

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**Siklik Sulfonamit Sultam Türevi Bileşiklerin Sentezi için Ön Çalışmalar
THD-2015-5933**

Hızlı Destek Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Yrd.Doç.Dr. Şengül Dilem DOĞAN
Eczacılık Fakültesi/Temel Eczacılık Bölümü

Öğr.Gör. Hanıfa FATULLAYEV
Eczacılık Fakültesi/Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Şubat 2016

KAYSERİ

Bu proje kapsamında TÜBİTAK projesi olarak sunulacak olan konunun ön çalışmaları yapılmıştır. Ön çalışmalar TÜBİTAK proje önerisinde sunulmuş olup, TÜBİTAK-3501 projesi olarak A puan alarak desteklenmeye değer bulunmuştur. Hızlı destek BAP projesinin verilmesindeki amacına başarı ile ulaşılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesine yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezi çalışanlarına NMR, IR ölçümleri için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	6
ABSTRACT	8
1. AMAÇ VE KAPSAM	10
2.GENEL BİLGİLER	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	20
5. KAYNAKLAR	20

Özet

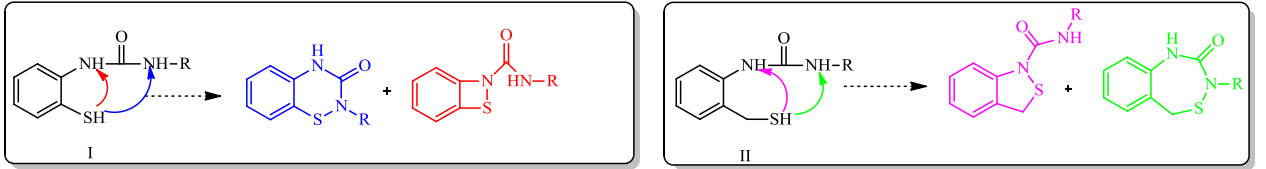
İlk olarak 1930'lu yıllarda sentezlenen $-S(=O)_2-NH_2$ fonksiyonel grubu içeren sulfonamidler ve türevleri günümüzde antimikrobiyal ilaç olarak etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Sulfonamidlerin siklik türevleri sultam bileşikleri olarak adlandırılır. Çeşitli halka büyüklüğüne sahip türevleri bilinen sultam bileşiklerinin anti-kanser, anti-HIV ve Alzheimer gibi çok geniş bir yelpazede çeşitli biyolojik aktiviteye sahip oldukları yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Siklik sulfonamid türevi bileşikler için literatürde sayısız ve çok çeşitli sentez yöntemleri mevcuttur. Bu proje kapsamında farklı halka büyüklüğüne sahip sultam bileşiklerinin sentezinde kilit reaksiyon olarak, geçiş metal katalizörlüğünde dehidrojenatif katılma reaksiyonlarını uygulayarak intramoleküler siklizasyon reaksiyonları ile β -sultam, benzotiyadiazin, benzoisotiyazol ve benzotiyadiazepin öncüsü bileşikler sentezlenecektir.

Geçiş metal katalizörlüğünde yapılan reaksiyonlar sentetik organik kimyada büyük gelişmelere neden olmuştur. Reaktif fonksiyonel gruplar kullanılarak organometalik reaksiyonlar aracılığıyla heterosiklik bileşiklerin sentezi mümkün olmaktadır. Bu reaksiyonların en can alıcı noktası yeni karbon-karbon bağının oluşumunun yanı sıra karbon-heteroatom ve heteroatom-heteroatom bağlarının oluşumudur.

Bu proje çerçevesinde hedeflenen nokta, geçiş metal katalizörlüğünde intramoleküler dehidrojenatif katılma reaksiyonları aracılığıyla heteroatom (kükürt)-heteroatom (azot) bağı oluşturularak farklı halka büyüklüğüne sahip yapısında bir kükürt atomu ve en az bir azot atomu içeren heterosiklik yapıya sahip siklik sulfonamid öncüsü bileşiklerin, uygulaması zor reaksiyonları kullanmadan, tek basamakta, katalitik miktarlarda kimyasallar kullanılarak, yüksek verimle ve regioselektif olarak sentezlenmesidir.

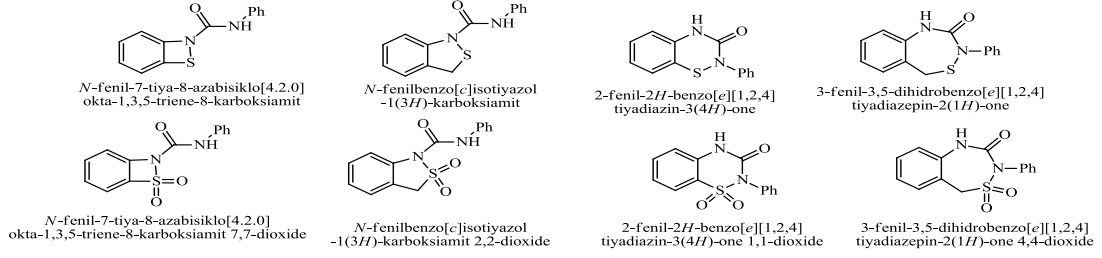
Siklik sulfonamid öncüsü bileşikler 1,2- konumunda üre ve tiyol grubu bulunduran basit aromatik bileşikler (I ve II) kullanılarak sentezlenecektir.



Başlangıç bileşiklerinin yapısı incelendiğinde üre grubunda her iki farklı azot atomu üzerinden dehidrojenatif katılma (DHK) gerçekleşebilir. I nolu başlangıç bileşiğinin metal katalizörlüğünde dehidrojenatif siklizasyon (DHS) reaksiyonu 4-lü (β -sultam)ve/veya 6-lı halka (benzotiyadiazin) yapısına sahip siklik sulfonamid öncüsü bileşikler oluşturabilecek şekildedir. II nolu başlangıç bileşiğinde tiyol grubu aromatik halkaya metilen grubu aracılığı ile bağlanmıştır. Tiyol grubunun pozisyonundaki bu değişiklik ile farklı halka büyüklüğüne sahip, 5-li (isotiyazol) ve/veya 7-li halka (tiyadiazepin) yapıları oluşturabilecek şekildedir.

Metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonları kullanılarak N-S bağı oluşumu ile ilgili çalışmalar çok yeni olduğu için çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalarda amit grubundaki $-NH$ ve tiyol grupları arasında metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonları gerçekleştirilmiş olup sadece benzoisotiyazol türevi bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Projemizde literatürdeki örneklerden farklı olarak üre türevi bileşikler ilk defa DHS reaksiyonlarında başlangıç bileşiği olarak kullanılmaktadır. DHS reaksiyonları basit bileşiklere uygulanarak N-S bağı içeren farklı halka büyüklüğüne sahip heterosiklik bileşiklerin sentezine uygulanabileceği ilk defa bu projede gösterilecektir. Bu husus projemizin özgün yönünü oluşturmaktadır.

DHS reaksiyonları farklı metal katalizörlüğünde, farklı katalizör oranlarında, farklı çözücü ortamlarda ve farklı sıcaklıklarda tekrarlanarak reaksiyon optimizasyon çalışmaları ile regioselektiviteyi belirleyen faktörler belirlenecektir. Uygulayacağımız bu yöntem ile aşağıda yapıları verilen bileşiklerin ve türevlerinin sentezlenmesi mümkün olacaktır. Türevlendirme işlemi ile bu tablo daha da genişletilebilecektir.



Proje kapsamında DHS reaksiyonları ile ilk defa yapısında N-S bağı içeren farklı bileşik gruplarının sentezine yönelik bir çalışma yapılmış olacaktır. Proje, yürütücüsünün doktorada edindiği bilgi ve tecrübeleri kullanarak kariyeri için temel oluşturabilecek özgün çalışmaları içermekte olup, ayrıca yeni çalışma konuları geliştirebilmesi için önemli bir basamak olacaktır. Projede sentezlenecek olan ve ilaç olma potansiyeline sahip siklik sulfonamit bileşikler farmakolojik özelliklerinin incelenebilme kapasitesi ile de farklı gruplar ile işbirliği ortamı oluşturma açısından önemli etkiye sahip olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sultam (siklik sulfonamit), intramoleküler dehidrojenatif siklizasyon, benzotiyadiazine, benzoisotiyazol, benzotiyadiazepin.

Abstract

Synthesis of Cyclic Sulfonamide (sultam) Derivatives by Applications of Dehydrogenative Cyclization

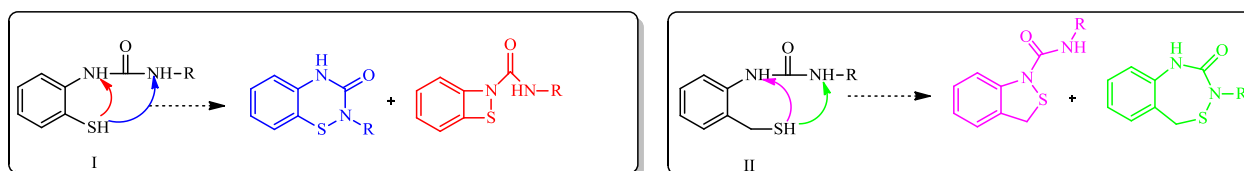
Sulfonamides and their derivatives bearing $-S(=O)_2-NH_2$ functional group firstly synthesized in the 1930s have been used effectively as antimicrobial agents nowadays. Cyclic derivatives of sulfonamide compounds are referred to as sultam. It has been shown in previous studies that Sultam derivatives having different ring sizes have various biological activities such as anti-cancer, anti-HIV and Alzheimer's disease.

There are wide varieties and numerous synthetic methods found in the literature for the synthesis of cyclic sulfonamide derivatives. In the scope of this project sultam derivatives namely β -sultam, benzoisothiazine, benzothiadiazine and benzoisotriazepine precursor, will be synthesized using metal catalyzed intramolecular dehydrogenative condensation reaction as a key reaction.

Reactions using transition metal catalyzed have caused major advances in synthetic organic chemistry. It is possible to synthesize heterocyclic compounds via organometallic reaction using reactive functional group. The most important point of this reaction is the formation of new carbon-carbon bond as well as the formation of carbon-heteroatom and heteroatom-heteroatom.

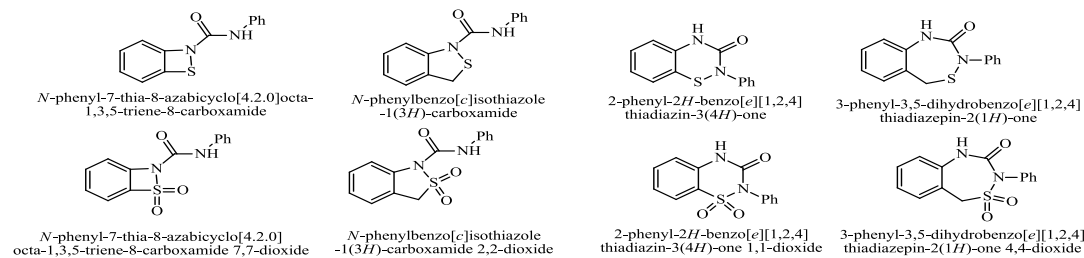
The main targeted point of this project is the synthesis of different ring size cyclic sulfonamide precursor compounds bearing one sulphur and at least one nitrogen atom using intramolecular dehydrogenative addition reactions with the formation of heteroatom-heteroatom bond. The advantageous points of this method are the use of simple reactions in a single step using catalytic amount of chemicals with high yield as regioselective.

Precursor of cyclic sulfonamide compounds will be synthesized using simple aromatic compounds (I and II) containing urea and thiol group in the 1,2 position.



When the structure of starting compounds is examined, dehydrogenative condensation reaction takes place via each nitrogen atom in the urea group. Dehydrogenative cyclization (DHC) reaction in the presence of metal catalyst of starting material labelled as I give four membered ring size (β -sultam) and/or six membered ring size (benzothiadiazine) derivatives. In the starting compound II, thiol groups is attached to the aromatic ring via a methylene group. With this change in position of the thiol group, different ring size compounds, five membered (isothiazole) and / or seven membered ring (benzothiadiazepine), can be synthesized. There are limited numbers of studies related to the N-S bond formation using the metal catalyzed DHC reaction. In the literature, DHC reaction took place between the thiol group and NH group in the amide structure and the only benzoisothiazole derivatives were synthesized. Unlike the examples in the literature, urea derivative compounds are used for the first time in DHC reaction as starting compound. The application of DHC reactions for the synthesis of heterocyclic compounds with different ring sizes and containing N-S bond will be shown firstly in this project. These issues are the original aspects of our project.

The factors affecting regioselectivity will be determined by reaction optimization studies making DHC reactions in different conditions using different metal catalyzed, the different catalyst ratio, different solvents at different temperatures. It is possible to synthesize the compounds whose structures given below and their derivatives with the application of this method. This table can be extended by derivatization.



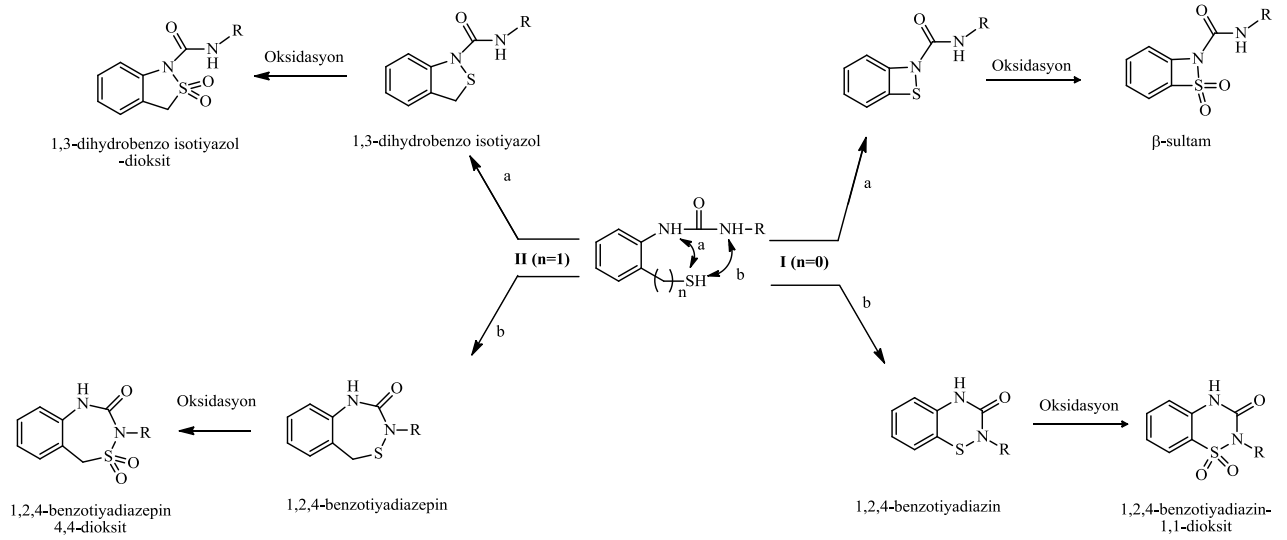
With this project, the different compounds bearing N-S bond will be synthesized using DHS reactions for the first time. This project containing original studies which can base for my carrier can be a good step for the developing new working areas. It is also possible to make new collaborations with groups for investigating the farmological effect of produced cyclic sulfonamide compounds which has high potential of medicine.

Keywords: sultam (cyclic sulfonamide), intramolecular dehydrogenative cyclization, benzothiadiazine, benzoisothiazol, benzothiadiazepin.

AMAÇ VE KAPSAM

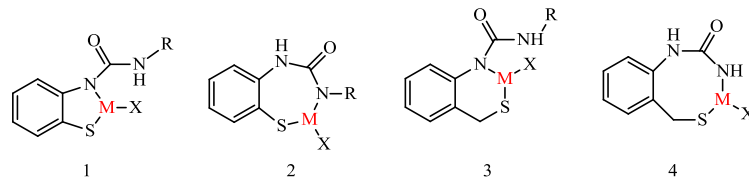
N-S (Heteroatom-heteroatom) bağı içeren bileşiklerden olan siklik sulfonamidler bir başka ifadeyle “sultam” bileşikleri ve bunların türevlerinin biyolojik aktivite çalışmalarında yüksek aktivite gösterdiklerinden dolayı ilaç olabilme potansiyeli yüksektir. Bu bileşiklerin sentezi ve yeni sentez metodlarının geliştirilmesi medisinai kimya için oldukça önemlidir.

- Bu çalışmada ilk defa aynı molekülde bulunan üre grubundaki –NH– grupları ile –SH grubu arasında metal katalizörlüğünde intramoleküler DHS reaksiyonu yapılarak farklı halka büyüklüğüne sahip benzen halkasına kenetlenmiş yapısında kükürt ve en az bir tane azot bulunduran heterosiklik bileşiklerin sentezi amaçlanmaktadır.
- Bu çalışmada I ve II no’lu bileşikler sentezlenerek bu bileşiklerin metal katalizörlüğünde intramoleküler DHS reaksiyonları incelenecektir.



- Literatürde metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonu ile heteroatom-heteroatom bağı oluşturmak için uygulanan reaksiyonlar ile sadece benzoisotiazol grubu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada sentezlenecek farklı çıkış bileşikleri ile DHS reaksiyonları ile heteroatom-heteroatom bağı oluşturularak benzoisotiazol bileşikleri dışında farklı heterosiklik bileşiklerin (β-sultam, benzoisotriazepin ve benzotriazepin) sentezi amaçlanmaktadır.
- Başlangıç bileşiği olarak üre türevi bileşikler tercih edilerek üre grubundaki iki farklı azot atomlarının DHS reaksiyonlarındaki reaktivitelerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

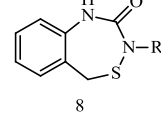
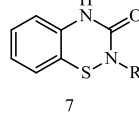
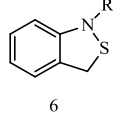
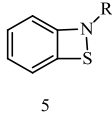
Üre türevlerinin metal katalizörlüğünde intramoleküler dehidrojenatif siklizasyonu iki farklı şekilde olabilir. Siklizasyon aromatik halkaya bağlı NH grubu ile veya diğer NH grubu gerçekleşebilir ve farklı heterosiklik yapısına sahip bileşik/bileşikler oluşabilir ve ürün/ürünler de DHS reaksiyonlarının hangi metal kompleksi üzerinden gerçekleştiği hakkında bilgi verecektir.



GENEL BİLGİLER

Heterosiklik bileşikler sayısız doğal bileşiğin yapısında bulunmaları ve biyolojik olarak aktif bileşikler olmalarından dolayı heterosiklik bileşik iskeletine sahip yeni moleküllerin sentezi ve türevlendirilme işlemleri oldukça önemlidir. Son yıllarda metal katalizörlü sentetik dönüşümler karbon-karbon, karbon-heteroatom ve heteroatom-heteroatom bağ oluşumunda oldukça etkili, güvenilir ve ekonomik bir yöntem olarak kabul görmektedir.¹

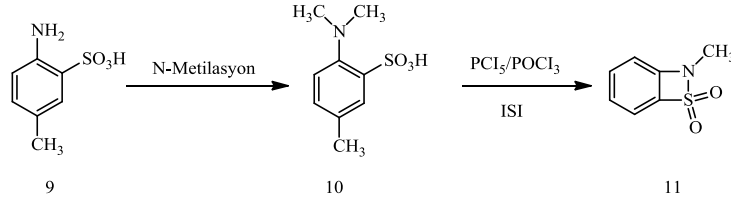
Bu proje kapsamında sentezlemeyi hedeflediğimiz; β -sultam analogu (5), γ -sultam (1,3-dihydrobenzo isotiyazol)(6) benzothiadiazin (7) ve benzotiyadiazepin (8) bileşikler heterosiklik bileşikler grubunda yer alan siklik sulfonamid yapısına sahip küçük moleküllerdir. Molekül ağırlığı 900' den küçük olan organik bileşikler küçük moleküller olarak adlandırılırlar ve biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde etkilidirler.



Sulfonil grubuna amit grubunun bağlanmasıyla oluşan sulfonamidler $-S(=O)_2-NH_2$ yapısına sahip bileşiklerdir. Sulfonil grubuna bağlı amit grubunun bazı özelliği yoktur ve S-N bağının kırılması da oldukça zordur. Son yıllardaki çalışmalarda sulfonamid türevlerinin anti kanser, anti viral HIV proteaz enzim inhibisyon ve Alzheimer's hastalığına karşı etkileri bilinmektedir.²

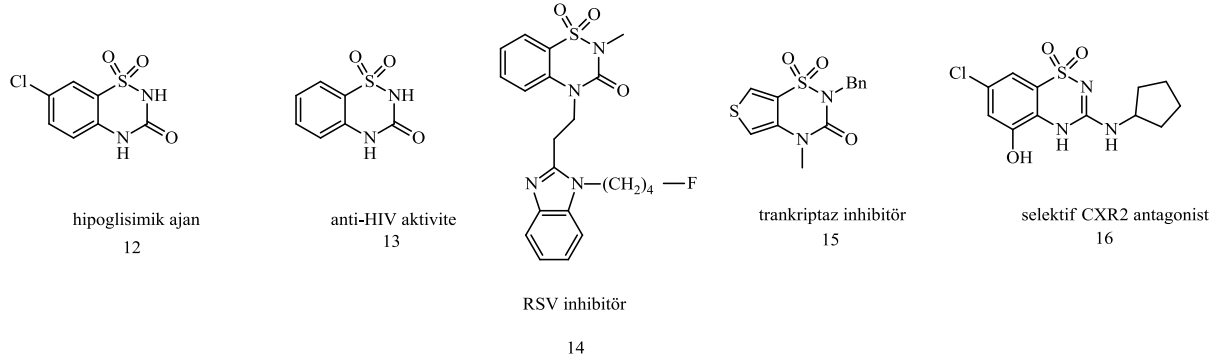
Siklik sulfonamidler sultam bileşikler olarak adlandırılır. Sulfonik asitin laktamı olarak bilinir ve adlandırılmalarında laktamlar için kullanılan kurallara uygulanır. Sultam bileşikler gösterdikleri biyolojik aktivitelerden dolayı ilaç geliştirme çalışmalarında önemli hedef bileşikler olarak kabul edilmektedirler. Sultam türevi bileşikler geleneksel yöntemlerden olan klasik siklizasyon reaksiyonları olan Friedel-Crafts, [3+2] siklo katılma, Diels-Alder reaksiyonları ve de son zamanlarda oxa- ve aza- Micheal reaksiyonları kullanılarak sentezlenebilmektedirler.³

- Proje kapsamında mekanistik olarak I nolu başlangıç bileşiğinin metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonu sonucu oluşması beklenen ürünlerden biri 4 üyeli 1,2-benzosultam (β -sultam) analogu; bu bileşiklerinin sentezi için literatürde çok kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Wu C. (1998) yapmış olduğu çalışmada 2-amino-4-metilbenzensulfonik asitin dimetilasyon sonucu elde edilen bileşiğin $PCl_5/POCl_3$ ile ısıtılmasıyla β -sultam bileşiği elde edilmiştir. β -sultam bileşikler halka gerginliğinden dolayı kolaylıkla nükleofiller ile halka açılma reaksiyonu verebilirler.⁴



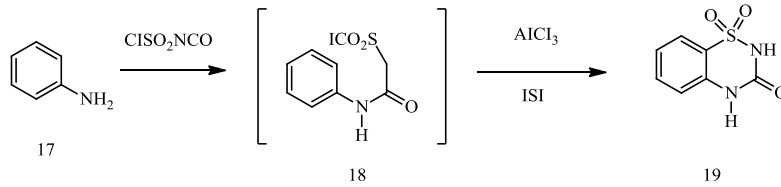
- I nolu başlangıç bileşiğinin metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonu sonucu oluşması beklenen diğer bileşik grubu ise; sulfonamid grubu bileşik olan 1,2,4-benzothiadiazin türevi (7) bileşiklerdir. Proje ile ilgili yapılan ön çalışmalar da bu bileşiğin oluştuğu gözlemlenmiştir.

Benzothiadiazin benzen halkasına bağlı halkada bir $-S$ atomu ve iki $-N$ atomu içeren altı üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Benzothiadiazin türevi bileşikler çok farklı alanlarda biyolojik aktivite göstermektedirler örnek olarak hipoglisimik aktivite, anti-HIV, RSV inhibitör aktivitesi ve selektif antagonist CXR2 aktivitesi.⁵⁻¹²

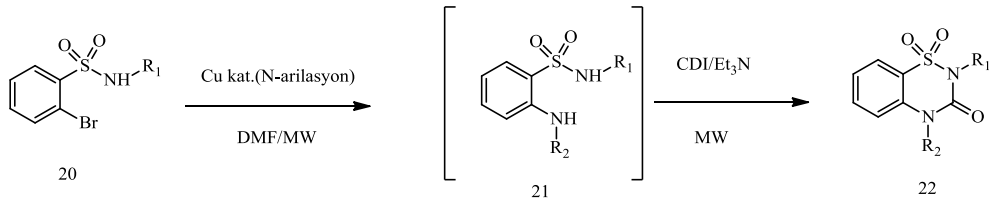


1,2,4-benzothiadiazin halka sistemlerinin 1950 ler de diüretik etkilerinin tesbit edilmesiyle ve de günümüzde ise çok farklı alanlarda ki biyolojik aktivitelerinin tespit edilmesi ile bu bileşiklerin sentezi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve türevlendirme çalışmalarının önemini artmıştır. Benzotiyadiazin bileşikleri klasik Friedel Crafts siklizasyonu, (3+2) siklo katılma, Diels-Alder reaksiyonu, oxa- ve aza- Michael katılma reaksiyonlarının yanında son yıllarda geçiş metalleri kullanılarak sentezlenebilmektedirler.³

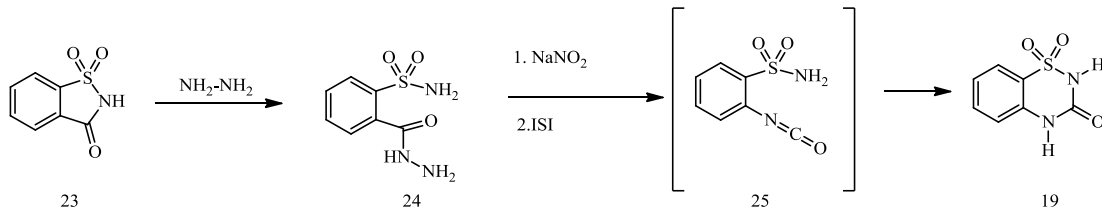
Benzotiyadiazin türevi bileşiklerin literatürdeki en eski sentez yöntemlerinden biri Girard vd. (1979) yapmış olduğu çalışmada; aromatik aminlerden çıkarak 1,2,4-benzothiadiazin bileşiklerini Friedel-Crafts şartlarında siklizasyon reaksiyonuyla elde edilmiştir.⁵



Hanson vd. (2009); mikro dalga yöntemi kullanılarak bakır ortamında N-arilasyon reaksiyonunu takiben, karbonil diimidazol (CDI) ortamında siklizasyon reaksiyonu sonucu benzotiyadiazin türevi (22) bileşiği sentezlenmiştir.³

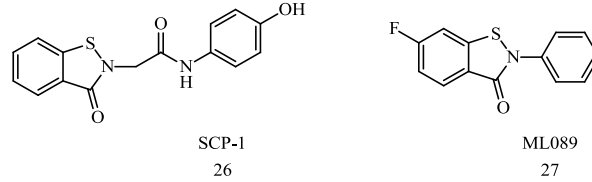


Zalubovskis vd. (2012); sakkarin türevlerinden yola çıkarak sentezledikleri açıl azit türevi bileşiğin Curtius düzenlemesi ile oluşan bileşiğin intramoleküler siklizasyonu sonucu benzotiyadiazin (19) sentezlenmiştir.⁹



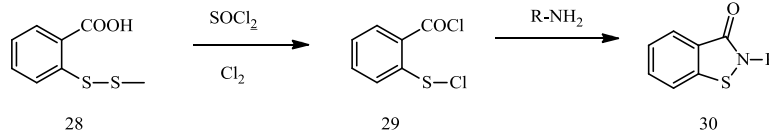
- Proje kapsamında mekanistik olarak II nolu başlangıç bileşiğinin metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonu sonucu oluşması beklenen ürünlerden biri γ-sultam (1,3-dihydrobenzo isotiyazol) bileşikleridir. Benzen halkasına kenetlenmiş beşli doymuş heterosiklik halkada bir azot ve kükürt atomu içeren bileşiklerdir. Kükürt ve azot atomunun birbirlerine göre konumuna göre farklı şekilde adlandırılırlar. Kükürt ve azot birbirlerine göre 1,2 veya 2,1 pozisyonunda ise bu bileşikler genel olarak

benzoisotiyazol, 1,3 pozisyonunda ise bu bileşikler tiyazolidin olarak adlandırılırlar. N-sübstitue benzoisotiyazol bileşikleri göstermiş oldukları antibakterial ve antifungal özelliklerinden dolayı biyolog ve kimyacıların büyük ilgilerini çekmektedir. Bunun yanında phosphamannose ve NADPH-oksidaz enzim inhibitör çalışmaları ve glutamat reseptör geliştirme çalışmalarındaki uygulamaları devam etmektedir.¹³⁻¹⁵ Biyolojik olarak aktif benzoisotiyazol bileşiklerine örnek olarak SCP-1 ve ML089 bileşikleri örnek olarak verilebilir.¹⁴

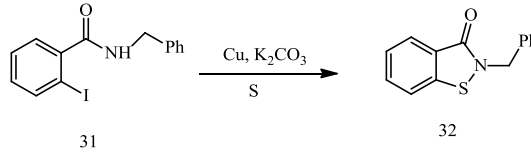


Benzoisotiyazol bileşiklerinin sentezi için birçok yöntem rapor edilmiştir. Ancak bu yöntemlerin çoğunda reaksiyona giren madde miktarlarının stoikiyometrik oranlarda olması ve kullanılan bazı kimyasallarında zehirli ve aşındırıcı etkilerinin (örneğin klor gazı) bulunması nedeni ile yeni sentez yöntemleri geliştirme çalışmaları güncelliğini korumaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda geçiş metali katalizörlüğünde benzoisotiyazol bileşiklerini sentezi ilgi çekmektedir.

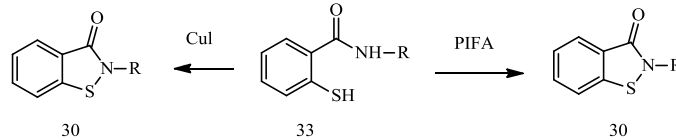
Mlochowski vd. (2010) bilinen en klasik yöntemlerden biri olan 2-merkaptobenzoik asit den hareket ile benzoisotiyazol (30) bileşiğini sentezlemişlerdir. 2-merkaptobenzoik asitin (28) tiyonil klorür ve klor gazı ile muamele edildikten sonra primer aminler ile reaksiyonu sonucu benzoisotiyazol (30) elde edilmiştir.¹⁶



Diğer bir çalışmada ise Punniyamurthy vd. (2012) 2-halobenzamit bileşiğinin farklı metal katalizör ve kükürt kaynağı kullanılarak benzoisotiyazol bileşiğini sentezlemişlerdir. Metal katalizörlüğündeki DHS reaksiyonlarının heteroatom-heteroatom bağı oluşumu ile ilgili ilk örneklerdendir.¹³



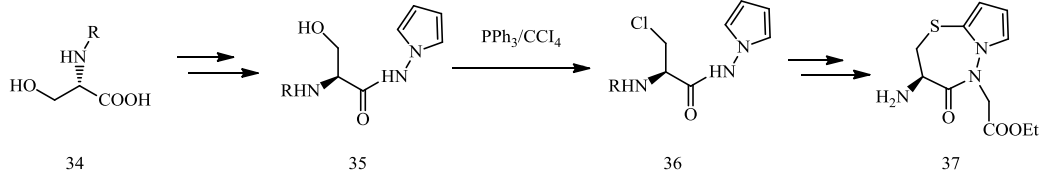
Kanai vd.(2013) tarafından çalışmada 2-merkapt-N-fenilbenzamid bileşiğinin bakır(I)iyot ile reaksiyonu sonucu yüksek verim ile benzoisotiyazol bileşiği sentezlenmiştir. Deminguaz vd. (2003) yılında aynı başlangıç bileşiğini kullanarak hipervalant iyot bileşiği PIFA ile benzoisotiyazol (30) bileşiğini sentezlemişlerdir.^{14,17}



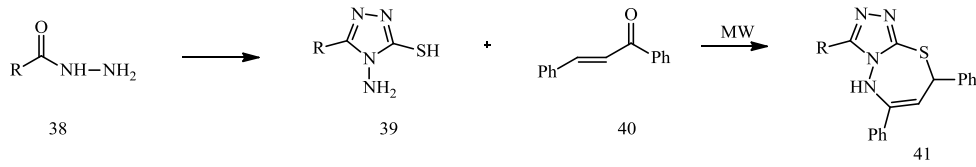
- II nolu başlangıç bileşiğinin metal katalizörlüğünde DHS reaksiyonu sonucu oluşması beklenen diğer bileşik grubu ise; yapısında bir kükürt atomu ve iki azot bulunduran, 7 üyeli heterosiklik bir bileşik olan benzoisotiyadiazepin (IV) bileşikleridir. Bu bileşikler 7 li halkadaki kükürt ve azotların yerleri belirtilerek adlandırılırlar. En çok bilinen türevleri; 1,4,5 ve 1,3,4- tiyadiazepin bileşikleridir.

Tiyadiazepin yapısına sahip heterosiklik bileşikler merkezi sinir sistemi hastalıklarının özellikle de Alzheimer, Parkinson, Down sendromu, şizofreni, panik atak, bipolar ve depresyon hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadırlar.¹⁸ Bunların yanı sıra anti bakteriyel, anti fungal ve anti-HIV aktiviteleri gösterdikleri farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Çok geniş bir yelpazede biyolojik aktivite gösteren tiyadiazepin bileşiklerinin sentezi için uygulanan genel bir yöntem bulunmamaktadır. Bu bileşiklerin sentezi ile ilgili literatürde pek çok patent bulunmaktadır.¹⁹⁻²²

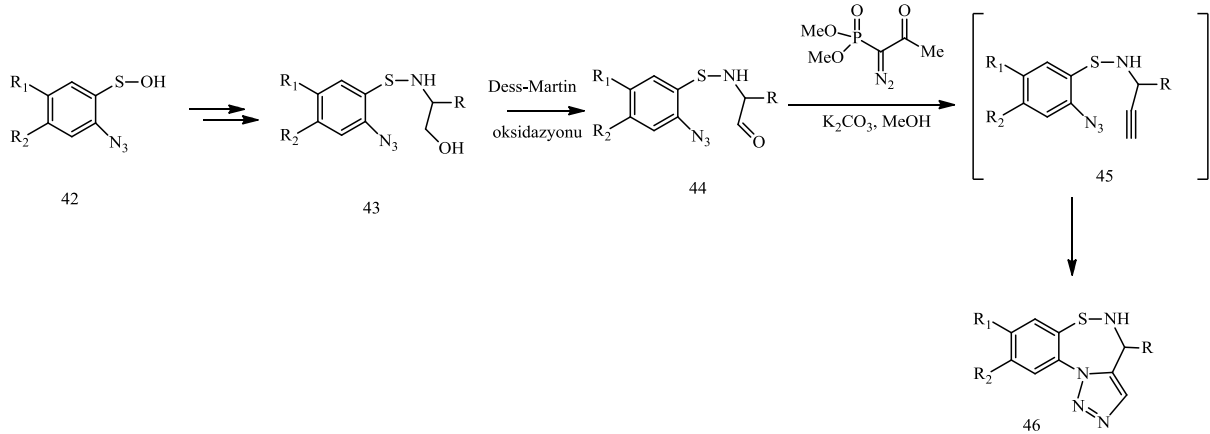
Bolos vd. (1992), pirol[2,1-b] 1,3,4-tiyadiazepin türevi bileşiklerinin asimetrik sentezini L-serin türevinden çıkılarak pirol grubunun tiyososiyanatlar ile reaksiyonu, tiyosinat grubunun indirgenmesi ve siklizasyon reaksiyonlarını içeren, kompleks reaksiyonların bulunduğu sekiz basamakta gerçekleştirilmiştir.²³



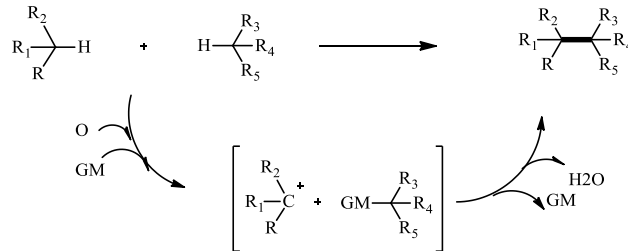
Kidwai vd. (2000), 2-mekapto-1-amino-triazol bileşiğnin kalkon türevi bileşikler ile bazık aliminyum ortamında mikro dalga yöntemi uygulayarak 1,3,4-tiyadiazepin bileşiklerini sentezlemiştir.²⁴



Diğer bir çalışmada ise Hemming vd. (2010), aklın ve azid grupları arasında 1,3-dipolar siklokatlama reaksiyonu sonucu 1,2,5-benzotiyadiazepin türevi bileşikleri sentezlemiştir.²⁵



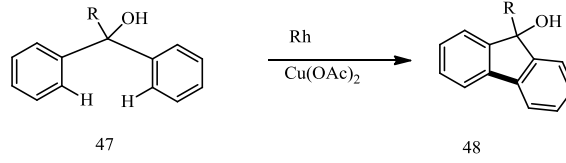
- Proje kapsamında hedef bileşiklerin sentezinde uygulanacak temel reaksiyonumuz: geçiş metal katalizörlüğünde dehidrojenatif katılma reaksiyonları (DHK) basit bileşiklerden hareket ederek kompleks bileşiklerin sentezlenebilmesinden ve oldukça regioselektif reaksiyonlar oldukları için organik kimya için oldukça önemli reaksiyonlardır.



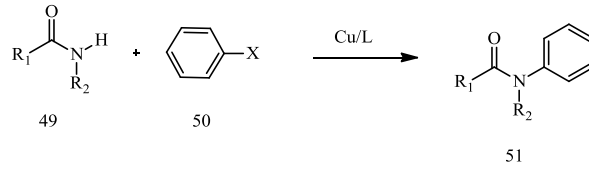
ŞEKİL 1 Geçiş metali katalizörlüğünde intermoleküler dehidrojenatif katılma reaksiyonu ile C-C bağı oluşumu

Katılma reaksiyonları Csp³-H ile Csp²-H, Csp³-H ile Csp³-H, Csp³-H ile Csp³-H, Csp²-H ile Csp²-H karbonları arasında gerçekleşebilir. Şekil 1 de Csp³-H ile Csp³-H arasındaki dehidrojenatif katılma reaksiyonu özetlenmiştir. Oksijen oksidant olarak kullanılmıştır.²⁶

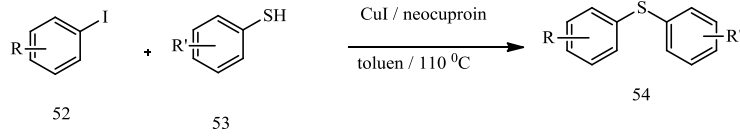
Geçiş metal katalizörlüğünde dehidrojenatif siklizasyon reaksiyonları iki basit aromatik halka arasında gerçekleşebilir ve Csp²-H ile Csp²-H katılmalarına örnek teşkil eder. Miura ve grubu tarafından (2013) yapılan çalışmada iki aromatik halka arasında rutenyum ve bakır tuzları kullanılarak dehidrojenatif siklizasyon reaksiyonu ile yeni karbon-karbon bağı oluşarak bileşik **48** sentezlenmiştir.²⁷



Çıkış noktası karbon-karbon bağı oluşturmak olan bu reaksiyonlar, karbon-heteroatom ve heteroatom-heteroatom bağı oluşum reaksiyonları için de uygulanabilmektedir. Buchwald vd. (2010) diamin ligantları kullanarak bakır katalizörlüğünde intermoleküler amidasyon reaksiyonu ile karbon-heteroatom (C-N) bağı oluşturmuşlardır.²⁸



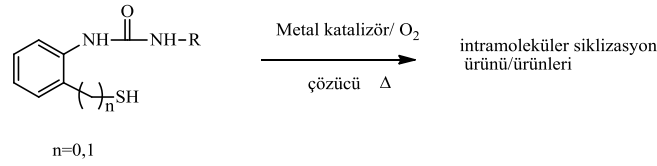
Venkataraman vd. (2002) fenil iyodür ve tiyol bileşiklerinin metal katalizörlüğünde katılma reaksiyonu sonucu aril sülfid türevi bileşikler yüksek verimlerle elde edilmiştir.²⁹



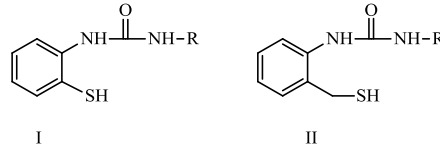
Literatürde metal katalizörlüğünde katılma reaksiyonları ile C-N ve C-S bağı olumu ile ilgili örnekleri artırmak mümkündür. Ama literatürde metal katalizörlüğünde heteroatom-heteroatom bağı oluşturmaya yönelik çalışmalar çok kısıtlıdır. Literatürde, N-H/S-H DHS siklizasyon reaksiyonu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. (özgün değer kısmında ayrıntılı olarak verilmiştir.) bu çalışmalarda çıkış bileşikler olarak benzen halkasına doğrudan bağlı olan amit grubundaki -NH ile -SH arasında DHS reaksiyonları gerçekleşmekte ve sadece benzoisotiyazol bileşiklerinin sentezi gerçekleşmektedir. Bu çalışma da DHS reaksiyonları ile N-S bağı oluşturma çalışmalarında ilk defa farklı bileşik gruplarının sentezi amaçlanarak, ilaç olma potansiyeline sahip farklı heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

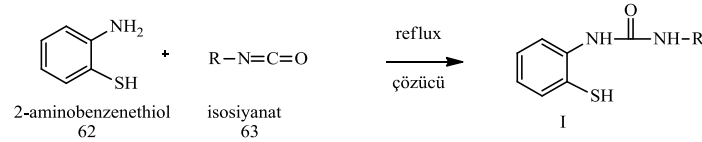
Bu çalışmada ilk olarak başlangıç bileşikler olan I ve II nolu bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilecektir. Bu bileşiklerin yapılarını incelediğimizde I nolu bileşikten çıkılarak metal katalizörlüğünde dehidrojenatif siklizasyonu sonucu mekanistik olarak 4 ve/veya 6 üyeli benzosulfonamit bileşiklerinin oluşumu incelenecektir. II nolu bileşiğin aynı şartlardaki siklizasyonu sonucunda ise 5 ve/veya 7 üyeli benzosulfonamit bileşiklerinin oluşumları incelenebilecektir.



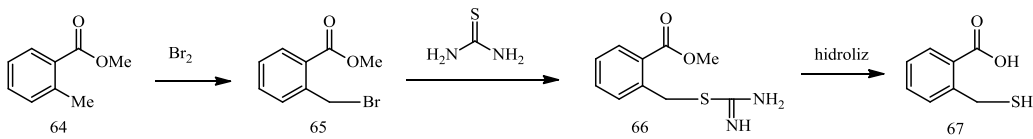
I. Başlangıç bileşiklerinin sentezi:



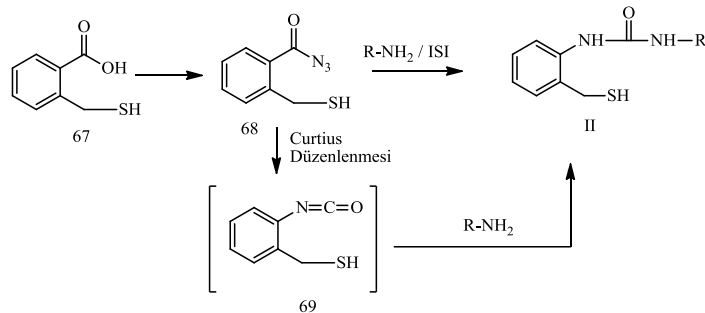
- I nolu başlangıç bileşiğinin sentezi ticari olarak bulunan 2-aminobenzenethiol (62) bileşiğinin fenil izosiyanat ile çözücü içerisinde ısıtılması ile elde edilecektir. İzosiyanatlar amin grubu ile reaksiyona girerek üre türevi bileşikler elde edilir. I nolu bileşiğin farklı türevleri izosiyanat grubundaki -R grubunun değiştirilmesiyle elde edilecektir.



- II nolu bileşiğin başlangıç bileşiğinin sentezi metil-2-metilbenzoatın (64) bromlama reaksiyonu sonucu elde edilen methyl-2-(bromomethyl)benzoate (65) bileşiğinin tiyüre ile reaksiyonu sonucu oluşan bileşiğin (66) hidroliz edilmesi sonucu 2-(mercaptomethyl)benzoic acid (67) nolu bileşik elde edilecektir.³¹



II nolu başlangıç bileşiğinin sentezinde kritik basamaklardan biri; asit fonksiyonel grubu içeren bileşiğin (67) açıl azid üzerinden isosiyanat formuna dönüştürülmesidir.

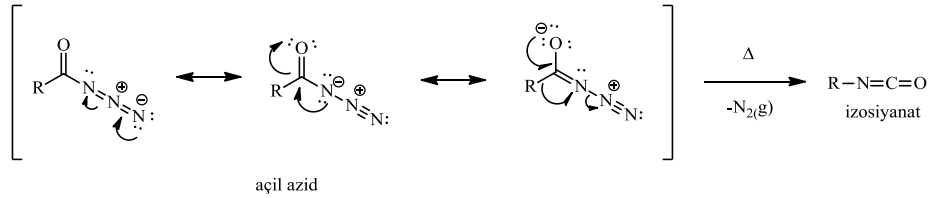


Açıl azid sentezinde literatürde uygulanabilecek çok farklı yöntemler bulunmaktadır.

1. Asit ilk aşamada tiyonil klorür ile muamele edilir ve daha sonra sulu NaN_3 ile reaksiyona azidler elde edilebilir. Bu bilinen en klasik yöntemlerden birisidir.

sokularak açıl

Açıl azidlerin uygun çözücü içerisinde ısıtılması ile Curtius düzenlenmesi sonucu izosiyanatlar oluşur. İzosiyanatlar aminler ile reaksiyon verir ve üre türevi bileşikler elde edilir. (Şekil 3)



Şekil 3 Curtius Düzenlenmesi

II. Dehidrojenatif siklizasyon reaksiyonu, reaksiyon şartlarının belirlenmesi ve ürün dağılımını etkileyen faktörlerin belirlenmesi:

I ve II nolu bileşiklerin DHS reaksiyonları farklı metal katalizörlüğünde, farklı çözücüler içinde, farklı sıcaklıklarda, farklı katalizör oranlarında ve O₂ li veya O₂ siz ortamlarda yapılarak reaksiyonun gerçekleştiği en uygun koşullar belirlenecektir. Buradaki amacımız reaksiyon şartlarına bağlı olarak siklizasyon ürünlerindeki farklılığı belirlemektir.

Katalizör: DHS reaksiyonlarında metal katalizörü olarak CuI, CuCl, CuBr, Cu₂O ve Cu(OAc)₂ kullanılacaktır.

Katalizör miktarı: %5, %10, %15 oranlarında reaksiyonlar tekrarlanacaktır. Proje ile ilgili ön çalışmalar %10 metal katalizörlüğünde yapılmıştır. Katalizör miktarının ürün dağılımına etkisi bu aralıklar incelenerek en uygun katalizör miktarı belirlenecektir. %5 katalizör kullanılarak istenilen reaksiyon sonuçlarına ulaşılması durumunda daha düşük oranlarda (%3 ve %1) katalizör ile denemeler gerçekleştirilecektir.

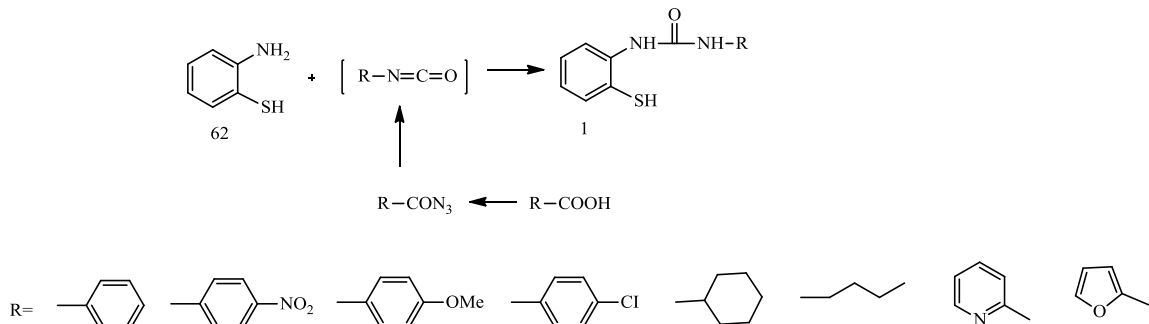
Çözücü seçimi: Dimetil formamit (DMF), dimetil sulfoksit (DMSO), metanol, 1,4-dioksan, toluen, diklorometan, asetonitril kullanılarak reaksiyonlar tekrarlanacaktır.

Reaksiyon sıcaklığı: oda sıcaklığında, kullanılan çözücülerin reflux sıcaklıklarında ve literatürde DHS reaksiyonlarının uygulandığı sıcaklık aralığı olan uygun çözücüler için 70-80 °C aralığında reaksiyonlar yapılacaktır.

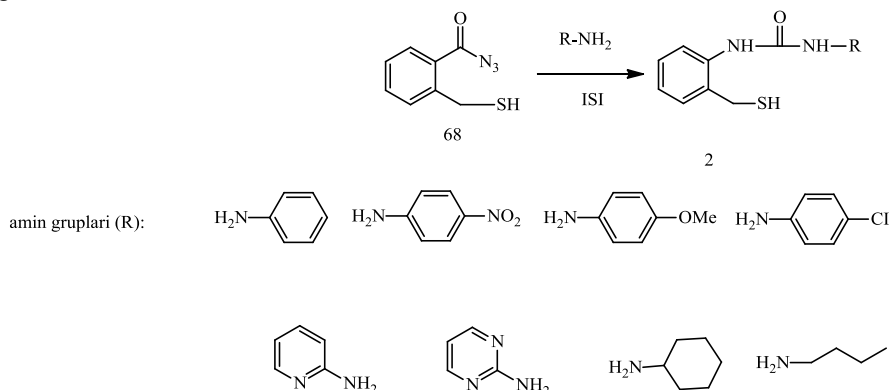
Oksijen Etkisi: DHS reaksiyonlarında oksidant olarak pahalı kimyasal kullanılmayacaktır. Moleküler oksijen oksidant olarak kullanılacaktır. DHS reaksiyonları açık sistem uygulayarak ve reaksiyon ortamından moleküler oksijen gazı geçirilerek, oksijen etkisi incelenecektir. (Reaksiyon süresi ve ürün dağılımı üzerine etkisinin olup olmadığı belirlenecektir.)

III. Türevlendirme Çalışmaları: I ve II nolu başlangıç bileşiklerinin farklı türevlerinin sentezlerinin gerçekleştirilmesi çalışmalarını içermektedir.

- I nolu başlangıç bileşiğinin farklı türevlerinin sentezi: 2-aminobenzenethiol (61) bileşiğinin farklı isosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu I no lu bileşiğin farklı türevlerinin sentezi yapılacaktır. Ticari olarak bulunan makul fiyatlı isosiyanatlar satın alınarak türevlendirme işlemi yapılabileceği gibi, karboksilik asit türevi bileşiklerin yukarıda bahsettiğimiz yöntemlerden birini uygulayarak ilgili açıl azide dönüştürüp ilgili isosiyanatlar da sentezlenebilecektir.



- II no lu başlangıç bileşiğin farklı türevlerinin sentezi: yöntemler kısmında belirttiğimiz açıl azid sentez yöntemlerinden biri kullanılarak sentezlenen açıl azidin farklı aminler ile reaksiyonu sonucu II no lu bileşiğin farklı türevleri sentezlenecektir.

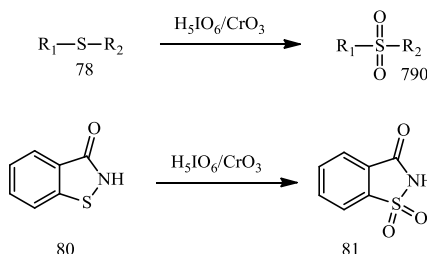


IV. MK-DS reaksiyonu sonucu elde edilen heterosiklik türevi bileşiklerin S-oksidasyon çalışmalarının yapılması:

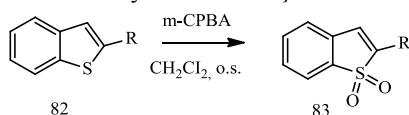
Dehidrojenatif siklizasyon sonucu oluşmasını beklediğimiz bileşiklerin oksidasyon reaksiyonları yapılarak hedef bileşiklerimiz olan siklik sulfonamid türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecektir.

S-oksidasyonu için literatürde uygulanabilecek farklı yöntemler vardır:

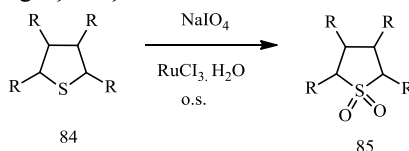
- Sülfidler periyodik asit ve krom(vi) katalizörlüğünde sulfon bileşiklerine dönüştürülür. Oldukça etkili ve seçici olan bu oksidasyon yöntemi elektronca zengin ve elektronca fakir sülfid bileşiklerine kolayca uygulanabilmektedir.³⁵



- ikinci bir yöntem de ise m-CPBA ile S-oksidasyonu ılımlı koşullarda mümkün olmaktadır.³⁶



- 3. Üçüncü bir yöntemde ise S-oksidasyonu, sodium periyodat ve rutenyum (III) klorür katalizörlüğünde oda sıcaklığında gerçekleşir.³⁷

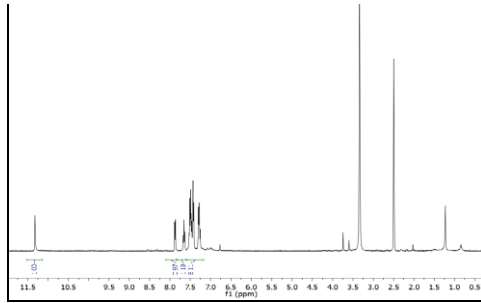
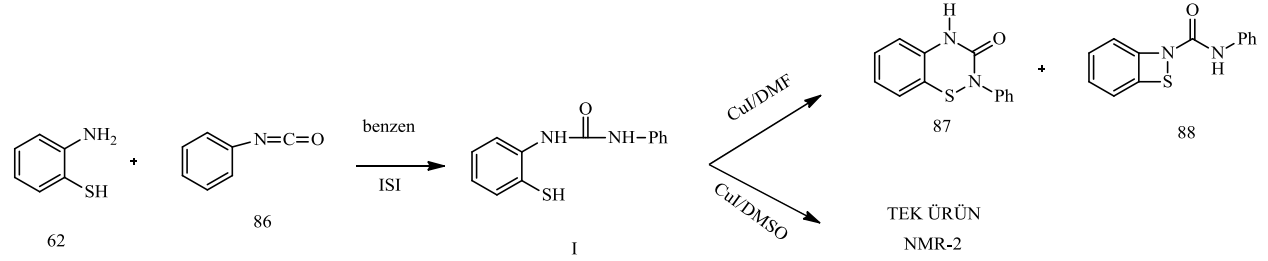


- Elde edilecek ürünlerin yapı karakterizasyon çalışmaları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve kütle spektrometresi yöntemleri kullanılarak yapılacaktır.

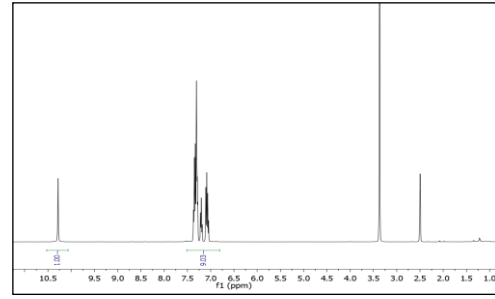
- I nolu başlangıç bileşiğimiz 2-amino tiyofenin fenil isosiyanat ile benzen ortamında ısıtılmasıyla elde edilmiştir. I no lu bileşiğin fenil türevi sentezlenip, CuI ile yaptığımız intramoleküler dehidrojenatif siklizasyon reaksiyonu sonucu karışım H-NMR ına göre oranları 1:4 olan iki ürün oluştu. (İTK ile reaksiyon takip edildi.) İzole edilen bileşiklerin ¹H-NMR **NMR-1** ve **NMR-2** olarak verilmiştir.

Reaksiyon çözücüsü olarak DMSO kullanıldığında ise karışım ¹H-NMR ına göre tek ürün oluştu (**NMR-2**).

- Çözücüye bağlı olarak ürün dağılımının değişmesi farklı parametrelerde farklı sonuçlar ile karşılaşacağımızın göstergesidir. I nolu bileşikten DHS sonucu oluşması beklenen ürünlerin yapısı incelendiğinde ¹H-NMR ve ¹³C NMR iki bileşik arasında ayırt edici sinyaller bulunmamaktadır. Bu yüzden hangi NMR ın hangi bileşiğe ait olduğu ve hangi bileşiğin ana ürün olduğu hakkında X-Ray analizi yapılmadan karar vermek mümkün değildir.
- Ön deneme sonuçlarına göre çözücüye bağlı olarak 4 lü kalka ve/veya 1,2,4-benzothiadiazin bileşikleri oluşmuştur.
-



NMR-1



NMR-2

- Başlangıç bileşiği (I) ¹H-NMR ında aşağı alanda üre grubuna ait iki –NH sinyali bulunmaktadır. Reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin ¹H-NMR spektrumları (NMR-1 ve NMR-2) incelendiğinde her iki spektrumda da aşağı alanda tek –NH sinyali gözlenmektedir. Tek –NH sinyali diğer –NH grubunun reaksiyona girdiğini gösteriyor. Ön deneme sonucu elde edilen sonuçlar, I no lu başlangıç bileşiğinin siklizasyon ve optimizasyon çalışmalarında herhangi bir noktada tıkanmayacağını ve optimizasyon çalışmaları sonucu ile farklı grupların sentezi için reaksiyon şartlarının oluşturulabileceğini göstermiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tübitak tarafından desteklen projemiz, proje önerisinde belirtildiği yürümektedir. Proje önerisinde belirtildiği gibi yeni projeler üretebilme amacına başarı ile ulaşılmıştır.

EKLER

1. Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. 2011. "Recent Advances in the transition metal-catalyzed twofold oxidative C-H bond activation strategy for C-C and C-N bond formation", Chem. Soc. Rev. 40, 5068-5083.
2. Kolaczek, A.; Fusiarz, I.; Lawecka, J.; Branowska, D. 2014. "Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review", CHEMIK, 68, 620-628.
3. Rolfe, A.; Hanson, P. R. 2009. "Microwave-assisted sequential one-pot protocol to benzothiadiazin-3-one-1,1-dioxides via a copper-catalyzed N-arylation strategy", Tetrahedron Letters, 50, 6935-6937.

4. Wu, Chengde. 1998. "Novel synthesis of N-methyl-1,2-benzosultams, an unsuspected demethylative intramolecular cyclization reaction", *J. Org. Chem.* 63, 2348-2350.
5. Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Rocach, J. 1979. "A new synthesis of 1,2,4-benzothiadiazines and a selective preparation of o-aminobenzenesulphonamides", *J. C. S. Perkin I*, 1043-1047.
6. Ismail, M. A. H.; Ella, D. A. A. E.; Abouzid, K. A. M.; Mahmoud, A. H. 2012." Integrated structure-based activity prediction model of benzothiadiazines on various genotypes of HCV NS5b polymerase (1a, 1b and 4) and its application in the discovery of new derivatives", *Bioorg. Med. Chem.* 20, 2455-2478.
7. Phillips, D.; Soonberg, J.; Arai, A. C.; vaswani, R.; Krutzik, P. O.; Kleisli, T.; Kessler, M.; Granger, R.; Lynch, G.; Chamberlin, R. 2002. "5'-alkyl-benzothiadiazides: A new subgroup of AMPA receptor modulators with improved affinity", *Bioorg. Med. Chem.* 10, 1229-1248.
8. Troisi, L.; Granito, C.; Perrone, S.; Rosato, F. 2011. "Synthesis of benzo-fused five- and six membered heterocycles by palladium-catalyzed cyclocarbonylation", *Tetrahedron Letters*, 52, 43330-4332.
9. Ivanova, E. M.; Borovika, D. A.; Vozny, I. V.; Trapencieris, P.; Zalubovskis, R. 2012. "Novel method for the preparation of 2H-1,2,4-benzothiadiazin-3(4H)-one 1,1-dioxides via a Curtius Rearrangement", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48, 1114-1116.
10. Buckheit, R. W.; Boltz, V. F.; Decker, W. D.; Roberson, J. L.; Pyle, C. A.; White, E. L.; Bowdon, W. D.; McMahon, J. B.; Boyd, M. R.; Bader, J. P.; Nickell, D. G.; Barth, H.; Antonucci, T.K. 1994. "Biological and biochemical anti-HIV activity of the benzothiadiazine class of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors", *Antiviral Res.* 25, 43-56.
11. Arranz, M. E.; Diaz, J. A.; Intage, S. T.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Clerc, E. D.; Vega, S. 1999. "Synthesis and anti-HIV activity of 1,1,3-trioxo-2H,4H-thieno[3,4-e][1,2,4]thiadiazines (TTDs): a new family of HIV-1 specific non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* 7, 2811-2822.
12. Pirotte, B.; Tullio, P.; Boverie, S.; Michaux, C.; Lebrun, P. 2011. "Impact of the Nature of the Substituent at the 3-Position of 4H-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides on Their Opening Activity toward ATP-Sensitive Potassium Channels", *J. Med. Chem.* 54, 3188-3199.
13. Paul, R.; Punniyarmurthy, T. 2012. "Copper-catalysed one-pot synthesis of N-substituted benzo[d]isothiazol-3(2H)-ones via C-S/N-S bond formation", *RSC Adv.* 2, 7057-7060.
14. Wang, Z.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. 2013." Copper-Catalyzed Intramolecular N-S Bond Formation by Oxidative Dehydrogenative Cyclization", *J. Org. Chem.* 78, 73337-7347.
15. Dahl, R.; Bravo, Y.; Sharma, V.; Ichikawa, M.; Dhanya, R. P.; Hedrick, M.; Brown, B.; Rascon, J.; Vichiarelli, M.; Nova, A.; Yang, L.; Stonich, D.; Su, Y.; Smith, L. H.; Sergienko, E.; Freeze, H. H.; Cosford, N. D. P. 2011. "Potent, Selective, and Orally Available Benzoisothiazolone Phosphomannose Isomerase Inhibitors as Probes for Congenital Disorder of Glycosylation Ia", *J. Med. Chem.* 54, 3661-3668.
16. Bhakuni, B. S.; Balkrishna, S. J.; Kumar, A. 2012. "Sangit Kumar An efficient copper mediated synthetic methodology for benzo[d]isothiazol-3(2H)-ones and related sulfur-nitrogen heterocycles", *Tetrahedron Letters*, 53, 1354-1357.
17. Correa, A.; Telliti I.; ,* Domínguez, E.; Sanmartín, R. 2006. "Novel Alternative for the N-S Bond Formation and Its Application to the Synthesis of Benzoisothiazol-3-ones", *Org. Lett.*, 8, 4811-4813.

18. Fetter, J., Bertha, F.; Molnar, B.; Simig, G.; Barkoczy, J., Volk, B.; Gacsalyi, I.; Gigler, G.; Kompagne, H.; Marko, B.; Nagy, K.; Kırıcsı, P.; Harsing, L. G.; Szenasi, G. 2012. ‘‘2,3,4-benzothiadiazepine-2,2-dioxide derivatives’’, US2012/0252784 A1.
19. Shotton, J. A.; Rapids, C. 1949. ‘‘1,3,6-thiadiazepine-2-thiones and their production’’, US 2, 514, 219.
20. Weber, A. 1966. ‘‘5,5-dioxodibenzo(1,2,5)thiadiazepines derivatives and method of use’’, US 3,274,058.
21. Lowrie, S. H. 1965. ‘‘Derivatives of dibenzo(1,4,5)thiadiazepine, dibenzo(1,4,5)oxadiazepine and dibenzo(1,2,5)triazepine’’, US 3,170,930.
22. Bourdon, R. 1971. ‘‘Thiadiazepines’’, US 3,609,168.
23. Bolos, J.; Beroy, A. P.; Gubert, S.; Anglada, L.; Sacristan, A.; Ortiz, J. A. 1992, ‘‘Asymmetric synthesis of pyrrolo(2,1-b)(1,3,4)thiadiazepine derivatives’’, Tetrahedron, 48, 9567-9576.
24. Kidwai, M.; Sapra, P.; Misra, P.; Saxena, R. K.; Singh, M. 2001. Microwave Assisted Solid Support Synthesis of Novel 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines as Potent Antimicrobial Agents, 9, 217-220.
25. Chambers, C. S., Patel, N.; Hemming, K. 2010. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition as a route to triazolobenzodiazepines and pyrrolobenzodiazepines, Tetrahedron, 51, 4859-4861.
26. Girard, S. A.; Knauber, t.; Li, C. 2014. ‘‘The Cross-Dehydrogenative Coupling of C sp³[BOND]H Bonds: A Versatile Strategy for C[BOND]C Bond Formations’’, Angew. Chem. Int. Ed. 53, 74-100.
27. Ichikawa, N., Sato, S.; Takahashi, R.; Sodesawa, T.; Inui, K. 2004. ‘‘Dehydrogenative cyclization of 1,4-butanediol over copper-based catalyst’’, Journal of Molecular Catalysis A, 212, 197-203.
28. Surry, D.; Buchwald, S. L. 2010. ‘‘Diamine ligands, in copper-catalyzed reactions’’, Chem. Sci. 1, 13-31.
29. Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. 2002. ‘‘A general Method for the Formation of Aryl-Sulfur Bonds Using Copper(I) Catalysts’’, Org. Lett. 4, 2803-2806.
30. Chen Fa-Jie, Gang Liao, Xin Li, Jun Wu, and Bing-Feng Shi ‘‘Cu(II)-Mediated C–S/N–S Bond Formation via C–H Activation: Access to Benzoisothiazolones Using Elemental Sulfur’’
31. Vegha, d.; Morel, J.; Decroix, B.; Zalupsky, P. 1992. ‘‘A New Convenient Method for Preparation of Condensed Aromatic and Heterocyclic Thiolactones’’, Synthetic Communications, 22, 2057-2061.
32. Arrieta A.; Aizpurua J.M.; Palomo C. 1984. ‘‘N,N-Dimethylchlorosulfitemethaniminium chloride (SOCl₂-DMF) a versatile dehydrating reagent’’, Tetrahedron Lett. 25, 3365-3368.
33. . Barikani M.; Yeganeh H.; Ataei S.M. 1999. ‘‘Synthesis and characterization of new soluble and thermostable polyimides via novel diisocyanates’’, Polym. Int. 48, 1264-1268.