

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

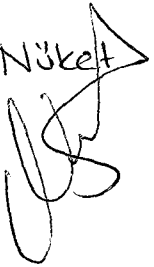
**N-FENİL-7-OKSABİSİKLO[2.2.1]HEPT-5-EN-2,3-
DİKARBOKSİMİD BİLEŞİĞİNİN HECK TİPİ
HİDROARİLASYON REAKSİYONLARI**

Kimyager Melek GÜL


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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

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

Prof. Dr. Nüket Öcal


Prof. Dr. Ayşe Yusuf


Doç. Dr. Zülal Bilgin


İSTANBUL, 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	ii
ÇİZELGE LİSTESİ	iv
ÖNSÖZ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. İMİDLER.....	1
1.1 Giriş	1
2. İMİDLERİN SENTEZİ.....	3
2.1 Genel Yöntemler.....	3
2.1.1 Asit ile Amonyanın Uygun Reaksiyonundan	3
2.1.2 Asid Halojenürlerle Amonyanın Reaksiyonundan	3
2.1.3 Diesterin Sodyum Etoksit ile Reaksiyonları	3
2.1.4 Amido Esterlerden	4
2.1.5 Monoamidin Amonyum Tuzu yada Diamid ile Reaksiyonundan	4
2.1.6 Nitirillerin Kısmi Hidrolizi ile	4
2.1.7 Oksidasyon Yöntemleri	5
2.1.8 Alkanlardan İmidin Hazırlanması.....	5
2.1.9 Karbon Monoksit ile Doymamış Alifatik Amidlerin Reaksiyonundan	5
3. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	7
3.1 Halka Açılma Reaksiyonları	7
3.1.1 Alkalilerle Sabunlaşma Reaksiyonları	7
3.1.2 Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonları	8
3.1.3 Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler.....	10
3.1.4 Hipohalojenürlerle Reaksiyonu	12
3.2 N-Hidrojeninde Reaksiyonlar	15
3.2.1 Metaller ile İyonizasyon ve Yerdeğiştirme.....	15
3.2.2 Alkil ve Aril Grupları Tarafından İmidik Hidrojenin Yer Değişmesi	15
3.2.3 Alkil Gruplarının Hidroksil veya Amino Grupları ile Substitue Olduğu N- Alkilimidin Hazırlanması	17
3.2.4 N-Asetilasyonu	17
3.2.5 İmidik Hidrojenle Aminlerin Reaksiyonu	18
3.3 İmidlerle Karbon Substitusyonu	18
3.3.1 Grignard Reaktifile İmidlerin Reaksiyonu.....	18
3.3.2 Fosfor halejenür ve Sülfürlerle Reaksiyonlar	20
3.3.3 Halojenlerle Reaksiyonları	20
3.3.4 Bir Aromatik Grup İçeren İmidin Nitrolanması	20
3.4 Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları	20
3.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları	21
3.6 İmidlerin İndirgenmesi	25
3.6.1 Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi	25

3.6.2	1,8-Naftalimid ve N-Metil Türevlerinin İndirgenmesi.....	25
3.6.3	Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri.....	25
4.	FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ.....	27
4.1	Manyetik Rezonans	27
4.1.1	İmidlerin Proton Nükleer Magnetik Rezonans Çalışmaları	27
4.1.2	Çeşitli Manyetik Rezonans Çalışmaları	28
4.2	İmidlerin Infrared Spektrumları	29
4.2.1	N-H Grubunun Titreşimleri.....	29
4.2.2	C=O Grubunun Titreşimleri	30
4.3	Kütle Spektrumları	31
4.4	Ultraviöle Spektrumları.....	32
5.	İMİDLERİN KULLANIM ALANLARI.....	34
5.1	Kalitatif Analiz	34
5.2	Endüstriyel Kullanımları	34
5.2.1	Sentetik Polimerler	34
5.2.2	Aktivatör ve Stabilizörler	35
5.2.3	Boyama ve Optik Parlatma Ajanları	35
5.2.4	Fotoğraf ve Yazı Alanında Kullanımları.....	36
5.3	İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	36
5.3.1	Psikolojik Düzenleyiciler	36
5.3.2	Fungisid ve Bakteriosidler.....	36
5.3.3	Böcek Öldürücüler	37
5.4	İmidlerin Farmakolojik Kullanımı	38
5.4.1	Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri	38
5.4.2	Hipotensive Ajan ve Diüretikler.....	38
5.4.3	Antituberkulostik ve Karsinostatikler Özellikleri	38
5.4.4	Barbiturat Antagonistler	39
6.	PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER.....	40
6.1	Giriş	40
6.2	Paladyum Katalizörlü Yöntemde Temel Basamaklar	41
6.3	Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)	42
6.3.1	Pd(0) Kompleksleri	42
6.3.2	Pd(II) Kompleksleri.....	43
6.4	Paladyum Kompleksli Organik Moleküllerin Dönüşümleri	43
6.4.1	Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılması	43
6.4.2	Göç Yoluyla Katılma Yöntemleri	44
6.4.3	Pd(II) Komplekslerinde Metalin Nükleofilik Katılmaları.....	45
6.5	Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması.....	46
6.5.1	Dehidropaladasyon.....	46
6.5.2	İndirgen Eliminasyon	46
6.5.3	Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak.....	47
6.6	İndirgen Heck Reaksiyonları (Hidroarilasyon Reaksiyonları).....	48
6.6.1	Giriş	48
6.6.2	İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması.....	48
7.	MATERYAL ve YÖNTEM.....	53
7.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	53

7.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	54
7.3	Susuz Trietilaminin Hazırlanması.....	54
7.4	Susuz Formik Asid Hazırlanması	54
7.5	Susuz N,N-Dimetilformamid Hazırlanması	54
7.6	Susuz Benzen Hazırlanması.....	54
7.7	Susuz Dietil Eterin Hazırlanması.....	55
7.8	Susuz Diklorometanın Hazırlanması	55
7.9	Schlenk Sistemi.....	55
8.	DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR.....	56
8.1	Genel Bilgi.....	56
8.2	Kullanılan Arilendirme Reaktifleri.....	58
8.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>endo</i> -N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri (Bileşik 1, C ₁₄ H ₁₁ NO ₃).....	59
8.3.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	59
8.4	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem	66
8.4.1	N-Fenil-5-(2-tiyenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 2, C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ S).....	69
8.4.1.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	69
8.4.2	N-Fenil-5-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃).....	77
8.4.2.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	77
8.4.3	N-Fenil-5-(2-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 4, C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃).....	85
8.4.3.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	85
8.4.4	N-Fenil-5-(2,4-diklorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 5, C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ NO ₃)	93
8.4.4.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	93
8.4.5	5,10-Difenil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 6, C ₂₀ H ₁₇ NO ₃).....	101
8.4.5.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	101
8.4.6	N-Fenil-5-(6-kloro-3-piridinil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃)	108
8.4.6.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	108
8.5	Domino Heck Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem.....	114
8.5.1	5-Trimetilsilliletinil -6,10-difenil -7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 8, C ₂₅ H ₂₅ NO ₃ Si)	115
8.5.1.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	115
8.6	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin İndirgenmesi.....	120
8.6.1	N-Fenil-4,7,8,9-tetrahidro-4,7-endoksiizoindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 9, C ₁₄ H ₁₅ NO).....	121
8.6.1.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	121
8.6.2	1,5-Difenil-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizoindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 10, C ₂₀ H ₂₁ NO)	123
8.6.2.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	123
8.6.3	1-Fenil-5-(2-tiyenil)-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizoindolin Bileşiğinin Hazırlanması.....	129
8.6.3.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	129

9. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	134
KAYNAKLAR.....	140
ÖZGEÇMİŞ.....	143



KISALTMA LİSTESİ

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



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 İmid ve türevlerinin genel gösterimi	1
Şekil 2.1 Asit ile amonyaktan imid sentezi	3
Şekil 2.2. İmid sentez yöntemi	4
Şekil 2.3. Nitrillerin kısmi hidrolizi ile imid sentezi	4
Şekil 2.4. Oksidasyon ile imid sentezi.....	5
Şekil 2.5. Amidlerin karbonmonoksit ile reaksiyonundan imid sentezi.....	6
Şekil 3.1. İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu	7
Şekil 3.2. İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron delekolizasyonu.....	8
Şekil 3.3. İmidin hidroliz reaksiyonları	9
Şekil 3.4 Ftalolglisin ve 2-karboksifalimidin anyonları.....	9
Şekil 3.5. 2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi.....	9
Şekil 3.6. İmidin alkolle reaksiyonu.....	10
Şekil 3.7. İmidlerin aminlerle reaksiyonu	10
Şekil 3.8. İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu	11
Şekil 3.9. N-Haloimid oluşumu.....	11
Şekil 3.10. Maleimidin hipohalojenlerle reaksiyonu.....	13
Şekil 3.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği	14
Şekil 3.12 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu.....	15
Şekil 3.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu	16
Şekil 3.14 Ftalimidin propenoksit ile reaksiyonu.....	17
Şekil 3.15 İmidlerin N-asetilasyonu.....	18
Şekil 3.16 N-Hidrojenin aminlerle reaksiyonu.....	18
Şekil 3.17 Ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu.....	19
Şekil 3.18 N-Aril substitue ftalimidin Grignard reaktifleriyle reaksiyonu.....	19
Şekil 3.19 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu	20
Şekil 3.20 Ftalimid ve suksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu.....	21
Şekil 3.21 Suksinimidin β -propiyolakton ile reaksiyonu	21
Şekil 3.22 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu	22
Şekil 3.23 Maleimidin fosforoditiyoik asit esteri ile reaksiyonu	22
Şekil 3.24 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu	22
Şekil 3.25 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması	23
Şekil 3.26 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu.....	23
Şekil 3.27 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi	23
Şekil 3.28 N-Arilmaleimidin reaksiyonu	24
Şekil 3.29 Dialkilsüstitue diazometanlarla N-aril substitue maleimidin reaksiyonu.....	24
Şekil 3.30 Aromatik azidlerle reaksiyonları	24
Şekil 3.31 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu.....	26
Şekil 3.32 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenme ürününün gösterimi	26
Şekil 4.1. Ftalimidin keto-enol formu	29
Şekil 4.2. İmid molekülleri arasındaki molekül içi hidrojen bağının gösterimi	30
Şekil 4.3. Ftalimidin moleküler iyon pikinin gösterimi	31
Şekil 4.4. İmid molekülünde karbonil gruplarının birine hidrojen transferi	31
Şekil 4.5. İmid molekülünde iki hidrojen atomunun transferi.....	32
Şekil 5.1. Optik parlatici olarak kullanılan bir imid molekülü.....	35
Şekil 5.2. Ftalimidofosfonatanyon ve N-triklorometiltiyomaleimid.....	36
Şekil 6.1 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması.....	50
Şekil 8.1 Bileşik 1'in IR srektrumu (KBr)	61
Şekil 8.2 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	62
Şekil 8.3 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	63
Şekil 8.4 Bileşik 1'in HETCOR spektrumu	64

Şekil 8.5 Bileşik 1'in MS spektrumu.....	65
Şekil 8.6 Schlenk sisteminin görünümü	67
Şekil 8.7 Hidroarilasyon Ürünlerinin Toplu Gösterimi.....	68
Şekil 8.8 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr).....	71
Şekil 8.9 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	72
Şekil 8.10 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	73
Şekil 8.11 Bileşik 2'nin COSY spektrumu.....	74
Şekil 8.12 Bileşik 2'nin HETCOR spektrumu	75
Şekil 8.13 Bileşik 2'nin MS spektrumu.....	76
Şekil 8.14 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr).....	79
Şekil 8.15 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	80
Şekil 8.16 Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	81
Şekil 8.17 Bileşik 3'ün COSY spektrumu.....	82
Şekil 8.18 Bileşik 3'ün HETCOR spektrumu.....	83
Şekil 8.19 Bileşik 3'ün MS spektrumu.....	84
Şekil 8.20 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr).....	87
Şekil 8.21 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	88
Şekil 8.22 Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	89
Şekil 8.23 Bileşik 4'ün COSY spektrumu (CDCl ₃).....	90
Şekil 8.24 Bileşik 4'ün HETCOR spektrumu.....	91
Şekil 8.25 Bileşik 4'ün MS spektrumu.....	92
Şekil 8.26 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr).....	95
Şekil 8.27 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	96
Şekil 8.28 Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	97
Şekil 8.29 Bileşik 5'in COSY spektrumu.....	98
Şekil 8.30 Bileşik 5'in HETCOR spektrumu	99
Şekil 8.31 Bileşik 5'in MS spektrumu.....	100
Şekil 8.32 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr).....	103
Şekil 8.33 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	104
Şekil 8.34 Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	105
Şekil 8.35 Bileşik 6'nın DEPT spektrumu	106
Şekil 8.36 Bileşik 6'nın MS spektrumu.....	107
Şekil 8.37 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr).....	110
Şekil 8.38 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	111
Şekil 8.39 Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	112
Şekil 8.40 Bileşik 7'nin MS spektrumu.....	113
Şekil 8.41 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr).....	117
Şekil 8.42 Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	118
Şekil 8.43 Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	119
Şekil 8.44 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr).....	122
Şekil 8.45 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr).....	125
Şekil 8.46 Bileşik 10'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	126
Şekil 8.47 Bileşik 10'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	127
Şekil 8.48 Bileşik 10'un MS spektrumu.....	128
Şekil 8.49 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr).....	131
Şekil 8.46 Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	132
Şekil 8.43 Bileşik 11'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	133

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 5.1 İmid dioksimi ile Metal Katyonların Renk Reaksiyonları.....	34
Çizelge 7.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	53
Çizelge 8.2.1 Arıllendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri.....	58



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.

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

Desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Zuhâl 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 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 imid ve izoindolin gibi türevlerinin antidepresan, antikanser, antimalerial, antibakteriyal ve fungisidal özellikleri gösterdikleri saptanmıştır (Branca 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 oluşunu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik metodlardan biri olarak güncelliğini korumaktadır. Son yıllarda ise alkenlerin özellikle bisiklik halka sistemlerinin asimetrik Heck-tipi hidroarilasyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle yoğun bir şekilde incelenmektedir (Namyslo ve Kaufmann, 1997, 1999).

Yapılan kaynak araştırmalarından sonra hazırlanan bu çalışma başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama, başlangıç maddesi olarak kullanılacak *endo*-N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid hazırlanmasını, ikinci aşama ise bu bileşiğin aril halojenürlerle Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Üçüncü aşama bu bileşiklerin LiAlH₄ ile indirgenmelerini takiben yeni izoindolin türevlerinin hazırlanmasını gösterir. Son aşamada sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları sırasıyla IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, HETCOR, COSY ve MS spektrofotometrik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

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

ABSTRACT

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

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

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

This study planned after a wide literature surveys, is consist of four steps. The first step is the synthesizing of initial material *endo*-N-Phenyl-7-oksabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide, the second one, its Heck-type hydroarylation reactions with aryl halides. The third step is reducing of these compounds with LiAlH_4 to obtain of new isoindoline derivatives. In the last step, the structure determination of all new compounds by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, HETCOR, COSY and MS spectroscopic data, respectively.

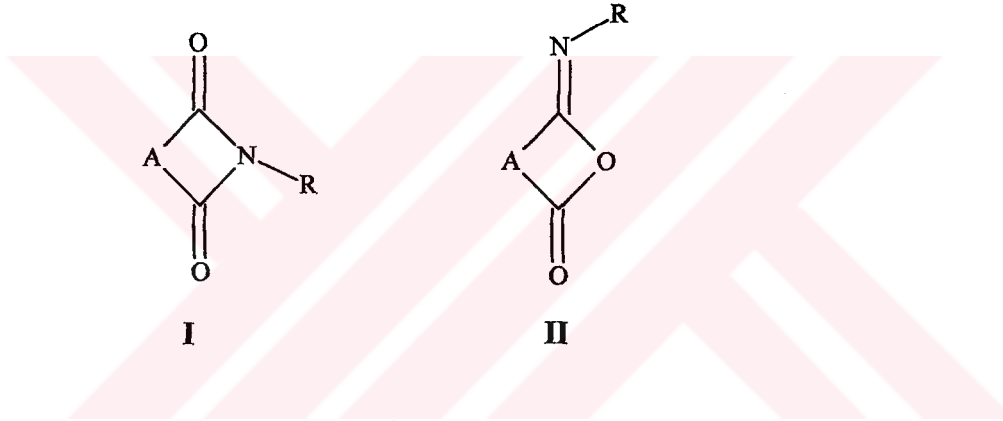
Keywords: Biological activity, Bicyclic imides, Heck-type Hydroarylation Reactions, Reduction, Isoindoline derivatives.

1. İMİDLER

1.1 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, 1970).

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



Şekil 1.1 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 gerekiyse imid zincirindeki hareketliliği göz önüne alınarak bitişik halkalı aromatik zincir numaralandırılır. Bu adlandırma sistemi, genelde heterohalkalı bileşiklerin adlandırılmasından daha kolay ifade edilir. Örneğin; N-etil-3-nitroftalimid, 2-etil-5-nitroizindol-1,3-dion adlandırmasından daha anlaşılırdır. Metilmaleimid de 3-metilpirol-2,5-dion dan daha basit bir isimlendirmedir. Bitişik karbon atomları ve azot üzerindeki substitüentler tarafından kimyasal özellikleri , diğer fonksiyonel gruplarda olduğundan farklı olarak etkilenir. Monomerik malonimidin, azot ve karbon üzerindeki substituentli türevlerinin uzun yıllardır oldukça kararlı olduğu bilinmesine karşın ana bileşiğin varlığı doğrulanamamıştır. Aynı şekilde; N- substitue tartarimid ve maleimid de uzun yıllardır bilinmekte olmasına rağmen son yıllarda sentezlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin alkali hidroliz oranının ölçülmesi, yapılarındaki halka sistemlerinin suksinimidden daha az kararlı olduğunu göstermiştir. Ester, asit gibi grupların doğada bulunmasına karşın basit siklik imidlere rastlanılmamıştır. Çünkü; -CONH- dizisi proteinlerin yapısında bulunmaktadır. Suksinimidin sentezi, 1829 yılında Wohler tarafından anorganik materyalden gerçekleştirilmiş ve bunu takiben, ilk olarak 1835 yılında hazırlanmıştır.

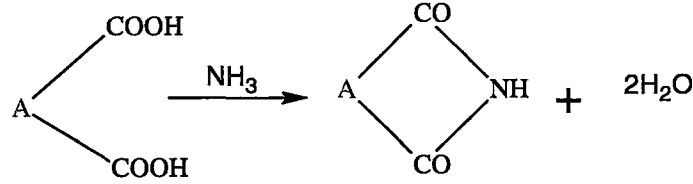
Keşfedilen farmakolojik ve diğer endüstriyel kullanımları nedeniyle imidlerle çalışmalar son yıllarda hızlanmıştır. Örneğin; imid türevlerinin önemli tıbbi reaktifler olduğu kanıtlanmıştır. Artrit (romatizma), tuberkuloz, epilepsi gibi birçok hastalığın tedavisi için imidlerin kullanımı önerilmiştir.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

2. İMİDLERİN SENTEZİ

2.1 Genel Yöntemler

Basit alifatik imidlerin hazırlanması için çeşitli yöntemler vardır.

2.1.1 Asit ile Amonyakın Uygun Reaksiyonundan



Şekil 2.1 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, ethanolamid, amonyum karbonat gibi amonyak türevleriyle gerçekleştirilir ve asit anhidritin oluşumu üzerinden ilerlemektedir (S.Marburg, 1966). %60-80 verimli suksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid, ve N-substüite türevleri bu yolla sentezlenir. Bu yöntem, NO₂, NH₂, halojen ve alkil grupları gibi substituentleri içeren aromatik asitler veya karbon üzerinde alkil yada aril grupları taşıyan alifatik asitlerin halkalaşması ile oluşur. Bu koşullarda, sıcaklığın düşürülmesi etkilidir.

2.1.2 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.

2.1.3 Diesterin Sodyum Etoksit ile Reaksiyonları

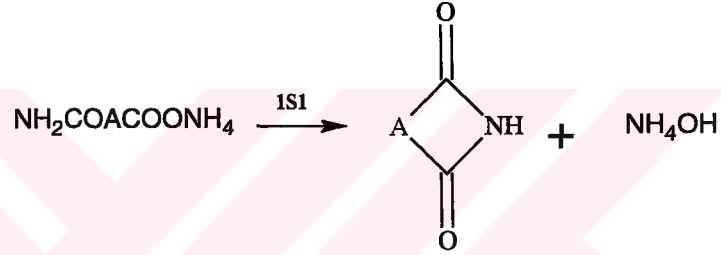
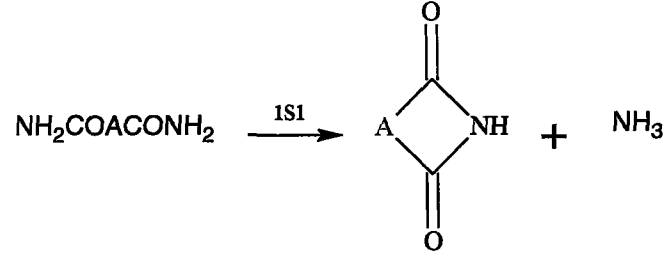
Uygun diesterler amonyak yada üre, tiyore, sodyum benzamid gibi bileşikler ile sodyum etoksit çözeltisiyle ısıtıldığında siklik imidler verirler.

2.1.4 Amido Esterlerden

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

2.1.5 Monoamidin Amonyum Tuzu yada Diamid ile Reaksiyonundan

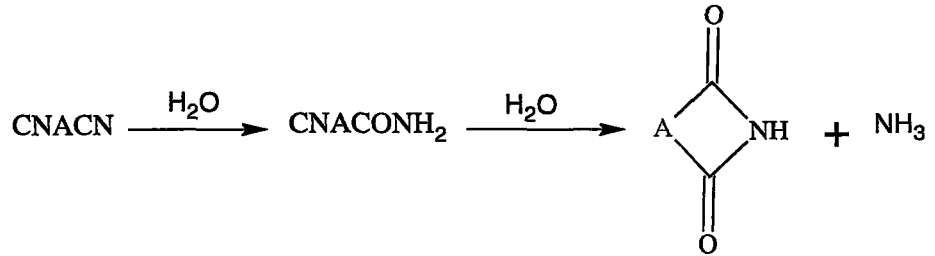
Bu maddeler basit olarak ısıtılırlar. Çinko klorür yada fosfor pentaoksit gibi maddelerin eklenmesi reaksiyonu hızlandırır.



Şekil 2.2. İmid sentez yöntemi

2.1.6 Nitirillerin Kısmi Hidrolizi ile

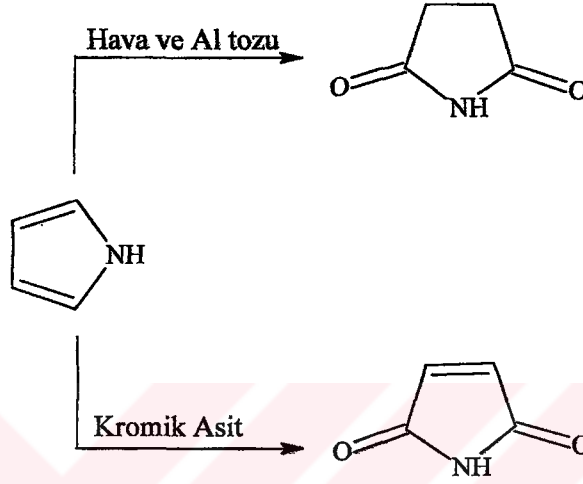
Dinitrilin sulu sülfirik asit veya hidroklorik asit gibi hidroliz ajanlarıyla reaksiyonu denenmiştir. Suksinimid bu yöntemle elde edilebilir. Sodyum siyanür ile seyreltik sülfirik asit içinde akrilonitril çözeltisinden hazırlanmıştır:



Şekil 2.3. Nitirillerin kısmi hidrolizi ile imid sentezi

2.1.7 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 türünü elde edilir. Pirolün oksidasyonu için kromik asit kullanıldığında maleimid oluşur. Pirolidonkarboksilik asidin seyreltik sülfürik asit içinde, kurşun oksitle platin yada karbon elektrodu ile elektrolitik oksidasyonu suksinimidi verir.



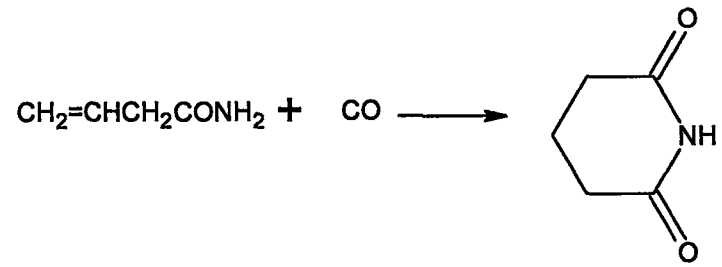
Şekil 2.4. Oksidasyon ile imid sentezi

2.1.8 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.

2.1.9 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.



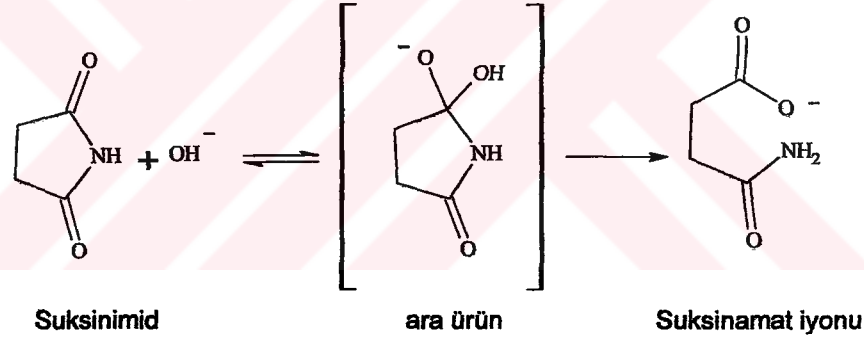
Şekil 2.5. Amidlerin karbonmonoksit ile reaksiyonundan imid sentezi

3 KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

3.1 Halka Açılma Reaksiyonları

3.1.1 Alkalilerle Sabunlaşma Reaksiyonları

19 yy. son yarısından itibaren suksinimidin $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$ 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 oluştuğu öngörülmüştür:

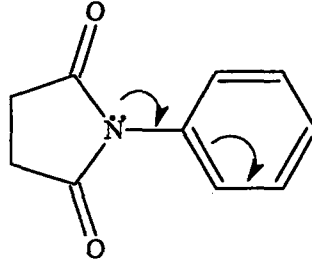


Şekil 3.1. İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu

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

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.



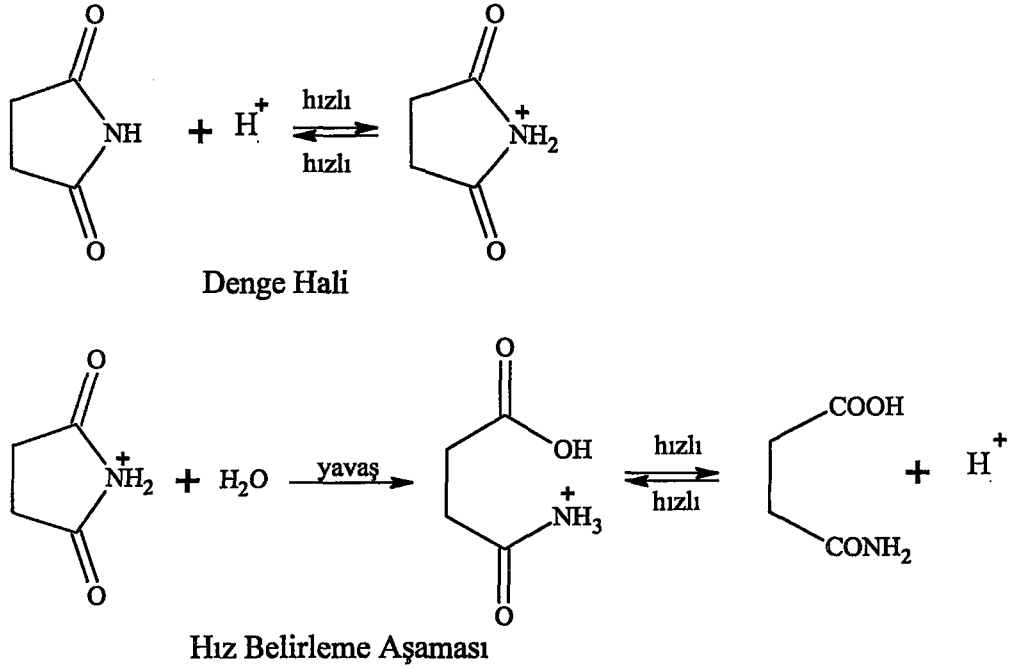
IV

Şekil 3.2. İmid bileşiğinin fenil halkasıyla elektron dekolizasyonu

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 artırır, bu pH aralığının üzerinde, ftalimid üzerindeki substitüentün 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.

3.1.2 Asit Katalizli Hidroliz Reaksiyonları

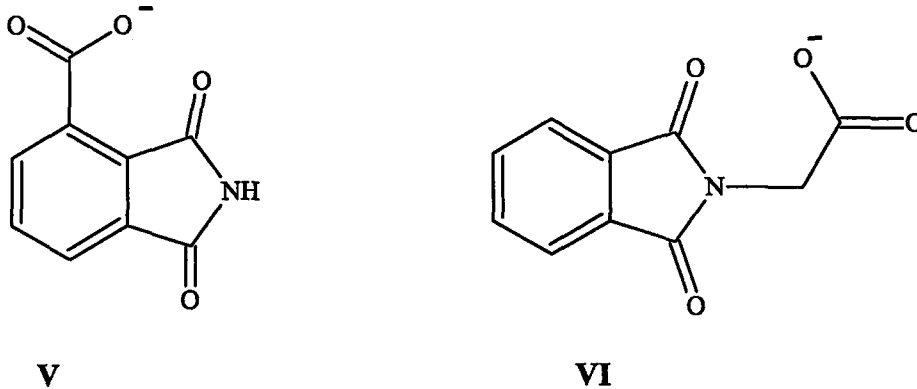
Ftalimid ile kuvvetli mineral asidin uzun süre ısıtılmasından ftalik asit oluştuğu bilinmektedir. Bu, bir genel yöntem olup N-substitüe imidler üzerine sulu mineral asit çözeltilerinin reaksiyonundan uygun asit ve primer aminler elde edilir. Reaksiyonun mekanizması imidin kararsız konjuge asidinin karboksil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



Şekil 3.3. 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.

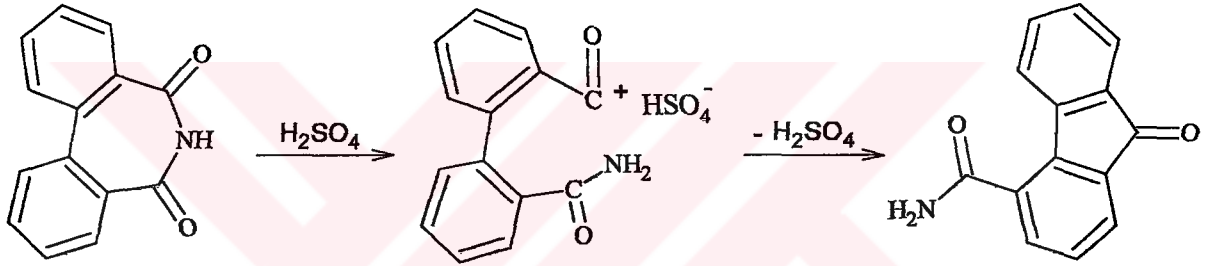
Komşu grup olarak karboksil grubunun katılması reaksiyonun hızını arttırdığı 2-karboksiftalimidin ve ftalolglisin (VI) anyonların sayesinde fark edilmiştir. Asit ve alkali reaksiyonlar için 2-karboksiftalimidin (V) hız sabiti, ftalimide yakındır:



Şekil 3.4. 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.

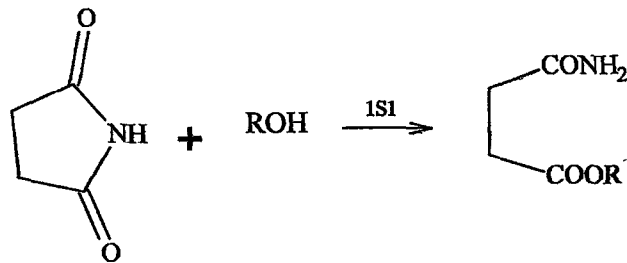
Asidik ve bazik reaktifler yavaş yavaş ilave edildiğinde N-arilmonotiyosuksinimidin, N-alkilmonotiyosuksinimidden daha hızlı hidroliz olduğu görülmüştür. Burada C=S grubunun karbonu üzerine su tarafından nükleofilik saldırı gerçekleşmiştir. Benzer şekilde asit katalizli hidrolizde 2,2'-difenilkarboksiimid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



Şekil 3.5. 2,2'-Difenilkarboksiimidin asit katalizli hidrolizi

3.1.3 Organik Nükleofillerle Reaksiyonlar: Alkoller, Amonyak ve Aminler

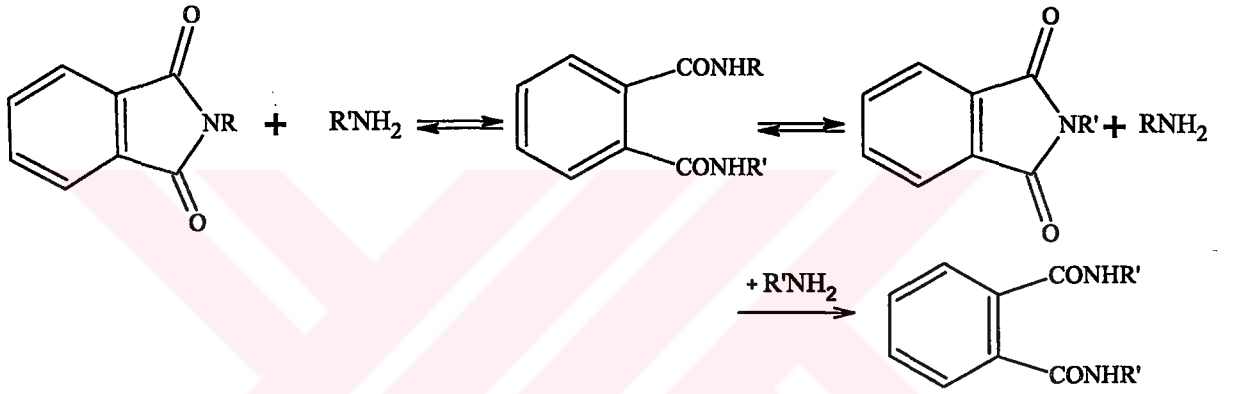
Birçok imid, alkollerle ester-amid türevlerini verir.



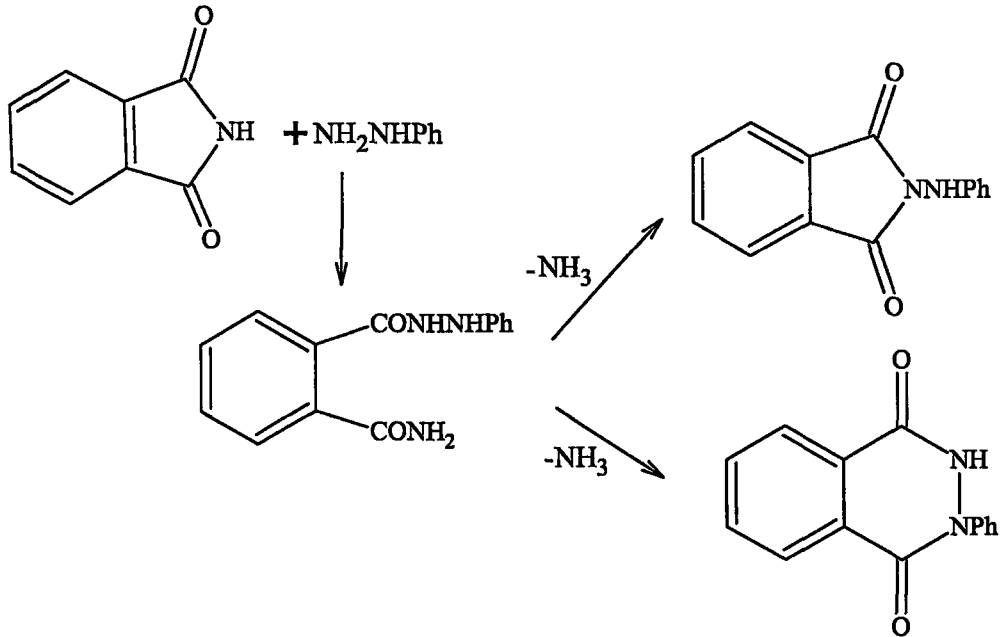
Şekil 3.6. İmidin alkolle reaksiyonu

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

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 diamidler 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-substitue ftalimidin hidrazin ile genel reaksiyonu bir amin ve 1,4-ftalazindion verir. Ftalimid ile fenilhidrazin reaksiyonu önce ftalamik asit hidrazid ve sonrada ftalolilfenilhidrazin ve 2-fenil-3,3-dihidro-1,4-ftalazindion şeklini alır. Suksinimid sulu metilamin ile N-metilsuksinamid ve N-vinil suksinimid aminlerle substitue amidlerin verir.



Şekil 3.7. İmidlerin aminlerle reaksiyonu



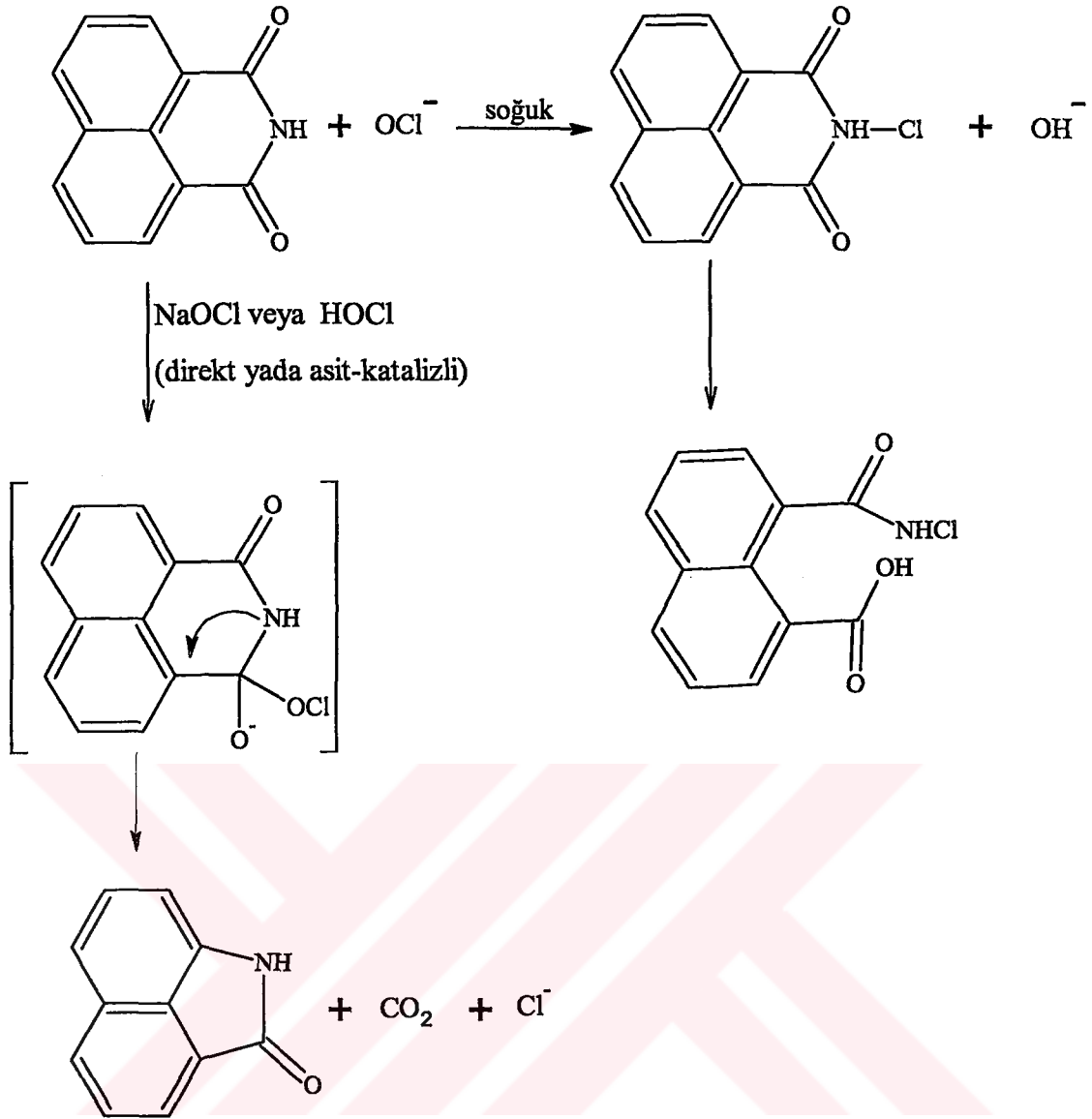
Şekil 3.8. İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu

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.

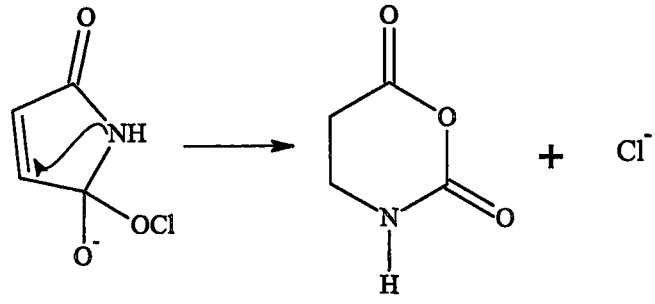
3.1.4 Hipohalojenürlerle Reaksiyonu

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 3.9. N-Haloimid oluşumu

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



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

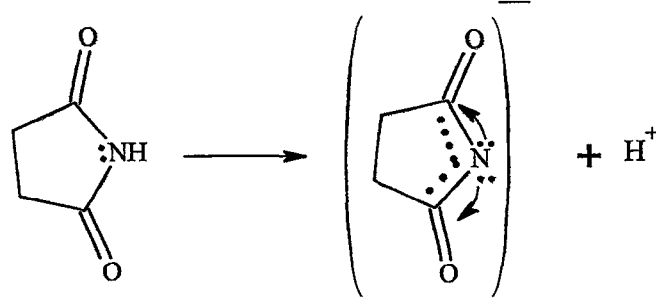
Şekil 3.10. Maleimidin hipohalojenlerle reaksiyonu



3.2 N-HİDROJENİNDE REAKSİYONLAR

3.2.1 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 rözanans kararlılığının derecesi amidin ki ile aynı benzerliği göstermez;



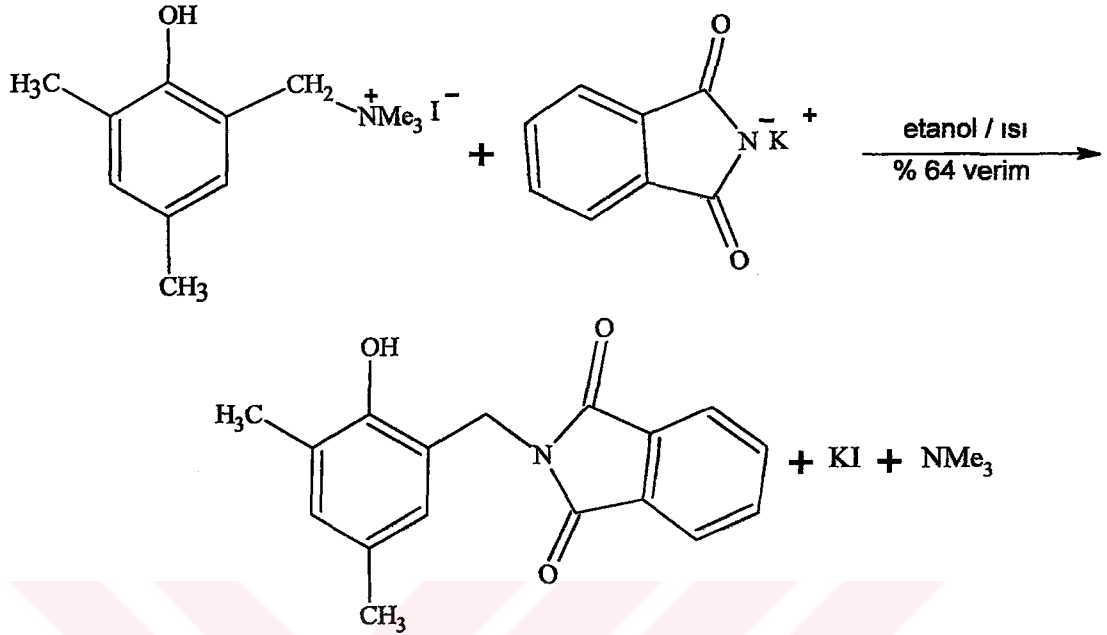
Şekil 3.11 İmid anyonunda N-hidrojeninin asitliği

İmidler genel olarak $pK_a > 7$ değerine sahip çok zayıf asitlerdir. Elektron çekici substitüenler, ftalimidin pK_a değerini 10 dan 8'e düşürür. N-Hidroksiimidler diğer imidlerden daha kuvvetlidir. Süksinimid ve glutarimidin sudaki pK_a ölçümleri 9.35 ve 11.2 dir. Dallanmış yapıdaki süksinimid türevlerinde pK_a 7 ile 10 arasındadır. Asidik imid hidrojenleri, metallerle yer değiştirir ve imidlerin çok önemli reaksiyonları bu tuzlarla gerçekleştirilir. Bu tuzlar genellikle suda hidrolizlenir ve hazırlanması kuru şartlar altında olur. Örneğin ftalimid, alkali metal tuzlarının alkolle alkali-metalhidroksid, alkoksid yada hidrür ile ısıtılmasıyla elde edilir. Genelde potasyum tuzları sıklıkla kullanılır. Ftalimid ile bakır asetatın reaksiyonundan ftalimidin bakır tuzu elde edilir. Süksinimidin bakır, civa, gümüş tuzları, uygun metal oksit yada hidroksit ile ısıtılmasıyla kolayca elde edilir. Metal asetatlar da başlangıç maddesi olarak kullanılır.

3.2.2 Alkil ve Aril Grupları Tarafından İmidik Hidrojenin Yer Değişmesi

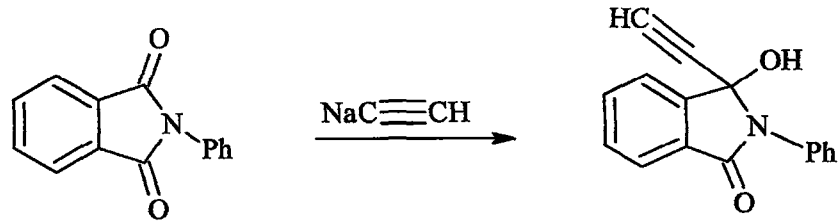
Alkil yada aril halejenürlerle imidin potasyum tuzunun reaksiyonu, N-substitüe türevlerini verir. Potasyum ftalimidin; metil iyodür, etil iyodür yada sec-butil bromürle 150°C , benzil klorürle 180°C yada benzoil klorürle düşük sıcaklıklarda N-substitüe türevleri oluşur. 2 mol potasyum ftalimidin susuz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

türevini oluşturur. Potasyum ftalimidi kuarterner amonyum tuzuyla, aşağıdaki reaksiyonu verir:



Şekil 3.12 Potasyum ftalimid ile kuarterner amonyum tuzunun reaksiyonu

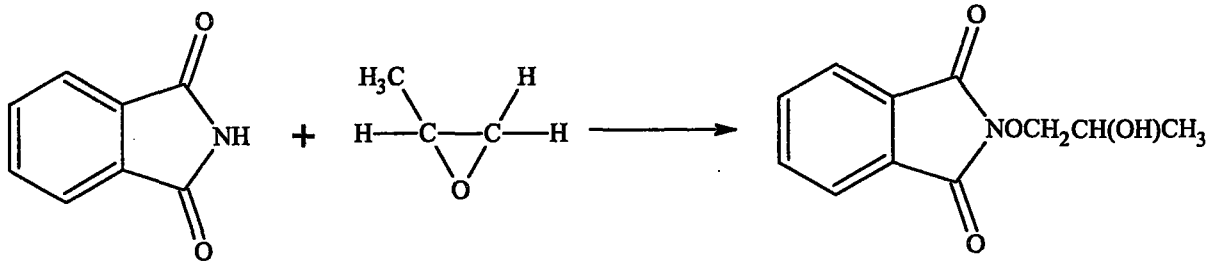
İmidler, diazometanla N-metil türevlerini oluşturmak üzere reaksiyona girerler. Ftalimid eterli ortamda diazometanla N-metilftalimidi verir. Aynı reaksiyon suksinimid ile yapıldığında ftalimidden daha yavaş ilerlemektedir. Ftalimidin yüksek sıcaklıkta, basınç altında kadmiyum asetat gibi katalizörler varlığında asetilenle reaksiyonundan N-vinilftalimid elde edilir. N-Arilftalimid, asetilenle lityum yada sodyum katalizörü varlığında amonyak içinde ve -40°C de N-aril-1-etinil-1-hidroksi-3-oksiizindol bileşiğini verir. Hidrojenin katalitik indirgenmesiyle 1-etil türevleri izole edilir:



Şekil 3.13 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu

3.2.3 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 luk 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:

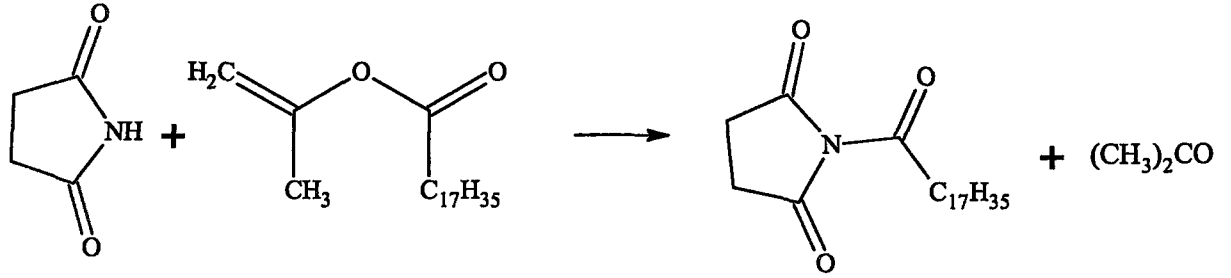


Şekil 3.14 Ftalimidin propenoksit ile reaksiyonu

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 Na_2CO_3 varlığında 190°C de reaksiyonundan N-hidroksietilimid oluşur.

3.2.4 N-Asetilasyonu

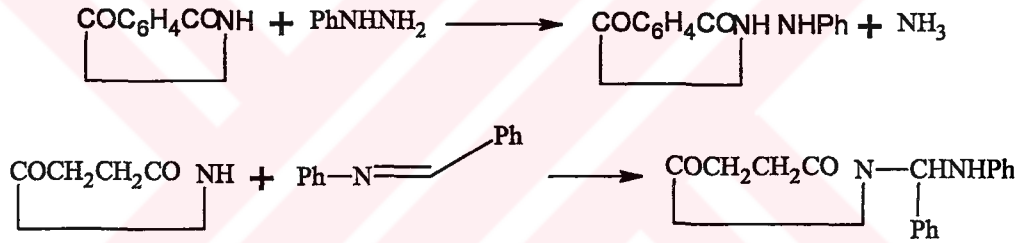
Ftalimid ve suksinimid gibi imidlerin asetilasyonu asetik anhidritle ısıtılarak gerçekleştirilir. İmidlerin asetilasyon reaksiyonları çoğunlukla sodyum asetat katalizörlüğünde ketenlerle yapılır. Bu yöntem; ftalimid, tetrahydroftalimid, 4-nitroftalimid, naftilimid ve suksinimid için kullanılır. İzopropenil 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 3.15 İmidlerin N-asetilasyonu

3.2.5 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.

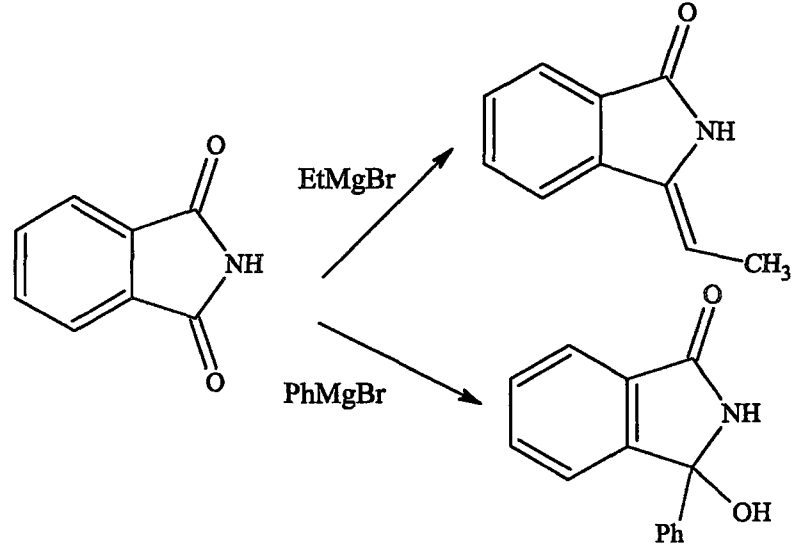


Şekil 3.16 N-Hidrojenin aminlerle reaksiyonu

3.3 İmidlerle Karbon Substitusyonu

3.3.1 Grignard Reaktifile İmidlerin Reaksiyonu

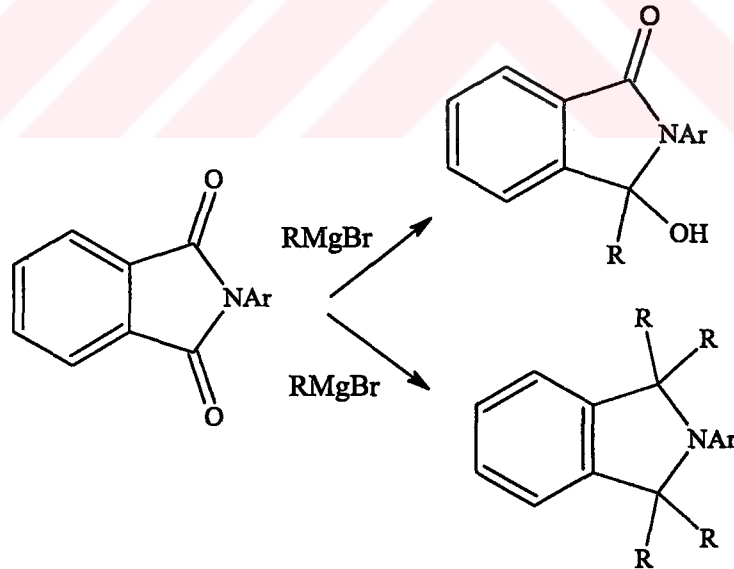
Ftalimidin piridin içindeki metilmagnezyum iyodürle reaksiyonu sadece metan verir. Etilmagnezyum bromür ile de 3-etilidinoftalimidin bileşiği oluşmaktadır. Fenilmagnezyum bromür ve ftalimidden 3-hidroksi-3-fenilftalimid elde edilir.



Şekil 3.17 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°C' de 2-aril-3-alkil-3-hidroksiftalimidinleri verir. Fakat; 100-110°C' de 2-aril-1,1,3,3-tetraalkilizoindol ele geçer.



Şekil 3.18 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.

3.3.2 Fosfor halejenür 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.

3.3.3 Halojenlerle Reaksiyonları

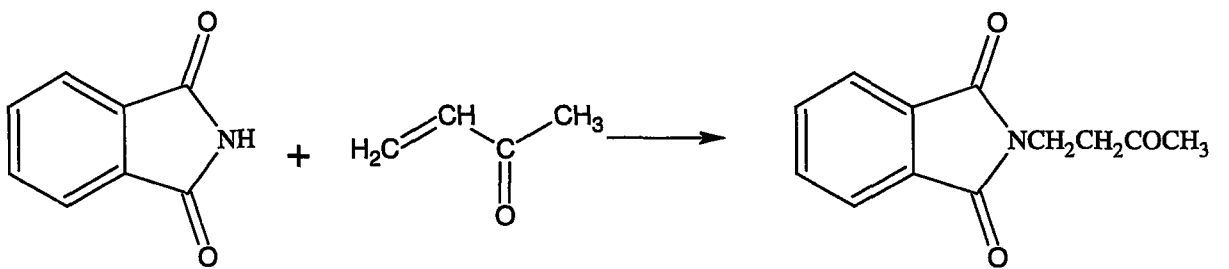
Klor gazı ile maleimid 160°C kaynatıldığında kloromaleimid ve dikloromaleimid; brom ile de benzer olarak bromlu ürünleri elde edilir. Sulu bromürün maleimid ile etkileşmesi sonucu dibromomaleimid oluşur. Metilmaleimid, 140°C de bromürle 2-bromo-3-metilmaleimid ve 2,3-dibromo-3-metilmaleimid bileşimini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

3.3.4 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.

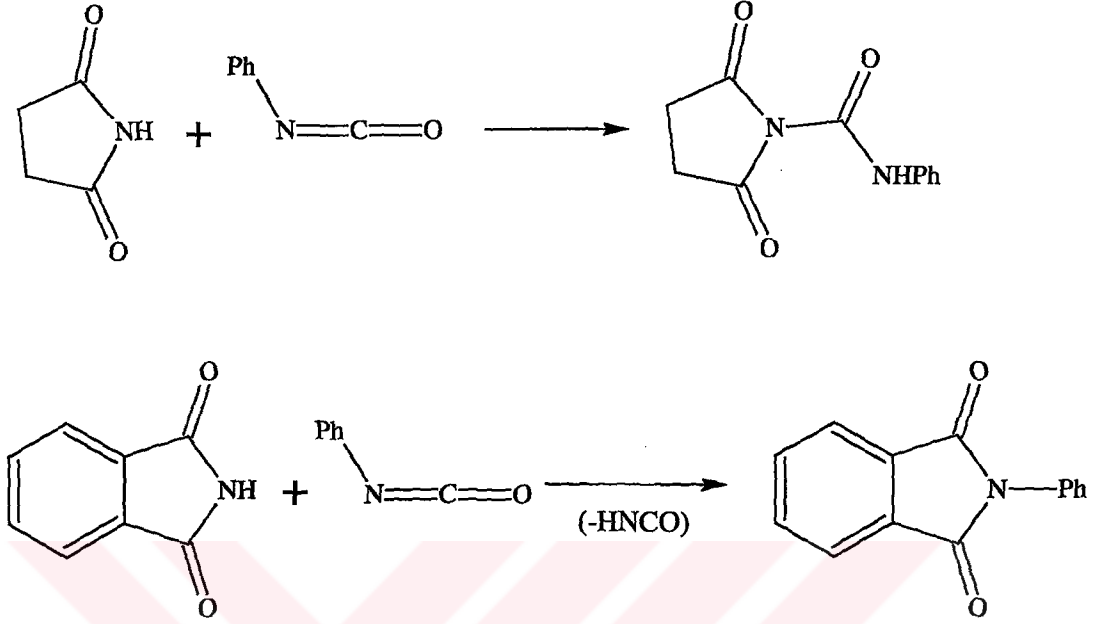
3.4 Doymamış Bileşiklerle İmidlerin Reaksiyonları

İmidler diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında $\text{C}=\text{C}$ çifte bağına asit gibi etki eden bileşiklerdir. Süksinimidle akrolein ve 2-metilakroleinin reaksiyonundan sırasıyla, 3-süksinimidopropanal ve 2-metil-3-süksinimidopropanal 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). Öyle ki; ftalimidin metil vinil keton ile reaksiyonundan 1- ftalimido-3-butanon izole edilir:



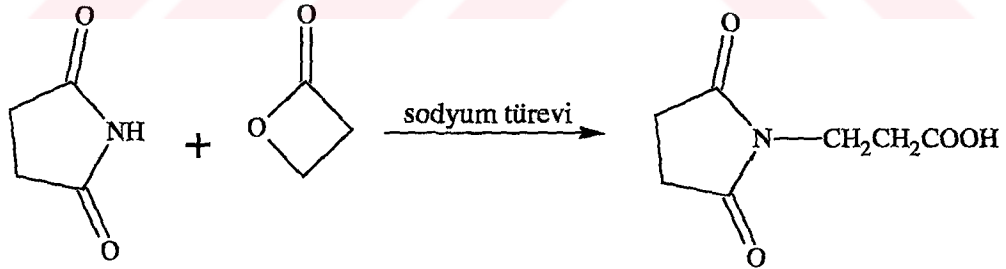
Şekil 3.19 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu

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 3.20 Ftalimid ve suksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu

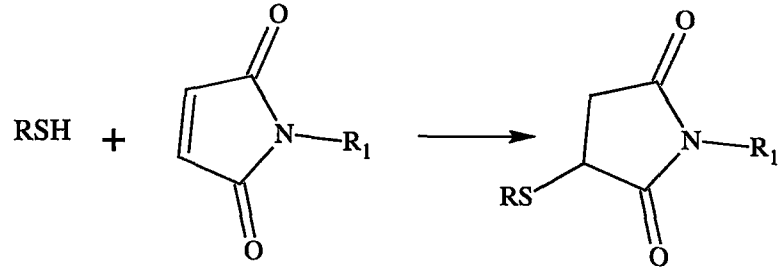
Sodyum suksinimid, β -propiyolakton ile lakton halkasının açılması sonucu, 3-suksinimidopropiyonik asidi verir:



Şekil 3.21 Suksinimidin β -propiyolakton ile reaksiyonu

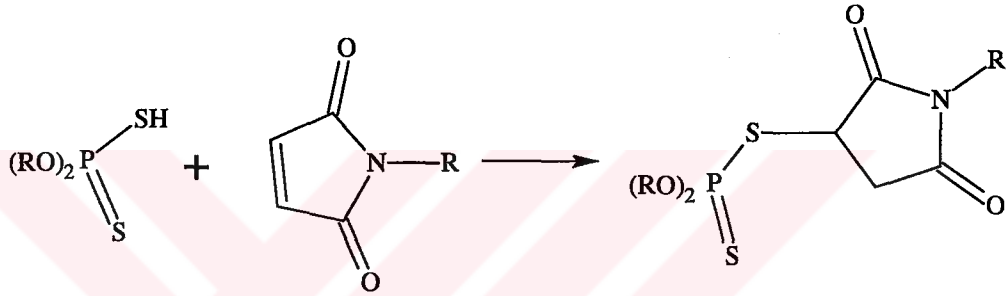
3.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları

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



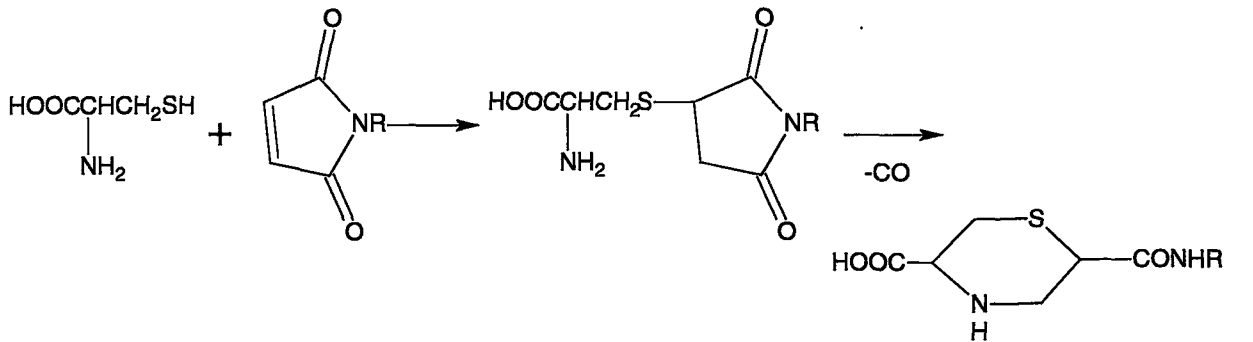
Şekil 3.22 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu

Fosforoditiyoik asit esterlerinin çifte bağa katılması da benzerdir:



Şekil 3.23 Maleimidin fosforoditiyoik asit esteri ile reaksiyonu

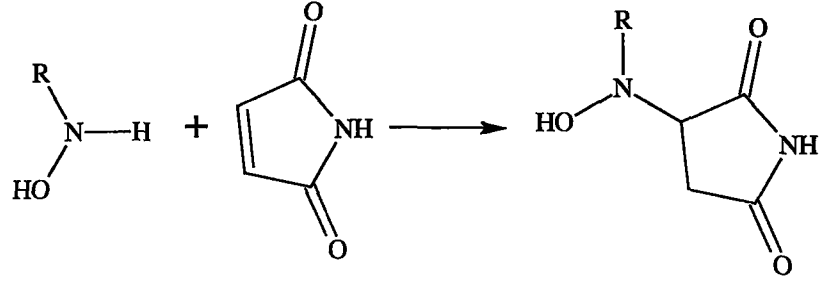
Maleimidin sistein içeren peptitlerle reaksiyonlarında ise farklı olarak S-H katılma ürünü olarak bir tiyazin halkası meydana gelir (P.G. Smyth, 1960).



Şekil 3.24 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu

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

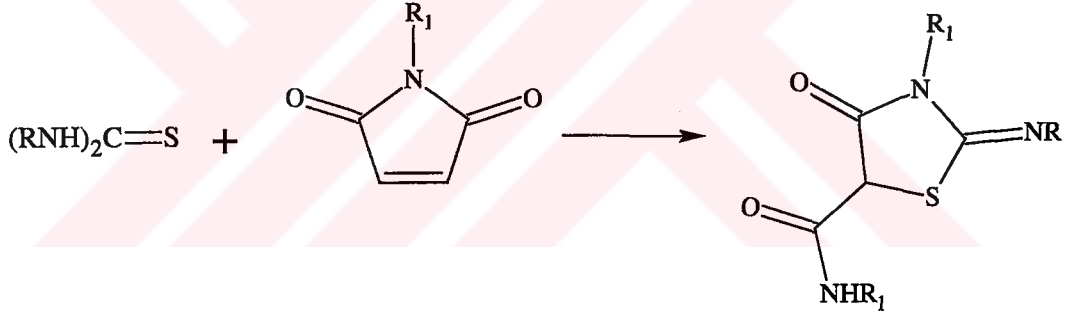
Piperidin ve benzer aminlerin maleimidin çift bağına katılması piperidinosuksinimidi verir. Fenilhidroksilamin ve kuru piridin içindeki hidroksil aminin çifte bağa katılmasıyla 3-(hidroksilamino)-türevleri oluşur:



Şekil 3.25 Maleimidin çifte bağına hidroksil aminin katılması

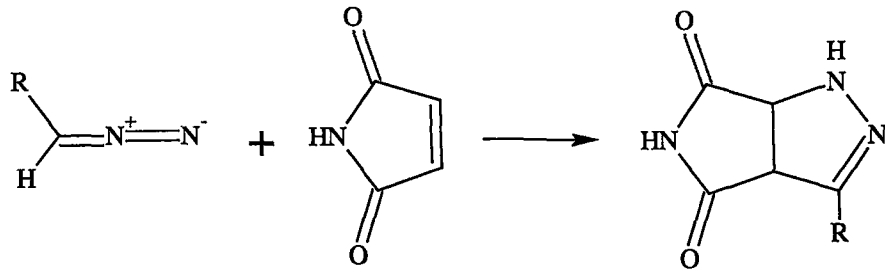
Aluminyum klorür varlığında aromatik hidrokarbonlar, N-arilmaleimidin çifte bağına katılma yapabilirler.

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:



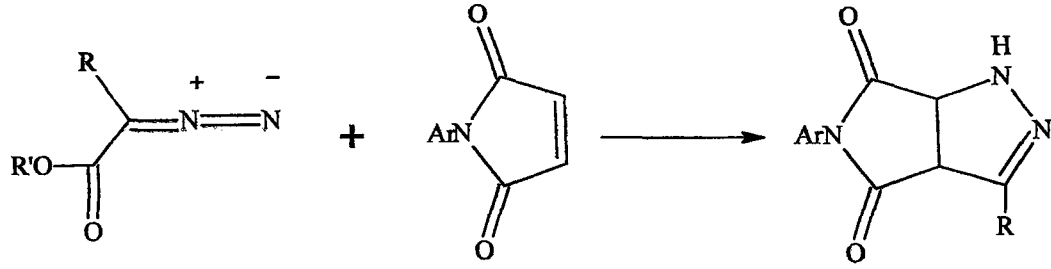
Şekil 3.26 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu

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:



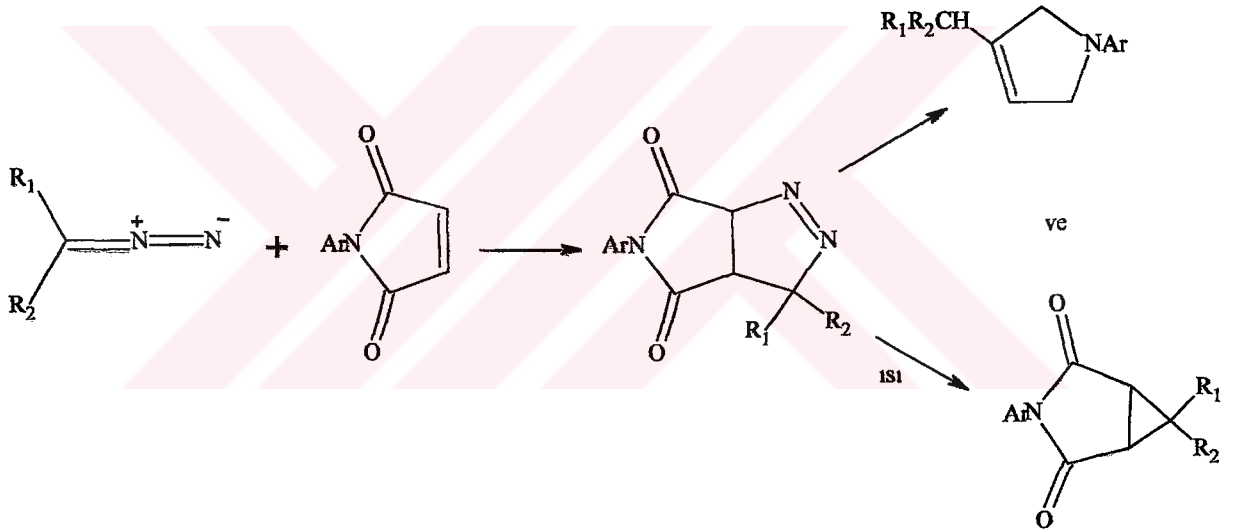
Şekil 3.27 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi

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



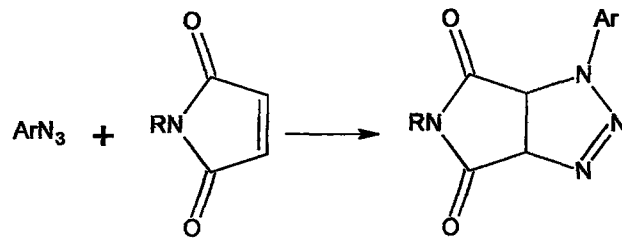
Şekil 3.28 N-Arilmaleimidin reaksiyonu

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



Şekil 3.29 Dialkilsubstitue diazometanlarla N-aril substitue maleimidin reaksiyonu

Aromatik azidler, birleşik 5-üyelı halkalı ürünler verirler:



Şekil 3.30 Aromatik azidlerle reaksiyonları

3.6 İmidlerin İndirgenmesi

3.6.1 Ftalimid ve Türevlerinin İndirgenmesi

N-substitue ftalimid türevlerinin indirgenmesi çeşitli indirgenme reaktifleriyle gerçekleştirilir. Örneğin; N-alkil ve N-alkoksiftalimidin LiAlH_4 ile indirgenmesinden N-substitue 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-substitue ftalimidlerin indirgenmesinden N-substitue 3-hidroksiftalimidin karışımı bazende N-substitue o-hidroksimetilbenzamid ele geçer (Z. Horii, 1961).

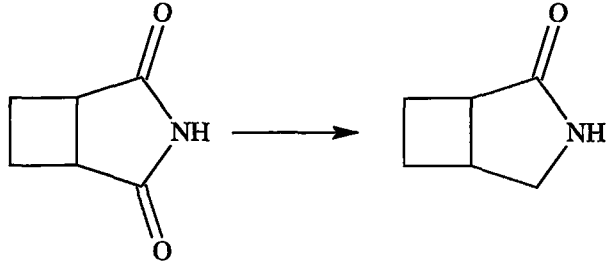
3.6.2 1,8-Naftalimid ve N-Metil Türevlerinin İndirgenmesi

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 sülfürik 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.

3.6.3 Suksinimid ve Türevlerinin İndirgenme Bileşikleri

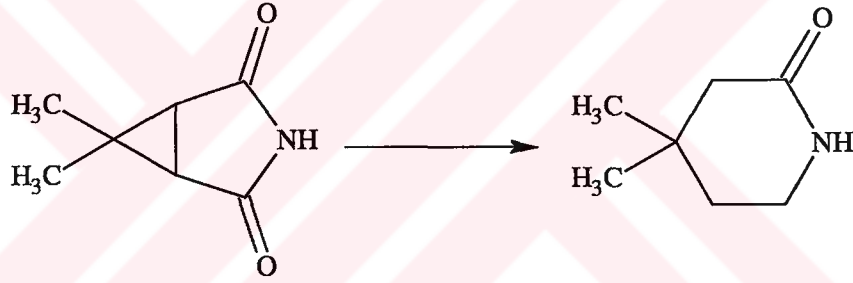
Suksinimidin karbonil grubundan birinin indirgediği ürünlerdir. Pirolidon, toryum yada çinko-amalgam katodun %50 sulu sülfürik asitle indirgenmesiyle oluşur. Pirolidin her iki karbonil grubunun indirgenmesiyle daha iyi hazırlanır. %50 Sulu sülfürik asitin kurşun katotla elektrolitik indirgenmesinde imid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

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



Şekil 3.31 Suksinimidin indirgenme reaksiyonu

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



Şekil 3.32 Dimetilsiklopropan-dikarboksiimid bileşiğinin indirgenme ürününün gösterimi

4. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

4.1 Manyetik Rezonans

4.1.1 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 yarılmaması 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.

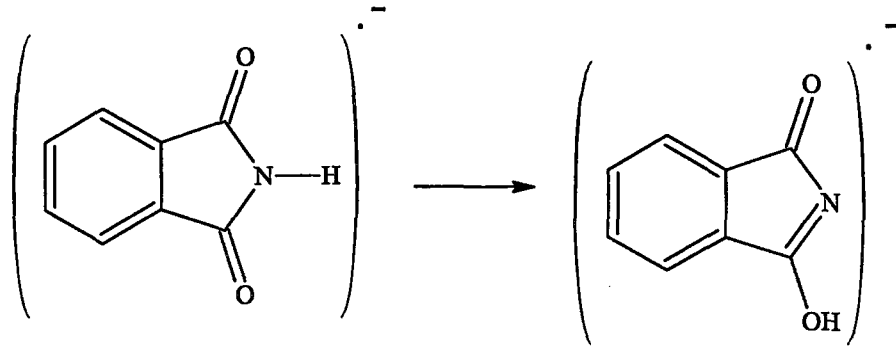
2-Etil-2-fenilsuksinimid ve 2-etil-2-fenilgutarimidin etil gruplarındaki metilen protonları, bu moleküllerin simetrik olmaması durumunda aynı kimyasal kaymaya sahiptir. Oysaki; 4-etil-4-fenilgutarimid bileşiğinin iki metilen protonları farklı kimyasal kayma değerine sahiptir. Etil grubunun çift yada 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.

4.1.2 Çeşitli Manyetik Rezonans Çalışmaları

Ftalimid ve N-metilftalimid bileşiklerinin rezonansının ^{15}N ve ^{13}C incelendiği özel çalışmalarda çekirdeklerinde spin-spin yarılmasının gözlenmesi mümkündür. ($J_{\text{N-H}}=93.0\pm 8$, $J_{\text{C-H}} = 141.5 \pm 0.2$ $J_{\text{N-C-H}}= 1.4 \pm 0.2$ 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 4.1. 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 kararlıdır. Ftalimid ve 1,8-naftalimid nitroksit radikali, N-hidroksiimidlerin indirgenme formudur ve kimyada böyle radikaller bulunmuştur.

4.2 İmidlerin İnfrared Spektrumları

4.2.1 N-H Grubunun Titreşimleri

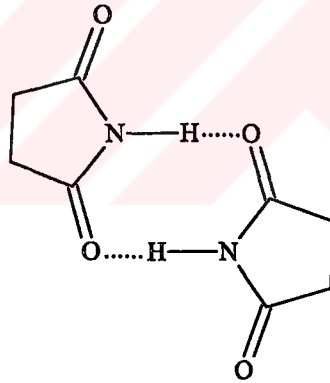
İmidin infrared absorpsiyon spektrumunda N-H gerilme titreşimleri $3000-3500\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır ve hidroksil grubu yada su sebebiyle bant genişleyebilir. N-H bandı her zaman oldukça şiddetlidir. İmid seyreltik karbon tetraklorür çözücüsünde hidrojen bağı yapmıyorsa keskin bant verir. Suksinimid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

İmidde iki karbonil grubuyla N-H hidrojen bağı yaptığında 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.

4.2.2 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, imidlerin O=CNC=O bağ sistemindeki mezomeri sebebiyle güçlü etkidir ve 70 cm^{-1} e kadar ayrımla gözlenir. Aynı nedenle imidlerin karbonil gerilme frekansı, N-substitue imid gruplarının konjugasyonun derecesine bağlı olarak ölçülmüştür.

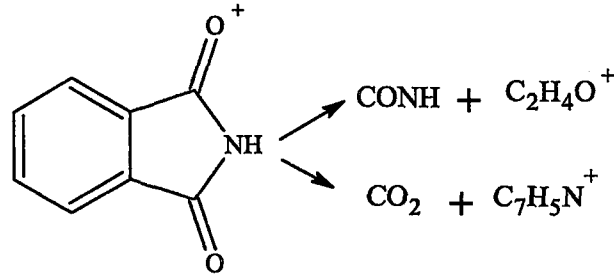


Şekil 4.2. İmid molekülleri arasındaki molekül içi hidrojen bağının gösterimi

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.

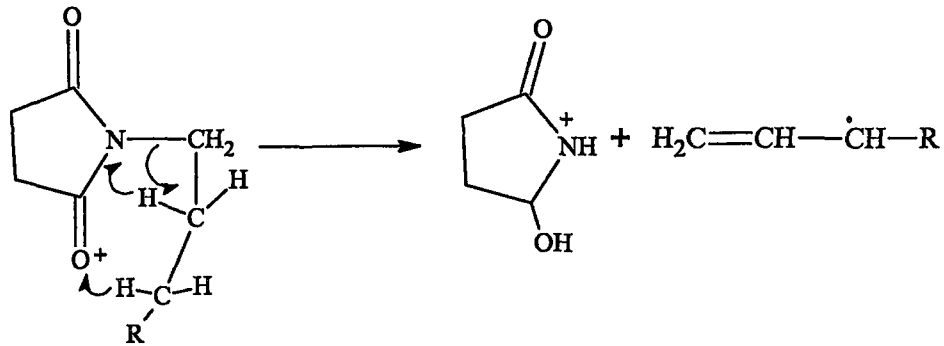
4.3 Kütle Spektrumları

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

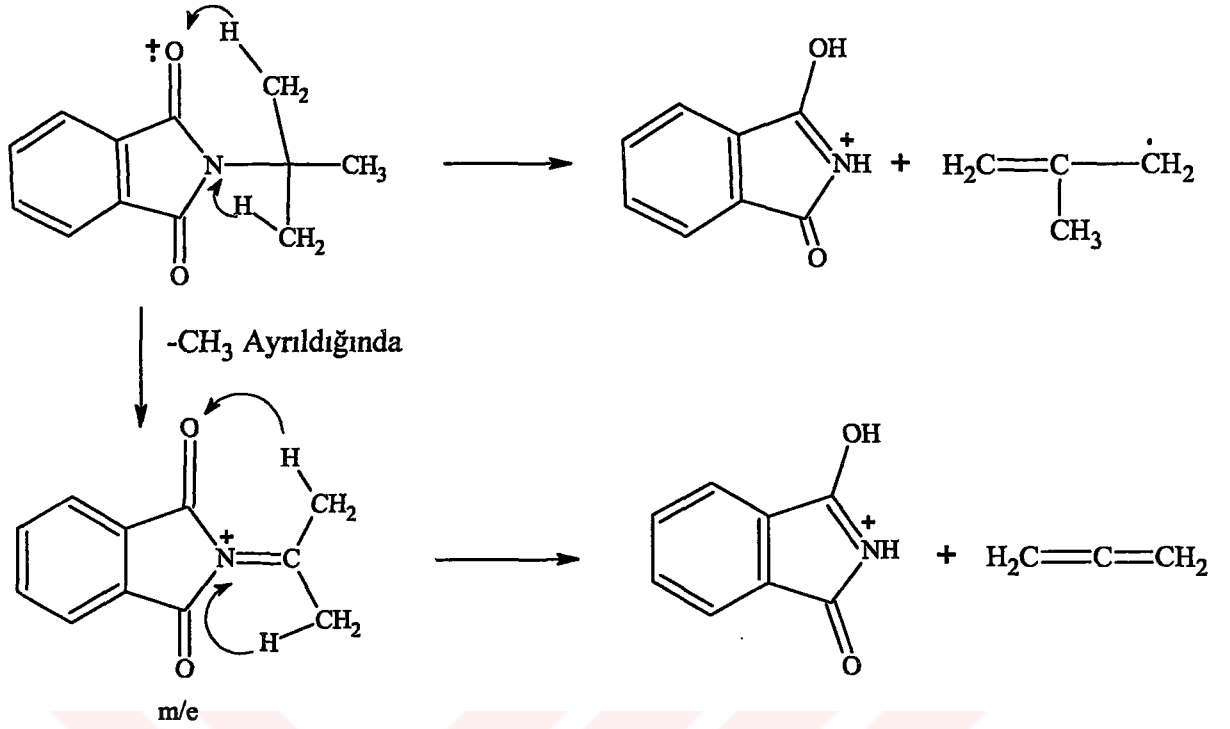


Şekil 4.3. Ftalimidin moleküler iyon pikinin gösterimi

Maleimidin pozitif iyon oluşumu da aynı yol üzerinden oluşur ve CO eliminasyonu gerçekleşir. N-fenilftalimide 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 bileşikleri 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 4.4. İmid molekülünde karbonil gruplarının birine hidrojen transferi



Şekil 4.5. İmid molekülünde iki hidrojen atomunun transferiyle görülecek moleküler iyon pikleri

4.4 Ultraviole Spektrumları

Suksinimid ve glutarimid gibi basit imidlerin UV absorpsiyon spektrumları, 200m μ da bant içerirler. Bu band, suksinimidin UV spektrumunda da gözlenir ve C-alkil sübstitue türevlerinde 191m μ civarındadır. Çözücü olarak etanol kullanıldığı zaman uzun dalga boyuna kayar. Glutarimidin UV bantları vakum altında ve etanol içinde 198-204 m μ 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 m μ civarındaki yüksek şiddetli lokalize bandı tamamen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri C=O grubundandır 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 m μ ve $\epsilon \sim 6000-7000$ aralığındadır. Oysaki alifatik imidlerde $\epsilon \sim 10000-16000$ aralığındadır. Suksinimidin α -karbonunda alkil sübstituentleri 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 substituentsiz 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.

5 İMİDLERİN KULLANIM ALANLARI

5.1 Kalitatif Analiz

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

Çizelge 5.1 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.

5.2 Endüstriyel Kullanımları

5.2.1 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-karbaminilmaleimid ile etilenik bileşiklerin çeşitli kopolimerizasyonundan oluşur. N-alkoksümetilmaleimiden 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-karbaminilmaleimid ve N-etilmaleimid ile etkileşmesiyle yumuşaması sağlanır.

5.2.2 Aktivatör ve Stabilizörler

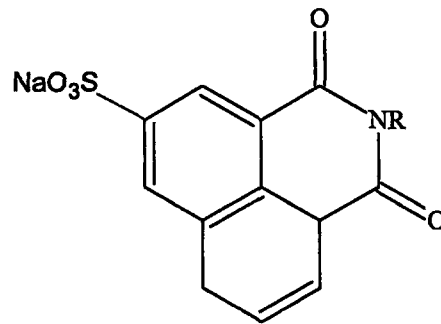
Adipimid, 2-pirolidonun alkali katalizli polimerizasyonu için aktivatör olarak kullanılır. 4,5-Epoksisikloheksan-1,2-dikarboksimid, vinil reçineler için stabilizör olarak suksinimid, poliester ve poliesterlerin diizosyanat türevlerinin depolanması ve bağlayıcı karakterlerinin geliştirilmesi için kullanılır.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

5.2.3 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 renklerdedir.

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 türlerde beyazlatıcı olarak kullanılırlar. Aşağıda bu tip bir örnek verilmektedir: (Şekil 5.1.)



Şekil 5.1. Optik parlaticı olarak kullanılan bir imid molekülü

5.2.4 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.

5.3 İmidlerin Biyolojik Aktiviteleri

5.3.1 Psikolojik Düzenleyiciler

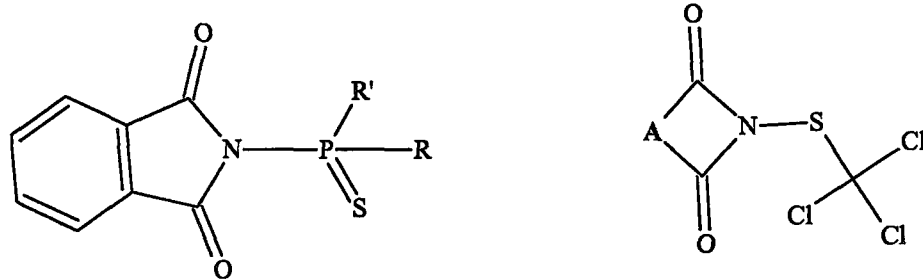
4-Suksinimid-2,6-dimetilpirimidin gibi bileşikler bitkilerin gelişimine yardımcı olurlar. Suksinimidin bazı aromatik türevleri buğday, turp tohumlarının büyümesini canlandırır.

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

5.3.2 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-(Triklorometiltiy)-2,2-pentametilensuksinimid geniş spektrumlu bir fungisid dir. Ftalimidofosfonatyonat (Şekil 5.2.) güçlü fungisid aktiviteye sahiptir ve memeli hayvanlara karşı daha az zararlıdır.



Şekil 5.2. Ftalimidofosfonatyonat 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 karıştırıldığında fungusid olarak kullanılabilir. fungusid gibi kullanılır.

Doymamış imidler yüksek aktiviteli Gram-negatif bakteri ajanlarıdır.

5.3.3 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 izopropoksümetil eteri, bilinen aktif böcek öldürücü olarak kullanılmaktadır. N-(Trialkilamonyummetil)suksinimid klorürden antiseptik fungusidal ajan ve genç bitkilerde pestisid olarak yararlanılmaktadır.

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

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

5.4 İmidlerin Farmakolojik Kullanımı

5.4.1 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 (Bemegrade) ve ilgili 3,3-substitüe glutarimidler analeptik etki gösterir. 2-Fenil substitüe suksinimid türevleri antikonvulsant aktivitesi için test edilmiştir. Heterosiklik azotun metillendirilmesiyle anti metrazol aktivitesi artırılmaktadır.

N-substitüe 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 substitüe 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.

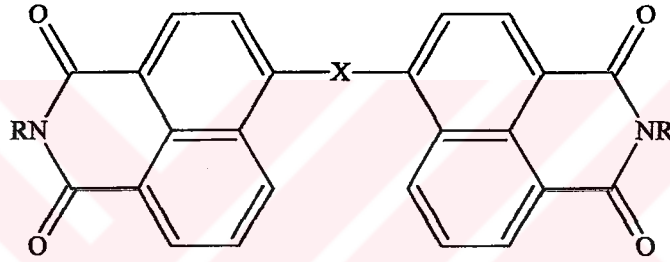
5.4.2 Hipotensive Ajan ve Diüretikler

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.

5.4.3 Antituberkulostik ve Karsinostatikler Özellikleri

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

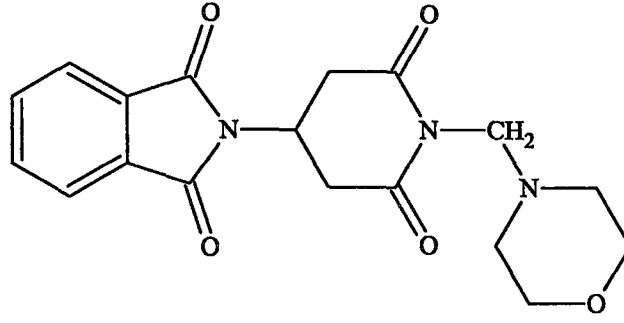


XII

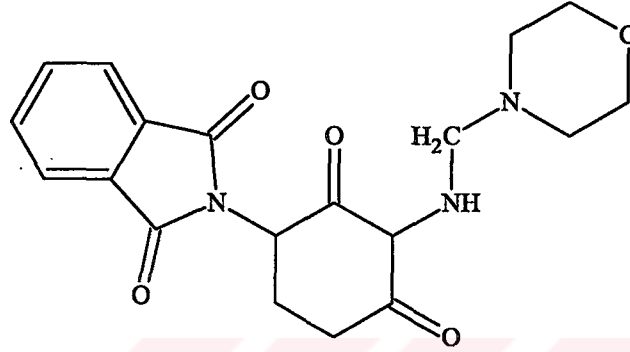
X=CO, CH₂ yada p-COC₆H₄CO

R=Me₂NCH₂CH₂

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



XIII



XIV

5.4.4 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 barbituratlara karıştırılır. Yüksek dozdaki barbiturata karşı bazı korumalar için bu bileşikler önerilmiştir.

6 PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

6.1 Giriş

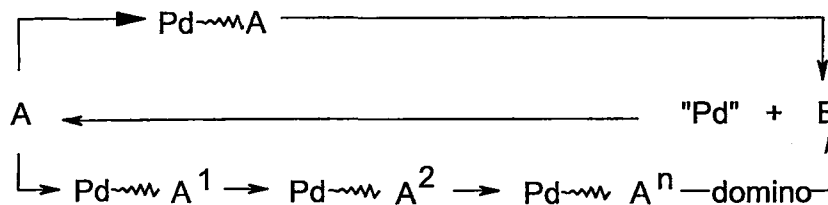
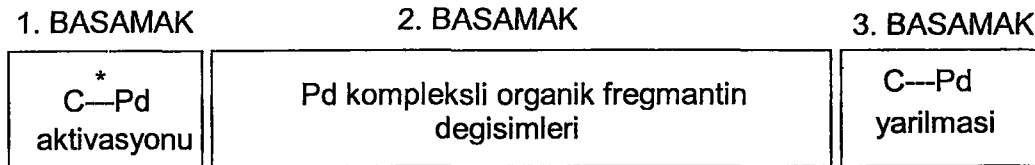
Yüzyılın başından bu yana, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Özellikle, önceleri sadece redoks reaksiyonları için kullanılan paladyumun, katalizör olarak da sentezlerde çok çeşitli ve benzersiz dönüşümleri gerçekleştirmede aktif bir role sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır (Hirabayashi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

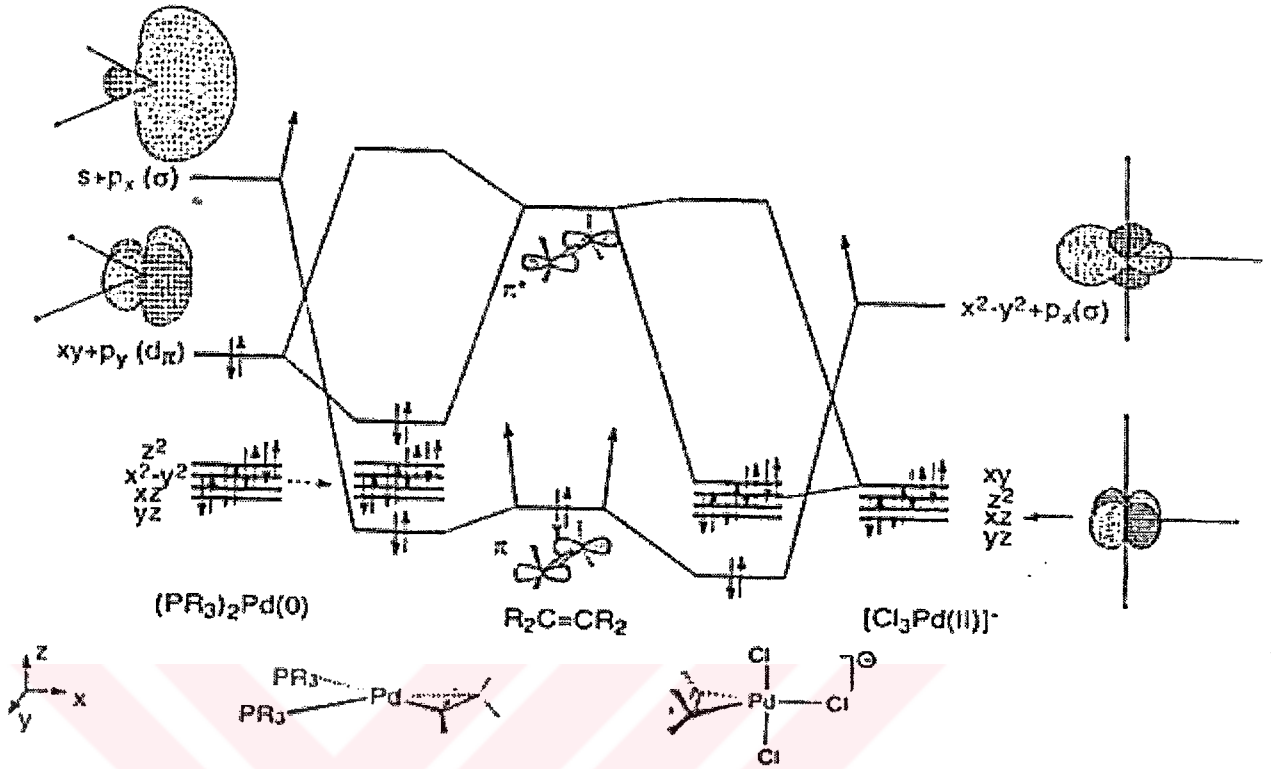
6.2 Paladyum Katalizörlü Yöntemde Temel Basamaklar

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

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

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





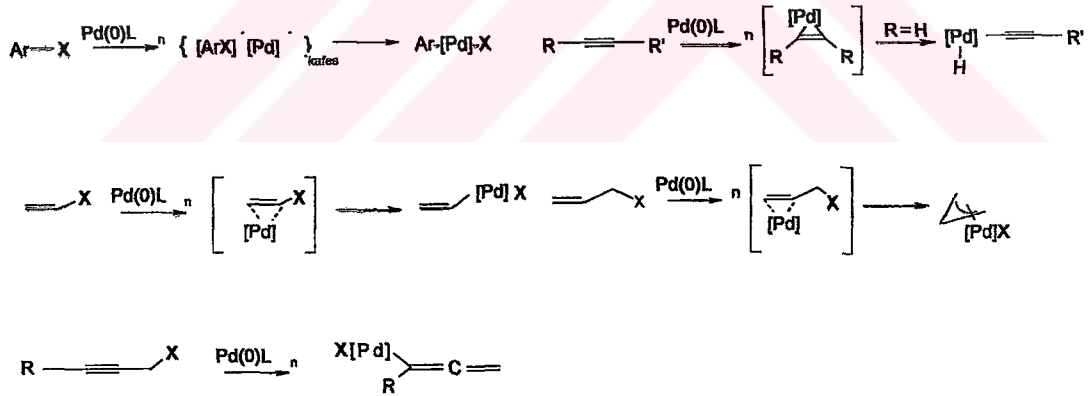
6.3 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımıdır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri oluşur ve dönüşümler kompleksin özgün oksidasyon basamağından bağımsız olarak bundan sonra gerçekleşir. Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin her ikisi de alkenler, alkinler gibi doymamış sistemlerle π -koordinasyonu yolu ile etkileşebilirler. Bununla birlikte bu iki kompleksin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir ($Pd \rightarrow L$), halbuki Pd(II) elektrofiliktir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmasıdır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile $L_2Pd(0)$ ve $L_3Pd(II)$ komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d_π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. Orbital şemasında gösterildiği gibi $L_2Pd(0)$ kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $L_3Pd(II)$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaller arasındaki etkileşim onların relativ enerjileri ve overlap tarafından belirlenir, ve daha zayıf C=C bağı için Pd(0) Pd(II)'den çok daha iyi elektron vericidir. Bağlanma modellerinde, metallo-siklopropanın C=C π^* seviyesine elektron transferini tamamlayacak çifte bağ

karakteri yokluğu ile basit alken koordinasyonlarındaki geri dönüşüm arasındaki değer önemsizdir.

6.3.1 Pd(0) Kompleksleri

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



6.3.2 Pd(II) Kompleksleri

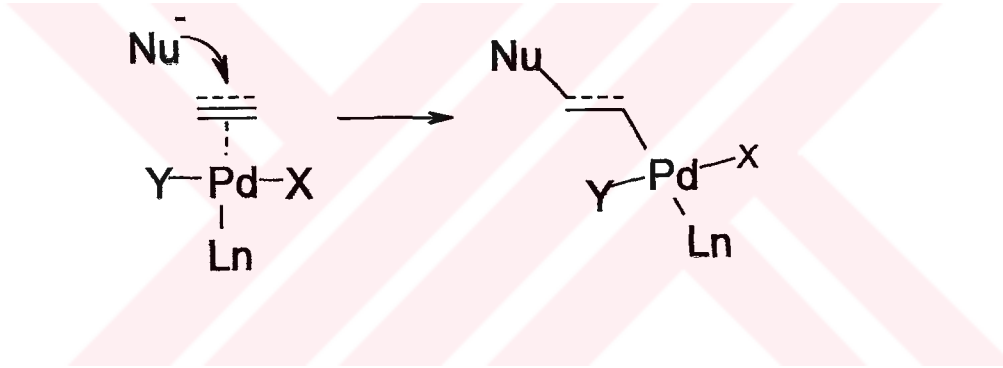
Alkenler geri dönüşümlü π -koordinasyonuyla, çözünebilen Pd(II) kompleksleri yaparlar. Bu kompleksler genellikle bozunabilir olmasına rağmen, koordinasyon önemli bir aktivasyon adımıdır çünkü koordine ligand oluşumu için tetikleyicidir. Pd kaynağı tamamen anorganik olabilir (örn: PdCl₂) veya Pd(0)'ın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

6.4 Paladyum Kompleksli Organik Moleküllerin Dönüşümleri

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

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

Uygun koşullar altında, çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde, katılma genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyonda olur. π -Alilil-Pd(II) kompleksleri de nükleofilik katılmaya karşı, özellikle fosfinler gibi uygun yardımcı ligandlar varlığında, oldukça aktiftirler. Kararlı karbanyonlar, aminler ve fenoksitler paladyuma anti olarak katılırlar:



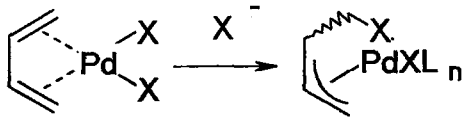
Paladyum (II)- π -koordine liganda nükleofilik katılma

Nu = karbanyon: (dış) karbopaladasyon

Nu = R₂NH: aminopaladasyon

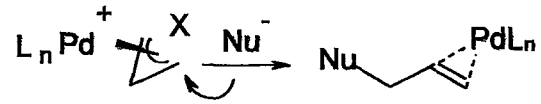
Nu = ROH, RCO₂H: oksipaladasyon

Nu = X: halopaladasyon



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

Bir π -alil kompleks oluşturur

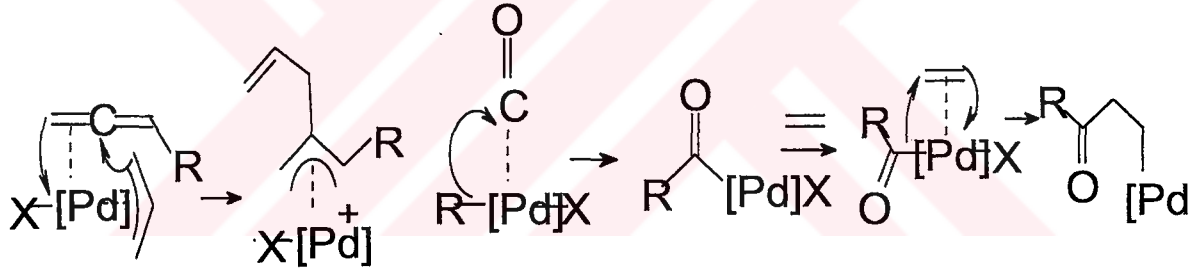


π -Alil-Pd(II) komplekse nükleofilik

atak dekoordine Pd(0) verir

6.4.2 Göç Yoluyla Katılma Yöntemleri

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

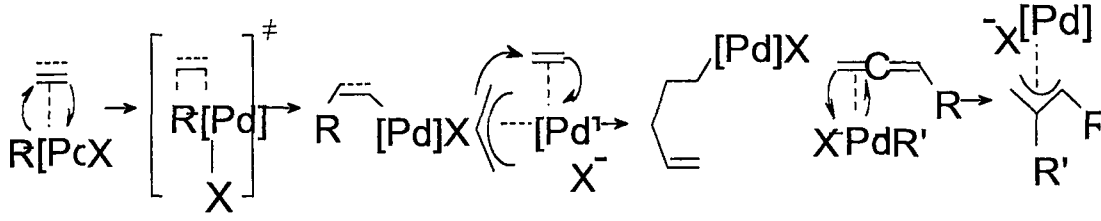


π -Allile allen katılması
(R = C, H)

CO katılması (karbonilasyon)
(R = C, H)

Açile alken katılması

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



R = H: hidropaladasyon; π -allile alken katılması allen katılması (R' = C,H)
 R = C: karbopaladasyon

6.4.3 Pd(II) Komplekslerinde Metalin Nükleofilik Katılmaları

Pd(II) σ -kompleksleri daha önce anlatıldığı şekilde elde edilebildiği gibi metale nükleofilik katılmaya da uğrayabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir. Ana



grup organometalik reaktifler R'M (M=Li, Mg, Zn, Zr, Sn, B, Al, Cu, Si, Ge, Hg, Tl, Ni) Pd(II)' ye katılarak yeni bir dialkil-Pd(II) σ -kompleksi oluşturur. Bunların arasında, B(III) (Suzuki-Miyaura) (1995), Zn(II) (Negishi-Baba) (Erdik, 1992) ve Sn(IV) (Migita-Kosugi-Stille) (Stille, 1986) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksidler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandla değişim yapabilirler.

Organometalik reaktifin nükleofilik katılması

Aminlere nükleofilik katılma

M = Zn, Sn, B

6.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

6.5.1 Dehidropaladasyon

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

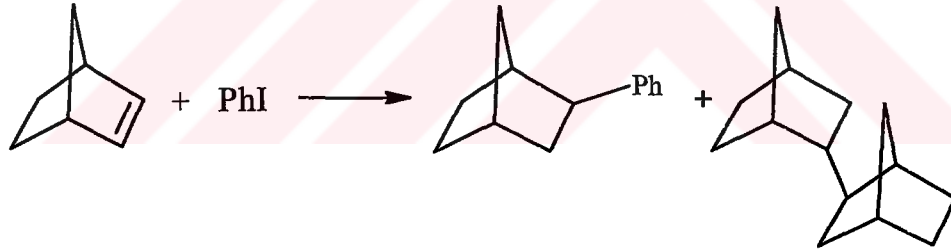
sebep olabilir.

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

6.6 İndirgen Heck Reaksiyonları (Hidroarilasyon Reaksiyonları)

6.6.1 Giriş

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



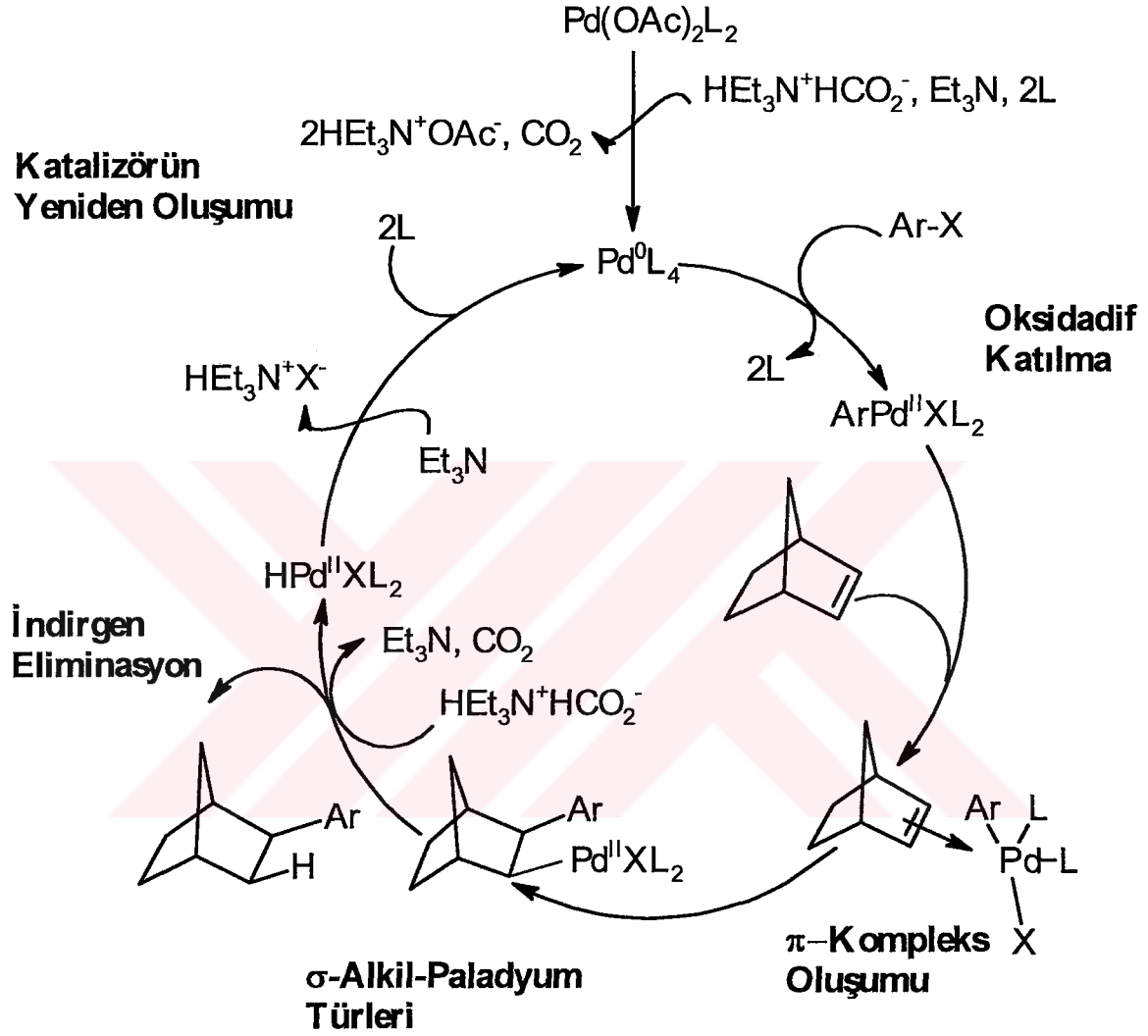
Beklenen ürün ekzo-2-fenilnorbornan ve bunun yanısıra yan ürün elde etmişlerdir (17:1; %30). Cacchi'de (1989) aynı şekilde norbornenlerin indirgen fenillendirilmesini incelemiştir.

6.6.2 İndirgen Heck Reaksiyonunun Mekanizması

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

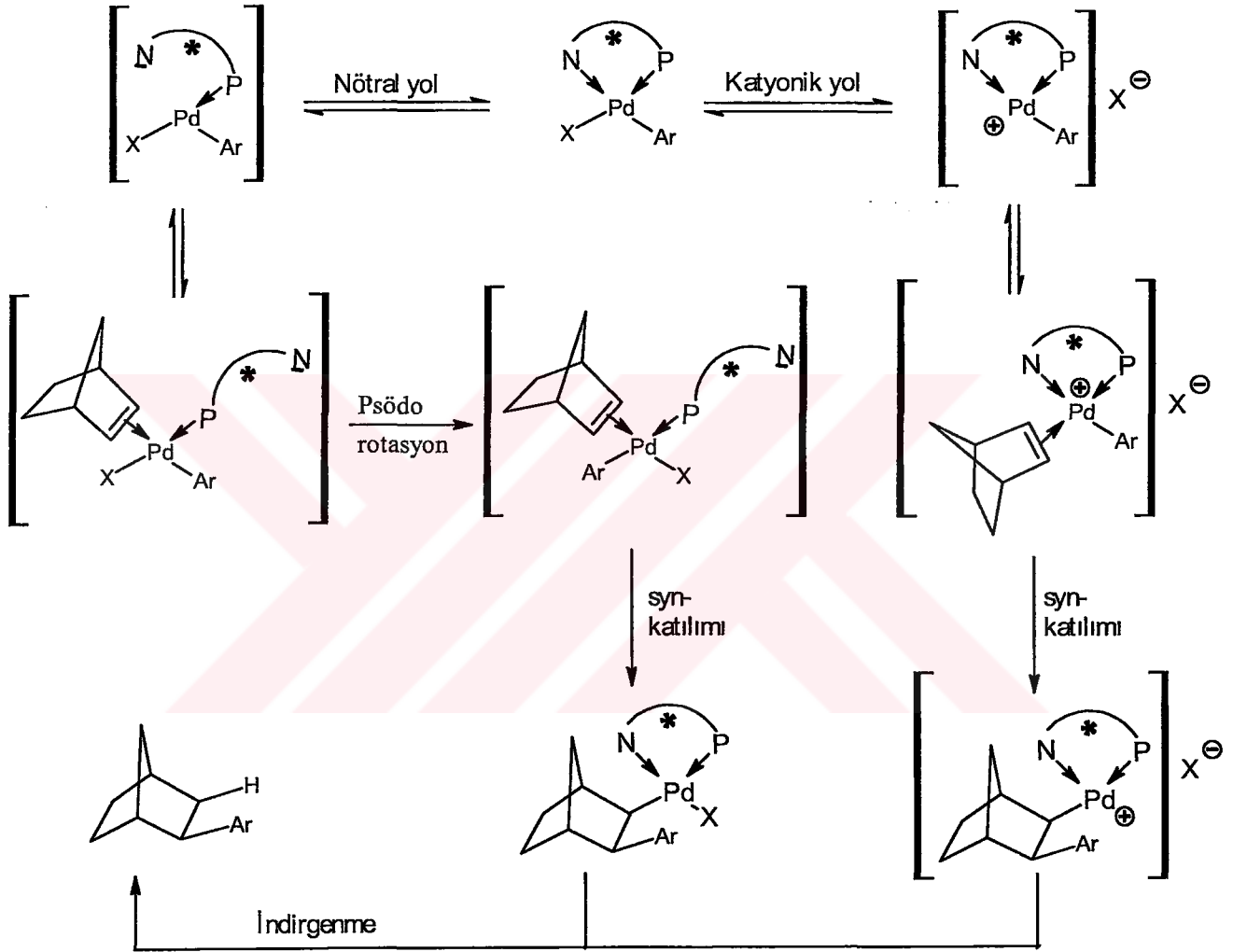
Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Buna göre ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II)asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ formülündeki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir.

Genellikle kabul edildiği gibi iki farklı ligandın koordinasyonu altında formiyat anyonları üzerinden aktif paladyum(0) türlerine indirgenir; oluşan Pd^0L_4 kompleksi halen bir tetraedr geometrisi göstermektedir.



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

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



Şekil 6.1 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

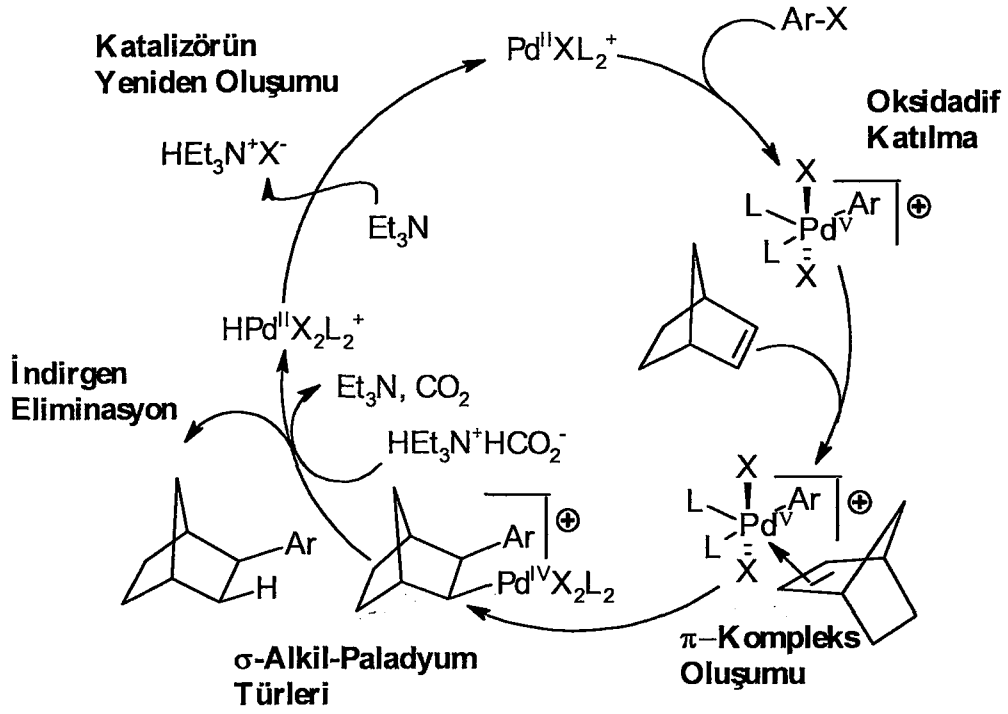
Syn-katılımı için bir cis- konfigürasyonu gereklidir. Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir, şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada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

gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantiyoselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

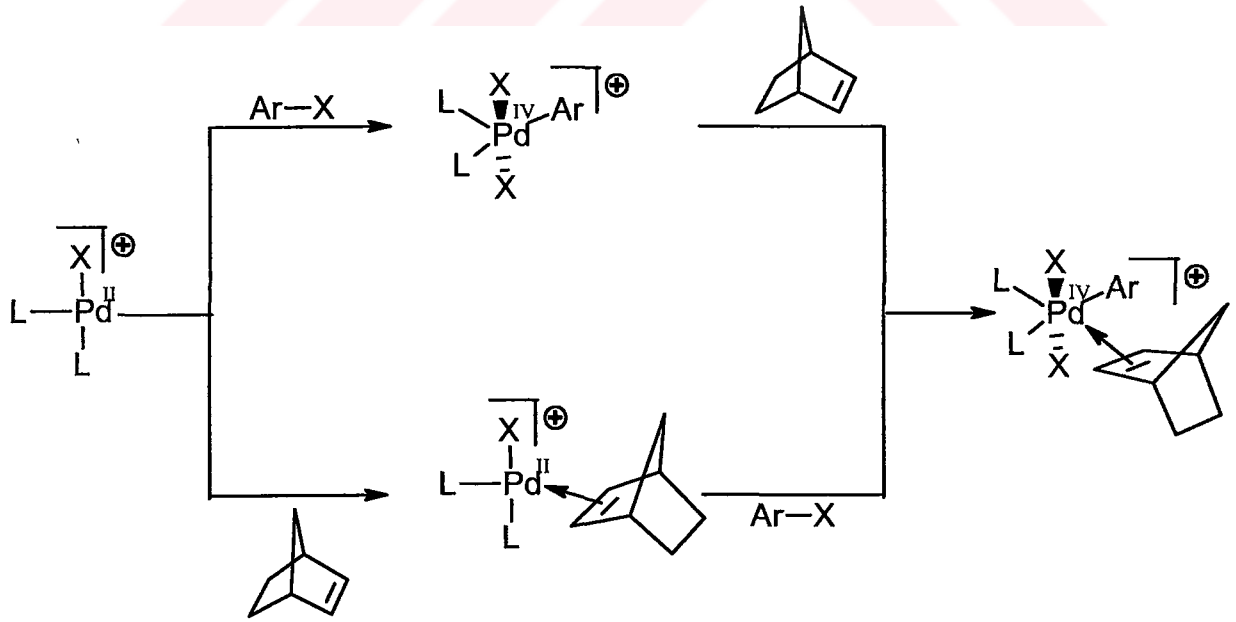
Mekanizmada diğer aşama σ -Alkil-Paladyum türlerinin formiyat anyonları tarafından indirgenmesidir. Son olarak da trietilamin üzerinden katalizörlerin yenilenmesi meydana gelmektedir. Sterik olarak engelli alkenlere C-C bağlanmalar için bu mekanizma zaten temel olarak yer almaktadır, yalnız bir asetilid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

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

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



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



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



7 MATERYAL ve YÖNTEM

7.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 7.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzen	Merck	101782
Benzil klorür	Merck	801809
Dietil eter	Merck	100921
Diklorometan	Merck	106049
Dimetilformamid	Merck	103034
2,4-Dikloroyodobenzen	Merck	22,353
Etil asetat	Merck	100864
Formik asid	Merck	822254
Furan	Aldrich	18,592-2
Hekzan	Merck	101782
Hidroklorik asid	Merck	100314
İyodobenzen	Fluka	57740
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
Kalsiyum sülfat	Merck	102160
2-Kloroyodobenzen	Aldrich	24,262-4
4-Kloroyodobenzen	Aldrich	10,160-5
Lityum alüminyum hidrür	Merck	18875
Magnezyum sülfat	Merck	106067
N-Fenilmaleimid	Merck	841548
Paladyum(II)asetat	Aldrich	37987-5
Sea sand	Merck	107711
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum klorür	Teknik	-
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6
Trimetilsillilasetilen	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 1BP model" döner buharlaştırıcı kullanıldı.

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

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

Infrared spektrumları (FTIR) ölçüme uygun saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak Perkin Elmer FTIR spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda ve Almanya'da Clausthal Teknik Üniversitesi'nde Bruker cihazıyla alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR, DEPT, H-COSY, HET-COR) Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da Bruker Ac-400 MHz NMR ve İstanbul Üniversitesi'nde Varian- INOVA -500 MHz cihazlarıyla, kloroform - d (CDCl_3)'de alındı.

Kütle spektrumları Clausthal Teknik Üniversitesi-Almanya'da 70ev'luk Hewlett Packard MS 5989 B kütle spektrofotometre cihazıyla çekildi.

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), (Perrin 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), (Perrin 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) (Perrin 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

CaCl₂ (50 g) 250 mL diklorometan içerisinde 24 saat bekletilip, süzöldükten sonra 25 g CaSO₄ 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.

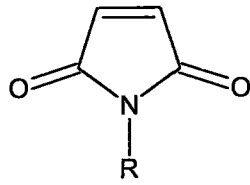


8 DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

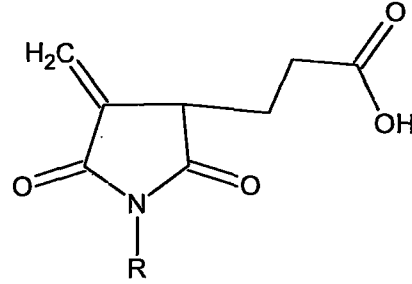
8.1 Genel Bilgi

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 izohematınik asid (2) alır.

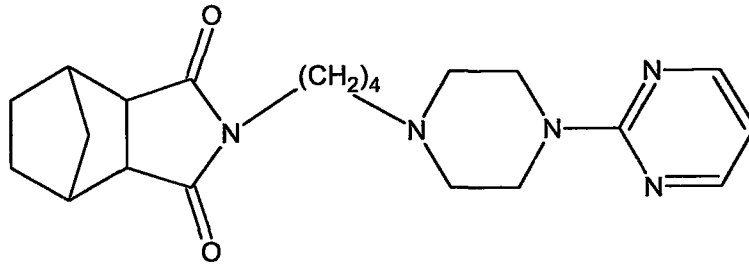


1



2

Diğer taraftan, anksiyolitik aktivite gösteren bir seri bisiklik imid olan tandospirom (3) ve analogları elde edilmiş ve test edilerek biyolojik aktiviteleri saptanmıştır (Kossakowski, 2001).



3

Bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunmak üzere planladığımız çalışmanın birinci aşamasında, furan ile N-fenilmaleimidin [4+2] katılması gerçekleştirilerek *endo*-N-Fenil-7-oksabisiklo[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. İkinci aşamada bu bileşiğin aril(hetaril) iyodürlerle paladyum(II) asetat katalizörlüğünde, çeşitli laboratuvar koşulları denenerek, indirgen Heck reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.

Yeni aril(hetaril) substitue bisiklik imidlerin sentezlenmesini takiben çalışmamızın üçüncü aşamasında başlangıç maddesi (Bileşik 1), kaynaktan yararlanarak (Anderson vd., 1985), LiAlH_4 ile indirgenmiştir.

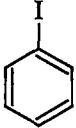
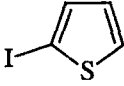
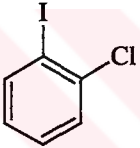
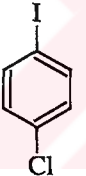
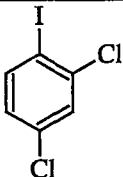
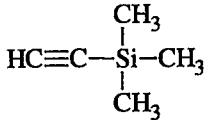
Bu indirgenme sonucu elde edilen, N-Fenil-4,7,8,9-tetrahidro-4,7-endoksiizindolin bileşiğinin iyodobenzen ve 2-iyodotiyofen ile yapılan Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonu sonucu biyolojik aktif olabilecek substitue izoindolin türevleri sentezlenmiştir.

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

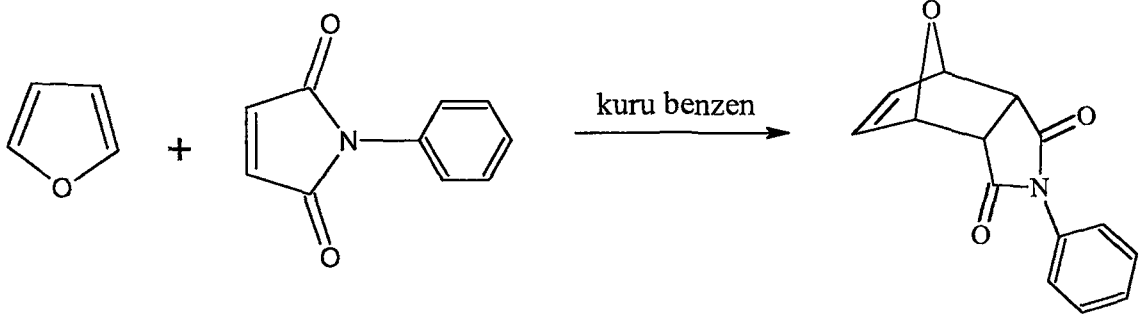


8.2 Kullanılan Arillendirme Reaktifleri

Çizelge 8.2.1 Arillendirme reaktiflerinin fiziksel özellikleri

Arillendirme Reaktifleri	Erime Noktası (°C)	Kaynama Noktası(°C)	Molekül Ağırlığı(g/mol)	Yoğunluğu (g/mL)
 İyodobenzen	-30	188-189	240.02	1.823
 2-İyodotiyofen	-40	73	210.03	1.902
 1-İyodo-2-klorobenzen	1	234-235	238.45	1.952
 1-İyodo-4-klorobenzen	53-54	226-227	238.45	-
 1-İyodo-2,4-diklorobenzen	-	262-263	272.90	2.010
 Trimetilsillilasetilen	-	52-53	98.22	0.71

8.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *endo*-N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 1, C₁₄H₁₁NO₃)

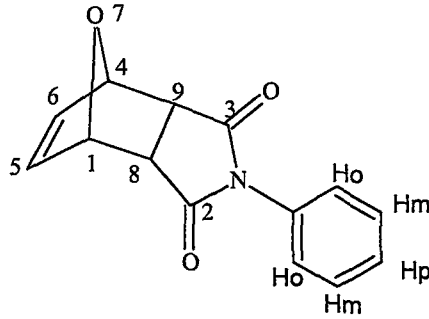


Kaynak verilerinden yararlanarak (Anderson vd., 1985), tek boyunlu bir balonda, susuz benzende (5 mL) çözülmüş N-fenilmaleimid (0,254 g, 1,47 mmol) çözeltisine susuz benzende (10 mL) çözülmüş furan (1 g, 14,7 mmol) eklendi. On beş saat geri soğutucu altında su banyosunda 80 °C deki sabit sıcaklıkta kaynatıldı. 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



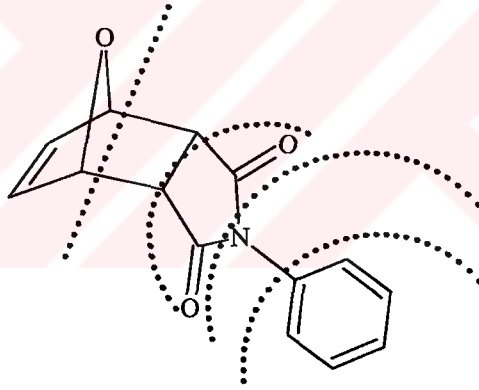
IR (KBr) : $\nu = 3064$ ve 3024 (aromatik =C-H gerilimleri), 3001 ve 2989 (alifatik, CH gerilimleri), 1775 ve 1711 (C=O gerilimleri), 1593 (aromatik, C=C gerilimi), 1495 ve 1457 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1379 (C-N salınımı), 1185 (gergin halkada, C-O

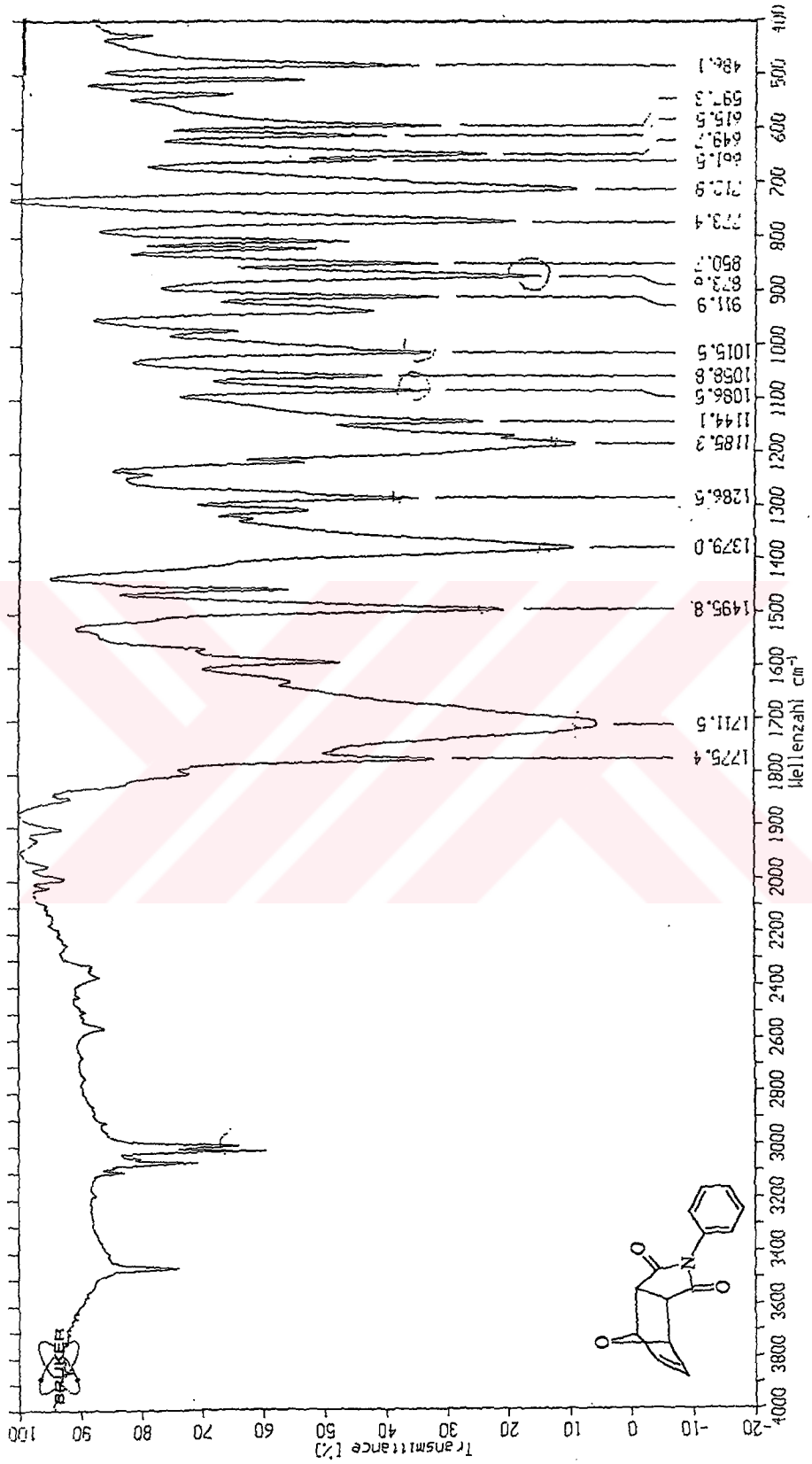
gerilimi), 1144 ve 1086 (aromatik, C-H düzlem içi eğilimleri), 712 ve 661 (monosubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 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, H_m), 7.416-7.453 (m, 1H, H_p), 7.304- 7.377 (m, 2H, H_o) ppm.

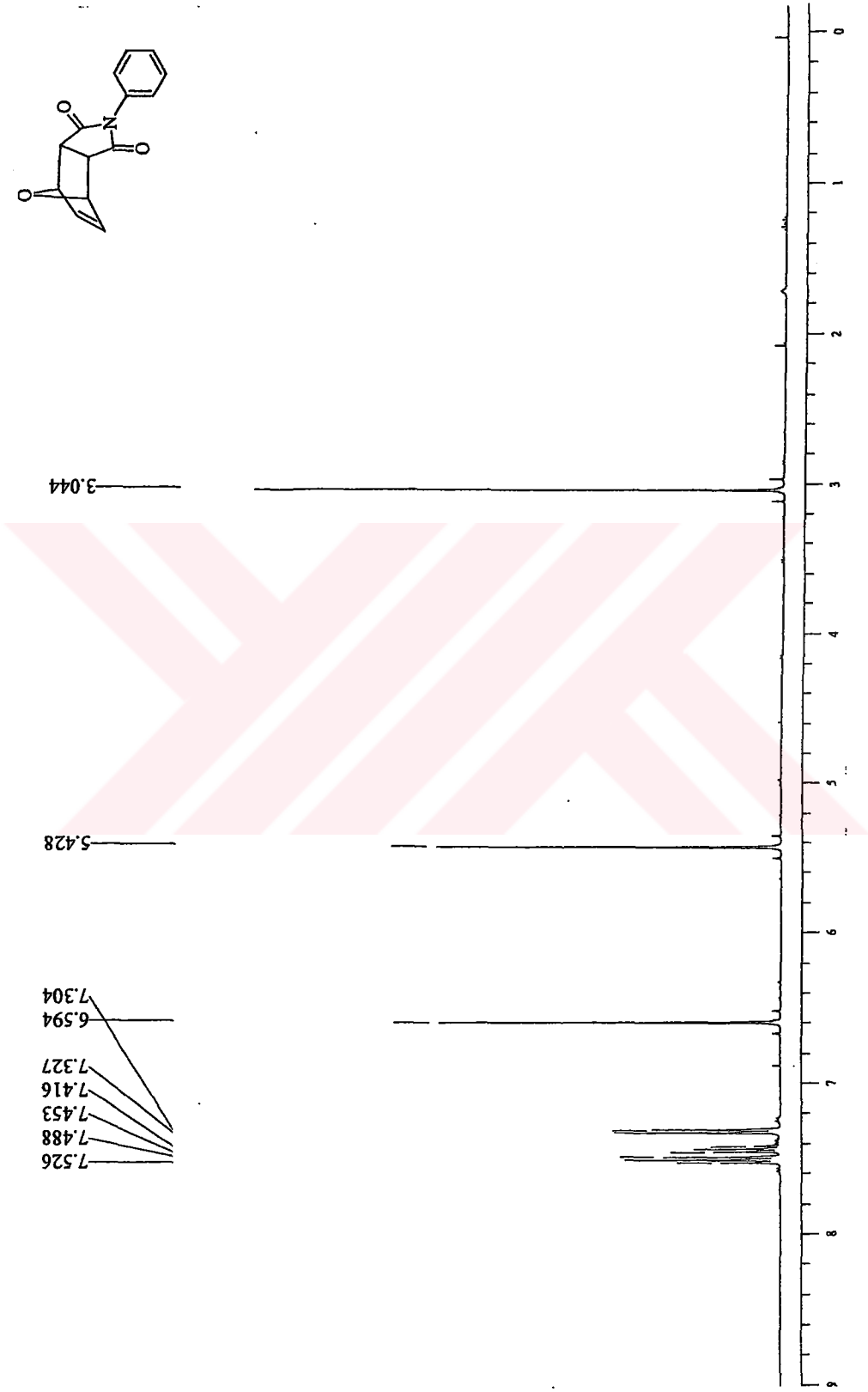
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) : δ = 47.983 (+, C_8 ve C_9), 81.151 (+, C_1 ve C_4), 127.013 (+, C_o), 129.266 (+, C_p), 129.629 (+, C_m), 132.034 (o, $\text{C}_{\text{subst.}}$), 137.148 (+, C_5 ve C_6), 175.864 (o, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

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).

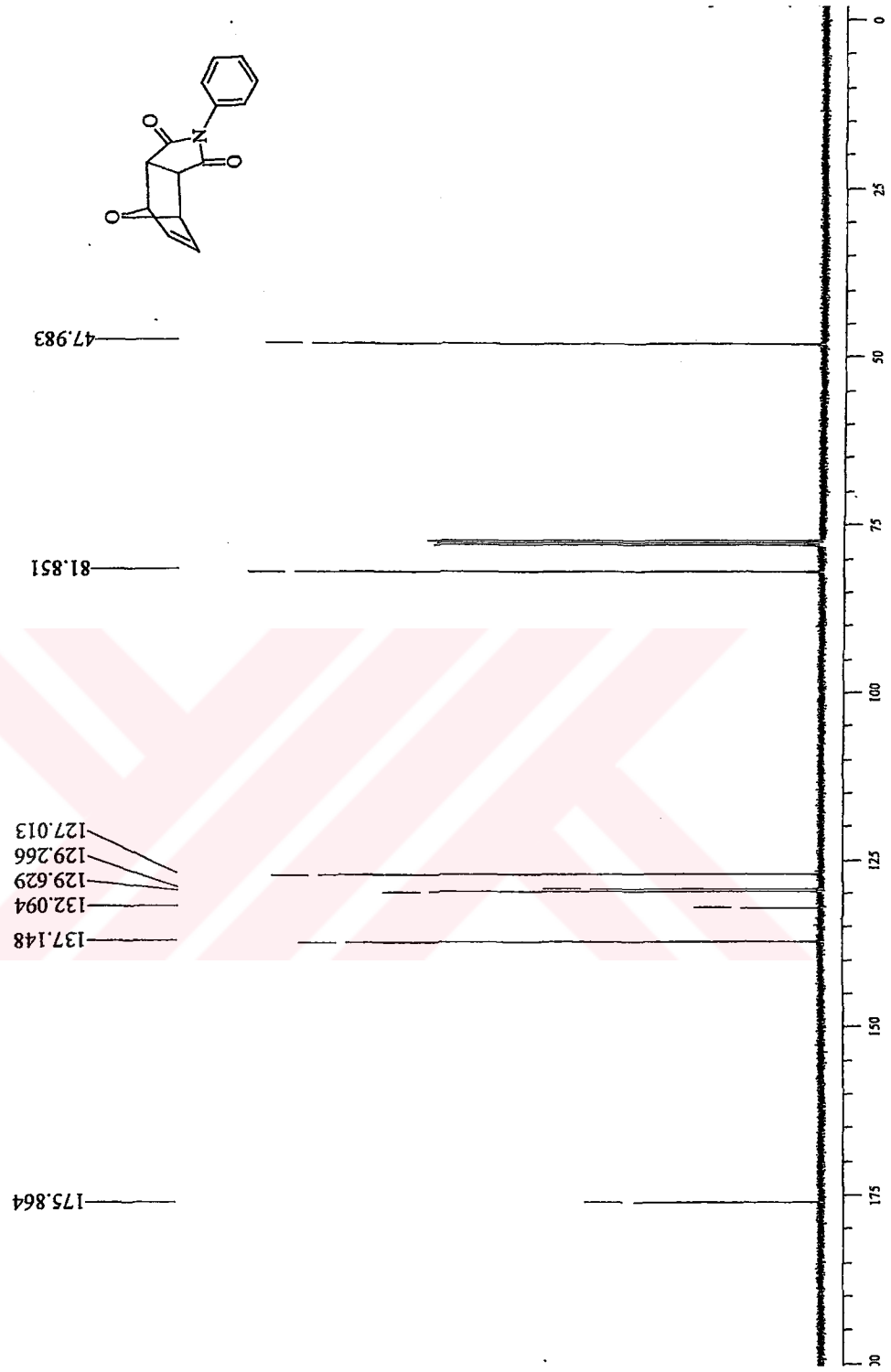


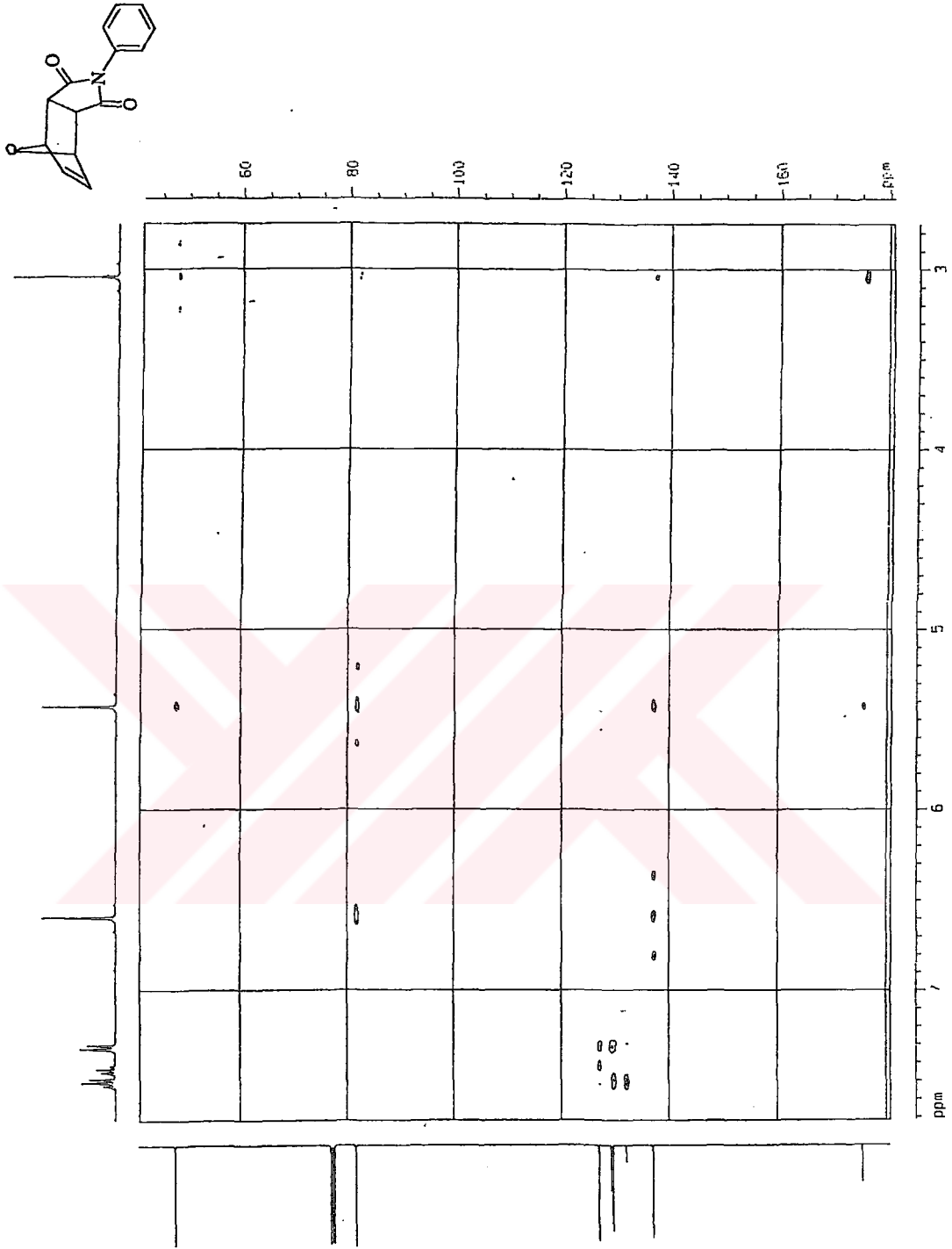


Şekil 8.1 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)

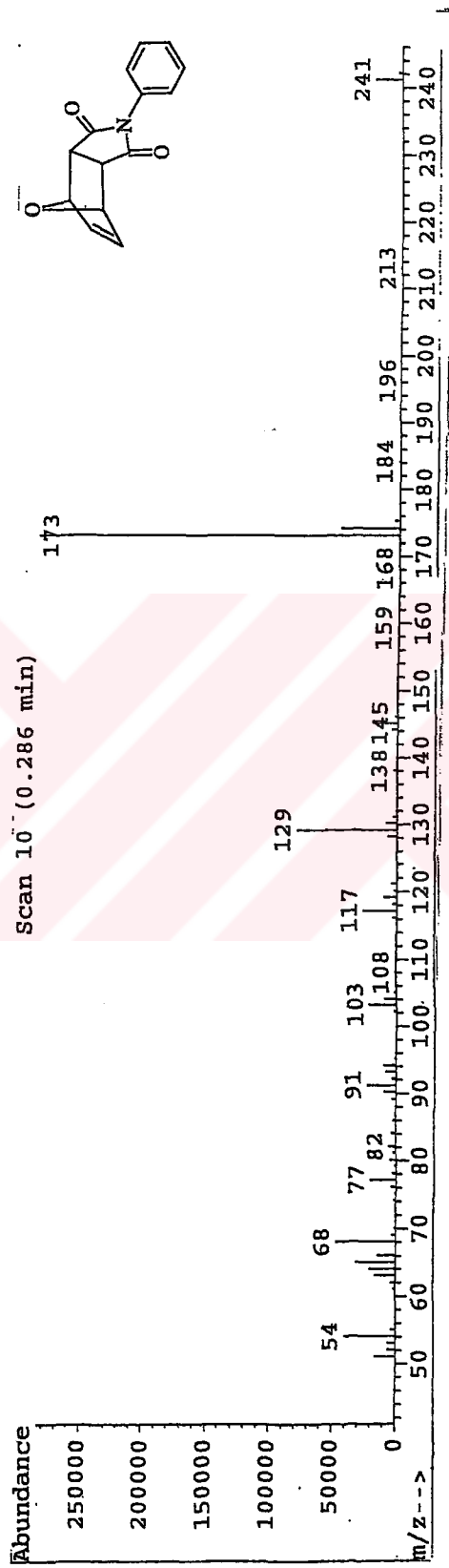


Şekil 8.2 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.3 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 8.4 Bileşik 1'in HETCOR spektrumu

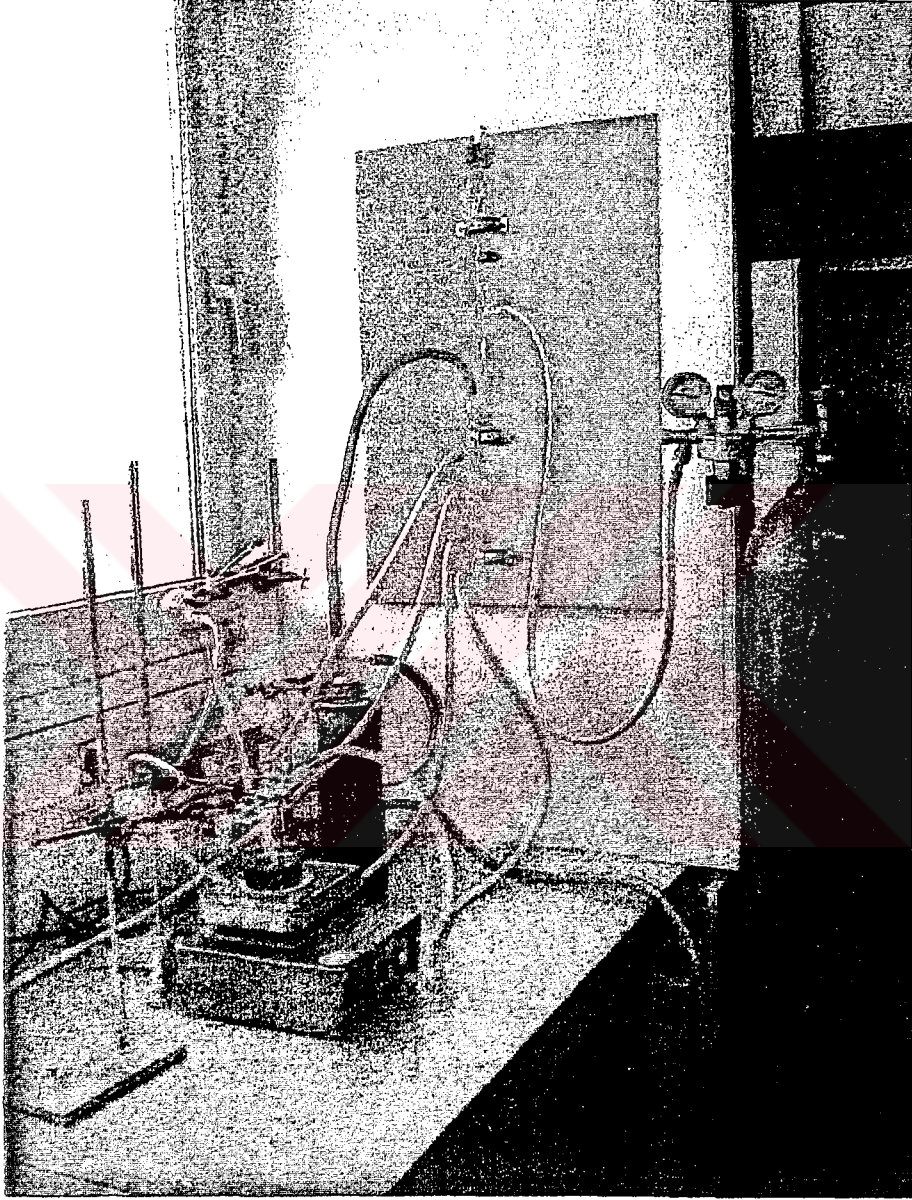


Şekil 8.5 Bileşik 1'in MS spektrumu

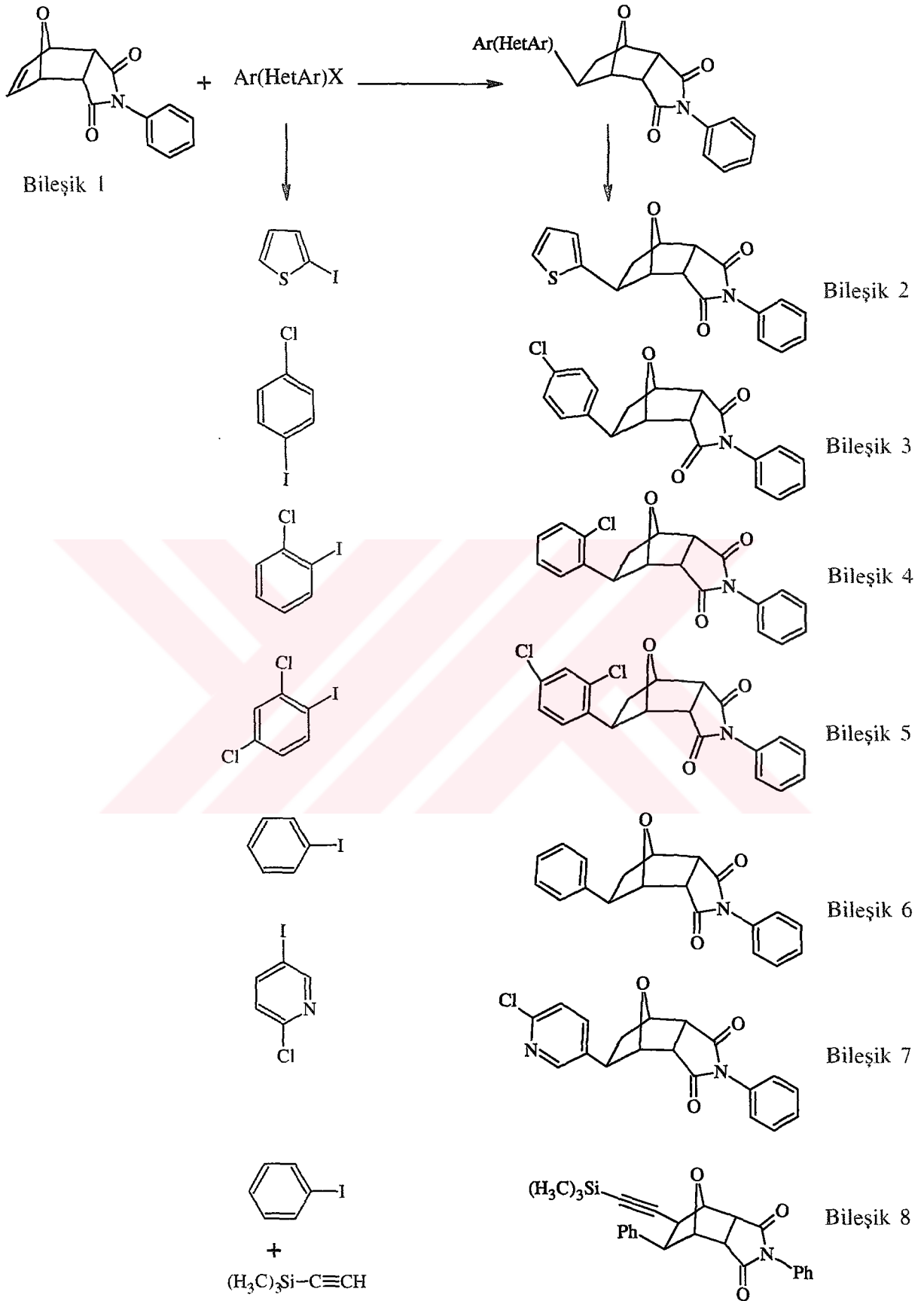
8.4 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

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 tamamlanincaya 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.

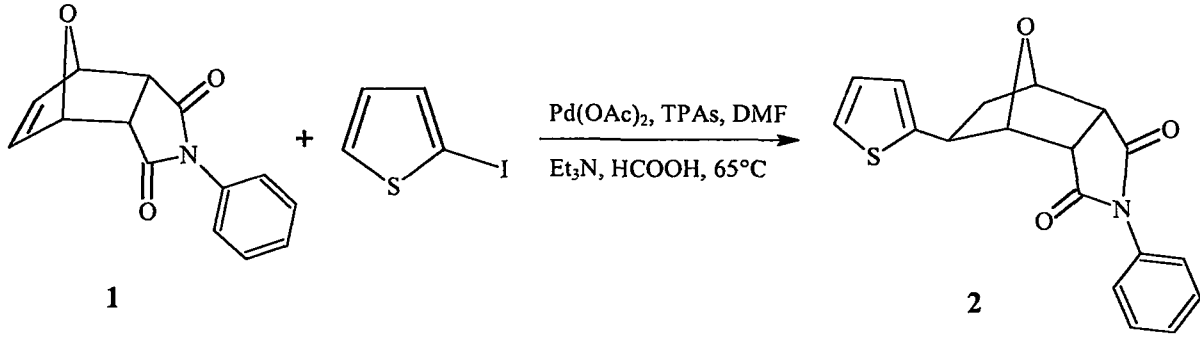


Şekil 8.6 Schlenk sisteminin görünümü



Şekil 8.7 Hidroarilasyon Ürünlerinin Toplu Gösterimi

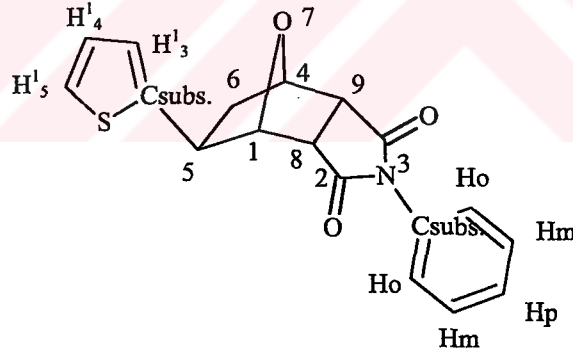
8.4.1 N-Fenil-5-(2-tiyenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşığının Hazırlanması (Bileşik 2, C₁₈H₁₅NO₃S)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 1 ile 2-iyodotiyoferin 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. 174.6°C ; R_f = 0.193; verim %30.

8.4.1.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri



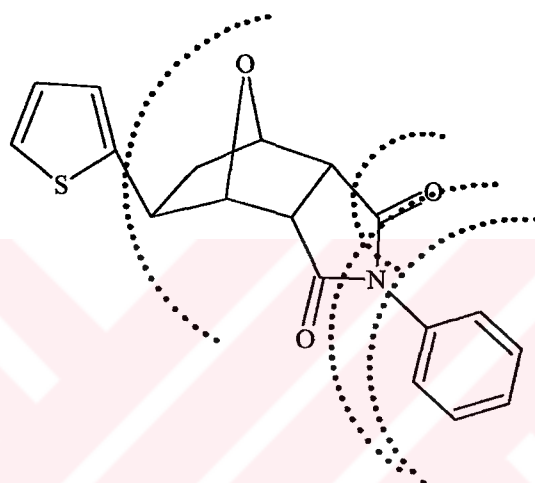
IR (KBr) : $\nu = 3092-3014$ (aromatik =C-H gerilimleri), 2960 (alifatik C-H gerilimi), 1702 (C=O gerilimi), 1595 (aromatik, C=C gerilimi) 1493 ve 1455 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1382 (C-N salınımı), 1184 (C-O gergin halka gerilimi), 1250 ve 1213 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 761 (C-S-C gerilimi), 717 ve 695 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 2.089-2.158$ (m, 1H, H_{6-endo}), 2.310-2.364 (m, 1H, H_{6-ekzo}), 3.162-3.252 (dd, 2H, H₈ ve H₉), 3.473-3.505 (dd, 1H, H_{5-endo}), 4.948 (s, 1H, H₁),

5.180-5.193 (d, 1H, H₄), 6.918-6.931 (m, 1H, H¹₄), 6.961-6.983 (dd, 1H, H¹₅), 7.207-7.222 (dd, 1H, H¹₃) 7.296-7.317 (m, 2H, H_m), 7.422-7.532 (m, 3H, H_o ve H_p) ppm.

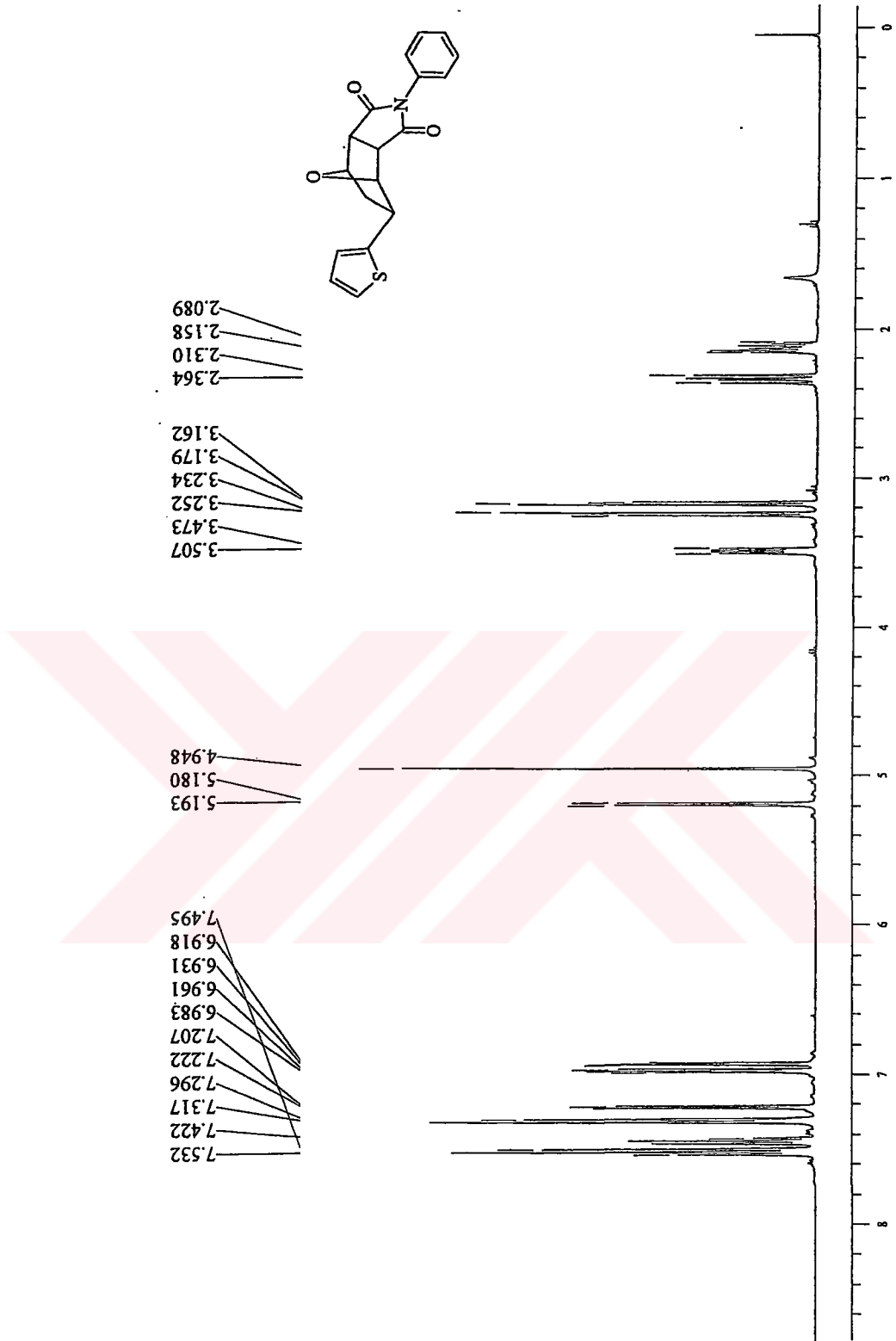
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 40.982 (-, C₆), 43.373 (+, C₅), 49.901 (+, C₈), 49.995 (+, C₉), 79.933 (+, C₄), 85.845 (+, C₁), 124.439-126.940 (+, C¹₃, C¹₄, C¹₅), 127.181 (+, C_o), 129.336 (+, C_p), 129.682 (+, C_m), 132.110 (o, C_{subst.}), 147.458 (o, C¹_{subst.}), 176.419 (o, C=O), 176.186 (o, C=O) ppm.

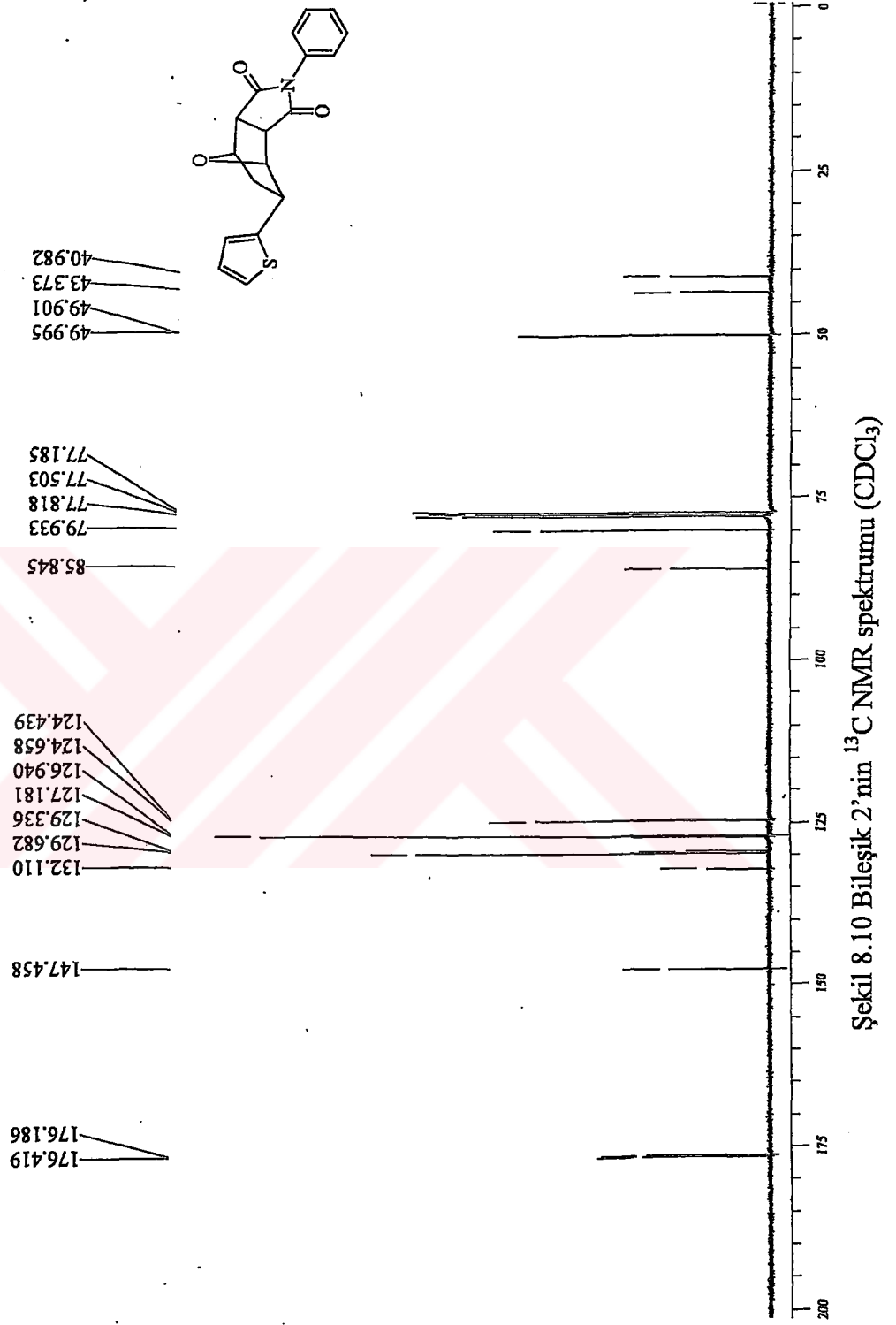
GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 325 (M⁺, 100), 297 (M⁺-CO, 35), 175 (N-Fenilmaleimid, 40), 160 (C₈H₃NO₃⁺, 20), 149 (C₈H₅O₃⁺, 60), 77 (C₆H₅⁺, 15).

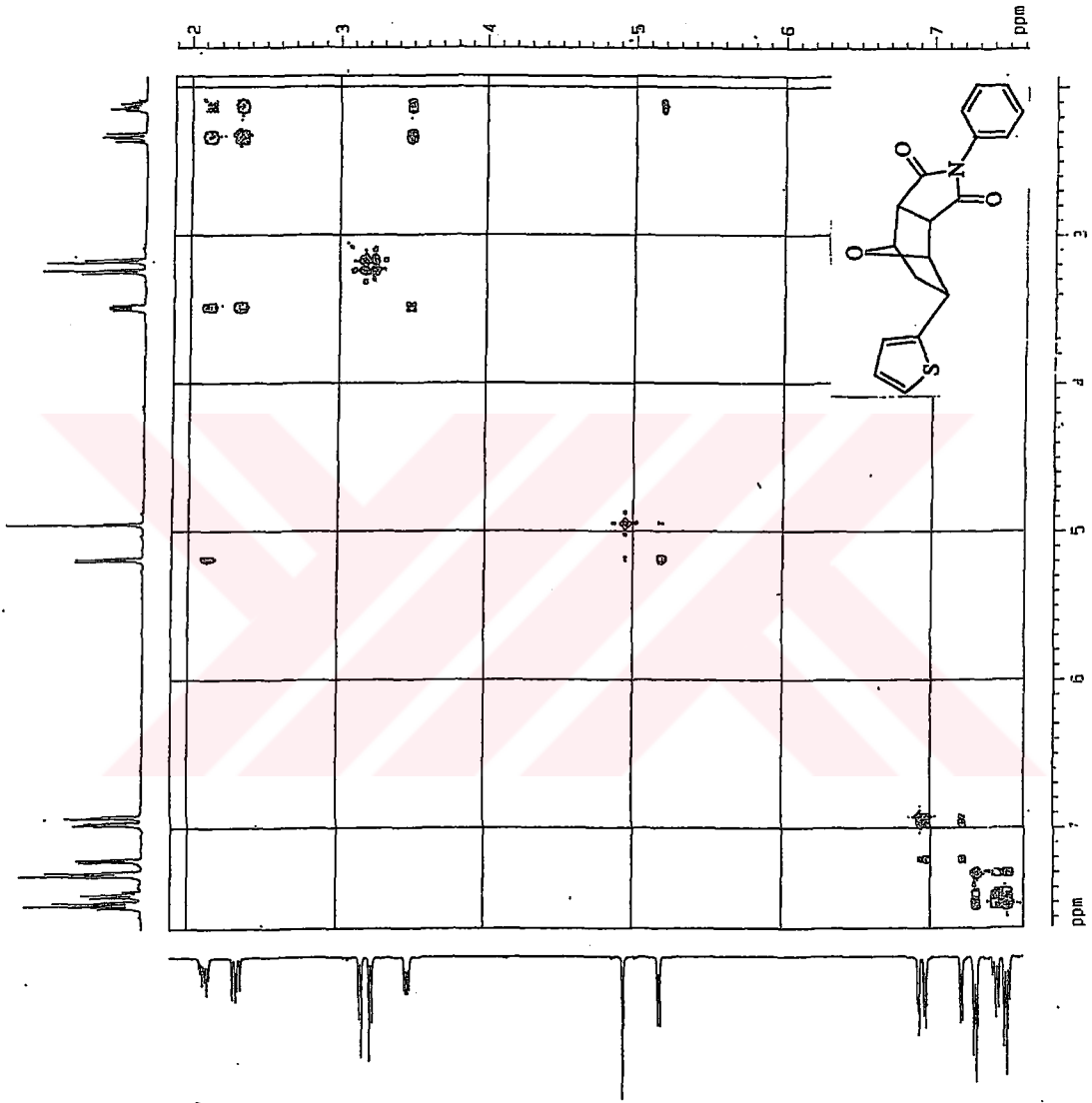




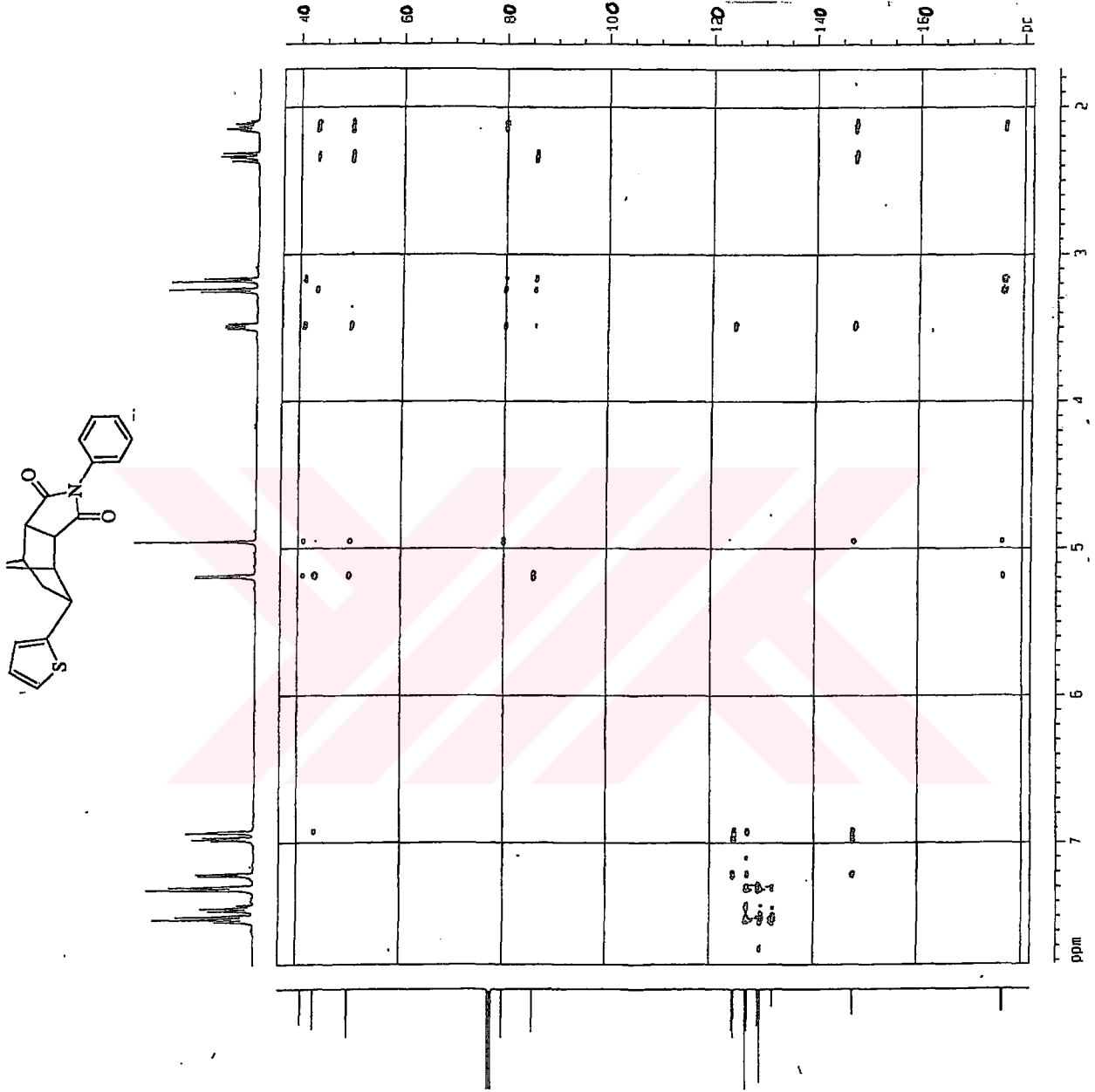
Şekil 8.8 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.9 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

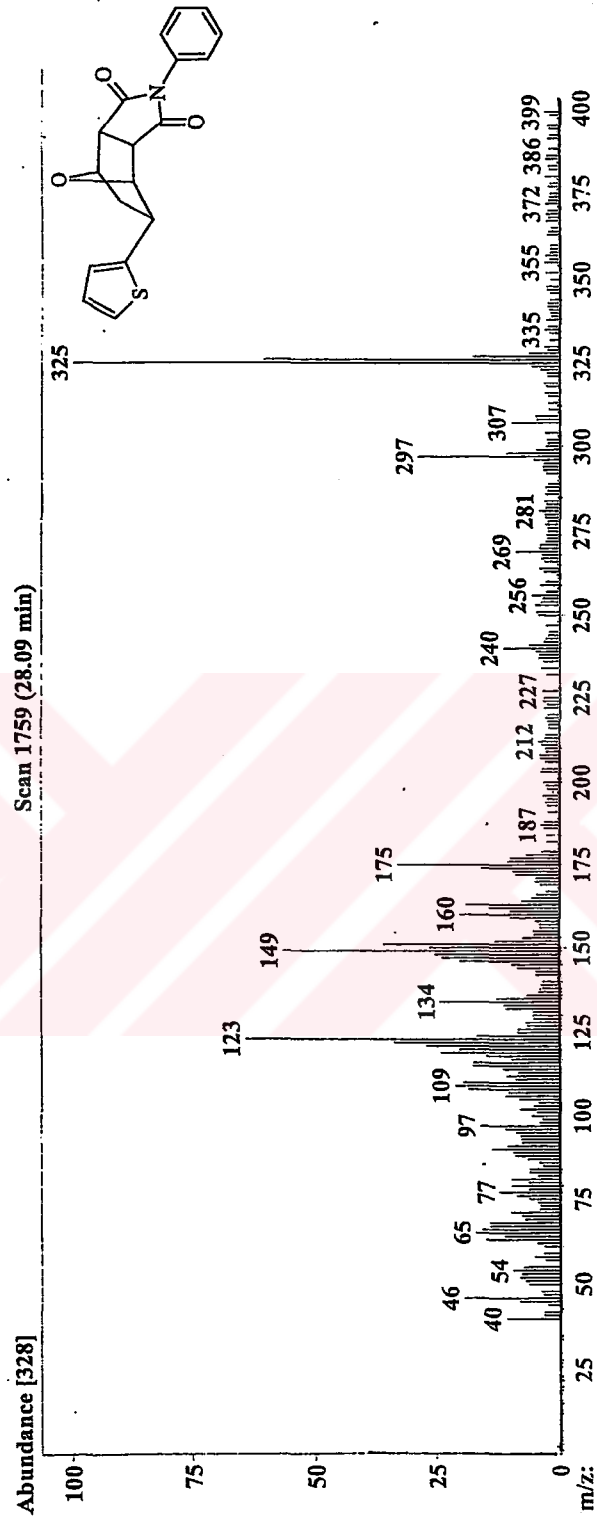




Şekil 8.11 Bileşik 2'nin COSY spektrumu

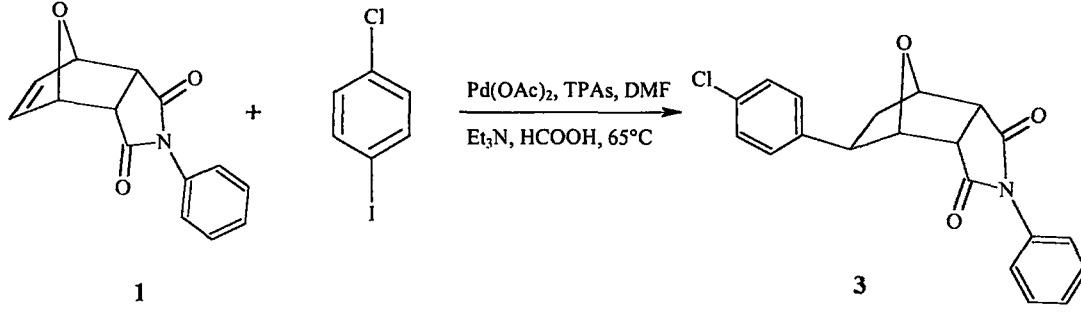


Şekil 8.12 Bileşik 2'nin HEPTCOR spektrumu



Şekil 8.13 Bileşik 2'nin MS spektrumu

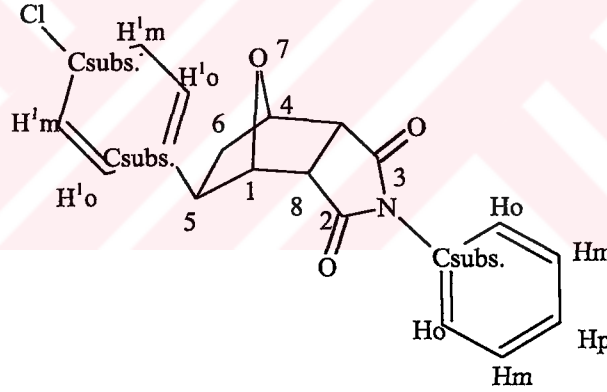
8.4.2 N-Fenil-5-(4-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 3, C₂₀H₁₆ClNO₃)



Bileşik 1 ve 1-iyodo-4-klorobenzenin hidroarilasyon reaksiyonu genel yöntemde belirtildiği gibi gerçekleştirildi. Oluşan ürün, n-hekzan/etil asetat (3:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller; en. 189°C ; R_f= 0.37; verim %35.

8.4.2.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

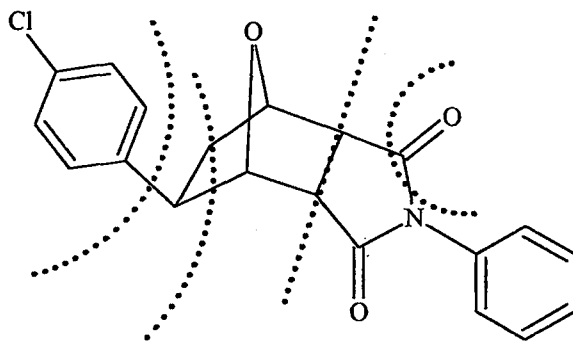


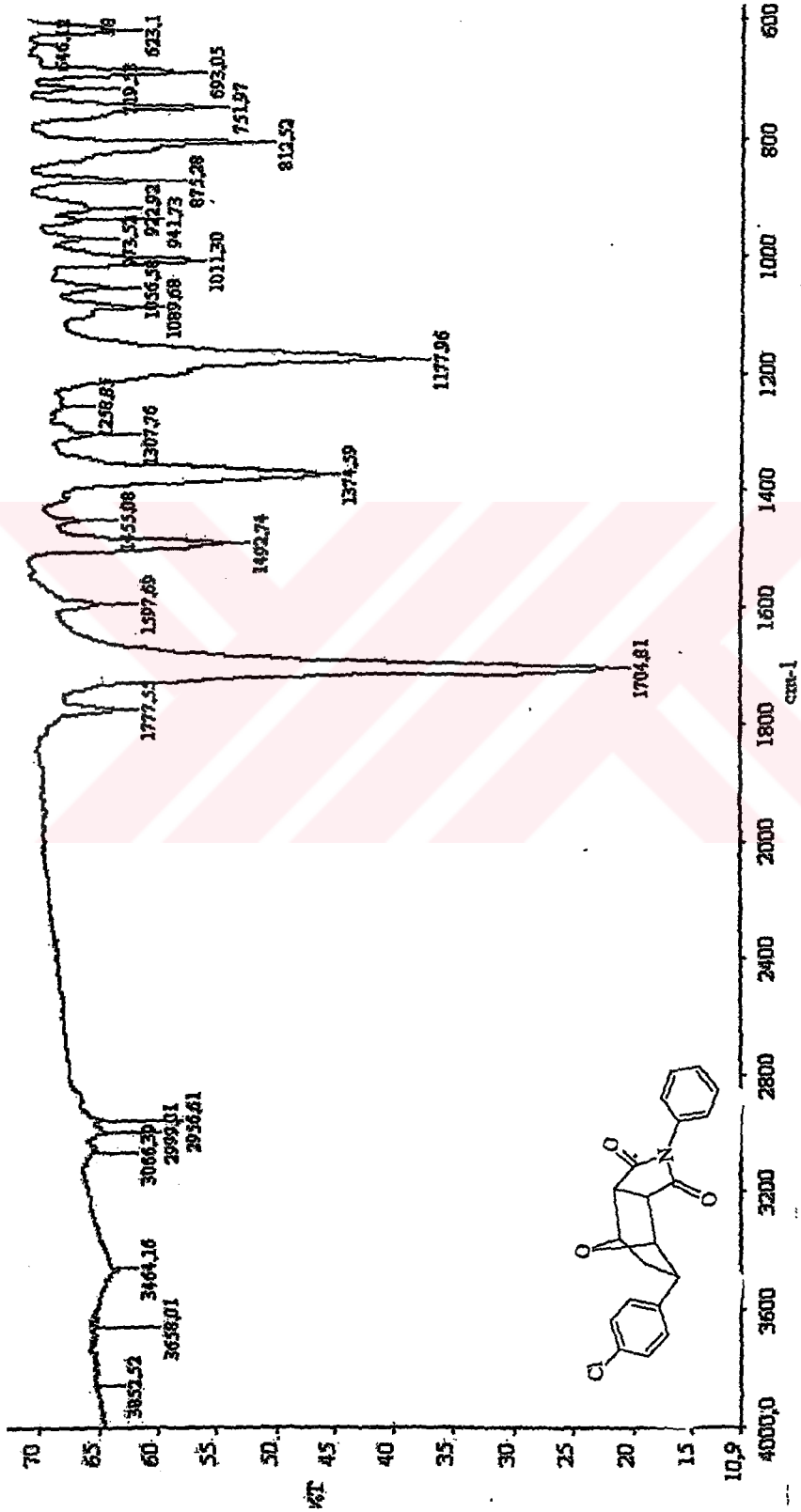
IR (KBr) : $\nu = 3066$ (aromatik =C-H gerilimi), 2956 ve 2999 (alifatik C-H gerilimleri), 1704 (C=O gerilmesi), 1597 (aromatik, C=C gerilimi) 1492 ve 1455 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1374 (C-N salınımı), 1177 (C-O gergin halka gerilimi), 1307 (aromatik düzlem içi C-H eğilimi), 875 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 693 ve 719 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.967-2.025$ (m, 1H, H₆ -endo), 2.309-2.364 (dd, 1H, H₆-ekzo), 3.084-3.119 (dd, 1H, H₅-endo), 3.187-3.254 (dd, 2H, H₈ ve H₉), 4.911 (s, 1H, H₁), 5.175-5.188 (d, 1H, H₄), 7.257-7.235 (m, 2H, Hm), 7.296 (m, 2H, H¹m), 7.238 (m, 2H, H¹o), 7.533-7.423 (m, 3H, Ho ve Hp) ppm.

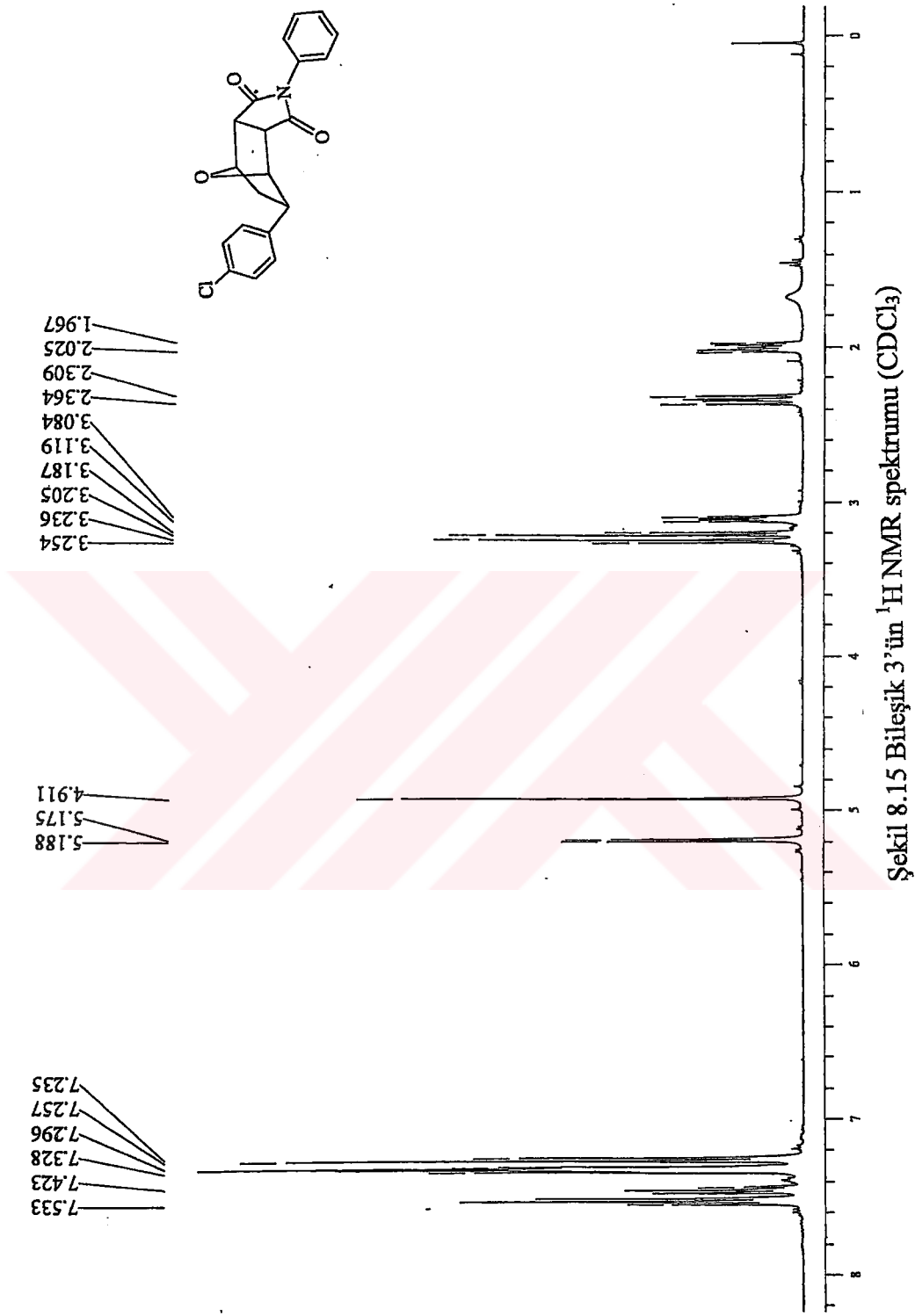
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 40.601 (-, C_6), 47.217 (+, C_5), 50.163 (+, C_8), 50.503 (+, C_9), 79.992 (+, C_4), 85.569 (+, C_1), 126.909 ve 128.959 (+, C^{o} ve C^{m}), 129.358 (+, C_o), 129.244 (+, C_p), 129.686 (+, C_m), 132.094 (o, $\text{C}^{\text{subst.}}$), 133.136 (o, $\text{C}_\text{subst.}$), 142.959 (o, $\text{C}^{\text{subst.}}$) 176.513(o, $\text{C}=\text{O}$), 176.243 (o, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

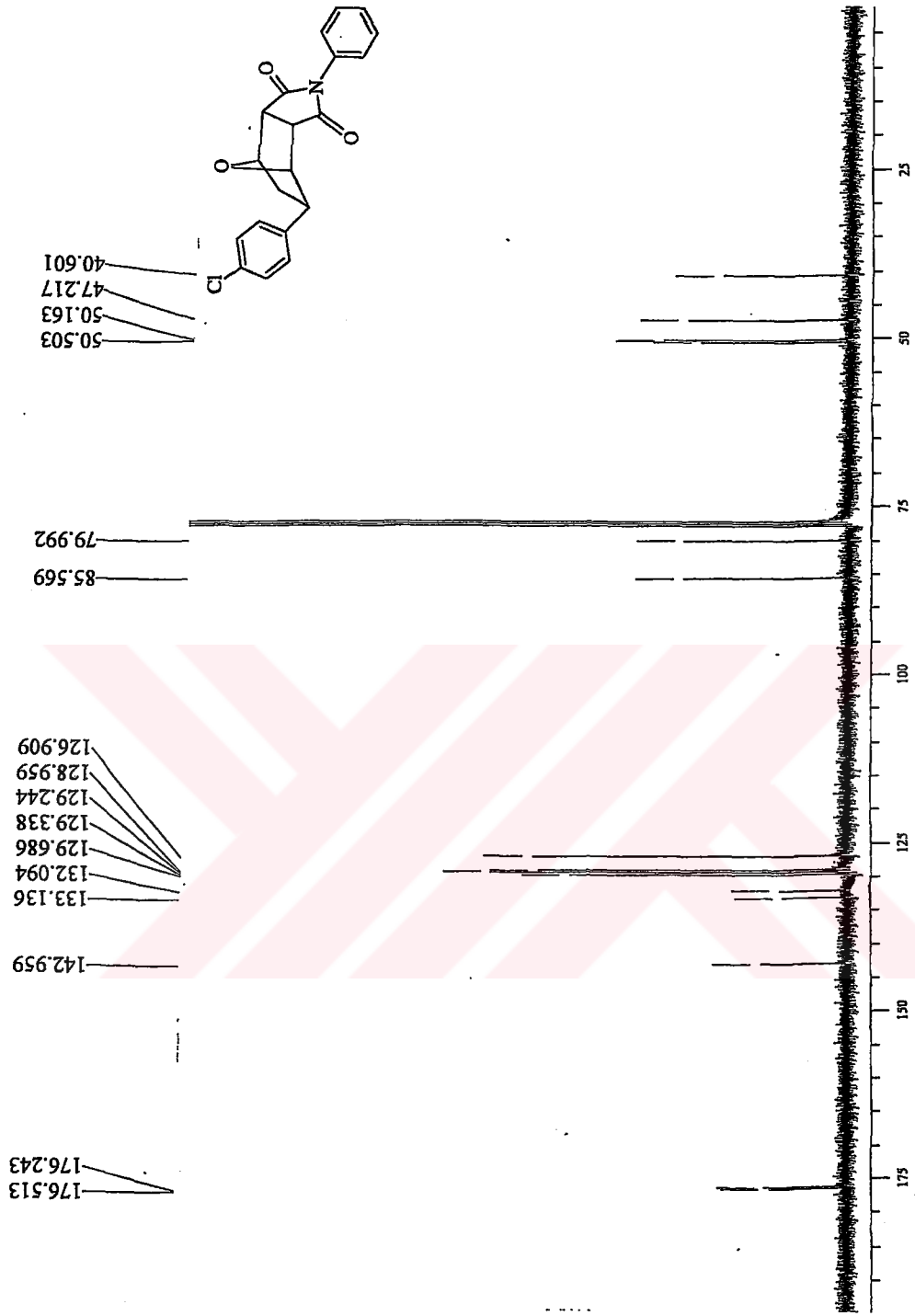
GC-MS (EI, 70.eV) : m/z = 354 ($\text{M}+1^+$, 100), 325 (M^+-28 , CO, 17), 175 (N-Fenilmaleimid, 40), 139 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}^+$, 15), 103 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$, 12).

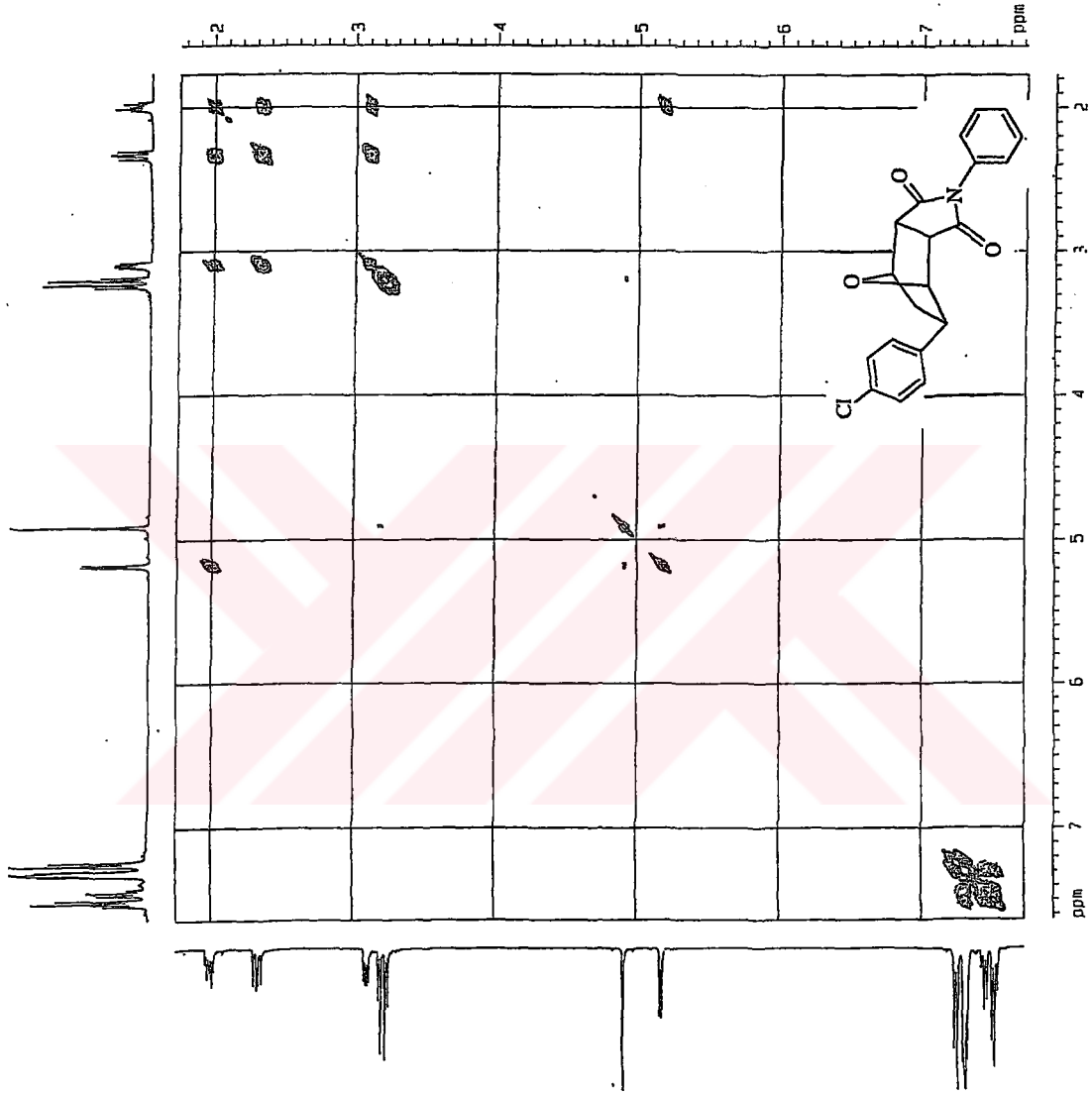




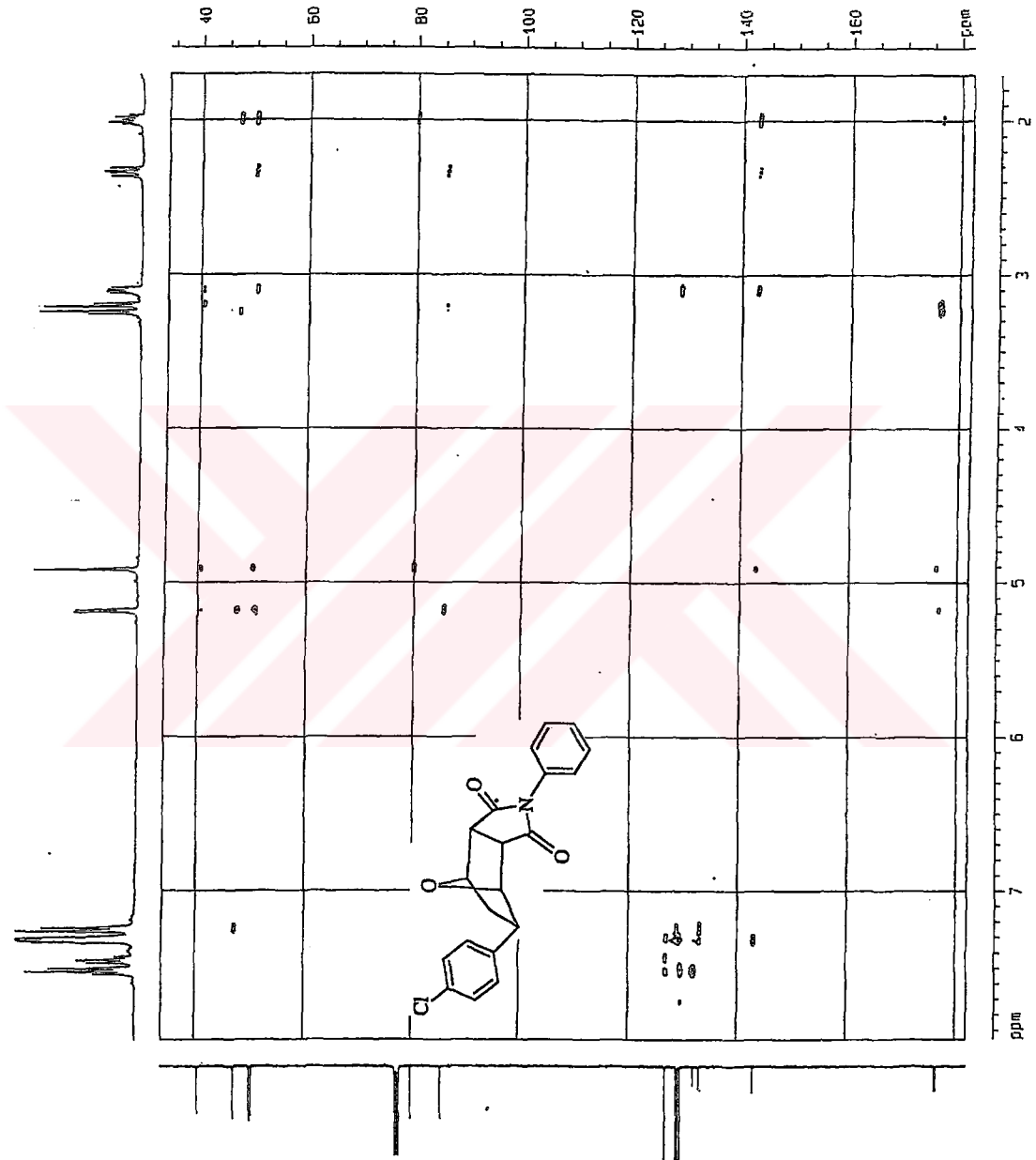
Şekil 8.14 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.15 Bileşik 3'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

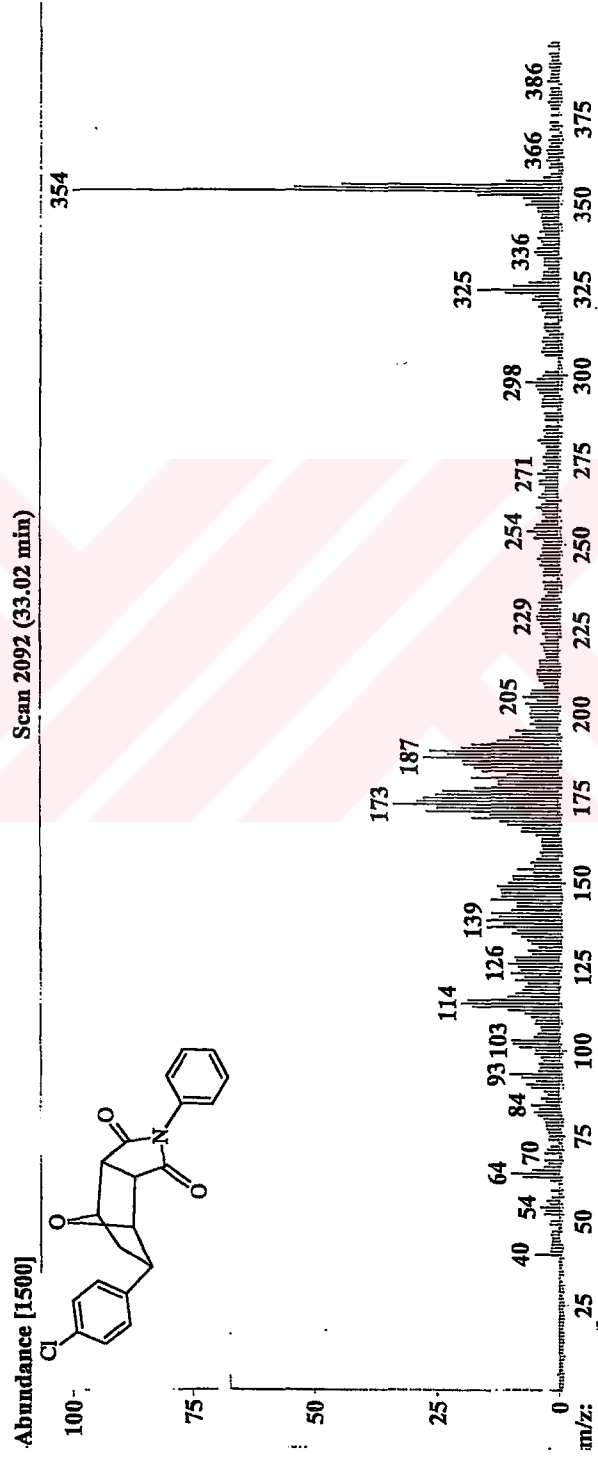
Şekil 8.16 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 8.17 Bileşik 3'ün COSY spektrumu

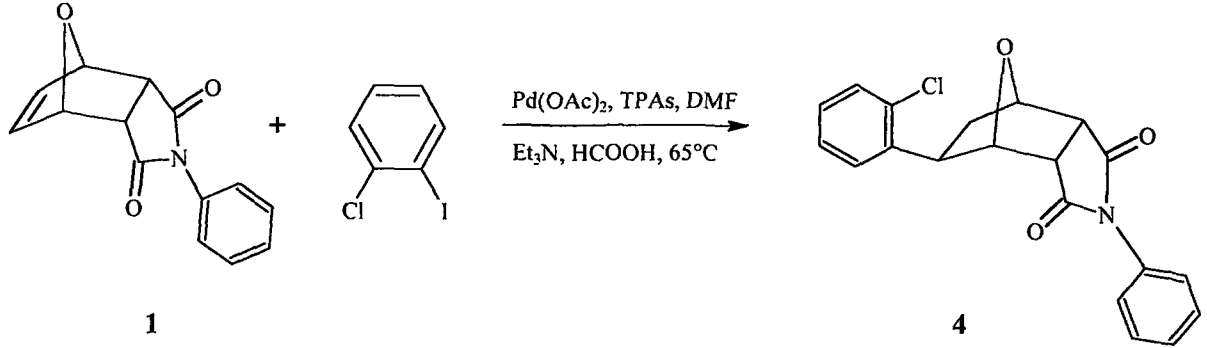


Şekil 8.18 Bileşik 3'ün HETCOR spektrumu



Şekil 8.19 Bileşik 3'ün MS spektrumu

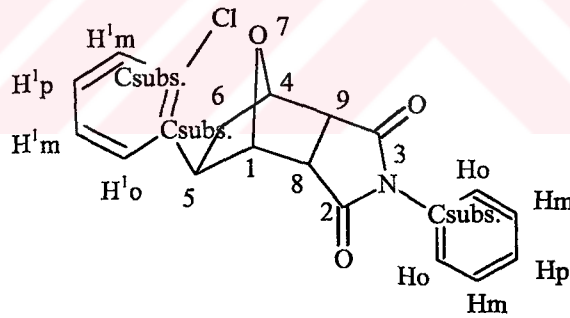
8.4.3 N-Fenil-5-(2-klorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 4, C₂₀H₁₆ClNO₃)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik 1 ile 1-iyodo-2-klorobenzenin 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. 179 °C ; R_f = 0.67; verim %35.

8.4.3.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

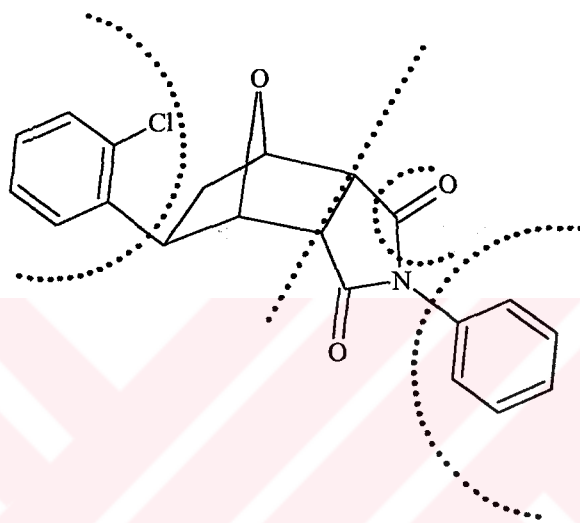


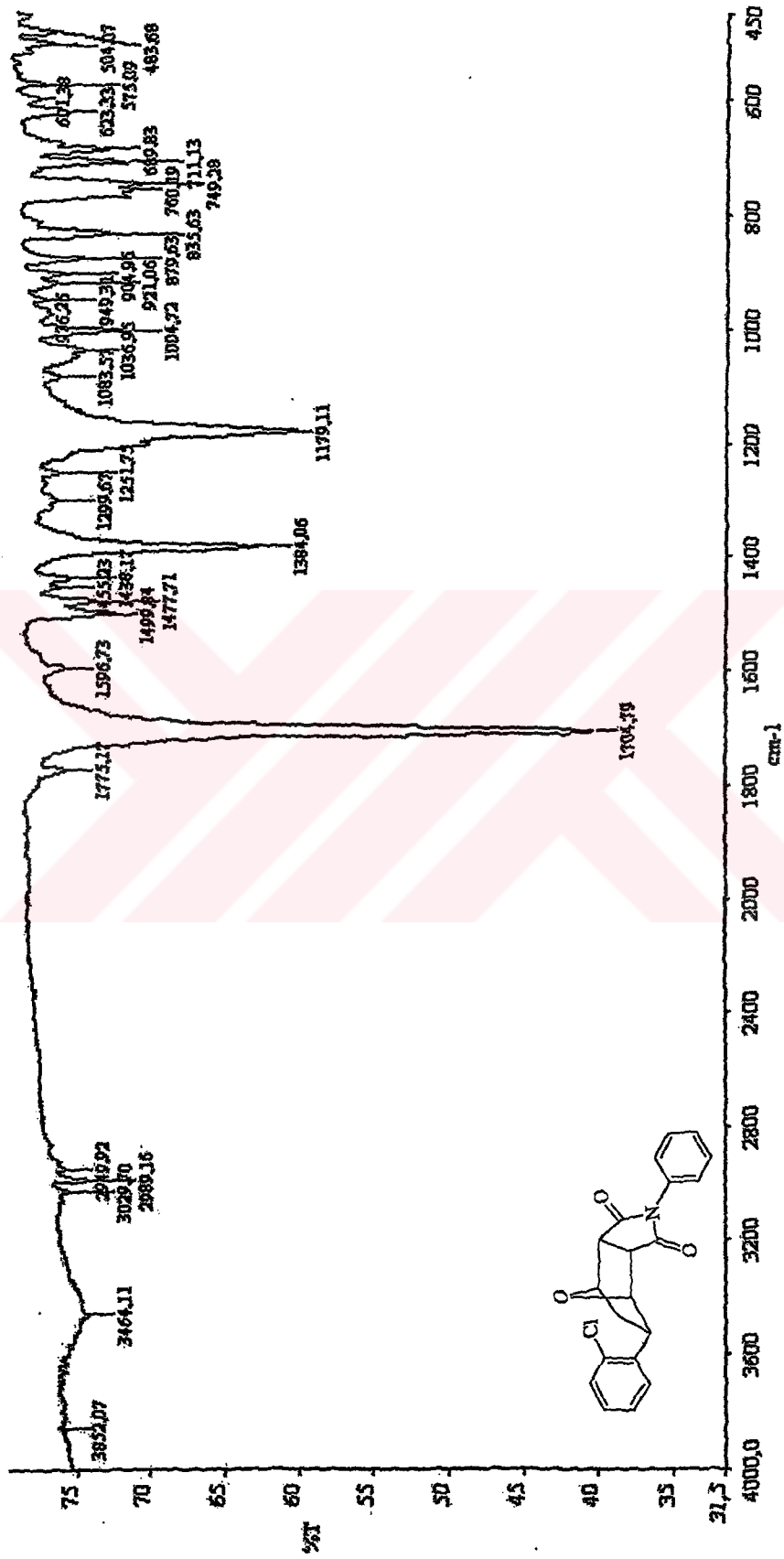
IR (KBr) : $\nu = 3029$ (aromatik =C-H gerilimi), 2949 ve 2989 (alifatik C-H gerilimleri), 1704 (C=O gerilmesi), 1596 (aromatik, C=C gerilimi) 1499 ve 1477 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1384 (C-N salınımı), 1179 (C-O gergin halka gerilimi), 1251 ve 1299 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 835 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 711 ve 689 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.921-1.979$ (m, 1H, H₆-endo), 2.381-2.404 (dd, 1H, H₆-ekzo), 3.239-3.305 (dd, 2H, H₈ ve H₉), 3.664-3.700 (dd, 1H, H₅-endo), 5.059 (s, 1H, H₁), 5.178-5.191 (d, 1H, H₄), 7.393-7.543 (m, 4H, H¹o, H¹m, H¹p), 7.195-7.333 (m, 5H, Ho, Hm ve Hp) ppm.

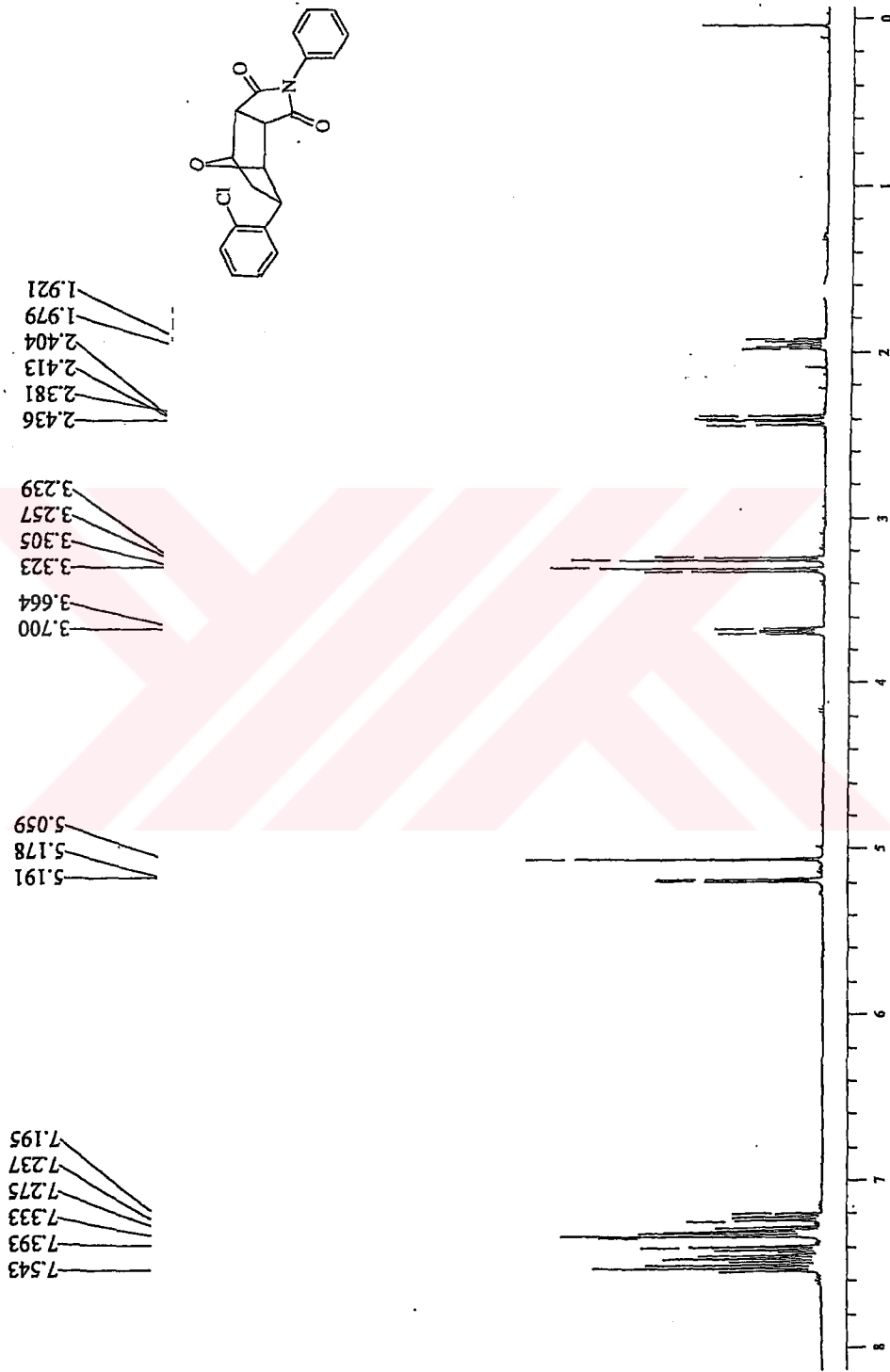
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 39.589 (-, C₆), 43.460 (+, C₅), 50.236 (+, C₈), 50.557 (+, C₉), 80.167 (+, C₄), 85.569 (+, C₁), 126.309, 128.398, 127.903 ve 126.933 (+, C¹_o, C¹_m, C¹_p), 129.675-129.755 (+, C_o, C_m, C_p), 132.139 (o, C¹_{subst.}), 133.648 (o, C_{subst.}), 141.523 (o, C¹¹_{subst.}), 176.244 (o, C=O), 176.579 (o, C=O) ppm.

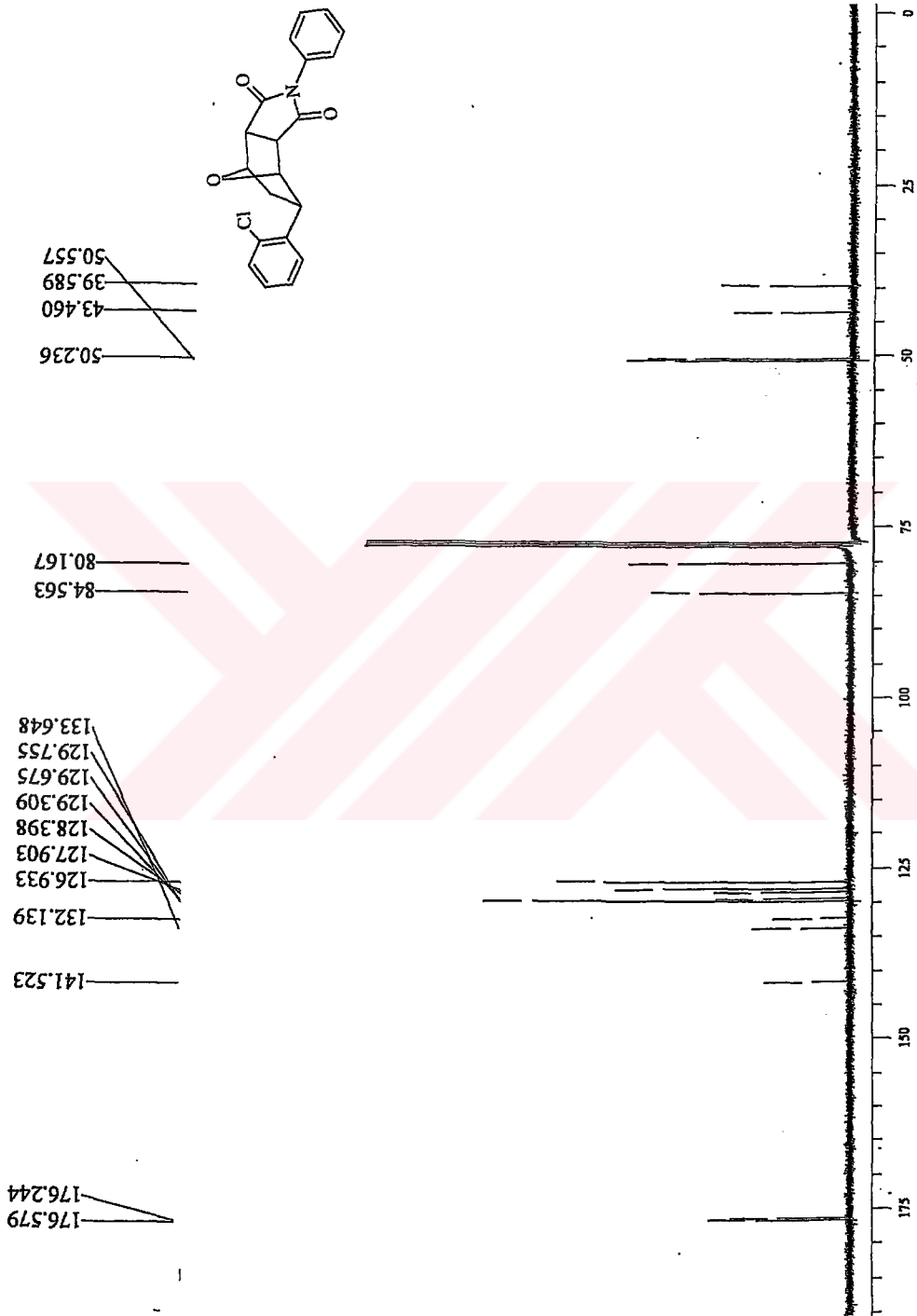
GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 353 (M⁺, 100), 325 (M⁺-28, CO, 20), 175 (N-Fenilmaleimid, 50), 191 (C₁₄H₉N⁺, 35), 102 (C₆H₄Cl⁺, 15), 77 (C₆H₅⁺, 12).

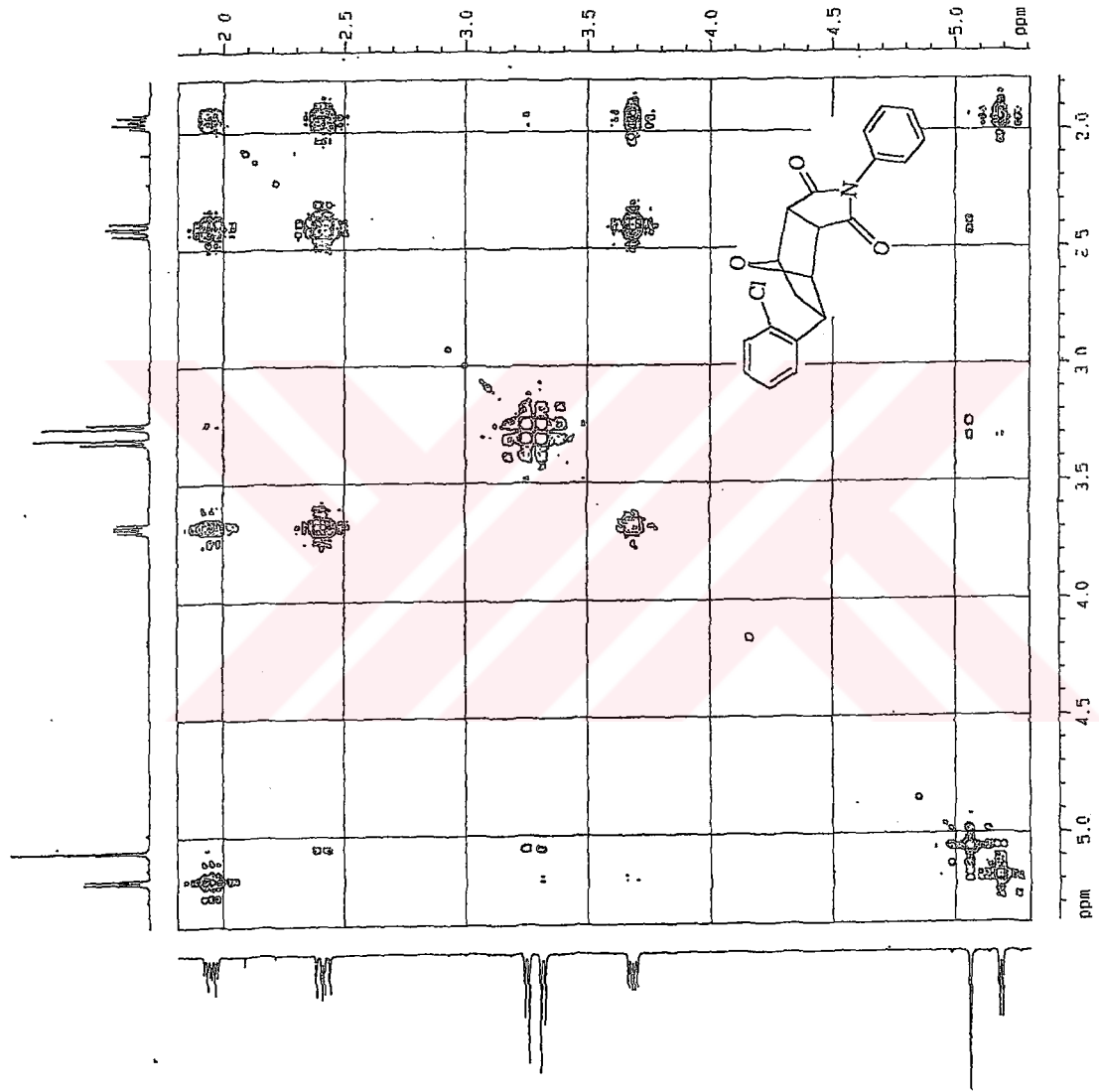




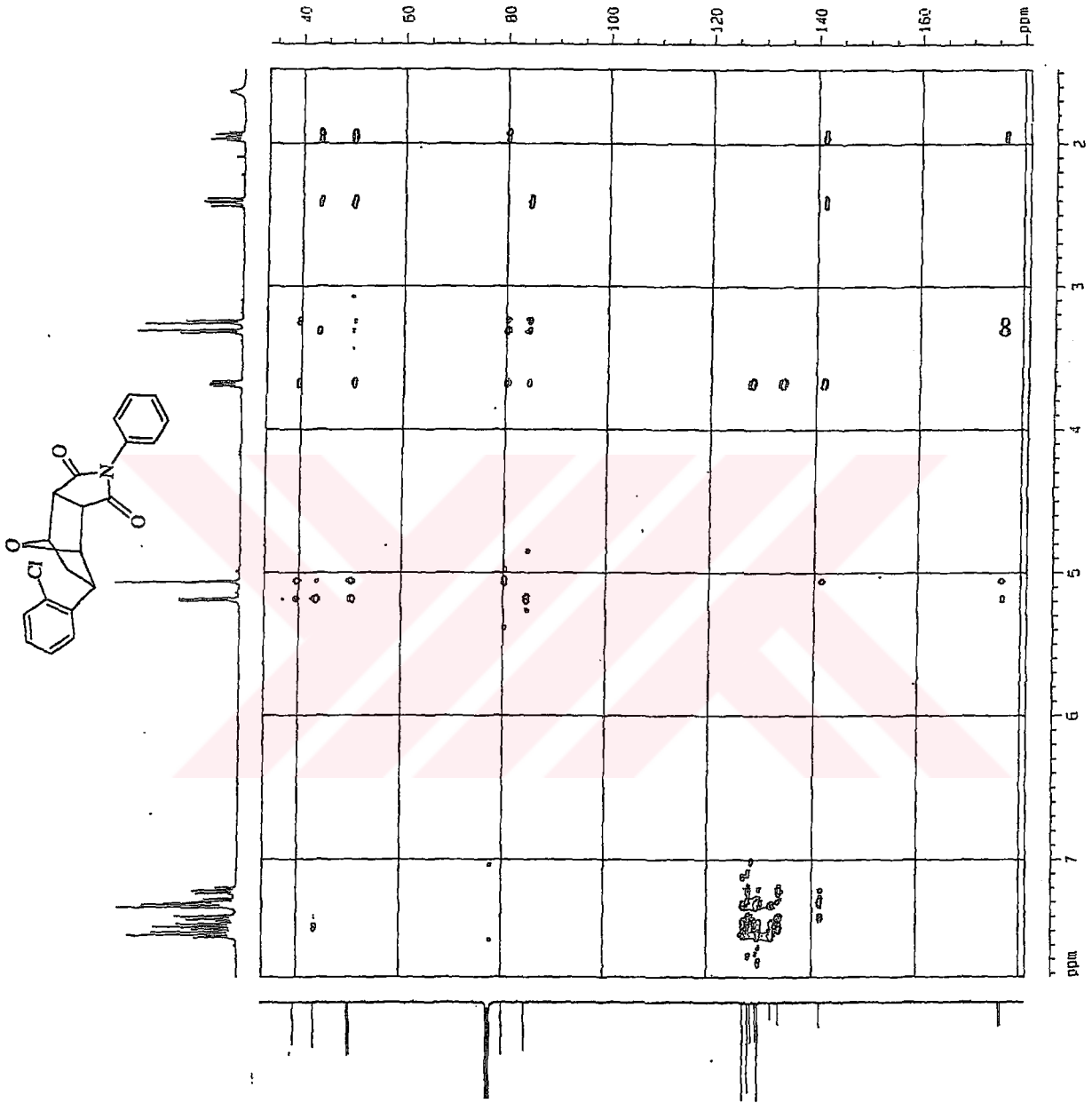
Şekil 8.20 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.21 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

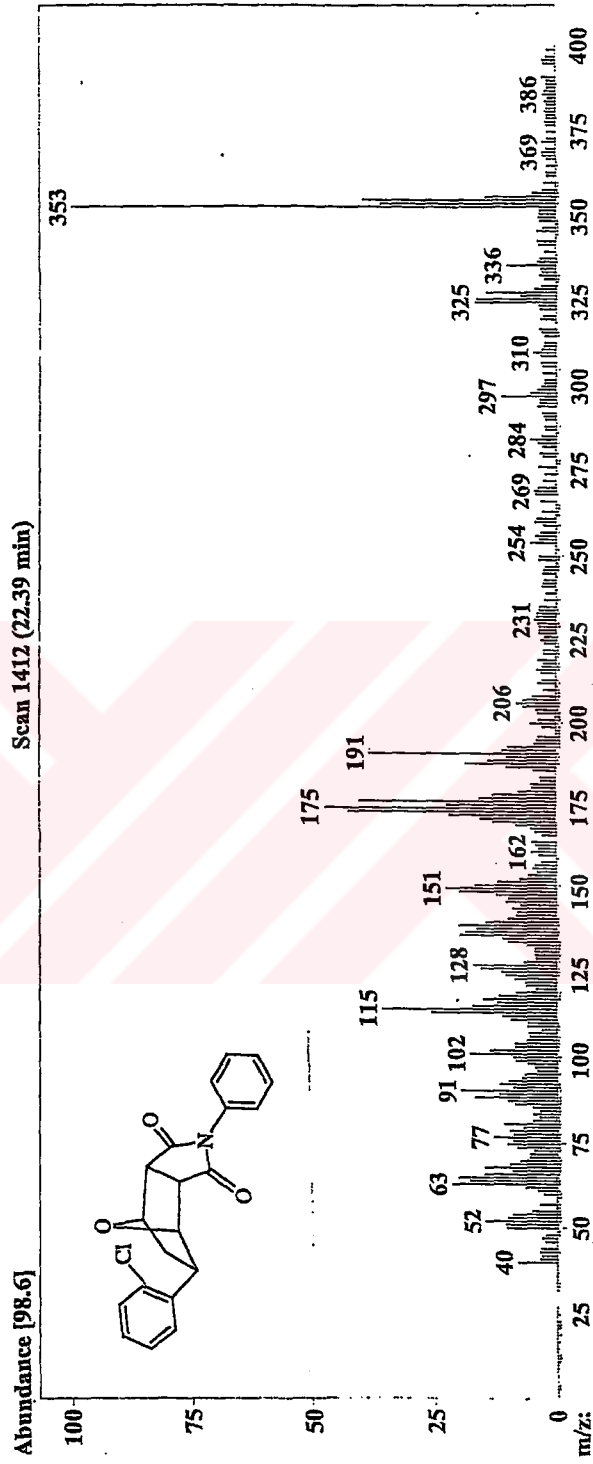
Şekil 8.22 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.23 Bileşik 4'ün COSY spektrumu

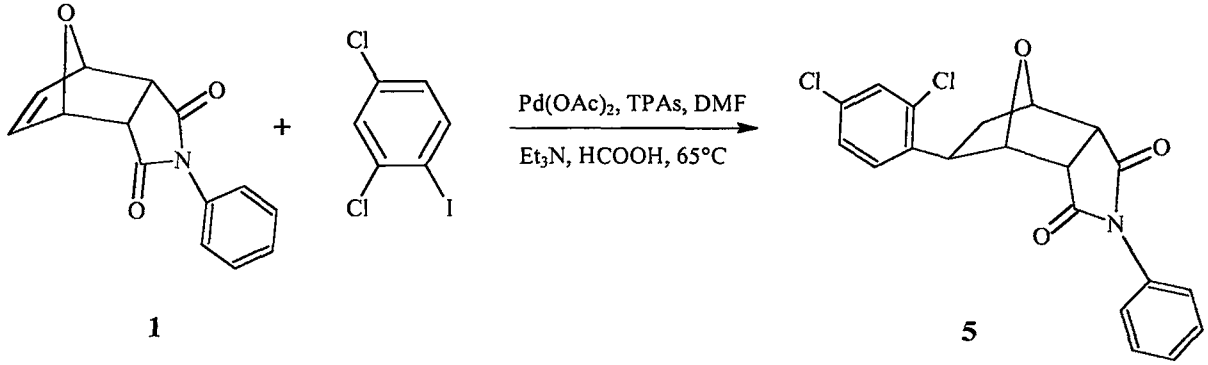


Şekil 8.24 Bileşik 4'ün HETCOR spektrumu



Şekil 8.25 Bileşik 4'ün MS spektrumu

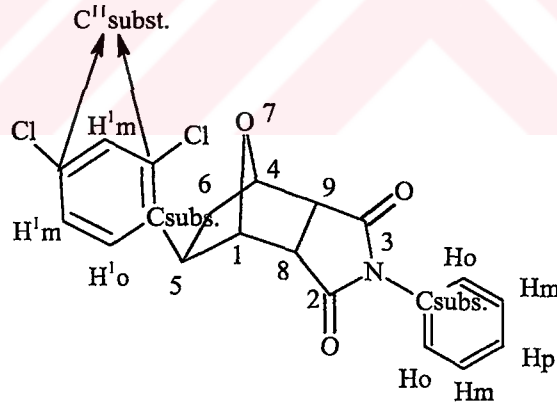
8.4.4 N-Fenil-5-(2,4-diklorofenil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 5, C₂₀H₁₅Cl₂NO₃)



Bileşik 5, Bileşik 1'in 1-iyodo-2,4-diklorobenzen ile genel yöntemde belirtildiği şekilde reaksiyona uğratılması ile elde edildi. 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. 170.2°C; R_f= 0.64; verim %56.

8.4.4.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

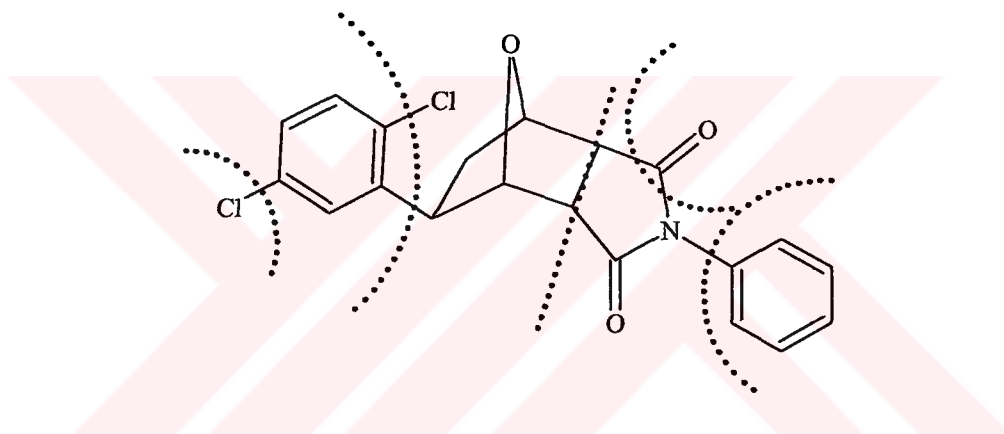


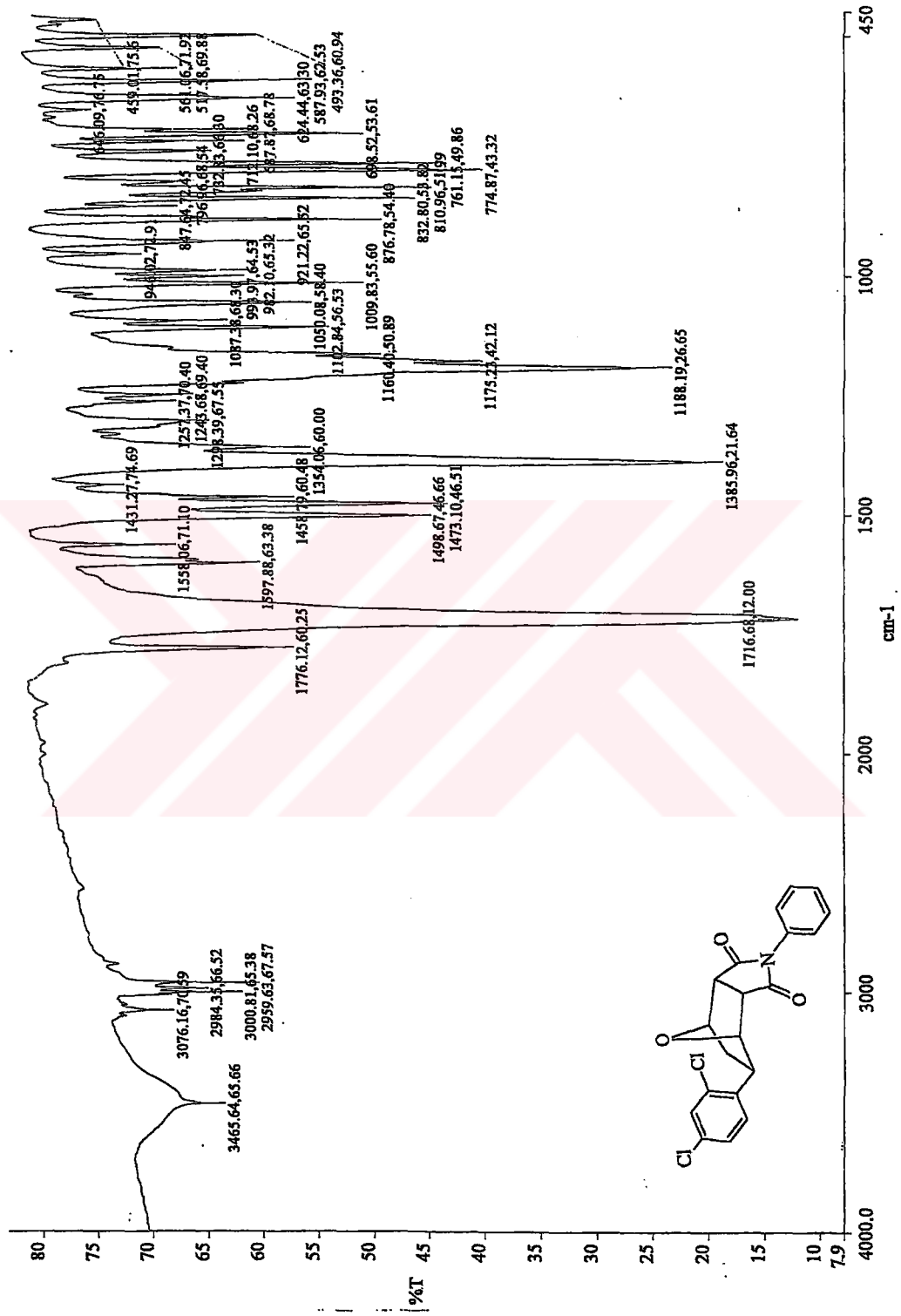
IR (KBr) : $\nu = 3076-3000$ (aromatik =C-H gerilimleri), $2984-2959$ (alifatik C-H gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1597 (aromatik, C=C gerilimi) $1498, 1473$ ve 1458 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1385 (C-N salınımı), 1188 (C-O gergin halka gerilimi), $1298-1243$ (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 946 ve 921 (1,2,4-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri), 698 ve 687 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.852-1.910 (m, 1H, H₆-endo), 2.361-2.416 (dd, 1H, H₆-ekzo), 3.277-2.295 (dd, 2H, H₈ ve H₉), 3.598-3.633 (dd, 1H, H₅-endo), 5.002 (s, 1H, H₁), 5.163-5.176 (d, 1H, H₄), 7.303-7.326 (m, 2H, H¹m), 7.286-7.260 (dd, 1H, H¹o), 7.494-7.540 (m, 2H, Hm), 7.450-7.467 (m, 1H, Hp), 7.424-7.438 (m, 2H, Ho) ppm.

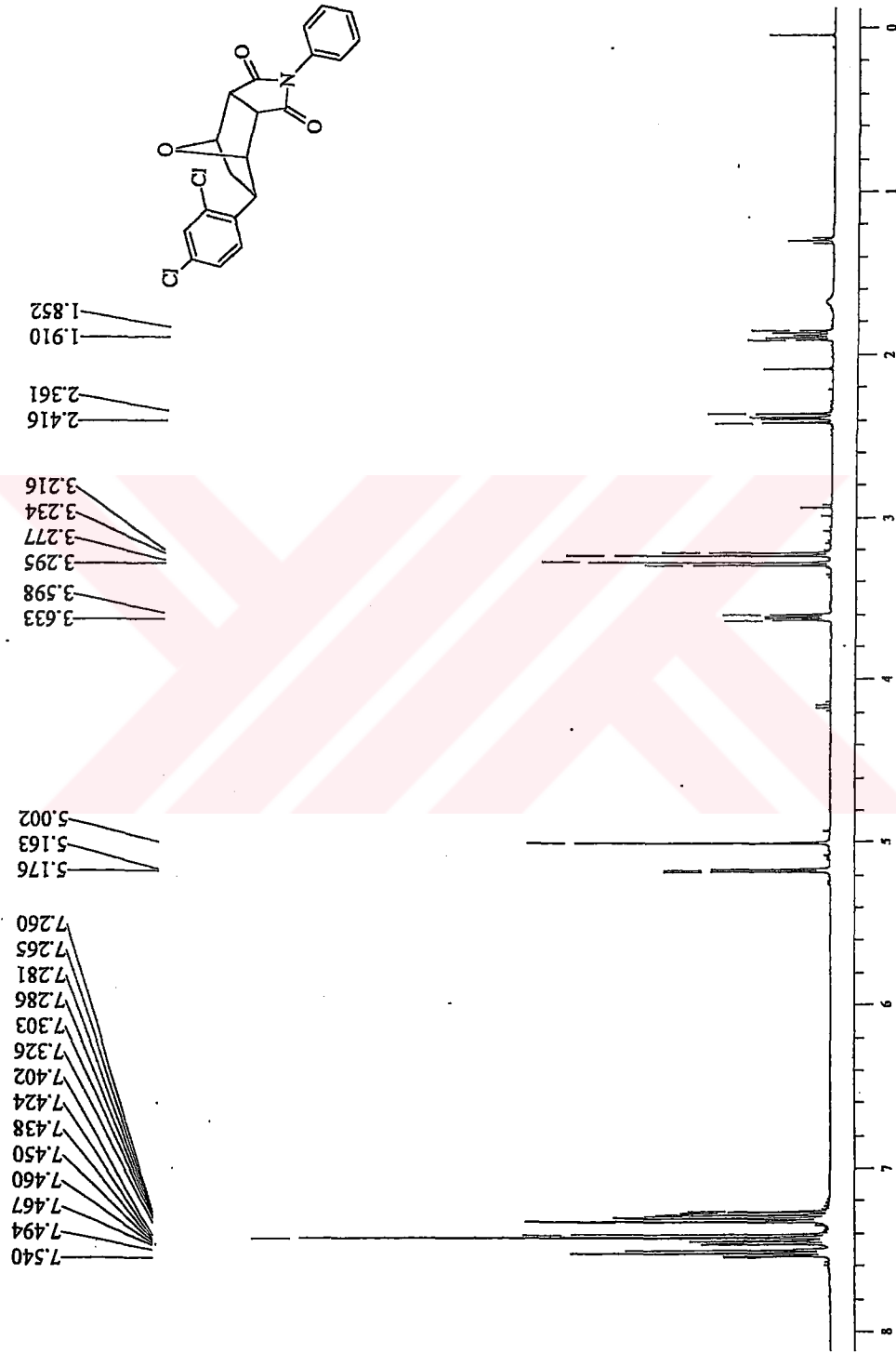
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 39.655 (-, C₆), 43.053 (+, C₅), 50.163 (+, C₈), 50.455 (+, C₉), 80.101 (+, C₄), 84.459 (+, C₁), 126.910-128.200 (+, C¹o, C¹m), 129.558(+, Cm), 129.483 (+, Cp), 129.353 (+, Co), 132.092 (o, C¹subst.), 133.473 (o, Csubst.), 134.202-140.266 (o, C¹¹subst.), 176.112 (o, C=O), 176.126 (o, C=O) ppm.

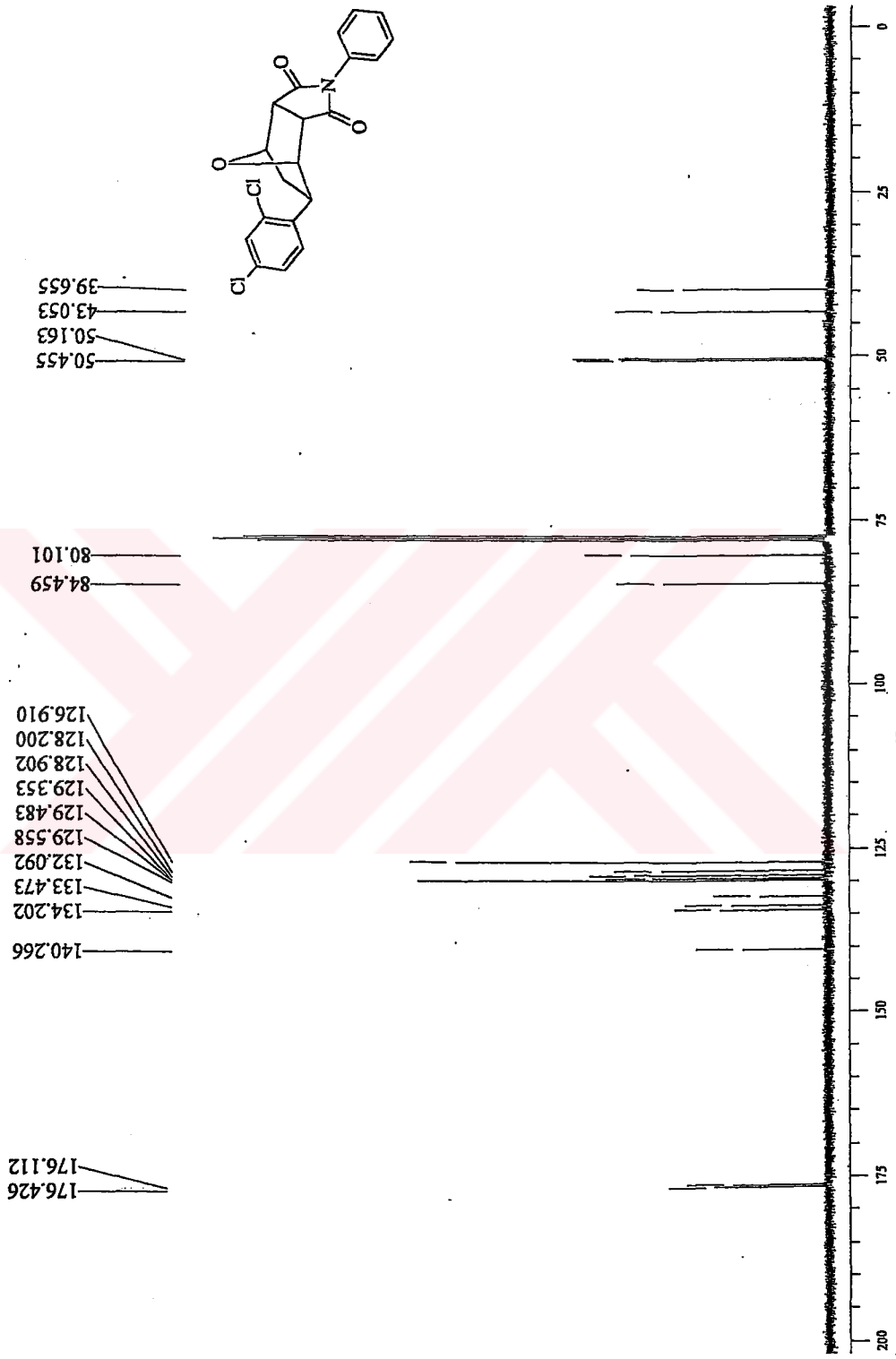
GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 388 (M⁺, 5), 353, (M⁺-Cl, 100), 325 (M⁺-28, CO, 30), 175 (N-Fenilmaleimid, 35), 191 (C₁₄H₉N⁺, 27), 151 (C₆H₄Cl₂⁺, 20), 103 (C₆H₄Cl⁺, 17), 77 (C₆H₅⁺, 15).

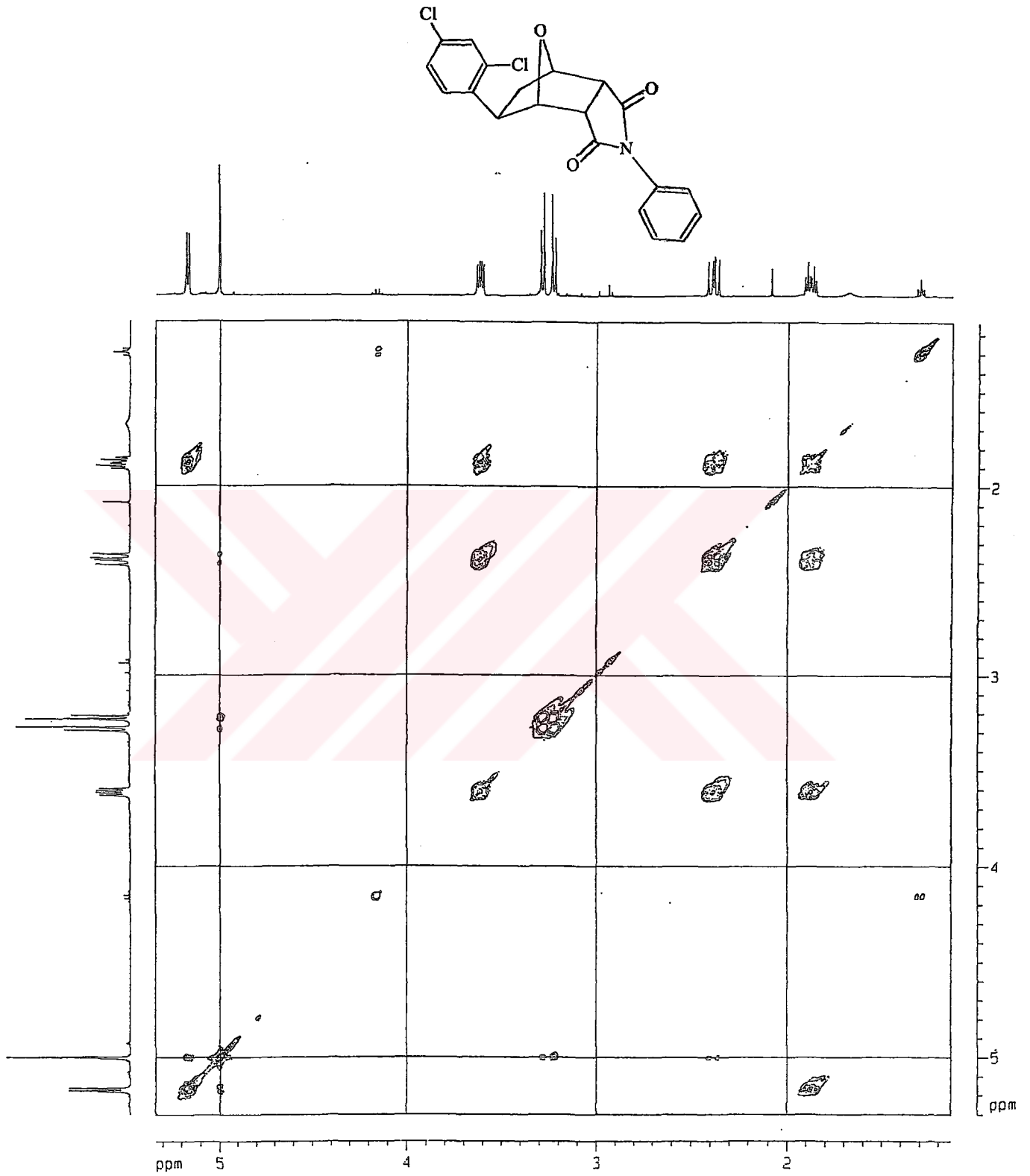




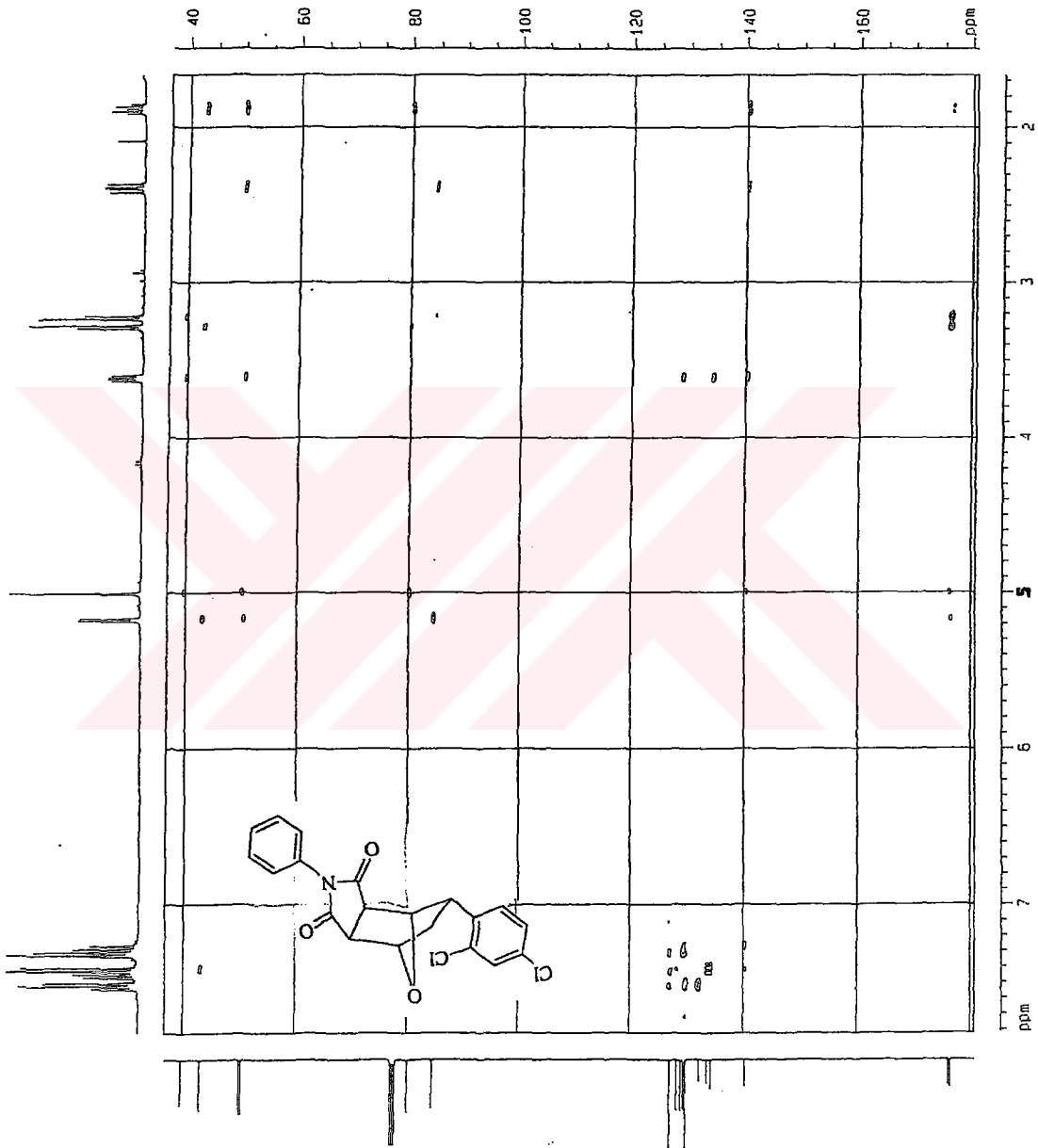
Şekil 8.26 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.27 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

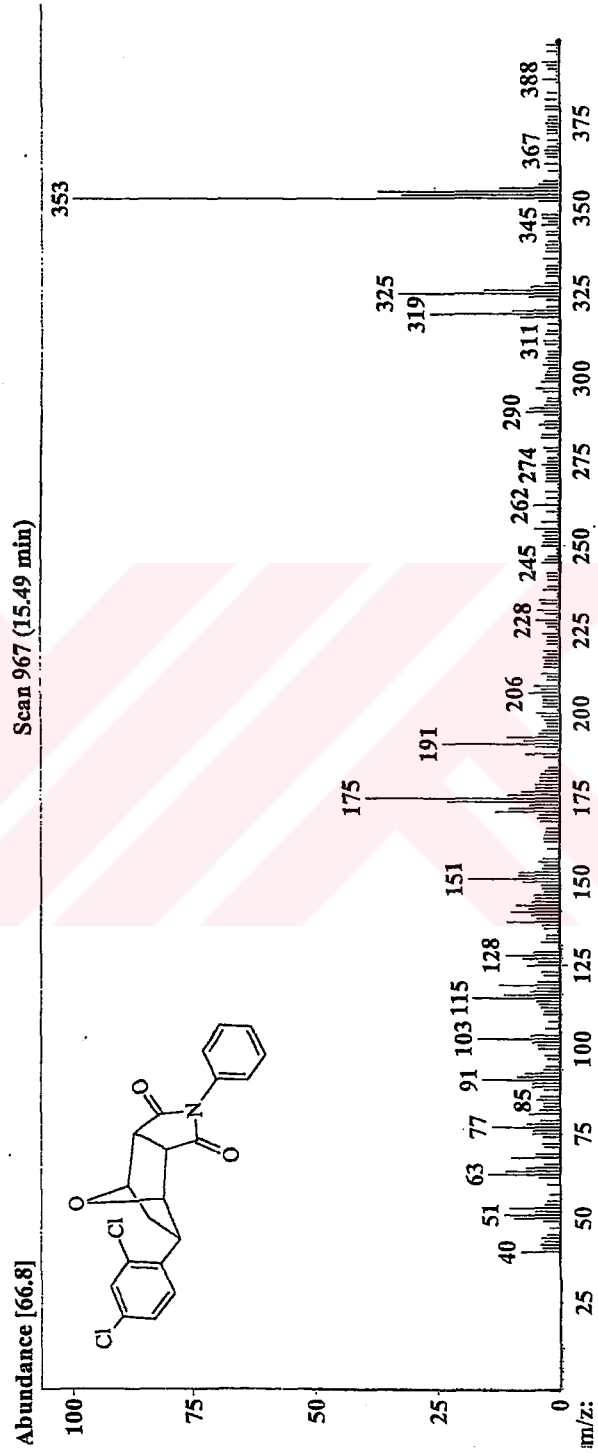
Şekil 8.28 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.29 Bileşik 5'in COSY spektrumu



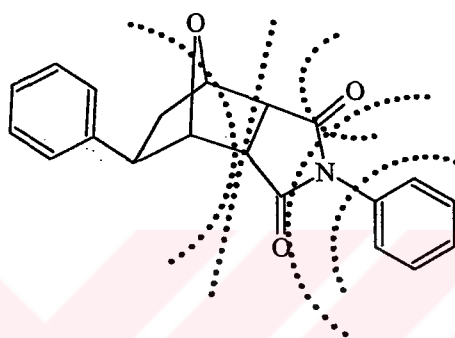
Şekil 8.30 Bileşik 5'in HETCOR spektrumu

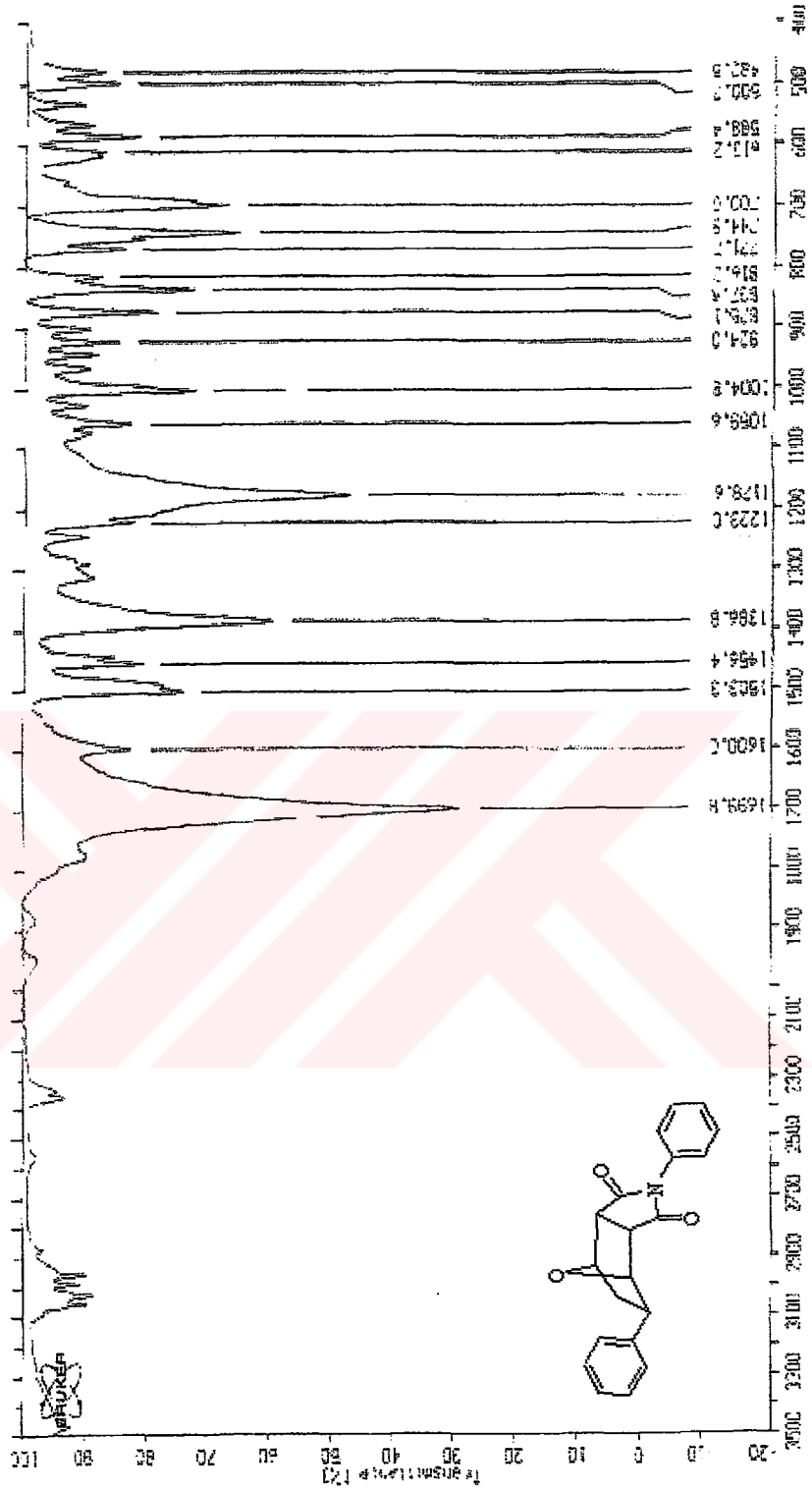


Şekil 8.31 Bileşik 5'in MS spektrumu

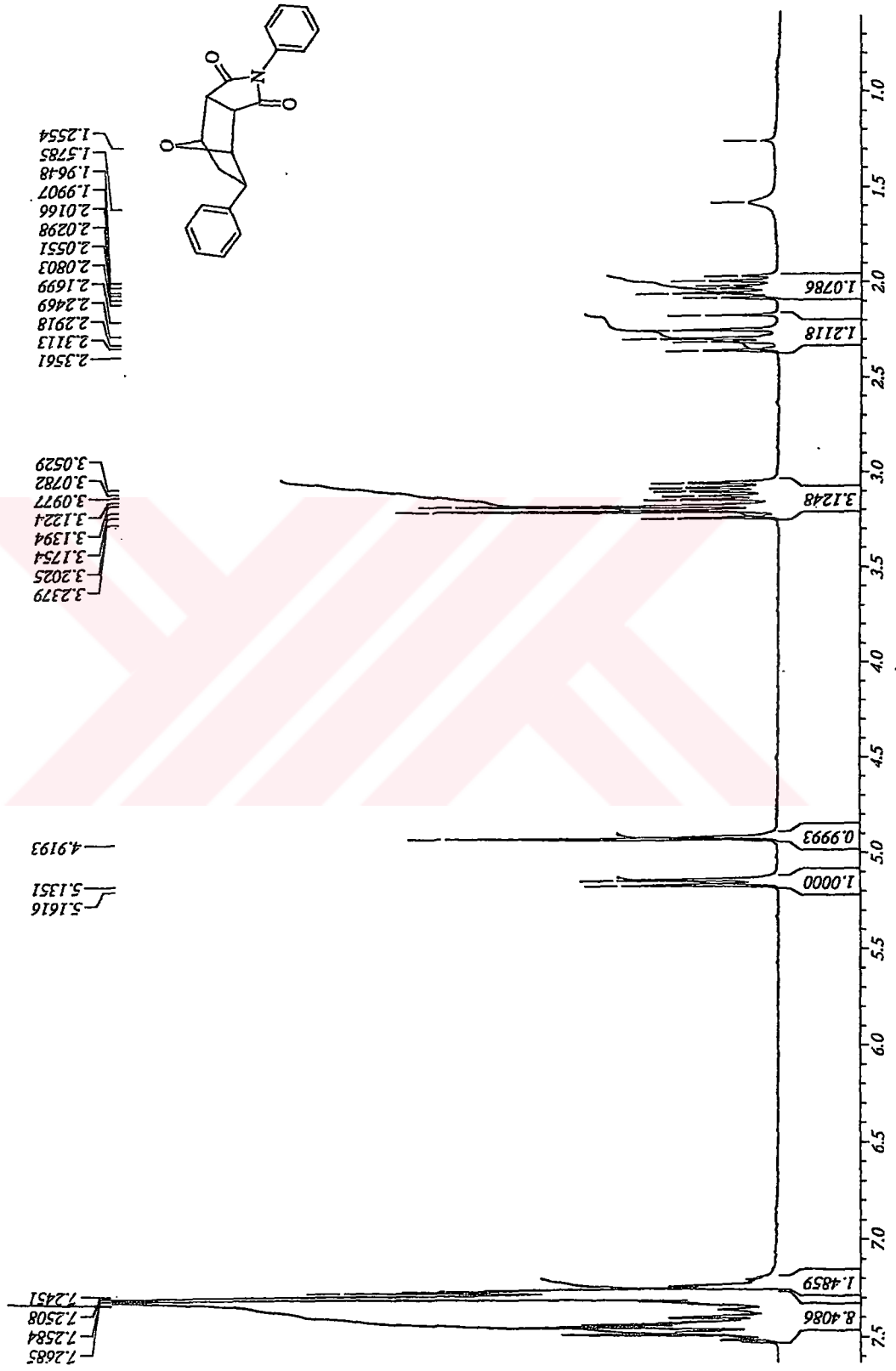
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 40 (-, C_6), 47.399 (+, C_5), 49.791 (+, C_8), 50.176 (+, C_9), 79.618 (+, C_4), 85.261 (+, C_1), 127.130-126.483 (+, C^{o} , C^{m} , C^{p}), 129.209-128.700 (+, C_o , C_m , C_p), 131.725 (o, $\text{C}^{\text{subst.}}$), 143.992 (o, $\text{C}_\text{subst.}$), 176.197 (o, $\text{C}=\text{O}$), 175.899 (o, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 319 (M^+ , 100), 290 (M^+-28 , CO, 18), 174 (N-Fenilmaleimid, 47), 128 ($\text{C}_{10}\text{H}_8^+$, 35), 117 (C_9H_8^+ , 75), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 50), 77 (C_6H_5^+ , 30).





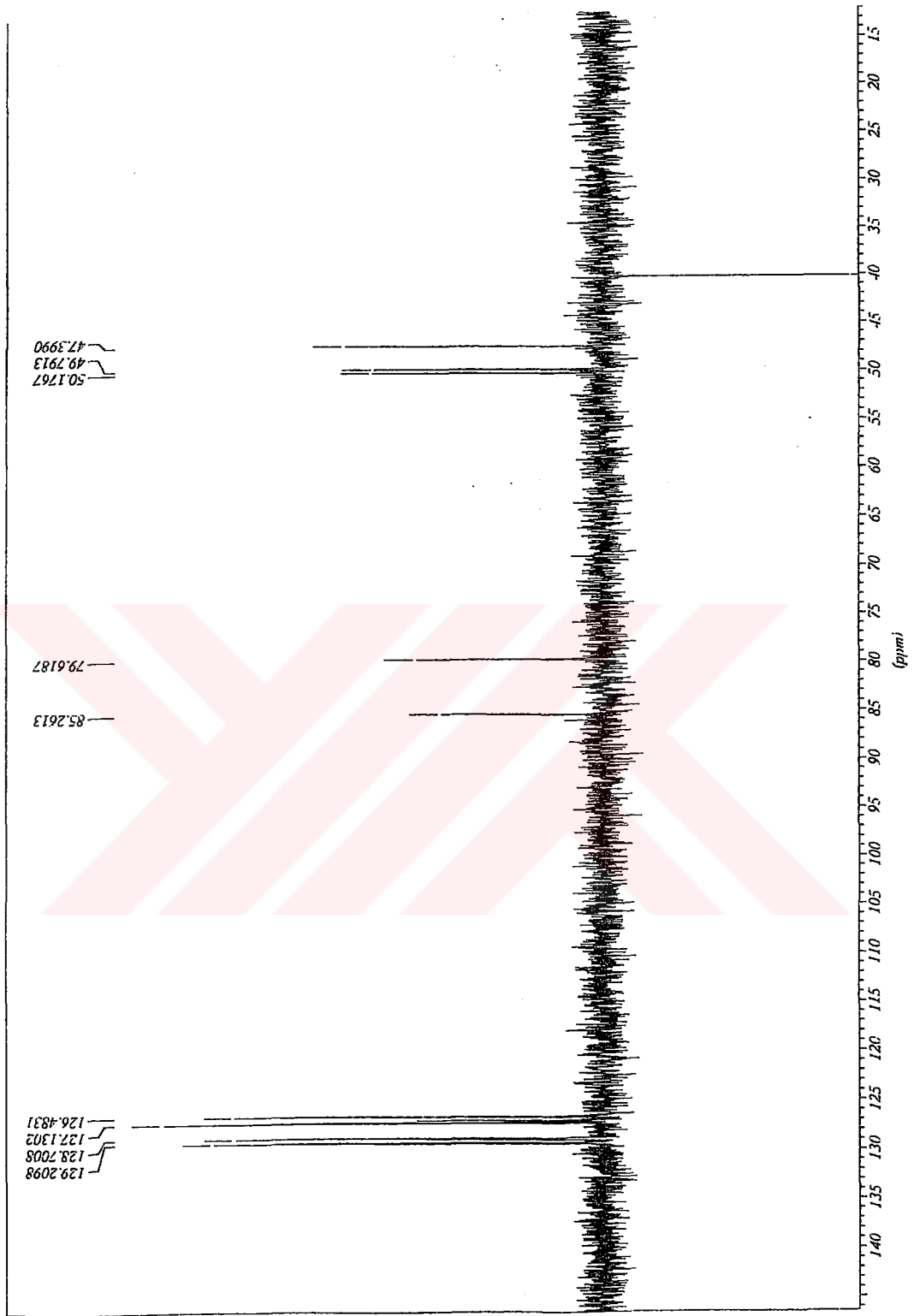
Şekil 8.32 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)



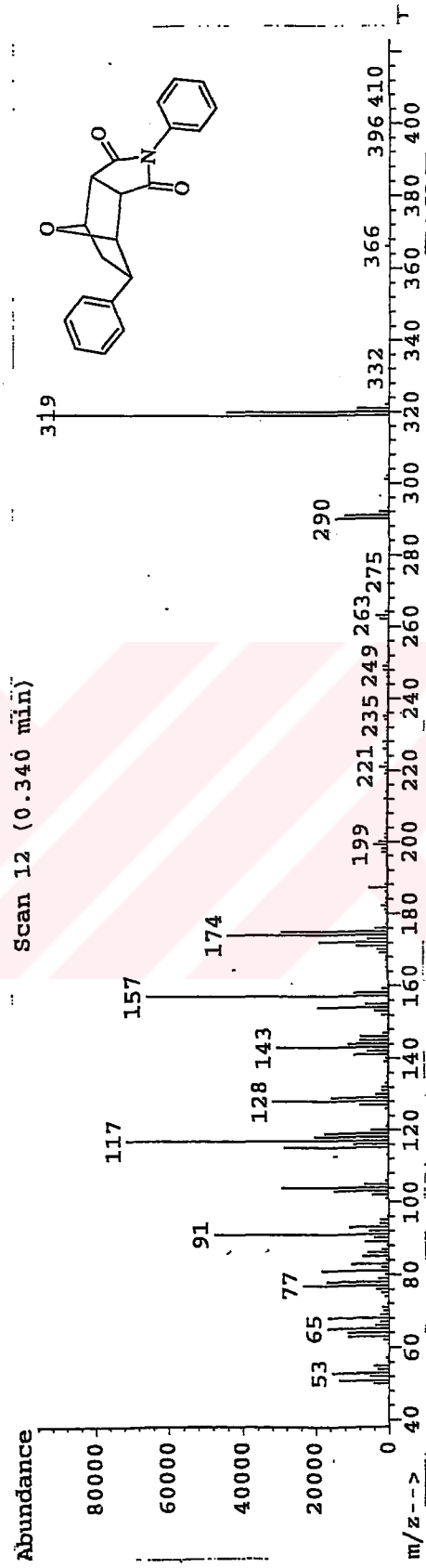
Şekil 8.33 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.34 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

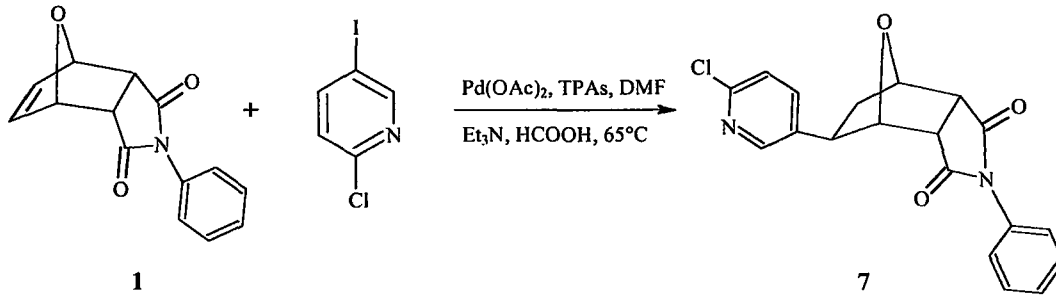


Şekil 8.35 Bileşik 6'nin DEPT spektrumu



Şekil 8.36 Bileşik 6'nın MS spektrumu

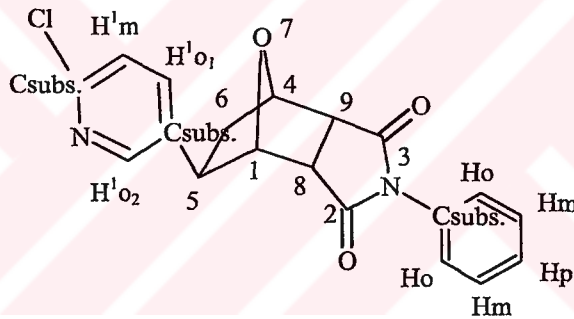
8.4.6 N-Fenil-5-(6-kloro-3-piridinil)-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 7, C₁₉H₁₅ClN₂O₃)



Bileşik 7, Bileşik 1 ve 3-iyodo-6-kloropiridinden, 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; R_f= 0.32; verim % 97.

8.4.6.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

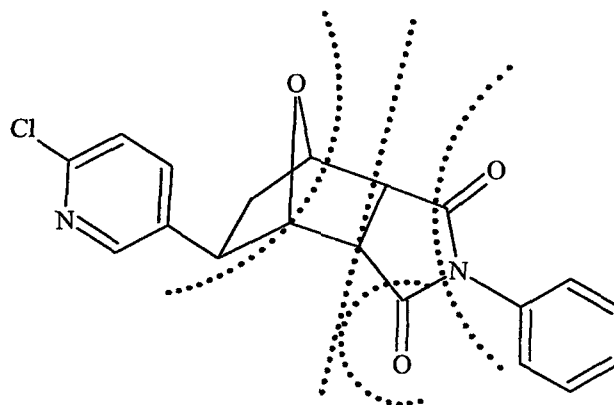


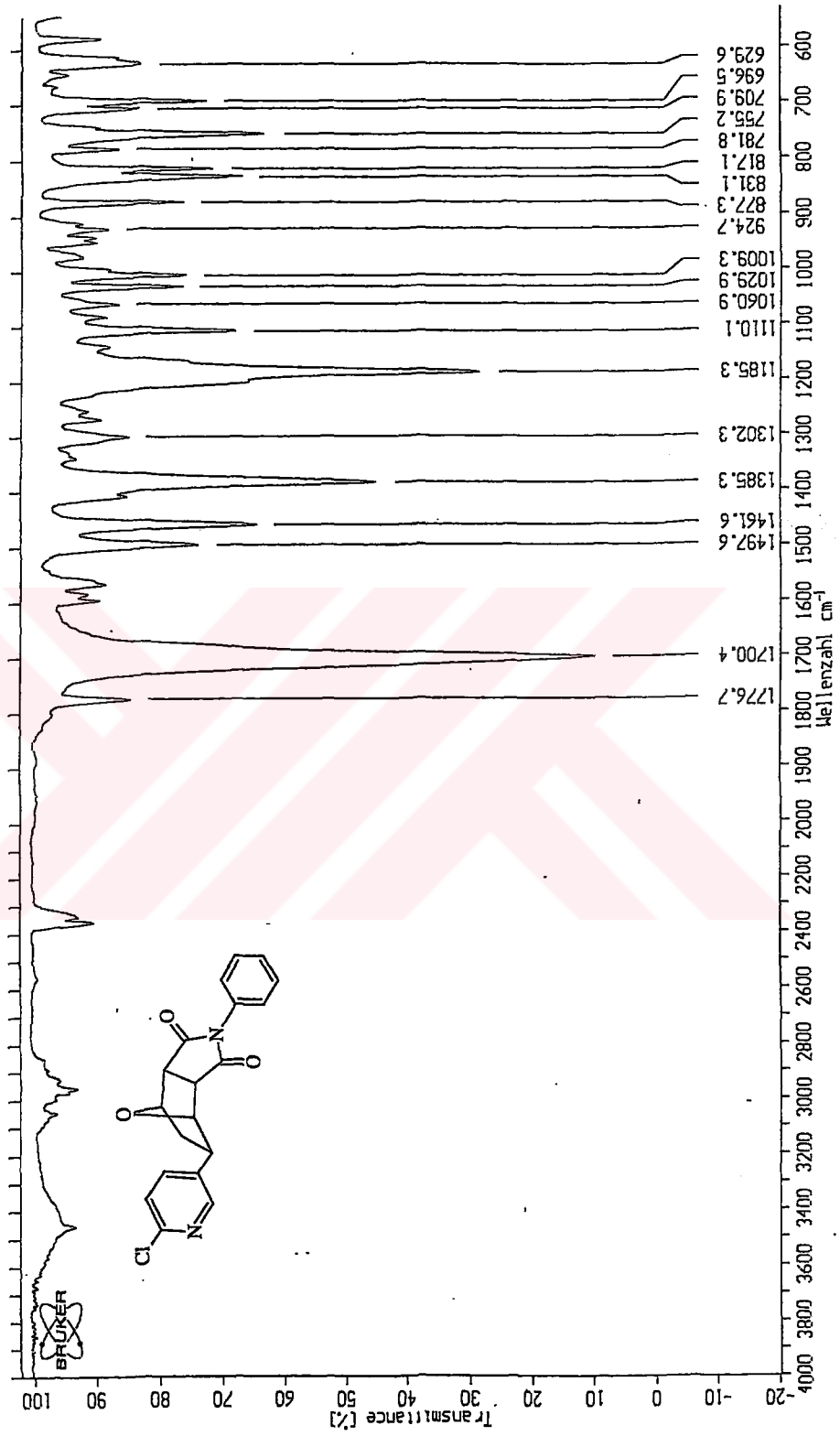
IR (KBr) : $\nu = 3010$ (aromatik =C-H gerilimi), 2950 (alifatik C-H gerilimi), 1700 (C=O gerilimi), 1497 (aromatik, C=C gerilimi), 1461 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi), 1385 (C-N salınımı), 1185 (C-O gergin halka gerilimi), 1223 (aromatik düzlem içi C-H eğilimi), 877 (1,4-disubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H gerilimi), 709 ve 696 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.898-1.963$ (m, 1H, H₆-endo), $2.298-2.408$ (dd, 1H, H₆-ekzo), $3.259-3.200$ (dd, 3H, H₅-endo, H₈, H₉), 4.876 (s, 1H, H₄), $5.169-5.195$ (d, 1H, H₁), $8.277-8.288$ (d, 1H, H¹m), 7.262 (d, 1H, H¹o₁), $7.626-7.668$ (dd, 1H, H¹o₂), $7.485-7.668$ (m, 3H, Ho ve Hp), $7.447-7.435$ (m, 2H, Hm) ppm.

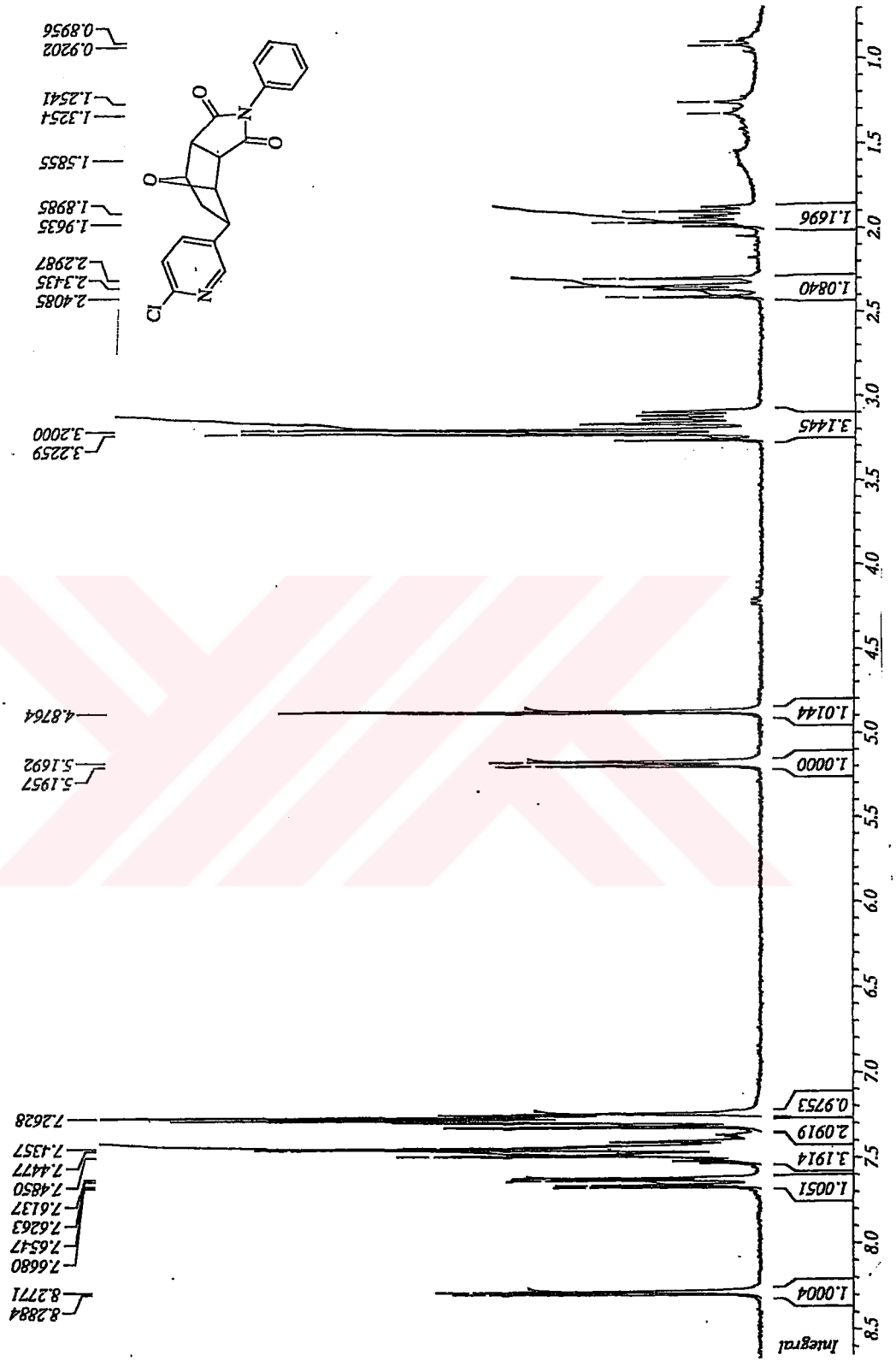
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 40.120 (-, C_6), 44.141 (+, C_5), 49.631 (+, C_8), 49.885 (+, C_9), 79.516 (+, C_4), 84.803 (+, C_1), 148.530 (+, C^1m), 124.548 (+, C^1o_2), 131.565 (+, C^1o_1), 128.940-129.246 (+, Co ve Cp), 126.410 (+, Cm), 138.451 (o, $\text{C}^1\text{subst.}$), 131.317 (o, Csubst.), 150.2315 (o, $\text{C}^1\text{subst.}$), 175.412 (o, C=O), 175.696 (o, C=O) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 354 (M^+ , 80), 325 (M^+-28 , CO, 20), 139 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}^+$, 17), 119 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2^+$, 22), 117 (C_9H_8^+ , 17), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 22), 68 ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$, 22).

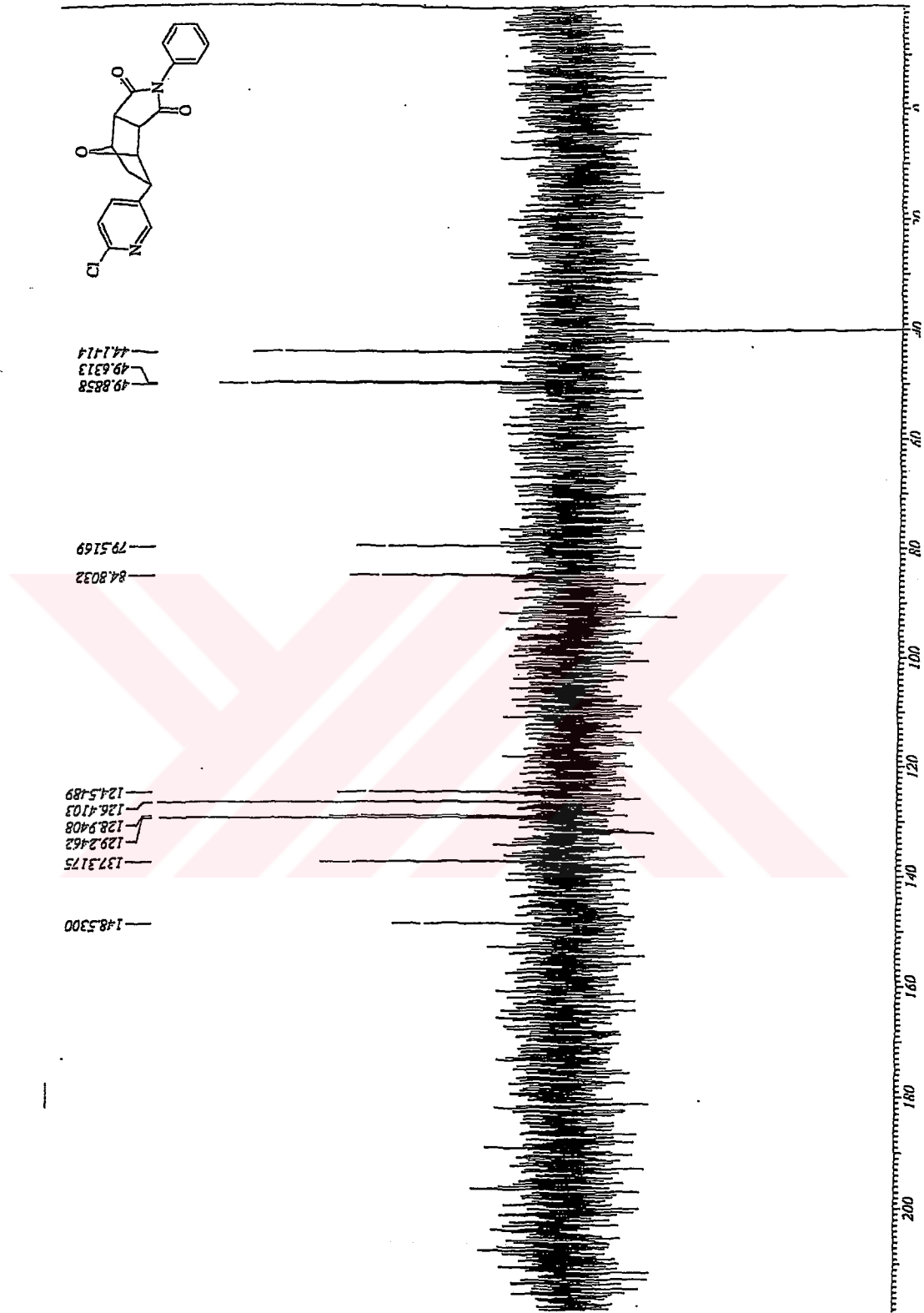




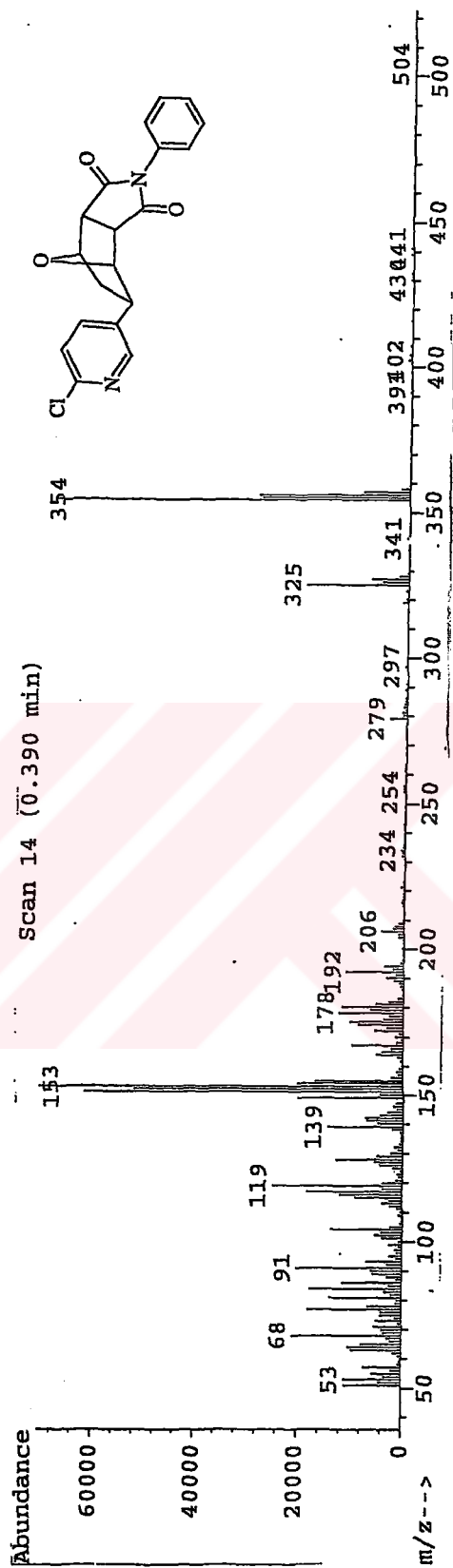
Şekil 8.37 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 8.38 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.39 Bileşik 7'nin APT spektrumu



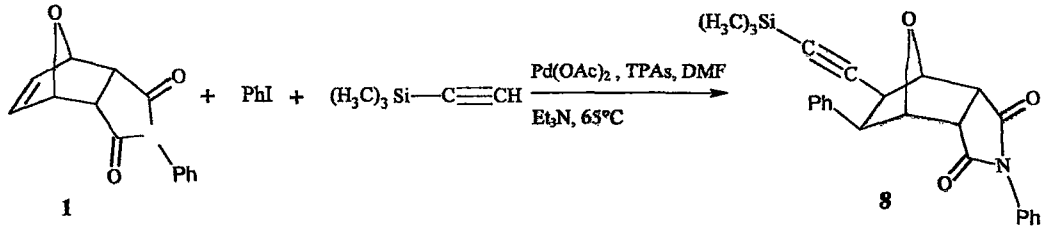
Şekil 8.40 Bileşik 7'nin MS spektrumu

2.5 Domino Heck Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Reaksiyon 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 hetaryl halojenür (1.5 mmol), trimetilsilylasetilen (3 mmol) ve trietilamin (Et_3N 0.48 mL, 3.50 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanuncaya 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-heksan/etil asetat karışımları kullanılarak kolon kromatografisi ile izole edildi.

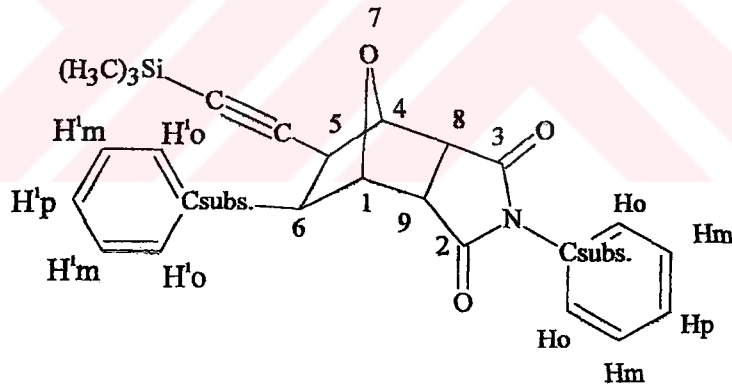
8.5.1 5-Trimetilsilliletinil-6,10-difenil-7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dikarboksimid Bileşinin Hazırlanması (Bileşik 8, C₂₅H₂₅NO₃Si)



Domino Heck reaksiyon yönteminde belirtildiği şekilde; Bileşik 8, Bileşik 1 ile iyodobenzen 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 = 0.178; verim %48.

8.5.1.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

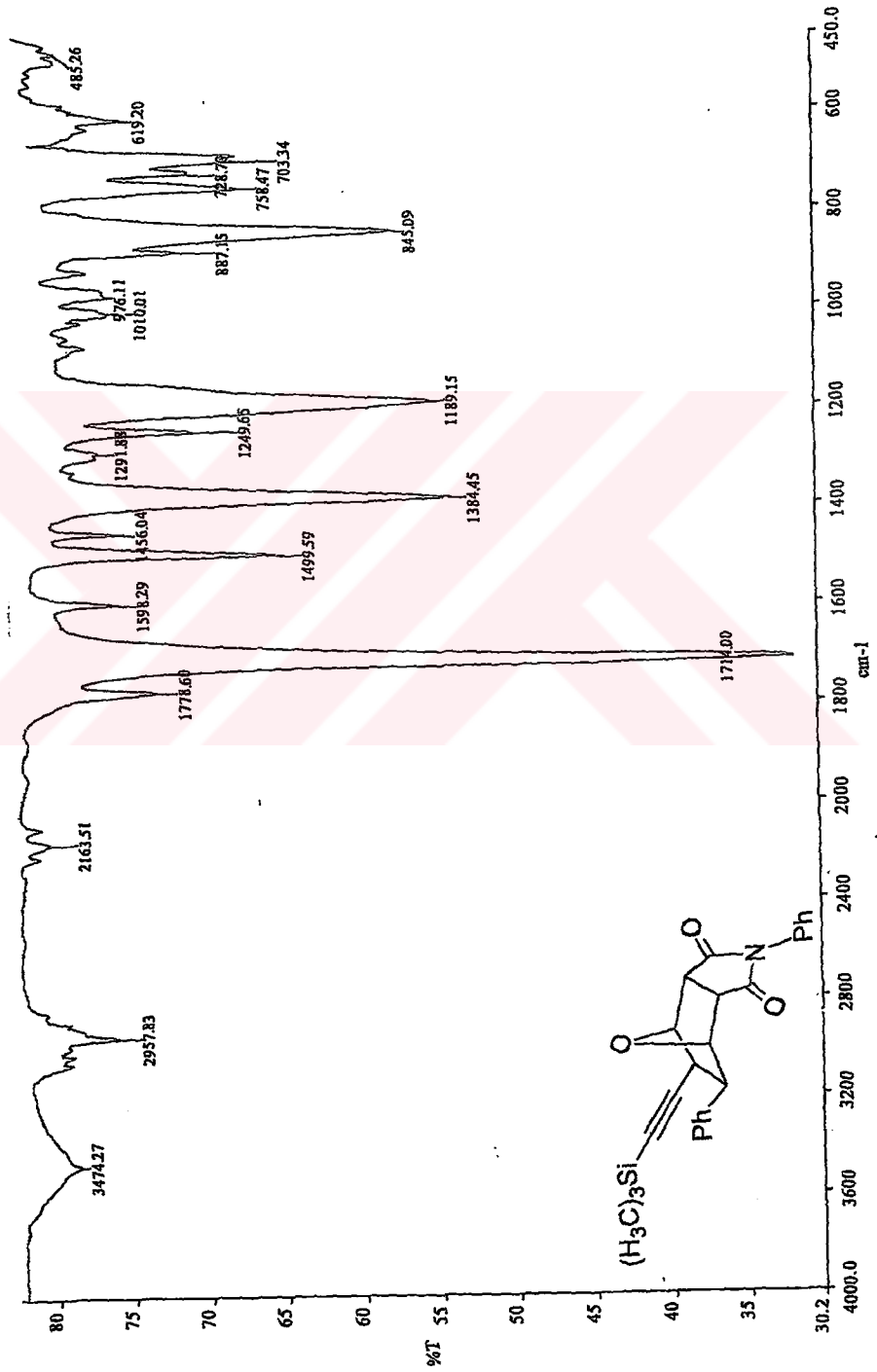


IR (KBr) : ν = 3000 (aromatik =C-H gerilimi), 2957 (alifatik C-H gerilimi), 2163 (C≡C gerilimi), 1714 (C=O gerilmesi), 1598 (aromatik, C=C gerilimi), 1499 ve 1456 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1384 (C-N salınımı), 1249 (C-Si-C gerilimi), 1189 (C-O gergin halka gerilimi), 728 ve 703 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

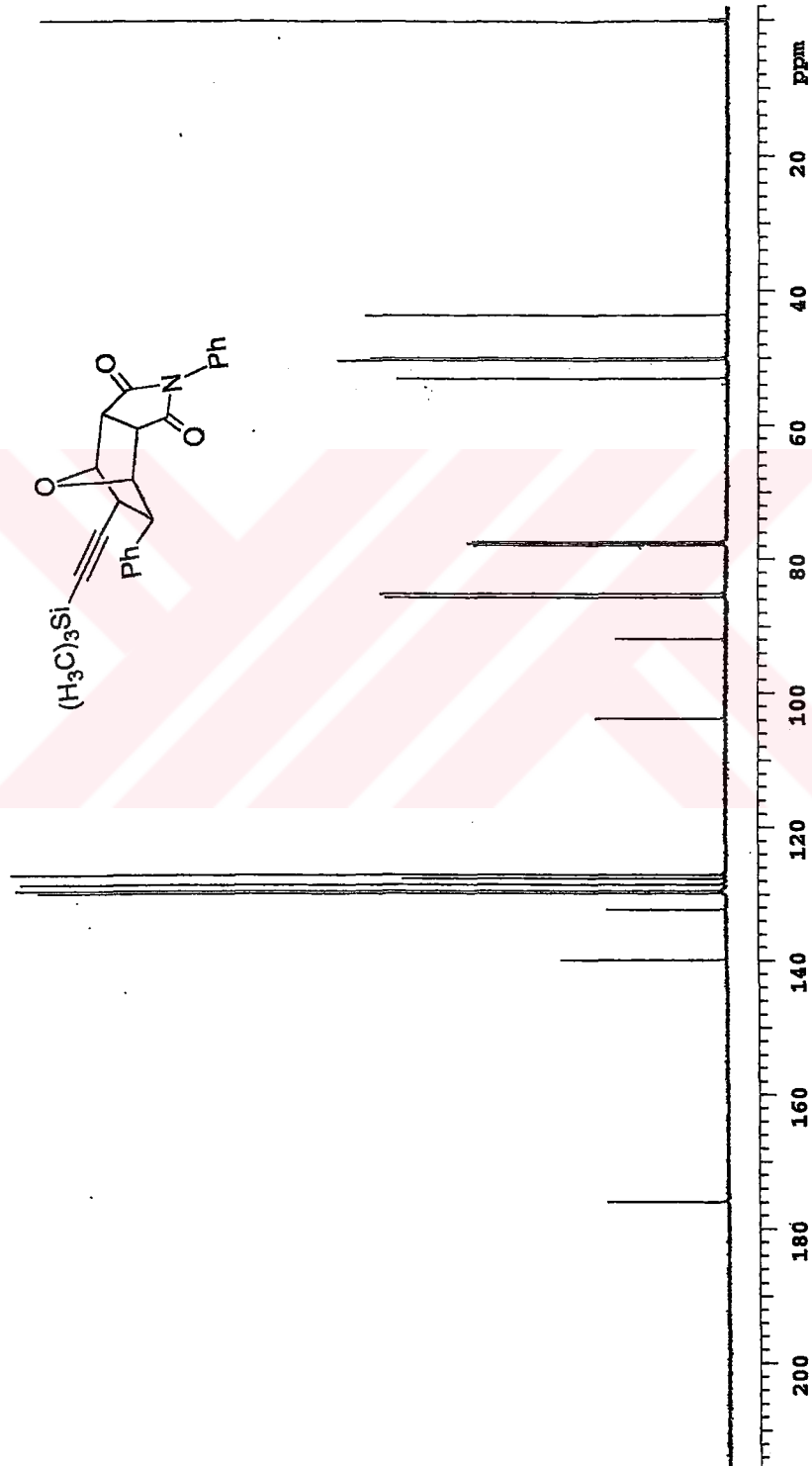
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.002 (s, 9H, CH₃), 1.166 (s, 1H, H_{5-endo}), 3.324 (s, 1H, H_{6-endo}), 3.416-3.468 (dd, 2H, H₈-H₉), 5.227-5.237 (m, 2H, H₁-H₄), 7.569-7.610 (m, 3H, Ho

ve Hp), 7.524-7.536 (m, 2H, Hm), 7.411-7.418 (m, 2H, H¹m), 7.378-7.382 (m, 2H, H¹o), 7.395-7.393 (m, 1H, H¹p) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : δ= 0.00 (+, CH₃), 43.562 (+, C₅), 52.958 (+, C₆), 49.88 (+, C₈), 50.23 (+, C₉), 85.058 (+, C₄), 85.627 (+, C₁), 103.720 (o, C≡C), 126.955-128.402 (+, C¹o, C¹p ve C¹m), 129.353-129.739 (+, Co, Cp, Cm), 132.216 (o, C¹subst.), 139.856 (o, Csubst.), 175.753 (o, C=O), 175.885 (o, C=O) ppm.

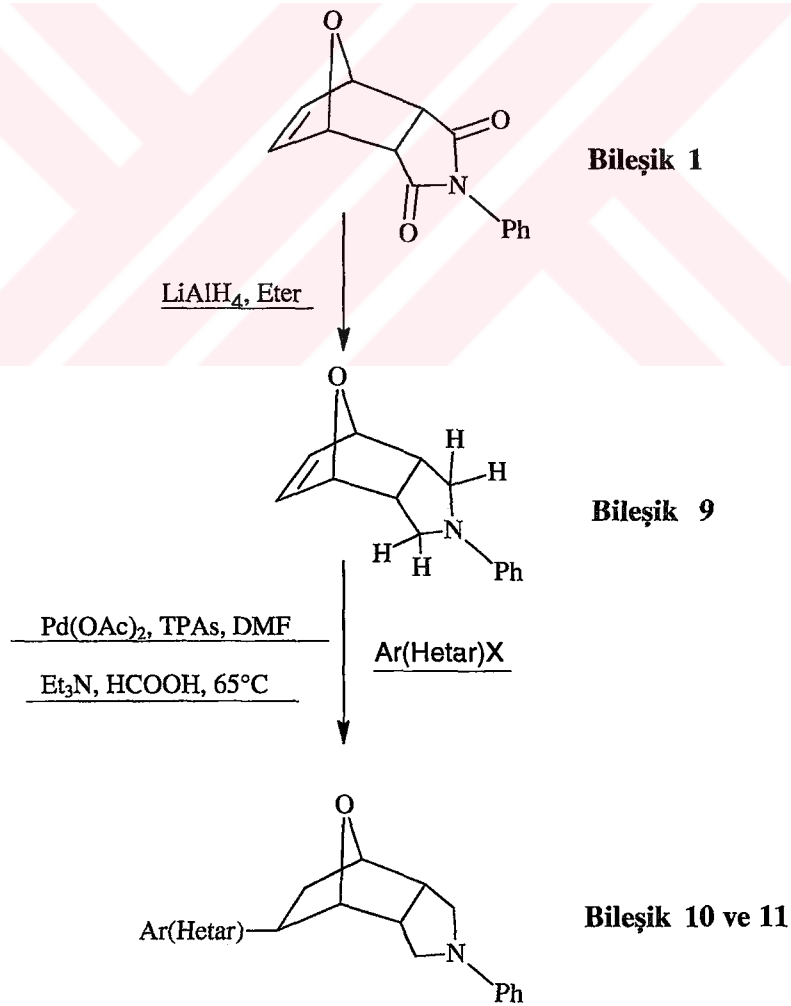


Şekil 8.41 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

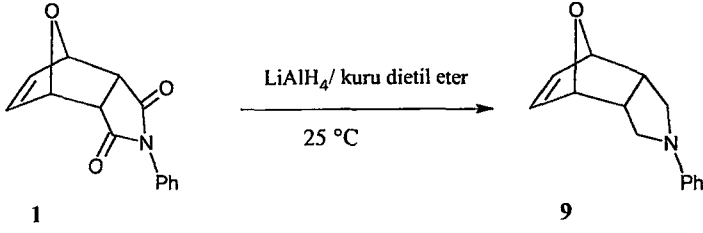


8.6 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan N-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin İndirgenmesi

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-oksabisiklo[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).



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

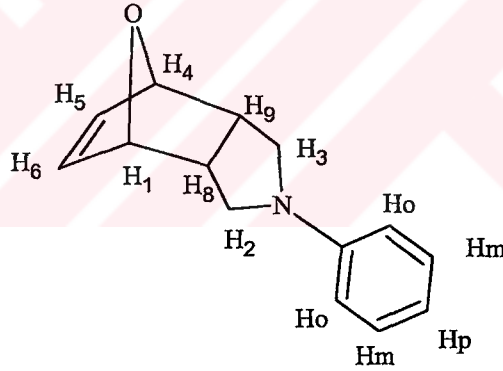


Bileşik 1'in genel yöntemde belirtildiği şekilde (sayfa 120) LiAlH₄ ile reaksiyona sokulması ile Bileşik 9 elde edildi. Çözücü karışımı olarak n-hekzan/etil asetat (1:2) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

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

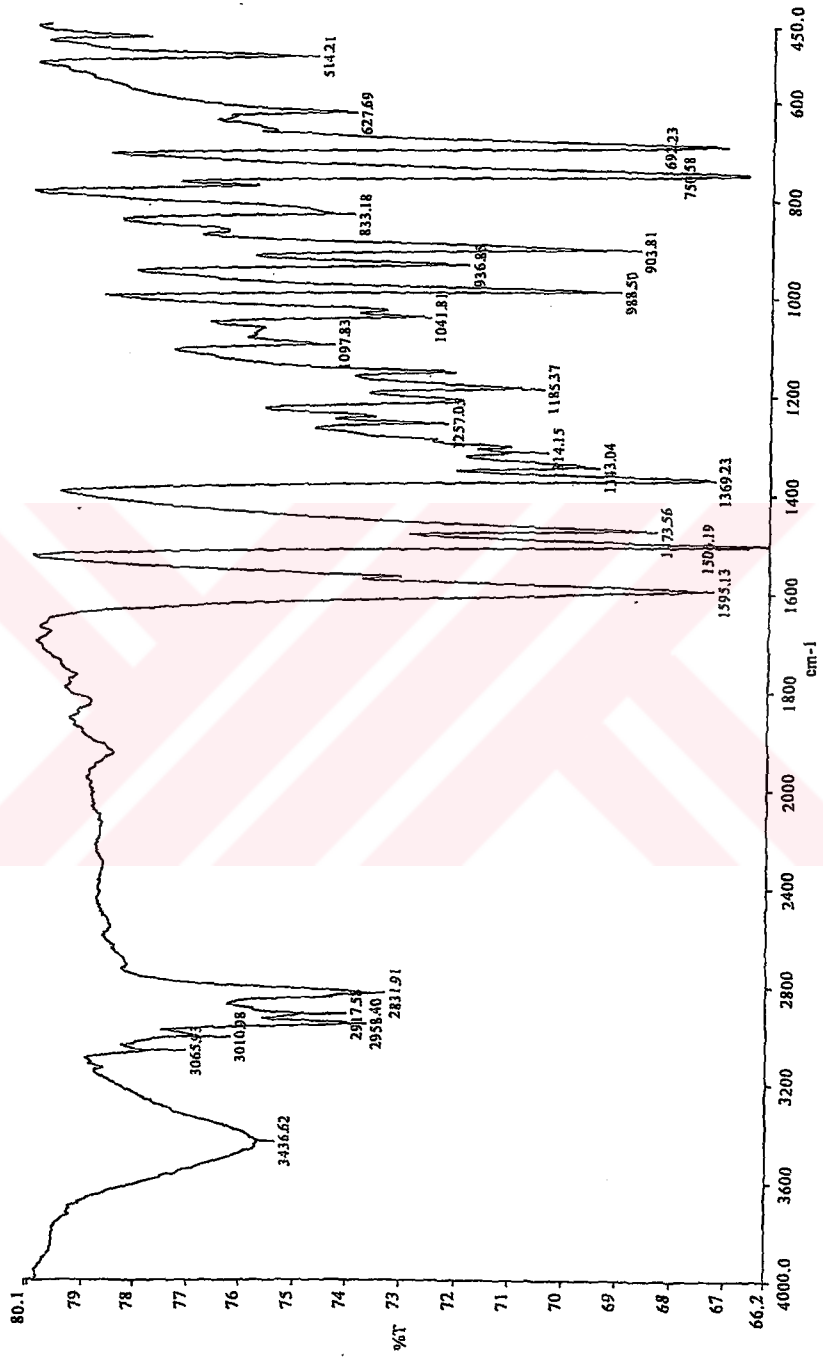
(Anderson vd., 1985; en.121° C , verim %71)

8.6.1.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri



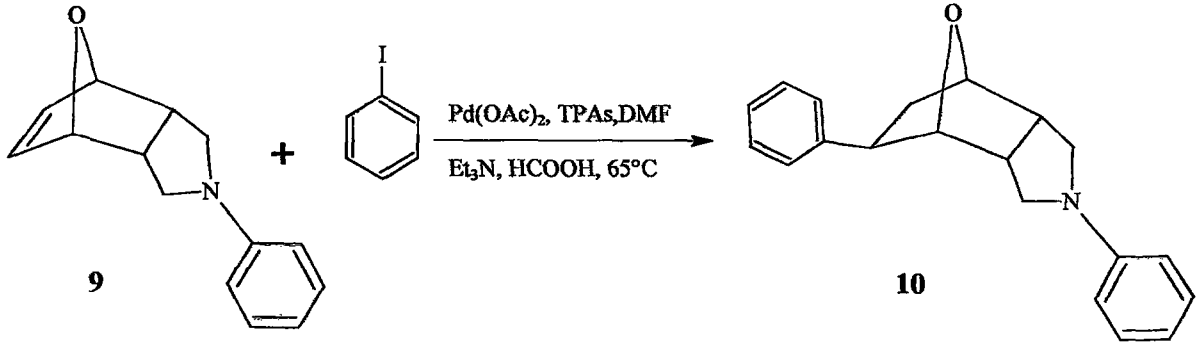
IR (KBr) : $\nu =$ 2957 (aromatik =C-H gerilmesi), 2833 (alifatik C-H gerilmesi), 1597 (aromatik C=C gerilmesi), 1473 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi), 1369 (C-N salınımı), 1185 (C-O gergin halka gerilimi), 1257 ve 1213 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 751-692 (monosubstitue aromatik halka düzlem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

¹H NMR : $\delta =$ 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, Ho, Hp) ppm (Anderson vd., 1985).



Şekil 8.44 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)

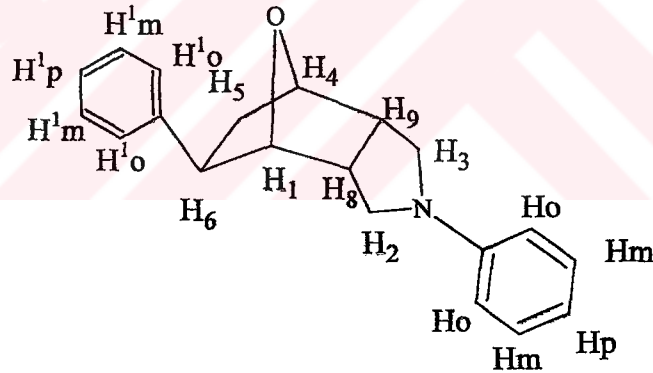
8.6.2 1,5-Difenil-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiminin Hazırlanması (Bileşik 10, C₂₀H₂₁NO)



Bileşik 10, Bileşik 9 ve iyodobenzenin, hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yöntemlerinde (sayfa 68) belirtildiği şekilde hazırlandı. TLC kontrolü ile n-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımının kolon kromatografisi için uygun olduğu belirlendi ve madde saflaştırıldı.

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

8.6.2.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

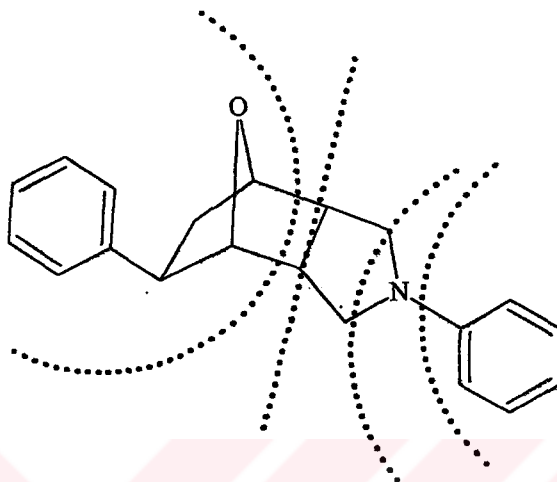


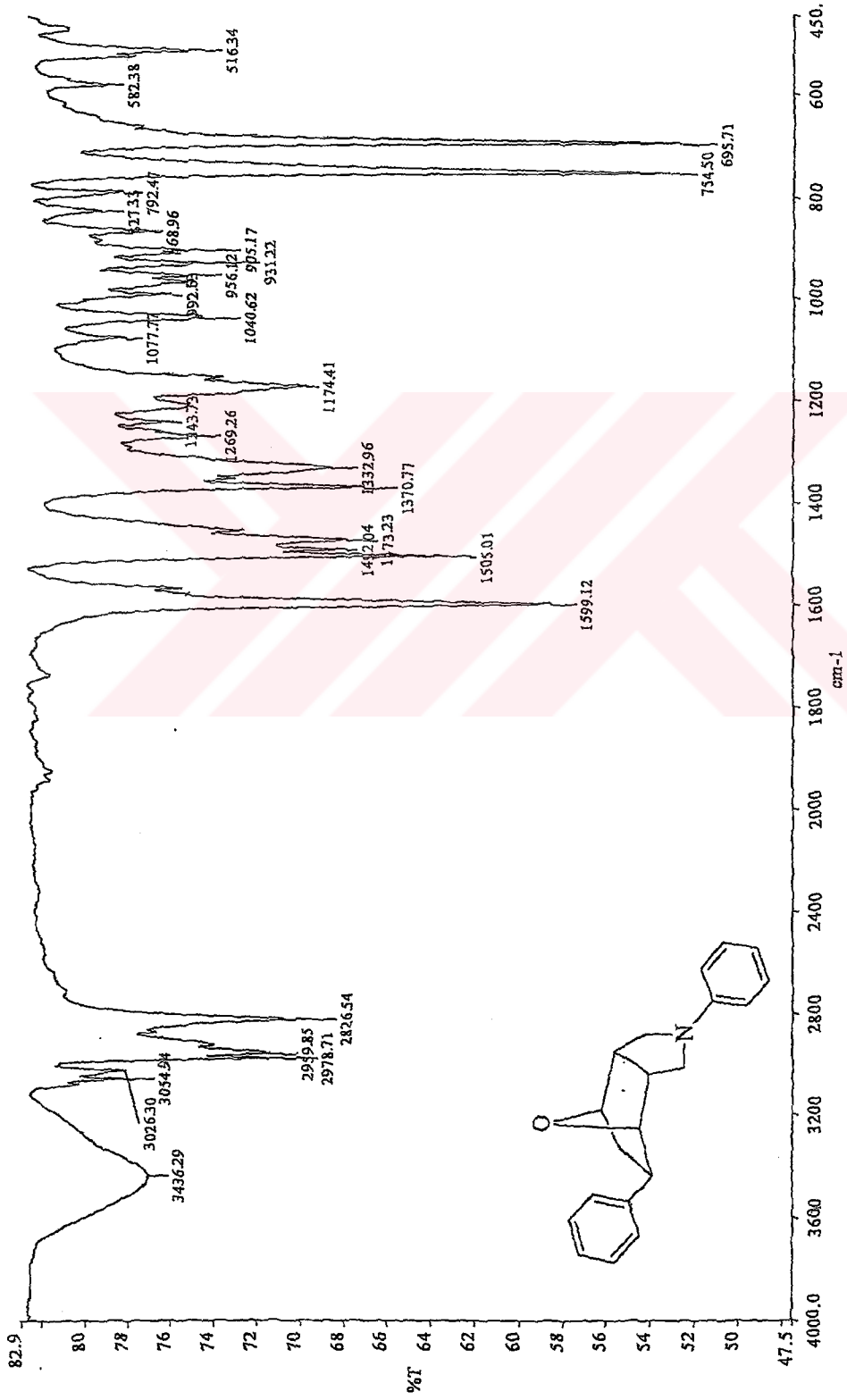
IR (KBr) : $\nu = 3026, 2978, 2960$ (aromatik =C-H gerilmeleri), 2826 (alifatik C-H gerilimi), 1599 (aromatik C=C gerilimi), 1492 ve 1473 (alifatik düzlem içi C-H gerilmeleri), 1370 (C-N salınımı), 1174 (C-O gergin halka gerilimi), 1243 ve 1208 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 754 ve 695 (monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : $\delta = 1.713-1.733$ (s, 1H, H₆-endo), $1.996-2.014$ (m, 1H, H₆-egzo), $2.629-2.646$ (m, 2H, H₈-H₉), $2.805-2.837$ (s, 1H, H₅-endo), $2.879-2.897$ (m, 2H, H₃), $3.573-3.624$ (m, 2H, H₂), 4.226 (s, 1H, H₄), $4.437-4.448$ (m, 1H, H₁), $6.528-6.545$ (m, 2H, Ho), $6.629-6.644$ (m, 1H, Hp), $7.106-7.111$ (m, 2H, Hm), $7.125-7.128$ (m, 2H, H¹m), $7.191-7.194$ (m, 2H, H¹o), $7.211-7.214$ (m, 1H, H¹p) ppm.

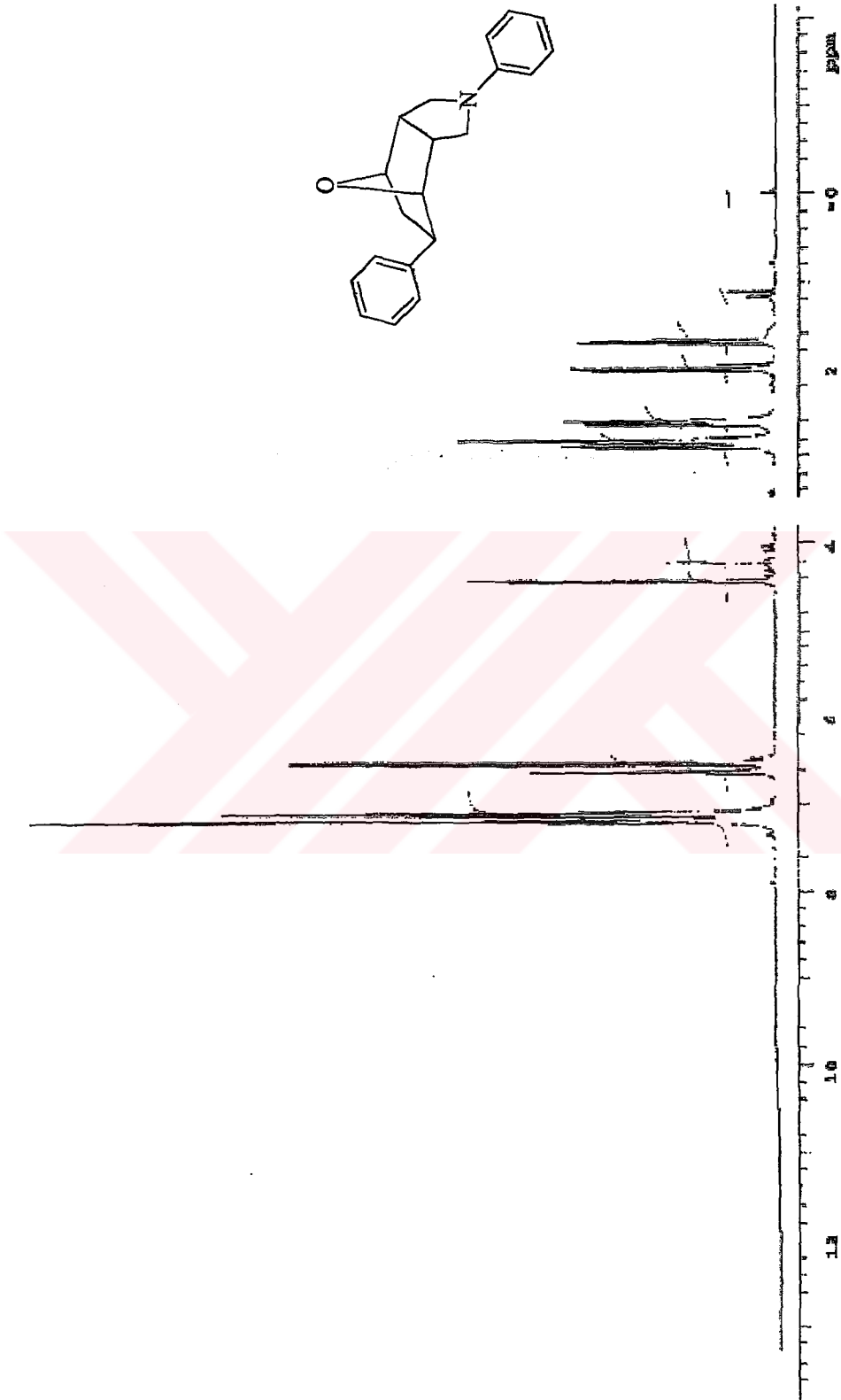
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 40.587 (-, C_6), 47.551 (+, C_5), 48.192 (+, C_8), 48.727 (+, C_9), 53.0854 (-, C_2), 54.075 (-, C_3), 81.175 (+, C_4), 87.230 (+, C_1), 113.378-117.211 (+, C^1m), 126.535 (+, C^1p), 127.535-128.760 (+, C^1o), 129.310-129.631 (+, C_o), 130.214 (+, C_p), 131.788-132.429 (+, C_m), 146.300 (o, $\text{C}^1\text{subst.}$), 148.671 (o, $\text{C}_\text{subst.}$) ppm.

GC-MS (EI, 70 eV) : m/z = 291 (M^+ , 100), 172 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{N}^+$, 17), 144 ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}^+$, 32), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$, 35), 77 (C_6H_5^+ , 30).

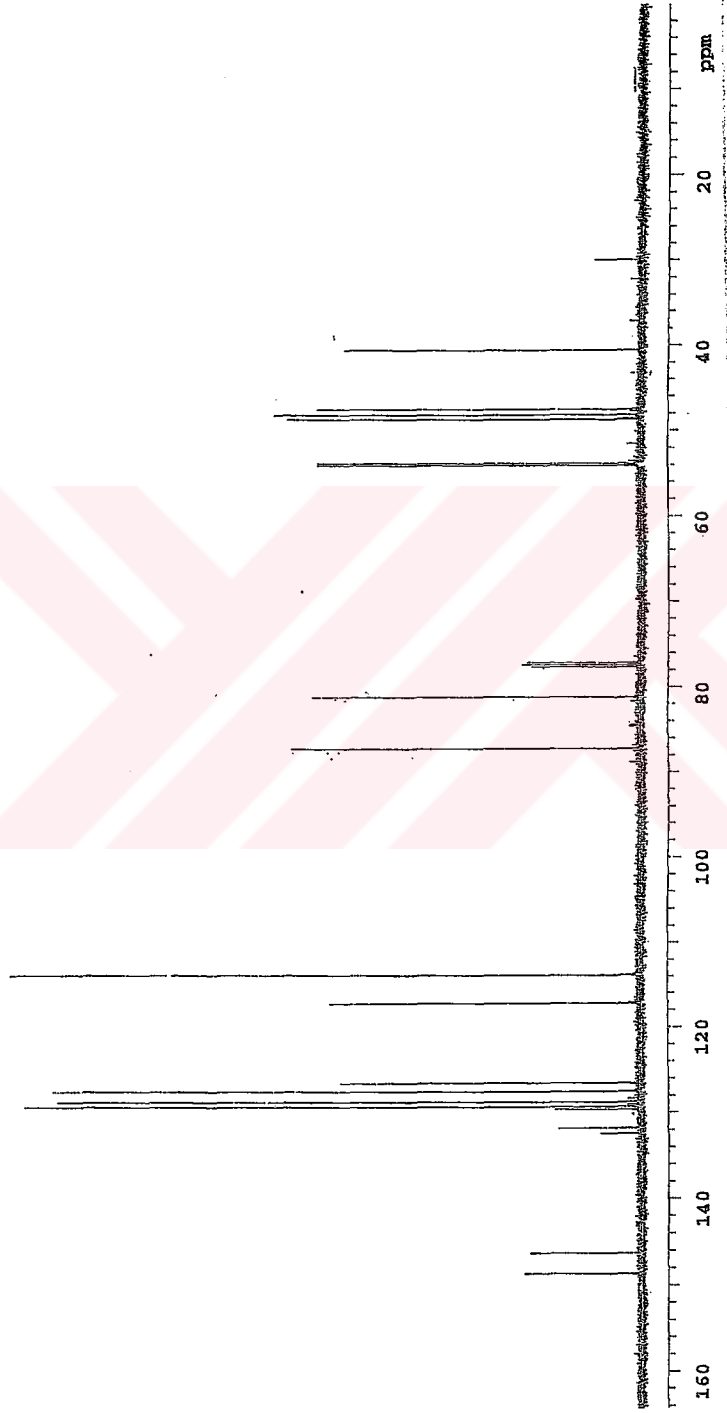




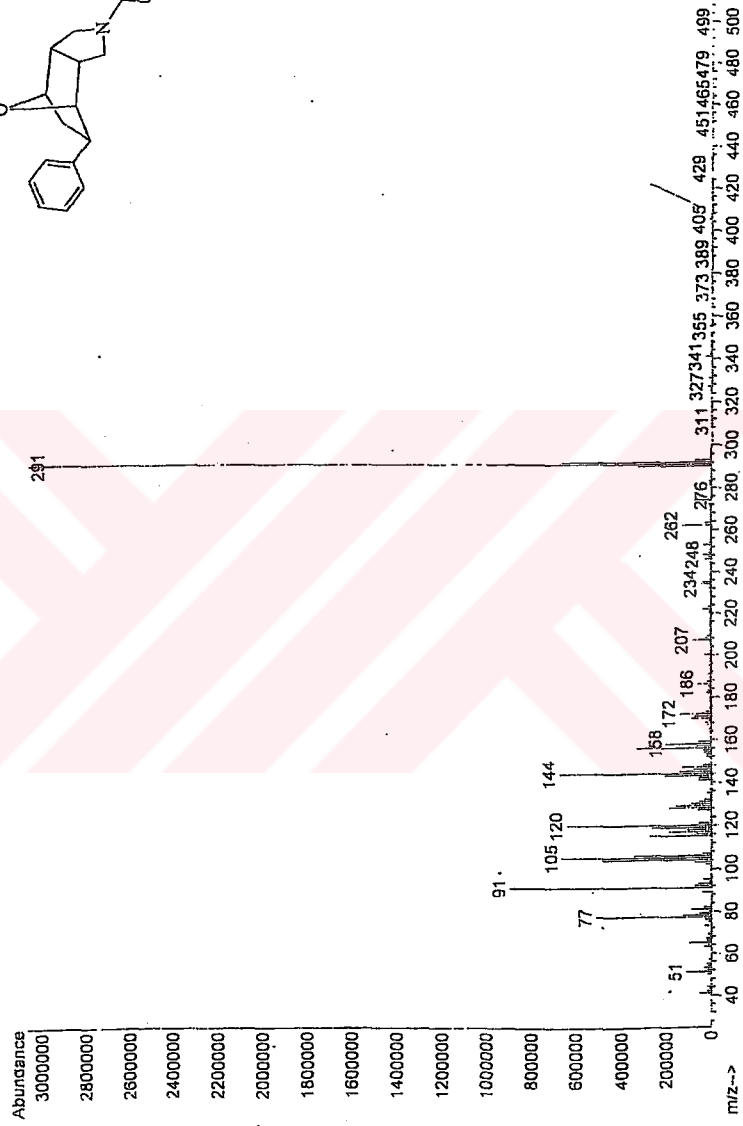
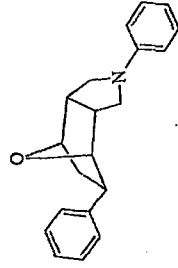
Şekil 8.45 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr)



Şekil 8.46 Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

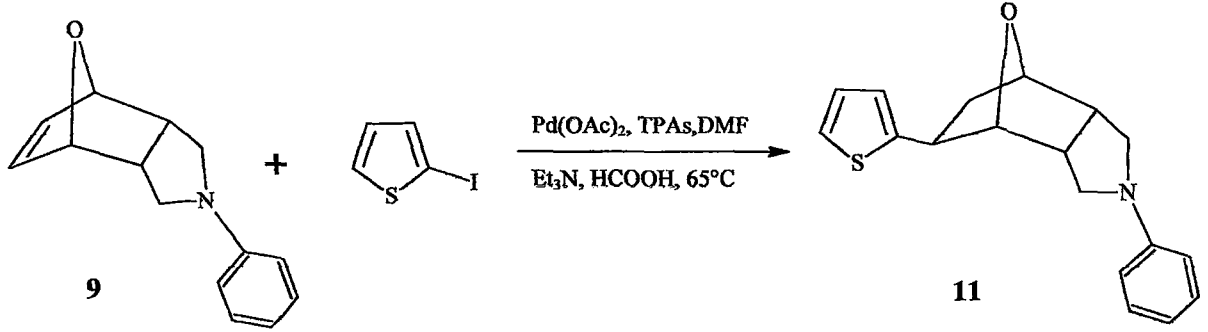


Şekil 8.47 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 8.48 Bileşik 10'un GC-MS spektrumu

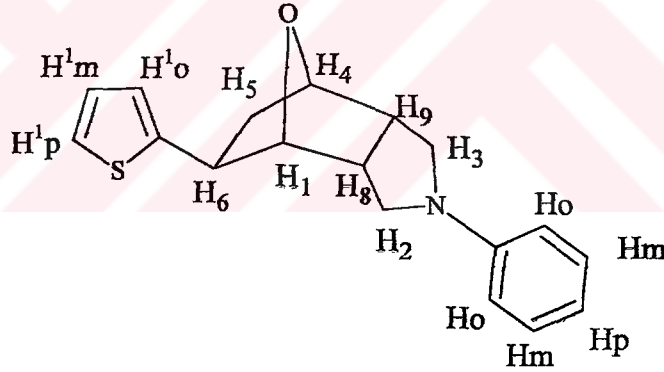
8.6.3 1-Fenil-5-(2-tiyenil)-4,5,6,7,8,9-hekzahidro-4,7-endoksiizindolin Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 11, C₁₈H₁₉NOS)



Bileşik 11, Bileşik 9 ve iyodobenzenin, hidroarilasyon reaksiyonlarının genel yöntemlerinde (sayfa 68) belirtildiği şekilde hazırlanıldı. TLC kontrolü ile n-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımının kolon kromatografisi için uygun olduğu belirlendi ve madde saflaştırıldı.

Beyaz kristaller; en.149°C; R_f= 0.90; verim %37.

8.6.3.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

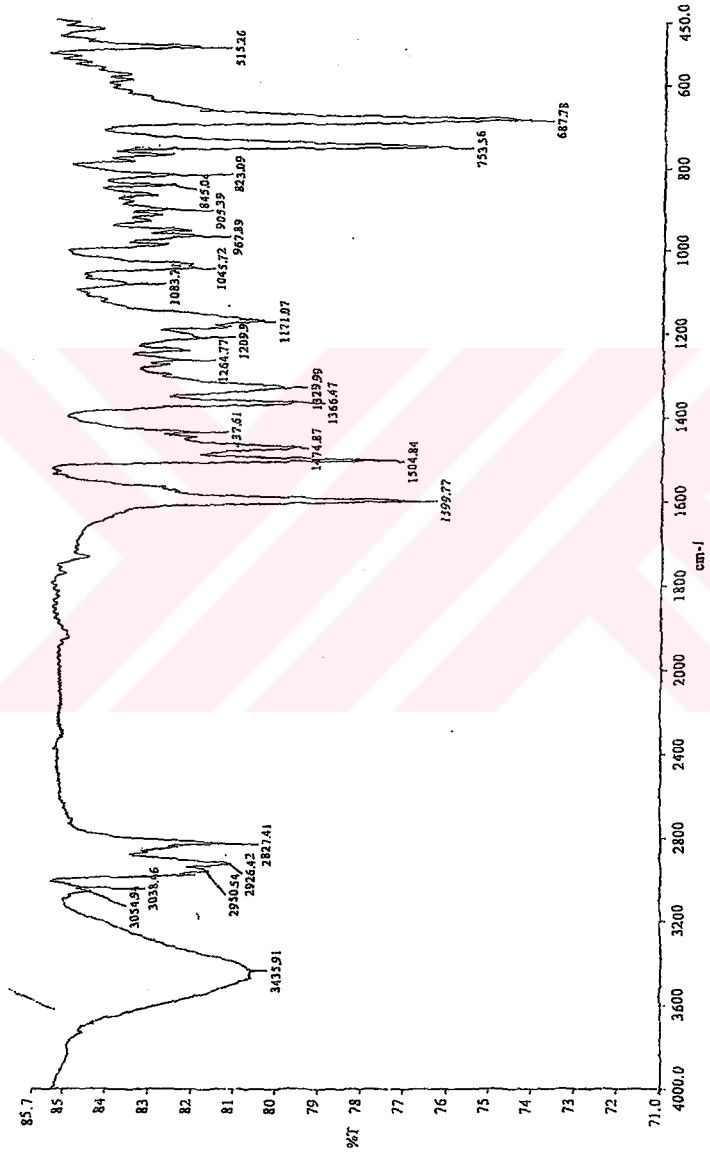


IR (KBr) : $\nu = 3054, 3038$ (aromatik =C-H gerilimleri), $2950, 2926, 2827$ (alifatik C-H gerilimi), 1599 (aromatik C=C gerilimi), 1504 ve 1477 (alifatik düzlem içi C-H gerilimleri), 1366 (C-N salınımı), 1171 (C-O gergin halka gerilimi), 1264 ve 1209 (aromatik düzlem içi C-H eğilimleri), 823 (C-S-C gerilimi), 753 ve 687 (monosubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

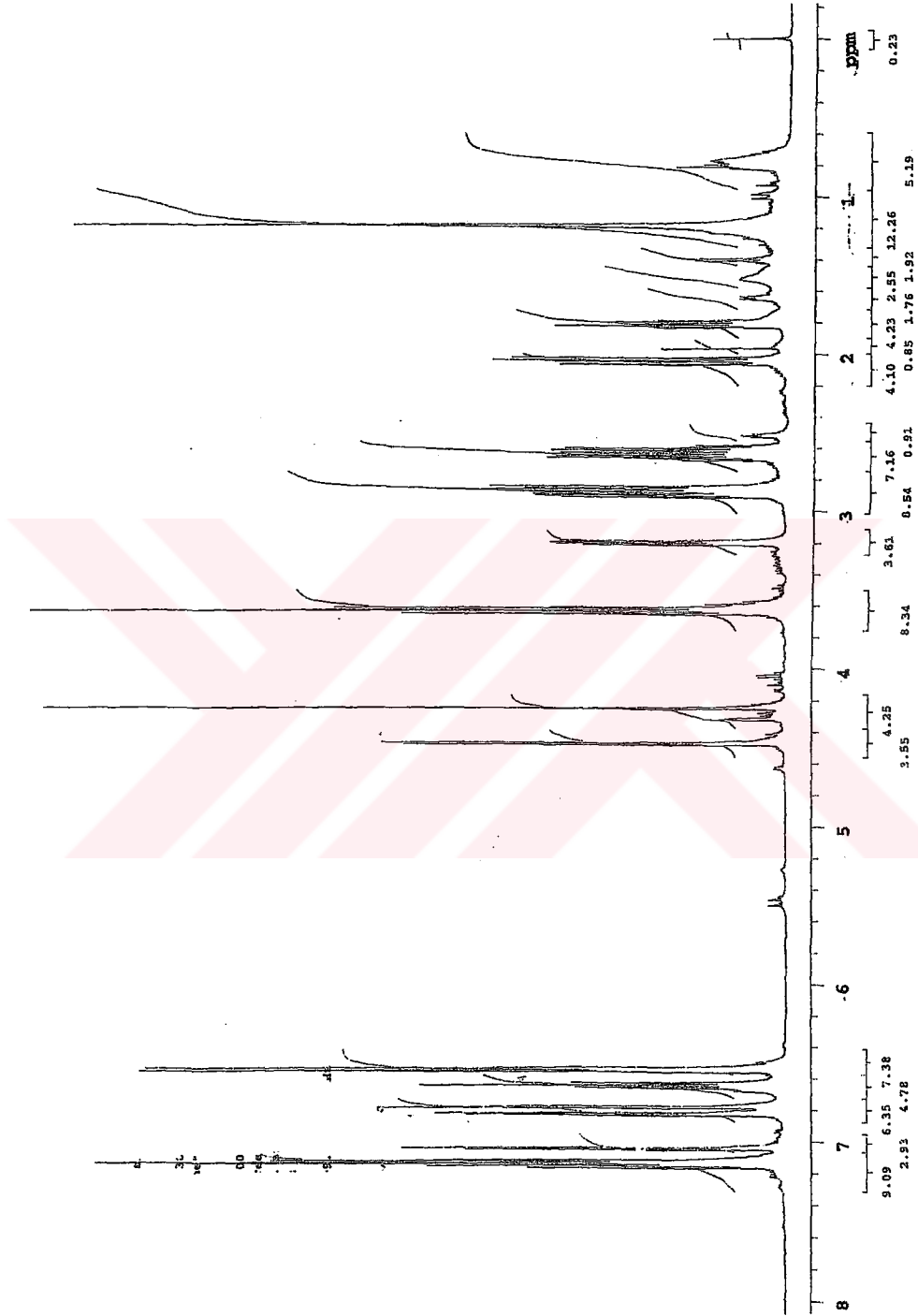
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : $\delta = 1.808\text{-}1.818$ (s, 1H, H_{6-endo}), $2.020\text{-}2.046$ (m, 1H, H_{6-egzo}), $2.626\text{-}2.657$ (m, 2H, H_{8-H9}), $2.842\text{-}2.890$ (m, 2H, H₃), $2.908\text{-}3.201$ (dd, 1H, H_{5-endo}), $3.594\text{-}3.649$ (td, 2H, H₂), 4.247 (s, 1H, H₄), $4.464\text{-}4.475$ (m, 1H, H₁), $6.513\text{-}6.553$ (m, 2H,

Ho), 6.639-6.641 (m, 2H, H¹m), 6.678-6.783 (m, 1H, H¹p), 6.813-6.824 (m, 2H, H¹o), 7.037-7.047 (m, 1H, Hp), 7.119-7.133 (m, 2H, Hm), ppm.

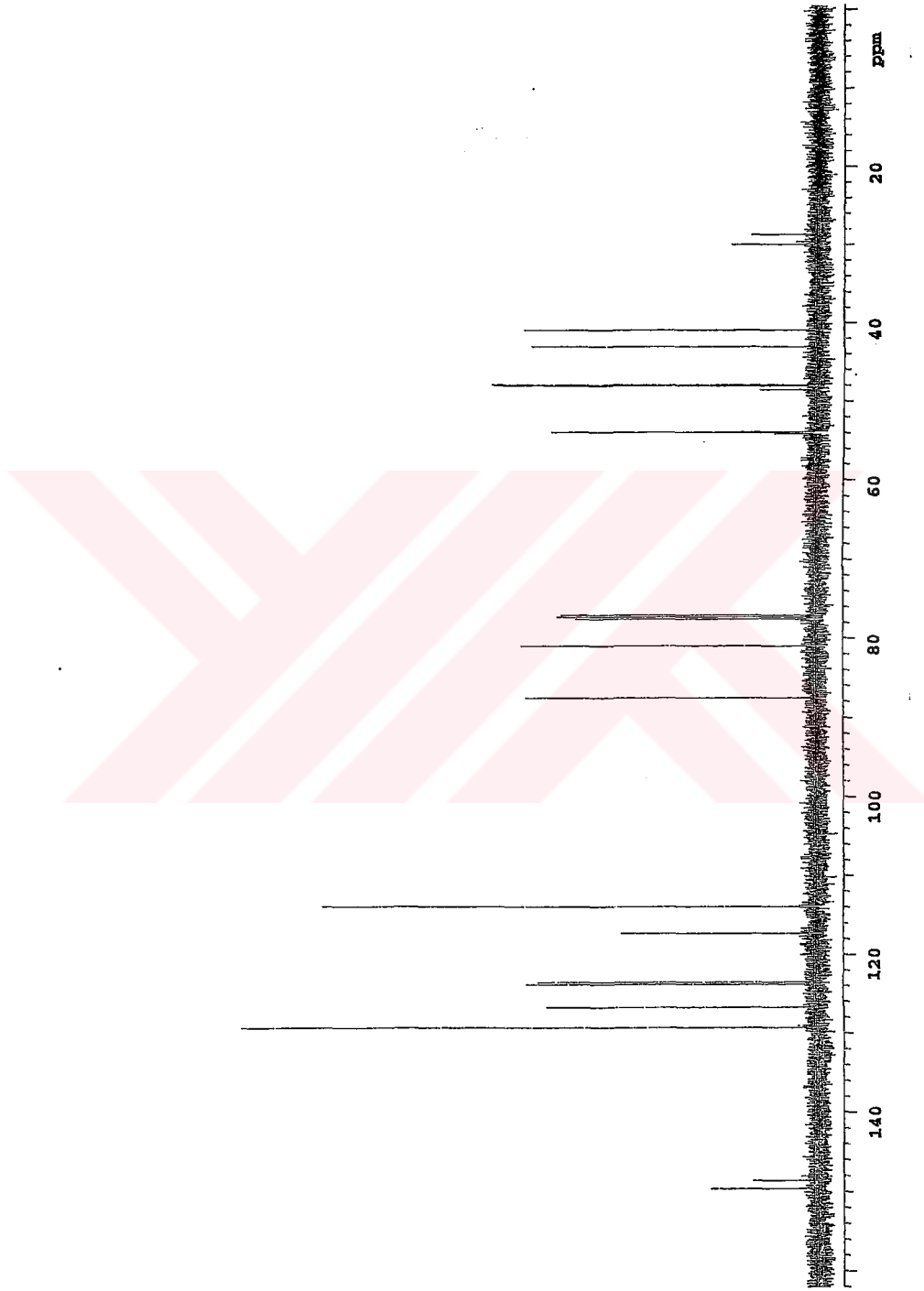
¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) : δ= 40.915 (-, C₆), 43.065 (+, C₅), 47.917 (+, C₈), 48.035 (+, C₉), 53.891 (-, C₂), 54.056 (-, C₃), 80.930 (+, C₁), 87.531 (+, C₄), 113.878 (+, C_m), 117.272 (+, C_p), 123.484-123.774 (+, C_o), 126.725 (+, C¹_p), 128.443-128.060 (+, C¹_o), 129.283-129.029 (+, C¹_m), 148.571 (o, C_{subst.}), 149.568 (o, C¹_{subst.}), ppm.



Şekil 8.49 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr)



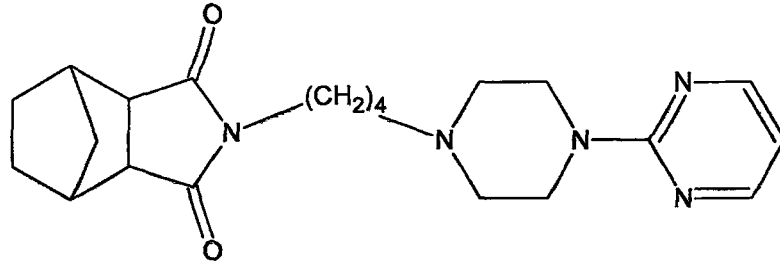
Şekil 8.50 Bileşik 11'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



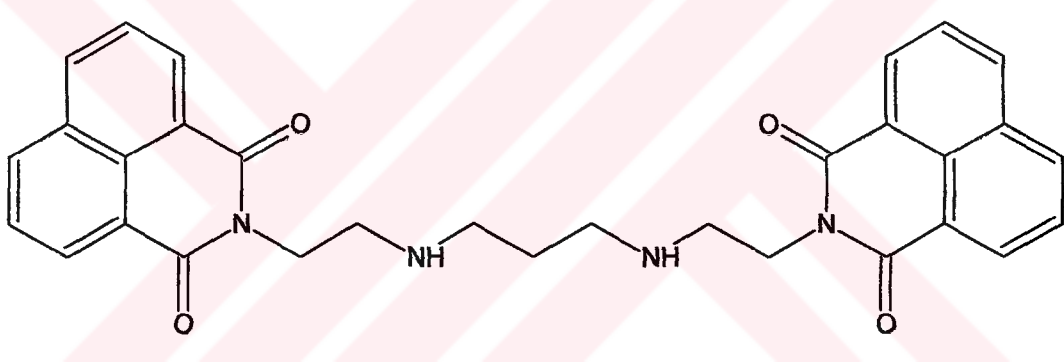
Şekil 8.51 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

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)

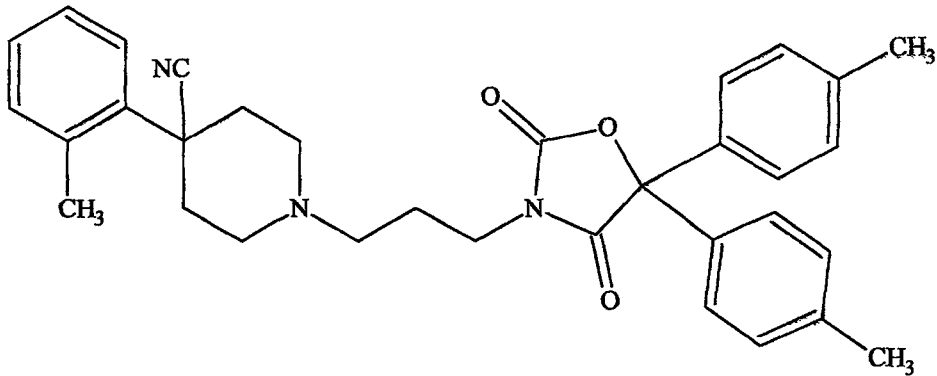


Tandospiron

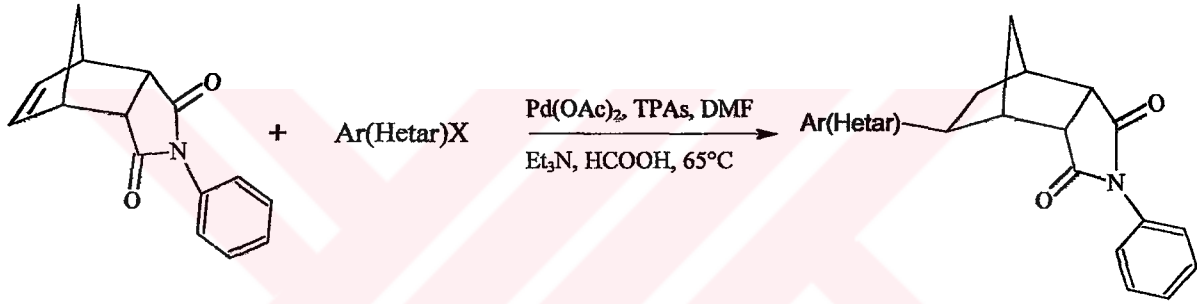


Elinafide

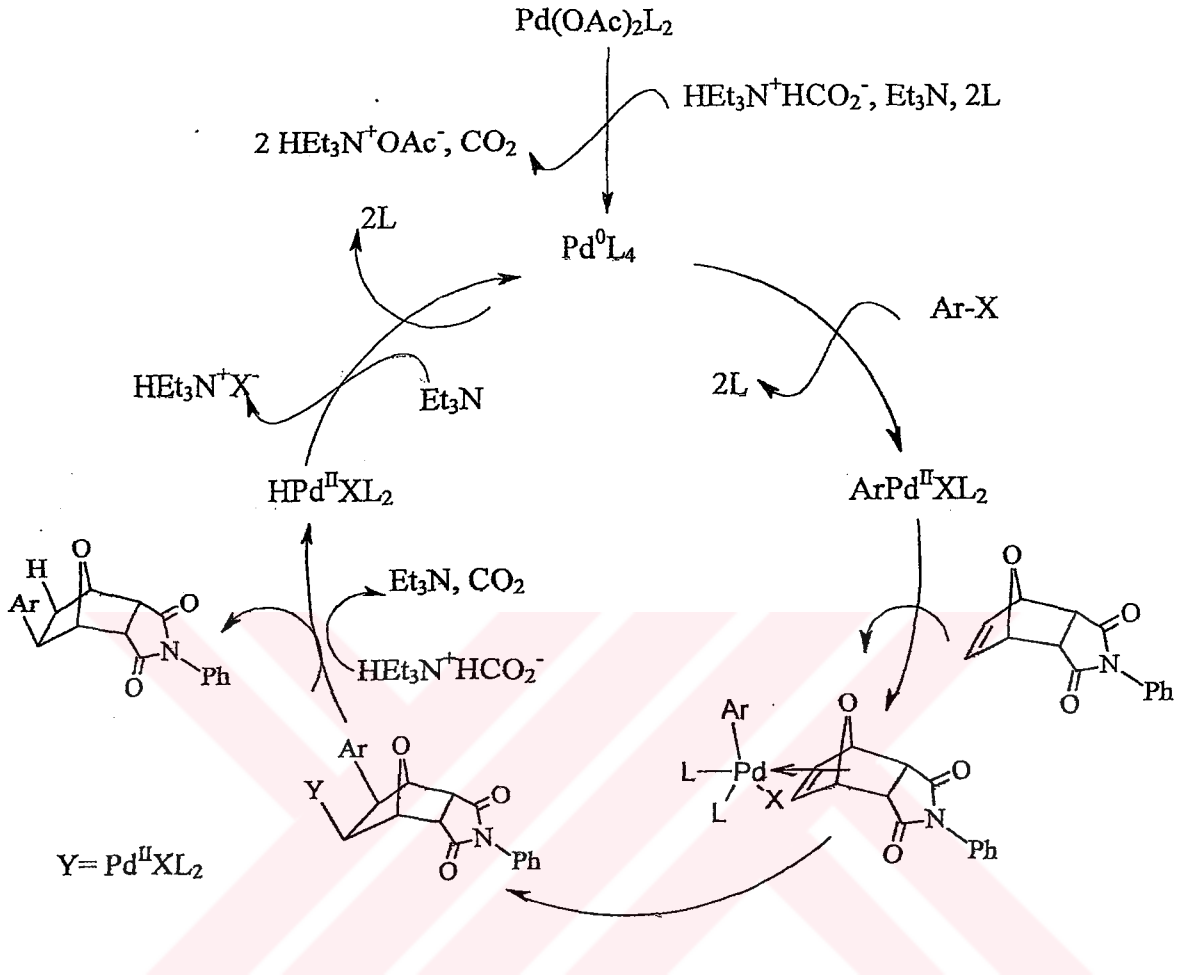
Diğer taraftan, adrenerjik reseptör (prostat hastalığına karşı) olarak bir dizi siklik imid türevleri elde edilmiştir (DiPerdo vd., 2001).



Bu tür biyolojik aktif bileşikler sınıfına katkıda bulunmak amacıyla, çalışmamızda bisiklik imid bileşiği olarak *endo*-N-Fenil-7-oksabisiklo[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 tüpde gerçekleştirildiğinde verimin arttığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra paladyum katalizörlüğünde gerçekleştirilen ve son yıllarda Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann ve bizimde dahil olduğumuz grubu (Kaufmann, D.E., 1997, 1999, 2002), (Yolaçan, 2003), (Göksu, 2004) tarafından çalışılan bisiklik halkaların indirgen Heck reaksiyonları, hem reaksiyon kolaylığı ve hem de stereoselektif sonuçlar vermesi nedeniyle detaylı olarak incelenmektedir.

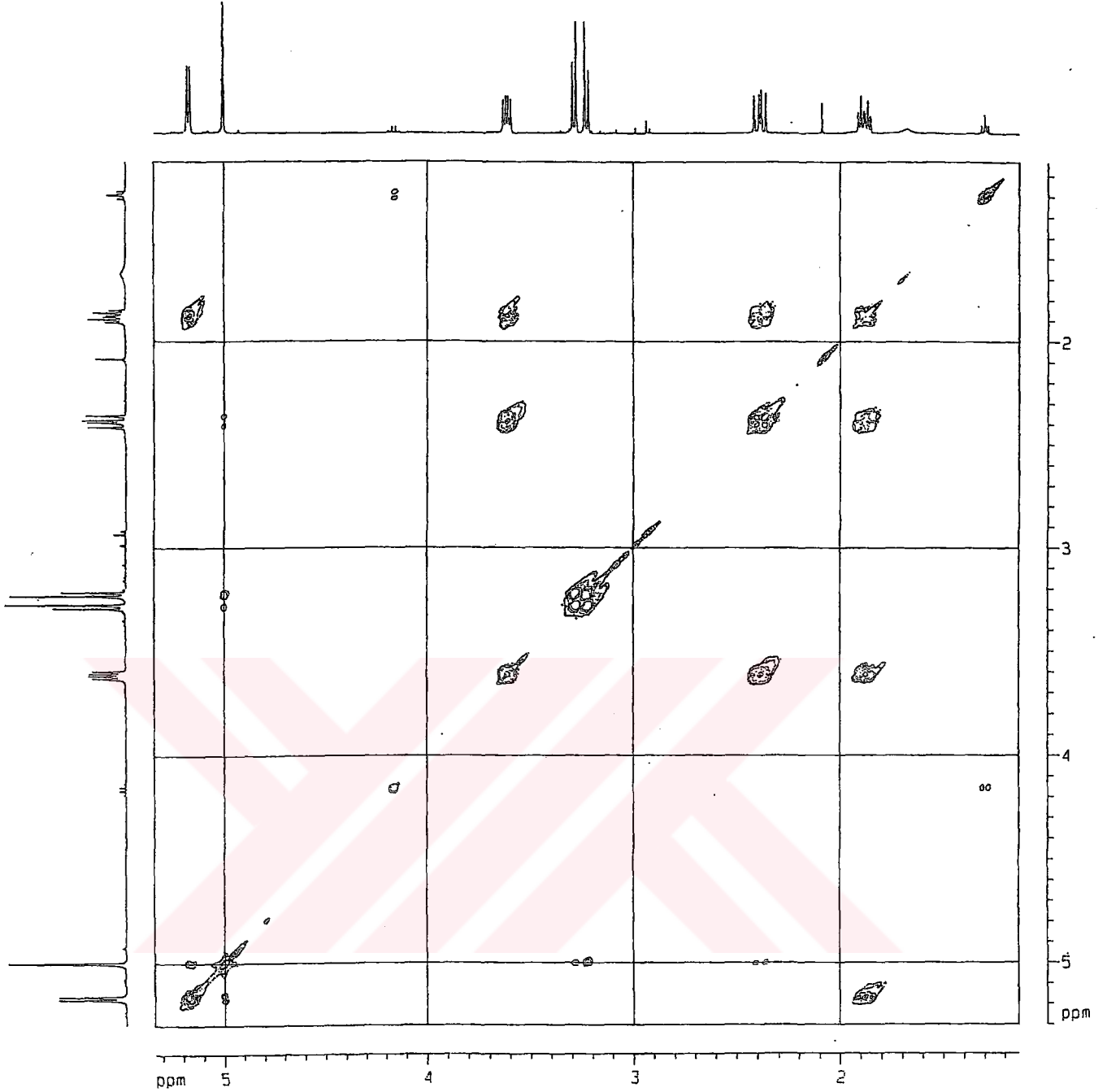


Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında başlangıç maddesinin paladyum(II) asetat katalizörlüğünde iyodobenzen, 2-iyodotiyofen, 1-iyodo-4-klorobenzen, 1-iyodo-2,4-diklorobenzen, 3-iyodo-6-kloropiridin gibi aril- ve hetarilsüstitue iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



Bu reaksiyonlar sonucunda altı yeni bisiklik imid 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 indirgen Heck ürünlerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- yada heterilsüstituentin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik yapının azalıp, aromatikliğin arttığını gösteren monosubstitue ve disubstitue aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd., 1998) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.



Bütün bunlara ilaveten ^{13}C NMR spektrumlarında CH_2 karbonları (-), CH karbonları (+) ve kuarterner karbonlar (o) olarak ifade edilmiştir.

DEPT ile CH_2 , CH , kuarterner karbon ayrımı yapılırken, HETCOR ve COSY ile aromatik bölge protonlarının ve karbonlarının ayrımında faydalanılmıştır.

Kuarterner karbon atomlarının hangisinin azot atomuna ve hangisinin halkaya substitue durumda olduğunun tespiti yapıya elektronik etkilerinin farklılığına da bağlı olarak tüm karbonların protonlarla etkileşiminin ayrıntısının verildiği HETCOR ile saptanmıştır.

Kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir.

İndirgen Heck reaksiyonlarını takiben; iyodobenzen ve trimetilsillilasetilen kullanılarak yapılan indirgen Domino-Heck ürününde (Bileşik 8) ise bağlanan fenil ve trimetilsilliletinil substituentlerinin birbirine yakın olan kaydırma etkisi sebebiyle köprübaşı protonlarının aynı kimyasal kayma değerinde olduğu yapılan ^1H NMR çalışmasında saptanmıştır. Silisyuma bağlı metil protonları ve karbonu hem ^1H NMR hem de ^{13}C NMR analizlerinde kaynaklarda belirtildiği gibi yukarı alanda gözlenmiştir (Poli G. Vd., 2000).

İmidlerle ilgili çeşitli kaynak araştırmaları yapılırken, imid karbonlarının 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 9) iyodobenzen ve 2-iyodotiyofen ile indirgen Heck reaksiyonu uygulanmıştır. Bu yöntem; aril(hetaryl) substitüe hidroizoindolinleri elde etmek için hem çok aşamalı olmaması ve hem de verimin yüksek olması nedeniyle oldukça önemli olacaktır.

Bileşik 10 ve 11'in IR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda yer almaması ve buna karşılık alifatik gerilim ve eğilim bandlarının artması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır. Bu veriler doğrultusunda yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında artan metilen gruplarının varlığı yapılar keskinlik kazandırmıştır. Üç metilen grubundan azota bağlı metilen protonlarının daha aşağı alanda rezonans olması ve kaynaklarca da (Balcı, 2000) desteklenen kendilerine özgü kimyasal kayma değerlerini (2.875-3.624 ppm) göstermesi yapıların izoindolin türevleri olduğunu kanıtlamaktadır.

Bileşik 10 ve 11'in ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, $\text{C}=\text{O}$ gruplarına ait sinyal grubunun olmadığı ve azota komşu metilen gruplarının karbonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin (54.056-53.841 ppm) gözlenmesi yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

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, 502-521.

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

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

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

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.

Brown, H.C., Brewster, J.H. ve Shechter, H., (1954), *J. Amer. Chem. Soc.*, 76:467.

Cabri, W., Candiani, I., Bernandinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R. (1991), 'Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects', *J. Org. Chem.*, 56: 5796.

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

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

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", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11:1959-1962.

Doering, W.D. ve Knox, L.H., (1957), *J. Amer. Chem. Soc.*, 79:352

Dunlap, F.L.,(1905), *J. Amer. Chem. Soc.*, 27:1095

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

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

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

Göksu, G., (2004), "N-Fenilbisiklo 2.2.1 hept-5-en-2,3-dikarboksiimid Bileşiminin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları" Adlı Yüksek Lisans Tez Çalışması, Yıldız Teknik Üniversitesi-İstanbul.

Hoagland, P.D. ve Fox, S.W., (1967), *J. Amer. Chem. Soc.*, 89:1389.

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.

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

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

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

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

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1997), 'Palladium-Catalyzed Enantioselective Hydrophenylation and Hydrohetarylation of Bicyclo[2.2.1]hept-2-ene: Influence of the Chiral Ligand, the Leaving Group and the Solvent', *Chem. Ber./Recueil*, 130:1327-1331.

Namyslo, J. C. ve Kaufmann, D. E. (1999), 'Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2. Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs', *Synlett*, 1:114-116.

- Ozawa, F., Kubo, A., ve Hayashi, T. (1991), *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 1417-1419.
- Paris, G., Gaudry, R., Berlinguet, L., (1955) *Can. J. Chem.*, 33:1724.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K. (1981), *Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition*, Pergamon Press, Oxford.
- Pouchert, C. J. (1983), *The Aldrich Library of NMR*, Aldrich Chemical Inc., USA.
- Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A. (2002), *Tetrahedron*, 56:5959-5989.
- Roberts., J. D., (1956), *J. Amer. Chem. Soc.*, 78:4495.
- Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K. (1997), 'The Asymmetric Heck Reaction', *Tetrahedron*, 53:7371-7395.
- Sidgwick, N.V., (1966), "The Organic Chemistry of Nitrogen", Clarendon Pres, Oxford.
- Sundermann, A., Uzan, O. ve Martin, J. M. L. (2001), *Chem. Eur. J.*, 7:1703-1711.
- Tunoda, H. ve Ono, S., (1981), *Chem. Abst.*, 27:1365, Japanese Patent, 93:991.
- 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	28.09.1977	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1991-1994	Kadıköy Kız Lisesi
Yüksek Okul	1994-1996	Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Patoloji Laboratuvarı
Lisans	1997-2001	Gazi Osman Paşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2003-2005	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

