

168330

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOYMAMIŞ TRİSİKLIK ANHİDRİD BİLEŞİĞİNİN
HECK TİPİ HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI**

Kimyager Emel PELİT

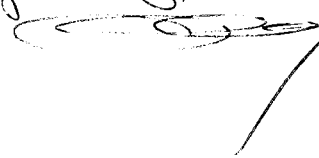
FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Zuhel TURGUT (YTÜ)


Doç. Dr. Zuhel Turgut

Doç. Dr. Nüket Öcal


Prof. Dr. Ayşe Tülayoğlu


İSTANBUL, 2004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	iv
ÖNSÖZ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. HECK REAKSİYONLARI.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Heck Reaksiyon Mekanizması.....	2
1.2.1 İlk Aktivasyon Aşaması.....	2
1.2.2 Oksidatif Katılma Aşaması.....	3
1.2.3 Koordinasyon-Bağlanma Aşaması.....	3
1.2.4 Paladyum Hidrür Ayrılma Aşaması.....	3
1.2.5 Pd(0)'ın Tekrar Oluşum Aşaması.....	4
1.3 Heck Reaksiyonları Kullanılarak Kompleks Moleküllerin Sentezlenmesi.....	4
1.4 Alkilallen, Ariliodür ve Dienofilleri içeren Üç-Üyeli Heck-Diels-Alder Cascade Reaksiyonları.....	17
2. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI).....	26
2.1 Giriş.....	26
2.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması.....	26
2.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar.....	33
2.3.1 Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması.....	33
2.3.2 Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar.....	35
2.3.3 Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar.....	37
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	38
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	38
3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	39
3.3 Susuz Trietilaminin Hazırlanması.....	39
3.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması.....	39
3.5 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması.....	40
3.6 Susuz Toluen Hazırlanması.....	40
3.7 Susuz Dietil Eter Hazırlanması.....	40
3.8 Siklopentadienin Saflaştırılması.....	40
3.9 Schlenk Sistemi.....	40

4.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	42
4.1	Genel Bilgi.....	42
4.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 1, $C_9H_8O_3$).....	43
4.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	43
4.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2,3-Dimetoksikarbonil-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 2, $C_{10}H_{12}O_5$).....	45
4.3.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	45
4.4	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	47
4.4.1	Bisiklo[2.2.1]hept-5-fenil-2,3-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 3, $C_{15}H_{14}O_3$).....	50
4.4.1.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	50
4.4.2	Bisiklo[2.2.1]hept-5-(2-tiyenil)-2,3-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 4, $C_{13}H_{12}O_3S$).....	54
4.4.2.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	54
4.4.3	2,3-Dimetoksikarbonil-5-fenil-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 5, $C_{16}H_{18}O_5$).....	58
4.4.3.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	58
4.4.4	2,3-Dimetoksikarbonil-5-(2-tiyenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 6, $C_{14}H_{14}O_5S$).....	62
4.4.4.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	62
4.4.5	2,3-Dimetoksikarbonil-5-(4-klorofenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 7, $C_{16}H_{18}O_5Cl$).....	68
4.4.5.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	68
4.4.6	2,3-Dimetoksikarbonil-5-(2,4-diklorofenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 8, $C_{16}H_{16}O_5Cl_2$).....	74
4.4.6.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	74
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	79
	KAYNAKLAR.....	84
	ÖZGEÇMİŞ.....	86

KISALTMA LİSTESİ

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

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1	Heck reaksiyonunun genel gösterimi..... 1
Şekil 1.2	Heck reaksiyonunun genel mekanizması..... 2
Şekil 1.3	Tek dişli fosfin kompleksleri için nötral ve katyonik yol..... 3
Şekil 1.3.1	2-Bromosikloheksiltriplatlardan elde edilen asimetrik 1,6-disubstitue 1,3,5-hekzatrienler.....6
Şekil 1.3.2	Bisiklo[4.4.0]dekanon ve bisiklo[4.4.0]nonanon sentezinde yeni bir yol..... 7
Şekil 1.3.3	Metilensiklopropan üniteleri içeren 2-bromo-1,6-dienlerin molekülüçi Heck reaksiyonları..... 7
Şekil 1.3.4	Metil-substitue metilensiklopropan uçlu molekülüçi pd-katalizörlü reaksiyon ile sentezlenen çapraz konjuge trienler..... 8
Şekil 1.3.5	Domino-Diels-Alder reaksiyonları için çapraz-konjuge trienler..... 9
Şekil 1.3.6	Molekül içi-moleküller arası domino Heck ve Diels-Alder reaksiyonları..... 10
Şekil 1.3.7	Yeni üç-üyel reaksiyonun olası durumları..... 10
Şekil 1.3.8	Metil bisiklopropilidenkarboksilatın regioselektif karbopaladasyonu..... 11
Şekil 1.3.9	Tek reaksiyonla oluşan dokuz yeni karbon-karbon bağı..... 12
Şekil 1.3.10	Homoallilin allilpaladyuma çevrilmesini içeren bisiklopropilidenin domino reaksiyonları..... 12
Şekil 1.3.11	Aynı yapıya sahip başka bir üç-üyel reaksiyon..... 13
Şekil 1.3.12	Jeffery koşulları altında 1,2,3-tribromobenzenlerin üç katlı Heck bağlanma reaksiyonları..... 14
Şekil 1.3.13	Altı katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu..... 15
Şekil 1.3.14	Hekzabromobenzenin altı katlı Suzuki çapraz-bağlanma reaksiyonu ile elde edilen fonksiyonel olarak substitue hekzakis(tert-alkilatenil)benzen bileşiği..... 16
Şekil 1.3.15	Hekzabromotrifenilen bileşiğinin altı katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu..... 17
Şekil 1.4.1	Heck-Diels-Alder cascade reaksiyon sırası..... 19
Şekil 2.1	Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun Pd ⁰ /Pd ^{II} katalitik çevrimi..... 27
Şekil 2.2	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması..... 28
Şekil 2.3	Norbornen örneğinde tek dişli ligandlar için indirgen Heck reaksiyonunun Pd ^{II} /Pd ^{IV} katalitik çevrimi..... 29
Şekil 2.4	İyodobenzen ve fenilasetilen örneğindeki Sonogoshira-reaksiyonunun katalitik çevrimi..... 31
Şekil 2.5	Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi..... 32
Şekil 2.6	Paladyum ile katalizlenen arilhalojenürlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi..... 32
Şekil 3.1	Schlenk sisteminin görünümü..... 41
Şekil 4.1	Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)..... 44
Şekil 4.2	Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)..... 46
Şekil 4.3	Bileşik 1'den elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi..... 48
Şekil 4.4	Bileşik 2'den elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi..... 49
Şekil 4.5	Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)..... 51

Şekil 4.6	Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	52
Şekil 4.7	Bileşik 3'ün MS spektrumu.....	53
Şekil 4.8	Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr).....	55
Şekil 4.9	Bileşik 4'ün ^1H NMR spectrumu (CDCl_3).....	56
Şekil 4.10	Bileşik 4'ün MS spektrumu.....	57
Şekil 4.11	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr).....	59
Şekil 4.12	Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	60
Şekil 4.13	Bileşik 5'in MS spektrumu.....	61
Şekil 4.14	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr).....	63
Şekil 4.15	Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	64
Şekil 4.16	Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	65
Şekil 4.17	Bileşik 6'nın HETCOR spektrumu (CDCl_3).....	66
Şekil 4.18	Bileşik 6'nın MS spektrumu.....	67
Şekil 4.19	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr).....	69
Şekil 4.20	Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	70
Şekil 4.21	Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	71
Şekil 4.22	Bileşik 7'nin HETCOR spektrumu (CDCl_3).....	72
Şekil 4.23	Bileşik 7'nin MS spektrumu.....	73
Şekil 4.24	Bileşik 8'in IR spektrumu.....	75
Şekil 4.25	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	76
Şekil 4.26	Bileşik 8'in ^{13}C NMR spekturumu (CDCl_3).....	77
Şekil 4.27	Bileşik 8'in MS spektrumu.....	78
Şekil 5.1	Bileşik 4'ün MS spekturumu.....	81
Şekil 5.2	Bileşik 6'nın MS spektrumu.....	82

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1.4.1 Ariliodür, dimetilallen ve N-metilmaleimid bileşiklerinin Pd(0) katalizörlüğündeki cascade reaksiyonları.....	19
Çizelge 1.4.2 Heteroaril/viniliodürler ile dimetilallen ve N-metilmaleimid bileşiklerinin reaksiyonları.....	21
Çizelge 2.1 Trifenilarsin (TPAs) ligandı ile bulunan hidroarilasyon ürünlerinin trifenilfosfine (TPP) göre kıyaslanması.....	34
Çizelge 2.2 Norbornenin hidroarillendirilmesi ile indirgenme davranışına yönelik araştırma sonucu.....	36
Çizelge 2.3 Çözütünün değiştirilmesi ile ligandların etkisinin araştırılması.....	37
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	38

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde büyük emeği bulunan, çalışmamın hem laboratuvar hem de yazım aşamasıyla titizlikle ilgilenen ve manevi desteğini esirgemeyen değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Zuhal Turgut'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Derin bilgi ve tecrübesiyle bu çalışmanın sonuçlanmasında büyük katkısı bulunan ve manevi desteğini her zaman hissettiğim değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlemiş olduğumuz maddelerin bazı spektrumlarının 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 Yrd. Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Yrd. Doç. Çiğdem Yolaçan'a, Sayın Arş. Gör. Emine Bağdatlı'ya, Sayın Arş. Gör. Gökçe Göksu'ya ve emeği geçen tüm hocalarım ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, her zaman yanımda olup, her konuda beni destekleyen sevgili aileme; başta annem Tenzile Pelit ve babam Yaşar Pelit olmak üzere, sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: YTJAF 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.

Yapılan çalışmalar ile substitue bisiklik anhidrid bileşiklerinin polimer ürünler oluşturma dışında antibiyotik, diüretik, anti-kanser gibi birçok biyolojik aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Bremer,R.E., 2000).

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

Yapılan kaynak araştırmalardan sonra hazırlanan bu çalışma başlıca üç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddeleri olarak kullanılacak bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilik anhidrid ve 2,3-dimetoksikarbonil-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en'in hazırlanmasını, ikinci aşama ise bu bileşiklerin aril halojenürlerle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HETCOR ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Biyolojik aktivite, Bisiklik anhidridler, Bisiklik esterler, Heck-tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları.

ABSTRACT

Most of the chemical investigations have been focused on the synthesizing of the new compounds possibly having biological activities; determination and measuring of these activities.

It has been shown that bicyclic anhydride compounds have antibiotic, diuretic and anti-cancer properties besides forming polymers (Bremer, R.E., 2000; Jamie, J. vd., 2005).

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).

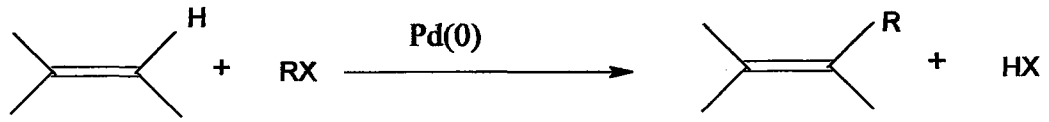
This study planned after a wide literature surveys, is consist of three steps. The first step is the synthesizing of initial materials bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxanhydride and 2-3-dimetoxycarbonyl-7oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene, the second one, its Heck-type hydroarylation reactions with aryl halides. In the last step, the structure determination of all new compounds by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HETCOR and MS spectroscopic data.

Keywords : Biological activity, Bicyclic anhydrides, Bicyclic esters, Heck-type Hydroarylation Reactions.

1. HECK REAKSİYONLARI

1.1 Giriş

Mizoroki (1971) ve Heck (1972) birbirlerinden bağımsız olarak yürüttükleri çalışmalar sonucu alkenlerin paladyum katalizörlüğünde arilasyonunu ve vinilasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Yolaçan 2003). Heck Reaksiyonu olarak bilinen bu yöntem yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için günümüzde yoğun olarak çalışılmaktadır (Beletskaya ve Cheprakov, 2000; Mayo ve Tam, 2002).



R= aril, vinil; X= I, Br, COCl, OTf

Şekil 1.1 Heck reaksiyonunun genel gösterimi

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

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

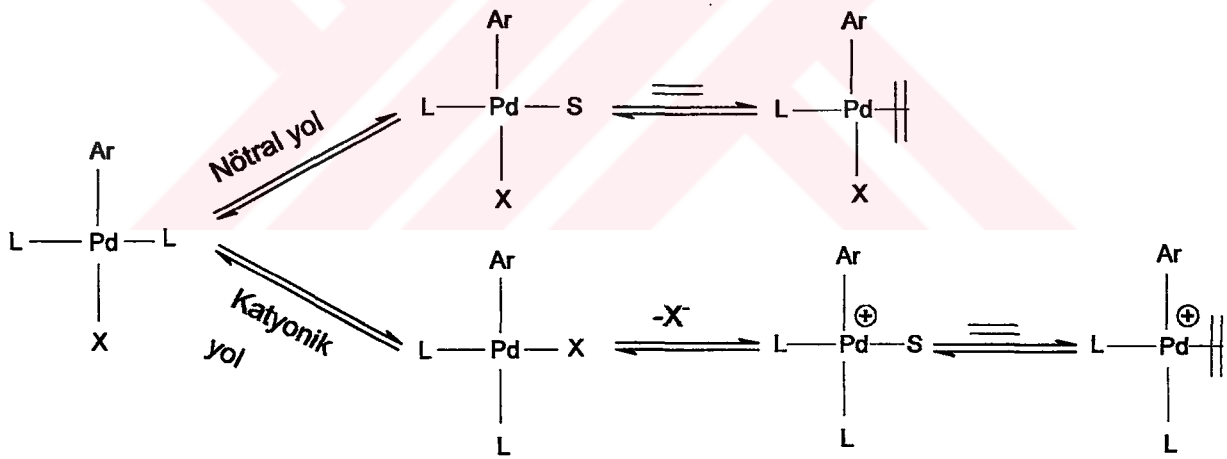
Heck reaksiyonlarında katalitik çevrim, Pd(II) komplekslerinin Pd(0)'a indirgenmesi ile başlar. Ligand türlerinin oluşumu dengeyi değiştirir. Pd(0) komplekslerinin değişen karakterlerinden dolayı, çeşitli koordinasyon iskeletleriyle, daha reaktif ya da daha az reaktif türleri oluşabilir. Bu ilk aşamayı, Amatore ve Jutand (1992, 1999, 2000) fosfin esaslı ligandlarla çalışarak açıklamışlardır. Pd(OAc)₂ ve nPPh₃ (n≥2) karışımı ya da Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ kompleksi, aril ya da vinil halojenürler, ariltriğerler ya da alil asetatlar içeren reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılmaktadır. Trifenil fosfin, iki değerlikli paladyum diasetatı, (0) değerlikli paladyuma indirgemekte ve kendisi trifenil fosfin okside yükseltgenmektedir.

1.2.2 Oksidatif Katılma Aşaması

Düşük değerlikli geçiş-metal komplekslerinin C-X bağlarına oksidatif katılması organometalik kimyanın en temel yöntemleri arasında yer alır. Oksidatif katılma, C-X bağı kırılırken aynı zamanda M-C ve M-X bağlarının oluştuğu bir yöntemle ilerler.

1.2.3 Kordinasyon-Bağlanma Aşaması

Bu aşama, çevrimde yeni bir C-C bağının oluştuğu basamak olup substrat selektivitesinde olduğu gibi regio- ve stereo- oluşumlarından da sorumludur. Alken ile oksidatif katılma ürününün reaksiyonu, paladyumun kendine bağlı ligandlardan birini atarak, alken ile kompleks oluşturmasıyla gerçekleşir. Bu, fosfin esaslı ligandlarda denenerek iki farklı yol önerilmiştir. Polar olmayan yol, fosfin gibi nötr ligandın, katyonik yol ise anyonik ligandın ayrılmasıyla ilerler (Shibasaki vd., 1990,; Cabri vd., 1991; Ozawa,1991). Tek dişli fosfin kompleksleri için her iki yol da Şekil 1.3’de gösterilmiştir:

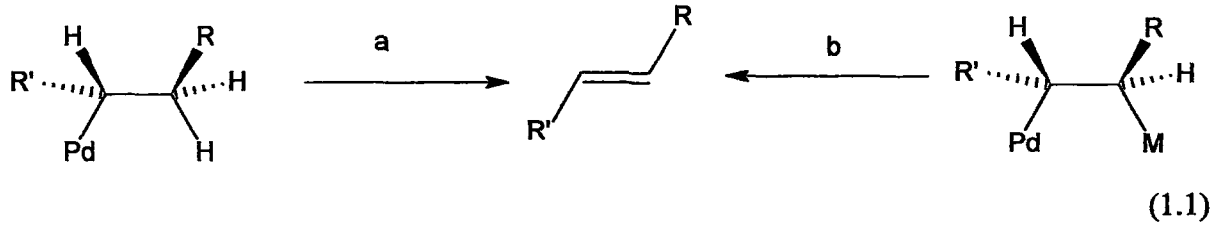


Şekil 1.3 Tek dişli fosfin kompleksleri için nötral ve katyonik yol (S=çözücü)

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

1.2.4 Paladyum Hidrür Ayrılma Aşaması

Kordinasyon-bağlanma basamağını takip eden aşamada ise Pd(0) serbest kalır. PdH çifte bağı serbest bırakmak için elimine olur, bu reaksiyonu Heck-Mizoroki reaksiyonu olarak ifade edilir (a), diğer bir olasılık ise Pd-M kompleksinin ayrılması sonucu yine aynı ürünün oluşmasıdır (b):



1.2.5 Pd(0)'ın Tekrar Oluşum Aşaması

Pd(H)X'in başlangıçtaki Pd(0) kompleksine dönüşmesi ve katalitik döngünün tamamlanması için ortamda bir baz bulunması gerekir. Genellikle trialkilaminler (Et₃N, i-Pr₂Net gibi) ya da anorganik tuzlar (NaOAc, K₂CO₃ gibi) kullanılır. Ancak, bazı durumlarda da proton sünger [1,8-bis(dimetilamino)naftalen] ya da Tl(I) ya da Ag(I) tuzlarından yararlanılır.

1.3 Heck Reaksiyonları Kullanılarak Kompleks Moleküllerin Sentezlenmesi

Heck, Suzuki ve Stille tipi çok yönlü paladyum katalizörlü çapraz-bağlanma reaksiyonları oligo-fonksiyonlu sikloalkenler ve arenler üzerinde yüksek verimlerle uygulanmıştır (Meijere, 2002).

1,2-dibromosikloalkenlerin ya da 2-bromosikloheksenil triflatların Heck tipi reaksiyonları sadece iki katlı bağlanma ürünleri ile sonuçlanırken ikinci substratların Stille tipi bağlanma reaksiyonları triflat ayrılan grubu tarafında kemoselektif olarak meydana gelir ve kolaylıkla Heck reaksiyonlarına uğrayabilen bromobutadien türevlerini verir. Bu şekilde elde edilen 1,3,5- hekzatrienler, bisiklik iskeletleri vermek üzere termal 6π- elektrosiklizasyonuna uğrar.

Bisiklopropiliden, ariliodatlar ve dienofiller ile gerçekleştirilen karbopaladasyon, yeniden düzenlenme ve [4+2] siklokatılma reaksiyonları üç üyeli reaksiyonların yeni bir sınıfını oluşturur. Dienofiller yerine nükleofiller kullanılarak da karbopaladasyon, yeniden düzenlenme ve nükleofilik substitusyondan oluşan diğer bir domino reaksiyonu bisiklopropiliden, aril veya alkenil iyodürleri ile yapılabilir ve pekçok ilginç bileşik elde edilebilir.

Uygun koşullar sağlandığında hekzabromoarenler üzerinde altı katlı bağlanma reaksiyonları dahi başarıyla uygulanabilir.

Heck tipi reaksiyonlar kullanıldığı zaman daha önce elde edilmiş olan ara ürünler hekzaalkenilarenler gibi, intramoleküler halka kapanmasına uğrar ve reaksiyon sonunda beklenen ürünlerin izomerlerinin çok-bileşenli karışımları elde edilir. Stille ve Suzuki tipi altı

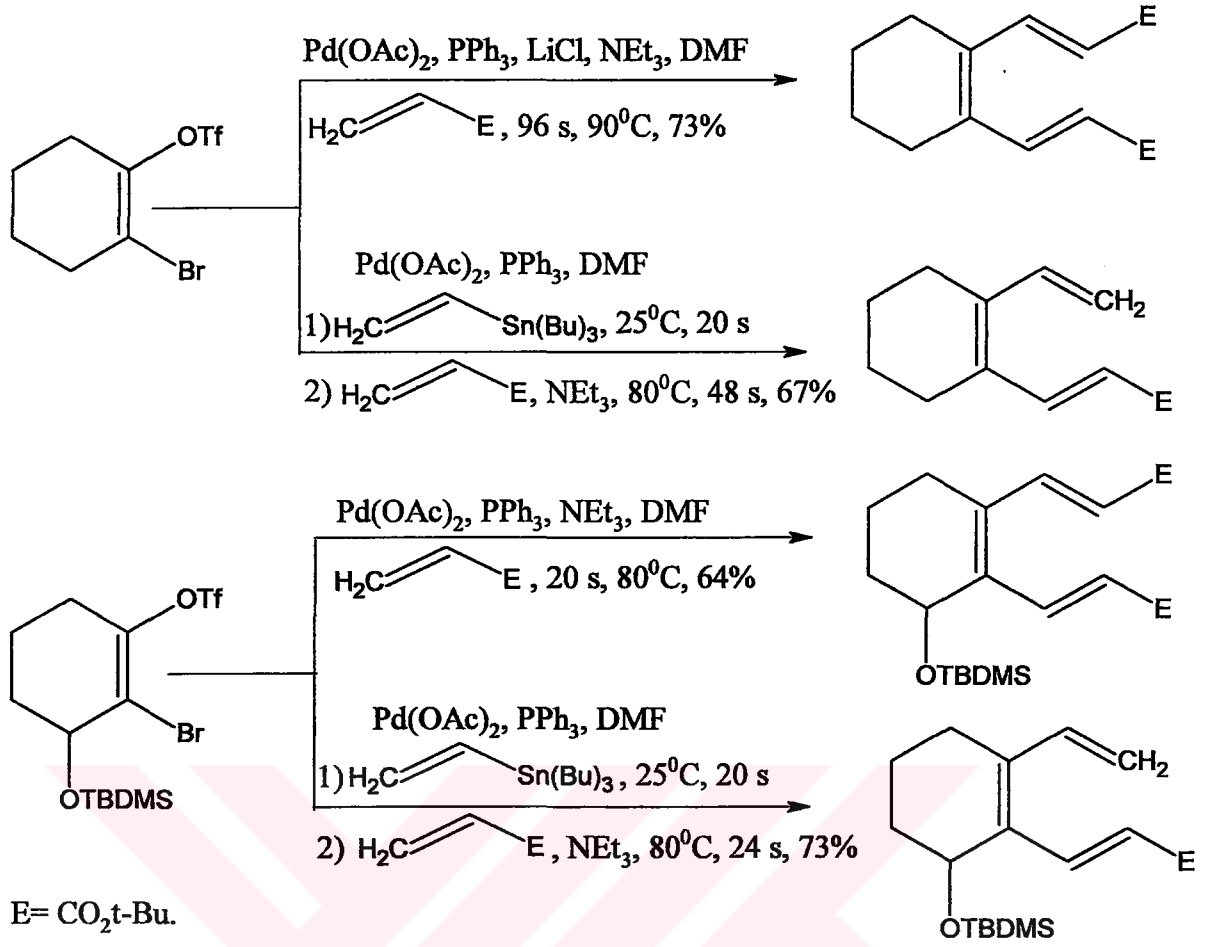
katlı bağlanma reaksiyonları ile ise saf hekzaalkenilenler %73'ün üzerinde verimle elde edilir.

Kristal yapı analizleri, alkenil gruplarının yapısına bağlı olarak altı kolun merkez halkanın aynı tarafında yer alarak ilginç bir cup-shaped molekül oluşturduğunu ya da alternatif olarak merkezin altında ve üstünde yer aldığını göstermektedir.

Bugünkü sentetik metodolojinin gelişimindeki en büyük etkenlerden biri de organik kimyasal transformasyonlardır (Trost, 1994). Bu etkinin artmasını sağlayan adımlardan biri aynı veya farklı transformasyonların birkaç basamağının tek-kaplı reaksiyonlar içinde birleştirilmesidir (Tietze, 1993, 1996).

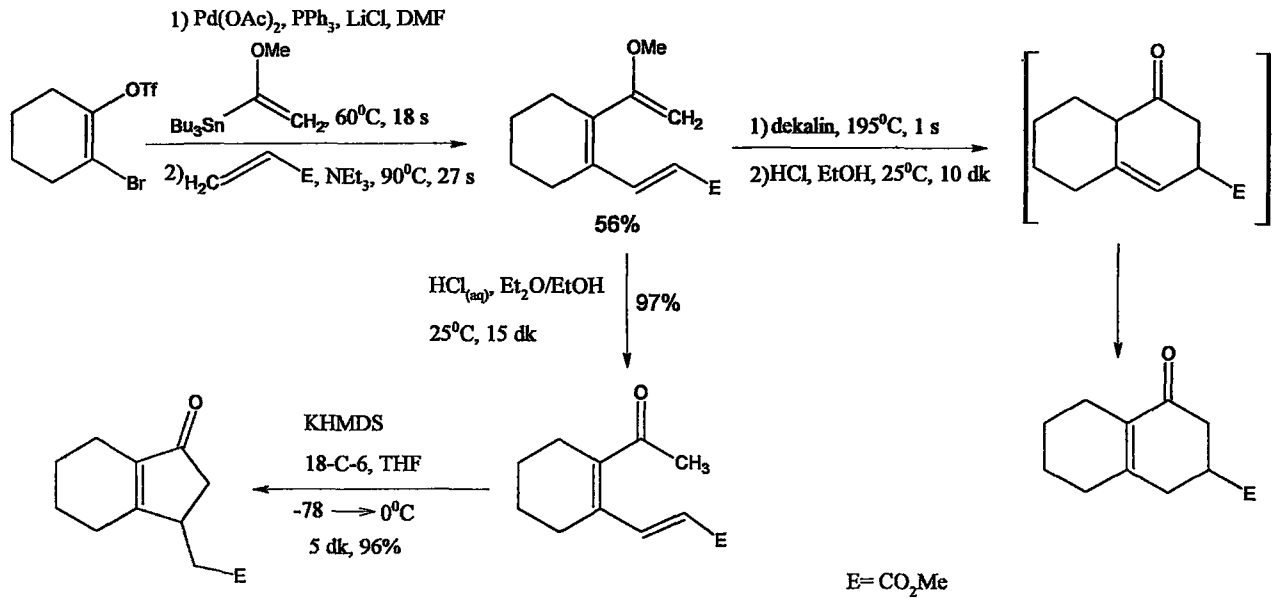
Mizoroki-Heck reaksiyonu yeniden geniş bir şekilde incelendiğinde (Meijere vd., 1994; Heck, 1979, 1982, 1985; Beletskaya ve Cheprakov, 2000) alkenil veya aril halojenürlerin veya perfloroalkilsülfonatların çapraz-bağlanma reaksiyonlarının oligohaloalkenler ve arenlere de kolaylıkla uygulandığı görülmüştür. Yakın zamanda 1,2- dibromosikloalkenlerin iki katlı bağlanma reaksiyonlarının yüksek verimle termal 6π elektrosiklizasyonları için kolaylıkla kullanılabilen (E,Z,E)-1,3,5- hekzatrienleri verebildikleri gösterilmiştir (Reiser v.d, 1987).

İki katlı Heck bağlanma reaksiyonlarında ikinci bağlanma basamağının özellikle alken, stiren veya akrilatlar olduğu gibi elektron çekici grup içerdiğinde ilkinden 50 kat daha hızlı meydana geldiği görülmüştür (Reiser v.d., 1987; Voigt v.d., 1998). Bundan dolayı Heck koşulları altında 2- bromosiklohekzenil triflatlar iki farklı ayrılan grup taşımaya rağmen tert-butil akrilat ile sadece iki katlı Heck bağlanma reaksiyonuna uğrar ve karşılık gelen ürünleri %73 ve %64 verimle verir.



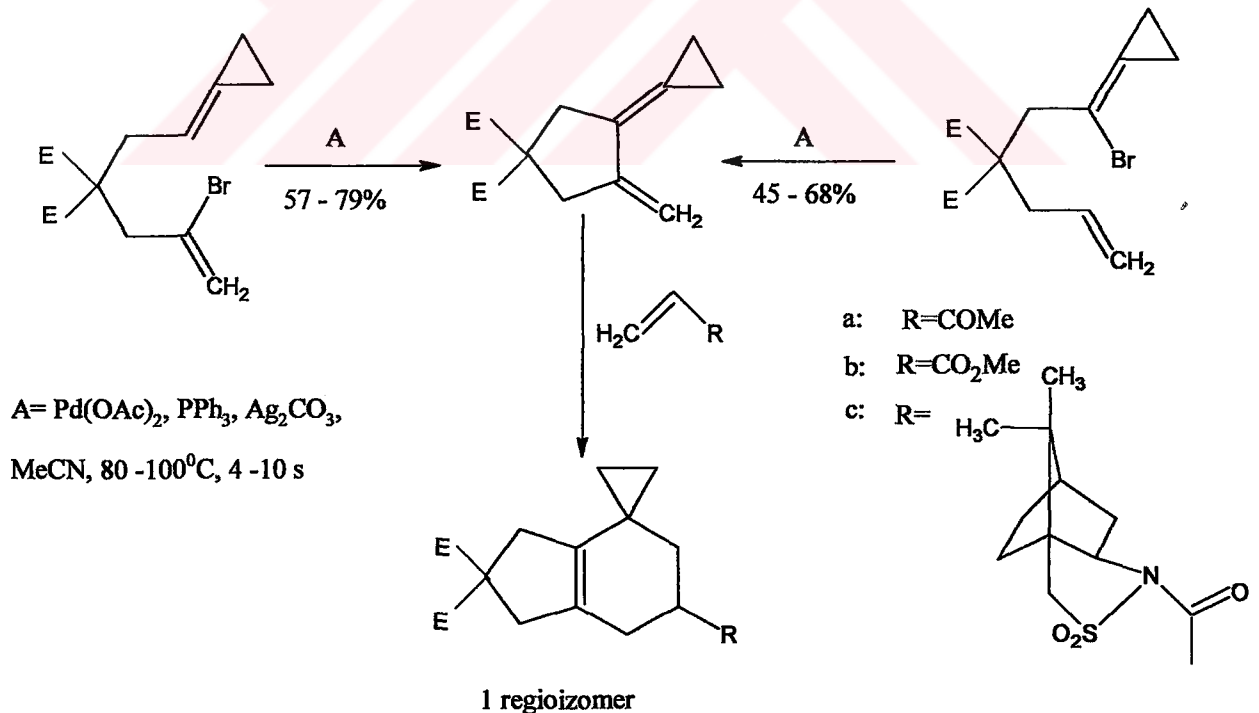
Şekil 1.3.1 2-Bromosikloheksiltriflatlardan elde edilen asimetrik 1,6-disubstitue 1,3,5-hekzatrienler.

Mamafı trietilaminin katılmadığı modifiye koşullarda, bu bromoenol triflatlar oda sıcaklığında tributiletanilstannan ile seçici Stille bağlanması yapar ve ürünlerin verimi; 80°C de ve trietilamin ilavesiyle Stille-Heck bağlanmasıyla %67 ve %73'e yükselir. α -Metoksivinilstannan ile metilakrilatın Stille-Heck tipi reaksiyonu sonucu %56 verimle iki katlı çapraz-bağlanma ürünü elde edilir. Bu ürün doğrudan bir metilketona hidrolizlenebilir. Molekülüçi Michael katılmasına uğrayan enolat bir tetrahidroindanon türevi verir, ancak aynı zamanda bir saat dekalın içinde 195°C sıcaklıkta ısıtıldığında siklizasyon ürününü verir. Bu ürün izole edilememiştir ancak hemen hidroliz edildiğinde metil-2-okso-bi[4.4.0]dec-1(6)-en-4-karboksilatı vermiştir (Zezschwitz vd.,2001). Tüm bu işlemler bir siklohekzanon halkalanmasını meydana getirir.



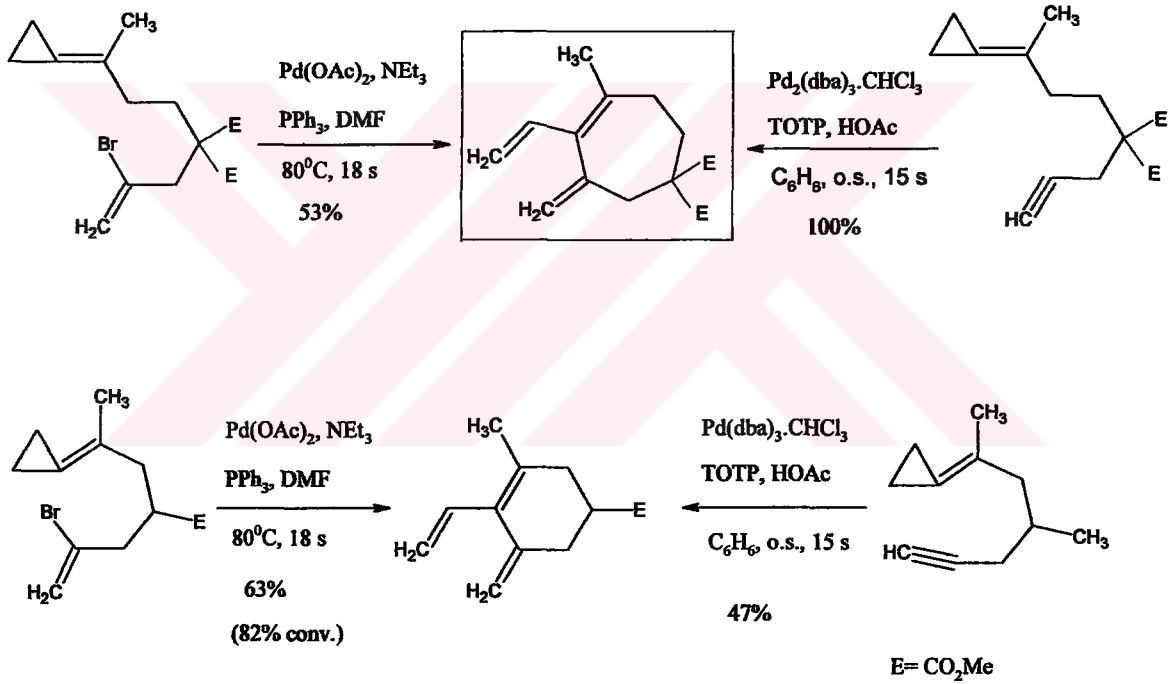
Şekil 1.3.2 Bisiklo[4.4.0]dekanon ve bisiklo[4.3.0]nonanon sentezinde yeni bir yol.

Ayrıca biseksodialkilidensikloalkan ürünleri veren Heck bağlanma reaksiyonlarının ardından aynı kap içinde kolaylıkla Diels-Alder reaksiyonu uygulanabilir (Ang vd, 1996; Bhat vd., 2001). Bu yöntem ara ürün dienin izole edilebilmesinden dolayı iki-basamaklı işlemlerden daha yüksek verimle ürün verir ve özellikle ara ürün dien 1-siklopropiliden-2-metilsiklopentan gibi polimerizasyona uğramaya eğilimli olduğunda son derece uygundur.



Şekil 1.3.3 Metilensiklopropan üniteleri içeren 2-bromo-1,6-dienlerin molekülüçi Heck reaksiyonları

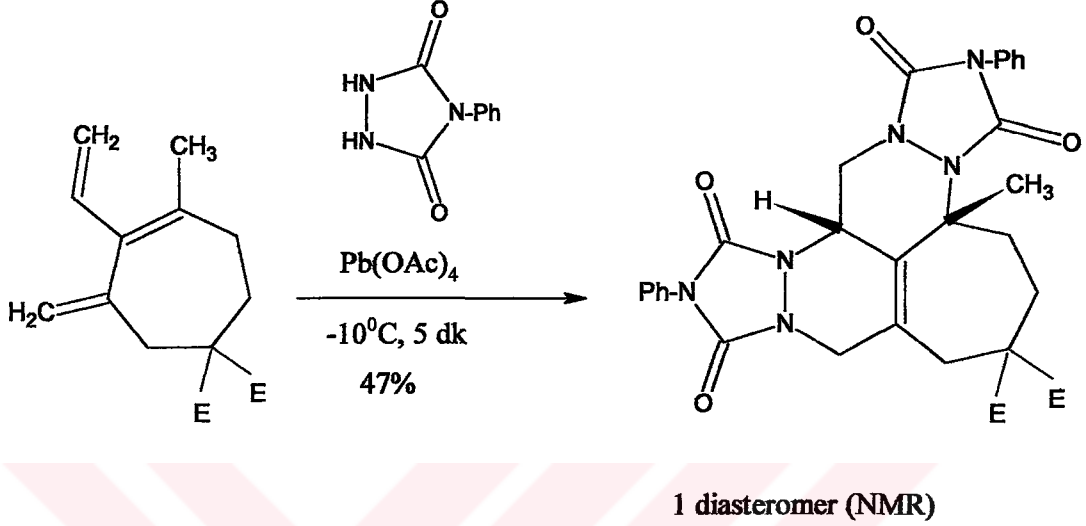
Bu tür dienler oldukça kararsızdırlar ve en fazla %40 verimle izole edilebilirler. Bununla birlikte bir dienofil varlığında gerçekleştirilen reaksiyonda ise molekülü bağlanma-siklotürünü elde edilerek %79 verime ulaşılabilir. Bu regioselektif bir reaksiyondur ve eğer bir kiral dienofil varlığında yapılırsa diastereoselektif olarak meydana gelir (Ang vd., 1996). Aynı siklizasyon-siklokatalıma işlemi her iki uçta metilensiklopropan yerine bir izopropiliden içeren benzer bromodienlerde ise görülmemiştir. Her ne kadar son türündeki spirosiklopropan birimi bir gem-dimetil grubunun benzeriyse de eğer gerekliyse bu, asetik asit içinde bir platinyum katalizör üzerinde katalitik hidrojenasyon ile bir gem-dimetil bileşenine dönüştürülebilir. Bromodienlerin metilensiklopropan üniteleri ile halka açılması olmaksızın bu başarılı eşleşme reaksiyonları metilensiklopropan türevlerinin paladyum katalizörlü siklokatalıma reaksiyonlarının halka açılması ile meydana gelmesi nedeniyle şaşırtıcıdır (Binger vd., 1987,1997).



Şekil 1.3.4 Metil-substitue metilensiklopropan uçlu molekülü pd-katalizörlü reaksiyon ile sentezlenen çapraz-konguge trienler.

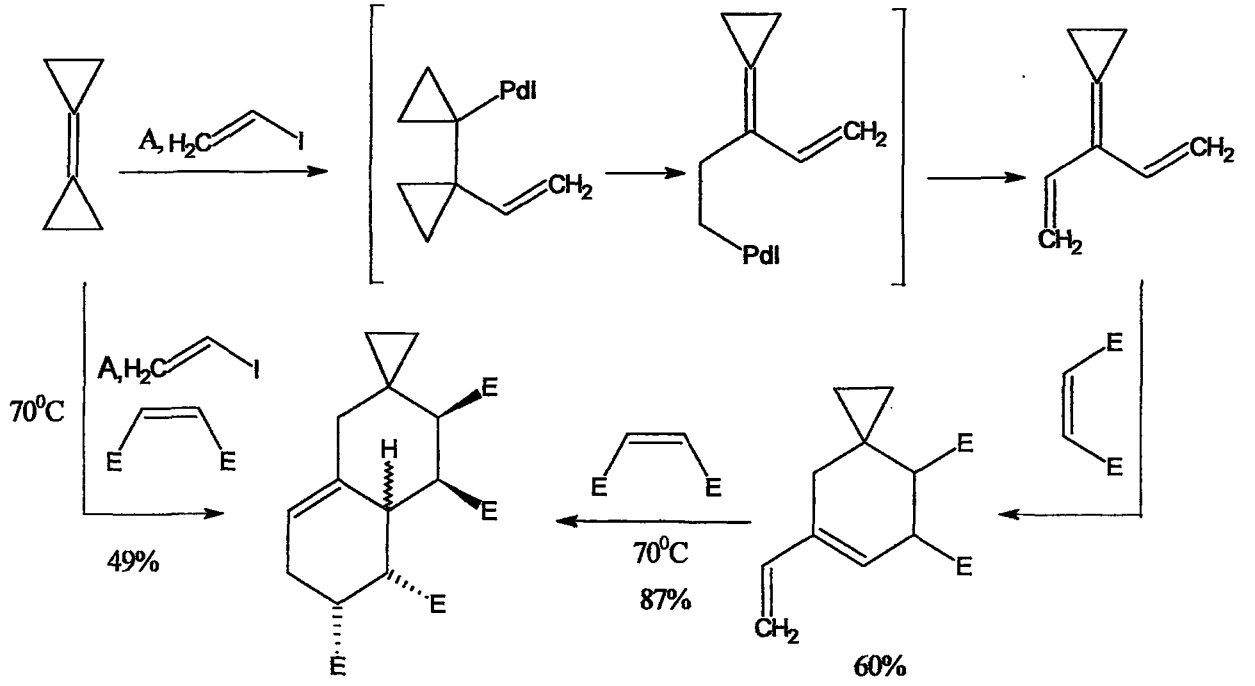
Şekil 1.3.4'de ilave bir metilen grubu taşıyan 2-bromo-1,6-dienlerin metilensiklopropanın vinilik pozisyonuna saldırması ve ilk olarak metilakrilat varlığında tipik Heck karışımı ile muamele edilmesi sonucu oluşan ürün görülmektedir. Ürün şaşırtıcı olarak akrilat içermemiş ve başlangıç metaryellerindeki vinilbromat ile metilensiklopropan arasındaki bağ mesafesine göre olağan n-ekzo-trig-halka kapanmasından beklenenden daha büyük bir halka oluşmuştur. Çapraz-konguge trienler yalnız bromodienlerden değil aynı substitusyon modeli ile Trost

tarafından geliştirilen enin-sikloizomerizasyon koşulları altında enin'lerden de elde edilmiştir (Trost ve Krische, 1998). Bu yolla kolayca elde edilebilen çapraz-konjuge trienler domino Diels-Alder reaksiyonları için kullanılırlar. Gerçekten metilen-vinilsikloheptan türevi N-fenilürazol'un kurşuntetraasetat ile oksidasyonundan elde edilen N-feniltriazolindion (PTAD) ile kolaylıkla Diels-Alder reaksiyonlarına girer (Brase vd., 1995).



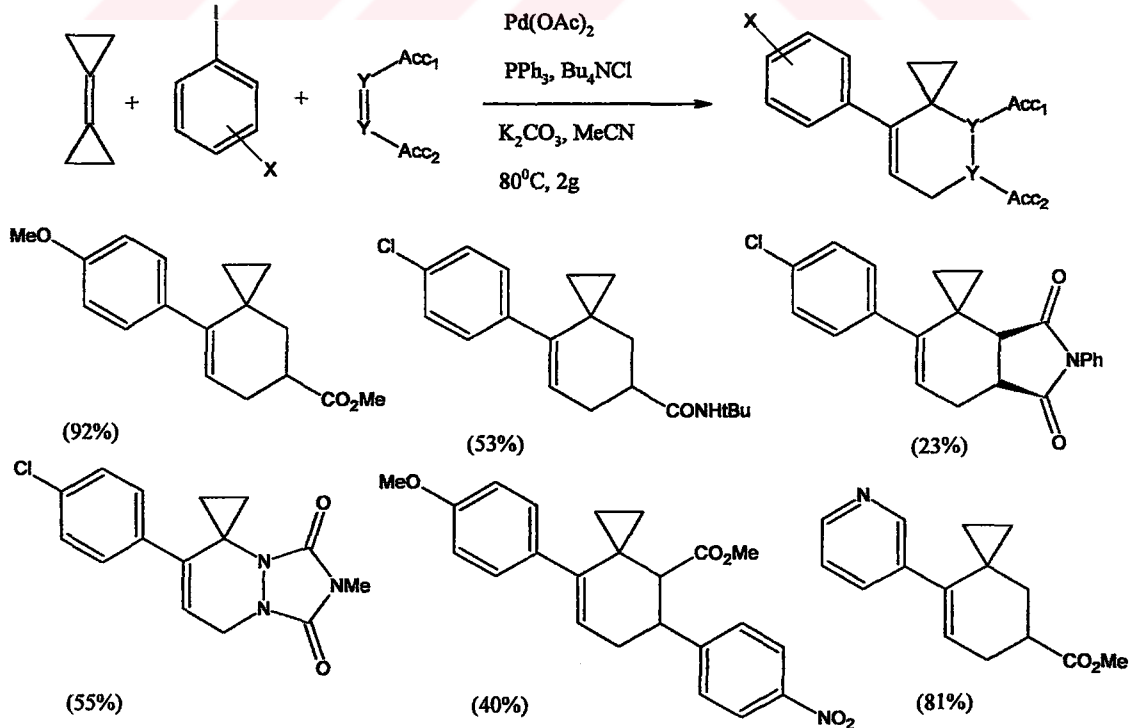
Şekil 1.3.5 Domino-Diels-Alder reaksiyonları için çapraz-konjuge trienler.

Çapraz-konjuge trienlerin metil-substitue metilensiklopropan sistemlerinden oluşumu moleküldışı tarzda bir reaksiyonun yürütmesine izin verir. Bisiklopropiliden tipik bir paladyum önkatalizör varlığında iyodoeten ile reaksiyona sokulduğunda %43 verimle 3-siklopropilidenpenta-1,4-dien'i verir. Bu ürün vinilmetilensiklopropan kısmı ile 35°C sıcaklıkta dimetilmaleat ile reaksiyona girer, ilk üründen yeniden oluşturulan 1,3-dien ünitesi ise dimetilmaleat ile 70°C'de Diels-Alder reaksiyonuna girer ve spirosiklopropan oktahidronaftalin türevi oluşur (Brase vd., 1995).



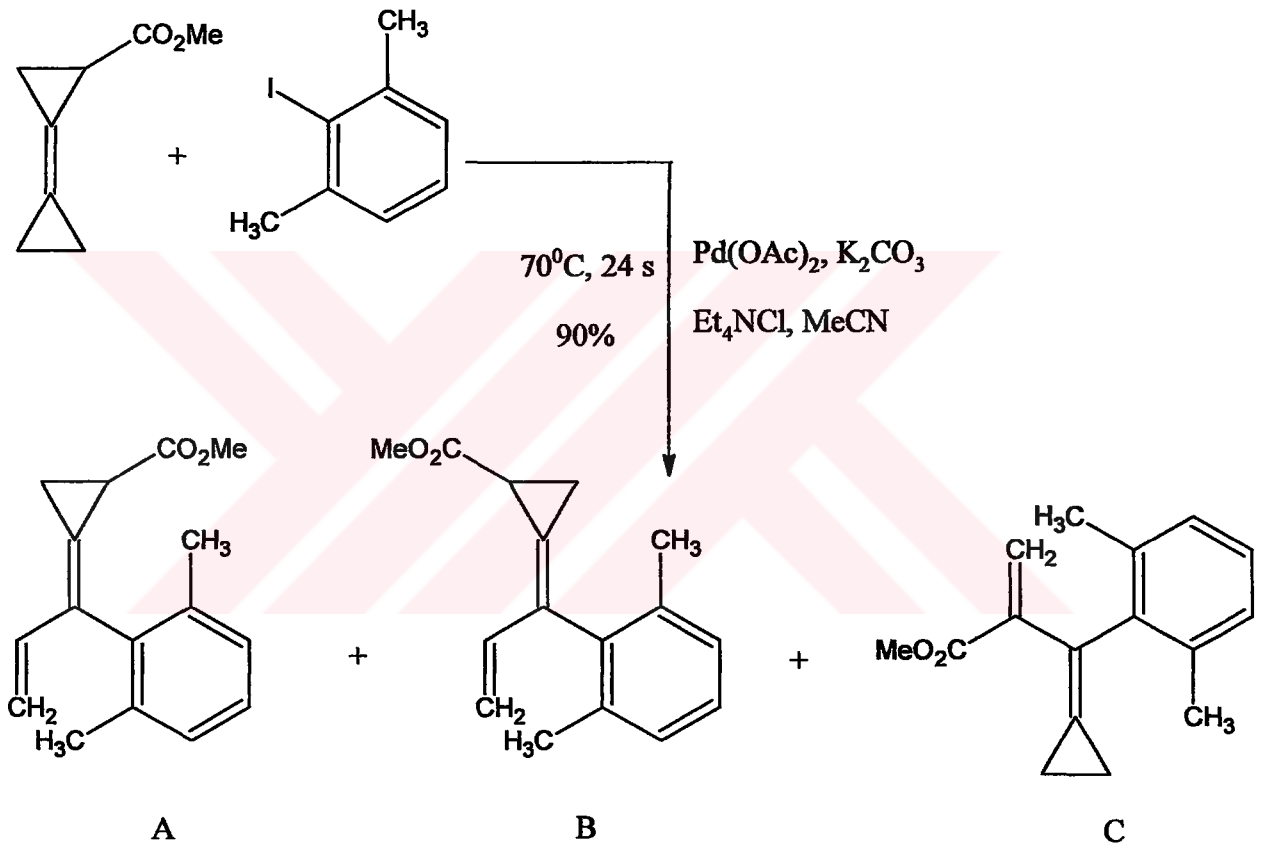
Şekil 1.3.6 Molekül içi-moleküller arası domino Heck ve Diels-Alder reaksiyonları

Aynı ürün, bisiklopropiliden, iyodoeten ve dimetimalenatın 70°C sıcaklıkta paladyum katalizörlüğündeki reaksiyonundan da %49 verimle elde edilmiştir. Bu yeni üç-üyel reaksiyon arilhalojenürlerin pekçok çeşidiyle özellikle de iyodürlerle yürütülebilir (Brase vd., 1995; Nüske vd., 2002).



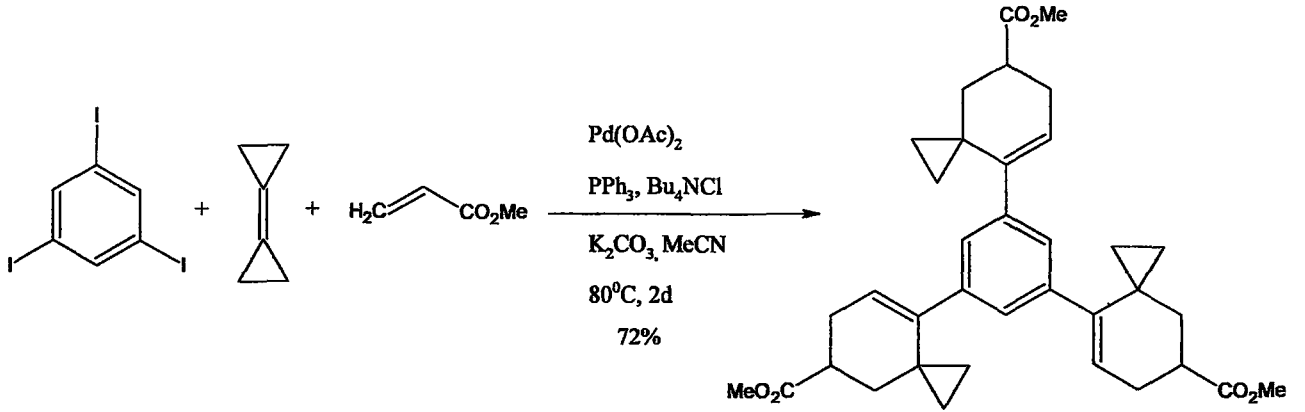
Şekil 1.3.7 Yeni üç-üyel reaksiyonun olası durumları

Bu bağlanma-siklokatalıma işlemlerinden elde edilen ürünlerin verimi özellikle Heck reaksiyonları için Jeffery protokolü uygulandığında ve mümkün olduğunca az çözücü kullanıldığında yüksektir (Meijere vd., 1999). Heteroatomlar bu reaksiyonlara iyodoarenler gibi dienofiller ile getirilebilir ve bisiklopropiliden türevlerinin kullanılması ile kombinasyonel çeşitlilik artırılabilir. Polimerizasyona uğramaya eğilimli olan vinilmetilensiklopropan türevleri aril substituent 2,6-disubstitue olduğunda izole edilebilmiştir. Örneğin 2,6-dimetiliyodobenzen ile metilbisiklopropilidenkarboksilat yüksek verimle izomer A'nın %67 ile üstün olduğu üç izomerik arildien ürün karışımını verir (Nüske vd., 2000).



Şekil 1.3.8 Metil bisiklopropilidenkarboksilatın regioselektif karbopaladasyonu

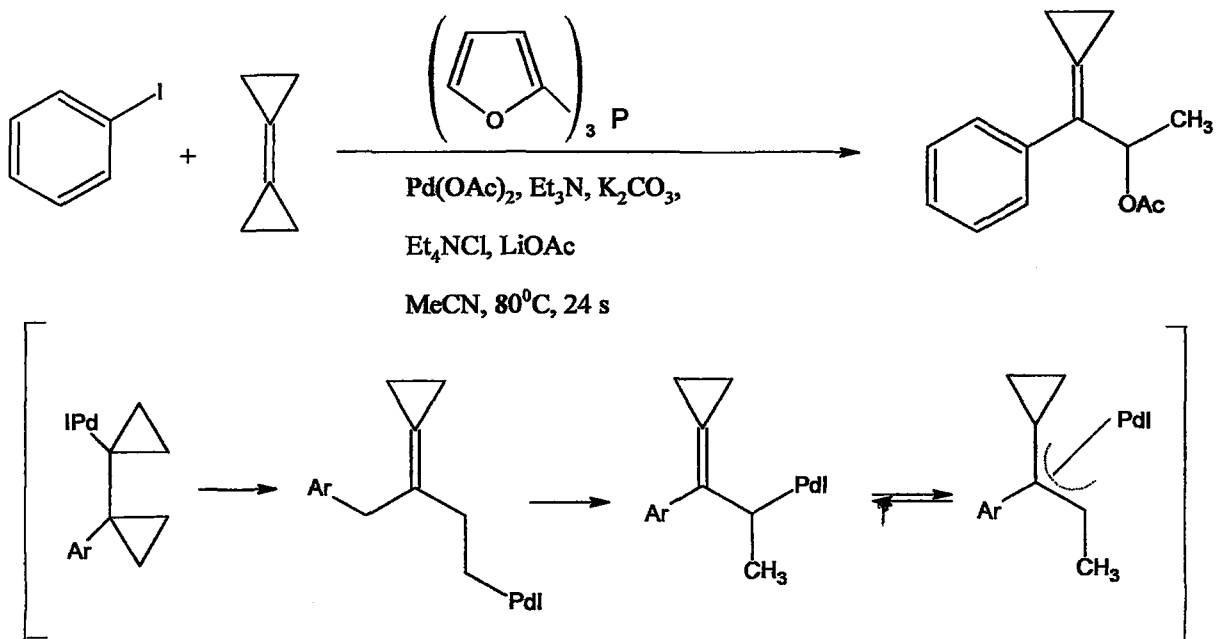
Burada çapraz bağlanma-yeniden düzenlenme-siklokatalıma reaksiyonları ardarda oluşmuştur. 1,2- ya da 1,4- diiyodobenzenle gerçekleştirilen ikinci reaksiyon %83 verimle altı yeni karbon-karbon bağının oluştuğu bir tek diastereomer verir. 1,3,5-triiodobenzen ile benzer dokuz yeni karbon-karbon bağının oluştuğu bağlanma-siklokatalıma ürününü %72 verimle verir.



Şekil 1.3.9 Tek reaksiyonla oluşan dokuz yeni karbon-karbon bağı

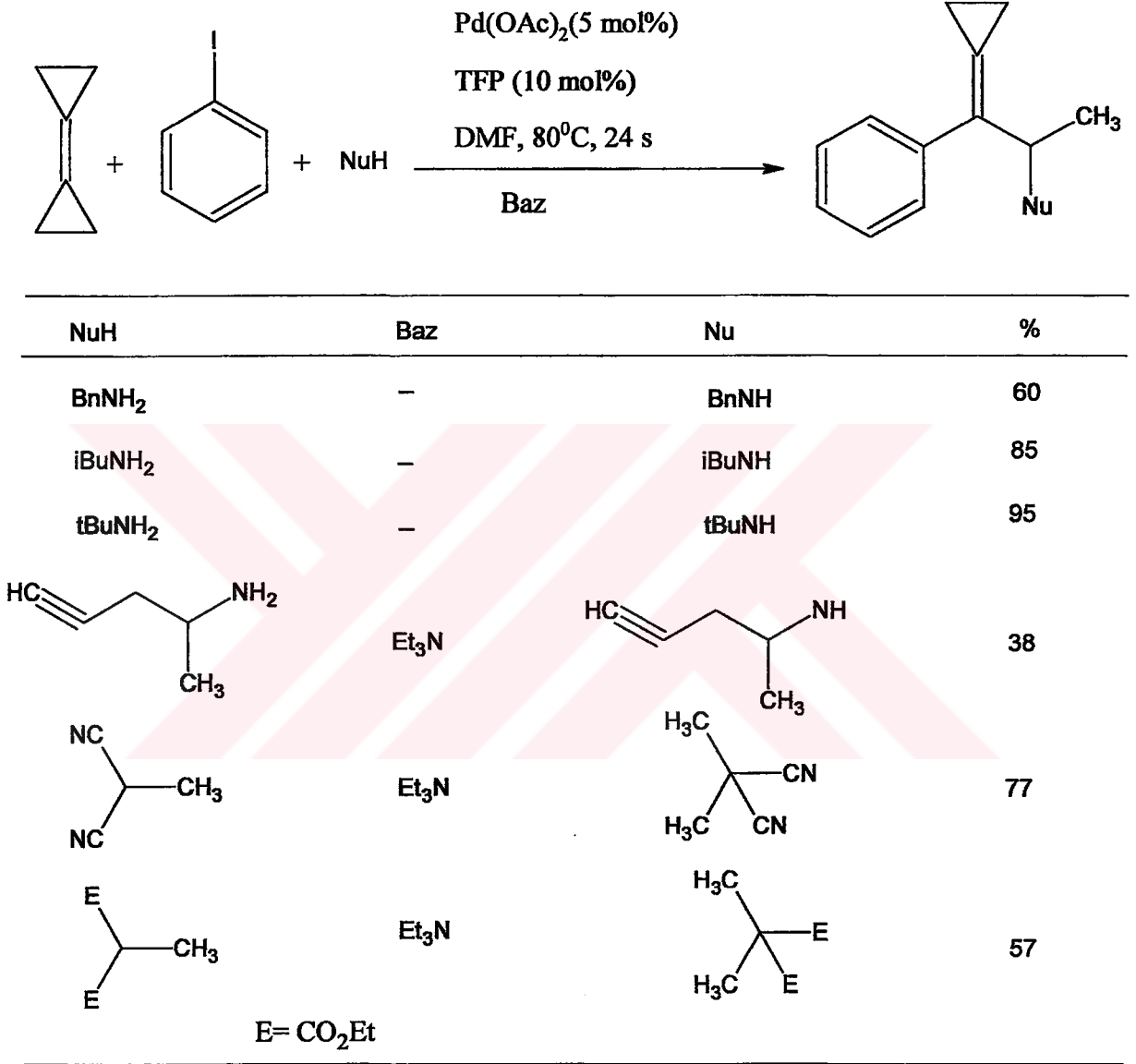
1,2,4,5-tetraiyodobenzen ile dört katlı reaksiyon %47 verimle gerçekleştirilmiş ancak hekzaiyodobenzenden başlayan altı katlı reaksiyon ise ürünler karışımı verir.

Bisiklopropiliden, bir iyodoaren ve bir nükleofil içeren başka yeni bir üç-üyelik reaksiyon yöntemi önceleri bir yan reaksiyon olarak gözlenmiş ancak koşulların ayarlanması ile daha baskın hale getirilmiştir. Yüksek verimle çapraz bağlanma-nükleofilik substitusyon ürünü elde etmek için ligand olarak tris(2-furil)fosfin ile bir π -allilpaladyum ara ürününden meydana gelen asetat iyonu kullanılır (Nüske vd., 2001). Görünüşte bu koşullar altında siklopropilkarbenilin homoallil çevrilmesi ile meydana gelen homoallilpaladyumiyodat ara ürünü, bir π -allilpaladyum ürününe izomerize olur ve bu, asetat iyonunun regioselektif saldırısına uğrar. Bu durumda π -allilpaladyum ara ürünü büyük olasılıkla β -hidrür eliminasyonu ve hidrürpaladyum türünün ters regiokimya ile yeniden katılması sonucu elde edilir (Fournet vd., 1988).



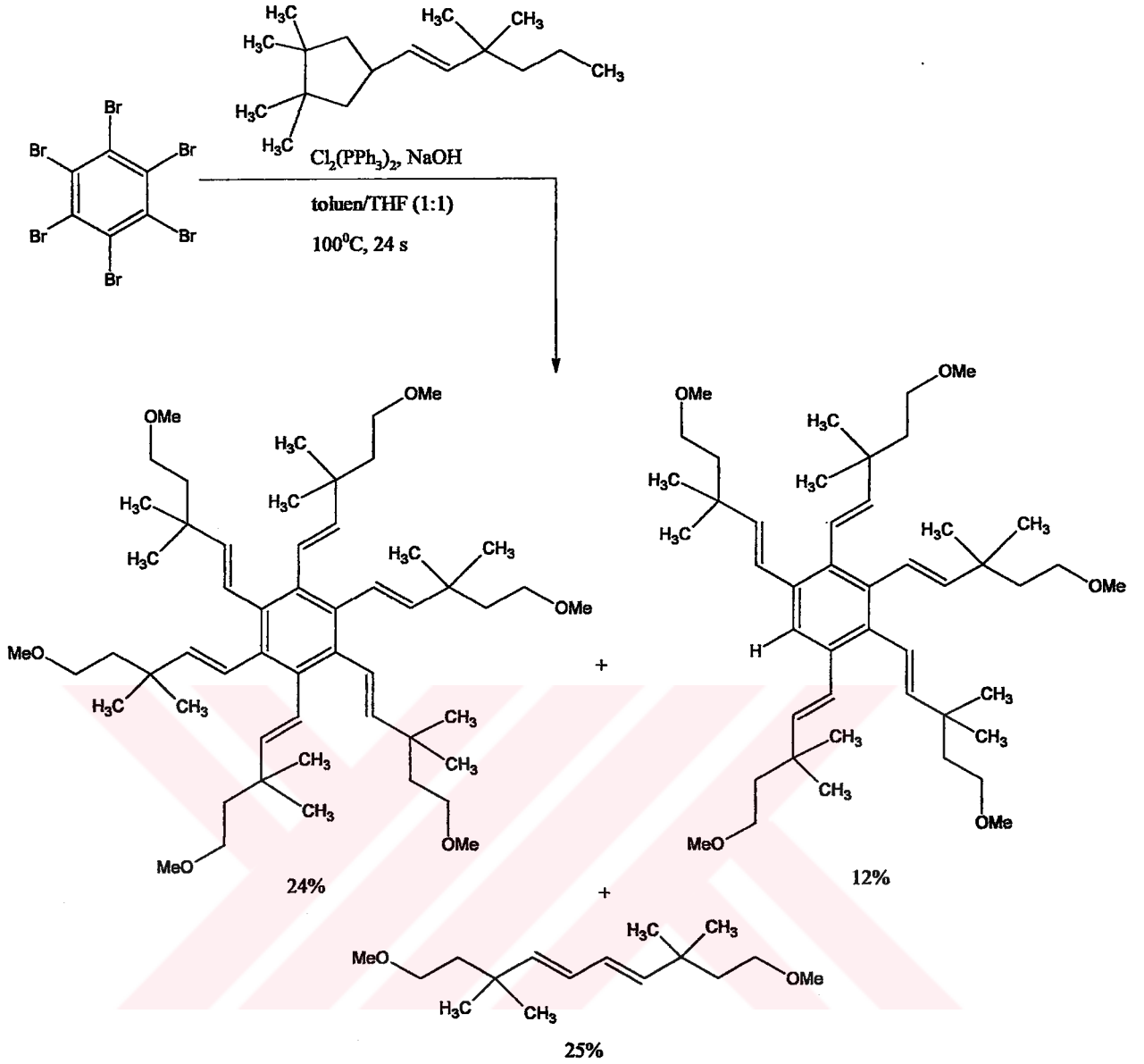
Şekil 1.3.10 Homoallilin allilpaladyuma çevrilmesini içeren bisiklopropilidenin domino reaksiyonu.

Bisiklopropilidenin yakın zamanda incelenen reaksiyonları, bir iyodoaren ile çapraz-bağlanma reaksiyonunun nükleofilik substitusyon ile birlikte yürüyebileceğini göstermiştir. Bu durumda azot merkezli nükleofiller kullanıldığında %95 gibi oldukça yüksek verimler elde edilebilir, ancak karbon nükleofilleri ile de başarı sağlanabilir (Nüske vd., 2001).



Şekil 1.3.11 Aynı yapıya sahip başka bir üç-üyelî reaksiyon

İyodobenzen, bisiklopropiliden ve n-butilamin'in bağlanma-substitusyon ürünü daha da ayrıntılı olarak incelenebilir. Bu ürün 2,3-dibromopropen ile muamele edildiğinde bir molekülü çapraz-bağlanma reaksiyonu ile bir heterosiklik çapraz-konjuge triene dönüştürülebilecek olan bromodien türevini verir (1.3.1), (Nüske, 2000). Elde edilen bu ürün Şekil 1.3.5'de bahsedildiği gibi domino-Diels-Alder reaksiyonları için kullanılabilir.

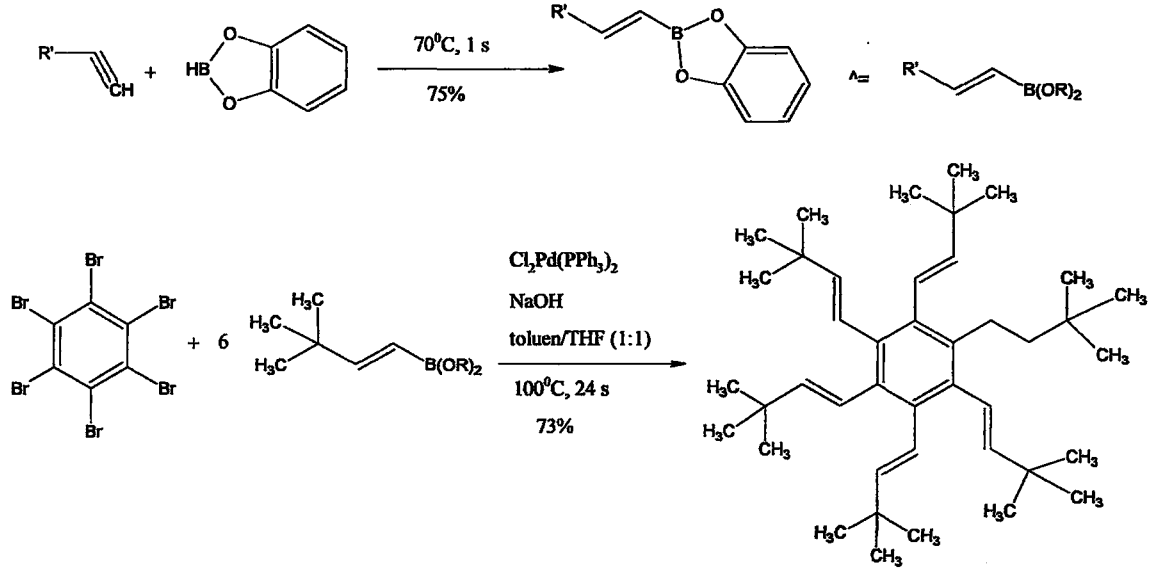


Şekil 1.3.14 Hekzabromobenzenin altı katlı Suzuki çapraz-bağlanma reaksiyonu ile elde edilen fonksiyonel olarak substitue hekzakis(tert-alkiletenil)benzen bileşiği.

Bu bileşik ana hekzakis(tert-butiletenil)benzen bileşiği ile kristal yapı içinde altı kolun sırasıyla aşağı ve yukarıda olduğu yapıya uymaması nedeniyle karışıklık içindedir.

Oktobromonaftalinin sekiz katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu başılamamıştır; ancak catechol tert-butiletenilboronat ile hekzabromotrifenilen bileşiğinin altı katlı bağlanma reaksiyonu %93 verim ile gerçekleştirilmiştir (Stulgies, 2001).

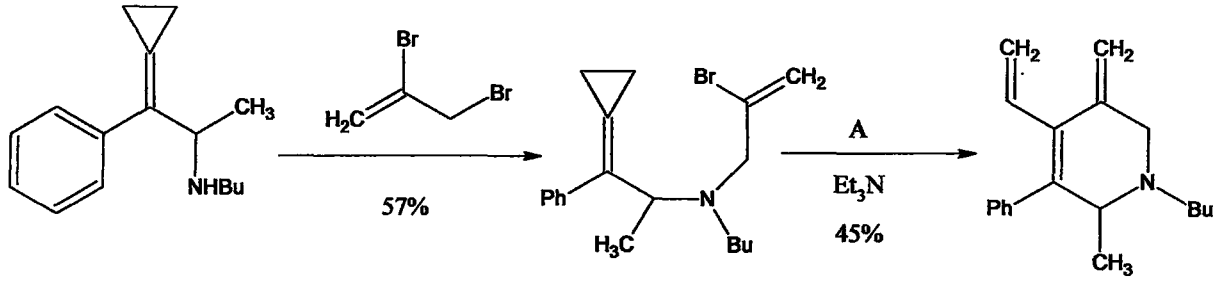
Catecholboran ile tert-butilasetilen'in hidroborasyonundan hazırlanan catechol tert-butilenilboronat %73'ün üzerinde verimle sixfold bağlanma ürününü vermiştir (Prinz vd., 1997).



Şekil 1.3.13 Altı katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu.

Hekzabromobenzenin benzer bağlanma reaksiyonları stilir- veya n-hekzil-substitue boronatlar ile denendiğinde altı katlı bağlanma ürünleri gözlenememiştir. X-ray kristal yapısı analizleri hekzakis(tert-butilenil)benzen'in altı kolunun da molekülün aynı tarafında olduğu bir cup-shaped yapıya sahip olduğunu göstermiştir.

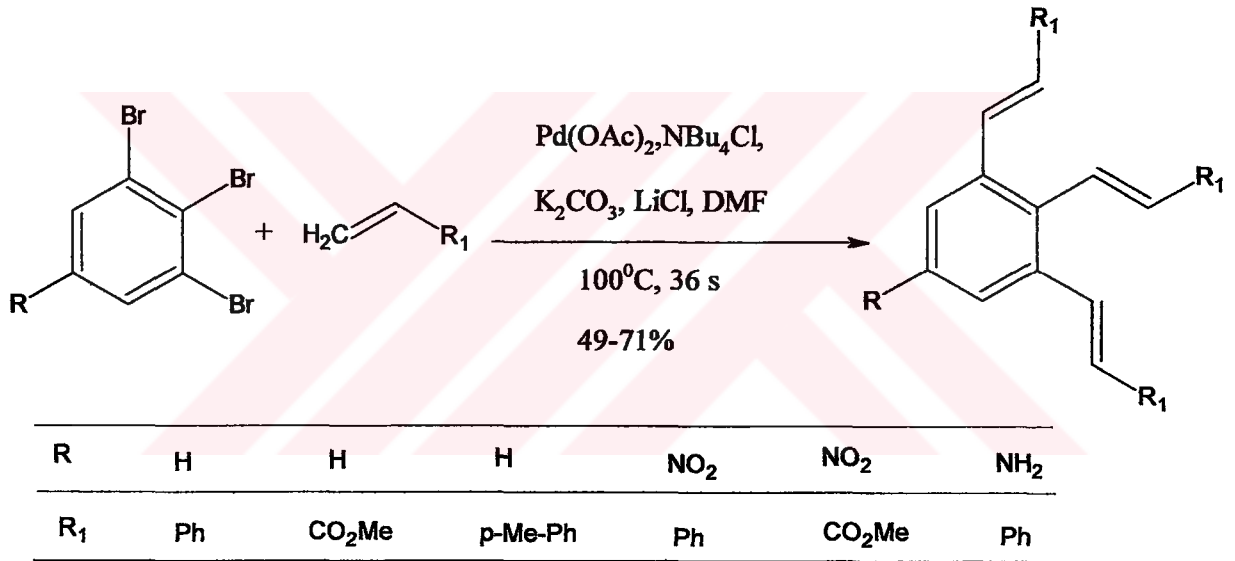
Fonksiyonel olarak substitue bir hekzakis(tert-alkilenil)benzen, metoksimetil-substitue tert-butilenilboronatin altı katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu ile elde edilebilir (Stulgies, 2001).



A= Pd(OAc)₂ (5 mol%), PPh₃ (10 mol%), DMF, 80°C, 24 s

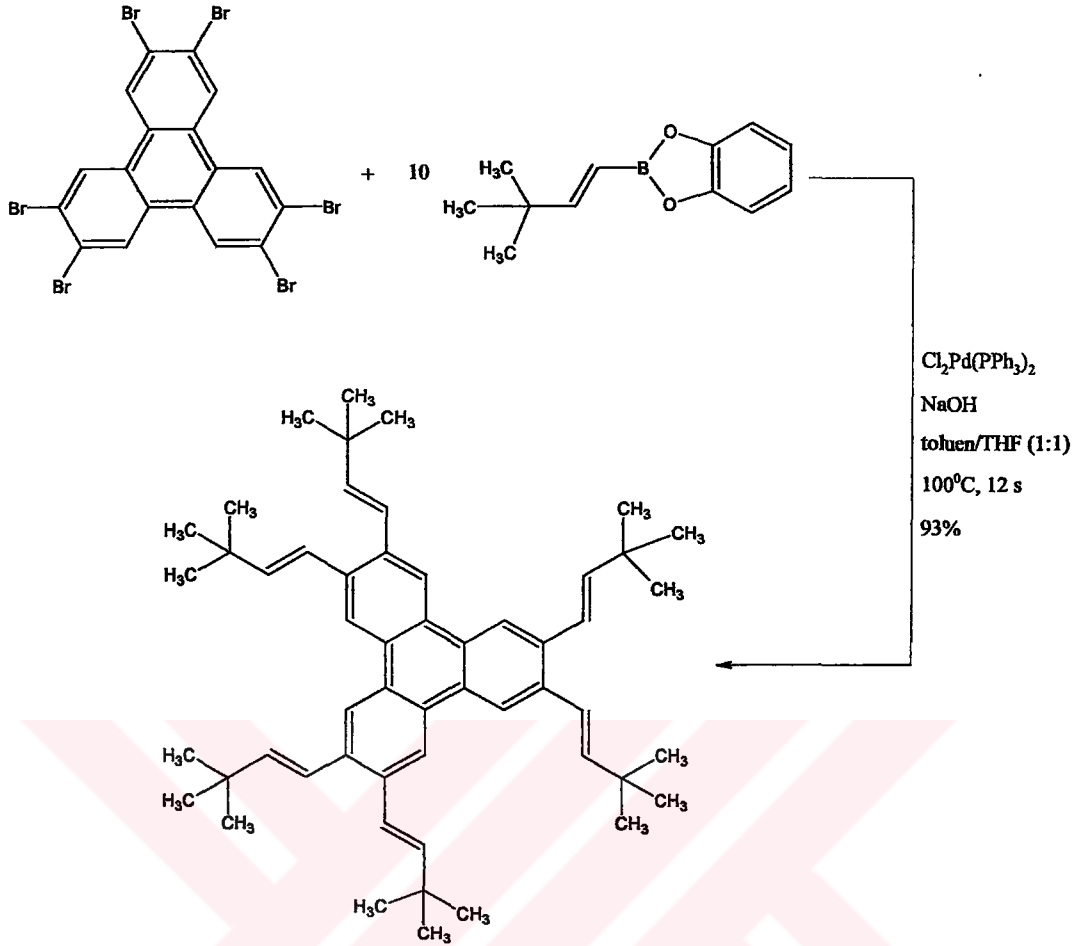
(1.3.1)

Dihaloarenlerin iki katlı çapraz-bağlanma reaksiyonları 1972 yılında Heck tarafından bildirilmiştir (Heck ve Nolley, 1972). Jeffery protokolü kullanılarak substitue olmamış ve 5-substitue 1,2,3-tribromobenzen türevleri ile iyi verimlerle (%49-71) üç katlı çapraz-bağlanma reaksiyonları da gerçekleştirilmiştir (Lansky vd., 1990).



Şekil 1.3.12 Jeffery koşulları altında 1,2,3-tribromobenzenlerin üç katlı Heck bağlanma reaksiyonları.

Bu araştırmalar dört, beş ve altı katlı bağlanma reaksiyonlarının denenmesi ile devam etti. Hekzabromobenzenin stiren ile altı katlı bağlanma reaksiyonu yüksek verimle gerçekleştirilmiş ve MS ile reaksiyondan beklenen moleküler kütleye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan NMR spektrum analizleri bu türünün visinal fenilvinil substituentleri arasındaki moleküliçi halka kapanmasından doğan bir çok-bileşenli karışım olduğunu göstermiştir. Bu karışımdan saf izomerler izole edilememiştir. Bu yan reaksiyonun Heck bağlanma reaksiyonu yerine Suzuki reaksiyonunun uygulanması ile önlenebileceği anlaşılmıştır (Weinhelm, 1998).



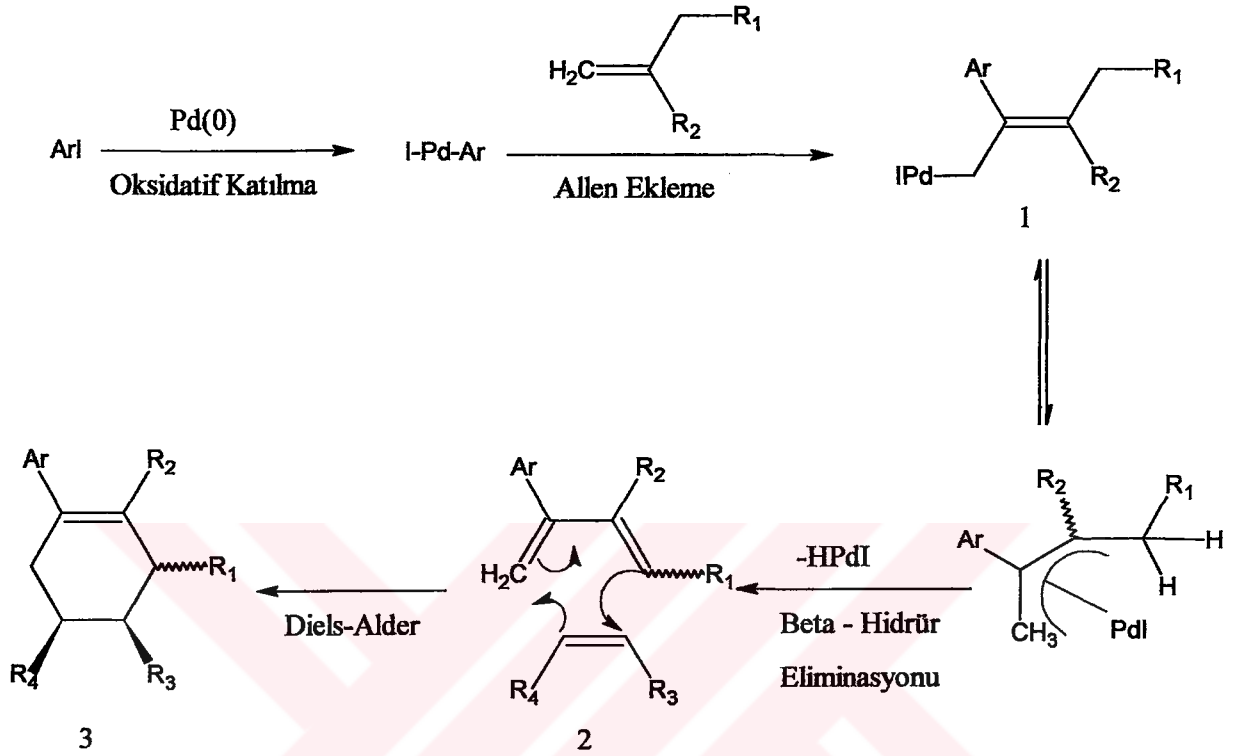
Şekil 1.3.15 Hekzabromotrifenen bileşiğinin altı katlı Suzuki bağlanma reaksiyonu.

1.4 Alkilallen, Ariliodür ve Dienofilleri İçeren Üç Üyeli Heck-Diels-Alder Cascade Reaksiyonları

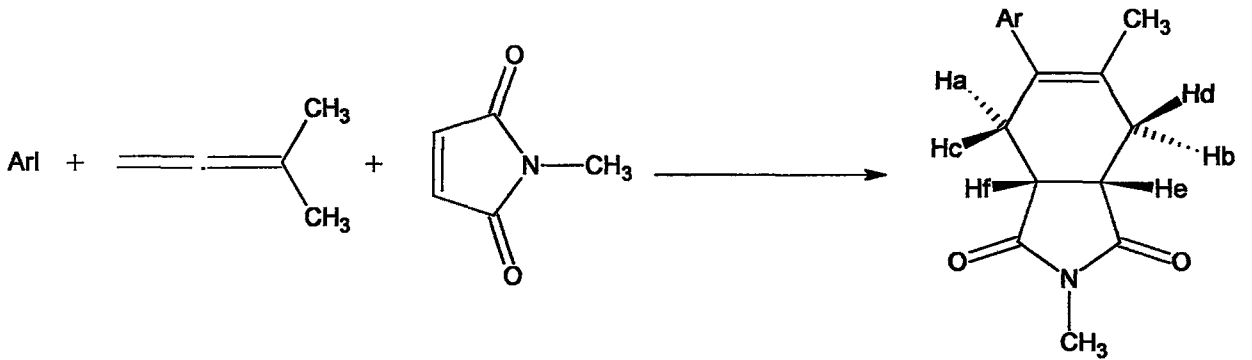
Uygun şekilde planlanmış cascade reaksiyonları karbo ve heterosiklik yapıların bir atomda birleştirilmesine olanak sağlar (Grigg, 2001). Ardışık Heck ve Diels-Alder reaksiyonlarını içeren bir sıra cascade reaksiyonları geçmiş yıllarda geliştirilmiş ancak hiçbirinde allenler kullanılmamıştır (Jeges vd.,1998; Henniges vd.,1996; how Ang vd., 1996, Chang vd., 2000). Reaksiyon için kullanılan dienofillere ve allen türlerine bağlı olarak daha büyük halkalar içeren ürünler elde edilebilir; böylece moleküler komplekslik de artar. Moleküldışı Heck-Diels-Alder cascade reaksiyonunun bu yeni metodunda kullanılan üç bileşik alkilallen, ariliodat ve N-metilmaleimid (NMM)'dir (Grigg vd, 1998; Uttley ,1998). Bu bileşiklerin değiştirilmesi ile çok sayıda benzer yapı elde edilebilir.

Reaksiyon sırası şekil 1.4.1'de gösterilmiştir. $\text{Pd}(0)$ 'ın aril/heteroariliodüre oksidatif katılması ArPdI 'ın alkilallen ile regiospesifik reaksiyonu ile sonuçlanır ve π -allilpaladyum(II) türü oluşur (bileşik 1).

Uygun bir nükleofilin ortamda bulunmaması sonucu β -hidrür eliminasyon reaksiyonu meydana gelir ve 1,3-dien ürünü elde edilir (bileşik 2). Bu ürün dienofil ile Diels-Alder siklokatalıma reaksiyonuna uğrar ve bileşik 3'ü verir. Temel cascade reaksiyonu üç bağ ve bir halka oluşması ile sonuçlanır.

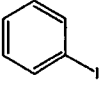
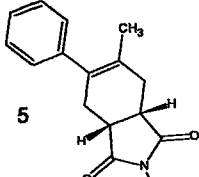
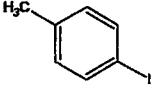
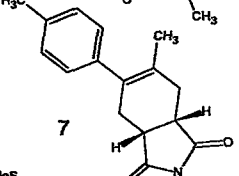
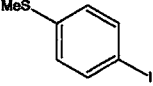
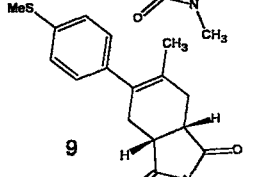
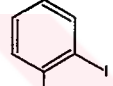
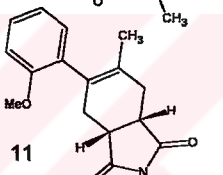
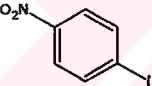
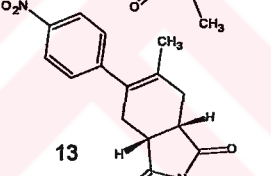
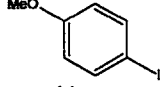
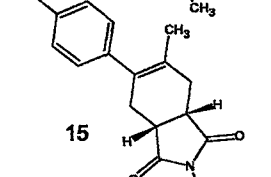
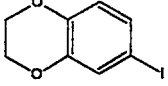
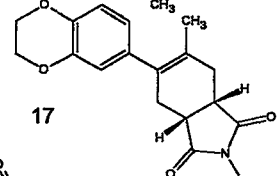
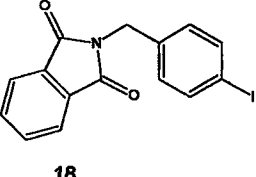
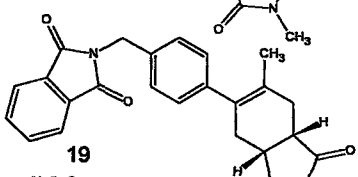
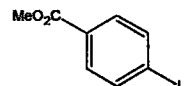
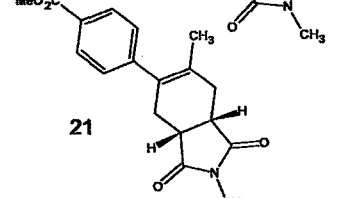


Cascade proseslerini incelemek için ilk olarak dimetilallen ve NMM kullanılmıştır. Bu iki bileşiğin birçok ariliyodat türü ile verdikleri reaksiyonlar incelenmiştir:



(1.4.1)

Çizelge 1.4.1 Aril iyodür, dimetilallen ve N-metilmaleimid bileşiklerinin Pd(0) katalizörlüğündeki cascade reaksiyonları (Grigg, 2001)

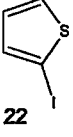
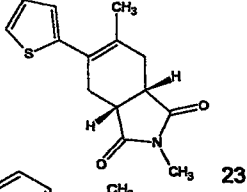
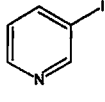
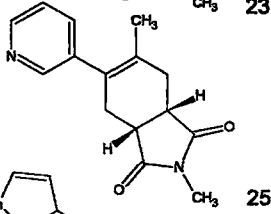
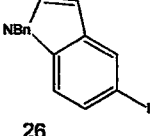
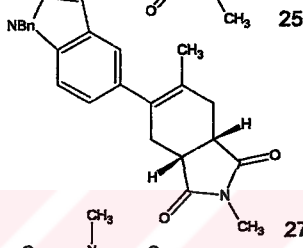
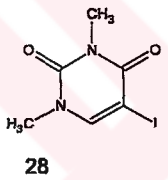
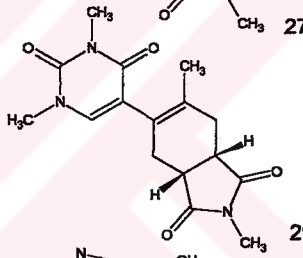
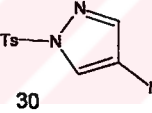
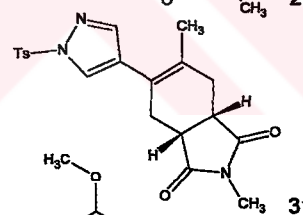
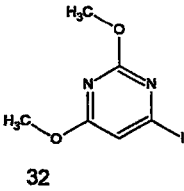
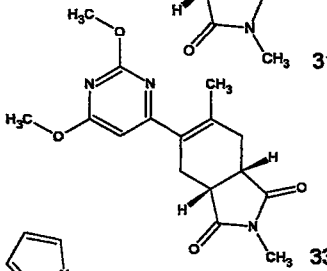
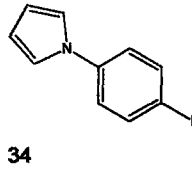
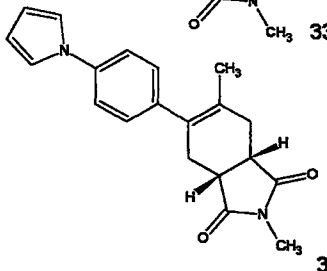
No	Aril iyodat	Katalizör	Ürün	Verim (%)
1		A		76
2		A		71
3		A		56
4		A		40
5		B		78
6		B		89
7		B		79
8		B		76
9		B		90

Katalizör sistemleri olarak 10 mol% Pd(OAc)₂ / 20 mol% PPh₃ (katalizör A) veya 5 mol% Pd₂(dba)₃ / 20 mol% PPh₃ (katalizör B)'nin etkili oldukları tespit edilmiştir. Reaksiyon için en uygun koşulların ariliodürün sahip olduğu substituentin cinsine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Ariliodür elektron çekici gruplar içerdiğinde en yüksek verim reaksiyon 120⁰C'de 48 saat sürdürüldüğünde elde edilirken, elektron donör grupların varlığında 90⁰C'de ArPdI kompleksinin stabilitesinin azaltılmasından dolayı en yüksek verim elde edilmiştir. Diels-Alder reaksiyonunun stereoselektivitesini koruyabilmek için toluen gibi apolar çözücüler tercih edilir. Baz olarak gümüş karbonat kullanılmıştır. Beklenildiği gibi reaksiyonda ariliodür bileşiği elektron çekici substituentler veya elektron donör substituentler taşıdığına yüksek verimler elde edilir ve ariliodür bileşiğinde geniş bir fonksiyonellik sağlanır.

Bileşik 11'in düşük verimi dien üzerindeki metil grubu ile aril grubu arasındaki sterik etki nedeniyledir. Bu dien S-cis dien konformasyonunun enerjisini artırır ve Diels-Alder reaksiyonunu daha düşük verimle verir. Bu durum ham reaksiyon karışımının ¹H NMR spektrogramunda reaksiyona girmeyen dienden dolayı olefinik sinyaller görülmesiyle ortaya çıkar.

Daha sonraki çalışmalarda substrat olarak heteroaril/viniliodürlerin uygunluğu araştırılmıştır. Hem elektronca zengin hem de elektronca fakir heteroariliodürlerle cascade reaksiyonlarının yüksek verimlerle gerçekleştiği görülmüştür.

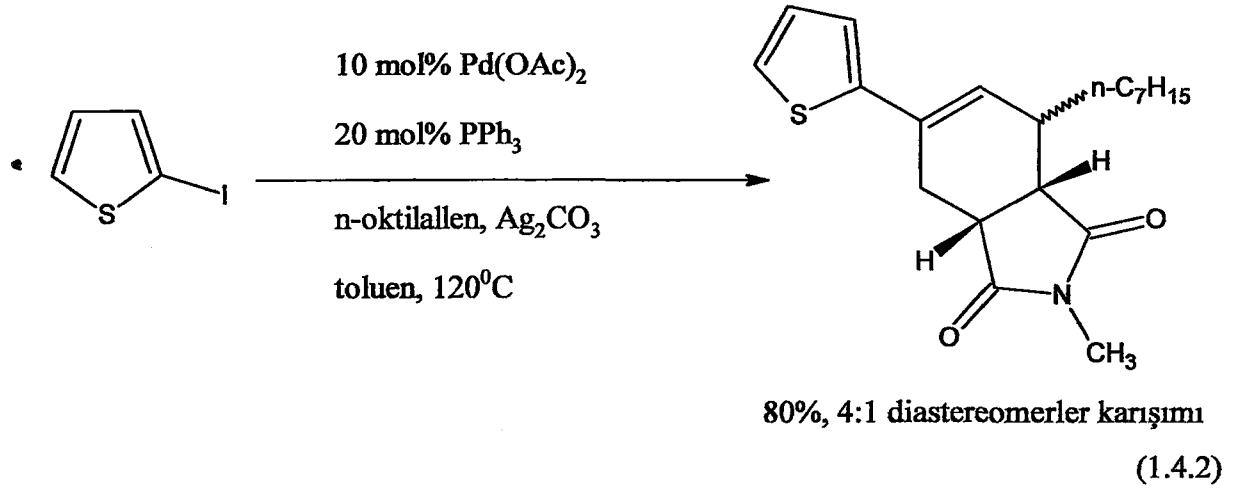
Çizelge 1.4.2 Heteroaril/viniliyodürler ile dimetilallen ve N-metilmaleimid bileşiklerinin reaksiyonları (Grigg, 2001).

No	Heteroaril iyodat	Katalizör	Ürün	Verim (%)
1		A		84
2		A		78
3		A		41
4		A		65
5		A		50
6		B		71
7		B		86

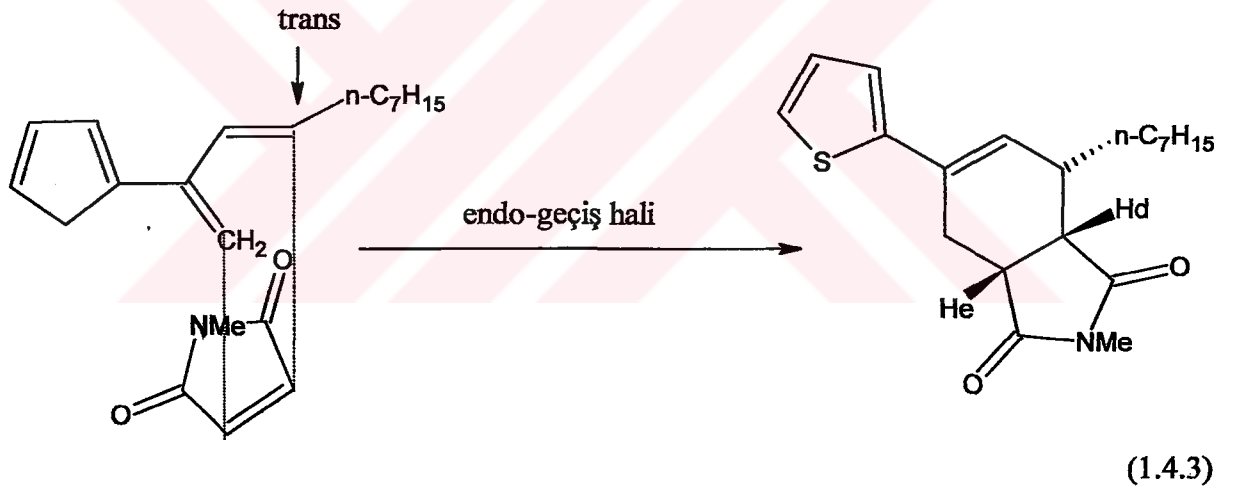
Ürün 27'nin düşük verimle elde edilmesinin nedeni elektronca zengin indol halkasının 120°C sıcaklıkta oksidatif/termal duyarlılığının azalması olabilir.

Diels-Alder reaksiyonunun diastereoselektivitesinin incelenmesinde dien olarak n-oktilallen kullanılmıştır. Bu bileşik cis ve trans izomerlerin oluşumunda selektivitenin araştırılması için

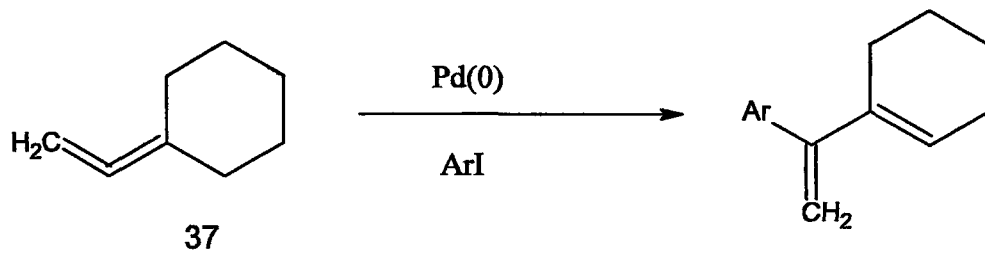
yardımcı olur. Reaksiyon koşullarında n-oktilallen ve 2-iyodotiyofen ile %80 verimle 4:1 diastereomerler karışımı elde edilir:



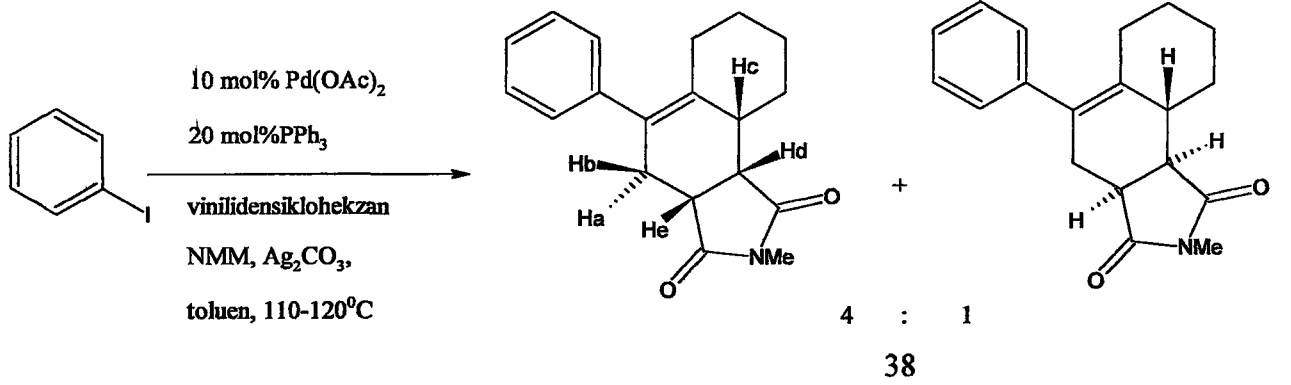
Siklokatalıma reaksiyonundaki bir endo geçiş hali birincil izomerin elde edilmesini sağlar; dien in 1,2-çift bağının stereokimyasının trans olduğu anlaşılmıştır:



Gözlenen selektivitenin endo/ekzo geçiş hali ya da dien stereoizomerleri nedeniyle olup olmadığı vinilidensikloheksan (37) gibi bir allenin kullanılması ile belirlenebilir.



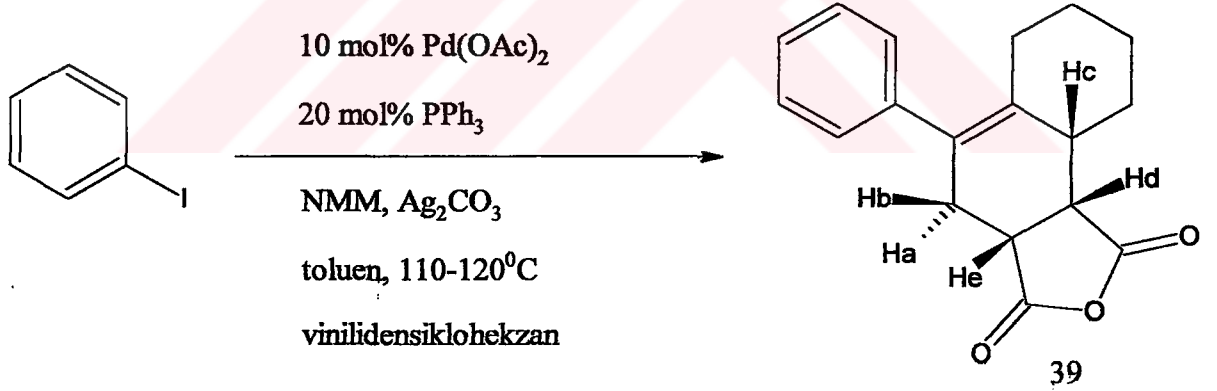
İyodobenzen ve vinilidensikloheksan %48 verimle bir trisiklik cascade reaksiyon ürününü verir:



(1.4.5)

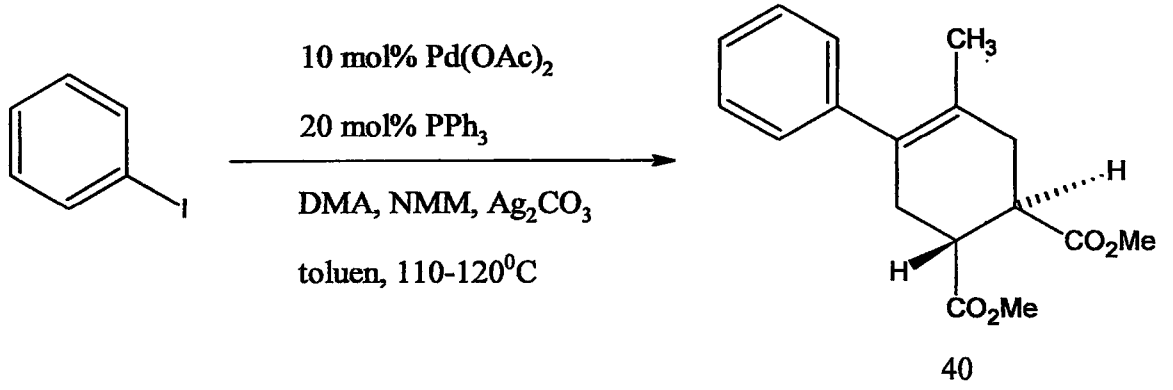
¹H NMR spektrumu ürünün 4:1 ayrılamayan diastereomerler karışımı olduğunu göstermiştir. Bu sonuç n-oktilallenden elde edilen dienin bir trans izomer olduğunu ve bu diastereomer karışımının endo- ve ekzo- geçiş hallerinden doğduğunu gösterir.

Standart reaksiyon koşulları altında dienofil olarak maleik anhidrid kullanıldığında iyodobenzen ve vinilidensikloheksan ile %48 verimle siklo ürün 39 izole edilmiştir. ¹H NMR spektrumu 39'un hemen hemen yalnız bir diastereomerden meydana geldiğini göstermiştir:



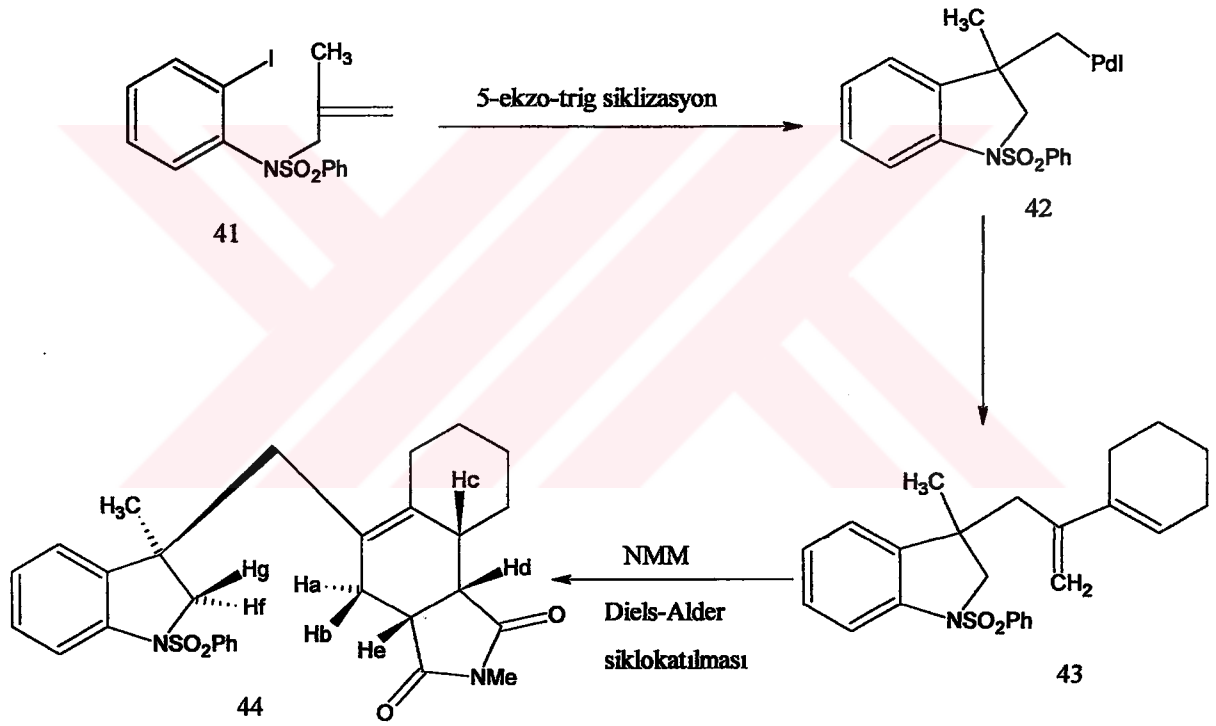
(1.4.6)

Daha sonra dienofil olarak dimetilfumarat kullanılmıştır ve %72 verimle ürün 40 izole edilmiştir:



(1.4.7)

41 ve vinilidensikloheksanın reaksiyonundan %58 verimle ürün 44 2:3:1 diastereomerler karışımı olarak elde edilmiştir:



başlıca diastereomer
58% toplam verim

(1.4.8)

Paladyum (0) ile arilyodür 41'in oksidatif katılma reaksiyonundan sonra 5-ekzo-trig siklizasyon meydana gelir ve ara ürün 42 oluşur. Bu ara ürünün vinilidensikloheksan ile regioselektif reaksiyonunu takip eden β -hidrür eliminasyonu sonucu dien 43 elde edilir. Sonunda N-metilmaleimid ile Diels-Alder siklokatalma reaksiyonu ile ürün 44 oluşur.

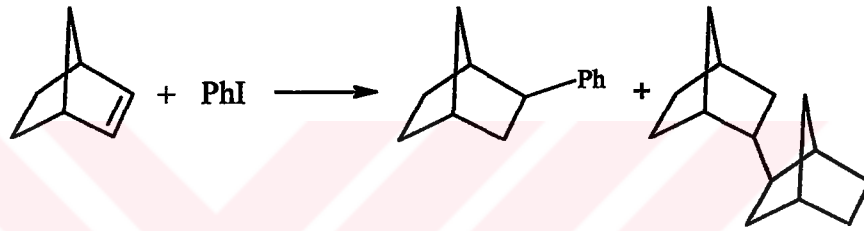
Özet olarak yeni bir metod olan moleküldışı Heck-Diels-Alder cascade reaksiyonu ürünlerde yüksek derecede moleküler çeşitlilik sağlar, vinilidensiklohekzan yapıya bir halkanın daha dahil edilmesine izin verir.



2. İNDİRGEN HECK REAKSİYONLARI (HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI)

2.1 Giriş

Paladyumun katalizör görevi yaptığı C-C bağlanma reaksiyonları, modern sentez kimyasında gittikçe büyüyen önemli bir yer almaktadır. Heck'in 1972 yılında keşfettiği alkenlerin arillendirilmesi daha öncede belirtildiği gibi Heck reaksiyonu olarak bilinmektedir. Bu çalışmanın başlıca konusu olan paladyum katalizörlü Heck reaksiyonunun indirgen şeklini ilk olarak Larock ve Johnson (1989) bisiklik bir alken olan norbornen örneği üzerinde incelemişlerdir (Yolaçan 2003). İyodobenzen ve norbornen'in reaksiyonunu bir model sistem olarak seçmişlerdir:



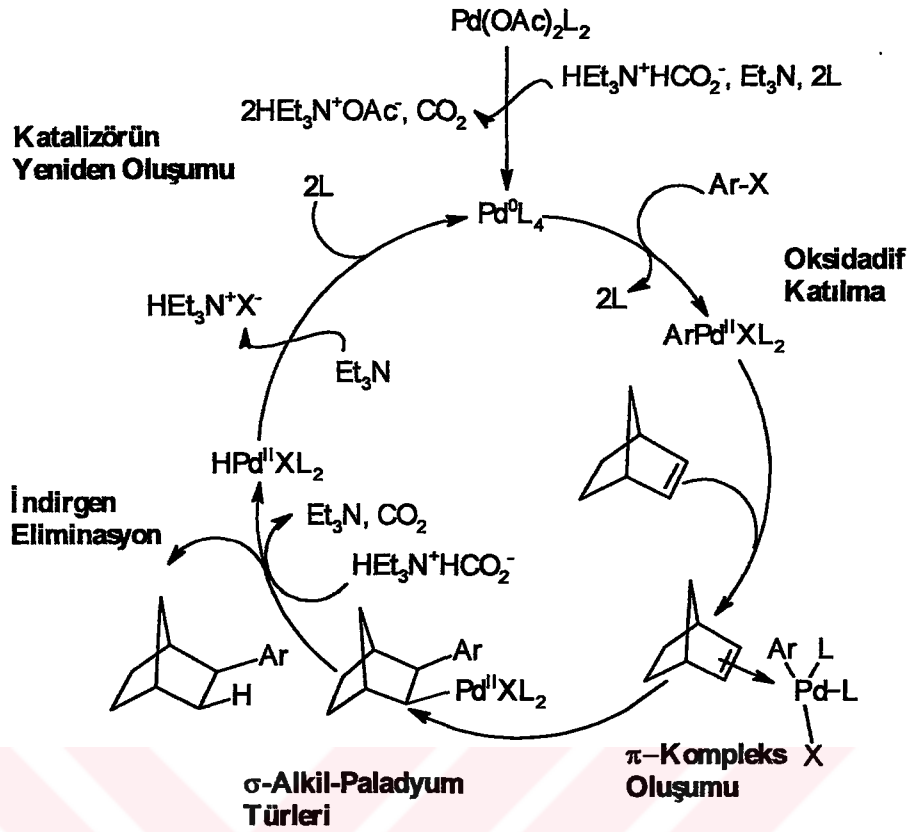
(2.1)

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

2.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması

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

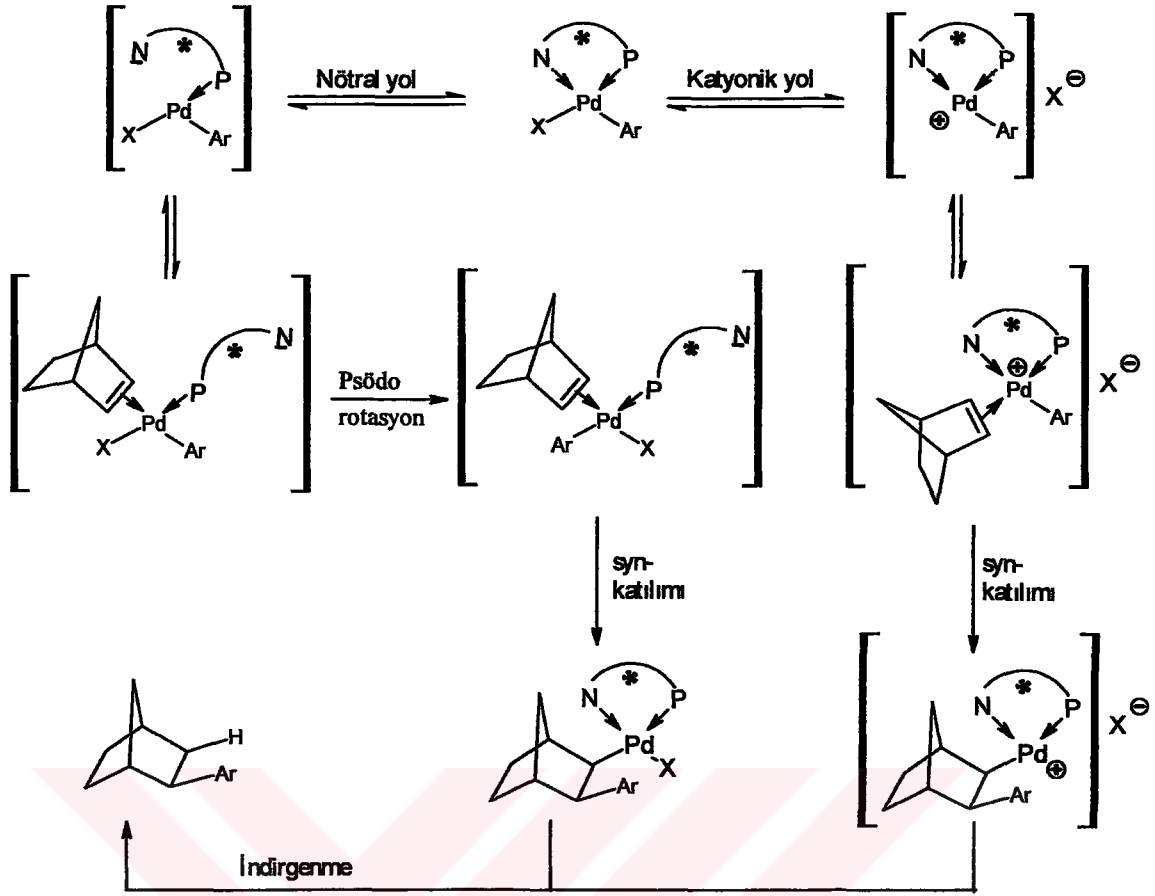
Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Buna göre ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II)asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ formülündeki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Genellikle kabul edildiği 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 2.1 Norbornen örneği üzerinde tek dişli ligandlara ait indirgen Heck reaksiyonunun $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ katalitik çevrimi

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

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



Şekil 2.2 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

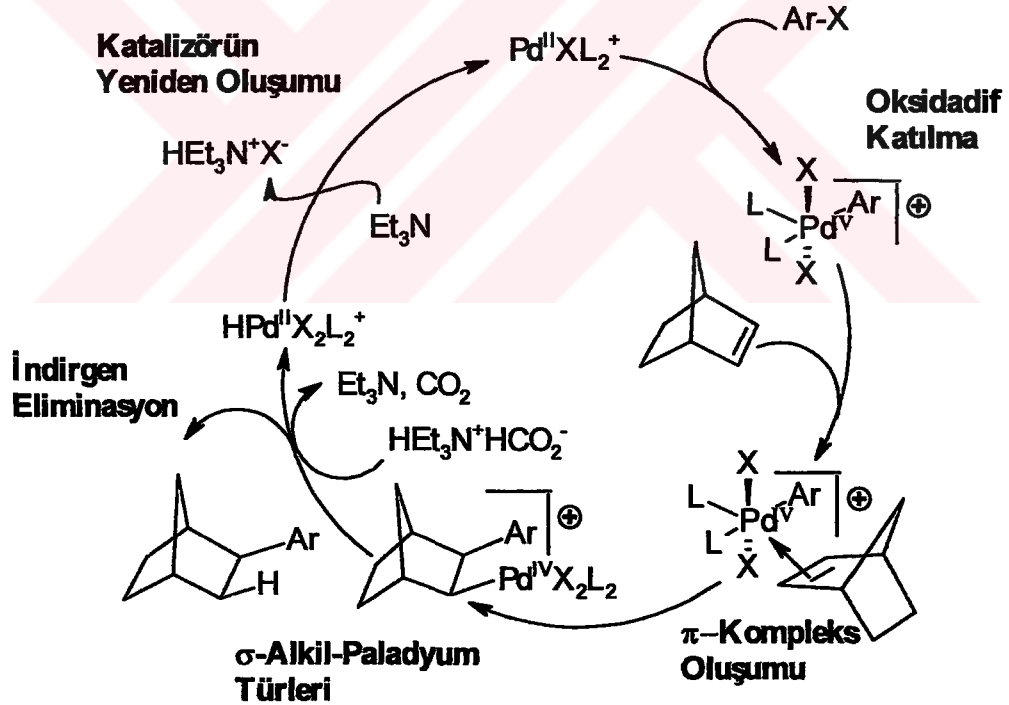
Syn-katılımı için bir cis- konfigürasyonu gereklidir. Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir, şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada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

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

Yoğunluk fonksiyonu teorisi ile kuantum kimyası hesaplamalarının temeline dayanan daha yeni araştırmalar, Heck reaksiyonu yanısıra zayıf koordine olan ligandların varsayımı altında Pd^0/Pd^{II} 'nin yanında Pd^{II}/Pd^{IV} redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler (Martin

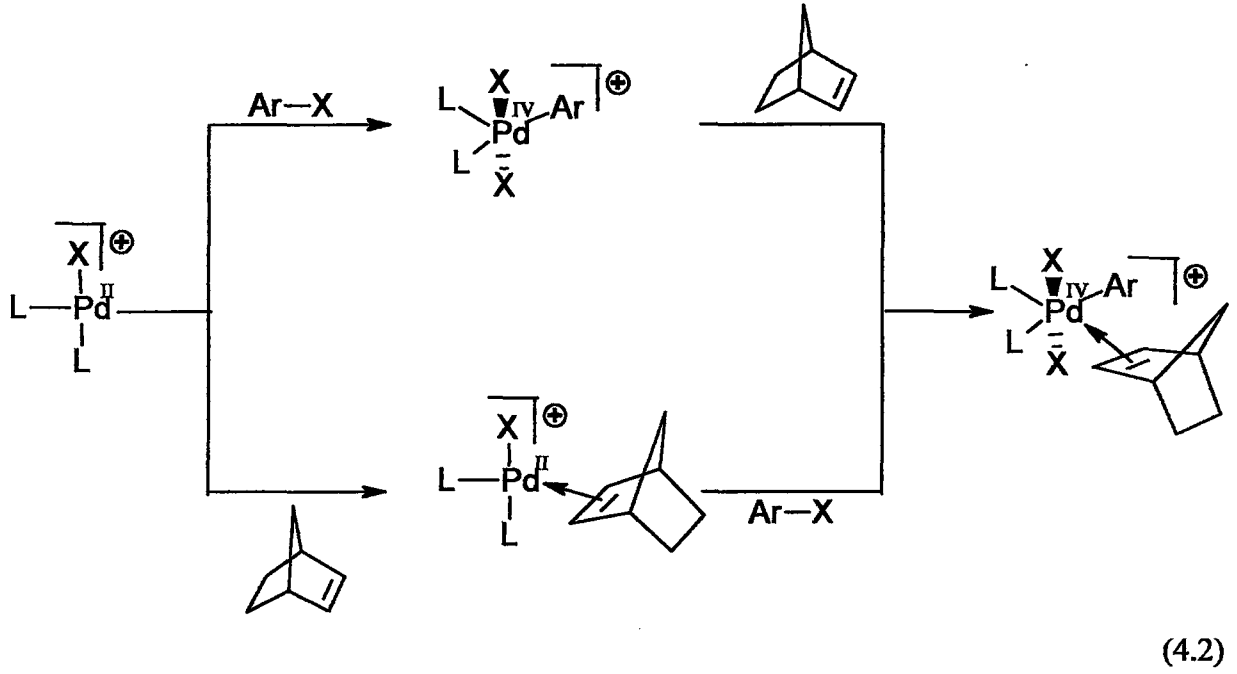
vd, 2001). Catellani (1988) norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. Aşağıdaki şekil indirgen Heck reaksiyonu için $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır.

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



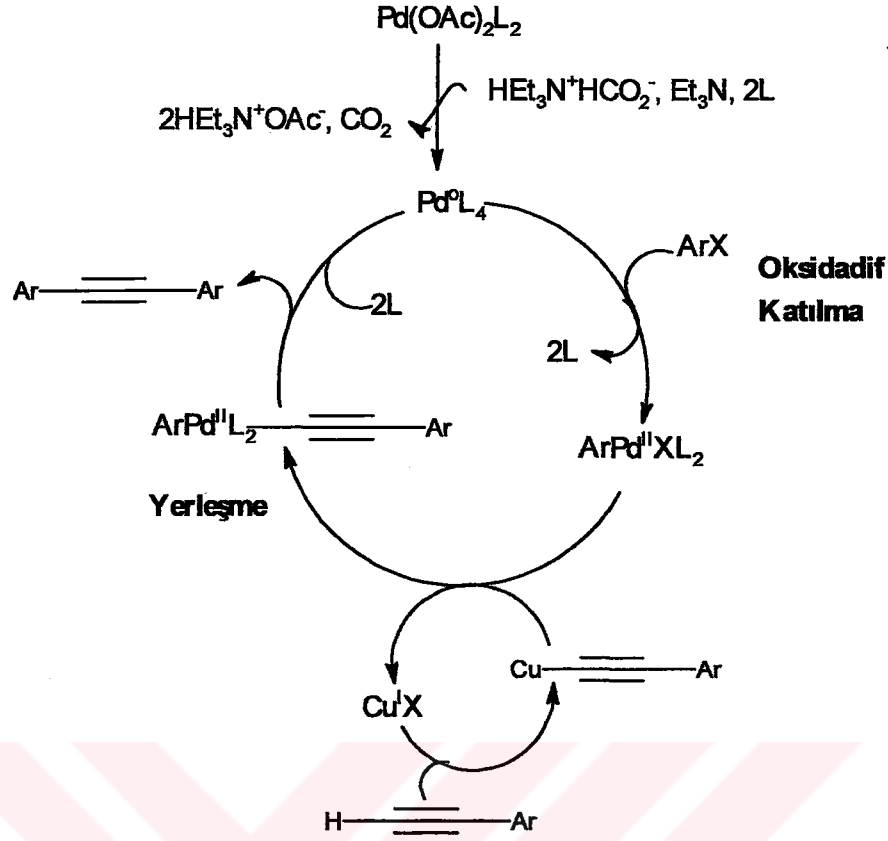
Şekil 2.3 Norbornen örneğinde tek dişli ligandlar için indirgen Heck reaksiyonunun $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ katalitik çevrimi

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



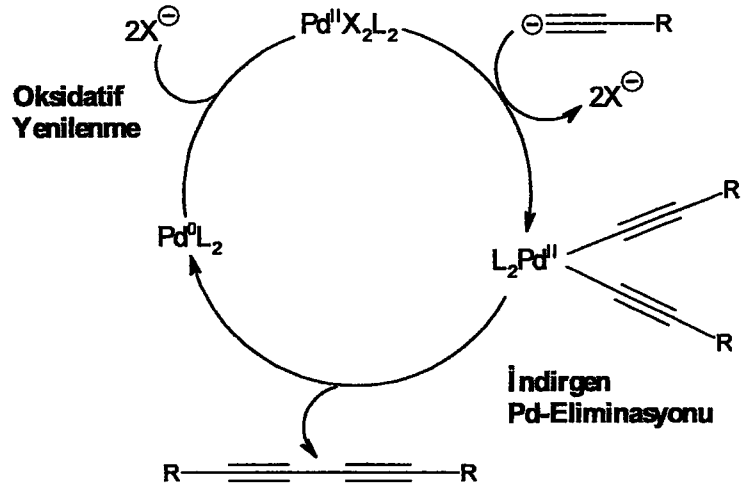
Martin ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantiyoselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$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



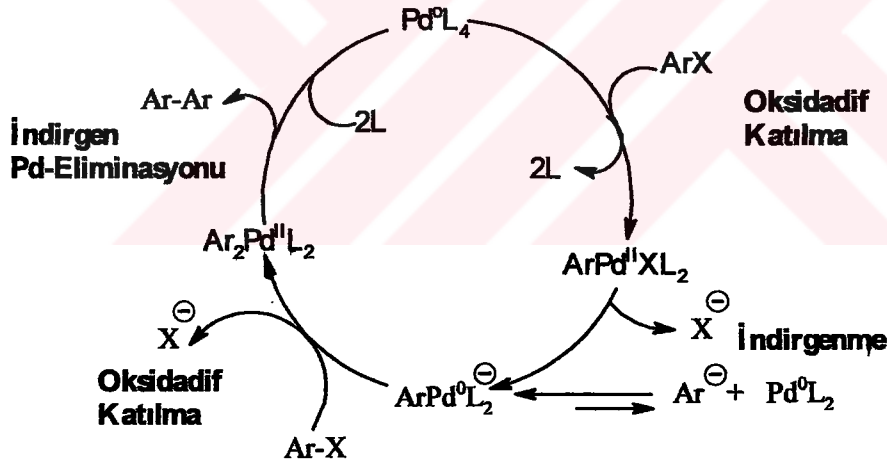
Şekil 2.4 İyodobenzen ve fenilasetilen örneğindeki Sonogashira-reaksiyonunun katalitik çevrimi

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



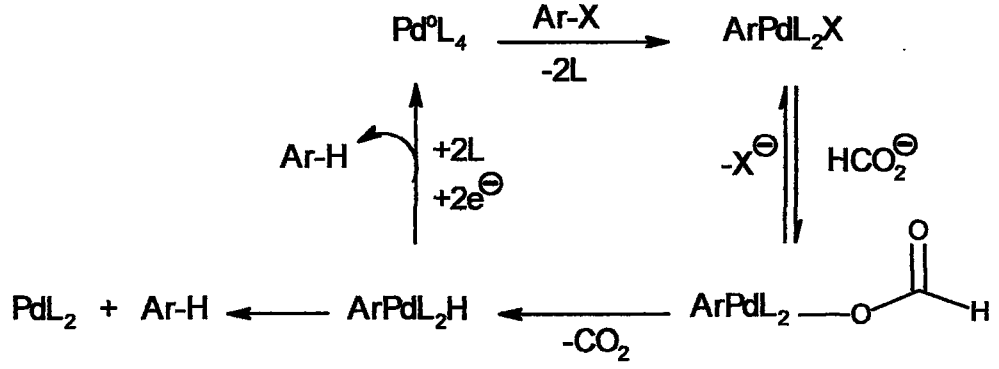
Şekil 2.5 Paladyum ile katalizlenen uç alkinlerin homo-bağlanma mekanizmasının genel gösterimi

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 ariltriflatlar için geliştirilen bu mekanizma aril halojenürler üzerine uygulanmaktadır:



Şekil 2.6 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 ariltriflatların 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:



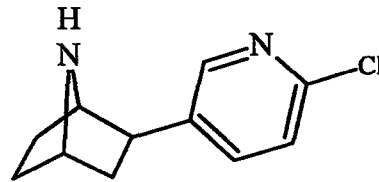
(2.3)

2.3 İndirgen Heck Reaksiyonuna Yönelik Araştırmalar

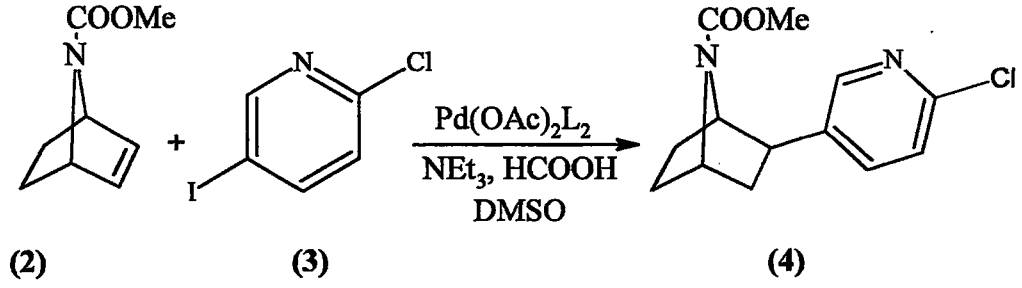
2.3.1 Fosfin Merkezli Ligand ile Arsin Merkezli Ligandın Karşılaştırılması

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



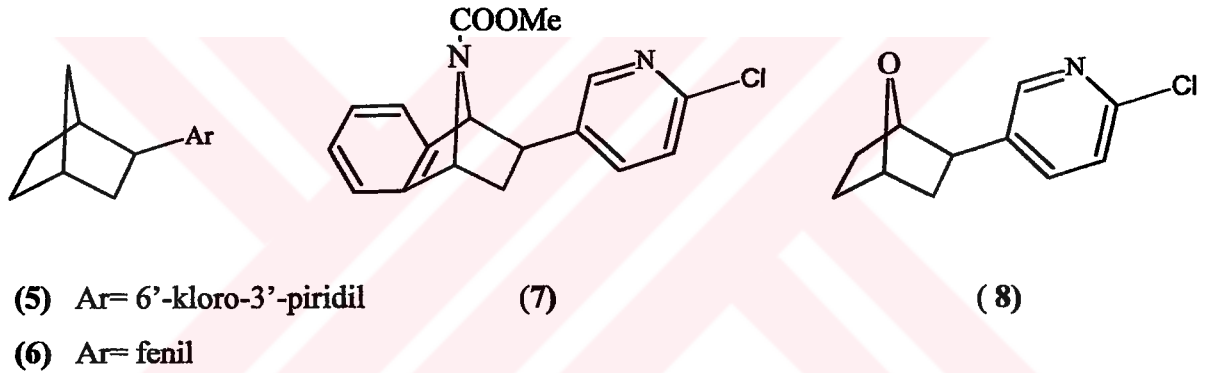
Epibatidine (1)



(2.4)

Ligand olarak trifenilfosfin kullanıldığında % 77 verimle 4 nolu bileşik elde edilmiş, arsin donör merkezli ligandlar kullanıldığında ise verim % 81'ye çıkmıştır.

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



(2.5)

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

Ürün	Aril Bileşiği	Verim (%) (TPP ile)	Verim (%) (TPAs ile)
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.

2.3.2 Aril Bileşiklerinin Reaksiyon Davranışına Ait Araştırmalar

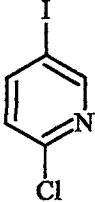
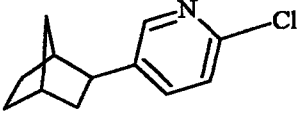
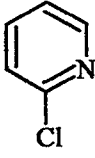
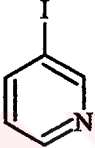
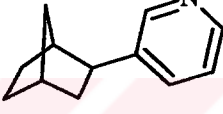
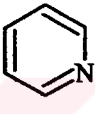
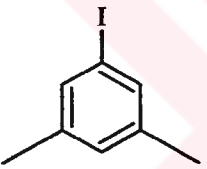
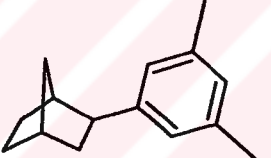
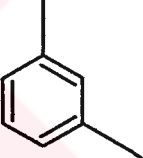
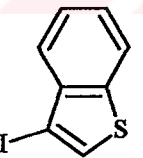
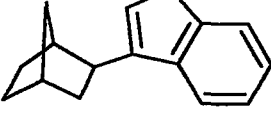
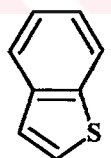
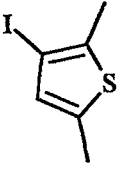
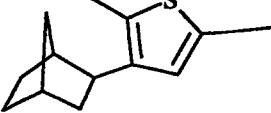
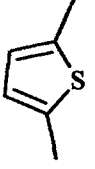
Bisiklik alkenleri esas alan indirgen Heck reaksiyonları sırasında verim azalmasının nedeni yan reaksiyon olarak oluşan aril bileşiklerinin indirgenmesidir (Namyslo ve Kaufmann, 1997). Tüm reaksiyon boyunca indirgenme payının bağımlılığı aril bileşiklerinin özelliklerinden büyük ölçüde etkilenmektedir. 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]tüyofen < 3-iyodo 2,3-dimetiltüyofen

Bir formiyat anyonuna karşılık orijinal başlangıç gruplarının değişiminin bir σ -arilpaladyum bileşiklerinin indirgenmesi üzerine etkisi sayfa 33'de gösterilmektedir. Bir CO₂ ayrılmasını paladyumların indirgen eliminasyonu takip etmektedir. Paladyum komplekslerinin paylaştığı reaksiyonun katalitik özellikleri koordine olan ligandlar ile seçilir ve bunların indirgenme üzerine olan etkileri gözardı edilemez. Bu nedenle donör özellikleri farklı olan üç ligand trifenilfosfin, trifenilarsin ve trifenilantimon ile bir takım deneyler yapılmıştır. Bütün reaksiyonlar standart şartlar altında 65°C'de ekivalent miktarlarda norbornen ve aril bileşikleri ile gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

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

ligand parçalanmasına eğilim göstermektedir. Ayrıca antimon-paladyum kompleksinin düşük çözünürlüğü aktif katalizör oluşumunu engellemektedir. Bu nedenle triarilantimon indirgen Heck reaksiyonu için uygun değildir.

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

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

2.3.3 Reaksiyon Parametresinin Değişimine Yönelik Araştırmalar

İndirgen Heck reaksiyonu için düşünülen bütün reaksiyon mekanizmaları katalitik açıdan aktif bileşikler gibi ligand-kararlı paladyum kompleksinden başlatılır. Bazı durumlarda bir ligandın reaksiyon ilerlemesi üzerine ilave etkiye sahip olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu etkileri araştırmak üzere fosfin ve arsin ligandlarının miktarlarında artış yapılarak deneyler yapılmıştır. Norbornen/iyodobenzen (sayfa 26) 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 2.3'de gösterilmiştir. Benzer şartlar altında anorganik baz olarak lityum karbonatın kullanılmasıyla hiçbir nicel verime varılamadığı görülmüştür. Sonuç olarak aktivasyon şartı bütün araştırma kombinasyonları için teyit edilmektedir. THF çözücüsünde benzer reaksiyon devamınca ekzo-2-fenilnorbornan sadece eser miktarda belirlenebilir bu da bazın düşük çözünürlüğünden ileri gelmektedir. Bu durumda verim gaz kromatografisiyle bir harici standarda göre tayin edilir.

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

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

Baz: Lityum karbonat

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Dietil eter	Merck	926
Diklorometan	Merck	106049
2,4-Dikloroiyodobenzen	Aldrich	28,353-3
Dimetilformamid	Merck	103034
Etil asetat	Merck	100864
Formik asid	Merck	822254
Furan	Aldrich	18,592-2
Hekzan	Merck	101782
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
Maleik anhidrid	Merck	8004048
Metalik sodyum	Merck	822284
Metanol	Merck	106008
Paladyum(II)asetat	Aldrich	37987-5
Sea sand	Merck	107711
1,3-Siklopentadien	Merck	820376
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Merck	106400
Sülfürik asid	Merck	100748
Toluen	Merck	8315
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

3.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, IKA 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 252” ile Camag 254 / 366 nm UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme gerekli saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Philips PU 9714” ve “Perkin-Elmer Spectrum One” FTIR spektrofotometrelerinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR) İstanbul Teknik Üniversitesinde Bruker Ac-250MHz, İstanbul Üniversitesi İleri Tetkikler Laboratuvarında Inova-500 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 Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda Agilent Technologies 5973 inert MS cihazıyla çekildi.

3.3 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).

3.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması

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

3.5 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması

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

3.6 Susuz Toluen Hazırlanması

Sodyum tanecikleri ile yirmidört saat bekletilerek kurutuldu (Öcal, Aydoğan, 2004)

3.7 Susuz Dietil Eter Hazırlanması

1000 mL dietil eter içerisine 200 g susuz CaCl_2 kondu. Yirmidört saat bekletildikten sonra kırmalı süzgeç kağıdından yeni bir şişeye süzüldü, içine sodyum parçacıkları atılıp, sıkıca kapatılan şişe karanlık bir yerde saklandı (Öcal, Aydoğan, 2004)

3.8 Siklopentadienin Saflaştırılması

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

3.9 Schlenk Sistemi

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



Şekil 3.1 Schlenk sisteminin görünümü

4. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

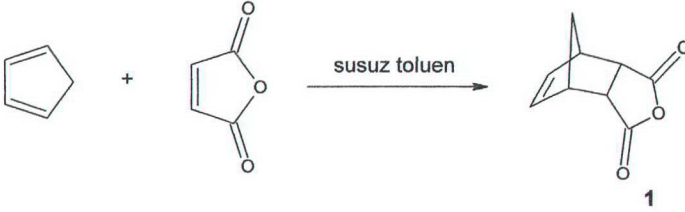
4.1 Genel Bilgi

Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonunun indirgen çeşidi olan Heck-tipi hidroarilasyon basit ya da fonksiyonel grup taşıyan alkenlere uygulanabilirliğinden ve stereoselektif sonuçlar vermesinden dolayı son zamanlarda yaygın bir şekilde incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997; Shibasaki ve Vogl, 1999).

Bu nedenle bu tür reaksiyonlar sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla planladığımız çalışmanın birinci aşamasında, siklopentadien ile maleik anhidridin [4+2] katılması gerçekleştirilip Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilik anhidrid bileşiği (Bileşik 1) ve daha sonra, furan ile maleik anhidridin [4+2] katılması ile elde edilen bileşiğin $H_2SO_4/MeOH$ ile muamelesi sonucu oluşan 2,3-Dimetoksikarbonil-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en bileşiği (Bileşik 2) kaynaklarda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır (William J. Bailey vd.,1957; Peter Hanson vd.,1990). İkinci aşamada Bileşik 1'in iyodobenzen ve 2-iyodotiyofen ile; Bileşik 2'nin iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 4-kloroyodobenzen ve 2,4-dikloroyodobenzen ile paladyum(II)asetat katalizörlüğünde, çeşitli laboratuvar koşulları denenerek, Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Son aşamada ise elde edilen tüm yeni bileşiklerin yapıları FTIR, NMR ve GC-MS gibi spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmıştır.

4.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksilik anhidrid Bieşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, $C_9H_8O_3$)

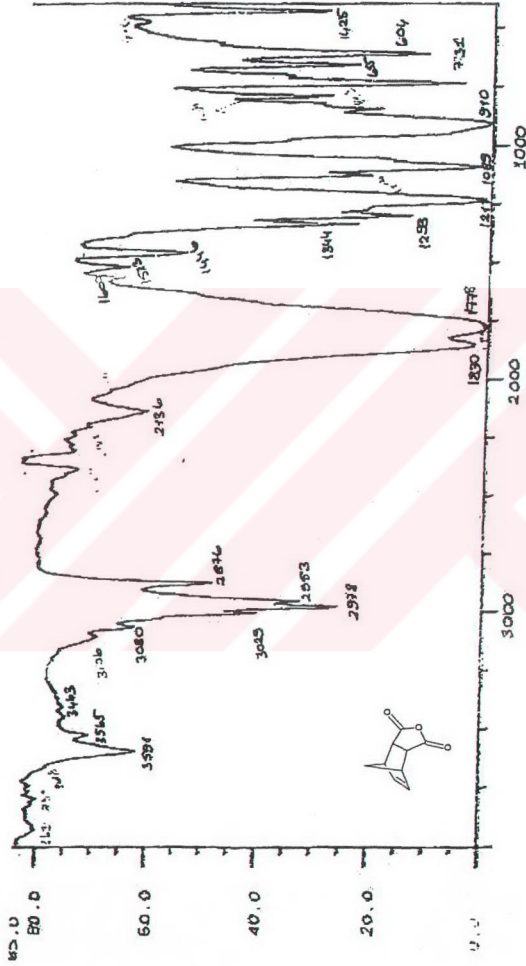


İki boyunlu balonda, susuz tolüen (5 mL) içerisinde çözünmüş olan maleik anhidrid (0.75 g, 7.5 mmol) çözeltisine, susuz toluende (2mL) çözünmüş siklopentadien (0.5 g, 7.5 mmol) çözeltisi azot atmosferi altında bir saat içerisinde septum kolundan enjektör ile damla damla eklendi. Üç saat geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon karışımından tolüenin döner buharlaştırıcıda uçurulmasıyla elde edilen kristaller çözücü olarak etil asetat/n-hekzan (5:1) kullanılarak yapılan TLC kontrolleri sonucunda dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı (Bailey W.J., 1957).

Açık sarı renkli kristaller, en. $139-141^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.66$, %79.

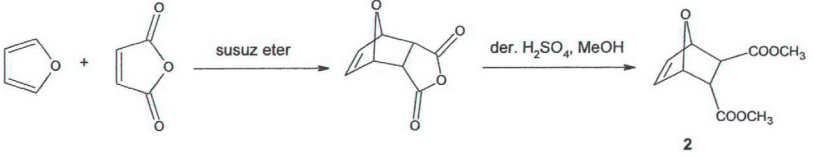
4.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : $\nu = 3029, 2978, 2953$ ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1830 ve 1778 (C=O gerilimleri), 1600 ve 1523 (C=C gerilimleri), 1446 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1217 (C-O salınımı) cm^{-1} .



Şekil 4.1 Bileşik 1'in IR spekturumu (KBr)

4.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan 2,3-Dimetoksikarbonil-7-okzabisiklo[2.2.1]hept-5-en Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri, (Bileşik 2, C₁₀H₁₂O₅)

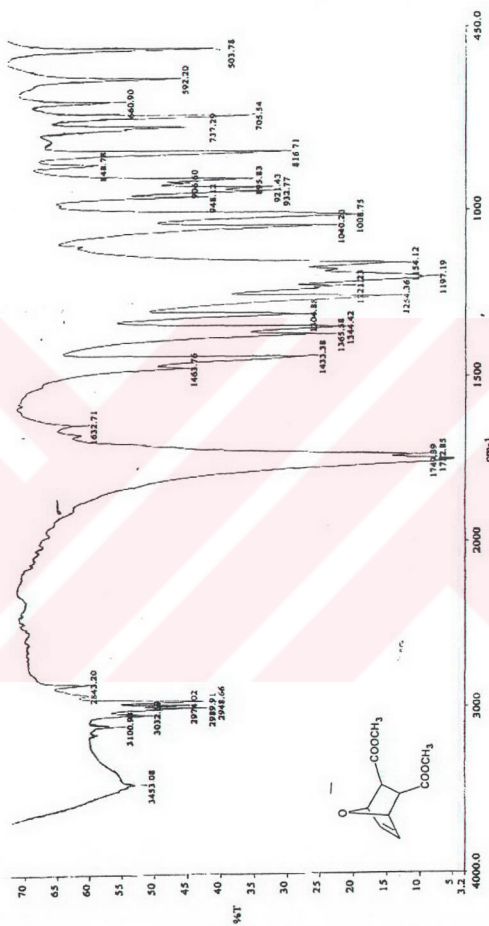


İki boyunlu bir balonda 95 mL susuz dietil eterde çözülmüş maleik anhidrid (2 g, 0.5 mmol) çözeltilisine azot atmosferi altında susuz dietil eterde (5mL) çözülmüş furan (1.39 g, 0.5 mmol) çözeltisi eklendi ve altı saat karıştırıldı. %78 verimle elde edilen Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-7-okza-2,3-dikarboksilik anhidrid bileşiği, 1 ekivalent der. H₂SO₄ içeren aşırı miktardaki metanol içinde yirmidört saat karıştırıldı ve aktif karbon ile muamele edildikten sonra çözücünün bir kısmı döner bıharlaştırıcıda uzaklaştırıldı, çöken Bileşik 2 kristalleri süzüldü, n-hekzan/etil asetat (2:1) çözücüsü ile TLC kontrolü yapıldı (Hanson ve Wren, 1990).

Beyaz renkli kristaller, en. 116⁰C, R_f= 0.5, %62.

4.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3032, 2989, 2974 ve 2948 (alifatik, C-H gerilmesi), 1749 ve 1732 (C=O gerilmesi), 1632 (C=C gerilmesi), 1463, 1433, 1365 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1254, 1197, 1154 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1040 ve 1008 (C-O-C simetrik gerilmesi) cm⁻¹.



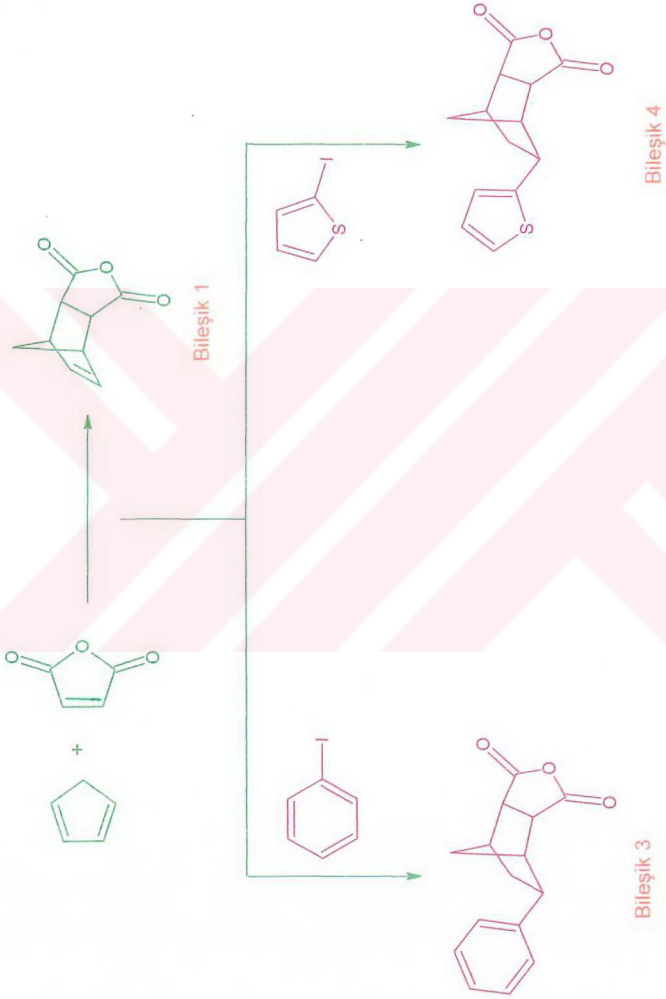
Şekil 4.2 Bileşik 2'nin IR spekturumu (KBr)

4.4 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

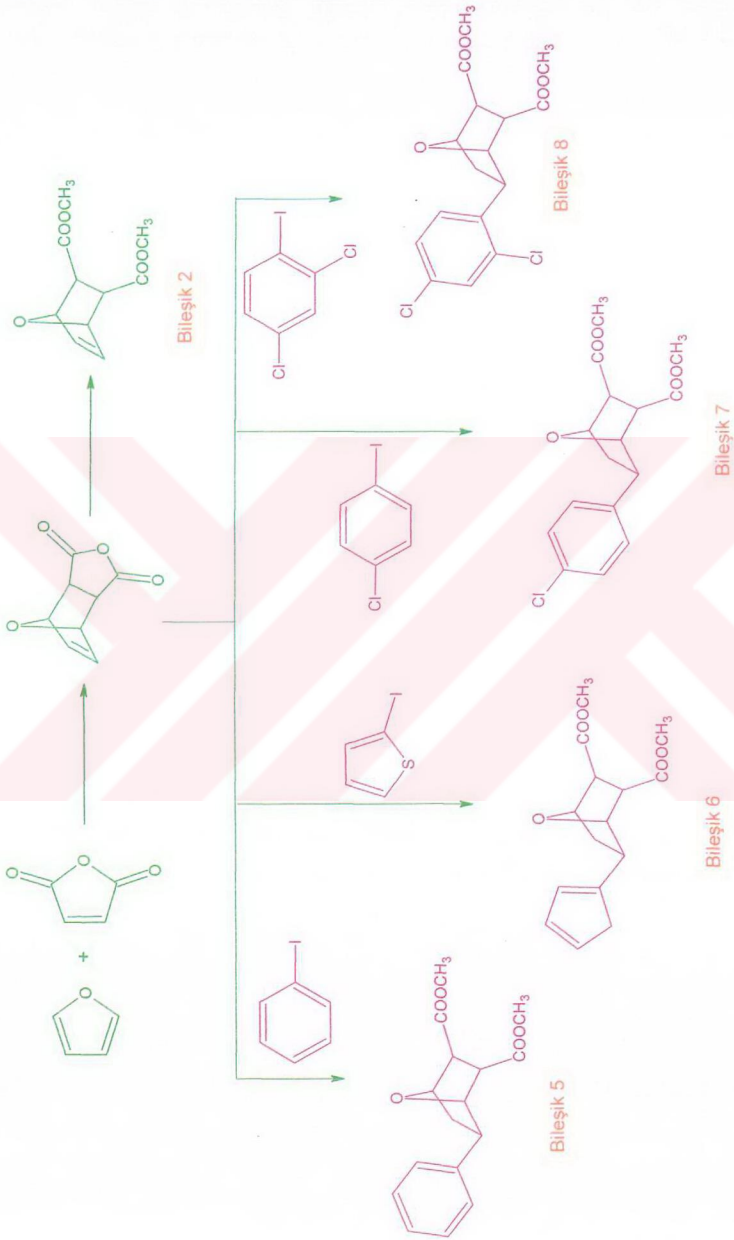
Paladyum(II)asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6mg, 0.0025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs), 33.7 mg, 0.110 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3mL] içerisinde çözöldü. Çözelti 65°C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1mmol), aril- ya da hetarilhalojenür (1.5 mmol), trietilamin [(Et₃N), 0.48 mL, 3.50 mmol] ve formik asid [(HCOOH), 0.11 mL, 3mmol] 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, MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzöldü. Çözöcö vakumda uzaklaştırıldı.

Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun çözöcö ya da çözöcö karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile veya dietil eter ile yıkanarak izole edildi.

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

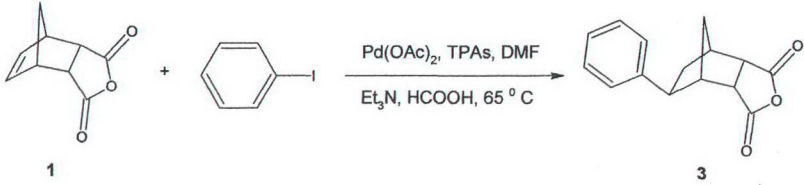


Şekil 4.3 Bileşik 1'den elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi



Şekil 4.4 Bileşik 2'den elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi

4.4.1 Bisiklo[2.2.1]hept-5-fenil-2,3-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 3, C₁₅H₁₄O₃)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, Bileşik 1 ile iyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Elde edilen ürün dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı, n-hekzan çözücüsü ile TLC bakıldı.

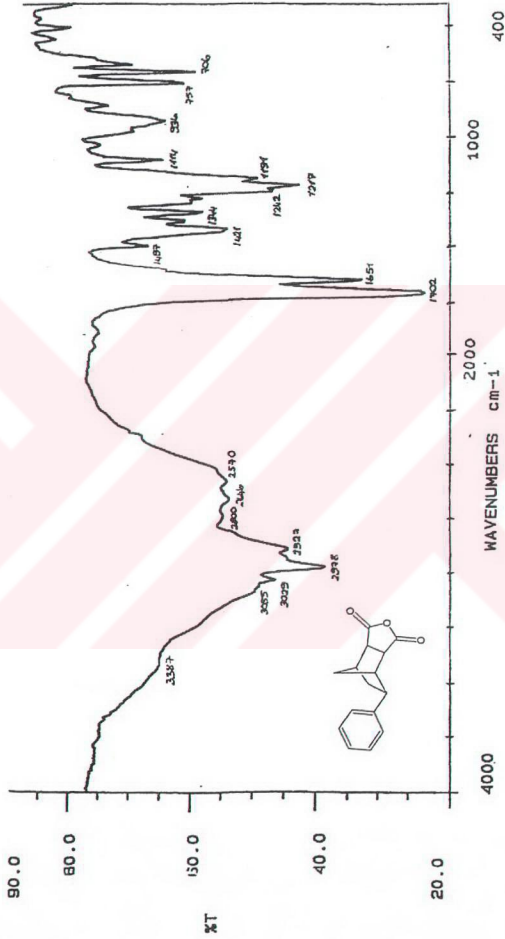
Beyaz renkli kristaller, en. 160 °C, R_f= 0.33, % 35

4.4.1.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

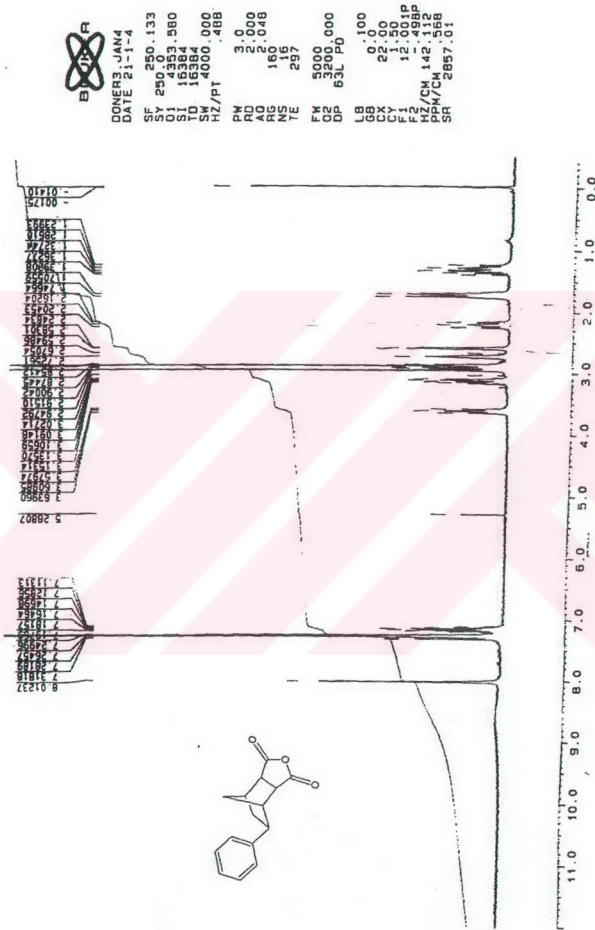
IR (KBr) : ν = 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2978 ve 2927 (alifatik, C-H gerilimi), 1702 ve 1651 (C=O gerilimi), 1497, 1421 ve 1344 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1242, 1217 ve 1191 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1114 (C-O salınımı), 757 ve 706 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) : δ = 1.23-1.39 (m, 1H, CH₂), 1.70-1.74 (d, 1H, CH₂), 2.16-2.54 (m, 2H, CH₂), 2.58-2.59 (m, 1H, CH), 2.67-2.72 (m, 1H, CH), 3.02-3.15 (dd, 2H, H_{köprü}), 3.57-3.63 (t, 1H, CH), 7.11-7.31 (m, 5H, aromatik) ppm.

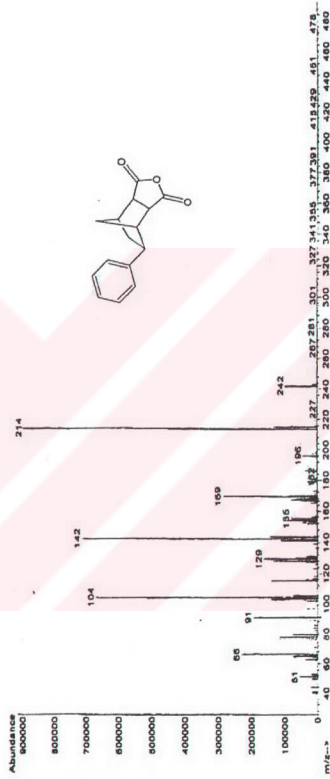
MS (EI, 70 eV) m/z : 242 (M⁺), 214 (M⁺-CO), 196 (M⁺-CO₂), 169 (M⁺-C₂O₃), 144 (M⁺-C₄H₂O₃), 104 (C₈H₈), 91 (C₇H₇), 77 (C₆H₅), 66(C₅H₆).



Şekil 4.5 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

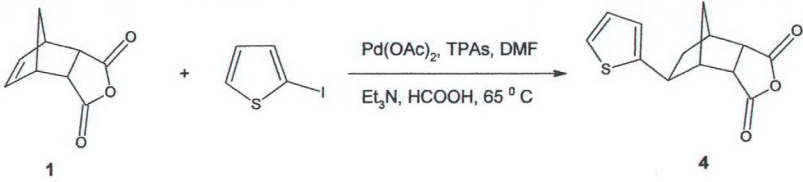


Şekil 4.6 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.7 Bileşik 3*'ın MS spektrumu

4.4.2 Bisiklo[2.2.1]hept-5-(2-tiyenil)-2,3-dikarboksilik anhidrid Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 4, C₁₃H₁₂O₃S)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 1 ile 2-iyodotiyofenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı etil asetat/n-hekzan (5:1) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı.

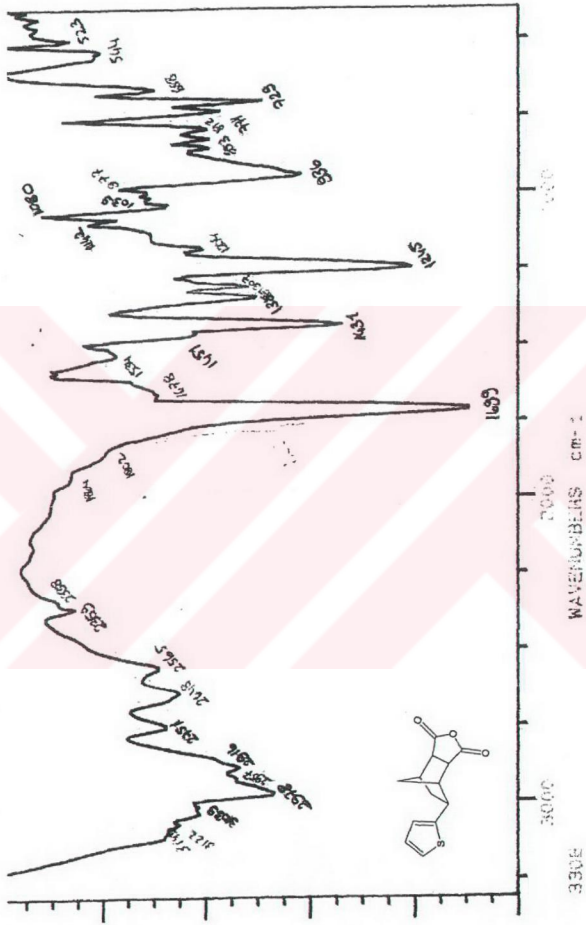
Beyaz renkli kristaller, en. 121 °C, R_f= 0.25, % 29

4.4.2.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

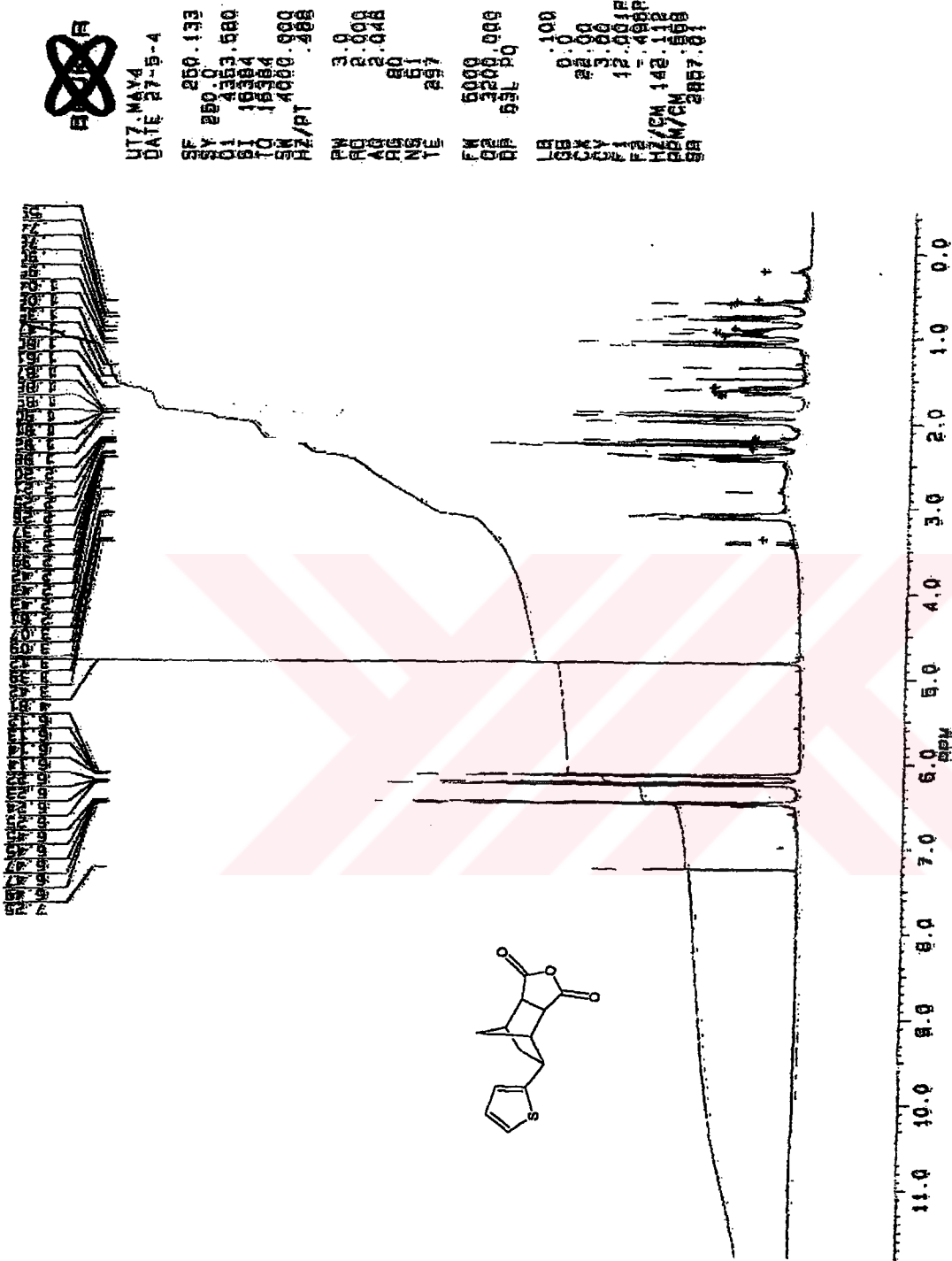
IR (KBr) : ν = 3039 (aromatik, =C-H gerilimi), 2978,2957 ve 2916 (alifatik, C-H gerilimi), 1699 (C=O gerilimi), 1451, 1431, 1328 ve 1307 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 ve 1204 (aromatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1039 (C=O salınımı), 771 ve 729 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) : δ = 1.08-1.13 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.71 (m, 1H, CH₂), 1.91-2.12 (m, 2H, CH₂) 2.24-2.34 (m, 1H, CH), 2.41-2.47 (m, 1H, CH), 3.11 ve 3.17 (m, 3H, H_{köprü} ve CH), 6.16-6.27 (d, 1H, tiyofen), 6.25-6.29 (d, 1H, tiyofen), 6.48-6.62 (d, 1H, tiyofen) ppm.

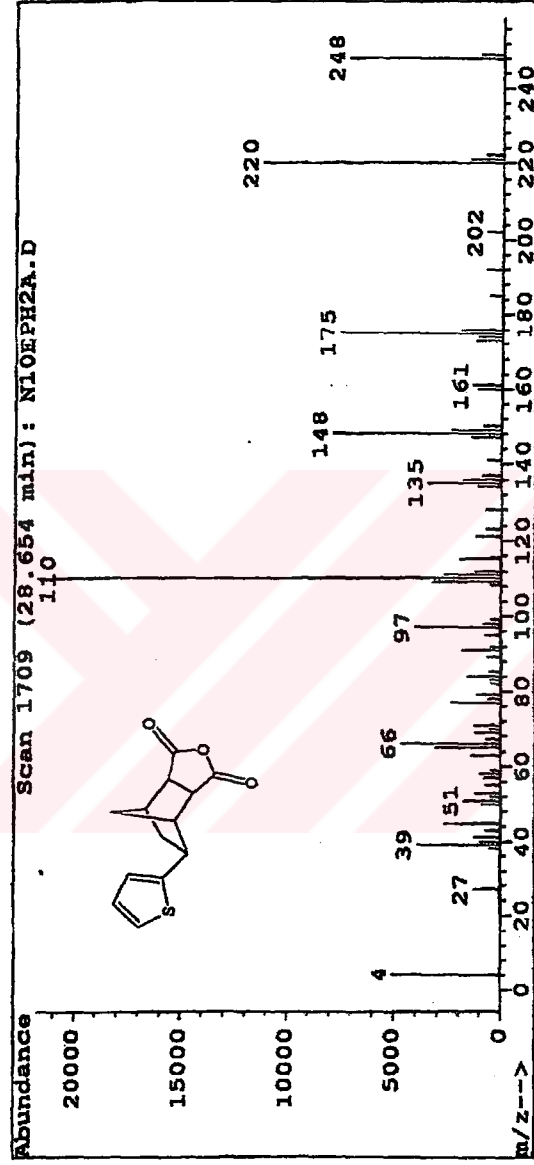
MS (EI, 70 eV) m/z : 248 (M⁺), 220 (M⁺-CO), 176 (M⁺-C₂O₃), 150 (C₄H₂O₃), 138 (M⁺-C₆H₆S), 110 (C₆H₆S), 97 (C₅H₄S), 83 (C₄H₃S), 39 (C₃H₃), 28(CO).



Şekil 4.8 Bileşik 4'ün IR spekturumu (KBr)

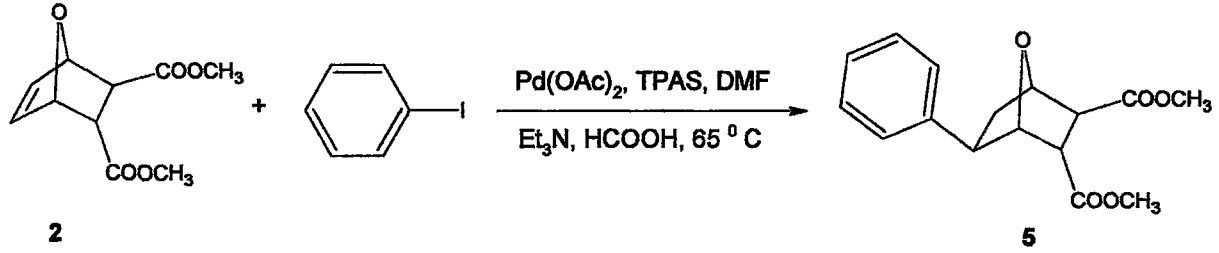


Şekil 4.9 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.10 Bileşik 4'ün MS spektrumu

4.4.3 2,3-Dimetoksikarbonil-5-fenil-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 5, C₁₆H₁₈O₅)



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

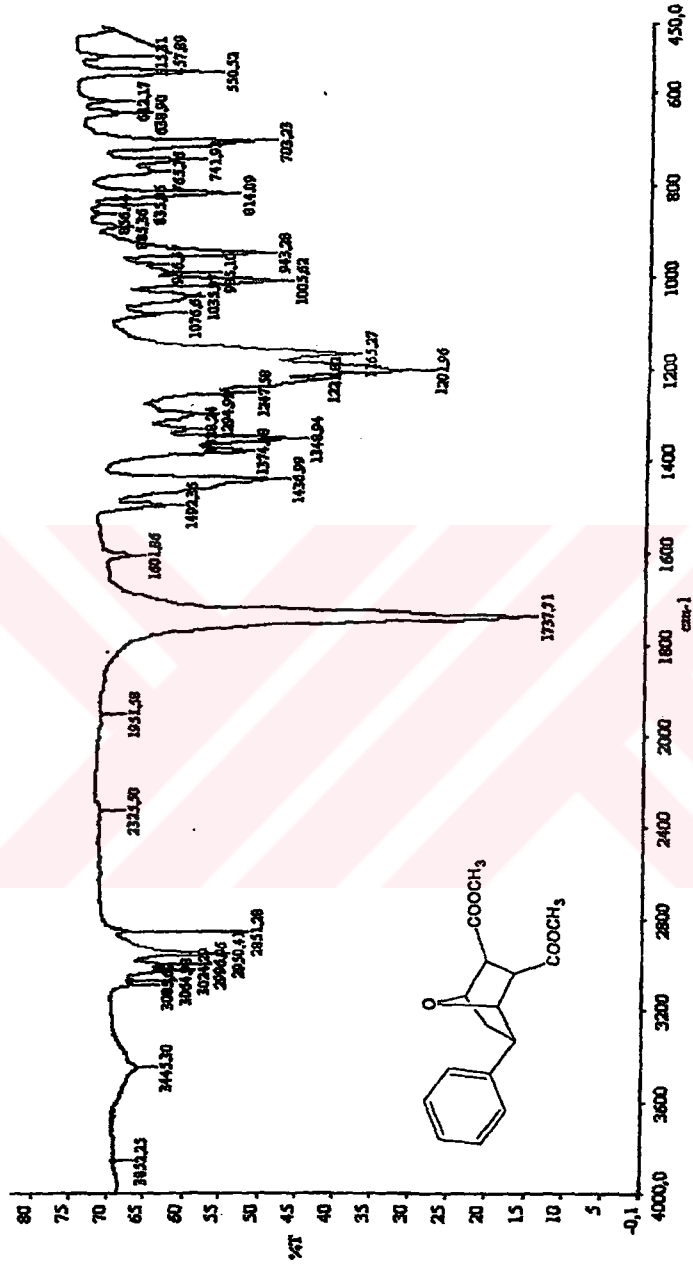
Beyaz renkli iğne kristaller, en. 106 °C, R_f= 0.58, % 52.

4.4.3.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3024 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996, 2950 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 (C=O gerilmesi), 1601 (aromatik, C=C gerilmesi), 1492, 1436, 1377 ve 1348 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1221, 1201 ve 1165 (C-O-C asimetric gerilmesi), 1035 ve 1005 (C-O-C simetric gerilmesi), 741 ve 703 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.81-1.93 (m, 1H, CH₂), 2.11 (dd, 1H, CH₂), 2.94 (dd, 1H, CH), 3.12 (dd, 2H, CH), 3.67 ve 3.70 (s, 6H, OCH₃), 4.84 (s, 1H, H_{köprübaşı}), 5.06 (d, 1H, H_{köprübaşı}), 7.20-7.30 (m, 5H, aromatik) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z : 290 (M⁺), 259 (M⁺-OCH₃), 231 (M⁺-C₂H₃O₂), 228 (M⁺-C₂H₆O₂), 213 (M⁺-C₆H₅), 200 (M⁺-C₇H₆), 186 (M⁺-C₈H₈), 172 (M⁺-C₄H₆O₄), 142 (M⁺-C₆H₈O₄), 115 (C₃H₇O₃), 90 (C₇H₆), 77 (C₆H₅), 59 (C₂H₃O₂).



Şekil 4.11 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

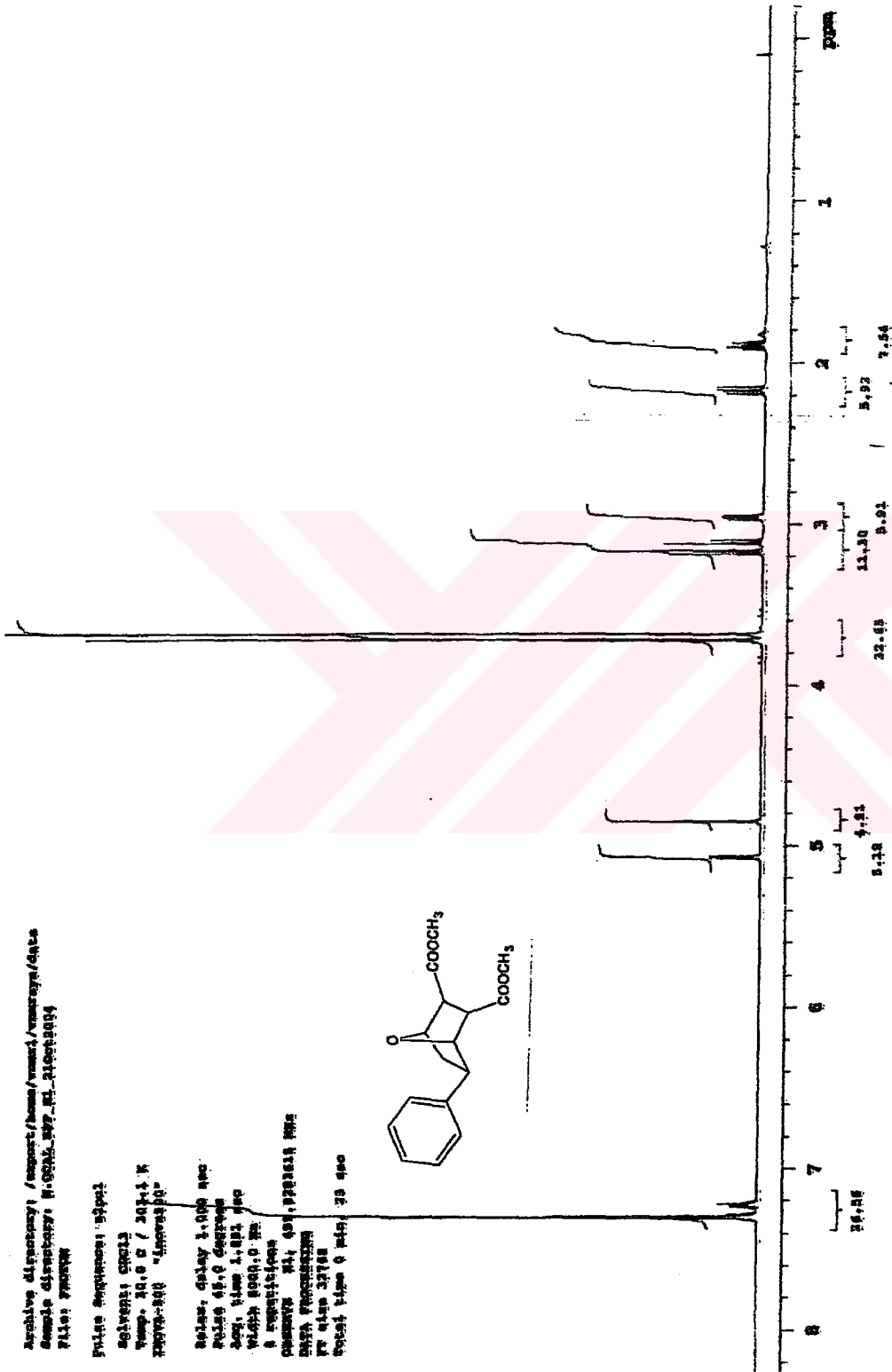
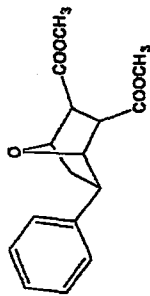
"Diversity" is the
 "Diversity" is the
 "Diversity" is the

dan tinggi serta banyak
kehidupan di situ berarti
ada ada di antara mereka

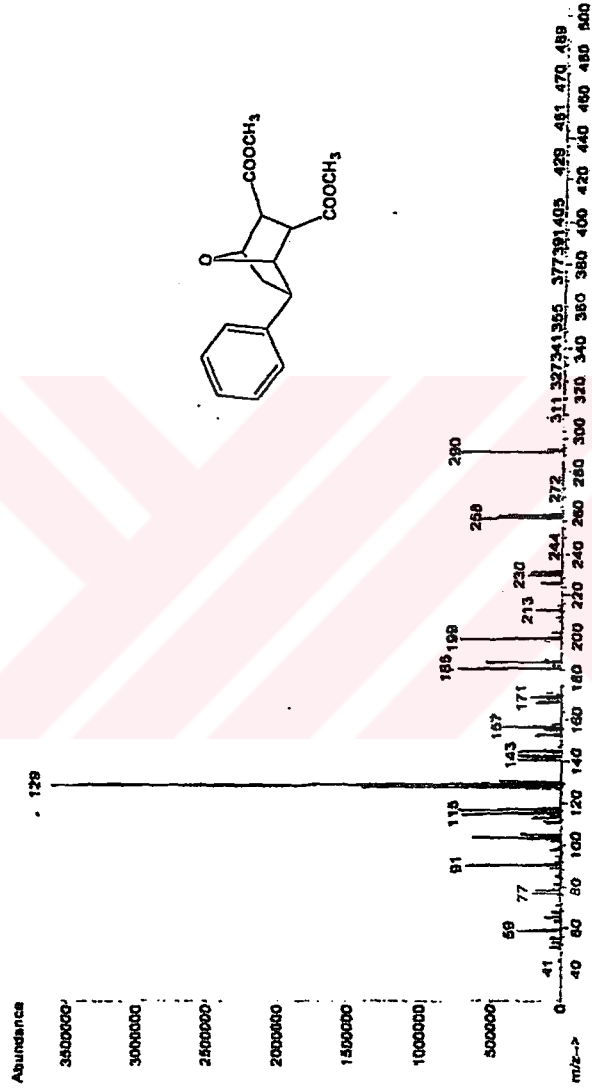
WITNESSES: _____

WEEK END

one of them to supply the

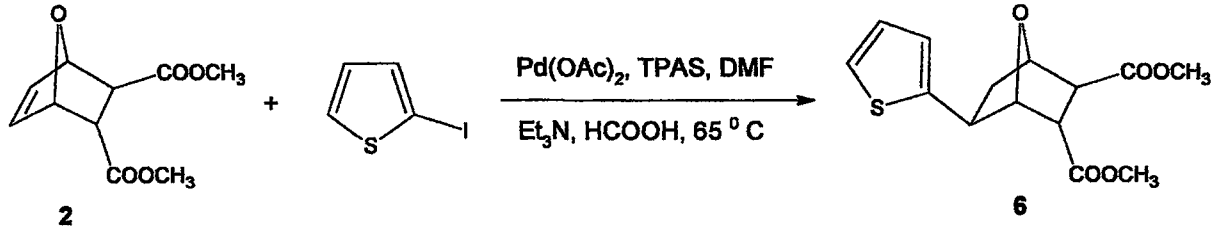


Şekil 4.12 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.13 Bileşik 5'in MS spektrumu

4.4.4 2,3-Dimetoksikarbonil-5-(2-tiyenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C₁₄H₁₄O₅S)



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

Beyaz renkli iğne kristaller, en. 121-122 °C, R_f= 0.5, % 70

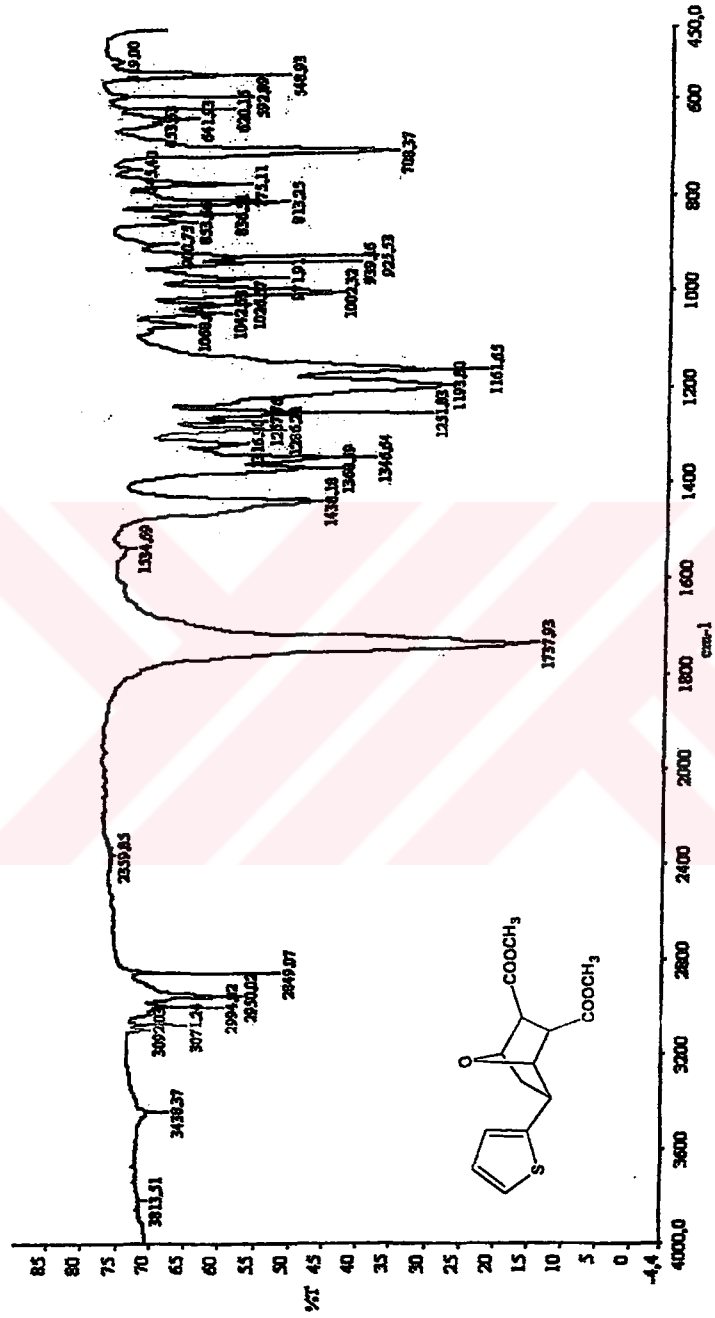
4.4.4.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3071 (aromatik, =C-H gerilimi), 2994, 2950 ve 2849 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 (C=O gerilmesi), 1534 (aromatik C=C gerilimi), 1438, 1368 ve 1346 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1251, 1193 ve 1161 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1026 ve 1002 (C-O-C simetrik gerilmesi), 775 ve 708 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

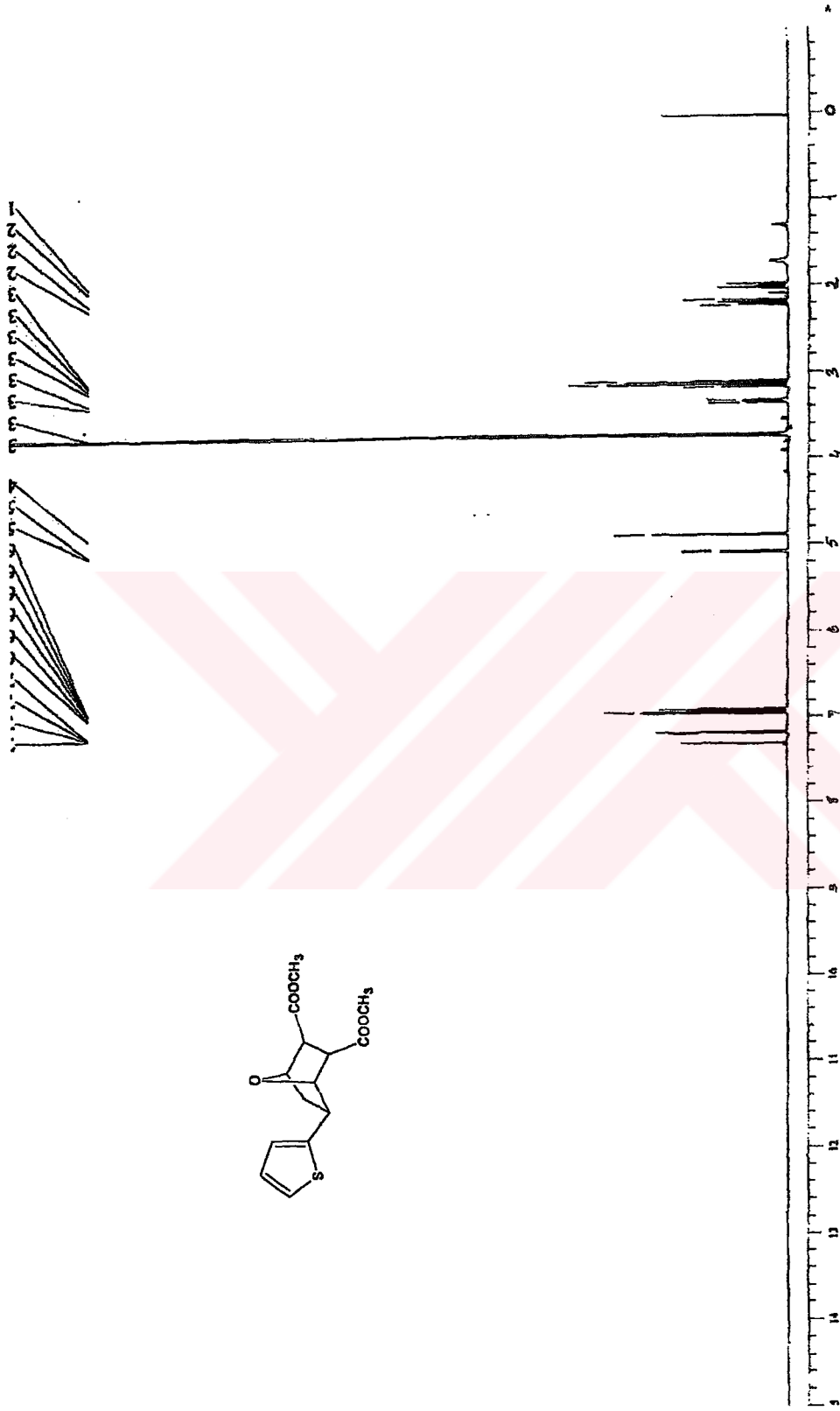
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.96-2.02 (m, 1H, CH₂), 2.16-2.22 (dd, 1H, CH₂), 3.09-3.18 (dd, 1H, CH), 3.32-3.36 (dd, 2H, CH), 3.71 ve 3.73 (s, 6H, OCH₃), 4.85 (s, 1H, H_{köprübaşı}), 5.10 (d, 1H, H_{köprübaşı}), 6.89-6.90 (m, 1H, tiyofen), 6.91-6.95 (dd, 1H, tiyofen), 7.16-7.18 (dd, 1H, tiyofen) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 41.56, 43.77, 51.96, 52.19, 52.66, 57.93, 78.78, 84.89, 124.05, 124.34, 126.99, 148.40, 171.49, 171.73 ppm.

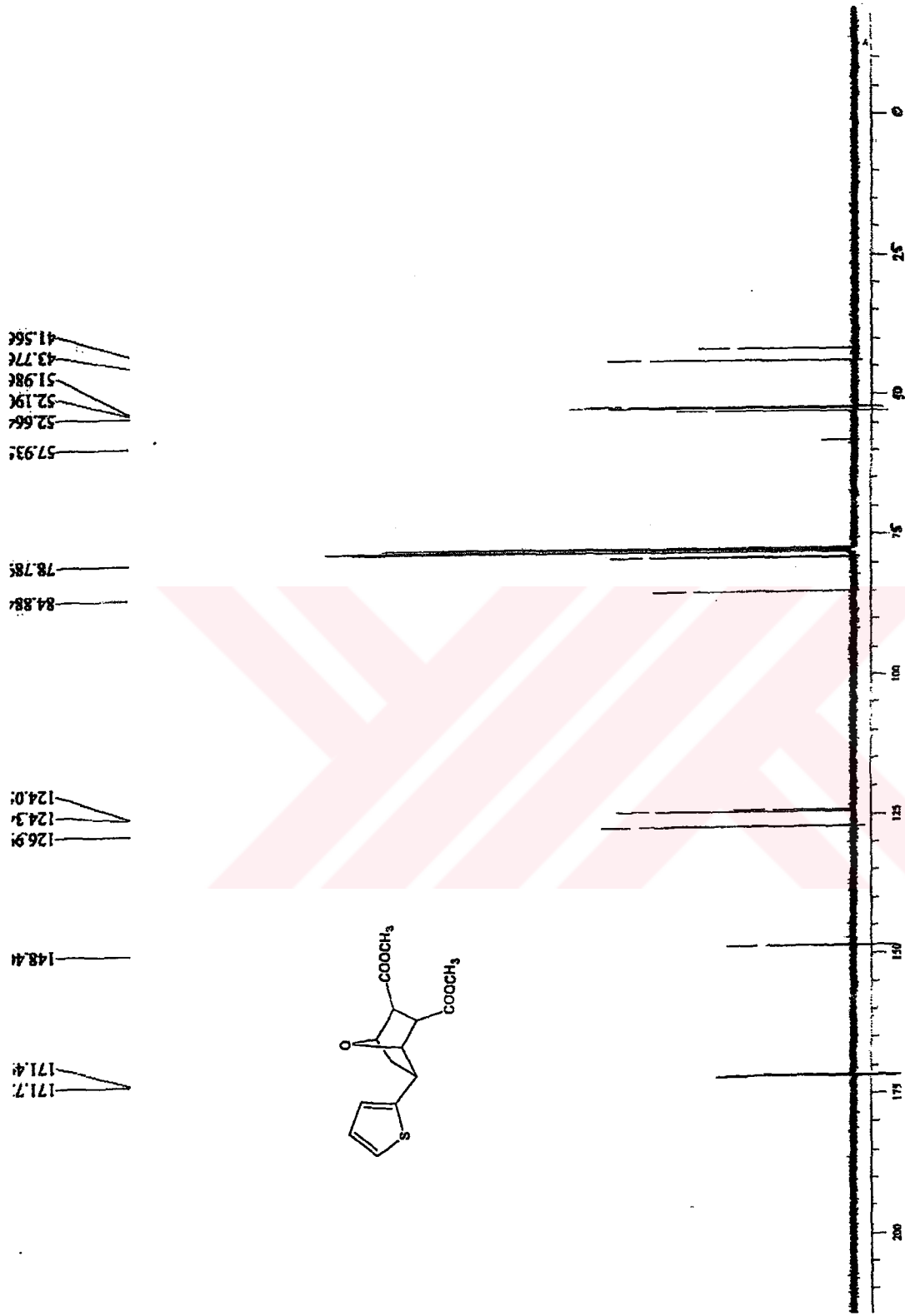
MS (EI, 70 eV) m/z : 296 (M⁺), 265 (M⁺-OCH₃), 245 (M⁺-C₄H₃), 237 (M⁺-C₂H₃O₂), 234 (M⁺-C₂H₆O₂), 195 (M⁺-C₄H₅O₃), 186 (M⁺-C₆H₆S), 178 (M⁺-C₄H₆O₄), 152 (M⁺-C₆H₈O₄), 110 (C₆H₆S), 96 (C₅H₄S), 59 (C₃H₃O₂).



Şekil 4.14 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)

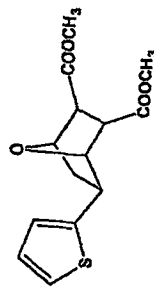
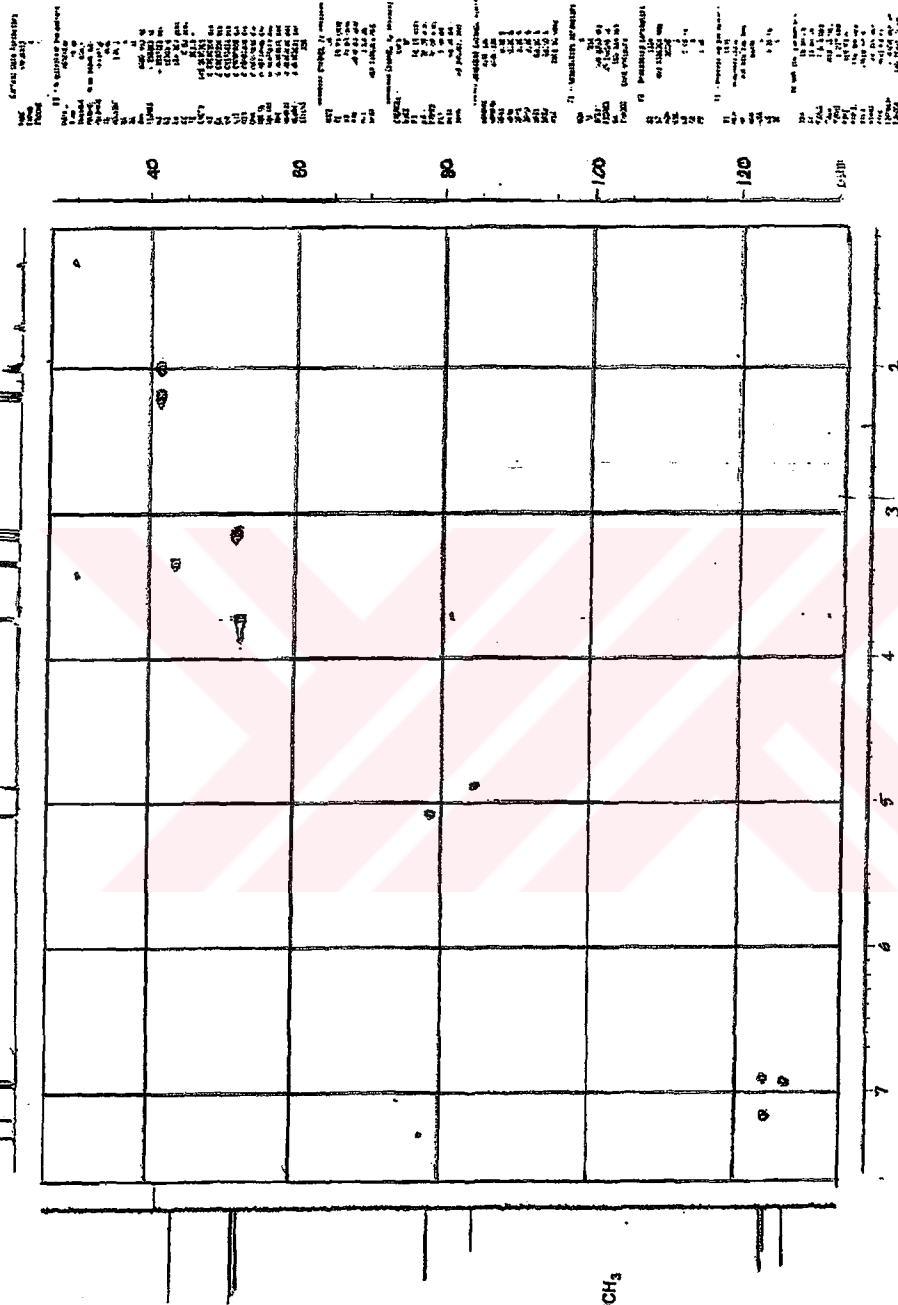


Şekil 4.15 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

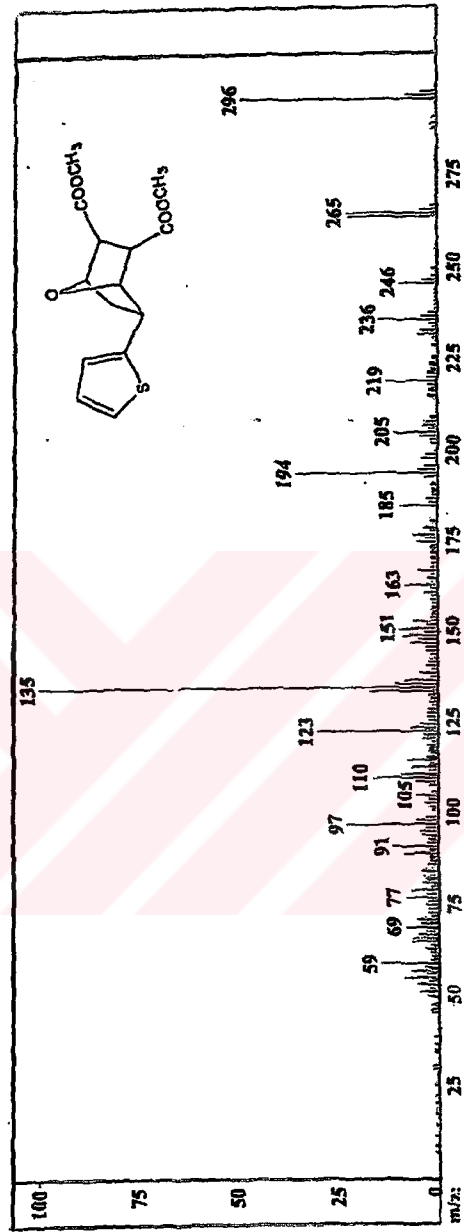


Şekil 4.16 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

05-1150C
25. 3/12-8 10 20 300111

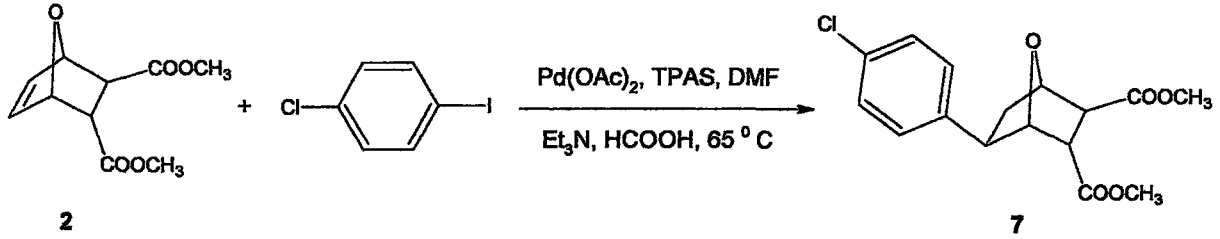


Şekil 4.17 Bileşik 6'nın HETCOR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.18 Bileşik 6'nın MS spektrumu

4.4.5 2,3-Dimetoksikarbonil-5-(4-klorofenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan · Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 7, C₁₆H₁₈O₅Cl)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, Bileşik 2 ile 1-iyodo-4-klorobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (1:2) çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 157 °C, R_f= 0.25, % 64.

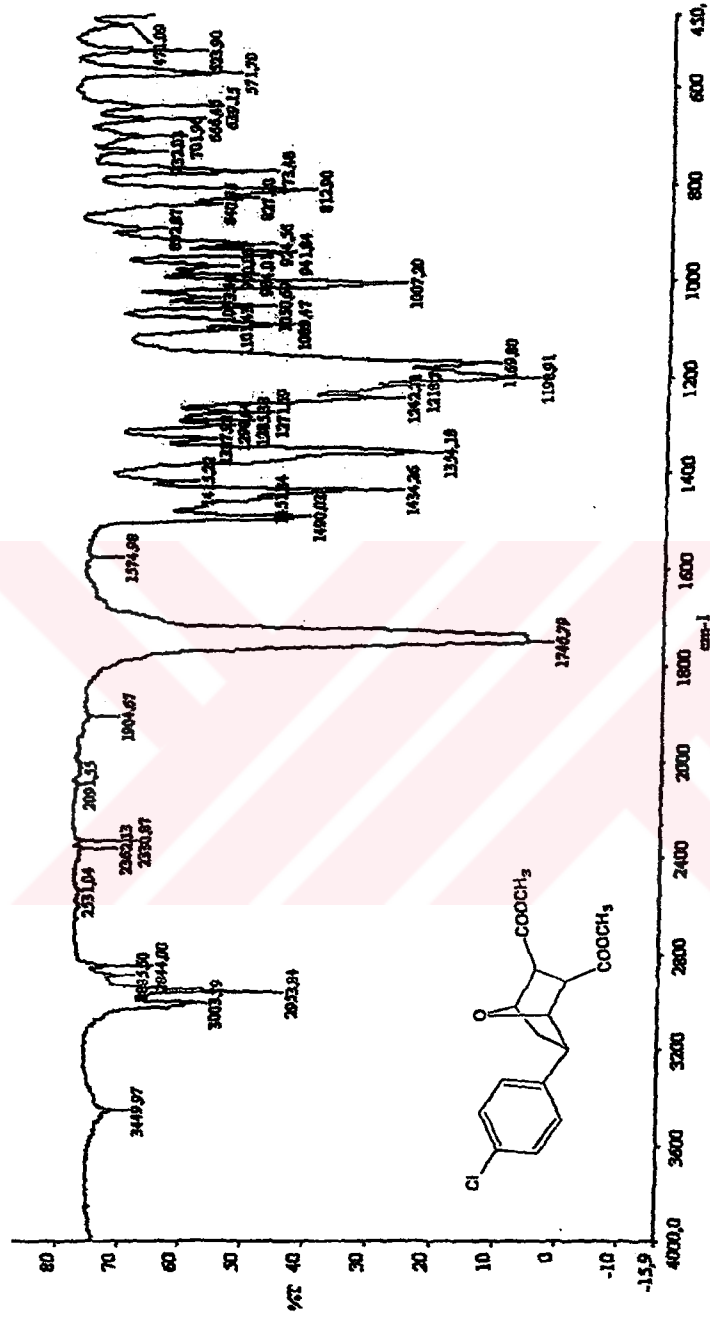
4.4.5.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3003 (aromatik, =C-H gerilimi), 2953, 2885 ve 2844 (alifatik, C-H gerilimleri), 1746 (C=O gerilmesi), 1574 (aromatik, C=C gerilimi), 1490, 1434, 1415 ve 1354 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1271, 1242, 1198 ve 1169 (C-O-C asimetric gerilmesi), 1089, 1050 ve 1007 (C-O-C simetric gerilmesi), 827 ve 812 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 701 (C-Cl gerilmesi) cm⁻¹.

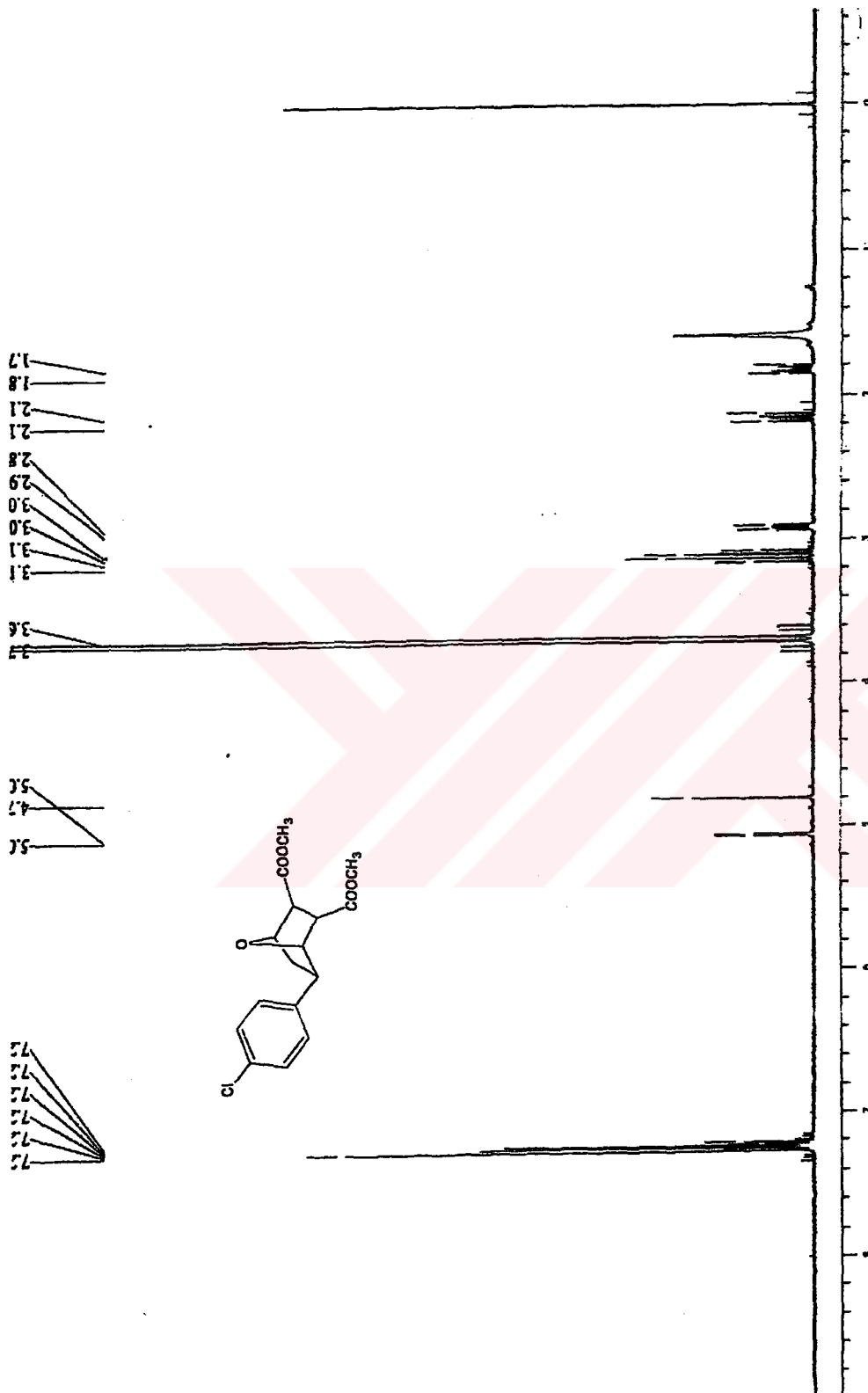
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.79-1.85 (m, 1H, CH₂), 2.12-2.18 (dd, 1H, CH₂), 2.89-2.93 (dd, 1H, CH), 3.07-3.15 (dd, 2H, CH), 3.50 ve 3.52 (s, 6H, OCH₃), 4.80 (s, 1H, H_{köprübaşı}), 5.08 (dd, 1H, H_{köprübaşı}), 7.20-7.26 (m, 4H, aromatik) ppm.

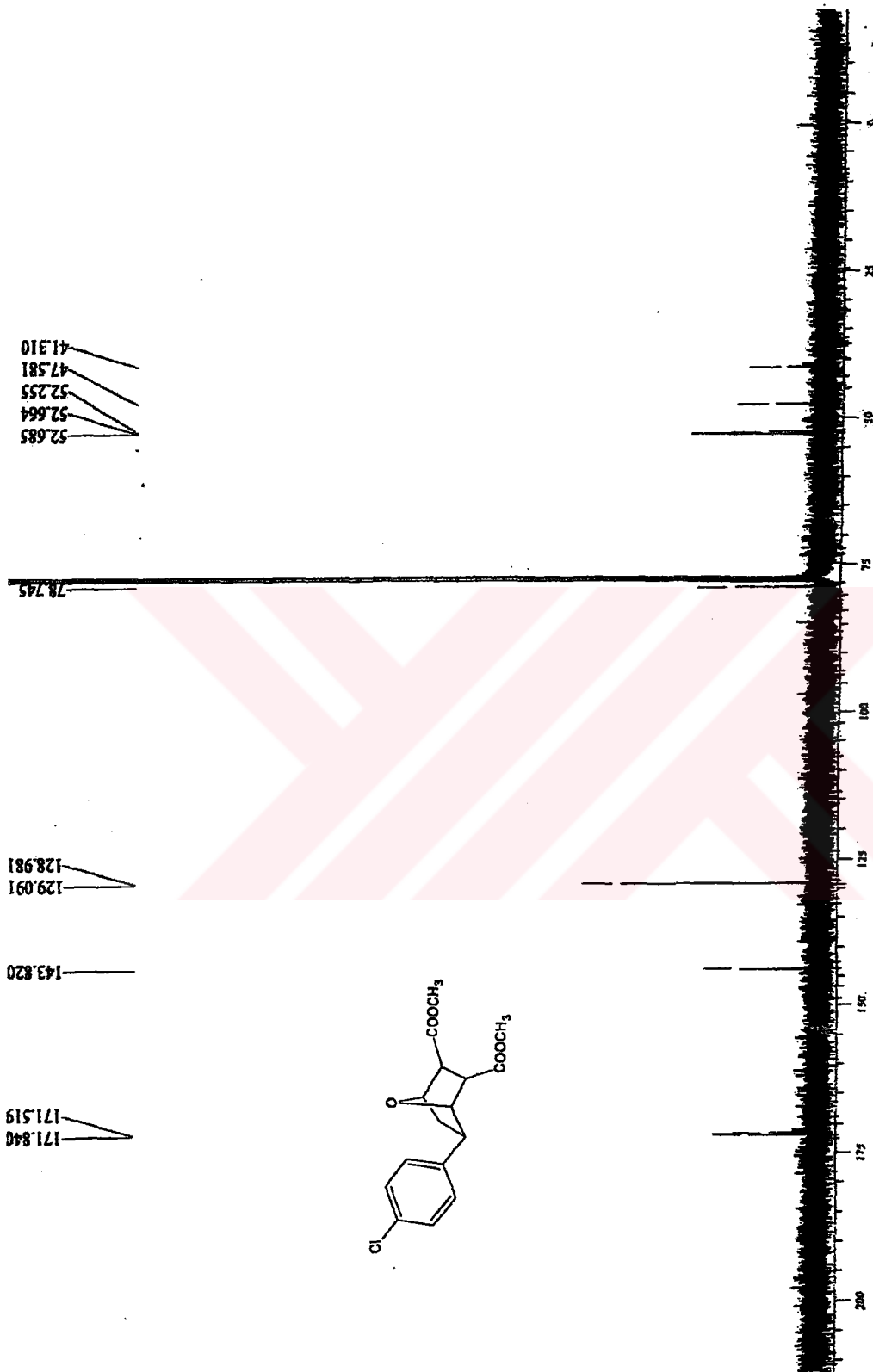
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 41.35, 47.58, 52.25, 52.66, 52.68, 78.74, 128.98, 129.09, 143.82, 171.51, 171.84 ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z : 324 (M⁺), 293 (M⁺-OCH₃), 265 (M⁺-C₂H₃O₂), 262 (M⁺-C₂H₆O₂), 206 (M⁺-C₄H₆O₄), 186 (M⁺-C₈H₇Cl), 178 (M⁺-C₆H₁₀O₄), 124 (C₇H₅Cl), 115 (C₅H₇O₃), 101 (C₄H₅O₃), 59 (C₂H₃O₂).

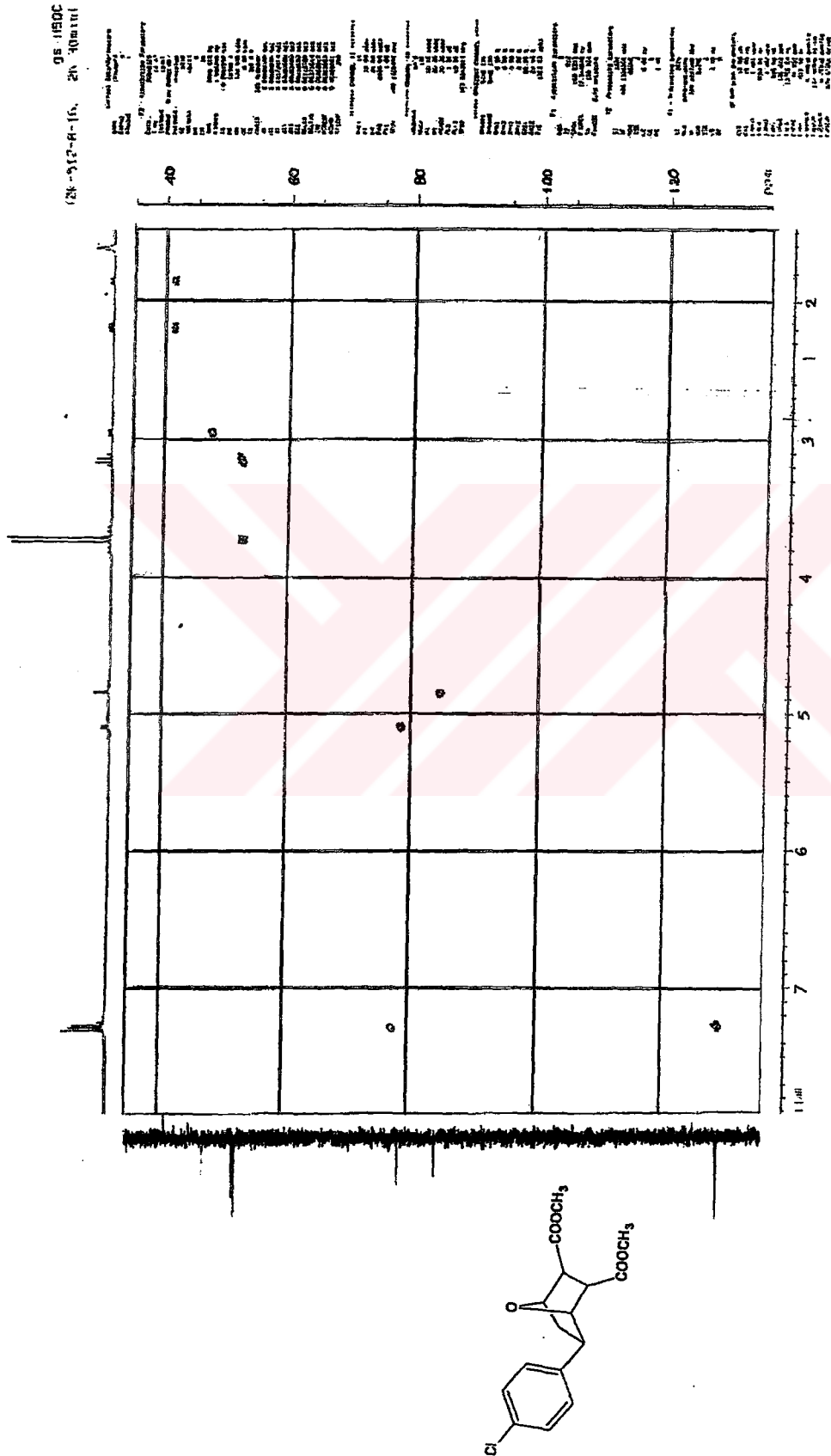


Şekil 4.19 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)

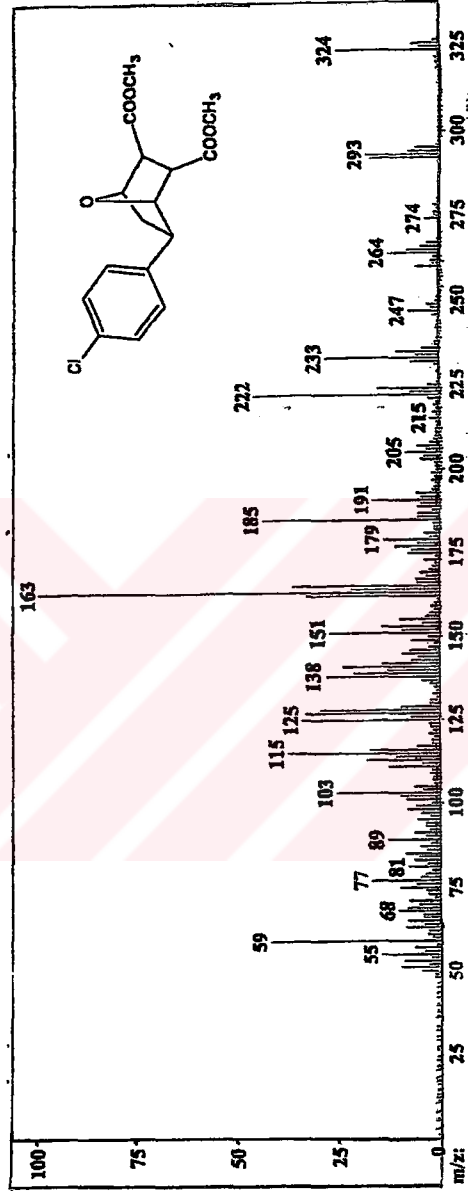




Şekil 4.21 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

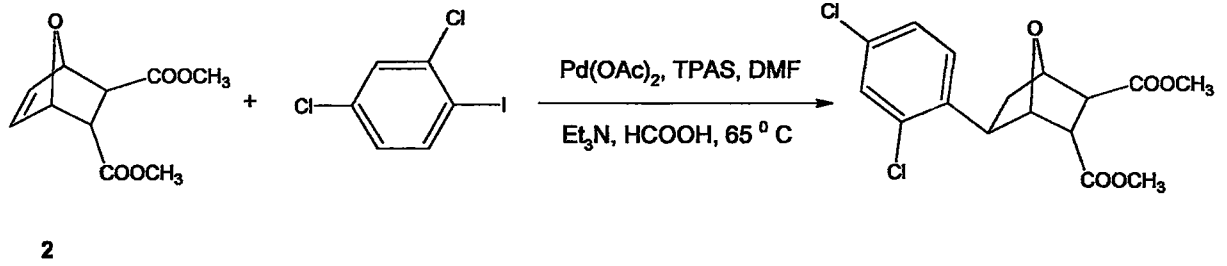


Şekil 4.22 Bileşik 7'nin HETCOR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4.23 Bileşik 7'nin MS spekturumu

4.4.6 2,3-Dimetoksikarbonil-5-(2,4-diklorofenil)-7-okzabisiklo[2.2.1]heptan Bileşiğinin Hazırlanması, (Bileşik 8, C₁₆H₁₆O₅Cl₂)



Genel yöntemde belirtildiği üzere, Bileşik 2 ile 1-iyodo-2,4-diklorobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Elde edilen ürün etil asetat/n-hekzan (1:1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli iğne kristaller, en. 104 °C, R_f= 0.33, % 68.

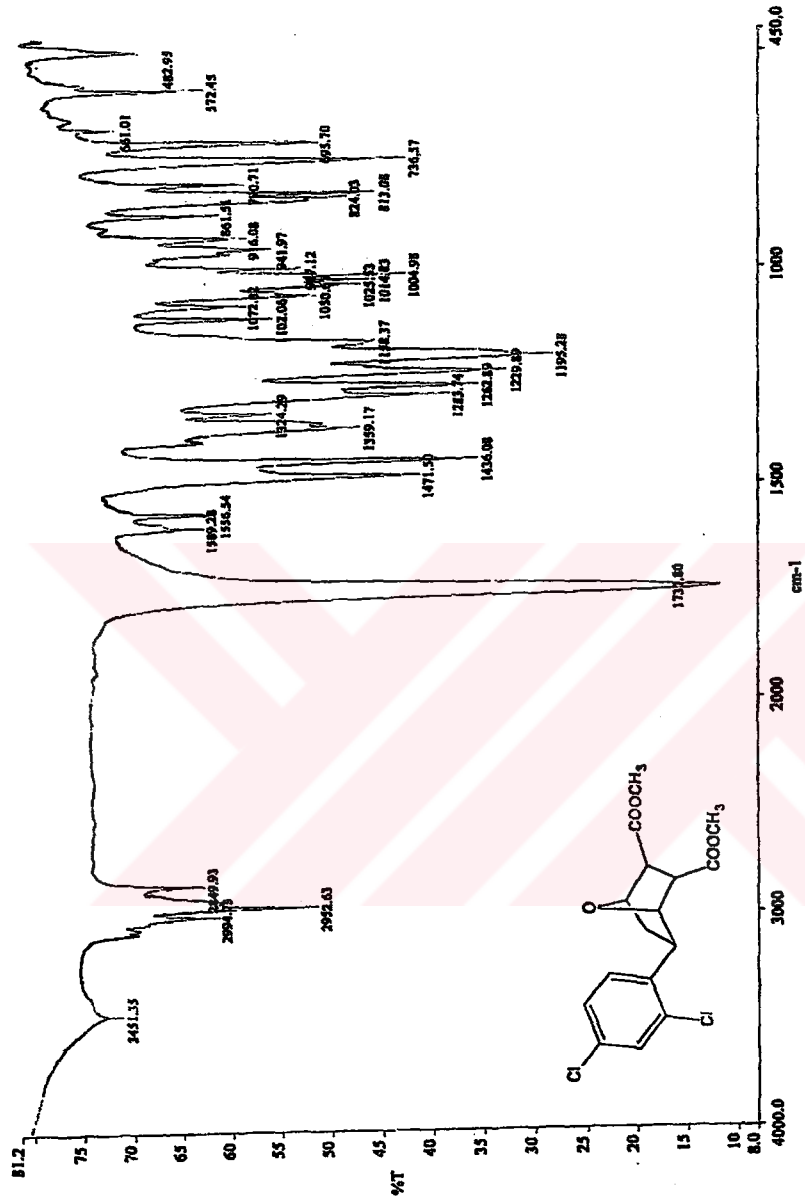
4.4.6.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR (KBr) : ν = 3050-3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 2994, 2952 ve 2849 (alifatik, C-H gerilimleri), 1737 (C=O gerilimi), 1589 ve 1556 (aromatik, C=C gerilimi), 1471, 1436 ve 1359 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1262, 1229 ve 1195 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 1050 ve 1004 (C-O-C simetrik gerilmesi), 861 ve 813 (1,2,4-trisubstitüe halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 736 ve 695 (C-Cl gerilimleri) cm⁻¹.

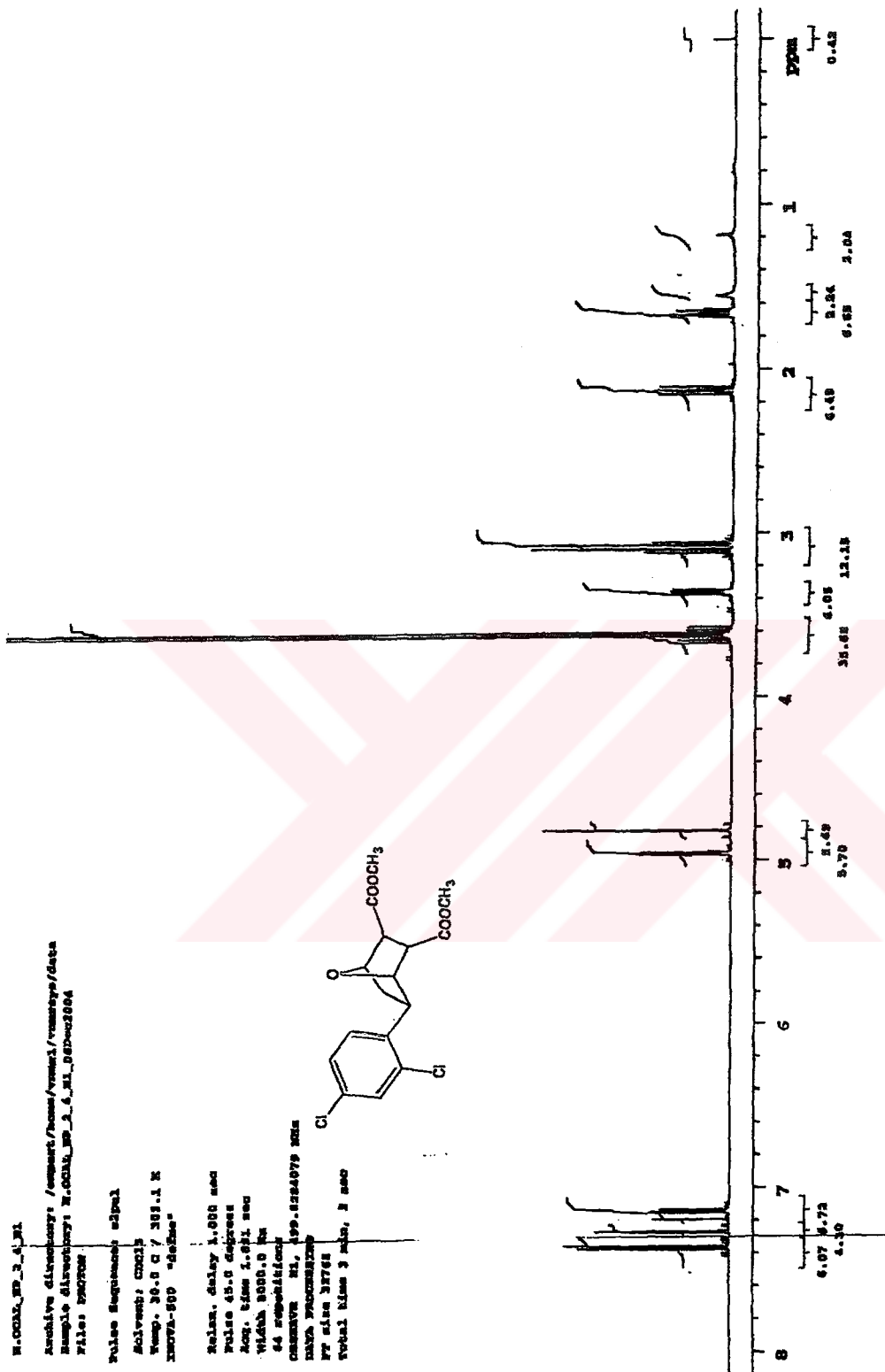
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ = 1.63-1.69 (m, 1H, CH₂), 2.10-2.15 (dd, 1H, CH₂), 3.05-3.12 (dd, 1H, CH), 3.34-3.37 (dd, 2H, CH), 3.62 ve 3.65 (s, 6H, OCH₃), 4.82 (s, 1H, H_{köprübaşı}), 4.95 (dd, 1H, H_{köprübaşı}), 7.13-7.37 (m, 3H, aromatik) ppm.

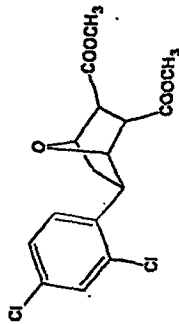
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 171.505, 171.207, 140.787, 133.930, 132.971, 129.066, 128.928, 127.905, 83.328, 78.762, 77.528 52.437, 52.411, 43.313, 39.785 ppm.

MS (EI, 70 ev) m/z : 358 (M⁺), 327 (M⁺-OCH₃), 299 (M⁺-C₂H₃O₂), 273 (M⁺-C₄H₅O₂), 257 (M⁺-C₄H₅O₃), 213 (M⁺-C₆H₃Cl₂), 157 (C₇H₉O₄), 144 (C₆H₈O₄), 115 (C₅H₇O₃), 101 (C₄H₅O₃), 59 (C₂H₃O₂).

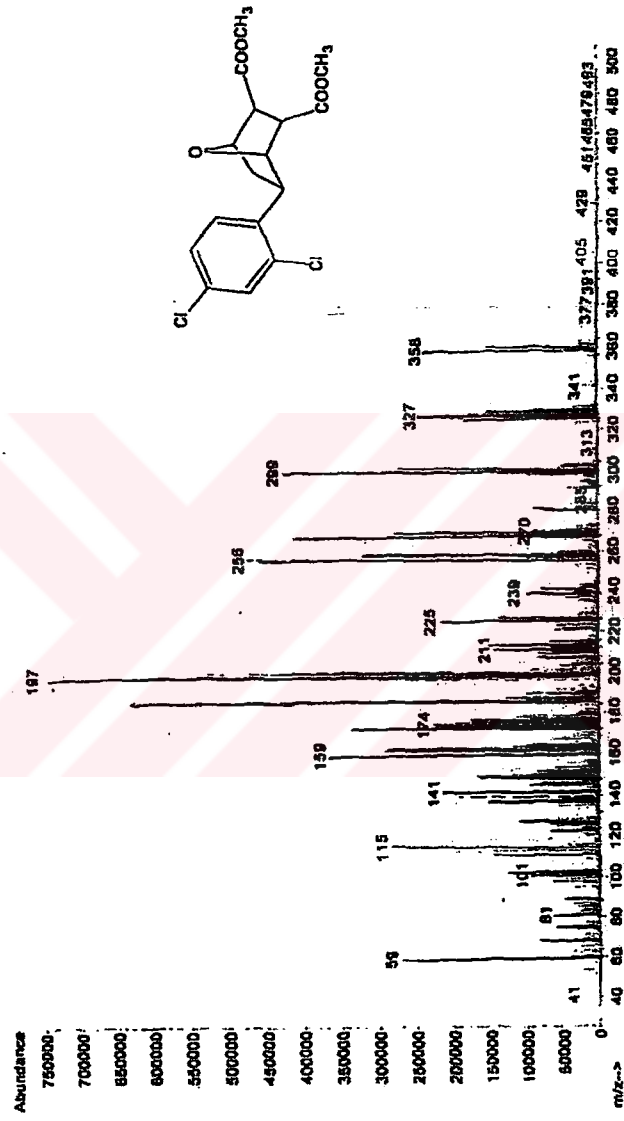


Şekil 4.24 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)


 Şekil 4.25 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4.26 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



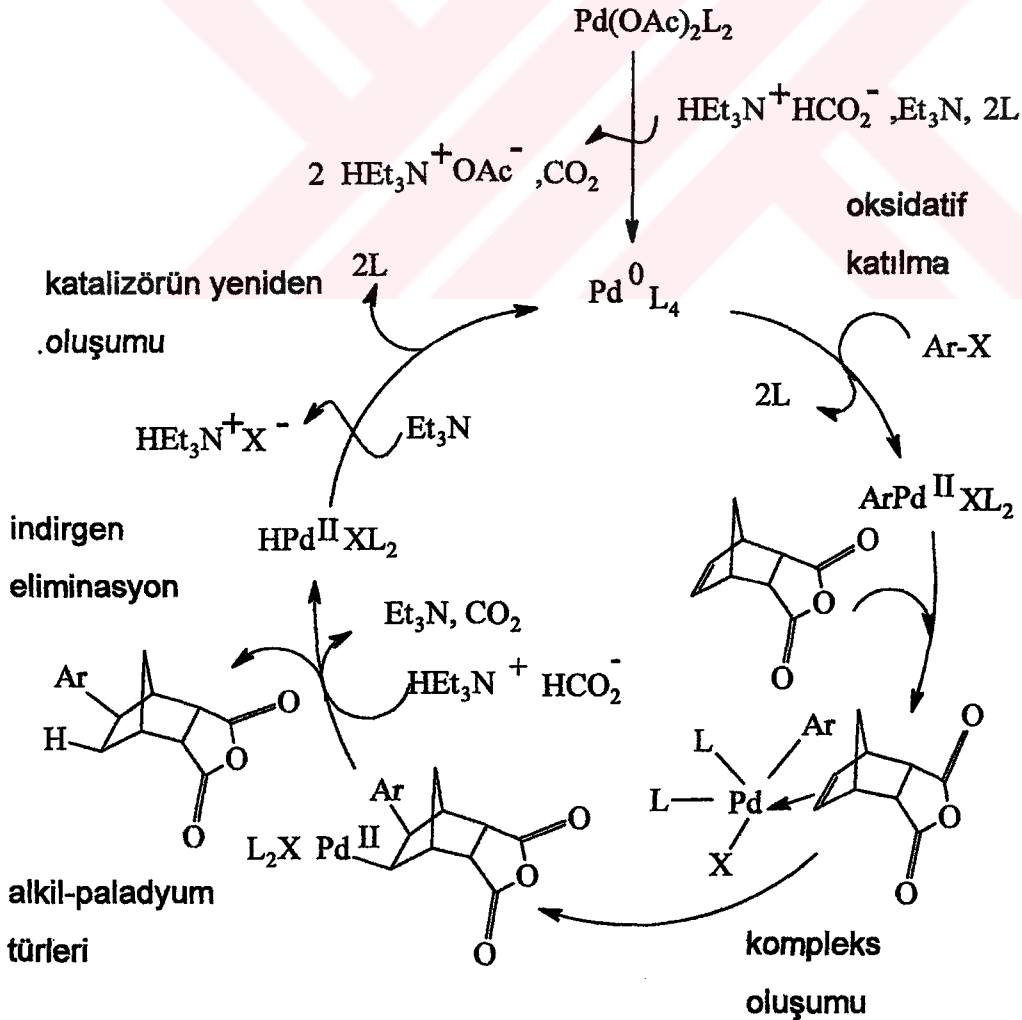
Şekil 4.27 Bileşik 8'in MS spekturumu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde özellikle substitue bisiklik anhidrid bileşiklerinin polimer ürünler oluşturma dışında antibiyotik, diüretik, anti-kanser gibi birçok biyolojik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Bremer, R.E., 2000; Jamie, J. vd., 2005).

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 araştırmalar gözönüne alınarak, kaynaklardan yararlanılarak sentezlenen iki başlangıç maddesinin (Bileşik 1 ve Bileşik 2) paladyum(II)asetat katalizörlüğünde aril- ya da hetarilsubstitue halojenlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



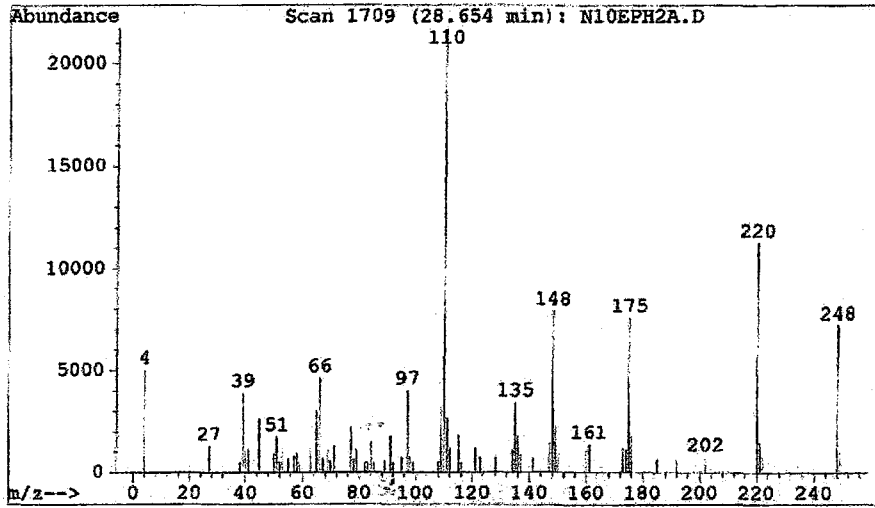
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve TPAs ile oluşturulan kompleksi takiben iyodobenzen, 2,4-dikloroiodobenzen, 4-kloroiodobenzen ve 2-iyodotiyofen reaktifleriyle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonlarının yürüyüşü yukarıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır.

Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek altı yeni bileşik sentezlenmiştir. Ancak Bileşik 1'in 2-kloroiodobenzen ve 4-kloroiodobenzen ile yapılan reaksiyonlarının kolon kromatografisi çalışmaları sırasında, bileşiklerin kolonda anhidrid yapıları nedeniyle bozunmaya uğramalarından dolayı ürün izole edilememiştir. Sentezlenen her yeni bileşik çeşitli çözücüler denendikten sonra bulunan uygun çözücüler ile kolon kromatografisi yapılarak (n-hekzan/etilasetat) ya da yıkanarak (dietil eter) izole edilmiştir. Kolon kromatografisinde R_f değeri yüksek olan TPAs ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

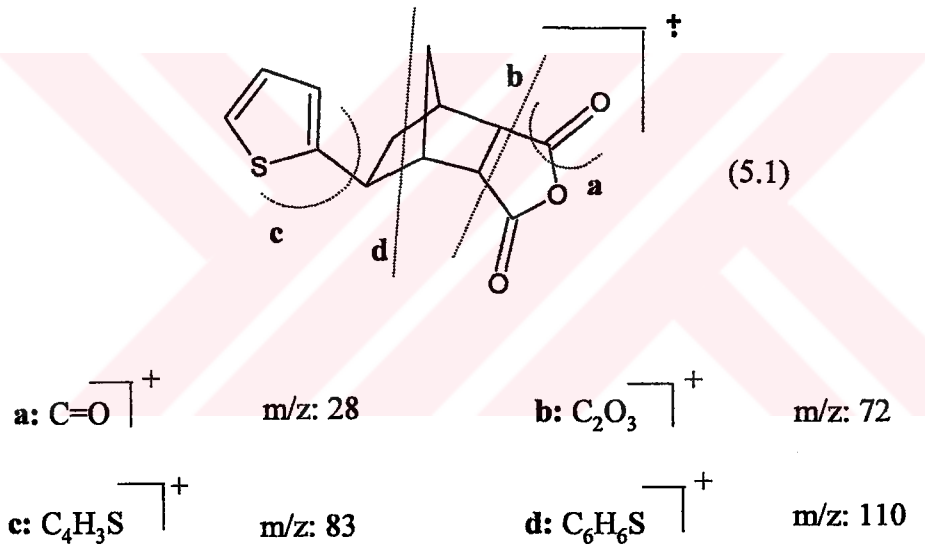
Bileşik 1'den türeyen ve kromatografik çalışmalar ya da yıkama işlemi sonucu saflaştırılan hidroarilasyon ürünlerinin (Bileşik 3 ve Bileşik 4) IR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsubstituentin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının azalıp, aromatikliğin arttığı monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Belirlenen yapılar kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında; Bileşik 1'den elde edilen bisiklik anhidrid türevlerinin ^1H NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen (Lambert, 1998; Balcı, 2000) köprübaşı protonları beklenildiği gibi 5- pozisyonuna bağlanan grubun etkileşimine bağlı olarak broad yarılmalar göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin aromatik protonlarının kimyasal kaymaları kaynaklarca belirtilen yerde gözlenmiştir ve Bileşik 1'de yer alan alkenik protonlara yeni sentezlenen her iki bileşikte de rastlanmamıştır.

Bu spektroskopik çalışmaların devamında yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklere ait moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarının bileşiklerin molekül ağırlıkları ile orantılı olduğu saptanmıştır. Aşağıda örnek olarak Bileşik 4'ün kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Şekil 5.1 Bileşik 4'ün MS spektrumu



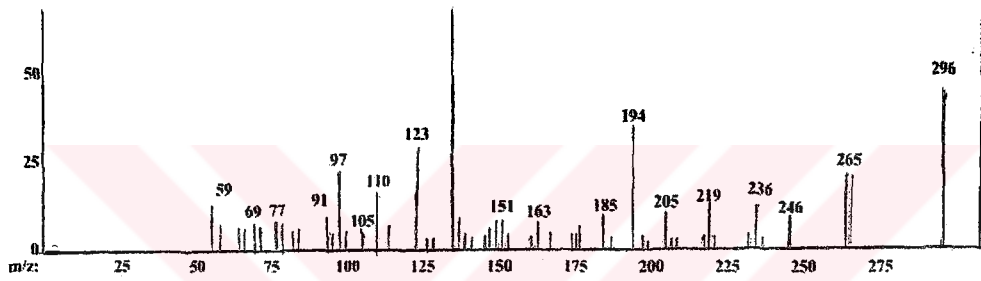
Bileşik 2'nin paladyum(II)asetat katalizörlüğünde iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 4-klorobenzen ve 2,4-dikloroiyodobenzen ile gerçekleştirilen Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları sonucu sentezlenen Bileşik 5, 6, 7 ve 8'in IR spektrumları incelendiğinde C-O-C asimetrik ve simetrik gerilmeleri ile aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilme ve eğilme bantlarının kendileri için belirgin olan bölgelerde ortaya çıktıkları görülmüştür.

Ürünlerin yapılarının kesinlik kazanması için bileşiklerin ^1H NMR spektrumları kloroform- D' de çözülerek TMS standartına göre alınmıştır.

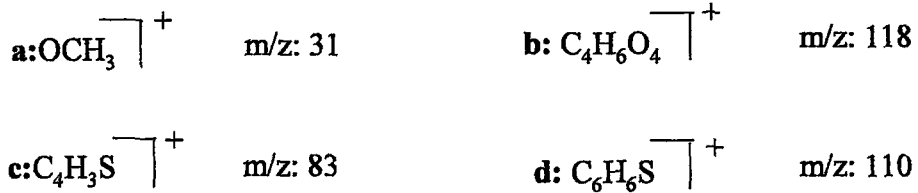
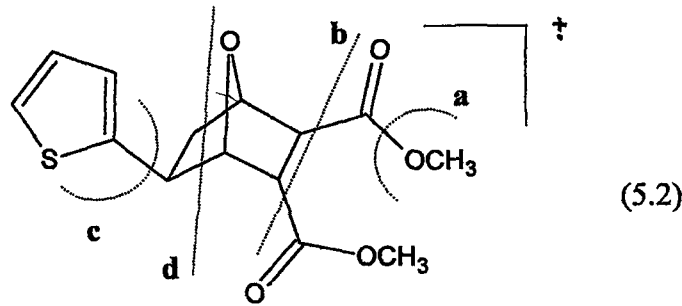
^1H NMR analizleri ele alındığında $-\text{OCH}_3$ gruplarının kimyasal kaymaları 3.50-3.73 ppm, köprübaşı protonlarının 4.80-4.85 ppm arasında ve moleküle hidroarilasyon sonucu bağlanan aromatik grupların protonlarının kaynaklarca belirtilen alanda ortaya çıktıkları görülmektedir.

Bileşik 6 ve 7 ve 8'in ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde 171.49, 171.73; 171.51, 171.84; 171.505, 171.207 ppm'de yer alan karbonil karbonuna karşılık gelen piklerin beklenen yerlerde bulunması 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 6'nın kütle bölünmeleri gösterilmektedir:



Şekil 5.2 Bileşik 6'nın MS spektrumu



Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin spektroskopik verileri toplu halde değerlendirildiğinde, Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin paladyum(II)asetat katalizörlüğünde çeşitli aril- ve hetarilhalojenürlerle yapılan hidroarilasyon 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.
- Balcı, M. (2000), *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1. Baskı, METU Press, Ankara.
- Bachtold, H. P., Striller, T. ve Kreiskott, H. (1980), "Ullmans Enclopadier Technischen Chemie (W.Foerts), 4th ed., Vol, 21, 628.
- Bremer, E.R, Szewczyk, J.W., Baird, E.E. ve Dervan, P.B. (2000), *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 8:1947-1955
- 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.
- 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.
- Grigg, R., Brown, S., Hinsley, J., Korn, S., Sridharan, V., Uttley, M. (2001), *Tetrahedron*, 57, 10347-10355
- Hanson, P.ve Wren, S.A.C., (1990), *J. Chem. Soc. Perkin-Trans 1*, 2089-2097.
- 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.
- 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.
- Jamie, J., Wanandy, S., Brouwer, N., Liu, Q., Mahon, A., Cork, S., Karuso, P. ve Vemulpad, S. (2005), *J. Microbiological Methods*, 60, 21-30
- 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.
- Lambert, J.B., Shurvell, H.F., Lighner, 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.Comm.*, 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.
- 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.
- Öcal, N. ve Aydoğan F. (2004), *Organik Laboratuar Teknikleri*, YTÜ Basım-Yayın Merkezi, İstanbul.
- Perrin, D.D., Armarego, W.L.F. ve Perrin, D.K. (1981), *Purification of Laboratory Chemicals*, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- Shibasaki, M. ve Vogl, E.M. (1999), "The Palladium-Catalysed Arylation and Vinylation of Alkenes-Enantioselective Fashion", *J.Organomet.Chem.*, 576, 1-15.
- Shibasaki, M., Boden, C.D.J. ve Akihiko, K. (1997), "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53:7371-7395.
- 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 Alkenen: Methodische Untersuchungen und Anwendungen" Adlı Doktora Çalışması, Technischen Universität Clausthal-Almanya.
- Sundermann, A., Uzan, O. ve Martin, J.M.L. (2001), *Chem. Eur. J.*, 7:1703-1711.
- Trost, B.M., Edstorm, E.D. ve Carter-Petillo, M.B. (1989), *J.Org. Chem.*, 54:4489-4490.
- William, J. B. ve William, B. L. (1957), "Cyclic Diens. XIX. 2,3-Dimethylenebicyclo[2.2.1]octane", *J. Am. Chem. Soc.*, 79:1444-1447.
- Williamson, K.L. (1994), *Macroscale and Microscale Organic Experiments*, D.C. Heath and Company, Canada.
- Xin-Yan, Wu, Hua-Dong, Xu, Fong-Yi, Tong ve qi-Lin, Zhou (2001), "Asymmetric Hydroarylation of Norbornene Derivates Catalysed by Palladium Complexes of Chiral Quinoliny-Oxazolines", *Tetrahedron:Asymmetry*, 12:2565-2569.
- Yolaçan, Ç. (2003), "Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Doktora Çalışması, YTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi 15.06.1979

Doğum Yeri İstanbul

Lise 1993-1997 Orhan Cemal Fersoy Lisesi

Lisans 1998-2002 Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 2002-2004 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

