



**YENİ 3-KLORO-*N*-ARİL SÜBSTİTÜE  
MALEİMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Koray OKTAY**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı  
Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN  
2016  
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**YENİ 3-KLORO-N-ARİL SÜBSTİTÜE MALEİMİD  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Koray OKTAY**

**KİMYA ANABİLİM DALI  
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM  
2016**

**Her hakkı saklıdır**



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU




YENİ 3-KLOR N-ARİL SÜBSTİTÜE MALEİMİTLERİN SENTEZİ

Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN danışmanlığında, Koray OKTAY tarafından hazırlanan bu çalışma, 12/02/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. M. Serdar GÜLTEKİN

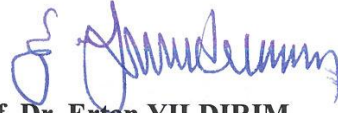
Üye : Doç. Dr. Kadem MERAL

Üye : Yrd. Doç. Dr. Kıvılcım ŞENDİL

İmza :   
İmza :   
İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 30.06.2016 tarih ve 27 / 31 nolu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Ertan YILDIRIM  
Enstitü Müdürü

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

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### YENİ 3-KLORO-N-ARİL SÜBSTİTÜE MALEİMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Koray OKTAY

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

Maleimid türevleri endüstride antibakteriyel maddeler, farmasötik araürünler, doğal kauçuklar için çapraz bağlama ayıraçları, bütünleşmiş devre boyları için kaplayıcı reçineler ve havacılık endüstrisinde fiberle güçlendirilmiş kompozit malzemeler için yapısal yapıştırıcılar olarak yaygın bir biçimde kullanılır. Bu moleküllerin klor-*N*-aril sübstitüe türevleri, maleik anhidrit ve kolay bulanabilen aromatik aminlerden çıkılarak yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni türevlerin biyolojik aktivitelerine bakılmış ve yüksek aktivite gösteren türevler literatüre sunulmuştur. Aromatik aminlerden 13 farklı (*Z*)-4-okso-4-(aril) büt-2-enoik asit türevi kullanılarak 9 farklı 3-klor-*N*-aril maleimid türevleri başarıyla sentezlenmiştir.

**2016, 49 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** sübstitüe maleimidler, (*Z*)-okso(aril) büt-2-enoik asit türevleri

## ABSTRACT

Master Thesis

### THE SYNTHESIS OF NEW 3-CHLORO-*N*-ARYL SUBSTITUTED MALEIMIDE DERIVATIVES

Koray OKTAY

Atatürk University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry  
Organic Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN

Maleimide derivatives are widely used as antibacterial agents, pharmaceutical intermediates, natural rubber for crosslinking reagents in industry, as structural adhesives fiber reinforced composite materials for coating resins and for integrated circuit paints in aerospace industry. The chloro-*N*-aryl substituted derivatives of these molecules were synthesized from maleic anhydride and easily available aromatic amines in high yields. It is investigated that biological activity of the synthesized new derivatives is very high and this result reported in literature.

Aromatic amines were used as starting material for synthesis of 13 different derivatives of (*Z*)-4-oxo-4-(aryl) but-2-enoic acid, and 9 different 3-chloro-*N*-aryl maleimide molecules.

**2016, 49 pages**

**Keywords:** Substituted maleimides, substituted maleimides, (*Z*)-4-oxo-4-(aryl) but-2-enoic acid derivatives

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümünde Sayın Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümüne teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Serdar GÜLTEKİN'e, teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Kadem MERAL'e Sayın Yrd. Doç. Dr. Kıvılcım ŞENDİL'e, Sayın Arş. Gör. Abdullah BİÇER'e Sayın Yrd. Doç. Dr. Haydar GÖKSU'ya, Sayın Yüksek Kimyager Diğdem DALMIZRAK'a ve grup arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Spektrumlarının alınmasında titiz çalışmalarından ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a, Sayın Uzman Dr. Murat ACAR'a, tezimin yazılması aşamasında desteklerinden dolayı değerli arkadaşım Sayın Arş. Gör. Musa ERDOĞAN'a manevi desteklerinden dolayı arkadaşlarım Sayın Arş. Gör. Abdullah BİÇER'e Sayın Doktor Murat KIRANŞAN beye çok teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım eşim Müberra OKTAY'a ve değerli kızlarım Hümeysra Ceylin OKTAY ve Nil OKTAY'a teşekkürü bir borç bilirim.

**Koray OKTAY**

**Mart, 2016**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ .....</b>	<b>7</b>
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>22</b>
3.1. Maleanilik Asit Sentezi .....	22
3.2. 3-Kloro- <i>N</i> -Aril Maleimidlerin Sentezi .....	24
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>26</b>
4.1. Saflaştırma.....	26
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	26
4.2.1. Kolon kromatografisi .....	26
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi.....	26
4.3. Spektrumlar .....	26
4.3.1. <sup>1</sup> H-NMR spektrumları .....	26
4.3.2. <sup>13</sup> C-NMR spektrumları .....	26
4.3.3. IR spektrumu .....	27
4.3.4. Erime noktası.....	27
4.3.5. Elementel analiz cihazı.....	27
4.4. Deneyler .....	27
4.4.1. Deneylerde kullanılan prosedürler .....	27
4.4.1.a. Maleanilik asit sentezi .....	27
4.4.1.b. 3-Kloro- <i>N</i> -Aril maleimidlerin sentezi .....	28
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>31</b>
KAYNAKLAR .....	33
EKLER .....	36

EK 1. ....	36
ÖZGEÇMİŞ .....	50



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac <sub>2</sub> O	Asetikanhidrid
As-Mal	Arsenikal-maleimid
BNCT	Boron norton yakalama terapi
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Sodyum karbonat
NaOAc	Sodyum asetat
NEt <sub>3</sub>	Trietilamin
NMA	<i>N</i> -metil aspartik asit
NMDA	<i>N</i> -metil D-aspartik asit
NOTA	1,4,7-triazaasiklononan triasetikasit
PDT	Fotodinamik terapi
PTSA	<i>p</i> -toluensülfonik asit
SOCl <sub>2</sub>	Tiyonil klorür
TBAB	Tetrabütilamonyum bromür
TFA	Trifloroasetik asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Maleimid (1), süksinimid (2), maleik asit (3) ve bis-maleimid (4) yapıları .....	1
Şekil 1.2. Polimer zincirindeki maleimit ile furan halkalarının tersinir çapraz bağlanması.....	2
Şekil 1.3. Antresen'e <i>N</i> -metil maleimidin Diels Alder katılması .....	2
Şekil 1.4. Polimer yapı bloğu olarak maleimidlere örnek iki polimer yapısı .....	3
Şekil 1.5. Önemli biyolojik aktif yapı blokları .....	4
Şekil 1.6. Bazı biyolojik aktif maleimid türevleri .....	5
Şekil 2.1. Maleik anhidritten maleimid sentez şeması.....	7
Şekil 2.2. <i>N</i> -aril maleamik asitlerden süksimidlerin oluşturulması .....	7
Şekil 2.3. Siyanurik klorür ile halka kapanması .....	8
Şekil 2.4. $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ile maleimitlerin nitrolanması.....	8
Şekil 2.5. Optikçe aktif polimerler elde etmek için 1-NMI sentezi .....	9
Şekil 2.6. PTSA yardımıyla maleimid sentezi .....	10
Şekil 2.7. Sodyum asetat ile maleimit sentezi.....	10
Şekil 2.8. Asetik asit ve $\text{H}_2\text{SO}_4$ kullanılarak amik asitlerin oluşumu ve onların ilgili amidlere halkalaşması .....	11
Şekil 2.9. Mikrodalga şartlarında imidlerin hazırlanması.....	11
Şekil 2.10. Konventiyonel teknik ile maleimidlerin sentezi .....	12
Şekil 2.11. İyonik sıvı ve propil asetat kullanarak <i>N</i> -fenilmaleimid sentezi .....	13
Şekil 2.12. Furfuraldehit maleimit Diels-Alder reaksiyonu.....	14
Şekil 2.13. <i>N</i> -fenilmaleimid'in tiyoglikosid türevleri.....	15
Şekil 2.14. <i>N</i> -triazolil maleimidlerin sentezi .....	15
Şekil 2.15. Melarsen oksit(61) ve 4-( <i>N</i> -(Sglutatiyonilasetil)amino)fenilarsinous asit (62)'nin yapıları.....	16
Şekil 2.16. <i>N</i> -( <i>N</i> -asetik asit-il-ftalimid-5-il) maleamik asit (70) sentezi .....	17
Şekil 2.17. Dearomatize Diels-Alder reaksiyonu ile maleimid sentezi .....	17
Şekil 2.18. Dispiropirolotiazol türevlerinin (77) sentezi .....	18
Şekil 2.19. $\text{Fe}_3\text{O}@\text{SiO}_2\text{-SO}_2\text{H}$ nanopartikülleriyle maleimid sentezi.....	18
Şekil 2.20. tri-(2-metoksikarbonil)benzilamin bileşiğinin sentezi.....	19

<b>Şekil 2.21.</b> Liposomes yüzeyini modifiye etmek için kullanılan bir maleimid türevi....	19
<b>Şekil 2.22.</b> 5-[4-( <i>N</i> -maleimido)fenil]-10,15,20-trifenilporfirin sentezi.....	20
<b>Şekil 2.23.</b> Maleimid-fonksiyonalize NOTA türevlerinin sentezi.....	21
<b>Şekil 3.1.</b> Maleanilik asit sentezi .....	23
<b>Şekil 3.2.</b> <i>N</i> -aril Maleimid sentezi .....	24
<b>Şekil 3.3.</b> Coşkun ve Faturacı tarafından sentezlenen <i>N</i> -aril maleimid sentezi.....	24



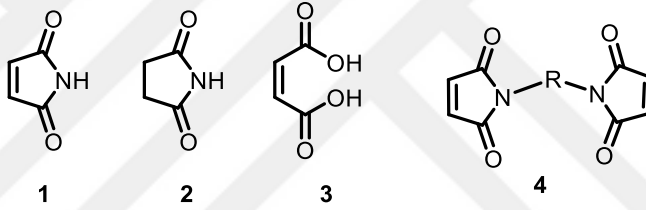
## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 3.1.</b> (Z)-4-okso-4-(aril) büt-2-enoik asit verim tablosu .....	23
<b>Çizelge 3.2.</b> 3-kloro <i>N</i> -Aril Maleimid sentezi verim tablosu .....	25
<b>Çizelge 4.1.</b> Sentezlenen moleküllerin NMR verileri ve erime noktaları tablosu .....	28
<b>Çizelge 5.1.</b> 3-klor-1-sübstitüe aryl pirolidin-2,5-dion türevlerinin hem insan karbonik anhidraz hemde izoenzimlerine karşı (hCA I, ve II) aktivitlerini gösteren tablo .....	32



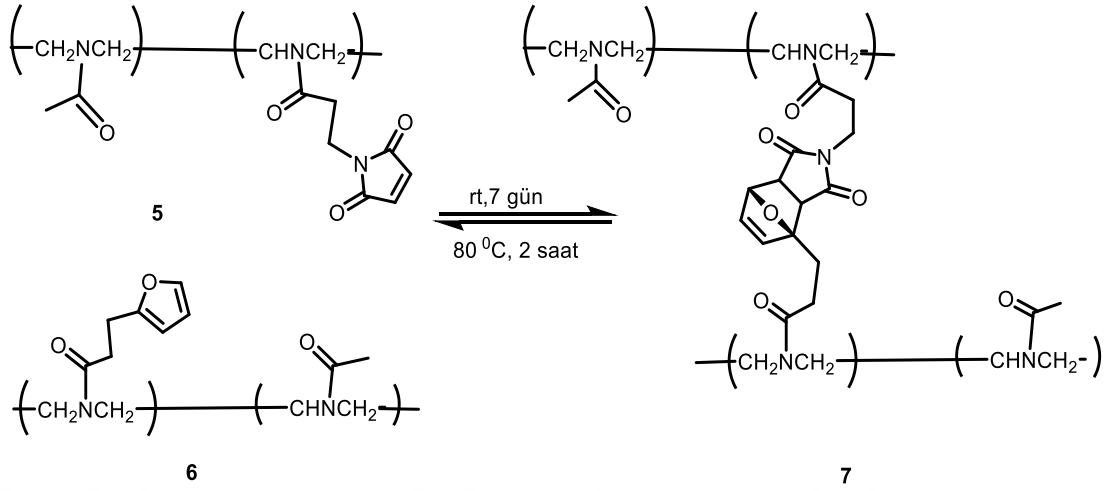
## 1. GİRİŞ

Maleimide (**1**) ismi maleik asit (**3**) ve imid fonksiyonel grubundan türetilmiş olup, doymamış yapılarıyla organik sentezlerde kullanılan önemli yapılardır. Özellikle polimer kimyasında bu yapı blokları monomer olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Maleimidlerdeki çift bağlar doyurulduğunda süksinimitleri (**2**) oluşturur. Bis-maleimidler (**4**) iki maleimid grubunun bir bağlayıcı ile azot atomlarından bağlanmasıyla oluşur ve polimer kimyasında çapraz-bağlayıcı reaktifi olarak kullanılır (Şekil 1.1).

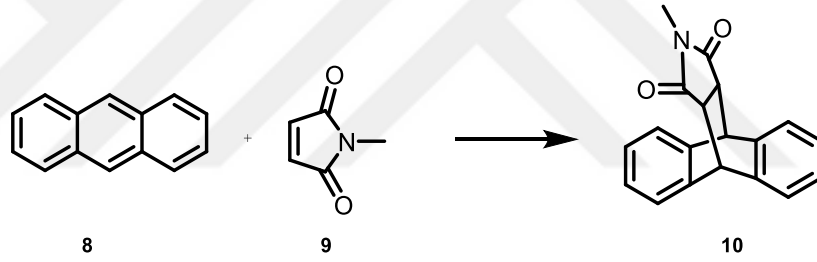


**Şekil 1.1.** Maleimid (**1**), süksinimid (**2**), maleik asit (**3**) ve bis-maleimid (**4**) yapıları

Maleimid türevleri, maleik asit ve alkil veya aril-aminlerin muamelesi ile sentezlenir. Maleimidlerin yapısındaki çift bağ birçok fonksiyonel göreve sahiptir. Bu çift bağ üzerinden Michael katılması ve Diels-Alder reaksiyonu gibi reaksiyonlar kullanılarak farklı moleküllerin sentezi kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir (Şekil 1.2, Şekil 1.3 ve Şekil 1.4).

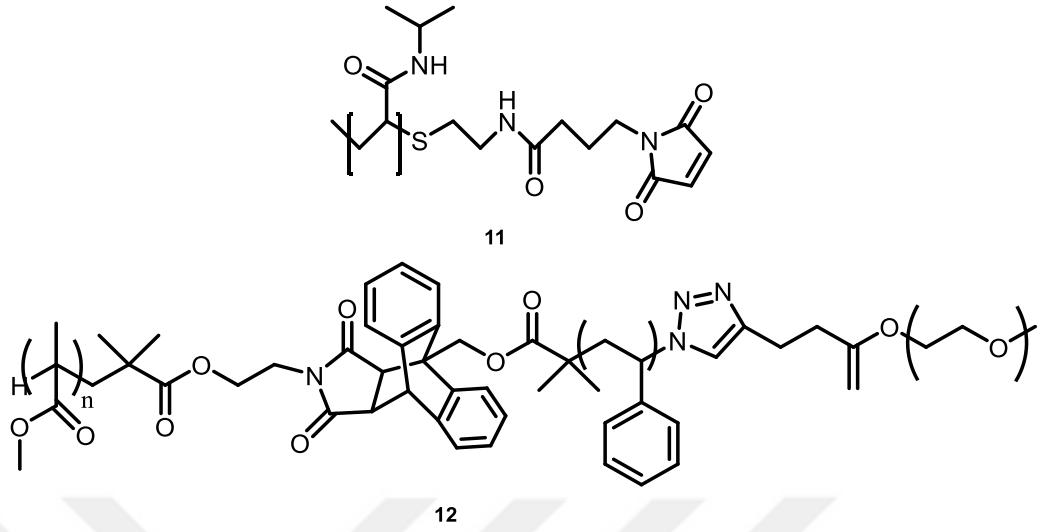


**Şekil 1.2.** Polimer zincirindeki maleimit ile furan halkalarının tersinir çapraz bağlanması



**Şekil 1.3.** Antresen'e *N*-metil maleimidin Diels Alder katılması

Maleimidler polimerlerin sentezinde önemli yapı bloklarındandır. Mono ve bis-maleimidler içeren polimerler 250°C'ye kadar yüksek sıcaklık uygulamalarında kullanılır ve aynı zamanda bu bileşiklerin lüminesans özellikleri de vardır (Paul *et al.* 1998).

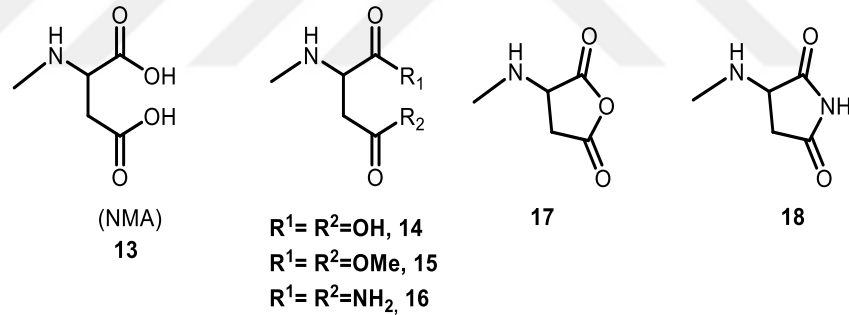


**Şekil 1.4.** Polimer yapı bloğu olarak maleimidlere örnek iki polimer yapısı

Maleimidler aynı zamanda kimyasal sentez biyolojik ve farmakolojik uygulamalar için oldukça kullanışlı yapılardır. Michael akseptörü olarak, maleimidler istikrarlı tiyoeter bağlarını oluşturmak için sülfidril gruplarıyla hızlı bir şekilde reaksiyona girer. Bu reaksiyon amin ve sülfidril grubu taşıyan proteinlerde yoğun bir şekilde kullanılır. Nötral pH da, maleimidler sülfidril gruplarına karşı amin gruplarından bin kat daha yüksek selektiviteye sahiptir. pH 8 ve daha yukarısında amin gruplarına sahip maleimidlerin reaksiyonları nerdeyse tamamen gerçekleşir (McManus *et al.* 2012). Maleimid türevleri endüstride antibakteriyel maddeler, farmasötik araürünler, doğal kauçuklar için çapraz bağlama ayıraçları, entegre devre boyaları için kaplayıcı reçineler ve havacılık endüstrisinde fiberle güçlendirilmiş kompozit malzemeler için yapısal yapıştırıcılar olarak yaygın bir biçimde kullanılır (Yuan *et al.* 2012). Bu bileşikler arasında *N*-aril-maleimidler özellikle ilgi çekicidir, çünkü bu maddeler mühendislik alanında kullanılan plastikler için modifiye edici olarak kullanılabilirler ve modifiye edilmiş plastikler de mükemmel bir ısı direnci göstermektedirler. Bu nedenle, bu maddelerin endüstrideki tüketimleri her yıl giderek artmıştır (Li *et al.* 2012). İndokyanin boyalarının reçine enkapsülasyonu olarak, uzay endüstrisinde liflerle güçlendirilmiş kompozitler için yapısal yapışkanlar olarak geniş bir şekilde kullanılır (Upadhyay *et al.* 2010). Maleimidler, protein yapılarının kimyasal yapılarında bulunduğundan biyolojik substratların önemli bir sınıfını oluşturur. Mantar koruyucusu

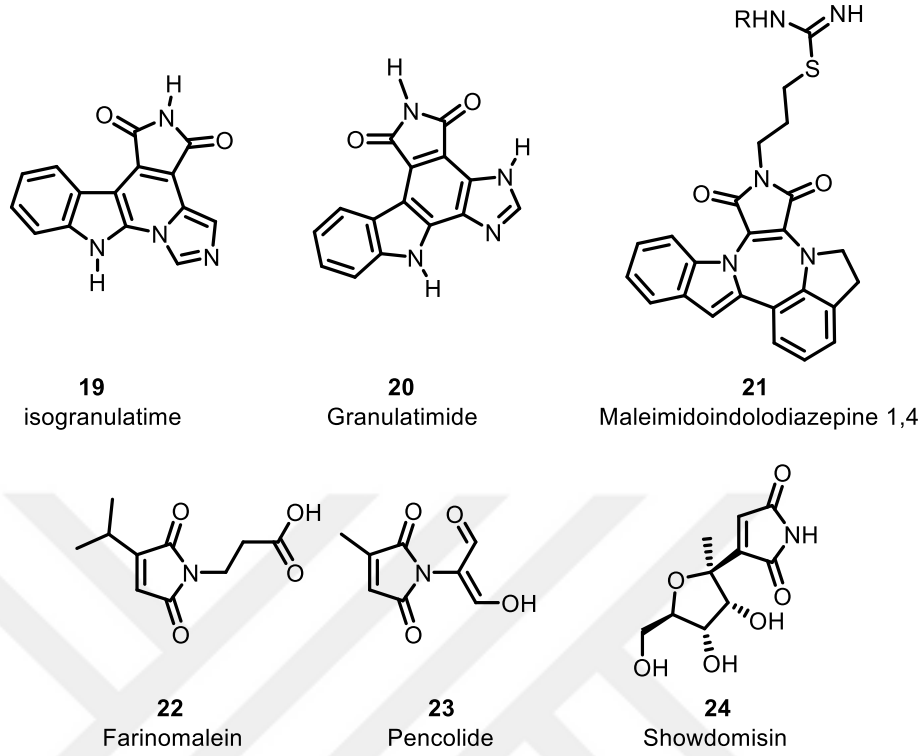
olarak, serbest radikal polimerizasyon için foto-başlatıcı olarak, polimer kimyasında polimaliamidlerin ve onların kopolimerlerinin sentezinde monomer olarak kullanılır (Saedi *et al.* 2012). Maleimin yapısına benzeyen ve maleimidlerin sentezinde kullanılan en önemli yapı bileşeni NMA dır (*N*-metil aspartik asit) (**13**). NMA, yakın zamana kadar çok faydalı bir molekül olduğu bilindiğinden çok sayıda izolasyonu ve sentezi vardır.

*N*-metil D-aspartik asit (NMDA) özellikle hayvanların merkezi sinir sisteminde glutamat reseptör sub-tipi yapısına karşı direnç gösterdiğinden oldukça önemli bir moleküldür Aspartik asidin diğer izomerlerde aynı paralellikte önemli moleküllerdir. Süksinik anhidrit (**17**) ve süksinimid (**18**) türevleri amino asitlerin sentezlerinde kullanılan ara ürünlerdir (Şekil 1.5).



**Şekil 1.5.** Önemli biyolojik aktif yapı blokları

Bazı maleimidlerin bakterilerden izole edilmiştir. Bu bileşiklere örnek olarak *Streptomyces showdoensis*'den izole edilen sitotoksik showdomisin (**24**) ve *Pe. Multicolor*'den izole edilen pencolide (**23**) verilebilir. Bunlara ilave olarakta Farinomalein (**22**) ilk kez 2009 yılında entomopatojenik mantar *Isaria farinosa* (*Paecilomyces farinosus*)'den izole edilmiştir (Şekil 1.6).



**Şekil 1.6.** Bazı biyolojik aktif maleimid türevleri

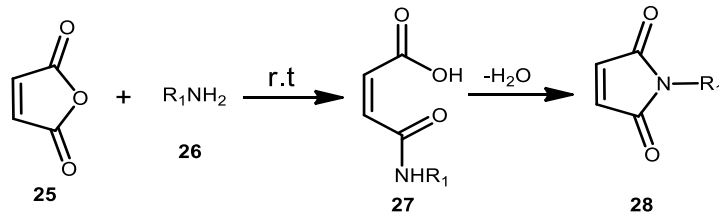
Maleimid halkalar, antibakteriyel, antifungal, antihipertensive ve antikanser faaliyetleri kanıtlanmış birçok biyoaktif bileşikte bulunmaktadır (Kaabenah *et al.* 2013). Doğal olarak bulunan staurosporine, rebeccamycin, granulatimide ve isogranulatimide gibi birçok antikanser bileşik, maleimid türevleridir (Abu and Safieh 2013). Bu tür bileşiklerin olumlu biyolojik aktiviteleri, bu bileşiklerin ve analoglarının sentezini ve biyolojik değerlendirmelerini tanımlayan çok sayıda makale yazılmasına neden olmuştur (Kaabenah *et al.* 2013). Biyolojide imidlerin geniş kullanım alanı olmasına rağmen, siklik imidlerin hazırlanması için polimer kimyasında ve sentetik kimyada pahalı olmayan yöntemler sınırlıdır (Jursic *et al.* 2010). Polietilen glikole bağlı maleimid zincirleri sık sık proteinlere ve yüzeylere bağlanması için esnek bağlayıcı moleküller olarak kullanılır. Yapısındaki çift bağlar sistein'nin kükürt atomuyla kararlı C-S bağı oluşturmak için hızlı bir şekilde reaksiyon verir. Bu bileşikler arasında *N*-arilmaleimidler özel olarak son zamanlarda önem kazanmışlardır. Çünkü mühendislik polimerleri için modifiye edici olarak kullanılırlar. Bunlar ısıya karşı mükemmel direnç gösterirler. Bundan dolayı bu maddelerin tüketimi her yıl artmaktadır. Bununla birlikte

ürünleri ayrılmasındaki zorluklar ve pahalı reaktiflerin kullanımından dolayı yüksek maliyete sahiptirler (Fang *et al.* 2012). İmid grubu içeren küçük moleküller ve makro moleküller iyi elektriksel özellikler ve polar ortamda iyi çözünebilir hidroliz olmaya karşı yüksek direnç gösterebilir yüksek termal dayanıklılık gösterirler (Muhammed *et al.* 2010). Aril maleimid türevlerinin sentezi için bir ara ürün olan aynı zamanda da biyolojik aktif moleküllerden olan 5-süstitüe maleimid türevlerinin sentezi literatürde bilinmektedir.  $SOCl_2$  varlığında klor asetik anhidrit eşliğinde yapılan reaksiyonlarda ise asetat grubu 3'nolu konuma bağlanabilmektedir. Azot heterosiklik yapıdaki moleküller, çeşitli özellikleri ve tıpta çeşitli uygulamaları olan birçok doğal ve sentetik ürünün kimyasal yapısının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Çift devirsel aromatik olmayan azot heterosiklileri arasında, ftalimidler çok çeşitli uygulamalara sahip ilginç bir bileşik sınıfını oluşturmaktadırlar. Ftalimidler birçok alkaloid ve farmakor türünün sentezinde başlangıç materyalleri ve ara ürünler olarak işlev görmüşlerdir. Ftalimid grubu amino asitlerin, amino şekerlerin ve basit amino alkollerin *N*-korunmasının yanı sıra, maskeli amino işlevlerin doğrudan uygulanması için de klasik bir araç işlevi görmüşlerdir. Yakın zamanda, ftalimid ve onun bazı türevlerinin farmakolojik moleküllere benzer hatta onlardan daha fazla önemli biyolojik etkilere sahip oldukları görülmüştür ve bu yüzden biyolojik aktiviteleri biyomedikal araştırmaların konusu olmaktadır (Li *et al.* 2009).

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

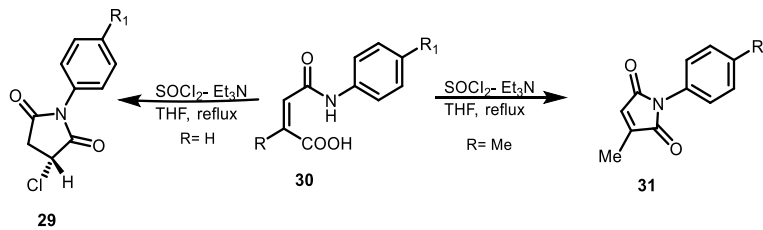
Maleimid sentezlemek için literatürde pek çok yöntem vardır. Ana strateji olarak maleik anhidrit ile primer aminler reaksiyona sokularak ara ürün amido karboksilik asit oluşturulur. Daha sonra asit katalizörlüğünde amin grubunun asit karboniline atağı ve bir su molekülünün çıkışı ile maleimidler sentezlenir (Şekil 2.1). En basit olan yaklaşımlar maleik anhidritin kullanımını içerir (Stefani *et al.* 2014).

*N*-aril maleimidler, ara ürün amidi oluşturmak için maleik anhidrit ile anilinden iki basamakta sentezlenir. Dehidrasyon kritik bir adımdır, maleimidlerin maliyetini etkiler (Fang *et al.* 2012b). Çoğu durumda asetik anhidrit dehidratasyon reaktifi olarak kullanılır. Maleik asit büyük oranda  $Ac_2O$  ile maleimidlere dönüştürür. Asetik anhidritlerin fazlasını uzaklaştırmak için suya çok fazla ihtiyaç vardır. Dehidratasyon sırasında oluşan asetik asidi ve asetik anhidritin fazlası için aşırı su kullanılır.



**Şekil 2.1.** Maleik anhidritten maleimid sentez şeması

*N*-aril maleamik asitler oda sıcaklığında  $SOCl_2$  ve  $NEt_3$  ile yüksek verimde *N*-aril 3-klorosüksimidlere dönüştüğü rapor ettiler (Coşkun and Faturacı 2012) (Şekil 2.2).



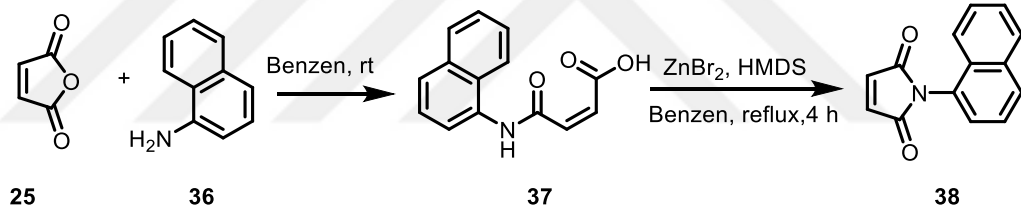
**Şekil 2.2.** *N*-aril maleamik asitlerden süksimidlerin oluşturulması



(Saedi *et al.* 2012). Reaksiyonlar 0-5°C, oda sıcaklığında ya da 70-75°C sıcaklıklarda gerçekleştirildi.

Endüstride siklik imidlerin sentezi için genellikle aminler ilk olarak siklik anhidritlerle reaksiyona girerler. Et<sub>3</sub>N/Ac<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O/NaOAc, SOCl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N, Dimetil sülfat/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/*t*-bütil Amonyum Bromür ve Siyanür klorür/Et<sub>3</sub>N gibi reaktifler kullanılarak ilgili imidlerin halkalaşmasından sonra amik asitler oluşur (Argade *et al.* 2006b). Habib Saedi 2013, bu reaksiyonların çözücüsüz ortamda da yapılabileceğini göstermiştir.

Oishi *et al.* (2001), yüksek optikçe aktif polimerler elde etmek için 1-NMI ile Et<sub>2</sub>Zn-Bnox asimetric anyonik homo polimerizasyonu gerçekleştirdi. Monomer olarak 1-NMI bir naftil amin ile maleik anhidritten sentezlendi (Şekil 2.5).

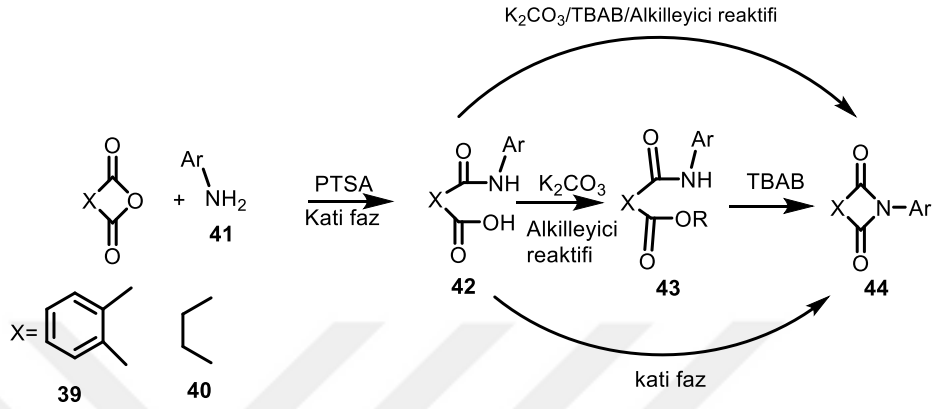


**Şekil 2.5.** Optikçe aktif polimerler elde etmek için 1-NMI sentezi

Prado *et al.* (2004), genel yapıları CONCR-CO yapısına sahip nötral ve hidrofobik özelliklere sahip imid halkalarını içeren süksimid, maleimid, gluterimid, ftalimid ve türevlerini sentezlemiştir. Bunlar antibakteriyel, antinoaseptik, antitümör gibi birkaç biyolojik özelliğe sahiptirler. Örneğin siklik imidler özellikle ftalimidler amino asit koruma grubu olarak geniş bir şekilde kullanım alanına sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı medikal kimyada çok ilgi çekerler (Jursic *et al.* 2011).

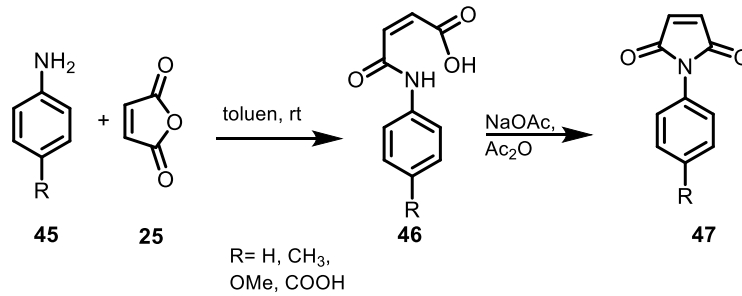
Ftalikanhidritler ticari olarak önemli ürün ve ara ürünlerin hazırlanmasında kullanılan değerli petrokimyasallardır (Merck and Rahway 1976). Önemli reaksiyonları nükleofillerle (azot oksijen ve karbon nükleofilleri) olanlarıdır. Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin doğası reaksiyon şartları ve nükleofillerin doğasına bağlıdır. Kumar *et*

*al.* 2013, katalitik miktarda *p*-tolüen sülfonik asit (PTSA) monoamid ve mono asit türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** PTSA yardımıyla maleimid sentezi

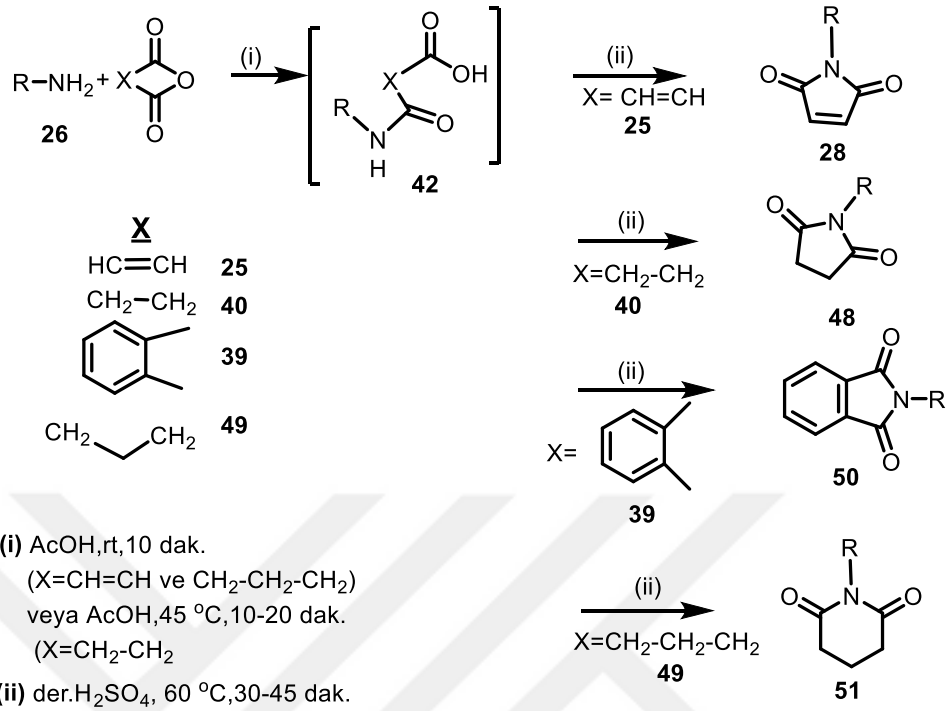
Singh *et al.* (2012), farklı bir yolla maleimidleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7.** Sodyum asetat ile maleimit sentezi

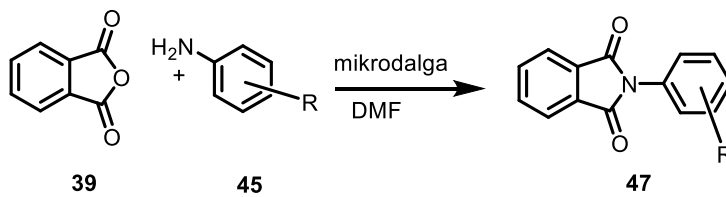
Green *et al.* (1982), storidlerin D halkasına bağlı olan isooksazlidinleri rapor etmiştir ve böyle yapıların potansiyel antinflamatuar etkin olduğunu göstermişlerdir.

Herbisit ve pestisit ve antifungal ajanlar ve biyoaktif doğal ürünlerin konakçısı olarak *N*-aril maleimidler sentezlendi. Patil *et al.* 2013, one-pot asetik asit ve sülfürik asit kullanılarak amik asitlerin oluşumu ve onların ilgili amidlere halkalaşmasını başardılar (Şekil 2.8).



**Şekil 2.8.** Asetik asit ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılarak amik asitlerin oluşumu ve onların ilgili amidlere halkalaşması

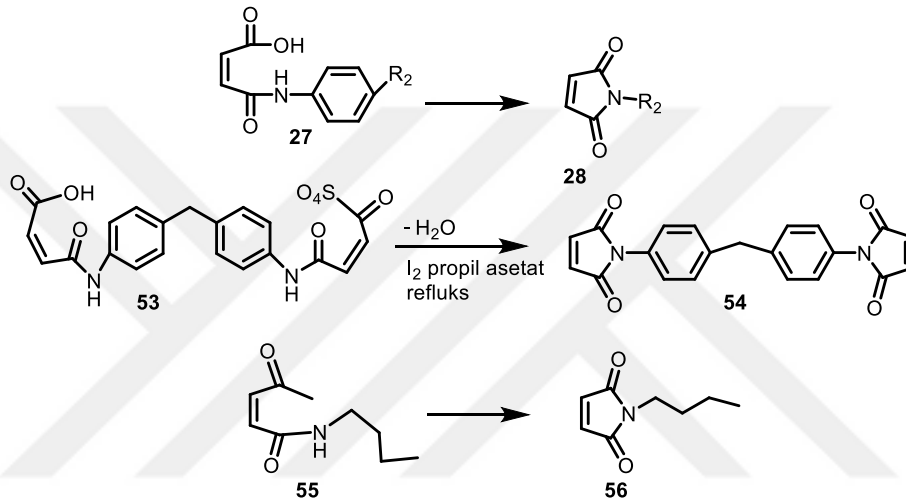
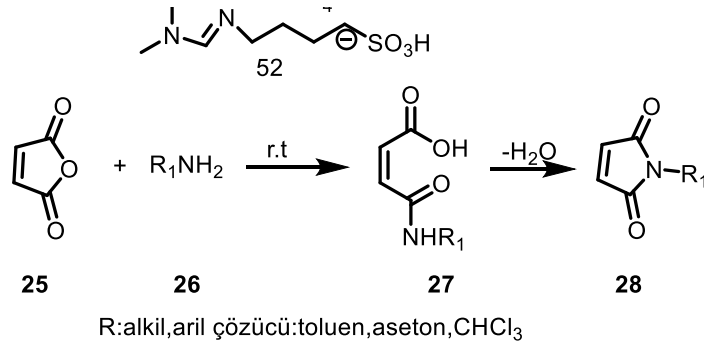
Jursic *et al.* (2010), DMF ve pridin gibi polar çözücüler içinde mikrodalga şartlarında imidlerin hazırlanması için yöntem geliştirdiler. İlgili imidlere dönüşüm 12-16 saat arası yapılırken bu yöntem sayesinde bir saatten daha az sürede kantitatif verimde elde edilebilmiştir (Şekil 2.9).



**Şekil 2.9.** Mikrodalga şartlarında imidlerin hazırlanması

Muhammed *et al.* (2010), kataliz olarak P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> varlığında *p*-amino grup fenol *p*-toloidin maleik anhidriti reaksiyonu ile konventiyonel teknik ile iki imid yapısını sentezlediler. Bu çalışmada halka kapanması için gerekli olan 150-300°C arasındaki sıcaklığı 20-70°C kadar düşürmüşlerdir (Şekil 2.10).

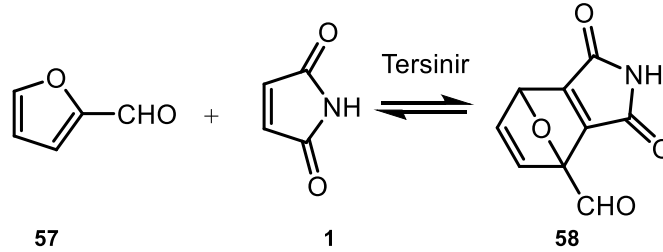




**Şekil 2.11.** İyonik sıvı ve propil asetat kullanarak *N*-fenilmaleimid sentezi

İleri ilaç salınım sistemleri elde etmek için liposomerlerin yüzeyini modifiye etmede maleimidleri kullandılar. Ek olarak sübsitüe maleimidler PNR-15 çapraz bağlanma reaksiyonlarının ara ürünleridir (Wilson *et al.* 1988; Li and Takeoka 2013). Alkil aminler kullanılarak *N*-alkil maleimidlerin sentezi maleik anhidrit ve kobalt naftenat katalizörü kullanılarak sentezlendiği rapor edilmiştir (Alizadeh *et al.* 2006). *t*-bütil-2-aminobenzil karbamat ile metil maleik anhidritin reaksiyonu iki regioizomer verir. Furan ve maleimid ikamesinin Diels-Alder reaktivitesinin dinamik tersinirliği üzerindeki yapılan çalışmada Furan ve 2- ya da 3-pozisyonlarında metoksi, metil ya da formil grupları taşıyan furan türevleri, maleimid ve *N*-metil, *N*-allil ve *N*-fenil sübsitüentlerini taşıyan maleimid türevleri incelendi. Sonuçlar, furan-maleimid sikloeklemelerinin uygun ornatıkların eklenmesiyle kayda değer derecede ayarlanabileceğini ve furan ve maleimidin türevlerinin termal olarak tepkisel organik materyallerin

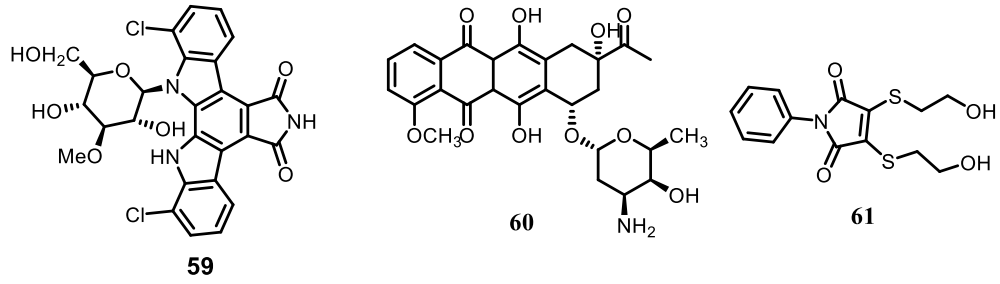
oluşturulmasında kullanılmasına dair sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (Northrop *et al.* 2011) (Şekil 2.12).



**Şekil 2.12.** Furfuraldehit maleimit Diels-Alder reaksiyonu

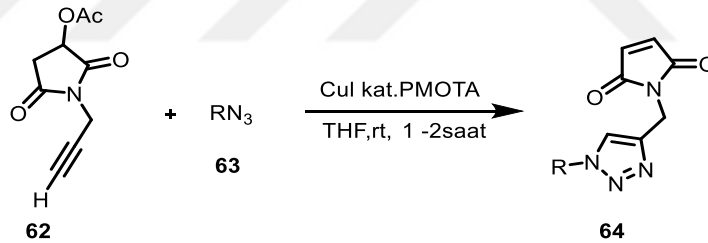
Maleimid türevleri için maksimum floresan eksitasyonunun (uyarım) dalga boyunun tahminine yönelik yarı-deneysel bir kuantum yöntemi geliştirildi. Bir *N*-benzil eki içeren bütün yeni maleimidler ya elektron bağışlayan ya da elektron çeken işlevsel gruplar içeren boronik asitlerle tandem (ardışık) Suzuki reaksiyonu yoluyla başarılı bir şekilde sentezlendi. Hesaplanan soğurma ve emisyon dalga boyları bilinen ve yeni sentezlenmiş maleimidlerden elde edilmiş 26 deneysel spektrumla karşılaştırılmış ve soğurma maksimumları için %6'dan az ve emisyon doruk değerleri için de %4'ten az ortalama sapmaya sahip makul tahminler sağladıkları görülmüştür (Truelove *et al.* 2010).

D-tiyo-D-glukopiranoz, D-galaktopiranoz, D-laktoz ve D-maltoz'un türevlerinin 3,4-dikloro-*N*-fenilmaleimid ile reaksiyonu yoluyla *N*-fenilmaleimid'in tiyoglikosid türevleri hazırlanmıştır. 3,4-dikloro-*N*-fenil maleimid'in şeker tiyollerle (korunmuş ya da korunmamış) reaksiyonu her iki klor atomunun yerine sülfid nükleofillerin geçmesi ve karşılık gelen bis-tiyoglikosid ürünleri ortaya çıkarmasıyla gerçekleşmiştir (Safieh *et al.* 2013) (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** N-fenilmaleimid'in tiyoglikosid türevleri

Bir çok kullanım alanı olan triazoller yapılarına maleimid gruplarının da olmasıyla çok önemli bileşikler verirler. 1,2,3-triazol halkalarına yönelik ana sentezleme yolu, iki grubun birbirinden bağımsız olarak daha iyi verimler ve iyi bir bölgesel-seçicilik elde etmek için bakır tuzları ile yapılan 1,3-dipolar siklokatalizasyon reaksiyonudur (Stefani *et al.* 2014) (Şekil 2.14).

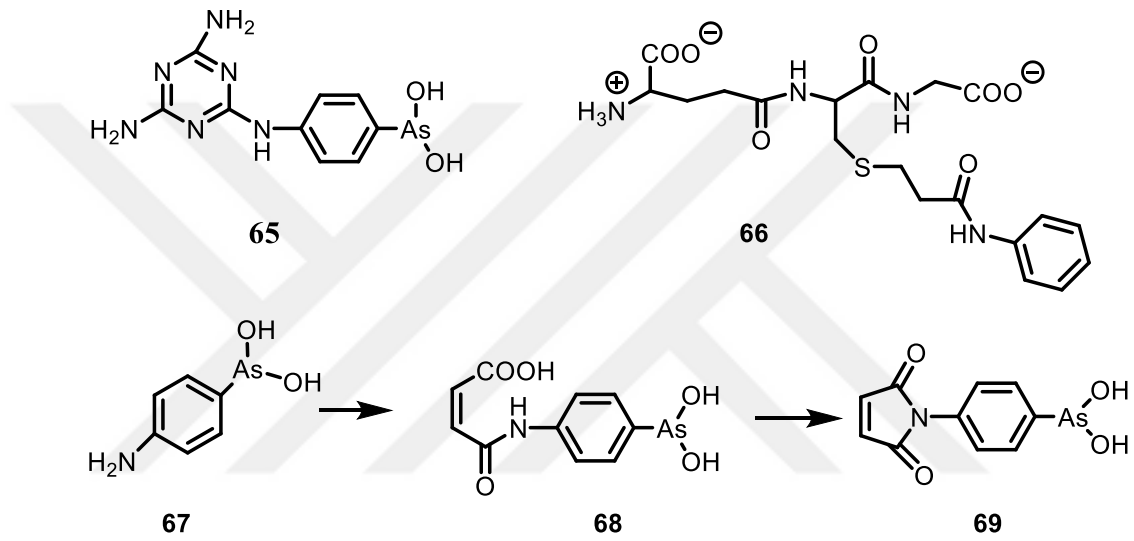


**Şekil 2.14.** N-triazolil maleimidlerin sentezi

Thorpe *et al.* (2013), peptitlerdeki ve proteinlerdeki açıkta kalan sistein kalıntılarına etkin bir biçimde birleşebilecek As(III) türleri hücre ve dokuların içinde yer alan hassas hedeflerdeki komşu tiyollere yönlendirmesi amaçlanan arsenikal-maleimid (As-Mal) sentezlediler (Şekil 2.15).

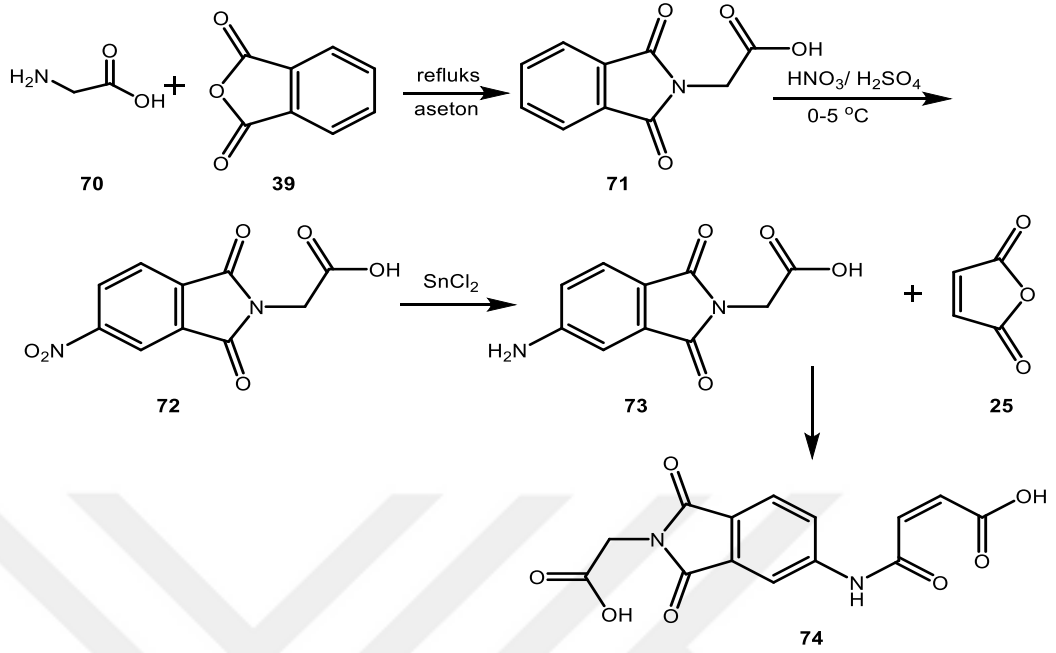
Bir yüzey sisteinine thioredoxin'den birleşen As-Mal, benzer basit inorganik ya da organik arsenikallere kıyasla *Escherichia coli* thioredoxin redüktazın daha etkili bir inhibitörüdür. As-Mal, indirgenmiş açılmış ribonükleaz A'nın sekiz sistein kalıntısının

tamamıyla ya da uygun sistein mutasyonları kullanılarak yere-özgü lokasyonlarla birleşebilir. Mutant RNase kullanıldığında protein disülfid izomerazın CxxC motifiyle bilhassa güçlü bir bağlattı oluştuğunu ve burada As-Mal'ın spesifik olarak 26 ve 110'daki kalıntılarla birleştiğini gözlemledik. As-Mal As(III) türünün çok geniş bir yelpazedeki tiyol içeren proteinlerle, biomateryallerle ve yüzeylerle birleşmesini sağlayan kolaylık sağlayıcı bir ayıraç olarak işlev görecektir.



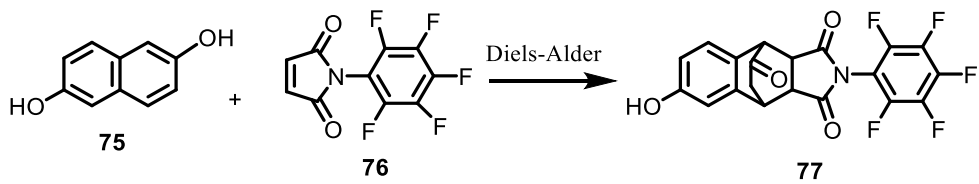
**Şekil 2.15.** Melarsen oksit(61) ve 4-(N-(Sglutatyonylasetil)amino)fenilarsonous asit (62)'nin yapıları

N-(N-asetik asit-il-ftalimit-5-il) maleamik asit (**70**), 2-aminoasetik asit ve isobenzofuran-1,3-dione'dan yüksek verimde dört adımda hazırlanmıştır (Li *et al.* 2010) (Şekil 2.16).



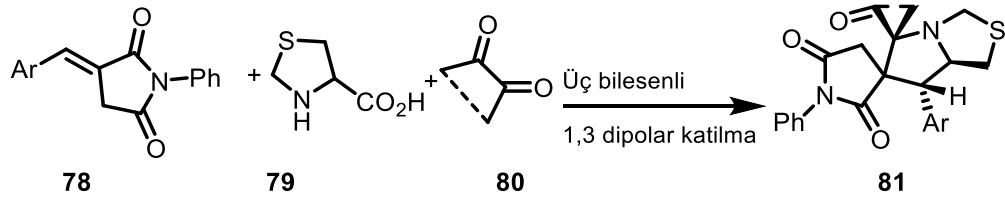
**Şekil 2.16.** *N*-(*N*-asetik asit-il-ftalimid-5-il) maleamik asit (70) sentezi

Inoue *et al.* (2015), yılındaki çalışmada güçlü bir dienofil olarak *N*-(2,3,4,5,6-pentaflorofenil)maleimid kullanarak dearomatize Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.17).



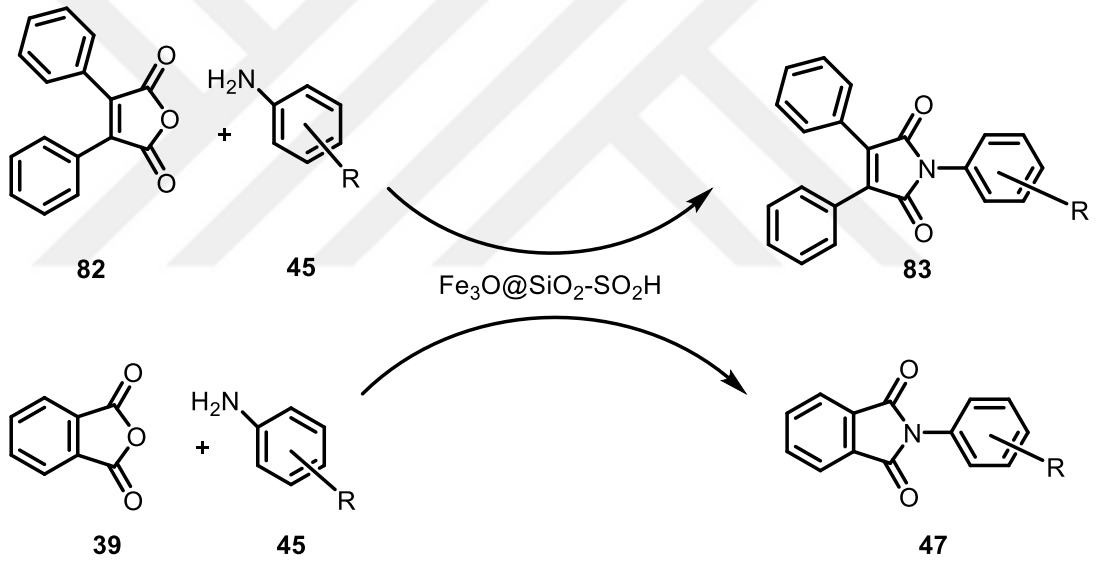
**Şekil 2.17.** Dearomatize Diels-Alder reaksiyonu ile maleimid sentezi

Askri *et al.* (2014), yeni antitüberküler aktivitesi olan dispiropirolotiazol türevlerini (77) üç bileşenden oluşan reaksiyonlarla sentezlediler (Şekil 2.18). Sentezlenen bileşikler *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e karşı *in vitro* çalışma yapıldı. Bazı bileşiklerinde önemli aktiviteler tespit edildi.



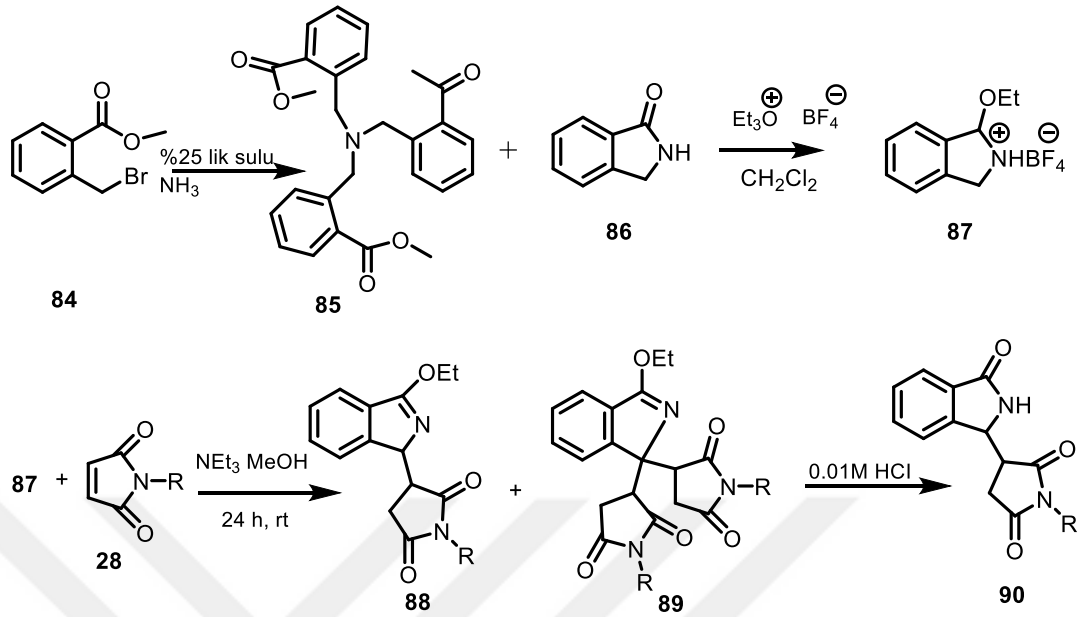
**Şekil 2.18.** Dispirolothiazol türevlerinin (77) sentezi

Shankarling *et al.* (2014), *N*-aril maleimid ve ftalimide türevler, için etkili ve çevreci bir metod geliştirdiler. Nanopartiküllerin homojen dağılmasından dolayı katalizör yüksek reaktivite gösterdi (Şekil 2.19).



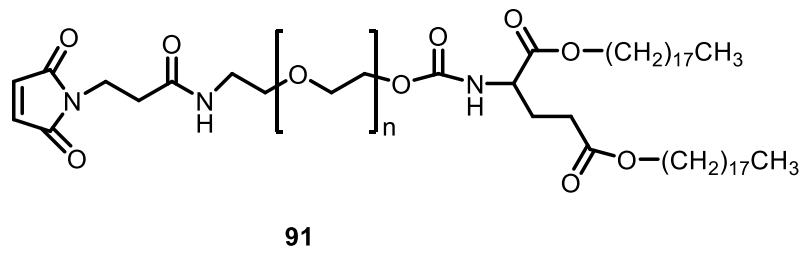
**Şekil 2.19.**  $\text{Fe}_3\text{O@SiO}_2\text{-SO}_2\text{H}$  nanopartikülleriyle maleimid sentezi

Aktif dienofil olarak maleimid ve türevleri ile 1-etoksiisindollerin Diels-Alder reaksiyonlarını gerçekleştirdiler. Yeni bir bileşik olan tri-(2-metoksikarbonil) benzilamin bileşiğini sentezlediler (Şekil 2.20).



**Şekil 2.20.** tri-(2-metoksikarbonil)benzilamin bileşiğinin sentezi

Maleimid protein ve peptitlerdeki sistein rezidularındaki tiol gruplarına kovalent olarak ve hızlı şekilde bağlanabilmektedir. İlaç salınım sistemi elde etmek için liposomes'in yüzeyini modifiye etmek için maleimid kullanmışlardır. Modifiye için kullanılan maleimid türevi aşağıdaki gibidir (Li *et al.* 2013) (Şekil 2.21).



**91**

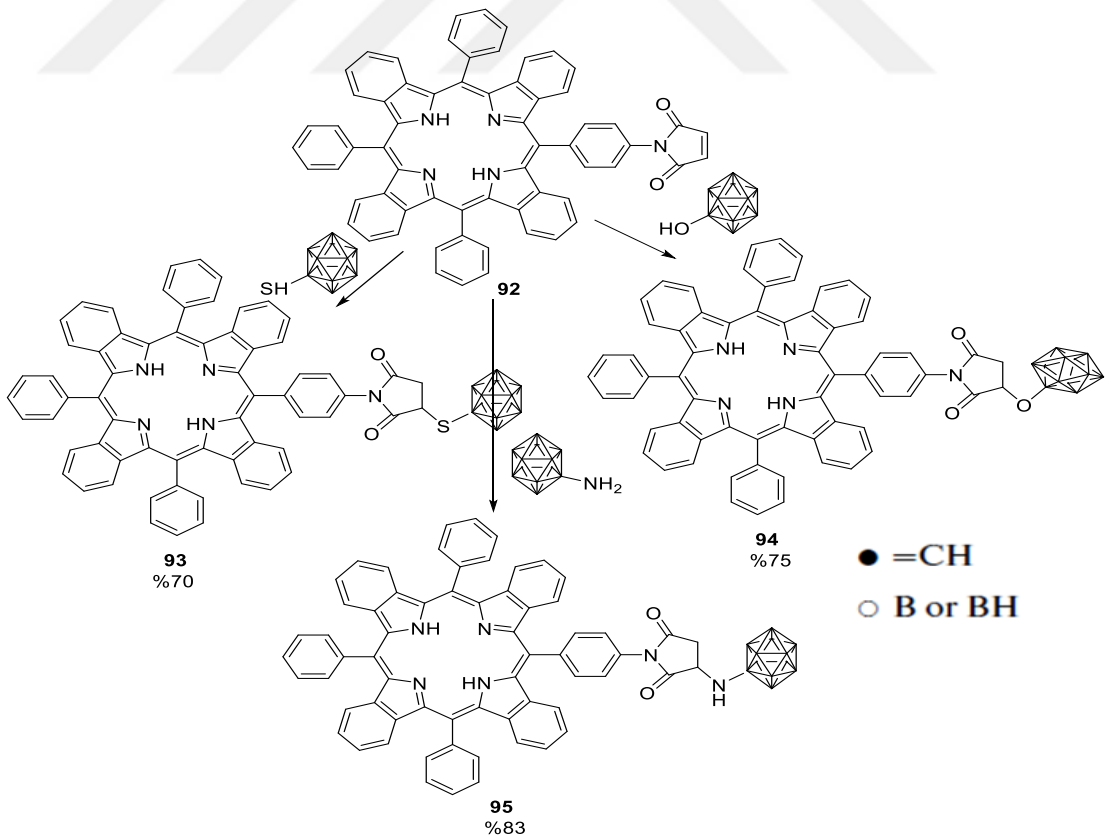
**Şekil 2.21.** Liposomes yüzeyini modifiye etmek için kullanılan bir maleimid türevi

*N*-substitue maleimide türevleri ve onların polimerleri iskelet yapısında (backbone) rijit beş üyeli halkalarda elektron çekici özelliğine sahiptir ve mükemmel termal stabiliteye sahip olmalarıyla bilinir. Ek olarak siklik imide türevleri ve onların polimerleri organik transistörlerde *n*-tipi organik yarı iletken materyal olarak kullanıldığı rapor edildi (Katz

*et al.* 2000). 3,4-difenilmaleimid kopolimerinin kırmızı-turuncu fotoluminesans ve elektrolüminesans göstermiştir. Bu kopolimer eldesi için monomer sentezi zordur (Li and Cheng 1996).

Termal kararlı poliazlaktonlara lüminesans özellik kazandırabilmek için sentezlerin aril türevli bis-maleimidler üzerinden olması gerekmektedir. Bis-maleimidlerin lüminesans özelliği varsa polimerlerinde benzer lüminesans özellikleri vardır. Fenil bis-maleimid floresans özellik göstermezken naftil, difenil-azo ve akridin bis maleimidler floresans emisyon spektrumu gözlenmiştir (Yağcı *et al.* 1997; Paul *et al.* 1998).

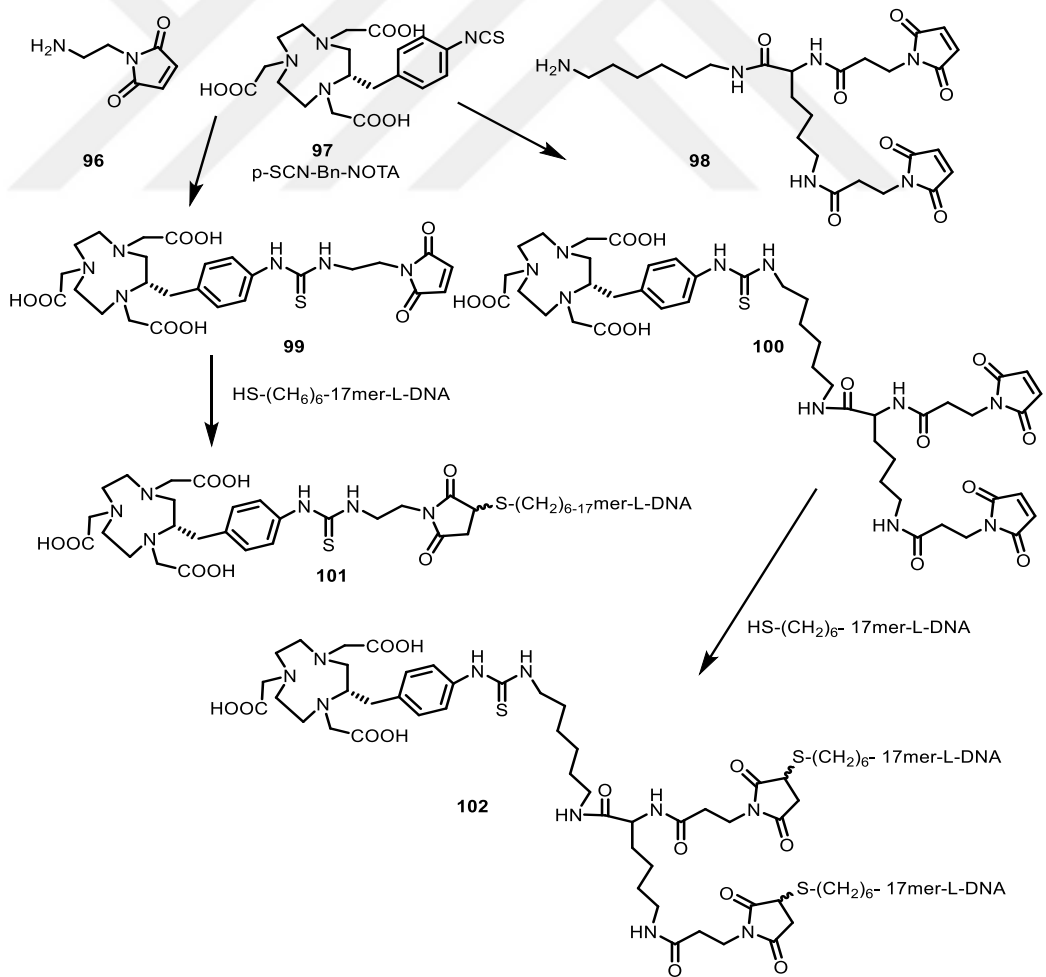
Ol'shevskaya *et al.* (2011), **92** nolu porfirin türeviden 5\_[4\_(N\_maleimido)-fenil]\_10,15,20\_trifenilporfirin sentezlemiştir (Şekil 2.22).



**Şekil 2.22.** 5\_[4\_(N\_maleimido)fenil]\_10,15,20\_trifenilporfirin sentezi

Karboranil porfirinler biyolojik olarak aktif bileşikler fotodinamik terapi (PDT) ve boron norton yakalama terapi (BNCT) gibi di-binary antitumor strateji için foto ve radyo sensitizer olarak kullanılan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin sentezi maleimid yapı iskeletini içermektedir.

Makrosiklik şelatör 1,4,7-triazasiklononan triasetik asit (NOTA)  $^{68}\text{Ga}$  ve  $^{64}\text{Cu}$  için termodinamik ve kinetik olarak stabil kompleksleri çok hızlı verdiklerinden dolayı etiketleme molekülleri için çok uygundur. Schubert *et al.* 2011, maleimid-fonksiyonize NOTA türevlerini sentezlediler. Bu tür maddeler peptit, oligonükleotidler veya antibodi gibi taşıyıcı moleküllerin tiyol gruplarına bağlanır (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. Maleimid-fonksiyonize NOTA türevlerinin sentezi

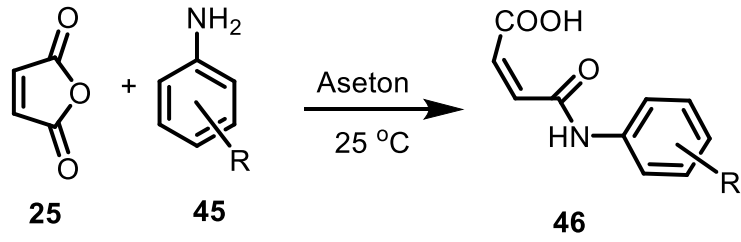
### 3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

Mono ve bis-maleimidler içeren polimerler 250°C'ye kadar yüksek sıcaklık uygulamalarında kullanılır ve aynı zamanda, bu bileşiklerin lüminesans özellikleri de vardır. Bu bileşikler arasında *N*-arilmaleimidler özellikle literatürde büyük ilgi görmüşlerdir. Çünkü bu maddeler mühendislik plastikleri için modifiye ediciler olarak kullanılabilirler ve modifiye edilmiş plastikler de mükemmel bir ısı direnci göstermektedirler (Li *et al.* 2012). Maleimidler, protein yapılarının kimyasal yapılarında bulunduğundan biyolojik substratların önemli bir sınıfını oluşturur. Yakın zamanda, ftalimid ve onun bazı türevlerinin farmakolojik moleküllere benzer hatta onlardan daha fazla önemli biyolojik etkilere sahip oldukları görülmüştür ve bu yüzden biyolojik aktiviteleri biyomedikal araştırmaların konusu olmaktadır. Maleimid sentezlemek için literatürde pek çok yöntem vardır. Ana strateji olarak maleik anhidrit ile primer aminler reaksiyona sokularak ara ürün amido karboksilik asit oluşturulur.

#### 3.1. Maleanilik Asit Sentezi

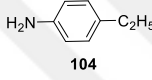
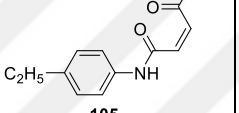
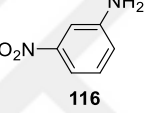
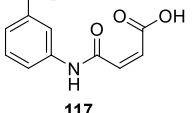
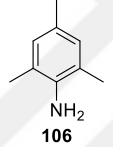
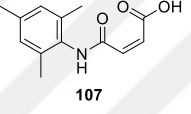
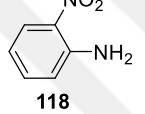
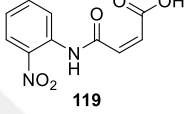
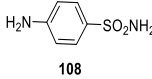
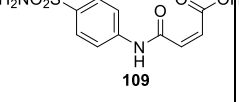
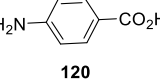
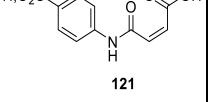
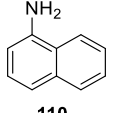
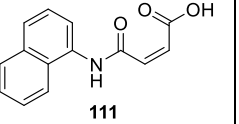
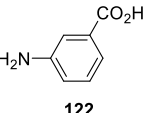
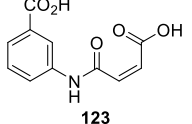
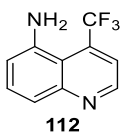
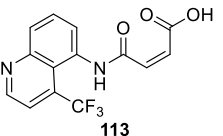
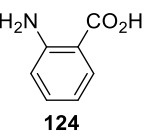
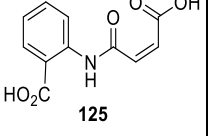
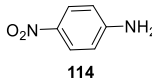
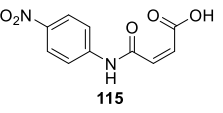
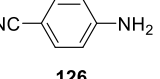
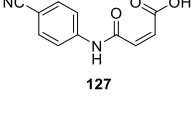
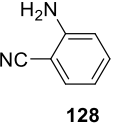
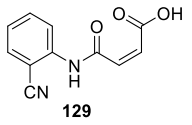
Maleanilik asit sentezi literatürde genelde bir çözücünün varlığında maleik anhidrit ile anilin veya anilin türevinin reaksiyonu ile gerçekleştirilir. Bu reaksiyonlar için eter, asetik asit, aseton, nitrobenzen, kloroform veya su-etanol çözelti sistemleri kullanılır. Reaksiyonlar 0-5°C, oda sıcaklığında ya da 70-75°C sıcaklıklarda gerçekleştirildi.

Grubumuz olarak yaptığımız çalışmalarda maleik anhidrit aseton çözeltisi içerisinde çözüldü, uygun anilin türevleri kullanarak oda sıcaklığında iki saat boyunca karıştırılarak literatürde ilk defa sentezlenen maleanilik asit türevleri elde edildi (Çizelge 3.1).



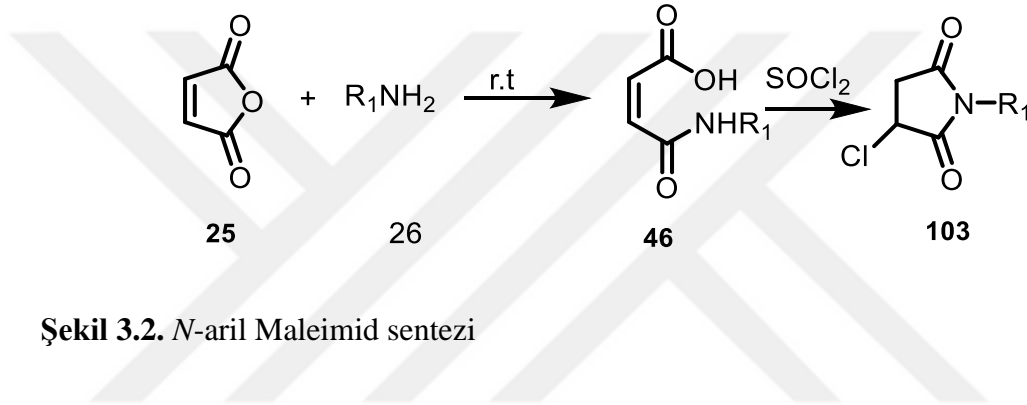
Şekil 3.1. Maleanilik asit sentezi

Çizelge 3.1. (Z)-4-okso-4-(aril) büt-2-enoik asit verim tablosu

S.No	Aromatik Aminler	Verim (%)	(Z)-4-okso-4-(arilamino) büt-2-enoik asitler <sup>a</sup>	S.No	Aromatik Aminler	Verim (%)	(Z)-4-okso-4-(arilamino) büt-2-enoik asitler <sup>a</sup>
1	 104	95	 105	7	 116	91	 117
2	 106	96	 107	8	 118	92	 119
3	 108	95	 109	9	 120	95	 121
4	 110	98	 111	10	 122	92	 123
5	 112	95	 113	11	 124	90	 125
6	 114	90	 115	12	 126	90	 127
				13	 128	87	 129

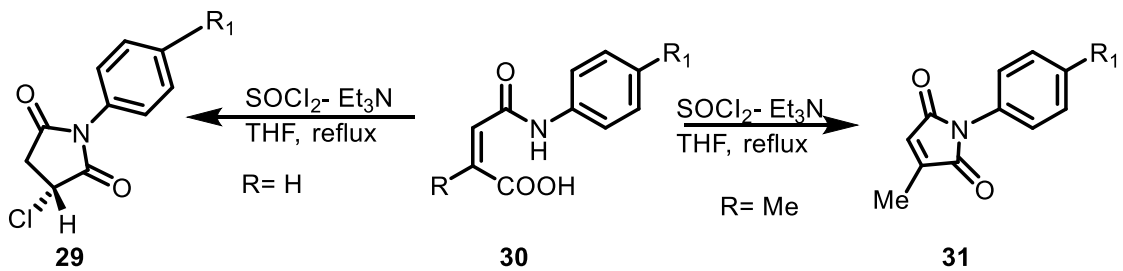
### 3.2. 3-Kloro-*N*-Aril Maleimidlerin Sentezi

Maleimid sentezlemek için literatürde pek çok yöntem vardır. Ana strateji olarak maleik anhidrit ile primer aminler reaksiyona sokularak ara ürün amido karboksilik asit oluşturulur. Daha sonra asit katalizörlüğünde amin grubunun asit karbonile atağı ve bir su molekülünün çıkışı ile maleimidler sentezlenir. Basit olarak *N*-aril Maleimid sentezi, maleik anhidrit ile anilinden iki basamakta sentezlenir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. *N*-aril Maleimid sentezi

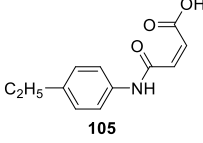
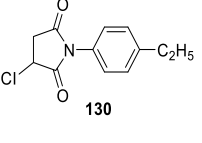
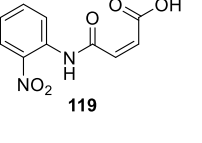
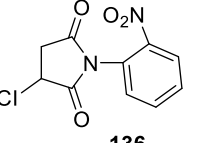
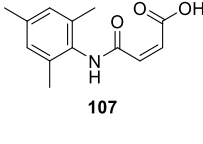
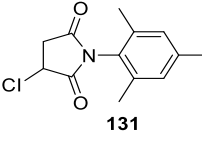
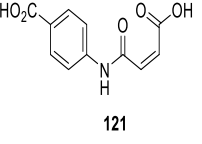
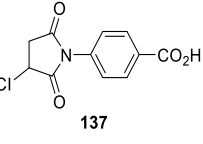
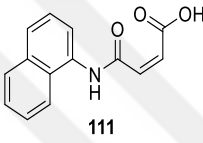
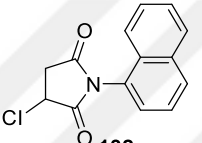
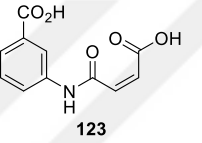
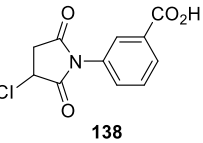
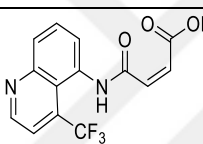
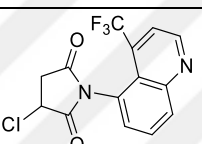
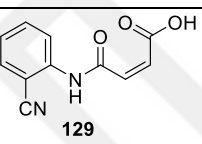
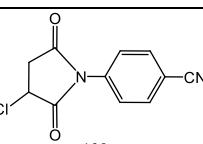
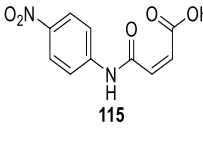
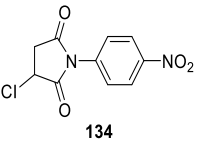
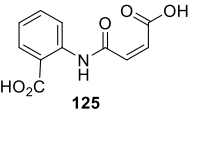
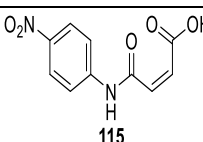
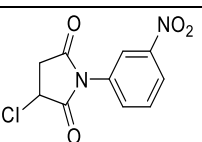
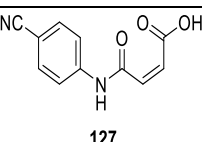
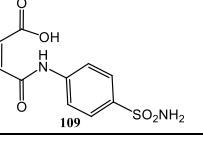
Coşkun and Faturacı (2012), *N*-aril maleamik asitler oda sıcaklığında  $\text{SOCl}_2$  ve  $\text{NEt}_3$  ile yüksek verimde *N*-aril 3-klorosüksimidlere dönüştüğü rapor ettiler (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Coşkun ve Faturacı tarafından sentezlenen *N*-aril maleimid sentezi

Grubumuz olarak 1 ekv. Maleanilik asit bileşiği 5 ml  $\text{SOCl}_2$  reflaks altında 7 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Oluşan 3-kloro-aril maleimide bileşiği doygun sodyumbikarbonat ile muamele edilerek  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ekstraksiyon yapıldı. Çözücü evaporatörde  $40^\circ\text{C}$  (20mmHg)'de uzaklaştırıldı. Sentezlenen 3-kloro-aril maleimide  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile karakterize edildi (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. 3-kloro *N*-Aril Maleimid sentezi verim tablosu

S. No	(Z)-4-okso-4-(arilamino) büt-2-enoik asitler <sup>a</sup>	Verim (%)	3-kloro-1-aril pirrolidin-2,5-dionlar <sup>a</sup>	S. No	(Z)-4-okso-4-(arilamino) büt-2-enoik asitler <sup>a</sup>	Verim (%)	3-kloro-1-aril pirrolidin-2,5-dionlar <sup>a</sup>
1	 105	92	 130	7	 119	87	 136
2	 107	90	 131	8	 121	76	 137
3	 111	89	 132	9	 123	92	 138
4	 113	96	 133	10	 129	87	 139
5	 115	83	 134	11	 125		Reaksiyon olmadı
6	 115	85	 135	12	 127		Reaksiyon olmadı
				13	 109		Reaksiyon olmadı

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan çözücüler herhangi bir saflaştırma iŐlemine tabi tutulmadı.

### 4.2. Kromatografik Ayırmalar

#### 4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

#### 4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF<sub>254+366</sub> (preperatif) (Merck)

### 4.3. Spektrumlar

#### 4.3.1. <sup>1</sup>H-NMR spektrumları

<sup>1</sup>H NMR Varian 200 MHz Spektrometre

<sup>1</sup>H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

<sup>1</sup>H NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

#### 4.3.2. <sup>13</sup>C-NMR spektrumları

<sup>13</sup>C NMR Varian 50 MHz Spektrometre

<sup>13</sup>C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

### 4.3.3. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

### 4.3.4. Erime noktası

Gallenkamp Marka Erime Noktası Cihazı

### 4.3.5. Elementel analiz cihazı

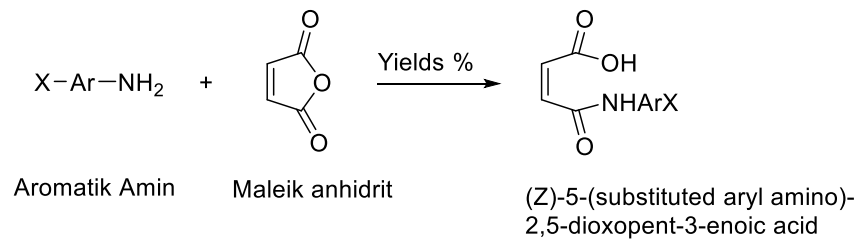
LECO CHNS-932 E.A. Cihazı

## 4.4. Deneyler

### 4.4.1. Deneylerde kullanılan prosodürler

#### 4.4.1.a. Maleanilik asit sentezi

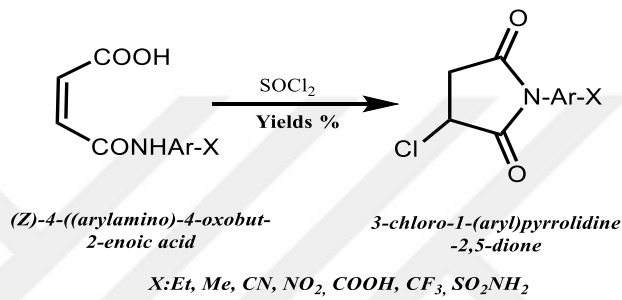
Prosodür A: 1 ekv. maleik anhidrit bileşiği 20 ml asetonda oda sıcaklığında çözüldü. Üzerine 1 ekv. amin bileşiği ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Sentezlenen maleik asit  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  ile karakterize edildi.



X: H, NO<sub>2</sub>, CN, COOH

#### 4.4.1.b. 3-Kloro-N-Aril maleimidlerin sentezi

4. Prosodür B: 1 ekv. (Z)-4-okso-4-(aril)büt-2-enoik asit bileşiği 5 ml SOCl<sub>2</sub> reflüks altında 7 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Oluşan 3-kloro-aril maleimide bileşiği doygun NaHCO<sub>3</sub> ile muamele edilerek CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ekstraksiyon yapıldı. Sentezlenen 3-kloro-aril maleimide <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR ile karakterize edildi.

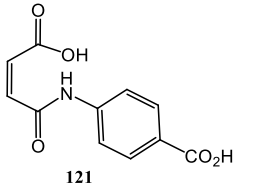
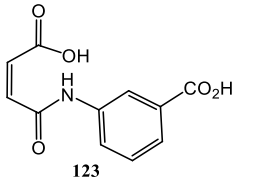
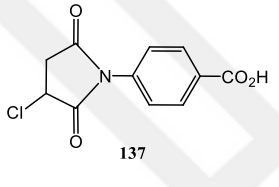
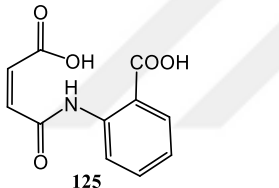
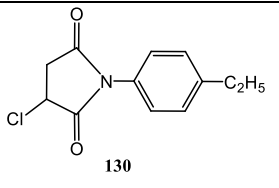
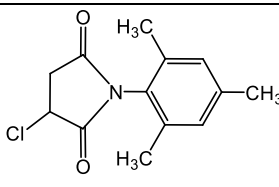


Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumlarının sonuçları Çizelgede verildi. Spektrumlar ise **EK 1**'de verilmiştir.

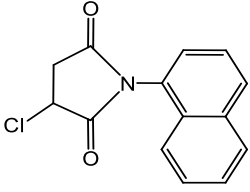
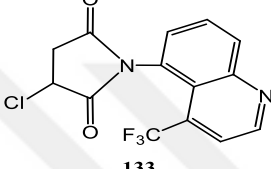
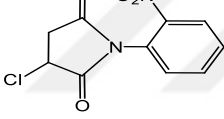
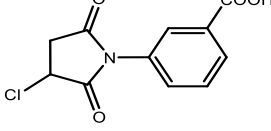
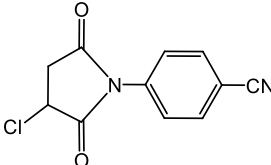
**Çizelge 4.1.** Sentezlenen moleküllerin NMR verileri ve erime noktaları tablosu

<p>105</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):</b> 1.18 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 3H), 2.62 (q, <i>J</i>=7.7 Hz, 2H), 6.54 (d, <i>J</i>=12.4 Hz, 1H) 6.30 (d, <i>J</i>=12.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.53 (m, 2H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):</b> 14.9, 28.2, 120.5, 128.2, 131.9, 133.3, 135.3, 141.7, 164.6, 167.3.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 182 °C</p>
<p>109</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):</b> 6.55 (d, <i>J</i>=12.3 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i>=12.3 Hz, 1H), 7.86 (m, 4H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm):</b> 119.8, 127.0, 130.1, 130.8, 133.4, 141.6, 165.2, 167.3.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 206 °C</p>
<p>113</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d-DMSO, ppm):</b> 10.87 (bs, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d-DMSO, ppm):</b> 167.2, 165.9, 164.3, 158.9, 154.4, 142.6, 135.9, 131.2, 130.5, 125.5 (q, <i>J</i>=255.6), 116.3, 114.4, 108.7, 106.6.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 208 °C.</p>

Çizelge 4.1. (devam)

 <p style="text-align: center;">121</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d-DMSO, ppm):</b> 6.28(d, <i>J</i>=11.7 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i>=11.7 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 10.6 (brs,2H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d-DMSO, ppm):</b>119.5, 126,2, 130.9, 131.0, 132.2, 143.3, 164.4, 167.6, 167.7</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 210 °C</p>
 <p style="text-align: center;">123</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d-DMSO, ppm):</b> 6.27 (d, <i>J</i>=12.2 Hz, 1H), 5.58 (d, <i>J</i>=12.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.96, (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 11.29 (brs, 2H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d-DMSO, ppm):</b> 117.6, 120.9, 123.9, 129.9, 131.8, 134.0, 134.8, 140.8, 164.3, 167.1, 170.0.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 204 °C</p>
 <p style="text-align: center;">137</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b>8.28 – 8.21 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 4.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.0, Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 18.9, 8.8 Hz, 1H), 3.15 (dt, <i>J</i> = 18.9, 4.0 Hz, 1H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b>169.2, 169.2, 165.5, 130.2, 129.2, 124.3, 124.1, 46.7, 37.4</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 195 °C</p>
 <p style="text-align: center;">125</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 6.32 (d, <i>J</i>=12.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i>=12.1 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, NH), 10.52 (brs,COOH)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 120.7, 124.0, 125.0, 129.6, 130.7, 131.8, 132.1, 139.3, 163.9, 167.3, 167.5.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 204 °C</p>
 <p style="text-align: center;">130</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b>1.25 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 3H), 2.70 (q, <i>J</i>=7.7 Hz, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i>=4.0, 18.7), 1H), 3.46 (dd, <i>J</i>=8.8, 18.7 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i>= 4.0), 7.20 (m, 2H), 7.26 (m, 2H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 15.15, 28.8, 39.6, 49.2, 126.3, 128.9, 129.0, 145.7, 172.2, 173.3.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 158 °C</p>
 <p style="text-align: center;">131</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b>2.04 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10 (dm, <i>J</i>=18.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i>=18.8, 8.5 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.98 (m, 2H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 17.6, 17.9, 21.3, 39.9, 49.4, 129.7, 129.8, 135.3, 135.8, 140.1, 172.1.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 125 °C</p>

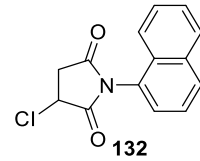
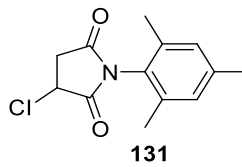
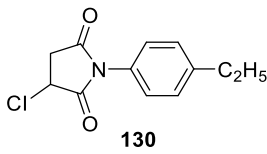
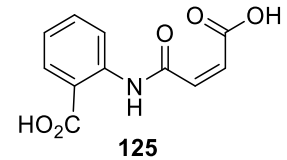
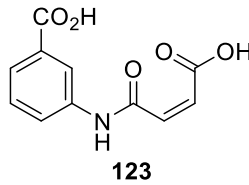
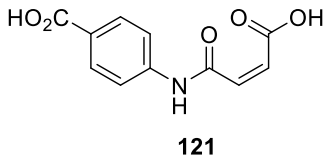
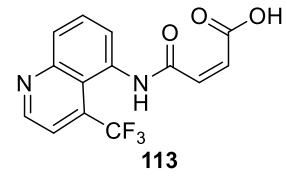
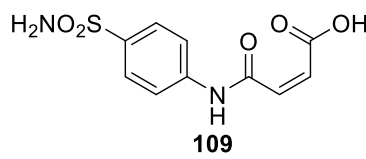
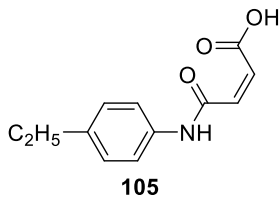
Çizelge 4.1. (devam)

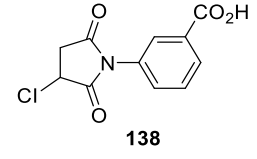
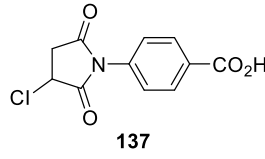
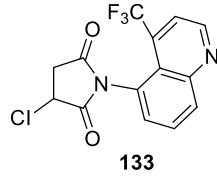
 <p style="text-align: center;">132</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.45 7.29 (m, 1H), 4.91 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 19.0, 8.5 Hz, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 19.0, 3.6 Hz, 1H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 172.4, 134.5, 134.4, 130.6, 128.8, 127.7, 126.9, 126.4, 126.2, 125.3, 125.0, 121.4, 49.3, 39.9.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 157 °C</p>
 <p style="text-align: center;">133</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 19.0, 8.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 19.0, 4.1 Hz, 1H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 171.1, 171.0, 158.0, 154.4, 135.1, 126.2, 122.4, 117.0, 117.0, 115.3, 113.7, 100.0, 48.7, 39.4</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 192 °C</p>
 <p style="text-align: center;">136</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 3.09 (dd, <i>J</i> = 2.9, 20.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 20.5 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.83 (m, 2H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 39.9, 49.3, 126.3, 130.5, 130.7, 130.9, 134.7, 135.1, 171.2, 171.4.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 184 °C</p>
 <p style="text-align: center;">138</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 3.19 (dd, <i>J</i> = 3.0, 19.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 7.8, 19.5 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 8.25 (m, 1H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 39.1, 52.5, 118.9, 125.1, 129.3, 130.1, 132.7, 134.2, 161.1, 166.3, 176.5.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 177 °C</p>
 <p style="text-align: center;">139</p>	<p><b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 3.11 (dd, <i>J</i> = 4.0, 20.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 8.7, 20.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 4.0, 8.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.77 (m, 2H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):</b> 39.3, 48.7, 112.8, 117.8, 126.7, 133.1, 135.1, 171.2, 171.3.</p> <p><b>Erime Noktası:</b> 174 °C</p>

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Maleimid yapısında bulunan çift bağ ve karbonil grubu birçok fonksiyonel işleve sahip olduğundan bu yapı önemli sentezlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Maleimid türevleri, genellikle maleik asit ve alkil veya aril-aminlerin reaksiyonu sonucu sentezlenirler. Kullanılan sentez yöntemlerinde genellikle çift bağ üzerinden Michael katılması ve Diels-Alder reaksiyonu gibi reaksiyonlar kullanılırken karbonil grupları üzerinden *N*-süstitüe 2,5-disüstitüe pirol moleküllerinin sentezi kolaylıkla gerçekleştirilebilmektedir. Gerek endüstride kullanılması ve gerekse birçok önemlibiyolojik molekülün sentezinde anahtar molekül olarak kullanılması bu iskelet yapısına sahip yeni türevlerin sentezi önemli bir konu haline gelmiştir.

Çalışmamızda literatürde bilinen yöntemler üzerinden (*Z*)-4-okso-4-(aril)büt-2-enoik asit türevleri (**105**, **109**, **113**, **121**, **123**, **125**) ve 3-klor-1-arilpirolidin-2,5-dion (**130-133**, **137-138**) türevlerinin sentezi yüksek verimlerle literatürde ilk kez sentezlenmiştir. Bu moleküllerin enzim aktiviteleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite tayinlerinden sonra bu molekül yapısına sahip yeni türevlerin sentezinin değeri daha iyi görülmüştür.





Sonuç olarak maleik anhidrit ve aromatik amin bileşikleri kullanılarak ve de literatürde bilinen yöntemlerle (Z)-4-okso-4-(aril)büt-2-enoik asit türevleri ve 3-klor-1-arilpirolidin-2,5-dion türevleri sentezlenmiştir. Bu moleküllerin biyolojik aktiviteleri oldukça yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

**Çizelge 5.1.** 3-klor-1-süstitüe arıyl pirolidin-2,5-dion türevlerinin hem insan karbonik anhidraz hemde izoenzimlerine karşı (hCA I, ve II) aktivitelerini gösteren tablo

Molekül	C <sub>50</sub> (nM)				K <sub>I</sub> (nM)	
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II
20	35.22	0.9982	26.56	0,9749	30.63±4.95	25.19±5.01
21	33.56	0.9971	26.02	0,9829	31.85±3.97	20.07±2.25
22	31.89	0.9992	24.30	0,9951	31.50±6.77	<b>10.64±4.01</b>
23	25.70	0.9906	21.02	0,9903	<b>23.27±0.68</b>	24.41±9.39
24	34.31	0.9913	32.35	0,9971	31.29±3.19	<b>31.86±9.20</b>
25	34.98	0.9932	30.43	0,9955	34.06±5.08	26.87±4.88
27	36.83	0.9941	25.63	0,998	<b>36.83±7.18</b>	19.69±3.09
29	41.51	0.9979	28.87	0,9901	34.63±5.86	23.34±1.52
AZA*	40.46	0.9996	24.16	0.9833	34.70±4.09	31.93±14.77

## KAYNAKLAR

- Alizadeh, A., Movahedia, F., Esmaili, A. A., **2006**. A new method for the synthesis of functionalized maleimides. *Tetrahedron Letters*, 47, 4469–4471
- Al-Kaabenh, S. R. A., Abu-Safieh, K. A., Salameh., B. A., Al-Qawasmeh., R. A., **2014**. Synthesis and characterization of new N-phenylmaleimide thioglycosides. *Res Chem Intermed*, 40, 3001–3009
- Argade, N. P., Mhaske, S. B., Haval, K. P., **2006**. Cyanuric chloride: decent dehydrating agent for an exclusive and efficient synthesis of kinetically controlled isomaleimides *Tetrahedron*, 62, 937–942
- Askri M., Haddad S., Boudriga S., Porzio F., Soldera A., Sriram D., Yogeeswari P., Knorr M., Rousselin Y., Kubicki M.M., **2014**. Synthesis of novel dispiropyrrrolothiazoles by three-component 1,3-dipolar cycloaddition and evaluation of their antimycobacterial activity, *RSC Adv.*, 4, 59462
- Bigelow, D.J., Inesi, G., **1991**. Frequency-domain fluorescence spectroscopy resolves the location of maleimide-directed spectroscopic probes within the tertiary structure of the Ca-ATPase of sarcoplasmic reticulum. *Biochemistry* 30, 2113-25
- Birkinshaw, J. H., Kalyanpur, M. G., Stickings, C. E., **1963**, Studies on the biochemistry of microorganisms. 113. Pencolide, a nitrogen-containing metabolite of *Penicillium multicolor* Grigorievna-Manilova and paradievova. *Biochemistry*, 86, 237-243
- Bong, P. H., Shim, C. S., **1982**. Photocyclodimerization of Maleimide. *Bulletin of Korean Chemical Society*, Vol.3, No. 3
- Coşkun, N., Faturacı Y., **2012**. Substituent effects on the regioselectivity of maleamic acid formation and hydrogen chloride addition to N-aryl maleimides. *Turk J Chem*, 36, 749 – 758
- Fang, Q., Li, K., Yuan, C., Zheng, S., **2012**. A facile and economical procedure for the synthesis of maleimide derivatives using an acidic ionic liquid as a catalyst. *Tetrahedron Letters*, 53, 4245–4247
- Fensterbank, H., Allard, E., Constant, C., Albert, S., Zivic, N., Baczko, K., **2014**. Orthogonal functionalization of a fullerene building block through copper-catalyzed alkyne azide and thiole maleimide click reactions. *Tetrahedron*, 70, 3023-3029
- Green MJ, Tiberi RL, Friary R, Lutsky BN, Berkenkoph J, Fernandez X, Monahan M., **1982**. Synthesis and topical antiinflammatory activity of some steroidal [16 alpha, 17 alpha-d]Isloxazolidines. *J Med Chem.*,25(12):1492-5.
- Innoue M., Hagiwara K., Iwatsu M., Urabe D., **2015**. N-(2,3,4,5,6 Pentafluorophenyl)maleimide as a Powerful Dienophile in Dearomatizing Diels-Alder Reactions, *Heterocycles*, 90, 659-672
- Jursic, B. S., Upadhyay, S. K., Pingali, S. R. K., **2010**. Comparison of microwave-assisted and conventional preparations of cyclic imides, *Tetrahedron Letters*, 51, 2215–2217

- Katz, H. E., Lovinger, A. J., Johnson, J., Llock, C., Siegrist, T., Li, W., Lin Y., Dodabalapur, A. A., **2000**. Soluble and air-stable organic semiconductor with high electron mobility, *Nature*, 404, 478–481
- Kumar, P. P., Devi, B. R., Dubey, P. K., **2013**. A Facile and Green Synthesis of N-Substituted imides, *Indian Journal of Chemistry*, Vol.52B, 1166-1171
- Li, J., **2010**. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of N-(N-Acetic Acid-yl-Phthalimide-5-yl) Maleamic Acid Dihydrate. *Orginal Paper*, 40, 428–431
- Li, T., Takeoka, S., **2013**. A novel application of maleimide for advanced drug delivery: in vitro and in vivo evaluation of maleimide-modified pH-sensitive liposomes. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3855–3866
- Lin, K. F., Lin, J. S., Cheng, C.H., **1996**. High temperature resins based on allylamine bismaleimides. *Polymer*, **37** (21), 4729–4737
- Liu T., Chen Y., **2005**. Synthesis, optical and electrochemical properties of luminescent polymers containing 1,2-diphenylmaleimide and thiophene segments, *Polymer*, 46, 10383–10391
- Mc Manus S.P., Kozlowski A., Hutchison T.L., Bray B., Shen X., **2012**. Intermediates Useful in the Preparation of Maleimide Functionalized Polymers, *patent No: US 8,258,324 B2*
- Mederski W.W.K.R., Baumgarth M., Germann M., Kux D., Weitzel T, **2003**. A convenient synthesis of 4-aminoaryl substituted cyclic imides, *Tetrahedron Letters*, 44, 2133-2136
- Mohammed, I , A., Mustapha , A., **2010**. Synthesis of New Azo Compounds Based on N-(4-Hydroxyphenyl)maleimide and N-(4-Methylphenyl)maleimide. *Molecules*, 15, 7498-7508
- Northrop, B, H., Boutelle R, C., **2011**. Substituent Effects on the Reversibility of FuranMaleimide Cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 7994–8002
- Oishi, T., Isobe, Y., Onimura, K., Tsutsumi, H., **2001**. Asymmetric Polymerization of N-1-Naphthylmaleimide with Chiral Anionic Initiator: Preparation of Highly Optically Active Poly(N-1-naphthylmaleimide). *Macromolecules*, 34, 7617-7623
- Oishi, T., Isobe, Y., Onimura, K., Tsutsumi, H., **2001**. Asymmetric Polymerization of N-1-Naphthylmaleimide with Chiral Anionic Initiator: Preparation of Highly Optically Active Poly(N-1-naphthylmaleimide). *Macromolecules*, 34, 7617-7623
- Ol'shevskayaa, V, A., Luzginab, V, N., Kurakinab, Yu, A., Makarenkova, A, V., Petrovskiiia, P, V., Kononovaa, E, G., Mironovb, A, F., Shtil'c, A, A., Kalinina, V, N., **2012**. Synthesis and Antitumor Properties of Carborane Conjugates of 5(4Aminophenyl)10,15,20triphenylporphyrin V. *Chemistry*, 4, 442–447
- Patil,N, S., Patil, S, V., Mahale, K, A., Gosavi K, S., Deshmukh, G, B., **2013**. Solvent-mediated One-pot Synthesis of Cyclic N-Substituted Imides. *Organic Preparations and Procedures International*, 45, 314–320
- Paul, D, R., Merfeld, G, D., Chan, K., **1999**. Blends Based on Copolymers of Methyl Methacrylate with Phenyl Maleimide and Tribromophenyl Maleimide. *Macromolecules*, 32, 429-439

- Prado S.R.T., Cechinel-Filho V., Campos-Buzzi F., Correa R., Cadena S.M.C.S., de Oliveria M.B.M., **2004**. Biological Evaluation of Some Selected Cyclic Imides: Mitochondrial Effects and *in vitro* Cytotoxicity, *Z. Naturforsch.* 59c, 663-672
- Putri, S, P., Kinoshita, H., Ihara, Fumio., Igarashi, Y., Nihira, T., **2009**. Farinomalein, a Maleimide-Bearing Compound from the Entomopathogenic Fungus *Paecilomyces farinosus*. *J. Nat. Prod.* 72 (8), 1544-1546
- Schubert, U. S., Kempe, K., Krieg, A., Becer, C, Remzi., **2012**. ‘Clicking’ on/with polymers: a rapidly expanding field for the straightforward preparation of novel macromolecular architectures, *Chem. Soc. Rev.* 41, 176–191
- Seadi H., **2013**. Solvent free preparation of N-substitued maleanilic acid, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 27(1), 137-141
- Singh, B., Kaur A., Jaggi, A, S., **2013**. Synthesis and evaluation of novel 2,3,5-triaryl-4H,2,3,3a,5,6,6a hexahydropyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones for advanced glycation end product formation inhibitory activity. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 23, 797–801
- Stefani H. A., Ferreira F. P., Ali B., Pimenta D. C., **2014**. Synthesis of functionalized N-triazolyl maleimides. *Tetrahedron Letters*, 55, 4355–4358
- Thorpe C., Sapra A., **2013**. An Arsenical–Maleimide for the Generation of New Targeted Biochemical Reagents. *Jacs*, 135, 2415–2418
- Truelove, M, S., Xie, H, D., Ho, L, A., Corry, B., Stewart, S, G., **2010**. Fluorescent Triphenyl Substituted Maleimide Derivatives: Synthesis, Spectroscopy and Quantum Chemical Calculations, *Orginal Paper*, 20,1077–1085
- Wikipedia a, <https://en.wikipedia.org/wiki/Farinomalein> (10.11.12)
- Wikipedia b, <https://en.wikipedia.org/wiki/Pencolide> (10.11.12)
- Yağcı Y., Durmaz S., İçli S., **1997**. Bazı bis-maleimidlerin floresans emisyonları üzerine incelemeler, XI. Ulusal Kimya Kongresi, Van

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Bolu'da doğdu. İlkokulu Akçakoca Yalı İlk Okulu, ortaokulu Seben Ortaokulu ve lise eğitimini Bolu Anadolu Teknik ve Endüstri Meslek Lisesi'nde tamamladı. 1997 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2001 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organikkimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenci olarak çalışmalarına devam etmektedir.