

151640

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

151640

N-FENİLBİSİKLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2,3-
DİKARBOKSİMİD BİLEŞİĞİNİN HECK TİPİ
HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI

Kimyager Gökçe GÖKSU


FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan

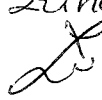
YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Doç. Dr. Nüket Öcal




Prof. Dr. Ayşe Yusufoglu

Doç. Dr. Zuhel Turgut


İSTANBUL, 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	iv
ÖNSÖZ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMDE TEMEL BASAMAKLAR.....	2
2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı).....	3
2.1.1 Pd(0) Kompleksleri.....	3
2.1.2 Pd(II) Kompleksleri.....	4
2.2 Paladyum Kompleksli Organik Moleküllerin Dönüşümleri.....	4
2.2.1 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılması.....	4
2.2.2 Göç Yoluyla Katılma Yöntemleri.....	5
2.2.3 Pd(II) Komplekslerinde Metalin Nükleofilik Katılmaları.....	6
2.3 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması.....	7
2.3.1 Dehidropaladasyon.....	7
2.3.2 İndirgen Eliminasyon.....	7
2.3.3 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak.....	8
3. TEK BASAMAKLI PALADYUM KATALİZÖRLÜ DÖNÜŞÜMLER.....	9
3.1 Alkenlere Pd(II) Destekli Nükleofilik Katılmalar.....	9
3.2 Allilik Oksidasyon.....	10
3.3 Allilik Alkilasyon.....	12
3.4 Çapraz Bağlanma.....	13
3.5 Ozaki-Heck Reaksiyonu.....	13
3.6 Molekül İçi Ozaki-Heck Reaksiyonu.....	14
3.7 Alkil- ve Alkenil-Pd Komplekslerinin Sikloizomerizasyonu.....	16
3.8 π -Allil-Pd Komplekslerinde Molekül İçi Alken Göçü.....	17
3.9 Karbonilasyon.....	18
4. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI).....	19
4.1 Giriş.....	19
4.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması.....	19
4.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar.....	26

4.3.1	Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması	26
4.3.2	Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar.....	28
4.3.3	Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar	30
5.	MATERYAL ve YÖNTEM	31
5.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	31
5.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	32
5.3	Susuz Trietilaminin Hazırlanması	32
5.4	Susuz Formik Asid Hazırlanması	32
5.5	Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması	33
5.6	Susuz Benzen Hazırlanması	33
5.7	Siklopentadienin Saflaştırılması	33
5.8	Tetrahidrofuranın Saflaştırılması.....	33
5.9	Schlenk Sistemi	33
6.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR	35
6.1	Genel Bilgi.....	35
6.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4-Fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 1, C ₁₅ H ₁₃ NO ₂).....	36
6.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	36
6.3	Kullanılan Arillendirme Reaktifleri.....	42
6.3.1	İyodobenzen, C ₆ H ₅ I	42
6.3.1.1	Özellikleri	42
6.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	42
6.3.2	2-İyodotiyofen, C ₄ H ₃ IS.....	45
6.3.2.1	Özellikleri	45
6.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri	45
6.3.3	1-İyodo-2-klorobenzen, C ₆ H ₄ Cl	48
6.3.3.1	Özellikleri	48
6.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri	48
6.3.4	1-İyodo-4-klorobenzen, C ₆ H ₄ Cl	51
6.3.4.1	Özellikleri	51
6.3.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri	51
6.4	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	54
6.4.1	4,5-Difenilbisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 2, C ₂₁ H ₁₉ NO ₂)	56
6.4.1.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	56
6.4.2	4-Fenil-5-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 3, C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ S).....	62
6.4.2.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	62
6.4.3	4-Fenil-5-(2-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 4, C ₂₁ H ₁₈ NO ₂ Cl)	68
6.4.3.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	68
6.4.4	4-Fenil-5-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 5, C ₂₁ H ₁₈ NO ₂ Cl)	74
6.4.4.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	74
6.5	Arillendirilmiş Bileşiklerin İndirgenme Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem	80

6.5.1	4,8-Difenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşığının Hazırlanması, (Bileşik 6, C ₂₁ H ₂₃ N)	82
6.5.1.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	82
6.5.2	4-Fenil-8-tiyen-2-il-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşığının Hazırlanması, (Bileşik 7, C ₁₉ H ₂₁ NS)	88
6.5.2.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	88
6.5.3	4-Fenil-8-(4-klorofenil)-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşığının Hazırlanması, (Bileşik 8, C ₂₁ H ₂₂ NCl)	94
6.5.3.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	94
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ	98
	KAYNAKLAR	104
	ÖZGEÇMİŞ	107



KISALTIMA LİSTESİ

(R)-BINAP:	(R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
Db	:Dibenzilidenaseton
DMA	:Dimetilasetamid
DMF	:Dimetilformamid
DMSO	:Dimetilsulfoksit
Ee	:Enantiyomerik fazlalık
FTIR	:Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	:Gaz Kromatografisi
MS	:Kütle Spektroskopisi
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
PMP	:Ftalimidometil-o,o-dimetilfosforoditiyoat
THF	:Tetrahidrofur
TLC	:İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	:Trifenilarsin
TPP	:Trifenilfosfin
TPSb	:Trifenilantimon

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 4.1 Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun Pd ⁰ /Pd ^{II} katalitik çevrimi	20
Şekil 4.2 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.....	21
Şekil 4.3 Norbornen örneğinde tek dişli ligandlar için Heck reaksiyonunun Pd ^{II} /Pd ^{IV} katalitik çevrimi	22
Şekil 4.4 İyodobenzen ve fenilasetilen Sonogoshira-reaksiyonunun katalitik çevrimi .	24
Şekil 4.5 Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi.....	25
Şekil 4.6 Paladyum ile katalizlenen aril halojenürlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi.....	25
Şekil 5.1 Schlenk sisteminin görünümü.....	34
Şekil 6.1 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr).....	37
Şekil 6.2 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	38
Şekil 6.3 Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	39
Şekil 6.4 Bileşik 1'in DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	40
Şekil 6.5 Bileşik 1'in MS spektrumu	41
Şekil 6.6 İyodobenzenin IR/Raman spektrumu	43
Şekil 6.7 İyodobenzenin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃)	44
Şekil 6.8 2-İyodotiyofenin IR/Raman spektrumu.....	46
Şekil 6.9 2-İyodotiyofenin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).....	47
Şekil 6.10 1-İyodo-2-klorobenzenin IR/Raman spektrumu.....	49
Şekil 6.11 1-İyodo-2-klorobenzenin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).....	50
Şekil 6.12 1-İyodo-4-klorobenzenin IR/Raman spektrumu.....	52
Şekil 6.13 1-İyodo-4-klorobenzenin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR spektrumları (CDCl ₃).....	53
Şekil 6.14 Hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi	55
Şekil 6.15 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr).....	57
Şekil 6.16 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	58
Şekil 6.17 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	59
Şekil 6.18 Bileşik 2'nin DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	60
Şekil 6.19 Bileşik 2'nin MS spektrumu	61
Şekil 6.20 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr).....	63
Şekil 6.21 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	64
Şekil 6.22 Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	65
Şekil 6.23 Bileşik 3'ün DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	66
Şekil 6.24 Bileşik 3'ün MS spektrumu.....	67
Şekil 6.25 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr).....	69
Şekil 6.26 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	70
Şekil 6.27 Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	71
Şekil 6.28 Bileşik 4'ün DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	72
Şekil 6.29 Bileşik 4'ün MS spektrumu.....	73
Şekil 6.30 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr).....	75
Şekil 6.31 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	76
Şekil 6.32 Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	77
Şekil 6.33 Bileşik 5'in DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	78
Şekil 6.34 Bileşik 5'in MS spektrumu	79
Şekil 6.35 Arillendirilmiş bileşiklerin indirgenme reaksiyonlarının toplu gösterimi.....	81
Şekil 6.36 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr).....	83
Şekil 6.37 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	84
Şekil 6.38 Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	85

Şekil 6.39	Bileşik 6'nin DEPT spektrumu (CDCl ₃).....	86
Şekil 6.40	Bileşik 6'nin MS spektrumu	87
Şekil 6.41	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr).....	90
Şekil 6.42	Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	91
Şekil 6.43	Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	92
Şekil 6.44	Bileşik 7'nin MS spektrumu	93
Şekil 6.45	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr).....	95
Şekil 6.46	Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	96
Şekil 6.47	Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	97
Şekil 7.1	Bileşik 2'nin MS spektrumu	100
Şekil 7.2	Bileşik 7'nin MS spektrumu	102



ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4.1 Trifenilarsin (TPAs) ligandı ile bulunan hidroarilasyon ürünlerinin trifenilfosfine (TPP) göre kıyaslanması.....	27
Çizelge 4.2 Norbornenin hidroarillendirilmesi ile indirgenme davranışına yönelik araştırma sonucu	29
Çizelge 4.3 Çözücünün değişmesiyle ligandların etkisinin araştırılması	30
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler	31



ÖNSÖZ

Bilim dünyasına katkıda bulunacağına inandığımız tez çalışmamı derin bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, her aşamasıyla titizlikle ilgilenen, manevi desteğini her zaman arkamda hissettiğim değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmadaki spektrumların büyük bir kısmının alınmasına olanak sağlayan ve bizi hidroarilasyon reaksiyonlarına yönlendiren Clausthal Teknik Üniversitesi Organik Kimya Enstitü Başkanı Sayın Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann'a teşekkür ederim.

Desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Zuhal Turgut'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Dr. Çiğdem Yolaçan'a ve Sayın Arş. Gör. Emine Bağdatlı'ya ve ayrıca emeği geçen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve özellikle aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 22-01-02-04) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

ÖZET

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

Farmakolojik çalışmalar ve tıbbi açıdan önemli kimyasal bileşiklerin hazırlanmasında aktif rol alan imid ve izoindolin gibi türevlerinin antidepresan, antikanser, antimalerial, antibakteriyal ve fungisidal özellikleri gösterdikleri saptanmıştır (Brana vd., 2001; Zentz vd., 2002).

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetric Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997, 1999).

Yapılan kaynak araştırmalarından sonra hazırlanan bu çalışma başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddesi olarak kullanılacak 4-Fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimidin hazırlanmasını, ikinci aşama ise bu bileşiğin aril halojenürlerle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşama bu bileşiklerin $LiAlH_4$ ile indirgenmelerini takiben yeni izoindolin türevlerinin hazırlanmasını gösterir. Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik aktivite, Bisiklik imid, Heck-tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları, İndirgenme, İzoindolin 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.

It has been shown that imides and its derivatives like isoindolines which are active precursors of the important compounds in the pharmacological and medicinal researches have antidepressant, anticancer, antimalarial, antibacterial and fungicidal properties (Brana vd., 2001; Zentz vd., 2002).

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).

This study planned after a wide literature surveys, is consist of four steps. The first step is the synthesizing of initial material 4-Phenylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide, the second one, its Heck-type hydroarylation reactions with aryl halides. The third step is reducing of these compounds with LiAlH_4 to obtain of new isoindoline derivatives. In the last step, the structure determination of all new compounds by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT and MS spectroscopic data, respectively.

Keywords: Biological activity, Bicyclic imides, Heck-type Hydroarylation Reactions, Reduction, Isoindoline derivatives.

1. GİRİŞ

Yüzyılın başından bu yana, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Özellikle, önceleri sadece redoks reaksiyonları için kullanılan paladyumun, katalizör olarak da sentezlerde çok çeşitli ve benzersiz dönüşümleri gerçekleştirmede aktif bir role sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Hirabayashi vd., 1998; Kondolff vd., 2003). Son yıllarda, tek tip katalitik başlatıcılar kullanılarak Cascade reaksiyonlarının uygun başlangıç maddelerinden tasarlanabildiği kanıtlanmıştır. Çok sayıda art arda gelen tek basamaklı reaksiyonlar, sonradan Domino reaksiyonları olarak adlandırılmış olup sadece organometalik kimya ile sınırlandırılmamıştır. Çok sayıda organik dönüşüme aracılık etmesi, fonksiyonel gruplara karşı geniş toleransı ve bu yöntemlerin çoğunun katalitik doğası, paladyumu Domino yöntemlerinde kullanılacak en ideal geçiş metali yapar (Poli vd., 2000).



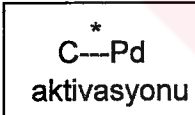
2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMDE TEMEL BASAMAKLAR

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.

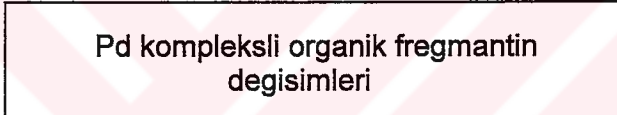
İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma (ligand değişimi) ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir ve molekül içi göç meydana gelir.

Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlanırlır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması üzerinden, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif yarıma meydana gelir.

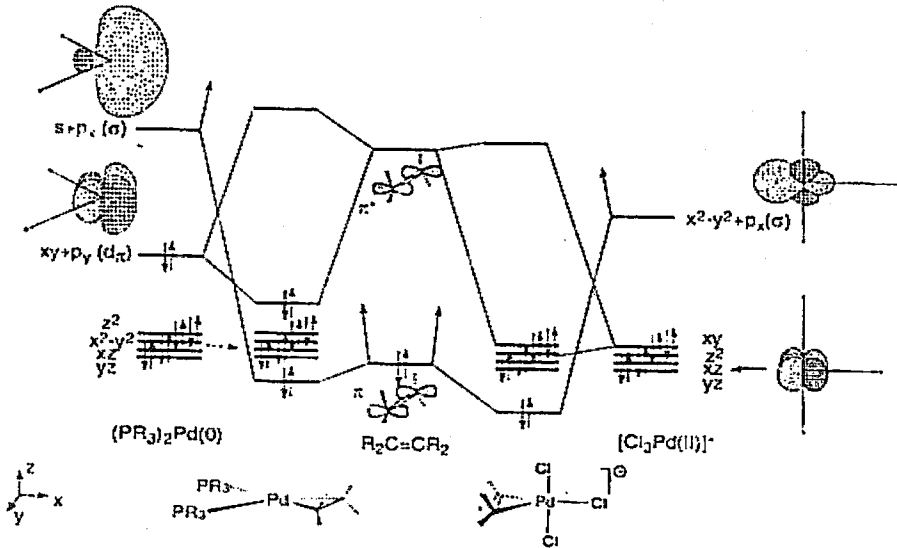
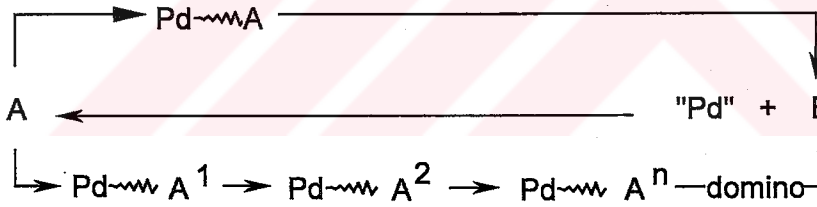
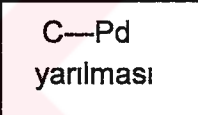
1. BASAMAK



2. BASAMAK



3. BASAMAK



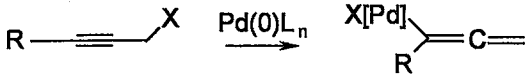
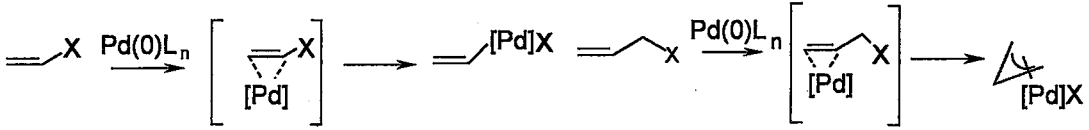
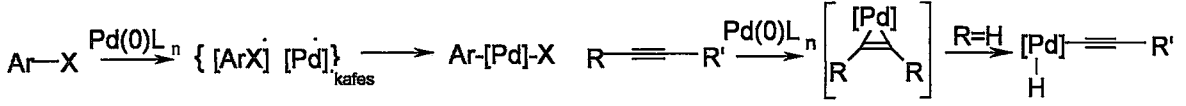
2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımındır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri 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. Bununla birlikte bu iki kompleksin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir ($\text{Pd} \rightarrow \text{L}$), halbuki Pd(II) elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmasıdır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ ve $\text{L}_3\text{Pd}(\text{II})$ komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d_π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. Orbital şemasında gösterildiği gibi $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $\text{L}_3\text{Pd}(\text{II})$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaler 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. Bağlanma modellerinde, metallo-siklopropanın C=C π^* seviyesine elektron transferini tamamlayacak çifte bağ karakteri yokluğu ile basit alken koordinasyonlarındaki geri dönüşüm arasındaki değer önemsizdir.

2.1.1 Pd(0) Kompleksleri

Pd(0) ile etkileşen organik maddeler genellikle polar veya apolar olarak sınıflandırılırlar. Polar substratlar organik halojenürler olarak gösterilirler ve kolay ayrılabilen gruplarından dolayı paladyumlu nükleofilik atağa karşı duyarlıdırlar. Apolar substratlar ise, (örneğin arenler), C-H bağının koparılması yolu ile aktive alkanlar ve terminal alkinlerle etkileşirler. Aril ve vinil halojenürler oksidatif katılma yoluyla uygun σ -aril ve σ -vinil paladyum kompleksleri verirler, reaktivlik sırası $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$ dir. Alkil halojenürler de benzer şekilde oksidatif katılmaya uğrayabilirler, bir syn- düzlemsel X-Pd-C-C-H düzenlenmesi elde edildiğinde, paladyum hidrür organik kısımdan ayrılacaktır. Allilik halojenürler ve asetatlar veya bunların analogları gibi allilik sistemler koordinasyon gerçekleştikten sonra ayrılacak grubu bırakırlar ve uygun π -allil kompleksleri verirler. Alkinler, oksidatif birleşme yoluyla, geçici paladasiklopropenler verirler, bunlar daha sonra uygun σ -alkinil komplekslerine bozunabilirler. 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:



2.1.2 Pd(II) Kompleksleri

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

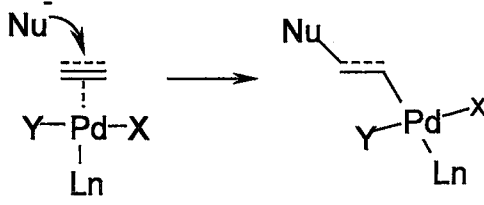
2.2 Paladyum Kompleksli Organik Moleküllerin Dönüşümleri

2.2.1 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılması

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 uğrar.

Uygun koşullar altında, çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde, katılma genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyonda olur. π -Alilil-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:



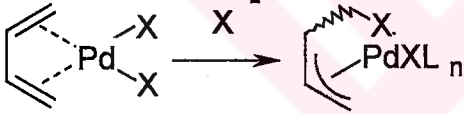
Paladyum (II)- π -koordine liganda nükleofilik katılma

Nu = karbanyon: (dış) karbopaladasyon

Nu = R_2NH : aminopaladasyon

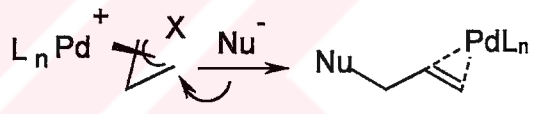
Nu = ROH, RCO_2H : oksipaladasyon

Nu = X: halopaladasyon



Pd(II) koordine 1,3-diene nükleofilik atak

Bir π -allil kompleks oluşturur



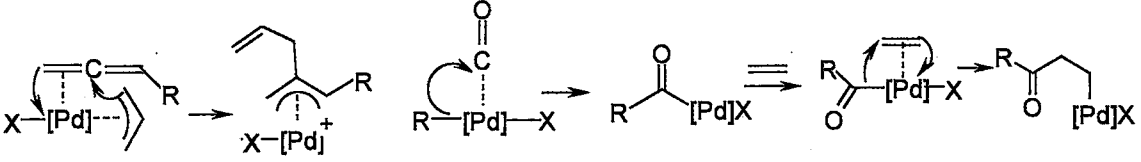
π -Allil-Pd(II) komplekse nükleofilik

atak dekoordine Pd(0) verir

2.2.2 Göç Yoluyla Katılma Yöntemleri

Paladyum katalizörlü Domino yöntemlerinin en önemli dönüşümü, tartışmasız göç yoluyla katılımdır. Bu molekül içi yöntem, paladyuma σ -bağlı bir atomun bitişik konjuge ligandan göç etmesini içerir. Reaksiyon süresince boş bir koordinasyon yeri oluşturulur ve metalin oksidasyon basamağı değişmez. Yeni M-L bağının pozisyonuna dayanarak göçen grup 1,1-(CO) ve 1,2-pozisyonlarına (alkinler ve alkenler) gelebilir. Daha sonra dört-merkezli geçiş basamağına göre, paladyuma bağlı atom ve paladyumun doymamış kısmına syn-katılması gözlemlenir. Gerçekte alkinler alkenlere göre Pd(II) türlerine karşı daha reaktiftirler. Aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi, allil grupları göçen grup olarak katılabilirler, allenler ve asetilenler kolaylıkla katılmaya uğrayarak π -allil- ve σ -vinil-Pd(II) kompleksleri verirler. Daha sonra, alternatif olarak Pd(0) ve uygun vinil halojenürün etkileşimi ile elde edilebilirler. CO katılması bir açıl-Pd(II) kompleksi verir, paladyum kolaylıkla koordine

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



π -Allile alken katılması

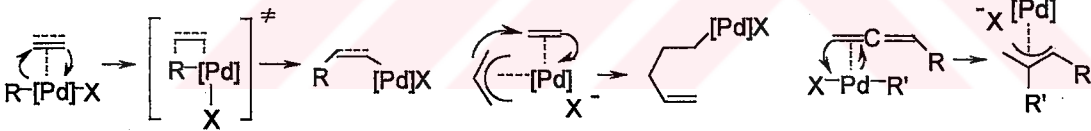
CO katılması (karbonilasyon)

Açile alken katılması

(R = C, H)

(R = C, H)

Göç yoluyla katılma yöntemlerine örnek olarak, Pd(II)-koordine alkinin σ -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). Karpopaladyumlar genellikle geri dönüşümsüzdür, buna karşılık hidropaladyumlar ve karbonilasyonlar geri dönüşebilen yöntemlerdir:



R = H: hidropaladasyon;

π -allile alken katılması

allene katılması (R' = C,H)

R = C: karpopaladasyon

2.2.3 Pd(II) Komplekslerinde Metalin Nükleofilik Katılmaları

Pd(II) σ -kompleksleri daha önce anlatıldığı şekilde elde edilebildiği gibi metale nükleofilik katılmaya da uğrayabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir. 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) (1995), Zn(II) (Negishi-Baba) (Erdik, 1992) ve Sn(IV) (Migita-Kosugi-

Stille) (Stille, 1986) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksidler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandla değişim yapabilirler.



Organometalik reaktifin nükleofilik katılması

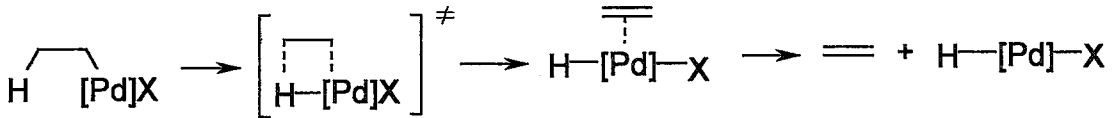
Aminlere nükleofilik katılma

M = Zn, Sn, B

2.3 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

2.3.1 Dehidropaladasyon

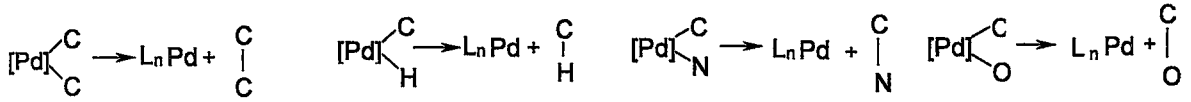
β -cis-Pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II) σ -alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon daha önce açıklanan hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene gerek duyulur, eğer paladyum kompleksi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



2.3.2 İndirgen Eliminasyon

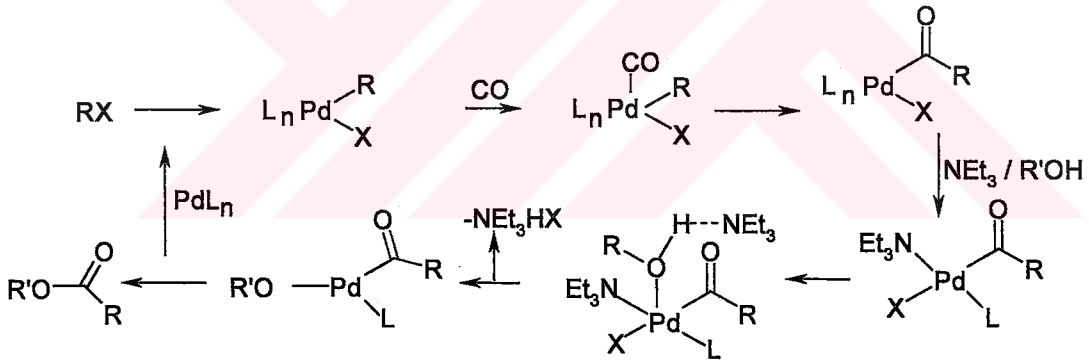
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligandı cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. İki trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans \rightarrow cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans \rightarrow 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:



2.3.3 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:



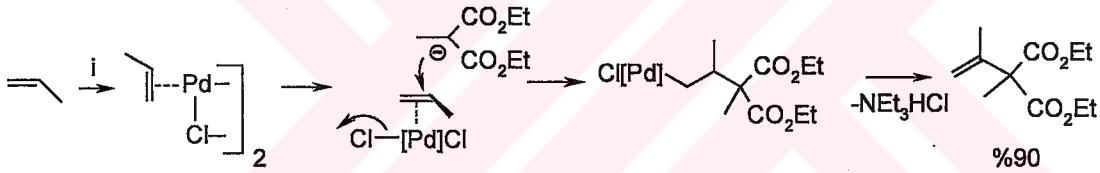
Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO'ın baskısı gibi birçok faktöre bağlı olarak birkaç mekanistik yol izlenebilir. Örnek olarak, alkol ve tersiyer aminlerin varlığında ester oluşumu, başlangıçta göç ile karbon monoksitle koordine olmuş ligandın σ -paladyum kompleksinin bir açıl-paladyum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

3. TEK BASAMAKLI PALADYUM KATALİZÖRLÜ DÖNÜŞÜMLER

3.1 Alkenlere Pd(II) Destekli Nükleofilik Katılmalar

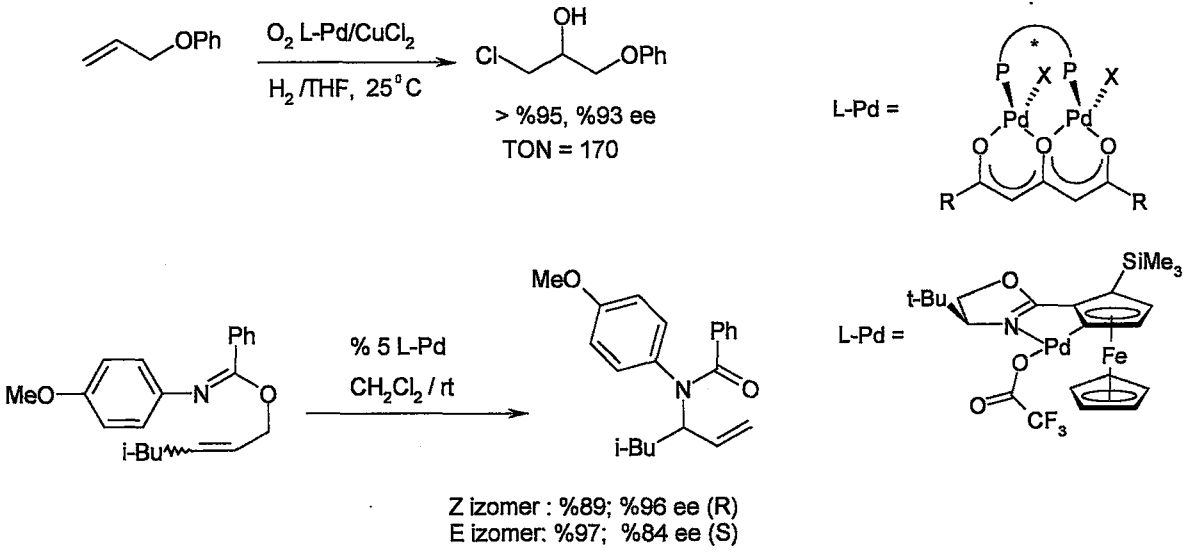
Nükleofillerin Pd(II) ile aktive edilmiş alkenlere anti katılmaları (anti paladasyon) çeşitli ürünlerin elde edilmesini sağlar. Elektron çekici gruplarla korunan su, alkol, karboksilatlar, aromatik ve alifatik aminler nükleofil olarak kullanılabilir. Asetaldehitin eten ve sudan endüstriyel olarak sentezi (Wacker yöntemi) katalitik olarak Pd ile yapılabilir. σ -Alkil paladyum komplekslerinden dehidropaladasyonla oluşan Pd(0)' dan Pd(II)'nin tekrar meydana gelmesi için yükseltgen reaktiflerin (O_2 / $CuCl_2$, $K_2S_2O_8$, benzokinon gibi) katılması gerekir.

Bir katalitik yöntem, her ne kadar stabilize edilmiş karbanyonları nükleofil olarak kullanarak elde edilemese de; burada sitokiyometrik miktarlarda Pd(II) ve tersiyer amin varlığında reaksiyonun gerçekleşmesi beklenir:



(i) (EtO₂C)₂CHMe, NEt₃ (2 ekivalent), PdCl₂(MeCN)₂

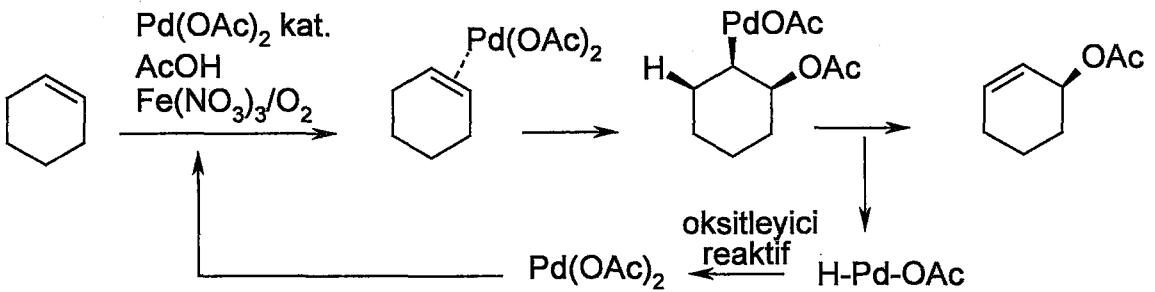
Reaksiyon koşullarının dikkatli seçilmesiyle iki (benzer veya farklı) heteroatomu alkende birleştirmek mümkündür. Klorohidrinler, potansiyel ürünlere örnek olarak verilebilirler. Mekanistik çalışmalarda oldukça dikkat çekicidir ve enantioselektif katalitik alken oksidasyonu ilginçtir:



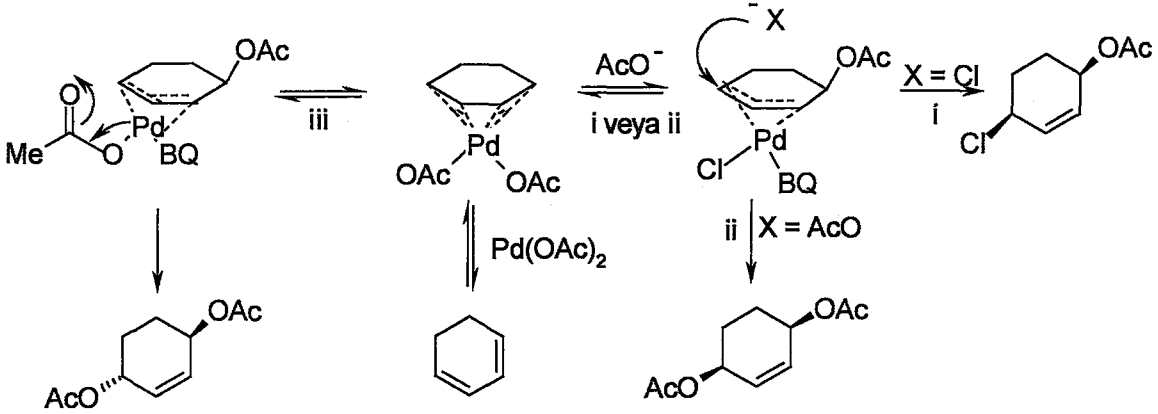
Bu klorohidrinler, optikçe aktif oksiranların ve allilik amidlerin oluşumunda öncüdürler. Allilik imidatların allilik amidlere paladyum katalizörlü çevrilmesi Pd(II) aracılığıyla katalizlenmiş molekül içi çevrilmeye bir örnektir.

3.2 Allilik Oksidasyon

Paladyum (II), basit alkenlerin allilik yükseltgenmesi için kullanılabilen bir reaktiftir ve allilik asetatlar için bir yöntem geliştirilmiştir:

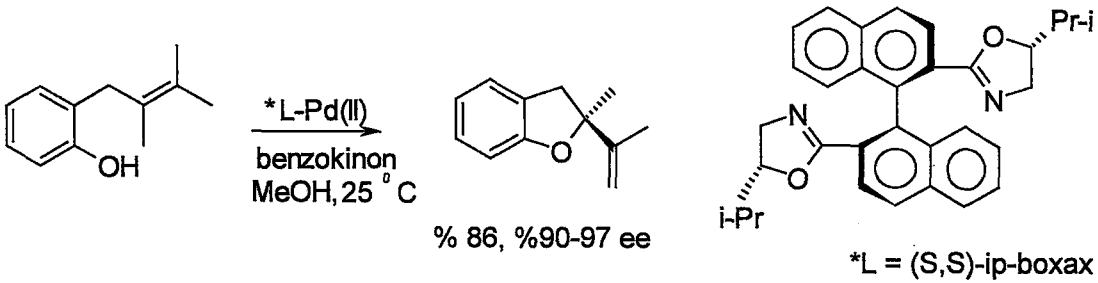


Bir nükleofil ile bir Pd(II)-koordine 1,3-dienin etkileşiminden regio- ve stereoseçiciliğe sahip bir π -(allil) paladyum kompleksi meydana gelir. 1,4-Konumlarında fonksiyonel grup içeren bazı 1,3-sikloheksadien örnekleri (diasetoksilasyon ve kloroasetoksilasyon) aşağıda gösterilmiştir:



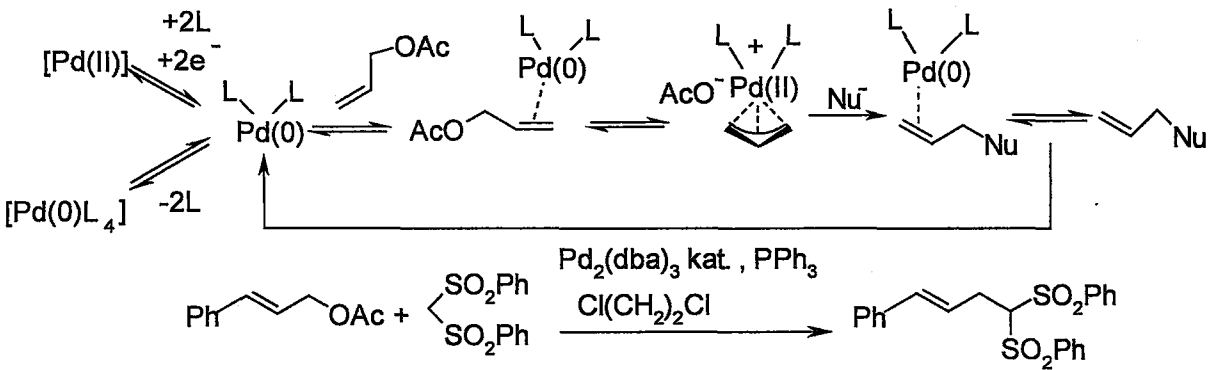
- (i) Pd(OAc)₂ kat., LiOAc, benzokinon (BQ), AcOH, LiCl; (ii) Pd(OAc)₂ kat., LiOAc, BQ, AcOH, LiCl kat.; (iii) Pd(OAc)₂ kat., LiOAc, BQ, AcOH.

Azot-, oksijen-, karbon- veya halojen içeren nükleofiller de Pd(II)-koordine alkenlere molekül içi veya molekül dışı katılmışlardır. Örneğin, Hosokawa'nın allil fenollere uyguladığı molekül içi fenoksisilasyon bu tür allilik oksidasyonlara yeni bir örnektir (Hosokawa ve Murahashi, 1995):



3.3 Allilik Alkilasyon

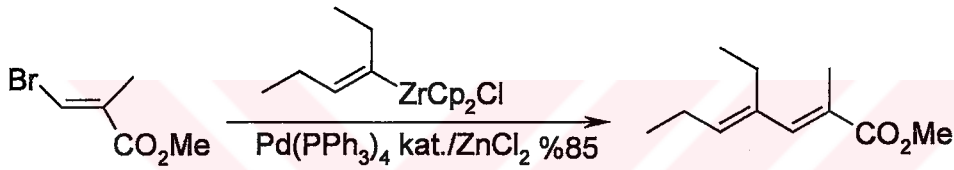
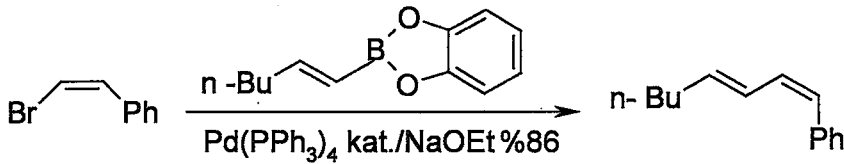
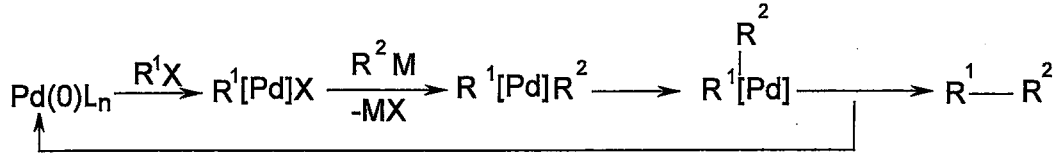
İlk basamak Pd(0)-katalizörünün allilik sistemle geri dönüşümlü olarak yaptığı koordinasyonu içerir. Sonraki adımda, ayrılacak grubun bir anti stereokimya ile genelleştirilmiş ve dinamik konformasyonel değişimi içeren paladyum(II) η^3 -allil kompleksi oluşturacak şekilde gidiş yolunun belirlenmesi yer alır. Bir dış ligandın iki eşdeğeri koordinasyon için uygun olduğunda paladyumun kare düzlemsel dörtgen geometrisini korumak için allilik ayrılan grup metalin koordinasyon alanından çıkar. Eğer çevrede uygun bir nükleofil mevcutsa, η^3 -allil kompleksinin metale karşıt olan pozisyonuna eklenecektir. Bu olay dengenin tamamen sağa kaymasına sebep olur. Nükleofilik atak sırasında, η^3 -allil paladyum(II) kompleksi rotasyonel yerdeğiştirirken bir η^2 -alkenilpaladyum(0) kompleksi oluşur. Organik kısım [Pd(0)]' ın koordinasyonunun azalması katalitik döngüyü kapar. Bir karbon asid pronükleofilin proton kaybederek karbanyonik türler vermesi bazı parametrelere bağlıdır. Özellikle yerdeğiştiren konjuge asidin pK_a değeri aktif metilenden daha yüksek olduğunda deprotonasyon anyonun kendisinin yerdeğiştirmesi sonucu meydana gelir. Bu tarz endo cinsi deprotonasyon, allilik karbonatlar, fenoksitler ve oksiranlar kullanıldığında karbon asitlerinin birçok çeşidinde gerçekleşebilir. Daha genel allilik asetatlarla sitokiyometrik miktarda bazın net katılmasıyla karbanyonik türler oluşturulur. Bu durumda daha sınırlı pK_a aralığı olmasına rağmen endo cinsi deprotonasyon da uygulanabilir. Genel mekanizma ve basit bir örnek aşağıda gösterilmiştir:



Bu dönüşümün kiral uyarlamaları da son yıllarda geliştirilmiş ve katalitik C-C bağı oluşumunda kullanılan önemli yollardan biri olmuştur.

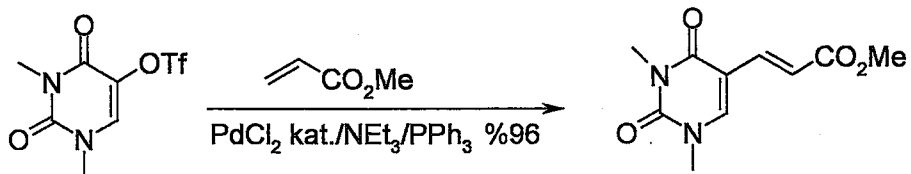
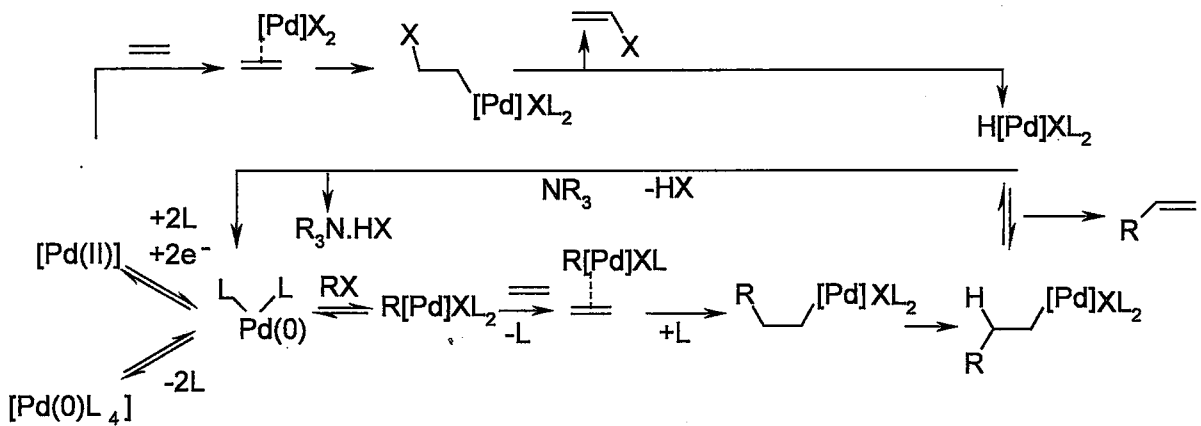
3.4 Çapraz Bağlanma

Pd(0)' a oksidatif katılmayla oluşan aril veya alkenilpaladyum halojenür kompleksleri; ana grup elementlerin alkil, aril, alkenil, allyl ve benzil bileşikleri ile transmetalasyona uğrayabilirler. Ardından indirgen eliminasyon ile C-C bağı oluşumu meydana gelir:



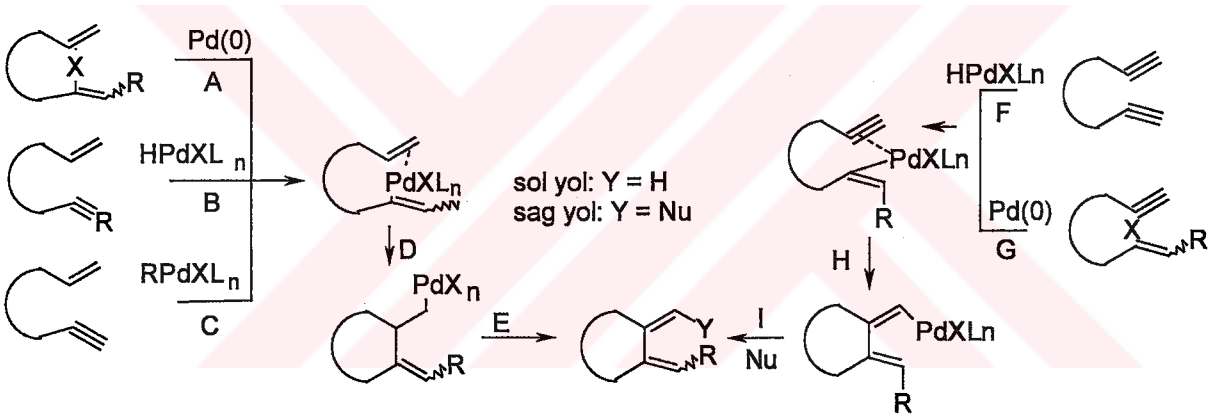
3.5 Ozaki – Heck Reaksiyonu

Sterik engelli olmayan alkenler Pd(0)' ın oksidatif katılması ile σ -vinil veya σ -arilpaladyum halojenürler veya pseudohalojenürlere katılırlar. Ardından gelen dehidropaladasyon yeni bir alken oluşturur:

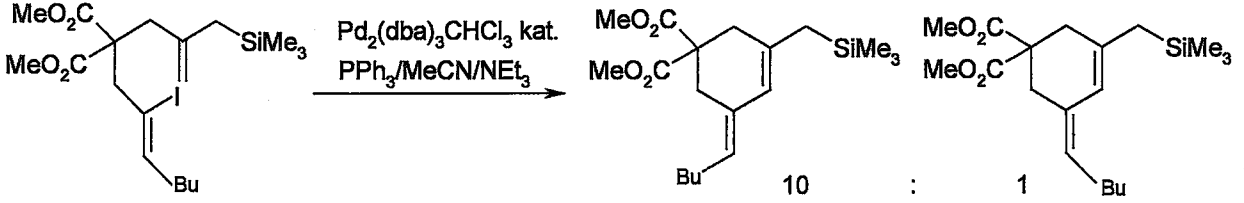
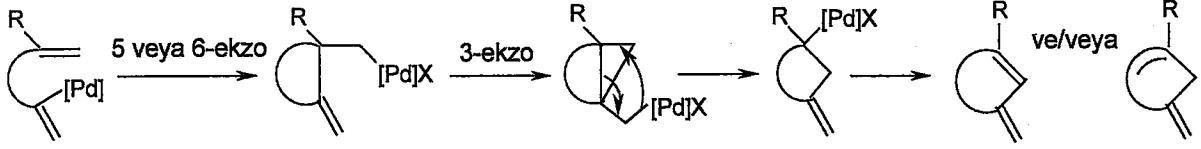


3.6 Molekül İçi Ozaki – Heck Reaksiyonu

Ozaki–Heck reaksiyonu organometalik kimyada çok önemlidir ve pek çok çeşidi bilinmektedir. Özellikle, doğal ürünlerin ve ilgili kompleks moleküllerin sentezinde molekül içi uygulamaları kullanılır. Bu reaksiyonun ilk basamağı uygun Pd(II) σ -kompleksini oluşturmak üzere Pd(0)' a bir alkenil veya aril halojenürün oksidatif katılmasını içerir (A yolu). Eğer yan yana doymamışlık varsa, molekül içi karbopaladasyon yeni bir siklik Pd(II) kompleksi oluşturur (D yolu), bu kompleks daha sonra değişebilir örnek olarak E yolundaki dehidropaladasyon verilebilir. Başlangıçta alkinlerin hidro- (B yolu) veya karbopaladasyonu (C yolu) ile oluşturulan σ -alkenil komplekslerinden benzer sikloizomerizasyonlar elde edilebilir. Bundan başka, geçici alkenil Pd(II) σ -kompleksi bir alkine molekül içi katılmayla yeni bir siklik Pd(II) σ -kompleksi oluşturabilir (F, G, H yolları). Oluşan bu kompleks nükleofilik katılma ile metali uzaklaştırabilir :

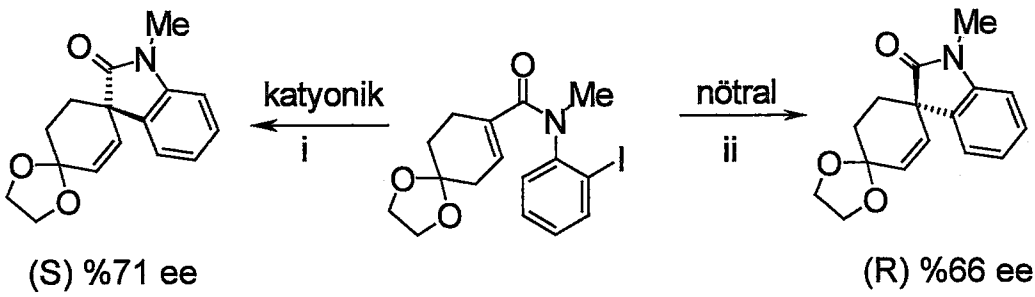


Halka oluşumunun ekzo türü genellikle D yolunda gözlenir. Bununla birlikte bazı altı ve yedi üyeli halkalar endo-türde halka oluşumu da yapabilirler. Bu beklenmedik davranış endo tür halkalaşma olarak bilinir ve bir siklopropilkarbinilden homoallil çevrilmesiyle 5-ekzo (veya 6-ekzo) ve 3-ekzokarbopaladasyon meydana gelir ve bunu dehidropaladasyon izler:



Ozaki-Heck birleşmesinin kiral molekül için uyarlaması optikçe aktif doğal ürünler için önemli bir yöntemdir ve aynı zamanda temel mekanistik sorulara da açıklık getirir.

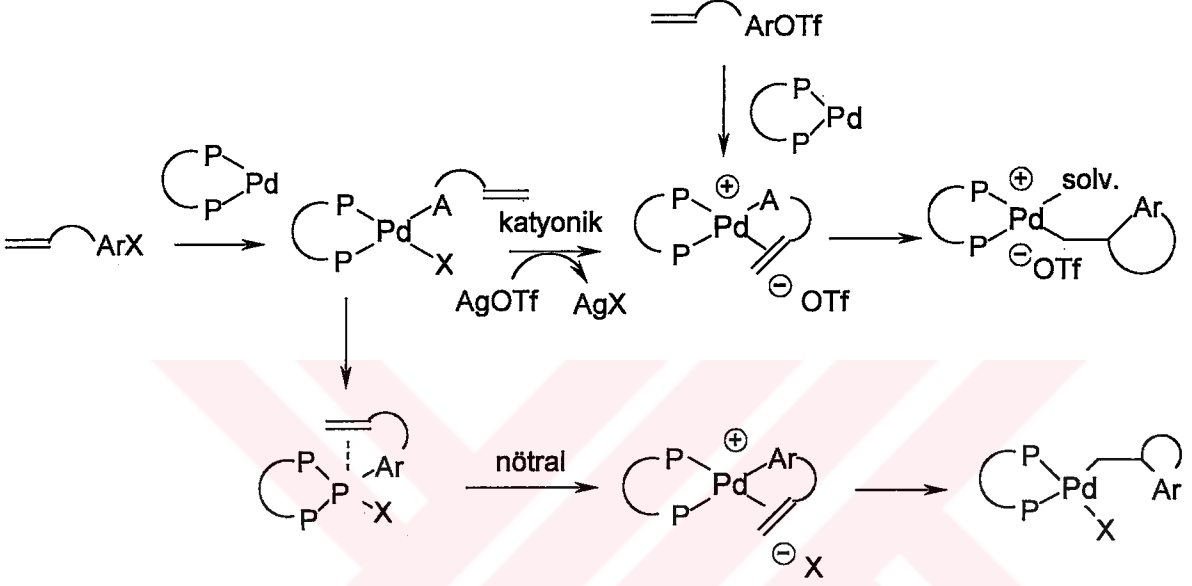
Overman, molekül için asimetrik Ozaki-Heck Reaksiyonunu kiral ligand olarak BINAP kullanarak α,β -doymamış 2-iyodoamidlerle çalışmıştır (Ashimori ve Overman, 1992; Overman, 1997). Doymamışlığın geometrisi ve/veya reaksiyon koşullarına bağlı olarak farklı ve genellikle yüksek enantiyoseçicilikler elde edilebilmiştir. Dikkate değer iki ayrı yol geliştirilmiştir. Bunlardan biri Ag(I) veya Tl(I) tuzları ile halojenür iyonizasyonu (katyonik yol), diğeri de HI nötralleştirici olarak tersiyer amin kullanılarak geliştirilen alternatif yoldur (nötral yol). Spirosiklik ürünler oluştuğunda, bu iki yöntem de karşıt enantiyoseçicilik sağlar:



- (i) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ %5; (R)-BINAP %11; DMA; Ag_3PO_4 , 80 °C, (%81):
(ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ %5; (R)-BINAP %11; DMA; PMP, 110 °C, (%71).

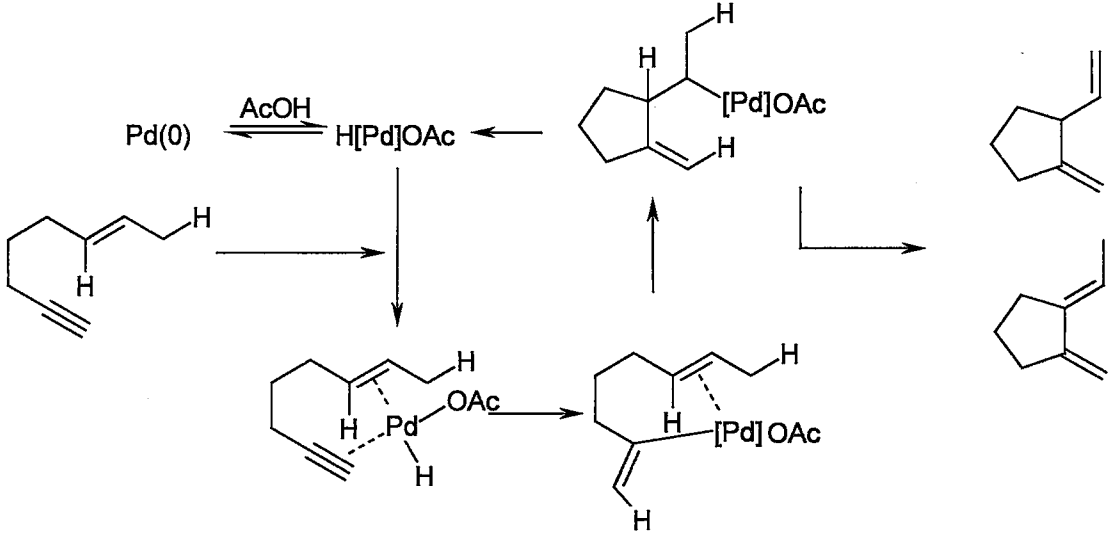
Ayrıca Overman'a göre, halkalaşma sırasında bir asiklik doymamışlık varsa enantiyoseçiciliğin duyarlılığı katyonik yolda başlangıçtaki alkenin geometrisine bağlıdır,

buna karşılık nötral yol izlendiğinde alkenin geometrisinden bağımsızdır. Beklenildiği gibi, iki yöntemde de farklı mekanizmalar gerçekleşir. Katyonik yolda, katyonik dördü-koordine kare düzlem kompleks direkt oluşur ve enantioseçicilik mümkün olan en kararlı iki diastereoizomerik komplekslerle belirlenir. Diğer yandan, nötral yolda başlangıçta penta-koordine nötral kompleks oluşur bunu halojenürün iyonizasyonu takip eder ve bir dördü-koordine kompleks meydana gelir. Son olarak göç katılması gerçekleşir:

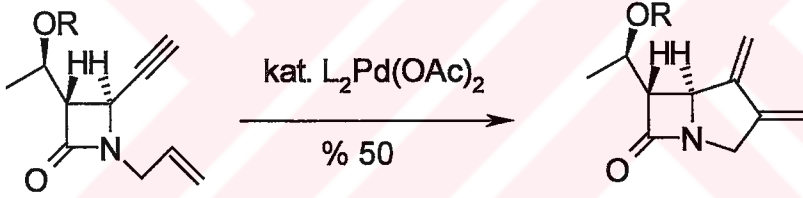


3.7 Alkil- ve Alkenil-Pd Komplekslerinin Sikloizomerizasyonu

Zayıf Pd-C ve Pd-H bağlarının alkenler, alkinler ve koordinasyon-katılma serisinden ikinci bir doymamış grup varlığında oluşumu halkalanma reaksiyonundan önce konjuge olmamış dienler, eninler, diyenler ve diğer muhtemel fonksiyonel kombinasyonlardan gerçekleşir. Örneğin, 1,6-eninlerin ve 1,7-eninlerin Pd-katalizörlü Alder-en reaksiyonuna uğradıkları bilinir. Bu reaksiyonda, bir bölgeşeci hidropaladasyon ve ardından molekül içi karbopaladasyon gerçekleşir. Son olarak iki farklı yolla dehidropaladasyon meydana gelir. Bu yollar hidrojenin uygun 1,3- ve/veya 1,4- dien oluşturacak şekilde ayrılmasına bağlıdır :

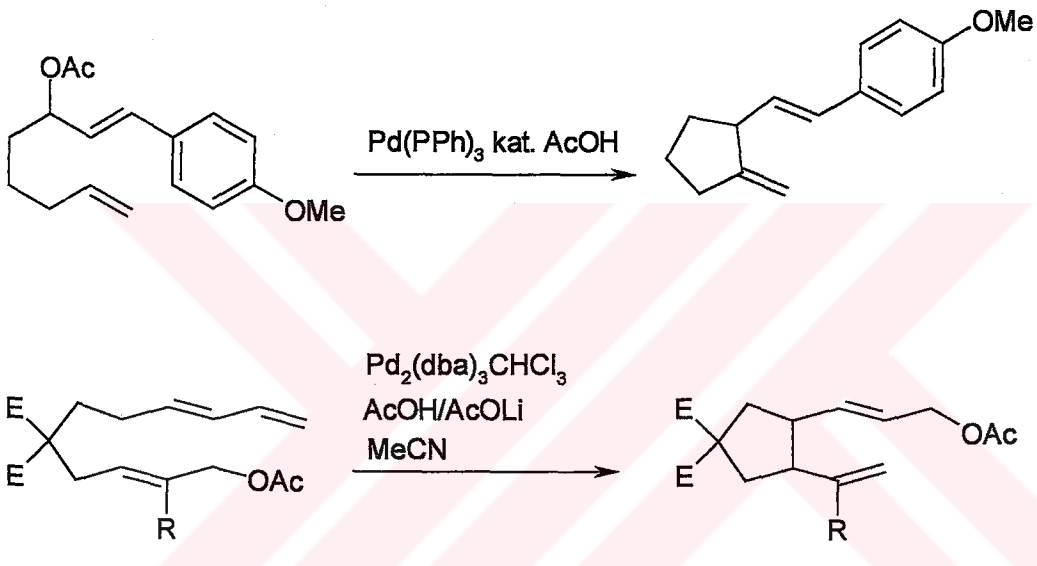
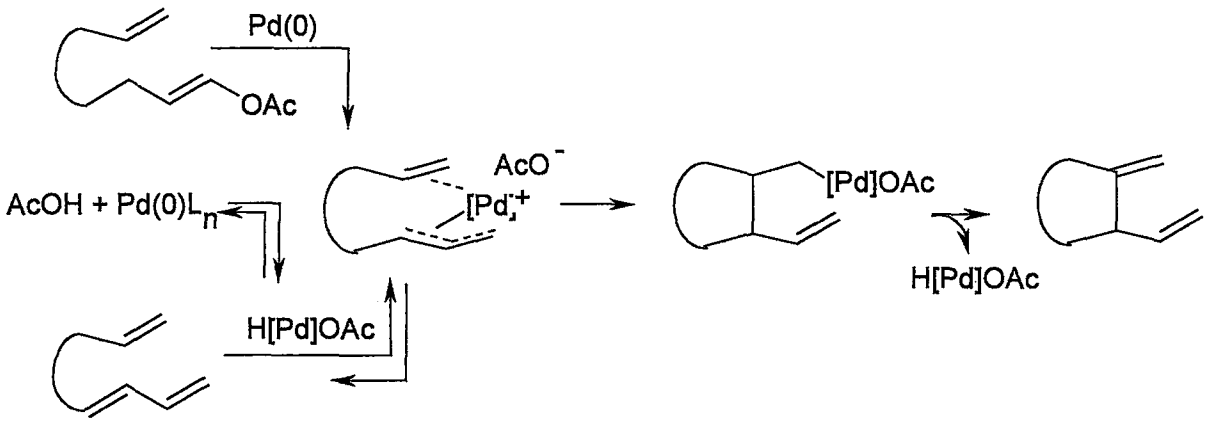


Bu tür Alder-en reaksiyonları karbapenem çekirdeği gibi çok çeşitli ve duyarlı siklik sistemlere uygulanabilir. 1,6-Dienlerin sikloizomerizasyonu katyonik paladyum kompleksleri oluşumunu gerektirir :



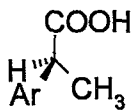
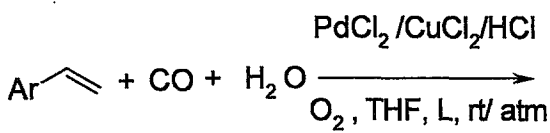
3.8 π-Allil-Pd Komplekslerinde Molekül İçi Alken Göçü

Paladyum katalizörlü siklizasyon elde etmek için farklı bir yaklaşım, π-allil-Pd komplekslerine alken katılmasıdır. Öncülüğünü Oppolzer'in yaptığı bu ilgi çekici reaksiyonlar "paladyum-en reaksiyonları" olarak bilinmektedir (Oppolzer, 1995). Bu reaksiyonların çoğunda çözücü olarak asetik asid kullanıldığında başarı sağlanmıştır. Bunu sebebi asetik asidin, geçici π-allil kompleksinin çökmesini önler ve triene dönüşmesini sağlayan bir paladyum hidrür kaynağı olmasıdır :

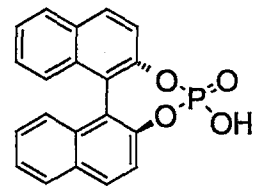


3.9 Karbonilasyon

Karbon monoksit, karbon ailesinin en ilgi çekici üyesidir ve ikili karakteri kararlıdır. Ancak elektronik olarak doymamış molekül, organik sentezlerde kontrol altında tutulması kolay bir blok olarak çok çeşitli olanaklar sağlar. Hidroformilasyon veya hidrokarbonilasyon, hidroesterifikasyon veya karboksilasyonlar basit karbonilasyon reaksiyonlarına örneklerdir. Antiflamatuar ilaçlar olan ibuprofen ve naproksenin bu yolla hazırlanması iyi birer örnektir:



%89, %83-91 ee

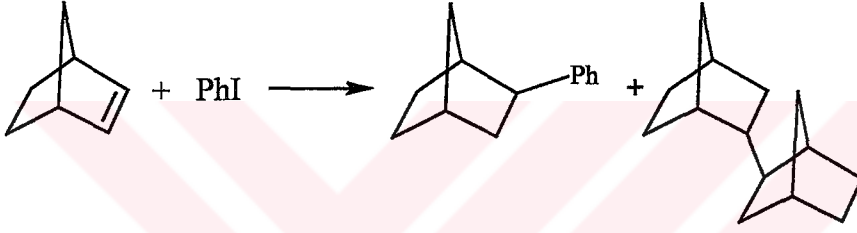


L=(S)-BNPPA

4. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI)

4.1 Giriş

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

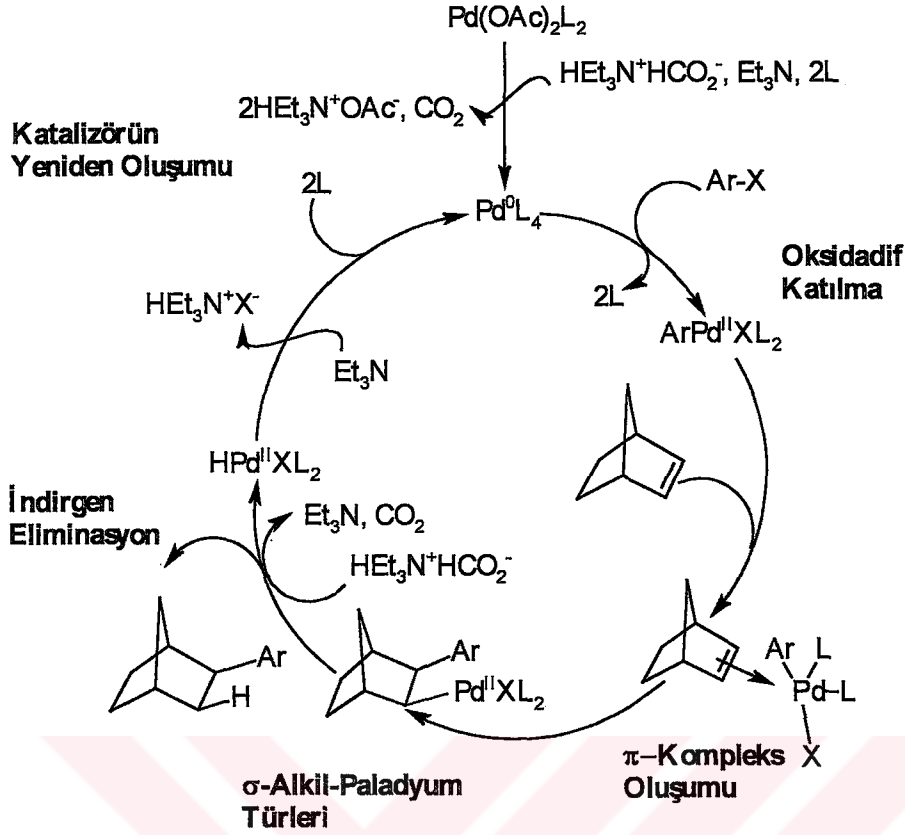


Beklenen ürün ekzo-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün elde etmişlerdir (17:1; %30). Cacchi'de (1989) aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir.

4.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması

İndirgen Heck reaksiyonunun mekanizması norbornen örneği üzerinde, aşağıdaki katalitik çevrimde ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.

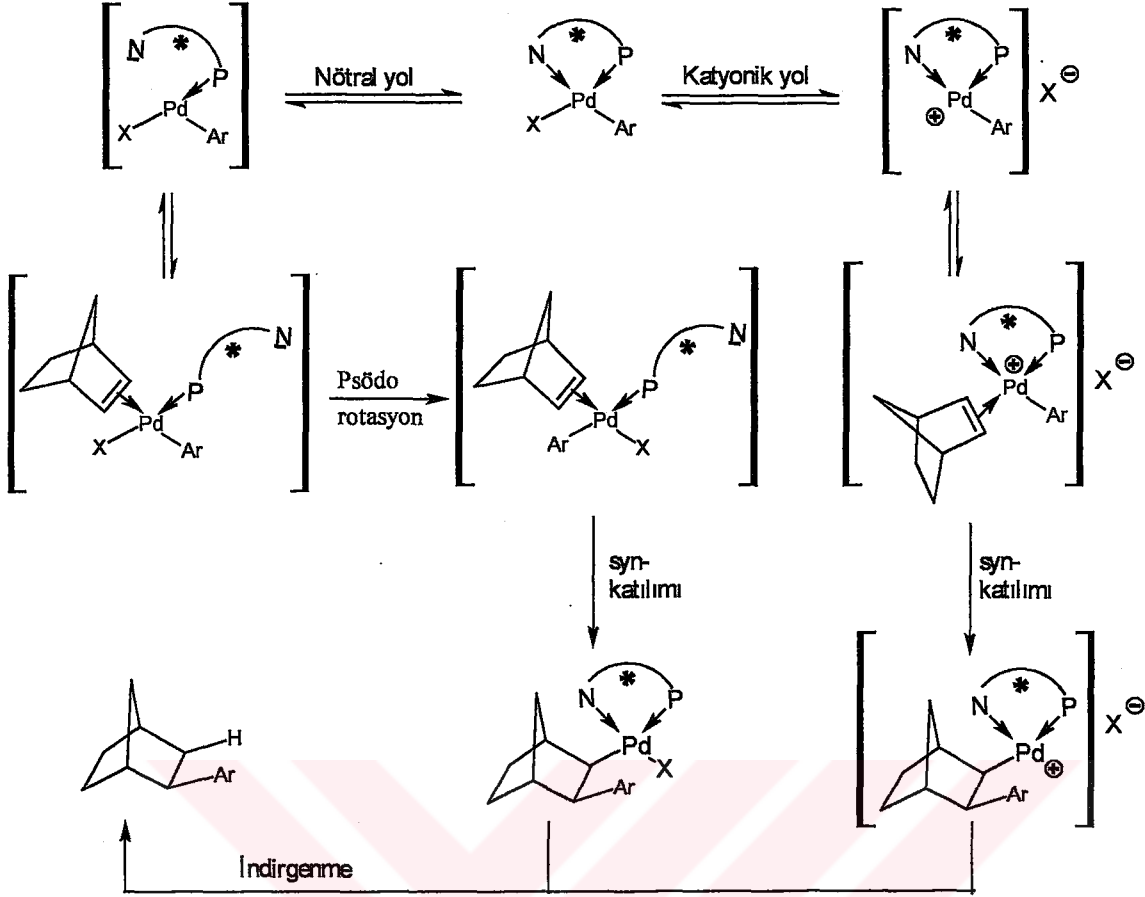
Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Buna göre ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II)asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ formülündeki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Genellikle kabul edildiği gibi iki farklı ligandın koordinasyonu altında formiyat anyonları üzerinden aktif paladyum(0) türlerine indirgenir; oluşan Pd^0L_4 kompleksi halen bir tetraedr geometrisi göstermektedir.



Şekil 4.1 Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun Pd⁰/Pd^{II} katalitik çevrimi

Katalitik çevrimdeki diğer aşama ise paladyum(0) kompleksine aril bileşiğinin oksidatif katılmasıdır. Bu sırada kare düzlem dsp² hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Tek dişli ligandlarla bir cis-σ-paladyum(II) türü bileşik üzerinden termodinamik olarak korunan trans-σ-arilpaladyum(II) komplekslerinin oluşumu kabul edilmektedir. İki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Komplekslerin elektronik özellikleri ligandlarla olduğu gibi aril bileşikleri ile de tayin edilebilir, bu duyarlı π-akseptörleri zayıf elektrofil olarak tarif edilirler.

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



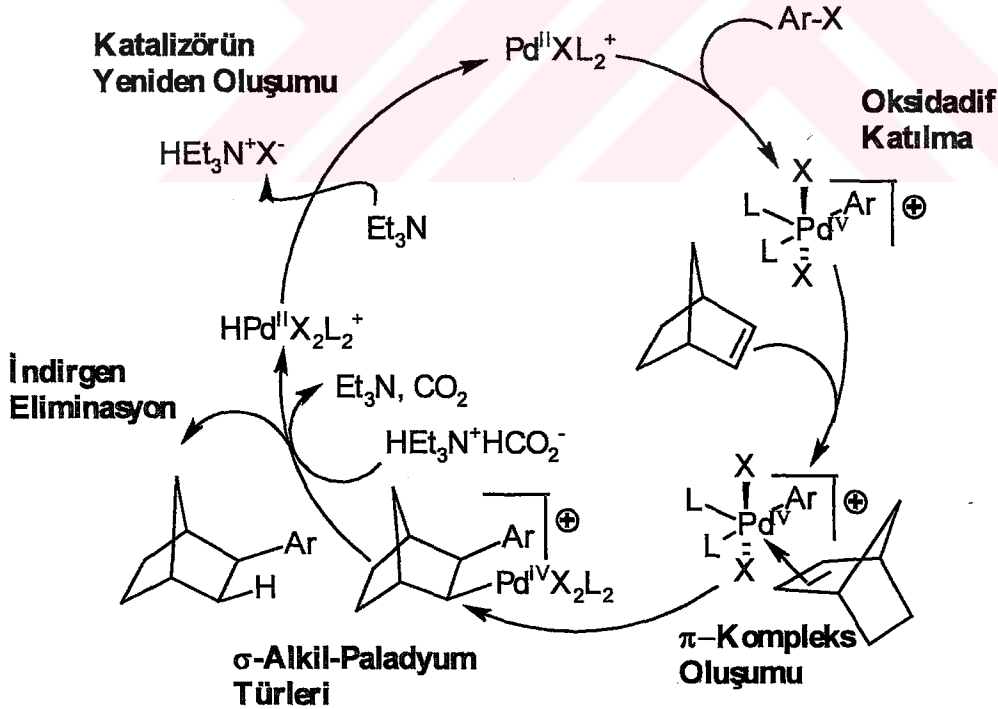
Şekil 4.2 İndirgen Heck reaksiyonunun kationik ve nötral kısmi mekanizması

Syn-katılımı için bir cis- konfigürasyonu gereklidir. Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir, şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödo rotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe kationik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan molekül geometrisi mevcut değildir. Ayrıca bu yöntem, iki dişli ligandın her zaman geçiş metaline bağlı her iki donör merkezini koordine etmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek yol gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantiyoselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

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

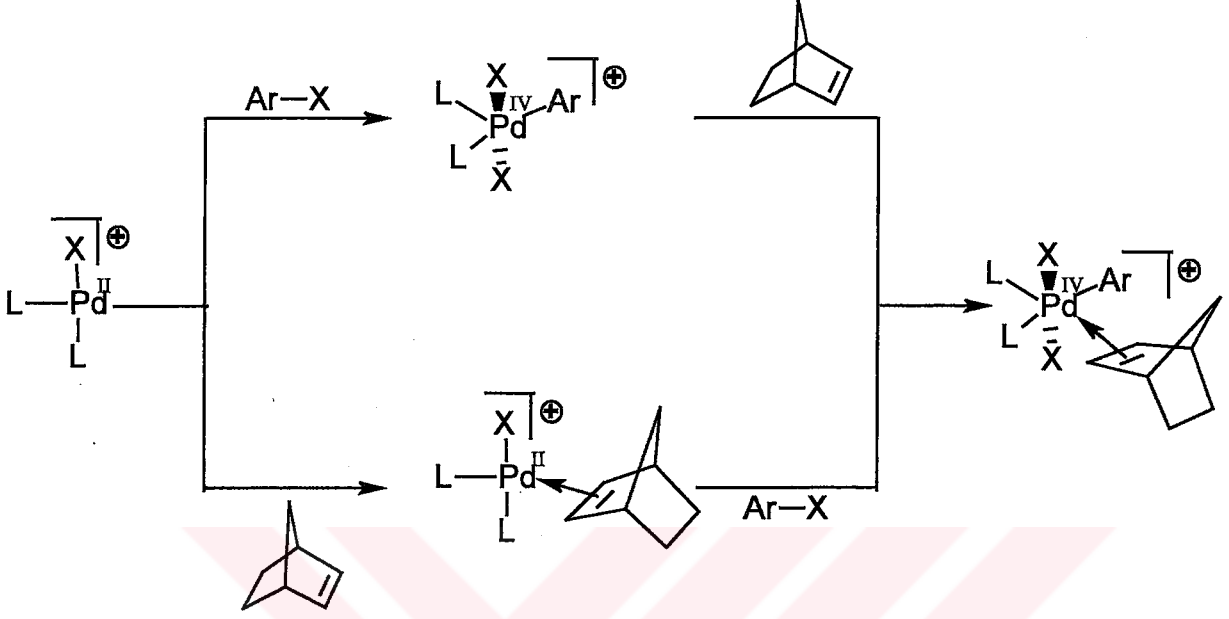
Yoğunluk fonksiyonu teorisi ile kuantum kimyası hesaplamalarının temelini dayanan daha yeni araştırmalar, Heck reaksiyonu yanısıra zayıf koordine olan ligandların varsayımı altında Pd^0/Pd^{II} 'nin yanında Pd^{II}/Pd^{IV} redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler (Martin vd, 2001). Catellani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

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



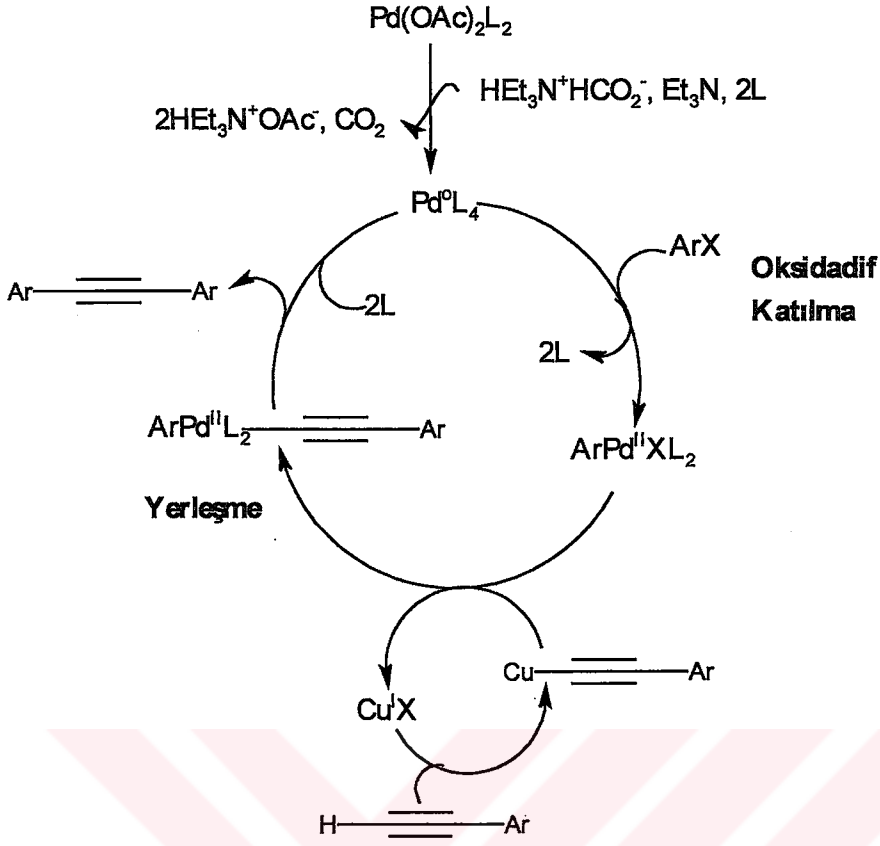
Şekil 4.3 Norbornen örneğinde tek dişli ligandlar için indirgen Heck reaksiyonunun Pd^{II}/Pd^{IV} katalitik çevrimi

Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol açıklanmaktadır:



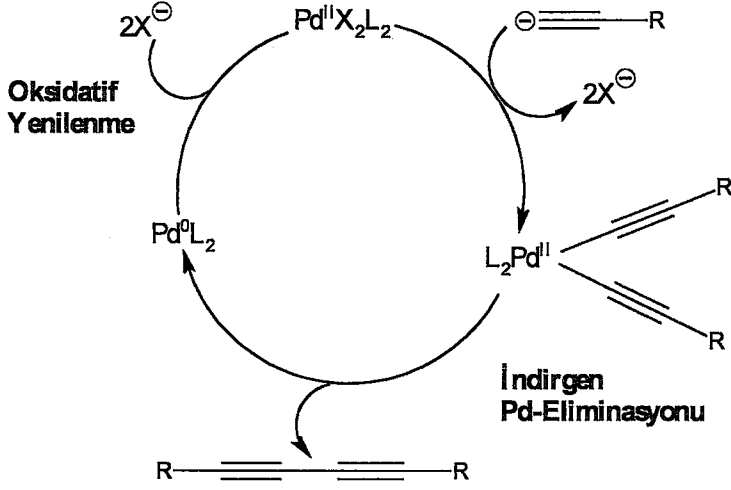
Martin ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantiyoselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd^0/Pd^{II} çevriminde bu duruma göre iki dişli ligandlar koordinatif olarak bağlanırlar ve paladyum tamamen kiral çevreye sahiptir. π -Kompleksini oluşturmak için bir koordinatif bağ çözülmekte sonra meydana gelen elektron boşlukları alkenlerin π -elektronlarını tutmaktadırlar. Pd^{II}/Pd^{IV} çevriminde ise sadece bir kiral ligand koordine olmakta bu da azalan enantiyoselektivite ile sonuçlanmaktadır.

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



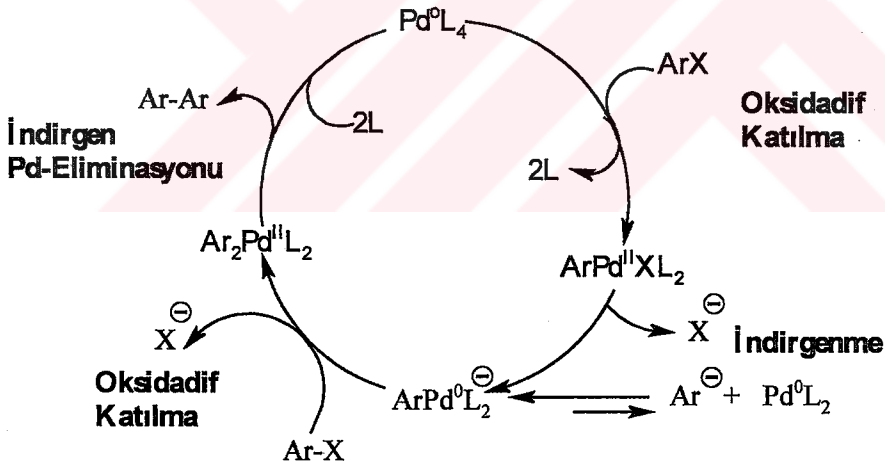
Şekil 4.4 İyodobenzen ve fenilasetilen örneğindeki Sonogashira-reaksiyonunun katalitik çevrimi

Uç alkinleri aktifleştirmek için Cu^1 -kokatalizörü gereklidir. İndirgen Heck reaksiyonunun bazik reaksiyon şartları altında bu aktifleştirme gerekli değildir, bu suretle alkin proton vermiş olarak bulunmaktadır. Bu reaksiyonların yanı sıra, paladyum ile katalizlenen hidroarillendirme şeklinde yan reaksiyonlarda meydana gelmektedir. Alkin ve aril bileşikleri arasındaki homo-bağlanmalar bu tür reaksiyonlara örnek teşkil etmektedir. Mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilen uç alkinlerin homo-bağlanma reaksiyonu sonucu önemli bir bileşik sınıfı olan konjuge diinleri sentezlemek mümkün olmaktadır (Liu ve Burton, 1997).



Şekil 4.5 Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi

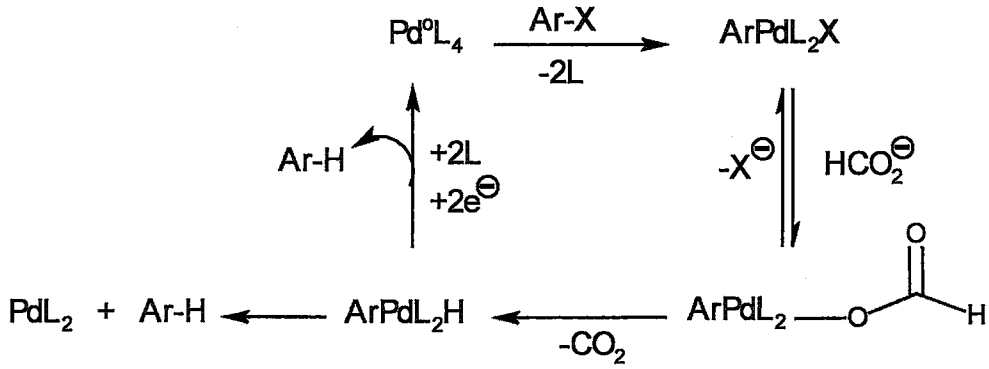
Aril halojenürlerin homo-bağlanmasına ait bir mekanizma aşağıda gösterilmektedir. Burada bir iyonik ve bir de nötral reaksiyon yolu kabul edilmektedir. Jutand ve Mosleh (1997) tarafından ilk defa aril triflatlar için geliştirilen bu mekanizma aril halojenürler üzerine uygulanmaktadır:



Şekil 4.6 Paladyum ile katalizlenen aril halojenürlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi

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

tanımlanmaktadır, halojenorganil ve organiltriflatların standart bir indirgenme metodu olarak geliştirilmiştir. Reaksiyon şartlarındaki tek farklılık alkenlerin yokluğudur:

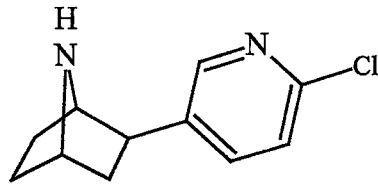


4.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar

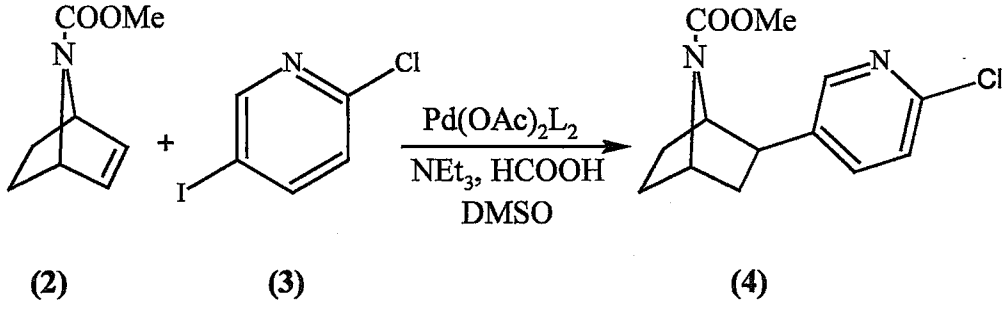
4.3.1 Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması

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

Bunu yanı sıra, analjezik ve toksik bir alkaloid olan epibatidine (1) 'in N-korunmuş formunun (4) sentezinde paladyum katalizörlü Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu kullanılmış ve ligand olarak da trifenilarisin seçilmiştir (Namyslo ve Kaufmann, 1999).

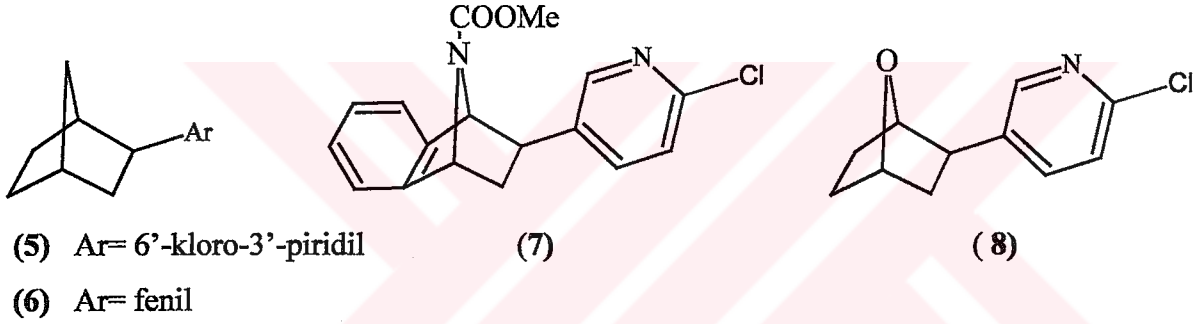


Epibatidine (1)



Ligand olarak trifenilfosfin kullanıldığında % 77 verimle 4 nolu bileşik elde edilmiş, arsin donör merkezli ligandlar kullanıldığında ise verim % 92'ye çıkmıştır.

Farklı karbo-, aza- ve oksabiçiklik alkenlerin karşılık gelen rasemik hidroarilasyon reaksiyonları da trifenilarsin kullanılarak gerçekleştirilmiş ve trifenilfosfin ile kıyaslanan sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir.



Çizelge 4.1 Trifenilarsin (TPAs) ligandı ile bulunan hidroarilasyon ürünlerinin trifenilfosfine (TPP) göre kıyaslanması (Namyslo ve Kaufmann, 1999)

Ürün	Aril Bileşiği	Verim (%)	Verim (%)
		(TPP ile)	(TPAs ile)
4	2-kloro-5-iyodopiridin (3)	45	81
		77*	
5	2-kloro-5-iyodopiridin (3)	59	81
6	fenil triflat	83	100
7	2-kloro-5-iyodopiridin (3)	18	75
8	2-kloro-5-iyodopiridin (3)	50	96

DMSO, 65°C

*DMF, 50°C

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

4.3.2 Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar

Bisiklik alkenleri esas alan indirgen Heck reaksiyonları sırasında verim azalmasının nedeni yan reaksiyon olarak oluşan aril bileşiklerinin indirgenmesidir (Namyslo ve Kaufmann, 1997). Tüm reaksiyon boyunca indirgenme payının bağımlılığı aril bileşiklerinin özelliklerinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Karbon aromatlara karşı heteroaromatik bileşiklerin başlıca farkı π -elektronlarının yoğunluğunda bulunmaktadır. Aromatik bileşiklerin elektronik özelliklerinin indirgenmenin boyutuyla ilgisi olup olmadığını araştırmak ve sentetik bağımlılığını ayırt etmek için farklı π -elektron yoğunlukları içeren aril bileşiklerinin norbornen ile olan hidroarillendirme reaksiyonları temel alınmıştır. π -Elektron eksikliği olan tipik heterosiklik bileşik piridindir. Diğer taraftan tiyofen π -elektronlarınca zengin aromatik bileşiklerden sayılır. Bu esasa göre sırasıyla aşağıdaki aril bileşikleri tercih edilirler:

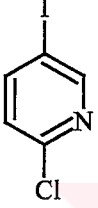
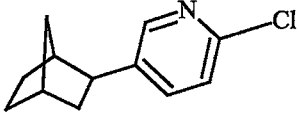
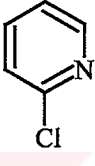
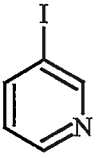
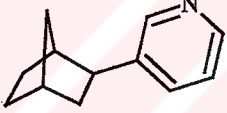

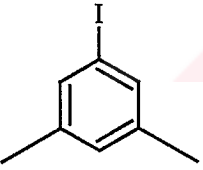
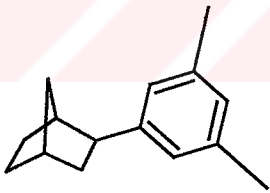
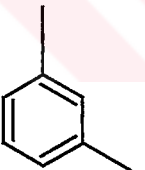
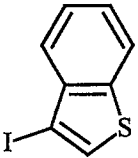
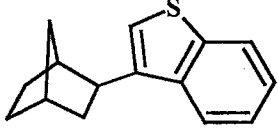
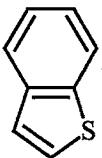
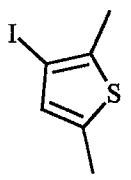
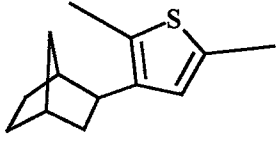
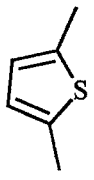
6-Kloro-3-iyodopiridin < 3-iyodopiridin < 3,5-dimetiliyodobenzen < 3-iyodobenzo[b]tiyofen < 3-iyodo 2,3-dimetiltiyofen

Bir formiyat anyonuna karşılık orijinal başlangıç gruplarının değişiminin bir σ -arilpaladyum bileşiklerinin indirgenmesi üzerine etkisi sayfa 26'da gösterilmektedir. Bir CO_2 ayrılmasını paladyumların indirgen eliminasyonu takip etmektedir. Paladyum komplekslerinin paylaştığı reaksiyonun katalitik özellikleri koordine olan ligandlar ile seçilir ve bunların indirgenme üzerine olan etkileri gözardı edilemez. Bu nedenle donör özellikleri farklı olan üç ligand trifenilfosfin, trifenilarsin ve trifenilantimon ile bir takım deneyler yapılmıştır. Bütün reaksiyonlar standart şartlar altında 65°C 'de ekivalent miktarlarda norbornen ve aril bileşikleri ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Sonuçta, aromatiklerin elektronik özellikleri sistematik olarak açıklanamamıştır. Bununla beraber C-aromatikler varlığında sadece indirgenmenin küçük bir kısmı tespit edilebilmektedir. Farklı heteroatomların serbest valens elektronlarının heteroaril bileşiklerinin σ -aril paladyum kompleksleri üzerine etki yaptıkları düşünülebilir ve bundan dolayı her iki halde indirgenmeye karşı olan kuvvetli eğilim ortaktır. Ligandların beraberce kıyaslanmasıyla araştırılan bütün durumlarda paladyum(II)asetat/trifenilarsin en küçük indirgenme paylı katalizör sistemi olarak bulunmuştur. Verilen aril bileşiğinin başlangıç miktarı 1.5 ekivalente

yükseltirse ve örnek olarak norbornen ile iyodobenzenin bağlanması baz alınırsa kantitatif verimde hidroarillendirme ürününe varmak mümkün olmuştur. Trifenilantimon çoğu durumda ligand parçalanmasına eğilim göstermektedir. Ayrıca antimon-paladyum kompleksinin düşük çözünürlüğü aktif katalizör oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle triarilantimon indirgen Heck reaksiyonu için uygun değildir.

Çizelge 4.2 Norbornenin hidroarillendirilmesi ile indirgenme davranışına yönelik araştırma sonucu (Storsberg, 2001)

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

4.3.3 Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar

İndirgen Heck reaksiyonu için düşünülen bütün reaksiyon mekanizmaları katalitik açıdan aktif bileşikler gibi ligand-kararlı paladyum kompleksinden başlatılır. Bazı durumlarda bir ligandın reaksiyon ilerlemesi üzerine ilave etkiye sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu etkileri araştırmak üzere fosfin ve arsin ligandlarının miktarlarında artış yapılarak deneyler yapılmıştır. Norbornen/iyodobenzen (sayfa 19) sistemi üzerine hidroarillendirme reaksiyonları % 2.5 mmol paladyum(II)asetat ve 65°C'de DMF içerisinde 1.5 ekivalent aril bileşiği standart şartları altında yapılmıştır. Bu şartlar altında 4.4 ekivalent trifenilarsin ile kantitatif ekzo-2-fenilnorbornan elde edilmiştir. Trifenilfosfin ile % 86'lık verime ulaşılmaktadır. Ligandın fazlasından vazgeçildiğinde ise % 73 oranında hidroarillendirme ürünü izole edilmiştir. Paladyumların kararlılığı, trimetilamin bazı veya DMF içerisinde bu reaksiyon şartlarına dayanmaktadır. Reaksiyon buna göre bir ligandın ilave katılmasıyla yapılabilir, trifenilfosfin ve arsin, katalizörü stabilize ederler ve etkin bir reaksiyon oluşumuna neden olurlar.

Baz/çözücü çiftleriyle ek ligandların etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.3'de gösterilmiştir. Benzer şartlar altında anorganik baz olarak lityum karbonatın kullanılmasıyla hiçbir nicel verime varılamadığı görülmüştür. Sonuç olarak aktivasyon şartı bütün araştırma kombinasyonları için teyit edilmektedir. THF çözücüsünde benzer reaksiyon devamınca ekzo-2-fenilnorbornan sadece eser miktarda belirlenebilir bu da bazın düşük çözünürlüğünden ileri gelmektedir. Bu durumda verim gaz kromatografisiyle bir harici standarda göre tayin edilir.

Çizelge 4.3 Çözücünün değişmesiyle ligandların etkisinin araştırılması (Storsberg, 2001)

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

Baz: Lityum karbonat



DENEYSEL KISIM

5. MATERYAL ve YÖNTEM

5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzen	Merck	101782
Benzil klorür	Merck	801809
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Etil asetat	Merck	100864
Formik asid	Merck	822254
Hekzan	Merck	101782
Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
2-Kloroiyodobenzen	Aldrich	24,262-4
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	106008
N-fenilmaleinimid	Merck	841548
Paladyum(II)asetat	Aldrich	37987-5
Sea sand	Merck	107711
1,3-Siklopentadien	Merck	820376
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Merck	106400
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, İKA marka RV 05 ST 1BP model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

İzole edilen saf yeni maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70 – 230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ve preparatif tabaka hazırlanmasında "Merck Silikajel 60 HF 254" ile Camag 254 / 366 nm UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme gerekli saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Philips PU 9714" FTIR spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR ve DEPT) İstanbul Teknik Üniversitesinde Bruker Ac-250 MHz, Boğaziçi Üniversitesinde Mercury VX-400 MHz ve Clausthal Teknik Üniversitesi – Almanya'da Bruker Ac-400 MHz NMR cihazlarıyla, kloroform – d (CDCl_3)' de alındı.

Kütle spektrumları Clausthal Teknik Üniversitesi – Almanya'da 70 ev'luk Hewlett Packard MS 5989 B kütle spektrofotometresi cihazıyla ve Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoteknoloji Mühendisliği Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda Perkin Elmer Clarus 500 MS cihazıyla çekildi.

Arillendirme reaktiflerinin NMR (Pouchert, 1983) spektrumları ALDRICH kataloglarından sağlandı.

5.3 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 (bp. 89.4°C), (Perrin vd.,1981).

5.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması

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

5.5 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması

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

5.6 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL Benzen içerisine CaCl_2 (250 g) konu. 24 saat bekletildikten sonra basit destilasyon uygulanarak destillendi (Erdik, 1978).

5.7 Siklopentadienin Saflaştırılması

Siklopentadien, disiklopentadienin normal koşullar altında destillenmesiyle hazırlandı ve soğukta (-25°C) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson, 1994).

5.8 Tetrahidrofuranın Saflaştırılması

Tetrahidrofuran (THF), azot atmosferi altında ve lityum alüminyum hidrür (LiAlH_4) varlığında yaklaşık 6 saat kaynatıldıktan sonra destillenerek taze olarak kullanıldı (Fieser ve Fieser, 1967).

5.9 Schlenk Sistemi

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



Şekil 5.1 Schlenk sisteminin görünümü

6. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

6.1 Genel Bilgi

Günümüzde, antitümör bileşikler olarak “dendritik imidler” şeklinde sınıflandırılan naftalimid kromoforlar keşfedilmiş ve klinik terapilerde antikanser ilaçları olarak hızla kullanılmaya başlanmışlardır (Brana vd., 2001).

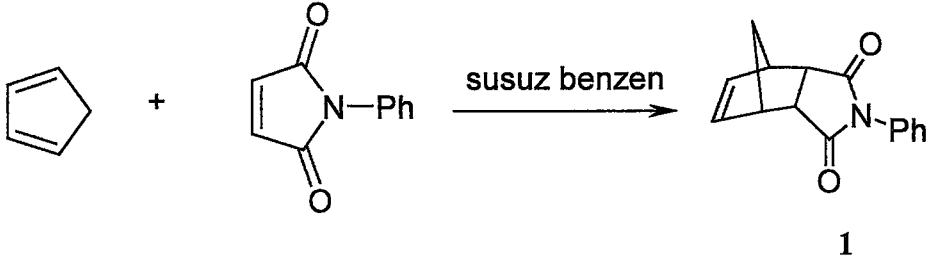
Diğer taraftan, antibakteriyal, fungisidal ve antikanser olarak saptanan maleimid gibi N-substitue imidlerin ve süksinimidlerin, isohematik asid gibi doğal antibiyotik olan akrilamidlerin, antimalarial aktiviteye sahip thalidamidlerin ilaç olarak kullanılmaları da bizim de çalışmamızda imidleri seçmemizin temelini oluşturmuştur (Zentz vd., 2002).

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın birinci aşamasında, siklopentadien ile N-fenilmaleimidin [4+2] katılması gerçekleştirilerek 4-azabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid bileşiği, kaynaklarda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır (Paquette vd., 1983). İkinci aşamada bu bileşiğin iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, o-kloroyodobenzen ve p-kloroyodobenzen ile paladyum(II)asetat katalizörlüğünde, çeşitli laboratuvar koşulları denenerek, Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Aril substitue bisiklik imidlerin sentezlenmesini takiben çalışmamızın üçüncü aşamasında bu bileşiklerin $LiAlH_4$ ile indirgenmeleri sağlanarak biyolojik aktif substitueizoindolinler, bir sonraki aşamada ise KOH ile bağ kopma reaksiyonları denenerek dikarboksilik asid türevleri elde edilmeye çalışılmıştır.

Son aşamada tüm bileşiklerin yapıları FTIR, NMR ve GC-MS gibi spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmış ve biyolojik aktivite ölçümleri için Bayer-Degussa ilaç firması ile Prof. Dr. D. E. Kaufmann danışmanlığında işbirliğine gidilmiştir.

6.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 4-Fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 1, C₁₅H₁₃NO₂)



İki boyunlu bir balonda, susuz benzende (4 mL) çözülmüş N-fenilmaleimid (0.346 g, 2 mmol) çözeltisine, bir enjektör yardımıyla septum kolundan, susuz benzende (3 mL) çözülmüş siklopentadien (0.132 g, 2 mmol) çözeltisi azot atmosferi altında 1 saat içerisinde damla damla eklendi. Üç saat geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon karışımından benzenin döner buharlaştırıcıda uçurulmasıyla elde edilen kristaller çözücü olarak n-hekzan/etil asetat (1:1) kullanılarak yapılan TLC kontrolleri sonucunda kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Beyaz renkli parlak kristaller, en. 134-135⁰C , R_f= 0.58, % 81.

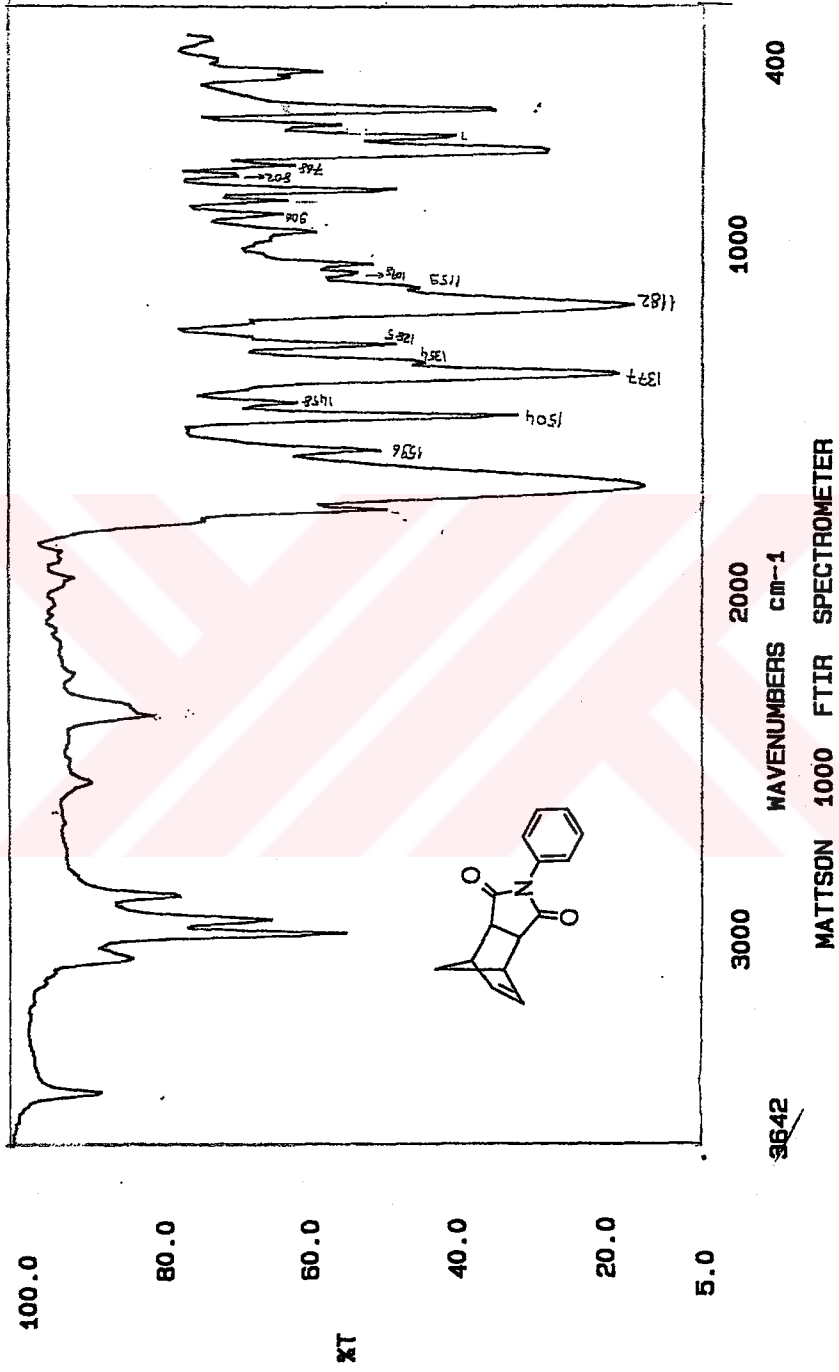
6.2.1 Bileşik 1' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3067 (aromatik, =C-H gerilimi), 2998, 2952 ve 2883 (alifatik, C-H gerilimleri), 1779 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1596 (aromatik, C=C gerilimi), 1458 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1182, 1159 ve 1055 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1078 (C-N salınımı), 733 ve 687 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.61-1.64 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, CH₂), 1.79-1.82 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, CH₂), 3.44-3.45 (q, 2H, CH ve H_{köprü}), 3.51-3.54 (m, 2H, CH ve H_{köprü}), 6.28-6.29 (t, *J*=3.6 Hz, 2H, =CH), 7.14-7.16 (m, 2H, aromatik), 7.35-7.47 (m, 3H, aromatik) ppm.

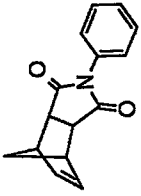
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 45.4 (+), 45.7 (+), 52.2 (-), 126.6 (+), 128.6 (+), 129.1 (+), 131.8 (o), 134.6 (+), 176.8 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 239 (M⁺, 86), 173 (N-fenilmaleimid, 100), 145 (C₉H₇NO, 5), 129 (C₉H₇N⁺, 18), 77 (C₆H₅, 5), 66 (C₅H₆, 23).



Şekil 6.1 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)

Protonen-Spektrum 400 MHz



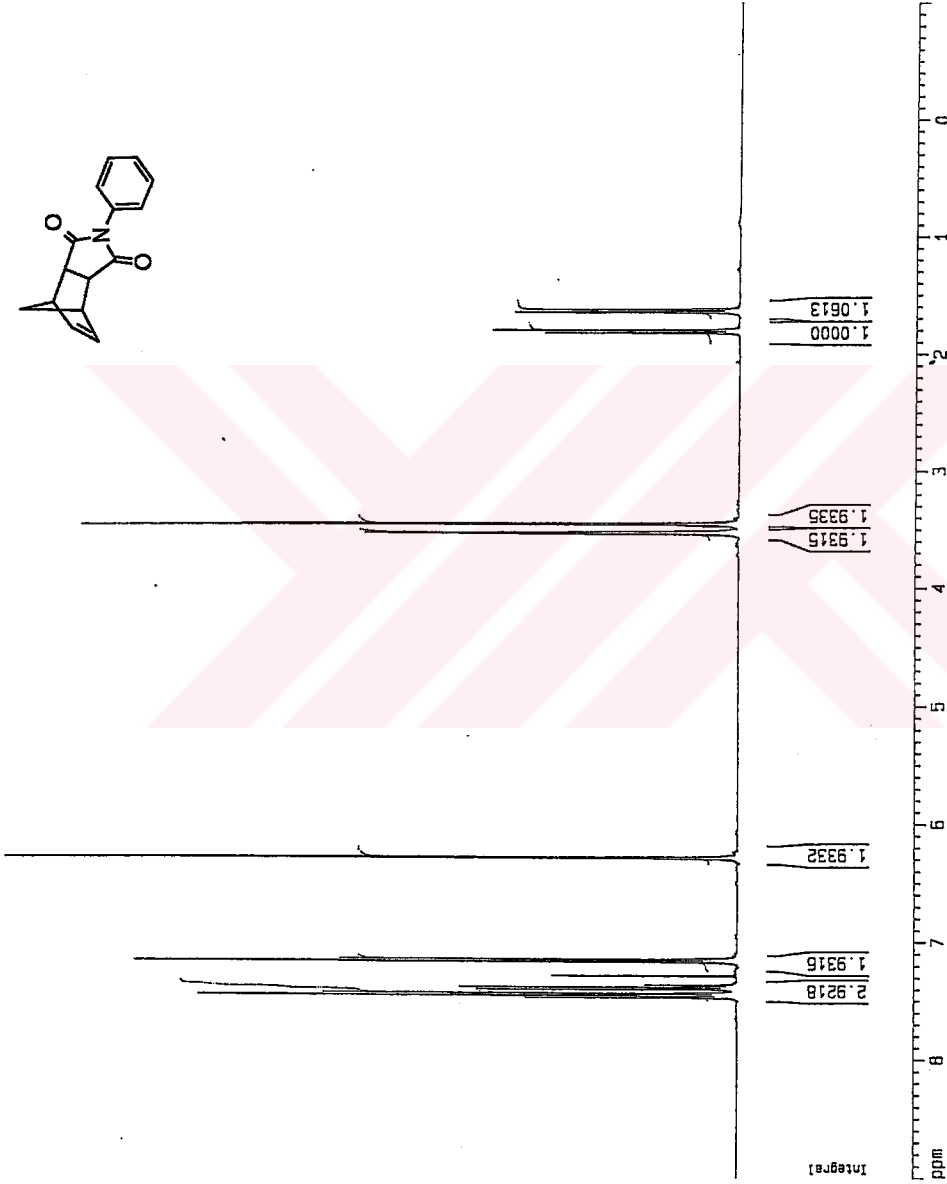
Current Data Parameters
 NAME Kfm661
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 10.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TO 66536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 4006.410 Hz
 FIDRES 0.061133 Hz
 AQ 8.1790676 sec
 RG 161.3
 DH 124.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.50 usec
 PL1 1.00 dB
 SF01 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 9.000 ppm
 F1 3601.17 Hz
 F2P -1.000 ppm



Şekil 6.2 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung

Current Data Parameters
 NAME K10651
 EXPNO 2
 PROCNO 1

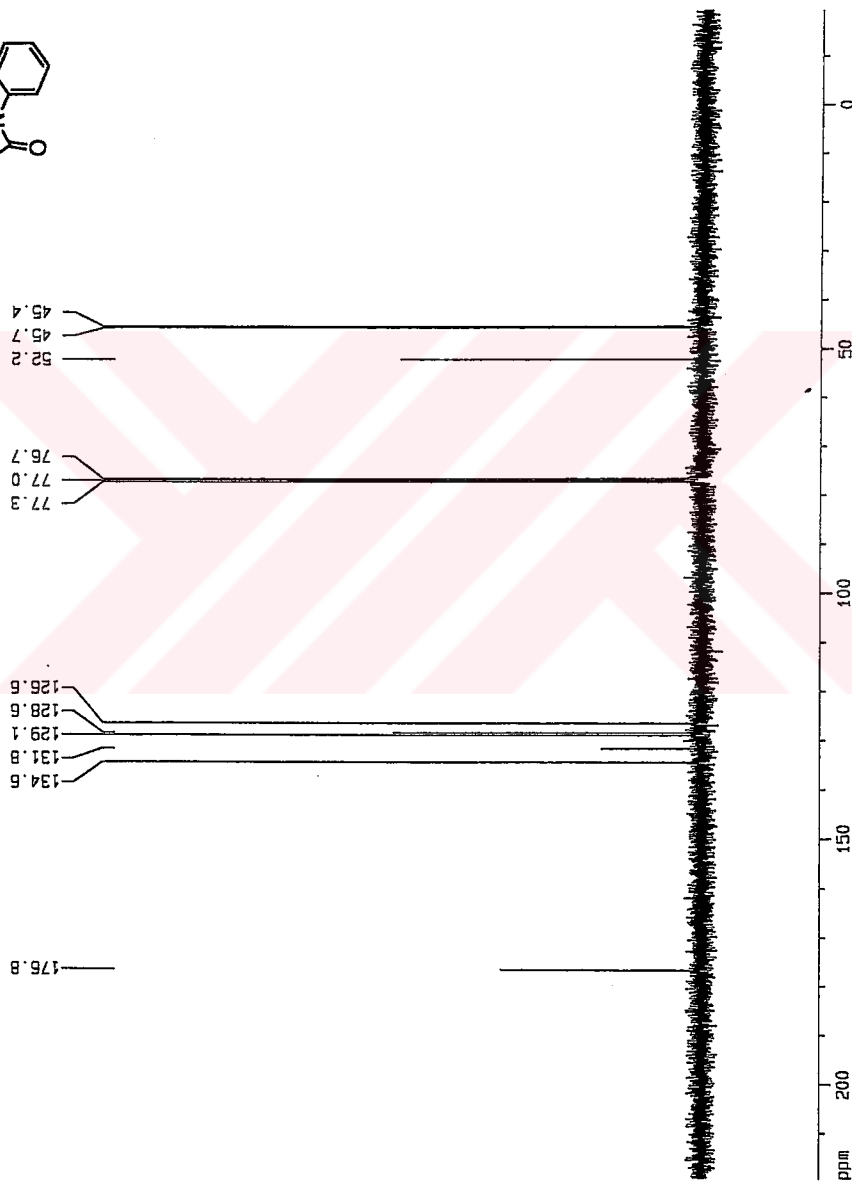
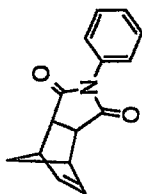
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031024
 Time 10.41
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TO 65636
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 2
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3624196 sec
 RG 16394
 DB 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 ¹³C
 P1 10.10 usec
 PL1 1.00 dB
 SF01 100.6228283 MHz

***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ¹H
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 1.00 dB
 PL12 20.25 dB
 PL13 24.00 dB
 SF02 400.1316005 MHz

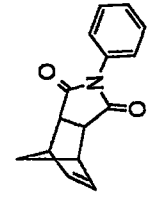
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127762 MHz
 NH 0
 EN 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 219.451 ppm
 F1 22079.54 Hz
 F2P -19.470 ppm
 F2 -1958.93 Hz
 PPMCM 11.94603 ppm/cm
 HZCM 1201.92346 Hz/cm



Şekil 6.3 Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

13C-DEPT135



134.56
129.04
128.56
126.60
52.20
45.73
45.44

134.56
129.04
128.56
126.60

ppm

```

Current Data Parameters
NAME      K18661
EXPNO     3
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20031021
Time      10.44
INSTRUM   spect
PROBHD    B mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
DEPT135   135
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         64
DS         4
SWH        18115.941 Hz
FIDRES     0.368370 Hz
AQ         1.3566728 sec
RG         16384
DM         27.600 usec
DE         6.50 usec
TE         300.0 K
CNS12     149.0000000
D1         1.0000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.0000000 sec
DELTA     0.0001285 sec

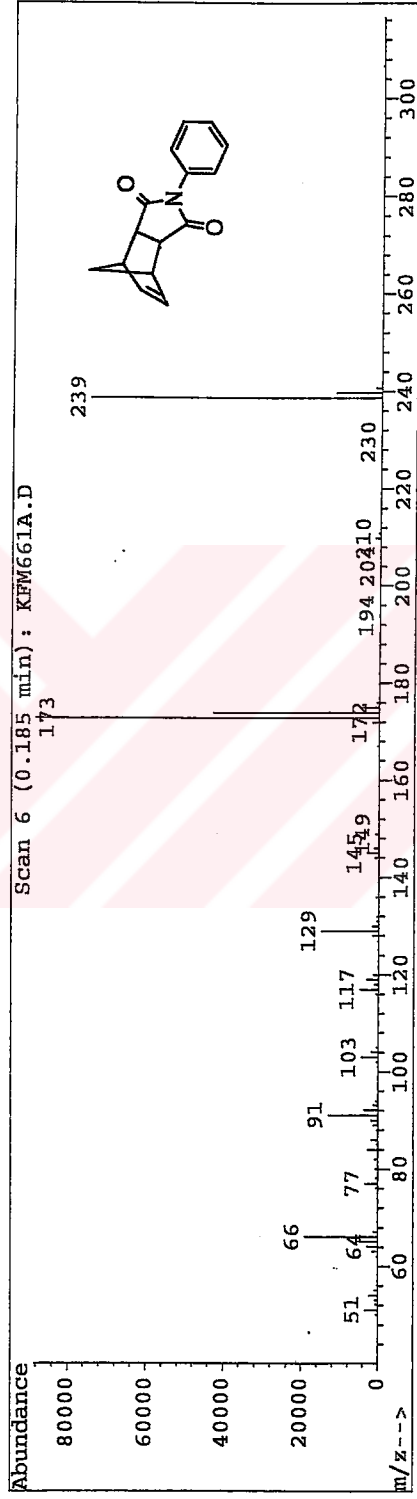
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.10 usec
PL1        1.00 dB
SFO1       100.6208171 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPOPRG2    waltz16
NUC2        1H
P2         50.60 usec
PL2        1.00 dB
SFO2        400.1315005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.612771 MHz
RG         0
WDW         EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

1D NMR plot parameters
CX         20.00 cm
CY         8.00 cm
F1P        219.451 ppm
F2P        22079.54 Hz
F2         -19.470 ppm
PP4MCH     11.94603 ppm/cm
HZCN       1201.92371 Hz/cm
    
```

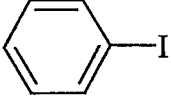
Şekil 6.4 Bileşik 1'in DEPT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.5 Bileşik 1'in MS spektrumu

6.3 Kullanılan Arilendirme Reaktifleri

6.3.1 İyodobenzen, C₆H₅I



6.3.1.1 Özellikleri

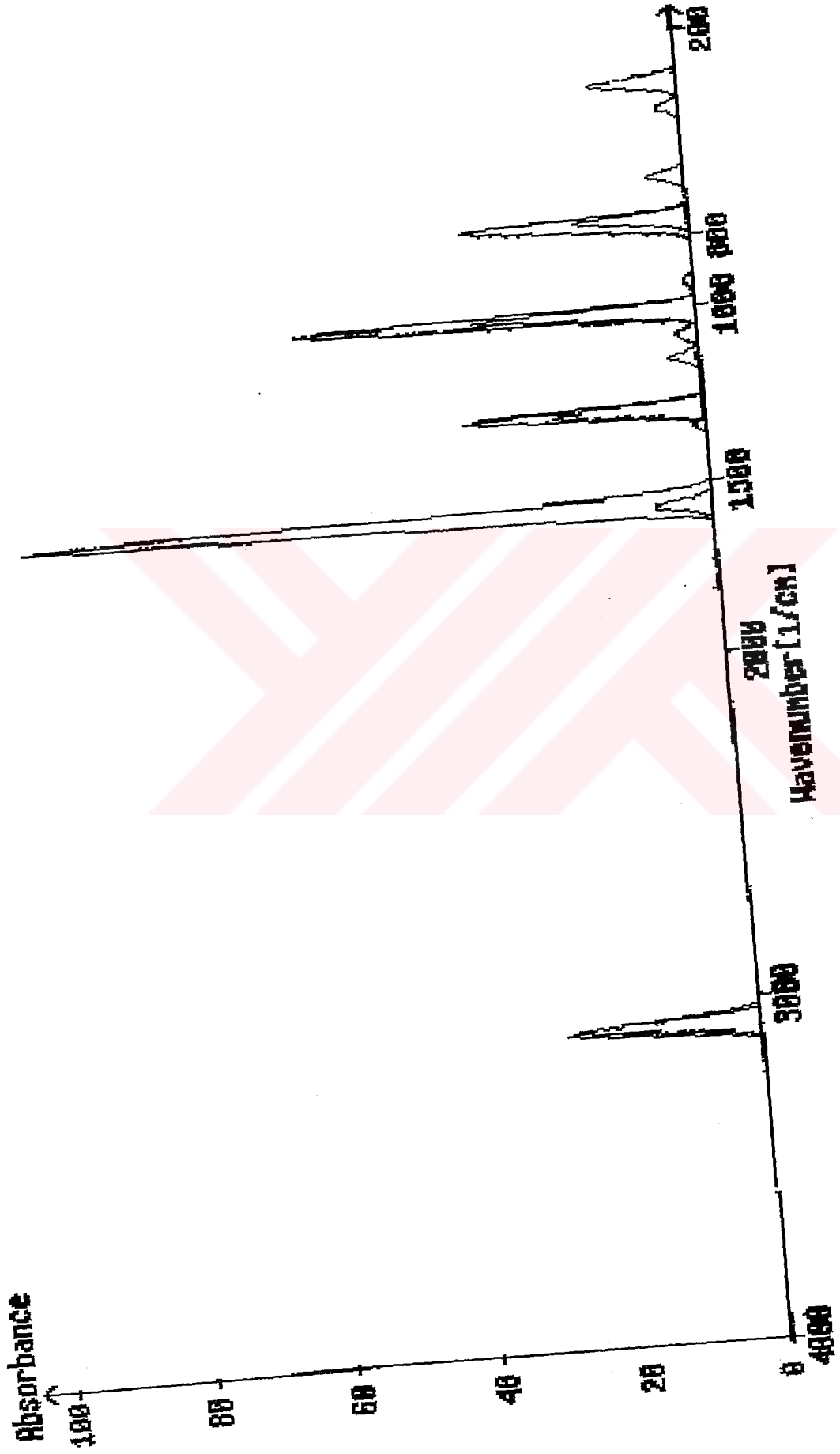
Erime Noktası	: -30 °C
Kaynama Noktası	: 188-189 °C
Molekül Ağırlığı	: 204.02 g/mol
Yoğunluk	: 1.823

6.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

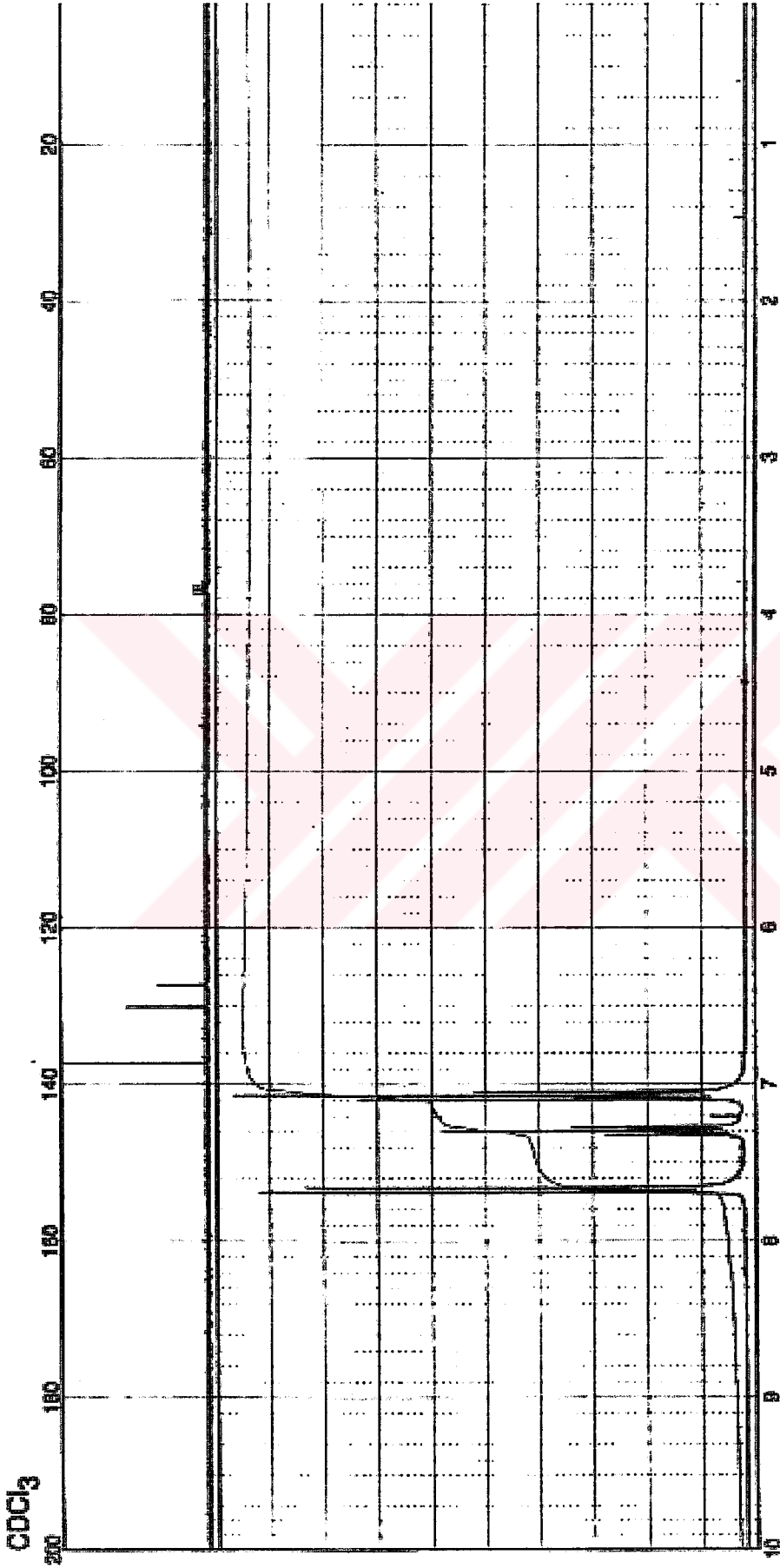
IR / Raman : $\nu = 3084-3057$ (aromatik, =CH gerilimleri), 1569, 1539 (aromatik, C=C gerilimleri), 1293, 1148 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 770 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} (ComSpec3D).

¹H NMR (CDCl₃, 60 MHz) : $\delta = 7.00 - 7.10$ (t, 1H, aromatik), 7.20-7.30 (t, 2H, aromatik), 7.60-7.70 (d, 2H, aromatik) ppm (Pouchert, 1983).

¹³C NMR (CDCl₃, 15 MHz) : $\delta = 94.30, 127.31, 130.09, 137.34$ ppm (Pouchert, 1983).

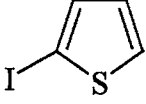


Şekil 6.6 İyodobenzenin IR/Raman spektrumu



Şekil 6.7 İyodobenzenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3)

6.3.2 2-İyodotiyofen, C₄H₃IS



6.3.2.1 Özellikleri

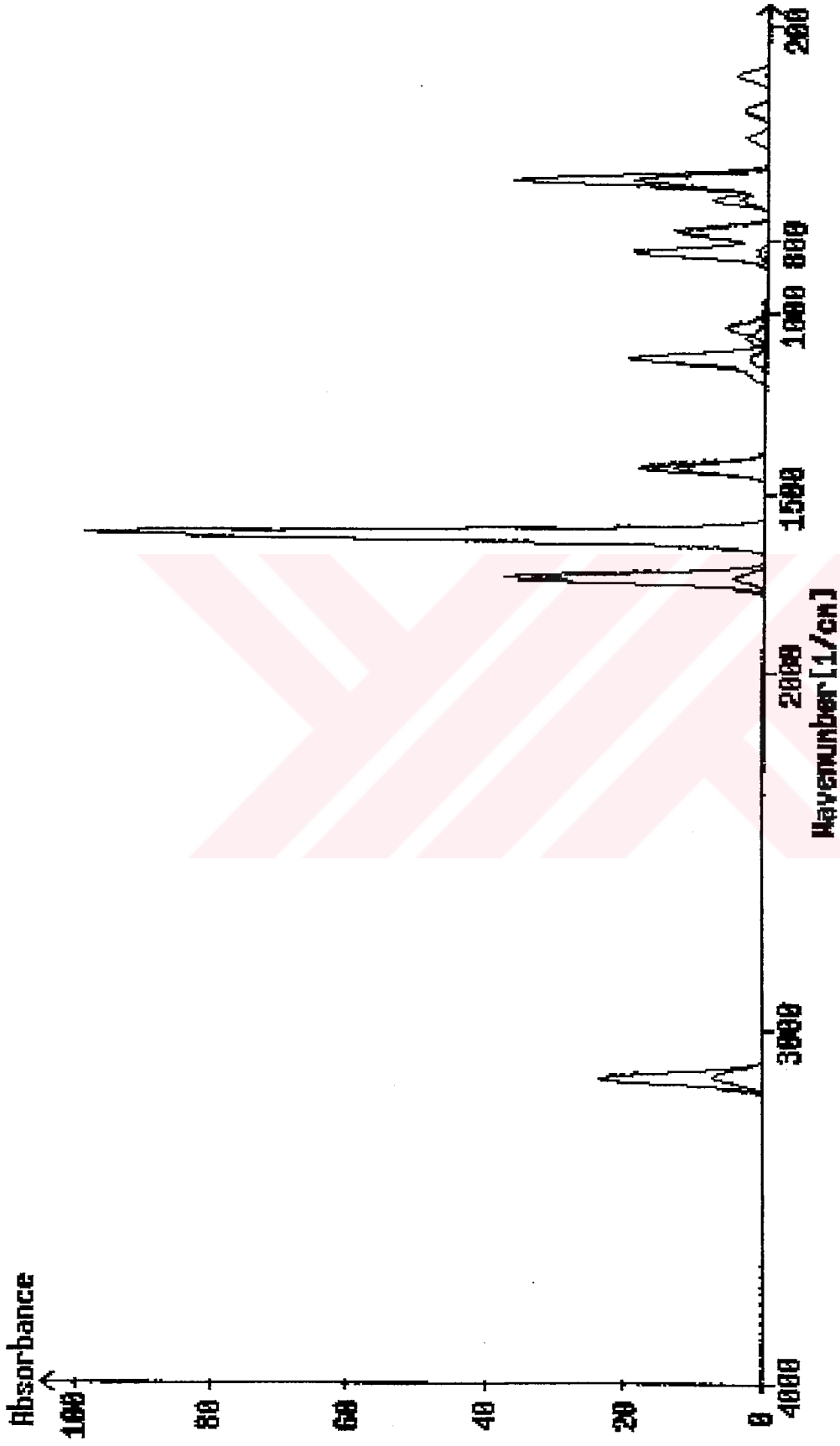
Erime Noktası	: -40 °C
Kaynama Noktası	: 73 °C (15 mmHg)
Molekül Ağırlığı	: 210.03 g/mol
Yoğunluk	: 1.902

6.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

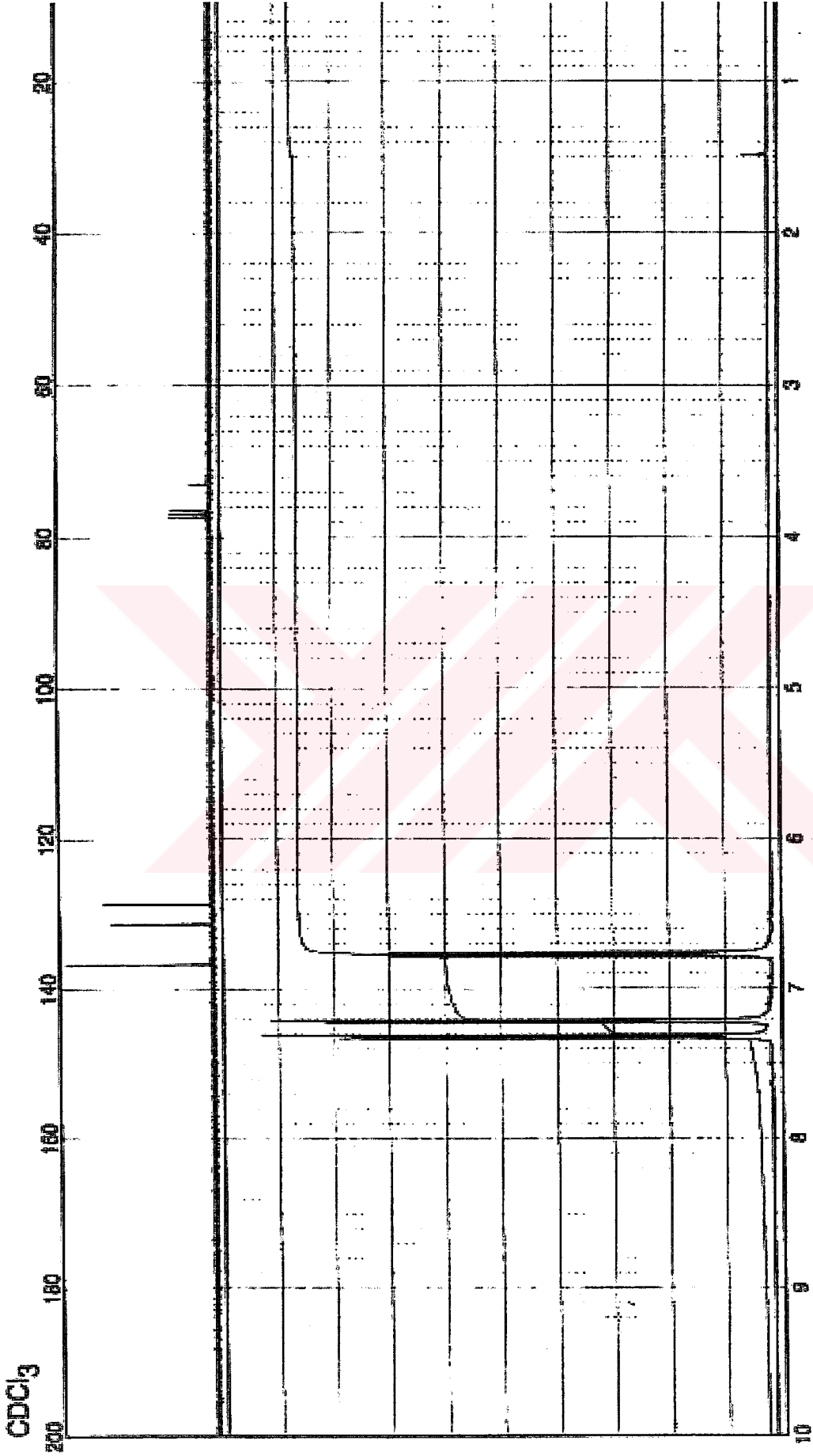
IR / Raman : $\nu = 3142-3118$ (aromatik, =CH gerilimleri), 1617 (aromatik, C=C gerilimi), 1167, 1126 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 831 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} (ComSpec3D).

¹H NMR (CDCl₃, 60 MHz) : $\delta = 6.70-6.80$ (t, 1H, heteroaromatik), 7.20-7.25 (d, 1H, heteroaromatik), 7.30-7.35 (d, 1H, heteroaromatik) ppm (Pouchert, 1983).

¹³C NMR(CDCl₃, 15 MHz) : $\delta = 128.72, 131.33, 136.74$ ppm (Pouchert, 1983).

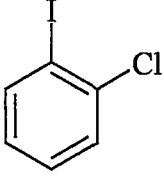


Şekil 6.8 2-lyodotiyofenin IR/Raman spektrumu



Şekil 6.9 2-İyodotirofenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3)

6.3.3 1-İyodo-2-klorobenzen, C₆H₄ClI



6.3.3.1 Özellikleri

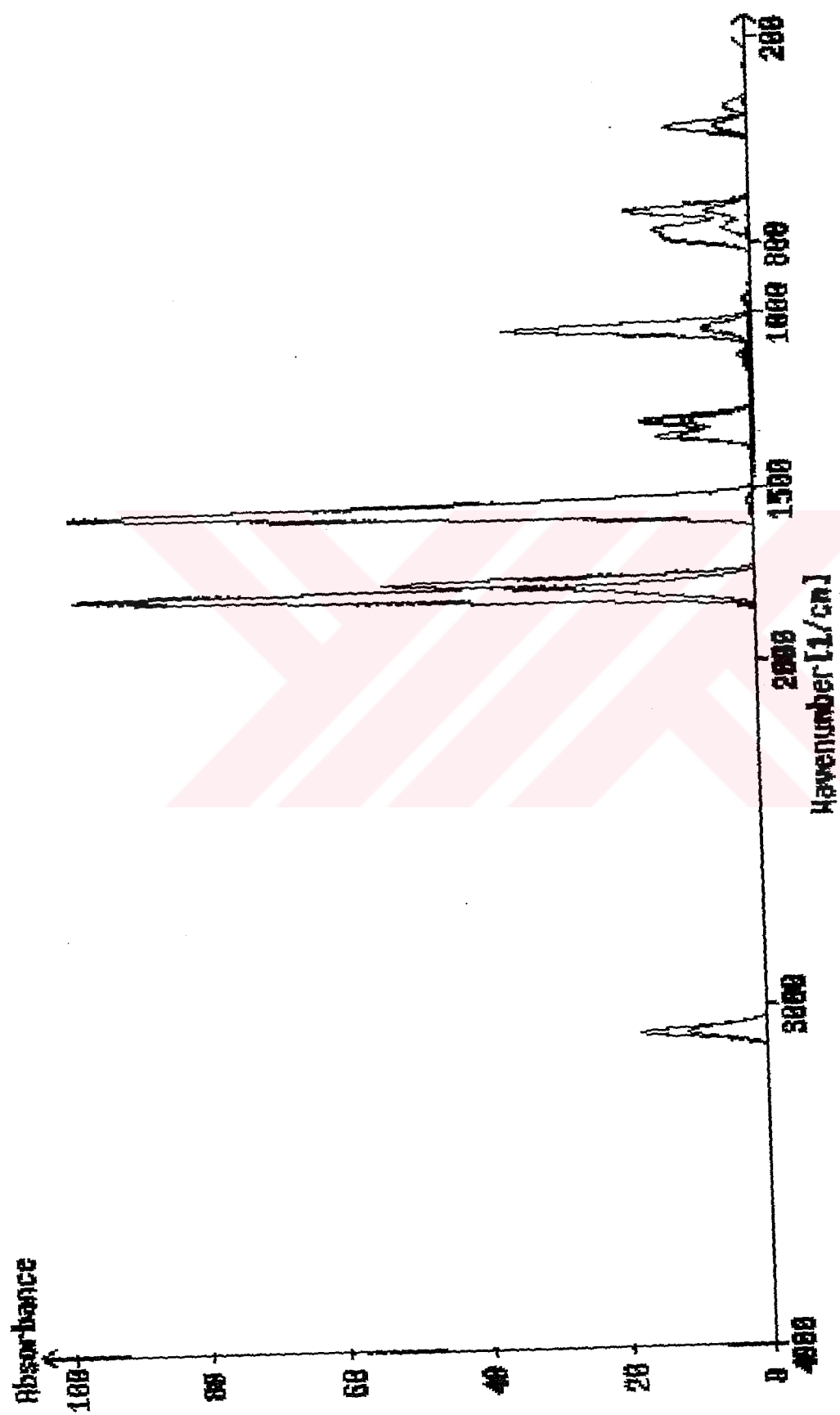
Erime Noktası	: 1 °C
Kaynama Noktası	: 234-235 °C
Molekül Ağırlığı	: 238.45 g/mol
Yoğunluk	: 1.952

6.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

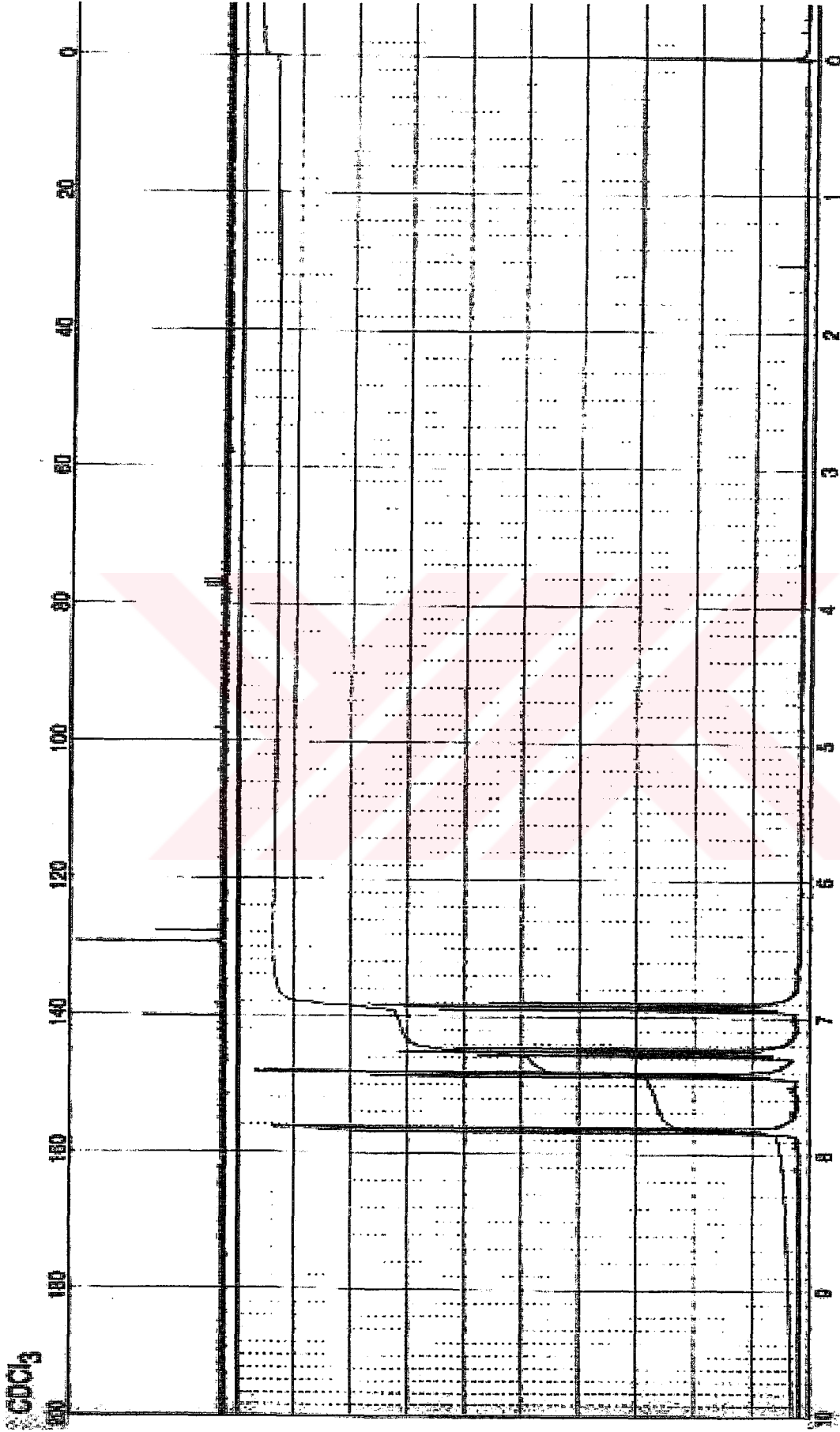
IR / Raman : $\nu = 3082-3056$ (aromatik, =CH gerilimleri), 1563, 1538 (aromatik, C=C gerilimleri), 1147, 1122 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 754 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} (ComSpec3D).

¹H NMR (CDCl₃, 60 MHz) : $\delta = 6.90-6.95$ (t, 1H, aromatik), 7.20-7.30 (t, 1H, aromatik), 7.40-7.45 (d, 1H, aromatik), 7.80-7.85 (d, 1H, aromatik) ppm (Pouchert, 1983).

¹³C NMR (CDCl₃, 15 MHz) : $\delta = 127.75, 129.27, 138.37, 140.12$ ppm (Pouchert, 1983).

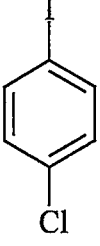


Şekil 6.10 1-iyodo-2-klorobenzenin IR/Raman spektrumu



Şekil 6.11 1-iyodo-2,2-klorobenzenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3)

6.3.4 1-İyodo-4-klorobenzen, C₆H₄ClI



6.3.4.1 Özellikleri

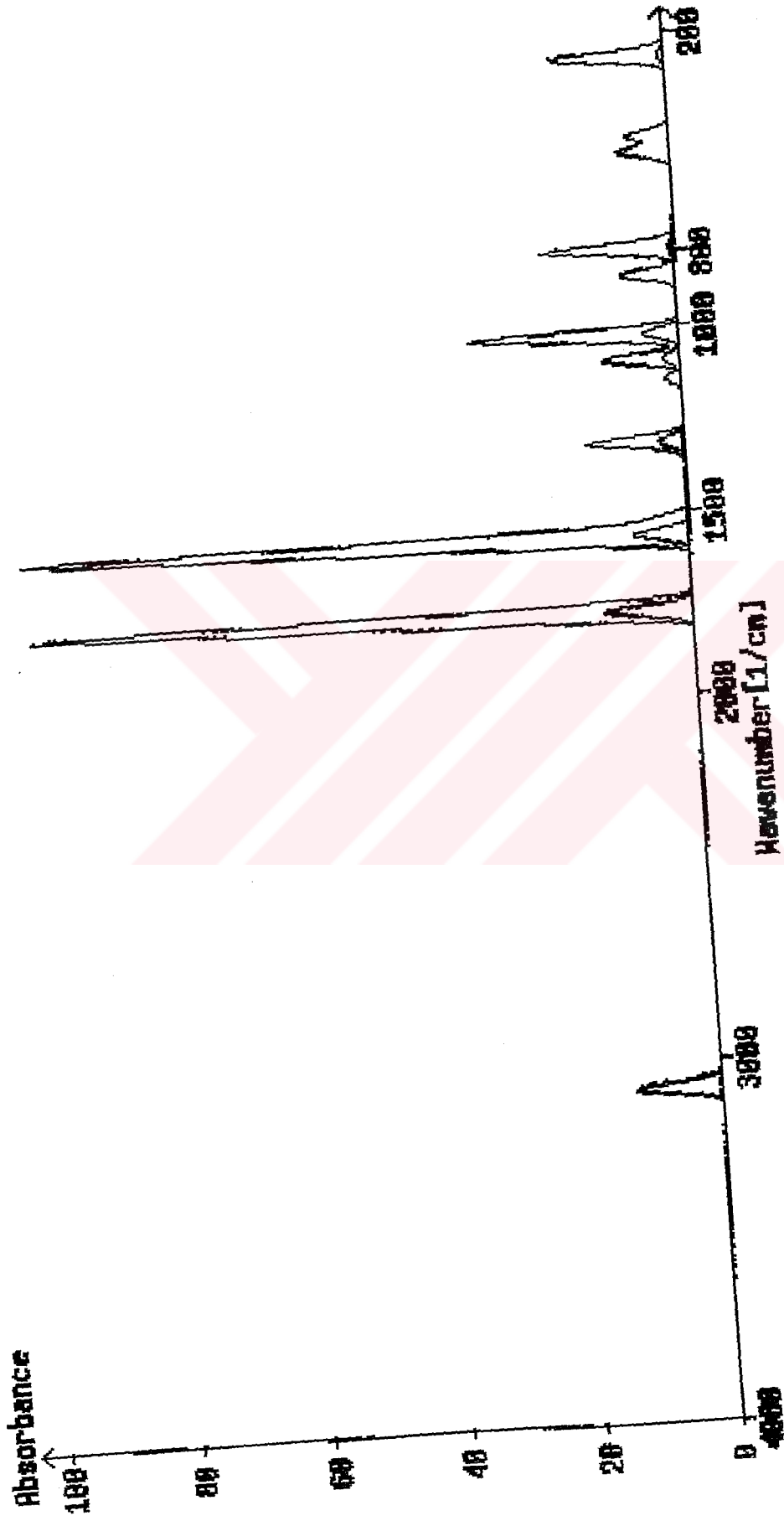
Erime Noktası	: 53-54 °C
Kaynama Noktası	: 226-227 °C
Molekül Ağırlığı	: 238.45 g/mol

6.3.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

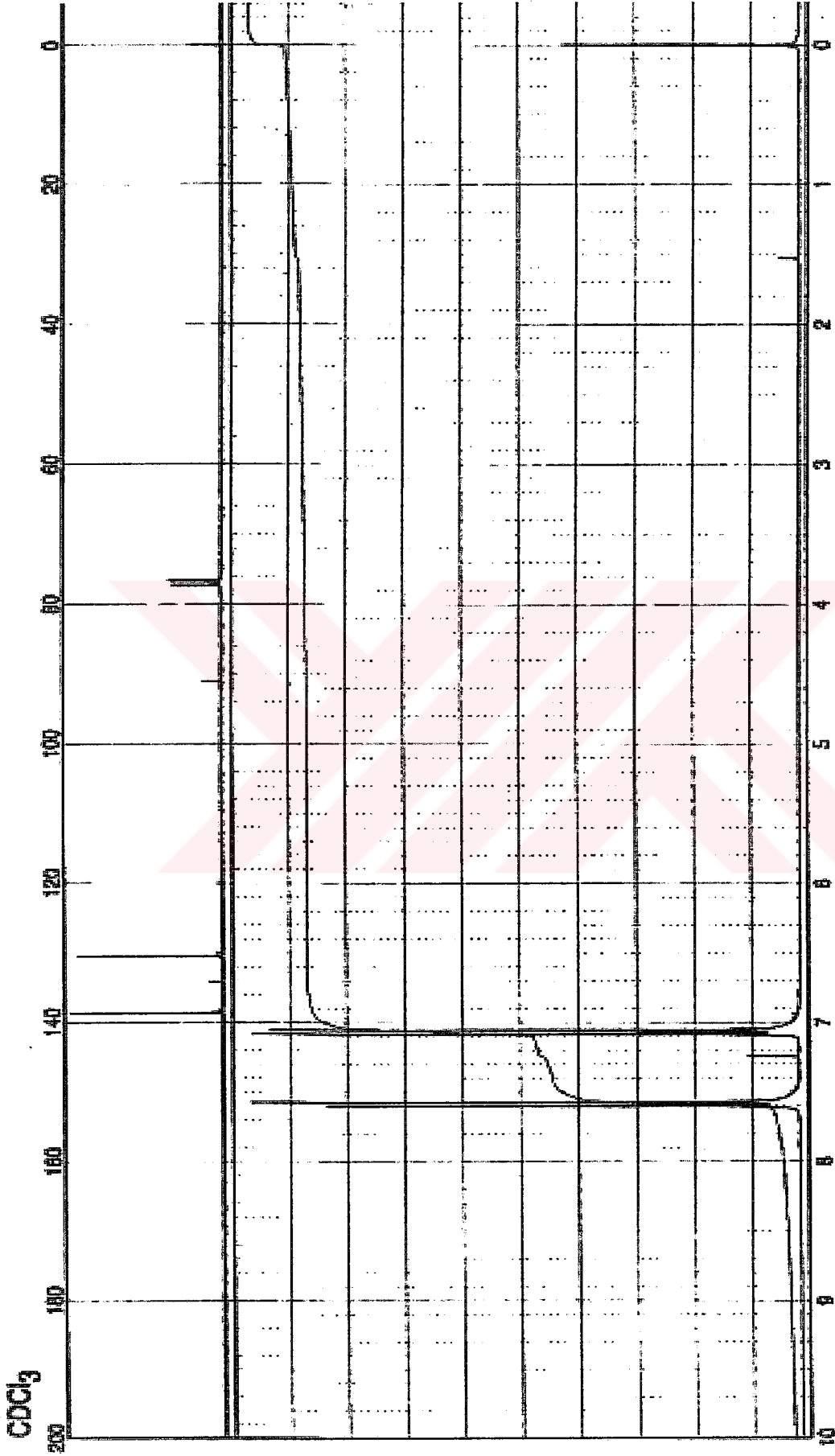
IR / Raman : $\nu = 3079-3063$ (aromatik, =CH gerilimleri), 1565, 1526 (aromatik, C=C gerilimleri), 1145, (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 791 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹ (ComSpec3D).

¹H NMR (CDCl₃, 60 MHz) : $\delta = 7.05-7.10$ (d, 2H, aromatik), 7.55-7.60 (d, 2H, aromatik) ppm (Pouchert, 1983).

¹³C NMR (CDCl₃, 15 MHz) : $\delta = 130.45, 134.17, 138.65$ ppm (Pouchert, 1983).



Şekil 6.12 1-iyodo-4-klorobenzenin IR/Raman spektrumu



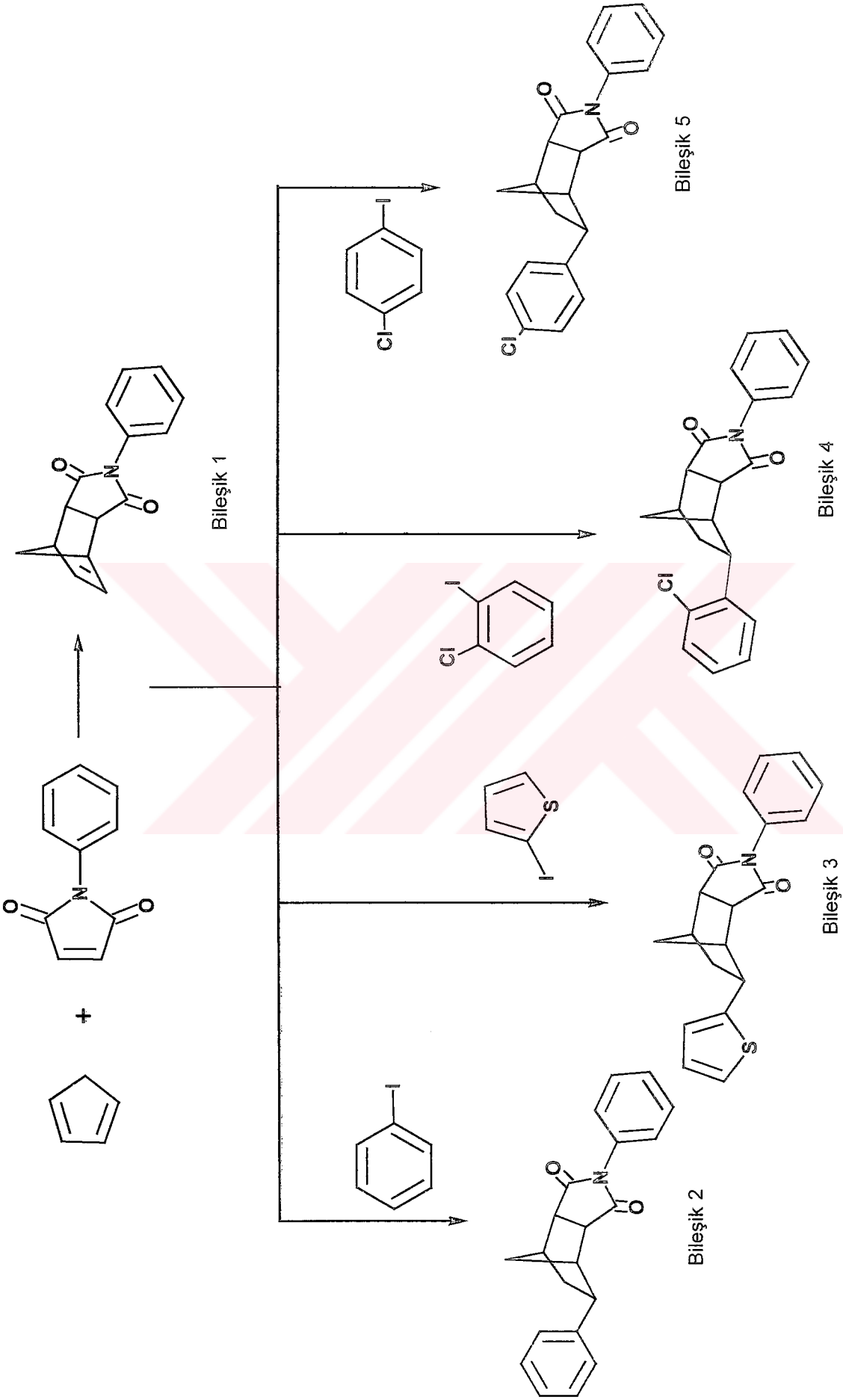
Şekil 6.13 1-İyodo-4-klorobenzenin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (CDCl_3)

6.4 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Paladyum(II)asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025mmol] 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 alken (1 mmol), aril- ya da hetarilhalojenür (1.5 mmol), trietilamin (Et_3N , 0.48 mL, 3.50 mmol) ve formik asid (HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı (8-24 saat). Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayrıldı, MgSO_4 üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

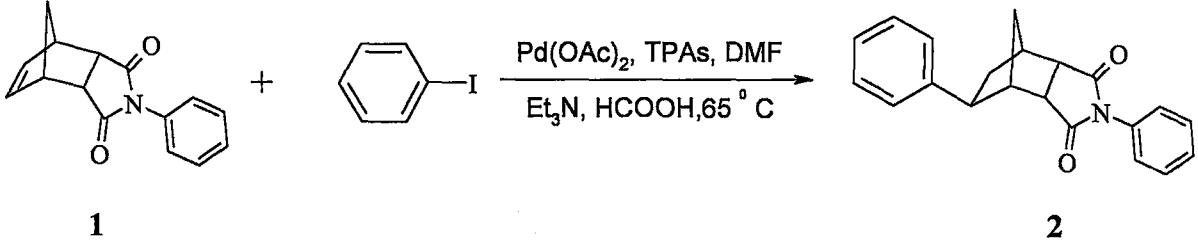
Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun çözücü ya da çözücü karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

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



Şekil 6.14 Hidroarilasyon Ürünlerinin Toplu Gösterimi

6.4.1 4,5-Difenilbisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması, (Bileşik 2, C₂₁H₁₉NO₂)



Genel yöntemde belirtildiğı üzere, Bileşik 1 ile iyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (2:3) çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 125-128 °C, R_f = 0.33, % 89.

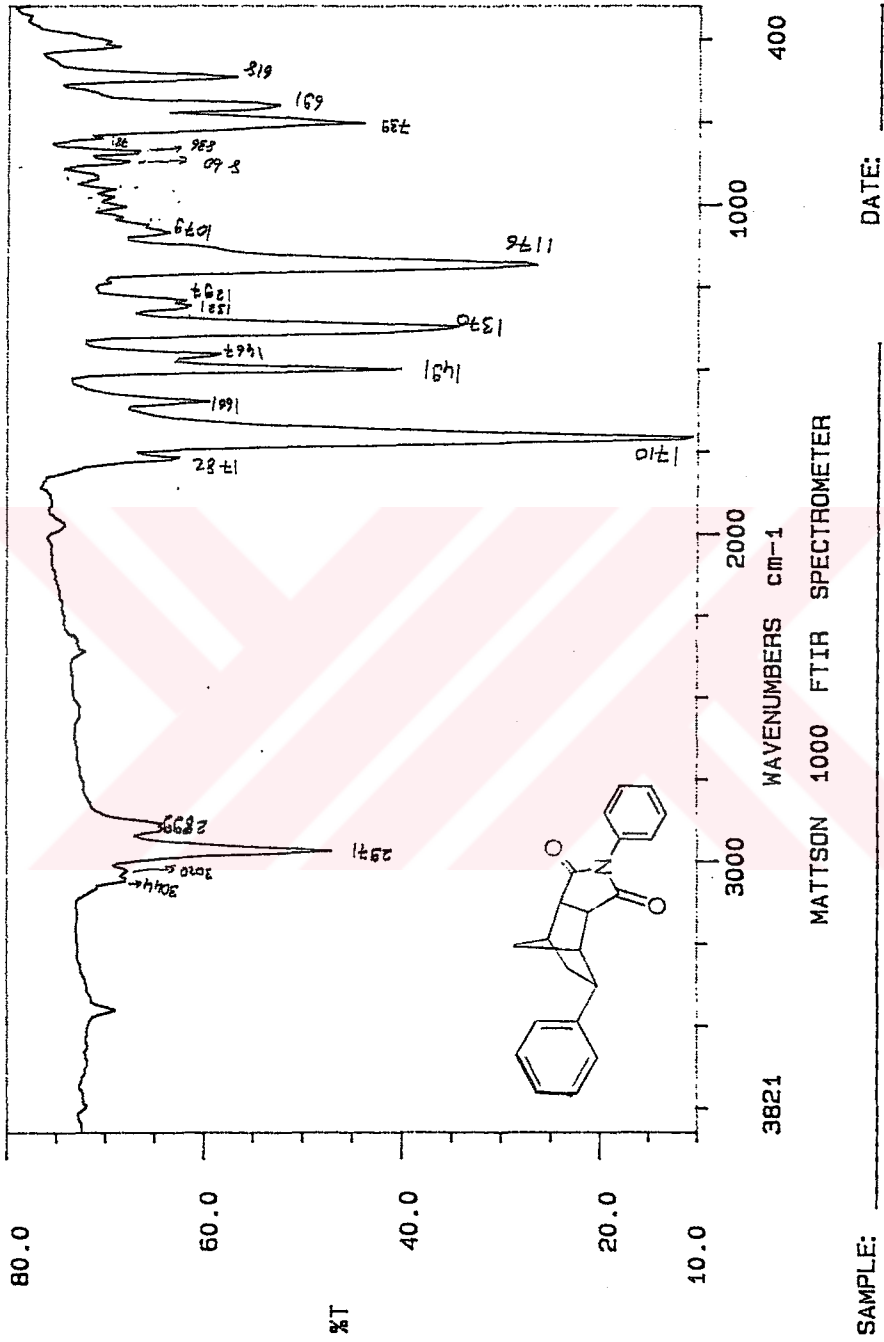
6.4.1.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu = 3044$ ve 3020 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2971 ve 2899 (alifatik, C-H gerilimleri), 1782 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1661 (aromatik, C=C gerilimi), 1491 , 1467 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1176 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1079 (C-N salınımı), 739 ve 691 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

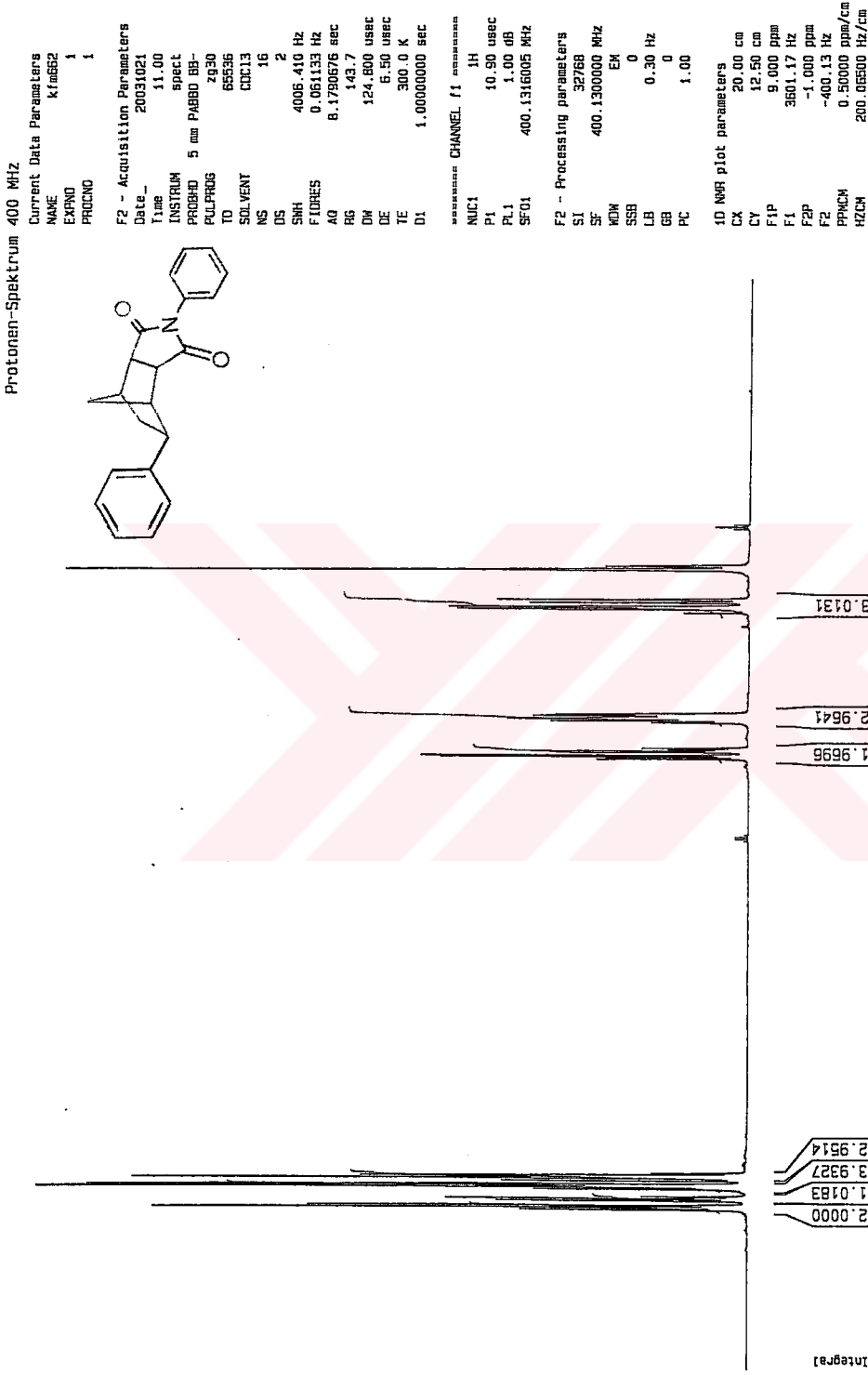
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.64$ - 1.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, CH₂), 1.94 - 2.04 (m, 3H, CH₂), 3.00 - 3.08 (m, 3H, CH ve H_{köprü}), 3.32 - 3.42 (qq, 2H, CH ve H_{köprü}), 7.21 - 7.25 (m, 3H, aromatik), 7.30 - 7.35 (m, 4H, aromatik), 7.42 - 7.46 (m, 1H, aromatik), 7.50 - 7.55 (m, 2H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 32.4$ (-), 39.3 (-), 40.1 (+), 42.0 (+), 46.4 (+), 48.3 (+), 48.8 (+), 117.5 (o), 126.2 (+), 126.6 (+), 127.1 (+), 128.5 (+), 128.8 (+), 129.3 (+), 131.7 (o), 144.2 (o), 177.2 (o) ppm.

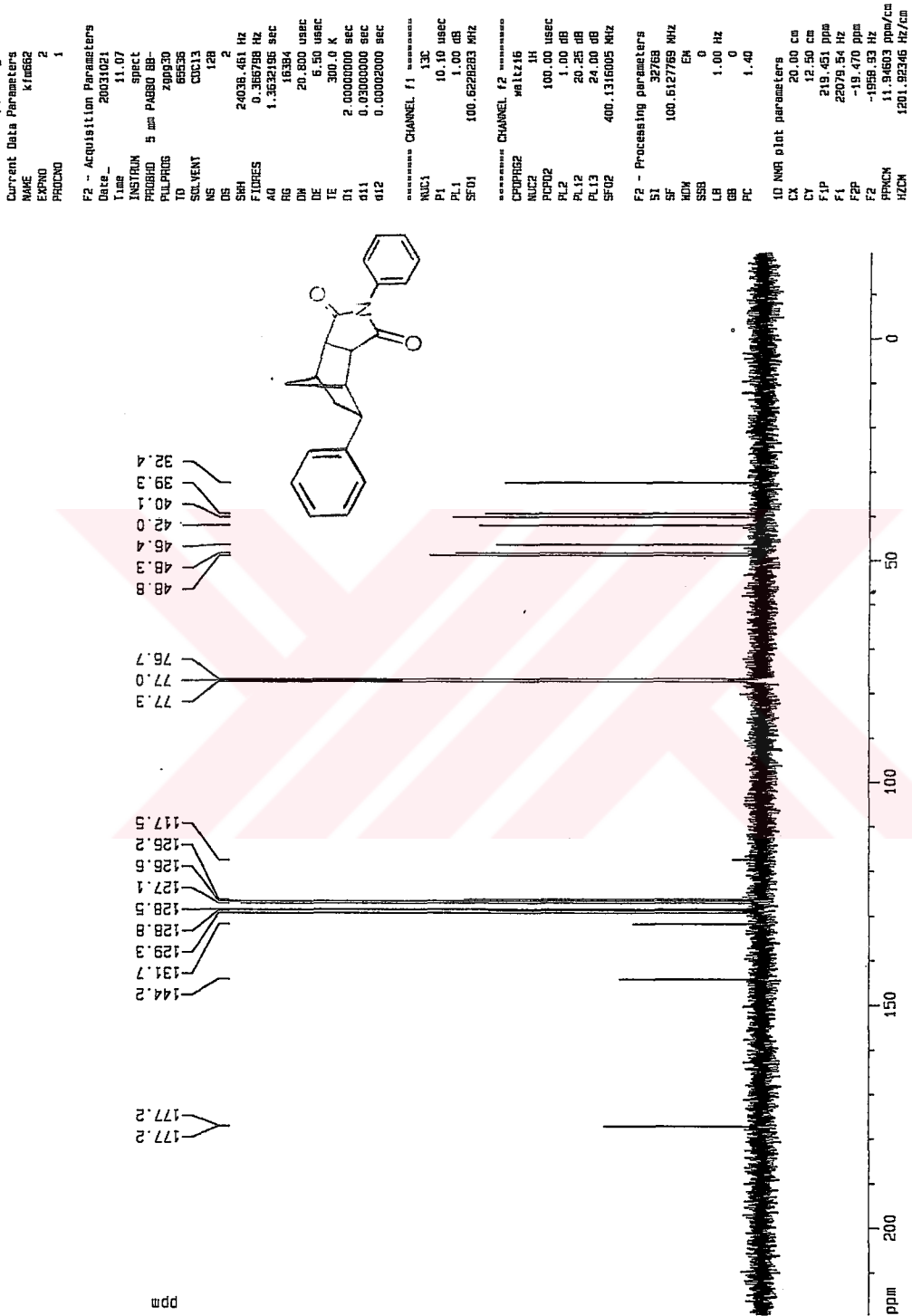
MS (EI, 70 eV) m/z: 317 (M⁺, 40), 213 (M⁺-C₈H₈, 2), 175 (M⁺-N-fenilmaleimid, 100), 129 (C₉H₇N, 12), 119 (C₇H₅NO, 14), 104 (C₈H₈, 9), 77 (C₆H₅, 9).



Şekil 6.15 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 6.16 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung



Şekil 6.17 Bileşik 2'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

13C-DEPT135

Current Data Parameters
 NAME K16862
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 11.10

INSTRUM spect
 PULPROG 5 mm PABBO BE-
 depl135

TD 48182
 SOLVENT CDCl3
 NS 64

DS 4
 SWH 18115.941 Hz
 FIDRES 0.368570 Hz

AQ 1.3588728 SEC
 RG 16384
 DE 0.30 USEC

TE 300.0 K
 CHS12 145.0000000
 D1 1.0000000 SEC

DE 0.0034628 SEC
 D12 0.0002000 SEC
 DELTA 0.0001286 SEC

===== CHANNEL f1 =====
 NU1 13C
 P1 10.10 USEC
 PL 0

PL 1
 SF01 100.626171 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CDPR02 481316
 NU12 1H

P3 10.80 USEC
 P4 21.80 USEC
 PCPR02 100.00 USEC

PL 0
 PL12 20.25 dB
 SF02 400.1316055 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.612787 MHz

KRM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz

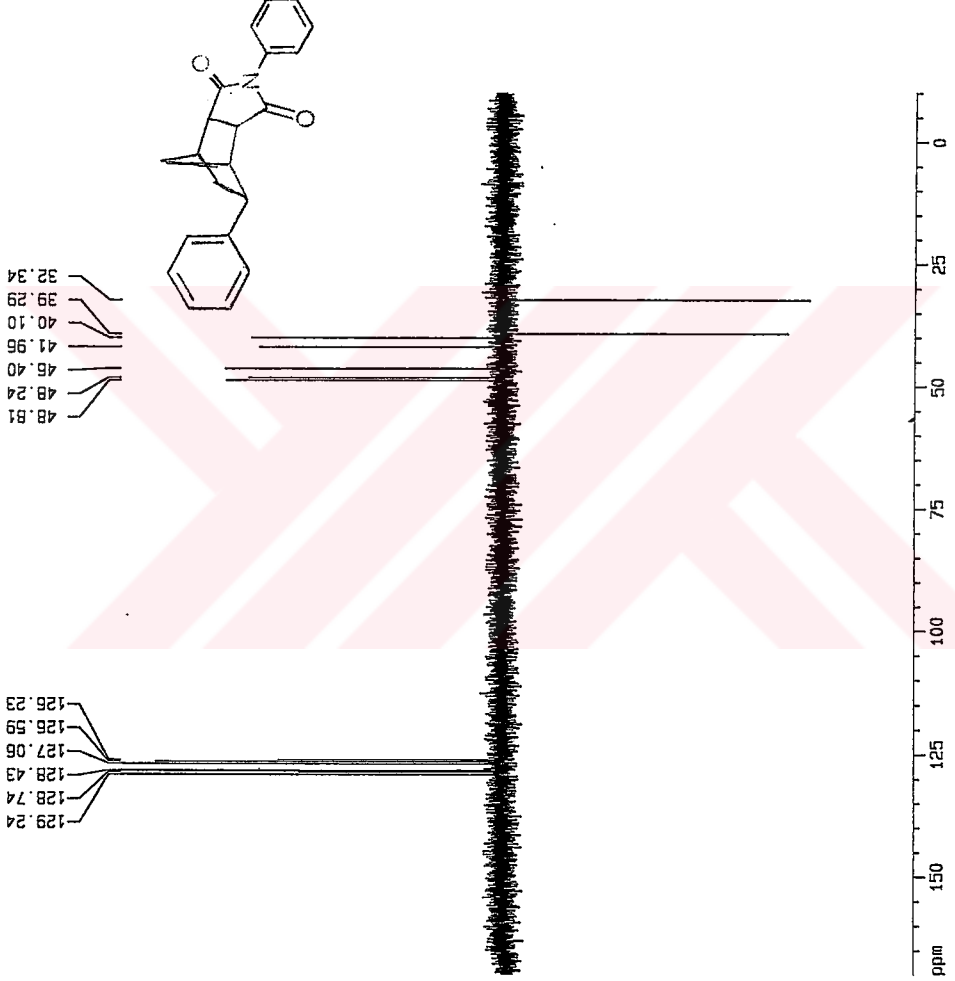
GB 0
 PC 1.40

ID 1681 plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 8.00 cm

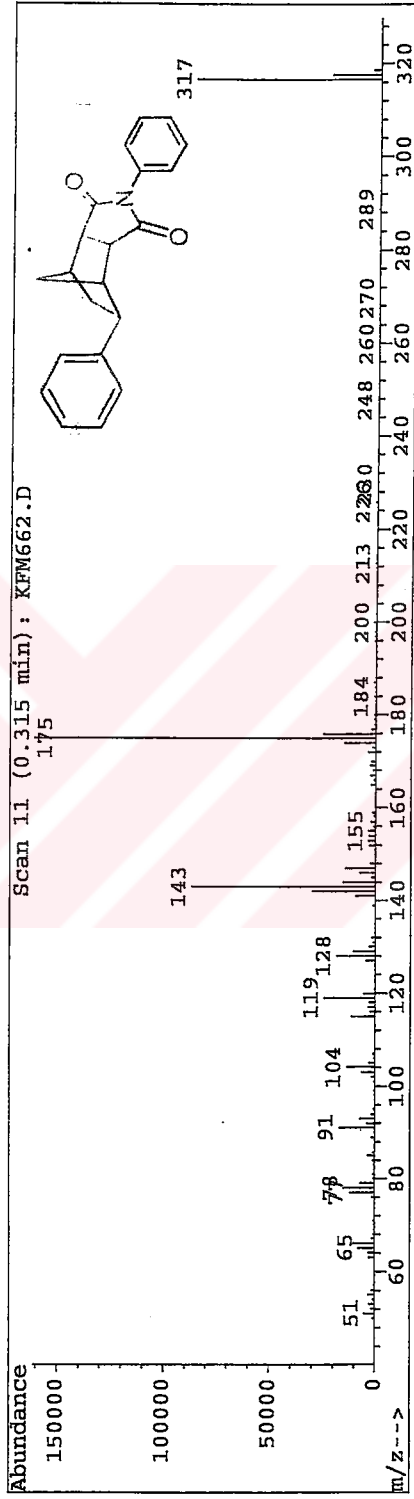
F1P 219.461 ppm
 F1 22078.54 Hz

F2P -19.470 ppm
 F2 -1959.93 Hz

PPHM 11.94603 mm/cm
 HZCM 1201.92371 Hz/cm

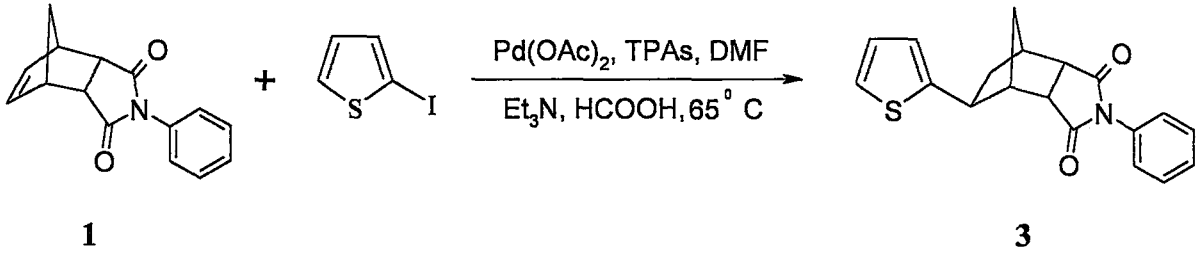


Şekil 6.18 Bileşik 2'nin DEPT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.19 Bileşik 2'nin MS spektrumu

6.4.2 4-Fenil-5-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid
Bileşiminin Hazırlanması, (Bileşik 3, C₁₉H₁₇NO₂S)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 1 ile 2-iyodotiyofenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı etil asetat/n-hekzan (1:3) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli iğne kristaller, en. 91⁰C, R_f = 0.30, % 51.

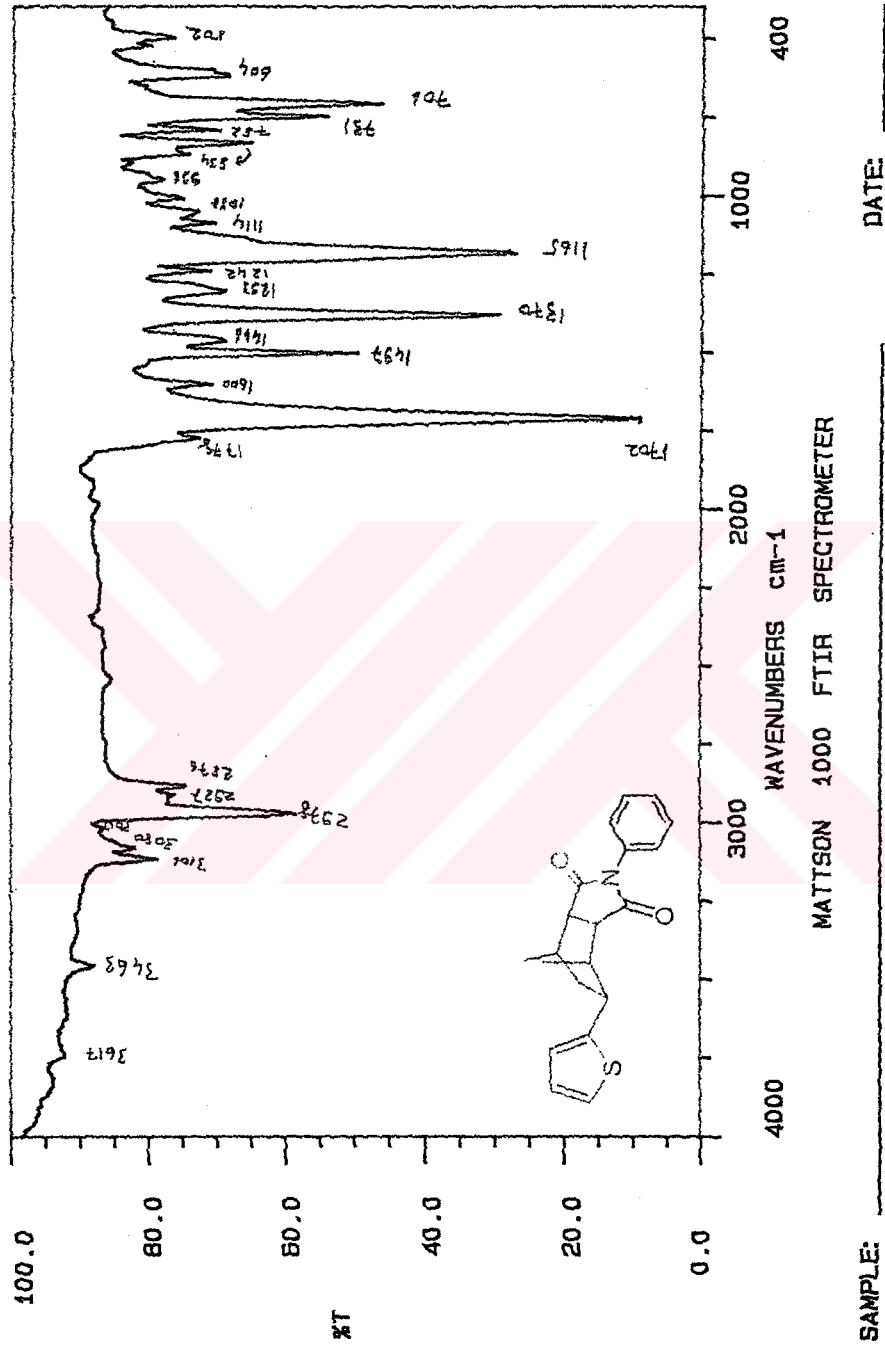
6.4.2.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu = 3106$ ve 3080 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2978 , 2927 ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1778 ve 1702 (C=O gerilimleri), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1497 , 1446 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1165 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1088 (C-N salınımı), 731 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.68$ - 1.72 (d, $J=14.4$, 1H, CH₂), 1.95 - 2.15 (m, 3H, CH₂), 3.01 - 3.03 (brt, $J=9.6$ Hz, 2H_{köprü}), 3.24 - 3.41 (m, 3H, CH), 6.84 - 6.85 (tt, $J=5.6$ Hz, 1H, tiyofen), 6.94 - 6.96 (q, $J=8.8$ Hz, 1H, tiyofen), 7.17 - 7.18 (dd, $J=6.4$ Hz, 1H, tiyofen), 7.29 - 7.32 (m, 2H, aromatik), 7.41 - 7.46 (m, 1H, aromatik), 7.49 - 7.54 (m, 2H, aromatik) ppm.

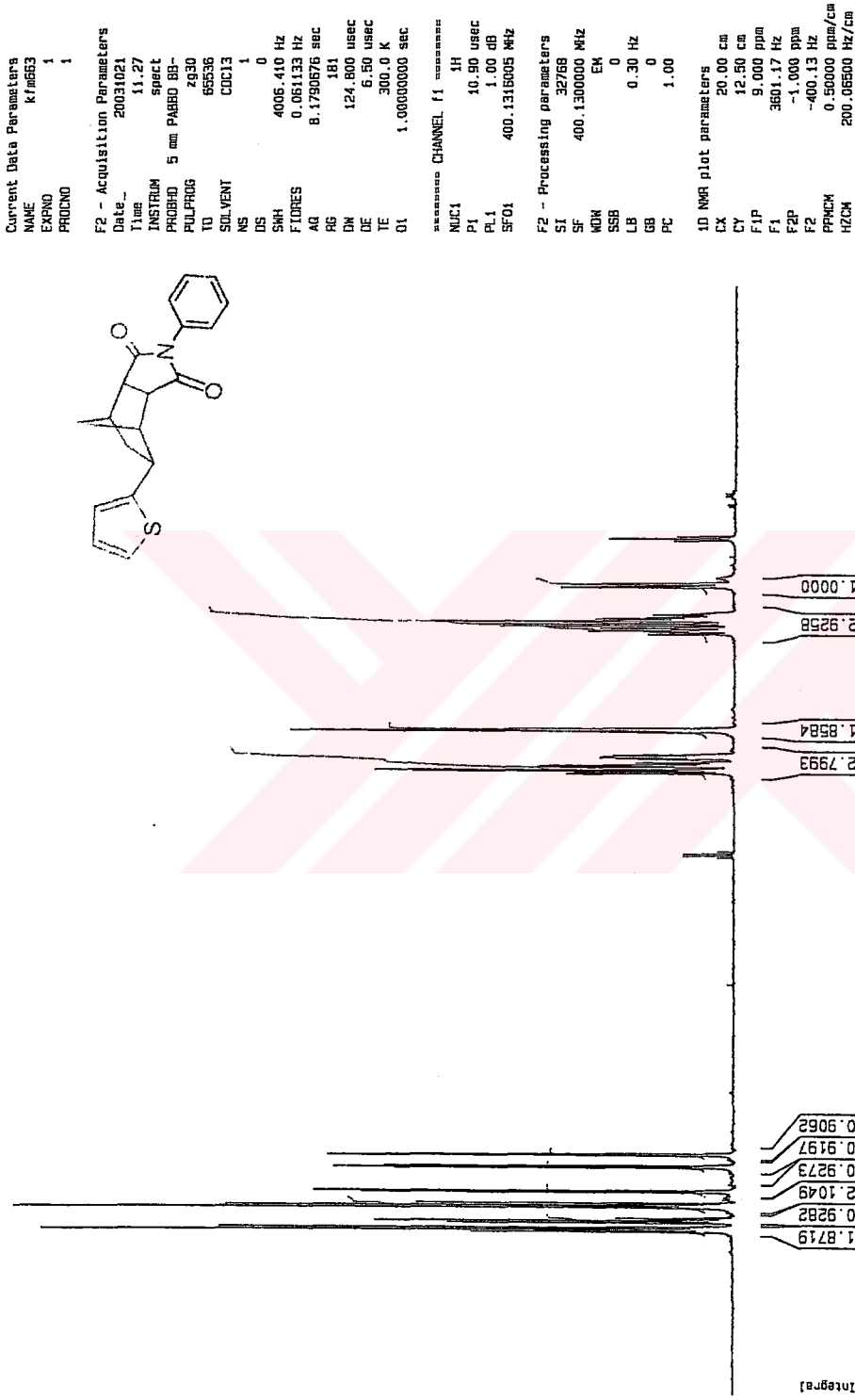
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 34.9$ (-), 38.1 (+), 39.7 (-), 39.8 (+), 47.7 (+), 48.0 (+), 48.4 (+), 123.5 (+), 123.6 (+), 126.6 (+), 126.8 (+), 128.8 (+), 129.3 (+), 131.7 (o), 149.1 (o), 176.8 (o), 176.9 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 324 (M⁺+1, 24), 323 (M⁺, 96), 175 (N-fenilmaleimid, 100), 147 (C₈H₅NO₂, 56), 119 (C₇H₅NO, 11), 77 (C₆H₅, 10).



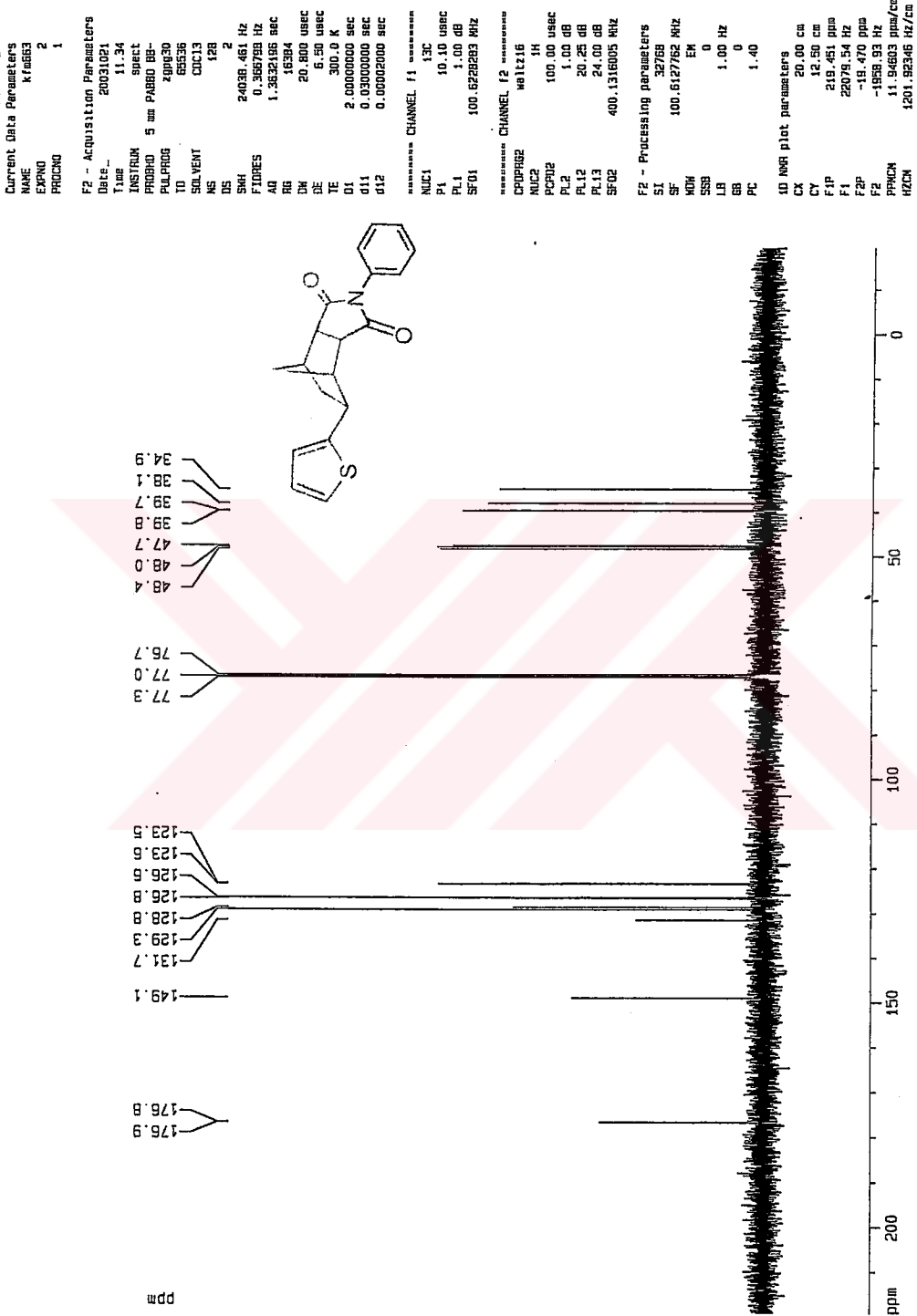
Şekil 6.20 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

Protonen-Spektrum 400 MHz



Şekil 6.21 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung



Şekil 6.22 Bileşik 3'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

13C-DEPT135

Current Data Parameters
 NAME kf6863
 EXPNO 3
 PROCNO 1

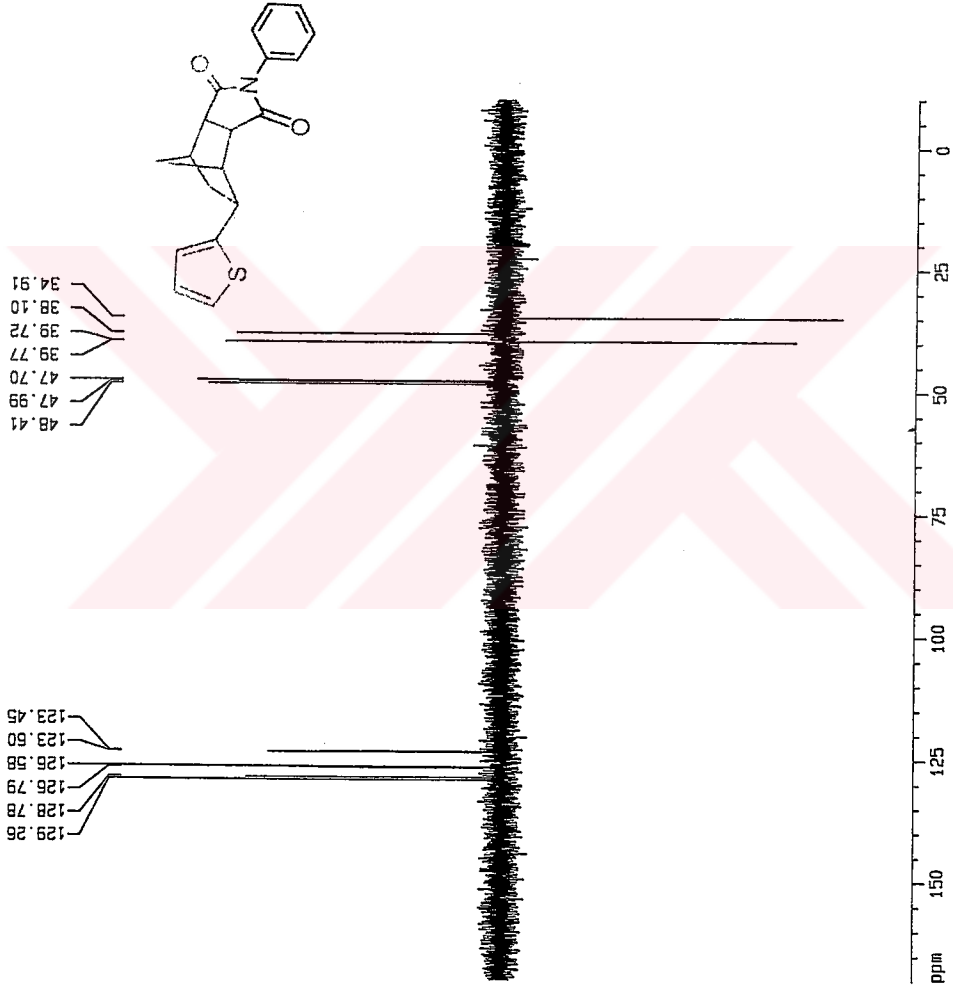
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 11.37
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TO 49152
 SOLVENT CDC13
 NS 64
 DS 4
 SWH 18115.941 Hz
 FIDRES 0.366370 Hz
 AQ 1.3566728 sec
 RG 16384
 DM 27.600 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 CNST12 145.0000000
 D1 1.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.0002000 sec
 DELTA 0.0001265 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUCL1 13C
 P1 10.10 usec
 P2 20.20 usec
 PL1 1.00 dB
 SFO1 100.6203171 MHz

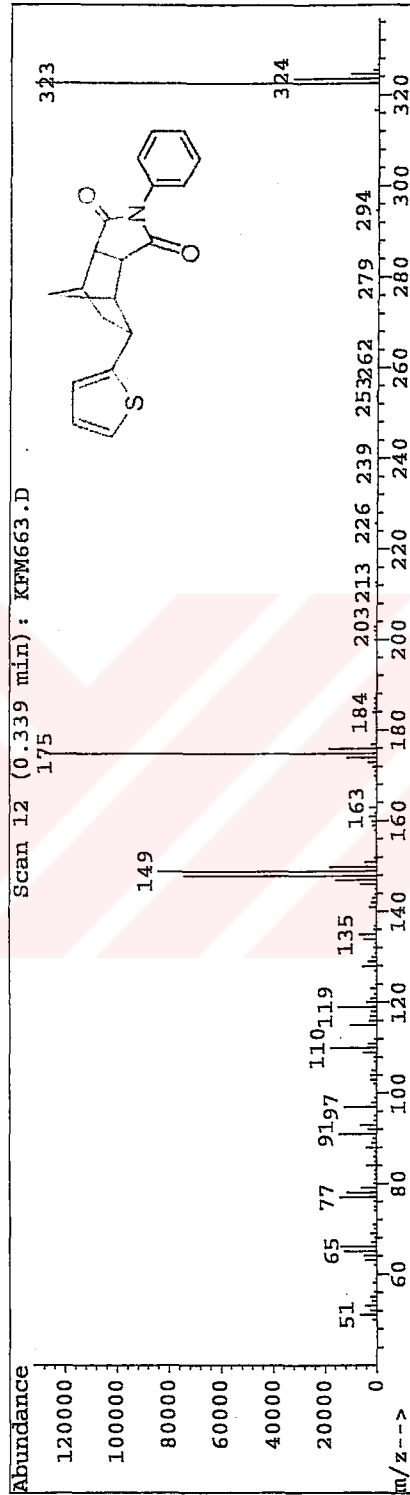
===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUCL2 1H
 P3 10.00 usec
 P4 21.00 usec
 PCPD2 100.00 usec
 PL2 1.00 dB
 PL12 20.25 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127783 MHz
 WH 6H
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ID MR plot parameters
 CA 20.00 cm
 CB 8.00 cm
 F1 219.491 ppm
 F2 22078.54 Hz
 F3 -19.470 ppm
 F4 -1950.93 Hz
 FRACM 11.94603 ppm/cm
 HZCM 1201.92371 Hz/cm

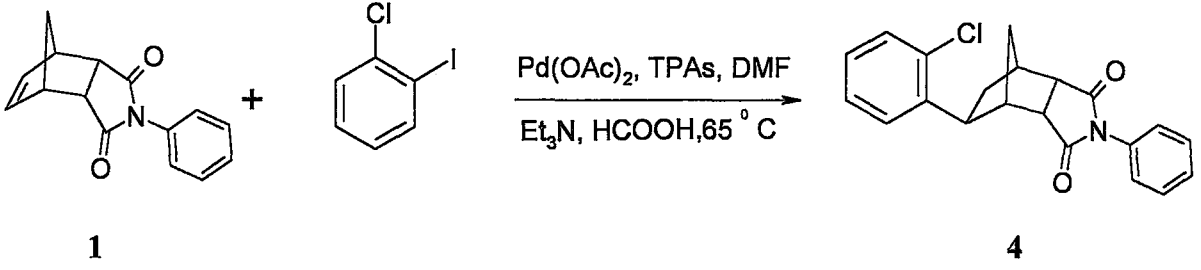


Şekil 6.23 Bileşik 3'ün DEPT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.24 Bileşik 3'ün MS spektrumu

6.4.3 4-Fenil-5-(2-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması, (Bileşik 4, C₂₁H₁₈NO₂Cl)



Bileşik 1 ve 1-iyodo-2-klorobenzenin hidroarilasyon reaksiyonu genel yöntemde (sayfa 54) belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Oluşan ürün etil asetat/n-hekzan (1:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli iğne kristaller, en. 174-175 °C, R_f = 0.20, % 63.

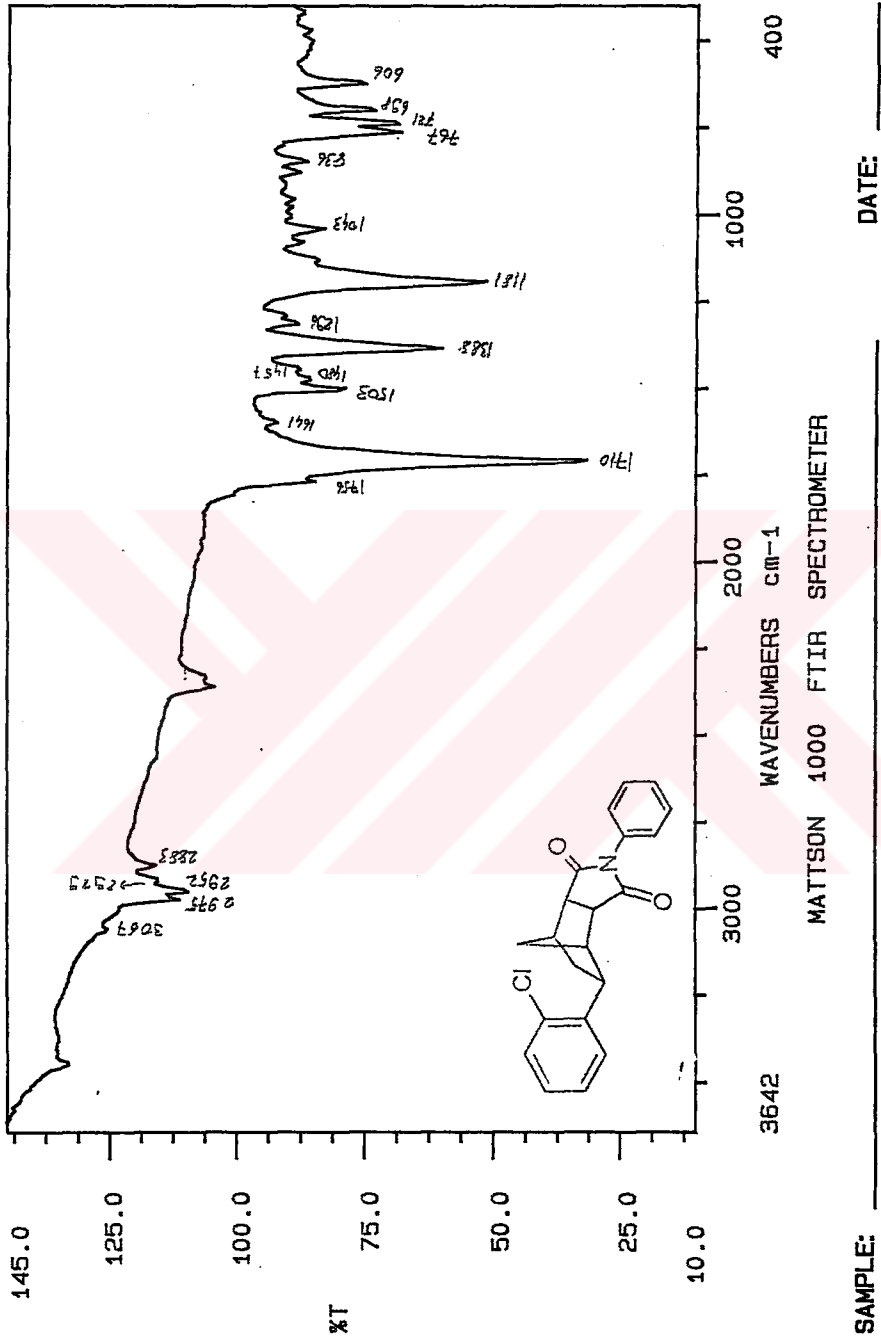
6.4.3.1 Bileşik 4' ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu =$ 3067 (aromatik, =C-H gerilimi), 2975, 2952 ve 2883 (alifatik, C-H gerilimleri), 1756 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1641 (aromatik, C=C gerilimi), 1503, 1480 ve 1388 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1181 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1043 (C-N salınımı), 767 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 721 ve 698 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta =$ 1.69-1.80 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.04 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H, CH₂), 2.23-2.29 (m, 1H, CH₂), 3.00-3.03 (brt, $J = 9.2$ Hz, 1H_{köprü}), 3.13-3.15 (brd, $J = 6$ Hz, 1H_{köprü}), 3.32-3.45 (m, 3H, CH), 7.15-7.20 (m, 1H, aromatik), 7.23-7.30 (m, 2H, aromatik), 7.33-7.47 (m, 4H, aromatik), 7.50-7.55 (m, 2H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta =$ 34.3 (-), 39.8 (+), 40.5 (+), 40.6 (-), 44.4 (+), 48.7 (+), 49.2 (+), 126.5 (+), 127.1 (+), 127.3 (+), 127.9 (+), 129.3 (+), 129.8 (+), 130.4 (+), 132.3 (o), 134.9 (o), 142.4 (o), 177.3 (o), 177.5 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 352 (M⁺+1, 16), 351 (M⁺, 39), 315 (M⁺-Cl, 6), 175 (M⁺-N-fenilmaleimid, 100), 147 (C₈H₅NO₂, 8), 119 (C₇H₅NO, 13), 77 (C₆H₅, 6).



Şekil 6.25 Bileşik 4'in IR spektrumu (KBr)

Protonen-Spektrum 400 MHz

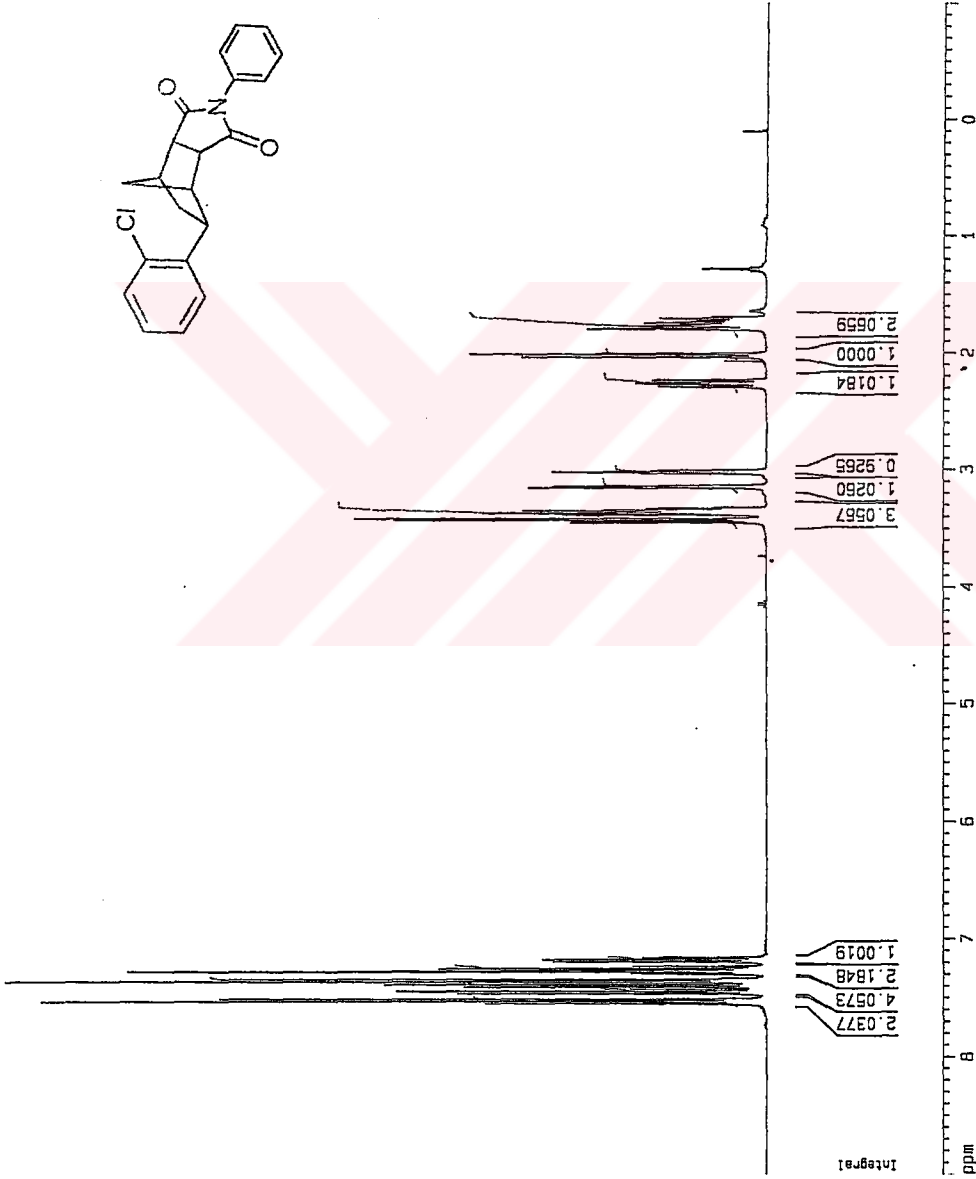
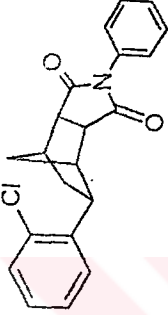
Current Data Parameters
 NAME Kfm665
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 10.13
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SHF 4005.410 Hz
 FIDRES 0.061133 Hz
 AQ 8.1790676 sec
 RG 161.3
 DW 124.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 10.90 usec
 PL1 1.00 dB
 SF01 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 FIP 9.000 ppm
 F1 3601.17 Hz
 F2 -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PRMCM 0.500000 ppm/cm
 HZCM 200.06500 Hz/cm

Şekil 6.26 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Hauschtkopplung

Current Data Parameters
 NAME K10085
 EXPNO 2
 PROCNO 1

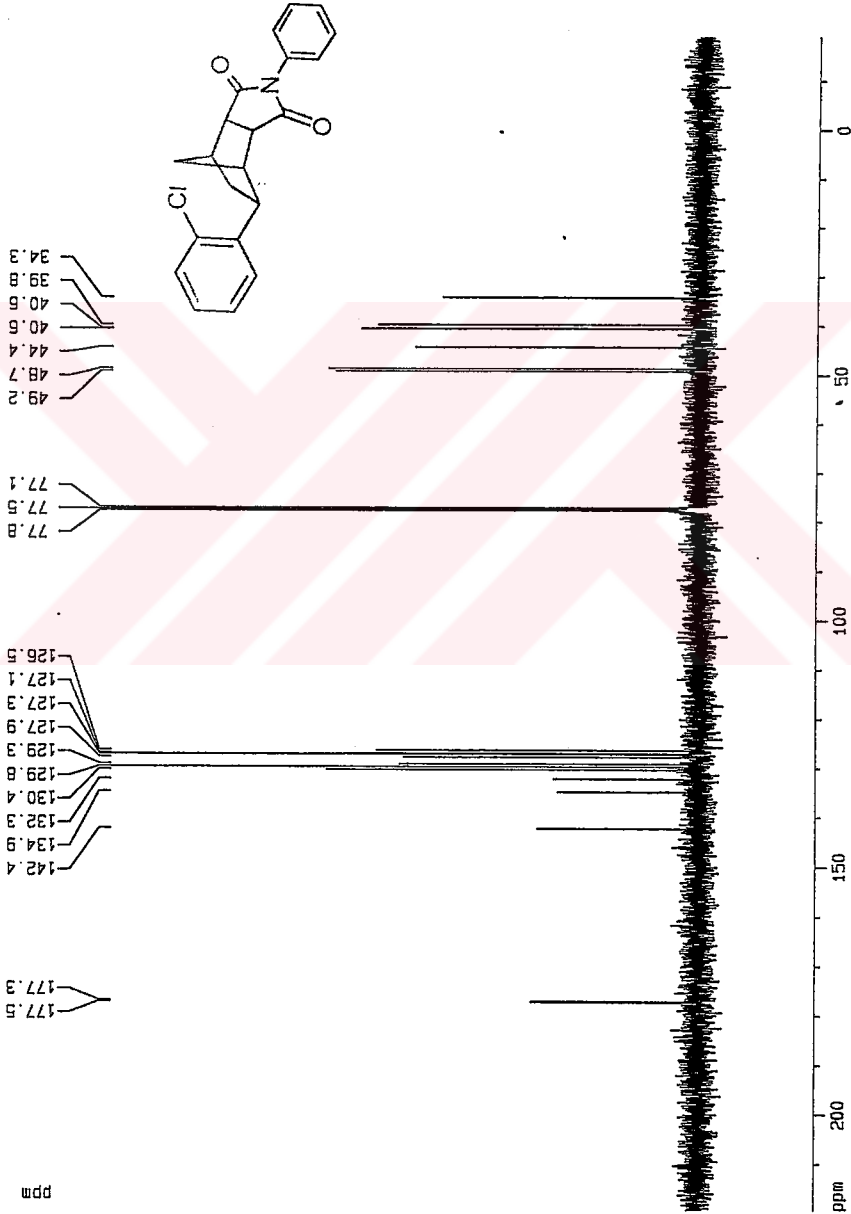
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 10.20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TO 66536
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 2
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366788 Hz
 AQ 1.3622166 sec
 RG 16384
 DR 20.800 usec
 DE 9.30 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 ¹³C
 P1 10.10 usec
 PL1 1.00 dB
 SF01 100.628263 MHz

***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 ¹H
 PPRG2 100.00 usec
 PL2 1.00 dB
 PL12 20.28 dB
 PL13 24.00 dB
 SF02 400.1316005 MHz

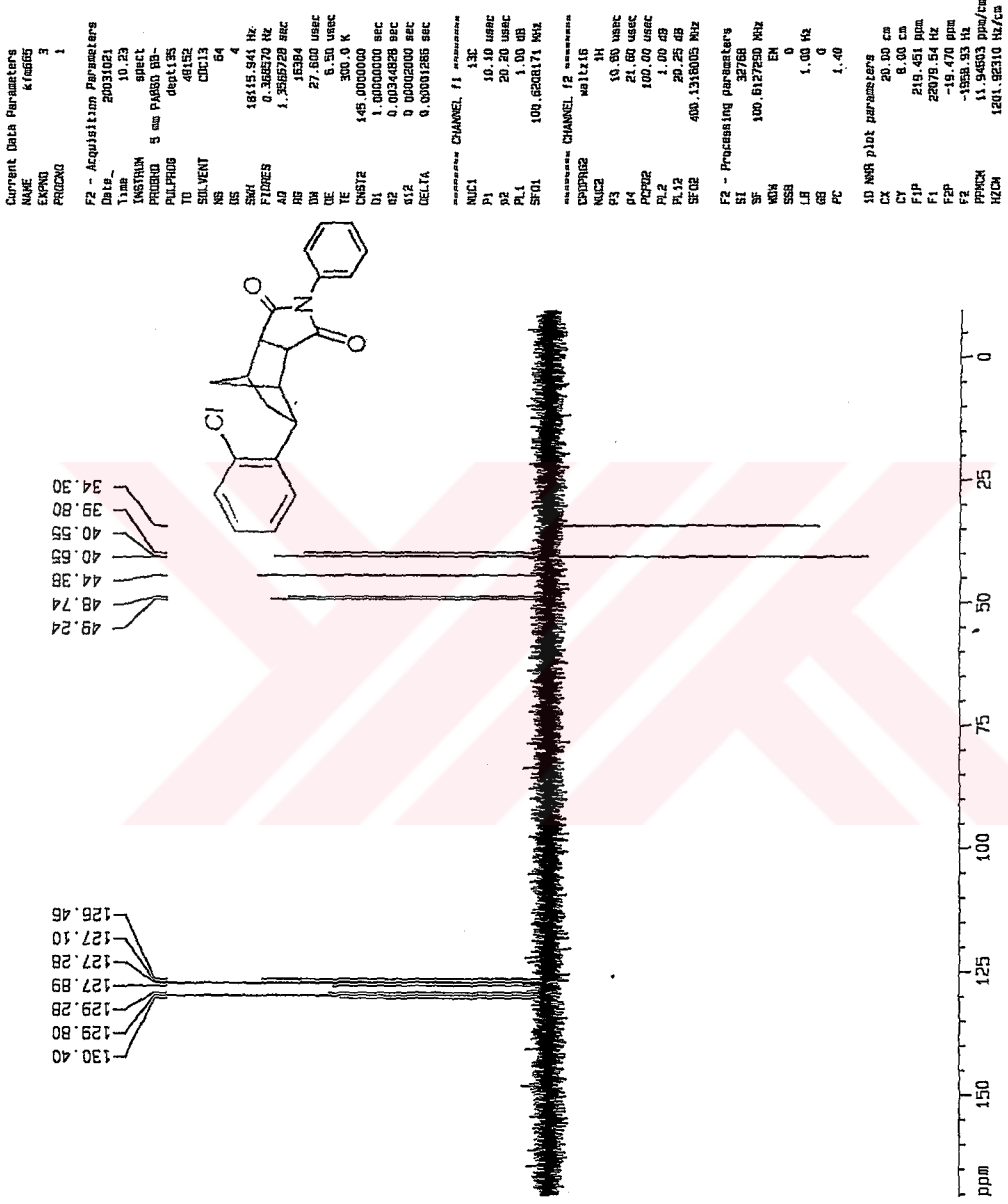
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127290 MHz
 NDM EN
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

10 NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CT 12.50 cm
 F1P 219.461 ppm
 F1 22079.53 Hz
 F2P -19.470 ppm
 F2 -1958.53 Hz
 FPMCH 11.94603 ppm/cm
 HZCX 1201.92285 Hz/cm

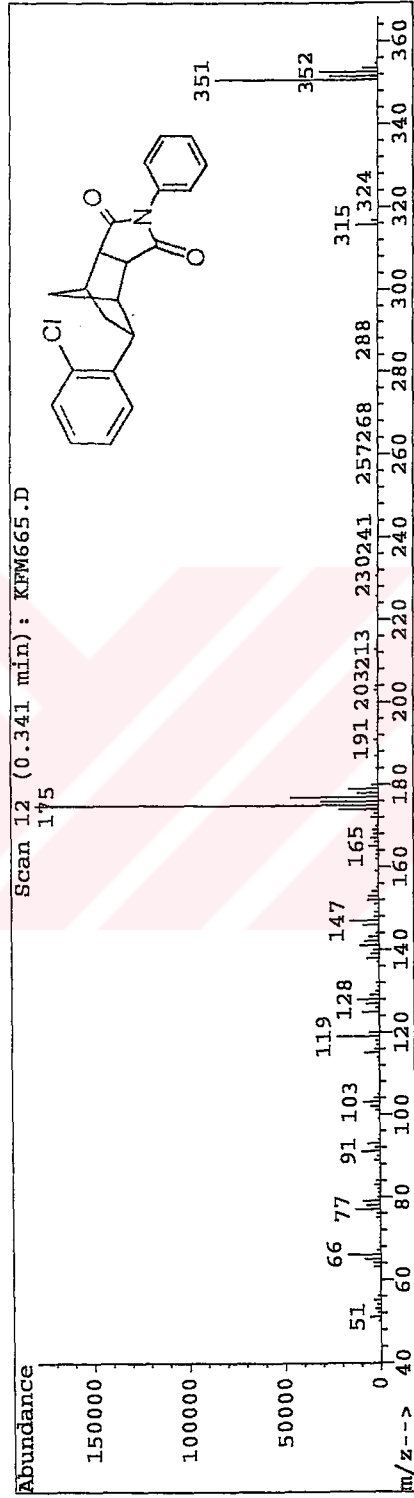


Şekil 6.27 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

13C-DEPT135

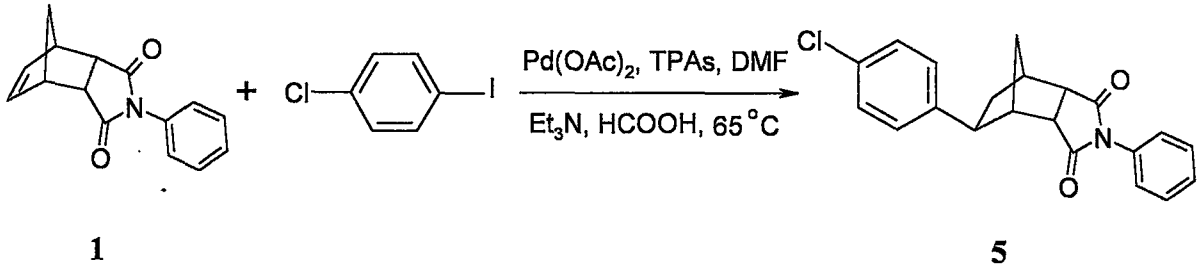


Şekil 6.28 Bileşik 4'ün DEPT spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.29 Bileşik 4'ün MS spektrumu

6.4.4 4-Fenil-5-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması, (Bileşik 5, C₂₁H₁₈NO₂Cl)



Bileşik 5, Bileşik 1' in 1-iyodo-4-klorobenzen ile genel yöntemde (sayfa 54) belirtildiği şekilde reaksiyona uğratılması ile elde edildi. Bu bileşik kolon kromatografisinde, TLC kontrolüyle belirlenen etil asetat/n-hekzan (1:2) çözücü karışımından saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 167-168 °C, R_f = 0.33, % 62.

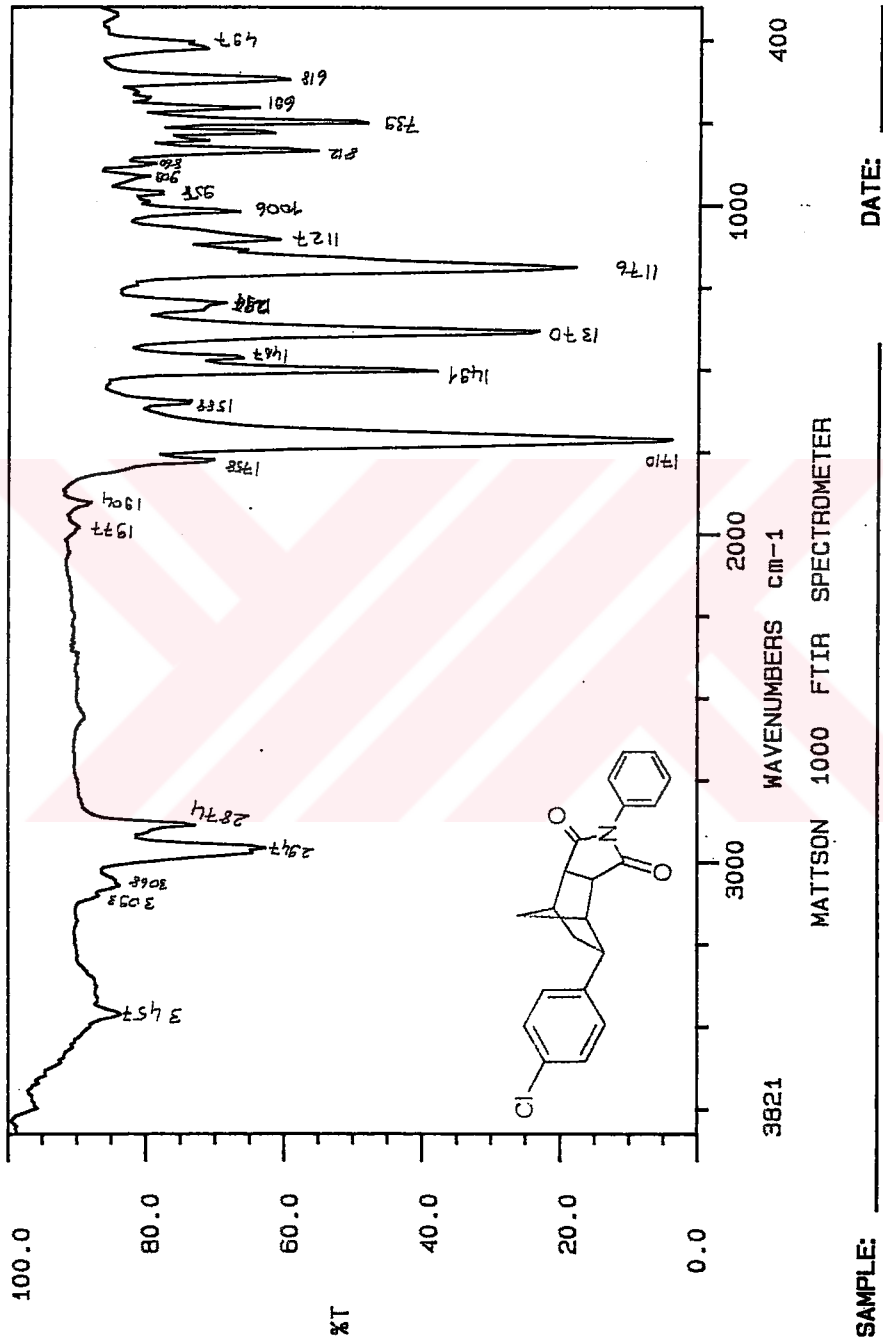
6.4.4.1 Bileşik 5' in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu =$ 3093 ve 3068 (aromatik, =C-H gerilimi), 2947 ve 2874 (alifatik, C-H gerilimleri), 1758 ve 1710 (C=O gerilimleri), 1588 (aromatik, C=C gerilimi), 1491, 1467 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1176 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1006 (C-N salınımı), 812 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 739 ve 691 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta =$ 1.64-1.67 (m, 1H, CH₂), 1.88-2.05 (m, 3H, CH₂), 2.95-2.97 (brd, $J = 6.16$ Hz, 1H_{köprü} ve CH), 3.00-3.05 (brt, $J = 18.8$ Hz, 2H_{köprü} ve CH), 3.31-3.35 (m, 1H, CH), 3.38-3.42 (q, $J = 14.8$, 1H, CH), 7.14-7.18 (m, 2H, aromatik), 7.27-7.33 (m, 4H, aromatik), 7.42-7.46 (m, 1H, aromatik), 7.49-7.54 (m, 2H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta =$ 32.5 (-), 39.2 (-), 40.1 (+), 41.5 (+), 46.3 (+), 48.1 (+), 48.7 (+), 126.6 (+), 128.4 (+), 128.5 (+), 128.8 (+), 129.3 (+), 131.7 (o), 132.0 (o), 142.6 (o), 177.0 (o), 177.1 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 353 (M⁺+1, 15), 351 (M⁺+1, 31), 175 (N-fenilmaleimid, 100), 147 (C₈H₅NO₂, 6), 119 (C₇H₅NO, 11), 77 (C₆H₅, 6).



Şekil 6.30 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

Protonen-Spektrum 400 MHz

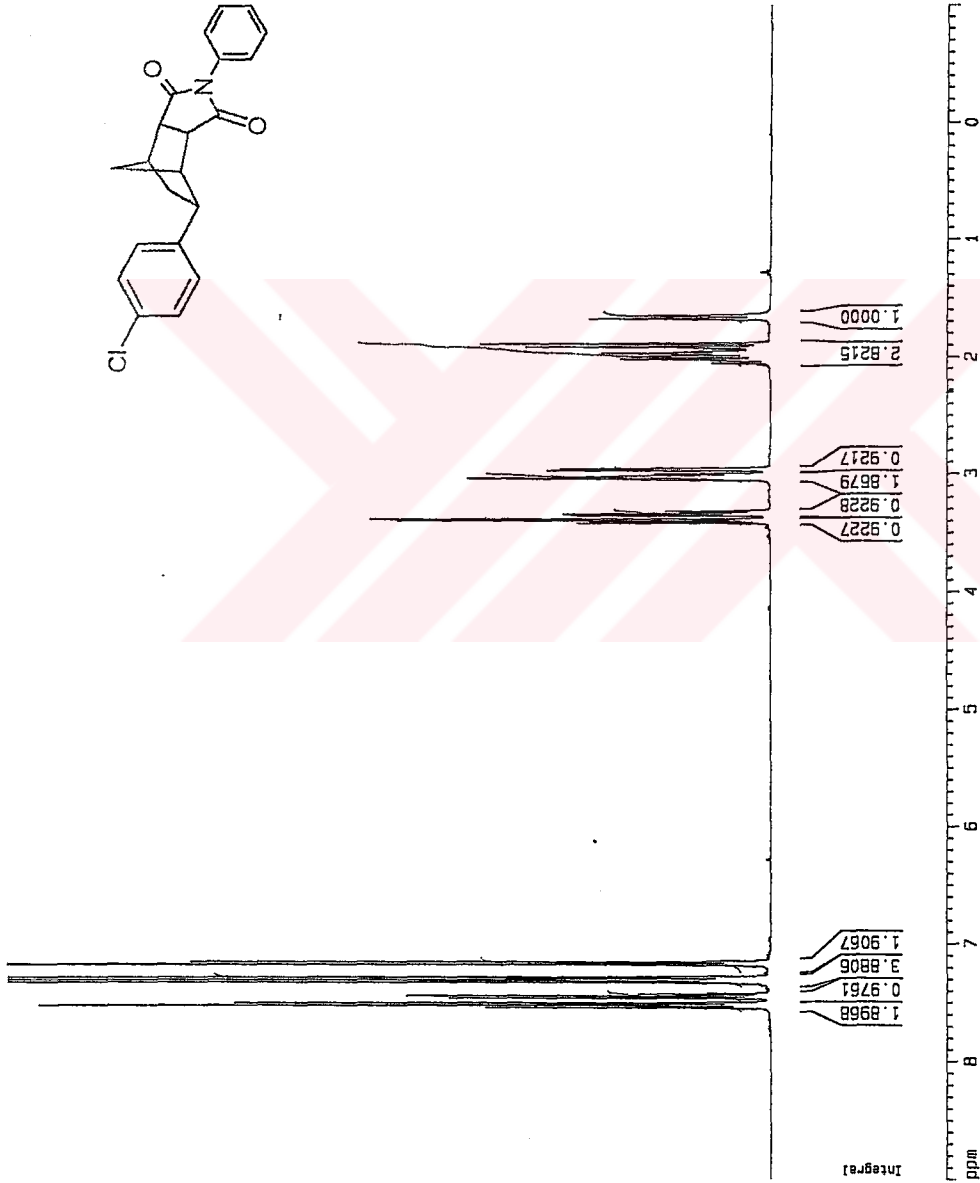
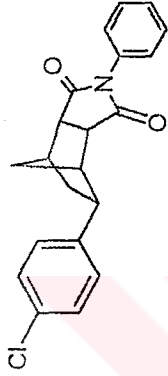
Current Data Parameters
 NAME kfm654
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 9.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 4006.410 Hz
 FIDRES 0.051133 Hz
 AQ 8.1790576 sec
 RG 328
 DM 124.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.90 usec
 PL1 1.00 dB
 SF01 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

4D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 FAP 9.000 ppm
 F1 3661.17 Hz
 F2 -1.000 ppm
 F2 -400.13 Hz
 PPMCM 0.50000 ppm/cm
 HZCM 200.06500 Hz/cm

Şekil 6.31 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung

Current Data Parameters
 NAME kf6664
 EXPNO 2
 PROCNO 1

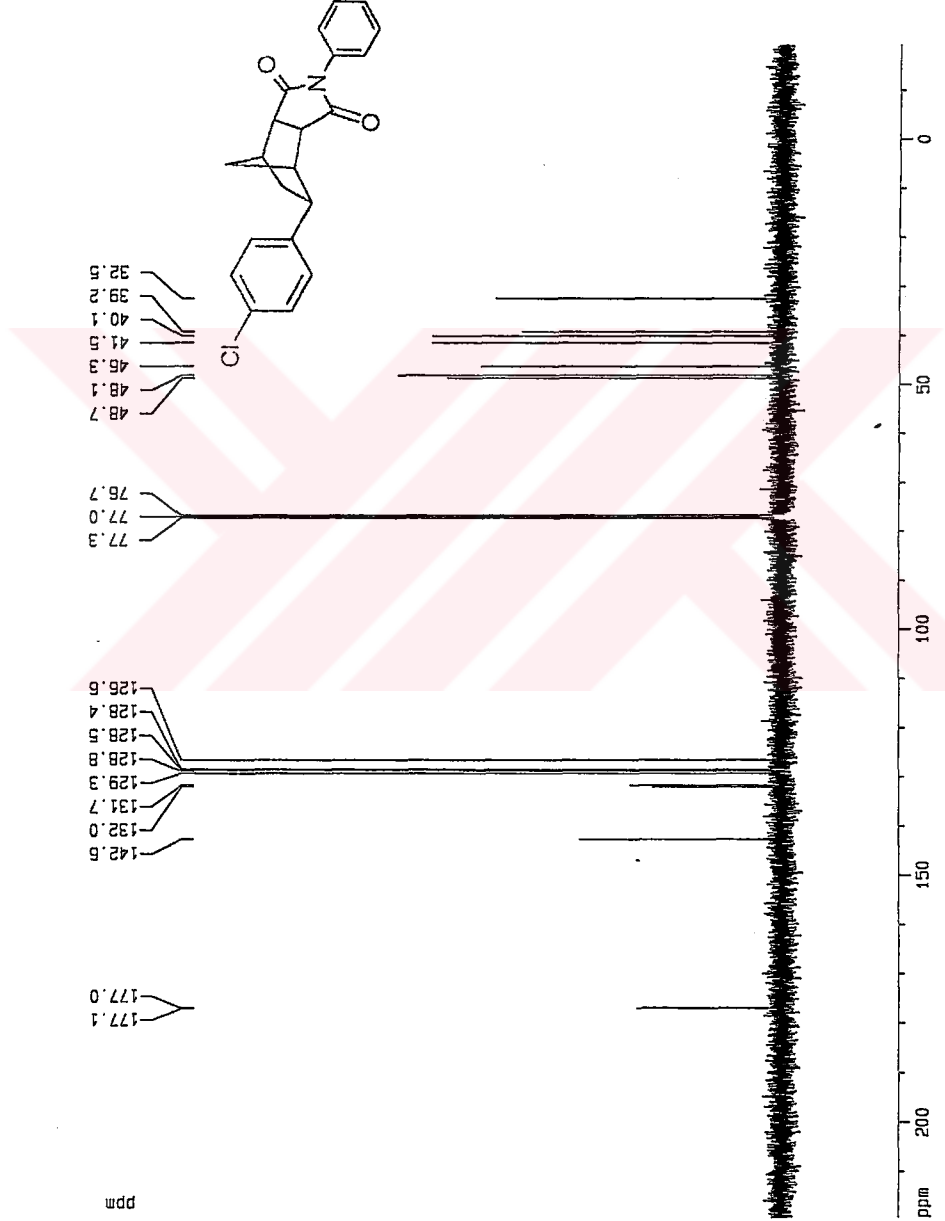
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20031021
 Time 9.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TO 65636
 SOLVENT CDCl3
 NS 128
 DS 0
 SWH 24039.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3623195 sec
 RG 16384
 DA 20.800 USEC
 DE 6.50 USEC
 TE 300.0 K
 BX 2.00000000 sec
 TX 0.03000000 sec
 DT 0.0002000 sec
 d12

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 ¹³C
 P1 10.10 USEC
 PL1 1.00 dB
 SF01 100.628263 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 WALTZ16
 NUC2 ¹H
 PCPD2 100.00 USEC
 PL2 1.00 dB
 PL12 20.25 dB
 PL13 24.00 dB
 SF02 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127769 MHz
 WDW ER
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

ID NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 CY 12.50 cm
 F1P 219.451 ppm
 F1 22079.54 Hz
 F2P -19.470 ppm
 F2 -19569.93 Hz
 SFO1M 11.94603 ppm/cm
 HZCM 1201.96346 Hz/cm



Şekil 6.32 Bileşik 5'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

13C-DEPT135

```

Current Data Parameters
NAME      K14664
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20031021
Time     10.05
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BH-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        64
DS        4
SWH       18145.944 Hz
FIDRES   0.369270 Hz
AQ        1.3682728 sec
RG        658.4
DE        27.850 usec
TE        300.2 K
CNS172   145 000000 usec
D1        1.0000000 sec
d2        0.00344828 sec
d12       0.0000000 sec
DELTA    0.00001266 sec

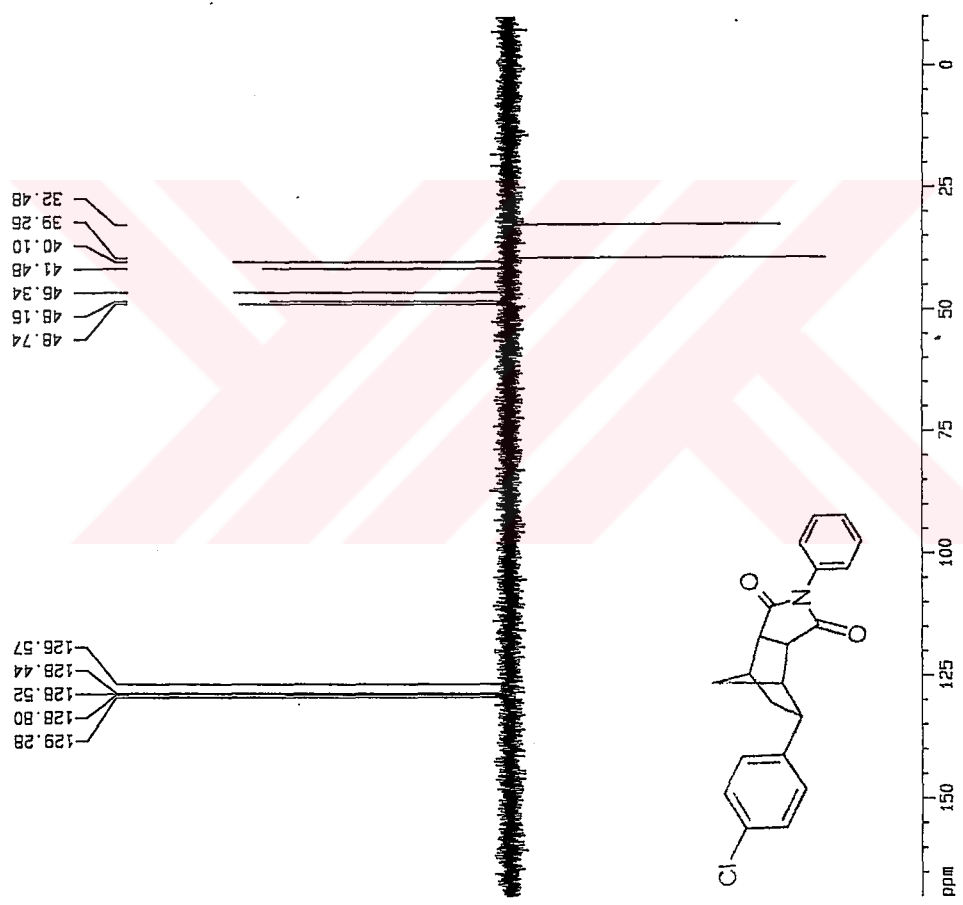
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.10 usec
PC        20.20 usec
PL1       1.00 dB
SFO1     100.626171 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2      1H
P2        10.80 usec
PC        21.60 usec
PL2       1.00 dB
SFO2     400.1310003 MHz

===== CHANNEL f3 =====
CPDPRG3  wahtz16
NUC3      1H
P3        10.80 usec
PC        21.60 usec
PL3       1.00 dB
SFO3     400.1310003 MHz

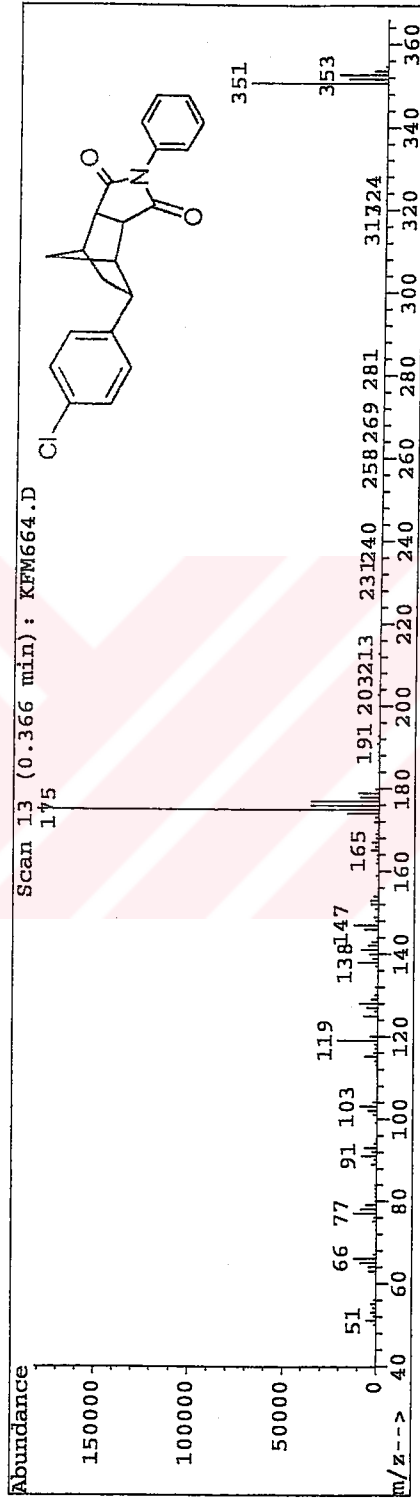
F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6127724 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

ID NMR plot parameters
CA        20.00 cm
CT        8.00 cm
F1P       218.451 ppm
F2P       22079.34 Hz
F2P2      -18.478 ppm
F2P3      -1989.93 Hz
PPM0CH    11.94603 ppm/cm
HZCM      1201.56271 Hz/cm
    
```



Şekil 6.33 Bileşik 5'in DEPT spektrumu (CDCl₃)

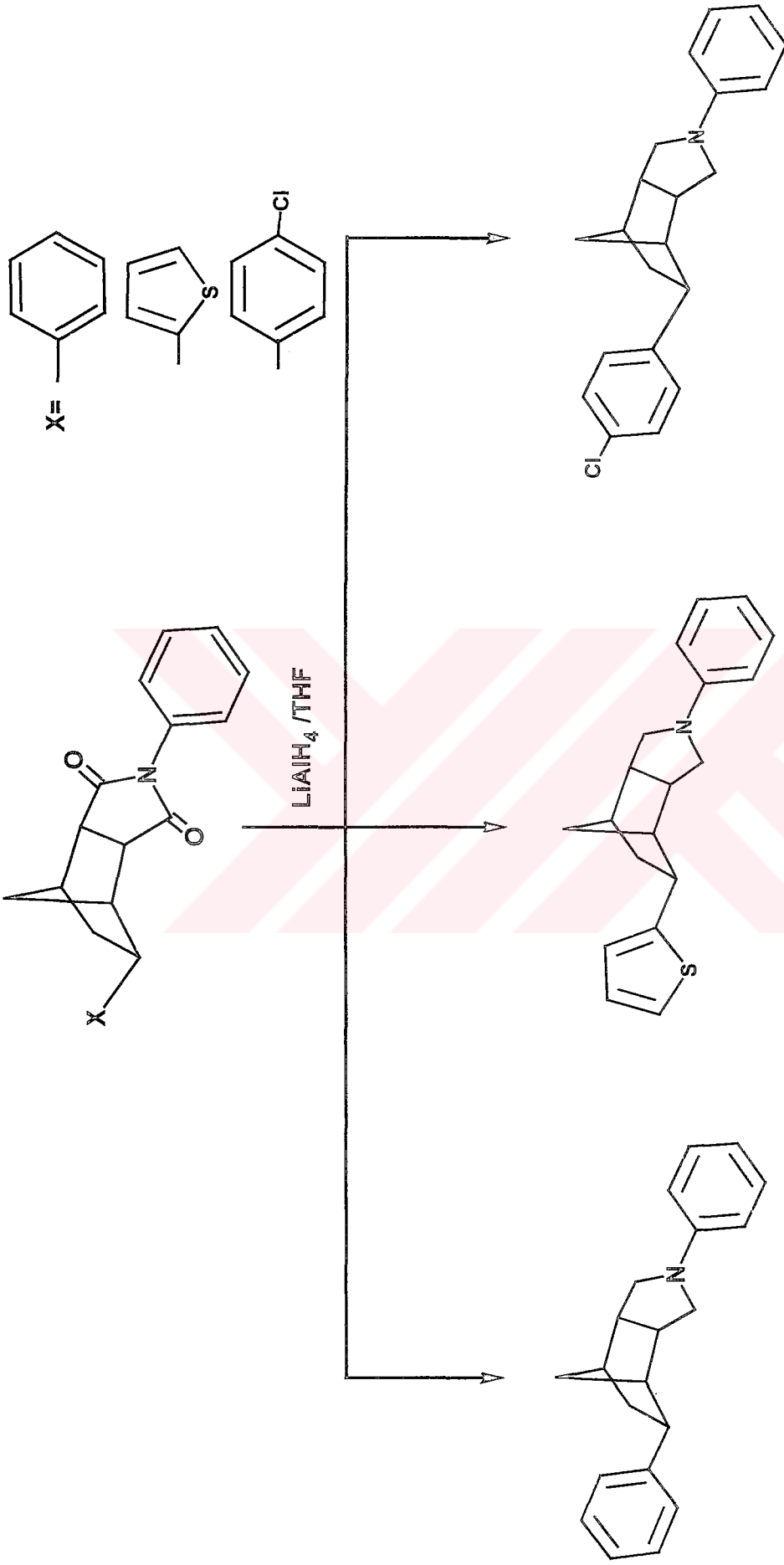
ppm



Şekil 6.34 Bileşik 5'in MS spektrumu

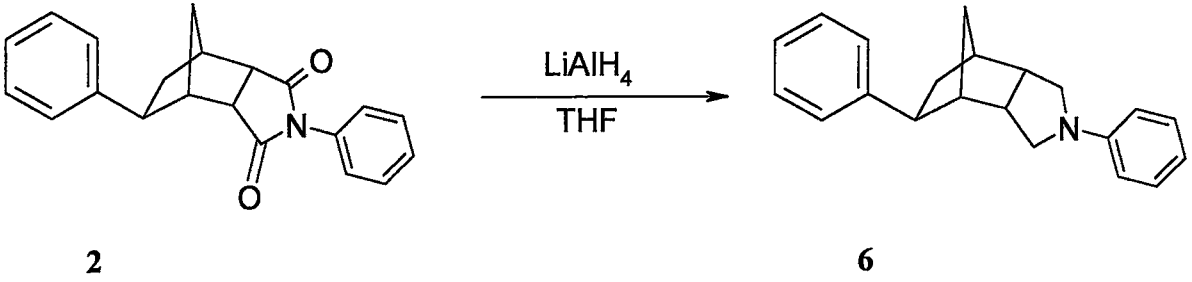
6.5 Arillendirilmiş Bileşiklerin İndirgenme Reaksiyonlarında Kullanılan Genel Yöntem

İki boyunlu bir balonda, 100 mL taze destillenmiş tetrahidrofuranda (THF) çözülmüş LiAlH_4 (0.4 mmol) üzerine, damla damla arillendirme ürününün (0.17 mmol) THF çözeltisi (50 mL) ilave edildi ve bu sırada karıştırmaya devam edildi. Katma işlemi tamamlandıktan sonra, reaksiyon karışımı 10 saat kaynatıldı, ardından karışım soğutulurak, ortamda halen aktif olarak geri kalan LiAlH_4 ' ü bozmak için septum kolundan enjektör yardımıyla damla damla etil asetat (25 mL) eklendi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutulduktan sonra THF' i bozmak için su (20 mL) katıldı. Çöken alüminyum hidroksit süzüldü ve çözelti, etil asetat ile 2 kez (25 mL) ekstrakte edildikten sonra ayrılan organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve süzmeyi takiben çözücüsü uzaklaştırıldı.



Şekil 6.35 Arillendirilmiş Bileşiklerin İndirgenme Reaksiyonlarının Toplu Gösterimi

6.5.1 4,8-Difenil-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşiminin Hazırlanması, (Bileşik 6, C₂₁H₂₃N)



Bileşik 2' nin genel yöntemde belirtildiği şekilde LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile Bileşik 6 elde edildi. Çözücü karışımı olarak n-hekzan/etil asetat (2:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı-beyaz renkli yağ, R_f = 0.25, % 60.

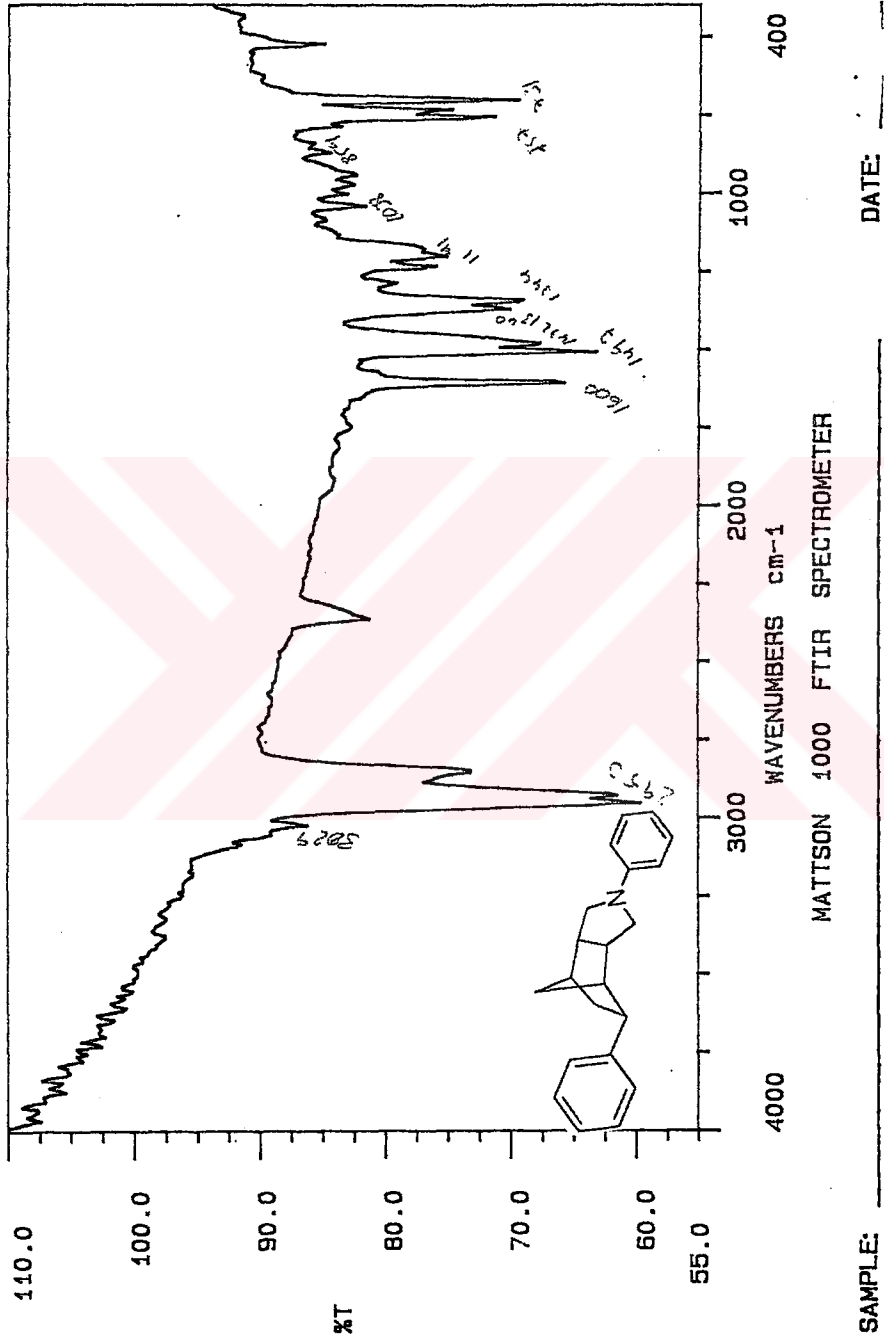
6.5.1.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu = 3029$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2950 (alifatik, C-H gerilimi), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1497 , 1472 ve 1340 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1191 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1038 (C-N salınımı), 757 ve 731 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

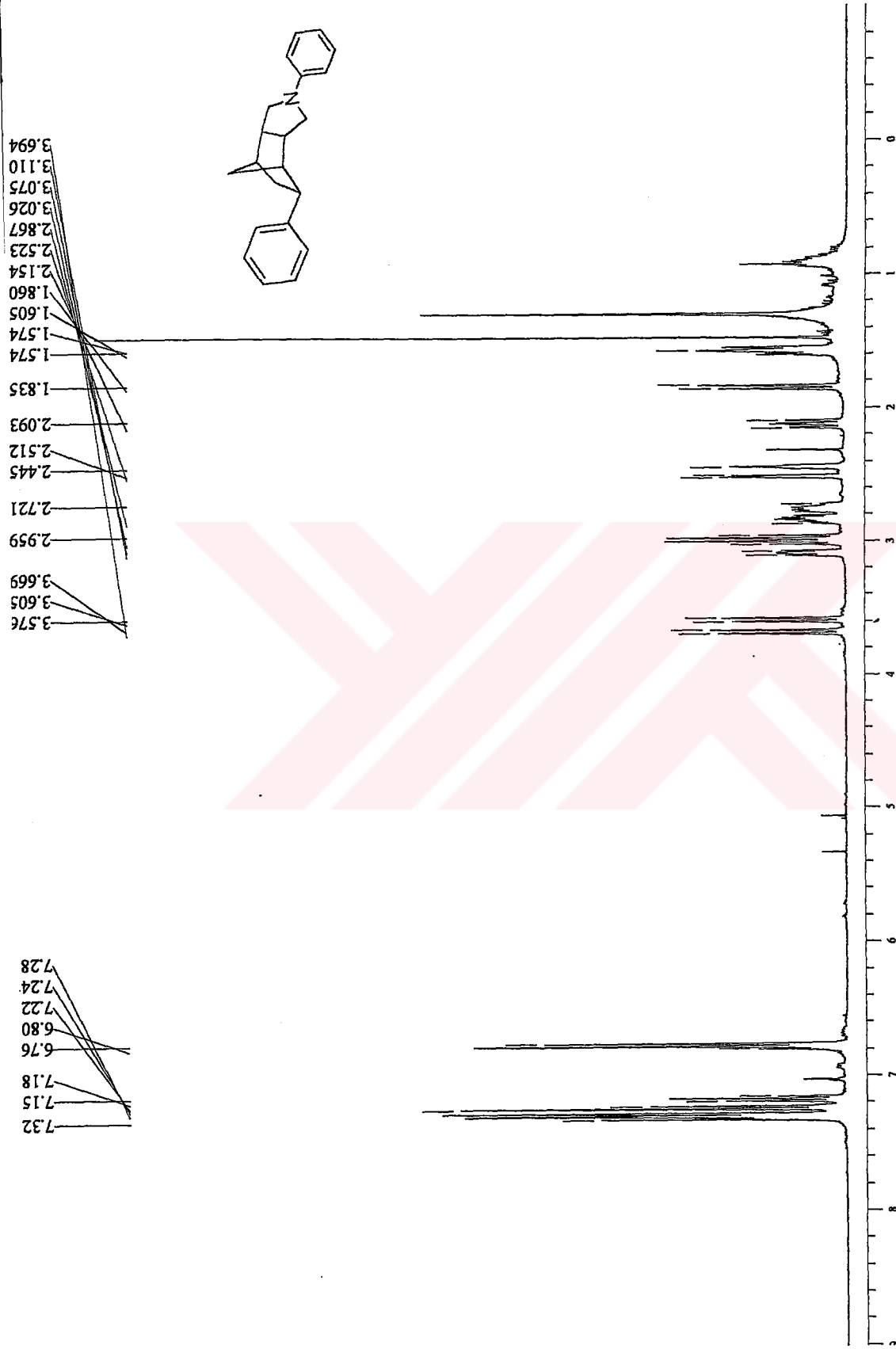
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.57-1.60$ (m, 2H, CH₂köprü), $1.83-1.86$ (d, $J = 10$ Hz, 1H, CH₂), $2.09-2.15$ (m, 1H, CH₂), 2.44 (brs, 1H_{köprü}), $2.51-2.52$ (brd, $J = 4.4$ Hz, 1H_{köprü}), $2.72-2.86$ (m, 2H, N-CH₂), $2.95-3.02$ (q, $J = 26.8$ Hz, 2H, N-CH₂), $3.07-3.11$ (m, 1H, CH), $3.57-3.60$ (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH), $3.66-3.69$ (d, $J = 10$ Hz, 1H, CH), $6.76-6.80$ (t, $J = 15.6$ Hz, 3H, aromatik), $7.15-7.18$ (t, $J = 14$ Hz, 1H, aromatik), $7.22-7.24$ (d, 2H, aromatik), $7.28-7.32$ (m, 4H, aromatik) ppm.

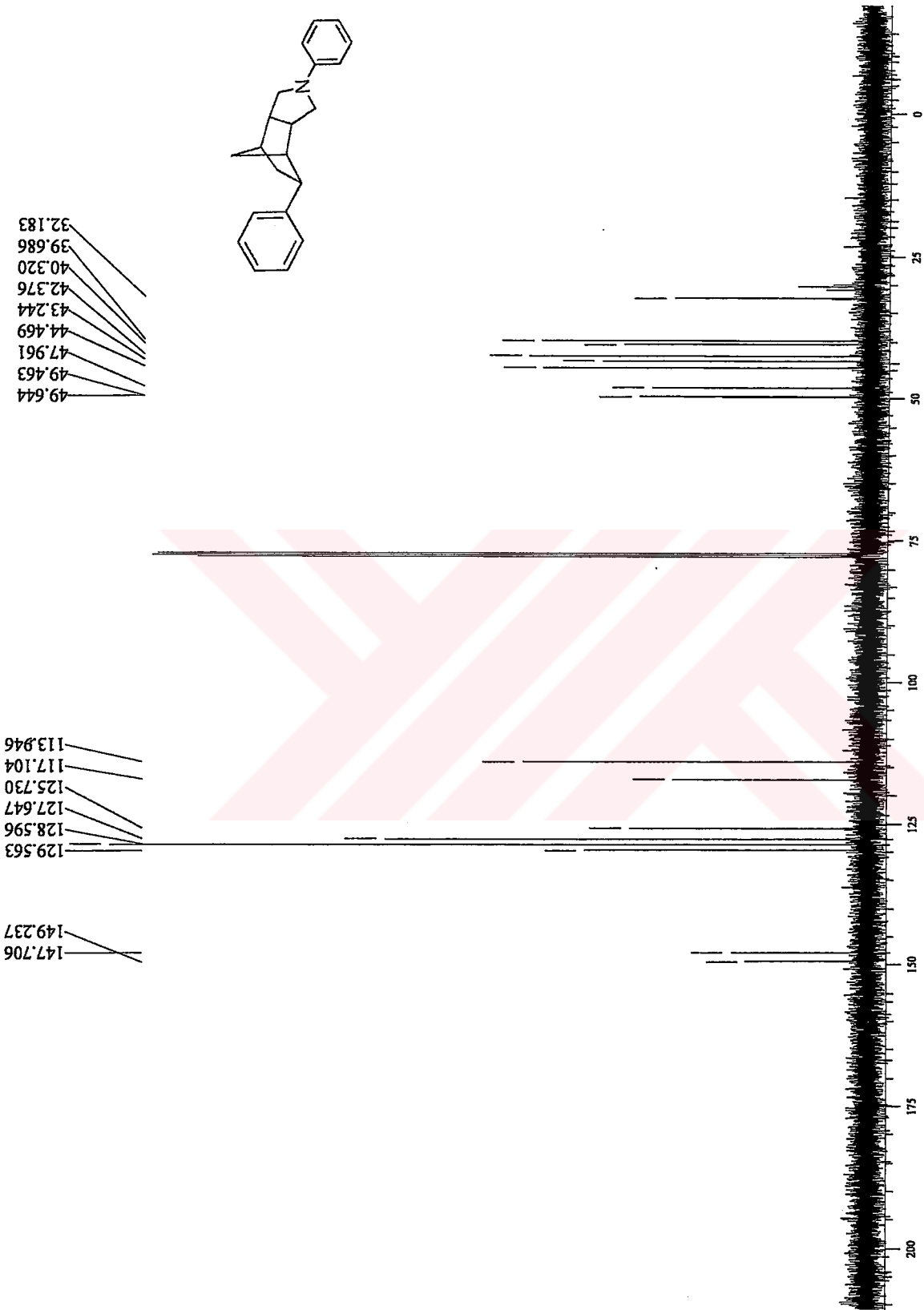
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : $\delta = 32.2$ (-), 39.6 (+), 40.3 (-), 42.4 (+), 43.2 (+), 44.5 (+), 47.9 (+), 49.5 (+), 49.6 (-), 113.9 (+), 117.1 (+), 125.7 (+), 127.6 (+), 128.6 (+), 129.5 (+), 147.7 (o), 149.2 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 289 (M⁺, 100), 144 (C₁₁H₁₂, 21), 106 (C₇H₇N, 74), 77 (fenil, 14).

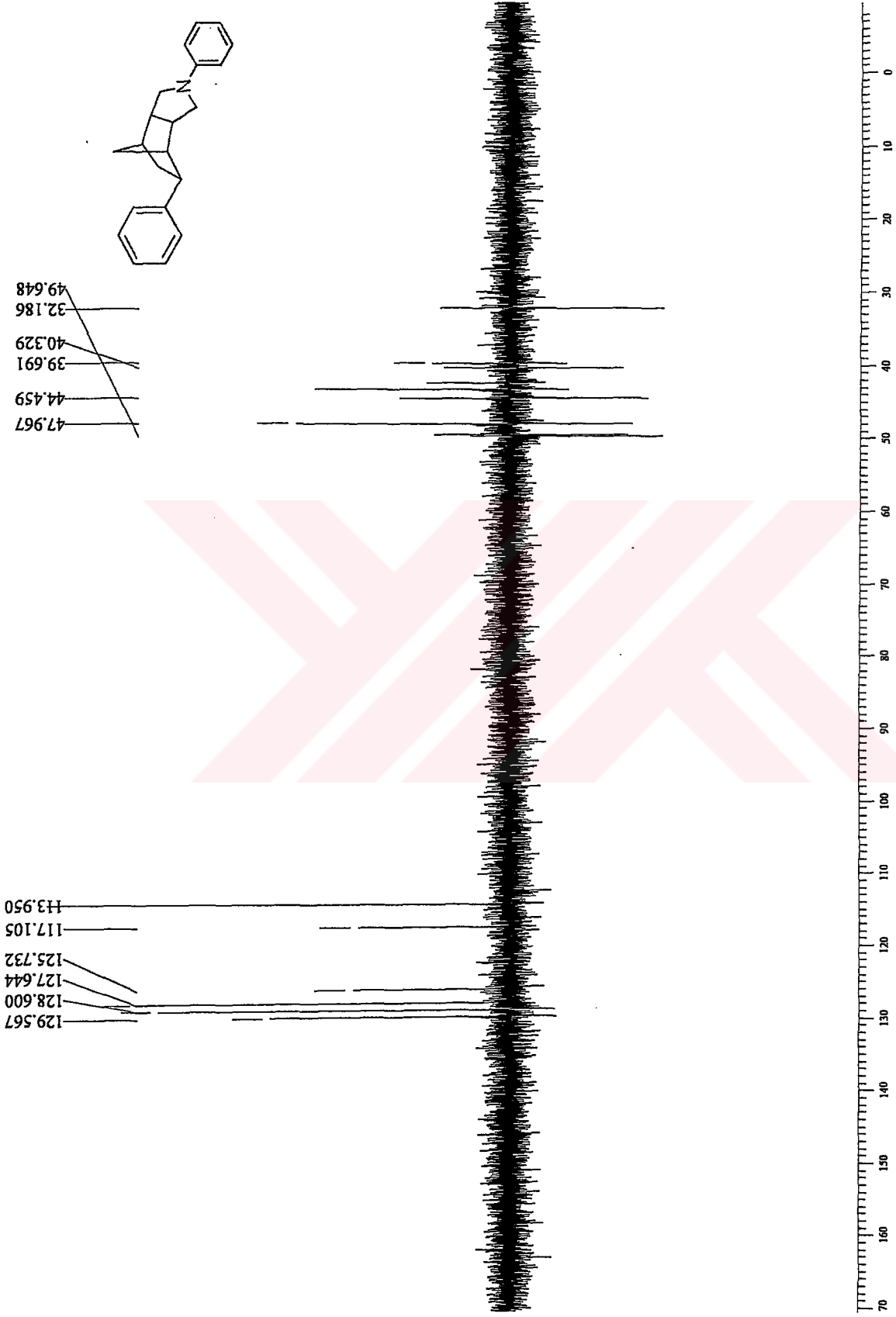


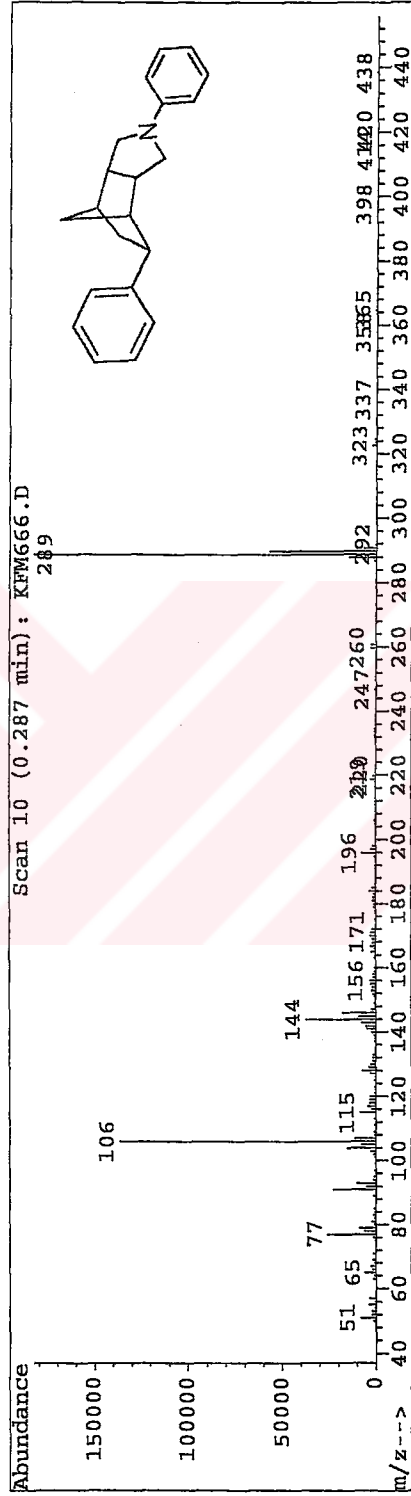
Şekil 6.36 Bileşik 6'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 6.37 Bileşik 6'nun ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



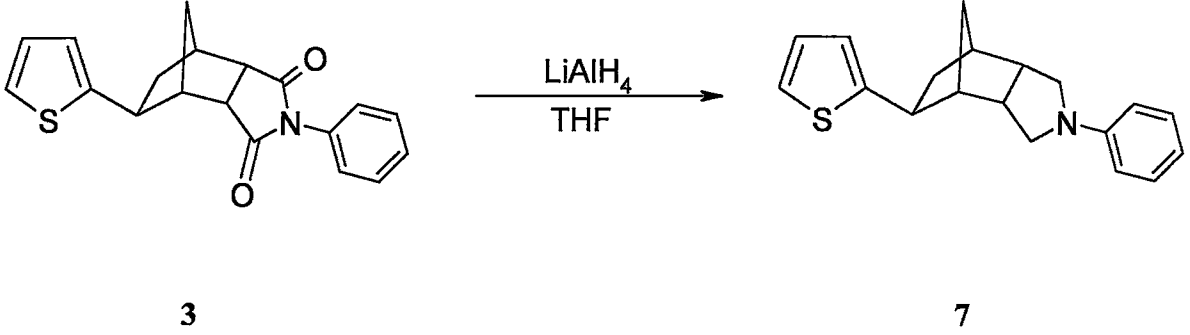
Şekil 6.38 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 6.39 Bileşik 6'nın DEPT spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.40 Bileşik 6'nın MS spektrumu

6.5.2 4-Fenil-8-tiyen-2-il-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 7, C₁₉H₂₁NS)



Genel yöntemde (sayfa 80) belirtildiği üzere, Bileşik 3 ve LiAlH₄' ün reaksiyonundan Bileşik 7 elde edildi. TLC kontrolü ile uygun çözücü karışımı n-hekzan/etil asetat (2:1) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağ, R_f = 0.33, % 50.

6.5.2.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

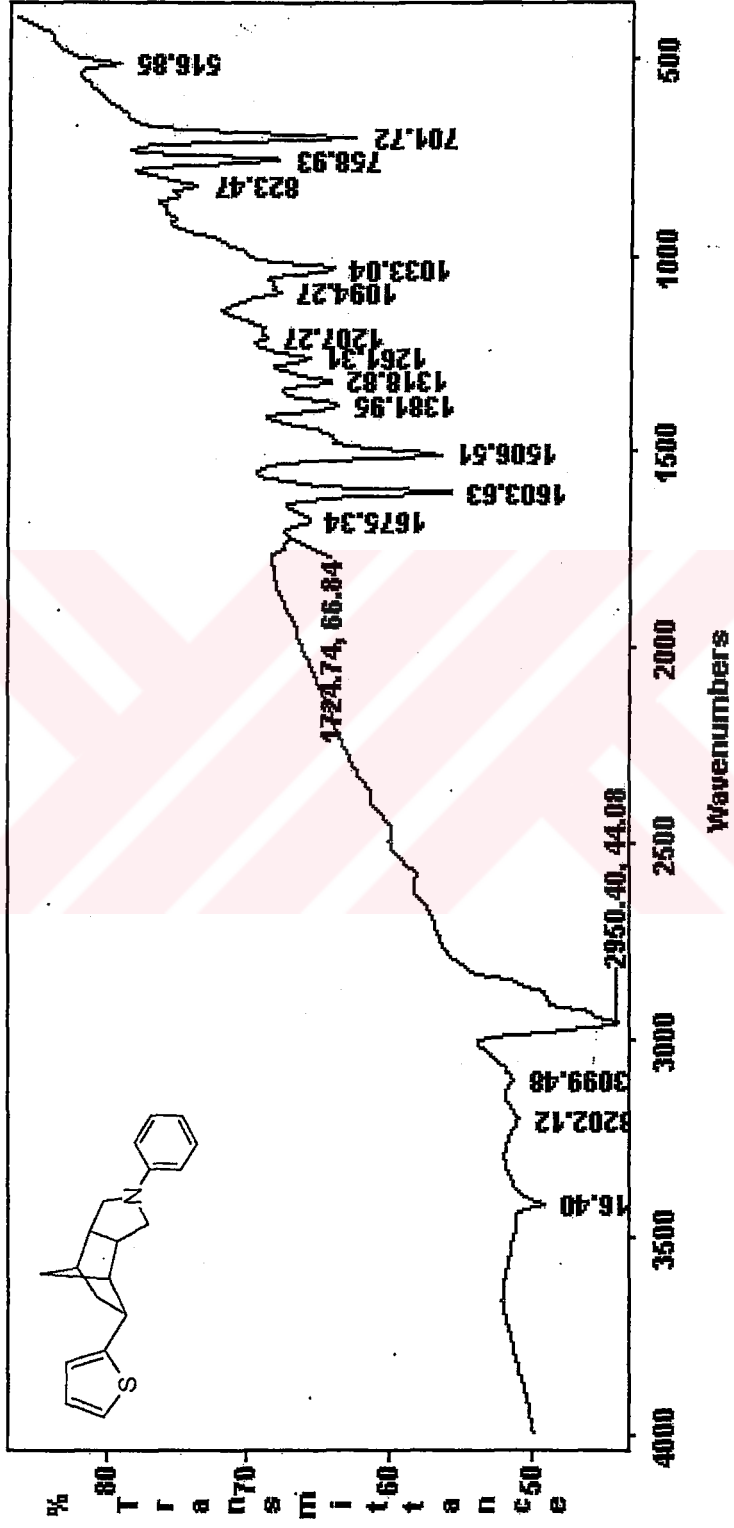
IR (KBr): $\nu = 3099$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2950 (alifatik, C-H gerilimi), 1603 (aromatik, C=C gerilimi), 1506 , 1381 ve 1318 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1094 (C-N salınımı), 758 ve 701 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.43-1.47$ (m, 2H, CH₂_{köprü}), $1.60-1.71$ (d, $J = 27$ Hz, 1H, CH₂), $2.04-2.13$ (m, 1H, CH₂), 2.25 (brs, 1H_{köprü}), $2.34-2.45$ (brd, $J = 25.8$ Hz, 1H_{köprü}), $2.64-2.83$ (m, 2H, N-CH₂), $3.12-3.17$ (q, $J = 12.8$, 2H, N-CH₂), $3.37-3.41$ (m, 1H, CH), $3.75-3.78$ (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), $3.97-4.00$ (d, $J = 9$ Hz, 1H, CH), 6.69 (m, 1H, tiyofen), $6.75-6.76$ (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, tiyofen), $6.83-6.92$ (m, 1H, tiyofen), $7.05-7.11$ (m, 2H, aromatik), $7.14-7.28$ (m, 3H, aromatik) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 30.1$ (-), 34.2 (+), 36.2 (-), 40.6 (+), 42.1 (+), 42.9 (+), 44.2 (+), 47.2 (+), 48.6 (-), 114.0 (+), 117.6 (+), 122.5 (+), 122.6 (+), 126.5 (+), 127.6 (+), 129.2 (+), 130.4 (+), 148.7 (o), 152.5 (o) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z: 295 (M^+ , 2), 211 ($M^+ - C_4H_4S$, 4), 179 ($M^+ - C_8H_7N$, 8), 165 ($M^+ - C_9H_9N$, 12), 149 (C_9H_8S , 16), 110 (C_6H_6S , 40), 83 (C_4H_3S , 48).

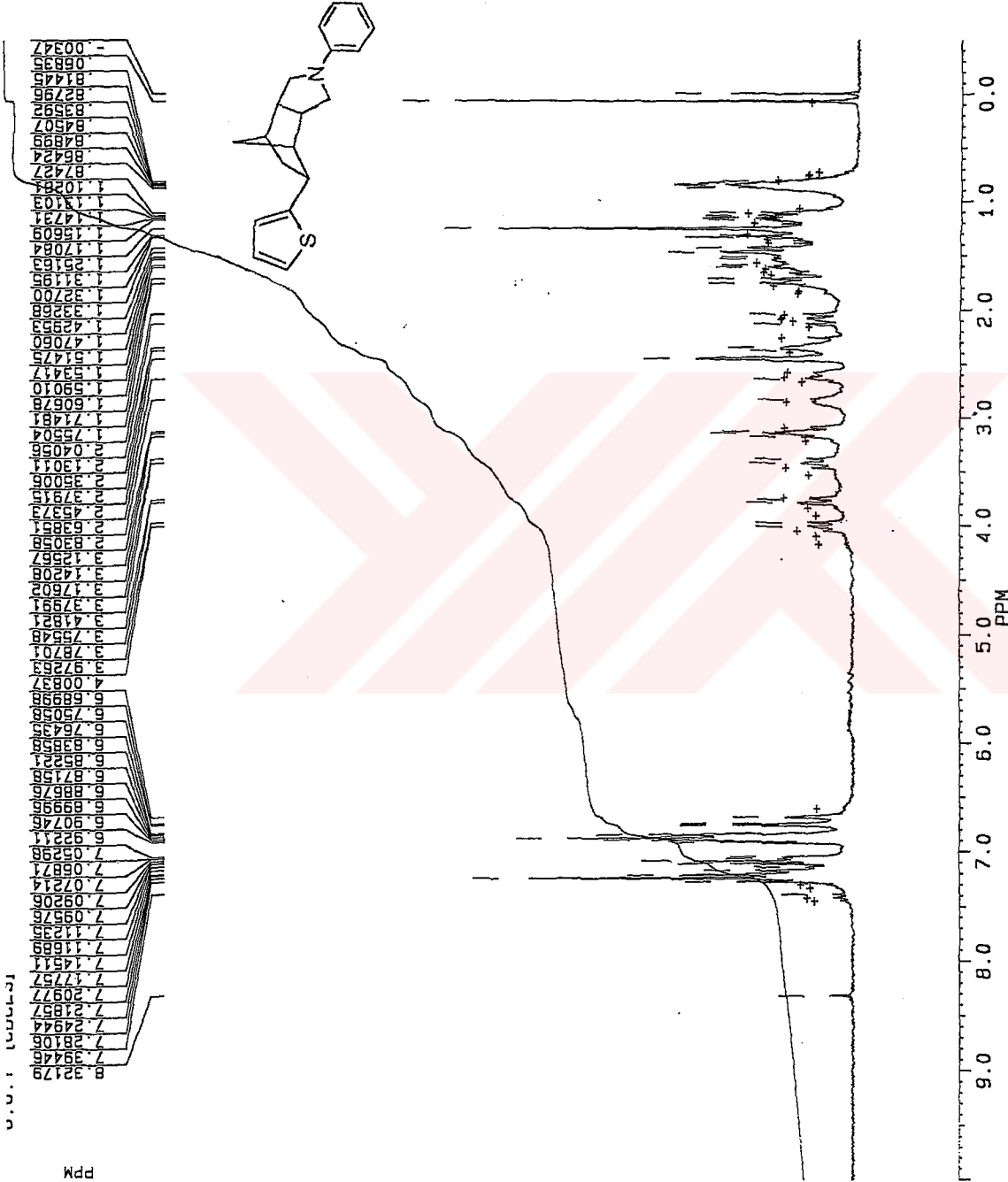




Şekil 6.41 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)



DONER1.MAY4
 DATE 21-5-4
 SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4353.580
 SI 16384
 TD 16384
 SW 4000.000
 HZ/PT .488
 PW 3.0
 RD 2.000
 AG 2.048
 RG 64
 NS 16
 TE 297
 FW 5000
 O2 3200.000
 DP 63L P0
 LB .100
 GB 0.0
 CX 22.00
 CY .50
 F1 10.000P
 F2 -.498P
 HZ/CM 119.363
 PPM/CM .477
 SR 2857.01

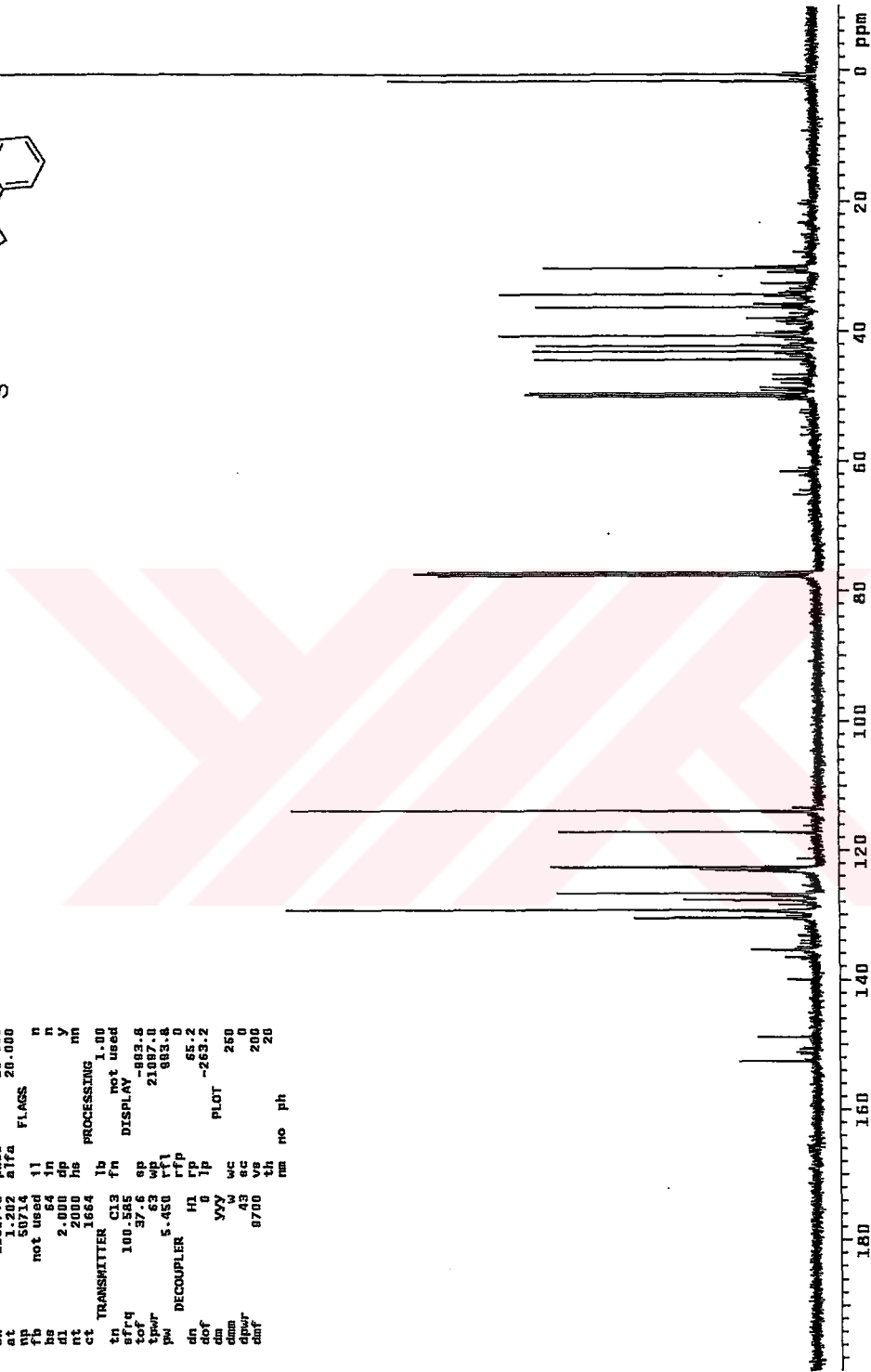


Şekil 6.42 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

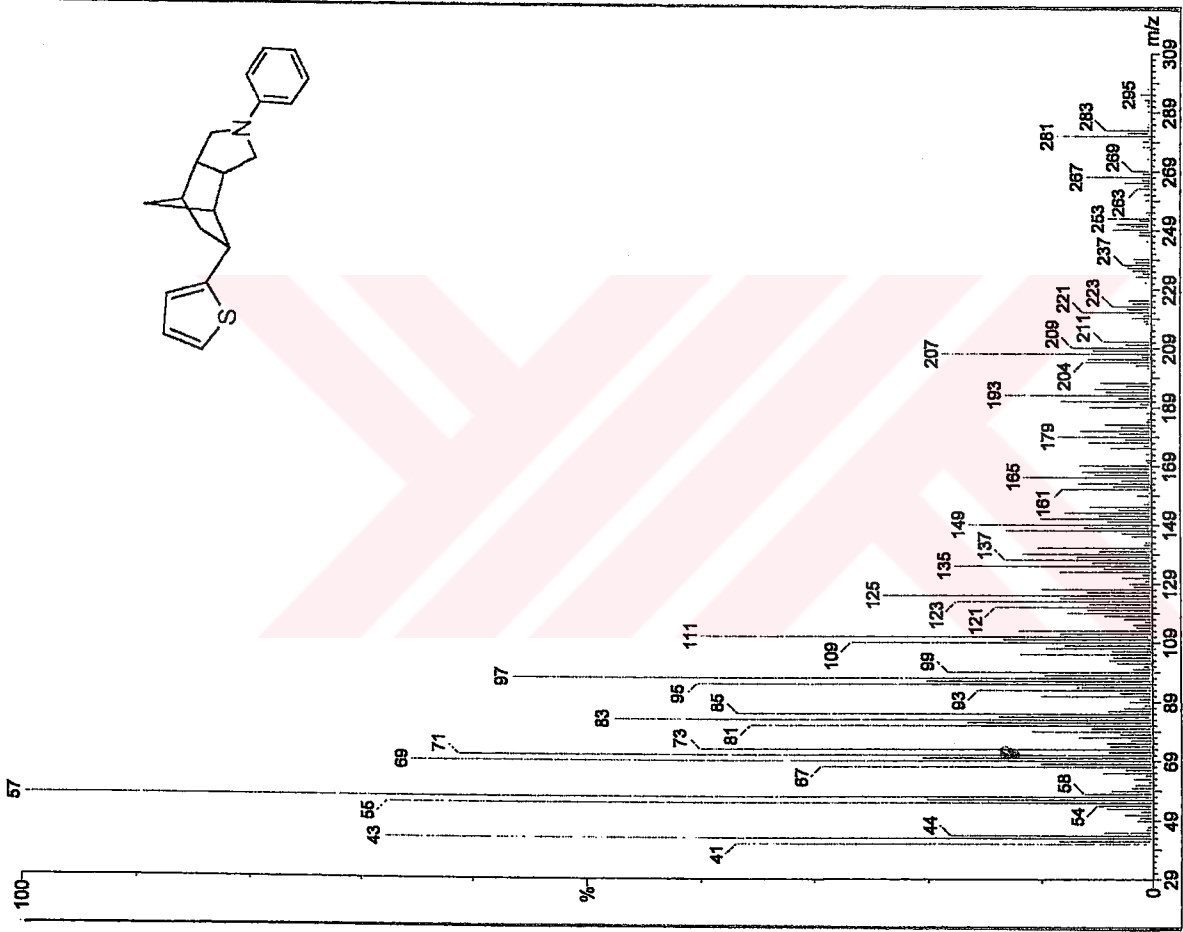
```

883
expl e2pu1
date Jan 14 2004 temp not used
solvent C6Cl3 gain not used
f1 21087.0 exp 21087.0
acquisition exp 0.008
sw 10.900 pw80 10.900
at 1.202 a1fa 20.000
np not used i1 n
hb 54 in n
al 2.000 dp y
ct 2000 hs
ct 1684 lb PROCESSING 1.00
tn TRANSMITTER C13 fn not used
sfrq 100.585 f1 DISPLAY
tof 37.6 sp -883.8
tprw 63 wp 21087.0
pu 5.450 r1l 883.8
de DECOUPLER n1 r1p 65.2
dof n tp -263.2
dsw yoy w PLOT 260
dmm w ec 0
dprw 43 ec 200
dmf 8700 th no ph 20

```

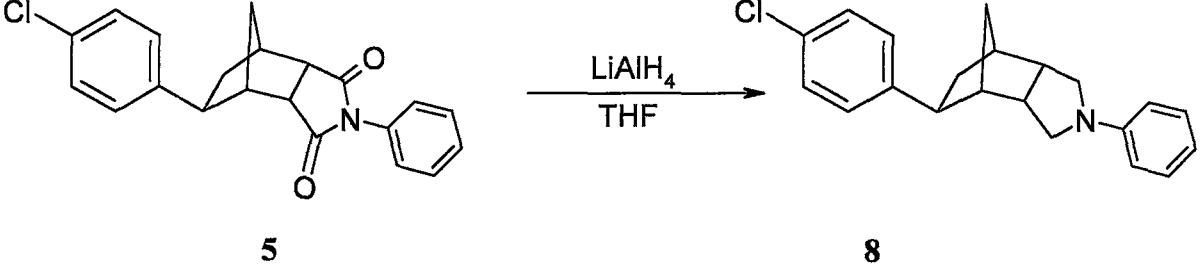


Şekil 6.43 Bileşik 7'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 6.44 Bileşik 7'nin MS spektrumu

6.5.3 4-Fenil-8-(4-klorofenil)-4-azatrisiklo[5.2.1.0.2*.6*]dekan Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, C₂₁H₂₂NCl)



Bileşik 8' in indirgenme reaksiyonu genel yöntemde (sayfa 80) belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Saflaştırma işlemi çözücü karışımı olarak n-hekzan/etil asetat (2:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile gerçekleştirildi.

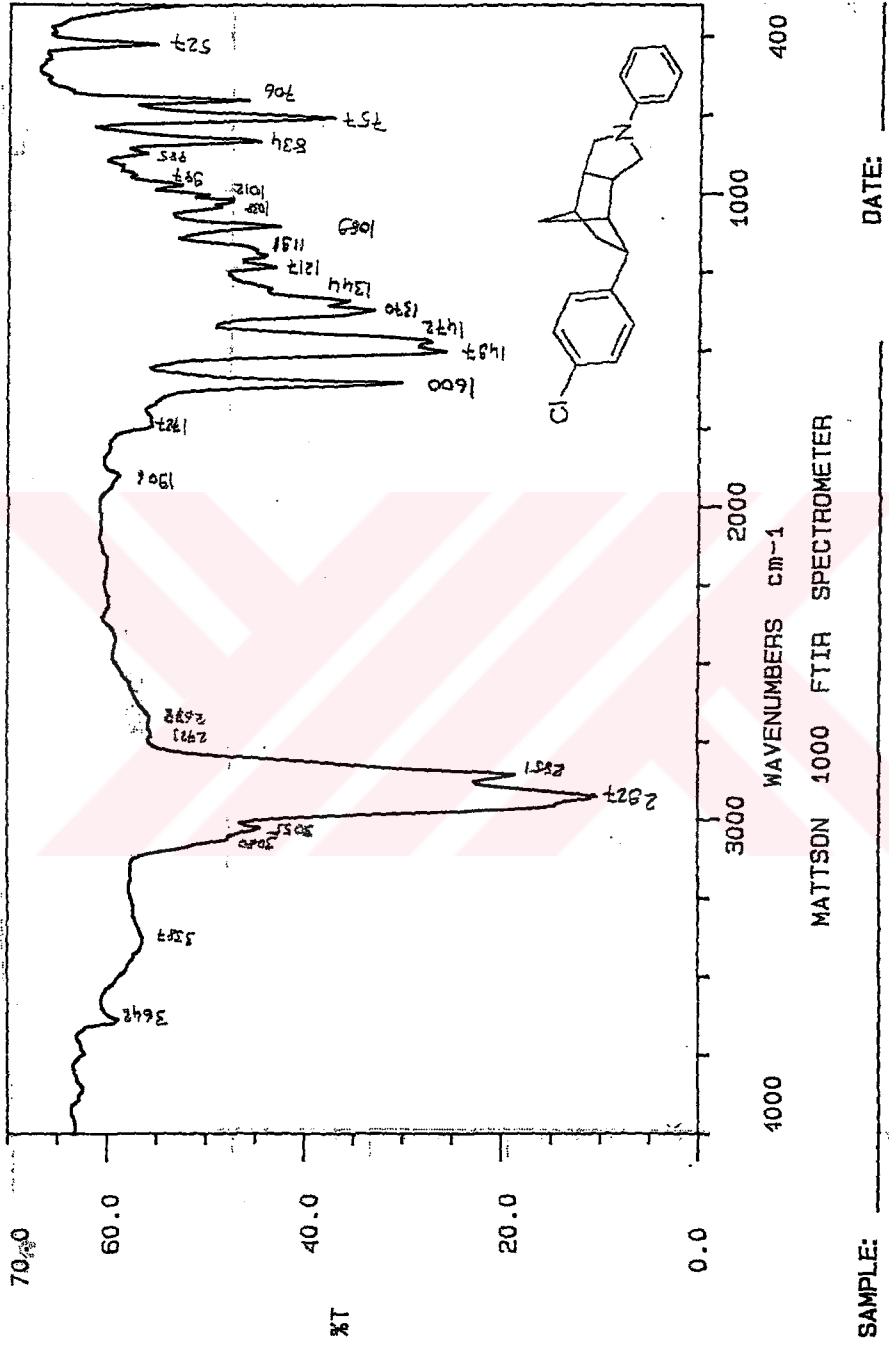
Sarı yağ, R_f = 0.40, % 50.

6.5.3.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr): 3088 ve 3055 (aromatik, =C-H gerilmeleri), 2927 ve 2851 (alifatik, C-H gerilmeleri), 1600 (aromatik, C=C gerilimi), 1497, 1472 ve 1370 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1217 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimi), 1089 (C-N salınımı), 834 (disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 757 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ= 1.45-1.53 (m, 2H, CH₂köprü), 1.72-1.75 (d, J= 12 Hz, 1H, CH₂), 2.02-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.30 (brs, 1H_{köprü}), 2.35-2.42 (m, 1H_{köprü}), 2.65-2.79 (m, 2H, N-CH₂), 2.87-2.91 (q, J= 16 Hz, 2H, N-CH₂), 2.95- 3.02 (m, 1H, CH), 3.50-3.53 (d, J= 12 Hz, 1H, CH), 3.57-3.60 (d, J= 12 Hz, 1H, CH), 6.68-6.74 (t, J= 24 Hz, 3H, aromatik), 7.05-7.10 (d, J= 20 Hz, 2H, aromatik), 7.15-7.25 (m, 4H, aromatik) ppm.

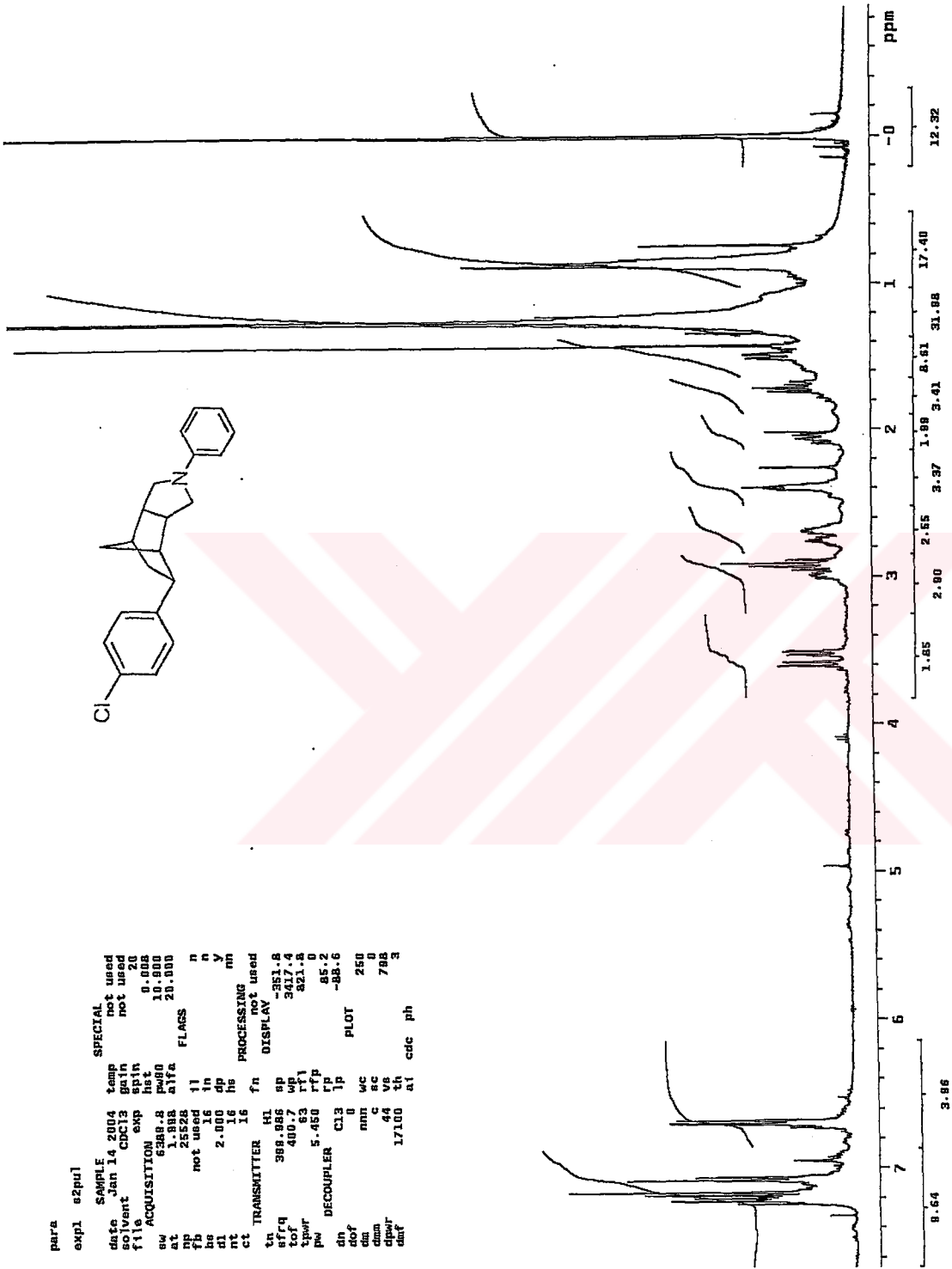
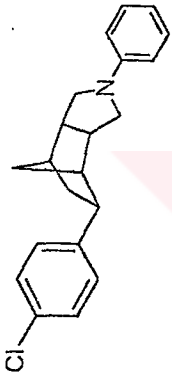
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 30.2 (-), 31.7 (+), 38.8 (-), 39.7 (+), 41.8 (+), 42.6 (+), 43.9 (+), 48.9 (+), 49.1 (-), 113.3 (+), 116.6 (+), 125.2 (+), 127.8 (+), 128.1 (+), 128.2 (+), 128.8 (+), 145.3 (o), 148.4 (o) ppm.



Şekil 6.45 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

para
 exp1 s2pu1

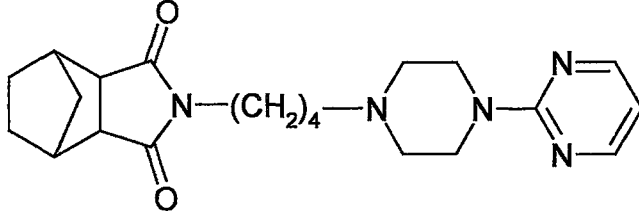
date	Jan 14 2004	temp	not used
solvent	CDC13	gain	not used
file		spin	not used
ACQUISITION	exp	ns	0.008
ch	CH88-R	RG0	10.000
sw	1.888	SI1A	20.000
pc	25528	FLAGS	
pb	not used	11	n
be	16	16	n
dl	2.000	dp	y
nt	16	hs	PROCESSING
ct	TRANSMITTER	16	fn
tn	not used	HL	not used
sf	388.986	sp	-351.8
to	400.7	wp	3417.4
tpw	63	rf1	821.8
pw	5.450	rff	85.2
de	DECOUPLER	C13	1p
du	not used	lp	-88.6
dm	0	PILOT	
dof	nmh	wc	250
dum	c	sc	0
dpar	44	vs	788
daf	17100	th	3
		at	cdc
		ph	



Şekil 6.46 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

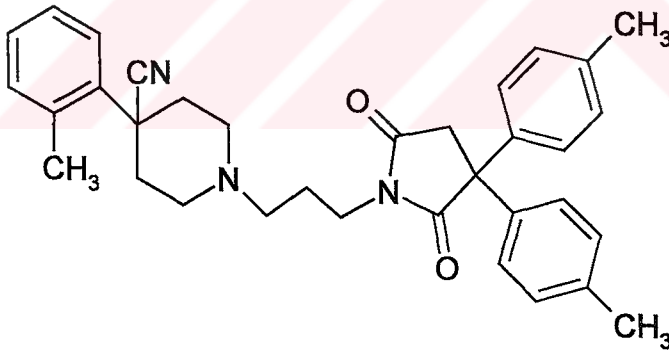
7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tandospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron gibi bisiklik imidlerin psiko ve nörotik uygulamalarının bulunması, bu tür bileşiklerin önemini arttırmış ve buna bağlı olarak, çeşitli substitue türevleri çalışılmıştır (Kossakowski, 2001).



Tandospiron

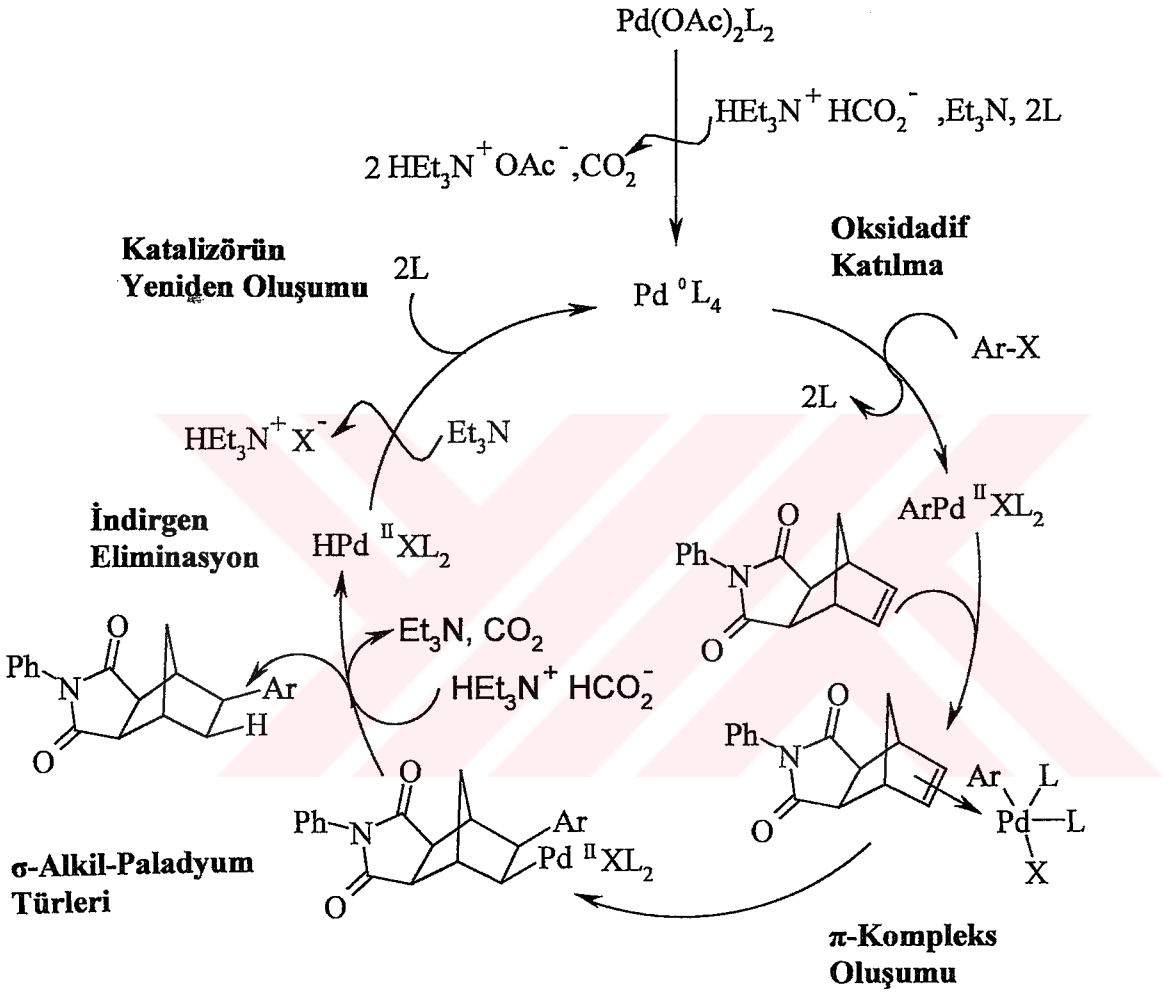
Diğer taraftan, erkeklerde görülen prostat hastalığının günümüzde hızla artması, bu hastalığa karşı bulunabilecek ilaç arayışını da hızlandırmıştır. α -1A Adrenerjik reseptör (prostat hastalığına karşı) olarak bir dizi siklik imid türevleri sentezlenmiştir (DiPardo vd., 2001).



Bunun yanı sıra, bisiklik imidlerin indirgenmesiyle elde edilen substitue izoindolin türevlerinin de sinir hastalıklarında ilaç olarak kullanılması nedeniyle, bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, çalışmamızda bisiklik imid bileşiği 4-fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid başlangıç maddesi olarak seçilmiştir.

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

Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında başlangıç maddesinin paladyum(II)asetat katalizörlüğünde aril- ya da hetarilsubstitue halojenlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Pd(OAc)₂ ve TPAs ile oluşturulan kompleksi takiben iyodobenzen, 2-kloroiyodobenzen, 4-kloroiyodobenzen ve 2-iyodotiyofer reaktifleriyle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonlarının yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Ar-X= İyodobenzen, 2-kloroiyodobenzen, 4-kloroiyodobenzen, 2-iyodotiyofer

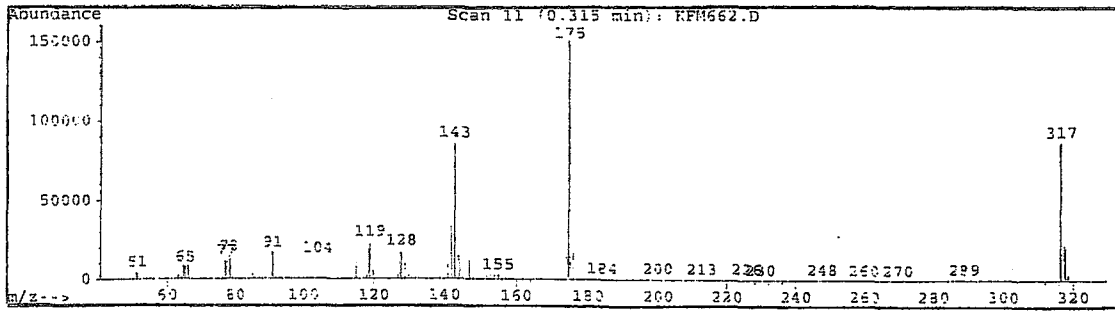
Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek dört yeni bileşik sentezlenmiştir. 2,4-Dikloroiyodobenzen ve benzil klorür ile yapılan denemeler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımlarından (n-hekzan/etil asetat) kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen ve Bileşik 1'den türeyen hidroarilasyon ürünlerinin IR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsüstituentin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının azalıp, aromatikliğin arttığı monosüstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

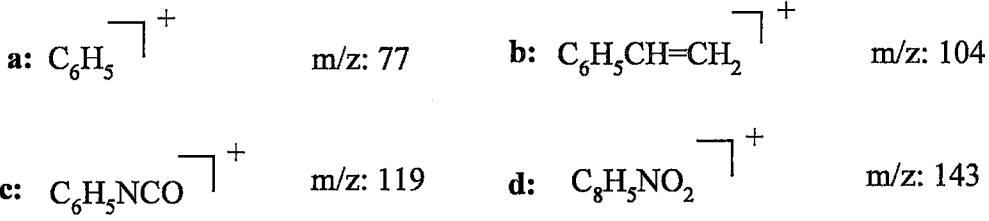
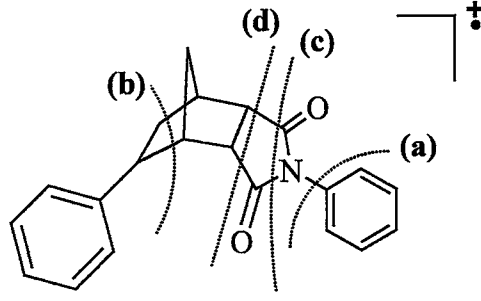
Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumunda yer alan ve kaynaklarca desteklenen (Lambert, 1998; Balcı, 2000) çifte bağa özgü kimyasal kaymaların yok olduğu ve buna bağlı olarak aromatik ve alifatik protonların arttığı gözlenmiştir. Köprübaşı protonları beklenildiği gibi 5-pozisyonuna bağlanan grubun etkileşimine bağlı olarak broad yarılmalar göstermiştir.

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

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Aşağıda örnek olarak Bileşik 2'nin kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Şekil 7.1 Bileşik 2'nin MS spektrumu

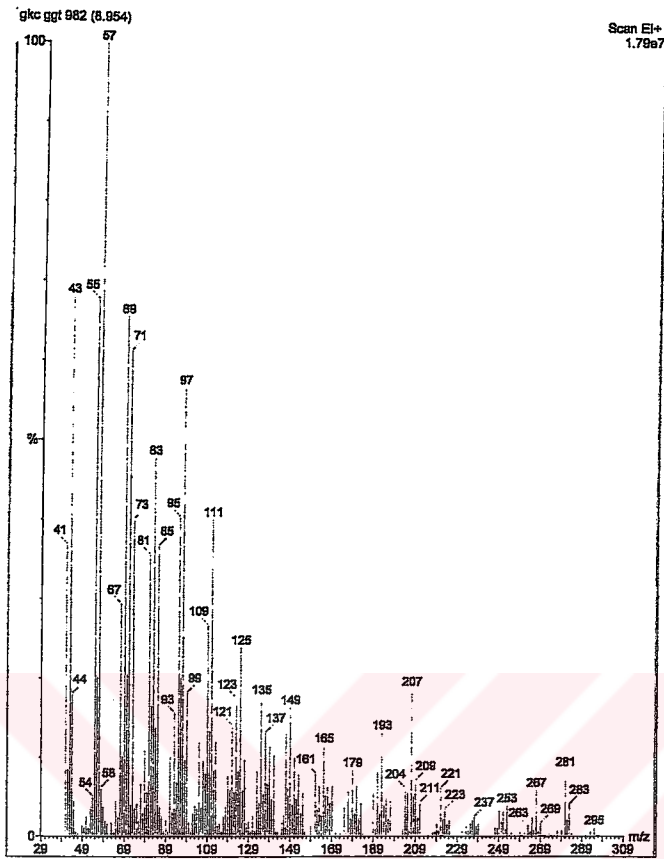


Çalışmamızın üçüncü aşamasında bu bisiklik imidlerin $LiAlH_4$ ile olan indirgenme reaksiyonları incelenmiştir. Çeşitli çözücü ve koşullar denendikten sonra her seferinde taze destillenen THF içerisinde reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

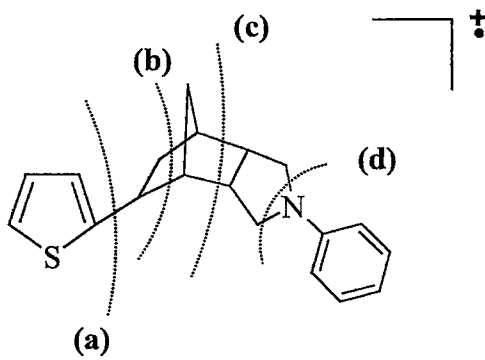
Bileşik 2, 3 ve 5'ten elde edilen siklik izoindolinlerin IR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddelerindeki karbonil gruplarına ait sırasıyla 1782-1710, 1778-1702 ve 1758-1710 bantlarının yok olması indirgenmenin olduğunu göstermektedir. Bu verilerin doğrultusunda yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan 1H NMR analizleri ele alındığında, N- CH_2 protonlarının beklenildiği gibi (Balcı, 2000) kimyasal kaymalarının aşağı alanda yer alması yapılara kesinlik kazandırmaktadır. Ancak nükleer magnetik rezonans spektrumlarını kendi olanaklarımızla başka üniversitelerde aldığımız için kloroform-d' den kaynaklanan kirlilikler spektrumda yer almaktadır.

Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddelerinde sırasıyla 177.2, 176.9 ve 177.1 ppm' de yer alan ve karbonil karbonuna karşılık gelen pikler indirgenme ürünlerinde yer almamaktadır. Bu da yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bunlara ilaveten, yapılan kütle spektrumları incelendiğinde, bileşiklere ait moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarının bileşiklerin molekül ağırlıkları ile orantılı olduğu saptanmıştır. Aşağıda örnek olarak Bileşik 7'nin kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Şekil 7.2 Bileşik 7'nin MS spektrumu



Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin spektroskopik verileri toplu halde değerlendirildiğinde bisiklik imidlerin paladyum(II)asetat katalizörlüğünde çeşitli aril- ve hetarihlojenürlerle yapılan hidroarilasyon reaksiyonlarının ve bunun yanı sıra bu bileşiklerin indirgenme reaksiyonlarının başarıyla gerçekleştirilebildiği ve kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak izole edilebildikleri ispatlanmıştır.



KAYNAKLAR

Arcadi, A., Marinelli, F., Cacchi, S., Bernocchi, E. ve Ortar, G. (1989), *J. Organomet. Chem.*, 368, 249-256.

Ashimori, A. ve Overman, L. E. (1992), *J. Org. Chem.*, 57:4571.

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

Brana, M.F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S. ve Barlozzari, T. (2001), "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11: 3027-3029.

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.

Catellani, M. ve Chiusoli, G.P. (1988), *J. Organomet. Chem.*, C27-C30:346.

Cortese, N. A. ve Heck, R. F. (1977), *J. Org. Chem.*, 42:3491-3494.

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

DiPardo, R. M., Patane, M. A., Newton, R. C., Price, R., Broten, T. P., Chang, R. S. L., Ransom, R. W., Di Salvo, J., Freidinger, R. M. ve Bock, M. G. (2001), 'Cyclic Imides as Potent and Selective α -1A Adrenergic Reseptor Antagonists', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11:1959-1962.

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.

Erdik, E. (1992), 'Transition Metal Catalyzed Reactions of Organozinc Reagents', *Tetrahedron*, 48:9577.

Fieser, L. F. ve Fieser, M. (1967), 'Reagents for Organic Synthesis', John Wiley and Sons Inc., New York, Vol.I: 584.

Hirabayashi, K., Nishihara, Y., Mori, A. ve Hiyama, T. (1998), 'A Novel C-C Bond Forming Reaction of Aryl- and Alkenylsilanos. A Halogen-Free Mizoroki-Heck Type Reaction', *Tetrahedron Lett.*, 39:7893-7896.

Hosokawa, T. ve Murahashi, S.-I. (1995), *J. Synth. Org. Chem. Jpn*, 53:1009.

Hundemark, T., Littke, A. F., Buchwald, L. ve Fu, G. C. (2000), 'Pd(PhCN)₂Cl₂/P(t-Bu)₃. A Versatile Catalyst for Sonogashira Reactions of Aryl Bromides Room Temperature', *Organic Letters*, 2:1729-1731.

Jutand, A. ve Mosleh, A. (1997), 'Nickel- and Palladium- Catalyzed Homocoupling of Aryl Triflates. Scope, Limitation and Mechanistic Aspects', *J. Org. Chem.*, 62:261-274.

Kondolff, I., Doucet, H. ve Santelli, M. (2003), 'Tetrphosphine/Palladium-Catalyzed Heck Reactions of Aryl Halides with Disubstituted Alkenes', *Tetrahedron Lett.*, 44:8487-8491.

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

Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A. ve Cooks, R. G. (1998), *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.

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

Liu, Q. ve Burton, D. J. (1997), 'A Facile Synthesis of Diynes', *Tetrahedron Lett.*, 38:4371-4374.

Miyaura, M. ve Suzuki, A. (1995), *Chem. Rev.*, 95:2457.

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.

Oellien, F. ve Ihlenfeldt, W. D. (2002), *Drawing Programme, ComSpec3D*.

Oppolzer, W. (1995), In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Pergamon, Oxford, Vol. 12.

Overman, L. E. ve Poon, D. (1997), *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 36:518.

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

Paquette, L. A., Kravetz, T. M., Böhm, M. C. ve Gleiter, R. (1983), 'Stereochemically Specific Diels-Alder Additions to Norbornyl- and Norbornenyl-Fused Systems', *J. Org. Chem.*, 48:1250-1257.

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

Pouchert, C. J. (1983), *The Aldrich Library of NMR*, Aldrich Chemical Inc., USA.

Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A. (2002), *Tetrahedron*, 56:5959-5989.

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

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

Stille, J. K. (1986), *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 25:508.

Storsberg, J. (2001), 'Palladium-katalysierte C-C Verknüpfungsreaktionen an(hetero)bicyclischen Alkanen: Methodische Untersuchungen und Anwendungen' Adlı Doktora Çalışması, Technischen Universität Clautshal-Almanya.

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

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

Williamson, K. L. (1994), *Macroscale and Microscale Organic Experiments*, D. C. Heath and Company, Canada.

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

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

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi	17.07.1980	
Doğum Yeri	İstanbul	
Lise	1994-1997	Bilfen Lisesi
Lisans	1997-2001	İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2001-2004	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı Kurumlar

2004-Devam ediyor	Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi
-------------------	---