

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu BOZDOĞAN

**ETKİN VE TEMİZ BİR YÖNTEMLE N-SUBSTİTUE SÜKSİNİMİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA, 2014

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETKİN VE TEMİZ BİR YÖNTEMLE N-SUBSTİTUE SÜKSİNİMİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Burcu BOZDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 05/08/2014 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

..... Prof. Dr. E. Sultan GİRAY DANIŞMAN	 Doç.Dr. Arif HASANOĞLU ÜYE	 Prof.Dr.Ramazan ESEN ÜYE
--	--	--------------------------------------

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.
Kod No:

**Prof. Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü**

**Bu Çalışma Tübitak Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FEF2013YL24**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların
kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere
tabidir.

Canım Babam'ın Değerli Anısına

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ETKİN VE TEMİZ BİR YÖNTEMLE N-SUBSTİTUE SÜKSİNİMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Burcu BOZDOĞAN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Yıl 2014, Sayfa: 82
Jüri : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
Prof. Dr. Ramazan ESEN
Doç. Dr. Arif HASANOĞLU

İmid türevi olan süksinimidler heterosiklik ürünlerin önemli bir sınıfıdır. Organik sentezde doğal ve doğal olmayan bileşiklerin sentezi için ara madde olarak kullanılmıştır. Günümüzde kolay bir şekilde sentezlenen süksinimid türevlerinin elde edilmesinde katalizör kullanımı, çevreye zararlı olan organik çözücü kullanımı gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu çalışmada yeşil kimyaya uygun yeni bir yöntem geliştirmek için çözücü olarak sıcak su kullanılarak süksinik asit ve çeşitli primer amin, fenilhidrazin ve hidrazin bileşiklerinden katalizör kullanılmadan 2-5 saat zaman aralığında %28-96 verim ile süksinimid türevlerinin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Süksinimid, süksinik asit, primer amin, yeşil kimya, organik çözücü

ABSTRACT

MSc. THESIS

CLEAN AND EFFICIENT SYNTHESIS OF *N*-ARYL AND *N*-ALKYL SUCCINIMIDES IN WATER

Burcu BOZDOĞAN

**ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

Supervisor : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Year 2014, Pages: 82
Jury : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
Prof. Dr. Ramazan ESEN
Assoc. Prof. Dr. Arif HASANOĞLU

Succinimides are imide derivatives and the important class of heterocyclic compounds. They are used as intermediates for the synthesis of natural and synthetic compounds in organic synthesis. There are several methods to obtain succinimides in an easy way. However, these processes have some disadvantages such as use of hazardous organic solvents and catalysts. In this study, in order to develop a new method according to “green chemistry” concept, we synthesized succinimides derivatives by reacting succinic acid with various primary amine, phenylhydrazine and hydrazine in hot water without using any catalyst. The desired products were obtained in %28-96 yields after 2-5 hours reaction time.

Key Words: Succinimide, succinic acid, primary amine, green chemistry, organic solvent

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren danışmalığımı üstlenen, her zaman yanımda yer alarak beni destekleyen, çalışmalarım sırasında aydınlatıcı ve yönlendirici bilgilerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. E. Sultan GİRAY ‘a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım esnasında desteklerini ve bilgilerini paylaşan Dr. Onur DEMİRKOL, Arş. Gör. Dilek AKBAŞLAR, Uzm. Serkan KARACA, Mehmet Burak KOCA, Mehmet CEYHAN ve Hatice BULDU’ya ve bana destek olan tüm organik grup arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimine başlamama yardımcı olan ve benden manevi desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Behide DOĞAN’a teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar gösterdikleri maddi, manevi fedakârlıklarla beni her daim destekleyen, ayakta tutan, yönlendiren, sabır gösteren ve varlıklarıyla beni her zaman onurlandıran aileme; annem Hatice BOZDOĞAN, ablam Selver IŞIK ve Semra BOZDOĞAN, kardeşim Büşra BOZDOĞAN’a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim. Yaşamı boyunca hayatımda her zaman destekçim olan, yüksek lisansa başlamam için maddi ve manevi her türlü desteğini esirgememiş olan canımdan çok sevdiğim babam Hamza BOZDOĞAN’a sonsuz teşekkürlerimi sunup, saygıyla anıyorum.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGE DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ	1
1.1.İmid Nedir?	5
1.1.1 İmidlerin Genel Özellikleri	5
1.1.2. İmidlerin Bazlığı.....	7
1.1.3. İmidlerin Oluşumu ve Uygulamaları.....	8
1.1.4. İmidlerin Sentezi.....	9
1.1.5. İmidlerin Reaksiyonları	10
1.1.6. Süksinimid	10
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	13
3. MATERYAL VE METOD	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	19
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	19
3.2. Metod..	20
3.2.1. 1-fenilpirolidin-2,5-dion	20
3.2.2. 1-propilpirolidin 2-5 dion	21
3.2.3. 1-benzilpirolidin-2,5-dion	21
3.2.4. 1-(fenil amino)pirolidin-2,5-dion.....	22
3.2.5. 1-aminopirolidin-2,5-dion.....	23
3.2.6. 1-(2-amino etil)pirolidin-2,5-dion.....	23
3.2.7. 1-(4-methyl benzil)pirolidin-2,5-dion.....	24

3.2.8. 1-(2-aminofenil)pirolidin-2,5dion.....	24
3.2.9. 1-alilpirolidin-2,5dion	25
3.2.10. 1-butilpirolidin-2,5-dion	26
3.2.11. 1-(4-metoksi fenil)pirolidin-2,5dion	26
3.2.12.1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion	27
3.2.13.1-(furan-2-metil)pirolidin-2,5-dion	27
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	29
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	47
EKLER.....	48

ÇİZELGE DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 4.1. Su ve 100°C’de gerçekleştirilen imid tepkimeleri	32
---	----

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1. İmid Fonksiyonel grup	5
Şekil 1.2. Çeşitli Düz Zincirli ve halkalı imit fonksiyonel grubun gösterimi	6
Şekil 1.3. Düz zincirli imitlerin adlandırılması	6
Şekil 1.4. Bazı Halkalı İmit Örnekleri.....	7
Şekil 1.5. Amitlerde ve imitlerde azot elektron çiftinin karbonile konjugasyonu	7
Şekil 1.6. Ftalimit molekülünde azota bağlı hidrojenin bir baz ile koparılması.....	8
Şekil 1.7. Çeşitli endüstriyel öneme sahip imidler	8
Şekil 1.8. Siklik imid içeren biyoaktif ürünler	9
Şekil 1.9. Ftalimitten primer amin eldesi	10
Şekil 1.10. Andrimid	11
Şekil 1.11. Haterumimid A.....	12
Şekil 2.1. Chansrasekhar ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği reaksiyon.....	13
Şekil 2.2. Reddy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği reaksiyon.....	13
Şekil 2.3. N-substitute maleimidlerin indirgenmesiyle 3-alkil süksinimidlerin elde edilmesi.....	14
Şekil 2.4. 3g NaBH ₄ /NiCl ₂ kullanarak indirgenmetepkimesi	14
Şekil 2.5. İyonik sıvı içerisinde aminle anhidritlerin reaksiyonu.....	15
Şekil 2.6. DMAP varlığında mikrodalga ışın ortamında unsubtitue siklik imit sentez reaksiyonları	15
Şekil 2.7. Alkinlerin demir katalizi eşliğinde amonyak ile tepkimesi.....	16
Şekil 2.8. Alkol ve aminlerden döngüsel imid sentezi	16
Şekil 2.9. 1,4 butandiol ve benzilamin reaksiyon.....	17
Şekil 2.10. Ftalimit ,1-8-naftalimit,maleimit ve süksinimit türevlerinin sentez reaksiyonları	17
Şekil 2.11. 3-aril-1(arilmethylidenamino) pirolidin-2,5-dionların tek-kap sentezi.....	18
Şekil 2.12. Farklı süksinimidlerin sentezi	18

Şekil 3.1. Genel Tepkime Denklemi	20
Şekil 4.1. Genel reaksiyon koşulları.....	30
Şekil 4.2. Süksinimid oluşum mekanizması.....	31
Şekil 4.6. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion (3k) bileşiğinin FT-IR spekturumu	34
Şekil 4.7. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion 20 (3k) bileşiğinin 1H-NMR spekturumu.....	35
Şekil 4.8. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion (3k) bileşiğinin 13C- NMR spekturumu.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

FT-IR	: Infra-Red
MS	: Kütle Spektroskopisi
GC	: Gaz Kromatografisi
¹ H-NMR	: Hidrojen NMR
¹³ C-NMR	: Karbon MNR
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
T	: Sıcaklık
dk	: Dakika
h	: Saat
DMAP	: 4-dimetilaminopiridin
DMF	: Dimetil formamid
THF	: Tetrahidrofuran
DBU	: 1,8 diazabisikloundek-7-en
Pd/C	: Paladyum Katalizörü
CDCl ₃	: Kloroform
KBr	: Potasyum Bromür
Et ₃ N	: Trietilenamin
TaCl ₅	: Tantal penta klorür
HMDS	: Hekzametildisilazan
ZnBr ₂	: Çinko Bromür
CH ₃ CN	: Asetonitril
[Bmim][PF ₆]	: 1-Butil-3-metil-imidazolyum heksafluorofosfat
(tBu)	: Tersiyel Butil
(nBu)	: N-Butil
PPh ₃	: Trifenil Fosfin
PCy ₃	: Trisikloheksilfosfin
Dppb	: 1,4-Bis (difenilfosfino) butan
Ac ₂ O	: Asit Anhidrit

1.GİRİŞ

Kimyagerler, organizmalarda üretilen bileşiklerin yapay olmayacak kadar karmaşık yapılarda olduklarını ve bu bileşikleri meydana getiren bir "yaşam gücü"ne gereksinim olduğu düşünmüşlerdir. Bu bileşikleri "organik" olarak isimlendirmişlerdir. Organik kimya çalışmaları, organik maddelerin aynen inorganik maddeler gibi "yaşam gücü"ne gerek duyulmadan laboratuvar ortamında oluşabileceğinin fark edilmesiyle hız kazanmıştır.

Organik kimyanın gelişmesi sürecinde organik maddeler doğadaki bitkisel ve hayvansal maddelerin kompleks karışımı olarak düşünülmüştür. Saf maddelerin elde edilmesi ve saflaştırılma yöntemleri geçen son iki yüzyılda gelişmiştir. On dokuzuncu yüzyılın sonunda oldukça fazla sayıda organik madde doğal kaynaklardan elde edilmiştir. Bunlar arasında alkol, üre, ürik asit ve diğer organik asitler söylenebilir.

Organik kimya önemi karbonun diğer elementlerden daha fazla sayıda bileşik meydana getirebilme yeteneğine sahip olması ve karbon atomunun mutlaka dört kovalent bağ meydana getirmiş olmasıdır.

Pek çok organik bileşikler tarih öncesi kültürler tarafından kullanılmıştır. Çoğu medeniyetler etil alkol içeren bitkileri üretmişler ve kullanmışlardır. Şarapta asetik asit oluşunca sirkeye dönüşümünü gözlemlemişlerdir. Çin uygarlıkları hastalıkların tedavisi için doğal materyalleri aşırı şekilde kullanmışlardır. Hastalıkların tedavisi için bu gün kullanılan bütün ilaçlar organik bileşiklerdir, bunların bazıları doğal kaynaklardan, diğerleri ise sentetik organik kimya ürünleridir.

Yerine göre günlük yaşamımıza çok büyük katkıları bulunan, yerine göre mantık bilimiyle görebileceğimiz şeylerde bulunan hiçbir zaman uygulamasını yapamayacağınız önemli bilgilerle alakalı sorularla karşılaştığınızda organik kimyaya çalışıyorsunuz demektir.

Modern organik ve inorganik kimyada büyük bir hızla gelişen bilim ve teknolojiyle birlikte, modern organik ve inorganik kimyada da önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler tıbbi ve zirai ilaç endüstrileri gibi birçok sektörde etkisini olumlu şekilde göstermiştir. Bu endüstrilerde kullanılan kimyasalların büyük

bir bölümünün sentezi organik çözücüler içerisinde gerçekleştirilmektedir. Kullanılan bu çözücülerin sentez ürünlerinden uzaklaştırılmasında karşılaşılan zorlukların yanı sıra bu çözücülerin kullanılmasına bağlı olarak artan çevresel kirlilikler insan sağlığında önemli tehditler oluşturmaya başlamıştır (D.Akbaşlar, 2011).

20 yy'ın ideali olarak ortaya çıkan " Sürdürülebilir gelişme", 21 yy'da ideal olarak tanınmıştır. Bu doğrultusunda kimyacılar, çevre ve sosyal kaygıların oluşmasıyla, kaynakların optimum düzeyde kullanılması ve zararsız koşullarda üretilmiş olan zararsız ürünlerin tüketiciye ulaştırılması gibi konular beklemektedir. Organik çözümler bundan dolayı oldukça önemlidir. Çözücüler proseslerde çok büyük miktarlarda kullanılmakta ve pek çoğu ekolojik olarak zararlıdır. Bunların kullanımının en aza indirilmesi hatta hiç kullanılmaması da organik kimyacılar tarafından istenen bir diğer konudur (S. Alpman, 2011).

Su dünya bilimsel araştırma örgütleri tarafından muhteşem bir çözücü olarak adlandırılmış ve insanlığın var olduğundan beri değişilmez yaşam şartı olduğu vurgulanmıştır. Su bitkiler, hayvanlar ve insanlar için vazgeçilmez ve değişmez bir ihtiyaç olmasının yanında görüldüğü kadar basit değildir. Yapısı dünya üzerinde çeşitli laboratuvarlar tarafından araştırılmış ve birçok ilginç sonuca ulaşılmıştır.

Muhteşem bir çözme gücü bulunan suyun aslında bu muhteşem yapıya bürünmesi yapısının da gizlenmiştir. Bu yapı hidrojen ve oksijen atomlarının bir araya gelmesi ile gerçekleşmiştir. Birbirinden farklı özelliklere sahip bu atomların bir araya gelerek suyu oluşturması yeni bir özellik kazanmalarına neden olmuştur.

Suyun yaşam için olağanüstü derecede önemli kimyasal özellikleri vardır. Bu ideal özelliklerin başında, suyun çok iyi bir çözücü olması gelmektedir. Kimyasal maddelerin birçoğu, suyun içinde uygun bir biçimde çözünürler.

Bunun yaşam için çok önemli bir etkisi, suda çözünen sayısız yararlı mineral ve benzeri kimyasalların, nehirler aracılığıyla denizlere aktarılmasıdır. Bu şekilde denizlere, yılda 5 milyar ton kimyasal madde taşındığı hesaplanmıştır. Bu maddelerin akıtılması sudaki yaşam için zorunlu hale gelmiştir.

Su, neredeyse bilinen tüm kimyasal reaksiyonları hızlandırır (katalize eder). Suyun bir başka özelliği ise, kimyasal reaksiyonlara girme eğiliminin çok ideal düzeyde olmasıdır.

Su CO₂ gibi doğa dostu bir çözücüdür. Ayrıca hemen ve ucuz olarak temin edilebilmesi, güvenli olması ve daha da önemlisi toksin olmaması da diğer avantajlarından sayılmıştır. Su kolay temin edilebilen, ucuz ve güvenli bir çözücü olmasının yanında, sıcaklık ve basıncın değiştirilmesiyle kimyasal reaksiyonları hızlandıran katalizör kullanılmadan reaksiyon ortamı gerçekleşmiştir (S.Alpman, 2011).

Suyun iyi bir çözücü olmasının önemli diğer bir sebebi dielektrik sabitinin yüksek olmasıdır.

Su yaşam sürecinde önemli bir rol oynamasına rağmen organik sentezde bir çözücü olarak kullanımı sınırlanmıştır. Organik reaksiyonda çözücü olarak suyun kullanımı önemli hal almıştır. Patlayıcı olmayan, antikanserojen özellikli, ucuz olan ve çevreye yaralı bir çözücüyü organik sentezde su gerçekleştirmiştir. Diğer bir taraftan yüksek spesifik, yüksek kapasite, yüksek polarite suyun diğer özellikleri arasında sayılmıştır.

1991 yılında EPA, yeni bir alan üzerinde araştırmacıların odaklanmasını sağlayacak bir öneri ile dünyada “Yeşil Kimya” (Green Chemistry) araştırmalarının başlatılmasını sağladı. Yeşil kimya, organik sentez sırasında zararlı atıkların ve buna bağlı risklerin azaltılması, doğaya zarar vermeyen, insan sağlığını ön planda tutan, enerji ve atom ekonomisini göz önünde bulunduran, daha güvenli çözücü ve yardımcı maddelerin kullanılması temeli üzerine kurulmuştur. Yeşil sentezin stratejisini; toksin olmayan kimyasalların, çevresel ılımlı çözücülerin ve yenilenebilir materyallerin kullanılması oluşturmaktadır (Combes ve ark. 1994).

Topluma ve çevreye daha duyarlı, daha az zararlı kimyasal maddelerin ve yöntemlerin kullanılmasında, bu konuda bir kanıya sahip olunmasında rehber olacak yeşil kimyanın konusunu açıklayan 12 prensip geliştirmişlerdir. Bu prensipler şöyle sıralanabilir (Anastas ve Warner):

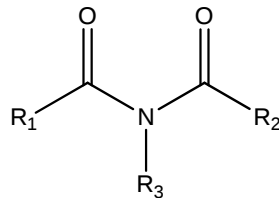
- i. Atık önleme: Atık oluşumunu önleyecek, atık oluşturmayacak veya atık temizleme işlemleri gerektirmeyen kimyasal sentez tasarlamak.
- ii. Daha güvenli kimyasallar ve ürünler tasarlamak: Etkin ancak toksik olmayan kimyasallar sentezlemek.
- iii. Daha az zararlı kimyasallar sentezlemeyi tasarlamak: İnsanlık ve çevre için zararlı olmayan maddelerin kullanılacağı ve üretileceği sentezler tasarlamak.
- iv. Yenilenebilir hammaddeler kullanmak: Tarımsal ürünlerden veya diğer işlemlerin atıklarından yararlanmak.
- v. Stokiyometrik reaktifler yerine katalizör kullanmak: Defalarca kullanmaya uygun katalizörler saptamak.
- vi. Kimyasal türevlerden sakınmak: Bloke eden veya koruyucu grupların kullanılması, fazladan reaktif kullanmak demektir ve atık oluşturur; bunlardan kaçınmak.
- vii. Maksimum ekonomi: Başlangıç maddelerinin tamamının ürüne dönüşmesini sağlayacak şekilde sentez tasarlamak.
- viii. Güvenilir çözücü ve reaksiyon koşulları kullanmak: Çözücü, ayırma reaktifleri ve diğer kimyasalları kullanmaktan kaçınmak. Eğer bu kimyasalları kullanmak zorunluysa en zararsızlarını kullanmak.
- ix. Enerjiyi etkin kullanmak: Tepkimeleri, mümkün olduğunca oda koşullarında gerçekleştirmek.
- x. Kullandıktan sonra kimyasalları parçalamak: Çevrede birikmelerini önleyecek şekilde, reaktiflerin parçalanabileceği işlemler tasarlamak.
- xi. Kirliliği önlemek için gerçekçi bir analiz süreci: Tehlikeli maddelerin oluşumundan önce üretim sürecinin sürekli izlenmesine ve kontrol edilmesine olanak sağlayacak ileri analitik yöntemlerinin geliştirilmesine çalışmak.
- xii. Kazaları önlemeye çalışmak: Patlama, yangın gibi kazaların önüne geçebilmek için ürünleri ve onların formlarını (katı, sıvı, gaz) tasarlamak.

Çevre ile ilgili artan kaygılar ve küresel ısınmanın neden olduğu endişeler, organik kimya ile ilgilenen bilim adamlarının da çalışma koşullarını gözden geçirmeye yöneltmiştir. Bu amaçla farklı tepkime koşullarında çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu farklı çalışma ortamlarından birisi de katalizörsüz ortamda gerçekleştirilen çalışmalardır.

Bu çalışmada yeşil kimyaya uygun yeni bir yöntem geliştirmek için organik çözücüler gibi zararlı olmayan su içerisinde katalizör kullanmaksızın süksinimid sentezi amaçlanmıştır.

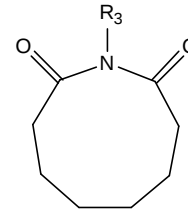
1.1. İmid Nedir?

İmid azot bağlı iki açıl gruplarından oluşan bir fonksiyonel gruptur. İmitler daha az reaktif olmasına rağmen, bu bileşikler yapısal olarak asit anhidritler ile ilgilidir. Ticari uygulamalar açısından, imitler en yüksek dayanıklı polimer bileşenleri olarak bilinir.



Düz zincirli imit

R=H ya da Alkil grupları



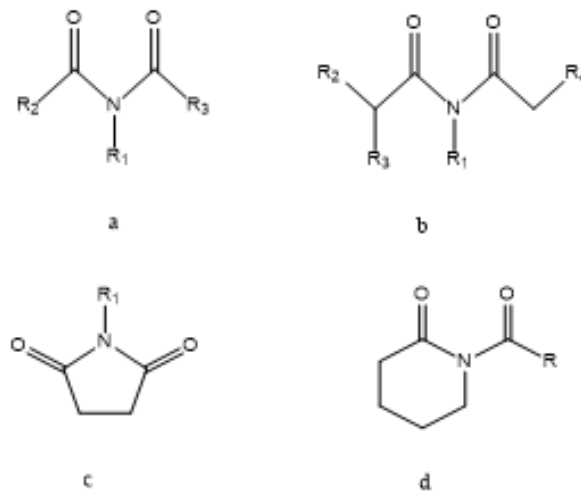
Halkalı imit

Şekil 1.1. İmit fonksiyonel grup.

1.1.1 İmidlerin Genel Özellikleri

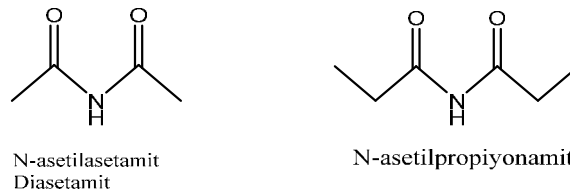
Şekil 1.2.' de gösterildiği gibi imit fonksiyonel grubu düz zincirli veya halkalı yapılarda olabilir. Şekil 1.2. **a** molekülünde görülen azota bağlı alkil grubu içeren ya da içermeyen düz zincirli simetrik $R_2 = R_3$ ya da düz zincirli asimetrik $R_2 \neq R_3$ şeklinde olabilmektedir. Şekil 1.2. **b** molekülünde görüldüğü gibi düz zincirli imit

fonksiyonel grubunda $R_1 = H$ ve R_2, R_3, R_4 ise amino, hidroksil, karboksilat, alil, vinyl, halojen gibi farklı grupları içeren alkil ya da aromatik gruplar olabilmekte ve molekül hem simetrik hem de asimetrik yapıları içerebileceği gibi azota bağlı alkil ya da aril grupları da içerebilmektedir (Arima ve ark. 1978). Aynı zamanda imitler Şekil 1.2. **c** ve **d** moleküllerinde gösterildiği gibi azota bağlı alkil ya da aril grubu içeren halkalı yapı halini almaktadır (Arima ve ark. 1978).



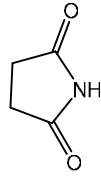
Şekil 1.2. Çeşitli düz zincirli ve halkalı imit fonksiyonel grubun gösterimi.

İmitler adlandırılırken amidlere veya aminlere bağlı olarak ya da özel isimlerle adlandırılmaktadırlar. Örneğin düz zincirli imitler N-açilamit veya diaçilamin olarak adlandırılabilir. Genelde IUPAC adlandırması Şekil 1.3.'de N-açilamit şeklindedir (Arima ve ark. 1978).

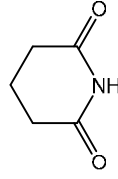


Şekil 1.3. Düz zincirli imitlerin adlandırılması.

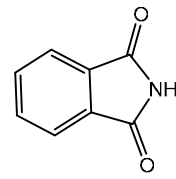
Halkalı imitlerin adlandırılmalarında genellikle özel isimler kullanılmaktadır. Şekil 1.4.'de gösterilmiştir.



Süksinimid



Glutarimit



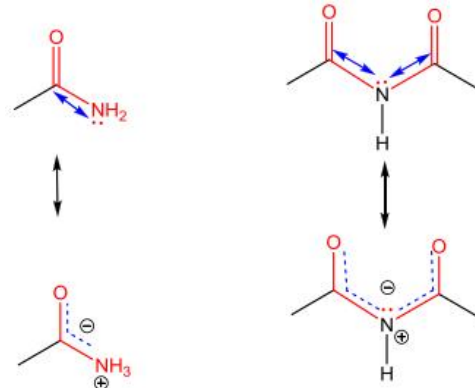
Ftalimit

Şekil 1.4. Bazı halkalı imit örnekleri.

İmidler polar bileşikler olduklarından, polar çözücüde iyi çözünürler. Amonyaktan elde edilen imidler için NH merkezi asidik ve hidrojen bağına katılabilmekte ve oksijenli analogları olan asit anhidritlerden farkı, kolay hidroliz olması ve hatta kaynar suda yeniden kristalize edilebilmesidir.

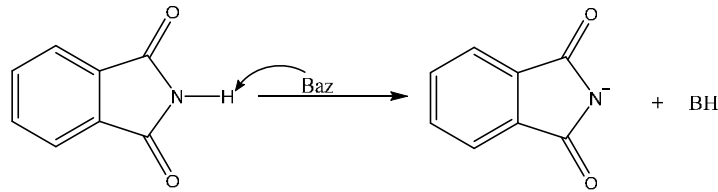
1.1.2. İmidlerin Bazık Özelliği

İmitler amitlere göre daha zayıf bazlardır. İmitler ve amitlerdeki azot atomu, karbonil karbonu ve bunlara bağlı atomlar bir düzlem içinde bulunmaktadır. Azot atomu amitte bir karbonil grubuna bağlı iken imitteki azot atomu iki karbonil grubuna bağlanmıştır. Amitteki azot atomunun ortaklanmamış elektron çifti karbonil grubunun karşıt orbitalleri ile etkileşim halindedir. İmit fonksiyonel grubunda ise azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti iki karbonil grubunun karşıt orbitalleri ile etkileşim halindedir (Chsiwell ve ark. 1981).



Şekil 1.5. Amitlerde ve imitlerde azot elektron çiftinin karbonile konjugasyonu.

Halkalı bir imid olan ftalimitin azot atomu üzerindeki hidrojen asit gibi davranır.(Şekil 1.6.)

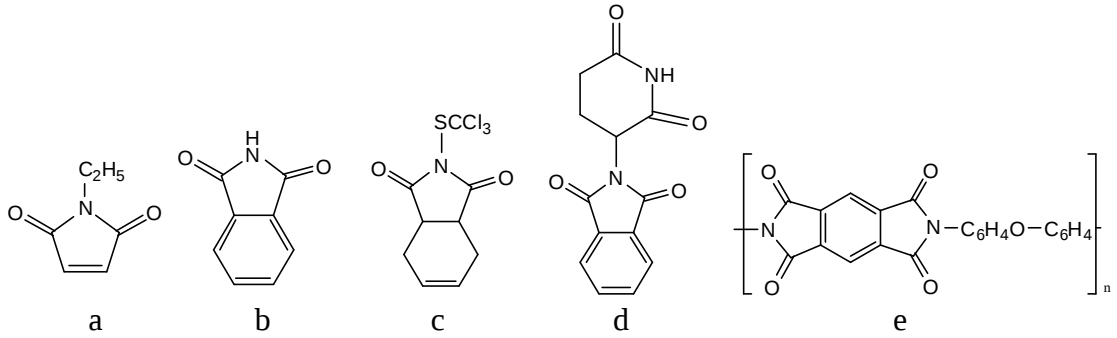


Şekil 1.6. Ftalimit molekülünde azota bağlı hidrojenin bir baz ile koparılması.

1.1.3.İmidlerin oluşumu ve uygulamaları

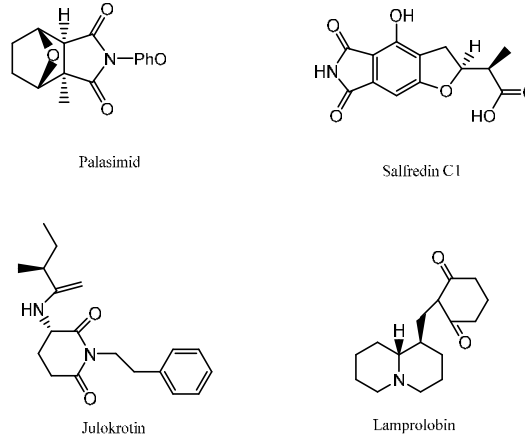
Birçok yüksek dirençli veya elektriksel olarak iletken polimerler imit alt birimleri içerir. Örneğin Kapton aromatik tetrakarboksilik asitlerden türetilen iki imit gruptan oluşan tekrar eden birimler içerir (Wright ve ark. 2002). Poliimitlerin bir başka örneği tipik olarak polimetilmetakrilat (PMMA) amonyak veya primer amin ile kullanılarak yüksek sıcaklık ve basınçtan sentezlenen poliglutarimidtir .

Bazı organizmalar içindeki imit bileşiklerinin biyoaktif özellik göstermesi biyosentez proteinin inhibitörü olan sikloheksimidin yüksek biyoaktivite keşfine yol açmıştır. Olumsuz etkileri ile ünlü talidomid, bu araştırmanın bir sonucudur. Çeşitli tarım ilaçları da imid birimler içerir. Şekil 1.7.'de bazı imidlerin özelliklerinden bahsedilmiştir (Ackermann ve ark. 2002).



Şekil1.7. Çeşitli endüstriyel öneme sahip imidler : a)N-etilmaleimid, bir biyokimyasal reaktif, b)ftalimit, bir endüstriyel kimyasal , c)Kaptan, tartışmalı bir herbisit, d)talidomid, bir kez birçok doğum kusurlarına neden olan ilaç, e) Kapton, yüksek dayanımlı polimer (uzay kıyafeti).

Biyolojik aktivite gösteren çeşitli siklik imitler, palasimid (Peter ve ark. 1974), salfredin (Matsumoto ve ark. 1995), talimodimid (Shoji ve ark. 2007), julokrotin(Nakanove ark. 1961), ve lamprolobin (Hart ve ark. 2004) ve şekil 1.8.'de verilmiştir.

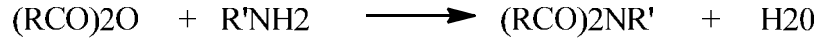


Şekil 1.8. Siklik imid içeren biyoaktif ürünler.

1.1.4.İmidlerin Sentezi

İmitler; amit, asit anhidrit, asit klorür, karboksilik asit nitril, amin, keton ve izosiyanatlardan yola çıkılarak sentezlenebilmektedir (Rosado ve ark. 1970).

En yaygın imid sentezi dikarboksilik asit veya anhidritlerin ve amonyak ya da primer aminlerin kondenzasyonu ile gerçekleşmiştir (Rodeschini ve ark. 2009).

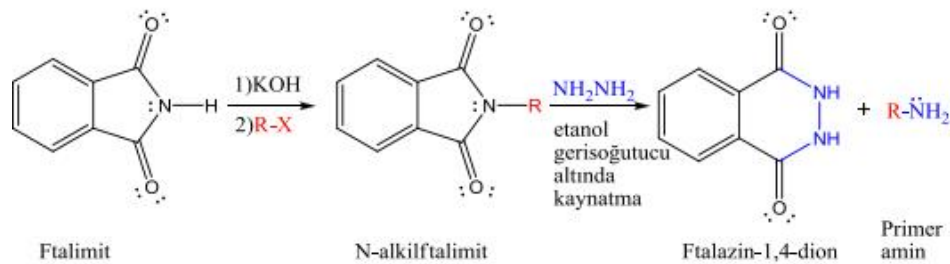


Bu reaksiyonlar amid ara ürün üzerinden gerçekleşir. Amid ile karboksilik asidin molekül içi reaksiyonu moleküller arası tepkimesinden daha hızlı gerçekleşir.

1.1.5. İmidlerin Reaksiyonları

Amonyaktan elde edilen imitlerin N-H merkezi asidik özellik gösterir. Bu yüzden imidlerin metal tuzları çok iyi bilinir, özellikle potasyum ftalamidden oluşan örnek iyi bilinir. Tuzlar N-alkilimidleri oluşturmak üzere alkillenebilir.

İmitlerin bir diğer reaksiyonları Gabriel sentezidir. Ftalimitten iyi bir verimle primer amin elde edilir. Şekil 1.9.'da Ftalimid üzerinde gerçekleşen Gabriel sentezi verilmiştir.



Şekil 1.9. Ftalimitten primer amin eldesi.

İmidteki azot halojenlerle kararlı bileşik oluşturmak için yeterince bazik değildir. Halojenler ile imitlerin tepkimesi temel olarak N-halo türevleri verir. Organik sentezde yararlı olan örnekler de sırasıyla klor ve brom kaynağı olarak kullanılan N-klorosüksinimid ve N-bromosüksinimiddir.

1.1.6. Süksinimid

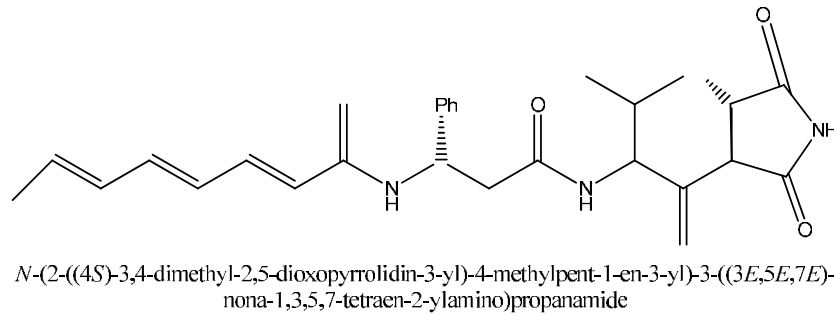
Süksinimidler heterosiklik ürünlerin önemli bir sınıfıdır. (Hargreaves ve ark. 1970)Organik sentezde doğal ve doğal olmayan bileşiklerin sentezi için değerli

reaktifler ve ara madde olarak kullanılır(Briere ve ark. 1997). Süksinimid ve türevlerinin birçok kullanım alanları vardır;biyoloji,tıp,sentetik ve polimer kimyasında genişçe kullanılır (Pritchard ve ark. 1970). Geçmişteki çalışmalar tıp alanında arterit, tüberküloz(verem) ,konvülsiyon, epilepsi(sara) gibi hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı göstermektedir.

Süksinimid,maleimid,glutaramid ve ftalimidler gibi halkalı imitler biyolojik ve sentetik kimya da çok sayıda uygulamaları olan organik bileşikler arasındadır.

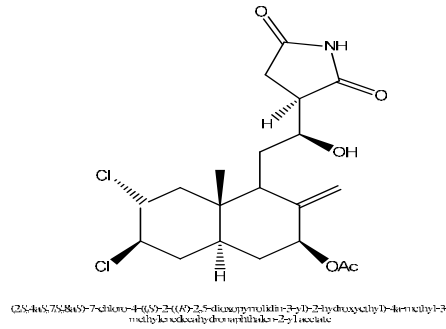
Süksinimid türevleri antibakteriyel, antifungal, antitümör, analjezik(ağrı kesici) etkileri olduğu belirlenmiştir(Fredenhagen ve ark. 1987), (Needham ve ark. 1994). Aynı zamanda anti-tümör (Malochet-Grivois ve ark. 1992) madde olarak da kullanılır. Günümüzde sentezleri ve reaktivlikleri çok iyi bilinen süksinimid kolay bir şekilde elde edilir. Ancak elde edilen reaksiyonun çevreye karşı gösterdiği olumlu ya da olumsuz etki önemlidir. Yapılan çalışmalarda bu etkilere dikkat edilmelidir.

Biyoaktif doğal ürün olan andirimid, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*(MRSA) (Fredenhagen ve ark.1987)karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur (Needham. ve ark.1994).



Şekil 1.10. Andrimid.

Haterumamimid A (Şekil 1.11.) bir protein sentez inhibitörü (Robet ve ark. 2006) ve anti-tümör madde (Malochet-Grivois ve ark. 1992)olarak kullanılmıştır.



Şekil 1.11. Haterumamimid A.

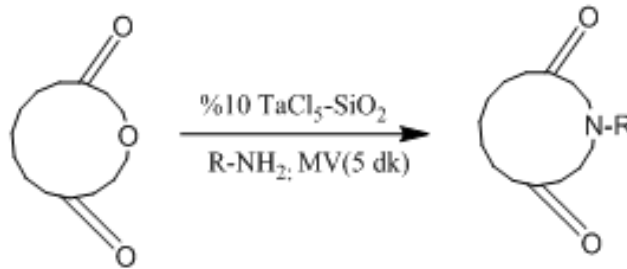
Süksinimidleri hazırlamak için en yaygın metot yüksek sıcaklıkta aminle süksinik anhidritin kondenzasyonu veya bir asit katalizörlüğü (Settimo ve ark. 1996) varlığında amik asidin halkalaşmasıdır.

Hekzametildisilazan lewis asiti olarak N-substitue imid türevlerinin sentezi için kullanılmıştır (Reddy ve ark. 1997). Ancak düşük verim ve yan ürün bu metodun temel sakıncalarıdır. Daha ılımlı yöntemler olarak mikrodalga ısıtma ile sentez, çözücü olarak subkritik su kullanılması(S.Giray, S.Alpman ve S.Koldaş) ve DPPOX ile sentez (Kunieda ve ark.) literatürde yer almıştır. Son zamanlarda N-alkil ve N-aril substitue imitlerin sentezi ayrıca iyonik sıvıların varlığında gerçekleştirilmiştir (ZhangGao ve ark. 2004).

Siklik imidlerin sentezi için basit, nispeten ılımlı ve çevreye yaralı yöntemin geliştirilmesi hala önemli bir ihtiyaçtır.

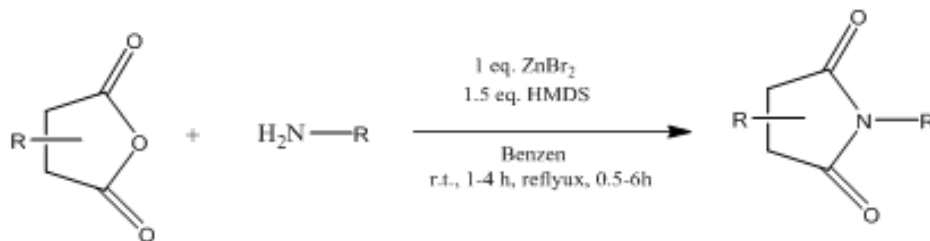
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Başlangıç bileşiği olarak anhidrit kullanarak imit türevleri sentezi organik çözücü kullanılmadan TaCl_5 -silika jel katalizörü ve mikrodalga ile ısıtılarak Chandrasekhar ve arkadaşları tarafından 1997 yılında gerçekleştirilmiştir. Ftalimitle benzil anhidritin tepkimesiyle iyi verim elde edilmiştir. (%92) Tüm bu deney sonuçları mikrodalga altında TaCl -silika jelin iyi bir lewis asid katalizi kadar rol oynadığını gösterir. Ayrıca kanserojenik çözücü kullanmama, yüksek verim ve kısa reaksiyon zamanı bu çalışmanın avantajlarındandır (Chandrasekhar ve ark. 1997). Şekil 2.1.'de bu çalışmaya ait reaksiyon koşulları verilmiştir.



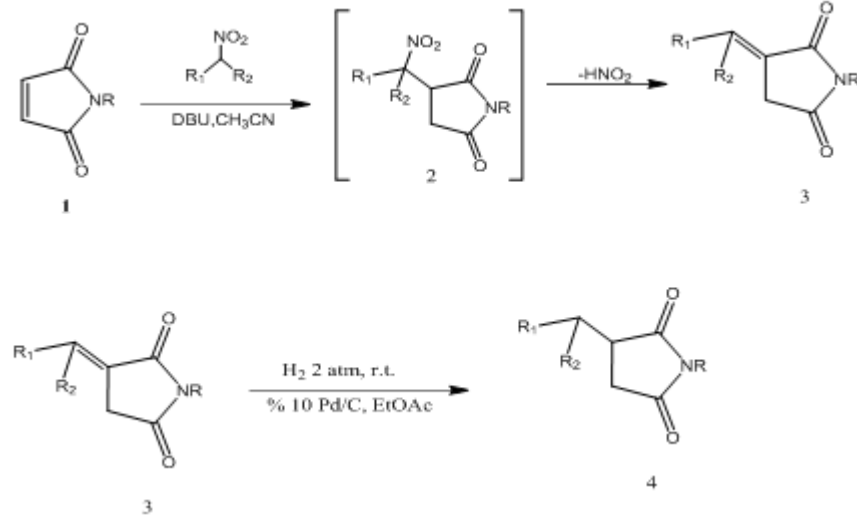
Şekil 2.1.Chansrasekhar ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği reaksiyon.

Reddy ve arkadaşları (1997) benzenin çözücü olarak kullanıldığı farklı anhidrit türevleri ile hegzametildisilazen ve ZnBr_2 katalizörü kullanarak N-aril ve N-alkil imitler sentezleyerek reaksiyon verimleri arasında karşılaştırma yapmışlardır. Şekil 2.2.'de bu çalışmaya ait reaksiyon koşulları ayrıntılı olarak verilmiştir.



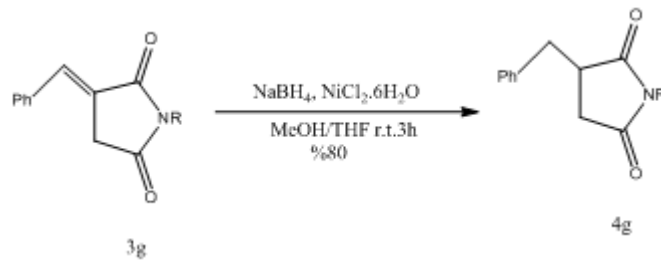
Şekil 2.2. Reddy ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği reaksiyon.

N-substitute maleimidlere nitroalkanların katılmasıyla 3-alkildien süksinimidler elde edilmiştir. Elde edilen alkidienlerin indirgenmesiyle 3-alkil süksinimidlerin sentezini gerçekleştirmiştir (Ballini ve ark. 2003). (Şekil 2.3.)



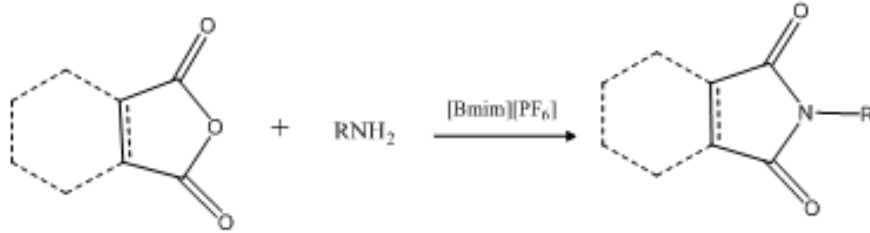
Şekil 2.3. N-substitute maleimidlerin indirgenmesiyle 3-alkil süksinimidlerin elde edilmesi.

Bu bileşikler nükleofilik bir halka açılma reaksiyonu ile elde edilebilen işlevselleştirilmiş açık zincirli türevlerin öncüsüdür. Doymamış süksinimidlerin indirgenme reaksiyonları % 10 Pd/C'nin varlığında katalitik hidrojenasyon ile iyi bir verimle gerçekleştirilmiştir (Ganem ve ark. 1986).



Şekil 2.4. 3g NaBH₄/NiCl₂ kullanarak indirgenme tepkimesi.

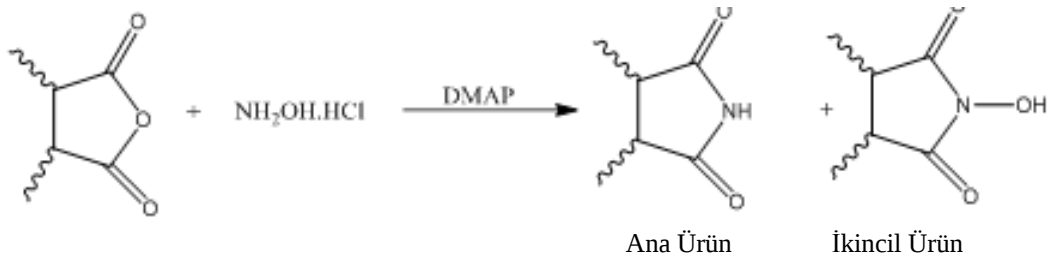
Çevre dostu iyonik sıvılar kullanılarak süksinimid sentezi için yeni bir yöntem Zhang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada iyonik sıvı için de primer aminlerle anhidritlerin halkalanması gerçekleştirilmiştir (Zhang ve ark. 2004). Şekil 2.5.'de bu çalışmanın koşulları verilmiştir.



Şekil 2.5. İyonik sıvı içerisinde aminle anhidritlerin reaksiyonu.

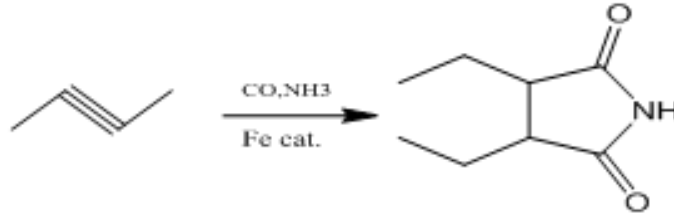
Zhang ve arkadaşları süksinik asit, maleikasit ve ftalik asit anhidritleriyle alifatik ve aromatik aminlerin tepkimesiyle süksinimid, maleimid ve ftalimitler yüksek verimle sentezlenmiştir. Bu çalışma, genel bir uygulama olması, yüksek verimi, reaksiyonun basitliği ve çevre ile dost olması gibi avantajlarıyla öne çıkarmıştır (Zhang ve ark. 2004).

Benjamin ve ark. (2008) hidroksilamin kullanarak DMAP varlığında mikrodalga ışın ile ısıtılarak unsubstitue siklik imit sentezlemiştir. Şekil 2.6.'da bu çalışmaya ait reaksiyon koşulları verilmiştir.



Şekil 2.6. DMAP varlığında mikrodalga ışın ortamında unsubtitue siklik imit sentez reaksiyonları.

Driller ve ark. (2009), demir üzerinden yürütülen katalitik karbonilasyon tepkimesi için farklı nükleofillerle alkinlerin reaksiyonlarını gerçekleştirilmiştir. Burada ilk kez demir katalizi ile yüksek aktivite ve seçici olan amonyak ve aminle farklı uç ve iç alkinler kullanılarak süksinimid türevleri sentezlenmiştir, Şekil 2.7.'de alkinlerin karbonizasyon tepkimesinin koşulları verilmiştir.

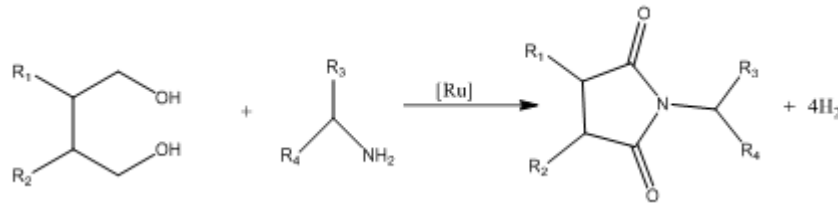


Şekil 2.7. Alkinlerin demir katalizi eşliğinde amonyak ile tepkimesi.

Bu çalışmada amonyak ile 3-hekzinin karbonizasyonu model bir sistem olarak kullanılmıştır. İlk çalışma metal olmaksızın gerçekleştirilmiştir. Ancak ortamda demir olmadığında aktivite görülmemiştir.

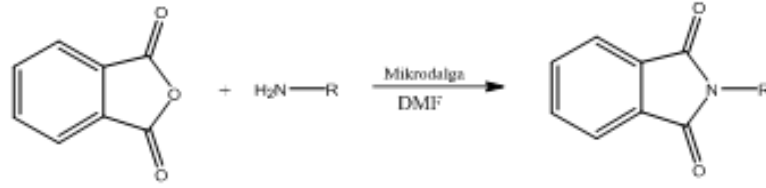
Ayrıca herhangi bir ligand olmaksızın demir katalizör ile reaksiyonlarda yüksek verim elde edilmiştir. (%96).Demirin ucuz, yararlı, hazırlanmasının kolay olması gibi avantajları olması bu çalışmayı dikkat çekici hale getirmiştir.

Senthilkumar ve arkadaşları(2010) basit dioller ve aminlerle rutenyum katalizörü eşliğinde siklik imit sentezi gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.8.).



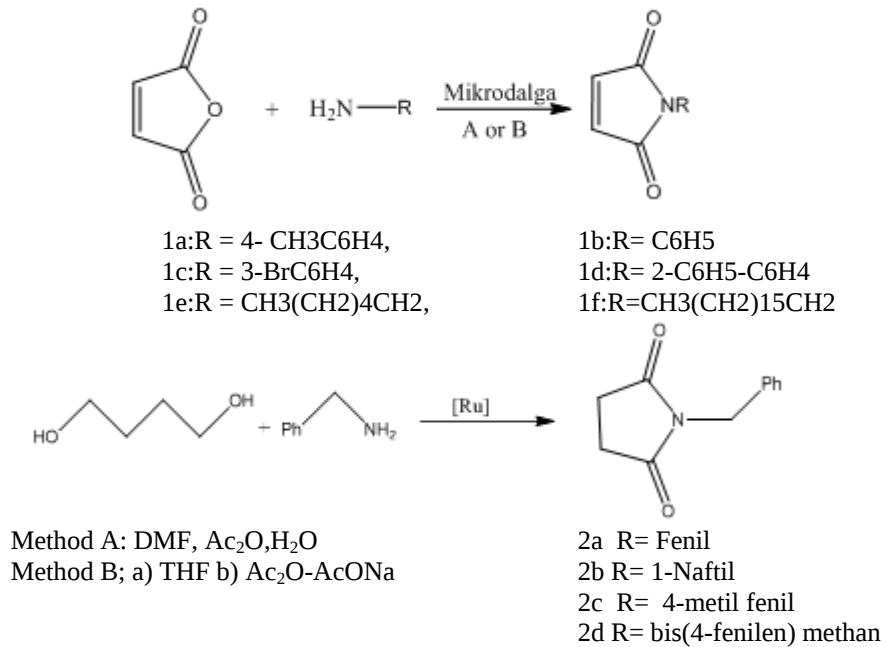
Şekil 2.8. Alkol ve aminlerden döngüsel imit sentezi.

Bu çalışmada 1,4 butandiol ve benzilamin reaksiyonlarıyla N-benzil süksinimid elde etmek için farklı rutenyum katalizörü kullanılmıştır. Yaptıkları çalışmalar sonucunda $[(Ru(C_6H_6Cl_2)_2)_2]$, ve $[(Ru(p\text{-cymene})Cl_2)_2]$, katalizörlüğünde düşük aktivite gösterdiği belirlenmiştir. $[(Ru(p\text{-cymene})Cl_2)_2]$, katalizörünün dppb ligandı ile kullanılmasıyla imit sentezi için hiçbir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. $[RuH_2(PPh_3)_4]$ 'yle yapılan tepkimeler ise yüksek aktivite göstermiştir.



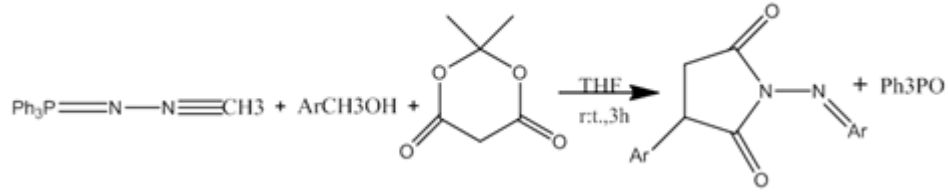
Şekil 2.9. 1,4 butandiol ve benzilamin reaksiyon.

Upadhyay ve arkadaşları (2010) ftalimit, 1,8-naftalimit, maleimit ve süksinimid türevlerinin sentezinde geleneksel yöntemler ile mikro dalga destekli yöntemler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Şekil 2.10.'da reaksiyon koşulları verilmiştir.



Şekil 2.10. Ftalimit,1-8-naftilimit,maleimit ve süksimit türevlerinin sentez reaksiyonları.

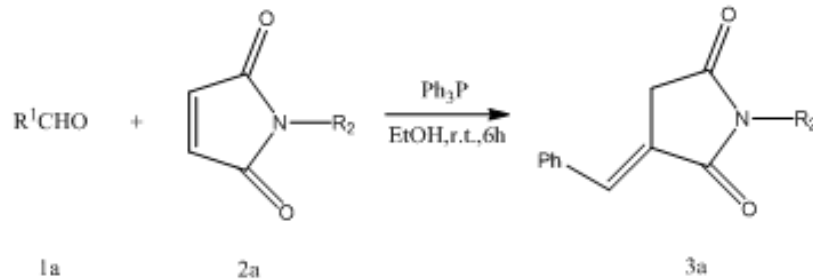
Adib ve ark.(2010) N- izosiyanintrifenilfosfaran, aldehit ve karboksilik asit arasında üç bileşenli reaksiyon üzerinden 2-aril-5-hidroksialkil-1,3,4-okzodiazol'ın sentezini gerçekleştirmişlerdir. Şekil 2.11.'de reaksiyon koşulları verilmiştir.



Şekil 2.11. 3-aril-1(arilmethylidenamino) pirolidin-2,5-dionların tek-kap sentezi.

Adib ve ark. ayrıca farmakolojik, sentetik ve kimyasal özelliklere sahip 3-aril-1(arilmethylidenamino) pirolidin-2,5-dion'un sentezini gerçekleştirmek için N-izosiyanintrifenilfosfaran, aldehit ve Meldrum's asit arasında tek -kap ve çok bileşenli reaksiyonu geliştirilmiştir. Ilımlı reaksiyon koşulları ve yüksek verim bu metodun avantajlarıdır.

Lin ve arkadaşları (2011) yeşil bir yöntemle süksinimidlerin sentezi için tek -kap yöntemiyle Witting reaksiyonundan yararlanmışlardır. Basit bir saflaştırma tekniğiyle ve yüksek verimle ürünler elde etmişlerdir. Etanol ortamında % 75 verim elde edilirken; kullanılan reaktiflerin oranının 1.4(1a):1.0(2a):1.2(PPh₃) olarak kullanılmasıyla %93 verim elde edilmiştir. Şekil 2.12.'de reaksiyon koşulları özetlenmiştir.



Şekil 2.12. Farklı süksinimidlerin sentezi.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Süksinik asit, Anilin, Propilamin, Benzilamin, Fenilhidrazin, Hidrazinyum sülfat, Etilendiamin, 4-metilbenzilamin, o-fenilendiamin, Butilamin, Alilamin, 2-aminopiridin, Furfurilamin, 4-metilbenzilamin, Dietil eter , Aseton , Metanol , Etanol, Diklorometan , Dimetil sülfoksit (DMSO) , Kloroform, Sodyum sülfat, Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Bu kimyasallar deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

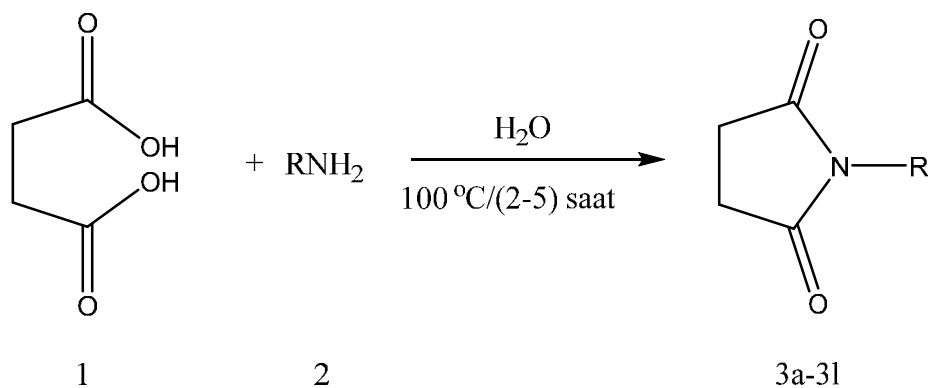
Erime Noktası Tayini: Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz haline getirilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara $1/2$ cm kadar doldurularak Elektrotermal 9100 erime noktası için kullanılmıştır.

IR Spektroskopi ile Analiz: Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, KBr içinde madde miktarının yaklaşık % 1 oranında olduğu karışımla hazırlanan tabletler kullanılarak bir Perkin Elmer 55148 Spektrofotometre’de alınmıştır.

^1H ve ^{13}C NMR: NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde bulunan Bruker 600 Mhz Ultrashield marka NMR cihazında (^1H 600 Mhz , ^{13}C 150 Mhz) alınmıştır. NMR analizlerinde çözücü olarak CDCl_3 (çözücü pikleri; δ ppm H 7.24; δ C 77.23) veya DMSO_4-d_6 (çözücü pikleri; δ ppm H 2.50; δ C 39.51) kullanılmıştır.

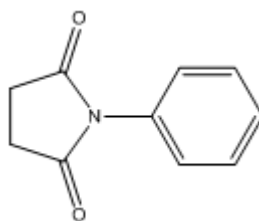
3.2. Metot

Deneyler üç boyunlu bir balonda yaklaşık 100 °C sıcaklıkta yağ banyosunda 2-5 saat süreler arasında gerçekleştirilmiştir. Bu balonun içine süksinik asit (10mmol), amin bileşikler (10 mmol) ve 5 ml su eklenerek manyetik ısıtıcıda karıştırılmaya başlanmıştır. Tepkime karışımı Şekil 3.1’de belirtilen süreler içerisinde tamamlandığında balon içerisinde viskozlaşma veya katılaşma gözlenmiştir. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edilmiştir. Tepkimenin tamamlandığından emin olunduktan sonra uygun çözücüler ile saflaştırılmaya çalışılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, erime noktası cihazı ve NMR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Şekil 3.1’de genel tepkime denklemi verilmiştir.



Şekil 3.1. Genel Tepkime Denklemi.

3.2.1. 1-fenilpirolidin-2,5-dion(3a)



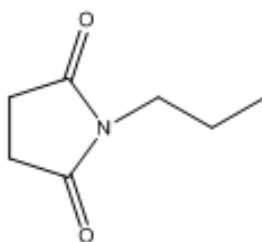
Beyaz kristal madde; Erime Noktası: 155,2-156,2°C; Verim(%65)

¹H NMR (300 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm : 7.59 (d, J=7.5 Hz, 2H) , 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.309-7.248 (m, 2H) , 2.78 (s, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm : 174.09 (q, 2C), 139.77 (q, 1C), 129.14 (2C), 128.60 (1C), 127.59 (2C), 29.23 (2C)

GC/MS(m/z):175.12(100) $[\text{M}^+]$,147.10(15),119.11(85),93.10(61),77.09 (47), 55.09 (90)

3.2.2. 1-propilpirolidin 2-5 dion (3b)



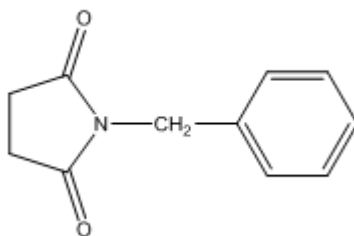
Beyaz kristal madde; Erime Noktası:109.9°C;Verim(%96)

^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm : 2.73 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 4H), 1.61-1.48 (m, 2H) 0.90 (t, $J=7.5$ Hz,3H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm : 175.90(q, 2C), 44.38 (1C), 32.26 (2C) , 21.03 (1C), 11.34 (1C).

GC/MS(m/z):141.07 (46) $[\text{M}^+]$, 126.07 (16), 113.16 (20), 100.12 (100), 84.13 (40), 72.14(18), 55.11 (40), 41.15 (20)

3.2.3. 1-benzilpirolidin-2,5-dion (3c)



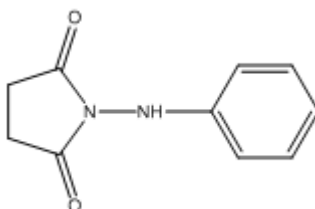
Beyaz kristal madde; Erime Noktası: 102.7°C;Verim(%83)

^1H NMR (300 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm : 7.35-7.24 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 2.69 (s , 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm : 178.10 (q, 2C), 136.79 (q, 1C), 128.90 (2C), 127.99 (2C), 127.82 (1C), 41.76 (1C), 28.60 (2C)

GC/MS(m/z):189.17 (92) [M^+], 160.14 (45), 132.13 (50), 119.16 (38), 104.12 (100), 91.04 (56),77.14 (38), 65.14 (46), 55.14 (35)

3.2.4. 1-(fenil amino) pirolidin-2,5-dion (3d)



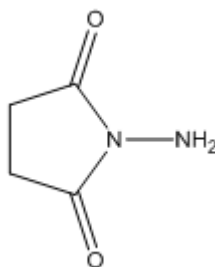
Sarımsı madde; Erime Noktası: 222.5°C; Verim(%49)

V_{max} (KBR)/ cm^{-1} : 3282.99(k, N-H),3087.61(k,Ar-H), 3027.79(k,Ar-H),1716.17(k, C=O), 1652.57(k, C=C), 1629.71(k,N-H), 1597.21(k, C=C-N), 1438(k, CH₂-C=O) 1454.27 (k,C-H), 1110.39(k, C-N)

^1H NMR (300 MHz DMSO_4-d_6) σ ppm : 7.65 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.7Hz ,2H) , 2.47(s ,4H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm: 171.59 (q, 2C), 149.82 (q, 1C), 129.12 (2C), 118.79 (1C), 112.58 (2C), 28.98 (2C)

GC/MS(m/z):191.08 (16) [M^+], 190.03 (100), 162.20 (64), 108.08 (55), 107.8 (85), 91.03 (60), 77.02 (85), 65.16 (46), 55.01 (38)

3.2.5. 1-aminopirolidin-2,5-dion (3e)

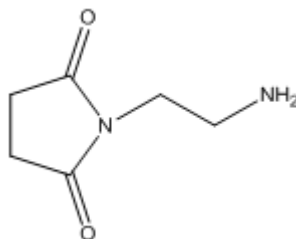
Beyaz kristal madde; Erime Noktası:169.9°C; Verim(%77)

$V_{\max}(\text{KBR})/\text{cm}^{-1}$: 3282,99-3214,84(k,N-H), 2920.30(k,C-H),2363.32-2335.74(k, NH₂+), 1677.90(k, C=O), 1408.71(k,CH₂-C=O), 1302.22(k, CH₂), 1198.68(k, C-N-C), 885.13k, N-H)

¹H NMR (300 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm : 2.49 (s, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm: 174.091 (q, 2C), 29.23 (2C)

GC/MS(m/z):105.5 (10) [M⁺], 101.03 (28), 100.14 (58), 77.16 (11), 74.14 (78), 55.15 (100), 45.00(76)

3.2.6.1-(2-amino etil)pirolidin-2,5-dion (3f)

Beyaz katı madde; Erime noktası:169.5°C; Verim(%92)

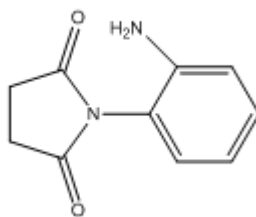
$\square_{\max}(\text{KBR})/\text{cm}^{-1}$: 3346.26(k,N-H) ,3269.25(k, N-H), 2929.92(k,C-H), 1698.56(k, C=O), 1651.84(k, N-H), 1235.82(k, C-N), 1163.70(k, C-N)

¹H NMR (300 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm : 3.95 (s,-NH₂, 2H), 3.49 (t, J=6,3 Hz,2H), 2.82-2,75(m, 2H), 2.27(s, 4H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm: 175.68 (q, 2C), 53.61 (1C), 35.42 (1C), 32.56 (1C)

GC/MS(m/z):161.70 (13) [M^+], 135.00 (10), 105.17 (100), 77.03 (20) , 44.02 (18)

3.2.7. 1-(4-methyl benzil)pirolidin-2,5-dion (3g)



Beyaz kristal madde; Erime noktası:194.5°C; Verim(%54)

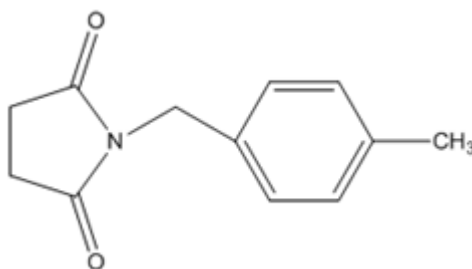
V_{max} (KBR)/ cm^{-1} : 3027(k, C=C),2920.32(k, C-H), 1693.48(k, C=O), 1542.49(k, C=C), 1434.75(k, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 1157.99(k, C-N-C), 800.82(k,-p)

^1H NMR (300 MHz DMSO_4-d_6) σ ppm : 7.14 (s, 4H), 4.51 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.37(s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO_4-d_6) σ ppm: 174.87 (q, 2C), 137,03 (q, 1C),133.84 (q, 1C), 129,25 (2C), 127.63 (2C), 42.27 (1C), 30.83 (2C), 28.58 (1C)

GC/MS(m/z):281.01 (6) [M^+], 207.8 (15), 203.9 (68), 174.09 (20), 160.08 (100), 146.06 (48), 118.17 (80), 105.05 (50), 91.17 (70), 77.02 (70), 55.15 (54), 41.05 (24)

3.2.8. 1-(2-aminofenil)pirolidin-2,5dion (3h)



Mavi renkli madde; Erime Noktası:187.9°C ; Verim(%28)

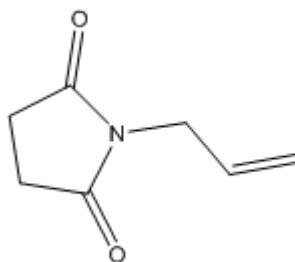
$V_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3282.99-3214.84(k,N-H), 3044(k,Ar-H),2745.77(k ,C-H), 1702.54(k, C=O), 1627.50(k, N-H), 1542.27(k ,C=C),1452.87(k, CH₂-C=O), 1319(k, C-N),746.94(k,o)

¹H NMR (300 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm : 7.50-7.46 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.39 (s, -NH₂, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.81 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO₄-d₆) σ ppm: 174.02 (q, 2C), 154.50 (q, 1C), 139.11 (q, 1C), 121.70 (1C), 121.64 (1C), 114.90 (1C), 114.86 (1C), 31.77 (2C)

GC/MS(m/z):172.13 (72) [M⁺], 144.15 (100) 118.13 (38), 90.12 (18), 62.98 (20), 39.13 (13)

3.2.9 1-alilpirolidin-2-5dion (3i)



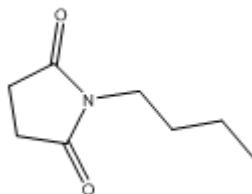
Beyaz katı; Erime Noktası:90.7-91.7°C; verim (%91)

$\nu_{\max}(\text{KBr})/\text{cm}^{-1}$: 3018,16 (k, C-H), 1719 (k, C=O), 1617 (k, C=C), 1420,04(k, CH₂-C=O), , 1206 (k, C-N)

¹H NMR (300 MHz, DMSO₄-d₆)d ppm: 5.95-5.82 (m, 2H), 5.34 (dd, J₁= 17.25 Hz, J₂= 1.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, J₁= 10.5 Hz, J₂= 1.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J= 6 Hz, 2H), 2.28 (s, 4H)

¹³C NMR (75MHz, DMSO₄-d₆)dppm: 176.170 (q, 2C), 132.414 (1C), 119.477 (1C), 41.529 (1C), 32.503 (2C)

GC\MS(m/z):139.11 (95) [M⁺],111.17(30),82.15(35),56.16(100),55.03(84),54.15(34),41.16(24)

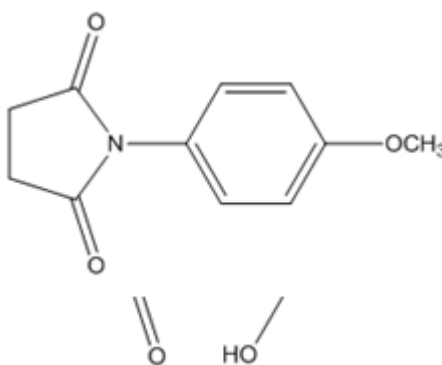
3.2.10. 1-butilpirolidin-2,5-dion (3i)

Beyaz katı; Erime Noktası: 94.4-100.4°C; Verim (%53)

$\nu_{\max}$ (KBr)/ cm^{-1} : 2964,33 (k, C-H), 1718,23 (k, C=O), 1412,18 (k, $\text{CH}_2\text{-C=O}$), 1206,54 (k, C-N)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 4H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

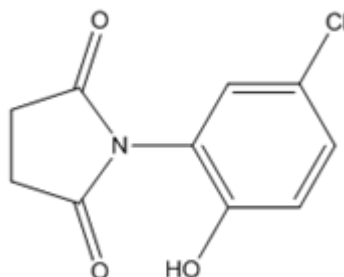
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 176.309 (q, 2C), 38.93 (1C), 32.791 (2C), 29.747 (1C), 19.625 (1C), 13.974 (1C).

3.2.11. 1-(4-metoksi fenil)pirolidin-2,5dion(3j)

Mor katı; Erime Noktası: 151-152°C; verim(%28)

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 7.17 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.76 (s, 4H)

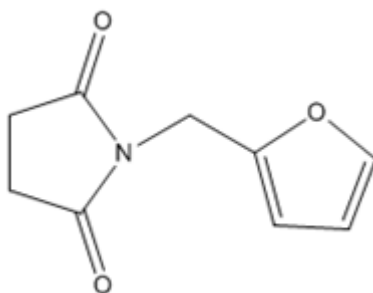
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-}d_6$) δ ppm: 177.60 (q, 2C), 159.25 (q, 1C), 128.77 (2C), 125.77 (q, 1C), 114.53 (2C), 55.82 (1C), 28.86 (2C).

3.2.12.1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion (3k)

Kahverengi katı; Erime Noktası:142-143 °C; verim(%81)

¹H NMR (600 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 6.61 (s, 1H), 6.58 (t, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J*₁= 8.1 Hz, *J*₂= 2.4 Hz, 1H), 3.38(s, -OH, 1H), 2.42 (s, 4H).

¹³C NMR(150 MHz, *DMSO*₄-*d*₆)δ ppm:174.06 (q, 2C), 143.28 (q, 1C), 138.88 (1C), 123.34 (q, 1C), 115.58 (q, 1C), 115.49 (1C), 113.68 (1C), 29.24 (2C).

3.2.13.1-(furan-2-metil)pirolidin-2,5-dion (3l)

Yağımsı; Erime Noktası: 163-164°C; verim (%36)

¹H NMR (600 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm:7.56 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J*₁= 2.4 Hz, *J*₂= 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*= 3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.67 (s, 4H)

¹³C NMR (150 MHz, *DMSO*₄-*d*₆) δ ppm: 177.51 (q, 2C), 149.60 (q, 1C), 142.95 (1C), 111.02 (1C), 108.60 (1C), 34.99 (1C), 28.51 (2C)

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

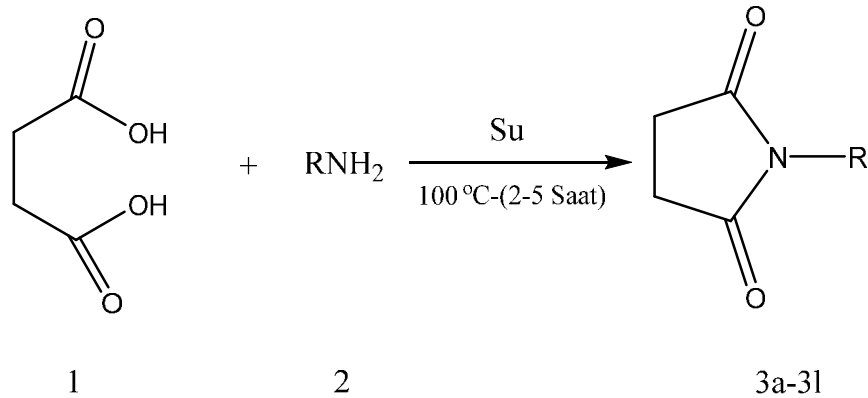
Yaklaşık olarak 200 yüzyıldır büyük bir hızla gelişen bilim ve teknolojiyle birlikte, modern organik ve inorganik kimyada önemli gelişmeler kaydedilmiş ve bu gelişmeler tıbbi ve zirai ilaç endüstrileri gibi birçok sektörde etkisini olumlu şekilde göstermiştir. Bu endüstrilerde kullanılan kimyasalların büyük bir bölümünün sentezi organik çözücüler içerisinde gerçekleştirilmektedir. Kullanılan bu çözücülerin sentez ürünlerinden uzaklaştırılmasında büyük güçlüklerle karşılaşılması bir yana, bu çözücülerin kullanılmasına bağlı olarak artan çevre kirliliği insan sağlığında oldukça ciddi tehditler oluşturmaktadır (Hatakedo ve ark. 1997; Steeper ve ark. 1996; Ryan ve ark. 1996). Son yıllarda bu tehditleri en aza indirmek amacıyla çevre dostu yeni yöntemlerin geliştirilmesi artan bir ilgi görmektedir. Bu yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanması “yeşil kimya” adı verilen yeni bir anlayışın kapsamı içinde yer almaktadır. Yeşil kimya, çevreyi koruyucu yöntemlerin geliştirilmesi, zararlı maddelerin kullanımının ve üretiminin tamamen engellenmesi ya da en aza indirilmesi ve enerji kaynaklarının etkin bir şekilde kullanımını hedeflemiştir. (Anastas ve Warner, 2000). Yeşil kimyanın prensiplerinden biri de güvenilir çözücü ve reaksiyon koşulları kullanmaktır. Çözücü, ayırma reaktifleri ve diğer kimyasalları kullanmaktan kaçınmaktır. Eğer bu kimyasalları kullanmak zorunluysa en zararsızlarının kullanılmasıdır. Su içinde gerçekleşen yeşil kimya sentezlerinde gözlenen sonuçlardan biri, suda çözünebilen materyallerin doğrudan kullanılmasıyla; su ortamın da gerçekleşen organik sentezlerin hızlı bir şekilde geri kazanımlı olmasıdır. Böylece uçucu ve toksin organik çözücülerin özellikle klorlanmış hidrokarbonların kullanımı engellenmiş ve çevreye olumsuz etkileri azaltılmıştır.

Son yıllarda kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi şeklinde yapılmaktadır. Heteroatom içeren sistemler üzerine yapılmakta olan biyokimyasal ve farmasötik amaçlı araştırmalar da yoğun bir ilgi odağı oluşturmaktadır. Bizim çalıştığımız imitlerin de farmakolojik olarak önem taşımaktadır. Elde ettiğimiz imitlerin bu faydasının yanında kolay bir şekilde oluşması bu yönüne olan ilgiyi artırmıştır.

Bu bilgiler dahilinde tez çalışmasında çözücü olarak sıcak su kullanılarak süksinik asit ve çeşitli primer amin bileşiklerinden katalizör kullanmadan süksinimid türevlerinin sentezlenmesi gerçekleştirilmiştir.

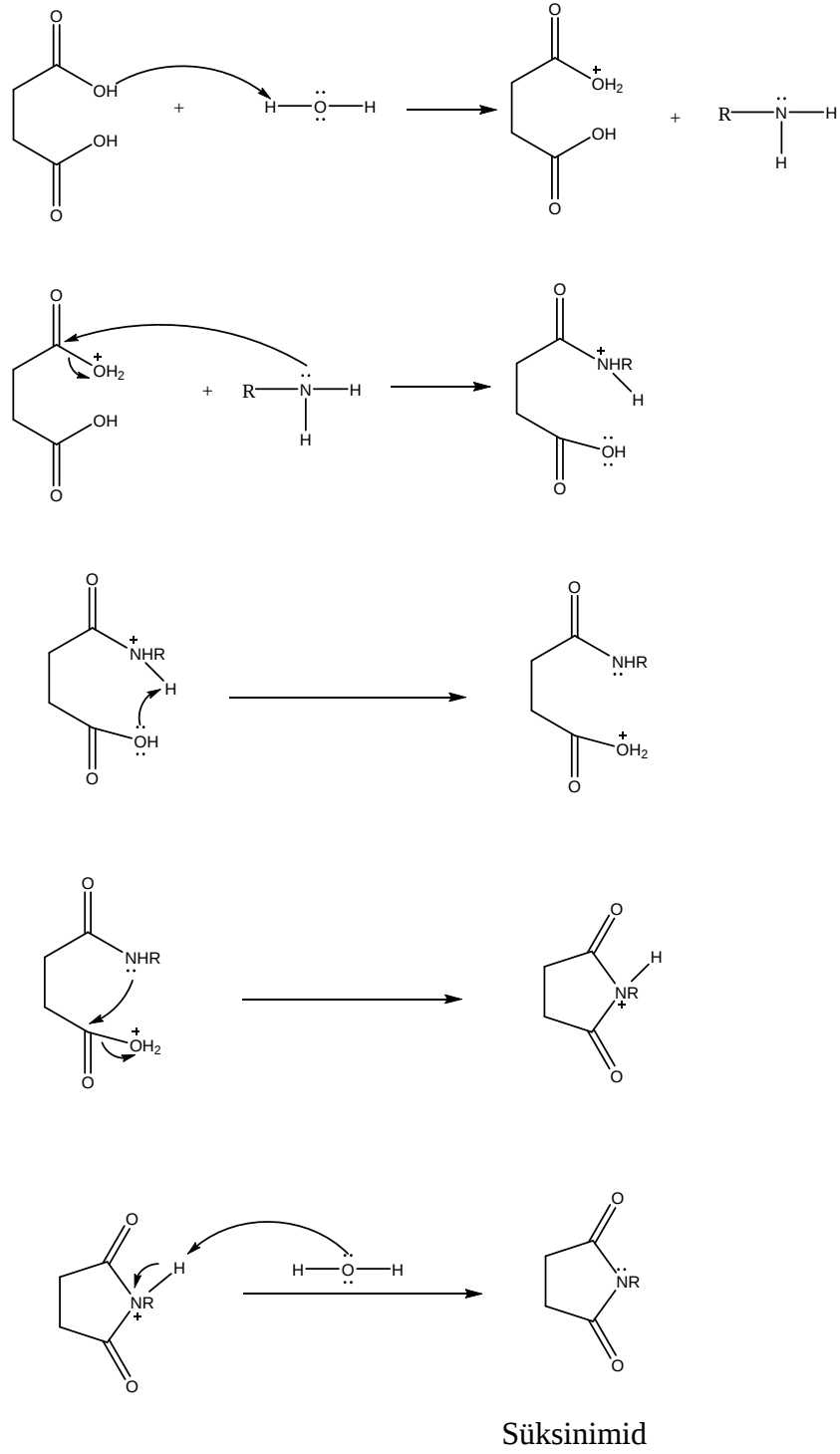
Başlangıç maddesi olarak kullanılan süksinik asit **1** ve amin **2** türevleri arasında tepkimenin oluşup oluşmadığını anlamak için katalizör kullanılmadan süksinik asit1/anilin2 bileşiklerinin reaksiyonu 100 °C’de gerçekleştirilmiştir. Bu tepkime sonucunda N-fenilsüksinimid **3a** % 65 verimle elde edilmiştir. Yapılan literatur taramaları sıcak su ortamında süksinimid türevlerinin daha önce sentezlenmediğini göstermiştir. Bu ilk tepkimeden sonra süksinik asit **1** ve çeşitli pirmer amin ve hidrazinlerin (1:1 mol oranı) 5 ml sıcak su ortamında tepkimeleri gerçekleştirildi.

Genel reaksiyon koşulları Şekil 4.1.’de tahmin edilen tepkime mekanizması ise Şekil 4.2.’de verilmiştir.



Şekil 4.1. Genel reaksiyon koşulları.

Süksinimid Mekanizması



Şekil 4.2. Süksinimid oluşum mekanizması.

Literatürde yer alan çalışmalar süksinik asidin önce anhidritine ardından ise önce amik asit ve daha sonra uygun süksinimid oluşturduğunu göstermiştir. Biz reaksiyon ürünümüzün GC-MS ile analizlerinde herhangi bir yan ürüne rastlamamıza rağmen çalışma koşullarımızda süksinik anhidrit oluşup oluşmadığını anlamak için sadece süksinik asitin **1** 100 °C’de su ortamında reaksiyonu denenmiştir. 12 saat sonunda süksinik anhidrit oluşmadığı belirlenmiştir. Bunun üzerine reaksiyon mekanizması Şekil 4.2.’de önerildiği şekliyle kabul edilmiştir.

Böyle bir mekanizma ile oluştuğu düşünülen ürünler, kullanılan başlangıç maddelerinin yapısal, özelliklerine bağlı olarak değişen verimlerde elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Bu çalışmada, sıcak su ortamında 100 °C’de gerçekleştirilen sentezler Çizelge 4.1.’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Su ve 100 °C’de gerçekleştirilen imid tepkimeleri.

Deney No	Süksinik Asit	Aminler(R-NH ₂)	Saat	Ürün ve Verimler %
		R		
1	C ₄ H ₆ O ₄	C ₆ H ₅	4	3a 65
2	C ₄ H ₆ O ₄	C ₃ H ₅	2,5	3b 96
3	C ₄ H ₆ O ₄	C ₇ H ₇	5	3c 83
4	C ₄ H ₆ O ₄	C ₆ H ₅ N	3	3d 49
5	C ₄ H ₆ O ₄	N ₂ H ₄ SO ₄	2	3e 77
6	C ₄ H ₆ O ₄	C ₂ H ₄ NH ₂	2	3f 92
7	C ₄ H ₆ O ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	2	3g 54
8	C ₄ H ₆ O ₄	<i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄	2	3h 28
9	C ₄ H ₆ O ₄	C ₃ H ₅	3	3i 91
10	C ₄ H ₆ O ₄	C ₄ H ₉	2	3i 53
11	C ₄ H ₆ O ₄	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	2	3j 28
12	C ₄ H ₆ O ₄	<i>m</i> -Cl- <i>o</i> OH-C ₆ H ₃	4	3k 81
13	C ₄ H ₆ O ₄		2,5	3l 36

Önerilen bu yöntemin uygulanabilirliğini irdelemek için yapısal olarak farklı aminler (alifatik ve aromatik)hidrazin ve fenilhidrazin kullanılmıştır.

Alifatik aminlerin aromatik aminlerden daha fazla nükleofilik olduğu çok iyi bilinmektedir. Bu çalışmada da alifatik aminlerle gerçekleştirilen tepkimelerde, aromatik aminlere göre daha yüksek verim elde edilmiştir (Çizelge 4.1. deney no 2,6).Anilin türevleri kullanılan deneylerde substituentlerin verim üzerinde etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Elektron sağlayıcı substituent taşıyan anilin bileşikleri ile daha yüksek verimler elde edilmiştir (Çizelge 4.1. deney no 12).

Propil amin, etilendiamin, benzil amin gibi aril alkilamin veya alil aminlerin süksinik asit ile reaksiyonları sonucunda çok iyi verimlerde ürünler elde edilmiştir. *o*-fenildiamin, *p*-metilanilin ve anilin gibi aromatik aminler kullanıldığında ise bu metodun iyi çalışmadığı gözlenmiştir. Özellikle elektron verici substituentler olduğunda verimler oldukça düşüktür (Çizelge 4.1. deney no 1,8,11). Öte yandan aromatik halka üzerinde bulunan –Cl gibi elektron çeken gruplar –OCH₃ gibi elektron sağlayan gruplara kıyasla verimi daha çok artırmaktadır (sırasıyla, Çizelge 4.1. deney no 12,11). Süksinik asit **1** ve fenilhidrazinin (Amin **5**) reaksiyonundan elde edilen 1-(fenilamino)pirolidin -2,5 dion ürünü (Çizelge 4.1. deney no 4) aromatik aminler (%49)gibi düşük verimle elde edilirken süksinik asit ve hidrazinin reaksiyonlarından 1-aminopirrolidin-2,5-dion (Çizelge 4.1. deney no 5) ürünü yüksek verimle elde edilmiştir (Çizelge 4.1. deney no 5, %77).Heterosiklik aromatik amin bileşiğiyle (furfuril amin) elde edilen süksinimid bileşiği düşük verimle elde edilmiştir (Çizelge 4.1. deney no 13).

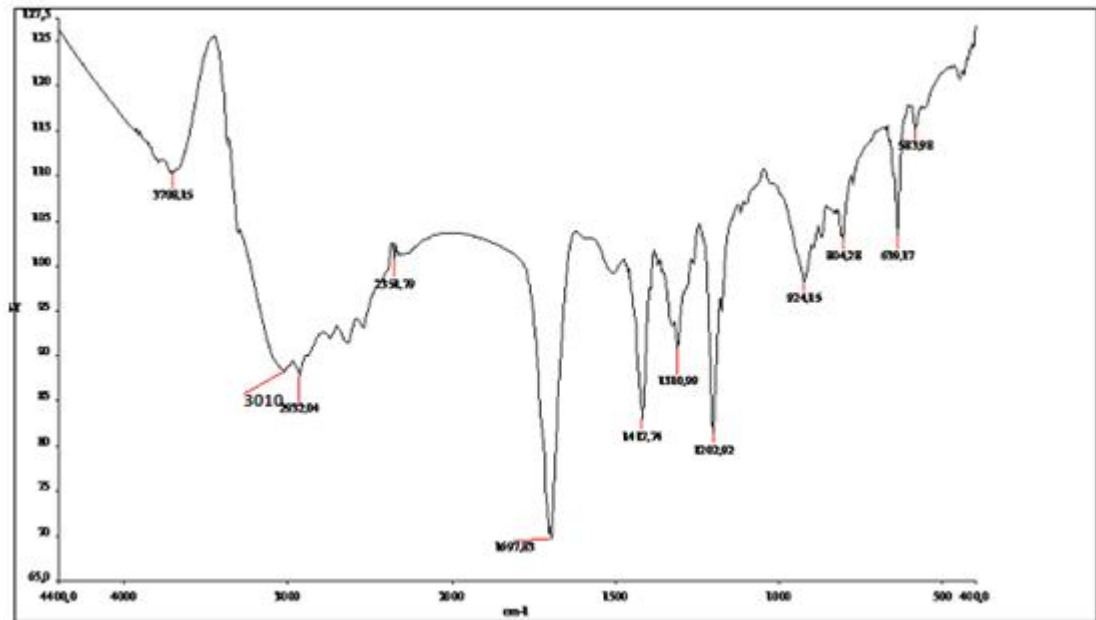
Yeşil kimya adına su ortamında gerçekleştirdiğimiz sentezler reaksiyon 2-5 saat arasındaki zaman periyodunda oluşmuştur. Kısa sürede elde ettiğimiz ürünlerin saflaştırma yönteminde kullanılan amin bileşiklerine uygun organik çözücülerle kolay bir şekilde gerçekleştirilmiştir.

Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve GC-MS verileriyle aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde; primer N-H gerilimi, sekonder N-H gerilimi, aromatik sp² C-H gerilimi, alifatik sp³ C-H gerilimi,

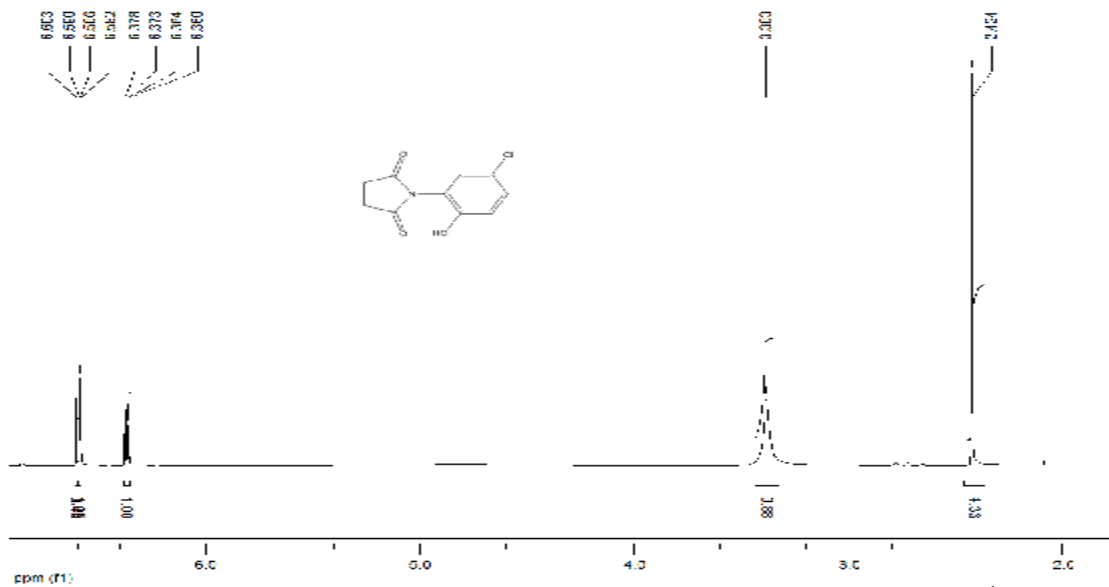
C=O gerilimi, aromatik C=C gerilimi, alifatik C=C, C-O gerilimi, Cl gerilimi, OH gerilimi ve eğilim ve C-N gerilim titreşimleri kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenilmektedir. Örneğin N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 4.6.' da görülmektedir. Şekil 4.6. incelendiğinde; OH grubuna ait pik 3708.15 cm^{-1} 'de geniş bir pik olarak görülmektedir. Aromatik sp^2 C-H gerilimleri 3010 cm^{-1} 'de yer almaktadır. Aynı şekilde alifatik sp^3 C-H gerilimi de 2932.04 cm^{-1} de görülmektedir. Bileşiğin süksinik asit grubuna ait C=O gerilimi de 1697.83 cm^{-1} 'de görülmektedir. Aromatik halkaya ait C=C gerilimleri 1500 cm^{-1} 'de görülürken imide ait C-N gerilimleri de 1310.99 cm^{-1} 'de görülmektedir. Cl fonksiyonel grubuna ait pik 639.17 cm^{-1} 'de görülmektedir.

FT-IR spektrumları da incelendiğinde; farklı primer aminlerin (aromatik veya alifatik) $3400\text{-}3300$ ve $3330\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında ortaya çıkan iki adet şiddetli primer amin bandına, sentezlenen bileşikte N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** FT-IR spektrumlarında rastlanılmamıştır. Bu spektruma rastlanmamasının tersiyer aminin oluştuğunu göstermiş ve reaksiyonun gerçekleştiği kanıtlanmıştır.



Şekil 4.6. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion **3k** bileşiğinin FT-IR spektrumu.

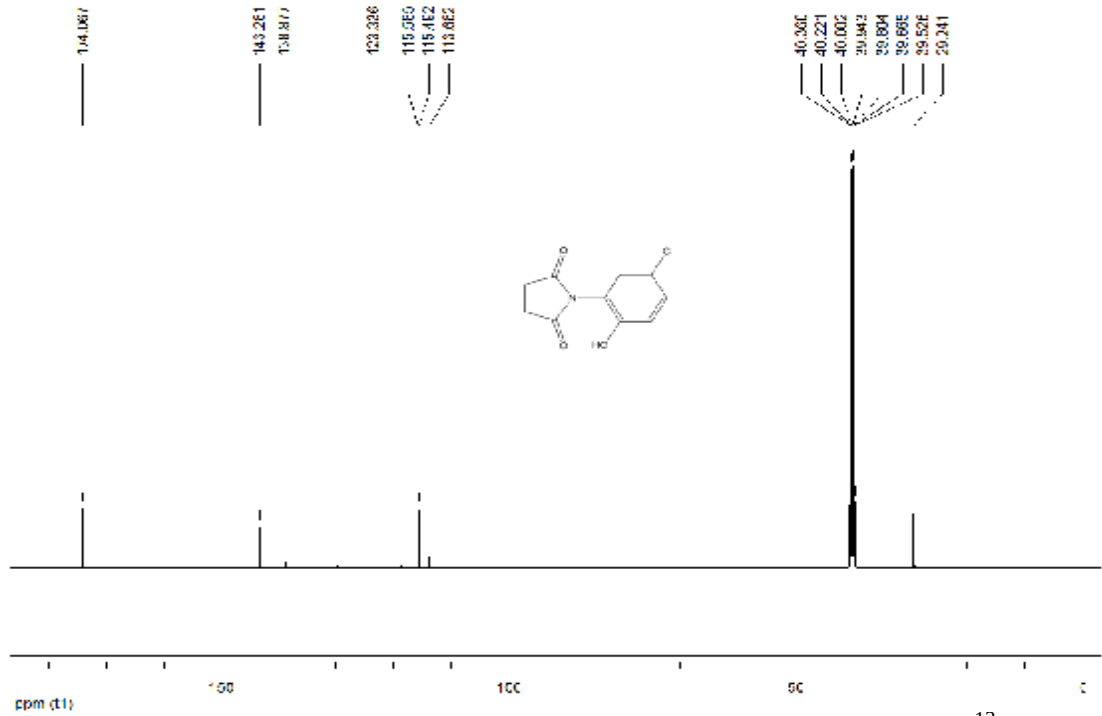
Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasının ikinci aşamasında, bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Şekil 4.7.' de verilen N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; başlangıç reaktifi olarak kullanılan aminin aromatik kısımlarını oluşturan protonlara ait olan pikler ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede 6.61 ppm'de (1H) ve singlet, 6.58 ppm'de (1H) ve triplet yarılma, 6.37 ppm'de (1H) ve dublet yarılma, fonksiyonel grup olan OH grubuna ait singlet yarılma 3.38 ppm'de ve 2.42 ppm'de (4H) triplet yarılma görülmektedir. Bu yarılmalar bileşiğin yapısını kanıtlamaktadır.



Şekil 4.7. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion **3k** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.

Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasının üçüncü aşamasında, bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları CDCl_3 'de veya DMSO_4-d_6 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. Şekil 4.8.' de verilen N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde; İmit bileşiğinin karbonil grubuna ait quaterner karbonil karbonları 174.06 ppm'de görülmektedir. Aromatik karbonlar spektrumunda aromatik bölgede 143.28 ppm ile 115 ppm arasında görülmektedir. Aromatik karbonlardaki bu aralık karbona bağlı olan OH (e^- vericidir) ve Cl (e^-

çeken) fonksiyonel grupların spektrumundaki etkilerinden dolayıdır. Karbonil grubuna bağlı iki karbona ait dört hidrojenin kimyasal çevresi aynı olduğu için iki karbona ait hidrojenler 29.4 ppm 'de triplet piki verir. Bu pikler N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** bileşiğinin kanıtında önemli bir kanıttır. N-(5-kloro-2-hidroksi)fenil süksinimid **3k** bileşiğinin IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumlarını literatürde ki değerlerle karşılaştırdığımızda verimlerin aynı olması elde edilen ürünün yapısını doğrulamaktadır. Diğer sentezlenen bileşiklerin yapısı aydınlatmak için IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektrumları Ek 'te yer almaktadır.



Şekil 4.8. 1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion **3k** bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada N-alkil ve N-aril süksinimid sentezi sıcak su ortamında süksinik asiti çeşitli pirmer alifatik ve aromatik aminler hidrazin ve fenil hidrazin ile gerçekleştirilmiştir.

Literatür çalışmalarında imit türevlerinin sentezi çeşitli organik çözücü ortamında katalizör yardımıyla gerçekleşmiştir.Bu çalışmada literatürün aksine yeşil kimya için önemli olan ve çevreye zararlı olmayan su ile imid reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.Çözücü olarak su kullanılması katalizör kullanılmaması yeşil kimya adına yeni bir metod geliştirmesine katkıda bulunmuştur.Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin polimer ve sentetik kimya ve farmakolojik alanda yararları vardır.

Farklı amin ve karboksilik asit türevleriyle aynı metodla yeni ürünler sentezlenebilir.Bu yeni bileşiklerin farmakolojik özellikleri araştırılabilir.Tıp ve ilaç endüstrisine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Chem. Rev. 1970, 70,439-469
- HANSH, C., SAMMES, P. G., TAYLOR., J. B.,EDS.;PERGAMON: Oxford,1990; Comprehensive Medicinal Chemistry;Vol. 1, p 55.
- CHONG, P. Y.; PETILLO, P. A. 1999, *Tetrahedron Letter*, 40, 2493-2496
- BOEJEN, A.; KRUIJTZER, J. A. W.; LISKAMP, R. M. 1998, *Biorganic and Medical Chemistry Letters*, 8, 2375-2380.
- MATTHEWS, J.; RIVERO, R. A. J. 1997 *Organic Chemistry*, 62, 6090-6092.
- PATEL, D. V.; CHAO, C.; NGU, K.;XIAO, X. J. 1997, *Organic Chemistry*, 62, 6968-6973.
- DRESSMAN, B. A.; SPANGLE, L. A.;KALDOR, 1996, S. W. *Tetrahedron Letters*, 37, 937-940.
- HANESSIAN, S.; YANG, R.-Y. 1996, *Tetrahedron Letters*, 37, 5835-5838
- NEFZİ, A.; OSTRESH, J. M.; GIULIONATTI, M.; HOUGHTEN, R. A. 1998, *Tetrahedron Letters*, 39, 8199-8202.
- BRIERE, J. F.; CHARPENTIER. P.; DUPAS, G.;OUEGUINER. G.; BOURGUIGNON, J. 1997, *Tetrahedron Letters*, 33, 2073-2088
- OBRECHT, D.; ABRECHT, C.; ALTORFER, M.; BOHDAL, U.; GRIEDER, A.; KLEBER, M.; PFYFFER, O.; MELLUR, K.1996 *Helv. Chim. Acta*, 79, 1315-1337.
- ABELL, A. D.; OLDHAM, M. D. J. 1997, *Organic Chemistry*, 62, 1509-1513
- FREDENHAGEN, A.; TAMURA, S. Y.; KENNY, P. T. M.; KOMURA, H.; NAYA, Y.; NAKANISHI, K.; NISHIYAMA, K.; SUGIURA, M.; KITA, H. J. AM. 1987, *Chemistry Social*, 109, 4409-4411.
- NEEDHAM, J.; KELLY, M. T.; ISHIGE, M.;ANDERSEN, R. J. J. 1994, *Organic Chemistry*, 59, 2058-2063.
- OCLARIT, J. M.; OKADA, H.; OHTA, S.; KAMINURA, K.; YAMAOKA, Y.;LIZUKA, T.;MIYASHIRO, S.; IKEGAMI, S. 1994, *Microbios*, 78, 7-16.

- ROBERT, F.; GAO, H. Q.; DONIA, M.; MERRICK, W. C.; HAMANN, M. T.;
PETTETIER, J. RNA, 2006,12, 717-724
- MALOCHE-GRIVIOS, C.; ROUSSAKIS, C.; ROBILLARD, N.; BIARD, J. F.;
RIOU, D.; DEBITUS, C.; VERBIST, J. F. 1992 *Anticancer Drug Des.* 7,
493-502
- SUNIL K. UPADHYAY, SUBRAMANYA R. K. PINGALI, BRANKO S.
JURSIC,2010,*Department of Chemistry, University of New
Orleans,Tetrahedron Letters*, 51, 2215-2217
- M. K. HARGREAVES, J. G. PRITCHARD, H. R. DAVE,1970 ,*Chemistry*,
Rev.,70,439
- Y.KAMITORII M. HOJO, R. MASUDA, T. KIMURA, T.YOSHIDA, J. 1986,
Organic Chemistry, 51, 1427
- K. RAD-MOGHADAM, L. KHEYRKHAH, 2009, *Synth. Commun.* 39, 2108
- D. BARKER, D. H. S. LIN, J. E. CARLAND, C. P. Y. CHU, M. CHEBIB, M. A
BRIMBLE, G. P. SAVAGE, M. D. MCLEOD, 2005, *Bioorganic Medical
and Chemistry*,13,4565
- R. M. DE FIGUEIREDO, M. VOITH, R. FROHLICH. M. CHRISTMAN, 2007,
Synlett, 391
- F. A. LUZZIO, SCI. 2005, *Synth.* 21, 259
- P. Y. REDDU, S. KONDO, T. TORU, Y. UNEO, J. 1997, *Organic Chemistry*, 62,
2652
- M. G. PETER, G. SNATZKE, F. SNATZKE, K. N. NAGARAJAN, H. SCHMID,
1974, *Helv. Chim. Acta*, 57, 32
- R. J. BOCHIS, M. H. FISHER, 1968, *Tetrahedron Letters*, 9,1971
- K. MATSUMOTO, K. NAGASHIMA, T. KAMIGAUCHI, Y. KAWAMURA, Y.
YASUDA, K. ISHII, N. UOTANI, T. SATO, H. NAKAI, Y. TERUI, J.
KIKUCHI, Y. IKENISI, T. YOSHIDA, T. KATO, H. ITAZAKI, J. 1995,
Antibiot, 48, 439
- A. SHOJI, M. KUWAHARA, H. OZAKI, H. SAWAI, J. 2007, *Am. Chemistry
Social*, 129, 1456

- F. A. LUZZIO, D. Y. DUVEAU, E. R. LEPPER, W. D. FIGG, J. 2004, *Organic Chemistry*, 70, 10117
- M. E. FRANKS, G. R. MACPHERSON, W.D. FIGG, 2004, *Lancet*, 363, 1802
- T. NAKAO, C. DJERASSI, R. A. CORRAL, O.O.ORAZI,J. 1961, *Organic Chemistry*, 26, 1184
- N. K. HART, S. R. JOHNS, J. A. LAMBERTON, J. 1968,*Chemistry Social Commun*, 302
- A. DA SETTIMO, G. PRÌMOFIORE, F. DA SETTIMO, F. SIMORINI, C. LA MOTTA, A. MARTINELLI, E. BOLDRINI, 1996, *Eur. J. Med. Chem.*31,49
- KATRÏN MARÏE DÏLLER ,HOLGER KLEÏNÏ RALF JACKSTELL, AND MATTHÏAS BELLER, 2009, *Angew.Chemistry*, 48, 6041, 6044
- F. A. COTTON, G. WILKINSON,*Anorganissche Chemie*, 4th ed., VERLAG CHEMÏE, WEINHEIM, 1982, p. 767.
- T. KUNIEDA, T. HIGUCHI, Y. ABE, M. HIROBE,1983, *Tetrahedron*,39, 3253
- ZHANG-GAO LE, ZHEN-CHU CHEN, YI HU, QÏN-GUO ZHENG,2004, *Synthesis*,7, 0995-0998
- BLICKE, F.F., ADAMS, R., 1942. *In Organic Reactions*. Wiley:New York, 1: 303.
- BREITENBUCHER, J.G., FIGLIOZZI, G., 2000. Solid-phase Synthesis of 4-Aryl-1,4- dihydropyridines via the Hantzsch Three Component Condensation, *Tetrahedron Letters*, 41(22): 4311-4315.
- BUR, S.K., MARTIN, S.F., 2001. Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility. *Tetrahedron*, 57(16): 3221-3242.
- CAVICCHIOLI, M., SIXDENIER, E., DERREY, A., BOUYSSI, D., BALME, G., 1997. Three Partners For a One Pot Palladium-mediated Synthesis of Various Tetrahydrofurans, *Tetrahedron Letters*, 38 (10): 1763-1766.
- CHAN, A.S.C., LI, X.S., CHEN, X.M., 2009. Higly efficient synthesis of β -aminoesters via Mannich-type reaction under solvent-free conditions using $ZnCl_2$ catalyst. *Chinese Chemical Letters*, 20: 407-410.
- COMBES, J.R., GUAN, J.M., DE SIMONE, J.M., 1994. *Macromolecules*, 27: 895.

- DHAWAN, R., ARNDTSEN, B.A., 2003. Palladium Catalyzed Coupling of Imines, Carbon Monoxide, Acid Chloride and Alkynes: A New Multicomponent Route to Pyrroles, *J. Am. Chem. Soc.*, 125:1474.
- DHAWAN, R., ARNDTSEN, B.A., 2004. Palladium-catalyzed Multicomponent Coupling of Alkynes, Imines, and Acid Chlorides: A Direct and Modular Approach to Pyrrole Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, 126 (2), 468-469.
- DIMMOCK, J.R., SIDHU, K.K., CHEN, M., REID, R.S., ALLEN, T.M., KAO, G.Y., TRUITT, G.A., 1993. *Eur. J. Med. Chem.*, 28:313.
- DÖMLING, A., 2000. Discovery of New Isocyanide-based Multi-component Reactions, *Current Opinion in Chemical Biology*, 4: 318-323.
- DÖMLING, A., UGI, I., 2000. Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 39(18):3169-3210.
- DÖMLING, A., UGI, I., 1993. The Seven-component Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32: 563-564.
- DÖMLING, A., UGI, I., HERDTWECK, E., 1998. MCR IV: The Seven-component Reaction. *Acta Chem. Scand.*, 52: 107-113.
- GIRAY, E.S., CHIAPPE, C., TUNALI, Z., RAJAMANI, S., 2011. Effect of several ionic liquids on the synthesis of 1,3-diphenyl-3-(phenylamino)propan-1-one in supercritical carbondioxide. *RSC Advances*, 1:761-764.
- HELLMANN, H., OPITZ, G., 1960. α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim.
- KAPPE, C.O., 2000. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(12): 1043-1052.
- KUBIK, S., MEISNER, R.S., REBEK, J., 1994. Synthesis of α,α -Dialkylated Amino Acids with Adenine or Thymine Residues a New Mild and Facile Hydrolysis of Hydantoins, *Tetrahedron Letters*, 35(36), 6635-6638.
- LACKE, O., WEBER, L., 1996, New Reactions for Combinatorial Chemistry, *Chimia*, 50: 445-447.
- LIST, B., POJARLIEV, P., BILLER, W. T., MARTIN, H.J., 2002. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(5): 827-833.

- MANNICH, C., 1917. *Arch. Pharm.*, 255:261 ; 1917. *J.Chem. Soc.*, Abstr., 112:i634.
- MAREK, I., 2005. Multicomponent Reactions, *Tetrahedron*, 61:11309.
- MEI, W., HUANWANG, J., TAO, C., 2007. Synthesis of β -amino carbonyl compounds via a Mannich reaction catalyzed by SalenZn complex. *Catalysis Communications*, 8: 2217-2221.
- MOUSAVI, M.R., HAZERI, N., MAGHSOODLOU, M. T., SALAH, S., HABIBI-KHORASSANI, S.M., 2013. *Chinese Chemical Letters*, (baskıda).
- MULLA, S.A. R., SALAMA, T.A., PATHAN, M.Y., INAMDAR, S.M., CHAVAN, S.S., 2013. *Tetrahedron Letters*, 54: 672-675.
- RAMACHANDRAN, R., JAYANTHI, S., JEONG, Y.T., 2012. One-pot synthesis of highly diversified tetrahydropyridines by tandem condensation of aldehydes, amines, and β -ketoesters. *Tetrahedron*, 68:363-369.
- ROSSEN, K., PYE, P.J., DIMICHELE, L.M., VOLANTE, R.P., REIDER, P.J., 1998. An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to The Synthesis of The Crixivan® Piperazine Intermediate, *Tetrahedron Letters*, 39: 6823.
- RYAN, E. T., XIANG, T., JOHNSTON, K. P., FOX, M. A., 1996. *J. Phys. Chem.* 100, 9365.
- SABNIS, R.W., RANGNEKAR, D.W., SONAWANE, N.D., 1999. 2-Aminothiophenes by The Gewald Reaction. *J. Heterocyclic Chem.*, 36 (2): 333-345.
- SHIBASAKI, M., LIDA, T., YAMASAKI, S., 1999. Direct catalytic asymmetric Mannich-type reaction of unmodified ketones utilizing the cooperation of an AILibis(binaphthoxide) complex and $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$. *Tetrahedron Letters*, 40: 307-310.
- STEEPER R. R., RICE S. F., KENNEDY I. M., AIKEN J. D., 1996. *J. Phys. Chem.*, 100:184.
- STRÜBING, D., NEUMANN, H., KLAUS, S., HÜBNER, S., BELLER, M., 2005. A Facile and Efficient Synthesis of enyne-reaction Precursors by Multicomponent Reactions, *Tetrahedron*, 61: 11333-11344.
- TIETZE, L.F., 1996. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 96(1):115-136.

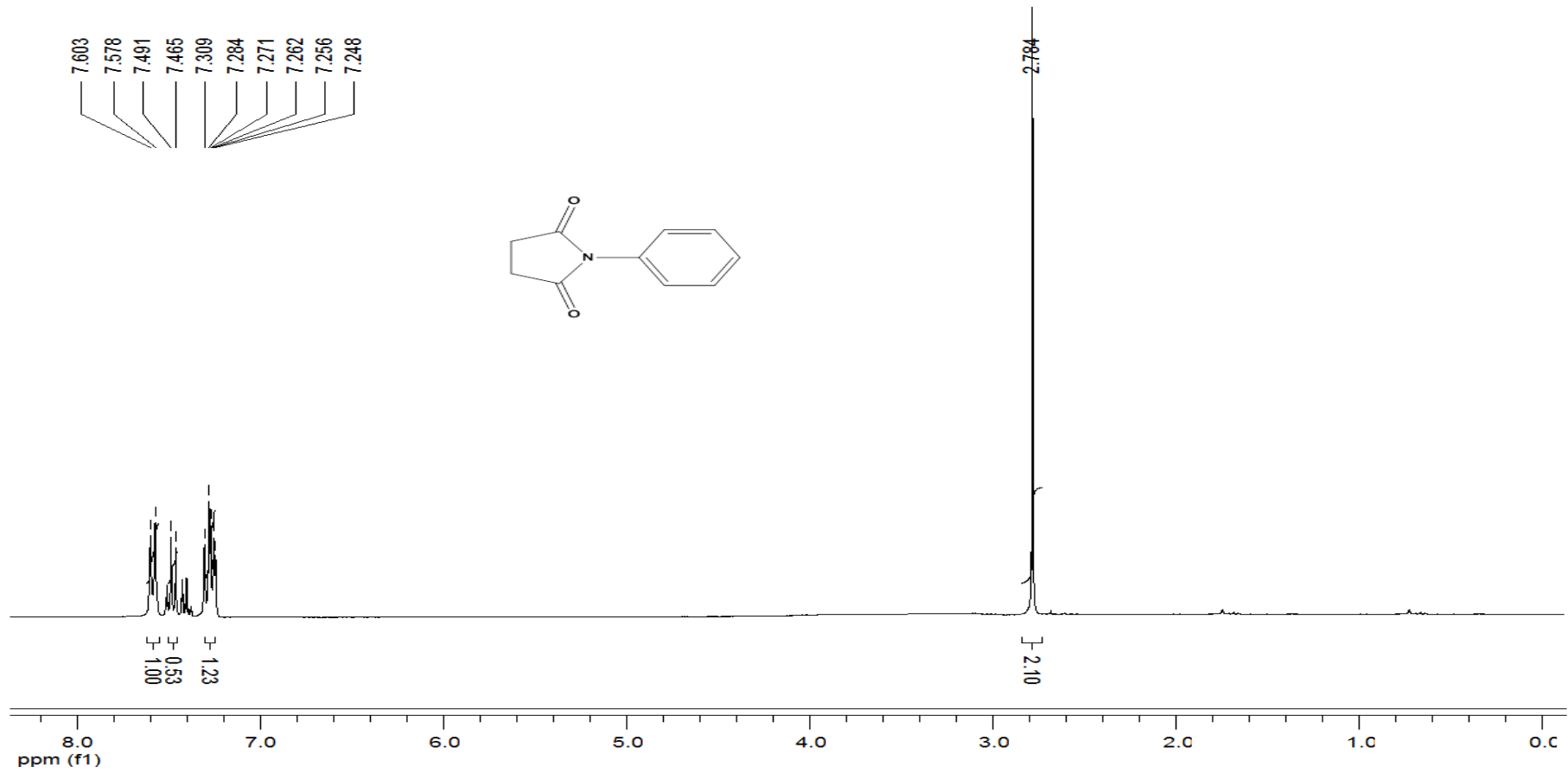
- TRAMONTINI, M., ANGIOLINI, L., 1990. *Tetrahedron*, 46: 1791.
- TRAMONTINI, M., ANGIOLONI, I., 1994. Mannich Bases: Chemistry and User, CRC press: Florida.
- TRAXLER, P., TRINKS, U., BUCHDUNGER, E., METT, H., MEYER, T., MULLER, M., REGENASS, U., RÖSEL, J., LYDON, N., 1995. *J. Med. Chem.*, 38:2441.
- UGI, I., DÖMLING, A., HÖRL, W., 1994. Multicomponent Reactions in Organic- chemistry. *Endeavour*, 18(3): 115-122.
- Ugi, I., ALMSTETTER, M., BOCK, H., DÖMLING, A., EBERT, B., GRUBER, B., HANUSCH-KOMPA, C., HECK, S., KEHAGIA-DRIKOS, K., LORENZ, K., PAPATHOMA, S., RADITSCHNIG, R., SCHMID T., WERNER, B., ZYCHLINSKI, A.V., 1998. MCR XVII. Three Types of MCRs and the Libraries- Their Chemistry of Natural Events and Preparative Chemistry. *Croatica Chemica Acta*, 71(3): 527-547.
- UGI, I., DEMHARTER, A., HÖRL, A., SCHMID, T., 1996. Ugi Reaction with Trifunctional
- UGI, I., WISHOFER, E., 1962. *Chem. Ber.*, 85: 136.
- VAN MARLE, C.M., TOLLENS, B., 1903. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (presently part of *Eur. J. Inorg. Chem.*) 36:1351.
- VELJKOVIC, I., 2005. Multicomponent reactions of siloxycyclopropanes for synthesis of unnatural amino acids and their application in synthesis of peptidomimetics. Thesis, Berlin University, Berlin.
- WANG, Y.-G., YANG, Y.Y., WANG, -G.S., 2006. An efficient of β -amino esters via $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -catalyzed Mannich-type reaction. *Tetrahedron Letters*, 47:1845-1847.
- WEBER, L., ILLGEN, K., ALMSTETTER, M., 1999. Discovery of Multi Component Reactions with Combinatorial Methods, *Synlett*, 3: 366-74.
- WENDER, P.A., HANDY, S.T., WRIGHT, D.L., 1997. Towards The Ideal Synthesis, *Chemistry&Industry*, 19: 765.

- ZHANG, D.-N., LI, J.-L., SONG, Y.-L., LIU, H.-M., LI, H.-Y., 2012. Efficient one-pot three-component synthesis of N-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones in water under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19: 475-478.
- ZHU, J., BIENAYME, H., 2005. *Multicomponent Reactions*, WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim.
- α -Amino acids, Aldehydes Isocyanides and Alcohols. *Tetrahedron*, 52: 11657-11664.

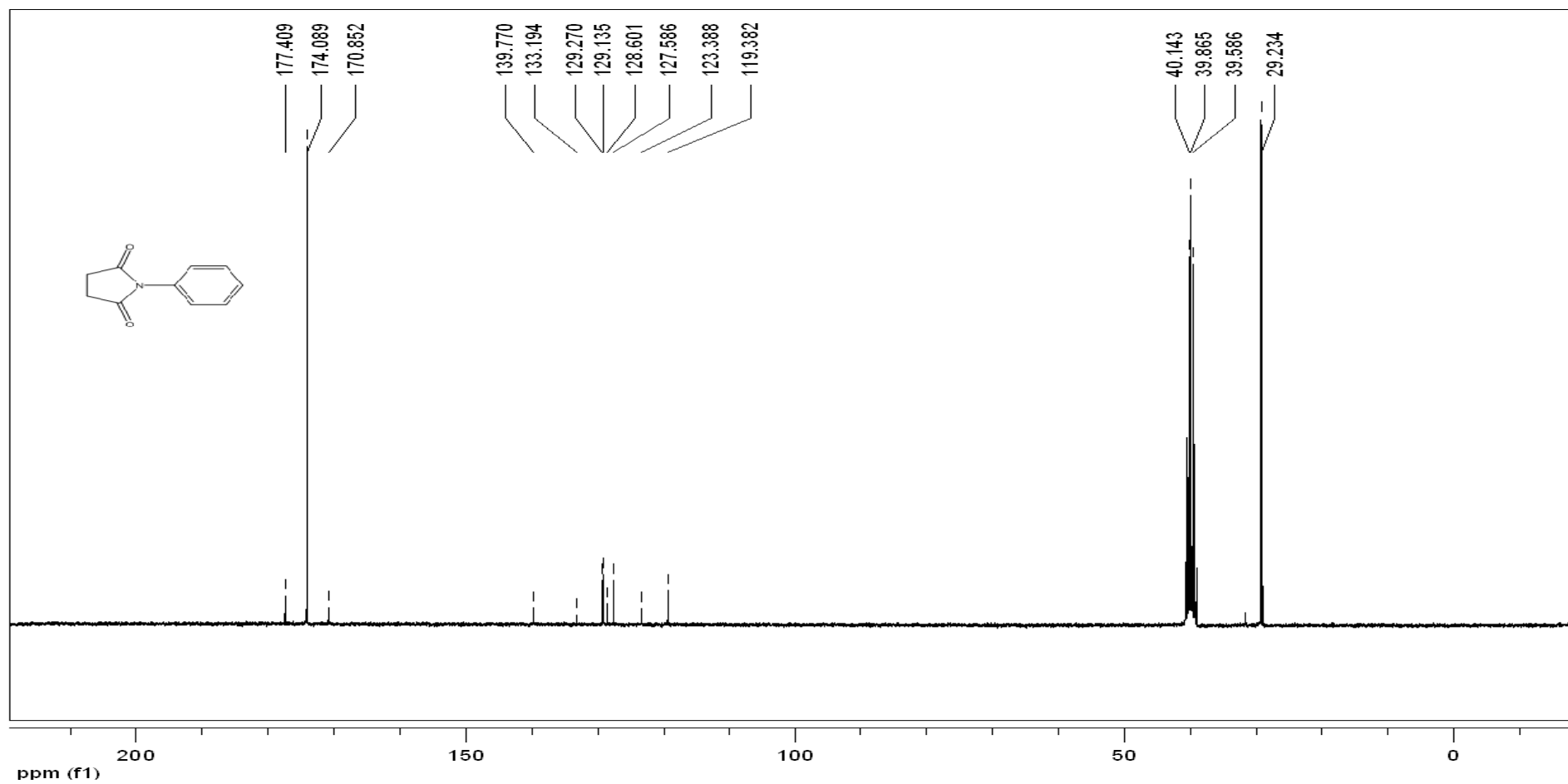
ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Adana’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana’da tamamladı. 2007 yılında başladığı Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Bölümünde yüksek lisans eğitimine eğitime başladı.

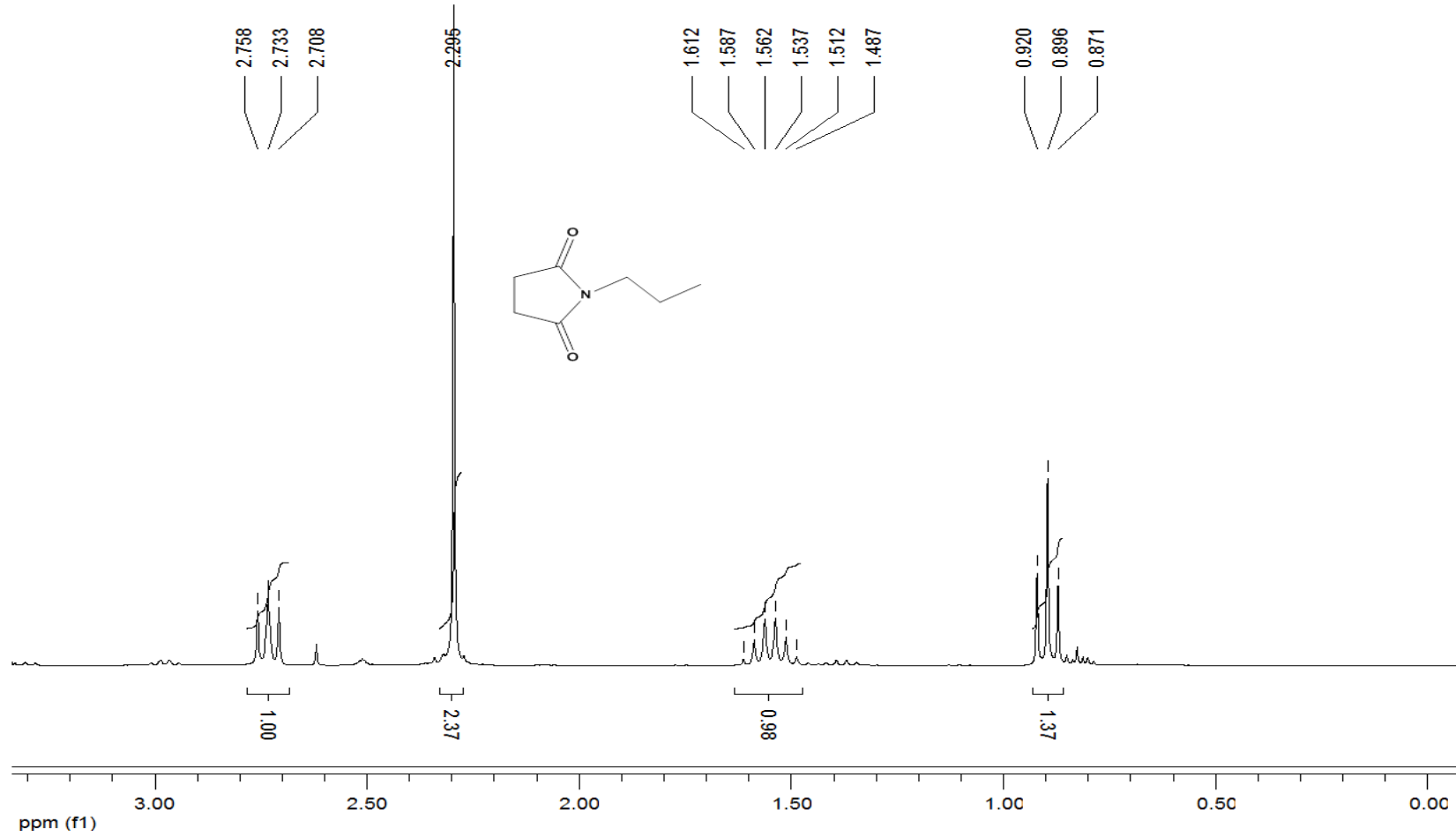
EKLER



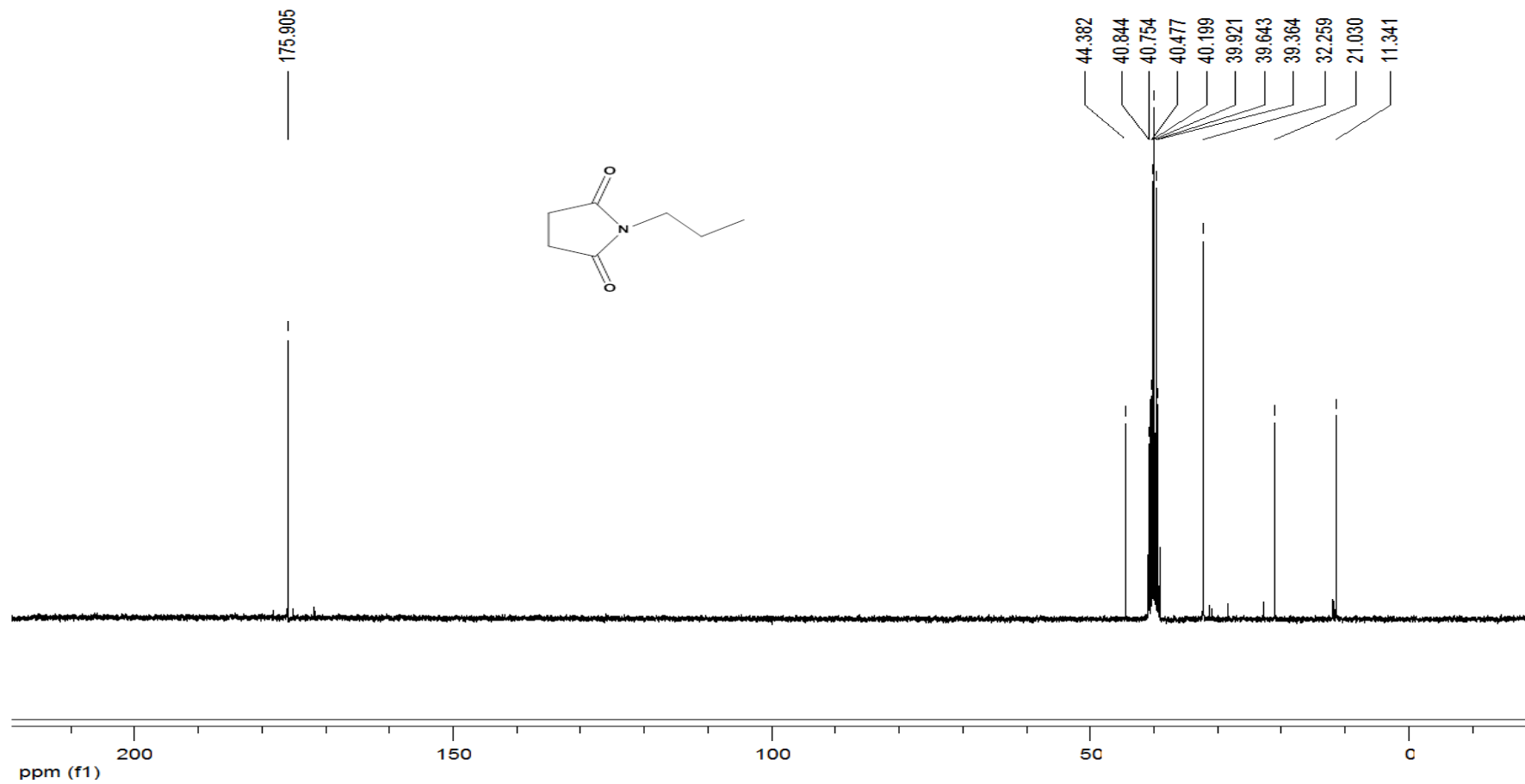
1-fenilpirolidin-2,5-dion (3a) bileşığının ¹H NMR Spekturumu



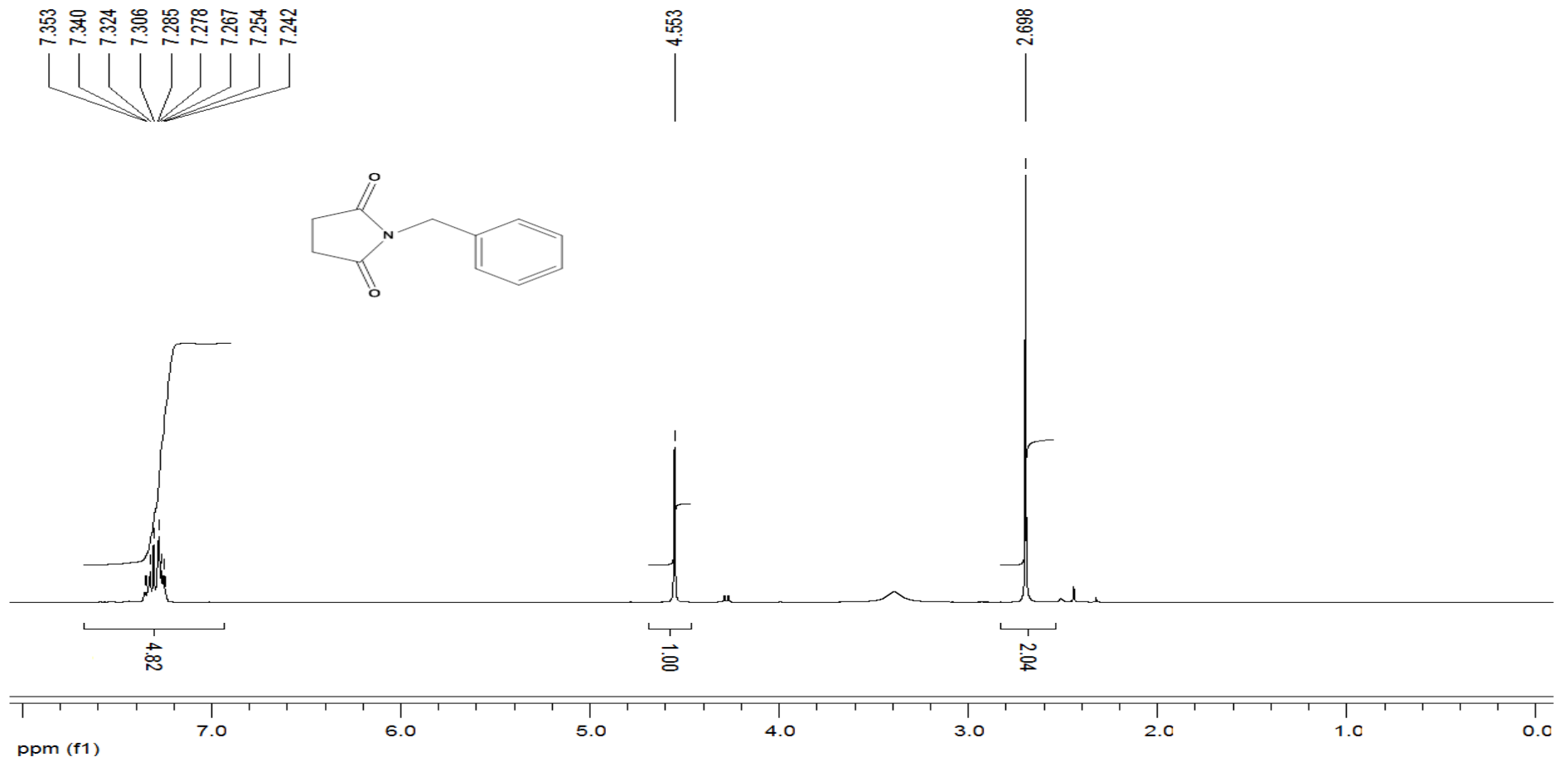
1-fenilpirolidin-2,5-dion (3a) bileşığının ¹³C NMR Spekturumu



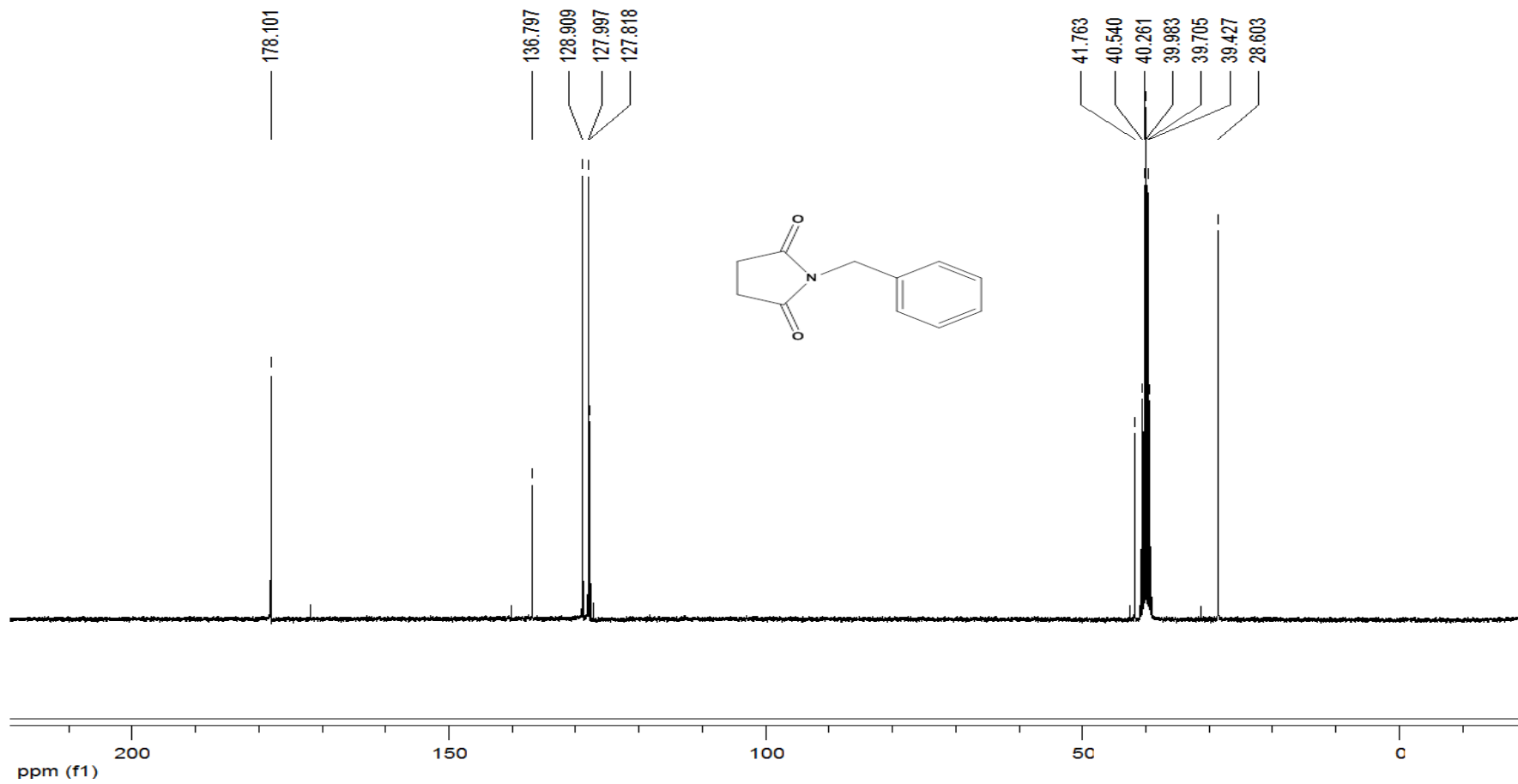
1-propilpirolidin 2-5 dion (3b) bileşığının ¹H NMR Spekturumu



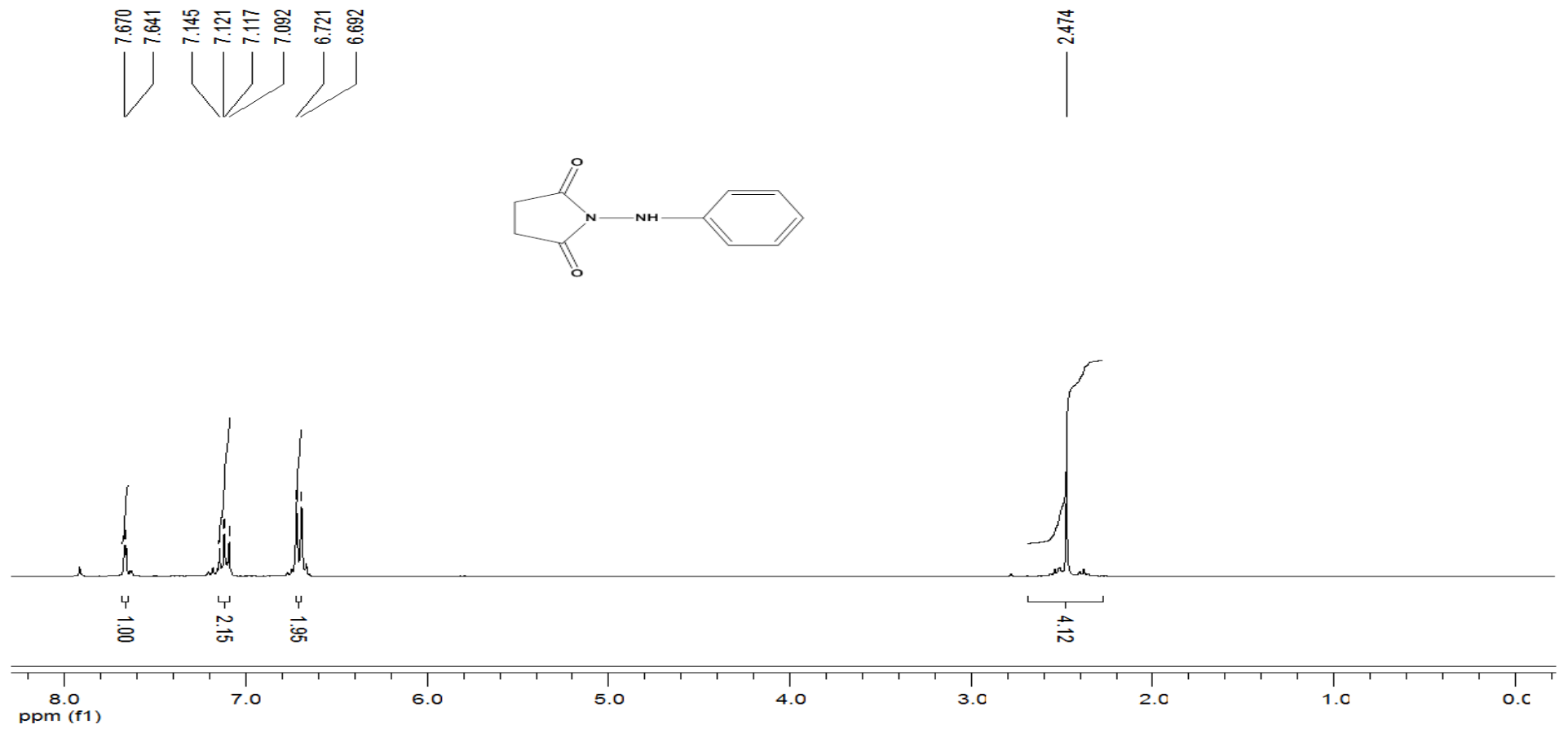
1-propilpirolidin 2-5 dion (3b) bileşığının ¹³C NMR Spekturumu



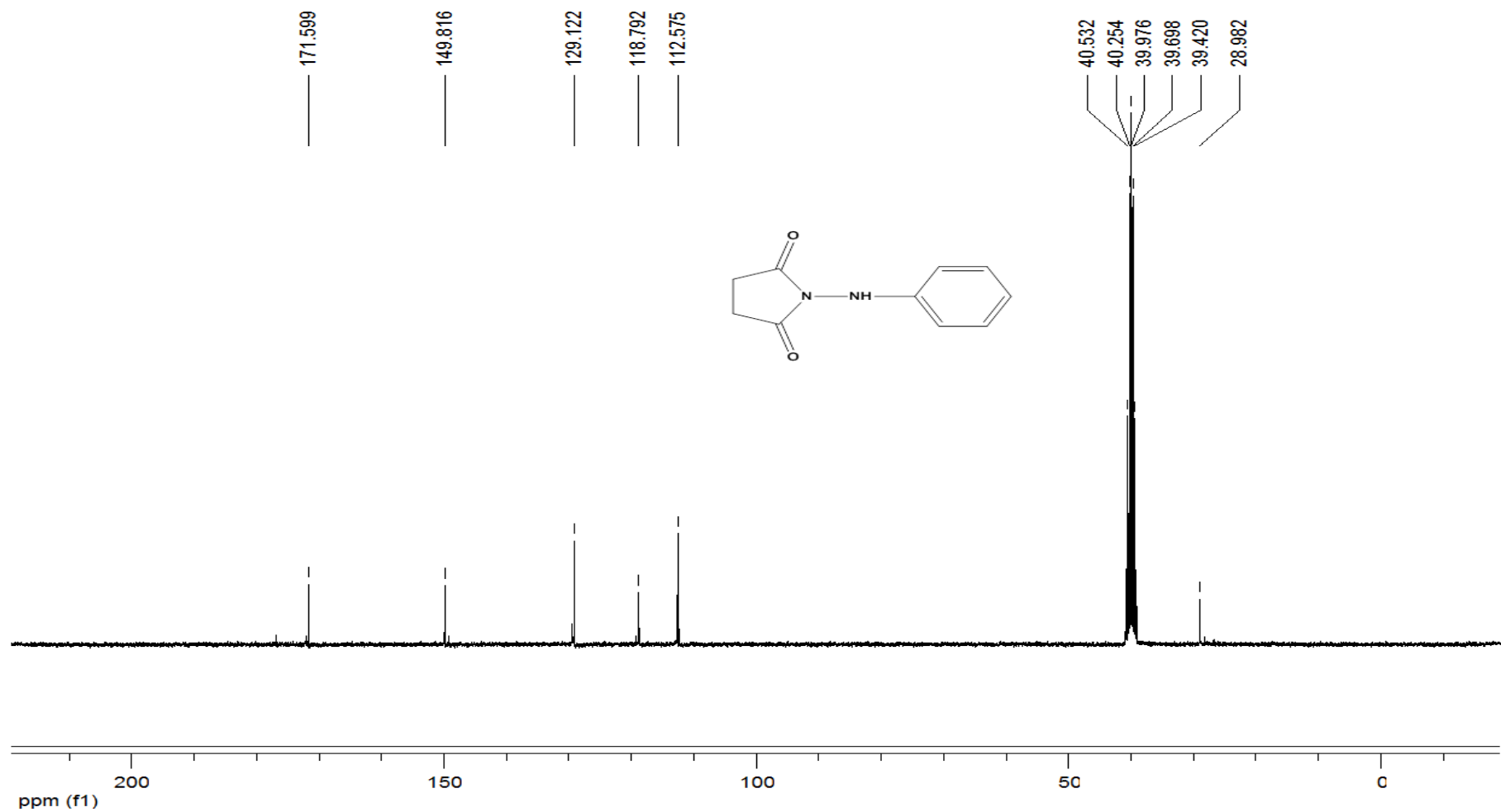
1-benzilpirolidin-2,5-dion (3c) bileşığının ¹H NMR Spekturumu



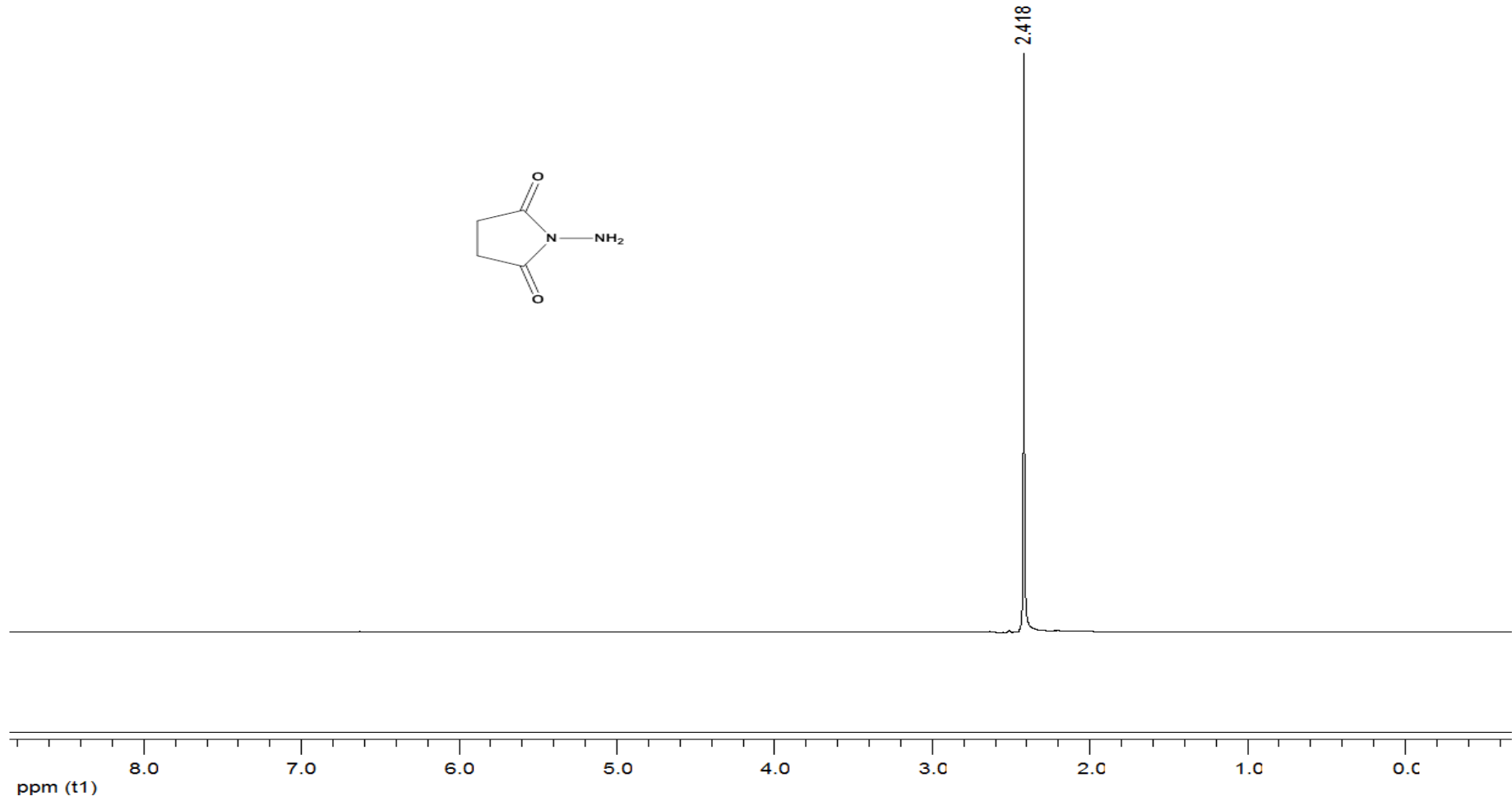
1-benzilpirolidin-2,5-dion (3c) bileşiğinin ^{13}C NMR Spekturumu



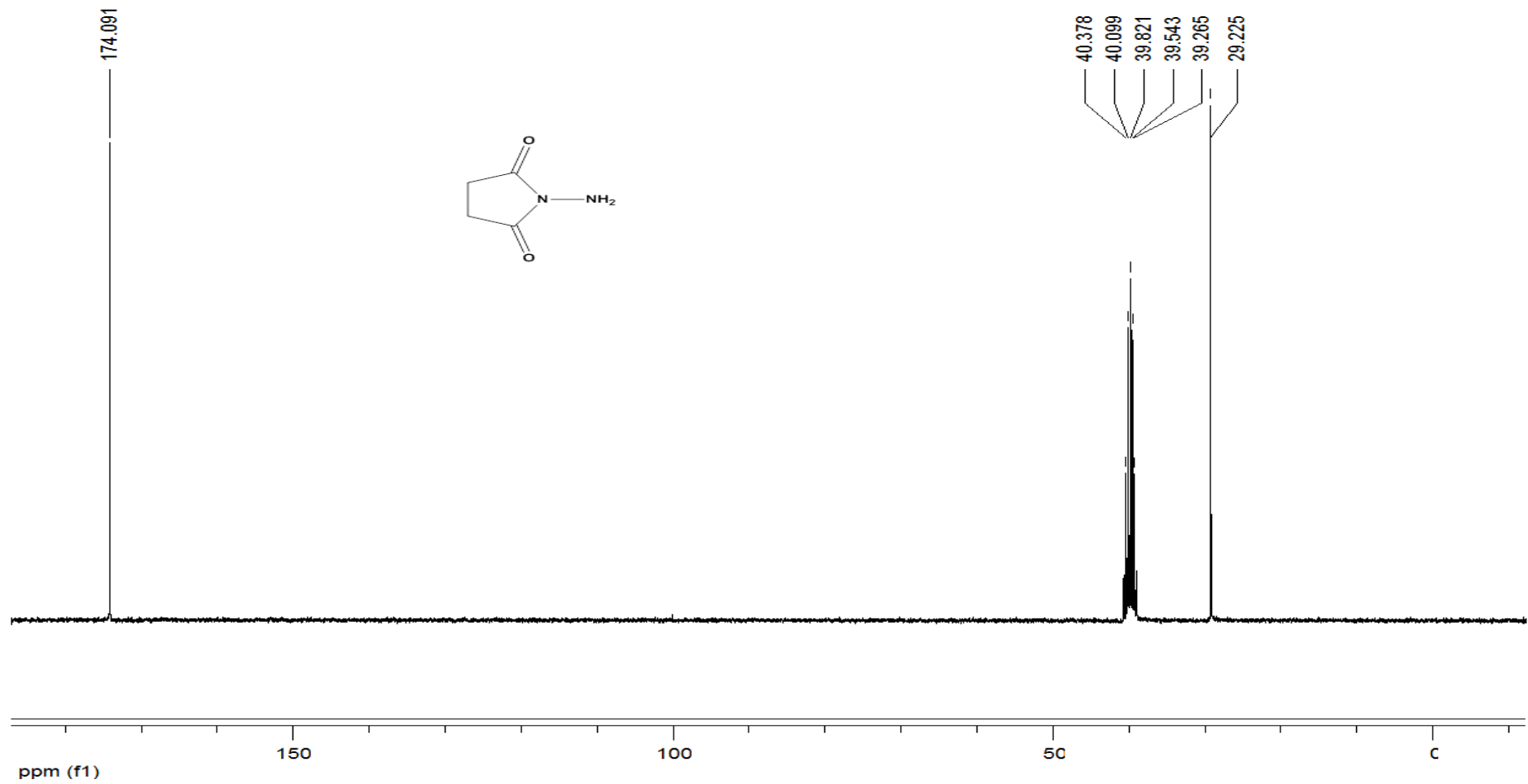
1-(fenil amino) pirolidin-2,5-dion (3d) bileşığının ¹H NMR Spekturumu



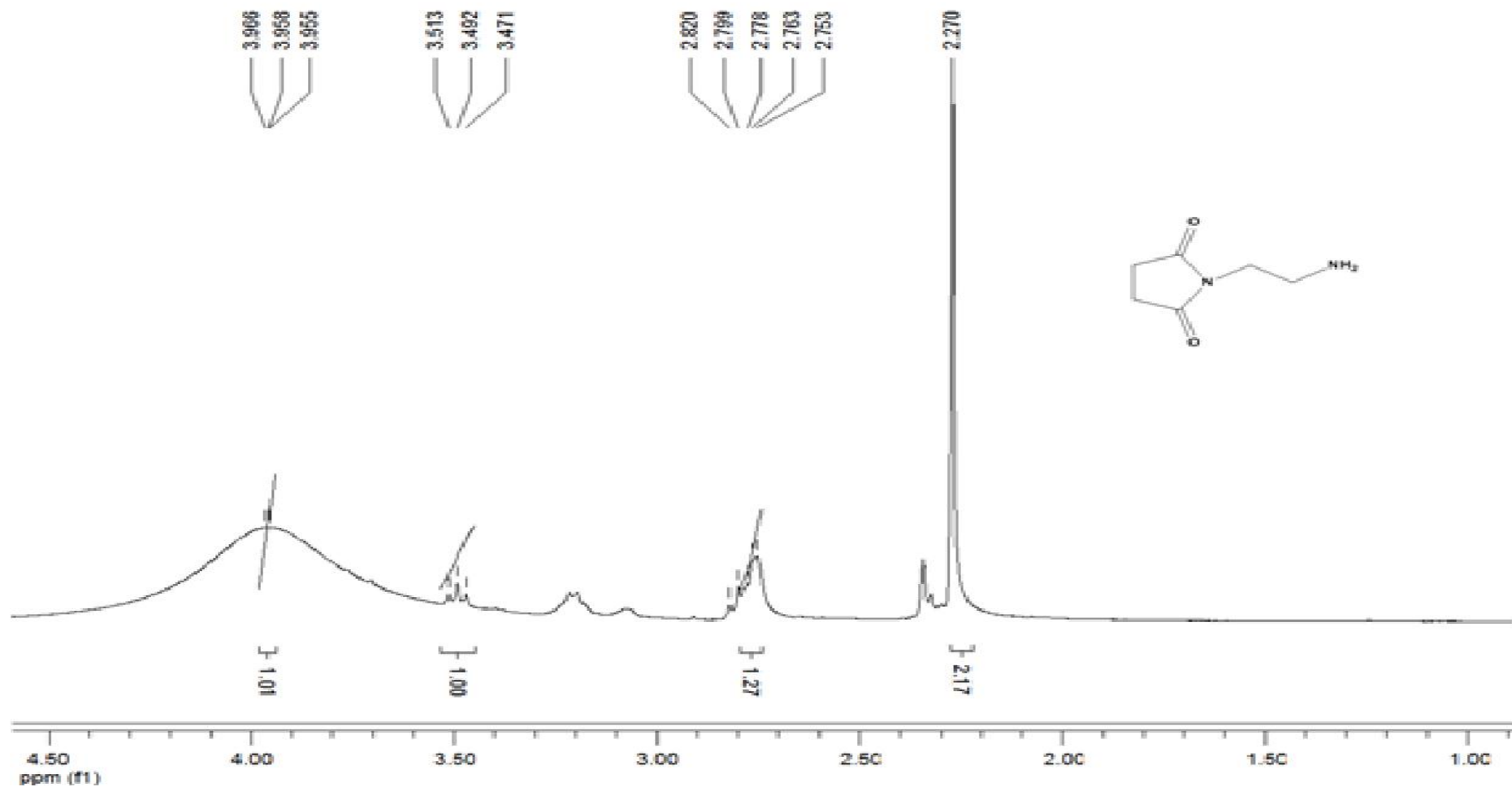
1-(fenil amino) pirolidin-2,5-dion (3d) bileşiğinin ¹³C NMR Spekturumu



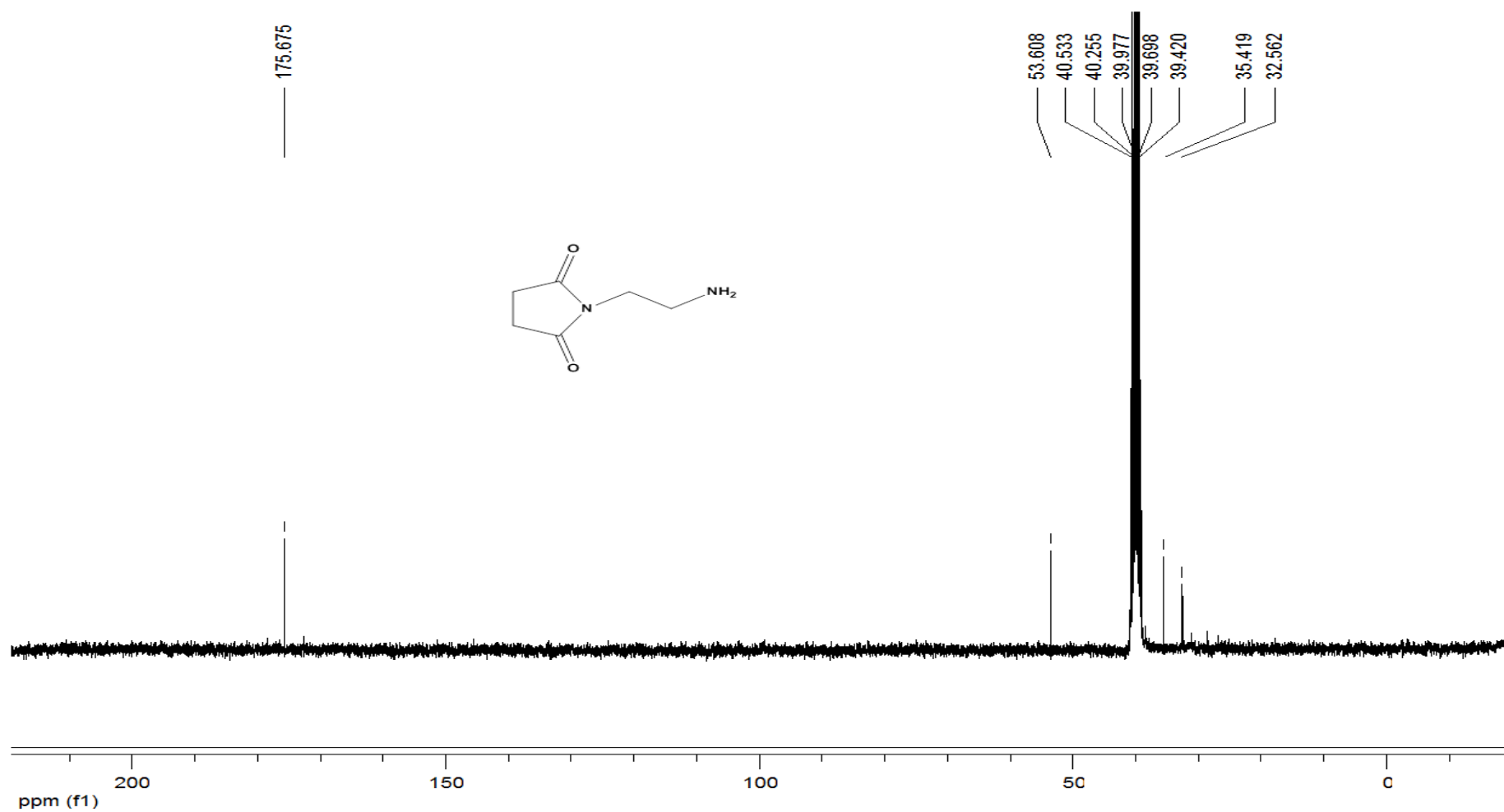
1-aminopiperidin-2,5-dion (3e) bileşiğinin ^1H NMR Spekturum



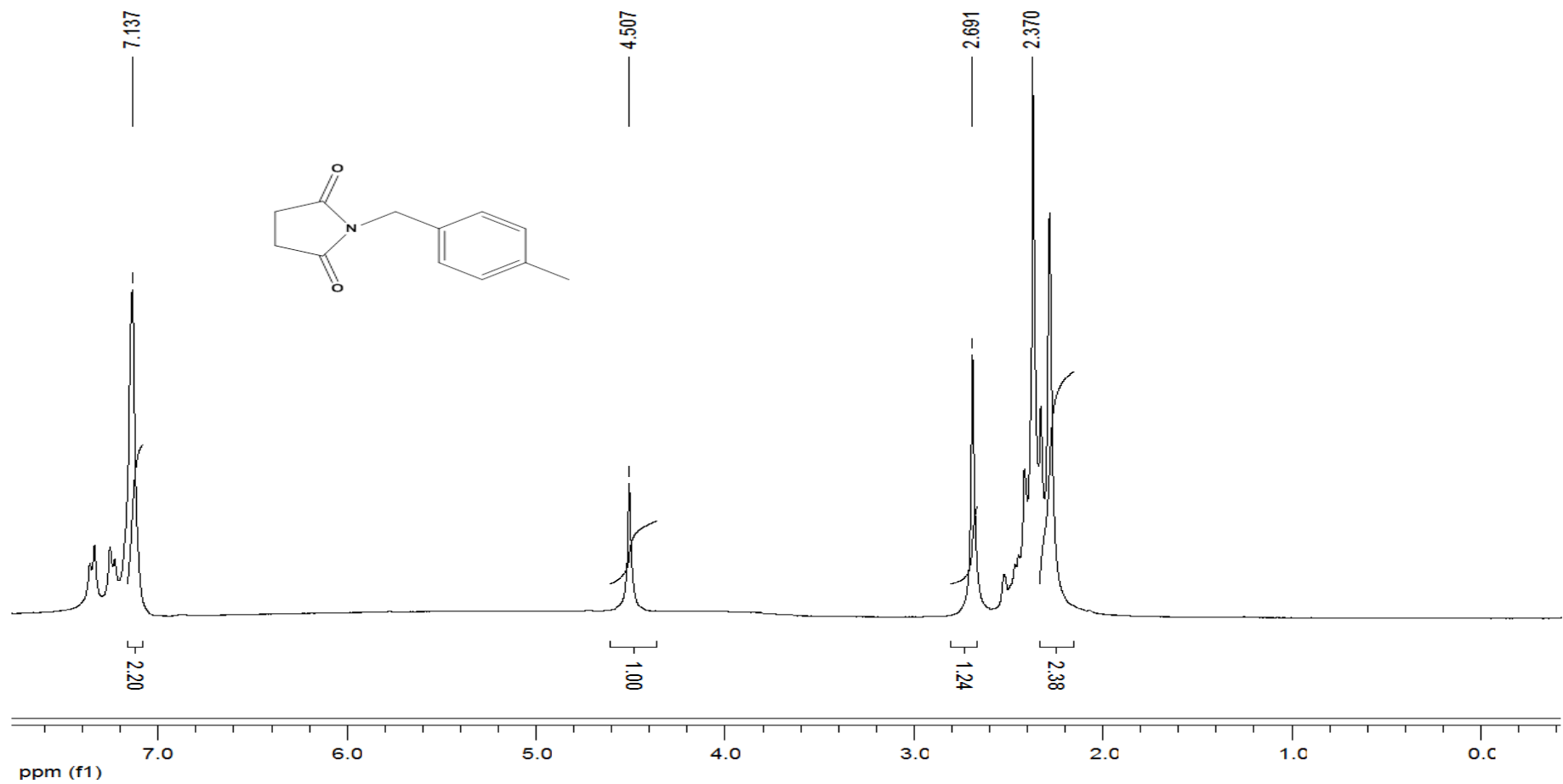
1-aminopiperidin-2,5-dion (3e) bileşığının ^{13}C NMR Spekturumu



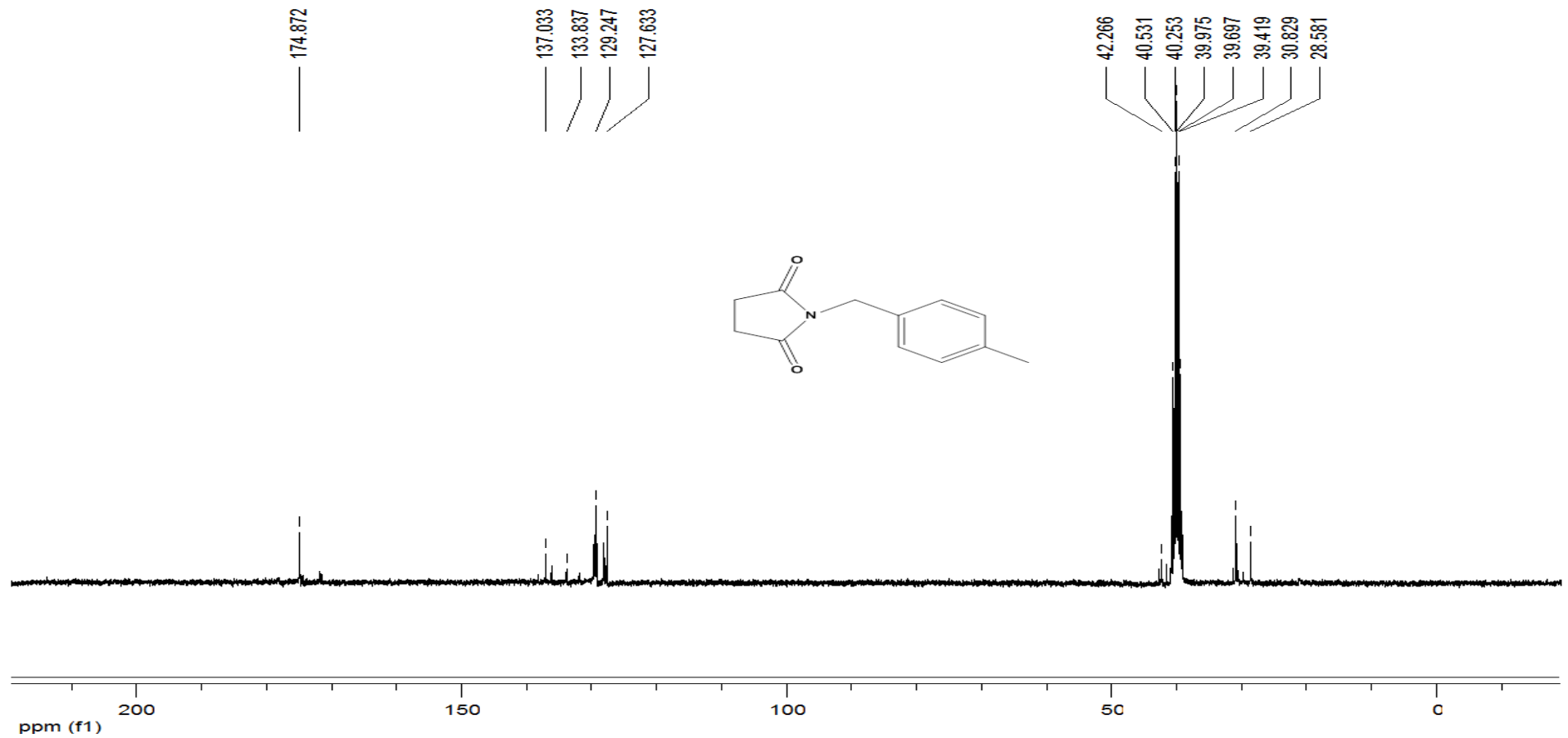
1-(2-amino etil)pirolidin-2,5-dion (3f) bileşiğinin ^1H NMR Spekturumu



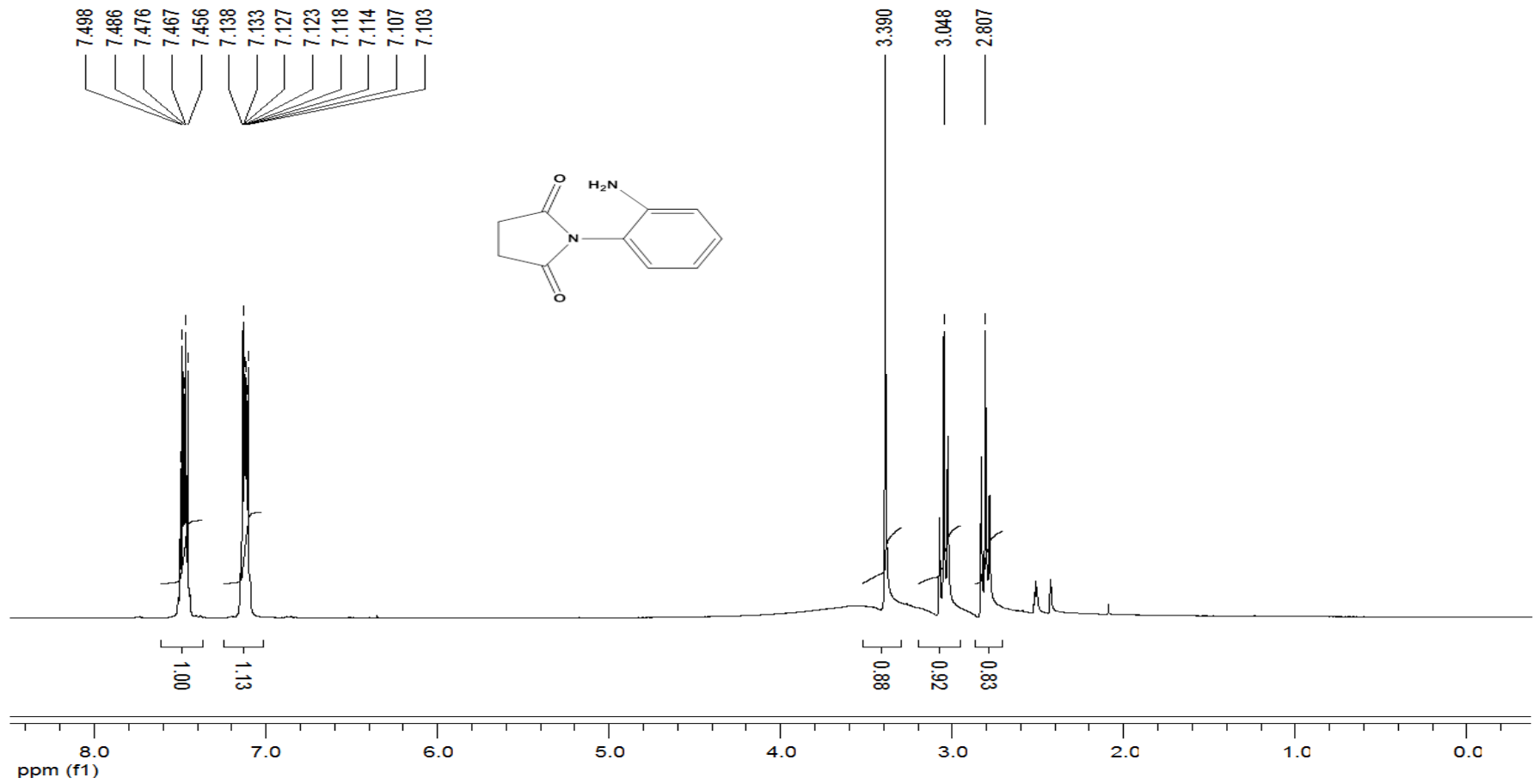
1-(2-amino etil)pirolidin-2,5-dion (3f) bileşiğinin ¹³C NMR Spekturumu



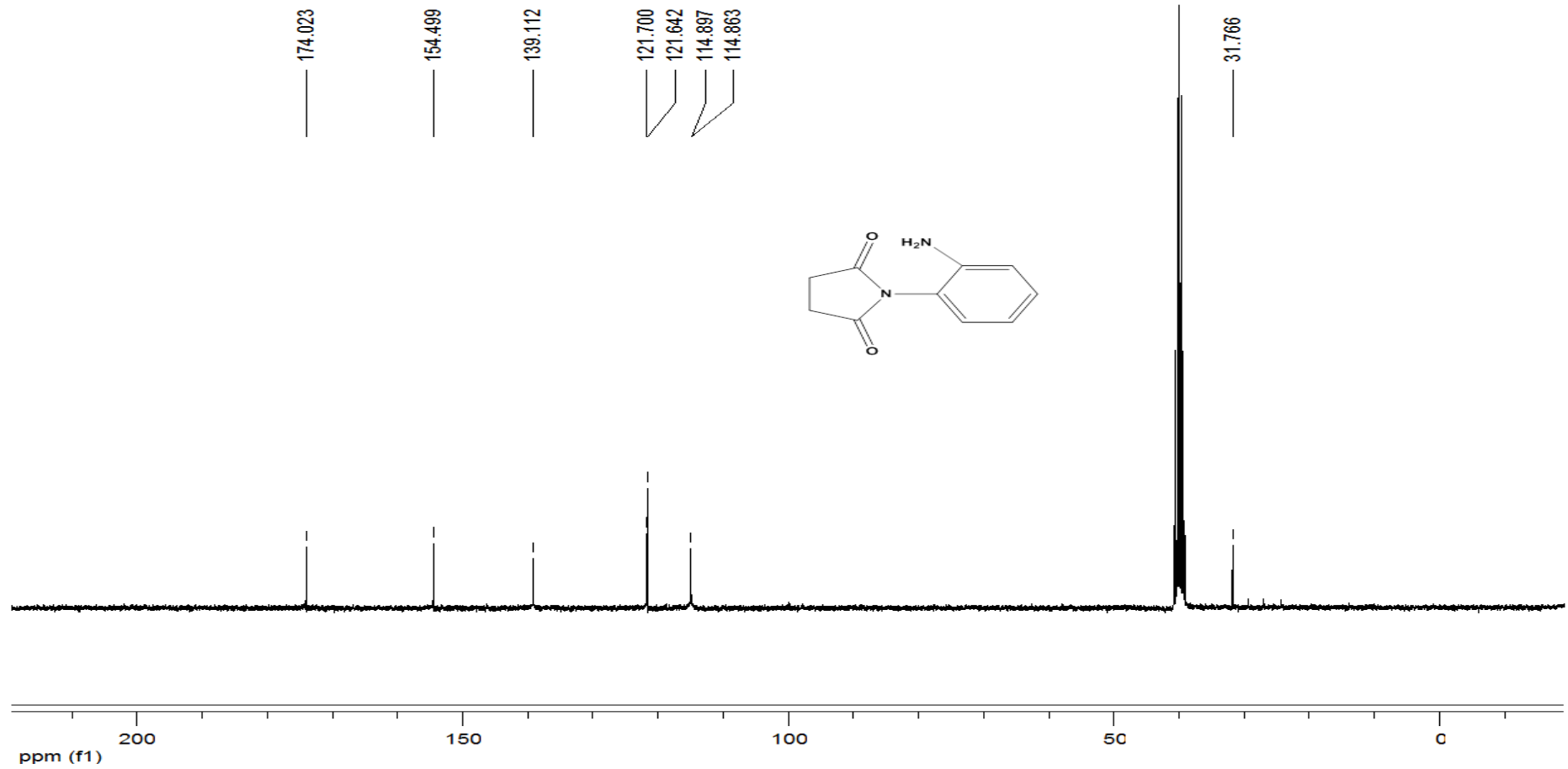
1-(4-methyl benzil)pirolidin-2,5-dion (3g) bileşığının ¹H NMR Spekturumu



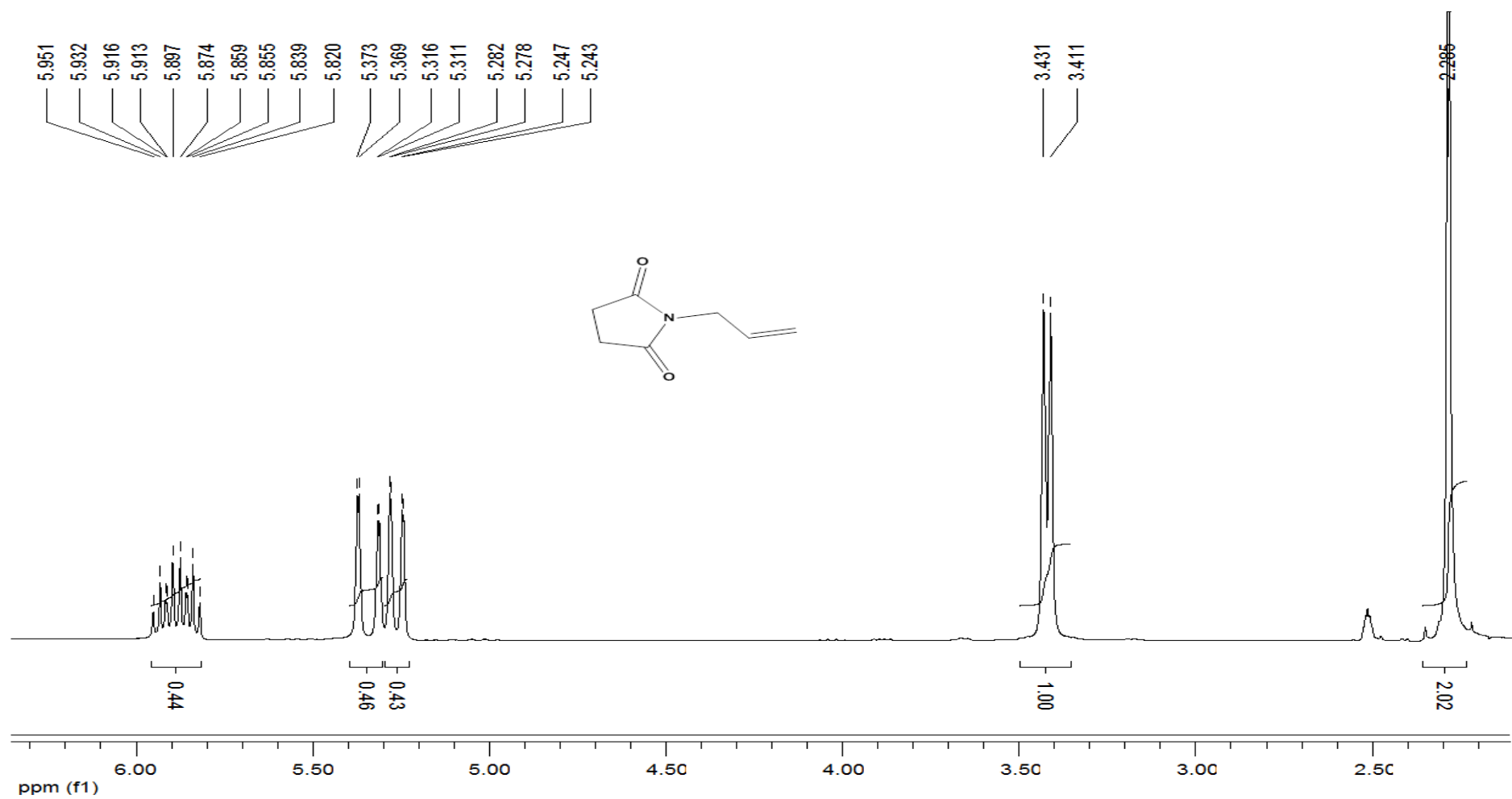
1-(4-methyl benzil)pirolidin-2,5-dion (3g) bileşiğinin ¹³C NMR Spekturumu



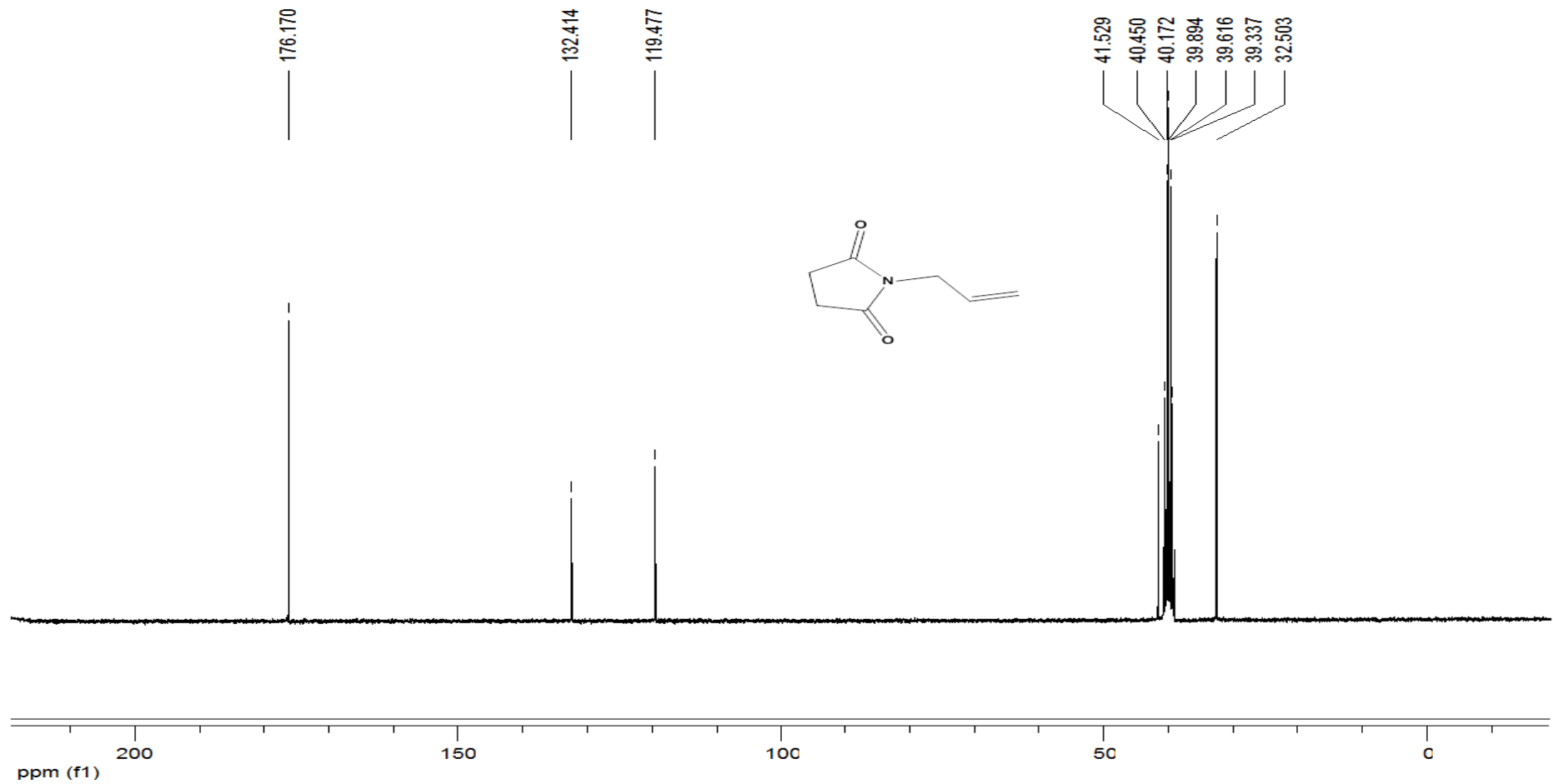
1-(2-aminofenil)pirolidin-2,5dion (3h) bileşığının ^1H NMR Spekturumu



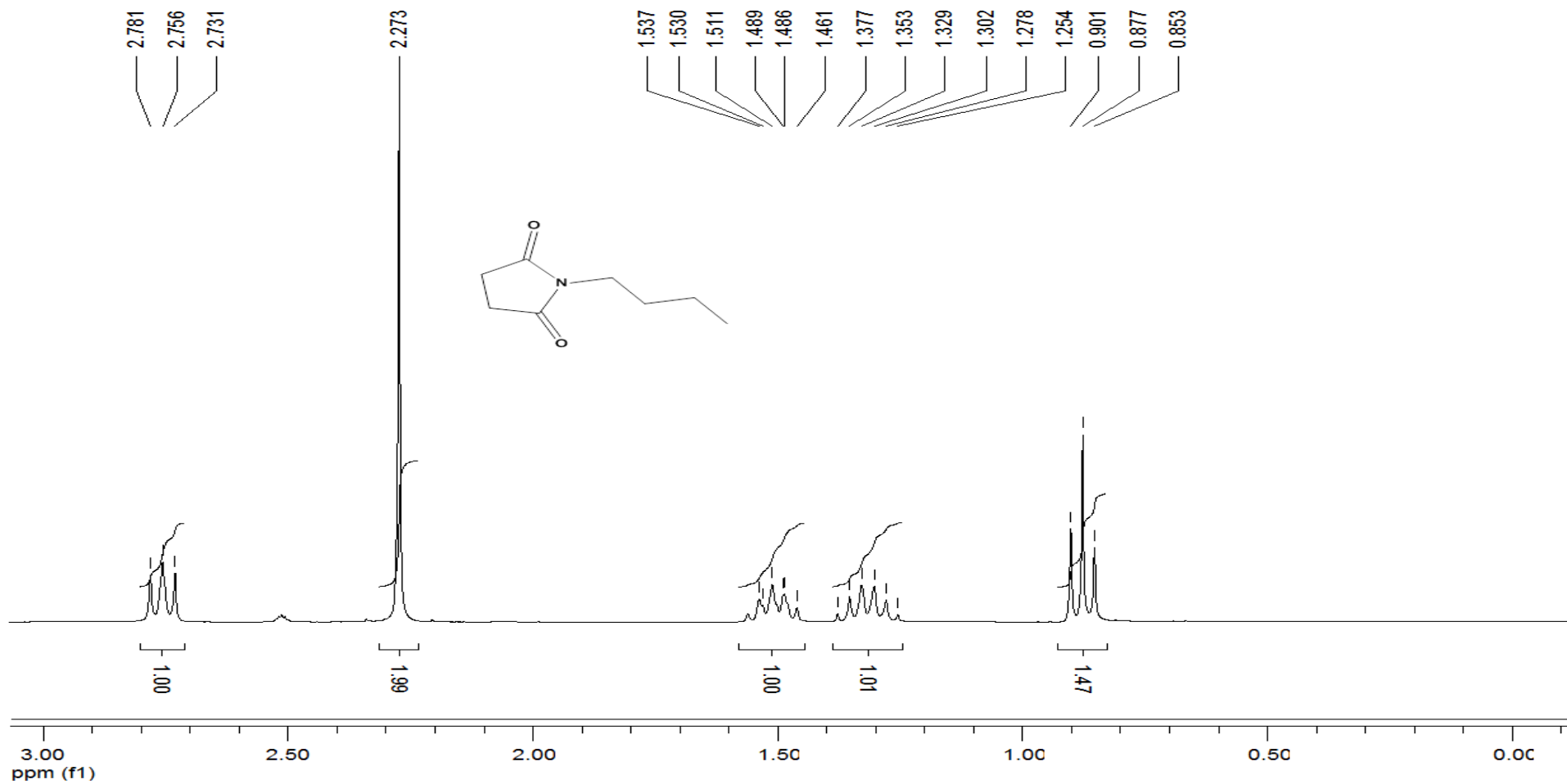
1-(2-aminofenil)pirolidin-2,5dion (3h) bileşığının ¹³C NMR Spekturumu



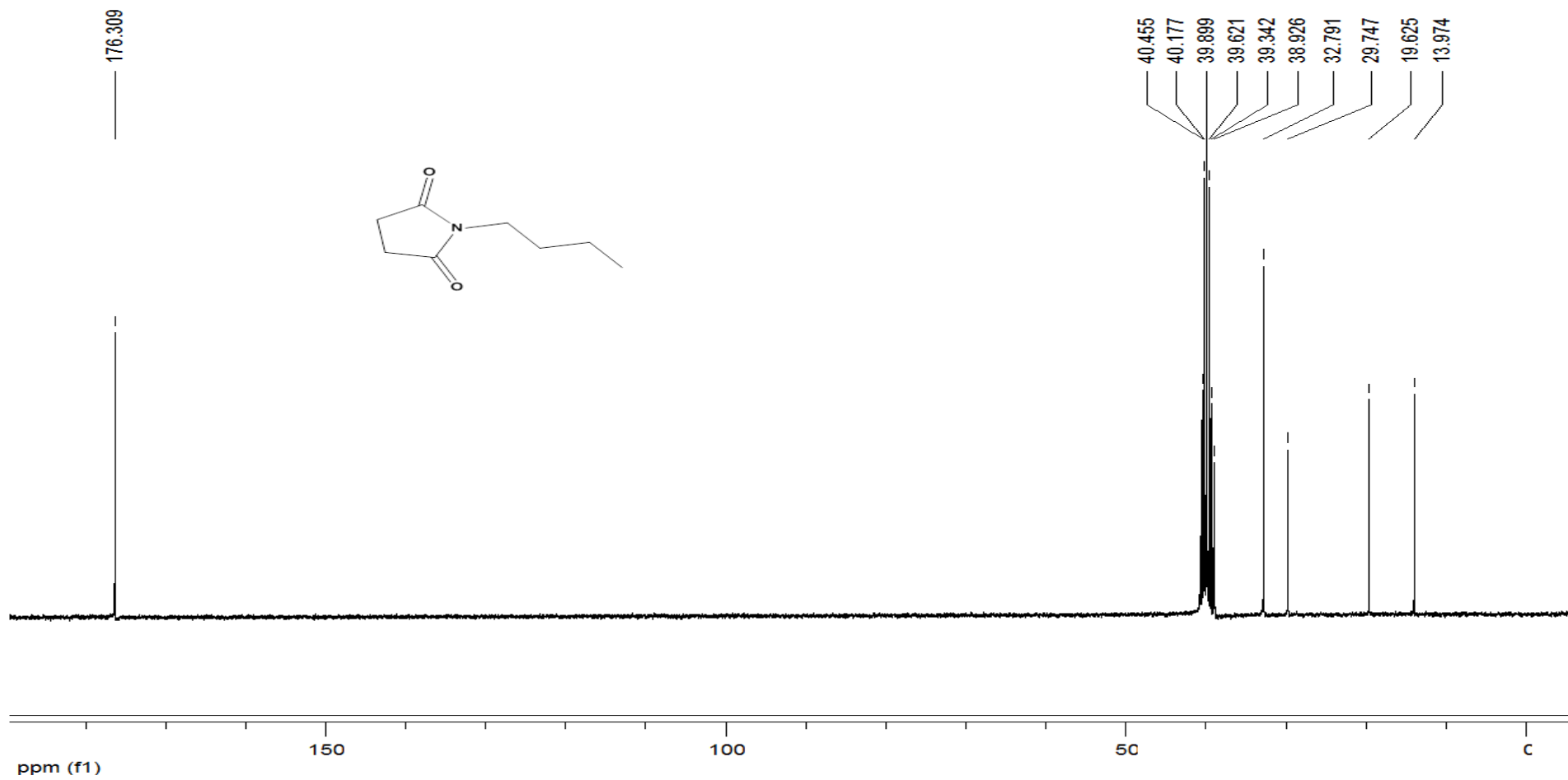
1-allylpyrrolidin-2-5-dion (3i) bileşığının ^1H NMR Spekturumu



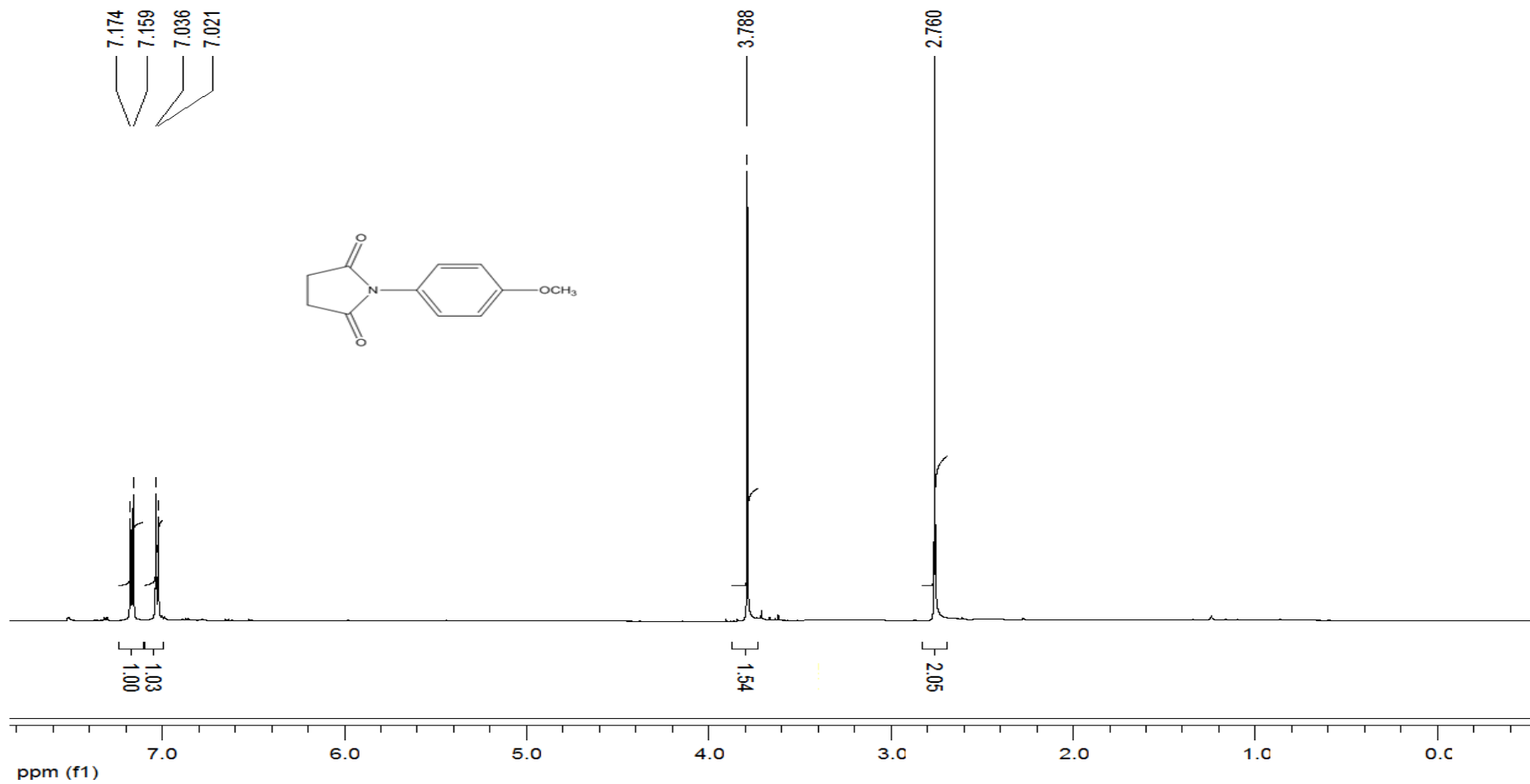
1-allylpyrrolidin-2,5-dione (31) bileşığının ^{13}C NMR Spekturumu



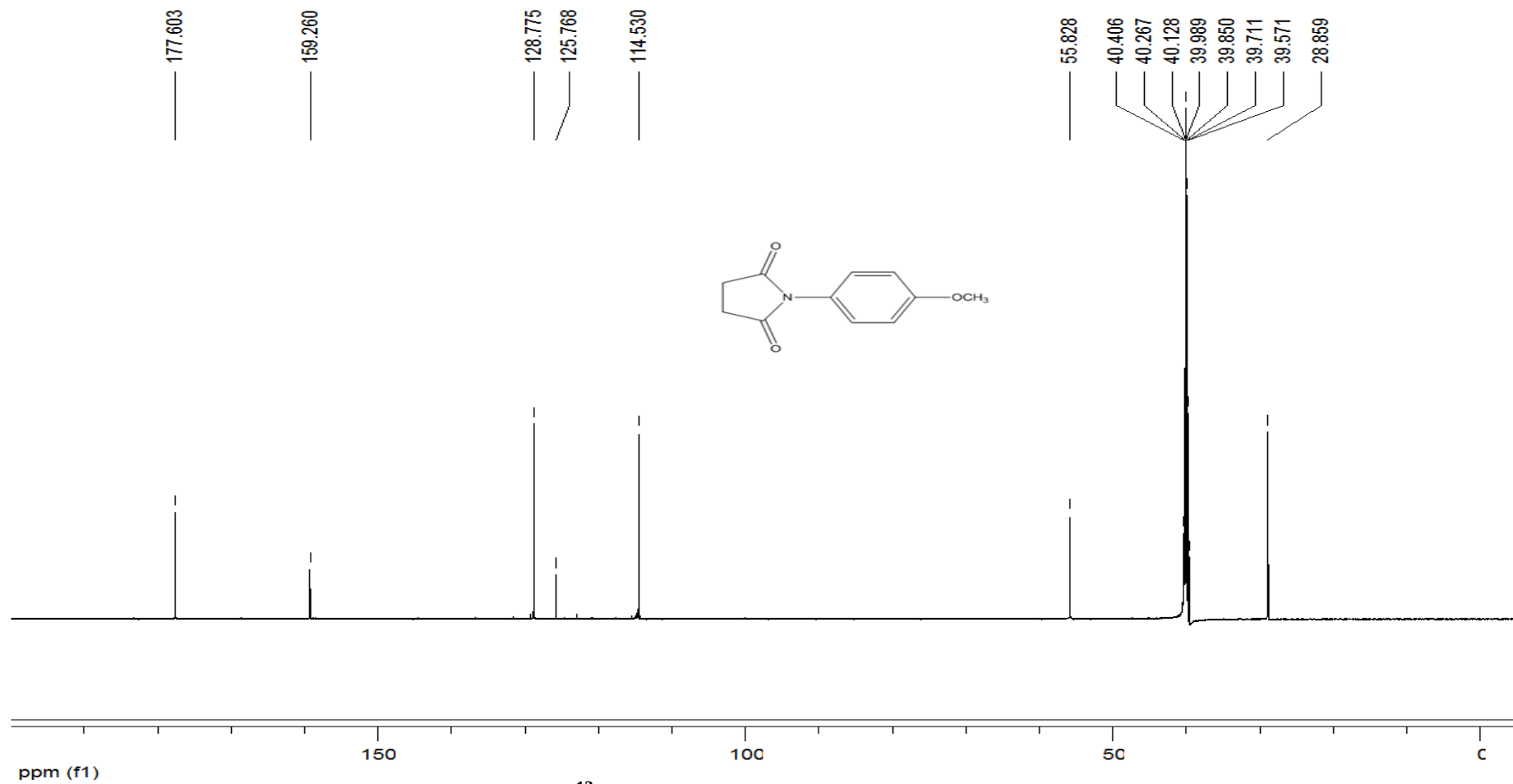
1-butilpirolidin-2,5-dion (3i) bileşiğinin ^1H NMR Spekturumu



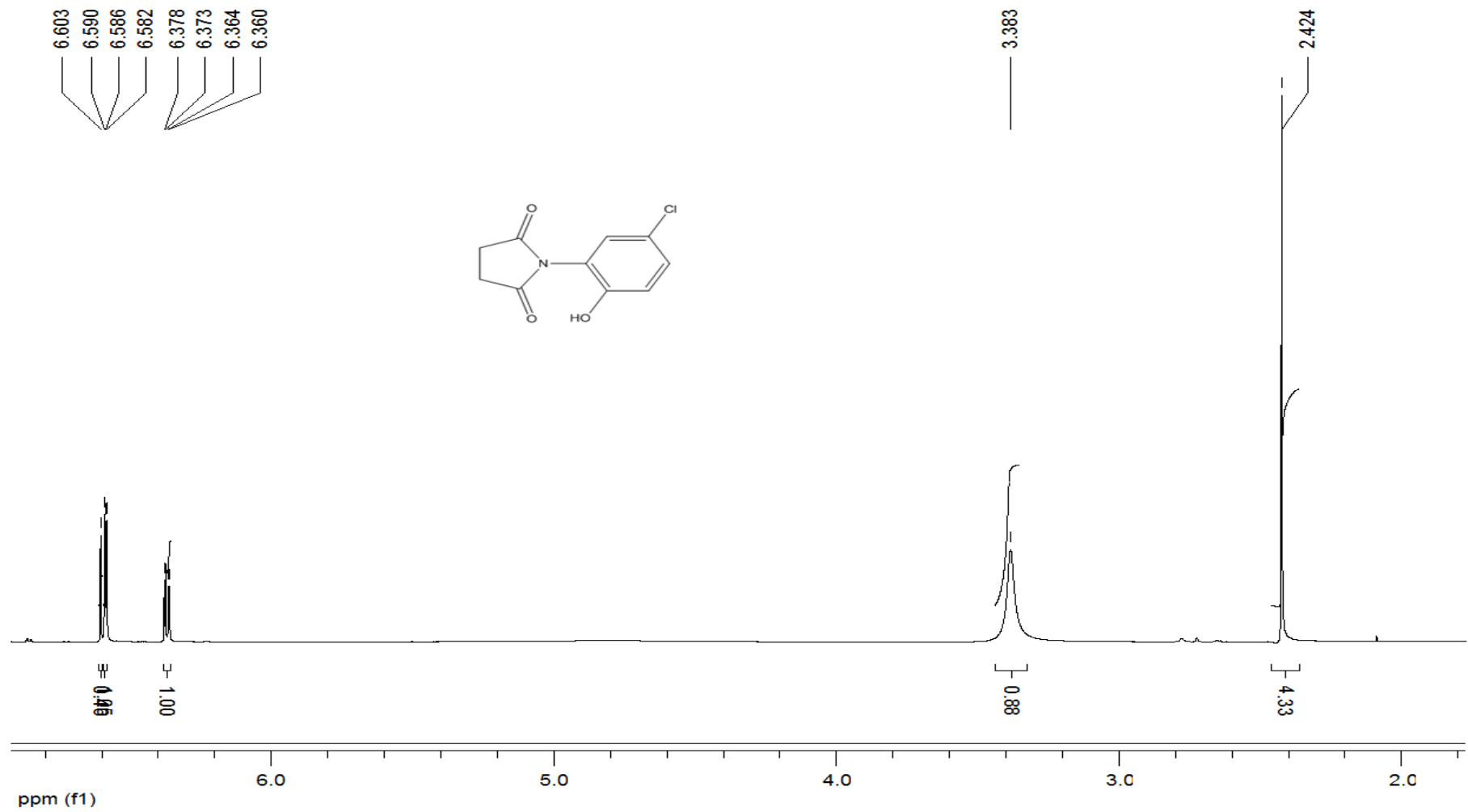
1-butylpyrrolidin-2,5-dion (3i) bileşığının ¹³C NMR Spekturumu



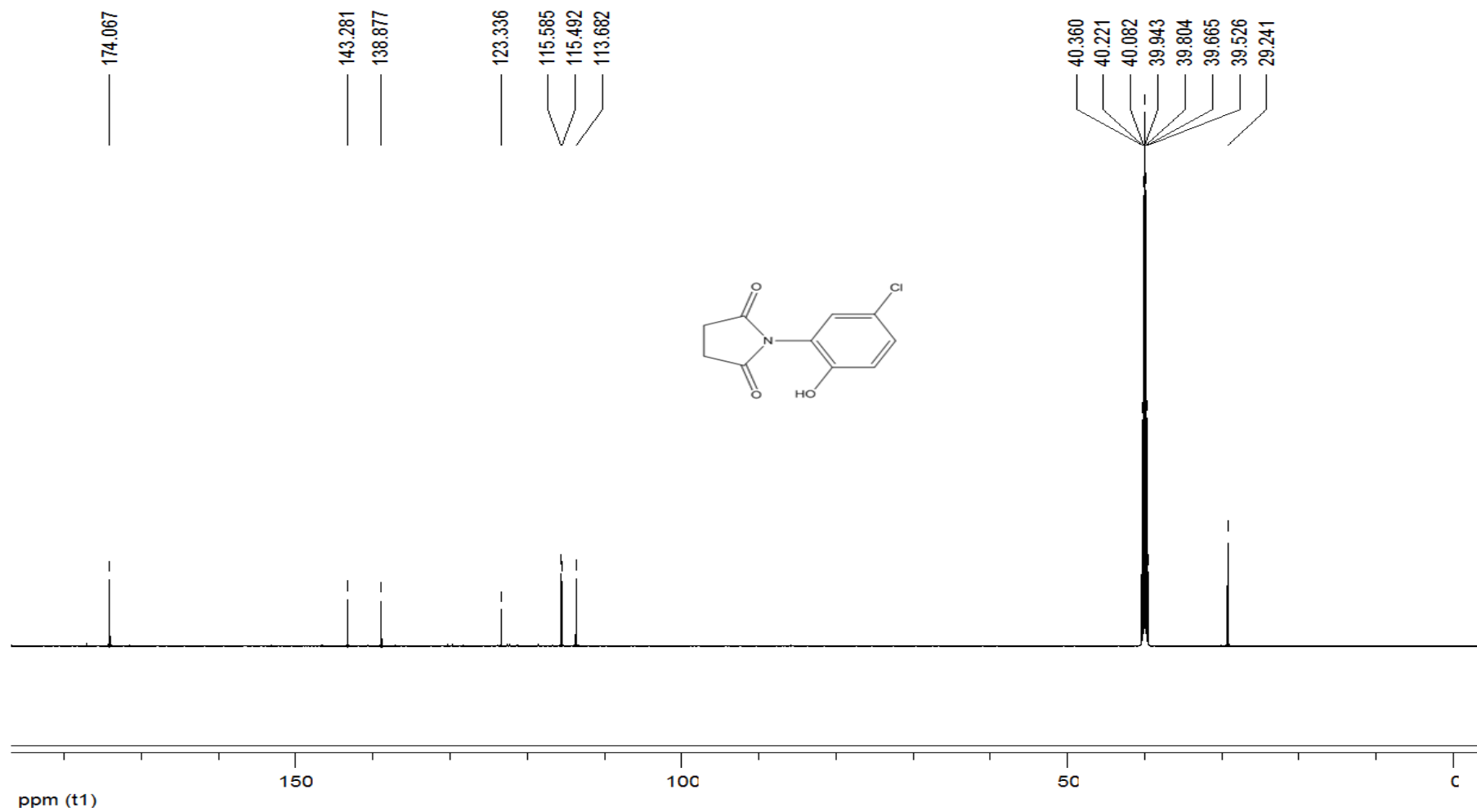
1-(4-metoksi fenil)pirolidin-2.5dion(3j) bileşğinin ¹H NMR Spekturumu



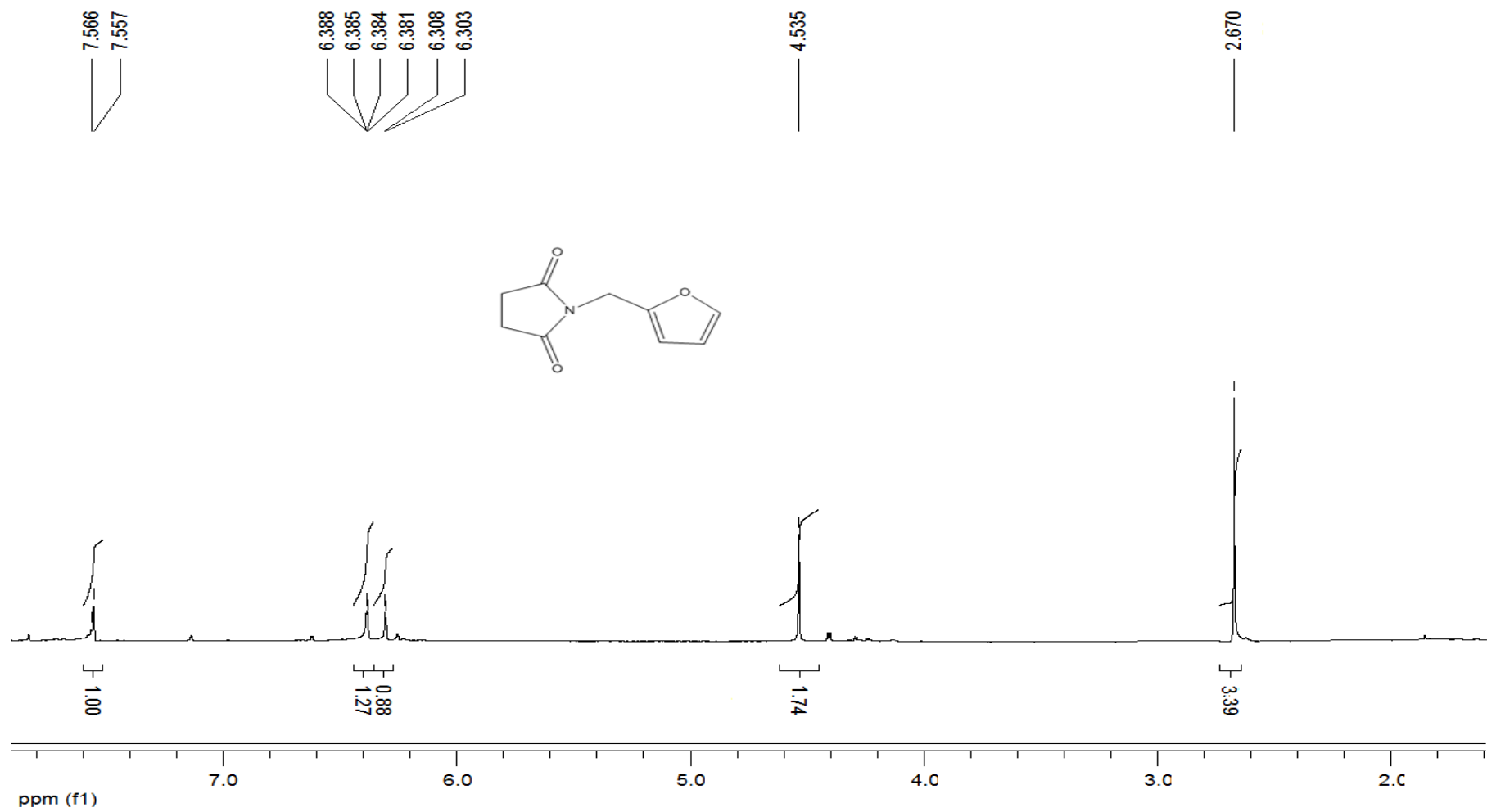
1-(4-metoksi fenil)pirolidin-2.5dion (3j) bileşığının ¹³C NMR Spekturumu



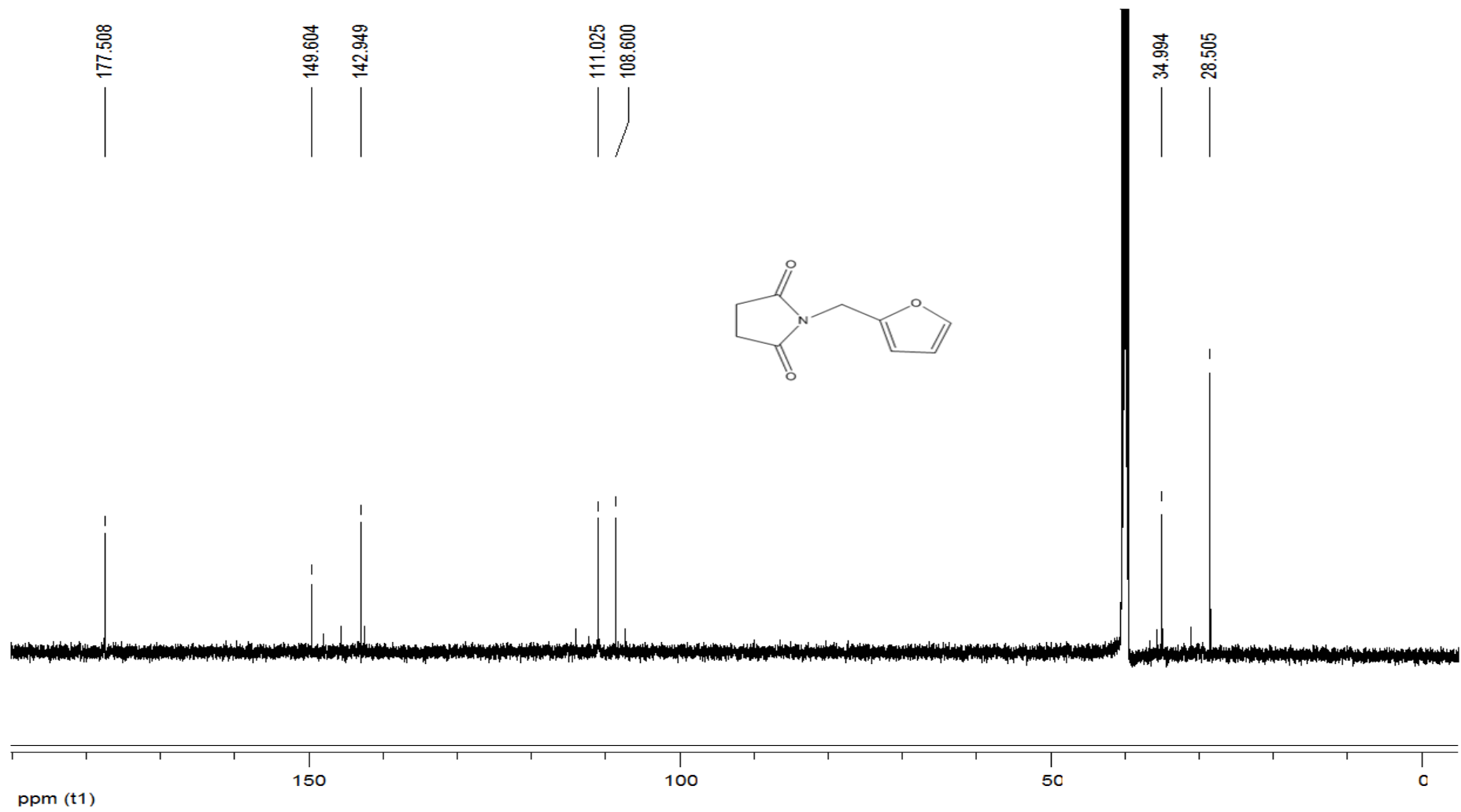
1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion (3k) bileşğinin ¹H NMR Spekturumu



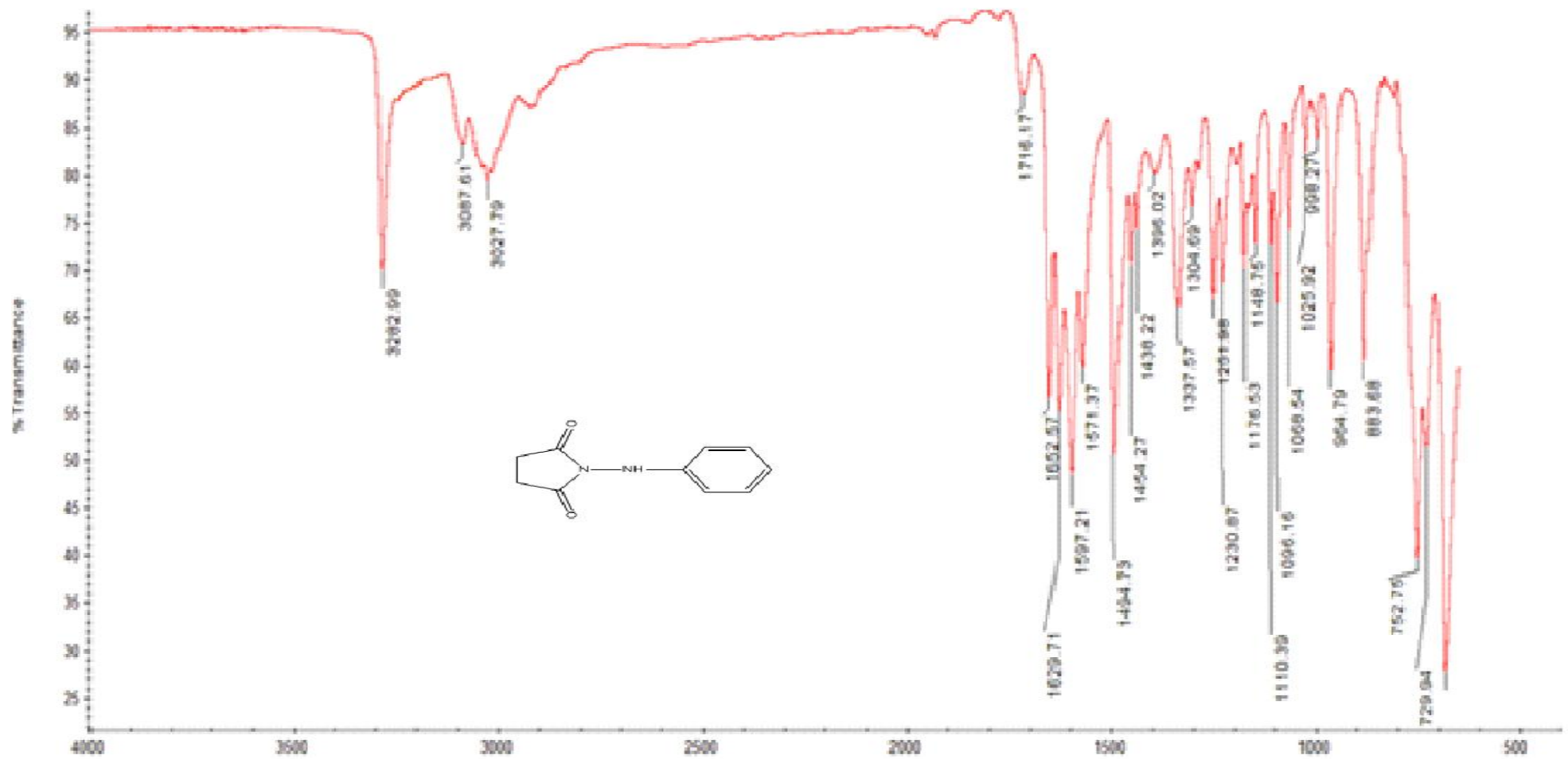
1-(5-kloro-2-hidroksifenil)pirolidin-2,5-dion (3k) bileşiğinin ¹³C NMR Spekturumu



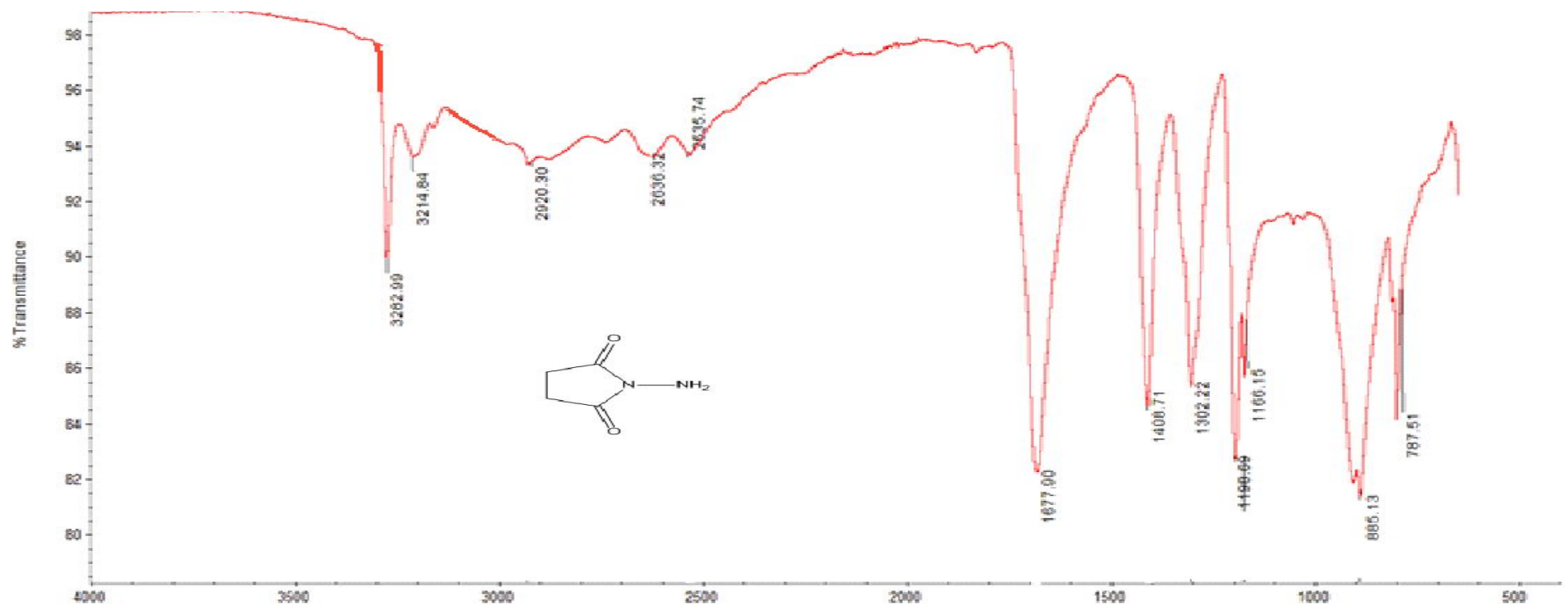
1-(furan-2-methyl)pirolidin-2,5-dion (3l) bileşiğinin ¹H NMR Spekturumu



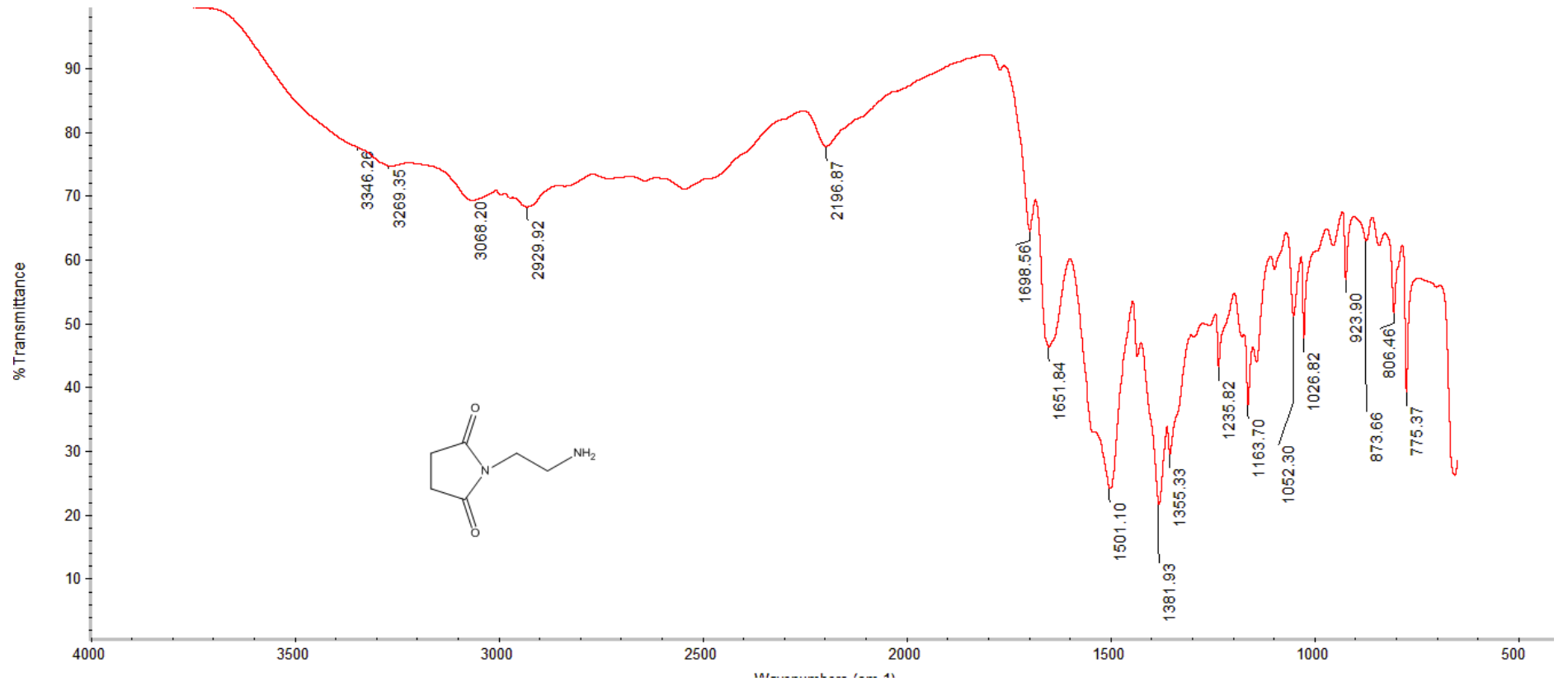
1-(furan-2-methyl)pyrrolidin-2,5-dion (3l) bileşiğinin ¹³C NMR Spekturumu



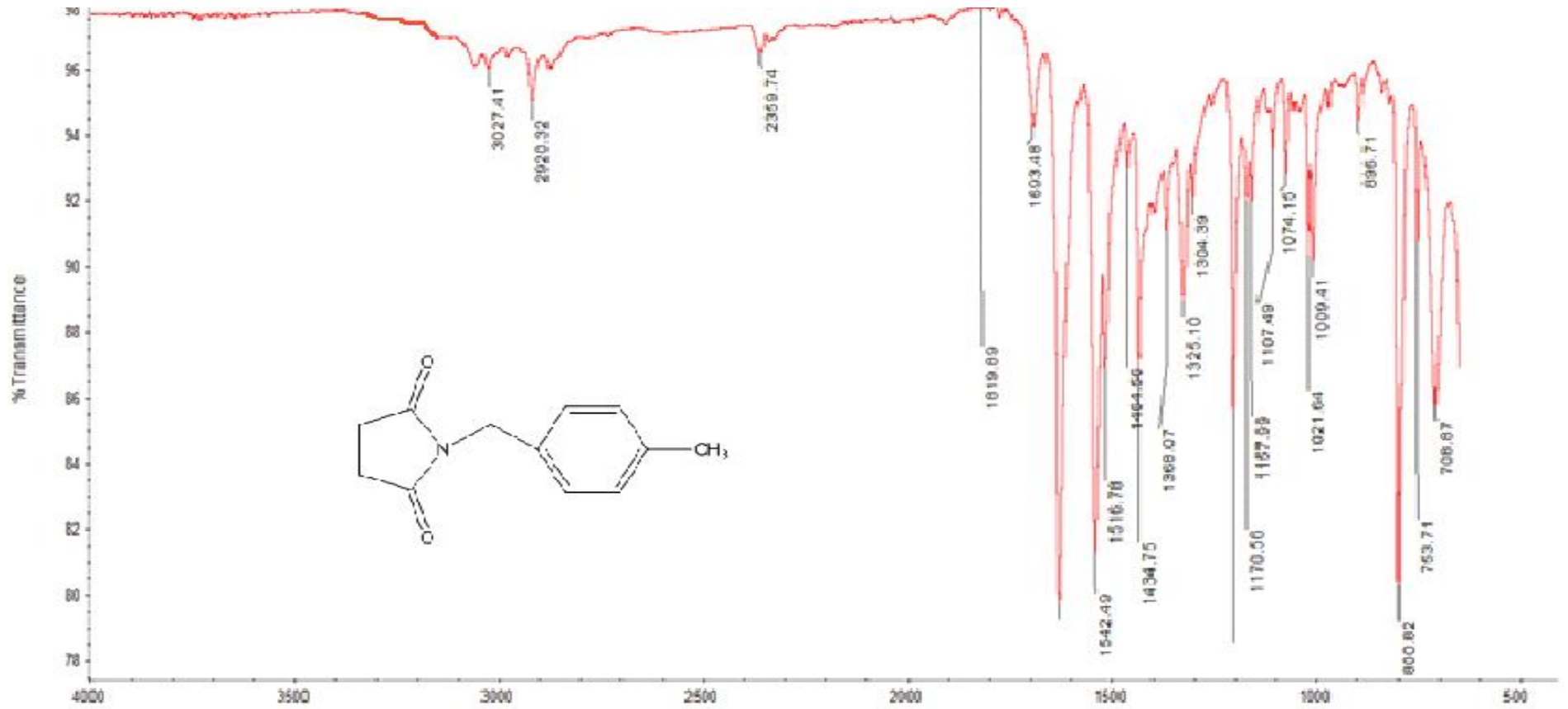
1-(fenil amino) pirolidin-2,5-dion (3d) bileşığının FT-IR Spekturumu



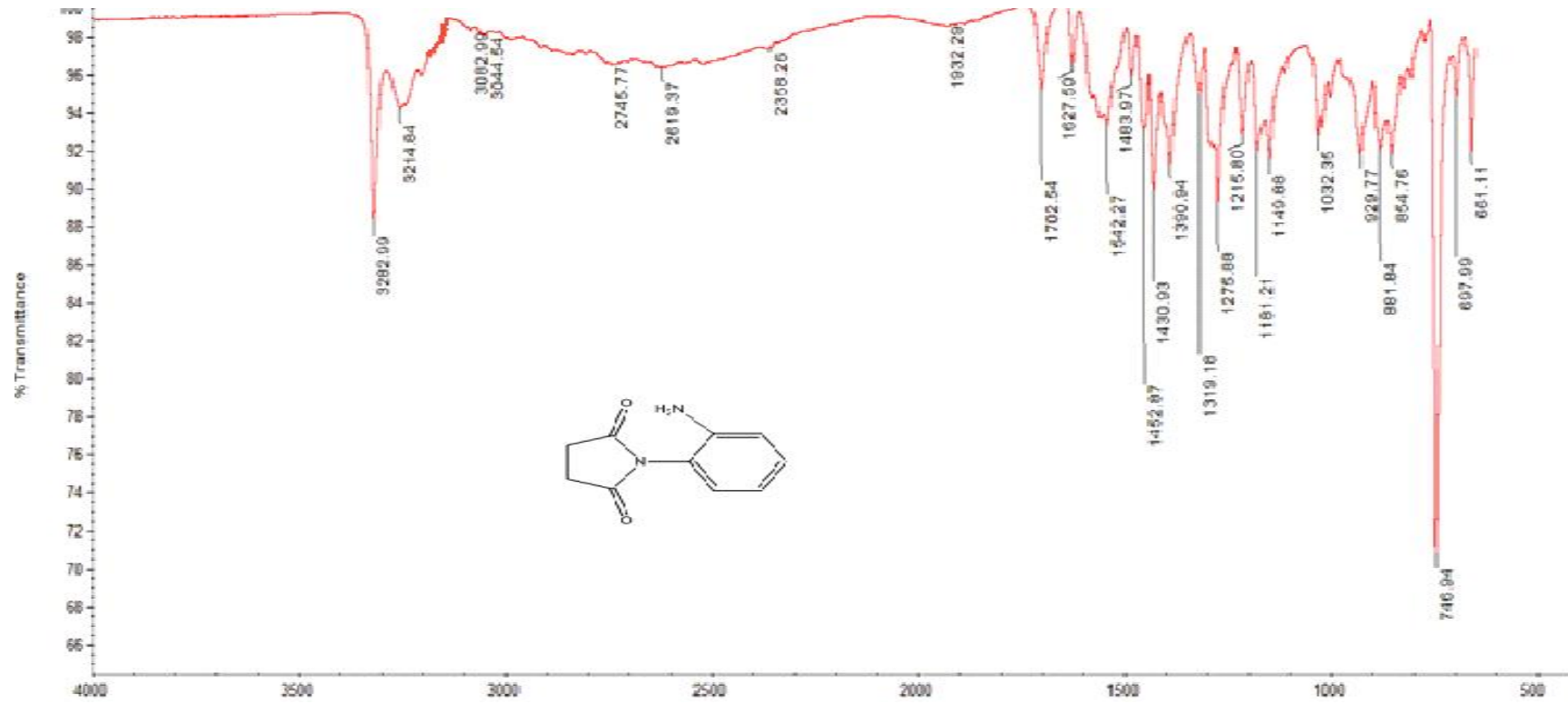
1-aminopiperidin-2,5-dion (3e) bileşığının FT-IR Spekturumu



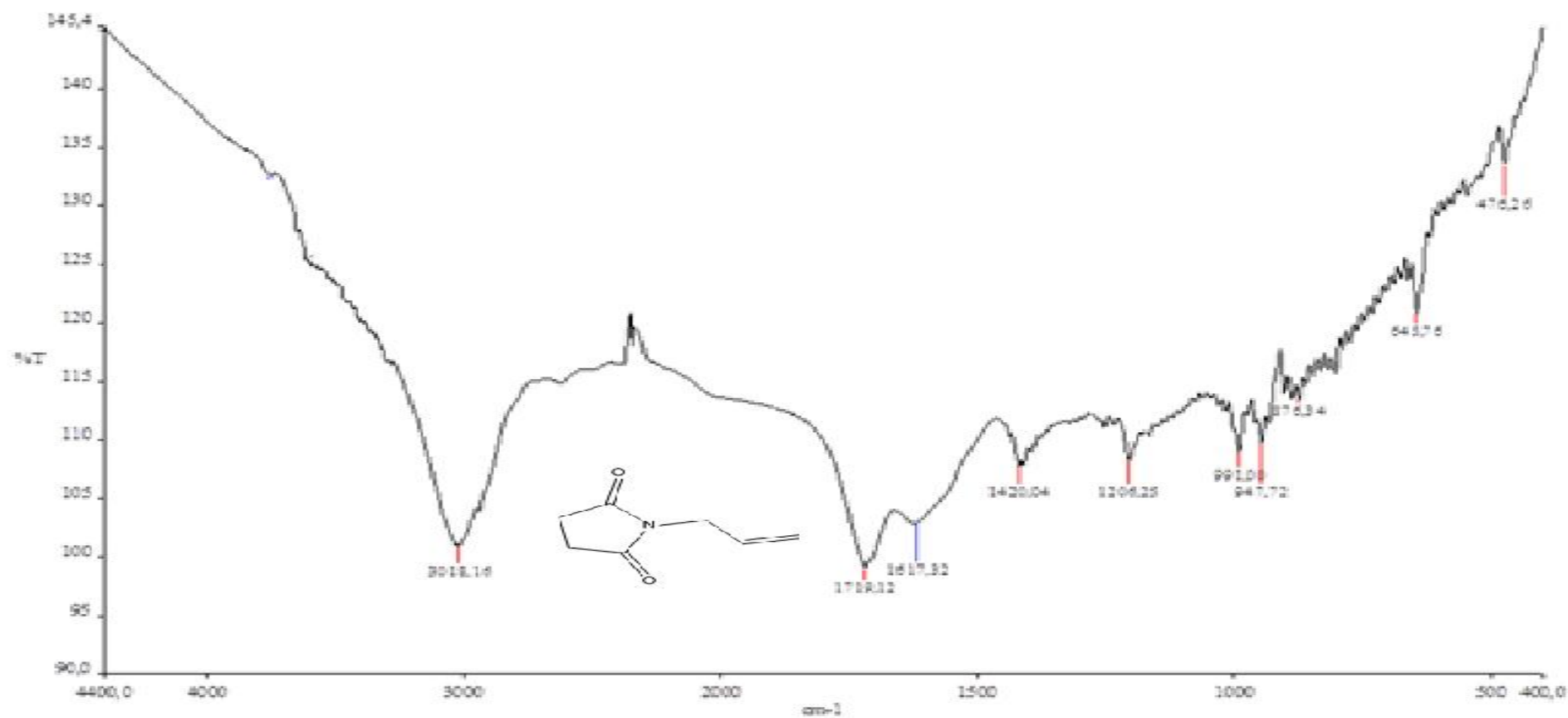
1-(2-amino etil)pirolidin-2,5-dion (3f) bileşığının FT-IR Spekturumu



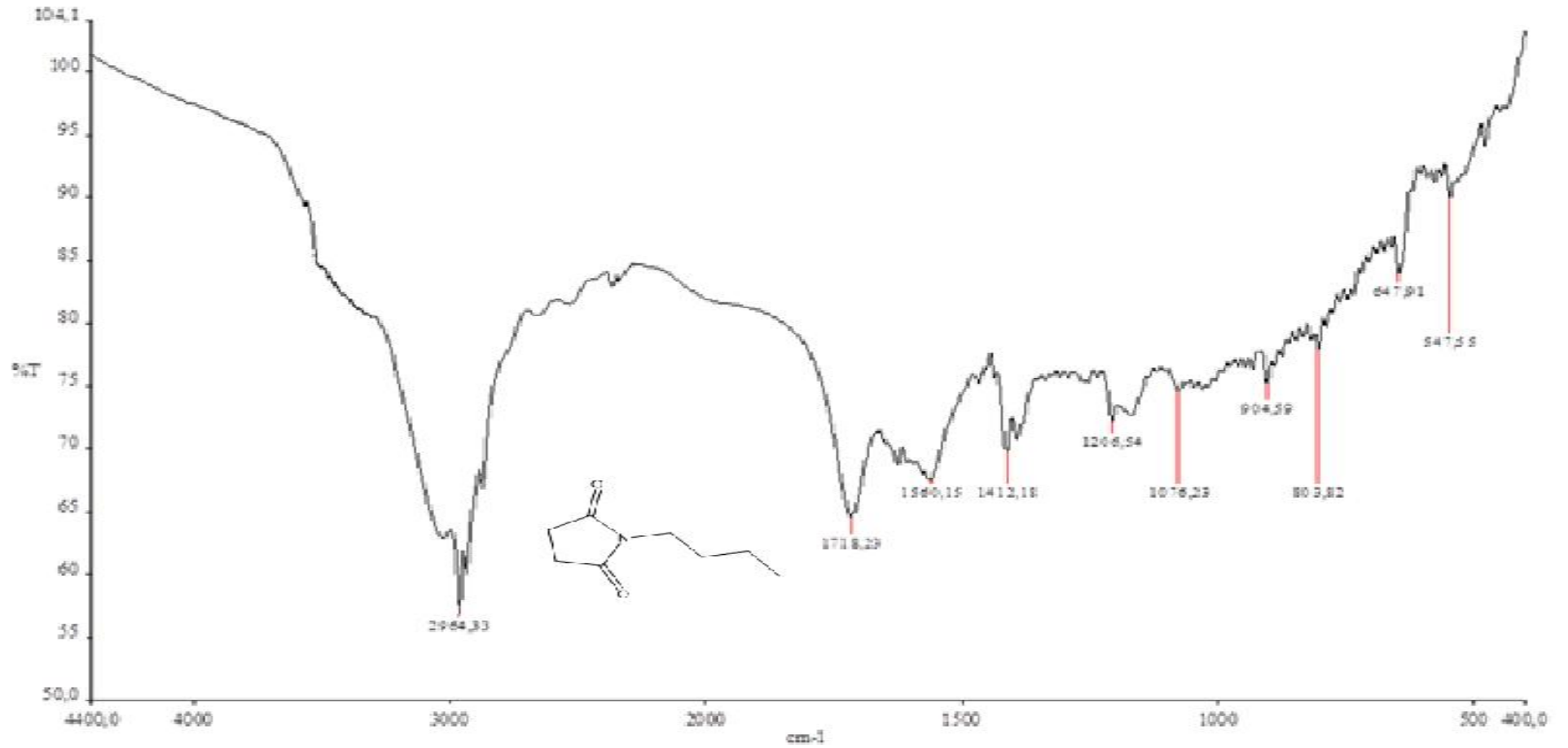
1-(4-methyl benzil)pirolidin-2,5-dion (3g) bileşığının FT-IR Spekturumu



1-(2-aminofenil)pirolidin-2,5dion (3h) bileşğinin FT-IR Spekturumu



1-allylpyrrolidin-2(1H)-one (3) bileşiminin FT-IR Spekturumu



1-butilpirolidin-2,5-dion (3i) bileşığının FT-IR Spekturumu