

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI DOMİNO-HECK TİPİ HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI VE
YENİ İZOİNDOLİNLER**

Kimyager İrem ÇIKLAİBLİKÇİ

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

İSTANBUL, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
ÇİZELGE LİSTESİ	iv
ÖNSÖZ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1 PALADYUM KATALİZLİ HİDROARILASYON VE İLİŞKİLİ SİSTEMLERİN SENTETİK UYGULAMALARI.....	1
1.1 Giriş	1
1.2 Alkinlerin Hidroarilasyonu	1
1.2.1 Stereoseçicilik	1
1.2.2 Regioseçicilik	2
1.2.3 Sentetik Uygulamalar	2
1.2.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi	2
1.2.3.2 Stereoid Türevlerinin Sentezi	4
1.3 Alkenlerin Hidroarilasyonu.....	6
1.3.1 Alkenlerin Asimetrik Hidroarilasyonu	6
1.3.2 Sentetik Uygulamalar	6
1.3.2.1 Epibatidin Analoglarının Sentezi	6
1.3.2.2 (±) Argemonin'in Sentezi	7
1.3.2.3 RAR ve RXR Modülatörlerinin Sentezi	8
1.3.2.4 NK, Reseptör Antagonist Sentezi.....	9
2. İMİDLER	11
2.1 Giriş	11
3. İMİDLERİN SENTEZİ.....	13
3.1 Genel Yöntemler.....	13
3.1.1 Asit ile Amonyagın Uygun Reaksiyonundan.....	13
3.1.2 Asid Halojenürlerle Amonyagın Reaksiyonundan	13
3.1.3 Diesterin Sodyum Etoksit ile Reaksiyonları	13
3.1.4 Amido Esterlerden	13
3.1.5 Monoamidin Amonyum Tuzu yada Diamid ile Reaksiyonundan.....	14
3.1.6 Nitirillerin Kısmi Hidrolizi ile.....	14
3.1.7 Oksidasyon Yöntemleri	15
3.1.8 Alkanlardan İmidin Hazırlanması	15
3.1.9 Karbon Monoksit ile Doymamış Alifatik Amidlerin Reaksiyonundan.....	15
4. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	17
4.1 Halka Açılma Reaksiyonları	17
4.1.1 Alkalilerle Sabunlaşma Reaksiyonları.....	17
4.1.2 Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonları	18

4.1.3	Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler	20
4.1.4	Hipohalojenürlerle Reaksiyonu	22
4.2	N-Hidrojeninde Reaksiyonlar.....	25
4.2.1	Metaller ile İyonizasyon ve Yerdeğiştirme	25
4.2.2	Alkil ve Aril Grupları Tarafından İmidik Hidrojenin Yer Değişmesi.....	25
4.2.3	Alkil Gruplarının Hidroksil veya Amino Grupları ile Substitue Olduğu N-Alkilimidin Hazırlanması.....	27
4.2.4	N-Asetilasyonu	27
4.2.5	İmidik Hidrojenle Aminlerin Reaksiyonu.....	28
4.3	İmidlerle Karbon Substitusyonu	28
4.3.1	Grignard Reaktifiyle İmidlerin Reaksiyonu.....	28
4.3.2	Fosfor Halojenür ve Sülfürlerle Reaksiyonlar	30
4.3.3	Halojenlerle Reaksiyonları.....	30
4.3.4	Bir Aromatik Grup İçeren İmidin Nitrolanması.....	30
4.4	Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları.....	30
4.5	Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları.....	31
4.6	İmidlerin İndirgenmesi.....	35
4.6.1	Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi.....	35
4.6.2	1,8-Naftalimid ve N-Metil Türevlerinin İndirgenmesi.....	35
4.6.3	Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri	35
5.	FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ.....	37
5.1	Manyetik Rezonans	37
5.1.1	İmidlerin Proton Nükleer Magnetik Rezonans Çalışmaları	37
5.1.2	Çeşitli Manyetik Rezonans Çalışmaları.....	38
5.2	İmidlerin Infrared Spektrumları	39
5.2.1	N-H Grubunun Titreşimleri.....	39
5.2.2	C=O Grubunun Titreşimleri	40
5.3	Kütle Spektrumları.....	41
5.4	Ultraviole Spektrumları	42
6.	İMİDLERİN KULLANIM ALANLARI.....	44
6.1	Kalitatif Analiz	44
6.2	Endüstriyel Kullanımları.....	44
6.2.1	Sentetik Polimerler	44
6.2.2	Aktivatör ve Stabilizörler.....	45
6.2.3	Boyama ve Optik Parlatma Ajanları.....	45
6.2.4	Fotoğraf ve Yazı Alanında Kullanımları	46
6.3	İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	46
6.3.1	Psikolojik Düzenleyiciler	46
6.3.2	Fungisid ve Bakteriosidler	46
6.3.3	Böcek Öldürücüler.....	47
6.4	İmidlerin Farmakolojik Kullanımı.....	48
6.4.1	Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri	48
6.4.2	Hipotensive Ajan ve Diüretikler.....	48
6.4.3	Antituberkulostik ve Karsinostatikler Özellikleri	48
6.4.4	Barbiturat Antagonistler.....	49

7.	MATERYALveYÖNTEM.....	50
7.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	50
7.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	51
7.3	Susuz Trietilaminin Hazırlanması	51
7.4	Susuz Formik Asid Hazırlanması	51
7.5	Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması.....	52
7.6	Susuz Benzen Hazırlanması	51
7.7	Susuz Dietil Eterin Hazırlanması	52
7.8	Susuz Diklorometanın Hazırlanması	52
7.9	Schlenk Sistemi	52
8.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	53
8.1	Genel Bilgi	53
8.2	Kullanılan Arillendirme Reaktifleri.....	55
8.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>endo</i> -N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C ₁₄ H ₁₁ NO ₃).....	56
8.3.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	57
8.4	Domino Heck Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	63
8.4.1	5-Trimetilsilliletinil-6-(4-klorofenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₂₅ H ₂₄ ClNO ₃ Si)	65
8.4.1.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	66
8.4.2	5-Trimetilsilliletinil-6-(4-metoksifenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₂₆ H ₂₇ NO ₄ Si).....	70
8.4.2.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	71
8.4.3	5-Feniletinil-6-(4-klorofenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₂₈ H ₂₀ ClNO ₃)	75
8.4.3.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	76
8.5	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin İndirgenmesi.....	80
8.5.1	N-Fenil-4,7,8,9-tetrahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₁₄ H ₁₅ NO).....	81
8.5.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	81
8.6	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	83
8.6.1	1-Fenil-5-(p-metoksifenil)-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C ₂₁ H ₂₃ NO ₂)	84
8.6.1.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	85
8.6.2	1-Fenil-5-(1-naftil)-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, C ₂₁ H ₂₃ NO ₂)	89
8.6.2.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	90
9.	TARTIŞMA VE SONUÇ	94
	KAYNAKLAR.....	99
	ÖZGEÇMİŞ.....	105

KISALTMA LİSTESİ

DMF	:Dimetilformamid
FTIR	:Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	:Gaz Kromatografisi
MS	:Kütle Spektroskopisi
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	:İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	:Trifenilarsin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu	2
Şekil 1.2 2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması.....	4
Şekil 1.3 Stereoid türevlerinin sentezi	5
Şekil 1.4 Epibatidin analoglarının sentezi.....	7
Şekil 1.5 Argemonin sentezi	8
Şekil 1.6 Retionik asit türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 1.7 NK, Reseptör antagonist sentezi	10
Şekil 2.1 İmid ve türevlerinin genel gösterimi	11
Şekil 3.1 Asit ile amonyaktan imid sentezi	13
Şekil 3.2 İmid sentez yöntemi	14
Şekil 3.3 Nitrillerin kısmi hidrolizi ile imid sentezi	14
Şekil 3.4 Oksidasyon ile imid sentezi	15
Şekil 3.5 Amidlerin karbon monoksit ile reaksiyonundan imid sentezi	16
Şekil 4.1 İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu	17
Şekil 4.2 İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron delokalizasyonu	18
Şekil 4.3 İmidin hidroliz reaksiyonları	19
Şekil 4.4 Ftalolglisin ve 2-karboksiftalimidin anyonları	19
Şekil 4.5 2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi	20
Şekil 4.6 İmidin alkolle reaksiyonu	20
Şekil 4.7 İmidlerin aminlerle reaksiyonu	21
Şekil 4.8 İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu	21
Şekil 4.9 N-Haloimid oluşumu	23
Şekil 4.10 Maleimidin hipohalojenlerle reaksiyonu	24
Şekil 4.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği	25
Şekil 4.12 Potasyum ftalimid ile kuartern amonyum tuzunun reaksiyonu	26
Şekil 4.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu	26
Şekil 4.14 Ftalimidin propen oksit ile reaksiyonu.....	27
Şekil 4.15 İmidlerin N-asetilasyonu	28
Şekil 4.16 N-Hidrojeninin aminlerle reaksiyonu.....	28
Şekil 4.17 Ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu	29
Şekil 4.18 N-Aril substitue ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu	29
Şekil 4.19 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu.....	30
Şekil 4.20 Ftalimid ve suksinimidin fenil izosiyanat ile reaksiyonu	31
Şekil 4.21 Suksinimidin β -propiyolakton ile reaksiyonu.....	31
Şekil 4.22 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu	32
Şekil 4.23 Maleimidin fosforditiyoik asit esteri ile reaksiyonu	32
Şekil 4.24 Maleimidin peptidlerle reaksiyonu	32
Şekil 4.25 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması	33
Şekil 4.26 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu	33
Şekil 4.27 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi.....	33
Şekil 4.28 N-Arilmaleimid reaksiyonu	34
Şekil 4.29 Dialkylsubstitue diazometanlarla N-aril substitue maleimidin reaksiyonu.....	34
Şekil 4.30 Aromatik azidlerle reaksiyonu	34
Şekil 4.31 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.....	36
Şekil 4.32 Dimetilsiklopropan dikarboksimid bileşiğinin indirgenme ürününün gösterimi...	36
Şekil 5.1 Ftalimidin keto-enol formu.....	39
Şekil 5.2 İmid molekülleri arasındaki molekül içi hidrojen bağının gösterimi	40
Şekil 5.3 Ftalimidin moleküler iyon pikinin gösterimi.....	41
Şekil 5.4 İmid molekülünde karbonil gruplarının birine hidrojen transferi	41

Şekil 5.5 İmid molekülünde iki hidrojen atomunun transferiyle görülecek moleküler iyon pikleri	42
Şekil 6.1 Optik parlatici olarak kullanılan bir imid molekülü.....	46
Şekil 6.2 Ftalimidofosfonat ve N-triklorometiltiyomaleimid.....	47
Şekil 8.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (KBr)	58
Şekil 8.2 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	59
Şekil 8.3 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	60
Şekil 8.4 Bileşik 1'in HETCOR spektrumu.....	61
Şekil 8.5 Bileşik 1'in MS spektrumu	62
Şekil 8.6 Schlenk sistemi	64
Şekil 8.7 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (KBr).....	67
Şekil 8.8 Bileşik 2'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	68
Şekil 8.9 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu	69
Şekil 8.10 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr).....	72
Şekil 8.11 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	73
Şekil 8.12 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu	74
Şekil 8.13 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr).....	77
Şekil 8.14 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	78
Şekil 8.15 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu	79
Şekil 8.16 Bileşik 5'in FTIR spektrumu (KBr).....	82
Şekil 8.17 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu (KBr).....	86
Şekil 8.18 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	87
Şekil 8.19 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu	88
Şekil 8.20 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu (KBr).....	91
Şekil 8.21 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	92
Şekil 8.22 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu	93

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 6.1 İmid dioksimi ile metal katyonların renk reaksiyonları.....	44
Çizelge 7.1 Kullanılan kimyasal maddeler	50
Çizelge 8.1 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.....	55

ÖNSÖZ

Bilim dünyasına katkıda bulunacağına inandığımız tez çalışmamı derin bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, ilgisini ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim Sayın Prof. Dr. Nüket Öcal'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bizi hidroarilasyon reaksiyonlarına yönlendiren Clausthal Teknik Üniversitesi Organik Kimya Enstitü Başkanı Sayın Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann'a, desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Zuhal Turgut'a, Sayın Doç. Dr. Feray Aydoğan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Yolaçan'a, Sayın Arş. Gör. Emine Bağdatlı'ya ve Arş.Gör. Gökçe Göksu'ya ve ayrıca emeği geçen tüm hocalarıma, arkadaşlarıma ve özellikle aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: 24-01-02-04) 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 çeşitli substitue imid ve izoindolin türevlerinin antidepresan, antikanser, antimalerial, antibakteriyal ve fungisidal özellikleri gösterdikleri saptanmıştır (Brana vd., 2001; Zentz vd., 2002).

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin 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 beş aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddesi olarak kullanılacak *endo*-N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid hazırlanmasını, ikinci aşama ise bu bileşiğin trimetilsillilasetilenle (veya fenilasetilen) gerçekleştirilen Domino-Heck reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşama, bu bileşiklerin LiAlH_4 ile indirgenmelerini takiben aril iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilip yeni izoindolin türevlerinin hazırlanmasını gösterir. Dördüncü aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz gibi spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Son aşamada oluşan tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite ölçüm çalışmaları için Prof.Dr. Dieter E. Kaufmann'la işbirliğine gidilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alkinik bisiklik imidler, Domino-Heck reaksiyonları, Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları, İndirgenme, İzoindolin türevleri.

ABSTRACT

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

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

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

This study planned after a wide literature surveys, is consist of five steps. The first step is the synthesizing of initial material *endo*-N-Phenyl-7-oxobicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide, the second one, its Domino-Heck reactions using trimethylsilylacetylene (or phenylacetylene). The third step is reducing of these compounds with LiAlH_4 then preparing their hydroarylation reactions with aryl iodides to obtain of new isoindoline derivatives. In the fourth step, the structure determination of all new compounds by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and elemental analysis spectroscopic data, respectively. At the last step new compounds have been sent to Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann for biological activities measurements of them.

Keywords: Alknyl bicyclic imides, Domino-Heck reactions, Heck-type hydroarylation reactions, Reduction, Isoindoline derivatives.

1. PALADYUM KATALİZLİ HİDROARİLASYON VE İLİŞKİLİ SİSTEMLERİN SENTETİK UYGULAMALARI

1.1 Giriş

Son yüzyılda, organopaladyum katalizli C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur (S. Brase vd., 1998; M.Beller vd., 1998; IP. Beletskaya vd., 2000). Heck reaksiyonunun bir uygulaması olarak alkin ve alkenlerin Pd-katalizli hidroarilasyonu basit katılma, prosesleri ve halkalanma reaksiyonları ile ilgili pek çok araştırmaya neden olmuştur. Tipik bir Heck reaksiyonunda aril-vinil Pd'un C-C çifte bağına katılmasıyla oluşan Pd(II), β -ayrılması prosesi ile Pd(0)'a indirgenir. Alken ve alkinlerin hidroarilasyonu durumunda reaksiyon formik asit veya başka bir hidrür kaynağı varlığında gerçekleştirilir. Pd(II) ara reaktifi önce format türevine dönüştürülür ve dekarboksilasyondan sonra Pd(0) türevleri indirgen ayrılma ile tekrar halkalandırılır (S. Cacchi, 1984).

1.2 ALKİNLERİN HİDROARİLASYONU

Alkinlerin hidroarilasyonu, aril paladyumun C-C üçlü bağına katılmasını ve ardından vinil-Pd kompleksinin bir hidrür iyonu tarafından durdurulmasını içerir. Reaksiyon sonucunda bir aril grubu ve hidrojen atomunun üçlü bağa visinal katılması gerçekleşir. Bununla birlikte hidroarilasyon reaksiyonun bir yan yoluda, C-C üçlü bağındaki değişimden önce hidrür iyonunun başlangıçtaki aril-Pd'a direkt transferidir (S. Cacchi, 1999).

1.2.1 Stereoseçicilik

Hidroarilasyon stereoseçici bir reaksiyondur ve genellikle üçlü bağa –cis katılma gözlenir. Bununla birlikte bazı durumlar için önemli miktarda –trans izomerlerde görülmüştür (LA. Hay, 1997). Bu durumlarda, –trans izomer, cis-vinil-Pd türlerinin direkt –trans katılmasındansa, izomerizasyonundan kaynaklanıyor olabilir (S. Cacchi vd., 1996).

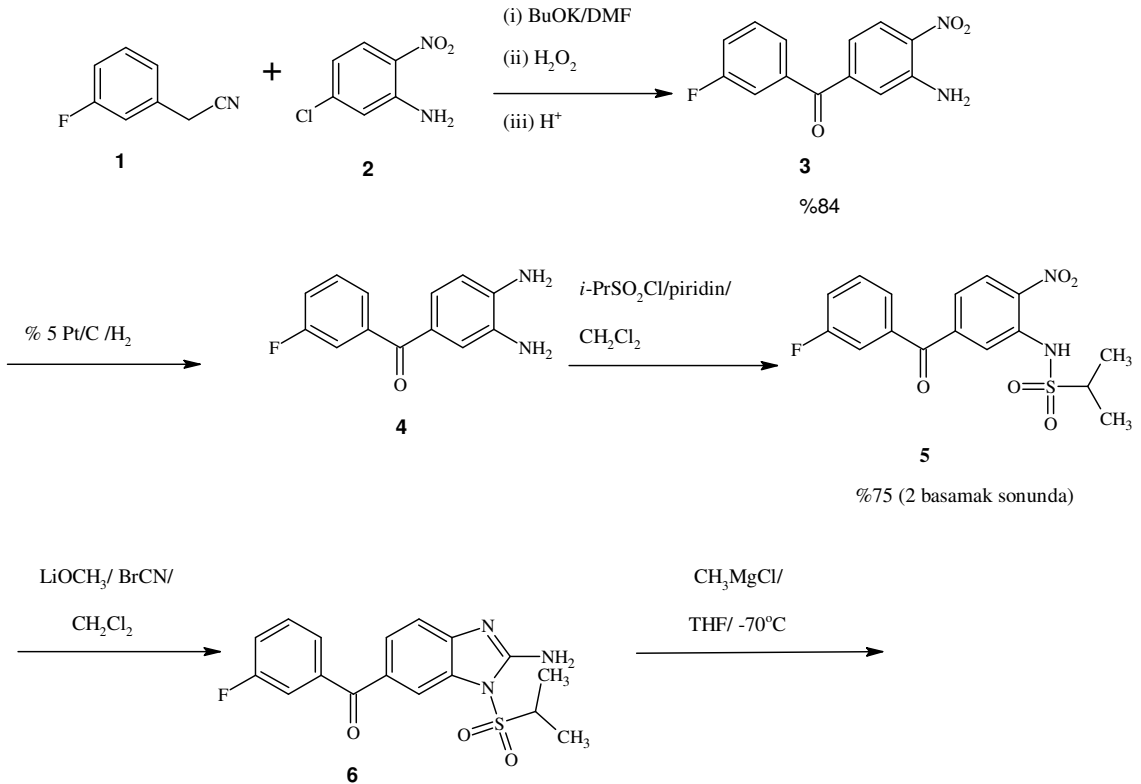
1.2.2 Regioseçicilik

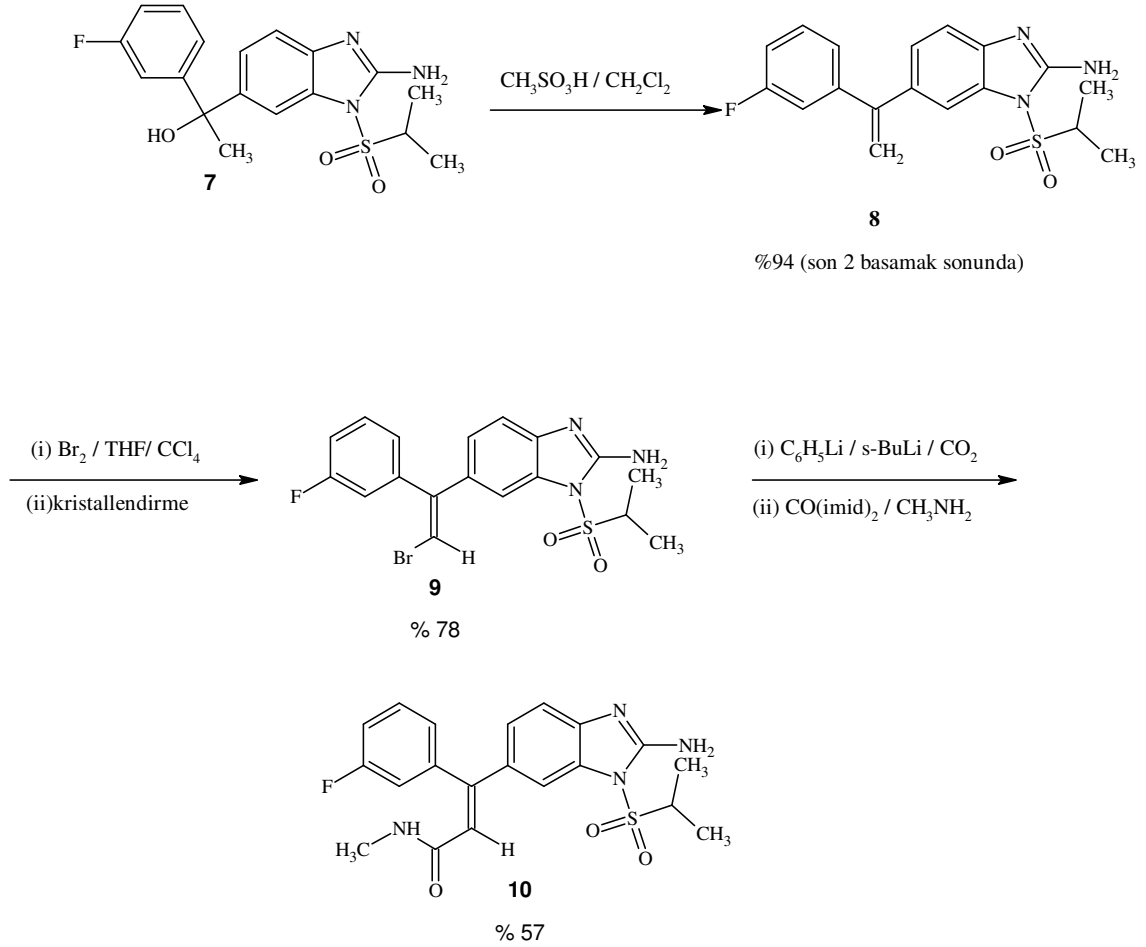
Moleküllerarası hidroarilasyon reaksiyonlarında, regioseçicilik, başlıca koordinasyon ve sterik etkiler tarafından kontrol edilirken, elektronik etkilerin rolü küçüktür. Sterik etkiler, hidroarilasyonu organik molekülü az sterik engelli C-C üçlü bağına, Pd'u ise daha fazla sterik engelli C-C üçlü bağına yönlendirerek etkiler (S. Cacchi, 1999). C-C üçlü bağına yaklaşan Pd kompleksinin komşu gruplara koordinasyonu da katılma aşamasında önemli bir rol oynar. Örneğin, tersiyer propargilik alkollerin hidroarilasyonunda, hidroksil grubu olefinin regiokimyasının organik kısmı direkt hidroksil grubuna bağlı karbona β pozisyonundaki karbona yerleştirerek etkiler.

1.2.3 Sentetik Uygulamalar

1.2.3.1 Antirhinoviral Ajanların Sentezi

Antirhinoviral ilaç adayı maddelerin sentezi hidroarilasyon metodolojisinin bir uygulamasıdır (L.A. 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.

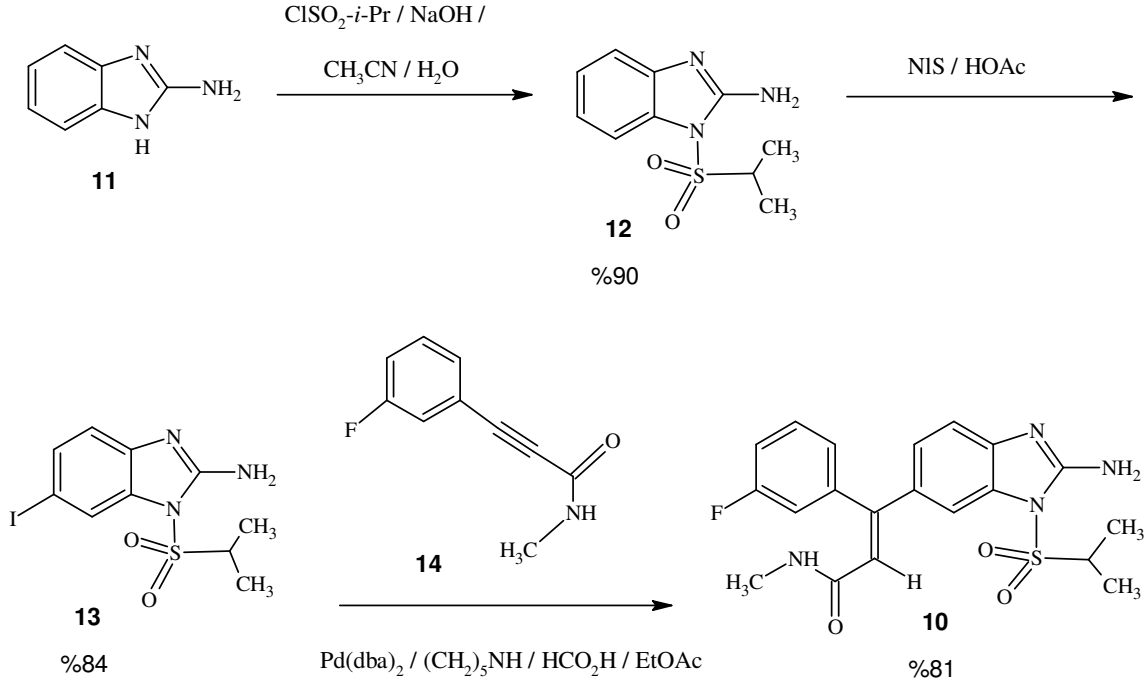




Şekil 1.1. 2-Aminobenzimidazol'ün oluşum reaksiyonu

Daha önceki sentetik yaklaşımlar disubstitue olefinin adım adım sentezini içermektedir. Üçüncü aşama olefinik brominasyon, ardından karbonil grubuna katılmak için metalleme içerir. Bu yaklaşımın bir örneği 9 adımlı bir sentezle **10** bileşiğinin elde edilmesidir (Şekil 1.1).

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 asetilen ünitesi Sonogashira ya da ilgili bir metod ile kolayca hazırlanır (K. Sonogashira vd., 1975). Bir aril halojenür ise diğer gerekli başlangıç maddesidir. Bileşik **10**'un hazırlanmasında bir örnek yolda şekil 2.2'dedir. Benzer bir yaklaşım, propiolamid **14**'ün 2 adımda Sonogashira katılması ile hazırlanmasıdır (Şekil 1.2). 2-Aminobenzimidazol 3 adımda hazırlanır. Antirhinoviral ilaç olabilecek bir madde tek adımda ve regio, stereokontrolle tek ve basit bir hidroarilasyon reaksiyonu ile hazırlanır.

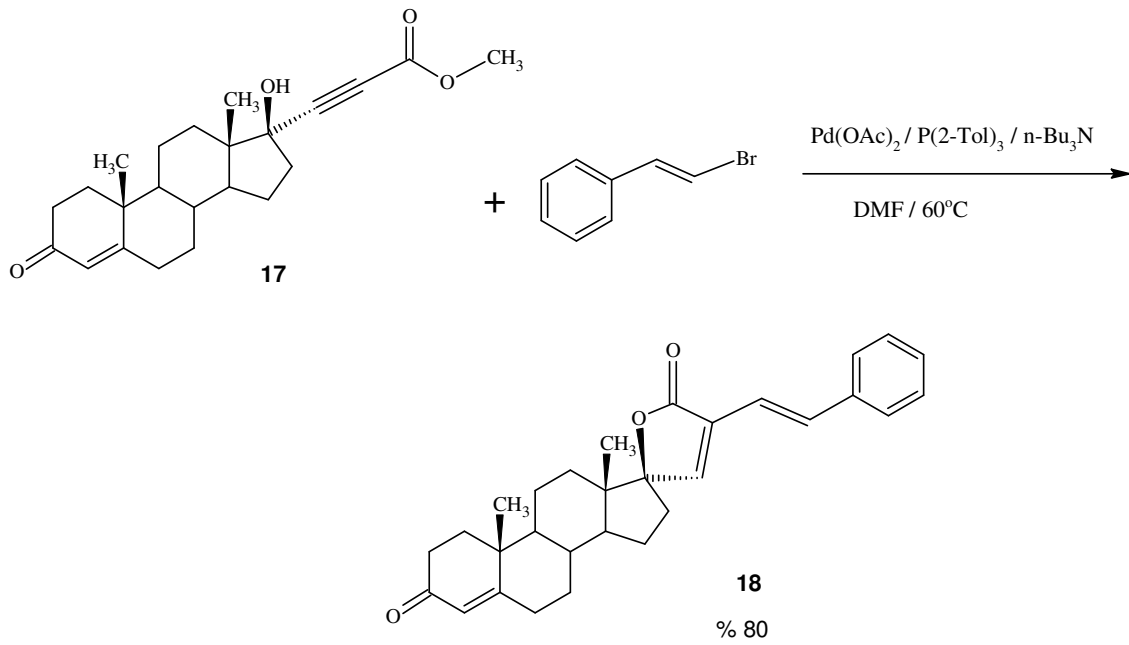
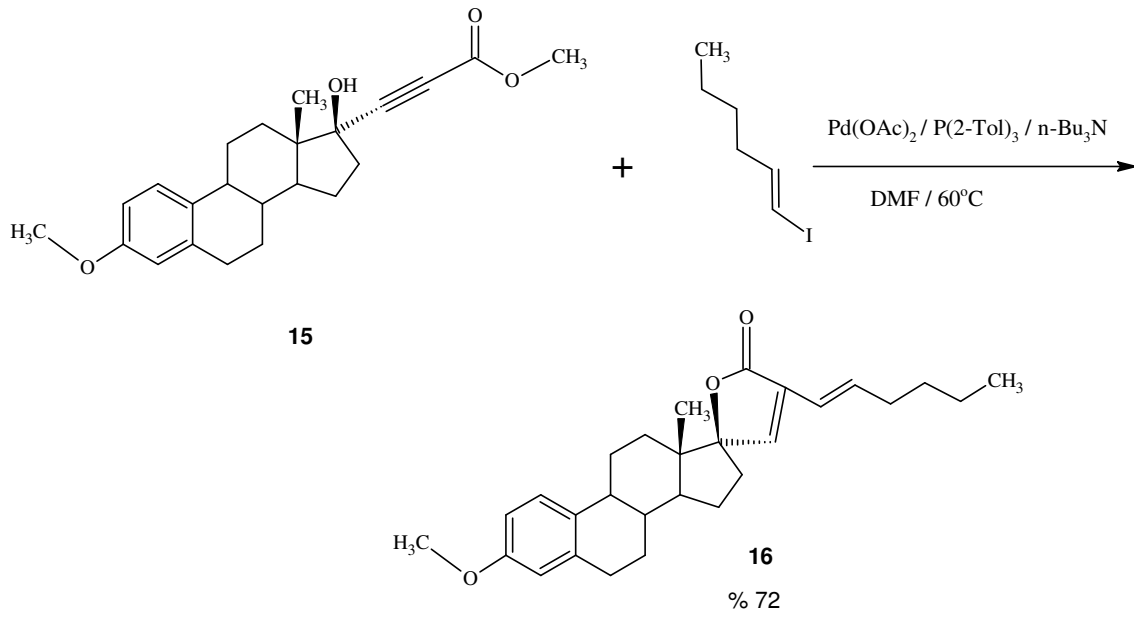


Şekil 1.2 2-Aminobenzimidazol sentezinin hidroarilasyon uygulaması

1.2.3.2 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 (K. Sonogashira vd, 1975). Ayrıca, vinil-Pd ara reaktifinin üçlü bağa katılması syn-seçicidir. **15** ve **17** (Şekil 1.3) molekülleri için hidrovinyasyon reaksiyonu sırasında yüksek derecede regioseçicilik gözlenmiştir.

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



Şekil 1.3 Stereoid türevlerinin sentezi

1.3 ALKENLERİN HİDROARILASYONU

Alkenlerin hidroarilasyonu, alkinlerinkine benzer bir proses içerir. Bununla beraber, alkenlerin hidroarilasyonunun başarısı alkil-Pd ara reaktif türlerinin syn- β -hidrit eliminasyonuna gitmesidir. Yerine bir hidrür verici oluşan alkil-Pd'ü durdurur.

1.3.1 Alkenlerin Asimetrik Hidroarilasyonu

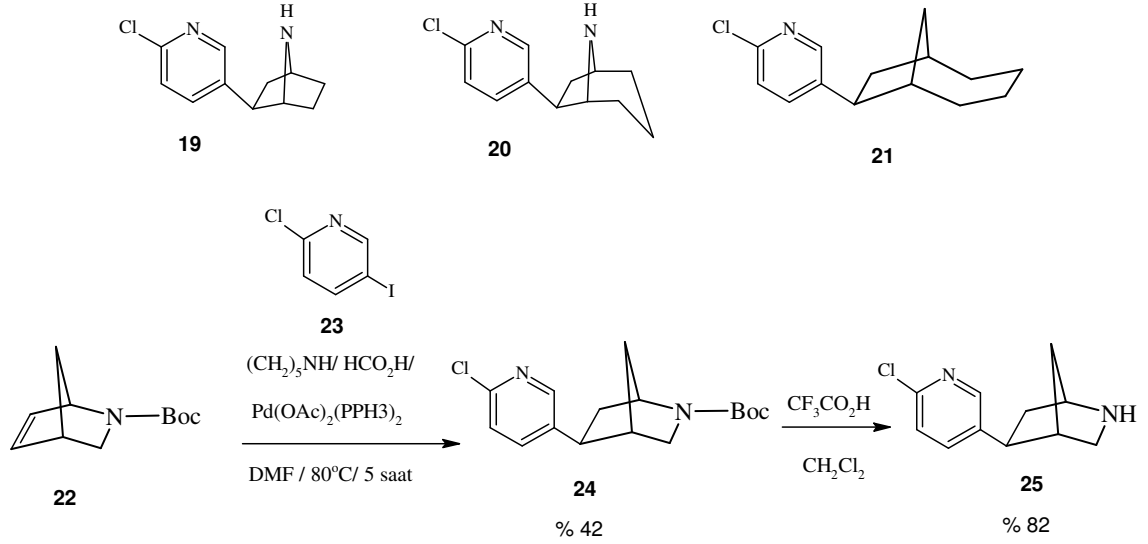
Alkinlerin hidroarilasyonu ile karşılaştırılırsa, alkenlerin hidroarilasyonu ile yeni bir kiral merkez oluşur. Geçen yüzyıl boyunca Heck reaksiyonları önemli derecede ilgi çekmiştir. Ve bu reaksiyonların kiral zenginliğini zenginleştirebilmek üzere pek çok sayıda enantioseçici kiral ligand sentezlenmiştir (O. Loiseleur vd., 1999; M. Shibasaki, 1999). Olefinlerin asimetrik hidroarilasyonu ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmakla birlikte norbornen türevlerinin hidroarilasyonu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. 1991 yılında Brunnler ve Kramler norbornen ve norbornadienin, kiral bis-fosfin ligandını kullanarak, aril iyodürlerle asimetrik hidroarilasyonu %38 ee ile başarmışlardır. Achiwa ve çalışma arkadaşları aynı reaksiyonu fenil triflat kullanarak %72 ee ile gerçekleştirmişlerdir (S. Sakuraba vd., 1994).

1.3.2 Sentetik Uygulamalar

1.3.2.1 Epibatidin Analoglarının Sentezi

Potansiyel ilaç olabilecek alkaloidlerin sentezinde hidroarilasyon önemli bir yoldur. Oldukça analjezik olan Epibatidin Ecuadorian zehirli kurbağasının derisinden 1992'de izole edilmiş doğal bir üründür (TF. Spande vd., 1992).

Çeşitli Epibatidin analoglarının sentezinde hidroarilasyon metodolojisi önemlidir. Bu yaklaşımla substitue azabisiklo halka sistemlerinde regio- ve stereokimya gözlenmesi hidroarilasyonu daha da önemli kılmaktadır. Hidroarilasyon koşullarında **25** bileşiğinin sentezi (Şekil 1.4), 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.



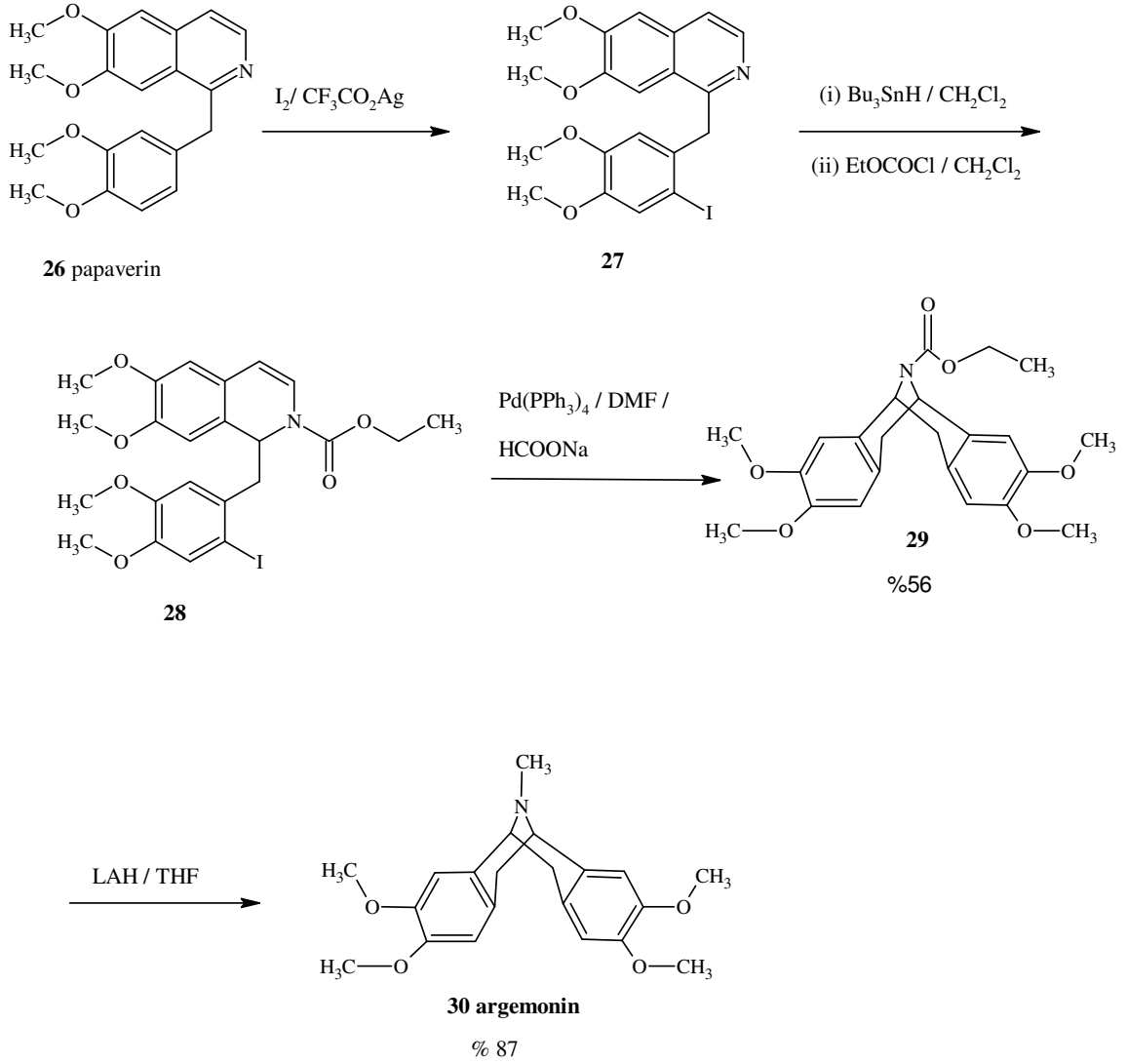
Şekil 1.4 Epibatidin analoglarının sentezi

1.3.2.2 (±) 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 (N. Fujiwara vd., 1996).

Argemoninin sentezinde molekül içi hidroarilasyon kullanılmıştır (Şekil 1.5) (S. Ruchirawat, 2001). Sentez ticari olarak bulunabilen papaverinin iyot ve gümüş trifloroasetatla 2-iyodopapaverini vermek üzere iyotlanmasıyla başlar. 2-İyodopapaverinin tribütil kalay hidrür ile muamelesini, etil kloroformatın 1,2-dihidroizokinolin türevini (**28**) %85 verimle vermesi izler.

Hidroarilasyon yaklaşımını radikal halkalanma yaklaşımıyla karşılaştırmak üzere, bileşik **28** tribütil kalay hidrür ve 2,2'-azabisizobütironitril kullanılarak halkalandırılmıştır. Reaksiyon beklenen pavini (**29**) %42 verimle ve %10 yan ürün oluşumu ile vermiştir. Bromo bileşiğinin aynı radikal halkalanma koşullarındaki reaksiyonu %30 verimle beklenen bileşiği vermiştir. Argemoninin sentezinde hidroarilasyon yaklaşımı radikal halkalanma yaklaşımından çok daha etkilidir.



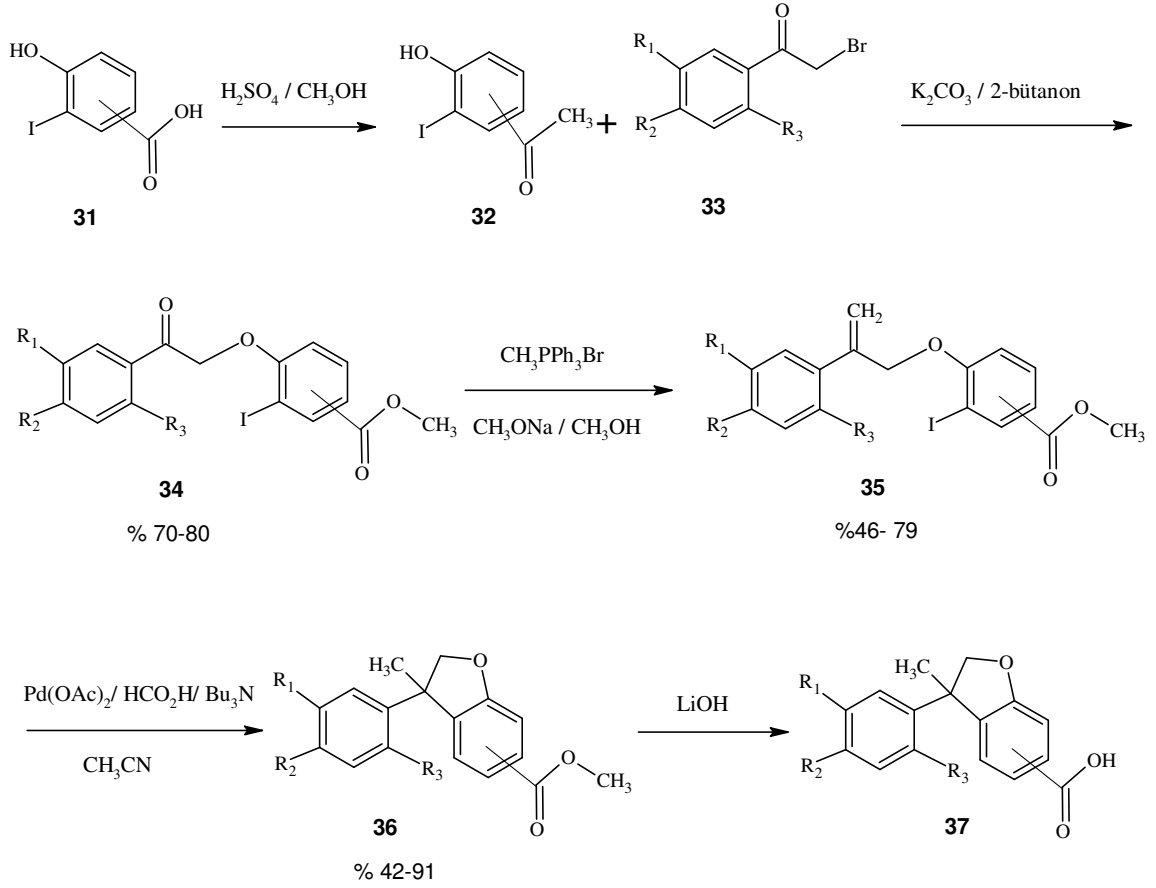
Şekil 1.5 Argemonin sentezi

1.3.2.3 RAR ve RXR Modölatörlerinin Sentezi

Retinik asit reseptörü (RAR) ve retinoid X reseptörü (RXR) hücre çekirdeğindeki iki tip retinik asit reseptörüdür.

RAR ve RXR reseptör modölatörleri, doğal trans- ya da 9-cis-retinoik asit ve sentetik analogları gibi hücre değişiminde ve üremesinde önemli etkilere sahiptir (M. Sporn vd., 1994). Bu tür biyolojik etkiler hiperproliferatif bozukluklarda (örneğin psoriasis ya da kanser) yüksek potansiyele sahiptir.

Bileşik **37** retinoik asidin sentetik analoglarını temsil eden bir örnektir ve bu retinoidlerin sentezinde molekül içi hidroarilasyon önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1.6)

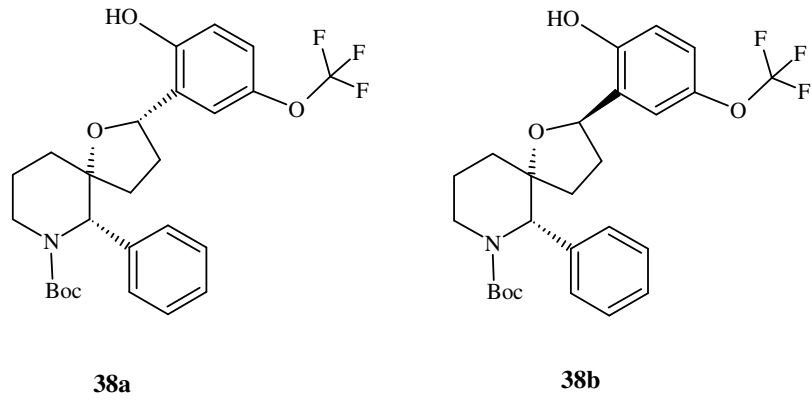


Şekil 1.6 Retionik Asit türevlerinin sentezi

Bileşik **35**'in asimetrik hidroarilasyonu çalışılmıştır. Siklizasyon çeşitli bazlar ve kiral ligandlarla gerçekleştirilmiştir.

1.3.2.4 NK, Reseptör Antagonist Sentezi

Nevrokinin NK, reseptörü modülatörlerinin klinik uygulamalı olabileceklerinin araştırılması farmasotik endüstrisinde önem taşır (CJ. Swain, 1998). **38a** ve **38b** bileşikleri (Şekil 1.7) Merck'in araştırmacıları tarafından konformasyonel olarak kısıtlı NK, antagonistleri precursorleri olarak tanımlanmışlardır (JJ. Kulagowski vd., 2001). Bileşik **38a** ve **38b**'nin yeterli bir kaynağı olarak ortak bir başlangıç maddesinden sentezleri kullanışlı olur. Bu moleküllerin sentezinde moleküller arası hidroarilasyon reaksiyonu önemli bir rol oynar.



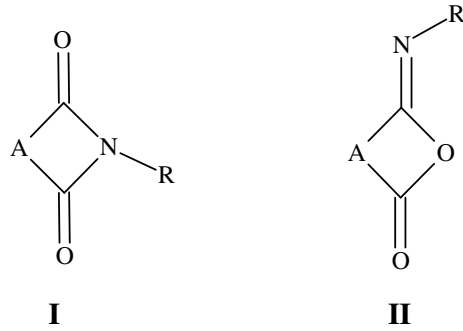
Şekil 1.7 NK, Reseptör Antagonist Sentezi

2. İMİDLER

2.1 Giriş

Alifatik imidlerin yapısı, 1936 yılında Amagat tarafından kısaca özetlenmiştir (P.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 (H.R. Dave vd., 1970).

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



Şekil 2.1 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 adlandırılmasından 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.

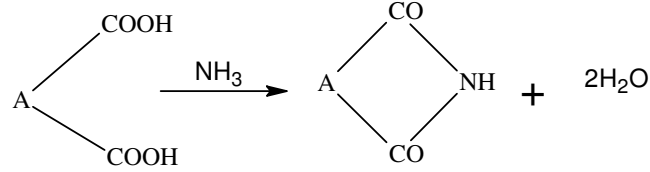
Keşfedilen farmakolojik ve diğer endüstriyel kullanımları nedeniyle imidlerle çalışmalar son yıllarda hızlanmıştır. Örneğin; imid türevlerinin önemli tıbbi reaktifler olduğu kanıtlanmıştır. Artrit (romatizma), tuberkuloz, epilepsi gibi birçok hastalığın tedavisi için imidlerin kullanımı önerilmiştir. Suksinimid, glutarimid, maleimid ve bu bileşiklerin çeşitli türevlerinin bu bağlamda faydaları araştırılmıştır. Suksinimid, tohum fide aşamasından önce uygulandığında bitkilerin büyümesini tetiklemiştir (E. Allen, 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.

3. İMİDLERİN SENTEZİ

3.1 Genel Yöntemler

Basit alifatik imidlerin hazırlanması için çeşitli yöntemler vardır.

3.1.1 Asit ile Amonyakın Uygun Reaksiyonundan



Şekil 3.1 Asit ile amonyaktan imid sentezi

İmid sentezinde gerekli halkalaşma için kolayca uygulanabilen başlangıç maddeleri diasitlerdir. Reaksiyon, 200°C' nin üzerine çıkmadan asit ve eşdeğer amonyak yada üre, tiyoüre, formamid, nitril, disiyanür, sülfamik asit, etanolamid, amonyum karbonat gibi amonyak türevleriyle gerçekleştirilir ve asit anhidritin oluşumu üzerinden ilerlemektedir (S.Marburg, 1966). %60-80 verimli suksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid, ve N-substütie 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. Bu koşullarda, sıcaklığın düşürülmesi etkilidir.

3.1.2 Asid Halojenürlerle Amonyakın Reaksiyonundan

Uygun asit halojenürüyle bir amonyum halojenürün susuz ortamda ısıtılmasıyla suksinimid, ftalimid ve tetrahidroftalimid gibi siklik imidler ve düz zincirli imidler elde etmek mümkündür.

3.1.3 Diesterin Sodyum Etoksit ile Reaksiyonları

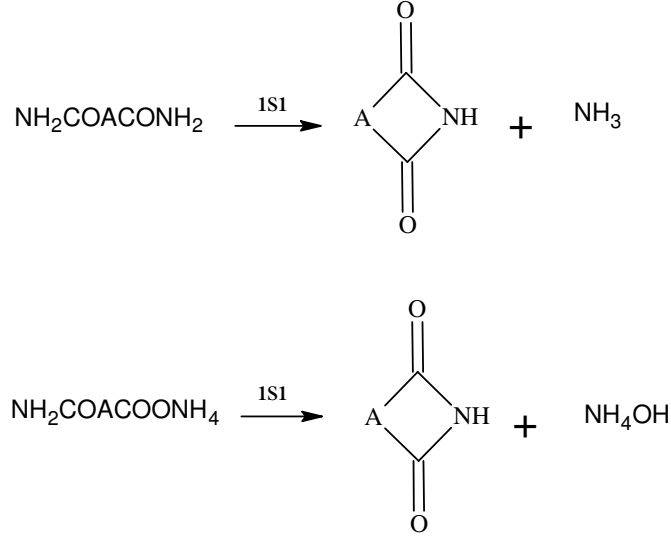
Uygun diesterler amonyak yada üre, tiyoüre, sodyum benzamid gibi bileşikler ile sodyum etoksit çözeltisiyle ısıtıldığında siklik imidler verirler.

3.1.4 Amido Esterlerden

Su ve alkolün ortamdan uzaklaşmasıyla oluşan susuz ortamda alkali metaller yada sodyum alkoksitler, oda sıcaklığında halkalaşma reaksiyonu verirler.

3.1.5 Monoamidin Amonyum Tuzu yada Diamid ile Reaksiyonundan

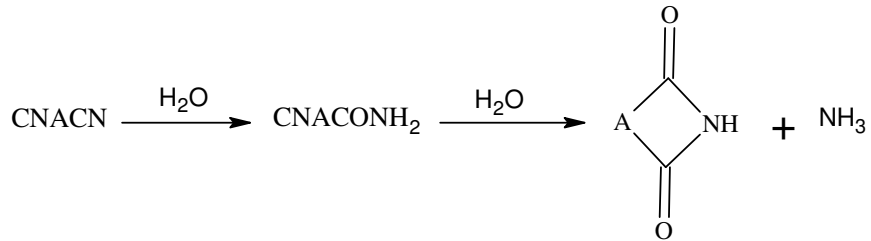
Bu maddeler basit olarak ısıtılırlar. Çinko klorür yada fosfor pentaoksit gibi maddelerin eklenmesi reaksiyonu hızlandırır.



Şekil 3.2. İmid sentez yöntemi

3.1.6 Nitrillerin Kısmi Hidrolizi ile

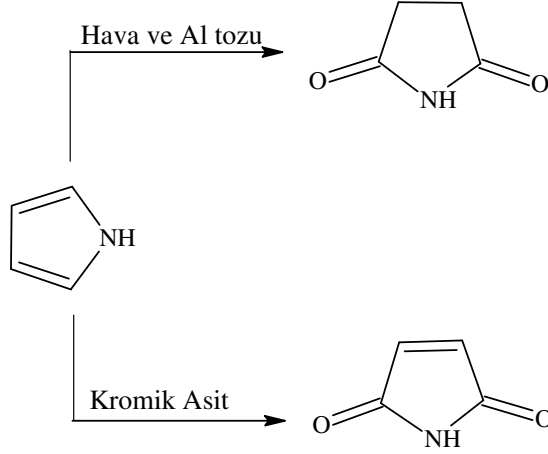
Dinitrilin sulu sülfirik asit veya hidroklorik asit gibi hidroliz ajanlarıyla reaksiyonu denenmiştir. Suksinimid bu yöntemle elde edilebilir. Sodyum siyanür ile seyreltik sülfirik asit içinde akrilonitril çözeltisinden hazırlanmıştır:



Şekil 3.3. Nitrillerin kısmi hidrolizi ile imid sentezi

3.1.7 Oksidasyon Yöntemleri

Amonyak ve V_2O_5 gibi metal oksit katalizörlüğünde α -nitronaftalenin veya o-ksilenin hava ile oksidasyonu ftalimid bileşimini verir. Benzer olarak, pirolün hidrojen peroksit ile yada pirolün aşırı alüminyum tozu ile oksidasyonundan süksinimid elde edilir. Piperidinden aynı yolla glutarimid ürünü elde edilir. Pirolün oksidasyonu için kromik asit kullanıldığında maleimid oluşur. Pirolidonkarboksilik asitin seyreltik sülfürik asit içinde, kurşun oksitle platin yada karbon elektrodu ile elektrolitik oksidasyonu suksinimidi verir.



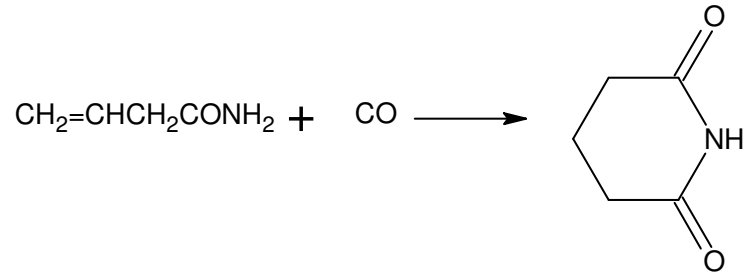
Şekil 3.4. Oksidasyon ile imid sentezi

3.1.8 Alkanlardan İmidin Hazırlanması

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.

3.1.9 Karbon Monoksit ile Doymamış Alifatik Amidlerin Reaksiyonundan

Bu reaksiyon, düşük basınç altında Raney kobalt tuzu yada kobalt karboniller gibi katalizörlerin varlığında gerçekleşmektedir. Süksinimid, metilsüksinimid, sikloheksan-1,2-dikarboksimid ve glutarimid %65 -90 arasındaki verim yüzdeleri ile elde edilmiştir.



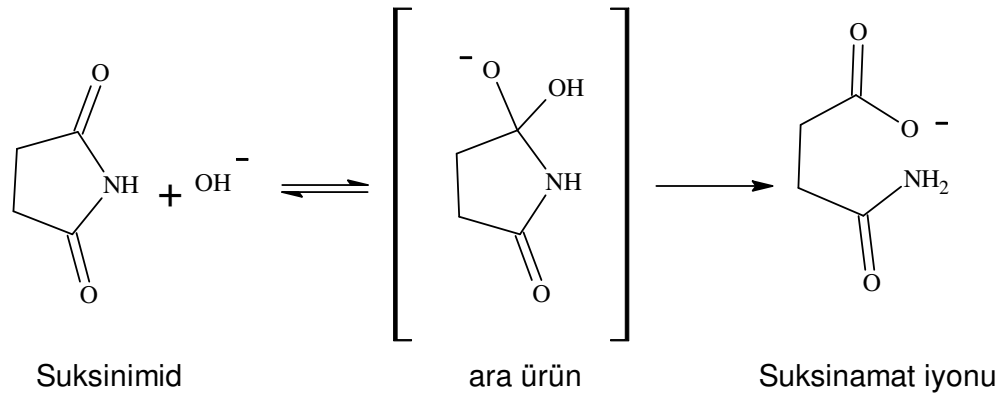
Şekil 3.5. Amidlerin karbonmonoksit ile reaksiyonundan imid sentezi

4. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

4.1 Halka Açılma Reaksiyonları

4.1.1 Alkalilerle Sabunlaşma Reaksiyonları

19 yy. son yarısından itibaren suksinimidin $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ yada PbO gibi hafif alkalilerle ılık sulu ortamda suksinamik asitin metal tuzunu verdiği bilinmekteydi. Bu koşullarda 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. İmidlerin alkali sabunlaşması basit ve kantitatif yöntemdir. Seyreltik sulu çözeltinin oranı; imid ve hidroksit iyonu konsantrasyon oranına bağlı olarak kinetikleri ikincil olarak bulunur. 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 olduğu öngörülmüştür:

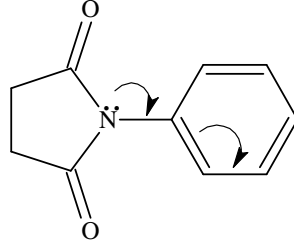


Şekil 4.1. İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu

İkincil yavaş basamakta ara ürün oluşumuyla proton değişimi meydana geldiği düşünülmektedir. Yarı-amidlerin ard-arda hidrolizinin hızlı olup olmaması ilk prosesin kinetik etkisine bağlı değildir.

Altı üyeli halkalı imid olan glutarimid, suksinimidden yüz kat daha az kararlılığa sahiptir. Glutarimid halkasında 3. pozisyonunda disubstitusyon karboksil karbonu üzerine hidroksit iyonları saldırısında sterik engeli ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Suksinimide fenil tarafında N-fenil substitusyonu, suksinanil verir, hidroksit iyonu tarafından halka açılmasının oranında artışa sebep olmuştur. Şüphesiz ki; fenil grubun elektron çekici etkisi fenil halkasıyla azotun serbest elektronları arasındaki konjugasyon sebebiyle imid halkasını

daha az kararlı yapmıştır. Fenil halkası üzerinde nitro grubu gibi elektron çekici substituentler sabunlaşma oranını arttırmıştır. Hidroksit iyonu ile ftalimidin reaksiyonu, N-hidrojenin oldukça asidik olması sebebiyle zorlaşmıştır.



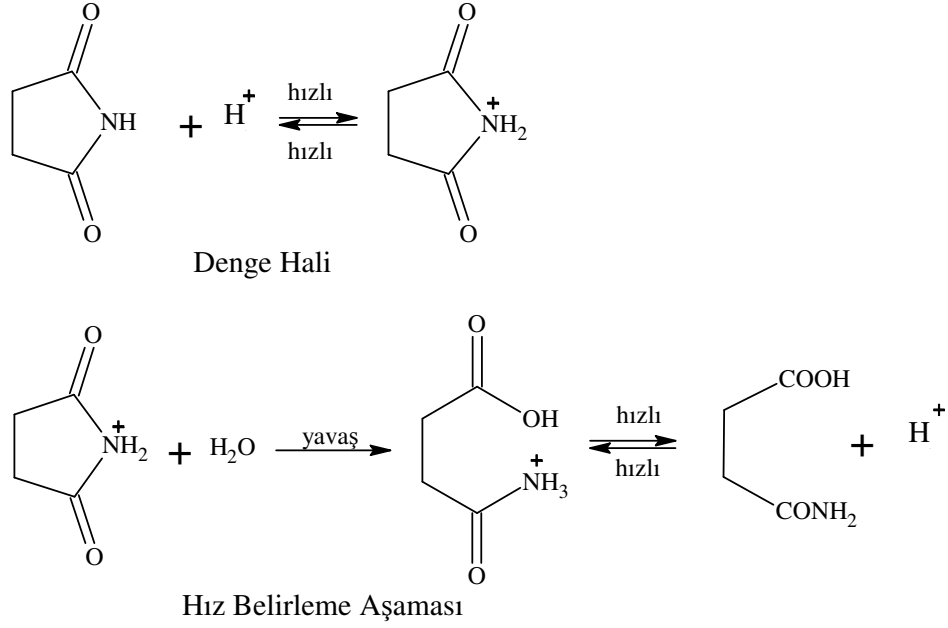
IV

Şekil 4.2. İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron delekolizasyonu

Ftalimid ve hidroksil iyonunun ikincil reaksiyonunda pH 7-10 arasındadır. Fakat, halka açılma oranı hidroksil iyon konsantrasyonundan oldukça bağımsızdır. 7-10 pH aralığında 4. pozisyonundaki elektron çekici substitüentler oranı arttırır, bu pH aralığının üzerinde, ftaimid üzerindeki substitüentin davranışının çok az etkisi vardır. Bu davranış, düşük pH larda hidroksit iyonlarının yalnızca nötral ftalimidle reaksiyon vermesi ve yüksek pH larda ftalimidin negatif iyon oluşturup suyla reaksiyon vermesiyle açıklanır. Diğer bir deyişle N-aril-substitüe ftalimid halinde imid ve hidroksit iyonlarının konsantrasyonu ikincil kinetik olarak gözlenir.

4.1.2 Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonları

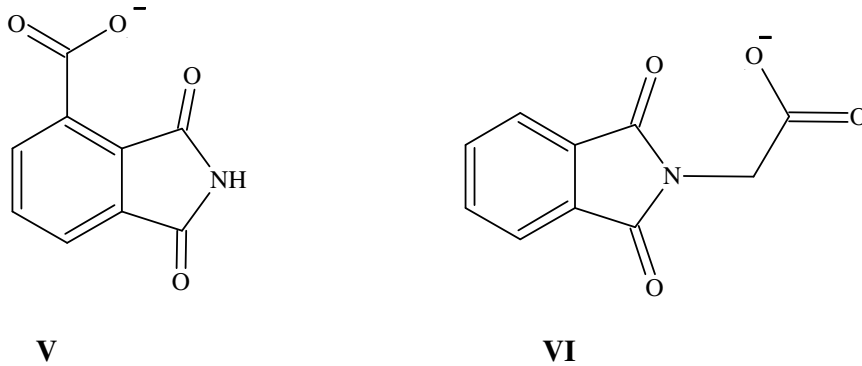
Ftalimid ile kuvvetli mineral asidin uzun süre ısıtılmasından ftalik asit oluştuğu bilinmektedir. Bu bir genel yöntem olup, N-substitue imidler ile sulu mineral asit çözeltilerinin reaksiyonundan uygun asit ve primer aminler elde edilir. Reaksiyonun mekanizması imidin kararsız konjuge asidinin karboksil karbonu üzerine suyun nükleofilik saldırısını içermektedir.



Şekil 4.3. İmidin hidroliz reaksiyonları

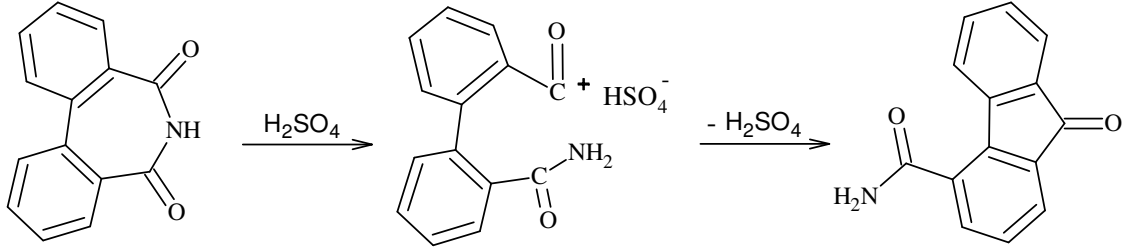
Amidin asit katalizli hidrolizi düşünüldüğünde, o-protonlarının asitle konjugasyonu göreceli olarak inert olduğundan amidin N-protonları daha az kararlıdır. Kinetik açıdan önemli olan su konsantrasyonu, imidin düşük konsantrasyonu ve düşük asitlik için sabittir. Alkali reaksiyonda çok düşük hidroksil iyon konsantrasyonu kinetik etkindir, pH 3 ve üzerinde etkili değildir. Asit katalizli reaksiyon yalnızca pH 1.5 den daha az olduğunda etkindir. pH 2 den 3 e kadar katalizörsüz reaksiyon görülür, iyonik konsantrasyondan bağımsızdır ve birincil tip imid konsantrasyonu oldukça etkisizdir.

Komşu grup olarak karboksil grubunun katılması reaksiyonun hızını arttırdığı 2-karboksiftalimidin ve ftalolglisin (VI) anyonların sayesinde fark edilmiştir. Asit ve alkali reaksiyonlar için 2-karboksiftalimidin (V) hız sabiti, ftalimide yakındır:



Şekil 4.4. Ftalolglisin ve 2-karboksiftalimidin anyonları

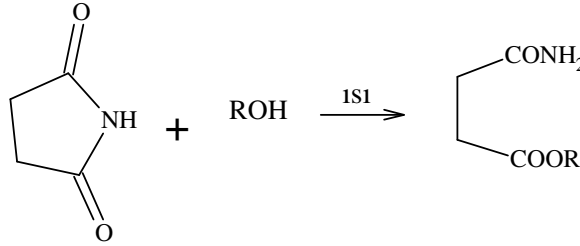
Fakat pH 1-4 aralığında reaksiyon aşağı yukarı 10 kat daha hızlıdır. pH-hız grafiğinde pH 1 ve 4.2 de minimum ve pH 2.9 da maksimum gösterir. Bu davranış için; reaksiyon mekanizmasının birçok basamağındaki çeşitli zwitter iyonlar ve o-karboksilik asit gruplarının katılması önerilmiştir. Karboksilat grubu, genel baz gibidir ve o- protonun da ortadan kaldırılmasında rol oynar ve iyonize olmayan karboksil grubu ise genel asit gibi davranır. Ftalolglisin hidrolizinde pH aralığı 2 den 7 ye kadar arttırıldığında karboksil grubuna bağlıdır. 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 4.5. 2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi

4.1.3 Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler

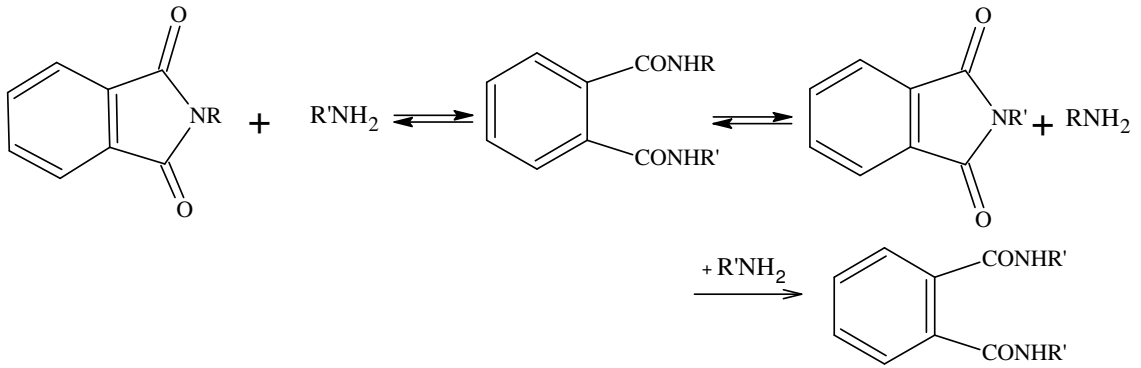
Birçok imid, alkollerle ester-amid türevlerini verir.



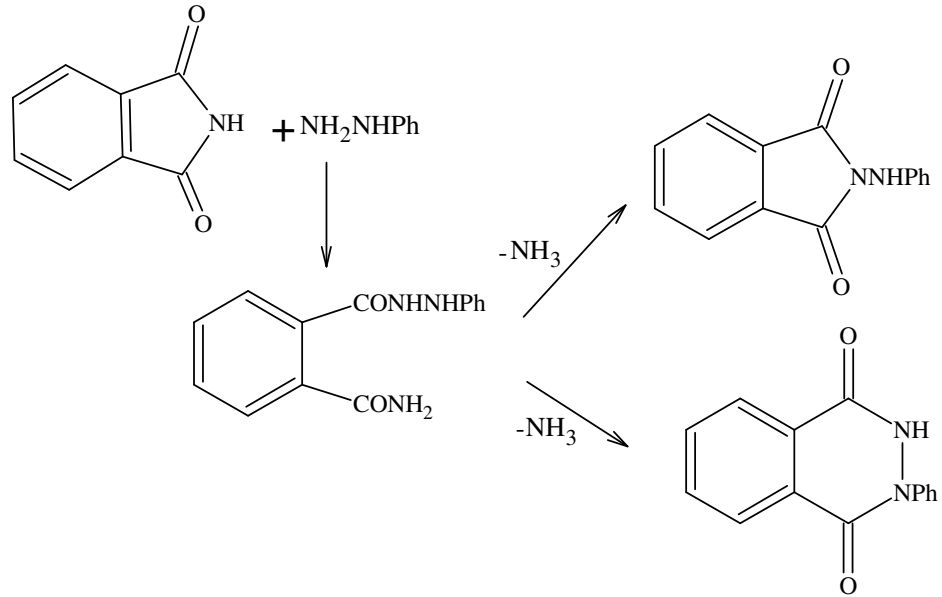
Şekil 4.6. İmidin alkolle reaksiyonu

Suksinimid metanol ile düşük basınç altında ve 150-200 °C de ısıtıldığında metil suksinamatı verir. Tartrimid etanol ile soğukta etil tartramat ve maleimid de soğuk etanol ile halka açılması reaksiyonu vermektedir. 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 3.7) ve amin ile başlayan reaksiyon devamında ilerler. Fakat bu reaksiyonda sadece di-N-alkilamid izole edilmiştir. Tetrakloroftalimidin alkilaminlerle reaksiyonundan N,N'-dialkilamidler oluşur. N-substüie 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. Suksinimid sulu metilamin ile N-metilsuksinamid ve N-vinil suksinimid aminlerle substüie amidleri verir.



Şekil 4.7. İmidlerin aminlerle reaksiyonu



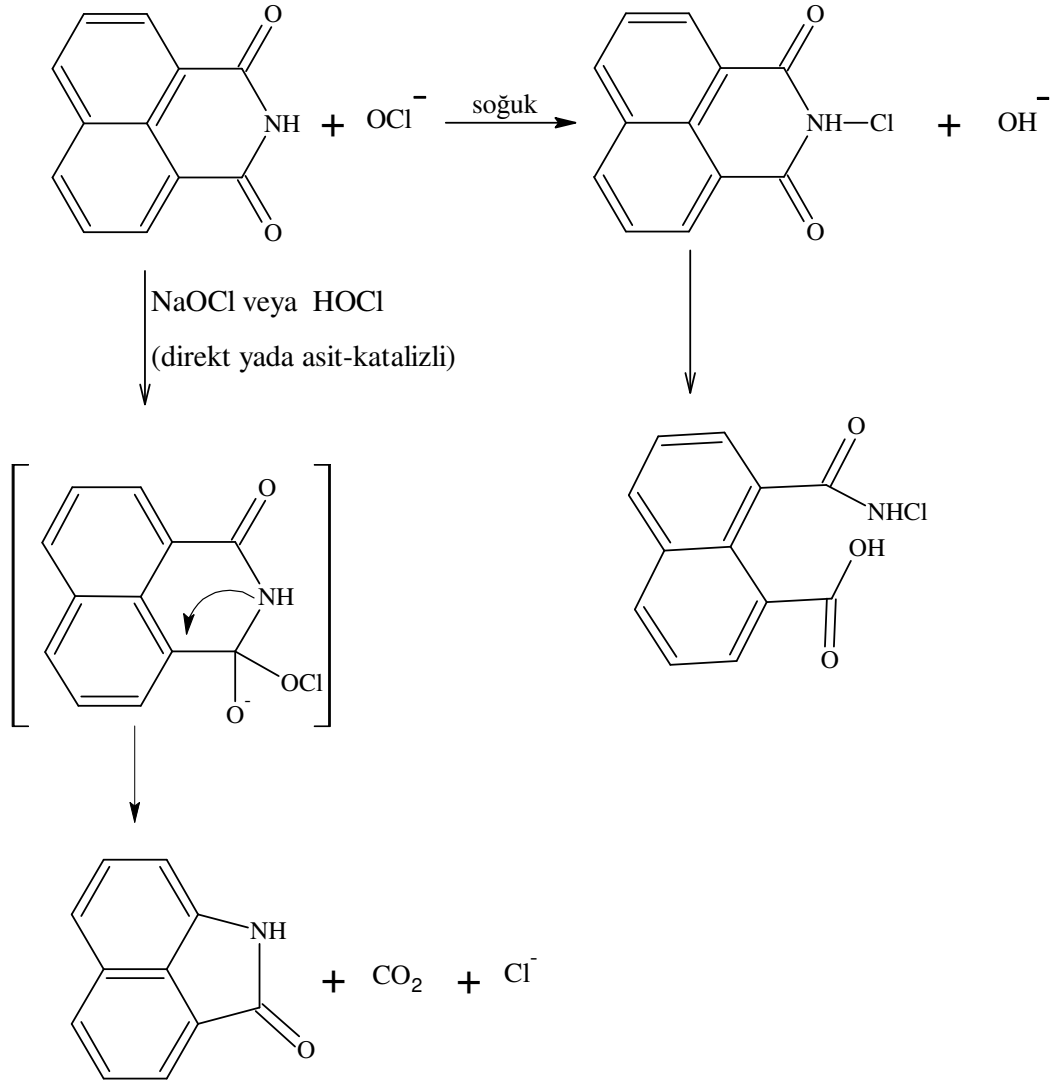
Şekil 4.8. İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu

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.

Bazik koşullar altında maleimid polimerizasyona uğrar; maleimid ile aminlerin reaksiyonunda ilk basamakta halka açılması olsa da bunu polimerizasyon izler. Bununla beraber, maleimidin, fenilhidrazinle reaksiyonu maleamik asit fenilhidrazidi verir.

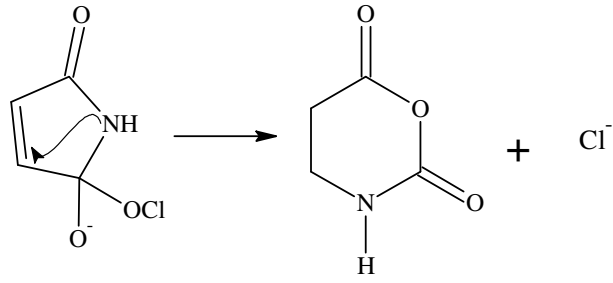
4.1.4 Hipohalojenürlerle Reaksiyonu

Düşük sıcaklık (0°C) kullanıldığı ve güçlü hidrolitik şartlardan kaçınıldığı zaman imid ile hipohalojenürlerin reaksiyonundan N-haloimid ürünü oluşur. Bununla birlikte; yüksek sıcaklık kullanıldığında, hipohalojenür iyonu nükleofil gibi davranmaya başlar ve imid halkası açılır yada değişiklikler içerir. 1,8 Naftalimidin hipoklorür ile uygun şartlar altındaki reaksiyonu da ilginç bir örnektir. Hidroksit iyonunun nükleofilik davranışın aksine, hipoklorür karbon dioksitin ayrılmasına neden olur ve laktam halkası halini alır. Benzer şekilde ftalimidin sulu sodyum hipoklorür ile uyarılmasından antranilik asid oluşmakta ve ürünün hidrolizi kararsız laktama dönüşmektedir. Eğer etanolik reaktifler kullanılırsa örneğin; etil antranilat verir.



Şekil 4.9. N-Haloimid oluşumu

Suksinimidin 60°C sulu KOBBr ve KOH ile reaksiyonundan 3-aminopropanoik asid oluşur. Şüphesiz ki; laktam şeklindedir. Maleimidin sulu NaOCl - NaOH ile 0°C de reaksiyonunda devamlı yeni düzenlemeler gözlenmiştir. Reaksiyon sırasında karbon dioksit eliminasyonu yoktur. Çünkü doymamış laktam çok gergin halka içermektedir.



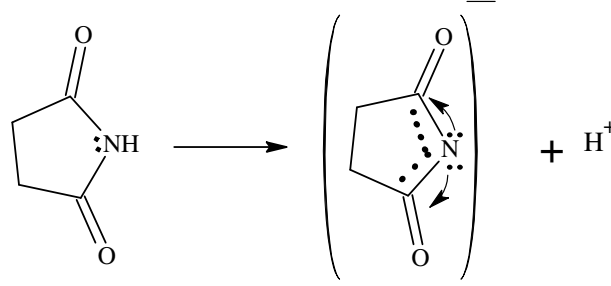
2,6-diokso-2,3-dihidro-3-oksazin

Şekil 4.10. Maleimidin hipohalojenlerle reaksiyonu

4.2 N-HİDROJENİNDE REAKSİYONLAR

4.2.1 Metaller ile İyonizasyon ve Yerdeğiştirme

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. Simetrik anyonun rezonans kararlılığının derecesi amidin ki ile aynı benzerliği göstermez;



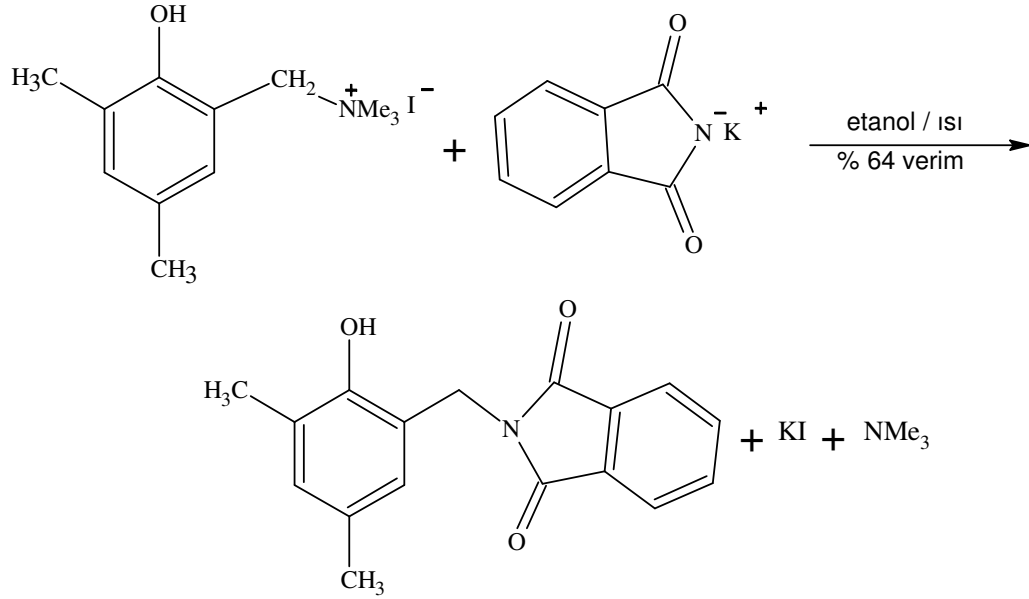
Şekil 4.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği

İmidler genel olarak $pK_a > 7$ değerine sahip çok zayıf asitlerdir. Elektron çekici substituenler, ftalimidin pK_a değerini 10 dan 8'e düşürür. N-Hidroksiimidler diğer imidlerden daha kuvvetlidir. Suksinimid ve glutarimidin sudaki pK_a ölçümleri 9.35 ve 11.2 dir. Dallanmış yapıdaki suksinimid 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, alkoksid 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.

4.2.2 Alkil ve Aril Grupları Tarafından İmidik Hidrojenin Yer Değişmesi

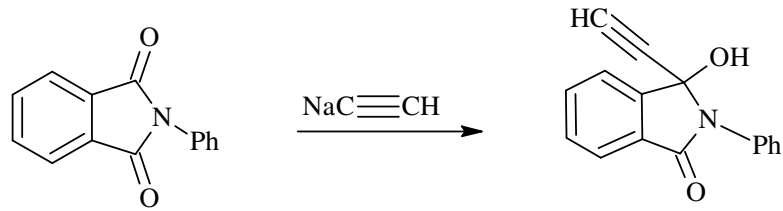
Alkil yada aril halejenürlerle imidin potasyum tuzunun reaksiyonu, N-substitüe türevlerini verir. Potasyum ftalimidin; metil iyodür, etil iyodür yada sec-butyl bromürle 150°C , benzil klorürle 180°C yada benzoil klorürle düşük sıcaklıklarda N-substitüe türevleri oluşur. 2 mol potasyum ftalimidin susuz 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, aşağıdaki reaksiyonu verir:



Şekil 4.12 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu

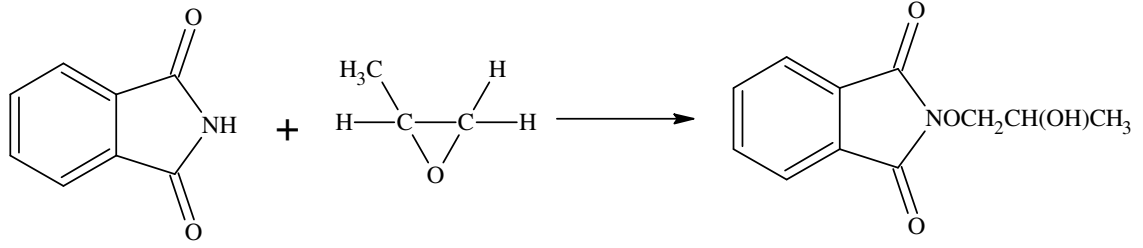
İmidler, diazometanla N-metil türevlerini oluşturmak üzere reaksiyona girerler. Ftalimid eterli ortamda diazometanla N-metilftalimidi verir. Aynı reaksiyon suksinimid ile yapıldığında ftalimidden daha yavaş ilerlemektedir. Ftalimidin yüksek sıcaklıkta, basınç altında kadmiyum asetat gibi katalizörler 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-oksiizoidol bileşiğini verir. Hidrojenin katalitik indirgenmesiyle 1-etil türevleri izole edilir:



Şekil 4.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu

4.2.3 Alkil Gruplarının Hidroksil veya Amino Grupları ile Substitue Olduğu N-Alkilimidin Hazırlanması

Ftalimid 100°C de %10 luk formaldehit çözeltisiyle ısıtılırsa N-hidroksimetilftalimid verir. Ftalimidin %40 lık formaldehit ve %30 luk dimetilamin çözeltisiyle oda sıcaklığında reaksiyonundan N-dimetilaminometilftalimid oluşur, ve eğer reaksiyon daha yüksek sıcaklıkta yapılırsa N-hidroksimetilftalimid ana ürün olur. Ftalimidin 170°C de propen oksitle reaksiyonundan az miktarda N-propoksiftalimid oluştuğu gözlenmiştir:

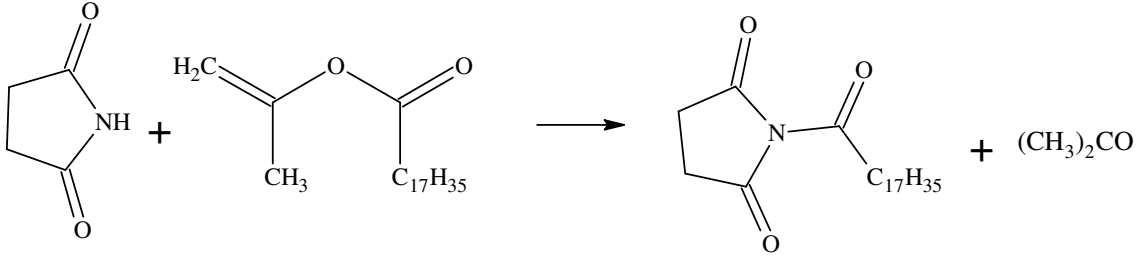


Şekil 4.14 Ftalimidin propenoksit ile reaksiyonu

Potasyum karbonat varlığında suksinimid; kaynayan formaldehitte N-hidroksimetilsuksinimid ürününü verir. Buna karşın alifatik aminlerle reaksiyonundan bis(suksinimido)alkilamin oluşur. Suksinimidin N,N-dietilaminoetanol ile kondenzasyonundan N-(2-dietilaminoetil)suksinimid verdiği bulunmuştur. Maleimidin formaldehitte potasyum karbonat varlığında reaksiyonu N-hidroksimetil türevlerini verir. İmidin etilen karbonat ile %5 lik Na₂CO₃ varlığında 190°C de reaksiyonundan N-hidroksietilimid oluşur.

4.2.4 N-Asetilasyonu

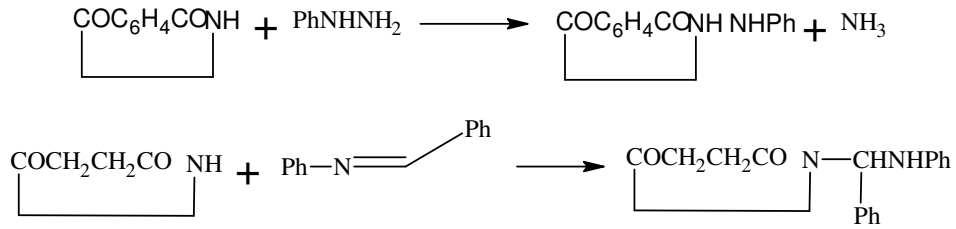
Ftalimid ve suksinimid gibi imidlerin asetilasyonu asetik anhidritle ısıtılarak gerçekleştirilir. İmidlerin asetilasyon reaksiyonları çoğunlukla sodyum asetat katalizörlüğünde ketenlerle yapılır. Bu yöntem; ftalimid, tetrahidroftalimid, 4-nitroftalimid, naftilimid ve suksinimid için kullanılır. İzopropenil 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

4.2.5 İmidik Hidrojenle Aminlerin Reaksiyonu

Oldukça yüksek sıcaklıklarda imidlerin aminle reaksiyonundan N-substitue türevleri oluşur; ftalimidin aminle yada anilinhidroklorür ile reaksiyonundan N-fenilftalimid elde edilir, fenilhidrazinle reaksiyonundan N- anilinoftalimid meydana gelir. Suksinimidin , N-benzilidinanilinle reaksiyonundan N-(α -anilinobenzil)suksinimidi verir; her halkadaki nitro grubu katılmayı kolaylaştırır.

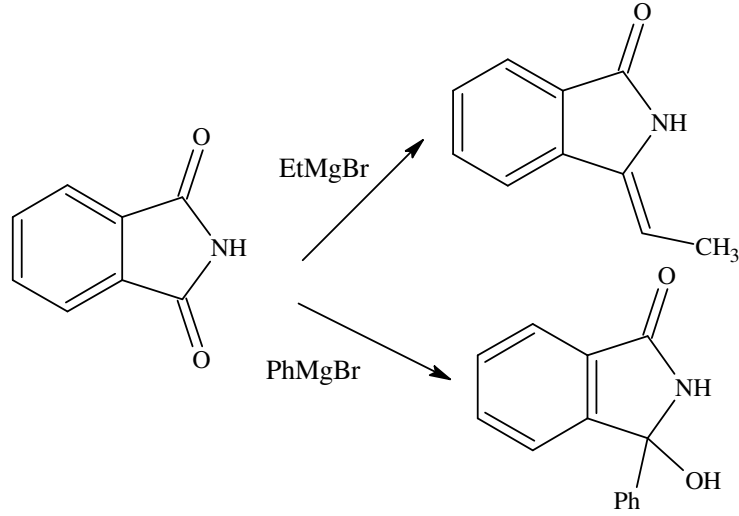


Şekil 4.16 N-Hidrojenin aminlerle reaksiyonu

4.3 İmidlerle Karbon Substitusyonu

4.3.1 Grignard Reaktifiyle İmidlerin Reaksiyonu

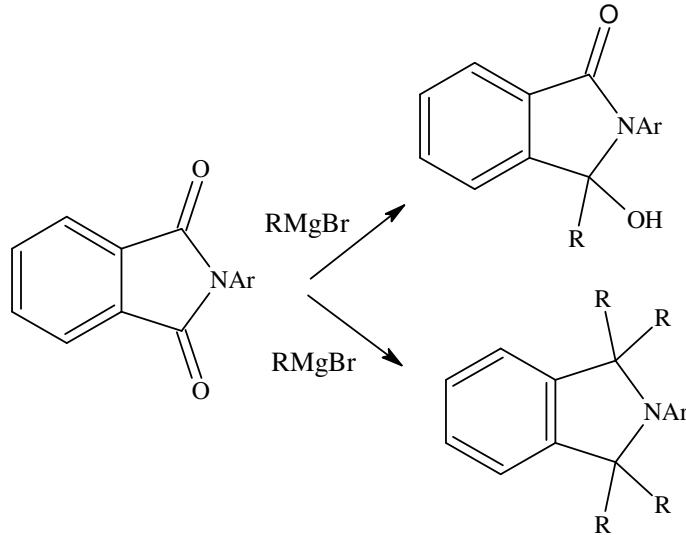
Ftalimidin piridin içindeki metilmagnezyum iyodürle reaksiyonu sadece metan verir. Etilmagnezyum bromür ile de 3-etilidinoftalimidin bileşiği oluşmaktadır. Fenilmagnezyum bromür ve ftalimidden 3-hidroksi-3-fenilftalimid elde edilir.



Şekil 4.17 Ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu

Benzer olarak; benzen içinde N-fenilsuksinimid, eter içindeki etilmagnezyum bromüre katıldığında 2-etil-2-hidroksi-1-fenilpirolidin meydana gelmiştir.

N-arilsubstitue ftalimidler alkil-grignard reaktifleriyle $30-50^{\circ}\text{C}$ ' de 2-aril-3-alkil-3-hidroksiftalimidinleri verir. Fakat; $100-110^{\circ}\text{C}$ ' de 2-aril-1,1,3,3-tetraalkilizoindol ele geçer.



Şekil 4.18 N-Aril substitue ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu

Grignard reaktifi kullanarak belli bazı şartlar altında, imid halkası açılır. Öyle ki; N-metilsuksinamat, N-metilsuksinimid ile etilmagnezyum bromürün reaksiyonundan elde edilen bileşiktir. İmid aromatik grignard reaktifi ile siklik izoindol türevlerini verebilir.

4.3.2 Fosfor halojenür ve Sülfürlerle Reaksiyonlar

Glutarimid, PCl_5 reaktifi ile 2,3,6-trikloropiridin, PBr_5 ile de 80-90°C 'de 2,3,6-tribromopiridin ve 2,3,5,6-tetrabromopiridin ürünlerini verir. Ksilen içinde kaynayan ftalimidin P_2S_5 ile reaksiyonundan ditiyoftalimid elde edilir. N-alkil- yada N-arilsuksinimidin P_2S_5 ile toluen yada ksilen içinde reaksiyonu N-alkil- yada N-ariltiyosuksinimidleri oluşturur.

4.3.3 Halojenlerle Reaksiyonları

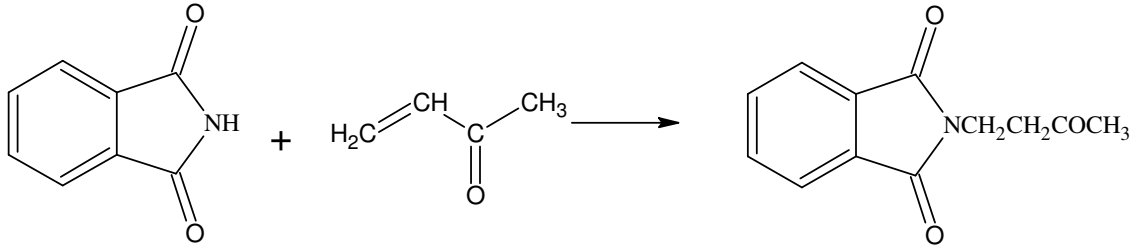
Klor gazı ile maleimid 160°C kaynatıldığında kloromaleimid ve dikloromaleimid; brom ile de benzer olarak bromlu ürünleri elde edilir. Sulu bromürün maleimid ile etkileşmesi sonucu dibromomaleimid oluşur. Metilmaleimid, 140°C de bromürle 2-bromo-3-metilmaleimid ve 2,3-dibromo-3-metilmaleimid bileşiğini verir.

4.3.4 Bir Aromatik Grup İçeren İmidin Nitrolanması

N-Metilnaftalimid, nitrik asit ve asetik asit karışımı ile kaynatıldığında nitro türevli imidler elde edilir. 2-Etil-2-fenilglutarimid -10°C'de sülfirik ve nitrik asit karışımı ile nitrolanır ve 2-etil-2-(p-nitrofenil)glutarimid bileşiği elde edilir. N- Tolilsuksinimidin 3 izomeride nitrik asit ile nitrolanır.

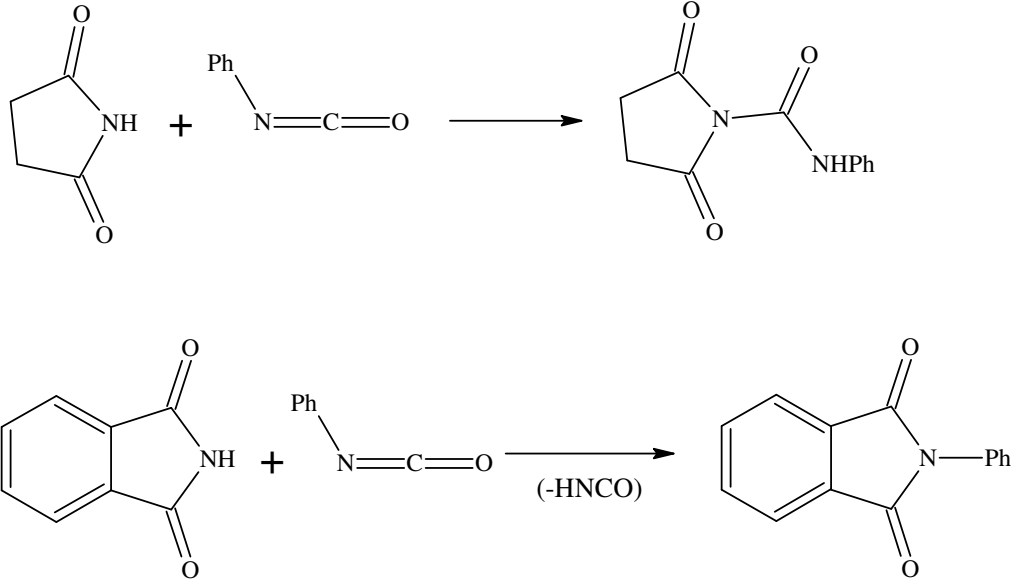
4.4 Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları

İmidler diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında $\text{C}=\text{C}$ çifte bağına asit gibi etki eden bileşiklerdir. Suksinimidle akrolein ve 2-metilakroleinin reaksiyonundan sırasıyla, 3-suksinimidopropanal ve 2-metil-3-suksinimidopropanal elde edilir. Doymamış asit esterlerindeki $\text{C}=\text{C}$ çifte bağına ftalimidin katılması Rodionov katalizörü varlığında olur. Ftalimid, doymamış bileşiklerle KCN , K_2CO_3 , piridin yada piperidin gibi bazik katalizörlerin varlığında 80-120°C' de reaksiyona girer(T.L. Gresham, 1952). Öyle ki; ftalimidin metil vinil keton ile reaksiyonundan 1- ftalimido-3-butanon izole edilir:



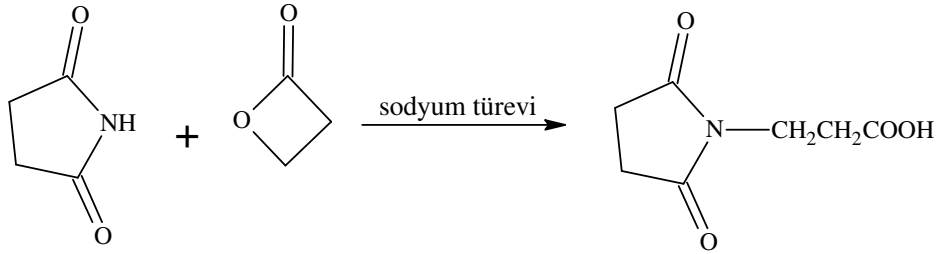
Şekil 4.19 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu

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



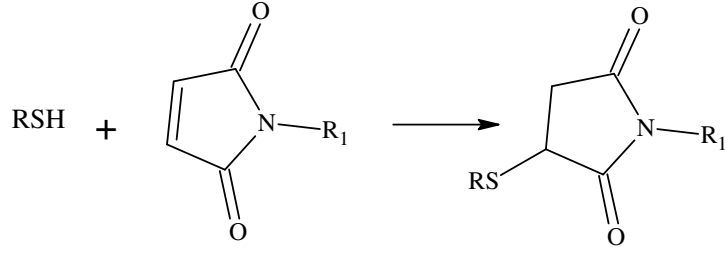
Şekil 4.20 Ftalimid ve suksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu

Sodyum suksinimid, β -propiyolakton ile lakton halkasının açılması sonucu, 3-suksinimidopropiyonik asidi verir:



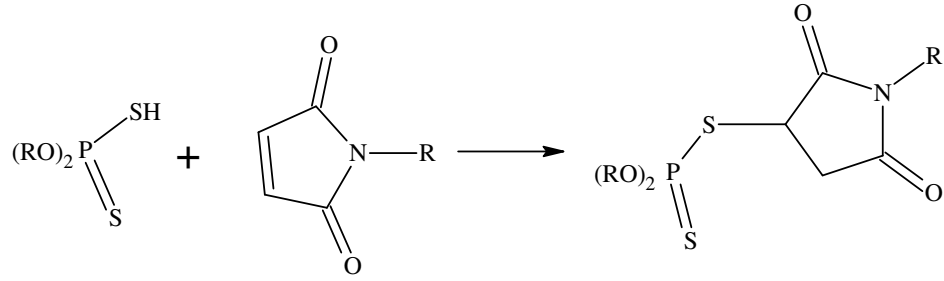
Şekil 4.21 Suksinimidin β -propiyolakton ile reaksiyonu

4.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel ReaksiyonlarıN-Etil- veya N-fenilmaleimidler ile merkaptasetik asid, o-merkaptobenzoik asid ve bazı ariltiyollerin reaksiyonları, C=C bağına S-H grubunun katılmasıyla gerçekleşir.



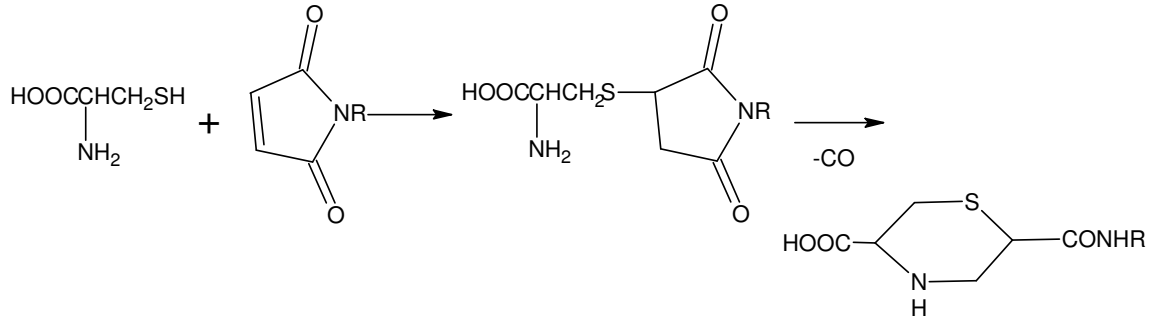
Şekil 4.22 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu

Fosforoditiyoik asit esterlerinin çifte bağa katılması da benzerdir:



Şekil 4.23 Maleimidin fosforoditiyoik asit esterleri ile reaksiyonu

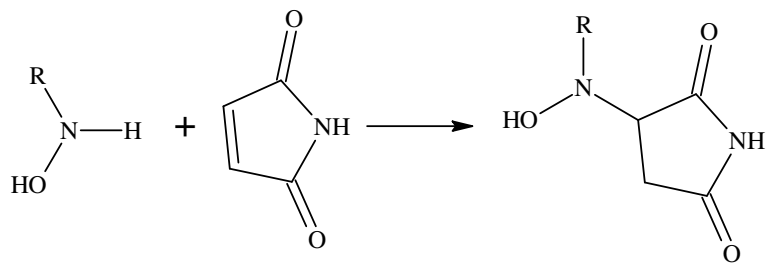
Maleimidin sistein içeren peptitlerle reaksiyonlarında ise farklı olarak S-H katılma ürünü olarak bir tiyazin halkası meydana gelir (P.G. Smyth, 1960).



Şekil 4.24 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu

Aynı reaksiyon 4-maleimidoazobenzen ve N-(2,4-dinitroanilino)maleimid içinde rapor edilmiştir (G.D. Walker, 1961).

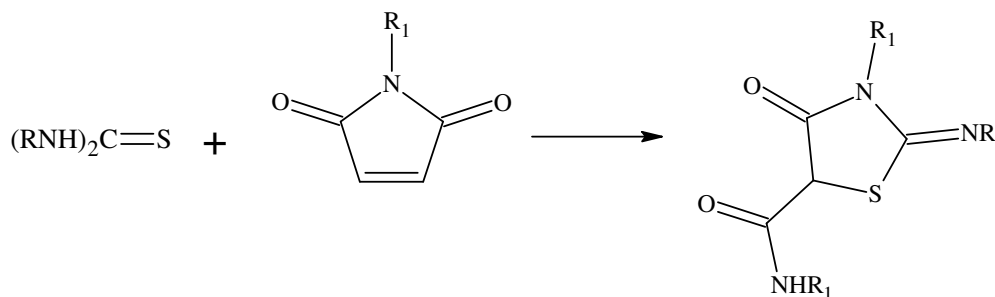
Piperidin ve benzer aminlerin maleimidin çift bağına katılması piperidinosuksinimidi verir. Fenilhidroksilamin ve kuru piridin içindeki hidroksil aminin çifte bağa katılmasıyla 3-(hidroksilamino)-türevleri oluşur:



Şekil 4.25 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması

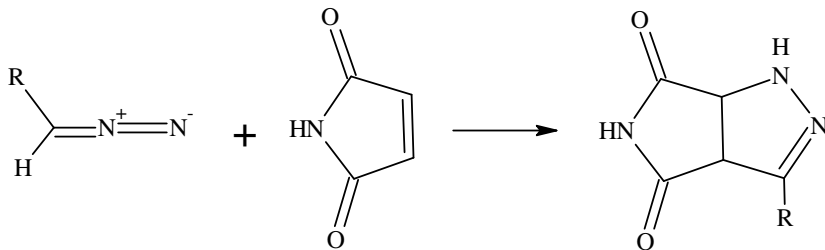
Aluminyum klorür varlığında aromatik hidrokarbonlar, N-arilmaleimidin çifte bağına katılma yapabilirler.

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 de maleik anhidritten daha hızlıdır. N-substitue maleimidlere substitue tiyoüre türevlerinin katılmasıyla imid halkası açılır ve tiyazolidinonlar oluşur. Tiyon grubunun katılması, imid halkasının 1. ve 2. pozisyonlarında olmaktadır:



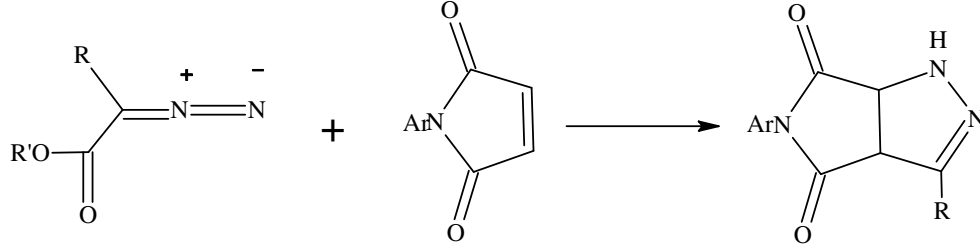
Şekil 4.26 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu

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



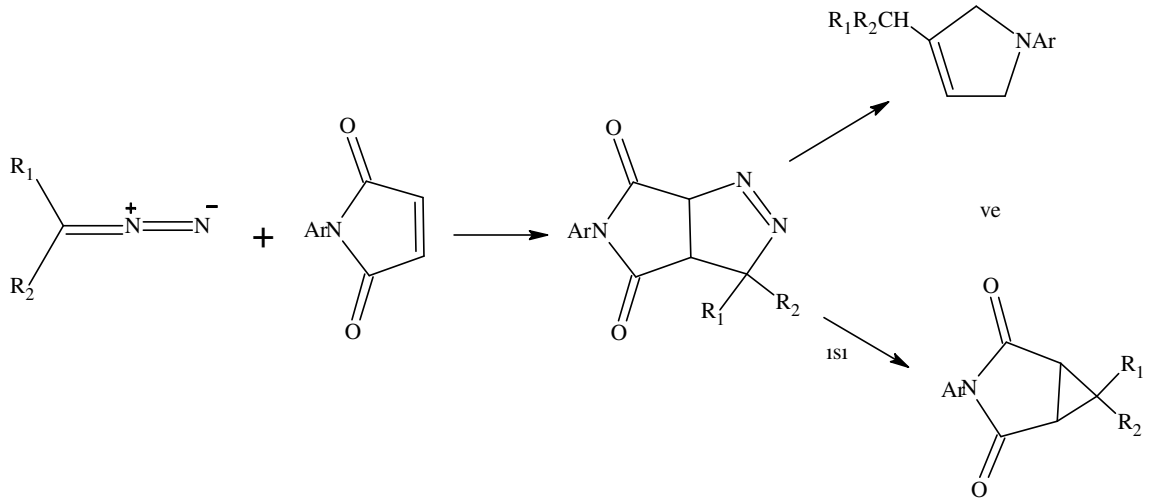
Şekil 4.27 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi

Diazo-2-alkilasetik esterin N-arilmaleimid ile reaksiyonu da aynı tip ürünü verir, alkoksikarbonil grubu azottan hızlıca hidrolize başlar.



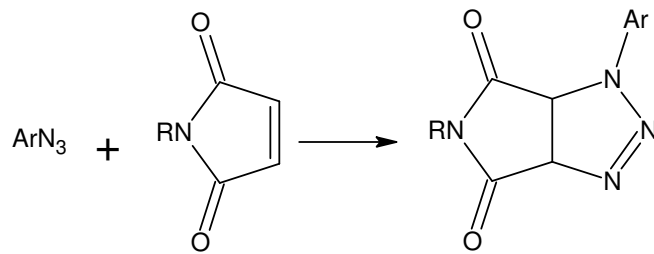
Şekil 4.28 N-Arilmaleimidin reaksiyonu

Diazometan yada dialkil- veya diaril-substitue diazometanlar Δ^1 -pirazolin halkası verirler ki; ısıtmayla kararsızdırlar (DC.S. Rondstedt, 1955). Diazofluoren, örneğin N-arilsubstitue maleimid ile N-arilfluoren-9-ilidensuksinimidi yüksek verimlerle verir :



Şekil 4.29 Dialkylsubstitue diazometanlarla N-aril substitue maleimidin reaksiyonu

Aromatik azidler, birleşik 5-üyelı halkalı ürünler verirler:



Şekil 4.30 Aromatik azidlerle reaksiyonları

4.6 İmidlerin İndirgenmesi

4.6.1 Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi

N-substüue ftalimid türevlerinin indirgenmesi çeşitli indirgenme reaktifleriyle gerçekleştirilir. Örneğin; N-alkil ve N-alkoksiftalimidin LiAlH_4 ile indirgenmesinden N-substüue izoindolinler ele geçer. N-alkil ftalimidin sulu sülfürikasit içinde çinko-amalgam katotla elektrolitik indirgenmesinden N-alkilizoindolin bileşikleri izole edilir. Kurşun katot kullanıldığı zaman N-alkilftalimidin ara ürünü ayrılmıştır; bakır yada nikel katot ile ana ürün elde edilmiştir (W.Huckel, 1981). Sodyum borhidrür, sulu ortamda N-etoksiftalimidi indirgeyerek 2-etoksi-3-hidroksiftalimidin verir. Fakat metoksi türevleri ftalid şeklinde rapor edilmiştir. Metanol içinde sodyum borhidrür ile çeşitli N-substüue ftalimidlerin indirgenmesinden N-substüue 3-hidroksiftalimidin karışımı bazende N-substüue o-hidroksimetilbenzamid ele geçer (Z. Horii, 1961).

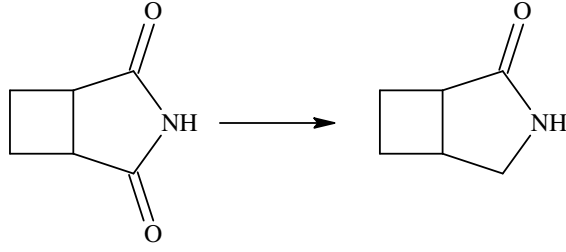
4.6.2 1,8-Naftalimid ve N-Metil Türevlerinin İndirgenmesi

1,8-Naftalimid, ftalimid ile benzer indirgenme formu gösterir. Kurşun katotla %50 sulu sülfürik asitle çözeltisiyle 60°C de 2,3-dihidro-2-aza-fenalen ürününü verir. İmid halkasının indirgenmesi tamamlanır. Bu bileşik, çinko amalgam katodun alkali sülfürik 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. Çinko amalgam katot geliştirilerek indirgenme ürünü N-metil-2,3-dihidro-2-azafenalen elde edilmiştir.

4.6.3 Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri

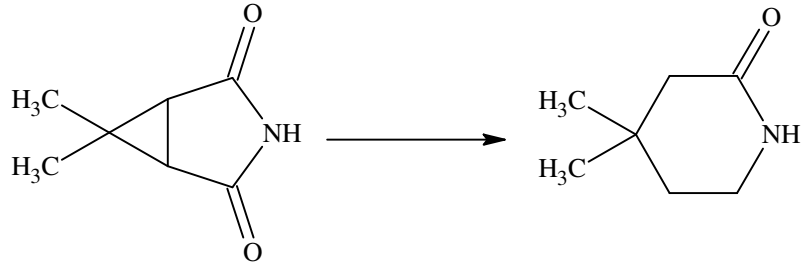
Suksinimidin karbonil grubundan birinin indirgediği ürünlerdir. Pirolidon, toryum yada çinko-amalgam katodun %50 sulu sülfürik asitle indirgenmesiyle oluşur. Pirolidin her iki karbonil grubunun indirgenmesiyle daha iyi hazırlanır. %50 Sulu sülfürik asitin kurşun katotla elektrolitik indirgenmesinde imid halkası açılır ve 4-aminobutanoik asid ele geçer.

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



Şekil 4.31 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu

Siklobütan-1,2-dikarboksiimid ve siklopentan-1,2-dikarboksiimid 5°C de seyreltik sülfurik asit ile bir karbonil grubu indirgenir ve pirolidon halkası halini alır (K.N. Menon, 1929). 2,2-Dimetilsiklopropandikarboksimid benzer yöntemle indirgendiğinde, merkezdeki bağ kırılır ve 4,4-dimetil-2-piperidon oluşur:



Şekil 4.32 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenme ürününün gösterimi

5. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

5.1 Manyetik Rezonans

5.1.1 İmidlerin Proton Nükleer Magnetik Rezonans Çalışmaları

İmidler arasında karakteristik imid hidrojeninin proton rezonansı; azotun nükleer çekirdeği ile karşılıklı etkileşiminin proton rezonansı üzerine genişletici etkisi nedeniyle anlaşılması zordur. Buda bağ elektronlarının etrafında düzenlenmesi nedeniyle, azot çekirdeğinde sıfır olmayan elektriksel alan derecesine sahip olması diğer tüm gruplar göz önüne alındığında da anlaşılmamaktadır. Diğer moleküller ile hidrojenin değişme hızının olmadığı N-H grupları göz önüne alındığında genişleme etkisi azot-hidrojen çekirdeklerinin spin-spin etkileşmesinin nedeniyle proton rezonans olurken triplete yarılmaları belirtilmelidir. Bu nedenle N-H protonunun rezonans sinyali öyle genişleyebilir ki; ana hatta kaybolabilir ve zemin gürültüsü yada varsa diğer proton sinyalleri altında olabilir. Suksinimidin N-H proton rezonansı bulunamamıştır. C-Fenil-substitue suksinimid için geniş sinyalin merkezi 0.8-1 ppm arasındadır. Glutarimid, C-aril, C-alkil substitue türevleri ve deutörokloroform içinde glutakonimidler için 1.3-1.5 ppm aralığında N-H protonları rezonans olmaktadır. Beş üyeli imid halkasında N-hidrojeni, altı üyeli imid halkasının hidrojeninden daha fazla asidiktir. N-H proton rezonansı maleimid ve tartarimid içinde bulunamamıştır.

Suksinimidin metilen protonları 2.74 ppm kimyasal kayma değerinde rezonans olmaktadır. Glutarimidin 2- pozisyonunda ki metilen protonları 2.58 ppm ve 3- pozisyonunda ise 1.95 ppm de rezonans olur. Suksinimid türevlerinde substituentlerin her iki pozisyonu ve glutarimid substituentlerinin her iki 3-pozisyonun aril substituenti olduğunda 2-pozisyonundaki izole metilen gruplarına sahipse ve bu moleküller simetrik değilse aynı kimyasal kayma değerini verir. Tek substituent fenil olduğu zaman, iki metil grubunun kimyasal kayması bu grubun diamanyetik anizotropisi etkisiyle olmaktadır. Örneğin; 2-metil-2-fenilsuksinimidin metilen protonlarının kimyasal kayması 2.87 ppm ve 3.12 ppm ve spin-spin etkileşme sabiti 18.5 cps. dir. Beş üyeli imid halkası ile altı üyeli imid halkasının etkileşme sabitleri arasında fark göz önüne alınmalıdır. Altı üyeli imid halkasının etkileşme sabitleri 16.4 cps dir. Bu olaya iki tip H-C-H bağ açılarının farklılığı sebep olmaktadır. N-Fenil-2-metoksisuksinimidin 2 ve 3 pozisyonunda protonların rezonansı ABX tip gruplandırma göstermektedir (D.Bryce, 1968). Glutakonimid, 2-pozisyonundaki protonlar arasında spin-spin etkileşmesi gösterir ve N-proton için $J_{H_2H_N} = 1.5\text{cps}$ olarak belirlenmiştir.

Bunun sebebi; imid grubunun güçlü mezomer göstermesi ve konjuge sistemlerle birleşen protona sahip olmasıdır.

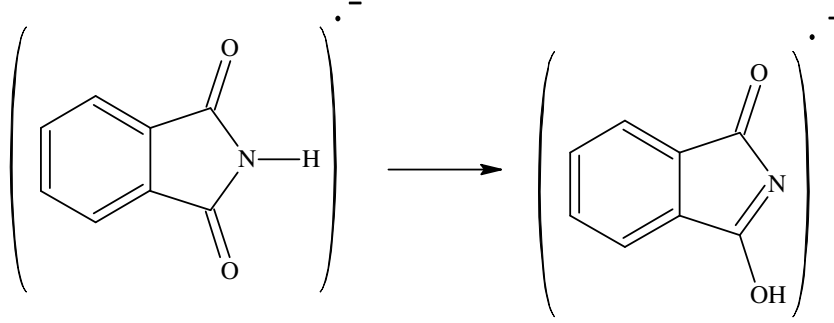
2-Etil-2-fenilsuksinimid ve 2-etil-2-fenilgutarimidin etil gruplarındaki metilen protonları, bu moleküllerin simetrik olmaması durumunda aynı kimyasal kaymaya sahiptir. Oysaki; 4-etil-4-fenilgutarimid bileşiğinin iki metilen protonları farklı kimyasal kayma değerine sahiptir. Etil grubunun çift yada sahip olduğu iki farklı dönme konformerlerinin sayısı yada C=C çifte bağının anizotropisi oldukça önemlidir.

Suksinimid ve maleimid bileşiklerinin 2- ve 3- pozisyonundaki protonların kimyasal kayma değeri 0.33 ppm civarında anhidritlerden yüksek alandadır ve imidlerin kimyasal kaymasına azota bağlı basit alkil gruplu substituentlerin etkisi yoktur. N-hidrojen atomu allil substituentine sahip olduğunda kimyasal kayması 0.17 ppm civarına düşer. Bunun nedeni imid halkasının konjugasyonudur. N-Substitue maleimidin etilenik protonları, çözücü olarak benzen ve karbon tetraklorür kullanılmasıyla 1 ppm civarında geniş alan kaymasına sebep olmaktadır. Benzenin diyamanyetik anizotropisinin imid molekülüyle etkileşiminin sonucudur. N-sikloheksilftalimid bileşiğinde sikloheksan halkası üzerindeki alkil gruplarının etkisi üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; aksiyal ve ekvatoryal protonlar yakın kimyasal kayma değerlerine sahiptir.

5.1.2 Çeşitli Manyetik Rezonans Çalışmaları

Ftalimid ve N-metilftalimid bileşiklerinin rezonansının ^{15}N ve ^{13}C incelendiği özel çalışmalarda çekirdeklerinde spin-spin yarılmalarının gözlenmesi mümkündür. ($J_{\text{N-H}}=93.0\pm 8$, $J_{\text{C-H}}=141.5 \pm 0.2$ J $J_{\text{N-C-H}}=1.4 \pm 0.2$ cps.) Bu ve diğer bilgiler, Fermi tipi etkileşim sabiti mekanizmasını ve empirik etkiyi; orbital hibridizasyonunun etkileşim sabiti ile ilişkilendirilerek geliştirilmiştir.

N-Halosuksinimidin halojen çekirdeğinin kuadrapol rezonansı sıvı azot sıcaklığında incelenmiştir. Bromür ve iyodür substituentleri; imid grubunun güçlü elektron çekici olması sebebiyle azot atomundan dolayı pozitif yüklenir. Fakat zayıf polarizasyon gösterir. N-Kloro substituenti daha güçlü elektron çekme sebebiyle negatif yüklüdür.



Şekil 5.1. Ftalimidin keto-enol formu

Ftalimid ve buna ilişkin bileşiklerin radikal anyonlarının elektron spin rezonans çalışmaları rapor edilmiştir. Radikal anyon; dimetilformamid içinde imidin tetra-n-butilamonyum iyodür gibi önerilen elektrolitlerle elektrolitik indirgenmesi sonucu elde edilir. Ftalimidin serbest radikal anyon formu oda sıcaklığında kararsızdır ve asit kataliziyle enol formunu tercih eder. N-alkilftalimidin radikal anyonu, akrilonitril çözücüsünde elektrolitik indirgenmesiyle ve çok az verimle THF içinde alkali metallerle indirgenmesi sonucu oluşturulur. Radikal çözücü içinde kararludur. Ftalimid ve 1,8-naftalimid nitroksit radikali, N-hidroksiimidlerin indirgenme formudur ve kimyada böyle radikaller bulunmuştur.

5.2 İmidlerin Infrared Spektrumları

5.2.1 N-H Grubunun Titreşimleri

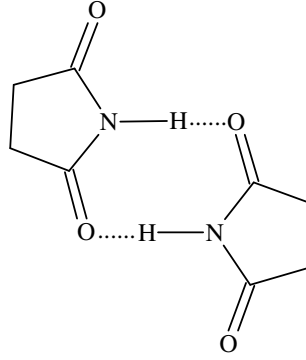
İmidin infrared absorpsiyon spektrumunda N-H gerilme titreşimleri $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır ve hidroksil grubu yada su sebebiyle bant genişleyebilir. N-H bandı her zaman oldukça şiddetlidir. İmid seyreltik karbon tetraklorür çözücüsünde hidrojen bağı yapmıyorsa keskin bant verir. Suksinimid 3426 cm^{-1} ve glutarimid 3386 cm^{-1} de absorpsiyon yapmaktadır.

İmidde iki karbonil grubuyla N-H hidrojen bağı yaptığına suksinimid ve maleimid kristallerinin N-H gerilme bandı ikili görülmektedir. N-H gerilme tonları üst ton olarak Fermi rezonans gösterir. Suksinimide $1700+1418$, maleimide $1700+1375\text{ cm}^{-1}$ olarak saptanmıştır.

$3000-3300\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki geniş bant hidrojen bağı N-H grupları nedeniyledir. N-H bağı formuna; beş üyeli halkalı bileşiklerde C-N-C atomlarının asimetrik gerilme titreşimleri de eklenir. Aynı simetri N-H bağı formuna benzer. Bu kombinasyon 1400 ve 1170 cm^{-1} civarındadır. Beş üyeli halkalı suksinimid ve maleimidin düzlem dışı N-H deformasyon bandı $543-725\text{ cm}^{-1}$ dir. N-H bağı aynı O-H bağı gibi davranır.

5.2.2 C=O Grubunun Titreşimleri

İmid bileşiklerinin infrared spektrumunda genellikle, karbonil gruplarına ait ikili bant gözlenir. C=O grubunun halka genişliğiyle çeşitlenmesi ve tüm bileşik sınıflarının substituentlerinin etkisi araştırılmıştır. Sıvı durumda karbonil gruplarından biri hidrojen bağı yapar, diğer karbonil ise yapmaz (Şekil 4.2.). Fakat imid molekülünde karbonil pikleri ikilidir. Aslında hidrojen bağlarının dışında imid grubu düzlemsel simetri formundadır ve iki karbonil grubunun simetrik-asimetrik titreşiminin faz ve faz dışı olmak üzere iki şekilde gözlenir. İmidden monomoleküler seyreltik çözeltilerinde iki karbonil grubuna ait gerilme bandı gözlenir ve bunlar substituentler tarafından büyük etkilere maruz kalmazlar. N-substitue asiklik imidler ve N-substitueamidlerin düşük enerjili cis-trans izomerlerinin varlığında amid grubunun C-N bağının çifte bağ formunda olduğu görülmüştür ve IR spektrumları buna uygun şekilde yorumlanmıştır. Buna rağmen siklik imid izomerleri bu olaya sebep olmaz.; bu elektronik etki de iki karbonil grubunun gerilme hareketinin yüksek derecede birleşmesi önemlidir. Belamy ve çalışma arkadaşları tarafından açıklanan mekanik coupling, imidler $O=CNC=O$ bağ sistemindeki mezomeri sebebiyle güçlü etkidir ve 70 cm^{-1} e kadar ayrımla gözlenir. Aynı nedenle imidler karbonil gerilme frekansı, N-substitue imid gruplarının konjugasyonun derecesine bağlı olarak ölçülmüştür.



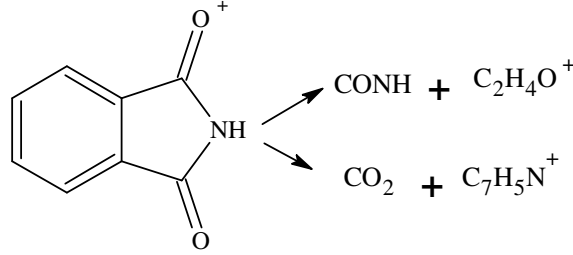
Şekil 5.2. İmid molekülleri arasındaki molekül içi hidrojen bağının gösterimi

Genel olarak, N-substitue suksinimid, ftalimid ve maleimid ikili frekansa sahiptirler. 1780 - 1770 ve 1775-1705, 1780-1775 ve 1740-1715, 1780-1770 ve 1730-1710 cm^{-1} de gerilme titreşimlerine sahiptirler. N-bromometilsuksinimid için 1830-1712 cm^{-1} frekansları rapor edilmiştir. N-substitue glutarimid sinyalleri 1730-1715 ve 1690-1665 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bu titreşimler IR spektrumunun orta bölgesinde ki sınırlar içerisinde çok çeşitlilik gösterir. 1,8-Naftalimid 1720-1070 e kadar ve 1681-1600 cm^{-1} sınırları içerisinde.

Bu korelasyon, hem N-substitue hem de halka substituentlerinin indüktif ve mezomerik etkisi nedeniyledir.

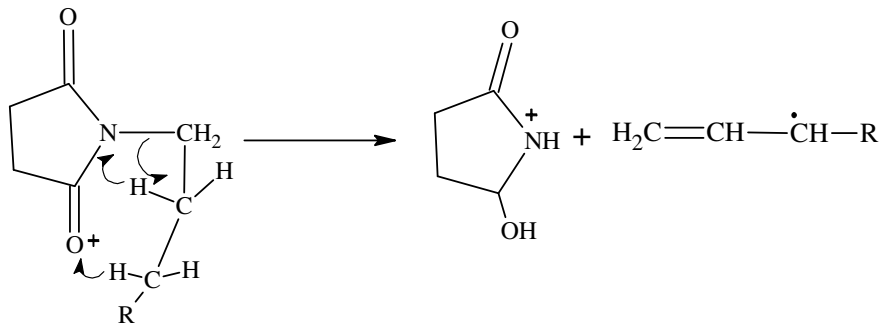
5.3 Kütle Spektrumları

Çeşitli imid türevlerinin kütle spektrumları alınmıştır ve karakteristik davranışlar sergiledikleri tespit edilmiştir. Ftalimidin pozitif iyon piki oluşum şekli şöyle gösterilir.

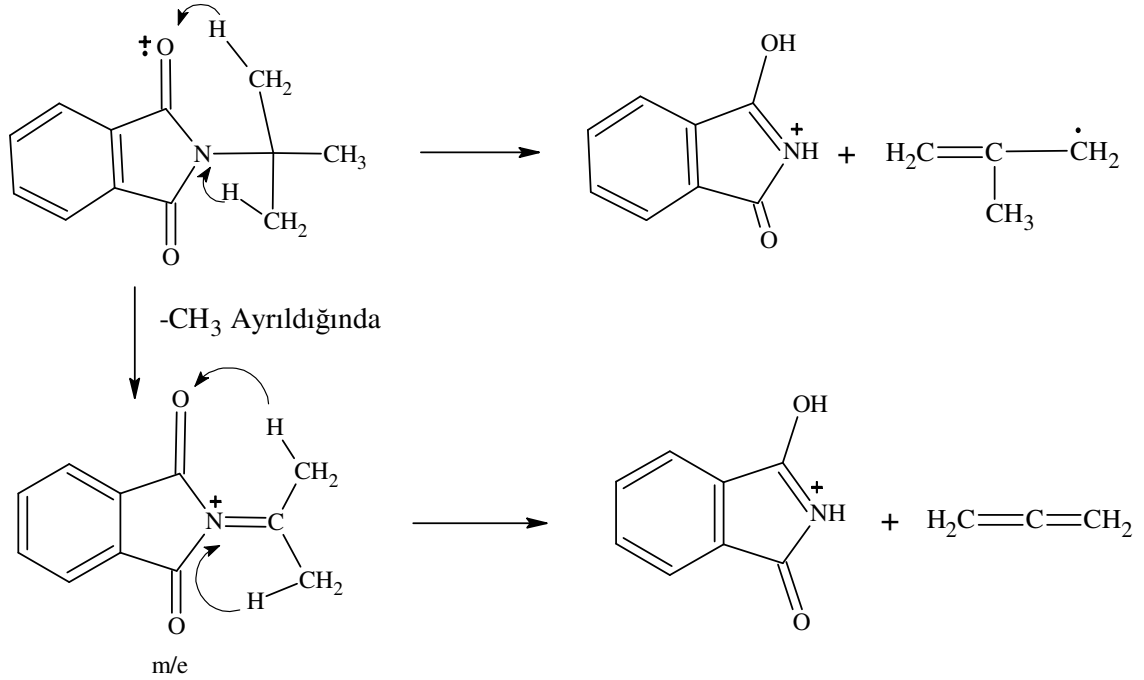


Şekil 5.3. Ftalimidin moleküler iyon pikinin gösterimi

Maleimidin pozitif iyon oluşumu da aynı yol üzerinden oluşur ve CO eliminasyonu gerçekleşir. N-fenilftalimidde CO₂ eliminasyonu farklı olarak dikkat çekmiştir. Bu ayrılma imidlerin termal izomerizasyonunun yolu değildir. Halkada karşılıklı oksijen transferi pozitif iyon şekline sebep olmaktadır. Bu oluşumda N-substitue imid türevlerinin pozitif iyonlarının parçalanması önemli değildir. Substituentlerin eliminasyonu ve karbonil gruplarının birine hidrojen transferi hızlı bozulmasıyla gerçekleşir. N-2,6-dimetilfenilftalimid, N-2-fenilftalimid N-alkilftalimid ve N-alkilsuksinimid bileşikler de örnektir. Daha sonraki pozitif iyon fragmentasyonunun yolu döteryum ile işaretlenmiş N-alkil zincir detayı ile çalışılmıştır. Normal C-C bağının miktarı yan zincir aralığındadır. Fakat; bu molekülerin ayrılan iyon fragmentasyon spektrumlarında çift hidrojen atomunun yan zincirden polar imid halkasına transferidir, hidrokarbon radikali oluşur:



Şekil 5.4. İmid molekülünde karbonil gruplarının birine hidrojen transferi



5.4 Ultraviole Spektrumları

Suksinimid ve glutarimid gibi basit imidlerin UV absorpsiyon spektrumları, 200mµ da bant içerirler. Bu band, suksinimidin UV spektrumunda da gözlenir ve C-alkil sübstitue türevlerinde 191mµ civarındadır. Çözücü olarak etanol kullanıldığı zaman uzun dalga boyuna kayar. Glutarimidin UV bantları vakum altında ve etanol içinde 198-204 mµ olur. N-metil sübstituentlerin absorpsiyon yaptığı maksimum dalga boyunu daha uzun dalga boyuna kaydırır (batokromik etki).

Orjin yada temel bant şiddetli değildir. Çünkü; C=O çifte bağ ve azotun bağ yapmayan elektron çifti arasındaki konjugasyona bağlı $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleridir. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin yüksek şiddetli olması beklenemez, O=CNC=O bağ sistemi üzerinde düşük enerjili $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleridir. Çünkü; uygun bağ simetrisi yoktur. İmidlerin absorpsiyon bantları, ayrı bağ orbitalleri ve ortaklanılmamış elektron çiftlerinin geçişiyle açıklanır.

İmidin 200 mµ civarındaki yüksek şiddetli lokalize bandı tamamen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri C=O grubunundur ki; bu da azotun p elektronlarıyla konjugasyonundan dolayıdır. Amid ve imid arasında O=CNC=O sistemi bu bandı içermez dalga boyunda çok küçük kaymalar vardır. Şiddetin farklı olmasının iki faktörü vardır. Alifatik amidlerin absorpsiyonu 180-200 mµ ve $\epsilon \sim 6000-7000$ aralığındadır. Oysaki alifatik imidlerde $\epsilon \sim 10000-16000$ aralığındadır.

Suksinimidin α -karbonunda alkil substituentleri 190-200 m μ bant şiddetini düşürür ve $\epsilon \sim 15000$ -10000 aralığındadır. Metil substituentlerinin sayısı maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu ± 5 m μ kadar etkili olur.

İmidin azot yada oksijendeki n-elektronlarının geçişi yapıya bağlıdır. Suksinimid ve glutarimidin substituentless ve etanol içinde 255 m μ bandı gözlenir. THF içinde diğer imid bileşiklerinden farklı O=CNC=O bağ oryantasyonu farklı olan bisiklik azaimidler çeşitli düşük enerjili n-bandı gösterir ve imid bileşiklerinin çözücü içerisinde izinli n tipi geçişleri farklıdır.

Beş-altı üyeli laktamların ($\epsilon \sim 400$) 214-221 m μ bandı gösterdiği bilinmektedir. Bu bandın düşük enerjili n- bandı olduğu düşünülmektedir. $\pi \rightarrow \pi^*$ bandı yüksek şiddetlidir ve amidler gibi 200 m μ dalga boyunda gözlenir.

Maleimid için yüksek şiddetli $\pi \rightarrow \pi^*$ bandı O=C-C=C ve O=C-C=C-C=O konjuge sistemleri krotonaldehit ve diasetiletilen analogların da olduğu gibi 217-226 m μ aralığındadır.

6. İMİDLERİN KULLANIM ALANLARI

6.1 Kalitatif Analiz

İmid dioksimlerin alkol içinde doymuş çözeltisiyle, metal katyonun sulu çözeltisinin etkileşiminden karakteristik renkler elde edilmiştir. Örneğin; Mn^{+2} ile suksinimid dioksim için saptanabilme, 0,01ppm UO^{+2} için ise 1 ppm değerindedir.

Çizelge 6.1 İmid dioksimi ile Metal Katyonların Renk Reaksiyonları

Katyon	Ftalimid dioksim	Glutarimid dioksim	Suksinimid dioksim
Mn^{+2}	Pembe - Kırmızı	Mor	Kahverengi
Co^{+2}	Kırmızı		Kırmızı
Fe^{+3}	Sarı	Bordo	Kırmızı-Menekşe
UO_2^{+2}	Koyu Kırmızı		Turuncu
Pd^{+2}	Sarı -Turuncu		Sarı
Ni^{+2}	Sarı		
Ce^{+3}		Kırmızımsı Kahverengi	
Au^{+3}		Koyu Yeşil	

Potasyum naftalimidin DMF içindeki primer alkil halojenür ile reaksiyonu tek basamaklı olup hızla oluşur. Fakat ikincil halojenürlerle yavaş, üçüncül halojenürlerle ise reaksiyon vermemektedir. Kristal N-alkil naftalimid türevlerinin oluşumundan dolayı alkil halojenlerin tanınma reaksiyonlarında kullanılırlar.

N-Fenilmaleimid, sistenin kağıt kromatografisi ile analizi için uygundur. Çünkü; bir katılma bileşiği oluşarak, kromotogramda belirgin spot gözlenir.

6.2 Endüstriyel Kullanımları

6.2.1 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 hazırlanmışlardır. Isı rezistans cam fiber laminentler, doymamış poliester, triallil siyanurat ve maleimidden hazırlanırlar. Biçimlendirici ve koruyucu katman olarak kullanılan polimerler; N-karbaminmaleimid ile etilenik bileşiklerin çeşitli kopolimerizasyonundan oluşur. N-alkoksümetilmaleimidden hazırlanan polimer elektrik ekipmanlarda kullanılır. Yüksek kapasiteli iyon değiştiriciler, 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.

6.2.2 Aktivatör ve Stabilizörler

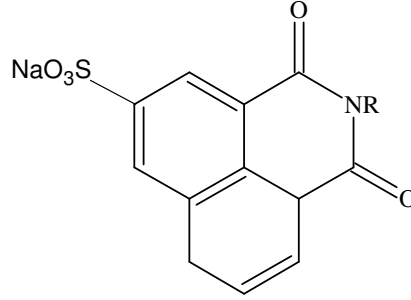
Adipimid, 2-pirolidonun alkali katalizli polimerizasyonu için aktivatör olarak kullanılır. 4,5-Epoksisikloheksan-1,2-dikarboksimid, vinil reçineler için stabilizör olarak suksinimid, poliester ve poliesterlerin diizosyanat türevlerinin depolanması ve bağlayıcı karakterlerinin geliştirilmesi için kullanılır.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

6.2.3 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 renklere sahiptir.

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: (Şekil 6.1.)



Şekil 6.1. Optik parlatici olarak kullanılan bir imid molekülü

6.2.4 Fotoğraf ve Yazı Alanında Kullanımları

N-(p-Aminofenil)ftalimidler fotoğraçılıkta renk geliştirilmesinde kullanılır. Bismaleimidler jelatin-gümüş halejenür emülsiyonlarıyla kabarmaya, sıcak suda erimeye karşı dirençli kaplamaları verirler.

6.3 İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri

6.3.1 Psikolojik Düzenleyiciler

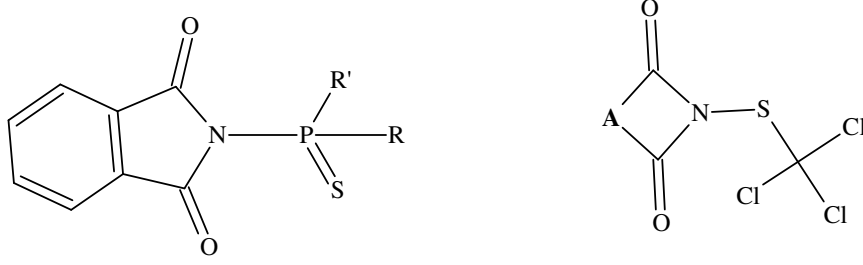
4-Suksinimid-2,6-dimetilpirimidin gibi bileşikler bitkilerin gelişimine yardımcı olurlar. Suksinimidin bazı aromatik türevleri buğday, turp tohumlarının büyümesini canlandırır.

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

6.3.2 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 *Altenaria Solani* karşı özel fungisid olarak kullanılır. N-(Triklorometiltilyo)-2,2-pentametilensuksinimid geniş spektrumlu bir fungisid dir. Ftalimidofosfonatasyonat (Şekil 6.2.) güçlü fungisid aktiviteye sahiptir ve memeli hayvanlara karşı daha az zararlıdır.



Şekil 6.2. Ftalimidofosfonat ve N-triklorometiltiyomaleimid

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 karışığında fungusid olarak kullanılabilir. fungusid gibi kullanılır.

Doymamış imidler yüksek aktiviteli Gram-negatif bakteri ajanlarıdır.

6.3.3 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-(Dikloroflorometiltiy)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 izopropoksimetil 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.

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

6.4 İmidlerin Farmakolojik Kullanımı

6.4.1 Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri

2- ve 4- pozisyonunda substituent taşıyan N-metil-3-alkoksiglutakonimidler sedatif, hipnotik ve anticonvulsant gibi özelliklere sahiptir. 3-Metil-3-etilglutarimid (Bemegride) ve ilgili 3,3-substitue glutarimidler analeptik etki gösterir. 2-Fenil substitue suksinimid türevleri antikonvulsant aktivitesi için test edilmiştir. Hetreosiklik 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. dl-2-Ftalimidosuksinimid ve 2-ftalimido-3-metilsuksinimid de toksitesi olmayan yüksek aktiviteli anticonvulsantlardır.

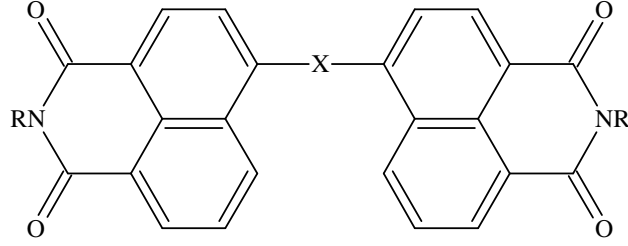
6.4.2 Hipotensive Ajan ve Diüretikler

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.

6.4.3 Antituberkulostik ve Karsinostatikler Özellikleri

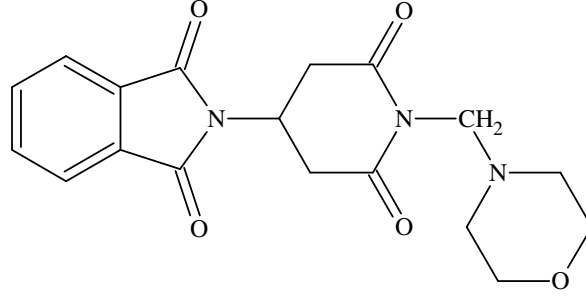
Alkil-substitue suksinimid ve N-substitue türevleri *tuberculum bacillus*'a karşı test edilmiştir. İzonikotinamido-2-metil-3-dodesilsuksinimid antitüberkulostiktir. N-alkillendirilmiş 4,4'-bis-1,8-naftalimid (XII) *tuberkular bacillus*'a, amoebae karşı etkilidir ve laksativ davranışa sahiptir.



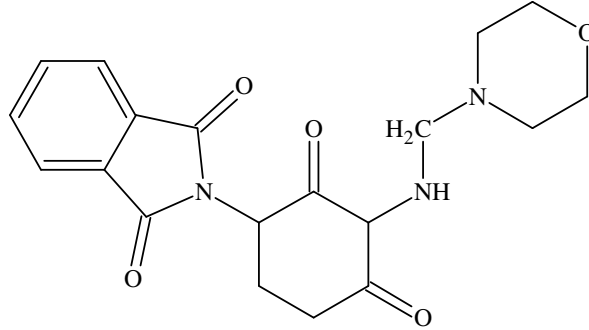
XII

X=CO, CH₂ yada p-COC₆H₄CO
R=Me₂NCH₂CH₂

XIII ve XIV bileşikleri Thalidomide (N-(2,6-diokzo-3-piperidil)ftalimid) den geliştirilmiş bileşiklerdir ve laboratuar test hayvanları üzerinde kanserle etkileşimi incelenmiştir. İmidlerin diğer N-substitue türevlerinde de tümör inhibe edici aktivite gözlenmiştir.



XIII



XIV

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

7 MATERYAL ve YÖNTEM

7.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 7.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Dietil eter	Merck	100921
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
Etil asetat	Merck	100864
Fenilasetilen	Merck	807044
Formik asid	Merck	822254
Furan	Aldrich	18,592-2
n-Hekzan	Merck	101782
1-İyodonaftalen	Merck	841534
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Lityum alüminyum hidrür	Merck	18875
Magnezyum sülfat	Merck	106067
4-Metoksiyodobenzen	Merck	819077
N-Fenilmaleimid	Merck	841548
Paladyum(II)asetat	Aldrich	37987-5
Sea sand	Merck	107711
Silika jel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Teknik	-
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6
Trimetilsililasetilen	Merck	8,14226

7.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, 'IKA marka RV 05 ST IBP model' döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle 'Gallenkamp' dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Kolon kromatografisinde 'Merck Silika jel 60' (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silika jel tabakalar ile Camag 254/366 nm UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ölçümüne uygun saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak Perkin Elmer FTIR spektrofotometresinde Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR) İstanbul Üniversitesi'nde Varian-INOVA -500 MHz cihazıyla, kloroform-d (CDCl_3)'de çekildi.

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

7.3 Susuz Trietilaminin Hazırlanması

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

7.4 Susuz Formik Asid Hazırlanması

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

7.5 Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması

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

7.6 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL Benzen içerisine CaCl_2 (250 g) konulup 24 saat bekletildi. Süzülüp Na metali ilave edilerek 7 saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon uygulanarak destillendi (Erdik, 1978).

7.7 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).

7.8 Susuz Diklorometanın Hazırlanması

CaCl_2 (50 g) 250 mL diklorometan içerisinde 24 saat bekletilip, süzüldükten sonra 25 g CaSO_4 eklenerek azot atmosferi altında basit destilasyonla yapıldı (D.D.Perrin, 1980).

7.9 Schlenk Sistemi

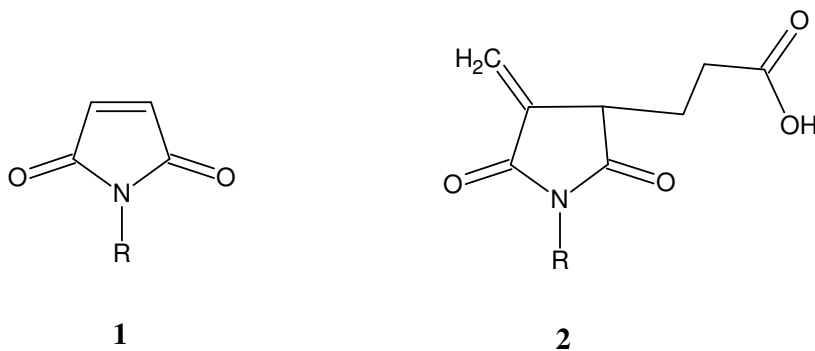
Tüm hidroarilasyon reaksiyonları ve çözücülerin kurutulması azot altında ve Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

8 DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

8.1 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 izohematinik asid (2) alır.



Diğer taraftan, imid karbonillerinin LiAlH_4 ile indirgenerek biyolojik aktivite gösteren izoindolin türevleri elde edildiği saptanmıştır (M.Rice, 1953). Ayrıca izoindolin türevlerinin analjezik ve psikotropik aktiviteler içerdiği bulunmuştur (Ciganek, 1993; Masahiro, 1980).

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın birinci aşamasında, furan ile N-fenilmaleimidin [4+2] katılması gerçekleştirilerek *endo*-N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid bileşiği kaynaklarda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır (Anderson vd., 1985). Furanın kaynama noktasının düşük olması nedeniyle, kaynaktan farklı olarak, sealed tüp kullanarak yapılan çalışmalarda verimin arttığı saptanmıştır.(M. Gül, 2005) İkinci aşamada, bu bileşiğin trimetilsillilasetilen ve fenilasetilen ile paladyum(II) asetat katalizörlüğünde, çeşitli laboratuvar koşulları denenerek, Domino Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

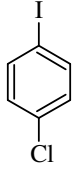
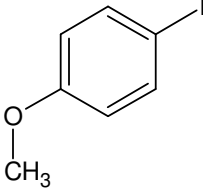
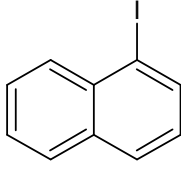
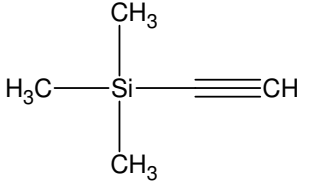
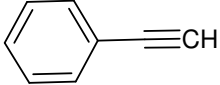
Yeni alkinik substitüe bisiklik imidler sentezlenmesini takiben çalışmamızın üçüncü aşamasında başlangıç maddesi (Bileşik 1), kaynaktan yararlanarak (Anderson vd., 1985), LiAlH_4 ile indirgenmiştir.

Bu indirgenme sonucu elde edilen, N-Fenil-4,7,8,9-tetrahidro-4,7-endoksiizoindolin bileşiğinin 1-iyodonaftalen ve p-metoksiiyodobenzen ile yapılan Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu sonucu biyolojik aktif olabilecek substitüe izoindolin türevleri sentezlenmiştir.

Son aşamada tüm bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz gibi spektroskopik çalışmalarla aydınlatılmıştır. Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin biyolojik aktivite ölçümleri için Clausthal Teknik Üniversitesi'nden Prof.Dr.Dieter Kaufmann danışmanlığında Bayer-Degussa ilaç firması ile işbirliğine gidilmiştir.

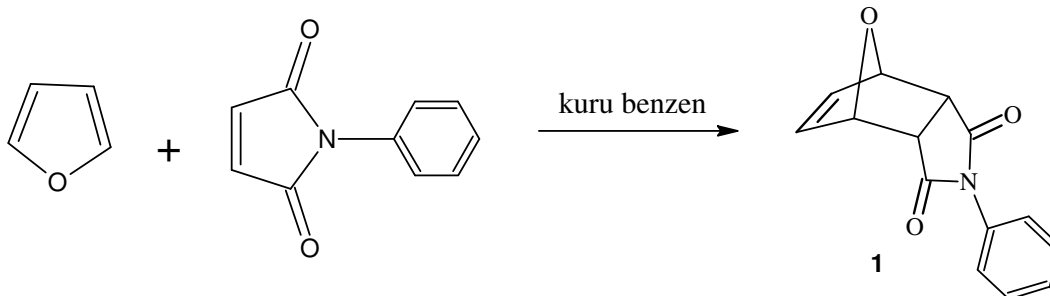
8.2 Kullanılan Arillendirme Reaktifler

Çizelge 8.1 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri

Arillendirme Reaktifleri	Erime Noktası (°C)	Kaynama Noktası(°C)	Molekül Ağırlığı(g/mol)	Yoğunluğu (g/mL)
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	-
 4-Metoksiiyodobenzen	47-50	-	234.04	-
 1-İyodo naftalen	-	161-162	254.07	1.737
 Trimetilsillil asetilen	-	52-53	98.22	0.71
 Fenil asetilen	-	142-144	102.14	0.931

8.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *endo*-N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri

(Bileşik 1, $C_{14}H_{11}NO_3$)

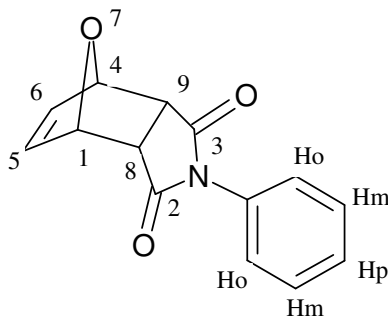


Kaynak verilerinden yararlanılarak (Anderson vd., 1985), tek boyunlu bir balonda, susuz benzende (5 mL) çözünmüş N-fenilmaleimid (0.254 g, 1.47 mmol) çözeltisine susuz benzende (10 mL) çözünmüş furan (1 g, 14.7 mmol) eklendi. On beş saat geri soğutucu altında su banyosunda 80 °C deki sabit sıcaklıkta kaynatıldı. TLC kontrolü ($R_f = 0.41$) n-hekzan/etil asetat (1:1) kullanılarak yapıldı. Reaksiyonun tamamlandığı görüldükten sonra benzenin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla elde edilen kristaller dietil eter ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Diğer taraftan, sealed tüpde reaksiyon denendiğinde veriminin arttığı saptandı.

Beyaz renkli parlak kristaller, en. 152.4°C; $R_f = 0.41$; verim %86.

(Kaynak verisi; en. 165.5 °C, verim %71)

8.3.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

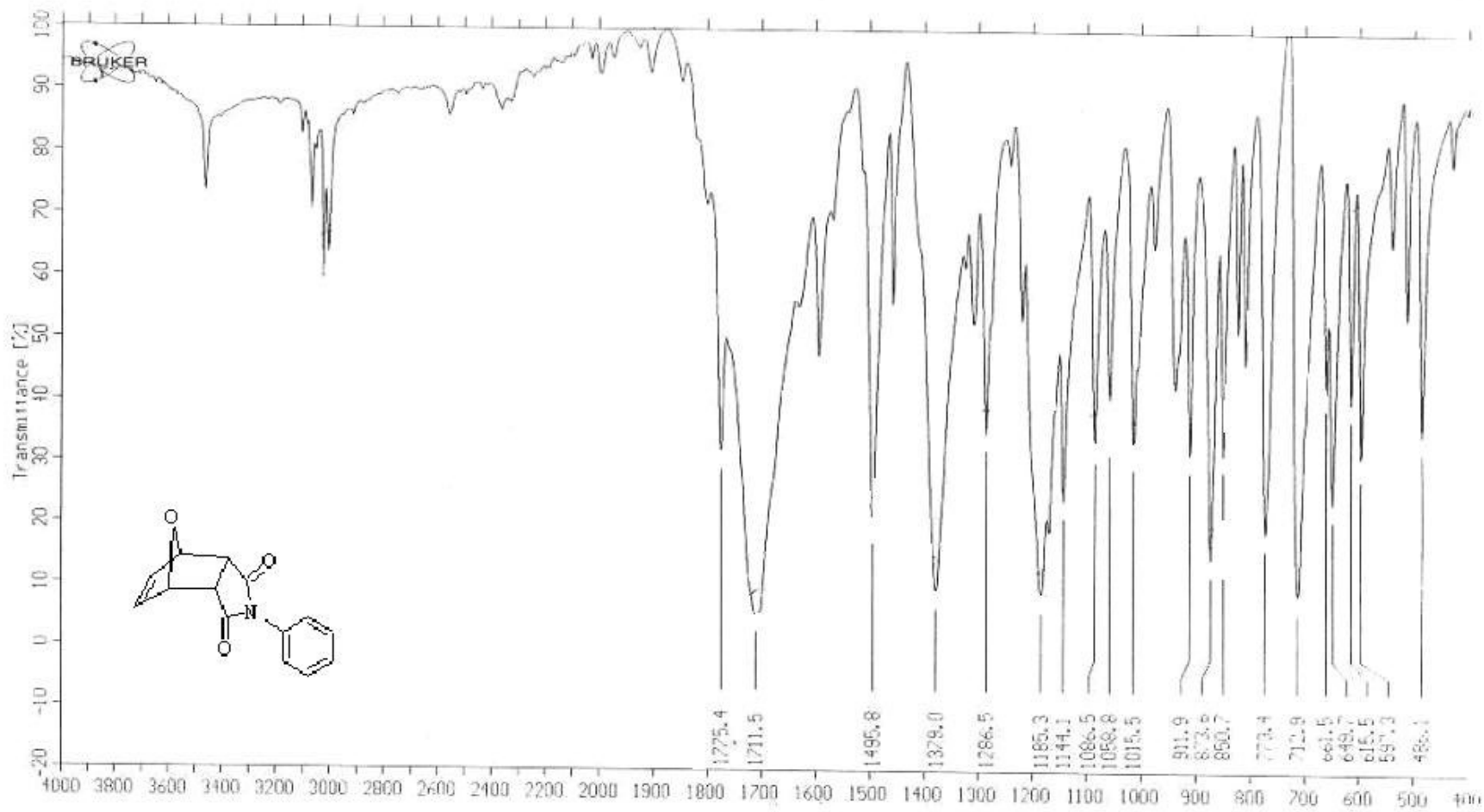


FTIR (KBr) : ν = 3064 ve 3024 (aromatik =C-H gerilimleri), 3001 ve 2989 (alifatik, CH gerilimleri), 1775 ve 1711 (C=O gerilimleri), 1593 (aromatik, C=C gerilimi), 1494 ve 1457 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1379 (C-N salınımı), 1185 (gergin halkada, C-O gerilimi), 1144 ve 1089 (aromatik, C-H düzlem içi eğilimleri), 712 ve 661 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

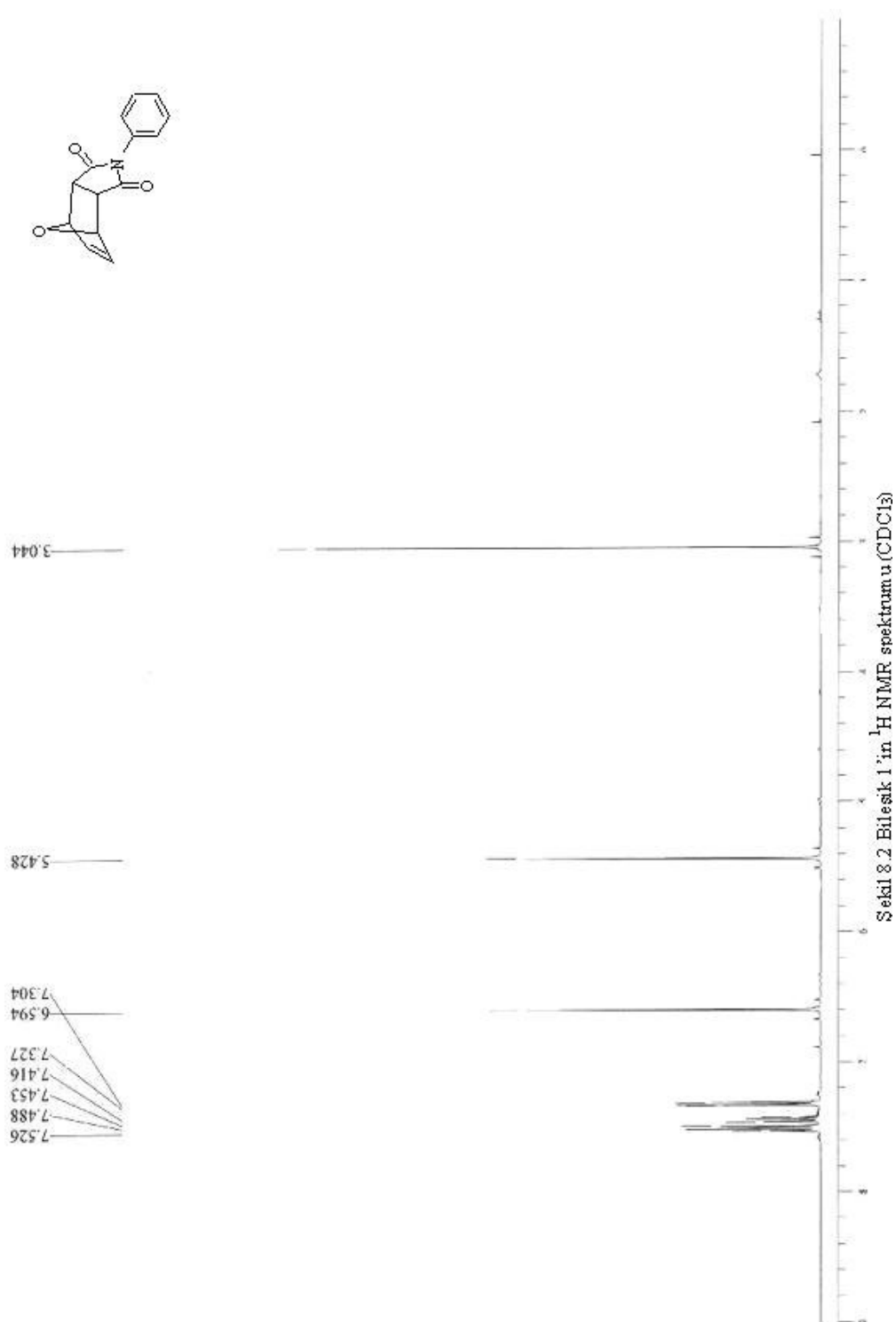
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 3.044 (s, 2H, H_8 ve H_9), 5.40 (s, 2H, H_1 ve H_4), 6.57 (s, 2H, H_5 ve H_6), 7.488-7.526 (m, 2H, Hm), 7.416-7.453 (m, 1H, Hp), 7.304-7.377 (m, 2H, Ho) ppm.

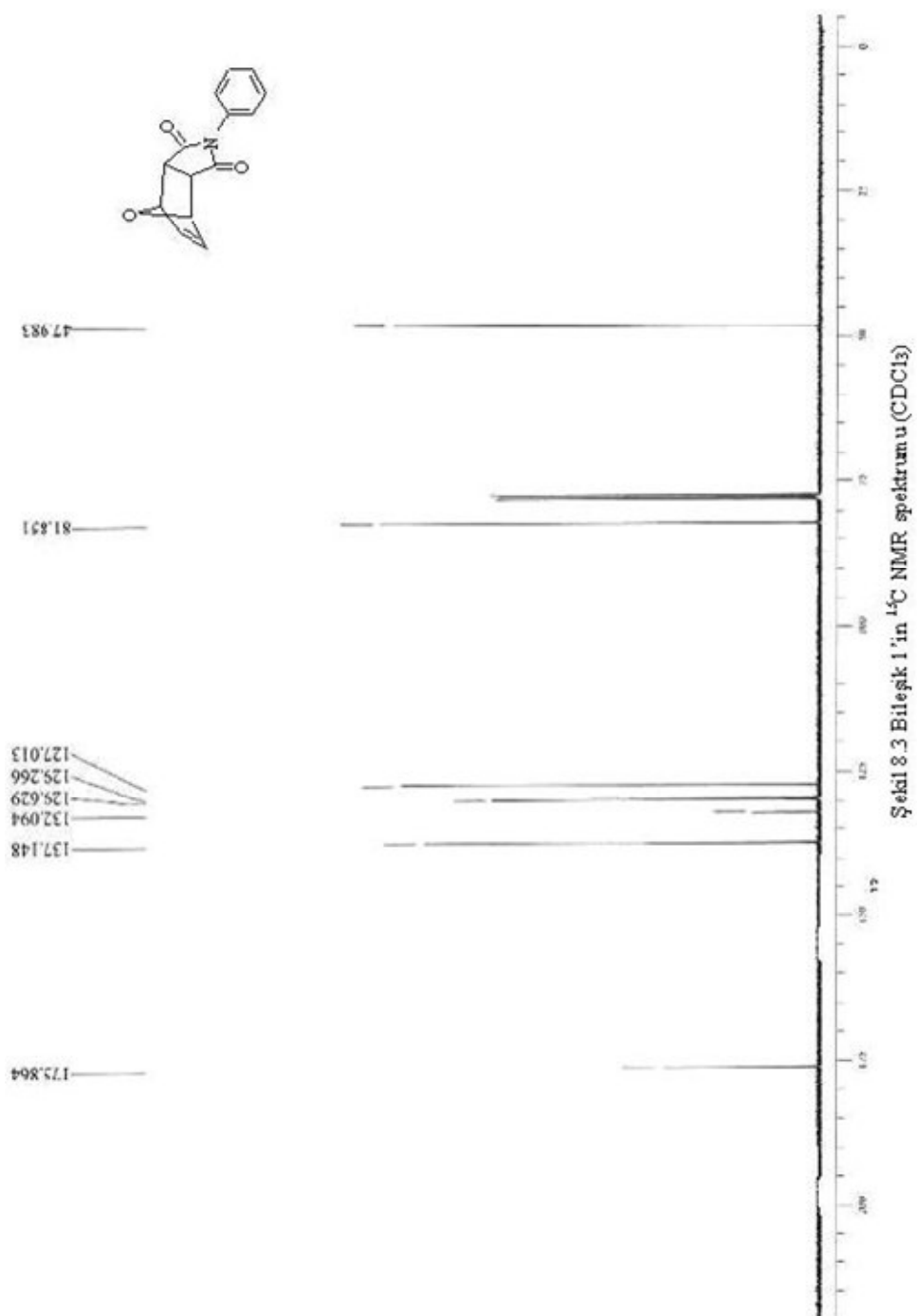
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) : δ =47.983 (+, C_8 ve C_9), 81.151 (+, C_1 ve C_4), 127.013 (+, Co), 129.266 (+, Cp), 129.629 (+, Cm), 132.034 (o, Csubst.), 137.148 (+, C_5 ve C_6), 175.864 (o, C=O) ppm.

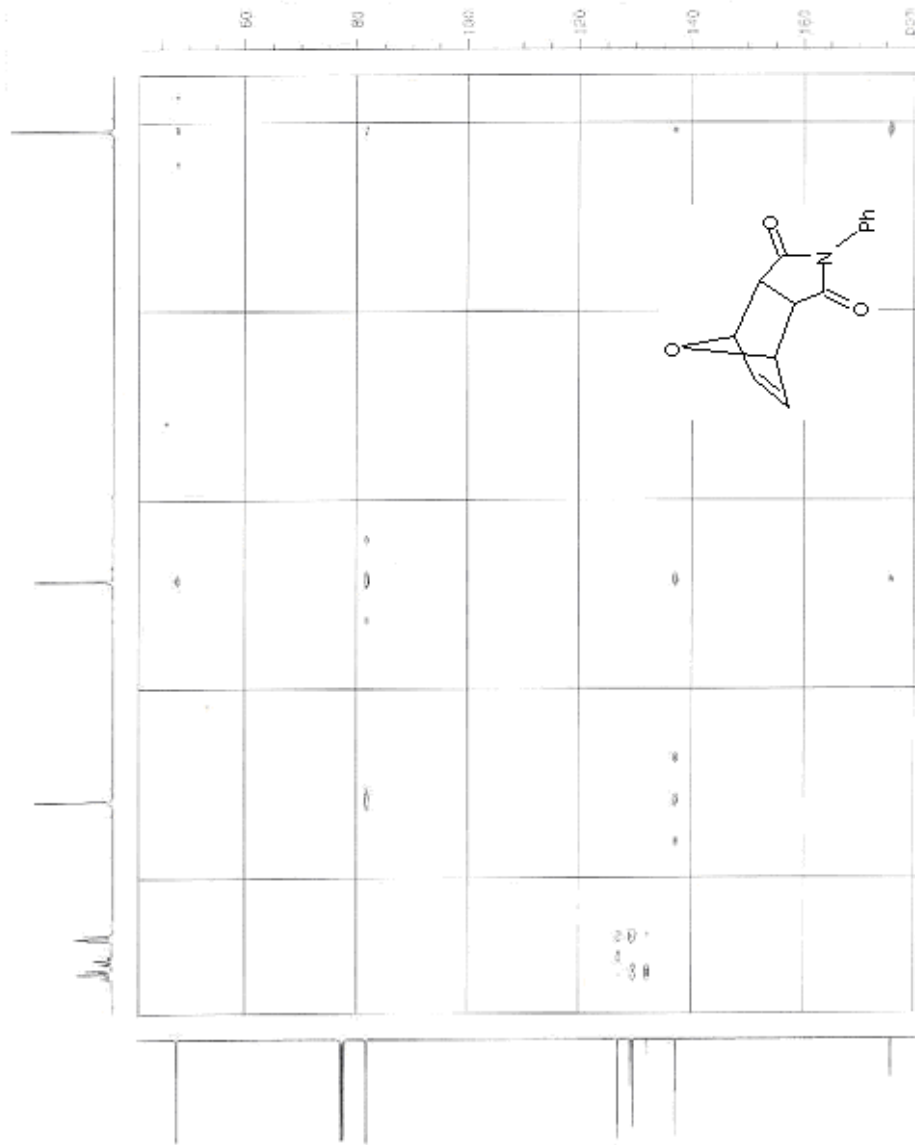
GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 241 (M^+ , 8), 173 (N-fenilmaleimid, 100), 129 (N-Fenilmaleimid - CO_2 , 30), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 30), 77 (C_6H_5^+ , 8), 68 ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$, 15).



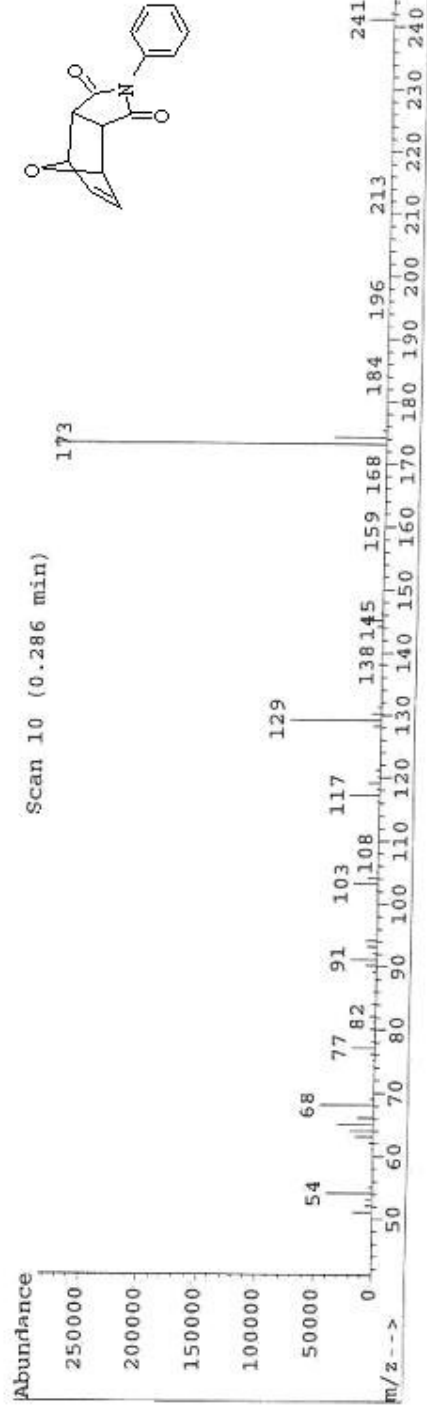
Sekil 8.1 Bilesik 1'in FTIR spektrumu (KBr)







Şekil 8.4 Bileşik 1'in HETCOR spektrumu

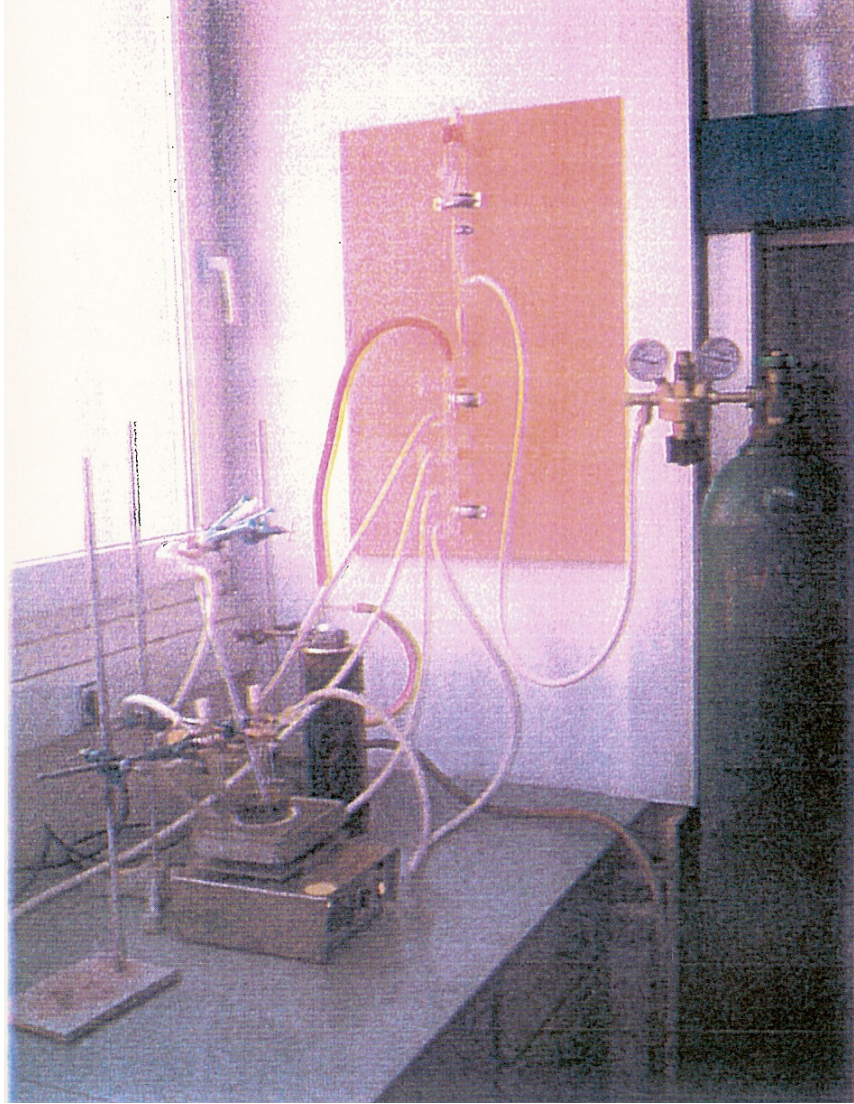


Şekil 8.5 Bileşik 1'in MS spektrumu

8.4 Domino Heck Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

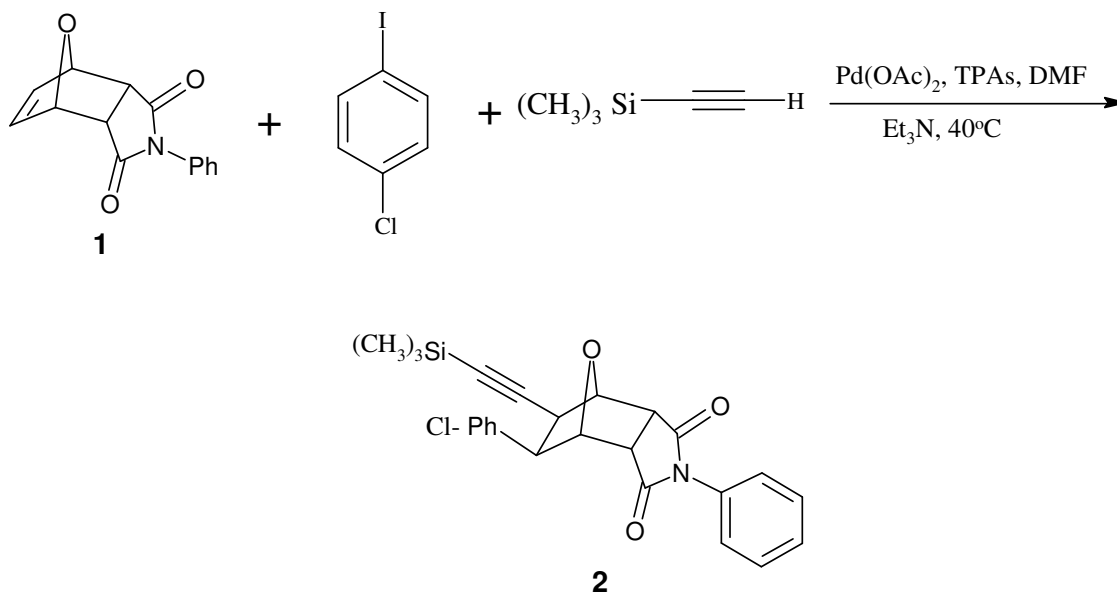
Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında Paladyum(II)asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.11 mmol], dimetilformamid [(DMF), 3 mL] içerisinde çözüldü. Çözelti 65°C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- yada hetaril halojenür (1.5 mmol), timetilsillilasetilen (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/etilasetat karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.



Şekil 8.6 Schlenk sistemi

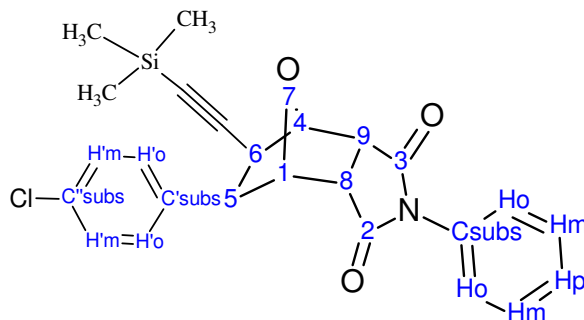
8.4.1 5-Trimetilsilliletinil-6-(4-klorofenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C₂₅H₂₄ClNO₃Si)



Domino Heck reaksiyon yönteminde belirtildiğı şekilde, Bileşik **2**, başlangıç maddesiyle p-kloroiyodobenzen ve trimetilsillilasetilenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı n-hekzan/etil asetat (3:1) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 226°C; R_f 0.51; verim %36.

8.4.1.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri



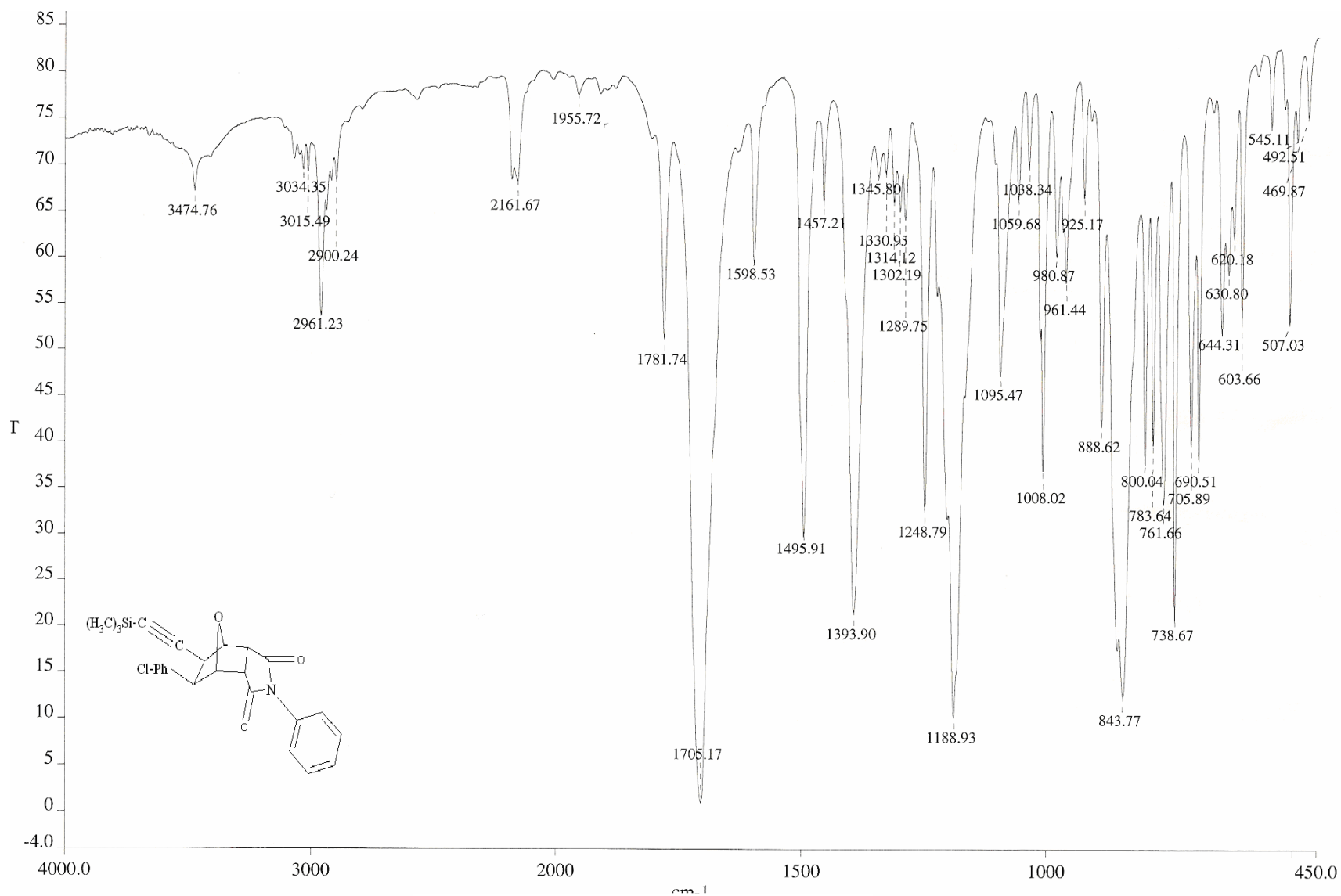
FTIR (KBr) : ν = 3034 ve 3015 (aromatik =C-H gerilimleri), 2961 ve 2900 (alifatik C-H gerilimleri), 2161 (alkin gerilimi), 1781 ve 1705 (C=O gerilimleri), 1598 (aromatik C=C gerilimi), 1495 ve 1457 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1393 (C-N salınımı), 1248 (C-Si-C gerilimi), 1188 (C-O gergin halka gerilimi), 843 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 738 ve 705 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ =0.00 (s, 9H, CH_3), 3.28 (s, 2H, $\text{H}_{8,9\text{-endo}}$), 3.36-3.41 (dd, J = 12.44, 4.63 Hz, 2H, $\text{H}_{5,6\text{-endo}}$), 5.15 (s, 1H, H_4), 5.18 (s, 1H, H_1), 7.31-7.36 (m, 5H, $\text{H}_o, \text{H}_m, \text{H}_p$), 7.47-7.50 (t, J = 7.57 Hz, 2H, H'_m), 7.54-7.57 (t, J = 7.57 Hz, 2H, H'_o) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) : δ =1.43 (CH_3), 45.02 (C6), 51.35 (C5), 51.59 (C8), 53.81 (C9), 86.49 (C4), 86.91 (C1), 93.80 ve 104.77 (alkin), 129.99-130.91 (C_o, C_m, C_p), 131.22-132.20 (C'_o, C'_m), 133.84 (C' subs), 134.99 (C_{subs}), 139.91 (C''subs), 177.05 (C=O), 177.19 (C=O) ppm.

ELEMENTEL ANALİZ

	% C	%H	%N
Teorik değer	66.74	5.34	3.11
Analiz sonuçları	66.05	5.27	3.34



Sekil 8.7 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu (KBr)

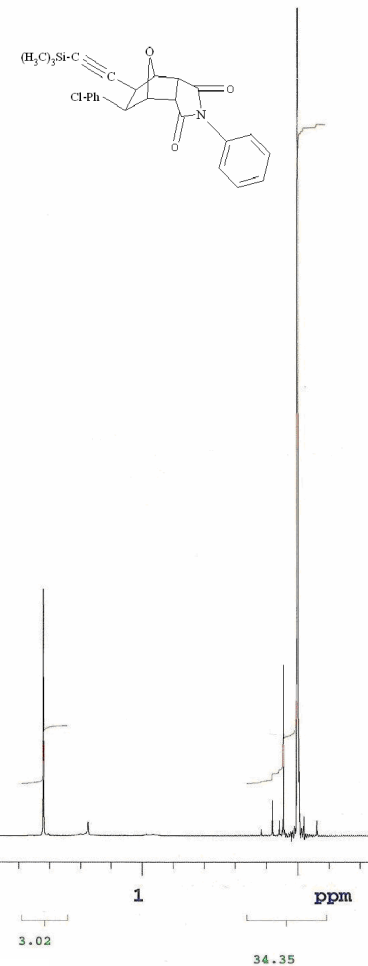
IU.IAL_N.OCAL_IC2_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory: N.OCAL_IC2_H1_13Sep2005
File: PROTON

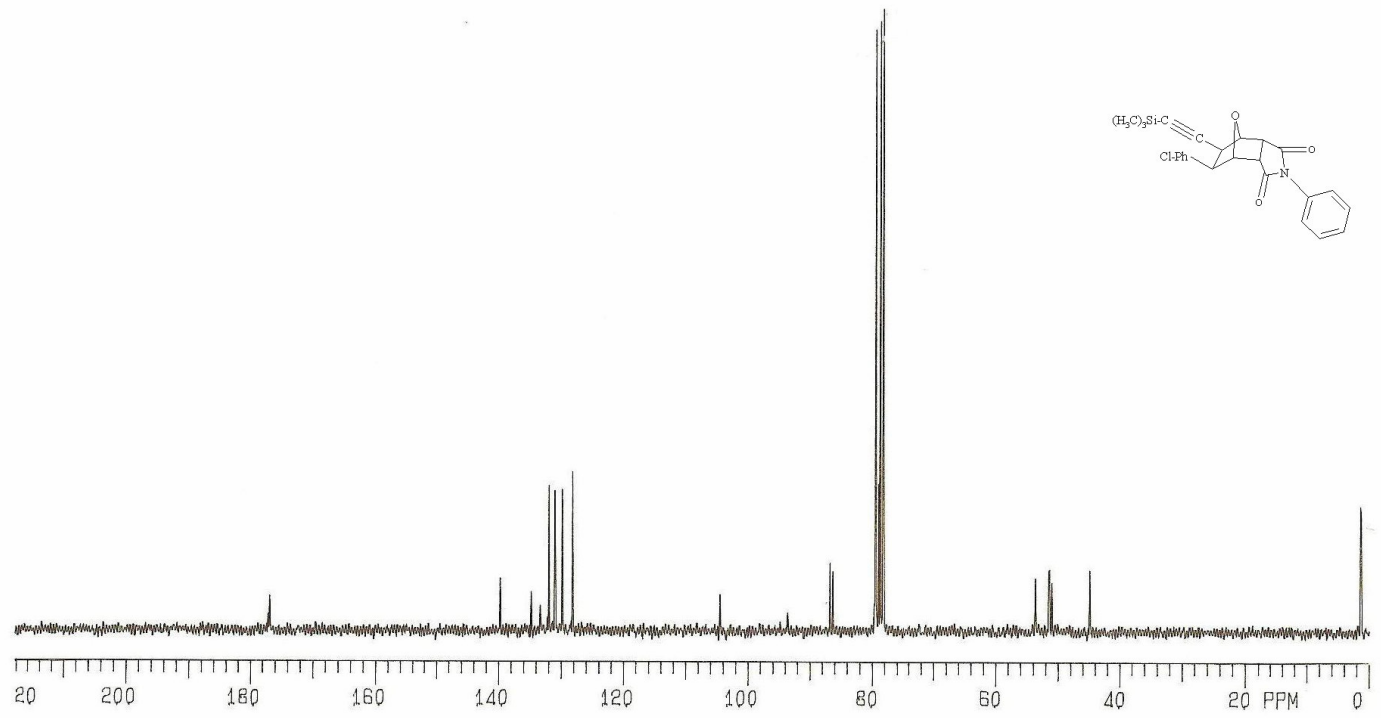
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283292 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 23 sec

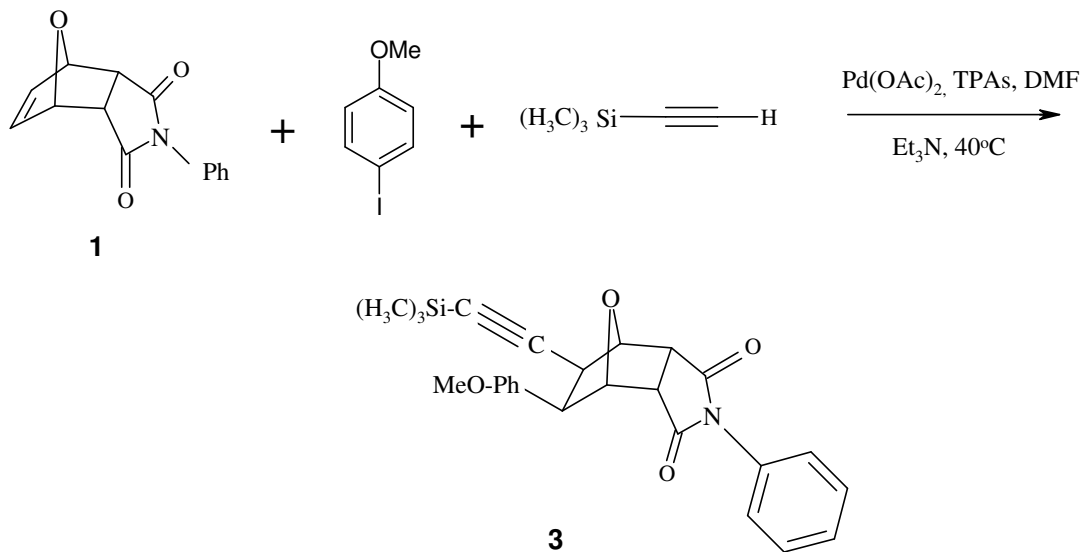


Sekil 8.8 Bileşik 2'nin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.9 Bileşik 2'nin ¹³C NMR spektrumu

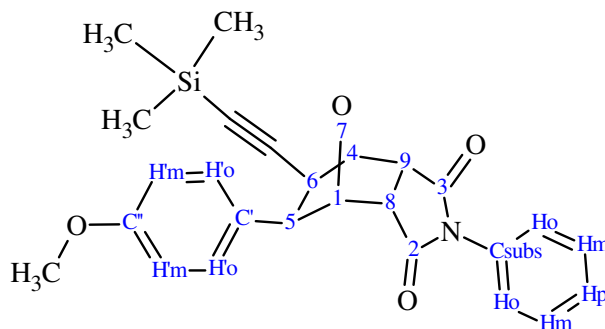
8.4.2 5-Trimetilsilliletinil-6-(4-metoksifenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₂₆H₂₇NO₄Si)



Domino Heck reaksiyon yönteminde belirtildiğı şekilde, Bileşik **3**, Bileşik **1** ile 4-metoksiiyodobenzen ve trimetilsillilasetilenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı n-hekzan/etil asetat (1:1) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 176°C; R_f= 0.64; verim %27.

8.4.2.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri



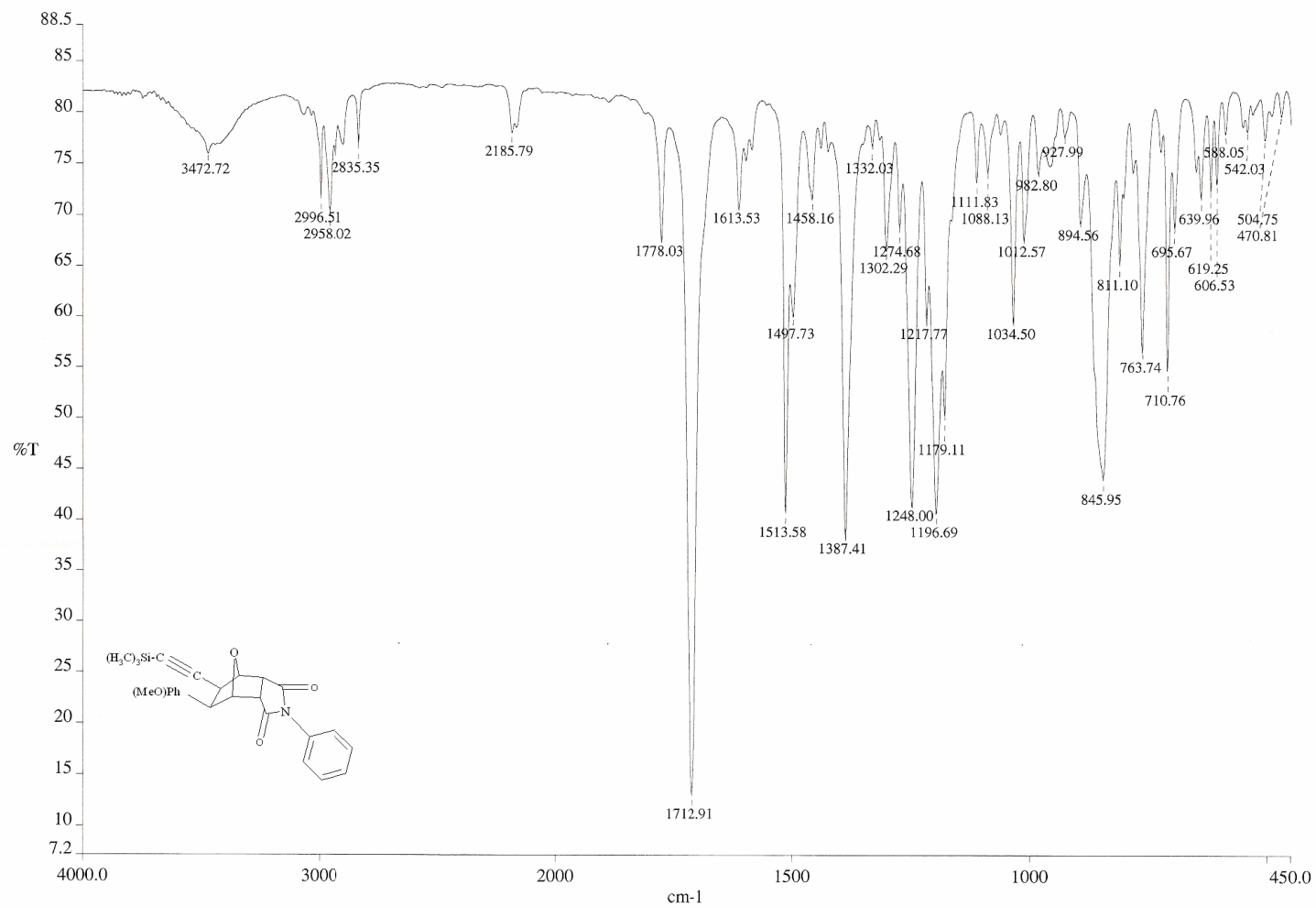
FTIR (KBr) : ν = 3000 (aromatik =C-H gerilimi), 2996, 2958 ve 2835 (alifatik C-H gerilimleri), 2185 (alkin gerilimi), 1778 ve 1712 (C=O gerilimleri), 1613 (aromatik C=C gerilimi), 1513 (aromatik halka gerilmesi), 1497 ve 1458 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1387 (C-N salınımı), 1248 (C-Si-C gerilimi), 1196-1179 (C-O gergin halka gerilimi), 845 (p-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 710 ve 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ =0.00 (s, 9H, CH_3), 3.26 (s, 2H, $\text{H}_{8,9\text{-endo}}$), 3.34-3.39 (dd, J = 13.91, 4.4 Hz, 2H, $\text{H}_{5,6\text{-endo}}$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.14 (s, 1H, H_4), 5.17 (s, 1H, H_1), 6.90-6.93 (m, 2H, Hm), 7.30-7.36 (m, 3H, Ho,p), 7.47-7.57 (m, 4H, $\text{H}'\text{o,m}$) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) : δ =0.00 (CH_3), 43.63 (C6), 49.85 (C9), 50.17 (C8), 52.25 (C5), 55.75 (OCH_3), 85.00 (C4), 85.75 (C1), 91.74 ve 103.90 (alkin), 113.78 (C'm), 126.92 (C'subs), 129.35(Co), 129.69 (Cp), 130.35 (C'o), 132.13 (Cm), 132.18 (Csubs), 159.15 (C'subs), 175.78 (C=O), 175.89 (C=O) ppm.

ELEMENTEL ANALİZ

	% C	%H	%N
Teorik değer	70.11	6.06	3.14
Analiz sonuçları	70.39	6.16	3.18



Sekil 8.10 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu (KBr)

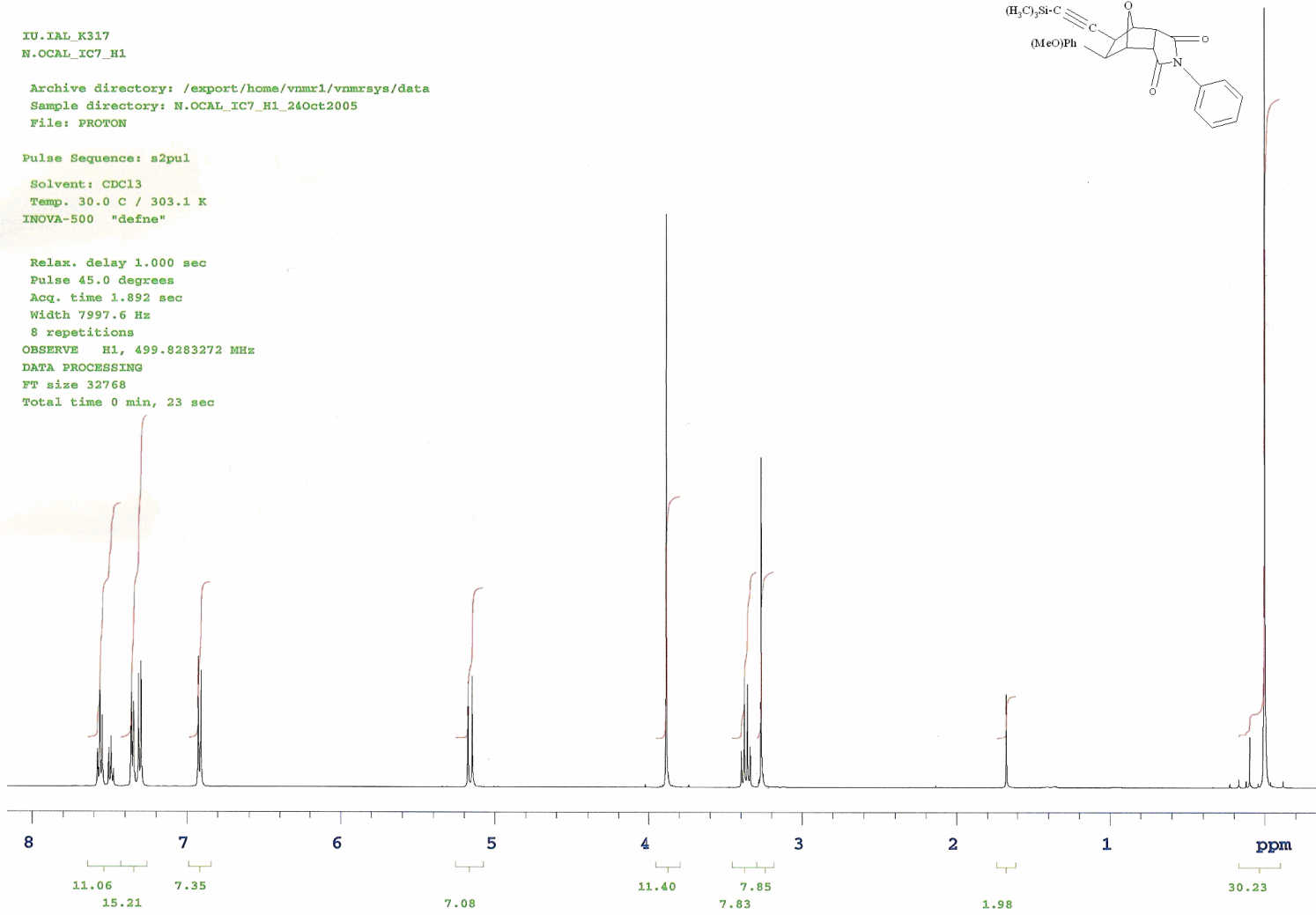
IU.IAL_K317
N.OCAL_IC7_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: N.OCAL_IC7_H1_24Oct2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-500 "define"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283272 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 23 sec



Şekil 8.11 Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu

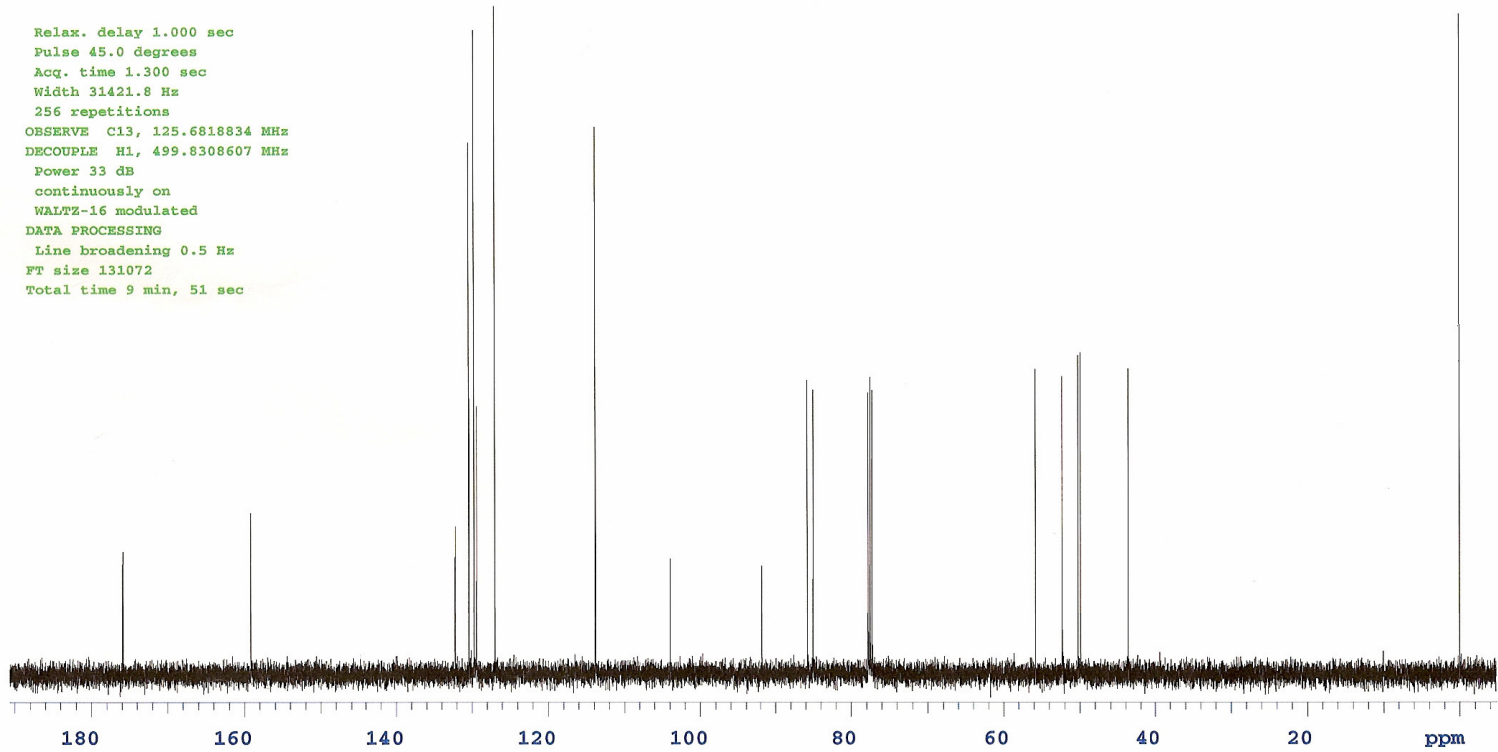
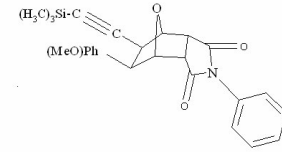
IU.IAL_K317
N.OCAL_IC7_C13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: N.OCAL_IC7_C13_24Oct2005
File: CARBON

Pulse Sequence: s2pul

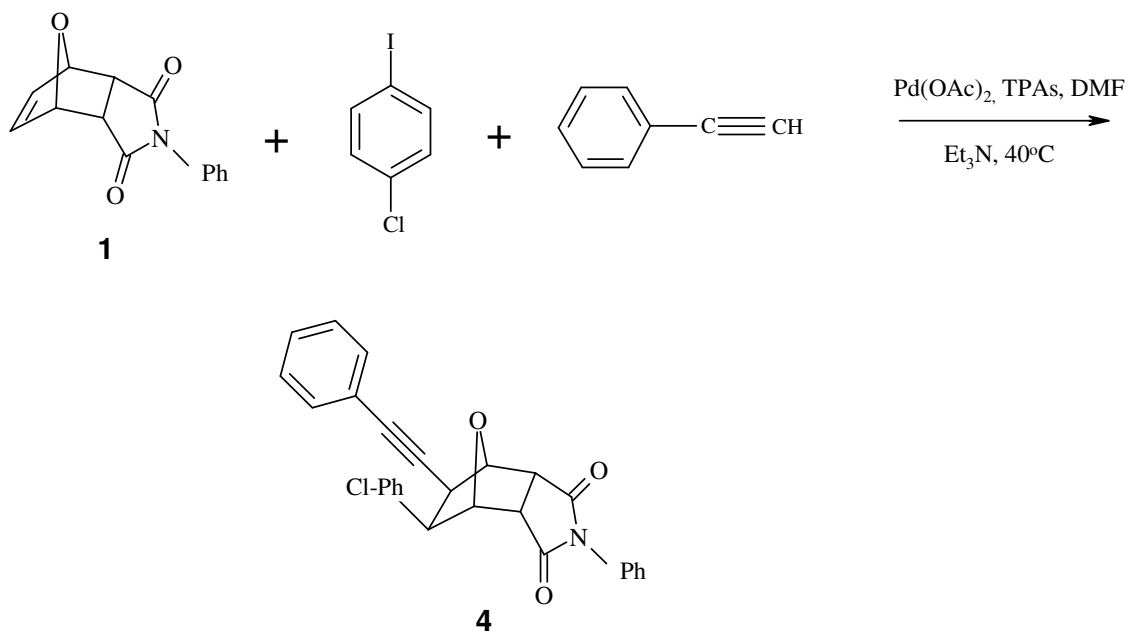
Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 31421.8 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 125.6818834 MHz
DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 131072
Total time 9 min, 51 sec



Şekil 8.12 Bileşik 3'ün ¹³C NMR spektrumu

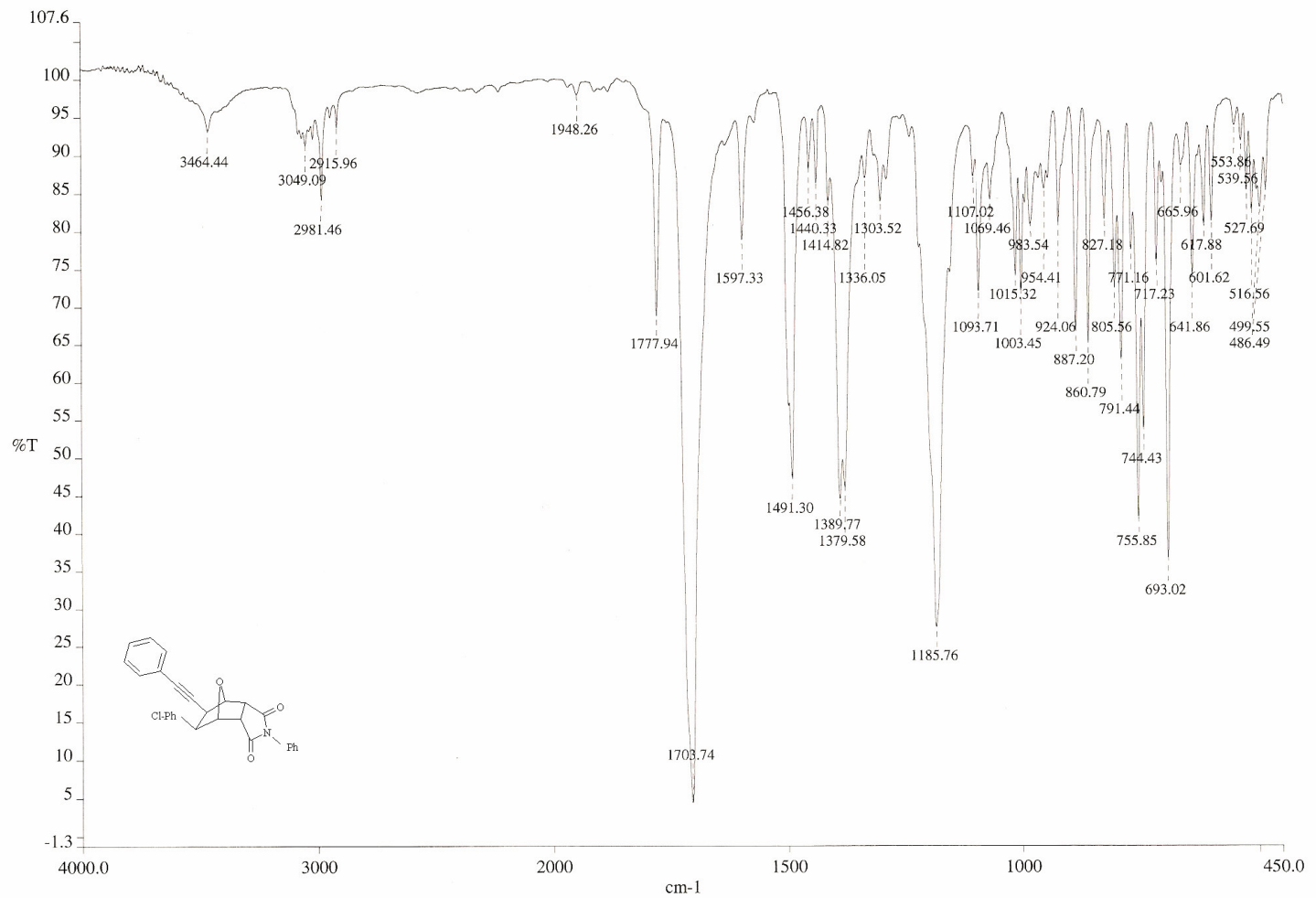
8.4.3 5-Feniletinil-6-(4-klorofenil)-10-fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 4, C₂₈H₂₀ClNO₃)



Domino Heck reaksiyon yönteminde belirtildiği şekilde, Bileşik **4**, Bileşik **1** ile p-kloroiyodo benzen ve fenilasetilenin reaksiyonundan hazırlandı. TLC kontrolü ile en uygun çözücü karışımı n-hekzan/etil asetat (3:1) olarak belirlendi ve kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı.

Açık sarı renkli kristaller; en. 254°C; R_f= 0.13; verim %31.

8.4.3.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri



Sekil 8.13 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu (KBr)

IU.YAL_N.OCAL_IC4_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory: N.OCAL_IC4_H1_13Sep2005

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp. 30.0 C / 303.1 K

INOVA-500 "define"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.892 sec

Width 7997.6 Hz

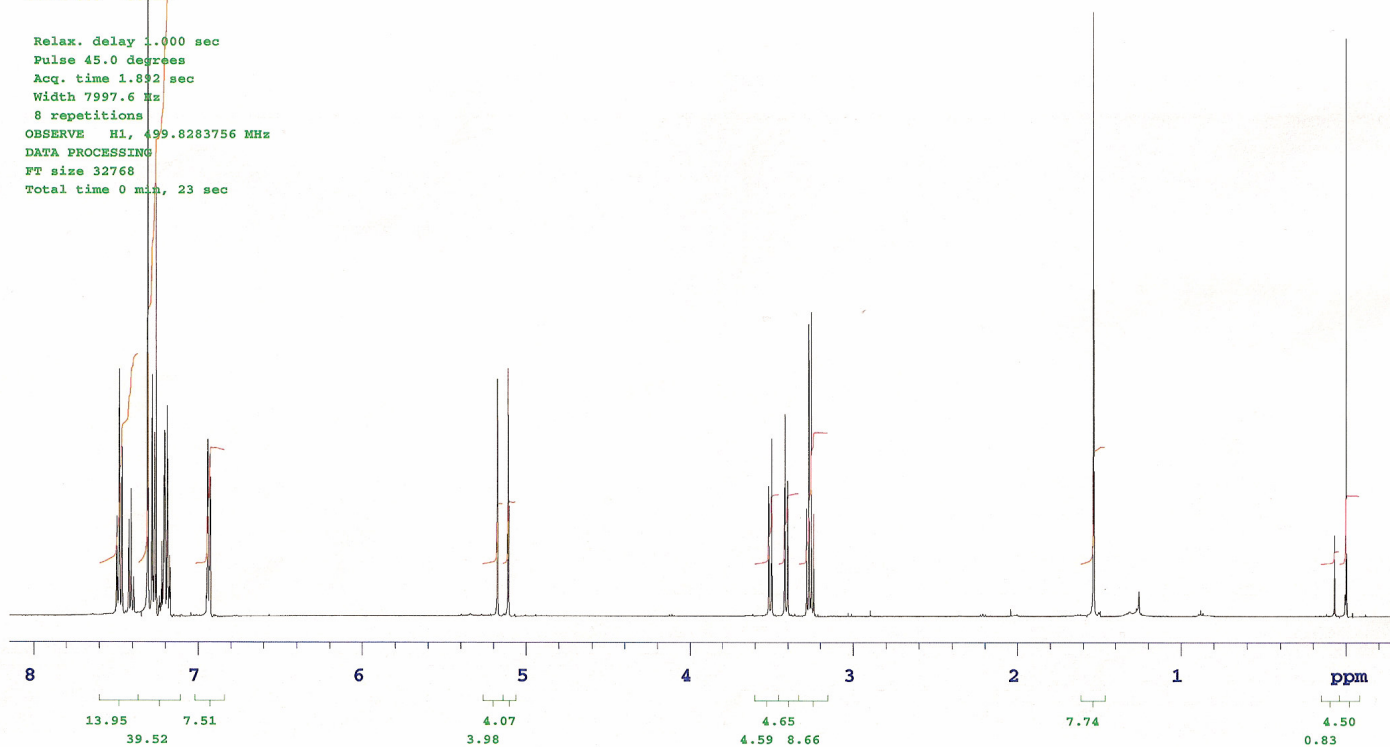
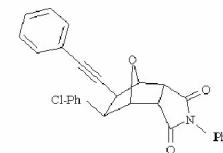
8 repetitions

OBSERVE H1, 499.8283756 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 23 sec



Şekil 8.14 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

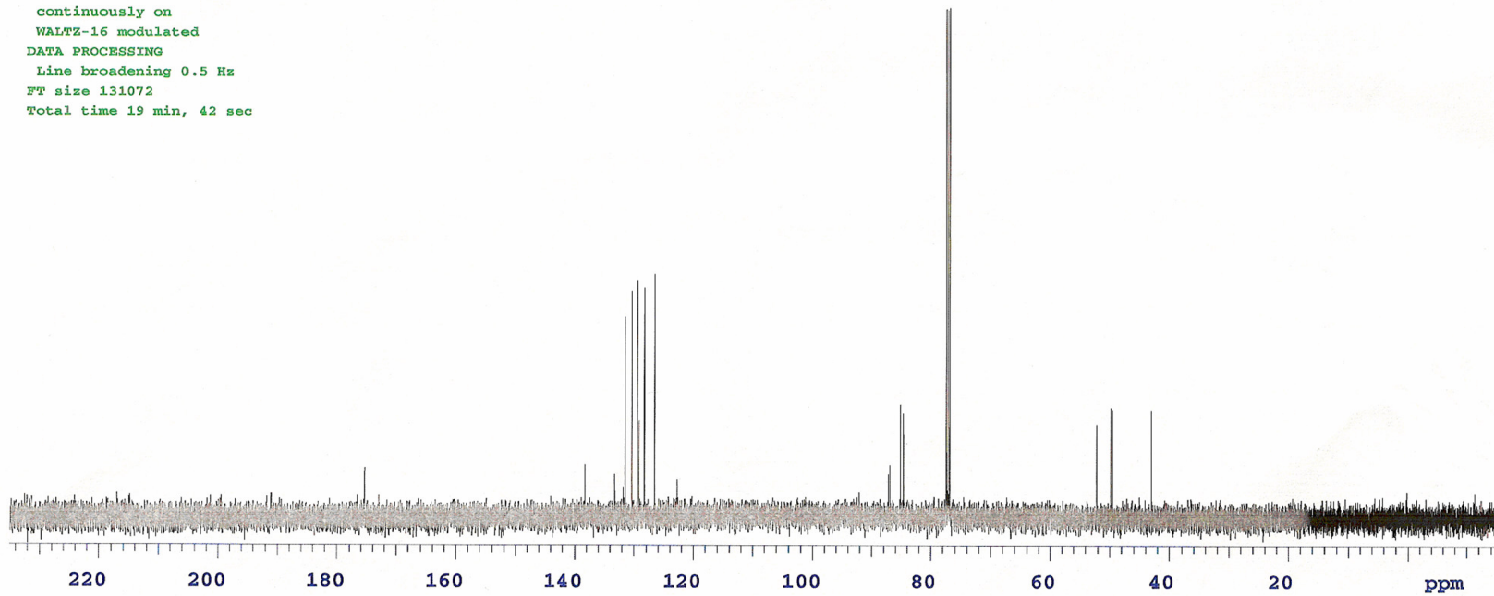
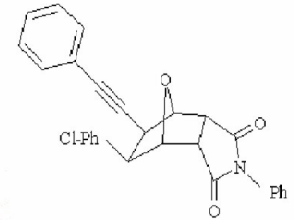
UV.IAL_N.OCAL_IC4_C13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: N.OCAL_IC4_C13_13Sep2005
File: CARBON

Pulse Sequence: s2pul

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

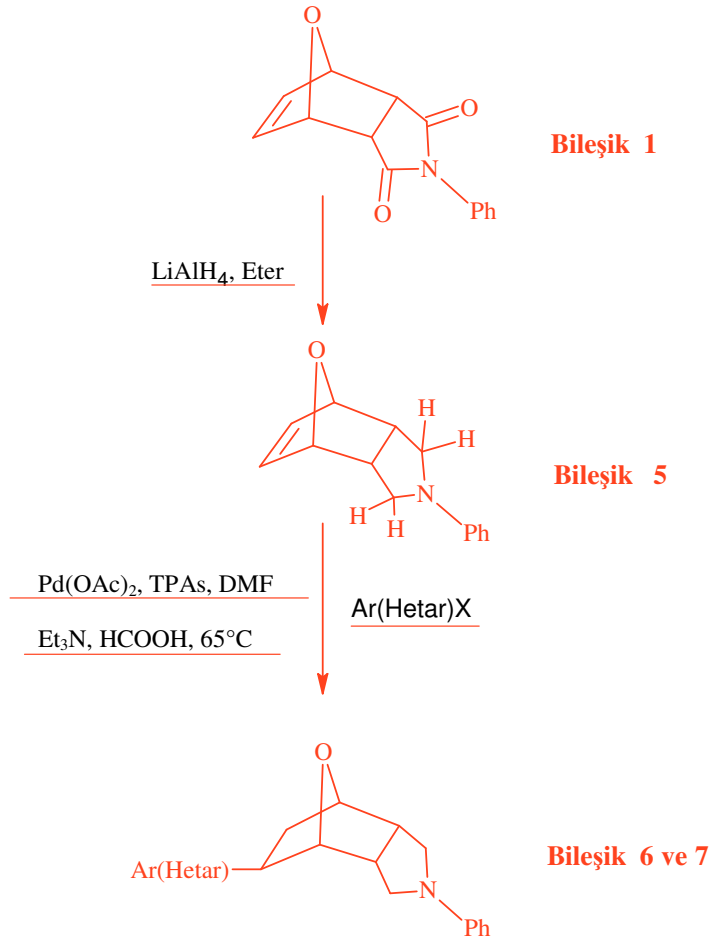
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 31421.8 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 125.6819115 MHz
DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz
Power 33 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 131072
Total time 19 min, 42 sec



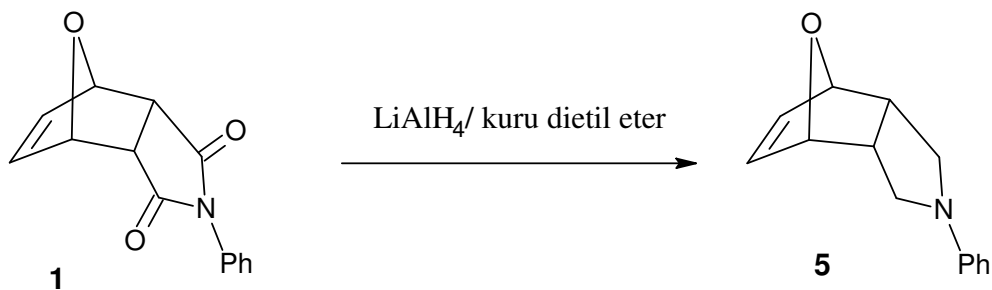
Şekil 8.15 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu

8.5 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin İndirgenmesi

İki boyunlu balonda, 100 ml taze destillenmiş susuz dietil eterde çözünmüş LiAlH_4 (100 mmol) üzerine, taze destillenmiş susuz diklorometanda çözünmüş olan N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid bileşiği (Bileşik 1, 35 mmol) damla damla ilave edildi ve bu sırada karıştırmaya devam edildi. Katma işlemi tamamlandıktan sonra sıcaklık 25°C olacak şekilde ısıtıldı. 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).



8.5.1 N-Fenil-4,7,8,9-tetrahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C₁₄H₁₅NO)

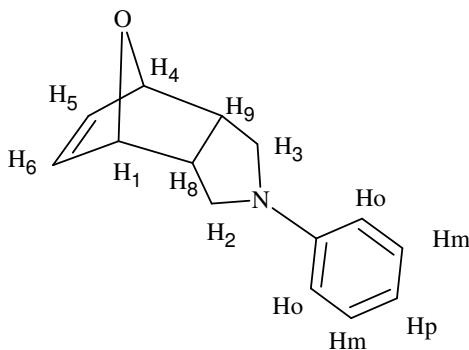


Bileşik 1'in genel yöntemde belirtildiği şekilde (sayfa 80) LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile Bileşik 9 elde edildi. Çözücü karışımı olarak n-hekzan/etil asetat (1:2) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

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

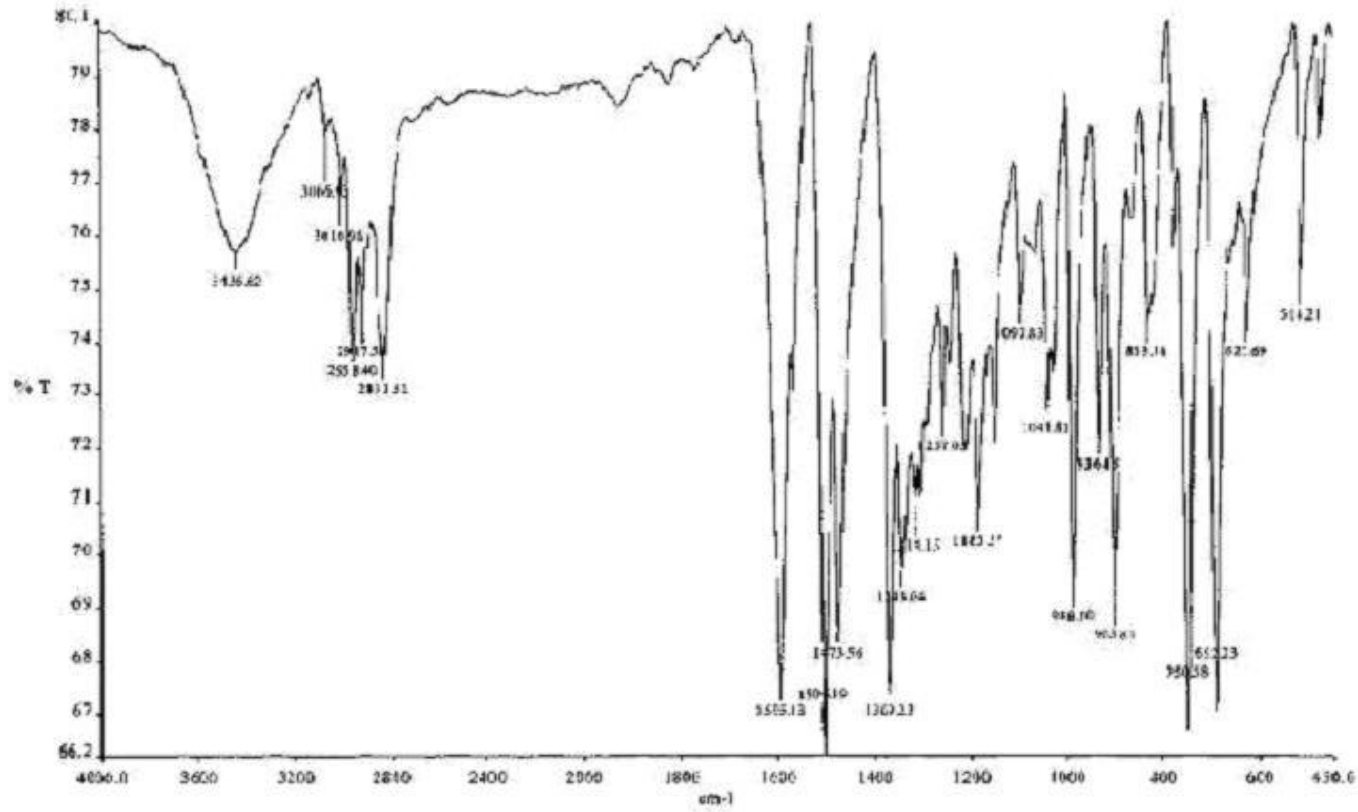
(Anderson vd., 1985; en.121° C , verim %71)

8.5.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (KBr) : ν = 2957 (aromatik =C-H gerilimi), 2833 (alifatik C-H gerilimi), 1597 (aromatik C=C gerilimi), 1473 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi), 1369 (C-N salınımı), 1185 (C-O gergin halka gerilimi), 1257 ve 1213 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 751-692 (monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz) : δ = 2.53 (m, 2H, H₈, H₉), 3.00 (m, 2H, H₂, H₃), 4.76 (m, 2H, H₁, H₄), 6.36 (m, 2H, H₅, H₆), 6.93 (m, 1H, H_m), 7.16 (m, 3H, H_o, H_p) ppm (Anderson vd., 1985).



Şekil 8.16 Bileşik 5'in FTIR spektrumu

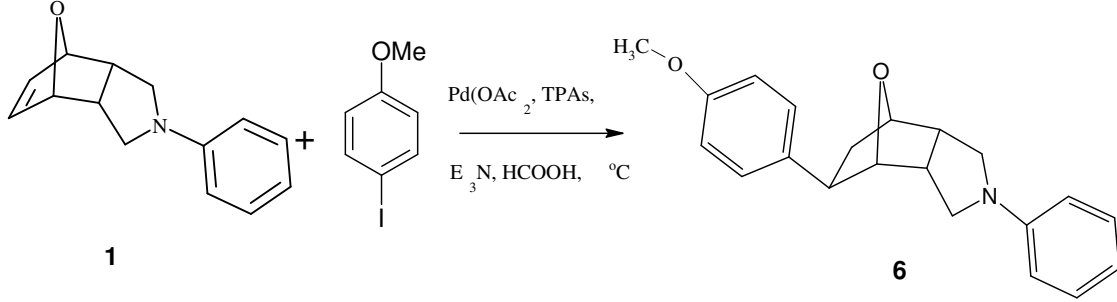
8.6 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Hidroarilasyon reaksiyonları Schlenk sistemi ve balonları kullanılarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol] ve trifenilarsin [(TPAs) 33.7 mg, 0.110 mmol], dimetilformamid [(DMF), 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 , 0.11mL, 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 karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

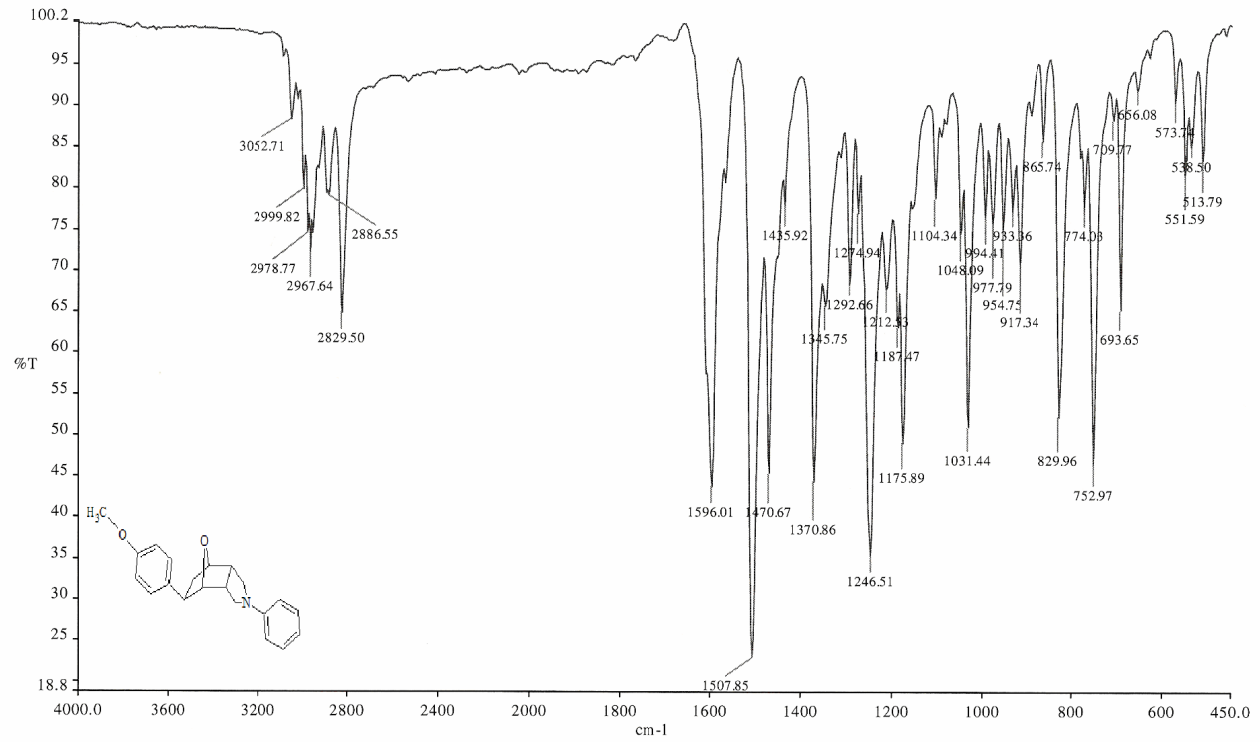
8.6.1 1-Fenil-5-(p-metoksifenil) -4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizindolin

Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 6, C₂₁H₂₃NO₂)



Bileşik 6, Bileşik 1 ve 4-metoksiyodobenzen den hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yöntemlerinde belirtildiği şekilde hazırlandı. TLC kontrolü ile n-hekzan/etil asetat (3:1) çözücü karışımının kolon kromatografisi için uygun olduğu belirlendi ve madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.167°C; R_f= 0.68; verim %43.



Sekil 8.17 Bilesik 6'nın FTIR spektrumu (KBr)

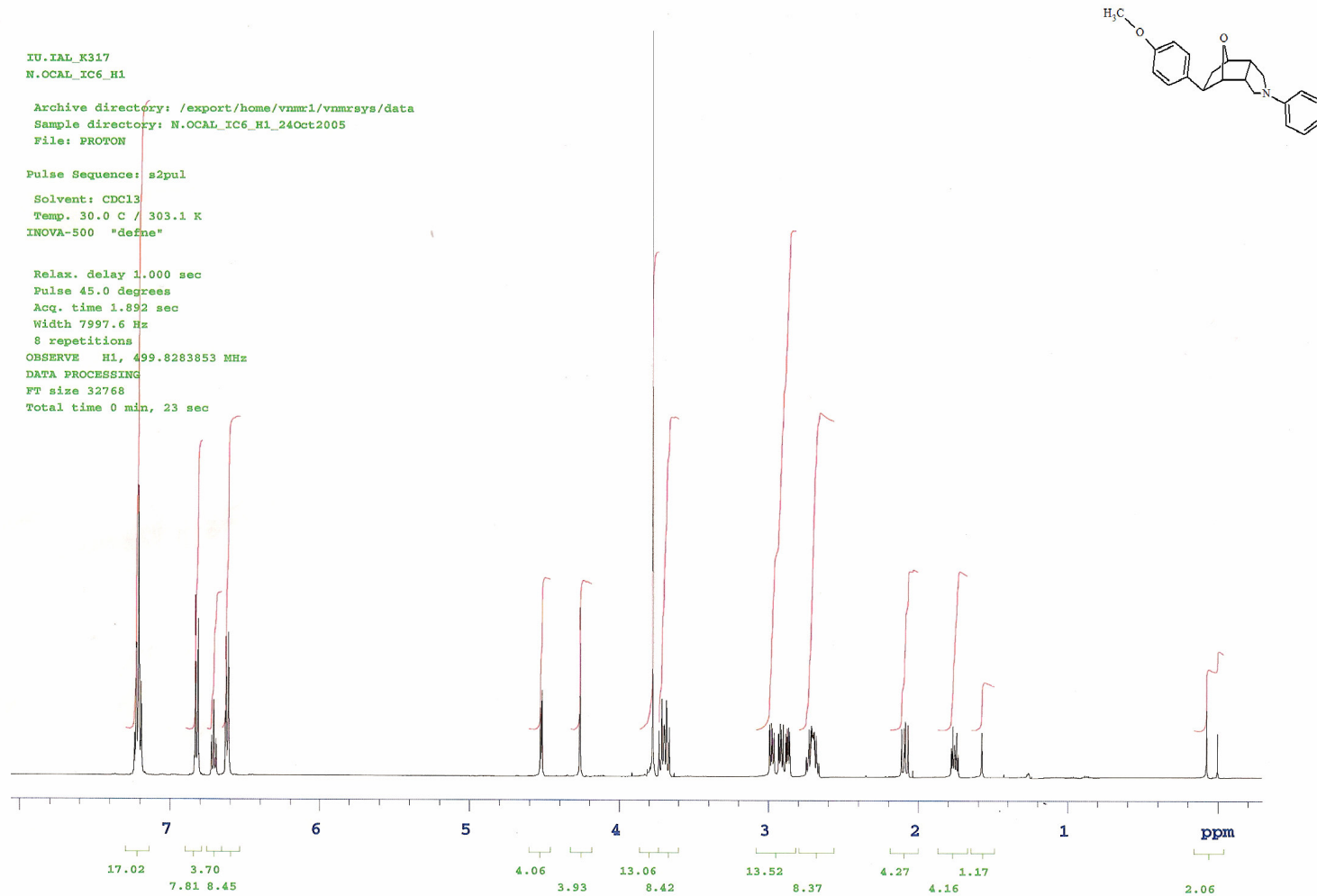
IU-IAL_K317
N.OCAL_IC6_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: N.OCAL_IC6_H1_24Oct2005
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-500 "define"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283853 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 23 sec



Şekil 8.18 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

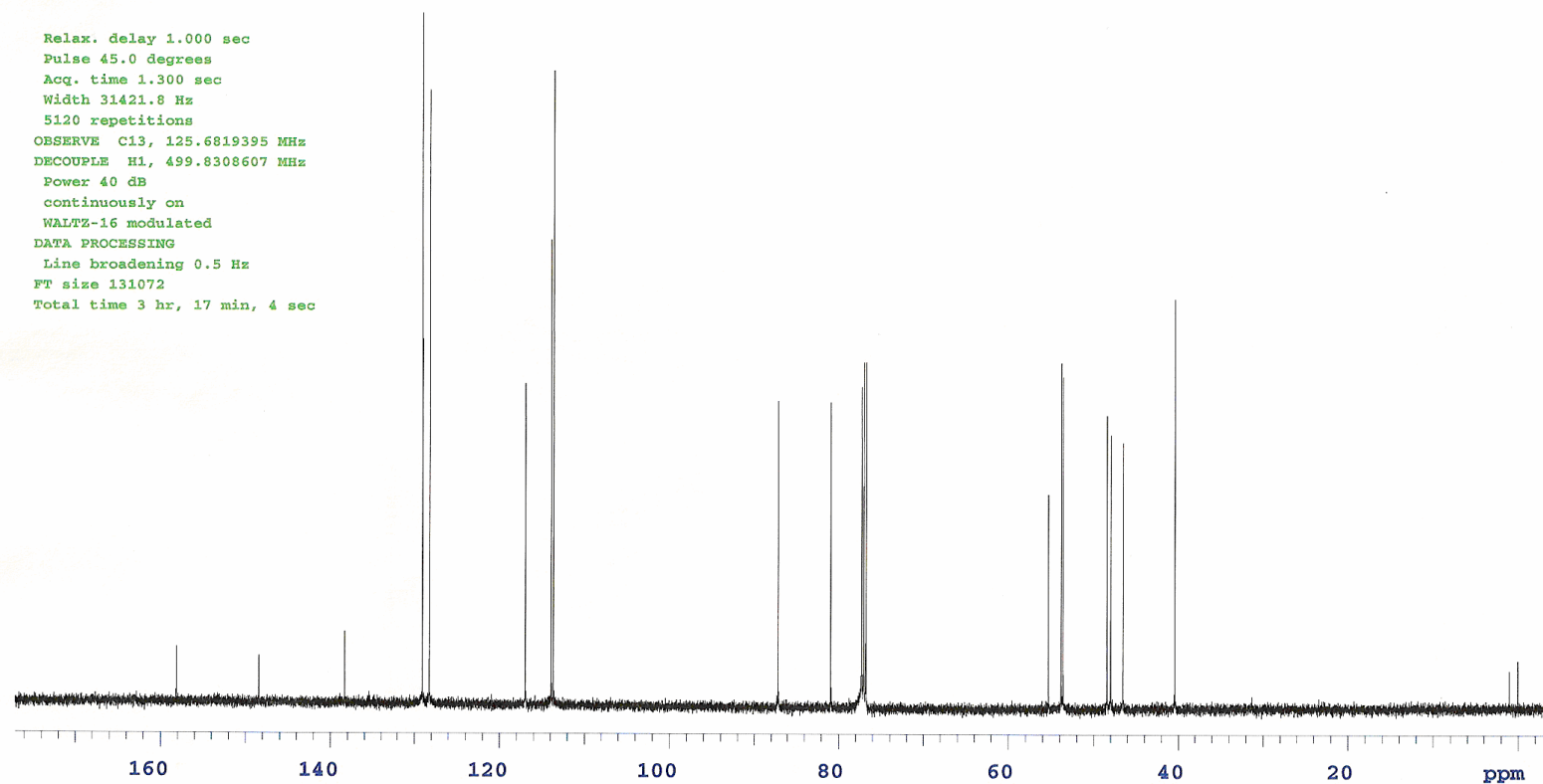
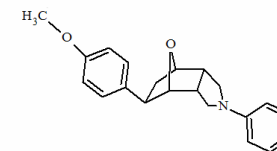
IU.IAL_K404
N.OCAL_IC_6_C13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: N.OCAL_IC_6_C13_19Jan2006
File: CARBON

Pulse Sequence: s2pul

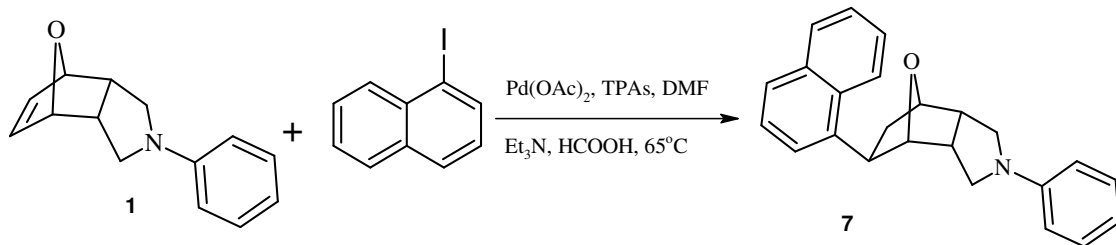
Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
User: 1-14-87
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.300 sec
Width 31421.8 Hz
5120 repetitions
OBSERVE C13, 125.6819395 MHz
DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 131072
Total time 3 hr, 17 min, 4 sec



Sekil 8.19 Bilesik 6'nın ¹³C NMR spektrumu

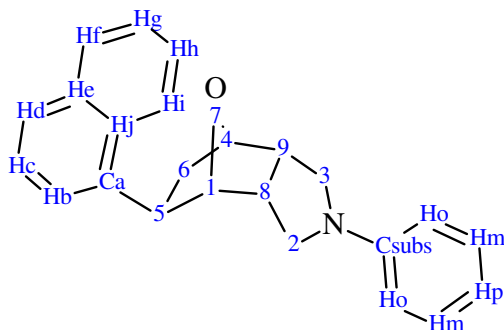
8.6.2 1-Fenil-5-(1-naftil) -4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizoindolin Bileşğinin Hazırlanması (Bileşğik 7, C₂₄H₂₃NO)



Bileşğik 7, Bileşğik 1 ve 1-iyodonaftalen'den hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yöntemlerinde belirtildiğı şekilde hazırlandı. TLC kontrolü ile n-hekzan/etil asetat (8:1) çözücü karışımının kolon kromatografisi için uygun olduğı belirlendi ve madde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en.211°C; R_f = 0.54; verim %24.

8.6.2.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri



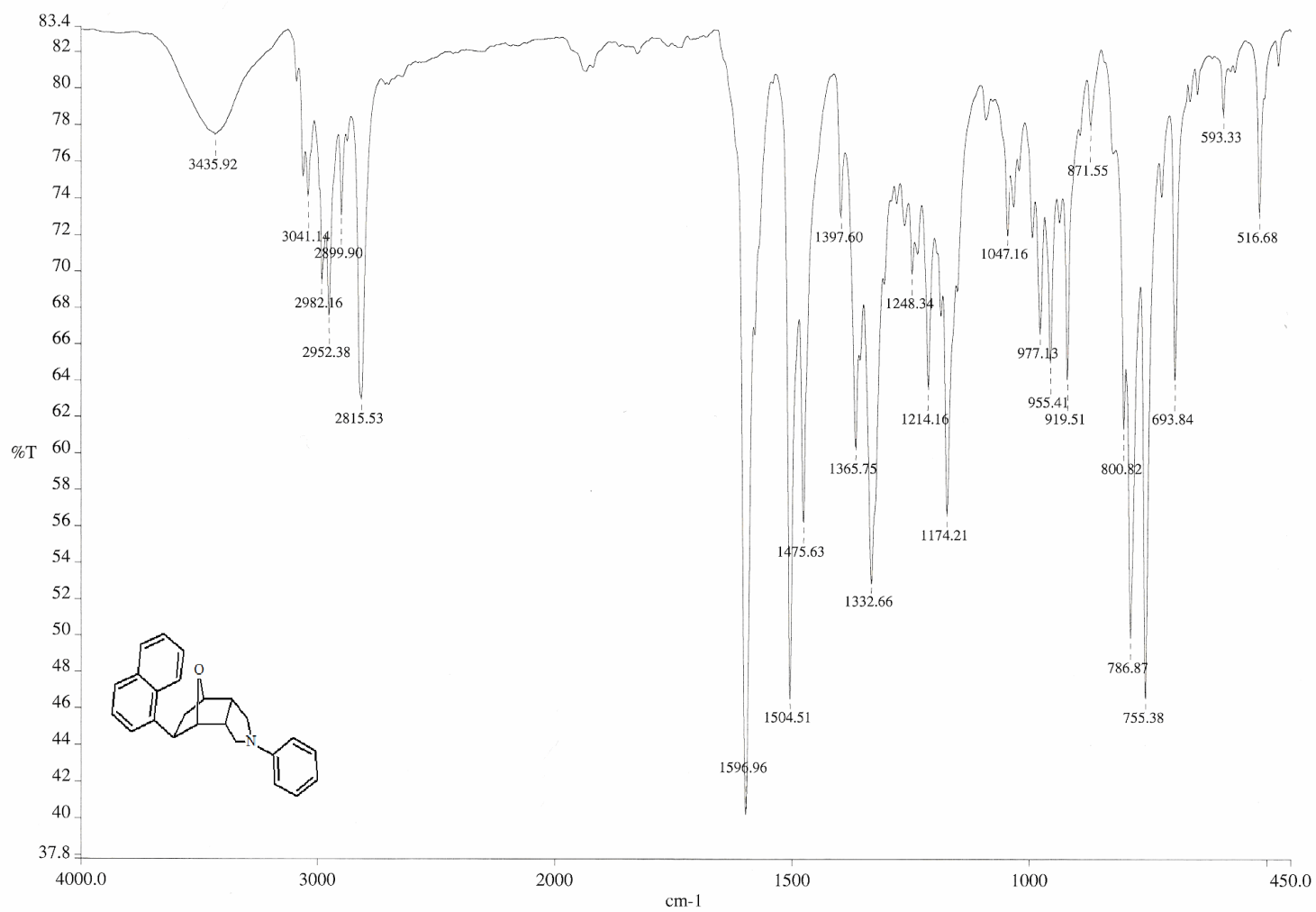
FTIR (KBr) : ν = 3041 (aromatik =C-H gerilimi), 2982, 2952, 2899 ve 2815 (alifatik C-H gerilimleri), 1596 (aromatik C=C gerilimi), 1504 ve 1475 (alifatik düzlem içi C-H gerilimleri), 1365 ve 1332 (C-N salınımı), 1214 (aromatik düzlem içi C-H eğilimi), 1174 (C-O gergin halka gerilimi), 786, 755 ve 693 (monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : δ = 1.83- 1.88 (m, 1H, CH_2), 2.25- 2.30 (dd, J = 10.49, 4.39 Hz, 1H, CH_2), 2.81- 2.92 (m, 2H, $\text{H}_{8,9}$), 2.99-3.03 (m, 2H, N- CH_2), 3.70- 3.78 (m, 3H, N- CH_2 , CH), 4.58-4.59 (d, 1H, H_4), 4.61 (s, 1H, H_1), 6.64-6.65 (d, J = 3.9 Hz, 2H, Ho), 6.71- 6.74 (t, J = 7.32, 3.66 Hz, 1H, Hp), 7.22-7.24 (d, J = 3.9, 2H, Hm), 7.42-7.54 (m, 3H, H b,c,g), 7.58-7.59 (d, J =3.42 Hz, 1H, Hf), 7.70-7.72 (d, J =4.15 Hz, 1H, Hh), 7.85-7.86 (d, J =3.9 Hz, 1H, Hi), 8.06-8.08 (d, J =4.15 Hz, 1H, Hd) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) : δ =39.50 (C6), 41.99 (C5), 48.25 (C8), 48.56 (C9), 53.76(C2), 53.79 (C3), 81.05 (C4), 85.69 (C1), 113.60 (Co), 116.99 (Cp), 122.95 (Cb), 123.10(Cg), 125.41 (Ch), 125.87 (Ci), 125.88 (Ca), 126.64 (Cd), 129.02 (Cf), 129.05 (Cm), 131.46 (Cc), 133.89 (Ce), 141.06 (Cj), 148.41 (C subs) ppm.

ELEMENTEL ANALİZ

	% C	%H	%N
Teorik değer	82.45	6.74	3.10
Analiz sonuçları	82.86	6.78	3.52



Sekil 8.20 Bilesik 7'nin FTIR spektrumu (KBr)

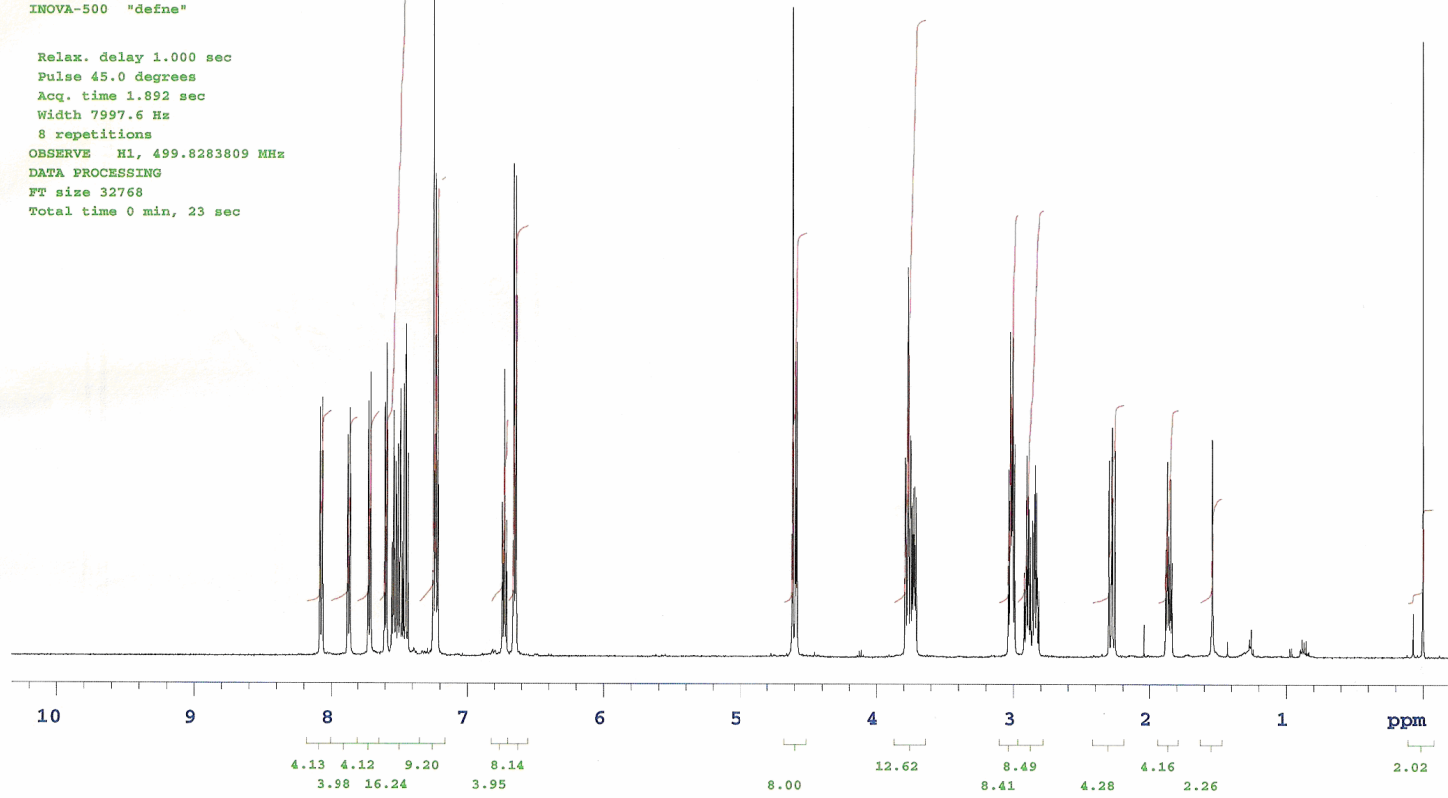
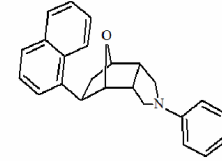
I.U.TAL_K404_N.OCAL_IC_8_H1

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsgs/data
Sample directory: N.OCAL_IC_8_H1_18Jan2006
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.892 sec
Width 7997.6 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 499.8283809 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 23 sec



Şekil 8.21 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

I.U.IAL_K404_N.OCAL_IC_8_C13

Archive directory: /export/home/vmmr1/vnmrsys/data

Sample directory: N.OCAL_IC_8_C13_18Jan2006

File: CARBON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp. 30.0 C / 303.1 K

User: 1-14-87

INOVA-500 "defne"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.300 sec

Width 34557.2 Hz

5240 repetitions

OBSERVE C13, 125.6819411 MHz

DECOUPLE H1, 499.8308607 MHz

Power 40 dB

continuously on

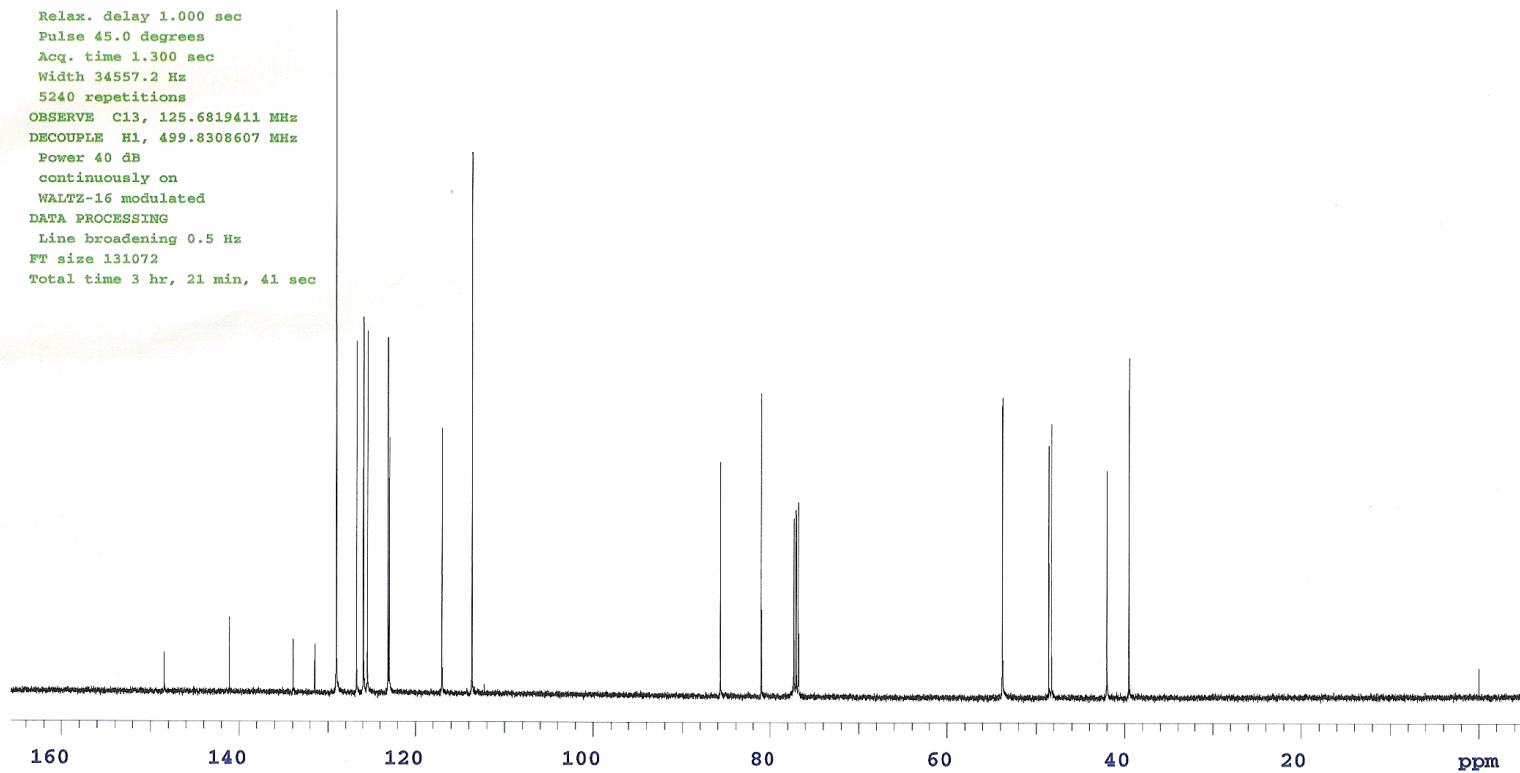
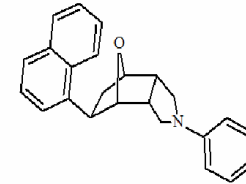
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 131072

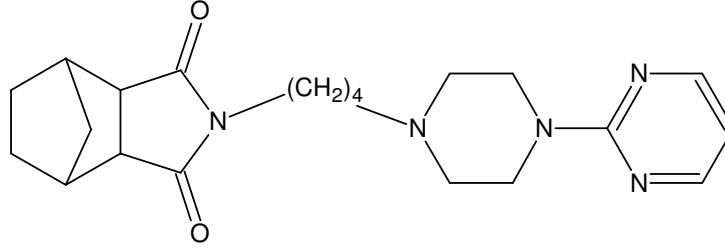
Total time 3 hr, 21 min, 41 sec



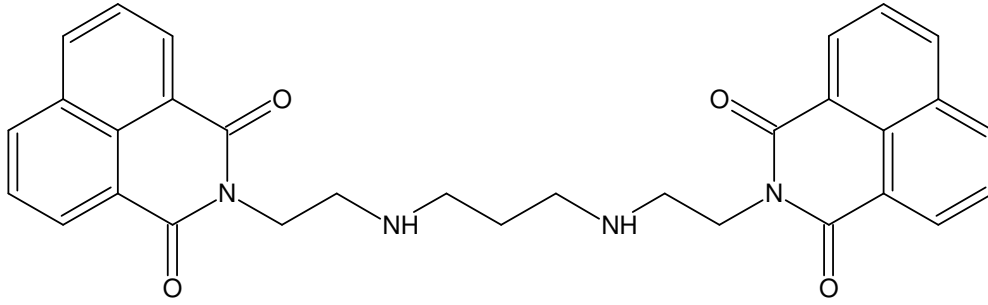
Şekil 8.22 Bileşik 7'nin ¹³C NMR spektrumu

9. TARTIŞMA ve SONUÇ

N-substitue imidlerin biyolojik aktivite gösterdikleri saptandıktan sonra günümüzde ilgi bu tür bileşik sınıfını sentezlemek üzere yoğunlaşmıştır. Dendritik imidlerin antitümör bileşikler sınıfına dahil olmasını (Brana vd., 2001) tandospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron gibi bisiklik imidlerin psiko ve nörotik uygulamaları takip etmiştir (Kossakowski, 2001)

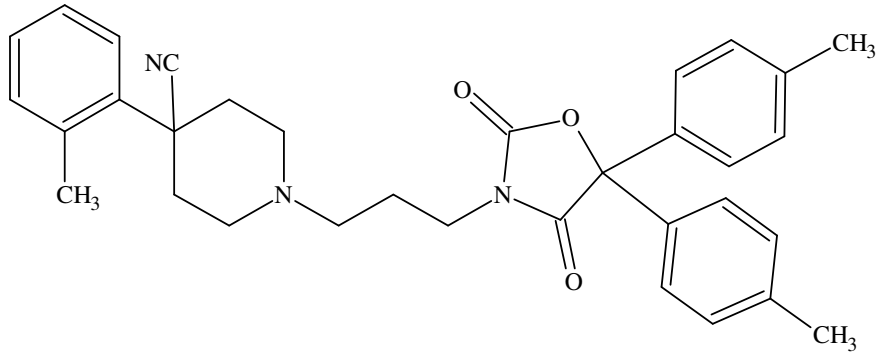


Tandospiron

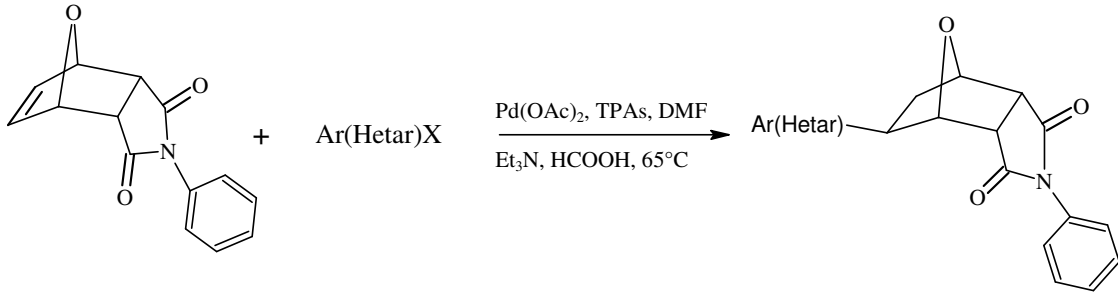


Elinafide

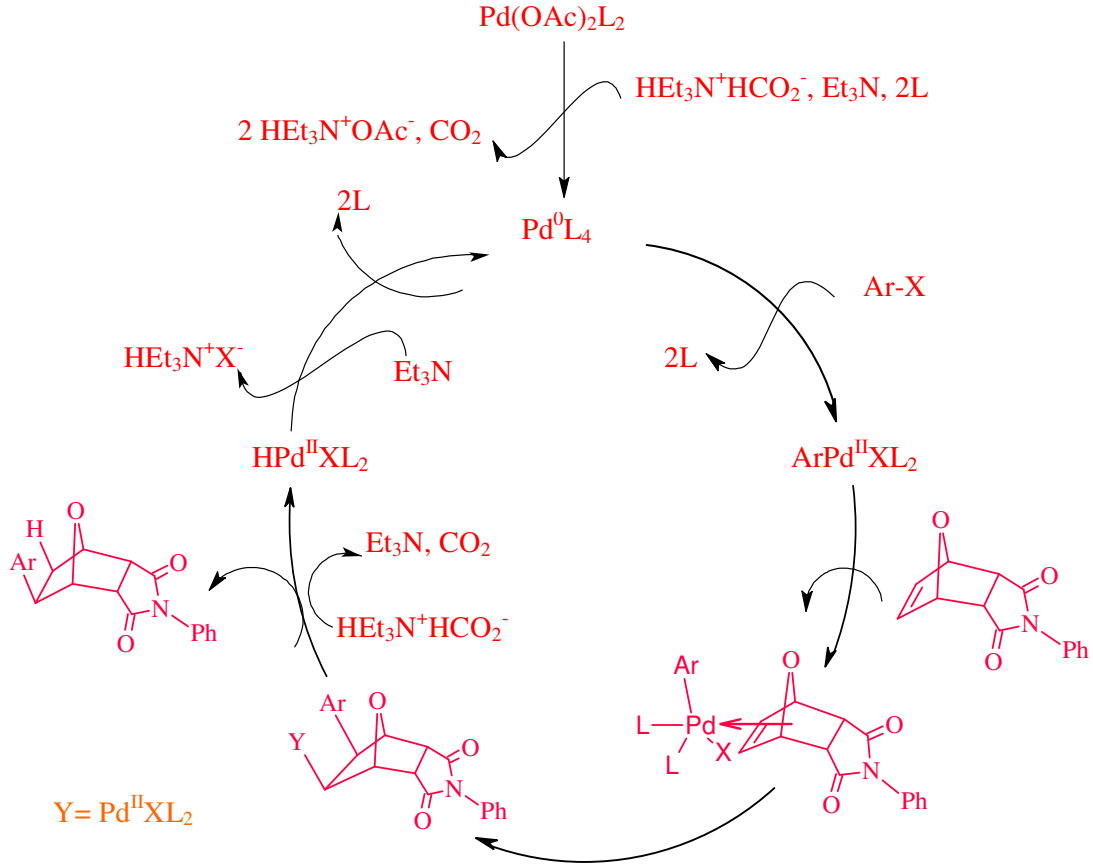
Diğer taraftan, adrenerjik reseptör (prostat hastalığına karşı) olarak bir dizi siklik imid türevleri elde edilmiştir (DiPardo vd., 2001).



Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, çalışmamızda bisiklik imid bileşiği olarak *endo*-N-Fenil-7-oksobisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid (Bileşik 1) başlangıç maddesi olarak seçilmiş ve kaynak verilerinden yararlanılarak, furan ve N-fenilmaleimidin [4+2] katılması sonucu elde edilmiştir (Anderson vd., 1985). Yapılan çalışmalarda furanın kaynama noktasının düşük olması dikkate alınarak, kaynaktan farklı olarak, sealed tüpte gerçekleştirildiğinde verimin arttığı saptanmıştır. (Gül, M., 2005) Bunun yanı sıra paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizim de dahil olduğumuz grubu (Kaufmann, D.E., 1997, 1999, 2002, 2005), (Yolaçan, 2003), (Göksu, 2004) tarafından çalışılan bisiklik halkaların indirgen Heck ve Domino-Heck reaksiyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle detaylı olarak incelenmektedir.



Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında başlangıç maddesinin paladyum(II)asetat katalizörlüğünde trimetilsillilasetilen ve fenilasetilenle Domino-Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Böylece, bisiklik halkaya alkinik grupların bağlanması sağlanmıştır. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Bu reaksiyonlar sonucunda alkinil substitue yeni bisiklik imidler sentezlenmiştir. 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 1'den türeyen ve kromatografik çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen Domino-Heck ürünlerinin (Bileşik 2, 3 ve 4) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ve alkinil- grupların etkisine bağlı olarak hafif kayma gösterdiği gözlenmiştir. Bileşik 2 ve Bileşik 3'de sırasıyla 2161 ve 2185 cm^{-1} de alkinik gerilmeler görülmektedir. Ayrıca, 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 ele alındığında, Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumunda yer alan ve kaynaklarca desteklenen (Lambert, 1998; Balcı, 2000) çifte bağa özgü kimyasal kaymanın yok olduğu ve buna bağlı olarak aromatikliğin arttığı yani katılmanın gerçekleştiği gözlenmiştir.

Bileşik 2 ve 3'de silisyuma bağlı metil kimyasal kaymaları kaynaklarca de belirtilen yukarı alanda saptanmıştır. (Poli G., vd., 2000)

Aynı zamanda moleküldeki simetriye bağlı olarak köprübaşı protonları aynı kimyasal kayma değerine sahipken Heck ürünlerinde simetrinin aril- yada hetaril substituenti nedeniyle simetrinin bozulmasına bağlı olarak farklı yerlerde rezonans olmaktadır.

Bütün bunlara ilaveten, alınan ^{13}C NMR spektrumlarında metilen, CH ve kuarterner karbonlar beklenen yerlerde gözlenmiştir.

İmidlerle ilgili çeşitli kaynak araştırmaları yapılırken, imid karbonillerinin LiAlH_4 ile indirgenerek biyolojik aktivite gösteren izoindolin türevleri elde edildiği saptanmıştır (M.Rice, 1968). Ayrıca izoindolin türevlerinin analjezik ve psikotropik aktiviteler içerdiği bulunmuştur (Ciganek, 1993), (Masahiro, 1980).

Bu bilgiler doğrultusunda; yapılan indirgenmenin ardından elde edilen izoindolin türevine (Bileşik 5) 1-iyodonaftalen ve 4-metoksiiodobenzen ile indirgen Heck reaksiyonu uygulanmıştır. Bu yöntem; aril(hetaril) substitüe hidroizoindolinleri elde etmek için hem çok aşamalı olmaması ve hem de verimin yüksek olması nedeniyle oldukça önemli olacaktır.

Bileşik 6 ve 7'nin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda yer almaması ve buna karşılık alifatik gerilim ve eğilim bantlarının artması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır. Bu veriler doğrultusunda yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında artan metilen gruplarının varlığı yapılara kesinlik kazandırmıştır. Üç metilen grubundan azota bağlı metilen protonlarının daha aşağı alanda rezonans olması ve kaynaklarca da (Balcı, 2000) desteklenen kendilerine özgü kimyasal kayma değerlerini (2.85-3.72 ppm) göstermesi yapıların izoindolin türevleri olduğunu kanıtlamaktadır.

Bileşik 6 ve 7'nin ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, $\text{C}=\text{O}$ gruplarına ait sinyal grubunun olmadığı ve metilen gruplarının karbonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin (55.29- 53.80) gözlenmesi yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Yeni alkinik bisiklik imid ve izoindolin bileşiklerinin elemental analiz sonuçları , hesaplanan sonuçlarla uyum içerisindedir. Bu da yapıların doğruluğunu göstermektedir.

Son aşamada tüm yeni bileşikler Prof.Dr. Dieter E. Kaufmann'a biyolojik aktivite testleri için gönderilmiştir.

KAYNAKLAR

Allen, S.E. ve Skoog, F., (1952), Plant. Physiol., 27: 179

Amagat, P., (1941), "Traite de Chemie Organique", vol.XIII, V. Grignard, Ed., Mason, 502-
J. Org. Chem., 50:5423-5424.

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

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

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

Brase, S, Meijere, A. (1998), 'Palladium-catalyzed coupling of organyl halides to alkenes-The Heck reaction' Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 99-166.

Bryce-Smith, D., Hems, M.A., (1968), J. Chem. Soc., B, 812.

Beletskaya, IP., Cheprakov, AV., (2000) " The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis" , Chem. Rew., 100(8):3009-3066.

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

Cacchi, S., Felici, M., Pietroni, B., (1984), "The palladium-catalyzed reaction of aryl iodides with mono and disubstituted acetylenes", *Tetrahedron Lett.*, 25(29):3137-3140.

Cacchi, S., (1999), "Heterocycles via cyclization of alkynes promoted by organopalladium complexes", *J. Organomet Chem.*, 576(1-2):42-46.

Cacchi, S., Fabrizi, G., Marinelli, F., Moro, L., Pace, P., (1996), "Palladium-catalyzed hydroarylation and hydrovinylation of 3,3-dialkoxy-1-aryl-1-propynes" *Tetrahedron*, 52(30):10225-10240.

Ciganek, E. ve Square, K., (1993), "Hydroisoindolines and Hydroisoquinolines as Psychotropic", *United States Patent*, 5,216,018

Clark-Walker, G.D., Robinson, H.C., (1961), *J. Chem. Soc.*, 2810.

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

Dave, H.R., Prithcard, J.G. ve Hargreaves, M.K., (1970), "Cyclic Carboxylic Monoimides", *Chem. Rev.*, 70:439-468.

DiPardo, R.M. ve Palane, M.G., (2001), "Cyclic Imides as Potent and Selective α -1A Adrenergic Receptor Antagonist", *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11:1959-1962.

Erdik, E., Obalı, M., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. ve Özgüner, S. (1978), 'Denel Organik Kimya', A. Ü. Fen Fakültesi Organik Kimya Araştırma Enstitüsü, Ankara.

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, TL., Jansen, JE., Shaver, F.W., Frederick, M.R., Fiedorek, F.T., Bankert, R.A., Gregory, J.T., Bears, W.L., (1952)," ibid ", 74:1323.

Göksu, G., (2004), "N-Fenilbisiklo 2.2.1 hept-5-en-2,3-dikarboksiimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı 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.

Hay, LA., Mitchell, D., (1997) "A regio- and stereocontrolled method for preparing 3,3-diarylacrylamides" Tetrahedron, 38(37): 6533-6536.

Hay, LA., Koenig, TM., Ginah, FO., Copp, JD., Mitchell, D., (1998), "Palladium-catalyzed hydroarylation of propiolamides", J. Org. Chem., 63(15): 5050-5058.

Horii, Z., Iwata, C., Tamura, Y., (1961), J. Org. Chem., 26: 2273.

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

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

Kulagowski, JJ., Curtis, NR., Swain, CJ., Williams, BJ., (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.

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

Loiseleur, O., Hayashi, M., Kenan, M., Schmes, N., Pfaltz, A., (1999), "Enantioselective Heck reactions using chiral P,N-ligands.", *J. Organomet Chem.*, 576(1-2):16-22.

Marburg, S. ve Grieco, P.A., (1966), *Tetrahedron Lett.*, 1305.

Masahiro, T., (1980), "3,6-Endomethylene-Delta-1,2,3,6-Tetrahydrophthalimide Derivate" Japanes Patent, 55024127

Menon, K. N., Simonson, J.L., (1929), *J. Chem. Soc.*, 302.

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1997), 'Palladium-Catalyzed Enantiyoselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bcyclo[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 Efficent Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs, *Synlett*, 1:114-116.

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. (2002), *Tetrahedron*, 56:5959-5989.

Rice, M., Leonard, B.Y., Charles, H., Grogan, Emet Reid, (1953), "Hypotensive Agents. Hydrogenated Dialkylaminoalkyl Isoindole Derivates", J. American Chemical.Soc., 75:4911-4915.

Rondestedt, C.S., Vogl,O., (1955), J. Amer. Chem.Soc., 77: 2313.

Ruchirawat, S., Namsa-aid., (2001), "An efficient synthesis of argemonine, a pavine alkaloid.", Tetrahedron Letter, 42(7): 1359-1361.

Sakuraba, S., Awano, K., Achiwa, K., (1994), "Asymmetric Heck-type hydroarylation of norbornene with phenyl triflate catalyzed by palladium complexes of chiral (β -N-sulfonylaminoalkyl)-phosphines.", Synlett, 4:291-292.

Shibasaki, M., Vogl, E.M., (1999), "The palladium-catalysed arylation and vinylation of alkenes-enantioselective fashion.", J. Organomet. Chem., 576(1-2): 1-15.

Smyth, P.G., Nagamatsu, A., Fruton, J.S., (1960), J. Amer. Chem. Soc., 82:4600.

Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., (1975), "A convenient synthesis of acetylenes", Tetrahedron Letter, 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.

Sporn, M., Roberts, A.B., Goodman, D.S., (1994), "The retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine.", Raven Press, New York, NY, USA.

Storsberg, J., Yao, ML., Ocal, N., de Meijere A. Adam, AEW., Kaufmann, DE., (2005), “Palladium-catalyzed reactions, part 5. Palladium-catalyzed, stereoselective rearrangement of a tetracyclic allyl cyclopropane under arylation”, Chemical Communication, (45): 5665-5666.

Swain, CJ:, (1998), “Neurokinin receptor antagonists.”, Progress in Medicinal Chemistry, 35.

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	10.07.1981	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1996-1999	Kenan Evren Süper Lisesi
Lisans	1999-2004	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2004-2006	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı