

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HETEROBİSİKLİK SİSTEMLERİN ÇEŞİTLİ REAKSİYONLARI,
İZOİNDOLİN SENTEZLERİ**

Yüksek Kimyager Cumali Çelik

FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında

Hazırlanan

DOKTORA TEZİ

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

İSTANBUL, 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖNSÖZ.....	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Paladyum Katalizörü	1
1.2 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)	1
1.2.1 Pd(0) Kompleksleri.....	2
1.2.2 Pd(II) Kompleksleri	2
1.2.3 Ligandlar.....	2
1.3 Palladyum Katalizli Sistemlerin Sentetik Uygulamaları	3
1.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi.....	3
1.3.2 Stereoid Türevlerinin Sentezi	5
1.3.3 Epibatidin Analoglarının Sentezi.....	6
1.3.4 (\pm) Argemonin'in Sentezi	7
1.3.5 RAR ve RXR Modülatörlerinin Sentezi	9
1.3.6 NK, Reseptör Antagonist Sentezi	9
2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER.....	11
2.1 Giriş	11
2.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar.....	11
2.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı).....	13
2.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu	14
2.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma.....	16
2.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı	18
2.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması	18
2.2.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)	18
2.2.5.2 β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu.....	19
2.2.5.3 İndirgen Eliminasyon.....	20
2.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak.....	21
3. HECK REAKSİYONLARI.....	23
3.1 Giriş	23
3.2 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim).....	24

3.2.1	Yeniden Aktifleştirme	25
3.2.2	Oksidatif Katılma.....	27
3.2.3	π -Kompleks Oluşumu	27
3.2.4	Katalizörün Yeniden Oluşumu	30
3.3	Heck Reaksiyon Şartları	30
3.3.1	Ligand Etkisi.....	30
3.3.2	Yeni Tip Ligandlar	32
3.3.3	Baz.....	33
3.3.4	Çözücü	34
4.	İMİDLER.....	35
4.1	Giriş	35
4.2	İmidlerin Sentezi.....	37
4.2.1	Genel Yöntemler.....	37
4.2.2	Oksidasyon Yöntemleri	37
4.3	İmidlerin Reaksiyonları	38
4.3.1	Halka Açılma Reaksiyonları.....	38
4.3.2	Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler	40
4.3.3	N-Hidrojeninde Reaksiyonlar.....	42
4.3.4	Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları	45
4.3.5	Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları	46
4.4	İmidlerin İndirgenmesi	49
4.4.1	Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi.....	49
4.4.2	Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri	50
4.5	İmidlerin Kullanım Alanları	51
4.5.1	Endüstriyel Kullanımları	51
4.5.2	İmidlerin Farmakolojik Kullanımı.....	53
4.6	İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	55
5.	MATERYAL ve YÖNTEM	57
5.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	57
5.1.1	Kullanılan Arillendirme Reaktifleri.....	58
5.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	59
5.2.1	Susuz Trietilaminin Hazırlanması	59
5.2.2	Susuz Formik Asid Hazırlanması	59
5.2.3	Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması	60
5.2.4	Susuz Benzen Hazırlanması	60
5.2.5	Susuz Dietil Eterin Hazırlanması.....	60
5.2.6	Susuz Diklorometanın Hazırlanması	60
5.2.7	Susuz Tetrahidrofuran Hazırlanması	60
5.2.8	Schlenk Sistemi	60
6.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR	61
6.1	Genel Bilgi.....	61
6.2	N-Substitue Maleimidlerin Hazırlanması.....	64
6.2.1	3-Substituekarbamoil Akrilik Asitlerin Sentezi.....	64
6.2.1.1	3-(4-Metoksifenil karbamoil)akrilik Asit Sentezi (Bileşik 1, C ₁₁ H ₁₁ NO ₄)	65
6.2.1.2	3-(4-Klorofenil karbamoil)akrilik Asit Sentezi (Bileşik 2, C ₁₀ H ₈ ClNO ₃).....	65

6.2.2	N-(4-Metoksifenil)maleimid Sentezi (Bileşik 3, C ₁₁ H ₉ NO ₃).....	66
6.2.2.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	67
6.2.3	N-(4-Klorofenil)maleimid Sentezi (Bileşik 4, C ₁₀ H ₆ ClNO ₂).....	69
6.2.3.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	70
6.3	Trisiklik Alkenlerin Hazırlanması	72
6.3.1	N-(4-Metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en- <i>ekzo</i> -2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, C ₁₅ H ₁₃ NO ₄).....	72
6.3.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	73
6.3.2	N-(4-Klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en- <i>ekzo</i> -2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₃)	79
6.3.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	80
6.4	Bileşik 5 ve 6'nın İndirgen Heck Reaksiyonları.....	86
6.4.1	N-(4-Metoksifenil)- <i>ekzo</i> -5-fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3- dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C ₂₁ H ₁₉ NO ₄)	89
6.4.1.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	90
6.4.2	N-(4-Metoksifenil)- <i>ekzo</i> -5-(2-tiyenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3- dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ S)	96
6.4.2.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	97
6.4.3	N-(4-Metoksifenil)- <i>ekzo</i> -5-(6-kloro-3-piridinil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> - 2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₄)	103
6.4.3.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	104
6.4.4	N-(4-Klorofenil)- <i>ekzo</i> -5-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3- dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃)	115
6.4.4.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	116
6.4.5	N-(4-Klorofenil)- <i>ekzo</i> -5-(1-naftil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3- dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 11, C ₂₄ H ₁₈ ClNO ₃)	122
6.4.5.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	123
6.4.6	N-(4-Klorofenil)- <i>ekzo</i> -5-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3- dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄)	129
6.4.6.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	130
6.5	Domino-Heck Bileşiklerinin Hazırlanması	136
6.5.1	<i>ekzo</i> -5-Feniletinil-6-(4-klorofenil)-10-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1] heptan- <i>ekzo</i> -2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 13, C ₂₈ H ₂₂ ClNO ₃)	137
6.5.1.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	138
6.5.2	<i>ekzo</i> -5-Fenil-N-(4-klorofenil)-6-trimetilsililetinil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan- <i>ekzo</i> -2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 14, C ₂₅ H ₂₄ ClNO ₃ Si)	148
6.5.2.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	149
6.6	Trisiklik Alkenlerin İndirgenmesi ve Hidroarilasyonu	159
6.6.1	Lityum Alüminyum Hidrürle İndirgeme	159
6.6.2	1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -pirol Eldesi (Bileşik 15, C ₁₁ H ₁₁ NO).....	160
6.6.2.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri	161

6.6.3	4-(4-Klorofenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3,5-diol Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 16, C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₃).....	171
6.6.3.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri	172
6.6.4	4,8-Bis(4-klorofenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 17, C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ NO).....	179
6.6.4.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri	180
6.6.5	Sodyum Borhidrürle İndirgeme.....	190
6.6.5.1	5-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dek-8-en-3-on Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 18, C ₁₅ H ₁₅ NO ₄).....	192
6.6.5.2	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri	193
6.6.6	5-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)- <i>ekzo</i> -(5veya6)-(1-naftil)-10-oksa-4- azatrisiklo[5.2.1.0 ^{2,6}]dekan-3-on Bileşiklerinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 19 ve Bileşik 20, C ₂₅ H ₂₃ NO ₄).....	198
6.6.6.1	Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri	199
6.6.6.2	Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri	209
7.	TARTIŞMA ve SONUÇ	219
KAYNAKLAR.....		231
ÖZGEÇMİŞ.....		236

KISALTIMA LİSTESİ

BIMAP	2,2-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
dba	Dibenzilaseton
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PMP	1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1	2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu.	4
Şekil 1.2	2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması.	5
Şekil 1.3	Steroid türevlerinin sentezi.	6
Şekil 1.4	Çeşitli epibatidin bileşikleri.	7
Şekil 1.5	Epibatidin analoglarının sentezi.	7
Şekil 1.6	Argemonin sentezi.	8
Şekil 1.7	Retionik asit türevlerinin sentezi.	9
Şekil 1.8	NK, reseptör Antagonist sentezi.	10
Şekil 2.1	Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları.	11
Şekil 2.2	Paladyum katalizli genel çevrim.	12
Şekil 2.3	Pd(II) komplekslerine alkil transferi.	13
Şekil 2.4	Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları.	14
Şekil 2.5	Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi.	15
Şekil 2.6	Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü.	15
Şekil 2.7	İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü.	16
Şekil 2.8	Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma.	17
Şekil 2.9	π -Alkil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu.	17
Şekil 2.10	Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu.	18
Şekil 2.11	Pd(II) komplekslerine metal katılımı.	18
Şekil 2.12	Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.	19
Şekil 2.13	β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.	20
Şekil 2.14	Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu.	20
Şekil 2.15	Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu.	21
Şekil 2.16	Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.	21
Şekil 3.1	Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.	24
Şekil 3.2	İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.	25
Şekil 3.3	Pd(0) kompleksleri dengesi.	26
Şekil 3.4	Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.	26
Şekil 3.5	İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.	27
Şekil 3.6	Pd ^{II} /Pd ^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi.	29
Şekil 3.7	Katalizörün yeniden kazanılması.	30
Şekil 3.8	Bazı iki dişli ligandlar.	31
Şekil 3.9	Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu.	31
Şekil 3.10	N,N-dimetilaminetanol'ün arilasyon reaksiyonu.	32
Şekil 3.11	Kararlı yeni ligandlar.	33
Şekil 3.12	Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.	33
Şekil 3.13	Enantioselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.	34
Şekil 4.1	İmid ve türevlerinin genel gösterimi.	35
Şekil 4.2	Asit ile amonyaktan imid sentezi.	37
Şekil 4.3	Oksidasyon ile imid sentez.	38
Şekil 4.4	İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu.	38
Şekil 4.5	İmidin asidik hidroliz reaksiyonları.	39
Şekil 4.6	İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron delokalizasyonu.	40
Şekil 4.7	2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi.	40
Şekil 4.8	İmidin alkolle reaksiyonu.	40
Şekil 4.9	İmidlerin aminlerle reaksiyonu.	41
Şekil 4.10	İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu.	42

Şekil 4.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği.....	42
Şekil 4.12 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu.....	43
Şekil 4.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyon.....	44
Şekil 4.14 Ftalimidin propenoksit ile reaksiyonu.....	44
Şekil 4.15 İmidlerin N-asetilasyonu.....	44
Şekil 4.16 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu.....	45
Şekil 4.17 Ftalimid ve suksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu.....	45
Şekil 4.18 Suksinimidin β-propiyolakton ile reaksiyonu.....	46
Şekil 4.19 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu.....	46
Şekil 4.20 Maleimidin fosforoditiyoik asit esteri ile reaksiyonu.....	46
Şekil 4.21 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu.....	47
Şekil 4.22 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması.....	47
Şekil 4.23 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu.....	47
Şekil 4.24 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi.....	48
Şekil 4.25 Aromatik azidlerle reaksiyonları.....	48
Şekil 4.26 N-Arilmaleimidin reaksiyonu.....	48
Şekil 4.27 Dialkilsüstitue diazometanlarla N-aril süstitue maleimidin reaksiyonu.....	49
Şekil 4.28 Ftalimidin farklı yöntemlerle indirgenmesi.....	50
Şekil 4.29 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.....	50
Şekil 4.30 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.....	51
Şekil 4.31 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenmesi.....	51
Şekil 6.1 Başlangıç maddelerinin sentezi.....	63
Şekil 6.2 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr).....	68
Şekil 6.3 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr).....	71
Şekil 6.4 Bileşik 5'in moleküler modeli.....	72
Şekil 6.5 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr).....	75
Şekil 6.6 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	76
Şekil 6.7 Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	77
Şekil 6.8 Bileşik 5'in GC MS spektrumu.....	78
Şekil 6.9 Bileşik 6'nın moleküler modeli.....	79
Şekil 6.10 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr).....	82
Şekil 6.11 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	83
Şekil 6.12 Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	84
Şekil 6.13 Bileşik 6'nın GC MS spektrumu.....	85
Şekil 6.14 Schlenk sisteminin görünümü.....	87
Şekil 6.15 Hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi.....	88
Şekil 6.16 Bileşik 7'nin moleküler modeli.....	89
Şekil 6.17 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (KBr).....	92
Şekil 6.18 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	93
Şekil 6.19 Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	94
Şekil 6.20 Bileşik 7'nin GC MS spektrumu.....	95
Şekil 6.21 Bileşik 8'in moleküler modeli.....	96
Şekil 6.22 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (KBr).....	99
Şekil 6.23 Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	100
Şekil 6.24 Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	101
Şekil 6.25 Bileşik 8'in GC MS spektrumu.....	102
Şekil 6.26 Bileşik 9'un moleküler modeli.....	103
Şekil 6.27 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (KBr).....	106
Şekil 6.28 Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	107

Şekil 6.29	Bileşik 9'un COSY spektrumu.....	108
Şekil 6.30	Bileşik 9'un NOESY spektrumu	109
Şekil 6.31	Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	110
Şekil 6.32	Bileşik 9'un ¹³ C DEPT spektrumu.....	111
Şekil 6.33	Bileşik 9'un HMBC spektrumu.....	112
Şekil 6.34	Bileşik 9'un HSQC spektrumu.....	113
Şekil 6.35	Bileşik 9'un GC MS spektrumu.....	114
Şekil 6.36	Bileşik 10'un moleküler modeli.....	115
Şekil 6.37	Bileşik 10'un FTIR spektrumu (KBr).....	118
Şekil 6.38	Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	119
Şekil 6.39	Bileşik 10'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	120
Şekil 6.40	Bileşik 10'un GC MS spektrumu.....	121
Şekil 6.41	Bileşik 11'in moleküler modeli.....	122
Şekil 6.42	Bileşik 11'in FTIR spektrumu (KBr).....	125
Şekil 6.43	Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	126
Şekil 6.44	Bileşik 11'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	127
Şekil 6.45	Bileşik 11'in GC MS spektrumu.....	128
Şekil 6.46	Bileşik 12'nin moleküler modeli.....	129
Şekil 6.47	Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (KBr).....	132
Şekil 6.48	Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	133
Şekil 6.49	Bileşik 12'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..	134
Şekil 6.50	Bileşik 12'nin GC MS spektrumu.....	135
Şekil 6.51	Bileşik 13'ün moleküler modeli.....	137
Şekil 6.52	Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (KBr).....	140
Şekil 6.53	Bileşik 13'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	141
Şekil 6.54	Bileşik 13'ün COSY spektrumu.....	142
Şekil 6.55	Bileşik 13'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	143
Şekil 6.56	Bileşik 13'ün ¹³ C DEPT spektrumu.....	144
Şekil 6.57	Bileşik 13'ün HMBC spektrumu.....	145
Şekil 6.58	Bileşik 13'ün HSQC spektrumu.....	146
Şekil 6.59	Bileşik 13'ün GC MS spektrumu.....	147
Şekil 6.60	Bileşik 14'ün moleküler modeli.....	148
Şekil 6.61	Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (KBr).....	151
Şekil 6.62	Bileşik 14'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	152
Şekil 6.63	Bileşik 14'ün COSY spektrumu.....	153
Şekil 6.64	Bileşik 14'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	154
Şekil 6.65	Bileşik 14'ün ¹³ C DEPT spektrumu	155
Şekil 6.66	Bileşik 14'ün HMBC spektrumu.....	156
Şekil 6.67	Bileşik 14'ün HSQC spektrumu.....	157
Şekil 6.68	Bileşik 14'ün GC MS spektrumu.....	158
Şekil 6.69	Bileşik 15'in moleküler modeli.....	160
Şekil 6.70	Bileşik 15'in FTIR spektrumu (KBr).....	162
Şekil 6.71	Bileşik 15'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	163
Şekil 6.72	Bileşik 15'in COSY spektrumu	164
Şekil 6.73	Bileşik 15'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	165
Şekil 6.74	Bileşik 15'in ¹³ C DEPT spektrumu	166
Şekil 6.75	Bileşik 15'in HMBC spektrumu..	167
Şekil 6.76	Bileşik 15'in HSQC spektrumu.....	168
Şekil 6.77	Bileşik 15'in GC MS spektrumu.....	169

Şekil 6.78 Bileşik 6'nın indirgenme ve hidroarilasyonu.....	170
Şekil 6.79 Bileşik 16'nin moleküler modeli.....	171
Şekil 6.80 Bileşik 16'nin FTIR spektrumu (KBr).....	174
Şekil 6.81 Bileşik 16'nin ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	175
Şekil 6.82 Bileşik 16'nin ¹ H NMR spektrumu (DMSO/D ₂ O)..	176
Şekil 6.83 Bileşik 16'nin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO).....	177
Şekil 6.84 Bileşik 16'nin GC MS spektrumu.....	178
Şekil 6.85 Bileşik 17'nin moleküler modeli.....	179
Şekil 6.86 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (KBr).....	182
Şekil 6.87 Bileşik 17'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	183
Şekil 6.88 Bileşik 17'nin COSY spektrumu (DMSO)..	184
Şekil 6.89 Bileşik 17'nin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO).....	185
Şekil 6.90 Bileşik 17'nin ¹³ C DEPT spektrumu	186
Şekil 6.91 Bileşik 17'nin HMBC spektrumu..	187
Şekil 6.92 Bileşik 17'nin HSQC spektrumu	188
Şekil 6.93 Bileşik 17'nin GC MS spektrumu.....	189
Şekil 6.94 Bileşik 5'in indirgenmesi ve hidroarilasyonu.....	191
Şekil 6.95 Bileşik 18'in moleküler modeli.....	192
Şekil 6.96 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (KBr).....	194
Şekil 6.97 Bileşik 18'in ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	195
Şekil 6.98 Bileşik 18'in ¹ H NMR spektrumu (DMSO/D ₂ O)..	196
Şekil 6.99 Bileşik 18'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	197
Şekil 6.100 Bileşik 19'un moleküler modeli.....	200
Şekil 6.101 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (KBr).....	201
Şekil 6.102 Bileşik 19'un ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	202
Şekil 6.103 Bileşik 19'un COSY spektrumu	203
Şekil 6.104 Bileşik 19'un ¹³ C NMR spektrumu (DMSO).....	204
Şekil 6.105 Bileşik 19'un ¹³ C DEPT spektrumu	205
Şekil 6.106 Bileşik 19'un HMBC spektrumu.....	206
Şekil 6.107 Bileşik 19'un HSQC spektrumu.....	207
Şekil 6.108 Bileşik 19'un GC MS spektrumu.....	208
Şekil 6.109 Bileşik 20'nin moleküler modeli.....	210
Şekil 6.110 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (KBr).....	211
Şekil 6.111 Bileşik 20'nin ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	212
Şekil 6.112 Bileşik 20'nin COSY spektrumu	213
Şekil 6.113 Bileşik 20'nin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO/CDCl ₃).....	214
Şekil 6.114 Bileşik 20'nin ¹³ C DEPT spektrumu.....	215
Şekil 6.115 Bileşik 20'nin HMBC spektrumu..	216
Şekil 6.116 Bileşik 20'nin HSQC spektrumu.....	217
Şekil 6.117 Bileşik 20'nin GC MS spektrumu.....	218

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	57
Çizelge 5.2 Arıllendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.	58

ÖNSÖZ

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

Bizi hidroarilasyon reaksiyonlarına yönlendiren Clausthal Teknik Üniversitesi Organik Kimya Enstitü Başkanı Sayın Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann'a, deneysel ve teorik çalışmalarında desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Zuhâl Turgut'a, Sayın Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a, teşekkür ederim.

X-RAY alınmasında Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümünden Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN'e, elementel analizlerin yapılmasında Sayın Arş. Gör. Emine Bağdatlı'ya, Almanya'da NMR spektrumlarının alınmasında Sayın Arş. Gör. Gökçe Göksu'ya ve ayrıca emeği geçen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

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

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 26-01-02-04) çalışmamıza sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederiz.

ÖZET

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

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

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin 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 araştırmalarından sonra hazırlanan bu çalışma başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddeleri olarak kullanılacak trisiklik imid N-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-ekzo-2,3-dikarboksimid ve N-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-ekzo-2,3-dikarboksimid bileşiklerinin hazırlanmasını, ikinci aşama, bu alkenik imidlerin aril ve hetaril halojenürlerle Heck-tipi hidroarilasyon ve domino-Heck reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşamada ise bu bileşiklerin LiAlH₄ ve NaBH₄ ile indirgenmelerini takiben yine aynı şekilde Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu sonucu substitue izoindolin türevleri sentezlenmiştir.

Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HETCOR, COSY ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trisiklik imidler, Heck ve domino-Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları, hidrürlerle indirgeme, izoindolin türevleri.

ABSTRACT

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

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

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

This study planned after a wide literature surveys, is consist of four steps. The first step is the synthesizing of tricyclic imides as the starting materials N-(4-methoxyphenyl)-7-oxobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-*exo*-2,3-dicarboximide and N-(4-chlorophenyl)-7-oxobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-*exo*-2,3-dicarboximide, the second one is including Heck-type hydroarylation and domino-Heck reactions of alkenic imides with aryl (hetaryl) halides. The third step is after reducing of these compounds with LiAlH_4 and NaBH_4 to obtain the new isoindoline derivatives. In the last step, the structure determination of all new compounds by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, HETCOR, COSY and MS spectroscopic data, respectively.

Keywords: Tricyclic imides, Heck and domino-Heck type hydroarylation reactions, reduction of hydrite, isoindoline derivatives.

1. GİRİŞ

1.1 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu (Livingstone, 1973). 1959 yılında endüstri alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin CuCl_2 yerine PdCl_2 ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmış oldu. Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (+2) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksik olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı çok da hassas değildirler (Cornils vd., 2000).

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

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

1.2 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

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

1.2.1 Pd(0) Kompleksleri

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

1.2.2 Pd(II) Kompleksleri

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

1.2.3 Ligandlar

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

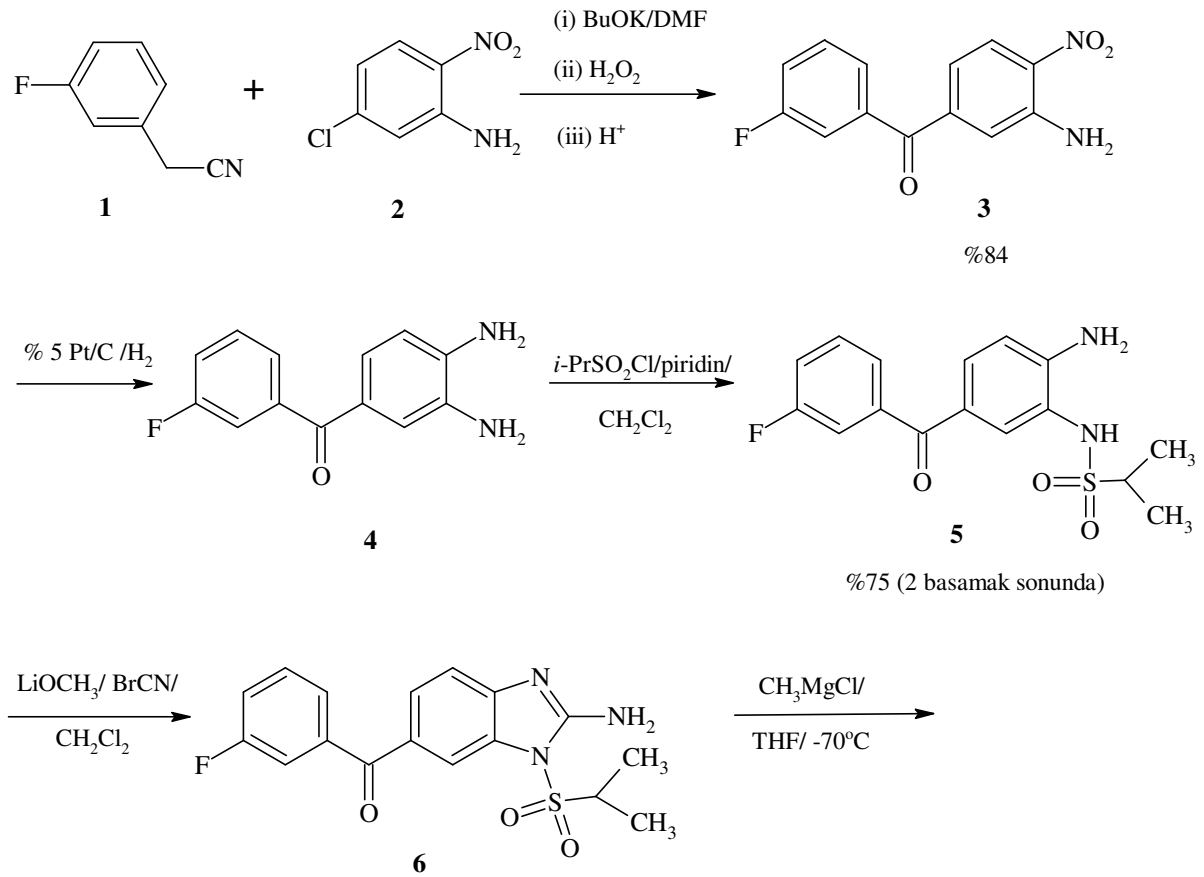
Epibatidin sentezlerinde, PPh₃ yerine AsPh₃ ligandı kullanılarak yapılan azabisiklik alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır (Namyslo vd., 1999).

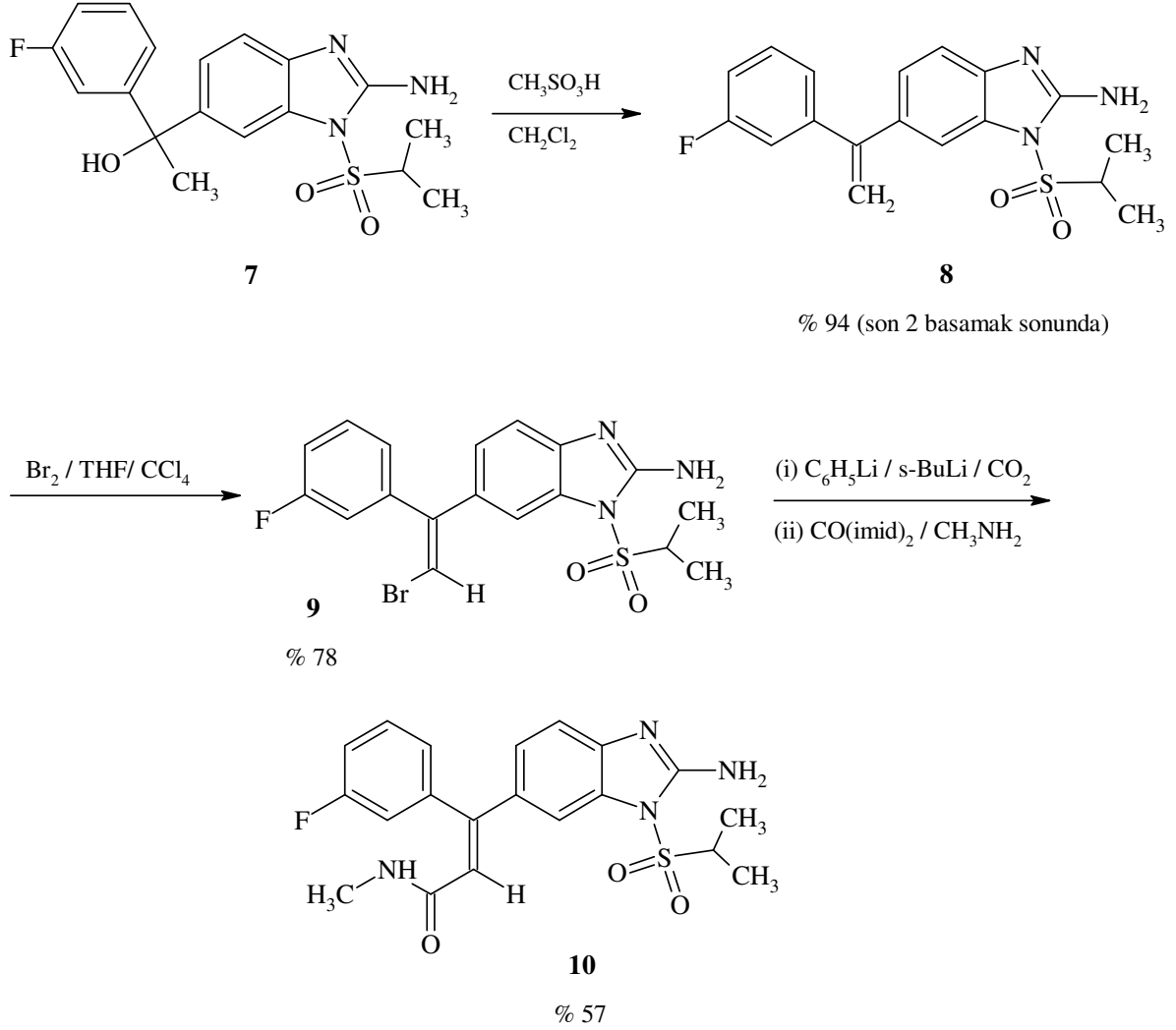
1.3 Palladyum Katalizli Sistemlerin Sentetik Uygulamaları

1.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi

Antirhinoviral ilaç adayı maddelerin sentezi hidroarilasyon metodolojisinin bir uygulamasıdır (Hay vd., 1998). Bu moleküllerin ortak özelliği trisubstitue olefin olmalarıdır. Olefinin substitusyonu geminal substitue aromatik halkalar ve bir visinal karbonil fonksiyonel grubudur. Çeşitli regio ve stereogeometrik izomerlerin hızlı bir şekilde kontrol edilmesi sentetik yaklaşımlarda önem taşımaktadır.

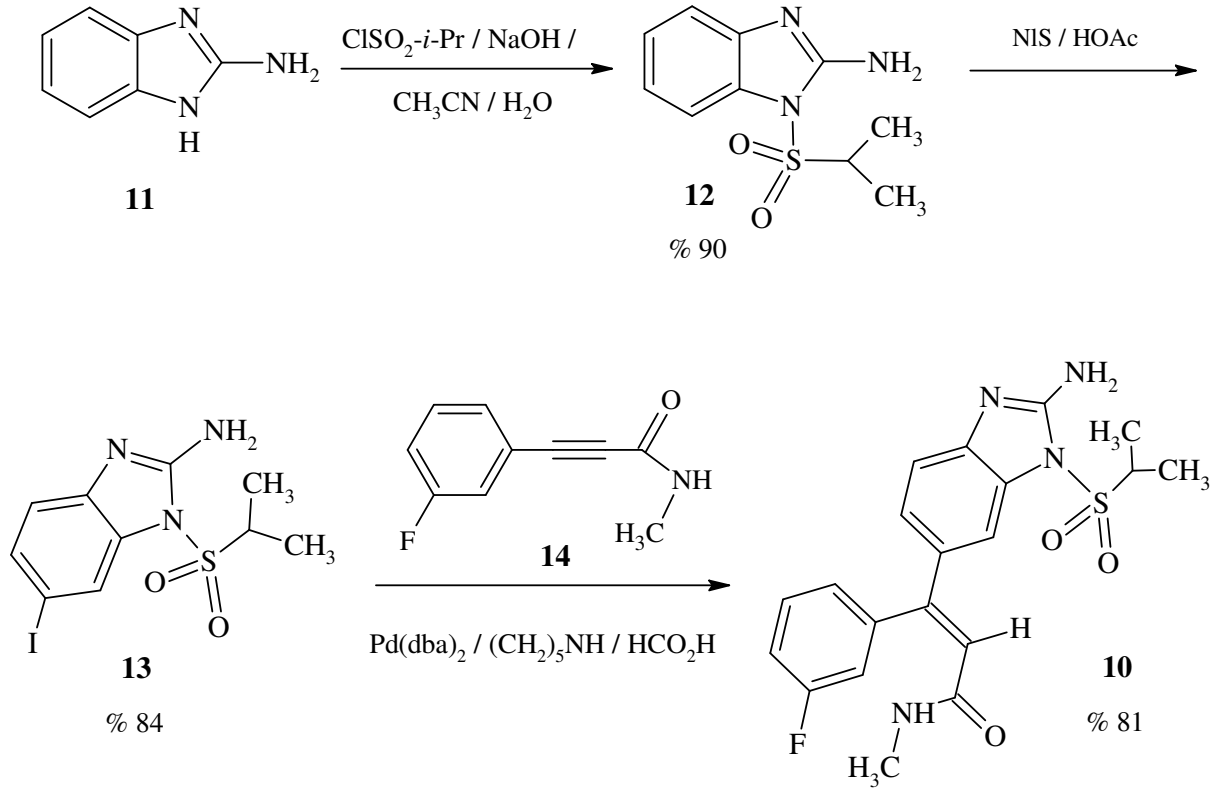
Bu yaklaşımın bir örneği 9 adımlı bir sentezle **10** bileşiğinin elde edilmesidir (Şekil 1.1).





Şekil 1.1 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu.

Antiviral ilaç olabilecek moleküllerin sentezinde hidroarilasyon metodolojisinin kullanımı çeşitli avantajlar sağlar. İlk olarak regio- ve stereokimya tek adımda kontrol edilir. İkinci olarak sentez kısa ve yüksek verimlidir. Üçüncü olarak, bu yaklaşım olefinin etrafındaki substituentlerin çeşitliliğine olanak sağlar. Antirhinoviral ilaçların sentezi için, aril asetlen ünitesi Sonogashira ya da ilgili bir metod ile kolayca hazırlanır (Sonogashira vd., 1975). Bir aril halojenür ise diğer gerekli başlangıç maddesidir. Bileşik **10**'un eldesinde benzer bir yaklaşım, propiolamid **14**'ün 2 adımda Sonogashira katılması ile hazırlanmasıdır (Şekil 1.2). Antirhinoviral ilaç olabilecek bir madde tek adımda ve regio, stereokontrolle tek ve basit bir hidroarilasyon reaksiyonu ile hazırlanır. Son madde olarak 2-aminobenzimidazol ise 3 adımda hazırlanmaktadır.

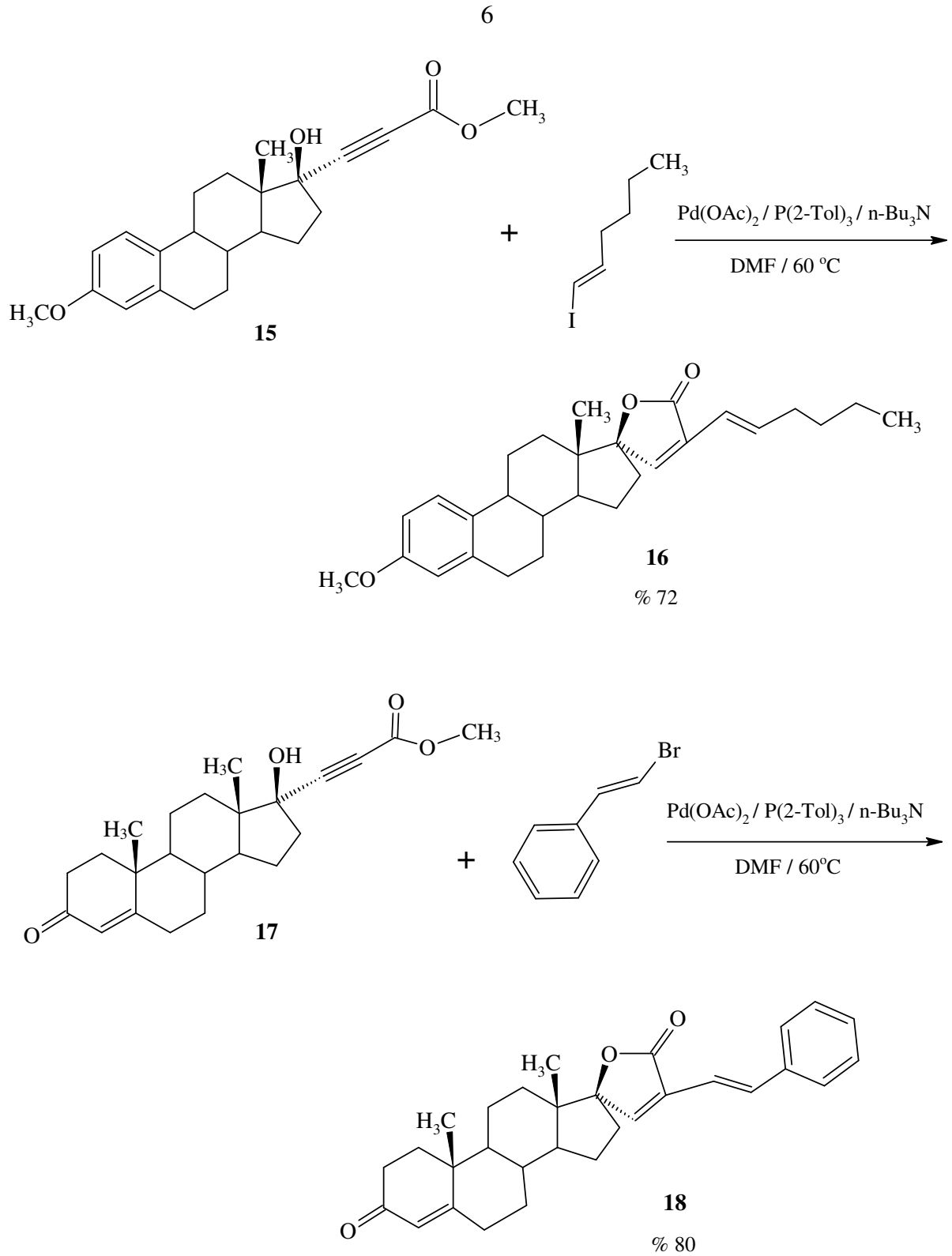


Şekil 1.2 2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması.

1.3.2 Stereoid Türevlerinin Sentezi

Doğal olarak bulunan pek çok molekül için konjuge dienleri içermeleri önemli bir özelliktir. Bu tür bileşiklerin regio- ve stereoseçici sentezleri için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Direkt olarak gerçekleşen yaklaşımlardan biri 2-vinil türevinin Pd-katalize katılmasıdır. Alkinlerin hidrovinyasyonu stereoid türevi bir seri konjuge dienlerin sentezinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır (Şekil 1.3). Bu reaksiyonlar yüksek stereospesifiklik derecesi ile gerçekleştirilirken, vinil partnerinin konfigürasyonu korunmuştur (Sonogashira vd, 1975). Ayrıca, vinil-Pd ara reaktifinin üçlü bağa katılması syn-seçicidir. **15** ve **17** molekülleri için hidrovinyasyon reaksiyonu sırasında yüksek derecede regioseçicilik gözlenmiştir.

Reaksiyon koşullarında, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / $\text{P}(2\text{-Tol})_3$ / $n\text{-Bu}_3\text{N}$ in DMF, 60°C , yeni bir C-C bağı, karbonil grubuna α -pozisyonundaki C atomunda oluşmuştur. Katılmayı halkalanma izlemiş ve 3-alkenil-spirobütenolitler **16** ve **18** oluşmuştur.



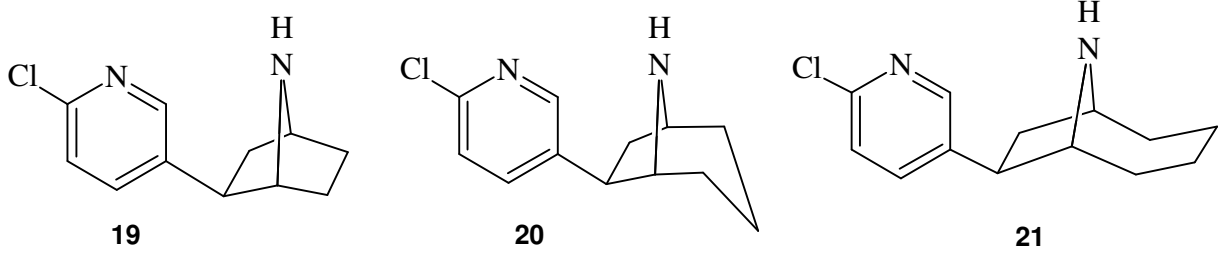
Şekil 1.3 Stereoid türevlerinin sentezi.

1.3.3 Epibatidin Analoglarının Sentezi

Potansiyel ilaç olabilecek alkaloidlerin sentezinde hidroarilasyon önemli bir yoldur. Oldukça analjezik olan Epibatidin, zehirli Ecuadorian kurbağasının derisinden 1992’de izole edilmiş

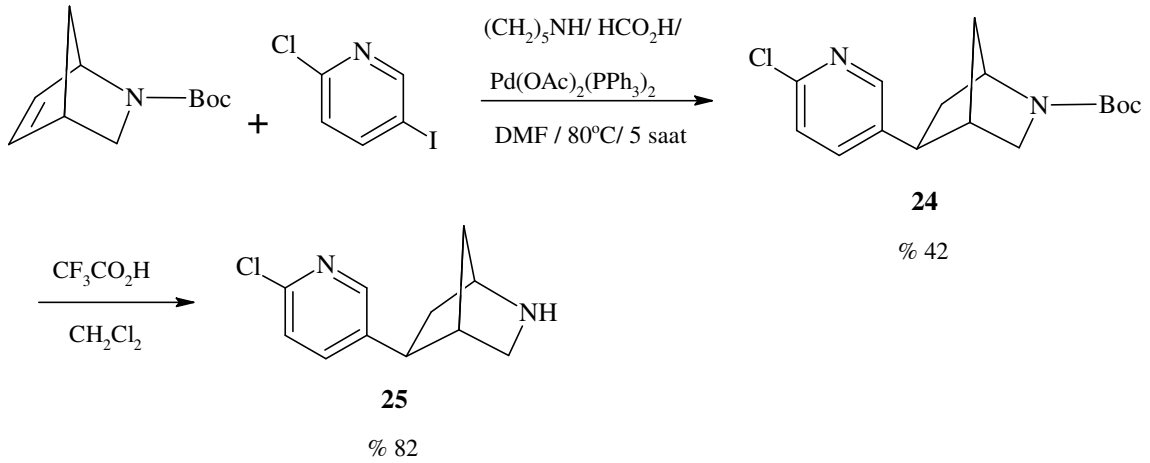
doğal bir üründür (Spande vd., 1992).

Çeşitli Epibatidin analoglarının (Şekil 1.4) sentezinde hidroarilasyon metodolojisi önemlidir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimya gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır.



Şekil 1.4 Çeşitli epibatidin bileşikleri.

Hidroarilasyon koşullarında **25** bileşiğinin sentezi (Şekil 1.5), bileşik **24**'ü tek bir regio- ve stereospesifik izomer olarak verir. Bu yaklaşım kullanılarak halkada ve piridinde değişikliklere gidilerek farmakolojik özelliklerini incelemek üzere pek çok bileşik sentezlenmiştir.

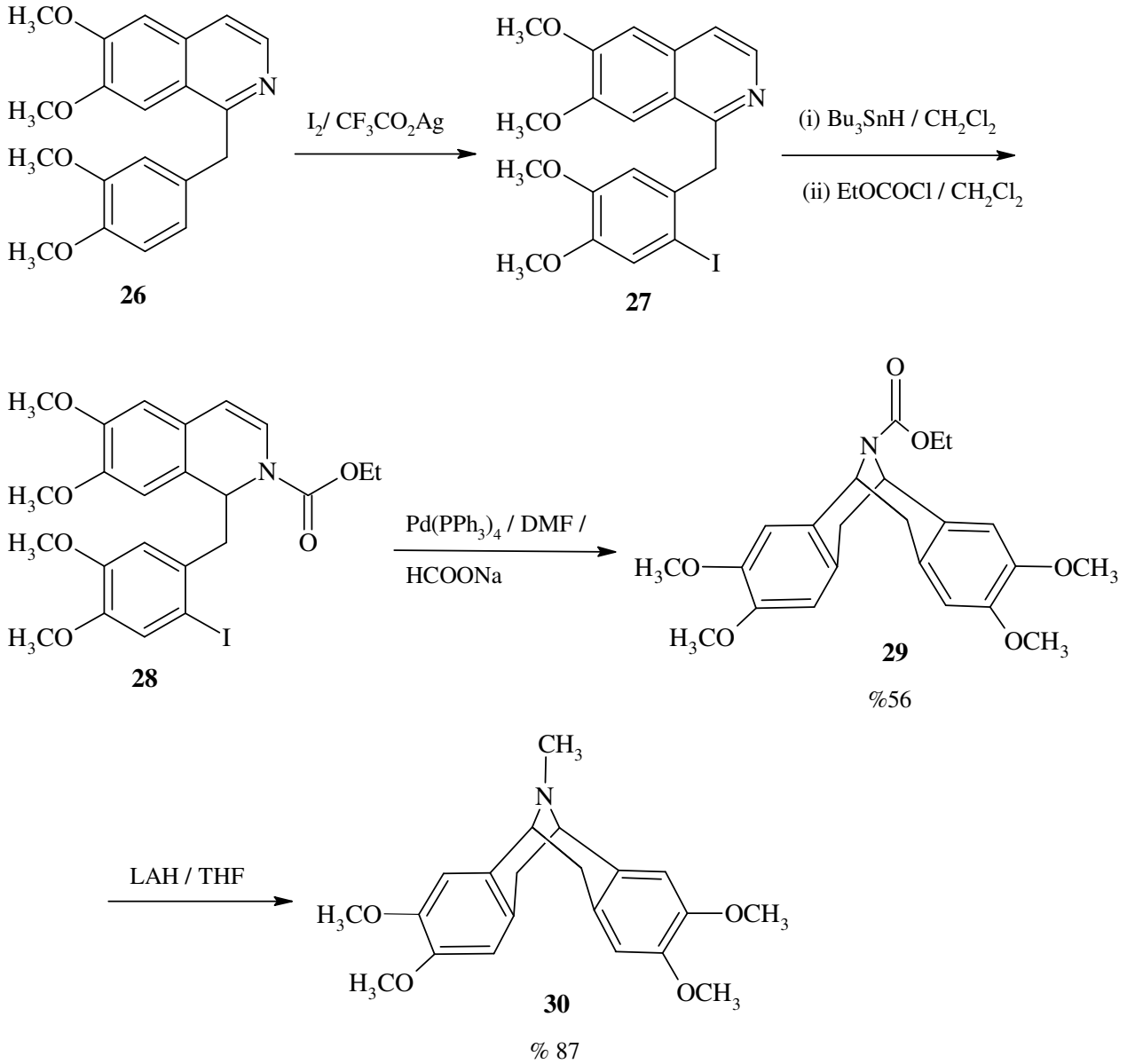


Şekil 1.5 Epibatidin analoglarının sentezi.

1.3.4 (±) Argemonin'in Sentezi

Argemonin pavil alkaloidler grubundandır. Bu grup alkaloidler tetrahidroizokinolin içeren doğal ürünlerdir. Bu alkaloidler basit cilt hastalıkları için virüs tip 1 inhibitörü ve ayrıca tümör nekrosis faktör (TNF)- α oluşumuna karşı inhibitördür (Fujiwara vd., 1996).

Argemoninin (**30**) sentezinde (Şekil 1.6) molekül içi hidroarilasyon kullanılmıştır (Ruchirawat vd., 2001). Sentezi ticari olarak bulunabilen papaverinden (**26**), etil kloroformatın 1,2-dihidroizokinolin türevi (**28**) %85 verimle elde edilmiştir.

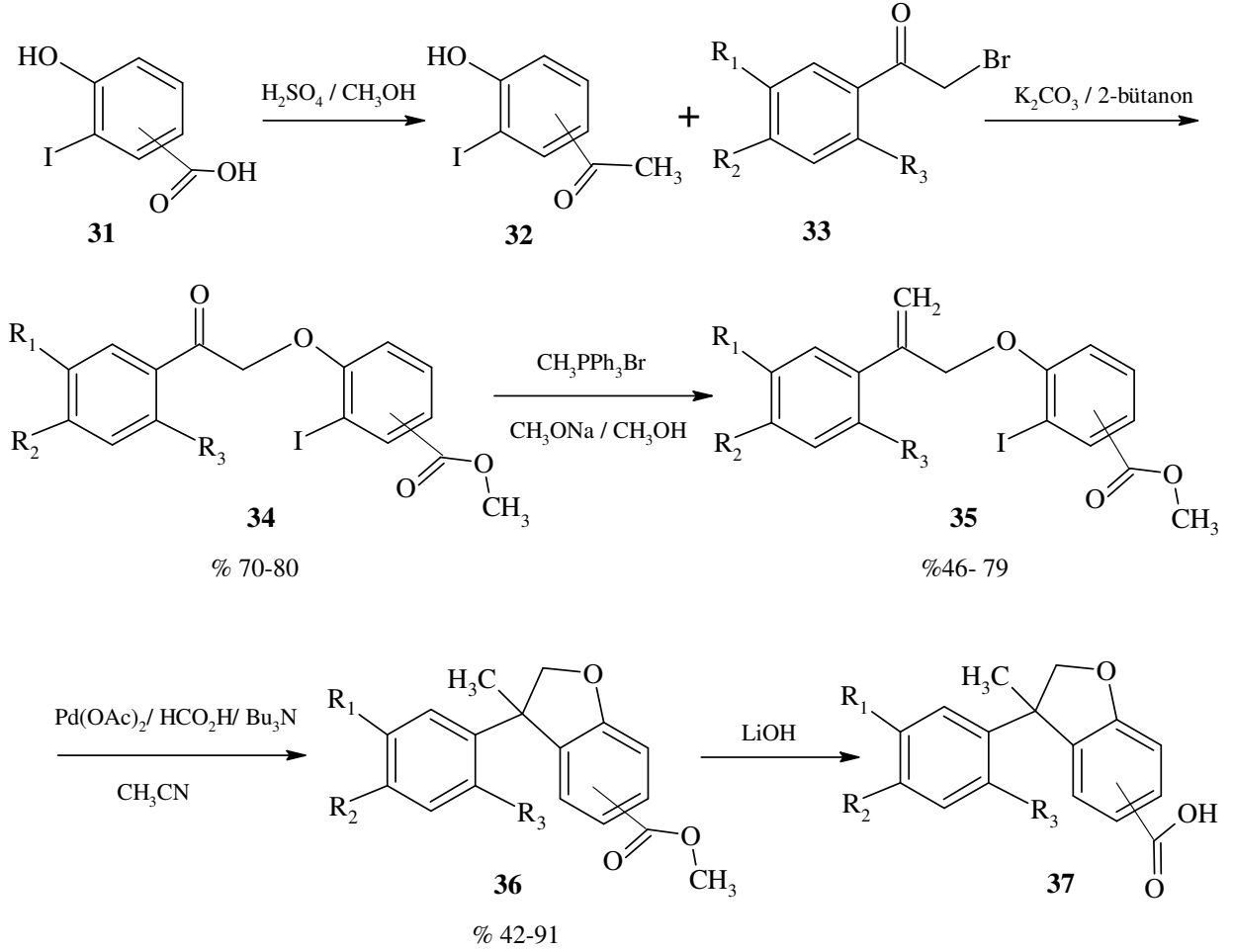


Şekil 1.6 Argemonin sentezi.

Hidroarilasyon yaklaşımını radikal halkalanma yaklaşımıyla karşılaştırmak üzere, bileşik **28** tribütül kalay hidrür ve 2,2'-azabisizobütironitril kullanılarak halkalandırılmıştır. Reaksiyon beklenen pavini (**29**) %56 verimle ve %10 yan ürünle vermiştir. Bromo bileşiğinin ise aynı radikal halkalanma koşullarındaki reaksiyonu %30 verimle vermiştir. Argemoninin sentezinde hidroarilasyon yaklaşımı radikal halkalanma yaklaşımından çok daha etkilidir.

1.3.5 RAR ve RXR Modulatorlarının Sentezi

Retinik asit reseptörü (RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) hücre çekirdeğindeki iki tip retinik asit reseptörüdür. RAR ve RXR reseptör modulatorları, doğal trans- ya da 9-cis-retinoik asit ve sentetik analogları gibi hücre değişiminde ve üremesinde önemli etkilere sahiptir (Sporn vd., 1994). Bu tür biyolojik etkiler hiperproliferatif bozukluklarda (örneğin psoriasis ya da kanser) yüksek potansiyele sahiptir.



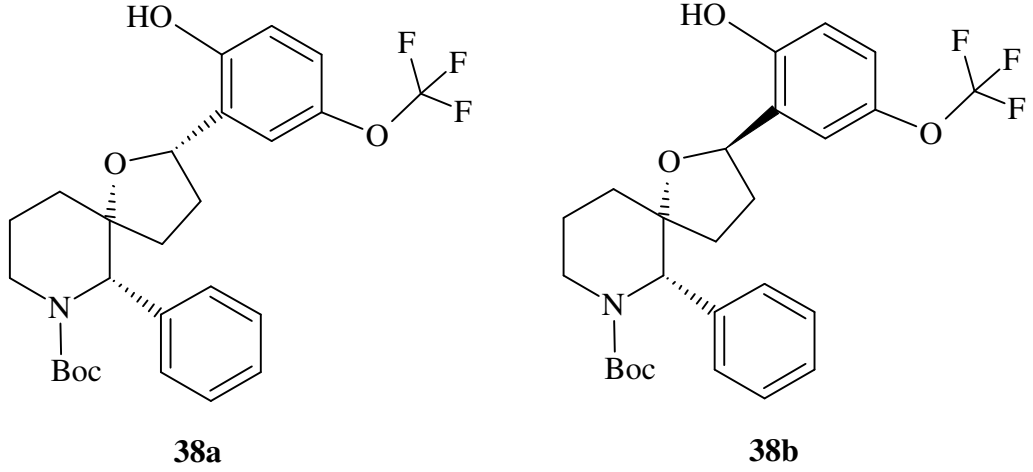
Şekil 1.7 Retinik asit türevlerinin sentezi.

Bileşik **37** retinoik asidin sentetik analoglarını temsil eden bir örnektir ve bu retinoidlerin sentezinde molekül içi hidroarilasyon önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1.7). Bileşik **35**'in asimetrik hidroarilasyonu çalışılmıştır. Siklizasyon çeşitli bazlar ve kiral ligandlarla gerçekleştirilmiştir.

1.3.6 NK, Reseptör Antagonist Sentezi

Nevrokinin NK, reseptörü modulatorlarının klinik uygulamalı olabileceklerinin araştırılması

farmasotik endüstrisinde önem taşır (Swain, 1998). **38a** ve **38b** bileşikleri (Şekil 1.8) Merck'in araştırmacıları tarafından konformasyonel olarak kısıtlı NK, antagonistleri precursorleri olarak tanımlanmışlardır (Kulagowski vd., 2001). Bileşik **38a** ve **38b**'nin ortak bir başlangıç maddesinden sentezleri uygun olur. Bu moleküllerin sentezinde moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonu önemli bir rol oynar.

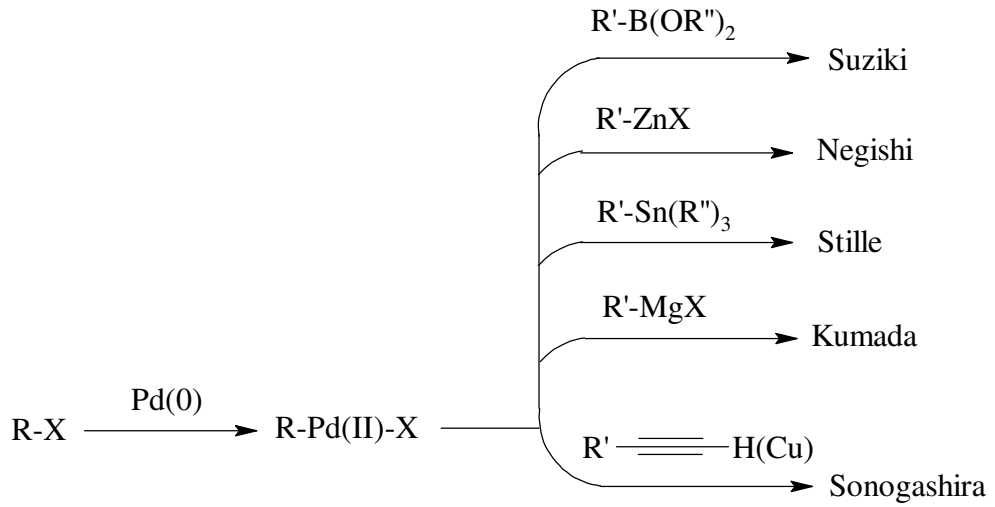


Şekil 1.8 NK, reseptör Antagonist sentezi.

2. PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

2.1 Giriş

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



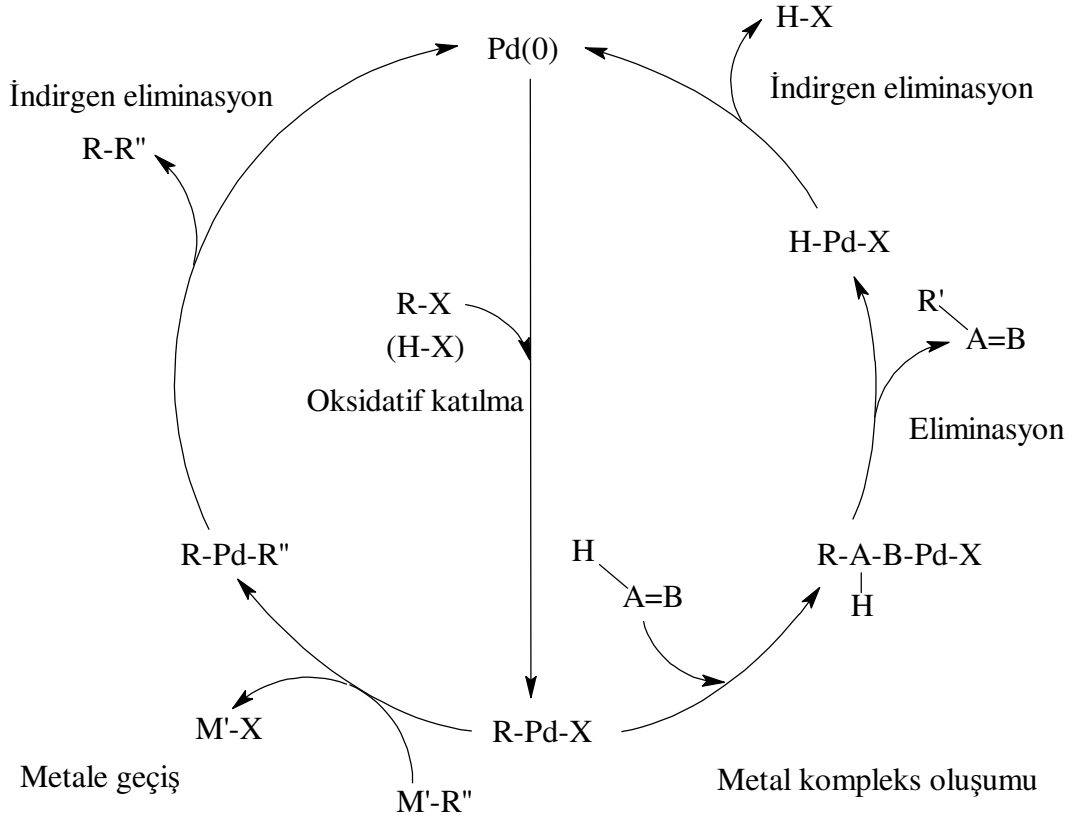
Şekil 2.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları.

2.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

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

1. BASAMAK	2. BASAMAK	3. BASAMAK
C---Pd aktivasyonu	Pd kompleksli organik fregmantin değişimleri	C---Pd yarılması

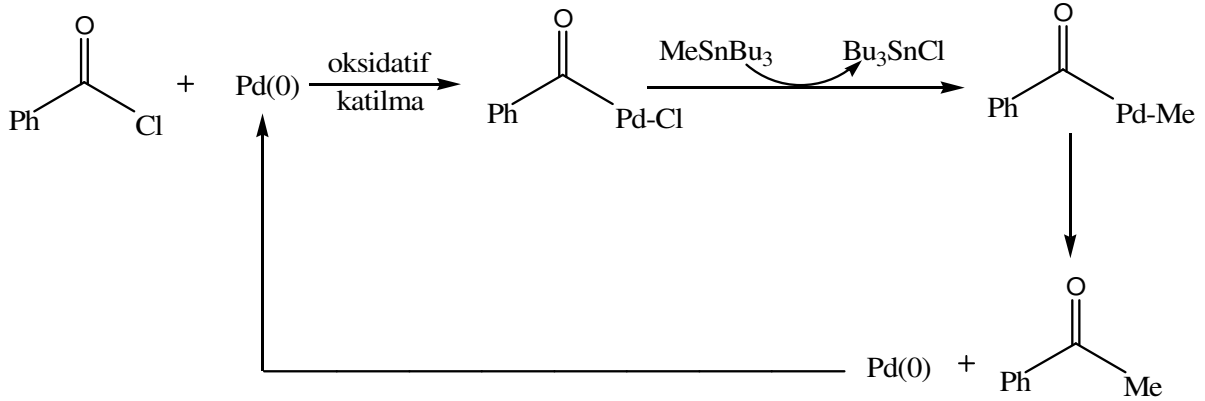
İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma (ligand değişimi) ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir, bu organik molekülün karbopaladasyonu olarak açıklanır. Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlanır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması yoluyla, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif yarıma meydana gelir. Aşağıda tüm basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Paladyum katalizli genel çevrim.

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

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

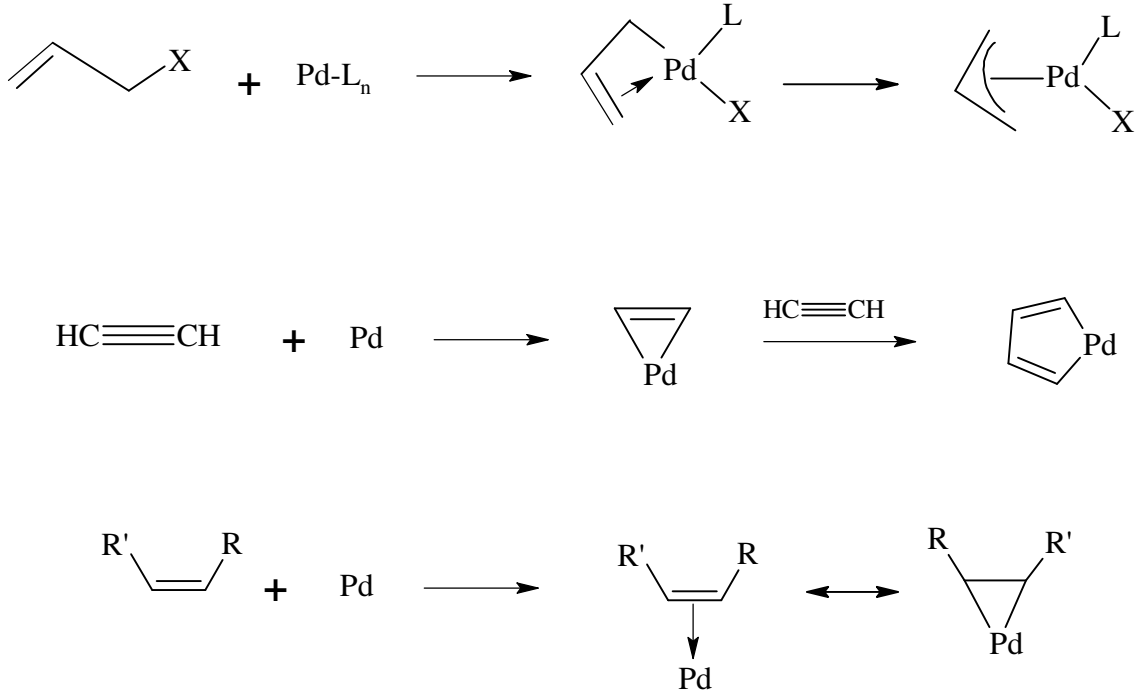


Şekil 2.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi.

2.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

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

Bununla birlikte $\text{Pd}(0)$ ve $\text{Pd}(II)$ komplekslerinin davranışları farklıdır. $\text{Pd}(0)$ elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir ($\text{Pd} \rightarrow \text{L}$), halbuki $\text{Pd}(II)$ elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmasıdır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ ve $\text{L}_3\text{Pd}(II)$ komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d_π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $\text{L}_3\text{Pd}(II)$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların relativ enerjileri ve overlap tarafından belirlenir ve daha zayıf $\text{C}=\text{C}$ bağı için $\text{Pd}(0)$, $\text{Pd}(II)$ 'den çok daha iyi elektron vericidir.

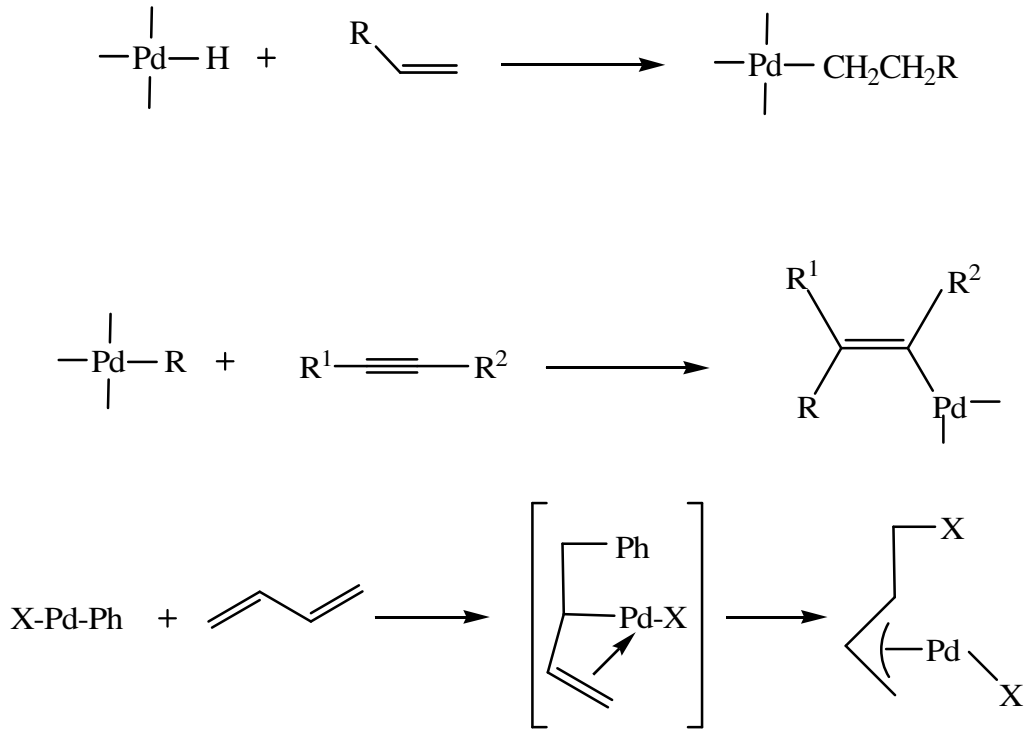


Şekil 2.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları.

2.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

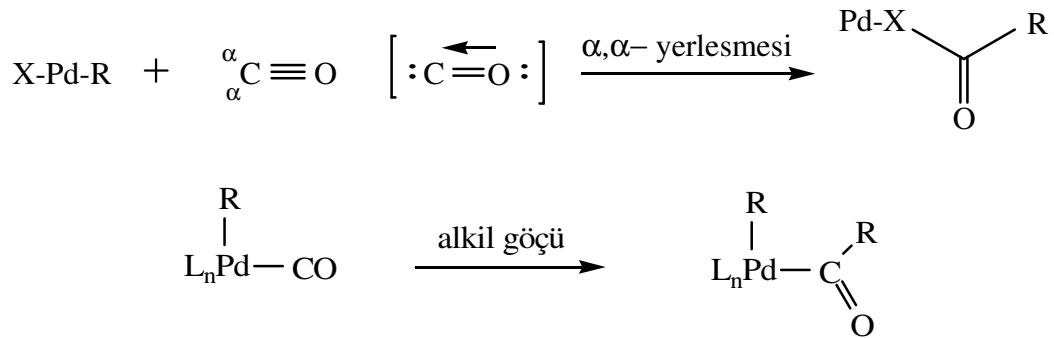
Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına bitişik ve çok yakın bir yerinden özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α,β -(1,2-) yerleşmesi ve α,α -(1,1-) yerleşmesidir.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

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



Şekil 2.5 Pd-ligand içerisinde organik molekülün yerleşmesi.

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

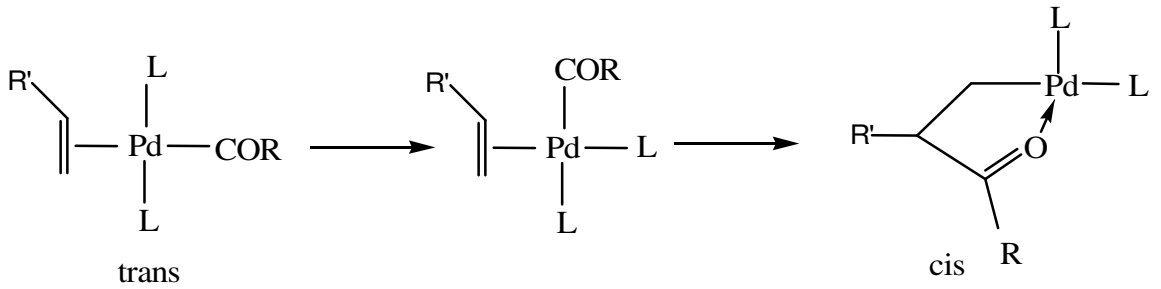


Şekil 2.6 Pd-ligand içerisinde karbonil yerleşmesi ve alkil göçü.

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

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

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

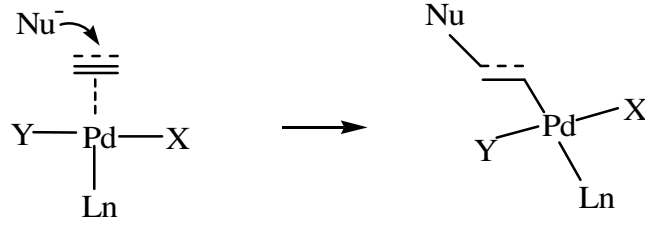


Şekil 2.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü.

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

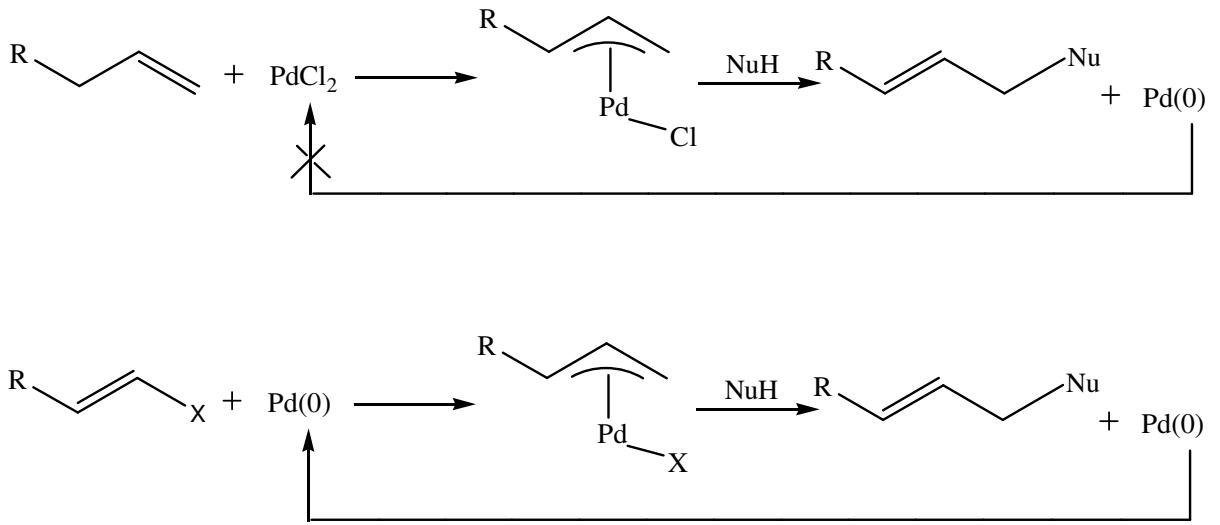
2.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

Pd(II)-Kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π -kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya (Şekil 2.9) uğrar.



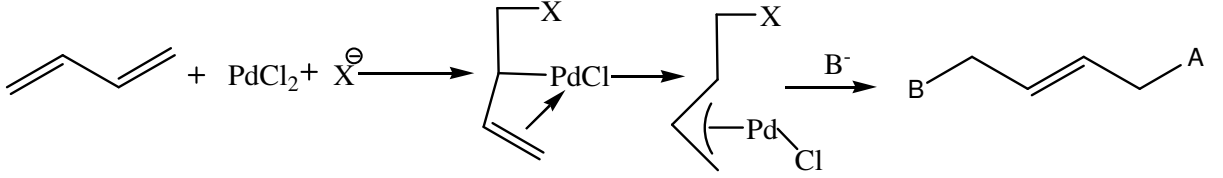
Şekil 2.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma.

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



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

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

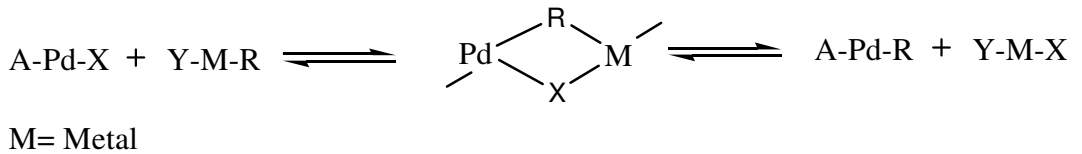


Şekil 2.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu.

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

2.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

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



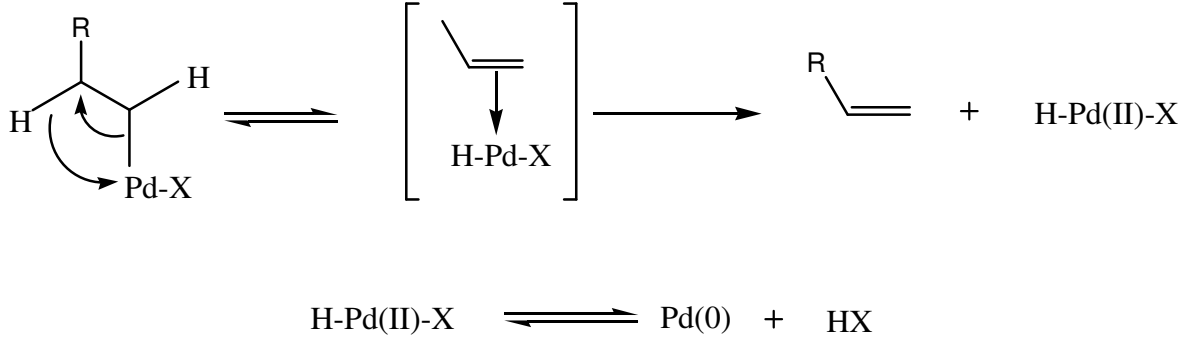
Şekil 2.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı.

2.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

2.2.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)

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

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

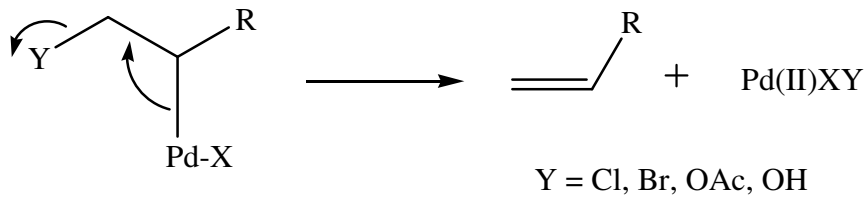


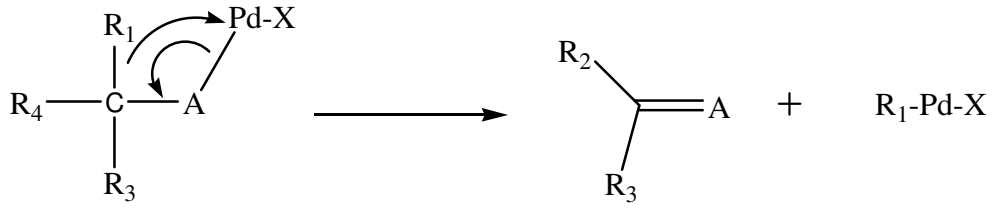
Şekil 2.12 Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi.

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

2.2.5.2 β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu

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



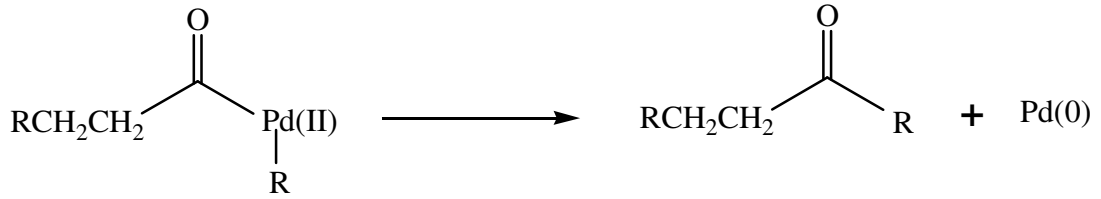


Şekil 2.13 β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi.

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

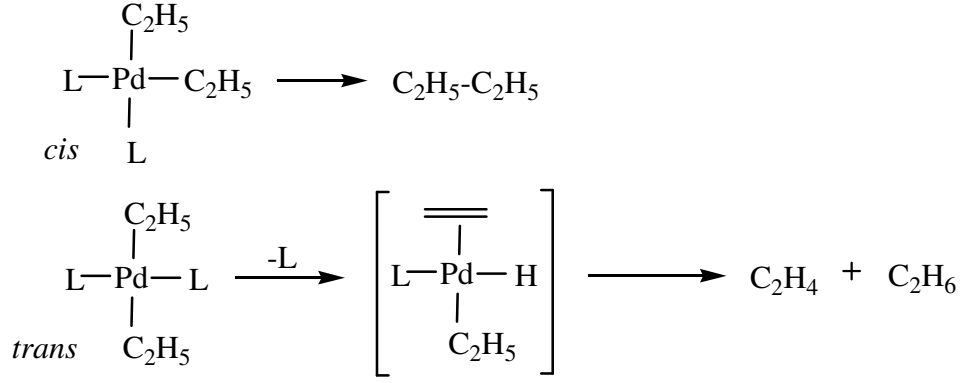
2.2.5.3 İndirgen Eliminasyon

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



Şekil 2.14 Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu.

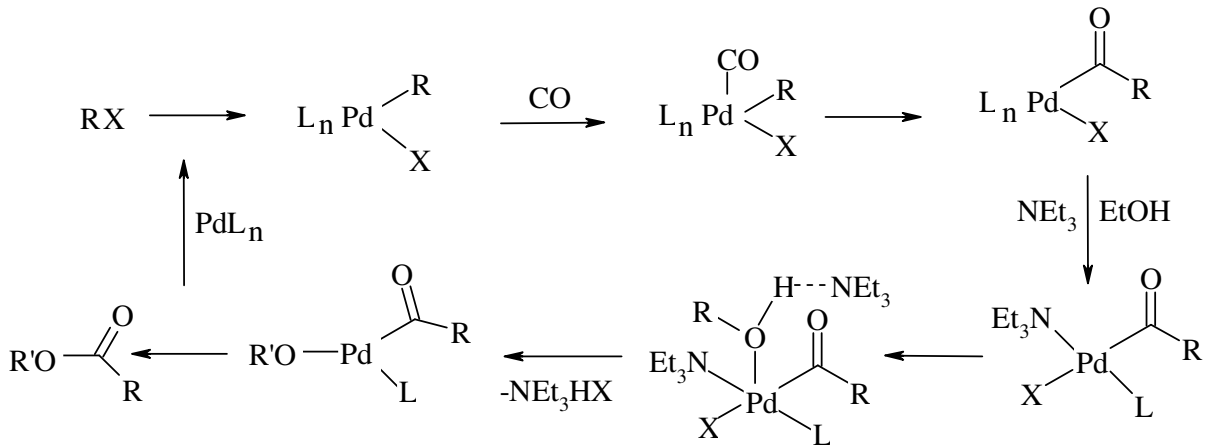
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligand cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans \rightarrow cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans \rightarrow cis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



Şekil 2.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu.

2.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

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



Şekil 2.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi.

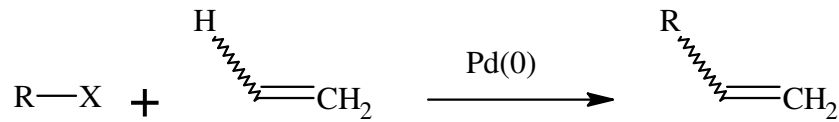
Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO'in baskısı gibi birçok faktöre bağlı olarak birkaç mekanistik yol izlenebilir. Örnek olarak, alkol ve tersiyer aminlerin varlığında ester oluşumu, başlangıçta göç ile karbon monoksitle koordine olmuş ligandın σ -

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

3. HECK REAKSİYONLARI

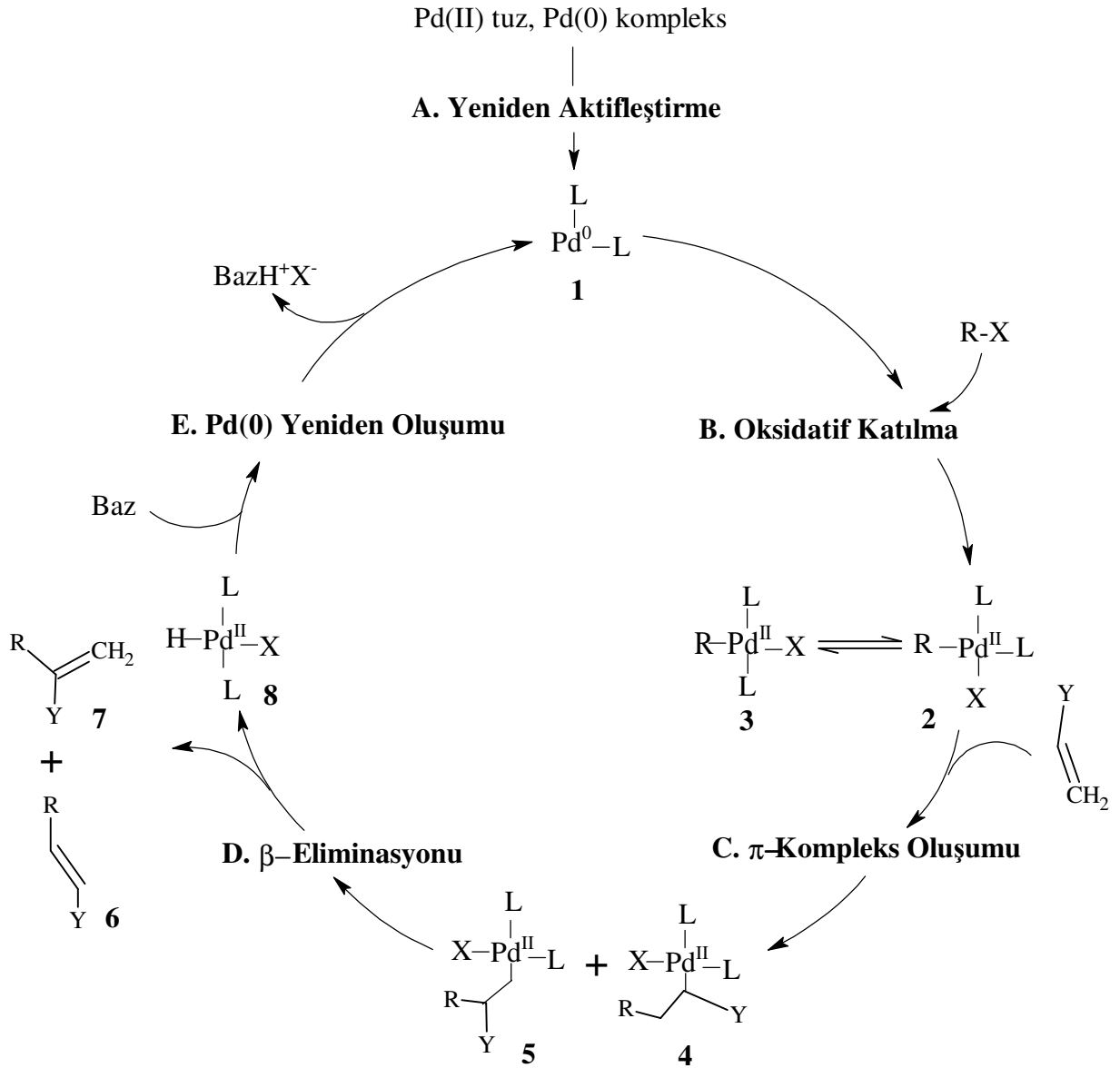
3.1 Giriş

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



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

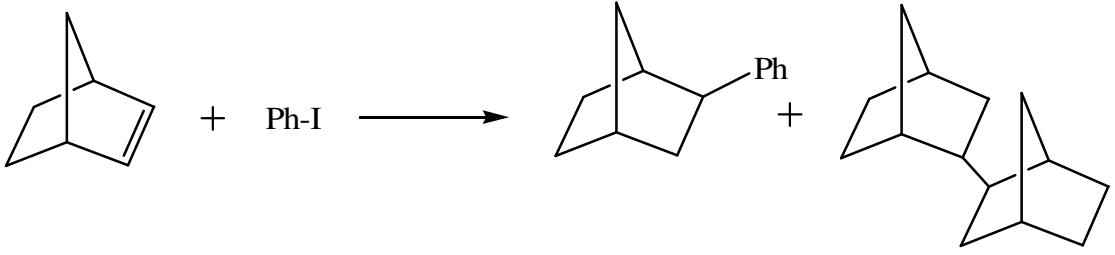
Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.1) ilk kez Heck tarafından önerilmiştir ve hala genel bir mekanizma olarak kullanılmaktadır. Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Yani katalitik çevrim, paladyum(II) tuzlarının veya bir paladyum(0) kompleksinin tamamıyla yeniden aktifleştirilmesinin sağlanması adımıyla (A) başlar. 14-elektronlu ve katalitik aktif olan paladyum(0) özellikli bileşik (1) oluşturulur. Paladyum(0) özellikli bu kompleks yapıya, oksidatif katılma basamağında (B), R-X katılımıyla paladyum(II) özellikli (2) ve (3) bileşiklerine dönüştürülür. Paladyum(II) kompleksinin bir alkenle, π -koordinasyonunu takip eden, π -kompleks oluşumu basamağında (C) paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle σ -bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılması sonucu (4) ve (5) oluşur. Hemen ardından β -eliminasyon basamağı (D) ile hidrodopaladyum(II) kompleksi (8) dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı (E) ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.



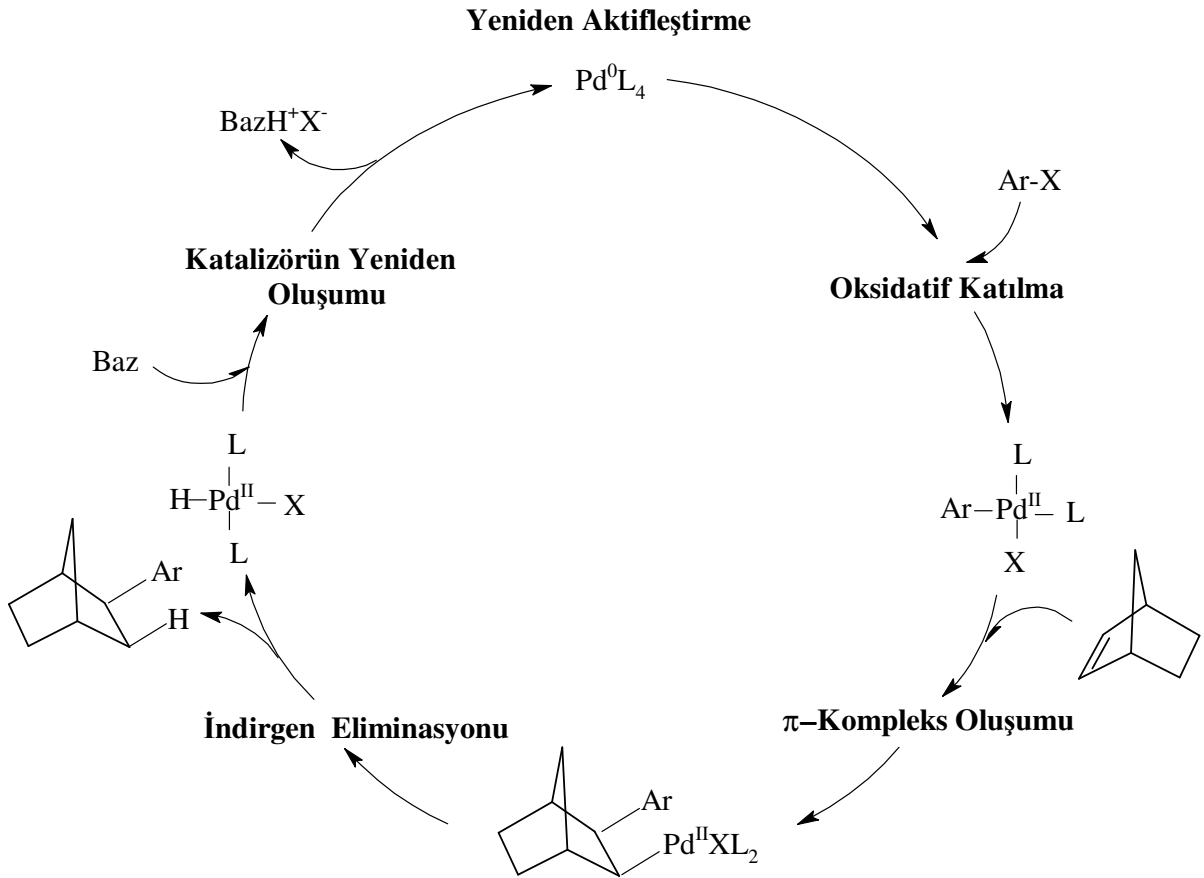
Şekil 3.1 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim.

3.2 İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim)

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



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



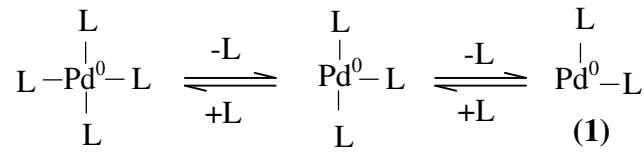
Şekil 3.2 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi.

3.2.1 Yeniden Aktifleştirme

Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (**1**) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından

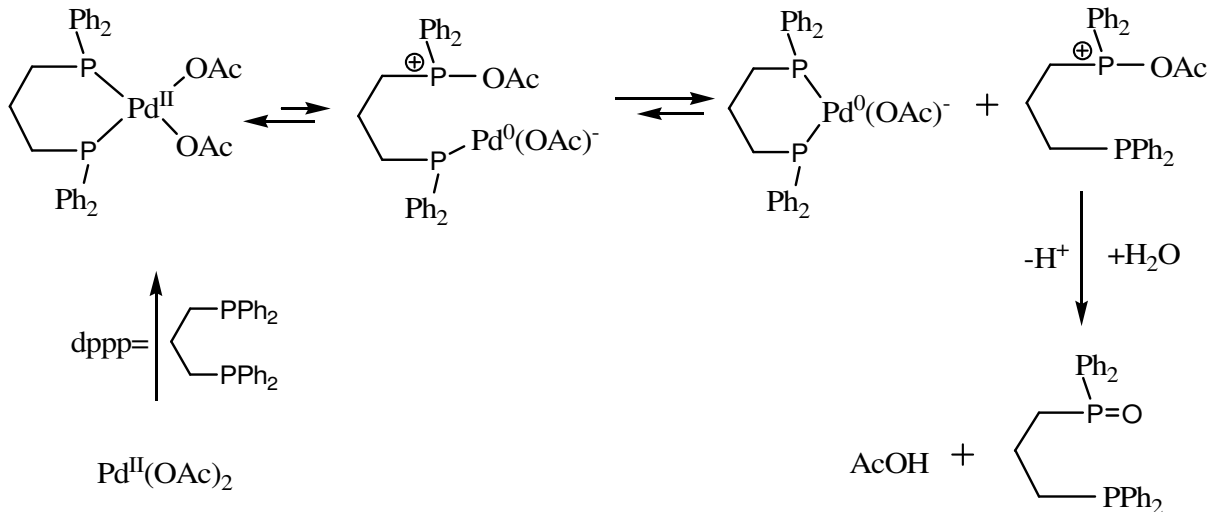
(Pb(OAc)₂, PdCl₂), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [PdCl₂(PPh₃)₄] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir (Brase vd., 1998). Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen posfin ligandlı Pd(0)L₂ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan Pd(0) kompleksleri aminleri indirgediği halde, alkenlere etki etmez. Reaksiyon ve çözücü içindeki fosfin gibi substratlar indirgenme reaksiyonlarının ilerlemesini sağlar.

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



Şekil 3.3 Pd(0) kompleksleri dengesi.

Son zamanlarda, Jutand ve çalışma grubu tarafından Pb(OAc)₂ kullanılarak oluşturulan iki dişli fosfin ligandları ile Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması (Şekil 3.4) önerilmiştir (Amatore vd., 2001).



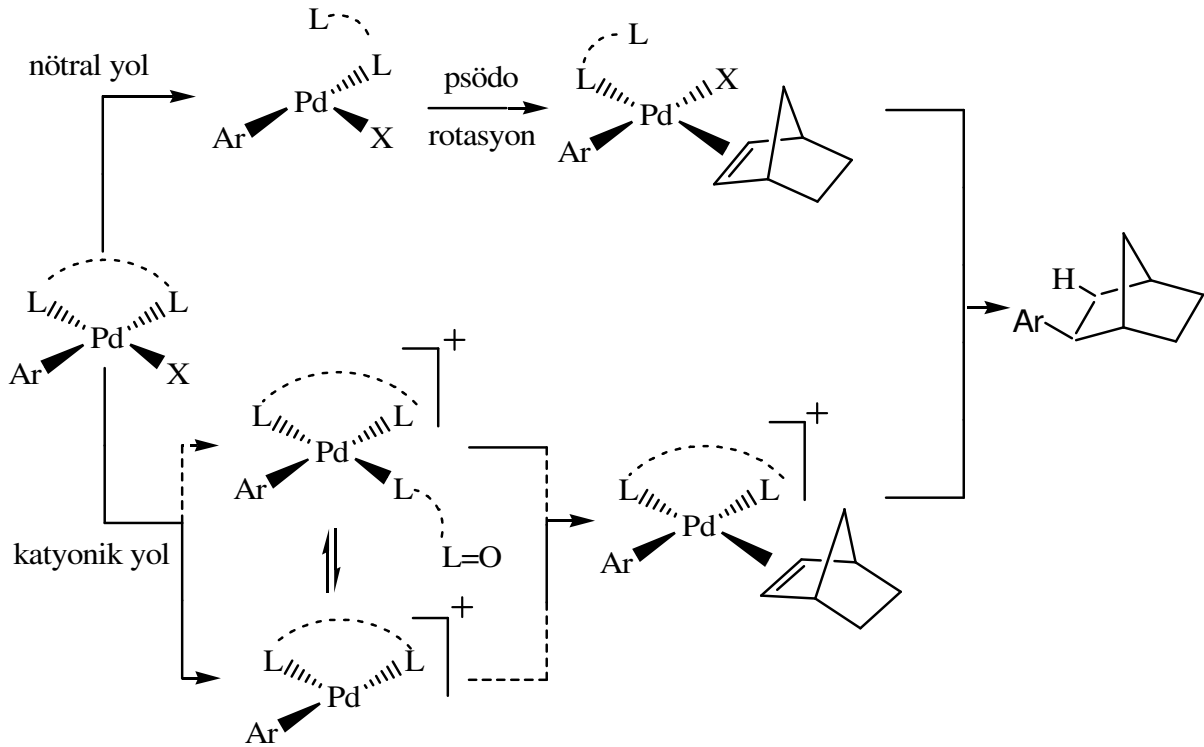
Şekil 3.4 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması.

3.2.2 Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma önemli bir adımdır. Heck çevriminde hız belirleyici basamak oksidatif katılma basamağıdır. R-X yapısındaki güçlü bağlanmadan dolayı klor ve brom taşıyan alkil halojenürleri sık kullanılır. Bu sırada kare düzlem dsp^2 hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili Pd(0) komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili cis-RPd(II)XL₂ yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir (Stille vd., 1977). Böylece, iki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Aktivasyon enerjisinin düşürülmesi amacıyla tek, iki ve sıklıkla üç dişli ligandların kullanılması, aktif ve kararlı Pd(0) komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır (Jeffery vd., 1996).

3.2.3 π -Kompleks Oluşumu

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



Şekil 3.5 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.

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

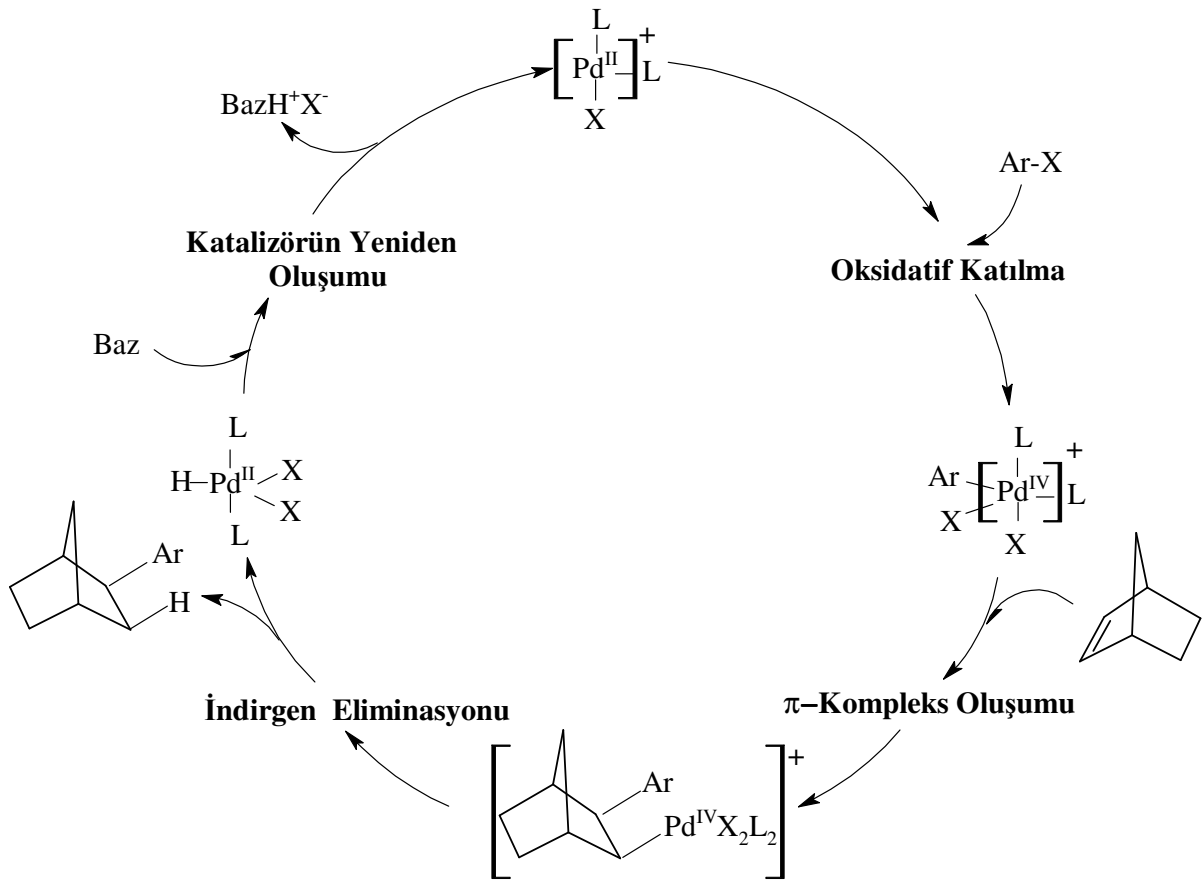
Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3 , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğerk taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar (Heck, 1982). Şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan molekül geometrisi mevcut değildir. Ayrıca bu yöntem, iki dişli ligandın her zaman geçiş metaline bağlı her iki donör merkezini koordine etmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek, yol gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantioselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik özellikli yapıya dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır (Ludwig vd., 1999).

Mekanizmada diğerk 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 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 'nin yanında $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ redoks çiftinin mümkün olduğunu işaret etmektedirler (Sundermann vd., 2001). Catellani (1988), norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır. İndirgen Heck reaksiyonu için $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.6) 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. Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol daha önceden açıklandığı gibidir.

Her iki durumda paladyum kompleksi 14-elektronlu türler şeklinde bulunmaktadır. Katalitik çevrim, d^{10} konfigürasyonuna sahip Pd^0 kompleksine zıt olarak, T şeklindeki d^8 konfigürasyonlu Pd^{II} kompleksiyle başlamaktadır. Reaksiyon bu şartlarda oksidatif katılma ile oktahedral geometrilili 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 π -katılmasına göre indirgen eliminasyon ve Pd^{II} türlerinin yeniden oluşumu meydana gelmektedir.



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

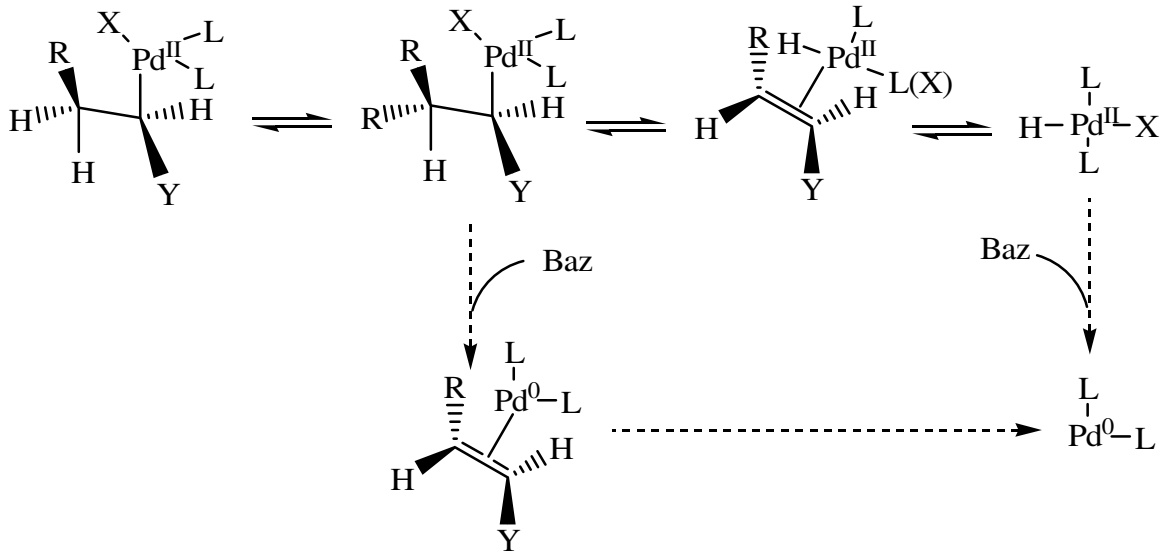
Martin ve arkadaşları (2001), ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantioselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd^0/Pd^{II} çevriminde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

olmakta bu da azalan enantiyoselektivite ile sonuçlanmaktadır (Sundermann vd., 2001).

3.2.4 Katalizörün Yeniden Oluşumu

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

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



Şekil 3.7 Katalizörün yeniden kazanılması.

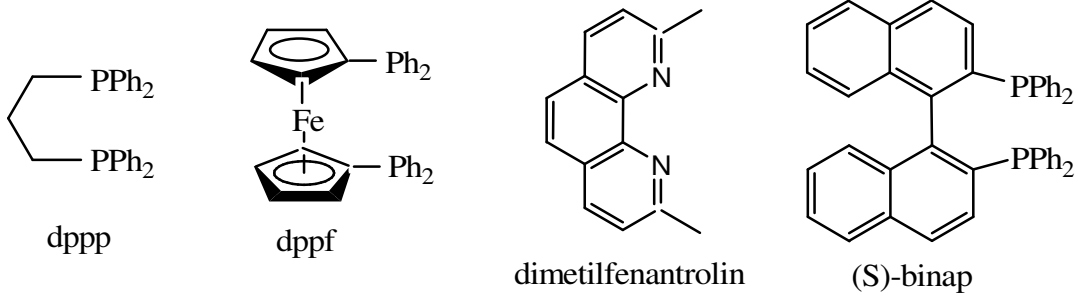
3.3 Heck Reaksiyon Şartları

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

3.3.1 Ligand Etkisi

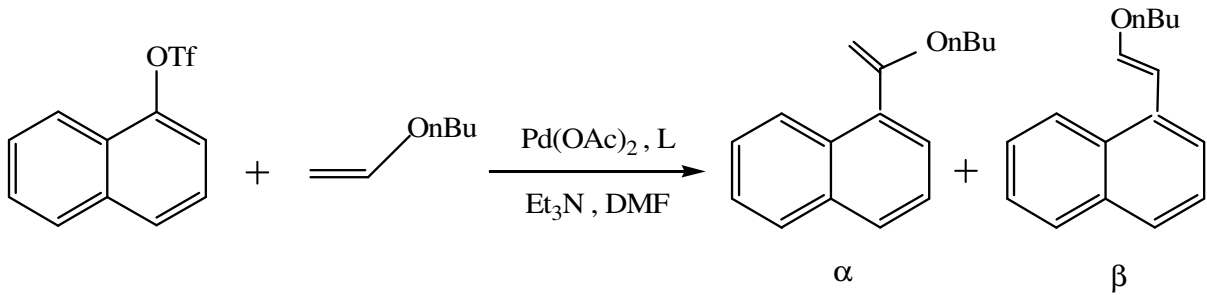
Seçilen bir ligand öncelikle Heck reaksiyonlarının reaktivite ve seçiciliği üzerine ölçülü bir etkiye sahip olmalıdır. Ligandlar genellikle Heck çevrimindeki tüm basamakları etkilemesine rağmen, oksidatif katılma basamağının gerçekleşmesinde bu etki maksimum derecede yüksek

olup, π -kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [PPh_3 veya $\text{P}(o\text{-tol})_3$] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır (Cabri vd., 1995; Beletskaya vd., 2000). Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.8) verilmiştir.



Şekil 3.8 Bazı iki dişli ligandlar.

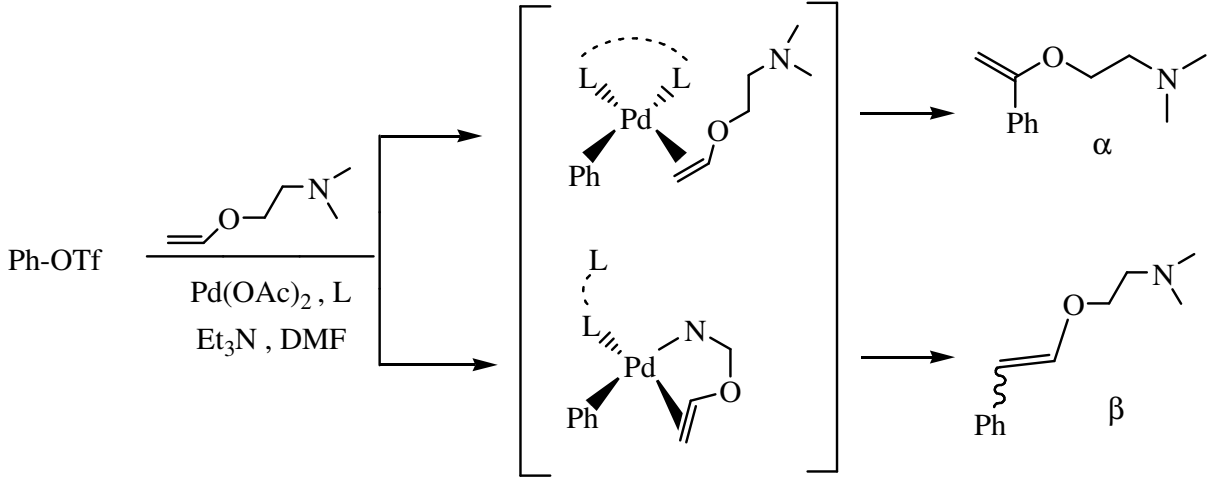
Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.9) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının seteroselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir (Cabri vd., 1992). Fosfin ligandının olmadığı ortamdaki reaksiyonda, zayıf bir dönüşümün olduğu ve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



Şekil 3.9 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu.

İki dişli (N-N) ligandlarıyla yapılan araştırmalarda, 2,9-dimetilfenantrolinin, dppp kullanıldığında alınan sonuçların aynısını gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat reaksiyon şartlarında yapılan değişikliklerde selektivitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu fenantrolin türevlerinin koordinasyona girme kabiliyetlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Aril triflatların üzerindeki elektron çekici grupların reaksiyon hızını azalttığı ve α -selektivitenin

düştüğü görülmektedir. Aynı şartlarda dppp ile yapılan denemelerde regioselektif etkinin olmadığı görülmüştür. Bu olay azot atomunun metal üzerindeki yük yoğunluğunu artırılması ile açıklanabilir. N,N-dimetilaminetanol'ün değişik liganlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.10) gösterilmiştir.



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

Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturamadığı yapısının α-selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral paladyum kompleksi oluşturarak şelat oluşmasını engeller ve reaksiyon ürün oluşumu oranı değişir. Fakat LiCl kullanımının dppp ile yapılan denemede etkisi olmadığı görülmüştür.

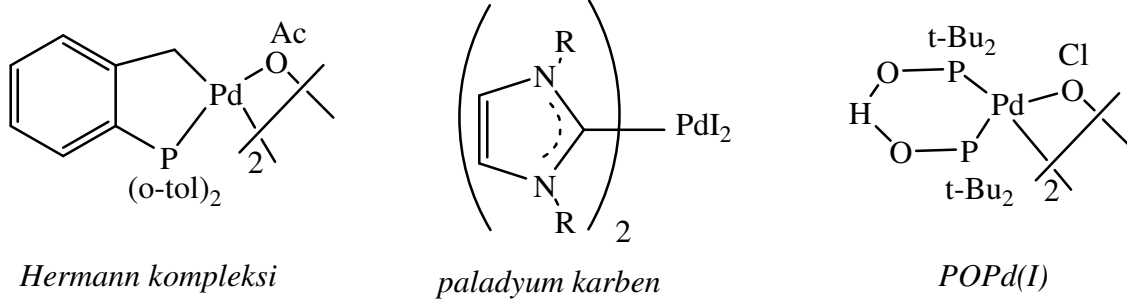
2001 Yılı Nobel Ödülünü kazanan Noyori, iki dişli binap paladyum(0) ligand ortamı molekülüçi Heck denemelerini yapmış (Miyashita vd., 1980) ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

3.3.2 Yeni Tip Ligandlar

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

Düşük aktiviteli aril klorür yerine oldukça popüler olan ısı ve havada kararlı yeni ligandlar

bulunmuş (Şekil 3.11) gösterilmiştir. Paladyumun katalitik sistemlerde aktiflik ve kararlılık özelliklerinin artırılması ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen, alken foksiyonel grupsuz bileşiklerin regioselektif arilasyon ve vinilasyon reaksiyonları yapılamamıştır.

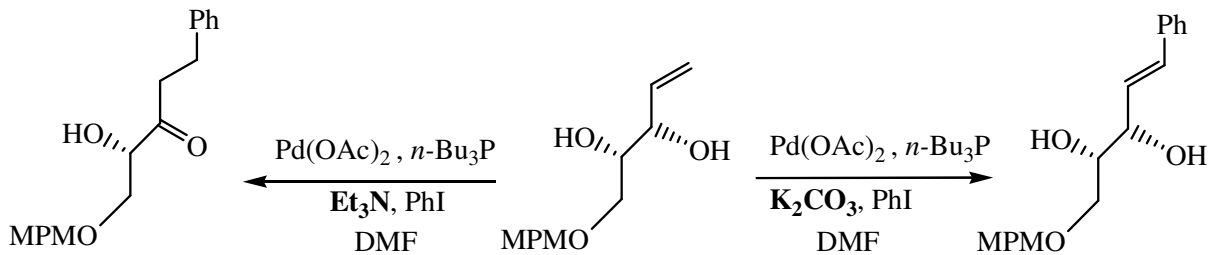


Şekil 3.11 Kararlı yeni ligandlar.

3.3.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır (Brown vd., 1996; Amatore vd., 2000). Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir (Beletskaya vd., 2000). Çok sık kullanılan trietilamin (Et₃N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'inde uygun sıcaklıklarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Brase vd., 1998; Olofsson vd., 2000). Ayrıca K₂CO₃, NaHCO₃ ve KOAc gibi anorganik bazlarda kullanılmaktadır.

Kang ve grubu tarafından baz değişimi ile yapılan çalışmalarda, bazın ürün oluşumuna çok önemli etki yaptığı görülmüştür. Et₃N veya K₂CO₃ kullanılarak yapılan ayrı ayrı denemelerde (Şekil 3.12), β-eliminasyon basamağında ketona veya konjuge diole dönüşümü aşağıda görülmektedir.

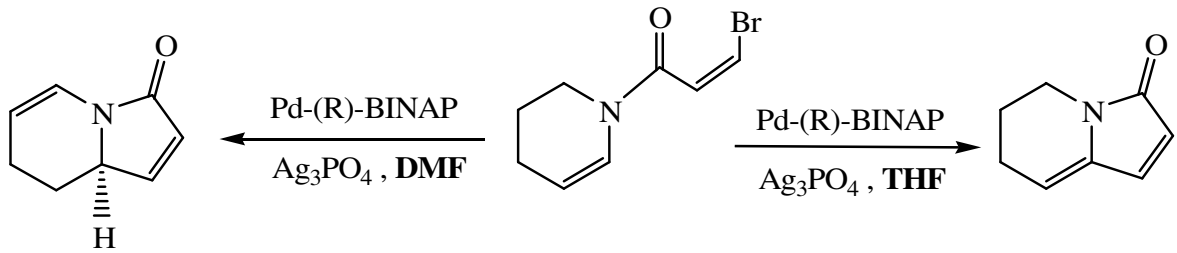


Şekil 3.12 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi.

3.3.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımında oldukça yaygındır (Beletskaya vd., 2000). Paladyum komplekslerine zayıf koordine olma kabiliyetlerinden dolayı bu çözücüler kompleksin kararlılığını artırır. Örneğin DMSO, simetrik ve regioselektif Heck reaksiyonlarında selektivite ve reaktiviteye bu yolla katkıda bulunur (Andersson vd., 1989). Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetrik Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

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



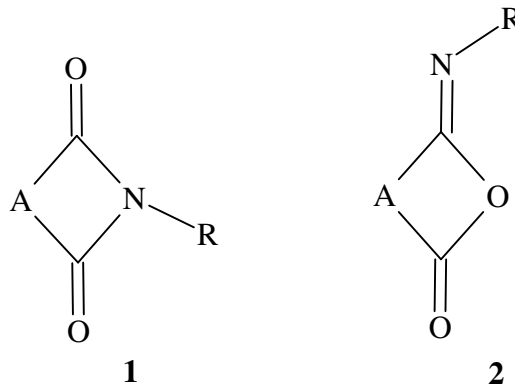
Şekil 3.13 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi.

4. İMİDLER

4.1 Giriş

Alifatik imidlerin yapısı, 1936 yılında Amagat tarafından kısaca özetlenmiştir (Amagat, 1941). Günümüzde endüstriyel ve farmakolojik olarak geniş kullanım alanı bulan imidler, ayrı bir bileşik sınıfı olarak görülüyor ve asit türevleri olarak tanımlanıyordu. Diğer bileşik sınıfları gibi imidlerin fiziksel özelliklerinin güvenilir ölçümleri de son on yıl içerisinde elde edilmiştir (Dave vd., 1970).

Genel olarak imidler, bir primer amin yada amonyağın diaçil türevleridir. Burada (1) genel formülünde A; alifatik, alisiklik yada aromatik grup olan monosiklik dikarboksilik monoimid olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca (2) genel formülündeki izoimidlerle de çalışılmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 İmid ve türevlerinin genel gösterimi.

Monosiklik karboksilik imidler, dikarboksilik asitler ve amonyaktan su ayrılmasıyla üretilmiş bileşikler olarak görülebilir ve çoğu alifatik dikarboksilik asitler ticari olarak adlandırıldıkları için imidler asidin adına bağlı olarak sınıflandırılırlar. Yedi karbondan daha az halkalı sistemlerin adlandırılmasındaki sorun nedeniyle bu sistemler IUPAC adlandırılmasıyla uyuşmamaktadır. Örneğin; bazı imidler malonimid, suksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid ve naftalimid gibi bilinen isimleriyle kullanılmaktadırlar. Karbon üzerindeki substituentlerin yerleri; asitlerin genel gösteriminde olduğu gibi, karboksil karbonuna 1 numara verilecek şekilde belirtilmiştir. Eğer karbon üzerindeki substituentlerin yerleri belirli ise numara ihmal edilir. Azota bağlı basit grup substituentleri N- öneki ile adlandırılır. 2-Aminosuksinimid ve 2,3-dihidroksisuksinimid sırasıyla aspartimid ve tartarimid olarak da adlandırılırlar. Aromatik imidlerdeki karbon üzerindeki substituentler;

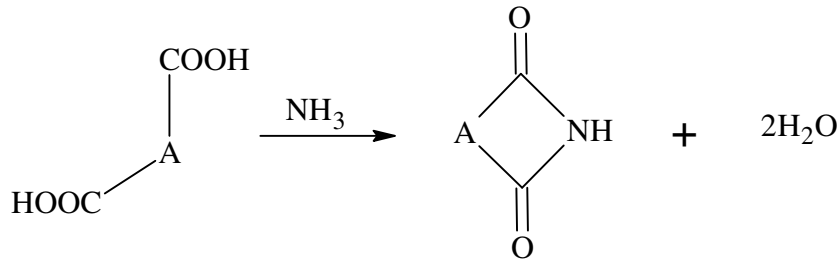
asitlerde olduğu gibi karbonil gruplarından birine "1" numara verilerek diğerleri adlandırılır ve eğer gerekliyse imid zincirindeki hareketliliği göz önüne alınarak bitişik halkalı aromatik zincir numaralandırılır. Bu adlandırma sistemi, genelde heterohalkalı bileşiklerin adlandırılmasından daha kolay ifade edilir. Örneğin; N-etil-3-nitroftalimid, 2-etil-5-nitroizindol-1,3-dion adlandırmasından daha anlaşılırdır. Metilmaleimid de 3-metilpirol-2,5-dion dan daha basit bir isimlendirmedir. Bitişik karbon atomları ve azot üzerindeki substitüentler tarafından kimyasal özellikleri, diğer fonksiyonel gruplarda olduğundan farklı olarak etkilenir. Monomerik malonimidin, azot ve karbon üzerindeki substituentli türevlerinin uzun yıllardır oldukça kararlı olduğu bilinmesine karşın ana bileşiğin varlığı doğrulanamamıştır. Aynı şekilde; N-substitue tartarimid ve maleimid de uzun yıllardır bilinmekte olmasına rağmen son yıllarda sentezlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin alkali hidroliz oranının ölçülmesi, yapılarındaki halka sistemlerinin suksinimidden daha az kararlı olduğunu göstermiştir. Ester, asit gibi grupların doğada bulunmasına karşın basit siklik imidlere rastlanılmamıştır. Çünkü; -CONH dizisi proteinlerin yapısında bulunmaktadır. Suksinimidin sentezi, 1829 yılında Wohler tarafından anorganik materyalden gerçekleştirilmiş ve bunu takiben, ilk olarak 1835 yılında hazırlanmıştır.

Keşfedilen farmakolojik ve diğer endüstriyel kullanımları nedeniyle imidlerle çalışmalar son yıllarda hızlanmıştır. Örneğin; imid türevlerinin önemli tıbbi reaktifler olduğu kanıtlanmıştır. Artrit (romatizma), tuberkuloz, epilepsi gibi birçok hastalığın tedavisi için imidlerin kullanımı önerilmiştir. Suksinimid, glutarimid, maleimid ve bu bileşiklerin çeşitli türevlerinin bu bağlamda faydaları araştırılmıştır. Suksinimid, tohumu fide aşamasından önce uygulandığında bitkilerin büyümesini tetiklemiştir (Allen vd., 1952). 2,4- Diklorofenilsuksinimidin buğday ve turp fidesinde uyarıcı etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Öte yandan, diğer imid türevleri fungusit ve herbisit olarak kullanılmaktadır. İmidlerin bir çoğunun görünen aktif özellikleri böcek öldürücü ve mantar öldürücü olmalarıdır. Ayrıca; suksinimidin N-alkilsülfonat türevleri, basit deterjanlar olarak kullanılmıştır. Aromatik imidler çamaşır temizlemede ve buna bağlı endüstri dallarında başarıyla kullanılmıştır. N-Vinilimidden tek başına polimer yada kopolimer olarak yararlanılmıştır. Örneğin, etilen ile yüksek molekül ağırlıklı polimerleri vermiştir.

4.2 İmidlerin Sentezi

4.2.1 Genel Yöntemler

İmid sentezinde gerekli halkalaşma için kolayca uygulanabilen başlangıç maddeleri diasitlerdir (Şekil 4.2). %60-80 verimli suksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid, ve N-substüite türevleri bu yolla sentezlenir. Bu yöntem, NO₂, NH₂, halojen ve alkil grupları gibi substituentleri içeren aromatik asitler veya karbon üzerinde alkil yada aril grupları taşıyan alifatik asitlerin halkalaşması ile oluşur.



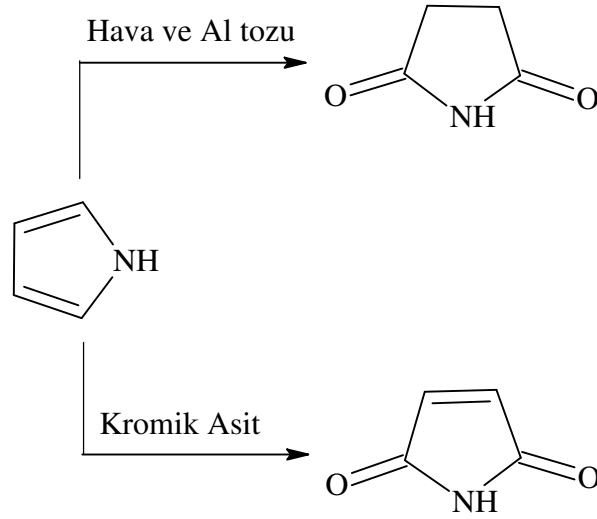
Şekil 4.2 Asit ile amonyaktan imid sentezi.

Uygun asit halojenürüyle bir amonyum halojenürün susuz ortamda ısıtılmasıyla suksinimid, ftalimid ve tetrahidroftalimid gibi siklik imidler ve düz zincirli imidler elde etmek mümkündür. Uygun diesterler amonyak yada üre, tiyoüre, sodyum benzamid gibi bileşikler ile sodyum etoksit çözeltisiyle ısıtıldığında siklik imidler verirler.

Petrokimya endüstrisindeki gelişmeler, alkandan imidin oluşturulmasının mümkün olduğunu göstermiştir. İmidler; alkan, sikloalkan yada yediden az sayıda karbon atomu içeren alkenlerin buhar fazı içinde amonyak ve oksijenle bakır, gümüş, vanadyum veya uranyumun katalizör olarak kullanıldığı reaksiyon şartlarında düşük verimlerle elde edilmiştir.

4.2.2 Oksidasyon Yöntemleri

Amonyak ve V₂O₅ gibi metal oksit katalizörlüğünde α-nitronaftalenin veya o-ksilenin hava ile oksidasyonu ftalimid bileşiğini verir. Benzer olarak, pirolün hidrojen peroksit ile yada pirolün aşırı alüminyum tozu ile oksidasyonundan suksinimid elde edilir. Piperidinden aynı yolla glutarimid ürünü elde edilir. Pirolün oksidasyonu için kromik asit kullanıldığında maleimid oluşur (Şekil 4.3). Pirolidonkarboksilik asitin seyreltik sülfürik asit içinde, kurşun oksitle platin yada karbon elektrodu ile elektrolitik oksidasyonu suksinimidi verir.

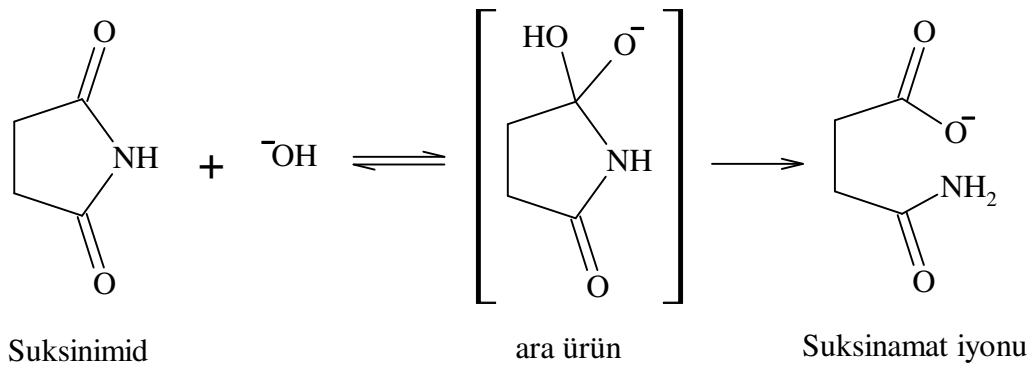


Şekil 4.3 Oksidasyon ile imid sentez.

4.3 İmidlerin Reaksiyonları

4.3.1 Halka Açılma Reaksiyonları

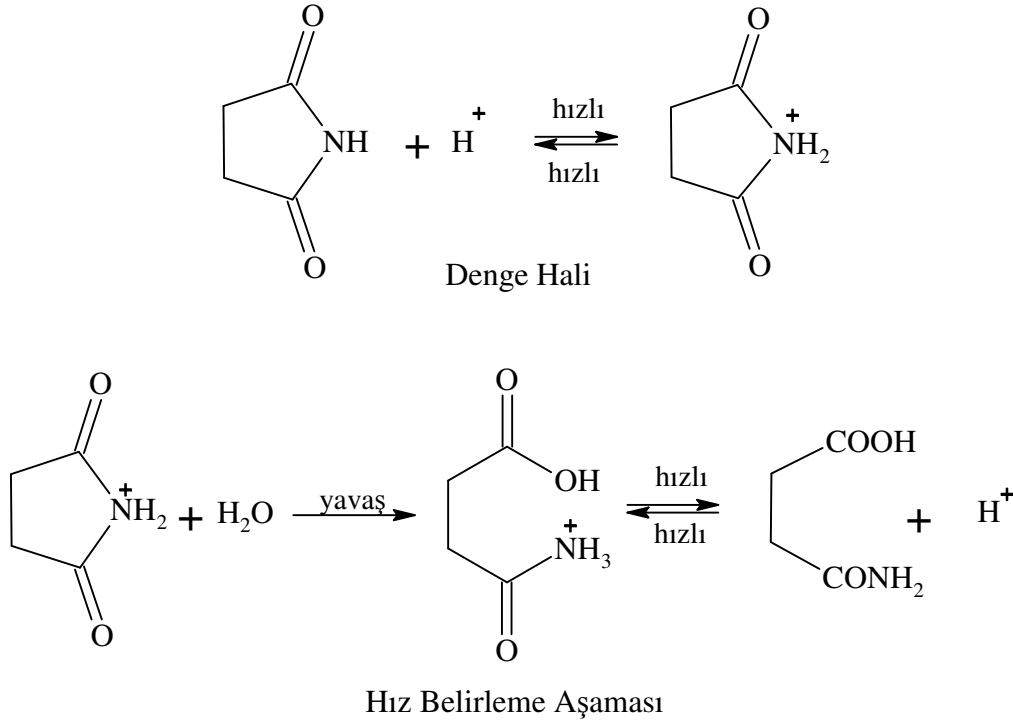
Ftalimid ve maleimid sulu yada alkolik NaOH ile ftalimidik ve maleamik asit tuzlarını vermektedir. İmidlerin kuvvetli alkali ile etkileşiminde yarı-amid zincir açılmasıyla ilerleyip asidin tuzunu vermektedir (Şekil 4.4). Amidlerin zincir açma hidroliz reaksiyonları, karboksil oksijeninin sulu çözeltideki oksijenle değişimi ve karboksil karbonu üzerine hidroksit iyonunun saldırısı ile karakterizedir. İmidlerin sabunlaşmasının da benzer mekanizmayla oluştuğu görülmüştür:



Şekil 4.4 İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu.

Ftalimid ile kuvvetli mineral asidin uzun süre ısıtılması reaksiyonunu ftalik asit oluştuğu bilinmektedir. Bu bir genel yöntem olup, dan uygun asit ve primer aminler elde edilir.

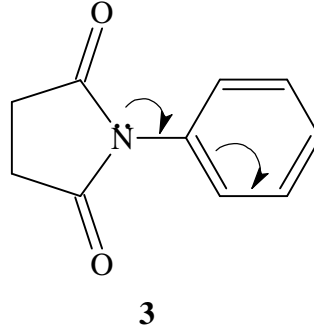
İmidlerin asidik hidroliz reaksiyon mekanizması (Şekil 4.5) imidin kararsız konjuge asidinin karboksil karbonu üzerine suyun nükleofilik saldırısını içermektedir.



Şekil 4.5 İmidin asidik hidroliz reaksiyonları.

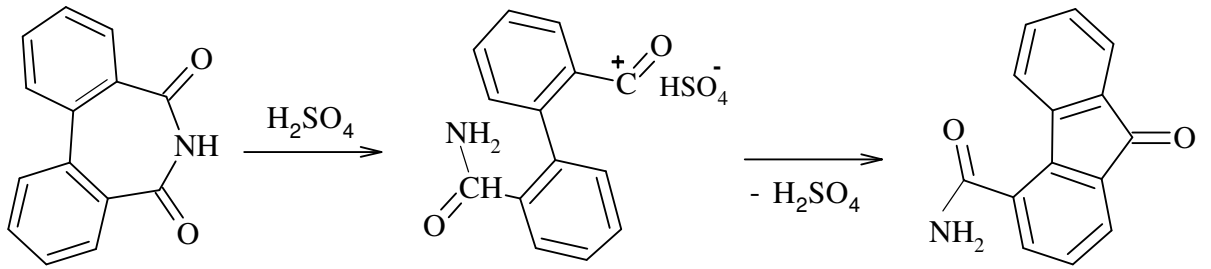
Fenilsuksinimide (**3**), fenil grubun elektron çekici etkisi fenil halkasıyla azotun serbest elektronları arasındaki konjugasyon sebebiyle imid halkasını daha az kararlı yapmıştır (Şekil 4.6). Fenil halkası üzerinde nitro grubu gibi elektron çekici substituentler sabunlaşma oranını arttırmıştır. Hidroksit iyonu ile ftalimidin reaksiyonu, N-hidrojenin oldukça asidik olması sebebiyle zorlaşmıştır.

Amidin asit katalizli hidrolizi düşünüldüğünde, o-protonlarının asitle konjugasyonu göreceli olarak inert olduğundan amidin N-protonları daha az kararlıdır. Kinetik açıdan önemli olan su konsantrasyonu, imidin düşük konsantrasyonu ve düşük asitlik için sabittir.



Şekil 4.6 İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron delokalizasyonu.

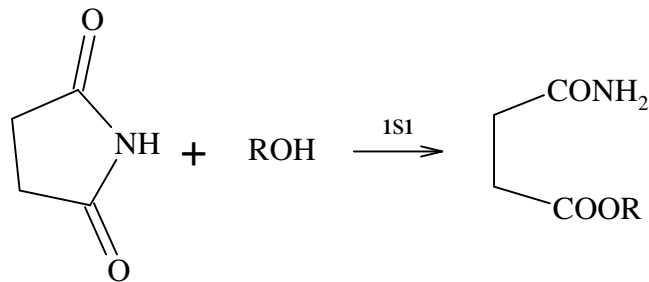
Asidik ve bazik reaktifler yavaş yavaş ilave edildiğinde N-arilmonotiyosuksinimidin, N-alkilmonotiyosuksinimidden daha hızlı hidroliz olduğu görülmüştür. Burada C=S grubunun karbonu üzerine su tarafından nükleofilik saldırı gerçekleşmiştir. Benzer şekilde asit katalizli hidrolizde 2,2'-difenilkarboksiimid sülfürik asit içinde 100°C fluorenonkarboksamid vermiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7 2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi.

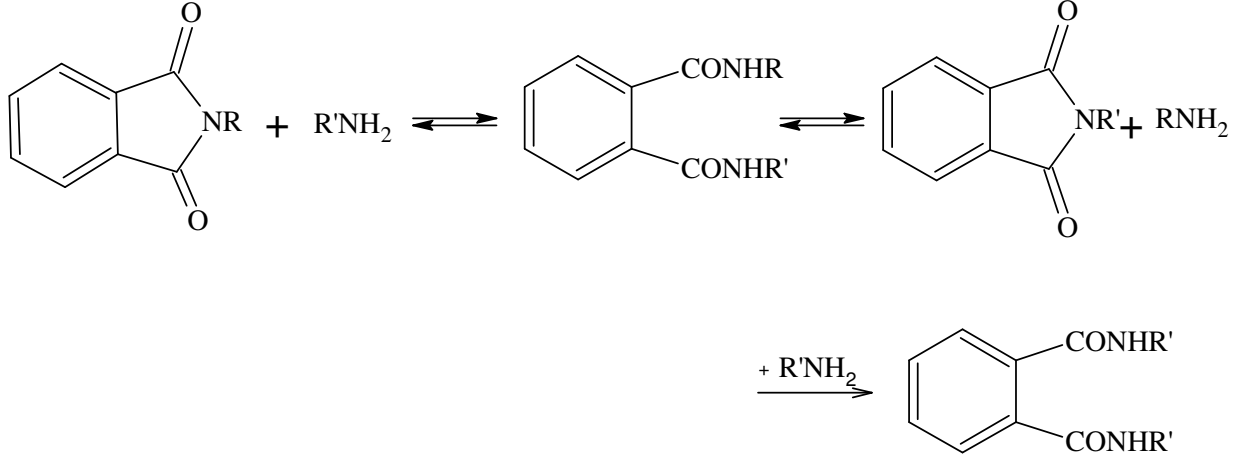
4.3.2 Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler

Birçok imid, alkollerle ester-amid türevlerini verir (Şekil 4.8). Suksinimid metanol ile düşük basınç altında ve 150-200 °C de ısıtıldığında metil suksinamatı verir.



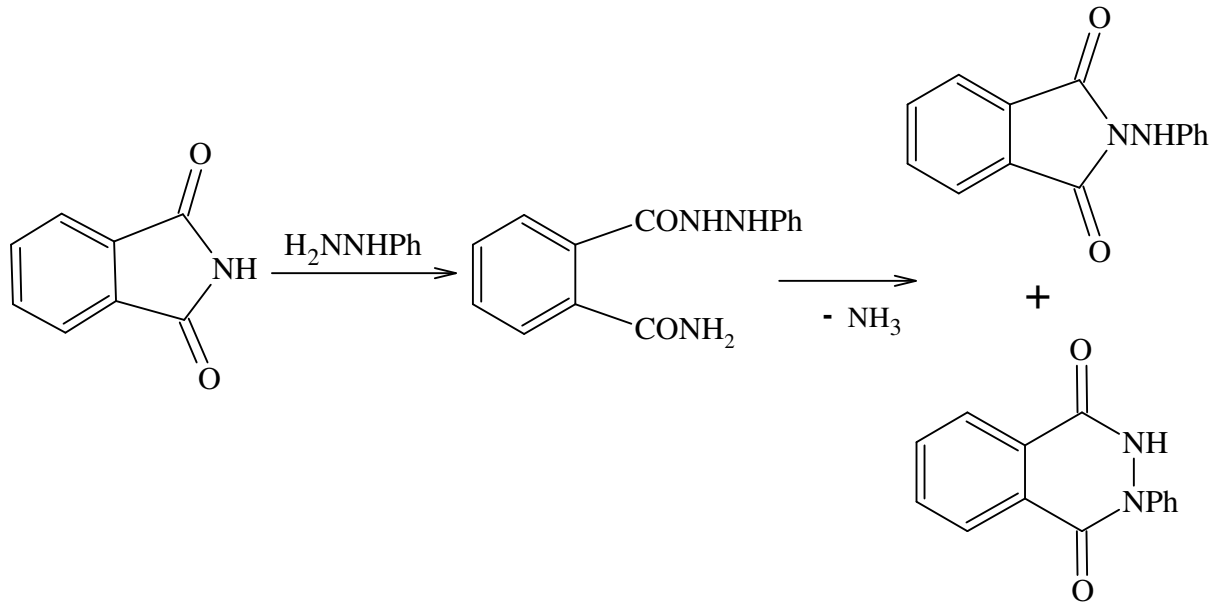
Şekil 4.8 İmidin alkolle reaksiyonu.

Suksinamid, suksinimidin amonyak ile 100-200°C de ısıtılması ile elde edilir. Tartrimid, alkolik amonyak ile diamid verir. Ftalimid ve 2,2'-difenildikarboksimidin oda sıcaklığında konsantre sulu amonyak ile reaksiyonundan diamidler meydana gelir. N-substitue ftalimidler, primer alifatik aminlerle reaksiyonunda diamidleri verir. Bu reaksiyonda halka kapanması gözlenir (Şekil 4.9) ve amin ile başlayan reaksiyon devamında ilerler. Fakat bu reaksiyonda sadece di-N-alkilamid izole edilmiştir. Tetrakloroftalimidin alkilaminlerle reaksiyonundan N,N'-dialkilamidler oluşur.



Şekil 4.9 İmidlerin aminlerle reaksiyonu.

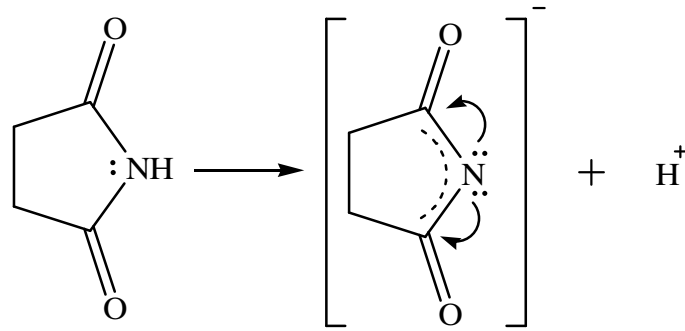
N-substitue ftalimidin hidrazin ile genel reaksiyonu bir amin ve 1,4-ftalazindion verir. Ftalimid ile fenilhidrazin reaksiyonu önce ftalamik asit hidrazid ve sonrada ftalolilfenilhidrazin ve 2-fenil-3,3-dihidro-1,4-ftalazindion şeklini alır (Şekil 4.10). Suksinimid sulu metilamin ile N-metilsuksinamid ve N-vinil suksinimid aminlerle substitue amidleri verir. Suksinimidin sulu metilamin ile N-metilsuksinamid ve N-vinilsuksinimid aminlerle substitue amidleri verir. Suksinimidin soğuk alkol içinde 1 mol hidrazin hidrat ile reaksiyonundan suksinik asid monohidrazid, kaynayan alkol içinde 2 mol hidrazin ile de dihidrazid ürünü oluşur.



Şekil 4.10 İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu.

4.3.3 N-Hidrojeninde Reaksiyonlar

Aminler bazik ve karboksilik asitler de asidik olduğundan, amid grubu nötral yada zayıf bazik özellik gösterir. Amidlerdeki azot üzerine bir karboksil grubunun eklenmesi imidleri oluşturur ki azotdaki hidrojen asidik özellik gösterir (Şekil 4.11). Simetrik anyonun rezonans kararlılığının derecesi amidin ki ile aynı benzerliği göstermez.

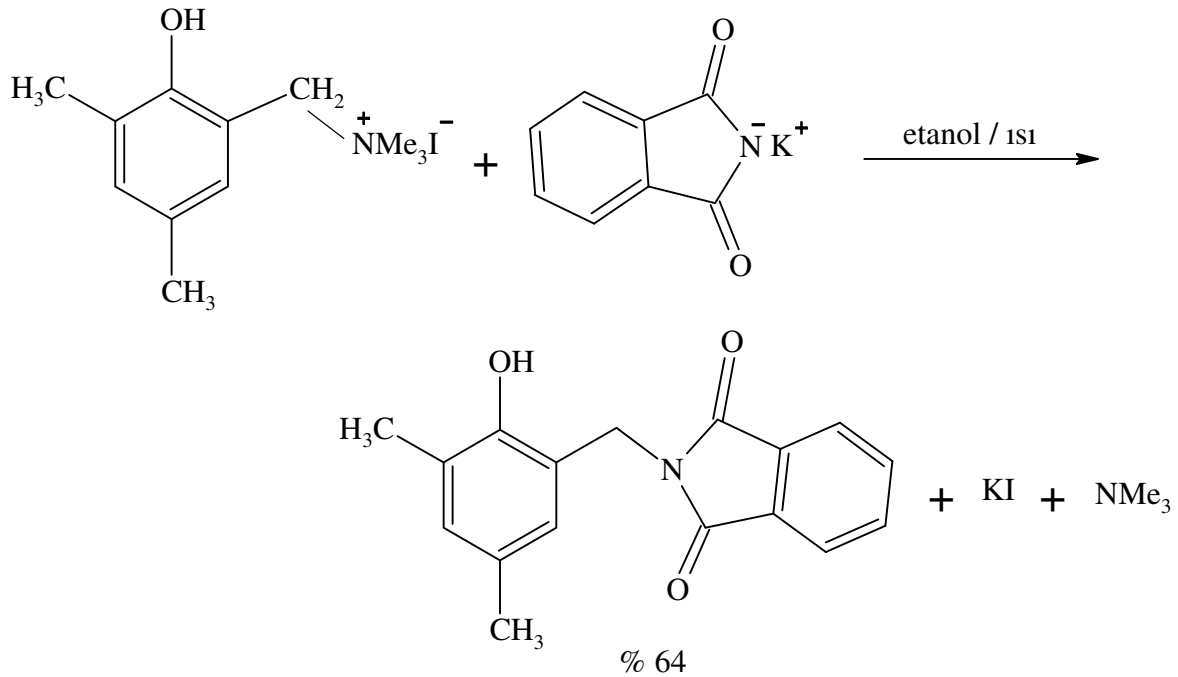


Şekil 4.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği.

İmidler genel olarak $\text{pK}_a > 7$ değerine sahip çok zayıf asitlerdir. Elektron çekici substituentler, ftalimidin pK_a değerini 10 dan 8'e düşürür. N-Hidroksiimidler diğer imidlerden daha kuvvetlidir. Süksinimid ve glutarimidin sudaki pK_a ölçümleri 9.35 ve 11.2 dir. Dallanmış yapıdaki süksinimid türevlerinde pK_a 7 ile 10 arasındadır. Asidik imid hidrojenleri, metallerle yer değiştirir ve imidlerin çok önemli reaksiyonları bu tuzlarla gerçekleştirilir. Bu tuzlar genellikle suda hidrolizlenir ve hazırlanması kuru şartlar altında

olur. Örneğin ftalimid, alkali metal tuzlarının alkolle alkali-metalhidroksid, alkoksit yada hidrür ile ısıtılmasıyla elde edilir. Genelde potasyum tuzları sıklıkla kullanılır. Ftalimid ile bakır asetatın reaksiyonundan ftalimidin bakır tuzu elde edilir. Suksinimidin bakır, civa, gümüş tuzları, uygun metal oksit yada hidroksit ile ısıtılmasıyla kolayca elde edilir. Metal asetatlar da başlangıç maddesi olarak kullanılır.

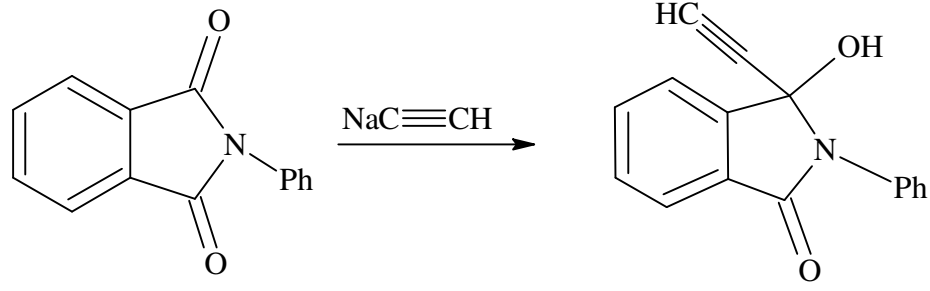
Alkil yada aril halejenürlerle imidin potasyum tuzunun reaksiyonu, N-substitüe türevlerini verir. Potasyum ftalimidin; metil iyodür, etil iyodür yada sek-butil bromürle 150°C, benzil klorürle 180°C yada benzoil klorürle düşük sıcaklıklarda N-substitüe türevleri oluşur. 2 mol potasyum ftalimidin susuz şartlar altında diiyodometan ile reaksiyonu N,N'-metilendiftalimidi verir. Suksinimidin etilen dibromür ile sodyum etoksit varlığında reaksiyonu N-2-bromoetil türevini verir. Trimetilen bromür benzer olarak N-3-bromopropil türevini oluşturur. Potasyum ftalimidi kuaterner amonyum tuzuyla, Şekil 4.12'deki reaksiyonu verir.



Şekil 4.12 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu.

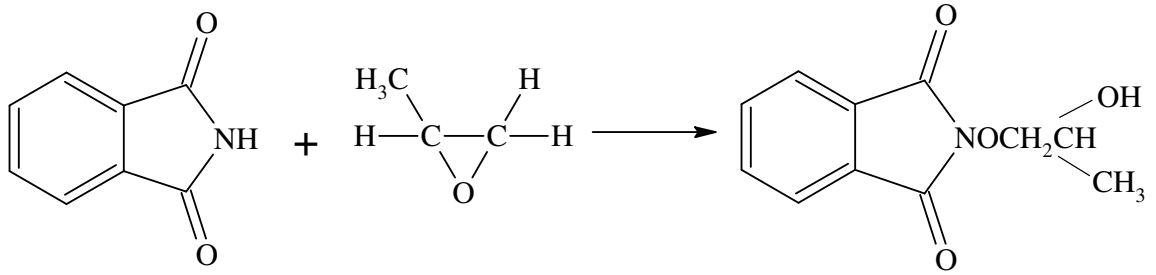
İmidler, diazometanla N-metil türevlerini oluşturmak üzere reaksiyona girerler. Ftalimid eterli ortamda diazometanla N-metilftalimidi verir. Aynı reaksiyon suksinimid ile yapıldığında ftalimidden daha yavaş ilerlemektedir. Ftalimidin yüksek sıcaklıkta, basınç altında kadmiyum asetat gibi katalizörler varlığında asetilenle reaksiyonundan N-vinilftalimid elde edilir. N-Arilftalimid, asetilenle lityum yada sodyum katalizörü varlığında amonyak içinde ve -40°C de

N-aril-1-etinil-1-hidroksi-3-oksiizindol bileşimini verir (Şekil 4.13). Hidrojenin katalitik indirgenmesiyle 1-etil türevleri izole edilir.



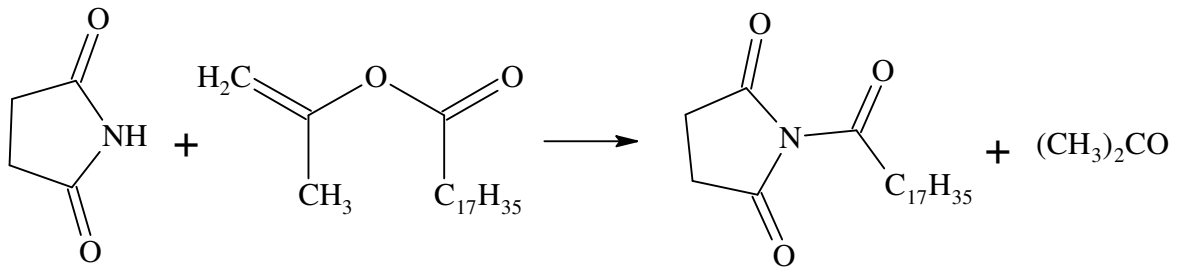
Şekil 4.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyon.

Ftalimidin 170°C de propen oksitle reaksiyonundan az miktarda N-propoksiftalimid oluştuğu (Şekil 4.14) gözlenmiştir.



Şekil 4.14 Ftalimidin propenoksit ile reaksiyonu.

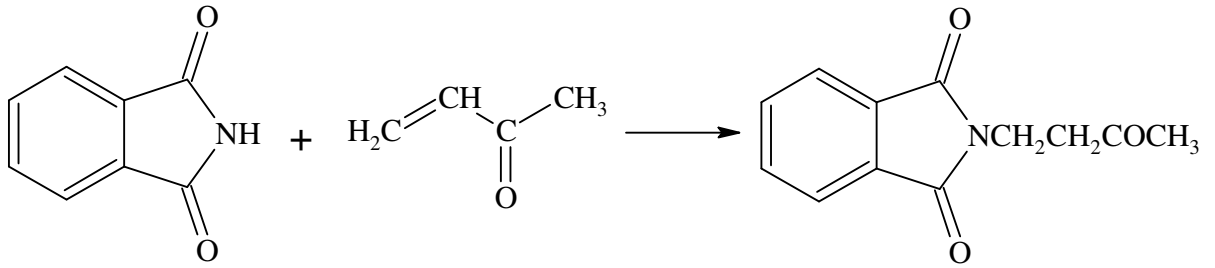
Ftalimid ve suksinimid gibi imidlerin asetilasyonu asetik anhidritle ısıtılarak gerçekleştirilir (Şekil 4.15). İmidlerin asetilasyon reaksiyonları çoğunlukla sodyum asetat katalizörlüğünde ketenlerle yapılır. Bu yöntem; ftalimid, tetrahidroftalimid, 4-nitroftalimid, naftilimid ve suksinimid için kullanılır. İzopropenil stearat karışımının suksinimid, maleimid ve ftalimid gibi halkalı imidlerle bir asit katalizörüyle 150-175 °C sıcaklıklarda etkileşimi aseton eliminasyonuna sebep olur ve steorillenmiş imidleri yüksek verimlerle verir.



Şekil 4.15 İmidlerin N-asetilasyonu.

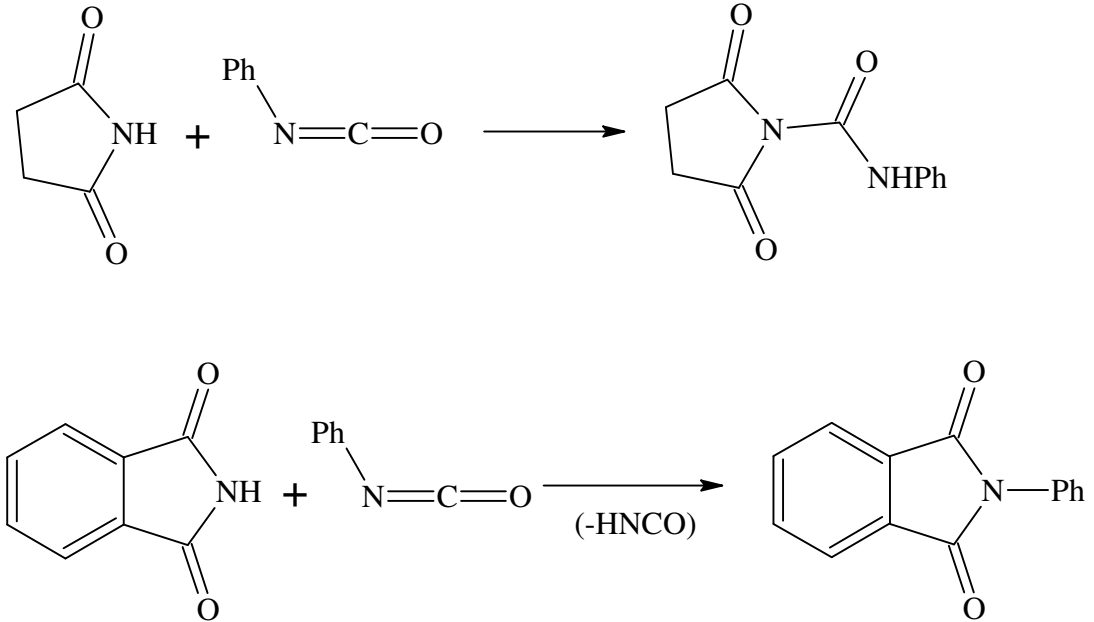
4.3.4 Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları

İmidler diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında C=C çifte bağına asit gibi etki eden bileşiklerdir. Süksinimidin, akrolein ve 2-metilakroleinin reaksiyonundan sırasıyla, 3-süksinimidopropanal ve 2-metil-3-süksinimidopropanal elde edilir. Doymamış asit esterlerindeki C=C çifte bağına ftalimidin katılması Rodionov katalizörü varlığında olur. Ftalimid, doymamış bileşiklerle KCN, K₂CO₃, piridin yada piperidin gibi bazik katalizörlerin varlığında 80-120°C'de reaksiyona girer (Gresham vd., 1952). Öyle ki; ftalimidin metil vinil keton ile reaksiyonundan 1-ftalimido-3-butanon izole edilir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu.

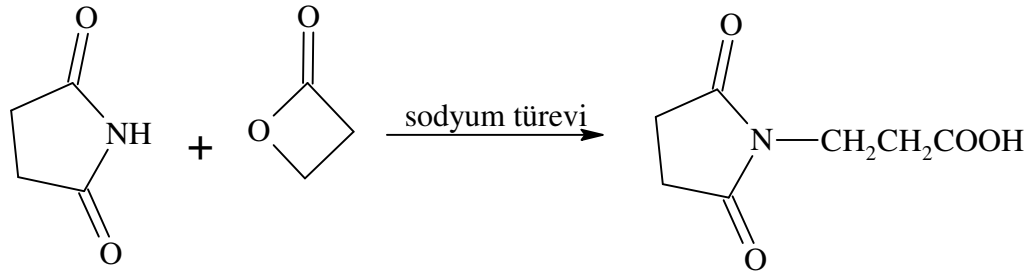
Süksinimidin, fenil izosiyonat ile toluen içinde 7 saat kaynatılması ile katılma ürünü olan 1-süksinil-3-fenilüre elde edilir. Aynı reaktifle N-fenilftalimidleri verdiği de saptanmıştır:



Şekil 4.17 Ftalimid ve süksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu.

Sodyum süksinimid, β-propiyolakton ile lakton halkasının açılması sonucu, 3-

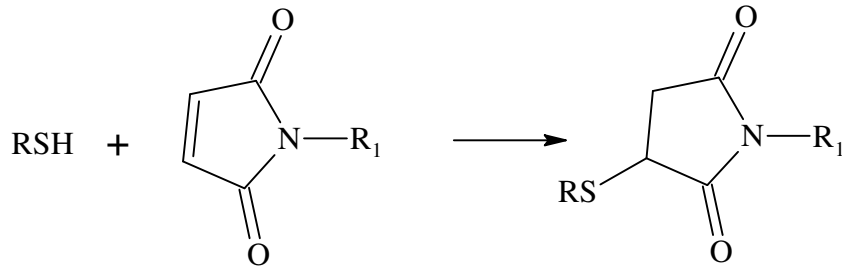
suksinimidopropiyonik asidi verir:



Şekil 4.18 Suksinimidin β-propiyolaktone ile reaksiyonu.

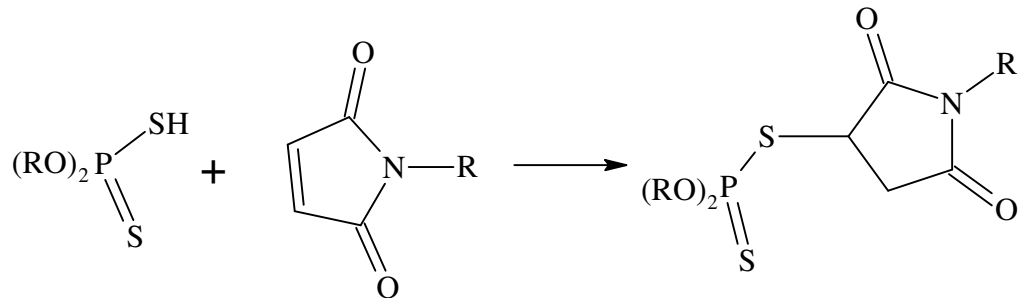
4.3.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları

N-Etil- veya N-fenilmaleimidler ile merkaptoasetik asid, o-merkaptobenzoik asid ve bazı ariltiyollerin reaksiyonları, C=C bağına S-H grubunun katılmasıyla gerçekleşir (Şekil 4.19).



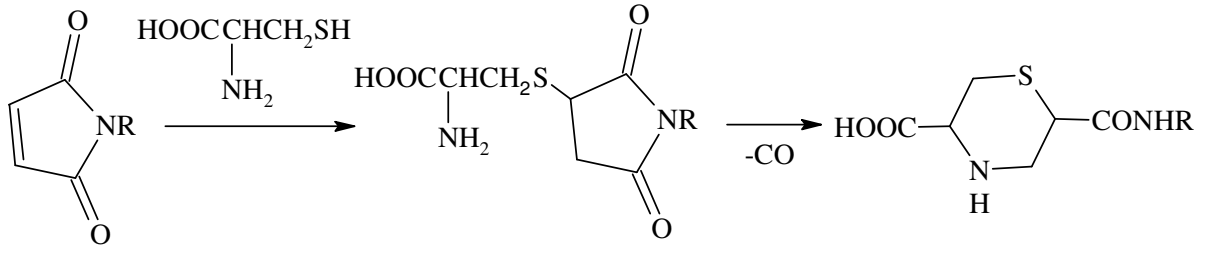
Şekil 4.19 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu.

Fosforoditiyoik asit esterlerinin çifte bağa katılması da benzerdir:



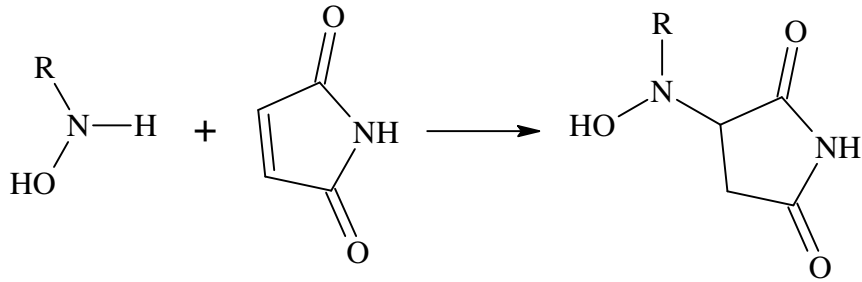
Şekil 4.20 Maleimidin fosforoditiyoik asit esterleri ile reaksiyonu.

Maleimidin sistein içeren peptitlerle reaksiyonlarında (Şekil 4.21) ise farklı olarak S-H katılma ürünü olarak bir tiyazin halkası meydana gelir (Smyth vd., 1960).



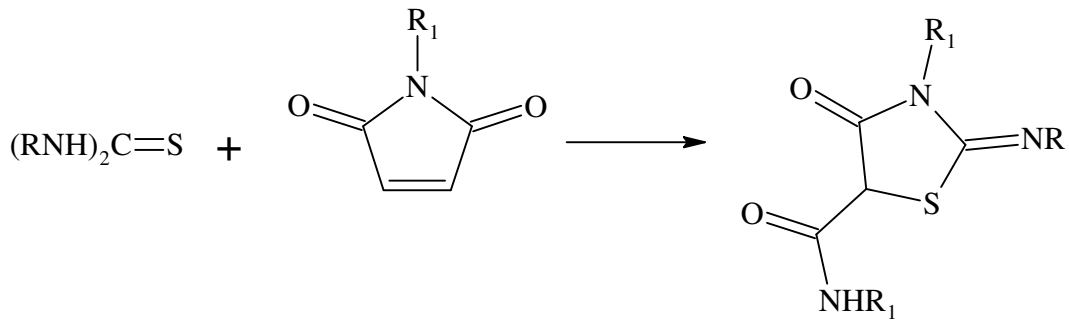
Şekil 4.21 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu.

Piperidin ve benzer aminlerin maleimidin çift bağına katılması piperidinosuksinimidi verir. Fenilhidroksilamin ve kuru piridin içindeki hidroksil aminin çifte bağa katılmasıyla 3-(hidroksilamino)-türevleri oluşur:



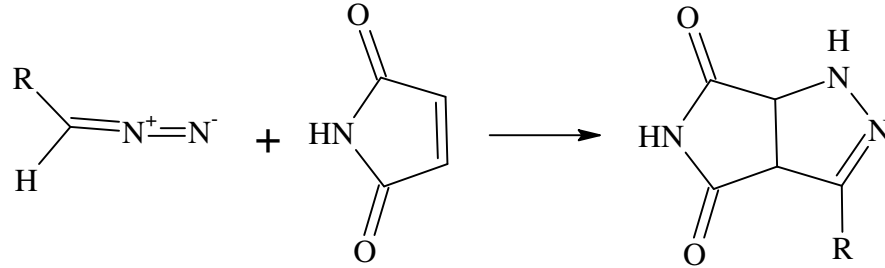
Şekil 4.22 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması.

N-substitue maleimidler uygun koşullar altında Diels-Alder reaksiyonları yapar. 1,3-siklopentadien, furan, 3,4-benzizokzazol ve çeşitli sitril substitue bileşikleriyle katılma ürünü verir. Antrasen ve 2,5-dimetilfuran ile katılma maleimid ve maleik anhidritten daha hızlıdır. N-substitue maleimidlere substitue tiyoüre türevlerinin katılmasıyla imid halkası açılır ve tiyazolidinonlar oluşur (Şekil 4.23). İmide katılma 1. ve 2. pozisyonlarında olmaktadır .



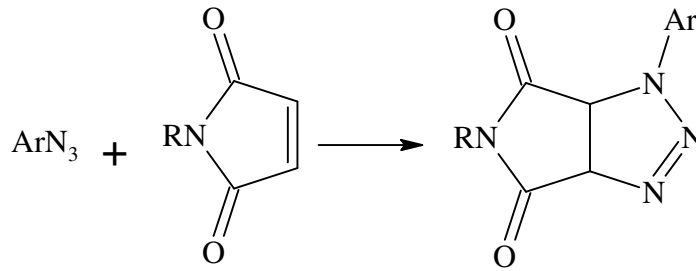
Şekil 4.23 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu.

Bakır tuzları ve aseton varlığında maleimidler arildiazonyum tuzları ile muamele edildiğinde 2-arilmaleimidler oluşur. Bununla beraber, diazoalkanlar, maleimid ile bitişik pirazolin halkası vermek üzere reaksiyona girerler:



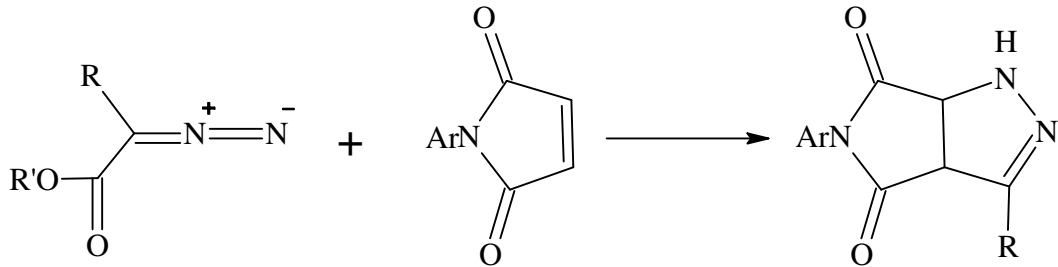
Şekil 4.24 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi.

Aromatik azidler, birleşik 5-üyelı halkalı ürünler verirler:



Şekil 4.25 Aromatik azidlerle reaksiyonları.

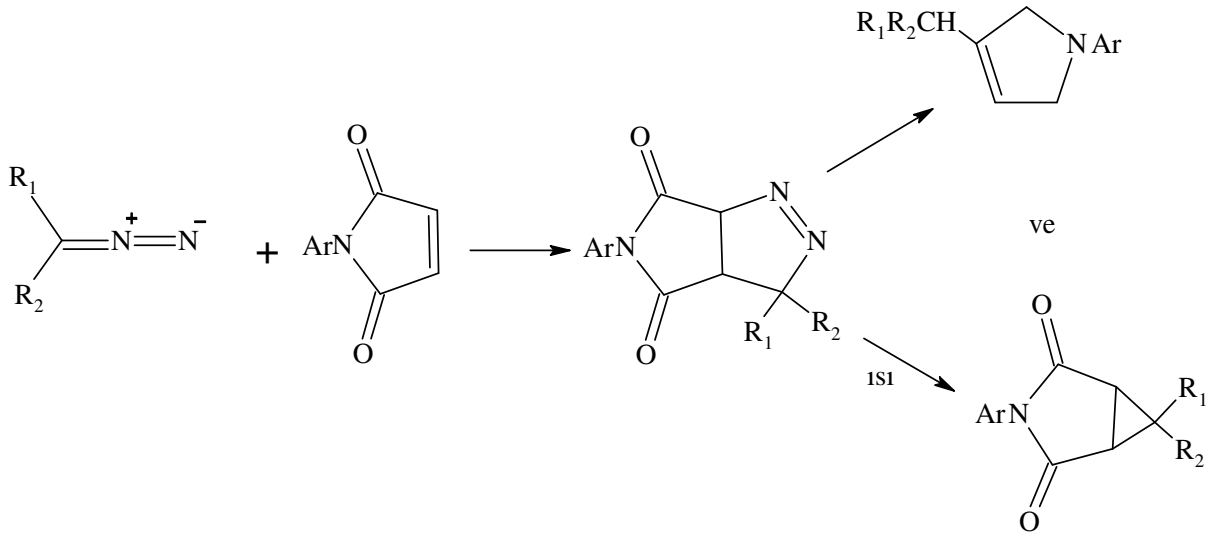
Diazo-2-alkilasetik esterin N-arilmaleimid ile reaksiyonu (Şekil 4.26) da aynı tip ürünü verir, alkoksi karbonil grubu azottan hızlıca hidrolize başlar.



Şekil 4.26 N-Arilmaleimidin reaksiyonu.

Diazometan yada dialkil- veya diaril-substitue diazometanlar Δ^1 -pirazolin halkası verirler ki; ısıtmayla kararsızdırlar (Rondestvedt vd., 1955). Diazofluoren, örneğin N-arilsubstitue

maleimid ile N-arilfluoren-9-ilidensuksinimidi yüksek verimlerle verir :



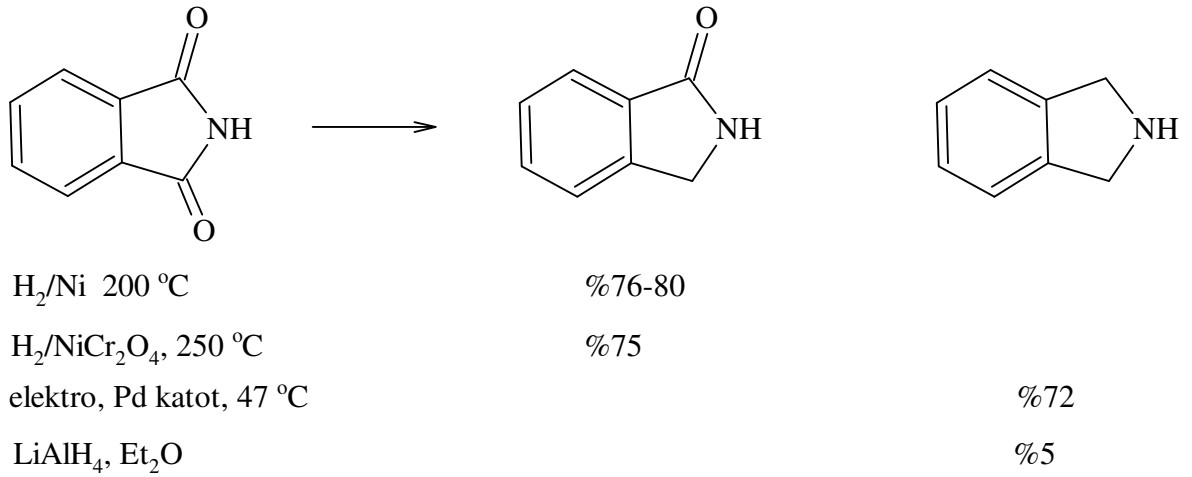
Şekil 4.27 Dialkilsüstitue diazometanlarla N-aril süstitue maleimidin reaksiyonu.

4.4 İmidlerin İndirgenmesi

4.4.1 Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi

N-süstitue fталimid türevlerinin indirgenmesi çeşitli indirgenme reaktifleriyle gerçekleştirilir (Şekil 4.28). Örneğin; N-alkil ve N-alkoksifталimidin $LiAlH_4$ ile indirgenmesinden N-süstitue izoindolinler ele geçer. N-alkil fталimidin sulu sülfürikasit içinde çınko-amalgam katotla elektrolitik indirgenmesinden N-alkilizoindolin bileşikleri izole edilir. Kurşun katot kullanıldığı zaman N-alkilfталimidin ara ürünü ayrılmıştır; bakır yada nikel katot ile ana ürün elde edilmiştir (Huckel vd., 1981). Sodyum borhidrür, sulu ortamda N-etoksifталimidi indirgeyerek 2-etoksi-3-hidroksifталimidin verir. Fakat metoksi türevleri fталimid şeklinde rapor edilmiştir. Metanol içinde sodyum borhidrür ile çeşitli N-süstitue fталimidlerin indirgenmesinden N-süstitue 3-hidroksifталimidin karışımı bazende N-süstitue o-hidroksimetilbenzamid ele geçer (Horii vd., 1961).

1,8-Naftalimid, fталimid ile benzer indirgenme formu gösterir. Kurşun katotla %50 sulu sülfirik asitle çözeltisiyle $60^\circ C$ de 2,3-dihidro-2-aza-fenalen ürününü verir. İmid halkasının indirgenmesi tamamlanır. Bu bileşik, çınko amalgam katodun alkali sülfirik asit içinde 1,8-naftalimidin indirgenmesiyle de elde edilir. N-Metil-1,8-naftalimidin kurşun katotla ve elektrolitik çözücü olarak alkali sülfirik asit kullanıldığında N-metil-1,8-naftalimidin verimi %30 arttırılır. Çınko amalgam katot geliştirilerek indirgenme ürünü N-metil-2,3-dihidro-2-azafenalen elde edilmiştir.

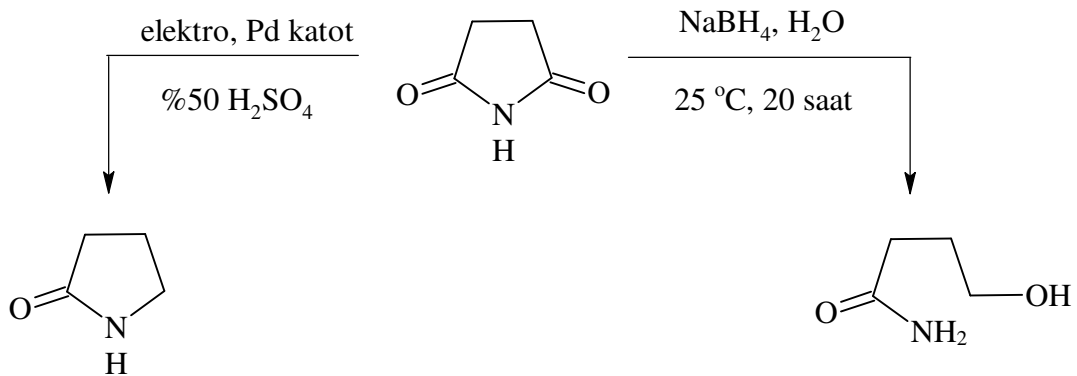


Şekil 4.28 Ftalimidin farklı yöntemlerle indirgenmesi.

4.4.2 Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri

Suksinimidin karbonil grubundan birinin indirgediği ürünlerdir. Pirolidon, toryum yada çinko-amalgam katodun %50 sulu sülfürik asitle indirgenmesiyle oluşur. $NaBH_4$ 'le indirgenmesinde imid halkası açılır ve 4-aminobutanoik amid ele geçer (Şekil 4.29).

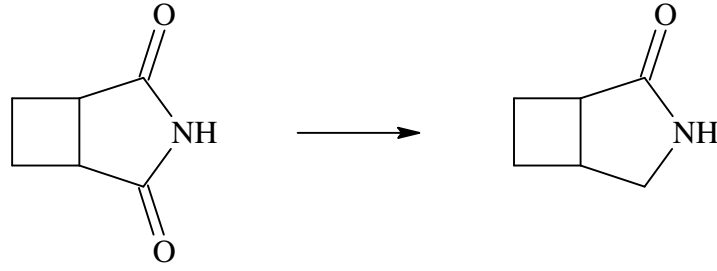
Bazı basit N-alkil substitue suksinimidler $LiAlH_4$ ile N-substitue pirolidin türevlerine indirgenir, fakat; N-t-butil ve N-fenil substituentlerinde halka açılmasına sebep olur ve N-substitue 4-hidroksibutilamin şeklinde düzenlenir.



Şekil 4.29 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.

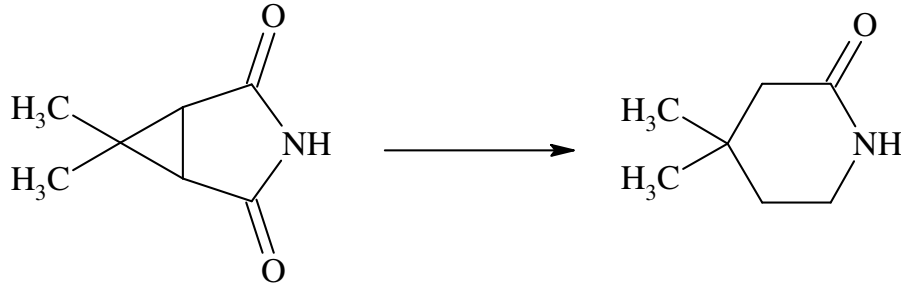
Siklobütan-1,2-dikarboksiimid ve siklopentan-1,2-dikarboksiimid 5°C de seyreltik sülfürik

asit ile bir karbonil grubu indirgenir ve pirolidon halkası halini alır (Menon vd., 1929).



Şekil 4.30 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.

2,2-Dimetilsiklopropandikarboksimid benzer yöntemle indirgendiğinde, merkezdeki bağ kırılır ve 4,4-dimetil-2-piperidon oluşur:



Şekil 4.31 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenmesi.

4.5 İmidlerin Kullanım Alanları

4.5.1 Endüstriyel Kullanımları

Sentetik Polimerler

N-Vinilftalimid ve N-vinilsuksinimid, etilen ile kopolimer olabilmekte ve beyaz plastik polimerlerini oluşturmaktadır. Yapısında laktam halkası bulunan polimerler, maleik anhidrit ve N-vinilftalimid karışımının polimerizasyonu ile hazırlanmış ve alkali-hidrazin ürünleriyle muamele edilmiştir.

%40-100 oranında N-metil-2-metilglutarimid bölümleri içeren polimerden hazırlanan sentetik fiberler rapor edilmiştir. Fiberler hidrofilik özellik ve termal kararlılık gösterdikleri için aside dayanıklı kıyafetlerin, koruyucu elbiselerin ve şemsiyelerin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Isı rezistansı olan termoplastik polimerler N,N'-bimaleimidlerin tiyofen dioksitle reaksiyonundan hazırlanmaktadır. Isı rezistans cam fiber laminentler, doymamış poliester, triallil siyanurat ve maleimidden hazırlanırlar. Biçimlendirici ve koruyucu katman olarak kullanılan polimerler; N-karbaminimaleimid ile etilenik bileşiklerin çeşitli kopolimerizasyonundan oluşur. N-alkoksümetilmaleimidden hazırlanan polimer elektrik ekipmanlarda kullanılır. Yüksek kapasiteli iyon değıştirciler, N-vinilftalimid ve N-vinilsuksinimid yada N-vinilmaleimid ile divinil bağlayıcı ajanın stirenin kararlı çözücüsünün kopolimerizasyonundan hazırlanır. Yünün N-karbaminmaleimid ve N-etilmaleimid ile etkileşmesiyle yumuşaması sağlanır.

Aktivatör ve Stabilizörler

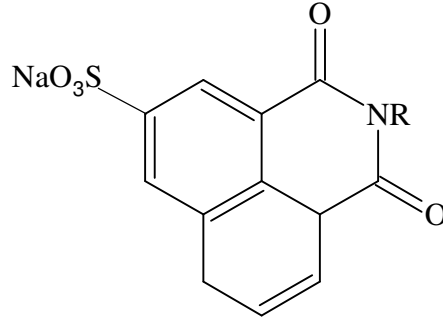
Adipimid, 2-pirolidonun alkali katalizli polimerizasyonu için aktivatör olarak kullanılır. 4,5-Epoksisikloheksan-1,2-dikarboksimid, vinil reçineler için stabilizör olarak suksinimid, poliester ve poliesterlerin diizosyanat türevlerinin depolanması ve bağlayıcı karakterlerinin geliştirilmesi için kullanılır. N-(3,5-di-t-butil-2,5-sikloheksadien-4-on-1-ilidenmetil) maleimid, ısıya karşı polivinil klorürleri dayanıklı kılmak için kullanılır.

Boyama ve Optik Parlatma Ajanları

Naftalimid ve N-alkilnaftalimid bileşiklerinin 3-amino- yada 3-alkilamino türevleri, boyaların sentezinde ara maddeler olarak kullanılır. 2-Amino- ve 3-aminonaftalimid gibi monoazo bileşikleri ve ilgili aril türevleri son yıllarda geliştirilmiş boyalardır, 4-amino türevleri de kuvvetli renklendendir.

Suksinimid, ftalosiyoninlerin imidometil türevlerini verir ki; bunlar yağ ve renklendiricilerin hazırlanmasında kullanılan çeşitli ara ürünlerdir.

N-(p-Fenilazofenil)maleimid, yünün hızlı boyanmasında kimyasal bir bağlayıcıdır. 1,8-Naftalimid ve substitue imidlerdeki alkoksi grupları UV absorpsiyon yaparlar ve mavi ışık yayarlar. Aynı zamanda bu bileşikler, doğal-sentetik fiber ve diğer polimerik ürünlerde beyazlatıcı olarak kullanılırlar. Aşağıda bu tip bir örnek verilmektedir (4):



4

4.5.2 İmidlerin Farmakolojik Kullanımı

Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri

2- ve 4- pozisyonunda substituent taşıyan N-metil-3-alkoksiglutaronimidler sedatif, hipnotik ve anticonvulsant gibi özelliklere sahiptir. 3-Metil-3-etilglutarimid (Bemegrade) ve ilgili 3,3-substitue glutarimidler analeptik etki gösterir. 2-Fenil substitue suksinimid türevleri antikonvulsant aktivitesi için test edilmiştir. Heterosiklik azotun metillendirilmesiyle anti metrazol aktivitesi arttırılmaktadır.

N-substitue 2-fenilsuksinimid bileşiklerinin epilepsik etkileri vardır. 3-Fenil-2,3-dimetilsuksinimid ve N-metil türevleri anticonvulsanttır. N-Etil-2,2-dimetilsuksinimid ve N-propil-2,3-dimetilsuksinimid epilepsi için kullanılırlar.

Aril substitue suksinimid türevlerinin zehirliliği ve aktivitesi araştırılmıştır. p-Ksililsuksinimid antikonvulsant özellik gösterir. 2-Etil-3-metil-3-fenilsuksinimid farelerde sedatif, antikonvulsant ve anestetiktir. 2-Ftalimidosuksinimid ve 2-ftalimido-3-metilsuksinimid de toksitesi olmayan yüksek aktiviteli anticonvulsanttırlar.

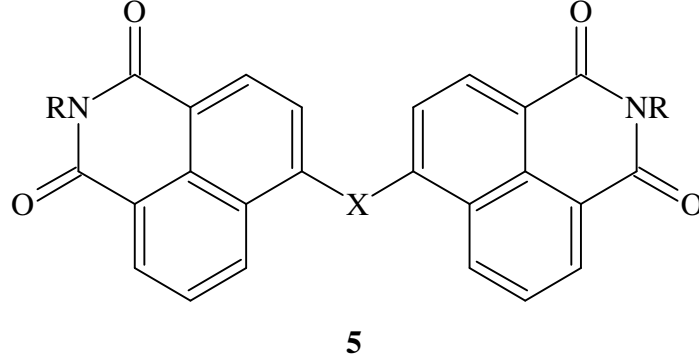
Hipotensive Ajan ve Diüretikler

Levopimarik asit ve türevlerinin imidleri, hipotensiv ajanlardır ve koroner sistemde aktiftirler. Substitue ftalimidler antihipotensiv ajanlardır. Ürenin 3-suksinimido-civa-2-metoksipropil türevleri diüretik özelliğe sahiptir.

Glutarimidin; renal glutaminas in vitro inhibasyonu ve in vivo diüretik aktivitesi sıçanlarda denenmiştir ve geniş diüretik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Ftalimidin para pozisyonundaki sülfonil grubundaki CO grubunun indirgenme ürünleri çok aktif bileşiklerdir.

Antituberkulostik ve Karsinostatikler

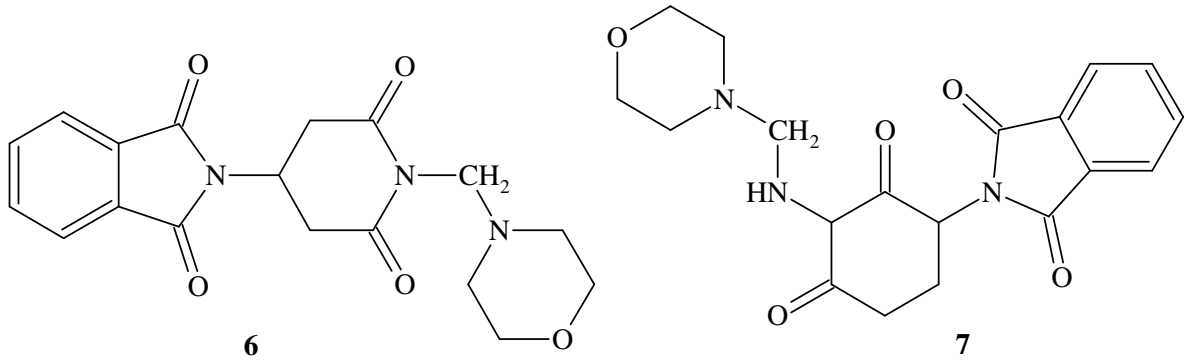
Alkil-substitue suksinimid ve N-substitue türevleri *tuberculum bacillus*'a karşı test edilmiştir. İzonikotinamido-2-metil-3-dodesilsuksinimid antituberkulostiktir. N-alkillendirilmiş 4,4'-bis-1,8-naftalimid (**5**) *tuberkular bacillus*'a, *amoeba*'e karşı etkilidir ve laksativ davranışa sahiptir:



X=CO, CH₂ yada p-COC₆H₄CO

R=Me₂NCH₂CH₂

6 ve **7** bileşikleri Thalidomide (N-(2,6-diokso-3-piperidil)ftalimid) den geliştirilmiş bileşiklerdir ve laboratuvar test hayvanları üzerinde kanserle etkileşimi incelenmiştir. İmidlerin diğer N-substitue türevlerinde de tümör inhibe edici aktivite gözlenmiştir:



Barbiturat Antagonistler

3-Metil-3-etilglutarimid ve türevleri barbiturat zehirliliğine karşı antagonist olarak kullanılmıştır. 3,3-Dialkylsubstitue glutarimidin alkil metal tuzları, anesteziye neden olduğu

için barbitürlara karıştırılır. Yüksek dozdaki barbitürata karşı bazı korumalar için bu bileşikler önerilmiştir.

4.6 İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri

Psikolojik Düzenleyiciler

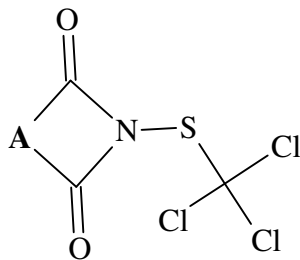
4-Suksinimid-2,6-dimetilpirimidin gibi bileşikler bitkilerin gelişimine yardımcı olurlar. Suksinimidin bazı aromatik türevleri buğday, turp tohumlarının büyümesini canlandırır.

N-(2,4-diklorofenil)-, N-(2,5-diklorofenil)-, N-(2,4-diklorobenzoil)-maleimidler yaprakların yüzeyi üzerine yayıldığında üç gün içinde şeftali dalları üzerinde gelişime neden olmaktadır. Bu bileşikler *antiauxin* dir. İmidin çift bağlarının doyurulması inaktivasyona sebep olmuştur. Örneğin; maleik hidrazid iyi bilinen bir herbisiddir.

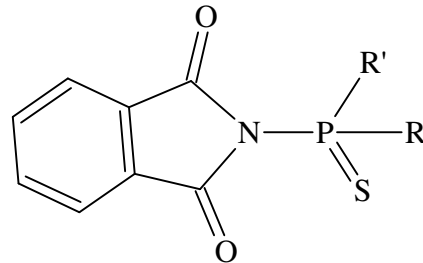
N-Etilmaleimid, β -tüberkülozisdeki etkili piruvikdehidrojenazı katalizleyen lipoik asidin indirgen asetilasyonunu inhibe eder. N-Etilmaleimid ayrıca canlılarda rastlanan eritrosit glukoz gelişimini de inhibe eder.

Fungisid ve Bakteriosidler

N-(4-İyodofenil)naftalimid ve ilgili bileşikler fungisidal özellik gösterirler ve naftalimidin kendisi ise fungisid ve bakteriosid özellik gösterir. 2-Klorofenil-3-klorosuksinimid, bitki yaprak ve tohumu üzerindeki *Alternaria Solani* karşı özel fungisid olarak kullanılır. N-(Triklorometiltiy)-2,2-pentametilensuksinimid (**8**) geniş spektrumlu bir fungisiddir. Ftalimidofosfonatyonat (**9**) güçlü fungisid aktiviteye sahiptir ve memeli hayvanlara karşı daha az zararlıdır:



8



9

N-Fenilmaleimidler ve ilgili bileşikler, toprak fungusidleri olarak saptanmıştır. N-(2,6-Dimetilfenil)maleimidin bezelyelere karşı güçlü bir fungusid olduğu bildirilmiştir. N-triklorometiltiyomaleimid, sikloheksimid ile karıştırıldığında da fungusid olarak kullanılabilir.

Doymamış imidler yüksek aktiviteli Gram-negatif bakteri ajanlarıdır.

Böcek Öldürücüler

Dikarboksilik asidin N-(triklorometilmerkapt)imid türleri bitki tohumlarını korumada fungusidal, böcek öldürücü ve mikrop öldürücü olarak kullanılır. Çoğu ftalimid ve suksinimid türevleri gövde de fungusid ve böcek öldürücü olarak davranırlar ve bunlar nonfitotoksiktir. Yün, deri, ağaç ve sistemi korumak için çöplerde, topraklarda, su emülsiyonlarında kullanılırlar. Örneğin; N-(dikloroflorometiltiyo)maleimid sistemik ve miticidal ajandır. N-substitüe 4-siklohekzen-1,2-dikarboksiimid ve 4-kloro türevleri synergistic böcek öldürücü olarak etkilidir. N-(β -Hidroksietil)suksinimidin izopropoksümetil eteri, bilinen aktif böcek öldürücü olarak kullanılmaktadır. N-(Trialkilamonyummetil)suksinimid klorürden antiseptik fungusidal ajan ve genç bitkilerde pestisid olarak yararlanılmaktadır.

N-Amilsuksinimid, *Pediculus Humanis Corporis*'e karşı aktiftir. Maleik asidin alifatik N-substitüe imidleri sıçanlara karşı toksik etkilidir. N-propilkloromaleimid hamam böceklerine karşı etkindir.

Tollimaleimidler sivrisinekleri uzaklaştırıcı olarak kullanılır. *orto* izomerleri yüksek aktivite göstermektedir.

5. MATERYAL ve YÖNTEM

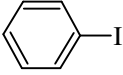
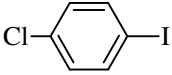
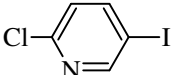
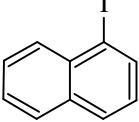
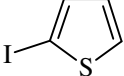
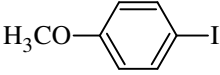
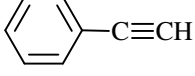
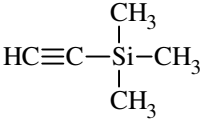
5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzen	Merck	101782
Dietil eter	Merck	100921
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Etanol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Fenilasetilen	Merck	807044
Formik asid	Merck	822254
Furan	Aldrich	18.592-2
n-Hekzan	Merck	101782
Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
1-İyodo-4-klorobenzen	Aldrich	10.160-5
2-Kloro-5-iyodopiridin	Lancaster	20117
1-İyodo-4-metoksibenzen	Merck	819077
1-İyodonaftalen	Merck	841534
2-İyodotiyofen	Aldrich	19.615-0
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
4-Kloroanilin	Merck	802613
Lityum alüminyum hidrür	Merck	18875
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Maleik anhidrit	Merck	800408
4-Metoksianilin	Merck	800458
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37987-5
Sea sand	Merck	107711
Silika jel 60	Merck	107739
Sodyum borhidrür	Merck	806373
Sodyum klorür	Teknik	-
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8.190-6
Trimetilsililasetilen	Merck	8.14226

5.1.1 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 5.2 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.

Arillendirme Reaktifleri	Erime Noktası (°C)	Kaynama Noktası (°C)	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Yoğunluğu (g/mL)
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	1.952
 2-Kloro-5-iyodopiridin	98-99	-	239.44	-
 1-İyodonaftalen	-	161-162	254.07	1.737
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 1-İyodo-4-metoksibenzen	47-50	-	234.04	-
 Fenil asetilen	-	142-144	102.14	0.931
 Trimetilsililasetilen	-	52-53	98.22	0.71

5.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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

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

Mikrodalga radyasyonu altındaki reaksiyonlar "Arçelik MD 554" mikrodalga cihazıyla gerçekleştirildi.

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

Elementel analiz sonuçları "Thermo Flash EA 1112 CHNS-O Analyzer" cihazında Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR, DEPT, COSY, HETCOR) Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da "Bruker Ac-400 MHz NMR", Boğaziçi Üniversitesi'nde "Mercury-VX 400 MHz NMR" ve İstanbul Üniversitesi'nde "Varian-INOVA-500 MHz NMR" cihazlarıyla, CDCl_3 ve DMSO de alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda "Agilent 6890N GC System-5973 MSD" ve Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da 70ev'luk "Hewlett Packard MS 5989 B" kütle spektrofotometre cihazlarıyla çekildi.

5.2.1 Susuz Trietilaminin Hazırlanması

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

5.2.2 Susuz Formik Asid Hazırlanması

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

5.2.3 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g CaSO₄, 100 mL N,N-dimetilformamid içerisine konuldu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu uygulanarak kurutma işlemleri gerçekleştirildi (Kaynama noktası 76°C/39 mmHg, 153°C/760 mmHg) (Perrin vd., 1981).

5.2.4 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL benzen içerisine CaCl₂ (250 g) konulup 24 saat bekletildi. Süzölüp Na metali ilave edilerek 7 saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon uygulanarak destillendi (Erdik, 1978).

5.2.5 Susuz Dietil Eterin Hazırlanması

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

5.2.6 Susuz Diklorometanın Hazırlanması

CaCl₂ (50 g) 250 mL diklorometan içerisinde 24 saat bekletilip, süzöldükten sonra 25 g CaSO₄ eklenerek azot atmosferi altında basit destilasyonla yapıldı (Perin vd., 1980).

5.2.7 Susuz Tetrahidrofurana Hazırlanması

Tetrahidrofurana, azot atmosferi altında ve Na metali ile benzofenon varlığında yaklaşık 6 saat kaynatıldıktan sonra destillenerek taze olarak kullanıldı (Perrin vd., 1981).

5.2.8 Schlenk Sistemi

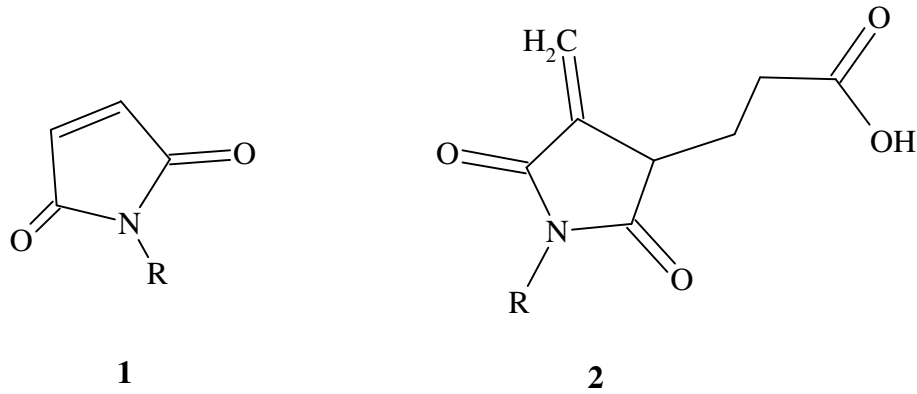
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

6. DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

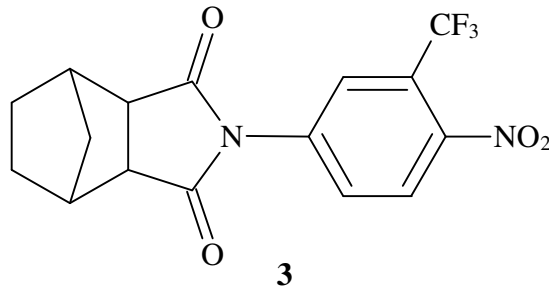
6.1 Genel Bilgi

Günümüzde bakterisidal, fungusidal ve anti-kanser gibi önemli biyolojik özellikleri içeren N-substitüe imidler sentezlenmiştir (Zentz vd., 2002).

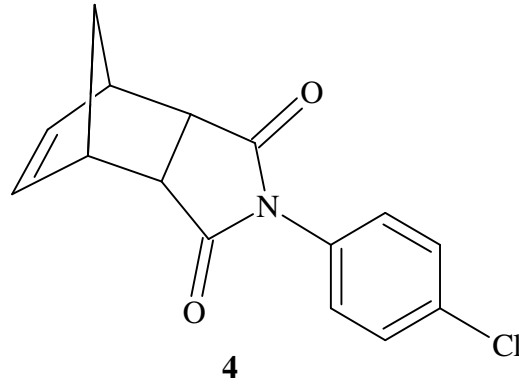
Bu türevler arasında en önemli sırayı N-substitüe maleimidler (1) ve “*Actinoplanes philippinensis*” den üretilen doğal bir antibiyotik olan izohematınik asid (2) alır:



Prostat hastalıklarında klinik antiandrogen tedavisinde kullanılan (3) ve benzer [2.2.1]bisiklik imidler elde edilmiş ve test edilerek biyolojik aktiviteleri saptanmıştır (Balog vd., 2004):



Diğer taraftan, N-(4-klorofenil)-bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid (4) bileşiğinin anticonvulsant aktivitesi saptanmış ve MES (elektroşok ölçer) testinde 100mg/kg olarak dozu belirlenmiştir (Obniska vd., 2005).

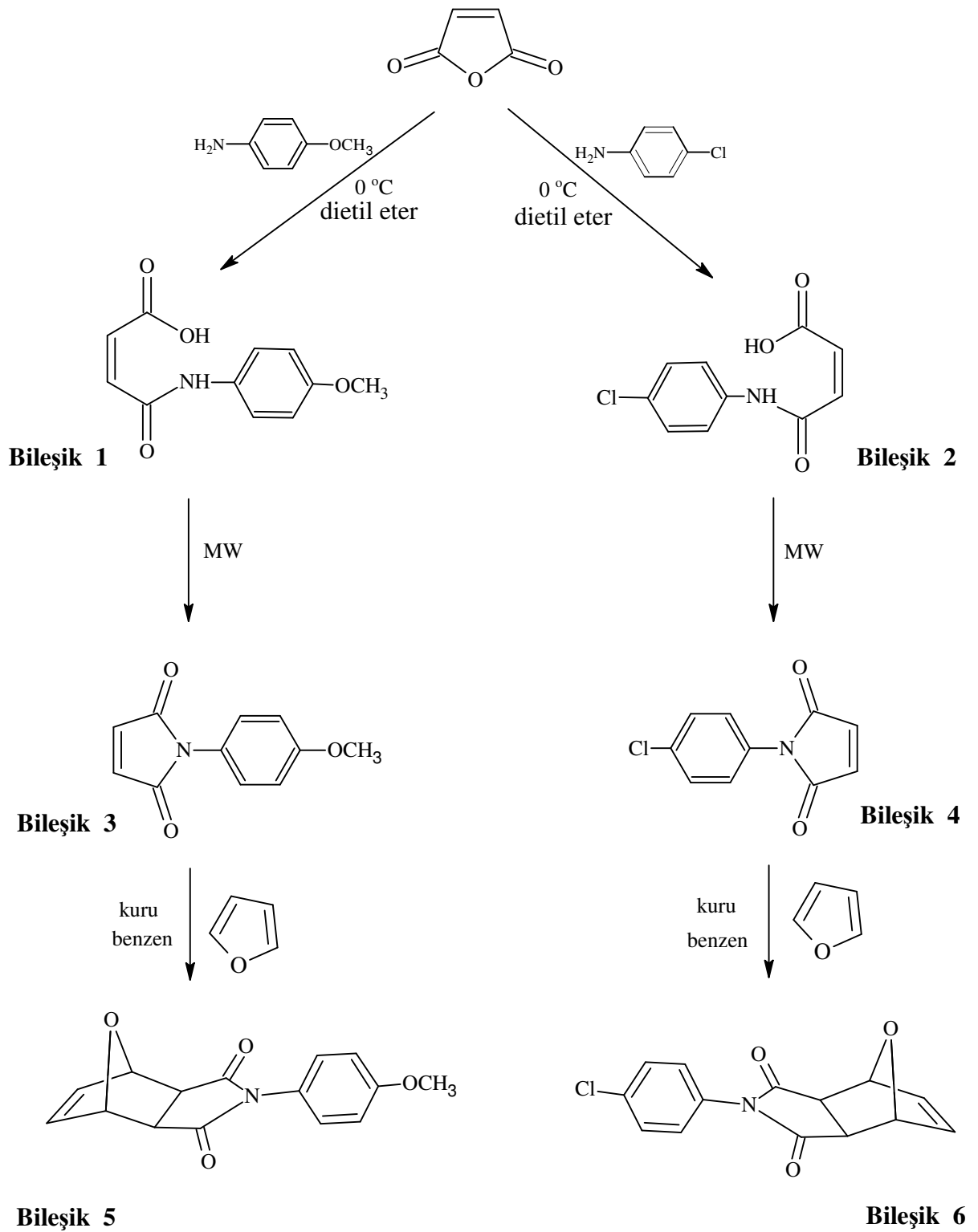


Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın ilk aşamasında, N-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-*ekzo*-2,3-dikarboksimid (Bileşik **5**) ve N-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-*ekzo*-2,3-dikarboksimid (Bileşik **6**) başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiştir (Şekil 6.1). İkinci aşamada bu bileşiklerin aril(hetaril) iyodürlerle paladyum(II) asetat katalizörlüğünde, çeşitli laboratuvar koşulları denenerek, indirgen Heck ve domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Yeni aril(hetaril) substitue bisiklik imidlerin sentezlenmesini takiben çalışmamızın üçüncü aşamasında başlangıç maddeleri, kaynaklardan yararlanarak LiAlH_4 (Anderson vd., 1985) ve NaBH_4 (Hubert vd., 1975) ile indirgenmiştir.

İndirgenmeler sonucu elde edilen, 4-(4-klorofenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-diol (Bileşik **16**) ve 5-hidroksi-4-(4-metoksifenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3-on (Bileşik **18**) bileşiklerinin yine aynı şekilde Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu sonucu substitue izoindolin türevleri sentezlenmiştir.

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



Şekil 6.1 Başlangıç maddelerinin sentezi.

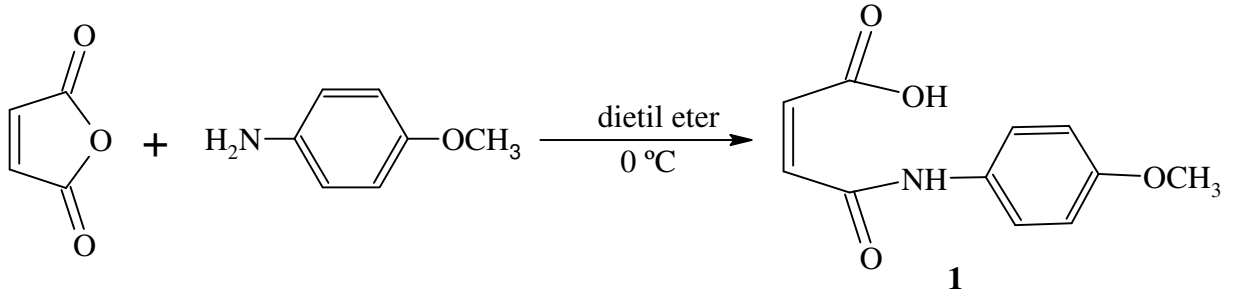
6.2 N-Substitue Maleimidlerin Hazırlanması

6.2.1 3-Substituekarbamoil Akrilik Asitlerin Sentezi

Genel Yöntem

Kaynak verilerden yararlanılarak (Roderick, 1957), tek boyunlu bir balonda 0 °C de maleik anhidrit (0.098 g, 1 mmol) dietil eterde çözüldü. Diğer taraftan 4-substitueanilin (1mmol) bileşiği yine eterde çözümlenerek, karışan anhidrit çözeltisine damla damla ilave edildikten sonra 2 saat karıştırıldı. Oluşan yeşilimsi sarı renkli ham ürün süzöldü. Soğuk eterle yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Metanolden kristallendirildi.

6.2.1.1 3-(4-Metoksifenil karbamoil)akrilik Asit Sentezi (Bileşik 1, C₁₁H₁₁NO₄)

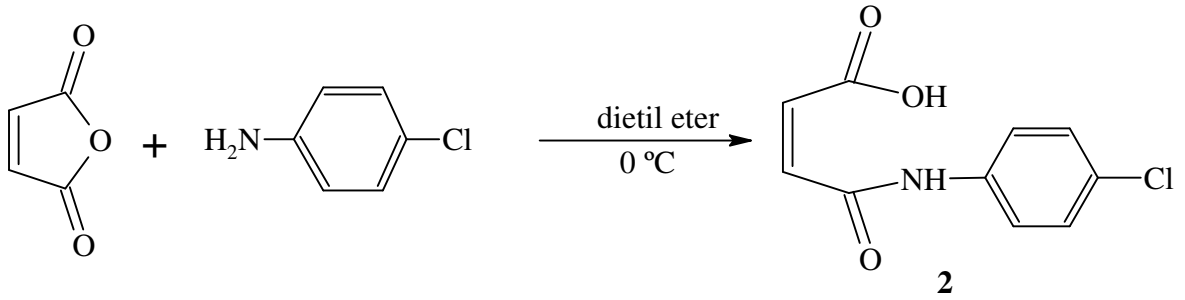


Genel yöntemde belirtildiği şekilde, maleik anhidrit (0.098 g, 1 mmol) ve 4-metoksianilin (0.123 g, 1 mmol) reaksiyonundan elde edildi.

Yeşilimsi sarı renkli kristaller, en.192 °C; R_f = 0.21; verim %99.

(Kaynak verisi; Roderick, 1957, en.194 °C; verim %98)

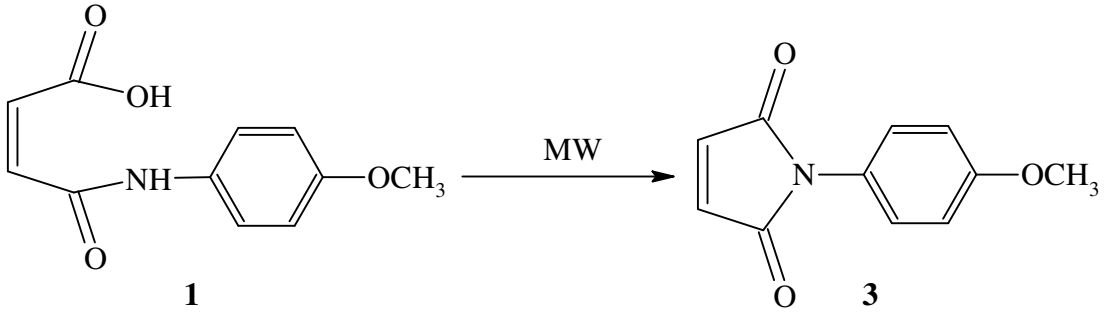
6.2.1.2 3-(4-Klorofenil karbamoil)akrilik Asit Sentezi (Bileşik 2, C₁₀H₈ClNO₃)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, maleik anhidrit (0.098 g, 1 mmol) ve 4-kloroanilin (0.127 g, 1 mmol) reaksiyonundan elde edildi.

Yeşilimsi sarı renkli kristaller, en.198 °C; R_f = 0.22; verim %99.

(Kaynak verisi; Cuong, 1969, en.195-198 °C; verim % 98)

6.2.2 N-(4-Metoksifenil)maleimid Sentezi (Bileşik 3, C₁₁H₉NO₃)

Bileşik **1** (0.221 g, 1 mmol) silika jel içerisinde manyetik karıştırıcıyla iyice karıştırıldı. Mikro dalga fırınında 200 Watt'ta 5-8 dakika bekletildi. Oluşan sarı renkli karışım diklorometanla ekstrakte edildi. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla elde edilen kristaller metanolden saflaştırıldı.

Açık sarı renkli parlak kristaller, en.148 °C; R_f = 0.66; verim % 68.

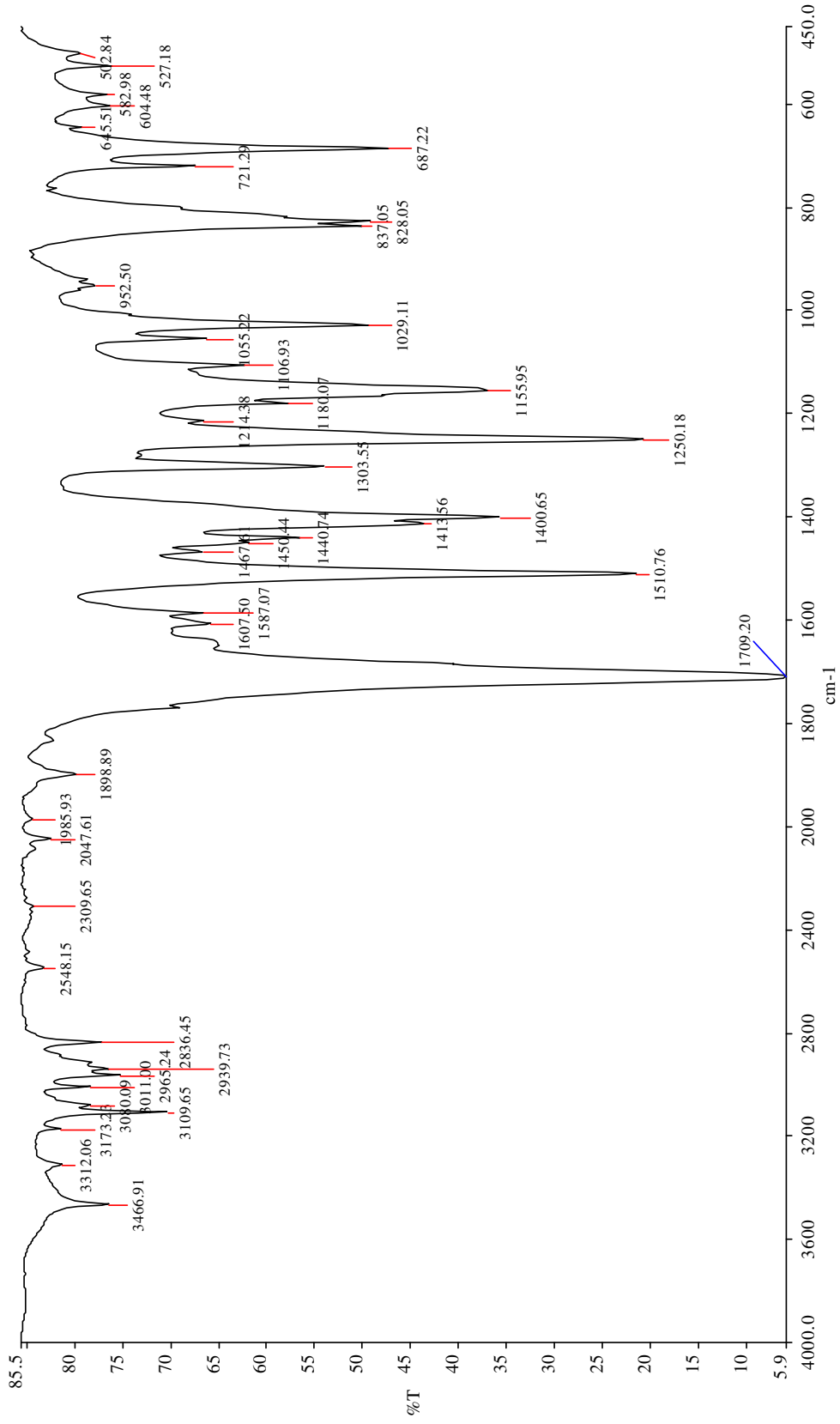
(Kaynak verisi; Roderick, 1957, en.149-150 °C, %50 ; Oswal, L. S., en.145 °C, % 60)

6.2.2.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

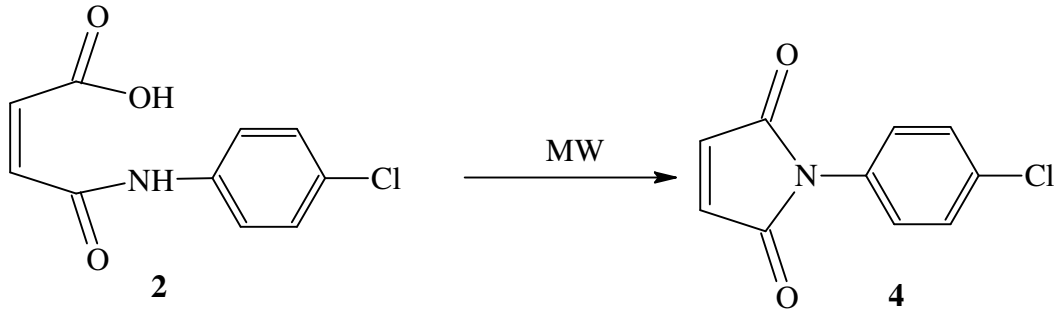
FTIR (KBr): $\nu = 3109$ ve 3011 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2965 ve 2836 (alifatik, CH gerilimleri), 1774 ve 1709 (C=O gerilimleri), 1607 ve 1587 (aromatik, C=C gerilimleri), 1510 , 1440 , 1400 ve 1303 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1250 (C-OCH₃ gerilimi), 1029 (C-N salınımı), 837 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

Elemental analiz: Hesaplanan %(C, 65.02 ; H, 4.43 ; N, 6.89)

Bulunan %(C, 65.02 ; H, 4.42 ; N, 6.83)



Şekil 6.2 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr).

6.2.3 N-(4-Klorofenil)maleimid Sentezi (Bileşik 4, C₁₀H₆ClNO₂)

Bileşik **2** (0.225 g, 1 mmol) silika jel içerisinde manyetik karıştırıcıyla iyice karıştırıldı. Mutfak tipi mikro dalga fırınında 200 watt'ta 5-8 dakika bekletildi. Oluşan sarı renkli karışım diklorometanla ekstrakte edildi. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla elde edilen kristaller metanolden saflaştırıldı.

Beyaz renkli parlak kristaller, en.116 °C; $R_f=0.62$; verim %70.

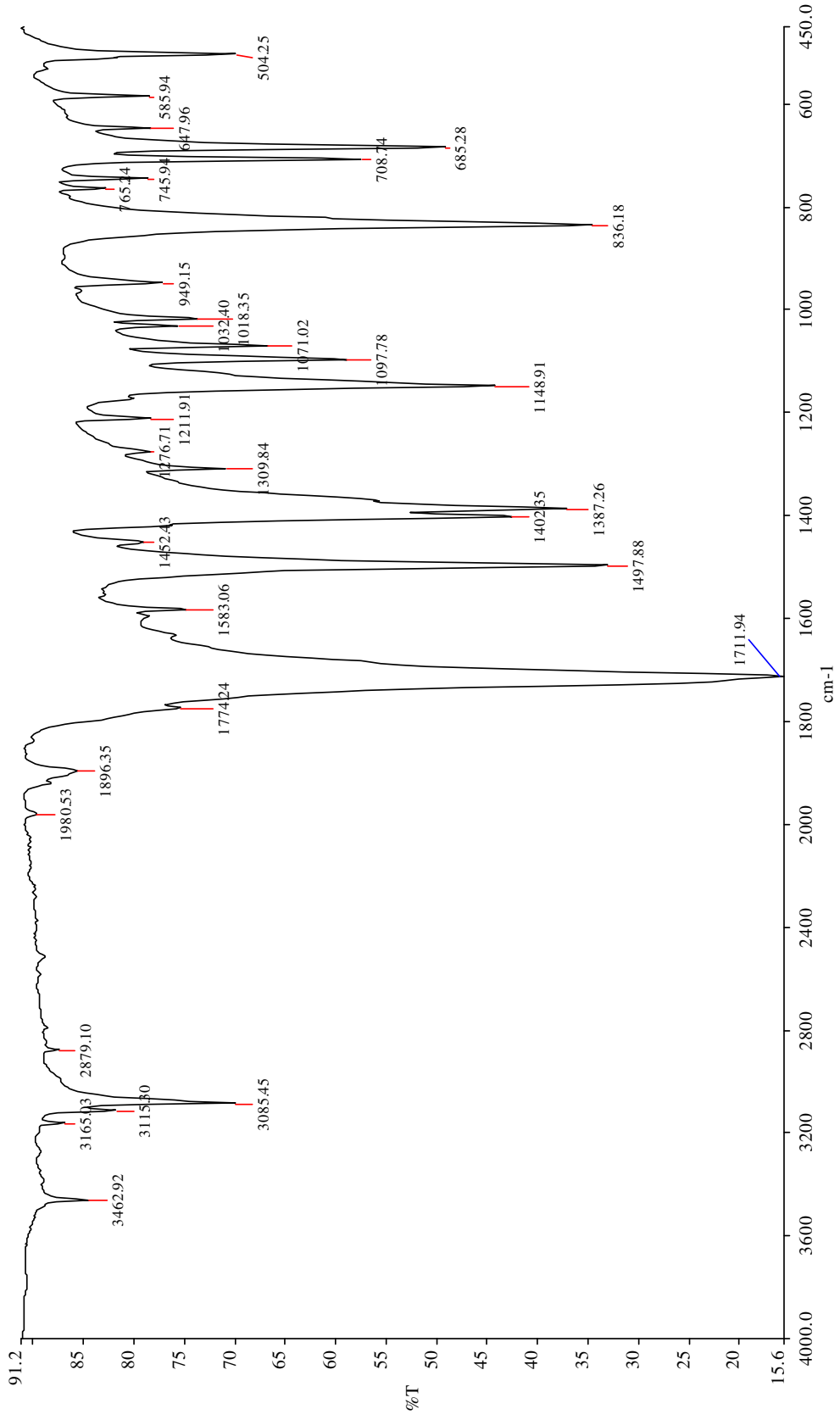
(Kaynak verisi; Kishikawa, 2001, en.116-117 °C; verim % 83)

6.2.3.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (KBr): $\nu = 3115$ ve 3085 (aromatik =C-H gerilimleri), 2879 (alifatik, C-H gerilimi), 1774 ve 1713 (C=O gerilimleri), 1583 (aromatik, C=C gerilimi), 1497 , 1402 ve 1387 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1097 (C-N salınımı), 836 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

Elementel analiz: Hesaplanan %(C, 57.83 ; H, 2.89 ; N, 6.74)

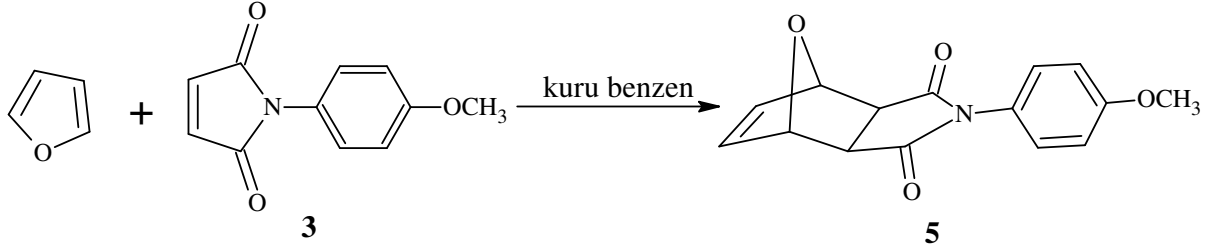
Bulunan %(C, 57.81 ; H, 2.62 ; N, 6.61)



Şekil 6.3 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr).

6.3 Trisiklik Alkenlerin Hazırlanması

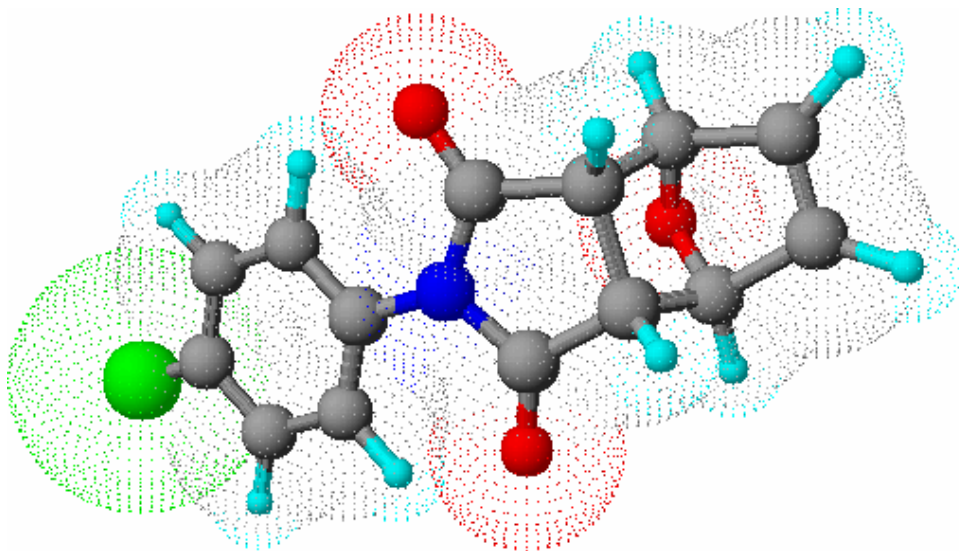
6.3.1 N-(4-Metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-*ekzo*-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 5, C₁₅H₁₃NO₄)



İki boyunlu bir balonda, susuz benzende (5 mL) çözülmüş N-(4-metoksifenil)maleimid (0.298 g, 1.47 mmol) çözeltisine, susuz benzende (10 mL) çözülmüş furan (1 g, 14.7 mmol) azot atmosferinde eklendi. 80°C sabit sıcaklıktaki su banyosunda on beş saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı etil asetat/n-hekzan (3:2) çözücü karışımından TLC kontrolü yapılarak görüldü. Benzenin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla elde edilen kristaller etil asetat ile saflaştırıldı.

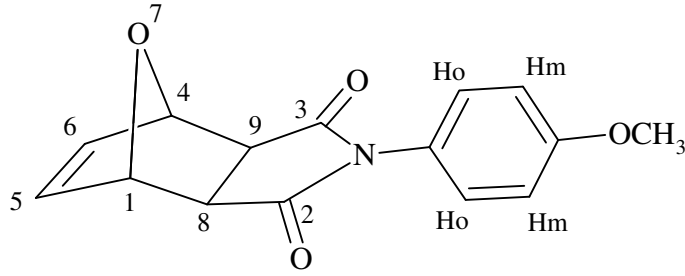
Açık sarı renkli parlak kristaller, en.156-158° C; R_f = 0.54; verim %70.

(Kaynak verisi; Li-Ping Deng, 2005, en.163-164 °C; verim % 58)



Şekil 6.4 Bileşik 5'in moleküler modeli.

6.3.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3075$ ve 3043 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2997 , 2955 ve 2837 (alifatik, CH gerilimleri), 1774 ve 1713 (C=O gerilimleri), 1607 ve 1590 (aromatik, C=C gerilimleri), 1471 , 1455 ve 1393 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1253 (C-OCH₃ gerilimi), 1190 (gergin halkada, C-O gerilimi), 1066 (C-N salınımı), 838 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

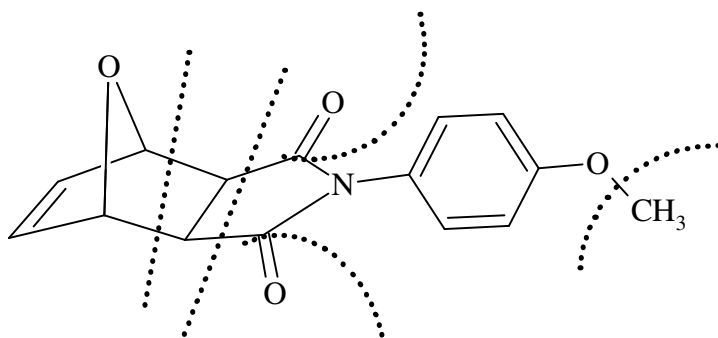
¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): $\delta = 2.92$ (s, 2H, H8 ve H9), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 5.31 (s, 2H, H1 ve H4), 6.49 (s, 2H, H5 ve H6), $6.88-6.91$ (d, J=8.79 Hz, 2H, aromatik Ho), $7.09-7.12$ (d, J=8.79 Hz, 2H, aromatik Hm) ppm.

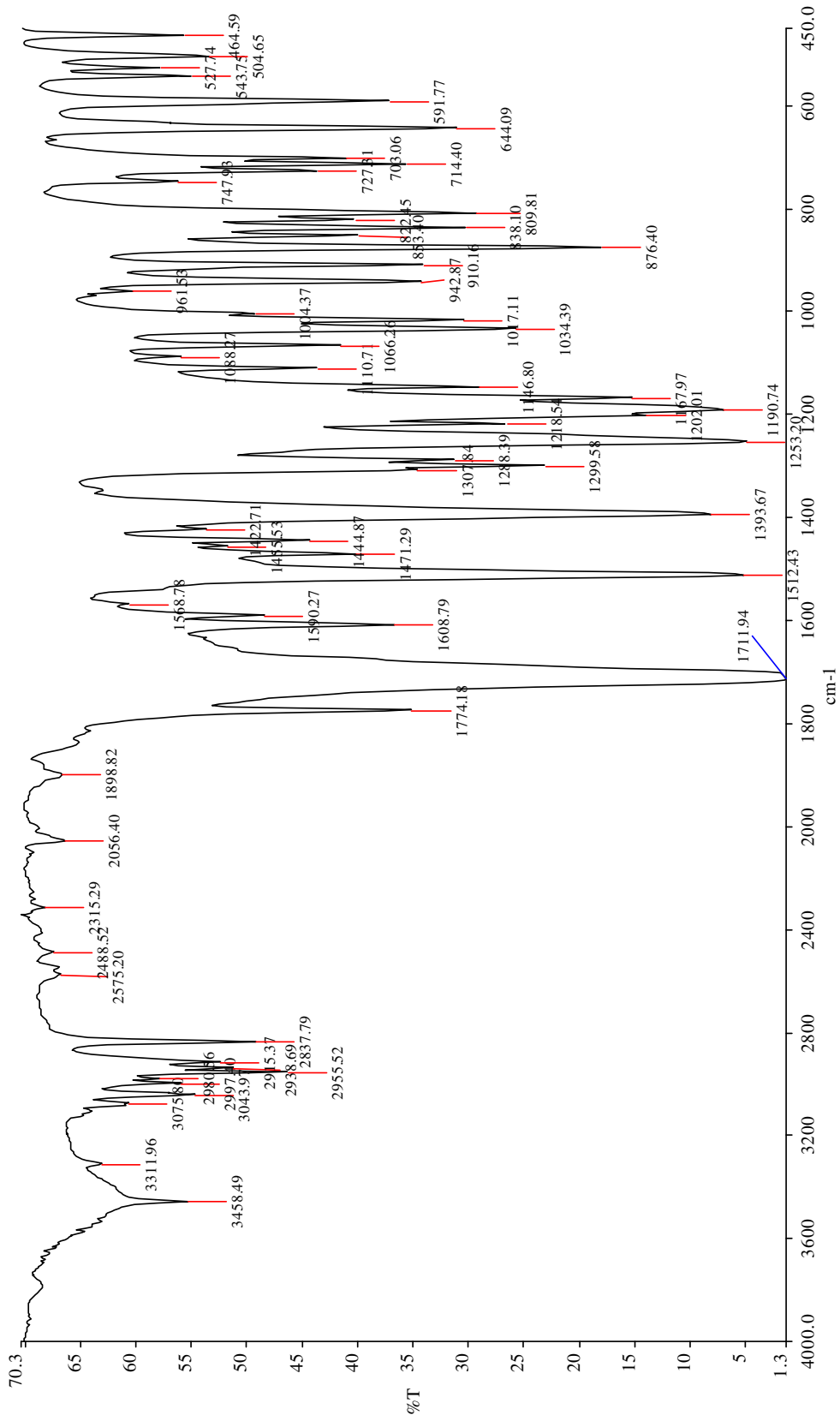
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): $\delta = 47.69$ (C8 ve C9), 55.74 (OCH₃), 81.51 ve 81.60 (C1 ve C4), 114.72 (Cm), 124.55 (Co), 128.05 (Cq-N), 136.84 ve 136.91 (C5 ve C6), 159.87 (Cq-O), 175.93 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan %(C, 66.41 ; H, 4.83 ; N, 5.16)

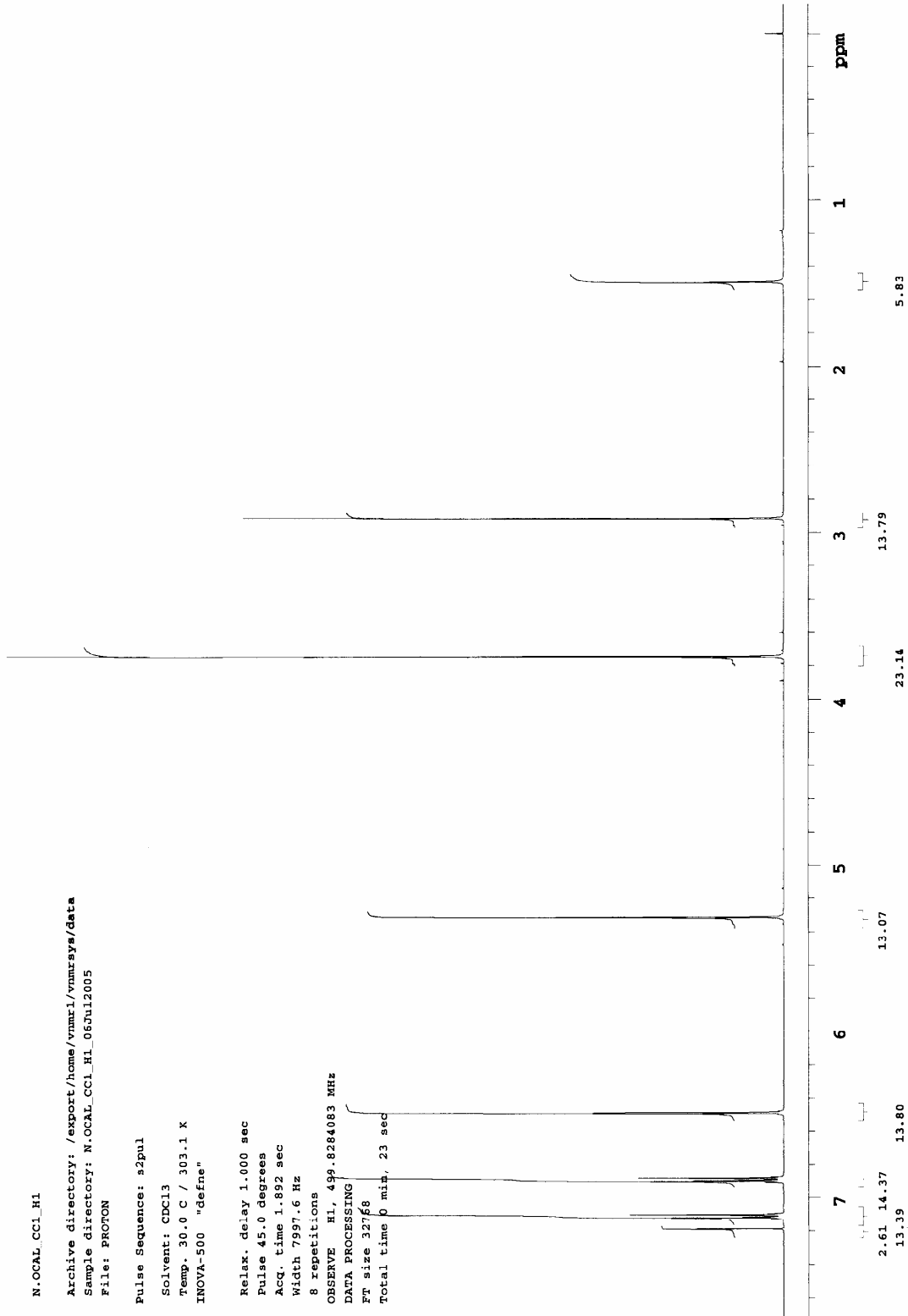
Bulunan %(C, 66.51 ; H, 4.84 ; N, 5.10)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 203$ [N-(4-Metoksifenil)maleimid, $C_{11}H_9NO_3$, 100], 188 ($C_{11}H_9NO_3-CH_3$, 35), 160 ($C_{10}H_6NO_3^+-CO$, 25), 134 ($C_9H_6NO_2^+-C_2H_2$, 12), 105 ($C_7H_4NO_2^+-CO$, 12), 77 ($C_6H_5^+$, 11).

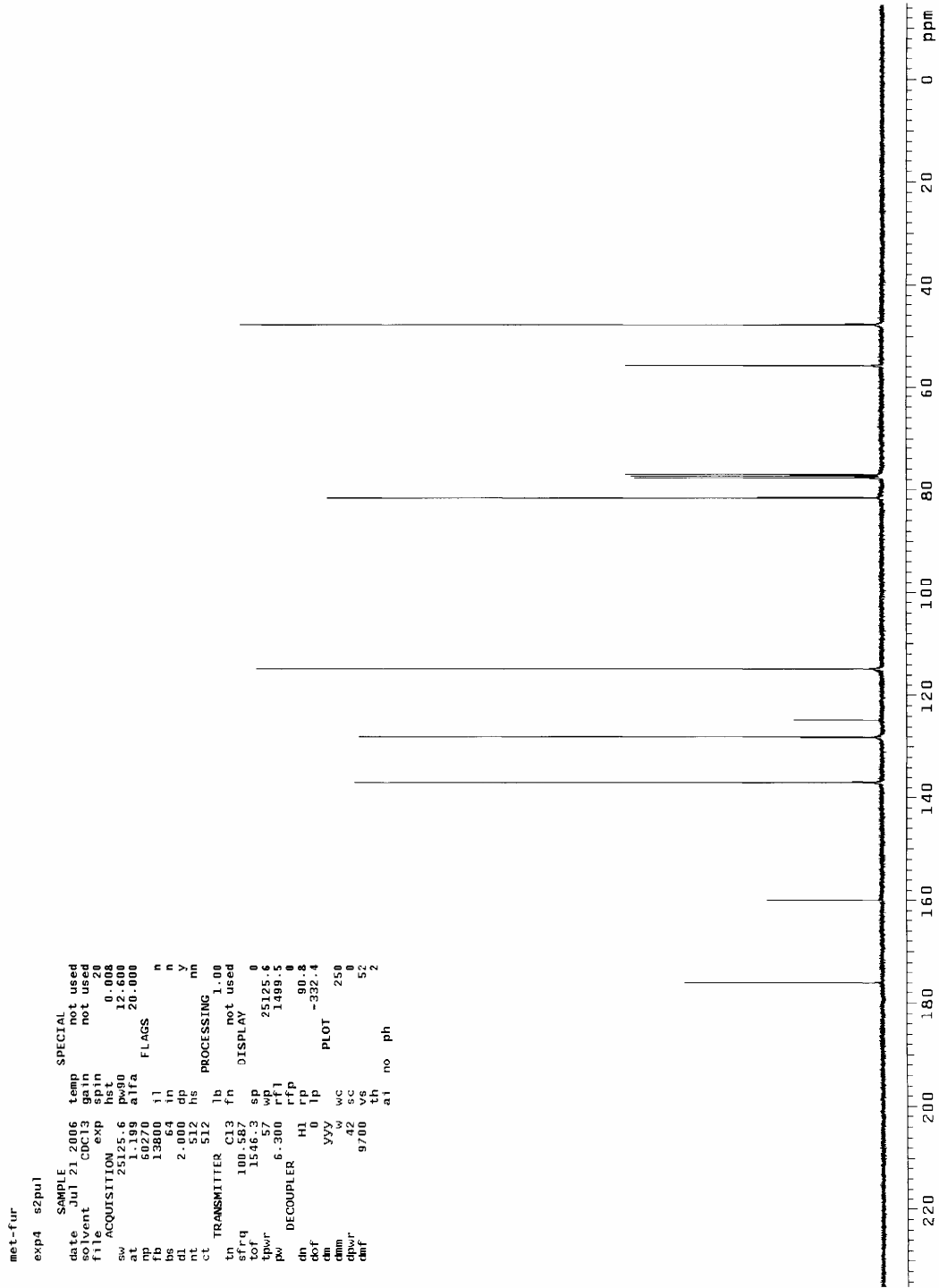




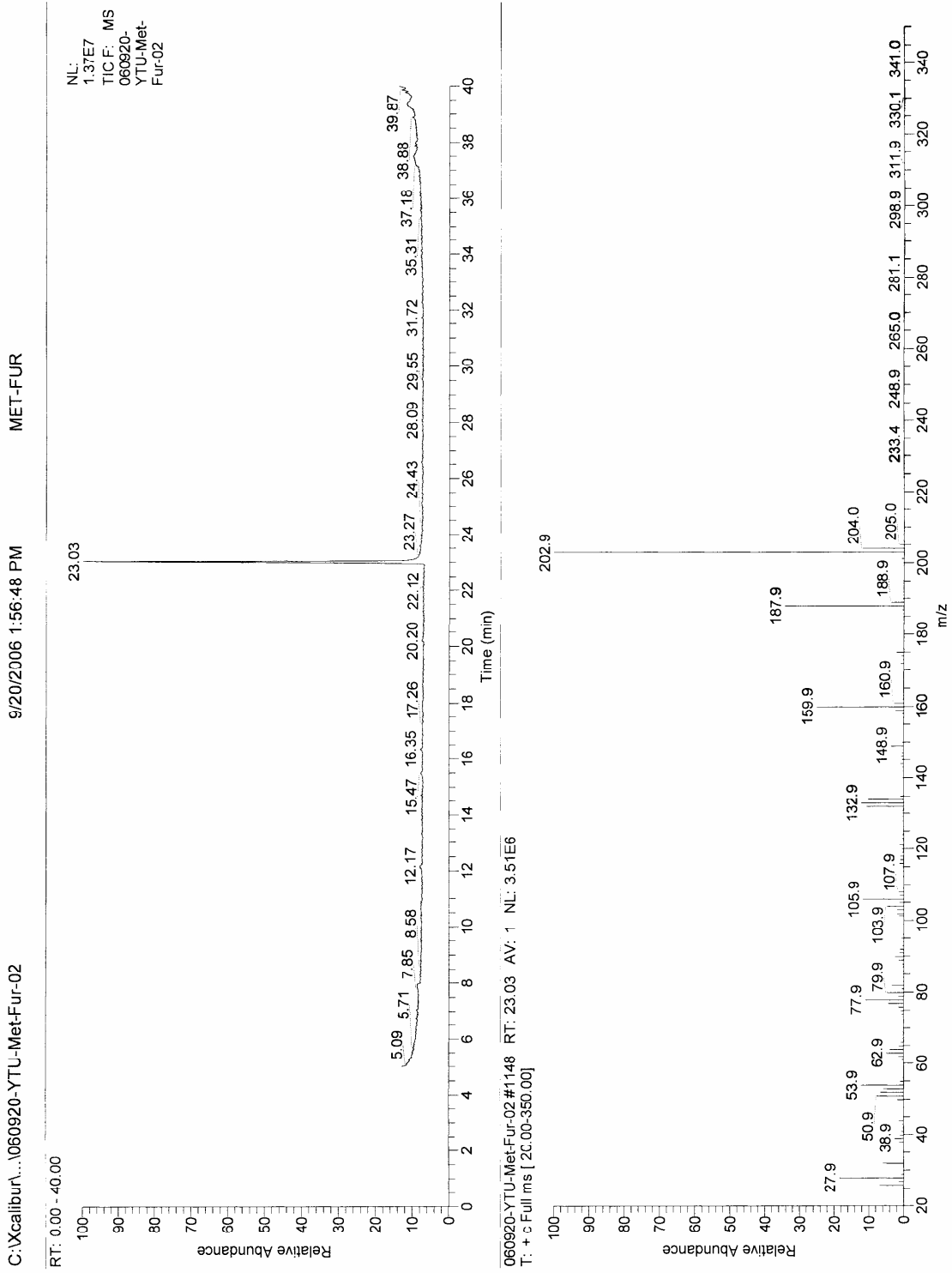
Şekil 6.5 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.6 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

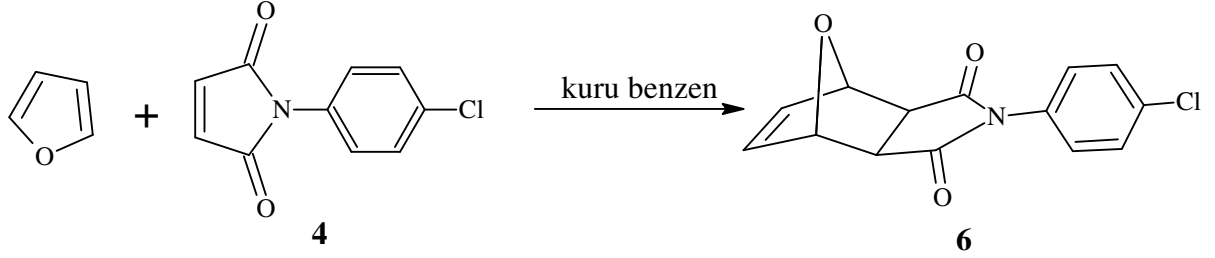


Şekil 6.7 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.8 Bileşik 5'in GC MS spektrumu.

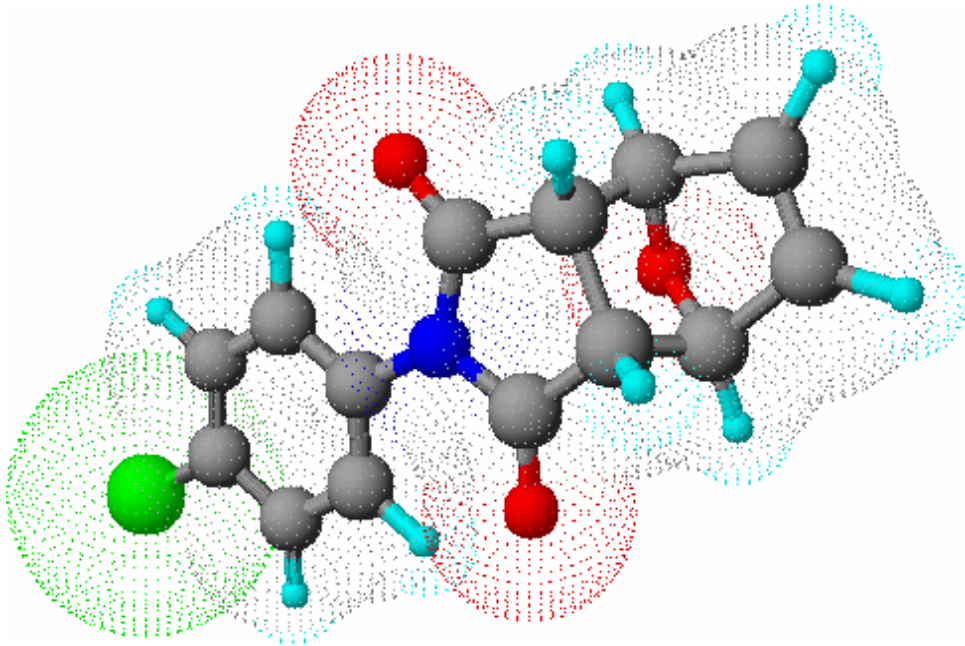
6.3.2 N-(4-Klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 6, C₁₄H₁₀ClNO₃)



İki boyunlu bir balonda, susuz benzende (5 mL) çözülmüş N-(4-klorofenil)maleimid (0.305 g, 1.47 mmol) çözeltilisine, susuz benzende (10 mL) çözülmüş furan (1 g, 14.7 mmol) azot atmosferinde eklendi. On beş saat geri soğutucu altında ve su banyosunda 80 °C sabit sıcaklıkta kaynatıldı. Etil asetat/n-hekzan (3:2) çözücü karışım ile yapılan TLC kontrolleri ile reaksiyonun tamamlandığı saptandı. Benzenin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla elde edilen kristaller etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

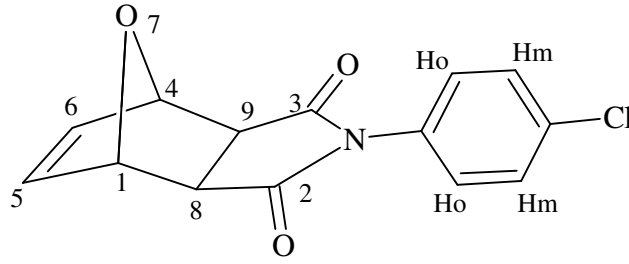
Beyaz renkli parlak kristaller, en.164-166 °C; R_f = 0.59; verim %72.

(Kaynak verisi; Li-Ping Deng, 2005, en.166-167 °C; verim % 69)



Şekil 6.9 Bileşik 6'nın moleküler modeli.

6.3.2.1 Bileşik 6' nın Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3092$ ve 3044 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2999 ve 2952 (alifatik, CH gerilimleri), 1777 ve 1716 (C=O gerilimleri), 1590 ve 1491 (aromatik, C=C gerilimleri), 1462 , 1455 ve 1383 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1186 (gergin halkada, C-O gerilimi), 1091 (C-N salınımı), 728 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

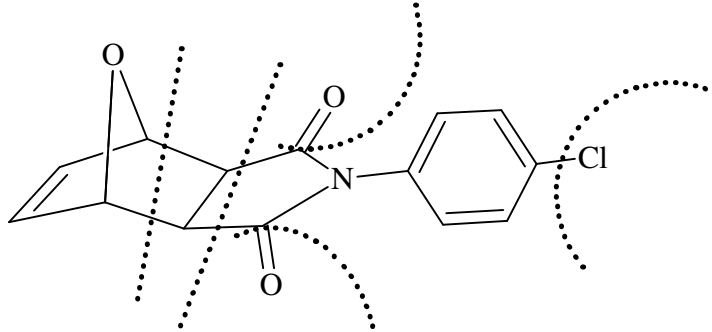
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 2.99$ (s, 2H, H_8 ve H_9), 5.37 (s, 2H, H_1 ve H_4), 6.55 (s, 2H, H_5 ve H_6), 7.24 - 7.29 (d, 2H, $J=8.58$ Hz, aromatik Ho), 7.42 - 7.48 (d, 2H, $J=8.58$ Hz, aromatik Hm).

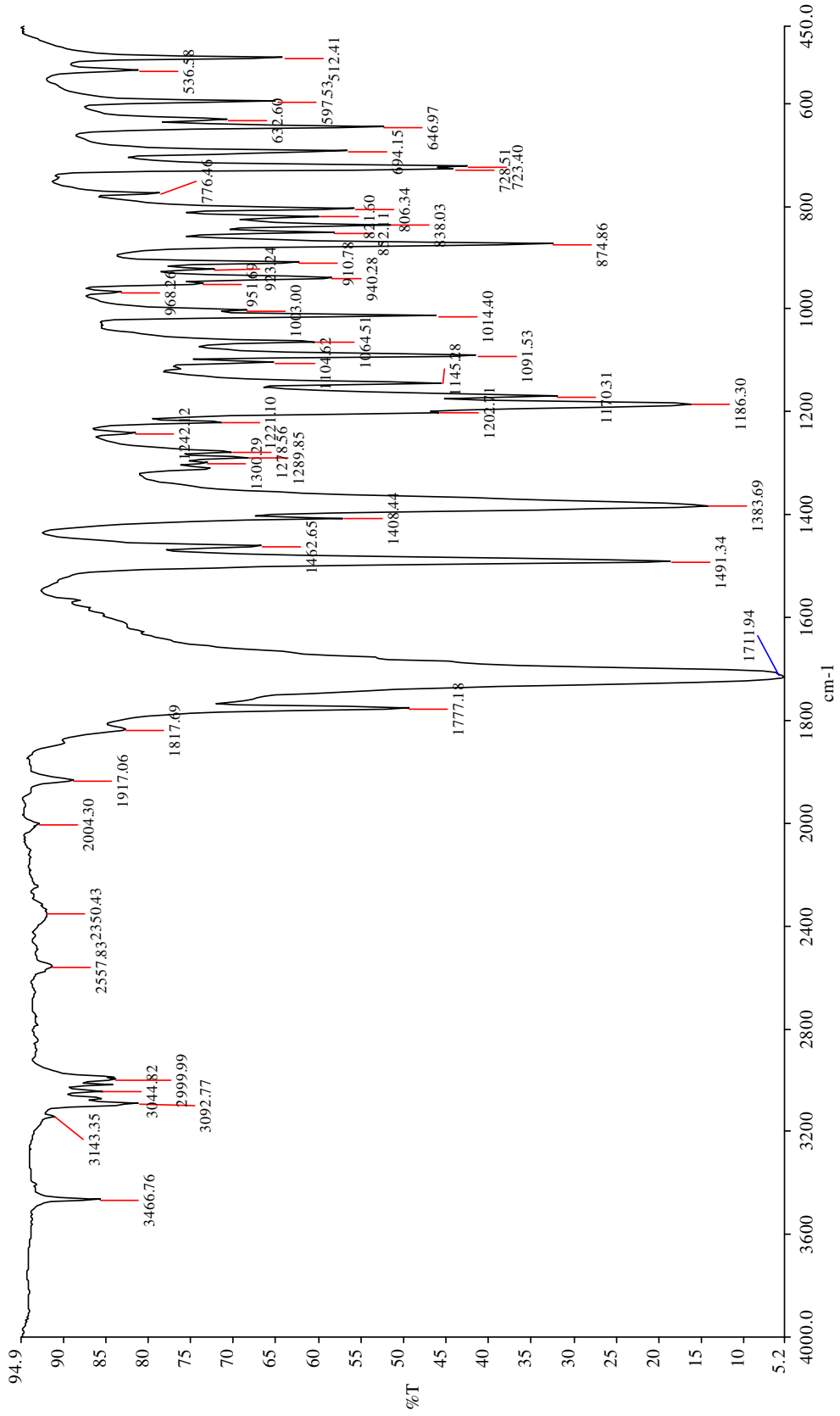
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 47.78$ (C_8 ve C_9), 81.51 ve 81.68 (C_1 ve C_4), 128.02 (C_m), 129.56 (C_o), 130.40 ($\text{C}_q\text{-Cl}$), 134.80 ($\text{C}_q\text{-N}$), 136.84 (C_5 ve C_6), 175.25 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 60.99 ; H, 3.66 ; N, 5.08)

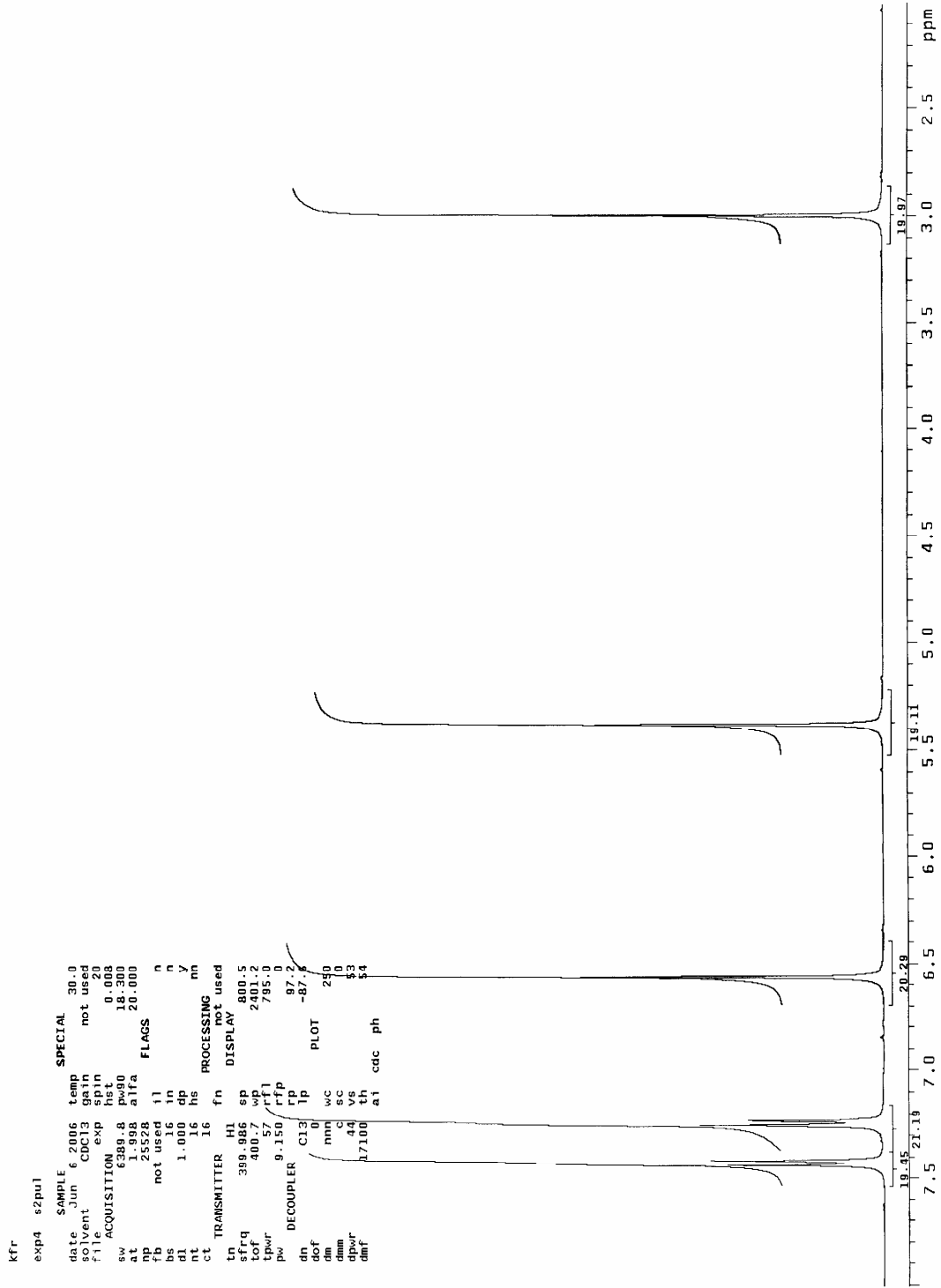
Bulunan % (C, 60.91 ; H, 3.65 ; N, 5.10)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 207$ [N-(4-Klorofenil)maleimid, $C_{10}H_6ClNO_2$, 100], 179 ($C_{10}H_6ClNO_2 - CO$, 5), 153 ($C_9H_6ClNO - C_2H_2$, 14), 125 ($C_7H_4ClNO - CO$, 16), 90 ($C_6H_4N^+$, 18)

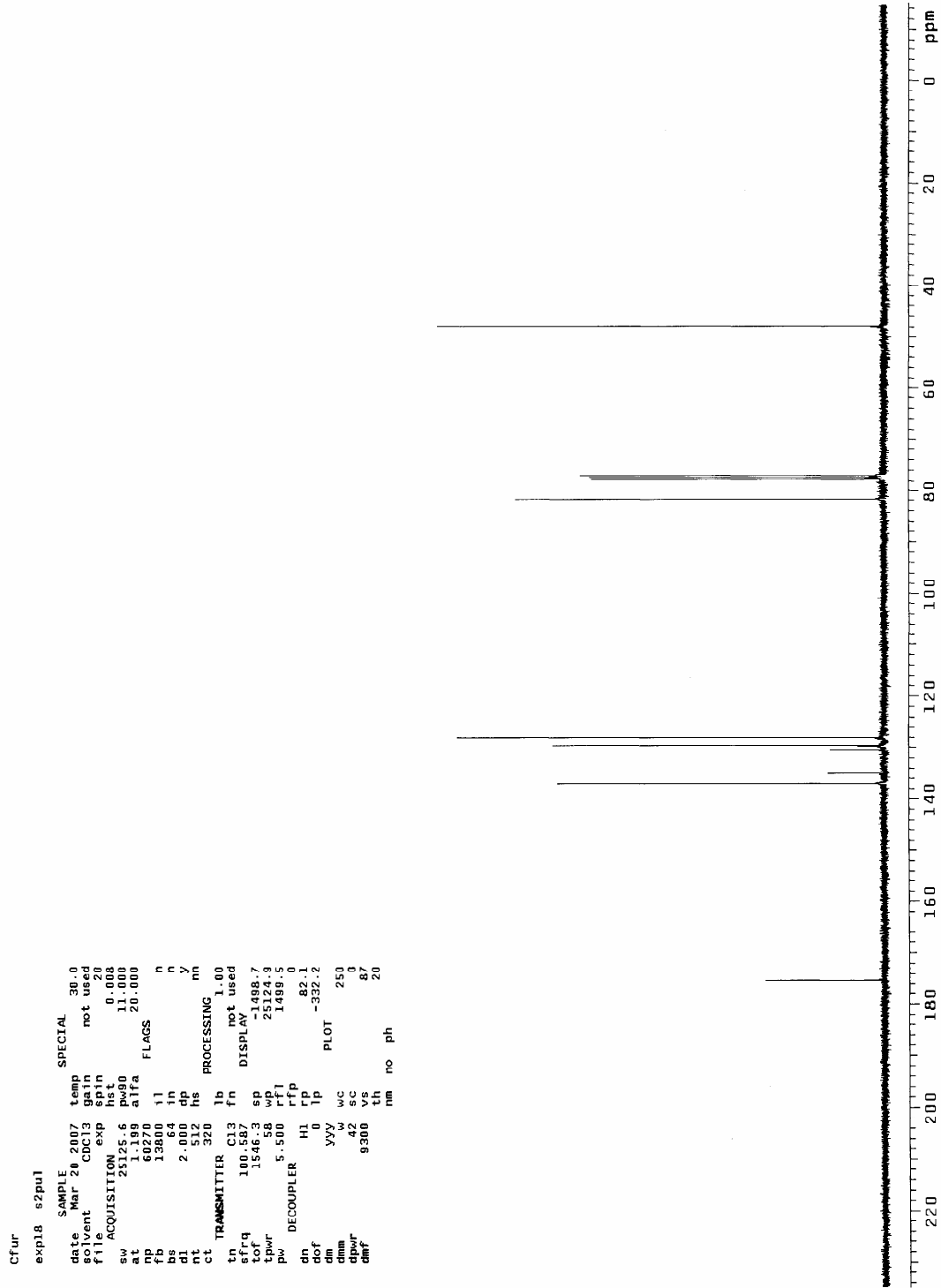




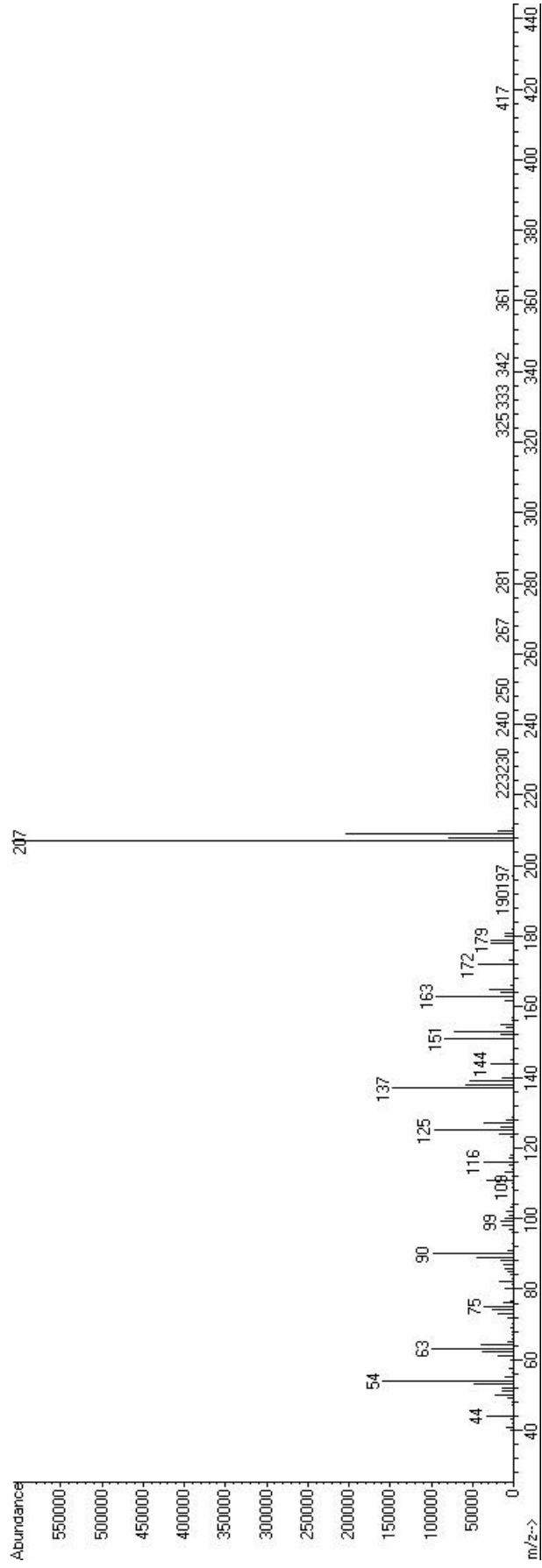
Şekil 6.10 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.11 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.12 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



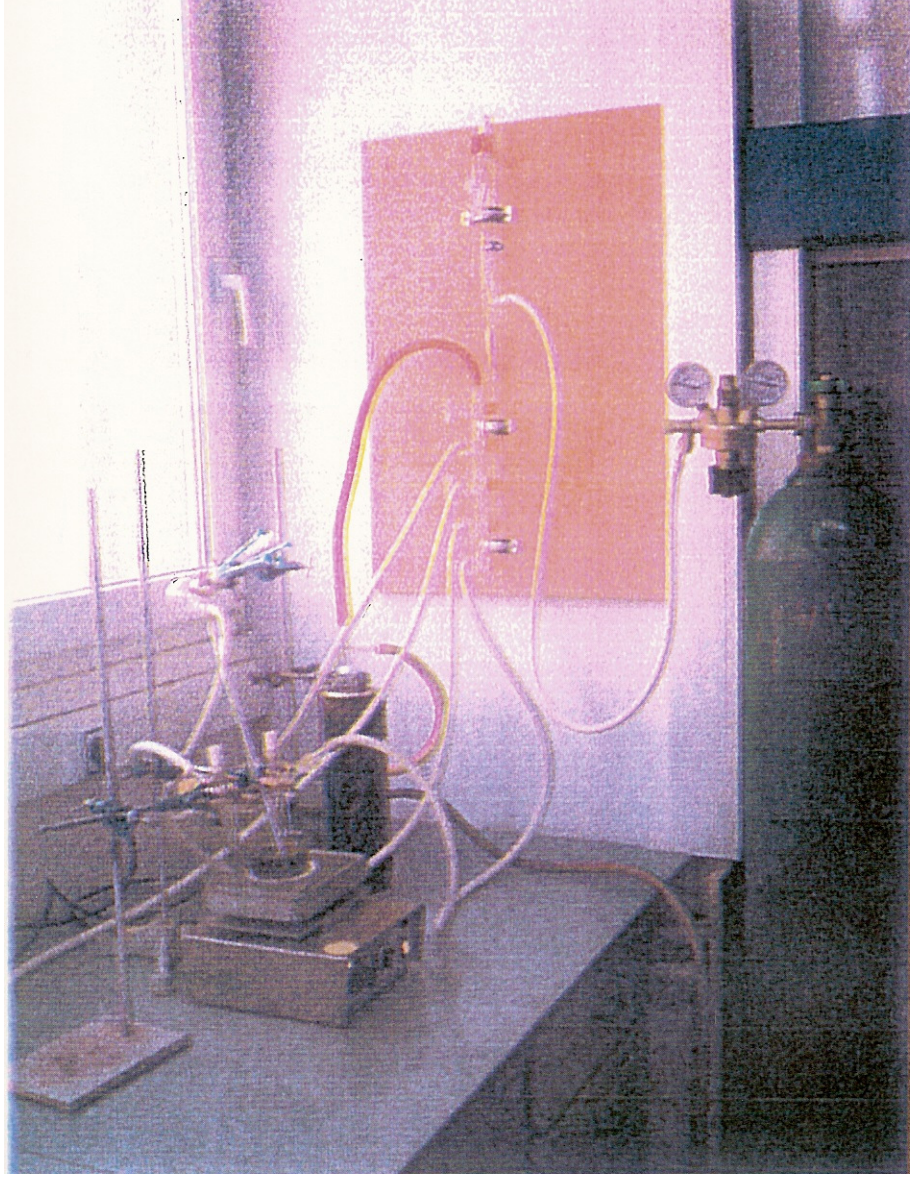
Şekil 6.13 Bileşik 6'nın GC MS spektrumu.

6.4 Bileşik 5 ve 6'nın İndirgen Heck Reaksiyonları

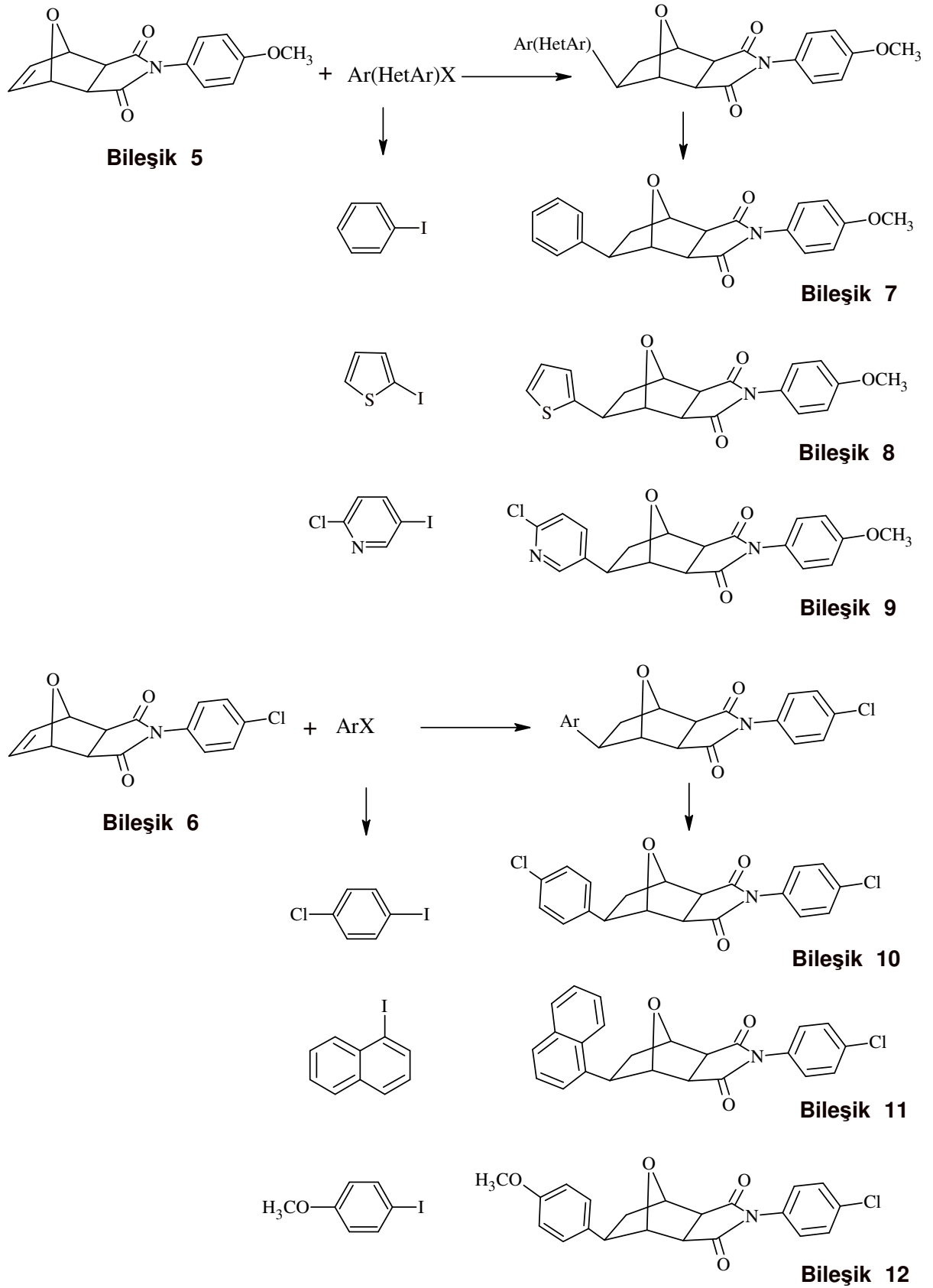
Genel Yöntem

Hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.110 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65 °C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1mmol), aril- yada hetaril halojenür (1.5 mmol), trietilamin (Et_3N , 0.48 mL, 3.50 mmol) ve formik asid (HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar (8-24 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

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

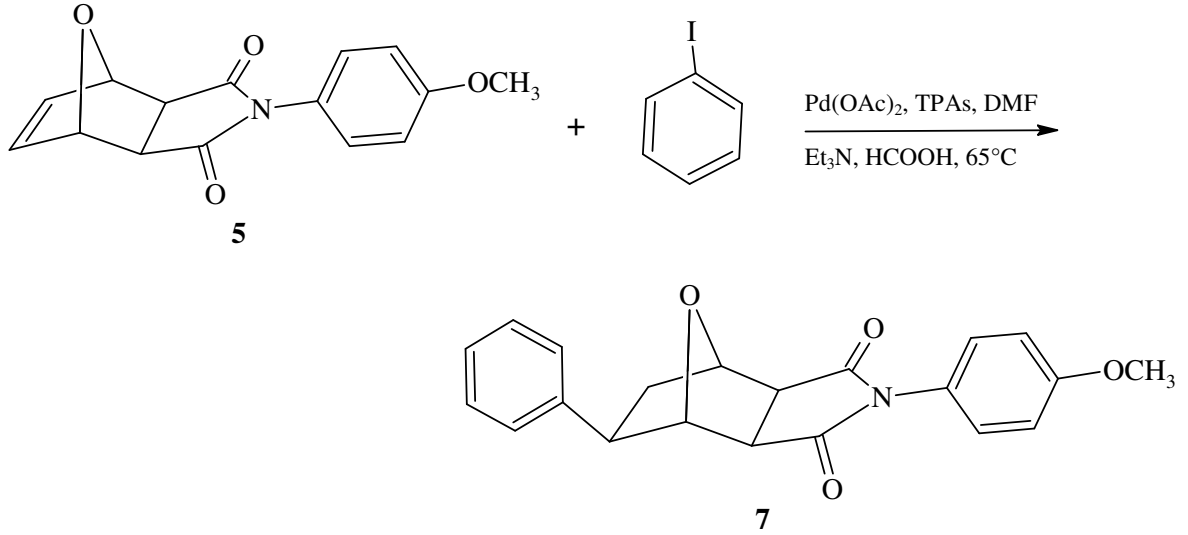


Şekil 6.14 Schlenk sisteminin görünümü.



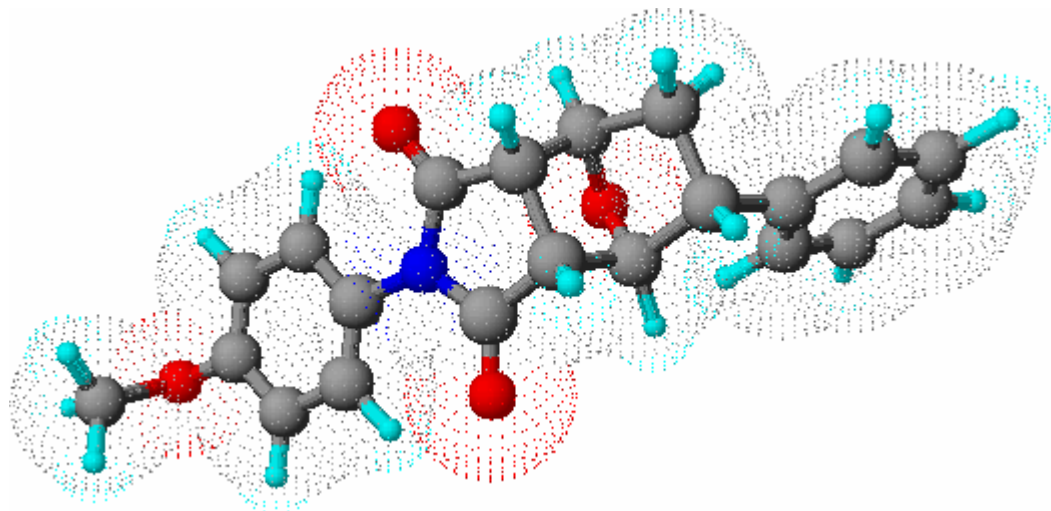
Şekil 6.15 Hidroarilasyon ürünlerinin toplu gösterimi.

6.4.1 N-(4-Metoksifenil)-ekzo-5-fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 7, C₂₁H₁₉NO₄)



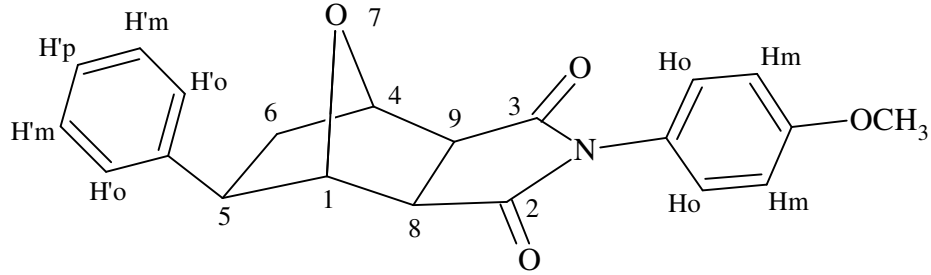
Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 5 ile iyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile en uygun çözücü olarak belirlenen etil asetat/n-hekzan (3:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 241°C; R_f=0.61; verim % 63.



Şekil 6.16 Bileşik 7'nin moleküler modeli.

6.4.1.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3085$ ve 3012 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2922 (alifatik C-H gerilimi), 1709 (C=O gerilimi), 1605 ve 1512 (aromatik, C=C gerilimi), 1437 ve 1396 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1254 (C-OCH₃ gerilimi), 1198 (C-O gergin halka gerilimi), 1024 (C-N salınımı), 880 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 772 ve 737 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

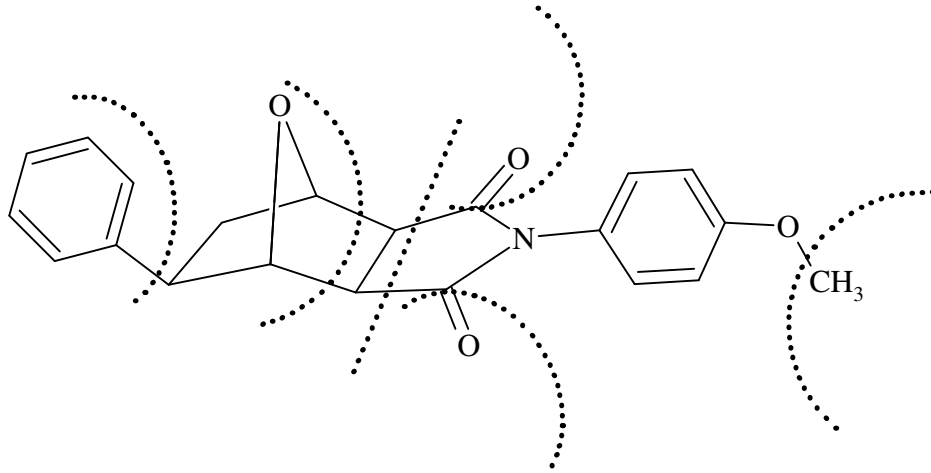
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.99$ - 2.04 (m, 1H, H_{6-endo}), 2.26 - 2.31 (dd, $J=9.27$ Hz ; 3.91 Hz, 1H, H_{6-ekzo}), 3.06 - 3.09 (dd, $J=4.88$ Hz ; 3.91 Hz, 1H, H_{5-endo}), 3.12 - 3.14 (d, $J=6.83$ Hz, 1H, H₈), 3.14 - 3.18 (d, $J=7.32$ Hz, 1H, H₉), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.90 (s, 1H, H₄), 5.12 - 5.14 (d, $J=4.86$ Hz, 1H, H₁), 6.97 - 6.95 (d, $J=9.28$ Hz, 2H, aromatik H_m), 7.16 - 7.19 (d, $J=8.79$ Hz, 2H, aromatik H_o). 7.23 - 7.32 (m, 5H, aromatik H_o, H_m, H_p) ppm.

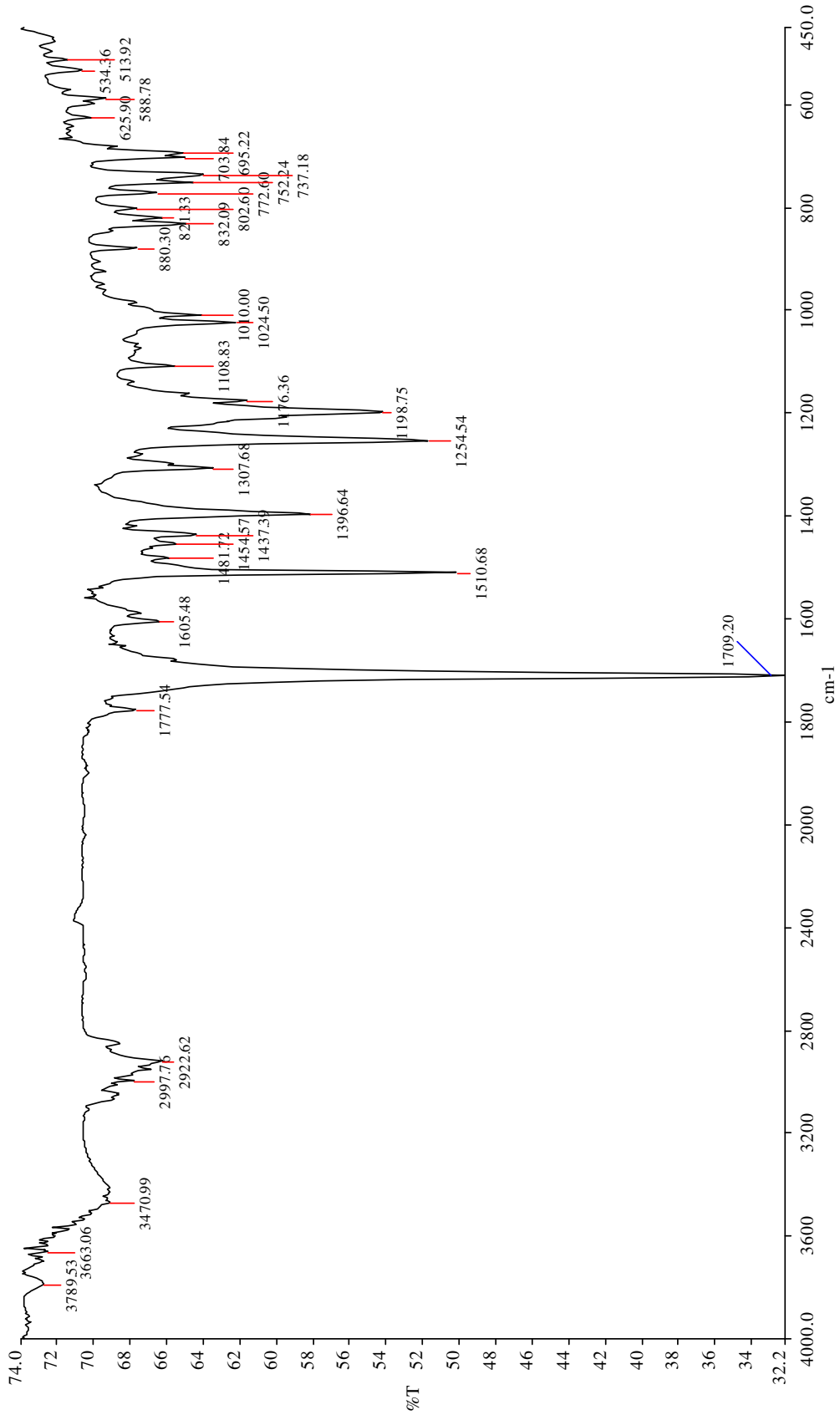
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 40.32$ (C₆), 47.68 (C₅), 49.99 (C₈), 50.38 (C₉), 55.71 (OCH₃), 79.81 (C₁), 85.46 (C₄), 114.77 (C_m), 124.63 (C_o), 127.10 , 127.34 (C_o, C_p), 127.92 (C_{q-N}), 128.92 (C_m), 144.24 (C_{q-C}₅), 159.91 (C_{q-O}), 176.33 (C=O), 176.62 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan %(C, 66.41 ; H, 4.83 ; N, 5.16)

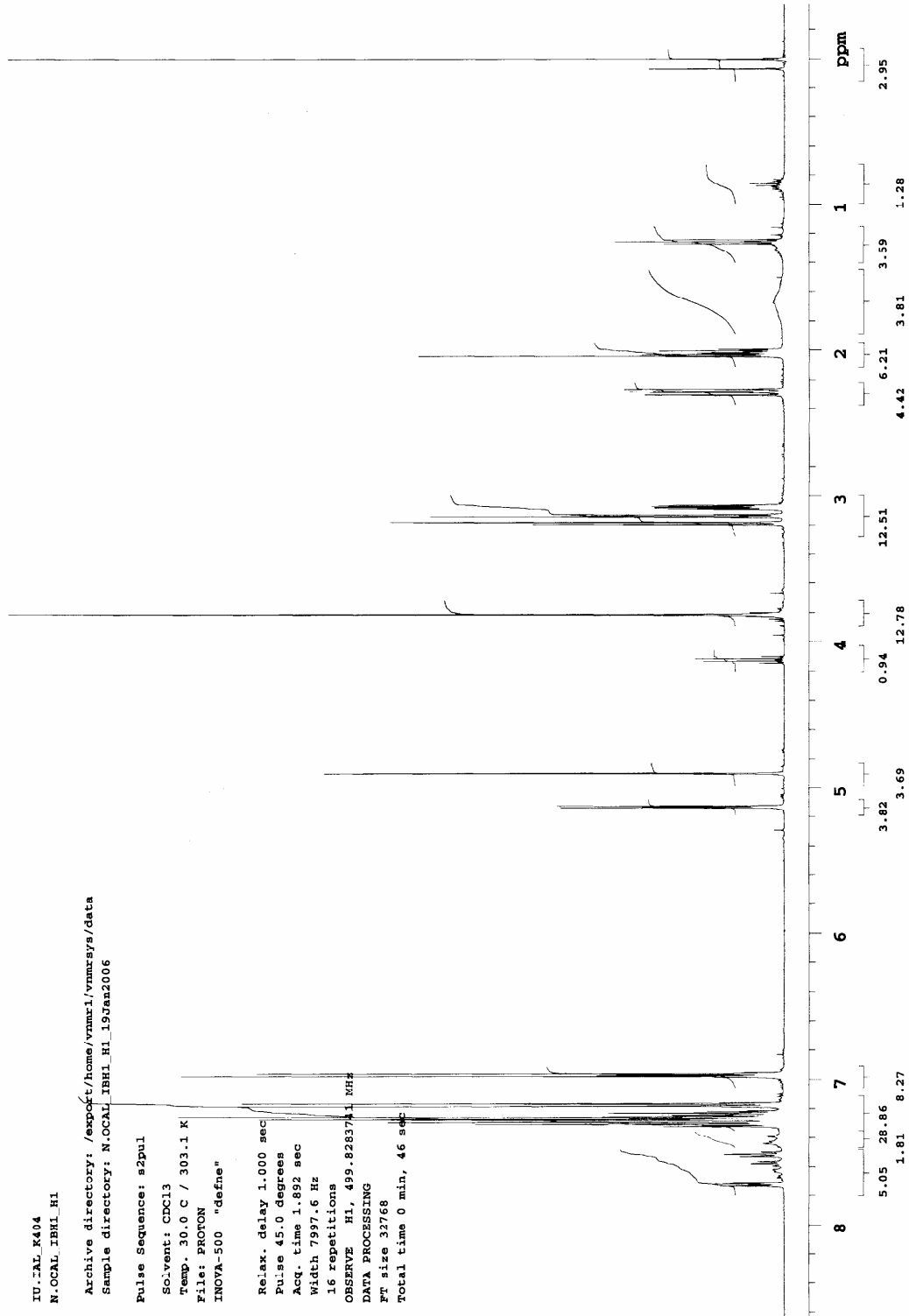
Bulunan %(C, 66.45 ; H, 4.82 ; N, 5.14)

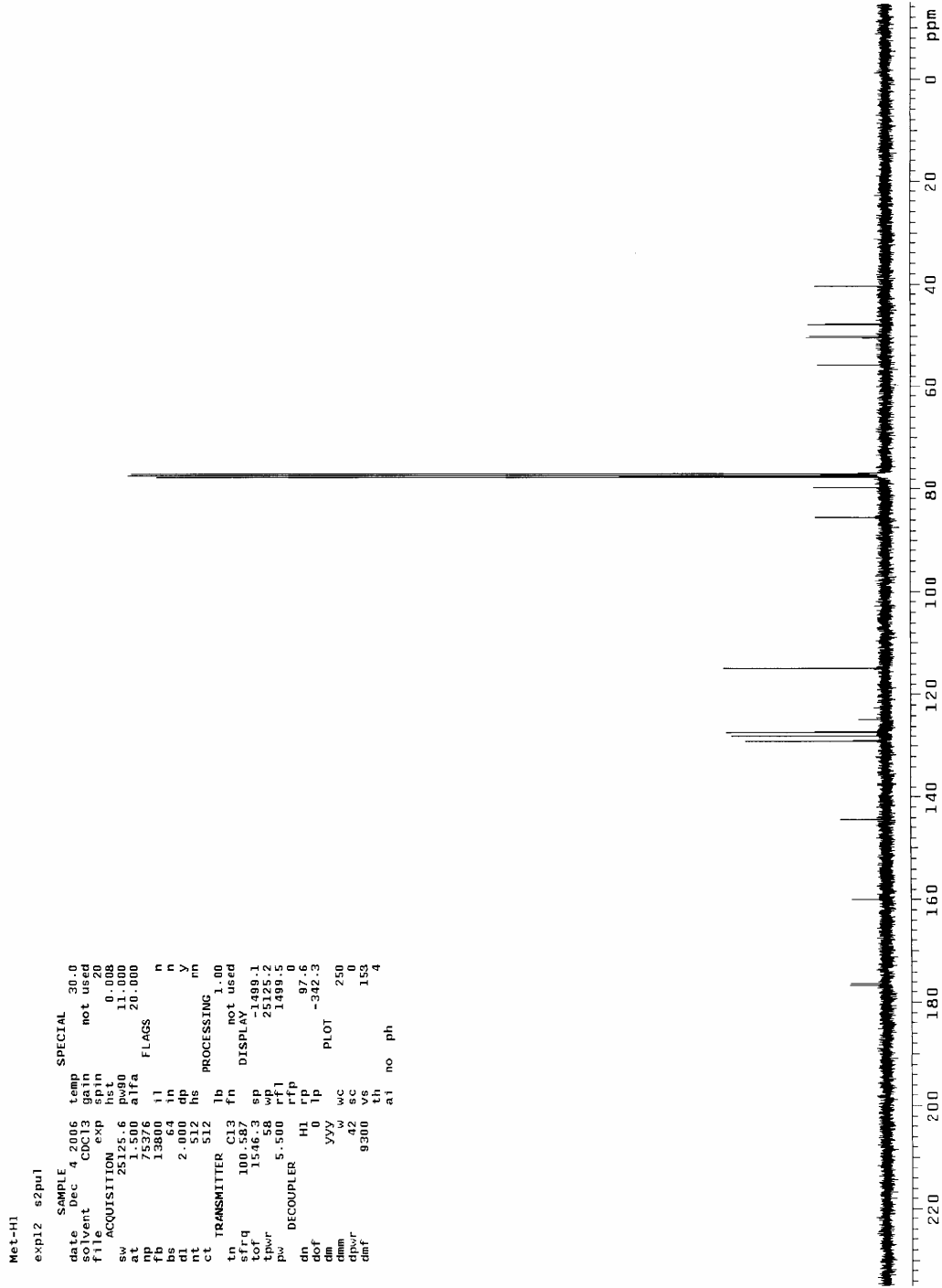
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 349$ (M^+ , $C_{21}H_{19}NO_4$, 100), 320 ($C_{21}H_{19}NO_4-CO$, 12), 203 [N-(4-metoksifenil)maleimid, $C_{11}H_9NO_3$, 18], 188 ($C_{11}H_9NO_3-CH_3$, 6), 134 ($C_9H_8NO_2^+-C_2H_2$, 22), 106 ($C_7H_4NO_2^+-CO$, 13), 91 ($C_6H_4O^+$, 12), 78 ($C_6H_5^+$, 9).



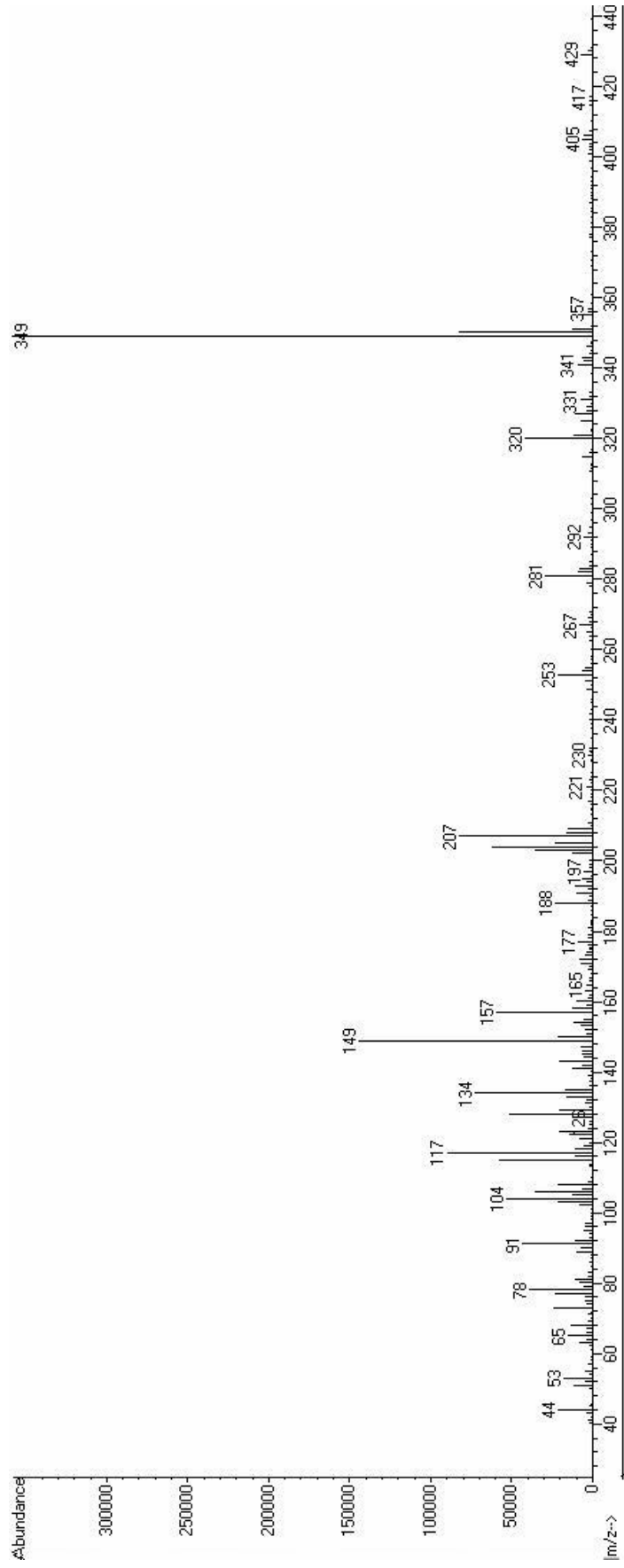


Şekil 6.17 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (KBr).

Şekil 6.18 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

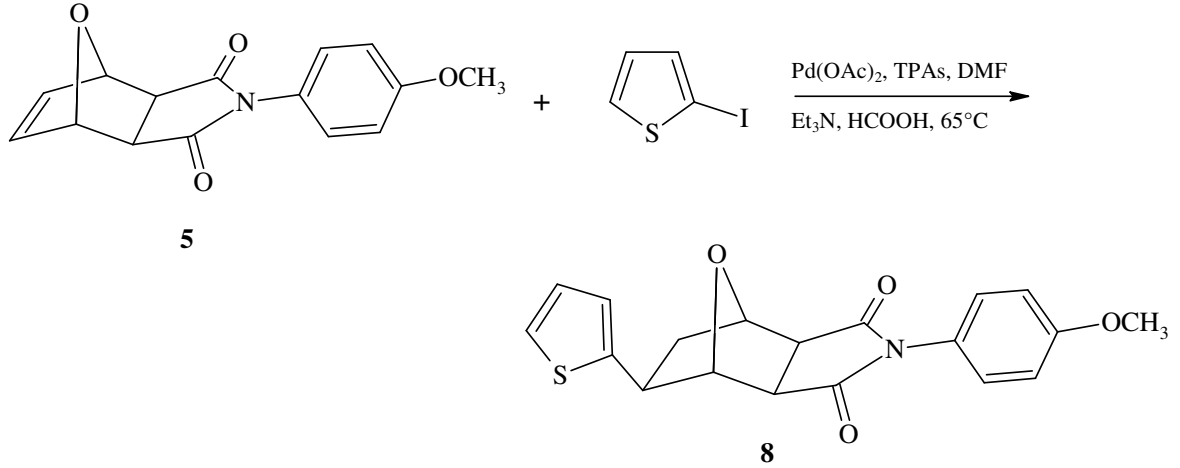


Şekil 6.19 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



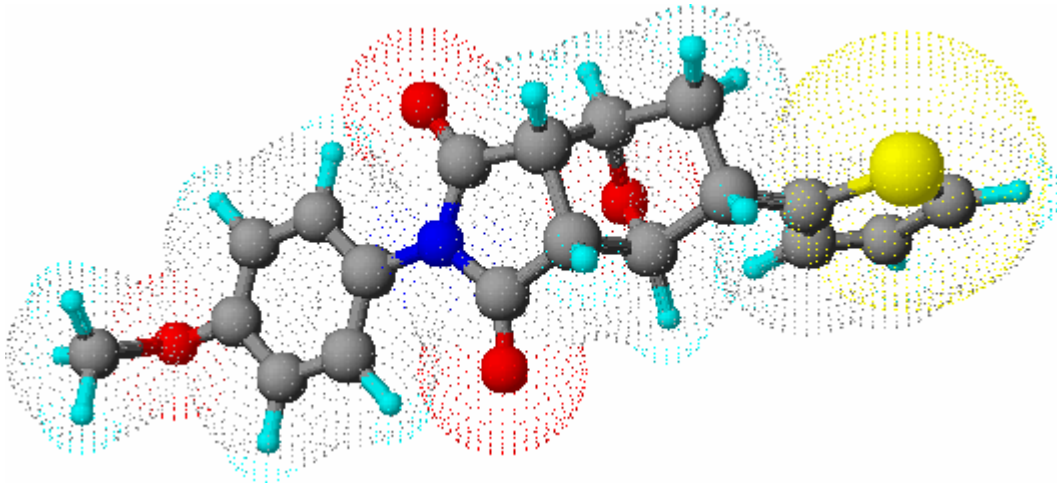
Şekil 6.20 Bileşik 7'nin GC MS spektrumu.

6.4.2 N-(4-Metoksifenil)-ekzo-5-(2-tiyenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 8, C₁₉H₁₇NO₄S)



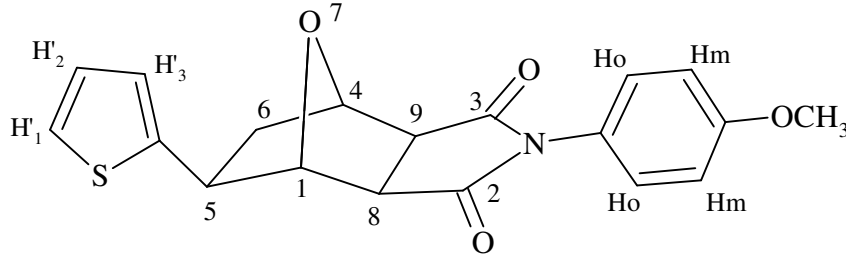
Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **5** ile 2-iyodotiyofenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (1:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.181 °C ; R_f = 0.49; verim % 48.



Şekil 6.21 Bileşik 8'in moleküler modeli.

6.4.2.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3073$ ve 3011 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2925 (alifatik C-H gerilimi), 1706 (C=O gerilimi), 1606 ve 1589 (aromatik, C=C gerilimleri), 1482 , 1437 ve 1394 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1254 (C-OCH₃ gerilimi), 1195 (C-O gergin halka gerilimi), 1025 (C-N salınımı), 827 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 709 ve 693 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

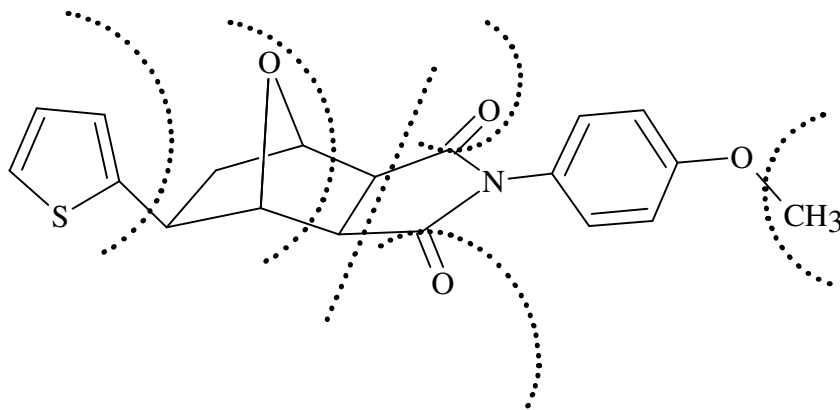
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.04$ - 2.12 (m, 1H, H₆-endo), 2.26 - 2.32 (dd, $J=8.97$ Hz ; 3.90 Hz, 1H, H₆-ekzo), 3.10 - 3.12 (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H₈), 3.17 - 3.19 (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H₉), 3.42 - 3.60 (dd, $J=4.68$ Hz ; 4.29 Hz, 1H, H₅-endo), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.91 (s, 1H, H₄), 5.21 - 5.43 (d, $J=5.46$ Hz, 1H, H₁), 6.84 - 6.88 (m, 1H, aromatik H), 6.92 - 6.99 (m, 3H, aromatik H), 7.15 - 7.18 (m, 3H, aromatik H) ppm.

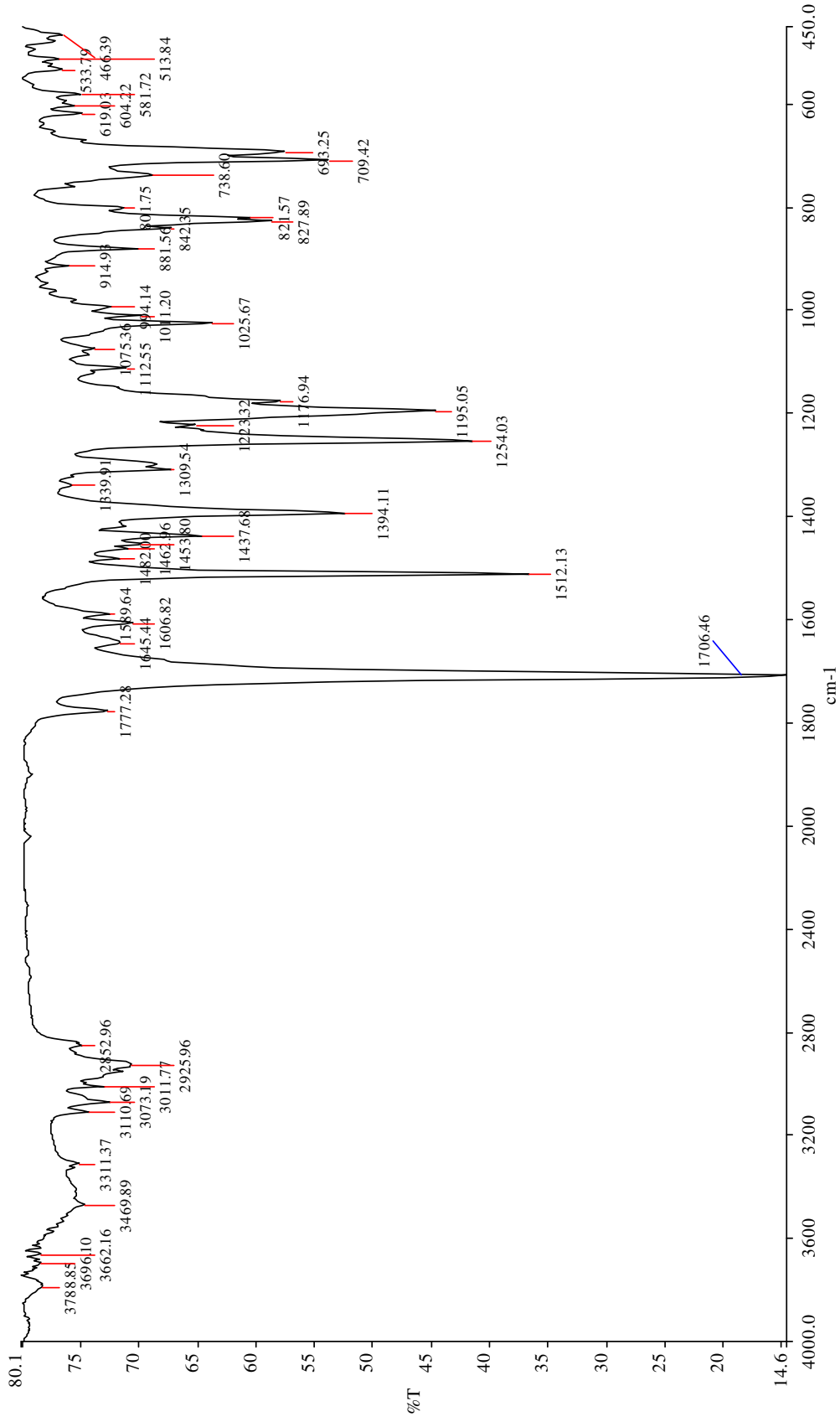
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 40.78$ (C₆), 43.21 (C₅), 49.66 (C₈), 49.76 (C₉), 55.71 (OCH₃), 79.69 (C₁), 85.62 (C₄), 114.77 (C_m), 124.16 (C_o), 124.37 , 124.56 ve 126.95 (C'₁, C'₂, C'₃), 127.93 (C_q-N), 147.26 (C_q-C₅), 159.94 (C_q-O), 176.35 (C=O), 176.19 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 64.21 ; H, 4.82 ; N, 3.94 ; S, 9.02)

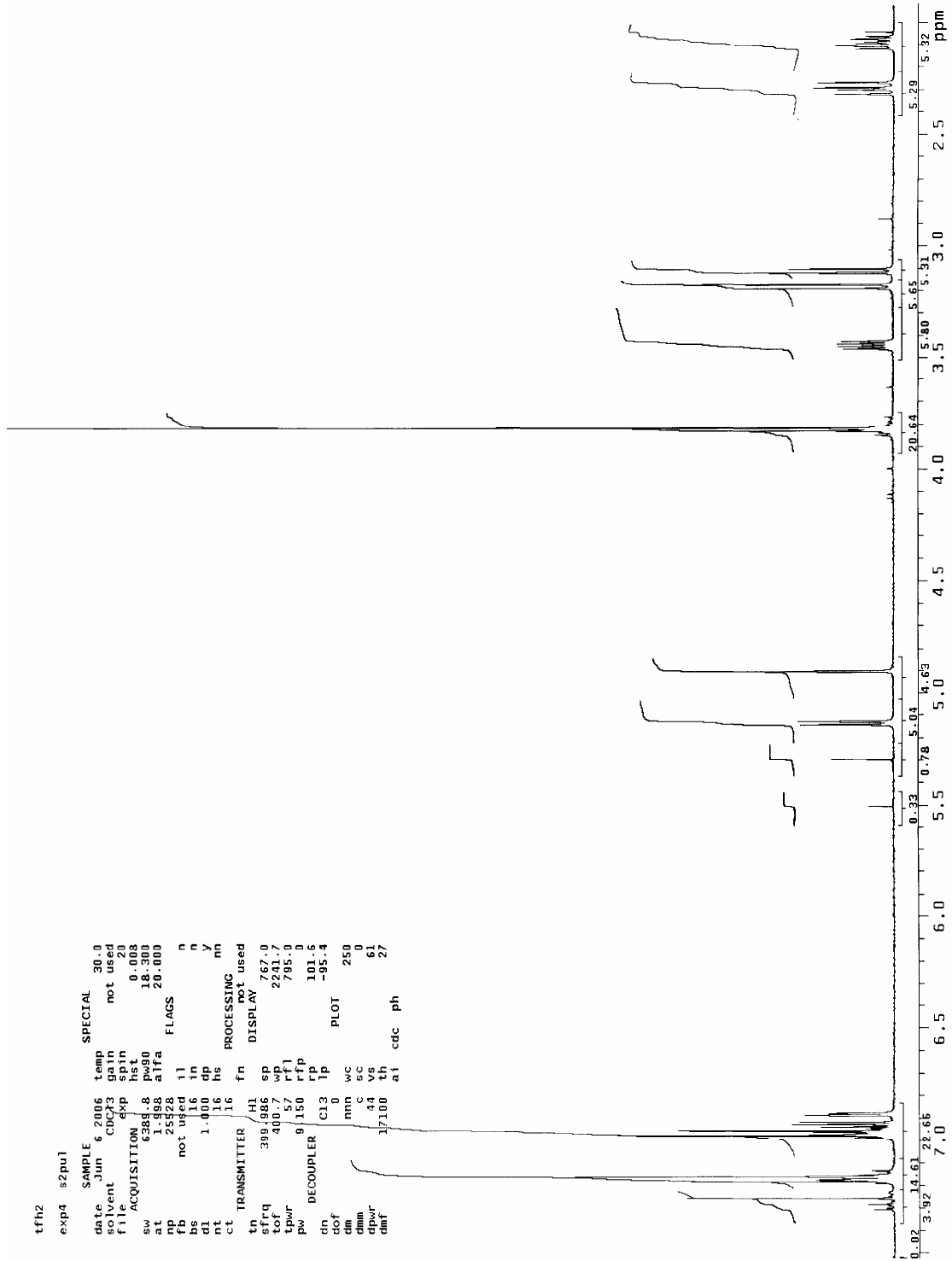
Bulunan % (C, 64.22 ; H, 4.81 ; N, 3.90 ; S, 7.15)

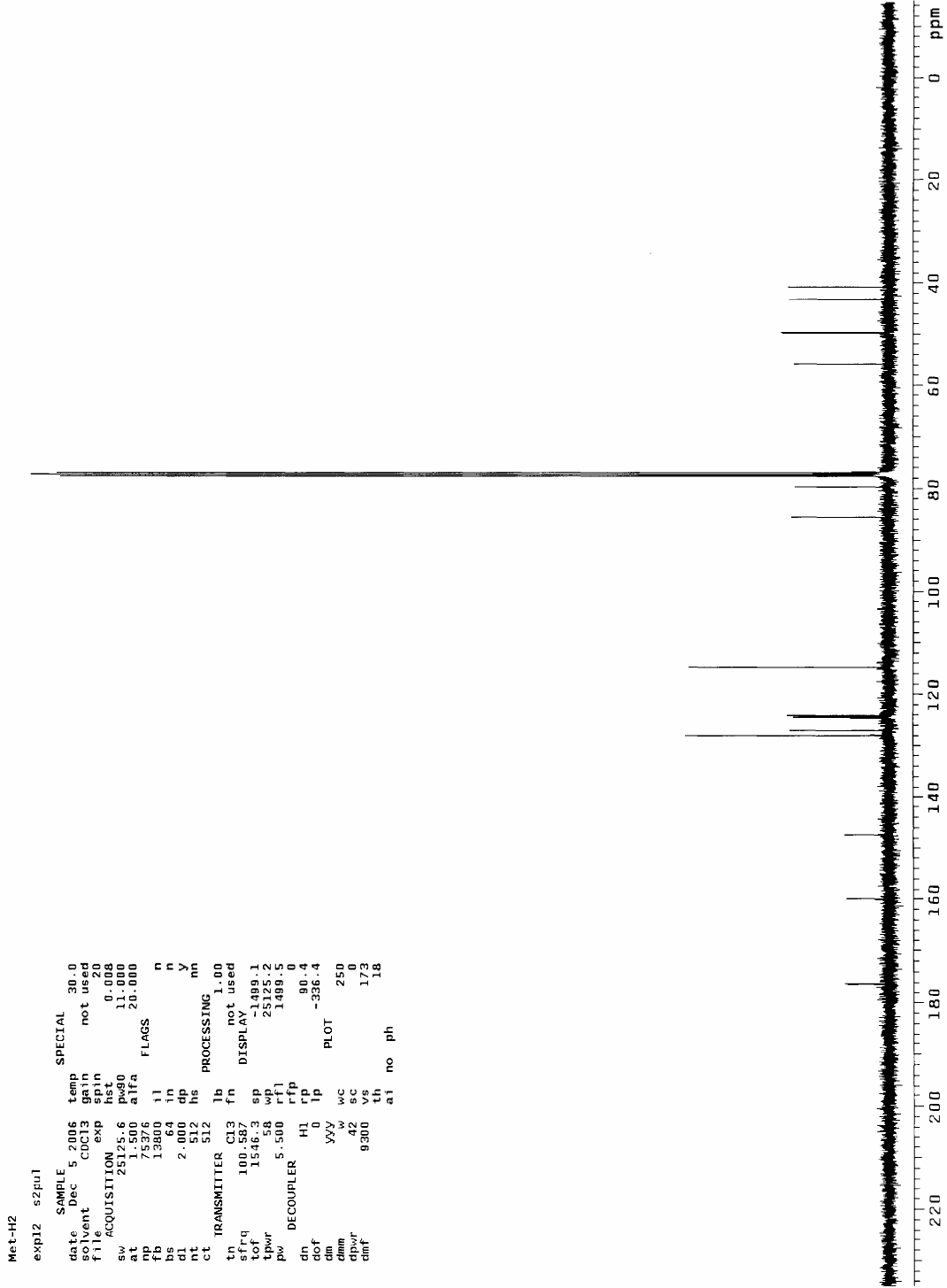
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 355$ (M^+ , $C_{19}H_{17}NO_4S$, 100), 327 ($C_{19}H_{17}NO_4S-CO$, 5), 203 [N-(4-metoksifenil)maleimid, $C_{11}H_9NO_3$, 30], 188 ($C_{11}H_9NO_3-CH_3$, 7), 162 ($C_9H_8NO_2^+$, 19), 149 (C_8H_4OS , 48) 134 ($C_9H_8NO_2^+-C_2H_2$, 30), 106 ($C_7H_4NO_2^+-CO$, 11), 92 ($C_6H_4O^+$, 6).

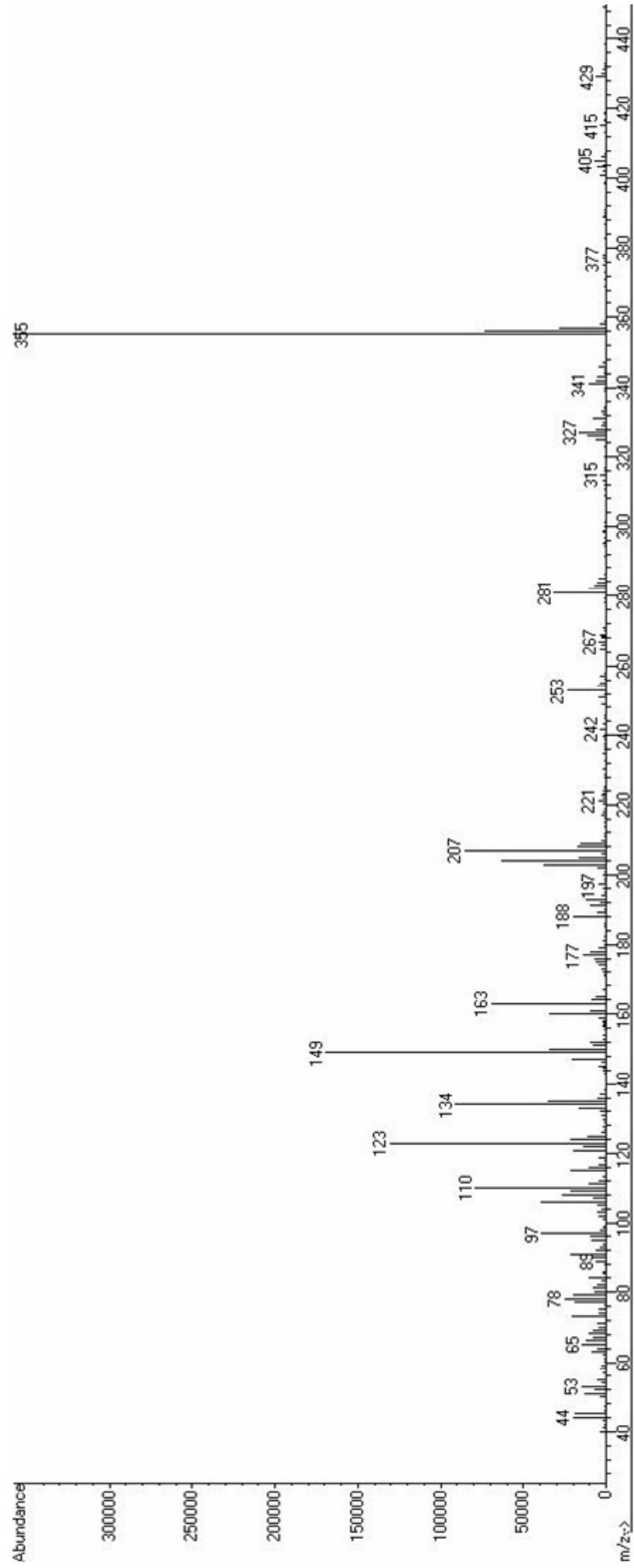




Şekil 6.22 Bileşik 8'in FTIR spektrumu (KBr).

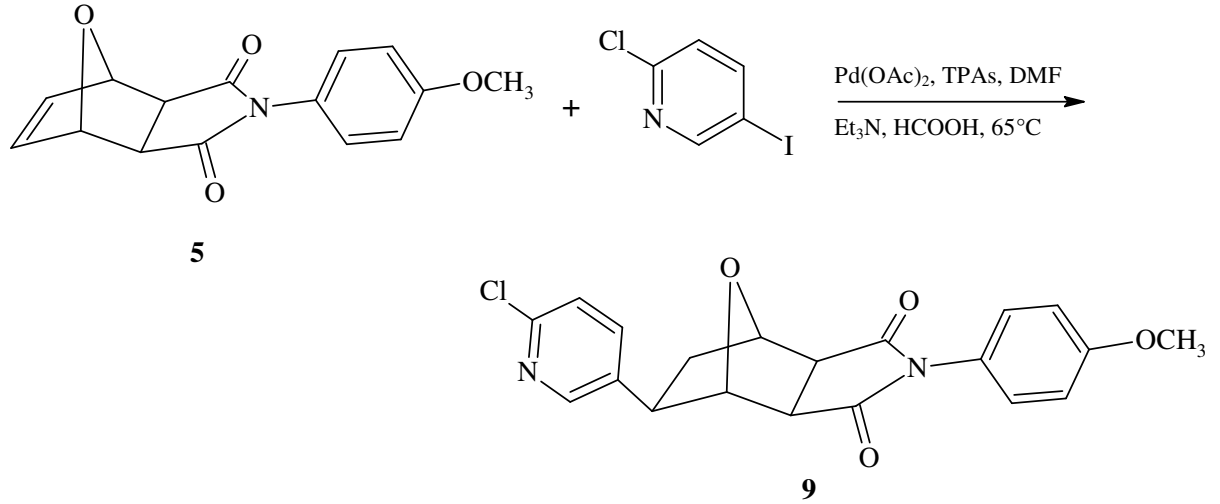
Şekil 6.23 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 6.24 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



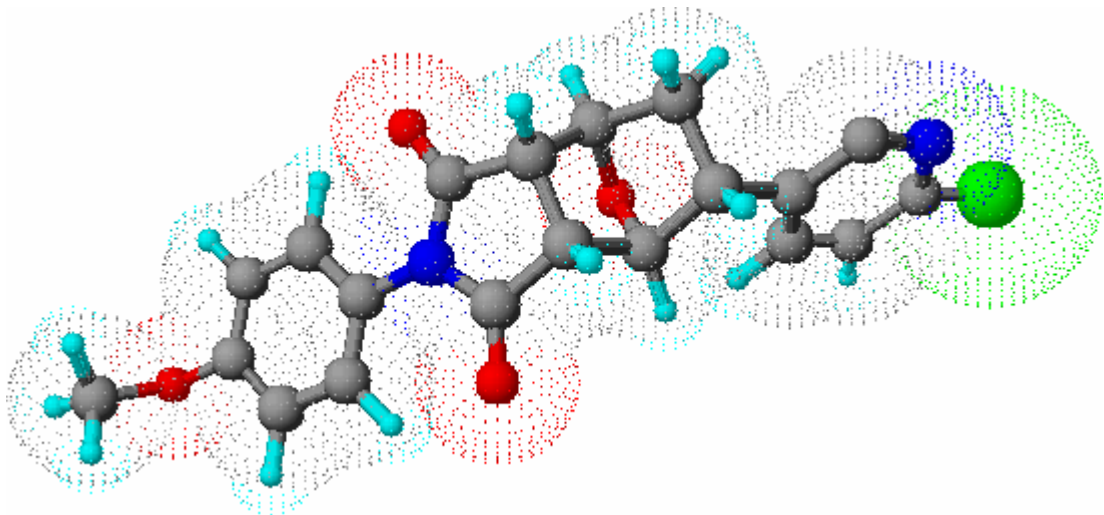
Şekil 6.25 Bileşik 8'in GC MS spektrumu.

6.4.3 N-(4-Metoksifenil)-ekzo-5-(6-kloro-3-piridinil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 9, C₂₀H₁₇ClN₂O₄)



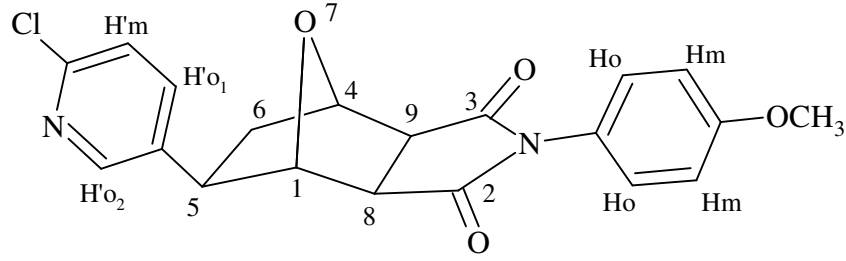
Bileşik 9, Bileşik 5 ve 2-kloro-5-iyodopiridinden, hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yönteminde belirtildiği şekilde hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (4:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 192 °C, R_f=0.51, verim % 75.



Şekil 6.26 Bileşik 9'un moleküler modeli

6.4.3.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3010$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2973 ve 2840 (alifatik C-H gerilimleri), 1708 (C=O gerilimi), 1608 ve 1584 (aromatik, C=C gerilimi), 1564 (piridin halkası, C=N gerilimi), 1457, 1444 ve 1392 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1252 (C-OCH₃ gerilimi), 1192 (C-O gergin halka gerilimi), 1106 (C-N salınımı), 827 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

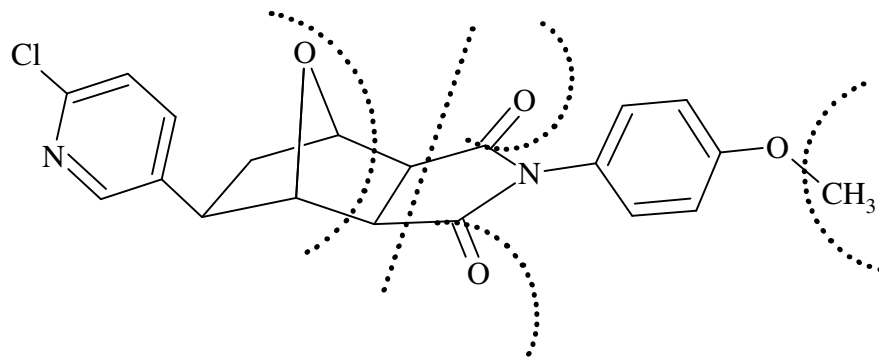
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.88-1.94$ (m, 1H, H_{6-endo}), 2.30-2.36 (dd, $J=8.8$ Hz ; 4.0 Hz, 1H, H_{6-ekzo}), 3.08-3.12 (dd, $J=4.8$ Hz, 4.4 Hz ; 1H, H_{5-endo}), 3.14-3.16 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H₈), 3.19-3.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H₉), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (s, 1H, H₁), 5.15-5.16 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, H₄), 6.95-6.98 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, aromatik Hm), 7.15-7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, aromatik Ho), 7.27-7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, aromatik H'm), 7.61-7.63 (dd, $J=2.4$ Hz ; 6.0 Hz, 1H, aromatik H'o₁), 8.26-8.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, aromatik H'o₂) ppm,

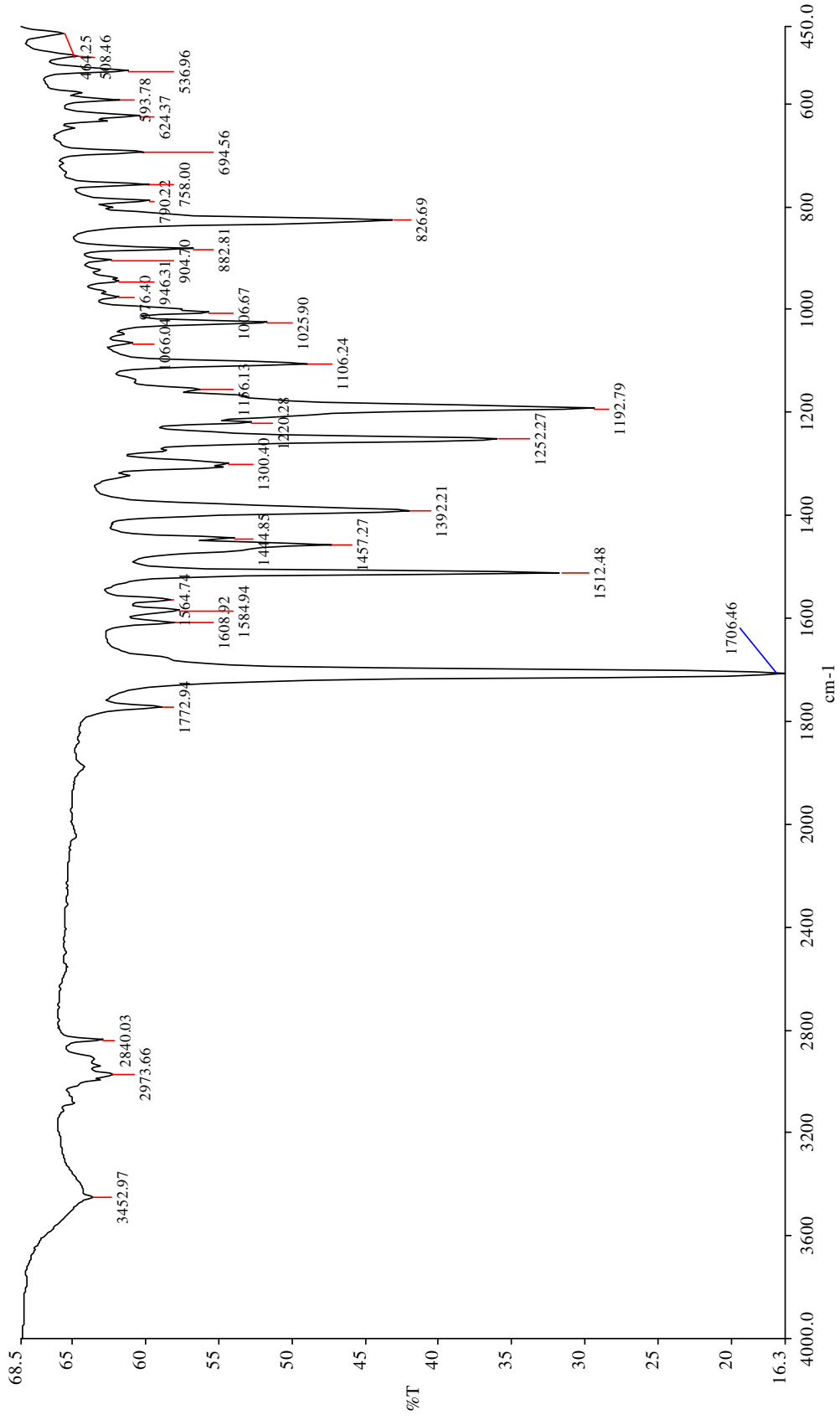
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 40.07$ (C₆), 44.09 (C₅), 49.54 (C₈), 49.79 (C₉), 55.48 (OCH₃), 79.44 (C₁), 84.74 (C₄), 114.52 (C_m), 124.09 (C_{q-N}), 124.50 (C'm), 127.62 (C_o), 137.31 (C'o₁), 138.47 (C_{q-C}₅), 148.50 (C'o₂), 150.15 (C_{q-Cl}), 159.69 (C_{q-O}), 175.68 (C=O), 175.97 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan %(C, 62.42 ; H, 4.45 ; N, 7.28)

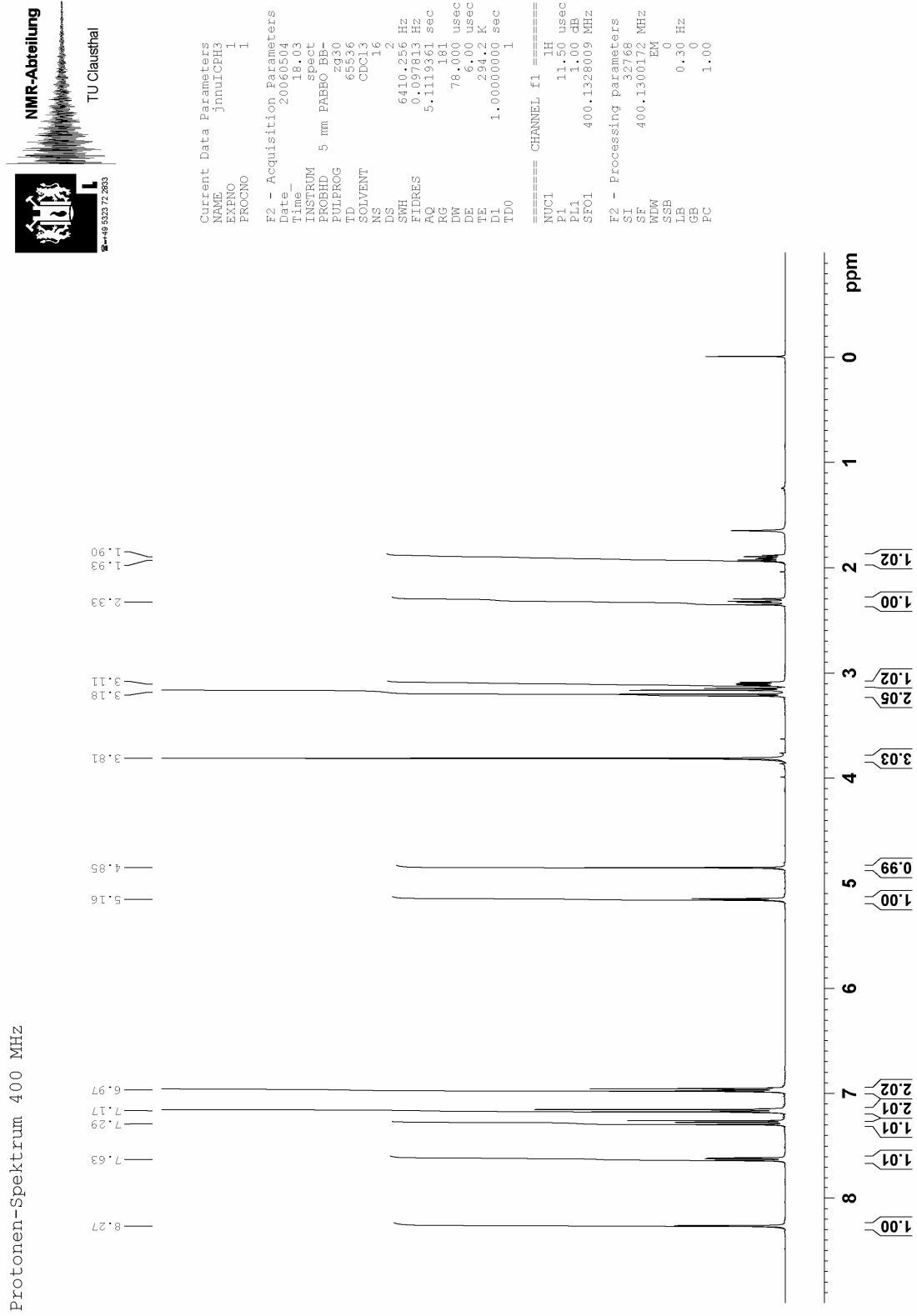
Bulunan %(C, 62.56 ; H, 4.46 ; N, 7.39)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 382$ (M^+ , $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$, 100), 354 ($C_{20}H_{17}ClN_2O_4-CO$, 16), 179 (C_9H_6ClNO , 11), 150 ($C_{10}H_9NO_2^+-C_2H_2$, 91), 135 ($C_8H_7NO_2^+-CH_3$, 49), 106 ($C_7H_4NO_2^+-CO$, 17), 91 ($C_6H_5N^+$, 10).



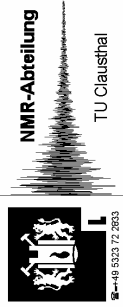


Şekil 6.27 Bileşik 9'un FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.28 Bileşik 9'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

gs-H, H-COSY



TU Clausthal

```
Current Data Parameters
NAME      jnnuicph3
EXPNO     5
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date      20060504
Time      23.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm FAREP
PULPROG   zgpg30
TD         2048
SOLVENT   CDCl3
NS         2
DS         2
SWH        5580.357 Hz
FIDRES     2.724784 Hz
AQ         0.1836404 sec
RG         89.100
DE         6.00 usec
TE         294.2 K
d0         0.0000300 sec
d1         1.4869198 sec
d2         0.0000000 sec
d16        0.0001000 sec
IN0        0.00017851 sec

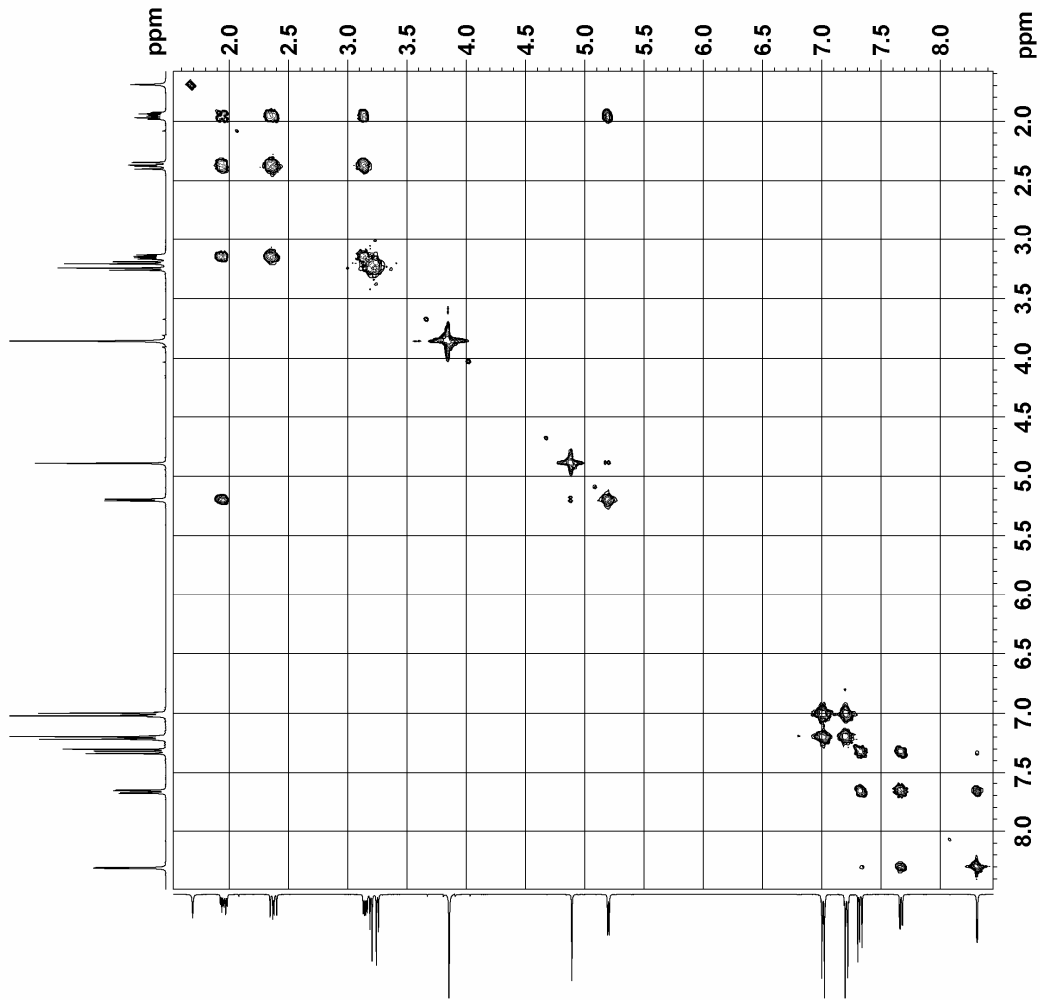
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         11.50 usec
PL1        1.00 dB
SFO1       400.1324008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GEZ1       10.00 %
P2         11.50 usec
P3         11.50 usec
P4         1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0        51
SI          1924
SF         400.1300000 MHz
WDW         SINE
SSB         0
GB          0
PC          1.40

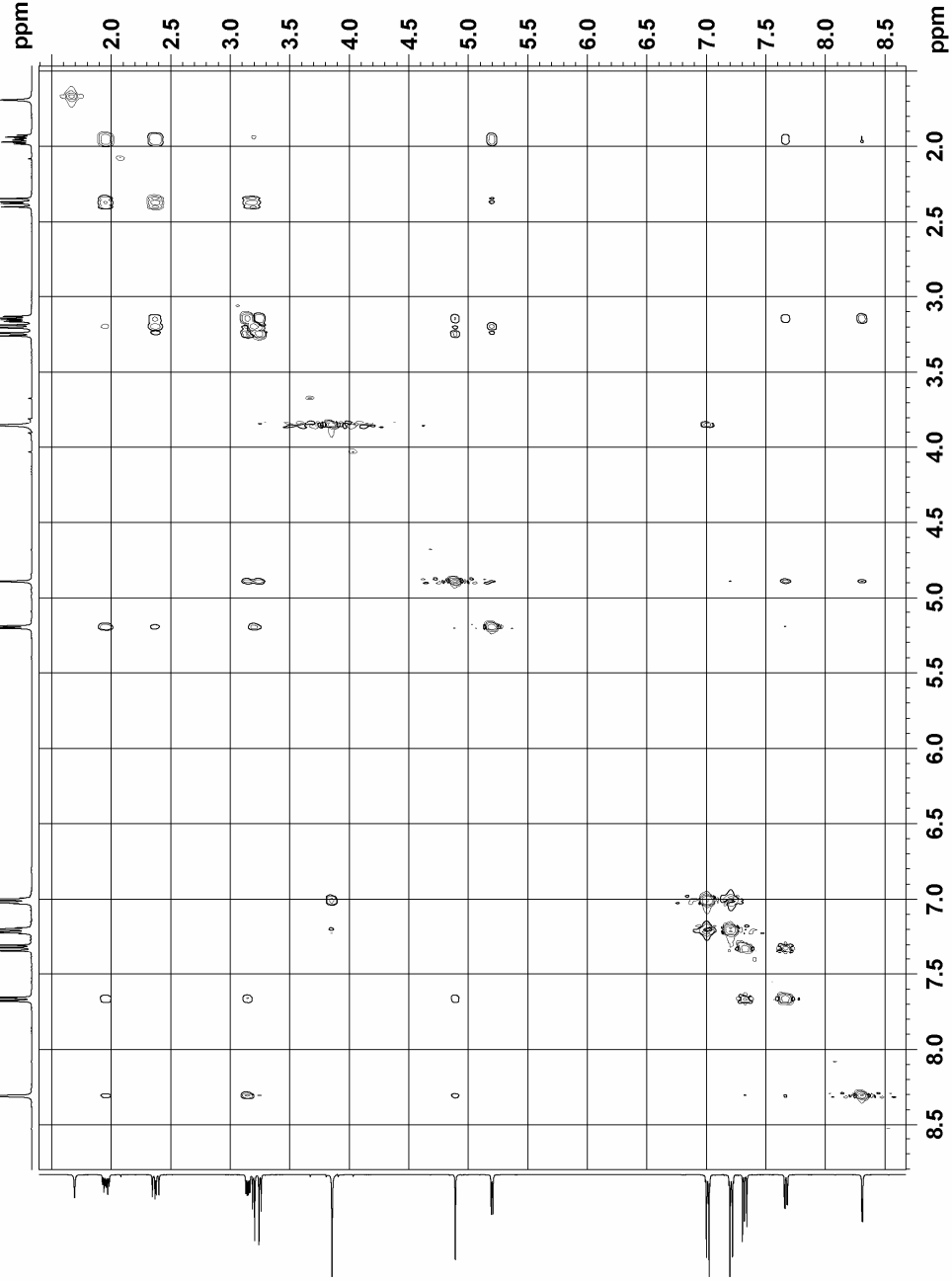
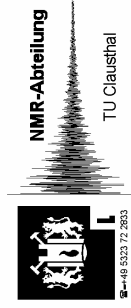
F2 - Processing parameters
SI          1924
SF         400.1300000 MHz
WDW         SINE
SSB         0
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          1924
SF         400.1300000 MHz
WDW         SINE
SSB         0
GB          0
```



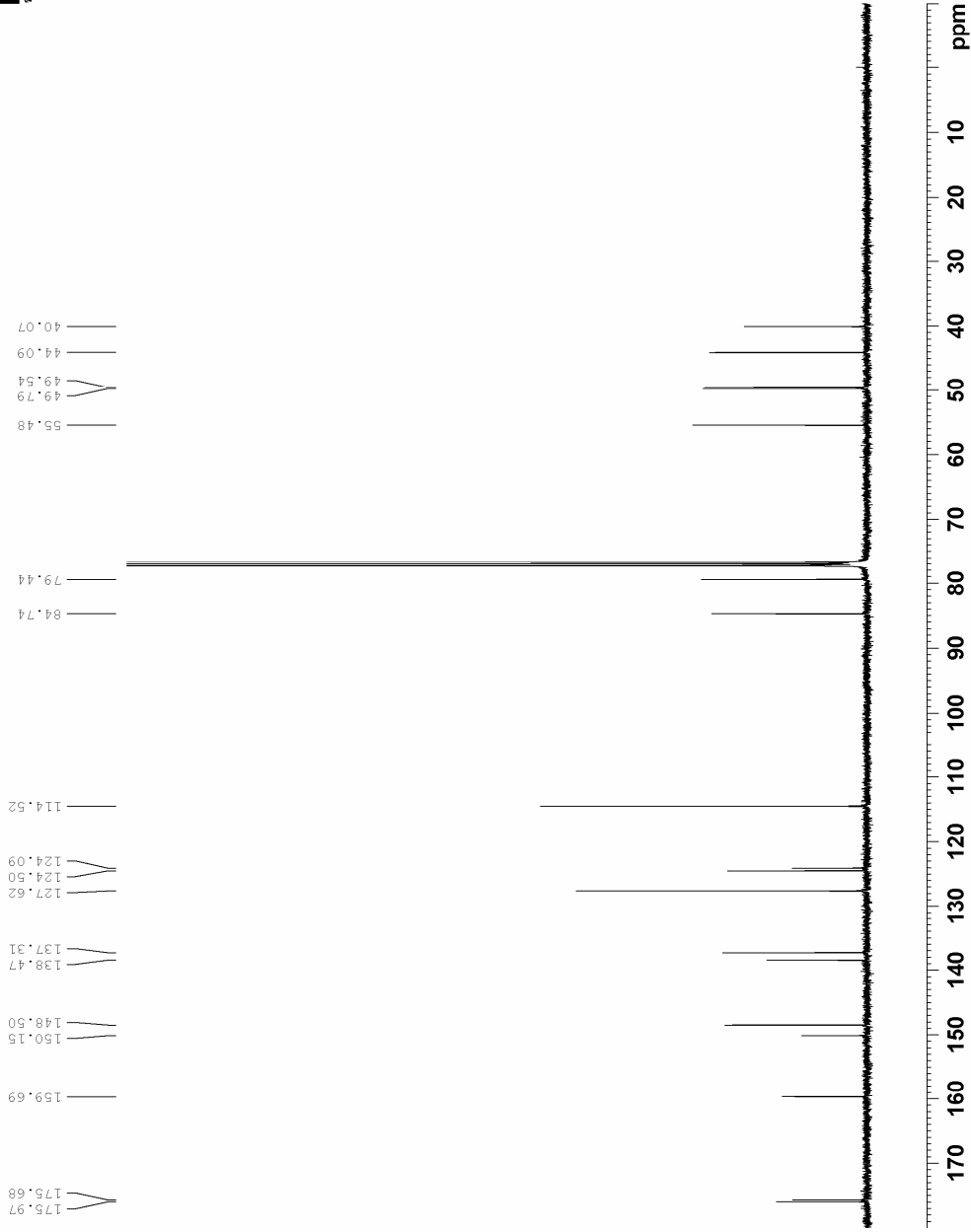
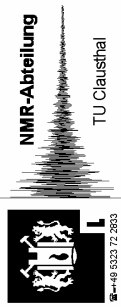
Şekil 6.29 Bileşik 9' un COSY spektrumu.

gs-NOESY m. tmix = 1.2s (pp: noesygpph)
2k-256-4



Şekil 6.30 Bileşik 9'un NOESY spektrumu.

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung



```

Current Data Parameters
NAME      jnnuicphs
EXPNO     2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060504
Time      20.02
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         2048
DS         2
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3632196 sec
RG         32768
DM         20.800 usec
DE         6.00 usec
TE         294.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1

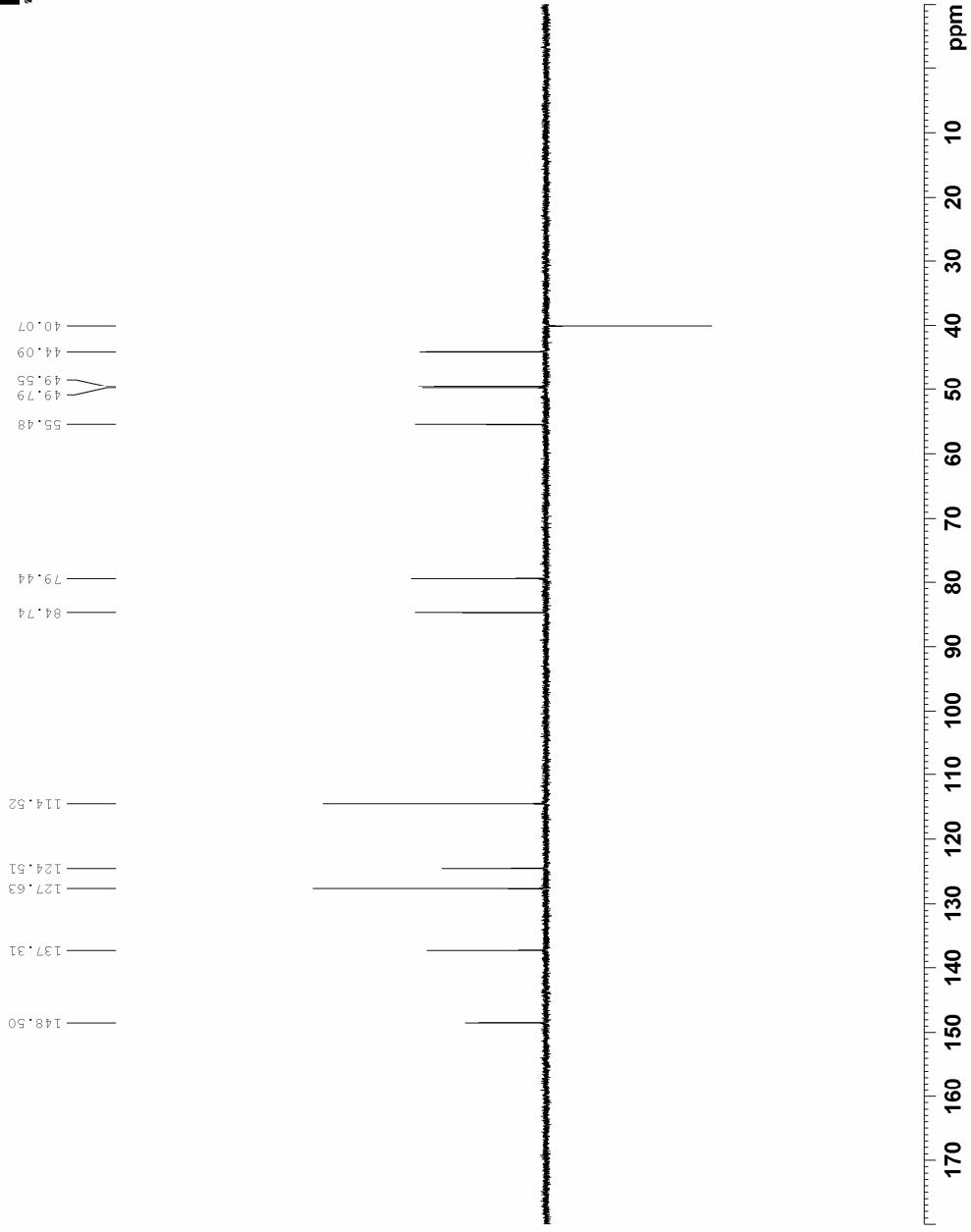
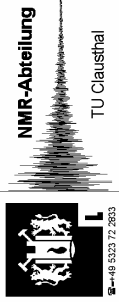
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         11.20 usec
PL1        1.00 dB
SFO1       100.6228679 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        1.00 dB
PL12       19.79 dB
PL13       24.00 dB
SFO2       400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6127765 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Şekil 6.31 Bileşik 9'un ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

13C-DEPT135



Current Data Parameters
NAME jnnuicph3
EXPNO 3
PROCNO 1

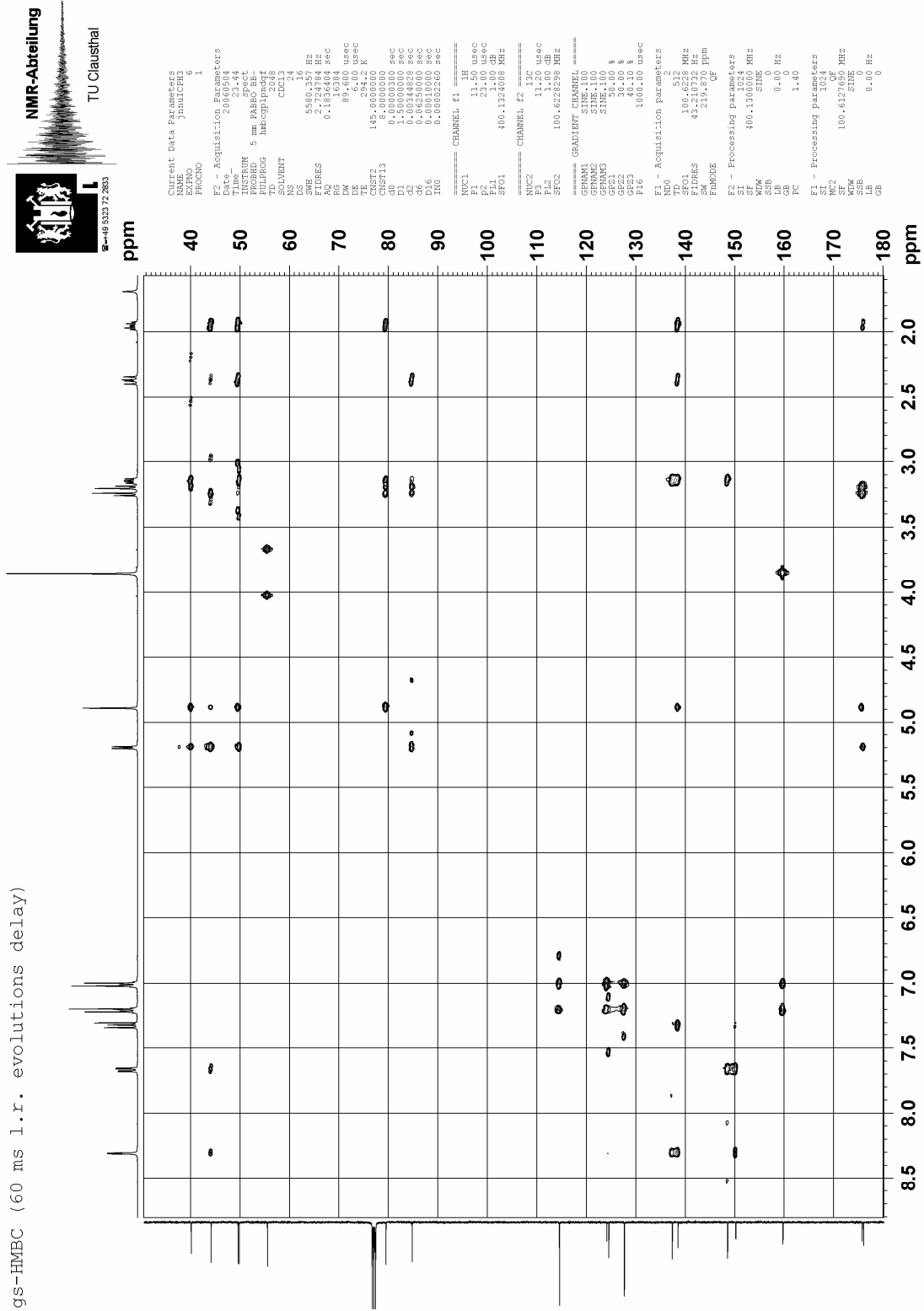
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060504
Time_ 20.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG dept135
TD 49152
SOLVENT CDCl3
NS 768
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.489084 Hz
AQ 1.0224324 sec
RG 16384
DW 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 294.2 K
CNS12 145.000000
P1 1.000000 sec
C12 0.004800 sec
C12 0.004800 sec
DELTA 0.0001426 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.20 usec
E2 22.40 usec
FL1 1.00 dB
SFO1 100.6228303 MHz

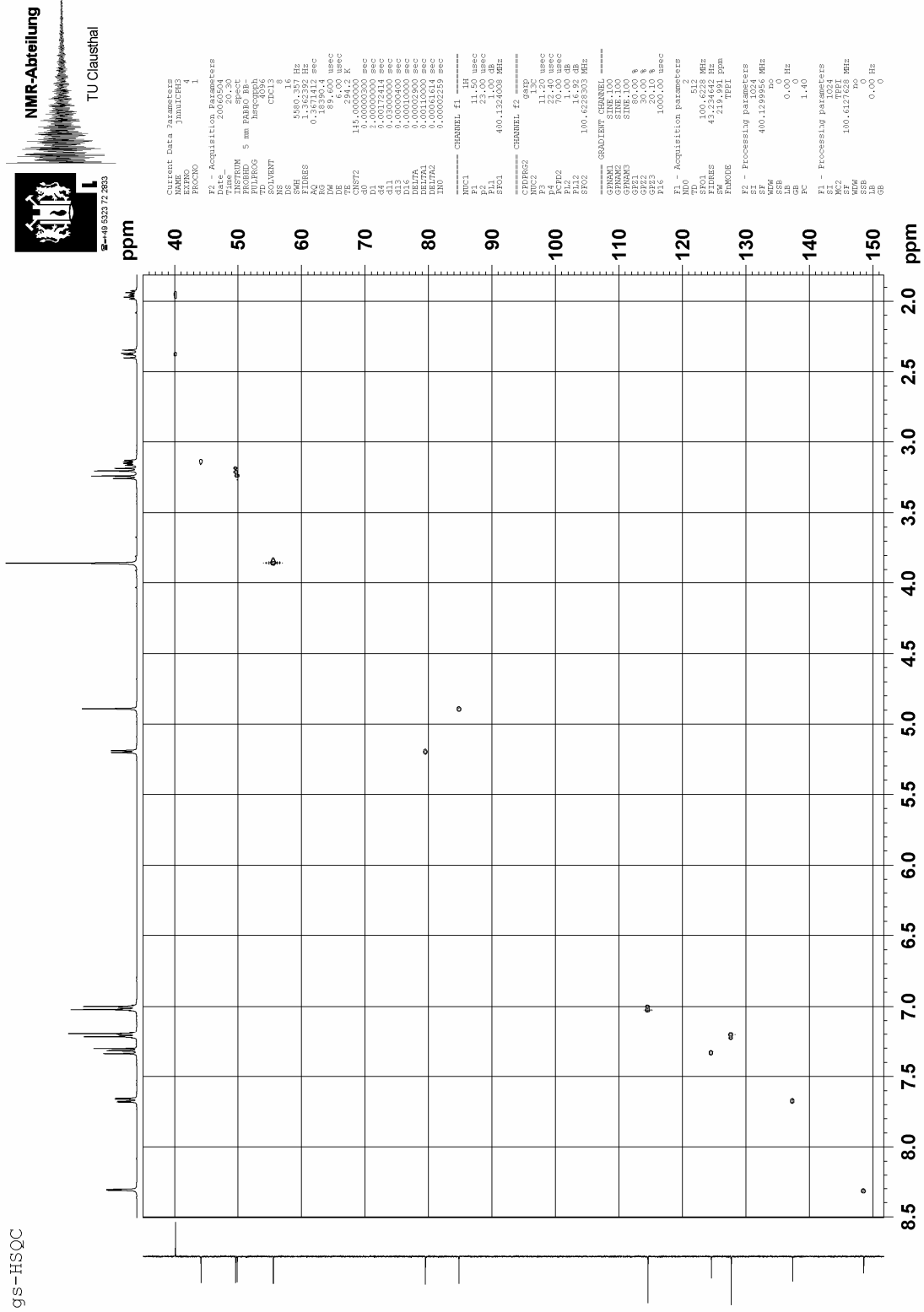
==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 11.50 usec
P4 23.00 usec
PCPD2 100.00 usec
PL2 1.00 dB
PL12 19.79 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.612763 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

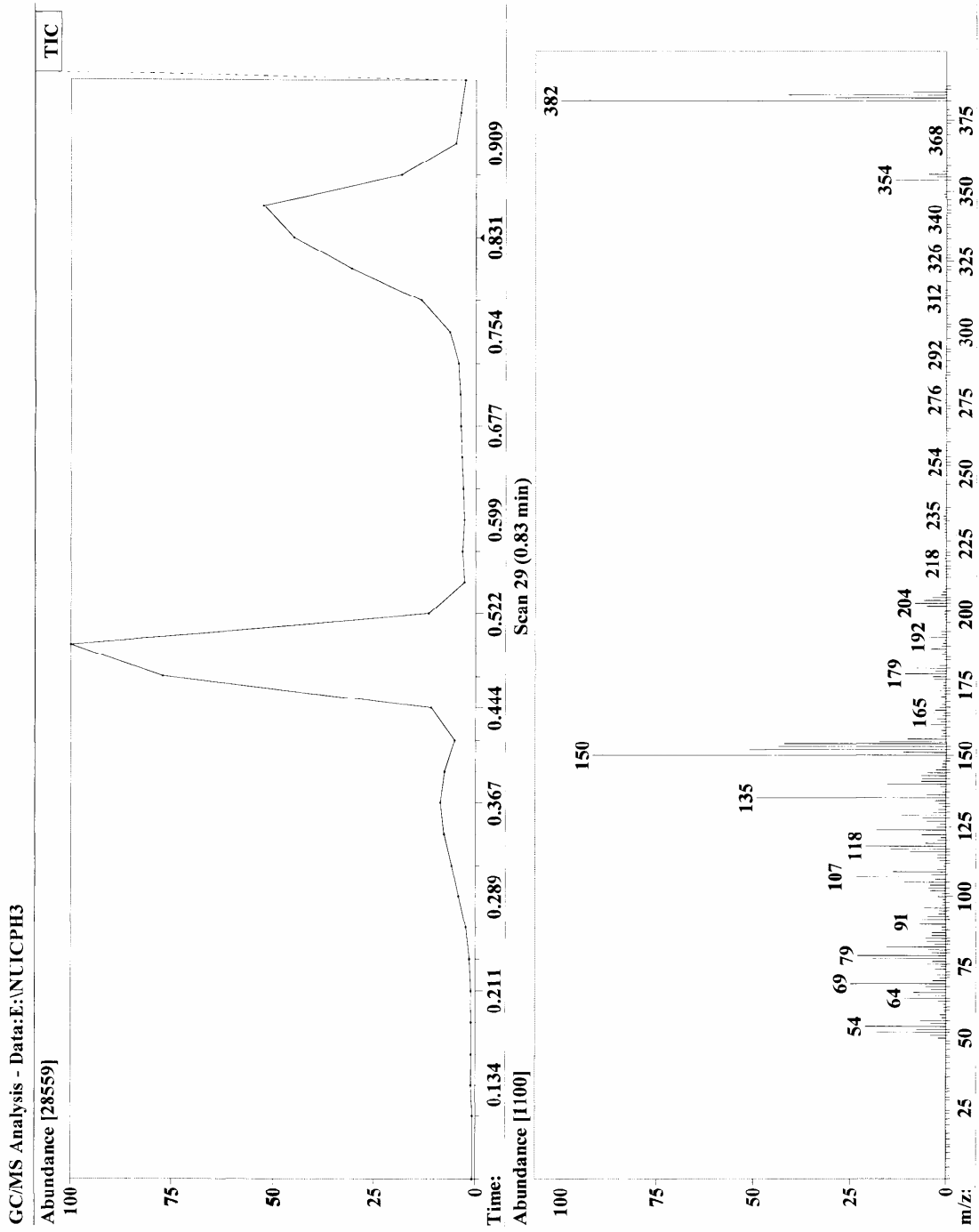
Şekil 6.32 Bileşik 9'un ¹³C DEPT spektrumu.



Şekil 6.33 Bileşik 9'un HMBC spektrumu.

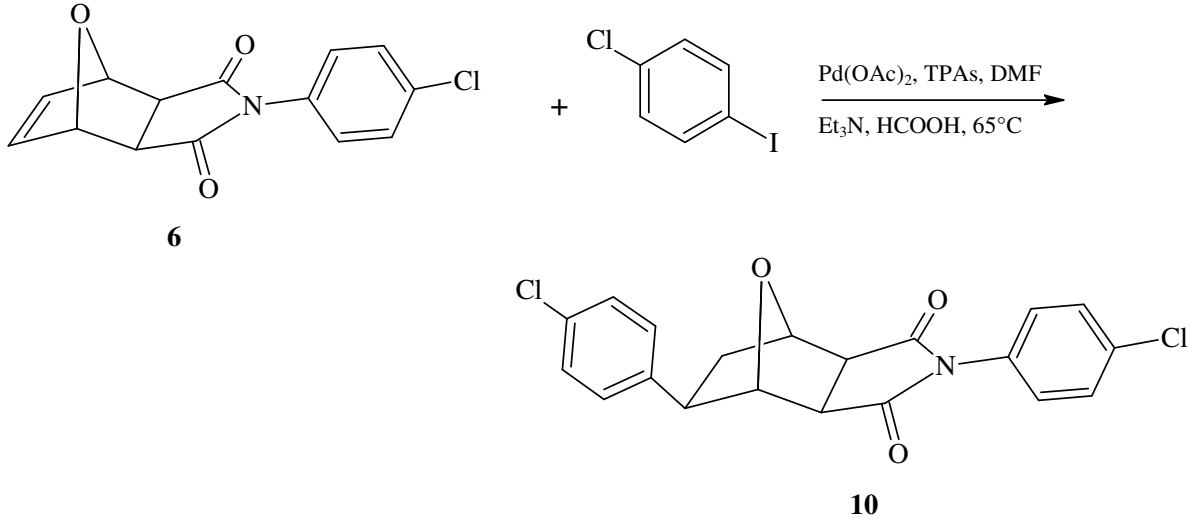


Şekil 6.34 Bileşik 9'un HSQC spektrumu.



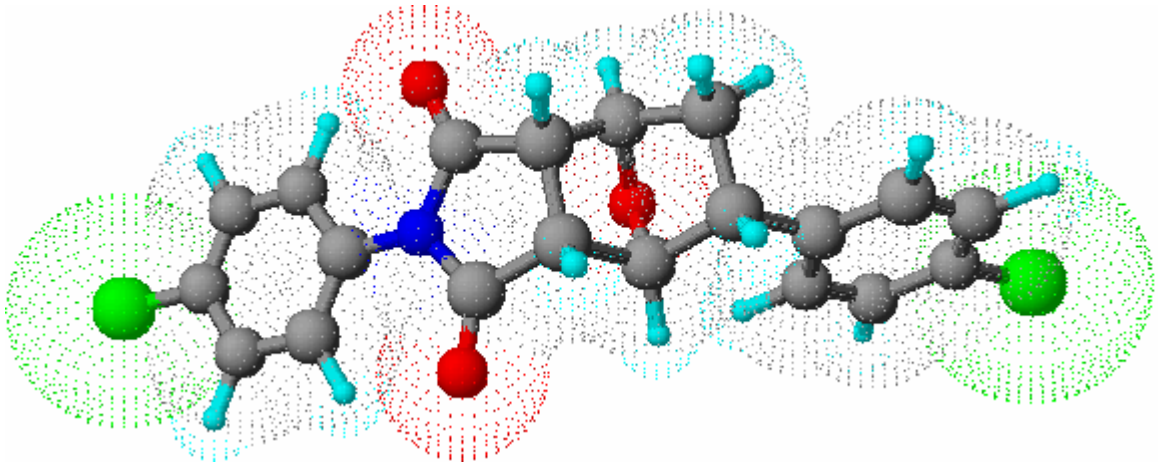
Şekil 6.35 Bileşik 9'un GC MS spektrumu.

6.4.4 N-(4-Klorofenil)-ekzo-5-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 10, C₂₀H₁₅Cl₂NO₃)



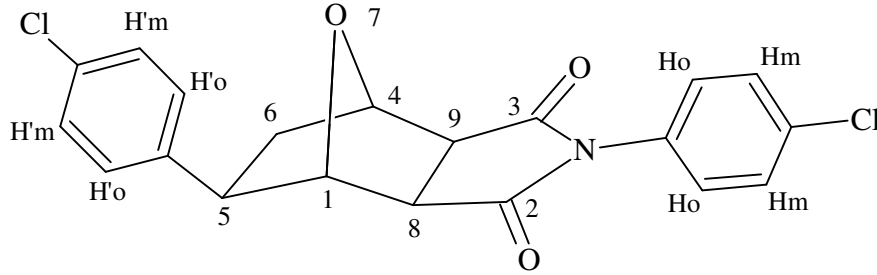
Bileşik **6** ve 1-iyodo-4-klorobenzenin Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu genel yöntemde belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Oluşan ürün, yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (3:2) karışımı ile kolon kromatografisinden saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 219°C ; R_f = 0.66; verim % 46.



Şekil 6.36 Bileşik 10'un moleküler modeli.

6.4.4.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3091-3001$ (aromatik =C-H gerilimleri), 2959 (alifatik C-H gerilimi), 1702 (C=O gerilimi), 1494, 1409 ve 1377 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-O gergin halka gerilimi), 1095 (C-N salınımı), 824 ve 810 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

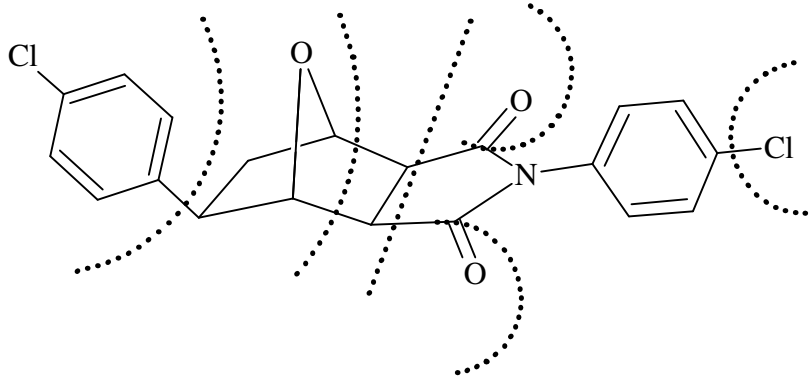
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.92-1.98$ (m, 1H, $\text{H}_6\text{-endo}$), 2.24-2.32 (dd, $J=9.36$ Hz; 3.51 Hz, 1H, $\text{H}_6\text{-ekzo}$), 3.03-3.08 (dd, $J=4.68$ Hz ; 3.9 Hz, 1H, $\text{H}_5\text{-endo}$), 3.13-3.21 (dd, $J=7.02$ Hz ; 12.48 Hz, 2H, H_8 ve H_9), 4.86 (s, 1H, H_4), 5.11-5.14 (d, $J=5.07$ Hz, 1H, H_1), 7.18-7.29 (m, 6H, aromatik Hm, H'o ve H'm), 7.42-7.45 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik Ho) ppm.

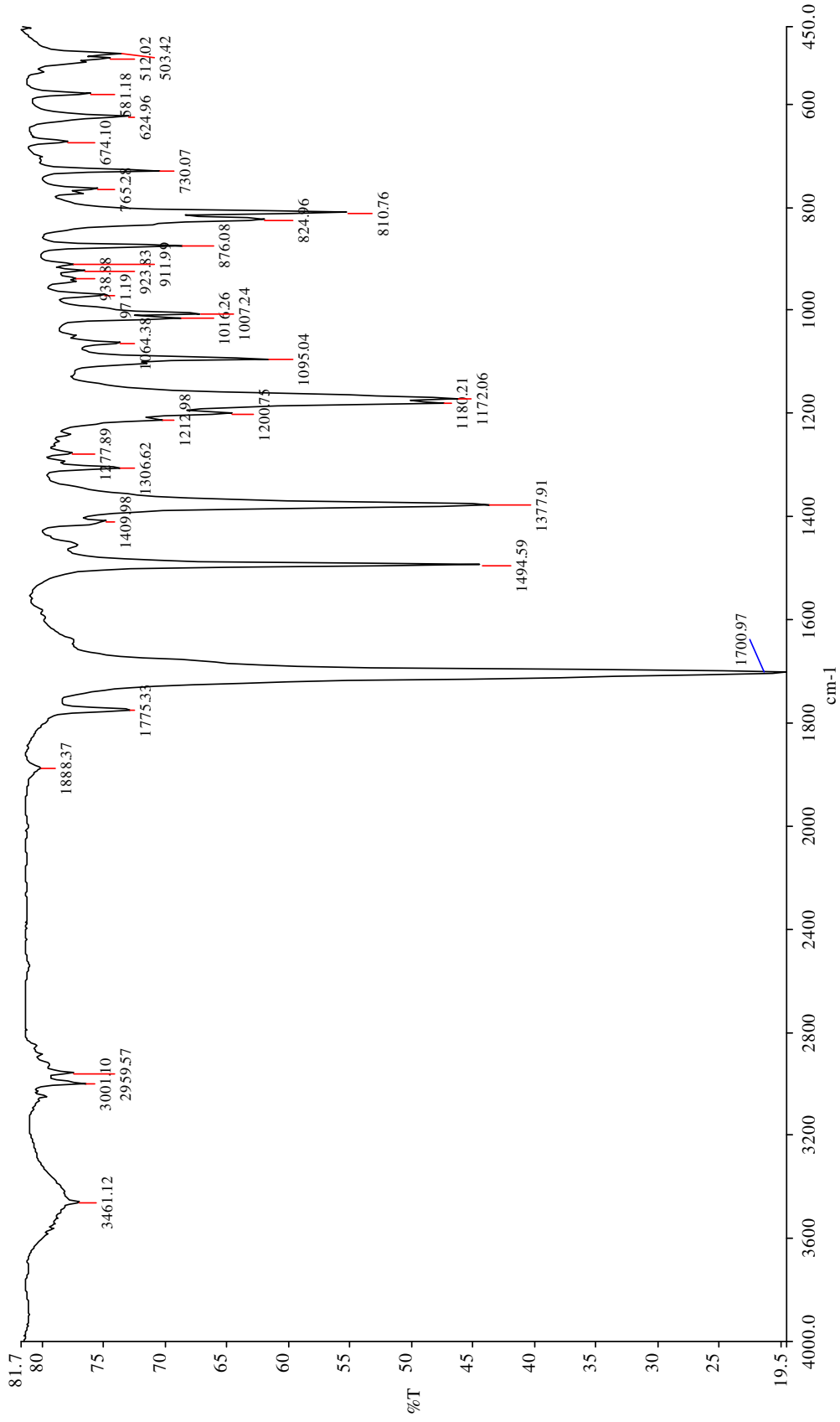
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 39.14$ (C_6), 45.80 (C_5), 48.74 (C_8), 49.07 (C_9), 78.58 (C_1), 84.14 (C_4), 126.67 (C_o), 127.48 (C'_m), 127.84 (C_m), 128.39 ($\text{C}_q\text{-Cl}$, N-substituefenil), 129.19 (C'_o), 131.81 ($\text{C}_q\text{-Cl}$), 141.41 ($\text{C}_q\text{-C}_5$), 174.40 (C=O), 174.67 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 61.87 ; H, 3.89 ; N, 3.61)

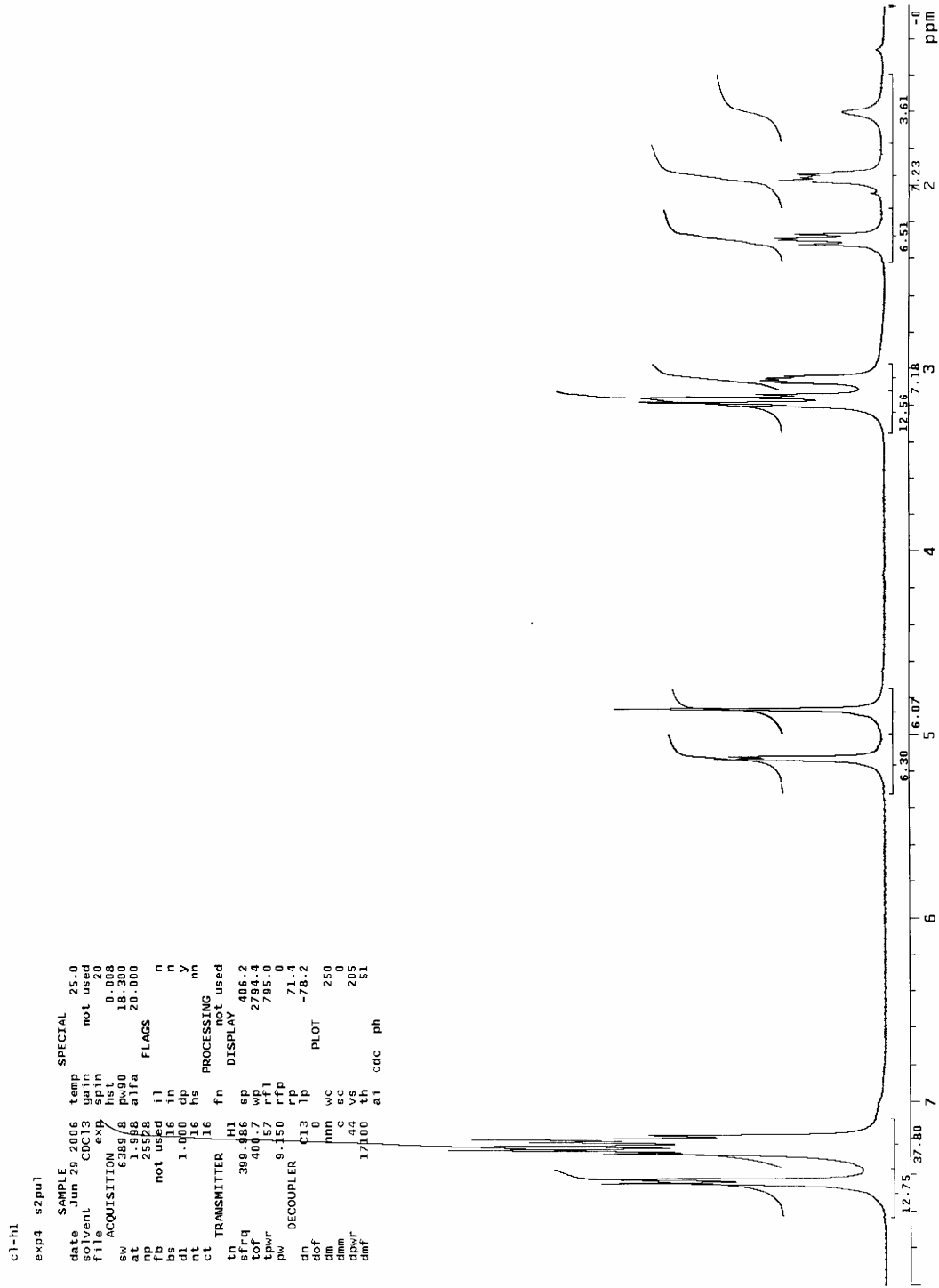
Bulunan % (C, 61.87 ; H, 3.90 ; N, 3.63)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 387$ (M^+ , $C_{20}H_{16}ClNO_3$, 100), 359 ($C_{20}H_{15}Cl_2NO_3-CO$, 12), 207 [N-(4-klorofenil)maleimid, $C_{10}H_6ClNO_2$, 81], 178 ($C_{10}H_7ClO$, 40), 153 ($C_9H_6ClNO-C_2H_2$, 73), 125 ($C_7H_4ClNO^+-CO$, 60), 90 ($C_6H_4N^+$, 26).





Şekil 6.37 Bileşik 10'un FTIR spektrumu (KBr).

Şekil 6.38 Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

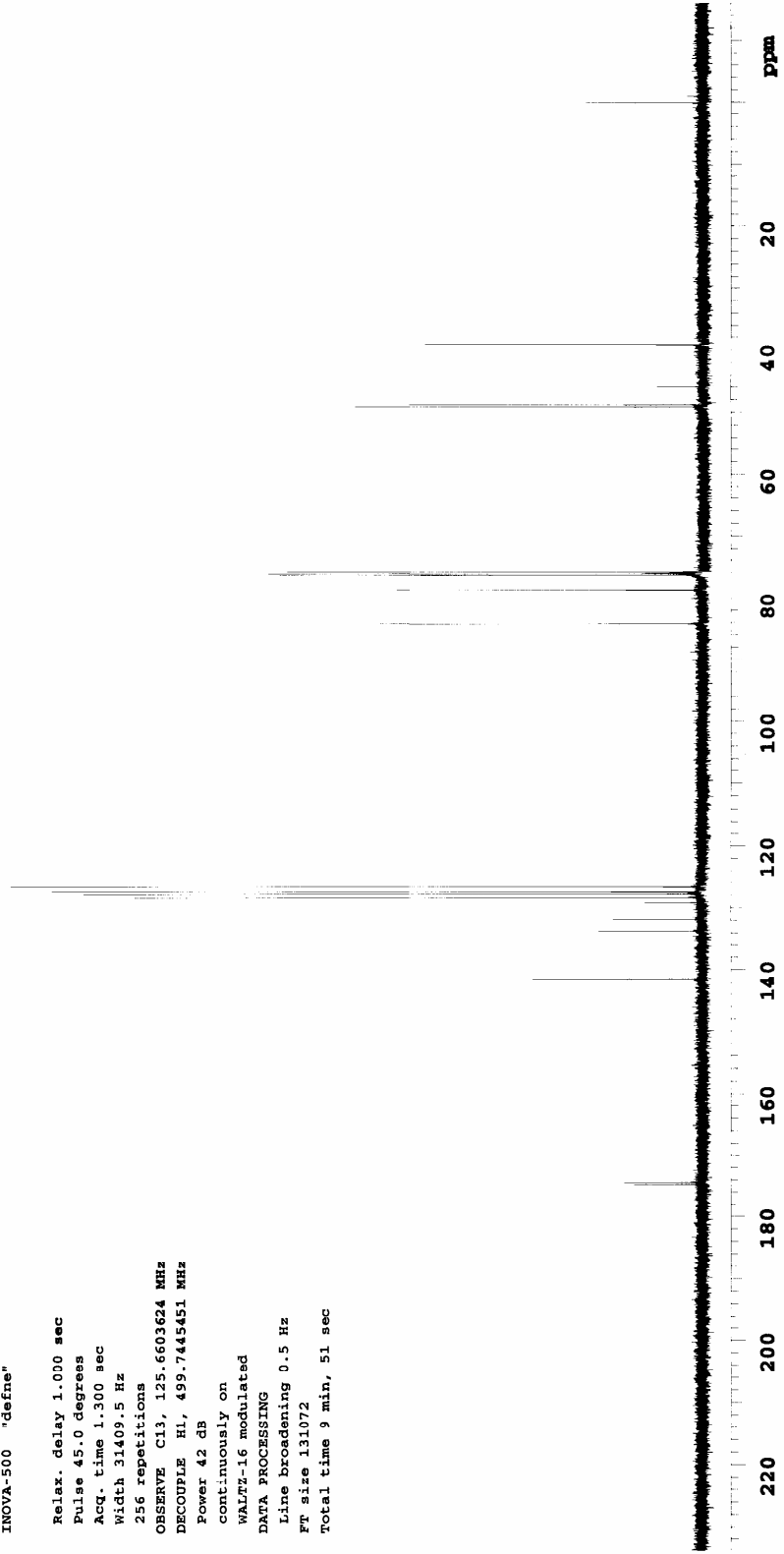
IU.İleri Analizler Lab.
 K.No:942
 Z.TURGUT_C1_HI_C13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrays/data
 Sample directory: Z.TURGUT_C1_HI_C13_20Mar2007

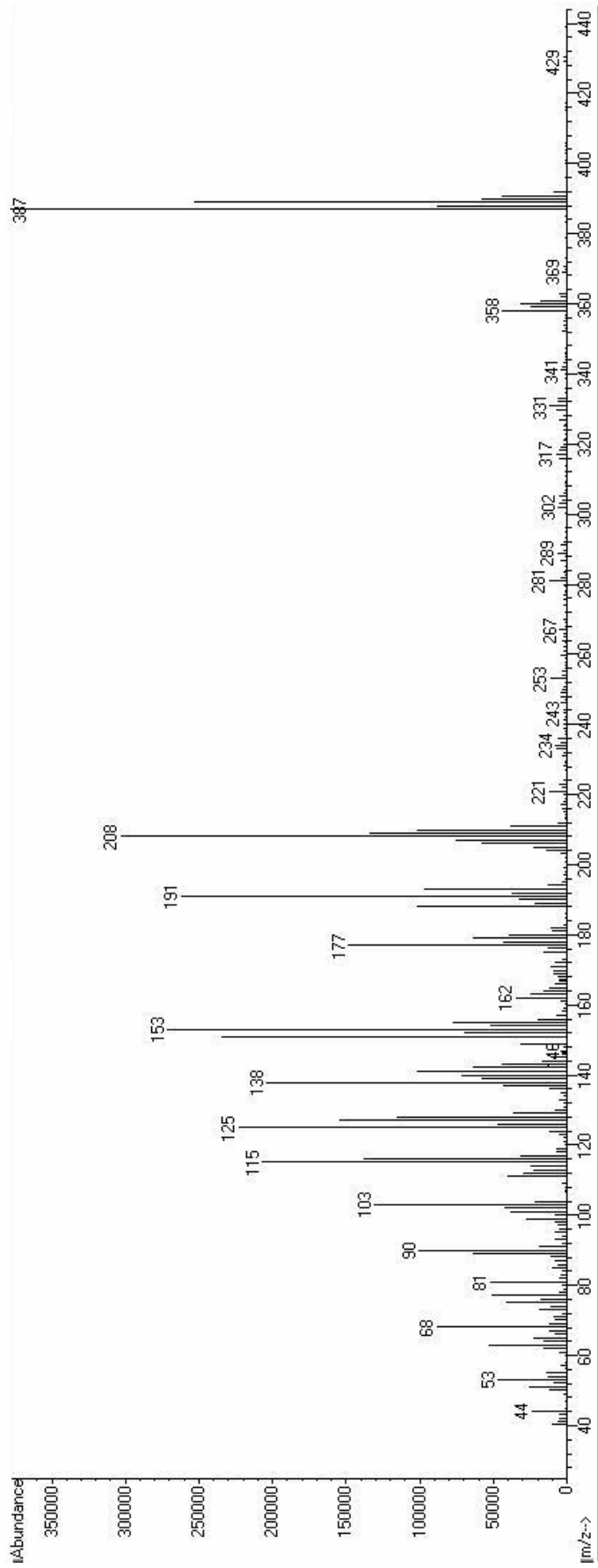
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 User: 1-14-87
 File: CARBON
 INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.300 sec
 Width 31409.5 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6603624 MHz
 DECOUPLE H1, 499.7445451 MHz
 Power 42 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 Ft size 131072
 Total time 9 min, 51 sec

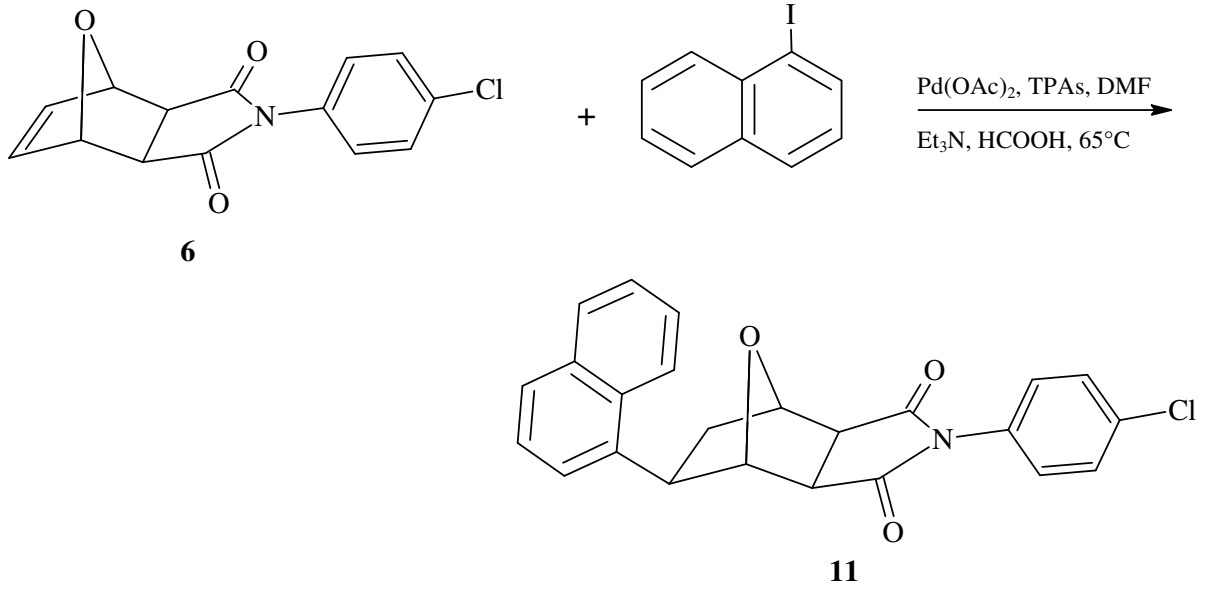


Şekil 6.39 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



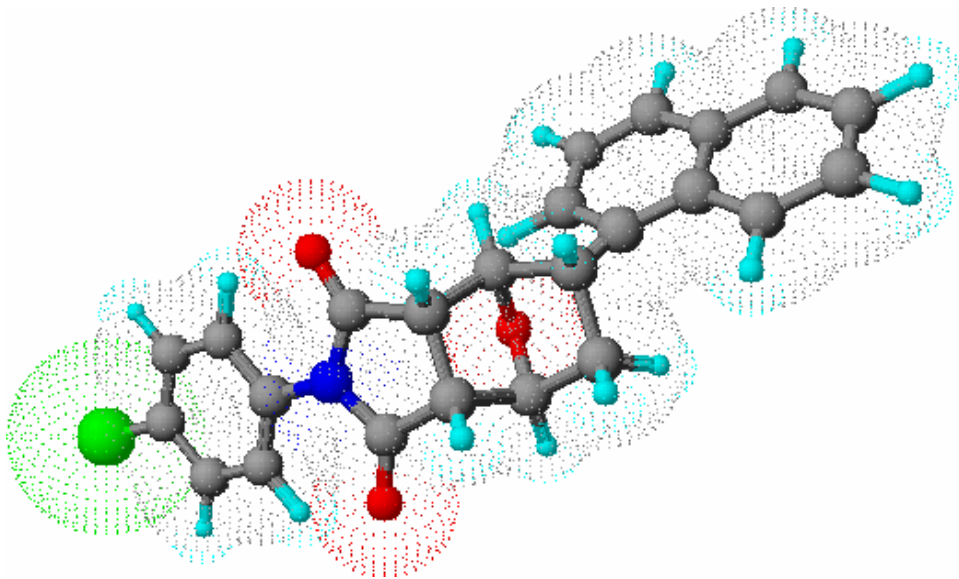
Şekil 6.40 Bileşik 10'un GC MS spektrumu

6.4.5 N-(4-Klorofenil)-ekzo-5-(1-naftil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 11, C₂₄H₁₈ClNO₃)



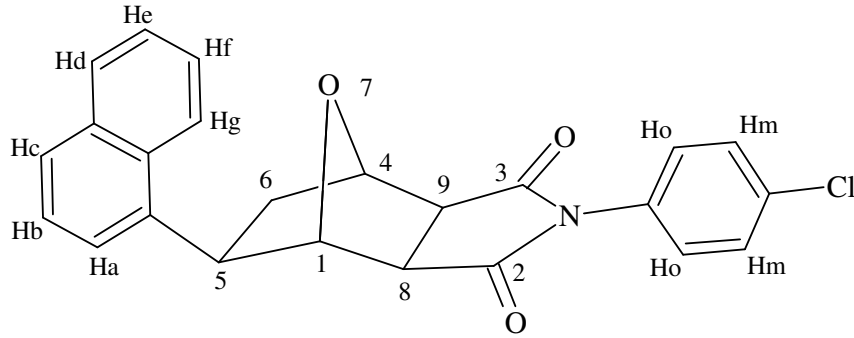
Genel yöntemde belirtildiğı şekilde, Bileşik 6 ile 1-iyodonaftalenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (3:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 228 °C ; R_f=0.77 ; verim % 56.



Şekil 6.41 Bileşik 11'in moleküler modeli.

6.4.5.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3083-3031$ (aromatik =C-H gerilimleri), 2990 ve 2945 (alifatik C-H gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1598 (aromatik, C=C gerilimi), 1492 ve 1382 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1202 ve 1182 (C-O gergin halka gerilimleri), 1093 (C-N salınımı), 828 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 802 ve 778 (naftalen halkası, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

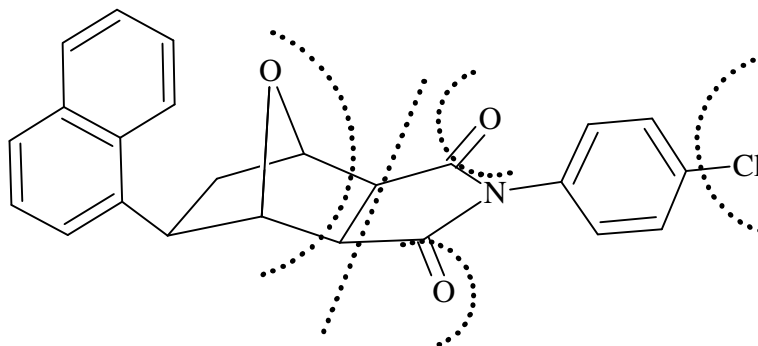
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.01-2.07$ (m, 1H, $\text{H}_6\text{-endo}$), 2.43-2.50 (dd, $J=8.97$ Hz ; 3.9 Hz, 1H, $\text{H}_6\text{-ekzo}$), 3.26-3.28 (d, $J=7.41$ Hz, 1H, H_8), 3.34-3.37 (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H_9), 3.85-3.92 (dd, $J=5.07$ Hz ; 4.5 Hz, 1H, $\text{H}_5\text{-endo}$), 5.16-5.18 (d, $J=5.46$ Hz, 1H, H_4), 5.22 (s, 1H, H_1), 7.22-7.27 (m, 1H, aromatik H_a), 7.44-7.58 (m, 7H, aromatik H_o , H_m , H_b , H_e , H_f). 7.74-7.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, aromatik H_c), 7.87-7.91 (d, $J=9.36$ Hz, 1H, aromatik H_d) 7.99-8.03 (d, $J=8.19$ Hz, 1H, aromatik H_g) ppm.

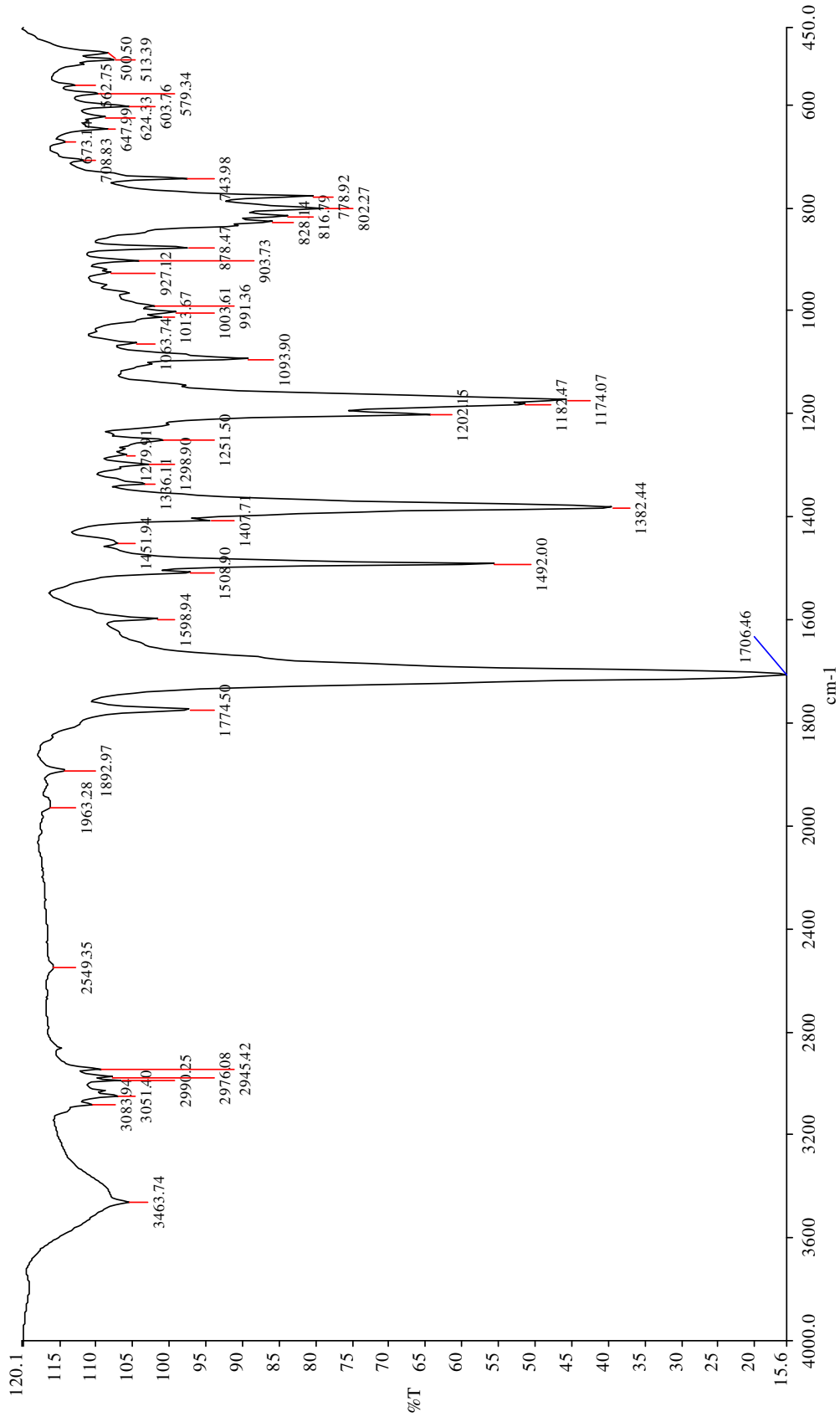
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 39.90$ (C_6), 42.35 (C_5), 49.29 (C_8), 50.52 (C_9), 80.08 (C_1), 84.30 (C_4), 122.89 (C_o), 123.08 (C_a), 125.90 (C_e), 125.96 (C_g), 126.48 (C_f), 127.56 ($\text{C}_q\text{-C}_5$), 127.95 (C_c), 129.38 (C_m), 129.62 (C_b), 130.47 (C_d), 131.29 ($\text{C}_q\text{-Cl}$), 134.13 ($\text{C}_q\text{-N}$), 134.87 (C_q , Naftalen C_9), 139.37 (C_q , Naftalen C_{10}), 175.83 (C=O), 176.09 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 71.38 ; H, 4.49 ; N, 3.47)

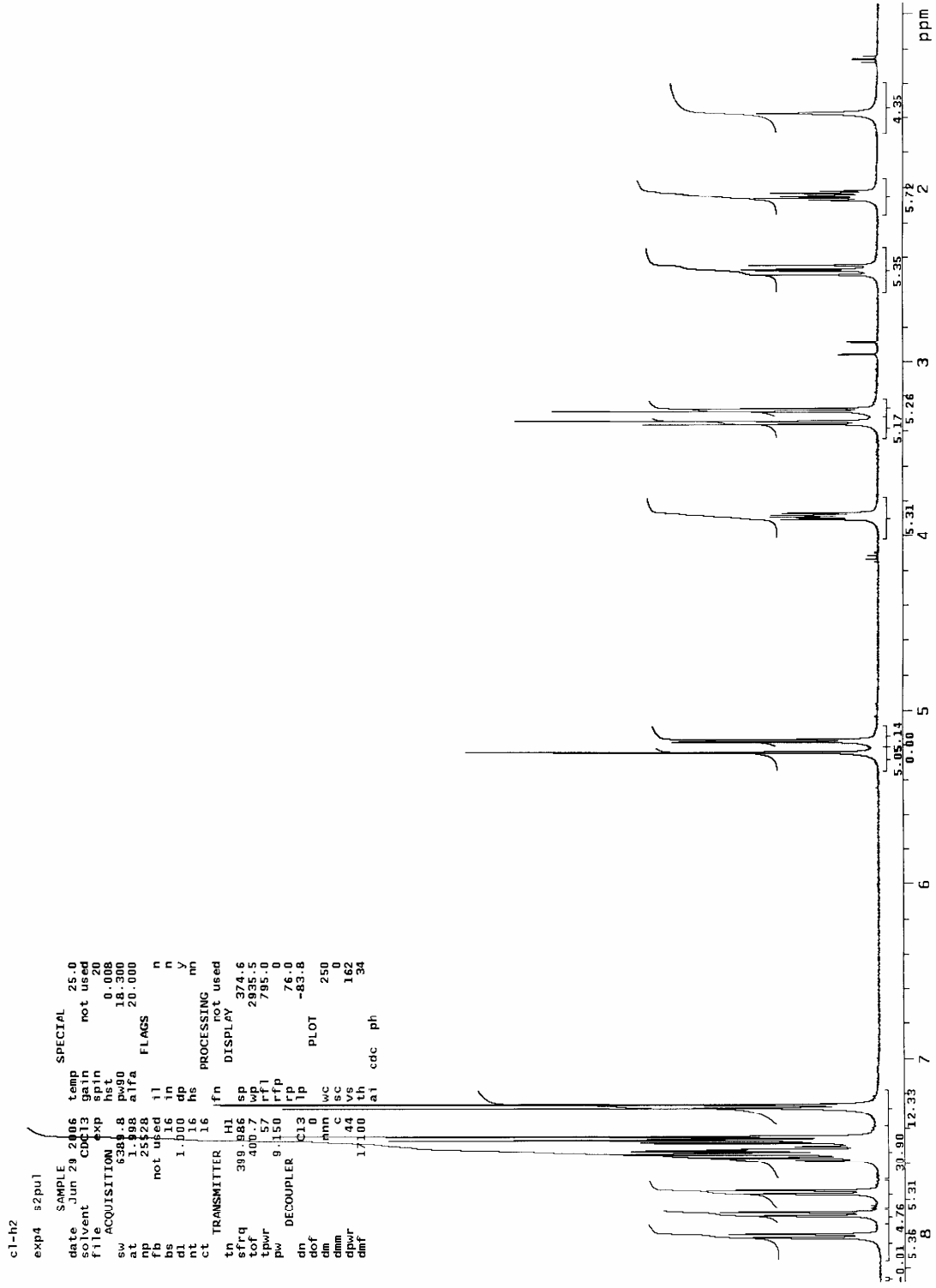
Bulunan % (C, 71.27 ; H, 4.38 ; N, 3.45)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 403$ (M^+ , $C_{24}H_{18}ClNO_3$, 100), 375 ($C_{24}H_{18}ClNO_3-CO$, 6), 207 [N-(4-klorofenil)maleimid, $C_{10}H_6ClNO_2$, 80], 193 ($C_{14}H_{12}O^+$, 17), 179 (C_9H_6ClNO , 26), 153 ($C_9H_6ClNO-C_2H_2$, 80), 125 ($C_7H_4ClNO-CO$, 18), 90 ($C_6H_4N^+$, 11).

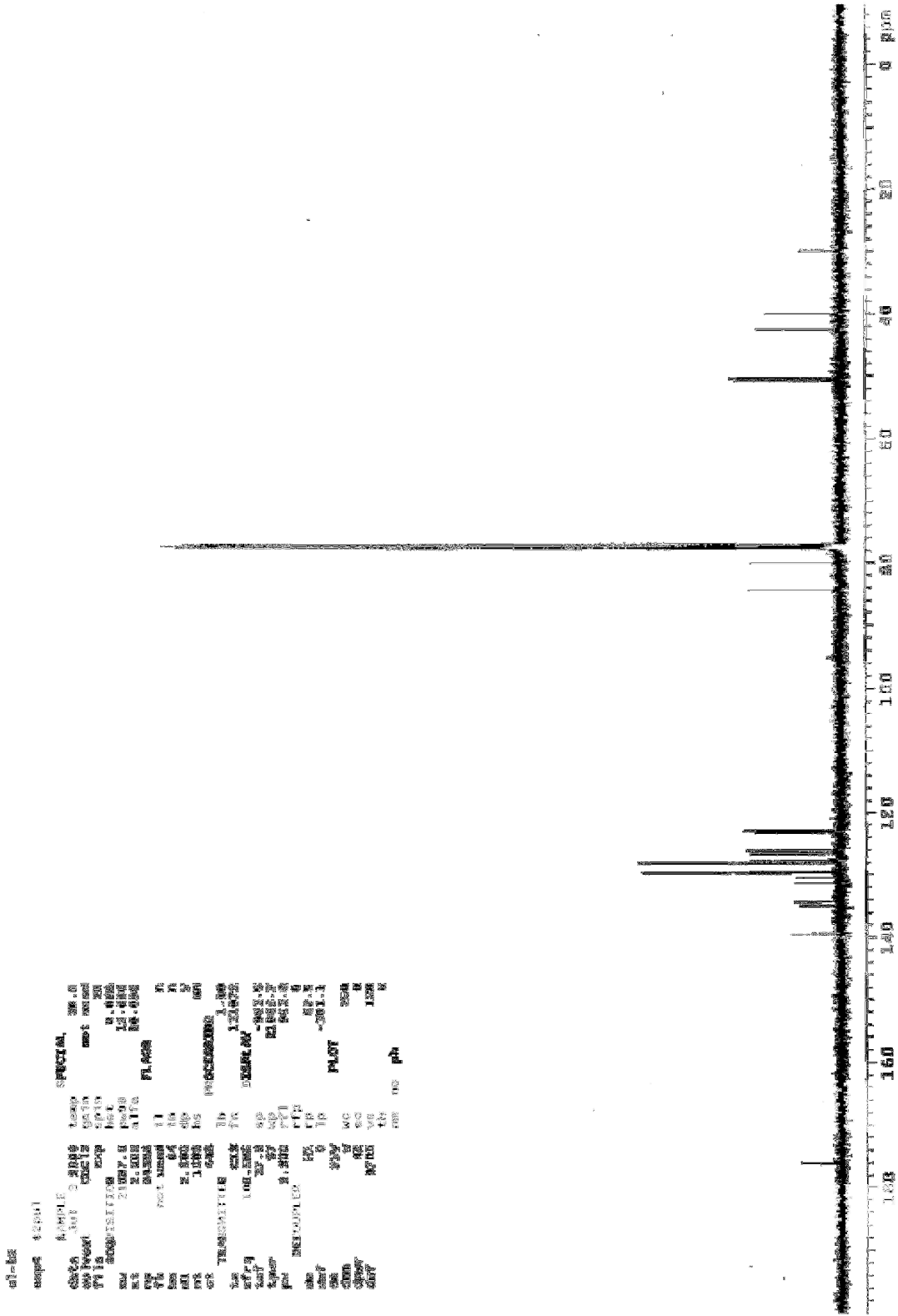




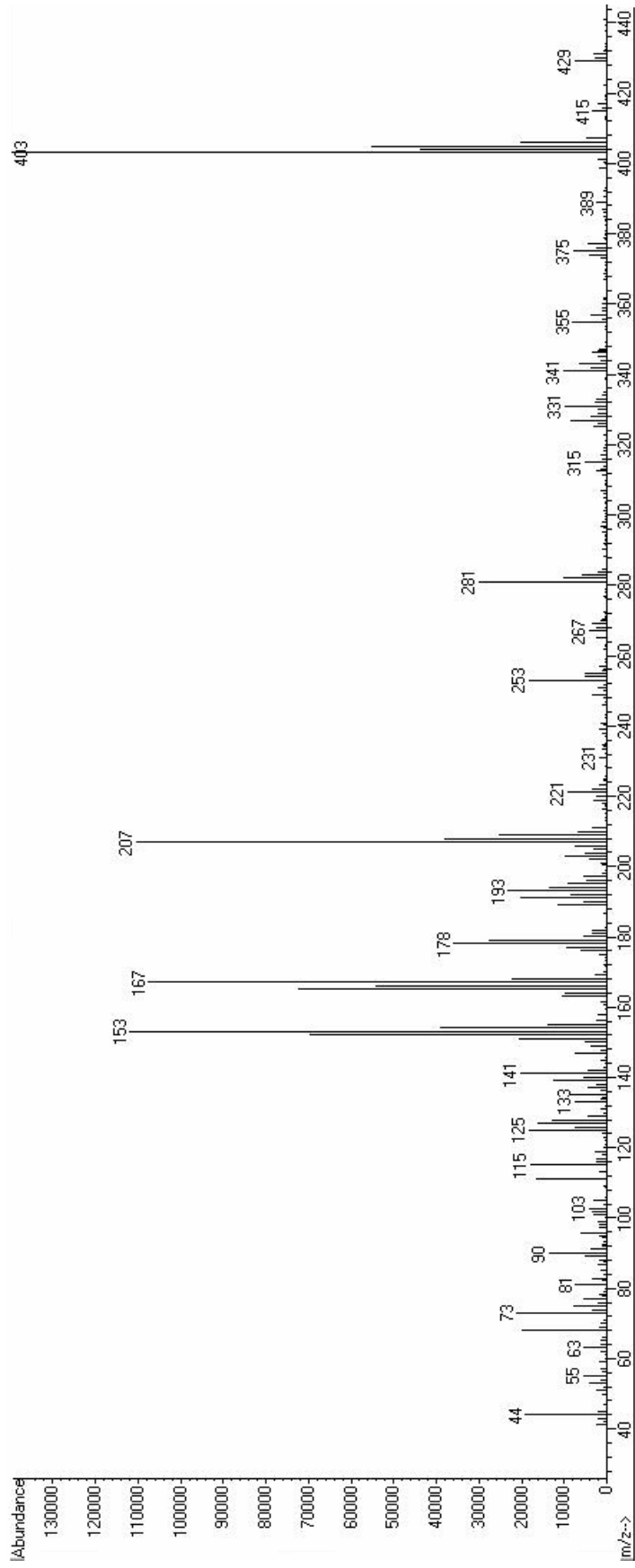
Şekil 6.42 Bileşik 11'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.43 Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) .

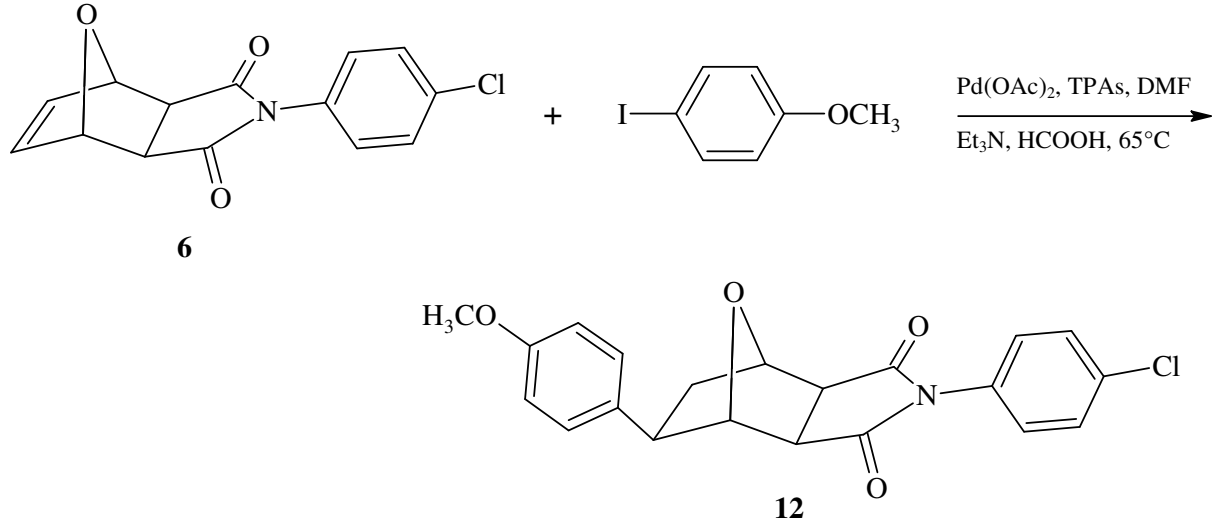


Şekil 6.44 Bileşik 11'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).



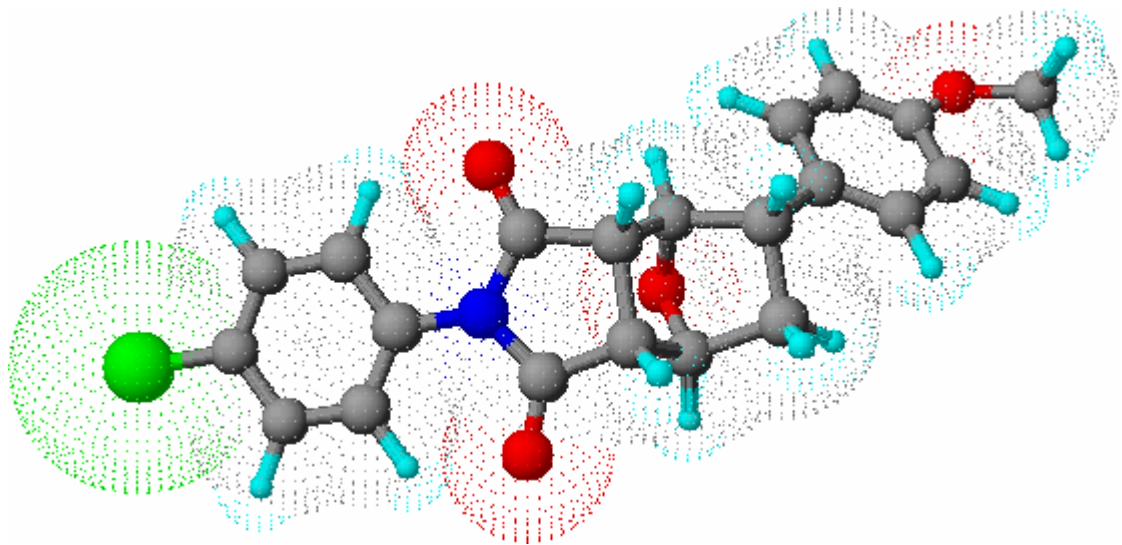
Şekil 6.45 Bileşik 11'in GC MS spektrumu.

6.4.6 N-(4-Klorofenil)-ekzo-5-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 12, C₂₁H₁₈ClNO₄)



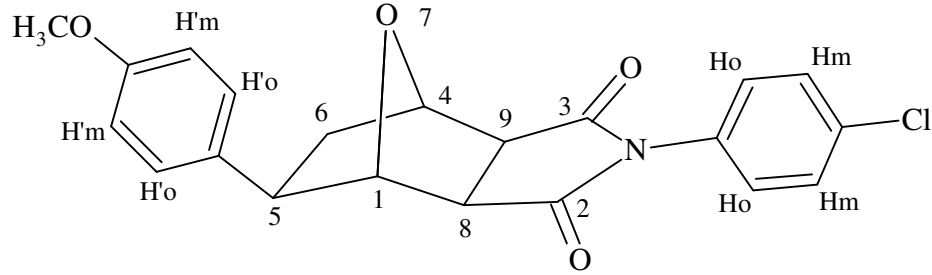
Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 6 ile 4-metoksiyodobenzenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (3:2) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 169 °C ; R_f= 0.62 ; verim % 59.



Şekil 6.46 Bileşik 12'nin moleküler modeli.

6.4.6.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3097-3072$ (aromatik =C-H gerilimleri), 2989 ve 2836 (alifatik C-H gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1611 ve 1582 (aromatik, C=C gerilimleri), 1513, 1495, 1406 ve 1380 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1254 (C-OCH₃ gerilimi), 1176 (C-O gergin halka gerilimi), 1092 (C-N salınımı), 832 ve 812 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

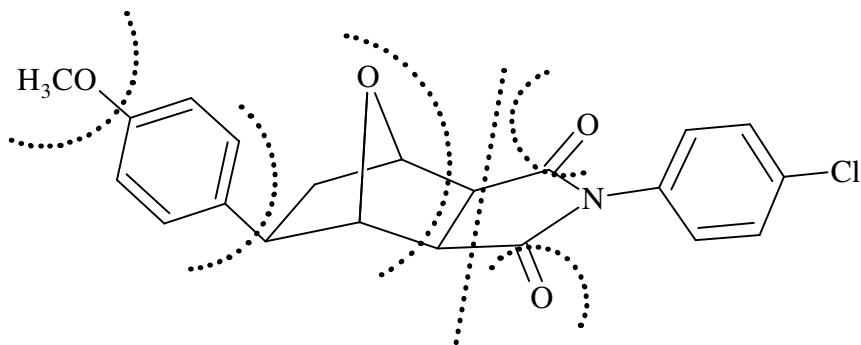
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.95-2.01$ (m, 1H, H_{6-endo}), 2.24-2.30 (dd, $J=8.97$ Hz ; 3.9 Hz, 1H, H_{6-ekzo}), 3.02-3.06 (dd, $J=4.68$ Hz ; 3.9 Hz, 1H, H_{5-endo}), 3.13-3.15 (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H₈), 3.18-3.21 (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H₉), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.86 (s, 1H, H₄), 5.11-5.14 (d, $J=5.46$ Hz, 1H, H₁), 6.82-6.86 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik H'm), 7.17-7.19 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik H'o), 7.22-7.25 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik Hm), 7.42-7.45 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik Ho) ppm.

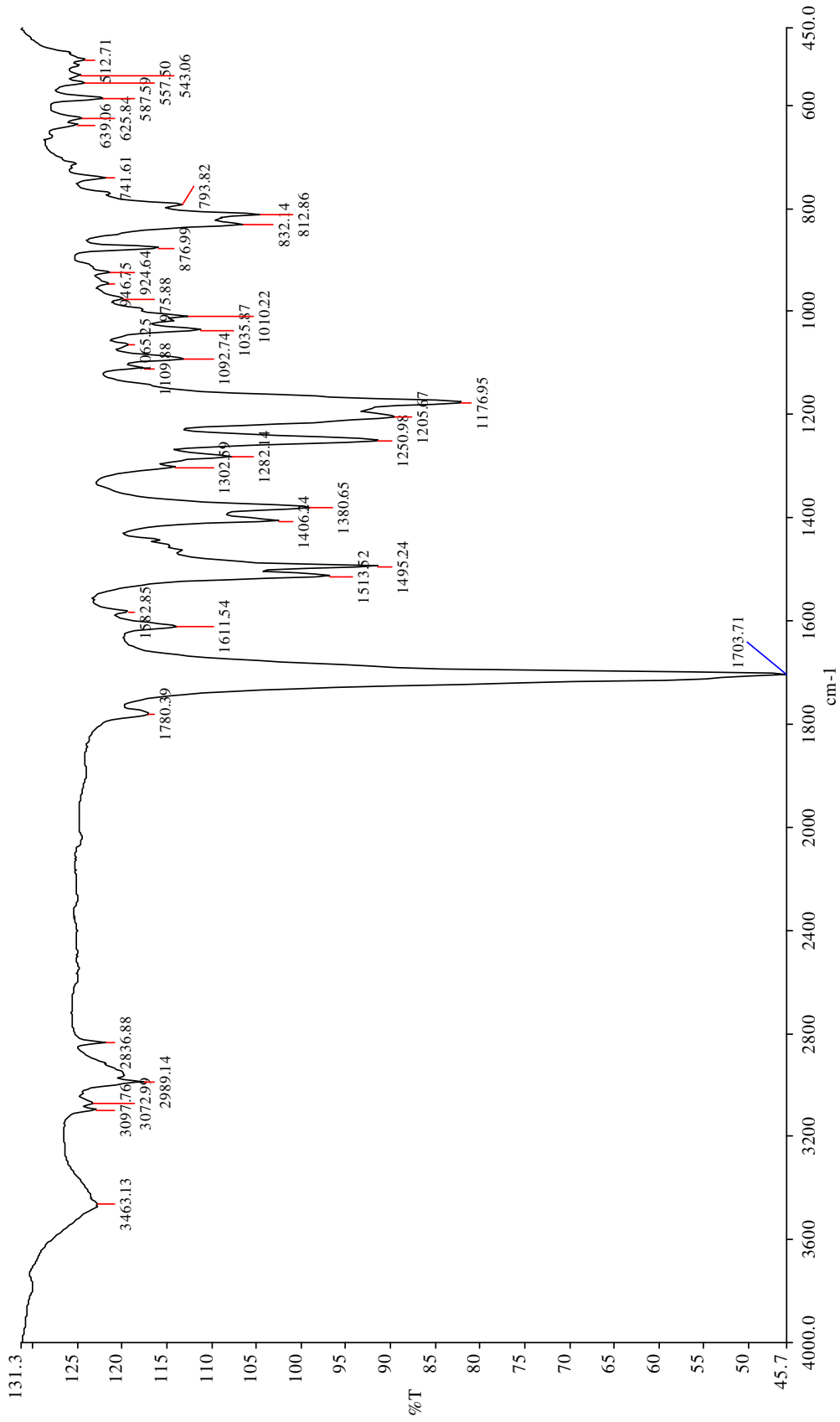
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 40.38$ (C₆), 46.88 (C₅), 50.04 (C₈), 50.35 (C₉), 55.50 (OCH₃), 79.84 (C₁), 85.69 (C₄), 114.31 (C'm), 127.92 (C_o), 128.33-129.59 (C'o, C_m), 130.47 (C_q-Cl), 134.83 (C_q-N), 136.36 (C_q-C₅), 158.79 (C_q-O), 175.84 (C=O), 176.13 (C=O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan %(C, 65.71 ; H, 4.73 ; N, 3.65)

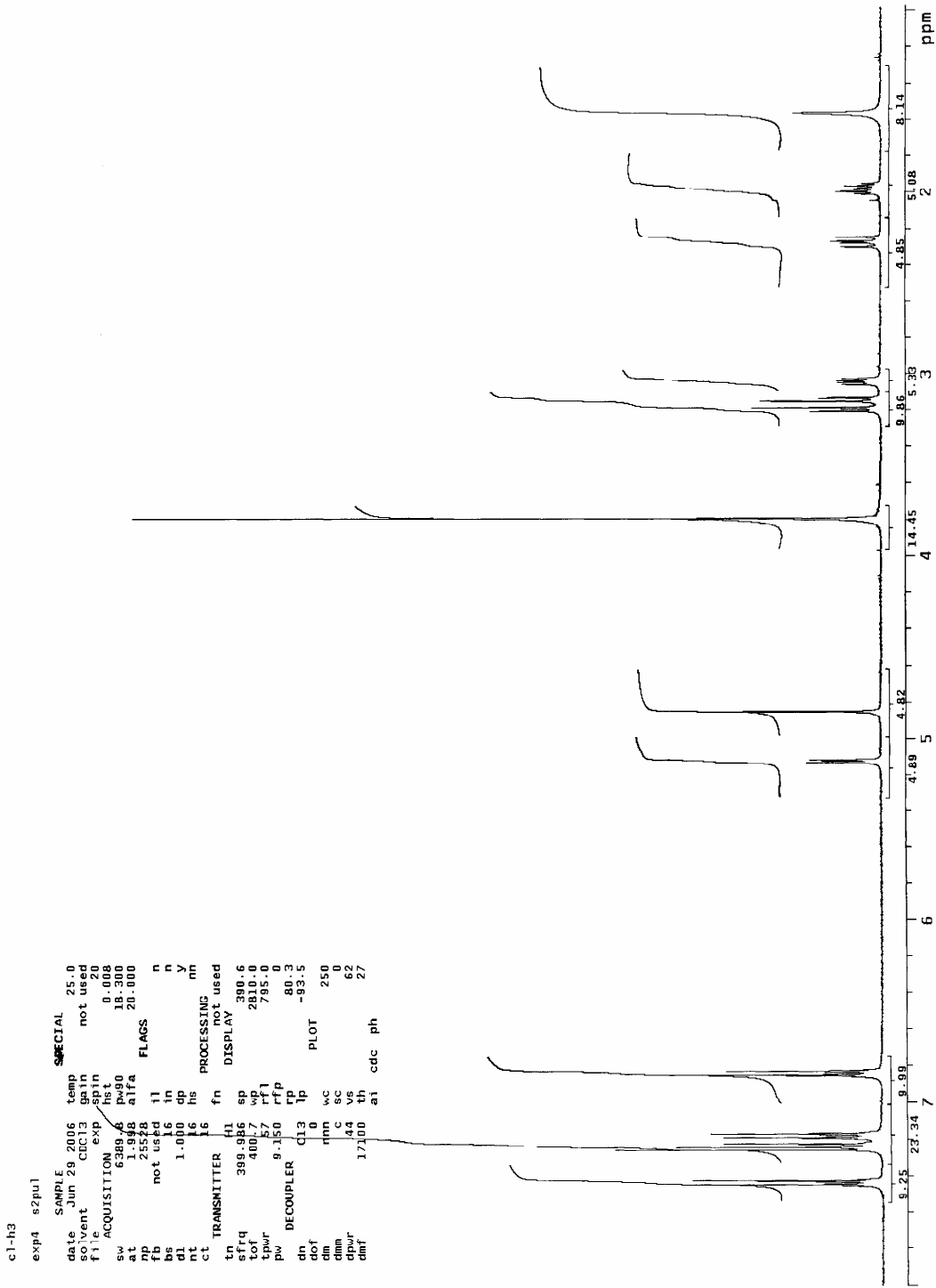
Bulunan %(C, 65.70 ; H, 4.73 ; N, 3.62)

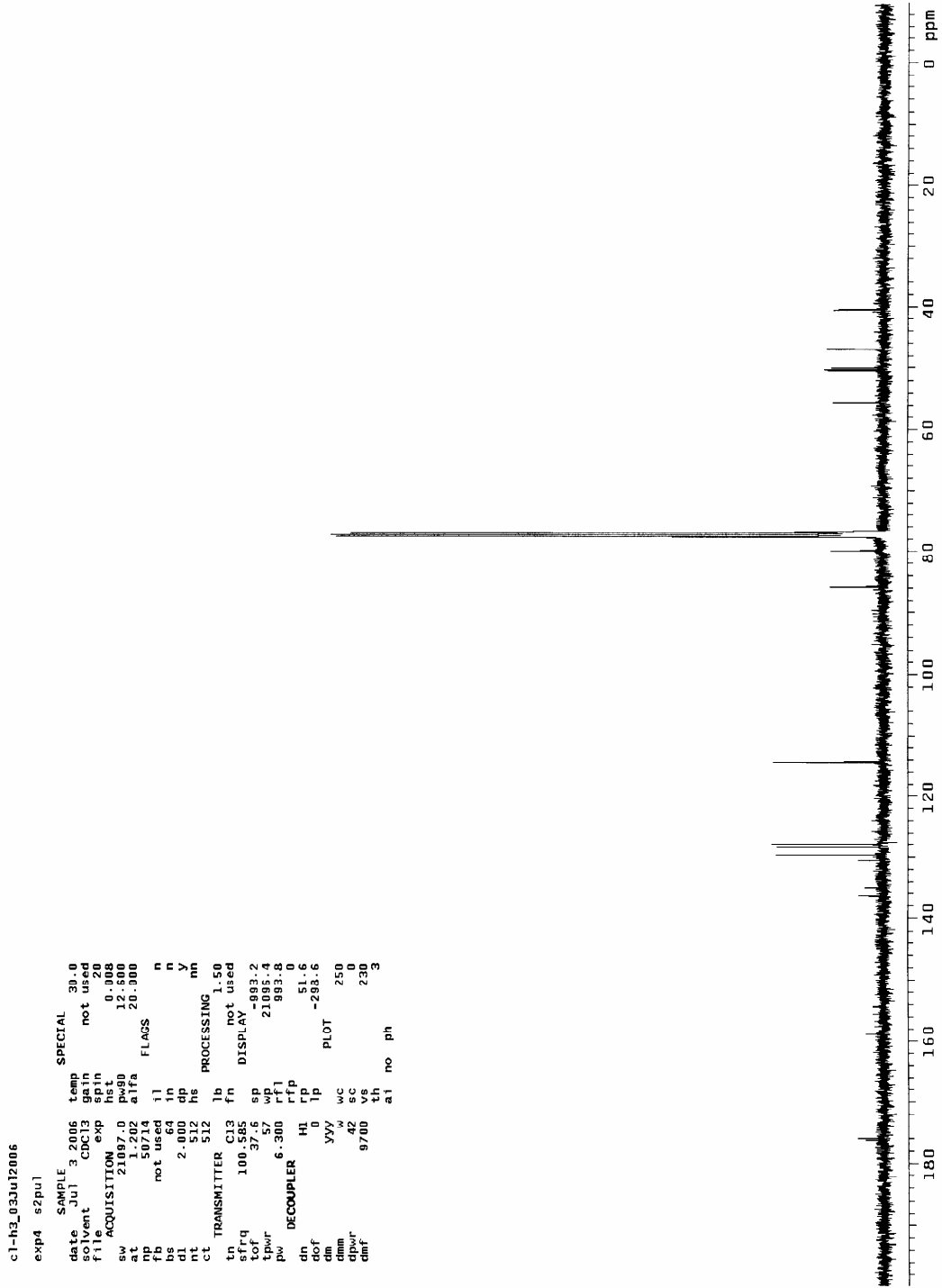
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 383$ (M^+ , $C_{21}H_{18}ClNO_4$, 64), 290 ($C_{21}H_{18}ClNO_4-CO$, 18), 207 [N-(4-klorofenil)maleimid, $C_{10}H_6ClNO_2$, 38], 147 ($C_{10}H_9O^+$, 100), 153 ($C_9H_6ClNO-C_2H_2$, 20), 91 ($C_6H_5N^+$, 34), 77 ($C_6H_5^+$, 8).

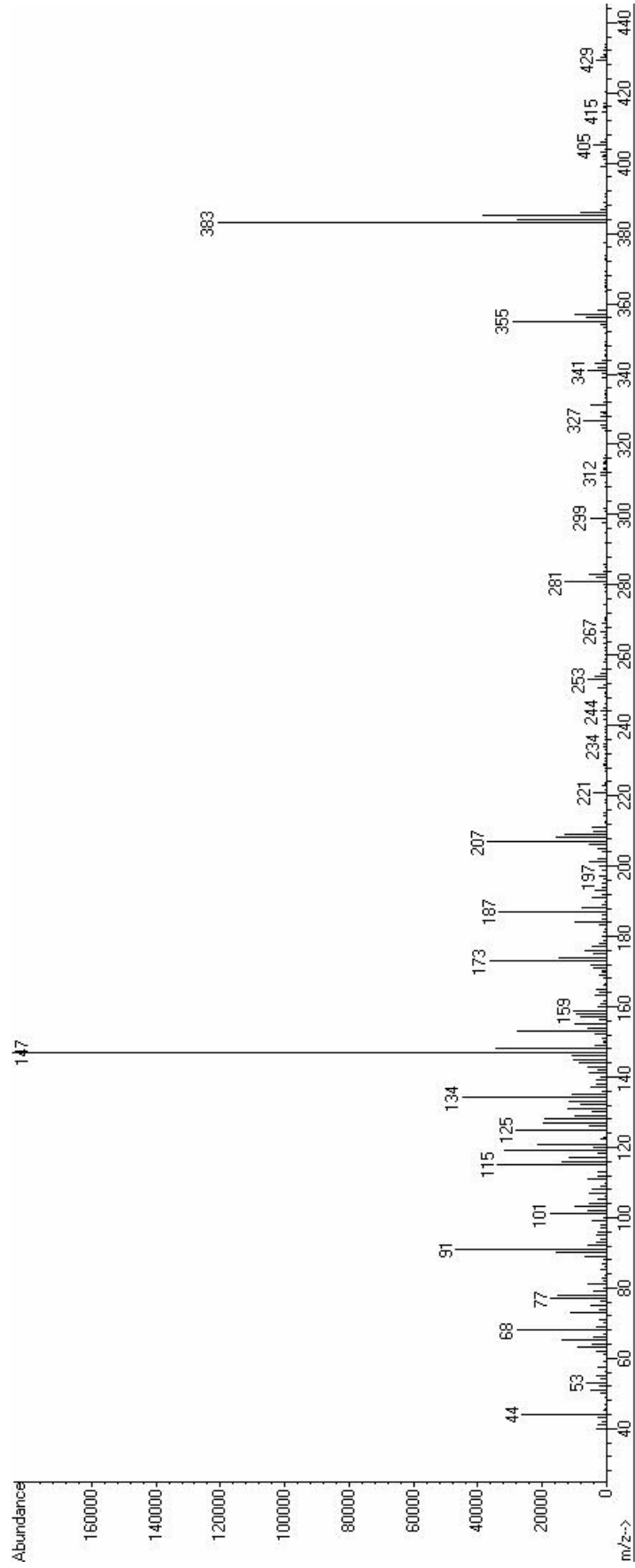




Şekil 6.47 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu (KBr).


 Şekil 6.48 Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).

Şekil 6.49 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.50 Bileşik 12'nin GC MS spektrumu.

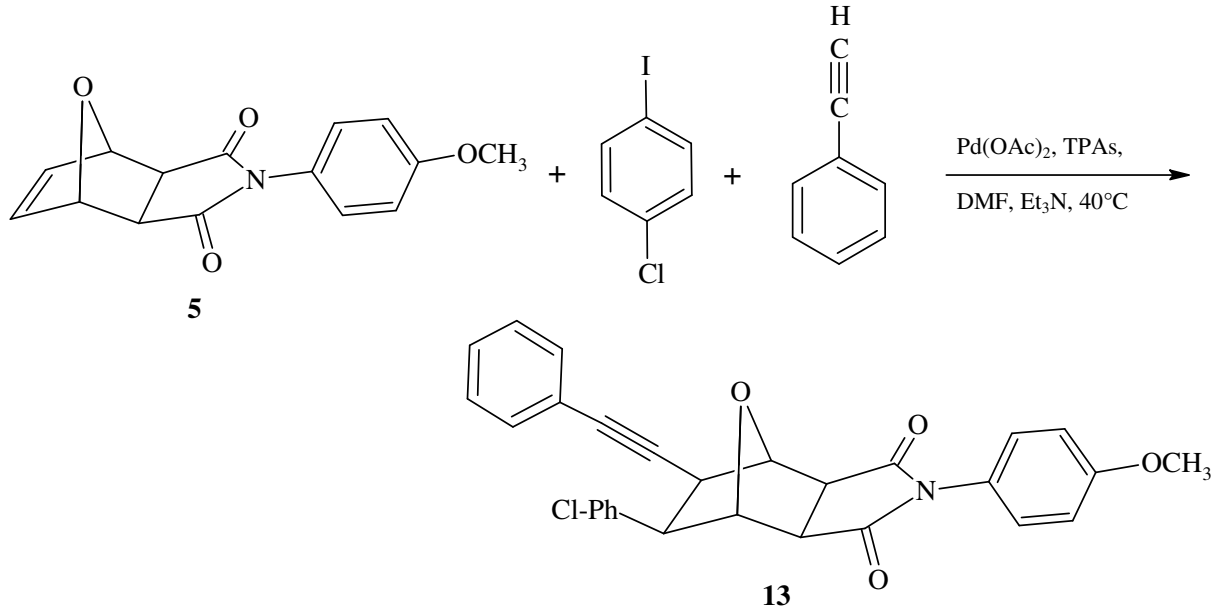
6.5 Domino-Heck Bileşiklerinin Hazırlanması

Genel Yöntem

Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.11 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 40 °C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- yada hetaril halojenür (1.5 mmol), trimetilsililasetilen (veya fenilasetilen) (3 mmol) ve trietilamin (Et_3N 0.48 mL, 3.50 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar (8-24 saat) karıştırıldı. Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Ayrılan organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakumda uzaklaştırıldı.

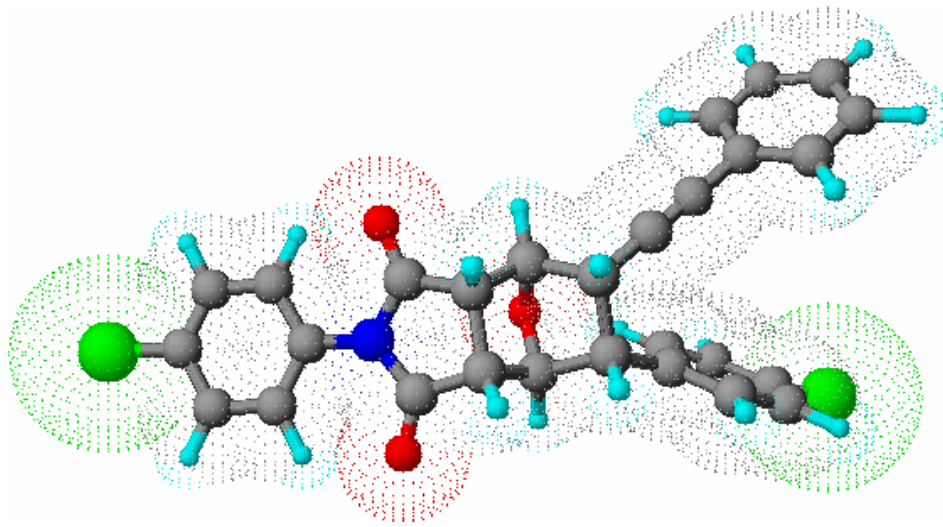
Elde edilen bileşik ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen uygun oranlarda n-hekzan/etil asetat karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

6.5.1 ekzo-5-Feniletinil-6-(4-klorofenil)-10-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1] heptan-ekzo-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 13, C₂₈H₂₂ClNO₃)



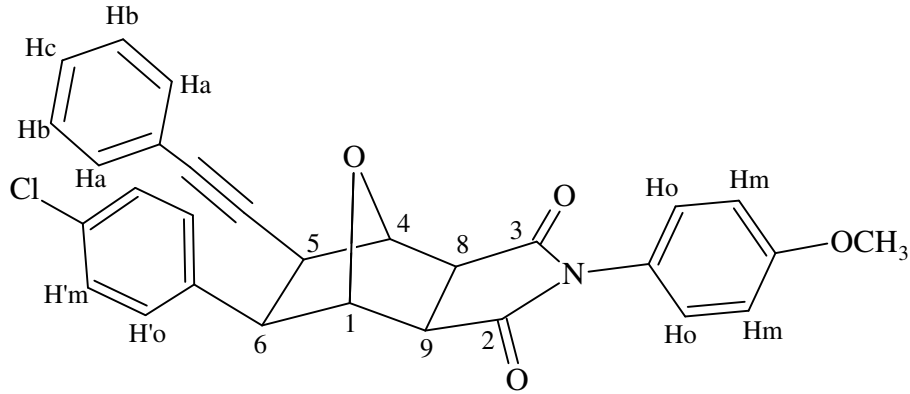
Domino Heck reaksiyon yönteminde belirtildiğı şekilde, Bileşik 13, Bileşik 5 ile 4-kloroiyodo benzen ve fenilasetilenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü etil asetat/n-hekzan (3:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Açık sarı renkli kristaller; en. 243 °C; R_f = 0.62; verim % 41.



Şekil 6.51 Bileşik 13'ün moleküler modeli.

6.5.1.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

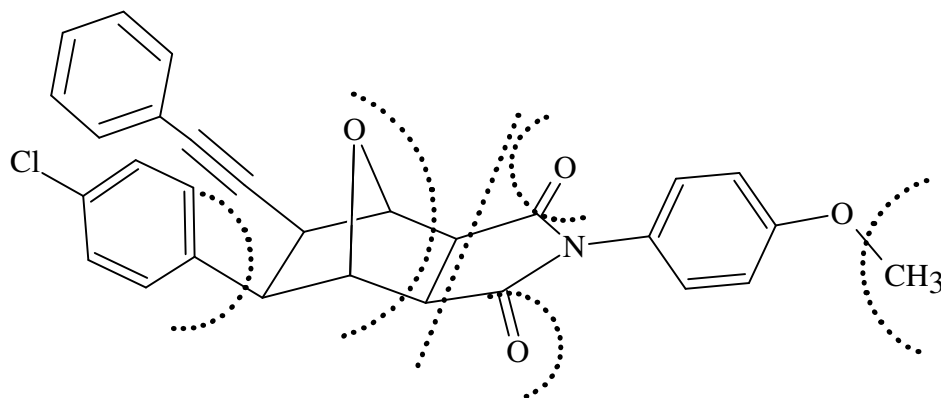


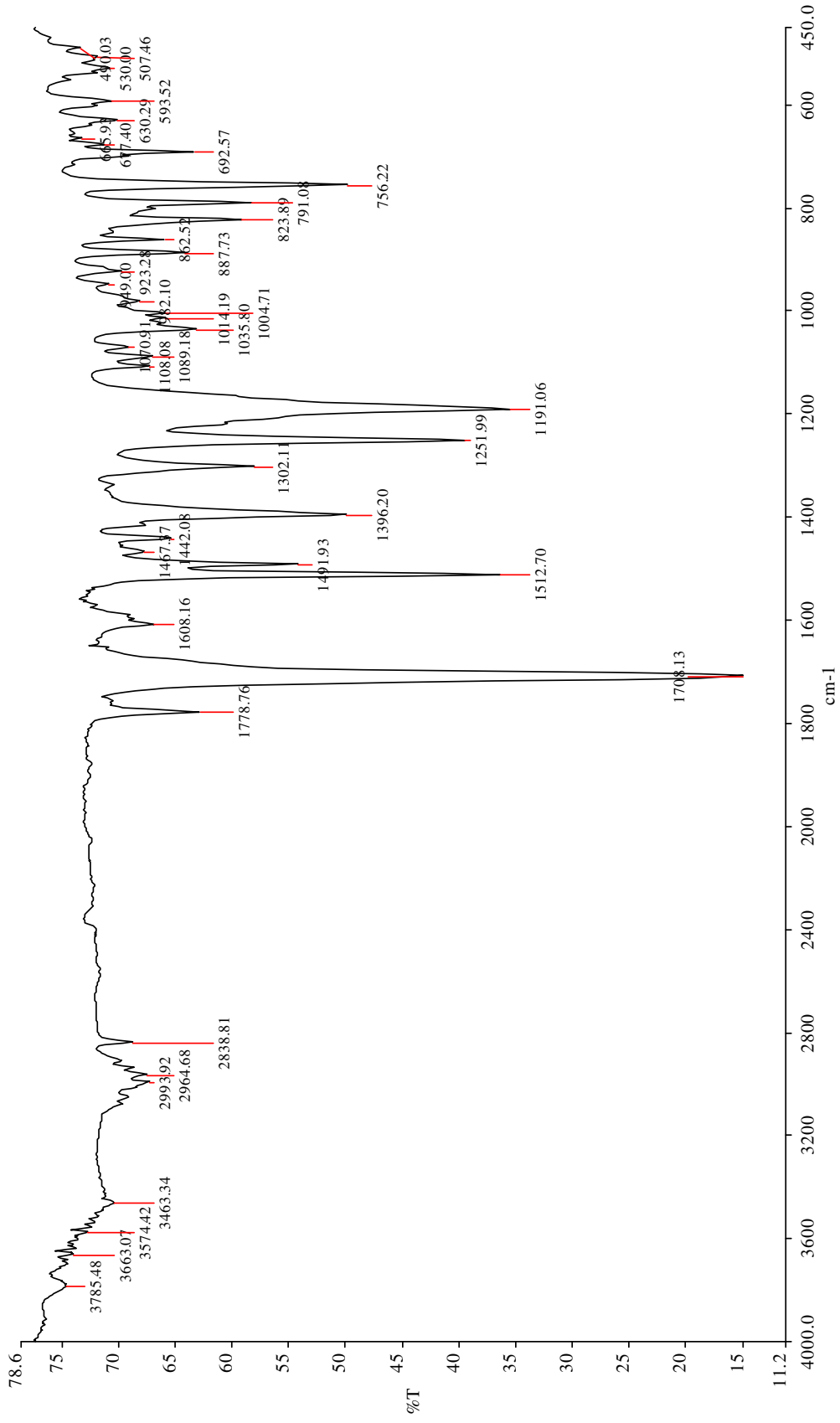
FTIR (KBr): $\nu = 3046$ ve 3011 (aromatik =C-H gerilimleri), 2993 ve 2838 (alifatik C-H gerilimleri), 1778 ve 1708 (C=O gerilimleri), 1608 ve 1512 (aromatik C=C gerilimleri), 1491 , 1442 ve 1396 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1251 (C-OCH₃ gerilimi), 1191 (C-O gergin halka gerilimi), 1035 (C-N salınımı), 756 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 692 ve 677 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3.25-3.30$ (q, $J=19.17$ Hz; 7.04 Hz, 2H, H_{8,9}), $3.42-3.45$ (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_{5-endo}), $3.52-3.55$ (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_{6-endo}), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.13 s, 1H, H₄), 5.20 (s, 1H, H₁), $6.96-7.03$ (m, 4H, aromatik H_m, H'_o), $7.21-7.27$ (m, 5H, aromatik H'_m, H_b, H_c), 7.35 (s, 4H, aromatik H_o, H_a) ppm.

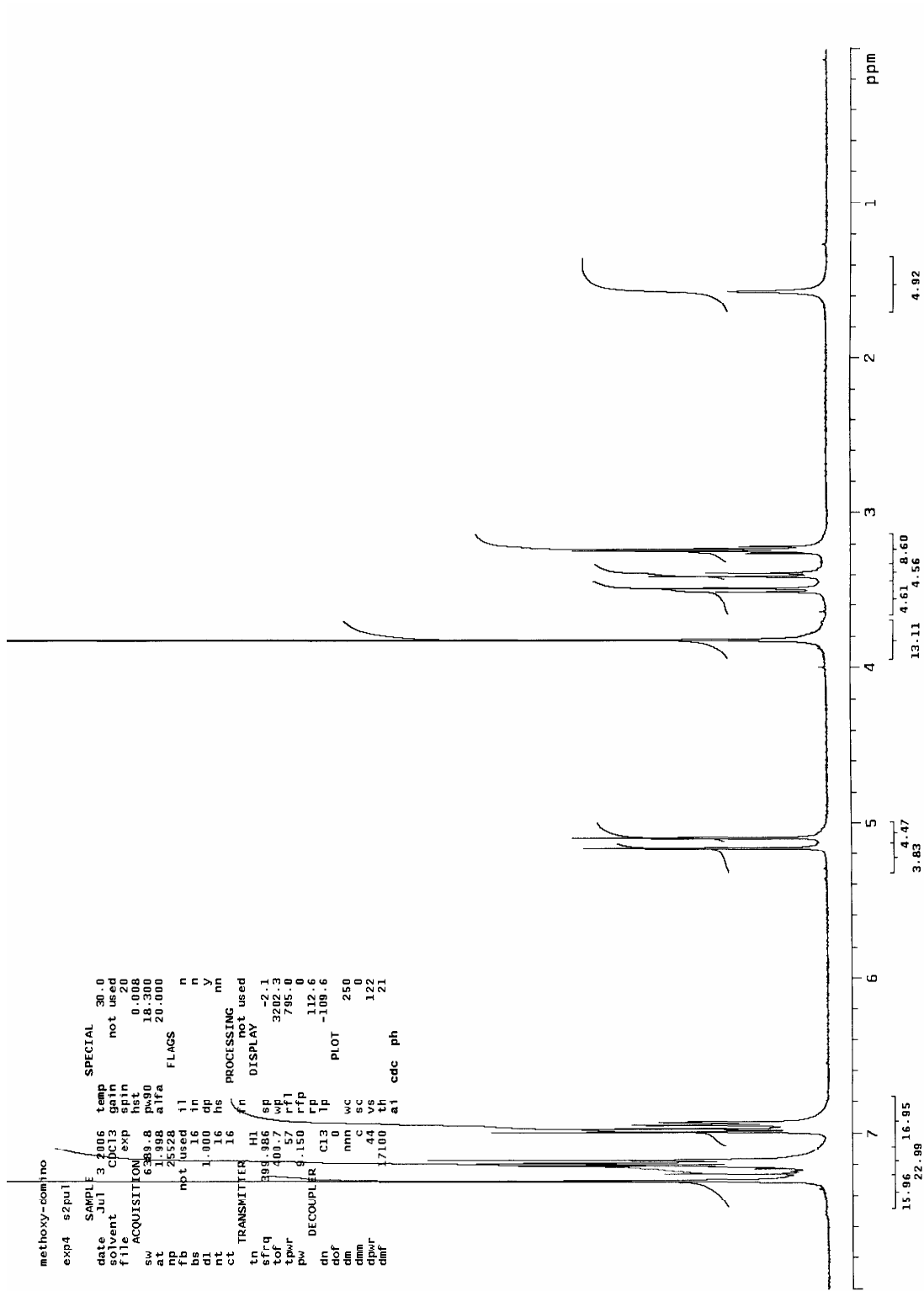
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 42.77$ (C₆), 49.33 (C₈), 49.61 (C₉), 52.08 (C₅), 55.55 (OCH₃), 84.46 (C₁), 84.99 (C₄), 86.88 (-C≡C), 86.97 (-C≡C), 114.63 (C_m), 122.61 (C_q-C≡C), 124.16 (C_q-N), 127.70 (C'_m ve C_b), 128.13 (C_q-Cl), 128.15 (C'_o ve C_c), 128.18 (C_q-C₅), 130.20 (C_o), 131.32 (C_a), 138.17 (C_q-C₆), 159.79 (C_q-O), 175.55 (C=O), 175.61 (C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 482$ (M^+ , $C_{28}H_{20}ClNO_3$, 8), 279 ($C_{18}H_{13}ClO^+$, 18), 203 [N-(4-Metoksifenil)maleimid, $C_{11}H_9NO_3$, 46], 188 ($C_{11}H_9NO_3-CH_3$, 8), 150 ($C_8H_7NO_2^+$, 100), 135 ($C_9H_8NO_2^+-C_2H_2$, 84), 106 ($C_7H_7^+$, 69), 90 ($C_6H_5N^+$, 51).

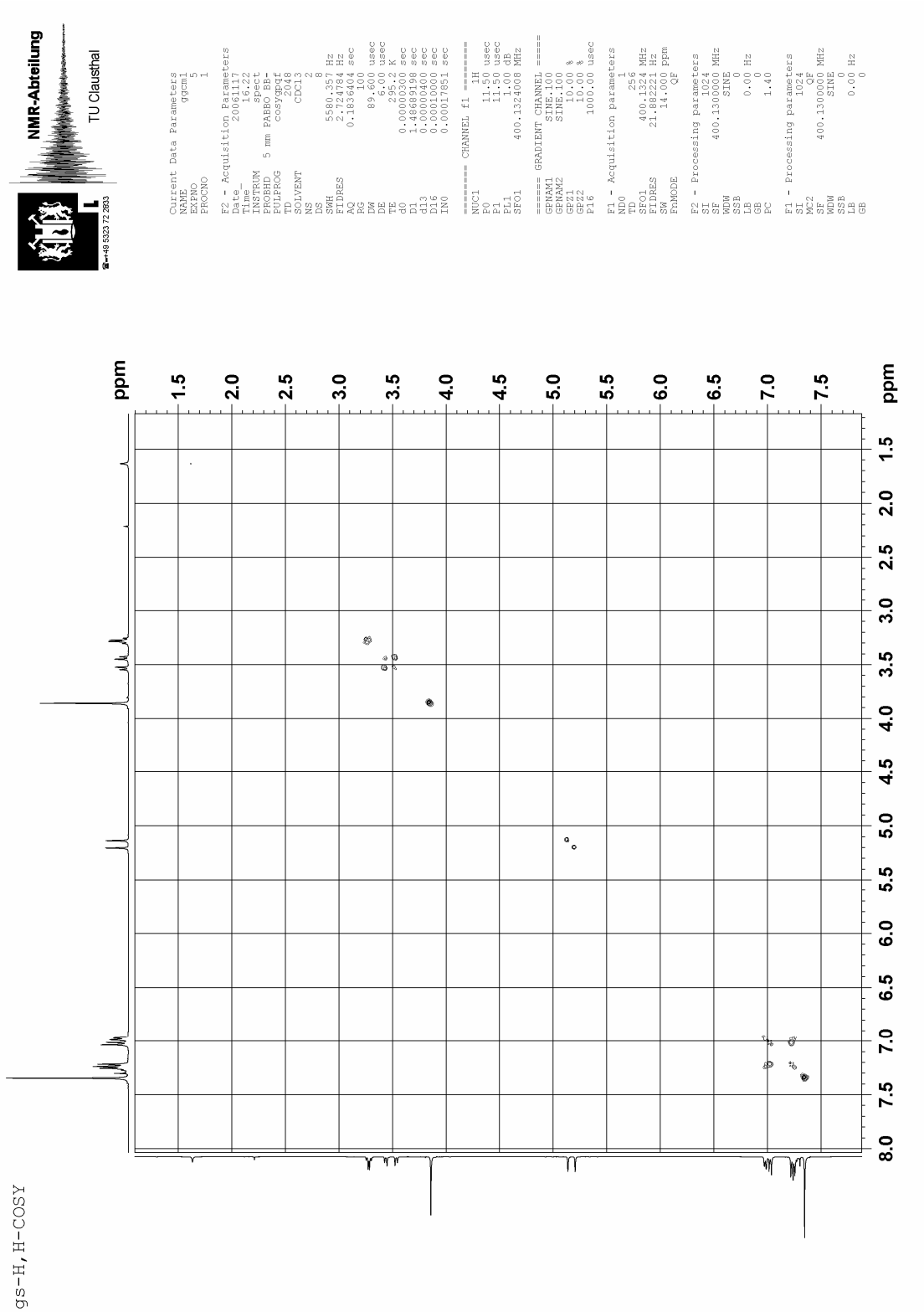




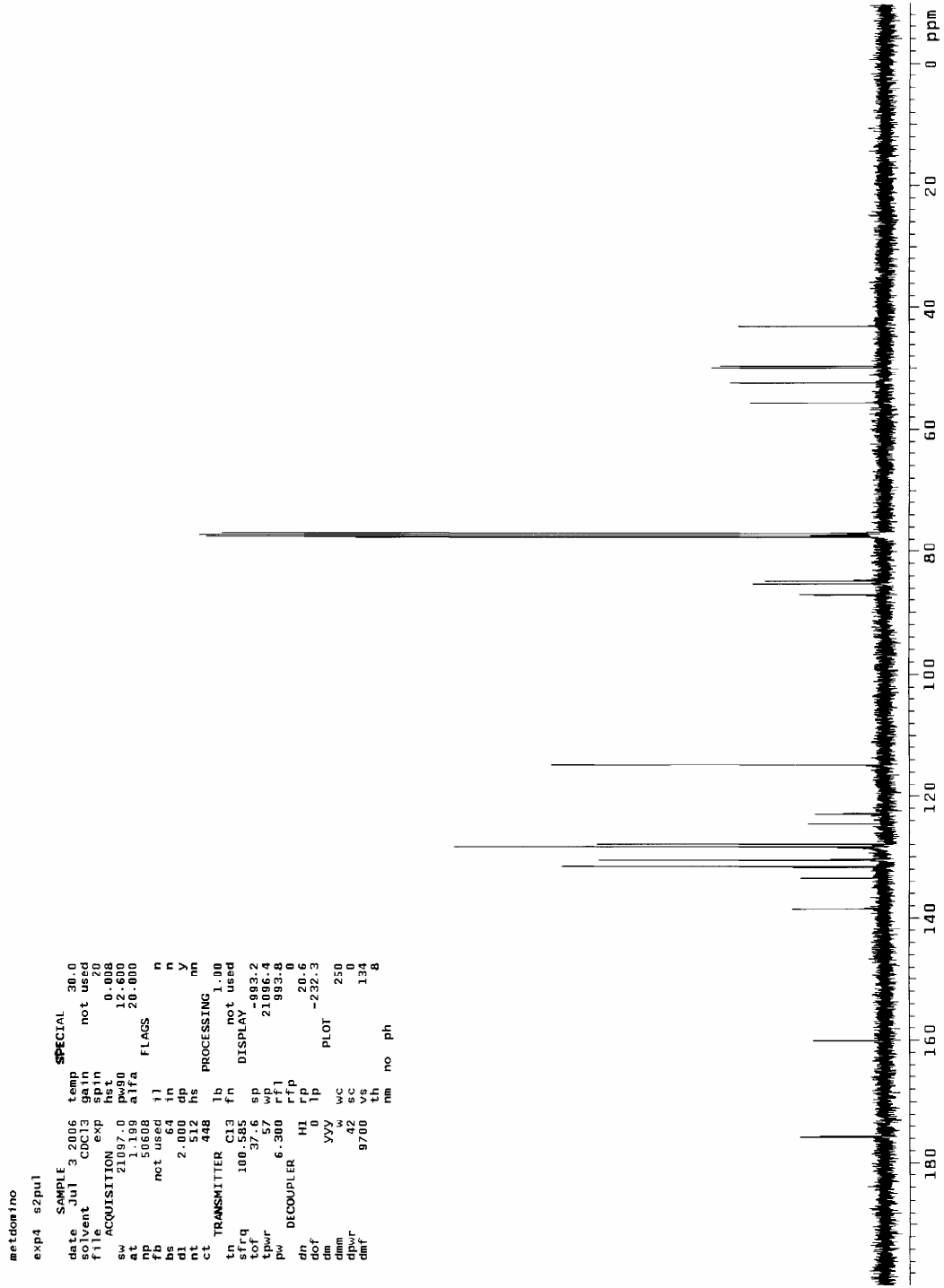
Şekil 6.52 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu (KBr).

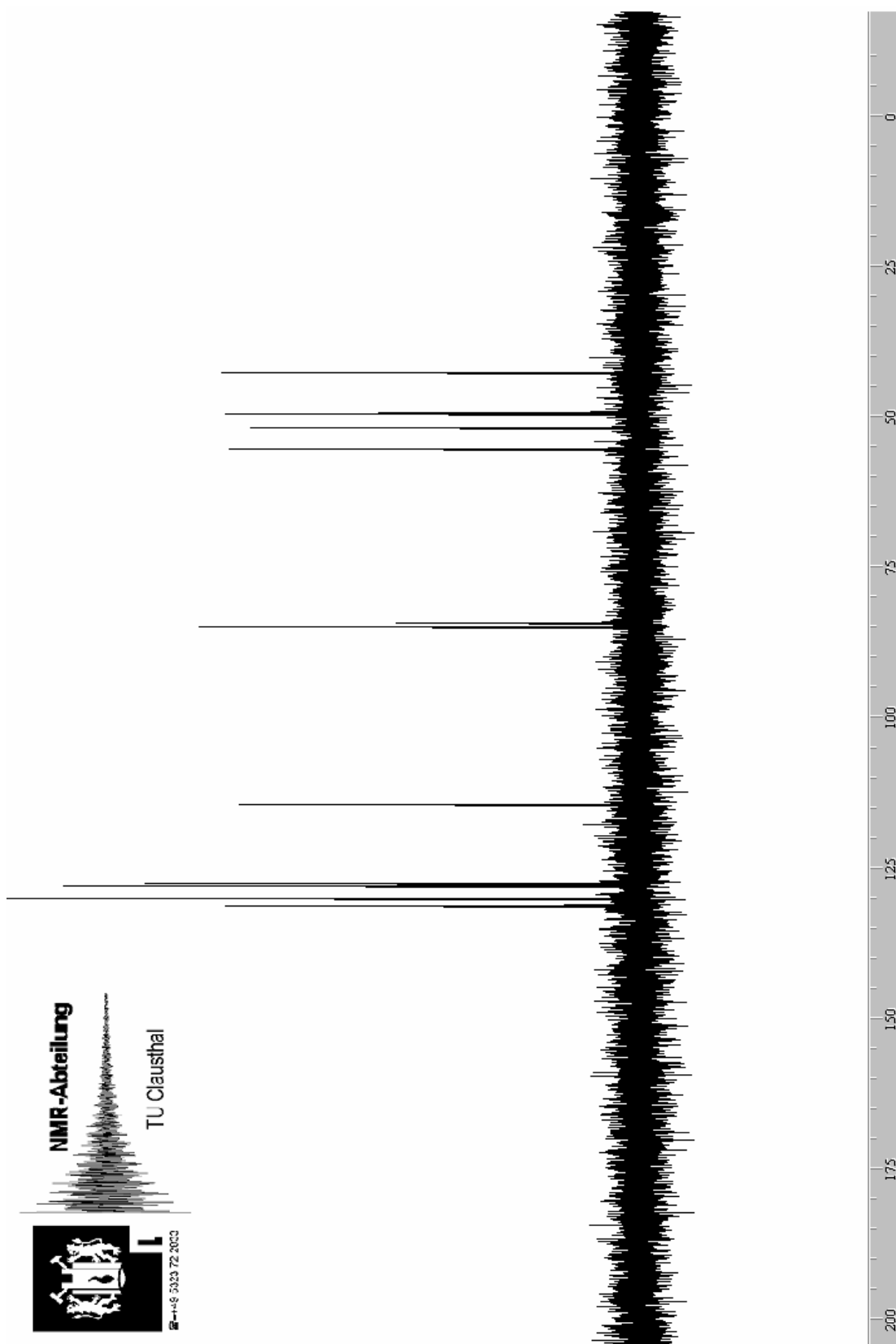


Şekil 6.53 Bileşik 13'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

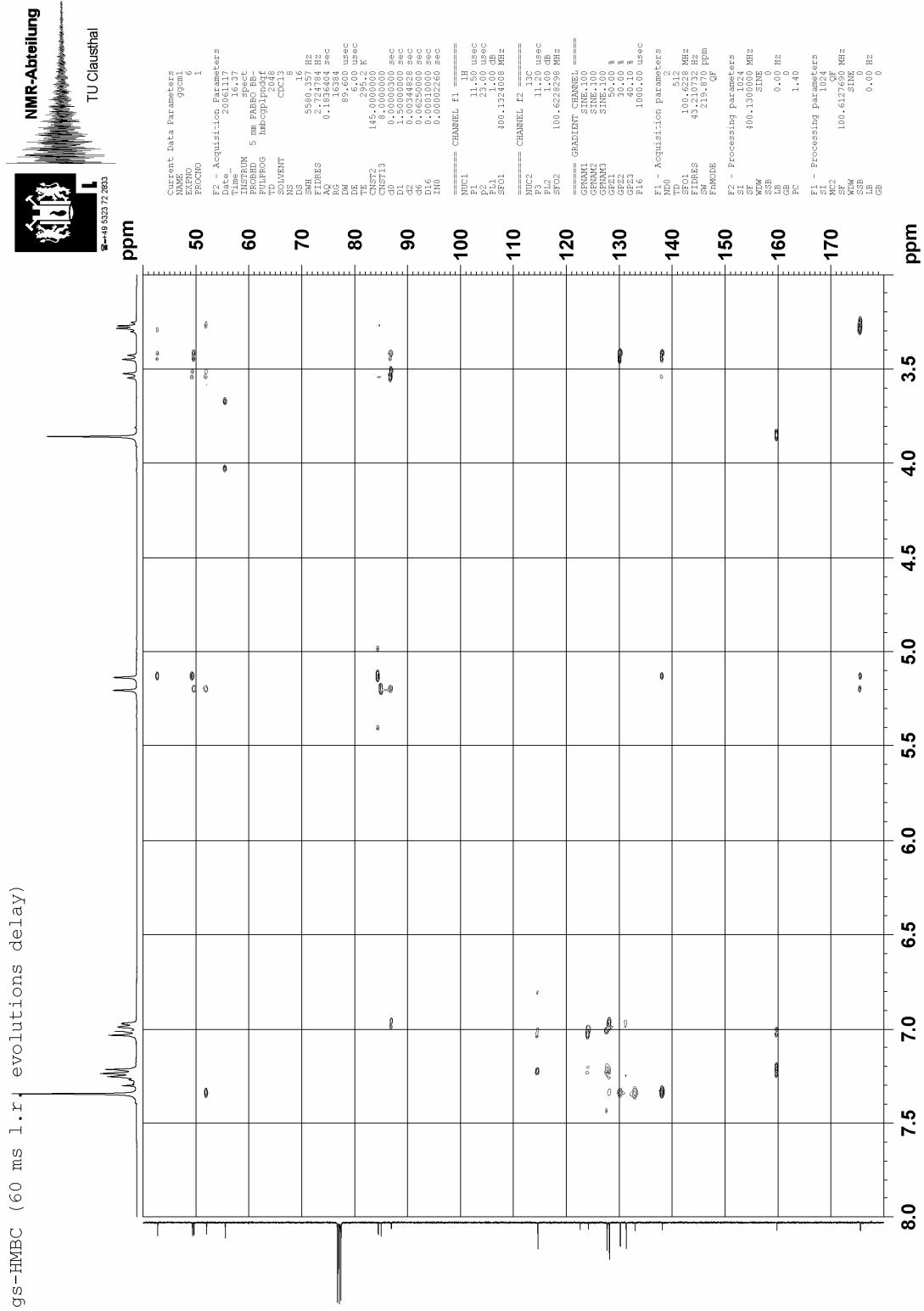


Şekil 6.54 Bileşik 13'ün COSY spektrumu.

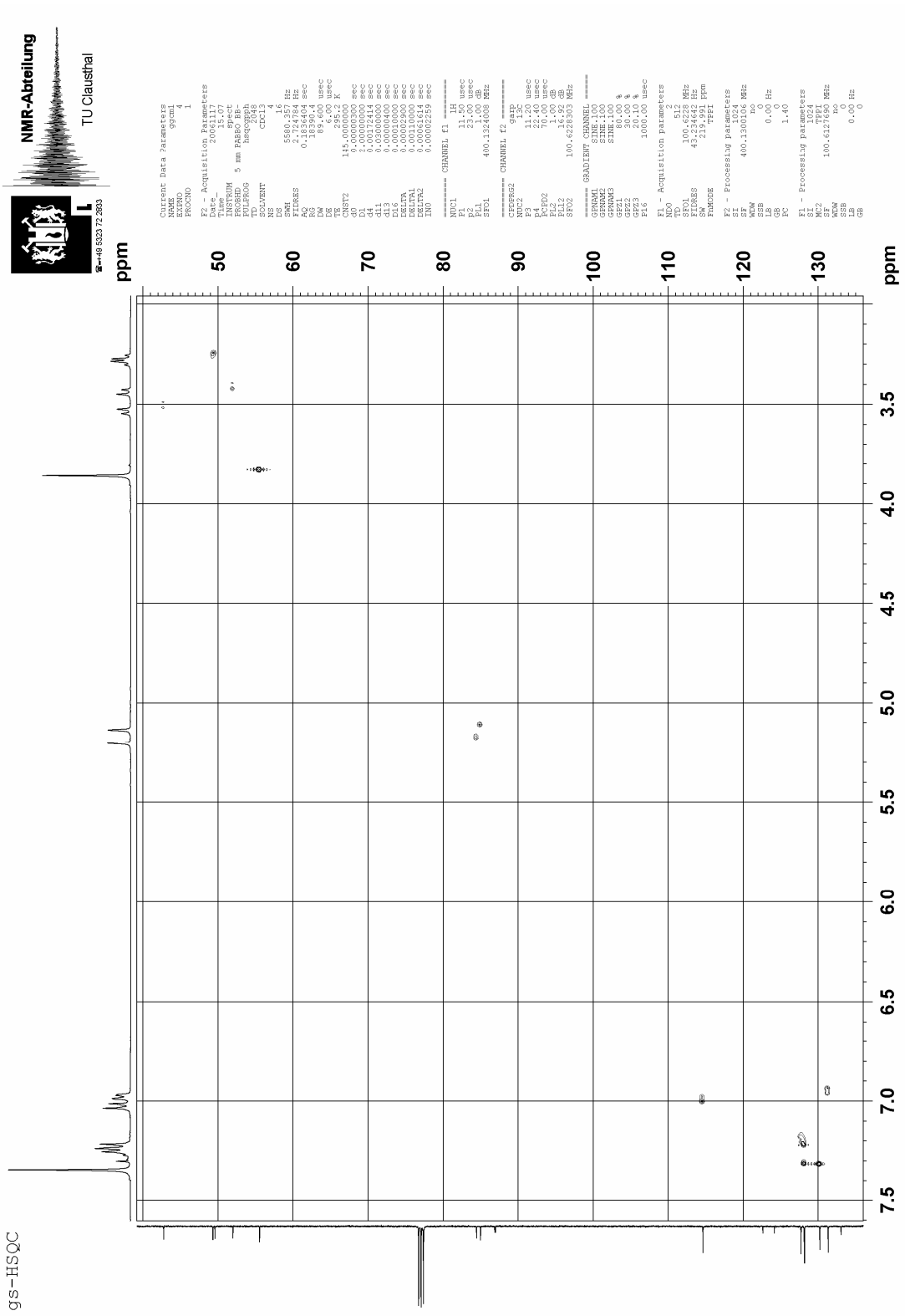
Şekil 6.55 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.56 Bileşik 13'ün ^{13}C DEPT spektrumu.

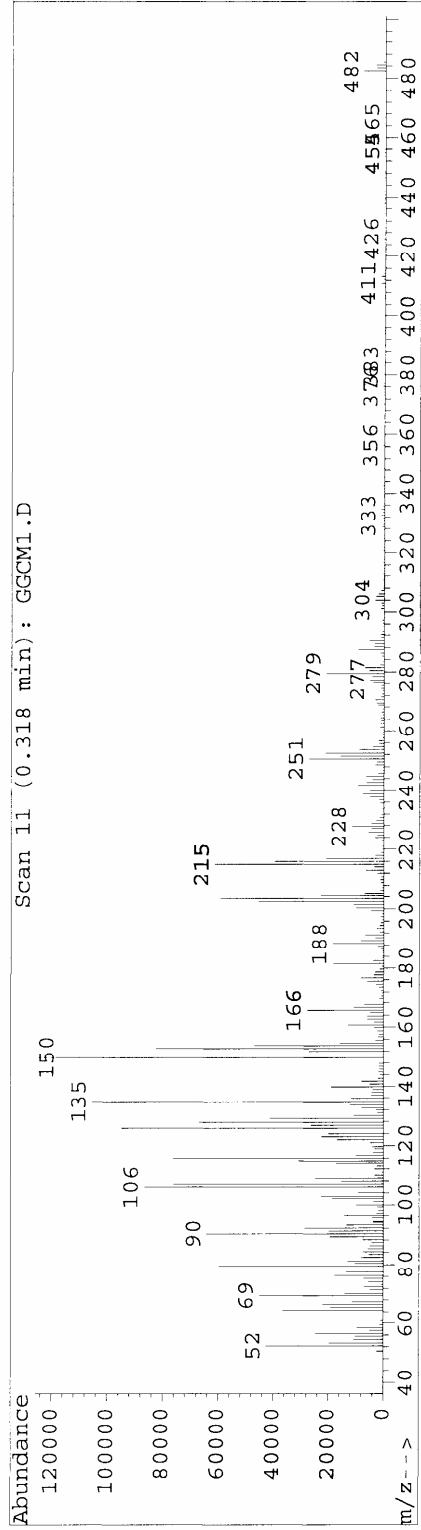
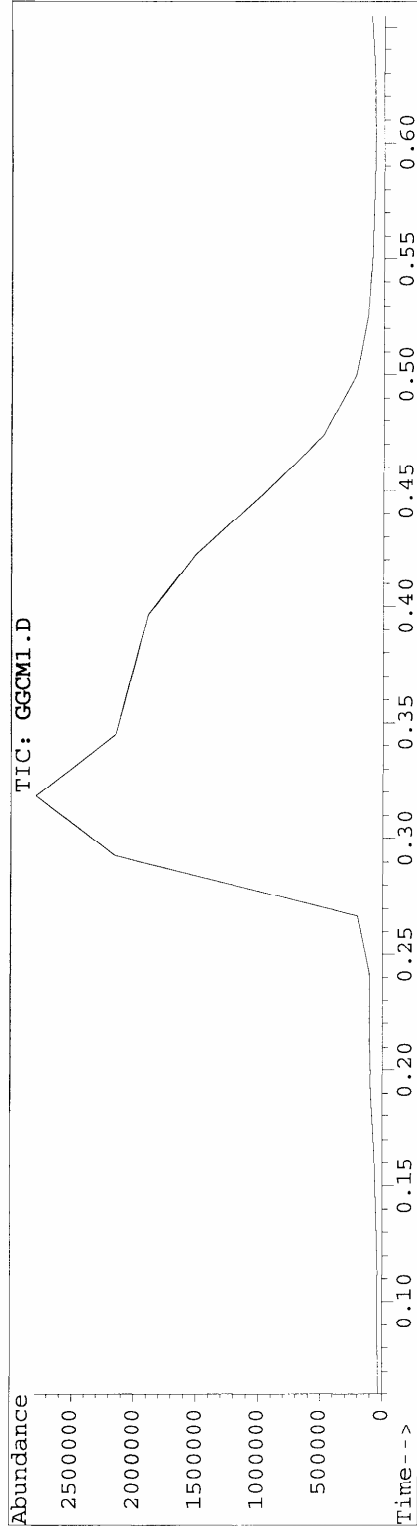


Şekil 6.57 Bileşik 13'ün HMBC spektrumu.



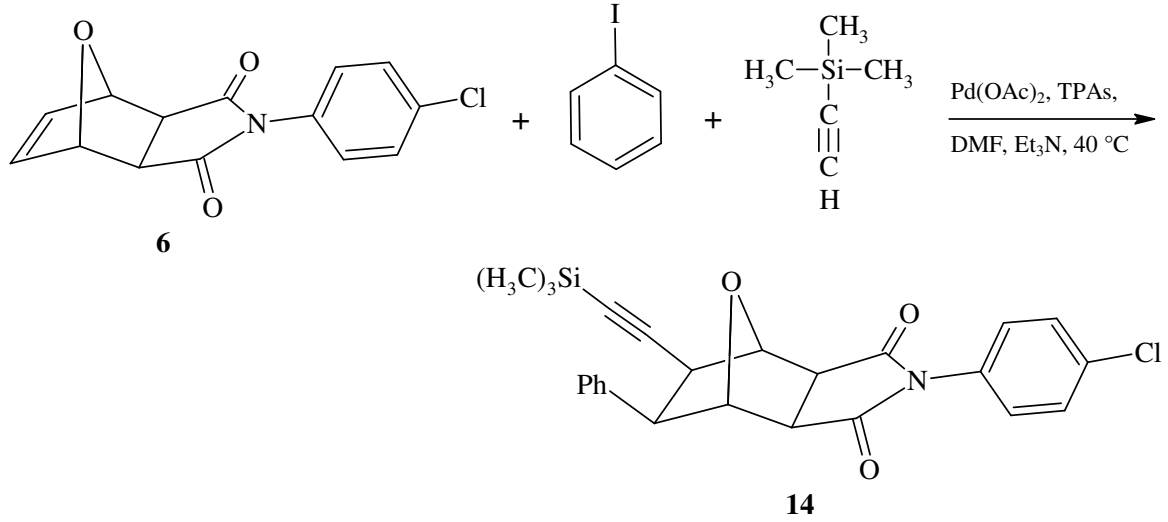
Şekil 6.58 Bileşik 13'ün HSQC spektrumu.

File : C:\HPCHEM\1\DATA\GGCM1.D
 Operator : claudia
 Acquired : 18 Dec 86 2:49 pm using AcqMethod DCP_S2
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: gg cm 1
 Misc Info : soll m/z = 483
 Vial Number: 1



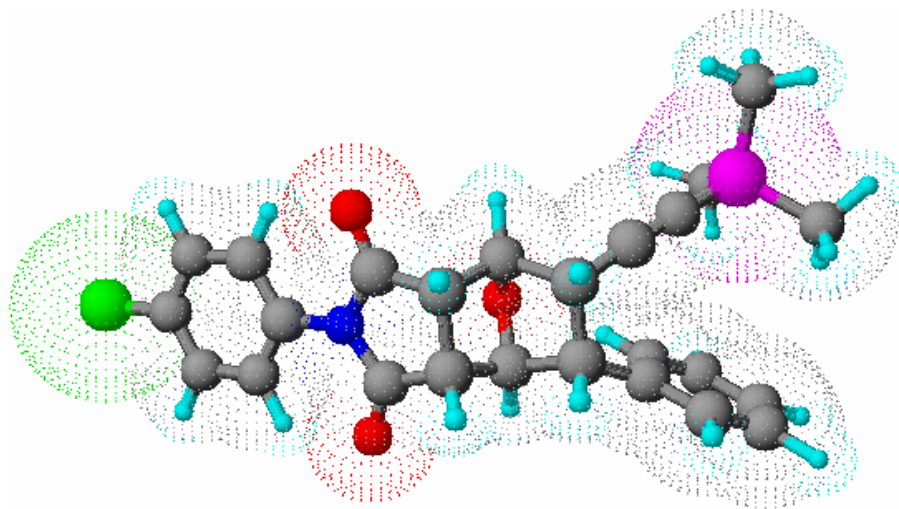
Şekil 6.59 Bileşik 13'ün GC MS spektrumu.

6.5.2 *ekzo*-5-Fenil-N-(4-klorofenil)-6-trimetilsililetinil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-*ekzo*-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşğik **14**, C₂₅H₂₄ClNO₃Si)



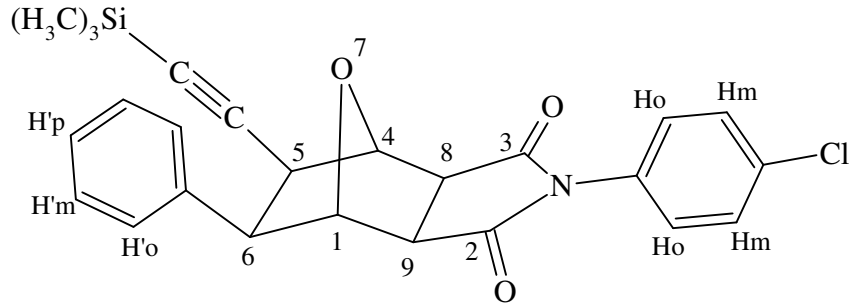
Domino-Heck reaksiyon yönteminde belirtildiğı şekilde; Bileşğik **14**, Bileşğik **6** ile iyodobenzen ve trimetilsililasetilenin reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri ile belirlenen en uygun çözücü olan etil asetat/n-hekzan (3:1) karışımı ile kolon kromatografisinden madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.155 °C;R_f =0.68 verim % 46.



Şekil 6.60 Bileşğik **14**'ün moleküler modeli.

6.5.2.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

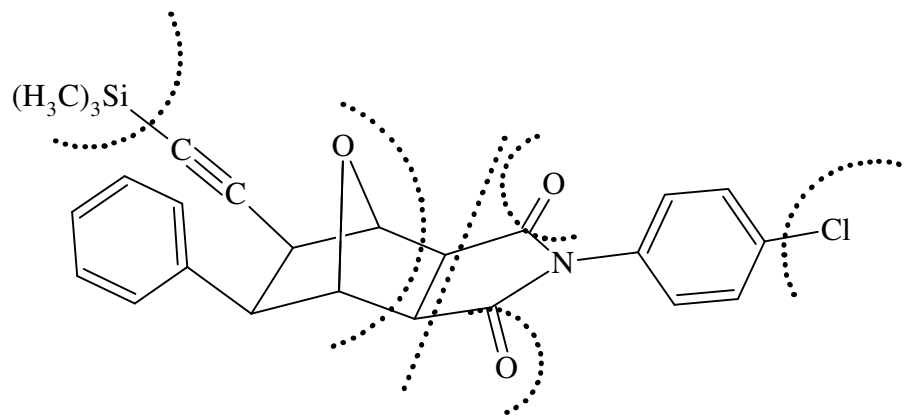


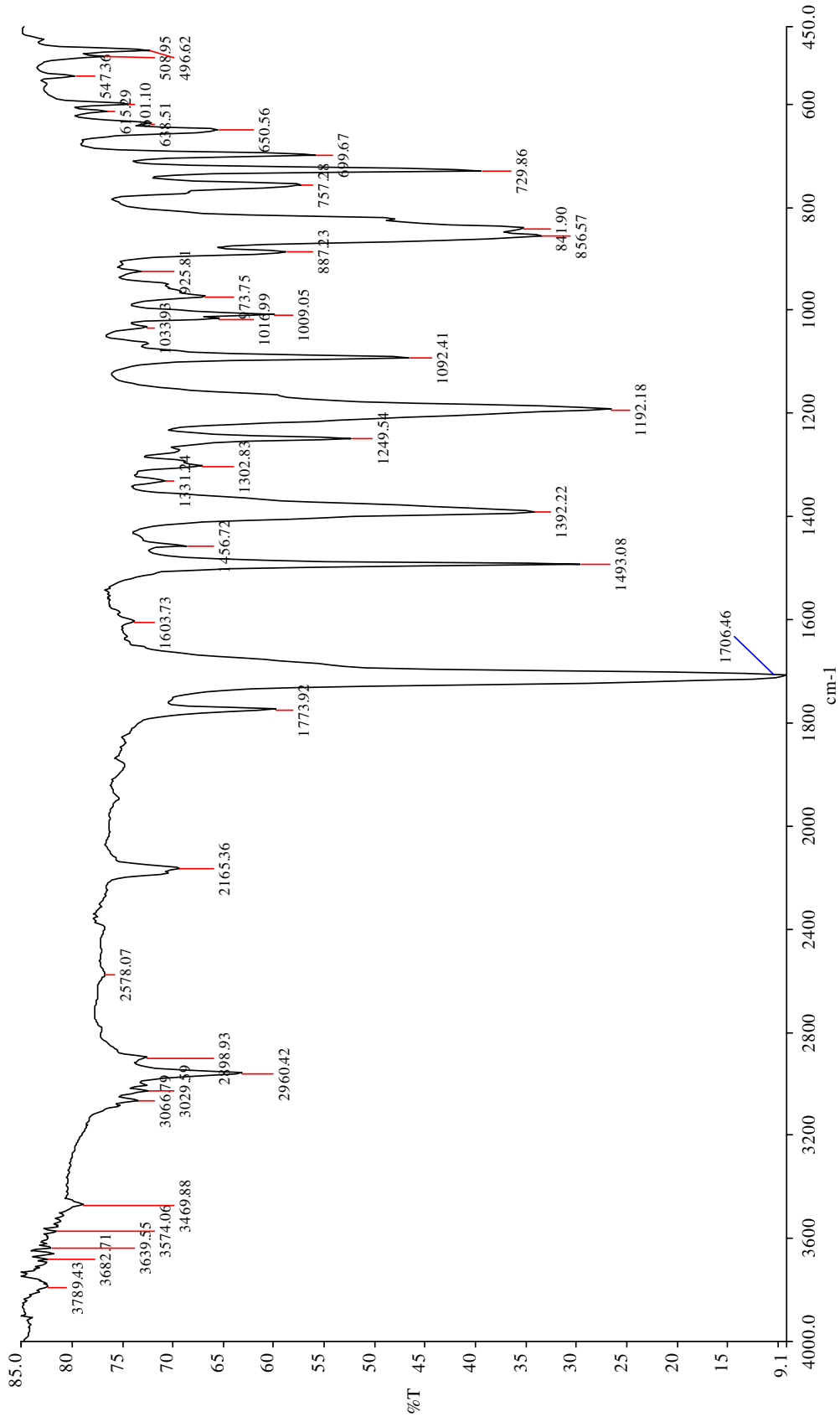
FTIR (KBr): $\nu = 3066$ ve 3029 (aromatik =C-H gerilimleri), 2960 ve 2898 (alifatik C-H gerilimleri), 2165 (C \equiv C gerilimi), 1773 ve 1708 (C=O gerilimleri), 1603 (aromatik, C=C gerilimi), 1493 , 1456 ve 1392 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 (C-Si-C gerilimi), 1192 (C-O gergin halka gerilimi), 1092 (C-N salınımı), 757 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 729 ve 699 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 0.08$ (s, 9H, CH₃), 3.24 (s, 2H, H₈, H₉), 3.32 - 3.38 (q, AB sistemi, $J=24.4$ Hz ; 9.2 Hz, 2H, H_{6-endo}, H_{5-endo}), 5.13 - 5.14 (d, $J=2.8$ Hz, 2H, H₁, H₄), 7.26 - 7.33 (m, 7H, aromatik H_m, H'o, H'm, H'p), 7.38 - 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, aromatik H_o) ppm.

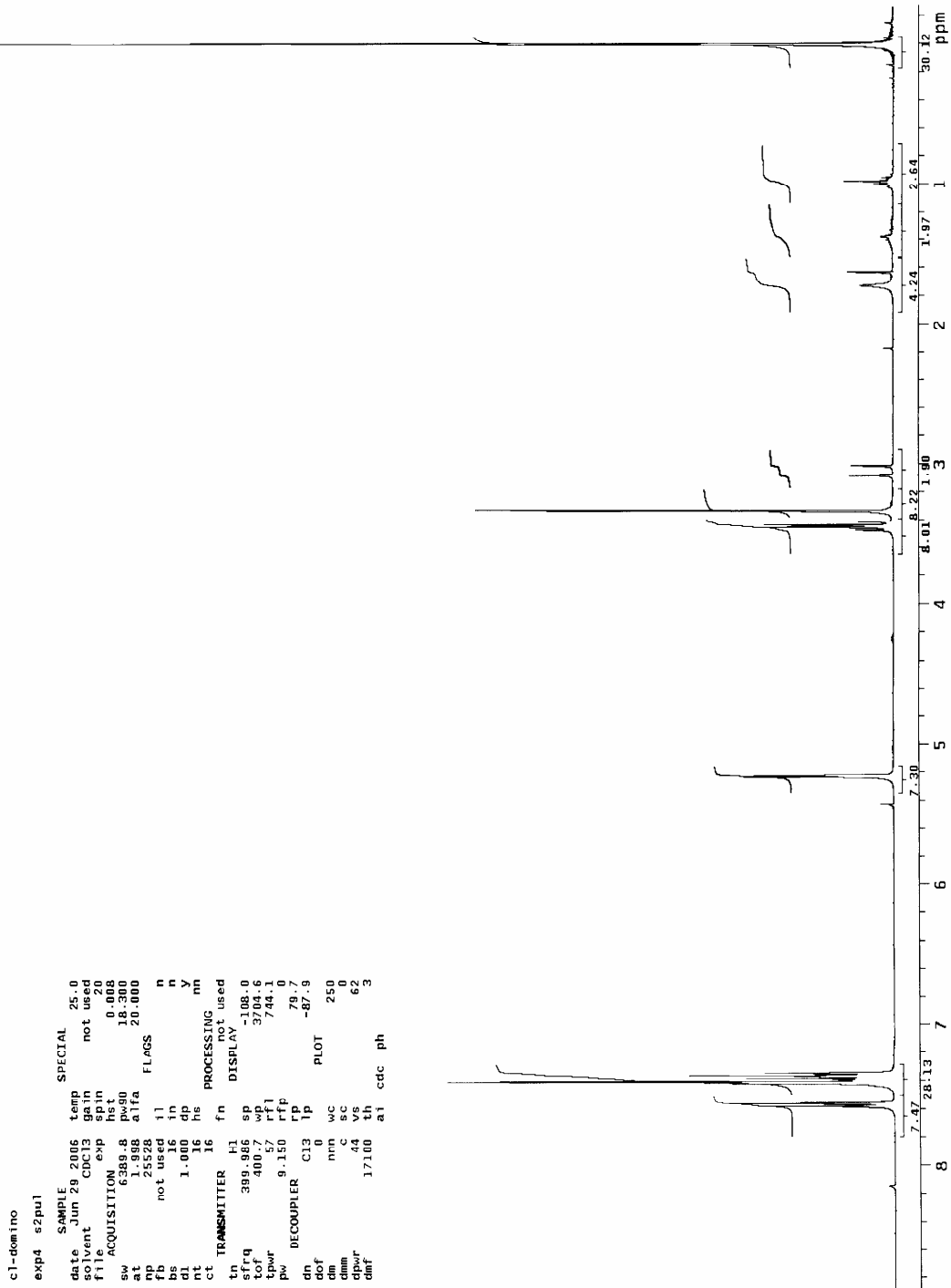
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = -0.47$ (CH₃), 43.04 (C₆), 49.36 (C₈), 49.73 (C₉), 52.41 (C₅), 84.55 (C₁), 85.15 (C₄), 91.40 (-C \equiv C), 103.10 (-C \equiv C), 127.13 (C_o), 127.69 (C'p), 127.96 (C'm), 128.85 (C'o), 129.48 (C_m), 130.10 (C_q-N), 134.75 (C_q-Cl), 139.27 (C_q-C₅), 175.08 (C=O), 175.16 (C=O) ppm.

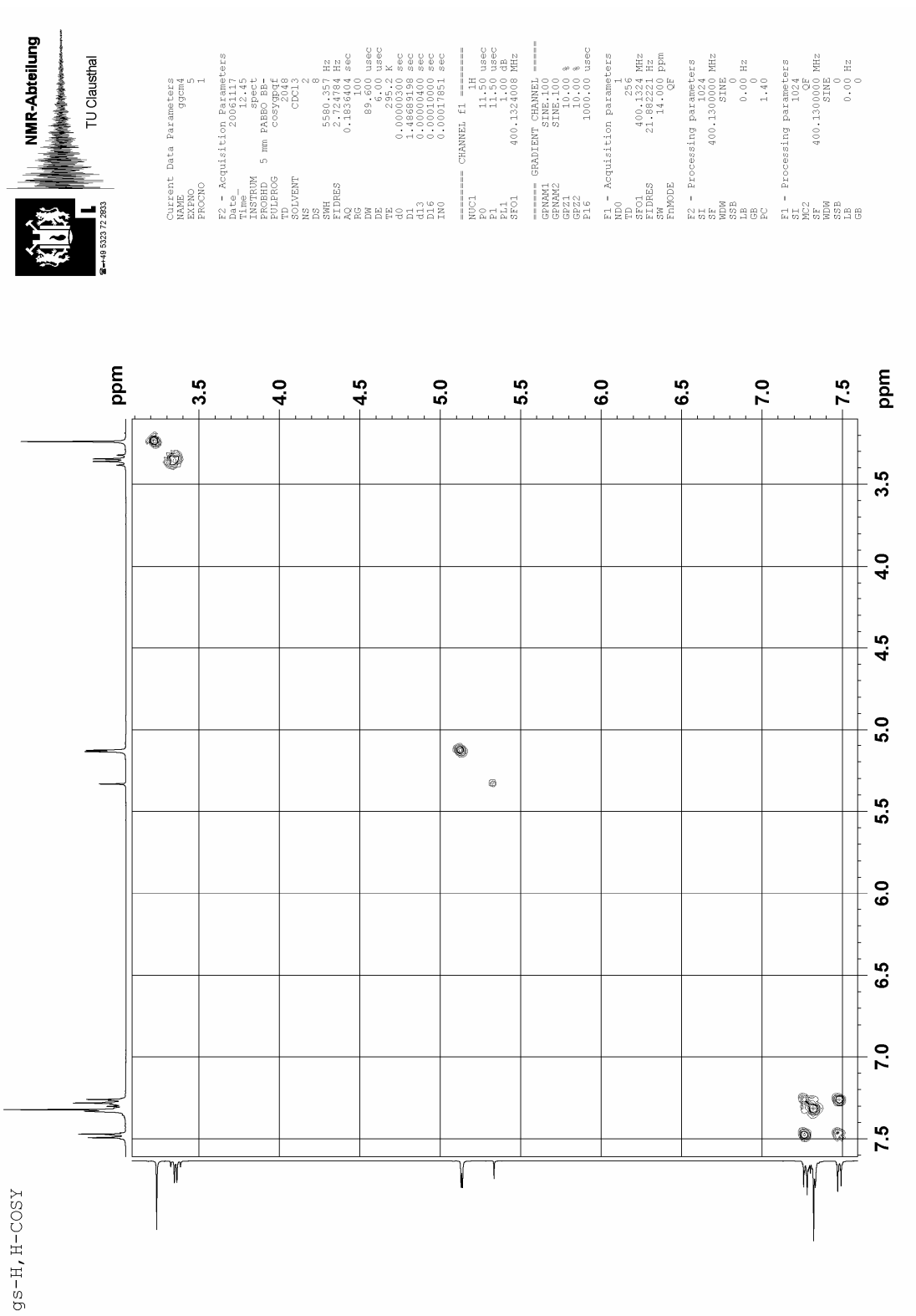
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 242$ ($C_{15}H_{18}OSi^+$, 57), 179 ($C_{10}H_6ClNO_2^+-CO$, 28), 153 ($C_9H_6ClNO-C_2H_2$, 15), 91 ($C_6H_5N^+$, 48), 74 ($C_3H_9Si^+$, 100).





Şekil 6.61 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu (KBr).

Şekil 6.62 Bileşik 14'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



gs-H, H-COSY



NMR-Abteilung
TU Clausthal

```

Current Data Parameters
=====
NAME      ggcm14
EXPNO     5
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
=====
Time      12.45
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO Bb-
PULPROG   cosy3d18
SOLVENT   CDCl3
NS         2
DS         8
SWH        5560.38 Hz
FIDRES    2.724784 Hz
AQ         0.1836404 sec
RG         100
DW         85.600 usec
DE         295.2 Ksec
TE         0.0000300 sec
d0         1.4869198 sec
D1         0.0000000 sec
D16        0.0000000 sec
IN0        0.00017851 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
PC1        11.50 usec
PL1        11.50 usec
PL12       1.00 dB
SF01       400.1324008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GFMAM1     SINE.100
GENAM2     SINE.100
SFO1       10.00 MHz
SFO2       10.00 MHz
P16        1000.00 usec

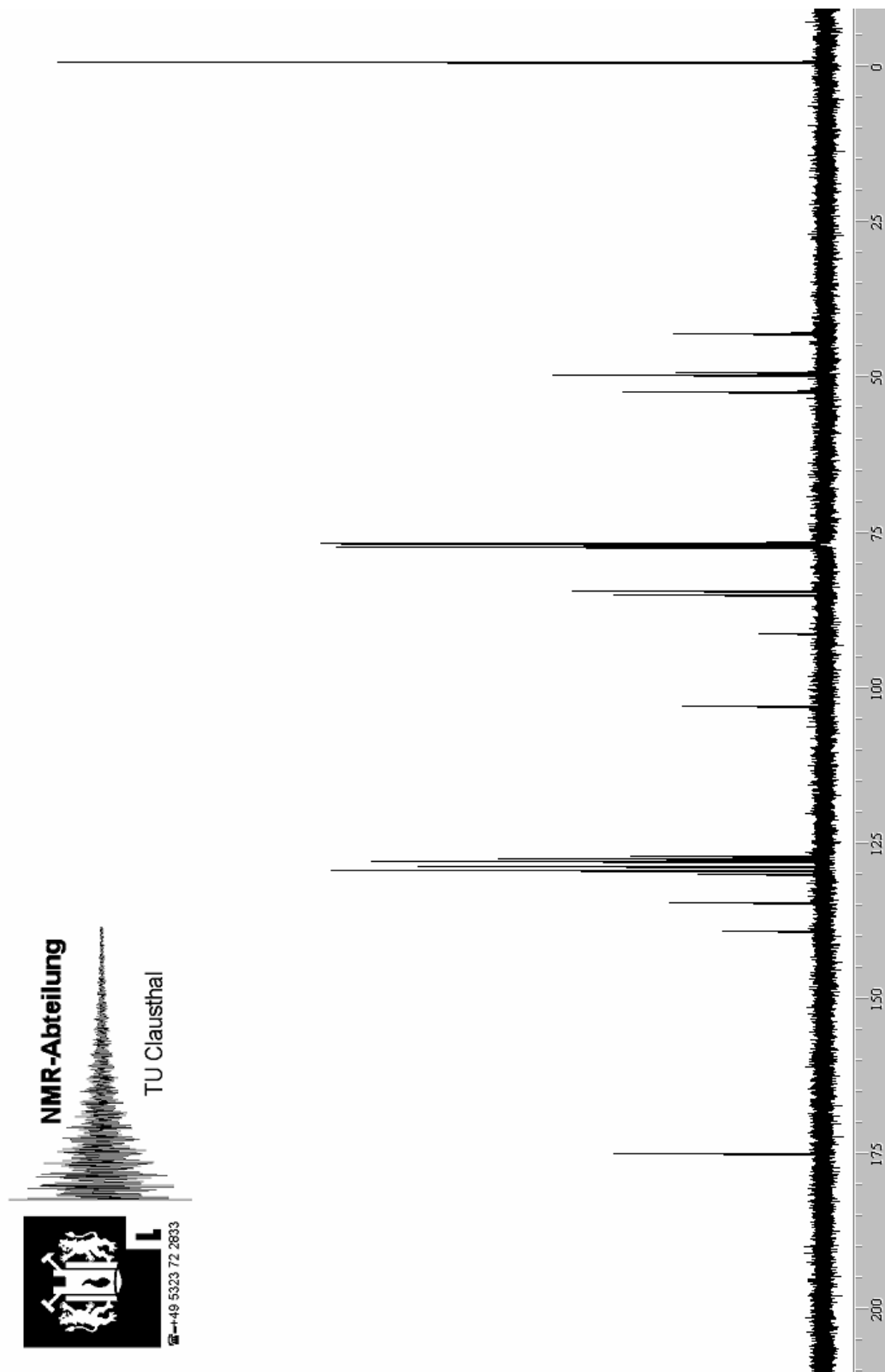
F1 - Acquisition Parameters
=====
TD         2048
SF01       400.1324 MHz
FIDRES    21.862221 Hz
SFO1       14.000 PPM
RG         0

F2 - Processing parameters
=====
SI         400.1300000 MHz
SF         400.1300000 MHz
WDW        0
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
FC         1.40

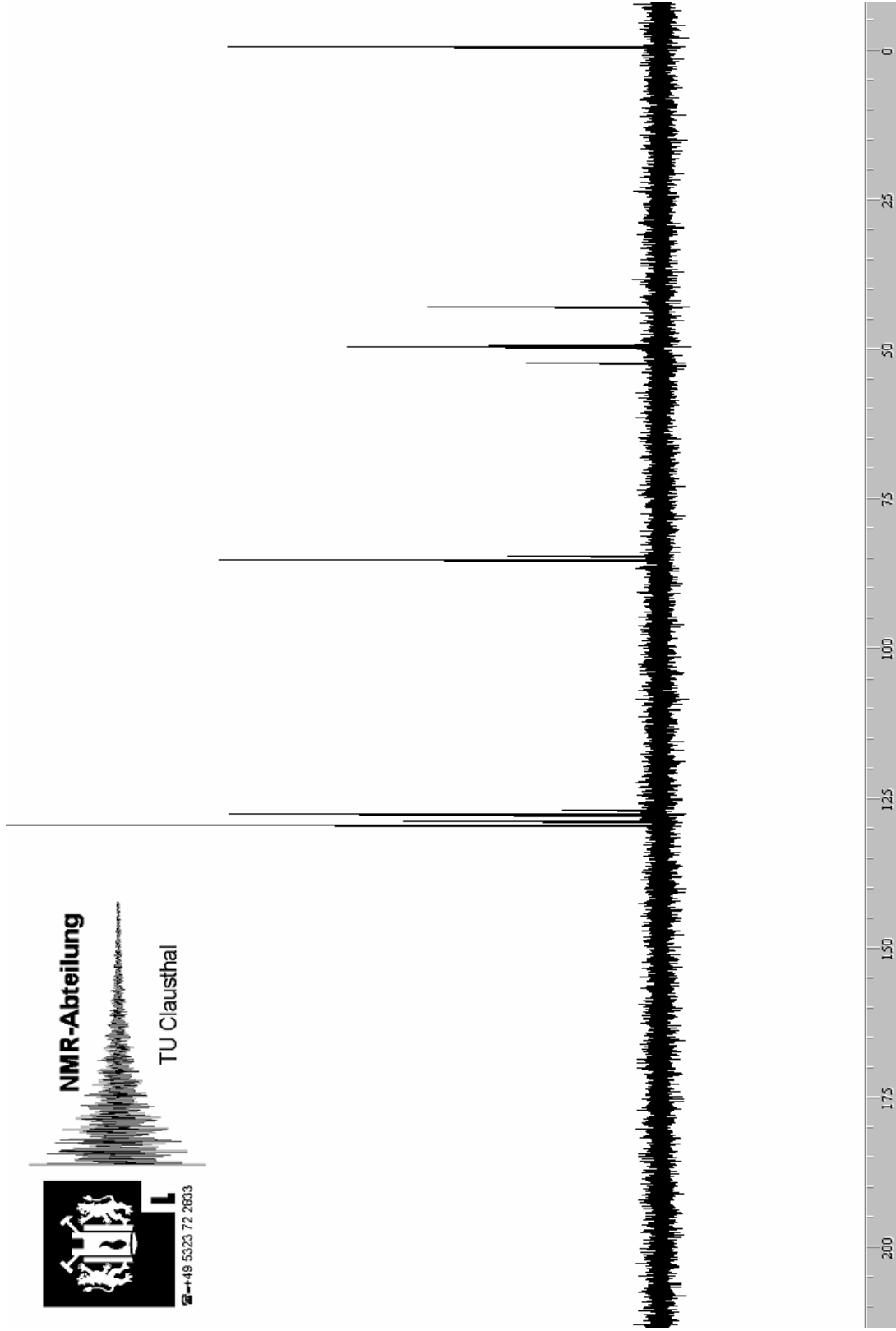
F1 - Processing parameters
=====
SI         1024
SF         400.1300000 MHz
WDW        0
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0

```

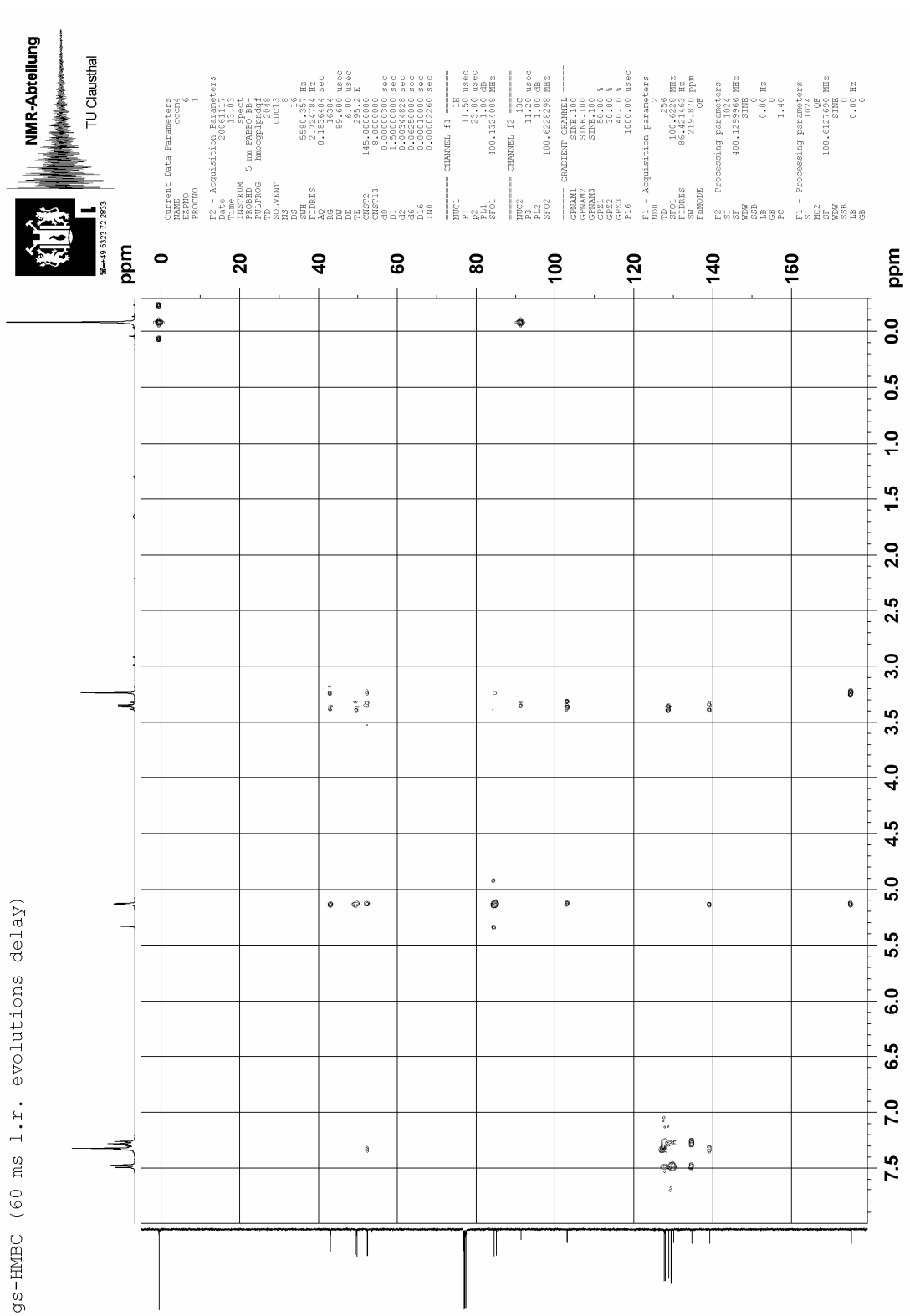
Şekil 6.63 Bileşik 14'ün COSY spektrumu.



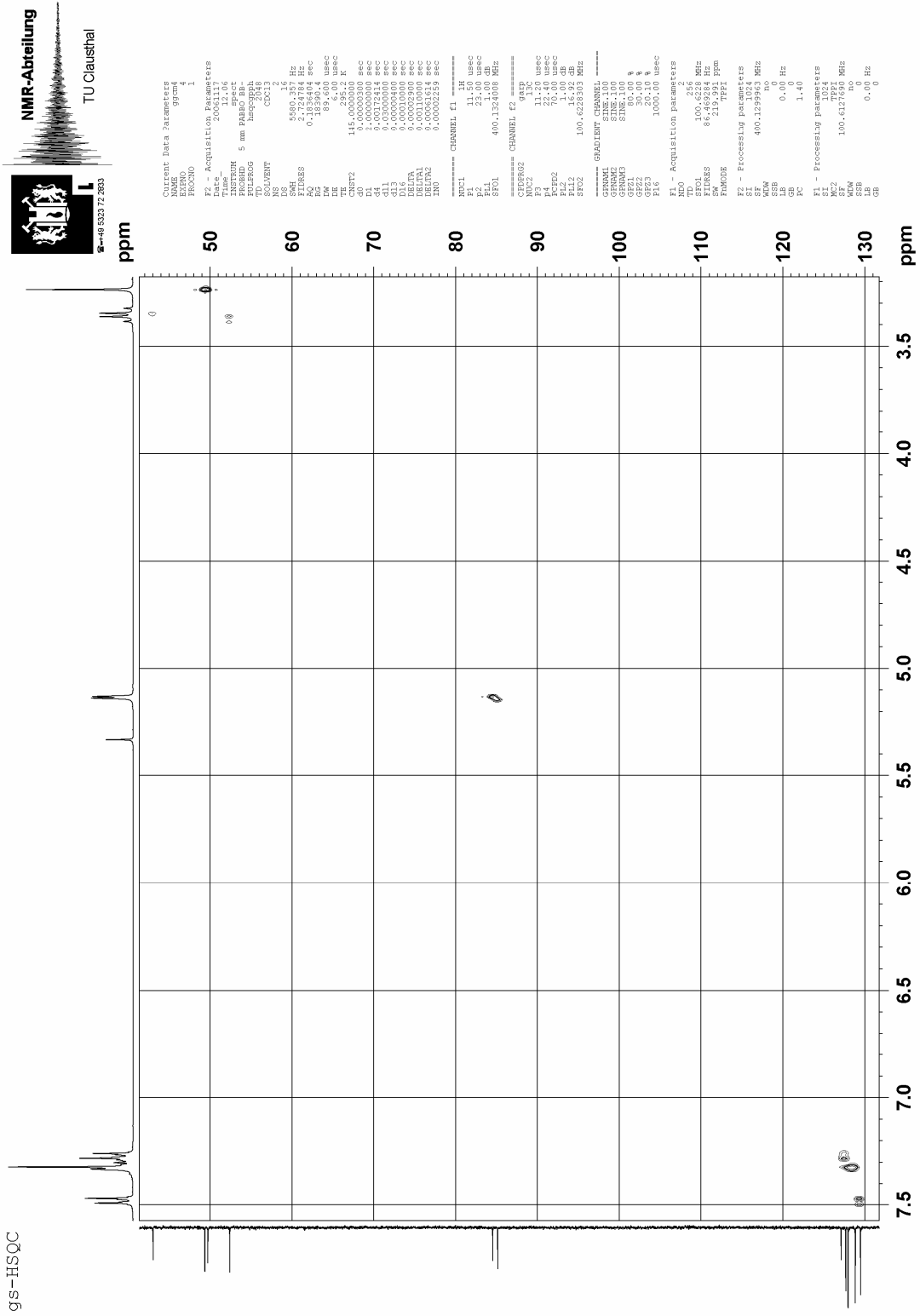
Şekil 6.64 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).



Şekil 6.65 Bileşik 14'ün ^{13}C DEPT spektrumu.

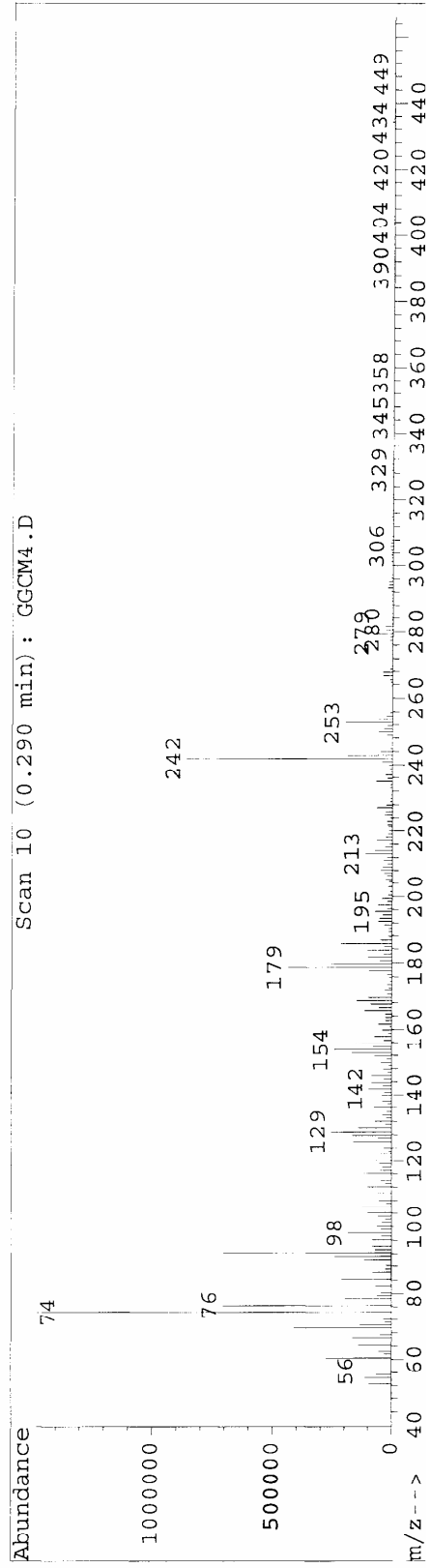
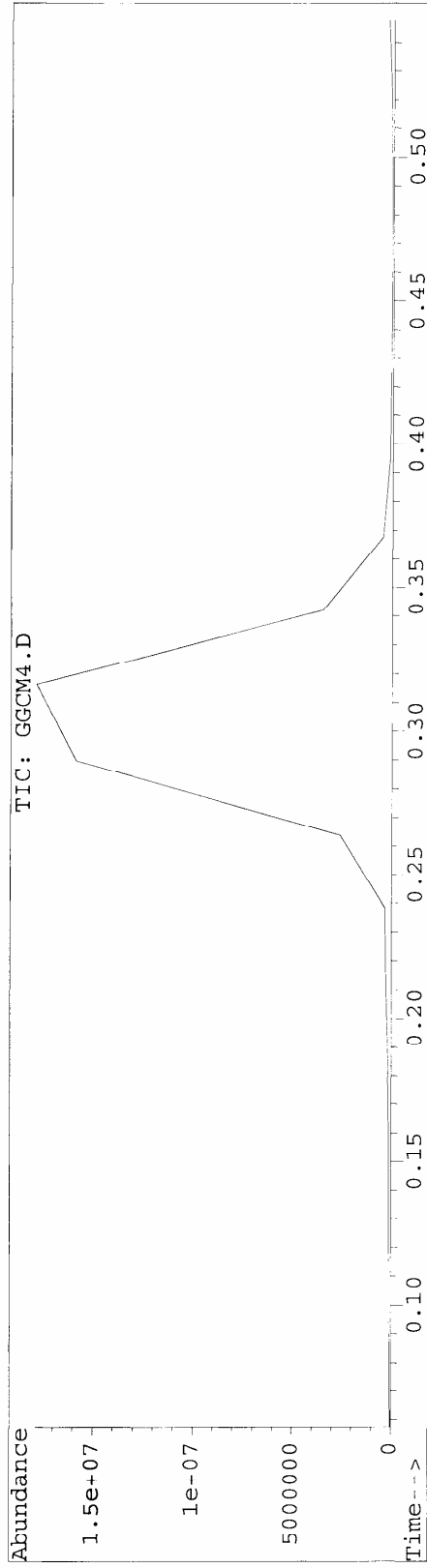


Şekil 6.66 Bileşik 14'ün HMBC spektrumu.



Şekil 6.67 Bileşik 14'ün HSQC spektrumu.

File : C:\HPCHEM\1\DATA\GGCM4.D
Operator : claudia
Acquired : 18 Dec 86 2:39 pm using AcqMethod DCP_s2
Instrument : 5989x - O
Sample Name : gg cm 4
Misc info : soll m/z = 449
Vial Number: 1



Şekil 6.68 Bileşik 14'ün GC MS spektrumu.

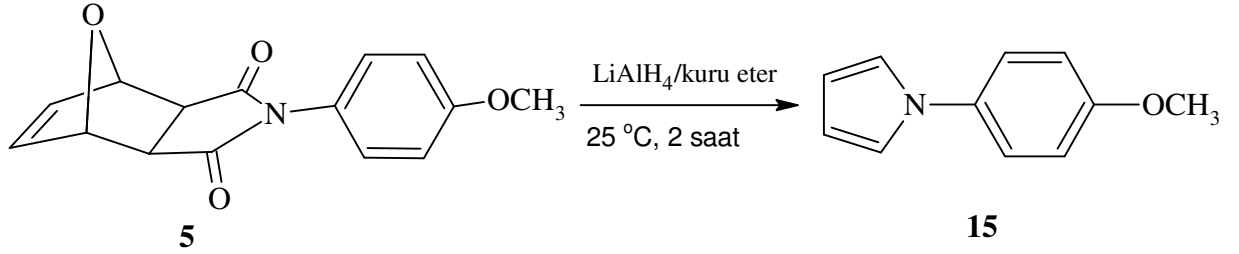
6.6 Trisiklik Alkenlerin İndirgenmesi ve Hidroarilasyonu

6.6.1 Lityum Alüminyum Hidrürle İndirgeme

Genel Yöntem

İki boyunlu balonda, 100 mL taze destillenmiş susuz dietil eterde çözülmüş LiAlH_4 (0.038 g, 100 mmol) üzerine, taze destillenmiş susuz dietil eterde çözülmüş olan Bileşik **5** veya Bileşik **6** (35 mmol) damla damla ilave edildi ve bu sırada karıştırmaya devam edildi. Katma işlemi tamamlandıktan sonra sıcaklık 25°C olacak şekilde tutuldu. Reaksiyonun 2 saatte tamamlandığı TLC kontrolüyle belirlendikten sonra reaksiyonu sonlandırma işlemine geçildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutularak reaksiyona girmeyen LiAlH_4 'ü uzaklaştırmak için septumdan enjektör yardımıyla damla damla su (10 mL) eklendi. Çöken alüminyum hidroksit süzüldü ve çözelti, kloroform ile ekstrakte edildikten sonra ayrılan organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzme işleminden sonra çözücü uzaklaştırıldı (Anderson vd., 1985).

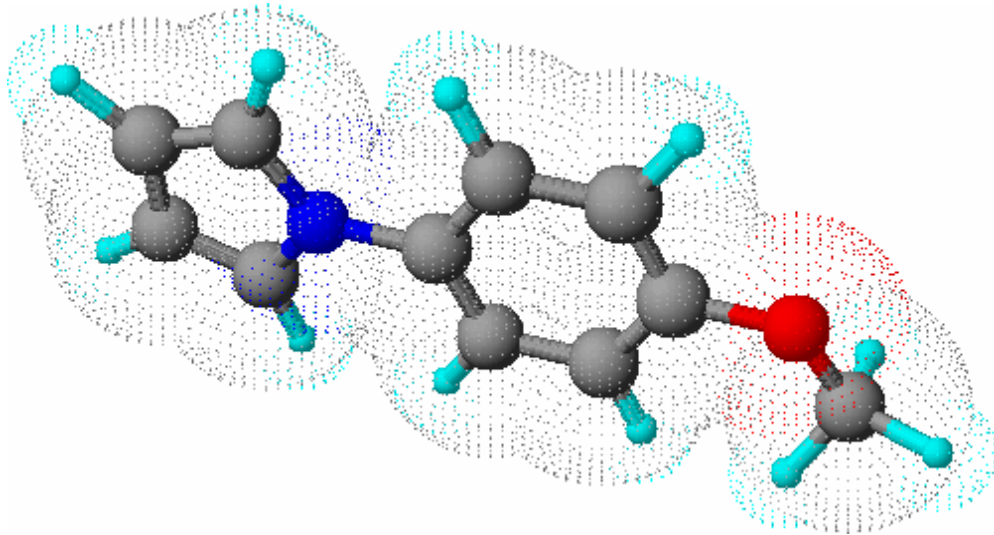
6.6.2 1-(4-Metoksifenil)-1*H*-pirol Eldesi (Bileşik 15, C₁₁H₁₁NO)



Bileşik **15**, Bileşik **5**'in genel yöntemde belirtildiği şekilde LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile beklenmeyen parçalanma ürünü olarak elde edildi. Çözücü karışımı olarak etil asetat/n-hekzan (1:2) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

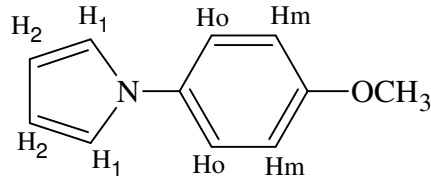
Beyaz renkli kristaller; en. 112-113 °C; R_f =0.63; verim % 38.

(Kaynak verisi; Faigl vd., en.111-113 °C ; Shirley vd., en.112-113 °C)



Şekil 6.69 Bileşik 15'in moleküler modeli.

6.6.2.1 Bileşik 15' in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3011$ ve 2988 (aromatik =C-H gerilimleri), 2963 , 2909 ve 2826 (alifatik CH gerilimleri), 1476 , 1444 ve 1361 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1512 (aromatik, C=C gerilimi), 1240 (C-OCH₃ gerilimi), 1031 (C-N salınımı), 818 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri).

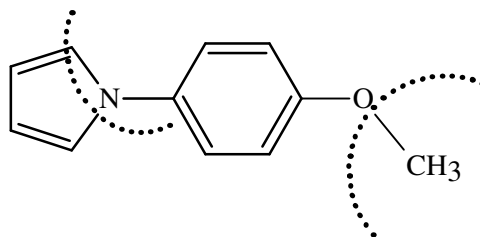
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3.84$ (s, 3H, OCH₃), $6.32-6.33$ (t, $J=4.3$ Hz ; 2.15 Hz, 2H, aromatik H₂), $6.94-6.96$ (d, $J=9.19$ Hz, 2H, aromatik H_m), $7.00-7.01$ (t, $J=2.15$ Hz ; 4.3 Hz, 2H, aromatik H₁), $7.30-7.33$ (d, $J=9.19$ Hz, 2H, aromatik H_o) ppm.

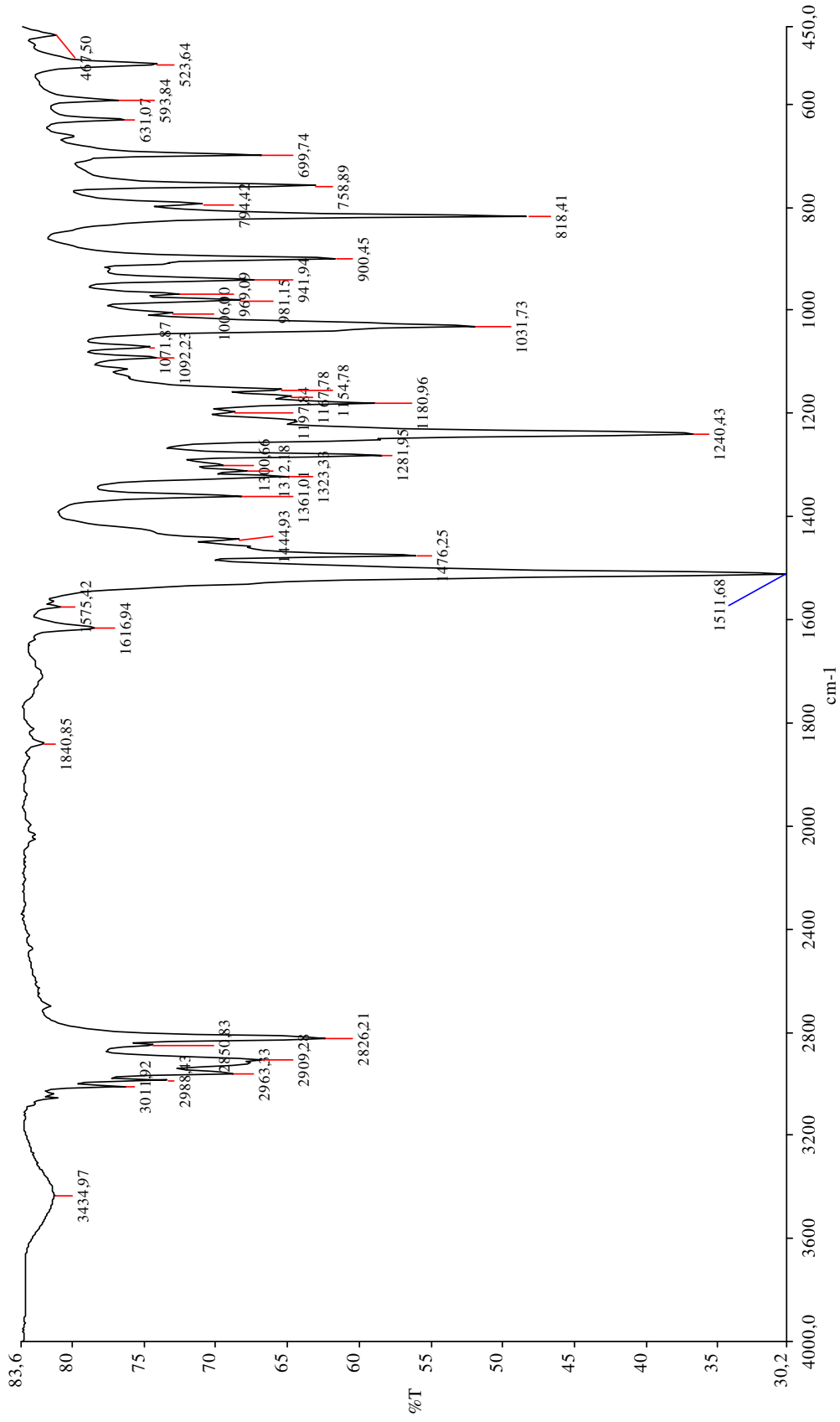
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 55.54$ (OCH₃), 109.80 (C₂), 114.58 (C_m), 119.68 (C₁), 122.18 (C_o), 134.46 (C_q-N), 157.61 (C_q-O) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan %(C, 76.28 ; H, 6.40 ; N, 8.09)

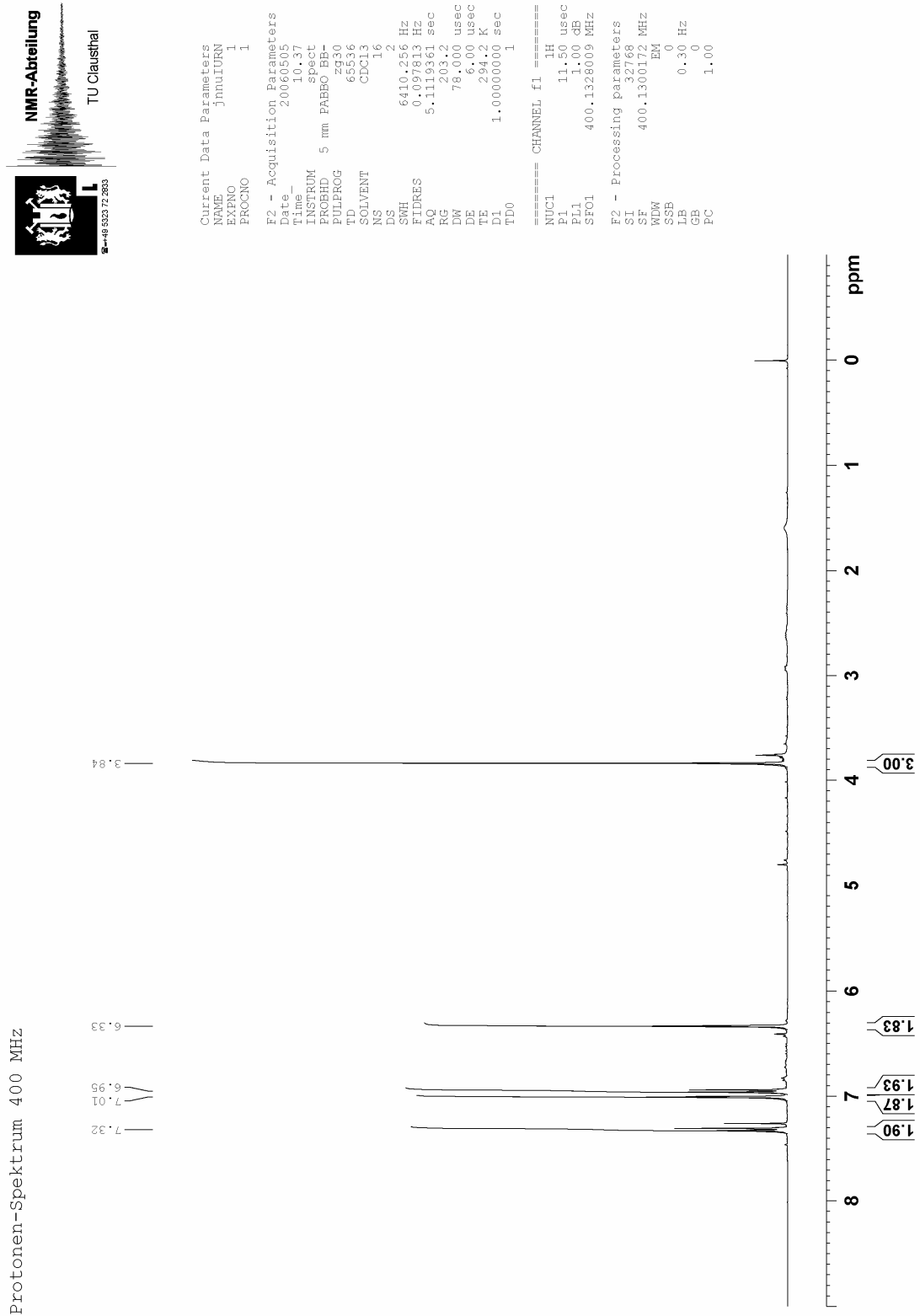
Bulunan %(C, 76.15 ; H, 6.41 ; N, 8.09)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 173$ (M⁺, C₁₁H₁₁NO, 100), 158 (C₁₁H₁₁NO-CH₃, 94), 130 (C₁₀H₈NO⁺-HCN, 40), 77 (C₆H₅⁺, 30).



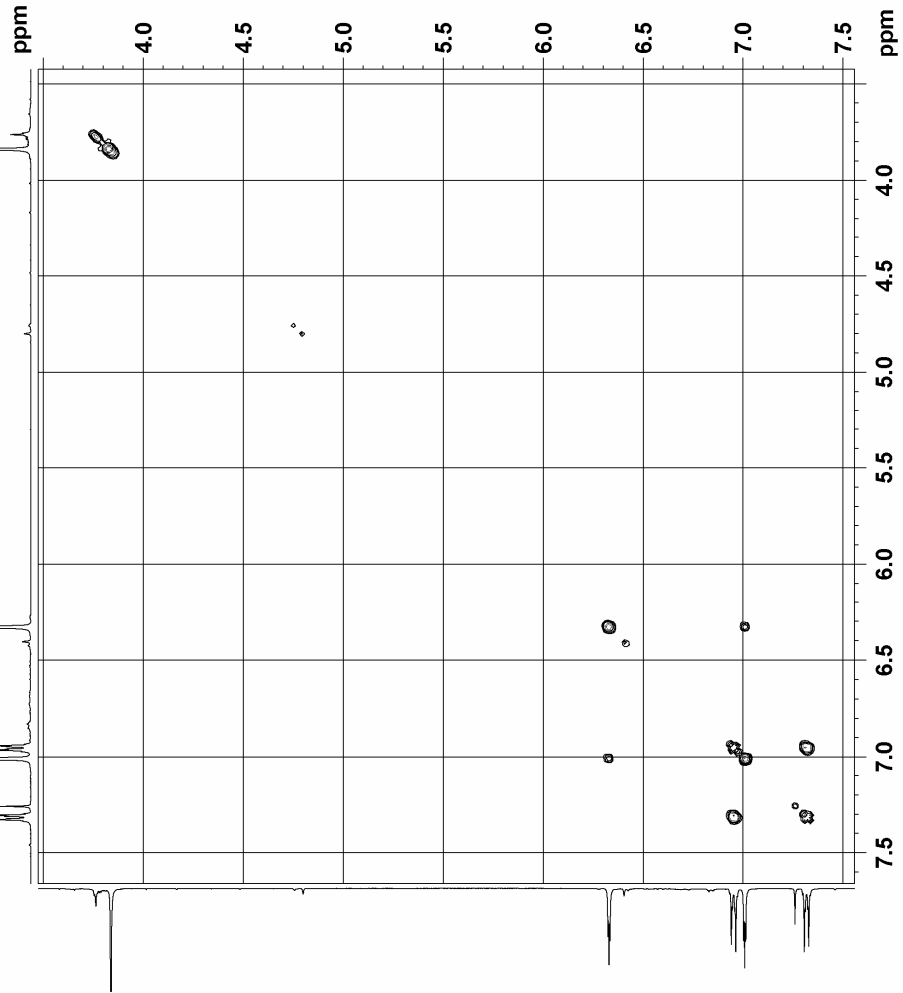
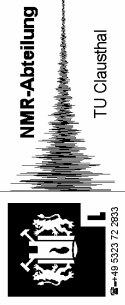


Şekil 6.70 Bileşik 15'in FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.71 Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃).

gS-H, H-COSY



```

Current Data Parameters
NAME      jmmufm
EXPNO     5
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060508
Time      10.33
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO
PULPROG   cosyypbf
TD        2048
SOLVENT   CDCl3
NS         6
DS         4
SWH        5580.357 Hz
FIDRES     2.724784 Hz
AQ         0.1836404 sec
RG         100
DE         6.00 usec
TE         294.2 K
d0         0.0000300 sec
DELTA     1.0000000 sec
d13       0.0000400 sec
D16       0.00010000 sec
IN0       0.00017851 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P0        11.50 usec
P1        11.50 usec
PL1       1.00 dB
SF01      400.1324006 MHz

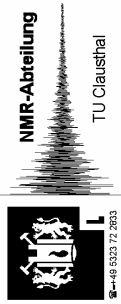
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1    SLINE.100
GPNAM2    SLINE.100
GPR1      10.00 %
GPR2      10.00 %
P16       1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD        256
SF01      400.1324 MHz
FIDRES     21.882221 Hz
SW        14.000 EPM
RG         0F
F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         400.1300146 MHz
GAMMA     1.00
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.00

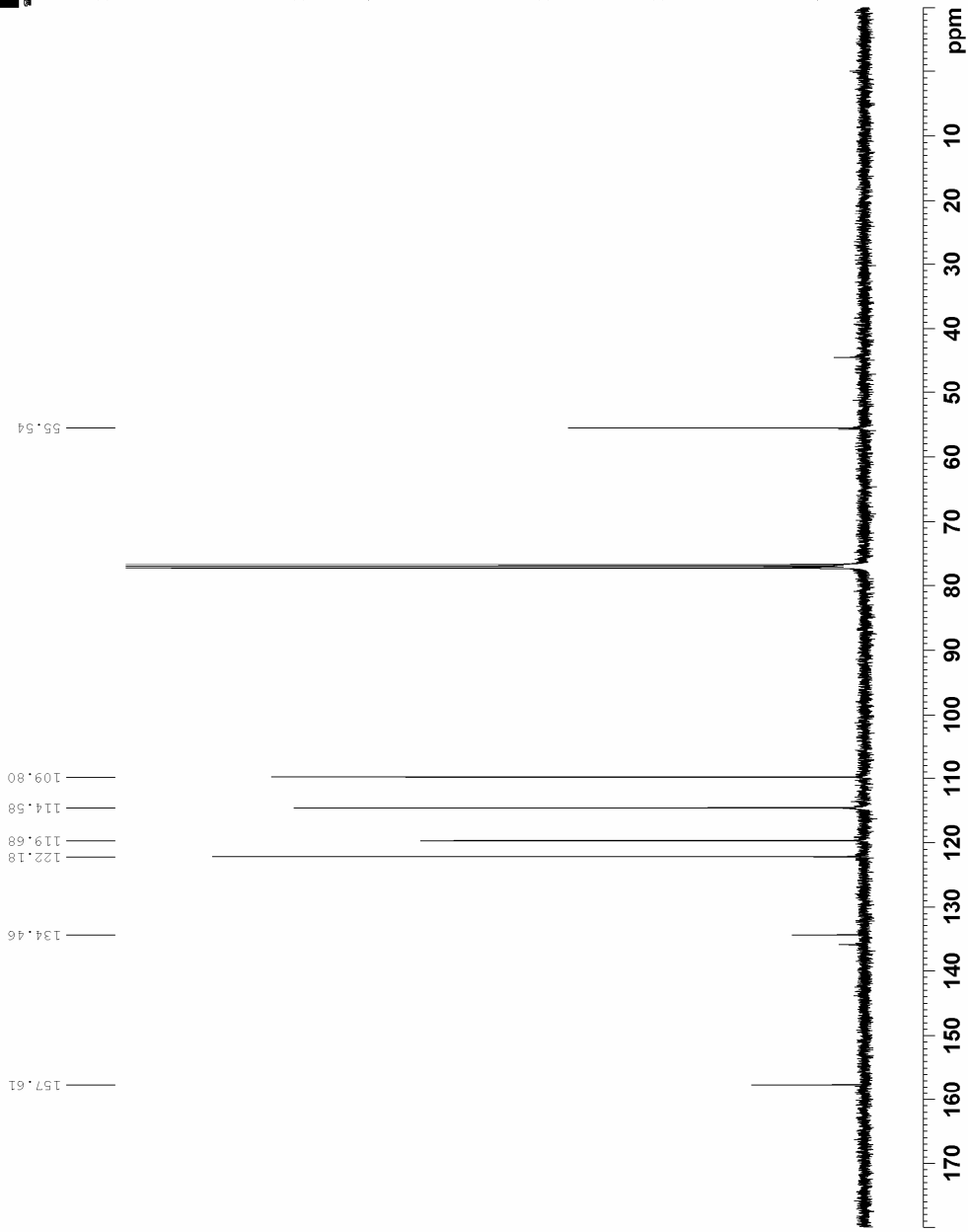
F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        0F
SF         400.1300151 MHz
GAMMA     1.00
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
  
```

Şekil 6.72 Bileşik 15'in COSY spektrumu.

¹³C-Spektrum mit Protonen-Rauschentkopplung



48 5323 12 2693



```

Current Data Parameters
NAME          jnnu10RN
EXPNO         2
PROCNO        1

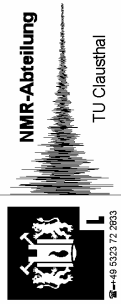
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20060505
Time_        11.20
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            1086
DS            2
SMH           24038.461 Hz
FIDRES        0.366798 Hz
AQ            1.3632196 sec
RG            32768
DM            20.800 usec
DE            6.00 usec
TE            294.2 K
D1            2.0000000 sec
d11           0.3000000 sec
DELTA         1.8999999 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            11.20 usec
PL1           1.00 dB
SFO1          100.6228679 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           1.00 dB
PL12          19.79 dB
PL13          24.00 dB
SFO2          400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            100.6127756 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Şekil 6.73 Bileşik 15'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃).

13C-DEPT135



Current Data Parameters
NAME jnnu1URN
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060505
Time 11.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG dept135
TD 49152
SOLVENT CDC13
NS 168
DS 4
SWH 21038.461 Hz
FIDRES 0.489064 Hz
AQ 1.0274524 sec
RG 16804
DE 20.800 usec
WE 6.000 usec
TE 294.2 K
CHST2 145.000000
D1 1.00000000 sec
d2 0.0034828 sec
d12 0.00002000 sec
DELTA 0.00001426 sec
TD0 1

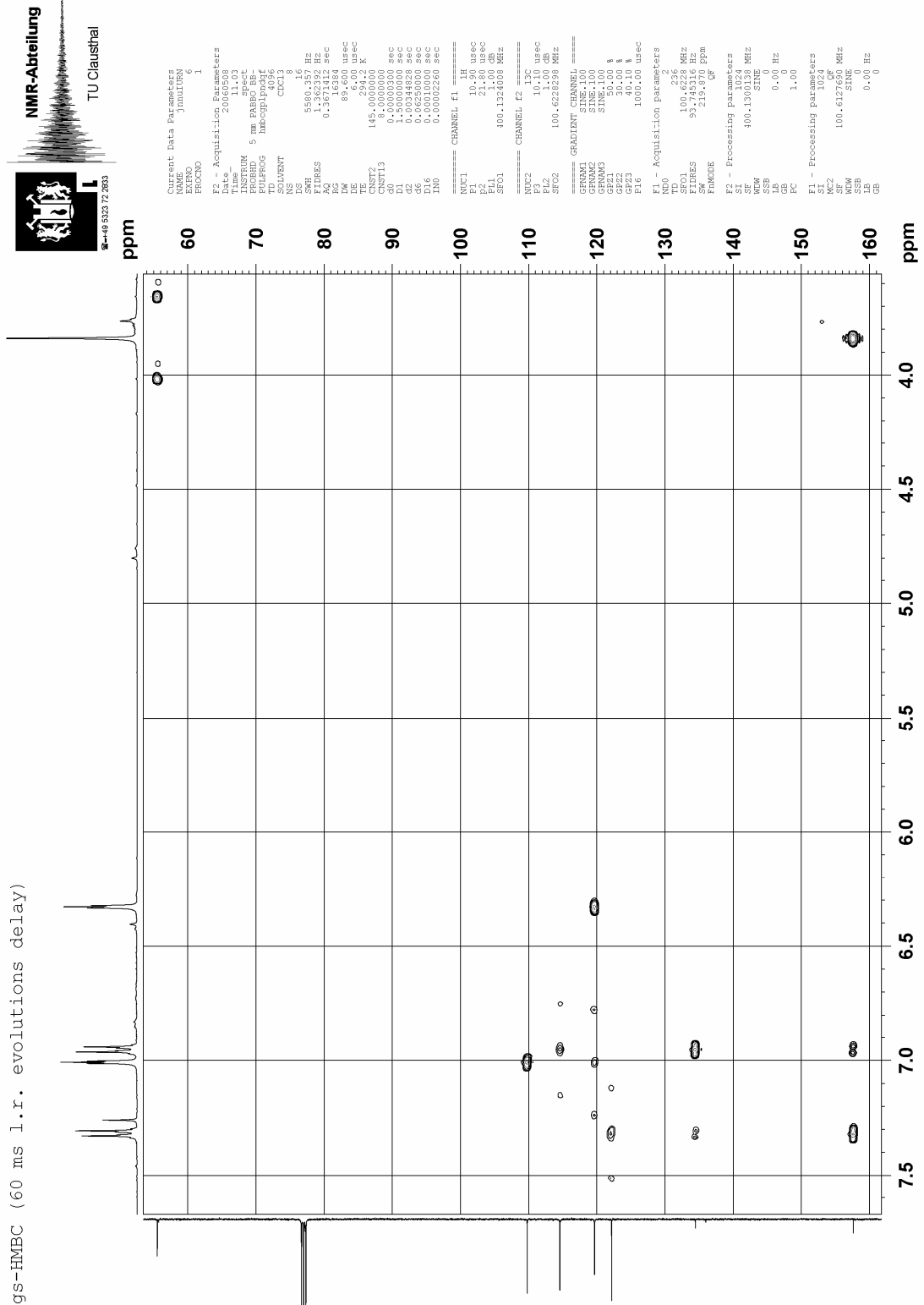
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.20 usec
P2 22.40 usec
PL1 1.00 dB
SFO1 100.6228303 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CFPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 11.50 usec
P4 23.00 usec
PCPD2 100.00 usec
PL2 1.00 dB
PL12 19.79 dB
SFO2 400.1316005 MHz

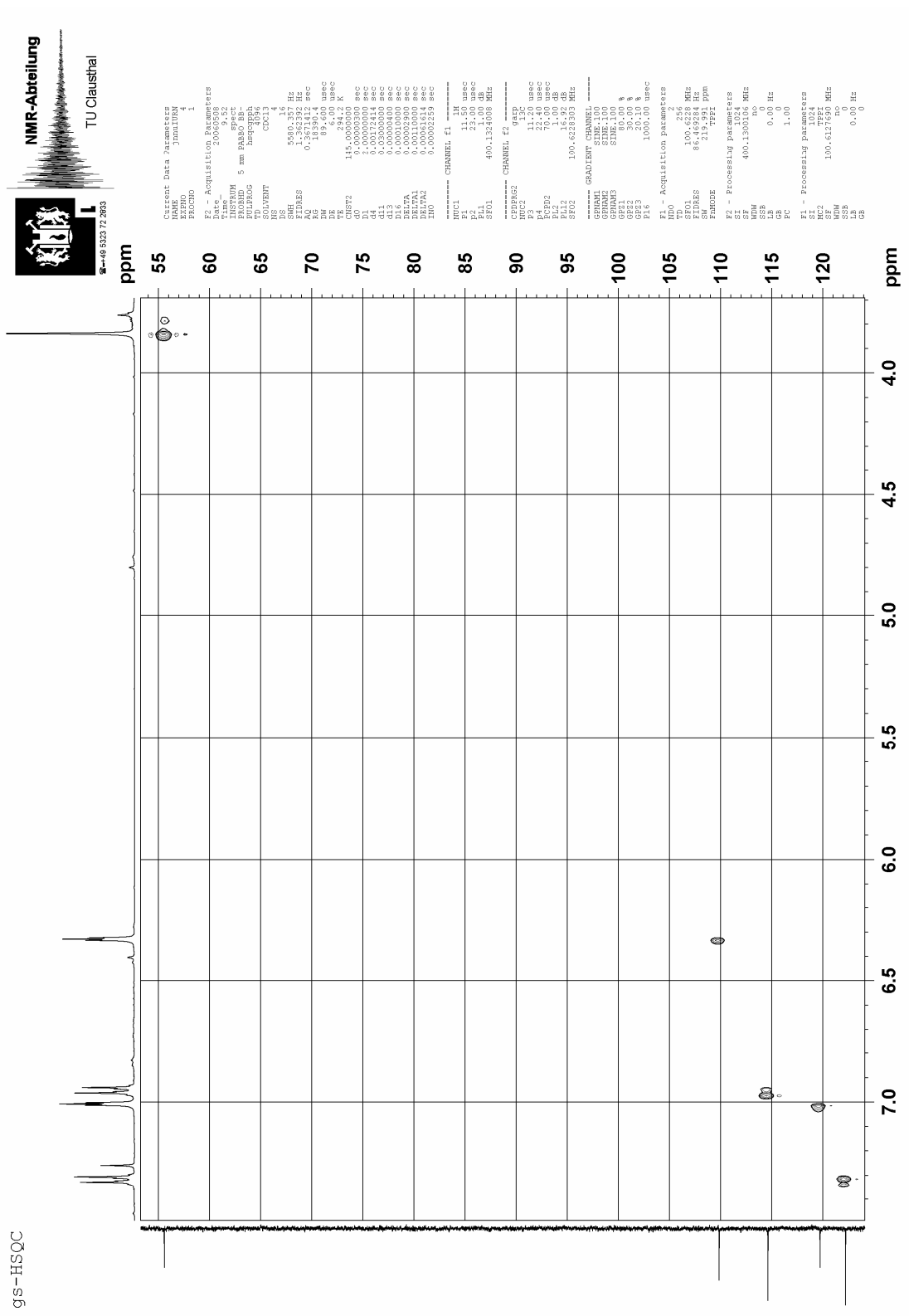
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127746 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
CB 0
PC 1.00



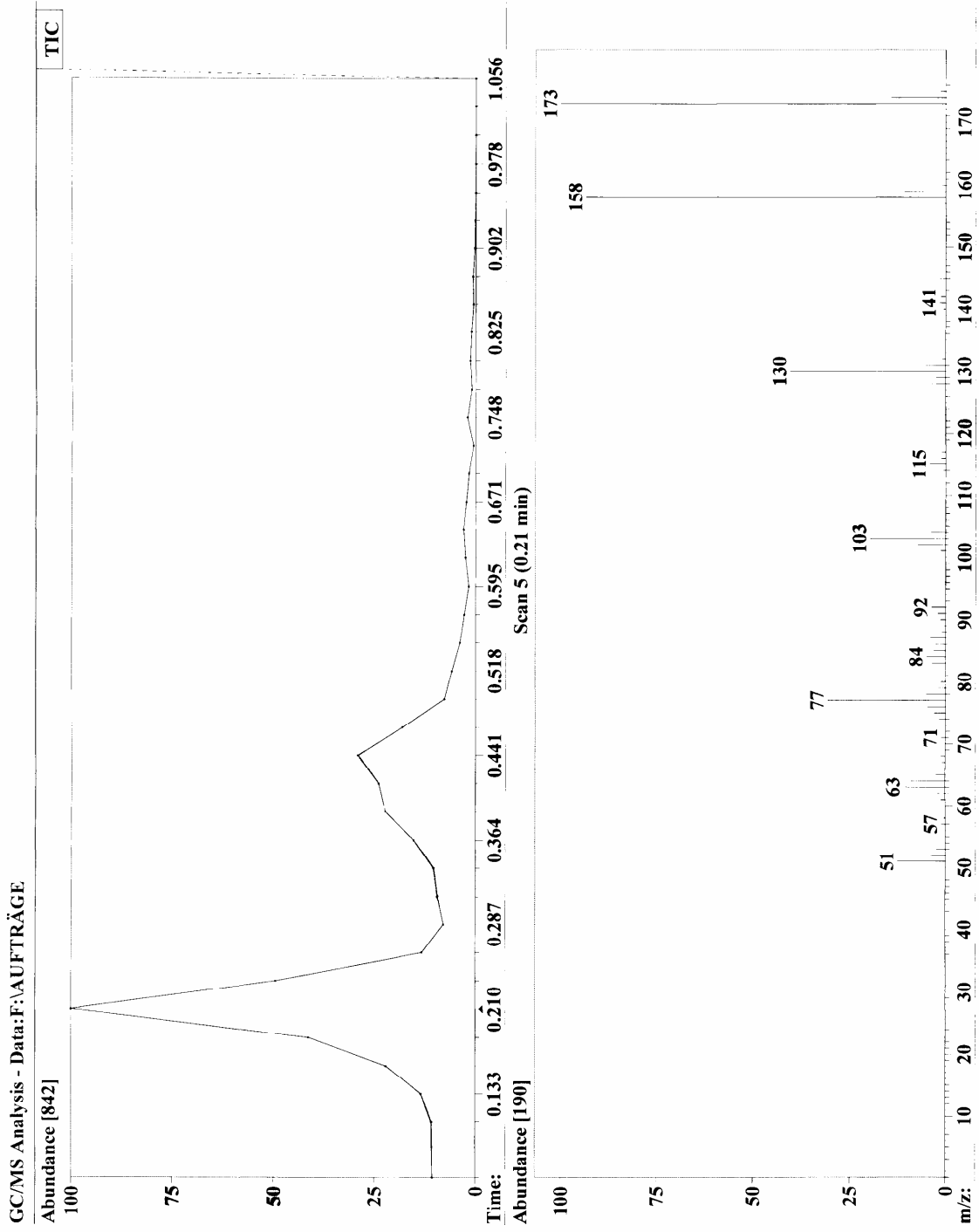
Şekil 6.74 Bileşik 15'in ¹³C DEPT spektrumu.



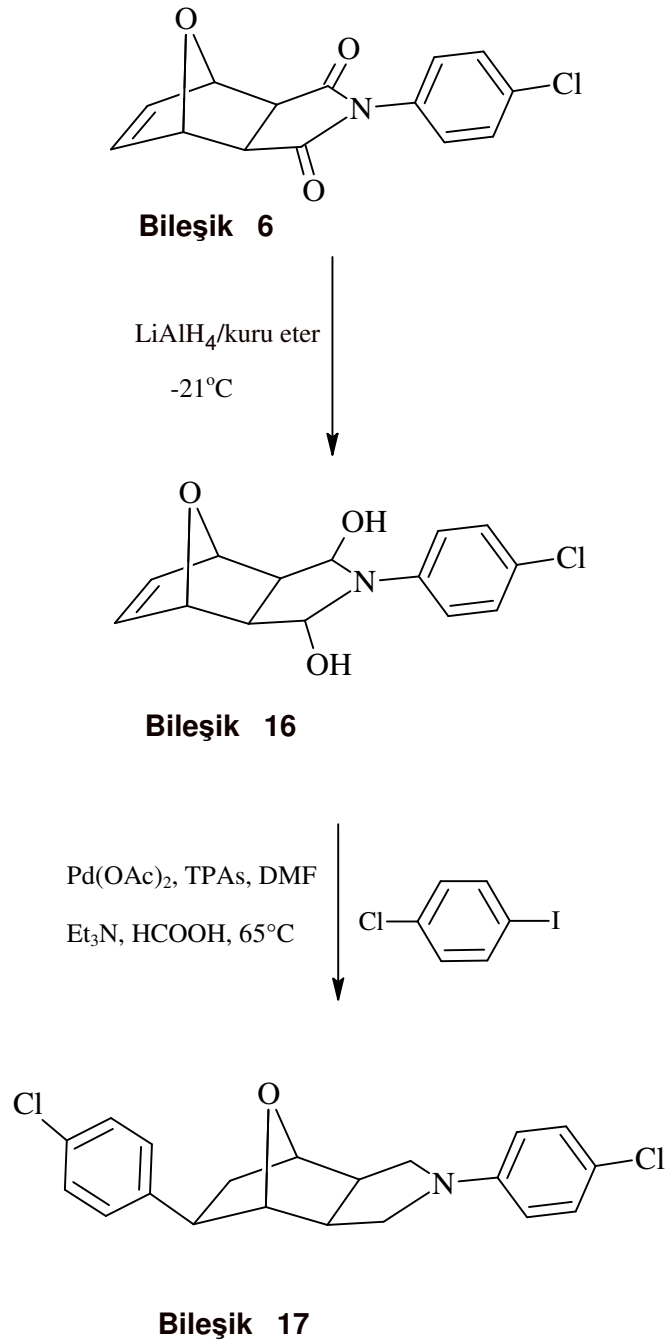
Şekil 6.75 Bileşik 15'in HMBC spektrumu.



Şekil 6.76 Bileşik 15'in HSQC spektrumu.

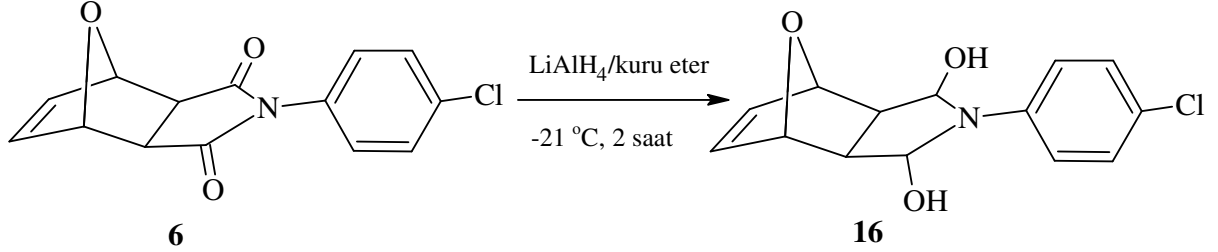


Şekil 6.77 Bileşik 15'in GC MS spektrumu.



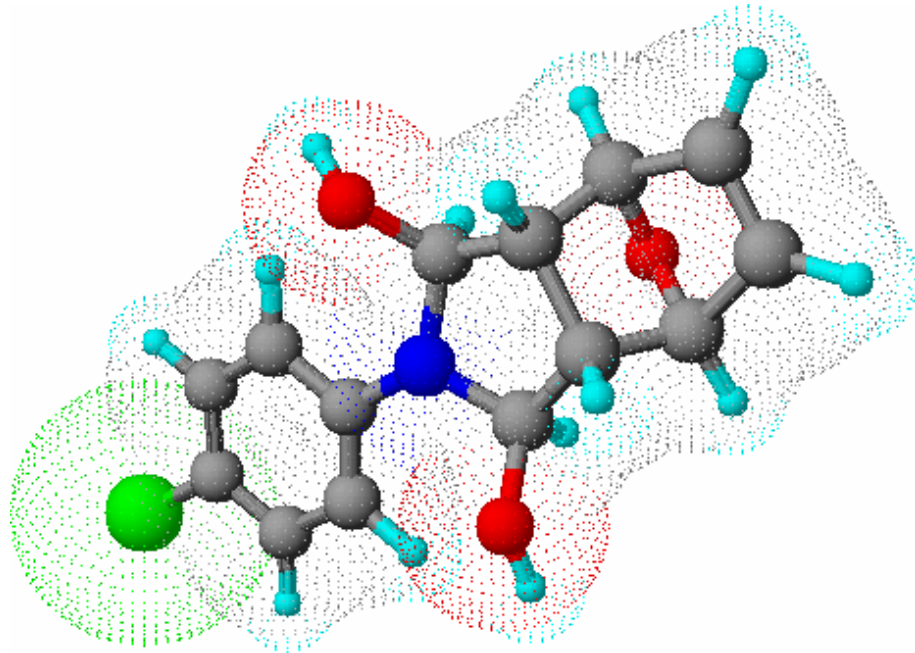
Şekil 6.78 Bileşik 6'nın indirgenme ve hidroarilasyonu.

6.6.3 4-(4-Klorofenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3,5-diol Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 16, C₁₄H₁₄ClNO₃)



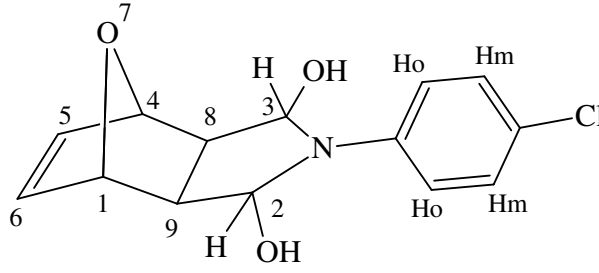
Bileşik 5'in genel yöntemde belirtildiği şekilde LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile parçalanma ürünü Bileşik 15 elde edildiğinden, reaksiyon şartları değiştirildi. -21 °C yapılan denemede hedeflenen ürün sentezlendi. Bileşik 6'nın LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile Bileşik 16 elde edildi. Çözücü karışımı olarak etil asetat/n-hekzan (4:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 189 °C; R_f=0.21; verim % 63.



Şekil 6.79 Bileşik 16'nın moleküler modeli.

6.6.3.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3400$ ve 3361 (serbest $-\text{OH}$ gerilimleri), 3064 (aromatik $=\text{C-H}$ gerilimi), 2988 ve 2922 (alifatik C-H gerilimleri), 1603 ve 1571 (aromatik, $\text{C}=\text{C}$ gerilimleri), 1502 ve 1396 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1188 (gergin halkada, C-O gerilimi), 1054 (C-N salınımı), 818 (p -disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 2.27$ (s, 2H, H_8, H_9), 4.90 (s, 2H, OH), 5.02 - 5.05 (d, $J=9.07$ Hz, 2H, H_2, H_3), 5.29 - 5.31 (d, $J=11.45$ Hz, 2H, H_1, H_4), 6.39 (s, 2H, H_5, H_6), 6.84 - 6.87 (d, $J=11.7$ Hz, 2H, Ho), 7.16 - 7.19 (d, $J=11.2$ Hz, 2H, Hm) ppm.

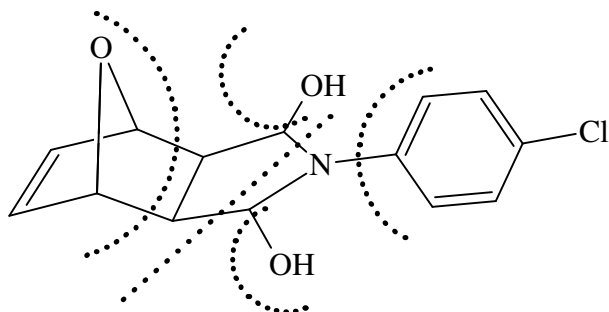
^1H NMR (DMSO/ D_2O Ex, 400 MHz): $\delta = 2.27$ (s, 2H, H_8, H_9), 4.88 (s, 2H, H_2, H_3), 5.01 (s, 2H, H_1, H_4), 6.38 (s, 2H, H_5, H_6), 6.82 - 6.84 (d, $J=11.7$ Hz, 2H, Ho), 7.15 - 7.17 (d, $J=11.2$ Hz, 2H, Hm) ppm.

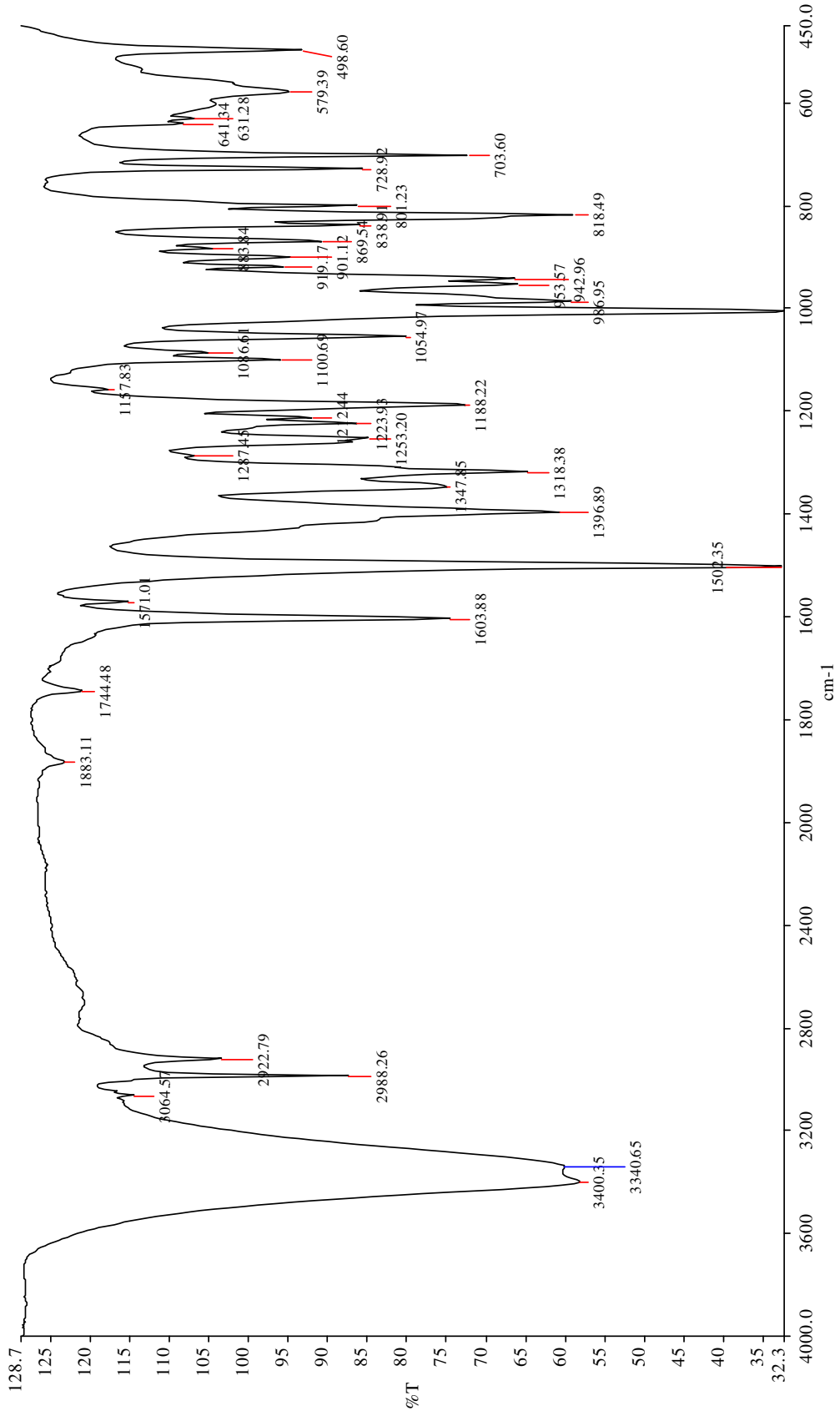
^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz): $\delta = 49.37$ (C_8, C_9), 78.93 (C_1, C_4), 83.38 ve 90.82 (C_2, C_3), 111.98 ve 112.06 (C_o), 125.35 (C_m), 133.23 (C_5, C_6) ppm.

ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 60.11 ; H, 5.04 ; N, 5.01)

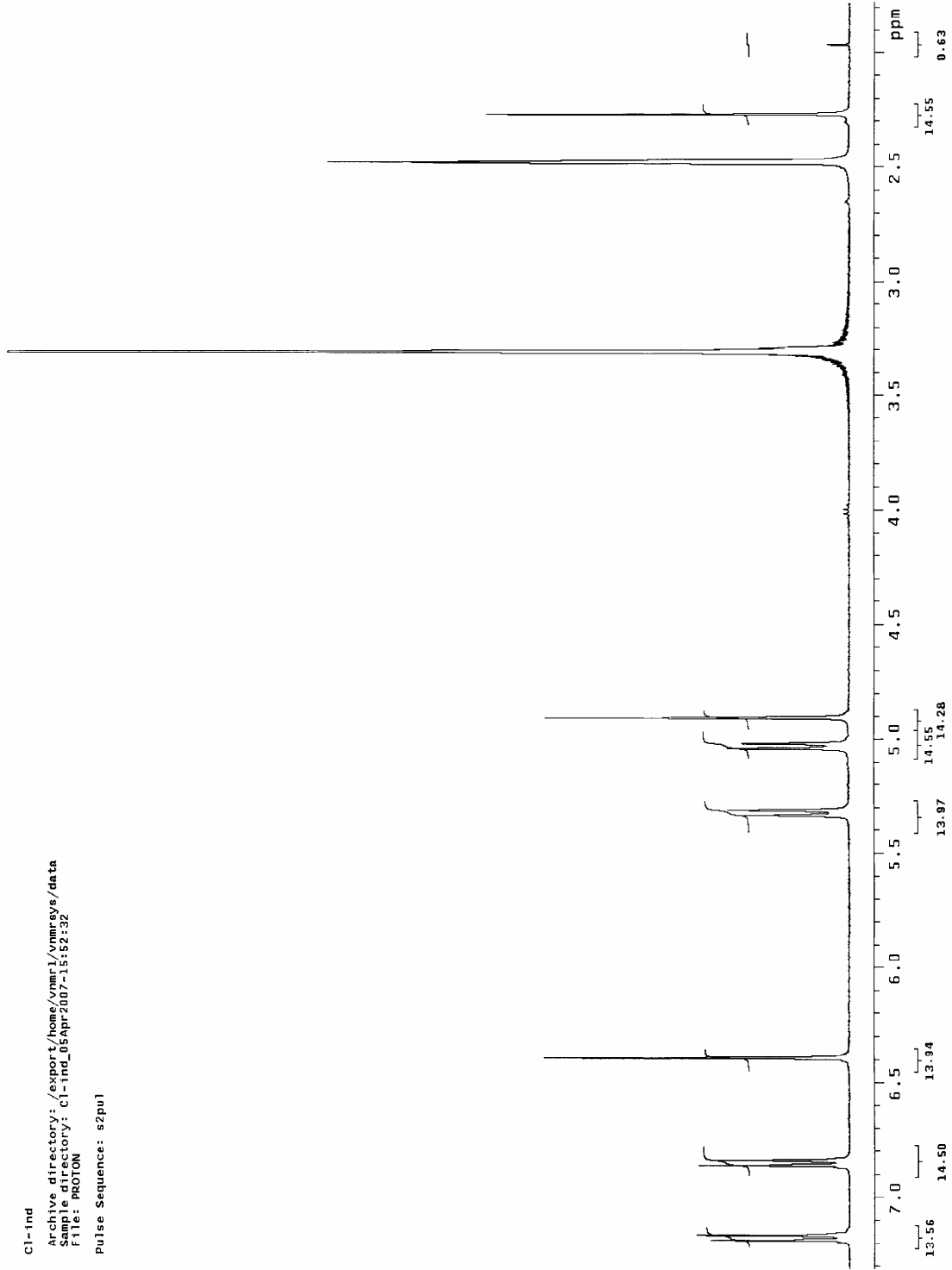
Bulunan % (C, 60.02 ; H, 4.98 ; N, 5.23)

GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 210.9$ ($C_{10}H_{11}ClNO_2^+$, 31), 208.9 ($C_{10}H_{10}ClNO_2$, 100), 177.9 ($C_{10}H_{11}ClNO_2^+ - 2OH$, 41), 137.9 ($C_{10}H_{11}ClN^+ - C_3H_6$, 27), 126.9 [(4-kloroanilin), $C_7H_5ClN^+ - CN$, 82), 112 ($C_6H_5Cl^+$, 41).

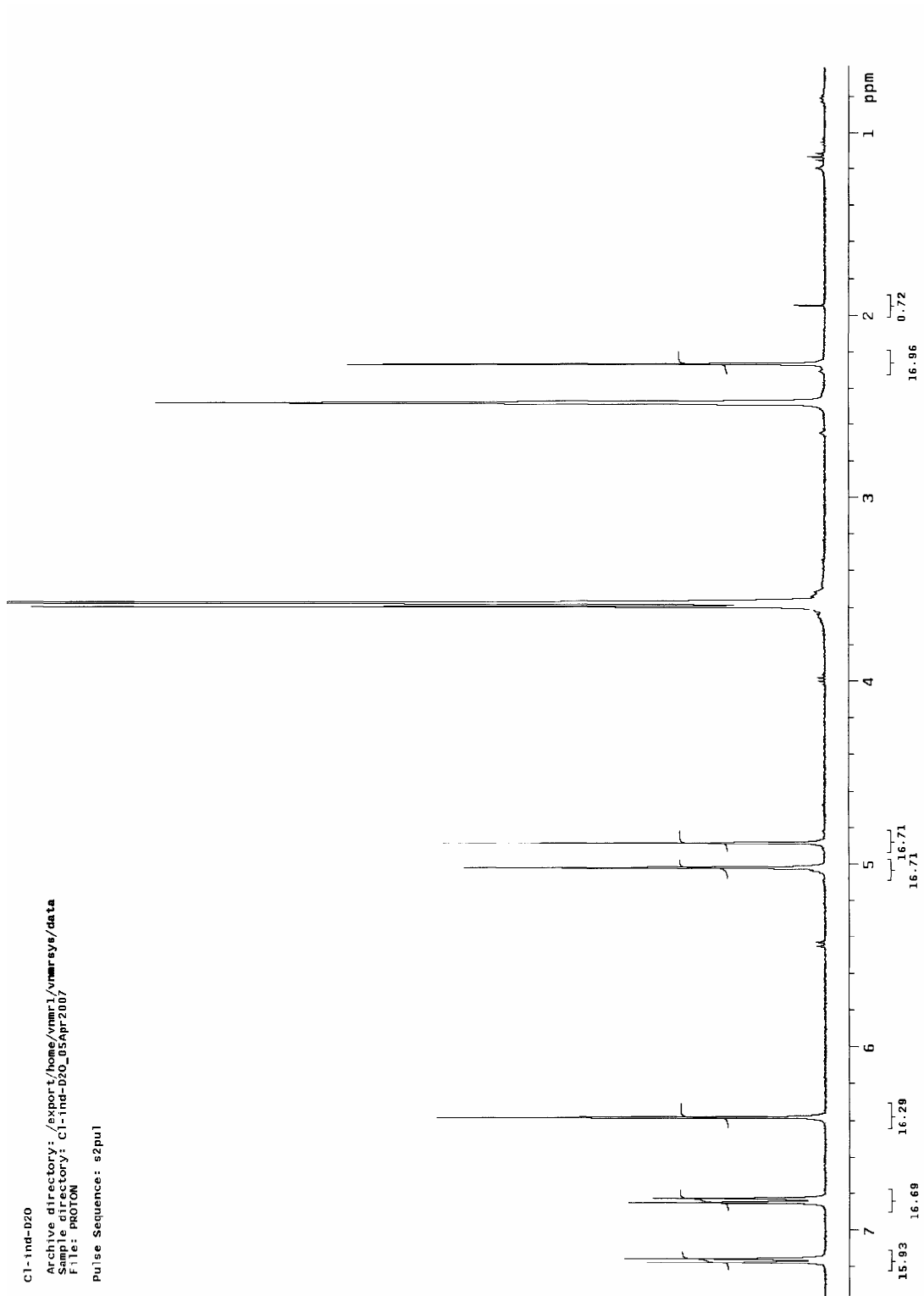


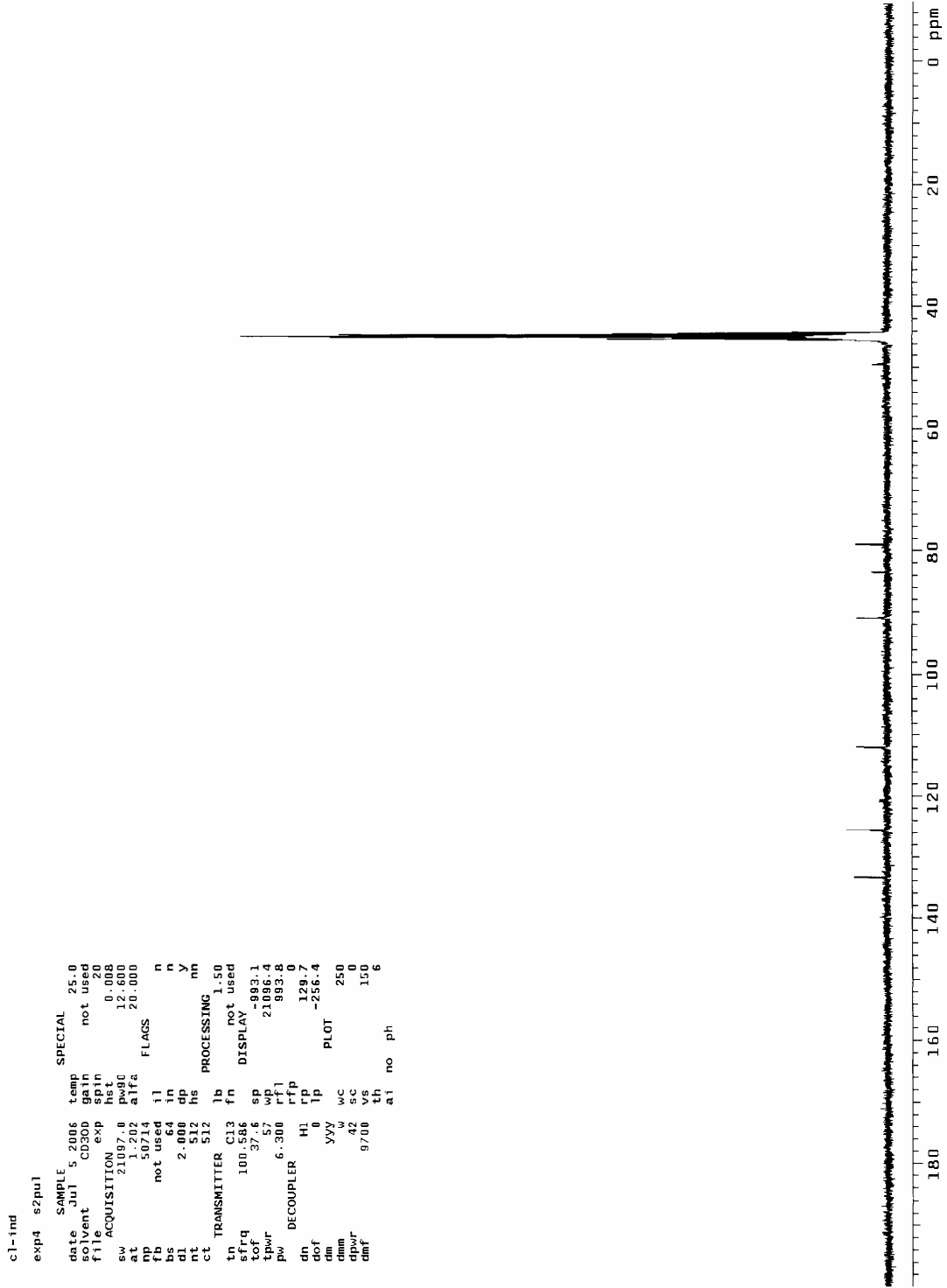


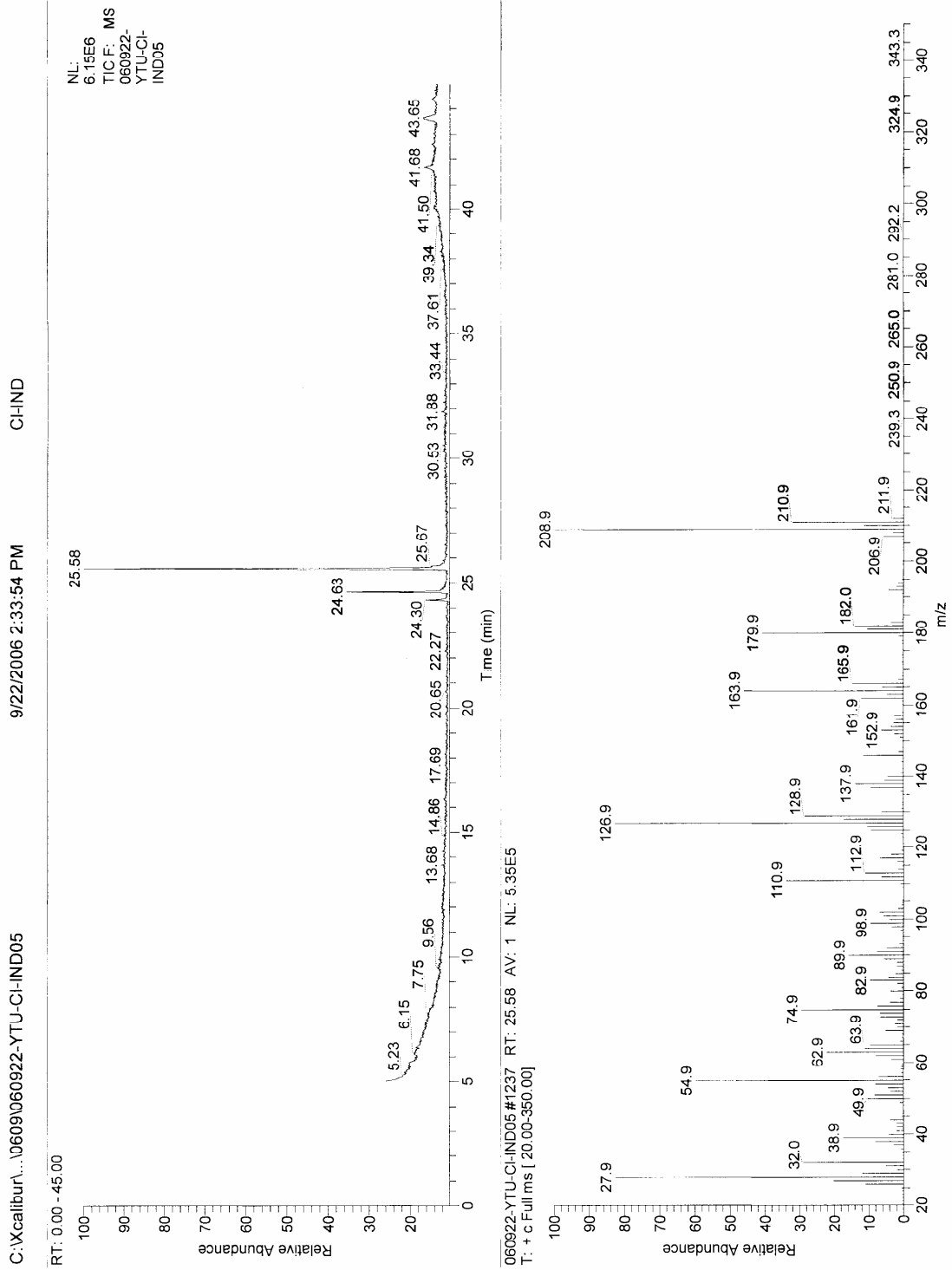
Şekil 6.80 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.81 Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu (DMSO).

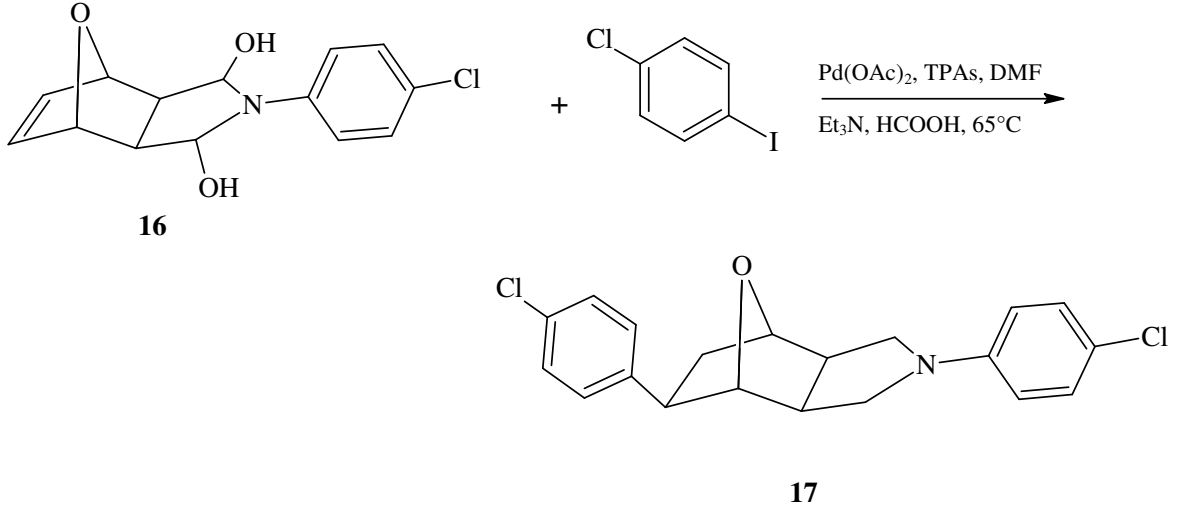
Şekil 6.82 Bileşik 16' nin ^1H NMR spektrumu (DMSO/ D_2O).

Şekil 6.83 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).



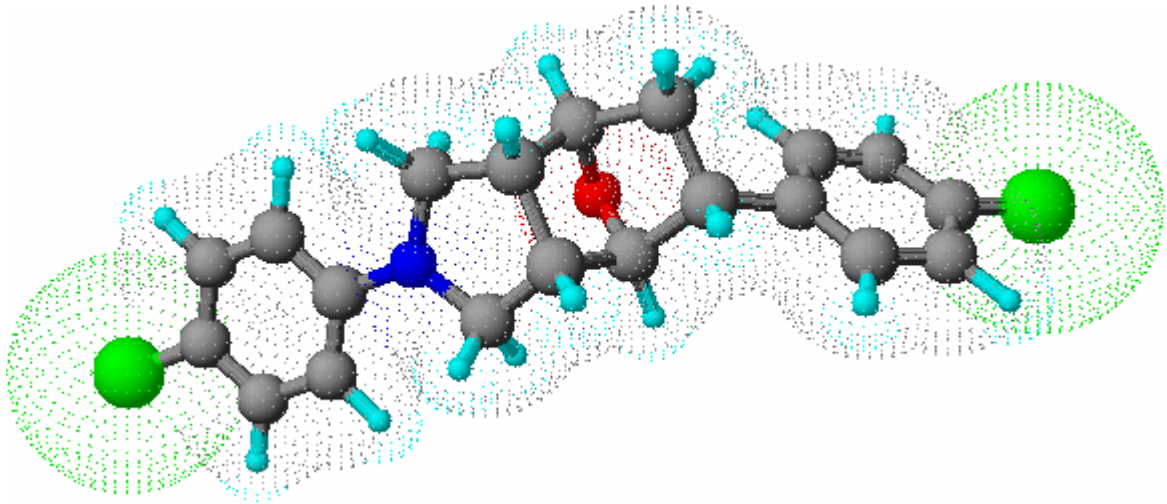
Şekil 6.84 Bileşik 16'nın GC MS spektrumu.

6.6.4 4,8-Bis(4-klorofenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 17, C₂₀H₁₉Cl₂NO)



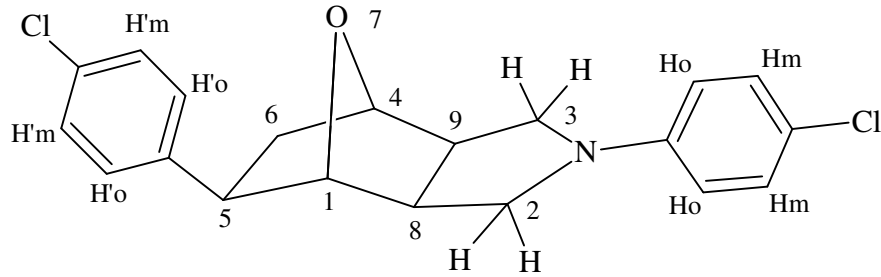
Bileşik **17**, Bileşik **16** ve 4-kloroiodobenzenin, hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yönteminde belirtildiği şekilde hazırlandı. TLC kontrolü ile n-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımının kolon kromatografisi için uygun olduğu belirlendi ve madde saflaştırıldı.

Beyaz kristaller; en.142°C; R_f= 0.95; verim %40.



Şekil 6.85 Bileşik 17'nin moleküler modeli.

6.6.4.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

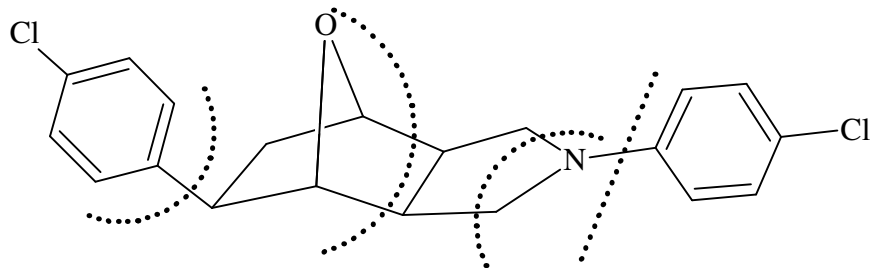


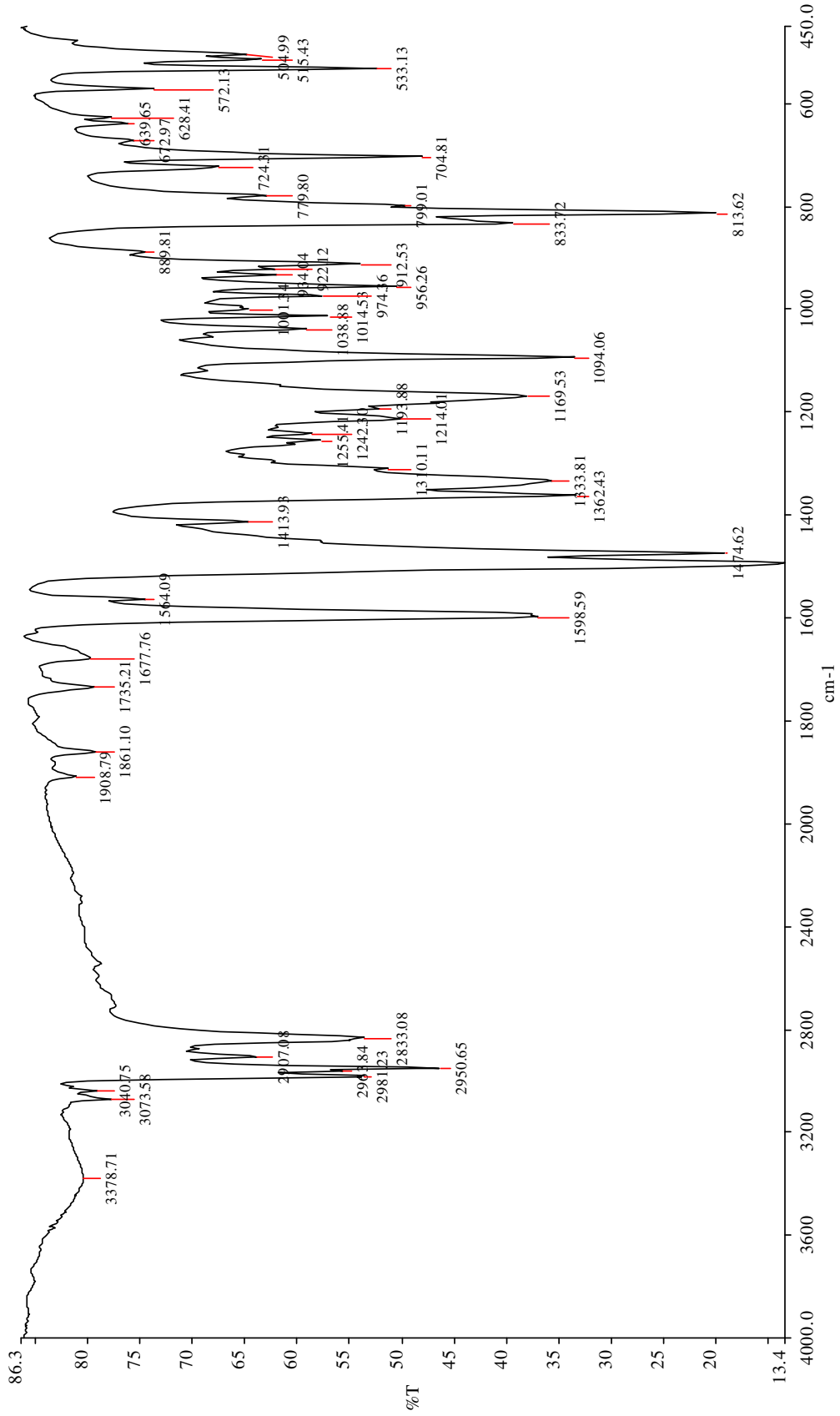
FTIR (KBr): $\nu = 3073$ ve 3040 (aromatik =C-H gerilimleri), 2981 , 2963 , 2950 , 2907 ve 2833 (alifatik C-H gerilimleri), 1598 ve 1564 (aromatik C=C gerilimleri), 1495 , 1474 , 1362 ve 1333 (alifatik düzlem içi C-H gerilimleri), 1169 (C-O gergin halka gerilimi), 1094 (C-N salınımı), 833 ve 813 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.71$ - 1.76 (ddd, $J=4.68$ Hz ; 21.84 Hz; 10.14 Hz ; 2.34 Hz, 1H, H_{6-endo}), 2.08 - 2.14 (dd, $J=21.84$ Hz ; 8.58 Hz; 3.9 Hz, 1H, H_{6-ekzo}), 2.67 - 2.76 (m, 2H, H₈, H₉), 2.87 - 2.93 (ddd, $J=4.68$ Hz ; 10.14 Hz ; 3.9 Hz, 2H, N-CH), 2.95 - 2.99 (dd, $J=14.04$ Hz; 3.9 Hz, 1H, H_{5-endo}), 3.60 - 3.67 (q, $J=28.86$ Hz ; 8.58 Hz ; 11.7 Hz, 2H, N-CH), 4.27 (s, 1H, H₄), 4.53 - 4.54 (d, $J=5.46$ Hz, 1H, H₁), 6.50 - 6.52 (d, $J=8.58$ Hz, 2H, aromatik H_o), 7.12 - 7.15 (d, $J=9.36$ Hz, 2H, aromatik H_m), 7.20 - 7.25 (q, 4H, aromatik H_m, H_o) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 40.01$ (C₆), 45.32 (C₅), 47.03 (C₈), 47.40 (C₉), 53.34 (C₂), 53.49 (C₃), 80.48 (C₁), 86.52 (C₄), 114.35 (C_o), 128.17 (C'_m), 128.53 (C_m), 128.95 (C'_o), 130.51 (C_q-Cl), 145.26 (C_q-N), 146.69 (C_q-C₅) ppm.

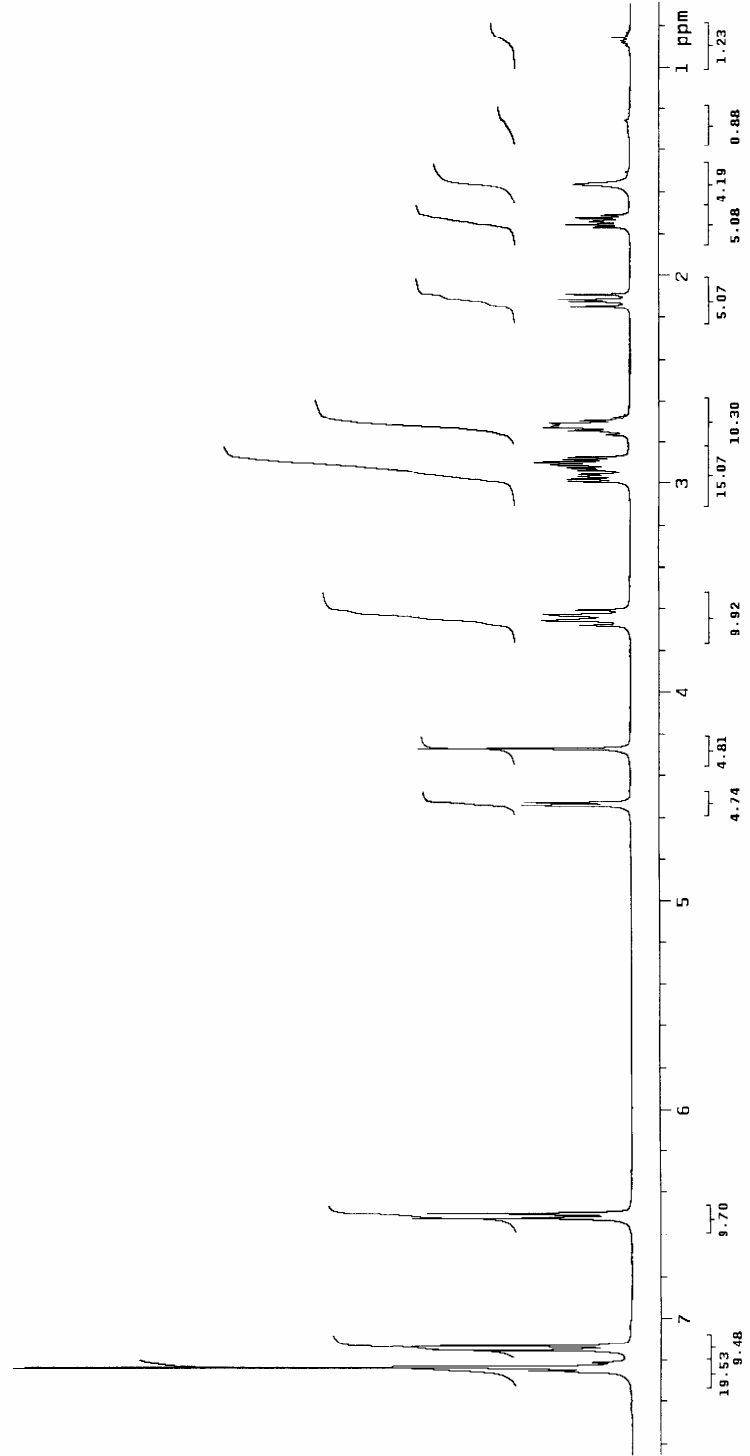
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 359$ (M^+ , 100), 178 ($C_{10}H_7ClO$, 29), 154 ($C_{10}H_{10}ClN^+ - C_2H_2$, 28), 139 ($C_{10}H_{10}ClN^+ - C_3H_4$, 46), 111 ($C_6H_4 Cl^+$, 26).



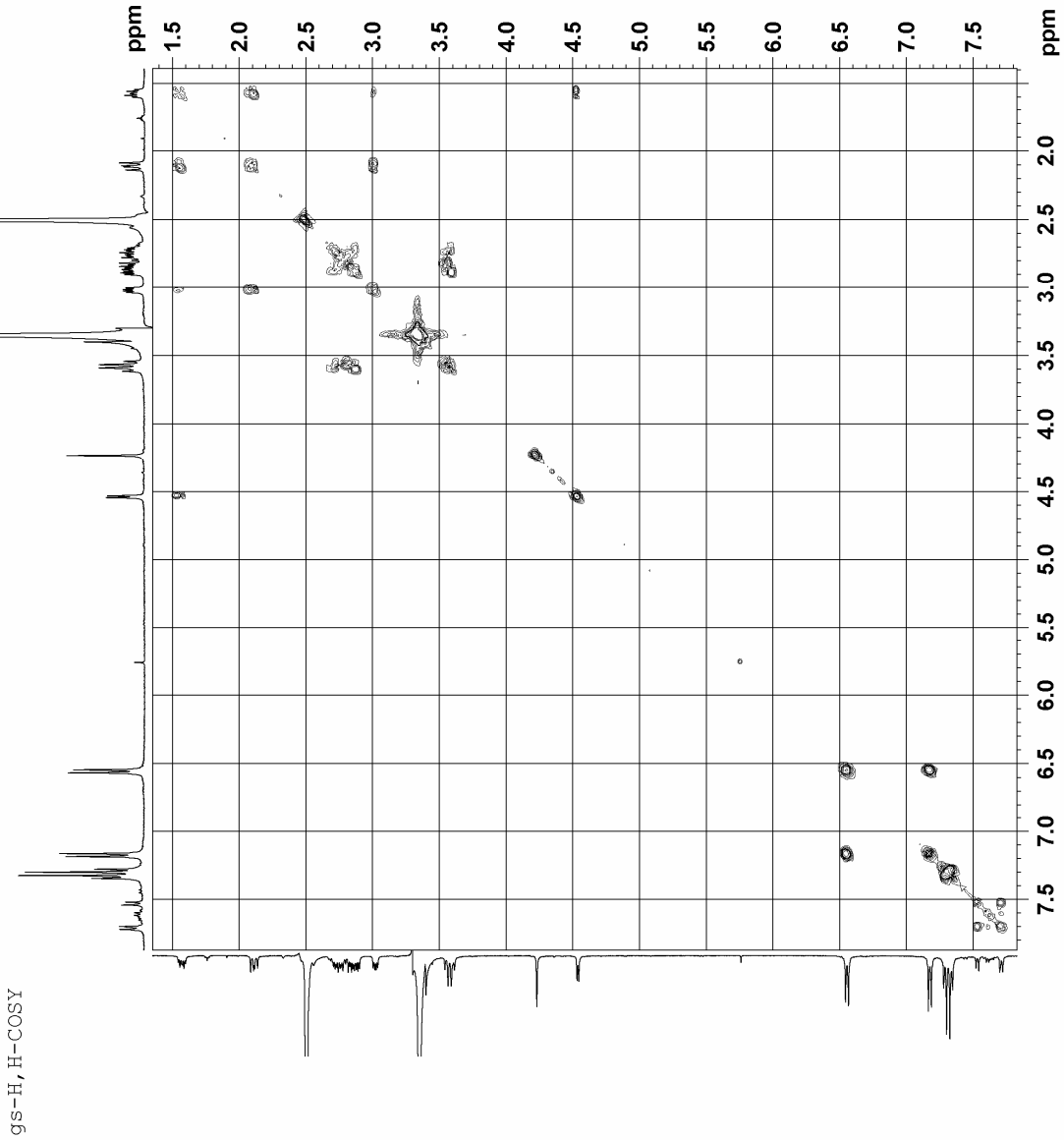
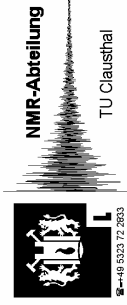


Şekil 6.86 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu (KBr).

Cl-1-ind-H
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: Cl-ind-H_27Jul2016
File: PROTDM
Pulse Sequence: s2pu1



Şekil 6.87 Bileşik 17'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).



```

Current Data Parameters
NAME          ggcm5
EXPNO         2
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20061121
Time         11.50
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm F4BBO BB-
PULPROG       cosygprf
TD            2048
SOLVENT       DMSO
DS            4
SS           8
SMH           5580.357 Hz
FIDRES        2.724784 Hz
AQ            0.1539416 sec
RG            100
DM            89.600 usec
DE            6.00 usec
TE           300.2 K
NUC1          13C
NUC2          1H
DELT          0.0000552 sec
D1            1.48689198 sec
d113          0.00000400 sec
D16           0.00010000 sec
IN0           0.00017851 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P0            11.50 usec
PC            1.00 usec
PL            0.00 dB
SFO1          400.1324008 MHz

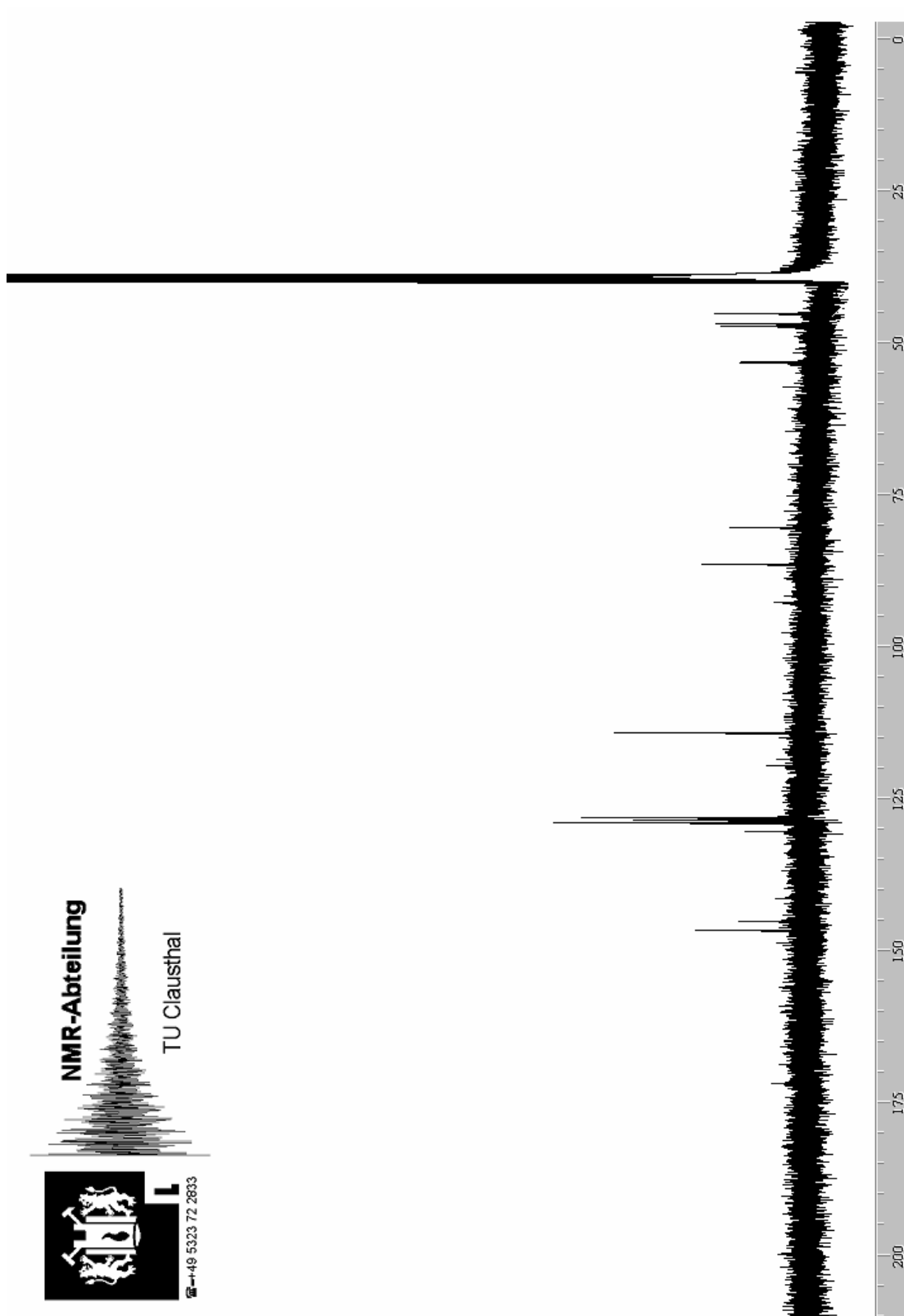
===== GRADIENT CHANNEL =====
CH1           10
CH2           10
GENM2         SINE,100
GFZ1          10.00 %
GFZ2          10.00 %
PL16          1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0           1
TD            256
SF01          400.1324 MHz
SOLVENT       DMSO
SM           21.885000 Hz
FHM000        14.000 PPM
FHM0000       0

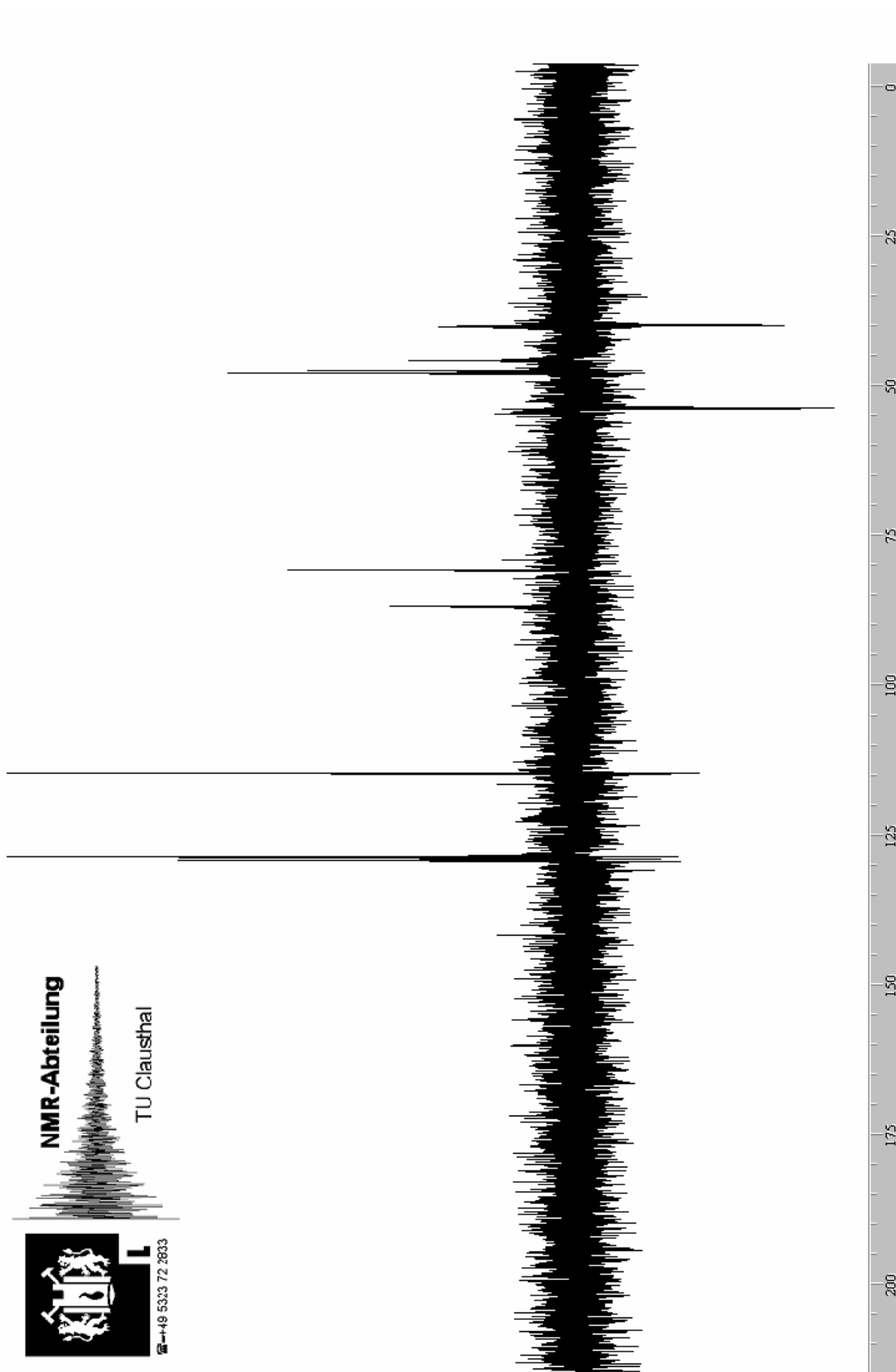
F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            400.1300000 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.40

F1 - Processing parameters
SI            1024
SF            400.1300000 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
    
```

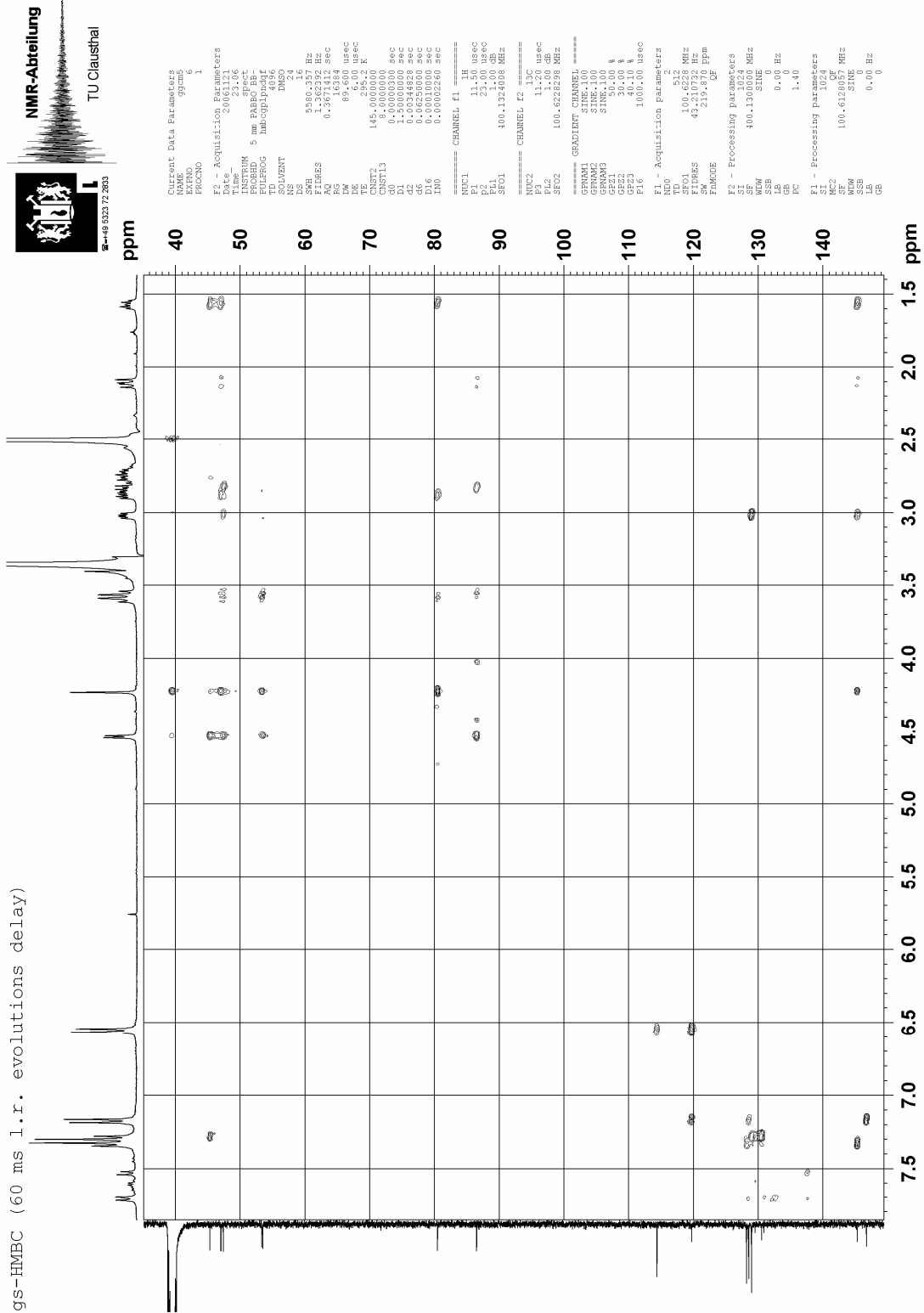
Şekil 6.88 Bileşik 17'nin COSY spektrumu(DMSO).



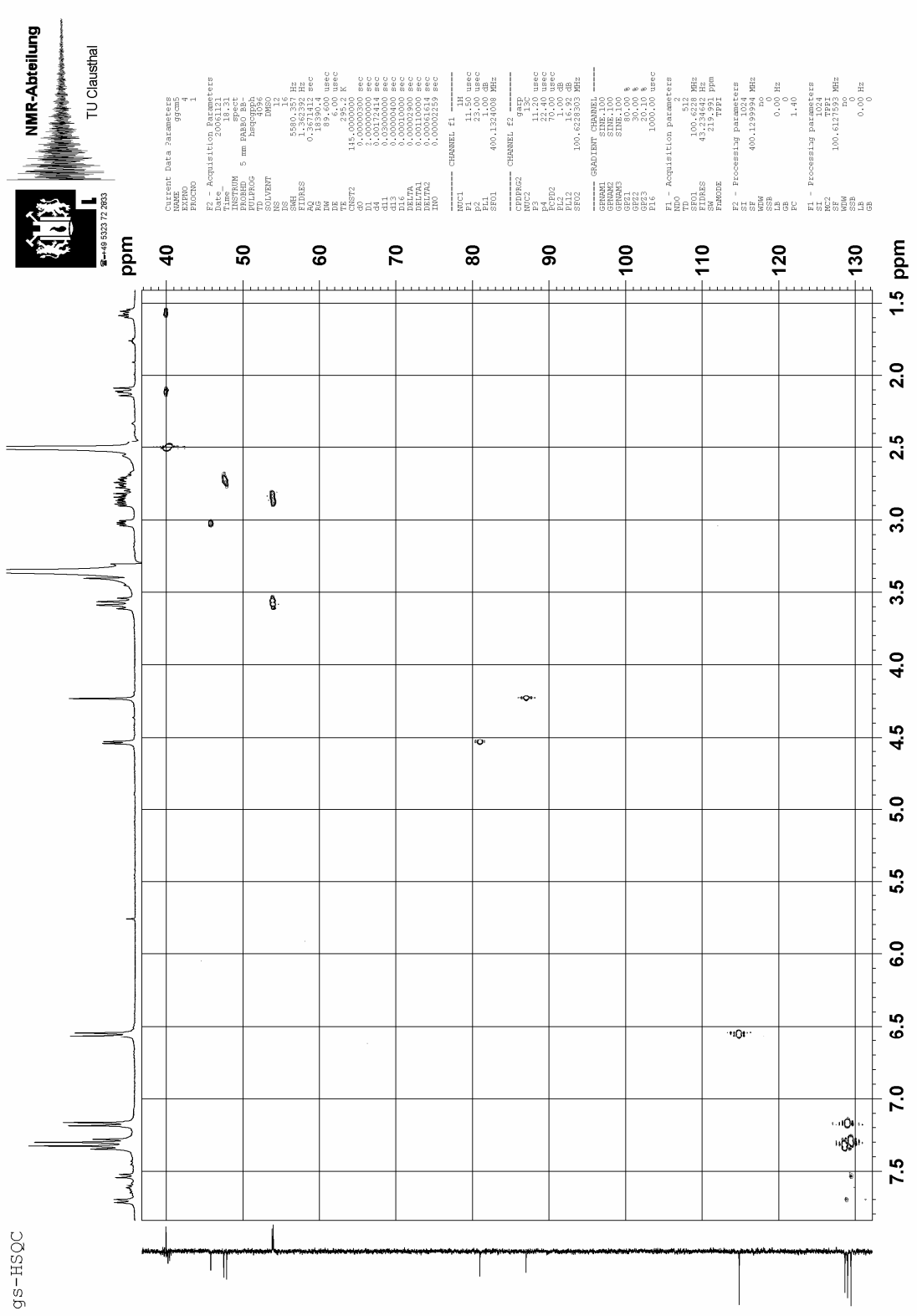
Şekil 6.89 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO).



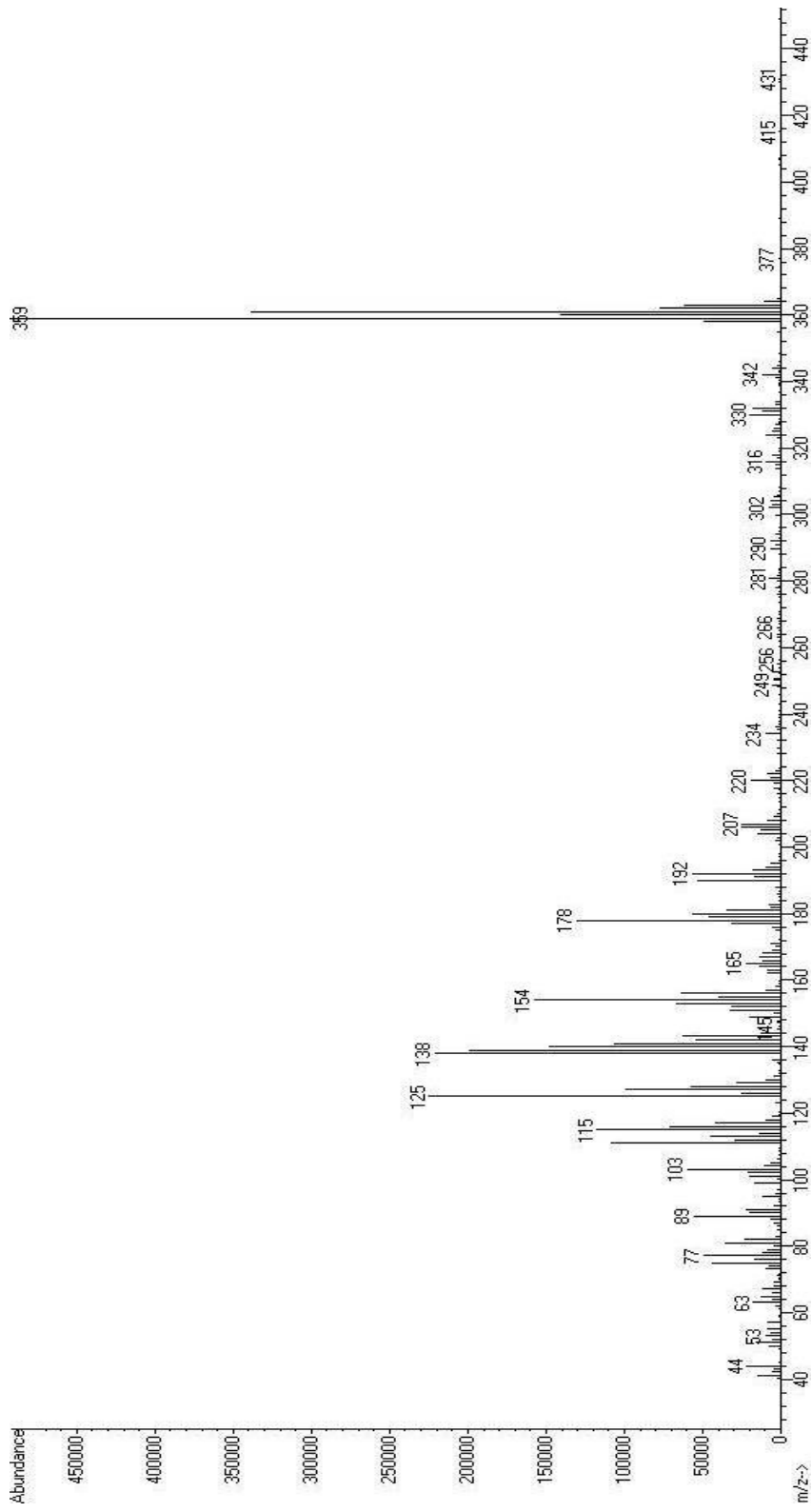
Şekil 6.90 Bileşik 17'nin ^{13}C DEPT spektrumu.



Şekil 6.91 Bileşik 17'nin HMBC spektrumu.



Şekil 6.92 Bileşik 17'nin HSQC spektrumu.

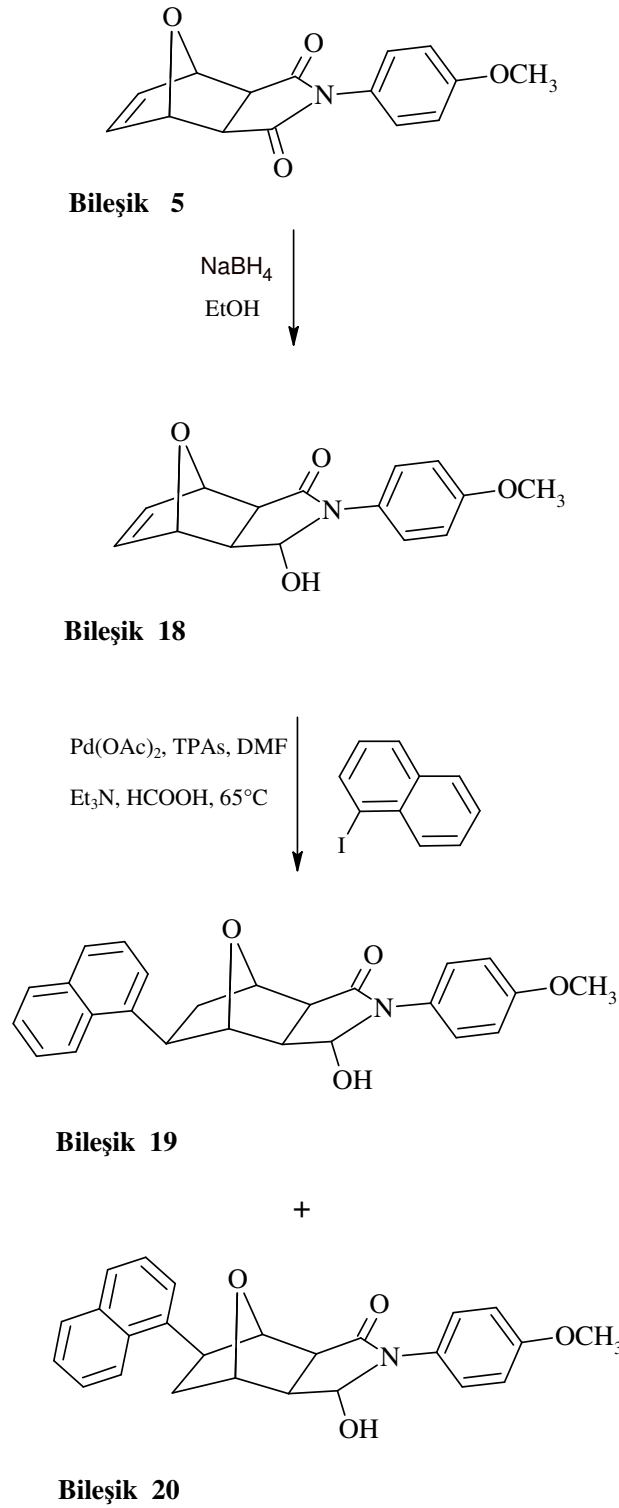


Şekil 6.93 Bileşik 17'nin GC MS spektrumu.

6.6.5 Sodyum Borhidrürle İndirgeme

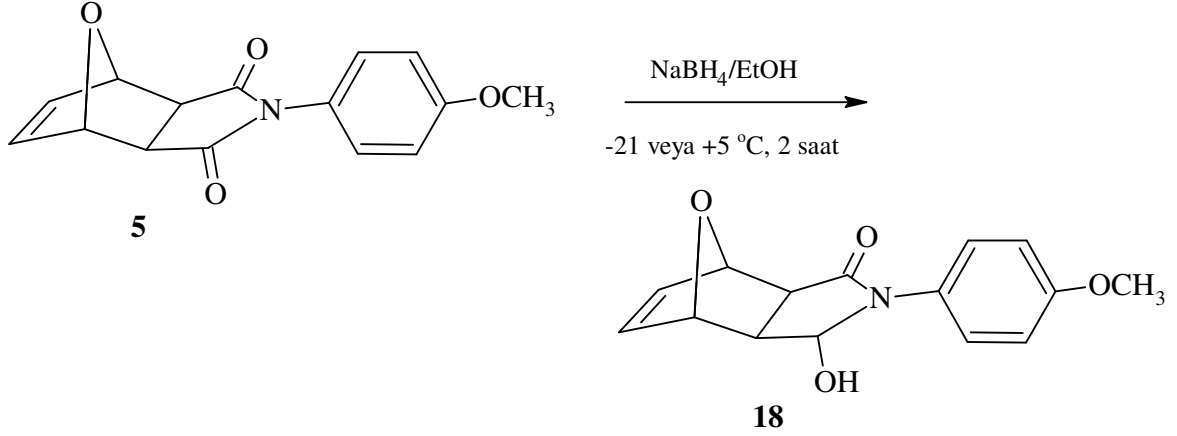
Genel Yöntem

İki boyunlu balonda, 250 mL taze destillenmiş etil alkolde imid bileşiği (2.84 mmol) karıştırılarak çözüldü. Azot atmosferi altında -21 °C ye soğutulan çözelti karıştırılmaya devam edildi. Balonun diğer ağzından NaBH₄ (0.030 g, 0.79 mmol) eşit periyotlarda parça parça toplam 15 dakikada ilave edildi. Reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı TLC kontrolüyle belirlendikten sonra reaksiyonu sonlandırma işlemine geçildi. Oda sıcaklığında reaksiyona girmeyen NaBH₄'ü uzaklaştırmak için 2 N HCl, 15-30 dakikada pH=3 oluncaya dek damla damla ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 45-60 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. Hızlı bir şekilde karıştırılarak, yavaş yavaş su içerisine döküldü. Sulu faz diklorometanla ekstrakte edildikten sonra, ayrılan organik faz su ile iyice yıkandı ve Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzme işleminden sonra çözücü uzaklaştırıldı (Hubert vd., 1975)



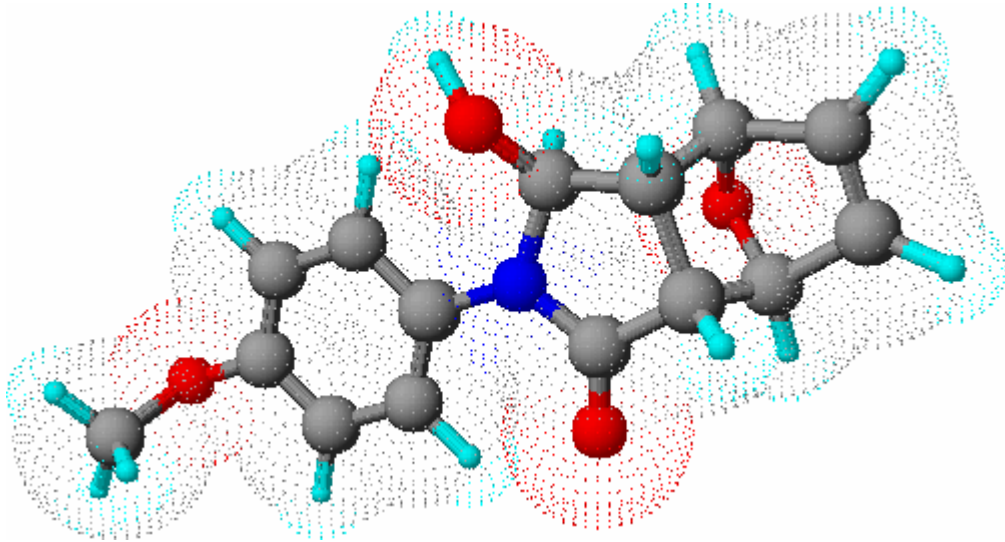
Şekil 6.94 Bileşik 5'in indirgenmesi ve hidroarilasyonu.

6.6.5.1 5-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dek-8-en-3-on Bileşğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 18, C₁₅H₁₅NO₄)



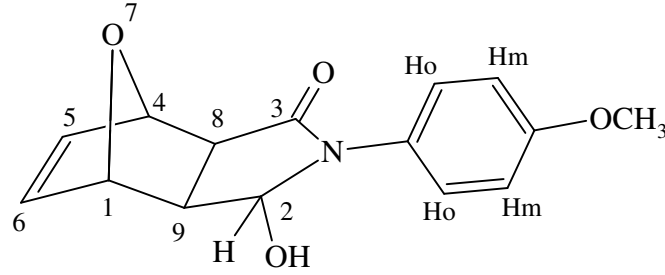
Bileşik **5**'in genel yöntemde belirtildiğı şekilde NaBH₄ ile reaksiyona sokulması ile Bileşik **18** elde edildi. Çözücü karışımı olarak n-hekzan/etil asetat (1:2) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 119°C; R_f =0.86; verim % 84.



Şekil 6.95 Bileşik 18'in moleküler modeli.

6.6.5.2 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr): $\nu = 3347$ (serbest $-\text{OH}$ gerilmesi), 3074 ve 3021 (aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilimleri), 2954 , 2934 ve 2833 (alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilimleri), 1672 ($\text{C}=\text{O}$ gerilimi), 1609 ve 1513 (aromatik, $\text{C}=\text{C}$ gerilimleri), 1445 , 1414 ve 1306 (alifatik, düzlem içi $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri), 1252 ($\text{C}-\text{OCH}_3$ gerilimi), 1182 (gergin halkada, $\text{C}-\text{O}$ gerilimi), 1036 ($\text{C}-\text{N}$ salınımı), 829 (p -disubstitue aromatik halka, düzlem dışı $\text{C}-\text{H}$ eğilimleri) cm^{-1} .

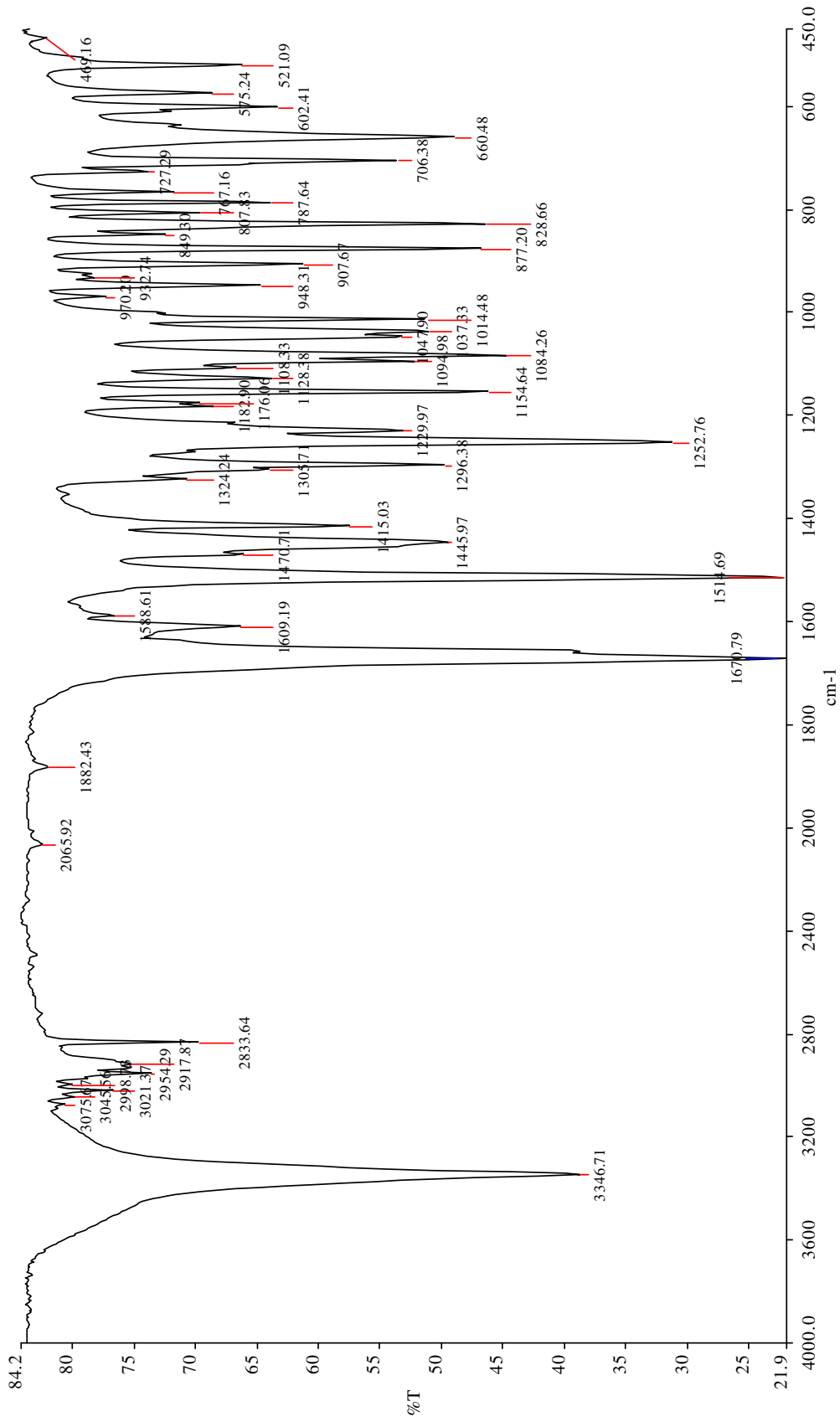
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 2.11-2.13$ (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H_8), $2.73-2.75$ (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H_9), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.97 (s, 1H, H_4), 5.10 (s, 1H, H_1), $5.25-5.27$ (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H_2), $6.36-6.38$ (d, $J=7.8$ Hz, 1H, OH), $6.44-6.48$ (m, 2H, H_5 ve H_6), $6.90-6.92$ (d, $J=9.36$ Hz, 2H, aromatik Hm), $7.36-7.39$ (d, $J=9.36$ Hz, 2H, aromatik Ho).

^1H NMR (DMSO/ D_2O Ex, 250 MHz): $\delta = 2.11-2.13$ (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H_8), $2.73-2.75$ (d, $J=7.02$ Hz, 1H, H_9), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 4.98 (s, 1H, H_4), 5.10 (s, 1H, H_1), 5.24 (s, 1H, H_2), 6.46 (s, 2H, H_5 ve H_6), $6.91-6.94$ (d, $J=9.36$ Hz, 2H, aromatik Hm), $7.26-7.29$ (d, $J=9.36$ Hz, 2H, aromatik Ho).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 47.42$ (C_9), 49.38 (C_8), 55.72 (OCH_3), 81.35 (C_1), 82.56 (C_4), 88.21 (C_2), 114.84 (Cm), 127.08 (Co), 136.80 (C_5 ve C_6), 137.01 (Cq-N) ppm.

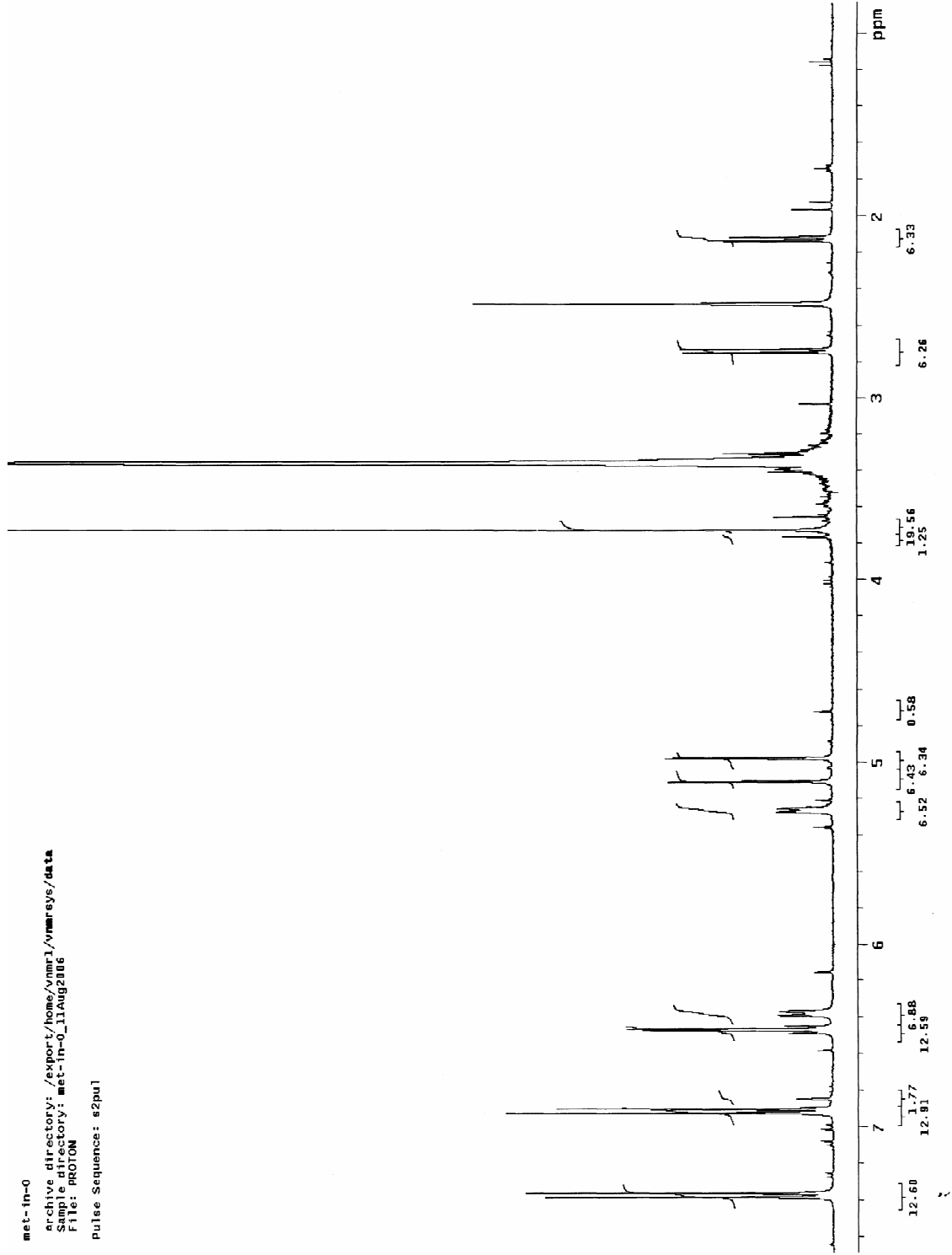
ELEMENTAL ANALİZ: Hesaplanan % (C, 60.11 ; H, 5.04 ; N, 5.01)

Bulunan % (C, 60.02 ; H, 4.98 ; N, 5.23)



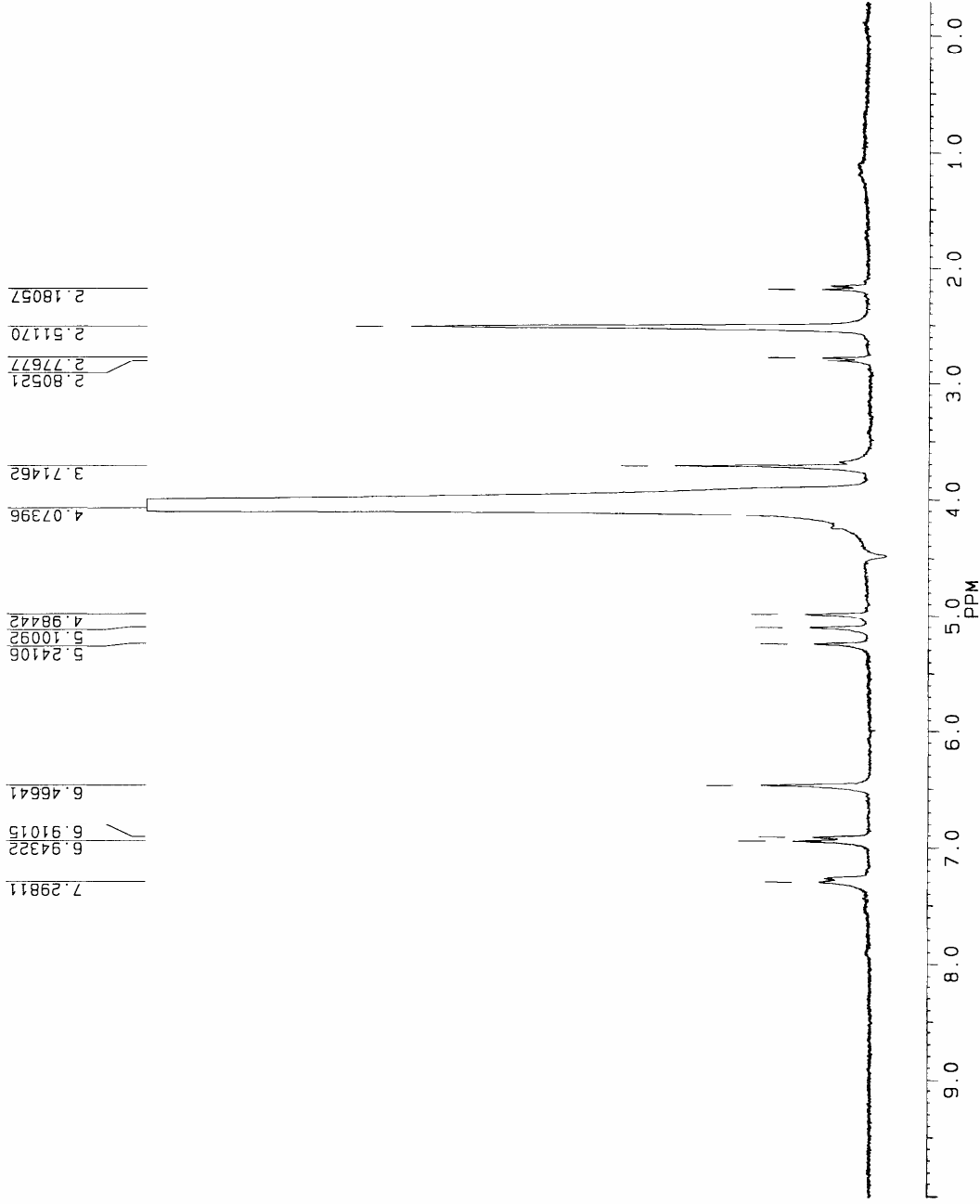
Şekil 6.96 Bileşik 18'in FTIR spektrumu (KBr).

met- in-0
archive directory: /export/home/vnmr1/vnmr/sys/data
Sample directory: met- in-0_11Aug2006
File: PROTON
Pulse Sequence: e2pu1



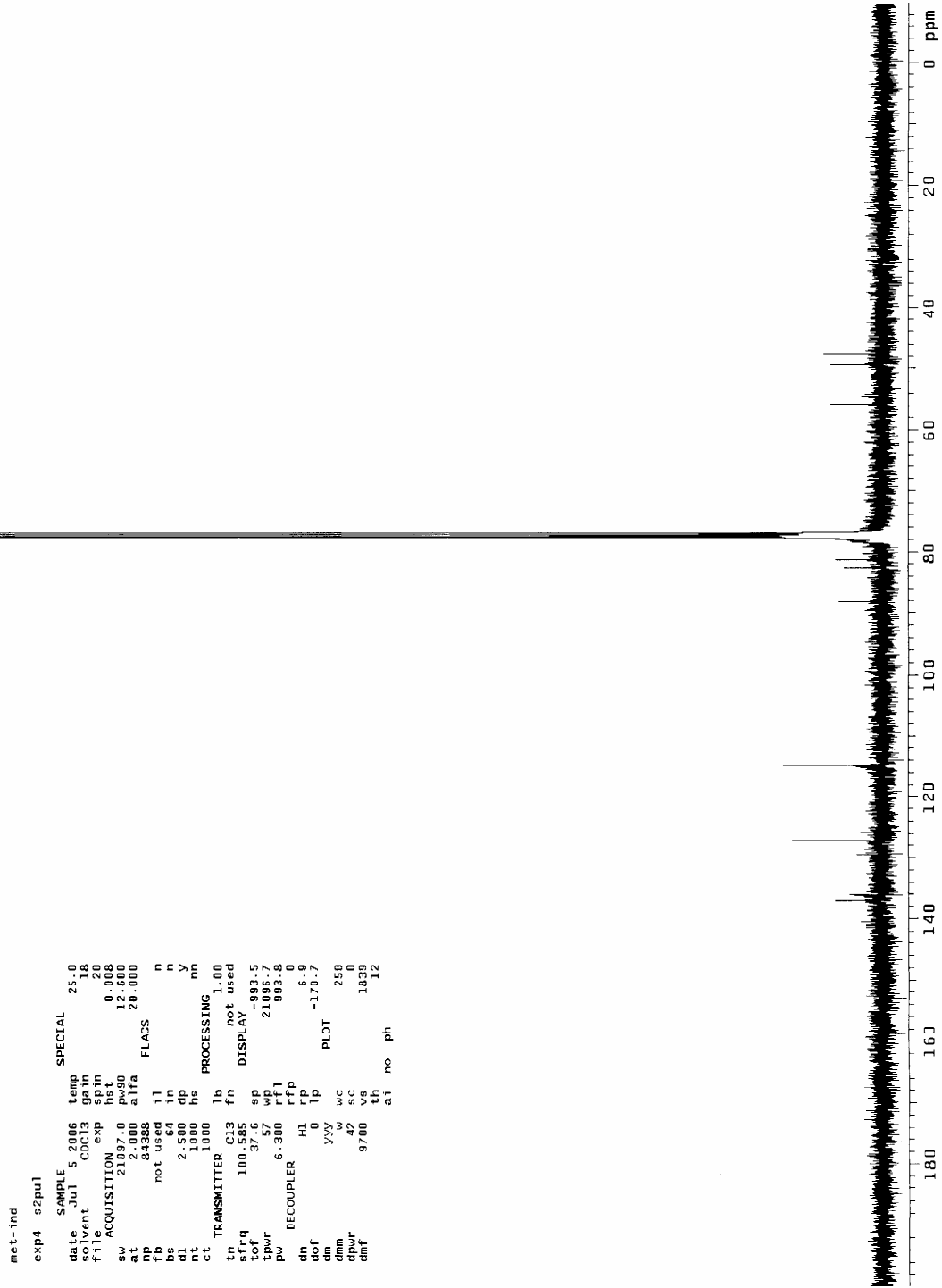
Şekil 6.97 Bileşik 18'in ¹H NMR spektrumu (DMSO).

MET-I D20 EX

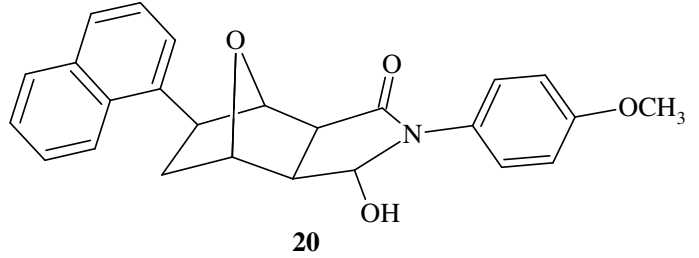
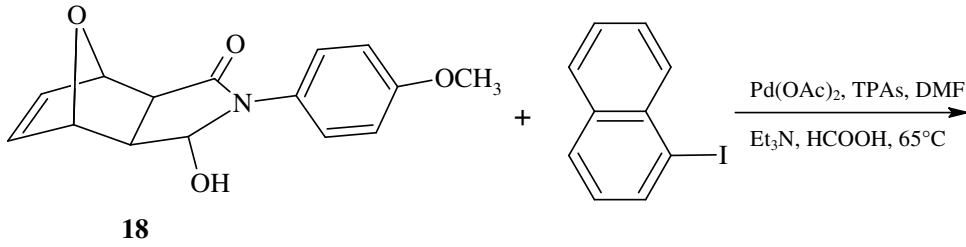
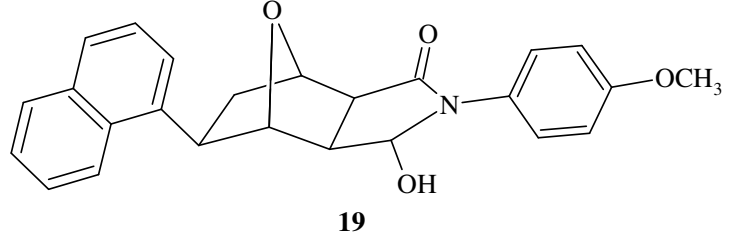


YY44..MAR7
 DATE 19-3-7
 SF 250.134
 SY 250.0
 O1 5535.4E7
 SI 16384
 TD 16384
 SW 4000.000
 HZ/PT .4EB
 PW 3.0
 RD 2.000
 AG 2.048
 RG 40
 NS 21
 TE 297
 FW 5000
 O2 3200.000
 DP 63L P0
 LB .100
 GB .200
 CX 22.00
 CY 1.00
 F1 10.000P
 F2 - .299P
 HZ/CM 117.039
 PPM/CM .468
 SR 4036.95

Şekil 6.98 Bileşik 18'in ¹H NMR spektrumu (DMSO/D₂O).

Şekil 6.99 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).

6.6.6 5-Hidroksi-4-(4-metoksifenil)-ekzo-(5ve6)-(1-naftil)-10-oksa-4-azatrisiklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3-on Bileşiklerinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 19 ve Bileşik 20, C₂₅H₂₃NO₄)

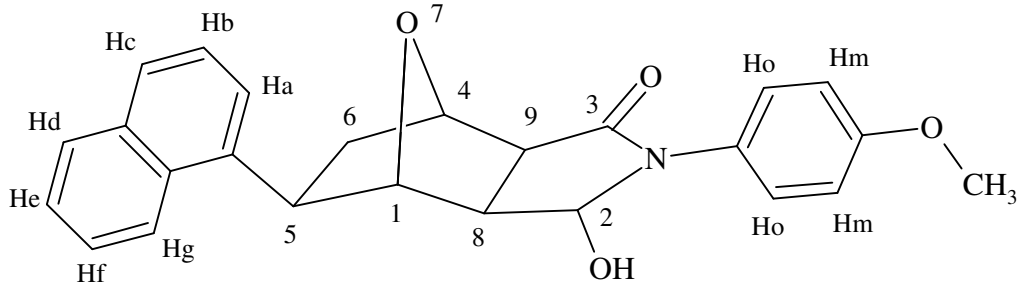


Bileşik **19** ve Bileşik **20**, genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **18** ile 1-iyodonaftalenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı etil asetat/n-hekzan (3:2) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile maddeler ayrıldı ve saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; Bileşik 19, en. 207 °C ; R_f=0.61 ; verim % 47.

Bileşik 20, en. 199 °C ; R_f=0.69 ; verim % 31.

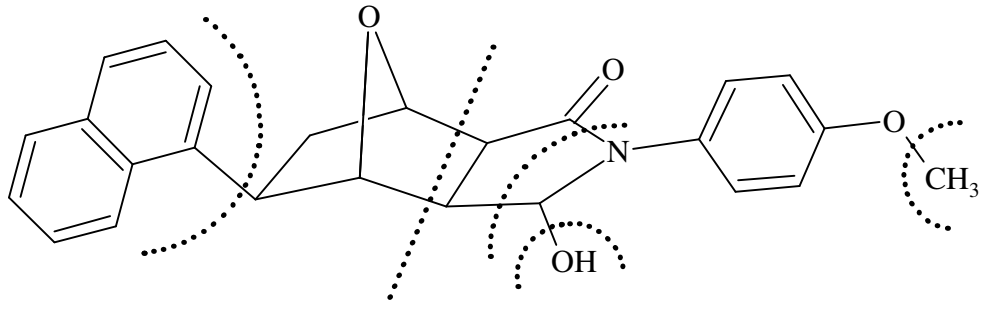
6.6.6.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri



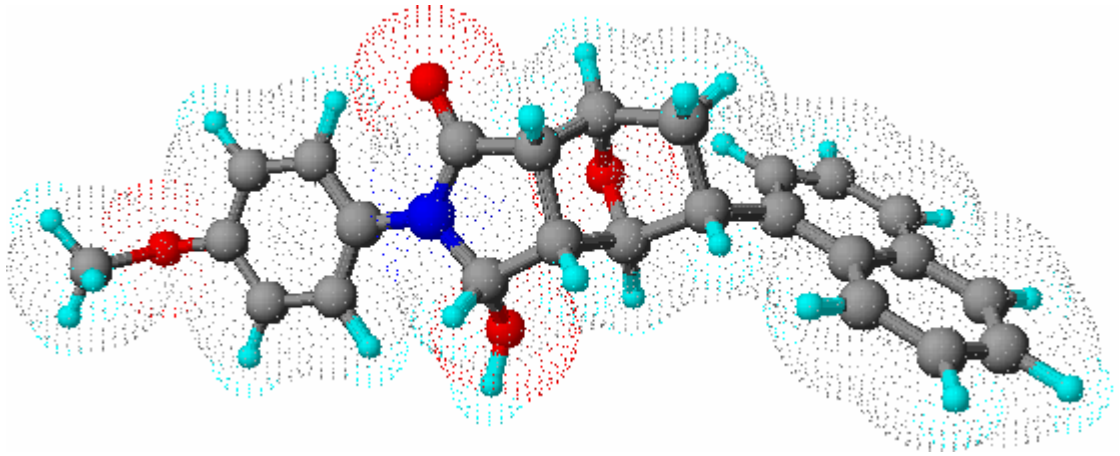
FTIR (KBr): $\nu = 3245$ (OH gerilimi), 3011 ve 2991 (aromatik =C-H gerilimleri), 2973, 2937 ve 2845 (alifatik C-H gerilimleri), 1655 (C=O gerilimi), 1595 ve 1510 (aromatik, C=C gerilimleri), 1458, 1446 ve 1394 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1252 (C-OCH₃ gerilimi), 1179 (C-O gergin halka gerilimi), 1074 (C-N salınımı), 806 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 765 ve 737 (naftalen halkası, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.67-1.72$ (m, 1H, H_{6-endo}), 2.41-2.46 (dd, $J=9.19$ Hz ; 2.93 Hz, 1H, H_{6-ekzo}), 2.66-2.68 (d, $J=7.82$ Hz, 1H, H₈), 3.13-3.15 (d, $J=7.62$ Hz, 1H, H₉), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.85-3.89 (dd, $J=13.3$ Hz ; 4.3 Hz, 1H, H_{5-endo}), 4.75-4.77 (d, $J=5.28$ Hz, 1H, H₁), 4.89 (s, 1H, H₄), 5.34-5.36 (d, $J=8.41$ Hz, 1H, H₂), 6.43-6.45 (d, $J=8.41$ Hz, 1H, OH), 6.94-6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, aromatik Hm), 7.41-7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, aromatik Ho), 7.45-7.60 (m, 4H, aromatik Ha, Hb, He, Hf), 7.77-7.79 (d, $J=7.62$ Hz, 1H, aromatik Hc), 7.92-7.94 (d, $J=7.62$ Hz, 1H, aromatik Hd), 8.19-8.21 (d, $J=8.21$ Hz, 1H, aromatik Hg) ppm.

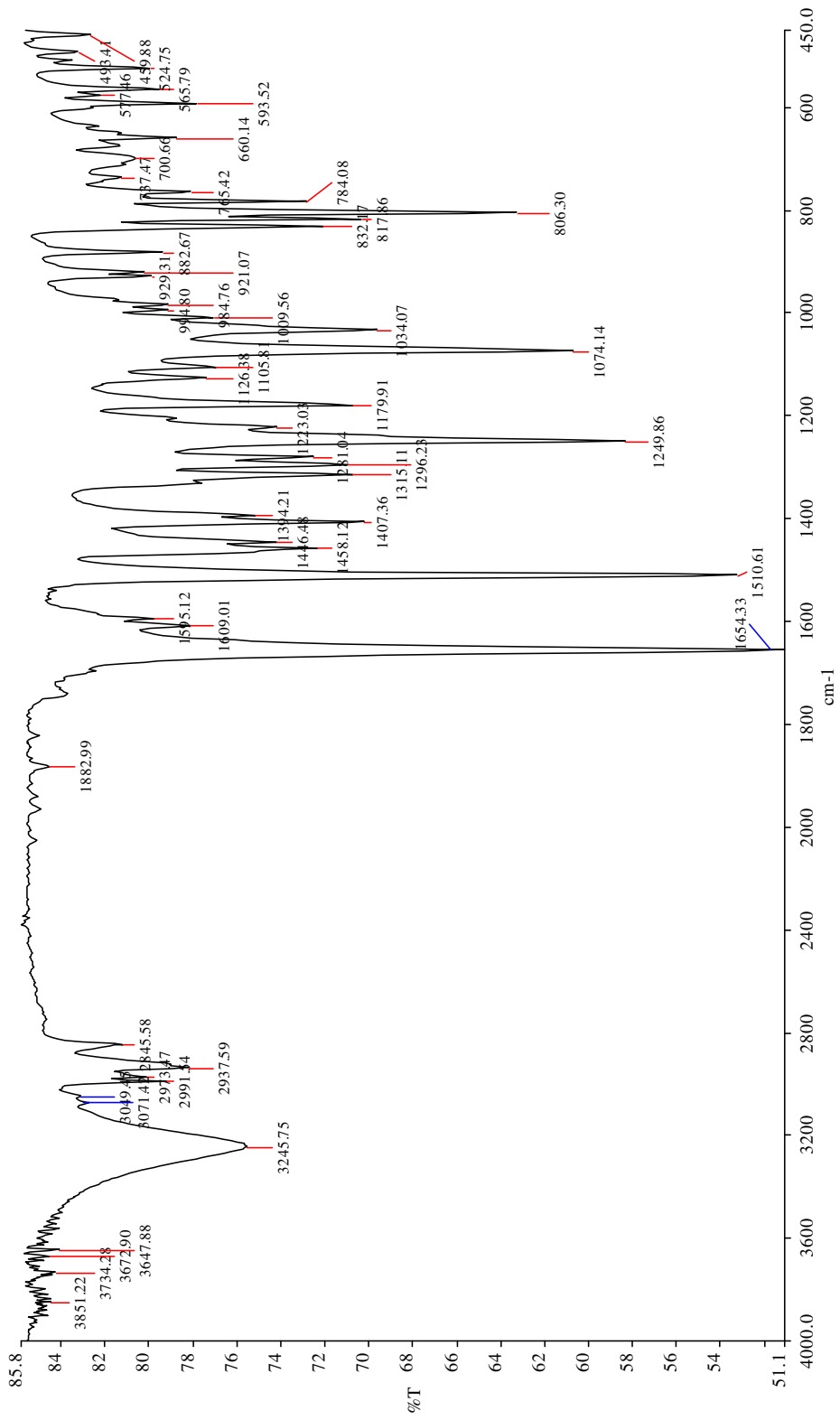
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 39.37$ (C₆), 41.62 (C₅), 50.06 (C₈), 52.39 (C₉), 55.70 (OCH₃), 79.20 (C₁), 85.31 (C₄), 87.96 (C₂), 114.24 (Cm), 124.05-126.84 (Ca, Cb, Ce, Cf), 125.51 (Cg), 126.49 (Co), 126.84 (Cc), 129.13 (Cd), 131.04 (Cq), 131.50 (Cq-N), 133.89 ve 141.40 (Cq, Naftalen C₉, C₁₀), 157.34 (Cq-O), 172.84 (C=O) ppm.



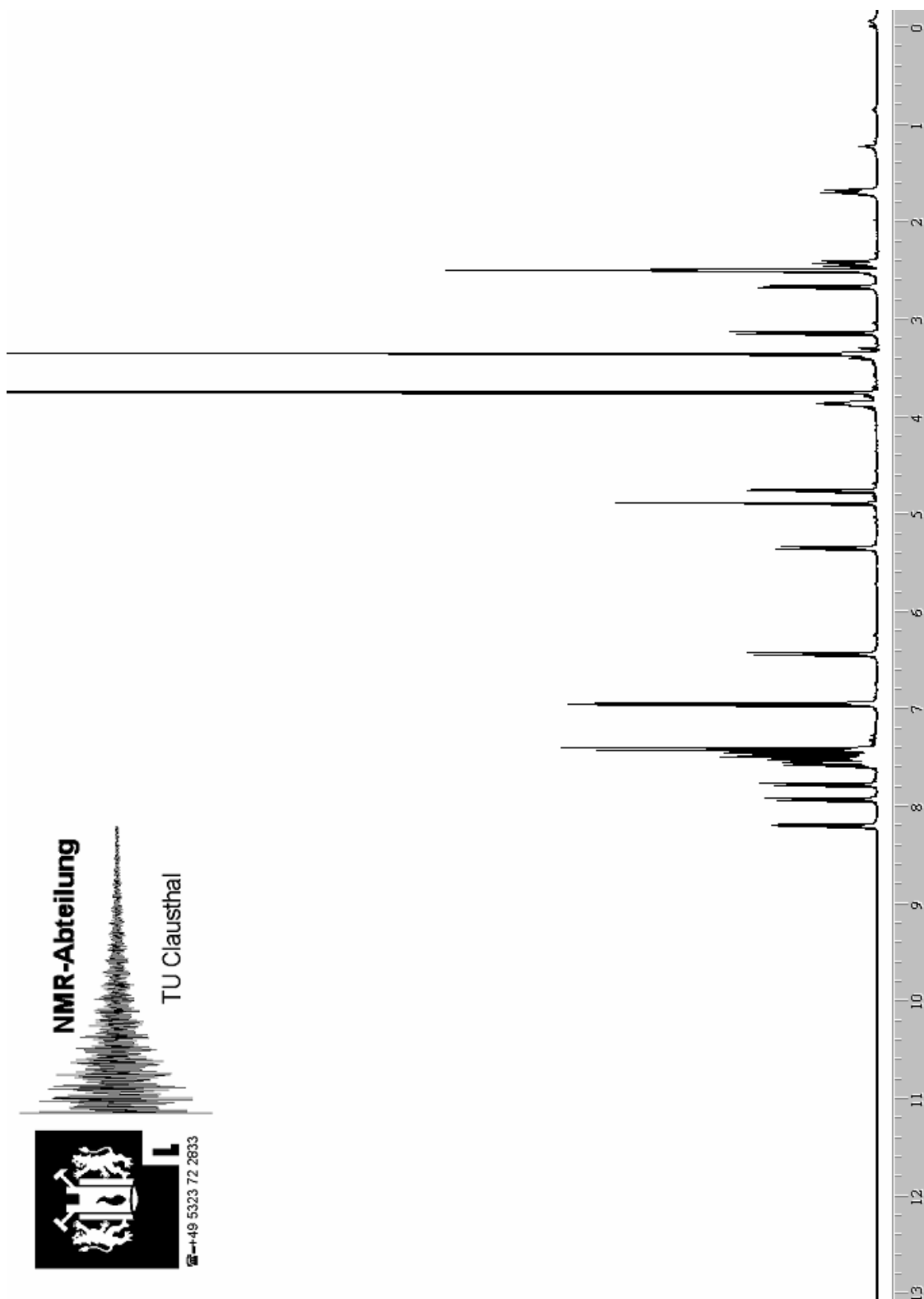
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 399$ (M^+ , 21), 206 ($C_{11}H_{11}NO_3$, 14), 190 ($C_{11}H_{11}NO_3-CH_3$, 14), 189 ($C_{11}H_{11}NO_3-OH$, 15), 154 ($C_{14}H_{12}O^+$, 9), 67 ($C_4H_4^+$, 100).



Şekil 6.100 Bileşik 19'un moleküler modeli.

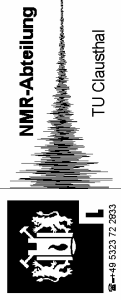
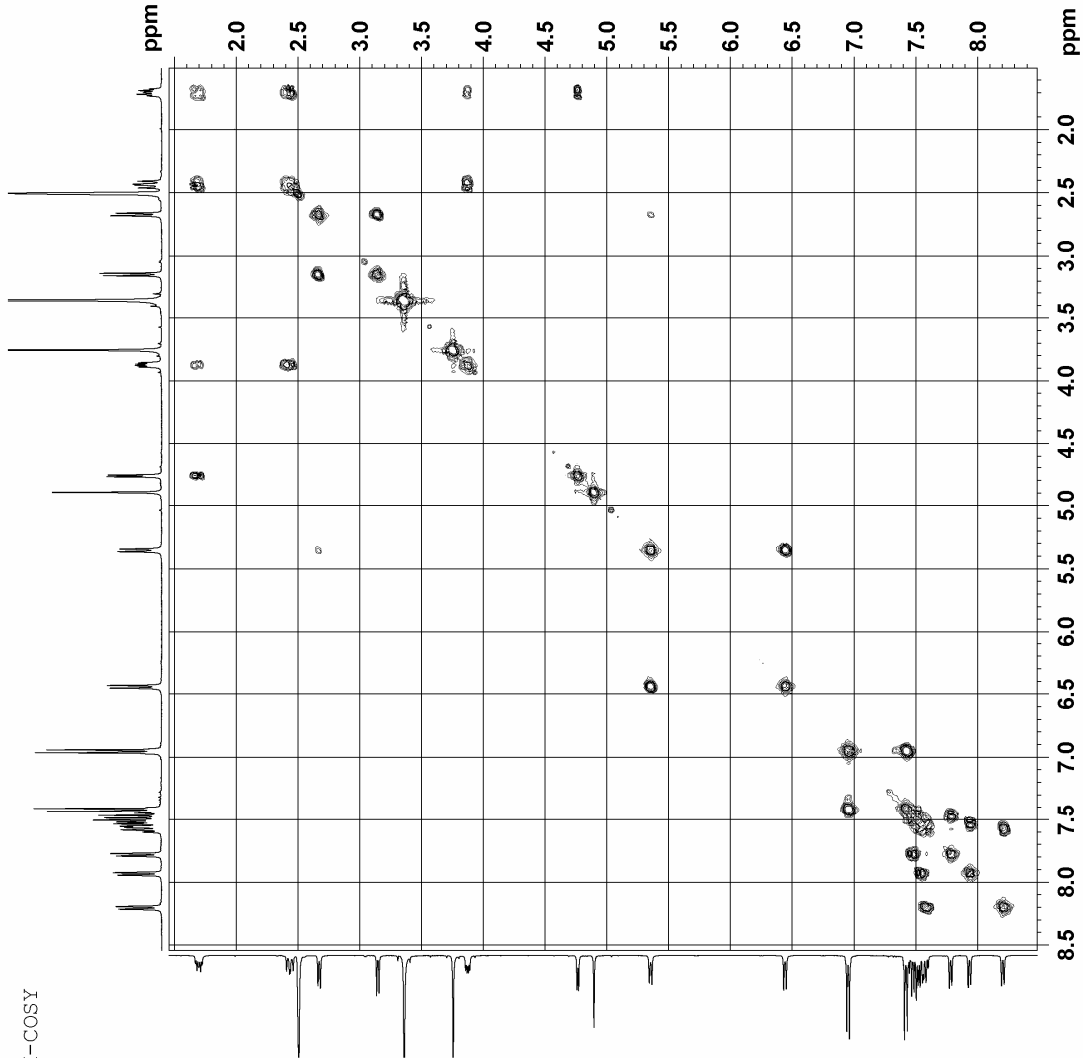


Şekil 6.101 Bileşik 19'un FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.102 Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu (DMSO).

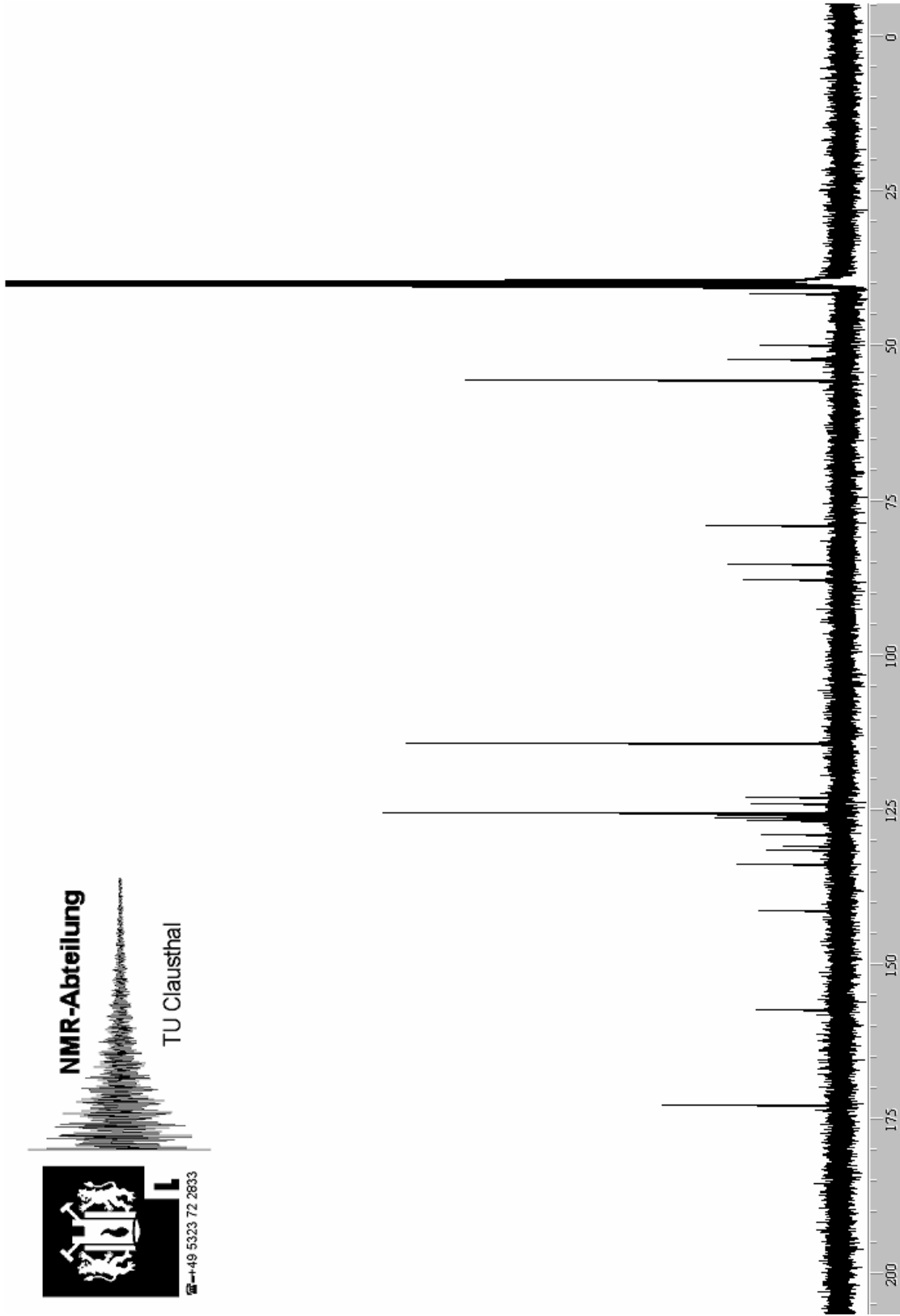
gS-H, H-COSY



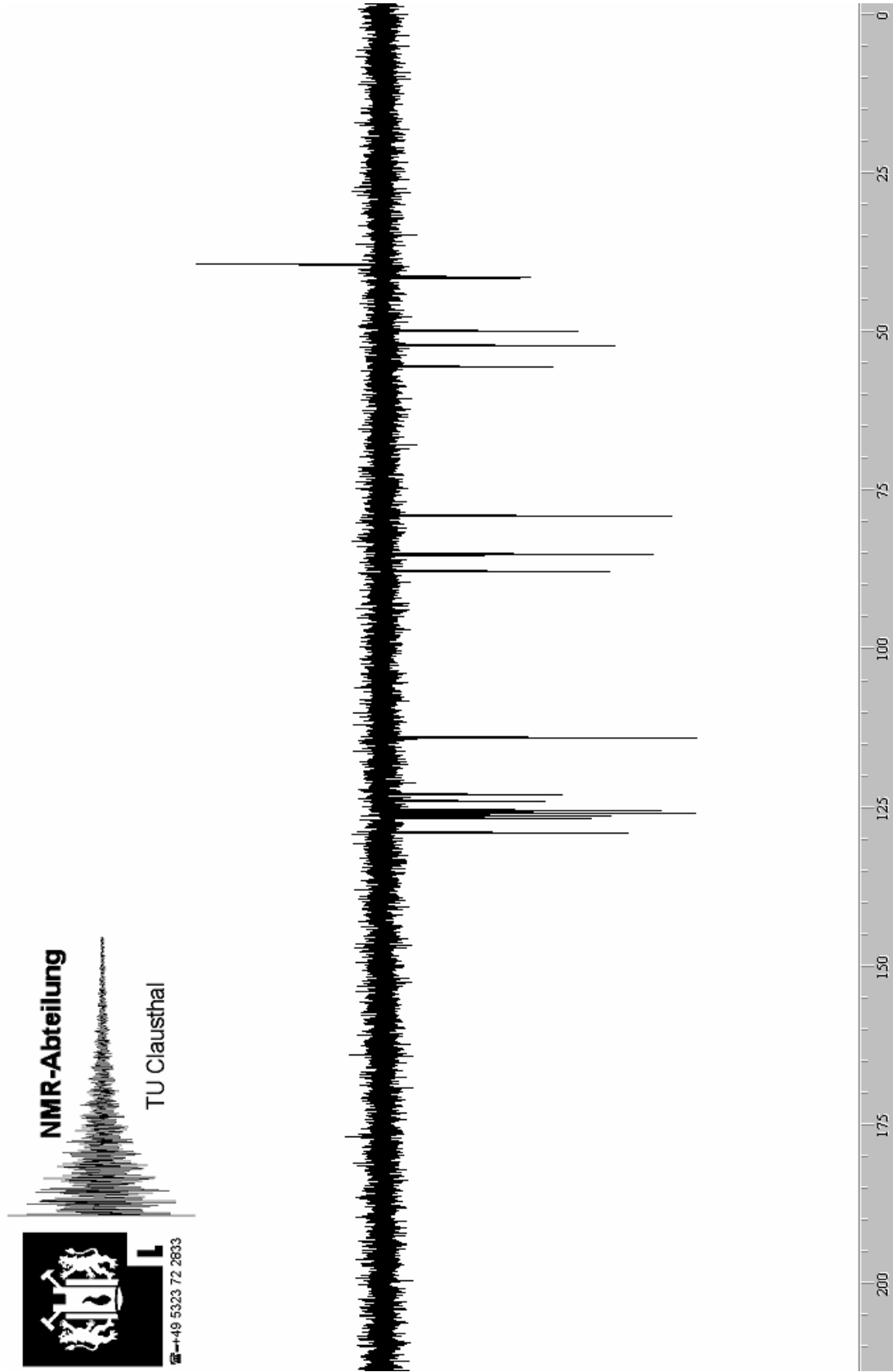
```

Current Data Parameters
=====
EXPNO 5
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
=====
Time 200.000000
Time_ 13.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 4
AQ 0.0000300 sec
FIDRES 2.724784 Hz
AQ 0.1834404 sec
RG 100
DM 89.600 usec
DE 295.2 K
TE 300.2 K
d0 0.0000300 sec
d1 1.4869198 sec
d16 0.0000000 sec
d18 0.0001000 sec
IN0 0.00017851 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13
P0 11.50 usec
P1 11.50 usec
PL1 1.00 dB
SFO1 400.1524008 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPRAM1 SINE.100
GPRAM2 SINE.100
GRZ1 0.00 &
GRZ2 11.00 &
F15 1000.00 usec
F1 - Acquisition parameters
=====
TD 256
SFOL 400.1324 MHz
FIDRES 21.892221 Hz
SWMODE QF
F2 - Processing parameters
=====
SI 1024
SF 400.129385 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
F1 - Processing parameters
=====
SI 1024
SF 400.129385 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
    
```

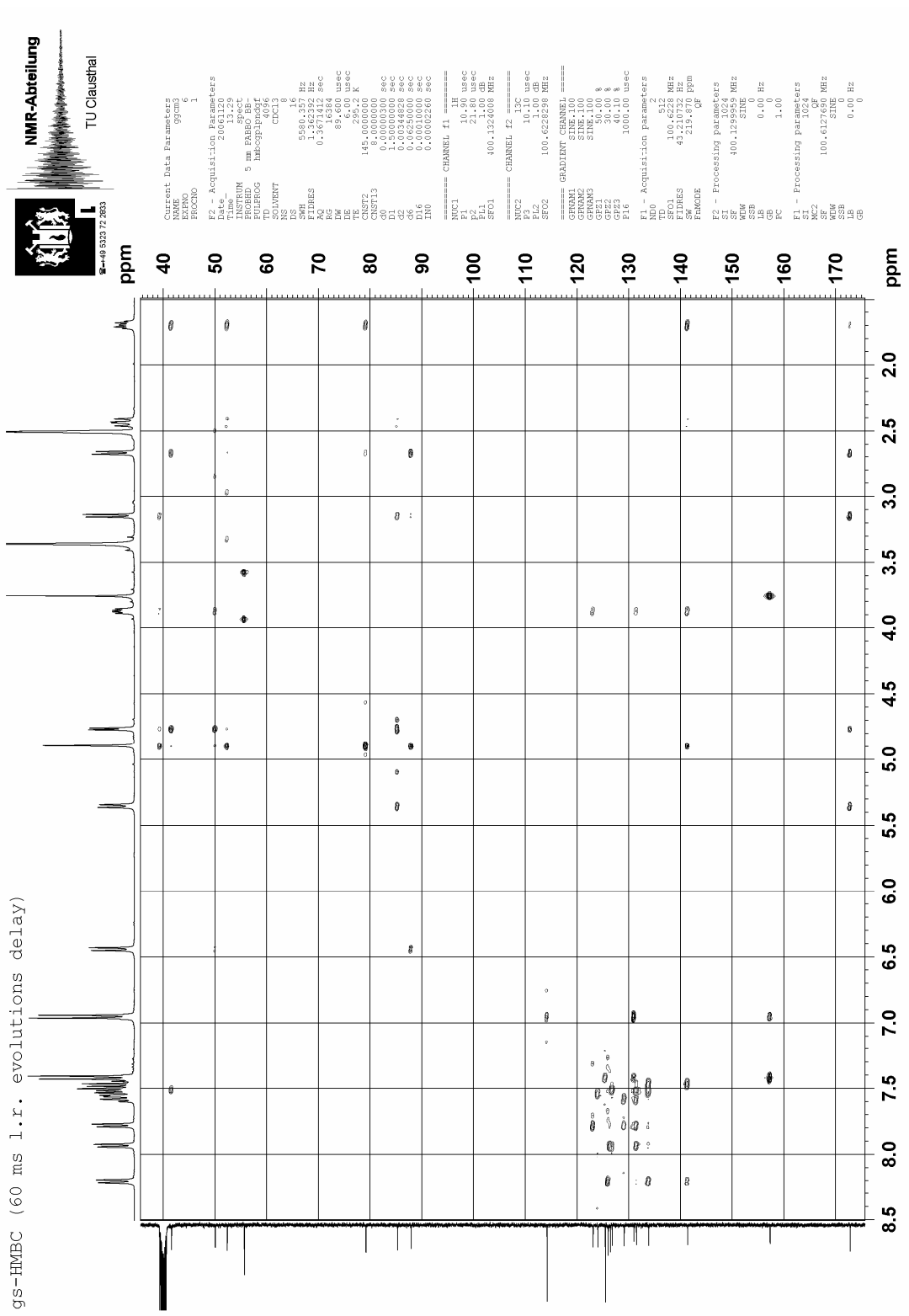
Şekil 6.103 Bileşik 19'un COSY spektrumu.



Şekil 6.104 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu.

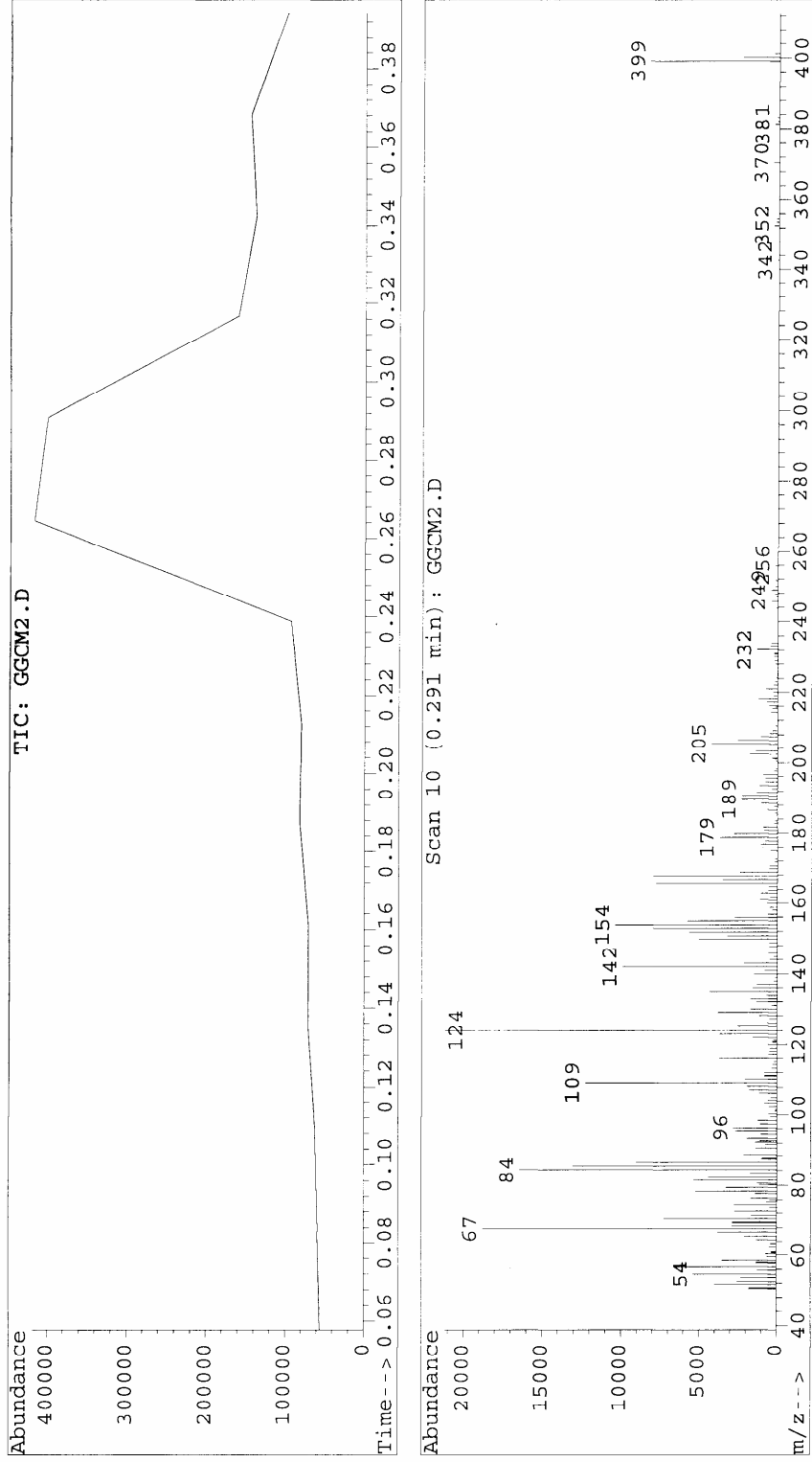


Şekil 6.105 Bileşik 19'un ^{13}C DEPT spektrumu.



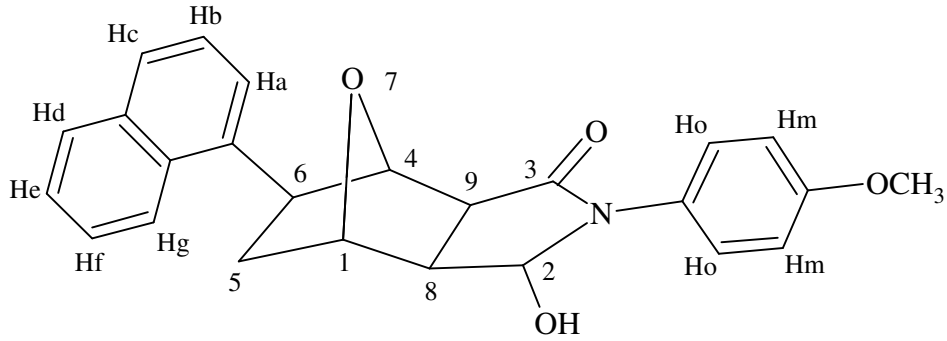
Şekil 6.106 Bileşik 19'un HMBC spektrumu.

File : C:\HPCHEM\1\DATA\GGCM2.D
 Operator : claudia
 Acquired : 18 Dec 86 2:47 pm using AcqMethod DCP_S2
 Instrument : 5989x - 0
 Sample Name: 99 cm 2
 Misc Info : soll m/z = 385
 Vial Number: 1



Şekil 6.108 Bileşik 19'un GC MS spektrumu.

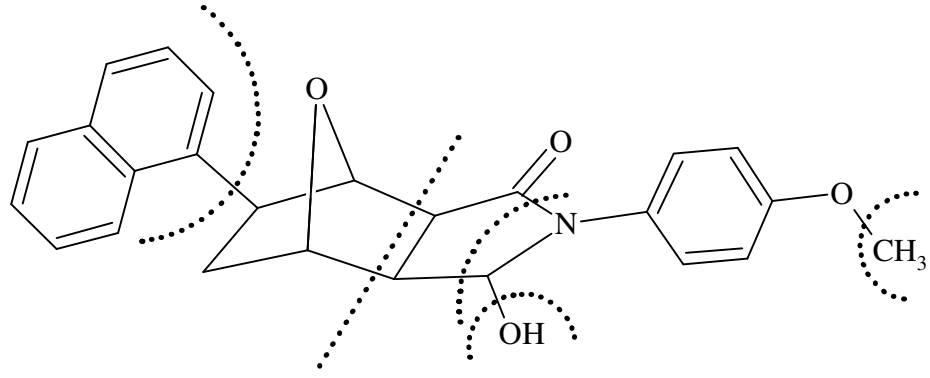
6.6.6.2 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri



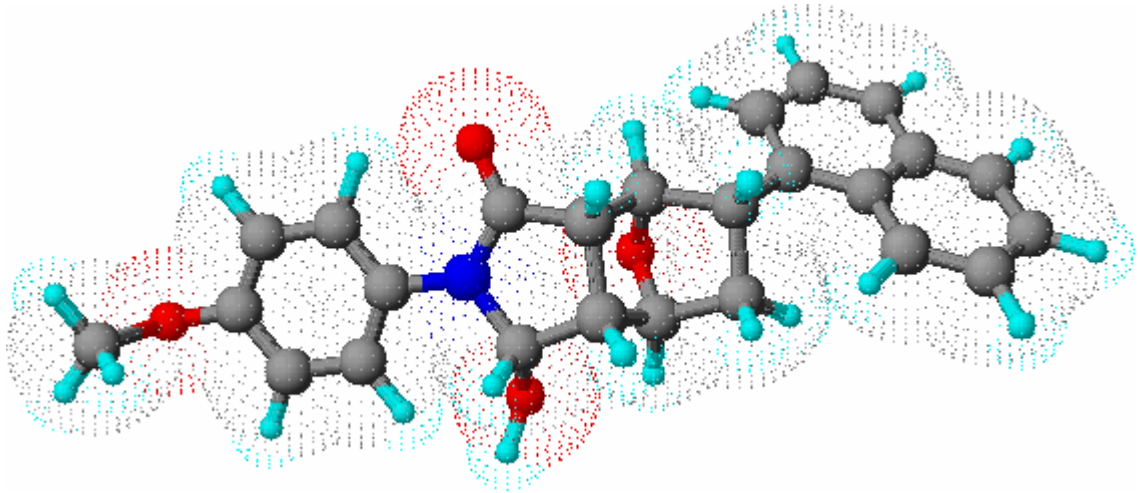
FTIR (KBr): $\nu = 3391$ (OH gerilimi), 3011 ve 2995 (aromatik =C-H gerilimleri), 2956 ve 2833 (alifatik C-H gerilimleri), 1674 ve 1655 (C=O gerilimleri), 1611 ve 1516 (aromatik, C=C gerilimleri), 1445, 1416 ve 1337 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1255 (C-OCH₃ gerilimi), 1181 (C-O gergin halka gerilimi), 1079 (C-N salınımı), 828 (*p*-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 802 ve 778 (naftalen halkası, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): $\delta = 1.62-1.68$ (m, 1H, H_{5-endo}), 2.35-2.40 (dd, $J=9.19$ Hz; 2.73 Hz, 1H, H_{5-ekzo}), 3.34 (d, 2H, H₈, H₉, DMSO ile birlikte), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.92-3.95 (dd, $J=4.89$ Hz; 3.91 Hz, 1H, H_{6-endo}), 4.69 (d, $J=7.62$ Hz, 1H, H₁), 4.87-4.89 (d, $J=5.28$, 1H, H₄), 5.31-5.34 (d, $J=8.6$, 1H, CHOH), 6.44-6.46 (d, $J=8.6$, 1H, OH), 6.93-6.95 (d, $J=8.9$, 2H, aromatik Ho), 7.40-7.43 (dd, $J=8.9$, 2H, aromatik Hm), 7.45-7.59 (m, 4H, aromatik Ha, Hb, Hd, He), 7.75-7.77 (d, $J=8.8$, 1H, aromatik Hf), 7.90-7.93 (d, $J=9.19$, 1H, aromatik Hg), 8.19-8.21 (d, $J=8.41$, 1H, aromatik Hc) ppm.

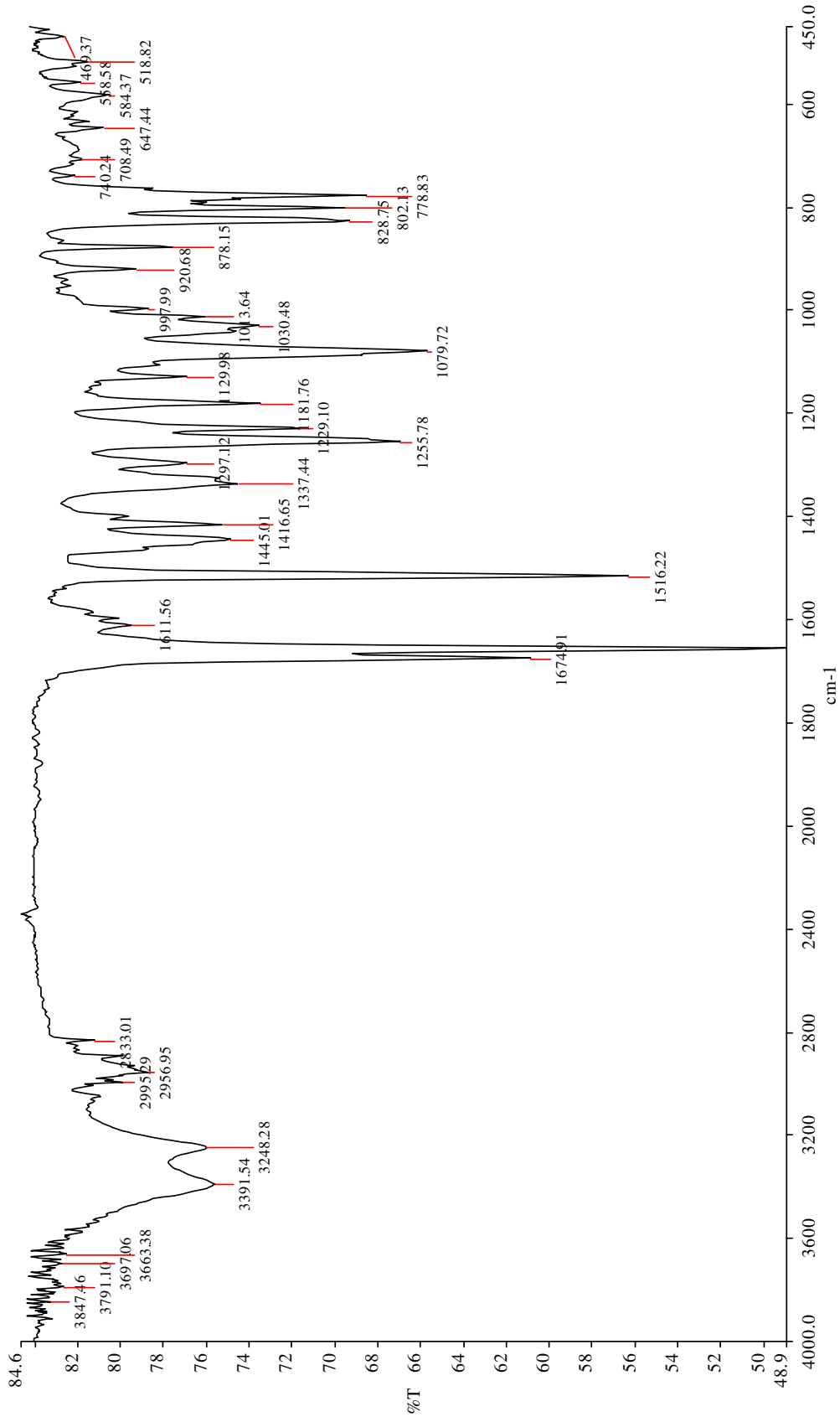
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 39.46$ (C₆), 41.03 (C₅), 49.54 (C₈), 51.82 (C₉), 55.20 (OCH₃), 80.49 (C₄), 83.21 (C₁), 87.59 (C₂), 113.73 (C_m), 122.98 (C_a), 125.55-125.97 (C_b, C_e, C_f), 123.54 (C_g), 125.01 (C_o), 126.37 (C_c), 128.63 (C_d), 130.53 (C_q), 130.99 (C_{q-N}), 133.39 ve 140.91 (C_{q-Naftalen}, C₉, C₁₀), 156.88 (C_{q-O}), 172.23 (C=O) ppm.



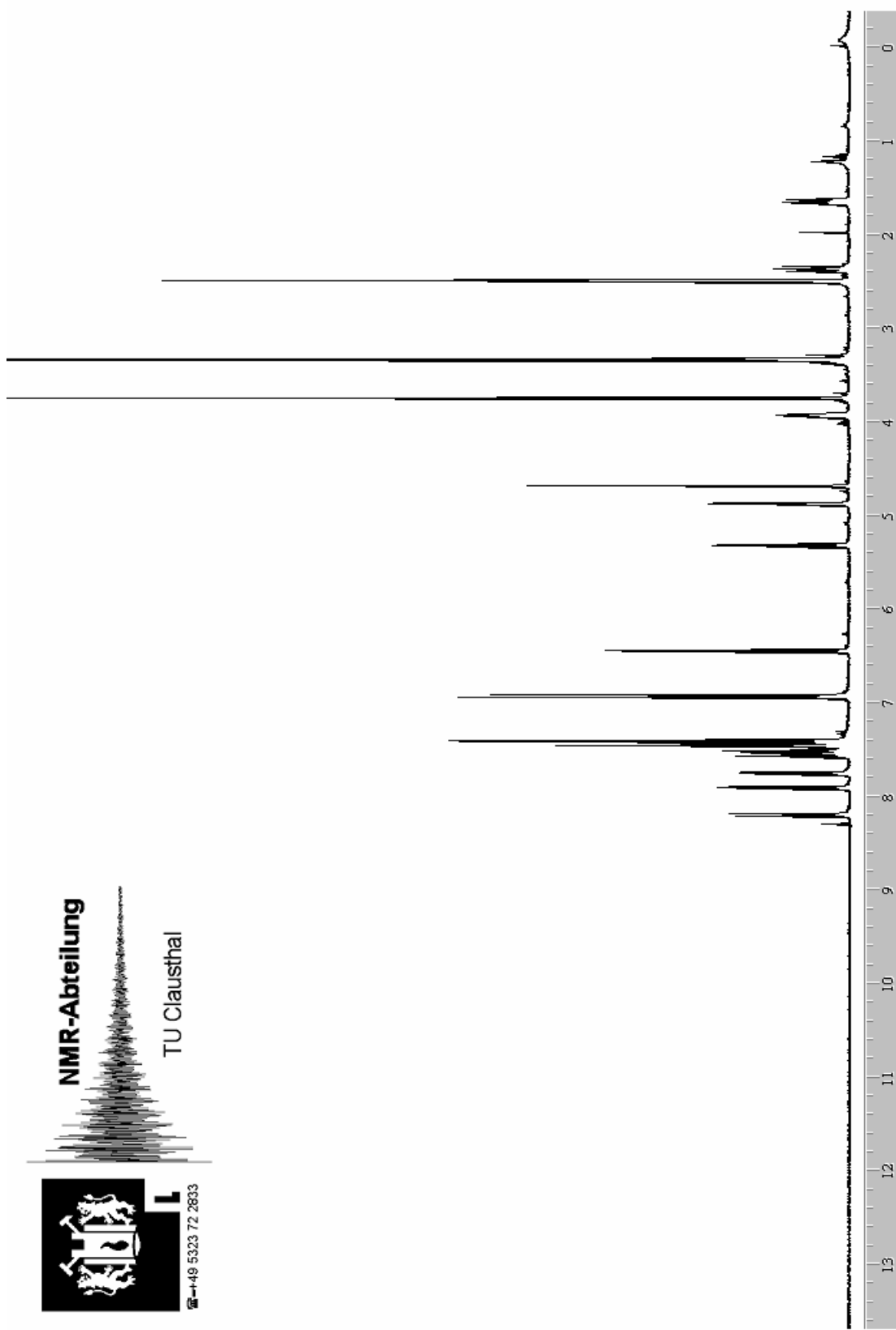
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z = 399$ (M^+ , 37), 205 ($C_{11}H_{11}NO_3$, 19), 190 ($C_{11}H_{11}NO_3-CH_3$, 10), 189 ($C_{11}H_{11}NO_3-OH$, 9), 154 ($C_{14}H_{12}O^+$, 47), 67 ($C_4H_4^+$, 88).



Şekil 6.109 Bileşik 20'nin moleküler modeli.

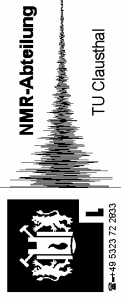
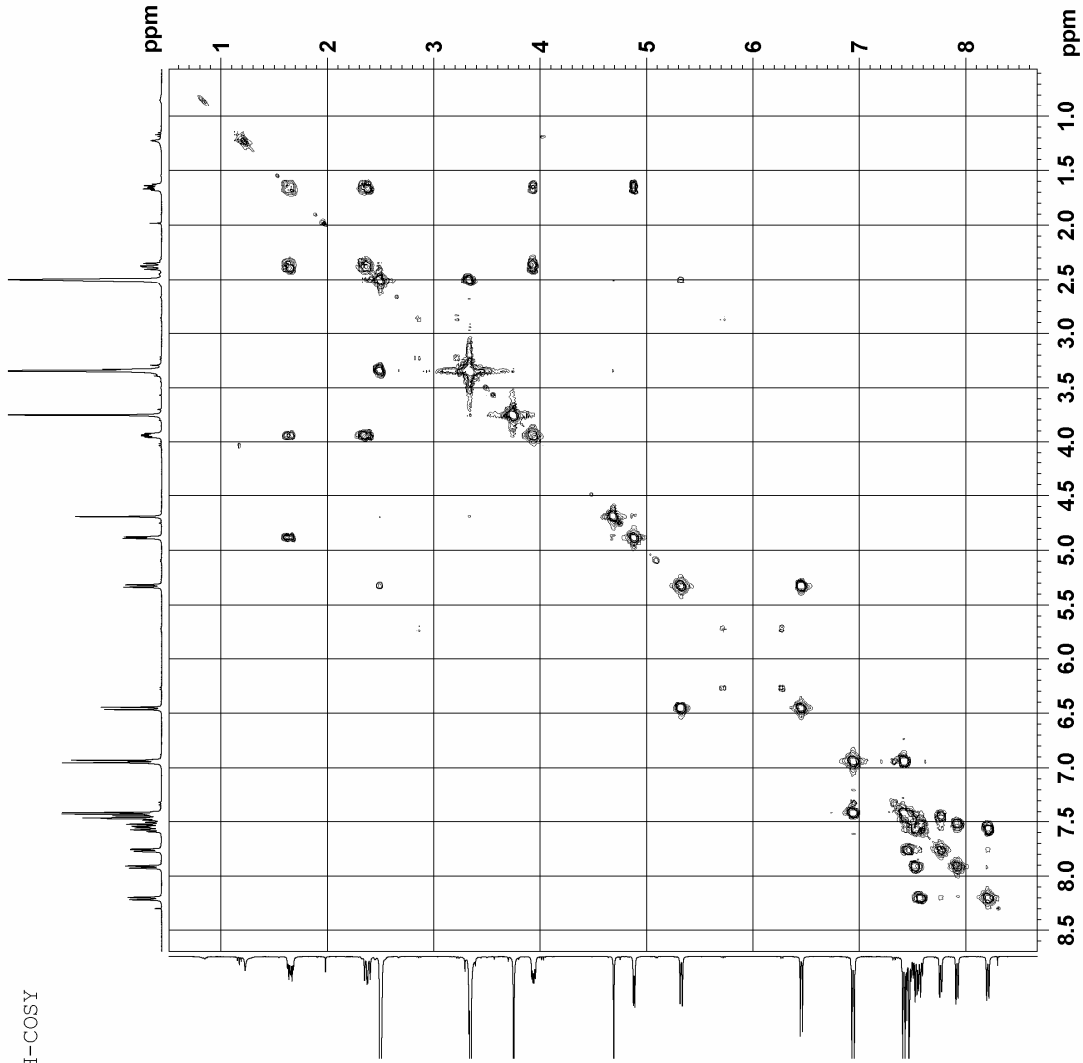


Şekil 6.110 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu (KBr).



Şekil 6.111 Bileşik 20' nin ^1H NMR spektrumu (DMSO).

gs-H, H-COSY



```

Current Data Parameters
Name          ggcsm2
EXPNO         5
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20110316
Time          23:36
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO Bb-
PULPROG       cosyzgpg
SOLVENT       DMSO
NS            2
DS            8
AQ            0.1836404 sec
RG            100
DW            85.600 usec
DE            1.000 dB
TE            295.2 K
d0            0.0000300 sec
d1            1.4869198 sec
d16           0.0000000 sec
d18           0.0000000 sec
d19           0.0001000 sec
d20           0.0001851 sec
IN0           0.0001851 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
PC1           11.50 usec
PL1           11.50 usec
PL12          1.00 dB
SF01          400.1324008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GFMAM1       SINE.100
GENAM2       SINE.100
SFO1         10.00 MHz
SFO2         10.00 MHz
P16          10000.00 usec

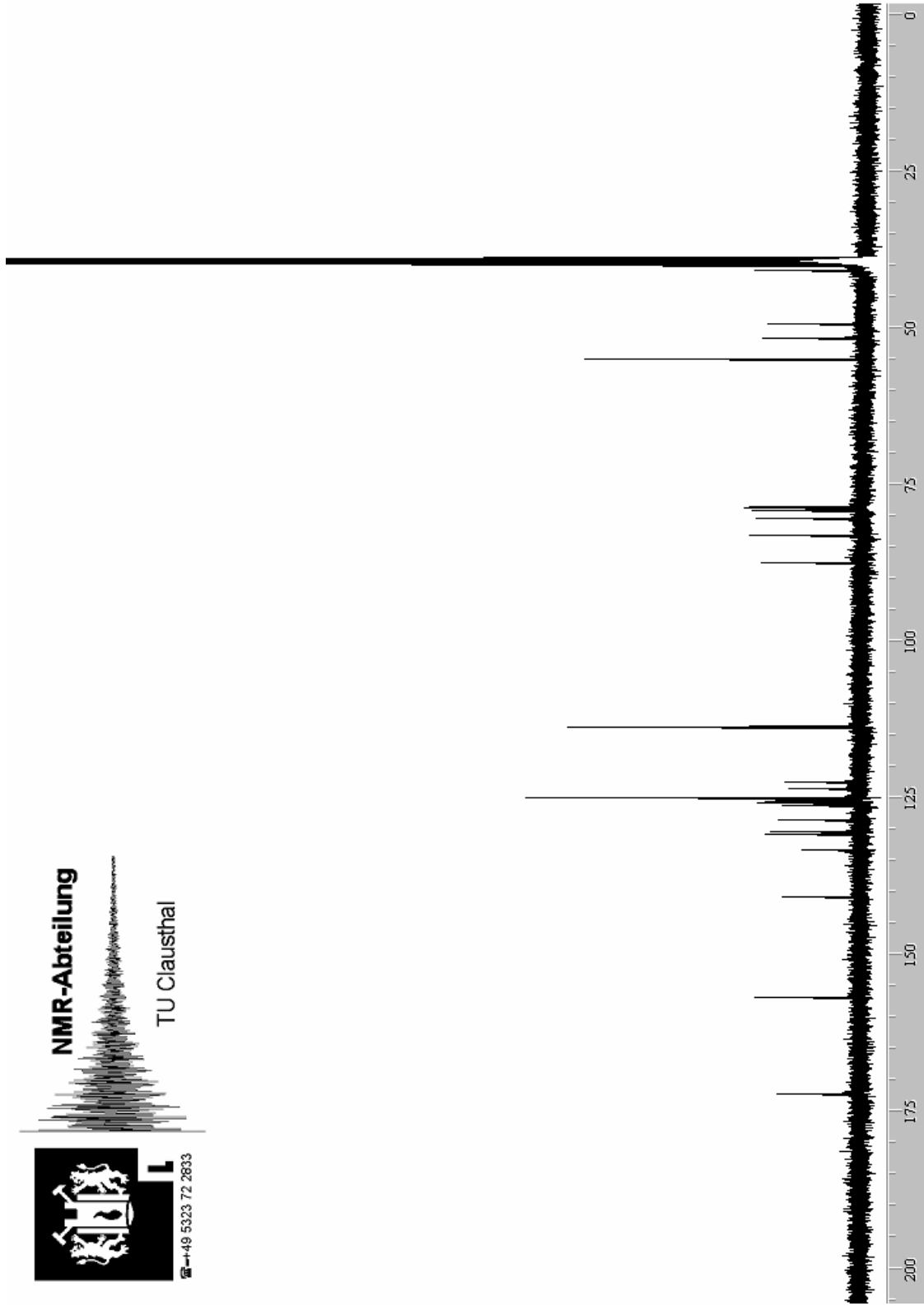
F1 - Acquisition Parameters
D0           205
SF01         400.1324 MHz
FIDRES       21.862221 Hz
SFO1         14.000 PPM
RG           0

F2 - Processing parameters
SI           400.1300000 MHz
SF           400.1300000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.00 Hz
GB           0
PC           1.40

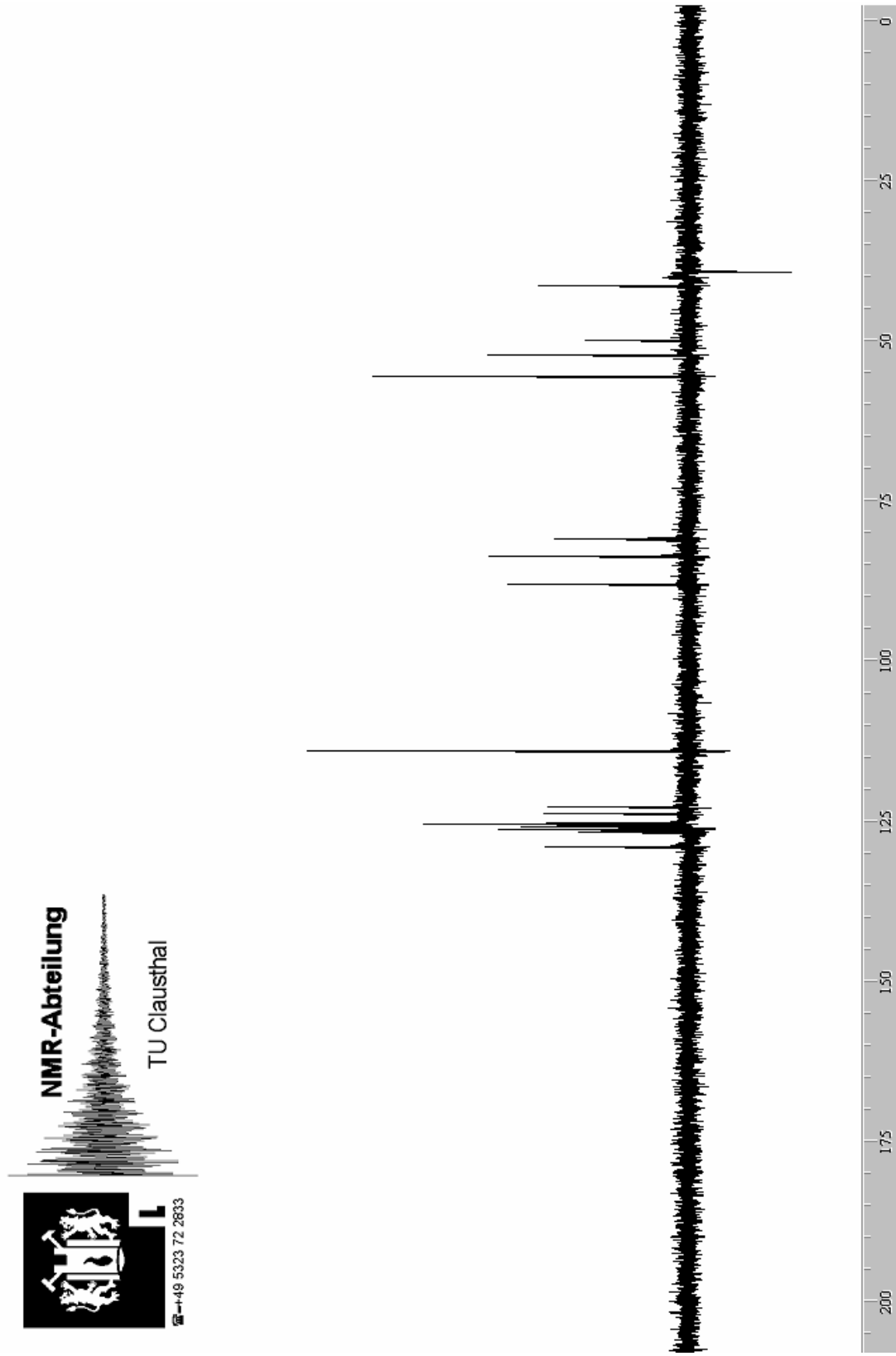
F1 - Processing parameters
SI           1024
SF           400.1300000 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           0.00 Hz
GB           0

```

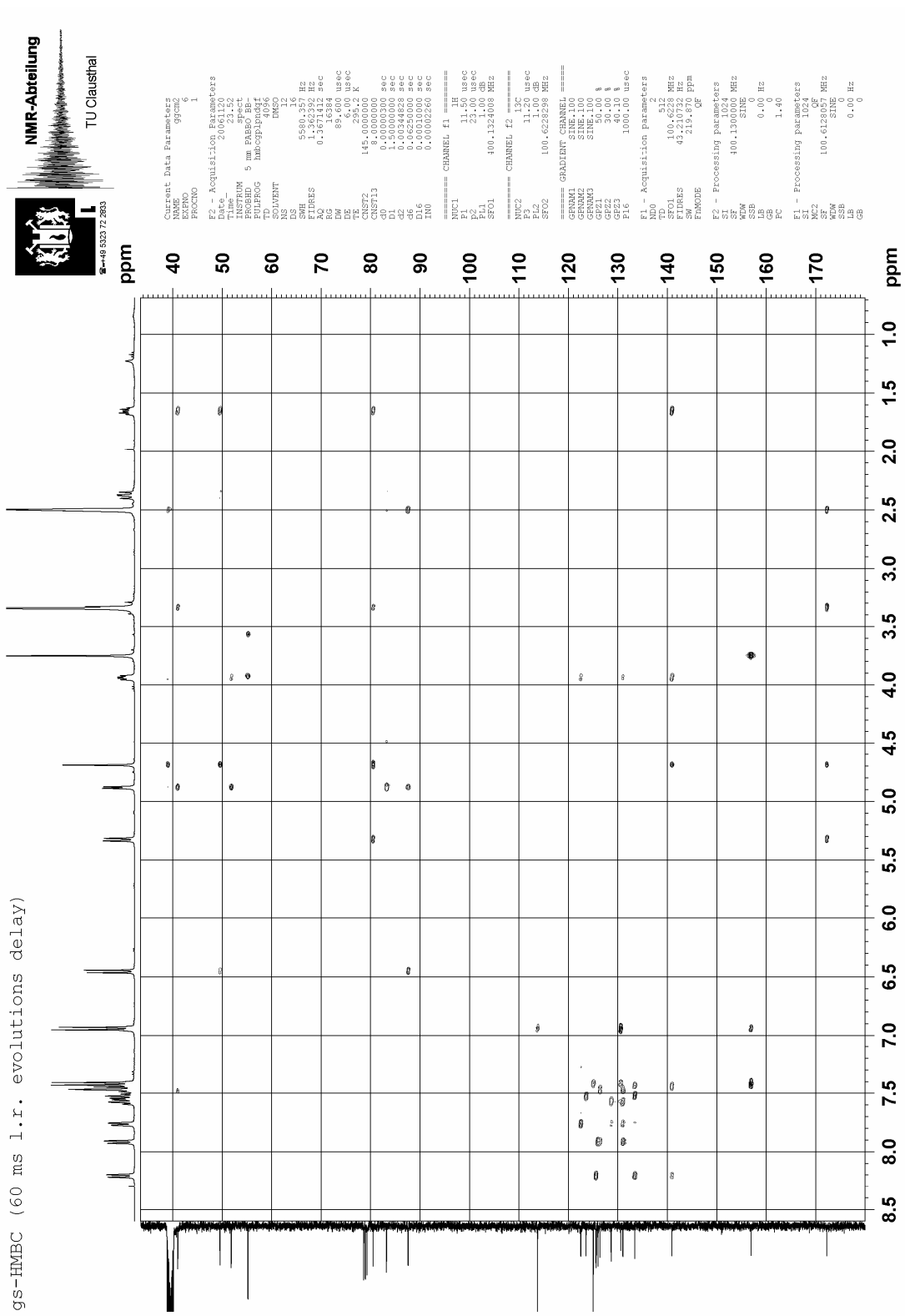
Şekil 6.112 Bileşik 20'nin COSY spektrumu.



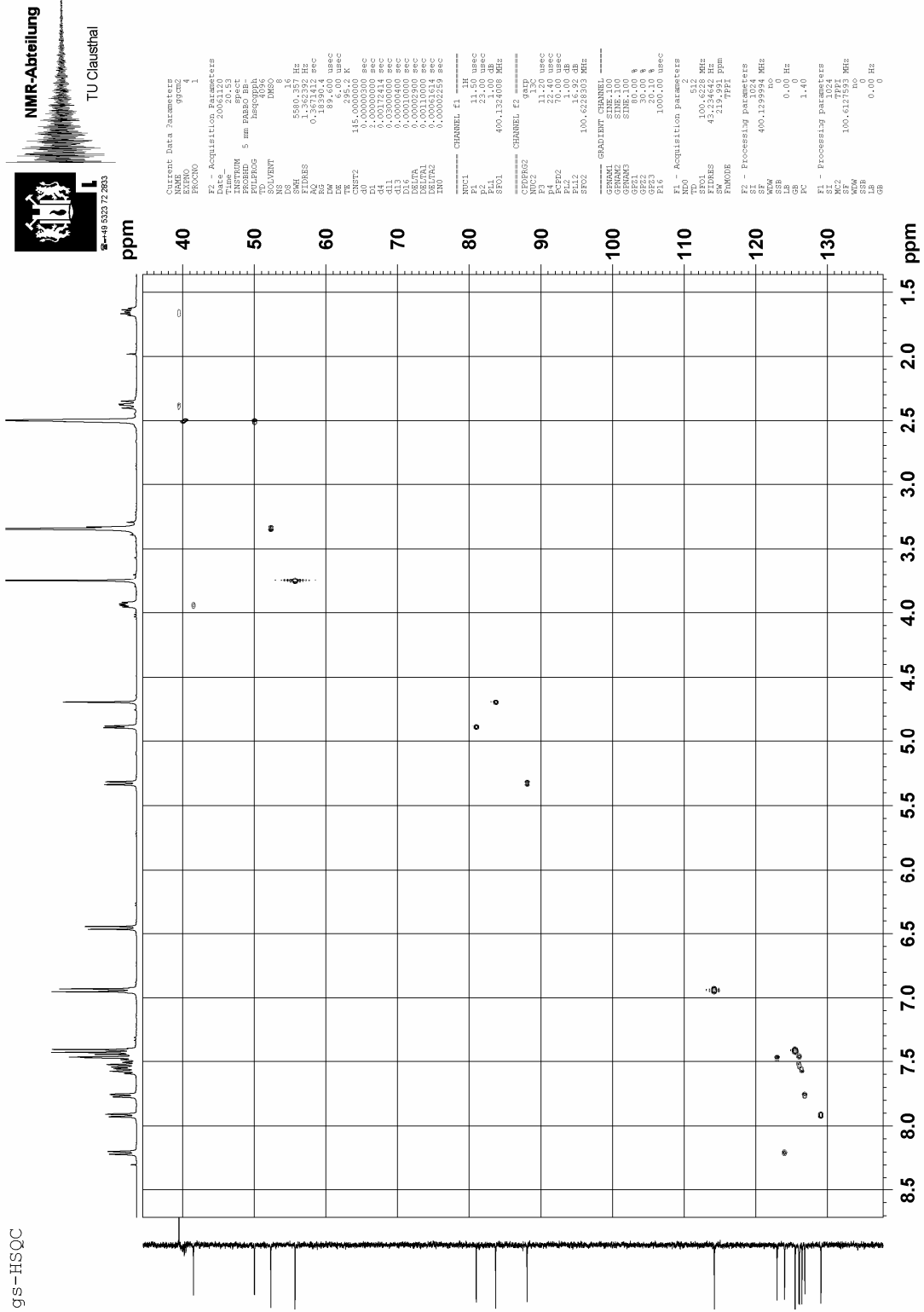
Şekil 6.113 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu ($\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$).



Şekil 6.114 Bileşik 20'nin ^{13}C DEPT spektrumu.

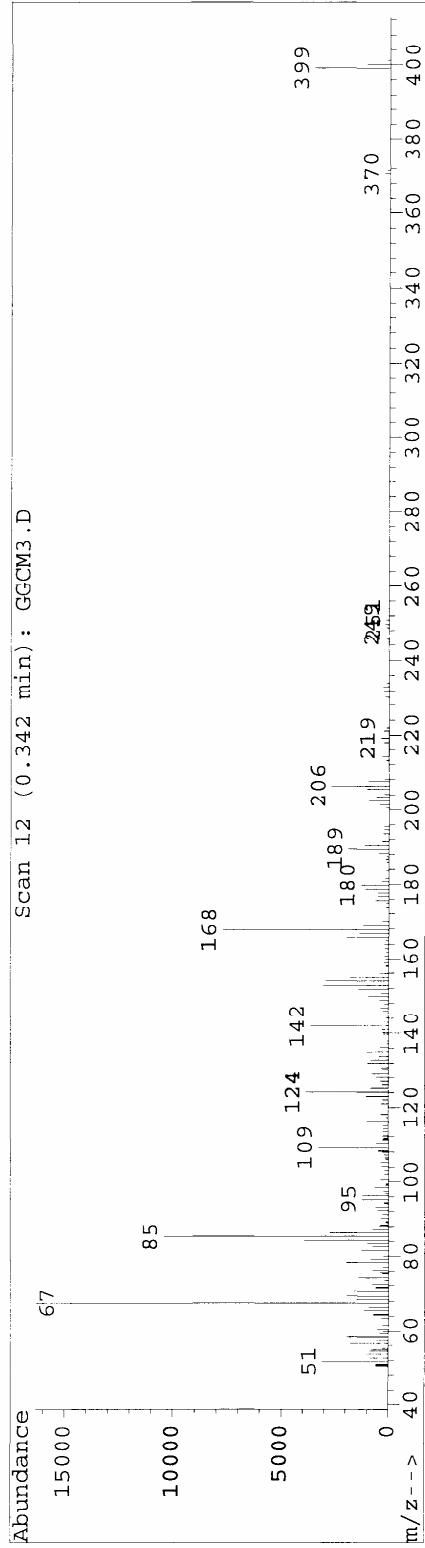
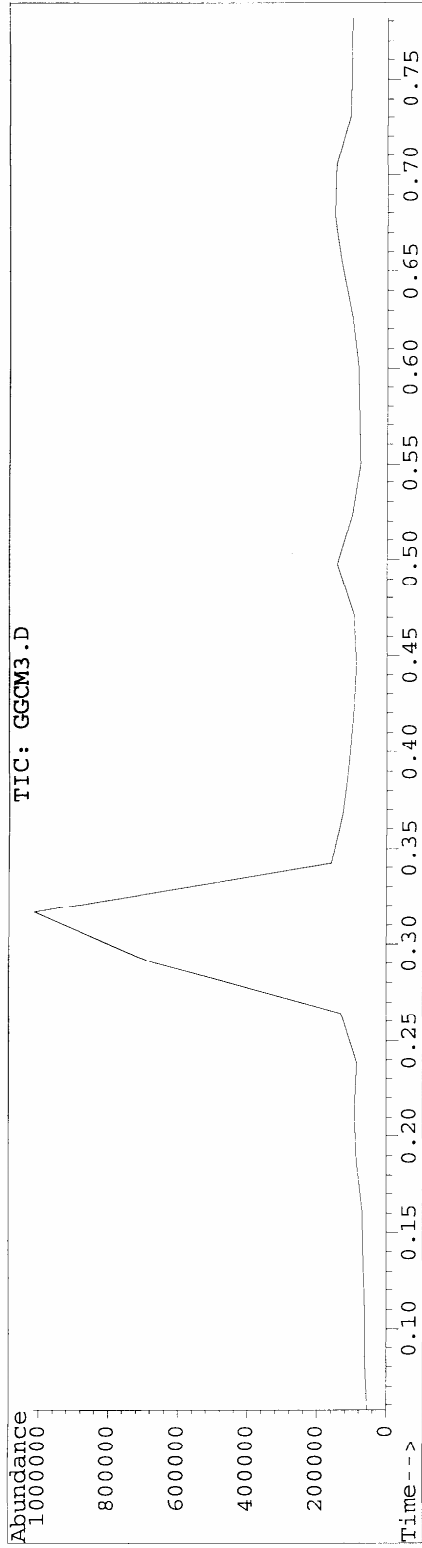


Şekil 6.115 Bileşik 20'nin HMBC spektrumu.



Şekil 6.116 Bileşik 20'nin HSQC spektrumu.

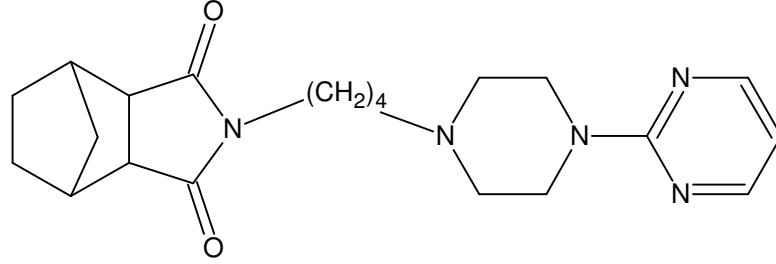
File : C:\HPCHEM\1\DATA\GGCM3.D
 Operator : claudia
 Acquired : 18 Dec 86 2:43 pm using AcqMethod DCP_S2
 Instrument : 5989x - O
 Sample Name: 99 cm 3
 Misc Info : soll m/z = 385
 Vial Number: 1



Şekil 6.117 Bileşik 20'nin GC MS spektrumu.

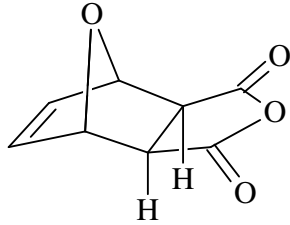
7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Geçmişten günümüze incelediğimizde, N-substitue imidlerin çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği birçok örneğe rastlamak mümkündür. Dendritik imidlerin antitümör bileşikler sınıfına dahil olmasını (Brana vd., 2001) tandospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron gibi bisiklik imidlerin psiko ve nörotik uygulamaları takip etmiştir (Kossakowski vd., 2001).

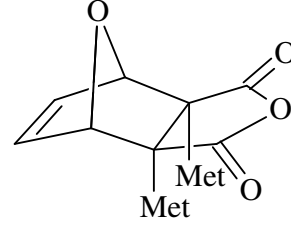


Tandospiron

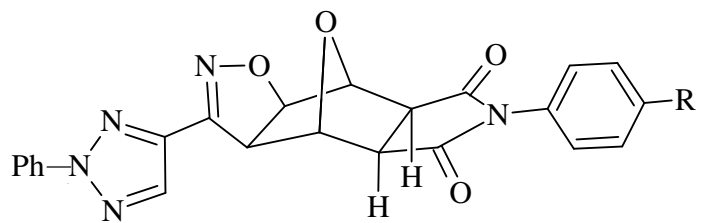
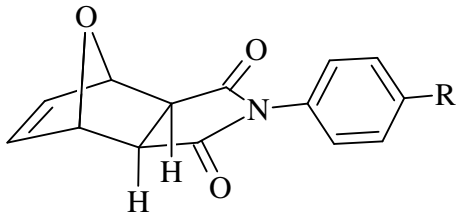
Cantharidin ve 5,6-dihidronorcantharidin'in başta anti-tümör uygulamaları olmak üzere geniş bir farmakolojik aktivite göstermeleri değişik analogları üzerine çalışmaları yoğunlaştırmış bu da bisiklik imidlerin daha gündemde olmasını sağlamıştır (Li-Ping vd., 2005).



Cantharidin

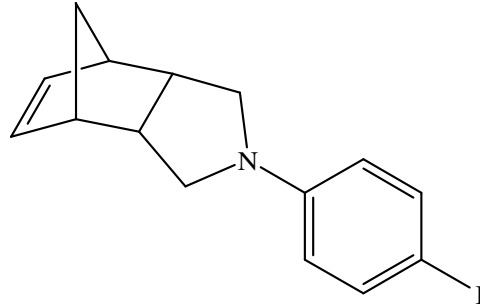


5,6-Dihidronorcantharidin



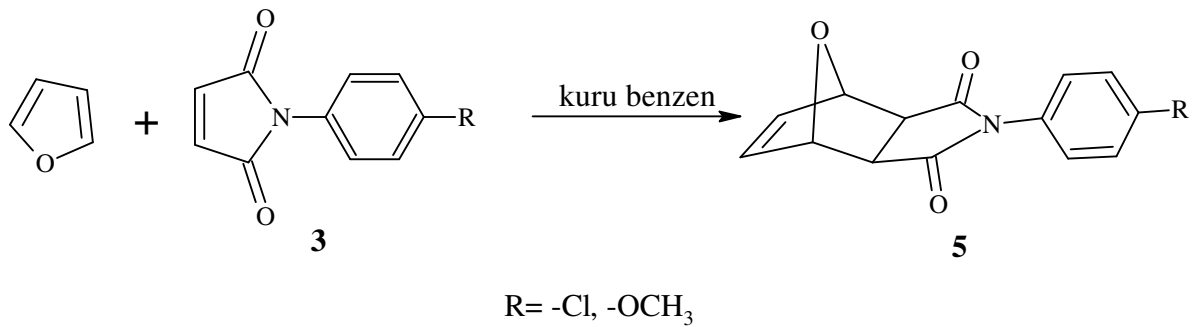
İmid analoglar

Diğer taraftan imidlerin LiAlH_4 ve NaBH_4 varlığında indirgenmeleri bilinen yöntemlerdir. İmid karbonillerinin LiAlH_4 ile indirgenerek, analjezik, psikotropik, yüksek tansiyon (hipotansiyon) başta olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiği saptanmıştır. (Rice vd., 1968; Masahiro, 1980; Ciganek vd., 1993; Kas'yan, 2002).



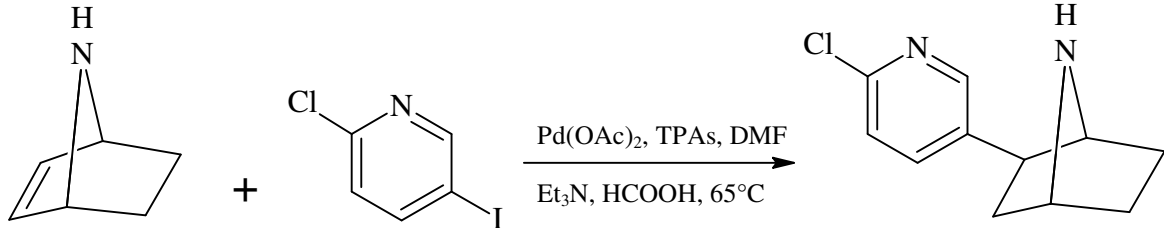
Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, çalışmamızda başlangıç maddeleri olarak, trisiklik imid bileşikleri, N-(4-metoksifenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-ekzo-2,3-dikarboksimid (Bileşik **5**) ve N-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-ekzo-2,3-dikarboksimid (Bileşik **6**) seçilmiş ve kaynak verilerinden yararlanılarak farklı yöntemlerle hazırlanmışlardır. Bu bileşikler ile ilgili yapılan kaynak araştırmalarında *exo* ve *endo* türevlerine rastlanmıştır (Rulisek vd., 2005).

Öncelikle, N-(4-metoksifenil)maleimid (Bileşik **3**) ve N-(4-klorofenil)maleimid (Bileşik **4**) mikrodalga yöntemiyle çok kısa zamanda ve yüksek verimlerle sentezlenmiş ve ardından furan ile [4+2] siklokatalım reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



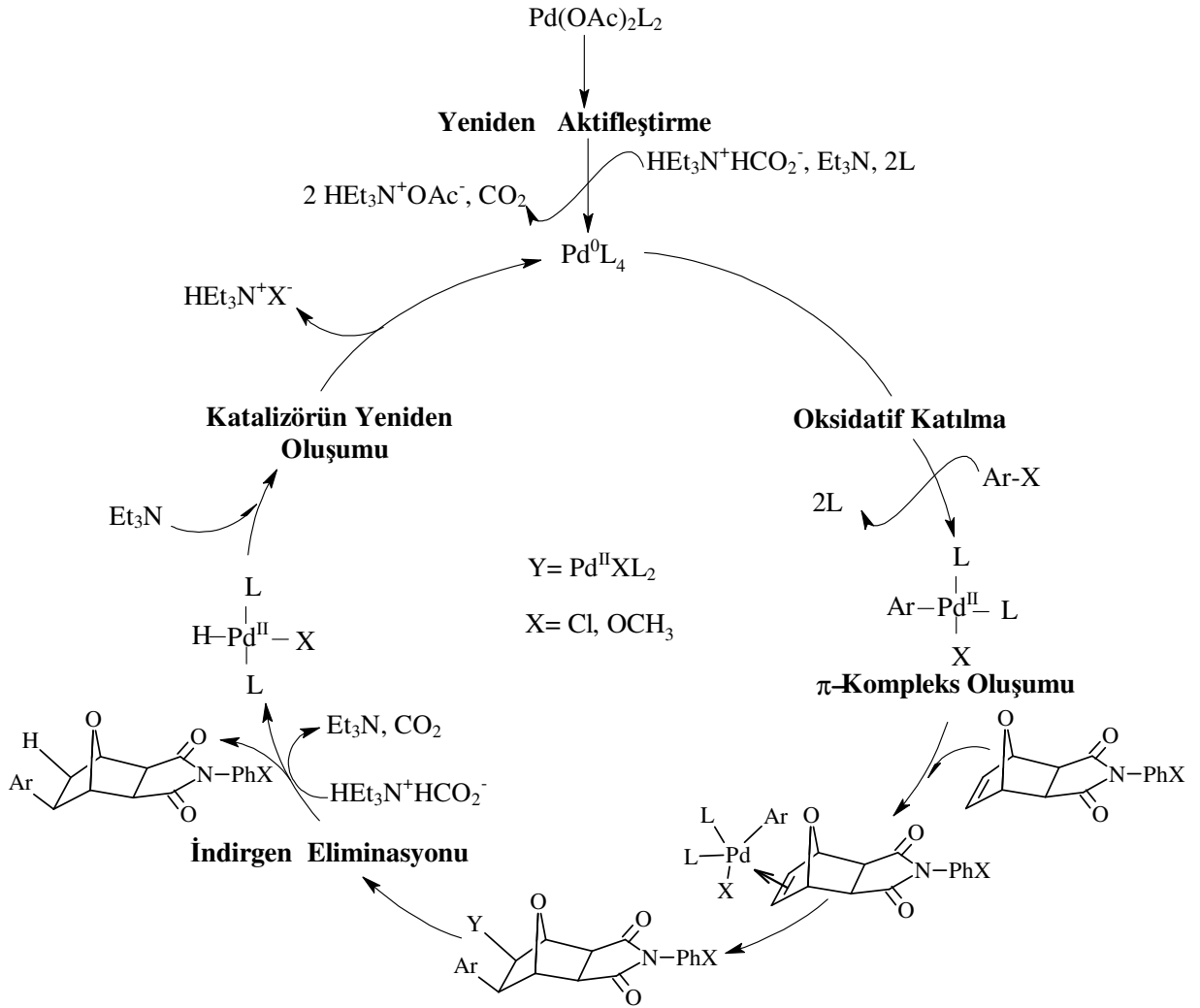
Alkenlerin Heck reaksiyonları, yeni bir karbon-karbon bağ oluşumuna yol açtığı için 1972'den günümüze dek güncelliğini korumaktadır. Bu konuda çeşitli alkenik yapılarla ilgili sayısız örnek ve derleme bulunmaktadır (Beletskaya vd., 2000). Ancak, paladyum katalizörlüğünde

gerçekleştirilen ve son yıllarda Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizimde dahil olduğumuz grubu (Kaufmann, D.E., 1997, 1999, 2002; Yolaçan, 2003; Göksu, 2004; Gül, 2005; Çıklaiblikçi, 2006; Ocal, 2005) tarafından çalışılan indirgen Heck reaksiyonları ile ilgili çalışmalar kaynaklarda, epibatidin ve analoglarının sentezlenmesiyle sınırlıdır:



Hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle, paladyum katalizörlüğünde hidroarilasyon ile arillendirme, alkenik sistemleri arilalkanik yapılara tek aşamada çevirmektedir. Bilinen örneklerdeki çalışmalarda trifenilfosfin ligand oluşturucu olarak kullanılırken bu çalışmalarda daha iyi verimler verebileceği düşünülen trifenilarsin denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Diğer taraftan, domino-Heck reaksiyonları da alkinik yapıların aril gruplarının yanı sıra sistemde yer almasını sağlamakta ve özellikle doğal ürünlerin sentezinde ara ürün aşamaları olarak kullanılma potansiyeli doğmaktadır.

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



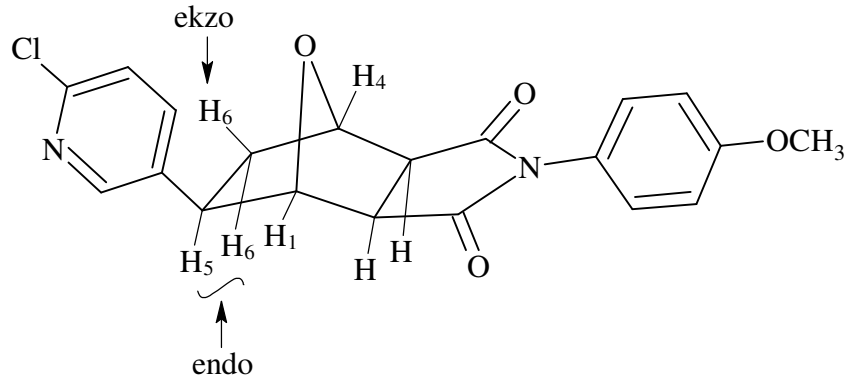
Bu reaksiyonlar sonucunda altı yeni trisiklik imid sentezlenmiştir. Alkenik imidlerde moleküldeki simetri nedeniyle, arillendirme türevleri, tek izomer şeklinde stereoselektif olarak ele geçmiştir. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun n-hekzan/etil asetat karışımlarından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

Bileşik **5** ve **6**'dan türeyen ve kromatografik çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen indirgen Heck ürünlerinin (**7-12**) FTIR spektrumları (s.92, 99, 106, 118, 125, 132) incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- yada hetaril grubun etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının azalıp, aromatikliğin arttığını gösteren monosubstitue ve disubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

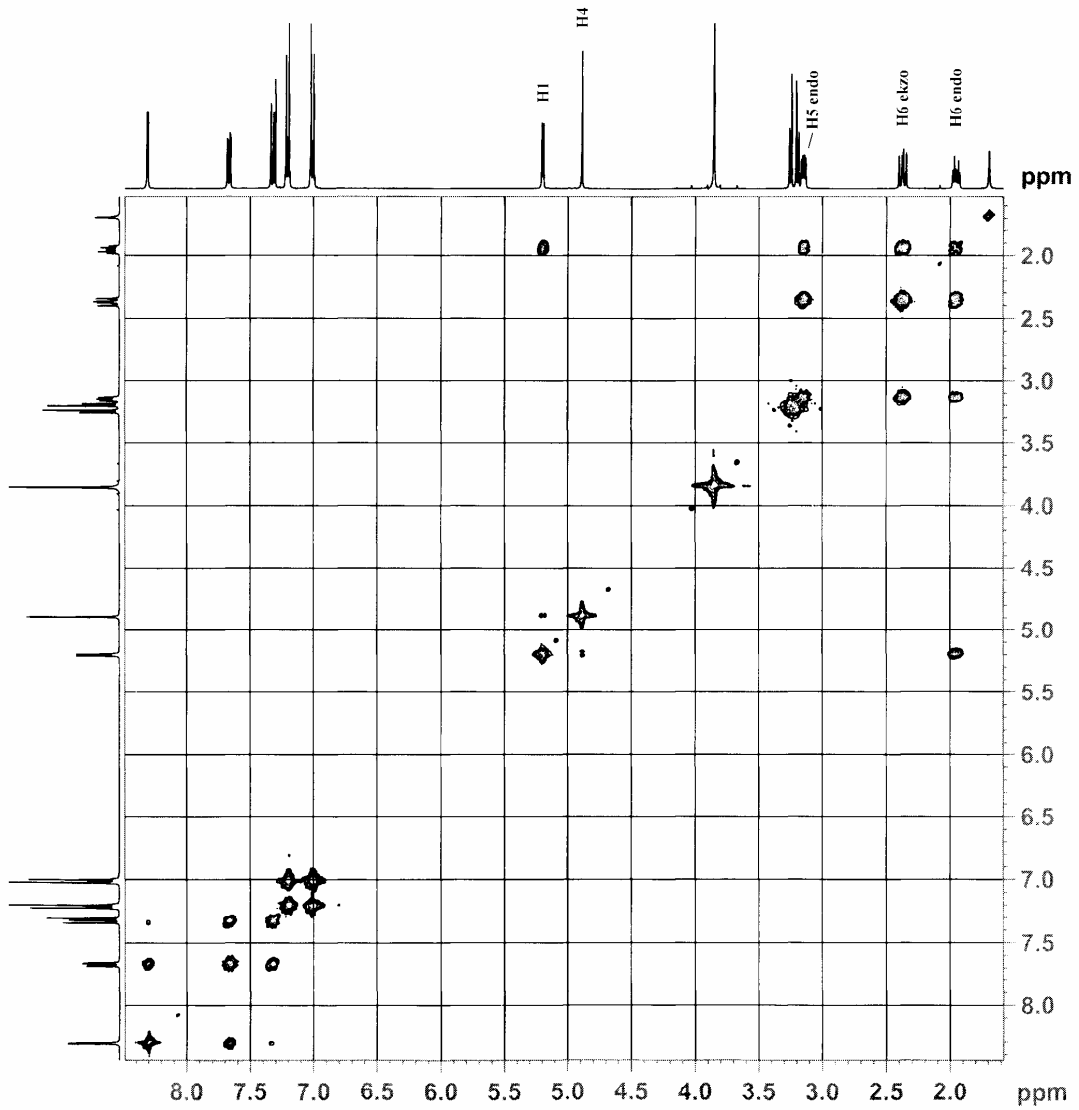
Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri (s.76, 83) ele alındığında, Bileşik **5** ve **6**'nın simetrik yapısı nedeniyle singlet olarak gözlenen çifte bağa özgü kimyasal kaymaların (6.49 ve 6.55 ppm) hidroarilasyon sonucu yok oldukları gözlenmiştir.

Aynı zamanda moleküldeki simetriye bağlı olarak alkenik imidlerde köprü protonları aynı kimyasal kayma değerlerine sahipken (sırasıyla 5.31 ve 5.37 ppm) indirgen Heck ürünlerinde simetrisinin aril- yada hetarilsubstituenti nedeniyle bozulmasına bağlı olarak farklı yerlerde rezonans olmaktadır.

Köprü protonlarının ayrımı HSQC ve COSY ile yapılmıştır. Köprü karbonuna komşu CH_2 karbonu (aşağıya doğru (-)) DEPT ile tespit edildikten sonra HSQC ile $-\text{CH}_2-$ protonlarının yeri bulunmuş ve COSY yardımı ile de bu protonların köprü protonlarından sadece biri ile etkileştiği (H_1) görülmüştür ve bu protonun komşu köprü protonu olmayıp uzak mesafe etkileşimine izin veren geometri sebebiyle (W-bağlanması, Balcı, 2005) diğeri olduğu gözlenmiştir. Yani H_1 , $\text{H}_{6\text{-endo}}$ ile etkileşmektedir. CH_2 protonlarının *endo-ekzo* ayrımı ise COSY yardımıyla saptanmış, aril(hetaril) substituentine sahip protonla *trans* geminal etkileşebilen *ekzo*, köprüyle *trans* durumu sebebiyle etkileşebilen ise *endo* olarak adlandırmamıza sebep olmuştur. *5-endo* protonunun H_1 ile etkileşmediği COSY'den de belirlenmiştir. Örnek olarak verilen bileşik **9**'un spektrumunda görülmektedir:

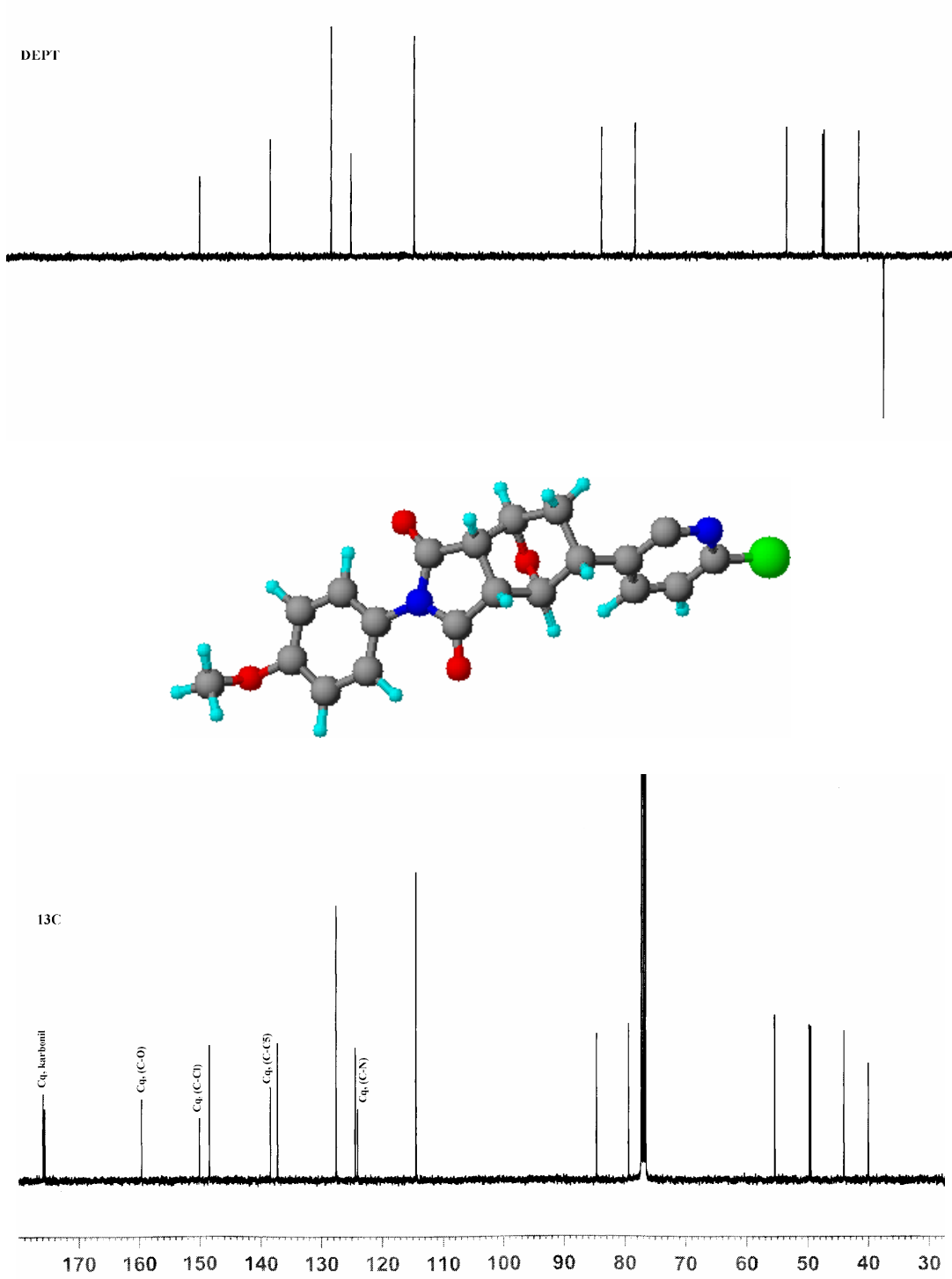


COSY



Bütün bunlara ilaveten, bileşik 7-12'nin ¹³C NMR spektrumlarında (s.94, 101, 110, 120, 127, 134) CH₂ karbonları, CH karbonları ve kuaterner karbonlar DEPT ve HSQC' den yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Kuaterner karbon atomlarının hangisinin azot atomuna ve hangisinin halkaya substitue durumda olduğunun tespiti yapıya elektronik etkilerinin farklılığına da bağlı olarak tüm karbonların protonlarla etkileşiminin ayrıtısının verildiği HSQC ile saptanmıştır:

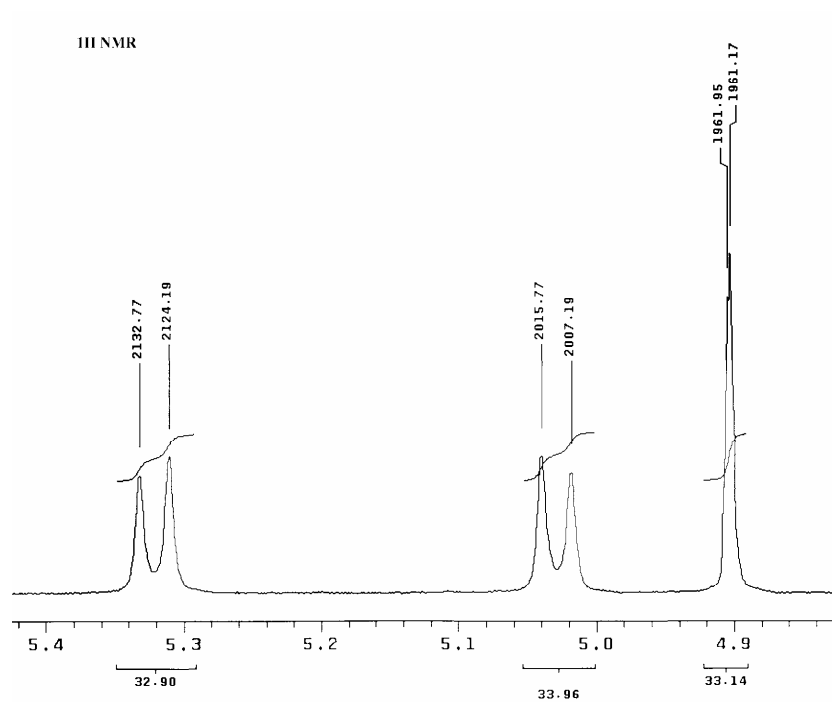
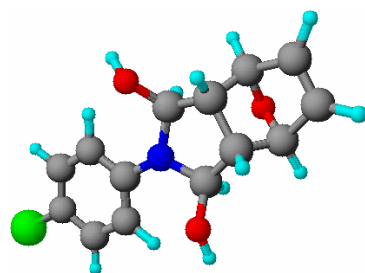
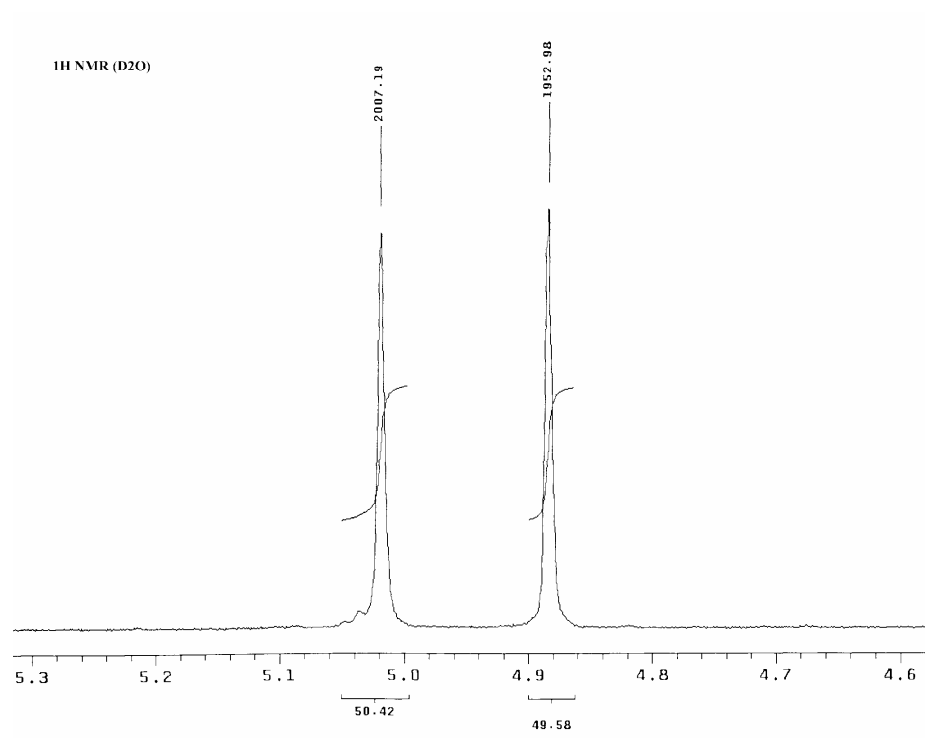


Bileşik 7-12'nin GC-MS spektral analizleri (s.95, 102, 114, 121, 128, 135) ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Buna ek olarak yaptırılan elemental analiz sonuçları yapıların doğruluklarını ispatlamaktadır.

İndirgen Heck reaksiyonlarını takiben; bileşik 5 ile 4-kloroiyodobenzen ve fenilasetilen kullanılarak yapılan domino-Heck ürünüde (Bileşik 13) ise bağlanan fenil ve etinil substituentlerinin birbirine yakın olan kaydırma etkisi sebebiyle köprü protonlarının birbirine yakın kimyasal kayma değerinde olduğu yapılan ^1H NMR çalışmasında (s.141) saptanmıştır. Ayrıca, C_6 da yer alan *exo*-protonun yok olmasıyla H_1 köprü protonunun W etkileşimi ortadan kalkmakta ve singlet olarak rezonans olmaktadır. ^{13}C NMR spektrumunda (s.143) yer alan ve kaynaklarca da desteklenen alkinik karbonlar sırasıyla 86.88 ve 86.97 ppm de yer almaktadır. Bu da yapıya fenilasetilenin bağlandığını göstermektedir. GC-MS analiz sonucunda (s.147) da moleküler iyon piki saptanmıştır.

Bileşik 6'nın iyodobenzen ve trimetilsililasetilen ile gerçekleştirilen domino Heck reaksiyonunda (bileşik 14) da benzer sonuçlar alınmıştır. Fenil ve asetilenin kimyasal alan etkileşimlerinin yakın olması nedeniyle yapı simetrik özellik kazanmış ve köprü protonları aynı yerde rezonans (5.13-5.14 ppm) olmuşlardır (s.152). Silisyuma bağlı metil protonları (0.08 ppm) ve karbonu (-0.47 ppm) hem ^1H NMR hem de ^{13}C NMR analizlerinde kaynaklarda belirtildiği gibi en yukarı alanda gözlenmiştir (Poli G. vd., 2000). Bu da yapıya silil grubunun bağlandığını göstermektedir. Bunu takiben yapılan GC-MS çalışmaları (s.158) molekülün doğruluğunu ispatlamaktadır.

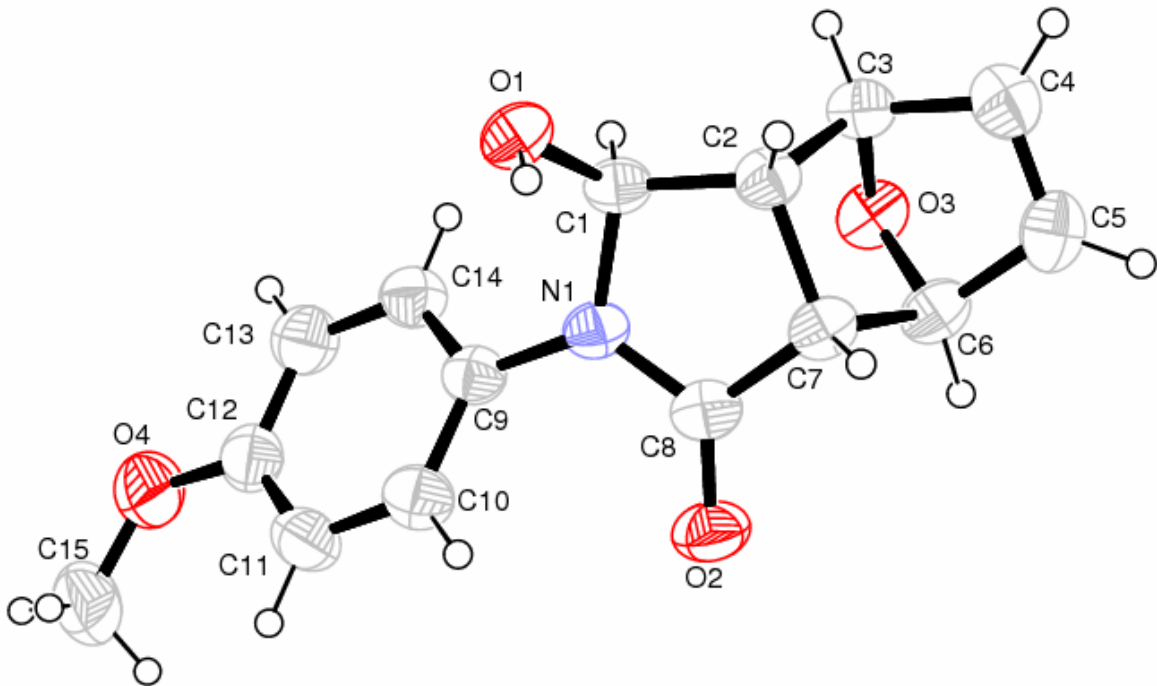
Trisiklik alkenlerin LiAlH_4 ile yapılan indirgenmelerinde eterik yapının etkisi nedeniyle çeşitli güçlükler yaşanmıştır. Sıcaklık gibi faktörler değiştirilerek bir dizi çalışma yapılmıştır. Bileşik 5'in oda sıcaklığındaki indirgenmesi sonucu beklenmeyen ürün, pirol bileşiği (bileşik 15) ele geçmiştir. Bileşik 6'nın LiAlH_4 ile $-21\text{ }^\circ\text{C}$ de yapılan indirgenme reaksiyonundan bileşik 16 izole edilmiştir. Aslında tamamen OH gruplarının indirgenmesi beklenirken tam indirgenme gerçekleşmemiştir. Bileşik 16'nın yapısını tayin için yapılan spektroskopik çalışmalarda, FTIR'da (s.174), 3400 ve 3361 cm^{-1} de OH bandının bulunduğu ve buna karşılık karbonil bandlarının kaybolduğu, proton nmr'ında (s.175, 176) D_2O ile yok olan 5.02-5.05 ppm de ve simetrik yapı nedeniyle 2 eşdeğer protona karşılık gelen bir dublet gözlenmiştir. ^{13}C nmr'ında (s.177) sırasıyla 83.38 ve 90.82 ppm de OH'ın bağlı olduğu karbon pikleri bulunmaktadır:



İzoindolinik alken bileşiği olan **16**'nın 4-kloroiyodobenzen ile gerçekleştirilen indirgen Heck reaksiyonundan bileşik **17** elde edilmiştir. Ortamdaki formik asid etkisiyle OH grupları dehidratasyona uğramış ve tam indirgenme gerçekleşmiştir. Bileşik **17**'nin FTIR spektrumunda (s.182) OH gruplarının yer almaması ve yine proton nmr'da (s.87) başlangıç maddesinde yer alan dublet OH pikinin yok olması, buna karşılık CH₂ protonlarının artması yapıyı desteklemektedir. Üç metilen grubundan azota bağlı metilen protonlarının daha aşağı alanda rezonans olması ve kaynaklarca da (Balcı, 2000) desteklenen kendilerine özgü kimyasal kayma değerlerini (2.87-3.67 ppm) göstermesi yapıların izoindolin türevleri olduğunu kanıtlamaktadır. DEPT ile yapılan çalışmada (s.186) üç metilen karbonunun bulunması da yapının doğruluğunu göstermektedir

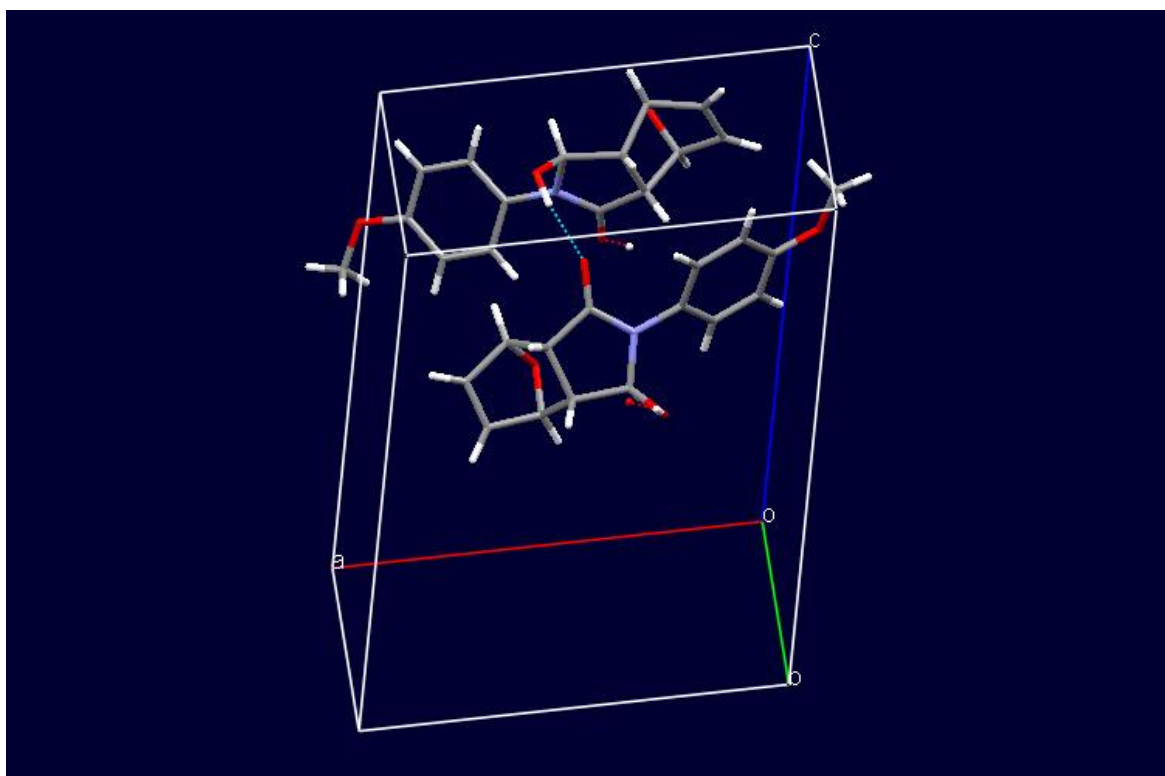
Bütün bunlara ilaveten yapılan GC-MS çalışmasında (s.189) moleküler iyon piki de saptanmıştır.

LiAlH₄ ile yapılan indirgenmelerde karşılaşılan güçlükler nedeniyle NaBH₄ ile de çalışmalar başlatılmıştır. En iyi sonuçlar +5 °C'de alınmıştır. Bileşik **5**'in indirgenmesiyle yüksek verimle (%84) bileşik **18** elde edildi FTIR spektrumunda (s.194) 3347 cm⁻¹ de OH bandının yanı sıra 1672 cm⁻¹ de C=O geriliminin yer alması yapının doğruluğunu göstermektedir. Buna ilaveten yapılan NMR, COSY ve D₂O çalışmaları yapıyı tamamen aydınlatmaktadır. X-RAY çalışması sonucu stereo yapısı da saptanmıştır ve NMR yorumlarında saptadığımız yapıyla birebir eş olduğu kanıtlanmıştır:

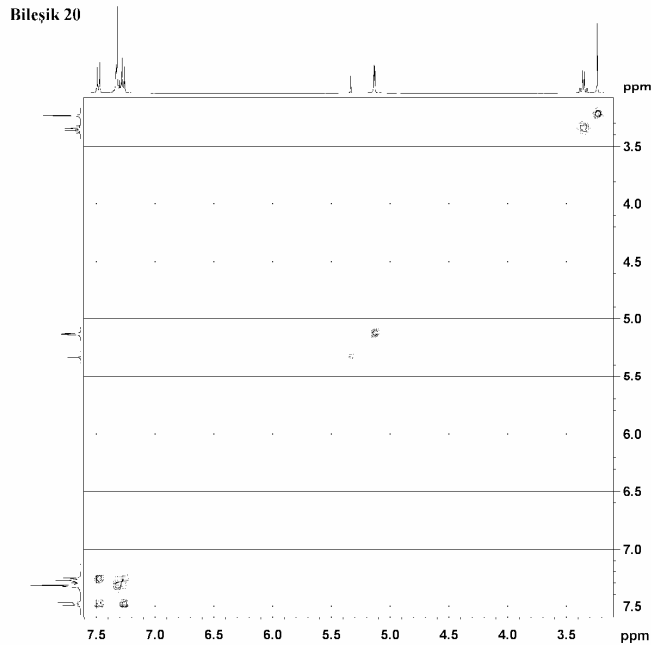
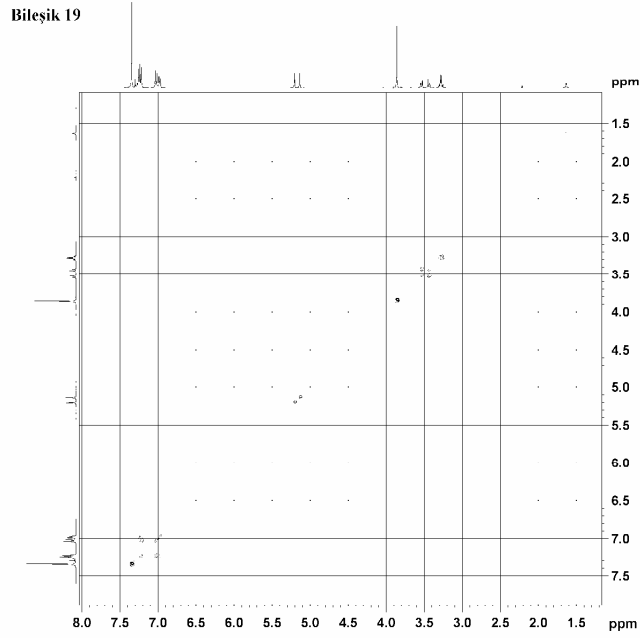


Crystal Data

Formula	$C_{15}H_{15}NO_4$		
Formula Weight	273.28		
Crystal System	Monoclinic		
Space group	P21/c		
a, b, c [Angstrom]	1.2076(11)	8.4910(7)	14.1867(15)
alpha, beta, gamma [deg]	90	99.457(8)	90
V [Ang**3]	1331.7(2)		
D(calc) [g/cm**3]	1.363		
Mu(MoKa) [/mm]	0.100		
F(000)	576		



Bileşik **18** simetrik bir molekül olmadığı için 1-iyodonaftalen ile gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonu sonucu iki izomer madde, bileşik **19** ve **20** elde edilmiştir. Naftil grubunun bağlı olduğu pozisyonu saptamak için COSY sonucundan yararlanılmıştır:



Sonuç olarak, biyolojik aktivite gösterebilecek potansiyele sahip olma özelliğiyle bilime katkıda bulunabilecek on altı yeni madde sentezlenmiştir. Bu maddelerin yapıları elemental analiz çalışmaları ile desteklenmiş ve sonuçların hesaplanan değerlerle uyum içinde olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Allen, S. E. ve Skoog, F., (1952), "Stimulation of Seedling Growth by Seed Treatments with N-Phenyl Succinimide Derivatives", *Plant. Physiol.*, 27: 179.
- Amagat, P., (1941), "Traite de Chemie Organique", vol.XIII, V. Grignard, Ed., Mason, 502-521.
- Amatore, C., Jutand, A., (2000), "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", *Acc. Chem. Res.*, 33: 314-321.
- Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A., (2001), "Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)₂ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", *Organometallics*, 20: 3241-3249.
- Anderson, W. K. ve Milowsky, A. S., (1985),"A Retro-Diels-Alder Synthesis of 3-Pyrrolines", *J. Org. Chem.*, 50: 5423-5424.
- Andersson, C. M.; Hallberg, A., (1989), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy 1,3-Dienes", *J. Org. Chem.*, 54: 1502-1505.
- Arcadi, A., Cacchi, S. ve Marinelli, F., (1989), "Palladium-Catalysed Coupling of Aryl and Vinyl Triflates or Halides with 2-Ethynylaniline: An Efficient Route to Functionalized 2-Substituted Indoles", *Tetrahedron Lett.*, 30: 2581-2584.
- Balcı, M. (2000), Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi, 1. Baskı, METU Press, Ankara.
- Balog, A., Salvati, M. E., vd., (2004), "The Synthesis and Evaluation of [2.2.1]-Bicycloazahydantoin as Androgen Receptor Antagonists", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 6107-6111
- Beletskaya, IP., Cheprakov, A. V., (2000) "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis", *Chem. Rev.*, 100(8): 3009-3066.
- Beller, M., Riermeier, T. H., Stark, G., (1998), "Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1: 208-236.
- Brana, M. F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S. ve Barlozzari, T. (2001), "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11: 3027-3029.
- Brase, S., Meijere, A., (1998), "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 99-166.
- Brown, J. M., Hii, K. K., "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", (1996), *Angew. Chem., Int. Ed.*, 35: 657-659.
- Cabri, W., Candiani, I., Bernandinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R., (1991), 'Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects', *J. Org. Chem.*, 56: 5796.

- Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A., Santi, R., (1992), "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *J. Org. Chem.*, 57: 3558-3563.
- Cabri, W., Candiani, I., (1995), "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Acc. Chem. Res.*, 28: 2-7.
- Catellani, M. ve Chiusoli, G. P., (1988), "Palladium(II) and Palladium(IV) Complexes as Intermediates in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions", *J. Organomet. Chem.*, C27-C30:346.
- Ciganek, E. ve Square, K., (1993), "Hydroisoindolines and Hydroisoquinolines as Psychotropic", United States Patent, 5: 216,018
- Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R., Wong, C., (2000), "Catalysis from A to Z", *A Concise Encyclopedia*, Wiley-VCH, Weinheim.
- Crews, P., Rodriguez, J., Jaspars, M., (1998), "Organic Structure Analysis", Oxford University Press, New York.
- Cuong et al., "Phenylmaleimides," (1969), CA 74, No: 31036y, USPTO, P/N 4,125,398.
- Çıklaiblikci, İ., (2006), "Bazı Domino Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları ve Yeni İzindolinler", Adli Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Dave, H. R., Prithcard, J. G. ve Hargreaves, M. K., (1970), "Cyclic Carboxylic Monoimides", *Chem. Rev.*, 70: 439-468.
- Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K. K., Brown, J. M., (1998), "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", *Tetrahedron Lett.*, 39: 3229-3232.
- 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.
- Faigl, F., Fogassy, K., Thurner, A., Toke, L., (1997), "Competition and Co-Operation Between *ortho* Directing Groups and Activating Agents: Regioselective Metallation of 1-(Methoxyphenyl)pyrroles", *Tetrahedron*, 53: 4883-4888.
- Fauvarque, J. F., Pfluger, F., Troupel, M., (1981), "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *J. Organomet. Chem.*, 208: 419-427.
- Fieser, L. F. ve Fieser, M., (1967), "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons Inc., New York, Vol.I: 584.
- Fujiwara, N., Ueda, Y., Ohashi, N., (1996), "Synthesis of New TNF- α Inhibitor and Their Biological Properties.", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(7): 743-748.
- Gresham, T. L., Jansen, J. E., Shaver, F. W., Frederick, M. R., Fiedorek, F. T., Bankert, R. A., Gregory, J. T., Bears, W. L., (1952), "Propiolactone. XIII. Reactions with Sodium Nitrite, Sodium Dithionite, Sodium Cyanide, Sodium Thiocyanate, Sodium Succinimide and Aryl Sulfinic Acids and Their Salts", *J. Am. Chem. Soc.*, 74(7): 1323-1325.
- Göksu, G., (2004), "N-Fenilbisiklo 2.2.1 hept-5-en-2,3-dikarboksiimid Bileşiminin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adli Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Gül, M., (2005), "N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Heck, R. F., (1982), "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In *Org. React. (N.Y.)*, 27: 345-390.

Hay, L. A., Koenig, T. M., Ginah, F. O., Copp, J. D., Mitchell, D., (1998), "Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Propiolamides", *J. Org. Chem.*, 63(15): 5050-5058.

Horii, Z., Iwata, C., Tamura, Y., (1961), "Reduction of Phthalimides with Sodium Borohydride", *J. Org. Chem.*, 26(7): 2273-2276.

Hubert, J. C., Wunberg, JBPA. ve Speckamp, N. W., (1975), "NaBH₄ Reduction of Cyclic Imides", *Tetrahedron*, 31: 1437-1441.

Huckel, W., Muller, H., (1931), *Chem.Ber.*, 64B.

Jeffery, T., Liebeskind, L. S., (1996), "Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis", In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Ed., Jai Press: Greenwich, 5.

Kasahara, A., Izumi, T. and Fukuda, N., (1977), "The Palladium-catalyzed Phenylation of Enol Esters with Iodobenzene", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50: 551.

Kiewel, K., Tallant, M., Sulikowski, G. A., (2001), "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", *Tetrahedron Lett.*, 42: 6621-6623.

Kishikawa, K., Naruse, M., Kohmoto, S., Yamamoto, M. ve Yamaguchi, K., (2001), "Investigation of Arene-Arene Interaction in Stereoselective MCPBA Epoxidation", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 462-468

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

Kulagowski, J. J., Curtis, N. R., Swain, C. J., Williams, B. J., (2001), "Stereocontrolled Syntheses of Epimeric 3-Aryl-6-phenyl-1-oxa-7-azaspiro[4.5]decane NK-1 Receptor Antagonist Precursors", *Org. Lett.*, 3(5): 667-670.

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

Li-Ping Deng, Fang-Ming Liu, Hou-Yong Wang, (2005), "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with potential Antitumor Activities", *J. Heterocyclic Chem.*, 42: 13-18.

Litke, A. F., Fu, G. C., (2002), "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41: 4176-4211.

Livingstone, S. E., (1973), "Palladium", *Comp. Inorg. Chem.*, 3, 1163-1189, 1274-1329.

Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M., Åkermark, B., (1999), "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18: 970-975.

- Masahiro, T., (1980), "3,6-Endomethylene-Delta-1,2,3,6-Tetrahydrophthalimide Derivates" Japanese Patent, 55024127
- Menon, K. N., Simonson, J. L., (1929), *J. Chem. Soc.*, 302.
- Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T., Noyori, R., (1980), "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and its use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)Acrylic Acids", *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 7932-7934.
- Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E., (1997), "Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent", *Chem. Ber./Recueil*, 130: 1327-1331.
- Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E., (1999), "Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2. Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs", *Synlett*, 1: 114-116.
- Obniska, J., Lesyk, R., Atamanyuk, D., Kaminski, K., (2005), "Synthesis and Anticonvulsant Activity of a Series of N-Substituted Bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximides", *Acta Pol. Pharm.*, 62(3): 213-219.
- Olofsson, K., Larhed, M., Hallberg, A., (2000), "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of N,N-Dialkylallylamines", *J. Org. Chem.*, 65: 7235-7239.
- Oswal, L. S., Sarkar, S. N., Bhandari, K. V., Oza, B. H., Patel, B.C., (2004), "Synthesis, Characterization and Thermal Properties of Copoly (maleimide-methylmethacrylate), Terpoly(maleimide-methylmethacrylate-acrylic acid), Terpoly(maleimide-methylmethacrylate-methylacrylic acid)", *Iranian Polymer Journal*, 13(4): 297-305.
- Ozawa, F., Ito, T. ve Yamamoto, A., (1980), Mechanism of Thermal Decomposition of trans-Diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric Effects of Tertiary Phosphine Ligands on the Stability of Diethylpalladium Complexes", *J. Am. Chem. Soc.*, 102(21): 6457-5463.
- Ozawa, F., Kubo, A., ve Hayashi, T., (1991), "Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates", *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (4): 1417-1419.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981), "Purification of Laboratory Chemicals", Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A., (2000), "Palladium in Organic Synthesis: Fundamental Transformations and Domino Processes", *Tetrahedron*, 56: 5959-5989.
- Rice, M., Leonard, B. Y., Charles, H., Grogan, Emet Reid, (1953), "Hypotensive Agents. Hydrogenated Dialkylaminoalkyl Isoindole Derivates", *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4911-4915.
- Roderick, R. W., (1957), "The "Isomerism" of N-Substituted Maleimides", *J. Am. Chem. Soc.*, 79(7): 1710-1712.
- Rondestedt, C. S., Vogl, O., (1955), "Arylation of Unsaturated Systems by Free Radicals, Arylation of Maleimide by Diazonium Salts", *J. Am. Chem. Soc.*, 77(12): 2313-2315.
- Ruchirawat, S., Namsa-aid, A., (2001), "An Efficient Synthesis of Argemonine, a Pavine Alkaloid.", *Tetrahedron Lett.*, 42(7): 1359-1361.

- Rulisek, L., Sebek, P., Havlas, Z., Hrabal, R., Capek, P., Svatos, A., (2005), "An Experimental and Theoretical Study of Stereoselectivity of Furan-Maleic Anhydride and Furan-Maleimide Diels-Alder Reactions", *J. Org. Chem.*, 70: 6295-6302.
- Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K., (1997), "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53: 7371-7395.
- Shirley, A. D., Gross, H. B., Roussel, A. P., (1954), "Metalation of Pyrrole, 1-Methylpyrrole, and 1-Phenylpyrrole With n-Butyllithium", *J. Org. Chem.*, 20(2): 225-231.
- Smyth, P. G., Nagamatsu, A., Fruton, J. S., (1960), "Some Reaction of N-Ethylmaleimide", *J. Am. Chem. Soc.*, 82(17): 4600-4604.
- Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., (1975), "A Convenient Synthesis of Acetylenes", *Tetrahedron Lett.*, 16(50): 4467-4470.
- Spande, T. F., Garaffo, H. M., Edwards, M. W., Yeh, H. J., Pannell, L., Daly, J. W., (1992), "Epibatidine: A Novel (Chloropyridyl)azabicycloheptane with Potent Analgesic Activity from an Ecuadoran Poison Frog.", *J. Am. Chem. Soc.*, 114(9): 3475-3478.
- Spencer, A., (1982), "Stereochemical Course of the Palladium-Catalyzed Arylation of Disubstituted Activated Alkenes with Benzoyl Chloride", *J. Organomet. Chem.*, 240: 209-216.
- Sporn, M., Roberts, A. B., Goodman, D. S., (1994), "The retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine.", Raven Pres, New York, NY, USA.
- Stille, J. K., Lau, K. S. Y., (1977), "Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition-Metal Complexes", *Acc. Chem. Res.*, 10: 434-442.
- Storsberg, J., Yao, M. L., Ocal, N., de Meijere A. Adam, A. E. W., Kaufmann, D. E., (2005), "Palladium-Catalyzed Reactions, part 5. Palladium-Catalyzed, Stereoselective Rearrangement of a Tetracyclic Allyl Cyclopropane Under Arylation", *Chemical Communication*, (45): 5665-5666.
- Sundermann, A., Uzan, O., Martin, J. M. L., (2001), "Computational Study of a New Heck Reaction Mechanism Catalyzed by Palladium(ii/iv) Species", *Chem. Eur. J.*, 7: 1703-1711.
- Swain, C.J., (1998), "Neurokinin Receptor Antagonists.", *Progress in Medicinal Chemistry*, 35.
- Welton, T., (1999), "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis", *Chem. Rev.*, 99: 2071.
- Yao, M., Adiwidjaja, G. ve Kaufmann, D. E., (2002), 'Two Step Stereoselective of 1,3-Cyclopentadiene', *Angew. Chemie*, 41:3375-3378.
- Yolaçan, Ç., (2003), "Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Doktora Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.
- Zentz, F., Valla, A., Le Guillou, R., Labia, R., Mathot, A. ve Sirot, D., (2002), "Synthesis and Antimicrobial Activities of N-Substitued Imides", *Il Farmaco*, 57: 421-42.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 02.08.1971

Doğum yeri Kilis

Lise 1985-1988 Gaziantep 19 Mayıs Lisesi

Lisans 1990-1996 Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak.
Kimya Bölümü

Yüksek Lisans 1996-1999 Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Doktora 2003-2007 Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı kurumlar

1996-1997 Kilis Milli Eğitim Müdürlüğü Kimya Öğretmeni

1997-1999 KSÜ Araştırma Görevlisi

1999-2002 KSÜ Uzman

2002-2003 KSÜ Araştırma Görevlisi

2003-devam ediyor YTÜ Araştırma Görevlisi (35.Madde)