

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK HETEROATOM İÇEREN YENİ
ORGANİK MOLEKÜLLER SENTEZİ**

GÖKÇE GÖKSU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2011

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK HETEROATOM İÇEREN YENİ
ORGANİK MOLEKÜLLER SENTEZİ**

GÖKÇE GÖKSU

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NÜKET ÖCAL**

İSTANBUL, 2011

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK HETEROATOM İÇEREN YENİ
ORGANİK MOLEKÜLLER SENTEZİ**

Gökçe GÖKSU tarafından hazırlanan tez çalışması 16.06.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Nüket ÖCAL
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zuhâl TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Özkan SEZER
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 28-01-02-04 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasıyla titizlik ve sabırla ilgilenen, derin bilgi ve tecrübesiyle organik kimya alanında beni yetiştiren değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım sırasında değerli bilgi ve görüşleri ile farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, tez izleme komitesindeki hocalarım Sayın Prof. Dr. Zuhâl TURGUT ve Sayın Doç. Dr. Özkan SEZER'e, X-Ray analizi için Dokuz Eylül Üniversitesi Fen-Ed. Fakültesi Fizik Bölümü öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Muhittin AYGÜN'e teşekkür ederim.

Doktora yeterlilik aşamasında ilgi ve desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Feray AYDOĞAN ve Sayın Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a, ayrıca emeği geçen tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Mayıs, 2011

Gökçe GÖKSU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	Xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiv
ÖZET	XV
ABSTRACT	Xvii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	3
BÖLÜM 2	4
İMİDLER	4
2.1 İmidlerin Sentezi	5
2.1.1 Genel Yöntemler	5
2.1.2 Oksidasyon Yöntemleri	6
2.1.3 Mitsunobu Reaksiyonu ile <i>N</i> -Substitüe İmid Sentezi	6
2.1.4 Lewis Asidi ve Hekzametildisilazen Katalizli <i>N</i> -Substitüe İmid Sentezi	7
2.1.5 Mikrodalga Yöntemi ile İmid Sentezi	7
2.2 İmidlerin Reaksiyonları	8
2.2.1 Halka Açılma Reaksiyonları	8
2.2.2 Organik Nükleofillerle Reaksiyonları: Alkoller, Amonyak ve Aminler	9
2.2.3 <i>N</i> -Hidrojeninde Reaksiyonlar	10
2.2.4 İmidlerin Doymamış Bileşiklerle Reaksiyonları	13
2.2.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları	14
2.3 İmidlerin İndirgenmesi	17
2.4 İmidlerin Kullanım Alanları	19
2.4.1 Endüstriyel Kullanımları	19

2.4.1.1	Sentetik Polimerler	19
2.4.1.2	Aktivatör ve Stabilizörler.....	19
2.4.1.3	Boyama ve Optik Parlatma Ajanları.....	19
2.4.2	İmidlerin Farmakolojik Kullanımı	20
2.4.2.1	Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri.....	20
2.4.2.2	Hipotensif Ajan ve Diüretikler	21
2.4.2.3	Antitüberkulostatik ve Karsinostatikler	21
2.4.2.4	Barbiturat Antagonistler	22
2.4.3	İmidlerin Biyolojik Kullanımları	22
2.4.3.1	Psikolojik Düzenleyiciler.....	22
2.4.3.2	Fungisid ve Bakteriosidler	22
2.4.3.3	Böcek Öldürücüler	23
BÖLÜM 3		24
PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER		24
3.1	Paladyum Katalizörü.....	24
3.1.1	Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları).....	25
3.1.1.1	Pd(0) Kompleksleri.....	25
3.1.1.2	Pd(II) Kompleksleri.....	26
3.1.1.3	Ligandlar	26
3.2	Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar.....	26
3.2.1	Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)	28
3.2.2	Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu	29
3.2.3	Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma.....	31
3.2.4	Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı.....	33
3.2.5	Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması.....	33
3.2.5.1	β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon).....	33
3.2.5.2	β -Heteroatom ve β -Karbon Eliminasyonu	34
3.2.5.3	İndirgen Eliminasyon	35
3.2.5.4	Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak.....	36
3.3	Heck Reaksiyonları	36
3.4	İndirgen Heck Reaksiyonu (Katalitik Çevrim).....	38
3.4.1	Yeniden Aktifleştirme	39
3.4.2	Oksidatif Katılma	40
3.4.3	Katalizörün Yeniden Oluşumu.....	43
3.5	Heck Reaksiyon Şartları	44
3.5.1	Ligand Etkisi	44
3.5.2	Yeni Tip Ligandlar	46
3.5.3	Baz	47
3.5.4	Çözücü	47
BÖLÜM 4		49
1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU		49
4.1	Genel Bilgi	50
4.2	1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri	51

4.3	Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları	57
4.3.1	Genel Özellikleri	57
4.3.2	Nitril Oksitlerin Siklokatılma Reaksiyonları.....	58
4.3.2.1	Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması.....	58
4.3.2.2	Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Regioseçiciliği	62
4.3.2.3	Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Diastereoseçiciliği	66
BÖLÜM 5		67
DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR		67
5.1	Materyal ve Yöntem.....	67
5.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	67
Çizelge 5.1	Kullanılan kimyasal maddeler (devam)	68
5.1.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	68
5.1.3	Susuz Trietilamin Hazırlanması	69
5.1.4	Susuz Formik Asit Hazırlanması	69
5.1.5	Susuz <i>N,N</i> -Dimetilformamid Hazırlanması	69
5.1.6	Susuz Benzen Hazırlanması.....	69
5.1.7	Siklopentadienin Saflaştırılması	69
5.1.8	Schelenk Sistemi.....	70
5.2	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>N</i> -Metilbisiklo[2.2.1]hept-8-en-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 1, $C_{10}H_{11}NO_2$)	70
5.2.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	70
5.3	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>N</i> -Metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en- 3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid ve <i>N</i> -Metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-ekzo,5- ekzo-dikarboksimid Bileşiklerinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 2 ve 3, $C_9H_9NO_3$)	72
5.3.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	72
5.3.2	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	73
5.4	Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan <i>N</i> -Metilbisiklo[2.2.2]okt-8-en-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, $C_{11}H_{13}NO_2$)	75
5.4.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	75
5.5	Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem ...	77
5.5.1	<i>N</i> -Metil-ekzo-8-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 5, $C_{16}H_{17}NO_2$)	79
5.5.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	79
		83
5.5.2	<i>N</i> -Metil-ekzo-8-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> - dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 6, $C_{16}H_{16}ClNO_2$)	84
5.5.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	84
5.5.3	<i>N</i> -Metil-ekzo-8-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> - dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 7, $C_{14}H_{15}NO_2S$)	89
5.5.3.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	89

5.5.4	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-(4-metoksifenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 8, C ₁₆ H ₁₇ NO ₄)	94
5.5.4.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	94
5.5.5	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-(2-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 9, C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₃)	99
5.5.5.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	99
5.5.6	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-(1-naftil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>endo</i> ,5- <i>endo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 10, C ₁₉ H ₁₇ NO ₃)	104
5.5.6.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	104
5.5.7	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-(6-kloro-3-piridinil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>ekzo</i> ,5- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 11, C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₃)	109
5.5.7.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	109
5.5.8	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-fenil-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>ekzo</i> ,5- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 12, C ₁₅ H ₁₅ NO ₃)	114
5.5.8.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	114
5.5.9	<i>N</i> -Metil- <i>ekzo</i> -8-(4-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3- <i>ekzo</i> ,5- <i>ekzo</i> -dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 13, C ₁₅ H ₁₄ ClNO ₃)	119
5.5.9.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	119
5.6	1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi.....	124
5.6.1	2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 14, C ₉ H ₁₁ NO ₃).....	125
5.6.2	4-Klorobenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 15, C ₇ H ₆ ClNO)	127
5.6.3	Tiyofen-2-karbaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 16, C ₅ H ₅ NOS)	129
5.7	İzoksazolin Türevi Bileşikler Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem ..	131
5.7.1	4,8-Metano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazolo[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 17, C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅).....	133
5.7.1.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri	133
5.7.2	4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazolo[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 18, C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃)	138
5.7.2.1	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri	138
5.7.3	4,8-Metano-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8, <i>ekzo</i> -8a-tetrahidro- <i>ekzo</i> -3a <i>H</i> -izoksazolo[5,4- <i>f</i>]izoindol-5,7(6 <i>H</i> ,7a <i>H</i>)- <i>endo</i> -dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 19, C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ S)	143
5.7.3.1	Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri	143

5.7.4	4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 20, C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆)	148
5.7.4.1	Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri	148
5.7.5	4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 21, C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₄)	153
5.7.5.1	Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri	153
5.7.6	4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 22, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S)	158
5.7.6.1	Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri	158
5.7.7	4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 23, C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆)	163
5.7.7.1	Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri	163
5.7.8	4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 24, C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₄)	168
5.7.8.1	Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri	168
5.7.9	4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 25, C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S)	173
5.7.9.1	Bileşik 25'in Spektroskopik Analiz Verileri	173
5.7.10	4,8-Etano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 26, C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅)	178
5.7.10.1	Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri	178
5.7.11	4,8-Etano-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 27, C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₃)	183
5.7.11.1	Bileşik 27'nin Spektroskopik Analiz Verileri	183
5.7.12	4,8-Etano-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 28, C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S)	190
5.7.12.1	Bileşik 28'in Spektroskopik Analiz Verileri	190
BÖLÜM 6		195
SONUÇ VE ÖNERİLER		195
KAYNAKLAR		206
ÖZGEÇMİŞ		213

KISALTMA LİSTESİ

BINAP	2,2-Bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftil
DA	Diels-Alder reaksiyonu
dba	Dibenzilaseton
DIAD	Diizopropil azodikarboksilat
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsulfoksit
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
NMM	<i>N</i> -Metilmaleimid
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
SP	Siklopentadien
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TPAs	Trifenilarsin

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 İmid sentezi	5
Şekil 2.2 Oksidasyon ile imid sentezi [16]	6
Şekil 2.3 Mitsunobu reaksiyonu genel gösterimi	7
Şekil 2.4 HMDS/ Lewis asit katalizli imid sentezi	7
Şekil 2.5 Mikrodalga ile imid sentezi	7
Şekil 2.6 İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu	8
Şekil 2.7 İmidin asidik hidroliz reaksiyonları	8
Şekil 2.8 İmid bileşiğinin fenil halkası ile rezonansı	9
Şekil 2.9 İmidin alkolle reaksiyonu	9
Şekil 2.10 İmidlerin aminlerle reaksiyonu	10
Şekil 2.11 İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu	10
Şekil 2.12 İmid anyonunda <i>N</i> -hidrojeninin asitliği	11
Şekil 2.13 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu	11
Şekil 2.14 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu	12
Şekil 2.15 İmidlerin <i>N</i> -asetilasyonu	12
Şekil 2.16 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu	13
Şekil 2.17 Ftalimid ve süksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu	13
Şekil 2.18 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu	14
Şekil 2.19 Maleimidin fosforoditiyoik asit esteri ile reaksiyonu	14
Şekil 2.20 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu	14
Şekil 2.21 Maleimidin çifte bağına hidroksilaminin katılması	15
Şekil 2.22 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu	15
Şekil 2.23 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi	15
Şekil 2.24 Maleimid bileşiklerinin aromatik azidlerle reaksiyonları	16
Şekil 2.25 <i>N</i> -Arilmaleimidin reaksiyonu	16
Şekil 2.26 Dialkylsubstitue diazometanlarla <i>N</i> -aril substitue maleimidin reaksiyonu	16
Şekil 2.27 Ftalimidin farklı yöntemlerle indirgenmesi	17
Şekil 2.28 Süksinimidin indirgenme reaksiyonu	18
Şekil 2.29 Süksinimidin indirgenme reaksiyonu	18
Şekil 2.30 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenmesi	18
Şekil 3.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları	24
Şekil 3.2 Paladyum katalizli genel çevrim	27
Şekil 3.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi	28
Şekil 3.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları	29
Şekil 3.5 Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi	30

Şekil 3.6 Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü	30
Şekil 3.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü	31
Şekil 3.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma	31
Şekil 3.9 π -Alkil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu	32
Şekil 3.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu	32
Şekil 3.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı	33
Şekil 3.12 Paladyum(II) π -alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi	34
Şekil 3.13 β -Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi	34
Şekil 3.14 Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu	35
Şekil 3.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu	35
Şekil 3.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi	36
Şekil 3.17 Heck reaksiyonunun genel gösterimi	37
Şekil 3.18 Heck reaksiyonlarında klasik katalitik çevrim	38
Şekil 3.19 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi	39
Şekil 3.20 Pd(0) kompleksleri dengesi	40
Şekil 3.21 Pd(II)'nin Pd(0)'a indirgenme mekanizması	40
Şekil 3.22 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması	41
Şekil 3.23 Pd ^{II} /Pd ^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi	43
Şekil 3.24 Katalizörün yeniden kazanılması	44
Şekil 3.25 Bazı iki dişli ligandlar	45
Şekil 3.26 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu	45
Şekil 3.27 N,N-dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu	46
Şekil 3.28 Kararlı yeni ligandlar	47
Şekil 3.29 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi	47
Şekil 3.30 Enantioselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi	48
Şekil 4.1 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonunun genel gösterimi	49
Şekil 4.2 1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları	51
Şekil 4.3 1,3-Dipolar siklokatılmanın mekanizması	54
Şekil 4.4 Siklokatılmadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı	55
Şekil 4.5 Siklokatılmanın stereokimyası	56
Şekil 4.6 <i>endo-ekzo</i> İzomerlerin gösterimi	56
Şekil 4.7 Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları	57
Şekil 4.8 Eş-zamanlı reaksiyon mekanizması	58
Şekil 4.9 Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma	58
Şekil 4.10 Nitril oksit-alken etkileşimi	61
Şekil 4.11 Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı	63
Şekil 4.12 α,β - Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatılma reaksiyonları	64
Şekil 4.13 Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi	65
Şekil 4.14 Grignard reaktiflerinin etkisi	65
Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)	71
Şekil 5.2 Bileşik 2'nin FTIR Spektrumu (ATR)	73
Şekil 5.3 Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu (ATR)	74
Şekil 5.4 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (ATR)	76
Şekil 5.5 Hidroarilasyon Ürünlerinin Genel Gösterimi	78
Şekil 5.6 Bileşik 5'in FTIR Spektrumu (ATR)	81
Şekil 5.7 Bileşik 5'in GC-MS Spektrumu	81
Şekil 5.10 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu (ATR)	86

Şekil 5.11 Bileşik 6'nın GC-MS Spektrumu.....	86
Şekil 5.14 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR)	91
Şekil 5.15 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu.....	91
Şekil 5.18 Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (ATR)	96
Şekil 5.19 Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu.....	96
Şekil 5.22 Bileşik 9'un FTIR Spektrumu (ATR)	101
Şekil 5.23 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu.....	101
Şekil 5.26 Bileşik 10'un FTIR Spektrumu (ATR)	106
Şekil 5.27 Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu.....	106
Şekil 5.30 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (ATR)	111
Şekil 5.31 Bileşik 11'in GC-MS Spektrumu.....	111
Şekil 5.34 Bileşik 12'nin FTIR Spektrumu (ATR)	116
Şekil 5.35 Bileşik 12'nin GC-MS Spektrumu.....	116
Şekil 5.38 Bileşik 13'ün FTIR Spektrumu (ATR)	121
Şekil 5.39 Bileşik 13'ün GC-MS Spektrumu.....	121
Şekil 5.42 Bileşik 14'ün FTIR Spektrumu (ATR)	126
Şekil 5.43 Bileşik 15'in FTIR Spektrumu (ATR)	128
Şekil 5.44 Bileşik 16'nın FTIR Spektrumu (ATR)	130
Şekil 5.45 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu Ürünlerinin Genel Gösterimi	132
Şekil 5.46 Bileşik 17'nin X-Ray Analizi.....	134
Şekil 5.47 Bileşik 17'nin FTIR Spektrumu (ATR)	135
Şekil 5.48 Bileşik 17'nin LC-MS Spektrumu.....	135
Şekil 5.51 Bileşik 18'in FTIR Spektrumu (ATR)	140
Şekil 5.52 Bileşik 18'in LC-MS Spektrumu.....	140
Şekil 5.55 Bileşik 19'un FTIR Spektrumu (ATR)	145
Şekil 5.56 Bileşik 19'un GC-MS Spektrumu.....	145
Şekil 5.59 Bileşik 20'nin FTIR Spektrumu (ATR)	150
Şekil 5.60 Bileşik 20'nin GC-MS Spektrumu.....	150
Şekil 5.63 Bileşik 21'in FTIR Spektrumu (ATR)	155
Şekil 5.64 Bileşik 21'in GC-MS Spektrumu.....	155
Şekil 5.67 Bileşik 22'nin FTIR Spektrumu (ATR)	160
Şekil 5.68 Bileşik 22'nin GC-MS Spektrumu.....	160
Şekil 5.71 Bileşik 23'ün FTIR Spektrumu (ATR)	165
Şekil 5.75 Bileşik 24'ün FTIR Spektrumu (ATR)	170
Şekil 5.76 Bileşik 24'ün GC-MS Spektrumu.....	170
Şekil 5.79 Bileşik 25'in FTIR Spektrumu (ATR)	175
Şekil 5.80 Bileşik 25'in GC-MS Spektrumu.....	175
Şekil 5.83 Bileşik 26'nın FTIR Spektrumu (ATR)	180
Şekil 5.84 Bileşik 26'nın GC-MS Spektrumu.....	180
Şekil 5.87 Bileşik 27'nin FTIR Spektrumu (ATR)	185
Şekil 5.88 Bileşik 27'nin GC-MS Spektrumu.....	185
Şekil 5.93 Bileşik 28'in FTIR Spektrumu (ATR)	192
Şekil 5.94 Bileşik 28'in GC-MS Spektrumu.....	192
Şekil 6.1 Hidroarilasyon reaksiyonu katalitik çevrimi.....	197
Şekil 6.2 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu	199
Şekil 6.3 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu genel mekanizması.....	201

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67]	52
Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67] (devam).....	53
Çizelge 4.2 Alkenlerde relativ reaktivite değerleri.....	60
Çizelge 4.3 Kiral dipolarofillerde k_r - π değerleri.....	62
Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri	62
Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri (devam)	63
Çizelge 4.5 α,β -Doymamış asetal ve tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi.....	64
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	67
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devam).....	68
Çizelge 6.1 Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler	198
Çizelge 6.2 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler	202

İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KULLANILABİLECEK HETEROATOM İÇEREN YENİ ORGANİK MOLEKÜLLER SENTEZİ

Gökçe GÖKSU

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu, biyolojik aktivite gösterebilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin saptanarak ölçülmesine yöneliktir. Bu çerçevede, imid bileşikleri ve özellikle *N*-substitüe türevleri başta antitümör, antibiyotik, fungisidal, analjezik olmak üzere geniş bir yelpazede biyolojik ve farmasötik özellikler göstermektedirler [1], [2].

Bunun yanı sıra, Heck reaksiyonu olarak bilinen alkenlerin paladyum katalizörlü arilasyonu ve alkenizasyonu, organik sentezlerde yeni bir karbon-karbon bağ oluşumu ile sonuçlandığı için çok etkili katalitik yöntemlerden 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 Prof. Dr. Dieter Kaufmann ve grubumuz tarafından incelenmektedir [3], [4], [5], [6], [7].

Diğer bir yandan, dipolar siklokatılma reaksiyonlarının birçok kullanışlı sentetik uygulama alanı bulunmaktadır, bunlardan en önemlisi yeni kiral merkez içeren bileşiklerin hazırlanmasıdır. Heterohalkalı bileşikler kimyasında nitril oksitler çok yönlü ara ürünlerdir ve çeşitli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında yer alarak beş üyeli heterohalkaları oluştururlar. Özellikle, nitril oksitlerin alkenlere siklokatılmasıyla elde edilen izoksazolinler bazı önemli farmasötiklerin yapılarında bulunmalarından dolayı dikkat çekicidir [8], [9].

Bu çalışma, başlıca dört aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama başlangıç maddeleri olarak kullanılacak *N*-metilbisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid, *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid, *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid ve *N*-metilbisiklo[2.2.2]okt-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid bileşiklerinin hazırlanmasıdır. İkinci aşama, sentezlenen trisiklik

imid türevlerinin aril ve hetaril iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonundan oluşmaktadır. Üçüncü aşamada, başlangıç maddelerinin, nitril oksitlerle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları gerçekleştirilerek izoksazolin türevleri elde edilmiştir. Son aşamada ise, sırasıyla FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT) and GC-MS teknikleri kullanılarak sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Trisiklik imidler, hidroarilasyon reaksiyonu, 1,3-dipolar siklokatılma, izoksazolinler

**SYNTHESIS OF HETEROATOM CONTAINING NEW ORGANIC MOLECULES
HAVING POSSIBLE USABILITY ON MEDICINE INDUSTRY**

Gökçe GÖKSU

Department of Chemistry
PhD. Thesis

Advisor: Prof. Dr. Nüket ÖCAL

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. In this context, imide compounds and especially *N*-substituted derivatives have been shown to exhibit wide spectrum of biological and pharmacological activities such as antitumor, antibiotic, fungicidal, analgesic [1], [2].

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 [3], [4], [5], [6], [7].

On the other hand, dipolar cycloaddition reactions has found many useful synthetic applications, particularly with respect to the preparation of compounds with new chiral centers. Nitrile oxides are versatile intermediates in heterocyclic chemistry, taking part in a variety of 1,3-dipolar cycloadditions to give various five-membered heterocycles. In particular, cycloaddition of nitrile oxides to olefines are of considerable interest as the resulting isoxazolines are pharmacophores of note in several pharmaceutically important compounds [8], [9].

This study planned as four steps. The first step is the synthesizing of starting materials *N*-methylbicyclo[2.2.1]hept-8-ene-3-*endo*,5-*endo*-dicarboximide, *N*-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-8-ene-3-*endo*,5-*endo*-dicarboximide, *N*-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-8-ene-3-*exo*,5-*exo*-dicarboximide and *N*-methylbicyclo[2.2.2]oct-8-ene-3-*endo*,5-

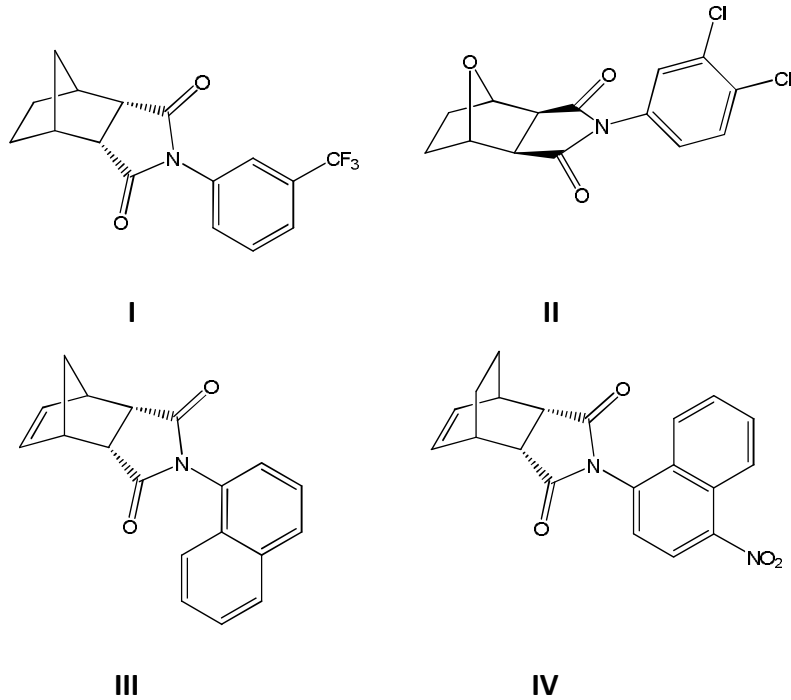
endo-dicarboximide. The second step is including hydroarylation reactions of these tricyclic imide derivatives with aryl(hetaryl) iodides. On the third step, we performed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of starting materials with nitrile oxides to obtain isoxazoline derivatives. The last step is including structure characterizations of all new compounds by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT) and GC-MS techniques, respectively.

Key words: Tricyclic imides, hydroarylation reaction, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolines

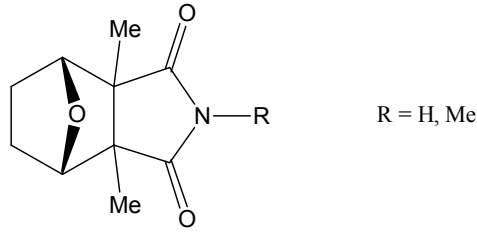
1.1 Literatür Özeti

İmid fonksiyonu içeren yapılar, gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özelliklerden dolayı biyoaktif bileşikler içerisinde önemli bir sınıfı oluştururlar. Yapılan kaynak araştırmalarında, özellikle azot atomunda substitüent içeren halkalı yapıdaki imid türevlerinin farmasötik alanda yaygın kullanımlarına rastlanılmıştır. Örneğin, *N*-substitüe maleimid bileşiklerinin antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bilinmektedir (Zentz vd. [2]).

Salvati ve arkadaşları [10], [11] tarafından prostat kanseri üzerine yapılan araştırmalarda, sentezledikleri imid bileşiklerinin (I-IV) androjen hormonu reseptörlerine karşı antagonist etki gösterdikleri bulunmuştur.



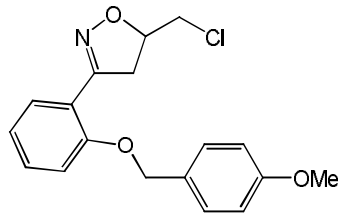
Bunlara ek olarak, 7-oksabisiklo[2.2.1]heptan-2,3-dimetil-2,3-dikarboksilik asit molekülünün imid ve metil imid (**V**) türevlerinin antitümör aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Walter [12]).



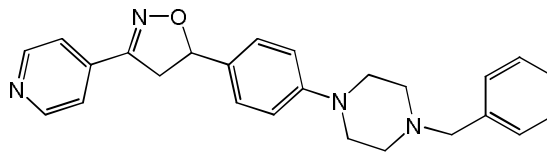
V

Bilindiği gibi Heck reaksiyonu yeni bir C-C bağı oluşumuna olanak sağladığı için günümüzde önemini korumaktadır. Paladyum katalizörü aracılığıyla yapılan Heck tipi hidroarilasyon reaksiyonları ise hem reaksiyon kolaylığı hem de verdiği stereoselektif sonuçlar nedeniyle çalışma grubumuz tarafından incelenmektedir [5], [6], [7], [13], [14].

Diğer bir taraftan, izoksazolin halkasına sahip bileşiklerin, bakteri ve virüslere karşı etkili olmaları, kanser tedavisindeki uygulama alanları (**VI**), anti-tüberküloz özellikleri (**VII**), pıhtı oluşumunu önlemeleri, epileptik nöbet tedavisinde kullanılabilmeleri ve bağışıklık sistemini güçlendirmeleri gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı ilaç hammaddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir [8], [15].



VI



VII

1.2 Tezin Amacı

Bölüm 1.1’de açıklanan bilgilerin ışığı altında, çalışmamızın ilk bölümünde *N*-metilmaleimid’den Diels-Alder reaksiyonu ile *N*-metilbisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid, *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid, *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*ekzo*,5-*ekzo*-dikarboksimid bileşikleri başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir. Ardından sentezlediğimiz başlangıç maddelerinin çeşitli aril ve hetaril iyodürlerle hidroarilasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, *N*-metilbisiklo[2.2.2]okt-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid molekülünün de eklenmesiyle alkenik bağa sahip başlangıç maddelerine 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu uygulanarak yapılara izoksazolin halkası kazandırılması amaçlanmıştır. Bunun sonucunda, önemli biyolojik özelliklere sahip iki heterohalka (imid ve izoksazolin) aynı molekülde biraraya getirilmiş ve farmakolojik değerleri artırılmaya çalışılmıştır.

1.3 Hipotez

İlaç endüstrisinde kullanılabilecek, biyolojik aktivite gösteren bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada başlangıç maddesi olarak kullandığımız bisiklik yapıdaki imid molekülünden Heck tipi hidroarilasyon ve 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile yeni ürünlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerin yapılarında taşıdıkları imid fonksiyonu ile bölüm 1.1’de açıklandığı üzere biyolojik olarak öneme sahip bileşikler olmalarının yanı sıra, hidroarilasyon reaksiyonları ile yapılara kazandırılan aromatik substitüentler ve 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile elde edilen izoksazolin halkası sayesinde farmakolojik etkilerinin artırılabilmesi öngörülmüştür. Tüm sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanlarının bulunabileceği düşünülmektedir.

BÖLÜM 2

İMİDLER

İmidler, organik kimyada $R-CO-NR-CO-R$ fonksiyonel grubu içeren karboksilik asit türevi bileşiklerdir. Genel olarak imidler, amonyak veya primer aminlerin diaçil türevleri olarak tanımlanırlar. Günümüzde imidler, sentetik, endüstriyel ve farmokolojik açıdan geniş kullanım alanlarına sahiptirler.

Monosiklik karboksilik imidler, dikarboksilik asitler ve amonyakdan 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 substituentler *N*- öneki ile adlandırılırlar. Aromatik imidlerdeki karbon üzerinde bulunan substituentler, asitlerde olduğu gibi karbonil gruplarından birine “1” numara verilerek diğerleri adlandırılır ve eğer gerekliyse imid zincirindeki hareketliliği göz önüne alınarak bitişik halkalı aromatik zincir numaralandırılır. Bu adlandırma sistemi, genelde heterohalkalı bileşiklerin adlandırılmasından daha kolay ifade edilir. Örneğin; *N*-etil-3-nitroftalimid, 2-etil-5-nitroizindol-1,3-dion adlandırmasından daha anlaşılırdır. Metilmaleimid de 3-metilpirol-2,5-dion dan daha basit bir isimlendirmedir [16].

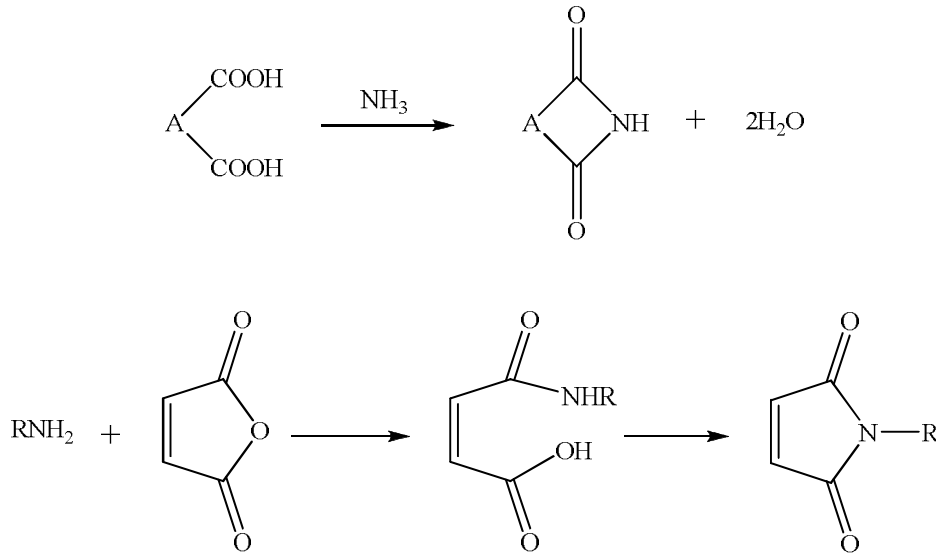
Karbohidratlar, esterler, asitler gibi organik bileşiklerin doğada bulunmasına karşılık, basit siklik imidlere rastlanılmamıştır. 1829 yılında Wohler tarafından ilk defa anorganik materyalden organik bir bileşiğin sentezlenmesinin üzerinden çok geçmeden 1835’te

süksinimid sentezi gerçekleştirilmiştir. Keşfedilen farmakolojik ve endüstriyel kullanımları nedeniyle imidlerle ilgili çalışmalar 1960'lerden günümüze kadar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

2.1 İmidlerin Sentezi

2.1.1 Genel Yöntemler

İmidlerin sentezlemek için kullanılan en yaygın yöntem diasitlerin veya anhidritlerin amonyak veya primer aminlerle yüksek sıcaklıkta dehidratif kondenzasyonudur (Şekil 2.1) [17]. Süksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid, ve *N*-substitüe türevleri bu yolla % 60-80 arası değişen verimlerle sentezlenebilmektedir. Ayrıca bu yöntem, karbon üzerinde alkil yada aril grupları taşıyan alifatik asitlerin ve NO₂, NH₂, halojenler ve alkil grupları gibi çok çeşitli substituentleri içeren aromatik asitlerin halkalaşmasına da elverişlidir.



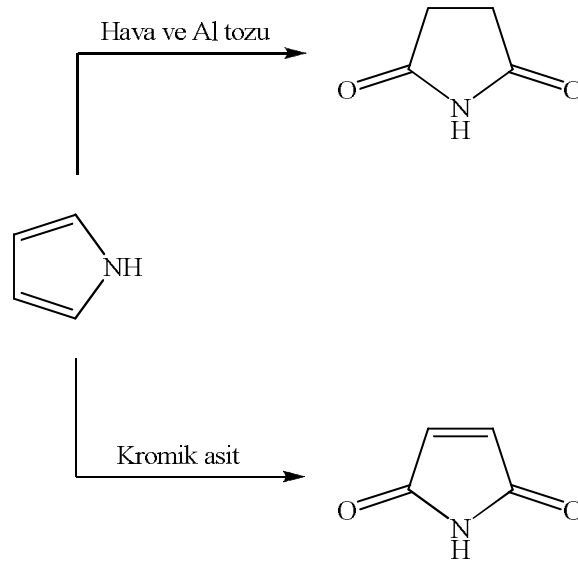
Şekil 2.1 İmid sentezi

Bunların yanı sıra, uygun asit halojenürlerin, diesterlerin, amonyak ile reaksiyonu ve diamidlerin kendi kendine ısıtılması ile imidleri elde etmek mümkündür.

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

2.1.2 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 ya da pirolün alüminyum tozu üzerinden oksidasyonu ile süksinimid elde edilir. Aynı yöntemle piperidinden glutarimid elde etmek mümkündür. Pirolün oksidasyonunda kromik asit kullanıldığında maleimid sentezlenebilmektedir (Şekil 2.2).

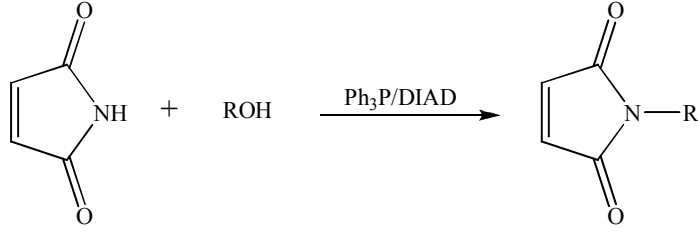


Şekil 2.2 Oksidasyon ile imid sentezi [16]

2.1.3 Mitsunobu Reaksiyonu ile *N*-Substitüe İmid Sentezi

Klasik dehidratif kondenzasyon yöntemi ile imid sentezi yüksek sıcaklıklarda gerçekleştiğinden dolayı her moleküle uygun değildir. Örneğin, yapıda olefin fonksiyonu bulunduğu durumlarda amik asit oluşumu yüksek verimlerle gerçekleşmesine karşılık, bu durum devamında gelen halka kapanması için söz konusu değildir.

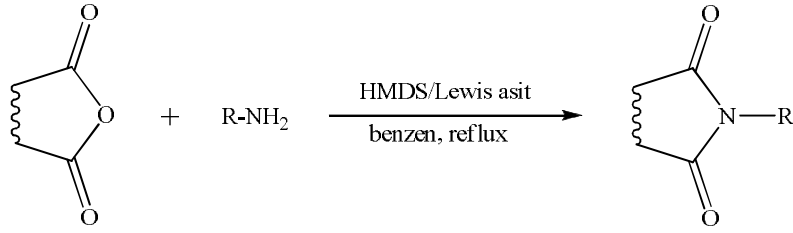
Mitsunobu reaksiyonu ile imidlerin alkollerden direkt alkilasyonu sağlanabilmektedir (Walker [18]). Reaksiyon, Ph_3P ve DIAD ile oluşturulan betain kompleksi üzerine alkol eklenmesi sonucu elde edilen dioksafosforanın azot atomunda hidrojen içeren bir imide katılmasıyla yüksek verimlerle gerçekleştirilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Mitsunobu reaksiyonu genel gösterimi

2.1.4 Lewis Asidi ve Hekzametildisilazen Katalizli *N*-Substitüe İmid Sentezi

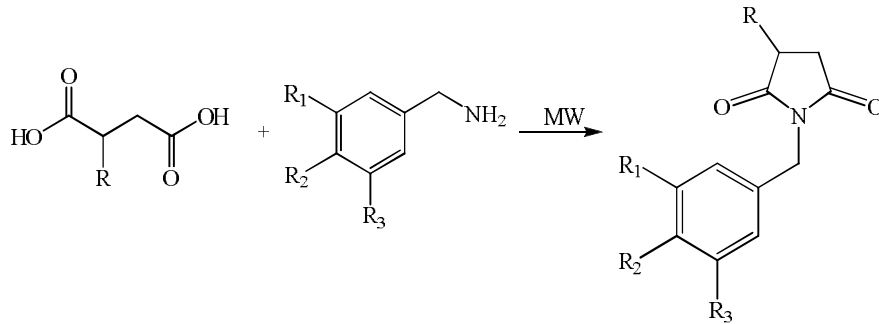
Mitsunobu reaksiyonunda alifatik alkollerin kullanılmasından dolayı sınırlı sayıda imid bileşiği sentezlenebilmektedir. Bunun üzerine 1997 yılında Japon bilim adamı Toru ve grubu tarafından geliştirilen yöntemde HMDS ve $ZnCl_2$ varlığında, çeşitli anhidrid ve amin bileşiklerinden kısa reaksiyon sürelerinde (1-4 saat) yüksek verimlerle imid bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.4) [19].



Şekil 2.4 HMDS/ Lewis asit katalizli imid sentezi

2.1.5 Mikrodalga Yöntemi ile İmid Sentezi

Mikrodalga yöntemi sayesinde reaksiyonların çözücüsüz ortamda, yüksek verimle ve daha kısa sürelerde yapılmasına olanak sağlamaktadır. Bu yöntem ile imidler, dikarboksilik asitler ve aminlerden tek adımda sentezlenebilmektedir (Seijas vd. [20]). Seijas ve çalışma arkadaşları tarafından substitüe aromatik aminlerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda verimlerin % 72-84 arasında değiştiği gözlenmiştir (Şekil 2.5).

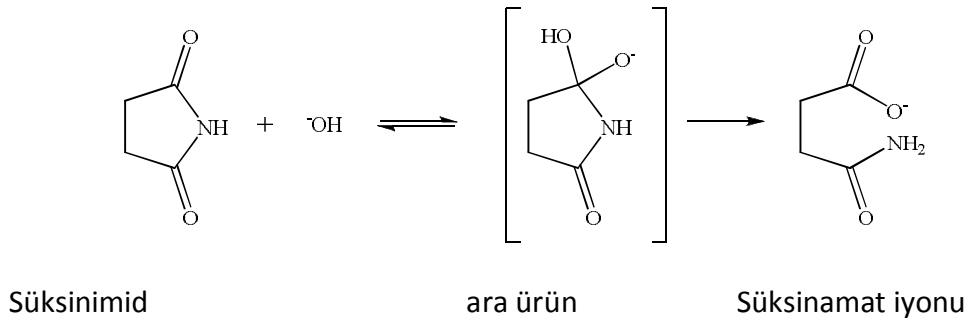


Şekil 2.5 Mikrodalga ile imid sentezi

2.2 İmidlerin Reaksiyonları

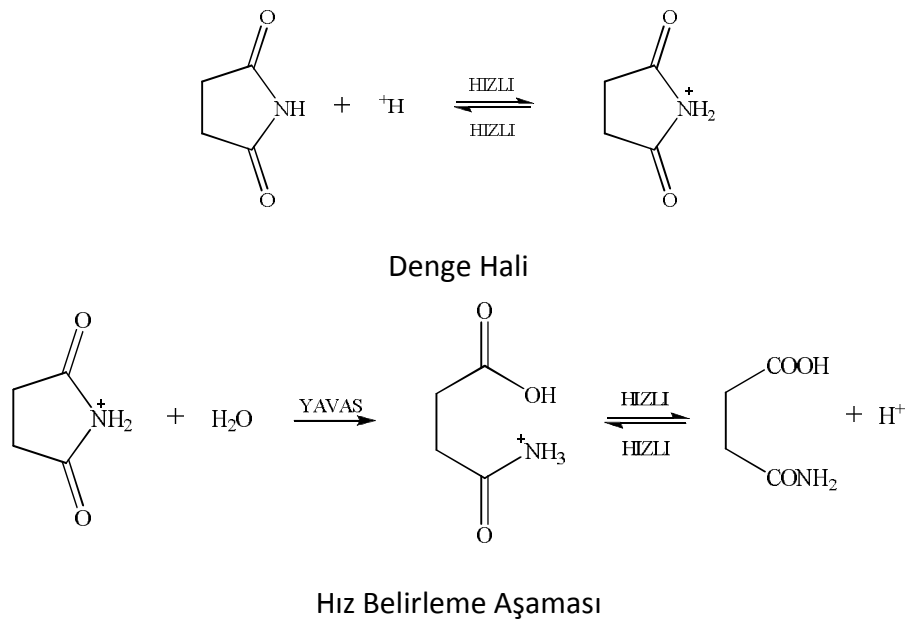
2.2.1 Halka Açılma Reaksiyonları

Ftalimid ve maleimid sulu yada alkolik NaOH ile ftalimidik ve maleamik asit tuzlarını verirken, süksinimid de daha ılımlı alkalilerle ($\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) süksinamik asit tuzlarını vermektedir (Şekil 2.6). Amidlerin zincir açma hidroliz reaksiyonları, karboksil oksijeninin sulu çözeltideki oksijenle değişimi ve karboksil karbonu üzerine hidroksit iyonunun saldırısı ile karakterizedir. İmidlerin sabunlaşmasının da benzer mekanizmayla oluştuğu görülmüştür:



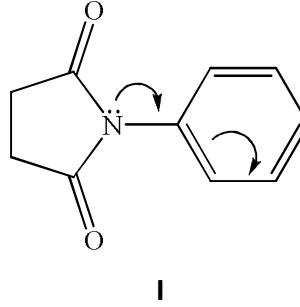
Şekil 2.6 İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu

Ftalimid ile kuvvetli mineral asidin uzun süre ısıtılması reaksiyonunu ftalik asit oluştuğu bilinmektedir. Bu bilinen yöntemde, asidin derişik çözeltisinin *N*-substitüe imide etkisi sonucu karboksilik asit ve primer aminler elde edilir. İmidlerin asidik hidroliz reaksiyon mekanizmasında (Şekil 2.7), imidin kararsız konjuge asidinin karboksil karbonu üzerine suyun nükleofilik saldırısı söz konusudur.



Şekil 2.7 İmidin asidik hidroliz reaksiyonları

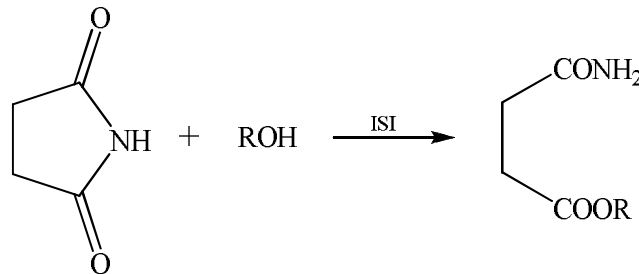
Azot atomu üzerinde bulunan bir fenil substitüenti bulunduğunda (I), azotun üzerindeki ortaklaşmamış elektronların fenil halkasıyla konjugasyonu sebebiyle imid halkasını daha az kararlı yapmıştır ve bazik ortamda halka açılması daha kolay gerçekleşir (Şekil 2.8). Fenil halkası üzerinde nitro grubu gibi elektron çekici substituentler halka açılmasını artırırken, elektron veren gruplar azaltmaktadır.



Şekil 2.8 İmid bileşiğinin fenil halkası ile rezonansı

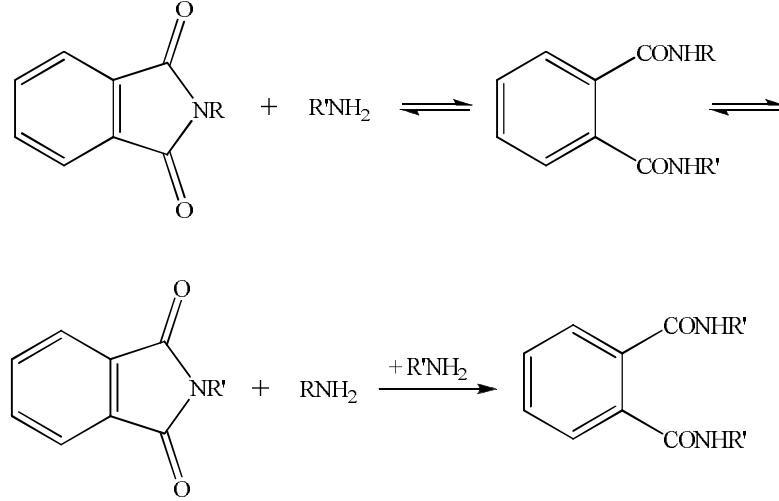
2.2.2 Organik Nükleofillerle Reaksiyonları: Alkoller, Amonyak ve Aminler

Birçok imid alkollerle reaksiyona girdiğinde ester-amid türevlerini verir (Şekil 2.9). Süksinimid, metanol ile basınç altında ve 150-200 °C de ısıtıldığında metil süksinamatı oluşturur.



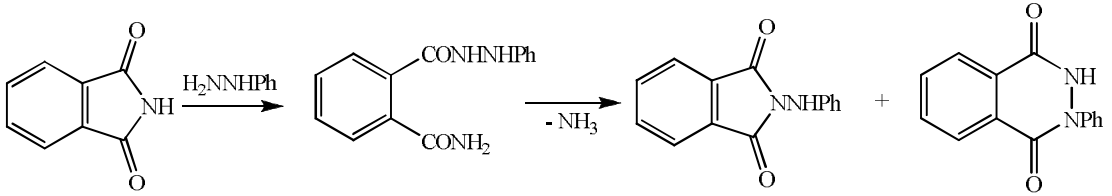
Şekil 2.9 İmidin alkolle reaksiyonu

Süksinamid, süksinimidin 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*-substitüe ftalimidler, primer alifatik aminlerle reaksiyonunda diamidler verir. Bu reaksiyonda halka kapanması gözlenir (Şekil 2.10) ve amin ile başlayan reaksiyon devamında ilerler. Fakat bu reaksiyonda sadece di-*N*-alkilamid izole edilmiştir. Tetrakloroftalimidin alkilaminlerle reaksiyonundan *N,N*-dialkilamidler oluşur.



Şekil 2.10 İmidlerin aminlerle reaksiyonu

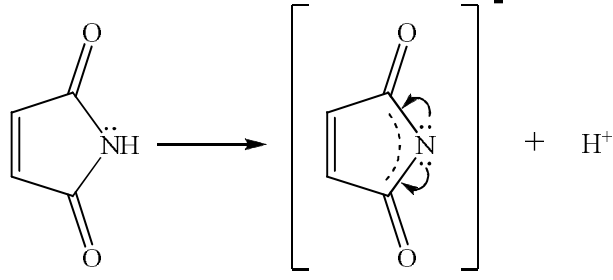
N-substitüe ftalimidler hidrazin ile genel reaksiyonu bir amin ve 1,4-ftalazindion ürünlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Ftalimid ile fenilhidrazin reaksiyonunda önce ftalamik asit hidrazid ve sonra da ftalolilfenilhidrazin ve 2-fenil-3,3-dihidro-1,4-ftalazindion oluşur (Şekil 2.11). Süksinimid, sulu metilamin ile *N*-metilsüksinamid ve *N*-vinilsüksinimid aminlerle substitüe amidleri verir. Süksinimidin sulu metilamin ile *N*-metilsüksinamid ve *N*-vinilsüksinimid aminlerle substitue amidleri verir. Süksinimidin soğuk alkol içinde 1 mol hidrazin hidrat ile reaksiyonundan süksinik asid monohidrazid, kaynayan alkol içinde 2 mol hidrazin ile de dihidrazid ürünü oluşur.



Şekil 2.11 İmidlerin hidrazin ile reaksiyonu

2.2.3 *N*-Hidrojeninde Reaksiyonlar

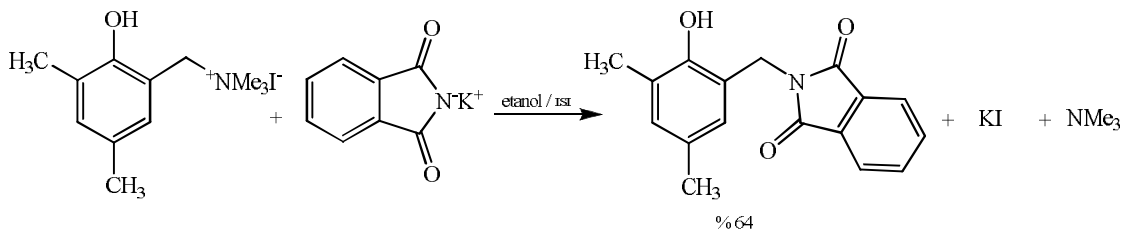
Aminler bazik ve karboksilik asitler de asidik olduğundan, amid grubu nötral yada zayıf bazik özellik gösterir. Bununla birlikte, amidlerdeki azot atomunun yanına ilave bir karboksil grubunun eklenmesiyle imidler oluşur ve azot üzerindeki hidrojen asidik özellik gösterir (Şekil 2.12). Simetrik anyonun rezonans kararlılığının derecesi amidin ki ile aynı benzerliği göstermez.



Şekil 2.12 İmid anyonunda *N*-hidrojeninin asitliği

İmidler genel olarak $pK_a > 7$ değerine sahip çok zayıf asitlerdir. Elektron çekici substituentler, ftalimidin pK_a değerini 10 dan 8'e düşürür. *N*-Hidroksiimidler diğer imidlerden daha kuvvetli asidik özelliğe sahiptirler. Suksinimid ve glutarimidin sudaki pK_a değerleri sırasıyla 9.35 ve 11.2 dir. Dallanmış yapıdaki suksinimid türevlerinde pK_a 7 ile 10 arasındadır. Asidik imid hidrojeni, metallerle yer değiştirebilir ve imidlerin birçok önemli reaksiyonları bu tuzlarla gerçekleştirilir. Bu tuzlar genellikle suda hidrolizlenir ve bu sebeple reaksiyonları susuz koşullarda hazırlanmalıdır. Örneğin ftalimid, alkali metal tuzlarının alkolle alkali-metalhidroksid, alkoksit yada hidrür ile ısıtılmasıyla elde edilir. Genelde potasyum tuzları sentezlerde kullanılır. Ftalimid ile bakır asetatın reaksiyonundan ftalimidin bakır tuzu elde edilir. Suksinimidin bakır, civa, gümüş tuzları, uygun metal oksit yada hidroksit ile ısıtılmasıyla kolayca elde edilebilir. Metal asetatlar da başlangıç maddesi olarak kullanılabilir.

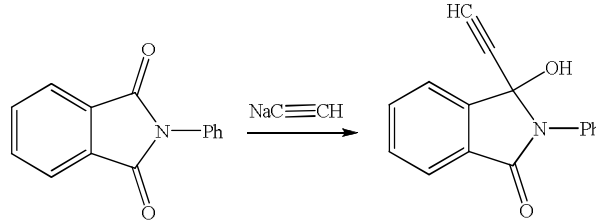
Bir imidin potasyum tuzu, alkil ya da aril halejenürlerle reaksiyona girdiğinde *N*-substitüe türevleri oluşur. Örneğin, potasyum ftalimidden, metil iyodür, etil iyodür yada *sek*-butil bromürle 150°C'de, benzil klorürle 180°C'de veya benzoil klorürle daha düşük sıcaklıklarda *N*-substitüe ftalimidler oluşur. Benzer şekilde potasyum naftalimid de metil, etil veya benzil iyodürle *N*-substitüe türevlerinin verir. Potasyum ftalimidin kuaterner amonyum tuzlarıyla reaksiyonu sonucu tersiyer aminin eliminasyonu (Şekil 2.13) gerçekleşir.



Şekil 2.13 Potasyum ftalimid ile kuaterner amonyum tuzunun reaksiyonu

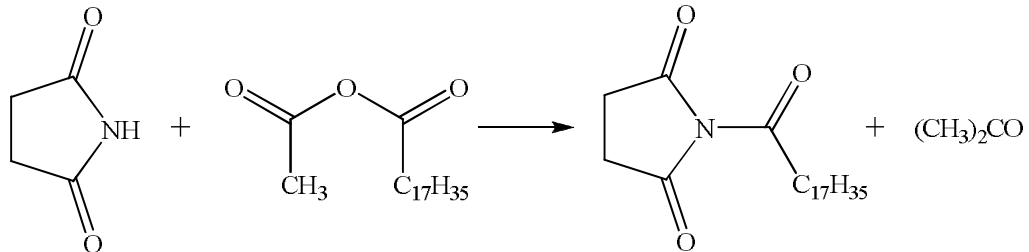
Organik halojenürler, dimetilformamid içerisinde ve susuz potasyum karbonat varlığında ftalimid ile reaksiyona girdiğinde alkillenmiş veya arillenmiş ürün elde edilir. Bu yöntem Gabriel sentezi olarak bilinmektedir. Bu yöntemle, benzil klorürden *N*-benzilftalimid, kloroasetondan *N*-asetonilftalimid gibi ürünler sentezlenebilmektedir.

İmidler, diazometanla *N*-metil türevlerini oluşturmak üzere reaksiyona girerler. Ftalimid eterli ortamda diazometanla *N*-metilftalimidi verir. Aynı reaksiyon süksinimid 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 (Şekil 2.14). Hidrojenin katalitik indirgenmesiyle 1-etil türevleri izole edilir.



Şekil 2.14 Ftalimidin asetilen ile reaksiyonu

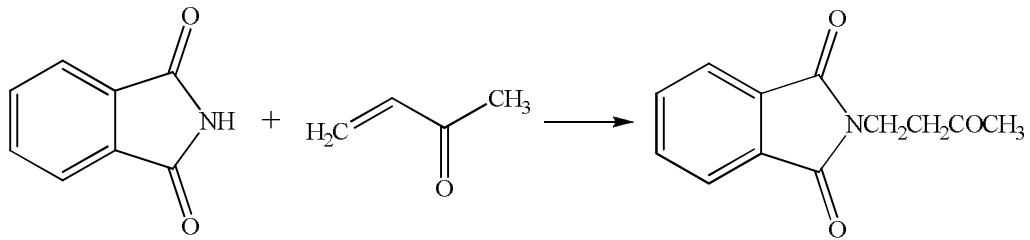
Ftalimid ve süksinimid gibi imidlerin asetilasyonu asetik anhidritle ısıtılarak gerçekleştirilir. İmidlerin asetilasyonu, sodyum asetat katalizörlüğünde ketenlerle de yapılabilir. Bu yöntemle ftalimid, tetrahidroftalimid, 4-nitroftalimid, naftilimid ve süksinimid gibi imidler asetillenebilir. İzopropenil stearat, asit katalizörlüğünde süksinimid, maleimid ve ftalimid gibi halkalı imidlerle 150-175 °C sıcaklıklarda etkileşimi aseton eliminasyonuna sebep olur ve stearillenmiş imidleri yüksek verimlerle meydana gelir (Şekil 2.15):



Şekil 2.15 İmidlerin *N*-asetilasyonu

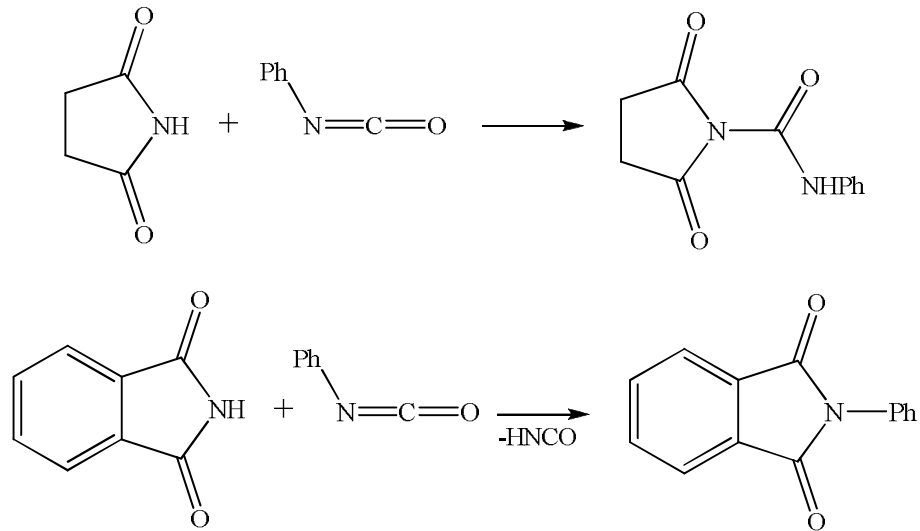
2.2.4 İmidlerin Doymamış Bileşiklerle Reaksiyonları

İmidler diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında C=C çifte bağına asit gibi etki eden bileşiklerdir. Süksinimidin, akrolein ve 2-metilakrolein ile reaksiyonundan sırasıyla, 3-süksinimidopropanal ve 2-metil-3-süksinimidopropanal elde edilir. Doymamış asit esterlerindeki C=C çifte bağına ftalimidin katılması Rodionov katalizörü varlığında olur. Ftalimid, doymamış bileşiklerle KCN, K₂CO₃, piridin ya da piperidin gibi bazik katalizörlerin varlığında 80-120°C'de reaksiyona girer (Gresham vd. [21]). Örneğin, ftalimidin metil vinil keton ile reaksiyonundan 1- ftalimido-3-butanon izole edilir (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 Ftalimidin doymamış ketonla reaksiyonu

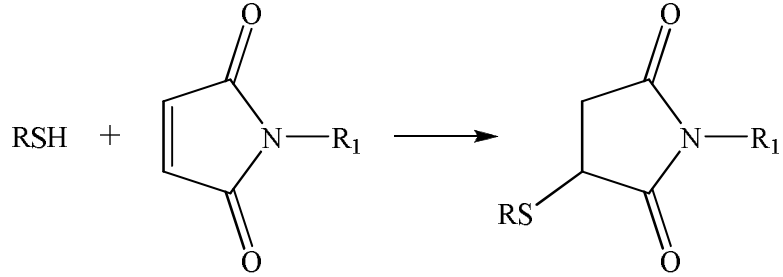
Süksinimidin, fenil izosiyonat ile toluen içinde 7 saat kaynatılması ile katılma ürünü olan 1-suksinil-3-fenilüre elde edilirken, ftalimidin aynı reaktifle *N*-fenilftalimidleri verdiği gözlenmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Ftalimid ve süksinimidin fenil izosiyonat ile reaksiyonu

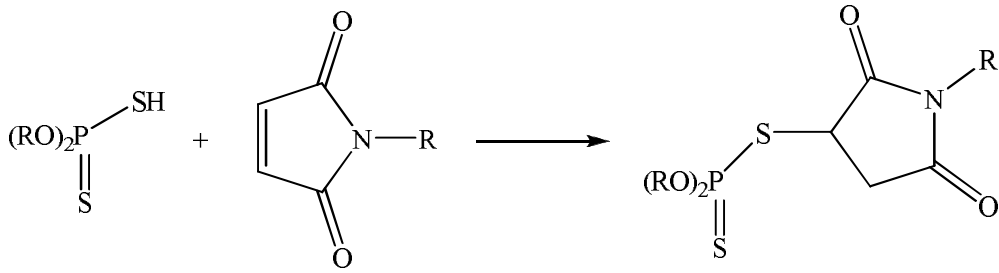
2.2.5 Maleimid ve Türevlerinin Özel Reaksiyonları

N-Etil- veya *N*-fenilmaleimidler ile merkaptoasetik asid, o-merkaptobenzoik asid ve bazı ariltiyollerin reaksiyonları, C=C bağına S-H grubunun katılmasıyla gerçekleşir (Şekil 2.18).



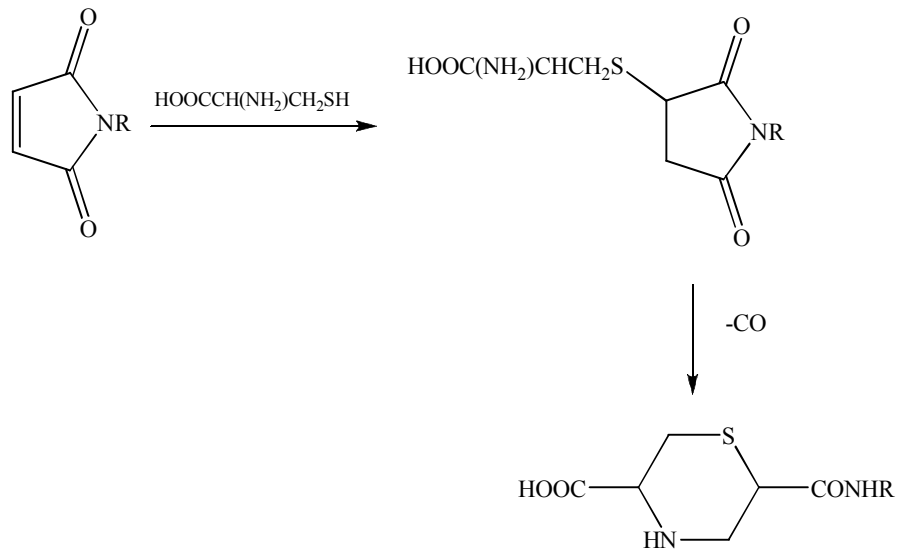
Şekil 2.18 Maleimidin tiyollerle reaksiyonu

Fosforoditiyoik asit esterlerinin çifte bağa katılması da benzer şekilde sonuçlanır:



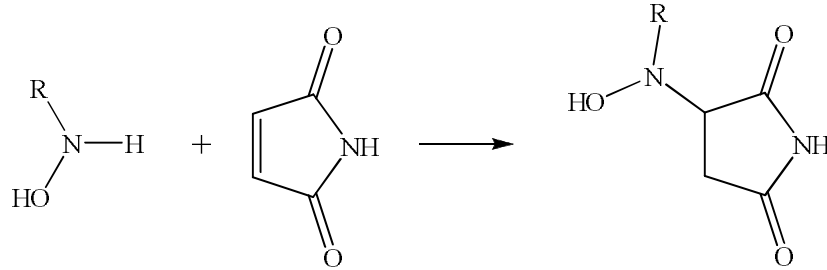
Şekil 2.19 Maleimidin fosforoditiyoik asit esteri ile reaksiyonu

Maleimidin sistein içeren peptitlerle reaksiyonlarında (Şekil 2.20) ise farklı olarak S-H katılma ürünü olarak bir tiyazin halkası meydana gelir (Smyth vd. [22]).



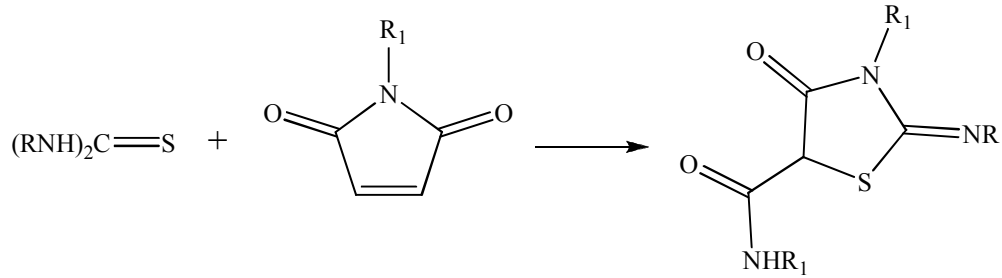
Şekil 2.20 Maleimidin peptitlerle reaksiyonu

Piperidin ve benzer aminlerin maleimidin çift bağına katılması oda sıcaklıklarında piperidinosüksinimidi verir. Fenilhidroksilamin ve hidroksilamin susuz piridin içerisinde çift bağa katılmasıyla 3-(hidroksilamino)-türevleri oluşur:



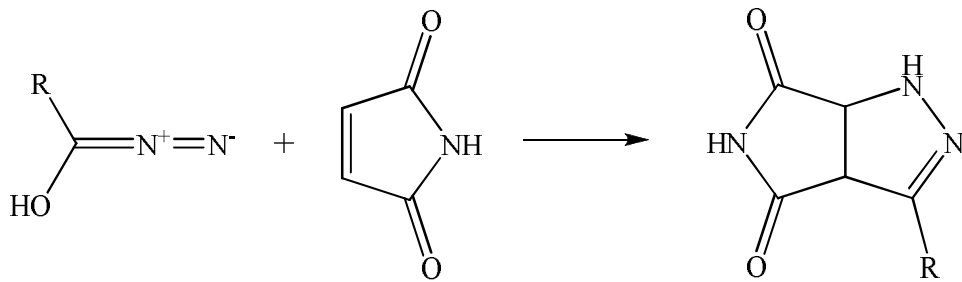
Şekil 2.21 Maleimidin çift bağına hidroksilaminin katılması

N-substitüe maleimidler uygun koşullar altında Diels-Alder reaksiyonları verirler. 1,3-siklopentadien, furan, 3,4-benzizokzazol ve çeşitli sitril substitüe bileşiklerinin hepsiyle katılma ürününü oluştururlar. *N*-substitüe maleimidlere substitüe tiyoüre türevlerinin katılmasıyla imid halkası açılır ve tiyazolidinonlar oluşur (Şekil 2.22). İmide katılma 1. ve 2. pozisyonlarında olmaktadır .



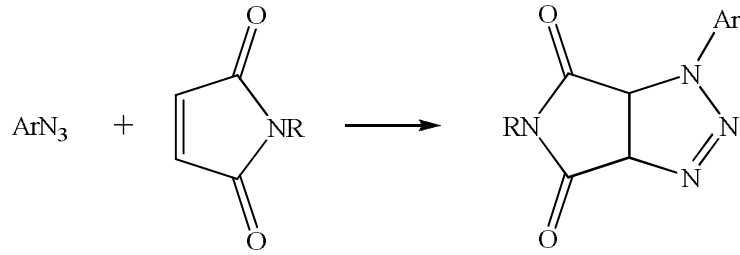
Şekil 2.22 Maleimid bileşiğinden tiyazolidinonların oluşumu

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



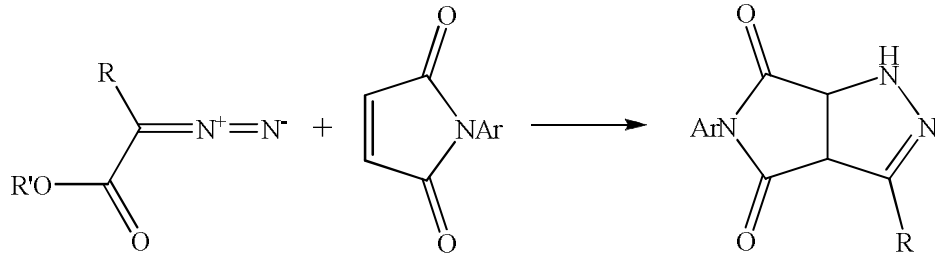
Şekil 2.23 Maleimid ve arildiazonyumların etkileşimi

Aromatik azidler, birleşik 5-üyeli halkalı ürünler verirler:



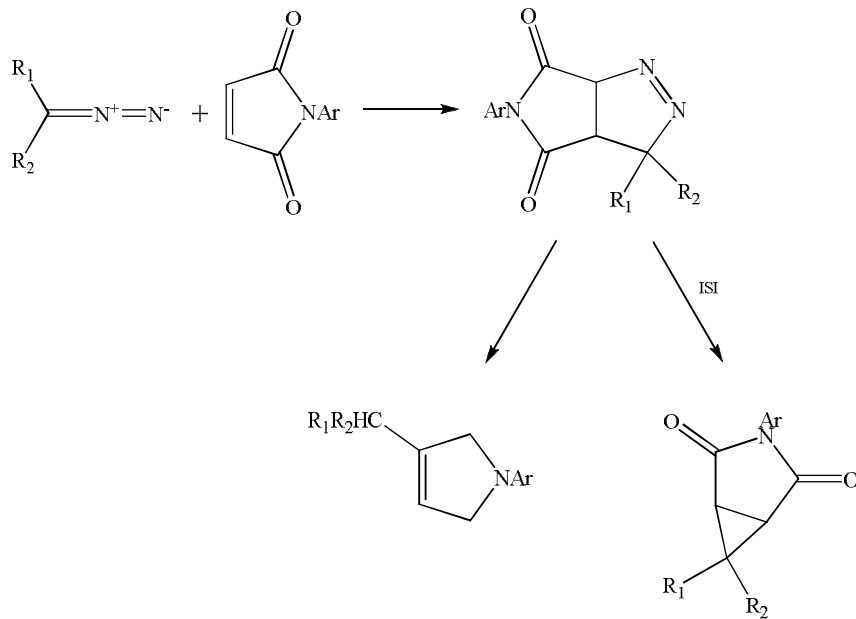
Şekil 2.24 Maleimid bileşiklerinin aromatik azidlerle reaksiyonları

Diazo-2-alkilasetik esterin *N*-arilmaleimid ile reaksiyonu (Şekil 2.25) da aynı tip ürünü verir, alkoksi karbonil grubu azottan hızlıca hidrolize başlar.



Şekil 2.25 *N*-Arilmaleimidin reaksiyonu

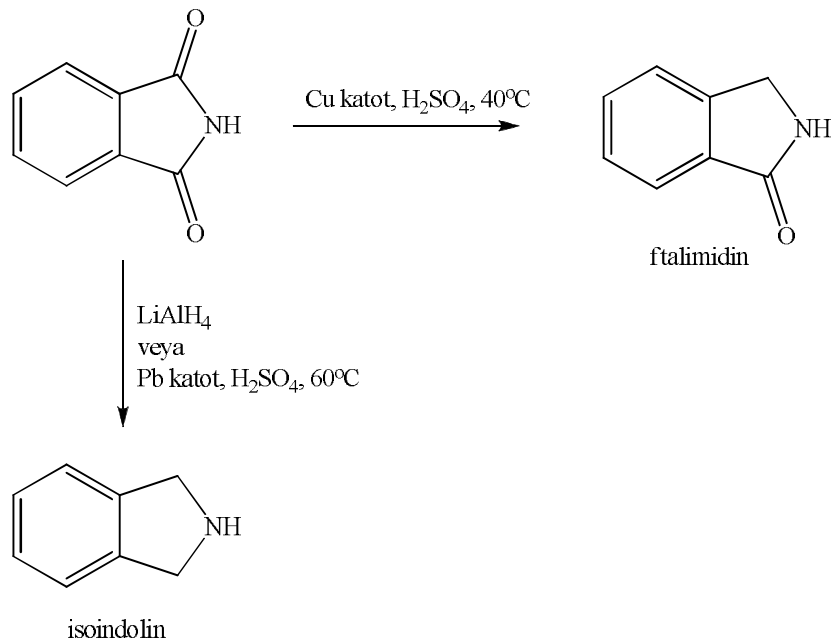
Diazometan yada dialkil- veya diaril-substitue diazometanlar Δ^1 -pirazolin halkası verirler ki; ısıtmayla kararsızdırlar (Ronddestvedt vd. [23]). Diazofluoren, örneğin *N*-arilsubstitue maleimid ile *N*-arilfluoren-9-ilidensuksinimidi yüksek verimlerle verir :



Şekil 2.26 Dialkilsubstitue diazometanlarla *N*-aril substitue maleimidin reaksiyonu

2.3 İmidlerin indirgenmesi

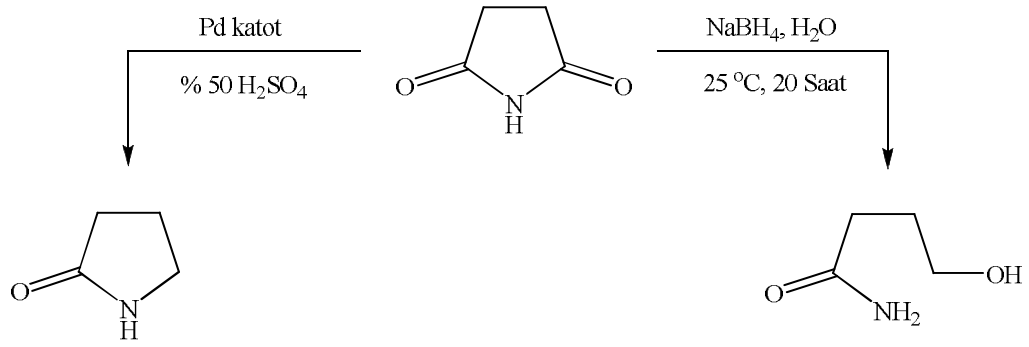
N-substitue ftalimid türevlerinin indirgenmesi çeşitli indirgenme reaktifleriyle gerçekleştirilir (Şekil 2.27). Örneğin; *N*-alkil ve *N*-alkoksiftalimidin LiAlH_4 ile indirgenmesinden *N*-substitue izoindolinler ele geçer. *N*-alkilftalimidin sulu sülfürikasit içinde çinko-amalgam katotla elektrolitik indirgenmesinden *N*-alkilizoindolin bileşikleri izole edilir. Kurşun katot kullanıldığı zaman *N*-alkilftalimidin ara ürünü ayrılmıştır; bakır yada nikel katot ile ana ürün elde edilmiştir (Huckel vd. [24]). Sodyum borhidrür, sulu ortamda *N*-etoksiftalimidi indirgeyerek 2-etoksi-3-hidroksiftalimidin verir. Fakat metoksi türevleri ftalimid 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 (Horii vd. [25]).



Şekil 2.27 Ftalimidin farklı yöntemlerle indirgenmesi

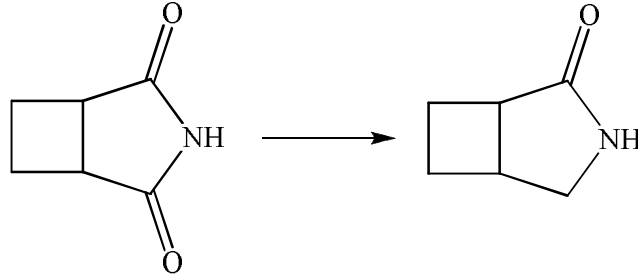
Süksinimidin karbonil grubundan birinin indirgediği ürünlerdir. Pirolidon, toryum yada çinko-amalgam katodun %50 sulu sülfürik asitle indirgenmesiyle oluşur. NaBH_4 'le indirgenmesinde imid halkası açılır ve 4-aminobutanoik amid ele geçer (Şekil 2.28).

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



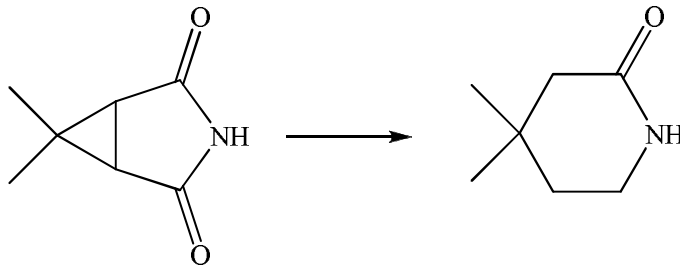
Şekil 2.28 Süksinimidin indirgenme reaksiyonu

Siklobütan-1,2-dikarboksiimid ve siklopentan-1,2-dikarboksiimid 5°C de seyreltik sülfurik asit ile bir karbonil grubu indirgenir ve piperidon halkası halini alır (Menon vd. [26]).



Şekil 2.29 Süksinimidin indirgenme reaksiyonu

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



Şekil 2.30 Dimetilsiklopropandikarboksimid bileşiğinin indirgenmesi

2.4 İmidlerin Kullanım Alanları

2.4.1 Endüstriyel Kullanımları

2.4.1.1 Sentetik Polimerler

N-Vinilftalimid ve *N*-vinilsuksinimid, etilen ile kopolimerizasyona uğrayarak beyaz plastik veya dayanıklı film formlarında polimerler oluştururlar. Yapısında laktam halkası bulunan polimerler, maleik anhidrit ve *N*-vinilftalimid karışımının polimerizasyonu ile hazırlanırlar ve alkali-hidrazin ürünleriyle muamele edilirler.

Asitlere, seyreltik bazlara ve kuru temizleme çözücülerine karşı dayanıklı sentetik fiberler, % 40-100 oranında *N*-metil-2-metilglutarimid bölümleri içeren polimerden hazırlanırlar (Reynolds ve Kenyon [27]). Bu fiberler hidrofilik özellik ve termal kararlılık gösterdikleri için aside dayanıklı kıyafetlerin, koruyucu elbiselerin ve şemsiyelerin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Isıya dayanıklı termoplastik polimerler *N,N'*-bimaleimidlerin substitüe tiyofen dioksitle reaksiyonundan hazırlanmaktadır. Isıya dayanıklı cam fiber laminentler, doymamış poliester, triallil siyanürat ve maleimidden hazırlanırlar (Cummings [28]).

2.4.1.2 Aktivatör ve Stabilizörler

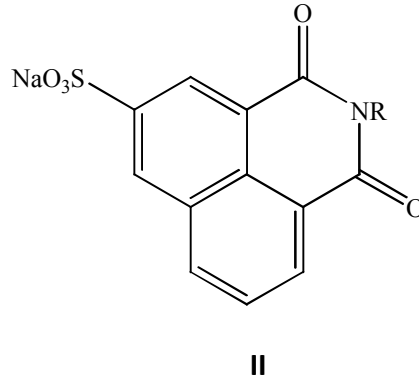
Adipimid, 2-pirolidonun alkali katalizli polimerizasyonu için aktivatör olarak kullanılır. 4,5-Epoksisikloheksan-1,2-dikarboksimid, vinil reçineler için stabilizör olarak suksinimid, poliester ve poliesterlerin diizosyanat türevlerinin depolanması ve bağlayıcı karakterlerinin geliştirilmesi için kullanılır.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

2.4.1.3 Boyama ve Optik Parlatma Ajanları

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

Süksinimid, ftalosiyoninlerin imidometil türevlerini verir, bunlar yağ ve renklendiricilerin hazırlanmasında kullanılan çeşitli ara ürünlerdir.

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



2.4.2 İmidlerin Farmakolojik Kullanımı

2.4.2.1 Sedatif, Hipnotik ve Anticonvulsant Etkileri

2- ve 4- pozisyonunda substituent taşıyan *N*-metil-3-alkoksiglutaronimidler sedatif, hipnotik ve antikonvulsant gibi özelliklere sahiptir. 3-Metil-3-etilglutarimid (Bemegride) ve ilgili 3,3-substitue glutarimidler sinir uyarıcı etki gösterirler. 2-Fenil substitue süksinimid türevleri antikonvulsant aktivitesi için test edilmiştir (Chen vd. [29]).

N-substitue 2-fenilsüksinimid bileşiklerinin epileptik etkileri vardır. 3-Fenil-2,3-dimetilsüksinimid ve *N*-metil türevleri antikonvulsanttır. *N*-Etil-2,2-dimetilsüksinimid ve *N*-propil-2,3-dimetilsüksinimid epilepsi için kullanılırlar.

Aril substitue süksinimid türevlerinin zehirliliği ve aktivitesi araştırılmıştır. *p*-Ksililsüksinimid antikonvulsant özellik gösterir. 2-Etil-3-metil-3-fenilsüksinimid farelerde sedatif, antikonvulsant ve anestetiktir. 2-Ftalimidosüksinimid ve 2-ftalimido-3-metilsüksinimid de toksitesi olmayan yüksek aktiviteli antikkonvulsantlardır.

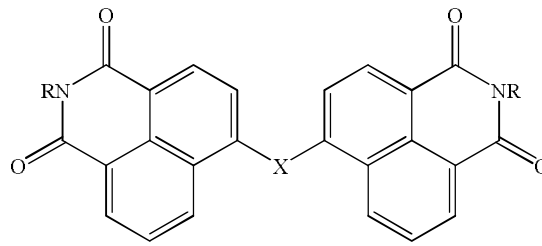
2.4.2.2 Hipotensif Ajan ve Diüretikler

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

Glutarimidin; renal glutaminaz in vitro inhibasyonu ve in vivo diüretik aktivitesi sıçanlarda denenmiştir ve geniş diüretik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Girerd vd. [30]).

2.4.2.3 Antitüberkulostatik ve Karsinostatikler

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

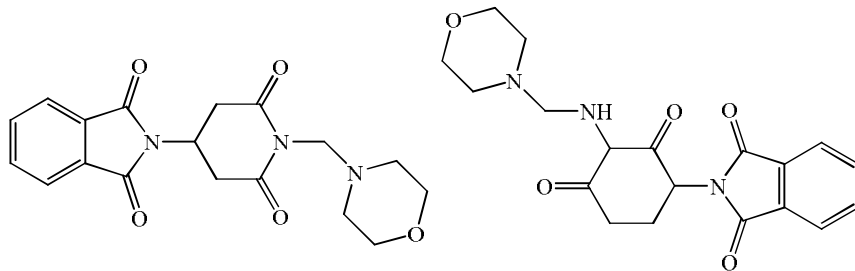


III

X=CO, CH₂ yada p-COC₆H₄CO

R=Me₂NCH₂CH₂

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



IV

V

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

2.4.3 İmidlerin Biyolojik Kullanımları

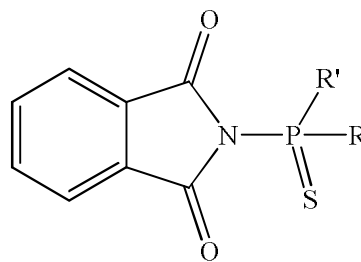
2.4.3.1 Psikolojik Düzenleyiciler

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

N-(2,4-diklorofenil)-, *N*-(2,5-diklorofenil)-, *N*-(2,4-diklorobenzoil)maleimidler yaprak yüzeyi üzerine yayıldığında üç gün içinde şeftali dallarının yaprak dökmesine neden olmaktadır. Bu bileşikler büyüme hormonu durdurucu olarak etki ederler. İmidin çift bağlarının doyurulması inaktivasyona sebep olmuştur. Örneğin; maleik hidrazid iyi bilinen bir herbisiddir (Blondeau ve Horne [31]).

2.4.3.2 Fungisid ve Bakteriosidler

N-(4-iyodofenil)naftalimid ve ilgili bileşikler fungisidal özellik gösterirler ve naftalimidin kendisi ise fungisid ve bakteriosid özellik gösterir. 2-Klorofenil-3-klorosüksinimid, bitki yaprak ve tohumu üzerindeki *Altenaria Solani* karşı özel fungisid olarak kullanılır. *N*-(Triklorometiltiyo)-2,2-pentametilensüksinimid geniş spektrumlu bir fungisiddir. Ftalimidofosfonatyonat (VI) güçlü fungisid aktiviteye sahiptir ve memeli hayvanlara karşı daha az zararlıdır:



VI

N-Fenilmaleimidler ve ilgili bileşikler, toprak fungusidleri olarak saptanmıştır. *N*-(2,6-Dimetilfenil)maleimidin bezelyelere karşı güçlü bir fungusid olduğu bildirilmiştir. *N*-triklorometiltiyomaleimid, sikloheksimid ile karışığında da fungusid olarak kullanılabilir. Doymamış imidler yüksek aktiviteli Gram-negatif bakteri ajanlarıdır (Tolkmath ve Osenk [32]).

2.4.3.3 Böcek Öldürücüler

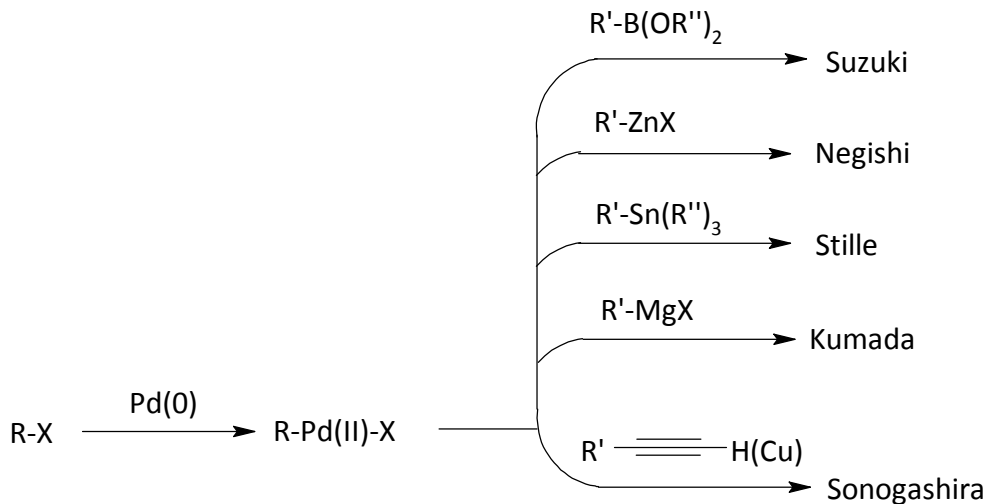
Dikarboksilik asidin *N*-(triklorometilmerkapt)imid türleri bitki tohumlarını korumada fungusidal, böcek öldürücü ve mikrop öldürücü olarak kullanılır. Çoğu ftalimid ve süksinimid türevleri gövde de fungusid ve böcek öldürücü olarak davranırlar ve bunlar nonfitotoksiktir. Yün, deri, ağaç ve sistemi korumak için çöplerde, topraklarda, su emülsiyonlarında kullanılırlar.

N-Amilsuksinimid, *Pediculus Humanis Corporis*'e karşı aktiftir. Maleik asidin alifatik *N*-substitue imidler sığanlara karşı toksik etkilidir. *N*-propilkloromaleimid hamam böceklerine karşı etkindir.

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

PALADYUM KATALİZÖRLÜ YÖNTEMLER

Geçmişten günümüze kadar, geçiş metalleri organik kimyada önem kazanan reaktiflerdir. Son yüzyılda, organopaladyum katalizli C-C bağ oluşumu organik moleküllerin sentezi için en etkili yaklaşımlardan biri olmuştur. Periyodik tablodaki 85 metalin sadece bir kaçının organometalik bileşiği bu tür reaksiyonlar için kullanılır. Paladyum dışında sık kullanılan metaller, Suziki reaksiyonlarındaki bor (B) ve Negishi reaksiyonlarındaki çinko (Zn) dur. Bazı reaksiyonlara ait organometalik bileşikler Şekil 3.1’de görülmektedir.



Şekil 3.1 Çeşitli C-C bağ oluşumu reaksiyonları

3.1 Paladyum Katalizörü

1803 Yılında Palas tarafından keşfedilen paladyum metali, önceleri metal kaplama ve değerli ziynet eşyalarında kullanılıyordu (Livingstone [33]). 1959 yılında endüstri

alanında Wacker prosesinin icadıyla modern paladyum kimyasına geçilmiş oldu. Alkenlerin CuCl_2 yerine PdCl_2 ile de aldehitlere yükseltgenebilirliğinin keşfiyle bu metale ilgi daha da artmış oldu. Paladyum metali, sentez aşamalarında grubun diğer üyeleri nikel ve platine göre ölçülü kararlılık ve reaktivite göstermesi, yükseltgenme basamağının (0) ve (+2) değerlikli olması ve istenmeyen yan reaksiyonları minimuma indirmesi açısından geniş kullanım alanı bulmaktadır. Kolaylıkla hazırlanabilen paladyum kompleksleri, toksik olmayıp havanın oksijenine ve neme karşı çok da hassas değildirler (Cornils vd. [34]).

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

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

3.1.1 Paladyum Bileşikleri (Kompleks ve Ligandları)

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

3.1.1.1 Pd(0) Kompleksleri

Pd(0) ile etkileşebilen organik maddeler genellikle polar veya apolar olarak sınıflandırılırlar. Polar substratlar organik halojenürler olarak gösterilirler ve kolay ayrılabilen gruplarından dolayı paladyumla nükleofilik atağa karşı duyarlıdırlar. Apolar substratlar ise, (örneğin arenler), C-H bağının koparılması yolu ile aktive alkenler ve

terminal alkinlerle etkileşirler. Aril ve vinil halojenürler, oksidatif katılma yoluyla uygun σ -aril ve σ -vinil paladyum kompleksleri verirler, reaktivlik sırası $I > OTf > Br > Cl$ dir. Alkil halojenürler de benzer şekilde oksidatif katılmaya uğrayabilirler, bir syn- düzlemsel X-Pd-C-C-H düzenlenmesi elde edildiğinde, paladyum hidrür organik kısımdan ayrılmaktadır. Allilik halojenürler ve asetatlar veya bunların analogları gibi allilik sistemler koordinasyon gerçekleştikten sonra ayrılacak grubu bırakırlar ve uygun π -allil kompleksleri verirler. Karbon monoksit, alkoller, tersiyer aminler, alkenler veya fosfinlerin bulunduğu ortamda organik moleküller tarafından indirgenmiş Pd(II) kompleksleri için Pd(0)'ın gerekli olduğu birçok yer değiştirme reaksiyonları incelenmiştir.

3.1.1.2 Pd(II) Kompleksleri

Alkenler geri dönüşümlü π -koordinasyonu, 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: $PdCl_2$) veya Pd(0)'ın oksidatif katılmasıyla oluşan türevi de olabilir (örn: $Pd(0) + AcOH \rightarrow H-Pd(II)-OAc$).

3.1.1.3 Ligandlar

Organik moleküller genelde fosfinli Pd(0) kompleksleriyle katalizlenir. Pd(0) komplekslerinin fosfinli veya fosfinsiz $Pd(PPh_3)$ ve $Pd_2(dba)_3$ gibi bileşikler bulunmaktadır. Elektronca zengin ve hacimli olan ligandların tercihi önemli olduğundan bu amaçla $P(o\text{-tolil})_3$, $P(t\text{-butil})_3$, $P[(t\text{-butil})_2]Ph_2$ ve oldukça etkili olan heterosiklik karbenlerden hazırlanan fosfin türü ligandlar kullanılmaktadır (Welton [35]). Hacimli grupların oksidatif katılma ve indirgen eliminasyon basamaklarında hızlandırıcı etkisi bilinmektedir. Epibatidin sentezlerinde, PPh_3 yerine $AsPh_3$ ligandı kullanılarak yapılan azabisiklik alkenlerin hidroarilasyon reaksiyonlarında iyi sonuçlar alınmıştır (Namyslo vd. [4]).

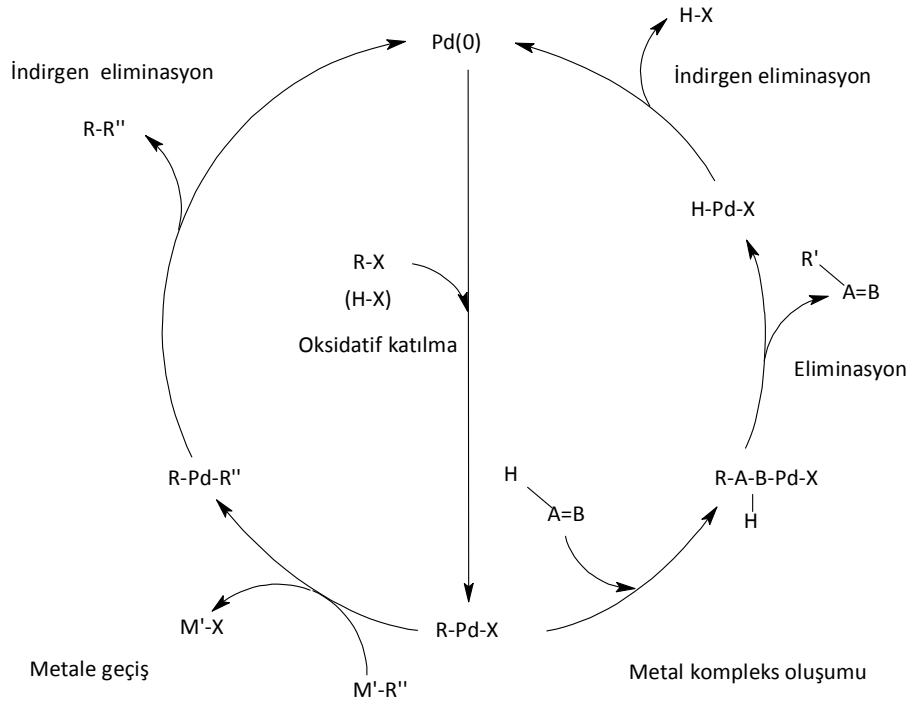
3.2 Paladyum Katalizli Yöntemlerde Temel Basamaklar

Bir geçiş metali içeren her reaksiyon birkaç temel yöntemle sistematize edilebilir.

Bunlar ideal olarak üç ana bölümde incelenirler: (i) organik molekülün paladyum tarafından ilk aktivasyonu (ii) yeni organometalik bağın oluşması (iii) metalin uygun dönüşümle maddeden tekrar kullanılmak üzere uzaklaştırılması (Poli vd. [36]).

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

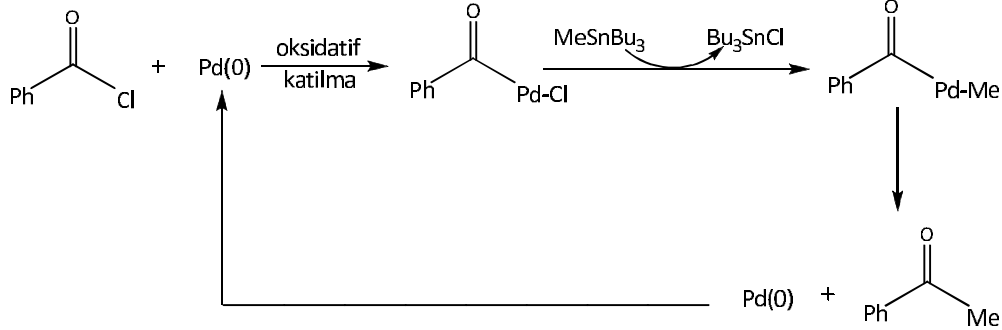
İlk basamak ligand koordinasyonundan oluşur, bu Pd kompleksinin oksidasyon durumuna dayanır; ya oksidatif katılmayla veya oksidatif bağlanmayla devam eder. İkinci basamak nükleofillerin ya paladyuma (ligand değişimi) ya da koordine olmuş liganda katılımını gerektirir, bu organik molekülün karbopaladasyonu olarak açıklanır. Tüm bu dönüşümler Pd(II)'nin elektrofilik davranışı ile tanımlanır. Son olarak, üçüncü basamakta ligandın ayrılması yoluyla, indirgen eliminasyon, dehidropaladasyon veya oksidatif yarılma meydana gelir. Aşağıda tüm basamakları içeren katalitik çevrim görülmektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Paladyum katalizli genel çevrim

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

Tipik bir örnek olarak, benzoil klorüre Pd(0) katılmasını takiben oluşan benzoilpaladyum klorür kompleksine metiltributlin kolayca katılımı sağlanıp, benzoilmetil paladyum kompleks yapısı elde edilmiştir (Şekil 3.3).

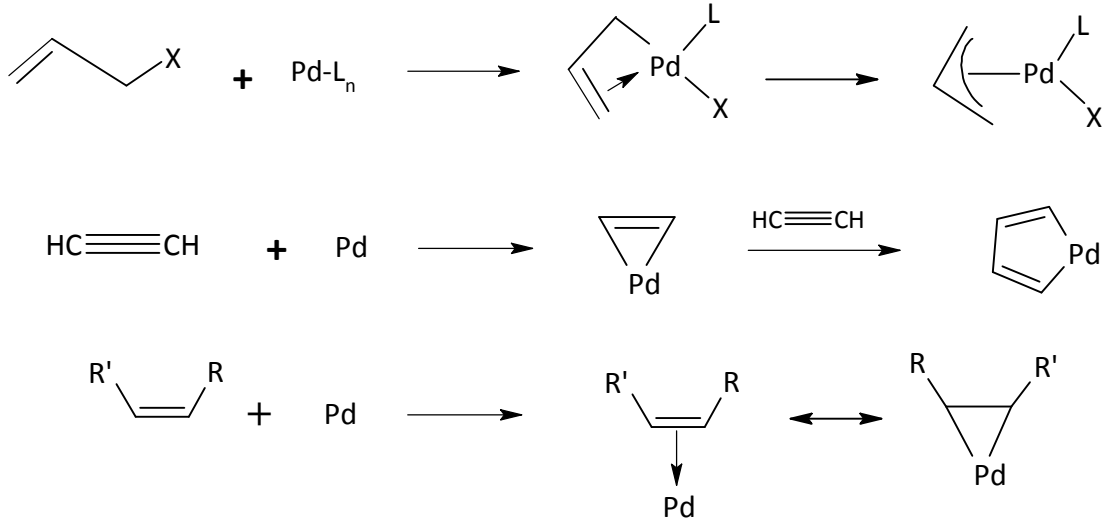


Şekil 3.3 Pd(II) komplekslerine alkil transferi

3.2.1 Paladyum ve Organik Ligandın Etkileşimi (Aktivasyon Basamağı)

Anorganik paladyum türevi ile bir organik ligandın etkileşimi paladyum aracılığı ile oluşan organik sentezin ilk adımıdır. Pd(0) veya Pd(II) ile yapılan iki ayrı yöntem bulunmaktadır. Her iki durumda da Pd(II) kompleksleri (Şekil 3.4) 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. Alkinler, oksidatif birleşme yoluyla, geçici paladasiklopropenler verirler, bunlar daha sonra uygun σ -alkinil komplekslerine bozunabilirler.

Bununla birlikte Pd(0) ve Pd(II) komplekslerinin davranışları farklıdır. Pd(0) elektronca zengindir ve elektronlarını liganda verir ($\text{Pd} \rightarrow \text{L}$), halbuki Pd(II) elektrofildir, ve esas etkileşimi organik sistemden paladyumun boş bir orbitaline σ -bağı oluşturmaktır. Alkenin $\pi \rightarrow \pi^*$ seviyeleri ile $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ ve $\text{L}_3\text{Pd}(\text{II})$ komplekslerinin orbital etkileşimleri karşılaştırıldığında, metalin d_π orbitallerinin alkenin π^* seviyesine verdiği elektronlardan dolayı farklılık gösterir. $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ kompleksinin moleküler orbitalinde d_{xy} ve p_y atomik orbitalleri hibridize durumdadır, buna karşılık $\text{L}_3\text{Pd}(\text{II})$ saf d_{xy} orbitalinden oluşur. Orbitaler 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.

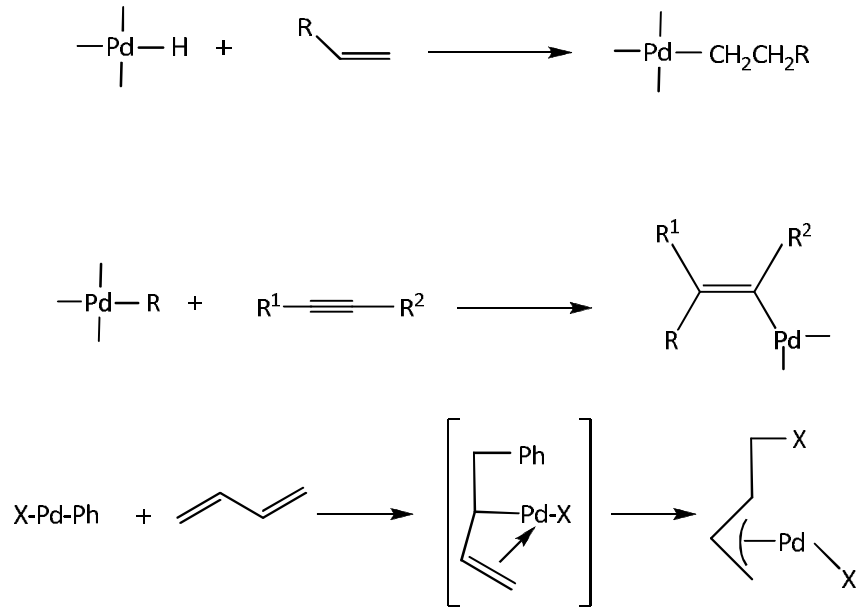


Şekil 3.4 Pd(0) ve Pd(II)'nin kompleks oluşumları

3.2.2 Paladyum İçerikli Organik Moleküllerin Oluşumu

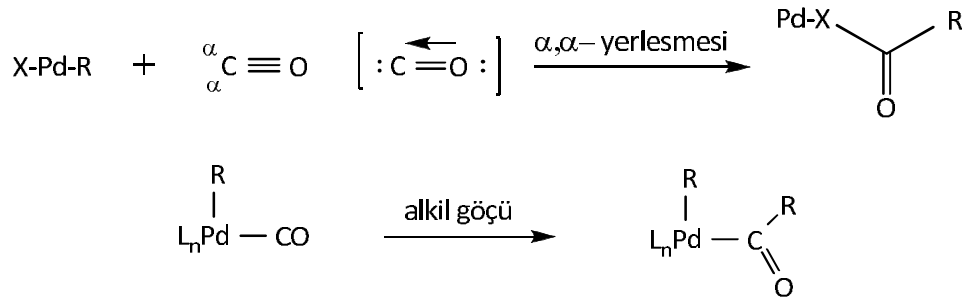
Aktive olmuş paladyum komplekslerinin Pd-ligand bağına bitişik ve çok yakın bir yerinden özellikle alken, alkin ve karbonil gibi doymamış gruplu moleküllerin yerleşmesi bu basamakta gerçekleşir. Karbopaladasyon olarak tanımlanan bu yerleşme iki tipte incelenir. α,β -(1,2-) yerleşmesi ve α,α -(1,1-) yerleşmesidir. α,β -(1,2-) yerleşmesi, alken ve alkinlerin bu yolla bağlanmasında çok sık görülür. Organik molekülün karbopaladasyonunun stereokimyası syn-katılmadır. Alkenlerin paladyum-ligand kompleksleri içine yerleşmesi ile alkilpaladyum kompleksleri, konjuge dienlerde ise π -allil kompleksleri oluşur. Alkinlerde cis-karbopaladasyon olarak tanımlanan bir bağlanma söz konusudur (Şekil 3.5).

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



Şekil 3.5 Pd-ligand içerisine organik molekülün yerleşmesi

Yeni paladyum-ligand bağının pozisyonuna dayanarak karbonilin bağlanması α,α -(1,1-) yerleşmesi yoluyla gerçekleşir. CO katılması bir açıl-Pd(II) kompleksi verir. Daha sonra dört-merkezli geçiş basamağına göre, paladyuma bağlı atom ve paladyumun doymamış kısmına syn-katılması gözlemlenir. 1,2-Alkil göçü ile sonuçlanır (Şekil 3.6).

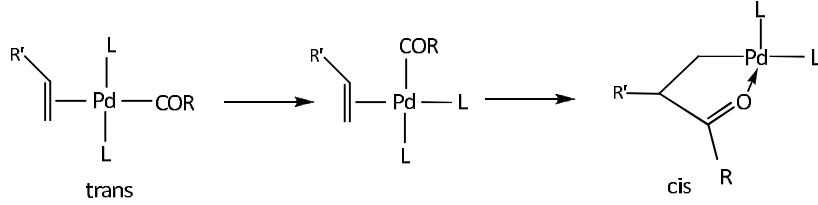


Şekil 3.6 Pd-ligand içerisine karbonil yerleşmesi ve alkil göçü

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

Organik bir molekülün Pd-ligand içerisine yerleşmesi birkaç faktörle kontrol edilebilir. Pd komplekslerine alkenlerin yerleşmesi katyonik bir kompleks kullanıldığında hızlıdır. Bu amaçla Ag tuzları kullanılarak bir klorlu katyonik kompleks oluşturulabilir. Böylece alkenin koordinasyonu daha da hızlandırılmış olur. Ayrıca, molekül içine yerleşme olayı

cis-kordinasyonu gerektirir. Daha fazla cis izomerinin bulunması gereklidir. Bu yüzden trans-açıl-alken kompleksi yerine cis-kompleks yapısına daha fazla bulunması ve ürün oluşumunun bu izomer üzerinden gerçekleştirilmesi gerekir. Bu da iki dişli bir ligandın koordinasyonu ile oluşan şelat cis-kompleks yapısıyla mümkündür. Trans yapı tercih edilmez ve trans yapı cis yapıya dönüşür (Şekil 3.7). İki dişli ligand cis koordinasyon oluşumunu hızlandırıcı bir etki yapar.

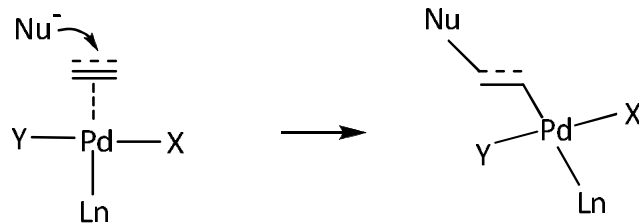


Şekil 3.7 İki dişli trans yapının cis kompleks yapıya dönüşümü

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

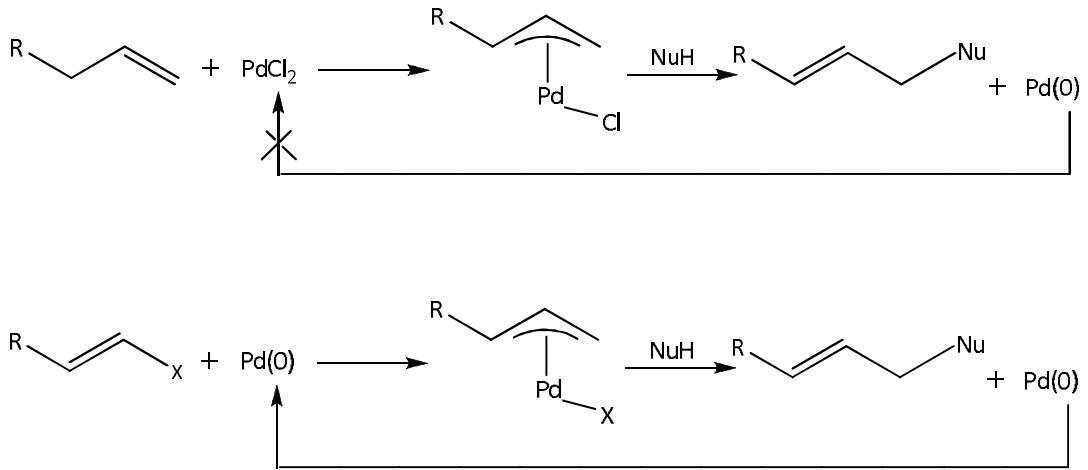
3.2.3 Pd(II) Kompleksli Organik Ligandlara Nükleofilik Anti-Katılma

Pd(II)-Kompleksleri ya oksidatif ya da elektrofilik yöntemle elde edilir ve uğrayacağı tipik dönüşümler koordine ligandın özelliklerine ve reaksiyon koşullarına bağlıdır. Pd(II)'nin doymamış ligandlarla yaptığı π -kompleksleri elektron eksikliği olan ortamda kolaylıkla nükleofilik katılmaya (Şekil 3.8) uğrar.



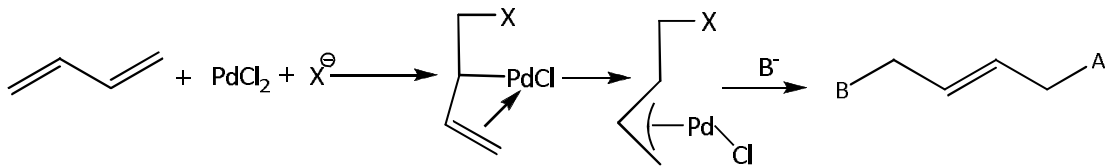
Şekil 3.8 Pd(II) kompleks yapıya nükleofilik katılma

Uygun koşullar altında, çeşitli nükleofiller koordine alkenler veya alkinlere katılabilir. Alkenlerde, katılma genellikle daha fazla dallanma olacak pozisyona ve metale anti-pozisyondan bağlanır. Oluşan π -allil-Pd(II) kompleksleri de nükleofilik katılmaya karşı, özellikle fosfinler gibi uygun yardımcı ligandlar varlığında, oldukça aktiftirler. Kararlı karbanyonlar, aminler ve fenoksitler paladyuma anti olarak katılırlar. π -Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik atak dekoordine Pd(0) verir. Pd(II) tuzuyla yapılan kompleksin nükleofilik reaksiyonundan ise Pd(II) tuzunun tekrar oluşumu oldukça zordur (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 π -Allil-Pd(II) kompleksine nükleofilik katılma ve Pd(0) oluşumu

Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu, PdCl₂ tuzunun halopaladasyon yoluyla çifte bağlardan birine bağlanması ile gerçekleşir. Bu aynı zamanda nükleofilik atakla bir π -allil kompleks oluşumudur (Şekil 3.10).

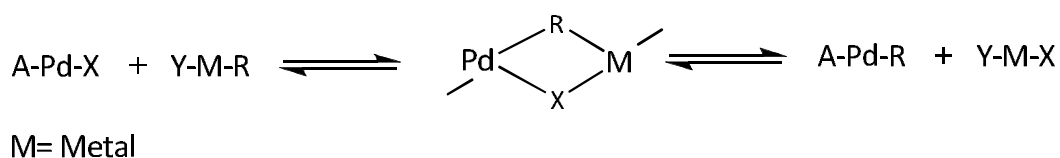


Şekil 3.10 Nükleofil yanında Pd(II) koordine 1,3-dien kompleksinin oluşumu

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

3.2.4 Pd(II) Komplekslerine Metal Katılımı

Pd(II) σ -kompleksleri daha önce anlatıldığı şekilde elde edilebildiği gibi metale nükleofilik katılmayla da oluşabilir, bu metal bölünmesiyle başlayan bir ligand değişimi yöntemidir (Şekil 3.11). Oksidatif katılma basamağında geniş kullanım alanına sahiptir. Kullanılan metalin paladyuma göre daha elektropozitif olması gerekir. Metal değişimi iki metal arasındaki elektronegatiflik farkına dayanır. Ana grup organometalik reaktifler 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), Zn(II) (Negishi) ve Sn(IV) (Miyata-Kosugi-Stille) türleri en çok kullanılanlardır. Aminler ve alkoksidler benzer bir mekanizma ile halojenür ligandla değişim yapabilirler.



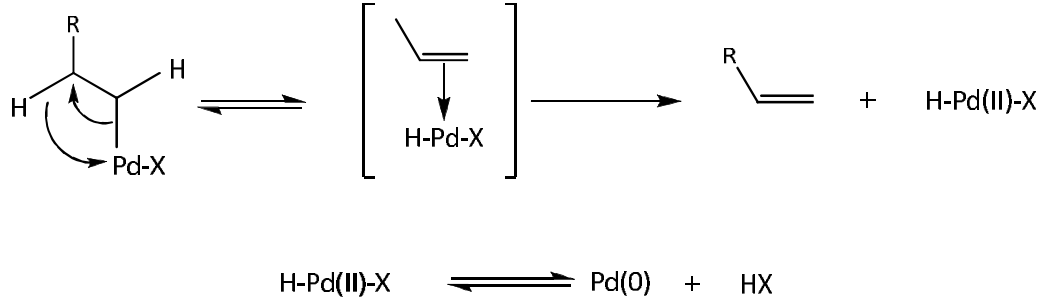
Şekil 3.11 Pd(II) komplekslerine metal katılımı

3.2.5 Metalin Organik Molekülden Uzaklaştırılması

3.2.5.1 β -Eliminasyon (Dehidropaladasyon)

β -cis-Pozisyonunda bir hidrojen atomu bulunan paladyum(II)- π -alkil kompleksleri eliminasyona uğrayarak alken oluştururlar. Bu reaksiyon hidropaladasyon katılmasının tersidir. Dehidropaladasyonun geçiş durumundan itibaren bir koordine alkene gerek duyulur, eğer paladyum kompleksi doymamışsa eliminasyona uğraması olasıdır. Başka bir deyişle, β -cis hidrojeni eksik π -alkil ve π -alkenil kompleksleri dehidropaladasyona uğrayamazlar. Bunlar genellikle termal olarak kararlıdır ve domino yöntemine başlayabilmek için karbopaladasyon verirler. Dehidropaladasyonla oluşan XPdH, HX ve Pd(0)'a dönüşür. Bu da katalizörün tekrar kullanılmasını sağlar (Şekil 3.12).

Alkil paladyum özellikli yapıdan serbest alken elde etmek stereoselektif bir eliminasyonla gerçekleşir. Alkil paladyum yapısındaki β -hidrürün paladyum merkezine göre düzene sokulması gereklidir. Bu da molekül içi dönmeyi zorunlu kılar ve yapı rotasyon geçirir. β -hidrürün eliminasyon basamağı, termodinamik açıdan oldukça kararlı trans izomeri nedeniyle geri dönüşümlüdür.

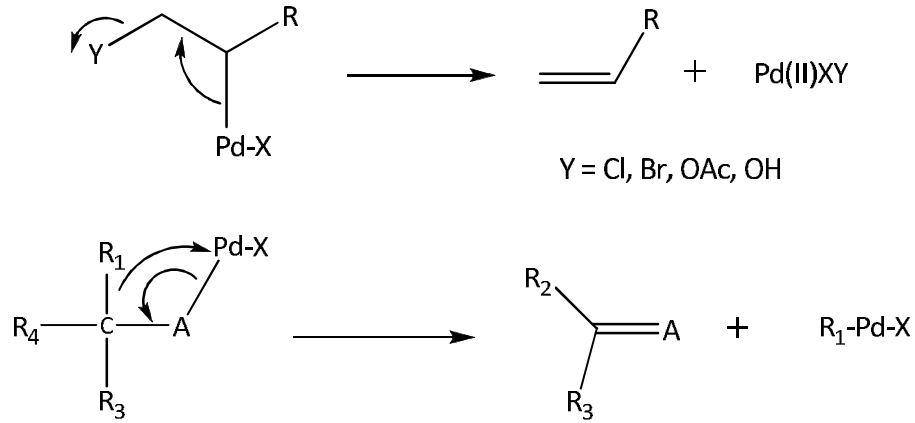


Şekil 3.12 Paladyum(II) π-alkil kompleksinin eliminasyonu ve Pd(0) dönüşüm dengesi

Bunun yanı sıra, alkenik yapının paladyum hidrür kompleksinden ayrılması yavaşlarsa yeniden çifte bağa katılmanın gözleneceği beklenmelidir. Sonuçta yeni bir çifte bağ izomerinin oluşumu gerçekleşir (Spencer [37]).

3.2.5.2 β-Heteroatom ve β-Karbon Eliminasyonu

Paladyum katalizli yöntemlerde β-eliminasyonuna ek olarak azda olsa β-heteroatom ve β-karbon eliminasyonu görülebilir. β-Heteroatom eliminasyonları spesifik olarak Pd(II) komplekslerinde β-heteroatomu veya karbonunun paladyum metali üzerine geçişi ile gerçekleşir (Şekil 3.13).

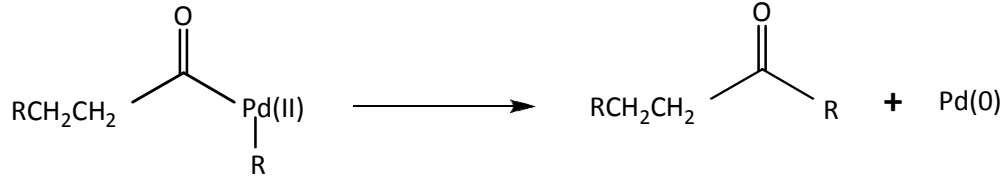


Şekil 3.13 β-Heteroatom ve karbon eliminasyonunun genel gösterimi

β-Karbon eliminasyonları nadir rastlanan reaksiyonlardır. β-heteroatomlu eliminasyonlar daha hızlı olup, vinil asetatın iyodobenzenle Pd(0) katalizli Heck reaksiyonunun son basamağının β-OAc eliminasyonu ile tamamlandığı görülmüştür (Kasahara vd. [38]).

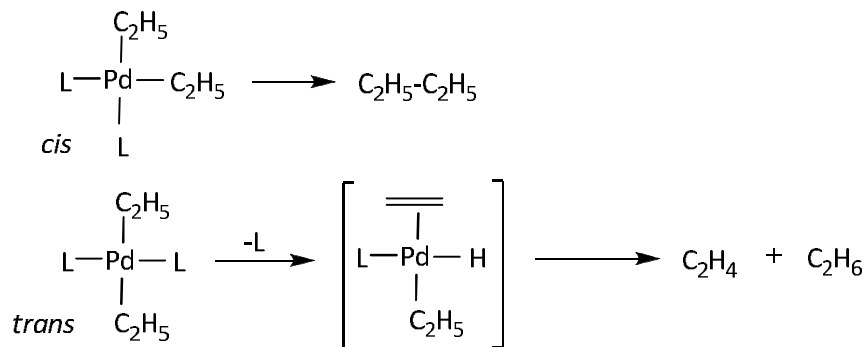
3.2.5.3 İndirgen Eliminasyon

İndirgen eliminasyon, paladyum merkezli cis yapısındaki kompleksin iki ligandını kaybetmesi ve onların tekrar kendi aralarında birleşerek tek bir eliminasyon ürünü olarak bulunması halidir (Şekil 3.14). Yani oksidatif katılmanın tersi gibidir.



Şekil 3.14 Açıl paladyum kompleksinin indirgen eliminasyonu

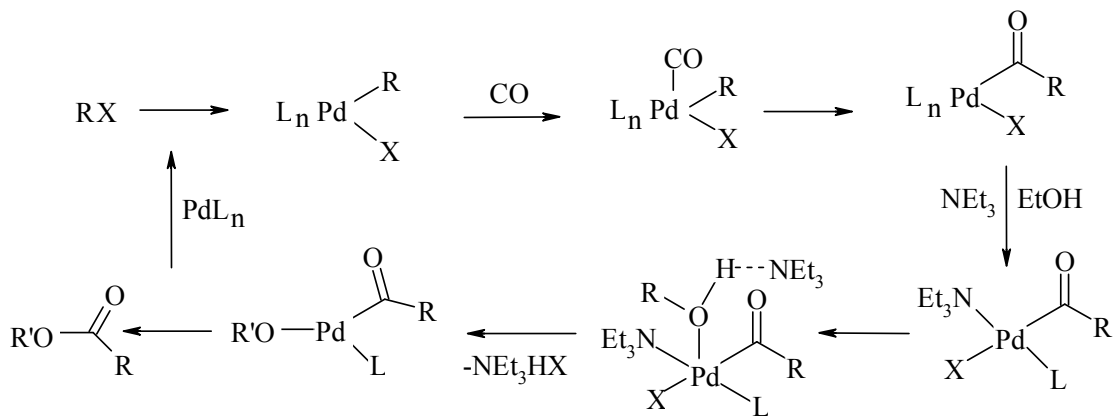
Bu reaksiyonda, birçok ligand türleri birleşerek C-C, C-H, C-N ve C-O bağları oluşturabilirler. İndirgen eliminasyonun geometrisi, iki ligand cis-düzenlenmesi yapmaya zorlar. Trans düzeninde bulunan ligandlar ancak trans→cis izomerizasyonundan sonra birleşebilirler. Trans→cis izomerizasyonu ve C-C bağlanması dehidropaladasyonla karşılaştırıldığında daha hızlı yöntemler olduğu için, organometalik reaktiften bir β-hidrojeni R grubuna transfer edilebilir. İndirgen eliminasyon paladyumun pozitif yükünün azalmasına neden olur ve açığa çıkan Pd(0) katalitik döngüye tekrar girmeye hazırdır. cis-Dietil kompleksi indirgen eliminasyonla n-butan verirken, trans-dietilkompleksi önce β-eliminasyonuyla paladyumhidrür kompleksi oluşturur. Daha sonra indirgen eliminasyonla birleşemeyen iki eliminasyon ürünü (Şekil 3.15) verir (Ozawa vd. [39]).



Şekil 3.15 Paladyum dietil kompleksinin indirgen eliminasyonu

3.2.5.4 Anyon Yakalama ve Karbonilatif Tuzak

Paladyuma nükleofilik katılmayı her zaman indirgen eliminasyon takip eder ve bu iki temel basamağın kombinasyonu “anyon yakalama” olarak bilinir. Geçici olarak oluşan σ -alkilpaladyum kompleksleri beraberinde Pd(0) meydana getirerek alkoksikarbonile dönüşebilirler. Bu dönüşüm, alkol (genellikle metanol) veya aminli ortamda karbon monoksitle muamele edilerek sağlanır. Karbonilasyon reaksiyonu geri dönüşümlü bir yöntem olduğu için birbiri ile yarışan reaksiyonlar oluşabilir. Bu reaksiyonlarda CO' in baskısı ve alkolün tuzak etkisi (molekül içi veya molekül dışı) farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir (Şekil 3.16).



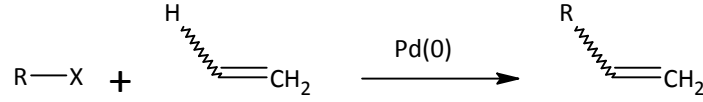
Şekil 3.16 Karbonilasyon reaksiyonunda alkolün tuzak etkisi

Nükleofilin davranışı, yardımcı ligandlar veya kullanılan CO'ın 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.

3.3 Heck Reaksiyonları

1960'lı Yıllarda birbirinden bağımsız olarak çalışan Moritani-Fujiwara ve Heck, paladyum(0) katalizli arilasyon ve alkenilasyon reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Son 25 yıldır ise, paladyum katalizli bu geçişler, Heck reaksiyonları olarak bilinmektedir. Heck reaksiyonları organometalik ($R'-M$) ve elektrofilik nitelikli organik halojenürün ($R-X$) reaksiyonu sonucu gerçekleşmektedir. Böylece, karbon-

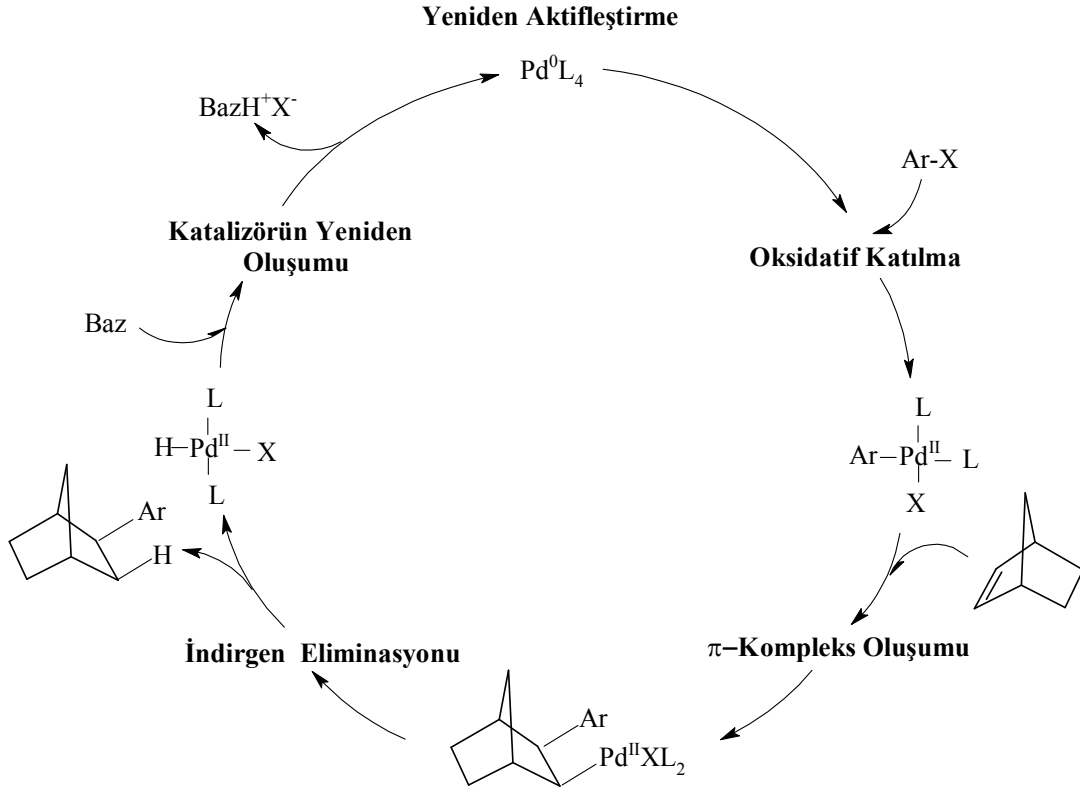
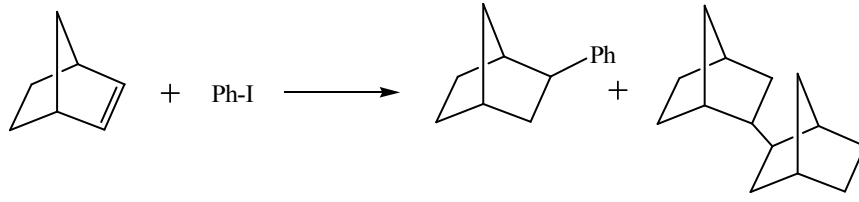
karbon bağ oluşumu alanındaki bu tür yeni imkanların da olabileceği görülmüştür. Daha sonraları ise hidrokarbonların hazırlanmasında, polimer kimyasında, ilaç sanayinde, boya ve yeni enantiyomerlerin sentezinde kendine kullanım alanı bularak ilgi çekmiştir (Heck [40]).



Şekil 3.17 Heck reaksiyonunun genel gösterimi

Ayrıca; Heck reaksiyonu, özellikle sentetik kimyada ve ilaç endüstrisinde biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde sıkça kullanılan önemli bir metottur [41], [42], [43].

Paladyum katalizörlü katalitik çevrim (Şekil 3.18) ilk kez Heck tarafından önerilmiştir ve hala genel bir mekanizma olarak kullanılmaktadır. Katalitik çevrime girmek için sistem içerisinde önce paladyum(0) türleri oluşturulur. Yani katalitik çevrim, paladyum(II) tuzlarının veya bir paladyum(0) kompleksinin tamamıyla yeniden aktifleştirilmesinin sağlanması adımıyla **(A)** başlar. 14-elektronlu ve katalitik aktif olan paladyum(0) özellikli bileşik **(1)** oluşturulur. Paladyum(0) özellikli bu kompleks yapıya, oksidatif katılma basamağında **(B)**, R-X katılımıyla paladyum(II) özellikli **(2)** ve **(3)** bileşiklerine dönüştürülür. Paladyum(II) kompleksinin bir alkenle, π -koordinasyonu takip eden, π -kompleks oluşumu basamağında **(C)** paladyum karbon atomlarının herhangi birisiyle σ -bağı oluşturur. Bu şekilde gerçekleşen syn-katılması sonucu **(4)** ve **(5)** oluşur. Hemen ardından β -eliminasyon basamağı **(D)** ile hidrodopaladyum(II) kompleksi **(8)** dönüşümü gerçekleşir. Paladyum hidrürden paladyum(0) tekrar geri kazanılması bir baz kullanılarak, HX eliminasyonu ile olur. Bu indirgen eliminasyondur. Geri kazanım basamağı **(E)** ile de katalitik çevrim tamamlanmış olur. Kısaca bahsedilen bu 5 temel mekanistik adım paladyum katalizli Heck reaksiyonlarının nasıl gerçekleştiğini açıklamaktadır.

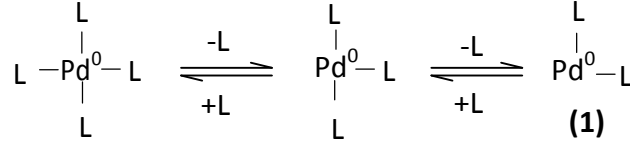


Şekil 3.19 İndirgen Heck reaksiyonu katalitik çevrimi

3.4.1 Yeniden Aktifleştirme

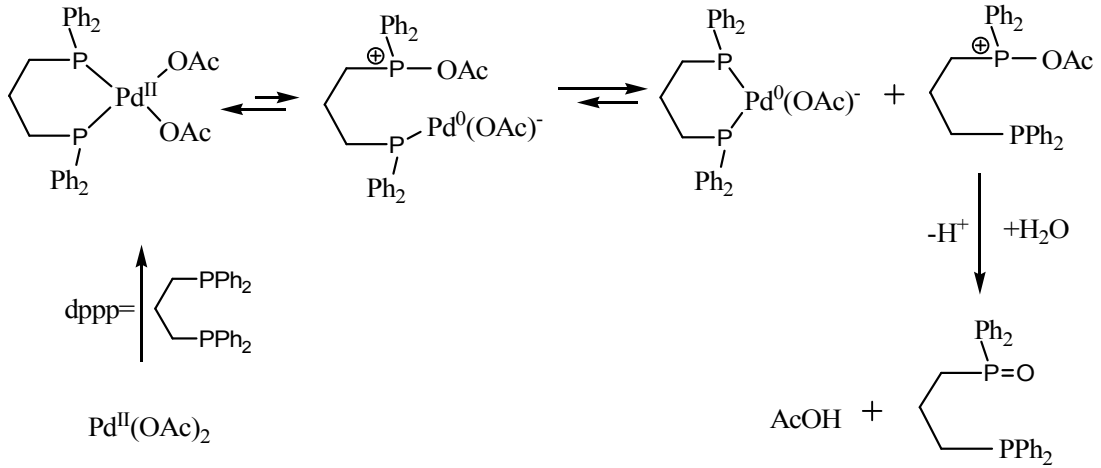
Katalitik aktif 14-elektronlu paladyum(0) kompleksleri (**1**) kararsızlardır. Bu yüzden, ilk etapta trimer olarak bulunan paladyum(II) asetatların serbest koordinasyon yerleri işgal edilir, bu durum $Pd^{II}(OAc)_2L_2$ genel yapısındaki kare düzlemsel komplekse karşılık gelir. Bu kompleks yapı genellikle çok kararlı ve kolaylıkla elde edilebilen paladyum(II) tuzlarından ($Pb(OAc)_2$, $PdCl_2$), onların paladyum(II) ligand-ortamlı komplekslerinden [$PdCl_2(PPh_3)_4$] ve az kararlı paladyum(0) komplekslerinden elde edilir (Brase vd. [41]). Paladyum(II) tuzlarının indirgenmesiyle elde edilen posfin ligandlı $Pd(0)L_2$ kompleksleri geniş kullanıma sahiptir. Fosfinsiz olarak kullanılan $Pd(0)$ kompleksleri aminleri indirgediği halde, alkenlere etki etmez. Reaksiyon ve çözücü içindeki fosfin gibi substratlar indirgenme reaksiyonlarının ilerlemesini sağlar.

Aktif paladyum(0) 14-elektron kompleksleri **(1)**, dört ligandla koordine olmuş 18-elektronlu paladyum(0) kompleksleri ile aşağıdaki gibi denge halinde (Şekil 3.20) olduğu kabul edilir (Fauvarque vd. [46]).



Şekil 3.20 Pd(0) kompleksleri dengesi

Son zamanlarda , Jutand ve çalışma grubu tarafından $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ kullanılarak oluşturulan iki dişli fosfin ligandları ile $\text{Pd}(\text{II})$ 'nin $\text{Pd}(0)$ 'a indirgenme mekanizması (Şekil 3.21) önerilmiştir (Amatore vd. [47]).



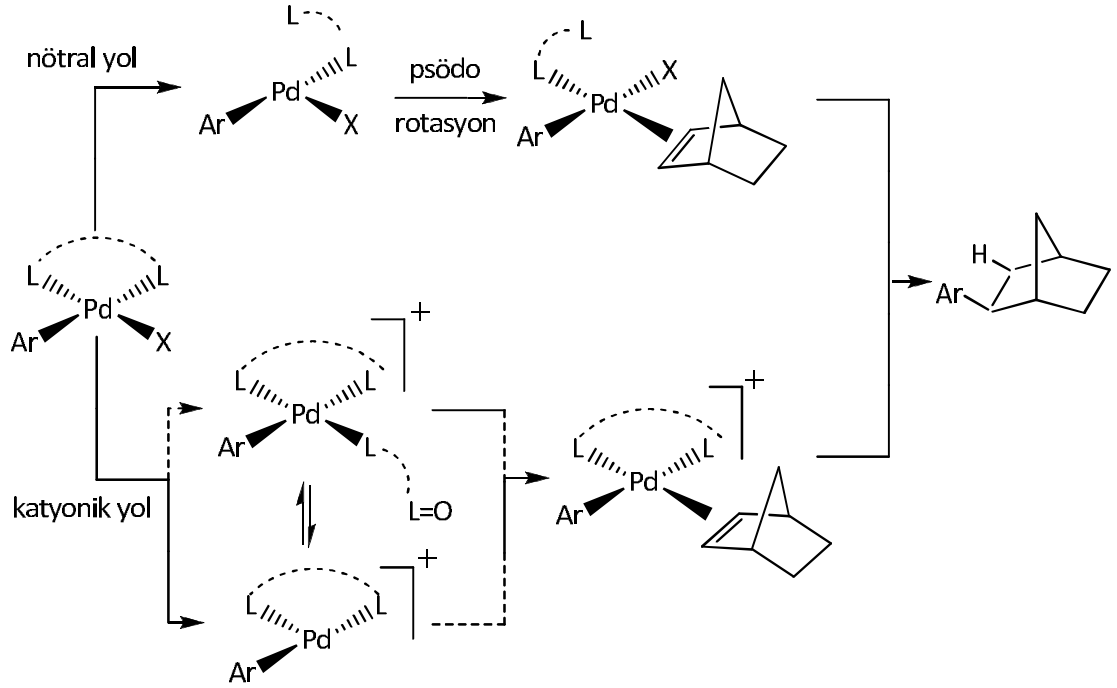
Şekil 3.21 $\text{Pd}(\text{II})$ 'nin $\text{Pd}(0)$ 'a indirgenme mekanizması

3.4.2 Oksidatif Katılma

Oksidatif katılma önemli bir adımdır. Heck çevriminde hız belirleyici basamak oksidatif katılma basamağıdır. R-X yapısındaki güçlü bağlanmadan dolayı klor ve brom taşıyan alkil halojenürleri sık kullanılır. Bu sırada kare düzlem dsp^2 hibritleşmiş organik paladyum(II) bileşik türleri oluşmaktadır. Heck çevriminde tetrahedral geometrili $\text{Pd}(0)$ komplekslerine R-X katılması kare düzlem geometrili $\text{cis-RPd}(\text{II})\text{XL}_2$ yapı üzerinden gerçekleşir. Trans yapısının ise tek dişli ligandlarla termodinamik kararlılık içinde korunduğu kabul edilir (Stille vd. [48]). Böylece, iki dişli ligandlar burada istenmeyen cis-konfigürasyonu almak zorundadır. Aktivasyon enerjisinin düşürülmesi amacıyla tek,

iki ve sıklıkla üç dişli ligandların kullanılması, aktif ve kararlı Pd(0) komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır (Jeffery vd. [49]).

π -Kompleks Oluşumu Katalitik çevrimdeki esas aşama, σ -Alkil-Paladyum bileşiğine alkenlerin syn- katılmasıdır. σ -Alkil-paladyum türlerine yönelik bu kısmi mekanizmalar için iki olası reaksiyon yöntemi ileri sürülmektedir (Şekil 3.22).



Şekil 3.22 İndirgen Heck reaksiyonunun katyonik ve nötral kısmi mekanizması

Bunlardan birincisi nötral yöntem, diğeri ise katyonik yöntemdir [50], [51], [52].

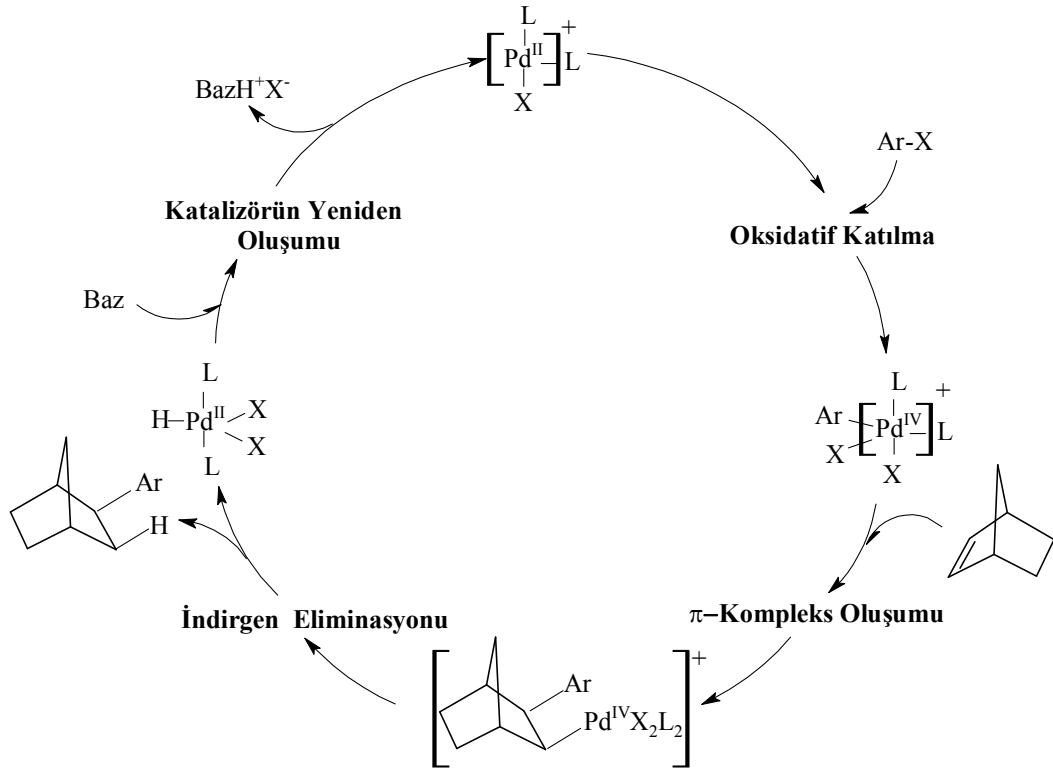
Nötral reaksiyon yönteminde, iki donör merkezi olan ligandlarda farklı bağlanma gücünün olması gereklidir. Metal merkezine zayıfça koordine olmuş nötral ligandın (PPh_3 , çözücü veya baz gibi) metal merkezinden ayrılması ile Pd(II) üzerinde koordinasyon boşluğu oluşur. Bu olay diğer taraftan önceden zayıf olan Pd-L koordinasyonunun güçlenmesini sağlar (Heck [40]). Şartlara uygun olarak bu ligandların yönlendirilmesine göre Psödorotasyon (yalancı çevrim) ortaya çıkmaktadır. Bu kademe katyonik mekanizmada bulunmamaktadır, çünkü burada gerekli olan molekül geometrisi mevcut değildir. Ayrıca bu yöntem, iki dişli ligandın her zaman geçiş metaline bağlı her iki donör merkezini koordine etmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu gerçek, yol gösterici olmaktadır ki iyonik şartlar durumunda reaksiyonun enantioselektivitesi nötral özellikli yöntemin aksine artmaktadır.

Katyonik yöntemde ise katyonik bir kompleksin bulunması gereklidir. Bu da yine nötral bir ligandın (çoklu P veya N içeren) metalle güçlü koordinasyon yapmış olmasını gerektirir. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandın kaybedilmesi ile kolayca katyonik özellikli yapıya dönüştürülür. Zayıf koordine olmuş anyonik ligandlar ve yüksek çözücü polaritesi katyonik form için önemli katkı sağlamaktadır (Ludwig vd. [53]).

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 (Sundermann vd. [54]). Catellani, norbornenlere C-C bağlanmasıyla Pd^{IV} türlerinin ara ürün olarak oluştuğunu varsaymaktadır [55]. İndirgen Heck reaksiyonu için Pd^{II}/Pd^{IV} redoks sisteminin varlığı altında ileri sürülen katalitik çevrimi (Şekil 3.23) göstermektedir. Burada hızı belirleyen aşama, oksidatif katılma aşaması olup hesaplamalara göre Pd^0/Pd^{II} halinde bu aşama daha zayıf rol oynamaktadır. Oksidatif katılma ve π -kompleks bağlanmasının mekanizma açısından kısmi ilerlemesi için iki farklı reaksiyon yolu önerilmektedir. Her iki olası yol daha önceden açıklandığı gibidir.

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



Şekil 3.23 Pd^{II}/Pd^{IV} için indirgen Heck reaksiyon çevrimi

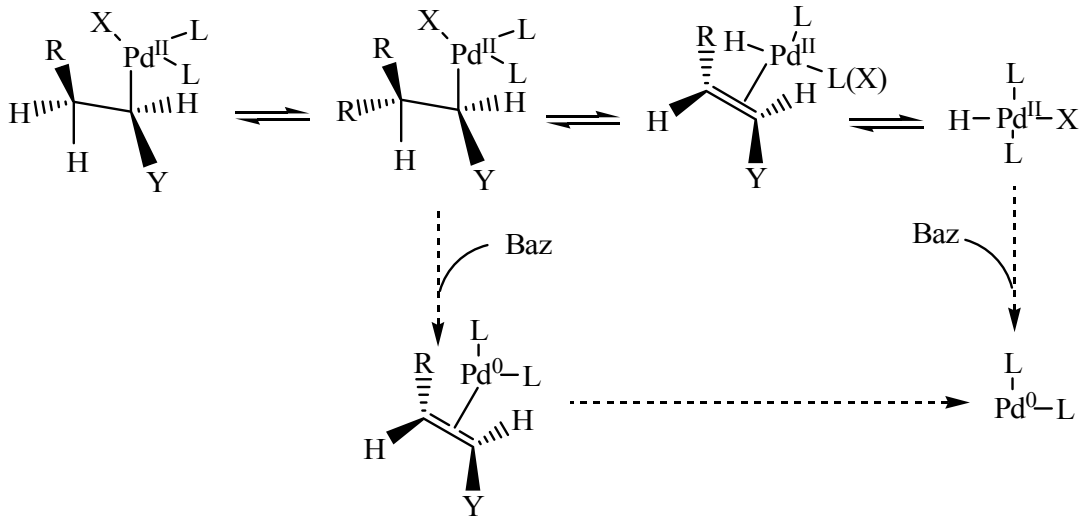
Martin ve arkadaşları, ilk önce π -kompleksinin oluştuğu ve daha sonra oksidatif katılmanın meydana geldiği kuantum mekanistik düşüncesini temelde benimsemektedirler. Bu varsayım, enantiyoselektif olarak tanımlı aşama için bir eşdeğer sonucun ortaya çıkmasını takip etmektedir. Pd⁰/Pd^{II} çevriminde bu duruma göre iki dişli ligandlar koordinatif olarak bağlanırlar ve paladyum tamamen kiral çevreye sahiptir. π -Kompleksini oluşturmak için bir koordinatif bağ çözülmekte sonra meydana gelen elektron boşlukları alkenlerin π -elektronlarını tutmaktadırlar. Pd^{II}/Pd^{IV} çevriminde ise sadece bir kiral ligand koordine olmakta bu da azalan enantiyoselektivite ile sonuçlanmaktadır (Sundermann vd. [54]).

3.4.3 Katalizörün Yeniden Oluşumu

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

Brown (1998) tarafından yoğun hesaplamalar sonucu önerilen alternatif mekanizma; Pd(II) kompleksinin Pd(0) yapısına baz destekli indirgenmesini desteklemiştir. Daha

önceden anlatılan β -eliminasyonunu (Bölüm 3.2.5.1)'de içeren klasik mekanizma (Şekil 3.24) görülmektedir (Deeth vd. [56]).



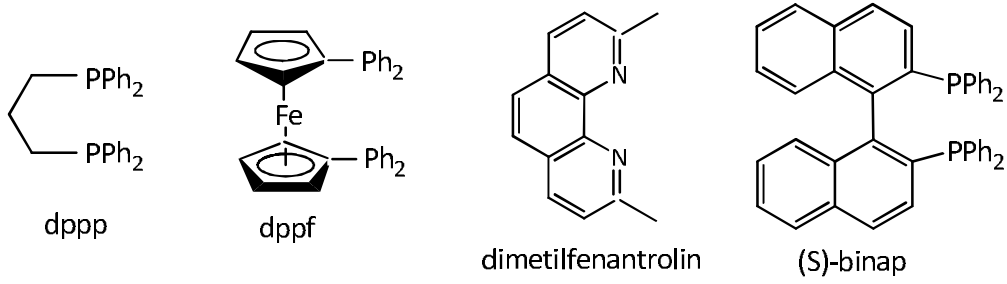
Şekil 3.24 Katalizörün yeniden kazanılması

3.5 Heck Reaksiyon Şartları

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

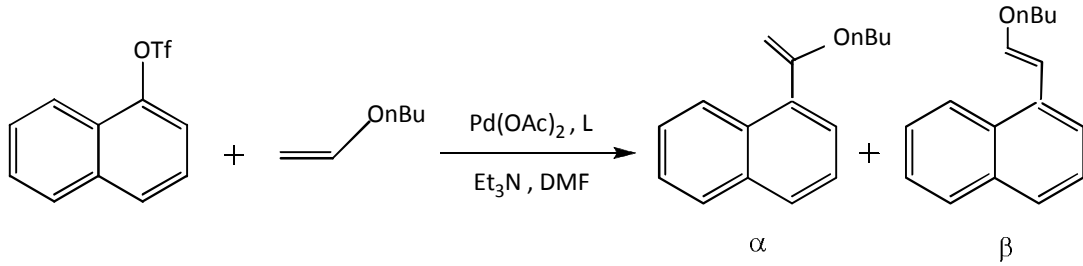
3.5.1 Ligand Etkisi

Seçilen bir ligand öncelikle Heck reaksiyonlarının reaktivite ve seçiciliği üzerine ölçülü bir etkiye sahip olmalıdır. Ligandlar genellikle Heck çevrimindeki tüm basamakları etkilemesine rağmen, oksidatif katılma basamağının gerçekleşmesinde bu etki maksimum derecede yüksek olup, π -kompleks oluşumu basamağında ise tersine dönebilen bir etkiye sahip olabilmektedir. Doğrusal yapı ve aktif katalitik kompleksler olarak genellikle tek dişli fosfin ligandları [PPh_3 veya $\text{P}(o\text{-tol})_3$] kullanılır. Buna rağmen güçlü şelatlayıcı olan sterik etkili ve hacimli dallanmış kompleksler için iki dişli ligandlar kullanılır [43], [57]. Farklı iki dişli ligandlar (Şekil 3.25) verilmiştir.



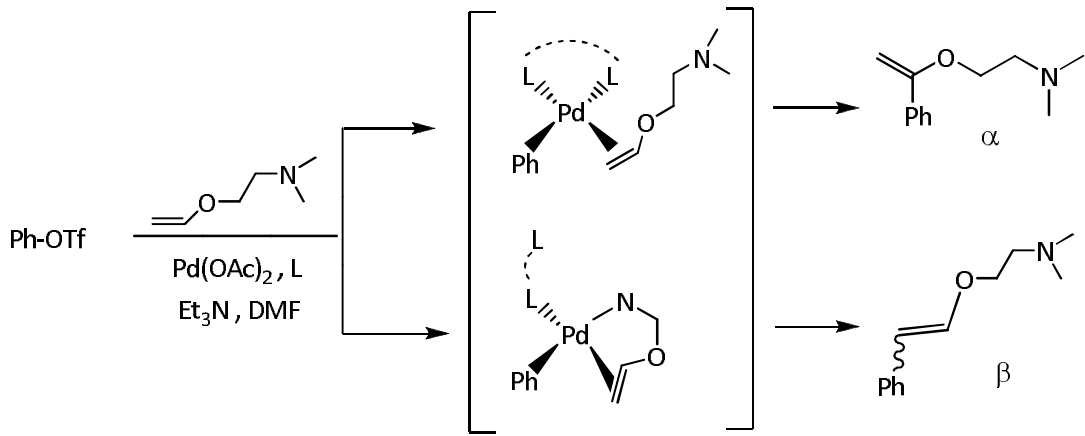
Şekil 3.25 Bazı iki dişli ligandlar

Elektronca zengin olan butil vinil eterin arilasyon reaksiyonunu (Şekil 3.26) farklı ligandlar yanında inceleyen Cabri, fosfin ligandlarının seteroselektif sonuca önemli etki yapabildiğini tespit etmiştir (Cabri vd. [58]). Fosfin ligandının olmadığı ortamdaki reaksiyonda, zayıf bir dönüşümün olduğu ve tamamıyla regiokontrolsüz yürüdüğünü görmüştür. Triarilfosfinle yapılan denemelerde yine zayıf dönüşüm ve α -selektivite, tek dişli çok basit alkil fosfinle ise α -selektivitenin çok yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar paladyumla çok güçlü koordine olmuş ligandlarla sadece beklenen ürüne dönüşebildiğini göstermiştir.



Şekil 3.26 Butil vinil eterin arilasyon reaksiyonu

İki dişli (N-N) ligandlarıyla yapılan araştırmalarda, 2,9-dimetilfenantrolinin, dppp kullanıldığında alınan sonuçların aynısını gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat reaksiyon şartlarında yapılan değişikliklerde selektivitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu fenantrolin türevlerinin koordinasyona girme kabiliyetlerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Aril triflatların üzerindeki elektron çekici grupların reaksiyon hızını azalttığı ve α -selektivitenin düştüğü görülmektedir. Aynı şartlarda dppp ile yapılan denemelerde regioselektif etkinin olmadığı görülmüştür. Bu olay azot atomunun metal üzerindeki yük yoğunluğunu artırılması ile açıklanabilir. *N,N*-dimetilaminetanol'ün değişik ligandlarla yapılan arilasyonuna örnek reaksiyon (Şekil 3.27) gösterilmiştir.



Şekil 3.27 N,N-dimetilaminoetanol'ün arilasyon reaksiyonu

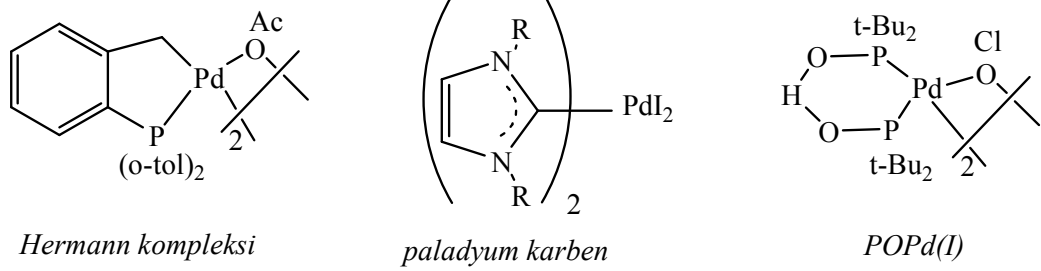
Uygun sterik hacimli ve esnekliğe sahip metalle güçlü koordine olmuş iki dişli ligandların kullanılması, amino substitue olmuş vinil eterin sağlam bir şelat oluşturması sonucunu doğurur. Ligandın şelat oluşturamadığı yapısının α-selektif ürüne dönüştüğü görülmektedir. dppf Ligandına LiCl eklenmesi nötral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

2001 Yılı Nobel Ödülünü kazanan Noyori, iki dişli binap paladyum(0) ligand ortamı molekülü Heck denemelerini yapmış (Miyashita vd. [59]) ve bu ligandları kendisi geliştirmiştir.

3.5.2 Yeni Tip Ligandlar

Heck başlatıcı ligandlarda kullanılan paladyumun pahalı olması, bu konudaki araştırmaları son on yılda hızlandırmış, daha aktif ve daha kararlı paladyum katalizleri kullanılmaya başlanmıştır (Littke vd. [60]). Fakat, farklı özellik ve aktiflik gösteren bu yeni ligandlar bazı denemelerde az kararlılık ve amacından sapmalar gösterebilmektedir.

Düşük aktiviteli aril klorür yerine oldukça popüler olan ısı ve havada kararlı yeni ligandlar bulunmuş (Şekil 3.28) gösterilmiştir. Paladyumun katalitik sistemlerde aktiflik ve kararlılık özelliklerinin artırılması ile ilgili yapılan yoğun çalışmalara rağmen, alken foksiyonel grupsuz bileşiklerin regioselektif arilasyon ve vinilasyon reaksiyonları yapılamamıştır.

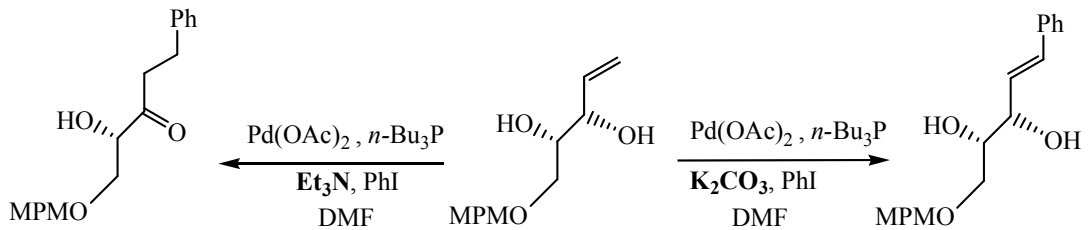


Şekil 3.28 Kararlı yeni ligandlar

3.5.3 Baz

Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın rolü sıklıkla tartışılmıştır [61], [62]. Bazın temel görevinin hidrodopaladyum(II) komplekslerinin yeniden oluşturulması ve aktif paladyum(0) özellikli ligandlara dönüştürülmesi olduğu görüşü kabul edilmiştir [43]. Çok sık kullanılan trietilamin (Et_3N) olmuş, sterik engelli ve kararlı PMP'nde uygun sıcaklıklarda kullanılabileceği bildirilmiştir [41], [63]. Ayrıca K_2CO_3 , NaHCO_3 ve KOAc gibi anorganik bazlarda kullanılmaktadır.

Kang ve grubu tarafından baz değişimi ile yapılan çalışmalarda, bazın ürün oluşumuna çok önemli etki yaptığı görülmüştür. Et_3N veya K_2CO_3 kullanılarak yapılan ayrı ayrı denemelerde (Şekil 3.29), β -eliminasyon basamağında ketona veya konjuge diole dönüşümü aşağıda görülmektedir.



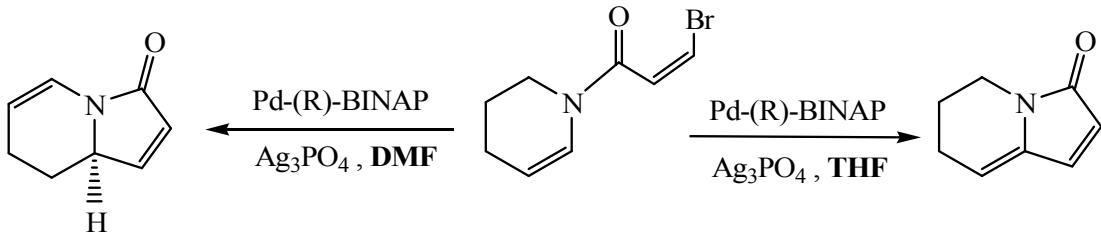
Şekil 3.29 Heck reaksiyonlarında kullanılan bazın etkisi

3.5.4 Çözücü

Heck reaksiyonlarında kullanılan çözücülerin çokluğuna rağmen, polar aprotik bir çözücü olan dimetilformamidin (DMF) kullanımı standartlaşmıştır. Bunun yanında kaynama noktası düşük MeCN ve THF kullanımında oldukça yaygındır [43]. Paladyum komplekslerine zayıf koordine olma kabiliyetlerinden dolayı bu çözücüler kompleksin kararlılığını artırır. Örneğin DMSO, simetrik ve regioselektif Heck reaksiyonlarında

selektivite ve reaktiviteye bu yolla katkıda bulunur (Andersson vd. [64]). Benzen ve toluen gibi düşük polariteli çözücülerin ise özellikle asimetric Heck reaksiyonlarında arzu edilen aktiviteyi artırma etkisizliğinden dolayı kullanılmadığı görülmektedir.

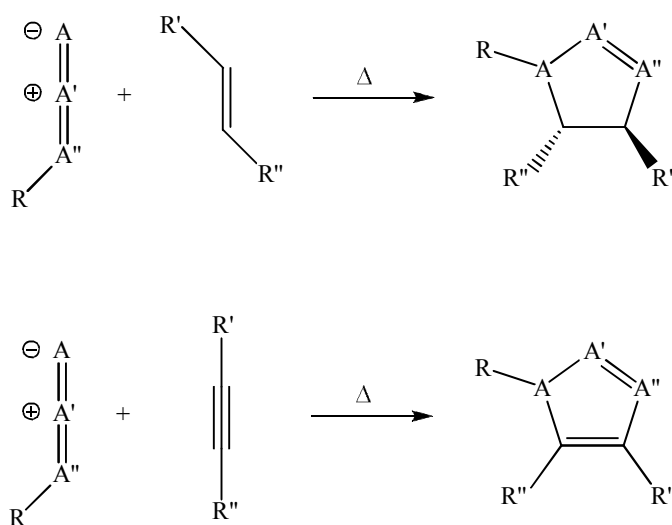
Sulikowski ve grubu tarafından yapılan çalışmada (Şekil 3.30), bir enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu farklı çözücülerde denenmiş ve seçilen çözücünün önemli katkılar sağlayabileceği belirtilmiştir. DMF içerisindeki Heck halkalaşmasında enamid, THF içerisinde ise indolizidin türevleri sentezlenmiştir (Kiewel vd. [65]).



Şekil 3.30 Enantiyoselektif Heck halkalaşması reaksiyonu ve çözücü etkisi

1,3-DİPOLAR SİKLOKATILMA REAKSİYONU

Dipolar siklokatalıma kimyası, özellikle yeni kiral merkezlerin oluşturulabileceği yararlı bir sentez yöntemi olarak bilinmektedir. Hem farmakoloji ve hem de tarım endüstrisinde yüksek öneme sahip asimetrik sentezleri de içermektedir. 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu bunun ötesinde biyolojik öneme sahip yeni heterohalkalı bileşikler meydana getirir. Genel olarak organik bileşiklerin türevlendirilmesinde siklokatalımanın iki önemli özelliği vardır: Birincisi, heteroatom içeren siklokatalıma ürünü organik molekülün önemli fonksiyonel özelliklerini değiştirebilmesidir. İkinci önemli özelliği ise bileşikte yeni stereo-merkezler oluşturmastır. Bu özelliklerinin yanı sıra, reaksiyonun stereokimyasının reaktanlar tarafında kontrol edilebilmesi ile de ilginç bir özellik taşır. 1,3-Dipolar siklokatalımanın bu özelliği asimetrik sentez çalışmalarına yeni bir boyut getirmiştir.



Şekil 4.1 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonunun genel gösterimi

4.1 Genel Bilgi

Organik kimyada, 1,3-dipolün alkenlere katılarak beş üyeli halka sentezi klasik bir reaksiyon yöntemidir. Akademik ve endüstriyel alanda öneme sahip bileşiklerin hazırlanmasında 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları kullanılmaktadır.

1,3-Dipollerin tarihçesi 1883 yılında diazoasetik esteri bulan Curtius'a dayanmaktadır. Beş yıl sonra genç meslektaşı Buchner, diazoasetik esterin, α - β -doymamış esterlerle reaksiyonlarını çalışmış ve ilk kez 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunu tanımlamıştır. 1893'te metil diazoasetat ve metil akrilat'ın reaksiyonu ile elde edilen ürünün 1-pirazolin olduğunu ve izole edilen 2-pirazol'ün molekülün tekrar düzenlenmesi sonucu meydana geldiğini önermiştir. Beş yıl sonra, sırasıyla, Beckmann, Werner ve Buss tarafından nitron ve nitril oksidin dipol tarzı reaksiyonları verdiği bulunmuştur. 1928 yılında Diels-Alder reaksiyonunun bulunmasıyla, bu reaksiyonun sentetik değeri açığa çıkmıştır. Yüz yılı aşkın süredir 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun kimyası gelişmiştir ve çok çeşitli 1,3-dipoller keşfedilmiştir. Bununla birlikte, sadece birkaç dipol diazoasetik esterin keşfinden sonra geçen yetmiş yıl süresince genel olarak sentezlerde kullanılmıştır. Bunların arasında ozon ve diazo bileşikleri iki iyi bilinen örneklerdir. 1960'lı yıllarda Huisgen tarafından 1,3-dipollerin organik kimyada genel uygulamaları sistematik olarak yapılmıştır (Huisgen ve Mack [66]). Aynı zamanlarda, Woodward ve Hoffmann tarafından orbital simetri korunumu ortaya atılmıştır. Onların bu çalışması, siklokatılma reaksiyonlarının mekanizmasının anlaşılmasında dönüm noktası olmuştur. Son olarak da, Houk ve çalışma arkadaşlarının Woodward ve Hoffmann kurallarını temel alarak yaptıkları çalışmalarla birlikte günümüzde 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarının reaktivitesi ve regioseçiciliği açıklanabilmektedir.

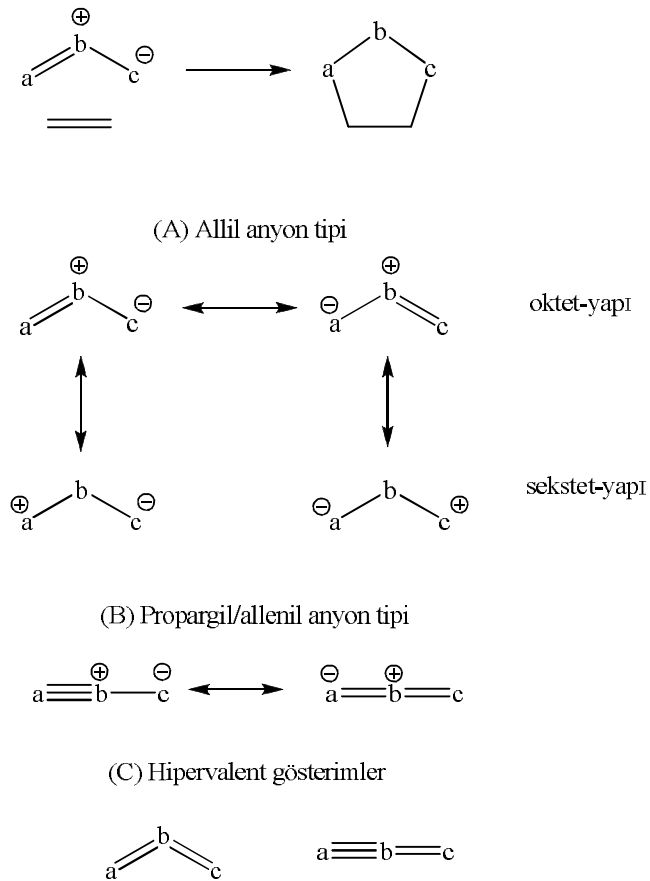
1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının gelişmesi son yıllarda katılma basamağında stereokimyanın kontrolünün amaçlanmasıyla yeni bir aşamaya girmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonların da seçicilik, regio-, diastereo-, enantioseçiciliğin kontrolünden kaynaklanmaktadır. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarının stereokimyası ya seçilen substratla ya da katalizör görevi yapacak metal kompleksler tarafından kontrol edilmektedir.

Asimetrik metal katalizli karbo- ve hetero-Diels-Alder reaksiyonlarının gelişimiyle asimetrik sentezin anaolog reaksiyonu olan 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna

uygulanması son yıllarda incelenmiştir. 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonuna daha fazla ilgi diastereo- ve enantioseçiciliğin kontrol edilebilmesi sebebiyle gösterilmektedir. Enantioseçicilik, kullanılan kiral 1,3-dipol, kiral alken ya da kiral katalizörler ile kontrol edilebilmektedir (Gothelf ve Jorgensen [67]).

4.2 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarının Genel Prensipleri

Bir 1,3-dipol bileşik, a-b-c yapılarıyla tanımlanabilir (Şekil 4.2). Temel olarak, 1,3-dipoller allil anyon tipi ve propargil/allenil anyon tipi olmak üzere iki farklı türe ayrılırlar:



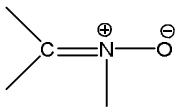
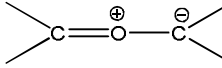
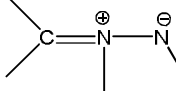
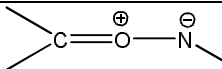
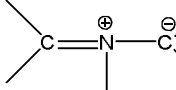
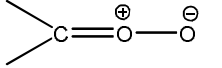
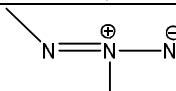
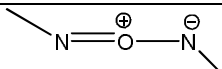
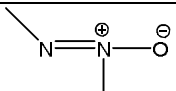
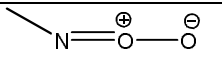
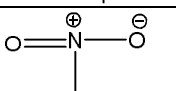
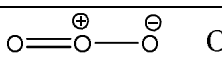
Şekil 4.2 1,3-Dipollerin basit rezonans yapıları

Allil anyon tipi dipolün bulunduğu düzleme dik dört elektronlu üç adet paralel yönelimli p_z orbitalleri ile karakterize edilir ve 1,3-dipolün geometrisi eğimli şekilde gözlenir. Bir elektron oktedine sahip üç merkezli iki rezonans yapı ve elektron sekstetine sahip a ve c atomları içeren iki yapı ile formüllendirilebilir. Merkez atom olan b azot, oksijen ve kükürt olabilir.

Propargil/allenil anyon tipi dipoller, ortogonal düzlemde yer alan fazladan bir π orbitaline sahip yeni allenil anyon tipi moleküler orbital oluştururlar, bu sebepten önceki orbital dipolün rezonans yapısına ve reaksiyonlarına katılmaz. Propargil/allenil anyon tipi dipoller lineerdir ve merkez atom azot atomu ile sınırlıdır (Şekil 4.2). 1,3-Dipoller nadiren de olsa hipervalent yapı da gösterebilirler.

1,3-Dipoller başlıca, IV, V ve VI grup elementlerini içerirler ve gerek dipolün merkez atomundan kaynaklanan sınırlamalar gerekse yaygın olarak bilinen 1,3-dipollerin periyodik cetvelin ikinci sıra elementleri içermesinden dolayı ancak sınırlı sayıda dipol yapıları azot, karbon ve oksijen atomlarının yer değiştirmesiyle yazılabilmektedir. Kükürt ve fosfor gibi daha yüksek periyot elementleri de 1,3-dipol yapılarında bulunabilir, fakat yapılan araştırmalarda yalnızca bazı asimetrik sentezlerde bu tip dipollerin kullanımına rastlanmıştır. Bu bilgilerin ışığında, allil anyon tipi oniki dipol, propargil/allenil anyon tipi altı dipol saptanmıştır. Bu dipollerin sınıflandırması ve gösterimi Çizelge 4.1’de yer almaktadır.

Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67]

Allil anyon tipi	
Merkez atomu azot olanlar	Merkez atomu oksijen olanlar
 Nitronlar	 Karbonil ilidler
 Azometin iminler	 Karbonil iminler
 Azometin ilidler	 Karbonil oksitler
 Aziminler	 Nitröz iminler
 Azoksi bileşikler	 Nitröz oksitler
 Nitro bileşikler	 Ozon

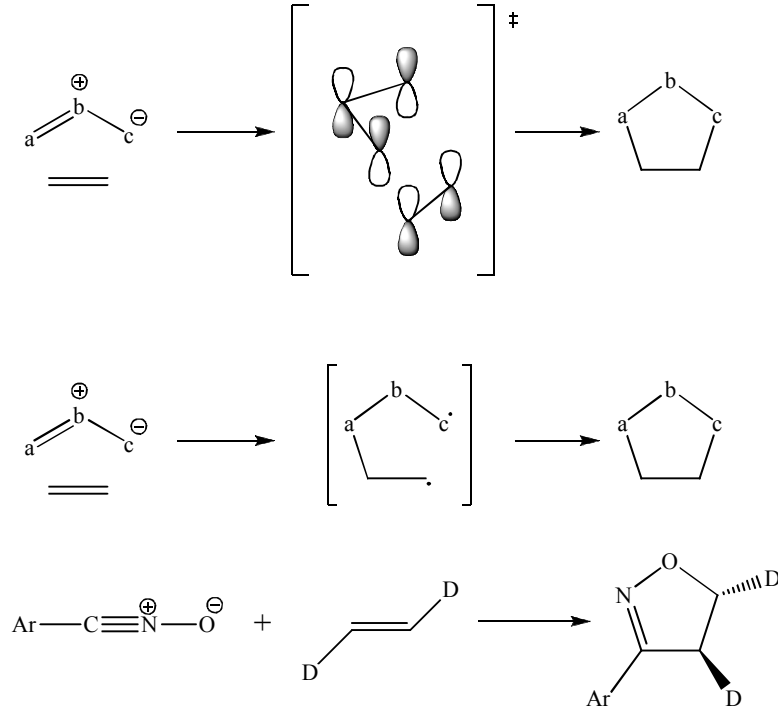
Çizelge 4.1 1,3-Dipollerin sınıflandırılması [67] (devam)

Propargil/allenil anyon tipi	
Nitrilyum betainler	Diazonyum betainler
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—O}^{\ominus}$ Nitril oksitler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—C}^{\ominus}$ Diazoalkanlar
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—N}^{\ominus}$ Nitril iminler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—N}^{\ominus}$ Azidler
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—C}^{\ominus}$ Nitril ilidler	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—O}^{\ominus}$ Nitroz oksit

1,3-Dipollerin alkin ve alkenlere 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında 4π elektronu dipolden, 2π elektronu alkenden gelir. Eğer 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu eş-zamanlı mekanizmayla meydana geliyorsa Woodward-Hoffmann kurallarına göre $[\pi 4s + \pi 2s]$ sistemli bu reaksiyon ısı izinli olarak gerçekleşir. Bunun anlamı 1,3-dipolden gelen 3 p_z orbitali ve alkenden gelen 2 p_z orbitali suprafasiyal olarak birleşirler.

Bununla birlikte, 1960'lı yıllarda reaksiyonun mekanizması büyük tartışmalara neden olmuştur. Huisgen ve arkadaşları yaptıkları birçok araştırma sonucu elde ettikleri muazzam veriye dayanarak eş-zamanlı mekanizmayı ayrıntılı gerekçelerle geliştirmişlerdir. Firestone ise, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun singlet diradikal araürün üzerinden yürüdüğü fikrini ileri sürmüştür (Şekil 4.3). Tartışmanın her iki tarafı da fikirlerini deneysel gerçeklere dayandırmıştır.

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonunun stereospesifikliği göz önüne alındığında tartışma eş-zamanlı mekanizma lehine yönelmektedir. Benzonitril oksit ile trans-didöteryo etilenin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu yalnızca tek ürün olan trans-izoksazolini vermektedir. Eğer reaksiyon diradikal araürün üzerinden yürüseydi uçtaki bağlar 180° dönebilir ve ürünün cis-trans izomerlerin karışımı olması beklenir. Huisgen, daha sonraki çalışmalarında da 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun bir ara ürün ile adım adım gerçekleşebileceğini ve bu durumda reaksiyonun stereospesifikliğini bozacağını ifade etmiştir.



Şekil 4.3 1,3-Dipolar siklokatılmanın mekanizması

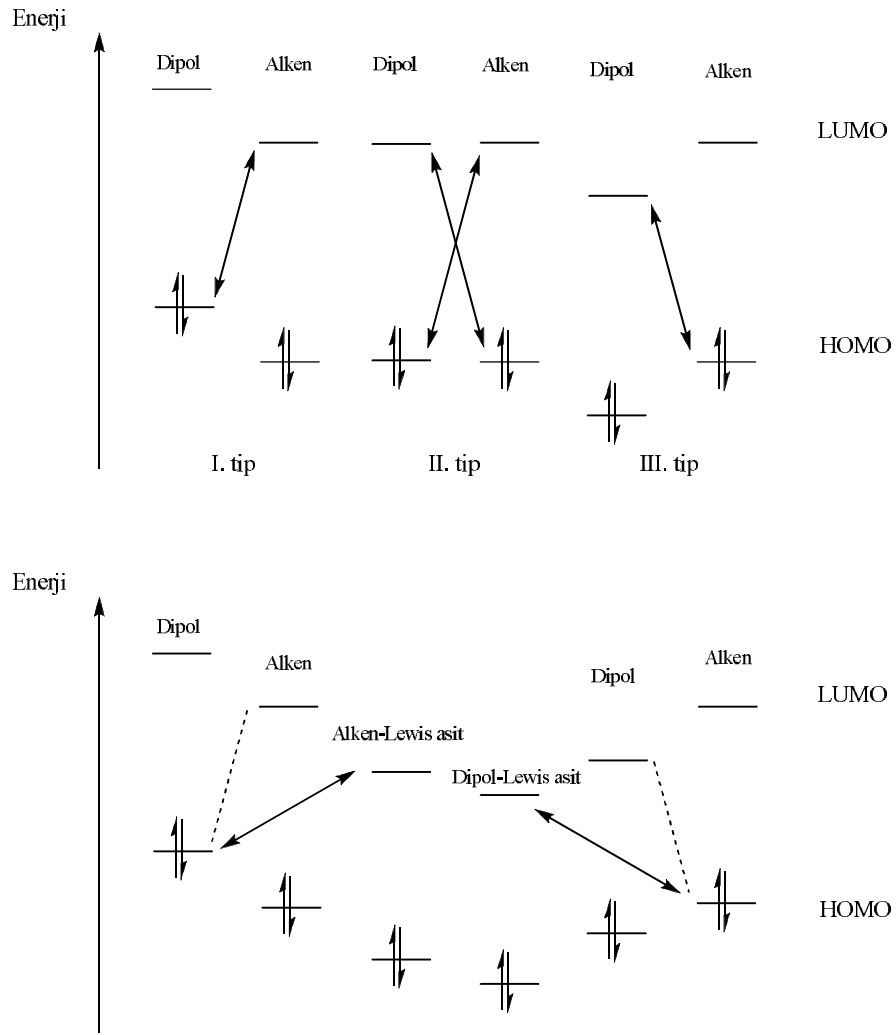
Eş-zamanlı 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonun geçiş konumu, sınır moleküler orbitalleri (FMO) ile kontrol edilir. $\text{LUMO}_{\text{dipol}}$ ile $\text{HOMO}_{\text{alken}}$ ve $\text{HOMO}_{\text{dipol}}$ ile $\text{LUMO}_{\text{alken}}$ birbiri ile etkileşebilmektedir. Sustman, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarını dipol ve alken arasındaki FMO enerjilerine dayanarak üç şekilde sınıflandırmıştır:

I. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları Şekil 4.4’de görüldüğü gibi baskın FMO etkileşimi $\text{HOMO}_{\text{dipol}}-\text{LUMO}_{\text{alken}}$ arasındadır.

II. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında dipol ve alkenin FMO enerjilerinin birbirine çok yakın olmasından dolayı HOMO-LUMO etkileşimi önemlidir.

III. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında ise $\text{LUMO}_{\text{dipol}}$ ve $\text{HOMO}_{\text{alken}}$ arasındaki etkileşim mümkündür.

I. tipteki 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonlarında substratlar azometin ilidler ve azometin iminler olabilirken, II. tipteki substratlar nitronlar şeklinde sınıflandırılabilir.

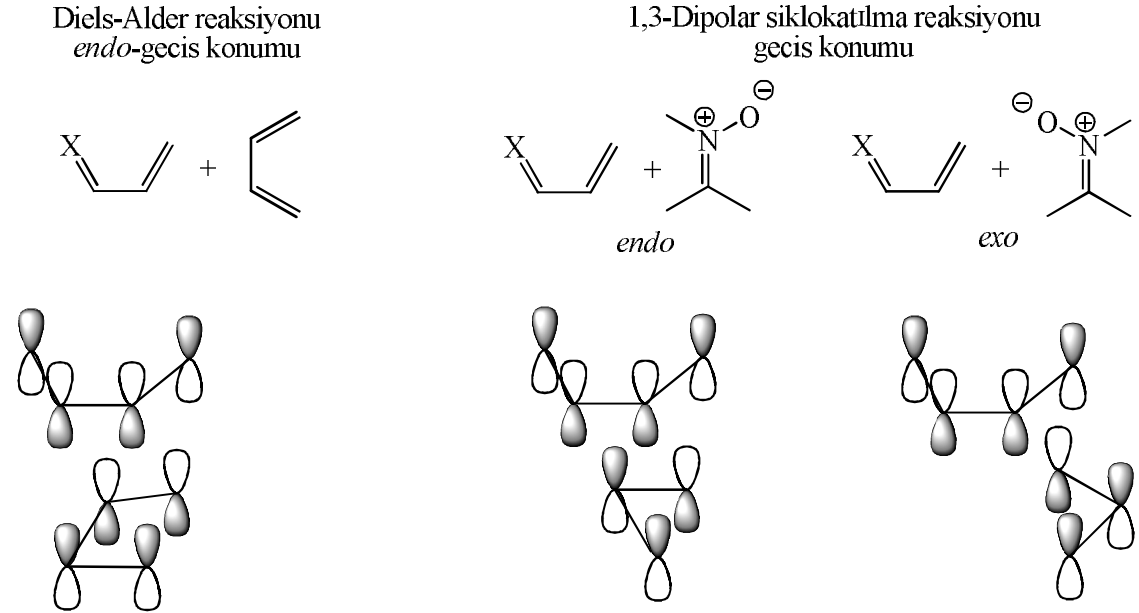


Şekil 4.4 Siklokatılmadaki reaktiflere ait genel enerji diyagramı

1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonlarında nitril oksidler, II. tipte sınıflandırılırlar, ancak nitril oksidin düşük enerjili HOMO orbitali içermesine göre III. tip olarak sınıflandırılması daha uygundur. III. Tipteki etkileşimlere örnek olarak ise ozon ve nitröz oksidin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları verilebilir. Bununla birlikte, alken ya da dipol üzerine elektron çekici ya da verici grupların etkisi FMO enerjilerini değiştirmekte ve bu da reaksiyon tipleri değişmektedir.

Lewis asidi gibi metal varlığında bir 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu, her iki grubun reaktif atomlarını ve FMO enerjilerini değiştirebilir. 1,3-Dipolle ya da alkenle Lewis asidinin koordinasyonu, metal ile katalizlenebilen asimetric 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları için oldukça önemlidir. Lewis asidi 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun seçiciliği üzerine etkili olmakta, regio-, enantiyo-, diastereoseçicilik metal-ligand kompleksi tarafından kontrol edilebilmektedir.

Eş-zamanlı siklokatılma reaksiyonları organik moleküllerde stereospesifik olarak yeni kiral merkezlerin oluşturulmasında oldukça etkilidir. 1,2-Disubstitue alkenlerle 1,3-dipollerin arasında $[\pi 4s + \pi 2s]$ siklokatılması gerçekleştiğinde dipolün çifte bağa syn-olarak saldırmasıyla stereospesifik olarak yeni kiral merkez oluşturulur.



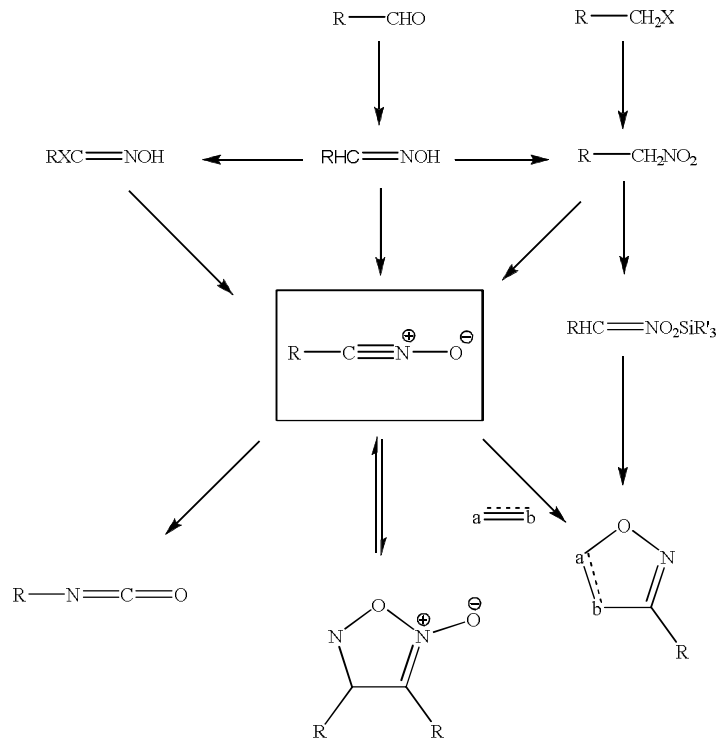
4.3 Nitril Oksitlerle 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonları

4.3.1 Genel Özellikleri

Son yirmi yıldır gelişmeye devam etmekte olan nitril oksit kimyası özellikle organik sentezlerde dikkate değer uygulama alanlarına sahiptir. Aynı grup bileşiklerinden fulminik asit (formonitril oksit) bileşiği iki yüz yıldır bilinmektedir ve bu dipolün birçok türevi hazırlanmıştır. Günümüzde nitril oksitin hazırlanmasında çeşitli basit ve uygun yöntemler kullanılmaktadır.

Werner ve Buss tarafından 1894 yılında ilk olarak hidroksimoil klorürlerin dehidroklorinasyonu gerçekleştirilmiştir. İzoksazol türevleri için uygun sentez yöntemi, Quilico ve çalışma grubu tarafından bildirilmiş, ardından aynı grup tarafından nitril oksitin alkenlere siklokatılması çalışılmıştır.

Huisgen ve Mack tarafından bildirilen hidroksimoil klorür ile nitril oksit hazırlanışı kolay olması sebebiyle de çok önemlidir. Bu yöntemin yanı sıra Mukayama ve Hoshino nitroalkanın fenilizosiyanat ve trietilamin dehidrasyonu sonucunda hazırlanacağını bildirilmiştir. Bu bulguların ardından, Huisgen ve arkadaşları tarafından 1,3-dipol ve reaksiyonlarının formülasyonu yapılmıştır:



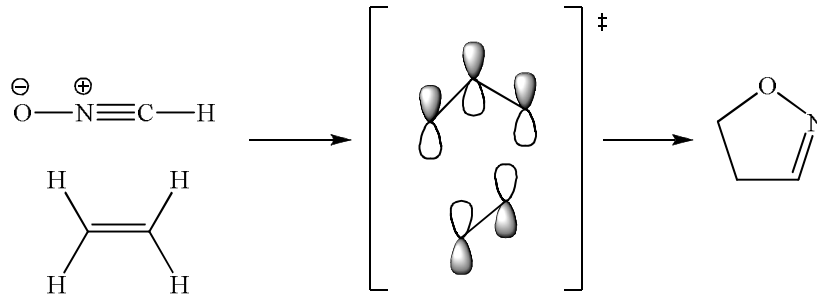
Şekil 4.7 Nitril oksit 1,3-dipol oluşumu ve reaksiyonları

Bu alanda diğ er bir gelişme ise 1,3-dipolar siklokatılma kimyasında orbital simetri bilgilerinin incelenmesidir. 1960 yıllarının sonlarında ve 1970’lerden itibaren hala gelişmekte olan bu alanda siklokatılmanın seçiciliğini ve reaktivitesini belirginleştirmek için çalışmalara devam edilmektedir. *cis/trans*-Olefinlerde regio- ve stereoseçiciliğın belirlenmesinde başarılı sonuçlar alınmıştır (Padwa ve Pearson [68]).

4.3.2 Nitril Oksitlerin Siklokatılma Reaksiyonları

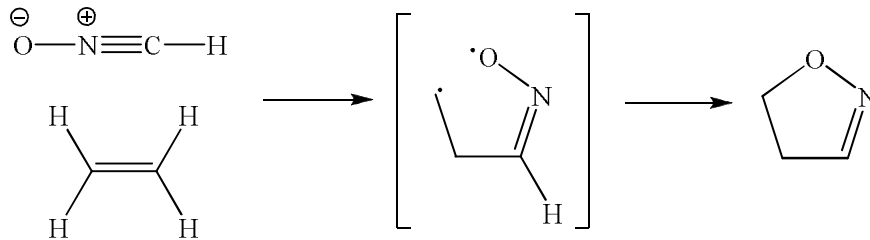
4.3.2.1 Dipol ve Dipolarofillerin Relativ Reaktivitesi ve Mekanizması

1,3-Dipoller ile dipolarofillerin siklokatılmaları üzerine eş-zamanlı ve radikalik davranış olmak üzere iki yaklaşım vardır. Huisgen ve grubu yoğun ve titiz çalışmalar sonucunda, bu reaksiyonlar için bir geçiş konumu modeli önermişlerdir. Bu konum 4π-elektron sistemine sahip 1,3-dipoller ile dipolarofillerin π bağı arasındaki etkileşimden oluşmaktadır (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Eş-zamanlı reaksiyon mekanizması

Firestone tarafından geliştirilen alternatif modelde ise reaksiyon diradikal ara ürünü üzerinden yürür:



Şekil 4.9 Diradikal araürün üzerinden yürüyen mekanizma

Reaksiyonun stereoselektivitesinin açıklanmasını iki basamaklı proses ile bağdaştırmak zordur. Daha önce bölüm 4.2’deki açıklamalara benzer şekilde, p-nitrobenzonitril oksit

ile *cis*- ve *trans*-1,2-didöteroetilenin siklokatılma sonuçları incelendiğinde deneysel çalışmalar içinde bulunan deneysel sınırlamalar reaksiyonun ≥ 98 den daha fazla stereoselektif olduğunu açıkça göstermiştir. Eğer diradikal ara ürün üzerinden yürüseydi üründe önemli oranda konfigürasyon karışımları gözlenmeliydi.

Bu gibi sonuçlar, 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunun eş-zamanlı mekanizmada yürüdüğünü kanıtlamıştır. Son zamanlarda gelişen çeşitli teorik modellemelerde 1,3-dipolar siklokatılmanın regio-, stereoseçiciliği açıklanmaktadır. Sınır moleküler orbital (FMO) teorisinin deneysel sonuçların açıklanmasında çok büyük etkisi olmuştur. FMO yaklaşımı ile 1,3-dipol ve dipolarofilin yüksek enerjili dolu ve düşük enerjili boş moleküler orbitallerinin (HOMO-LUMO) enerjileri kıyaslanarak moleküller orbitallerdeki etkileşimleri hesaplanabilmektedir. Bunlar içinde 1,3-dipolün HOMO ve dipolarofilin LUMO orbital enerjileri ve 1,3-dipolün LUMO ve dipolarofilin HOMO orbital enerjileri karşılaştırılır. Bu enerji farkı değerleri farklılıklar gösterdiğinde FMO bu değerlerden düşük enerjili yapının baskın rol oynadığını ileri sürer.

Ab-initio hesaplamaları da bu tür siklokatılmalarda selektivite için kullanılmıştır. Bu çalışmalar, reaktanların bir düzlemde birbirine yaklaştığında aynı anda iki yeni bağ oluştuğunu göstermiştir ki; bu da yapının eş-zamanlı mekanizma üzerinden yürüdüğünü doğrulamaktadır.

Geçiş konumunda yalnızca tercih edilen bir yapı bulunmuştur ve yeni oluşan bağların ortalama bağ uzunlukları alkenlerdeki substituentlerin varlığıyla etkilidir. Bu sonuçlar altında iki yeni düzenlenmiş bağ genelde küçük zıt yüklenmeye sahiptir denilmektedir. C-C ve C-O bağlarının arasındaki uzaklıklar kullanılan hesaplama yöntemine bağlıdır. Bu sebeple nitril oksitlerin, eten, propen, bütadien, akrilonitril, metil vinil eter ve türevleriyle olan siklokatılmaları için geçiş konumu, ab-initio hesaplamalarında C-C bağının C-O bağından daha kısa olduğunu göstermiştir.

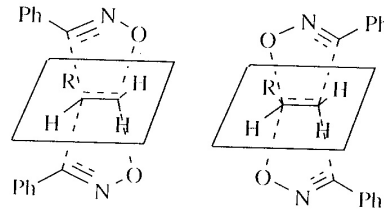
Huisgen ve grubu tarafından dietil eter içinde benzonitril oksidin farklı substitüente sahip alkenlerle siklokatılma reaksiyonları incelenmiştir. Etilene ait relativ reaktivite k_r değeri 1 olarak alınmıştır. Bu yarışan çalışmalar çok geniş alken türevleri ve diğer dipolarofilleri içeren relativ oranları değerlendirme olanağı vermiştir. Çeşitli allil substitue alkenlerin relativ reaktiviteleri, siklokatılmanın diastereoseçiciliği üzerine olan çalışmalarıyla birleştirilerek açıklanmıştır. Çizelge 4.2'deki sonuçlar toplamı

incelendiğinde görülmüştür ki; dipolarofilin reaktivitesi hem elektron verici hem de elektron çekici substituentler tarafından artmaktadır ve konjugasyonun etkisinin indüktif etkiden daha güçlü olduğu görülmüştür. *trans*-Alkenler, *cis*-alkenlerden çok daha fazla reaktif dipolarofillerdir (Huisgen [69]).

Çizelge 4.2 Alkenlerde relativ reaktivite değerleri

Giriş	Alken	k _f	Giriş	Alken	k _f
1		1.0	17		0.50
2		0.31	18		0.32
3		0.21	19		0.38
4		0.025	20		0.47
5		1.15	21		0.46
6		0.081	22		0.23
7		2.1	23		0.0094
8		0.52	24		0.42
9		8.3	25		0.94
10		3.6	26		0.59
11		0.082	27		0.40
12		6.1	28		0.112
13		0.082	29		0.066
14		1.11	30		1.24
15		5.46	31		3.1
16		0.64	32		0.030

Halkalı sistemlerde halka gerilimi ve konformasyonel etkiler dipolarofillerin reaktivitesi üzerinde çok güçlü etkilere sahiptir (Çizelge 4.2, giriş 3-4). Allil eterler ve benzer sistemlerde oksijene bağlı substituentlerin değişimi sadece reaktiviteyi etkiler (Çizelge 4.2, giriş 17-21). Houk ve Jager ve diğer çalışma grupları tarafından, alkenin allillik konumda bir, iki ya da üç alkoksi grupları bulunduğu genel bir stereokimyasal model geliştirilmiştir ve α -alkoksiolefinlerle diastereomer oranları için önerilerde bulunmuşlardır. Etil eter (0.32) ve asetal (0.23) 1-alkende çok küçük değişikliklere sebep olurken, üçüncü bir alkoksi grubu reaksiyonun oranında şaşıracak ölçüde düşüşe sebep olmaktadır ve geçiş konumunun enerjisi 2.9 kcal/mol kadar artmaktadır (Çizelge 4.2, giriş 18-22-23). Orto-esterlerde anti pozisyonu σ^* - π etkileşiminden oluşan π bağından elektron çekmekten kaçınamayacak kadar uzak olabilmekte ve olefinin azaltılmış reaktivitesi ılımlı elektrofilik nitril oksit dipolüne doğru oluşur. Alkinler düşük reaktivite gösterirler ve substituentlerin etkisi alkenlerle benzerlik gösterir.

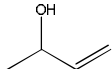
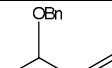
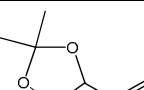
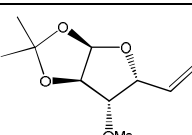
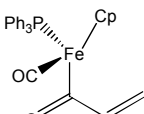
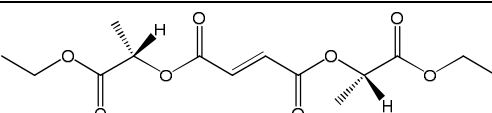


Şekil 4.10 Nitril oksit-alken etkileşimi

Akiral 1-alkenlerde yalnızca bir regioizomer oluşur. Kiral dipolarofiller ile genellikle iki diastereomerden bir tanesi için öncelik bulunur. Relativdiastereo oluşum reaktivitesi (k_r - π) bu etkiyi geliştirmek için kullanılır. Etilenle reaksiyonunda saldırının oluşabileceği dört farklı izomer vardır.

Siklokatalmalarda diastereomer oranlarına bakıldığında, α -kiral alkenlerde ana izomer oluşumu genellikle stereoelektronik ya da sterik etkileşmesi sebebiyle yüksek reaktivite gösterdiği için tercih edilen π yüzüne yaklaşmasıyla oluşur. Benzonitril oksit ile çeşitli kiral dipolarofillerin k_r - π değerleri çizelge 4.3'de verilmiştir. Oksijene bağlı substituentlerin boyutu ve sınırlanmış konformasyonel yapılarındaki geçişlerinden dolayı iki yüz arasında farklı reaktivite artışları hesaplanabilir.

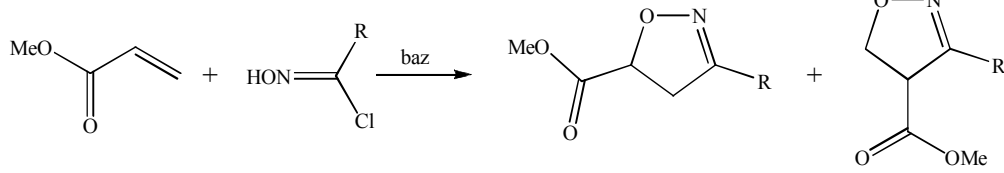
Çizelge 4.3 Kiral dipolarofillerde k_r - π değerleri

Alken	k_r	k_r - π_a	k_r - π_b
	0.41	0.18	0.23
	0.14	0.10	0.04
	0.51	0.43	0.08
	0.68	0.65	0.03
	9.58	8.91	0.670
	6.44	2.32/2.32	0.90/0.90

4.3.2.2 Alkenlere Nitril Oksitin Siklokatılma Reaksiyonunun Regioseçiciliği

Substitue alkenlerin nitril okside siklokatılması sonucu iki regioizomer 4- ve/veya 5-substitue 2-izoksazolin türevleri oluşur. Monosubstitue alkenlerin reaksiyonları 5-substitue (**2**) izomerleri regioseçici olarak verirler. Bu sonuçlar, ab-initio ve FMO hesaplama yöntemleriyle de desteklenmiştir (Cossio vd. [70]). Monosubstitue alkenler kullanıldığında, dipoldeki substituentlerin değişimi regioseçicilik üzerine az bir etki yapar. (Çizelge 4.4).

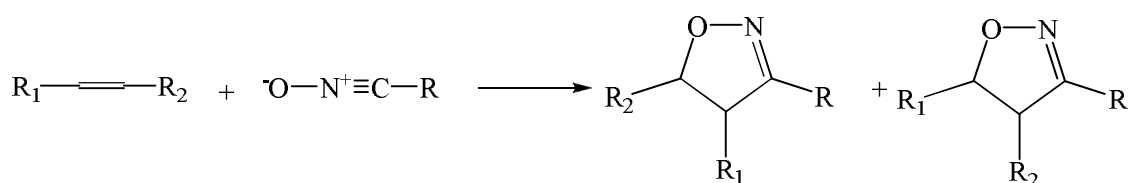
Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri

		
	1	2
R	Verim(%)	1:2
2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	93	93.3:6.7
CO ₂ Et	94	99:1

Çizelge 4.4 Substitüentlerin regioseçicilik üzerine etkileri (devam)

R	Verim(%)	1:2
C ₆ H ₅	99	99:1
COMe	97	99:1
Br	89	94.9:5.1
COPh	76	99:1
2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	99	94.5:5.5

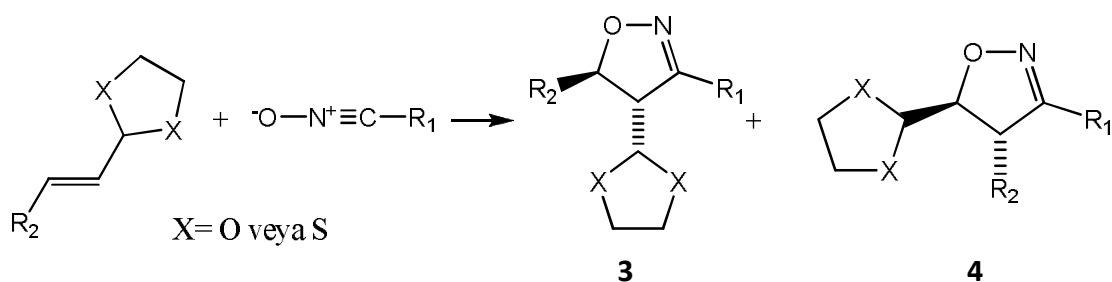
Bazı nitril oksitlerin siklokatılmalarının normal seçiciliği dipolarofile β -siklodekstrin bağlanmasıyla tersine çevrilir. Örneğin; *t*-butilfenilnitril oksit ile propenamidin (akrilamit) sudaki reaksiyonu beklenen izoksazolinin sadece 5-regioizomerini verir. Siklokatılma reaksiyonu, β -siklodekstrinin sulu çözeltisinde gerçekleştirildiğinde hem 4- hem de 5-substüue izoksazolinleri 70:30 oranında vermektedir. Reaksiyon DMF içinde yapıldığında ürün oranı 20:80 şeklindedir. Benzonitril oksit ile yalnızca 5-substüue izoksazolinin hem su hem de DMF çözücülerinde oluştuğu bulunmuştur. Bu sonuçlar zenginleştirildiğinde sadece termodinamik kararlı nitril oksitin siklodekstrin içindeki kompleksinin alkene siklokatılmasıyla regioseçicilik değiştirilebilmektedir. Nitril oksitin 1,2-disubstüue alkenlerle siklokatılması iki regioizomer karışımını verebilir. Ürünlerin oranları olefindeki substitüente bağlı olarak değişmektedir. α,β -Doymamış asetallerin reaksiyonu öncelikli olarak **3** no'lu regioizomeri ile C(4) pozisyonunda asetal grup bağlı izoksazolini verir.



Şekil 4.11 Nitril oksit alken etkileşimi sonucu oluşan ürün karışımı

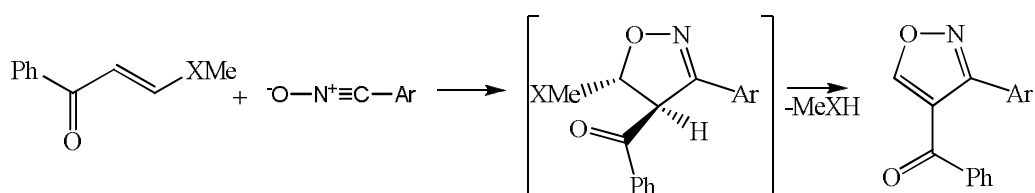
Tiyoasetal analoglarında regioseçicilik ters yöndedir (Çizelge 4.5). Çeşitli α,β -doymamış bileşikler de nitril oksit ile siklokatılma reaksiyonu sonucunda farklı oranlarda regioizomerler elde edilmiştir. Bu sonuçlar çizelge 4.5'te daha fazla örnekle gösterilmiştir:

Çizelge 4.5 α,β -Doymamış asetal ve tiyoasetallerin regiokimyaya etkisi



		Verim (%)		3:4 ($\Delta\Delta G^\ddagger$ kcal/mol)	
R ₁	R ₂	Asetal	Tiyoasetal	Asetal	Tiyoasetal
Ph	Me	39	32	68:32 (-0.45)	17:83 (0.94)
PhCH ₂	Me	71	26	90:10 (-1.30)	30:70 (0.50)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	41	45	65:35 (-0.37)	19:81 (0.86)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	62	43	85:15 (-1.03)	27:73 (0.59)

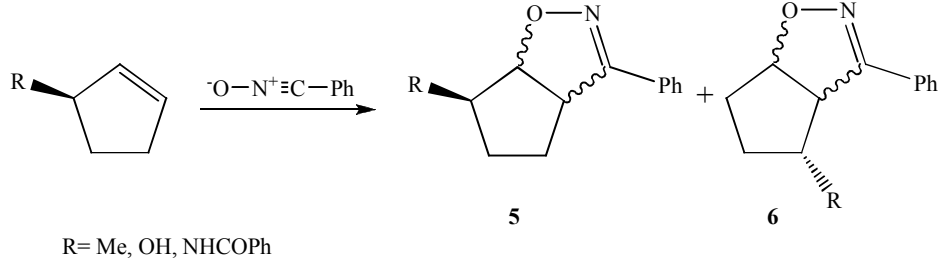
α,β - Doymamış bileşiklerde siklokatılmalara farklı bir örnek olarak, nitril oksitin 3-metoksi- ya da 3-metiltiyo-1-fenil-2-propen-1-on ile reaksiyonu da verilebilir. İzole edilen izoksazollerin metanol ya da metantiyollerin eliminasyonu sonucu ayrı ayrı izoksazolin ara ürünleri tarafından oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 4.12). Gözlenen regioselektivite güçlü elektron verebilecek substituentlerin oranı olarak atfedilmiş ve FMO teorisinde bu terim yerleştirilmiştir.



Şekil 4.12 α,β - Doymamış alkol ve tiyollerin siklokatılma reaksiyonları

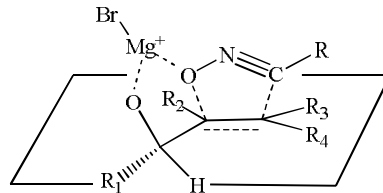
Nitril oksitin oksijen atomu ile uygun hidrojen verebilen gruplar taşıyan dipolarofil arasındaki H-bağı siklokatılmanın regiokimyasal sonucunu değiştirebilir. Bu nedenle; benzonitril oksitin, 3-metilsiklopenten ile dietil eterdeki siklokatılması regioizomer **6** bileşiğini verir (Şekil 4.13, regioizomerik karışım **5:6** rr =4:96). Hidroksi grubu metil grubunun yerini aldığı anda siklokatılmada regioizomerler **5:6** rr= 35:65 oranla oluşur. Çözücü olarak benzen kullanıldığında bazı molekül arası hidrojen bağları geçiş

konumunda oluşabileceği önerildiği için 5 nolu izomerin oranı %50 oranında artmaktadır. Benzonitril oksit ile 3-benzoamidosiklopentenin siklokatılmasında regioizomerler 5:6 bileşikleri 90:10 oranında oluşmaktadır. 5 nolu bileşiğin yüksek oranda olması geçiş konumunda, hidrojen bağında, amidin nitril oksite yaklaşmış olduğunu desteklemektedir.



Şekil 4.13 Hidrojen bağının regiokimyaya etkisi

Hidrojen bağına benzer bir etkileşimle Grignard reaktifleriyle de karşılaşılır. Grignard reaktifleri siklokatılmada iki farklı rol oynarlar. Bunlardan birincisi hidroksimoil halojenlerden nitril oksit eldesinde baz olarak kullanılmasıdır. Diğer etkisi ise katyon olarak (Lewis asit) iki reaktanla da (nitril oksit ve allilikalkoksid) kompleks oluşturmasıdır (Şekil 4.14).



Şekil 4.14 Grignard reaktiflerinin etkisi

Hem deneysel hem de *ab initio* uygulamalarının yeni çalışmalarından çıkan sonuç; alkol yerine allilik alkoksit kullanıldığında daha yüksek regioseçicilikle reaksiyonun ilerleyebilmesidir. Bu sonuçlar altında yoğun olarak yüksek regioseçicilikle allilik alkoller dipolarofil olarak kullanılır.

Bazı nitril oksitlerin *trans*-1,2-disubstitue alkenboronatlarla siklokatılması yüksek regioseçicilikle izoksazolin-4-boronatları vermektedir. Bu ürünler 4-hidroksi türevlerinin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Nitril oksitin 1,1-disubstitue alkenlerle reaksiyonunda nitril oksitin oksijen atomu dipolarofilin daha kalabalık olan karbon atomuna bağlandığı ürünü vermiştir. Yüksek

regioselektivitenin alkene bağıli substituentlerin tipine bağıli olduğu görülmemiştir. Bazı sonuçlar temel FMO teorisi ile açıklanamamaktadır. Hem sterik ve hem de elektronik etkiler genelde birbirini engellemekte ve regioseiciliği güçlendirmektedir. Trisubstit e alkenlerin siklokatiımasında bu ilişki baskın şekilde görülmektedir. Tahmin edilen fazla substituentli karbon atomu heterosiklik ürünün 5-pozisyonunda bulunur. Fakat elektron veren substitüente sahip olan alkenlerde farklı regio oranı verdiği bulunmuştur.

4.3.2.3 Nitril Oksitin Siklokatiılma Reaksiyonunun Diastereoseiciliği

Siklokatiılmanın en iyi stereokimyasal sonucu alkenin konfigürasyonunun tespiti şeklindedir. Alken yada nitril oksitin yada her ikisinin de yan zincirlerinde bir veya daha fazla stereo merkez taşıdığında karışık sorunlar oluşmaktadır. Allilik pozisyonunda asimetrik alkene benzer gruplar için bu durumda 1,2-bağlanma olmaktadır. Sikloalkenler kullanıldığında yüksek diastereomerik oranla gerçekleşen bu olay daha kolay açıklanmıştır. Asiklik kiral alkenlerde sonuçları tahmin etmek kolay değildir. Substrat olarak α -kiral allilik alkol kullanıldığında, akiral nitril oksit ile reaksiyonu hem alkoksi oluşumu hem de iyi koordinasyon katyonları kullanımı tarafından etkilenmektedir. Diğer taraftan nitril oksitin oksijen atomuyla hidrojen bağ oluşumu da önemli rol oynayabilmektedir.

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Benzen	Merck	101782
Diklorometan	Merck	106049
<i>N,N</i> -Dimetilformamid	Merck	103034
2,5-Dimetoksibenzaldehit	Merck	841546
Etil alkol	Merck	818760
Etil asetat	Merck	100864
Furan	Merck	820594
Formik asit	Merck	822254
<i>n</i> -Hekzan	Merck	101782
Hidroksilamin hidroklorür	Merck	822334
4-İyodoanisol	Merck	819077
İyodobenzen	Fluka	57740
1-İyodonaftalin	Merck	841534
2-İyodotiyofen	Aldrich	19,615-0
Kalsiyum klorür	Merck	102379
Kalsiyum sülfat	Merck	101987
4-Klorobenzaldehit	Merck	802453
Kloroform	Merck	822265

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devam)

2-Kloroiyodobenzen	Aldrich	24,262-4
4-Kloroiyodobenzen	Aldrich	10,160-5
2-Kloro-5-iyodopiridin	Aldrich	498181
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	822283
N-Metilmaleimid	Aldrich	389412
Paladyum(II) asetat	Aldrich	37,987-5
Sea sand	Merck	107711
1,3-Sikloheksadien	Merck	841823
Siklopentadien	Merck	820376
Silikajel 60	Merck	107739
Sodyum hipoklorit	Aldrich	425044
Sodyum karbonat	Merck	106393
Sodyum klorür	Merck	106404
Tetrahidrofuran	Merck	108114
Tiyofen-2-karbaldehit	Merck	808161
Trietilamin	Merck	808352
Trifenilarsin	Aldrich	T8,190-6

5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, “Heidolph” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.

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) ATR başlığı ile “Perkin-Elmer, FT-IR” spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR, ^{13}C NMR-APT) İstanbul Üniversitesi İleri Analizler Laboratuvarı'nda "Varian-INOVA-500" cihazı ile kloroform-d (CDCl_3)'de alındı.

Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda, Agilent 6890N GC-System-5973 MSD cihazı ile ölçüldü.

LC-MS spektrumları Agilent 6460-A LC-Triple Quadrupole MS/MS sistem cihazı ile SEM Limited A.Ş.'de alındı.

5.1.3 Susuz Trietilamin Hazırlanması

100 mL Trietilamin içerisine susuz CaSO_4 (25 g) konuldu ve beş saat kaynatıldıktan sonra basit destilasyon ile azot atmosferi altında destillendi (kaynama noktası 89.4°C), (Perrin vd. [71]).

5.1.4 Susuz Formik Asit Hazırlanması

Vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası $24^\circ\text{C}/40\text{ mmHg}$, $100.7^\circ\text{C}/760\text{ mmHg}$) [71].

5.1.5 Susuz *N,N*-Dimetilformamid Hazırlanması

25 g CaSO_4 , 100 mL *N,N*-dimetilformamid içerisine konuldu. Beş saat kaynatıldıktan sonra vakum destilasyonu ile saflaştırıldı (kaynama noktası $76^\circ\text{C}/39\text{ mmHg}$, $153^\circ\text{C}/760\text{ mmHg}$) [71].

5.1.6 Susuz Benzen Hazırlanması

1000 mL Benzen içerisine CaCl_2 (250 g) konuldu. 24 saat bekletilmesinin ardından sodyum eklendikten sonra destilasyon uygulanarak saflaştırıldı (Erdik [72]).

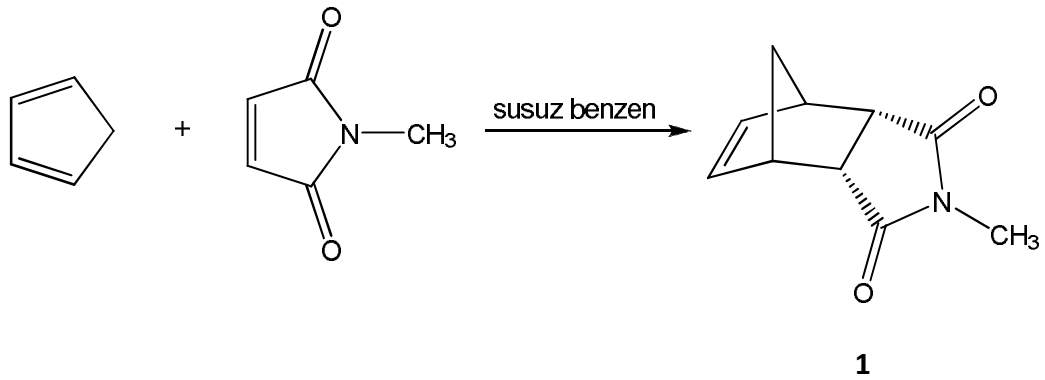
5.1.7 Siklopentadienin Saflaştırılması

Siklopentadien, disiklopentadienin azot atmosferi altında basit destilasyonu sonucu hazırlandı ve soğukta (-25°C) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson [73]).

5.1.8 Schelenk Sistemi

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

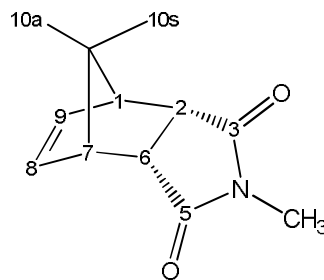
5.2 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-Metilbisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 1, $C_{10}H_{11}NO_2$)



Azot atmosferi altında iki boyunlu bir balonda, *N*-metilmaleimidin (0.222 g, 2 mmol) susuz benzendeki (10 mL) çözeltisine, enjektör yardımıyla septum kolundan damla damla siklopentadien (0.132 g, 2 mmol) eklendi. Dört saat geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon karışımından benzenin döner buharlaştırıcıda uçurulmasıyla elde edilen kristaller, yapılan TLC kontrolleri sonucunda *n*-hekzan/ etil asetat (2:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 104-106 °C (103-104 °C [74]), $R_f = 0.29$ (2:1, *n*-hekzan/ etil asetat), % 93.

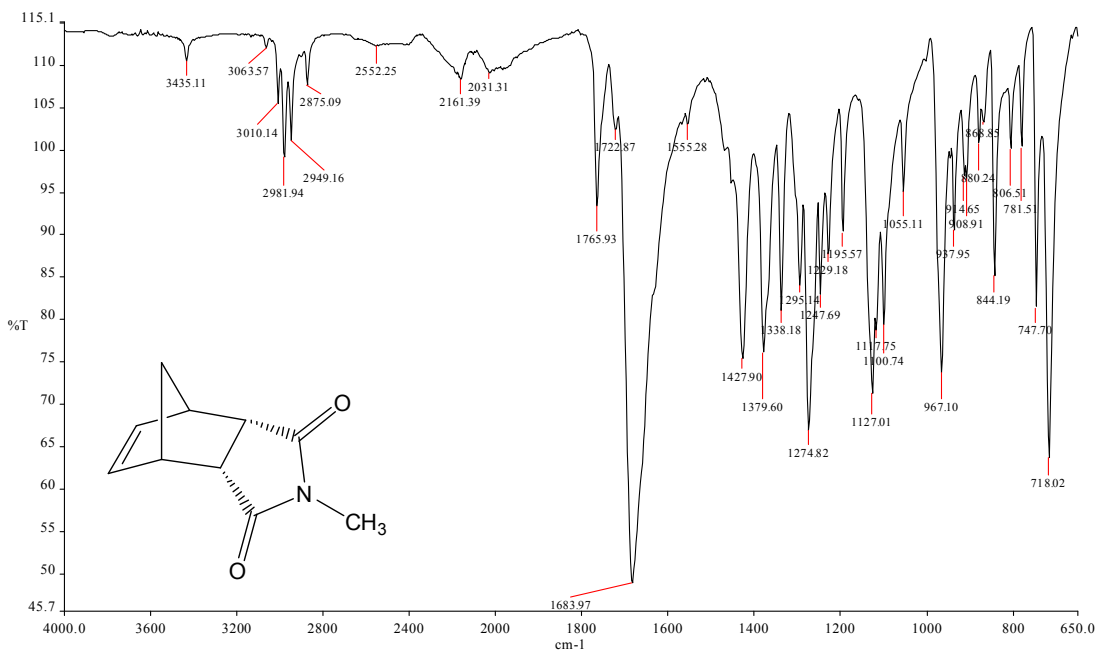
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): ν = 2981, 2949 ve 2875 (alifatik, C-H gerilimleri), 1765 ve 1683 (C=O gerilimleri), 1555 (C=C gerilimi), 1427, 1379 ve 1338 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1295, 1274 ve 1247 (C-O gerilimleri), 1127 (C-N salınımı) cm^{-1} .

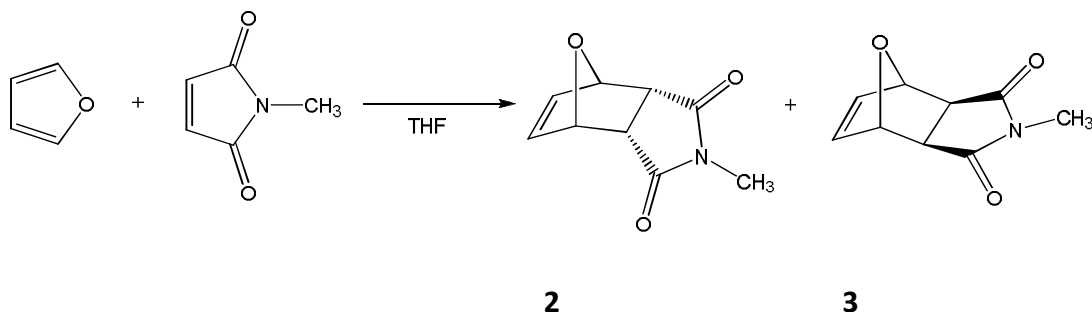
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (brd, J = 8.7 Hz, 1H, H_{10a}), 1.70 (ddd, J = 1.8; 1.8; 8.7 Hz, 1H, H_{10s}), 2.78 (s, 3H, N-CH_3), 3.24 (dd, J = 1.8; 3.0 Hz, 2H, H_2 ve H_6), 3.35 (m, 2H, H_1 ve H_7), 6.06 (dd, J = 2.1; 2.1 Hz, 2H, H_8 ve H_9) ppm (Birney vd. [74]).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.14 (N-CH_3), 44.71 (C_1 ve C_7), 45.87 (C_2 ve C_6), 52.12 (C_{10}), 134.35 (C_8 ve C_9), 177.72 (C_3 ve C_5) ppm (Birney vd. [74]).



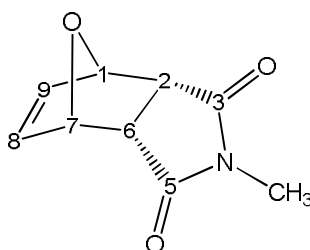
Şekil 5.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu (ATR)

5.3 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-Metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid ve *N*-Metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid Bileşiklerinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 2 ve 3, C₉H₉NO₃)



Kaynak verilerinden (Goh vd. [75]) yararlanarak, *N*-metilmaleimidin (0.222 g, 2 mmol) THF (5 mL) içerisindeki çözeltisine damla damla furan (0.272 g, 4 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda yapılan TLC kontrolleri ile meydana gelen ürünün *endo*- ve *ekzo*-izomerlerin karışımı olduğu saptandı. İzomerler *n*-hekzan/ etil asetat (3:2) çözücü karışımı kullanarak kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı.

5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

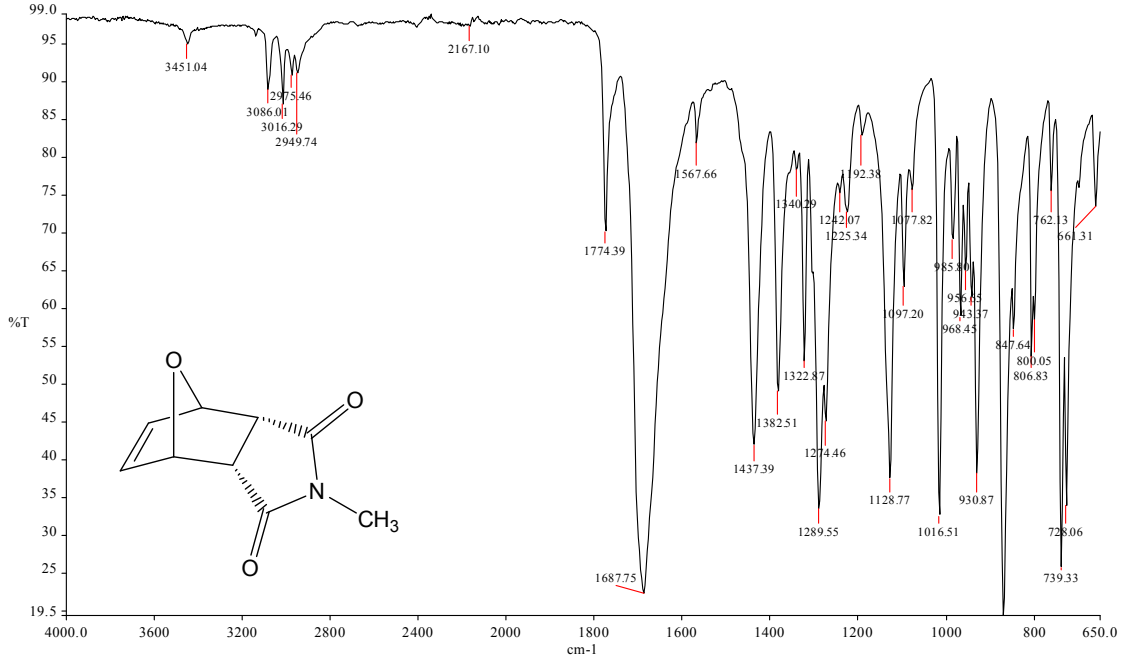


Beyaz renkli kristaller, en. 88-91 °C, $R_f = 0.38$ (3:2, *n*-hekzan/ etil asetat), % 50.

FTIR (ATR): $\nu = 3016, 2975$ ve 2949 (alifatik, C-H gerilimleri), 1774 ve 1686 (C=O gerilimleri), 1567 (C=C gerilimi), $1437, 1382$ ve 1322 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1289 ve 1274 (C-O gerilimleri), 1128 (C-N salınımı) cm^{-1} .

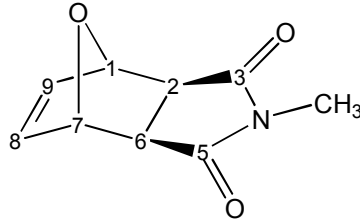
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.82$ (s, 3H, *N*-CH₃), 3.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H₂ ve H₆), 5.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H₁ ve H₇), 6.40 (s, 2H, H₈ ve H₉) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : $\delta = 24.6$ (*N*-CH₃), 46.2 (C₂ ve C₆), 79.4 (C₁ ve C₇), 134.3 (C₈ ve C₉), 175.1 (C₃ ve C₅) ppm.



Şekil 5.2 Bileşik 2'nin FTIR Spektrumu (ATR)

5.3.2 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

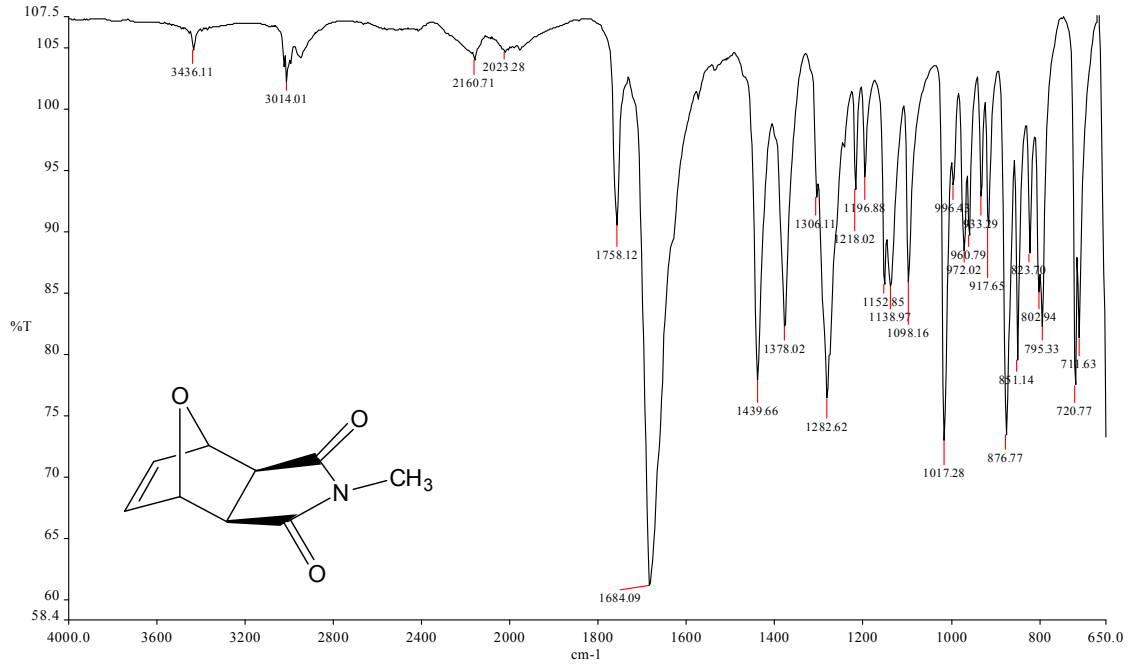


Beyaz renkli kristaller, en. 138-141 °C, $R_f = 0.27$ (3:2, *n*-hekzan/ etil asetat), % 40.

FTIR (ATR): $\nu = 3014$ ve 2946 (alifatik, C-H gerilimleri), 1758 ve 1684 (C=O gerilimleri), 1439 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1282 (C-O gerilimi), 1152 ve 1138 (C-N salınımları) cm⁻¹.

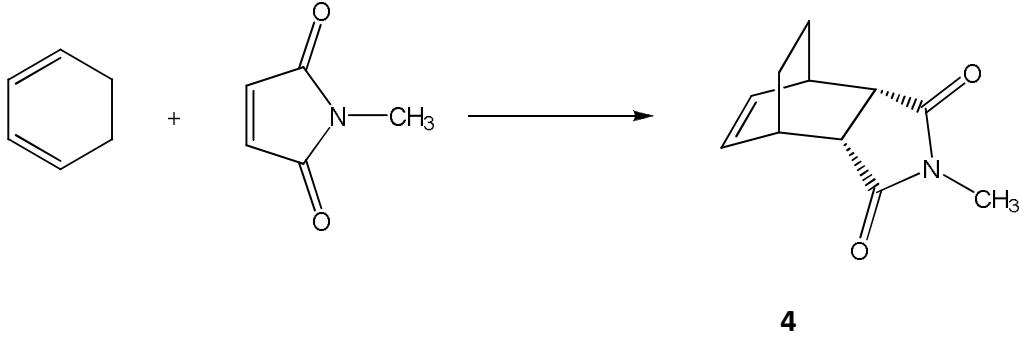
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : $\delta = 3.13$ (s, 3H, *N*-CH₃), 3.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H₂ ve H₆), 5.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H₁ ve H₇), 6.50 (s, 2H, H₈ ve H₉) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : $\delta = 24.5$ (*N*-CH₃), 47.2 (C₂ ve C₆), 79.3 (C₁ ve C₇), 131.3 (C₈ ve C₉), 174.2 (C₃ ve C₅) ppm.



Şekil 5.3 Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu (ATR)

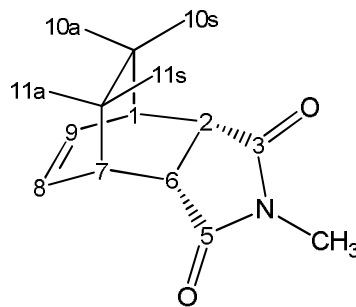
5.4 Başlangıç Maddesi Olarak Kullanılan *N*-Metilbisiklo[2.2.2]okt-8-en-3-*endo*,5-*endo*-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri (Bileşik 4, C₁₁H₁₃NO₂)



Işıksız ortamda ve iki boyunlu balon içerisinde, kloroformda (5 mL) çözölen *N*-metilmaleimid (0.202 g, 1.8 mmol) 0 °C'ye soğutuldu. Üzerine 1,3-sikloheksadien (0.2 g, 1.5 mmol) damla damla katıldıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 1 gece karıştırıldı. Reaksiyon sonunda kloroformun döner buharlaştırıcıda uçurulmasının ardından madde metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Birney vd. [74]).

Beyaz renkli kristaller, en. 123-125 °C (123-125 °C [74]), $R_f = 0.31$ (2:1, *n*-hekzan/ etil asetat), % 91.

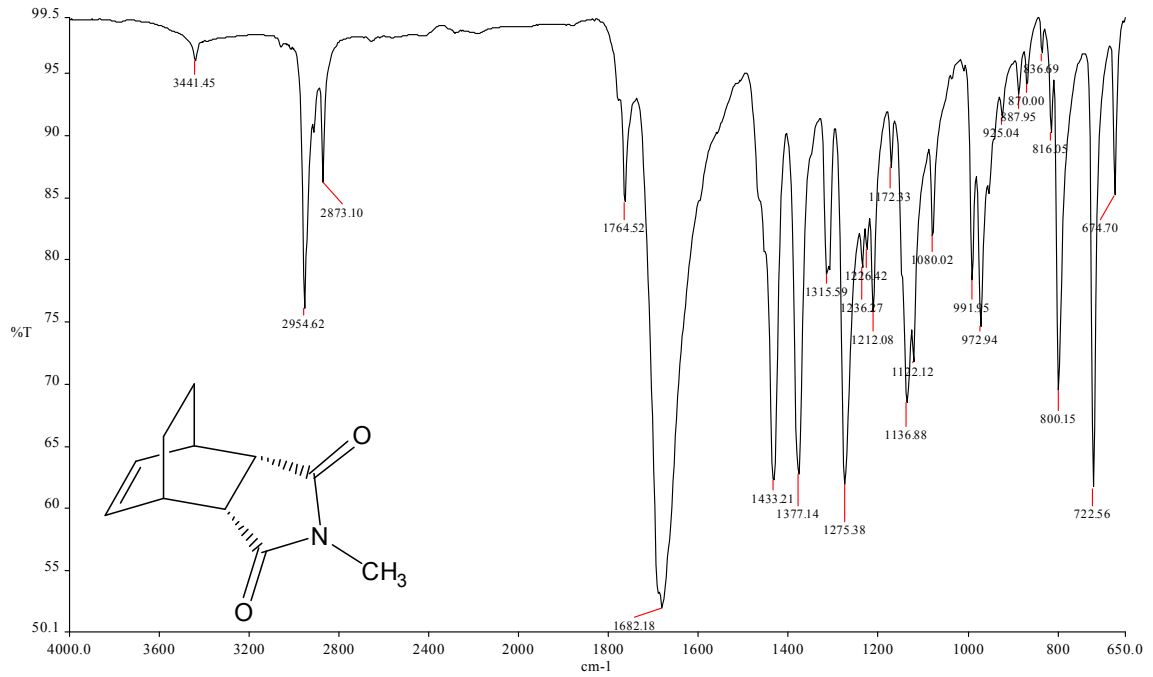
5.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): $\nu = 2954$ ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1682 (C=O gerilimleri), 1433 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1275 (C-O gerilimi), 1136 ve 1122 (C-N salınımları) cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 1.14 (m, 2H, H_{10a} ve H_{11a}), 1.39 (m, 2H, H_{10s} ve H_{11s}), 2.61 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.63 (brs, 2H, H₂ ve H₆), 2.89 (m, 2H, H₁ ve H₇), 5.90 (dd, *J* = 3.6; 4.2 Hz, 2H, H₈ ve H₉) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 23.10 (C₁₀ ve C₁₁), 23.81 (*N*-CH₃), 31.08 (C₁ ve C₇), 43.65 (C₂ ve C₆), 131.70 (C₈ ve C₉), 178.32 (C₃ ve C₅) ppm.

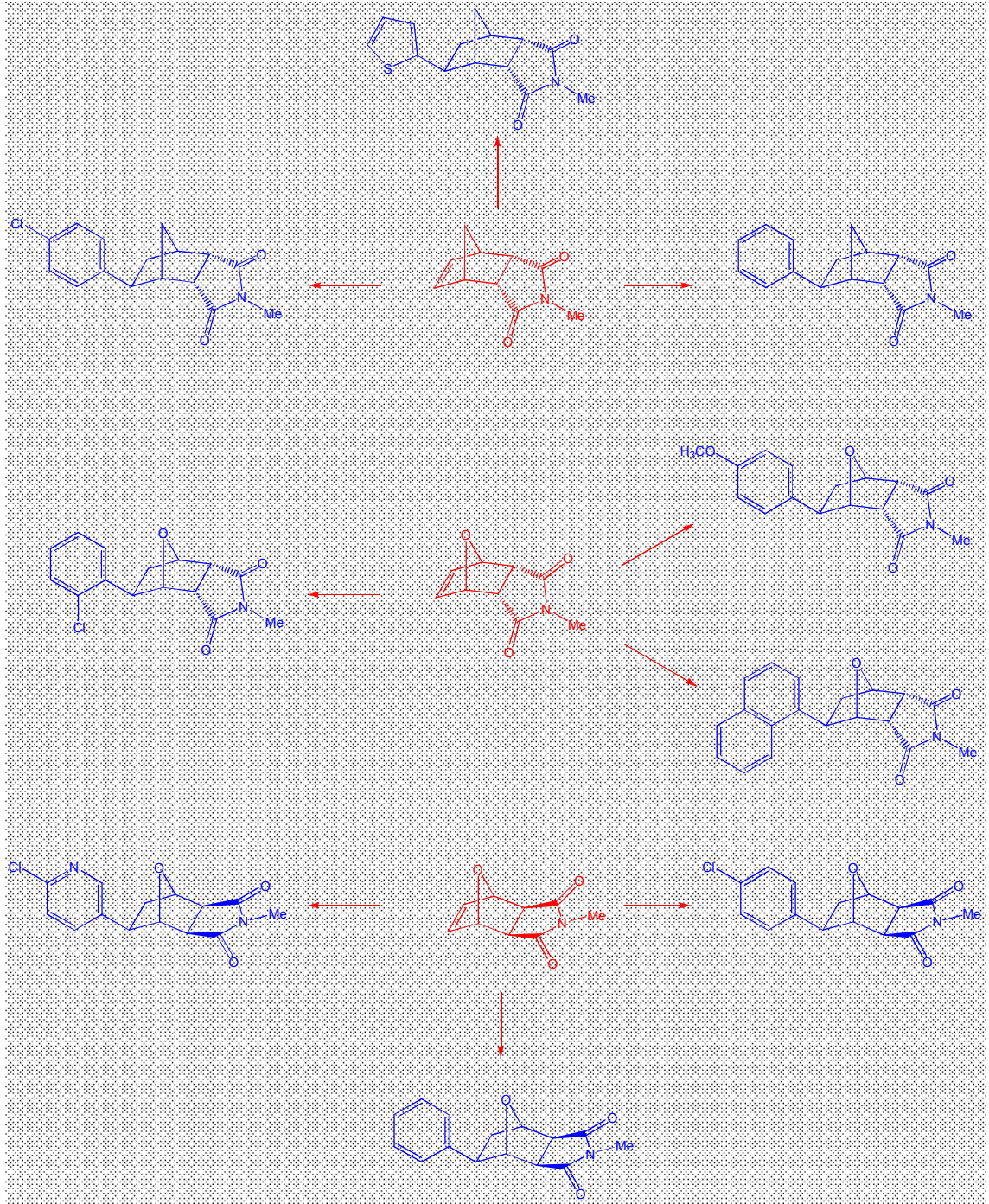


Şekil 5.4 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (ATR)

5.5 Hidroarilasyon Bileşiklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

Tüm hidroarilasyon reaksiyonları Schelenk sistemi ve balonları kullanılarak inert atmosfer altında gerçekleştirildi. Paladyum(II) asetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5.6 mg, 0.025 mmol) ve trifenilarsin (AsPh_3 , 33.7 mg, 0.110 mmol), susuz *N,N*-dimetilformamid (DMF, 3 mL) içerisinde çözüldü. Çözelti 65°C'de 15 dakika kompleks oluşumu için karıştırıldı. Reaksiyon karışımına sırasıyla alken (1 mmol), aril- ya da hetarilhalojenür (1.5 mmol), trietilamin (Et_3N , 0.48 mL, 3.5 mmol) ve formik asit (HCOOH , 0.11 mL, 3 mmol) enjektörler yardımıyla katıldı. Çözelti reaksiyon tamamlanıncaya kadar karıştırıldı (8-24 saat). Karışım etil asetat (50 mL) ve doymuş NaCl (50 mL) çözeltisi ile çekildi. Organik faz ayırılarak, MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve süzüldü. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

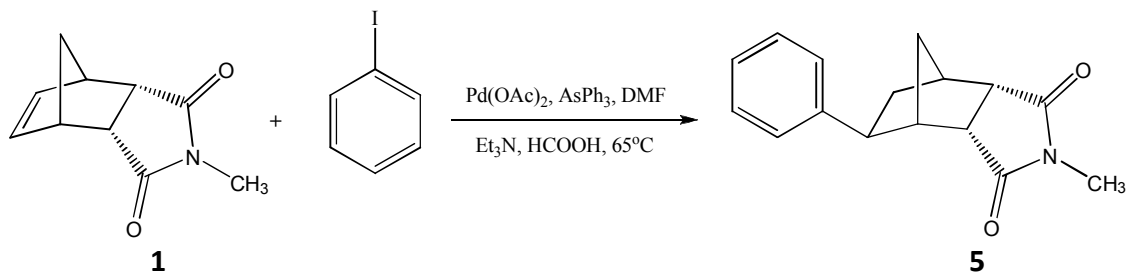
Elde edilen bileşikler ince tabaka kromatografisi (TLC) ile belirlenen *n*-hekzan/etil asetat karışımları kullanarak kolon kromatografisi ile izole edildi.



Şekil 5.5 Hidroarilasyon Ürünlerinin Genel Gösterimi

5.5.1 *N*-Metil-ekzo-8-fenilbisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid

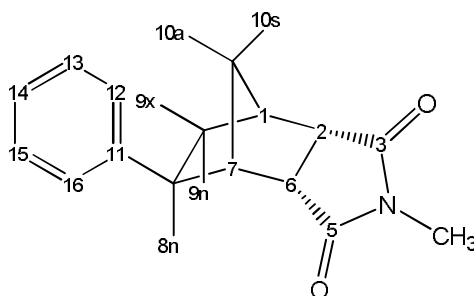
Bileşğin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 5, C₁₆H₁₇NO₂)



Genel yöntemde belirtildiği koşullarda, Bileşik 1 ile iyodobenzenin hidroarilasyon reaksiyonundan hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Elde edilen ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 108-110 °C, R_f = 0.51 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 70.

5.5.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

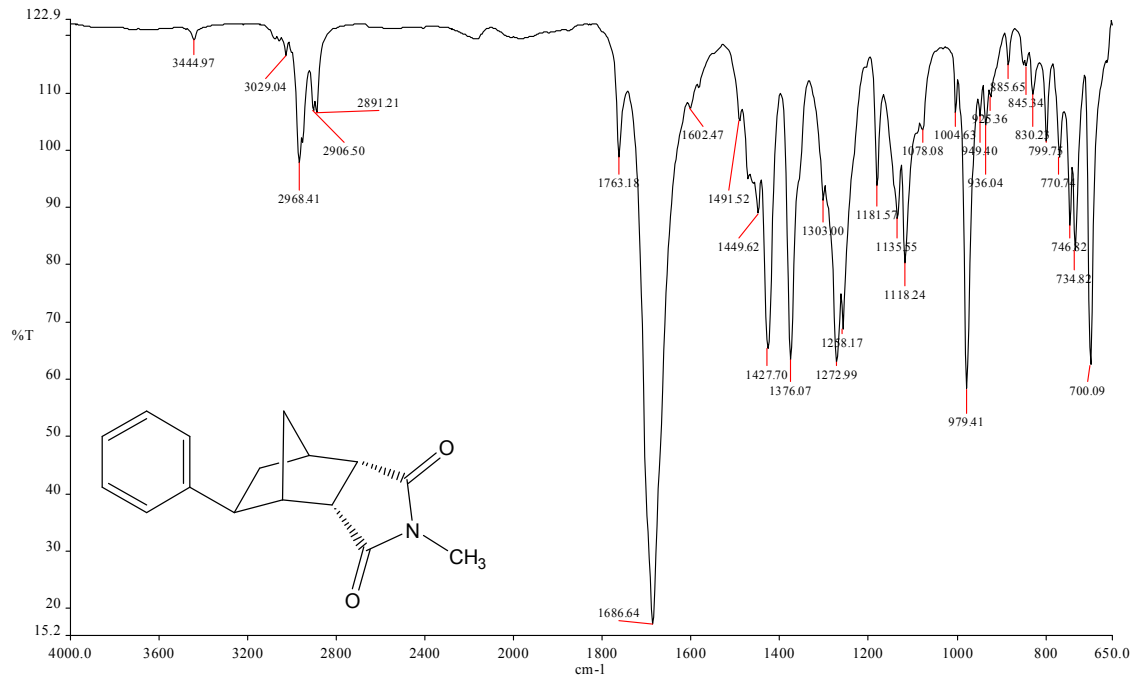


FTIR (ATR): ν = 3029 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2891 (alifatik, C-H gerilimleri), 1763 ve 1686 (C=O gerilimleri), 1601 ve 1583 (aromatik, C=C gerilimleri), 1472, 1449, 1427 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1273 ve 1258 (C-O gerilimleri), 1118 (C-N salınımı), 746 ve 734 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

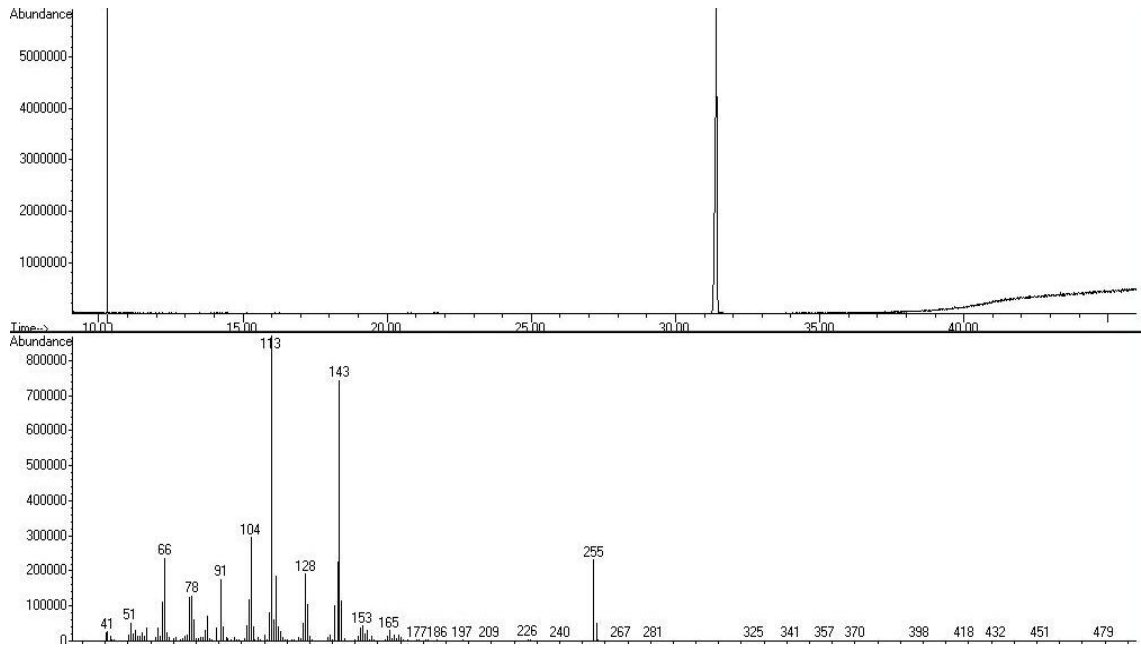
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{10a}), 1.68 (ddd, J = 1.95; 10.74; 15.61 Hz, 1H, H_{10s}), 1.77-1.83 (m, 2H, H_{9x} ve H_{9n}), 2.68 (dd, J = 5.85; 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 2.80-2.84 (m, 2H, H₁ ve H₇), 2.95 (s, 3H, N-CH₃), 3.08 (ddd, J = 1.95; 10.74; 14.64 Hz, 1H, H₂), 3.14 (dd, J = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H₆), 7.08-7.13 (m, 3H, H₁₃, H₁₄ ve H₁₅), 7.19-7.23 (m, 2H, H₁₂ ve H₁₆) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 24.65 ($N\text{-CH}_3$), 32.76 (C_{10}), 39.58 (C_9), 39.82 (C_8), 42.09 (C_7), 45.93 (C_1), 48.76 (C_6), 49.34 (C_2), 126.40 (C_{14}), 127.26 (C_{13} ve C_{15}), 128.66 (C_{12} ve C_{16}), 144.64 (C_{11}), 178.34 (C_3), 178.36 (C_5) ppm.

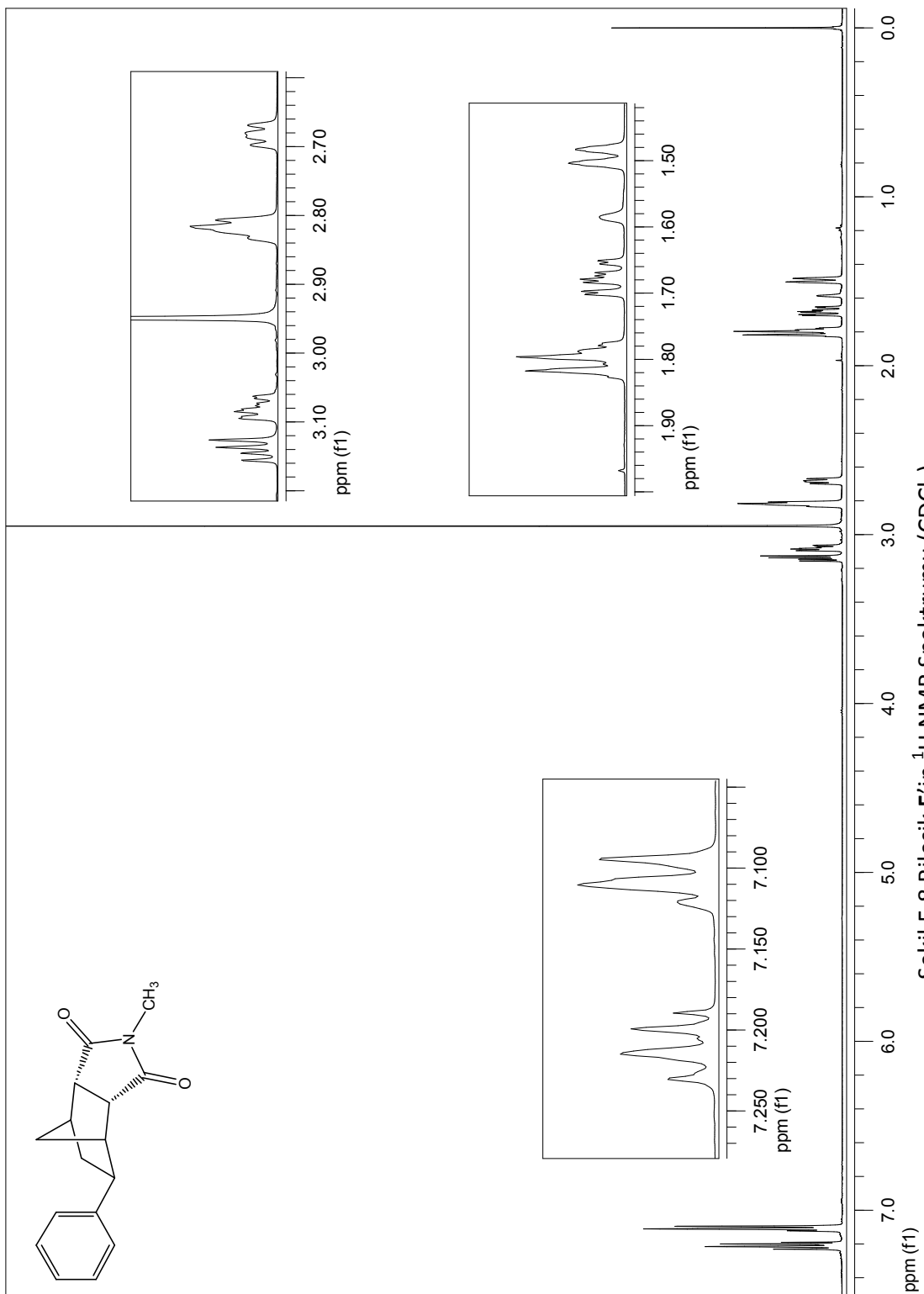
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 255 (M^+), 143 (retro-DA), 113 (NMM), 66 (SP).



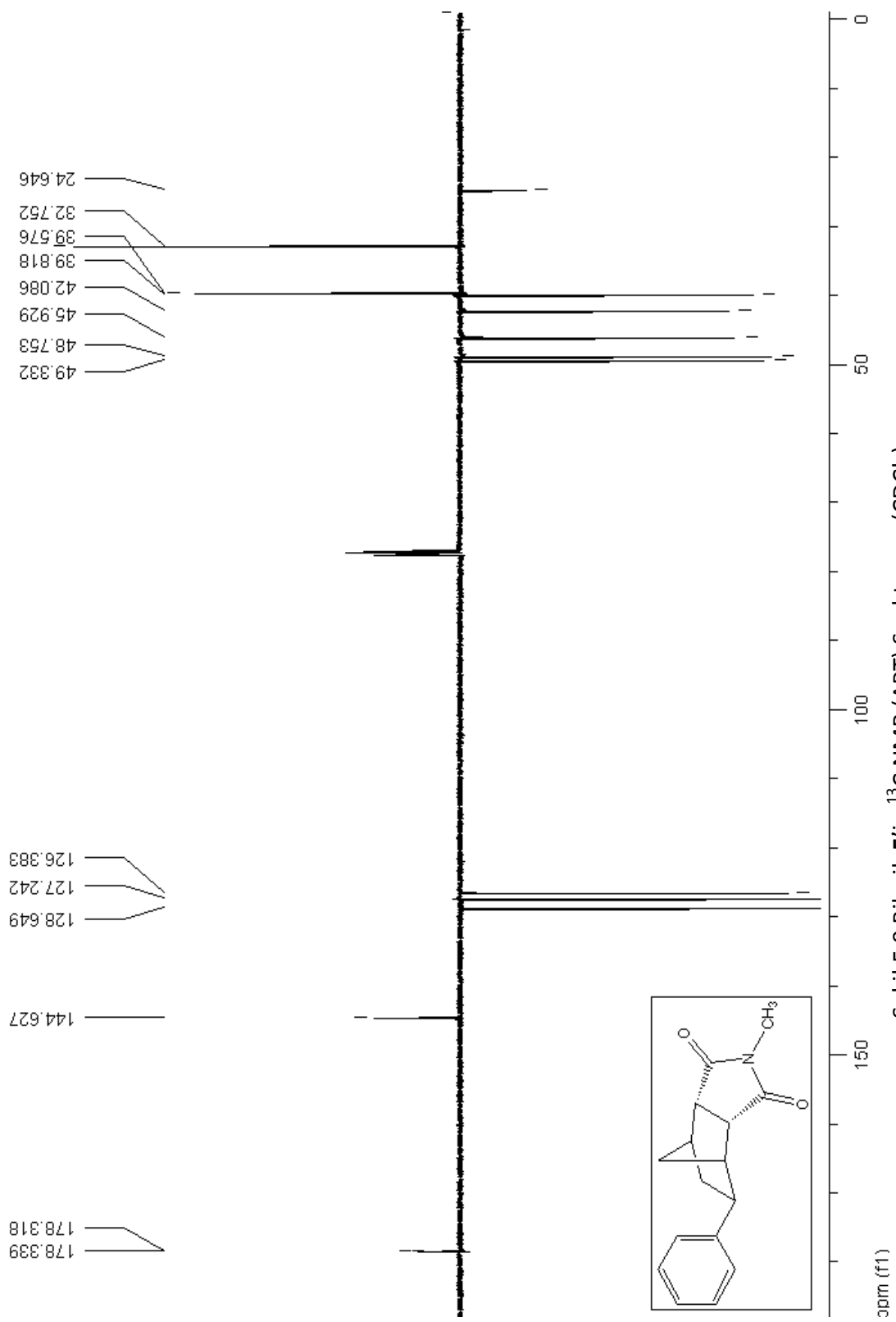
Şekil 5.6 Bileşik 5'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.7 Bileşik 5'in GC-MS Spektrumu

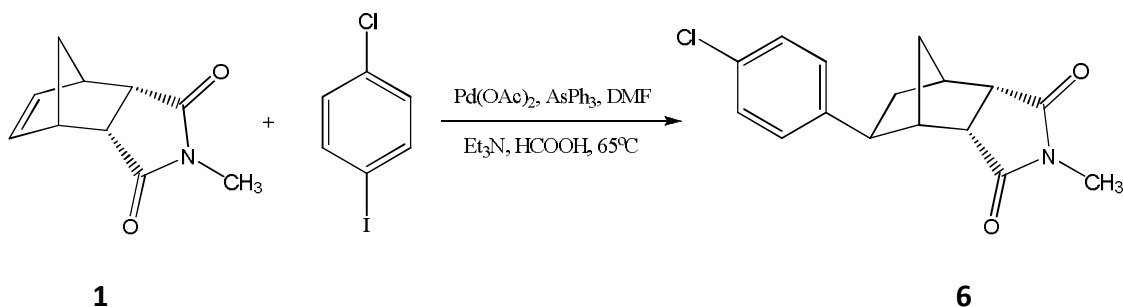


Şekil 5.8 Bileşik 5'in ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.9 Bileşik 5'in ¹³C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

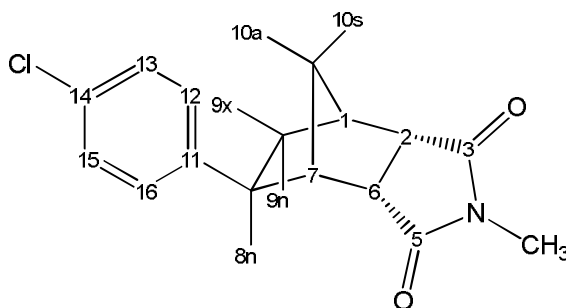
5.5.2 *N*-Metil-ekzo-8-(4-klorofenil)bisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 6, C₁₆H₁₆ClNO₂)



Bileşik **1**'in 4-kloro-1-iyodobenzen ile genel yöntemde belirtilen koşullarda reaksiyonundan hazırlandı. Reaksiyon süresi yapılan TLC kontrolleri ile 24 saat olarak belirlendi. Oluşan ürün, reaksiyon karışımından *n*-hekzan/etil asetat (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saf olarak ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 120-123 °C, R_f = 0.33 (3:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 84.

5.5.2.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

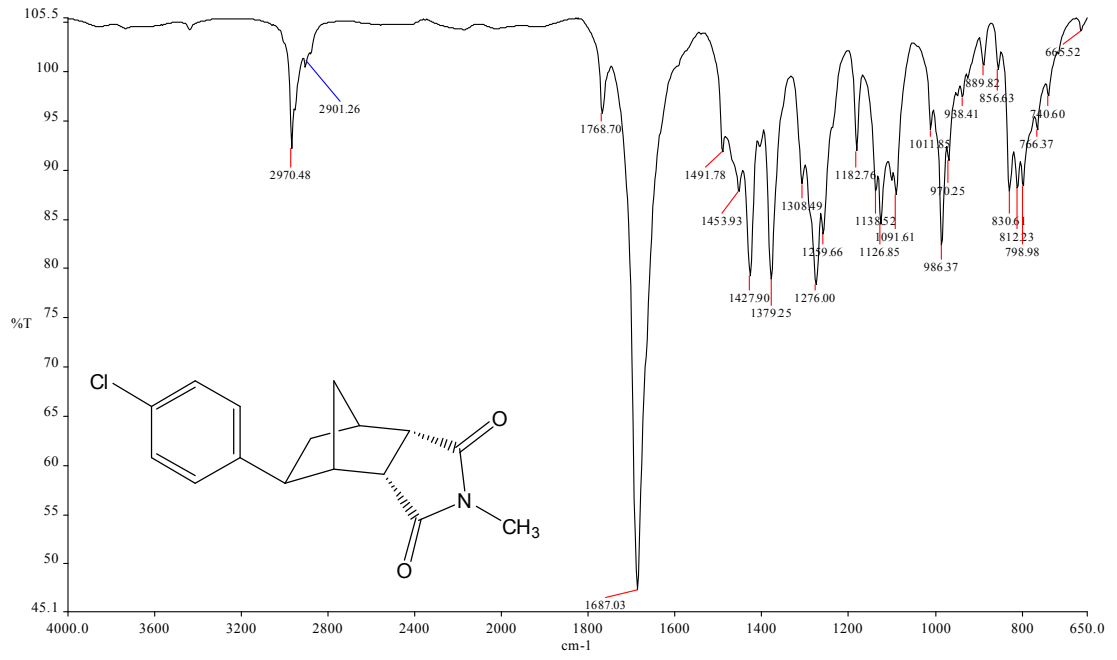


FTIR (ATR): ν = 2970 ve 2906 (alifatik, C-H gerilimleri), 1768 ve 1687 (C=O gerilimleri), 1492, 1454, 1427 ve 1379 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1308, 1275 ve 1259 (C-O gerilimleri), 1138 ve 1126 (C-N salınımları), 830 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

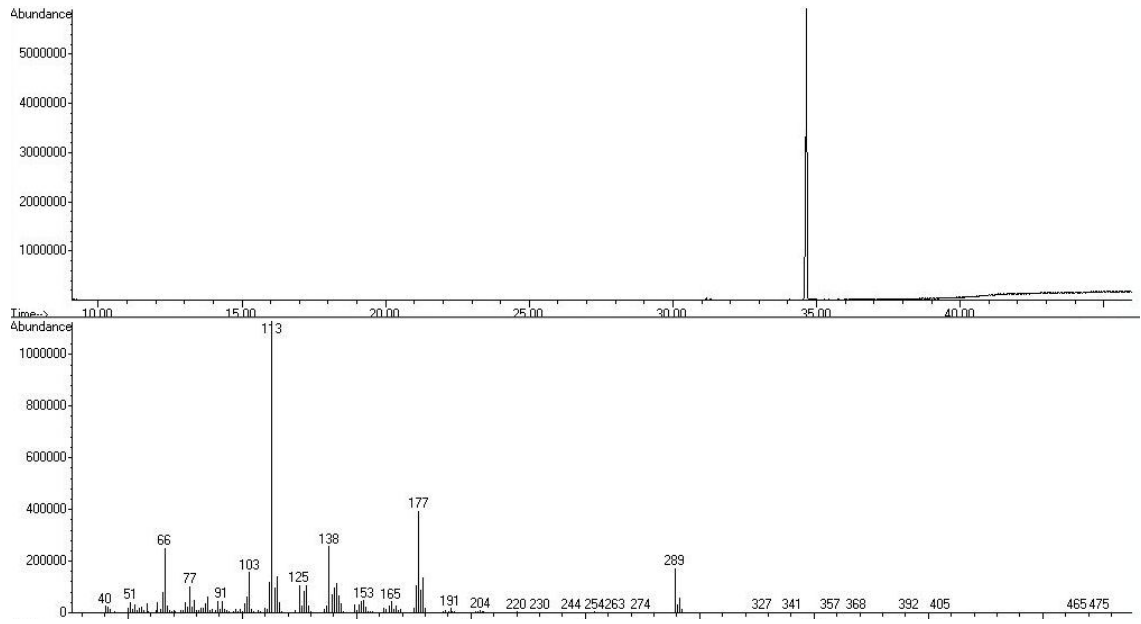
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.50 (d, *J* = 9.76 Hz, 1H, H_{10a}), 1.65-1.77 (m, 3H, H_{10s}, H_{9x} ve H_{9n}), 2.63-2.67 (m, 1H, H_{8n}), 2.77 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₁), 2.82 (brs, 1H, H₇), 2.95 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.08 (ddd, *J* = 2.82; 5.85; 9.76 Hz, 1H, H₂), 3.14 (dd, *J* = 5.85; 9.76 Hz, 1H, H₆), 7.04 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₆), 7.17 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₃ ve H₁₅) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 24.68 ($N\text{-CH}_3$), 32.85 (C_{10}), 39.52 (C_9), 39.78 (C_8), 41.59 (C_7), 45.88 (C_1), 48.65 (C_2), 49.24 (C_6), 128.60 (C_{12} ve C_{16}), 128.74 (C_{13} ve C_{15}), 132.20 (C_{11}), 143.12 (C_{14}), 178.15 (C_3), 178.21 (C_5) ppm.

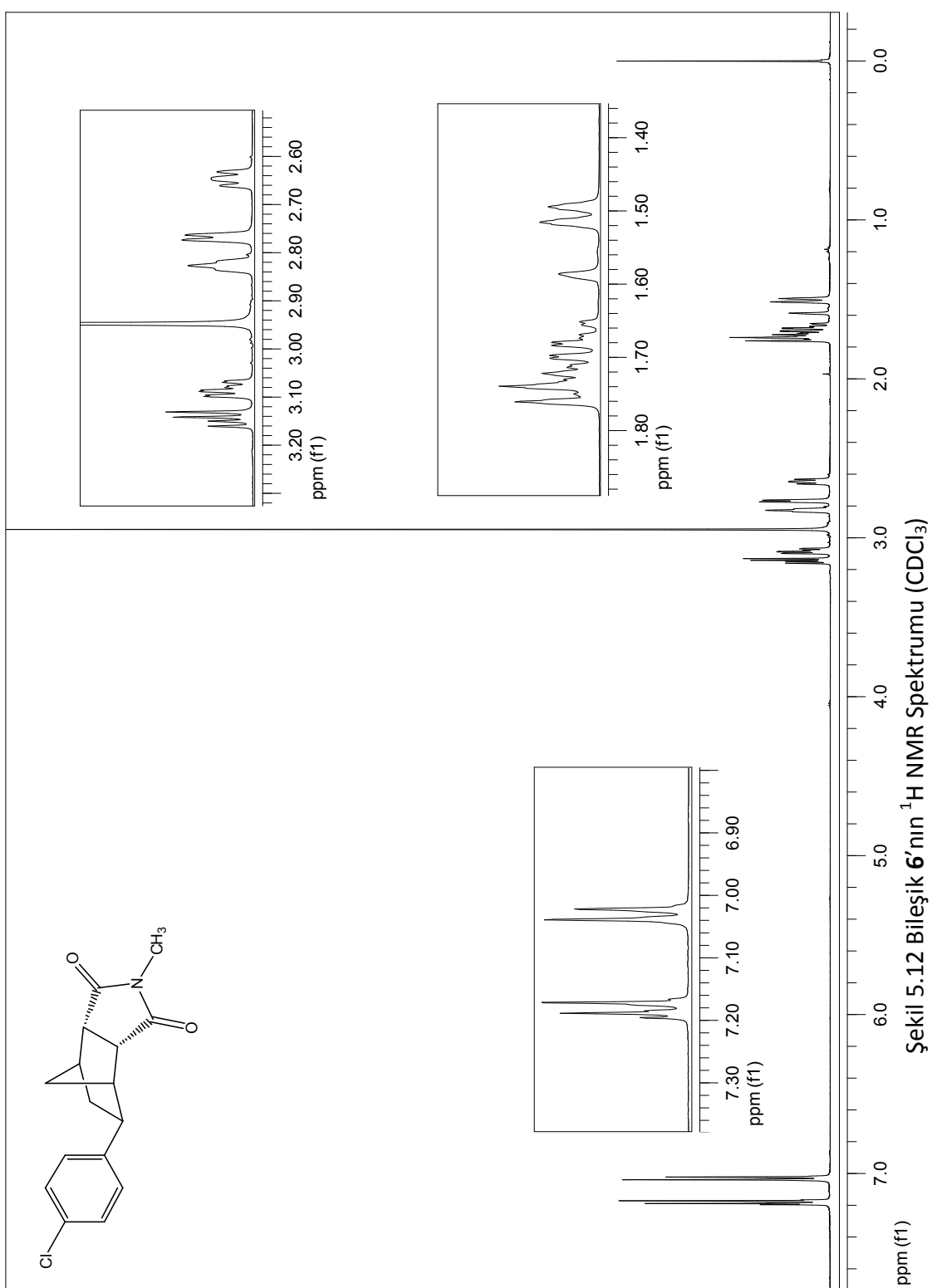
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 289 (M^+), 177 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$), 138 ($\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2$), 113 (NMM), 66 (SP).

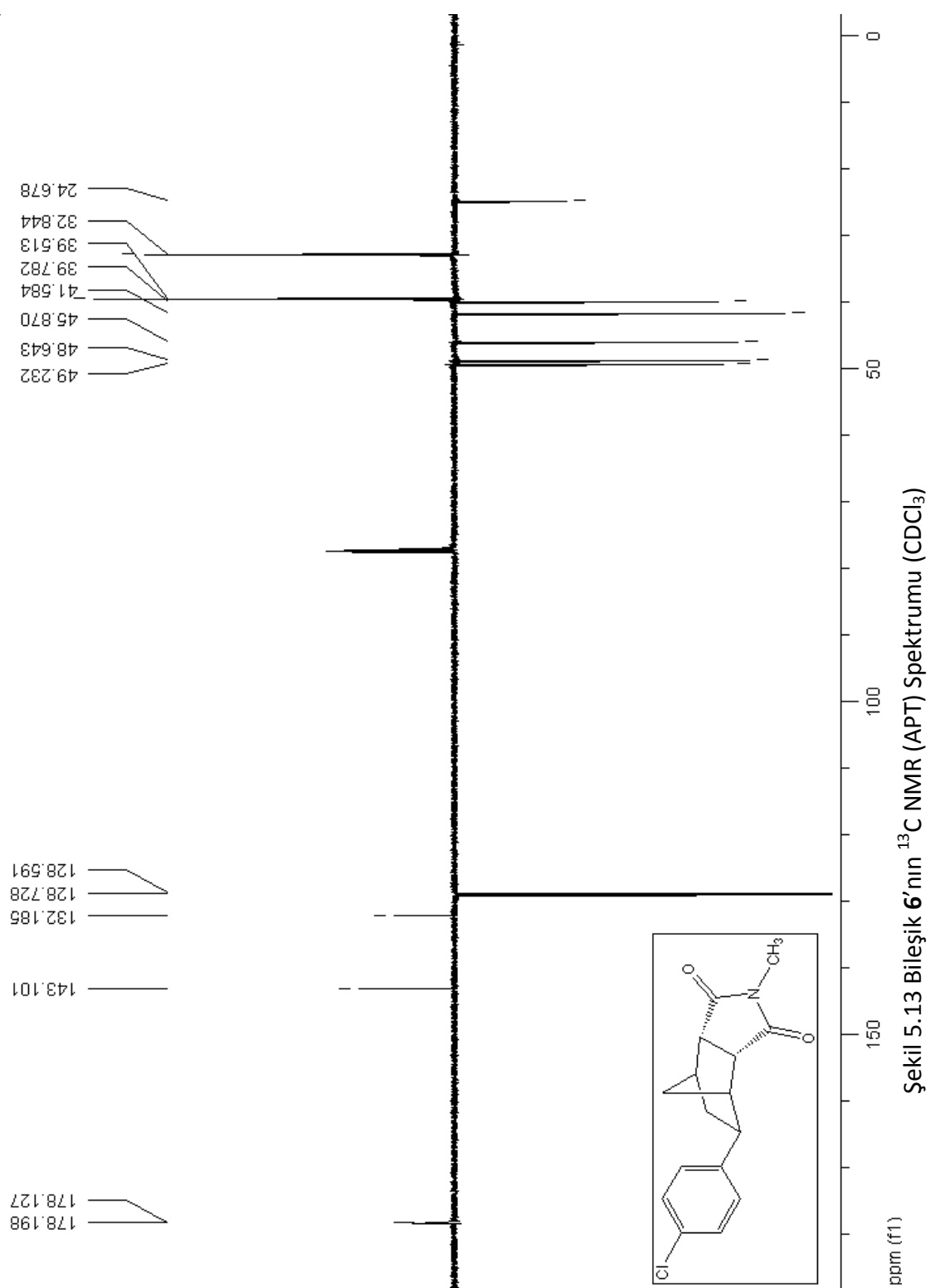


Şekil 5.10 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu (ATR)



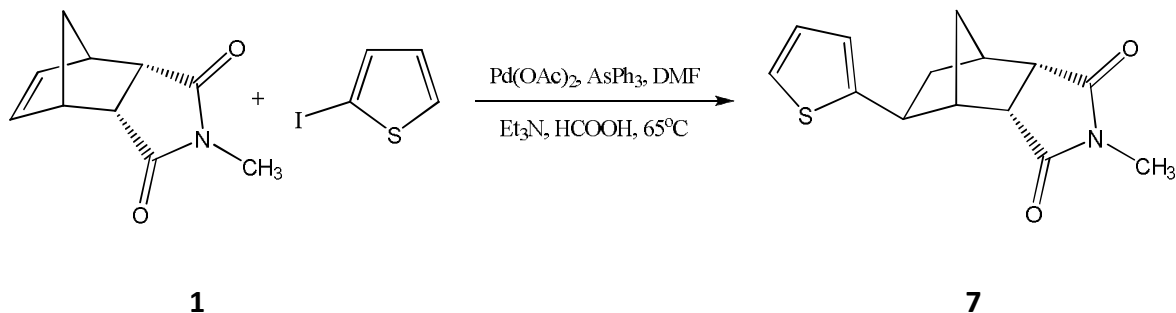
Şekil 5.11 Bileşik 6'nın GC-MS Spektrumu





5.5.3 *N*-Metil-ekzo-8-(2-tiyenil)bisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid

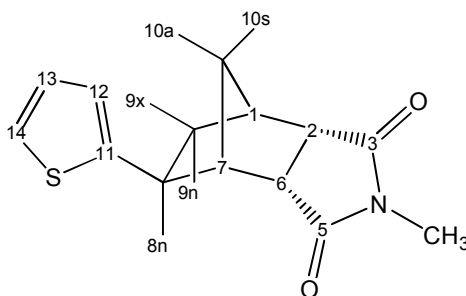
Bileşik 7, C₁₄H₁₅NO₂S



77. sayfada belirtilen reaksiyon koşulları altında Bileşik **1** ve 2-iyodotiyofenden hazırlandı. Yapılan TLC kontrolleri sonucunda reaksiyon 24 saatte sonlandırıldı. Sentezi gerçekleştirilen bileşik, kolon kromatografisi ile *n*-hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 93-96 °C, *R_f* = 0.44 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 94.

5.5.3.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

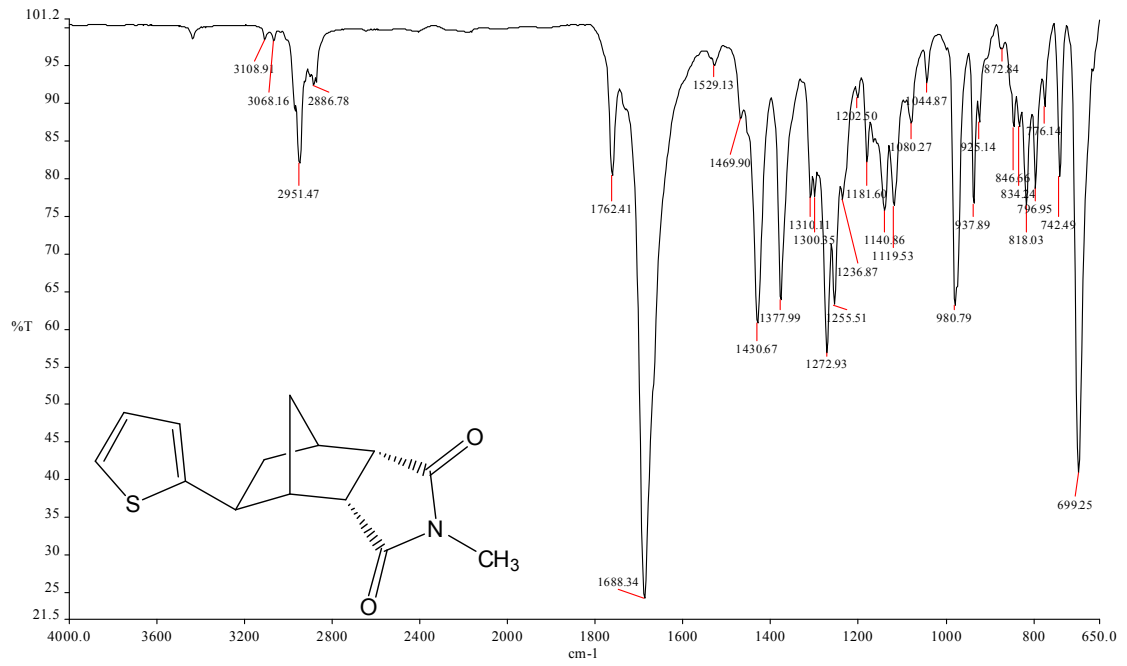


FTIR (ATR): ν = 3068 (aromatik, =C-H gerilimi), 2972, 2949 ve 2886 (alifatik, C-H gerilimleri), 1762 ve 1688 (C=O gerilimleri), 1529 (aromatik, C=C gerilimi), 1470, 1430 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1272 ve 1255 (C-O gerilimleri), 1141 (C-N salınımı), 742 ve 699 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

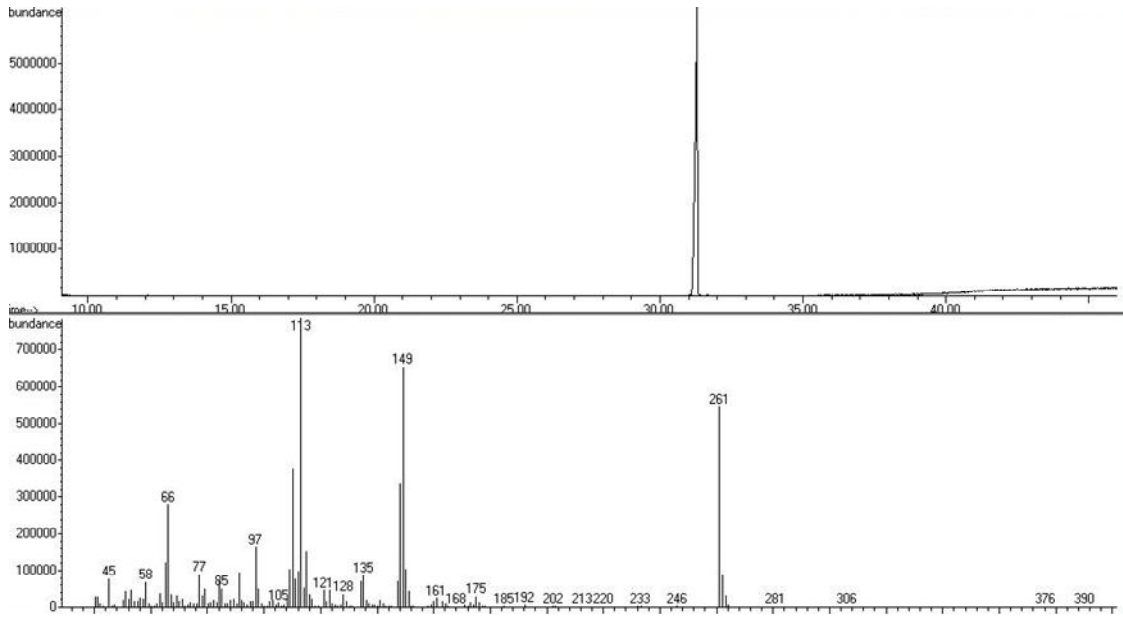
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (d, *J* = 10.74 Hz, 1H, H_{10a}), 1.76 (brd, *J* = 5.86 Hz, 2H, H_{9x} ve H_{9n}), 1.89 (d, *J* = 10.74 Hz, 1H, H_{10s}), 2.81 (brd, *J* = 4.39 Hz, 2H, H₁ ve H₇), 2.87-2.90 (m, 1H, H_{8n}), 2.94 (s, 3H, N-CH₃), 3.07 (dd, *J* = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H₂), 3.12 (dd, *J* = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H₆), 6.71 (d, *J* = 3.90 Hz, 1H, H₁₂), 6.84 (dd, *J* = 3.42; 4.88 Hz, 1H, H₁₃), 7.06 (dd, *J* = 0.97; 4.88 Hz, 1H, H₁₄) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 24.68 ($N\text{-CH}_3$), 35.26 (C_{10}), 38.27 (C_7), 39.49 (C_1), 39.99 (C_9), 47.26 (C_8), 48.48 (C_2), 48.93 (C_6), 123.56 (C_{14}), 123.64 (C_{12}), 126.98 (C_{13}), 149.61 (C_{11}), 178.01 (C_3), 178.07 (C_5) ppm.

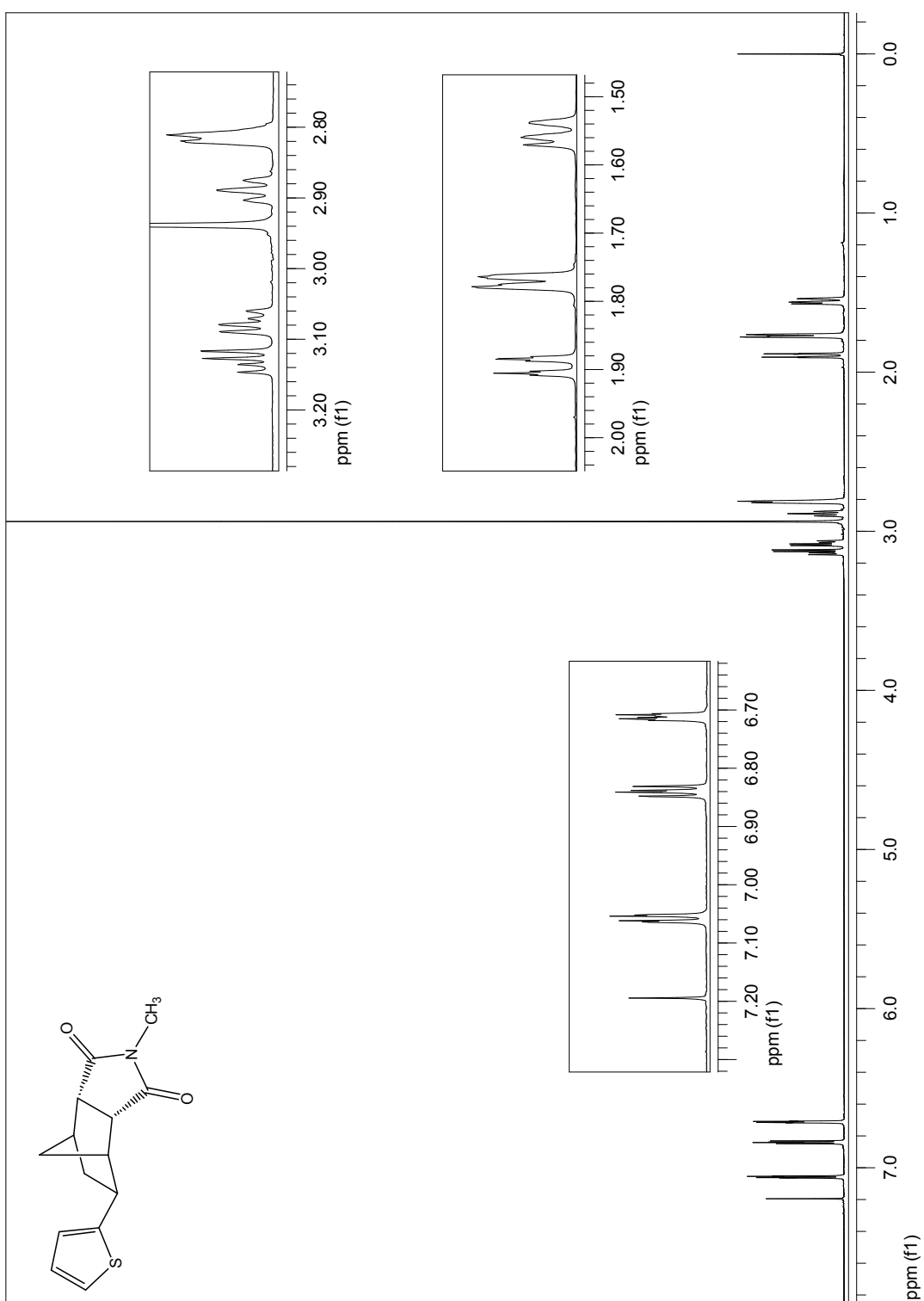
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 261 (M^+), 149 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{S}$), 113 (NMM), 66 (SP).



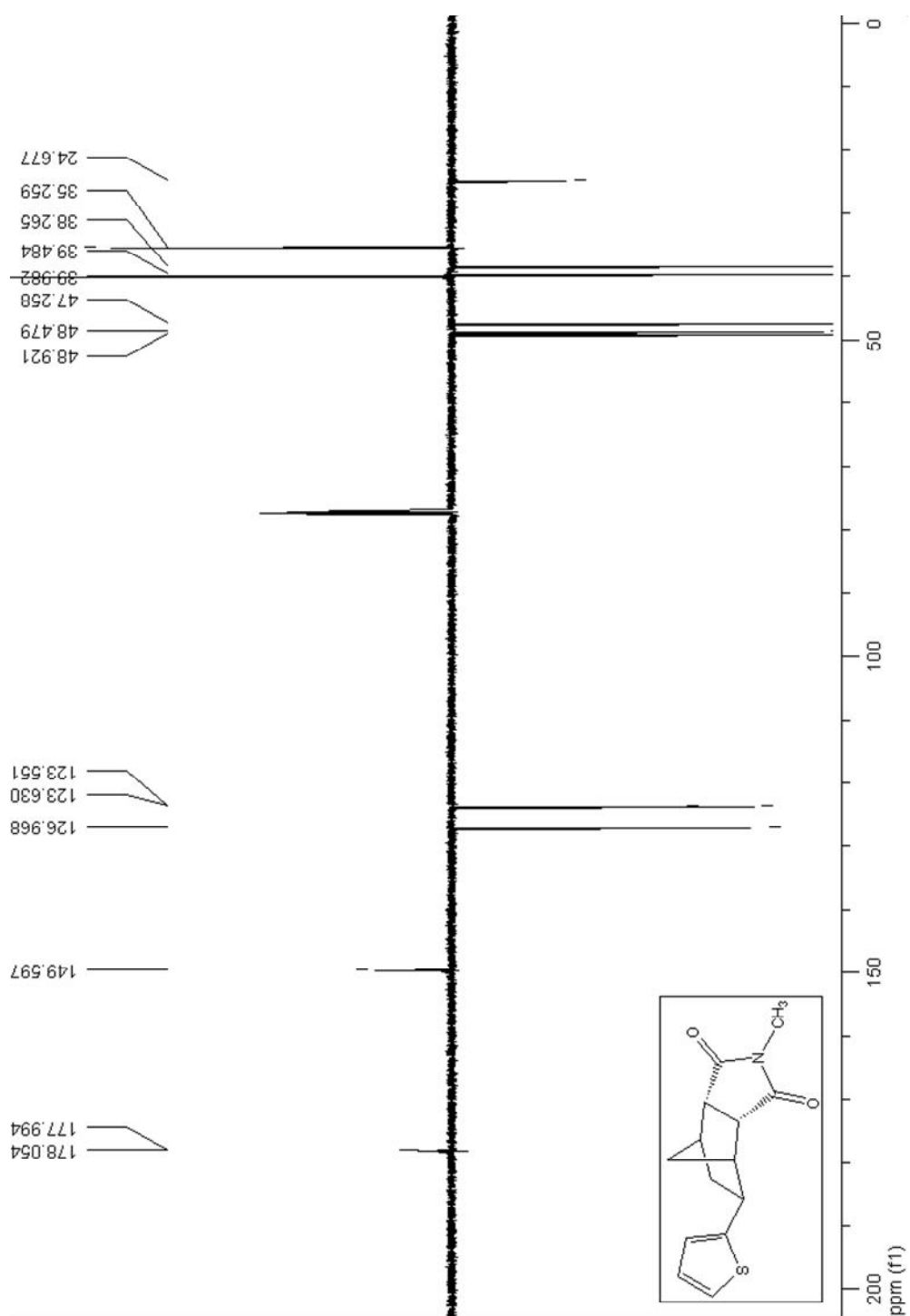
Şekil 5.14 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.15 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu

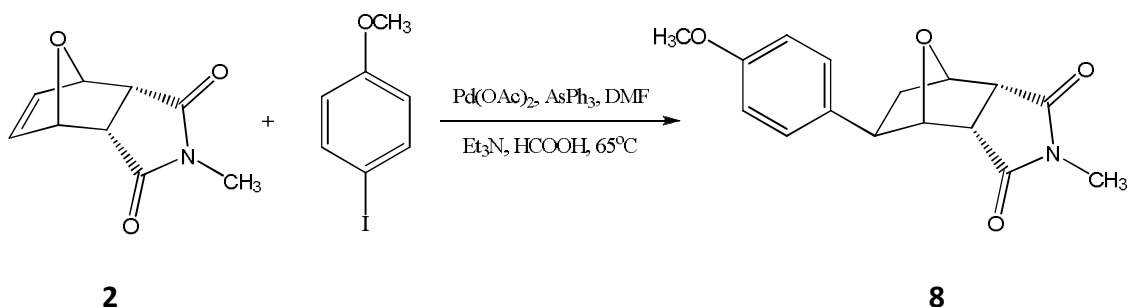


Şekil 5.16 Bileşik **7**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.17 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

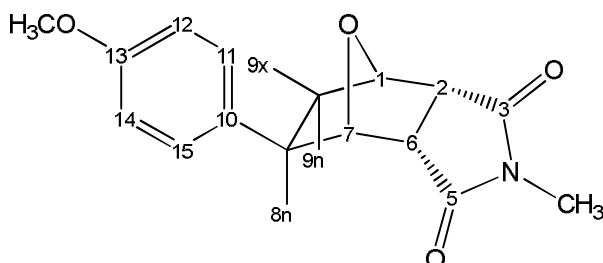
5.5.4 N-Metil-ekzo-8-(4-metoksifenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 8, C₁₆H₁₇NO₄)



Genel yöntemde belirtilen reaksiyon koşulları altında, Bileşik **2** ve 4-iyodoanisolün hidroarilasyonu sonucu elde edildi. Bileşik TLC kontrolleri ile 24 saatte sonlandırıldı. Ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (3:2) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 151-153 °C, *R*_f = 0.31 (3:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 91.

5.5.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

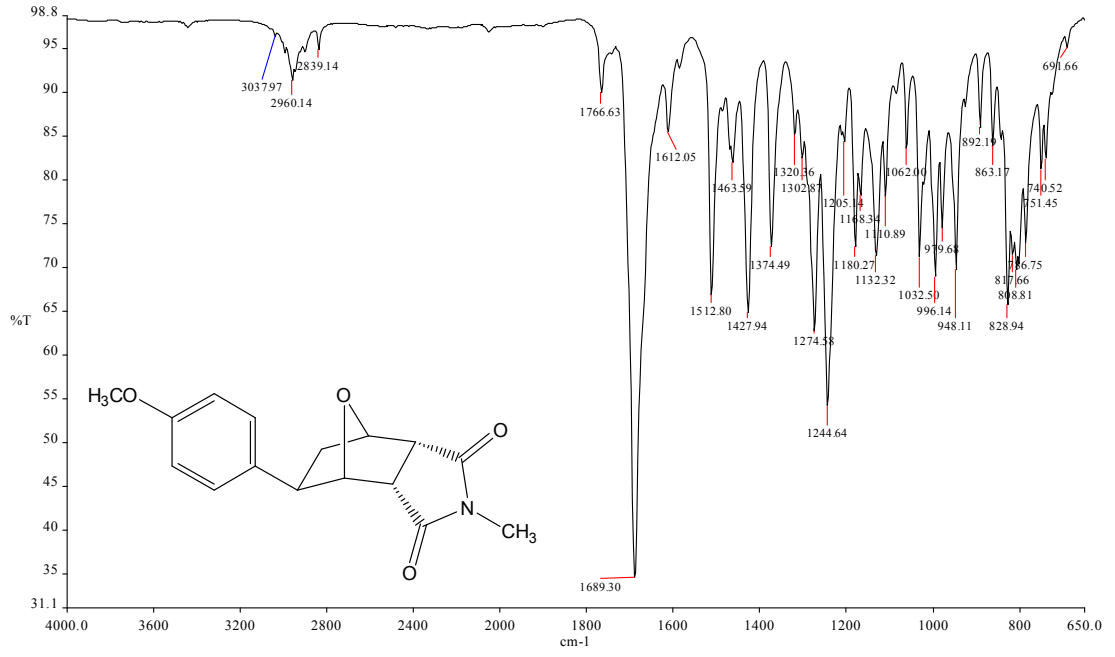


FTIR (ATR): ν = 3041 (aromatik, =C-H gerilimi), 2996, 2960 ve 2839 (alifatik, C-H gerilimleri), 1766 ve 1689 (C=O gerilimleri), 1611 (aromatik, C=C gerilimi), 1512, 1463, 1427 ve 1374 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1274 ve 1244 (C-O gerilimleri), 1132 (C-N salınımı), 829 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

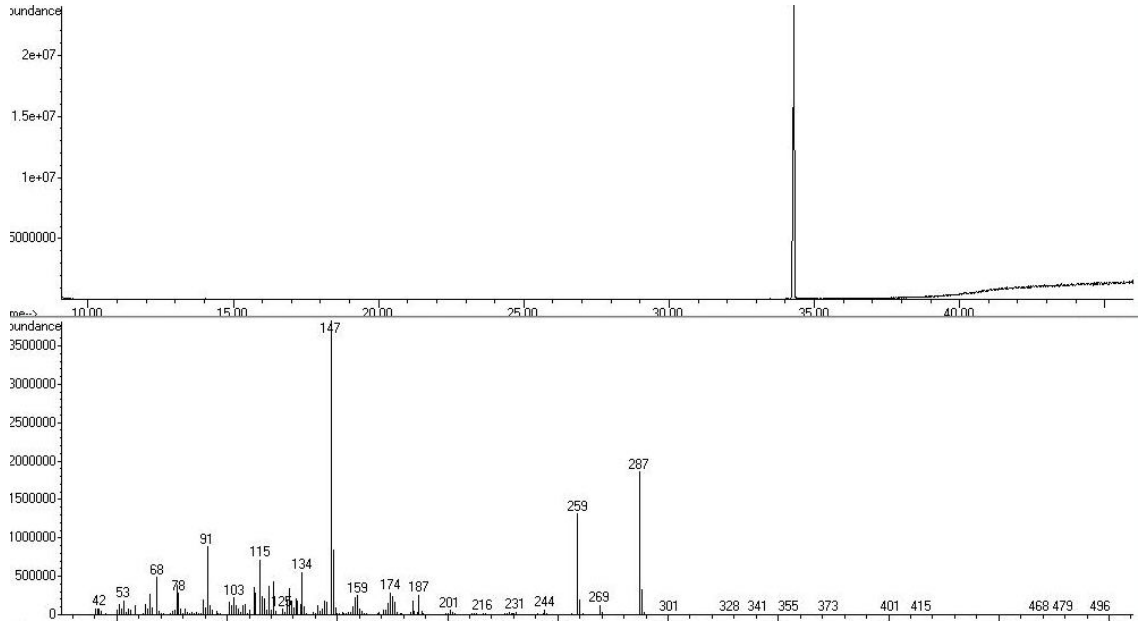
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (dt, *J* = 4.88; 13.67 Hz, 1H, H_{9x}), 2.03 (dd, *J* = 8.78; 13.67 Hz, 1H, H_{9n}), 2.80 (dd, *J* = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 2.97 (s, 3H, N-CH₃), 3.40-3.44 (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 4.65 (brs, 1H, H₇), 4.96 (m, 1H, H₁), 6.74 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₄), 7.08 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₁ ve H₁₅) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 25.07 ($N\text{-CH}_3$), 37.49 (C_9), 43.96 (C_8), 51.59 (C_2), 51.81 (C_6), 55.48 (OCH_3), 78.11 (C_7), 84.20 (C_1), 114.18 (C_{12} ve C_{14}), 128.48 (C_{11} ve C_{15}), 136.62 (C_{10}), 158.72 (C_{13}), 175.63 (C_3), 175.72 (C_5) ppm.

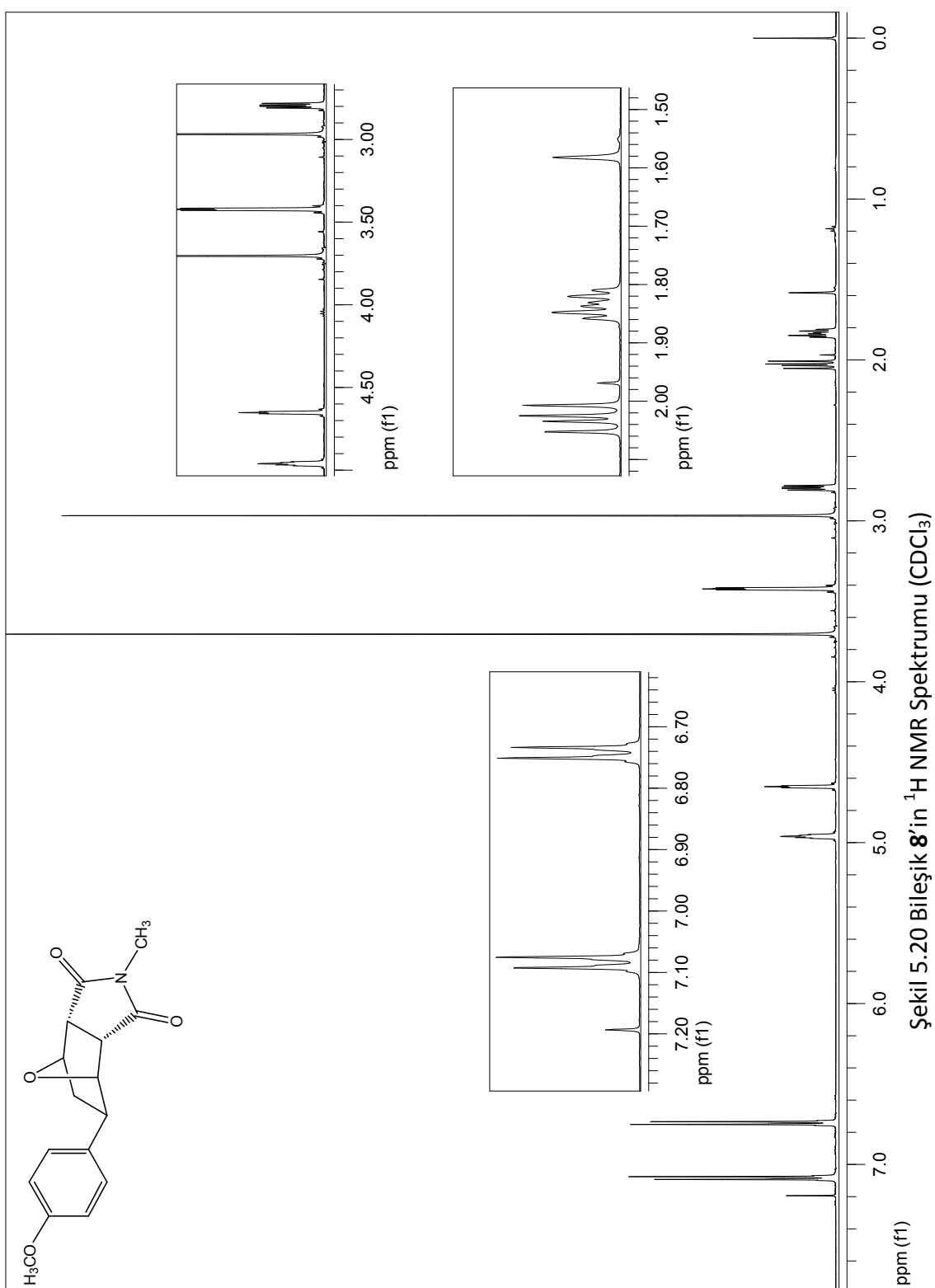
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 287 (M^+), 259 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$), 147 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$), 68 (furan).

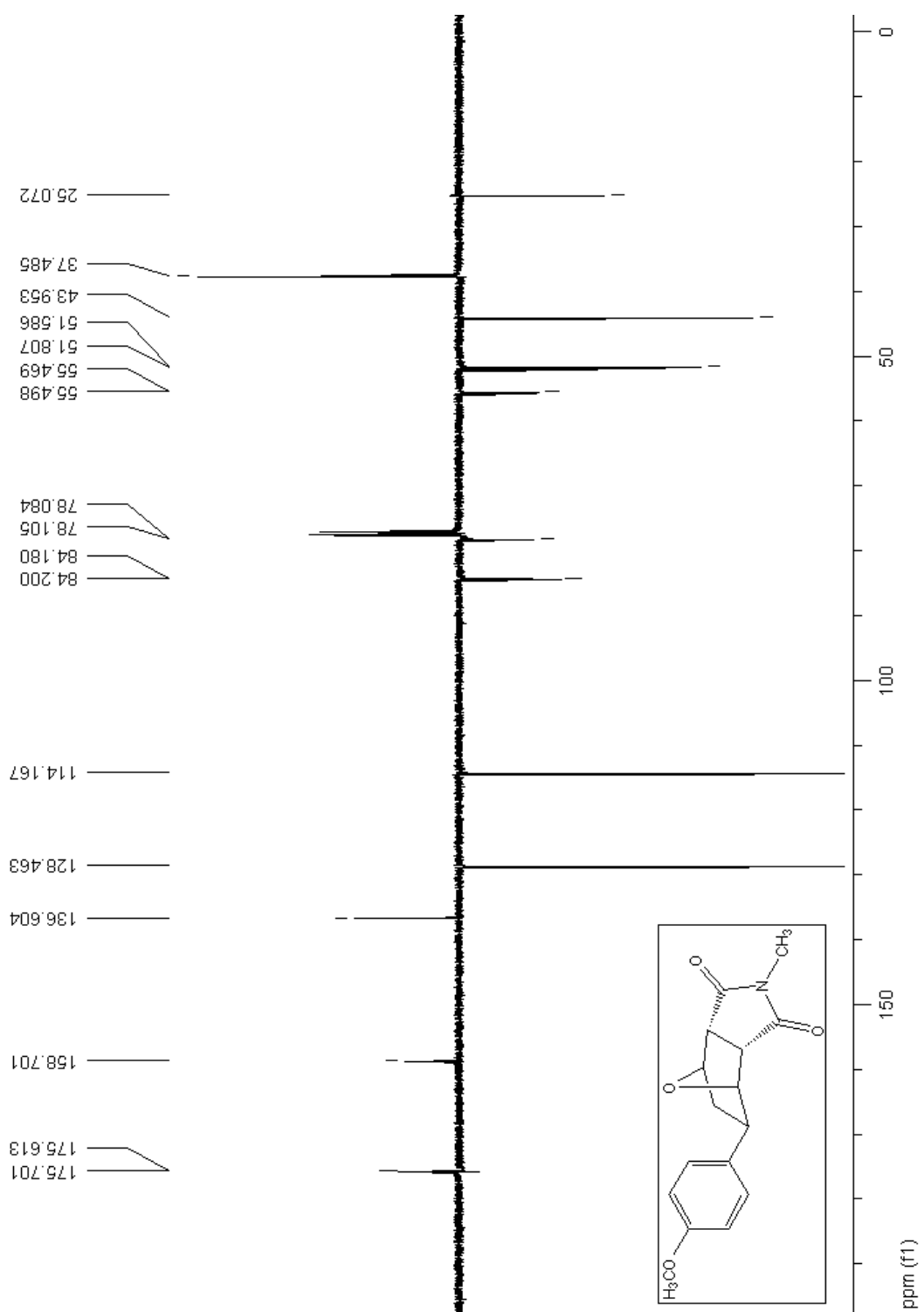


Şekil 5.18 Bileşik 8'in FTIR Spektrumu (ATR)



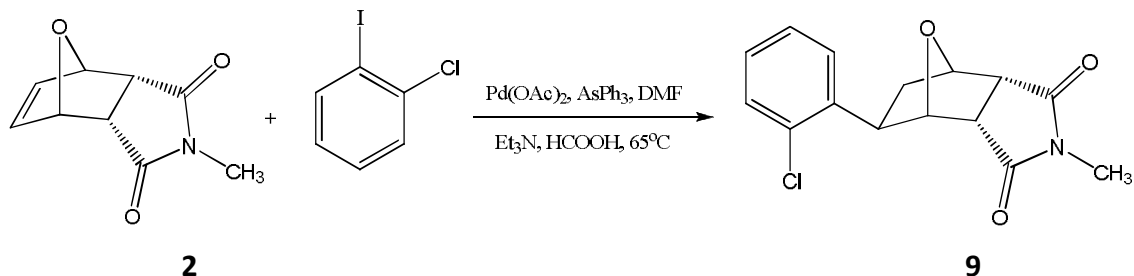
Şekil 5.19 Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu





Şekil 5.21 Bileşik 8'in ¹³C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

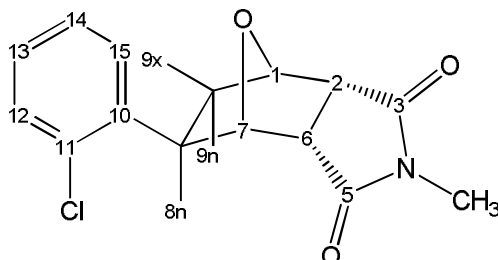
5.5.5 *N*-Metil-ekzo-8-(2-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 9, C₁₅H₁₄ClNO₃)



Bileşik **2**'nin ve 2-kloro-1-iyodobenzen ile genel yöntemde belirtilen şartlar altında hidroarilasyon reaksiyonuna uğratılmasıyla elde edildi. 24 saat süren reaksiyon, TLC kontrolleri ile bulunan en uygun çözücü karışımı (3:2, *n*-hekzan/etil asetat) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 122-123 °C, R_f = 0.44 (3:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 65.

5.5.5.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

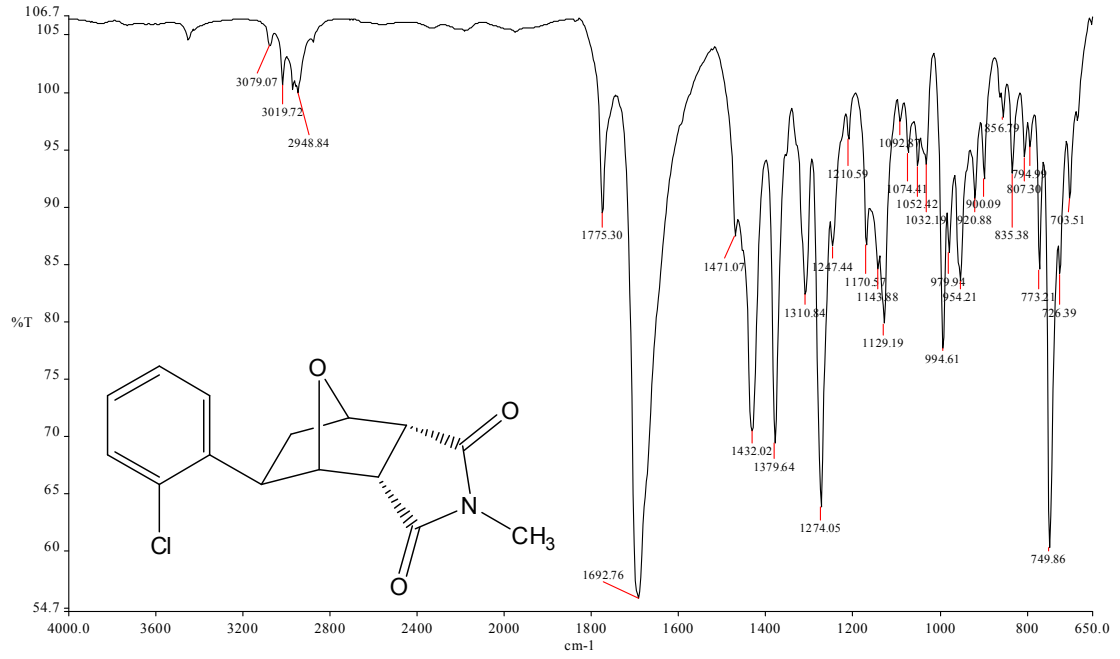


FTIR (ATR): ν = 3079 (aromatik, =C-H gerilimi), 3019, 2973 ve 2948 (alifatik, C-H gerilimleri), 1775 ve 1693 (C=O gerilimleri), 1471, 1432 ve 1379 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1274 (C-O gerilimi), 1129 (C-N salınımı), 749 (1,2-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

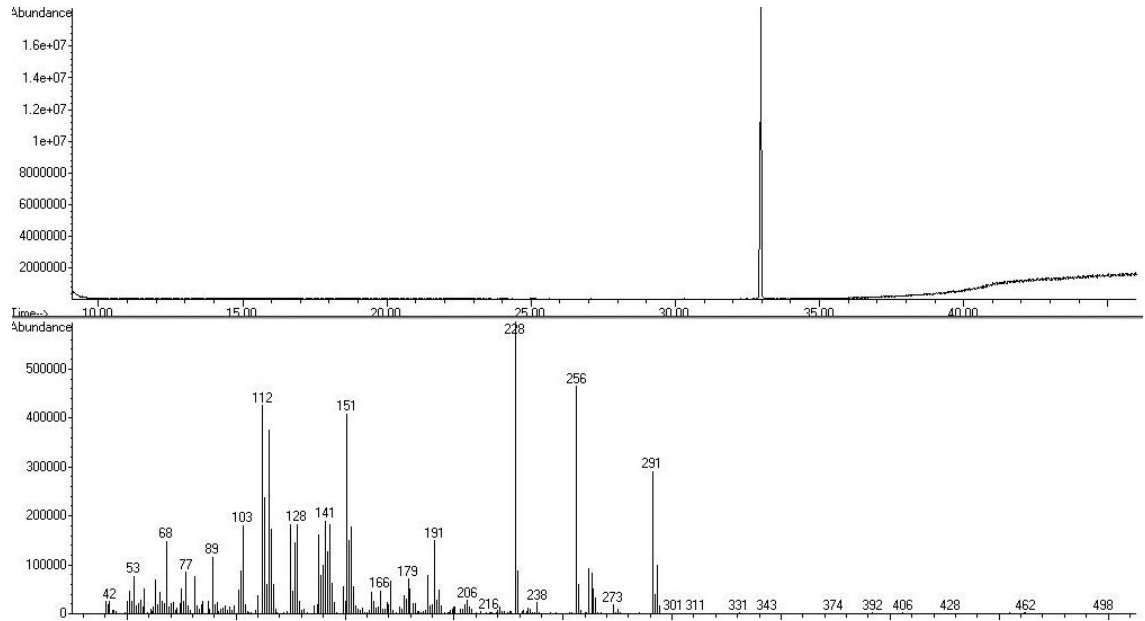
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.76-1.80 (m, 1H, H_{9x}), 2.12 (dd, *J* = 8.78; 13.67 Hz, 1H, H_{9n}), 2.99 (s, 3H, N-CH₃), 3.42 (dd, *J* = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 3.45-3.47 (m, 2H, H₂ ve H₆), 4.80 (brd, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₁), 4.98 (brs, 1H, H₇), 7.08-7.16 (m, 2H, H₁₃ ve H₁₄), 7.26 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₅), 7.32 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₂) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 23.85 ($N\text{-CH}_3$), 35.24 (C_9), 39.43 (C_8), 50.38 (C_2), 50.54 (C_6), 77.10 (C_7), 81.65 (C_1), 126.28 (C_{14}), 126.44 (C_{13}), 126.92 (C_{15}), 128.32 (C_{12}), 132.45 (C_{10}), 140.07 (C_{11}), 173.90 (C_3), 174.37 (C_5) ppm.

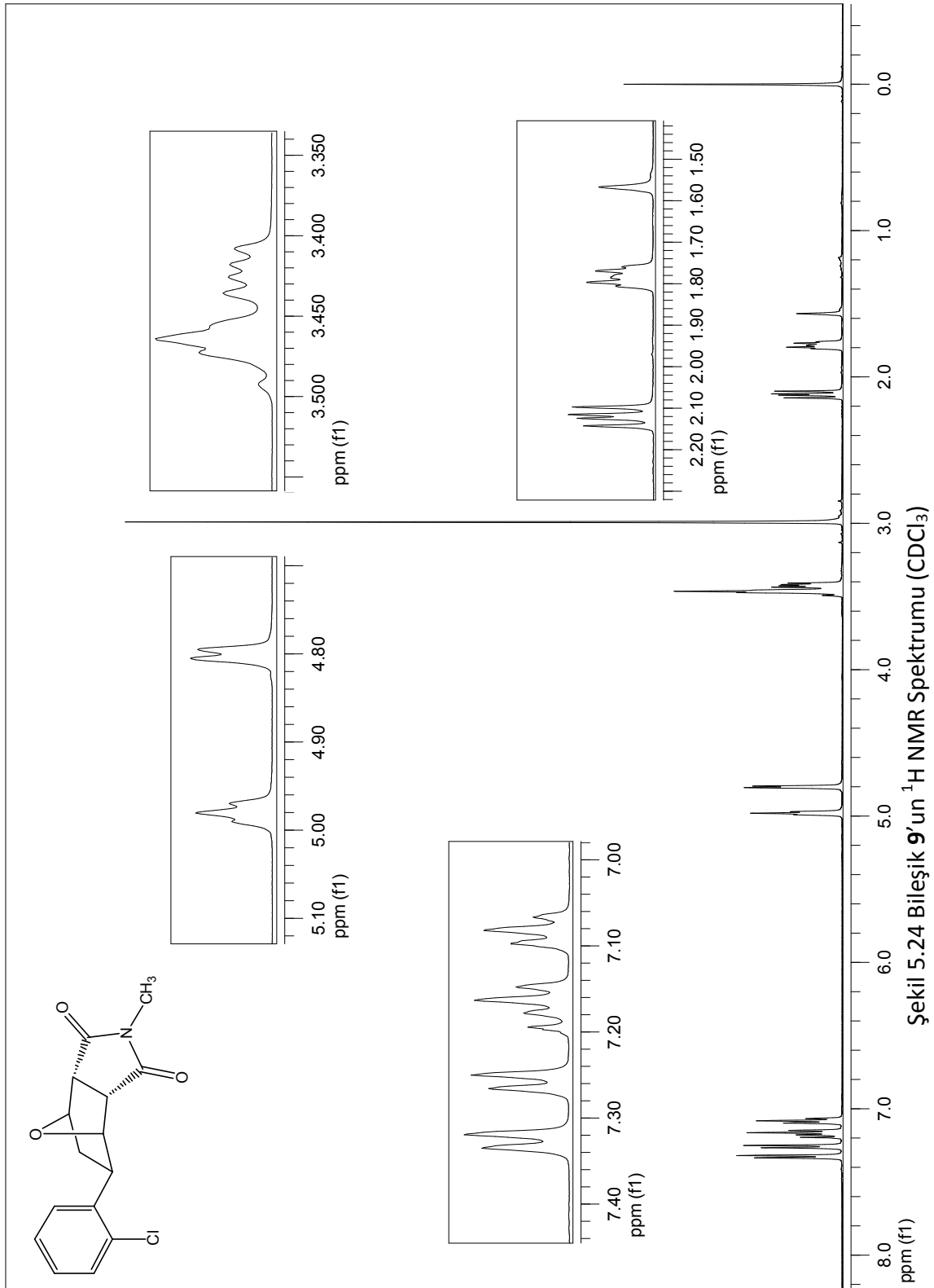
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 291 (M^+), 256 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_3$), 228 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$), 151 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$), 112 (NMM), 68 (furan).



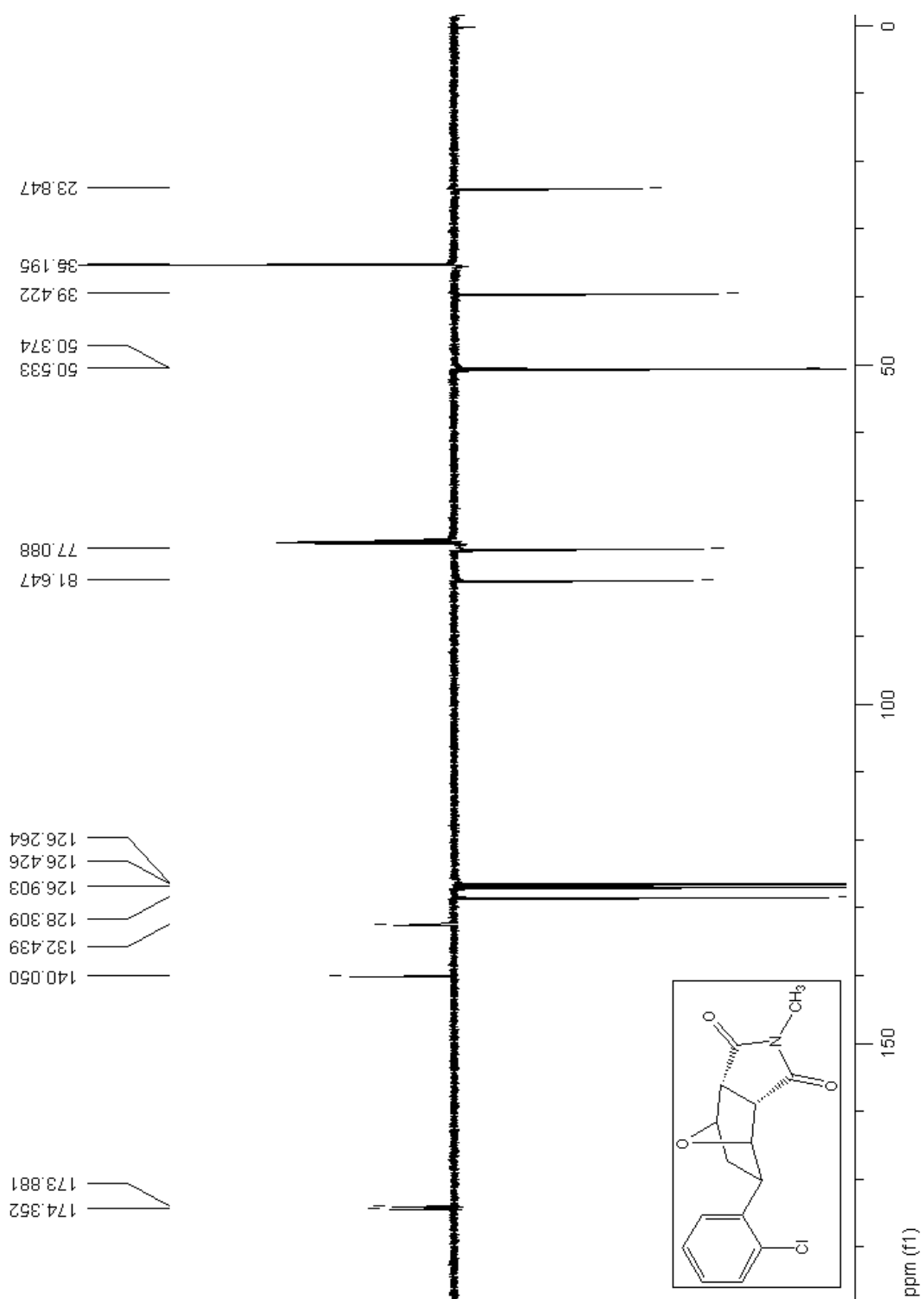
Şekil 5.22 Bileşik 9'un FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.23 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu

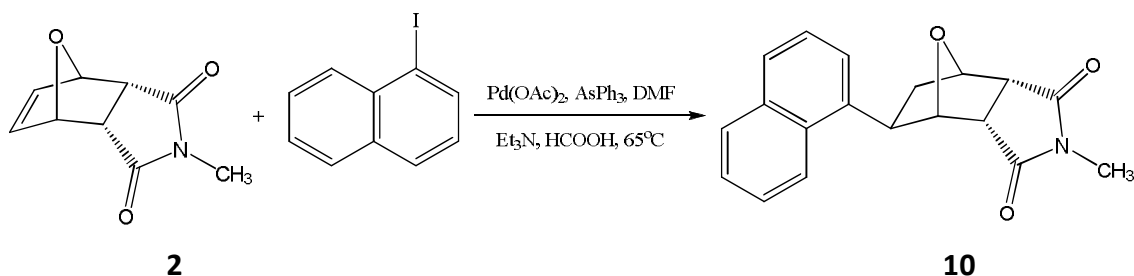


Şekil 5.24 Bileşik 9'un ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.25 Bileşik 9'un ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

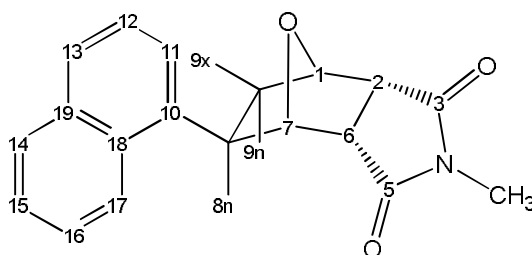
5.5.6 *N*-Metil-ekzo-8-(1-naftil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-endo,5-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 10, C₁₉H₁₇NO₃)



Bileşik **10**, Bileşik **2**'nin sayfa 77'de belirtilen yöntemle reaksiyona uğratılmasından elde edildi. Yapılan TLC kontrolleri sonucu reaksiyon süresi 24 saat olarak belirlendi. Bileşik **10**, *n*-hekzan/etil asetat (3:2) ile kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 170-172 °C, *R_f* = 0.44 (3:2, *n*-hekzan/etil asetat), % 62.

5.5.6.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri



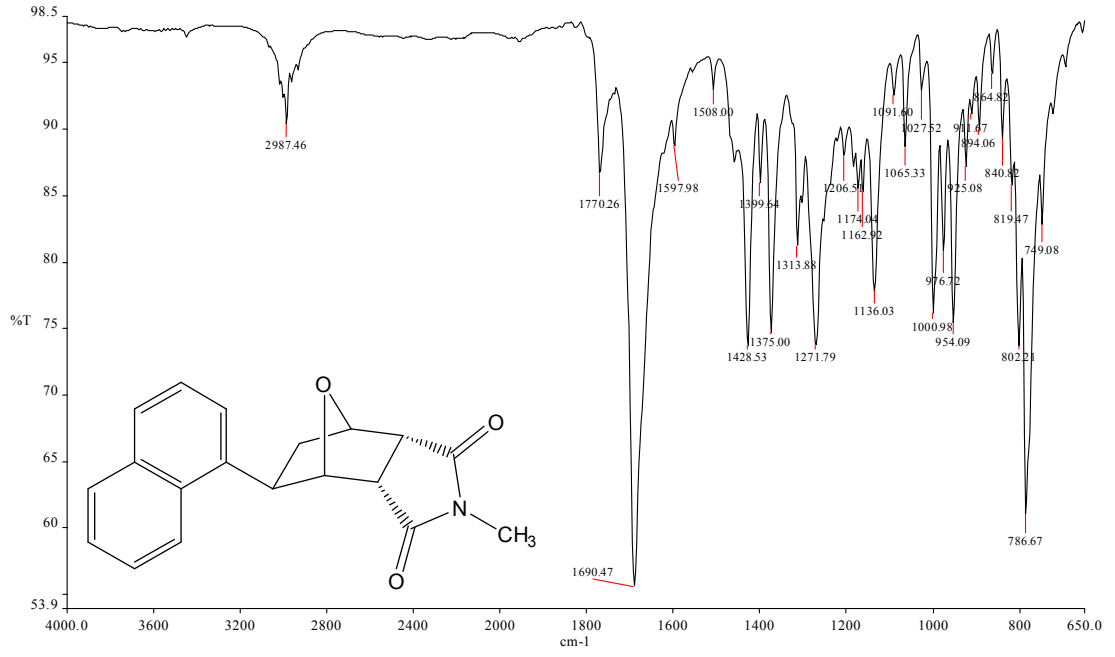
FTIR (ATR): ν = 3010 (aromatik, =C-H gerilimi), 2987 ve 2964 (alifatik, C-H gerilimleri), 1770 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1597 (aromatik, C=C gerilimi), 1459, 1428 ve 1375 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1271 (C-O gerilimi), 1136 (C-N salınımı), 802 ve 786 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.06-2.16 (m, 2H, H_{9x} ve H_{9n}), 3.05 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.48-3.56 (m, 2H, H₂ ve H₆), 3.72 (dd, *J* = 4.88; 8.78 Hz, 1H, H_{8n}), 4.83 (d, *J* = 5.85 Hz, 1H, H₇), 5.04 (t, *J* = 5.85 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.38 (m, 2H, H₁₁ ve H₁₂), 7.40-7.44 (m, 1H, H₁₅), 7.48-7.51 (m, 1H, H₁₆), 7.66 (dd, *J* = 2.93; 6.09 Hz, 1H, H₁₃), 7.78 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₄), 7.86 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₇) ppm.

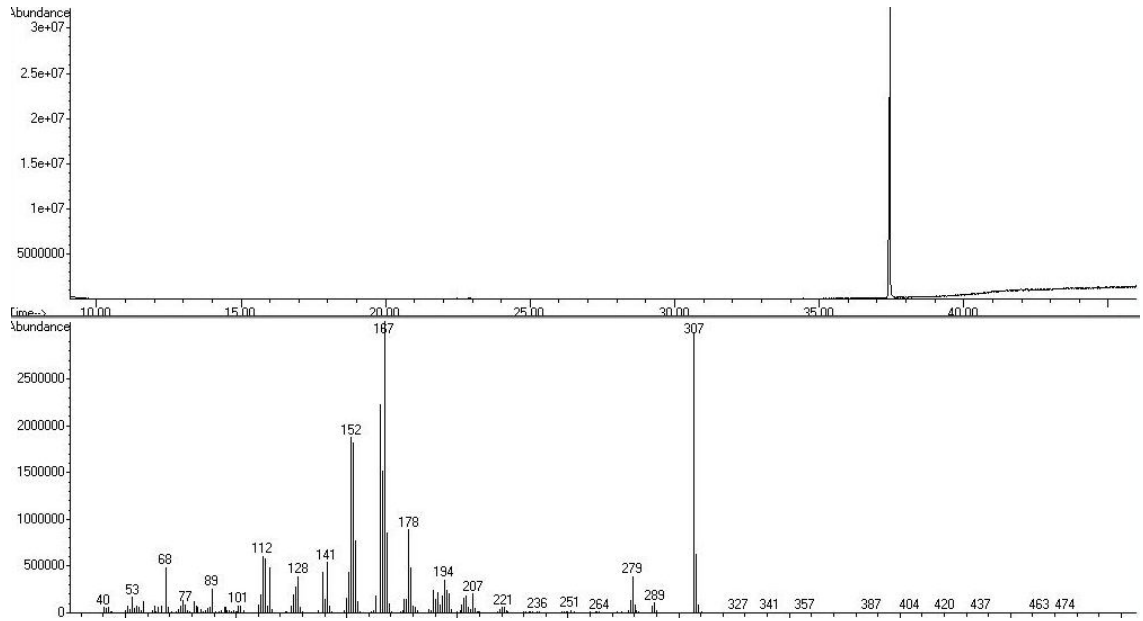
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.20 (*N*-CH₃), 35.22 (C₉), 39.75 (C₈), 51.82 (C₂), 51.82 (C₆), 78.36 (C₁), 83.26 (C₇), 122.92 (C₁₁), 123.39 (C₁₂), 125.66 (C₁₅), 125.93 (C₁₆), 126.77

(C₁₇), 127.71 (C₁₃), 129.23 (C₁₄), 131.57 (C₁₈), 134.10 (C₁₉), 138.74 (C₁₀), 175.73 (C₃), 176.04 (C₅) ppm.

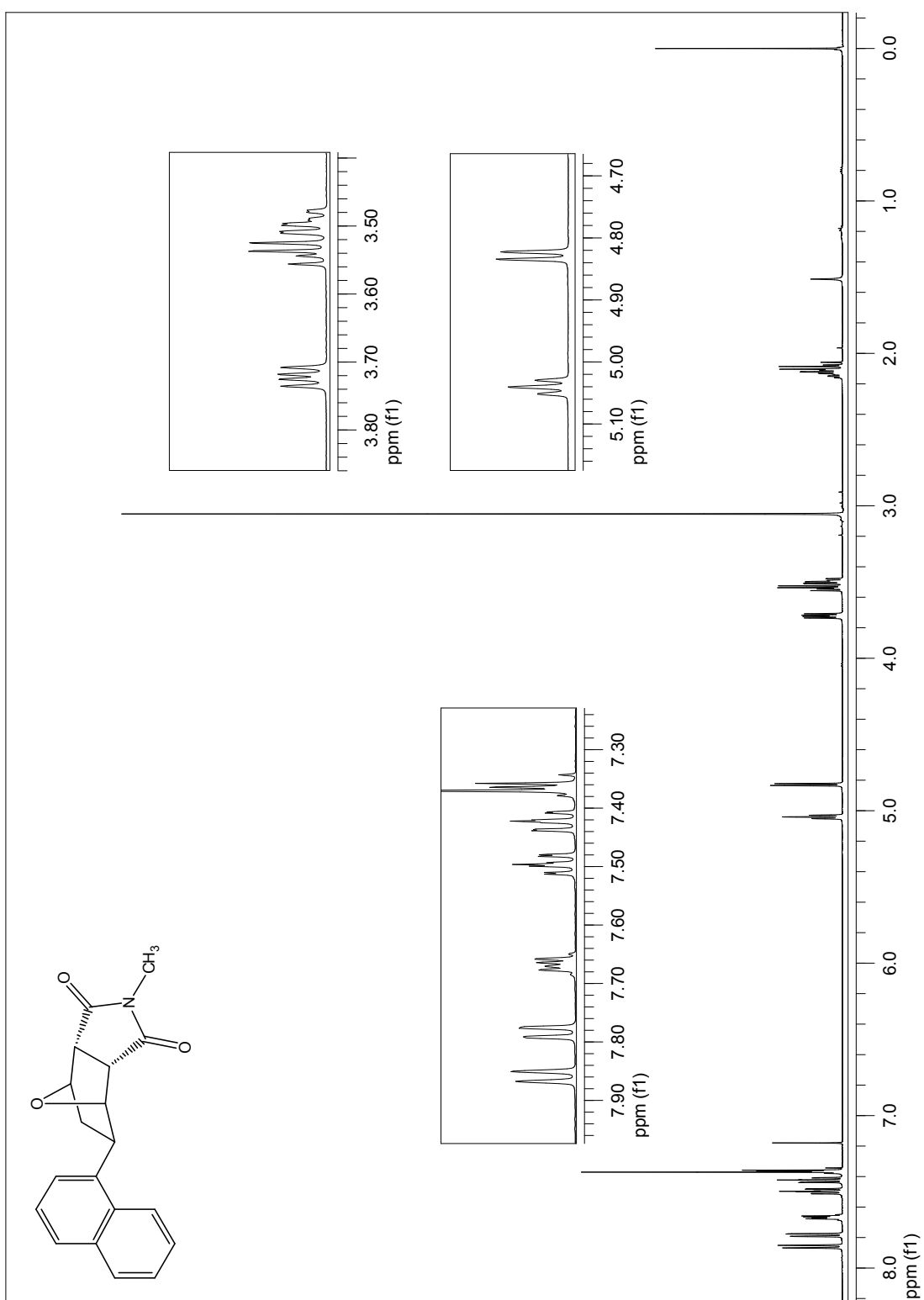
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 307 (M⁺), 279 (C₁₈H₁₅O₃), 167 (C₈H₉NO₃), 152 (C₈H₈O₃), 112 (NMM), 68 (furan).



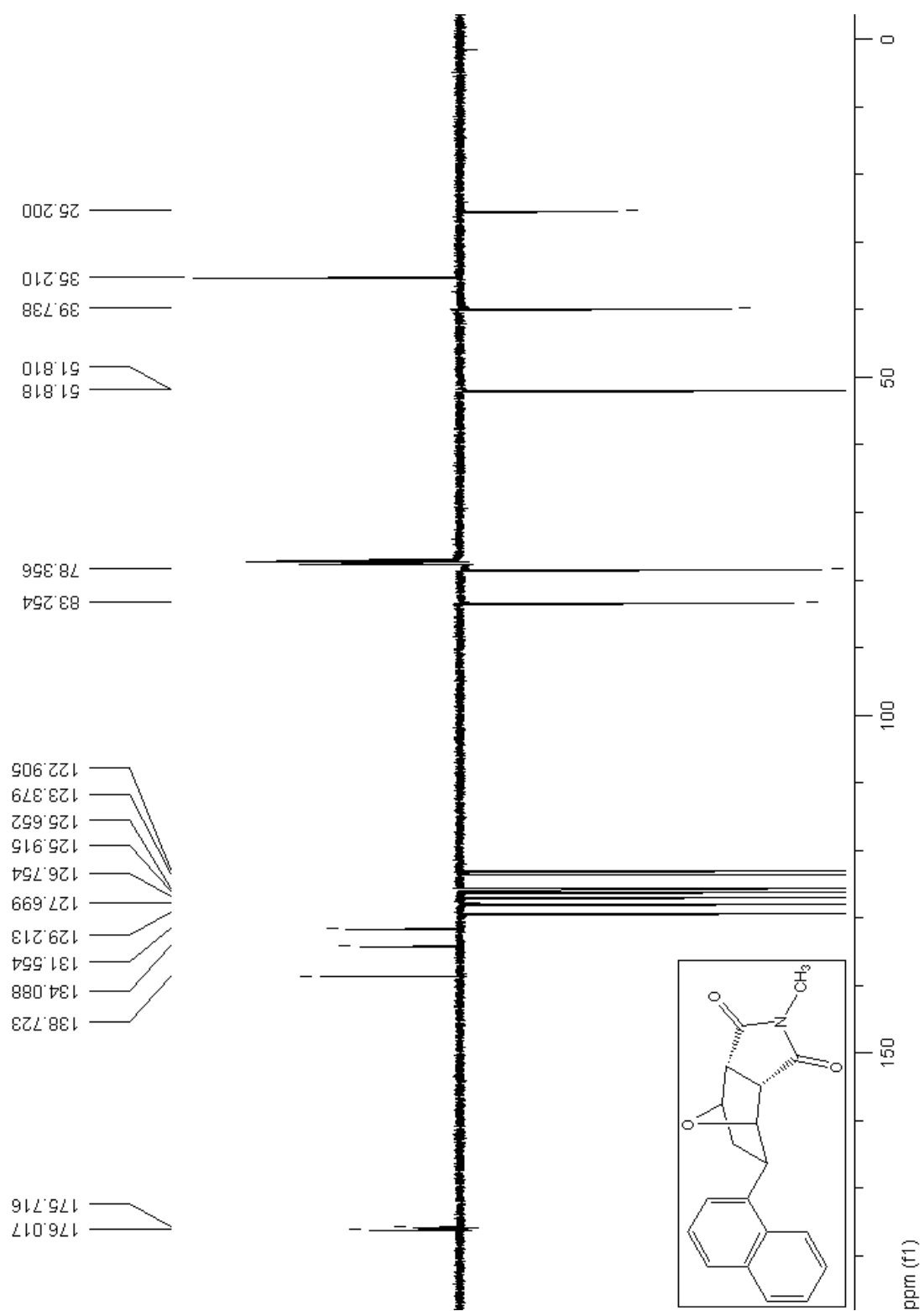
Şekil 5.26 Bileşik 10'un FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.27 Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu

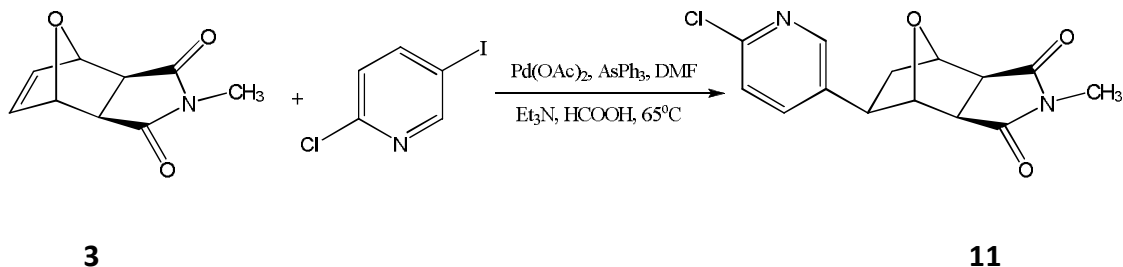


Şekil 5.28 Bileşik **10**'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.29 Bileşik **10'**ün ^{13}C NMR (APT) Spektrumu. (CDCl_3)

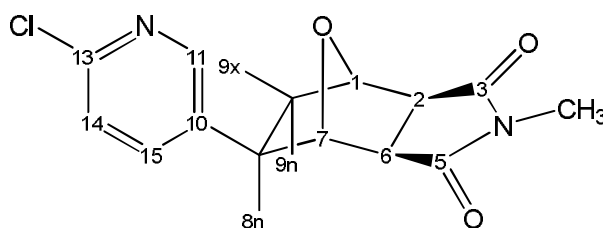
5.5.7 *N*-Metil-ekzo-8-(6-kloro-3-piridinil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 11, C₁₄H₁₃ClN₂O₃)



Arillendirme reaktifi olarak 2-kloro-5-iyodopiridin kullanılmasıyla, Bileşik **3**'ün hidroarilasyon reaksiyonu sonucunda Bileşik **11** hazırlandı. TLC çalışmaları sonucunda reaksiyon 36 saatte sonlandırıldı ve *n*-hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımı ile Bileşik **11** saf olarak elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 202-204 °C, R_f = 0.24 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 41.

5.5.7.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

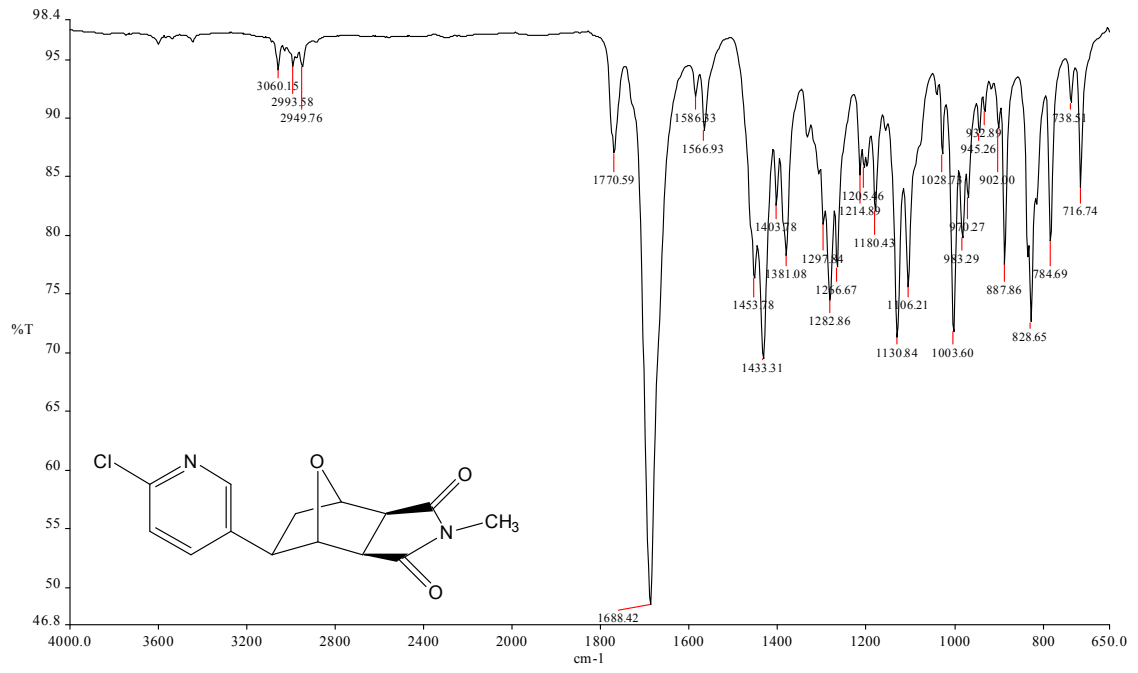


FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik, =C-H gerilimi), 2993 ve 2949 (alifatik, C-H gerilimleri), 1770 ve 1688 (C=O gerilimleri), 1586 ve 1566 (aromatik, C=C gerilimleri), 1454, 1433 ve 1381 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1298, 1282 ve 1266 (C-O gerilimleri), 1130 (C-N salınımı), 784 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

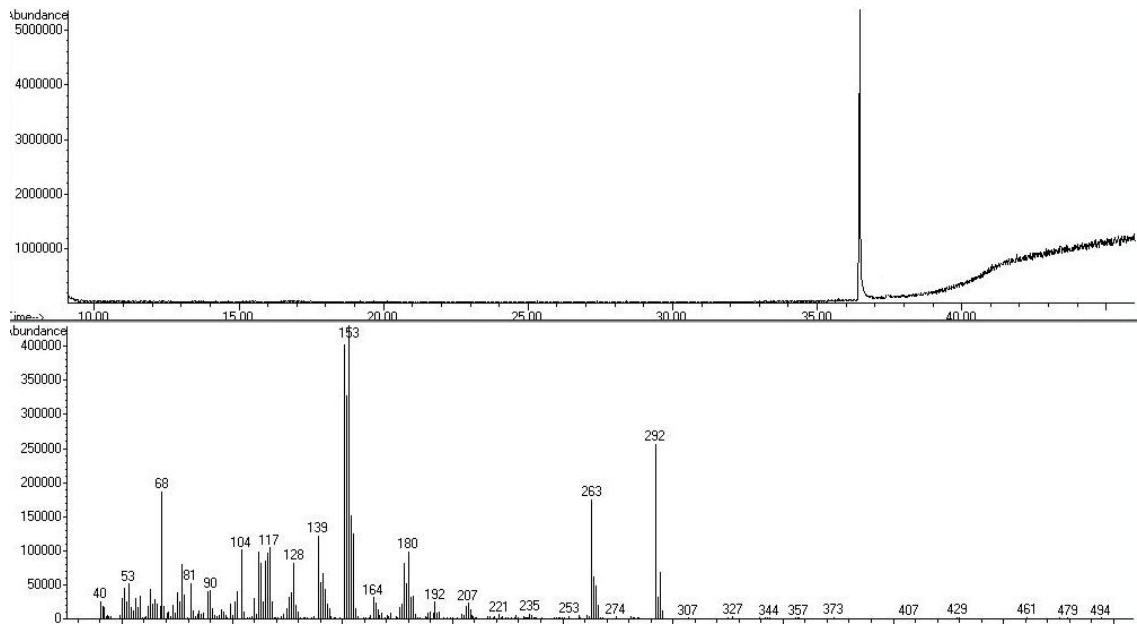
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.80 (dt, *J* = 4.88; 13.18 Hz, 1H, H_{9x}), 2.20 (dd, *J* = 8.78; 13.18 Hz, 1H, H_{9n}), 2.91 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.95 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H₂), 2.98 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H, H_{8n}), 3.00 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H₆), 4.68 (s, 1H, H₇), 4.98 (d, *J* = 5.36 Hz, 1H, H₁), 7.22 (s, 1H, H₁₁), 7.53 (dd, *J* = 2.44; 8.78 Hz, 1H, H₁₅), 8.18 (d, *J* = 2.44 Hz, 1H, H₁₄) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.38 (*N*-CH₃), 40.29 (C₉), 44.35 (C₈), 49.86 (C₂), 50.12 (C₆), 79.21 (C₁), 84.51 (C₇), 124.72 (C₁₅), 137.51 (C₁₁), 138.74 (C₁₀), 148.74 (C₁₄), 150.42 (C₁₃), 176.43 (C₃), 176.74 (C₅) ppm.

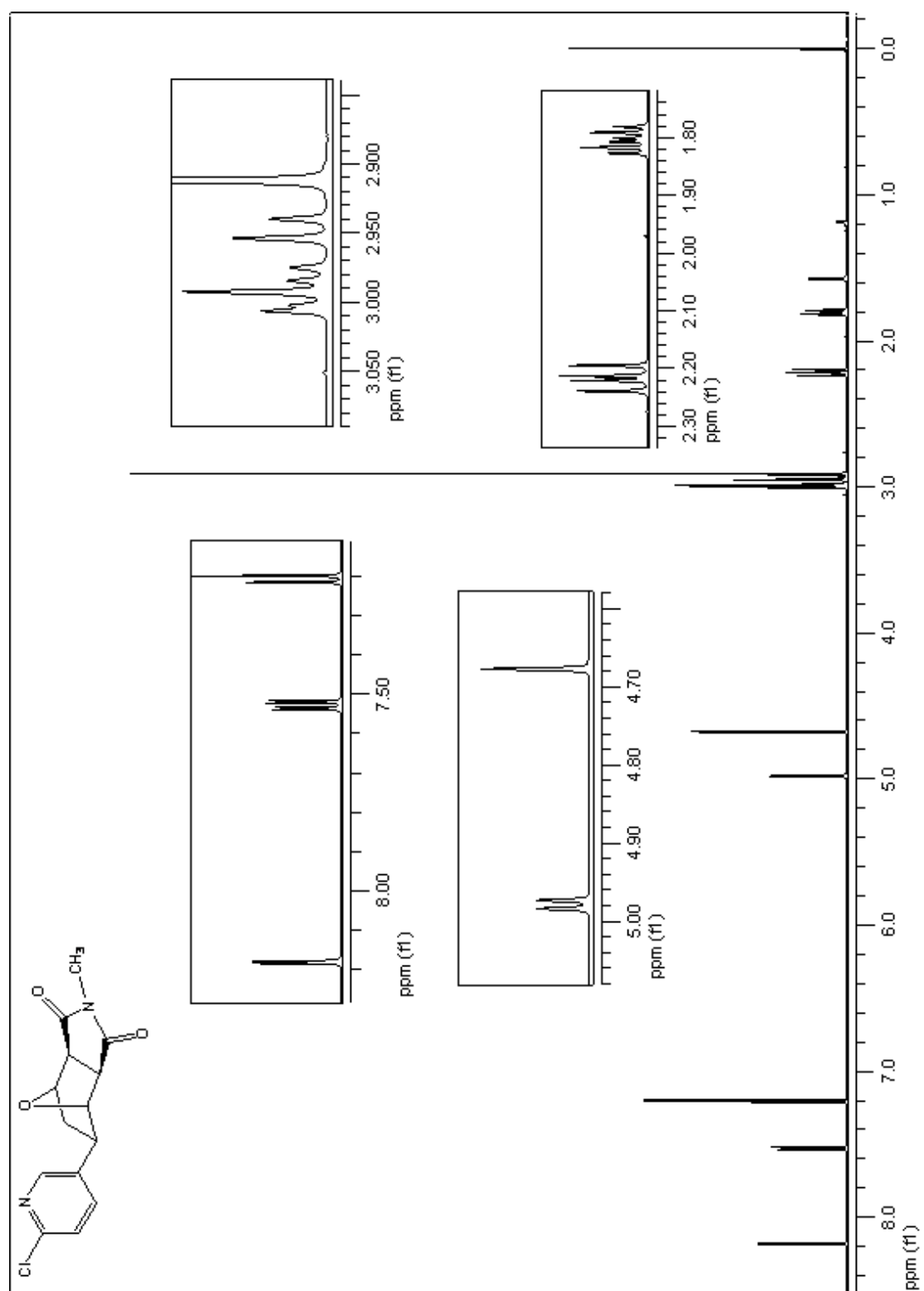
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 292 (M^+), 263 ($C_{13}H_{12}ClN_2O_2$), 180 (C_9H_7ClNO), 153 ($C_7H_7NO_3$), 117 (C_8H_7N), 68 (furan).



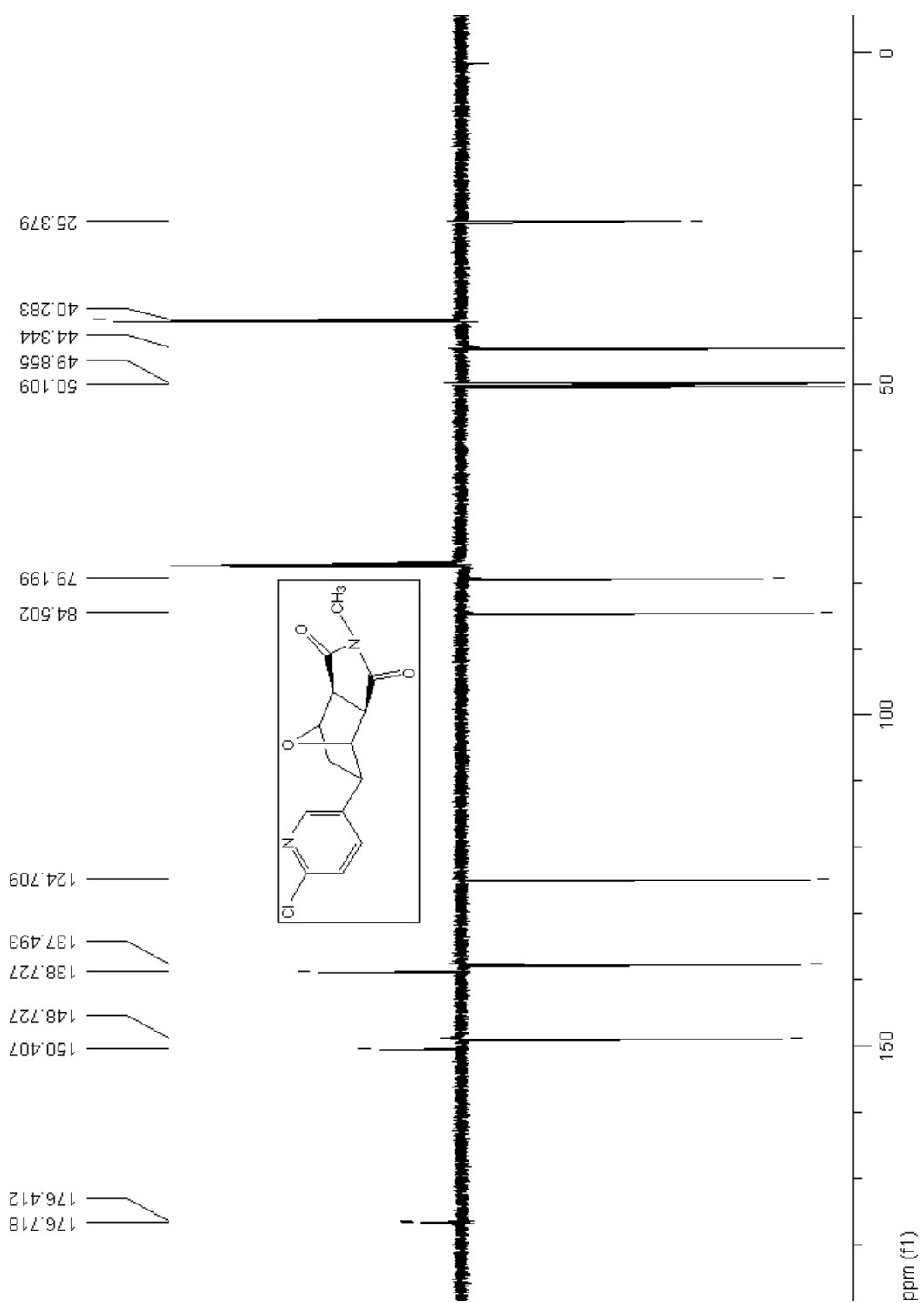
Şekil 5.30 Bileşik 11'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.31 Bileşik 11'in GC-MS Spektrumu



Şekil 5.32 Bileşik **11**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.33 Bileşik 11'in ¹³C NMR (APT) Spektrumu. (CDCl₃)

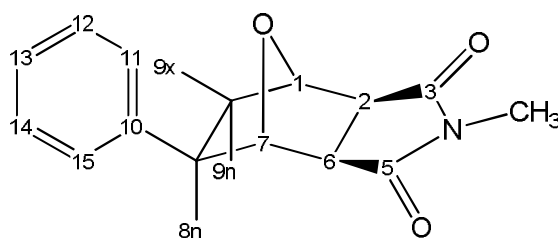
5.5.8 *N*-Metil-ekzo-8-fenil-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid Bileşğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri, (Bileşğ 12, C₁₅H₁₅NO₃)



Genel yöntemde açıklanan reaksiyon koşulları altında, Bileşğ 3'ün hidroarilasyonu 1-iyodobenzen ile gerçekleştirildi. Reaksiyon süresi yapılan TLC kontrolleri sonucunda 24 saat olarak belirlendi. Çözücüsü uçurulan reaksiyon karışımı, *n*-hekzan/etil asetat (2:1) ile kolon kromatografisinde ayrılmasının ardından Bileşğ 12 saf olarak elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 137-138 °C, R_f = 0.22 (2:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 79.

5.5.8.1 Bileşğ 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

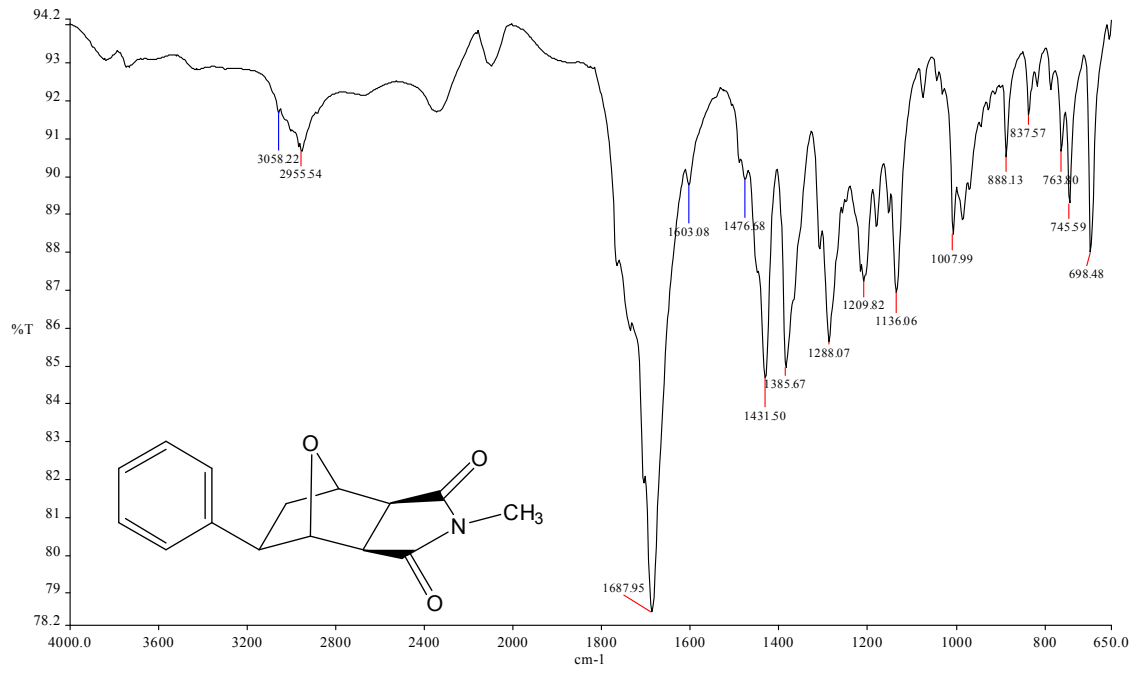


FTIR (ATR): ν = 3062 (aromatik, =C-H gerilimi), 3007, 2956 ve 2885 (alifatik, C-H gerilimleri), 1768 ve 1683 (C=O gerilimleri), 1603 (aromatik, C=C gerilimi), 1479, 1431 ve 1386 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1288 (C-O gerilimi), 1136 (C-N salınımı), 763 ve 745 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

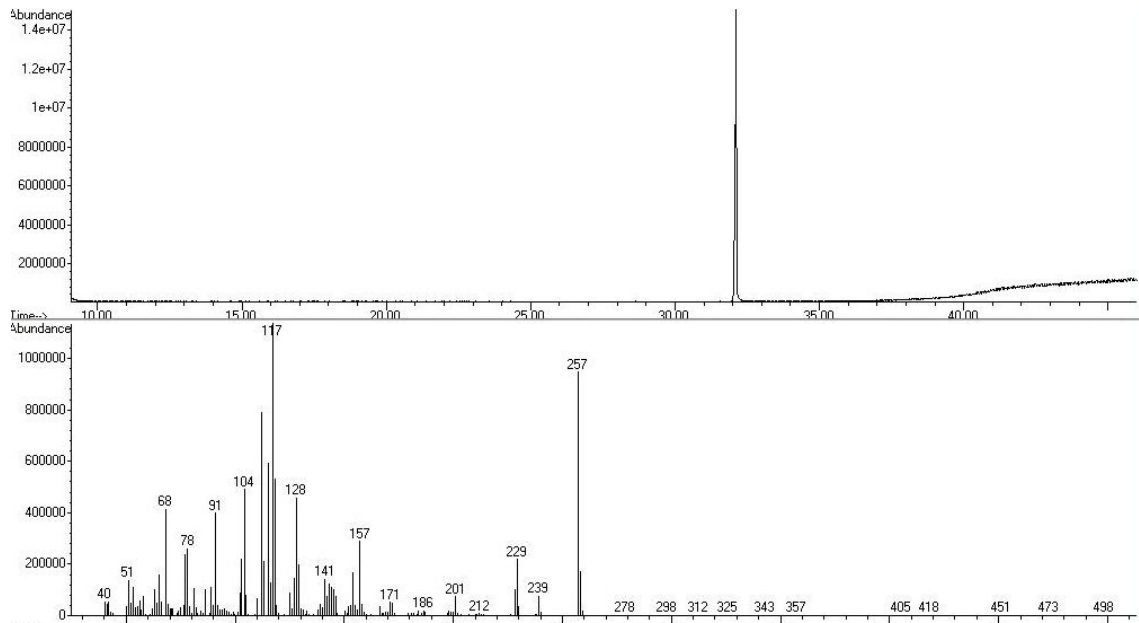
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.89 (dt, *J* = 4.88; 12.68 Hz, 1H, H_{9x}), 2.15 (dd, *J* = 8.78; 12.68 Hz, 1H, H_{9n}), 2.90 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.91-2.98 (m, 3H, H_{8n}, H₂ ve H₆), 4.72 (s, 1H, H₇), 4.93 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₁), 7.13-7.17 (m, 3H, H₁₂, H₁₃ ve H₁₄), 7.19-7.23 (m, 2H, H₁₁ ve H₁₅) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.29 (*N*-CH₃), 40.29 (C₉), 47.59 (C₈), 50.01 (C₂), 50.43 (C₆), 79.28 (C₇), 84.92 (C₁), 127.06 (C₁₃), 127.33 (C₁₁ ve C₁₅), 128.90 (C₁₂ ve C₁₄), 144.30 (C₁₀), 176.94 (C₃), 177.25 (C₅) ppm.

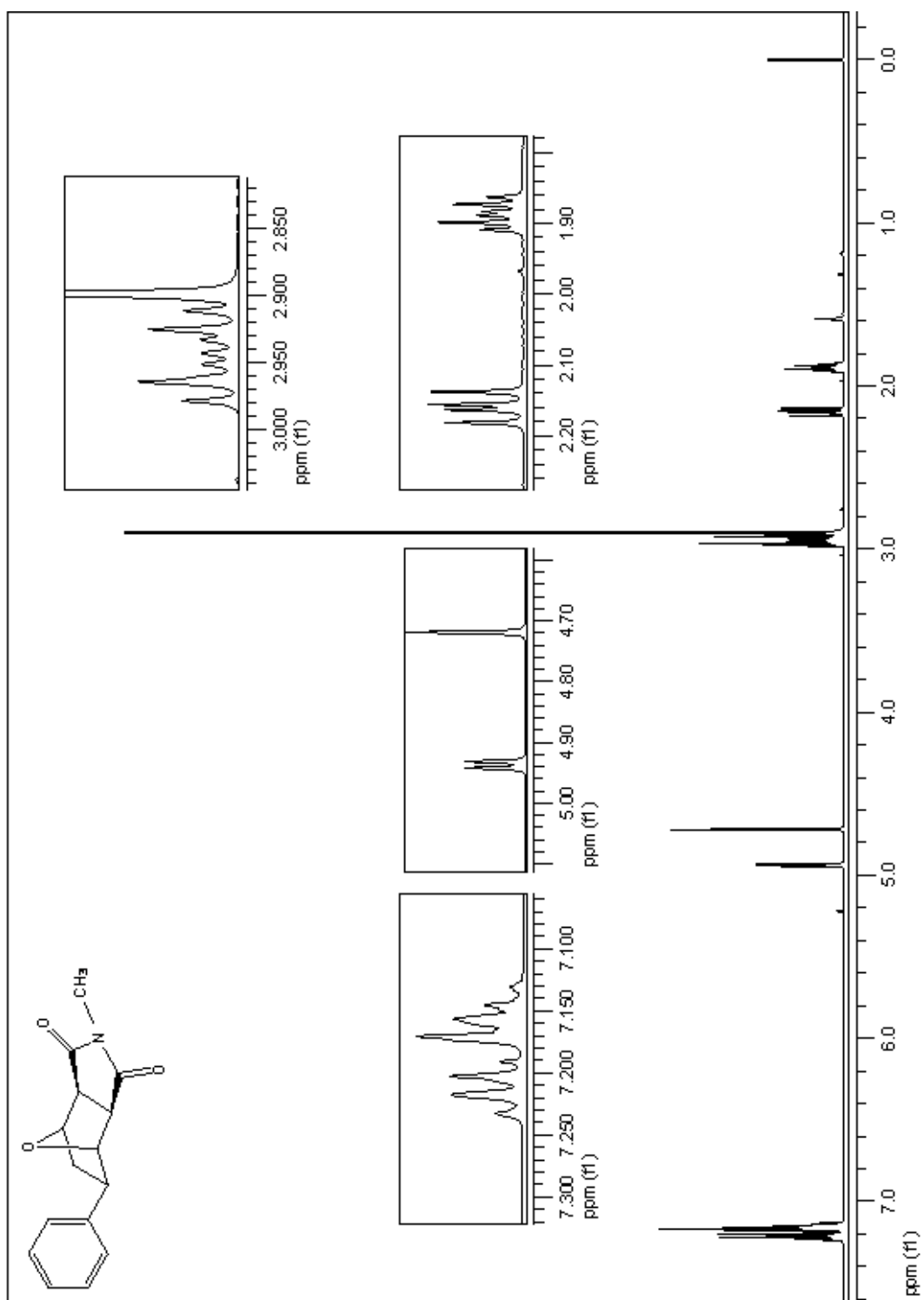
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 257 (M^+), 229 ($C_{14}H_{13}O_3$), 157 ($C_{12}H_{13}$), 117 (C_8H_7N), 68 (furan).



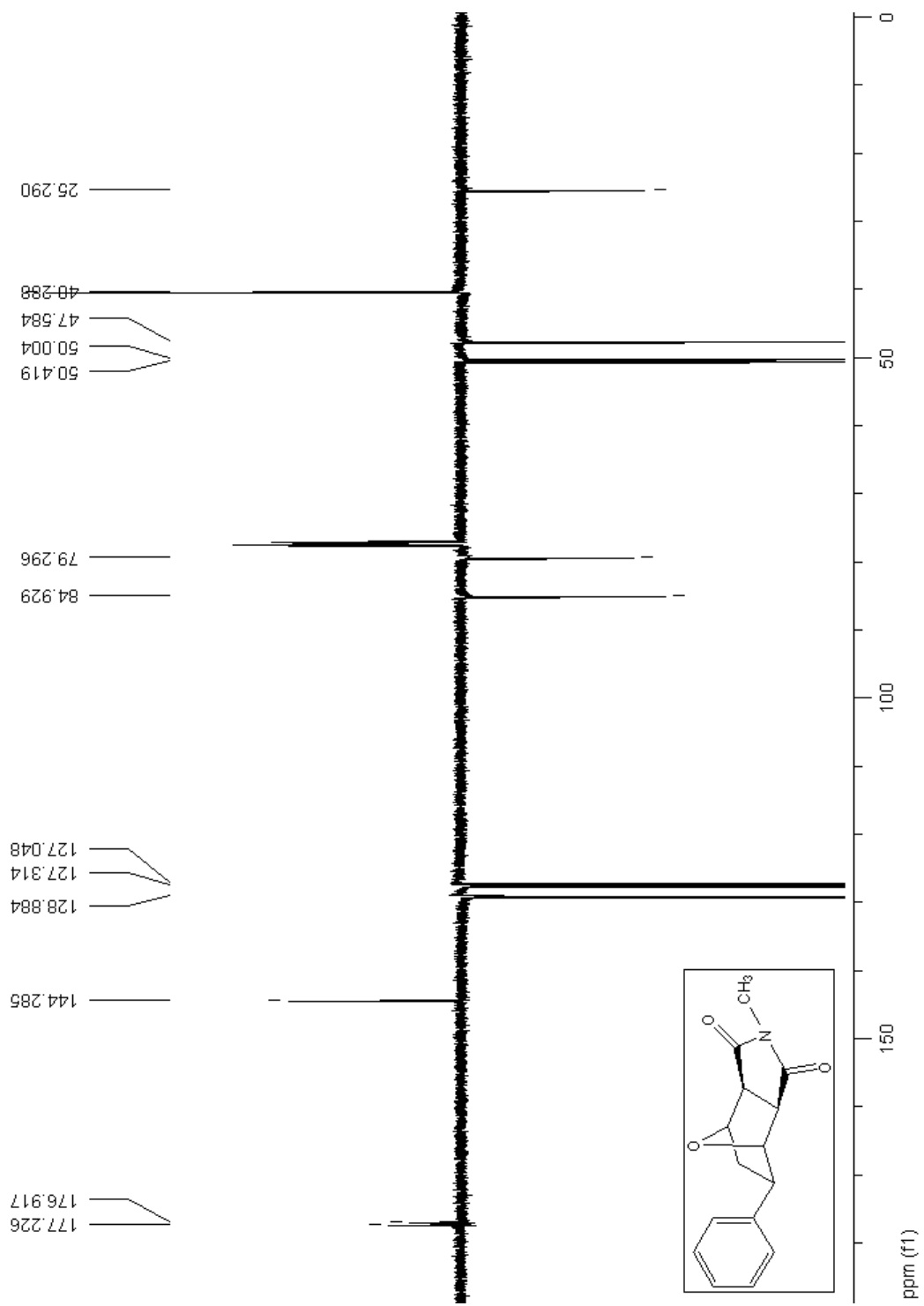
Şekil 5.34 Bileşik **12**'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.35 Bileşik **12**'nin GC-MS Spektrumu

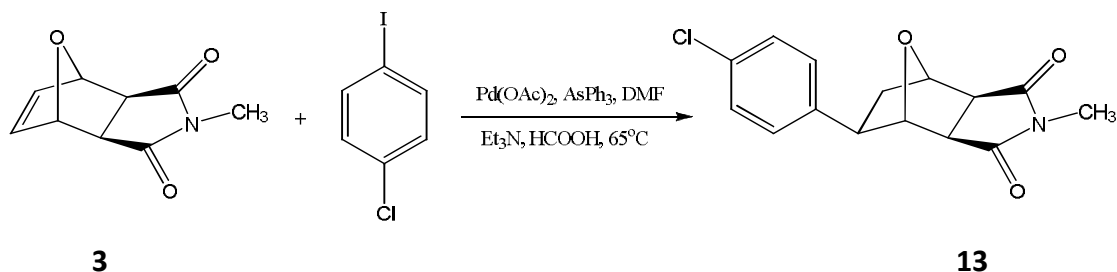


Şekil 5.36 Bileşik **12**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.37 Bileşik **12**'nin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

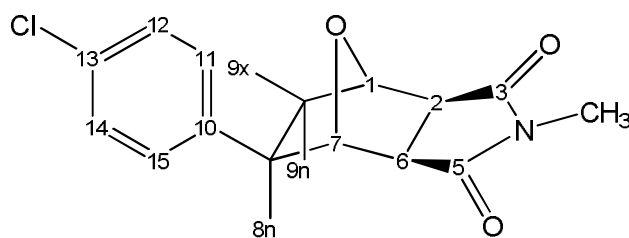
5.5.9 *N*-Metil-ekzo-8-(4-klorofenil)-10-oksabisiklo[2.2.1]heptan-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 13, C₁₅H₁₄ClNO₃)



Bileşik **13**, 4-kloro-1-iyodobenzen ve Bileşik **3**'ün sayfa 77'de açıklanan reaksiyon koşullarında hidroarilasyona uğratılmasıyla sentezlendi. Reaksiyon süresi 24 saat olarak tespit edildi. Ham ürün *n*-hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 174-175 °C, R_f = 0.53 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 82.

5.5.9.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

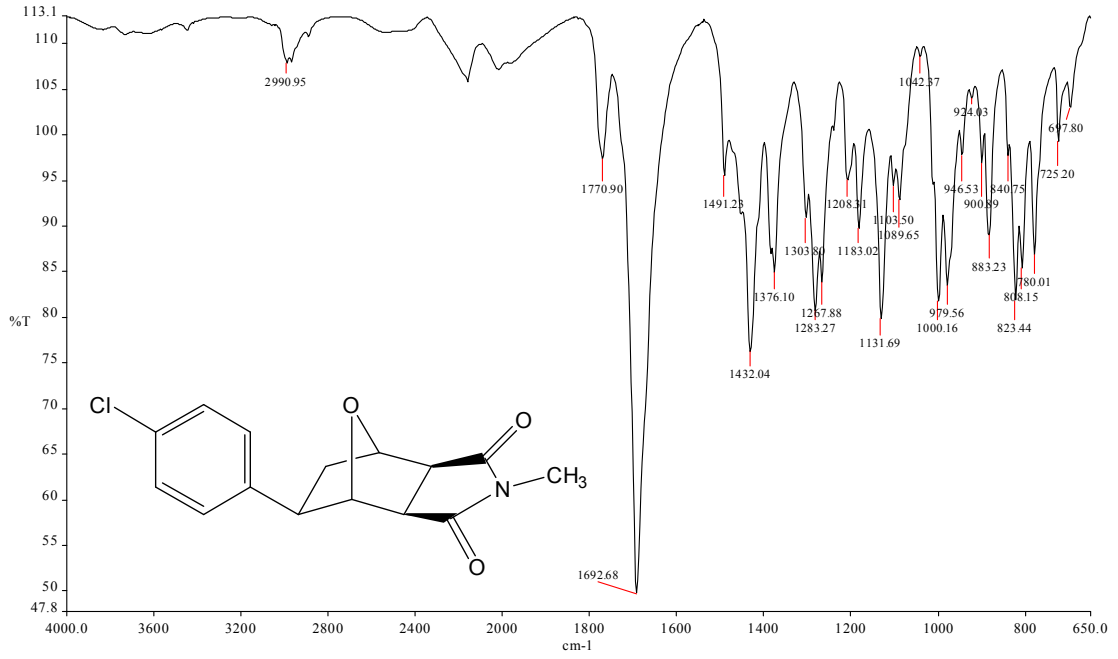


FTIR (ATR): ν = 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2991 (alifatik, C-H gerilimi), 1770 ve 1692 (C=O gerilimleri), 1491, 1432 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1283 ve 1267 (C-O gerilimleri), 1131 (C-N salınımı), 779 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

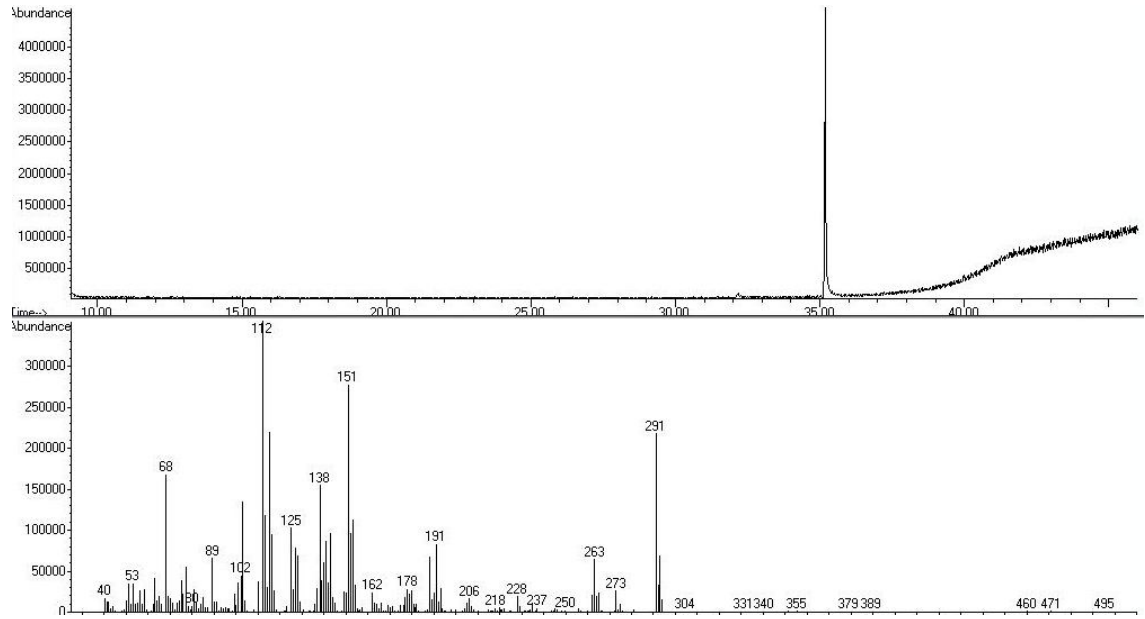
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.82 (dt, *J* = 4.88; 12.68 Hz, 1H, H_{9x}), 2.16 (dd, *J* = 8.78; 12.68 Hz, 1H, H_{9n}), 2.90 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.92 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H₂), 2.94 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H, H_{8n}), 2.96 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H₆), 4.68 (s, 1H, H₇), 4.94 (d, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₁), 7.10 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₁ ve H₁₅), 7.18 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₄) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.32 (*N*-CH₃), 40.35 (C₉), 46.99 (C₈), 49.95 (C₂), 50.30 (C₆), 79.22 (C₁), 84.80 (C₇), 128.70 (C₁₁ ve C₁₅), 129.01 (C₁₂ ve C₁₄), 132.91 (C₁₀), 142.80 (C₁₃), 176.78 (C₃), 177.06 (C₅) ppm.

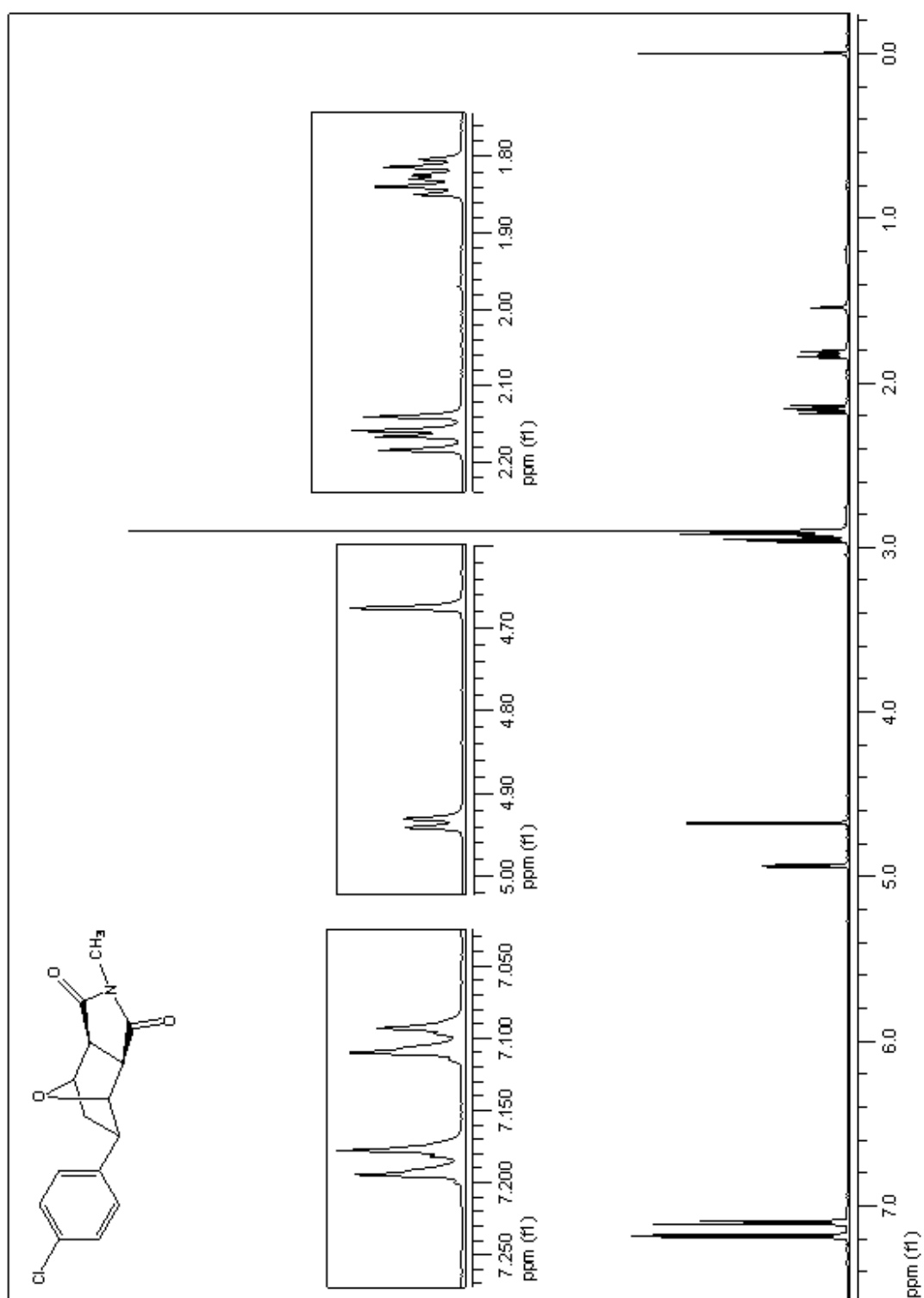
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 291 (M^+), 191 ($C_{11}H_8ClO$), 151 ($C_7H_5NO_3$), 112 ($C_5H_6NO_2$), 68 (furan).



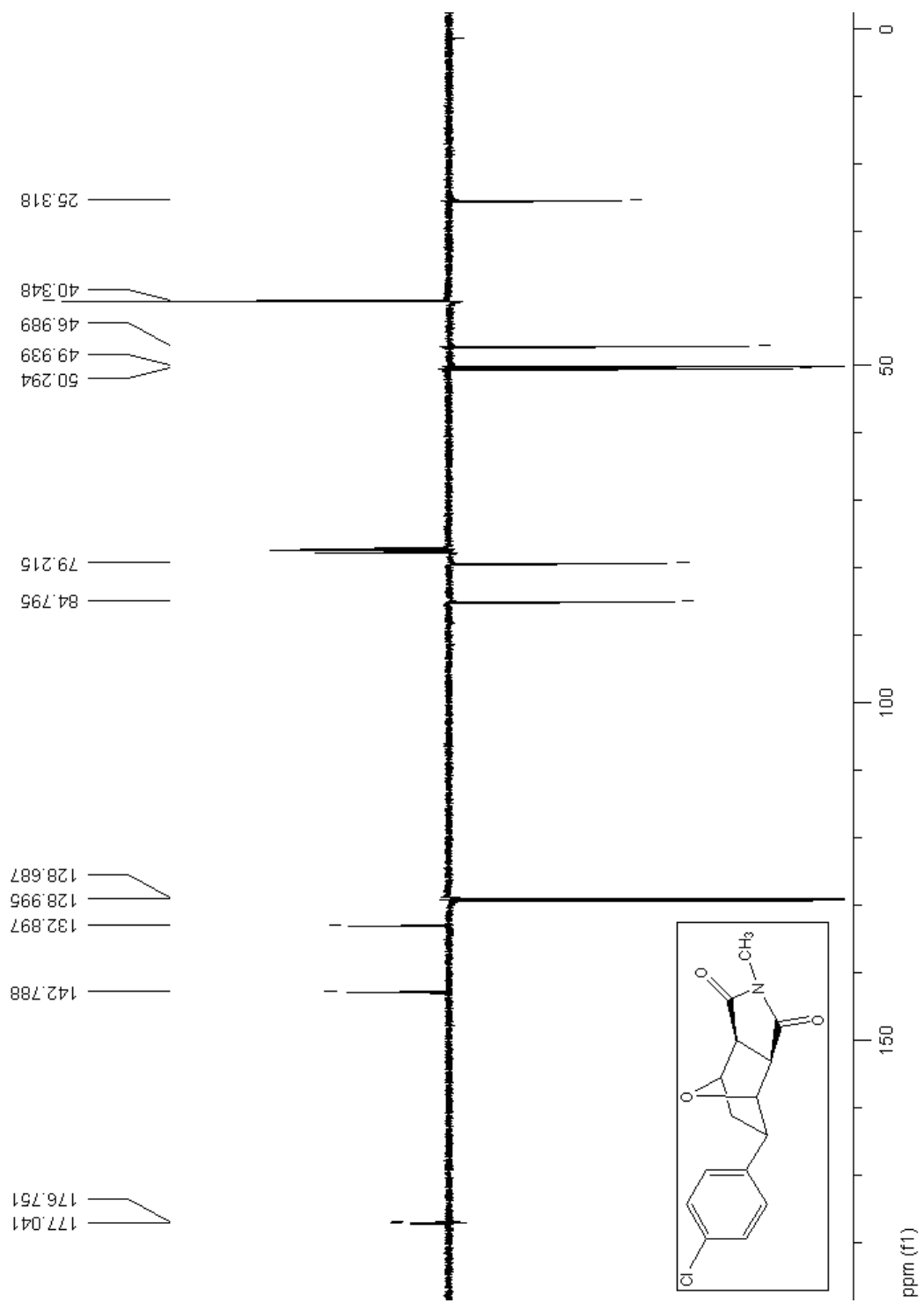
Şekil 5.38 Bileşik 13'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.39 Bileşik 13'ün GC-MS Spektrumu

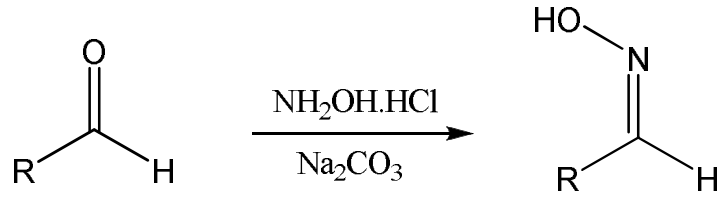


Şekil 5.40 Bileşik **13**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



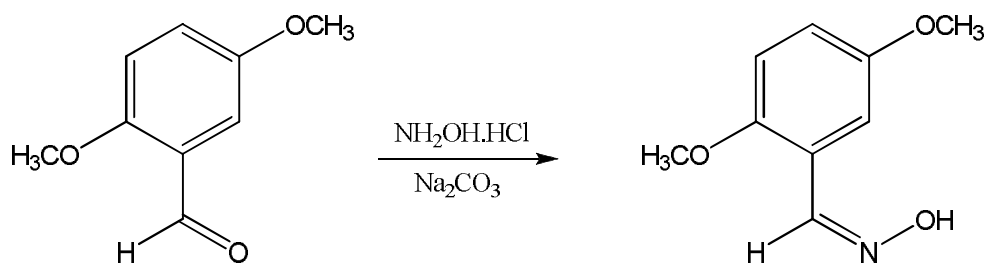
Şekil 5.41 Bileşik **13**'ün ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

5.6 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonlarında Kullanılan Aldoksimlerin Genel Sentez Yöntemi



Etanol (1.5 mL) içerisinde çözünen aldehit (4 mmol) üzerine, oda sıcaklığında karıştırarak sırasıyla hidroksilamin hidroklorür (6 mmol)'ün sulu (0.5 mL) çözeltisi ve sodyum karbonat (2 mmol)'in sulu çözeltisi (1.5 mL) damla damla ilave edildi. Katma işleminin hemen ardından oluşan çökelti süzüldü ve soğuk suyla yıkandı. Katı maddenin sıcak sudan kristallendirilmesiyle saf aldoksim elde edildi.

**5.6.1 2,5-Dimetoksibenzaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri,
(Bileşik 14, C₉H₁₁NO₃)**



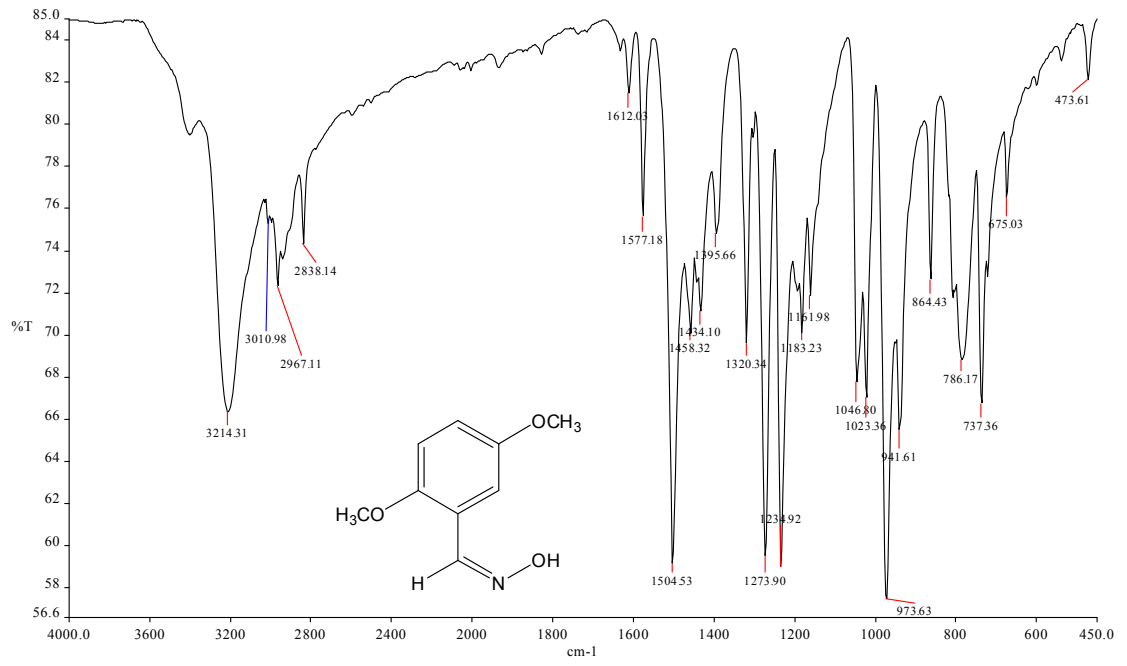
14

2,5-Dimetoksibenzaldehit'in genel sentez yönteminde (sayfa 124) belirtilen koşullar altında reaksiyona girmesi sonucu 2,5-dimetoksibenzaldoksim (Bileşik 14) elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 103-105 °C (103-104 °C [76]), $R_f = 0.29$ (5:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 77.

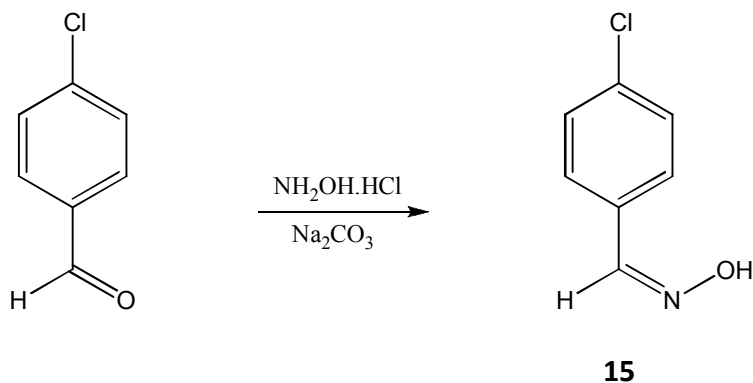
FTIR (ATR): $\nu = 3197$ (OH gerilimi), 3019 (aromatik, =C-H gerilimi), 2968 ve 2839 (alifatik, C-H gerilimi), 1577 (C=N gerilimi), 1504 (aromatik, C=C gerilimi), 1458 ve 1434 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1273 ve 1234 (C-O gerilimleri), 1161 (C-N salınımı), 786 ve 737 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.80$ (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (dd, $J = 3.1; 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.26 (brs, 1H, OH), 8.48 (s, 1H, =CH) ppm (Illescas ve Martin [76]).



Şekil 5.42 Bileşik **14**'ün FTIR Spektrumu (ATR)

5.6.2 4-Klorobenzaldoksim Bileşiminin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 15, C₇H₆ClNO)

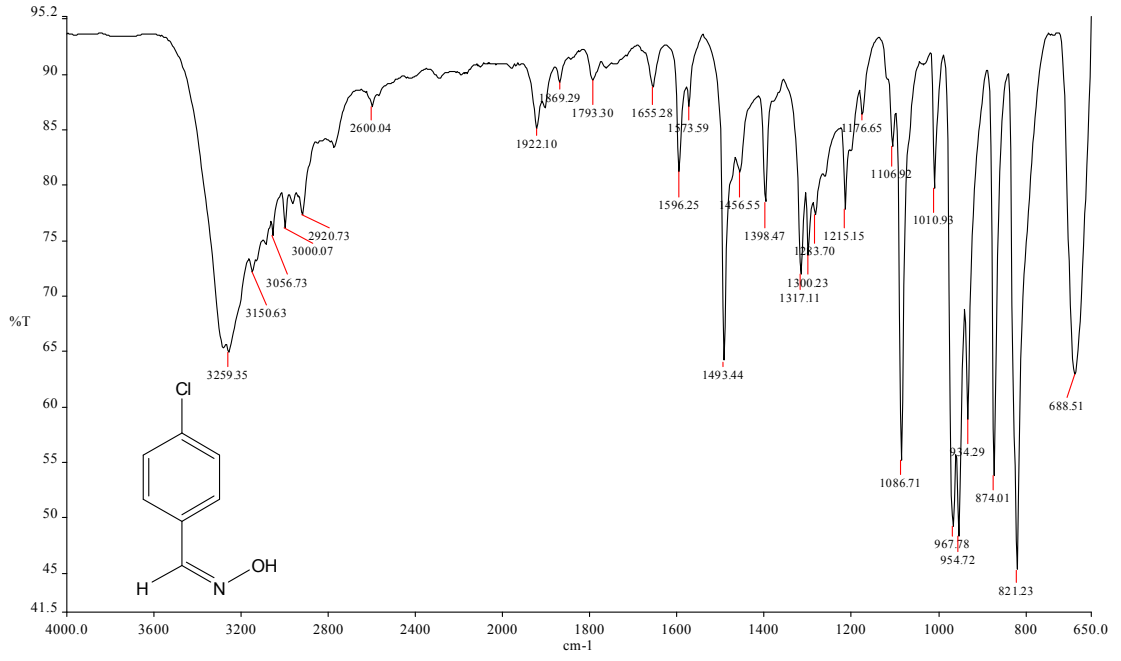


4-Klorobenzaldoksim (Bileşik **15**), 4-klorobenzaldehit'in sayfa 124'de açıklanan genel sentez yöntemiyle reaksiyona uğratılması sonucu elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 109-110 °C (109 °C [77]), $R_f = 0.38$ (4:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 71.

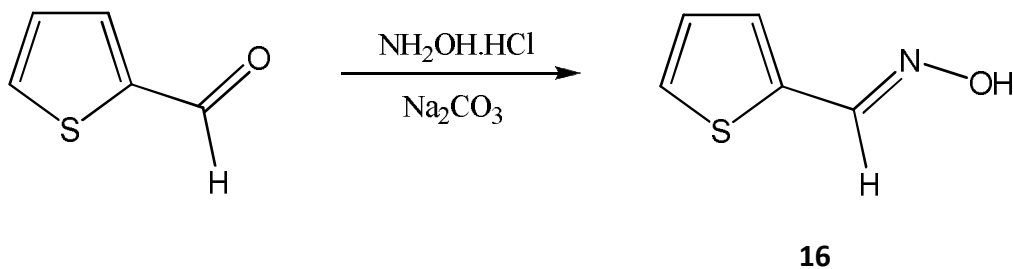
FTIR (ATR): $\nu = 3259$ (OH gerilimi), 3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 1596 (C=N gerilimi), 1493 (aromatik, C=C gerilimi), 1176 (C-N salınımı), 874 ve 821 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34\text{-}7.37$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.50-7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.60-7.82 (m, 1H, OH), 8.10 (s, 1H) ppm (Di Nunno vd. [78]).



Şekil 5.43 Bileşik 15'in FTIR Spektrumu (ATR)

**5.6.3 Tiyofen-2-karbaldoksim Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri,
(Bileşik 16, C₅H₅NOS)**

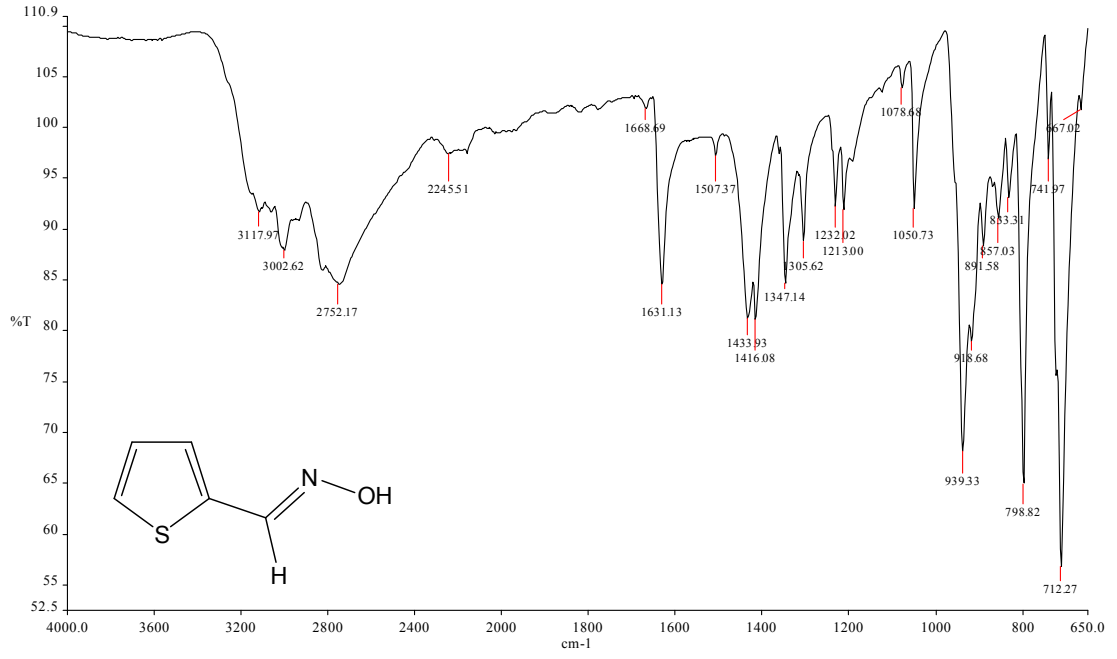


Sayfa 124’de açıklanan genel yöntem kullanılarak, tien-2-karbaldelit’in hidroksilamin hidroklorürle katılma reaksiyonu sonucu Bileşik **16** sentezlendi.

Beyaz renkli kristaller, en.133-136°C (130-133°C [79]), R_f = 0.31 (3:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 70.

FTIR (ATR): ν = 3117 (OH gerilimi), 1631 (C=N gerilimi), 1192 (C-N salınımı), 798 ve 712 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (dd, *J* = 3.91; 5.13 Hz, 1H, H_{ar}), 7.38 (d, *J* = 3.91 Hz, 1H, H_{ar}), 7.55 (d, *J* = 5.13 Hz, 1H, H_{ar}), 7.70 (s, 1H, =CH) ppm (Longa vd. [79]).

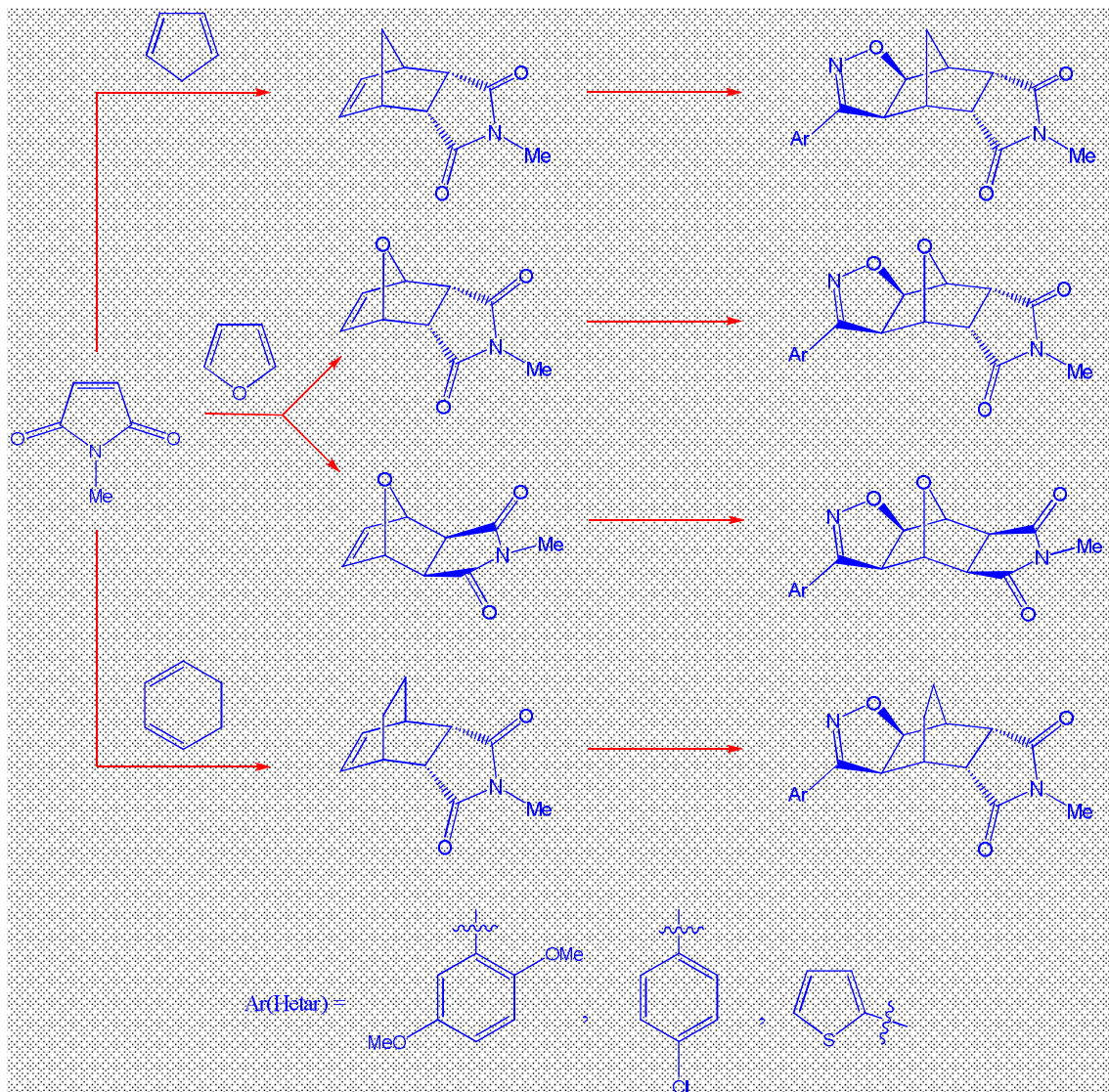


Şekil 5.44 Bileşik **16'**'nin FTIR Spektrumu (ATR)

5.7 İzoksazolin Türevi Bileşiklerin Hazırlanmasında Kullanılan Genel Yöntem

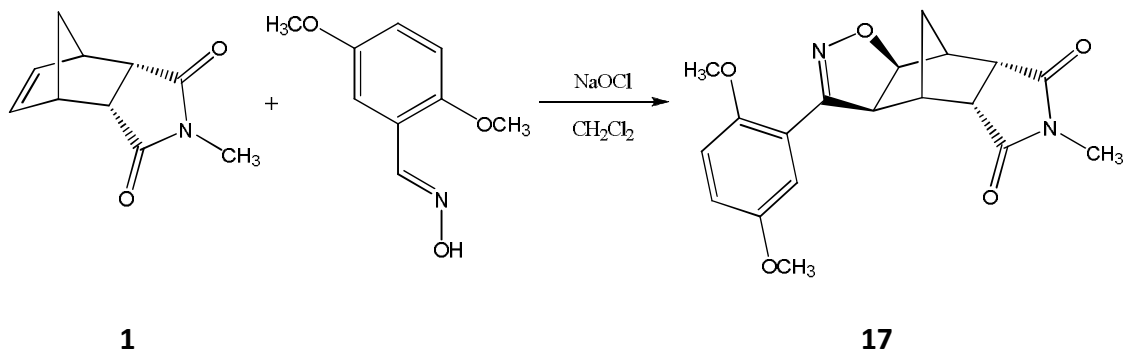
İki boyunlu bir balonda, diklorometan (2 mL) içerisinde çözünmüş alken (1 mmol) üzerine %10-13'lük NaOCl çözeltisi (3.3 mmol) eklendi ve karışım buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Bu karışıma septum kolundan damla damla diklorometanda (2-3 mL) çözünmüş aldoksim (1 mmol) ilave edildi. Elde edilen iki fazlı reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlanarak ve 8-10 saat daha karıştırmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda, balona su (10 mL) katılarak fazlar ayrıldı. Sulu faz tekrar diklorometan (3x10 mL) eklenerek ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulup, süzüldü ve ardından çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.

Ham ürün silikajel ve uygun çözücü karışımları kullanılarak, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Şekil 5.45 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu Ürünlerinin Genel Gösterimi

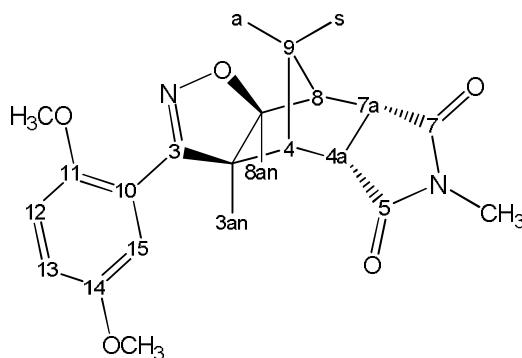
5.7.1 4,8-Metano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 17, C₁₉H₂₀N₂O₅)



Sayfa 131’de açıklanan genel yöntemde belirtildiği şekilde, Bileşik **1**’in 2,5-dimetoksibenzaldoksim ile reaksiyonundan Bileşik **17** elde edildi. TLC kontrolleri sonucunda, reaksiyon süresi 10 saat olarak tespit edildi. Ham ürün, 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 217-220 °C, *R_f* = 0.29 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 55.

5.7.1.1 Bileşik 17’nin Spektroskopik Analiz Verileri



FTIR (ATR): ν = 2984, 2963 ve 2942 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1693 (C=O gerilimleri), 1568 (C=N gerilimi), 1495, 1450, 1421 ve 1378 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1270 ve 1217 (C-O gerilimi), 1132 (C-N salınımı), 813 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

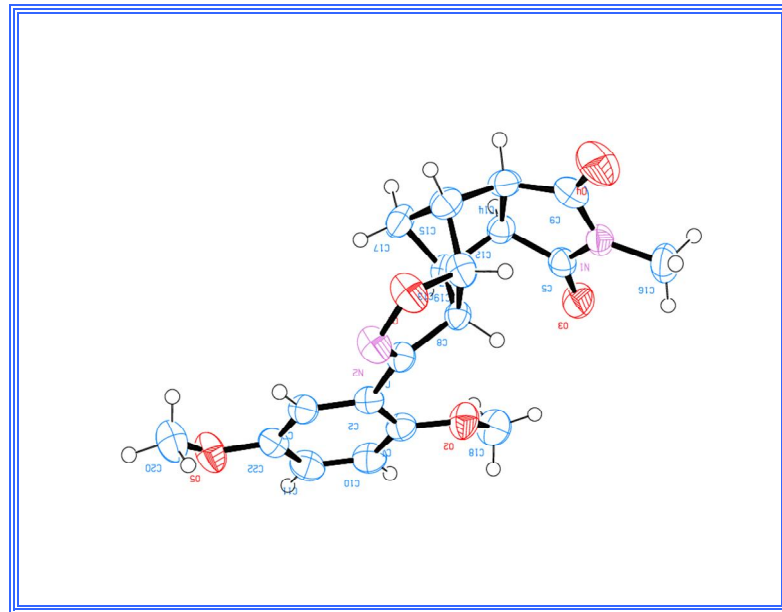
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (d, *J* = 10.74 Hz, 1H, H_{9s}), 1.72 (d, *J* = 10.74 Hz, 1H, H_{9a}), 2.76 (brs, 1H, H₄), 2.94 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.03 (brs, 1H, H₈), 3.08-3.10 (m, 2H, H_{4a} ve

H_{7a}), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.80 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{3an}), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.47 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{8an}), 6.81 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₃), 6.87 (dd, *J* = 2.93; 8.78 Hz, 1H, H₁₂), 7.30 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H, H₁₅) ppm.

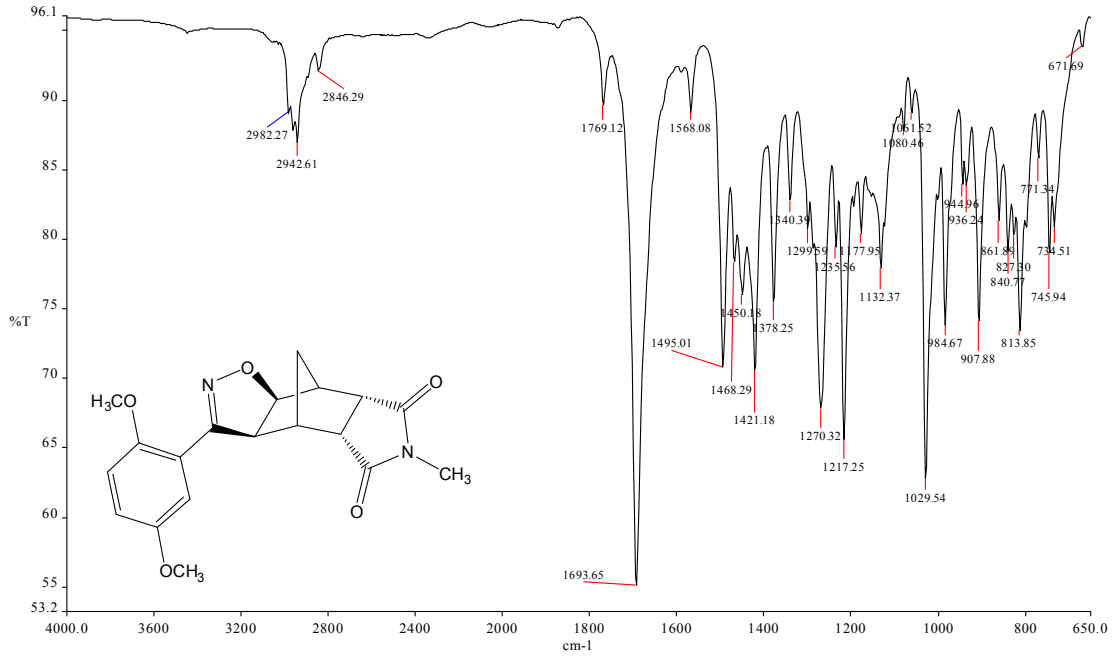
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ = 23.59 (*N*-CH₃), 34.78 (C₉), 41.21 (C₄), 43.80 (C₈), 44.55 (C_{4a}), 46.00 (C_{7a}), 53.23 (C_{3a}), 53.69 (-OCH₃), 54.78 (-OCH₃), 81.87 (C_{8a}), 111.99 (C₁₅), 112.22 (C₁₂), 116.09 (C₁₀), 117.32 (C₁₃), 150.60 (C₁₁), 152.44 (C₁₄), 154.76 (C₃), 175.36 (C₇), 175.68 (C₅) ppm.

LC-MS (ESI): *m/z* = 337 (M-H₂O-H).

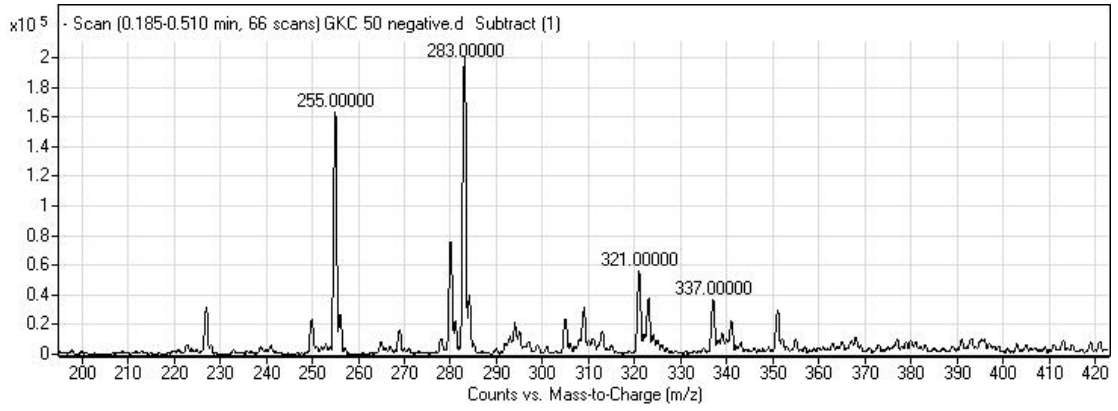
X-Ray Verileri: C₁₉H₂₀N₂O₅ molekölü isoksazolin (C8-C9-C11-N2-O3) halkasıyla norbornan yapısının(C1-C2-C6-C7-C8-C9-C10) ve imid grubunun(C2-C3-C5-C6-N1) kaynaşmasından oluşmuştur. Beş üyeli isoksazolin halkasının konformasyonu zarf şeklindedir ve norbornane kısmı ile birleşmesi ekzo yapısındadır. İsoksazolin halkasında atomları halka düzleminden O3 ve C9 en büyük sapmaya sahip olup sırasıyla; 0.020(1) Å -0.020(2) Å dir. Yapıdaki bir diğer dimetoksifenil grubu hemen hemen düzlemseldir ve bu gruptaki halka düzleminden maksimum sapma miktarı 0.018(1) Å dir. İsoksazolin halkasındaki bağ uzunları ve bağ açıları kaynaklardaki benzer yapılarla uyum içindedir [80], [81].



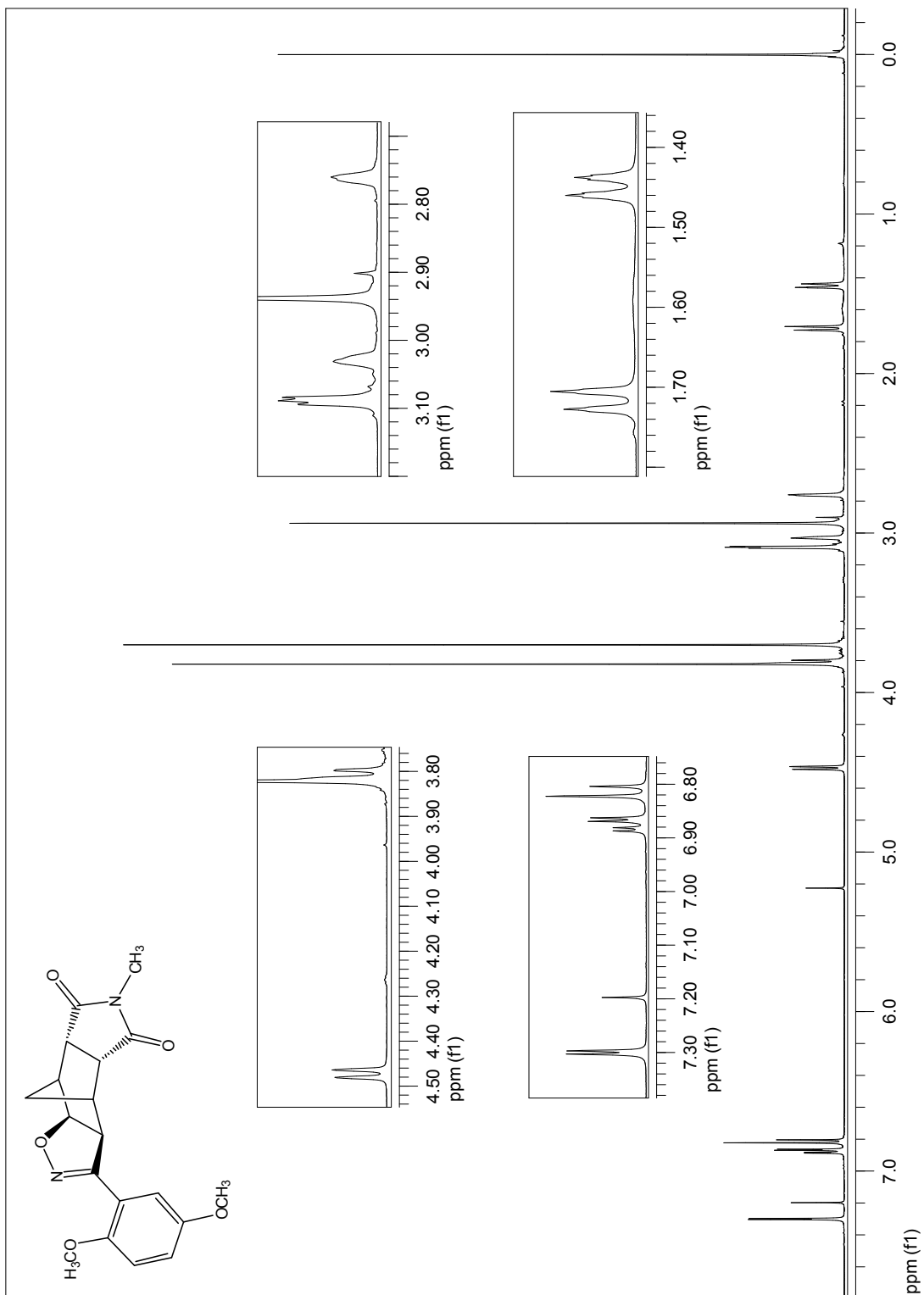
Şekil 5.46 Bileşik 17'nin X-Ray Analizi



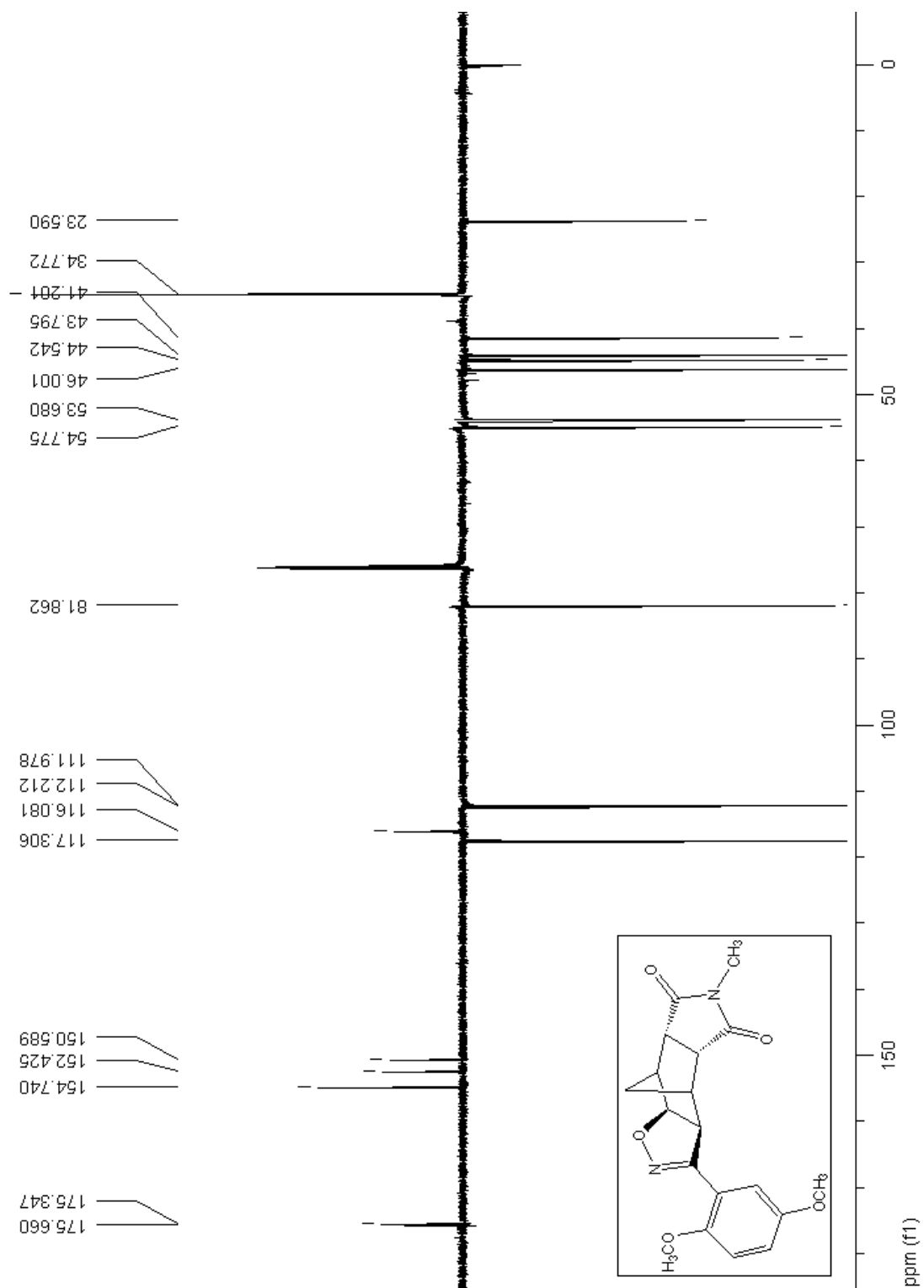
Şekil 5.47 Bileşik **17**'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.48 Bileşik **17**'nin LC-MS Spektrumu

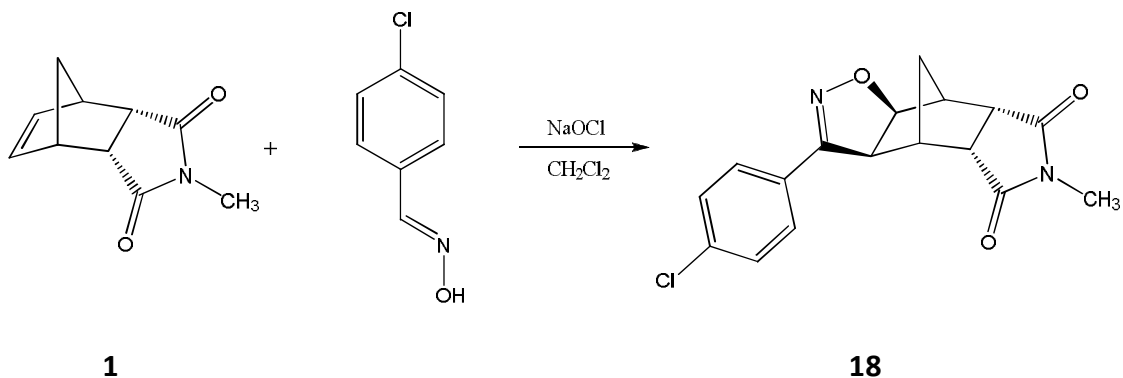


Şekil 5.49 Bileşik 17'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.50 Bileşik 17'nin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

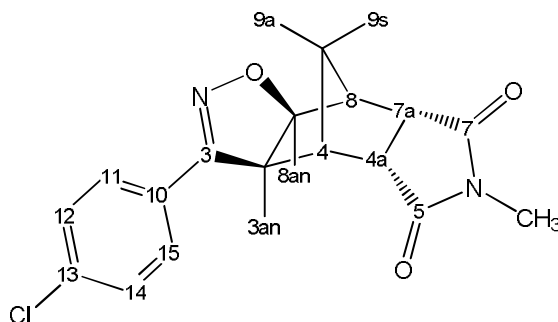
5.7.2 4,8-Metano-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 18, C₁₇H₁₅ClN₂O₃)



Bileşik **18**, 4-klorobenzaldoksım ile Bileşik **1**'in koşulları genel yöntemde açıklanan, [3+2] siklokatalıma reaksiyonu sonucunda elde edildi. Yapılan TLC çalışmalarıyla en uygun çözücü karışımı 3:1 *n*-hekzan/etil asetat olarak saptandı ve ürün reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden kolon kromatografisi ile ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 251-252 °C, R_f = 0.11 (3:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 63.

5.7.2.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri



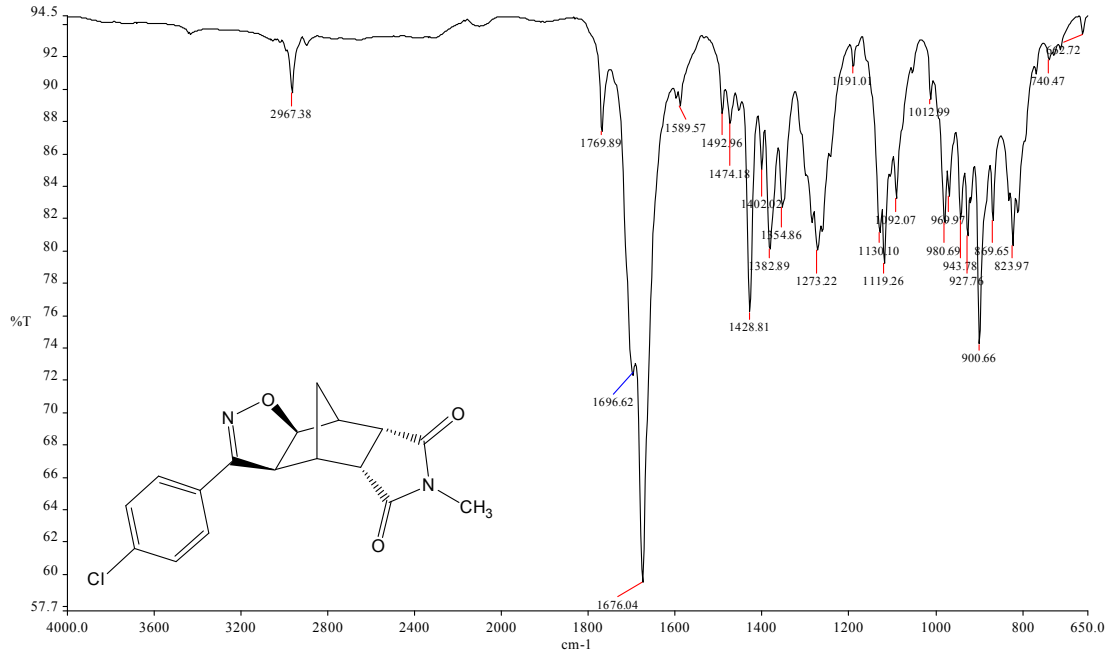
FTIR (ATR): ν = 3053 (aromatik, =C-H gerilimi), 2967 (alifatik, C-H gerilimi), 1770, 1698 ve 1676 (C=O gerilimleri), 1589 (C=N gerilimi), 1493, 1474, 1428 ve 1383 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1273 (C-O gerilimi), 1119 (C-N salınımı), 823 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (d, *J* = 11.71 Hz, 1H, H_{9s}), 1.75 (d, *J* = 11.71 Hz, 1H, H_{9a}), 2.91 (brd, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₄), 2.95 (s, 3H, N-CH₃), 3.10 (brd, *J* = 4.88 Hz, 1H, H₈),

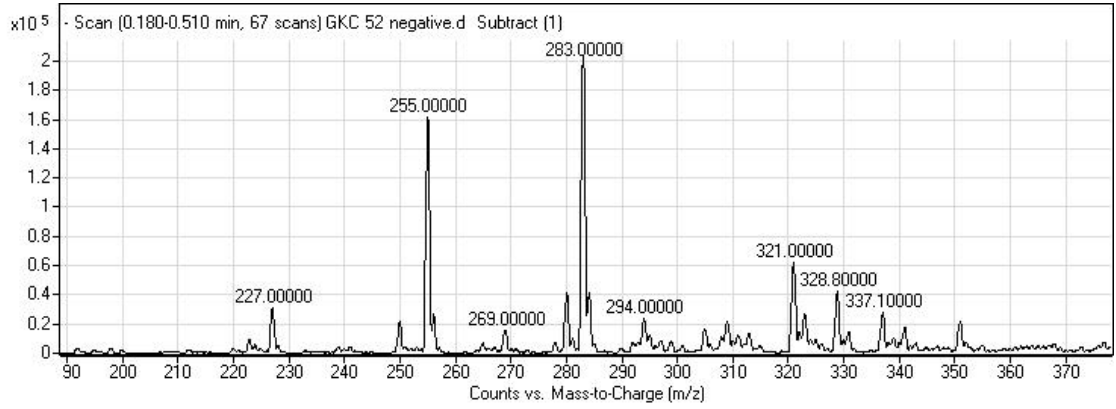
3.12-3.19 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.41 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, H_{3an}), 4.54 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, H_{8an}), 7.31 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, H₁₁ ve H₁₅), 7.53 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₄) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.95 (N-CH₃), 36.24 (C₉), 42.03 (C₄), 44.68 (C₈), 45.73 (C_{4a}), 47.14 (C_{7a}), 52.71 (C_{3a}), 83.67 (C_{8a}), 126.82 (C₁₀), 128.28 (C₁₁ ve C₁₅), 129.49 (C₁₂ ve C₁₄), 136.60 (C₁₃), 155.54 (C₃), 176.21 (C₇), 177.10 (C₅) ppm.

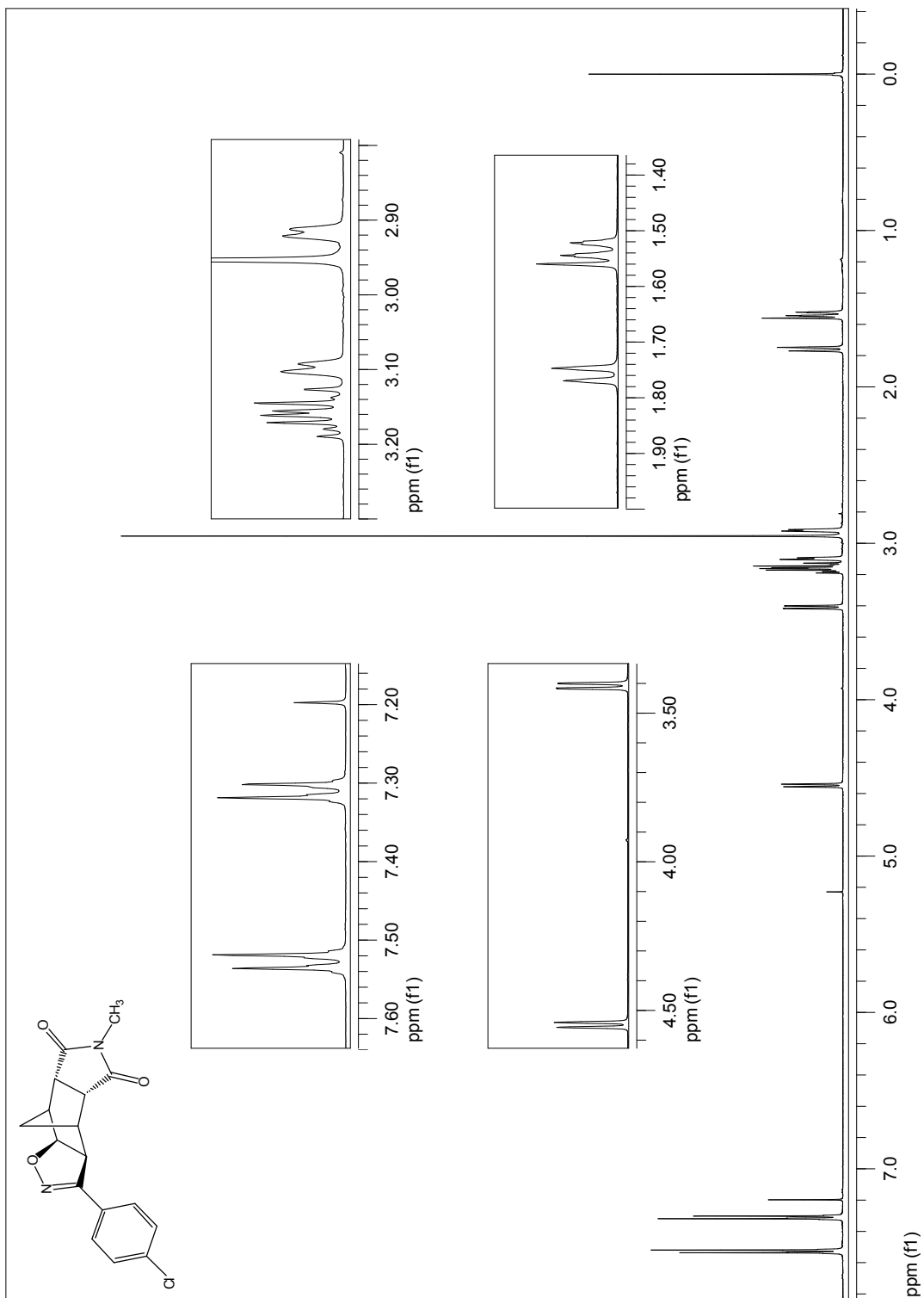
LC-MS (ESI): m/z = 351 (M+Na-2H), 331 (M+1), 295 (M-Cl), 311 (M-H₂O-H).



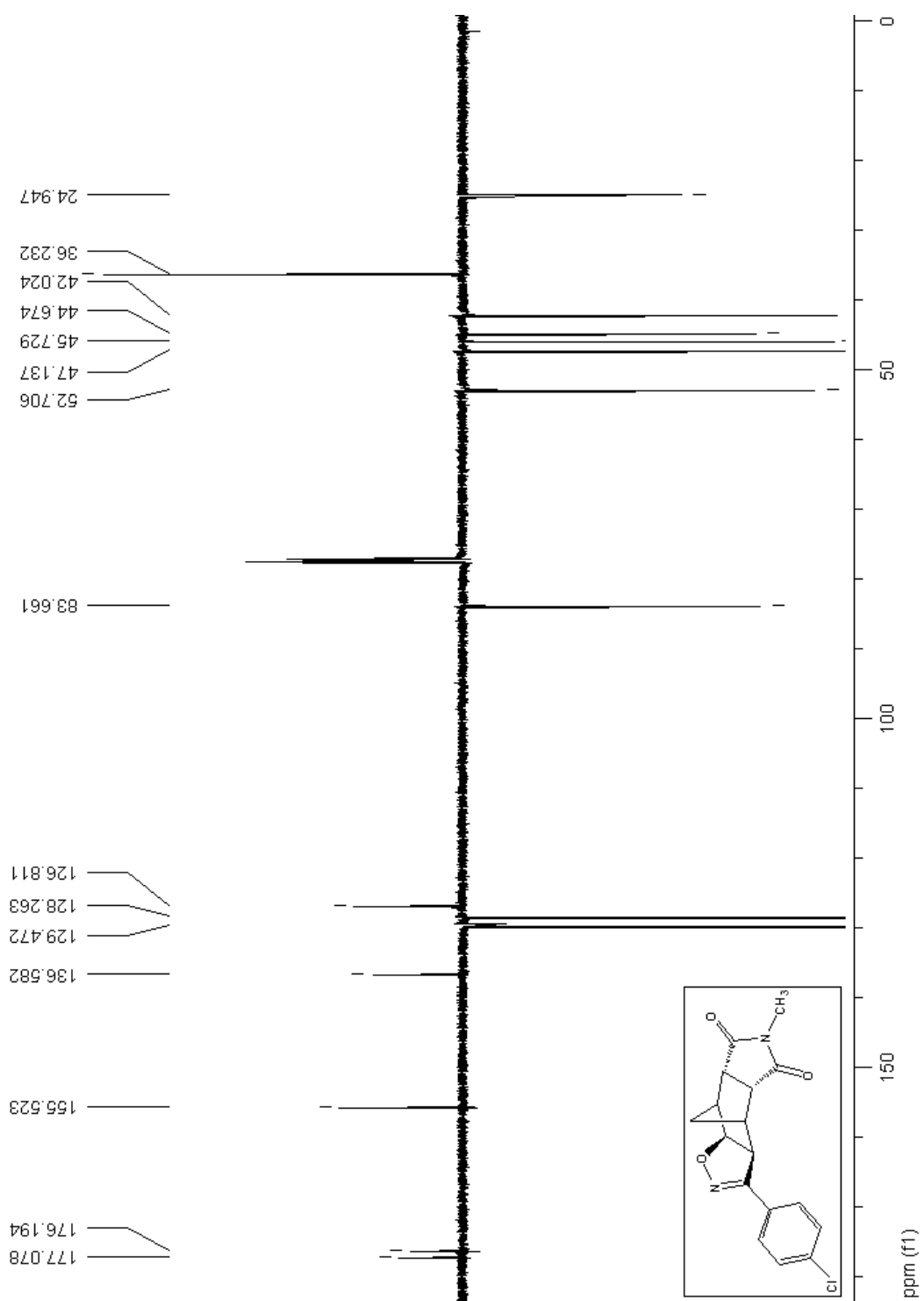
Şekil 5.51 Bileşik 18'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.52 Bileşik 18'in LC-MS Spektrumu

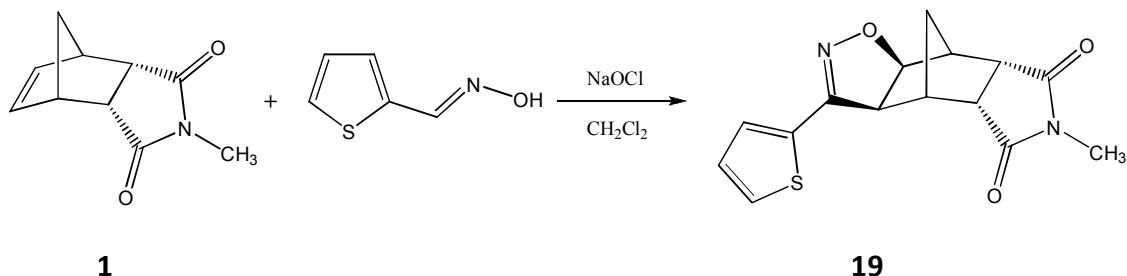


Şekil 5.53 Bileşik **18**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 5.54 Bileşik **18**'in ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

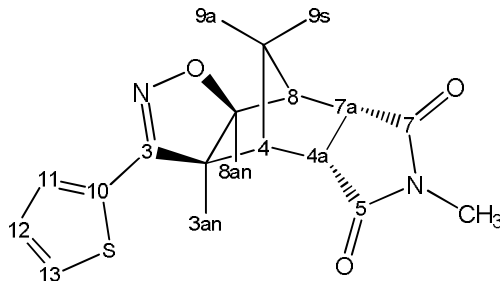
5.7.3 4,8-Metano-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 19, C₁₅H₁₄N₂O₃S)



Tiyofen-2-karbaldoksim ve Bileşik 1'den, genel yöntemde belirtilen siklokatalıma reaksiyonu koşulları altında Bileşik 19 elde edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC kontrolleri ile takip edildi ve meydana gelen ürün 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisinden saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 245-248 °C, R_f = 0.31 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 60.

5.7.3.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

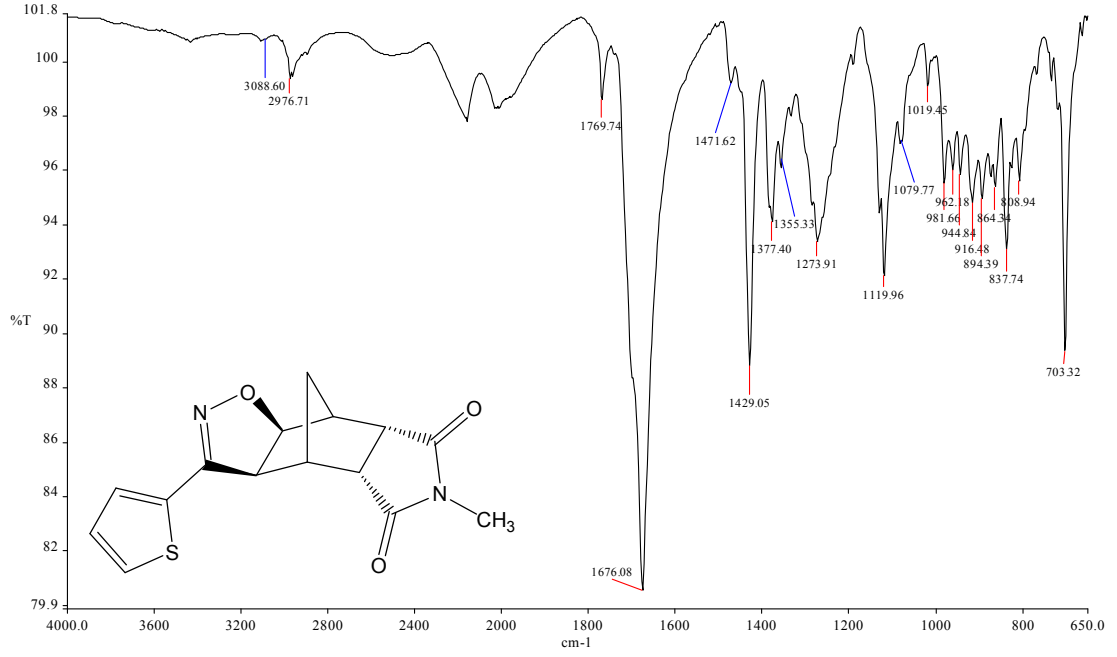


FTIR (ATR): ν = 3088 (aromatik, =C-H gerilimi), 2976 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1676 (C=O gerilimleri), 1472, 1429 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1274 (C-O gerilimi), 1120 (C-N salınımı), 837 ve 808 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

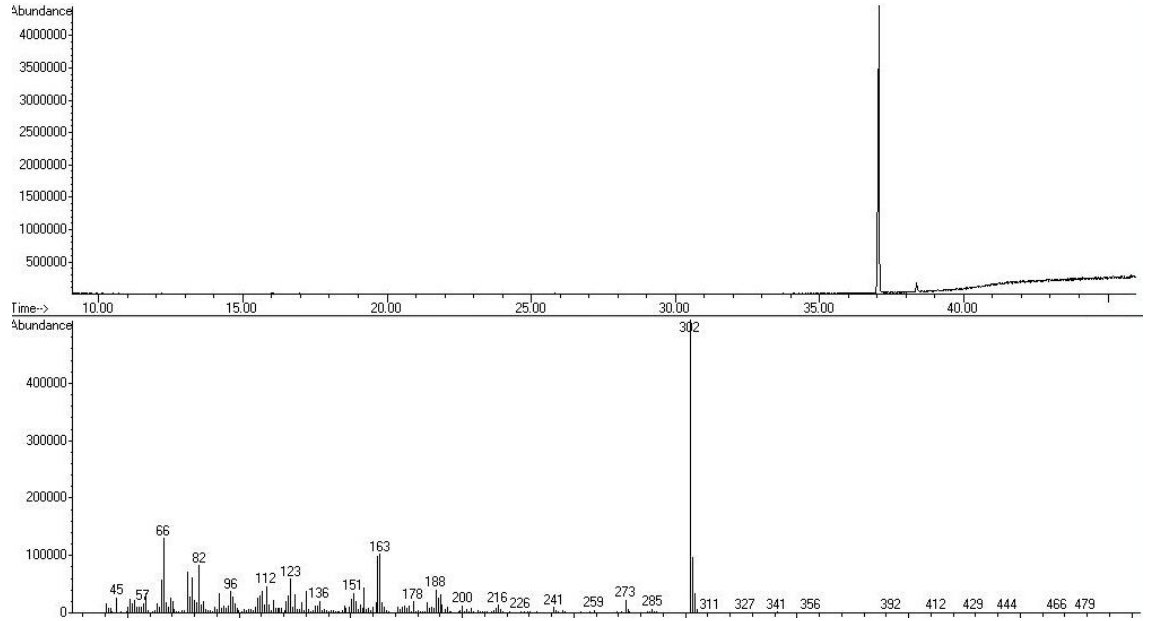
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{9s}), 1.81 (d, J = 10.74 Hz, 1H, H_{9a}), 2.94 (s, 3H, N-CH₃), 3.03 (brd, J = 4.88 Hz, 1H, H₄), 3.09 (brd, J = 4.88 Hz, 1H, H₈), 3.12-3.19 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.41 (d, J = 6.83 Hz, 1H, H_{3an}), 4.53 (d, J = 6.83 Hz, 1H, H_{8an}), 6.99 (dd, J = 4.21; 5.67 Hz, 1H, H₁₂), 7.18 (dd, J = 0.98; 3.90 Hz, 1H, H₁₁), 7.32 (dd, J = 0.98; 3.90 Hz, 1H, H₁₃) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.92 ($N\text{-CH}_3$), 36.32 (C_9), 42.40 (C_4), 44.62 (C_8), 45.64 (C_{4a}), 47.08 (C_{7a}), 53.95 (C_{3a}), 83.62 (C_{8a}), 127.71 (C_{10}), 128.77 (C_{12}), 128.86 (C_{11}), 130.92 (C_{13}), 152.42 (C_3), 176.22 (C_7), 176.98 (C_5) ppm.

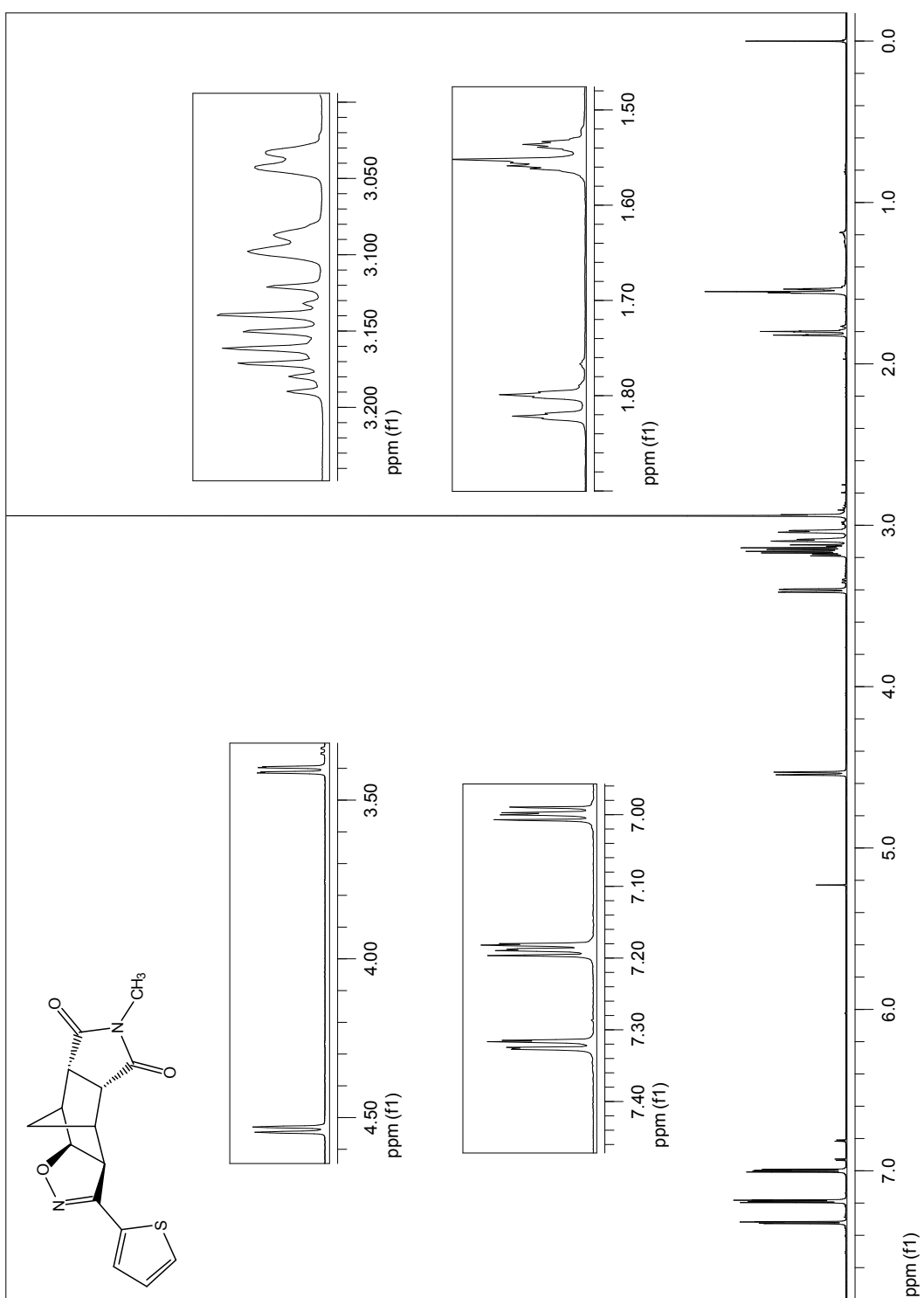
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 302 (M^+), 163 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2$), 66 (SP).



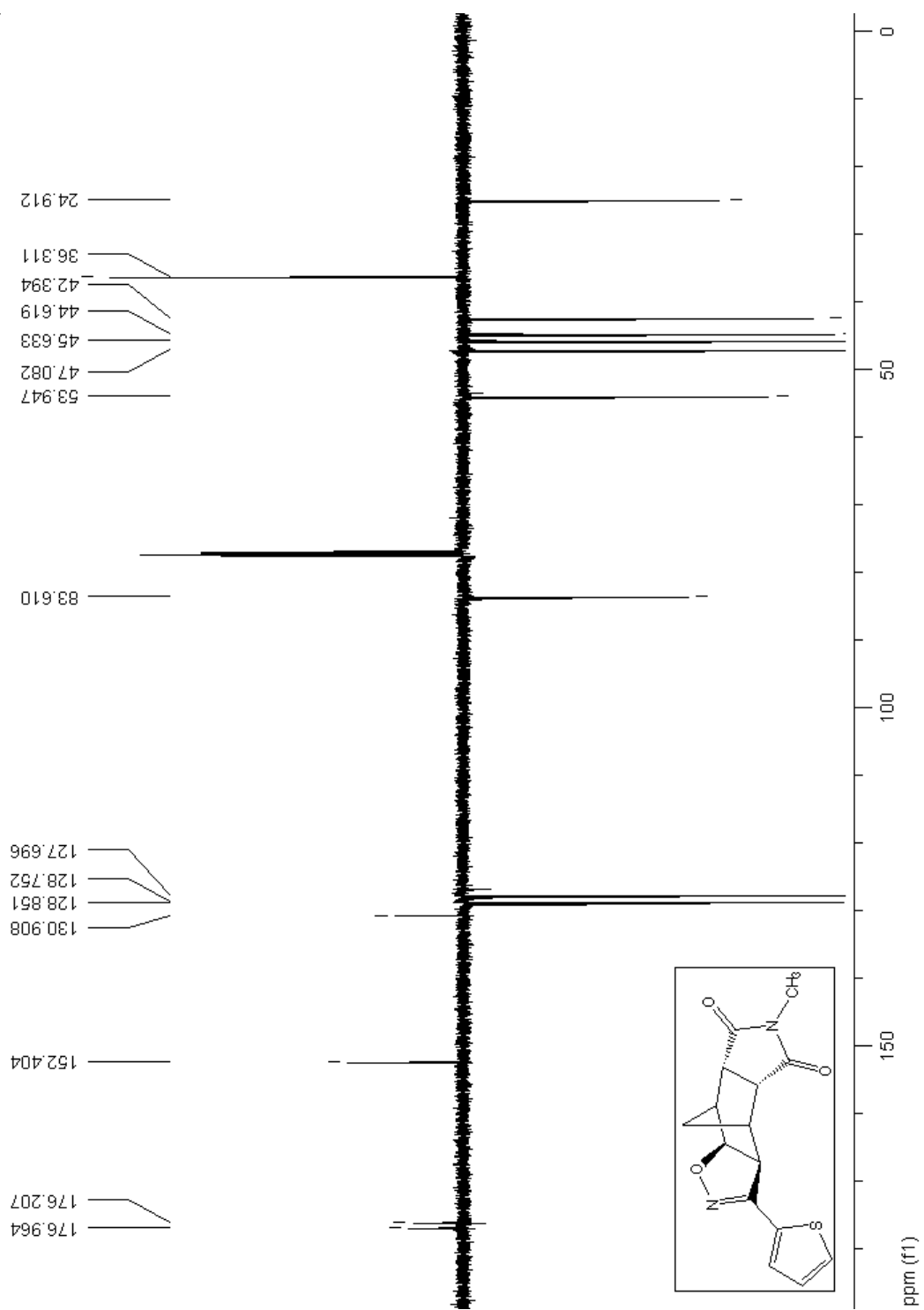
Şekil 5.55 Bileşik 19'un FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.56 Bileşik 19'un GC-MS Spektrumu

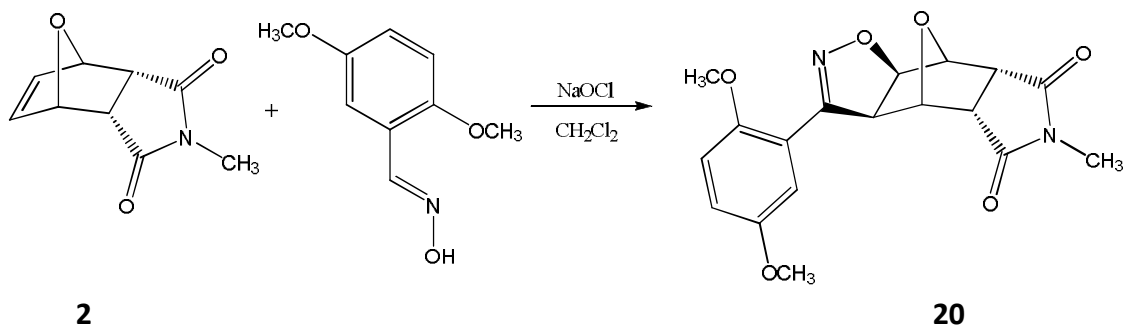


Şekil 5.57 Bileşik **19'**ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.58 Bileşik **19**'ün ¹³C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

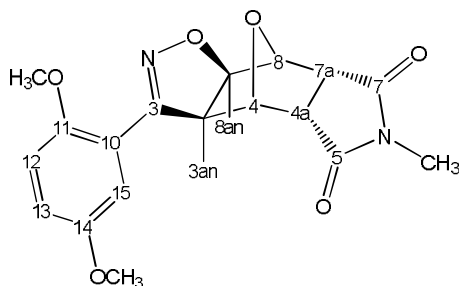
5.7.4 4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektrel Verileri, (Bileşik 20, C₁₈H₁₈N₂O₆)



Sayfa 131’de açıklanan genel sentez yöntemi Bileşik 2’ye uygulanarak 2,5-dimetoksibenzaldoksım ile siklokatılma reaksiyonu gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen Bileşik **20**, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolon kromatografisi için uygun çözücü karışımı yapılan TLC çalışmaları sonucu 2:1 *n*-hekzan/etil asetat olarak belirlendi.

Beyaz renkli kristaller, en. 221-222 °C, R_f = 0.2 (2:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 60.

5.7.4.1 Bileşik 20’nin Spektroskopik Analiz Verileri

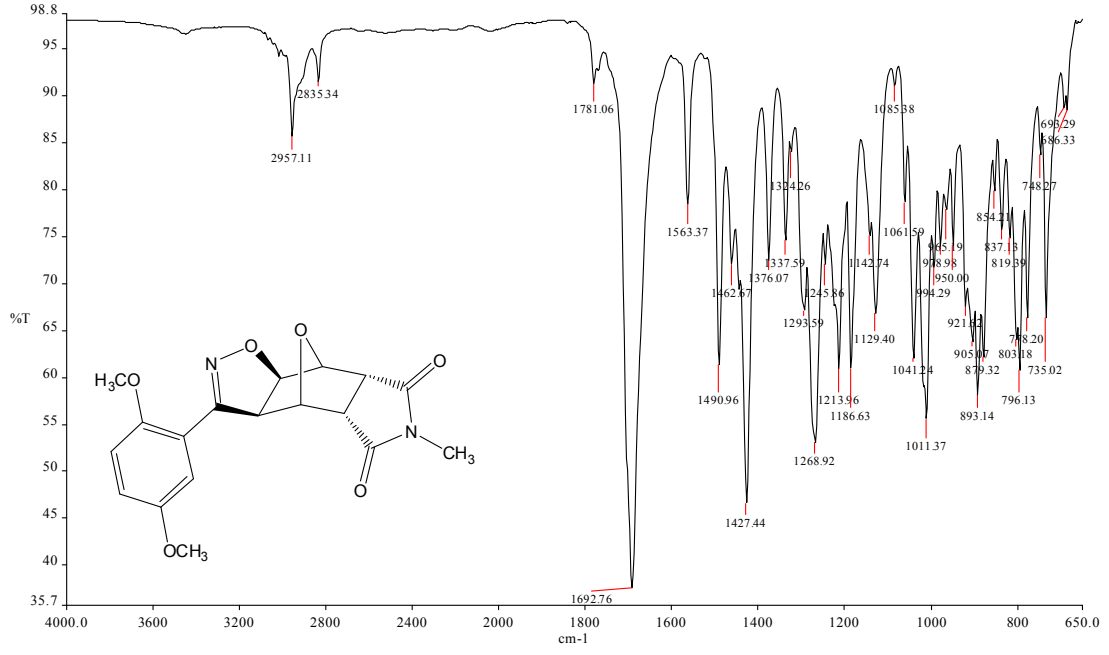


FTIR (ATR): ν = 3020 (aromatik, =C-H gerilimi), 2957 ve 2835 (alifatik, C-H gerilimleri), 1781 ve 1692 (C=O gerilimleri), 1563 (C=N gerilimi), 1491, 1427 ve 1376 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1294 ve 1268 (C-O gerilimleri), 1129 (C-N salınımı), 893 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

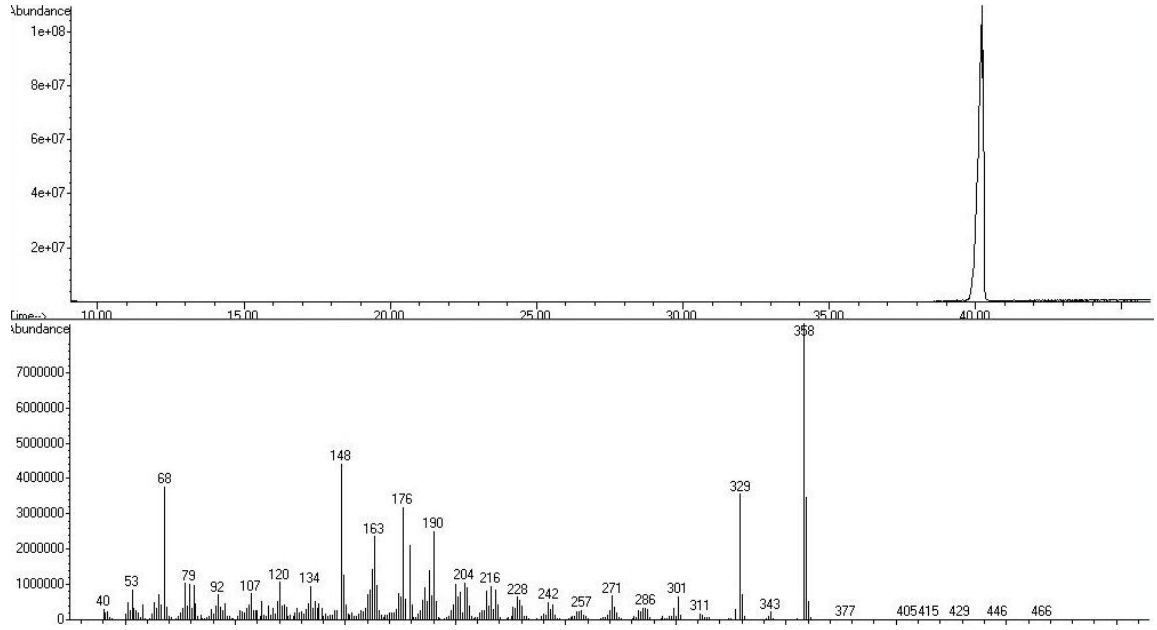
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.43-3.45 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.14 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{3an}), 4.72 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{8an}), 4.82 (brd, *J* = 3.90 Hz, 1H, H₄), 5.01 (brd, *J* = 3.90 Hz, 1H, H₈), 6.82 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₂), 6.89 (dd, *J* = 2.93; 8.78 Hz, 1H, H₁₃), 7.40 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H, H₁₅) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.24 ($N\text{-CH}_3$), 48.00 (C_{4a}), 50.11 (C_{7a}), 55.93 (C_{3a}), 56.00 (OCH_3), 57.41 (OCH_3), 80.38 (C_{8a}), 83.01 (C_4), 83.57 (C_8), 112.90 (C_{12}), 113.20 (C_{13}), 116.65 (C_{10}), 119.32 (C_{15}), 151.53 (C_{11}), 153.84 (C_{14}), 153.93 (C_3), 174.13 (C_7), 174.32 (C_5) ppm.

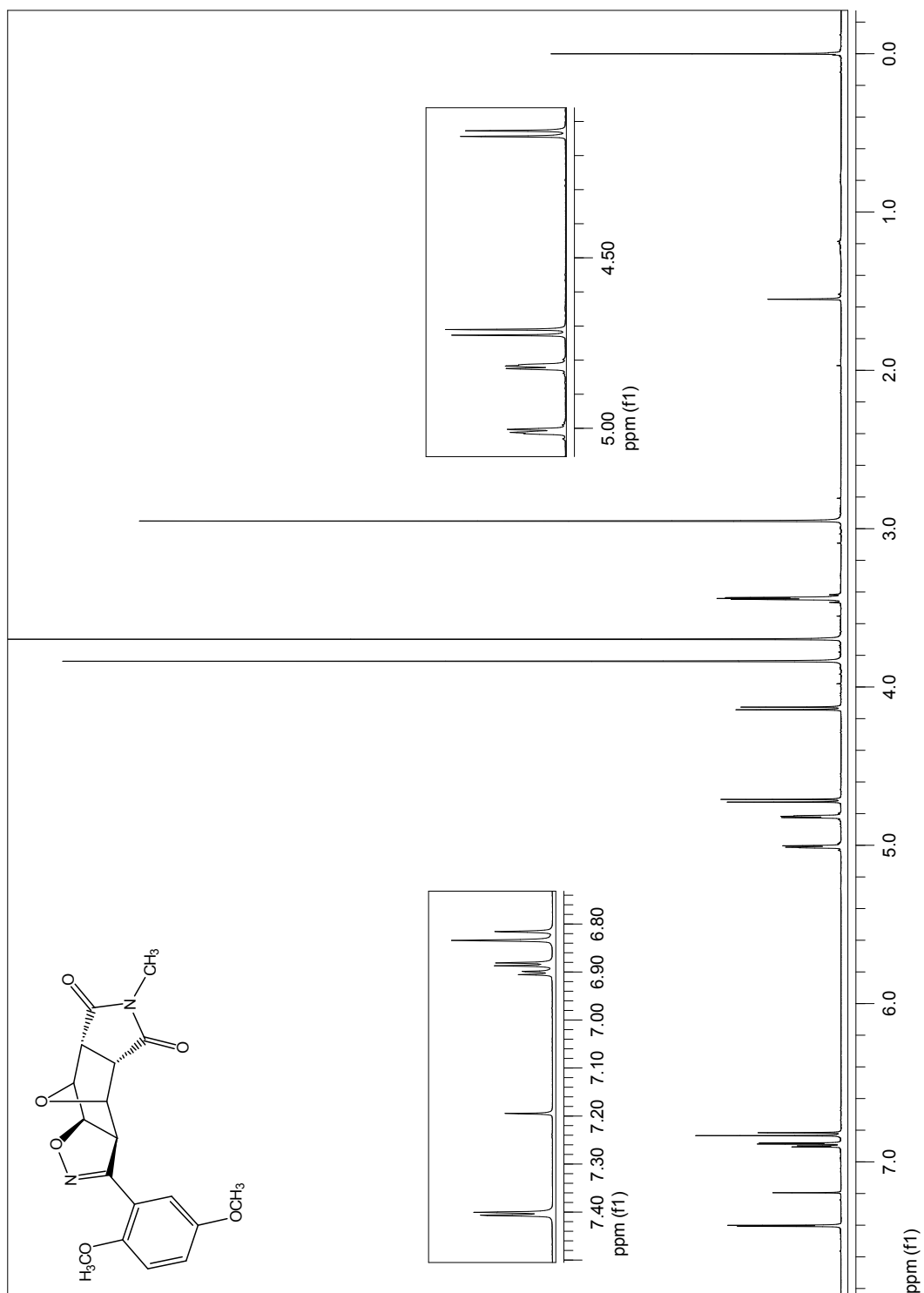
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 358 (M^+), 329 ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$), 301 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$), 190 ($\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$), 176 ($\text{C}_9\text{H}_3\text{NO}_3$), 163 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$), 148 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2$), 68 (furan).



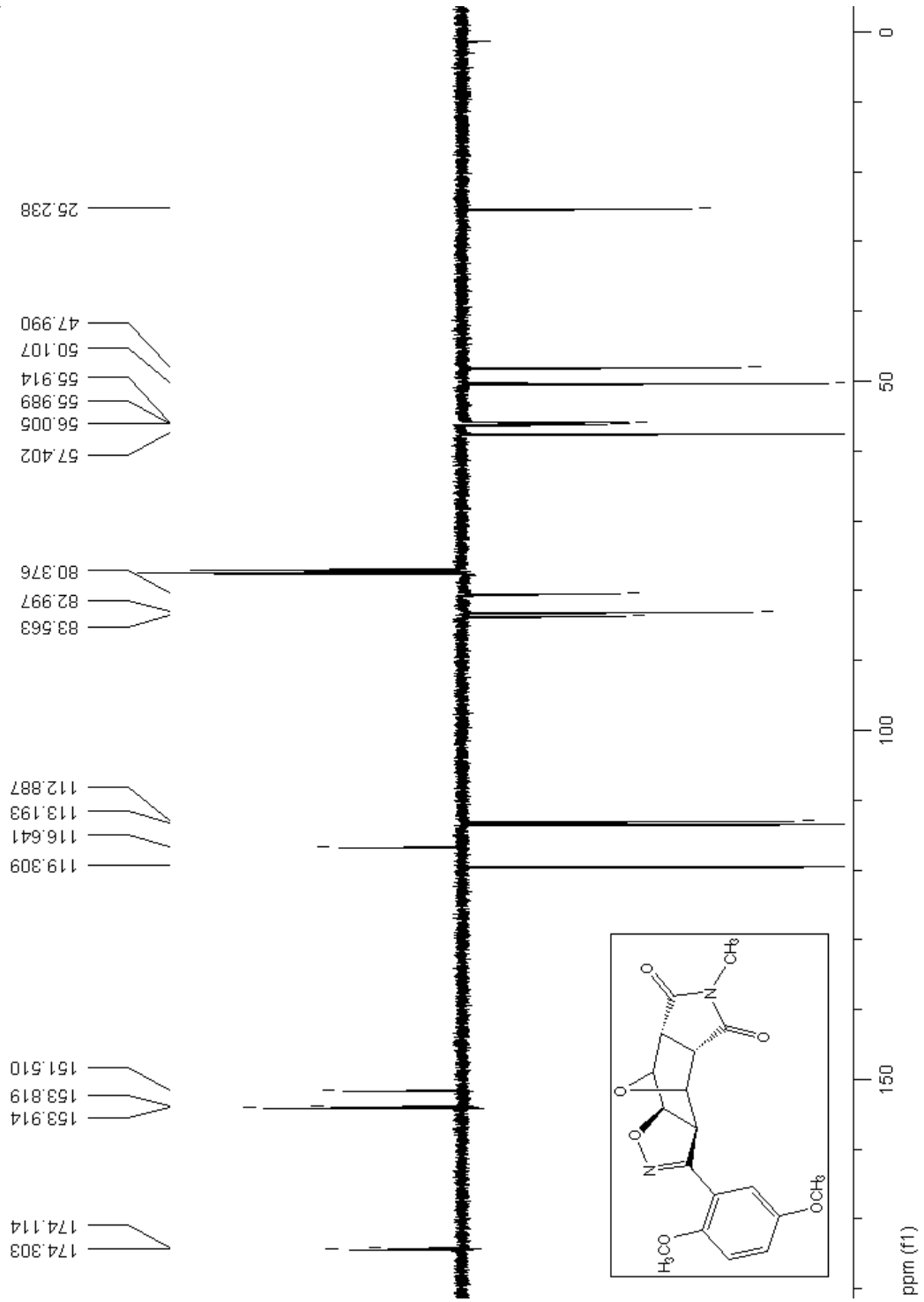
Şekil 5.59 Bileşik **20**'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.60 Bileşik **20**'nin GC-MS Spektrumu

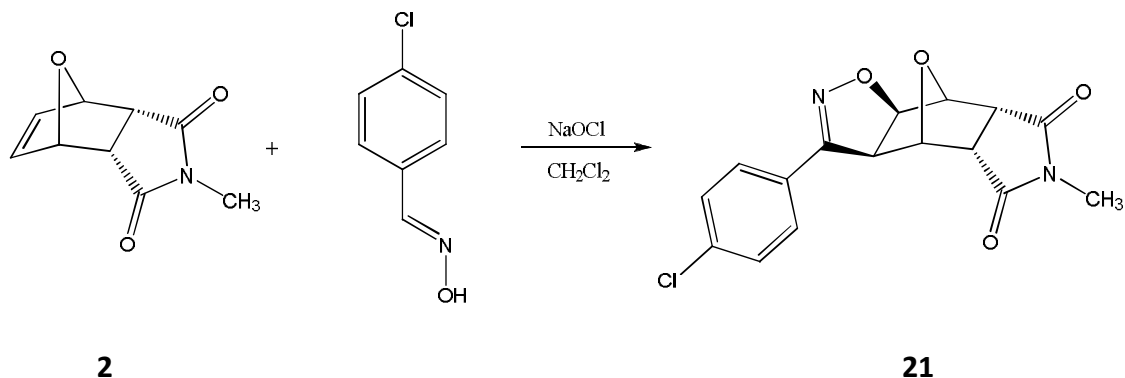


Şekil 5.61 Bileşik **20**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.62 Bileşik **20**'nin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

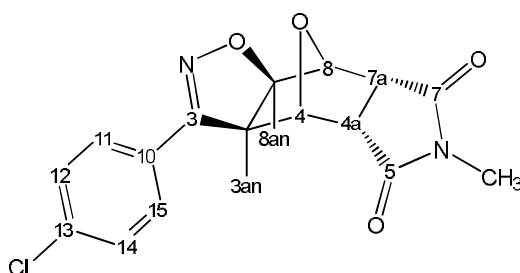
5.7.5 4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 21, C₁₆H₁₃ClN₂O₄)



Genel sentez yönteminde (sayfa 131) belirtilen koşullar altında, Bileşik **2** ve 4-klorobenzaldoksim'den Bileşik **21** elde edildi. TLC kontrolleri sonucu başlangıç maddelerinin tükenmediği gözlemlendi. 2:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak yapılan kolon kromatografisinden ürün saf olarak başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 267-269 °C, *R_f* = 0.2 (2:1 *n*-hekzan/etil asetat), % 65.

5.7.5.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri



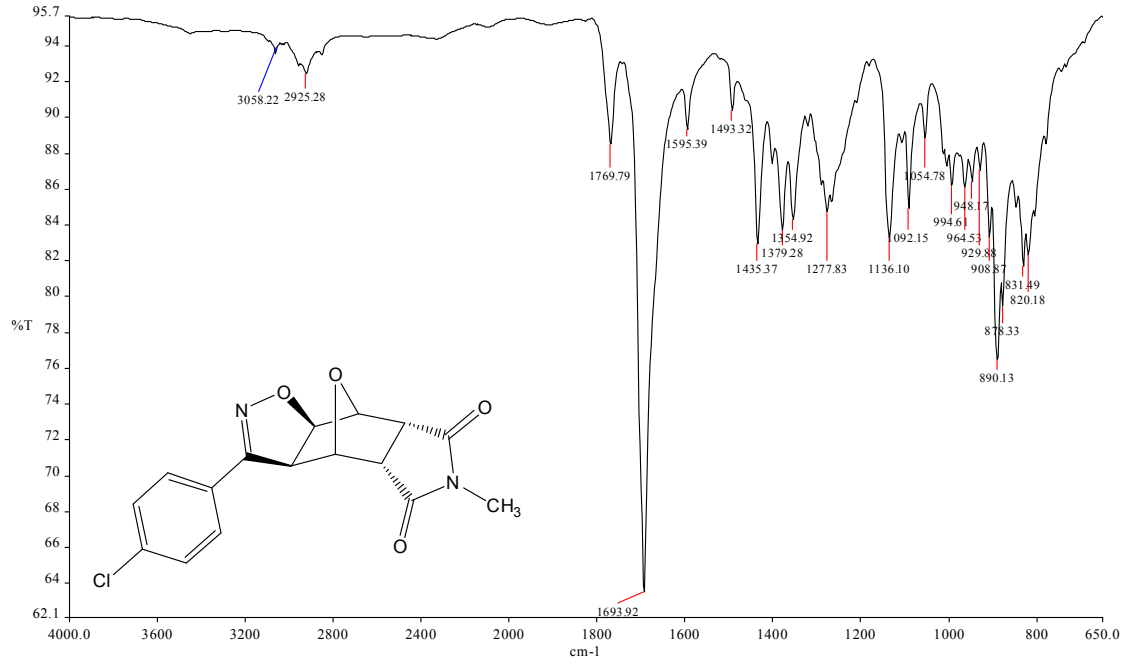
FTIR (ATR): ν = 3063 (aromatik, =C-H gerilimi), 2925 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 1769 ve 1693 (C=O gerilimleri), 1595 (C=N gerilimi), 1493, 1435, 1379 ve 1354 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1277 (C-O gerilimi), 1136 (C-N salınımı), 890 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.47-3.53 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.79 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, H_{3an}), 4.80 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, H_{8an}), 4.89 (d, *J* = 5.85 Hz, 1H, H₄), 5.08

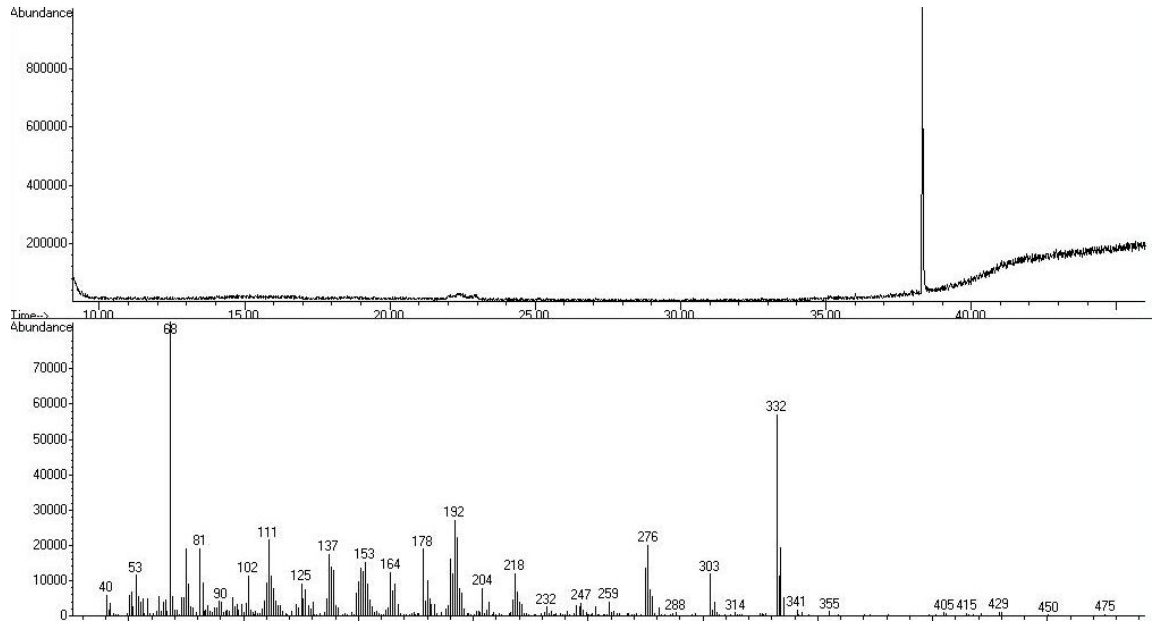
(d, $J = 5.85$ Hz, 1H, H₈), 7.34 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₄), 7.50 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, H₁₁ ve H₁₅) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.38 (N-CH₃), 47.76 (C_{4a}), 50.13 (C_{7a}), 55.10 (C_{3a}), 79.38 (C_{8a}), 83.48 (C₄), 83.77 (C₈), 126.42 (C₁₀), 128.22 (C₁₁ ve C₁₅), 129.65 (C₁₂ ve C₁₄), 136.89 (C₁₃), 153.76 (C₃), 173.68 (C₇), 174.63 (C₅) ppm.

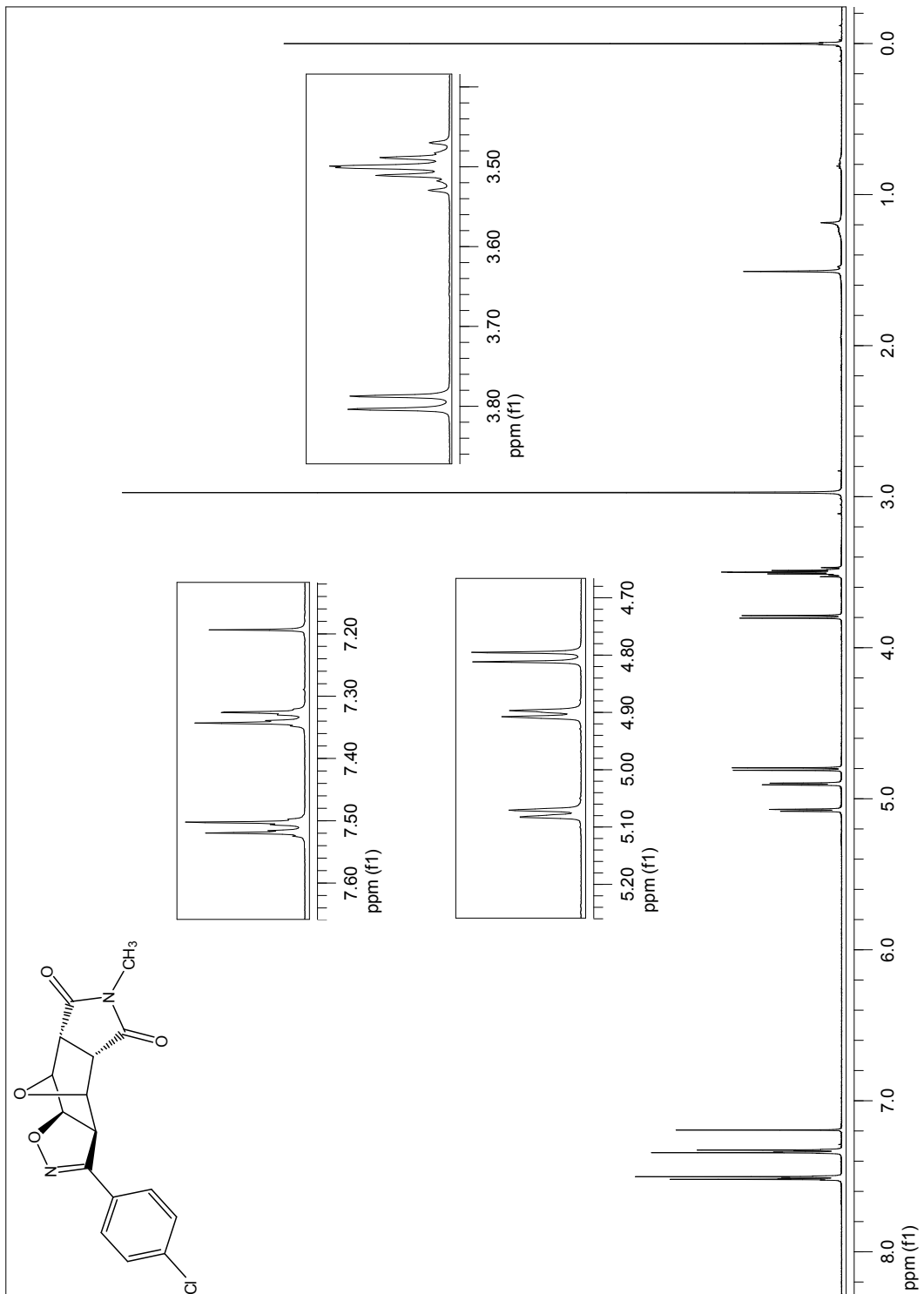
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 332 (M⁺), 303 (C₁₅H₁₀ClNO₄), 276 (C₁₄H₁₀ClNO₄), 178 (C₉H₈NO₃), 153 (C₇H₄ClNO), 137 (C₇H₄ClN), 111 (C₅H₅NO₂), 68 (furan).



Şekil 5.63 Bileşik **21**'in FTIR Spektrumu (ATR)

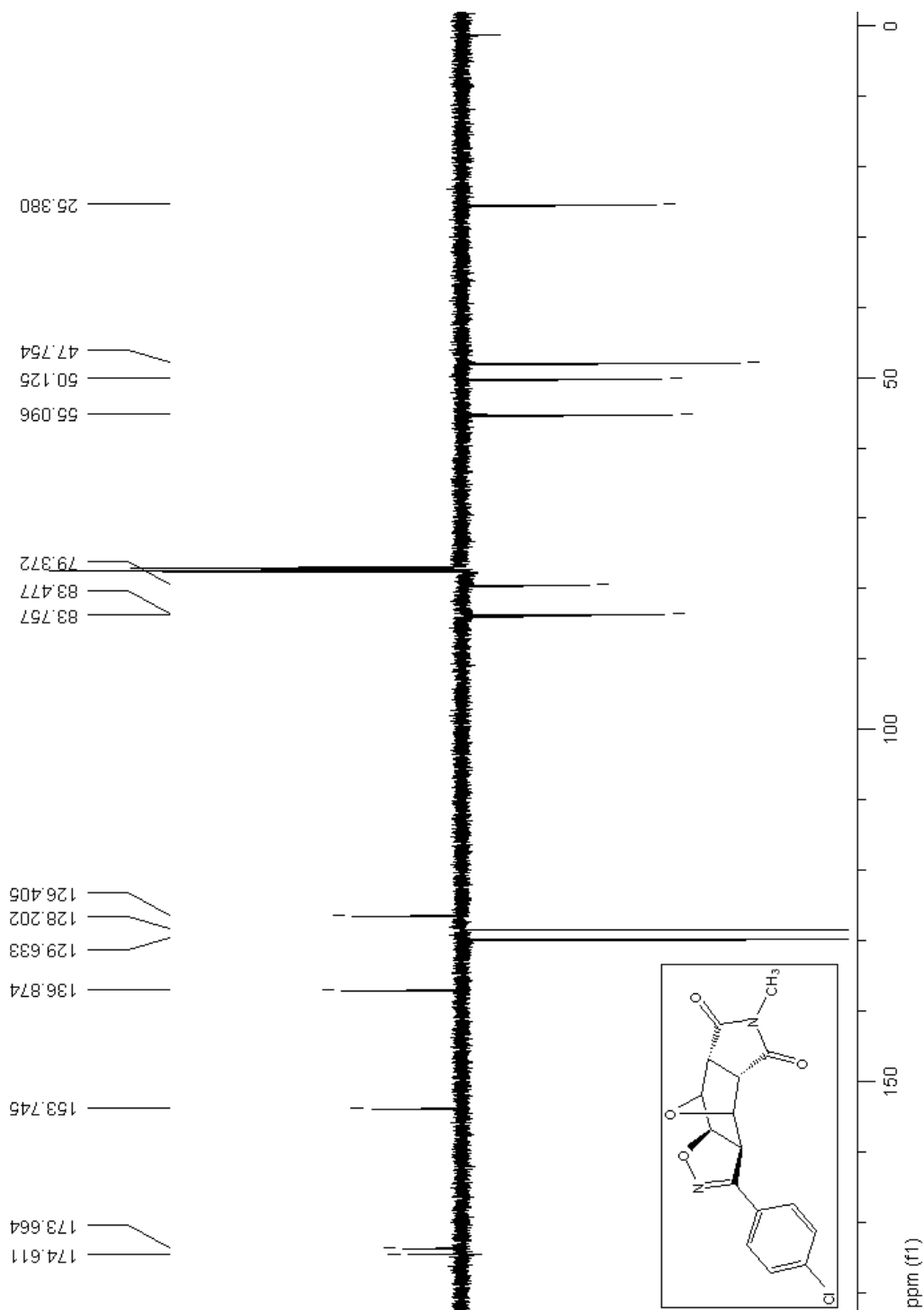


Şekil 5.64 Bileşik **21**'in GC-MS Spektrumu

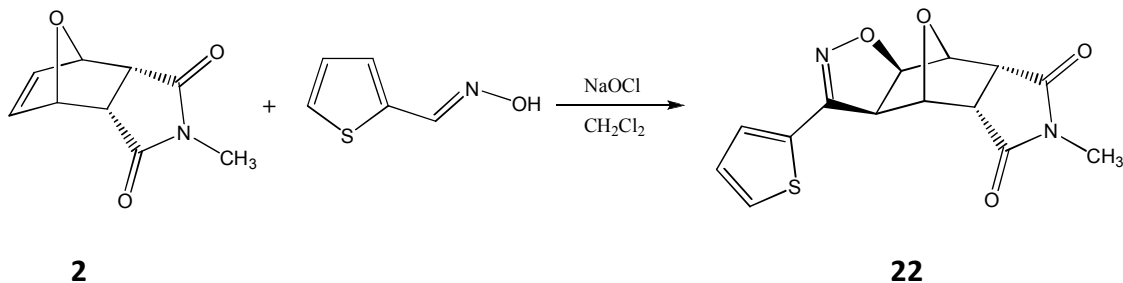


Şekil 5.65 Bileşik **21**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.66 Bileşik **21**'in ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)



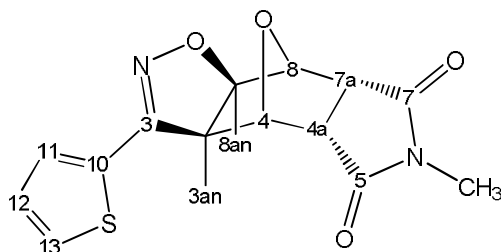
5.7.6 4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 22, C₁₄H₁₂N₂O₄S)



Bileşik **22**, Bileşik **2**'nin tiyofen-2-karbaldehit ile [3+2] siklokatılma reaksiyonu ile elde edildi. Reaksiyon koşulları sayfa 131'de belirtilen şekilde hazırlandı ve oluşan ürün 2:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 267-269 °C (bozularak), *R_f* = 0.18 (2:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 50.

5.7.6.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri

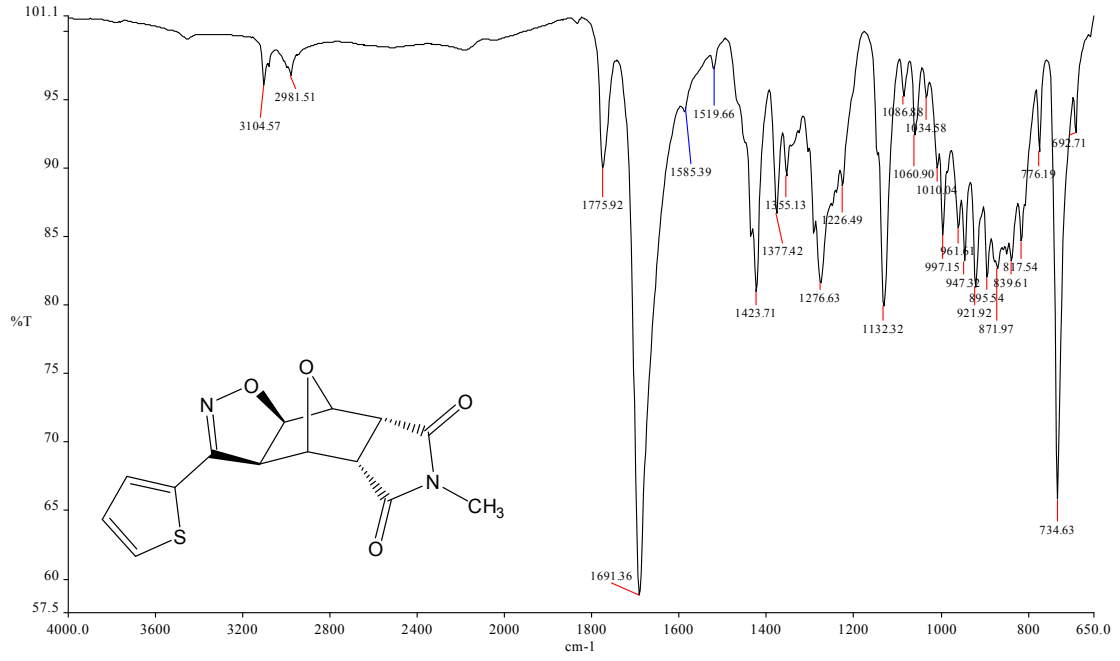


FTIR (ATR): ν = 3104 (aromatik, =C-H gerilimi), 2981 (alifatik, C-H gerilimleri), 1776 ve 1691 (C=O gerilimleri), 1585 (C=N gerilimi), 1436, 1423 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1276 (C-O gerilimi), 1132 (C-N salınımı), 734 ve 692 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

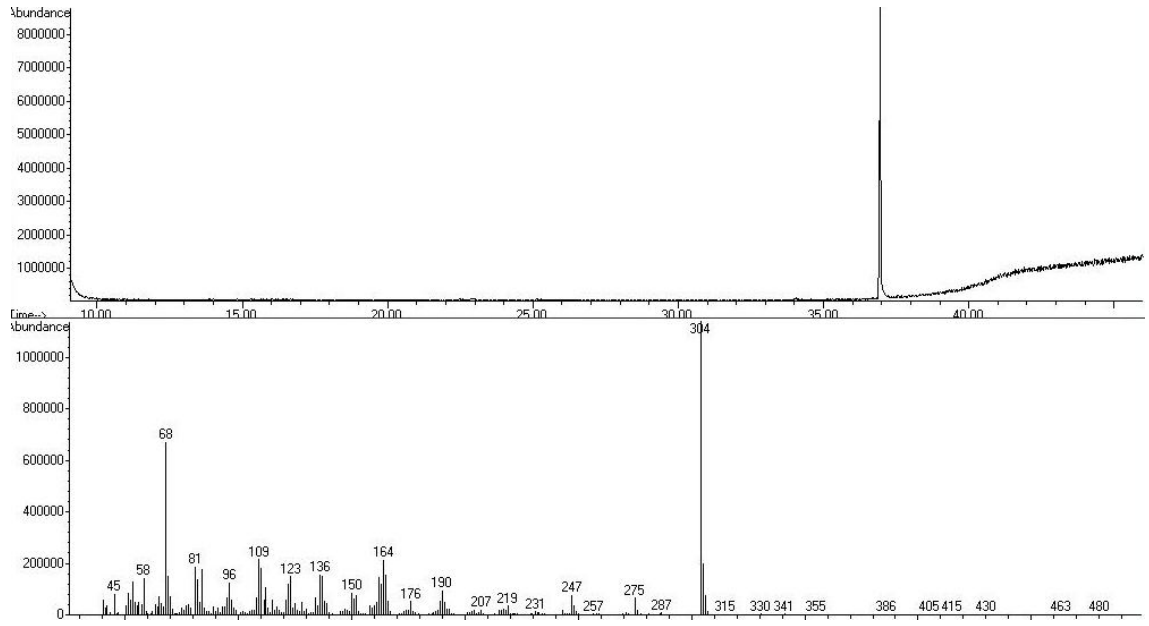
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.96 (s, 3H, *N*-CH₃), 3.46-3.53 (m, 2H, H_{4a} ve H_{7a}), 3.78 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, H_{3an}), 4.78 (d, *J* = 7.80 Hz, 1H, H_{8an}), 5.03 (d, *J* = 5.85 Hz, 1H, H₄), 5.08 (d, *J* = 5.85 Hz, 1H, H₈), 7.02 (dd, *J* = 3.42; 4.88 Hz, 1H, H₁₂), 7.16 (dd, *J* = 0.97; 3.42 Hz, 1H, H₁₁), 7.35 (dd, *J* = 0.97; 4.88 Hz, 1H, H₁₃) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 24.13 ($N\text{-CH}_3$), 46.47 (C_{4a}), 48.85 (C_{7a}), 55.05 (C_{3a}), 78.38 (C_{8a}), 82.15 (C_4), 82.46 (C_8), 126.51 (C_{12}), 127.35 (C_{11}), 128.05 (C_{13}), 129.31 (C_{10}), 149.35 (C_3), 172.47 (C_7), 173.25 (C_5) ppm.

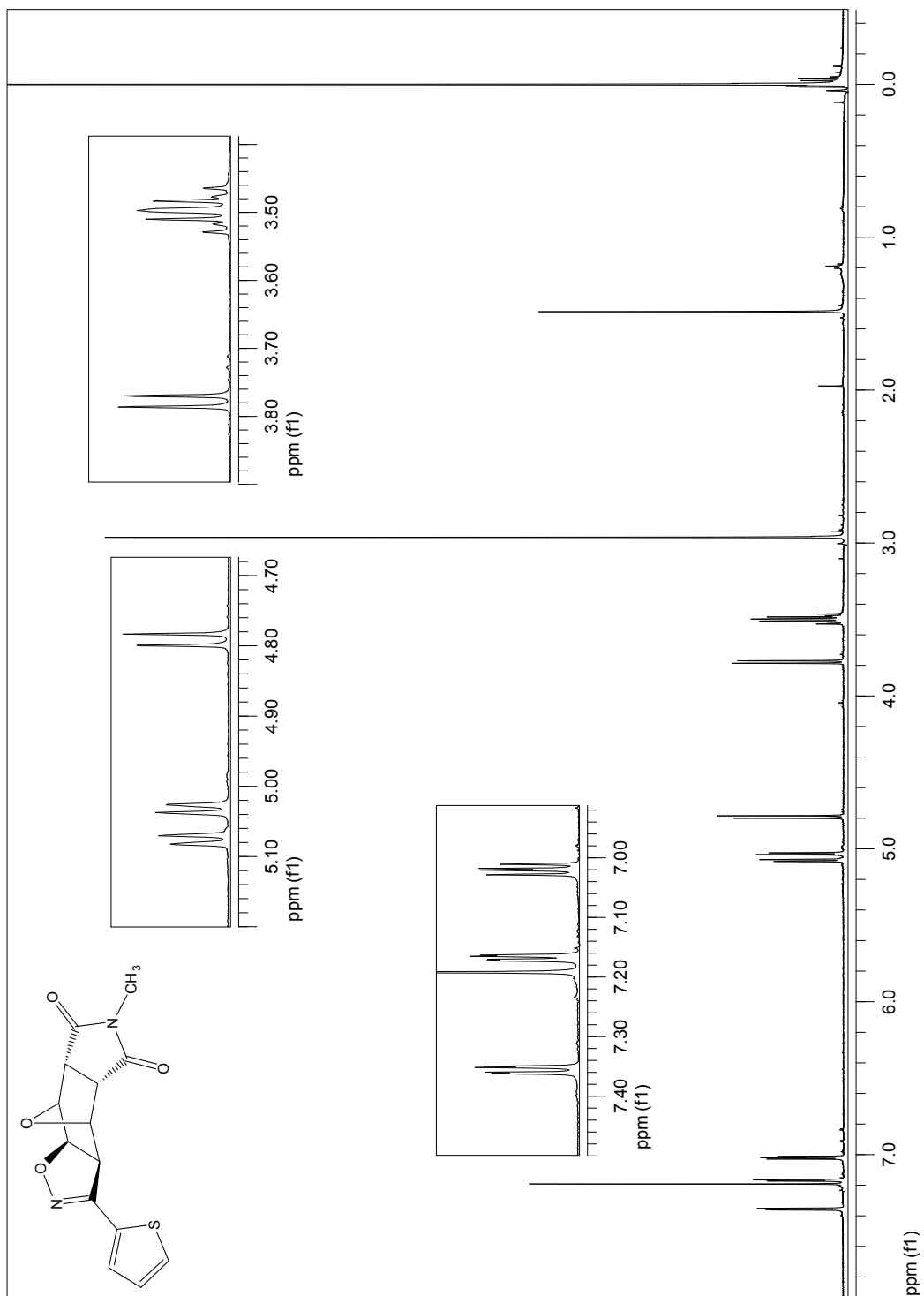
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 304 (M^+), 275 ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$), 247 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$), 164 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3$), 136 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$), 109 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{NS}$), 84 ($\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$), 68 (furan).



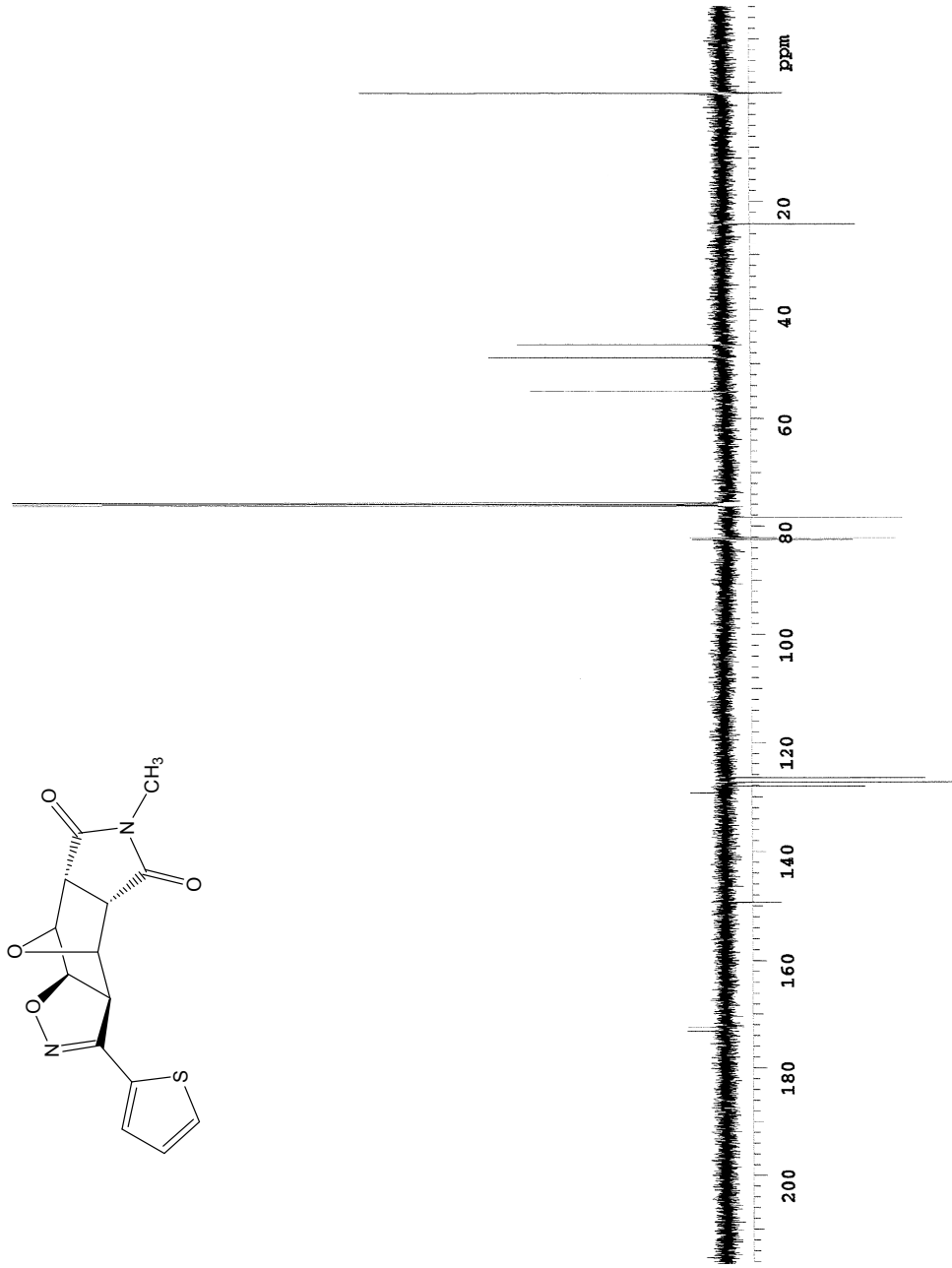
Şekil 5.67 Bileşik 22'nin FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.68 Bileşik 22'nin GC-MS Spektrumu

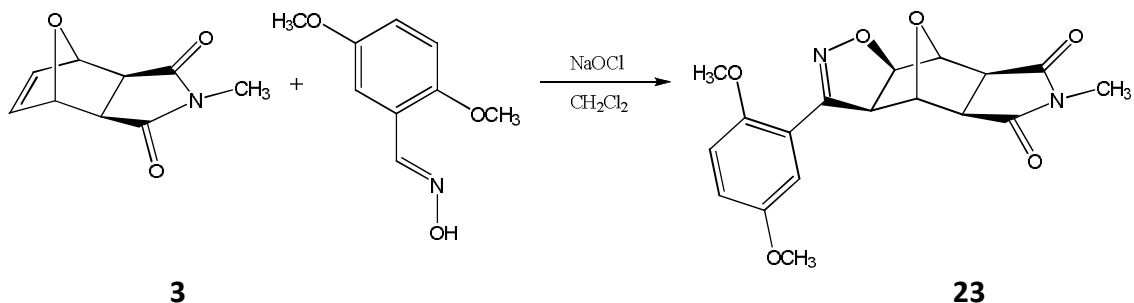


Şekil 5.69 Bileşik **22**'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.70 Bileşik 22'nin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

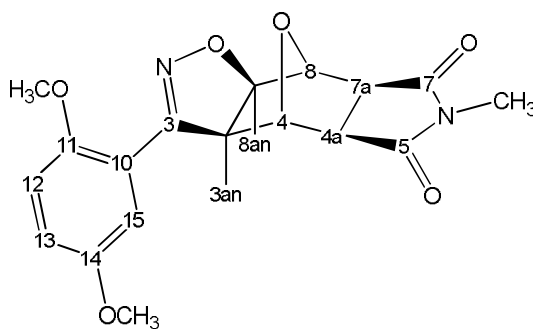
5.7.7 4,8-Epoksi-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 23, C₁₈H₁₈N₂O₆)



131. sayfada açıklanan siklokatalıma reaksiyonu koşullarında 2,5-dimetoksibenzaldoksım kullanılarak Bileşik **23** hazırlandı. Reaksiyon sonunda yapılan TLC kontrollerinde başlangıç maddelerinin tükenmediği gözlemlendi. Bileşik **20**, 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı ile kolon kromatografisi uygulanarak reaksiyona girmeyen başlangıç maddelerinden ayrıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 186-188 °C, *R_f* = 0.11 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 64.

5.7.7.1 Bileşik 23'ün Spektroskopik Analiz Verileri

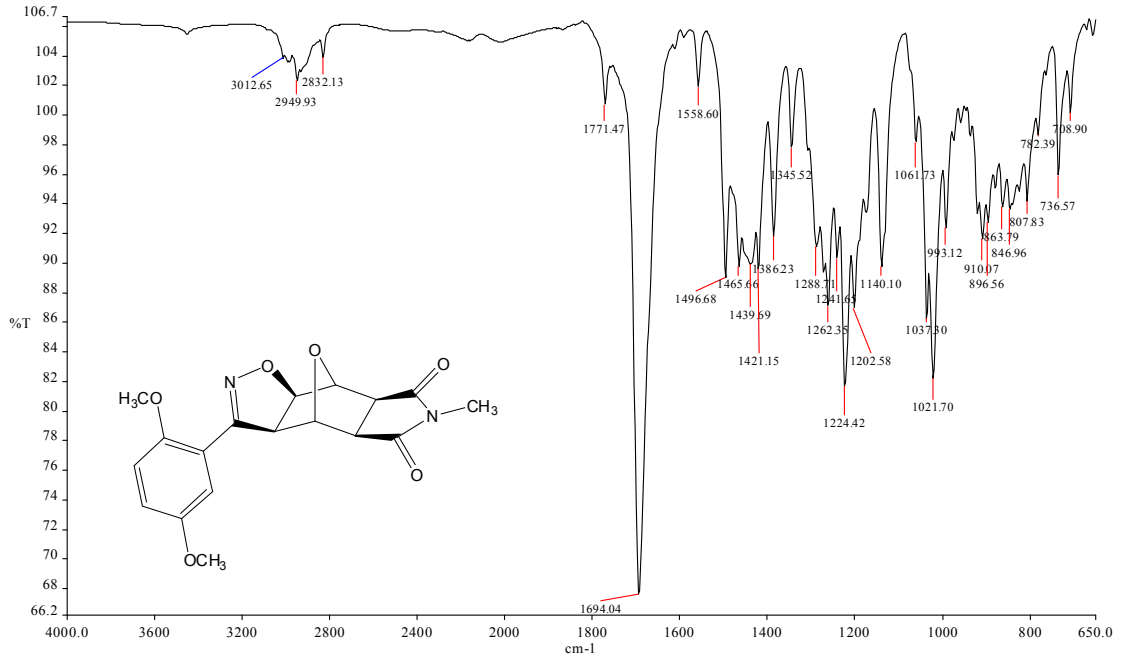


FTIR (ATR): ν = 3012 (aromatik, =C-H gerilimi), 2949 ve 2832 (alifatik, C-H gerilimleri), 1771 ve 1694 (C=O gerilimleri), 1558 (C=N gerilimi), 1496, 1465, 1436 ve 1421 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1262 ve 1224 (C-O gerilimleri), 1140 (C-N salınımı), 863 ve 847 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

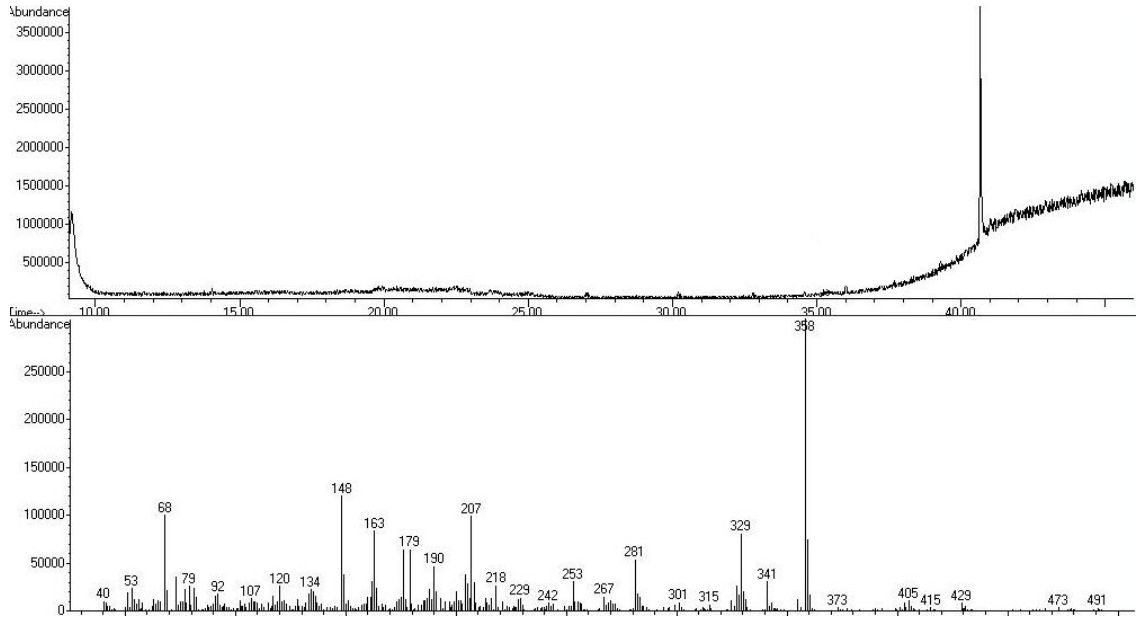
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.87 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H_{4a}), 2.89 (s, 3H, N-CH₃), 2.93 (d, *J* = 6.83 Hz, 1H, H_{7a}), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.24 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H, H_{3an}), 4.76 (s, 1H, H₄), 4.86 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H, H_{8an}), 4.98 (s, 1H, H₈), 6.84 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H₁₂), 6.90 (dd, *J* = 2.93; 8.78 Hz, 1H, H₁₃), 7.24 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H, H₁₅) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.54 ($N\text{-CH}_3$), 45.38 (C_{4a}), 48.79 (C_{7a}), 56.03 (C_{3a}), 56.40 (OCH_3), 60.16 (OCH_3), 80.79 (C_{8a}), 84.51 (C_4), 85.62 (C_8), 113.29 (C_{12}), 113.82 (C_{13}), 117.21 (C_{10}), 118.79 (C_{15}), 151.51 (C_{11}), 153.98 (C_{14}), 154.00 (C_3), 175.75 (C_7), 175.94 (C_5) ppm.

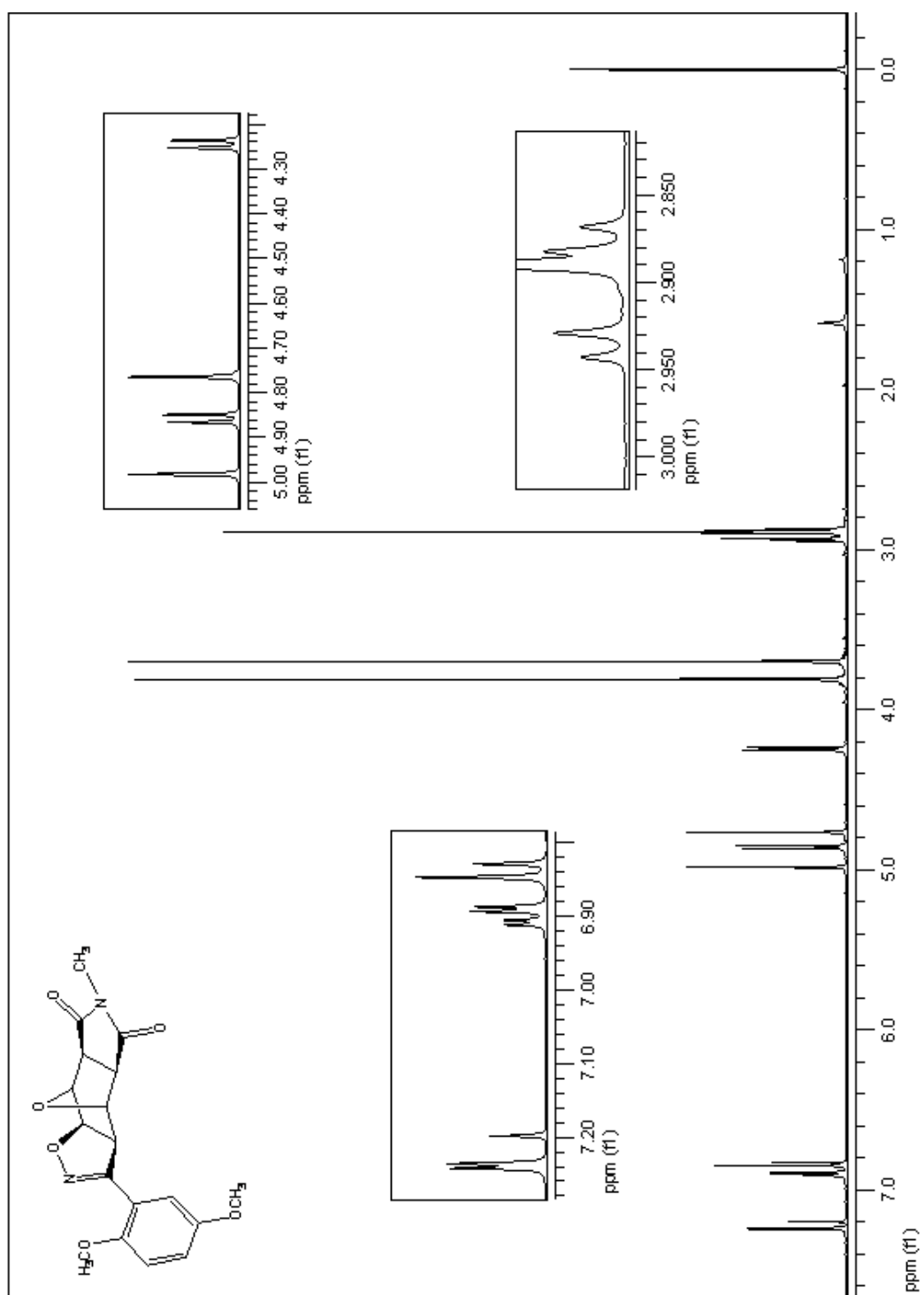
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 358 (M^+), 329 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$), 207 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$), 179 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$), 163 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$), 148 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2$), 68 (furan).



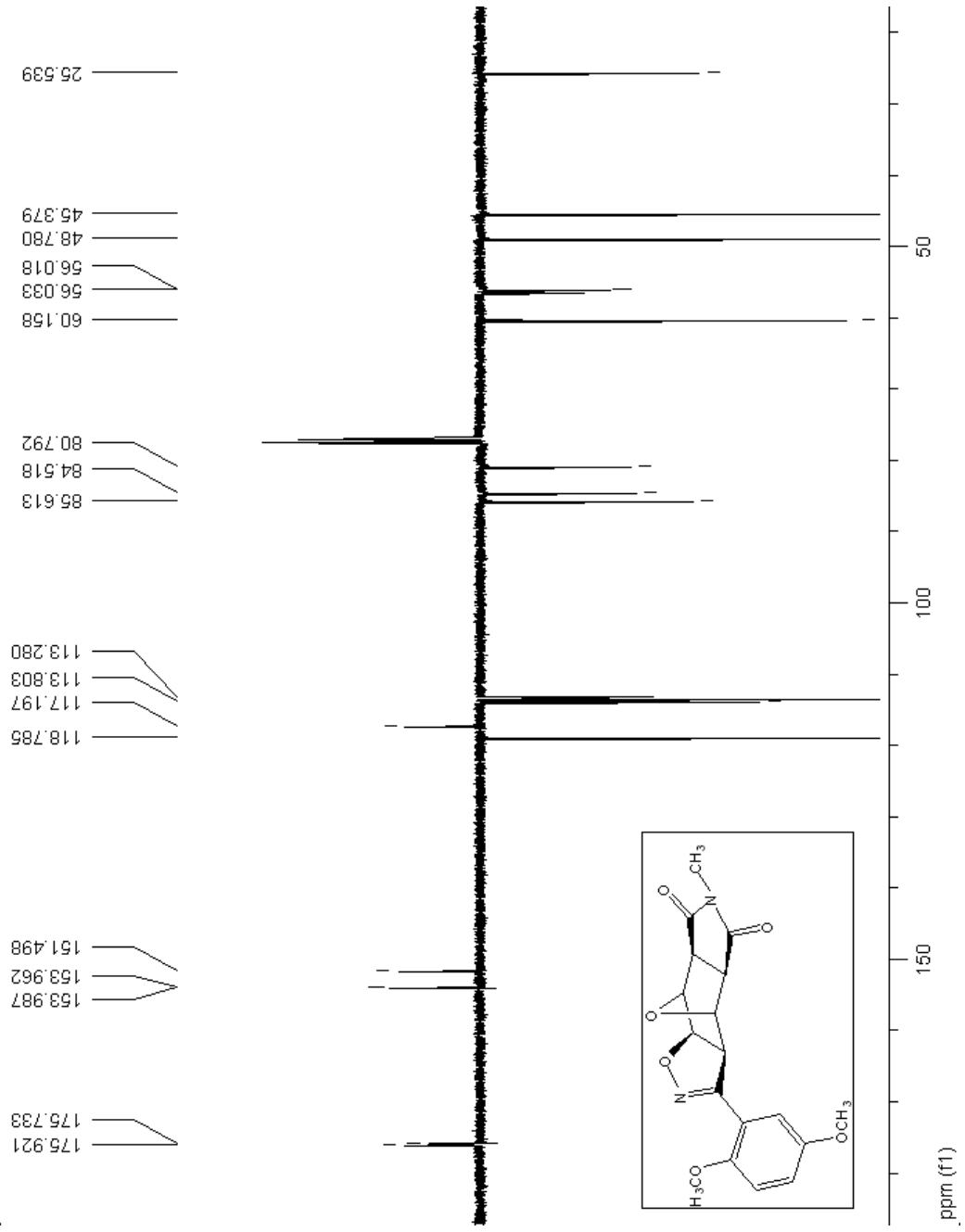
Şekil 5.71 Bileşik 23'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.72 Bileşik 23'ün GC-MS Spektrumu

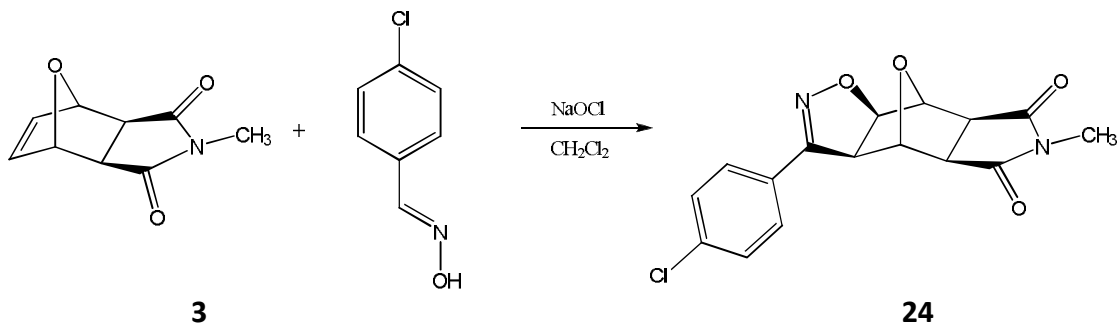


Şekil 5.73 Bileşik **23**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.74 Bileşik **23**'ün ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

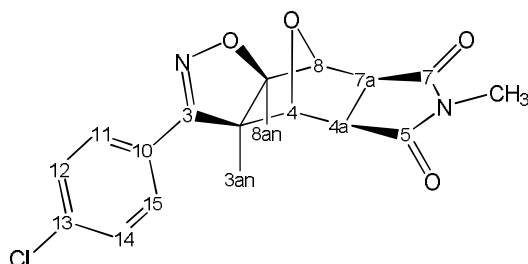
5.7.8 4,8-Epoksi-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşığının Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 24, C₁₆H₁₃ClN₂O₄)



Bileşik **3**, 4-klorobenzaldoksım ile [3+2] siklokatlma reaksiyonuna uğratılarak Bileşik **24** elde edildi. Bileşik **24**'ün saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak yapıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 284-285 °C, *R_f* = 0.16 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 68.

5.7.8.1 Bileşik 24'ün Spektroskopik Analiz Verileri

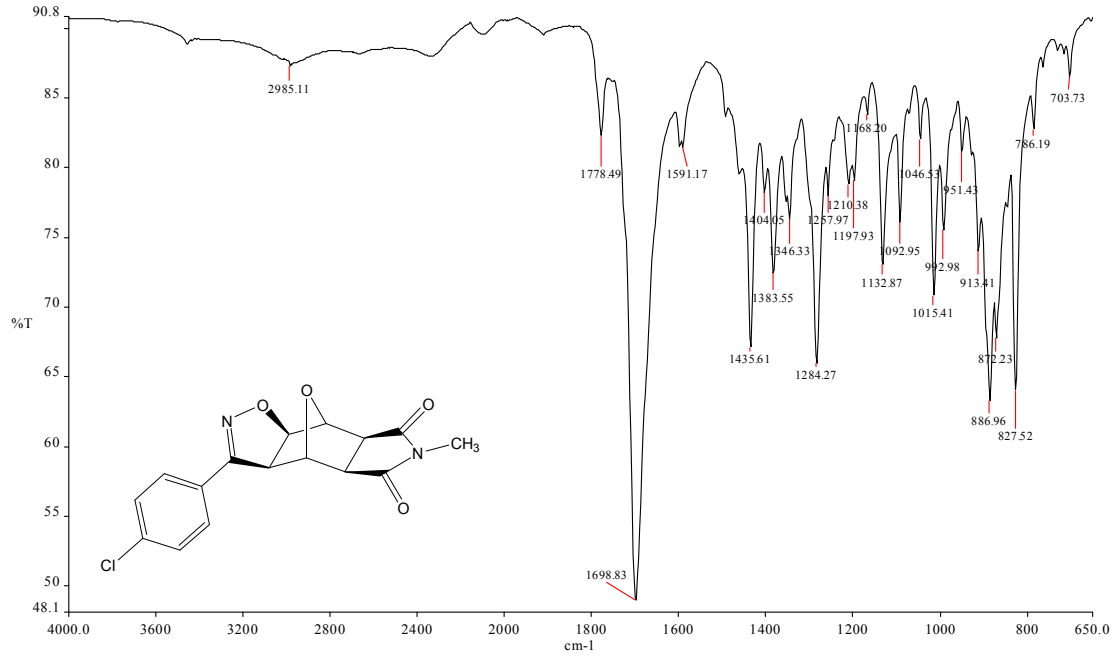


FTIR (ATR): ν = 3058 ve 3017 (aromatik, =C-H gerilimleri), 2985 (alifatik, C-H gerilimi), 1778 ve 1698 (C=O gerilimleri), 1591 (C=N gerilimi), 1494, 1435 ve 1383 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1284 (C-O gerilimi), 1132 (C-N salınımı), 827 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

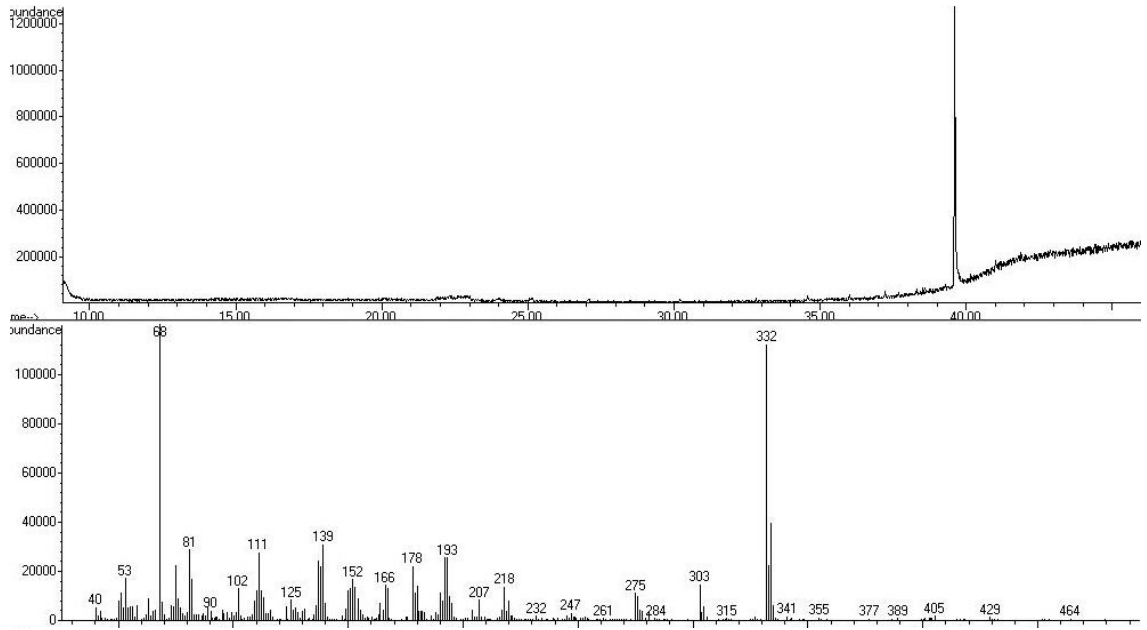
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.91 (s, 3H, *N*-CH₃), 2.91 (d, *J* = 6.96 Hz, 1H, H_{4a}), 3.04 (d, *J* = 6.96 Hz, 1H, H_{7a}), 3.93 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{3an}), 4.89 (s, 1H, H₄), 4.95 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H, H_{8an}), 5.05 (s, 1H, H₈), 7.35 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₄), 7.56 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H, H₁₁ ve H₁₅) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.67 ($N\text{-CH}_3$), 45.18 (C_{4a}), 48.75 (C_{7a}), 58.21 (C_{3a}), 80.07 (C_{8a}), 84.74 (C_4), 86.19 (C_8), 126.58 (C_{10}), 128.25 (C_{11} ve C_{15}), 129.63 (C_{12} ve C_{14}), 136.90 (C_{13}), 153.42 (C_3), 175.31 (C_7), 175.57 (C_5) ppm.

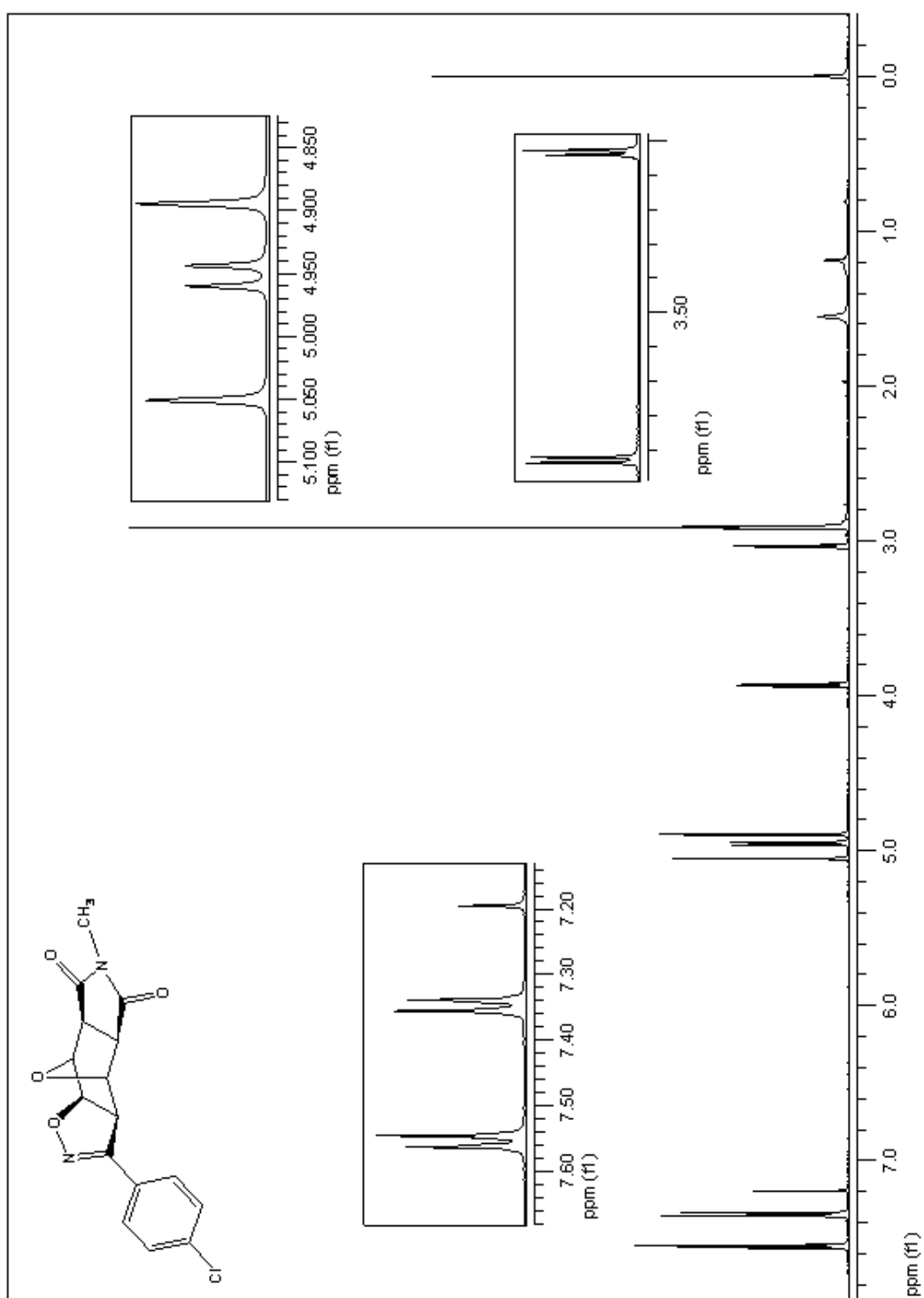
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 332 (M^+), 303 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$), 275 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$), 178 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_3$), 152 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_3$), 139 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3$), 111 ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_2$), 68 (furan).



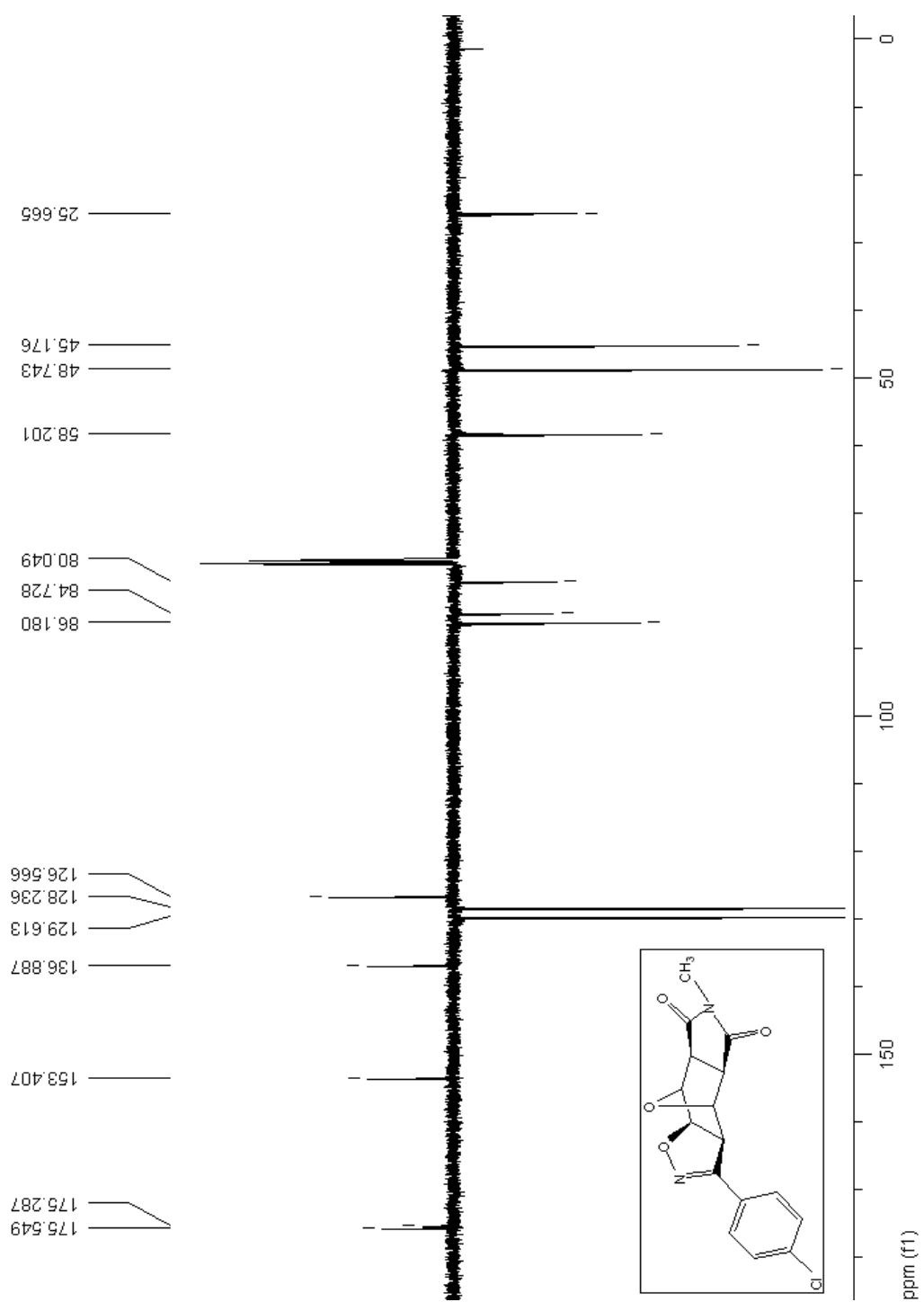
Şekil 5.75 Bileşik 24'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.76 Bileşik 24'ün GC-MS Spektrumu

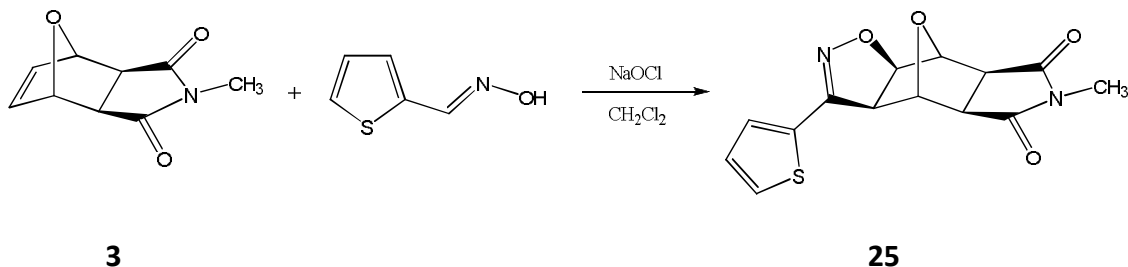


Şekil 5.77 Bileşik **24**'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.78 Bileşik **24**'ün ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

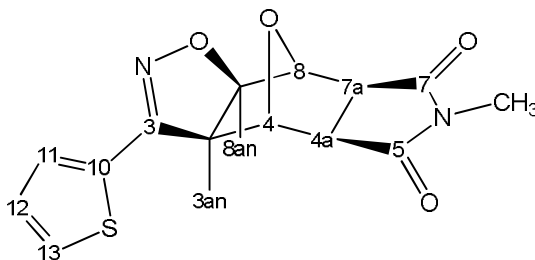
5.7.9 4,8-Epoksi-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-ekzo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 25, C₁₄H₁₂N₂O₄S)



Koşulları sayfa 131’de açıklanan siklokatılma reaksiyonu sonucunda Bileşik **3** ve tiyofen-2-karbaldoksim’den Bileşik **25** elde edildi. TLC kontrolleri yapılarak saflaştırma için en uygun çözücü karışımı belirlendi (1:1, *n*-hekzan/etil asetat) ve kolon kromatografisi uygulandı.

Açık sarı renkli kristaller, en. 205-210 °C (bozunarak), $R_f = 0.17$ (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 48.

5.7.9.1 Bileşik 25’in Spektroskopik Analiz Verileri

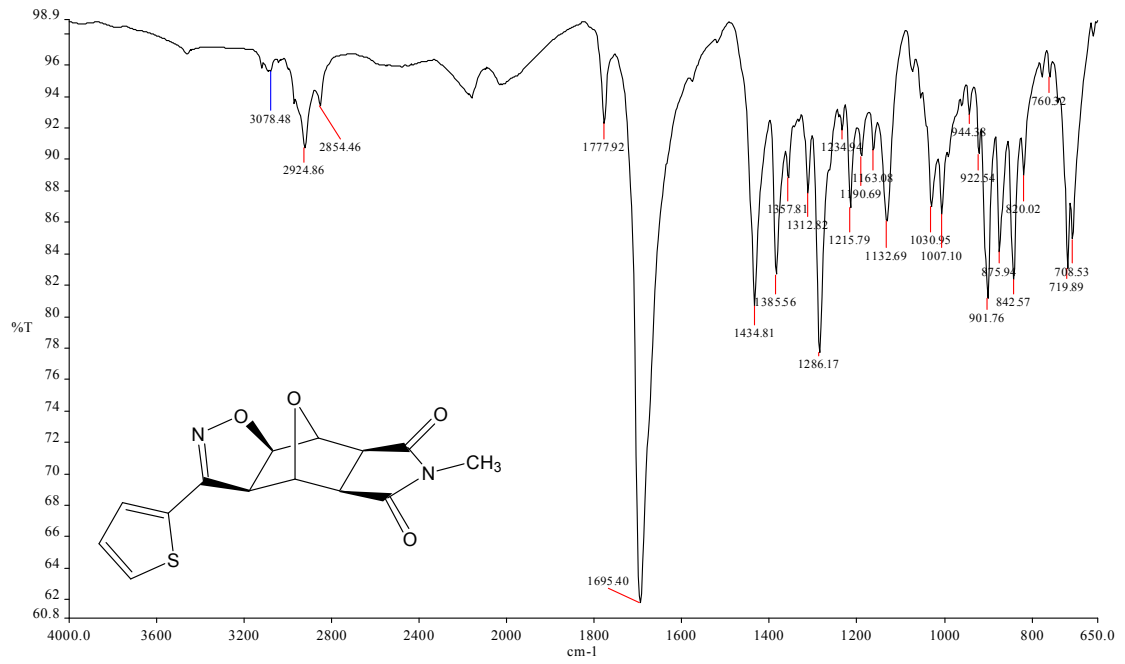


FTIR (ATR): $\nu = 3080$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2924 ve 2854 (alifatik, C-H gerilimleri), 1777 ve 1695 (C=O gerilimleri), 1434, 1385 ve 1357 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1286 (C-O gerilimi), 1132 (C-N salınımı), 719 ve 708 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

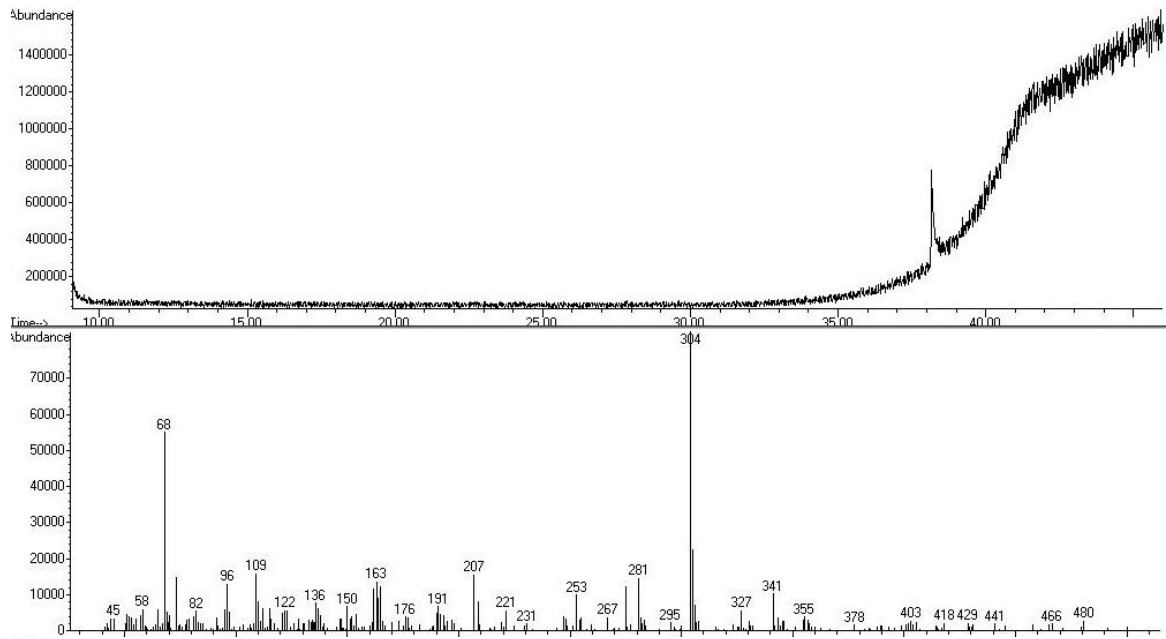
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.96$ (s, 3H, N-CH₃), 3.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{7a}), 4.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{3an}), 4.70 (s, 1H, H₄), 5.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{8an}), 5.10 (s, 1H, H₈), 7.04 (dd, $J = 3.6; 4.9$ Hz, 1H, H₁₂), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H₁₁), 7.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H₁₃) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.42 ($N\text{-CH}_3$), 44.99 (C_{4a}), 48.22 (C_{7a}), 59.51 (C_1), 79.56 (C_{8a}), 84.52 (C_4), 85.63 (C_8), 130.54 (C_{12}), 131.57 (C_{11}), 131.82 (C_{13}), 132.49 (C_{10}), 154.35 (C_3), 175.67 (C_5), 177.59 (C_7) ppm.

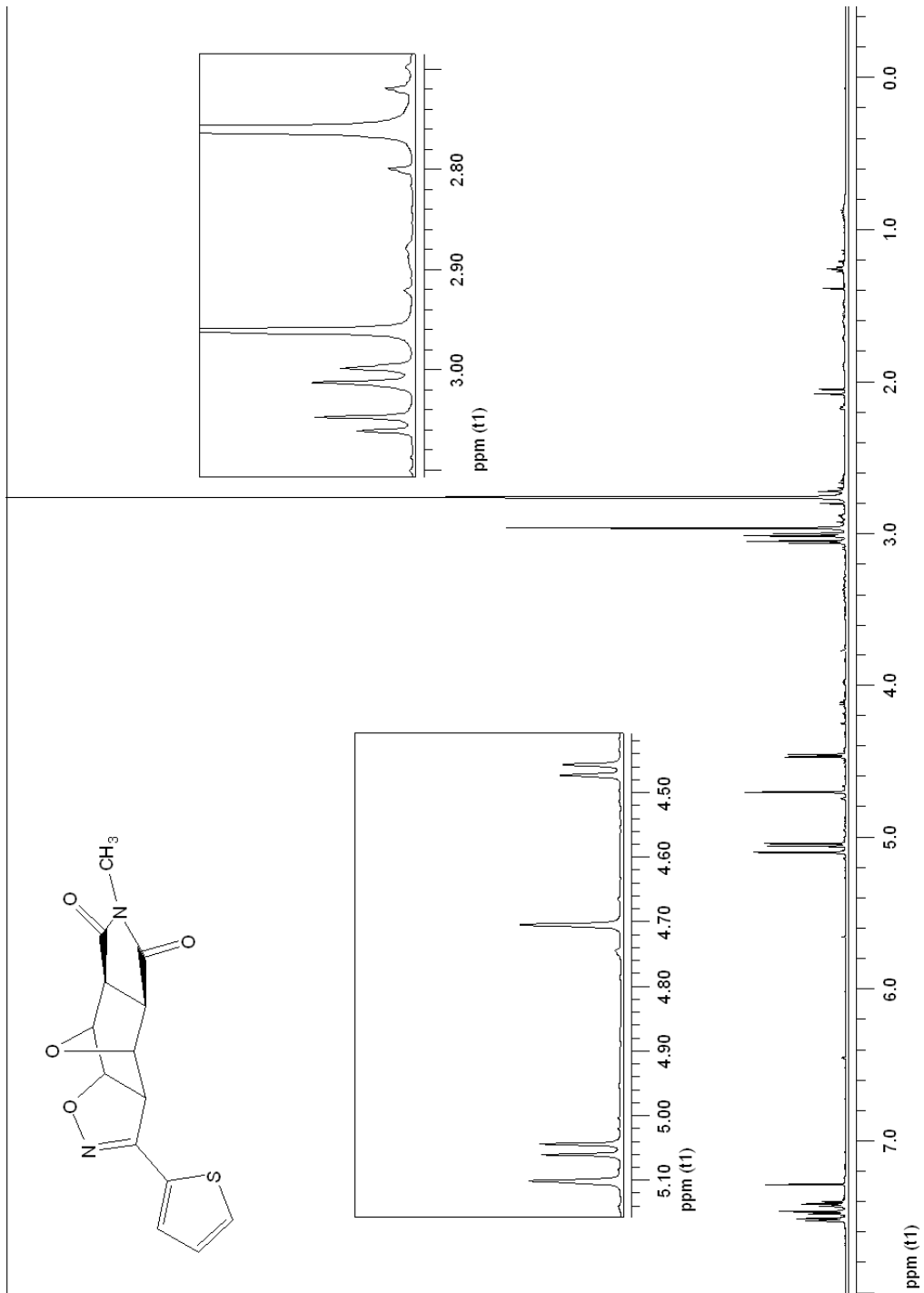
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 304 (M^+), 207 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$), 163 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3$), 136 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$), 109 ($\text{C}_5\text{H}_3\text{NO}_2$), 68 (furan).



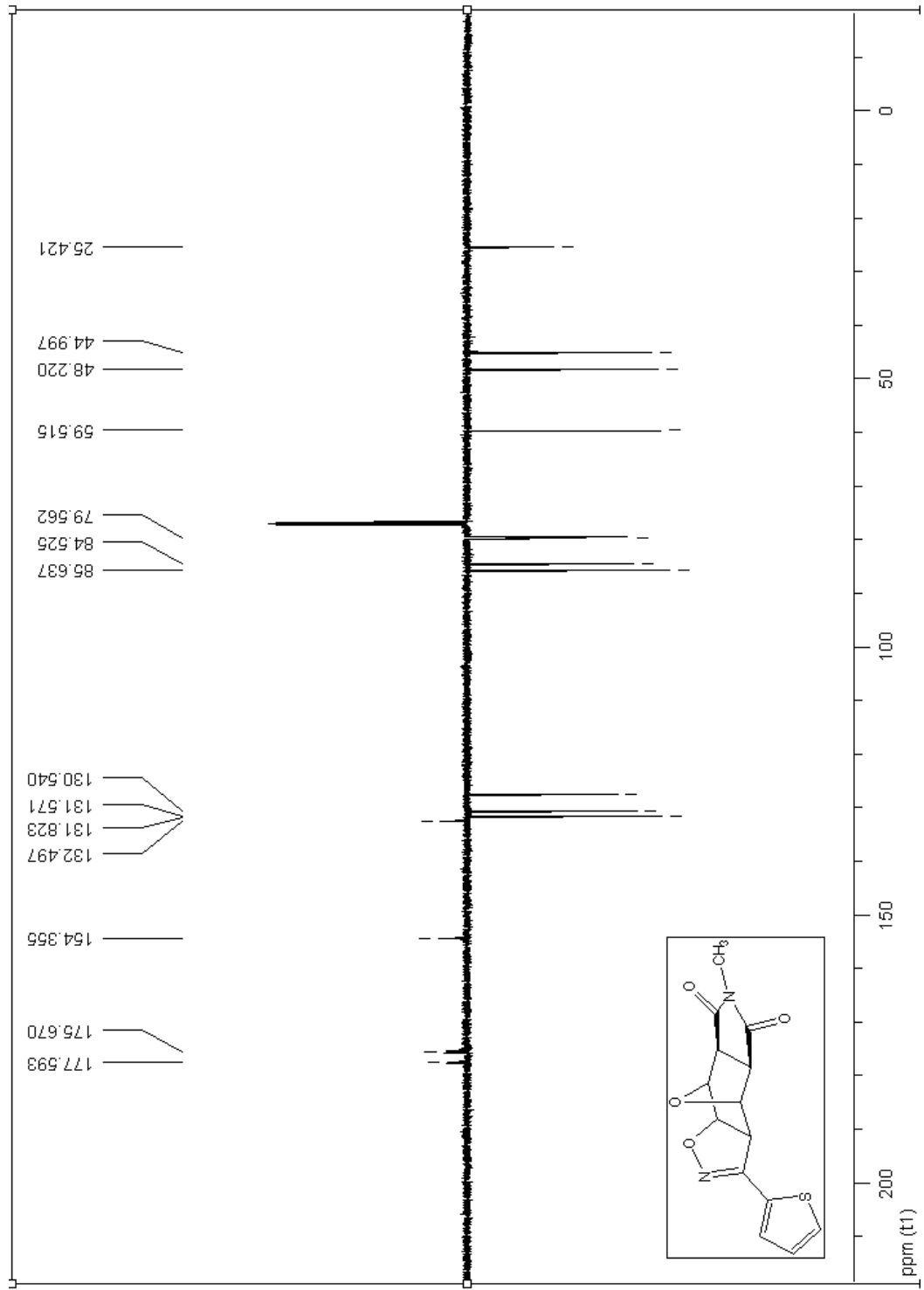
Şekil 5.79 Bileşik 25'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.80 Bileşik 25'in GC-MS Spektrumu

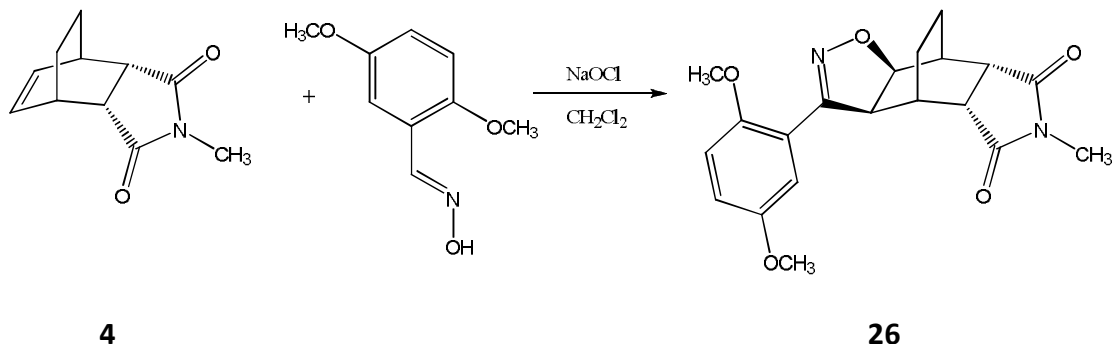


Şekil 5.81 Bileşik **25**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.82 Bileşik **25**'in ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

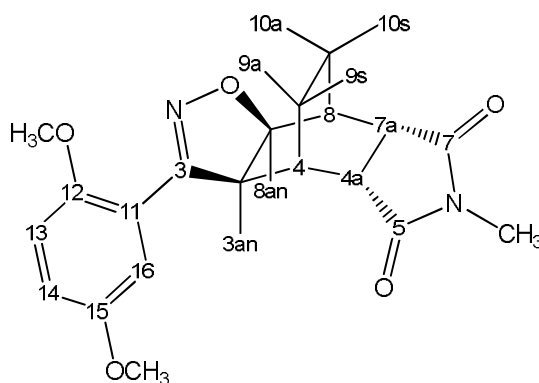
5.7.10 4,8-Etano-3-(2,5-dimetoksifenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 26, C₂₀H₂₂N₂O₅)



Genel yöntemde (sayfa 131) açıklanan reaksiyon koşullarında Bileşik **26**, Bileşik **4** ve 2,5-dimetoksibenzaldoksım'den sentezlendi. Reaksiyon sonunda tükenmeyen başlangıç maddeleri 1:1 *n*-hekzan/etil asetat çözücü karışımıyla yapılan kolon kromatografisinde ayrılarak, ürün saf olarak elde edildi.

Beyaz renkli kristaller, en. 175-177 °C, R_f = 0.24 (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 63.

5.7.10.1 Bileşik 26'nın Spektroskopik Analiz Verileri



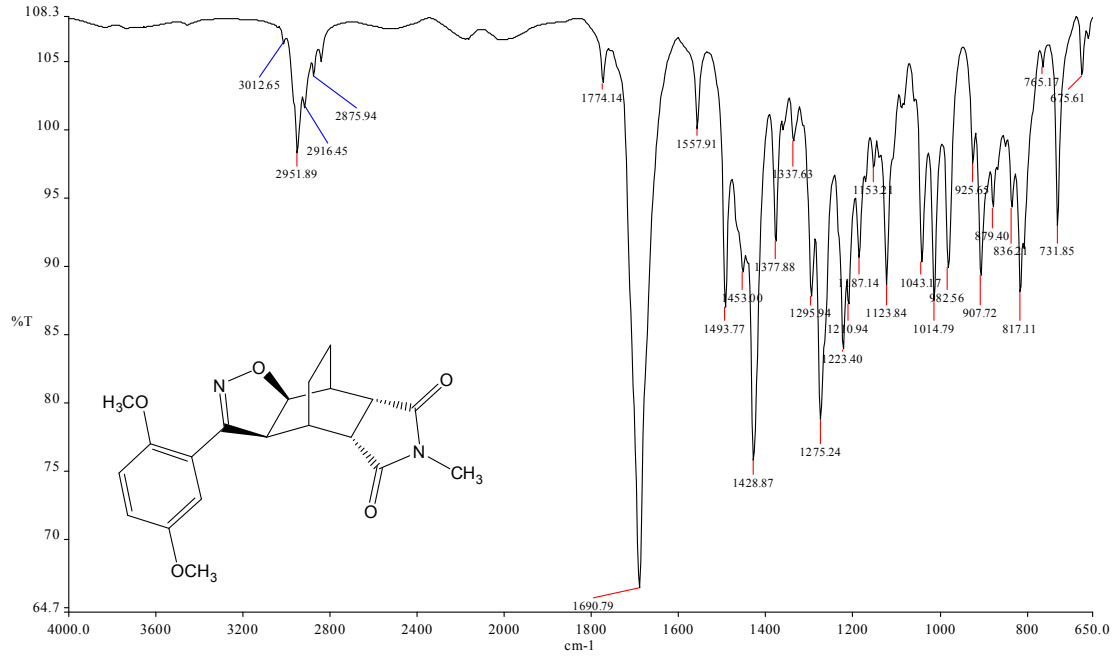
FTIR (ATR): ν = 3012 (aromatik, =C-H gerilimi), 2951, 2918 ve 2876 (alifatik, C-H gerilimleri), 1774 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1557 (C=N gerilimi), 1493, 1453, 1428 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1275 (C-O gerilimi), 1123 (C-N salınımı), 817 ve 808 (1,2,5-trisubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.35 (m, 2H, H_{10s} ve H_{9s}), 1.41 (t, *J* = 12.20 Hz, 1H, H_{9a}), 1.99 (t, *J* = 12.20 Hz, 1H, H_{10a}), 2.37-2.40 (m, 1H, H₄), 2.57-2.61 (m, 1H, H₈), 2.82 (dd, *J* = 3.90; 9.27 Hz, 1H, H_{4a}), 2.92 (dd, *J* = 3.90; 9.27 Hz, 1H, H_{7a}), 2.98 (s, 3H, N-CH₃),

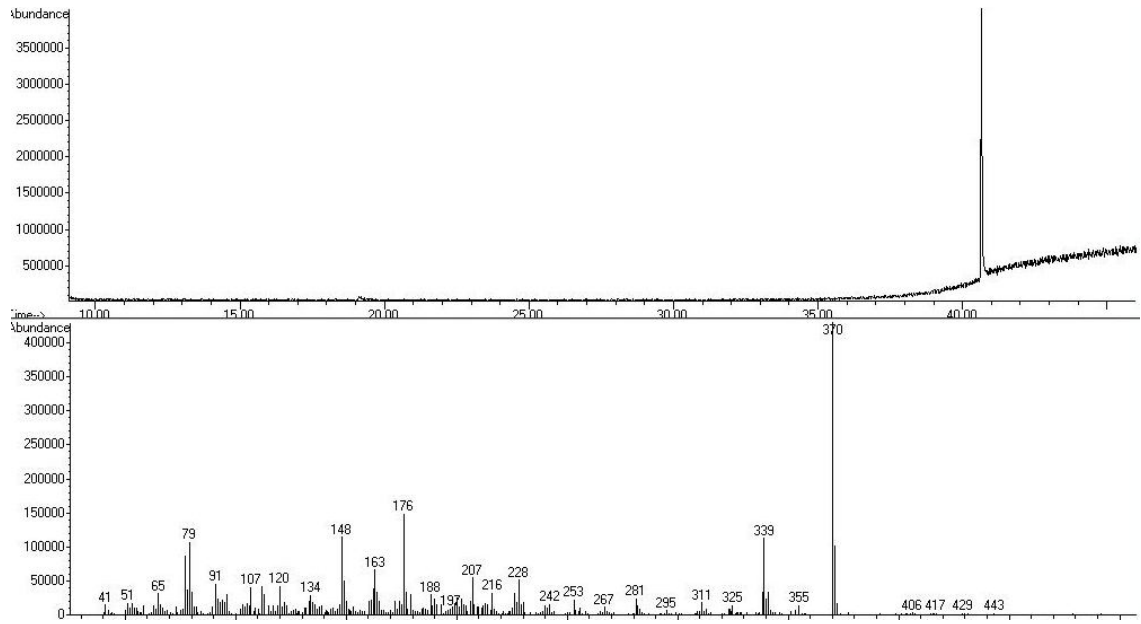
3.72 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.82 (brd, $J = 12.20$ Hz, 1H, H_{3an}), 4.50 (dd, $J = 3.91$; 12.20 Hz, 1H, H_{8an}), 6.79 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H, H₁₃), 6.87 (dd, $J = 2.93$; 8.78 Hz, 1H, H₁₄), 7.27 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H, H₁₆) ppm.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 17.45 (C₉), 20.84 (C₁₀), 25.06 (N-CH₃), 27.51 (C₄), 29.79 (C₈), 41.42 (C_{4a}), 42.79 (C_{7a}), 48.35 (C_{3a}), 56.06 (OCH₃), 56.07 (OCH₃), 78.28 (C_{8a}), 113.07 (C₁₃), 113.79 (C₁₄), 118.20 (C₁₆), 123.60 (C₁₁), 151.86 (C₁₂), 153.84 (C₁₅), 157.15 (C₃), 178.55 (C₇), 178.81 (C₅) ppm.

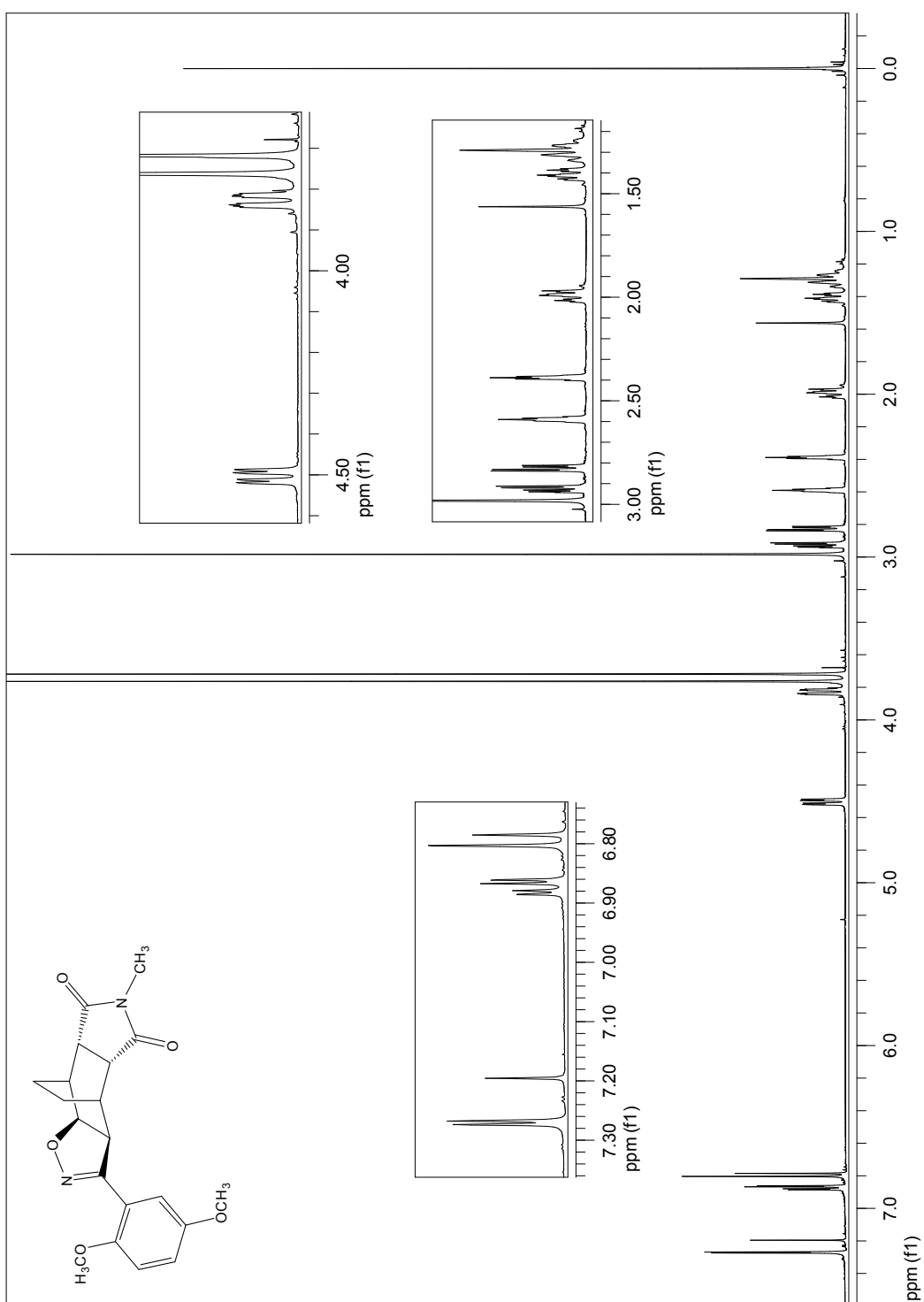
GC-MS (EI, 70 eV): $m/z =$ 370 (M⁺), 339 (C₁₉H₁₉N₂O₄), 190 (C₁₁H₁₂NO₂), 176 (C₁₀H₁₀NO₂), 148 (C₉H₁₀NO), 79 (C₆H₇).



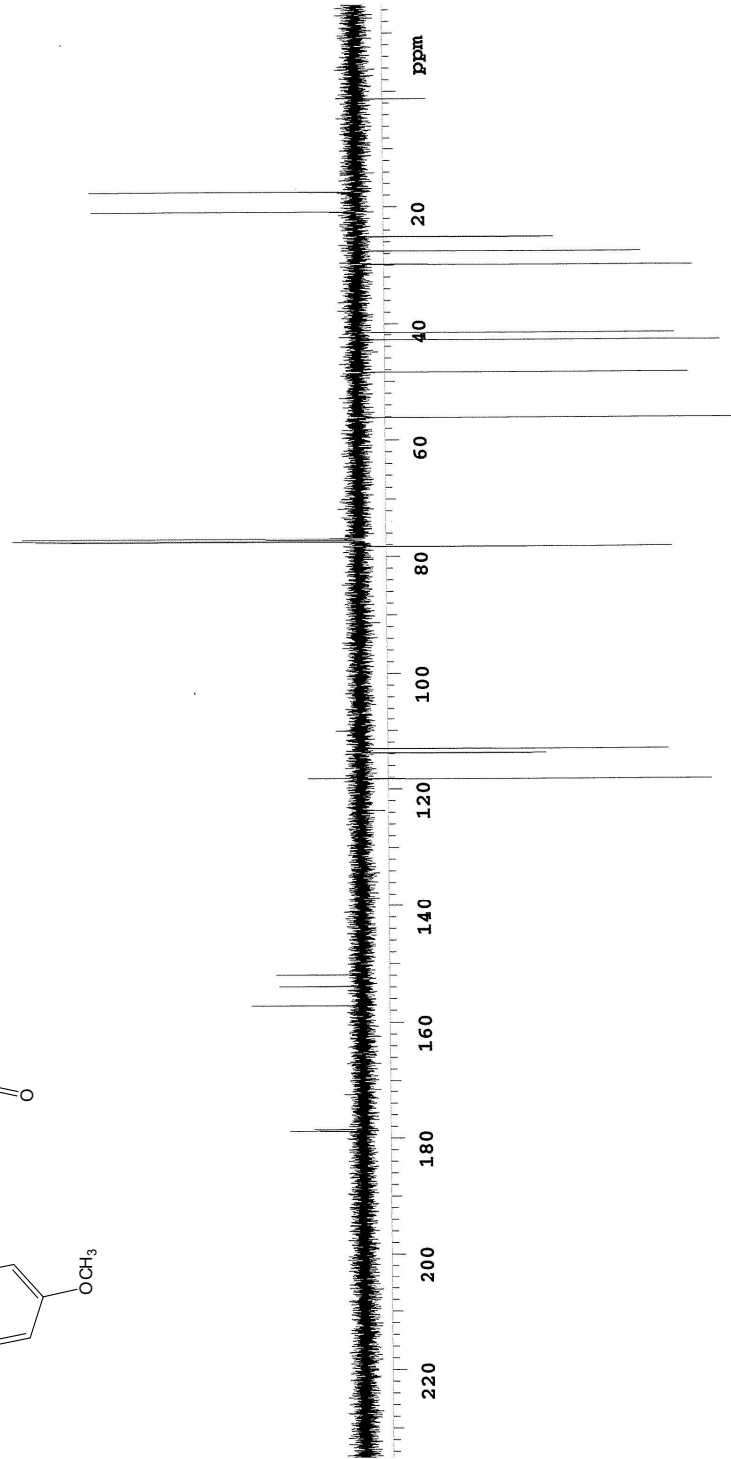
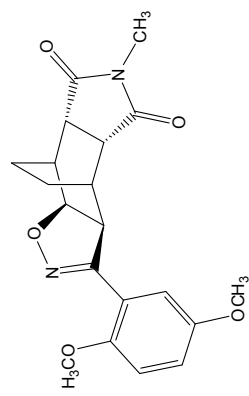
Şekil 5.83 Bileşik 26'nın FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.84 Bileşik 26'nın GC-MS Spektrumu

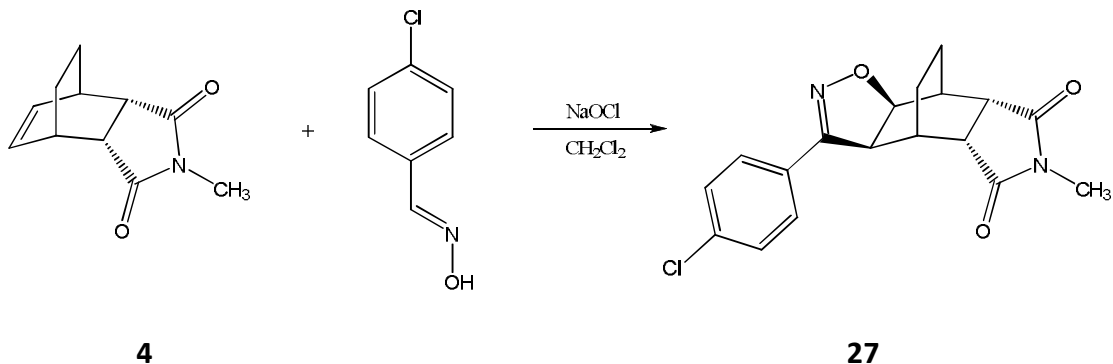


Şekil 5.85 Bileşik **26**'nın ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.86 Bileşik **26'**'nin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (CDCl₃)

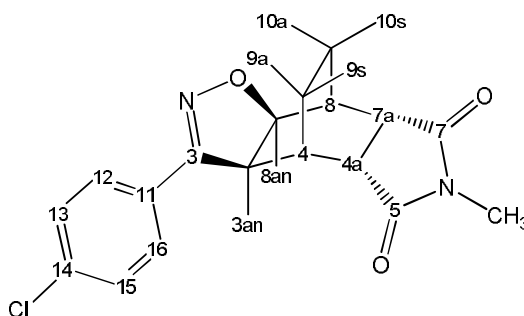
5.7.11 4,8-Etano-3-(4-klorofenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo[5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 27, C₁₈H₁₇ClN₂O₃)



4-Klorobenzaldoksim ve Bileşik **4**, sayfa 131’de açıklanan genel sentez yöntemiyle siklokatalizma reaksiyonuna uğratarak Bileşik **27** elde edildi. Ürün, yapılan TLC çalışmaları sonucunda belirlenen uygun çözücü karışımı (2:1, *n*-hekzan/etil asetat) ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Beyaz renkli kristaller, en. 240 °C, R_f = 0.22 (2:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 57.

5.7.11.1 Bileşik 27’nin Spektroskopik Analiz Verileri



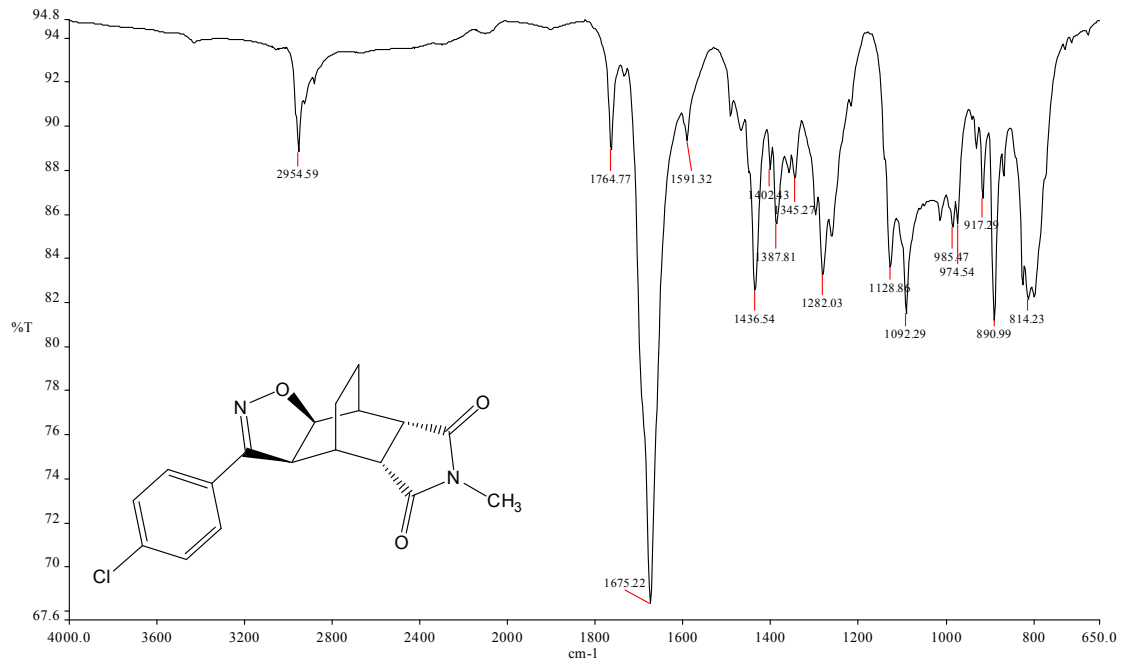
FTIR (ATR): ν = 3053 (aromatik, =C-H gerilimi), 2954 ve 2926 (alifatik, C-H gerilimleri), 1764 ve 1675 (C=O gerilimleri), 1591 (C=N gerilimi), 1492, 1470, 1436 ve 1387 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1282 (C-O gerilimi), 1129 (C-N salınımı), 799 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.30-1.41 (m, 3H, H_{10s}, H_{9a} ve H_{9s}), 1.94-2.03 (m, 1H, H_{10a}), 2.57-2.60 (m, 1H, H₄), 2.63-2.65 (m, 1H, H₈), 2.91 (dd, *J* = 3.90; 9.27 Hz, 1H, H_{4a}), 2.97 (dd, *J* = 3.90; 9.27 Hz, 1H, H_{7a}), 3.00 (s, 3H, N-CH₃), 3.43 (ddd, *J* = 1.47; 3.40; 11.72

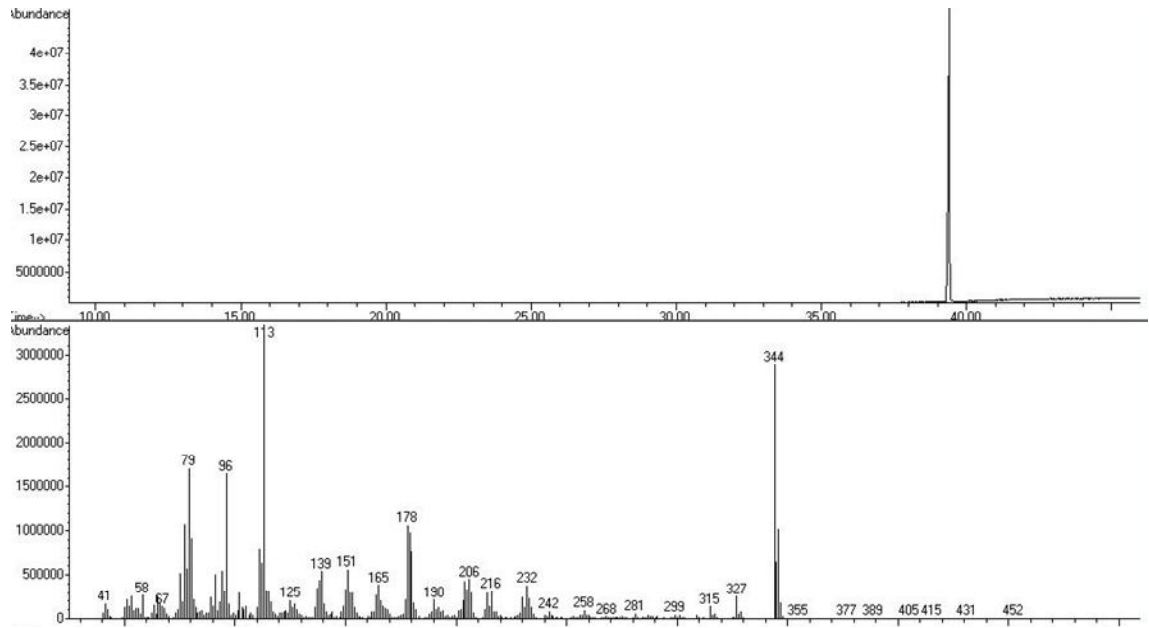
Hz, 1H, H_{3an}), 4.55 (dd, $J = 3.40$; 11.72 Hz, 1H, H_{8an}), 7.31 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, H₁₂ ve H₁₆), 7.49 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, H₁₃ ve H₁₅) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 17.45 (C₉), 20.33 (C₁₀), 25.17 (N-CH₃), 27.48 (C₄), 29.53 (C₈), 40.90 (C_{4a}), 42.46 (C_{7a}), 46.73 (C_{3a}), 78.53 (C_{8a}), 127.29 (C₁₁), 128.15 (C₁₂ ve C₁₆), 129.52 (C₁₃ ve C₁₅), 136.56 (C₁₄), 156.18 (C₃), 178.19 (C₇), 178.82 (C₅) ppm.

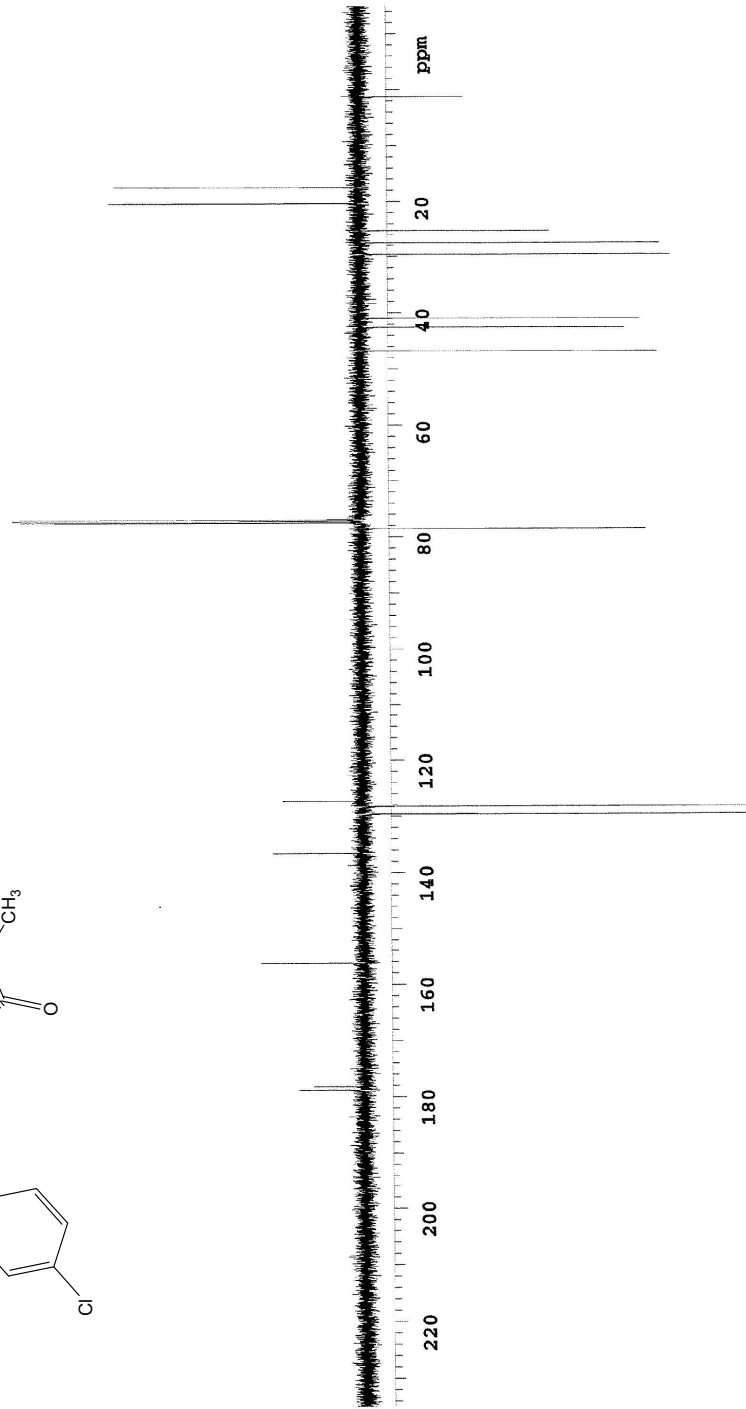
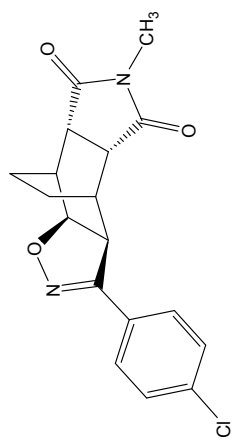
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 344 (M⁺), 327 (C₁₇H₁₄ClN₂O₃), 232 (C₁₃H₁₁ClNO), 178 (C₉H₅ClNO), 113 (C₅H₇NO₂), 96 (C₄H₂NO₂), 79 (C₆H₇).



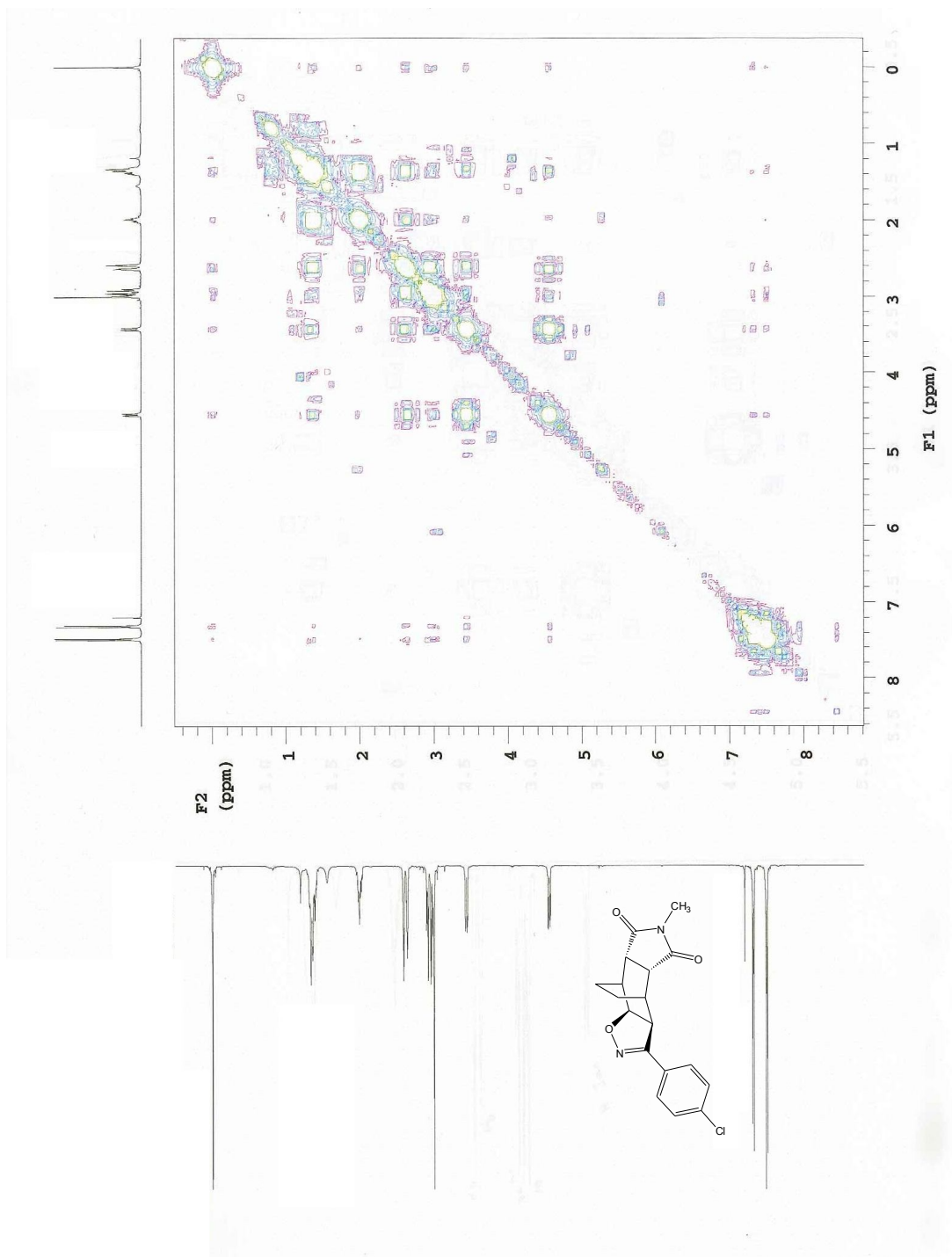
Şekil 5.87 Bileşik 27'nin FTIR Spektrumu (ATR)



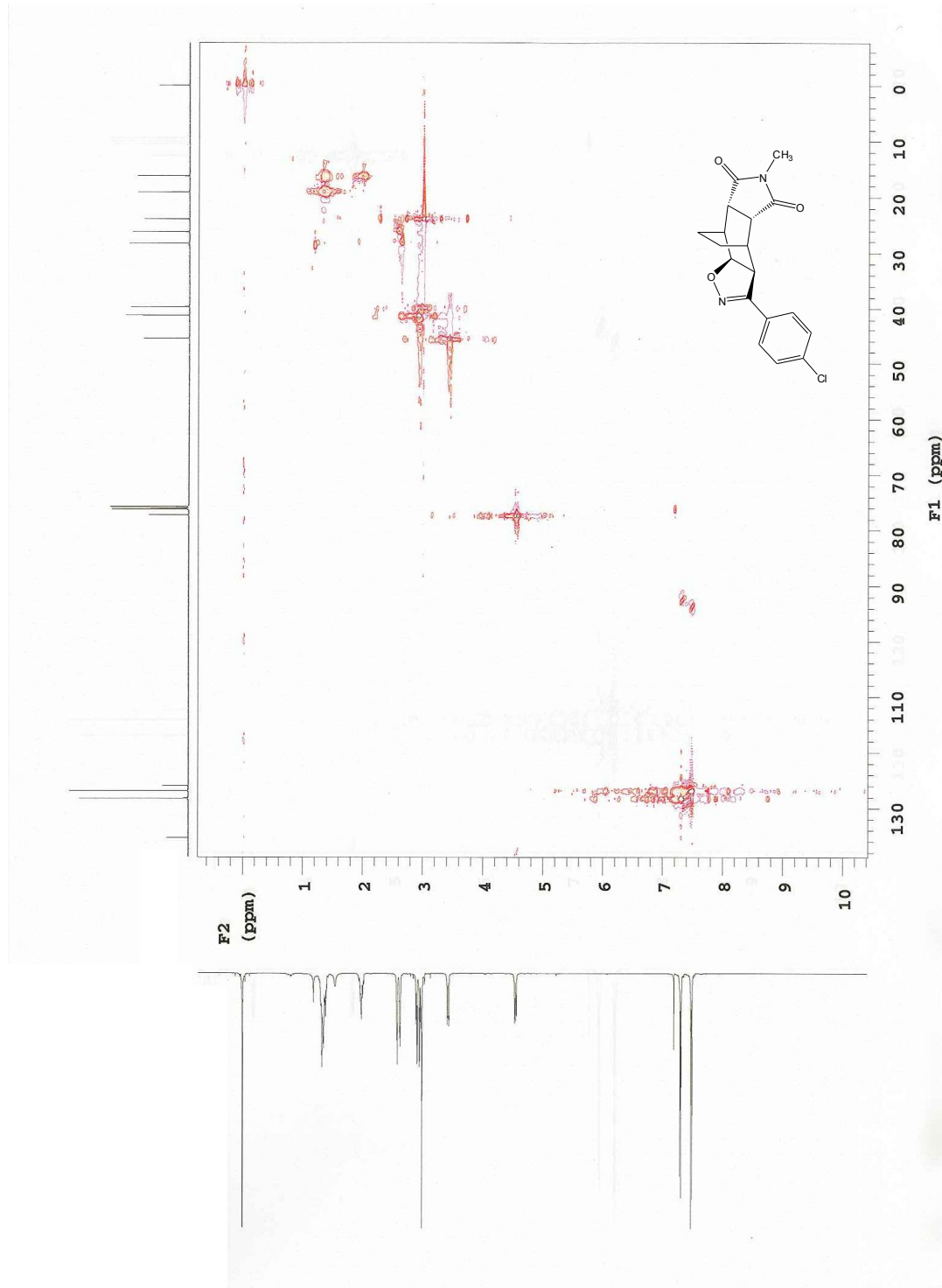
Şekil 5.88 Bileşik 27'nin GC-MS Spektrumu



Şekil 5.90 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

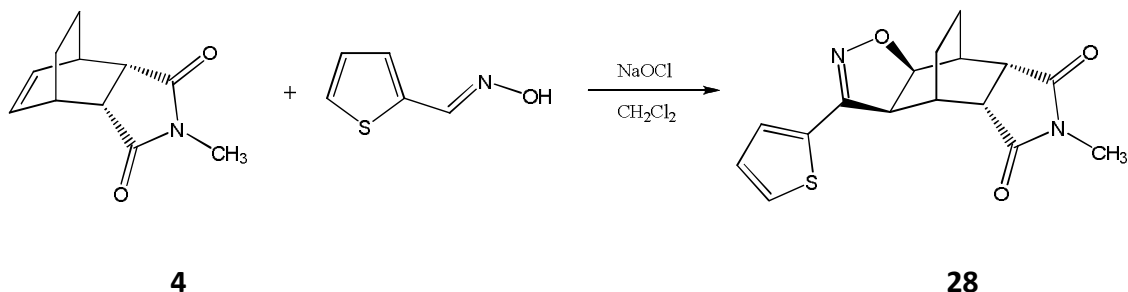


Şekil 5.91 Bileşik **27'** nin COSY Spektrumu



Şekil 5.92 Bileşik 27'nin HMQC Spektrumu

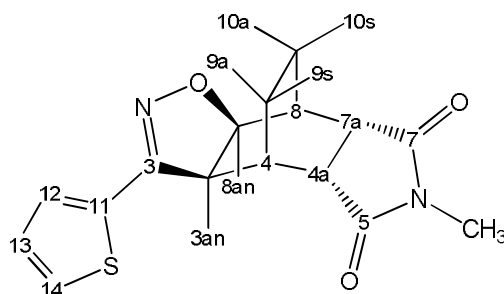
5.7.12 4,8-Etano-3-(2-tiyenil)-6-metil-4,4a,8,ekzo-8a-tetrahidro-ekzo-3aH-izoksazolo [5,4-f]izoindol-5,7(6H,7aH)-endo-dion Bileşiğinin Hazırlanması ve Spektral Verileri, (Bileşik 28, C₁₆H₁₆N₂O₃S)



Bileşik **28**, Bileşik **4**'ün genel sentez yönteminde belirtilen koşullar altında tiyofen-2-karbaldoksim ile 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonuna girmesi sonucu elde edildi. TLC kontrolleri ile reaksiyonun sonlandırılmasının ardından, ürünün saflaştırma çalışması kolon kromatografisi ile yapıldı.

Açık sarı renkli kristaller, en. 166-170 °C (bozunarak), $R_f = 0.2$ (1:1, *n*-hekzan/etil asetat), % 45.

5.7.12.1 Bileşik 28'in Spektroskopik Analiz Verileri

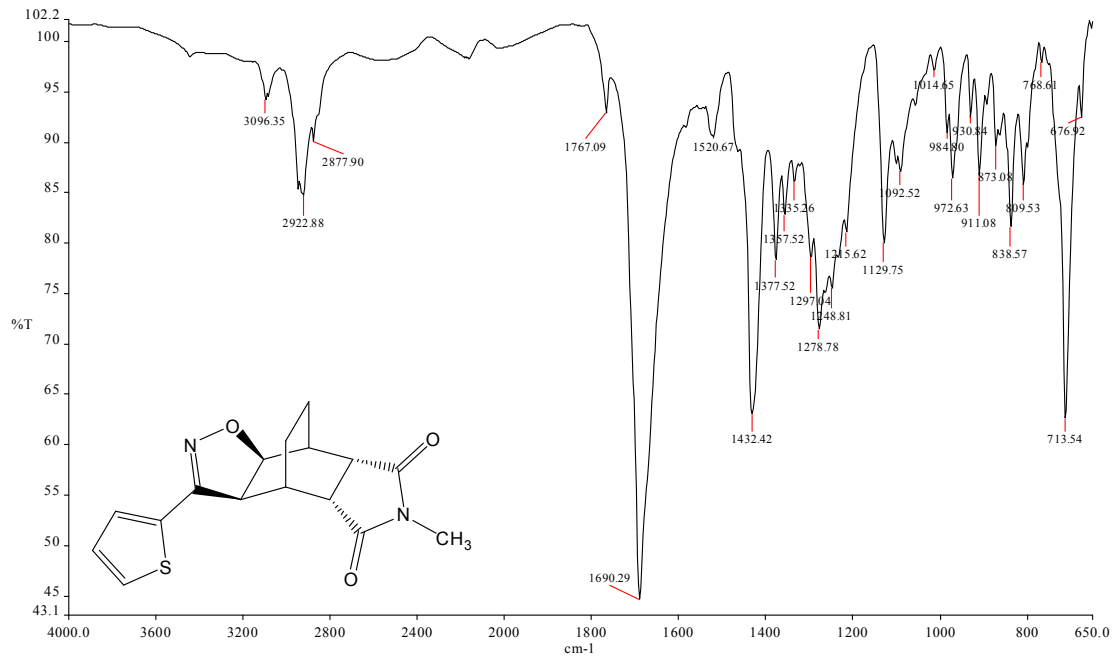


FTIR (ATR): $\nu = 3096$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2948, 2922 ve 2877 (alifatik, C-H gerilimleri), 1767 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1520 (C=N gerilimi), 1432 ve 1377 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1278 (C-O gerilimi), 1129 (C-N salınımı), 713 ve 676 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

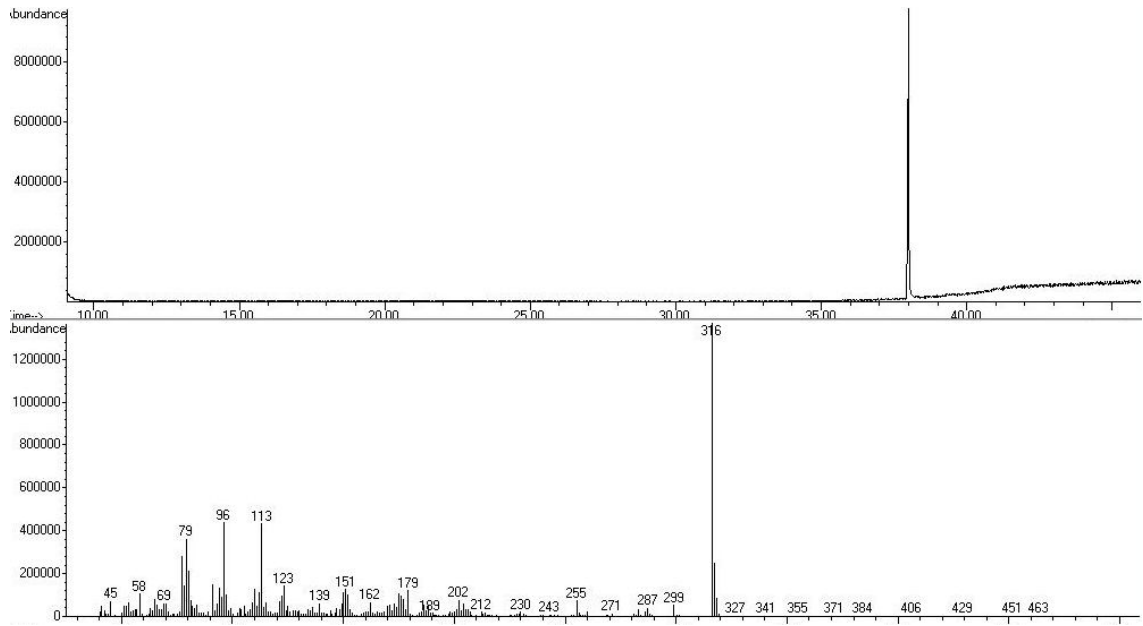
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.33$ -1.37 (m, 2H, H_{9s} ve H_{10s}), 1.45-1.53 (m, 1H, H_{9a}), 1.98-2.03 (m, 1H, H_{10a}), 2.62-2.64 (m, 1H, H₄), 2.70-2.72 (m, 1H, H₈), 2.92 (dd, $J = 3.90$; 9.27 Hz, 1H, H_{4a}), 2.97 (dd, $J = 3.90$; 9.27 Hz, 1H, H_{7a}), 2.98 (s, 3H, N-CH₃), 3.40 (brd, $J = 11.72$ Hz, 1H, H_{3an}), 4.53 (dd, $J = 3.90$; 11.72 Hz, 1H, H_{8an}), 6.98 (dd, $J = 3.90$; 4.88 Hz, 1H, H₁₃), 7.14 (d, $J = 3.90$ Hz, 1H, H₁₂), 7.31 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H, H₁₄) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.46 (C_9), 20.34 (C_{10}), 25.17 ($N\text{-CH}_3$), 28.06 (C_4), 29.50 (C_8), 40.91 (C_{4a}), 42.45 (C_{7a}), 47.99 (C_{3a}), 78.56 (C_{8a}), 127.71 (C_{13}), 128.19 (C_{12}), 128.57 (C_{14}), 131.21 (C_{11}), 152.93 (C_3), 178.24 (C_7), 178.80 (C_5) ppm.

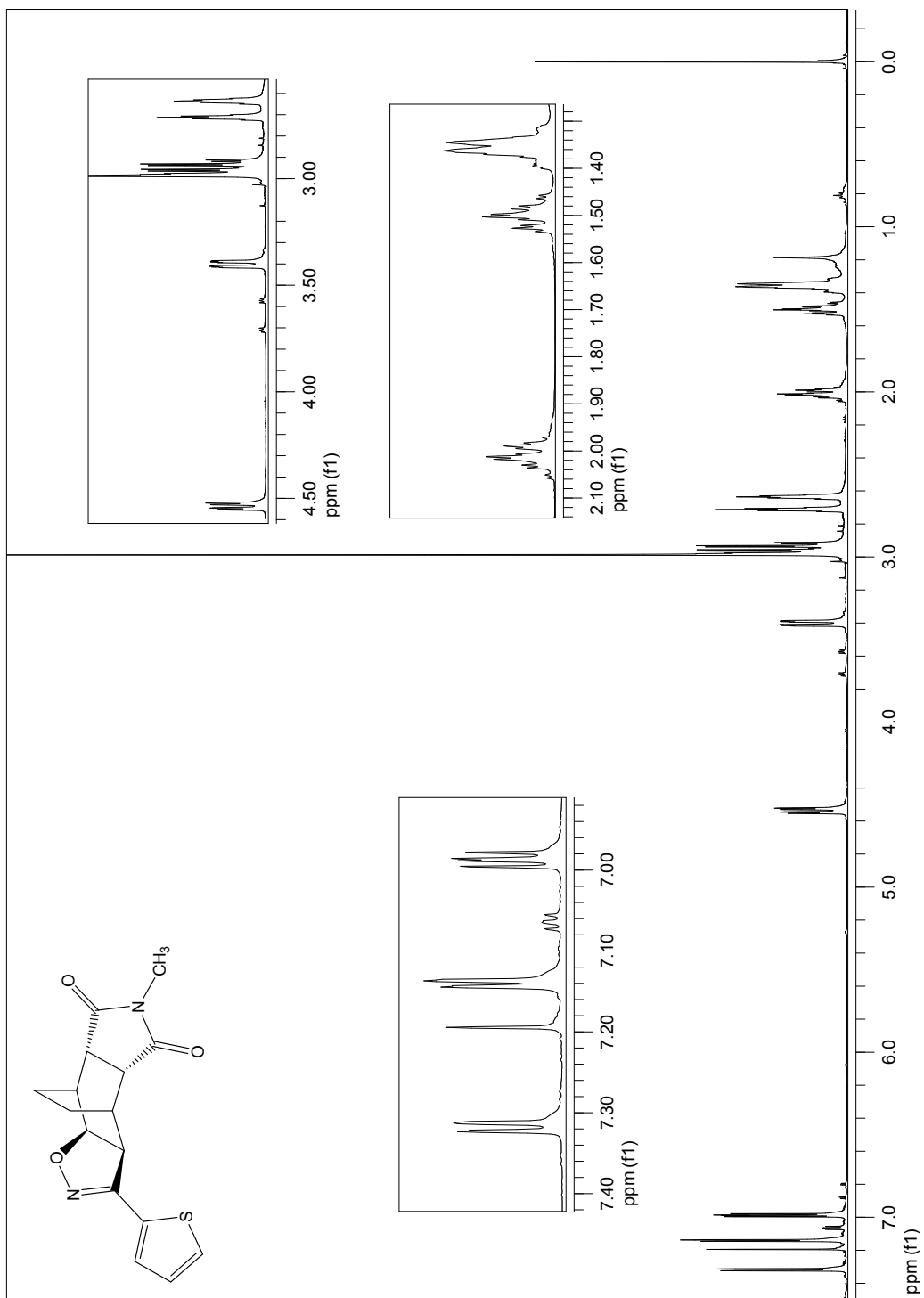
GC-MS (EI, 70 eV): m/z = 316 (M^+), 151 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$), 113 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$), 96 ($\text{C}_4\text{H}_2\text{NO}_2$), 79 (C_6H_7).



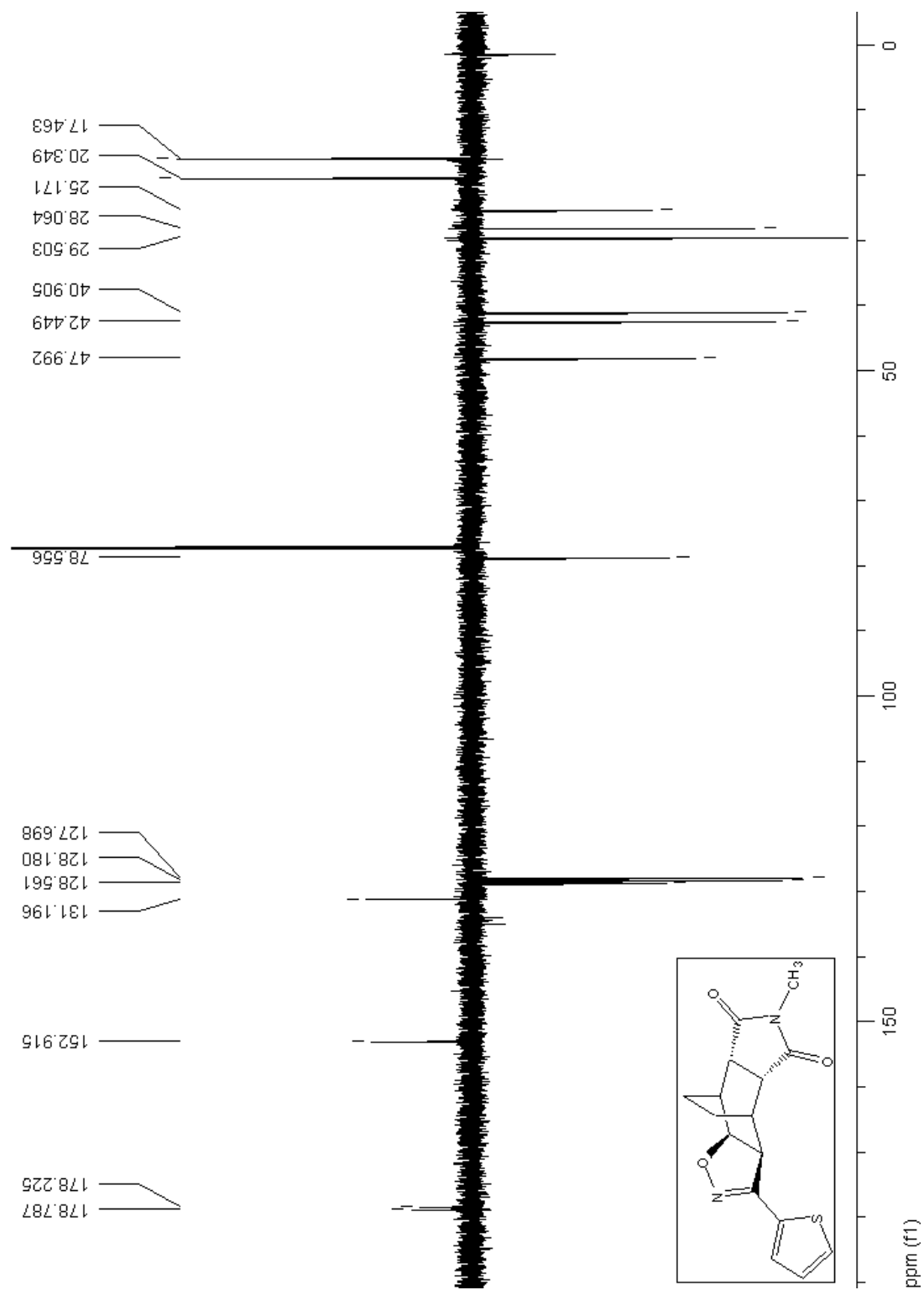
Şekil 5.93 Bileşik **28'**'in FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.94 Bileşik **28'**'in GC-MS Spektrumu



Şekil 5.95 Bileşik **28**'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)

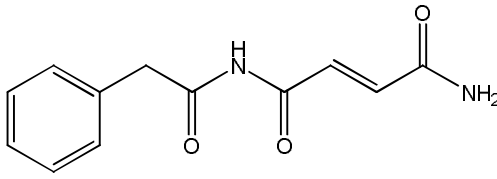


Şekil 5.96 Bileşik **28**'in ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (CDCl_3)

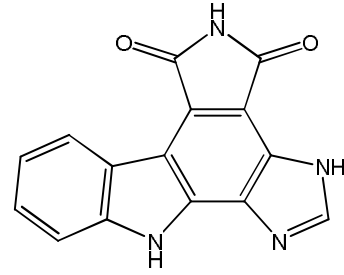
BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapısında imid grubu bulunduran fumaramidmisin (I), granulatimid (II), izogranulatimid ve rebekkamisin gibi biyoaktif moleküllerin antitümör, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilere sahip oldukları bilinmektedir [82], [83].

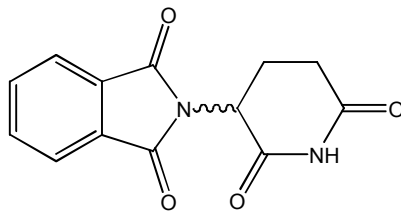


I

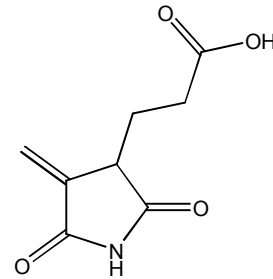


II

Ayrıca, azot atomunda substitüent içeren talidomid (III), tandospiron gibi imidler ve maleimid, izohematik asitin (IV) *N*-substitüe türevleri de antitümör, antibiyotik, fungisidal, analjezik gibi özellikler göstermeleriyle tanınırlar [1], [2], [84].



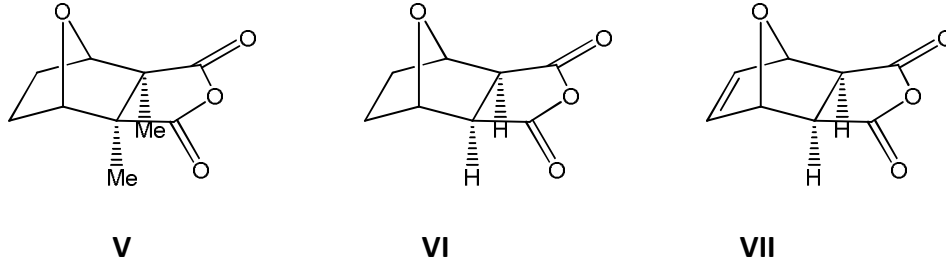
III



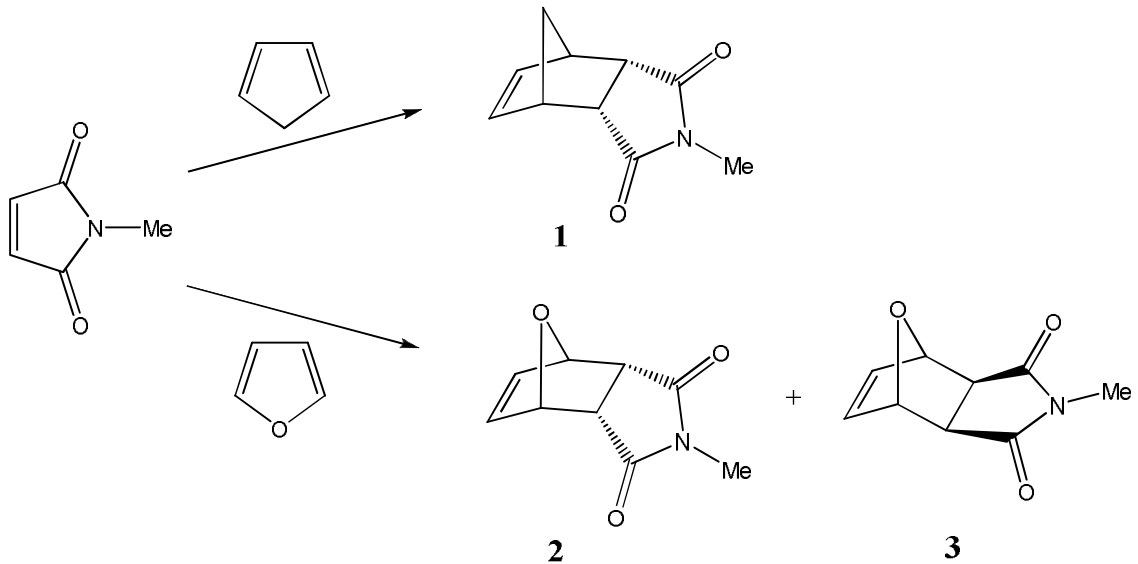
IV

Diğer bir yandan, Cantharidin (V) molekülü Çin'de 2000 yılı aşkın bir süredir habis tümör vakalarını tedavi etmede kullanılan etkin bir bileşiktir. Son yıllarda yapılan

çalışmalarda, özellikle karaciğer ve sindirim sisteminde (ıdrar yolu ve böbrek) görülen kanser türlerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, Cantharidin'in kullanımı toksik olması nedeniyle sınırlıdır. Ancak, bileşiğin aynı biyolojik aktivitelere sahip norcantharidin (**VI**) ve 5,6-dehidronorcantharidin (**VII**) türevlerinin toksik özellik göstermedikleri, bunu yanı sıra daha kolay sentezlendikleri belirlenmiştir (Deng vd. [85]).



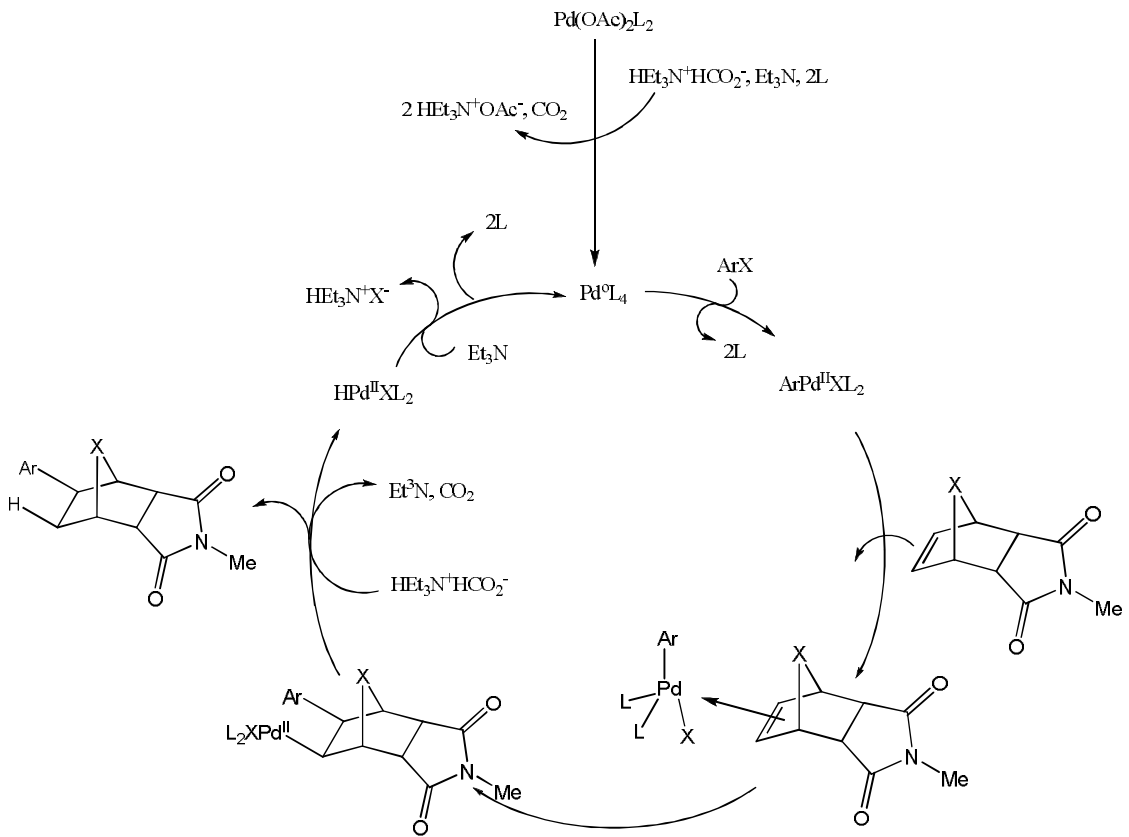
Bisiklik ve trisiklik yapıdaki *N*-substitüe imidler hakkındaki tüm bu kaynak araştırmalarının doğrultusunda çalışmamızın temelini oluşturacak başlangıç maddeleri saptanarak, *N*-Metilmaleimid'in siklopentadien ile Diels-Alder reaksiyonu sonucu *N*-metilbisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**1**), furan ile reaksiyonu sonucu ise *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**2**) ve *N*-metil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-8-en-3-ekzo,5-ekzo-dikarboksimid (**3**) kaynak verilerinden yararlanarak sentezlenmiştir [74], [75].



Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann ve çalışma grubumuz tarafından bisiklik ve trisiklik halka sistemlerinin Heck-tipi hidroarilasyon reaksiyonları laboratuvarlarımızda on yılı aşkın süredir detaylı olarak incelenmektedir [3], [4], [86], [87], [88], [89], [90]. Paladyum

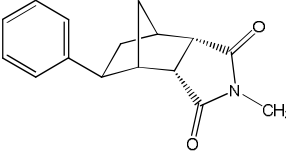
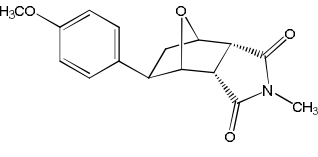
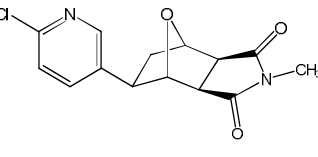
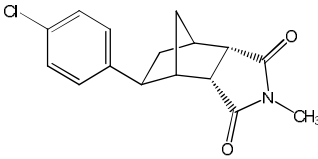
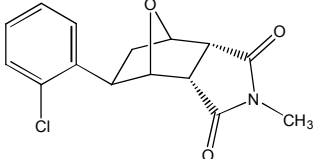
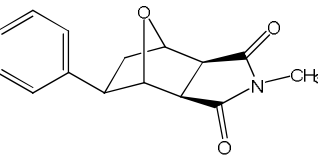
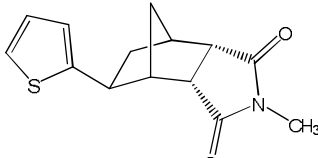
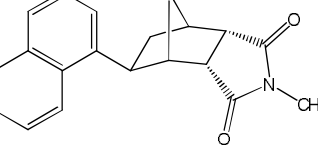
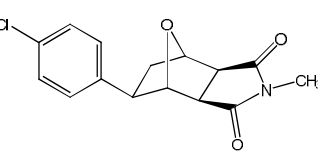
katalizörlüğünde gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonu sayesinde stereoselektif ve yüksek verimli sonuçlar almak mümkün olmaktadır.

Bu araştırmaları da dikkate alarak, çalışmanın ikinci aşamasında başlangıç maddeleri olarak sentezlenen trisiklik imid yapısındaki alkenik bileşiklere, paladyum(II) asetat katalizörü ve trifenilarsin ligandı ile oluşturulan kompleks varlığında iyodobenzen, 2-kloro-5-iyodopiridin, 2-iyodotiyofen gibi çeşitli aril- ve hetarillendirme reaktifleriyle gerçekleştirilen hidroarilasyon reaksiyonlarının yürüyüşü aşağıdaki katalitik çevrimde açıklanmaktadır:



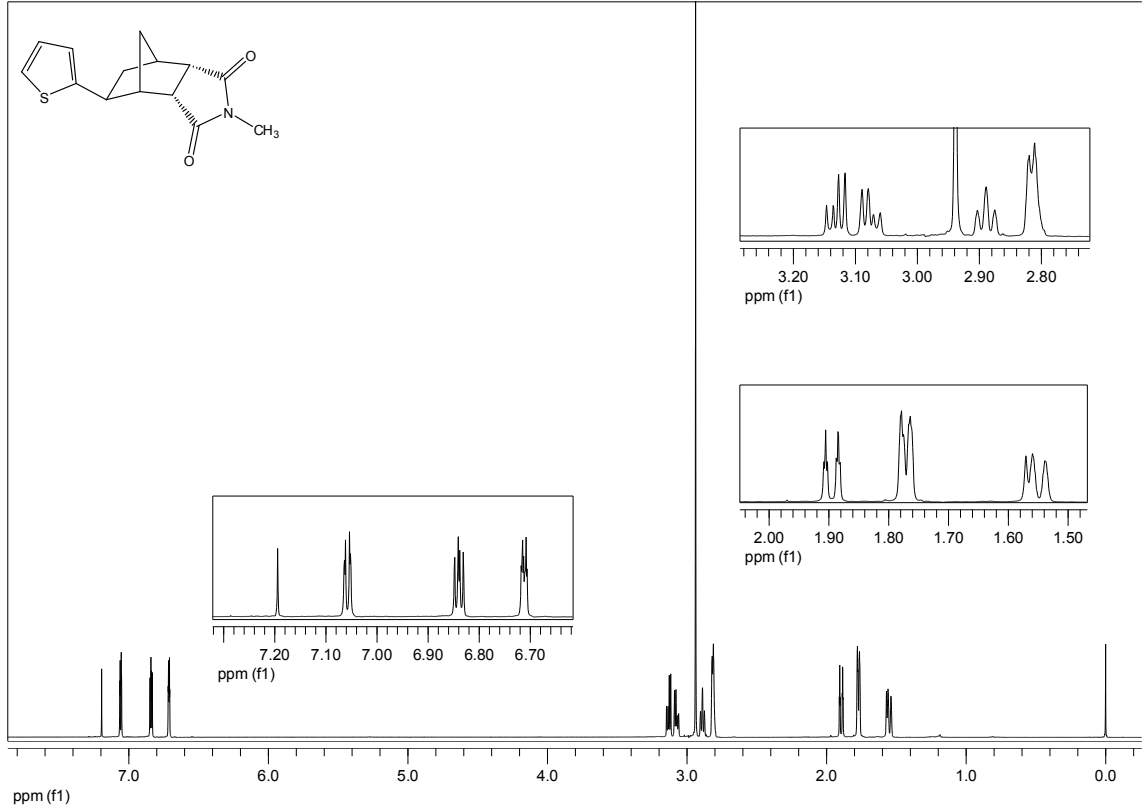
Bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek dokuz adet yeni bileşik (**5-13**) sentezlenmiştir. Her yeni bileşik, çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun yürütücü sistemleri ile (*n*-hekzan/ etil asetat) kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan $AsPh_3$ ilk fraksiyon olarak ayrılmıştır.

Çizelge 6.1 Hidroarilasyon reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler

(1)'den sentezlenen ürünler	(2)'den sentezlenen ürünler	(3)'den sentezlenen ürünler
		
		
		

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen hidroarilasyon ürünlerinin FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapıda bulunan aril- ya da hetarilsübstitüentlerin etkisine bağlı olarak kayma gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, alifatik gruplara ait bantların azalması ve başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatikliğe ait mono- di- ve trisübstitüe aromatik halka düzlem dışı C-H eğilim bantlarının kaynak verilerinde (Crews vd. [91]) belirtilen yerlerde bulunması yapıların doğruluğunu saptamada yardımcı olmaktadır.

Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak amacıyla yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, başlangıç maddelerinin ^1H NMR spektrumlarında yer alan ve kaynaklarca desteklenen singlet olarak belirlenen alkenik bağa özgü kimyasal kaymaların yok olduğu, buna bağlı olarak başlangıç maddelerinin ^1H NMR spektrumlarında bulunmayan aromatik protonlara ait sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir [92], [93]. Aşağıda örnek olarak bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu görülmektedir:



Şekil 6.2 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C NMR (APT) spektrumları incelendiğinde metil ve metin karbonlarının ters yönde ve karbonil, kuarterner ve metilen karbonlarının beklenen alanlarda sinyaller verdikleri saptanmıştır.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan GC-MS analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Kütle bölünmeleri ise yapılarla uyumluluk göstermektedir.

Bilindiği gibi, heterohalkalı bileşikler pek çok doğal ürünün yapısını oluşturmaları ve biyolojik sistemlere etkileri nedeniyle organik kimyanın önemli bir sınıfını oluştururlar. Bu kapsamda çalışmanın üçüncü aşamasında, hidroarilasyon reaksiyonlarında kullanılan trisiklik imid yapısındaki başlangıç maddelerine yeni bir heterohalka bağlayarak moleküllerin biyolojik özelliklerini artırma hedeflenmiştir.

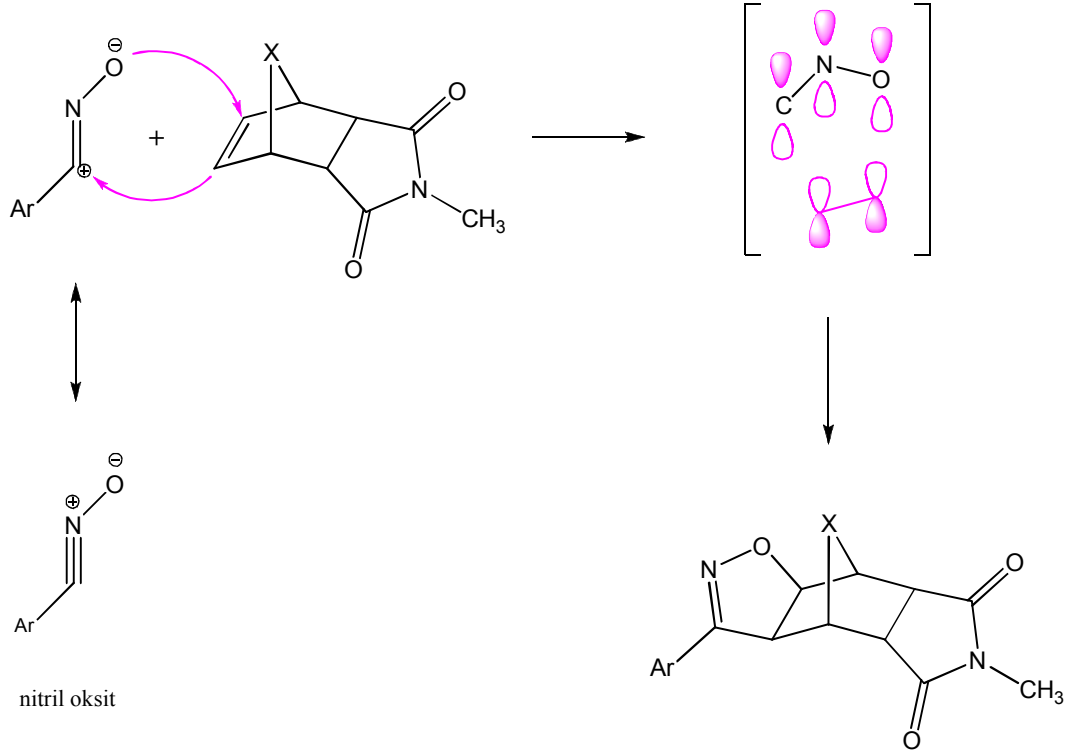
Yapılan kaynak araştırmalarında, Deng ve arkadaşları [85], [94] tarafından 5,6-dehidronorcantharidin molekülünden 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile izoksazolin bileşikleri hazırladıkları tespit edilmiştir.

İzoksazolinler, pek çok önemli farmasötik bileşiğin farmakolojik aktiviteden sorumlu bölgesini oluşturlar [8], [9]. Bununla birlikte, sentetik olarak fonksiyonelliğe sahip olmalarından dolayı biyoaktif doğal bileşiklerin sentezinde de kullanılmaktadırlar (Tabrizi vd. [95]). İzoksazolin grubu içeren bileşiklerin gösterdikleri çok çeşitli biyolojik özellikler arasında antibakteriyal ve antiviral olmaları, pıhtı oluşumunu önlemeleri, ağrı kesici etkileri sayılabilir (Karthiyekean vd. [96]).

İzoksazolinleri sentezlemek için kullanılan en genel ve yaygın yöntem, nitril oksitlerin alkenlerin aktif çifte bağına 1,3-dipolar siklokatalizma reaksiyonudur. Nitril oksitler, heterohalkalı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılabilen önemli aracı moleküllerdir ve bu moleküllerin hazırlanması için genel yöntem hidroksimoil klorürlerin bazik ortamda dehidrohalojenasyonudur. Hidroksimoil klorürler ise aldoksimlerin Cl_2 , NBS, NCS, NaOCl, alkil hipoklorür gibi reaktiflerle klorlanmasıyla elde edilirler (Kumar vd. [97]).

1982 yılında Lee'nin yayınladığı çalışmada çeşitli dipolarofillerle NaOCl varlığında aynı reaksiyon kabı içerisinde önce oksimin dehidrohalojenasyonu ardından izoksazolin oluşumu gerçekleştirilmiştir (Lee [98]).

Bu çalışmayı göz önüne alarak, *N*-metilbisiklo[2.2.2]okt-8-en-3-endo,5-endo-dikarboksimid (**4**) bileşiğinin de başlangıç maddelerine eklenmesi ile 1,3-dipolar siklokatalizma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Nitril oksit oluşumu için 2,5-dimetoksibenzaldoksim, 4-klorobenzaldoksim ve tiyofen-2-karbaldoksim olmak üzere üç farklı oksim sentezlenmiştir. Sentezlenen oksimlerin, sodyum hipoklorit varlığında dehidrohalojenasyona uğramasının ardından oluşan nitril oksitler aşağıdaki gösterimde açıklandığı gibi eş-zamanlı mekanizma sonucu alkenik çift bağa katılma yapmaktadır.

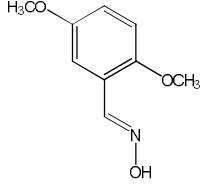
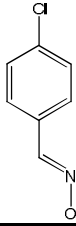
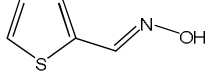
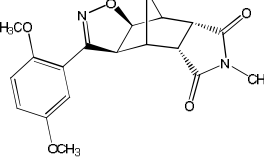
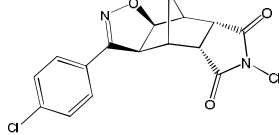
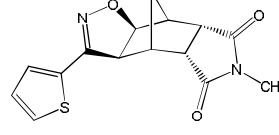
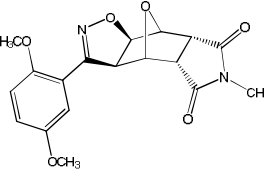
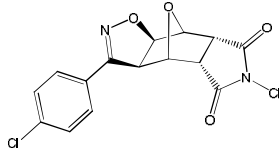
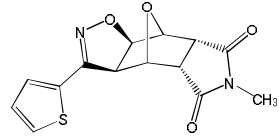
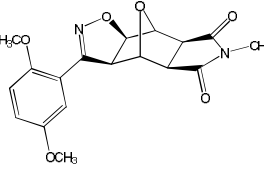
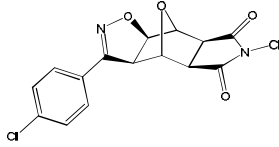
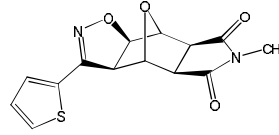
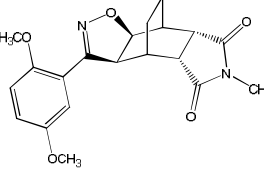
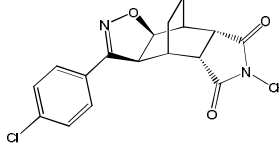
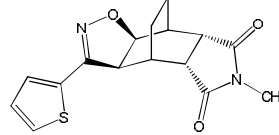


Şekil 6.3 1,3-Dipolar siklokatalıma reaksiyonu genel mekanizması

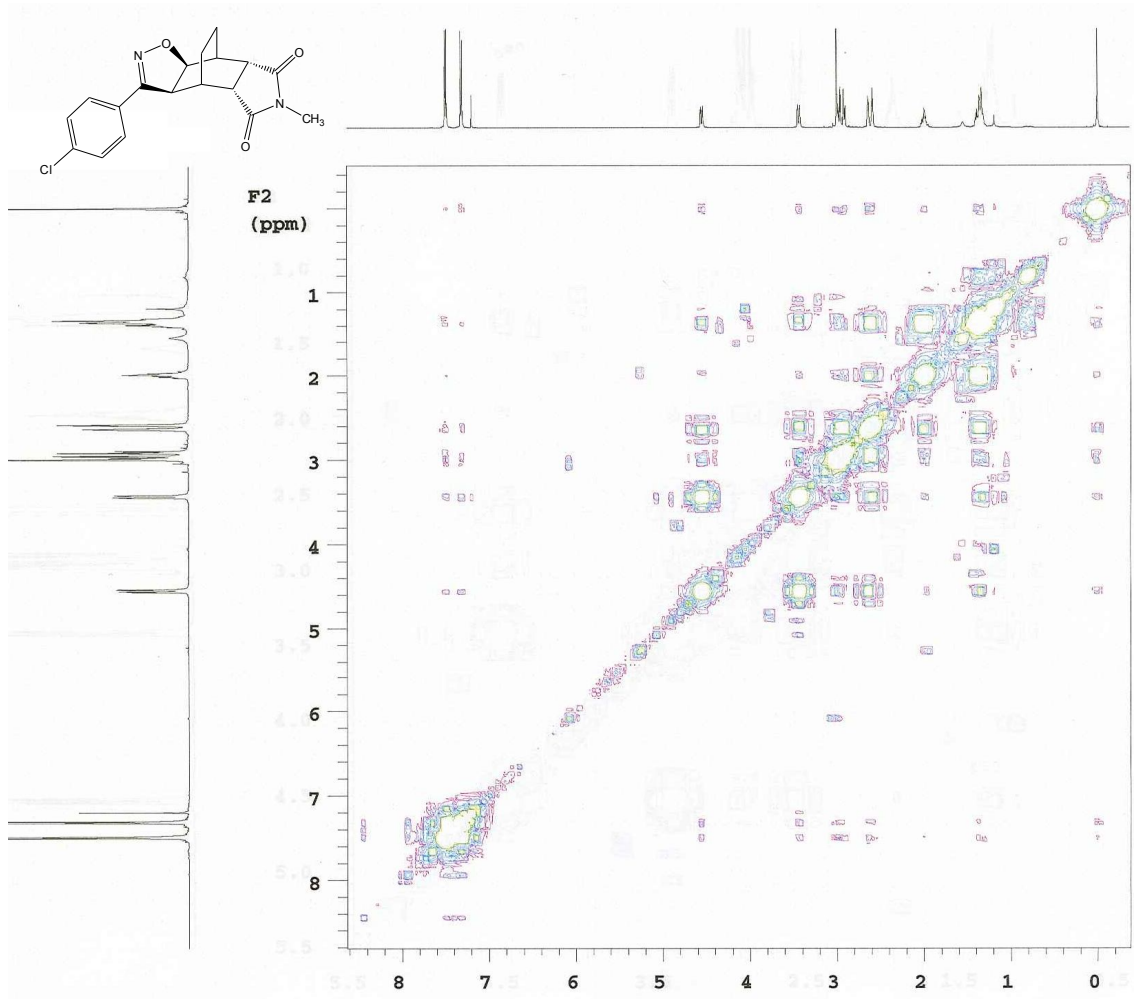
Her bir başlangıç maddesiyle ayrı ayrı deneme yapılması sonucu oniki yeni izoksazolin türevi tetrasiklik molekül (**17-28**) sentezlenmiştir. Elde edilen tüm siklokatalıma ürünlerinin saflaştırma çalışmaları kolon kromatografisinde uygun çözücü karışımları (*n*-hekzan/etil asetat) ile yapılmıştır.

Bileşiklerin (**17-28**) FTIR spektrumları incelendiğinde, karakteristik karbonil bantlarının yapılar kazandırılan izoksazolin gruplarına bağlı olarak kayma gösterdiği ve mono-, di- ve trisubstitüe aromatik gruplara ait bantların yeni moleküllerde yer aldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, moleküllerin izoksazolin halkasında bulunan C=N grubuna ait gerilim bantları $1520-1591\text{ cm}^{-1}$ arasında değişen değerlerde gözlenmiştir.

Çizelge 6.2 1,3-Dipolar siklokatılma reaksiyonu ile elde edilen tüm yeni bileşikler

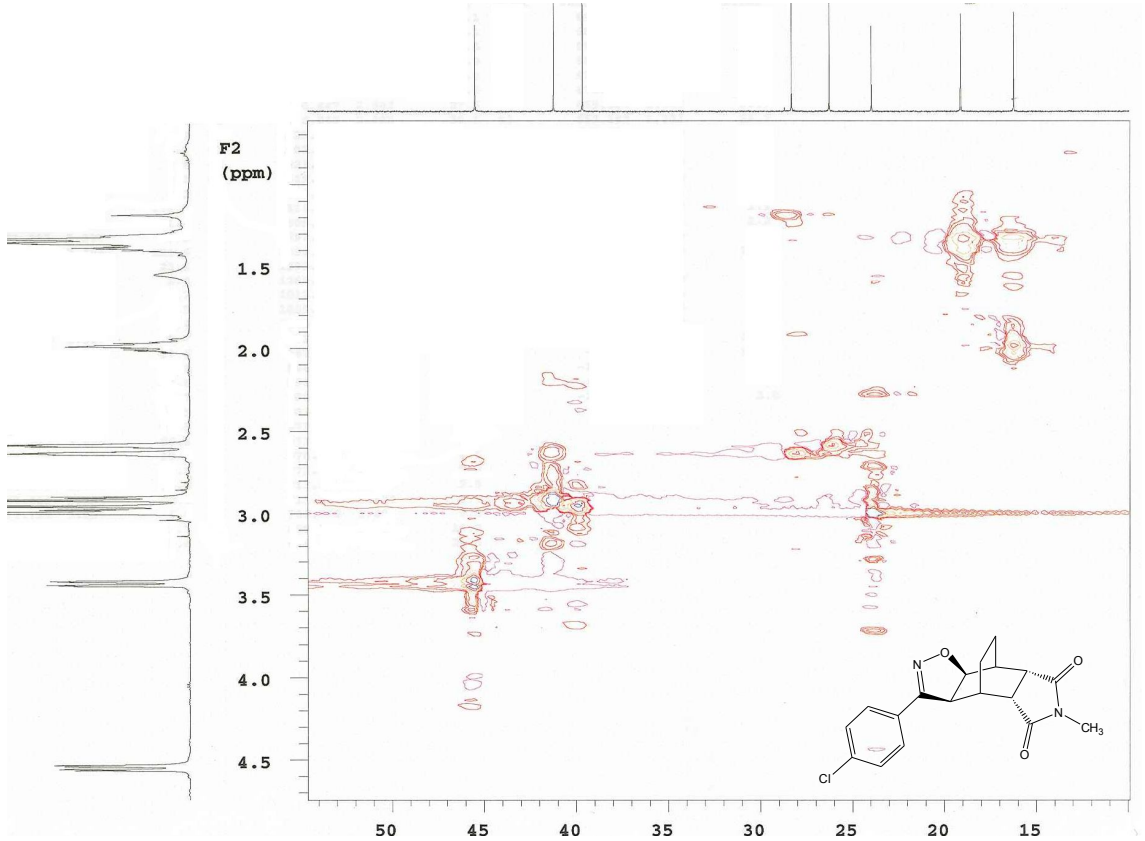
Başlangıç Maddeleri	Kullanılan Oksimler		
			
(1)			
(2)			
(3)			
(4)			

FTIR spektroskopisi ile elde edilen ön bilginin ardından alınan ^1H NMR spektrumlarında, alkenik protonlara ait sinyallerin kaybolduğu, buna karşılık bileşiklerdeki $\text{H}_{3\text{an}}$, $\text{H}_{8\text{an}}$ ve aromatik protonlara ait sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir. Birbirinin izomeri olan **2** ve **3** no'lu başlangıç maddelerinden elde edilen izoksazolin türevlerinin ayrımını ^1H NMR ile yapmak mümkün olmuştur. *Endo* izomerin H_4 ve H_8 protonları $\text{H}_{4\text{a}}$ ve $\text{H}_{7\text{a}}$ protonları ile etkileşerek dublet sinyal verirken, *exo* izomerin H_4 ve H_8 protonları molekül geometrisinden dolayı $\text{H}_{4\text{a}}$ ve $\text{H}_{7\text{a}}$ protonları ile etkileşmediklerinden dolayı singlet sinyal vermektedirler. Aşağıda bileşik **27'**ye ait COSY spektrumu görülmektedir:



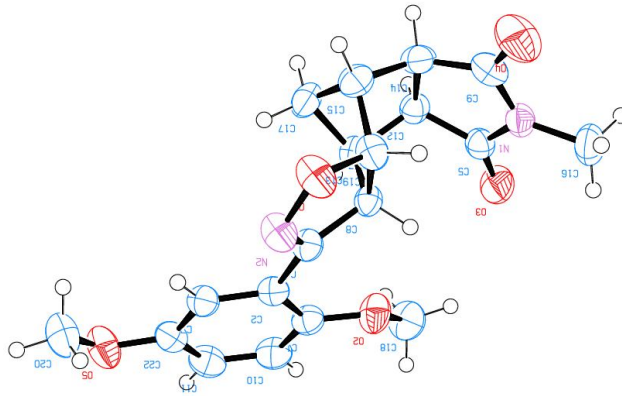
¹³C NMR spektrumlarında alkenik karbonlara ait piklerin yerine yukarı alanda C_{3a} ve C_{8a} pikleri gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, başlangıç maddelerinde bulunmayan aromatik gruplara ait karbonlar da beklenen yerlerde sinyal vermiştir. Ayrıca izoksazolin halkasında bulunan C=N kuarterner karbonun da bütün ürünlerde 150 ppm civarında verdiği sinyal saptanmıştır.

Aşağıdaki bileşik **27**'ye ait HMQC spektrumu ile bileşik **4**'den türetilen ürünlerde bulunan köprü protonlarının (H_{9a}, H_{9s} ve H_{10a}, H_{10s}) ayrımı yapılmıştır.



Yapılan kütle spektrumlarında, bileşiklere ait moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarının bileşiklerin molekül ağırlıkları ile orantılı oldukları saptanmıştır.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten bileşik **17**'nin X-Ray ölçümü yapılmıştır ve diğer yöntemlerle belirlenen molekülün geometrisi kesinlik kazanmıştır.



Sonuç olarak, ilaç endüstrisinde kullanılabilecek, biyolojik aktivite gösteren bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada yirmibir adet yeni ürün elde edilmiştir. Bu ürünlerin dokuzunu trisiklik imidlerin aril- ve hetaril- türevleri, diğer onikisini ise izoksazolin türevleri oluşturmaktadır. Tüm sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak farklı kullanım alanları bulunması hedeflenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] 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", *Farmaco*, 56: 785-789.
- [2] Zentz, F., Valla, A., Guillou, R. L., Labia, R., Mathot, A. G. ve Sirot, D., (2002). "Synthesis and Antimicrobial activities of *N*-substituted imides", *Il Farmaco*, 57: 421-426.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Yolaçan, Ç., Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2006). "Epibatidine Alkaloid Chemistry: 5. Domino-Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Systems", *Molecules*, 11: 603-614.
- [6] Göksu, G., Gül, M., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2008). "Hydroarylation of Bicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Access to Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindoles", *Tetrahedron Letters*, 49: 2685-2688.
- [7] Gül, M. ve Öcal, N., (2010). "Heck-type Hydroarylations and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of New Tricyclic Hydrazones", *Canadian Journal of Chemistry*, 88: 323-330.
- [8] Sammelson, R. E., Ma, T., Galletta, L. J. V., Verkman, A. S. ve Kurth M. J., (2003). "3-(2-Benzyloxyphenyl)isoxazoles and Isoxazolines: Synthesis and Evaluation as CFTR Activators", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 1: 2509-2512.
- [9] Bal, G., Veken, P. V., Antonov, D., Lambeir, A. M., Grellier, P., Croft, S. L., Augustyns, K. ve Haemers, A., (2003). "Prolylisoxazoles: Potent Inhibitors of Prolyloligopeptidase with Antitrypanosomal Activity", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 13: 2875-2878.
- [10] Salvati, M. E., Balog, A., Shan, W., Wei, D. D., Pickering, D., Attar, R. M., Geng, J., Rizzo, C. A., Hunt, J. T., Gottardis, M. M., Weinmann, R., Krystek, S. R., Sack, J., An, Y. ve Kish, K., (2005). "Structure Based Approach to the Design of Bicyclic-1H-

- isoindole-1,3-(2H)-dione based Androgen Receptor Antagonists", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 15(2): 271-276.
- [11] Salvati, M. E., Balog, A., Shan, W., Rampulla, R., Giese, S., Mitt, T., Furch, J. A., Vite, G. D., Attar, R. M., Jure-Kunkel, M., Geng, J., Rizzo, C. A., Gottardis, M. M., Krystek, S. R., Gougoutas, J., Galella, M. A., Obermeier, M., Fura, A. ve Chandrasena, G., (2008). "Identification and Optimization of a Novel Series of [2.2.1]-oxabicyclo Imide-Based Androgen Receptor Antagonists", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 18: 1910-1915.
 - [12] Walter, W. G., (1989). "Antitumor Imide Derivatives of 7-Oxabicyclo[2.2.1] heptane-2,3-dimethyl-2,3-dicarboxylic Acid", *J. Pharm. Sci.*, 78: 66-67.
 - [13] Bağdatlı, E., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2007). "An Investigation into Domino-Heck Reactions of *N*-acylamino-Substituted Tricyclic Imides: Synthesis of New Prospective Pharmaceuticals", *Helvetica Chimica Acta*, 90: 2380-2385.
 - [14] Celik, C., Kulu, İ., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2009). "Domino-Heck Reactions of Carba- and Oxabicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Synthesis of Aryl-Substituted Bridged Perhydroisoindole Derivatives", *Helvetica Chimica Acta*, 92: 1092-1101.
 - [15] Tangallapally, R. P., Sun, D., Rakesh, R., Budha, N., Lee, R. E. B., Lenaerts, A. J. M., Meibohm, B. ve Lee, R. E., (2007). "Discovery of Novel Isoxazolines as Anti-tuberculosis Agent", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 17(23): 6638-6642.
 - [16] Hargreaves, M. K., Pritchard, J. G. ve Dave, H. R., (1970). "Cyclic Carboxylic Monoimides", *Chemical Reviews*, 70: 439-469.
 - [17] Mehta, N. B., Phillips, A. P., Liu, F. F. ve Brooks, R. E., (1960). "Maleamic and Citraconamic Acids, Methyl Esters, and Imides", *J. Org. Chem.*, 25: 1012-1015.
 - [18] Walker, M. A., (1995). "A High Yielding Synthesis of *N*-Alkyl Maleimides Using a Novel Modification of the Mitsunobu Reaction", *J. Org. Chem.*, 60: 5352-5355.
 - [19] Reddy, P. Y., Kondo, S., Toru, T. ve Ueno, Y., (1997). "Lewis Acid and Hexamethyldisilazene-Promoted Efficient Synthesis of *N*-Alkyl- and *N*-Arylimide Derivatives", *J. Org. Chem.*, 62: 2652-2654.
 - [20] Seijas, J. A., Vazquez-Tato, M. P., Martinez, M. M. ve Nunez-Corredoira, G., (1999). "Direct Synthesis of Imides from Dicarboxylic Acids Using Microwaves", *J. Chem. Research-S*, 420-421.
 - [21] Gresham, T. L., Jansen, J. E., Shaver, F. W., Frederick, M. R., Fiedorek, F. T., Bankert, R. A., Gregory, J. T., Bears, W. L., (1952). "Propiolactone. XIII. Reactions with Sodium Nitrite, Sodium Dithionite, Sodium Cyanide, Sodium Thiocyanate, Sodium Succinimide and Aryl Sulfinic Acids and Their Salts", *J. Am. Chem. Soc.*, 74(7): 1323-1325.
 - [22] Smyth, P. G., Nagamatsu, A. ve Fruton, J. S., (1960). "Some Reaction of *N*-Ethylmaleimide", *J. Am. Chem. Soc.*, 82(17): 4600-4604.
 - [23] Rondestvedt, C. S., Vogl, O., (1955). "Arylation of Unsaturated Systems by Free Radicals, Arylation of Maleimide by Diazonium Salts", *J. Am. Chem. Soc.*, 77(12): 2313-2315.

- [24] Huckel, W., Muller, H., (1931). Chem.Ber., 64B, 1981.
- [25] Horii, Z., Iwata, C., Tamura, Y., (1961). "Reduction of Phthalimides with Sodium Borohydride", J. Org. Chem., 26(7): 2273-2276.
- [26] Menon, K. N., Simonson, J. L., (1929). J. Chem. Soc., 302.
- [27] Reynolds, D. D. ve Kenyon, W. O., (1951). U.S. Patent, 2,566,250.
- [28] Cummings, W., (1960). German Patent, 1,083,543.
- [29] Chen, G., Portman, R., Ensor, C. R. ve Bratton, A. C., (1951). J. Pharm. Exp. Ther., 103: 54.
- [30] Girerd, R. J., Tenenbaum, L. E., Berkowitz, J., Rassaert, C. L. ve Green, D. M., (1957). Rev. Can. Biol., 16: 114.
- [31] Blondeau, R. ve Horne, V., (1955). Amer. J. Bot., 42: 205.
- [32] Tolkmith, H. ve Osenk, H., (1967). Beil. Science, 155, 85.
- [33] Livingstone, S. E., (1973). "Palladium", Comp. Inorg. Chem., 3, 1163-1189, 1274-1329.
- [34] Cornils, B., Herrmann, W. A., Schlögl, R., Wong, C., (2000). Catalysis from A to Z, A Concise Encyclopedia, Wiley-VCH, Weinheim.
- [35] Welton, T., (1999). "Room-Temperature Ionic Liquids. Solvents for Synthesis and Catalysis", Chem. Rev., 99: 2071.
- [36] Poli, G., Giambastiani, G. ve Heumann, A., (2000). "Palladium in Organic Synthesis: Fundamental Transformations and Domino Processes", Tetrahedron, 56: 5959-5989.
- [37] Spencer, A., (1982). "Stereochemical Course of the Palladium-Catalyzed Arylation of Disubstituted Activated Alkenes with Benzoyl Chloride", J. Organomet. Chem., 240: 209-216.
- [38] Kasahara, A., Izumi, T. ve Fukuda, N., (1977). "The Palladium-catalyzed Phenylation of Enol Esters with Iodobenzene", Bull. Chem. Soc. Jpn., 50: 551.
- [39] Ozawa, F., Ito, T. ve Yamamoto, A., (1980). "Mechanism of Thermal Decomposition of trans-Diethylbis(tertiary phosphine)palladium(II). Steric Effects of Tertiary Phosphine Ligands on the Stability of Diethylpalladium Complexes", J. Am. Chem. Soc., 102(21): 6457-5463.
- [40] Heck, R. F., (1982). "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides", In Org. React. (N.Y.), 27: 345-390.
- [41] Brase, S. ve Meijere, A., (1998). "Palladium-Catalyzed Coupling of Organyl Halides to Alkenes- The Heck Reaction", Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 99-166.
- [42] Beller, M., Riermeier, T. H. ve Stark, G., (1998). Palladium-catalyzed olefinations of aryl halides (Heck reaction) and related transformations, 1: 208-236, Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [43] Beletskaya, I.P. ve Cheprakov, A. V., (2000). "The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis", Chem. Rew., 100(8): 3009-3066.

- [44] Larock, R. C. ve Johnson, P. L., (1989). "Palladium-Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1368-1370.
- [45] Arcadi, A., Cacchi, S. ve Marinelli, F., (1989). "Palladium-Catalysed Coupling of Aryl and Vinyl Triflates or Halides with 2-Ethynylaniline: An Efficient Route to Functionalized 2-Substituted Indoles", *Tetrahedron Lett.*, 30: 2581-2584.
- [46] Fauvarque, J. F., Pfluger, F. ve Troupel, M., (1981). "Kinetics of Oxidative Addition of Zerovalent Palladium to Aromatic Iodides", *J. Organomet. Chem.*, 208: 419-427.
- [47] Amatore, C., Jutand, A. ve Thuilliez, A., (2001). "Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)₂ and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition", *Organometallics*, 20: 3241-3249.
- [48] Stille, J. K. ve Lau, K. S. Y., (1977). "Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition-Metal Complexes", *Acc. Chem. Res.*, 10: 434-442.
- [49] Jeffery, T. ve Liebeskind, L. S., (1996). Recent Improvements and Developments in Heck-Type Reactions and Their Potential in Organic Synthesis, In *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Ed. 5, Jai Press, Greenwich.
- [50] Cabri, W., Candiani, I., Bernardinis, S., Francalanci, F., Penco, S. ve Santi, R., (1991). "Heck Reaction on Antraquinone Derivatives: Ligand, Solvent and Salt Effects", *J. Org. Chem.*, 56: 5796.
- [51] Ozawa, F., Kubo, A., ve Hayashi, T., (1991). "Catalytic Asymmetric Arylation of 2,3-Dihydrofuran with Aryl Triflates", *J. Am. Chem. Soc.*, 113(4): 1417-1419.
- [52] Shibasaki, M., Boden, C. D. J. ve Akihiko, K., (1997). "The Asymmetric Heck Reaction", *Tetrahedron*, 53: 7371-7395.
- [53] Ludwig, M., Strömberg, S., Svensson, M. ve Akermark, B., (1999). "An Exploratory Study of Regiocontrol in the Heck Type Reaction. Influence of Solvent Polarity and Bisphosphine Ligands", *Organometallics*, 18: 970-975.
- [54] Sundermann, A., Uzan, O. ve Martin, J. M. L., (2001). "Computational Study of a New Heck Reaction Mechanism Catalyzed by Palladium(ii/iv) Species", *Chem. Eur. J.*, 7: 1703-1711.
- [55] Catellani, M. ve Chiusoli, G. P., (1988). "Palladium-(II) and Palladium-(IV) Complexes as Intermediates in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions", *J. Organomet. Chem.*, C27-C30: 346.
- [56] Deeth, R. J., Smith, A., Hii, K. K. ve Brown, J. M., (1998). "The Heck Olefination Reaction; a DFT Study of the Elimination Pathway", *Tetrahedron Lett.*, 39: 3229-3232.
- [57] Cabri, W. ve Candiani, I., (1995). "Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction", *Acc. Chem. Res.*, 28: 2-7.
- [58] Cabri, W., Candiani, I., Bedeschi, A. ve Santi, R., (1992). "Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity", *J. Org. Chem.*, 57: 3558-3563.

- [59] Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T., Souchi, T. ve Noyori, R., (1980). "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and its use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of α -(Acylamino)Acrylic Acids", J. Am. Chem. Soc., 102: 7932-7934.
- [60] Littke, A. F. ve Fu, G. C., (2002). "Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides", Angew. Chem., Int. Ed., 41: 4176-4211.
- [61] Brown, J. M. ve Hii, K. K., (1996). "Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction)", Angew. Chem., Int. Ed., 35: 657.
- [62] Amatore, C. ve Jutand, A., (2000). "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions", Acc. Chem. Res., 33: 314-321.
- [63] Olofsson, K., Larhed, M. ve Hallberg, A., (2000). "Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Beta-Arylation of N,N-Dialkylallyl amines", J. Org. Chem., 65: 7235-7239.
- [64] Andersson, C. M. ve Hallberg, A., (1989). "Palladium-Catalyzed Vinylation of Alkyl Vinyl Ethers with Enol Triflates. A Convenient Synthesis of 2-Alkoxy 1,3-Dienes", J. Org. Chem., 54: 1502-1505.
- [65] Kiewel, K., Tallant, M. ve Sulikowski, G. A., (2001). "Asymmetric Heck Cyclization Route to Indolizidine and Azaazulene Alkaloids: Synthesis of (+)-5-Epiindolizidine and Indolizidine", Tetrahedron Lett., 42: 6621-6623.
- [66] Huisgen, R. ve Mack, W., (1961). "1,3-Dipolare Additionen der Nitroxide an Carbonyl Verbindungen", Tetrahedron Letters, 2-17: 583-586.
- [67] Gothelf, K. V. ve Jorgensen, K. A., (1998). "Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions Reactions", Chemical Reviews, 98(2): 863-909.
- [68] Padwa, A. ve Pearson, W. H., (2002). Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, Wiley & Sons Inc.
- [69] Huisgen, R., (1984). 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa Ed. Vol.1, Wiley-Interscience, New York.
- [70] Cossio, F. P., Morao, I., Jiao, H ve Schleyer, P. V. R., (1999). J. Am. Chem. Soc., 121: 6737.
- [71] Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. ve Perrin, D. K., (1981). Purification of Laboratory Chemicals, Second Edition, Pergamon Press, Oxford.
- [72] 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.
- [73] Williamson, K. L., (1994). Macroscale and Microscale Organic Experiment, D.C. Heath and Company, Canada.

- [74] Birney, D., Lim, T. K., Koh, J. H. P., Pool, B. R. ve White, J. M., (2002). "Structural Investigations into the *retro*-Diels-Alder Reaction. Experimental and Theoretical Studies", J. Am. Chem. Soc., 124: 5091-5099.
- [75] Goh, Y. W., Pool, B. R. ve White, J. M., (2008). "Structural Studies on Cycloadducts of Furan, 2-Methoxyfuran and 5-Trimethylsilylcyclopentadiene with Maleic Anhydride and *N*-Methylmaleimide", J. Org. Chem., 73: 151-156.
- [76] Illescas, B. M. ve Martin, N., (2000). "[60]Fullerene Adducts with Improved Electron Acceptor Properties", J. Org. Chem., 65: 5986-5995.
- [77] Renodon-Corniere, A., Dijols, S., Perollier, C., Lefevre-Groboillot, D., Boucher, J. L., Attias, R., Sari, M. A., Stuehr, D. ve Mansuy, D., (2002). "*N*-Aryl *N'*-Hydroxyguanidines, A New Class of NO-Donors after Selective Oxidation by Nitric Oxide Synthases: Structure-Activity Relationship", J. Med. Chem., 45: 944-954.
- [78] Di Nunno, L., Vitale, P. ve Scilimati, A., (2008). "Effect of the Aryl Group Substituent in the Dimerization of 3-Arylisoxazoles to *syn* 2,6-Diaryl-3,7-diazatricyclo[4.2.0.0^{2,5}]octan-4,8-diones Induced by LDA", Tetrahedron, 64(49): 11198-11204.
- [79] Longa, F., De La Cruz, P., Espildora, E., Gonzalez-Cortes, A., De La Hoz, A. ve Lopez-Arza, V., (2000). "Synthesis and Properties of Isoxazolo[60]fullerene-Donor Dyads", J. Org. Chem., 65(25): 8675-8684.
- [80] Thiruvalluvar, A., Parthasarathi, V., Nagarajan, A. ve Pillay, M. K., (1994). "5-Phenyl-3-oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0(2,6)]dec-4-ene", Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications, 50: 1812-1814.
- [81] Pandi, A. S., Banumathi, S., Velmurugan, D., Raj, S. S. S., Fun, H. K. ve Manikandan, S., (2001). "3-(*p*-Chlorophenyl)-4-phenyl-4,5-dihydroisoxazole-5-spiro-2'-1',2',3',4'-tetrahydro naphthalen-1'-one", Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications, 57: 819-820.
- [82] Brana, M. F., Dominguez, G., Saez, B., Romerdahl, C., Robinson, S. ve Barlozzari, T., (2001). "Synthesis of Antitumor Dendritic Imides", Bioorg. & Med. Chem. Lett., 11: 3027-3029.
- [83] Sondhi, S. M., Rani, R., Roy, P., Agrawal, S. K. ve Saxena, A. K., (2009). "Micro wave-Assisted Synthesis of *N*-Substituted Cyclic Imides and Their Evaluation for Anticancer and Anti-inflammatory Activities", Bioorg. & Med. Chem. Lett., 19: 1534-1538.
- [84] Hashimoto, Y., (2002). "Structural Development of Biological Response Modifiers Based on Thalidomide", Bioorg. & Med. Chem., 10: 461-479.
- [85] Deng, L. P., Liu, F. M. ve Wang, H. Y., (2005). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis of Novel 5,6-Dehydronorcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines with Potential Antitumor Activities", J. Heterocyclic Chem., 42: 13-18.
- [86] Yao, M. L., Adiwidjaja, G. and Kaufmann, D. E., (2002). "Two-Step, Stereoselective Hydrazidoarylation of 1,3-Cyclopentadiene", Angew. Chem. Int. Ed., 41: 3375-3378.

- [87] Yolaçan, Ç., (2003). Paladyum Katalizörlü Hidroarilasyon Reaksiyonları, Doktora Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [88] Göksu, G., (2004). *N*-Fenilbisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [89] Gül, M., (2005). *N*-Fenil-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboksimid Bileşiğinin Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [90] Namyslo, J. C., Storsberg, J., Klinge, J., Gartner, C., Yao, M. L., Ocal, N. ve Kaufmann, D. E., (2010). "The Hydroarylation Reaction-Scope and Limitations", *Molecules*, 15: 3402-3410.
- [91] Crews, P., Rodriguez, J. ve Jaspars, M., (1998). *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York.
- [92] Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A. ve Cooks, R. G. (1998). *Organic Structural Spectroscopy*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey.
- [93] Balcı, M., (2000). *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1.Baskı, METU Press, Ankara.
- [94] Deng, L. P. ve Hu, Y., (2007). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis and Configuration of Norcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amines", *J. Heterocyclic Chem.*, 44: 597-601.
- [95] Tabrizi, M. A., Baraldi, P. G., Guarneri, M., Manfredini, S., Pollini, G. P. ve Simoni, D., (1991). "A [3+2] Nitrile Oxide Intermolecular Cycloaddition Approach to 4,5-Dihydro-3(2H)-Furanone and 3(2H)Furanone Ring-Systems – Application to the Formal Synthesis of (+/-)-Ascofuranone and Geiparvarin", *Tetrahedron Lett.*, 32: 683-686.
- [96] Karthiyekean, K., Seelan, T. V., Lalitha, K. G. ve Perumal, P. T., (2009). "Synthesis and Antinociceptive Activity of Pyrazolyl Isoxazolines and Pyrazolyl Isoxazoles", *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 19: 3370-3373.
- [97] Kumar, V. ve Kaushik, M. P., (2006). "A Novel One-Pot Synthesis of Hydroximoyl Chlorides and 2-Isoxazolines Using *N*-tert-butyl-*N*-chlorocyanamide", *Tetrahedron Lett.*, 47: 1457-1460.
- [98] Lee, G. A., (1982). "A Simplified Synthesis of Unsaturated Nitrogen-Heterocycles Using Nitrile Betaines", *Synthesis*, 508-509.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gökçe GÖKSU
Doğum Tarihi ve Yeri : 17/07/1980 - İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ggoksu@yildiz.edu.tr

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Organik kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2004
Lisans	Kimya	İstanbul Üniversitesi	2001
Lise		Bilfen Lisesi	1997

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2004-	Yıldız Teknik Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

YAYINLARI

Makale

- Göksu, G.**, Gül, M., Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2008). "Hydroarylation of Bicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Access to Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindoles", Tetrahedron Letters, 49: 2685-2688.
- Göksu, G.**, Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2010). "Reductive Heck Reactions of N-Methyl-substituted Tricyclic Imides", Molecules, 15: 1302-1308.
- Göksu, G.** ve Öcal, N. (2011). "1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of N-Methyl-

substituted Tricyclic Imides”, Acta Chimica Slovenica, In Press.

Bildiri

1. **Göksu, G.**, Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2004). 18.Ulusal Kimya Kongresi, 5-9 Temmuz 2004, Kars.
2. **Göksu, G.**, Öcal, N. ve Kaufmann, D. E., (2006). “Reductive Heck Reactions of N-Phenylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboximide. The Synthesis of Isoindole Derivatives”, 9th Eurasia Conference on Chemical Sciences, 9-13 September 2006, Antalya.
3. Öcal, N., Bağdatlı, E., **Göksu, G.**, Gül, M., Kulu, İ. ve Yolacan, Ç., (2007). “Palladium (II) Acetate Catalyzed Heck Reactions of Azabicyclic and Tricyclic Alkenes”, 23-27 Ağustos 2007, Malatya.
4. **Göksu, G.** ve Öcal, N., (2009). “Tricyclic Systems Having Possible Biological Activities”, 1st Turkish-Russian Joint Meeting on Organic and Medicinal Chemistry, 14-17 October 2009, Antalya.
5. **Göksu, G.** ve Öcal, N., (2009), “Synthesis of Tetracyclic Compounds Containing Isoxazoline Group”, Transmediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 5-7 November 2009, Yasmine Hammamet- TUNUS.
6. **Göksu, G.** ve Öcal, N., (2010), “New Tetracyclic Molecules Containing Imide and Isoxazoline Groups”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29 Haziran- 2 Temmuz 2010, Zonguldak.

Proje

1. Aydın, M., Arsu, N., Öcal, N., Esen, D. S., Karaca, N., Doğruyol, S. ve **Göksu, G.**, (2010-2012), “Tiyokzanton Bazlı Suda Çözünür Makrofotobaşlatıcı Sentezi ve Fotobaşlatılmış Polimerizasyon Yöntemi İle Makrofotobaşlatıcı Beraberinde Hidrojellerin Hazırlanması”, 29-01-02-KAP03.