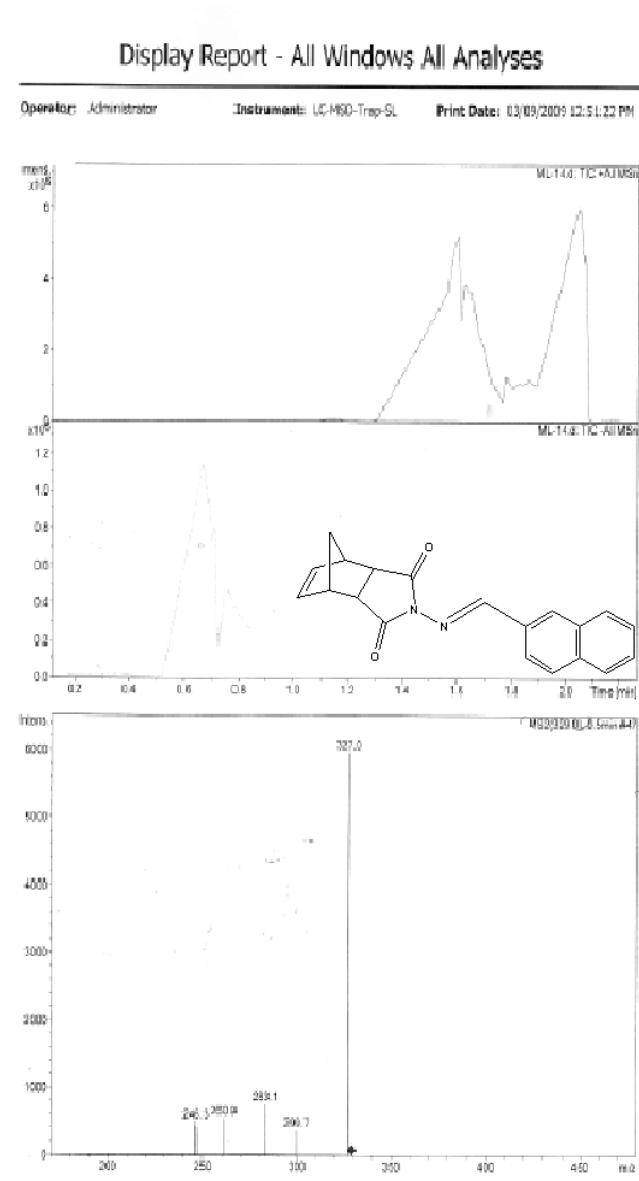
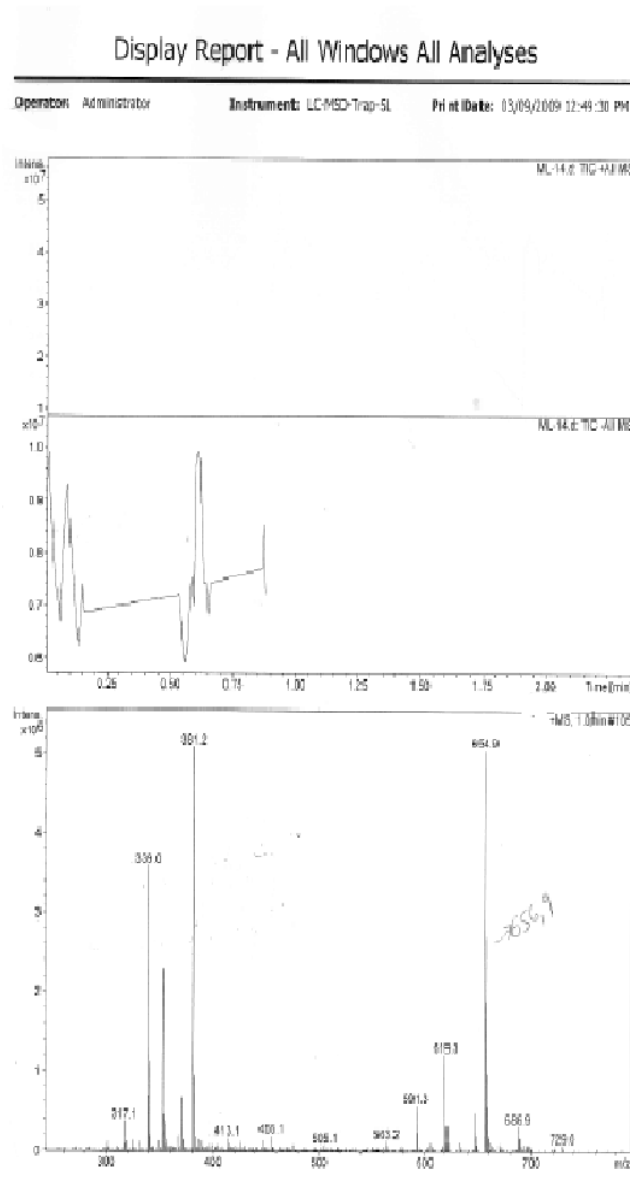
Şekil 6.34 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.35 Bileşik 12' nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 6.36 Bileşik 12' nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



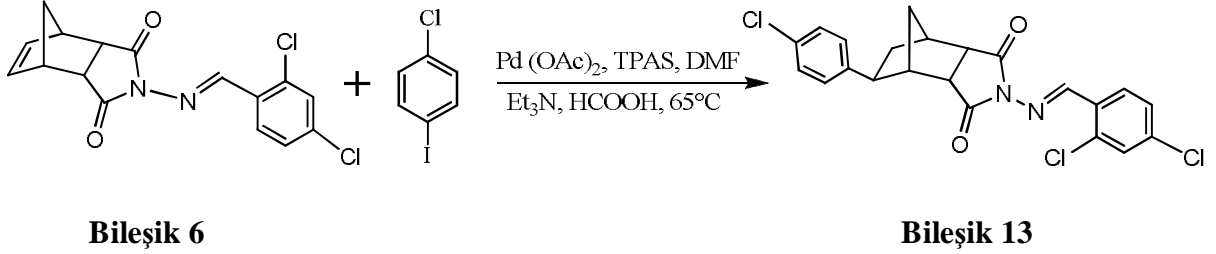
Şekil 6.37 Bileşik 12' nin LC-MSD spektrumu.

6.6 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.110 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65°C' de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla trisiklik hidrazon bileşikleri (1 mmol), aril- yada hetaril iyodür (1.5 mmol), trietilamin (Et_3N 0.48 mL, 3.50 mmol) ve formik asid (HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar (24-48 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

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

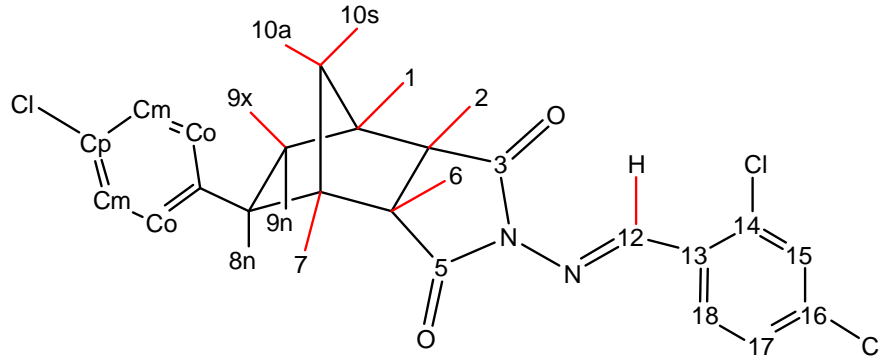
6.6.1 8-(4-Klorofenil)-4[[2,4-diklorofenil]metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-*endo*-3,*endo*-5-dion (Bileşik 13, C₂₂H₁₇Cl₃N₂O₂)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 6 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon 30 saat sonunda sonlandırıldı. Kolon kromatografisi yapılarak madde saflaştırıldı. (3:1, etil asetat/ n-hekzan)

Açık sarı renkli kristaller; en. 157°C ; R_f = 0.39 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %55

Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri



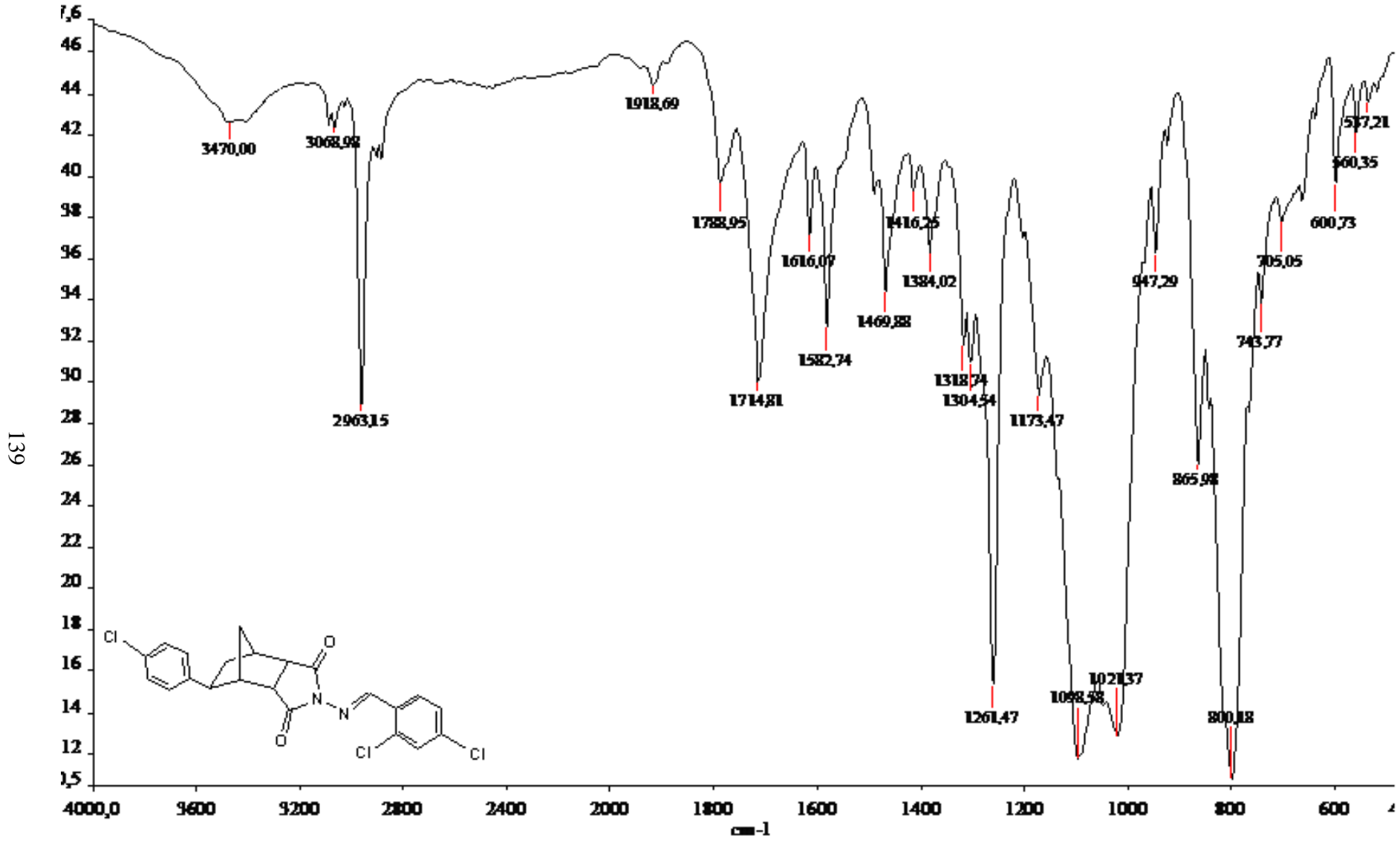
FTIR (ATR) : ν = 3068 ve 3025 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2963 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1789 ve 1714 (C=O gerilimleri), 1616 ve 1582 (C=N ve C=C gerilimleri), 1491, 1469, 1416 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1098 (C-N salınımı), 866 ve 800 (1,2,4-trisubstüearomatik halka, ve 1,4-disubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.62-1.64 (d, J =10.65 Hz, 1H, H_{10a}), 1.88-1.96 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.89- 2.97 (m, 2H, H₁ ve H_{8n}), 3.02 (brs, 1H, H₇), 3.23- 3.33 (m, 2H, H₂ ve H₆), 7.12-7.15 (d, J = 8.42 Hz, 2H, aromatik), 7.27-7.28 (d, J = 4.04 Hz, 2H, aromatik), 7.32-

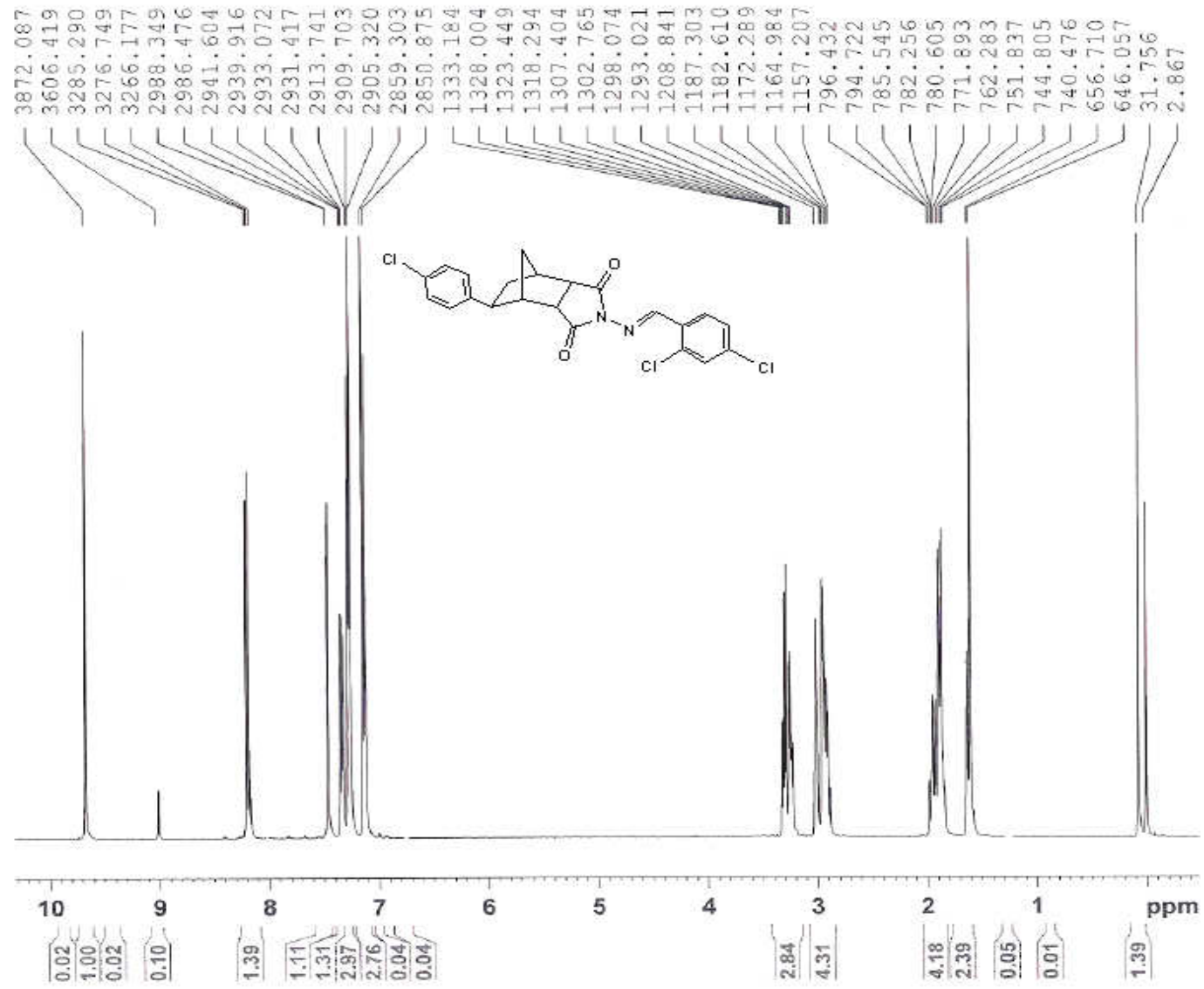
7.35 (dd, $J= 1.68; 8.50$ Hz, 1H, aromatik), 7.46-7.47 (d, $J= 1.87$ Hz, 1H, aromatik), 8.19-8.21 (d, $J= 8.50$ Hz, 1H, aromatik), 9.68 (s, 1H, H₁₂) ppm.

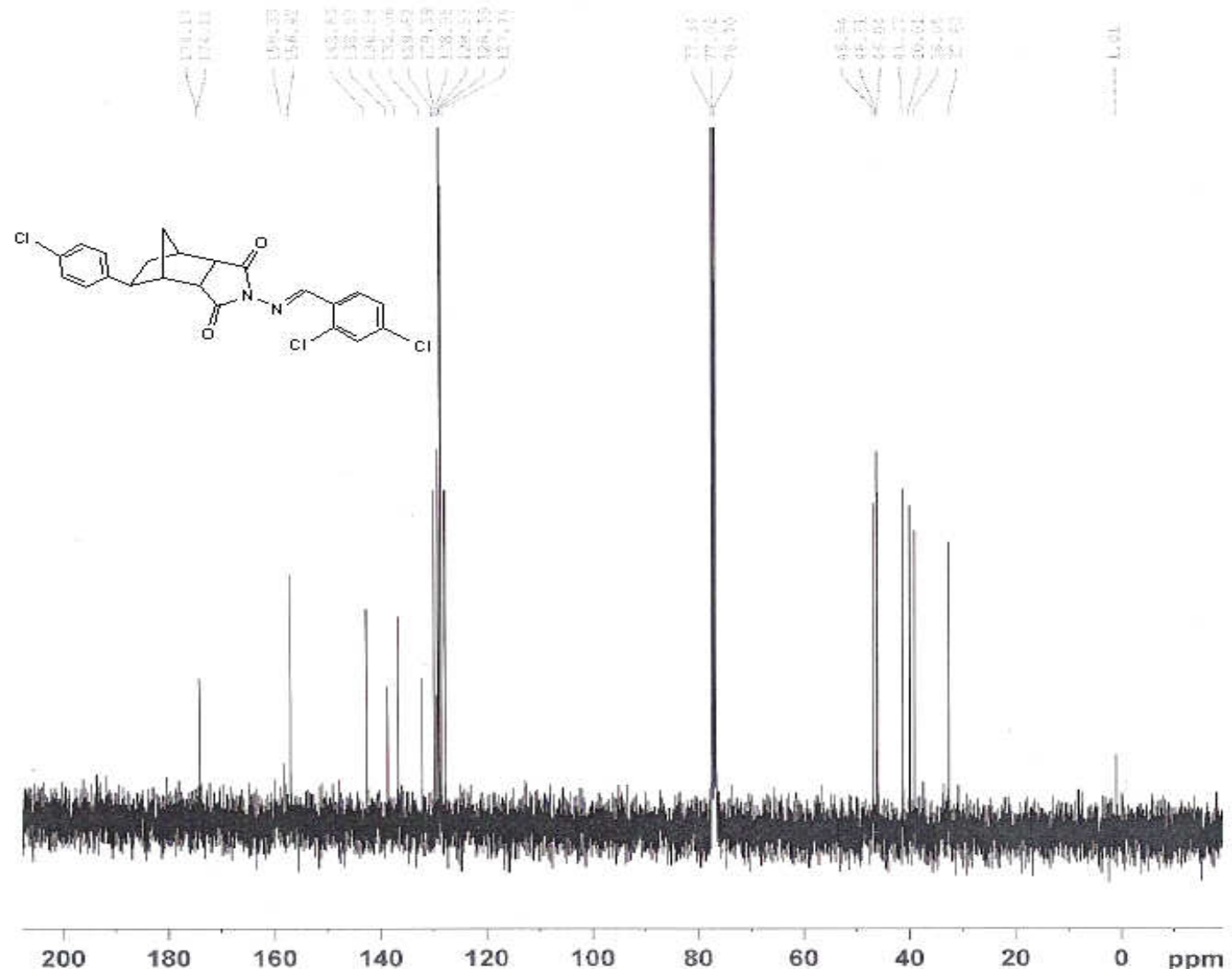
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 32.60 (C₉), 39.05 (C₁), 40.01 (C₇), 41.27 (C₁₀), 46.04 (C₈), 46.31 (C₂), 46.84 (C₆), 127.74 (C₁₇), 128.39 (2C, C_o), 128.57 (2C, C_m), 128.95 (C₁₅), 129.39 (C-cl), 129.82 (C₁₈), 132.06 (C₁₆), 136.58 (C₁₄), 138.57 (C_{subst.}), 142.63 (C₁₃), 156.92 (C₁₂), 174.11-174.17 (C₃-C₅) ppm.

LC-MSD (EI) : $m/z=$ 447 (M)⁺, 412 (C₂₂H₁₇Cl₂N₂O₂), 390 (C₂₀H₁₇ClN₂O₂), 258 (C₁₈H₁₅N₂O₂), 171 (C₁₀H₉N₂O₂).

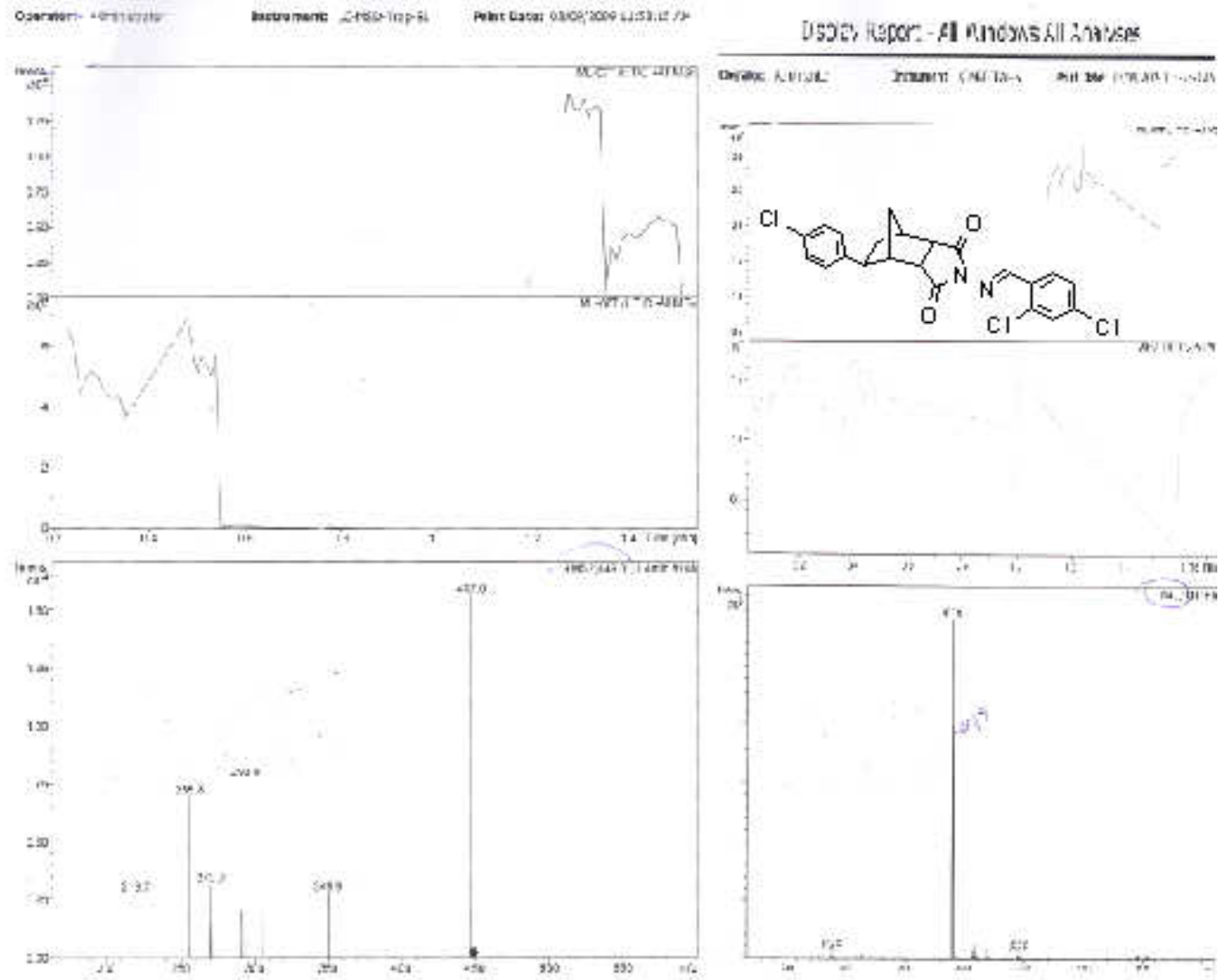


Şekil 6.38 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (ATR).

Şekil 6.39 Bileşik 13'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

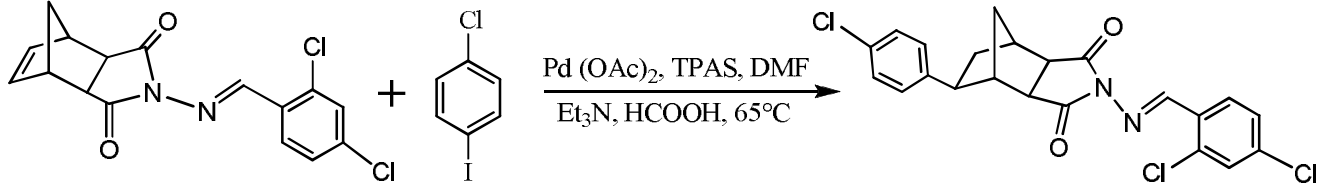


Şekil 6.40 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.41 Bileşik 13'ün LC-MSD spektrumu .

6.6.2 8-(4-Klorofenil)-4{[2,4-diklorofenil]metilen}amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-ekzo-3,ekzo-5-dion (Bileşik 14, C₂₂H₁₇Cl₃N₂O₂)



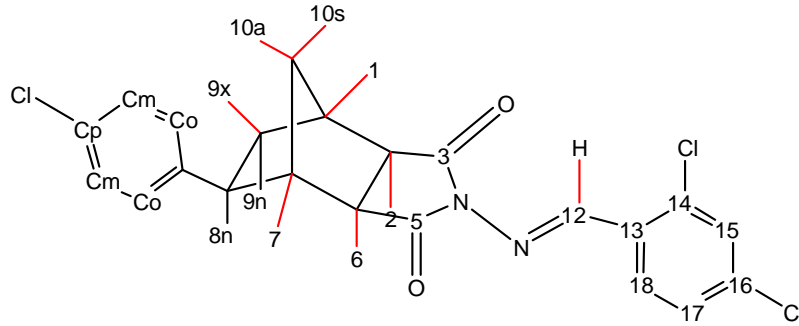
Bileşik 7

Bileşik 14

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 7 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon 28 saat sonunda sonlandırıldı. Kolon kromatografisi yapılarak madde saflaştırıldı. (3:1, etil asetat/n-hekzan)

Açık sarı renkli kristaller; en. 132 °C ; R_f = 0.39 (2:1, etil asetat/ n-hekzan); verim %52.

Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR) : $\nu = 3058$ ve 3030 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2961 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1738 ve 1714 (C=O gerilimleri), 1583 (C=N ve C=C gerilimi), 1492 , 1472 , 1410 ve 1372 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1171 (C-N salınımı), 873 ve 818 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) ve 738 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

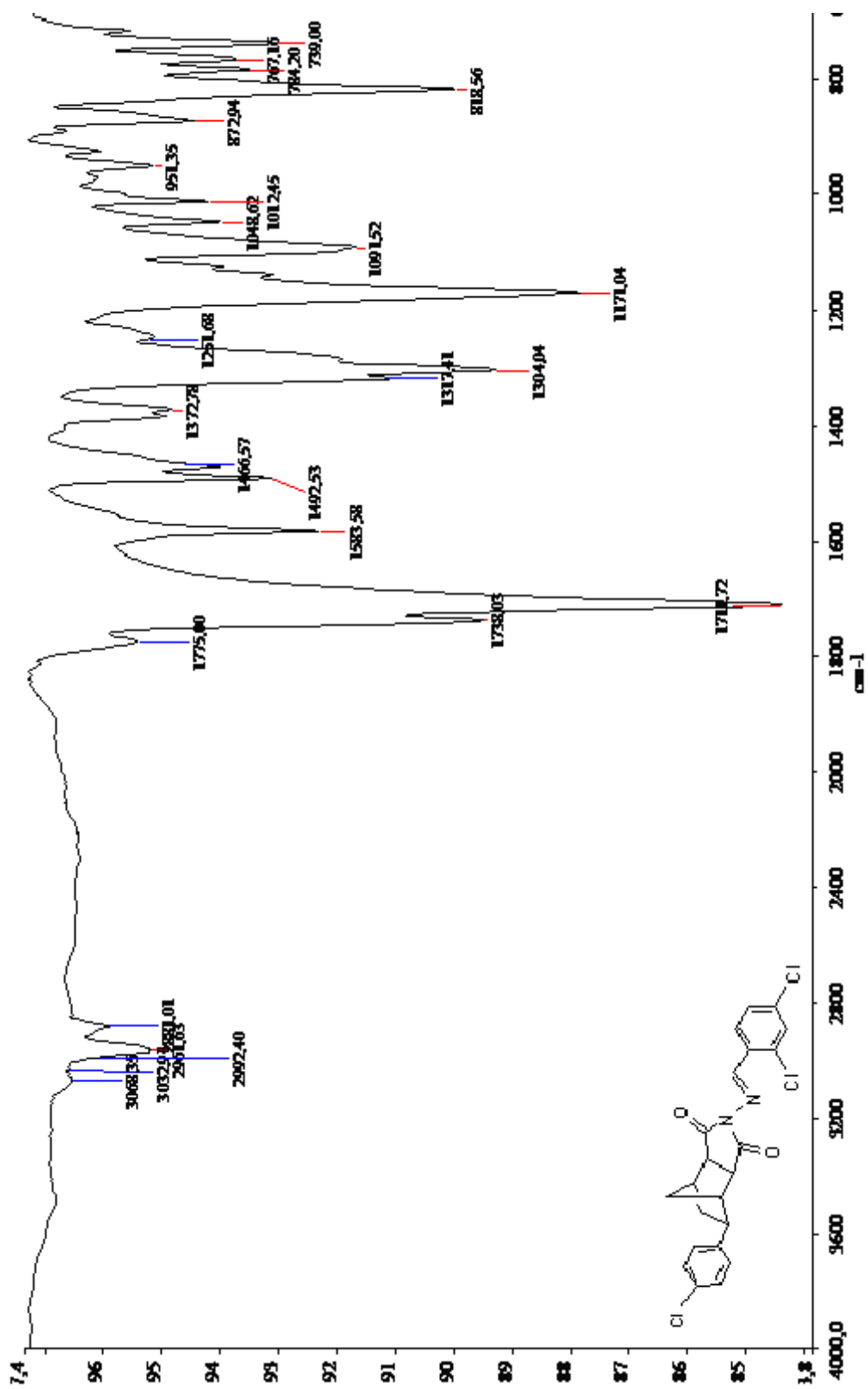
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.60$ - 1.62 (d, $J=10.65$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.85 - 1.94 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.89 - 2.95 (m, 2H, H₁ ve H_{8n}), 3.00 (brs, 1H, H₇), 3.28 - 3.32 (m, 2H, H₂ ve H₆), 7.11 - 7.13 (d, $J= 8.37$ Hz, 2H, aromatik), 7.25 - 7.27 (d, $J= 8.42$ Hz, 2H, aromatik), 7.31 -

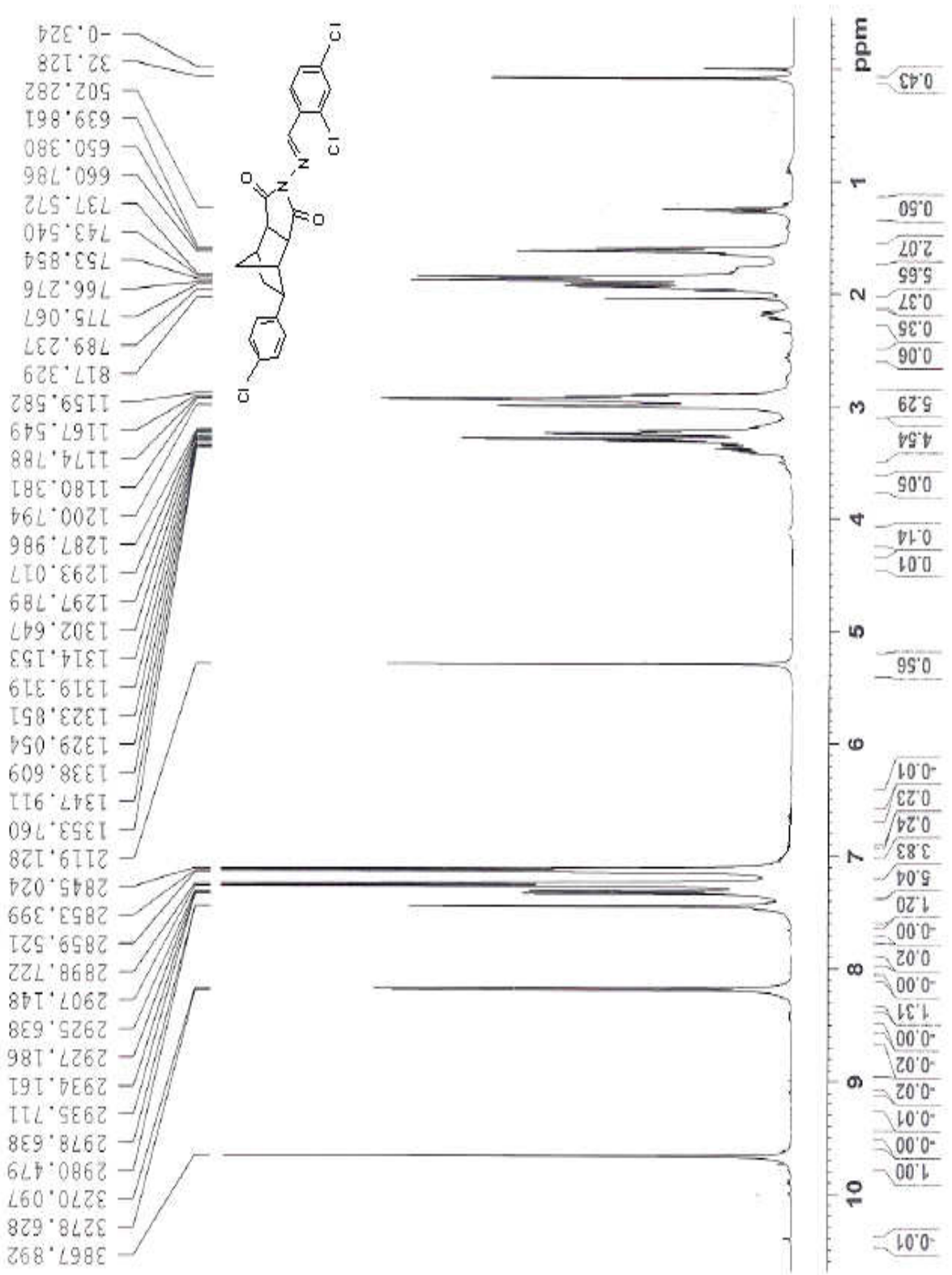
7.32 (d, $J= 1.56$ Hz, 1H, aromatik), 7.44-7.45 (d, $J= 1.84$ Hz, 1H, aromatik), 8.17-8.19 (d, $J= 8.50$ Hz, 1H, aromatik), 9.66 (s, 1H, H₁₂) ppm.

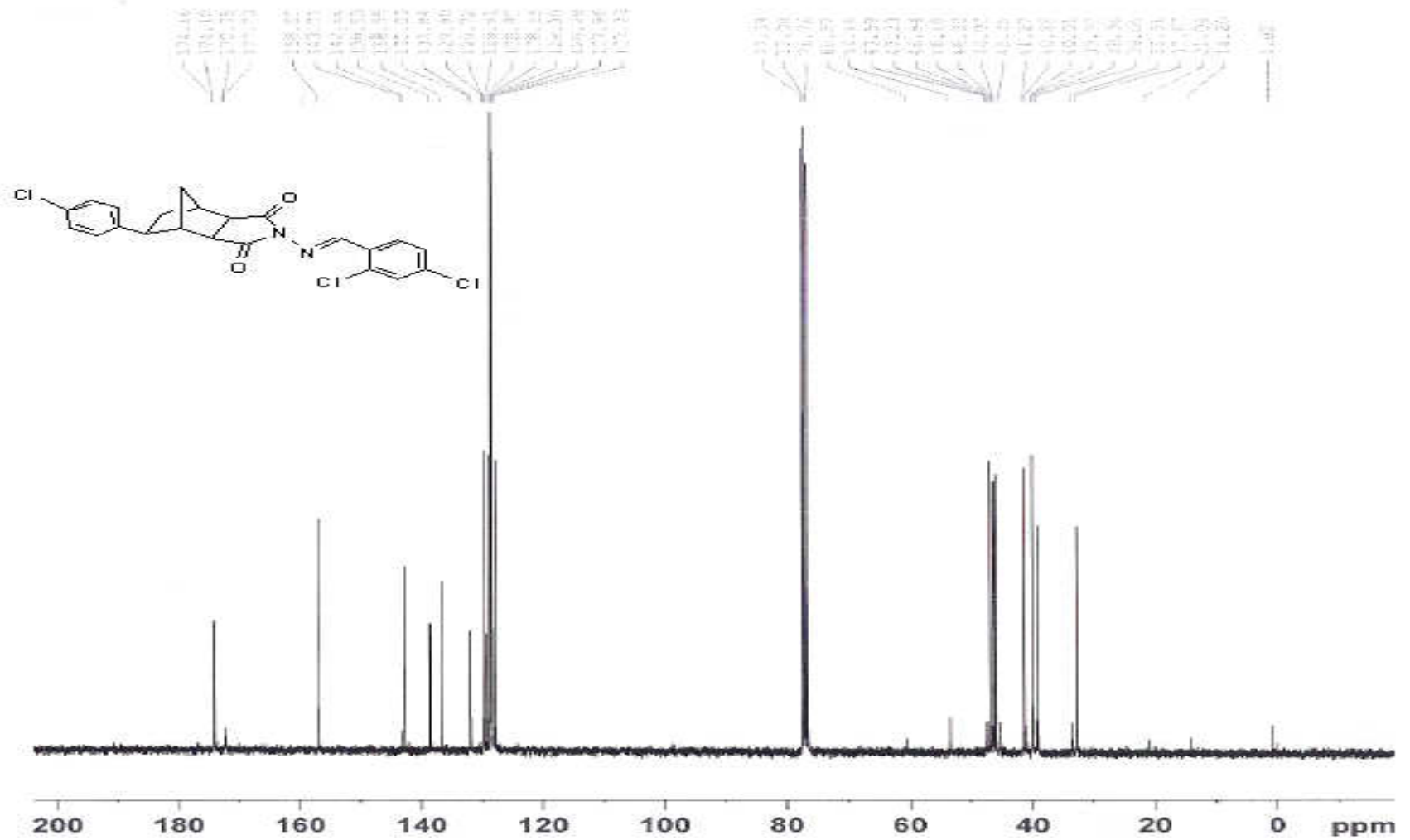
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 32.62 (C₉), 39.05 (C₁), 40.01 (C₇), 41.27 (C₁₀), 46.02 (C₈), 46.30 (C₂), 46.84 (C₆), 127.73 (C₁₇), 128.39 (2C, C_o), 128.55 (2C, C_m), 128.92 (C₁₅), 129.41 (C-cl), 129.80 (C₁₈), 132.03 (C₁₆), 136.55 (C₁₄), 138.53 (C_{subst.}), 142.66 (C₁₃), 156.82 (C₁₂), 174.10-174.16 (C₃-C₅) ppm.

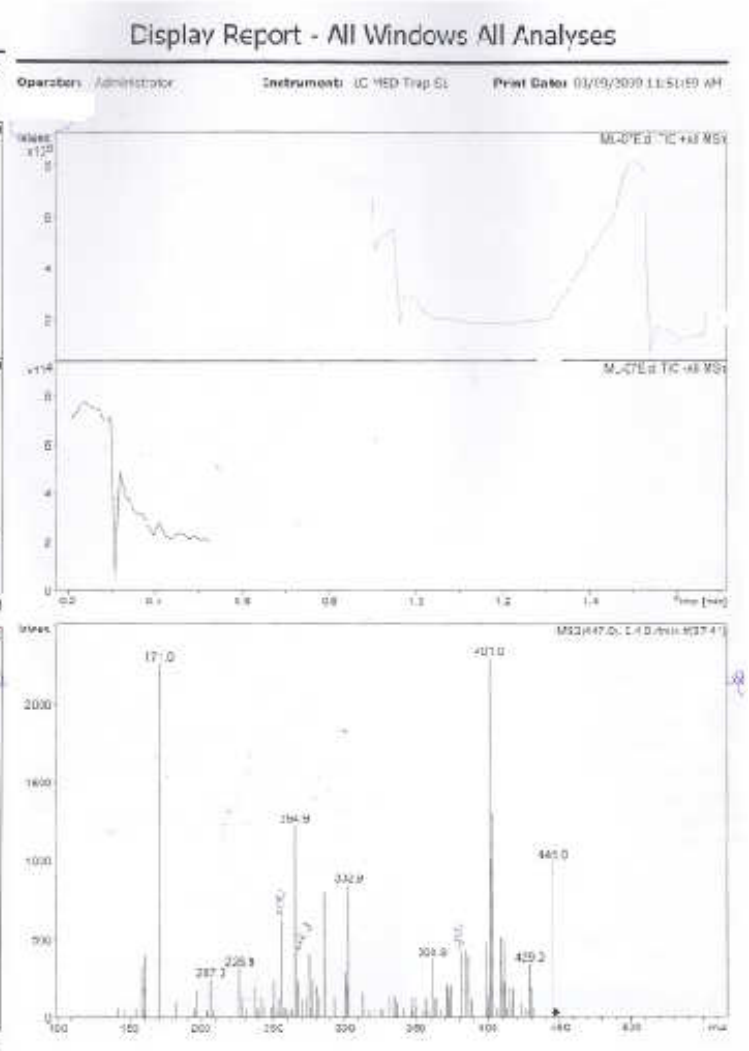
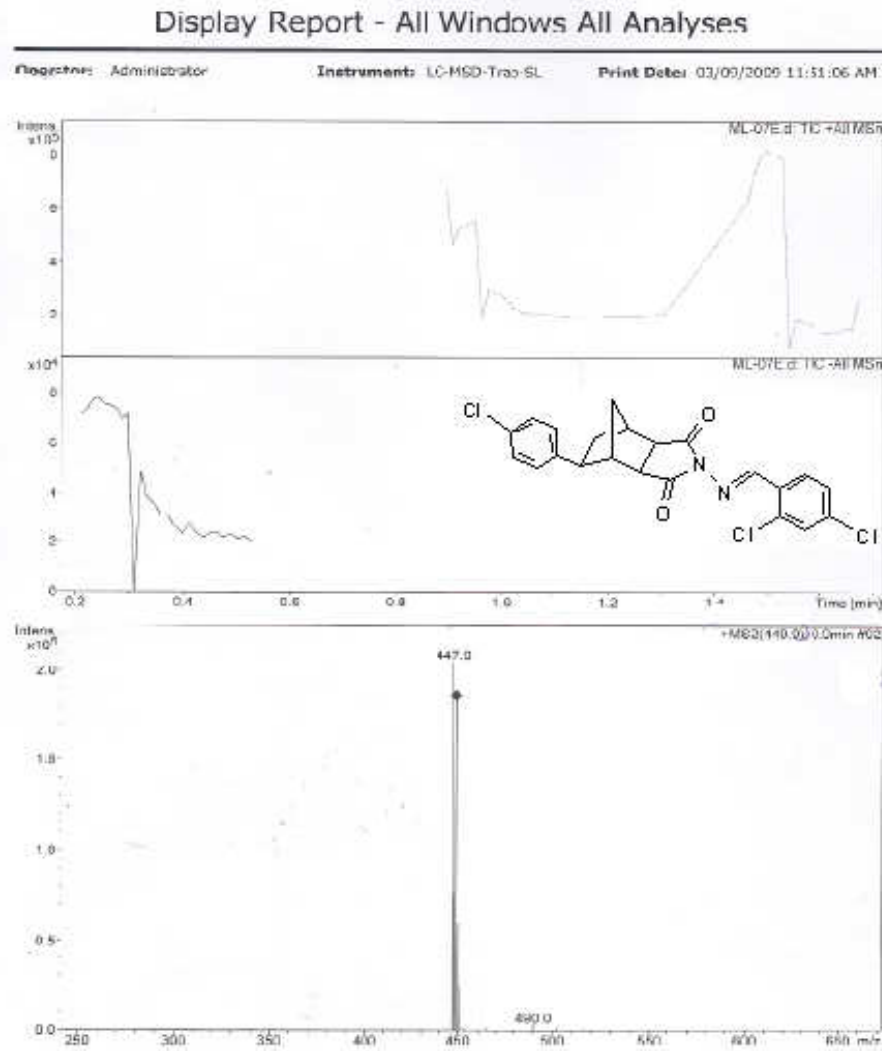
LC-MSD (EI) : $m/z=$ 447 (M)⁺, 402 (C₂₁H₁₇Cl₂N₂O₂), 378.5 (C₁₈H₁₇ClN₂O₂), 302 (C₁₈H₁₇N₂O₂), 207 (C₁₃H₁₂N₂O₂), 171 (C₁₀H₉N₂O₂).

Şekil 6.42 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (ATR).



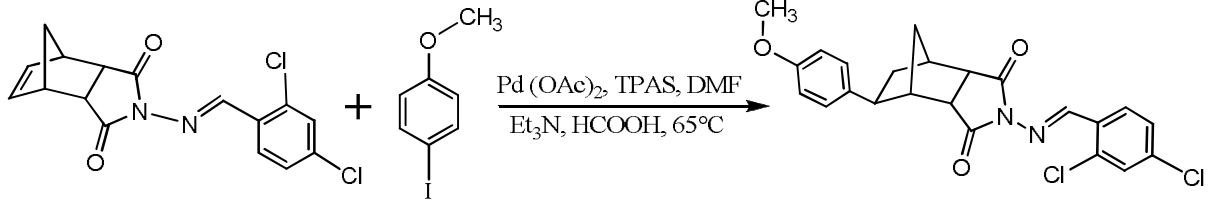






Şekil 6.45 Bileşik 14'ün LC-MSD spektrumu.

6.6.3 8-(4-Metoksifenil)-4-[(2,4-diklorofenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan- *endo*-3,*endo*-5-dion (Bileşik 15, C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₃)



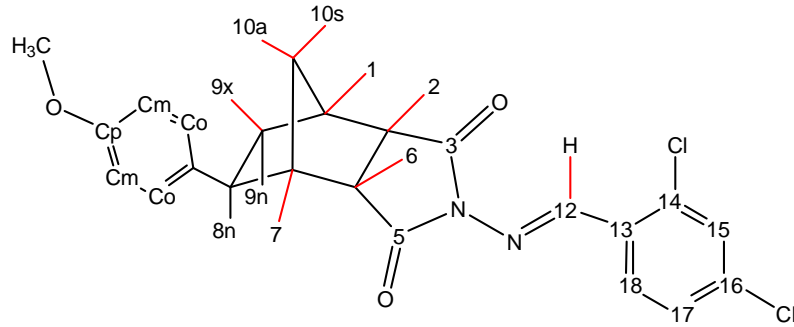
Bileşik 6

Bileşik 15

Bileşik 6 ile 1-iyodo-4-metoksibenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 22 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/ n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 184 °C ; R_f = 0.39 (2:1, etil asetat/ n-hekzan); verim %61.

Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri:



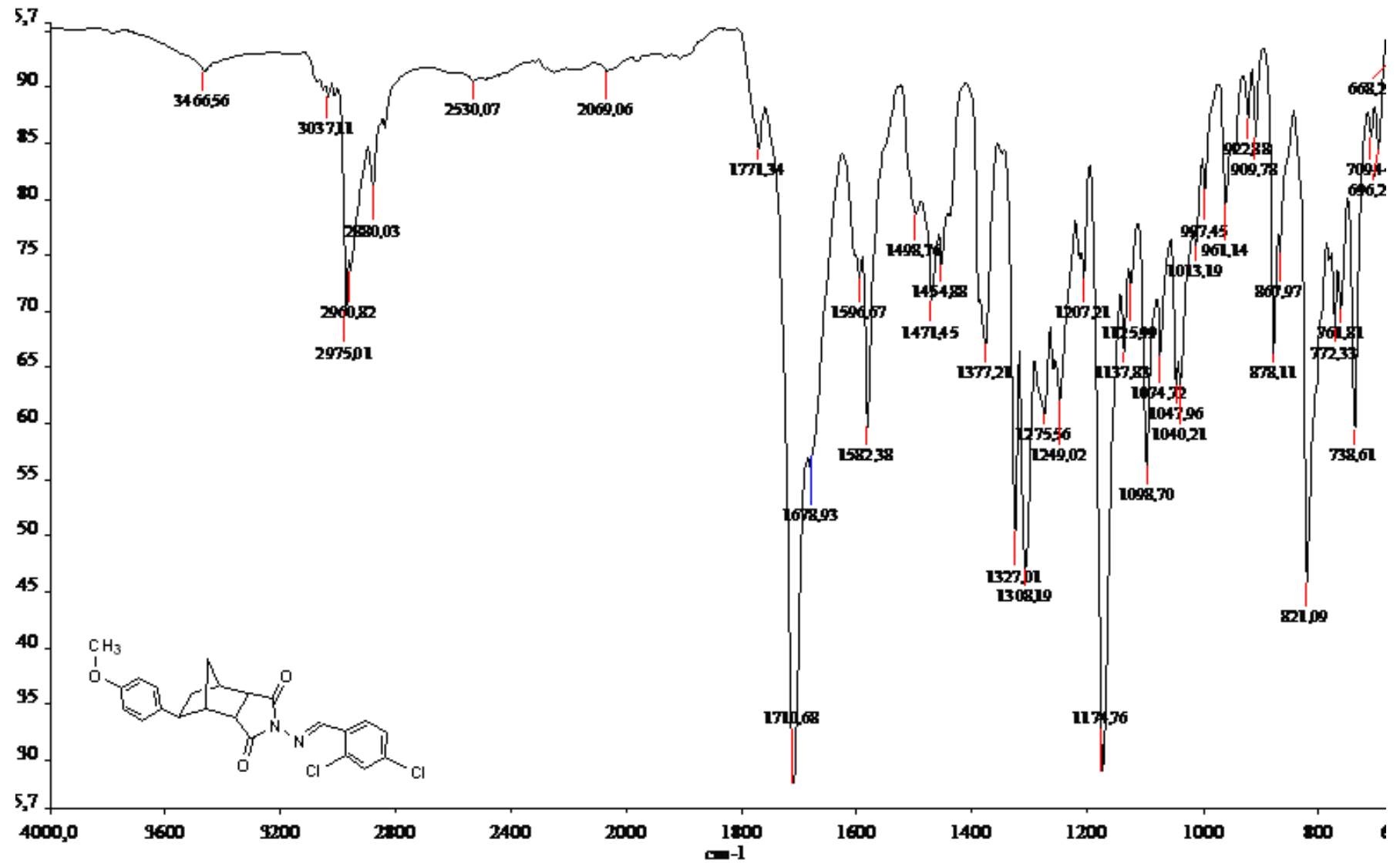
FTIR (KBr) : $\nu = 3037$ ve 3015 (aromatik =C-H gerilimleri), 2975 ve 2960 (alifatik, C-H gerilimleri), 1771 ve 1711 (C=O gerilimleri), 1596 ve 1582 (C=N ve C=C gerilimleri), 1499 , 1471 , 1454 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1275 ve 1260 (C-O gerilimleri), 1174 (C-N salınımı), 878 ve 867 (1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 821 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 1.32-1.34 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{10a} , minor), 1.49-1.52 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{10a} , major), 1.59-1.60 (m, 3H, H_{10s} , H_{9n} , H_{9x} , minor), 1.82-1.84 (m, 3H, H_{10s} , H_{9n} , H_{9x} , major), 2.79-2.85 (m, 4H, H_1 ve H_{8n} , major ve minor), 2.91 (brs, 1H, H_7 , major), 3.08 (brs, 1H, H_7 , minor), 3.13-3.19 (m, 2H, H_2 ve H_6), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.74-6.76 (d, J = 8.78 Hz, 2H, aromatik H_m), 7.02-7.04 (d, J = 8.78 Hz, 2H, aromatik H_o), 7.24-7.26 (m, 1H, H_{17}), 7.36-7.38 (m, 1H, H_{15}), 8.10-8.12 (d, J = 7.80 Hz, 1H, H_{18}), 9.54 (s, 1H, H_{12} , minor), 9.59 (s, 1H, H_{12} , major) ppm.

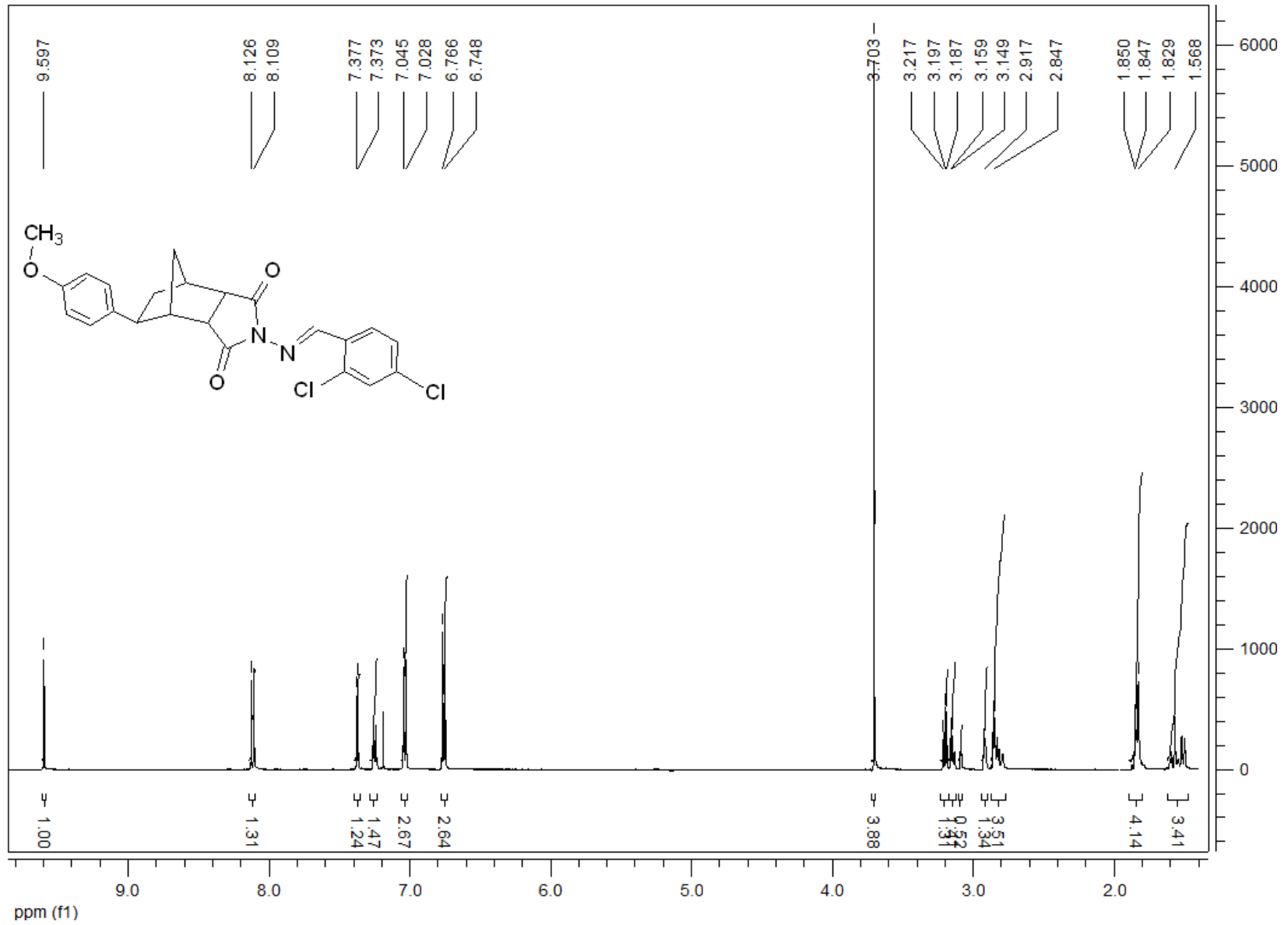
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) : δ = 31.63 (C_9), 38.01 (C_1), 38.62 (C_7), 39.03 (C_{10}), 40.07 (C_8), 40.82 (C_2), 45.83 (C_6), 54.27 (OCH_3), 112.82 (C_{18}), 126.71 (C_{17}), 127.08 (C_{15}), 127.95 (2C, C_o), 127.97 (2C, C_m), 130.36 (C_{14}), 132.70 (C_{16}), 135.39 (C_{13}), 136.82 ($\text{C}_{\text{subst.}}$), 155.60-154.83 (C_{12}), 173.21-174.27 (C_3 - C_5) ppm.

LC-MSD (EI) : m/z = 466 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 443 (M)⁺, 374 ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$), 322 ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$), 268 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$).

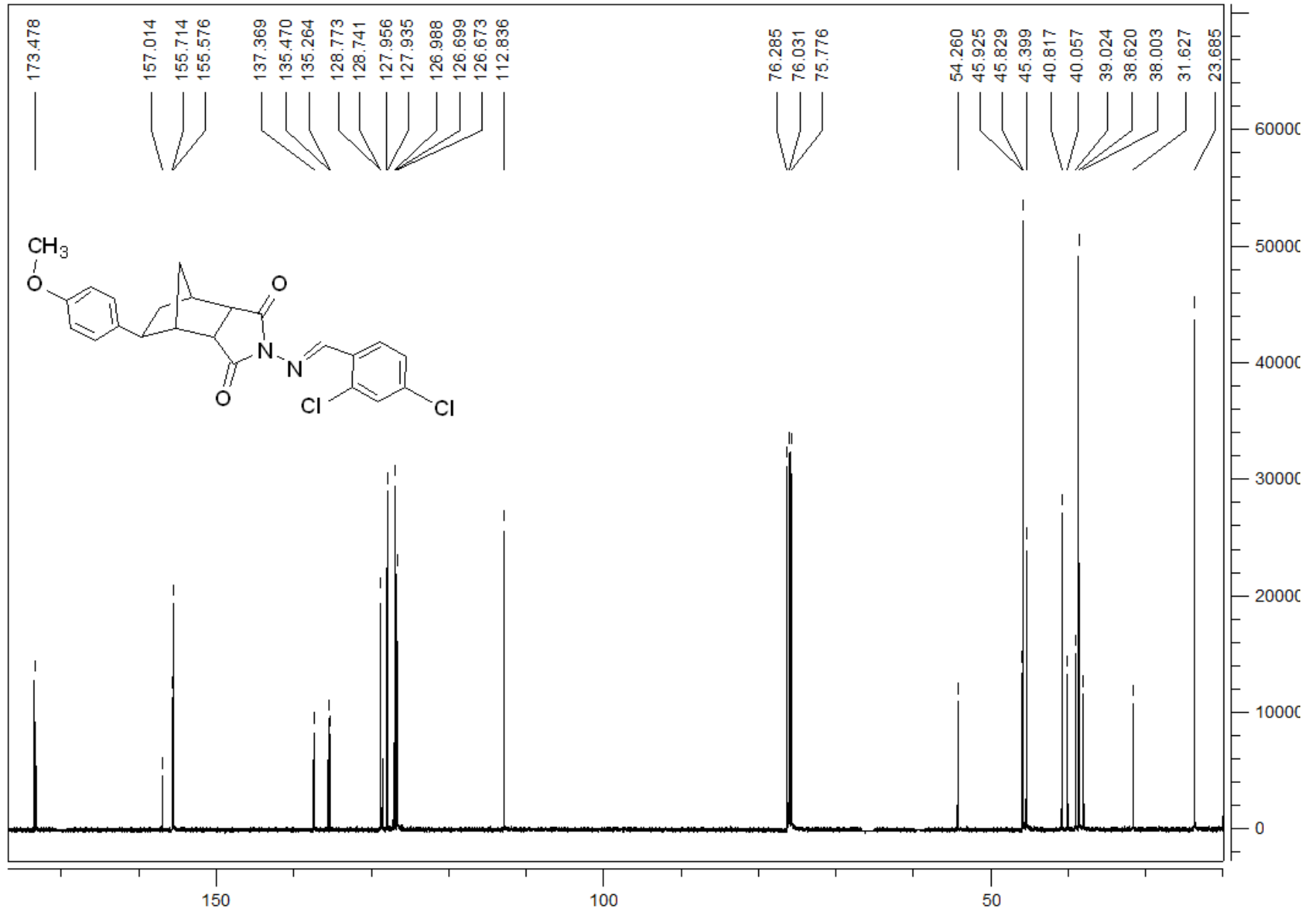
MS-ESI : m/z = 443 (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 100), 388.67 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$, 8), 270.92 [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, 100], 173.09 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NCl}$, 1.45) 159.16 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2$, 0.78).

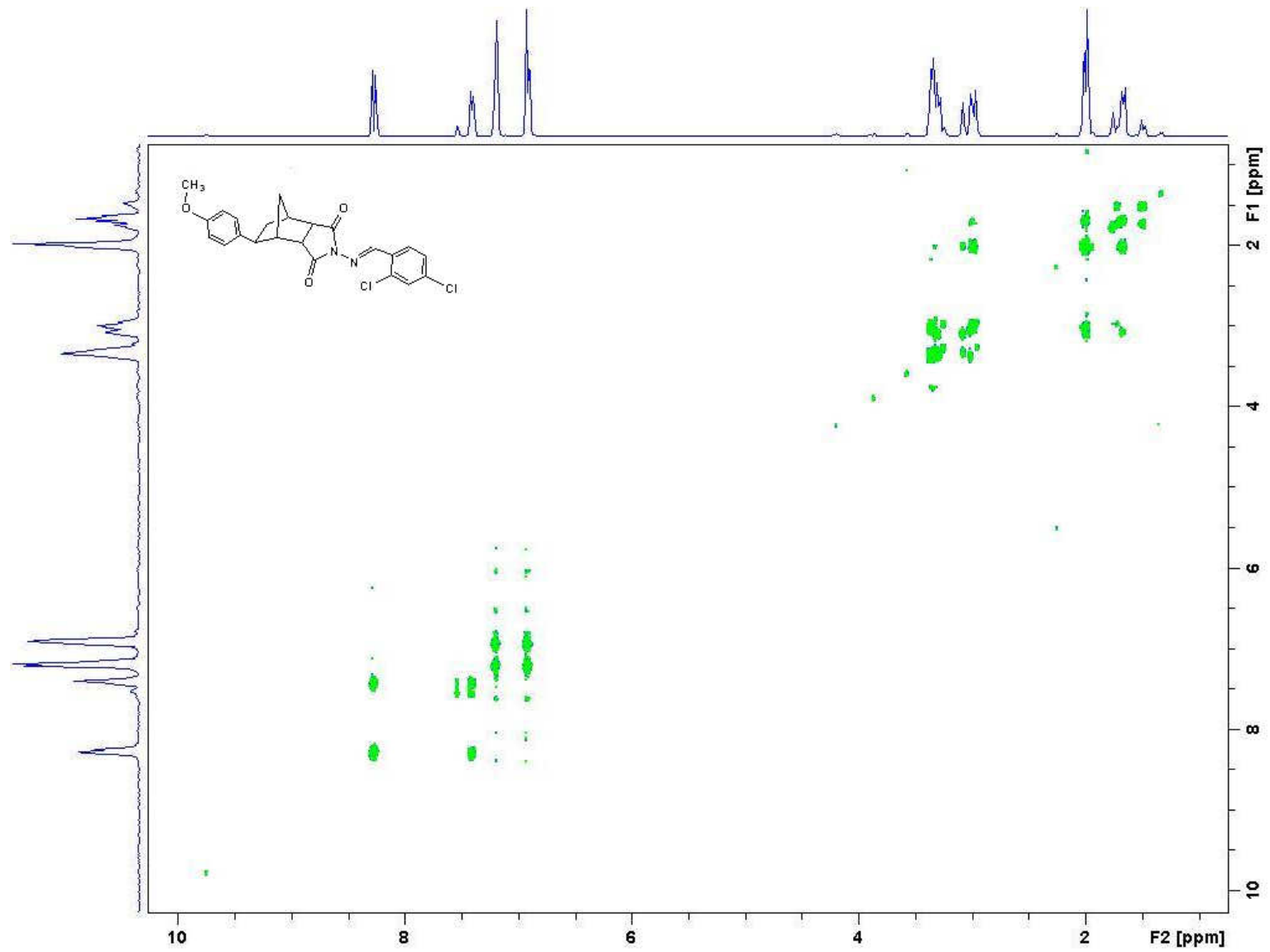


Şekil 6.46 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (KBr).

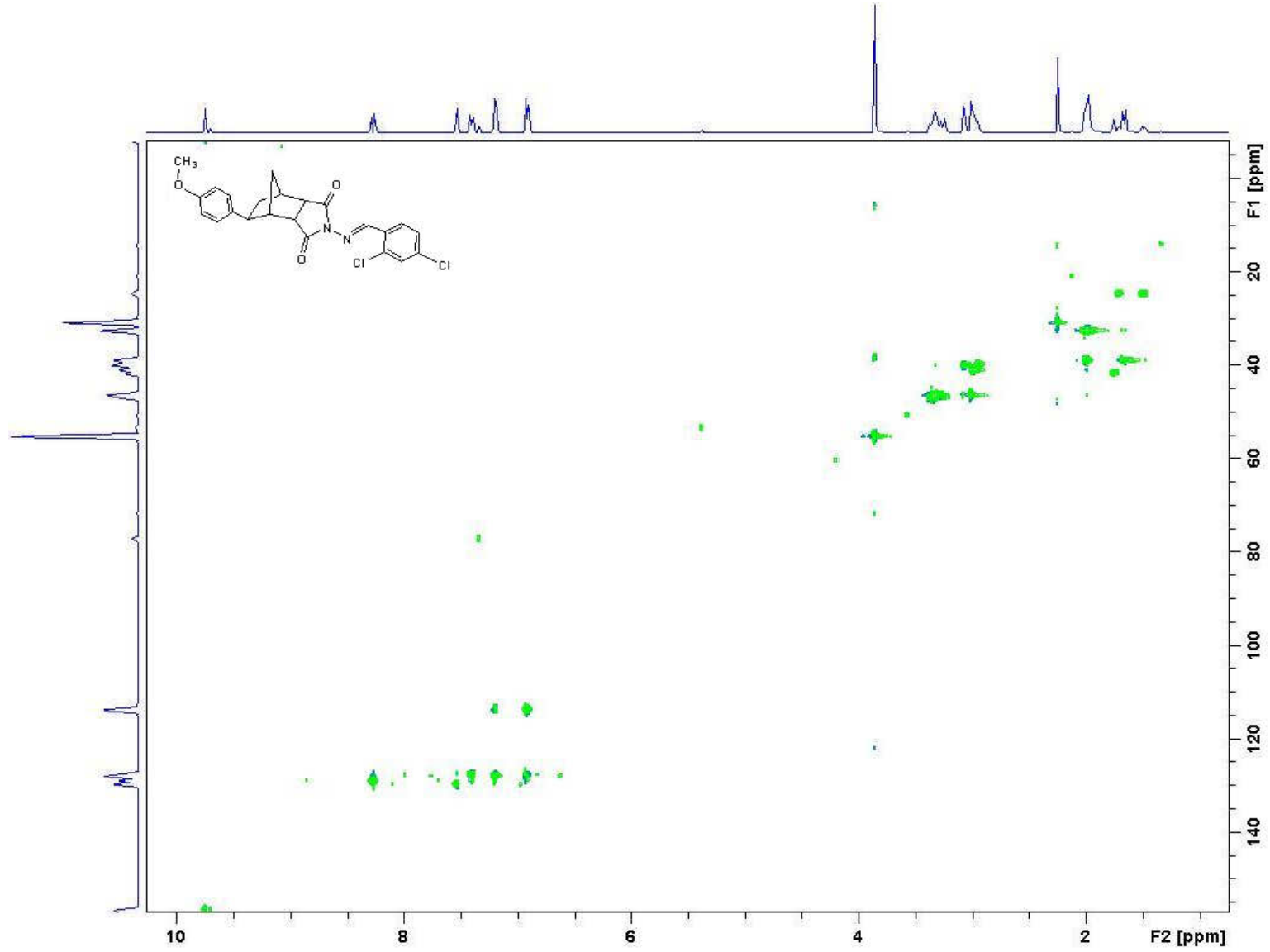


Şekil 6.47 Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

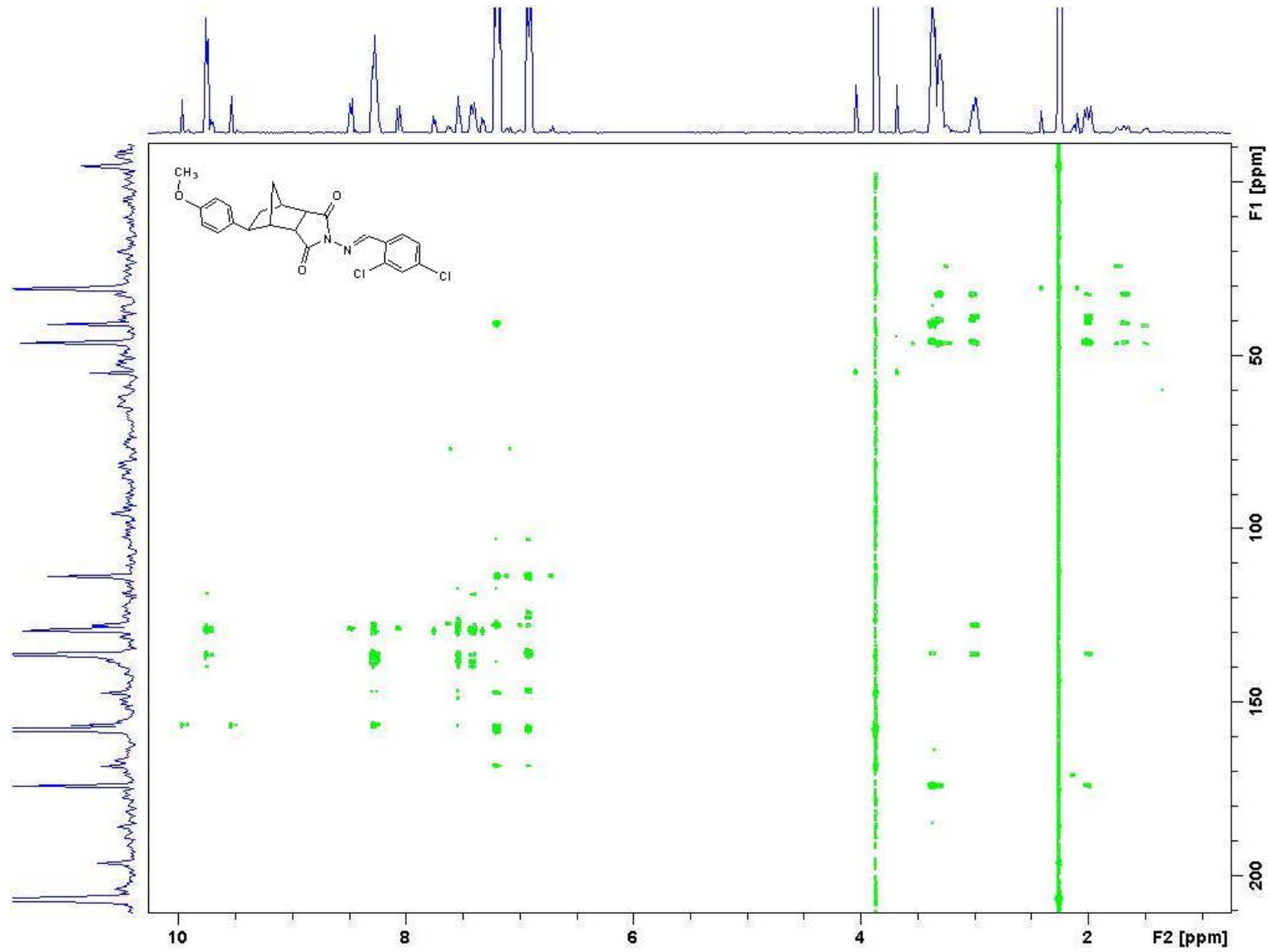
Şekil 6.48 Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



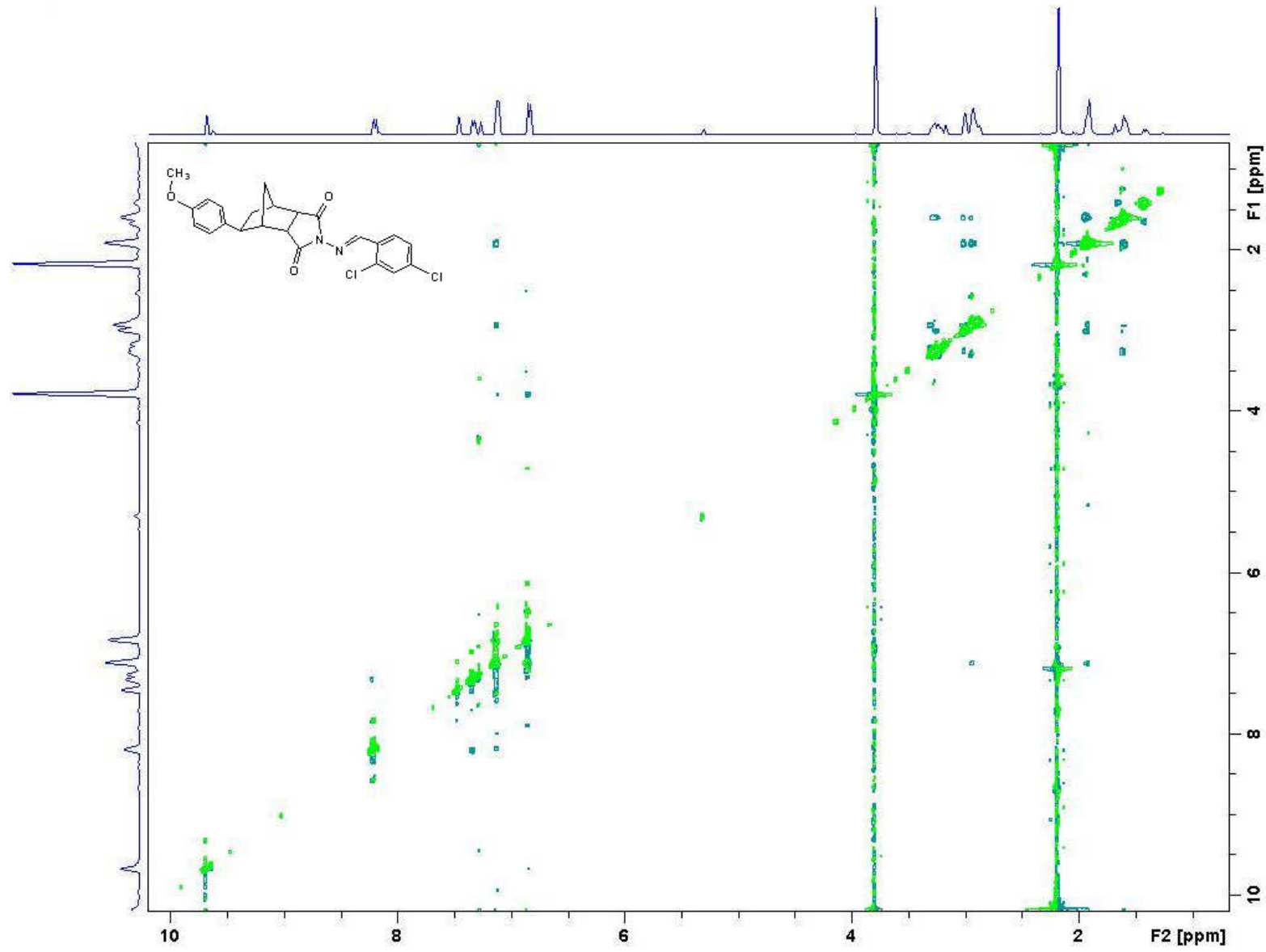
Şekil 6.49 Bileşik 15'in COSY spektrumu (CDCl₃).



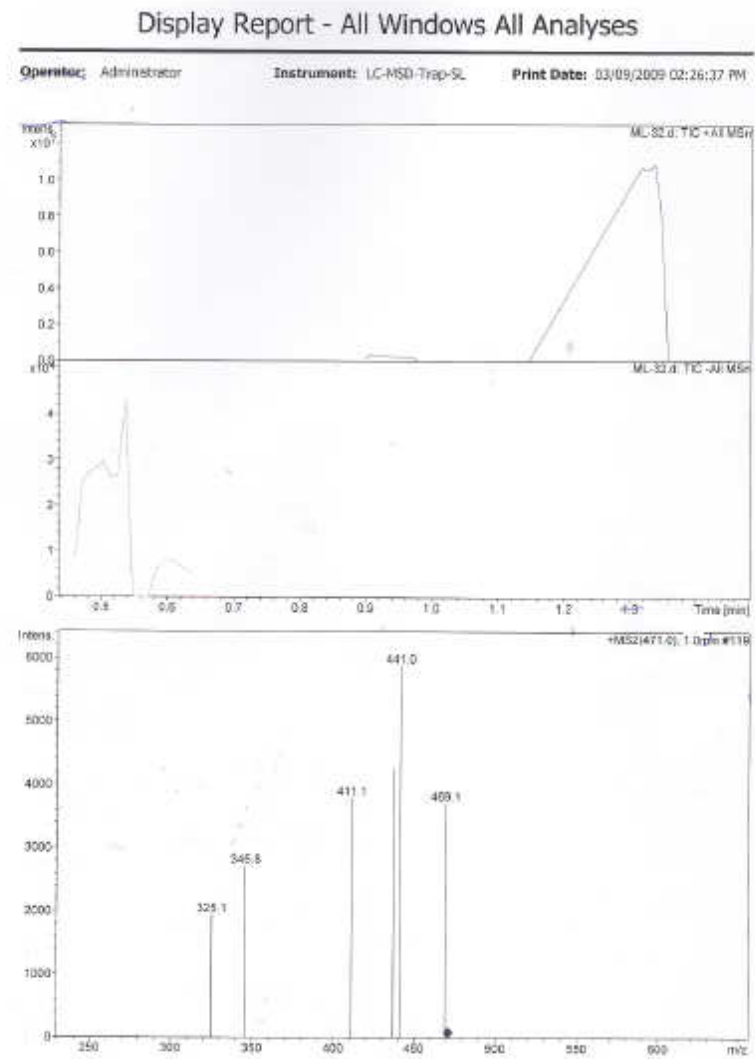
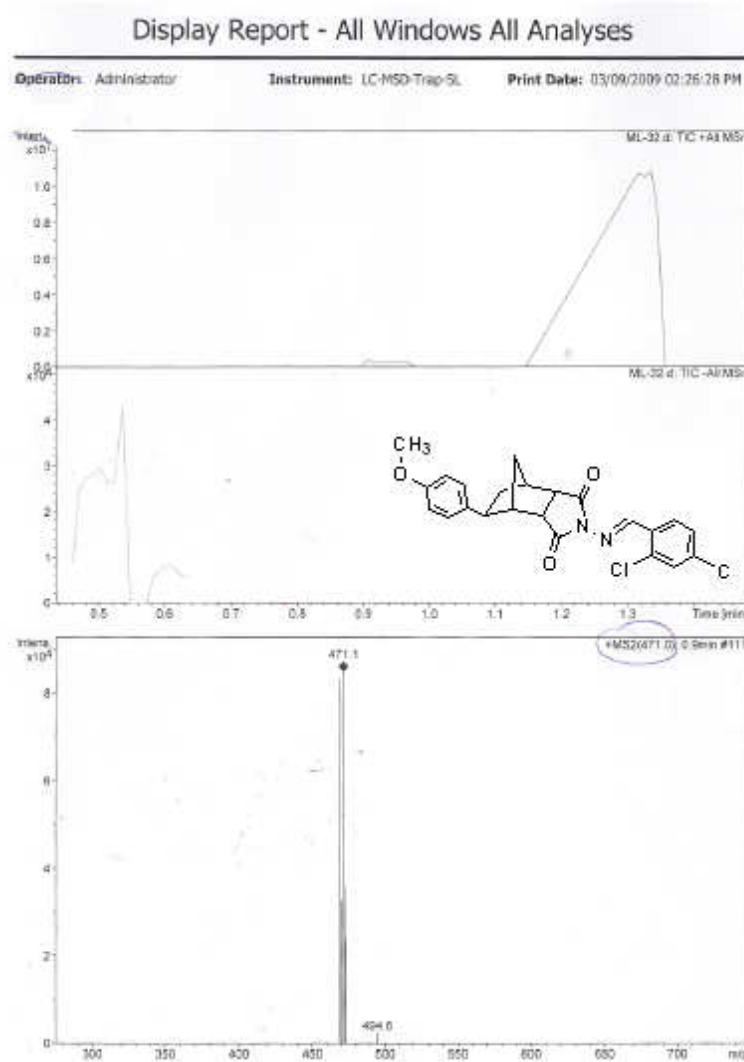
Şekil 6.50 Bileşik 15'in HSQC spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.51 Bileşik 15'in HMBC spektrumu (CDCl₃).

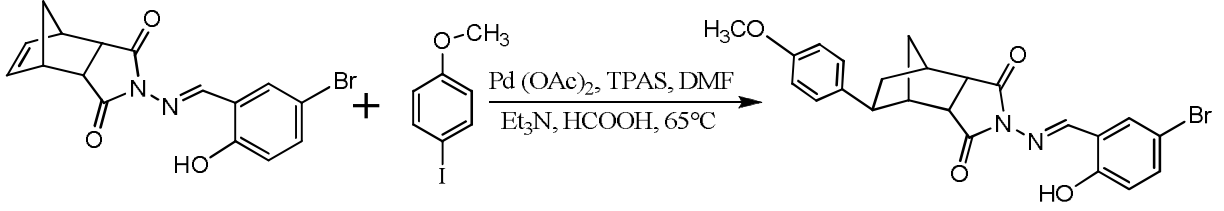


Şekil 6.52 Bileşik 15'in NOESY spektrumu (CHCl₃).



Şekil 6.53 Bileşik 15'in LC-MSD spektrumu.

6.6.4 8-(4-Metoksifenil)-4{[(5-bromo-2-hidroksifenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo [5.2.1.0^{2,6}]dekan -3,endo-5-endo-dion (Bileşik 16, C₂₃H₂₁Br N₂O₄)



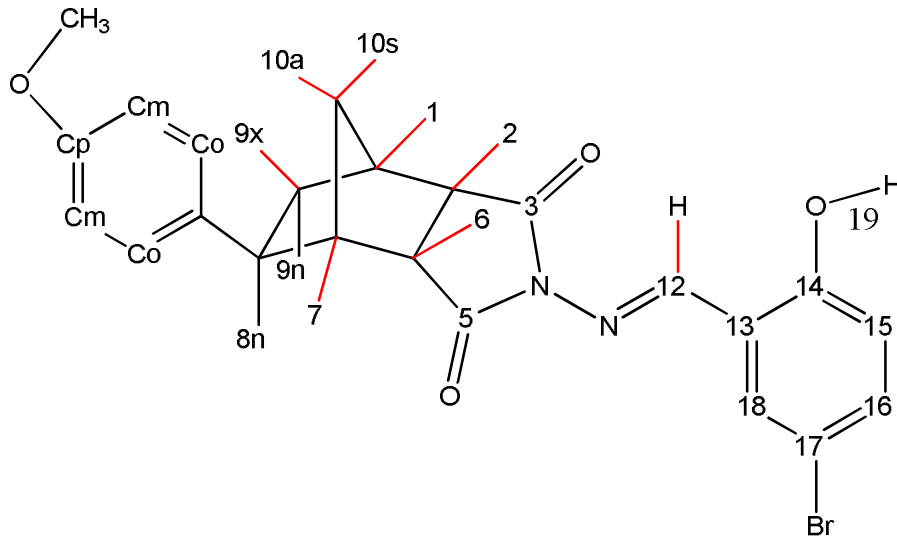
Bileşik 8

Bileşik 16

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 8 ile 1-iyodo-4-metoksibenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon 32 saat sonunda sonlandırıldı. Kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı (3:1, etil asetat/n-hekzan).

Açık sarı renkli kristaller; en. 187 °C ; R_f = 0.60 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %47.

Bileşik16'nın Spektroskopik Analiz Verileri:

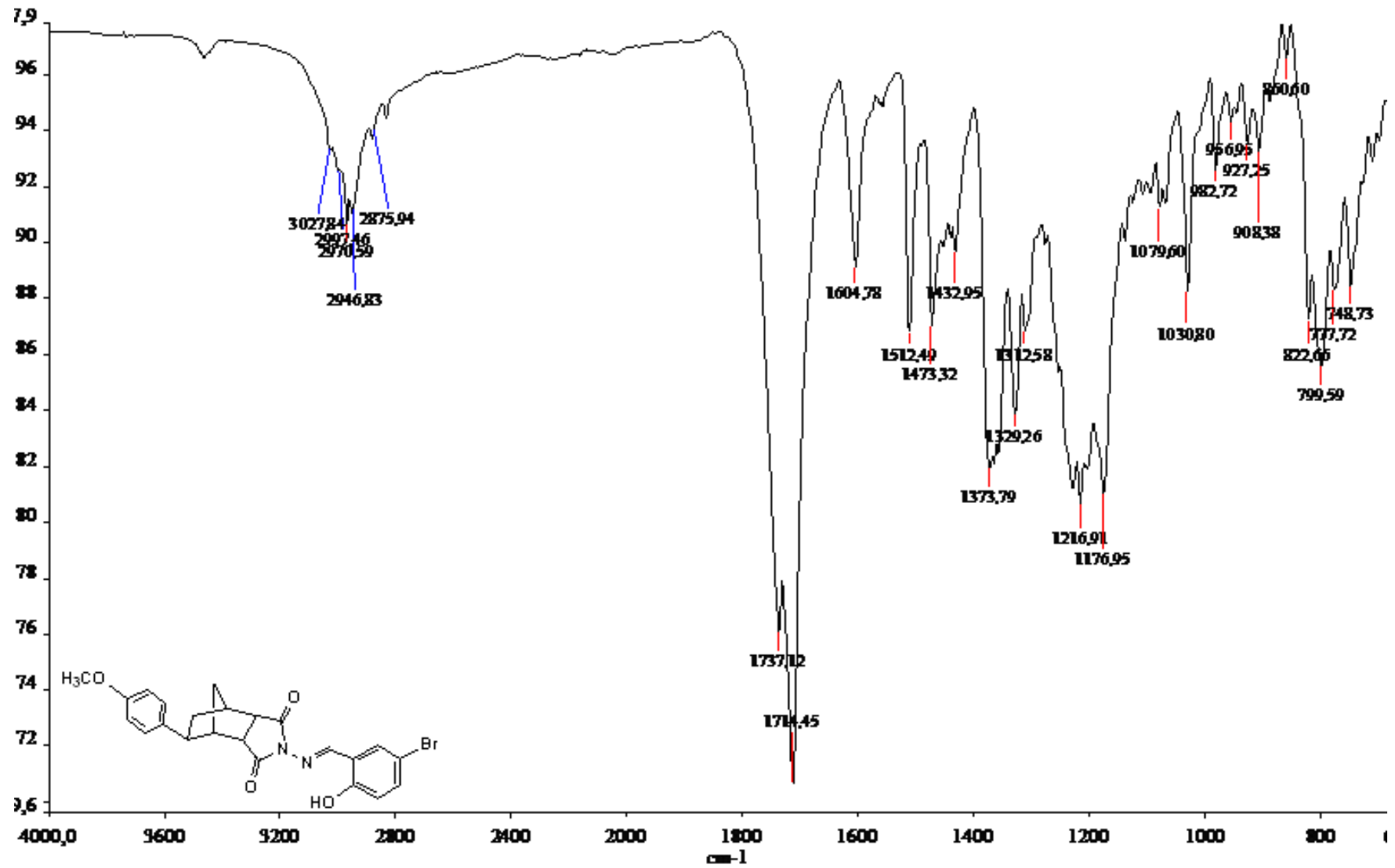


FTIR (ATR) : ν = 3463 (OH gerilimi), 3032 ve 3025 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2970 ve 2946 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 ve 1714 (C=O gerilimleri), 1604 ve 1552 (C=N ve C=C gerilimleri), 1512, 1473, 1432 ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1230 ve 1216 (C-O gerilimleri), 1176 (C-N salınımı), 822, 799, 777 ve 748 (1,4-disubstitue aromatik halka ve 1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

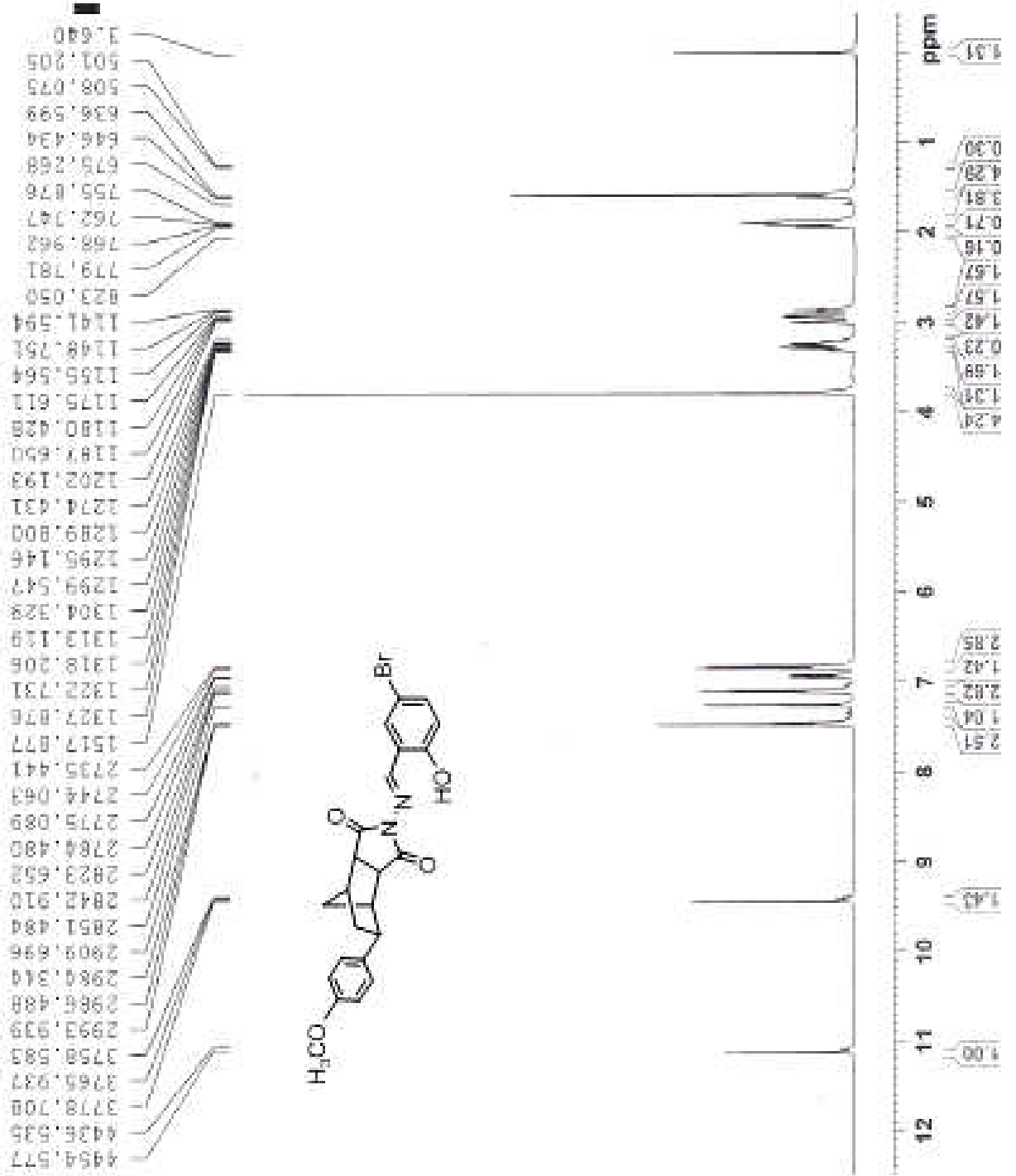
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ= 1.59-1.61 (d, *J*=9.83 Hz, 1H, H_{10a}), 1.89-1.95 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.84-2.88 (m, 1H, H_{8n}), 2.87-2.89 (d, *J*= 6.81 Hz, 1H, H₁), 2.95 (brs, 1H, H₇), 3.19- 3.32 (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.83-6.86 (d, *J*=8.62 Hz, 2H, aromatik), 6.94-6.96 (d, *J*=9.39 Hz, 1H, aromatik), 7.13-7.11 (d, *J*=8.62 Hz, 2H, aromatik), 7.46-7.48 (m, 2H, aromatik), 9.43 (s, 1H, H₁₂), 11.14 (s, 1H, OH) ppm.

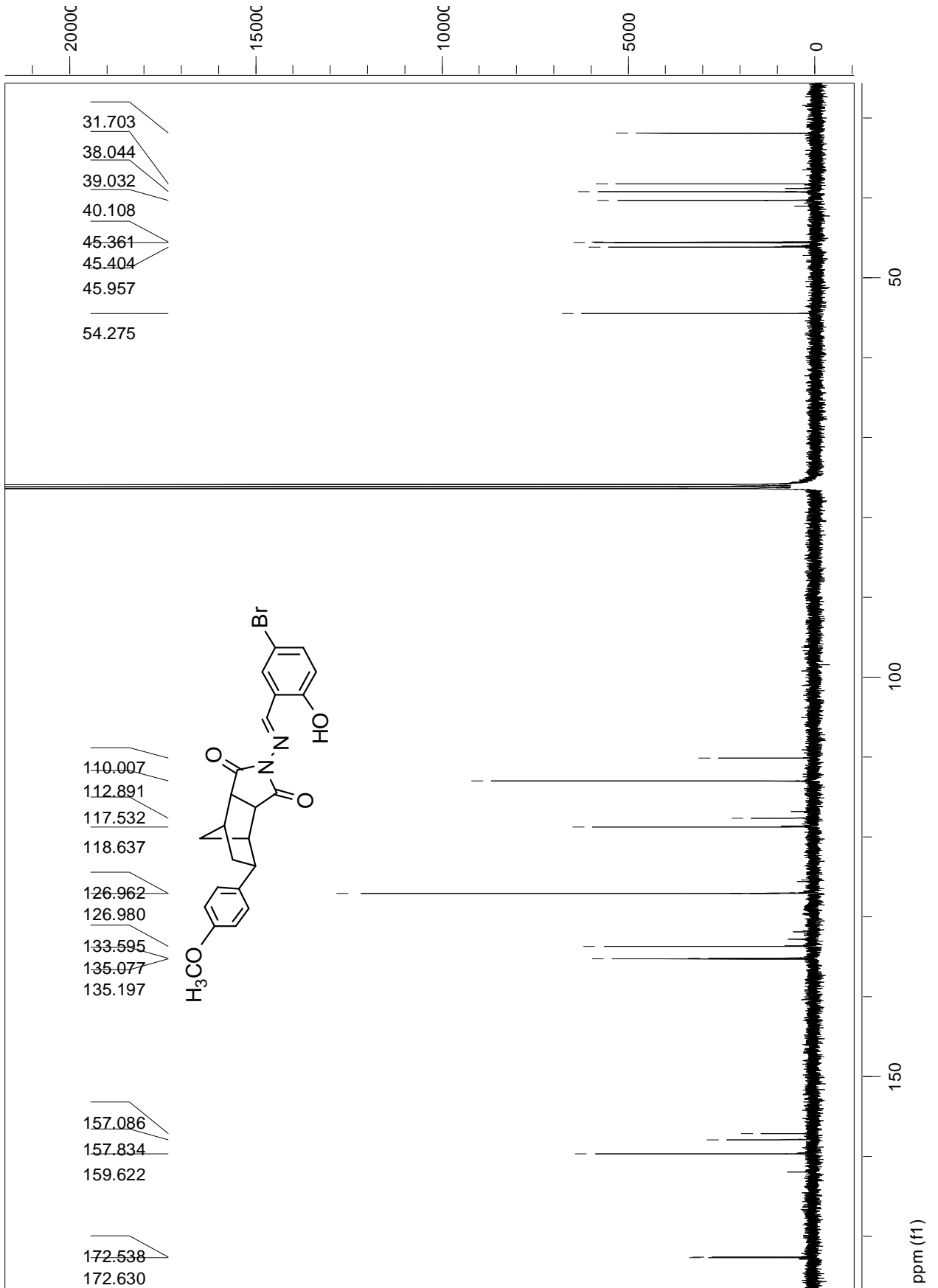
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 32.55 (C₉), 39.15 (C₁), 40.03 (C₇), 41.79 (C₁₀), 46.08 (C₈), 46.48 (C₂), 47.02 (C₆), 123.28 (C₁₉), 126.23 (C₁₅), 126.76 (C₁₄), 127.08 (2C, C_o), 127.97 (C_p), 128.48 (2C, C_m), 128.75 (C₂₁), 128.89 (C₂₀), 130.72 (C₁₃), 131.78 (C₁₈), 132.90 (C₁₆), 135.32 (2C, C₁₇ ve C₂₂), 144.30 (C_{subst.}), 162.11 (C₁₂), 174.48-174.51(C₃-C₅) ppm.

LC-MSD (EI) : *m/z*= 470 (M+1)⁺, 469 (M)⁺, 468 (M-1)⁺, 390 (C₂₃H₂₁N₂O₄), 374 (C₂₃H₂₀N₂O₃), 344 (C₂₂H₂₀N₂O₂), 296 (C₁₈H₂₀N₂O₂), 220 (C₁₂H₁₆N₂O₂), 180 (C₉H₁₂N₂O₂).



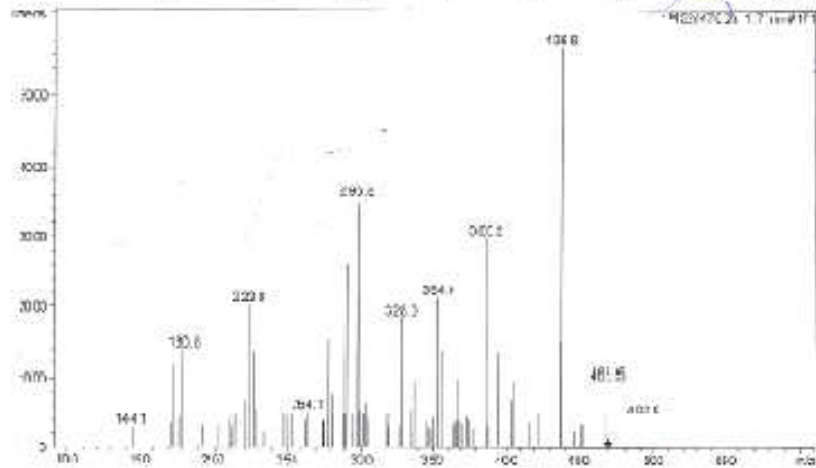
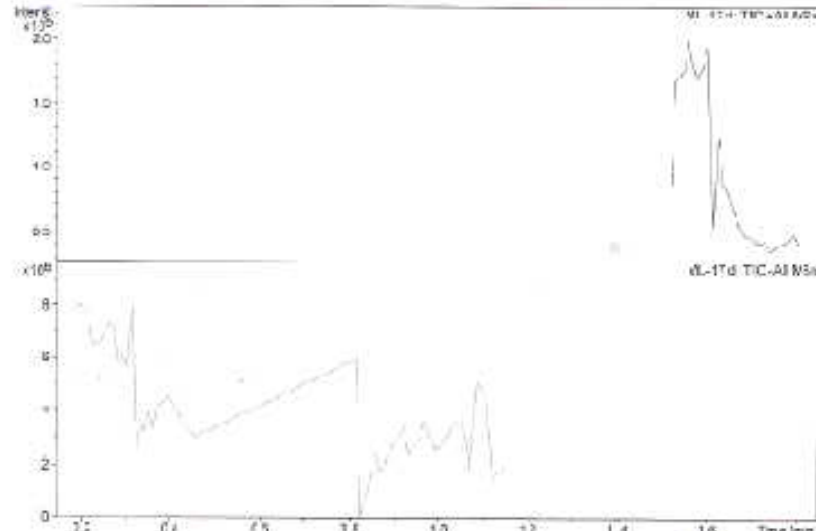
Şekil 6.54 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (ATR) .



Şekil 6.56 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).

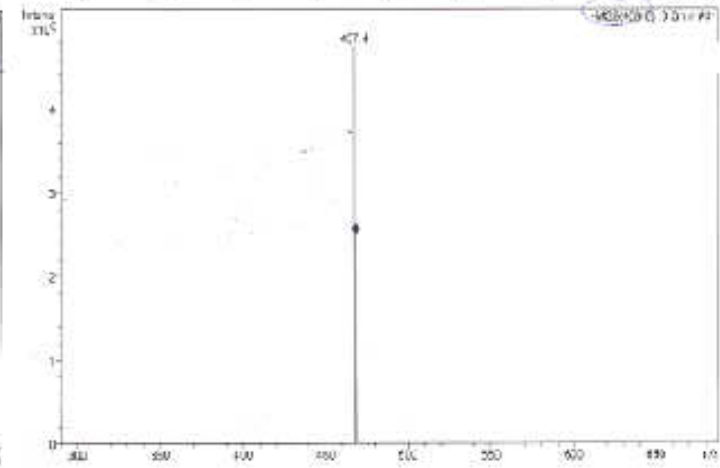
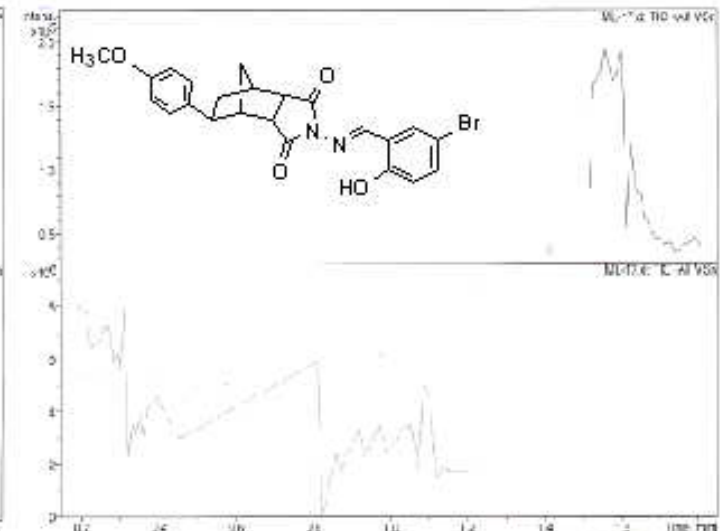
Display Report - All Windows All Analyses

Operator: Administrator Instruksiyon: C:\MSD\Exp-0 Print Date: 03/09/2009 09:51:01 AM



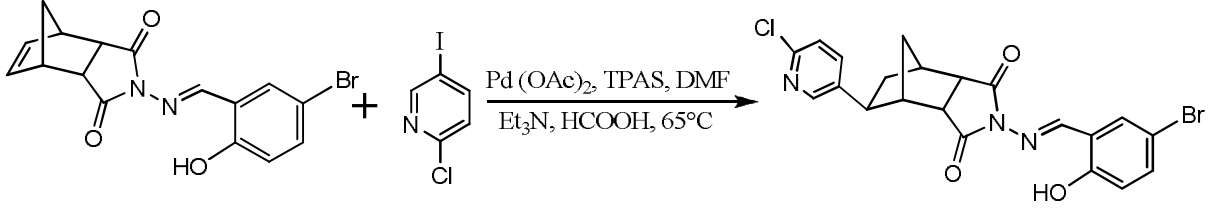
Display Report - All Windows All Analyses

Operator: Administrator Instruksiyon: C:\MSD\Exp-0 Print Date: 03/09/2009 09:58:20 PM



Şekil 6.57 Bileşik 16'nın LC-MSD spektrumu.

6.6.5 8-(6-Kloropiridin-3-il)-4{[(5-bromo-2-hidroksifenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo [5.2.1.0^{2,6}]dekan-endo-3, endo-5-dion (Bileşik 17, C₂₁H₁₇BrClN₃O₃)



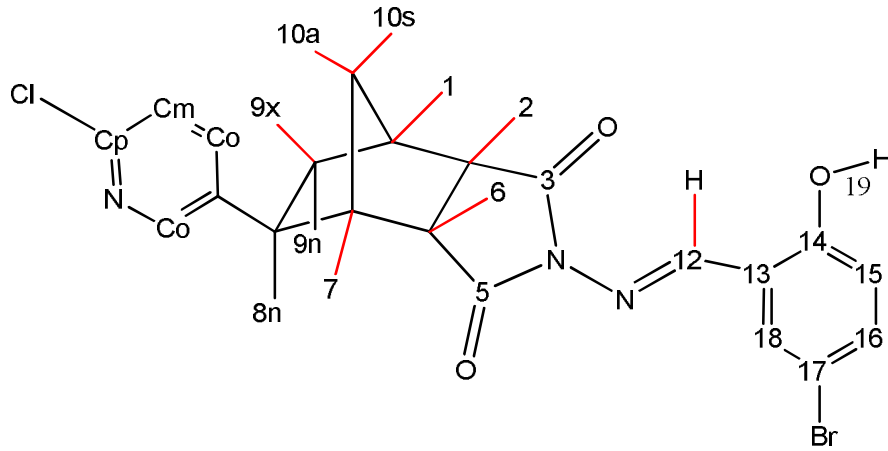
Bileşik 8

Bileşik 17

Bileşik 8 ile 2-kloro-5-iyodopiridin'in indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 20 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (1:2, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 175 °C; R_f = 0.59 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %60.

Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri:



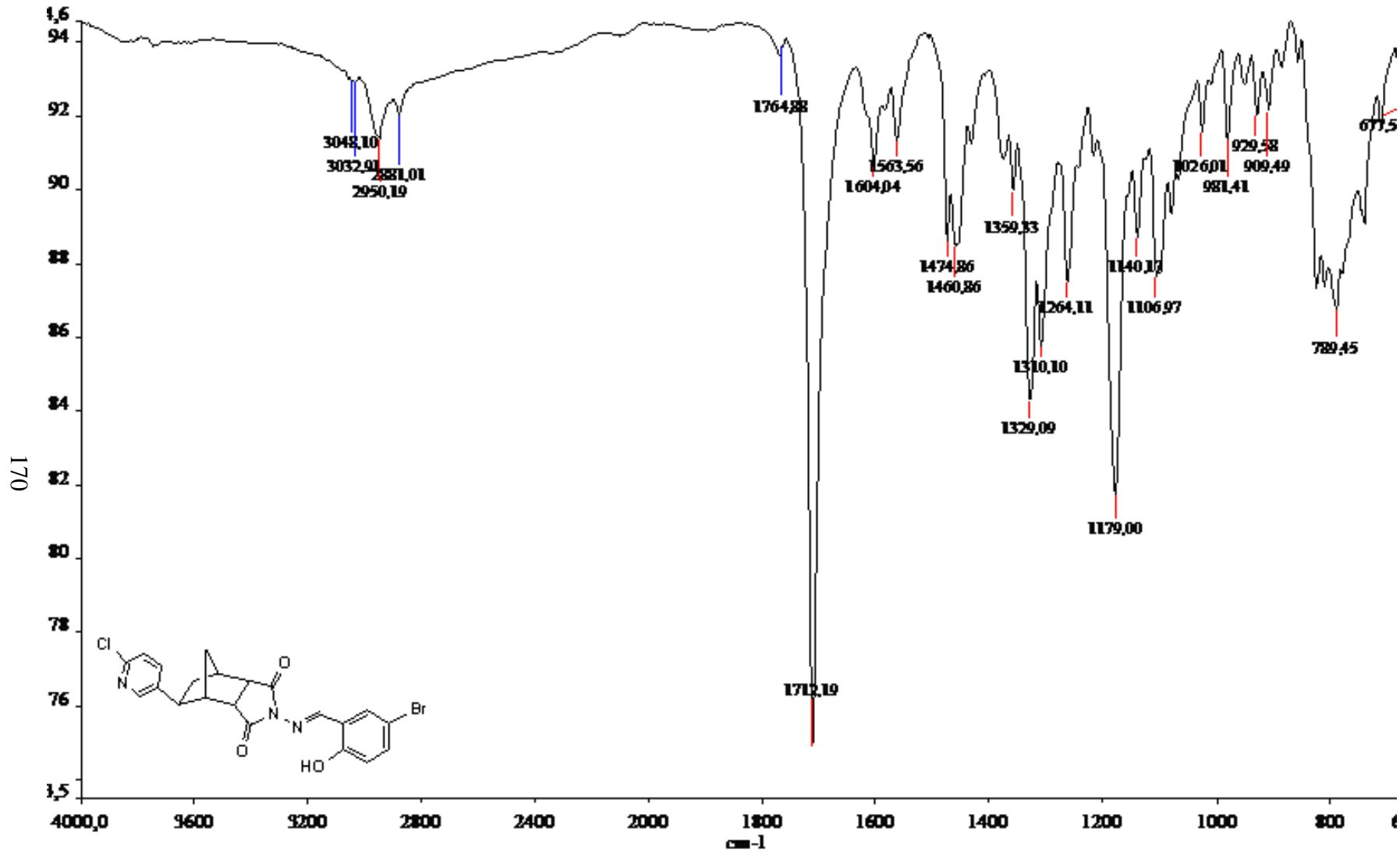
FTIR (KBr) : $\nu = 3362$ (O-H gerilimi), 3037 (aromatik, =C-H gerilimi), 2950 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1712 (C=O gerilimleri), 1604 ve 1582 (C=N ve C=C gerilimleri), 1474 , 1461 ve 1431 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1178 (C-N salınımı), 825 , 789 ve 740 (1,4-disubstituearomatik halka ve 1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 1.61$ - 1.63 (d, $J = 10.74$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.76 - 1.82 (m, 2H, H_{10s}, H_{9x}), 1.88 - 1.93 (ddd, $J = 1.95$, 8.78 , 10.74 Hz, 1H, H_{9n}), 2.81 - 2.84 (dd, $J = 5.85$, 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 2.91 - 2.92 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H, H₁), 2.98 (brs, 1H, H₇), 3.19 - 3.22 (ddd, $J = 1.95$,

4.88, 6.83 Hz, 1H, H₂), 3.26- 3.27 (dd, $J= 5.85, 9.76$ Hz, 1H, H₆), 6.85-6.87 (d, $J= 8.78$ Hz, 1H, H₁₅), 7.18-7.20 (d, $J= 8.78$ Hz, 1H, H₁₆), 7.38-7.40 (m, 3H, aromatik H₀-H_m), 8.16-8.18 (d, $J= 2.93$ Hz, 1H, H₁₈), 9.35 (s, 1H, H₁₂) 10.96 (s, 1H, H₁₉) ppm.

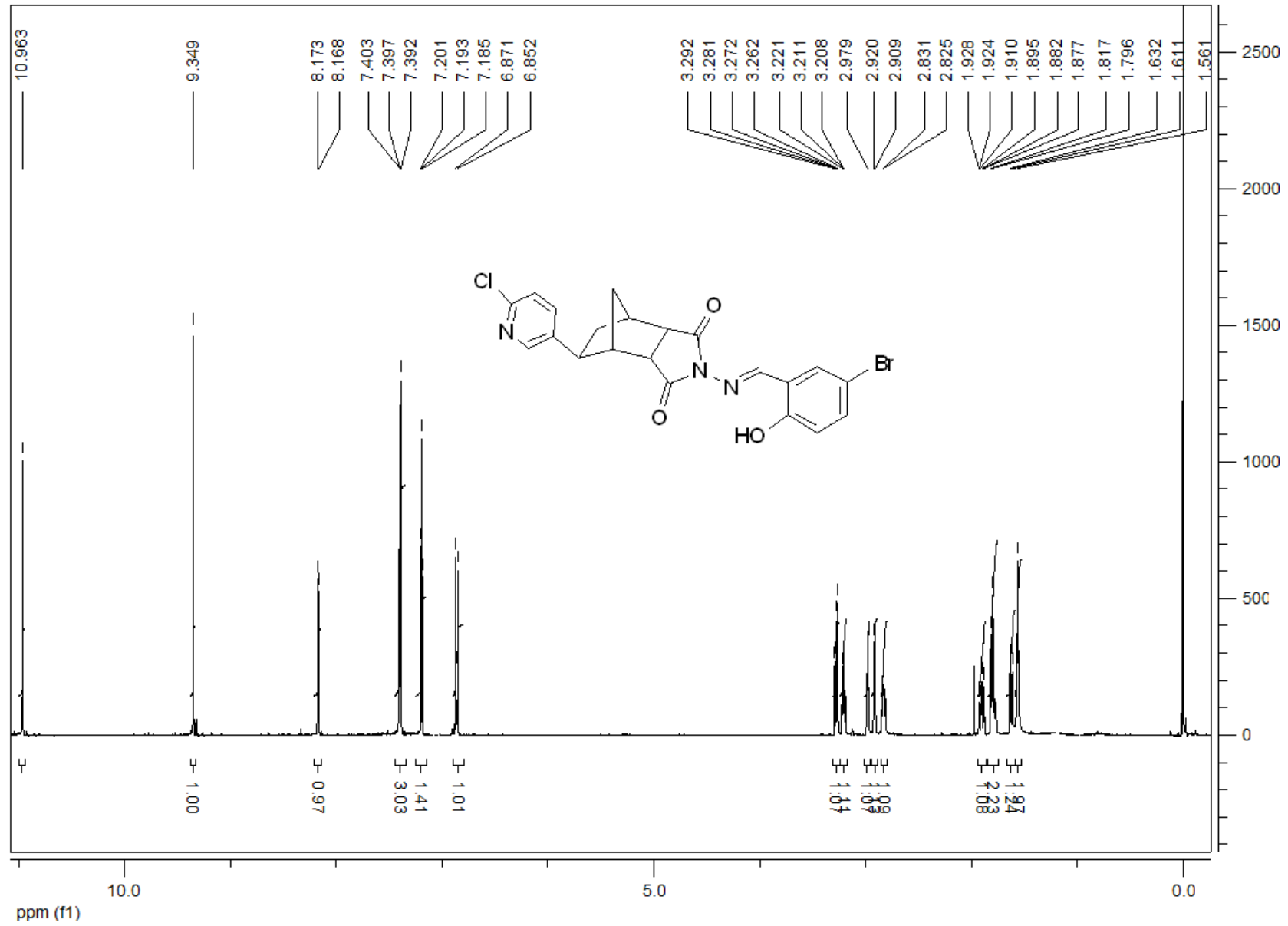
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 31.65 (C₉), 38.14 (C₁), 38.24 (C₁₀), 39.03 (C₇), 44.52 (C₈), 45.20 (C₂), 45.77 (C₆), 123.28 (C_m), 123.42 (C₀), 126.76 (C₁₄), 126.79 (C₁₅), 127.96 (2C, C₁₈ ve C₁₉), 128.75 (C₁₆), 128.89 (C₂₁), 128.89 (C₂₀), 130.66 (C₁₃), 131.81 (C_p), 132.90 (C₂₂), 135.34 (C₁₇), 149.22 (C_{subst.}), 162.21 (C₁₂), 174.21-174.23 (C₃-C₅) ppm.

LC-MSD (EI) : $m/z=$ 475 (M+1)⁺, 474 (M)⁺, 473 (M-1)⁺, 395 (C₂₁H₁₇ClN₃O₃), 345 (C₂₁H₁₉N₃O₂), 282 (C₁₇H₁₈N₂O₂), 180 (C₉H₁₂N₂O₂).



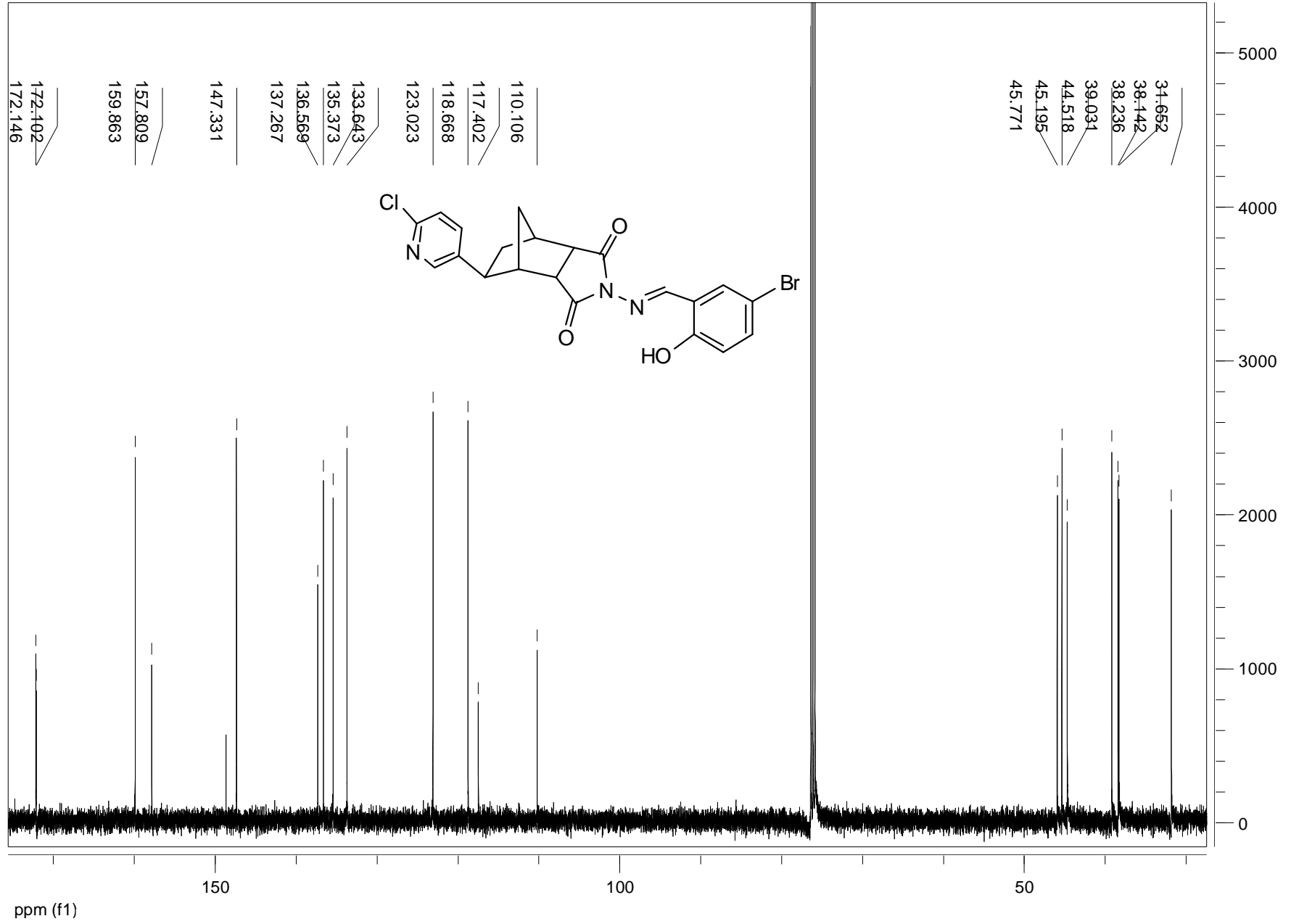
Şekil 6.58 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (KBr).

171



171

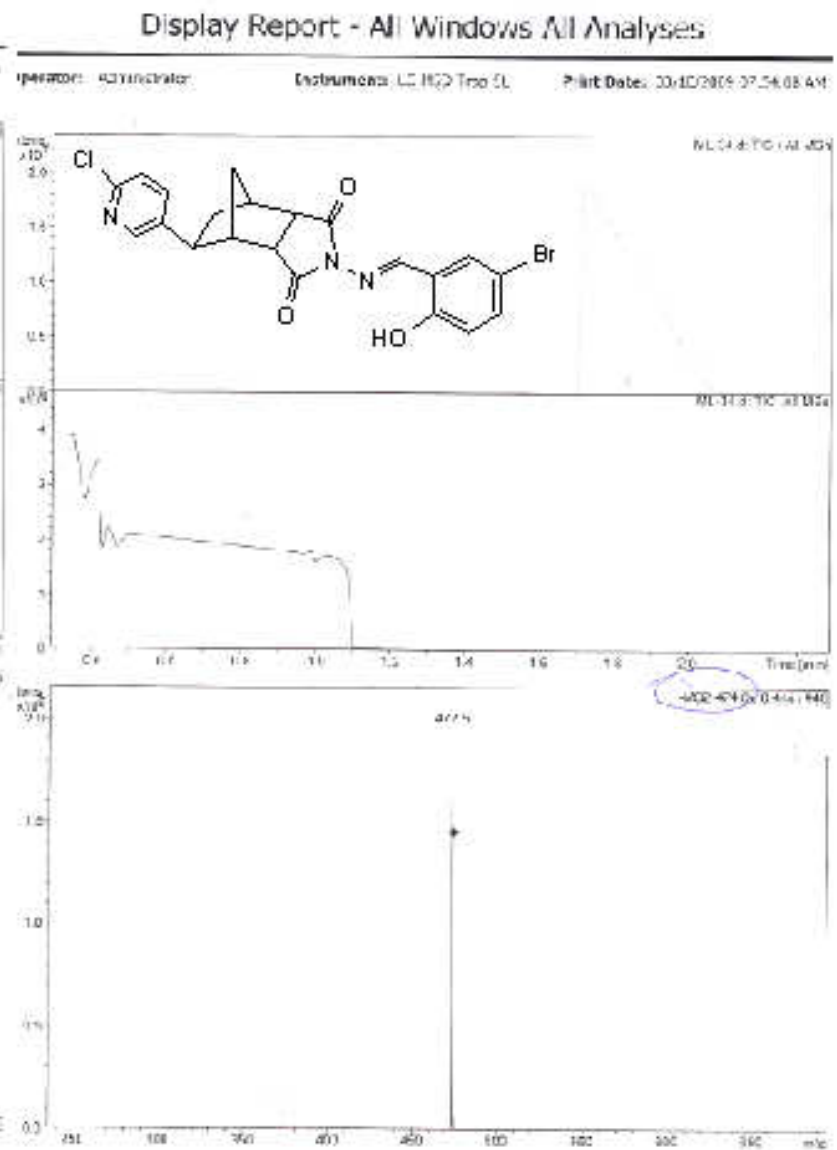
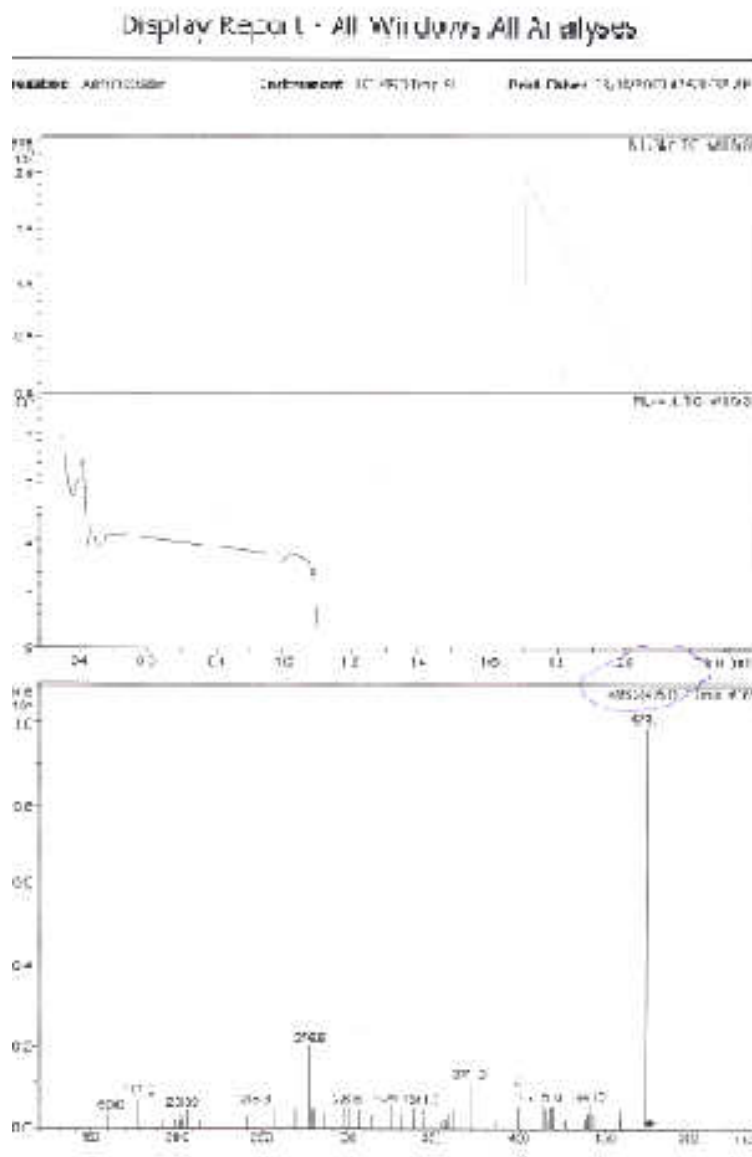
Şekil 6.59 Bileşik 17'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



172

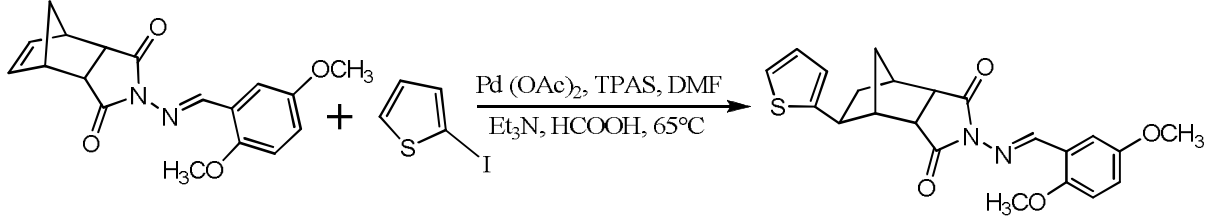
172

Şekil 6.60 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.61 Bileşik 17'nin LC-MSD spektrumu.

6.6.6 8-(2-Tiyenil)-4{[(2,5-dimetoksifenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 18, C₂₂H₂₂N₂O₄S)



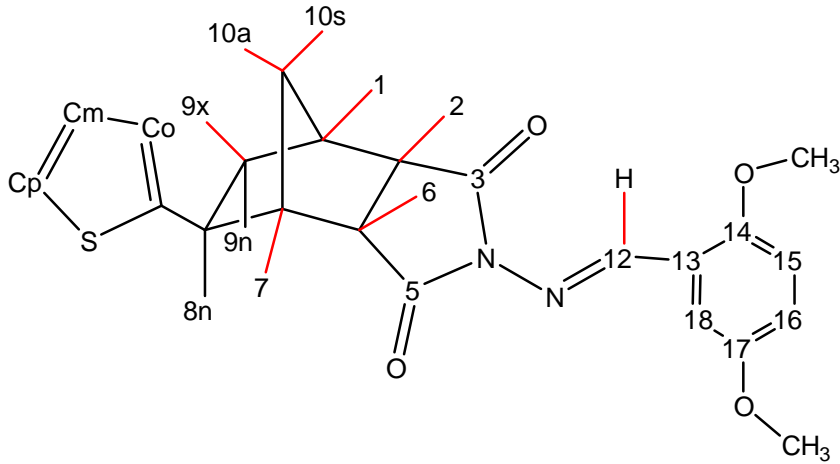
Bileşik 9

Bileşik 18

Bileşik 9 ile 2-iyodotiyofenin indirgen Heck reaksiyonu genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 19 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 167°C ; R_f = 0.42 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim % 65.

Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri:



FTIR (KBr) : ν = 3119 ve 3058 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2964, 2881 ve 2837 (alifatik, C-H gerilimleri), 1759 ve 1698 (C=O gerilimleri), 1613 ve 1595 (C=N ve C=C gerilimleri), 1494, 1467, 1455, 1421 ve 1384 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1224 (C-O gerilimi),

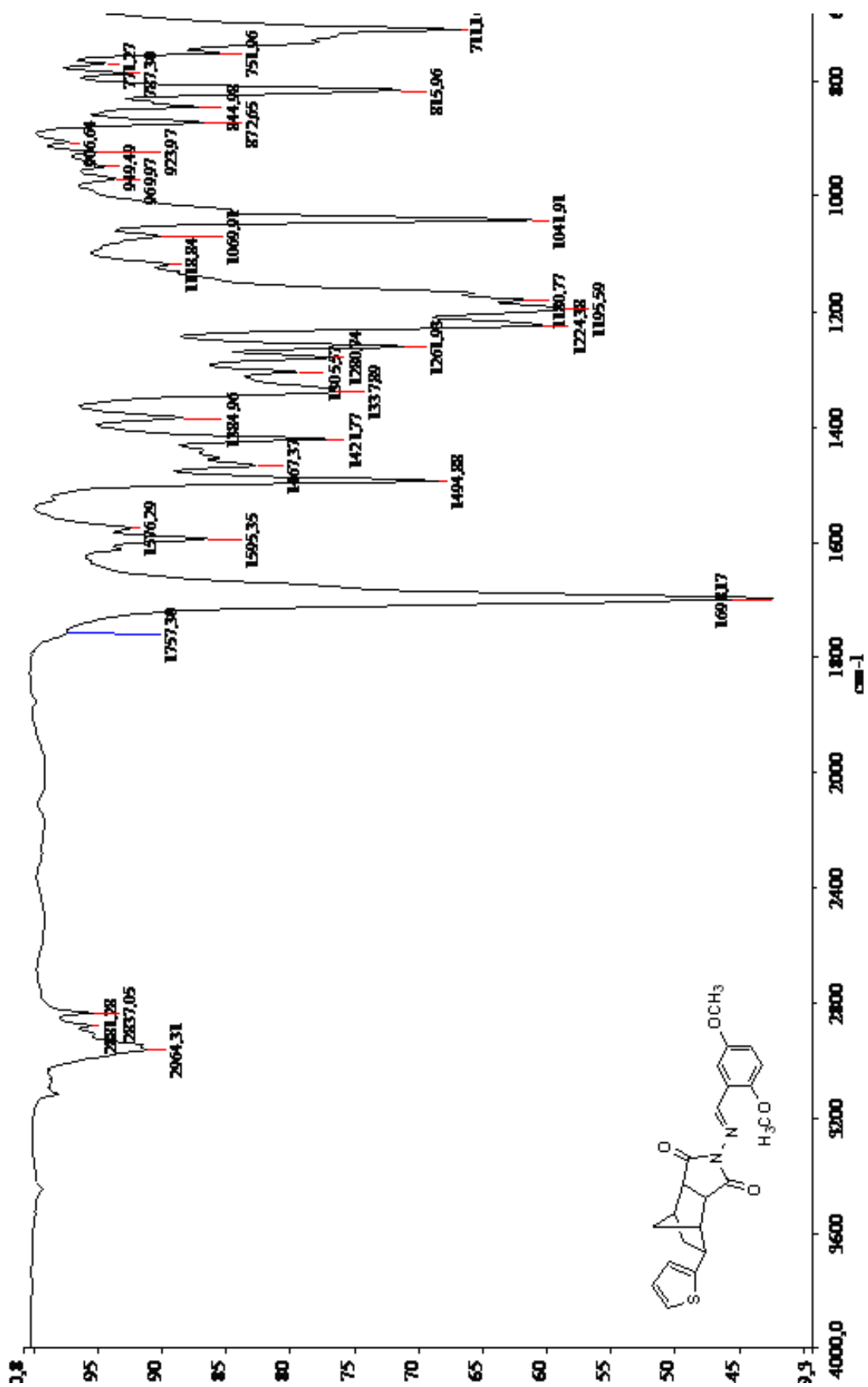
1195 (C-N salınımı), 815, 733 ve 711 (monosubstituearomatik halka ve 1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

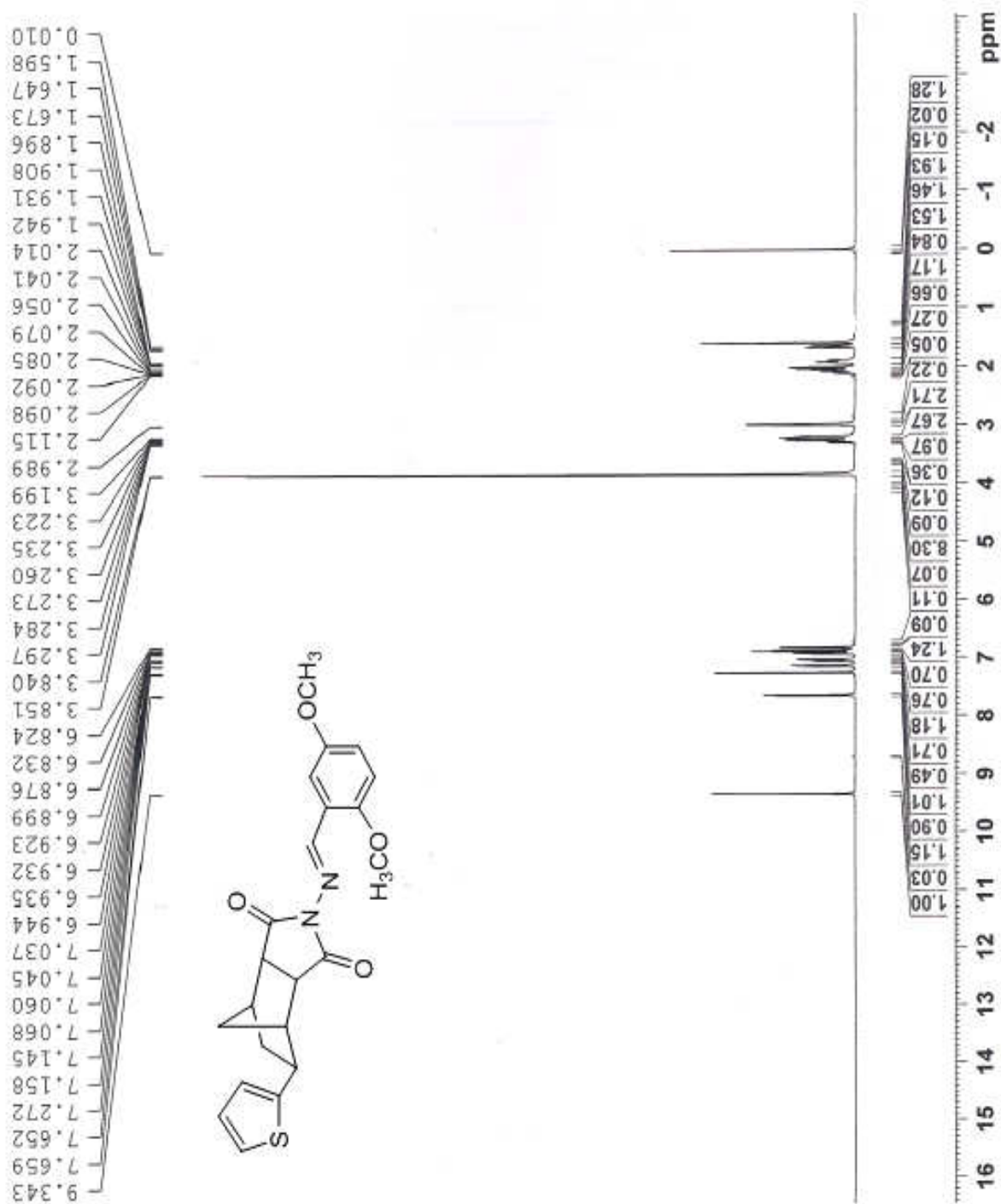
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.65-1.67 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{10a}), 1.89-1.94 (m, 1H, H_{10s}), 2.01-2.11 (m, 2H, H_{9x} , H_{9n}), 2.98 (brs, 2H, H_1 ve H_7), 3.19-3.29 (m, 3H, H_2 , H_6 ve H_{8n}), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.82-6.83 (d, J = 3.20 Hz, 1H, H_{18}), 6.87-6.90 (d, J = 9.20 Hz, 1H, H_o), 6.93-6.95 (dd, J = 3.60, 4.80 Hz, 1H, H_m), 7.03-7.07 (dd, J = 3.20, 9.20 Hz, 1H, H_{15}), 7.14-7.16 (d, J = 5.20 Hz, 1H, H_p), 7.65-7.66 (d, J = 2.80 Hz, 1H, H_{16}), 9.34 (s, 1H, H_{12}) ppm.

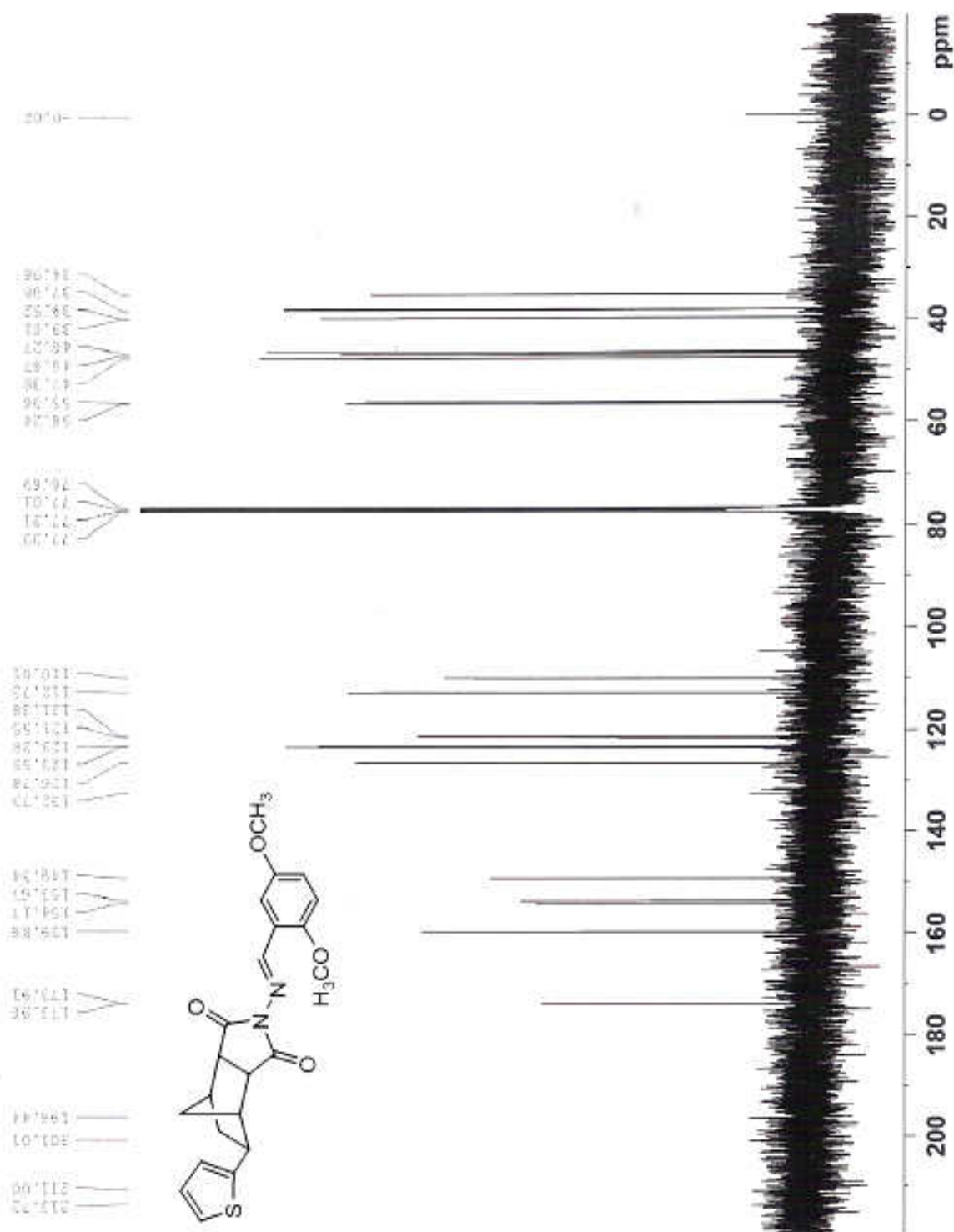
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 34.98 (C_9), 37.98 (C_1), 39.52 (C_7), 39.61 (C_{10}), 46.27 (C_8), 46.67 (C_2), 47.38 (C_6), 55.96-56.24 (2C, OCH_3), 110.01 (C_{15}), 112.73 (C_{18}), 121.38 (C_o), 121.55 (C_m), 123.38 (C_{13}), 123.55 (C_{16}), 126.78 (C_p), 149.34 (C_{subst}), 153.67 (C_{17}), 154.17 (C_{14}), 159.86 (C_{12}), 173.91-173.96 (C_3 - C_5) ppm

LC-MSD (EI) : m/z = 433 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 410 (M) $^+$, 409 ($\text{M}-1$) $^+$, 274 ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), 244 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$), 218 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$), 138 ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$).

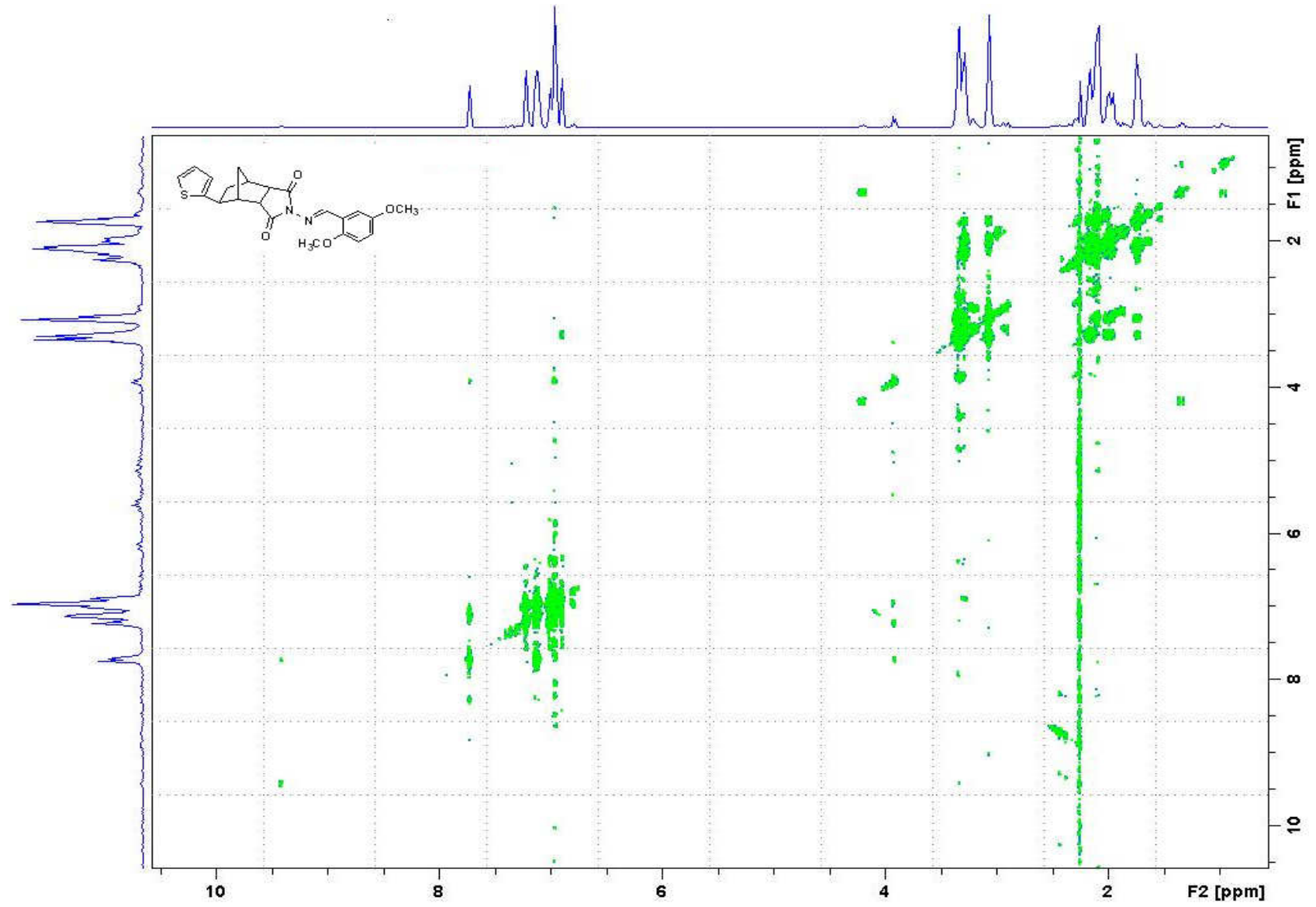
Şekil 6.62 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (KBr) .





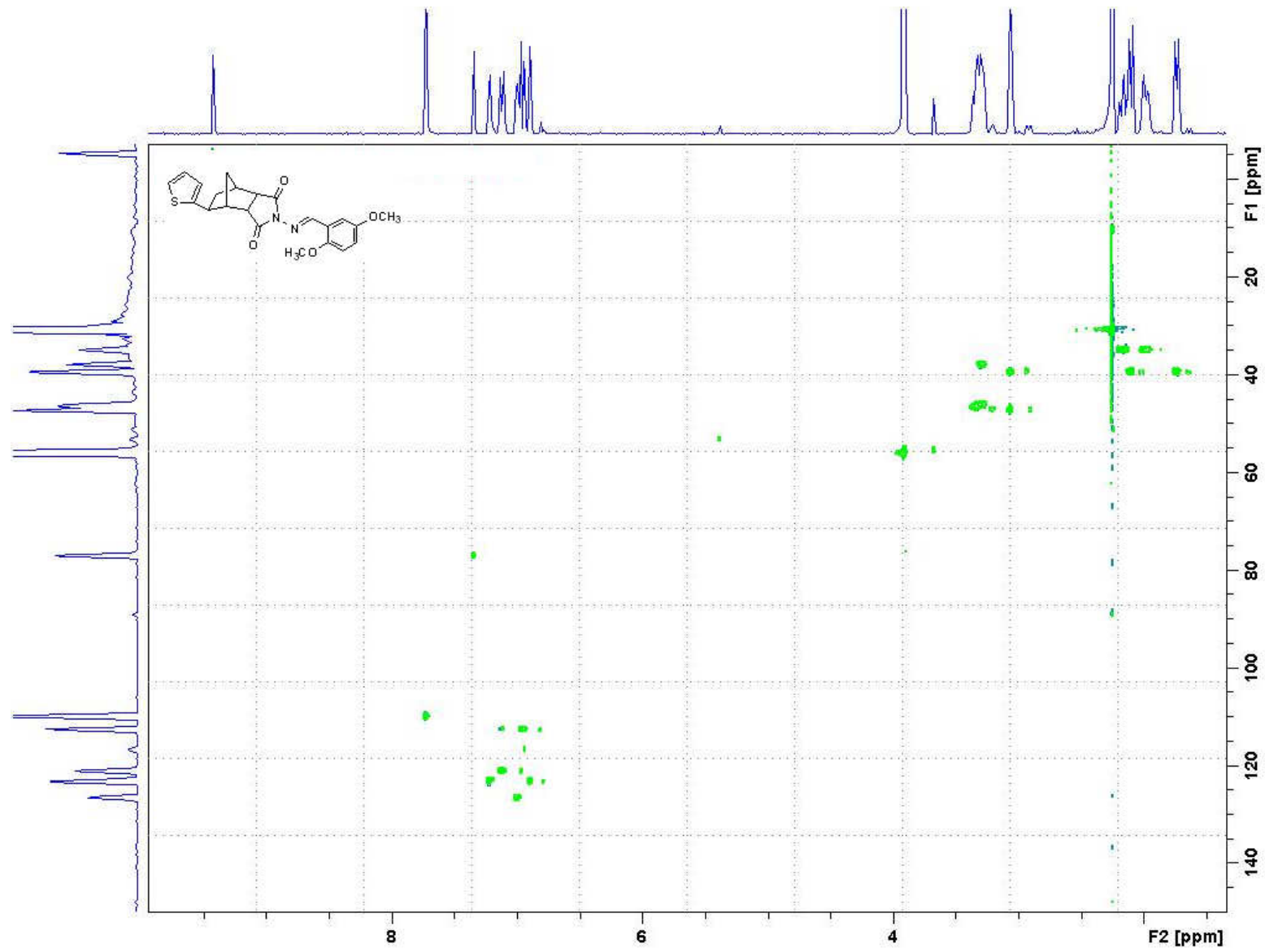


181

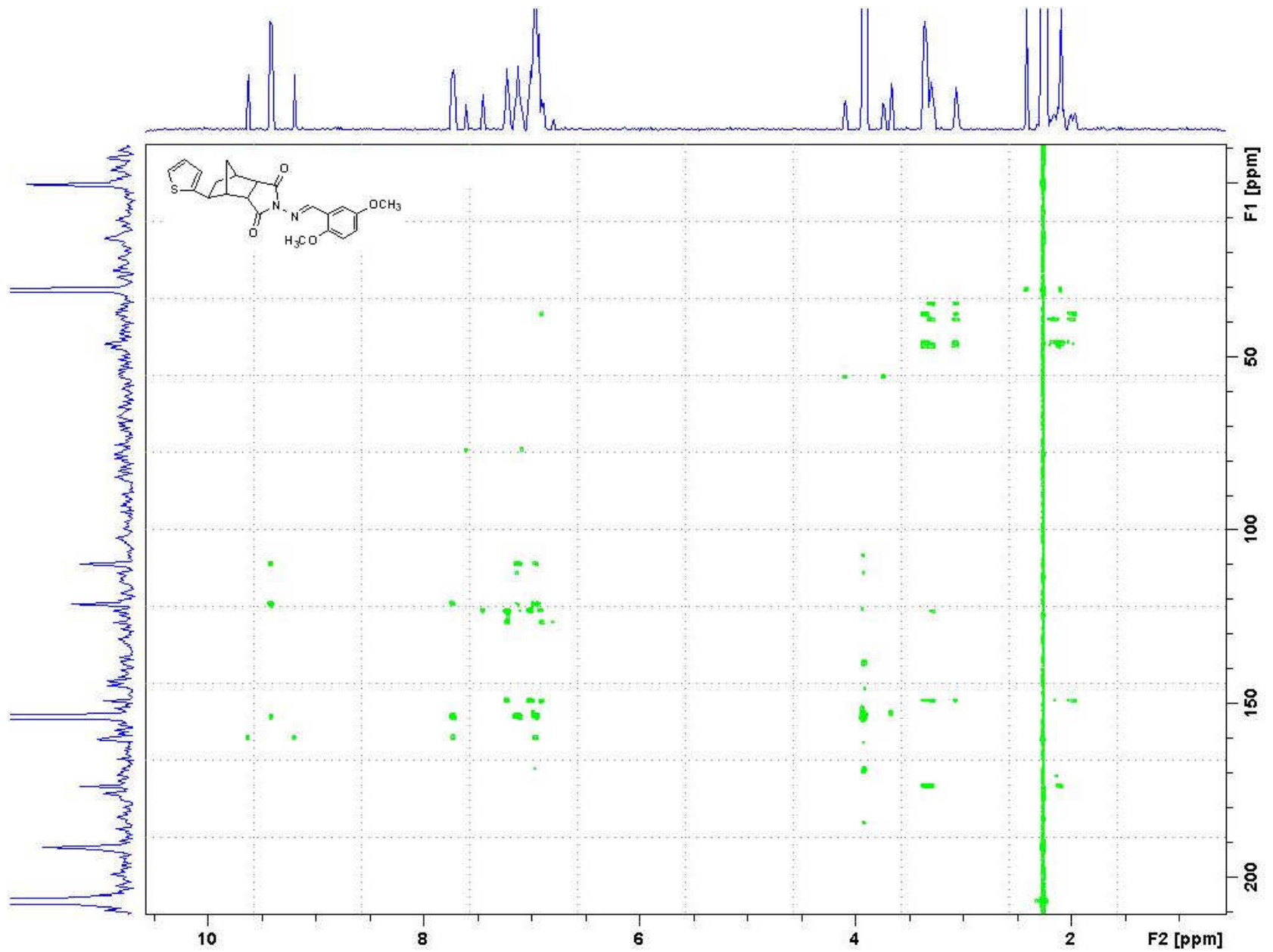


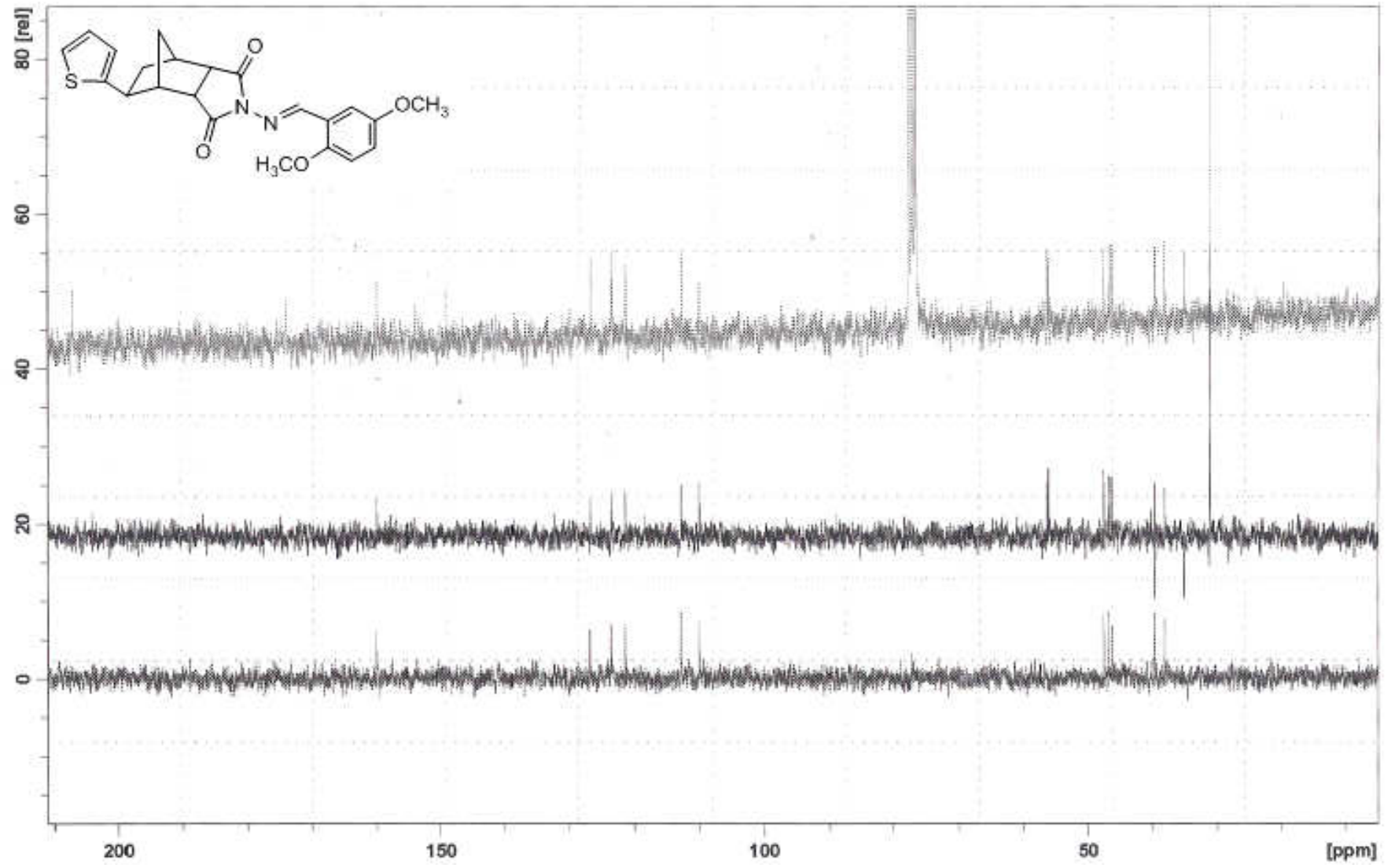
181

Şekil 6.65 Bileşik 18'in COSY spektrumu (CDCl₃).

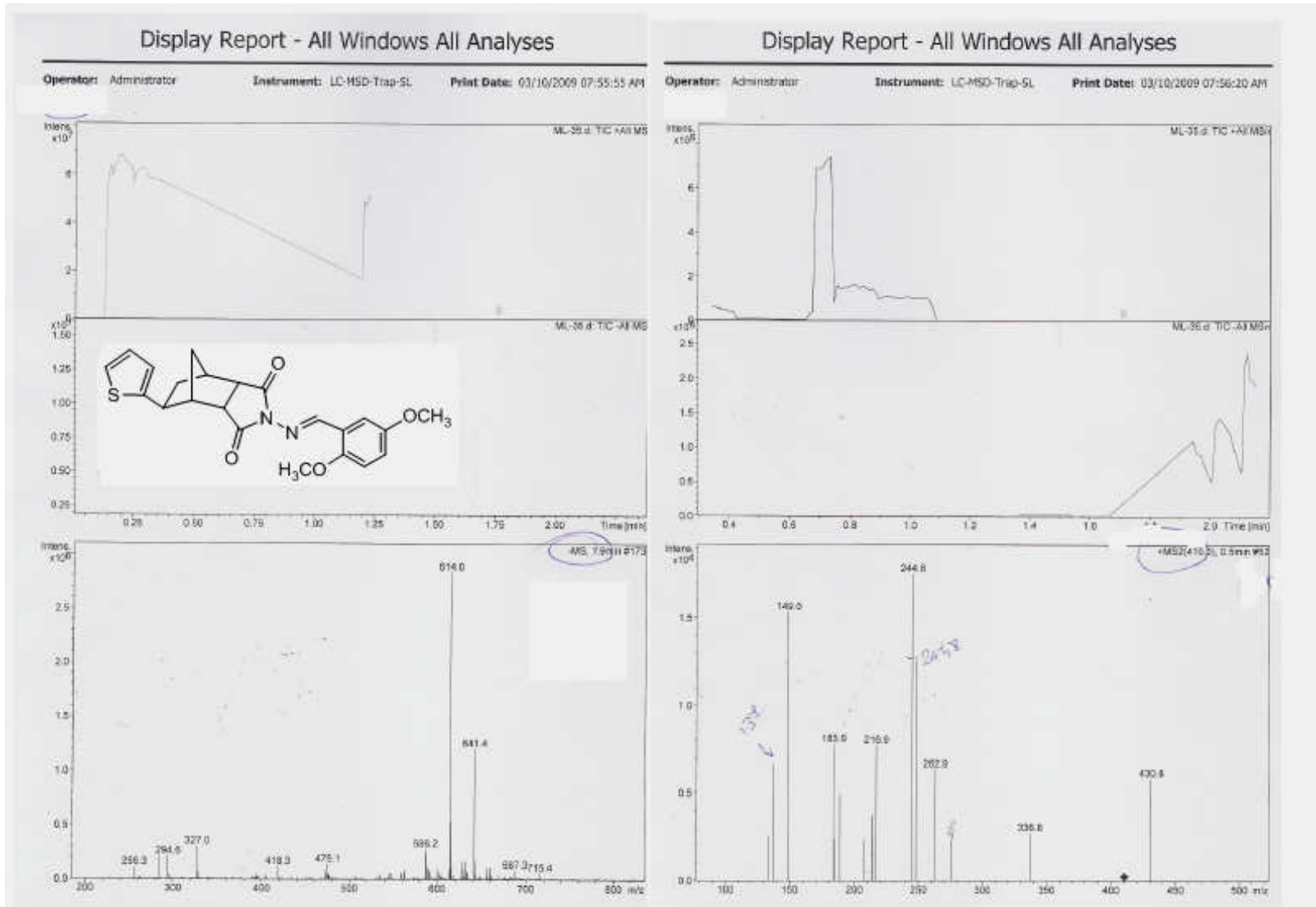


Şekil 6.66 Bileşik 18'in HSQC spektrumu (CDCl_3).

Şekil 6.67 Bileşik 18'in HMBC spektrumu (CDCl_3).

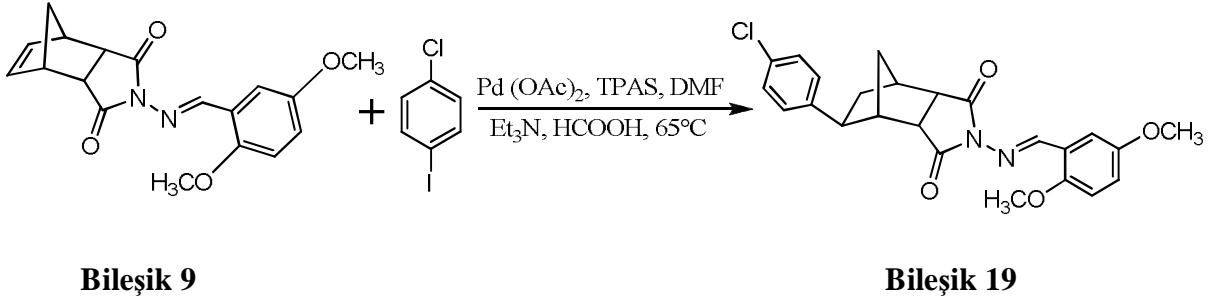


Şekil 6.68 Bileşik 18'in DEPT spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.69 Bileşik 18'in LC-MSD spektrumu.

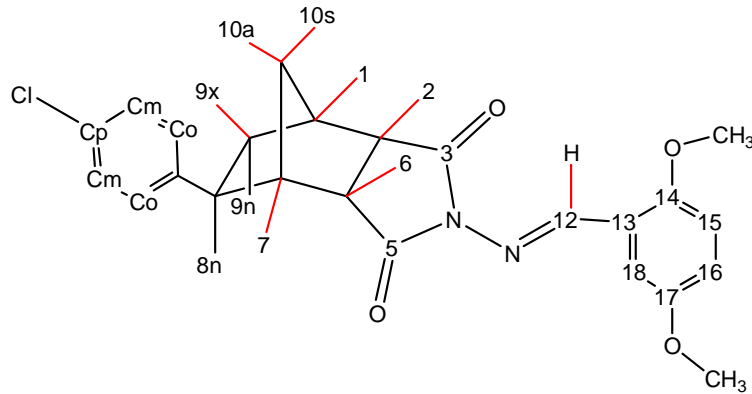
6.6.7 8-(4-Klorofenil)-4-[(2,5-dimetoksifenil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 19, C₂₄H₂₃ClN₂O₄)



Bileşik 9 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 20 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (1:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 185°C; R_f = 0.45 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %55.

Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri:

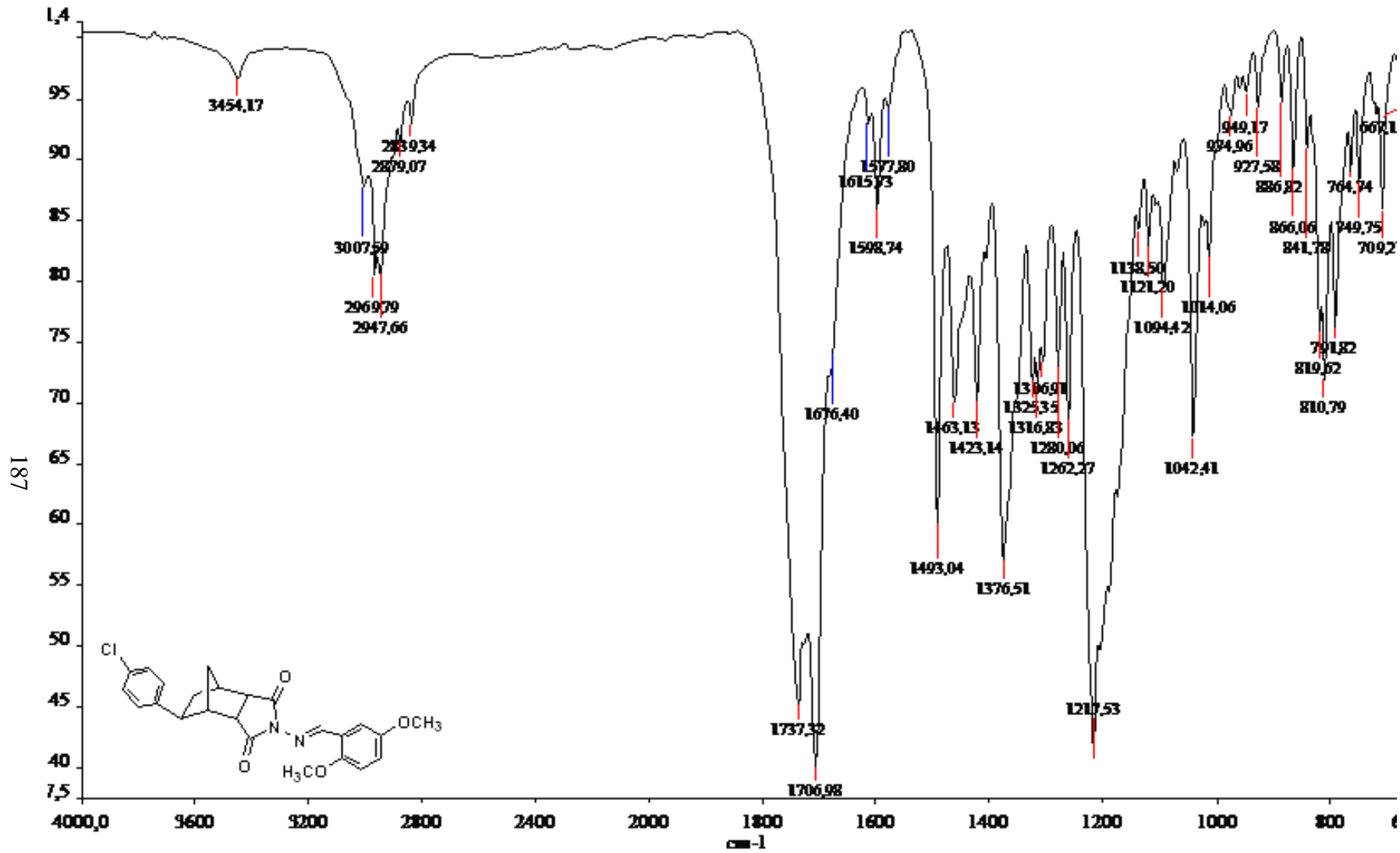


FTIR (ATR) : ν = 3053 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2969, 2951, 2875 ve 2836 (alifatik, C-H gerilimleri), 1768 ve 1704 (C=O gerilimleri), 1614 ve 1596 (C=N ve C=C gerilimleri), 1493, 1464, 1423 ve 1375 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1221 (C-O gerilimi), 1180 (C-N salınımı), 837, 812, 792 ve 751 (1,4-disubstituearomatik halka, ve 1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

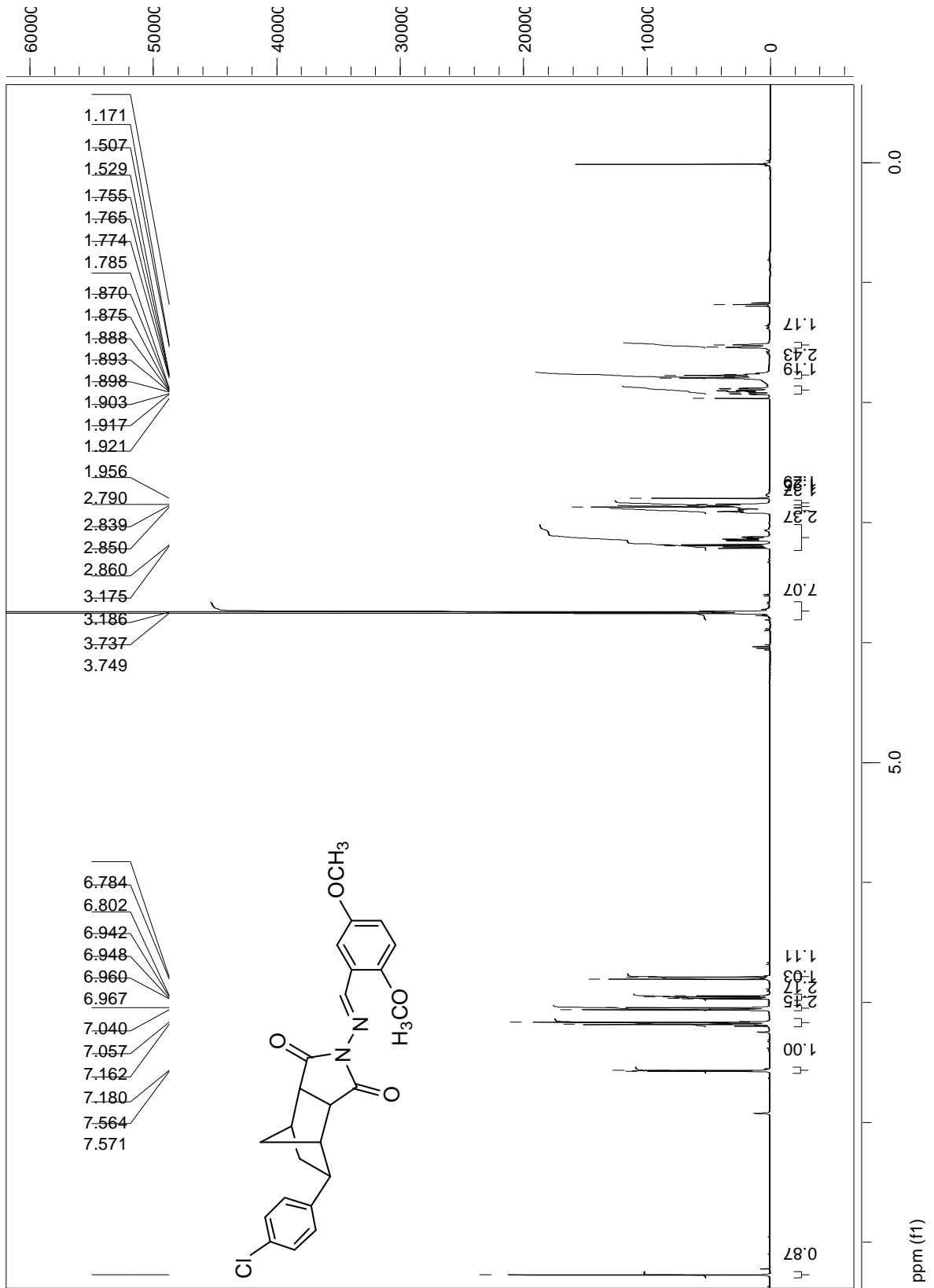
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.62-1.68 (m, 2H, H_{10a} ve H_{10s}), 1.88-1.90 (d, J = 9.76 Hz, 1H, H_{9x}), 2.06-2.11 (ddd, J = 1.95, 8.78, 11.71 Hz, 1H, H_{9n}), 2.91 (brs, 1H, H₇), 2.97-2.98 (d, J = 4.88 Hz, 1H, H₁), 3.14-3.17 (ddd, J = 1.95, 8.78, 11.71 Hz, 1H, H_{8n}), 3.21-3.25 (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.78-6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₁₈), 6.94-6.97 (dd, J = 8.6-3.8 Hz, 1H, H₁₅), 7.04-7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_m), 7.16-7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H, aromatik H₀), 7.56-7.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H₁₆), 9.27 (s, 1H, H₁₂) ppm.

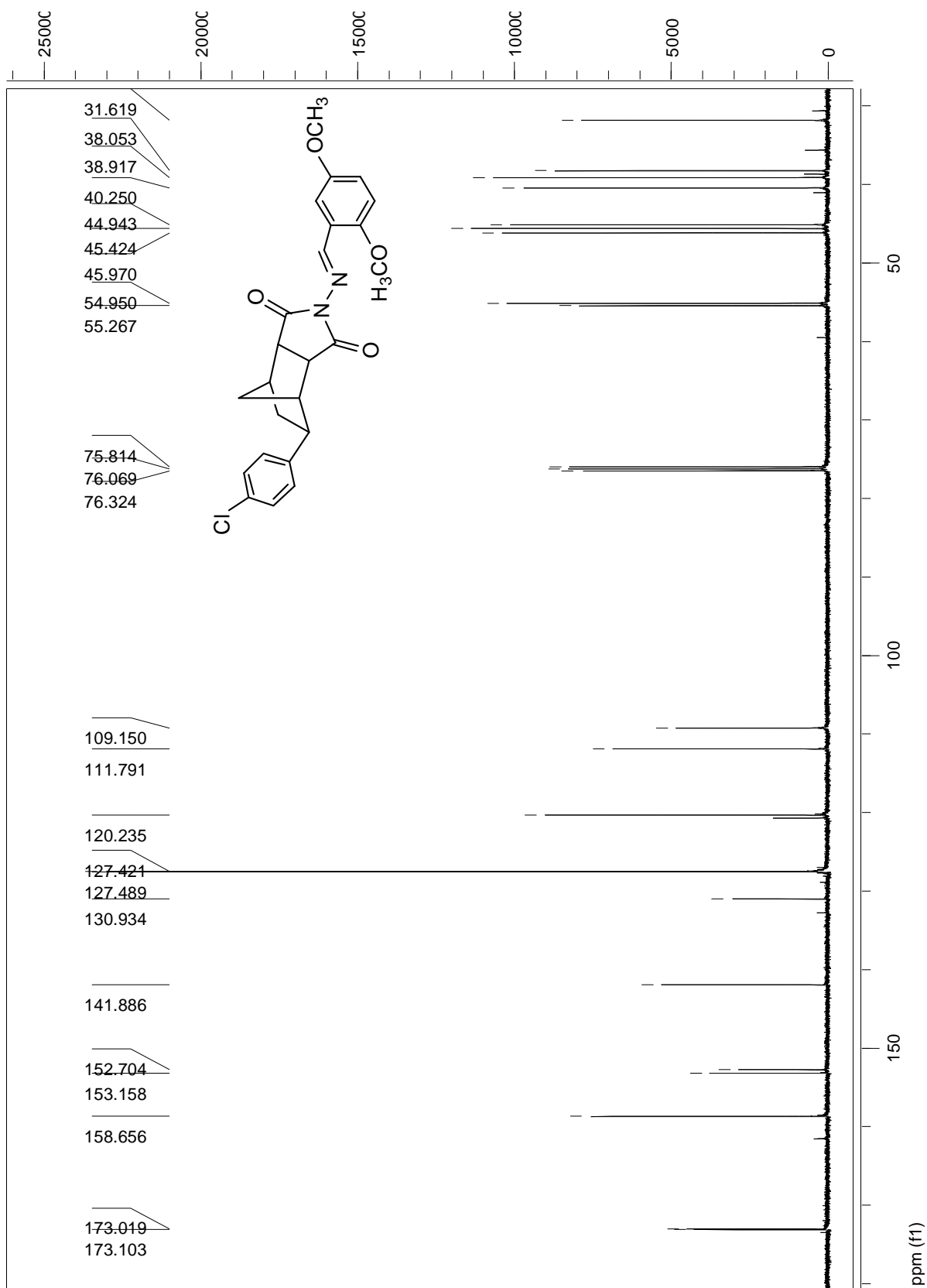
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 31.61 (C_9), 38.05 (C_1), 38.91 (C_7), 40.25 (C_{10}), 44.94 (C_8), 45.24 (C_2), 45.97 (C_6), 54.95, 55.27 (2C, OCH_3), 109.15 (C_{15}), 111.80 (C_{18}), 120.23 (C_{16}), 120.62 (C_{13}), 127.42 (2C, C_m), 127.49 (2C, C_o), 130.94 ($\text{C}_{\text{subst.}}$), 141.88 (C_p), 152.70 (C_{17}), 153.15 (C_{14}), 158.65 (C_{12}), 173.02-173.10 (C_3 - C_5) ppm.

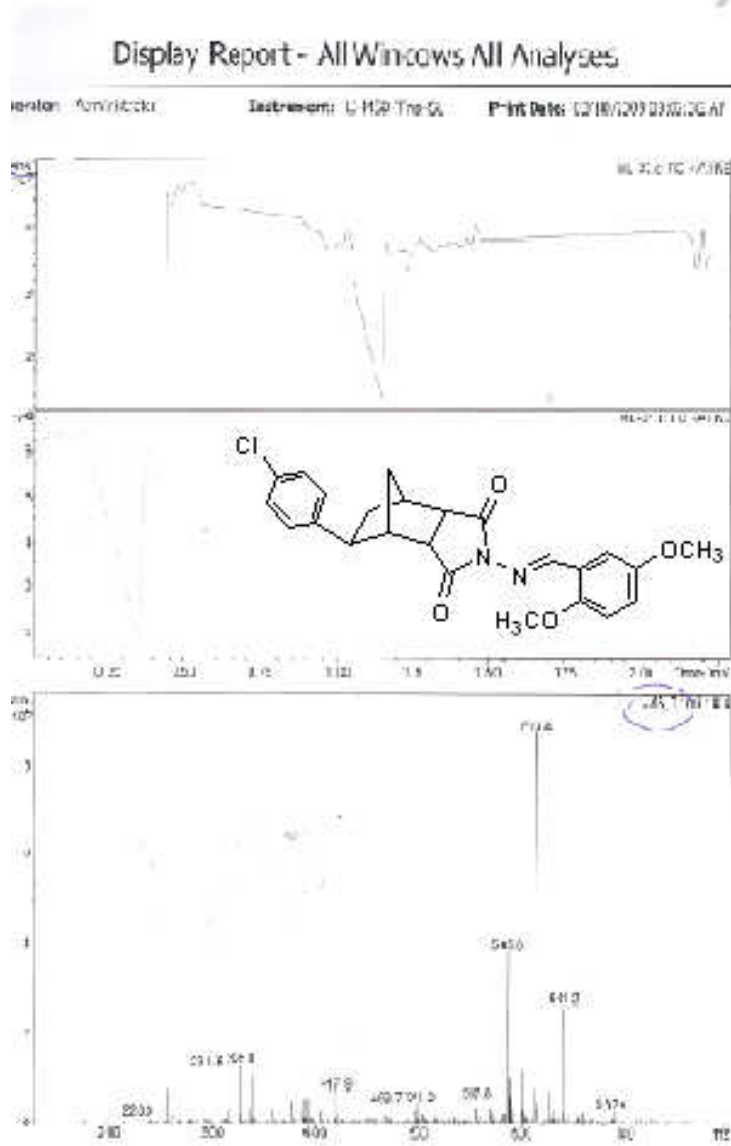
LC-MSD (EI) : m/z = 439 ($\text{M}+1$)⁺, 438 (M)⁺, 437 ($\text{M}-1$)⁺, 378 ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$), 322 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$), 268 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$), 246 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$), 139 ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}$).



Şekil 6.70 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (ATR) .

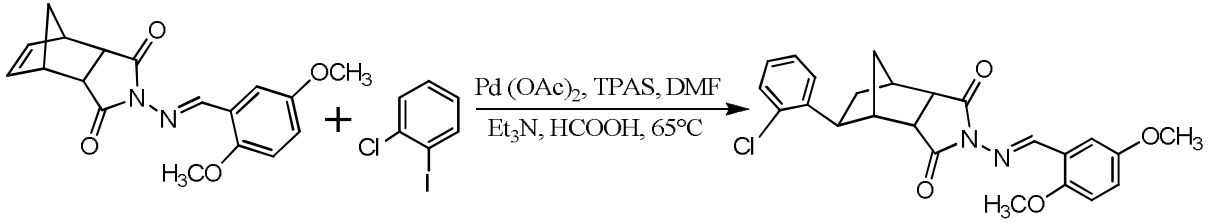
Şekil 6.71 Bileşik 19'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.72 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.73 Bileşik 19'un LC-MSD spektrumu.

6.6.8 8-(2-Klorofenil)-4[[2,5-dimetoksifenil]metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-endo-3,endo-5-dion (Bileşik 20, C₂₄H₂₃ClN₂O₄)



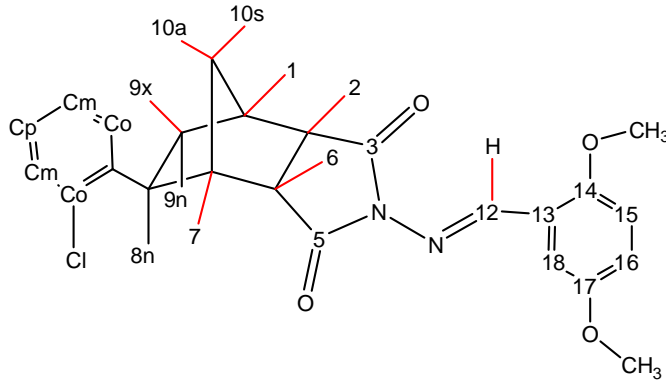
Bileşik 9

Bileşik 20

Bileşik 9 ile 1-iyodo-2-klorobenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 26 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı. (2:1, etil asetat/n-hekzan)

Beyaz renkli kristaller; en. 126°C; R_f = 0.39 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim % 59.

Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri:



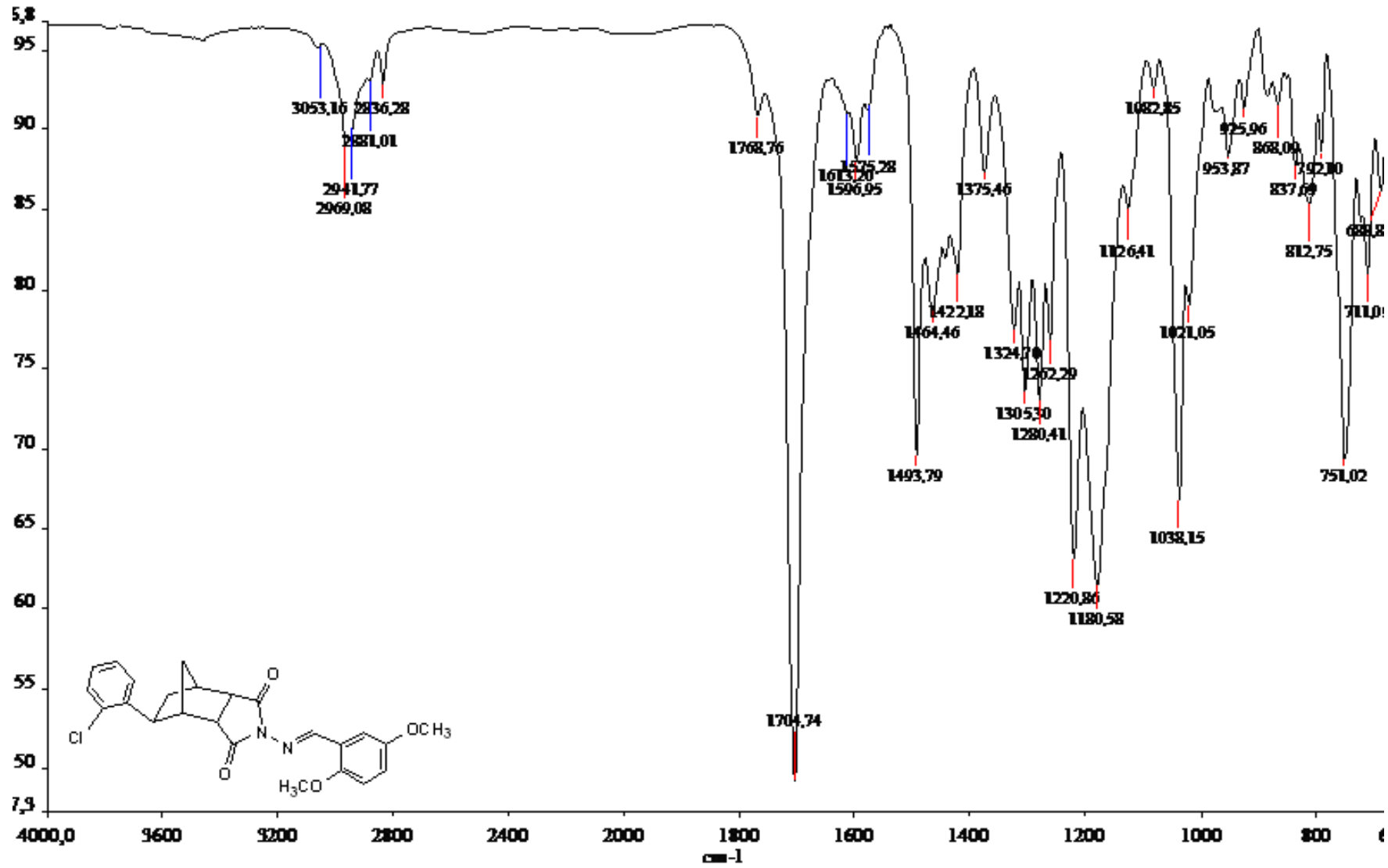
FTIR (KBr) : $\nu = 3053$ ve 2969 (aromatik =C-H gerilimleri), 2951 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1768 ve 1704 (C=O gerilimleri), 1613 ve 1596 (C=N ve C=C gerilimleri), 1493 , 1464 ve 1441 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 837 ve 812 ve 792 (aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 1.54$ - 1.68 (m, 3H, H_{10a}, H_{10s}, H_{9x}), 1.88 - 1.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H₈), 2.06 - 2.11 (ddd, $J = 14$ - 9 - 2 Hz, 1H, H_{9n}), 2.89 - 2.93 (brs, 1H, H₇), 2.97 - 2.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H₁), 3.14 - 3.18 (ddd, $J = 14$ - 7 - 2 Hz, 1H, H₆), 3.21 - 3.23 (m, 1H, H₂), 3.73 (s, 1H, OCH₃), 3.77 (s, 1H, OCH₃), 6.78 - 6.81 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H₁₈), 6.95 - 6.96 (dd, $J = 6$ - $3,8$ Hz, 1H,

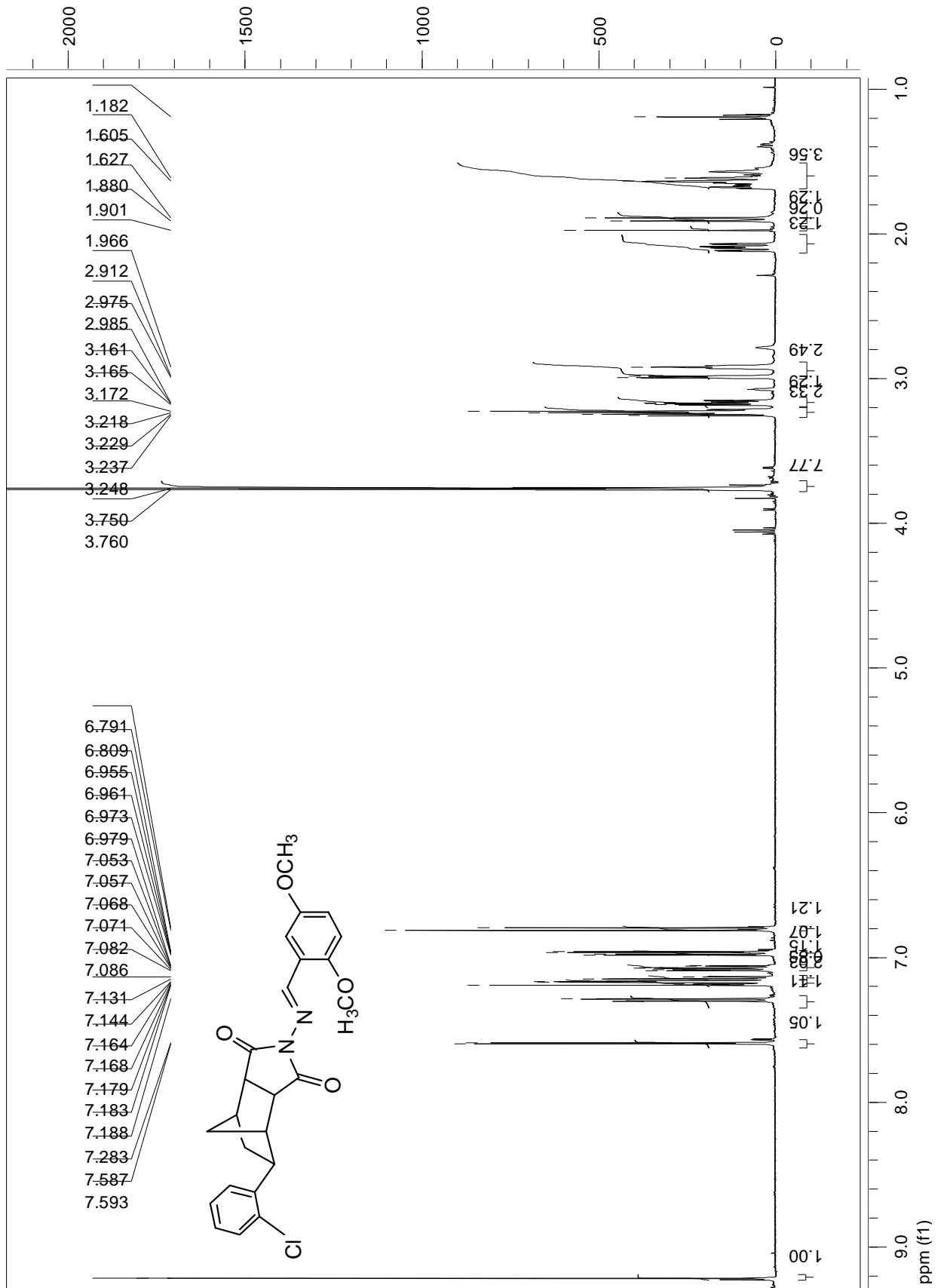
H₁₆), 7.04-7.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{m2}), 7.13-7.19 (m, 2H, aromatik H_o, H_p), 7.28-7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, H_{m1}), 7.58-7.59 (d, $J=3.8$ Hz, 1H, H₁₅), 9.21 (s, 1H, H₁₂) ppm.

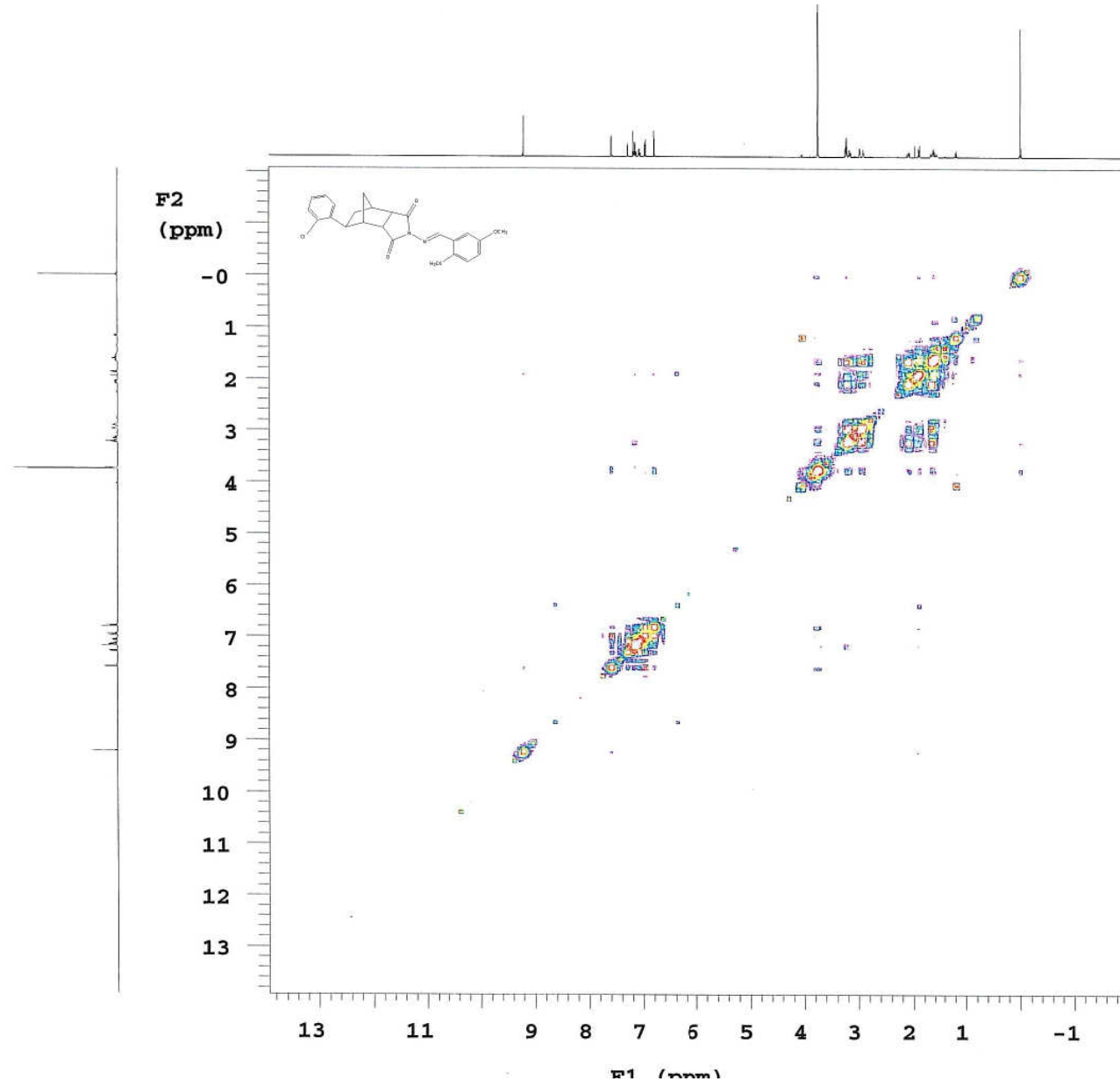
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 32.20 (C₉), 38.02 (C₁), 39.00 (C₇), 40.05 (C₁₀), 43.60 (C₈), 45.24 (C₆), 46.10 (C₂), 55.25, 55.40 (2C, OCH₃), 110.25 (C₁₅), 111.60 (C₁₈), 120.60 (C₁₆), 125.25 (C_p), 126.20 (C₀), 127.10 (C_{m-2}), 128.82 (C_{m-1}), 138.15 (C₁₃), 140.75 (2C, C₁₄ ve C₁₇), 154.50 (C_{subst.}), 156.10 (C_{o-Cl}), 158.65 (C₁₂), 172.80-173.18 (C₃-C₅) ppm.

LC-MSD (EI) : $m/z=$ 439 (M+1)⁺, 438 (M)⁺, 437 (M-1)⁺, 378 (C₂₂H₁₉ClN₂O₂), 322 (C₁₂H₂₂N₂O₂), 268 (C₁₆H₁₆N₂O₂), 246 (C₁₄H₁₈N₂O₂), 139 (C₁₈H₁₃NO).

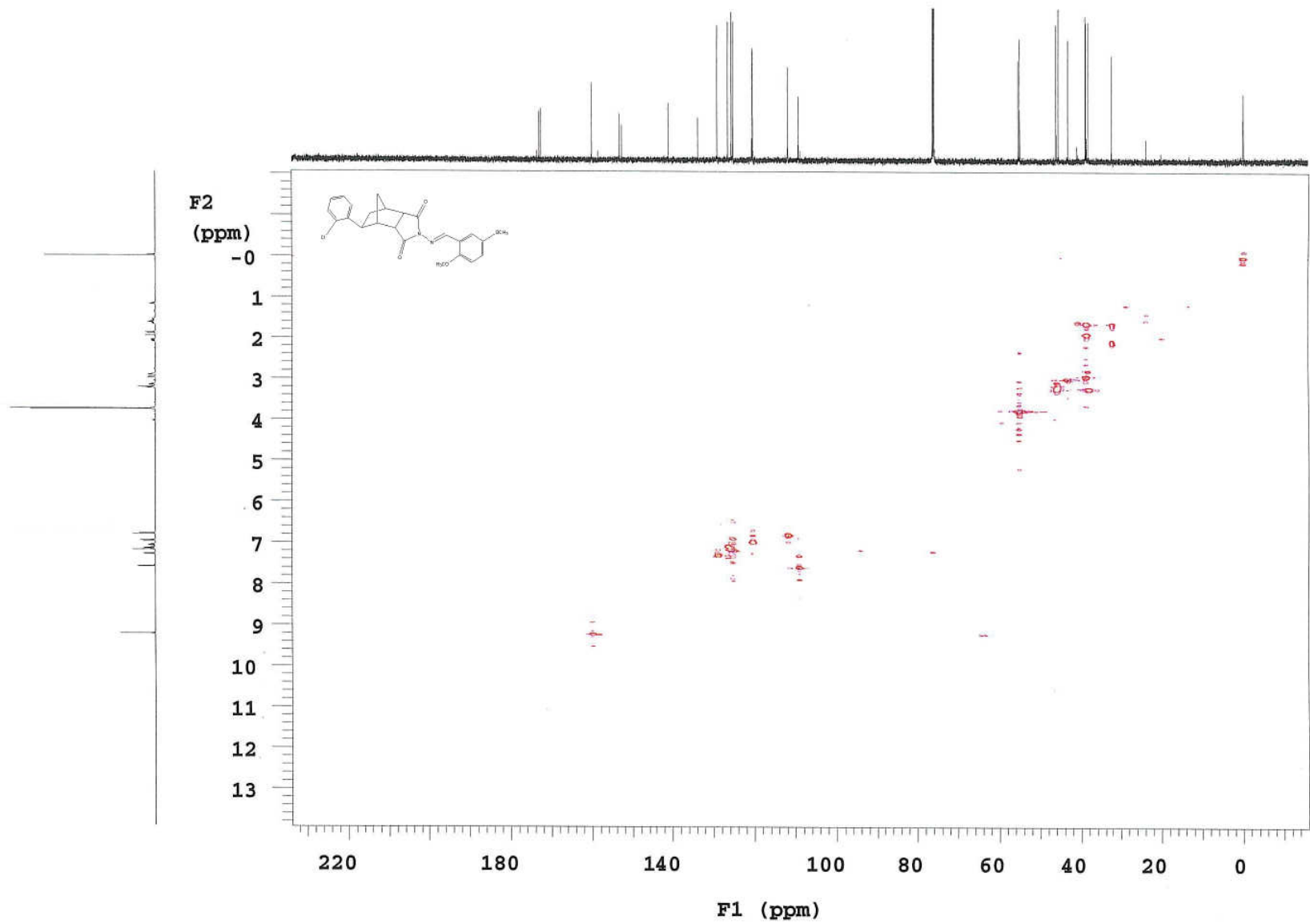


Şekil 6.74 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (KBr) .

Şekil 6.75 Bileşik 20'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

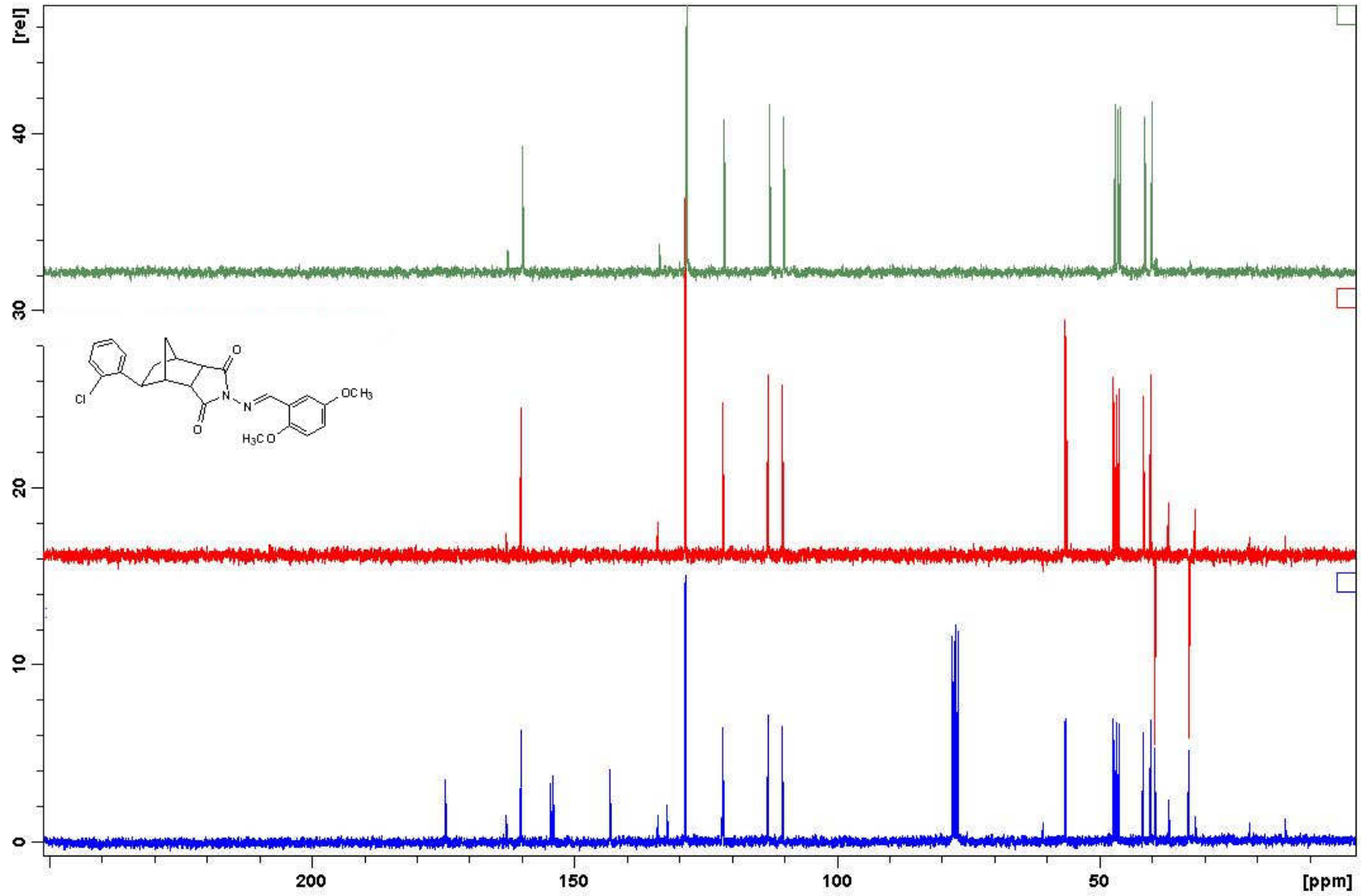


Şekil 6.76 Bileşik 20'nin COSY spektrumu (CDCl₃).



Şekil 6.77 Bileşik 20'nin HMQC spektrumu (CDCl_3).

197



197

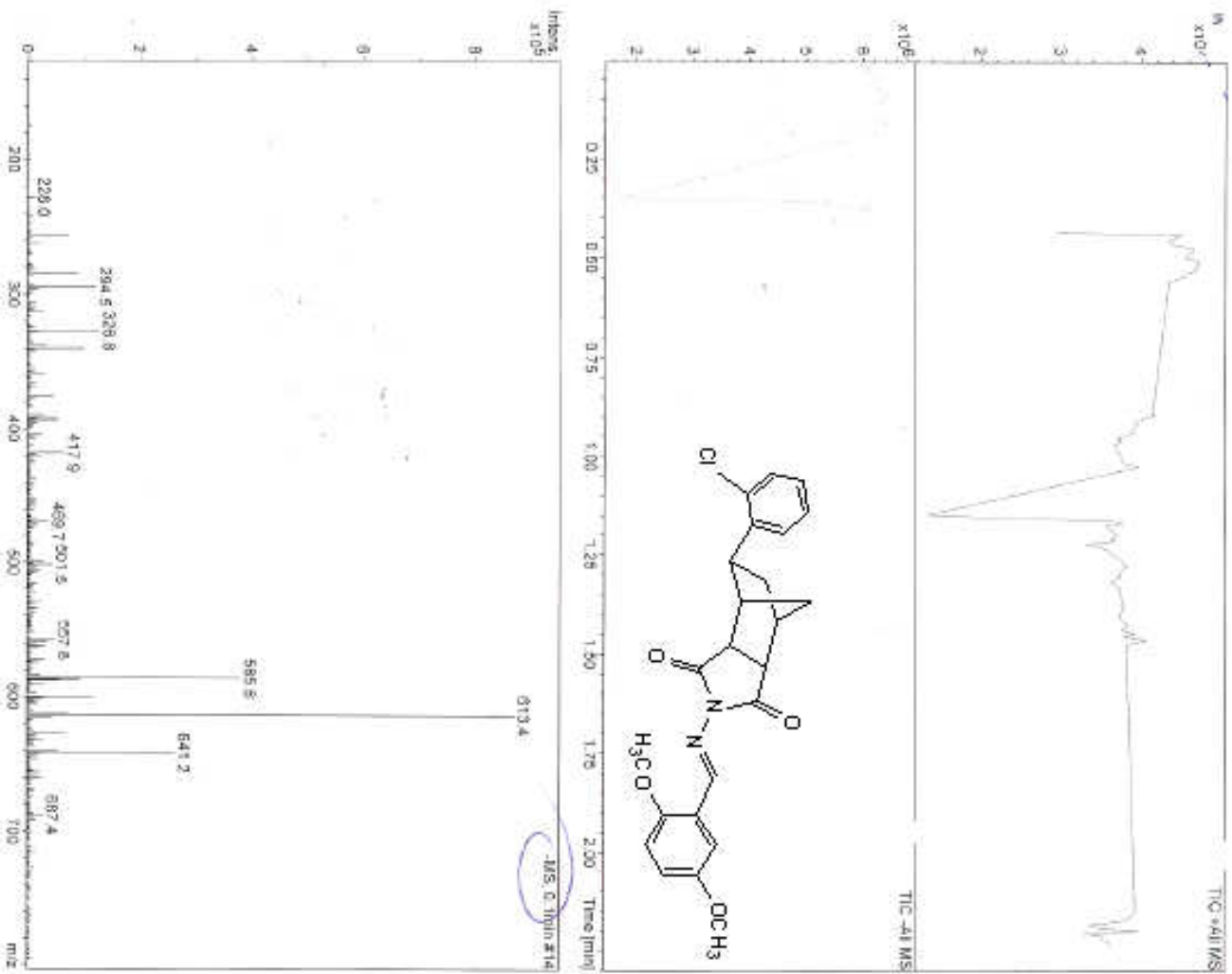
Şekil 6.78 Bileşik 20'nin DEPT spektrumu (CDCl₃) .

Display Report - All Windows All Analyses

Operator: Administrator

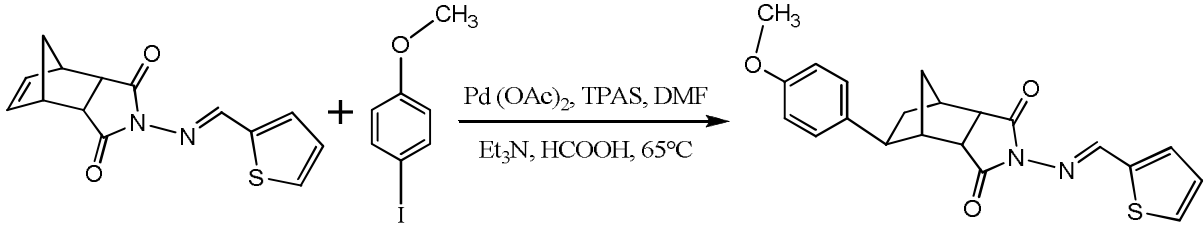
Instrument: LC-MSD-Trip-SE

Print Date: 03/10/2009 08:06:38 AM



Şekil 6.79 Bileşik 20'nin LC-MSD spektrumu .

6.6.9 8-(4-Metoksifenil)-4-[[2-tiyenilmetilen]amino]-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 21, C₂₁H₂₀N₂O₃S)



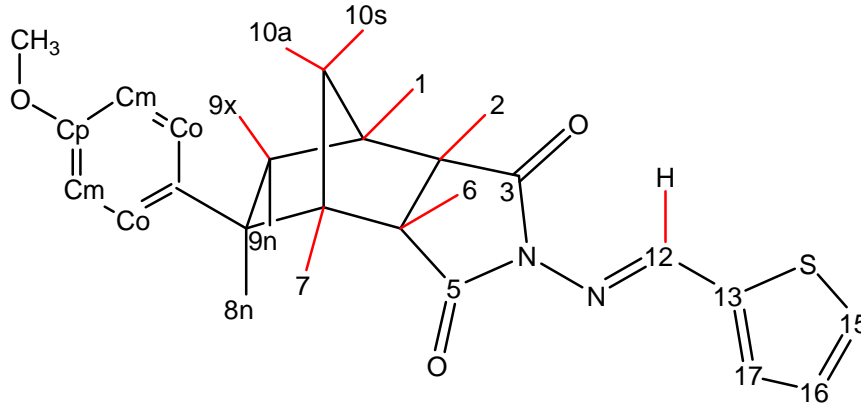
Bileşik 11

Bileşik 21

Bileşik 11 ile 1-iyodo-4-metoksibenzenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürünün TLC kontrolü ile reaksiyon 23 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (2:1, etil asetat/n-hekzan).

Beyaz renkli kristaller; en. 177 °C; R_f = 0.49 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %58.

Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri:

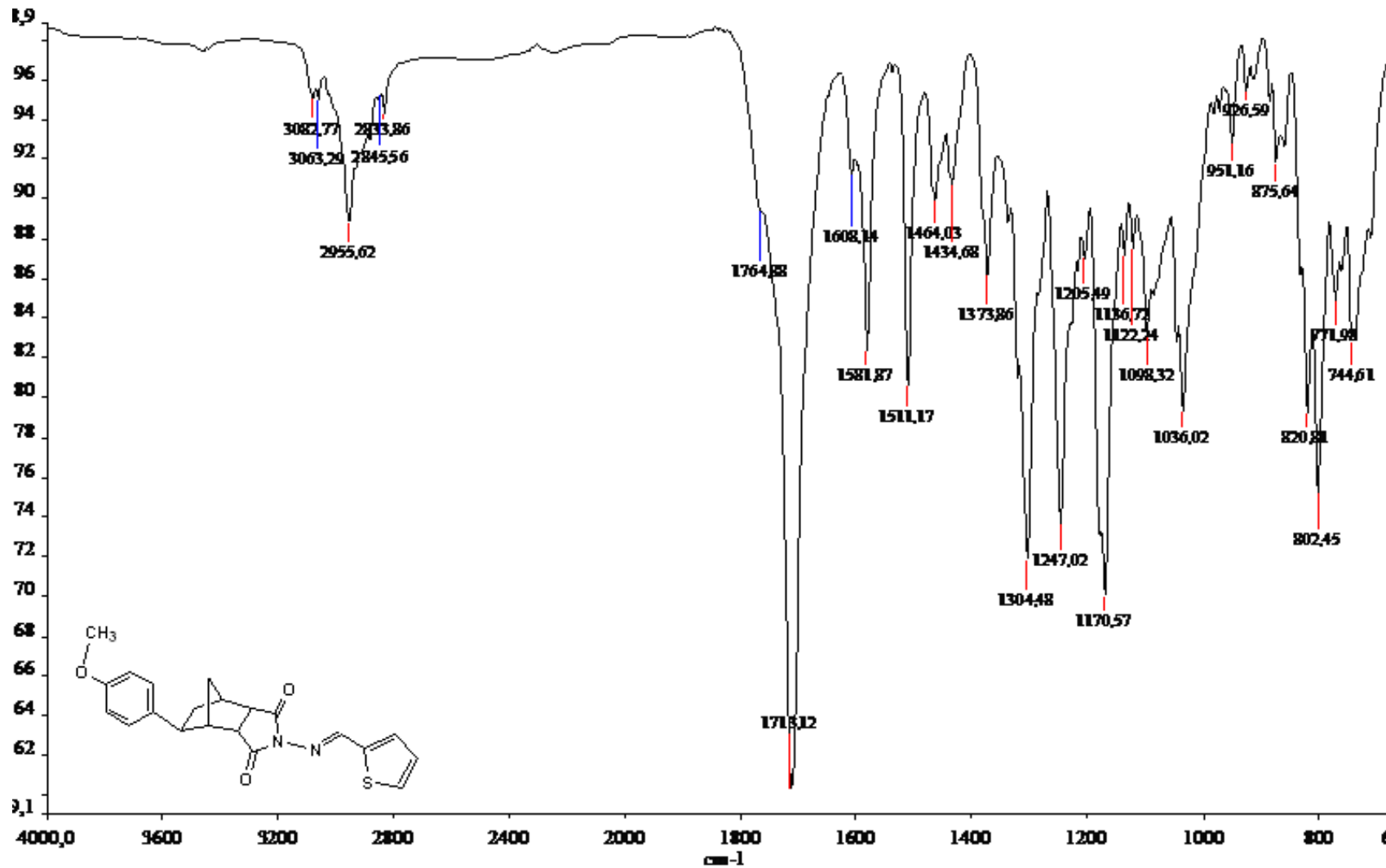


FTIR (KBr) : $\nu = 3082, 3068, 3053$ ve 3012 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2955 ve 2886 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1713 (C=O gerilimleri), 1609 ve 1581 (C=N ve C=C gerilimleri), $1511, 1464, 1434$ ve 1373 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1247 (C-O gerilimi), 1170 (C-N salınımı), $802, 744$ ve 723 (1,4-disubstüearomatik halka, ve monosubstüearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

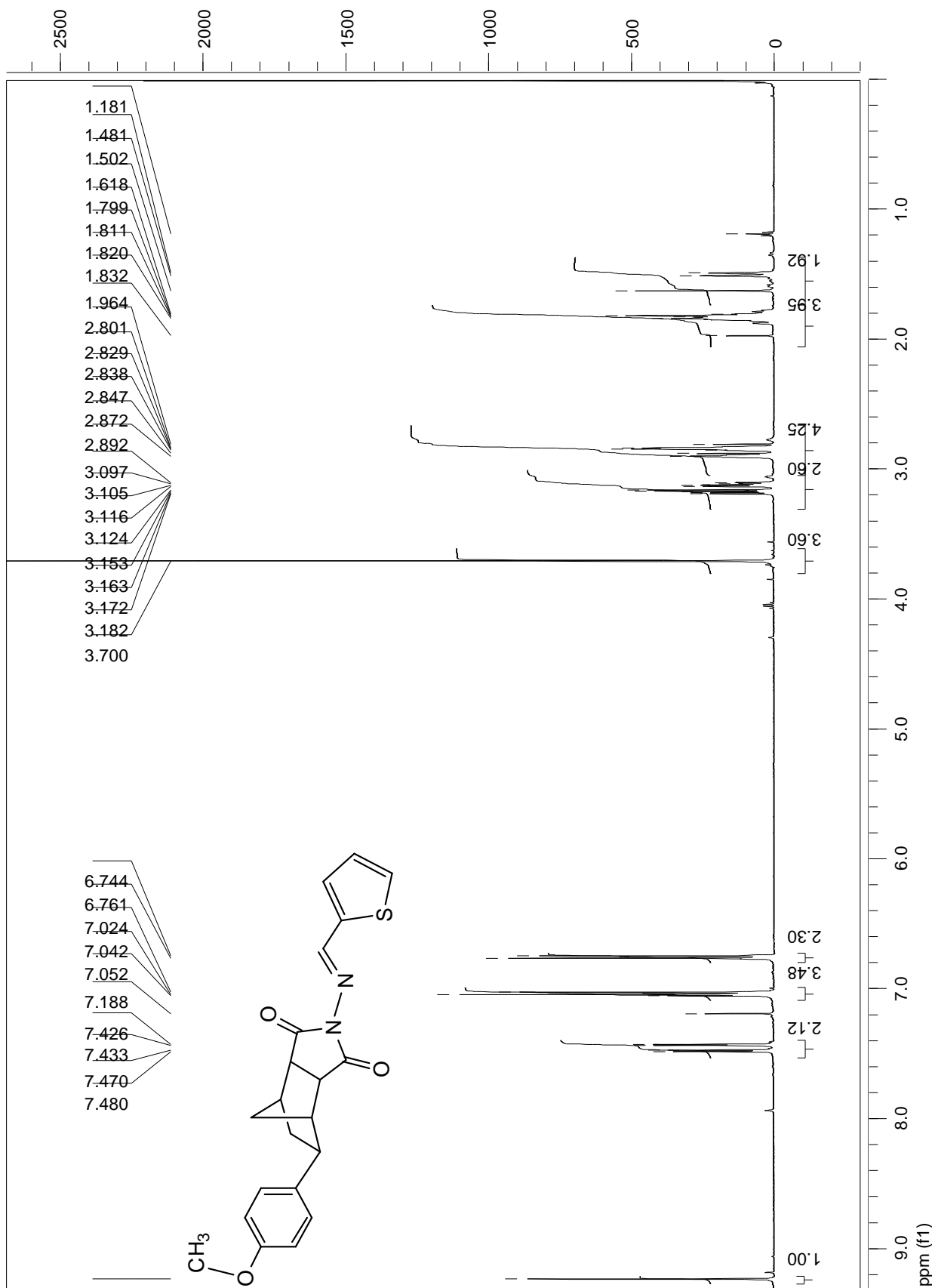
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : $\delta = 1.48-1.50$ (d, $J = 10.74$ Hz, 1H, H_{10a}), $1.79-1.83$ (m, 3H, H_{10s}, H_{9n}, H_{9x}), $2.82-2.85$ (m, 2H, H₁ ve H_{8n}), $2.88-2.90$ (brs, 1H, H₇), $3.09-3.18$ (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.69 (s, 3H, OCH₃), $6.74-6.76$ (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, aromatik H_m), $7.02-7.05$ (m, 3H, aromatik H_o ve H₁₇), $7.42-7.43$ (d, $J = 2.93$ Hz, 1H, H₁₆), $7.47-7.48$ (d, $J = 4.88$ Hz, 1H, H₁₅), 9.24 (s, 1H, H₁₂) ppm.

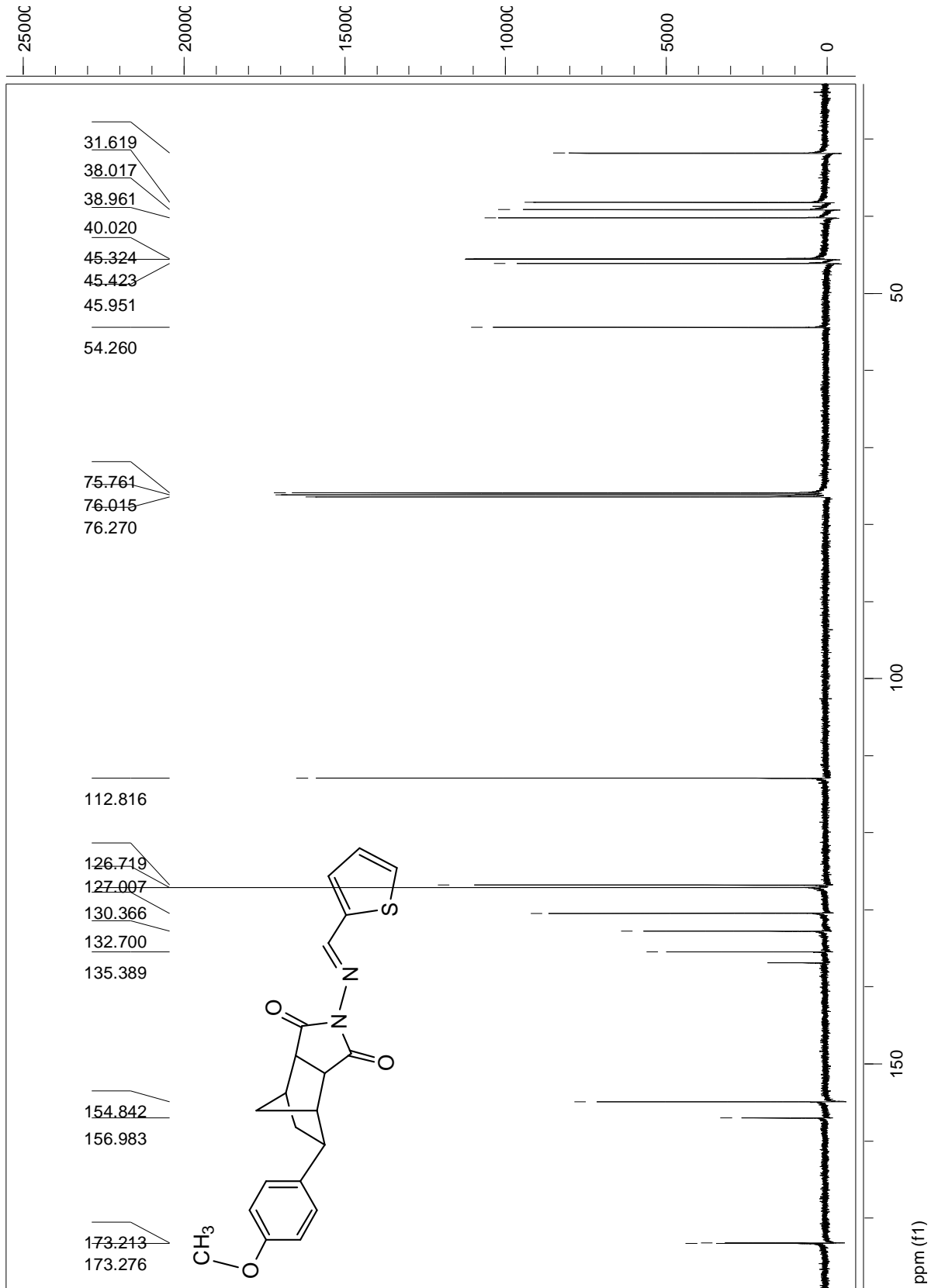
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 31.63 (C₉), 38.02 (C₁), 38.97 (C₇), 40.02 (C₁₀), 45.33 (C₈), 45.43 (C₂), 45.96 (C₆), 54.27 (1C, OCH₃), 112.83 (C₁₆), 26.73 (2C, C_m), 127.02 (2C, C_o), 130.378 (C₁₇), 132.713 (C₁₅), 135.405 (C_p), 136.84 (C₁₃), 154.86 (C_{subst}), 157.00 (C₁₂), 173.23-173.30 (C₃-C₅) ppm.

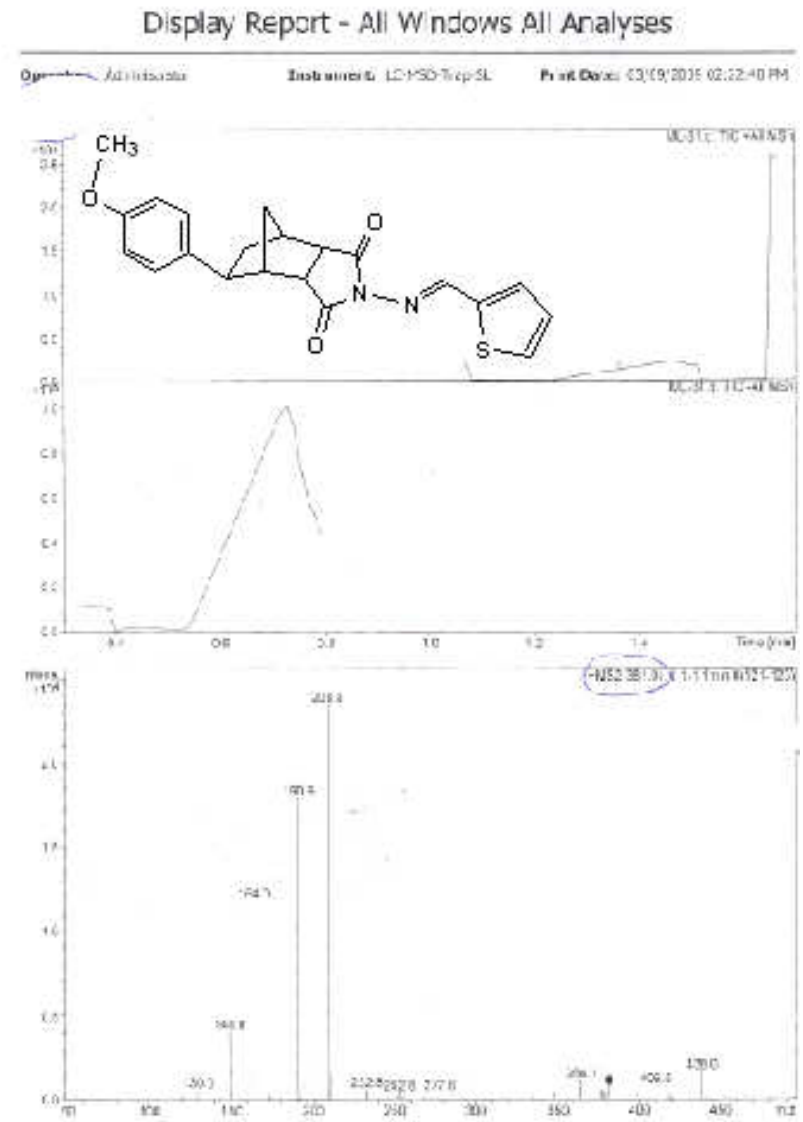
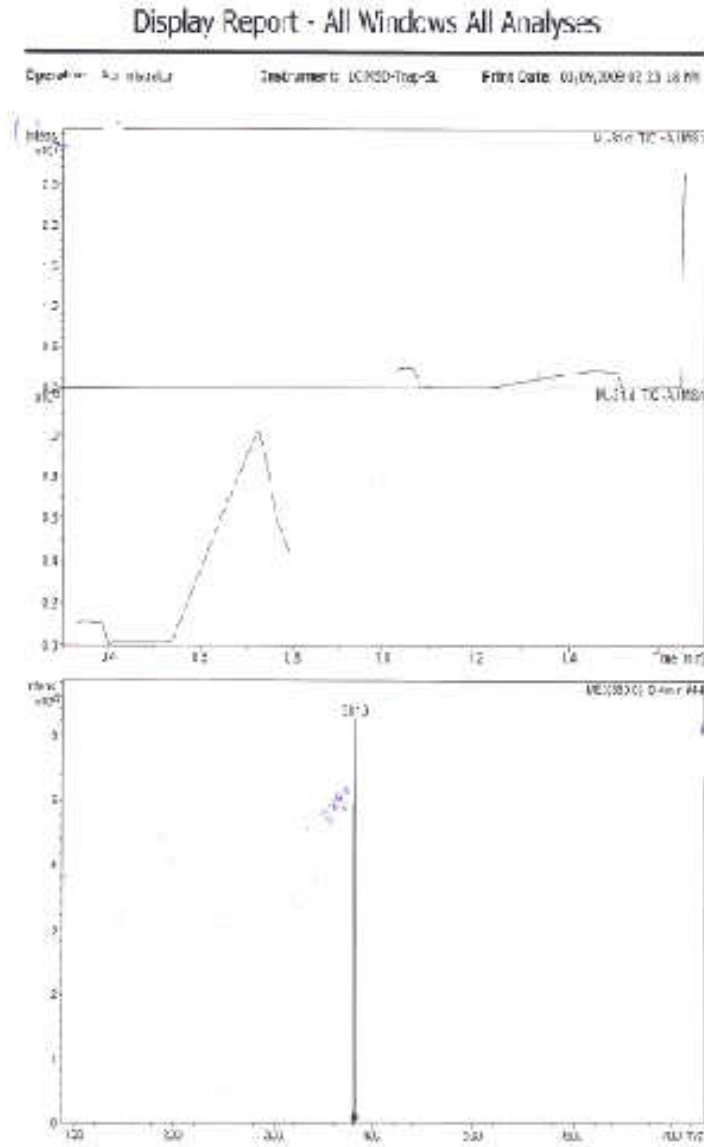
LC-MSD (EI) : m/z= 381 (M+1)⁺, 380 (M)⁺, 379 (M-1)⁺, 366 (C₂₀H₁₈N₂O₃S), 322 (C₂₀H₂₂N₂O₂), 232 (C₁₃H₁₆N₂O₂), 167 (C₉H₁₃NO₂).



Şekil 6.80 Bileşik 21'in FTIR spektrumu (KBr) .

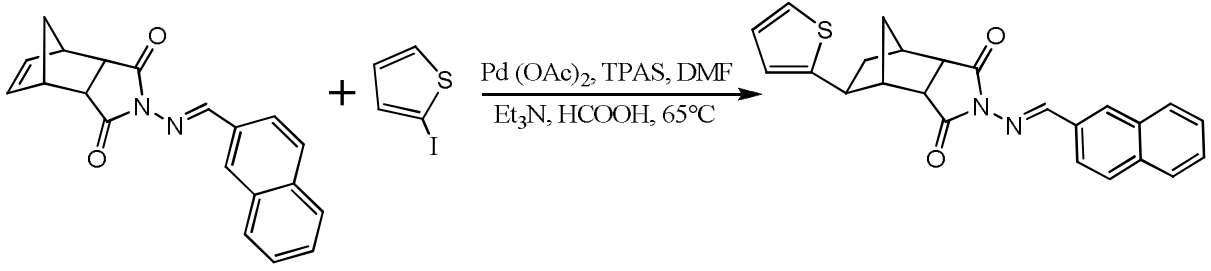
Şekil 6.81 Bileşik 21'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.82 Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.83 Bileşik 21'in LC-MSD spektrumu.

6.6.10 8-(2-Tiyenil)-4-[(2-naftilmetilen)amino]-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 22, C₂₄H₂₀N₂O₂S)



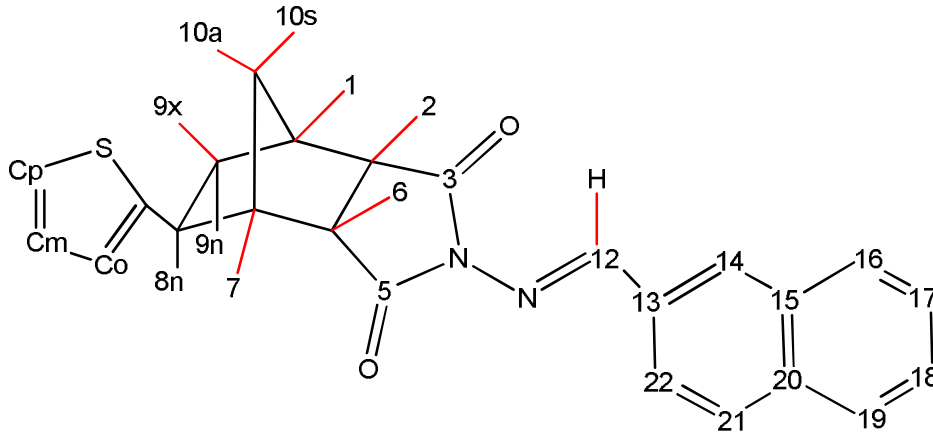
Bileşik 12

Bileşik 22

Bileşik 12 ile 2-iyodotiyofenin indirgen Heck reaksiyonu sonucunda genel yöntemde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Oluşan ürün TLC kontrolü ile reaksiyon 32 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (3:1, etil asetat/n-hekzan).

Açık sarı renkli kristaller; en. 145 °C ; R_f = 0.57 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %62.

Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri:



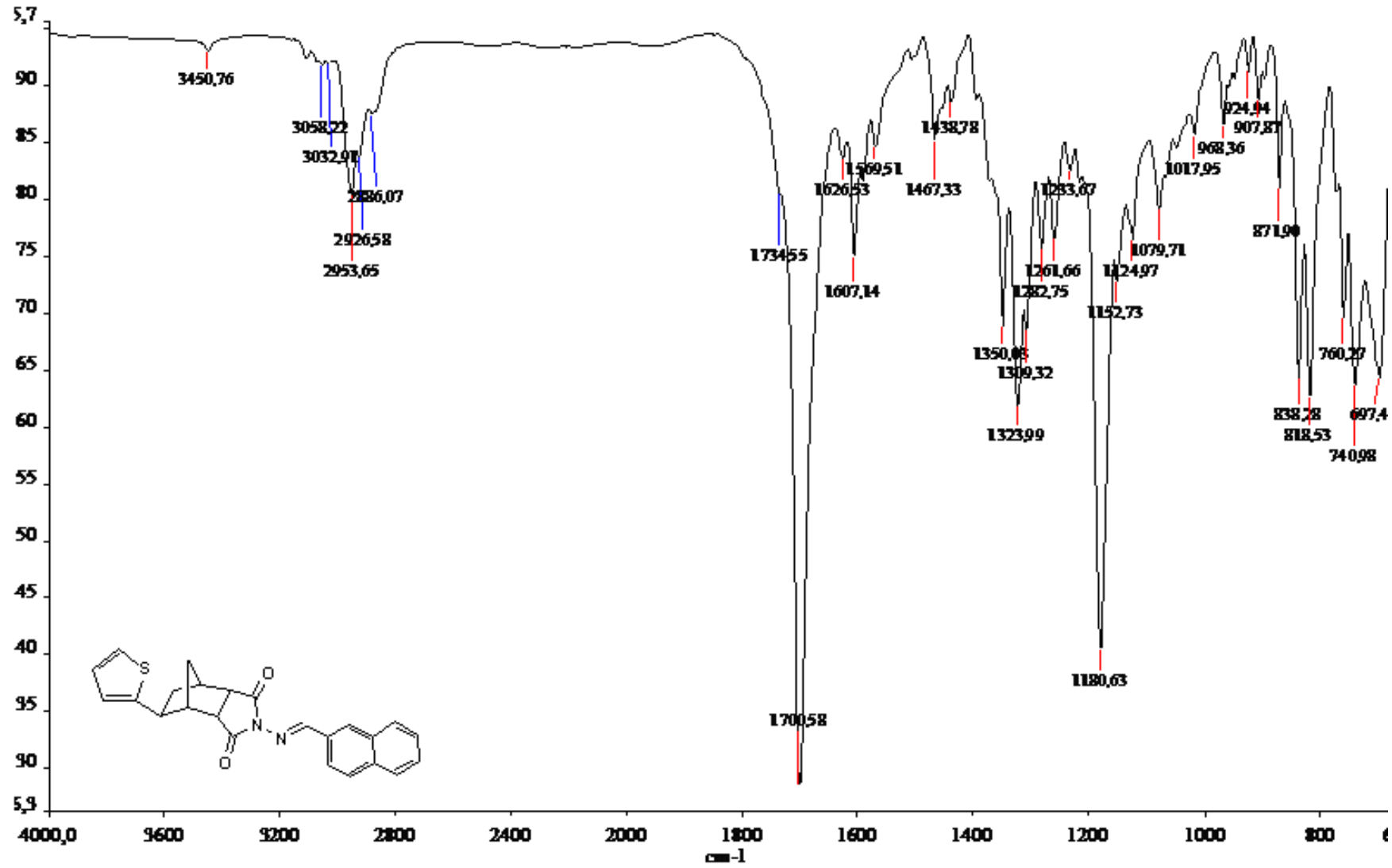
FTIR (ATR) : $\nu = 3058$ ve 3045 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2953 , 2921 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1734 ve 1700 (C=O gerilimleri), 1607 ve 1569 (C=N ve C=C gerilimleri), 1467 , 1438 ve 1350 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 773 , 760 , 741 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.66$ - 1.69 (d, $J = 10.20$ Hz, 1H, H_{10a}), 1.90 - 1.95 (m, 1H, H_{10s}), 2.03 - 2.18 (m, 2H, H_{9x} ve H_{9n}), 3.01 (brs, 2H, H₁ ve H₇), 3.21 - 3.33 (m, 3H, H₂, H₆ ve

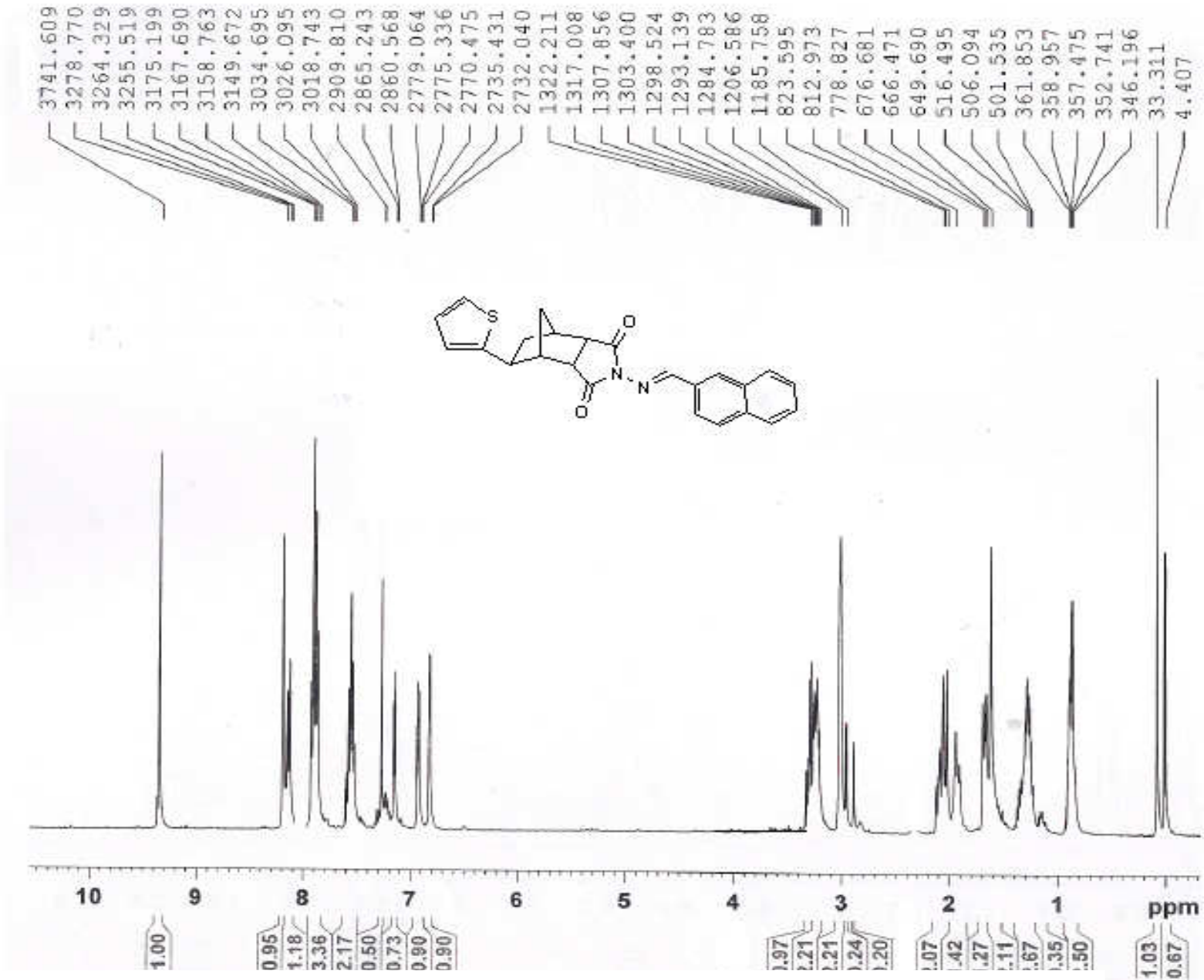
H_{8n}), 6.83-6.84 (d, $J=3.40$ Hz, 1H, aromatik), 6.92-6.95 (m, 1H, aromatik), 7.15-7.16 (d, $J=4.67$ Hz, 1H, aromatik), 7.53-7.60 (m, 2H, aromatik), 7.87-7.94 (m, 3H, aromatik), 8.14-8.16 (d, $J=8.81$ Hz, 1H, aromatik), 8.20 (brs, 1H, aromatik), 9.35 (s, 1H, H₁₂) ppm.

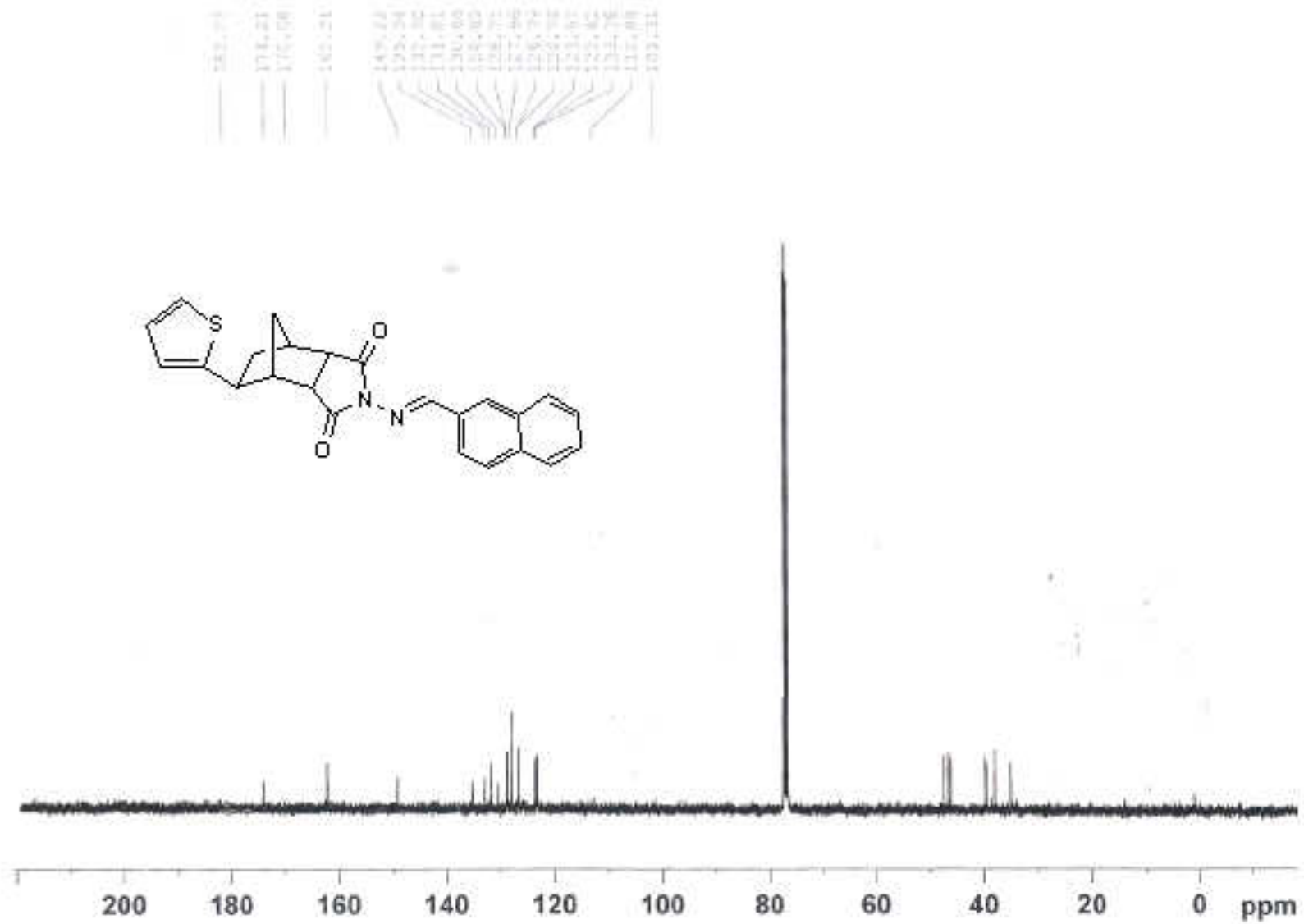
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 35.05 (C₉), 38.00 (C₁), 39.45 (C₇), 39.60 (C₁₀), 46.15 (C₈), 46.60 (C₂), 47.35 (C₆), 123.28 (C_m), 123.42 (C₀), 126.76 (C₁₄), 126.79 (C₁₅), 127.96 (C₁₈ ve C₁₉), 128.75 (C₁₆), 128.89 (C₂₁), 128.89 (C₂₀), 130.66 (C₁₃), 131.81 (C_p), 132.90 (C₂₂), 135.34 (C₁₇), 149.22 (C_{subst.}), 162.21 (C₁₂), 174.21-174.23 (C₃-C₅) ppm.

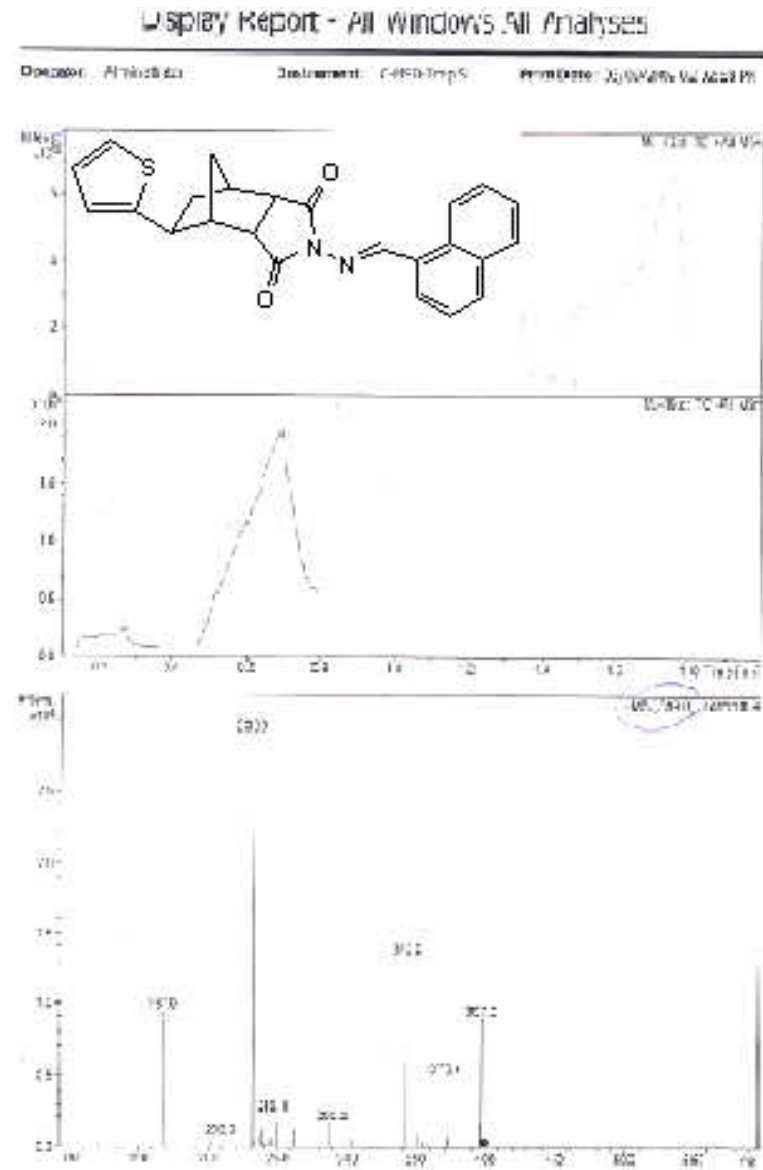
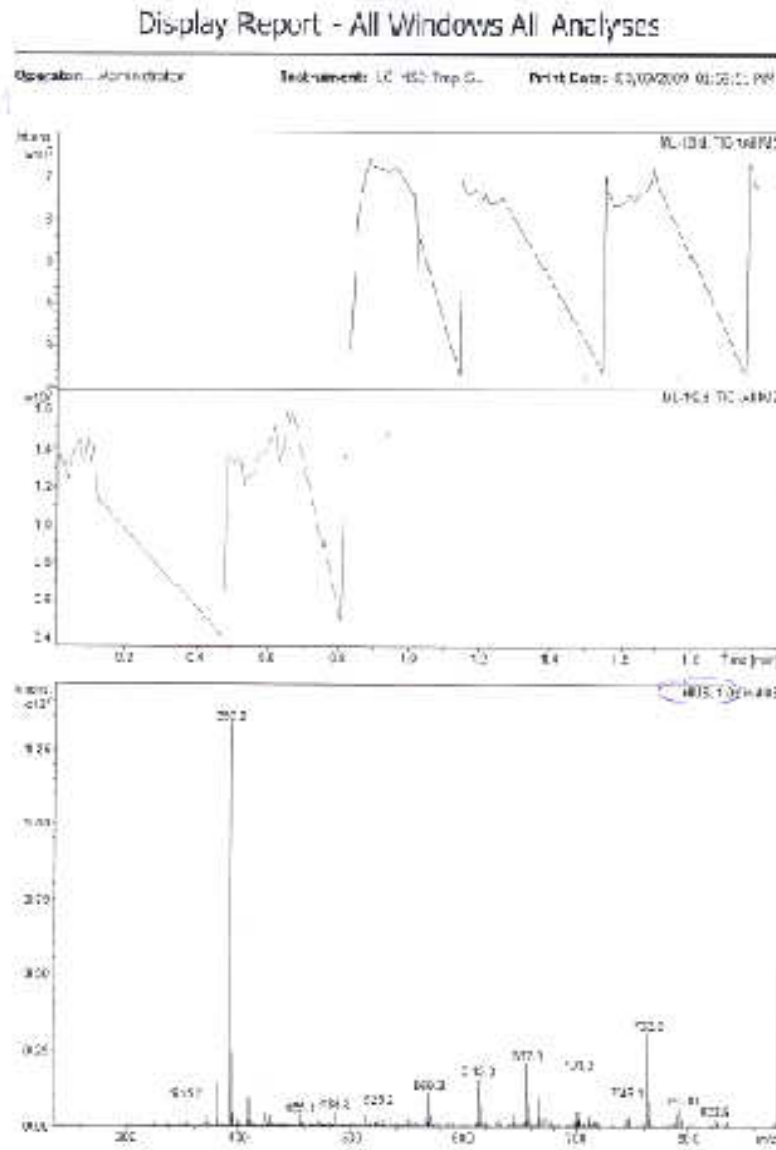
LC-MSD (EI) : $m/z=$ 400 (M)⁺, 399 (M-1)⁺, 370 (C₂₄H₂₂N₂O₂), 234 (C₁₃H₁₈N₂O₂), 206 (C₁₁H₁₄N₂O₂), 167 (C₉H₁₃NO₂).



Şekil 6.84 Bileşik 22'nin FTIR spektrumu (ATR) .

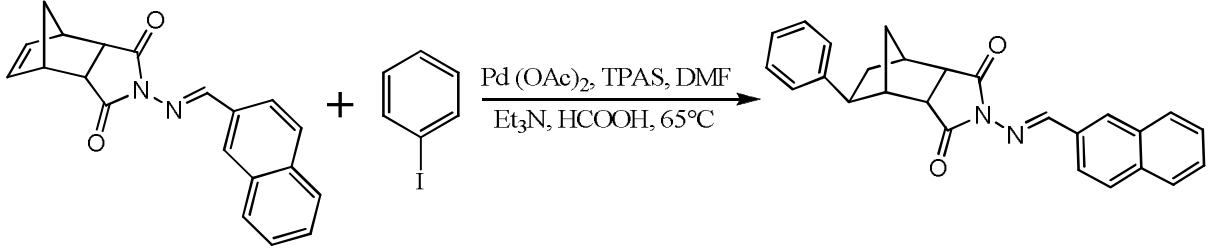
Şekil 6.85 Bileşik 22'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).





Şekil 6.87 Bileşik 22'nin LC-MSD spektrumu .

6.6.11 8-Fenil-4{[(2-naftil)metilen]amino}-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,endo-5-endo-dion (Bileşik 23, C₂₆H₂₂N₂O₂)



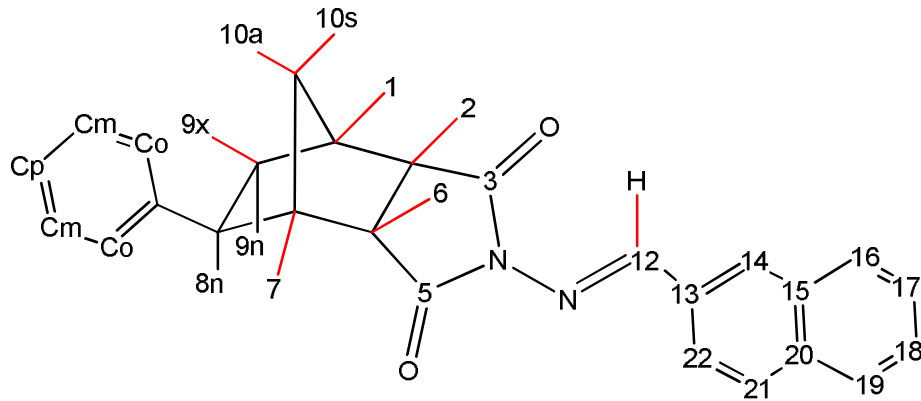
Bileşik 12

Bileşik 23

Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 12 ile 1-iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonu sonucunda hazırlandı. TLC kontrolü ile reaksiyon 32 saat sonunda sonlandırıldı. Ürün kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (3:1, etil asetat/n-hekzan).

Açık sarı renkli kristaller; en. 132 °C; R_f = 0.57 (2:1, etil asetat/ n-hekzan); verim %62.

Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri:

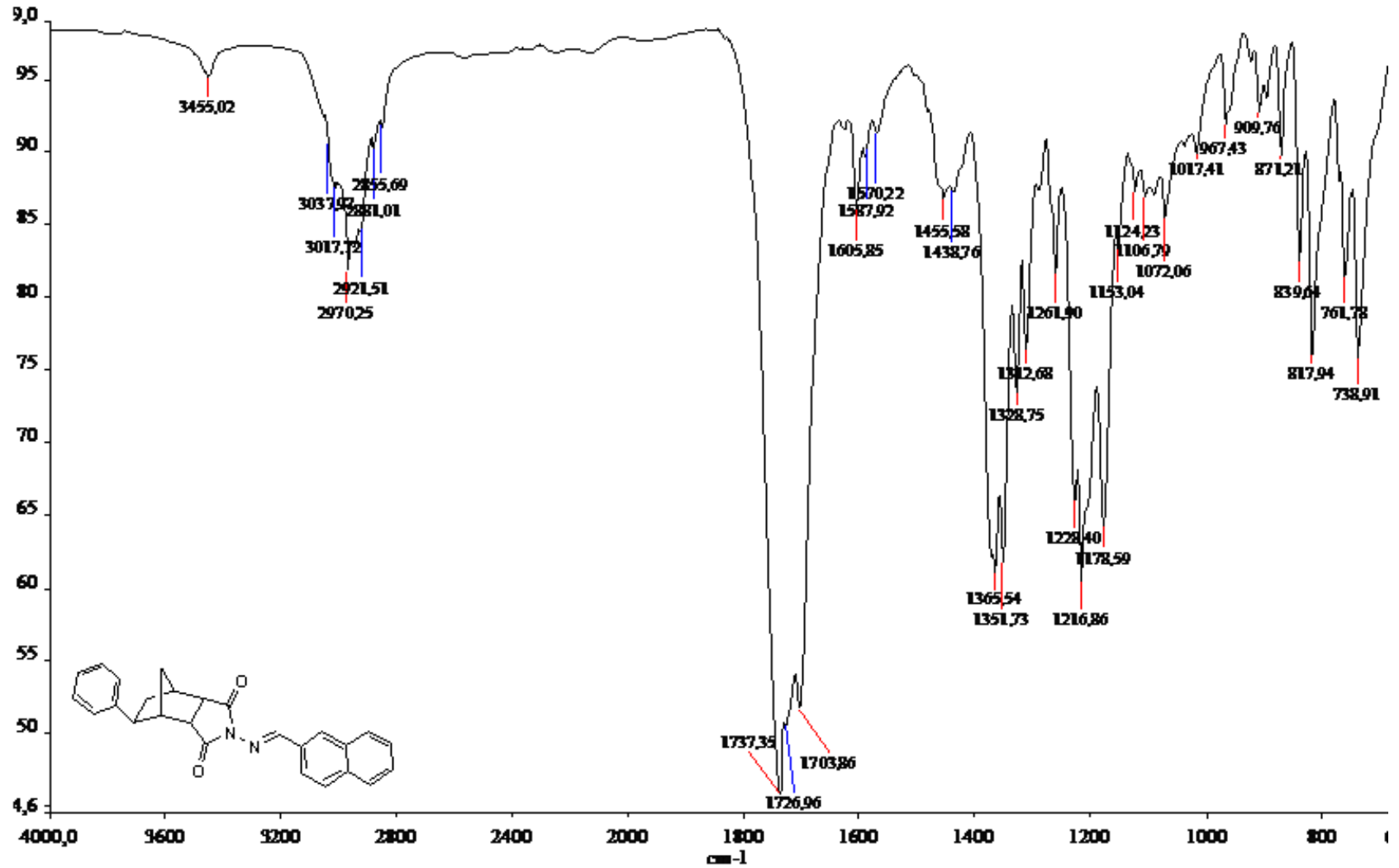


FTIR (KBr) : 3053 ve 3012 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2970, 2921 ve 2882 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737, 1724 ve 1703 (C=O gerilimleri), 1605 ve 1587 (C=N ve C=C gerilimleri), 1512, 1455 ve 1433 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1178 (C-N salınımı), 761 ve 738 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

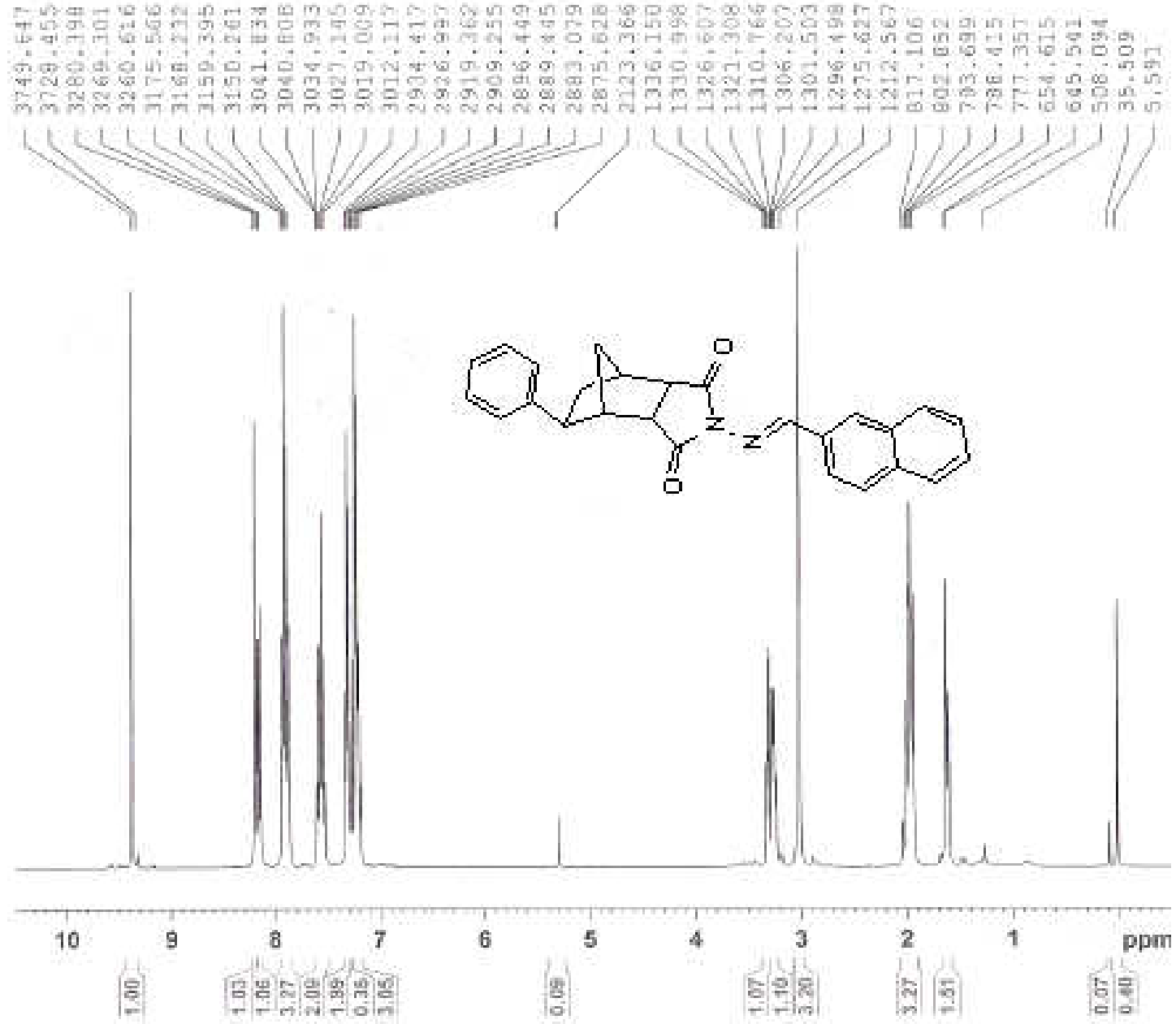
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.61-1.63 (d, J =9.07 Hz, 1H, H_{10a}), 1.94-2.05 (m, 3H, H_{10s} , H_{9x} ve H_{9n}), 3.03 (brs, 3H, H_1 , H_7 ve H_{8n}), 3.24-3.34 (m, 2H, H_2 ve H_6), 7.19-7.33 (m, 5H, aromatik), 7.53-7.60 (m, 2H, aromatik), 7.87-7.94 (m, 3H, aromatik), 8.15-8.17 (d, J =8.68 Hz, 1H, aromatik), 8.20 (s, 1H, aromatik), 9.37 (s, 1H, H_{12}) ppm.

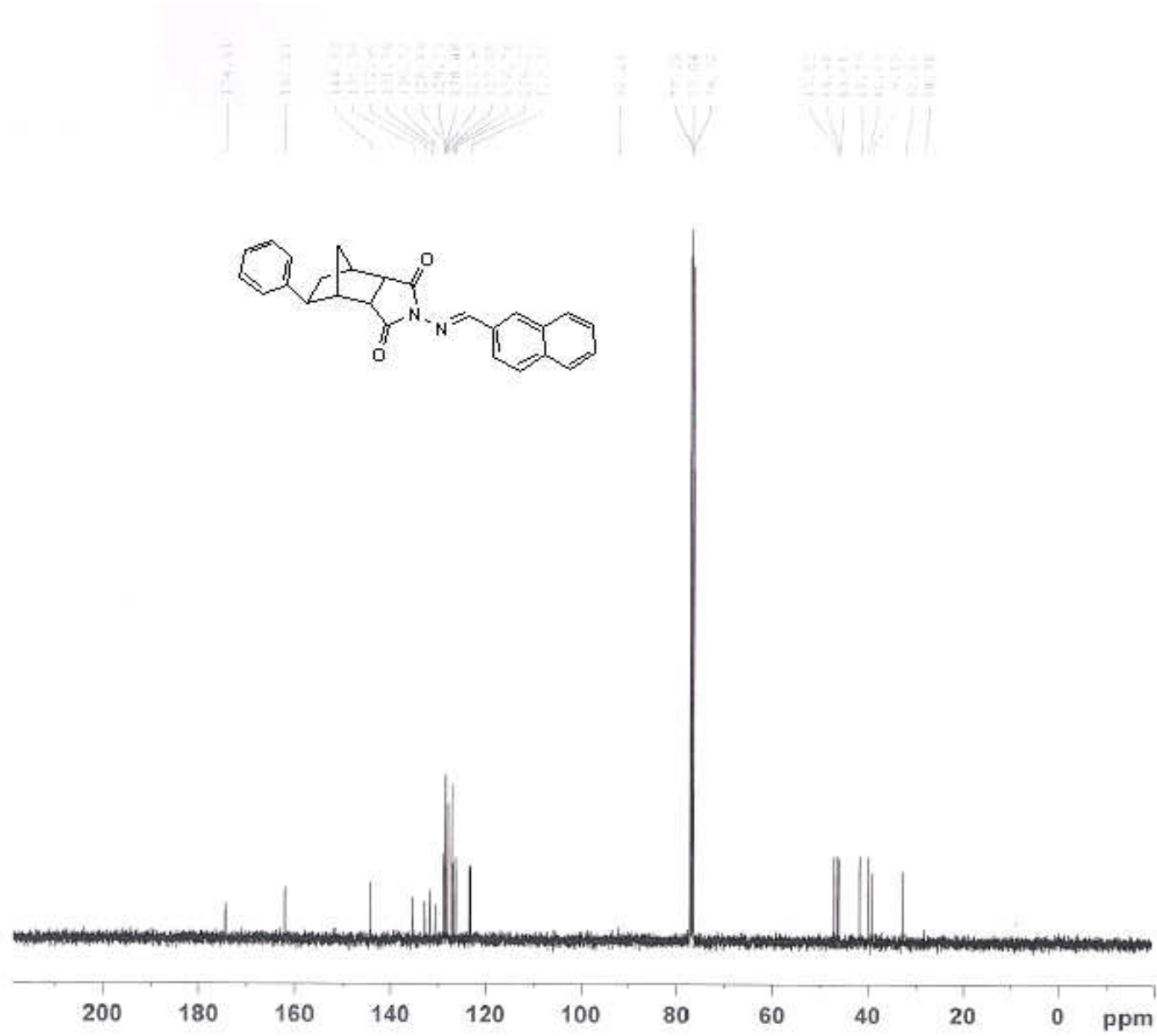
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 32.55 (C_9), 39.15 (C_1), 40.03 (C_7), 41.79 (C_{10}), 46.08 (C_8), 46.48 (C_2), 47.02 (C_6), 123.31 (C_{19}), 126.23 (C_{15}), 126.76 (C_{14}), 127.08 (2C, C_o), 127.97 (C_p), 128.48 (2C, C_m), 128.75 (C_{21}), 128.89 (C_{20}), 130.72 (C_{13}), 131.78 (C_{18}), 132.90 (C_{16}), 135.32 (2C, C_{17} ve C_{22}), 144.30 ($\text{C}_{\text{subst.}}$), 162.11 (C_{12}), 174.48-174.51(C_3 - C_5) ppm.

LC-MSD (EI) : m/z = 395 ($\text{M}+1$)⁺, 394 (M)⁺, 393 ($\text{M}-1$)⁺, 332 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$), 234 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$), 206 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$), 194 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$), 167 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$).

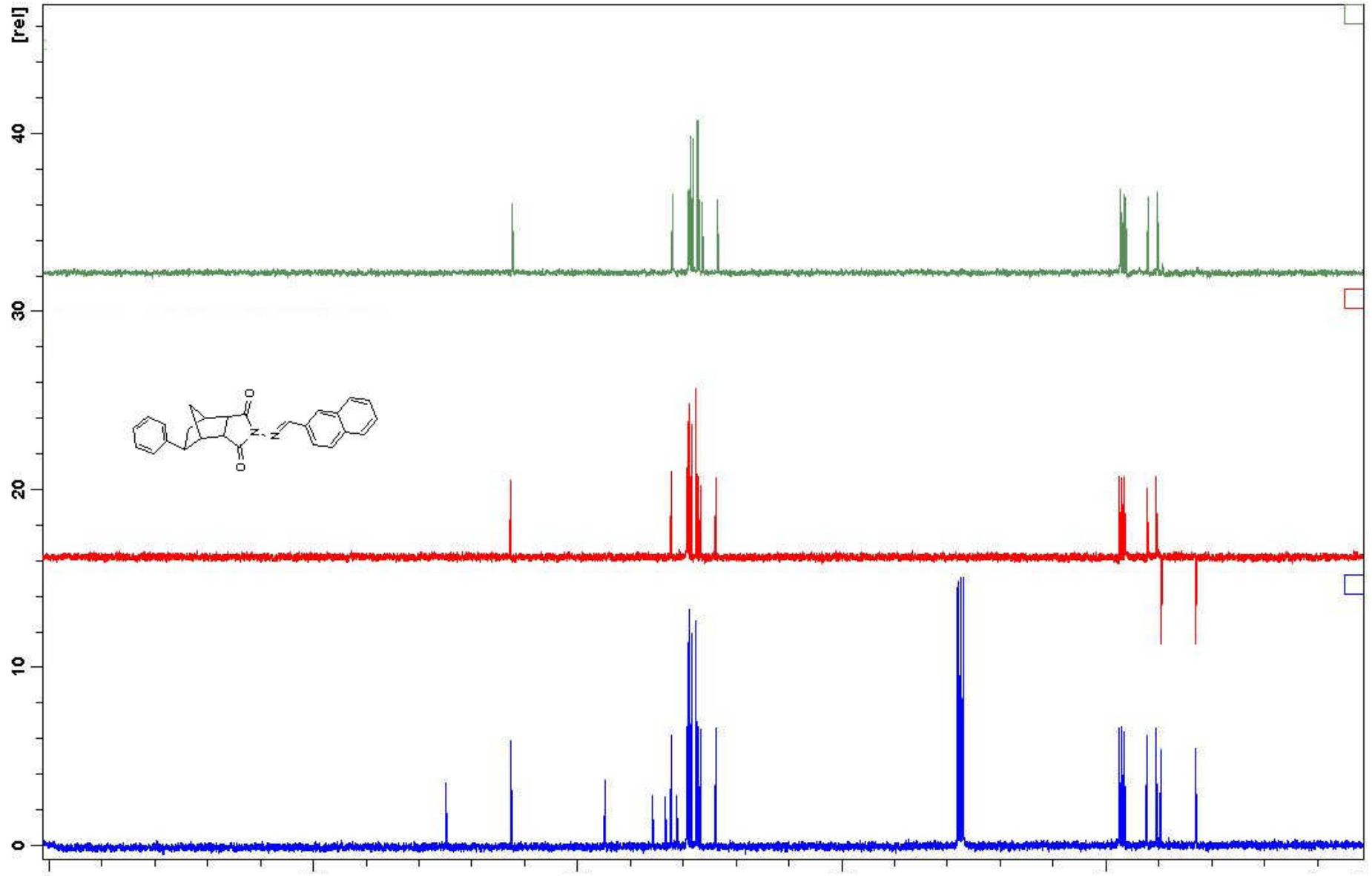


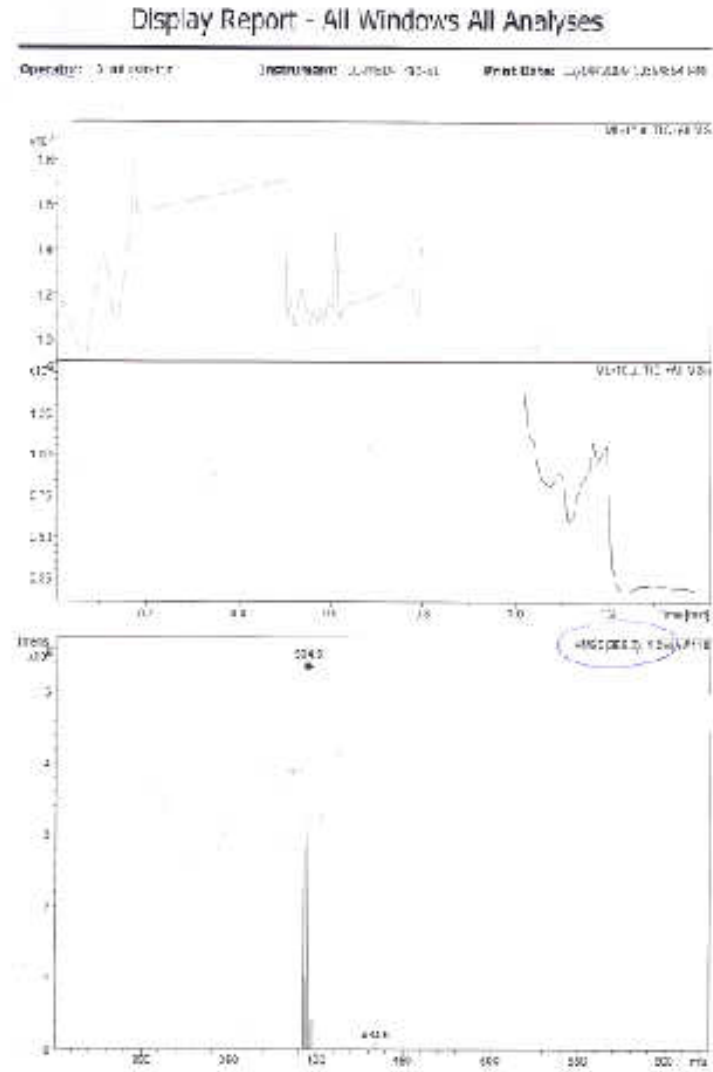
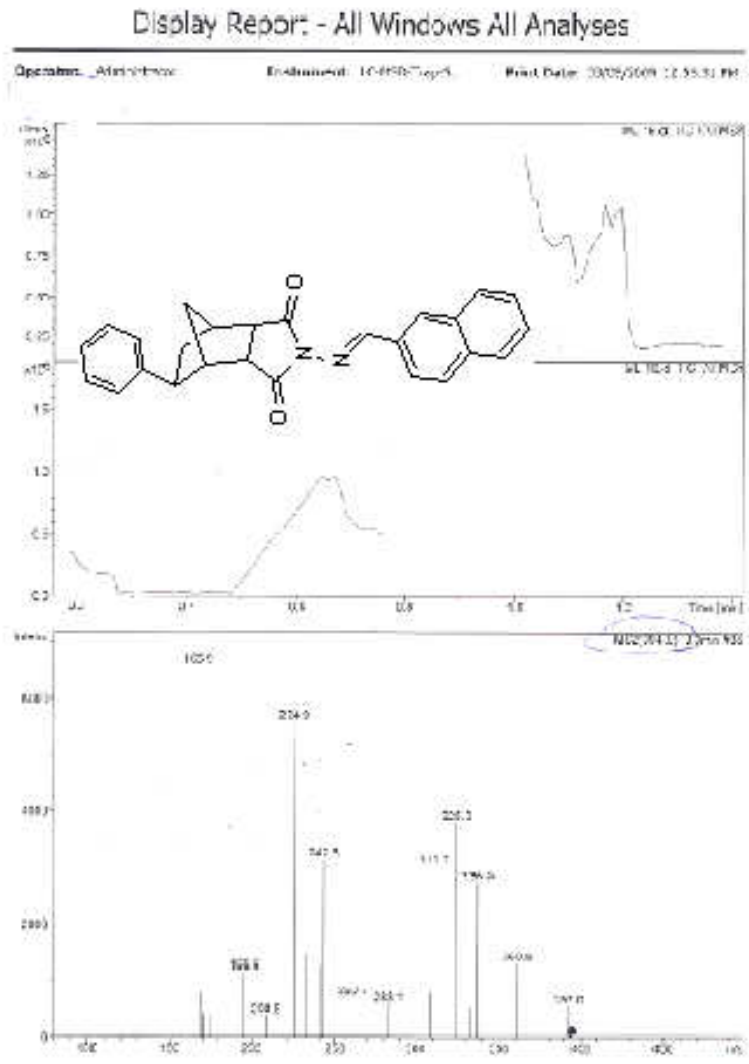
Şekil 6.88 Bileşik 23'ün FTIR spektrumu (KBr).

Şekil 6.89 Bileşik 23'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 6.90 Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

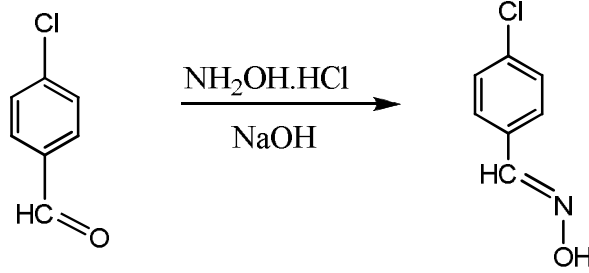
Şekil 6.91 Bileşik 23'ün DEPT spektrumu (CDCl₃).



Şekil 6.92 Bileşik 23'ün LC-MSD spektrumu.

6.7 1,3-Dipolar Siklokatılma Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

6.7.1 4-Klorobenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 24, C₇H₆ClNO)



Bileşik 24

4-klorobenzaldehidin (1.5 mmol) etanol (2.5 mL) içinde çözünmesi sağlandıktan sonra sırasıyla suda hazırlanmış hidroksilamin hidroklorür çözeltisi (0.5 mL, 1.8 mmol, 3.74 M) ve sodyum hidroksidin sulu çözeltisi (0.5 mL, 1.8 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat düzenli karışması sağlandı. Katı olarak çöken aldoksim süzildükten sonra, soğuk su ile yıkanarak saflaştırıldı ve oda sıcaklığında kuruması sağlandı (Tselinskii, 1999).

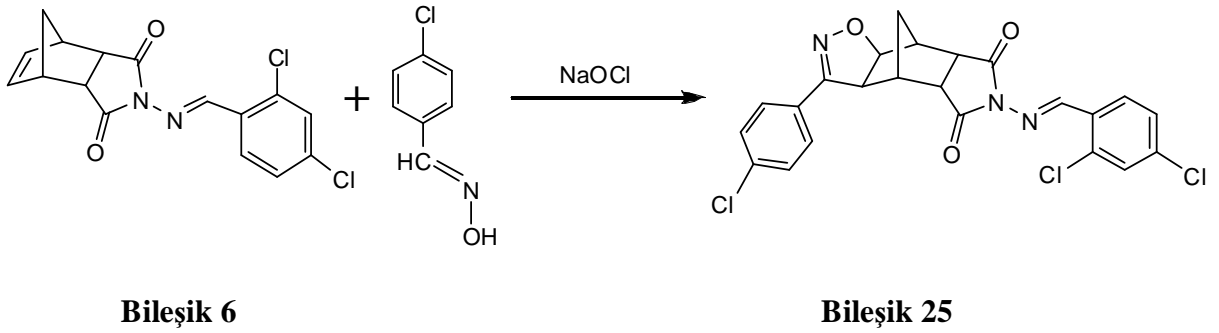
Beyaz renkli kristaller; en.144°C; $R_f = 0.75$ (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %80.

[Kaynak verileri: en. 141-143°C; (Gordon, M., 1984)]

6.7.2 One-pot Olarak İzoksazolin Türevlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Reaksiyon iki boyunlu balonda gerçekleştirildi. Trisiklik hidrazonun (1mmol) diklorometan (4mL) içerisindeki çözeltisi üzerine 4-klorobenzaldoksimin (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 MgSO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Kalan kısım, diklorometan ve dietil eter ile kristallendirme yapılarak saflaştırıldı. Bazı hidrazon bileşiklerinde ise kristallendirme ve kolon kromatografisi işlemleri kombine yürütüldü.

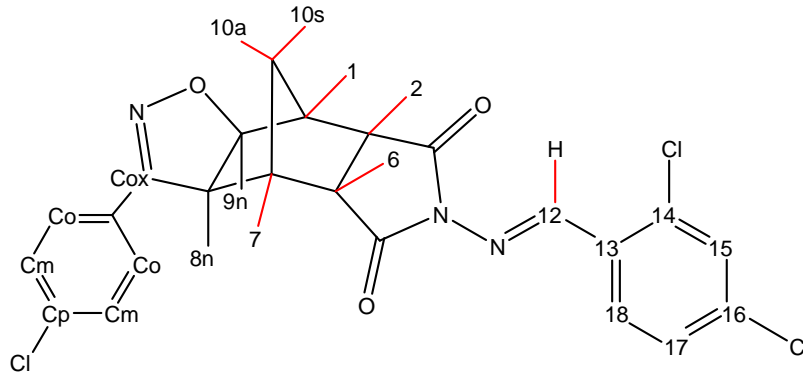
6.7.3 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2,4-diklorobenzilidenamino)-4,4a,8,ekzo-8a-tetra hidro-ekzo-3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 25, C₂₃H₁₆ Cl₃N₃O₃)



Bileşik 6 ile 4-klorobenzaldoksimin (Bileşik 24) tek kaptaki 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Kristal şeklinde çöken madde tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 241°C ; R_f = 0.60 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %80.

Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri:



FTIR (KBr) : $\nu = 3100$ ve 3045 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2959 ve 2870 (alifatik, C-H gerilimleri), 1775 ve 1707 (C=O gerilimleri), 1598 ve 1583 (C=N ve C=C gerilimleri), 1496 , 1471 , 1377 ve 1357 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1315 ve 1301 (C-O gerilimi), 1175 (C-N salınımı), 900 , 868 , ve 827 (1,4-disubstituearomatik halka ve 1,2,4-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

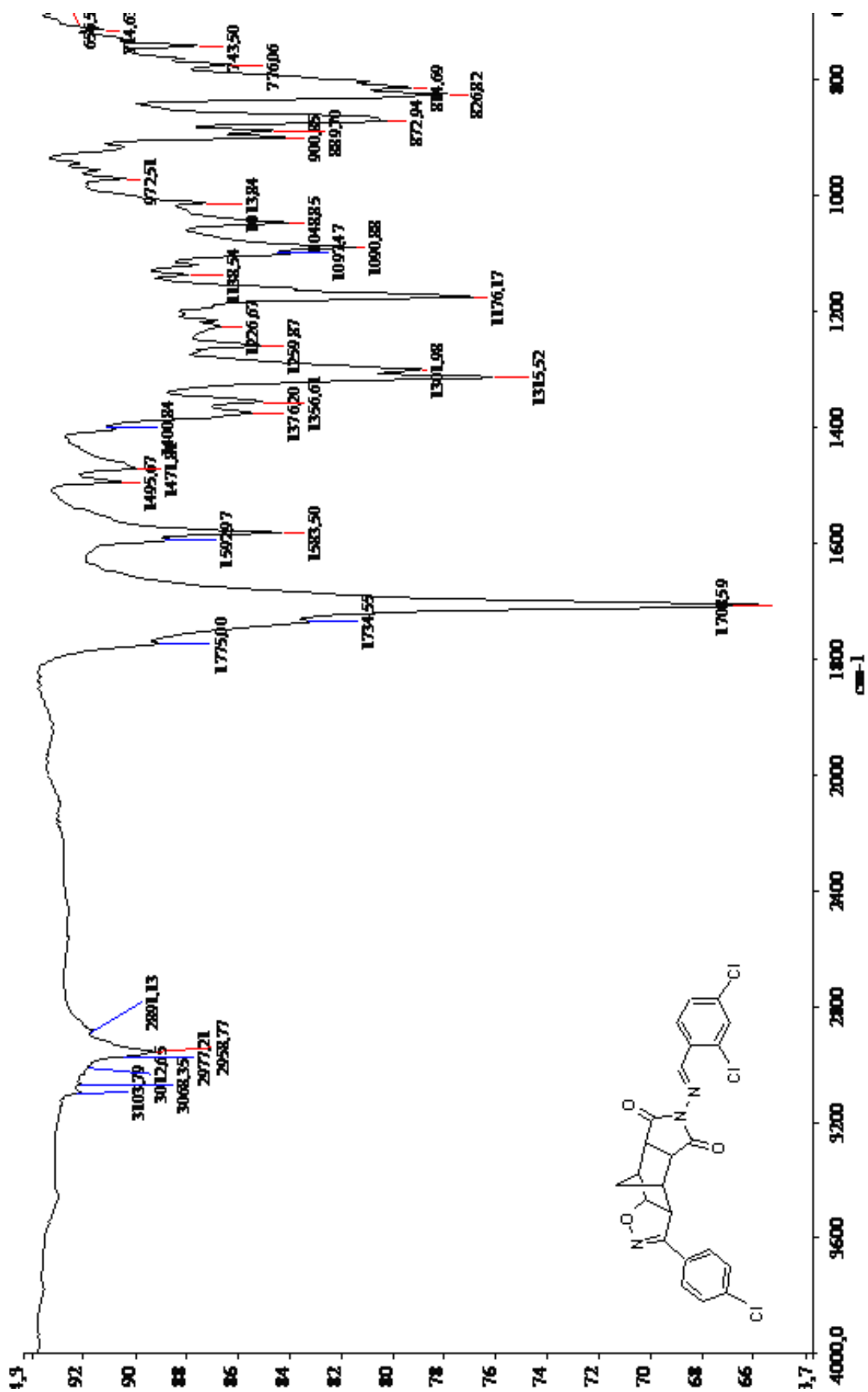
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : $\delta = 1.56$ - 1.58 (d, 1H, $J = 10.74$ Hz, H_{10a}), 1.81 - 1.83 (d, $J = 10.74$ Hz, 1H, H_{10s}), 3.02 (brs, 1H, H_7), 3.22 (brs, 1H, H_1), 3.23 - 3.26 (m, 2H, H_2 ve H_6), 3.60 - 3.62 (dd, $J = 1.47$; 7.80 Hz, 1H, H_{8n}), 4.72 - 4.74 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H, H_{9n}), 7.25 - 7.27 (dd, $J = 1.95$; 7.80 Hz, 1H, aromatik, H_{18}), 7.31 - 7.32 (d, $J = 7.80$ Hz, 2H, aromatik, H_0), 7.38 - 7.40 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H, aromatik, H_{17}), 7.53 - 7.56 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, aromatik, H_m), 8.08 - 8.11 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, aromatik, H_{15}), 9.35 (s, 1H, H_{12}) ppm.

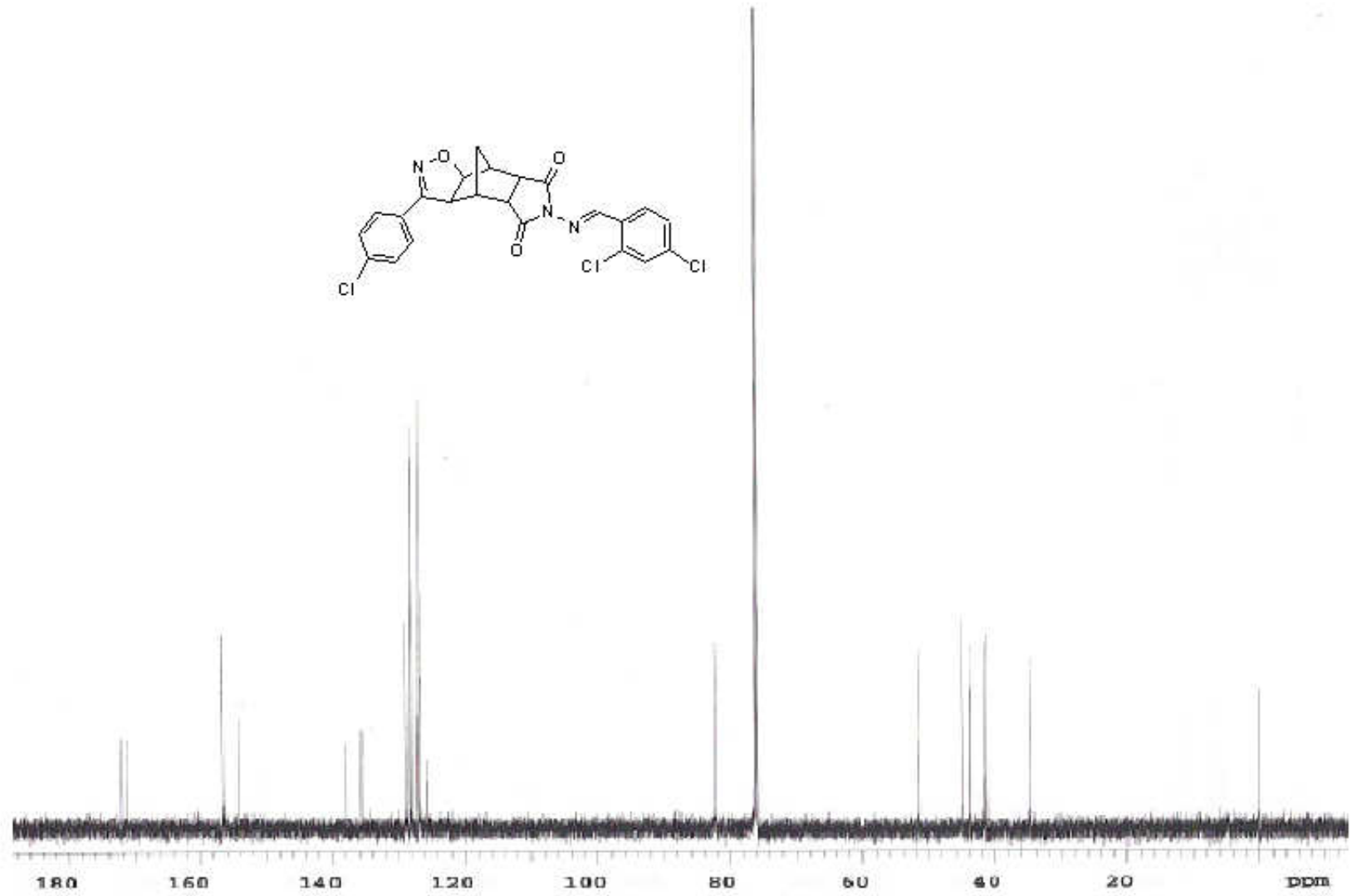
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) : $\delta = 34.72$ (C_{10}), 41.21 (C_7), 41.54 (C_1), 43.81 (C_2), 44.92 (C_6), 51.47 (C_9), 82.28 (C_8), 125.50 (C_{17}), 126.83 (C_{18}), 127.09 (C_0), 127.93 (C_{15}), 128.08 ($\text{C}_{\text{subs.}}$), 128.29 (C_m), 128.92 (C_{13}), 135.47 (C_{14}), 135.73 (C_p), 137.94 (C_{16}), 154.25 (C_{12}), 156.71 (C_{ox}), 171.17 (C_5), 172.02 (C_3) ppm.

LC-MSD (EI): $m/z = 491$ ($\text{M}+1$)⁺, $488,75$ (M)⁺, 487 ($\text{M}-1$)⁺, 316 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$).

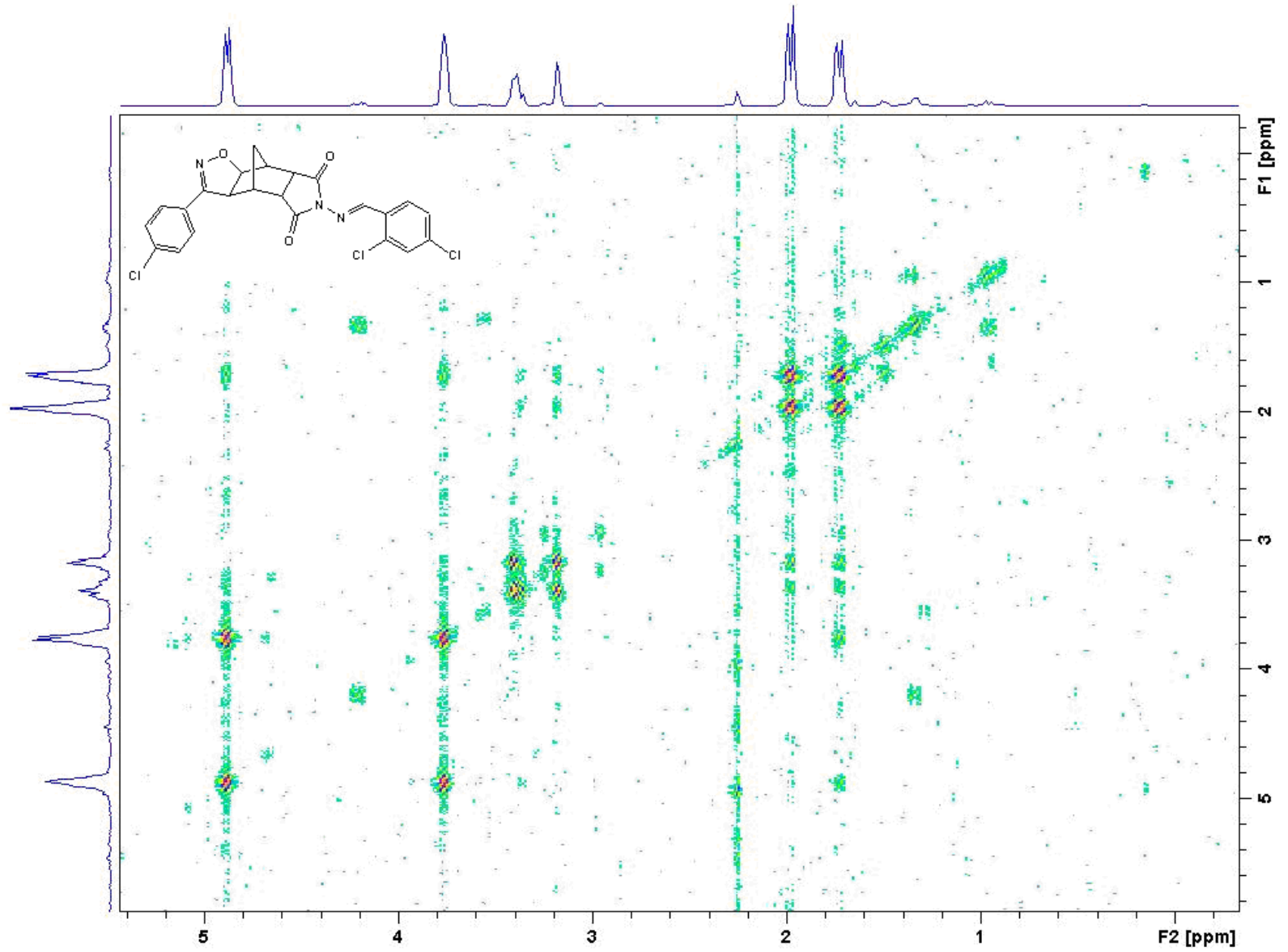
MS-ESI: $m/z = 490.05$ (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$, 100), 389.38 ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 5), 363.31 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 5), 334.85 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 6) 317.14 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 31), 270.92 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 45), 220.07 ($\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2$, 91), 202.13 ($\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$, 100), 167.23 ($\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_2$, 7).

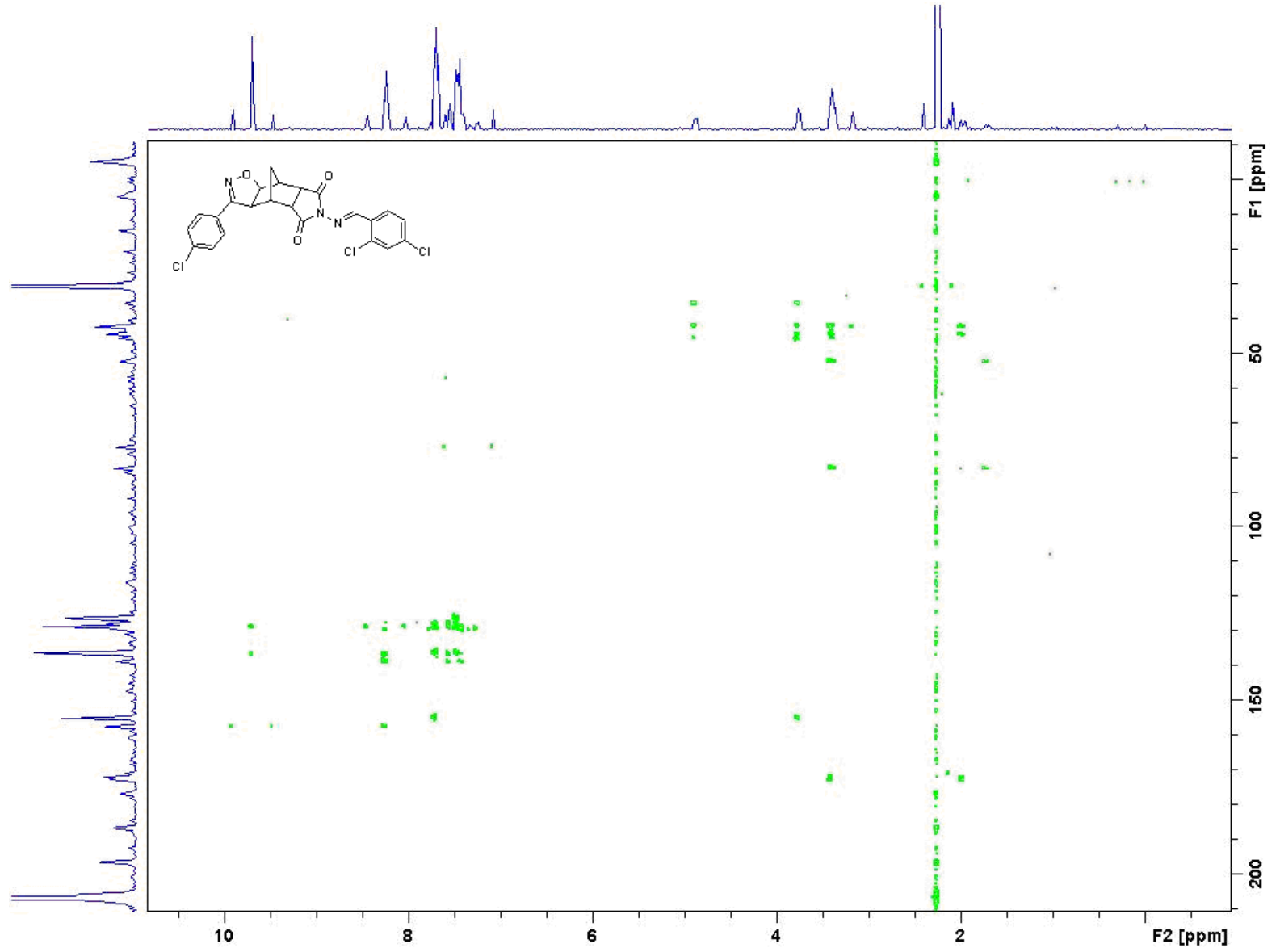
Şekil 6.93 Bileşik 25'in FTIR spektrumu (KBr).

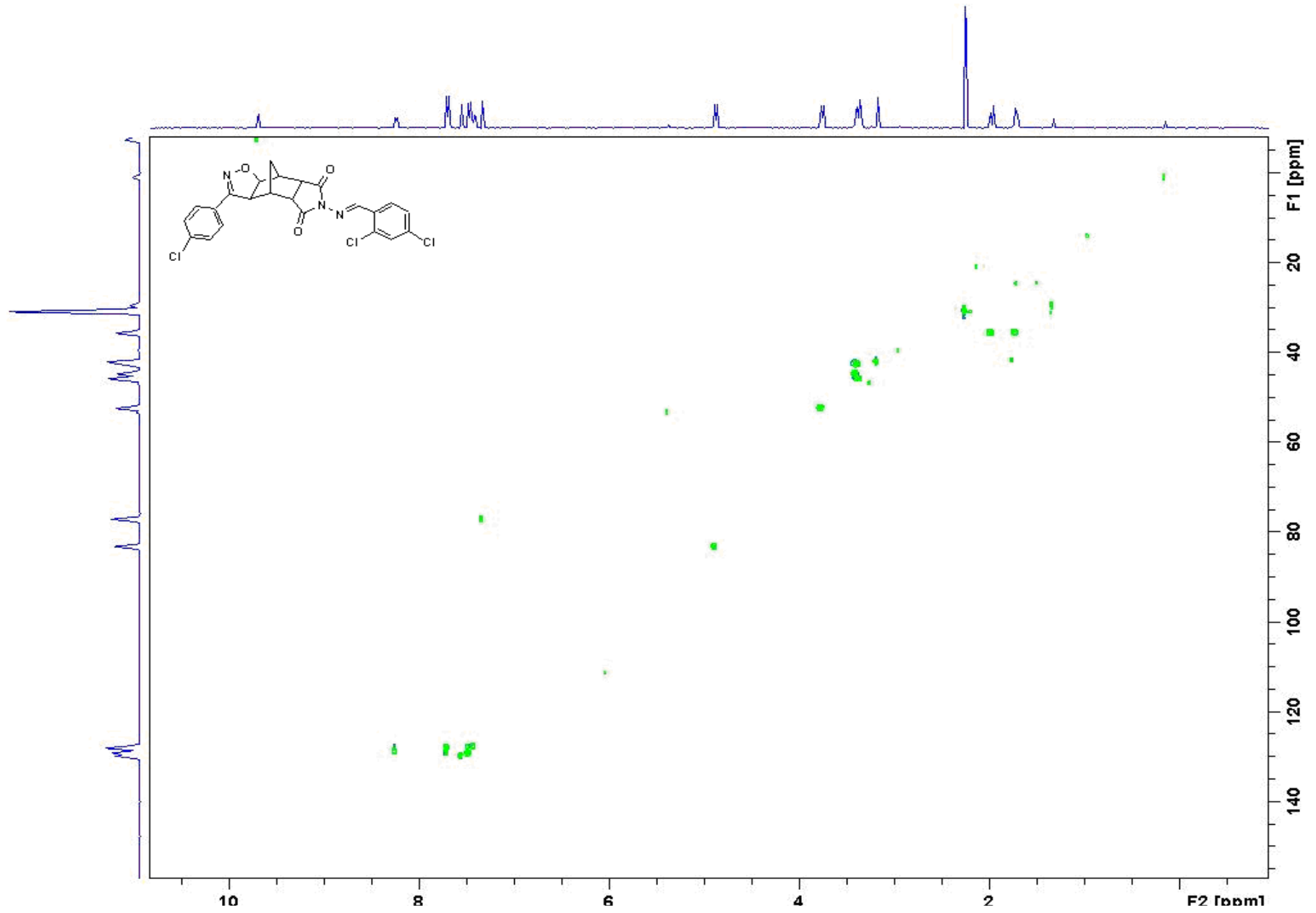


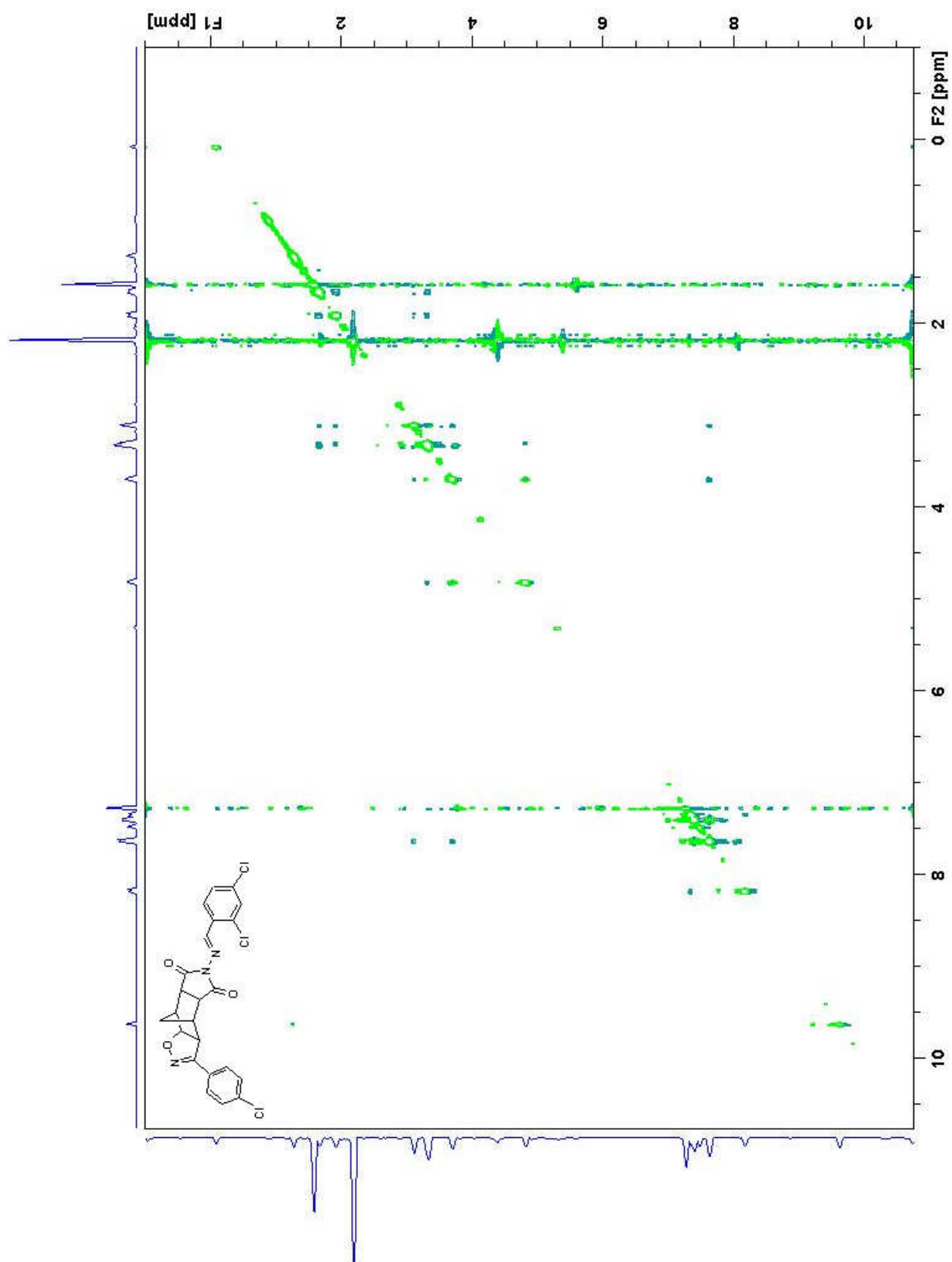


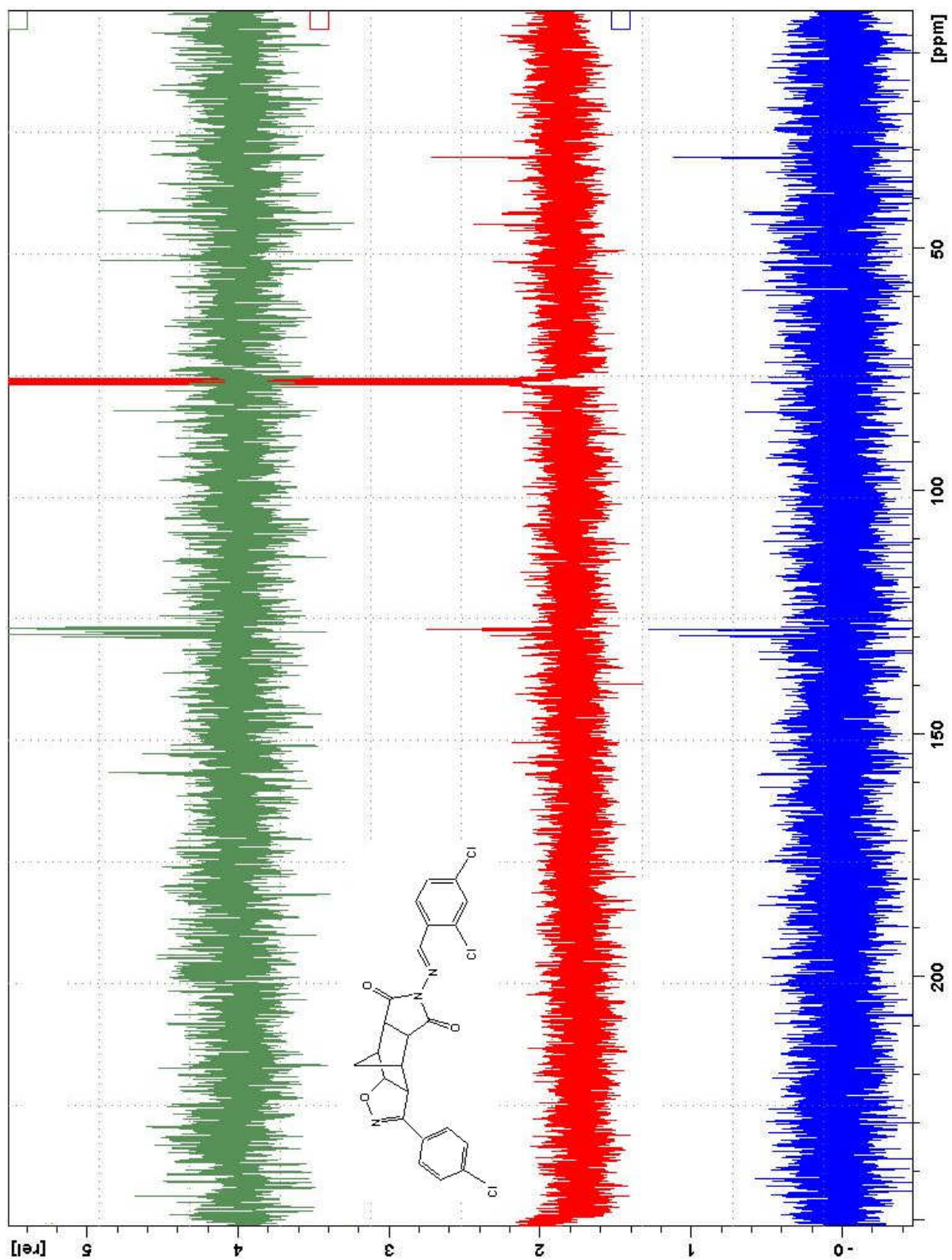
Şekil 6.95 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

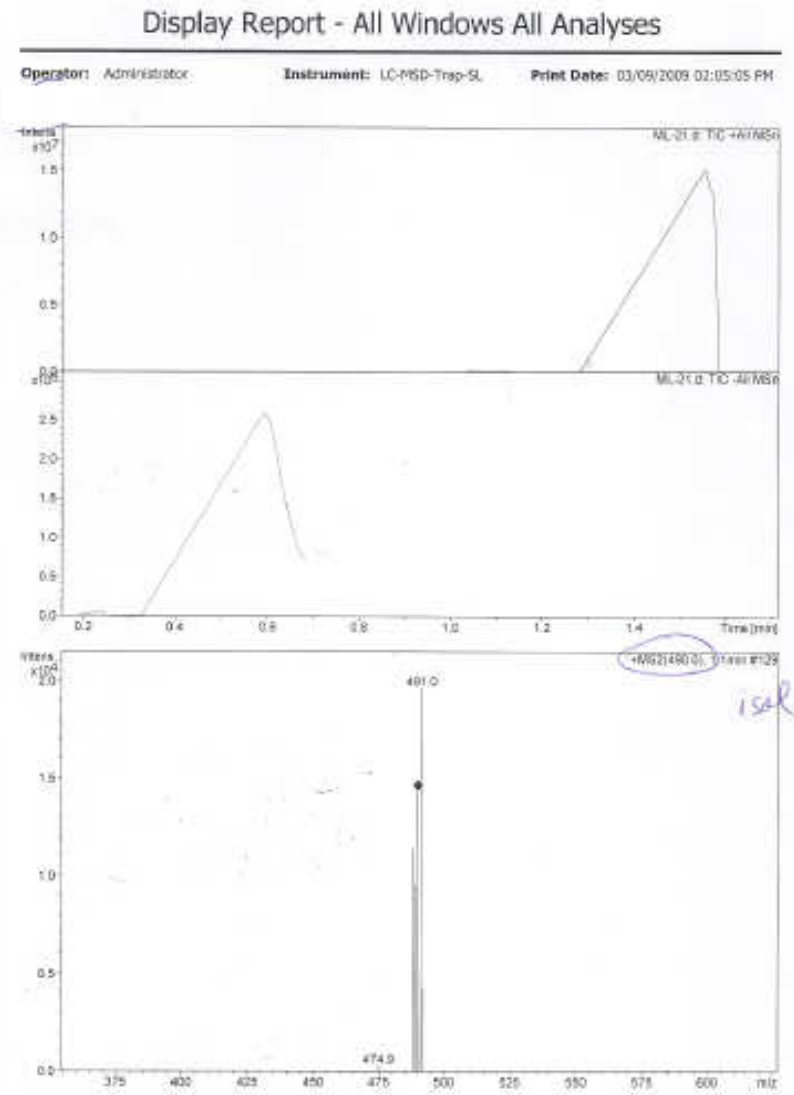
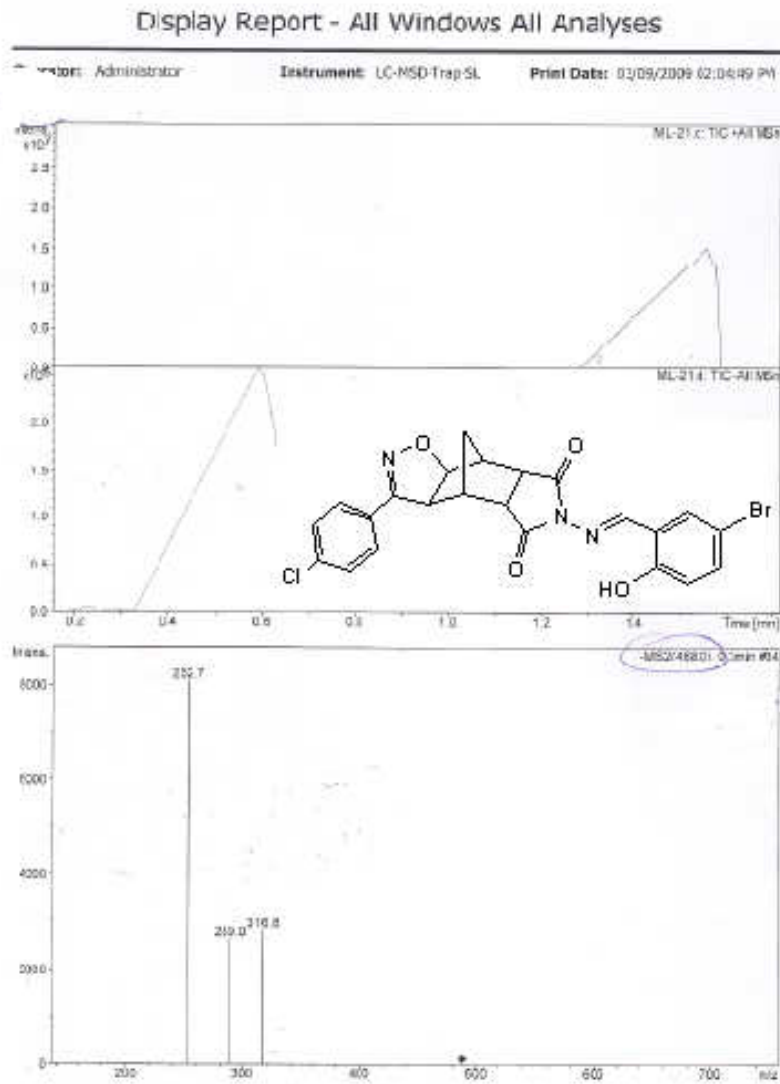
Şekil 6.95 Bileşik 25'in COSY spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.96 Bileşik 25'in HMBC spektrumu (CDCl₃).

Şekil 6.97 Bileşik 25'in HSQC spektrumu (CDCl_3).

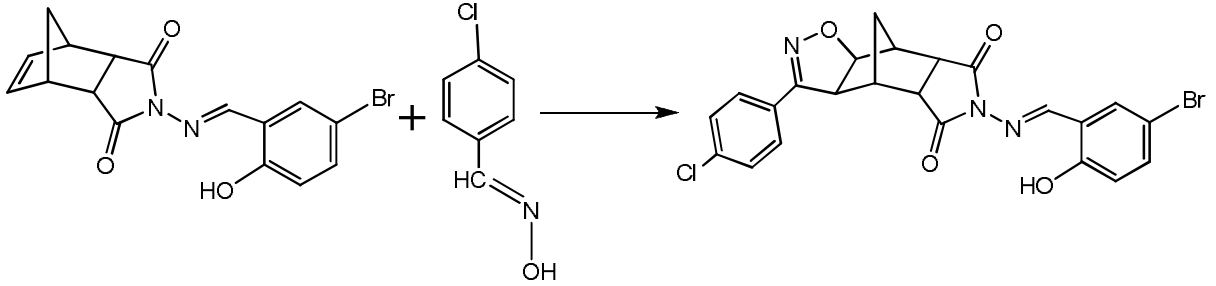






Şekil 6.100 Bileşik 25'in LC-MSD spektrumu.

6.7.4 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 26, C₂₃H₁₇BrClN₃O₄)



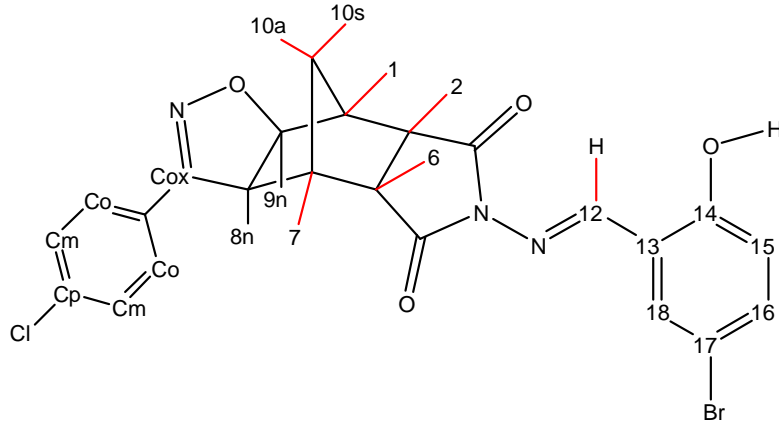
Bileşik 8

Bileşik 26

Bileşik 8 ile 4-klorobenzaldoksimin tek kapta 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucu bileşik 26 sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.162°C ; R_f = 0.58 (2:1, etil asetat:/n-hekzan); verim %78.

Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri:



FTIR (ATR) : ν = 3394 (O-H gerilimi), 3011 (aromatik, =C-H gerilimi), 2979 ve 2946 (alifatik, C-H gerilimleri), 1791 ve 1708 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1594 (C=N ve C=C gerilimleri), 1494, 1476, 1403, 1354 ve 1322 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1169 (C-N salınımı), 741 ve 716 (1,4-disubstituearomatik halka ve 1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

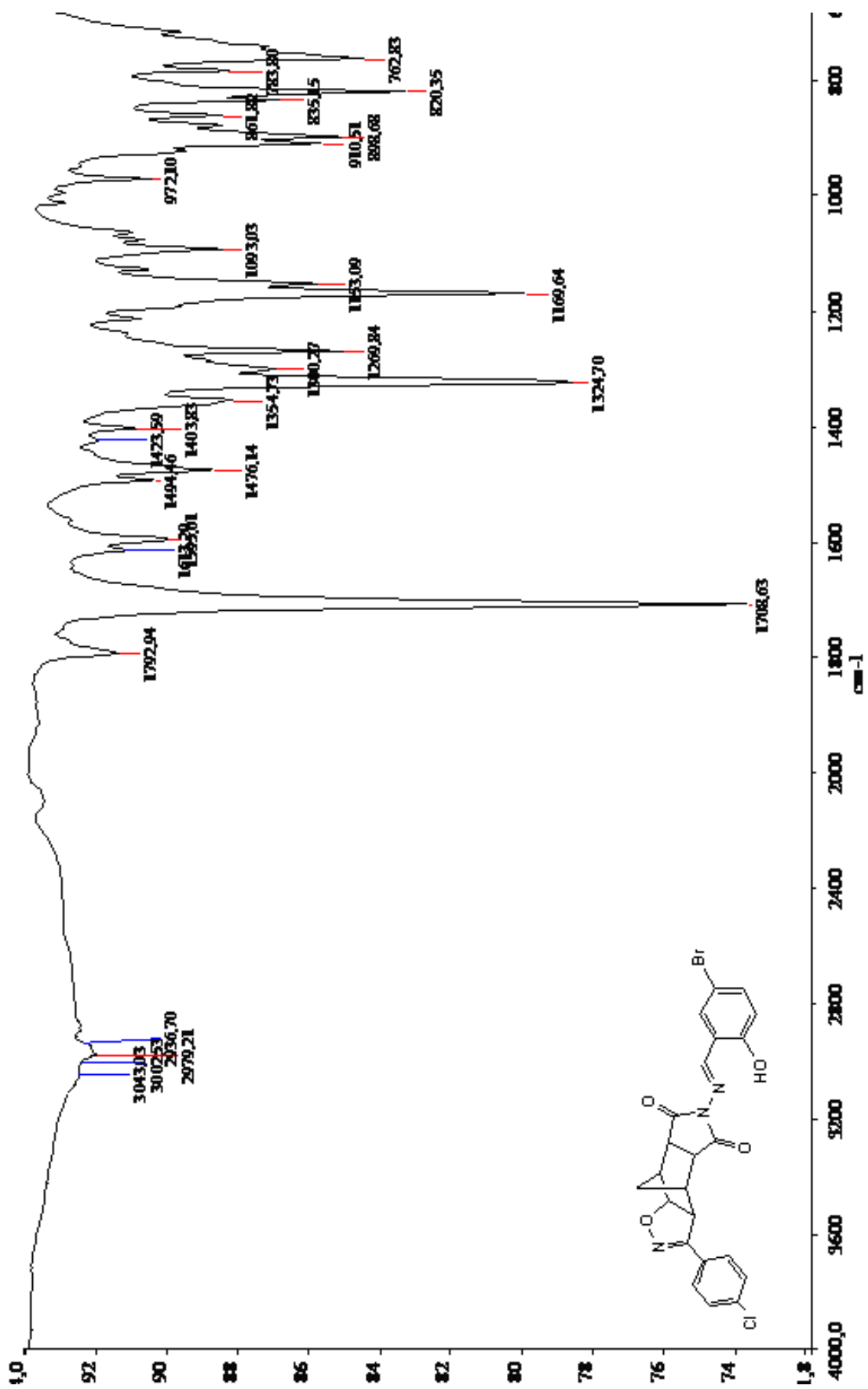
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.65-1.68 (d, J = 11.30 Hz, 1H, H_{10a}), 1.90-1.93 (d, J = 11.30 Hz, 1H, H_{10s}), 3.11 (brs, 1H, H₇), 3.30 (brs, 1H, H₁), 3.33-3.34 (d, J = 3.70 Hz, 2H, H₂

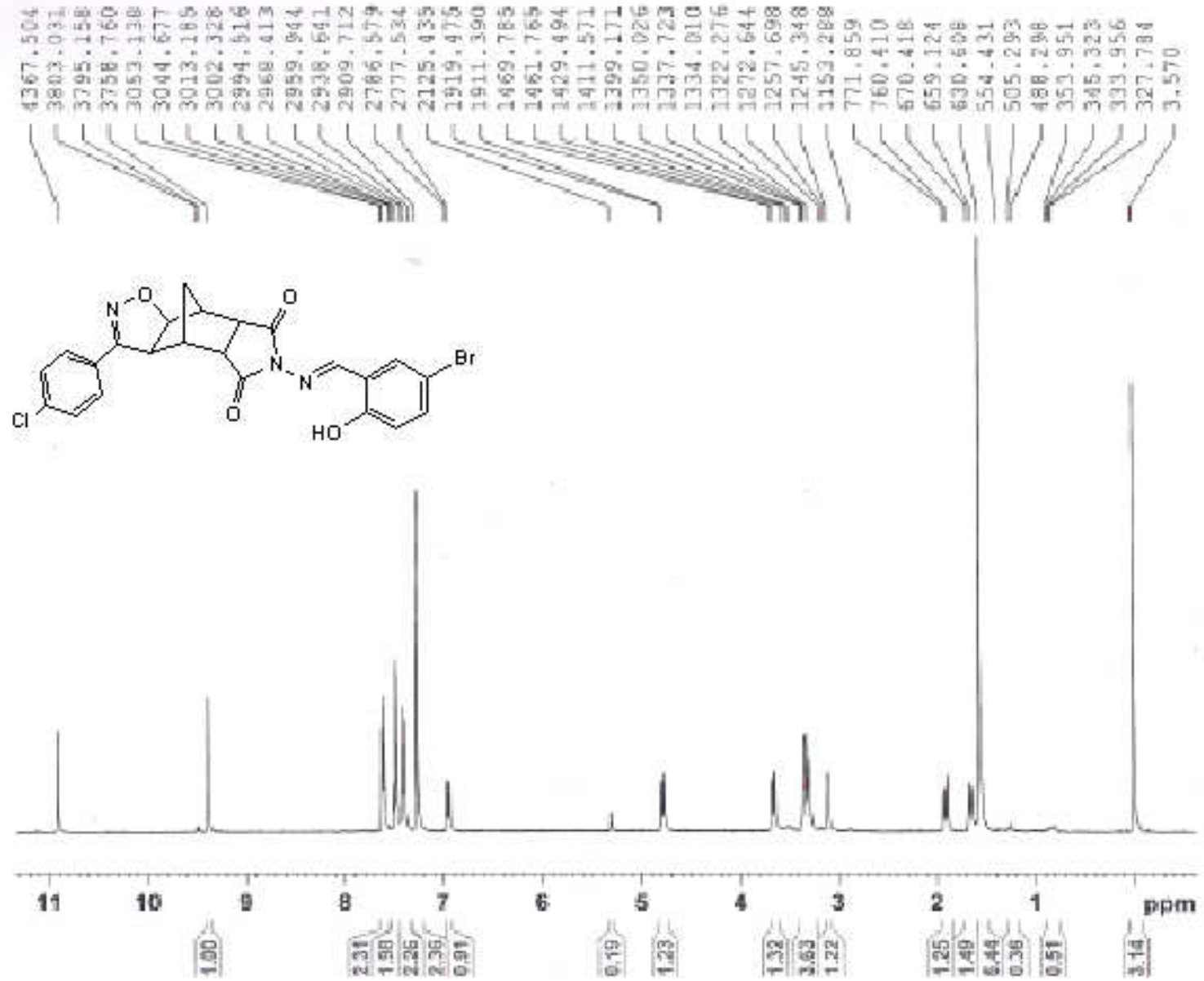
ve H₆), 3.65- 3.67 (d, $J= 8.08$ Hz, 1H, H_{8n}), 4.78-4.80 (d, $J= 8.08$ Hz, 1H, H_{9n}), 6.94-6.96 (d, $J= 9.00$ Hz, 1H, H₁₅), 7.40-7.42 (d, $J= 8.50$ Hz, 2H, H_o), 7.49-7.51 (d, $J= 7.80$ Hz, 2H, H₁₆ ve H₁₈), 7.61-7.63 (d, $J= 8.50$ Hz, 2H, H_m), 9.40 (s, 1H, H₁₂), 10.91 (s, 1H, OH, H₁₉) ppm.

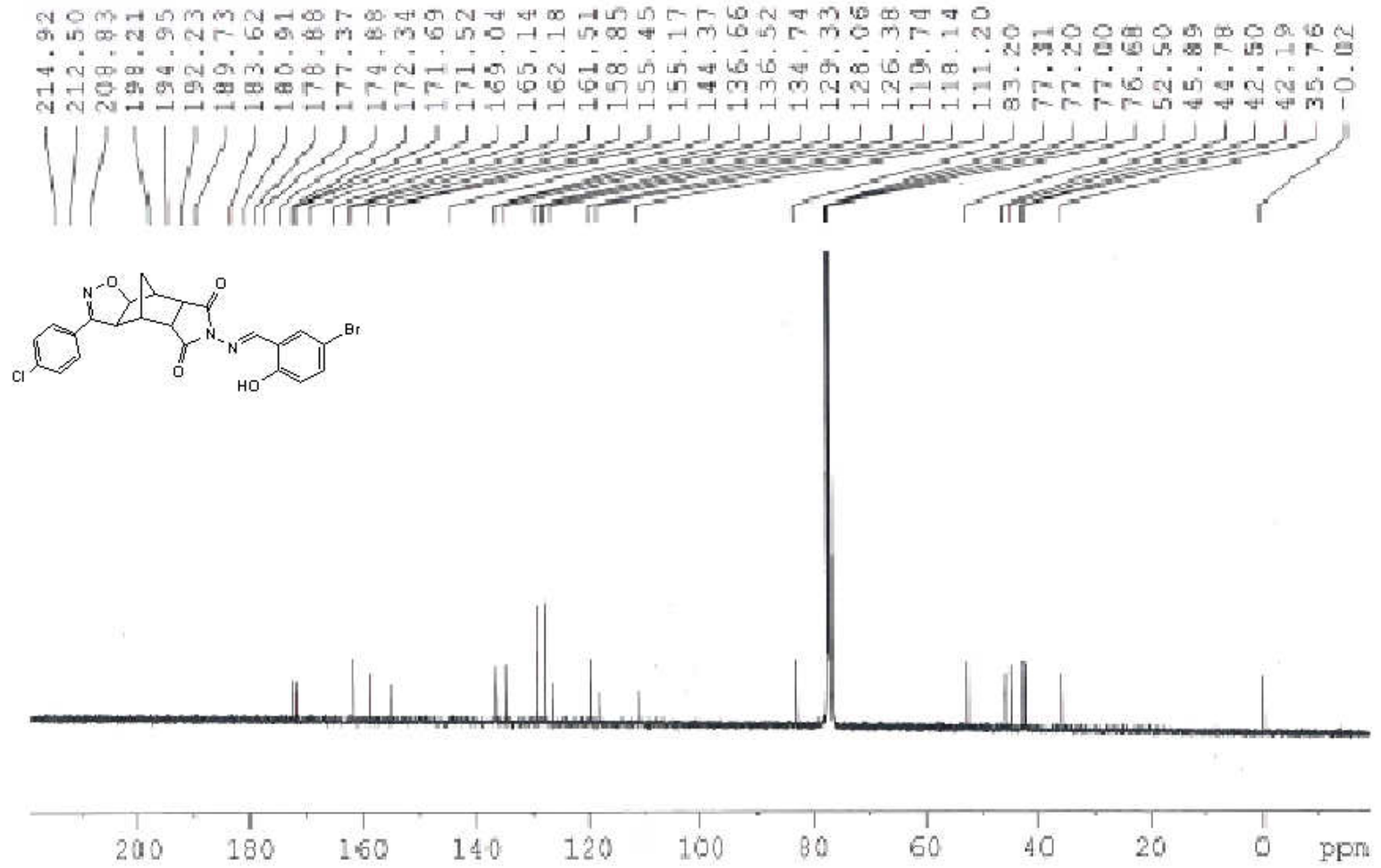
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta=$ 35.76 (C₁₀), 42.19 (C₇), 42.50 (C₁), 44.78 (C₂), 45.89 (C₆), 52.50 (C₉), 83.20 (C₈), 111.20 (C₁₇), 118.14 (C₁₃), 119.74 (C₁₅), 126.38 (C_{subs}), 128.06 (2C, C_o), 129.33 (2C, C_m), 134.74 (C₁₈), 136.52 (C_p), 136.66 (C₁₆), 155.17 (C₁₄), 158.85 (C_{ox}), 161.51 (C₁₂) 171.69 (C₅), 172.34 (C₃) ppm.

LC-MSD (EI): $m/z=$ 516 (M+1)⁺, 515 (M)⁺, 513 (M-1)⁺, 363 (C₁₆H₁₅BrN₂O₃), 244 (C₁₄H₁₆N₂O₂).

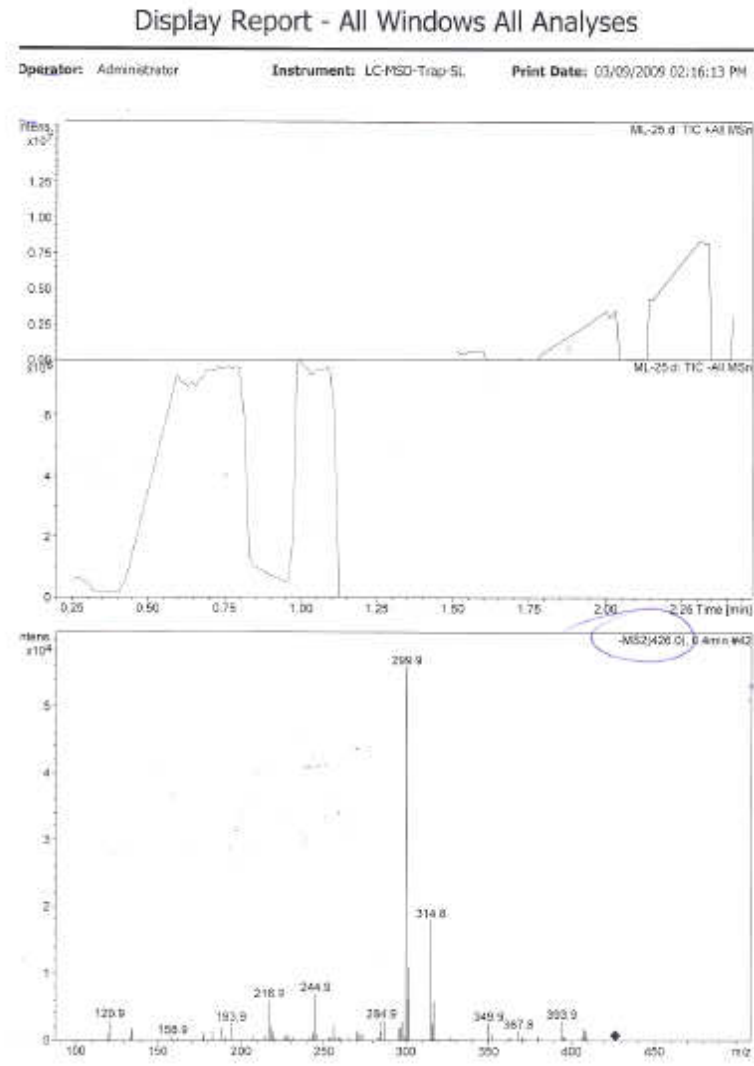
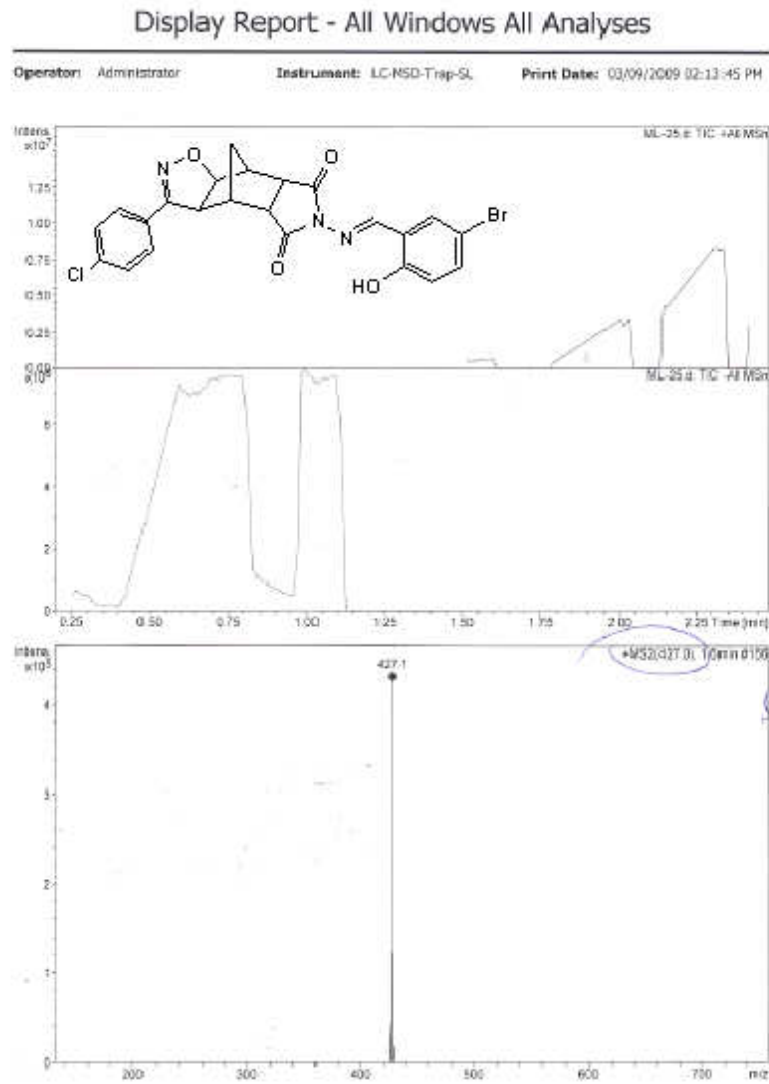
Şekil 6.101 Bileşik 26'nın FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.102 Bileşik 26'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

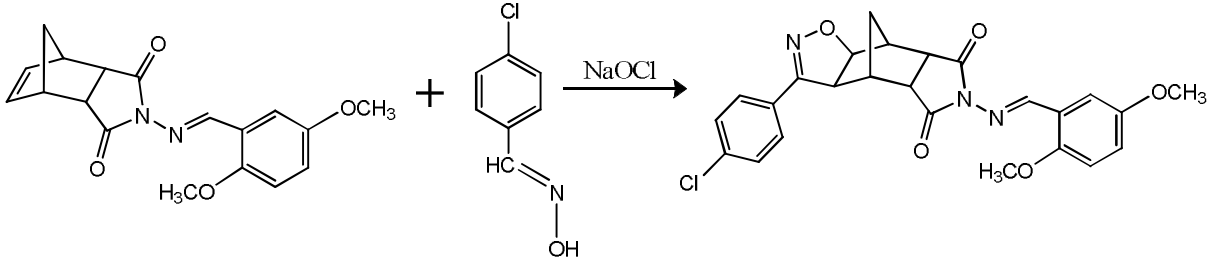


Şekil 6.103 Bileşik 26'nın ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 6.104 Bileşik 26'nın LC-MSD spektrumu.

6.7.5 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2,5-dimetoksibenzilidenamino)-4,4a,8,egzo-8a-tetrahidro-egzo-3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion
(Bileşik 27, C₂₅H₂₂ClN₃O₅)



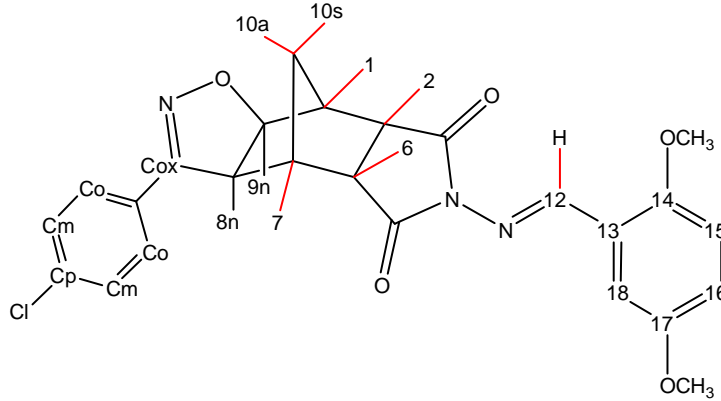
Bileşik 9

Bileşik 27

4-Klorobenzaldoksimin ile bileşik 9'un tek kaptaki 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak bileşik 27 elde edildi. Kristal şeklinde çöken ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 211°C; R_f = 0.49 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %69.

Bileşik 27'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

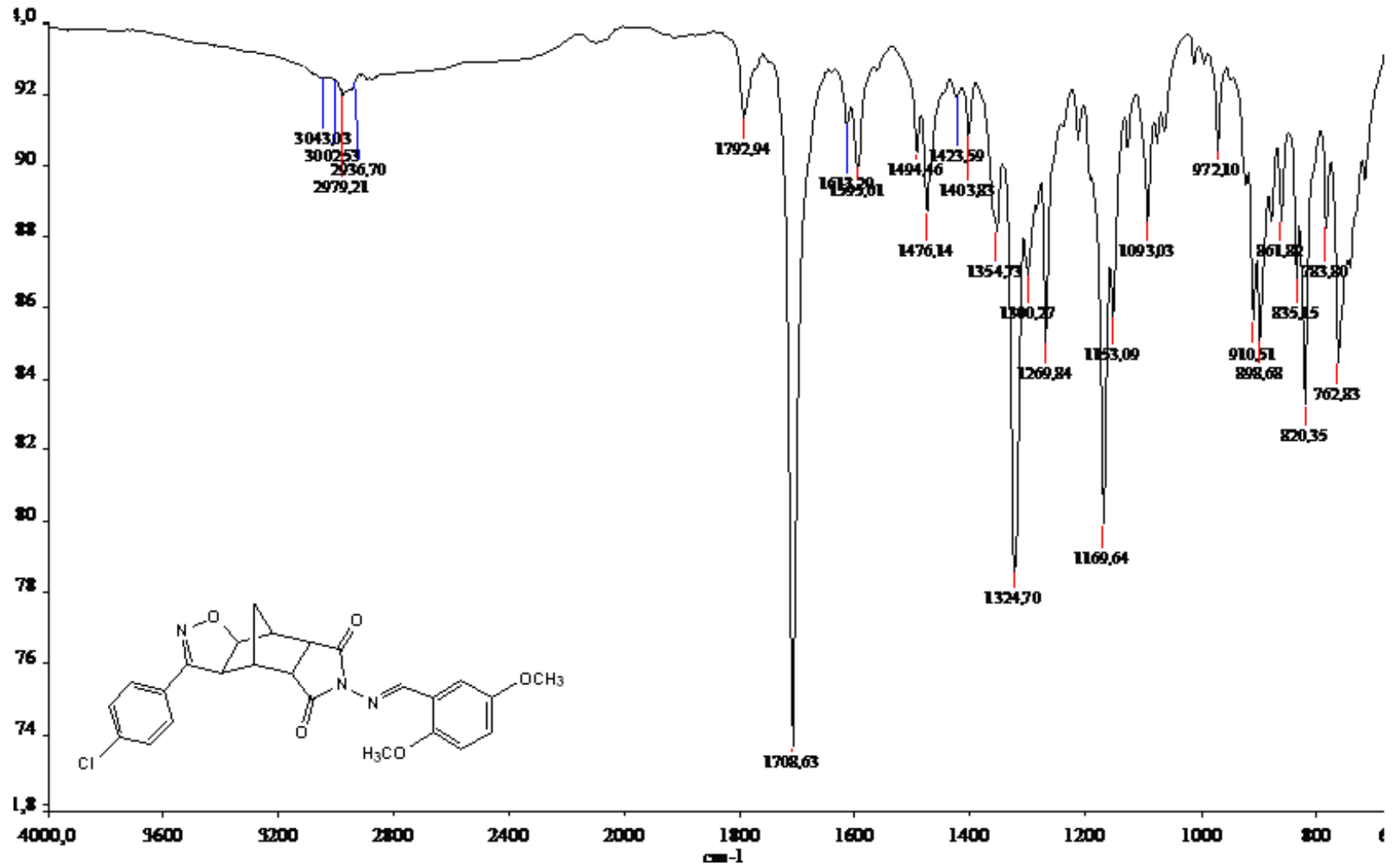


FTIR (KBr) : $\nu = 3053$ ve 3009 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2970 ve 2947 (alifatik, C-H gerilimleri), 1767 ve 1704 (C=O gerilimleri), 1610 ve 1599 (C=N ve C=C gerilimleri), 1496 , 1468 , 1422 , 1406 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1225 (C-O gerilimi), 1184 (C-N salınımı), 920 , 900 ve 822 (1,4-disubstituearomatik halka ve 1,2,5-trisubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

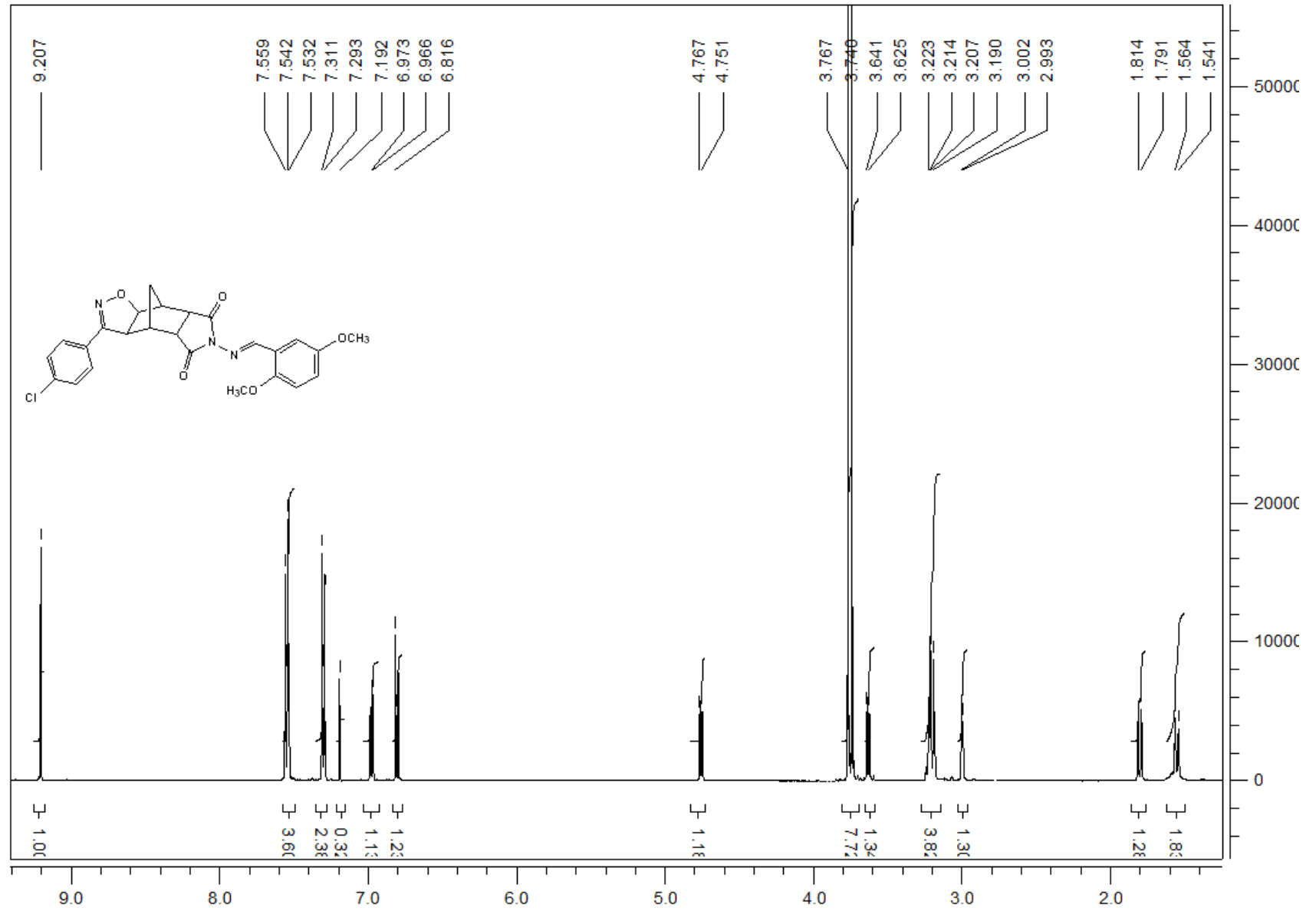
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ= 1.54-1.56 (d, *J*= 11.72 Hz, 1H, H_{10a}), 1.79-1.81 (d, *J*= 11.72 Hz, 1H, H_{10s}), 3.00 (brs, 1H, H₇), 3.19 (brs, 1H, H₁), 3.20-3.21 (d, *J*= 3.90 Hz, 2H, H₂ ve H₆), 3.62-3.64 (d, *J*= 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 3.74 (s, 3H, o-substitue OCH₃), 3.77 (s, 3H, m-substitue OCH₃), 4.75-4.77 (d, *J*= 8.78 Hz, 1H, H_{9n}), 6.79-6.81 (d, *J*= 9.75 Hz, 1H, H₁₅), 6.97-6.99 (dd, *J*= 2.92;8.78 Hz, 1H, H₁₆), 7.29-7.31 (d, *J*= 8.78 Hz, 2H, H₆), 7.53-7.55 (d, *J*= 8.78 Hz, 2H, H_m), 7.56-7.57 (brs, 1H, H₁₈), 9.21 (s, 1H, H₁₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 34.71 (C₁₀), 41.13 (C₇), 41.72 (C₁), 43.94 (C₂), 44.84 (C₆), 51.50 (C₈), 54.94 (C₁₉), 55.23 (C₂₀), 82.24 (C₉), 109.07 (C₁₅), 111.88 (C₁₈), 120.15 (C₁₃), 120.65 (C₁₆), 125.57 (C_{subs}), 127.01 (2C, C_o), 128.21 (2C, C_m), 135.36 (C_p), 152.72 (C_{ox}), 153.27 (C₁₄), 154.36 (C₁₇), 159.53 (C₁₂) 171.12 (C₅), 172.06 (C₃) ppm.

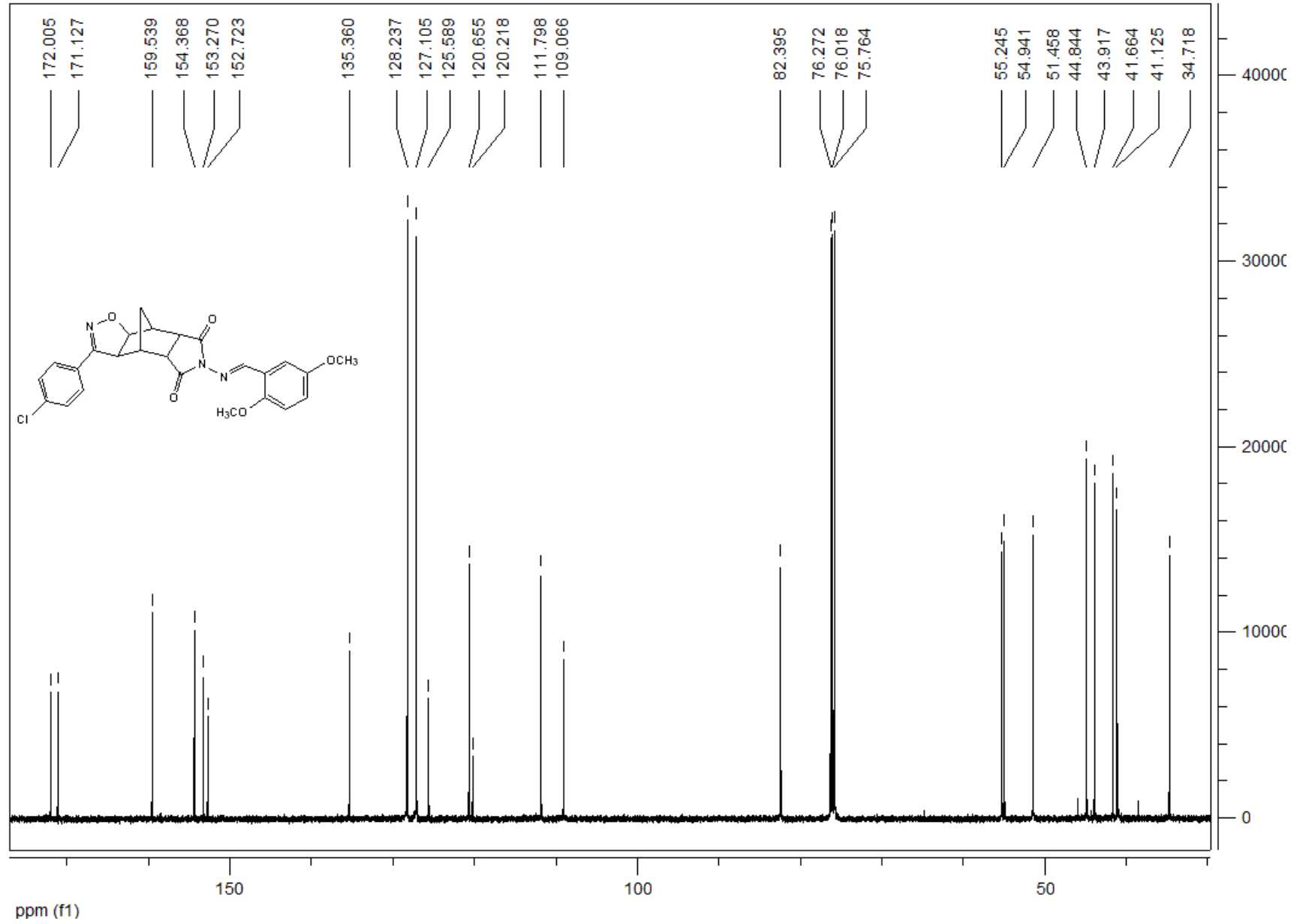
LC-MSD (EI) : *m/z*= 481 (M+1)⁺, 480 (M)⁺, 343 (C₁₉H₂₂N₂O₄), 269 (C₁₆H₁₆N₂O₂), 260 (C₁₅H₁₈N₂O₂).



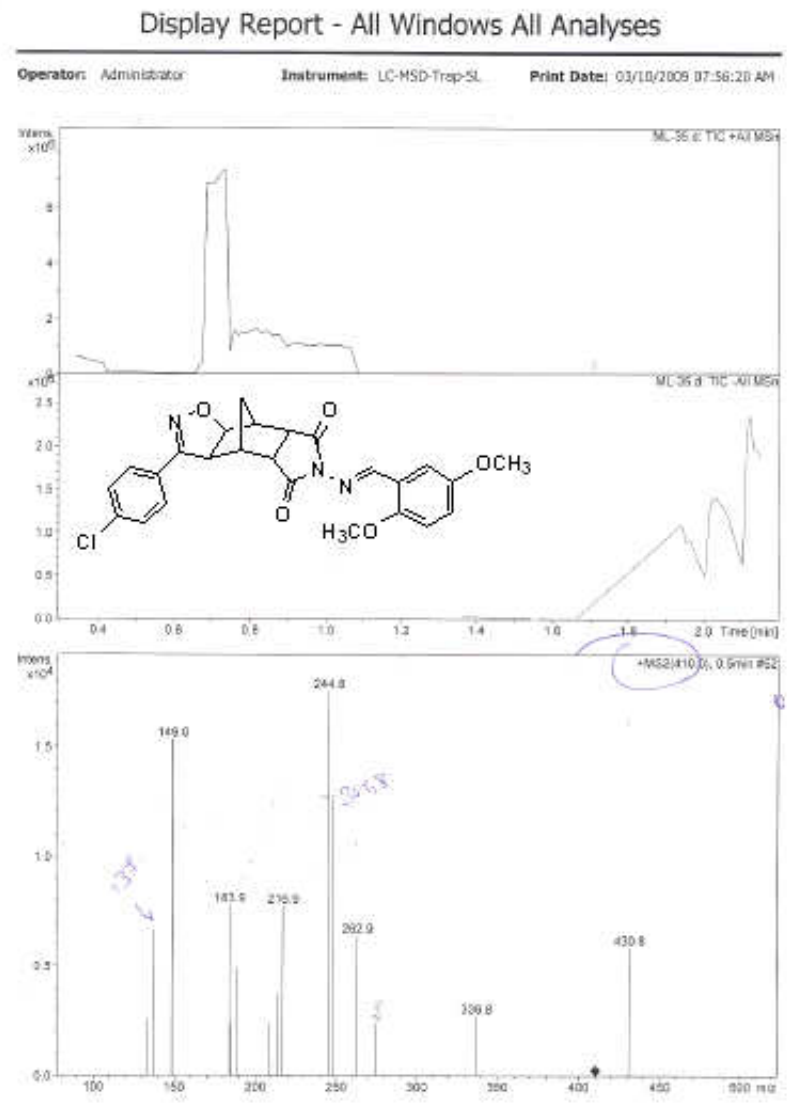
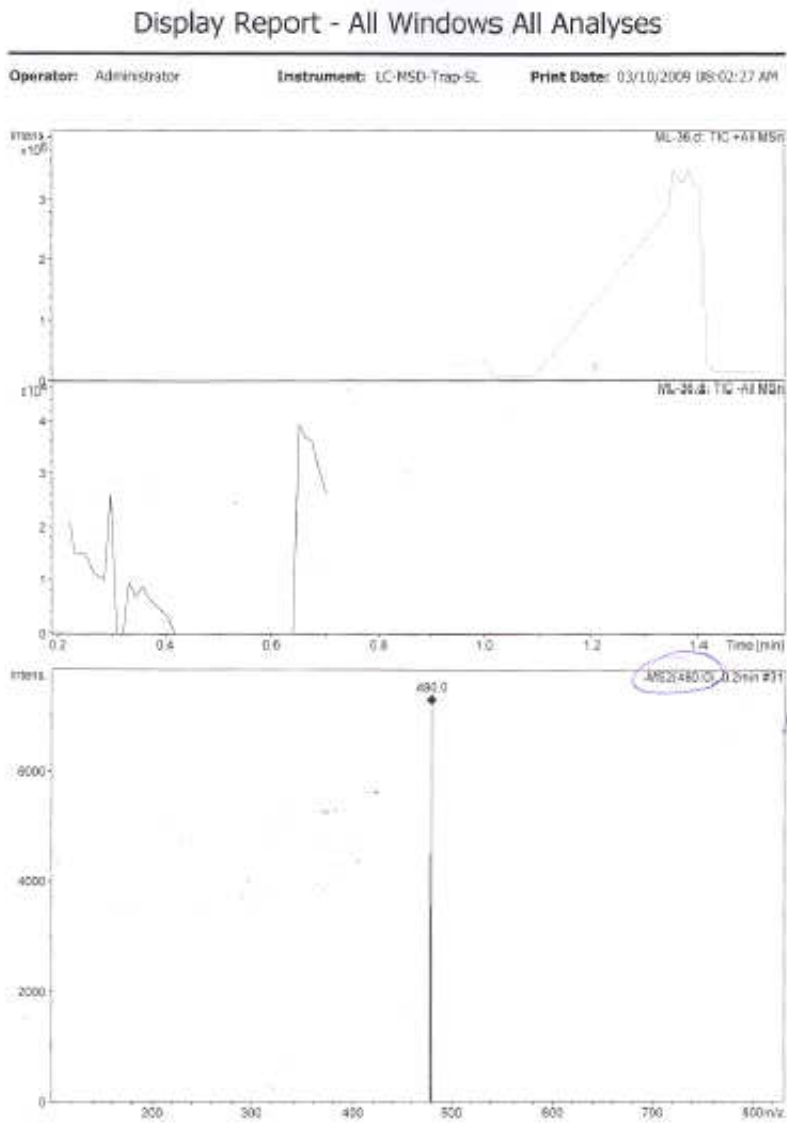
Şekil 6.105 Bileşik 27'nin FTIR spektrumu (ATR).



Şekil 6.106 Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl₃).

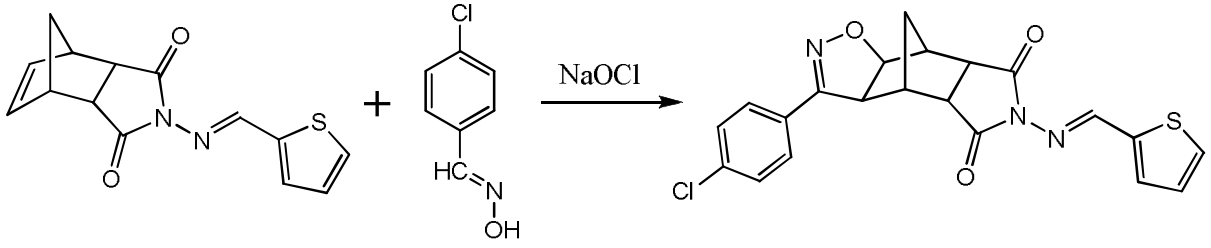


Şekil 6.107 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.108 Bileşik 27'nin LC-MSD spektrumu .

6.7.6 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2-tiyenilidenamino)-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 28, C₂₁H₁₇ClN₃O₃S)



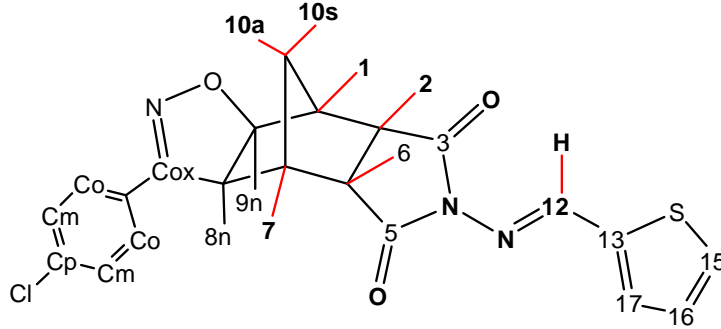
Bileşik 11

Bileşik 28

Bileşik 11 ile 4-klorobenzaldoksimin tek kapta 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak bileşik 28 elde edildi. Önce kristallendirme ve sonrasında kolon kromatografisi kullanılarak bileşik 28 saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.169 °C; R_f = 0.47 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %75.

Bileşik 28'nin Spektroskopik Analiz Verileri:

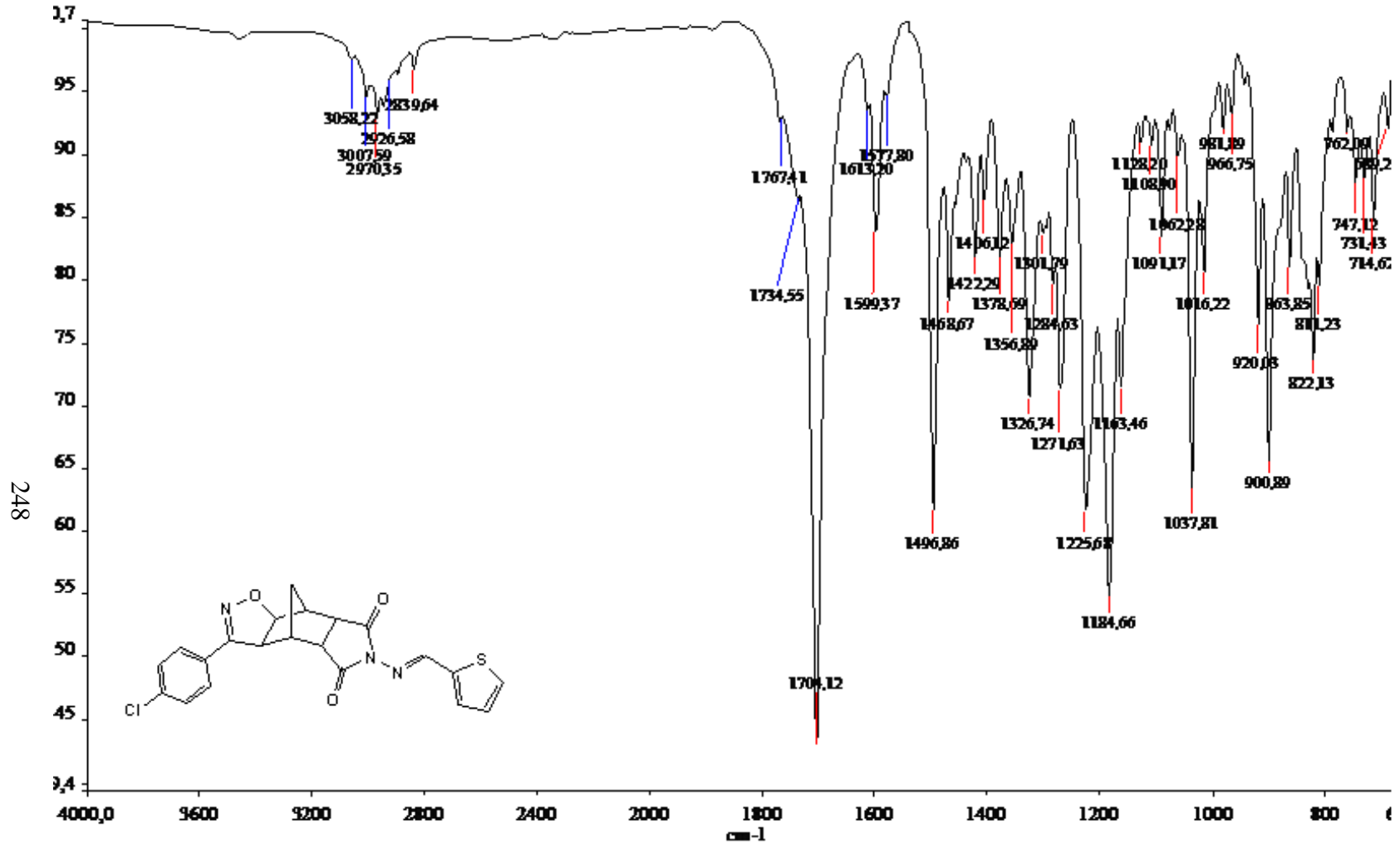


FTIR (KBr) : ν = 3088 (aromatik, =C-H gerilimi), 2976 ve 2921 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1701 (C=O gerilimleri), 1592 (C=N ve C=C gerilimleri), 1514,1494, 1343 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1184 (C-N salınımı), 806, 728 ve 712 (1,4-disubstituearomatik halka ve monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

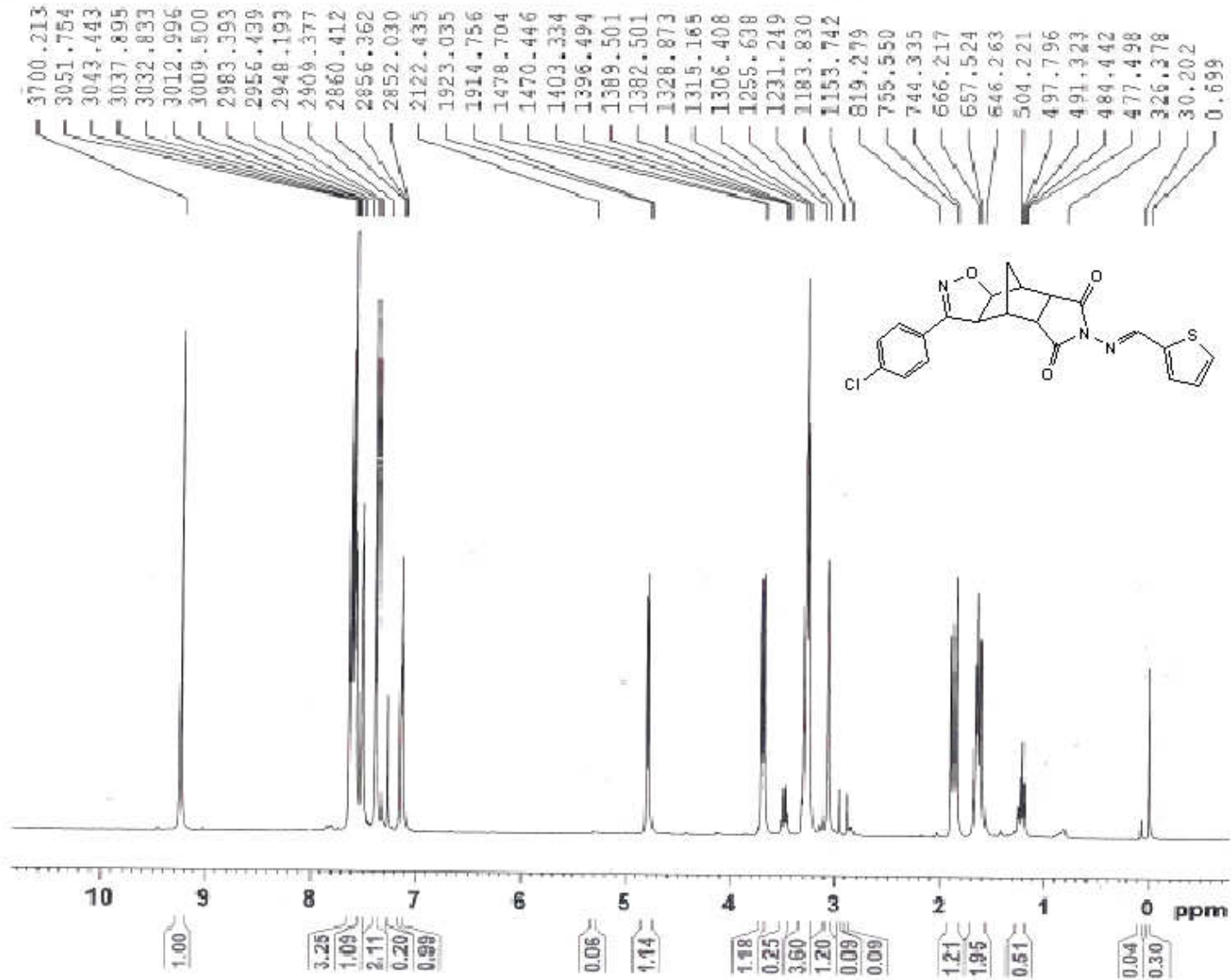
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.61-1.66 (d, J =11.20 Hz, 1H, H_{10a}), 1.86-1.89 (d, J = 11.20 Hz, 1H, H_{10s}), 3.07 (brs, 1H, H₇), 3.26 (brs, 1H, H₁), 3.31-3.32 (d, J = 3.70 Hz, 2H, H₂ ve H₆), 3.68- 3.70 (d, J = 8.30 Hz,1H, H_{8n}), 4.78-4.81 (d, J = 8.30 Hz, 1H, H_{9n}), 7.14-7.15 (d, J = 4.05 Hz, 1H, H₁₇), 7.37-7.39 (d, J = 8.24 Hz, 2H, H_o), 7.52-7.53 (d, J = 3.60 Hz, 1H, H₁₆), 7.58-7.60 (d, J = 5.00 Hz, 1H, H₁₅), 7.61-7.63(d, J = 8.30 Hz, 2H, H_m), 9.25 (s, 1H, H₁₂) ppm.

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 35.72 (C₁₀), 42.14 (C₇), 42.55 (C₁), 44.76 (C₂), 45.84(C₆), 52.44 (C₈), 83.34 (C₉), 126.48 (C₁₆), 127.92 (C₁₇), 128.11 (2C, C_m), 129.25 (2C, C₀), 131.98 (C₁₅), 134.40 (C_{subs}), 136.38 (C_p), 137.27 (C₁₃), 155.33 (C₁₂), 156.73 (C_{ox}), 171.36 (C₅), 173.04 (C₃) ppm.

LC-MSD (EI) : m/z= 427 (M+1)⁺, 426 (M)⁺, 425 (M-1)⁺, 304 (C₁₅H₁₆N₂O₃S), 244 (C₁₄H₁₆N₂O₂).

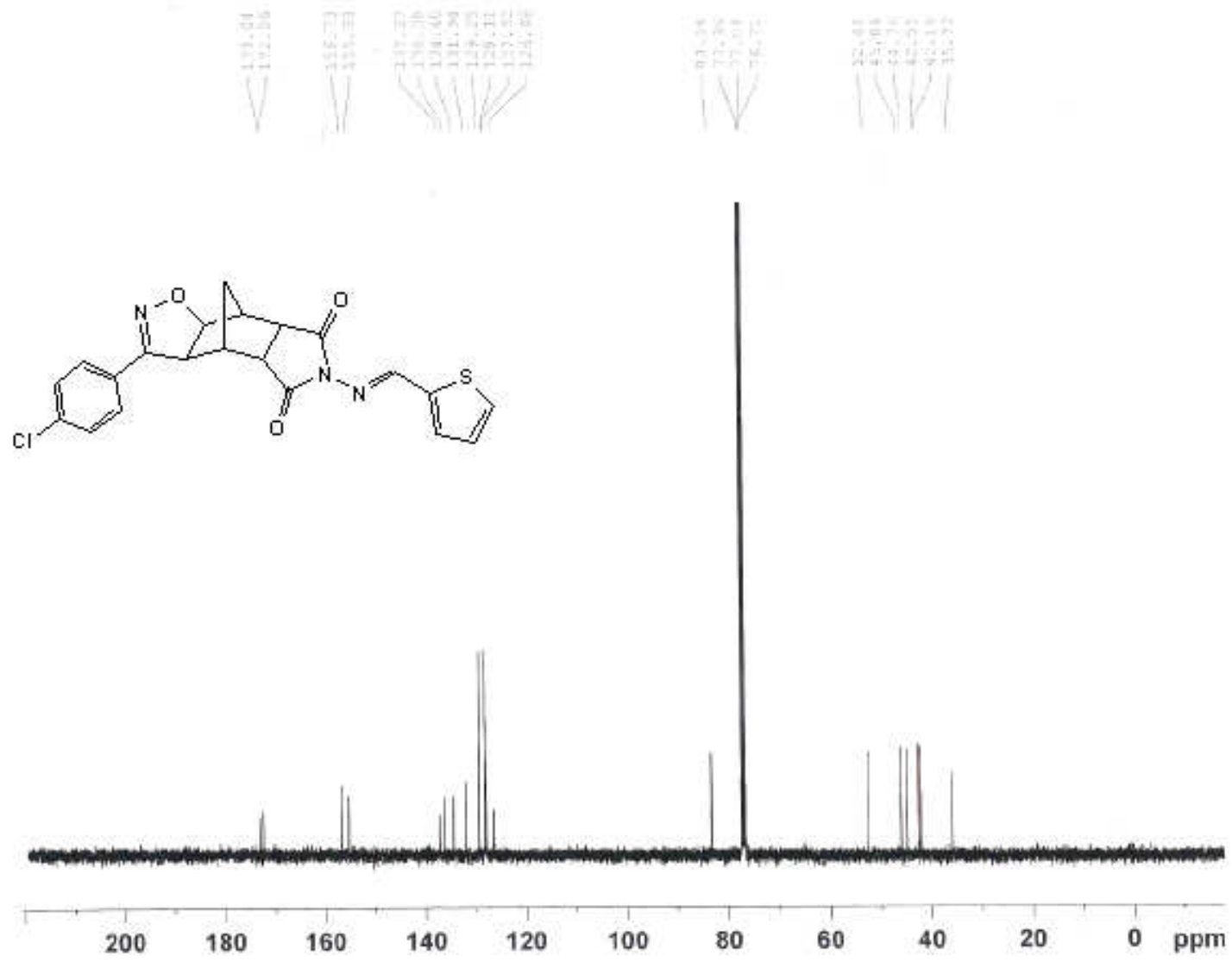


Şekil 6.109 Bileşik 28'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.110 Bileşik 28'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

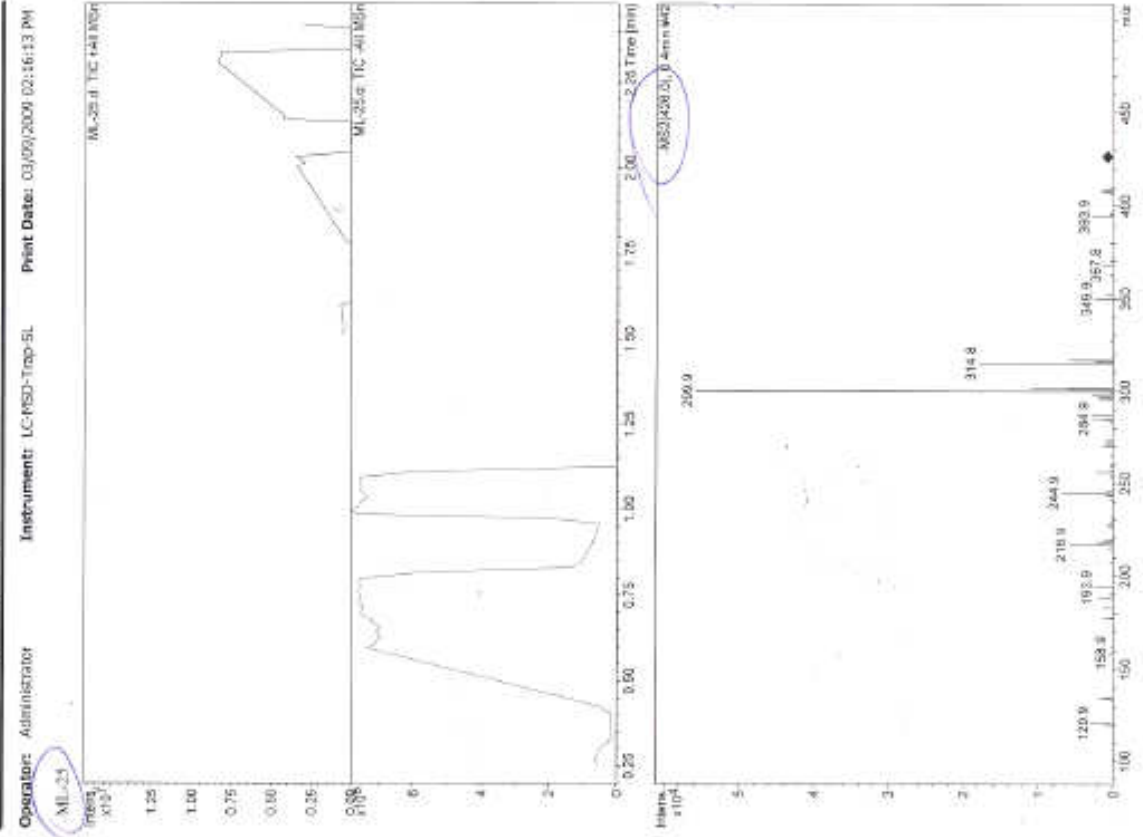
250



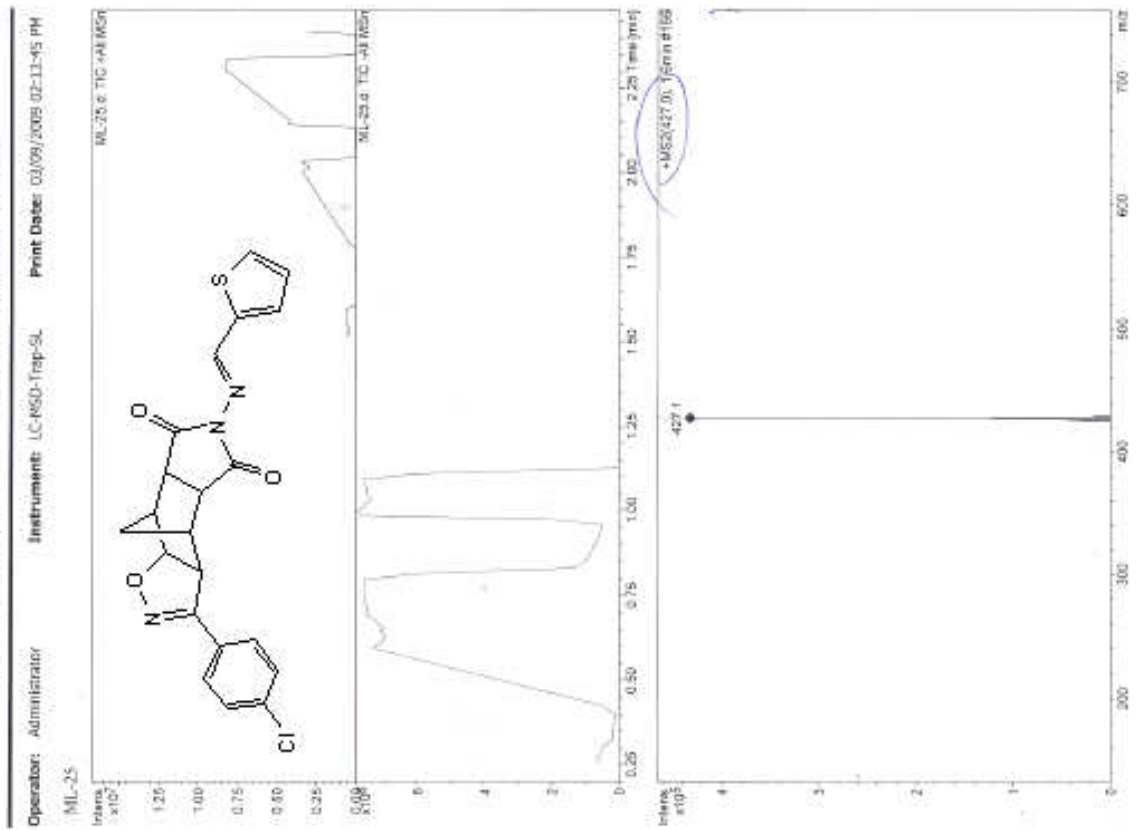
250

Şekil 6.111 Bileşik 28'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

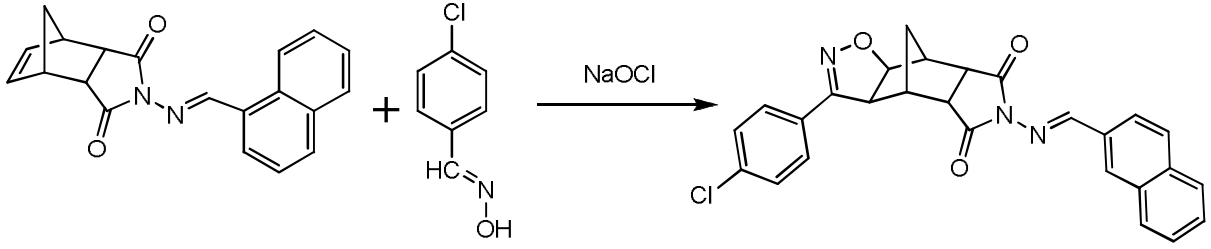
Display Report - All Windows All Analyses



Display Report - All Windows All Analyses

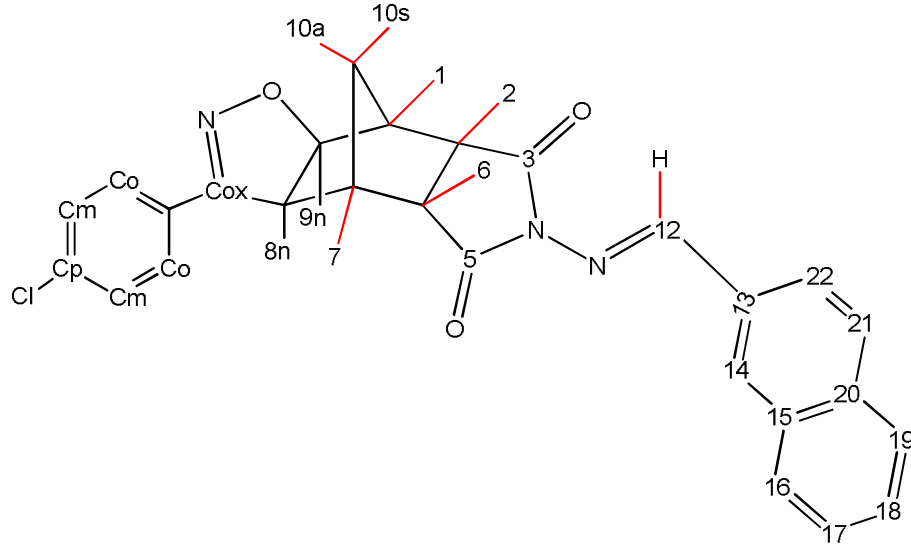


6.7.7 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-(2-naftalidenamino)-4,4a,8,8a-tetrahydro-

ekzo-3aH-isoksazolo[5,4-f]isoindol-5,7(6H,7aH)dion (Bileşik 29, C₂₃H₁₆Cl₃N₃O₃)**Bileşik 12****Bileşik 29**

Bileşik 12 ile 4-klorobenzaldoksimin tek kapta 1,3-dipolar siklo katılma genel yöntemi kullanılarak bileşik 29 sentezlendi. Kristal şeklinde çöken ham ürün tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.135°C ; R_f = 0.41 (2:1, etil asetat/n-hekzan); verim %85.

Bileşik 29'un Spektroskopik Analiz Verileri:

FTIR (KBr) : $\nu = 3027$ ve 3011 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2958 , 2916 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1767 ve 1706 (C=O gerilimleri), 1625 , 1606 ve 1593 (C=N ve C=C gerilimleri), 1493 , 1468 , 1366 ve 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1178 (C-N salınımı), 798 , 738 ve 724 (1,4-disubstituearomatik halka ve monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 1.53-1.56 (d, 1H, J = 11.20 Hz, H_{10a}), 1.78-1.81 (d, J = 11.20 Hz, 1H, H_{10s}), 2.99 (brs, 1H, H_7), 3.20 (brs, 1H, H_1), 3.22- 3.24 (d, J = 4.88 Hz, 2H, H_2 ve H_6), 3.62-3.64 (d, J = 8.30 Hz, 1H, H_{8n}), 4.74-4.76 (d, J = 8.30 Hz, 1H, H_{9n}), 7.27-7.30 (d, J = 8.78 Hz, 2H, aromatik, H_o), 7.43-7.50 (m, 2H, aromatik, H_{aro}), 7.52-7.54 (d, J = 8.78 Hz, 2H, aromatik, H_m), 7.77-7.82 (m, 3H, aromatik, H_{aro}), 8.00-8.02 (dd, J = 1.47;8.78 Hz, 1H, aromatik, H_{aro}), 8.07 (brs, 1H, H_{aro}) 9.20 (s, 1H, H_{12}) ppm.

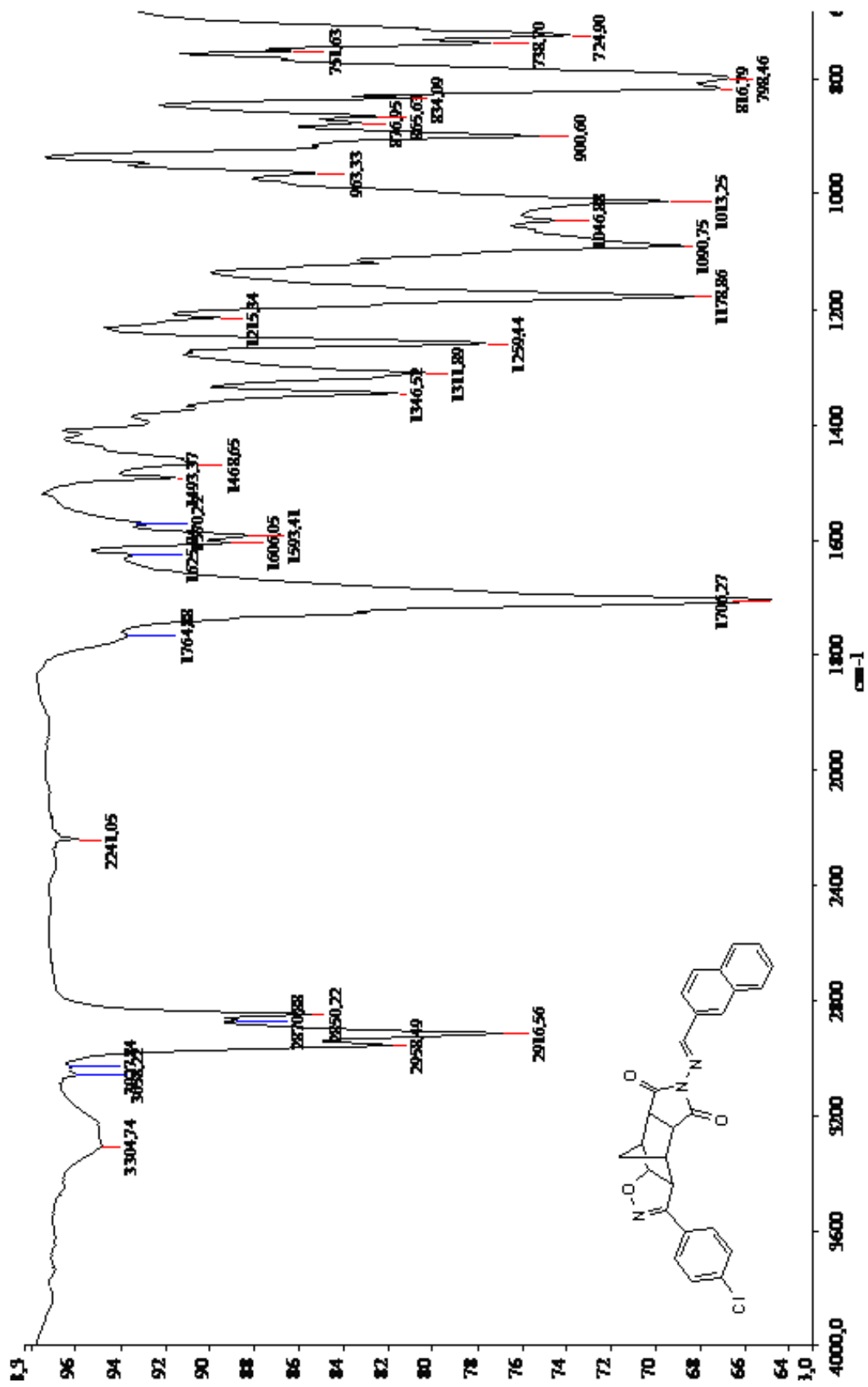
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 41.19 (C_{10}), 41.60 (C_7), 43.84 (C_1), 44.89 (C_2), 51.47(C_6), 52.41 (C_8), 82.37 (C_9), 122.08 (C_{22}), 125.55 (C_{21}), 125.87 (C_{16}), 127.09 (C_{17}), 127.16 (C_{13}), 127.86 (2C, C_{15} ve C_{18}), 127.90 (2C, C_m), 128.25 (C_{20}), 129.33 (2C, C_0), 131.04 (C_{19}), 131.87 (C_{14}), 134.43 ($\text{C}_{\text{subs.}}$), 135.38 (C_p), 154.32 (C_{12}), 161.87 (C_{ox}), 171.42 (C_5), 172.20 (C_3) ppm.

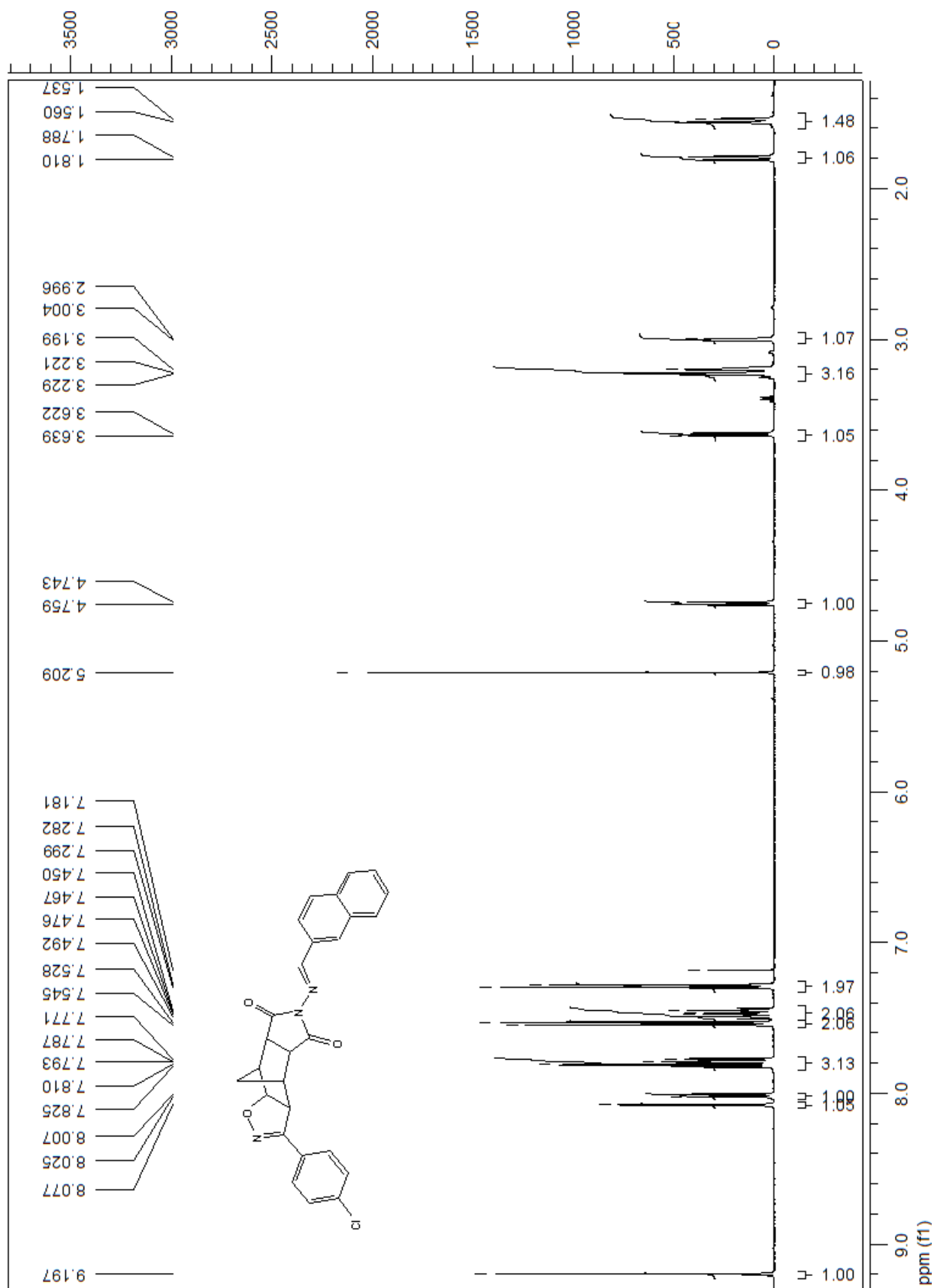
LC-MSD (EI) : m/z = 471 ($\text{M}+1$)⁺, 470 (M)⁺, 469 ($\text{M}-1$)⁺, 413 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$).

255

255

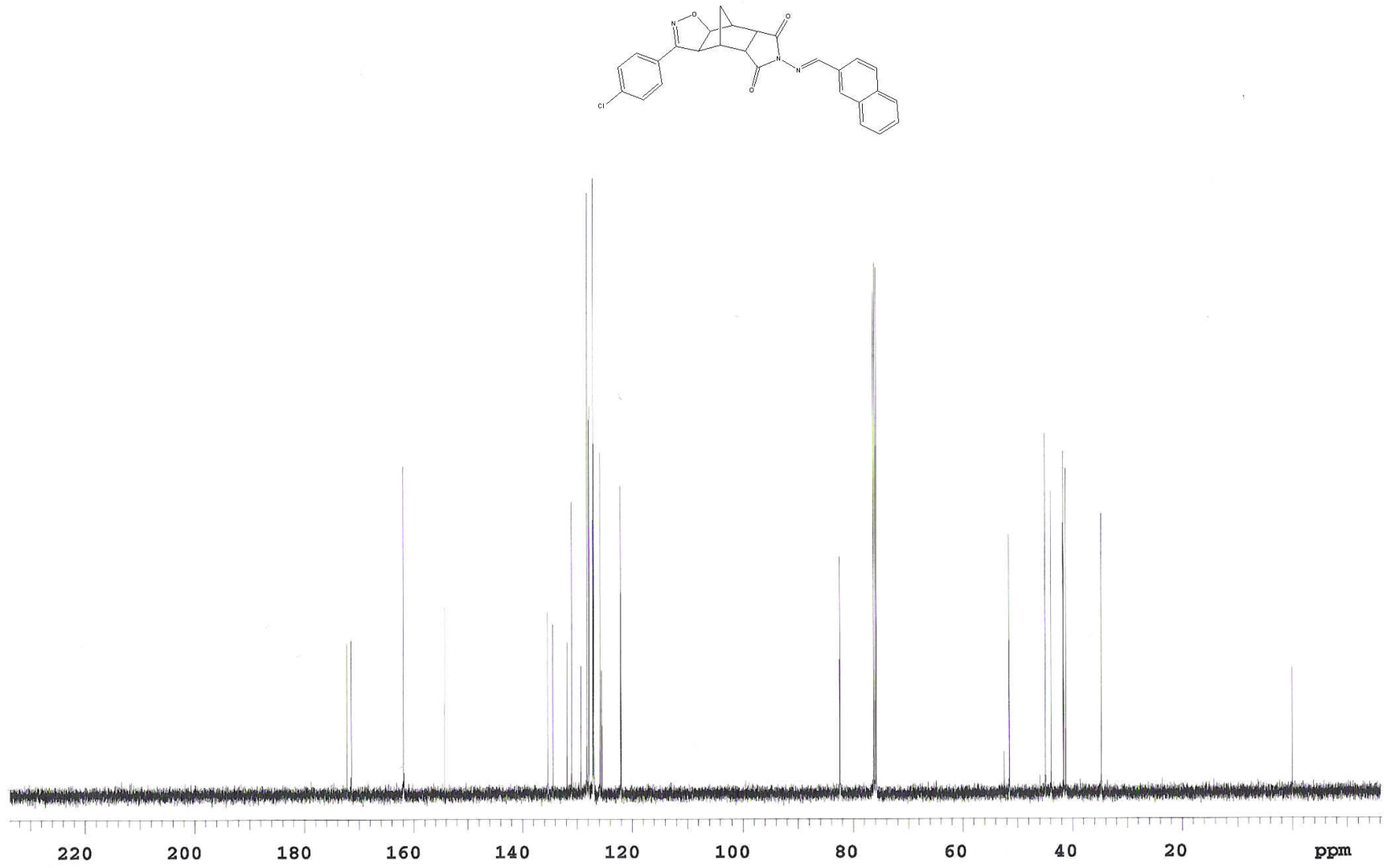
Şekil 6.113 Bileşik 29'un FTIR spektrumu (KBr).





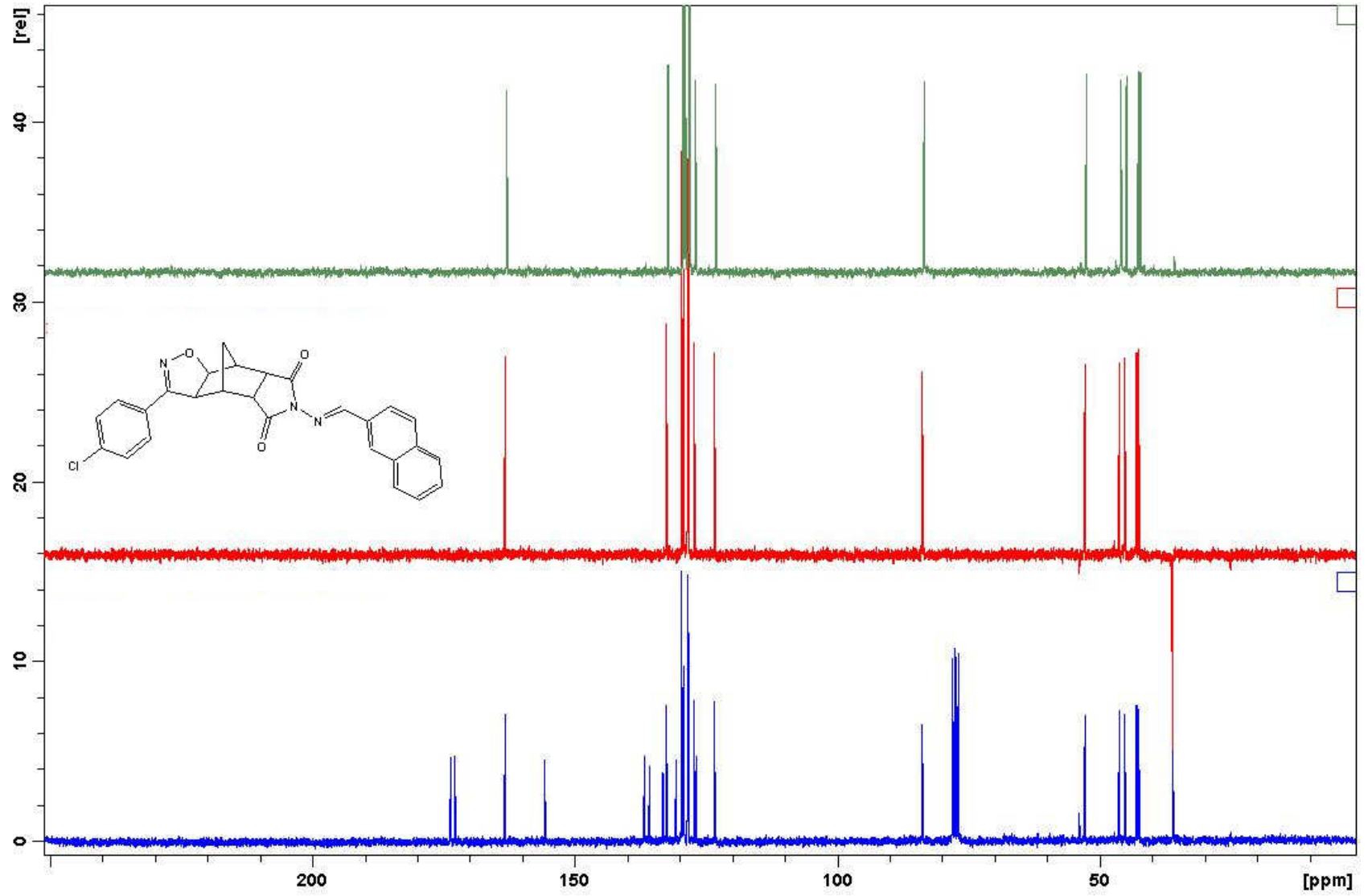
258

258



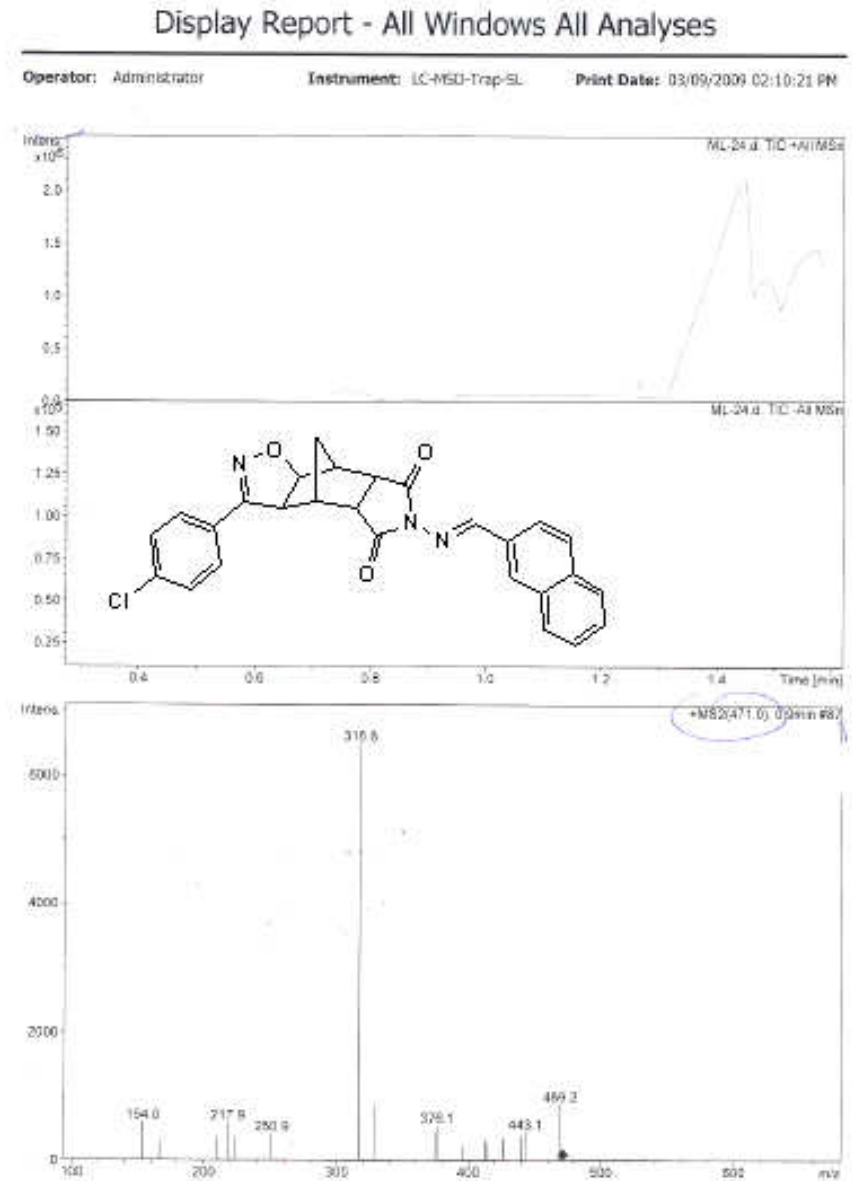
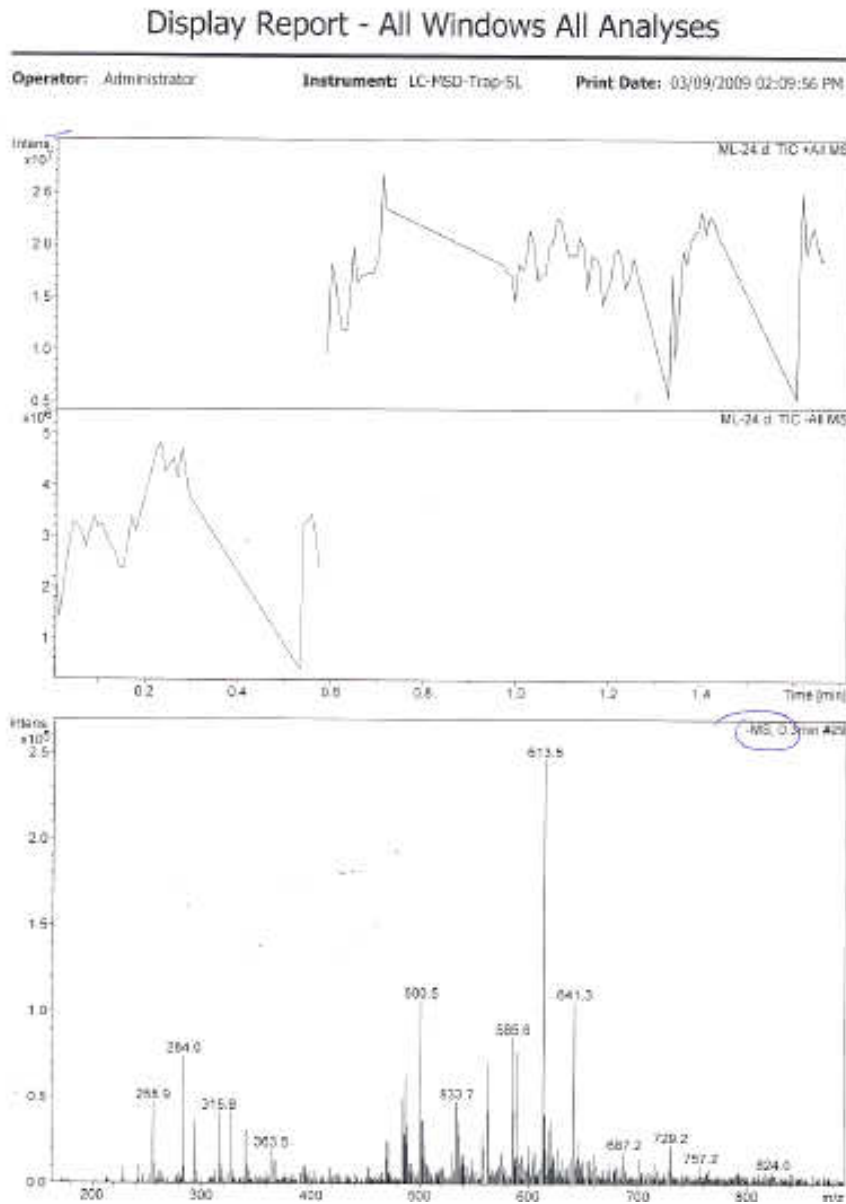
Şekil 6.115 Bileşik 29'un ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

259

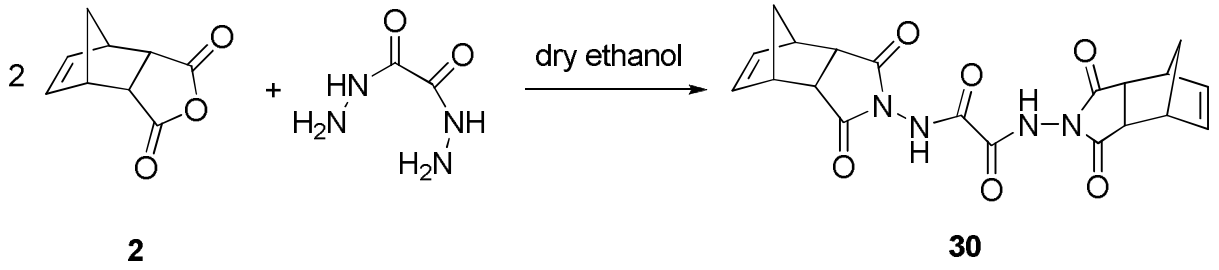


259

Şekil 6.116 Bileşik 29'un DEPT spektrumu (CDCl₃).

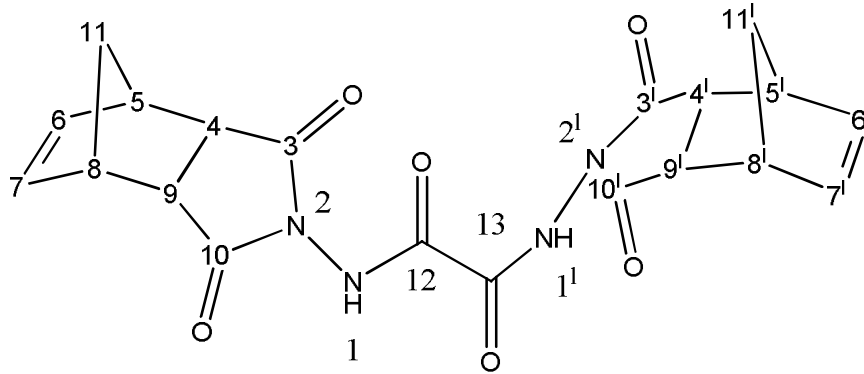


Şekil 6.117 Bileşik 29'un LC-MSD spektrumu .

Hazırlanması (Bileşik 30, C₂₀H₁₈N₄O₆)

Kuru etanol içerisinde hazırlanan oksalil dihidrazid (118 mg, 1 mmol) çözeltisine damla damla bisiklo[2.2.1]hept-5-en-endo-2,endo-3-dikarboksilik anhidrid (**2**) (228 mg, 2 mmol) bileşiği karıştırılarak eklendi ve daha sonrasında 48 saat kaynatıldı. TLC ile reaksiyonun kontrolü yapılarak sonlandırıldı. Çöken katı kısım süzülerek alındı ve etanolle yıkandıktan sonra DMF ile kristallendirildi.

Beyaz renkli kristaller; en. >280 °C ; R_f = 0.24 (10:1, etil asetat/2-propanol); verim %58.

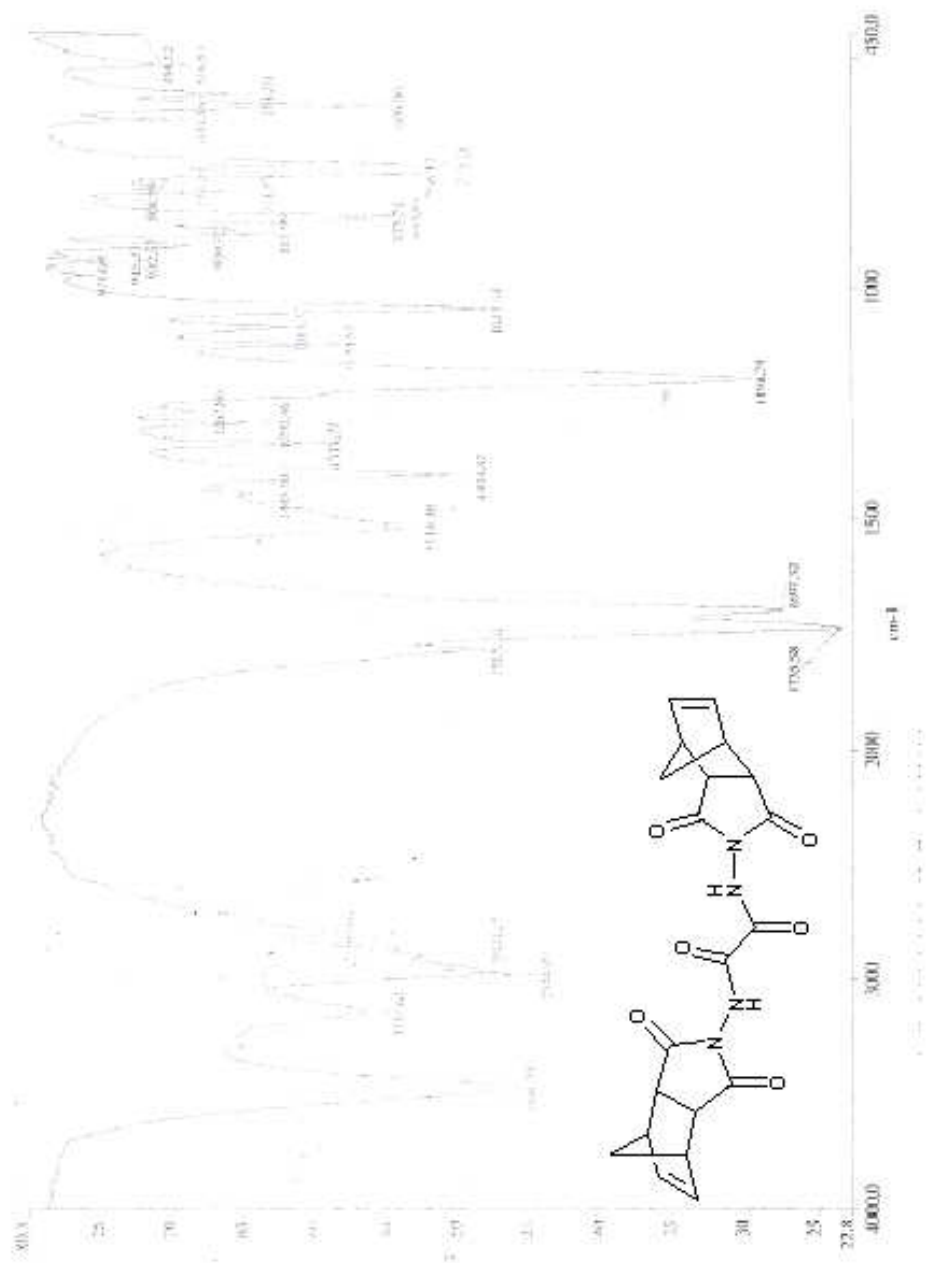
Bileşik 30'un Spektroskopik Analiz Verileri:

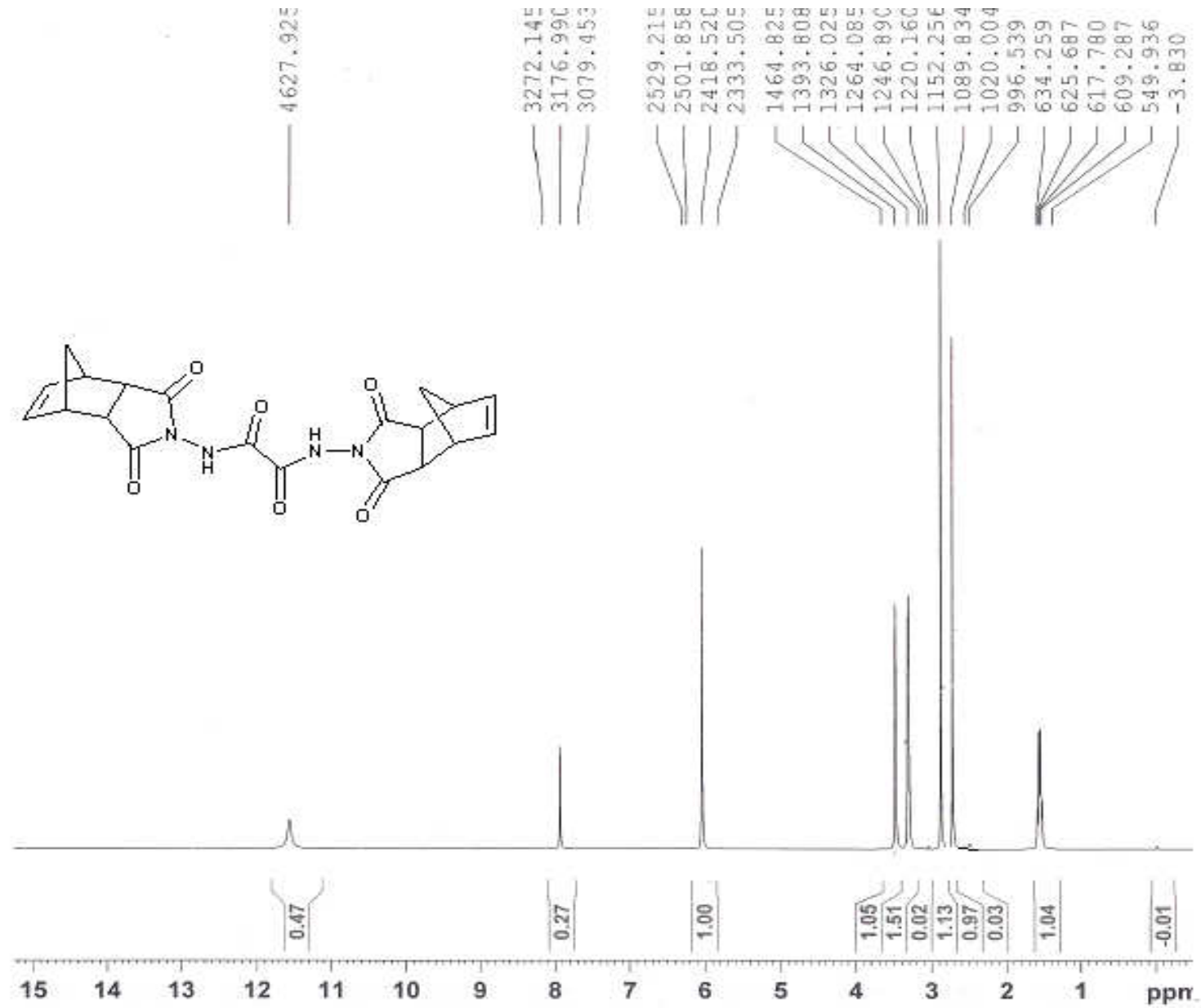
FTIR (KBr) : $\nu = 3338$ ve 3222 (N-H gerilimleri), 2991 ve 2962 (alifatik, C-H gerilimleri), 1783 , 1736 ve 1707 (C=O gerilimleri), 1473 ve 1404 (C=C gerilimleri), 1230 (C-N salınımı) cm^{-1} .

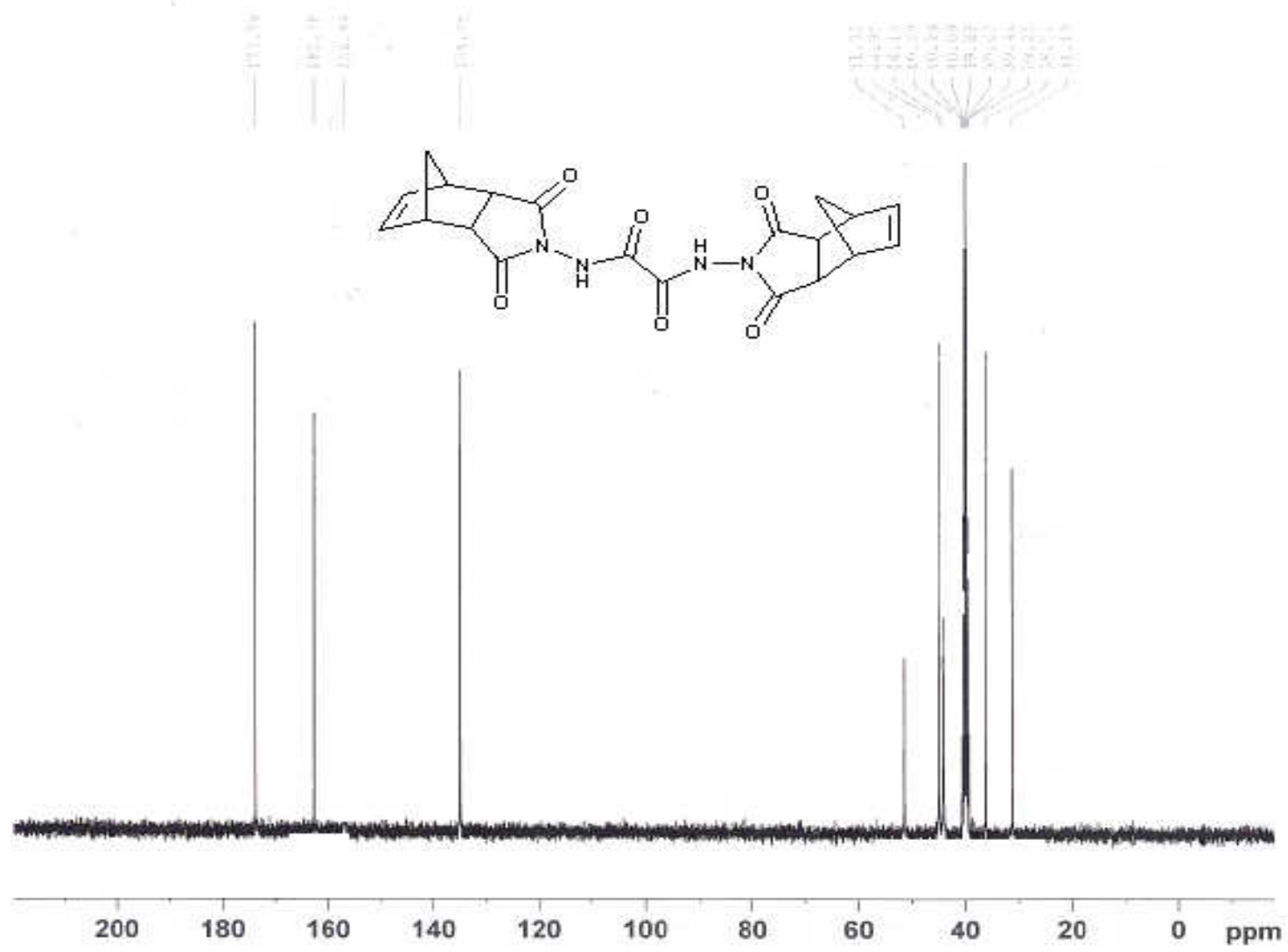
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : $\delta = 1.52 - 1.58$ (m, 4H, H₁₁ ve H_{11'}), 2.72 (s, 4H, H₄ – H₉ ve H_{4'} – H_{9'}), 3.48 (s, 4H, H₅ – H₈ ve H_{5'} – H_{8'}), 6.25 (s, 4H, H₆ - H₇ ve H_{6'} - H_{7'}), 11.56 (s, 2H, NH) ppm.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) : $\delta=44.15$ ($\text{C}_5\text{-C}_8$ ve $\text{C}_5' - \text{C}_8'$) 44.92 ($\text{C}_4\text{-C}_9$ ve $\text{C}_4' - \text{C}_9'$) ,
 51.51 (C_{11} ve C_{11}'), 134.88 ($\text{C}_6\text{-C}_7$ ve $\text{C}_6' - \text{C}_7'$), 162.76 ($\text{C}_{12}\text{-C}_{13}$), 173.79 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ve $\text{C}_3' - \text{C}_{10}'$)
ppm.

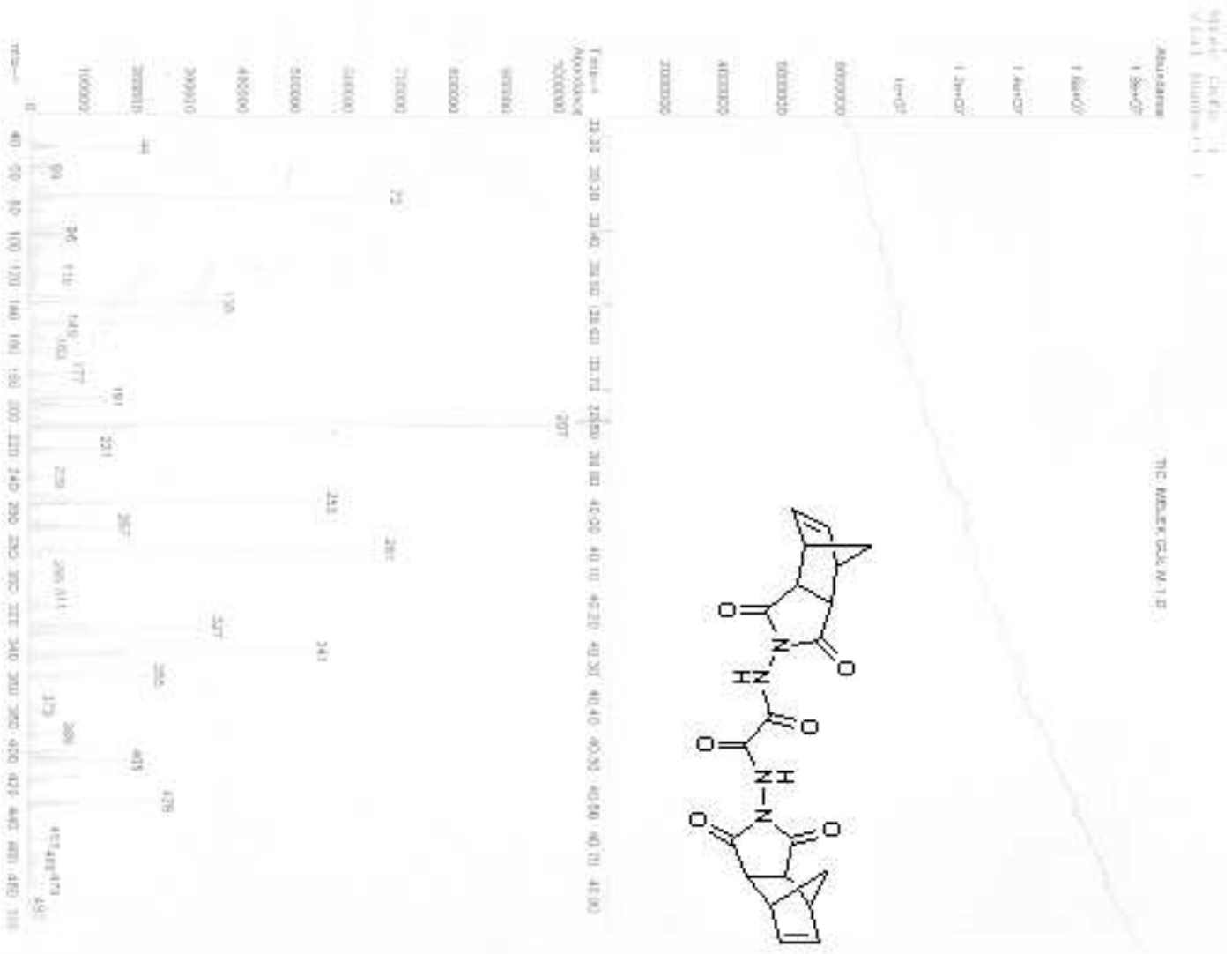
GC-MS (EI) : $m/z= 410$ (M)⁺, 354, 341, 281, 267, 207 ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$), 150, 135, 96.



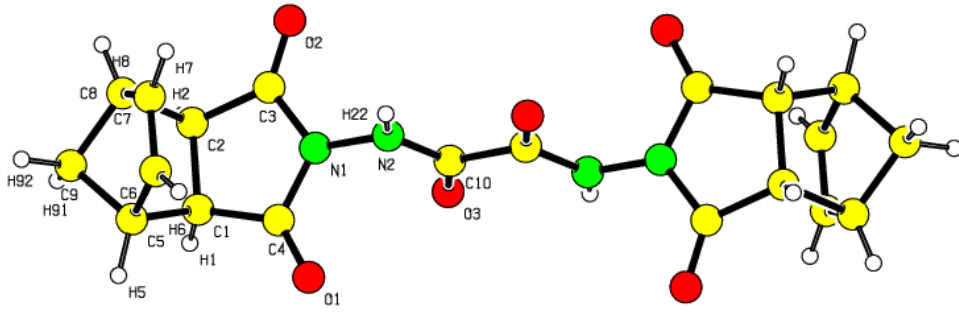
Şekil 6.119 Bileşik 30'ün ¹H NMR spektrumu (DMSO-d).



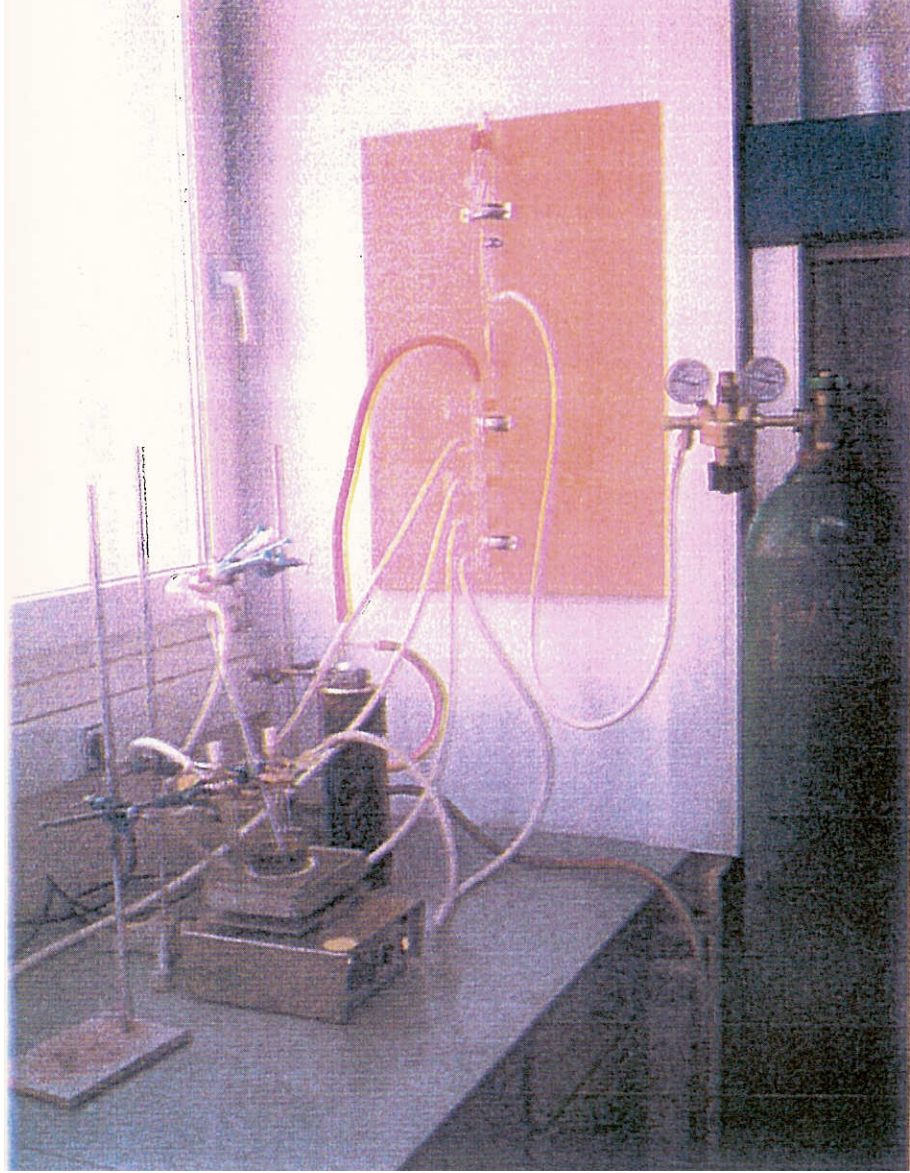
Şekil 6.120 Bileşik 30'un ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d).



Şekil 6.121 Bileşik 30'un GC-MS spektrumu.



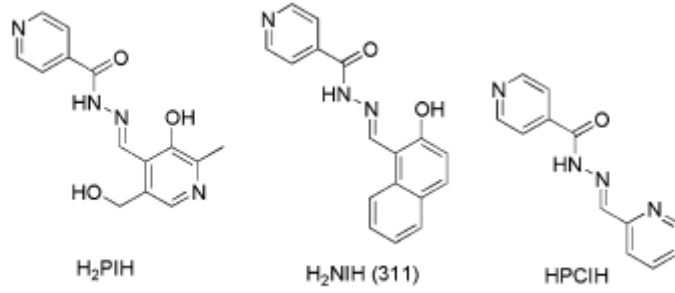
X-RAY DATA EKLENİLECEK



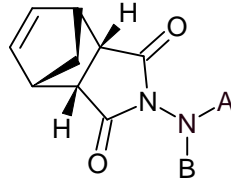
Şekil 6.14 Schlenk sisteminin görünümü.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

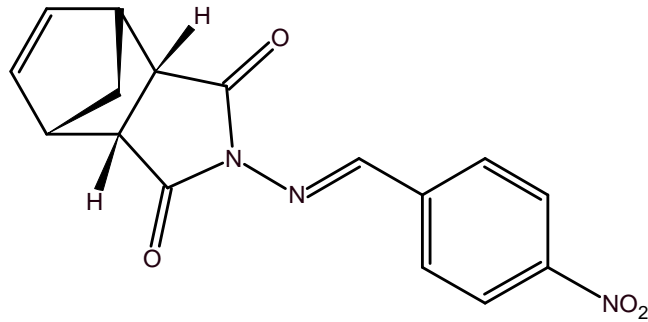
Hidrazonlar, antimikrobiyal, antitüberkuloz, antimalarial, anti-tümör gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik özellikler gösteren organik moleküller olup, birçok önemli uygulama alanına sahip bir sınıfı oluştururlar (Ban vd., 2008, Agarwal vd., 2006, Garuti vd., 1981). Bu bileşikler aynı zamanda uygun taşıyıcı proteinlerin oluşmasında anti-tümör ajanı olarak davranarak da önemli bir rol oynarlar. Ayrıca, aspirin gibi anti-inflamatori ve analjezik aktivite gösterirler. Örneğin, 2-piridil- ve 2-tiyofen karbaldehidlerin hidrazonlarının demir kompleksleri, genetik *β -thalassemia* hastalığına karşı oral efektif ilaç olarak kullanılmıştır (Bernhardt vd., 2005).



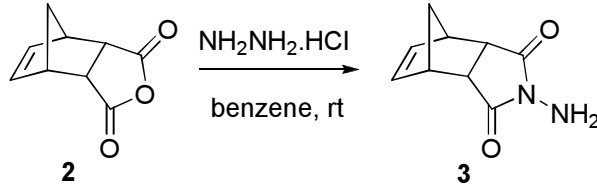
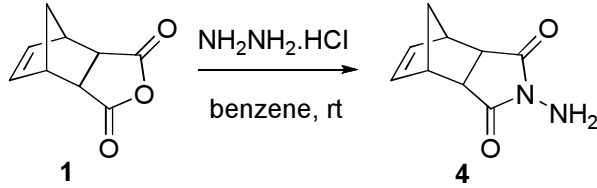
Kaynaklarda bisiklik ve trisiklik hidrazon örneklerine baktığımızda bu alanda çok az bilgiye rastlanmakta olup, yapı aydınlatma çalışmaları da tam yapılmamıştır. 1972 yılında Verma ve Rao tarafından bir seri trisiklik hidrazon hazırlanmış ve NMR çalışmaları rapor edilmiştir.



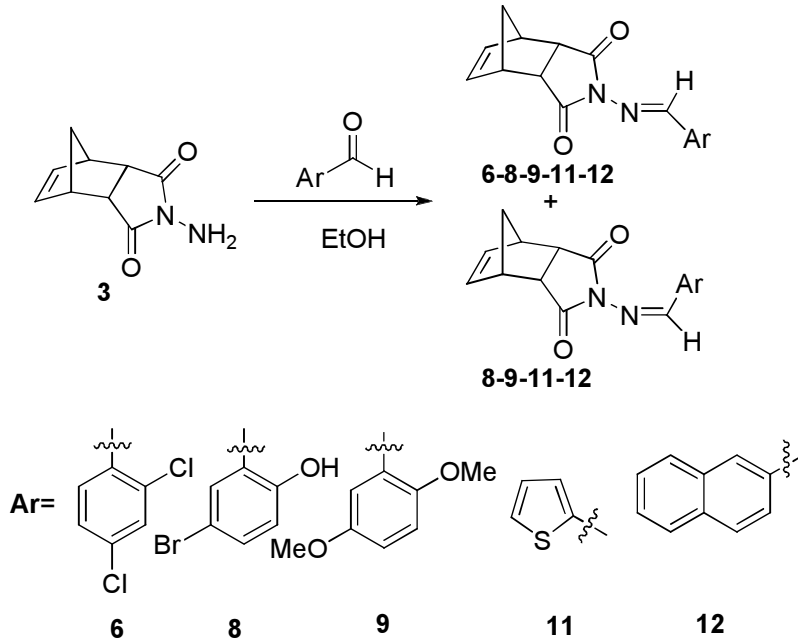
Kas'yan 2005 de aşağıdaki yapıyı sentezlemiş ancak bu maddenin yapı çalışmalarına yer vermemiştir.



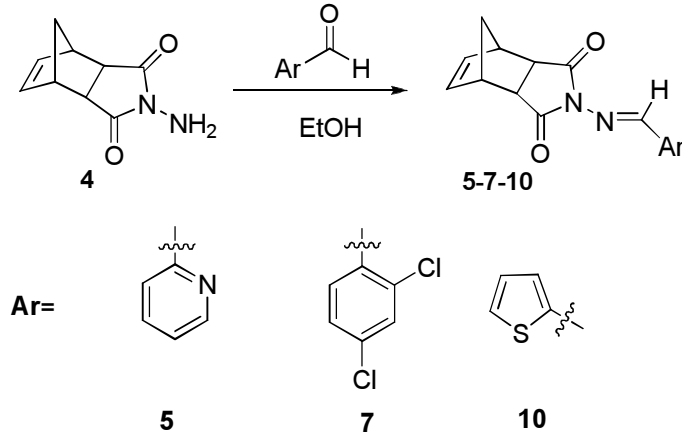
Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak ve az çalışılan trisiklik hidrazon sistemlerini aydınlatmak amacıyla çalışmamız; kaynak verilerinden yararlanarak (Kas'yan, 2005) bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,*ekzo*-3-*ekzo*-dikarboksilik anhidrid (**1**) ve ardından bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,*endo*-3-*endo*-dikarboksilik anhidrid (**2**) bileşiklerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonları sonucu, *N*-amino-bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,*ekzo*-3-*ekzo*-dikarboksimid, **4** ve *N*-amino-bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,*endo*-3-*endo*-dikarboksimid, **3** bileşiklerinin hazırlanmasıyla başladı;



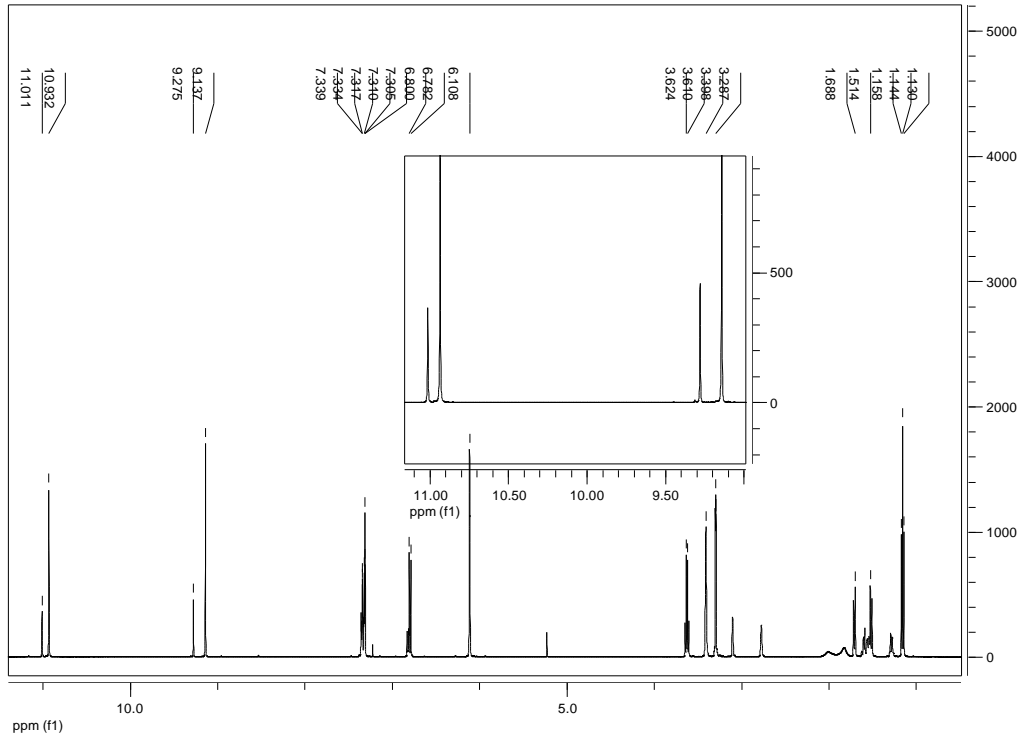
Elde edilen *endo* yapıdaki **3** bileşiğinin aril- ve hetaril karbaldehidlerle susuz etanol içindeki kondenzasyon reaksiyonları sonucunda yeni trisiklik hidrazonlar sentezlenmiştir.



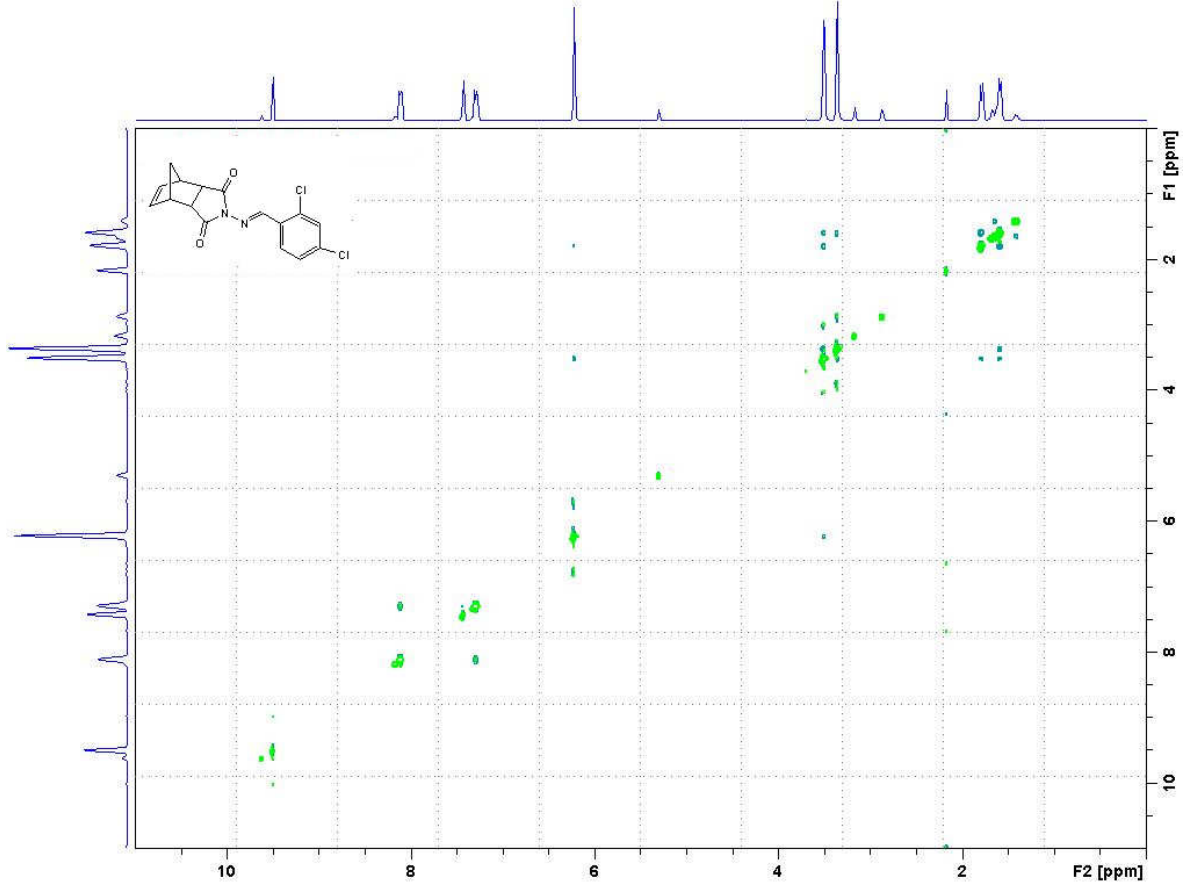
Ekzo trisiklik hidrazon türevleri için de **4** bileşiğinin aril- ve hetaril karbaldehidlerle susuz etanol içindeki kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



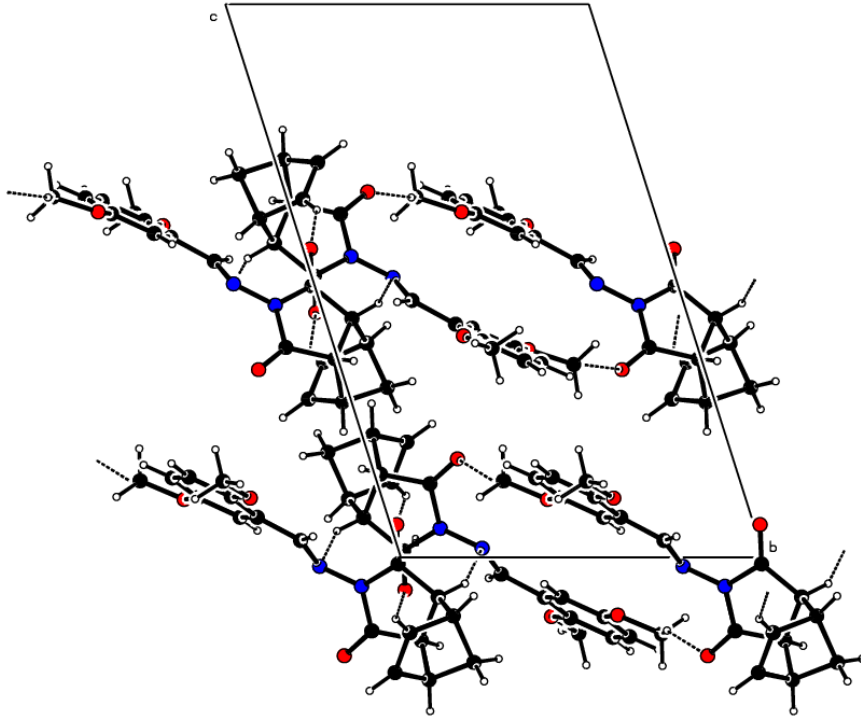
Yeni trisiklik hidrazonların yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, H-H COSY, NOESY, HETCOR ve MS spektroskopik çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. Başlangıç maddeleriyle karşılaştırmalı yeni hidrazonların FTIR spektrumlarını karşılaştırdığımızda en belirgin olan $1660\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ de beklenen C=N bandının oluşumunun izlenmesi ve aldehid bileşiklerinin verdiği karbonil bantlarının kaybolmasıdır. Yeni hidrazonların ^1H NMR spektrumlarını incelediğimizde **8**, **9**, **11**, **12** bileşiklerinin C=N bağındaki stereokimya nedeniyle *E* ve *Z* şeklinde izomer karışımlar şeklinde bulunduğu gözlenmektedir. Aşağıda bileşik **8** ait HNMR spektrumu görülmektedir:



Hangi izomerin daha baskın olduğunu araştırılması için hem kaynak verilerinden (Rezessy, 1999) ve hem de NOESY spektrumlarından yararlanılmıştır. *E* izomerinin *Z* izomerine göre molekülde sterik engeller taşımaması nedeniyle daha yukarı alanda kimyasal kayma gösterdiği belirgindir. Moleküllerdeki H₂ ve H₆ hidrojenleri ile (12)HC=N bağının ilişkide olduğu NOESY deneylerinden de gözlenmektedir ki bu da her bileşikteki majör izomerin *E* konfigürasyonunun da olduğunu ispatlamaktadır. Aşağıda bileşik **6**'ya ait NOESY spekturumu görülmektedir;

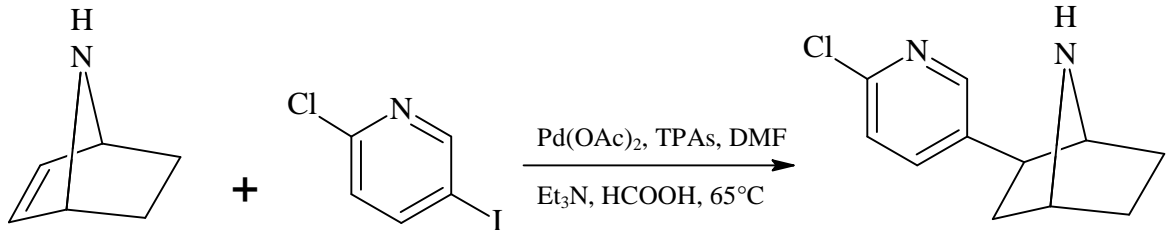


Bunu takiben, bileşik **9**'a yaptırılan X-Ray analizi yapıda her iki izomerin varlığını ve *E* izomerinin *Z* ye göre bağ açısı değişikliğini net ifade etmektedir.



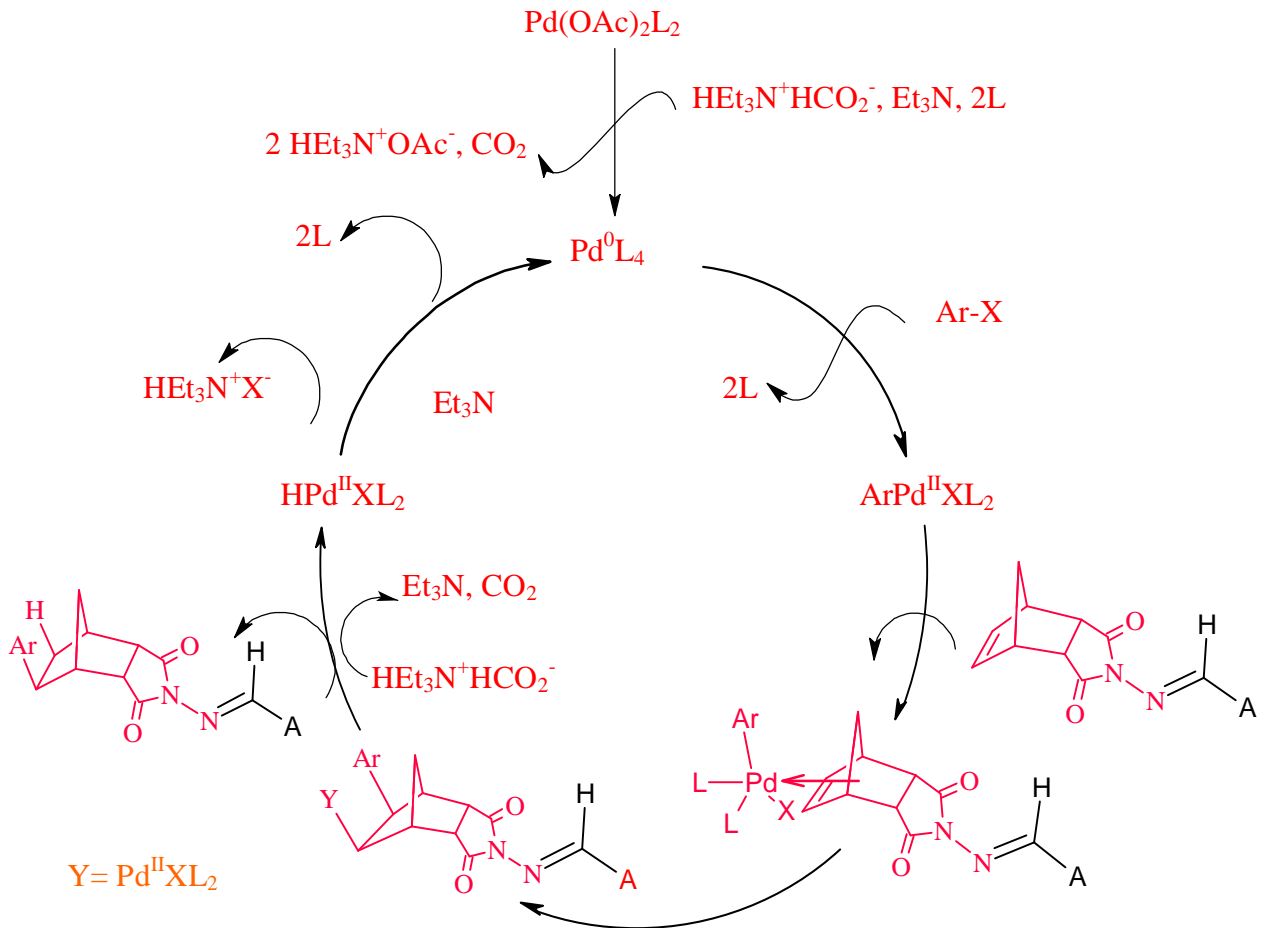
Bileşiklerin gözlenen ^{13}C NMR spektrumları yapıları desteklemekte ve kütle spektrumları moleküler iyon piklerinin yanı sıra beklenen fragmentasyonları göstermektedir.

Alkenlerin Heck reaksiyonları, yeni bir karbon-karbon bağ oluşumuna yol açtığı için 1972'den günümüze dek güncelliğini korumaktadır. Bu konuda çeşitli alkenik yapılarla ilgili sayısız örnek ve derleme bulunmaktadır (Beletskaya vd., 2000). Ancak, paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Prof.Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizimde dahil olduğumuz grubu (Kaufmann, D.E., 1997, 1999, 2002; Yolaçan, 2003; Göksu, 2004; Gül, 2005; Çıklaiblikçi, 2006; Ocal, 2005, Gul, 2008) tarafından çalışılan indirgen Heck reaksiyonları ile ilgili çalışmalar kaynaklarda, epibatidin ve analoglarının sentezlenmesiyle sınırlıydı:

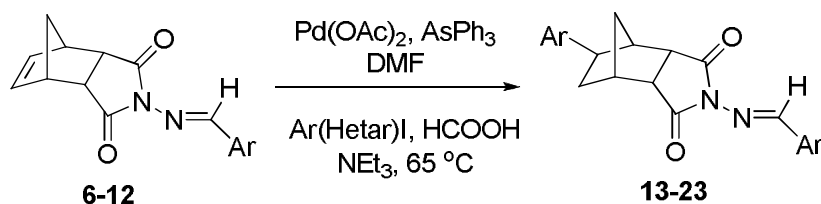


Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu olarak kullanılırken bu çalışmalarda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

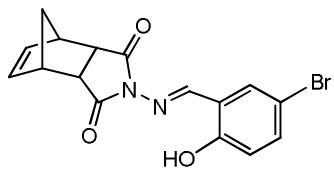
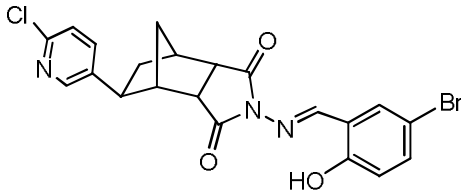
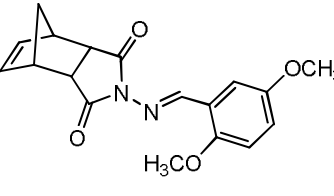
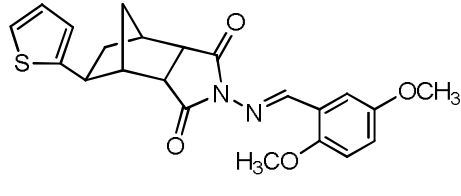
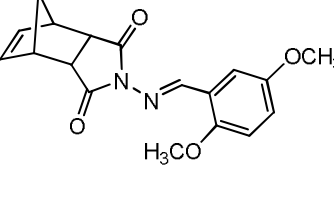
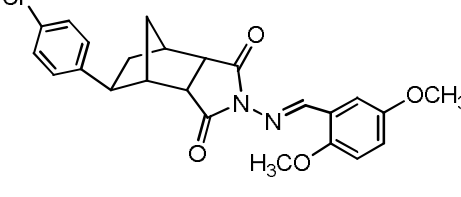
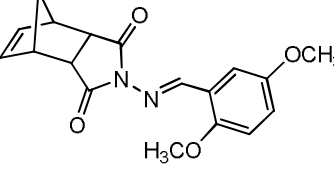
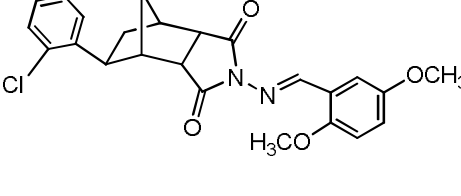
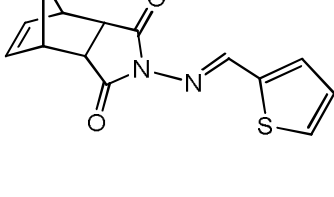
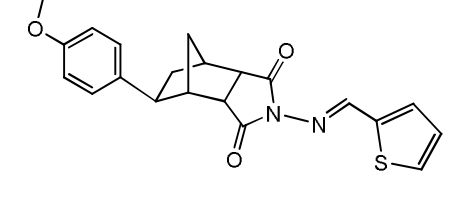
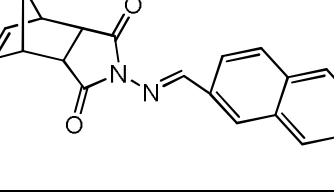
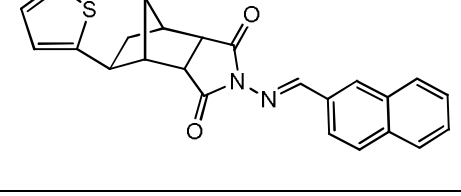
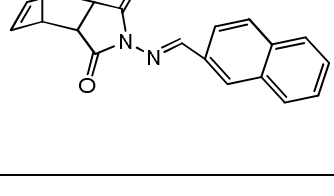
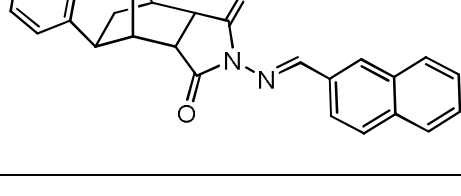
Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında trisiklik hidrazonların (6-12) paladyum(II) asetat katalizörlüğünde ve trifenilarsin varlığında, iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 2-kloro-5-iyodopiridin, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodo-2-klorobenzen ve 1-iyodo-4-metoksibenzen gibi aril- ve hetarilsüstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Bu reaksiyonlar sonucunda yeni 10 adet arillendirilmiş trisiklik hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir. Alkenik imidlerde moleküldeki simetri nedeniyle, arillendirme türevleri, tek izomer şeklinde stereoselektif olarak ele geçmiştir. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun n-hekzan/etil asetat karışımlarından kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.



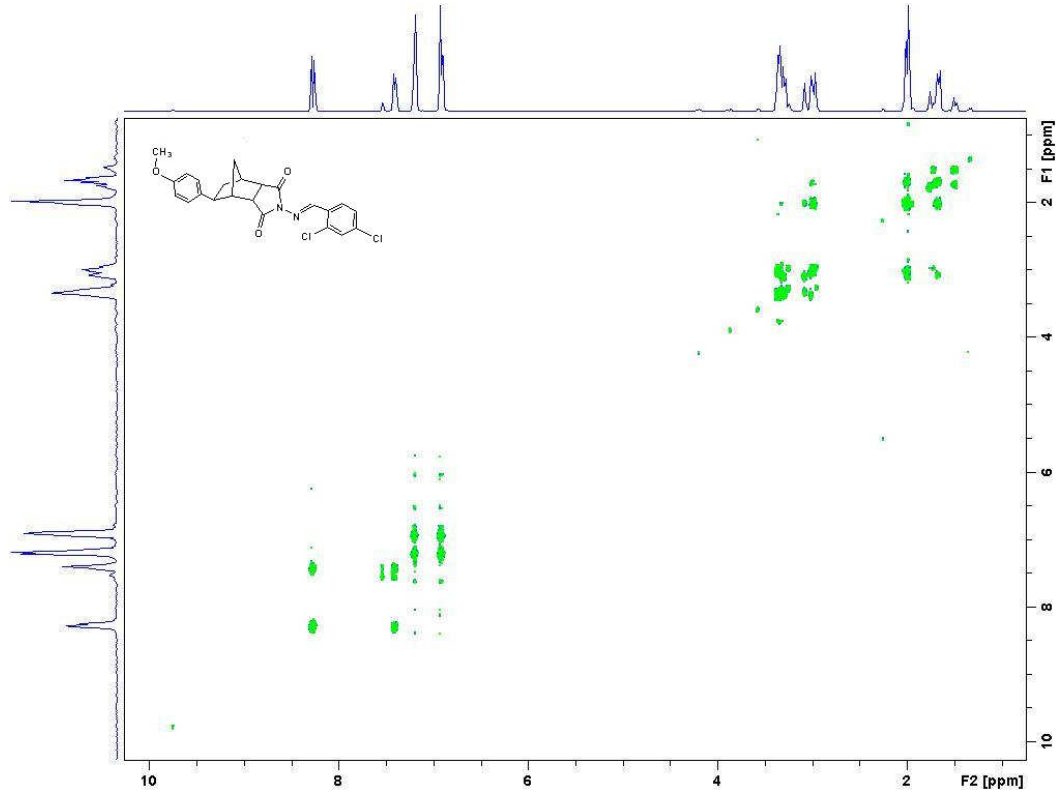
Madde Numarası	Trisiklik Hidrazon	Heck Ürünü	% Verim
13			55
14			52
15			61
16			47

17			60
18			65
19			55
20			59
21			58
22			62
23			62

Kromatografik çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen indirgen Heck ürünlerinin (13-23) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- yada hetaril grubun etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının

azalır, aromatikliğin arttığını gösteren monosubstitue, disubstitue ve trisubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

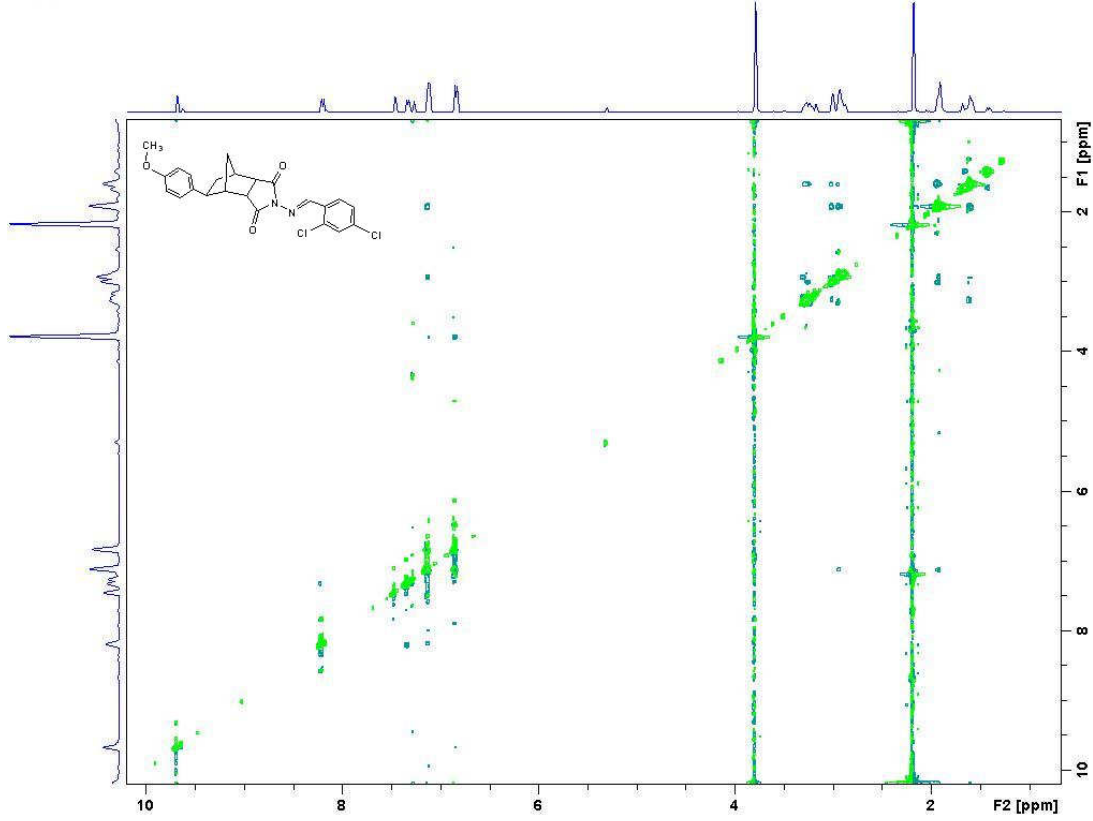
Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, trisiklik hidrazon bileşiklerinin singlet olarak gözlenen çifte bağa özgü kimyasal kaymaların hidroarilasyon sonucu yok oldukları gözlenmiştir. Aşağıda bileşik **13**'e ait COSY spektrumu görülmektedir;



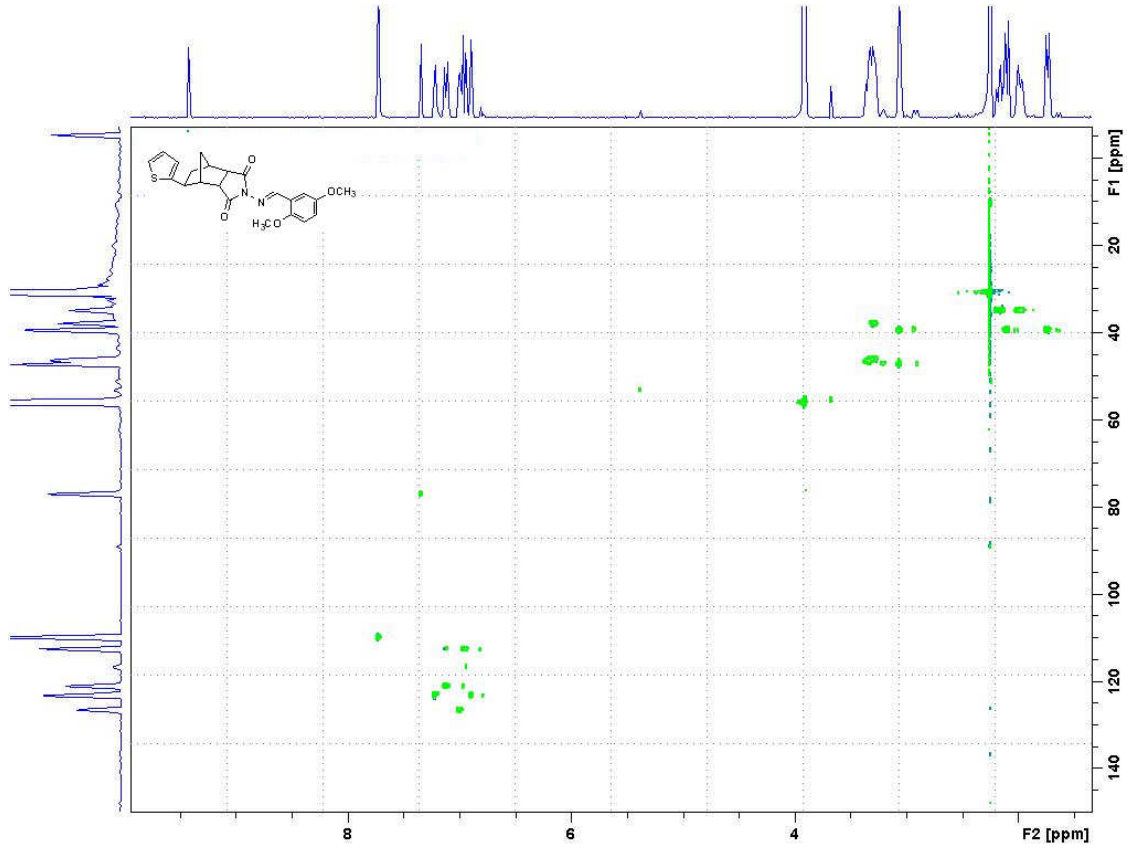
Aynı zamanda moleküldeki simetriye bağlı olarak alkenik hidrazonlarda köprü protonları aynı kimyasal kayma değerlerine sahipken indirgen Heck ürünlerinde simetrisinin aril- yada hetaril-substituenti nedeniyle bozulmasına bağlı olarak farklı yerlerde rezonans olmaktadır.

Köprü protonlarının ayrımı HSQC ve COSY ile yapılmıştır. Köprü karbonuna komşu CH_2 karbonu (aşağıya doğru (-)) DEPT ile tespit edildikten sonra HSQC ile $-\text{CH}_2-$ protonlarının yeri bulunmuş ve COSY yardımı ile de bu protonların köprü protonlarından sadece biri ile etkileştiği (H_1) görülmüştür ve bu protonun komşu köprü protonu olmayıp uzak mesafe etkileşimine izin veren geometri sebebiyle (W-bağlanması, Balcı, 2005) diğeri olduğu

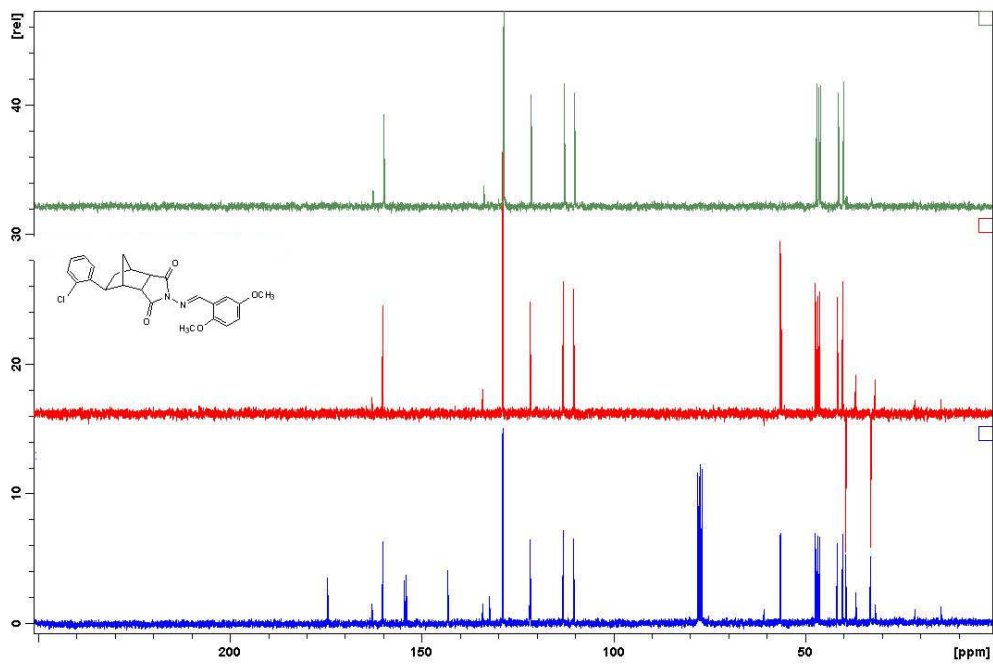
gözlenmiştir. Yani H_1 , H_{6-endo} ile etkileşmektedir. CH_2 protonlarının *endo-ekzo* ayrımı ise COSY yardımıyla saptanmış, aril(hetaril) substituentine sahip protonla *trans* geminal etkileşebilen *ekzo*, köprüyle *trans* durumu sebebiyle etkileşebilen ise *endo* olarak adlandırmamıza sebep olmuştur. *5-endo* protonunun H_1 ile etkileşmediği COSY'den de belirlenmiştir. Aşağıda bileşik 13'e ait NOESY spektrumu görülmektedir;



Bütün bunlara ilaveten, indirgen Heck ürünlerinin ^{13}C NMR spektrumlarında CH_2 karbonları, CH karbonları ve kuaterner karbonlar DEPT, HMBC ve HSQC' den yararlanılarak aydınlatılmıştır. Aşağıda bileşik 18'e ait HSQC spektrumu verilmiştir;

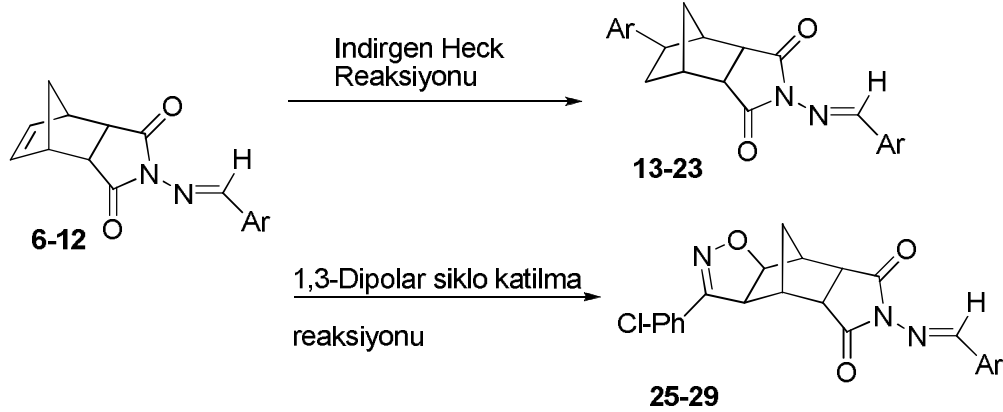


Kuaterner karbon atomlarının hangisinin trisiklik halkaya ait ve hangisinin halkaya substitue durumda olduğunun tespiti yapıya elektronik etkilerinin farklılığına da bağlı olarak tüm karbonların protonlarla etkileşiminin ayrıtısının verildiği HSQC, HMBC ve DEPT ile saptanmıştır. Aşağıda bileşik **20**' ye ait DEPT spektrumu görülmektedir:

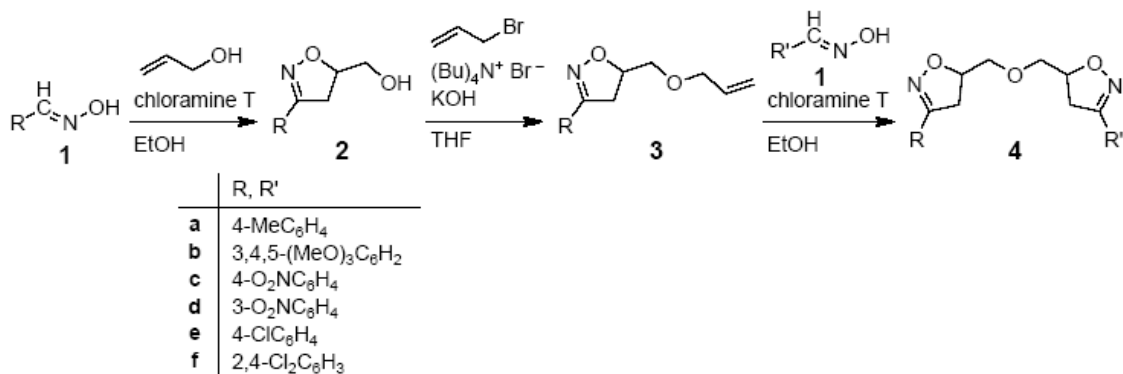


Bileşiklerin LC-MSD spektral analizleri ele alındığında, kimyasal iyonlaştırma sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir.

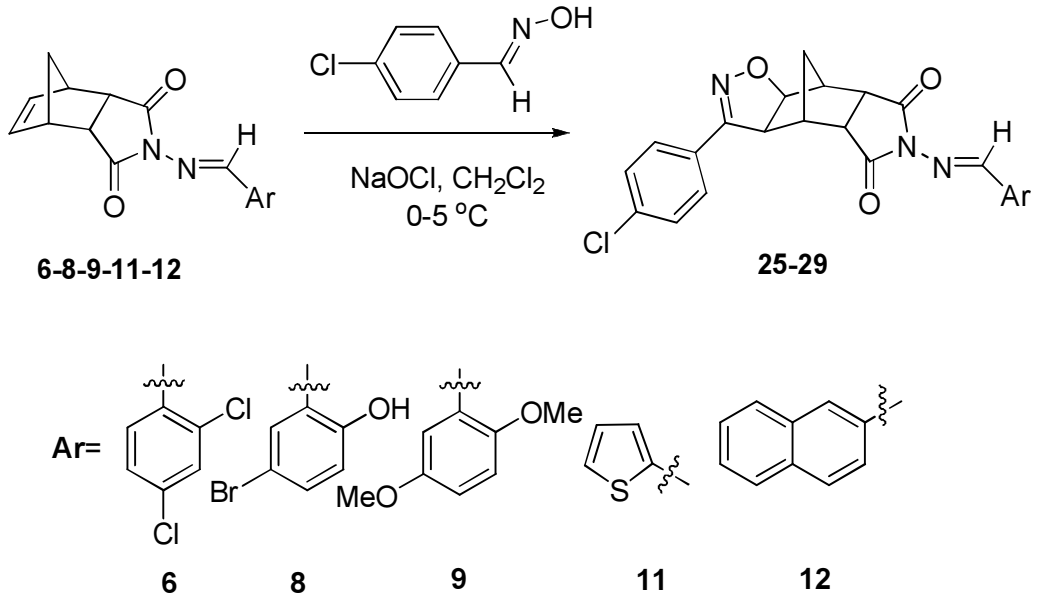
İndirgen Heck reaksiyonlarını takiben yapılan kaynak araştırmalarında bisiklik ve trisiklik sistemler üzerinde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarının denendiği gözlenmektedir:



Bilindiği üzere, bu tür reaksiyonlar sonucu elde edilen beş üyeli heterohalkalı bileşikler, izoksazolinler olarak adlandırılır ve bu bileşik sınıfı antibiyotik, insektisid, anti-tümör, antibakteriyal, fungusid gibi geniş bir biyolojik aktivite gösterir. Örneğin aşağıda antibakteriyal aktivite gösteren izoksazolin türevleri görülmektedir (Jayashankara, 2008):



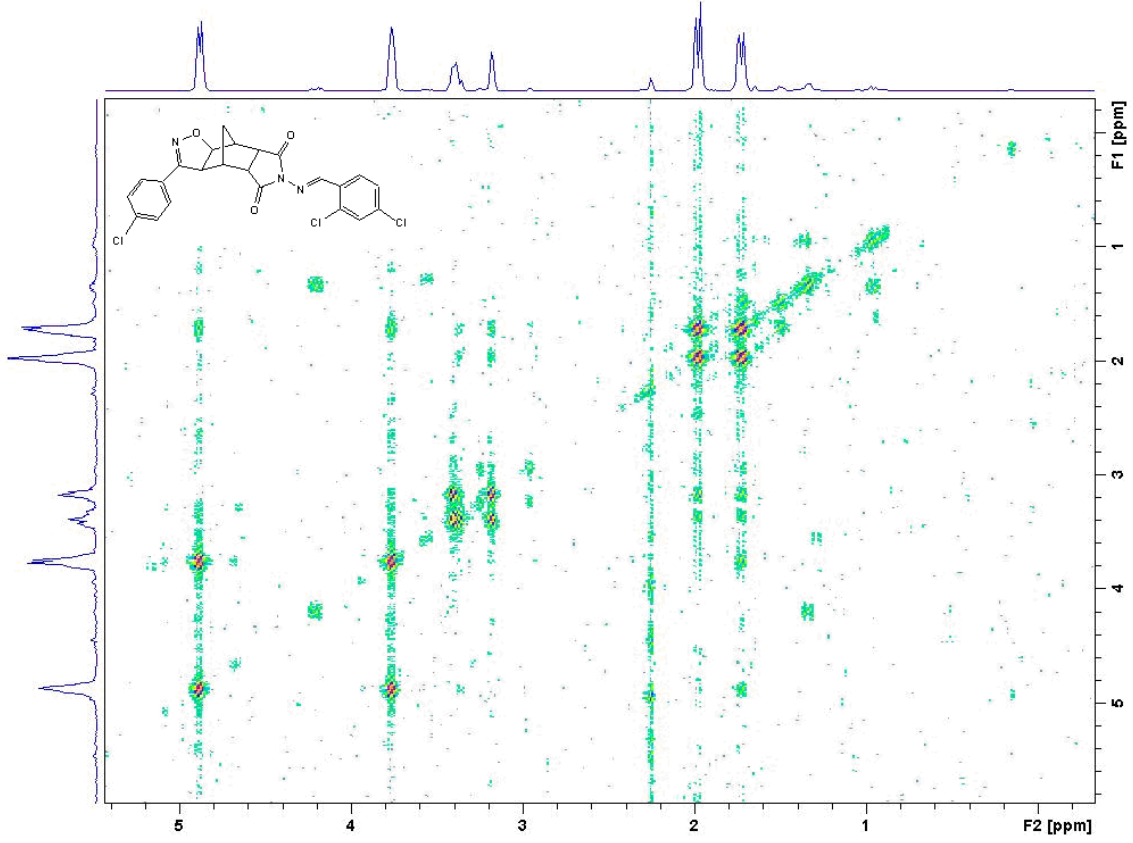
Bizde, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla, yeni trisiklik hidrazon bileşiklerimi p-klorobenzaldehid oksim ile tek aşamada reaksiyona sokarak, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını gerçekleştirip aşağıdaki molekülleri sentezledik:



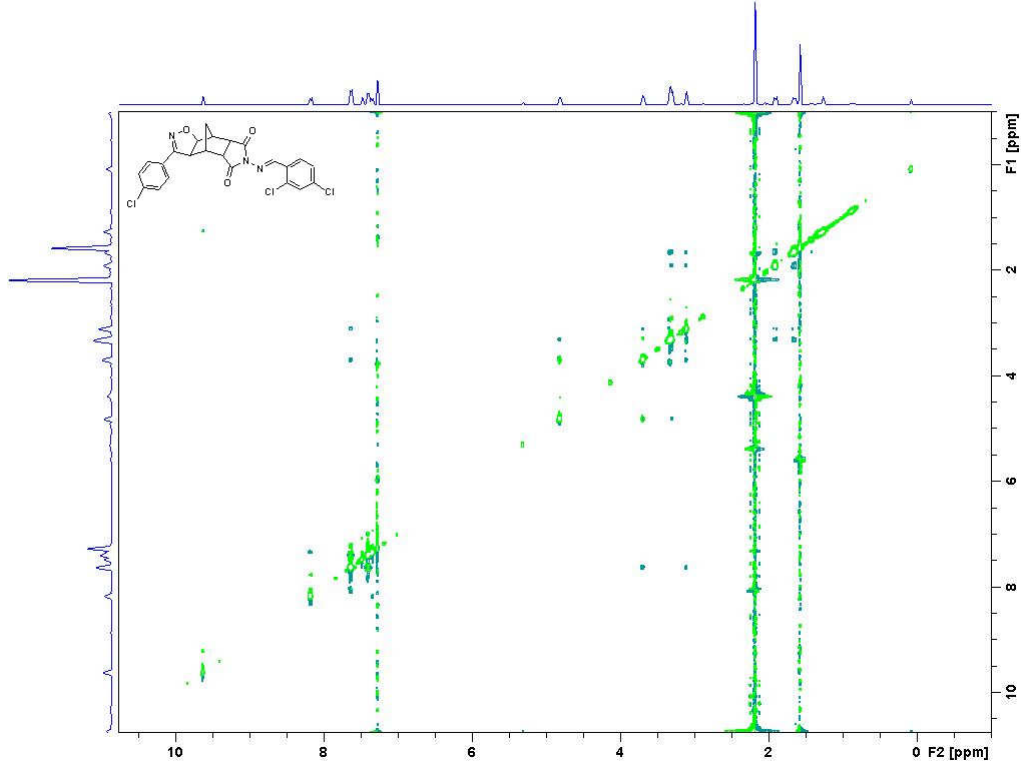
1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonrasında trisiklik hidrazon yapısının moleküle sağladığı kararlılık nedeniyle yapıda iki yeni stereojenik merkez oluşmasına rağmen sadece tek bir stereoizomer elde edilmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek yeni stereojenik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

1,3-Dipolar siklokatılma ürünlerinin (**25-29**) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan izoksazol grubun etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir.

Belirlenen yapılar kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, trisiklik hidrazon yapısında singlet olarak gözlenen çifte bağa özgü kimyasal kaymaların (6.23-6.20-6.24-6.14 ve 6.17 ppm) siklo katılma sonucu yok oldukları gözlenmiştir. Aşağıda bileşik **25'** e ait COSY spektrumu görülmektedir;



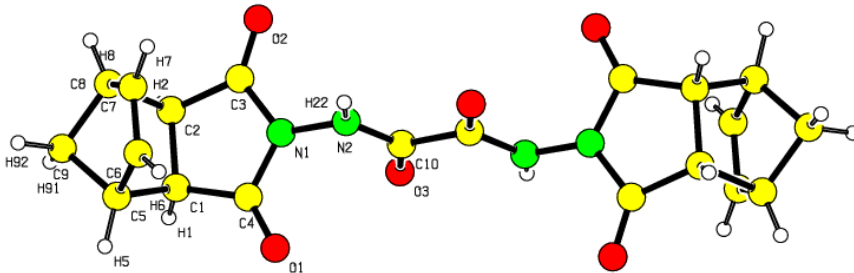
Yapıya eklenen izoksazol grubunda bulunan aromatik halka protonları tespit edilmiştir. Trisiklik halkaya bağlanarak oluşan 5 üyeli halkaya ait proton bulunmamaktadır fakat trisiklik halkada yeni 2 C-H protonu oluşmuş, COSY ve HSQC spektrumları yardımıyla bu protonlardan biri oksijen atomuna komşuluğu nedeniyle daha aşağı alanda rezonans olduğu tespit edilmiştir. 2-D NOESY spektrumu ile de aynı uzayı paylaşan protonlar kolaylıkla tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak trisiklik halkaya bağlanan 5 üyeli izoksazol halkasının *ekzo* yönelişli olduğu görülmüştür. Bileşik **25**'e ait NOESY spektrumu görülmektedir;



DEPT, HSQC, HMBC spektrumları sayesinde yapıdaki karbon atomlarının yerleri de belirlenmiştir.

Moleküller iyon pikleri LC-MSD spektrumu ve kimyasal iyonlaştırma yöntemiyle tespit edilmiş ve MS-MS spektrumu ile de molekül yapısı aydınlatılmıştır.

Literatür araştırması esnasında oksalamid türevli bileşiklerin farmakolojide antitüberküloz, antitumor, psikoterapatik, antihipertansif, anti-HIV gibi geniş bir spektrumda kullanıldığı gözlenmiştir. Bu bileşik sınıfına katkıda bulunmak için yaptığımız çalışmalar sonucunda bisiklik anhidrit molekülü ile oksalil dihidrazid bileşiğinden *N,N'*-bis-(3,5-diokso-4-azatrişiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-4-il)-oksalamid bileşiği hazırlanmıştır. Yapının d-DMSO ile alınan ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları iki trisiklik grubun simetrik bağlandığını göstermiştir. Moleküler iyon piki GC-MS spektrumuyla tespit edilmiştir. Bu sonuçlar dahilinde yapının aydınlatılması için X-Ray spektrumu alınmıştır:



Sonuç olarak; canlı sistemlerde biyolojik aktivite gösterme potansiyeli yüksek trisiklik hidrazonlar, bunların aril- ya da hetaril substitue türevleri, izoksazolinler ve oksalamid türevi olmak üzere yeni bileşikler sentezledik. Bu yeni bileşiklerle literatürde yer almayı ve biyolojik aktivite ölçüm çalışmalarından sonra aktif olmaları durumunda canlı sistemlerde önemli olacağını vurgulamayı hedefledik.

KAYNAKLAR

Abdel-Motaleb, R.M., Makhlof, A., (2006), Reaktivite Of Certain Biologically Important Azoles And Morpholine Towards Ni(II) and Cu(II) Complexes Of *o*-Hydroxyacetophenoneethanolimine And *N*-Salicylidene Derivatives *J. Heterocycl Chem.*, 29: 137 - 149.

Agarwal, R.K., (2006), "Synthesis, Biological, Spectral, and Thermal Investigations of Cobalt(II) and Nickel(II) Complexes of *N*-Isonicotinamido -2',4'-Dichlorobenzalaldimine", *Bioinorg.Chem. Appl.*, 29234.

Al-Awadi, N.A., Elnagdi, M.H., Kumar, A., (2001), "Efficient Synthesis of 3-arylcinnolines from Arylmethyl Ketones", 57-8:1609-1614.

Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A., (2001), "Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)₂ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", *Organometallics*, 20: 3241-3249.

Anderson, W. K. ve Milowsky, A. S., (1985), "A Retro-Diels-Alder Synthesis of 3-Pyrrolines", *J. Org. Chem.*, 50: 5423-5424.

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

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

Balcı, M. (2000), Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi, 1. Baskı, METU Press, Ankara.

Balog, A., Salvati, M. E., vd., (2004), "The Synthesis and Evaluation of [2.2.1]-Bicycloazahydantoin as Androgen Receptor Antagonists", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 6107-6111

Bamberger, E. ve Schmidt. O. (1901), "Ueber isomere Hydrazone", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34: 2001-2017.

Ban, H-Y.; Li, C-M., (2008), "(*E*)-*N'*-(2-Chloro-5-nitrobenzylidene)-4-methoxybenzohydrazide", *Acta Cryst. Section E*, 64:2177.

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

Beller, M., Riermeier, T. H., Stark, G., (1998), "Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1: 208-236.

Berhardt, P.V.; Chin, P.; Sharpe, P.C., (2005), "Novel Diaroylhydrazine Ligands as Iron Chelators: Coordination Chemistry and Biological Activity", *J. Biol. Inorg. Chem.*, 10:761-777.

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

- Brase, S., Meijere, A., (1998), "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 99-166.
- Brown, J. M., Hii, K. K., "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", (1996), *Angew. Chem., Int. Ed.*, 35: 657-659.
- Buelow, C. (1899), "Beitrag zur Kenntniss des [b. Anilin-azo]- acetessigesters (Acetylglyoxylsäureester- α -phenylhydrazons, Benzolazoacetessigesters) und seiner Derivate", *Chem. Ber.*, 32: 197-210.
- Cabri, W., Candiani, I., Bernandinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R., (1991), 'Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects', *J. Org. Chem.*, 56: 5796.
- Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A., Santi, R., (1992), "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *J. Org. Chem.*, 57: 3558-3563.
- Cabri, W., Candiani, I., (1995), "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Acc. Chem. Res.*, 28: 2-7.
- Catellani, M. ve Chiusoli, G. P., (1988), "Palladium-(II) and Palladium-(IV) Complexes as Intermediates in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions", *J. Organomet. Chem.*, C27-C30:346.
- Chattaway, F.D., (1933), "The Condensation of Chloral with Tolyl- and Nitrophenyl-Ureas" *J. Chem. Soc.*, 30b: 1143-1145
- Ciganek, E. ve Square, K., (1993), "Hydroisoindolines and Hydroisoquinolines as Psychotropic", *United States Patent*, 5: 216,018
- Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R., Wong, C., (2000), "Catalysis from A to Z", *A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim.
- Çıklaiblikci, İ., (2006), "Bazı Domino Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları ve Yeni İzoinolinler", *Adli Yüksek Lisans Tez Çalışması*, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K. K., Brown, J. M., (1998), "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", *Tetrahedron Lett.*, 39: 3229-3232.
- Elassar, A.A-Z. (2007), "Chemistry of Carbofunctionaly Substituted Hydrazones", *Arkivoc.*, Special Issue Reviews, 272-315.
- Elnagdi, H.M., (2005), "Synthesis and Chemical Reactivity of 3-Oxo-2-Arylhydrazono-Propanenitriles", 47; 781
- 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.
- Fauvarque, J. F., Pfluger, F., Troupel, M., (1981), "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *J. Organomet. Chem.*, 208: 419-427.
- Garuti, L.; Ferranti, A; Giovanninetti, G.; Baserga, M.; Manini, P.A., (1981), "Research on Substances with Antiviral Activity. XVIII. Bis-amidinohydrazones of N-heterocyclic aromatic dialdehydes", *Farmaco*, 36(6):393-399.

- Gül, M., (2005), "N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Heck, R. F., (1982), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In *Org. React. (N.Y.)*, 27: 345-390.
- Huckel, W., Muller, H., (1931), *Chem.Ber.*, 64B.
- Huisgen, R., Marcc, W., (1961), "1,3-Dipolare Additionen der Nitriloxyde an Carbonyl Verbindungen", *Tetrahedron Letters*, 2-17: 583-586.
- Jayashankara, B., Rai, L.K.M., (2008), "Synthesis and Evaluation of Antimicrobial Activity of a New Series of bis(isoxazoline) Derivatives", *Arkivoc*, 11:75-85.
- Jeffery, T., Liebeskind, L. S., (1996), "Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis", In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Ed., Jai Press: Greenwich, 5.
- Kasahara, A., Izumi, T. and Fukuda, N., (1977), "The Palladium-catalyzed Phenylation of Enol Esters with Iodobenzene", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50: 551.
- Kas'an L.I., Tarabar, I.N., Bondarenko, Ya.S., (2005), "Structure and Reactivity of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene-endo-5,endo-6-dicarboxylic (endic) acid Hydrazide", *Russian J.of Organic Chemistry*, 41: 1122-1131.
- Kiewel, K., Tallant, M., Sulikowski, G. A., (2001), "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", *Tetrahedron Lett.*, 42: 6621-6623.
- Kurth, J.M., Hwang, S.H., (2002), "1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to 1-Phenylsulfonyl-1,3-butaines: Synthesis of 3-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)pyrroles", *Tetrahedron Letters*, 43:53-56
- Larock, R. C. ve Johnson, P. L., (1989), "Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1368-1370.
- Lee, G.A., (1982), "A Simlified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles Using Nitrile Betaines", 508-510.
- Li-Ping Deng, Fang-Ming Liu, Hou-Yong Wang, (2005), "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with potential Antitumor Activities", *J. Heterocyclic Chem.*, 42: 13-18.
- Littke, A. F., Fu, G. C., (2002), "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41: 4176-4211.
- Livingstone, S. E., (1973), "Palladium", *Comp. Inorg. Chem.*, 3, 1163-1189, 1274-1329.
- Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M., Åkermark, B., (1999), "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18: 970-975.
- Matson, J.B., Grubbs, R.H., (2008), "Synthesis of Fluorine-18 Functionalized Nanoparticles for use as in vivo Molecular Imaging Agents", *J. of the American Chem. Soc.*, 130:6731-6733.
- Mukaiyama, T., Hoshino, T., (1960), "The Reaction of Primary Nitroparrafins with

Isocyanates", *J. Am. Chem. Soc.*, 82:5339-5342.

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

Mohan, S.V., Kumar, A.S., (1977), "Configurational Assignments of Cyclopentadiene-Maleic anhydride Diels-Alder adducts Through Conformational Studies by NMR Spectroscopy", *Indiana J. Of Chems, Section B*, 15-8:700-702.

Mohan, S. V.; Singh, N. B.; Subba, S.A., (1979), "Stereochemistry of Hydrazones Derived from N',N'-diacylhydrazines and Preferred Conformation about the Nitrogen-Nitrogen Bond" *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* (1979), 18B(1), 55-8.

Nada, A.A., Mohamed, N.R., (1997), "The Utility of Phosphonium Ylides in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Pyridazinone and Tetrahydrocinnolinone Derivatives", *J. Chem. Res. (S)*, 7: 236.

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E., (1997), "Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent", *Chem. Ber./Recueil*, 130: 1327-1331.

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

Obniska, J., Lesyk, R., Atamanyuk, D., Kaminski, K., (2005), "Synthesis and Anticonvulsant Activity of a Series of N-Substituted Bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximides", *Acta Pol. Pharm.*, 62(3): 213-219.

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

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

Osawa, 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.

Padwa, A. (1989), "Synthesis of The Benzazepin-4-one Ring System Via Dipolar Cycloaddition of N-phenylnitrones with Activated Allenes", *J. Org. Chem.*, 54: 810-817.

Padwa, A. (1984), *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry II*, 3. Baskı, Willey Press, New York.

Padwa, A. (2001), *Synthetic Application of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, 3. Baskı, Willey Pres, New York.

Patel, H.V. (1990), Synthesis of amide derivatives of quinolone and their antimicrobial studies", *Indian J. Sect. Chem. Sec.B* 29;1044.

Perkin, W.H. (1883), "Diazoderivate des Nitrobenzylcyanids", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16: 340-341.

Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981), "Purification of Laboratory

Chemicals”, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.

Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A., (2000), “Palladium in Organic Synthesis: Fundamental Transformations and Domino Processes”, *Tetrahedron*, 56: 5959-5989.

Rezessy, B., Zubovics, Z., Kovacs, J., Toth, G.; (1999), “Synthesis and Structure Elucidation of New Thiazolotriazepines”, *Tetrahedron*, 55: 5909-5922.

Rudnev, M.I., (1988), “Heterocyclic analogs of pleadiene 60. Synthesis and properties of 1-methyl-2-chloromethylperimidine”, *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 24: 827-830.

Salah, A.M., (2006), “A Novel Route to 4-Aminopyrazoles and Aminopyrazolo[4,3-*b*]pyridines”, *H.M.Z. Naturorsch*, 61B; 1158-1161.

Severin, T. ve Poehlmann, H. (1977), “Umsetzungen mit Monohydrazonen von Dicarbonylverbindungen, IV. Neu Synthesen von Pyrrolen und Pyrrolinen”, *Chem. Ber.*, 110: 491-499.

Shawali, A.S., (2002), “Synthesis and Tautomeric Structure of Novel 3,7-bis(aryloxy)-2,6-diphenyl-1H-imidazo-[1,2-*b*]pyrazoles” 58-14: 2875-2880.

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

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

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

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

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

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

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

Werner, A., (1890), “Über die Raumlische Anordnung der Atome in Stickstoffhaltigen Molekülen”, *Berichte*, 23:11-30.

Woodward, R.B., Hoffmann, R., (1965), “Conservation of Orbital Symmetry”, *J. American Chem. Soc.*, 85:395.

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

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

Zentz, F., Valla, A., Le Guillou, R., Labia, R., Mathot, A. ve Sirot, D., (2002), "Synthesis and Antimicrobial Activities of N-Substitued Imides", *Il Farmaco*, 57: 421-42.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	28.09.1977	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1991-1994	Kadıköy Kız Lisesi
Ön Lisans	1994-1996	Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Patoloji Laboratuvarı Bölümü
Lisans	1997-2001	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2003-2005	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Doktora	2005-2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı