

T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1-SÜBSTİTÜE TETRAHİDROİZOKİNOLİNLERİN SENTEZLERİ VE
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

SELEN TUNÇMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA-2005

T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1-SÜBSTİTÜE TETRAHİDROİZOKİNOLİNLERİN
SENTEZLERİ VE ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

SELEN TUNÇMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

**Bu tez tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy
çokluğu ile kabul edilmiştir.**

Prof. Dr. Necdet COŞKUN
(Danışman)

Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL

Yrd. Doç. Dr. Nevin ARIKAN

ÖZET

1-Süstitüe tetrahidroizokinolinlerin sentezleri ve özelliklerinin araştırılması

1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler **2a-e** 2-(3,4-dimetoksifenil)-etilaminin aromatik aldehitler ile TFA içinde reflüks edilmesi sonucu one-pot prosedüre göre hazırlanmışlardır. Tetrahidroizokinolinlerin **2a-e** H_2O_2/WO_4^{-2} ile metanol içinde oda sıcaklığında muamele edilmesi ile karşılık gelen 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitler **3a-e** elde edilmiştir. Siklik nitronların **3a-e** DMAD ile toluen içinde oda sıcaklığında etkileştirilmesi karşılık gelen izoksazolo[3,2-a]izokinolinleri **4a-e** vermiştir. **4** Bileşiklerinin toluen içinde reflüks edilmesi ile karşılık gelen ilidler **5a-e** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Metot A). Süstitüentlerin **4a-e** bileşiklerinin çevrilme hızı üzerindeki etkisi bizi ard arda gelen C-C bağının heterolitik olarak ayrışması ve 1,3-sigmatropik çevrilmeyi içeren yeni bir mekanizma tartışmaya teşvik etmiştir. Nitronların **3** molce eşit miktarda DMAD ile toluen içinde reflüks edilmesini içeren one-pot reaksiyon yine ilidleri **5a-e** vermiştir (Metot B). Elde edilen bileşiklerin yapıları spektral yöntemlerle ve elementel analizlerle aydınlatılmıştır. 2-(3,4-dimetoksifenil)-etilaminin TFA içinde (S)-1-metilbenzilozosiyanat ve aromatik aldehitler ile one-pot reaksiyonu üzerinden homokiral tetrahidroizokinolinlerin **2** hazırlanması denendiğinde optikçe aktif olmayan 1-aril-2-aminokarbonil tetrahidroizokinolinler **7** elde edilmiştir. Oluşan amidin önce debenzilasyonu ve onun halkalaşmasının karşılık gelen **7** bileşiklerini verdiği açıkça görülmüştür. Bu nedenle öncelikle **2** bileşikleri kloroform içinde (S)-1-metilbenzilozosiyanat ile karşılık gelen aminokarbonillenmiş tetrahidroizokinolinleri **6** elde etmek üzere etkileştirilmiş sonra karşılık gelen ürelerin **7** yüksek verimlerle elde edilmesi için oda sıcaklığında TFA ile muamele edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: İzokinolin, 1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, THI, Pictet-Spengler, H_2O_2 /tungstat ile Yükseltgeme, 3,4-Dihidroizokinolin-2-oksit, Çevrilme,

İzoksazoloizokinolin, Kararlı azometin ilid, 4-İzoksazolin çevrilme mekanizması, Alkin, DMAD, Dipolar halka katılma, Sentez, Heterohalkalılar.

ABSTRACT**Search for the Synthesis and Properties of 1-substituted tetrahydroisoquinolines**

1-Aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines **2a-e** were prepared according to a one-pot procedure involving the reaction of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamine with aromatic aldehydes in TFA at reflux. Tetrahydroisoquinolines **2a-e** were treated with $\text{H}_2\text{O}_2\text{-WO}_4^{2-}$ in methanol at room temperature to give the corresponding 3,4-dihydroisoquinoline-2-oxides **3a-e**. The treatment of cyclic nitrones **3a-e** with DMAD in toluene at room temperature gives the corresponding isoxazolo[3,2-a]isoquinolines **4a-e**. Compounds **4** were heated in toluene at reflux to give the corresponding ylides **5a-e** in high yields (Method A). The effect of the substituents on the rate of the rearrangement of compounds **4a-e** prompted us to discuss a new mechanism involving consecutive C-C bond heterolysis and 1,3-sigmatropic shift. A one-pot reaction involving the treatment of nitrones **3** with equimolar amounts of DMAD in refluxing toluene gave again ylides **5a-e** (Method B). The structures of the prepared compounds were elucidated by spectral means and elemental analyses. Attempts to prepare homochiral tetrahydroisoquinolines **2** via the one-pot reaction of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamine with (S)-1-methylbenzylisocyanate and aromatic aldehyde in TFA led to the formation of optically inactive 1-aryl-2-aminocarbonyl-tetrahydroisoquinolines **7**. It was clear that the amide formed was first debenzylated and its cyclization gives the corresponding **7**. Therefore we have first treated compounds **2** in chloroform to give the corresponding aminocarbonylated tetrahydroisoquinolines **6** which were then treated with TFA at room temperature to give in high yields the corresponding ureas **7**.

KEYWORDS: Isoquinoline, 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, THI, Pictet-Spengler, Oxidation with H_2O_2 /tungstate, 3,4-Dihydroisoquinoline-2-oxide, Rearrangement, Isoxazoloisoquinoline, Stable azomethine ylide, 4-Isoxazoline rearrangement mechanism, Alkyne, DMAD, Dipolar cycloaddition, Synthesis, Heterocycles.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
FORMÜLLER TABLOSU.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Tetrahydroizokinolinler.....	4
2.1.1. Tetrahydroizokinolinlerin Sentezleri.....	4
2.1.1.1. Bischler-Napieralski Reaksiyonu.....	4
2.1.1.2. Pictet-Spengler Reaksiyonu.....	5
2.1.1.3. Pomeranz-Fritsch Reaksiyonu.....	5
2.1.1.4. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-Metil-4-Arilizokinolin Sentezi.....	5
2.1.1.5. Tetrahydro-2-Metil-4-Arilizokinolin-4-ol Sentezi.....	6
2.1.2. Tetrahydroizokinolinlerin Bazı Reaksiyonları.....	7
2.1.2.1. N-Alkilleme ve Kuvaternerizasyon.....	7
2.1.2.2. Yükseltgeme.....	8
2.2. 1-Süstitüe Tetrahydroizokinolinler.....	9
2.2.1. Biyolojik Aktif 1-Süstitüe Tetrahydroizokinolin Örnekleri.....	9
2.2.2. 1-Süstitüe Tetrahydroizokinolin Sentezleri.....	11
2.3. Nitronlar.....	25
2.3.1. Nitron Yapısı ve Sentezleri.....	25
2.3.2. Tungstat-H ₂ O ₂ ile Yükseltgeme Reaksiyonları.....	29
2.4. Nitronların Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları.....	31
2.4.1. 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları.....	31
2.4.2. Nitronların Alkinlerle 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları.....	34
2.5. 4-İzoksazolinler.....	36
2.5.1. Genel Bilgi.....	36

2.5.2. 4-İzoksazolinlerin Sentezleri ve Çevrilmeleri.....	38
2.6. Azometin İlidler.....	42
2.6.1. Yapısı.....	42
2.6.2. Sentezleri.....	43
2.6.3. Sentetik Önemleri.....	49
2.7. Karbonilasyon Yöntemleri.....	53
3. DENEYSEL KISIM.....	59
3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar.....	59
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar.....	61
3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar.....	61
3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları.....	62
3.2.2.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin Sentezi.....	62
3.2.2.2. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin Sentezi.....	64
3.2.2.3. İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin Sentezi.....	66
3.2.2.4. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin Sentezi	69
3.2.2.5. 1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-karboksilik asit amitlerin Sentezi.....	72
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
4.1. Azometin İlidlerin Sentezi.....	76
4.1.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin Sentezi.....	77
4.1.2. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin Sentezi.....	78
4.1.3. İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin Sentezi.....	79
4.1.4. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin Sentezi.....	79
4.2. 1-Aril-2-aminokarboniltetrahidroizokinolinlerin Sentezi.....	83
5. KAYNAKLAR.....	89
6. EK AÇIKLAMALAR 2a-e, 3a-e, 4a-e, 5a-e, 6a, 7a-f Bileşiklerinin IR Spektrumları, ¹ H NMR Spektrumları, ¹³ C NMR Spektrumları.....	99
7. TEŞEKKÜR.....	127
8. ÖZGEÇMİŞ.....	128

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Bazı Tetrahydroizokinolin Alkaloidleri ve Sentetik Tetrahydroizokinolinler...	2
Şekil 2.1.1.1.1. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre 1-(aminoalkil)izokinolin sentezi.....	4
Şekil 2.1.1.2.1. Pictet-Spengler reaksiyonu.....	5
Şekil 2.1.1.3.1. Pomeranz-Fritsch reaksiyonu.....	5
Şekil 2.1.1.4.1. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-metil-4-arilizokinolin sentezi.....	6
Şekil 2.1.1.5.1. 1,2,3,4-Tetrahydro-2-metil-4-arilizokinolin-4-ol sentezi.....	7
Şekil 2.1.2.1.1. Tetrahydroizokinolinlerin N-alkillenmesi.....	7
Şekil 2.1.2.1.2. Tetrahydroizokinolinlerin Kuvaternerizasyonu.....	8
Şekil 2.1.2.2.1. Tetrahydroizokinolinlerin 3,4-dihydroizokinolinlere yükseltgenmesi.....	8
Şekil 2.1.2.2.2. 3,4-Dihydroizokinolinin izokinoline yükseltgenmesi.....	8
Şekil 2.2.1.1. Biyolojik Aktif 1-Süstitüe Tetrahydroizokinolin Örnekleri.....	10
Şekil 2.2.2.1. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre O-Metilpellotine sentezi.....	12
Şekil 2.2.2.2. Modifiye Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre Anhalodine sentezi.....	12
Şekil 2.2.2.3. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre O-Norsalsoline sentezi.....	13
Şekil 2.2.2.4. Fenolik halkalaşma reaksiyonuna göre 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin sentezi.....	13
Şekil 2.2.2.5. Fenolik halkalaşma ile aminoasit sentezi.....	13
Şekil 2.2.2.6. Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile 1-alkil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin sentezi.....	14
Şekil 2.2.2.7. Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbitt modifikasyonuna göre 1-alkil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin sentezi.....	14
Şekil 2.2.2.8. Metillityumun 3,4-dihydroizokinoline (-)-Sparteine varlığında enantioselektif katılması ile (S)-Salsolidin sentezi.....	15
Şekil 2.2.2.9. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre Tetrahidrotakatonine sentezi...	15
Şekil 2.2.2.10. Grignard reagenti ile Laudanosine sentezi.....	16
Şekil 2.2.2.11. Reissert bileşiklerinin kullanımı ile benzilizokinolin sentezi.....	16
Şekil 2.2.2.12. Pomeranz-Fritsch reaksiyonuna göre 1-benzil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin sentezi.....	17

Şekil 2.2.2.13. Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbits modifikasyonuna göre 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi.....	18
Şekil 2.2.2.14. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre N-Norlaudanosine sentezi.....	18
Şekil 2.2.2.15. Stevens çevrilmesi ile Laudanosine sentezi.....	19
Şekil 2.2.2.16. Nitrilyum tuzları ile 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi.....	19
Şekil 2.2.2.17. 1-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin asimetric sentezi.....	20
Şekil 2.2.2.18. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre (+)-Cryptostyline I sentezi....	21
Şekil 2.2.2.19. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi.....	22
Şekil 2.2.2.20. Zeolit katalizli Pictet-Spengler reaksiyonu.....	22
Şekil 2.2.2.21. Yb(OTf) ₃ katalizli Pictet-Spengler reaksiyonu.....	23
Şekil 2.2.2.22. 1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin asimetric sentezi.....	23
Şekil 2.2.2.23. Asimetric elektrofilik α -amido alkilleme ile 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi.....	24
Şekil 2.3.1.1. Nitronların kanonik şekillerinin gösterimi.....	25
Şekil 2.3.1.2. Nitro alkanlardan nitron eldesi.....	25
Şekil 2.3.1.3. N-Alkilhidroksilaminlerden nitron sentezi.....	26
Şekil 2.3.1.4. N-Metilbenzilaminin sikloheksanon monoooksijenaz ile yükseltgenmesinin mekanizması.....	26
Şekil 2.3.1.5. Halkalı nitron sentezi.....	27
Şekil 2.3.1.6. 1,2,4-Triaril- Δ^3 -imidazolin 3-oksit sentezi.....	27
Şekil 2.3.1.7. Lakton taşıyan nitron sentezi.....	28
Şekil 2.3.1.8. Lakton taşıyan 5 üyeli nitron sentezi.....	28
Şekil 2.3.1.9. C-5 Feniloksazinon N-oksit sentezi.....	28
Şekil 2.3.2.1. C-Aril-N-siklopropil nitron sentezi.....	29
Şekil 2.3.2.2. H ₂ O ₂ /WO ₄ ²⁻ ile dihidroizokinolin N-oksit sentezi.....	30
Şekil 2.3.2.3. H ₂ O ₂ /WO ₄ ²⁻ ile asiklik nitron sentezi.....	30
Şekil 2.3.2.4. H ₂ O ₂ /WO ₄ ²⁻ ile kinazolin-1-ol sentezi.....	31
Şekil 2.4.1.1. 1,3-Dipollerin gösterimi.....	32
Şekil 2.4.1.2. a) İntermoleküler 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu b) İntramoleküler 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu.....	33
Şekil 2.4.1.3. Firestone'un önerdiği mekanizma.....	33

Şekil 2.4.2.1. İmidazolin-3-oksitlerin 2-fenilpropanoik asit alkil esterlerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu.....	34
Şekil 2.4.2.2. Dihidroizokinolin N-oksitin alkinlerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu.....	35
Şekil 2.4.2.3. Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin DMAD ile 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu.....	35
Şekil 2.4.2.4. N-Metil- α -[2-(3-fenilprop-2-inil-1-oksi)benzilidenil]nitronun molekül içi 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu.....	36
Şekil 2.5.1.1. Biyolojik aktif 4-izoksazolin örnekleri.....	37
Şekil 2.5.2.1. 4-İzoksazolin sentezinin genel gösterimi.....	38
Şekil 2.5.2.2. Açılaziridin mekanizması üzerinden 3,4-dihidroizokinolin kaynaşık pirol sentezi.....	39
Şekil 2.5.2.3. İmidazoizoksazollerin 2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirol[1,2-a] imidazol-5,6-dionlara çevrilmesi.....	40
Şekil 2.5.2.4. 3,3-Disübstitüe-4-izoksazolinlerden α,β -enon eldesi.....	40
Şekil 2.5.2.5. 3,3-Disübstitüe-4-izoksazolinlerden α,β -enon eldesi.....	41
Şekil 2.5.2.6. Ketonların α,β -doymamış amitlere çevrimi.....	41
Şekil 2.5.2.7. α,β -Doymamış amit oluşum mekanizması.....	42
Şekil 2.6.1.1. Azometin ilid yapısı.....	42
Şekil 2.6.2.1. Azometin ilid sentezinde aziridin yolu.....	43
Şekil 2.6.2.2. Azometin ilid sentezinde karben-imin yolu.....	43
Şekil 2.6.2.3. Azometin ilid sentezinde tautomerizasyon yolu yada [1,j] prototropik kayma yolu.....	44
Şekil 2.6.2.4. Azometin ilid sentezinde dekarboksilasyon yolu.....	45
Şekil 2.6.2.5. Azometin ilid sentezinde oksazol türevi yolu.....	46
Şekil 2.6.2.6. Azometin ilid sentezinde iminyum yolu.....	47
Şekil 2.6.2.7. Azometin ilid sentezinde iminyum ve halkalı iminyum tuzunun deprotonlanması yolu.....	47
Şekil 2.7.2.8. Azometin ilid sentezinde N-metalleme yolu.....	48
Şekil 2.6.2.9. Azometin ilid sentezinde N-oksit yolu.....	48
Şekil 2.6.3.1. N-Açilfenotiyazinin benzoindolizin türevlerinin sentezleri.....	49

Şekil 2.6.3.2. Azometin ilid ara ürünü üzerinden dimetil 2-metil-4,6-diokso-3,5-difenilhekzahidropirololo[3,4-c]pirol-1,1-dikarboksilat sentezi.....	51
Şekil 2.6.3.3. Azometin ilid ara ürünü üzerinden 3-benzoil-1,2-dikarbometoksi-3,5-dihidro-5-(metiltiyo)indolizin sentezi.....	52
Şekil 2.6.3.4. Azometin ilid ara ürünü üzerinden trisiklik dihidropirolizin sentezi.....	53
Şekil 2.7.1. Kininin karbamoil türevlerinin sentezi.....	54
Şekil 2.7.2. 1'-β-D-Glukopiranosil-1,2,3-triazol-4,5-dimetanol-4,5-bis(izopropilkarbamat) sentezinde karbamoillenme basamağı.....	55
Şekil 2.7.3. Oksimlerden oksim karbamat sentezi.....	55
Şekil 2.7.4. Karbamoil ester sentezi.....	55
Şekil 2.7.5. Kinazolin-1-ollerin karbamoillenme halka genişlemesi.....	56
Şekil 2.7.6. Dihidropiridinler ve halkalı enol eterlerin α-karbamoillenmesi.....	56
Şekil 2.7.7. İmidazolyum tuzundan simetrik olmayan tetrasüstitüe üre sentezi.....	57
Şekil 2.7.8. İmidazolyum tuzundan karbamat ve tiyokarbamat sentezi.....	58
Şekil 4.1.1. Azometin ilidlerin sentezleri.....	77
Şekil 4.1.4.1. 5e için bazı ¹ H and ¹³ C NMR pik değerleri.....	80
Şekil 4.1.4.2. İzoksazolinlerin 4 çevrilmesinde olası aziridin içeren mekanizma.....	82
Şekil 4.1.4.3. İzoksazolinlerin 4 çevrilmeleri için C-C bağının heterolitik olarak ayrışmasını içeren olası mekanizma.....	82
Şekil 4.2.1. Diastereoseçici reaksiyonla izokinolin sentezi	83
Şekil 4.2.2. 1-Aril-2-aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin oluşumuna ilişkin mekanizma.....	84
Şekil 4.2.3. 1-Aril-2-aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin sentezleri.....	84
Şekil 4.2.4. 2 Bileşiklerinin aminokarbonillenmesi	86
Şekil 4.2.5. 2 Bileşiklerinin KOCN/TFA ile aminokarbonillenmesi	87
Şekil 1. 2a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 100	
Şekil 2. 2b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 101	
Şekil 3. 2c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 102	
Şekil 4. 2d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 103	
Şekil 5. 2e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 104	
Şekil 6. 3a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 105	
Şekil 7. 3b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu... 106	

Şekil 8. 3c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu...	107
Şekil 9. 3d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu...	108
Şekil 10. 3e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	109
Şekil 11. 4a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	110
Şekil 12. 4b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	111
Şekil 13. 4c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	112
Şekil 14. 4d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	113
Şekil 15. 4e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	114
Şekil 16. 5a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	115
Şekil 17. 5b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	116
Şekil 18. 5c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	117
Şekil 19. 5d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	118
Şekil 20. 5e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	119
Şekil 21. 6a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	120
Şekil 22. 7a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	121
Şekil 23. 7b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	122
Şekil 24. 7c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	123
Şekil 25. 7d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	124
Şekil 26. 7e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	125
Şekil 27. 7f Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹ H NMR Spektrumu, ¹³ C NMR Spektrumu..	126

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1.1.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin 2 Sentezi.....	78
Çizelge 4.1.2.1. Dihidroizokinolin-2-oksitlerin 3 ve İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin 4 Sentezi.....	79
Çizelge 4.1.4.1. 6,7-Dimetoksi-1-aril-3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin Sentezi 5a-e	81
Çizelge 4.2.1. 1-Aril-2-aminokarbonil Tetrahidroizokinolinlerin 7 Sentezi.....	87

KISALTMALAR DİZİNİ

CAN	Seryum(IV)amonyumnitrat
COSY	Correlation Spectroscopy
DCC	N-((sikloheksilimino)metilen)sikloheksanamin
DCM	Diklorometan
DEPT	Distortionless Enhanced by Polarization Transfer
DMAD	Dimetilasetilendikarboksilat
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
Fremy'nin Tuzu	Disodyum nitrozodisülfonik asit (NO(SO ₃ Na) ₂)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
i-Pr	İzopropil
IR	İnfrared
LDA	Lityumdiizopropil amid
MCPBA	m-Klorperbenzoik asit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NOESY1D	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PMP	p-Metoksibenziliden
PPA	Polifosforik asit
Py	Piridin
Rh ₂ (oct) ₄	Rodyum(II)oktanoat
(Sia) ₂ BH	Disiyamilboran
TBAF	Tetrabutilamonyumflorür
TBAHS	Tetrabutilamonyum hidrojensülfat
TBDMS	Ter-butildimetilsilil
TBDMSCl	Ter-butildimetilsililklorür
TFA	Triflor asetik asit
TfOMe	Metiltriflat

TLC

TMSOTf

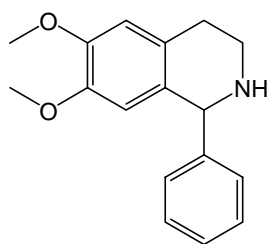
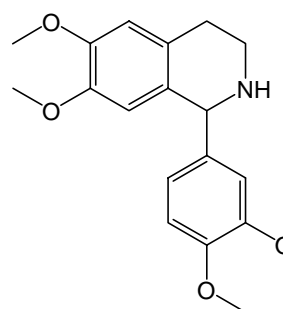
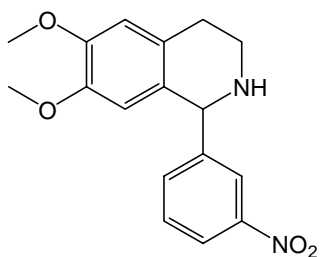
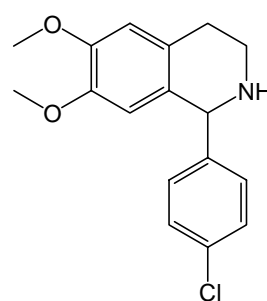
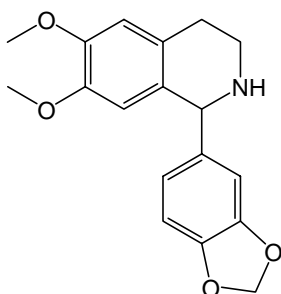
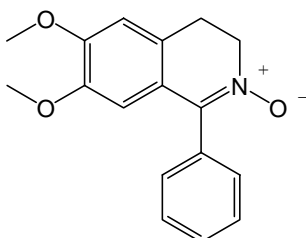
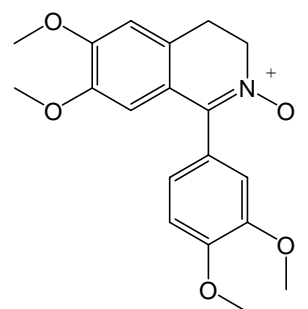
THF

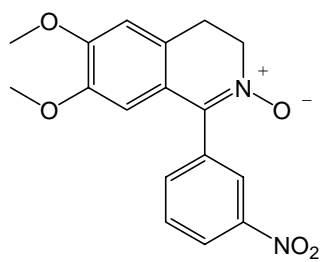
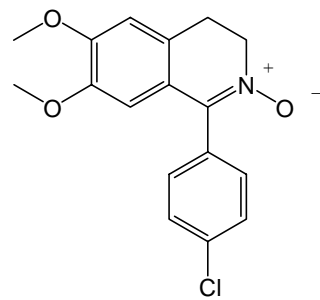
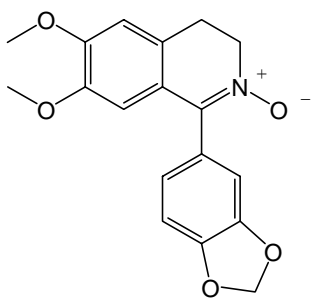
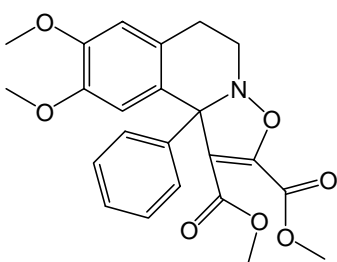
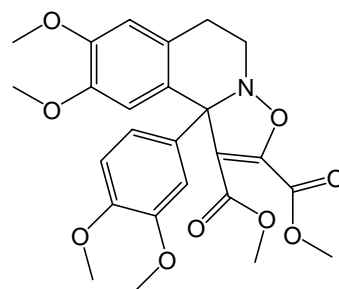
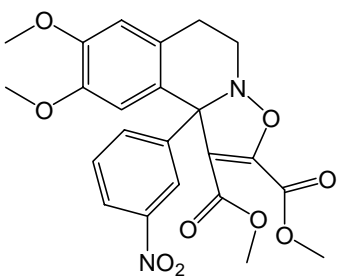
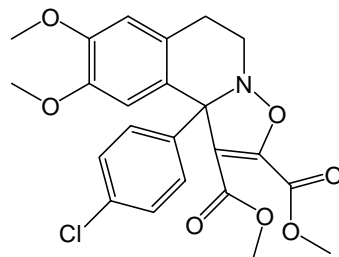
İnce Tabaka Kromatografisi

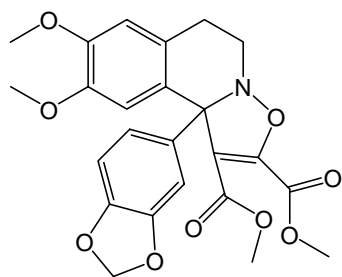
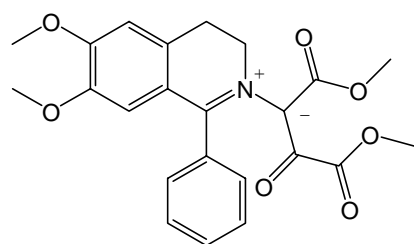
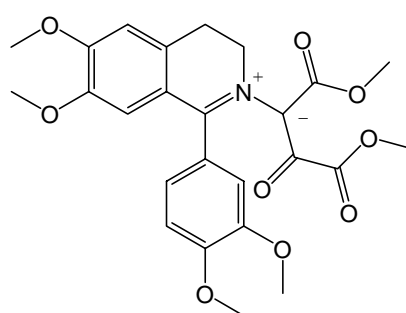
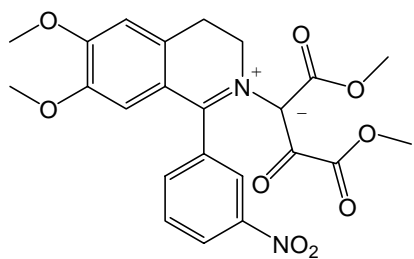
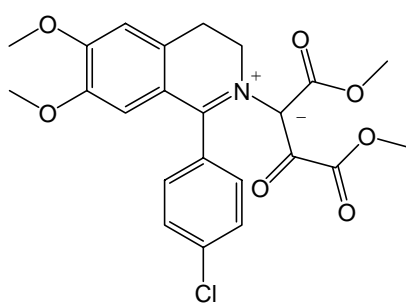
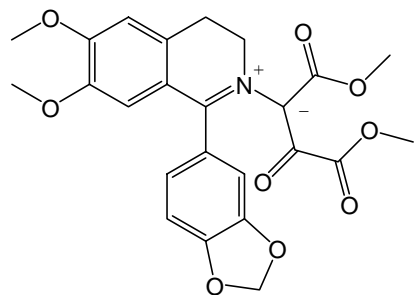
Trimetilsilyltriflat

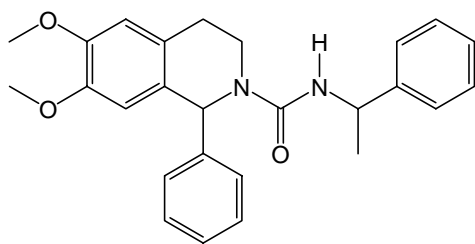
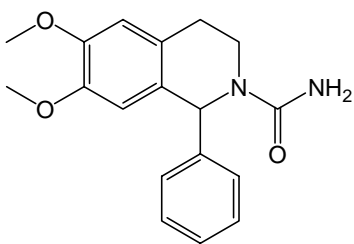
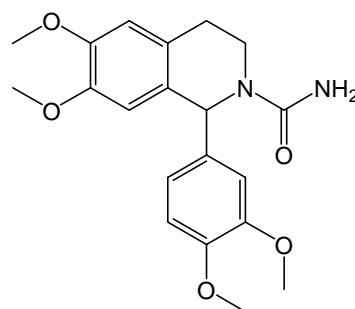
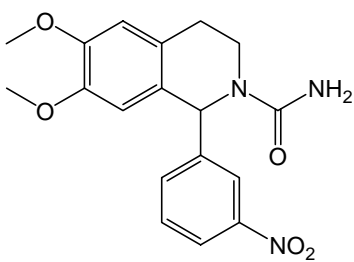
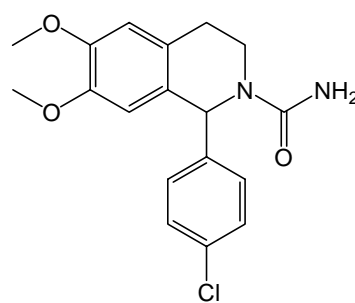
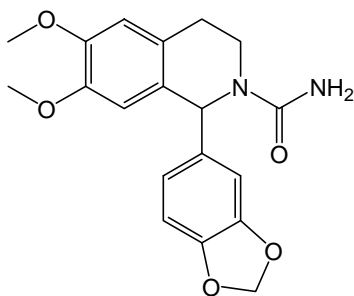
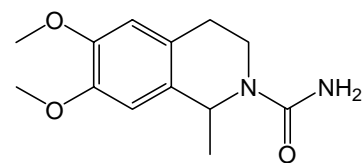
Tetrahidrofur

FORMÜLLER TABLOSU

**2a****2b****2c****2d****2e****3a****3b**

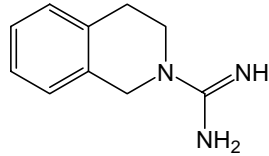
**3c****3d****3e****4a****4b****4c****4d**

**4e****5a****5b****5c****5d****5e**

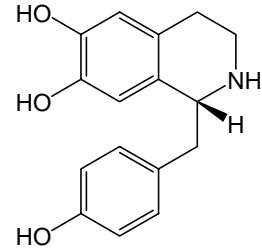
**6a****7a****7b****7c****7d****7e****7f**

1. GİRİŞ

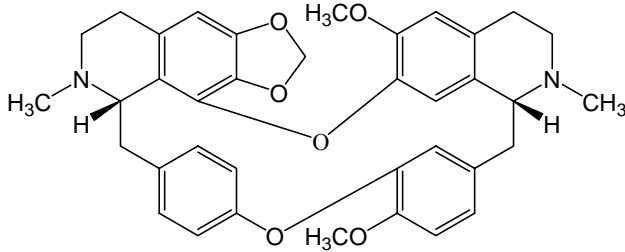
İlk kez 1885 yılında kömür katranının kinolin fraksiyonundan fraksiyonlu kristallendirme ile bisülfat tuzu halinde izole edilen izokinolinler, geniş kısmını 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin oluşturduğu önemli bir alkaloid sınıfıdır. Tetrahidroizokinolin yapısı, izokinolinin piridin halkasının 1, 2, 3 ve 4 konumlarının indirgenmiş halidir. Tetrahidroizokinolinler, basit tetrahidroizokinolinler, benzilizokinolinler, izokinolonlar, kularinler, proaporfinler, aporfinler, protoberberinler, retroprotoberberinler, terpenoid tetrahidroizokinolinler, fenil tetrahidroizokinolinler, N-benzil tetrahidroizokinolinler gibi izokinolin alkaloidlerinin yapılarında yer alırlar. Antidepresan, sakinleştirici, uyarıcı, antiviral, antibiyotik, antitümör, antiülser, ağrı kesici, kas gevşetici, hipotansif, pıhtılaşmayı önleyici, istem dışı kasılmaları önleyici, damarları genişleterek kanlanmayı artırıcı, epilepsi nöbetlerinde görülen kasılmaları giderici gibi farmakolojik etkileri nedeniyle tetrahidroizokinolin alkaloidleri tıbbi kimya ve sentez yapan kimyacıların ilgi odağı olmuştur. Bazı önemli tetrahidroizokinolin alkaloidleri ve sentetik tetrahidroizokinolinler aşağıda gösterilmektedir.



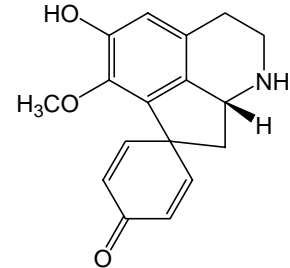
I



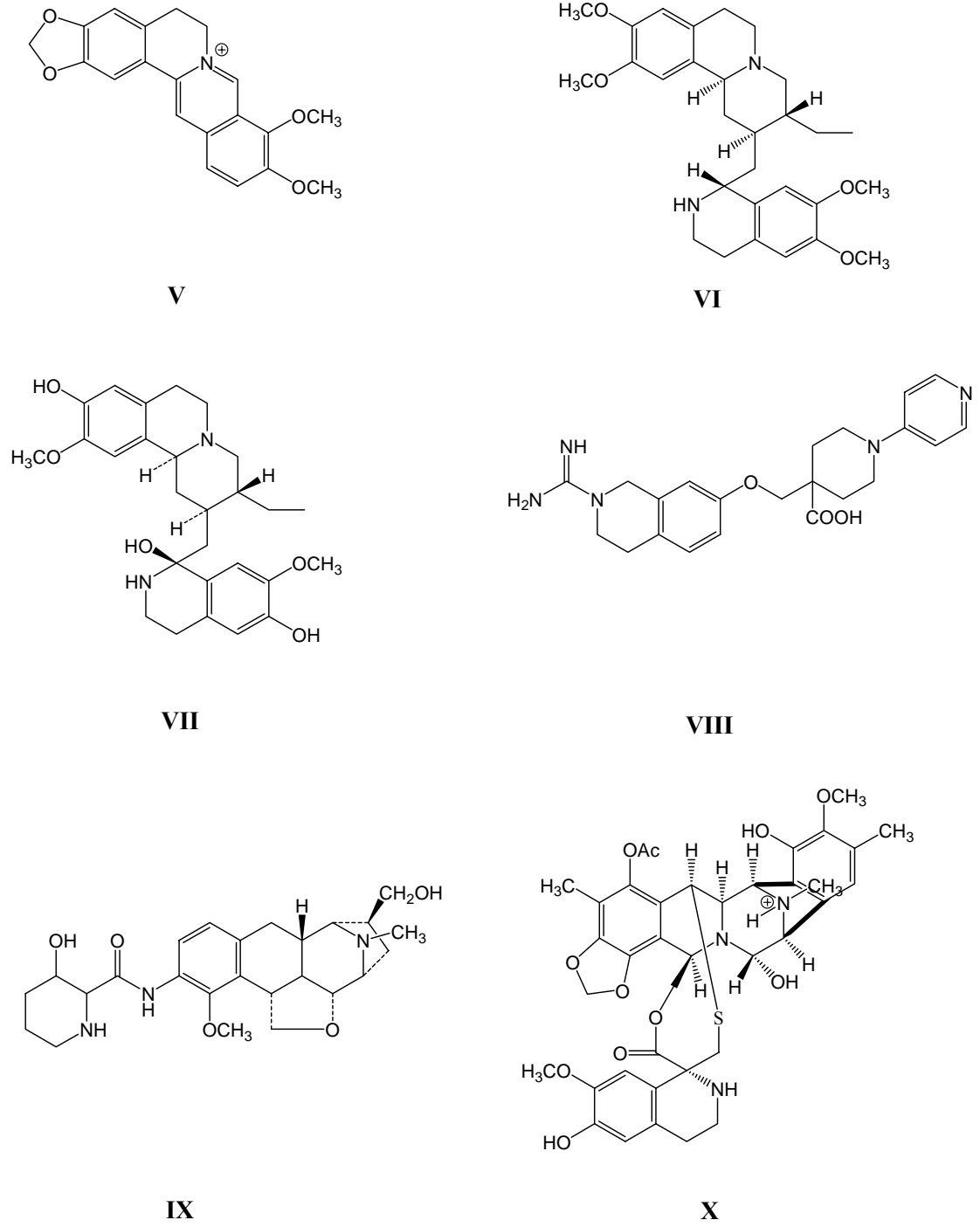
II



III



IV



Şekil 1.1. Bazı Tetrahidroizokinolin Alkaloidleri ve Sentetik Tetrahidroizokinolinler

Yukarıdaki bileşiklerden debrisoquine (**I**), guanidin kalıntısı içerir ve hipotansif aktivite gösterir (Shamma 1972). Demethylcoclaurine (**II**), Nymphaeceae

(Nilüfer çiçeği) bitkisinin embriyosundan izole edilir, kas gevşetici etki gösterir (Shamma 1972). Bisbenzilizokinolin sınıfından (+)-Cepharanthine (**III**) alkaloidi tüberküloz ve cüzzama karşı son derece etkilidir (Shamma 1972). Proaporphine sınıfından olan (+)-Crotonosine (**IV**) Cron linearis jacq. bitkisinden elde edilir ve lokal anestetik madde olarak kullanılır (Shamma 1972). Berberine (**V**), antibakteriyel ve antiprotozoal aktivite gösterir, Myrobacterium smegmaris ATCC 607'ye karşı aktiftir ve potansiyel bir antitüberküloz ilacıdır (Shamma 1972). Terpenoid terahidroizokinolin alkaloidlerinden olan doğal ürün Emetine (**VI**) ve analogu Klugine (**VII**), T47D göğüs tümör hücrelerindeki hipoksi-indüklenmiş faktör-1 (HIF-1) aktivasyonunu hipoksi (oksijen kısmi basıncındaki azalma) özelliği ile inhibe etmektedir (Zhou ve ark. 2005). Sentetik olarak elde edilen 2,7-disüstitüe tetrahidroizokinolin türevi (**VIII**) bileşiği kanın pıhtılaşmasında önemli bir tripsin-benzeri proteaz enzimi olan Faktör Xa (FXa) ya karşı güçlü inhibitör aktivite ve diğer serin proteaz (trombin, plazmin, ve tripsin) enzimlerine göre iyi seçicilik göstermiştir (Ueno ve ark. 2005). Bir 7-aminotetrahidroizokinolin türevi olan Tetrazomine (**IX**), farklı gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerine ve P-388 ve L1210 lösemi hücrelerine karşı etkili, güçlü antitümör ve antibiyotik özelliklere sahiptir (Ponzo ve ark. 2000). Ecteinascidin 743 (Et743) (**X**), Ecteinascidia turbinata'dan izole edilir, antitümör antibiyotik özellik gösterir (Zewail ve ark. 2000).

Bu araştırma kapsamında öncelikle, bir seri 1-aril-tetrahidroizokinolin sentezi planlanmıştır ve bunların H_2O_2/WO_4^{-2} beraberinde yükseltgenmeleri hedeflenmiştir. Yükseltgenme sonucu oluşan 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin DMAD varlığında toluen içinde etkileştirilmeleri ile ele geçen izoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin ilidlere dönüşümü sırasında süstitüent etkilerinin araştırılması ve bu doğrultuda çevrilmenin mekanizması hakkında yeni bilgiler elde etmek amaçlarımız arasındadır. 1-Süstitüe-tetrahidroizokinolinlerin kloroform içinde (S)-1-metilbenzilizosiyanat ile reaksiyonu sonucu aminokarbonillenmiş tetrahidroizokinolinlerin sentezi planlanmış, bunların oda sıcaklığında TFA ile muamelesi ile 1-aril-2-aminokarbonil tetrahidroizokinolinlerin elde edilmesi ve yapılarının spektral yöntemlerle aydınlatılması bu çalışmanın hedeflerinden olmuştur.

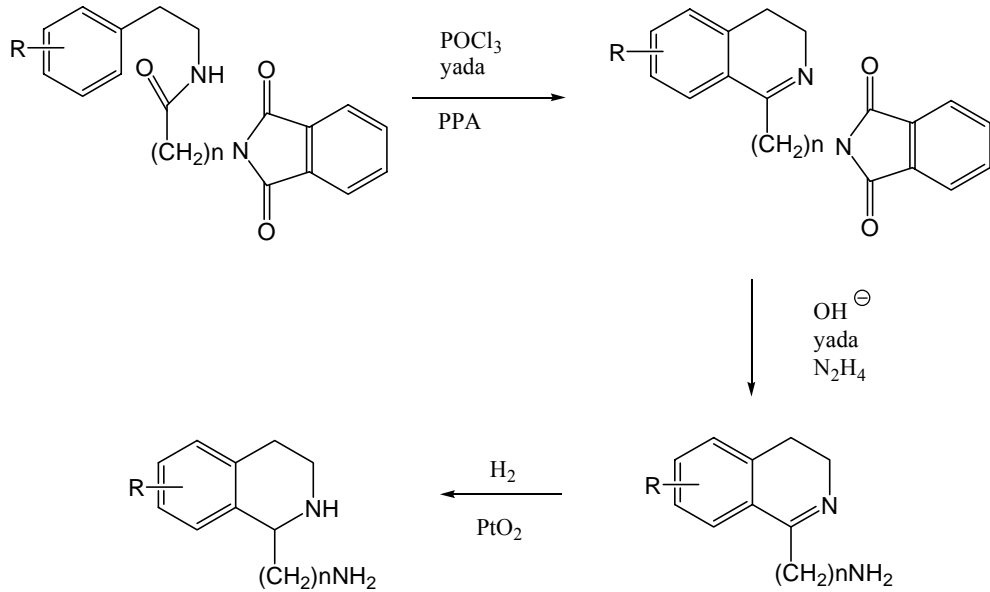
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Tetrahidroizokinolinler

2.1.1. Tetrahidroizokinolinlerin Sentezleri

2.1.1.1. Bischler-Napieralski Reaksiyonu

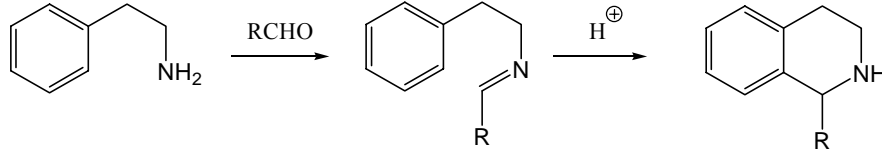
Bischler-Napieralski reaksiyonunda, β -feniletilamin açillenir ve fosforiklorür, fosfor pentaoksit yada diğer lewis asitleri ile reaksiyonu sonucunda dehidratif halkalaşma gerçekleşir. Bunun katalitik olarak indirgenmesi ile 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin elde edilir (Gilchrist 1985). Benzen halkasında elektron salıcı gruplar bulunan amit daha kolay halkalaşırken elektron çekici gruplar reaksiyonu zorlaştırır (Shamma 1972).



Şekil 2.1.1.1.1. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre 1-(aminoalkil) izokinolin sentezi (Coppola ve Schuster 1994)

2.1.1.2. Pictet-Spengler Reaksiyonu

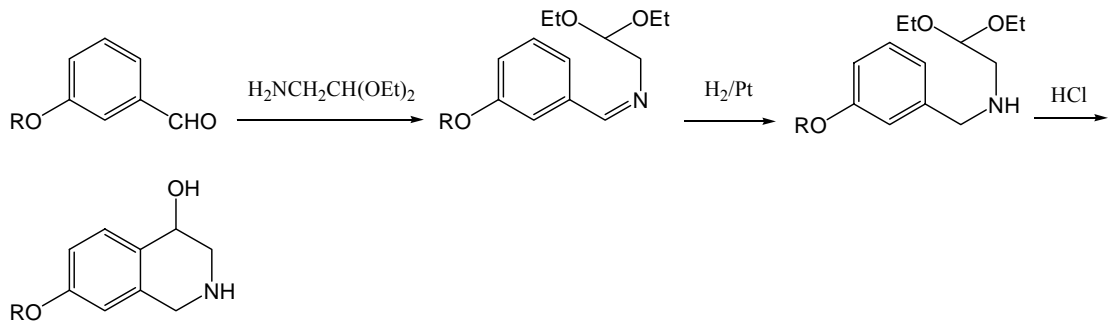
Bu metot Bischler-Napieralski reaksiyonunun bir çeşidi olarak kabul edilebilir. Bu metotta, β -feniletilamin aldehitle reaksiyona girer ve oluşan imin asidik ortamda Mannich tipi bir reaksiyonla halkalaşır. Aldehit olarak formaldehit kullanıldığında C-1 konumunda süstitüent taşımayan tetrahidroizokinolinler elde edilir (Gilchrist 1985).



Şekil 2.1.1.2.1. Pictet-Spengler reaksiyonu (Gilchrist 1985)

2.1.1.3. Pomeranz-Fritsch Reaksiyonu

Pomeranz-Fritsch reaksiyonu, halka kapanma basamağında farklı bir bağın oluştuğu bir halkalaşma yöntemidir. Bu yöntemde C-4, C-4a bağı molekül içi elektrofilik yerdeğiştirme sonucu oluşur ve benzen halkasındaki elektron salıcı gruplar halkalaşmayı kolaylaştırır. Halkalaşma ürünü, bir benzaldehit ve aminoasetaldehyt dietilasetalden oluşur. Bu ara ürünün halkalaşmadan önce indirgenmesi şeklindeki bir modifikasyon iyi bir verimle tetrahidroizokinolin elde edilmesini sağlar (Gilchrist 1985).

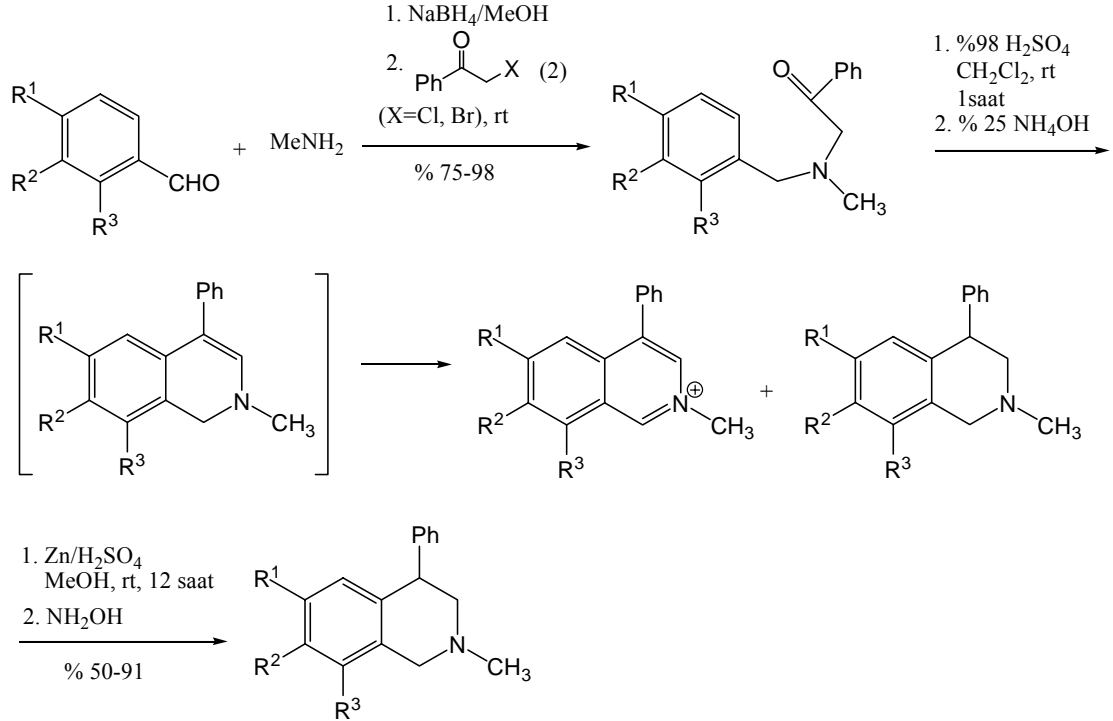


Şekil 2.1.1.3.1. Pomeranz-Fritsch reaksiyonu (Gilchrist 1985)

2.1.1.4. 1,2,3,4-Tetrahidro-2-Metil-4-Arilizokinolin Sentezi

1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-4-arilizokinolinler, aromatik aldehitler, metil amin ve α -haloasetofenonların, sodyumborhidrür varlığında oluşturduğu aminoketonların,

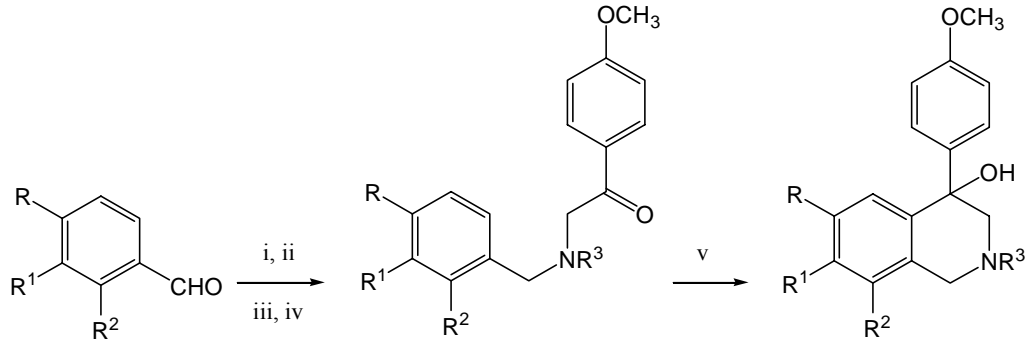
metilen klorür ortamında sülfürik asit ile halkalaşması ve daha sonra Zn tozu eklenerek 12 saat reaksiyonu sonucu elde edilirler (Vodenicharov (şimdi Coşkun) ve Venkov 1990).



Şekil 2.1.1.4.1. 1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-4-arilizokinolin sentezi
(Vodenicharov (şimdi Coşkun) ve Venkov 1990)

2.1.1.5. Tetrahidro-2-Metil-4-Arilizokinolin-4-ol Sentezi

Aromatik aldehytlerin, aminler ile KBH₄ varlığında indirgenerek aminlenmesi ve α -haloasetofenonlar ile baz olarak K₂CO₃ kullanılarak alkillenmesi ile elde edilen N-benzil-N-metil(benzil)aminoasetofenonlar %95 H₂SO₄ ile metilen klorür içinde halkalaşarak 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-arilizokinolin-4-ol türevlerini verirler (Coşkun ve Sümengen 1994).



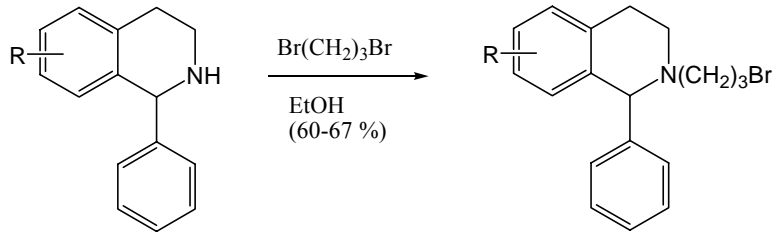
Reagentler ve koşullar: i) R³NH₂ ii) KBH₄ iii) K₂CO₃ iv) 4-MeO₆H₄COCH₂Br (2) v) %95 H₂SO₄

Şekil 2.1.1.5.1. 1,2,3,4-Tetrahidro-2-metil-4-arilizokinolin-4-ol sentezi
(Coşkun ve Sümengen 1994)

2.1.2. Tetrahidroizokinolinlerin Bazı Reaksiyonları

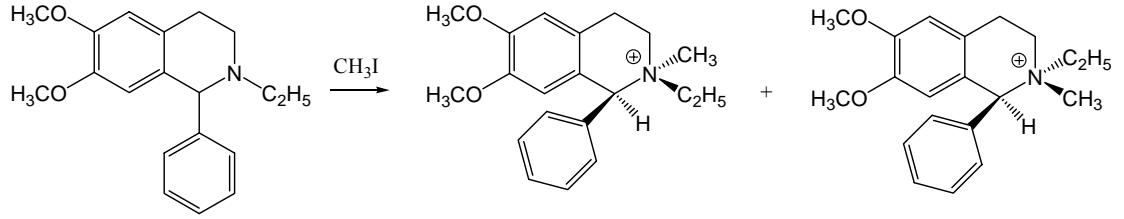
2.1.2.1. N-Alkilleme ve Kuvaternerizasyon

Alkil iyodürlerle alkilleme baz gerektirmezken, diğer alkil halojenürlerle alkilleme baz varlığında gerçekleşir. Geleneksel reaktivlik sırasına göre alkil bromürler arada yer alır. Metil iyodür, dimetilsülfat yada formalin ve Raney nikel gibi indirgeyiciler, sodyumborhidrür ve formik asit de N-metilleme için kullanılabilirler (Coppola ve Schuster 1994).



Şekil 2.1.2.1.1. Tetrahidroizokinolinlerin N-alkillenmesi
(Coppola ve Schuster 1994)

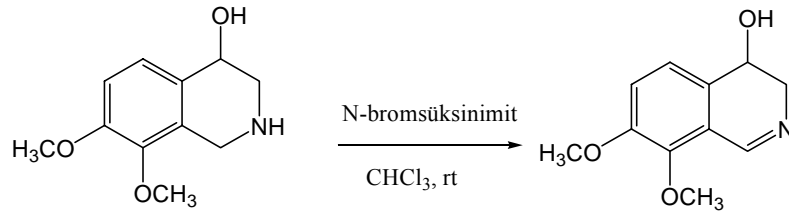
C-1 konumunda süstitüent bulunan tetrahidroizokinolinlerin N-alkillenmesi sonucu oluşan ana üründe gelen alkil grubu C-1 konumundaki süstitüente trans konumdadır (Shamma 1972).



Şekil 2.1.2.1.2. Tetrahidroizokinolinlerin Kuvaternerizasyonu (Shamma 1972)

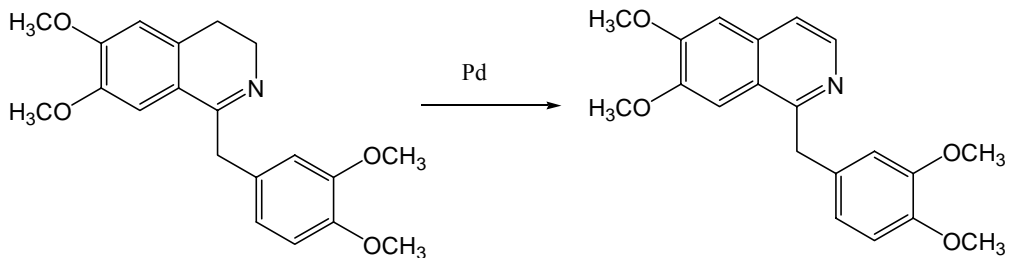
2.1.2.2. Yükseltgeme

1,2,3,4-Tetrahidroizokinolinlerin 3,4-dihidroizokinolinlere yükseltgenmesi sodyumhipoklorit, N-bromsüksinimit, Fremy'nin tuzu, %5 potasyum permanganat yada rutenyum klorür-fosfin kompleksi ve ter-butilperoksit ile gerçekleştirilir (Coppola ve Schuster 1994).



Şekil 2.1.2.2.1. Tetrahidroizokinolinlerin 3,4-dihidroizokinolinlere yükseltgenmesi (Coppola ve Schuster 1994)

3,4-Dihidroizokinolinlerin yükseltgenmesi ile izokinolin türevlerinin eldesi biraz zordur, fakat 200 °C de inert çözücü ile paladyum üzerinden gerçekleştirilebilir (Shamma 1972).



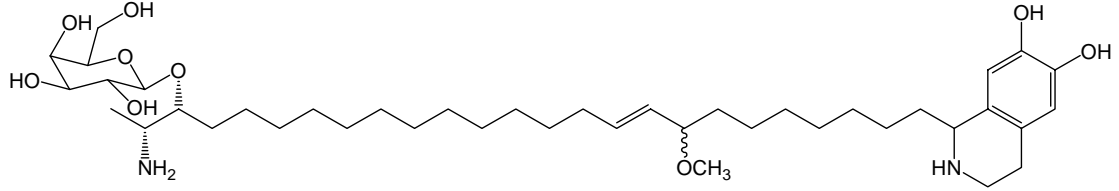
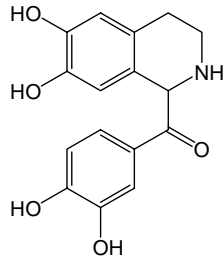
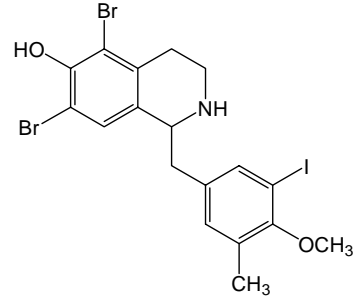
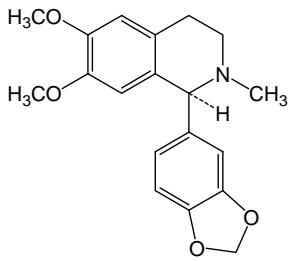
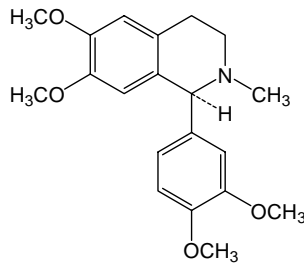
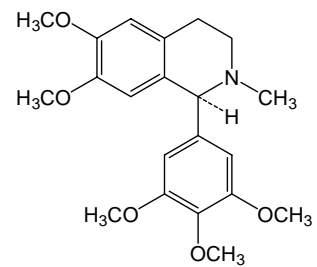
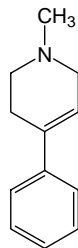
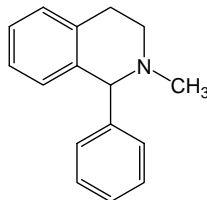
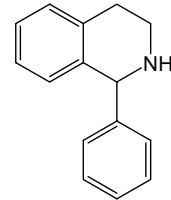
Şekil 2.1.2.2.2. 3,4-Dihidroizokinolinin izokinoline yükseltgenmesi (Shamma 1972)

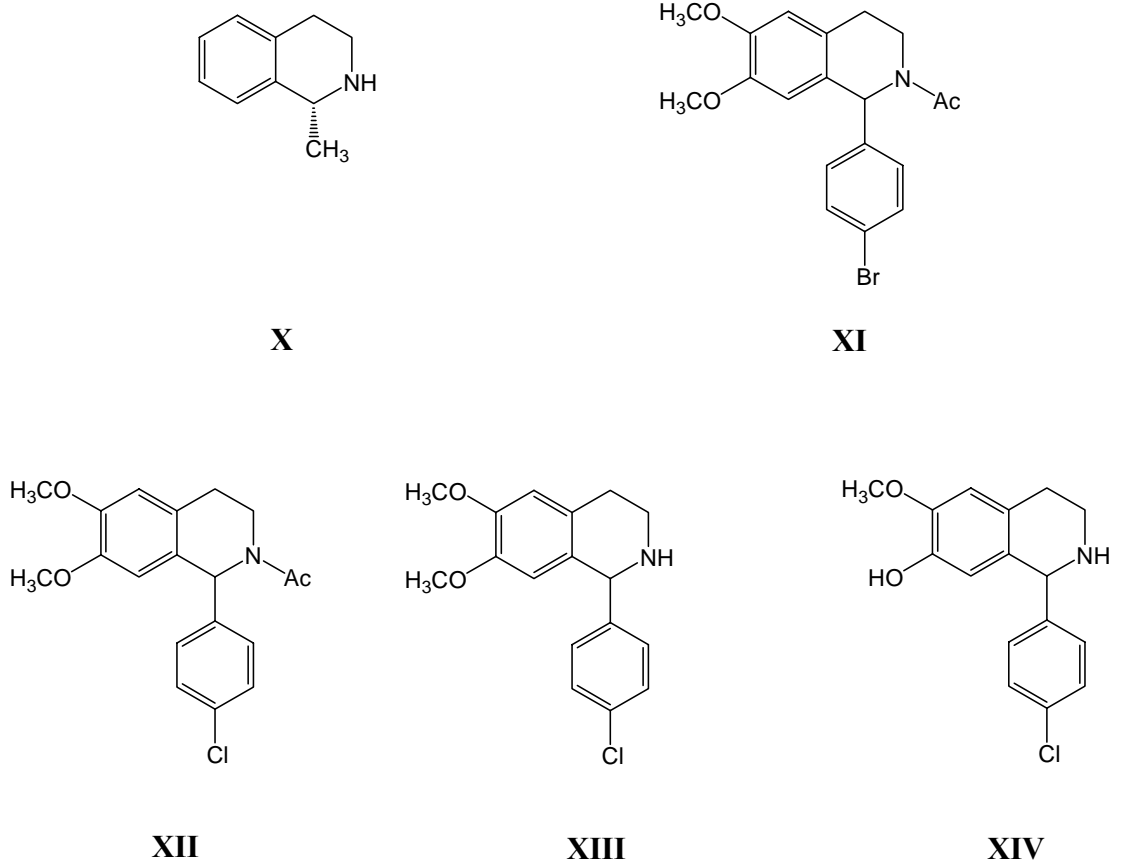
2.2. 1-Sübstitüe Tetrahidroizokinolinler

2.2.1. Biyolojik Aktif 1-Sübstitüe Tetrahidroizokinolin Örnekleri

Avustralya'nın kuzeybatı sahilinde bulunan deniz süngeri *Oceanapia* sp. den izole edilen, tetrahidroizokinolin halkası taşıyan bir hibritsphingolipid olan Oceanalin A (**I**), insan patojeni *Candida glabrata*ya karşı antifungal aktivite göstermektedir (Makarieva ve ark. 2005). Sentetik tetrahidrobenzilizokinolin BB 572 (**II**), kas gevşetici, mide salgı inhibitörü ve taşikardik özellik göstermektedir (Shamma 1972). Bir sentetik analog olan rasemik tetrahidroizokinolin (**III**) bileşiği insan β -adrenoseptörleri üzerinde oldukça etkilidir (Gremmen ve ark. 2001). Doğada Orchidaceae (salepgiller) bitki sınıfından olan 3 tane 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin yapısı içeren doğal alkaloidin olduğu bilinmektedir. Bunlar (+)-Cryptostyline I (**IV**), (+)-Cryptostyline II (**V**), (+)-Cryptostyline III (**VI**) tür (Shamma 1972). 1-Fenil-N-metil (**VIII**) ve 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler (**IX**) ilk defa Parkinson hastası olan bir insanın beyninin ön korteksinden alınan numunelerde GC-MS-MS tekniği kullanılarak tespit edilmiştir. Bu bileşikler insanda Parkinson hastalığına neden olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) (**VII**) in yapısal analogu olduğundan, bu hastalığa neden olduğu düşünülmüştür (Kajita ve ark. 1995). 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin de (**X**) insan beynindeki varlığı kanıtlanmış, MPTP nin neden olduğu Parkinson hastalığını önetkileşim ile tam olarak önlediği ve monoamin oksidaz enzimini inhibe ettiği belirlenmiştir. 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (**IX**) önce genel anestezi madde olarak geliştirilmiş, fakat ataksi (kaslarda koordinasyon bozukluğu) ye neden olduğu belirlenmiştir (Taniyama ve ark. 1998). AMPA (2-amino-3-(3-hidroksi-5-metiloksazol-4-il)propiyonik asit)/kainat reseptör antagonistlerinden olan 2,3-benzodiazepinler ile tetrahidroizokinolinlerin epilepsi nöbetlerinde görülen kasılmaları giderici etkileri ve epilepside görülen farklı nöbet türlerinden odyojenik nöbetlere karşı davranışları değerlendirildiğinde, (**XI**) bileşiğinin en yüksek kasılma giderici aktivite ve en uzun süre koruyucu etki gösterdiği kanıtlanmıştır (Ferreri ve ark. 2003). Yine bir AMPA/kainat reseptör antagonisti sınıfından N-asetil-1-(p-klorfenil)-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin (**XII**) ses indüklenmiş DBA/2 fare model epilepside görülen ani nöbetlerin

önlenmesinde etkili olduğu belirlenmiş ve anti-epileptik ilaçlar arasında epilepsi nöbetlerinde görülen kasılmaları giderici etki gösteren aktif bir bileşik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca (XII) bileşiğinin bio-transformasyona uğrayarak iki farklı metabolit (XIII) ve (XIV) bileşiklerine dönüştüğü kanıtlanmıştır (Rizzo ve ark. 2005).

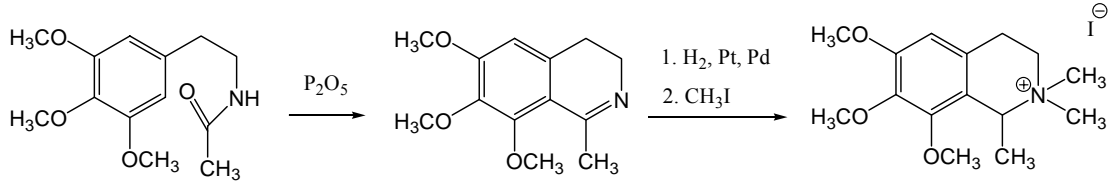
**I****II****III****IV****V****VI****VII****VIII****IX**



Şekil 2.2.1.1. Biyolojik Aktif 1-Süstitüe Tetrahidroizokinolin Örnekleri

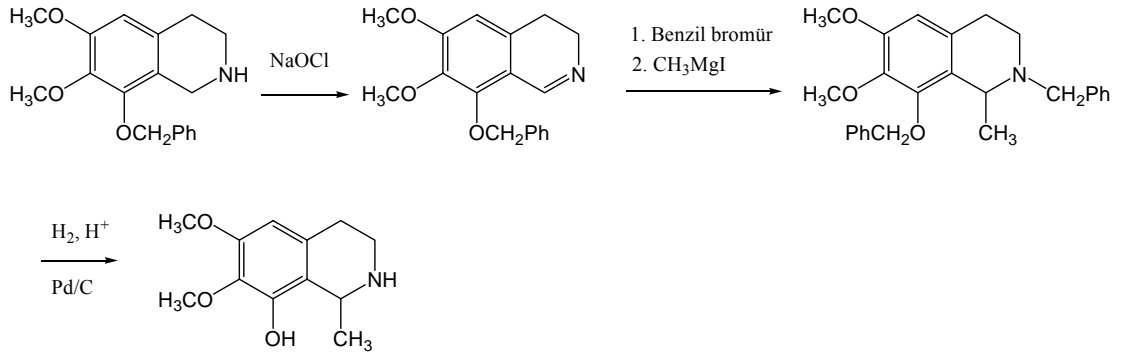
2.2.2. 1-Süstitüe Tetrahidroizokinolin Sentezleri

Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre, süstitüe feniletilaminden türetilen amit asidik koşullarda halkalaşarak 3,4-dihidroizokinolini verir. Bunun platin katalizör ile hidrojenasyonu ile tetrahidroizokinolin elde edilir. Aromatik halkada elektron salıcı gruplar bulunan amit daha kolay halkalaşırken, elektron çekici gruplar reaksiyonu zorlaştırır. N-Asetilmeskalinden O-Metilpeltine sentezi örnek verilebilir (Shamma 1972).



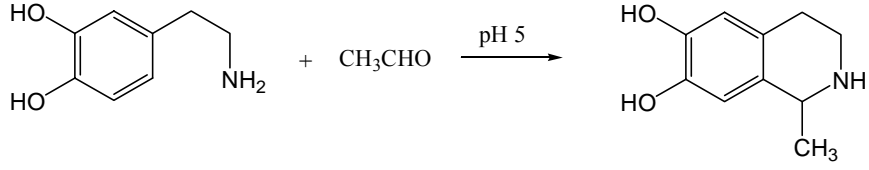
Şekil 2.2.2.1. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre O-Metilpellotine sentezi (Shamma 1972)

Modifiye Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre, tetrahidroizokinolin imine yükseltgenip Grignard reagentinin nükleofilik katılmasıyla 1-alkil-tetrahidroizokinolinler elde edilir. Epilepsi nöbetlerinde görülen kasılmaları giderici ve kas gevşetici aktivite gösteren Anhalodine bu yöntemle sentezlenebilir (Shamma 1972).



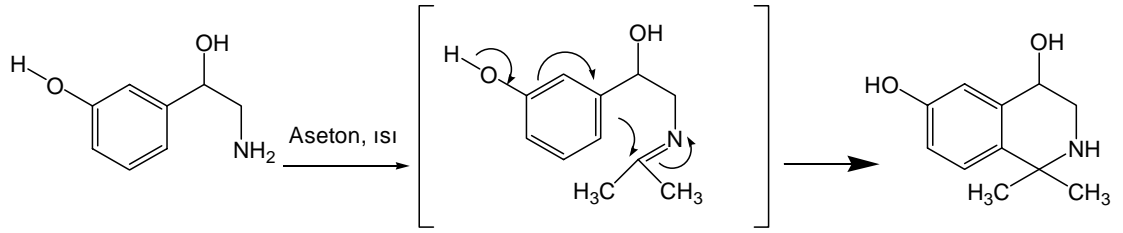
Şekil 2.2.2.2. Modifiye Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre Anhalodine sentezi (Shamma 1972)

Pictet-Spengler reaksiyonuna göre hidroksi, metoksi yada metilendioksi grupları taşıyan feniletilaminlerin alifatik aldehyitlerle asidik koşullarda halkalaşması sonucu 1-alkil-tetrahidroizokinolinler elde edilir. O-Norsalsoline, dopamin ile asetaldehitten pH 5'te oda sıcaklığında bu yöntemle göre %83 verimle elde edilir (Shamma 1972).



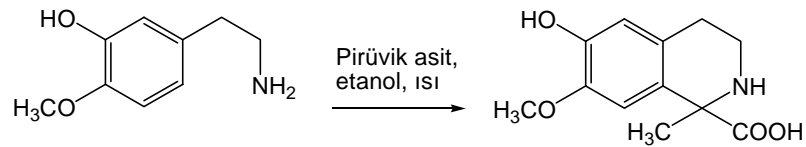
Şekil 2.2.2.3. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre O-Norsalsoline sentezi (Shamma 1972)

Pictet-Spengler tipi halkalaşma, eğer halkalaşma konumuna para konumda aktive edici bir grup bağlı ise asit katalizörü olmadan da gerçekleşir. Bu reaksiyon da “Fenolik Halkalaşma” adıyla anılır. Sübstitüe feniletilamin asetona ile ısıtıldığında bu yöntemle göre 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin elde edilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.4. Fenolik halkalaşma reaksiyonuna göre 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi (Shamma 1972)

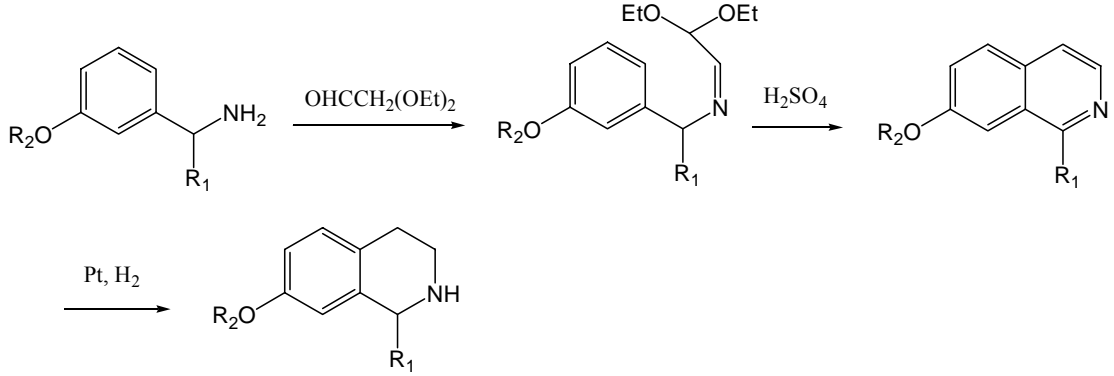
Benzer şekilde, feniletilaminin pirüvik asitle kondenzasyonu aminoasit verir. Bu gibi dönüşümlerin biyogenetik proseslerde örnekleri olabilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.5. Fenolik halkalaşma ile aminoasit sentezi (Shamma 1972)

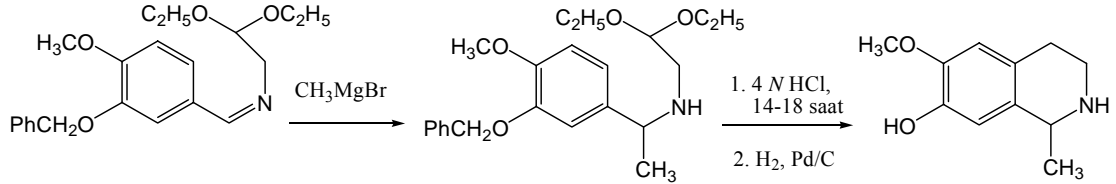
Aromatik ketonlar Schiff bazlarını kolayca oluşturamadıklarından Pomeranz-Fritsch reaksiyonu 1-alkil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin eldesi için iyi bir metot

değildir. Fakat çıkış maddesi olarak α -alkil benzilaminler kullanılması bu türevlerin eldesine olanak sağlar.



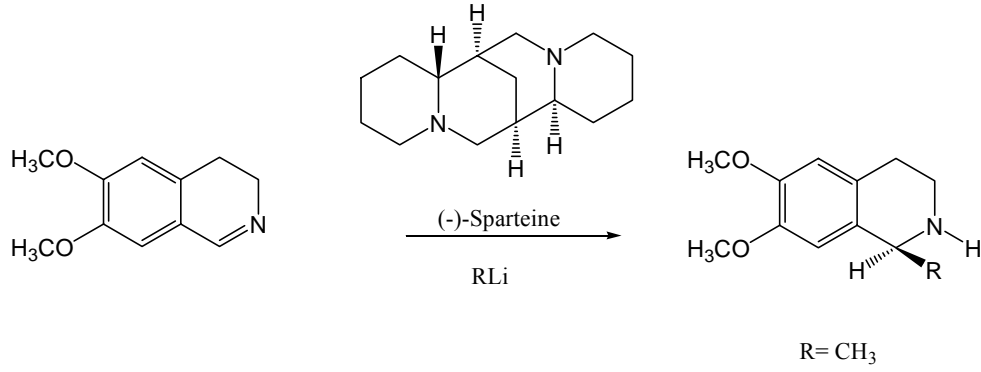
Şekil 2.2.2.6. Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile 1-alkil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi

Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbitt modifikasyonuna göre, aromatik aldehit ile aminoasetaldehyd diethylasetalin reaksiyonu ile oluşturulan imin alkil Grignard reagenti ile etkileştirilir. Oluşan sekonder amin 1-alkil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolini vermek üzere halkalaşır (Shamma 1972).



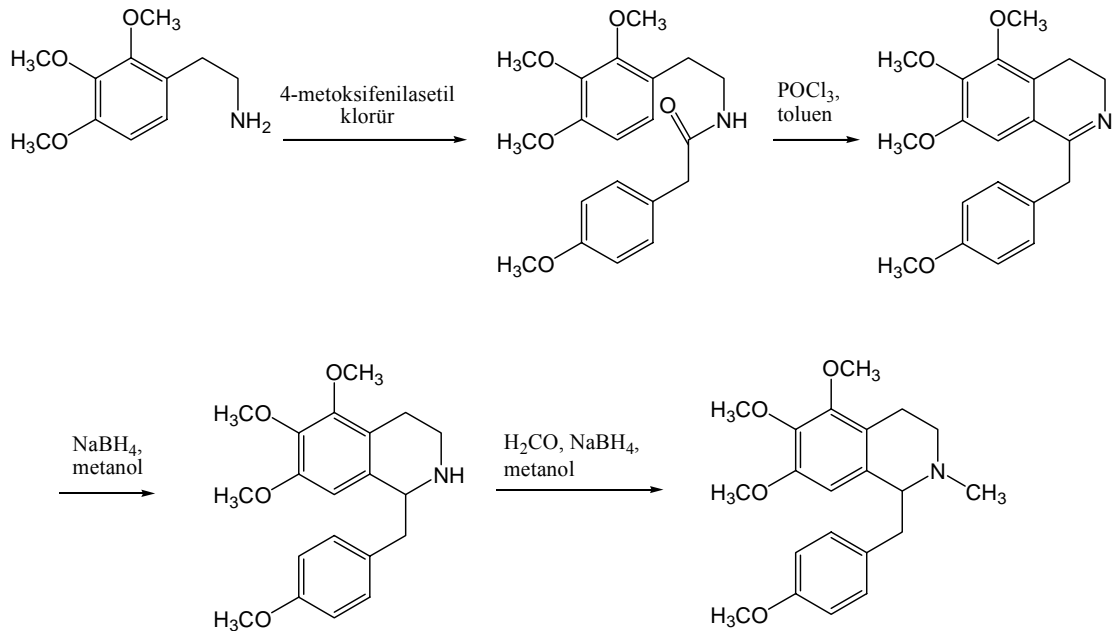
Şekil 2.2.2.7. Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbitt modifikasyonuna göre 1-alkil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi (Shamma 1972)

Metilliyumun 6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinoline katılması, molce eşit miktarda (-)-Sparteine varlığında toluen içinde -76°C 'de ilk 2 saatte ve -15°C 'de son 18 saatte en iyi enantioselektivite ile %31.6 ee ile (S)-Salsolidini vermektedir (Chrzanowska ve Sokolowska 2001).



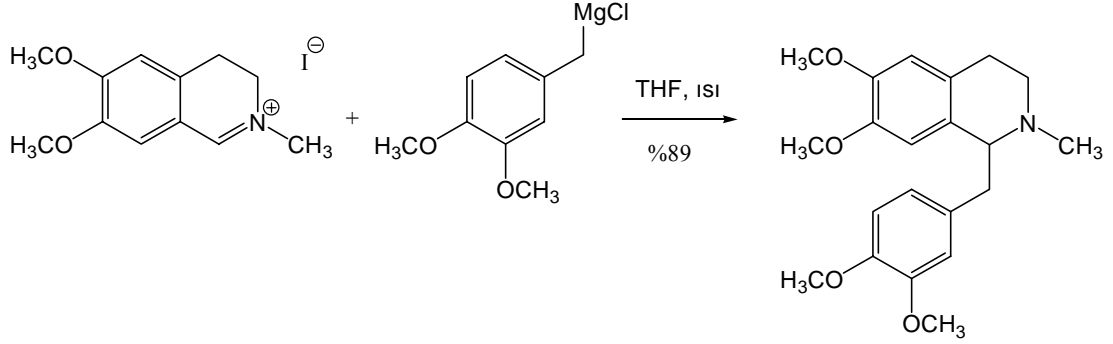
Şekil 2.2.2.8. Metililyumun 3,4-dihidroizokinoline (-)-Sparteine varlığında enantioselektif katılması ile (S)-Salsolidin sentezi (Chrzanowska ve Sokolowska 2001)

Bischler-Napieralski reaksiyonu benziltetrahidroizokinolin eldesinde en yaygın olarak kullanılan metottur. Bu metotta, sübtitüe feniletilaminin sübtitüe fenilasetil halojenürlerle etkileştirilmesi sonucu elde edilen amit POCl_3 , PCl_5 gibi fosforhalojenürlerle halkalaştırılır. Elde edilen 3,4-dihidroizokinolinin hidrojenasyonu ile 1-benzil-1,2,3,4-terahidroizokinolin ele geçer. Tetrahidrotakatonine bu yöntemle göre sentezlenebilir (Shamma 1972).



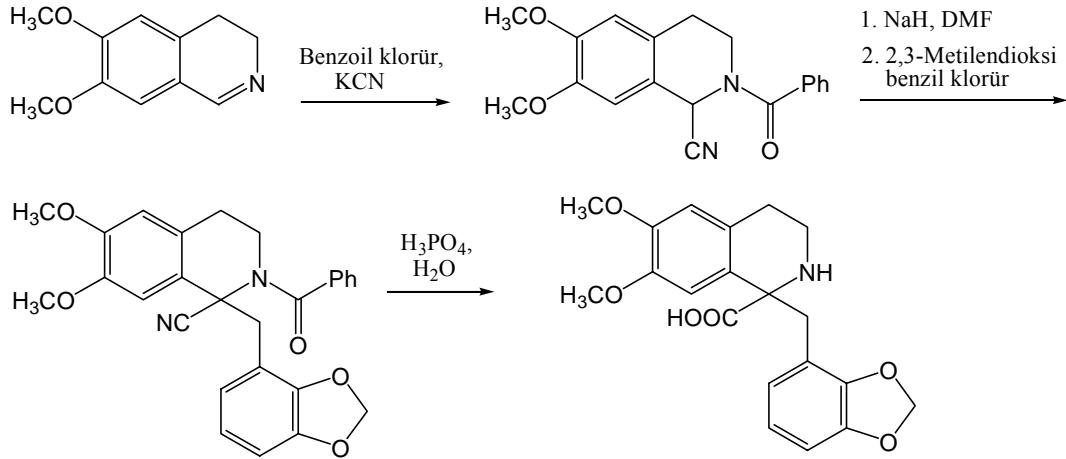
Şekil 2.2.2.9. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre Tetrahidrotakatonine sentezi (Shamma 1972)

Grignard reagenti ile benziltetrahidroizokinolin eldesine Laudanosine sentezi örnek olarak verilebilir. Bu reaksiyonda 3,4-dimetoksibenzilklorürün eter içinde magnezyum ile etkileştirilmesi sonucu oluşturulan Grignard reagentinin N-metil-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinoline 1,2-katılması ile Laudanosine elde edilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.10. Grignard reagenti ile Laudanosine sentezi (Shamma 1972)

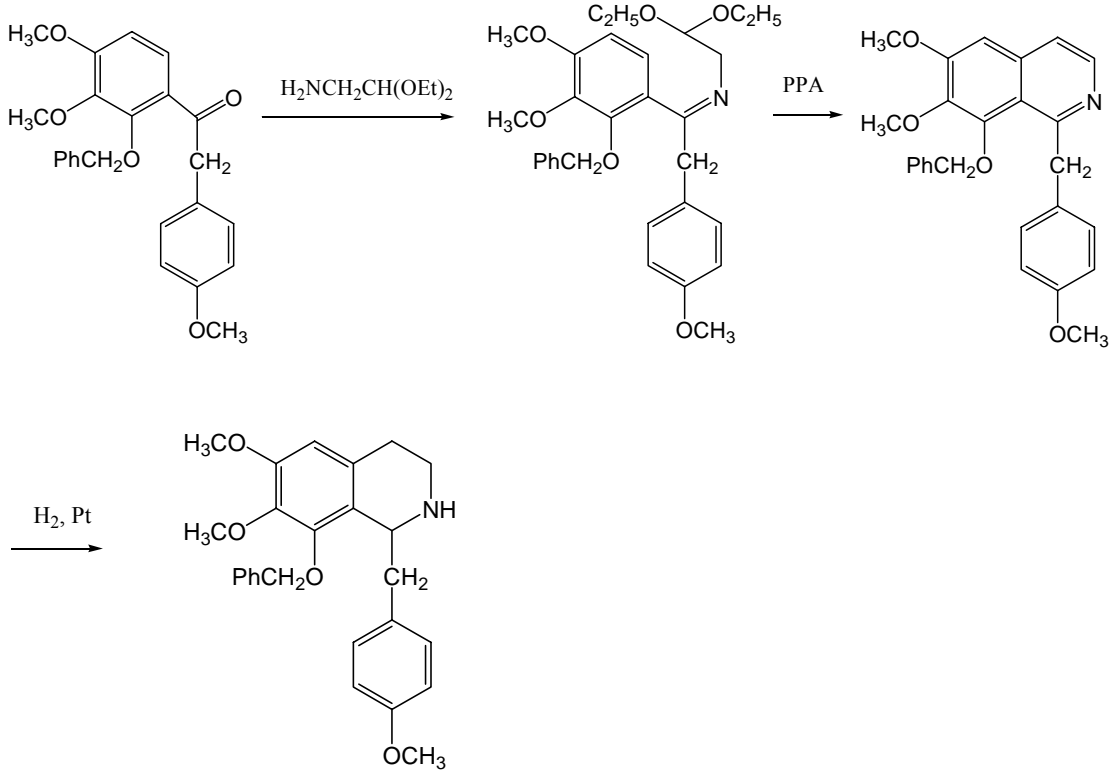
3,4-Dihidroizokinolinlerden elde edilen dihidro-Reissert bileşikleri 1-sübstitüe-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin eldesinde kullanılabilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.11. Reissert bileşiklerinin kullanımı ile benzilzokinolin sentezi (Shamma 1972)

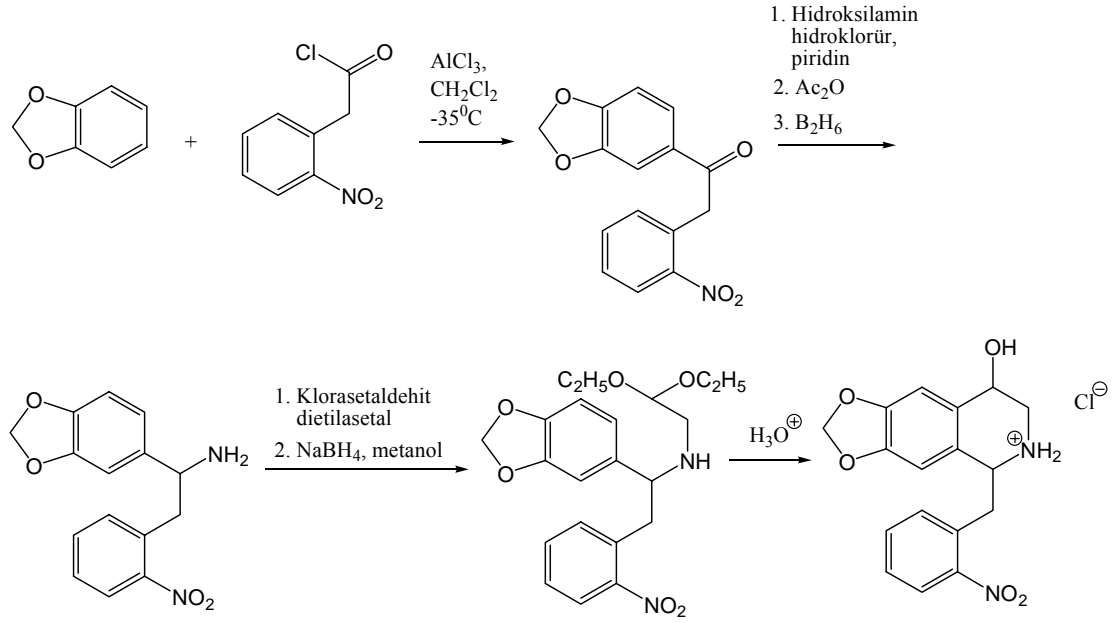
Pomeranz-Fritsch reaksiyonu ile 1-benziltetrahidroizokinolinler elde edilebilir fakat verim düşüktür. Fenilbenzilketon bileşiğinin aminoasetaldehid dietilasetal ile

kondenzasyonu sonucu oluşan iminin polifosforik asit ile halkalaşması 1-benzilizokinolini verir, bunun indirgenmesi ile hedeflenen ürün elde edilir (Shamma 1972).



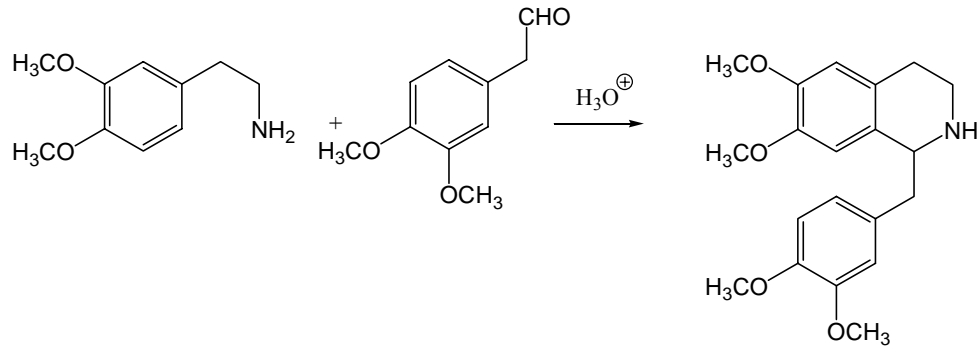
Şekil 2.2.2.12. Pomeranz-Fritsch reaksiyonuna göre 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi (Shamma 1972)

Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbitts modifikasyonuna göre 4-konumundan oksijenlenmiş 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler elde edilir. O-Metilendioksibenzen o-nitrofenilasetilklorür ile açillendirilir. Oluşan keton yapısı karşılık gelen oksimasetatın diboran indirgenmesi ile primer amine dönüştürülür. Aminin klorasetaldehid dietilasetal ile reaksiyonu ve NaBH_4 ile indirgenmesi asetal yapısını verir. Bunun da sey. HCl ile etkileşimi beklenen ürünü verir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.13. Pomeranz-Fritsch reaksiyonunun Bobbitts modifikasyonuna göre 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidrozokinolin sentezi (Shamma 1972)

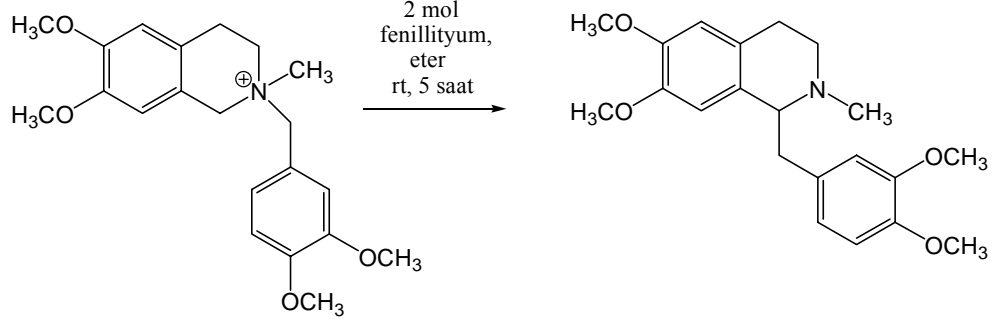
Pictet-Spengler reaksiyonuna göre, süstitüe β -feniletilamin ile süstitüe fenilasetaldehit asidik ortamda imin üzerinden halkalaşmaya uğrayarak 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidrozokinolinleri oluşturur. Örnek olarak homoveratrilamin ile homoveratrilaldehitin reaksiyonu ile sympathomimetic aktiviteye sahip N-Norlaudanosine sentezi verilebilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.14. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre N-Norlaudanosine sentezi (Shamma 1972)

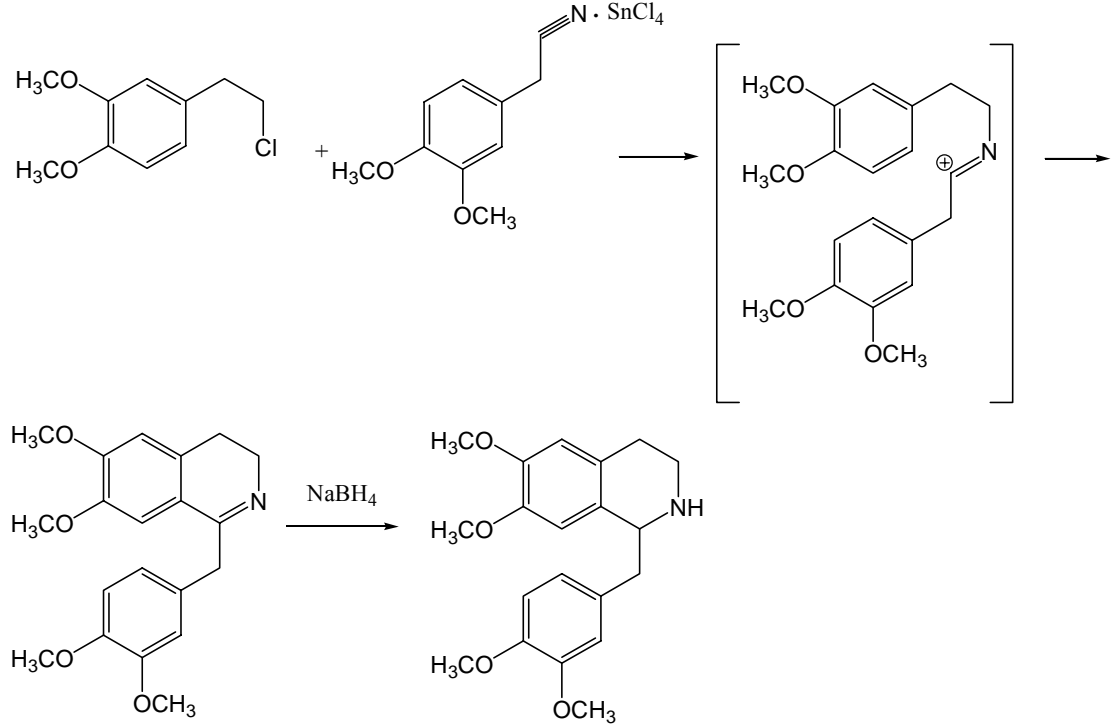
Amonyum tuzlarının Stevens çevrilmesi, çeşitli süstitüe N-benziltetrahidrozokinolinlerden 1-benziltetrahidrozokinolinleri elde etmede

kullanılır. Verimler %17-85 arasında yer alır. Bazı durumlarda beklenen ürün dışında çeşitli yan ürünler de oluşabilir (Shamma 1972).



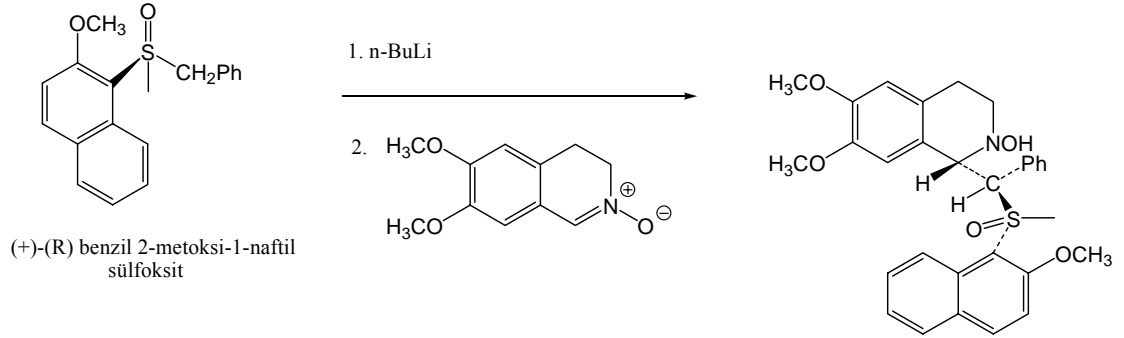
Şekil 2.2.2.15. Stevens çevrilmesi ile Laudanosine sentezi (Shamma 1972)

Nitrilyum tuzlarının kullanımına dayanan bu sentezde süstitüe feniletiklorür homoveratronitril-kalayklorür kompleksi ile kondenzasyona uğrar ve halka kapanması kationik türlerle gerçekleşir. Ardından indirgeme ile 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler elde edilir (Shamma 1972).



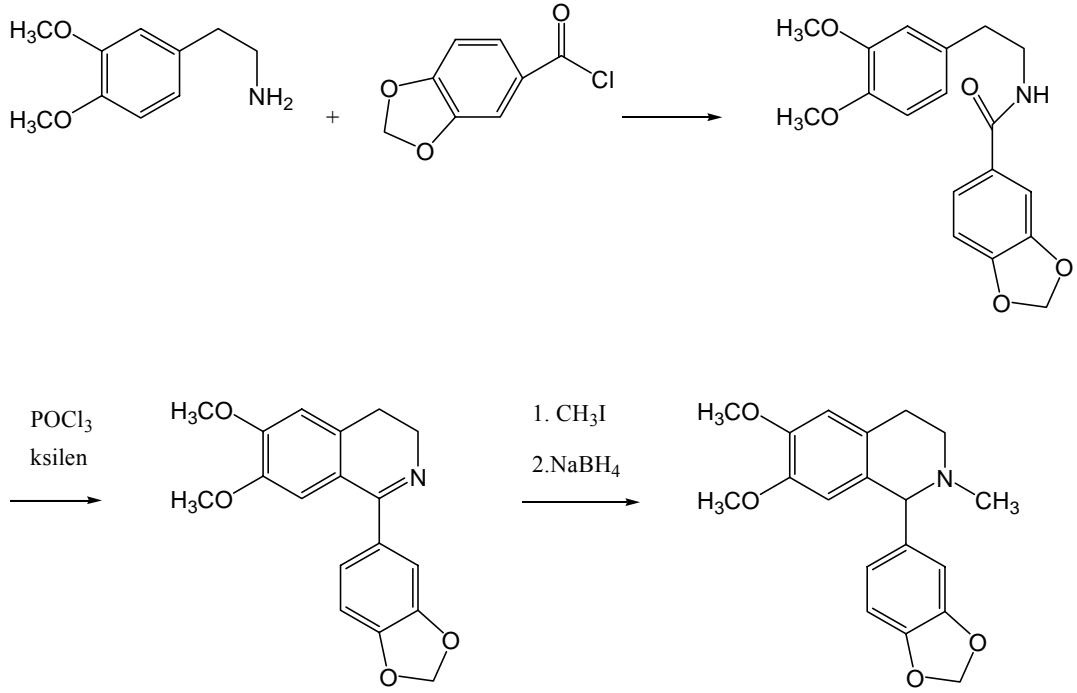
Şekil 2.2.2.16. Nitrilyum tuzları ile 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi (Shamma 1972)

(-)-(S) Mentil 2-metoksi-1-naftalensülfinatın metilmagnezyum iyodür yada benzilmagnezyum klorür ile reaksiyonu yüksek enantiyomerik saflıkla (+)-(R) metil ve (+)-(R) benzil 2-metoksi-1-naftil sülfoksiti verir. Bunun lityumlanması, ardından 6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin N-oksiti katılması sonucu 1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevi yüksek diastereoseçicilikle ele geçer (Pyne ve ark. 1994).



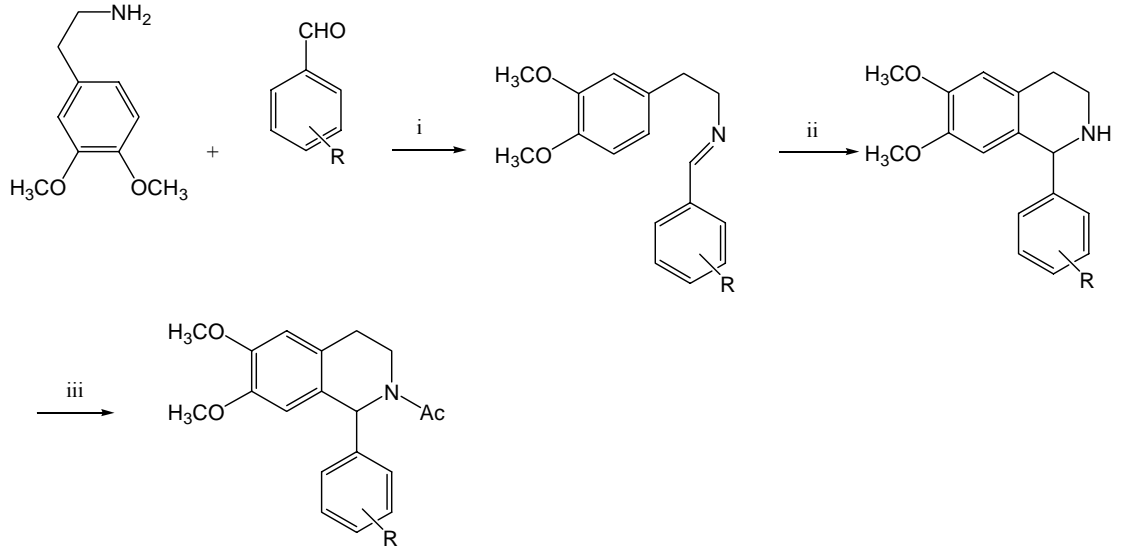
Şekil 2.2.2.17. 1-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin asimetric sentezi
(Pyne ve ark. 1994)

Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre, β -feniletaminler süstitüe benzaldehit türevleriyle amit oluşturur ve POCl_3 , PCl_5 gibi fosfor halojenürleri yada lewis asitleriyle halka kapanması sonucu 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler elde edilir. (+)-Cryptostyline I bu yöntemle göre sentezlenebilir (Shamma 1972).



Şekil 2.2.2.18. Bischler-Napieralski reaksiyonuna göre (+)-Cryptostyline I sentezi (Shamma 1972)

Pictet-Spengler reaksiyonu yaklaşık 100 yıldır bilinen ve 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin eldesinde en yaygın olarak kullanılan metottur (Manabe ve ark. 2005). Çıkış maddesi olarak β -feniletilamin ile süstitüe benzaldehit lewis asitleri yada asetik asit, triflorasetik asit gibi bronsted asitleri varlığında önce imin oluşumu ardından halka kapanması ile ürün elde edilir (Shamma 1972).

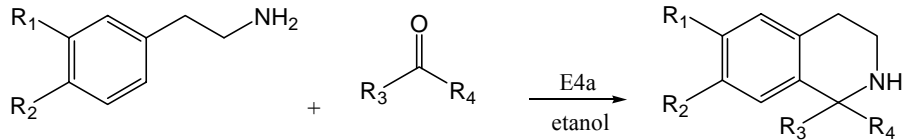


Reagentler ve koşullar: i) Kuru toluen, 1s1, 180 dakika; ii) TFA, 1s1, 90 dakika; iii) Ac₂O, 1s1, 90 dakika

Şekil 2.2.2.19. Pictet-Spengler reaksiyonuna göre 1-aril-1,2,3,4-tetrahidrozokininolün sentezi (Gitto ve ark. 2003)

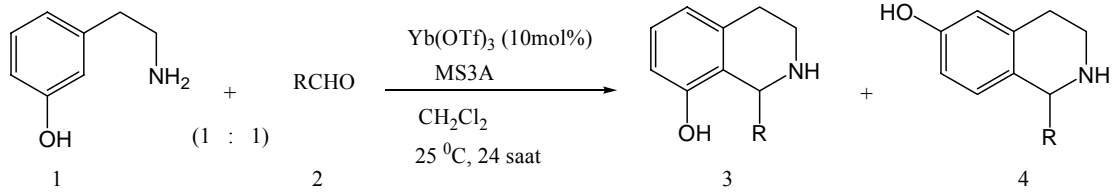
Pictet-Spengler reaksiyonunu daha yüksek verimle gerçekleştirebilmek için farklı katalizörlerin kullanıldığı metotlar geliştirilmiştir.

Pictet-Spengler reaksiyonunun çevreye dost yeni bir varyasyonu küçük gözenek boyutuna sahip zeolit (E4a) kullanılarak tek basamakta gerçekleştirilmiştir. Kolayca ayrılabilen ve geri dönüştürülebilen bu katalizör klasik asetik asit yada triflorasetik asit katalizörlerine göre daha yüksek dönüşüm ve daha kısa reaksiyon süresi sağlar. β -Feniletülinin ile asetofenon E4a varlığında etanol içinde etkileştirilerek 1-aril-1-metil-1,2,3,4-tetrahidrozokininolünler tek basamakta iyi verimle elde edilirler (Hegedüs ve ark. 2004).



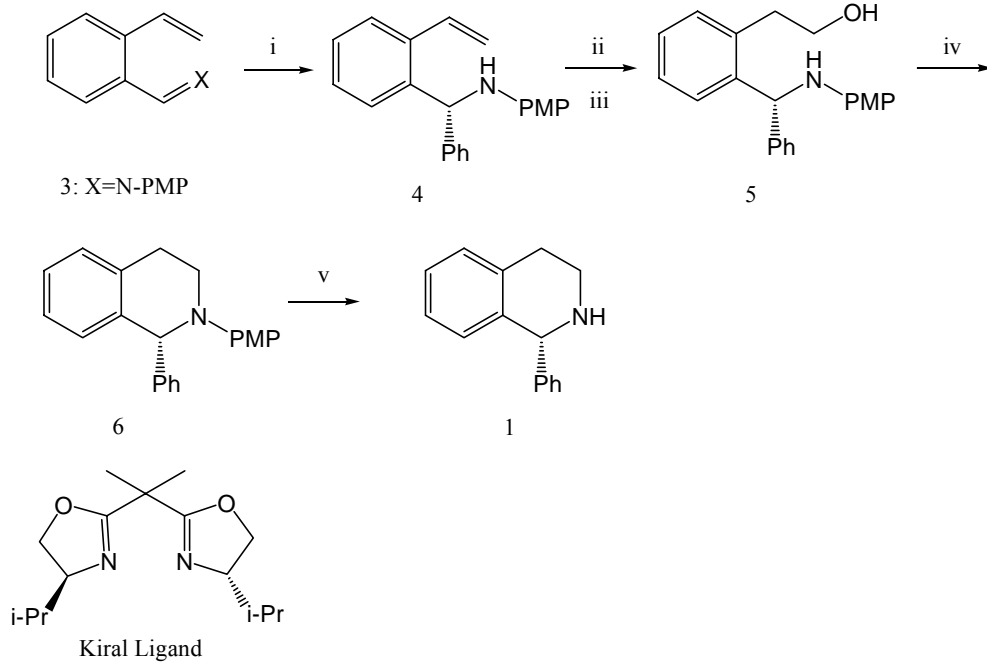
Şekil 2.2.2.20. Zeolit katalizli Pictet-Spengler reaksiyonu (Hegedüs ve ark. 2004)

M-Tyramine **1** ile çeşitli aldehitlerin **2** Pictet-Spengler reaksiyonu katalitik miktarda $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ve imin oluşum basamağında açığa çıkan suyun tutulması amacıyla kurutucu madde (MS3A) ilave edildiğinde oda sıcaklığında yüksek verim ve yüksek regioseçicilik (baskın ürün **4**) ile gerçekleşir. Reaksiyon kinetik kontrollü ilerlemektedir (Manabe ve ark. 2005).



Şekil 2.2.2.21. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizli Pictet-Spengler reaksiyonu
(Manabe ve ark. 2005)

Organolityumun asiklik imine **3** kiralligand kontrolünde katılması ve sonra Moffat yükseltgenme koşullarında sekonder amine **5** halkalaşması ile kirall 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin **1** eldesi için yeni bir yol sağlanmıştır (Taniyama ve ark. 1998).

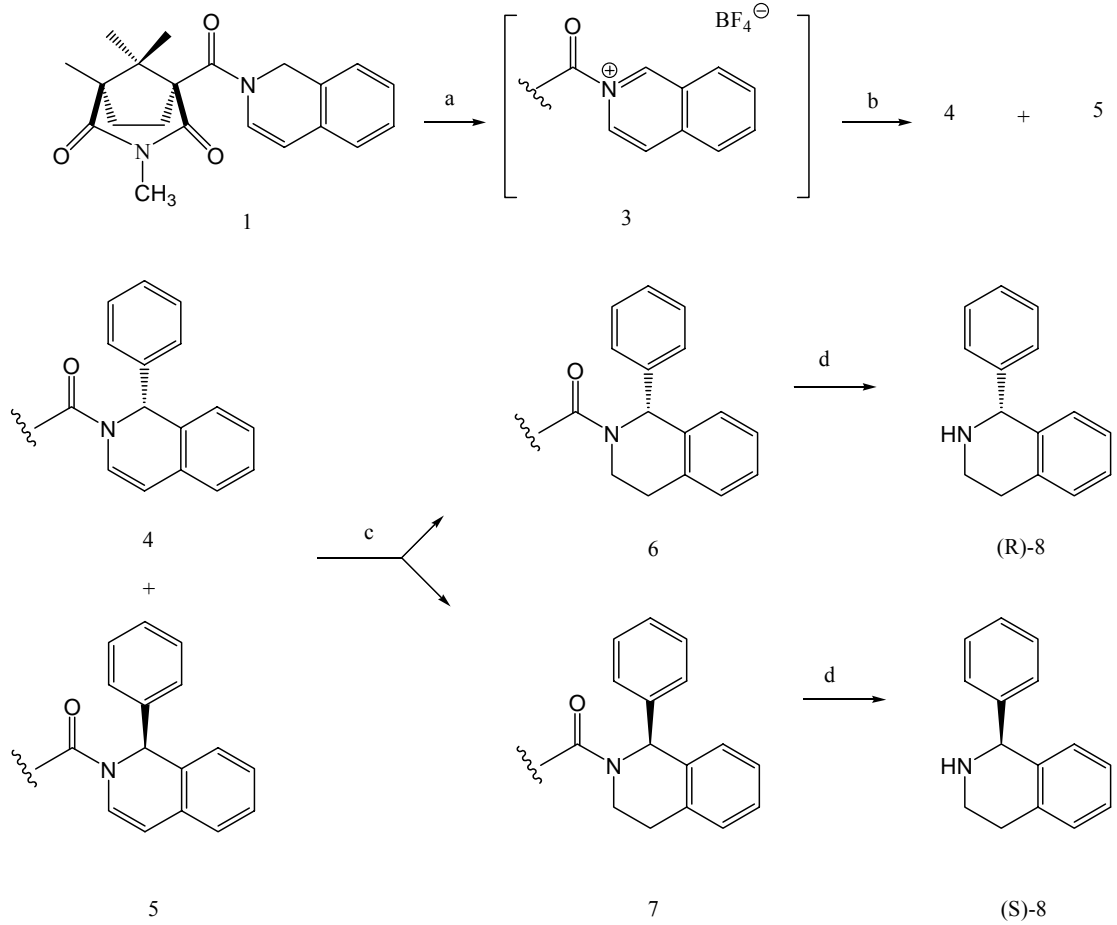


Reagentler ve koşullar: i) Kiral ligand ile asimetrik 1,2-katılması; ii) (Sia)₂BH, THF oda sıcaklığı, 3 saat; iii) aq. NaOH, H₂O₂, 0 °C, 10 dakika, %95; iv) DMSO, DCC, TFA, piridin, toluen, 0 °C, 2 saat, %70 v) CAN, aq. MeCN, 0 °C'den oda sıcaklığına, 2 saat, %85.

Şekil 2.2.2.22. 1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin asimetrik sentezi

(Taniyama ve ark. 1998)

1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin **8** kirale N-açilizokinolinin **1** kullanılarak asimetrik elektrofilik α -amido alkilleme ile elde edilmiştir. **1** bileşiğinin trifenilkarbenyumtetrafloroborat **2** ile reaksiyonu N-açilizokinolinium iyonunu **3** oluşturur. Bunun çeşitli organometalik reagentlerle etkileşimi ile iyi diastereoseçicilikle **4** ve **5**'i verir. Ham ürünün saflaştırılması ile ele geçen diastereomer karışımı katalitik hidrojenasyona tabi tutulur. Elde edilen N-açiltetrahidroizokinolinler **6** ve **7** HPLC ile ayrılır. Bir sonraki basamakta **6** ve **7** indirgenir ve kirale yardımcı kısmın uzaklaştırılması ile (R)-**8** ve (S)-**8** elde edilir (Ludwig ve ark. 1997).



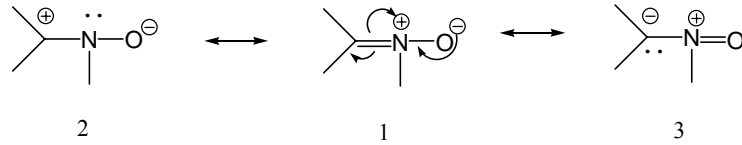
Reagentler ve koşullar: (a) $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ (2), CH_2Cl_2 , oda sıcaklığı, 16 saat; (b) RMg , CH_2Cl_2 , -78°C , 2 saat; (c) H_2 , Pd/C , EtOH , oda sıcaklığı, 48 saat; (d) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 48 saat.

Şekil 2.2.2.23. Asimetrik elektrofilik α -amido alkilleme ile 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin sentezi (Ludwig ve ark. 1997)

2.3. Nitronlar

2.3.1. Nitron Yapısı ve Sentezleri

Nitronlar (azometin oksitler) ilk defa 1890'da Beckmann tarafından hazırlanarak 1916'da Pfeifer tarafından azot-keetonun kısaltması olacak şekilde adlandırıldı (Martin ve Jones 2002).

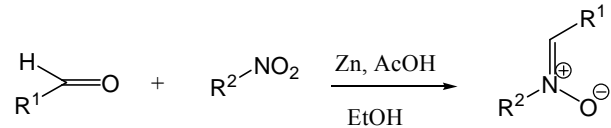


Şekil 2.3.1.1. Nitronların kanonik şekillerinin gösterimi (Lamchen 1968)

Azot oksijen arasındaki verici-alıcı türü bağdan dolayı azometin-N-oksit grubu dipol karakteri taşır. Temel halin yapısı kesin olarak bilinmemekle birlikte kolaylık açısından **1** kanonik şekli kullanılır (Lamchen 1968).

Halkalı ve asiklik nitronların sentezleri için pek çok farklı yöntem bulunmaktadır.

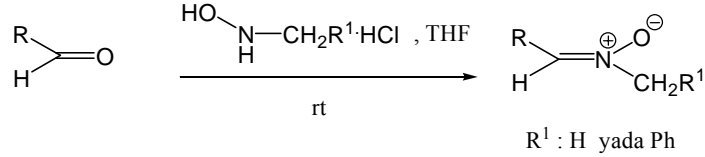
Nitro bileşiklerinin çinko ile aldehitin aşırısı içinde indirgenmesi ile nitronlar %45-96 arasındaki verimlerle elde edilirler (Vallee ve ark. 2001).



Şekil 2.3.1.2. Nitro alkanlardan nitron eldesi (Vallee ve ark. 2001)

N-alkilhidroksilaminin karbonil bileşikleri ile kondenzasyonu nitron sentezinde yaygın olarak kullanılan metotlardandır.

N-Benzil yada N-metilhidroksilamin hidroklorürlerin THF içinde oda sıcaklığında aromatik aldehytlerle reaksiyonunun asiklik nitronları verdiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve Parlar 2005).



Şekil 2.3.1.3. N-Alkilhidroksilaminlerden nitron sentezi
(Coşkun ve Parlar 2005)

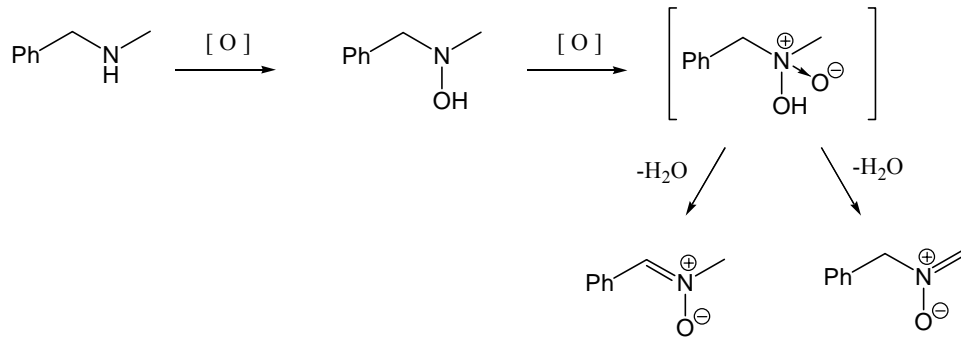
N,N-Dialkilhidroksilaminlerin yükseltgenmeleri ile nitronlar ele geçer.

N,N-Dialkilhidroksilaminler mangan dioksit ile yükseltgenerek nitronları %85-96 arasındaki verimlerle verirler (Cicchi ve ark. 2001)

N,N-Dialkilhidroksilaminlerin civa oksit ile yükseltgenmesi sonucu da nitronlar elde edilir (Ali ve ark.2000).

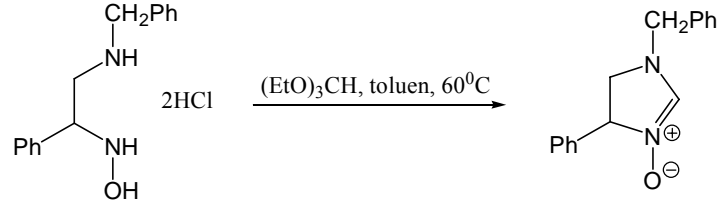
Dialkilaminlerin yükseltgenmesi nitron sentezi için uygulanan yöntemlerdendir.

N-Metilbenzilamin sikloheksanon monooksijenaz varlığında öncelikle bir sekonder amine ardından hidroksil amin ara ürününe yükseltgendikten sonra iki regioizomerik nitronu oluşturur (Colonna ve ark. 2003).



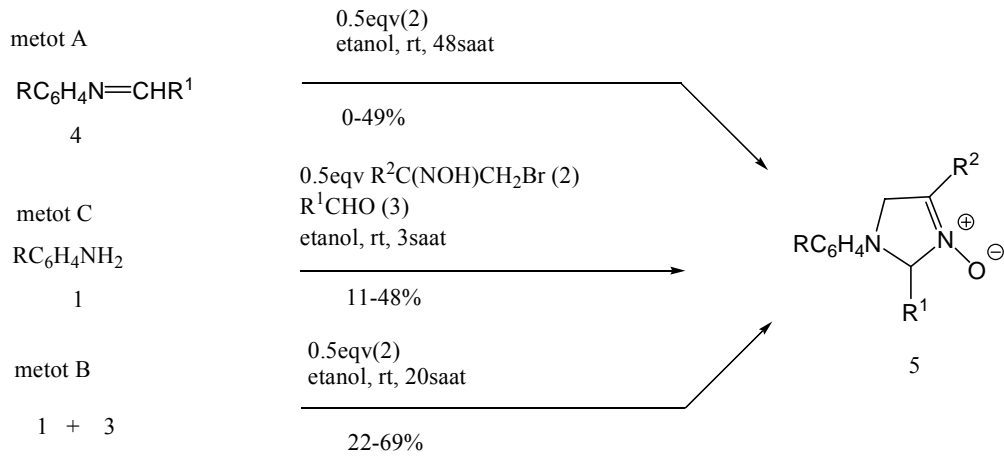
Şekil 2.3.1.4. N-Metilbenzilaminin sikloheksanon monooksijenaz ile yükseltgenmesinin mekanizması (Colonna ve ark. 2003)

Aminohidroksilamin dihidroklorür tuzunun trietil ortoformat varlığında toluen içinde 60 °C'de ısıtılması ile halkalı nitron in situ olarak elde edilir (Jones ve ark. 2000).



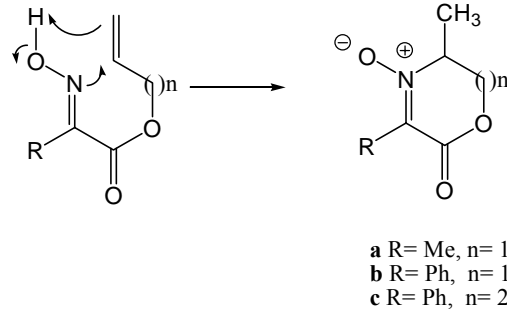
Şekil 2.3.1.5. Halkalı nitron sentezi (Jones ve ark. 2000)

1,2,4-Triaril- Δ^3 -imidazolin 3-oksitler **5** üç metotla sentezlenmişlerdir. İlk metot, α -bromasetofenon oksim **2** ve Schiff bazlarının **4** oda sıcaklığında etanol içinde halka katılması ile elde edilirler. İminlerin etanol içinde α -bromasetofenon oksim ile reaksiyonu yine 1,2,4-triaril- Δ^3 -imidazolin 3-oksitleri verir. Üçüncü yol ise in situ olarak oluşturulan α -anilinoasetofenon oksimlerin aldehitler **3** ile reaksiyonu temeline dayanmaktadır (Coşkun ve Asutay 1997).



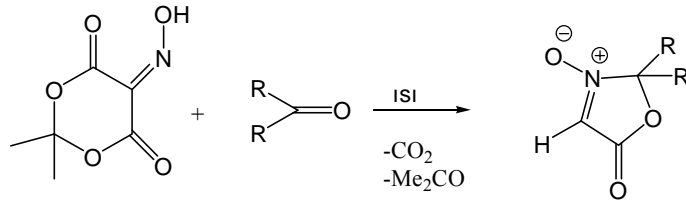
Şekil 2.3.1.6. 1,2,4-Triaril- Δ^3 -imidazolin 3-oksit sentezi
(Coşkun ve Asutay 1997)

Karşılık gelen E-alkenil oksimlerin termal halkalaşması ile E geometrisine sahip lakton taşıyan nitronlar elde edilir (O'Mahony ve Heaney 1996,1998).



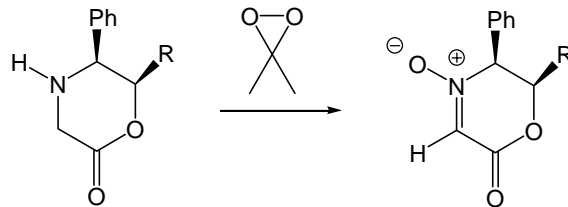
Şekil 2.3.1.7. Lakton taşıyan nitron sentezi (O'Mahony ve Heaney 1996,1998)

İzonitrozo Meldrum asidinin ketonlar ile reaksiyonu 5 üyeli nitronu vermektedir (Katagiri ve ark. 1994).



Şekil 2.3.1.8. Lakton taşıyan 5 üyeli nitron sentezi (Katagiri ve ark. 1994)

Tamura ve arkadaşları C-5 feniloksazinon N-oksiti, R-fenilglisinolun dolaylı olarak yükseltgenmesi ve bunu takip eden metilgliksilat ile kondenzasyonu ile elde ederken (Tamura ve ark. 1996, 2000), Baldwin ve arkadaşları aynı nitronu oksazinonun direk yükseltgenmesi (dimetildioksiran, 3-4 oranında) ile elde etmişlerdir (Baldwin ve ark. 1998).



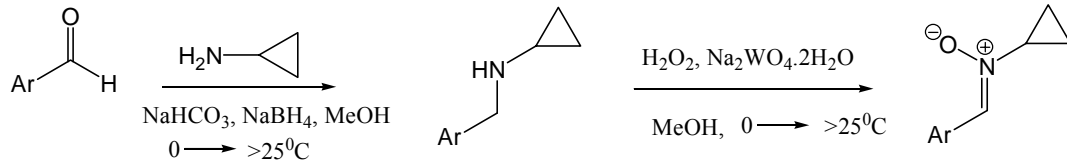
Şekil 2.3.1.9. C-5 Feniloksazinon N-oksit sentezi (Baldwin ve ark. 1998)

2.3.2. Tungstat-H₂O₂ ile Yükseltgeme Reaksiyonları

Son yıllarda sekonder aminlerin çeşitli katalizörler eşliğinde yükseltgen reaktiflerle karşılık gelen nitronlara yükseltgenmesi sıkça kullanılan bir nitron sentez yöntemi haline almıştır. H₂O₂/WO₄²⁻ sistemi ile nitron sentezi bunlardan biridir.

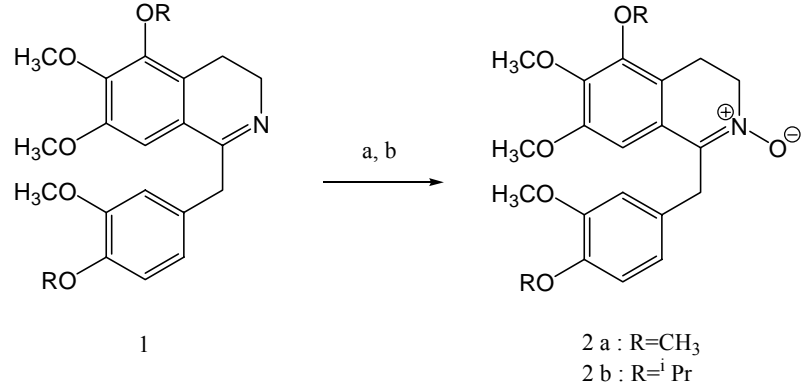
Marcantoni ve arkadaşlarının rapor ettiği çalışmada sekonder aminler, üre-hidrojen peroksit (UHP) kompleksi ve metal katalizörler ile metanol içinde oda sıcaklığında yükseltgenerek karşılık gelen nitronları verirler. Metal katalizör olarak Na₂WO₄, Na₂MoO₄ ve SeO₂ kullanıldığında en aktif katalizörün Na₂WO₄ olduğu görülmüştür. Ayrıca bu reaksiyon koşullarında aside karşı duyarlı koruyucu gruplar tolere edilmektedir (Marcantoni ve ark. 1995).

Çeşitli aldehit türevlerinden elde edilen sekonder aminlerin sodyumtungstat hidrojen peroksit ile reaksiyonu sonucu C-aril-N-siklopropil nitronlar %41-66 arasındaki verimlerle elde edilirler (Vukics ve ark. 2003).



Şekil 2.3.2.1. C-Aril-N-siklopropil nitron sentezi (Vukics ve ark. 2003)

Dihidroizokinolindeki **1** imin çift bağı sodyum borhidrür ile indirgenip, bunun sodyumtungstat ile hidrojen peroksit beraberinde metanol içinde oda sıcaklığında yükseltgenmesi ile N-oksitler **2a,b** %45-49 arasındaki verimlerle elde edilir (Diaz ve ark. 2001).

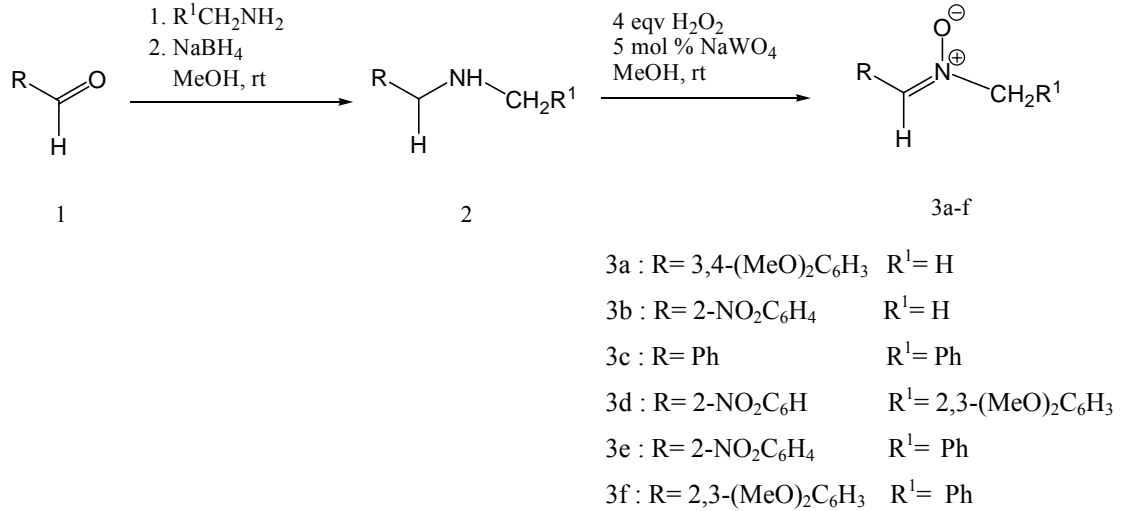


Reagentler ve koşullar: a) NaBH₄, MeOH, oda sıcaklığı, 1 saat, %96-97; b) H₂O₂, Na₂WO₄, MeOH, oda sıcaklığı, 3 saat, %45-49.

Şekil 2.3.2.2. H₂O₂/WO₄²⁻ ile dihidroizokinolin N-oksit sentezi

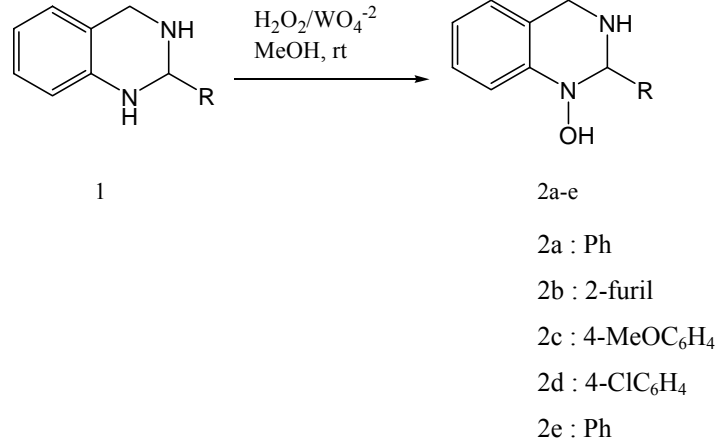
(Diaz ve ark. 2001)

Grubumuzun simetrik olmayan asiklik nitronların one-pot sentezi ve hidroksilaminolizini rapor ettiği çalışmada (Coşkun ve Parlar 2005) aromatik aldehitler **1** ve primer aminlerin metanol içinde NaBH₄ ile muamelesi sonucu elde edilen sekonder aminler **2** H₂O₂/WO₄²⁻ sistemi ile metanol içinde oda sıcaklığında yükseltgenerek nitronları **3a-f** verirler.



Şekil 2.3.2.3. H₂O₂/WO₄²⁻ ile asiklik nitron sentezi (Coşkun ve Parlar 2005)

Grubumuz tarafından 2-aril-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-1-ollerin sentezi ve bunların 7-aril-9-H-6-okza-5,8-diazo-benzosikloheptenlere dönüşmelerinin rapor edildiği çalışmada (Coşkun ve Çetin 2004) tetrahidrokinazolin **1** bileşikleri katalitik miktarda Na_2WO_4 beraberinde H_2O_2 ile oda sıcaklığında metanol içinde muamele edildiklerinde metanol içinde çözünmeyen kinazolin-1-ollerini **2a-e** verdikleri açıklanmıştır.



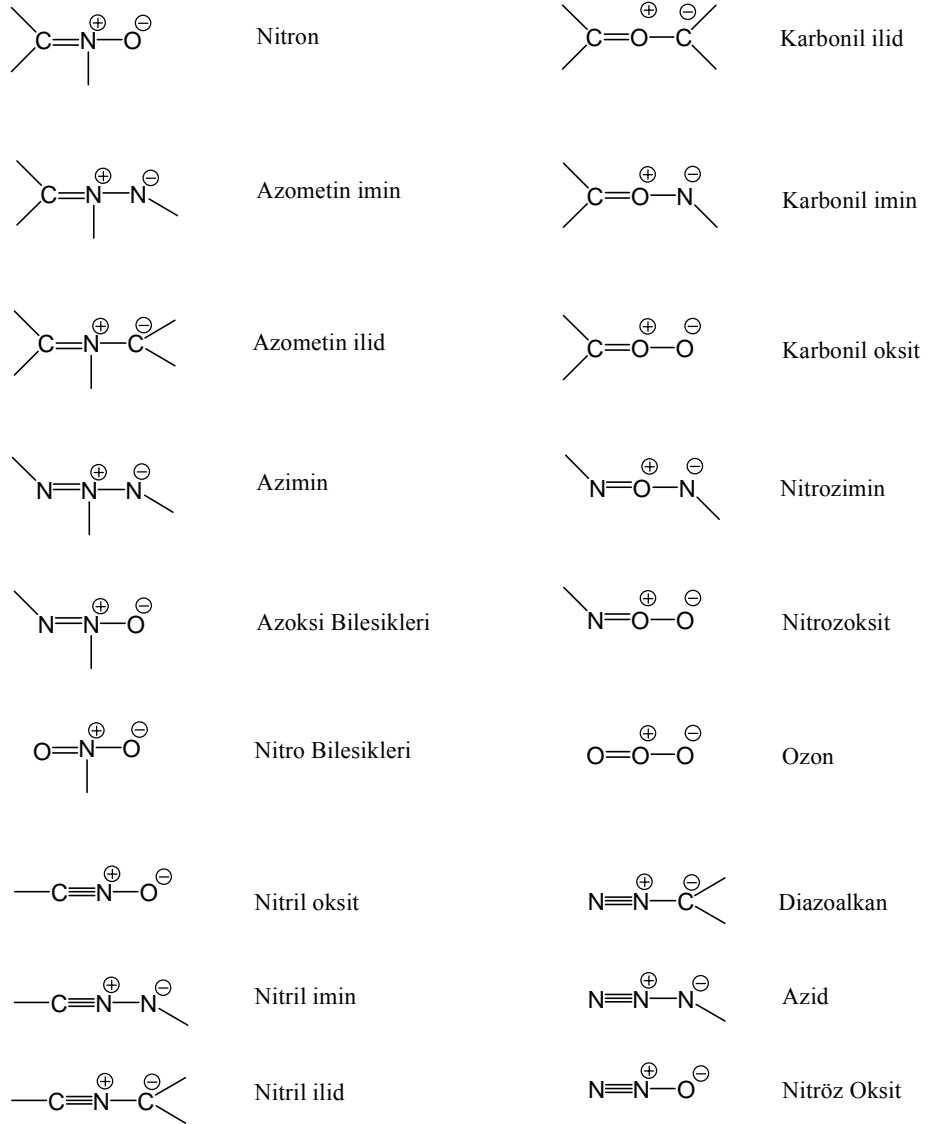
Şekil 2.3.2.4. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{WO}_4^{2-}$ ile kinazolin-1-ol sentezi (Coşkun ve Çetin 2004)

2.4. Nitronların Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları

2.4.1. 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları

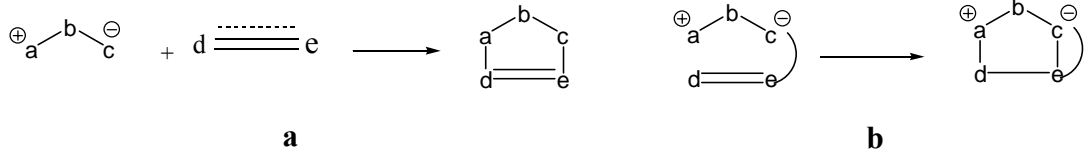
1,3-Dipolar halka katılma reaksiyonları bimolekülerdir ve 1,3-dipolün çoklu bağ sistemine katılmasıyla beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılır (Padwa 1967).

1,3-Dipol, üzerinde dört π elektronunun dağıldığı üç atomdan oluşan bir sistemdir. Bu üç atom C, O ve N'un çeşitli kombinasyonlarından oluşur. Herhangi bir çift veya üçlü bağ içeren bileşik bu reaksiyonlarda dipolarofil olarak yer alabilir (Padwa 1967).



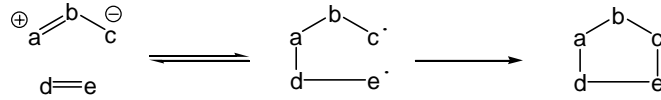
Şekil 2.4.1.1. 1,3-Dipollerin gösterimi (Gothelf ve Jorgensen 1997)

1,3-Dipolar halka katılma reaksiyonları iki gruba ayrılırlar. Dipol ve dipolarofilin aynı molekül içinde yer aldığı durumlarda molekül içi 1,3-dipolar halka katılmadan, eğer bunlar farklı moleküllerde yer alırlarsa moleküller arası 1,3-dipolar halka katılmadan söz edilir (Padwa 1967, Oppolzer 1977).



Şekil 2.4.1.2. a) İntermoleküler 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu
b) İntermoleküler 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu
(Oppolzer 1977)

1,3-Dipolar halka katılma reaksiyonlarının mekanizmasıyla ilgili 1960'da Huisgen tarafından ortaya atılan tek basamakta oluşan iki bağ modeli önerilmiştir. Bu model tek basamaklı dört merkezli bir geçiş sistemi içeren mekanizmayı önermektedir (Martin ve Jones 2002). Buna alternatif olarak spinlerin çiftleştiği diradikal ara ürününü içeren iki basamaklı bir başka mekanizma önerilmiş fakat kabul edilmemiştir (Firestone 1972).



Şekil 2.4.1.3. Firestone'un önerdiği mekanizma (Firestone 1972)

Nitronların alkenler, alkinler, izosiyanatlar, izotiyosiyanatlar, fosforanlar, sülfenler ve sülfenil bileşikleriyle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları bilinmektedir. Bütün bu reaksiyonlar genellikle inert çözücüler içinde iki reagentin ısıtılarak karıştırılmasıyla oluşur ve ürünler yüksek verimlerle kolayca izole edilebilirler. Fakat katılma ürünleri her zaman kararlı değildir ve bazen ilginç bileşiklere dönüşürler (Black ve ark. 1975).

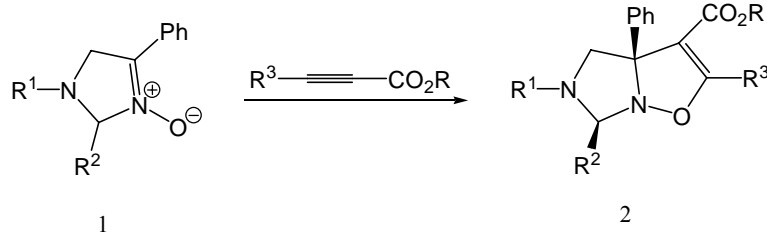
Nitron sistemi iki yönde polarlanabildiği için simetrik olmayan dipolarofillerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda iki farklı regioizomer oluşması mümkündür. Fakat genellikle bir izomer diğerine göre baskın oluşur (Tat 2001).

Nitronlar 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonlarında alkinlerle izoksazolinleri, alkenlerle izoksazolidinleri, allenlerle 3-pirrolidinonları, izosiyanatlarla

oksadiazolidinonları, izotiyosiyanatlarla oksadiazolidintiyonları, karbon disülfürlerle oksatiazolidintiyonları vermektedir (Black ve ark. 1975).

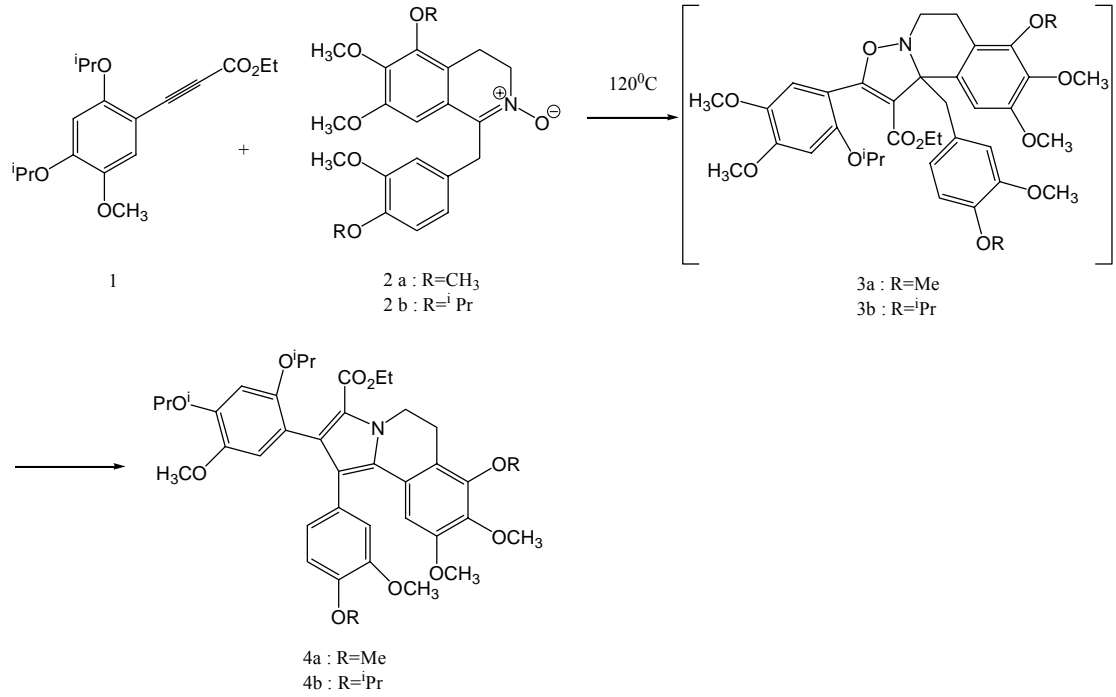
2.4.2. Nitronların Alkinlerle 1,3-Dipolar Halka Katılma Reaksiyonları

Halkalı nitronların toluen içinde molce eşit miktarda alkil fenil propiyonatlar varlığında 24 saat reflüks edilmesi ile regioselektif olarak karşılık gelen 2-fenil-3a,4,5,6-tetrahidroimidazo[1,5-b]izoksazollerini verdiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve Yılmaz 2004).



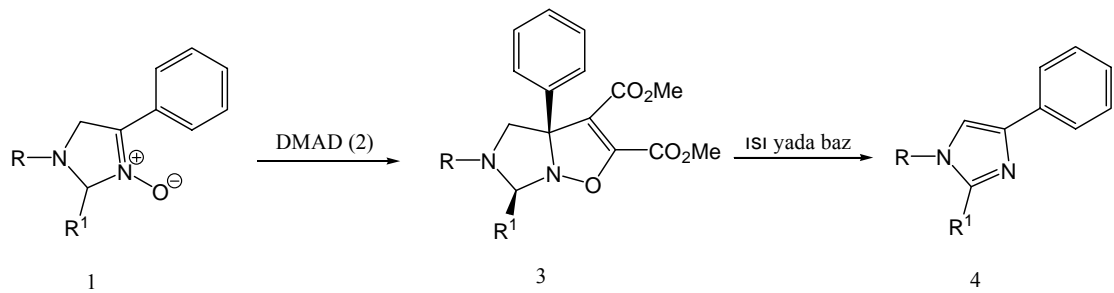
Şekil 2.4.2.1. İmidazolin-3-oksitlerin 2-fenilpropanoik asit alkil esterlerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu
(Coşkun ve Yılmaz 2004)

İzovanilinden elde edilen alkin **1** ile N-oksit **2** karışımının argon gazı altında 120 °C'deki 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu sonucu izoksazolin **3** oluşur, bu da ısı ile çevrilmeye uğrayarak karşılık gelen pirolü **4** verir (Diaz ve ark. 2001).



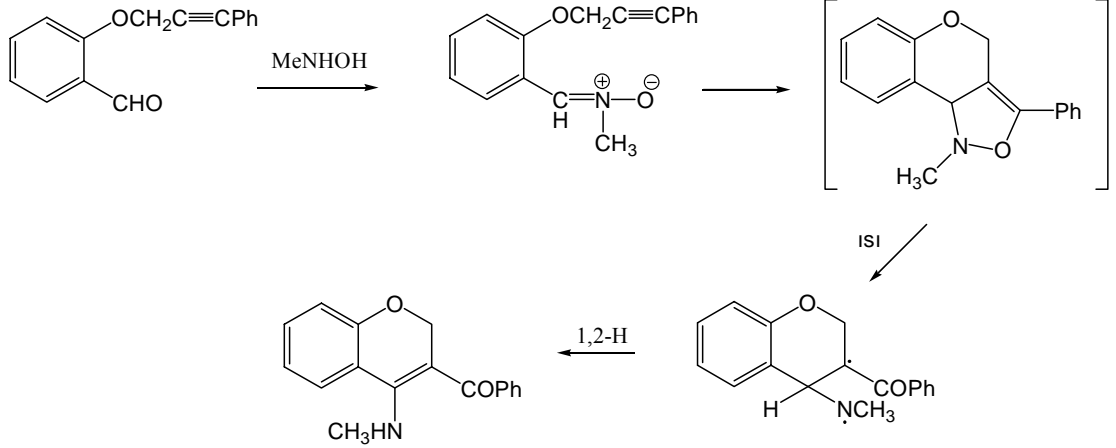
Şekil 2.4.2.2. Dihidroizokinolin N-oksitin alkinlerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu (Diaz ve ark. 2001)

Δ^3 -imidazolin 3-oksitler **1** dimetil asetilendikarboksilat **2** ile benzen içinde reflüks edildiklerinde karşılık gelen imidazoizoksazoller **3** verir. Bunların vakum altında kondenze fazda ısısal muamelesi ile imidazollerin **4** elde edildiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve ark. 2000).



Şekil 2.4.2.3. Δ^3 -İmidazolin 3-oksitlerin DMAD ile 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu (Coşkun ve ark. 2000)

2-(3-fenil-2-propiniloksi)benzaldehitin metilhidroksilamin ile reaksiyonundan elde edilen nitronun toluen içinde 120 °C'de 2 saat ısıtılması ile %60 verimle tek çevrilme ürünü olan 3-benzoil-4-N-metil-amino-2H-1-benzopiran ele geçer (Padwa ve ark. 1995).

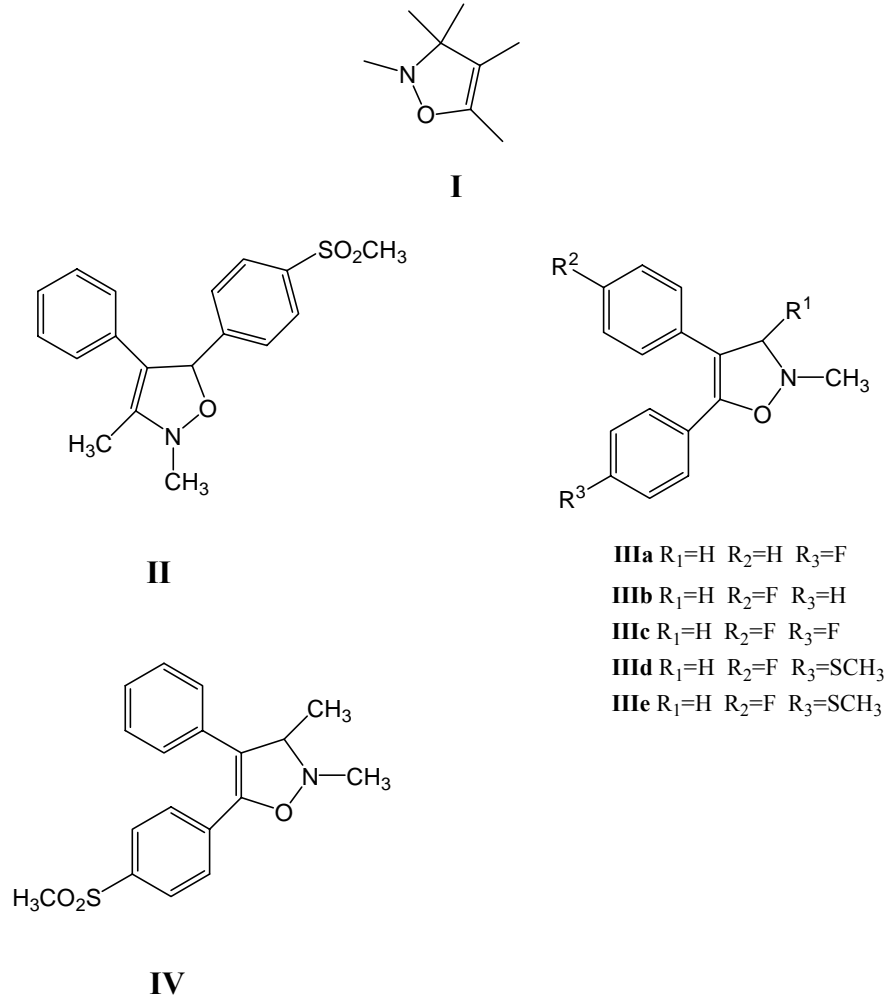


Şekil 2.4.2.4. N-Metil- α -[2-(3-fenilprop-2-inil-1-oksi)benzilidenil]nitronun molekül içi 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu (Padwa ve ark. 1995)

2.5. 4-İzoksazolinler

2.5.1. Genel Bilgi

4-İzoksazolinler (**I**), yapısında iki heteroatom (N ve O) taşıyan doymamış 5 üyeli halka sistemidir. İzoksazolinlerin transformasyona uğrayarak farklı çevrilme ürünlerini meydana getiren kararsız türleri olduğu gibi, izole edilebilen kararlı izoksazolinler de bulunmaktadır. Çeşitli biyolojik aktivitelere sahip 4-izoksazolinler sentezlenmiştir.



Şekil 2.5.1.1. Biyolojik aktif 4-izoksazolin örnekleri

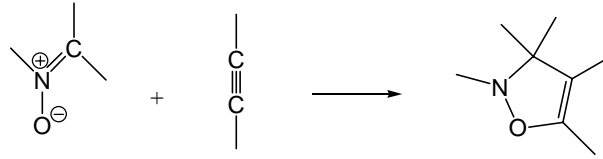
Cyclooxygenase (COX), araşidonik asidin prostaglandinlere çevrilmesinde anahtar bir enzimdir. COX'un bulunduğu iki formdan biri olan COX-2 inhibitörleri kanser tedavisinde ve önlenmesinde potansiyel bir kullanıma sahiptir. Bu amaçla sentezlenen elektronca zengin merkez taşıyan 5 üyeli izoksazolin halkası 2,3-dimetil-(4-metilsülfonylfenil)-4-fenil-4-izoksazolin (**II**) kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyici etkileri ile ilişkili olarak potansiyel COX-2 seçiciliği ve gücü gösterir. Bu nedenle prostat kanserinin tedavisi için geliştirilen yeni ilaçlarda öncü bileşik olarak kullanılmaktadır (Srinath ve ark. 2003).

4,5-Difenil-4-izoksazolinler (**III**) potansiyel olarak analjezik ve iltihap önleyici aktivite göstermektedirler, fakat seçici COX-2 inhibitörleri değildirler. 2,3-Dimetil-3-

(4-metilsülfonilfenil)-4-fenil-4-izoksazolin (**IV**) çok iyi analjezik ve iltihap önleyici aktivite göstermesinin yanı sıra seçici COX-2 inhibitörüdür (Habeeb ve ark. 2001).

2.5.2. 4-İzoksazolinlerin Sentezleri ve Çevrilmeleri

Nitronların, alkinlerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu ile 4-izoksazolinler (2,3-dihidro-1,2-oksazoller) elde edilir (Black ve ark. 1975).



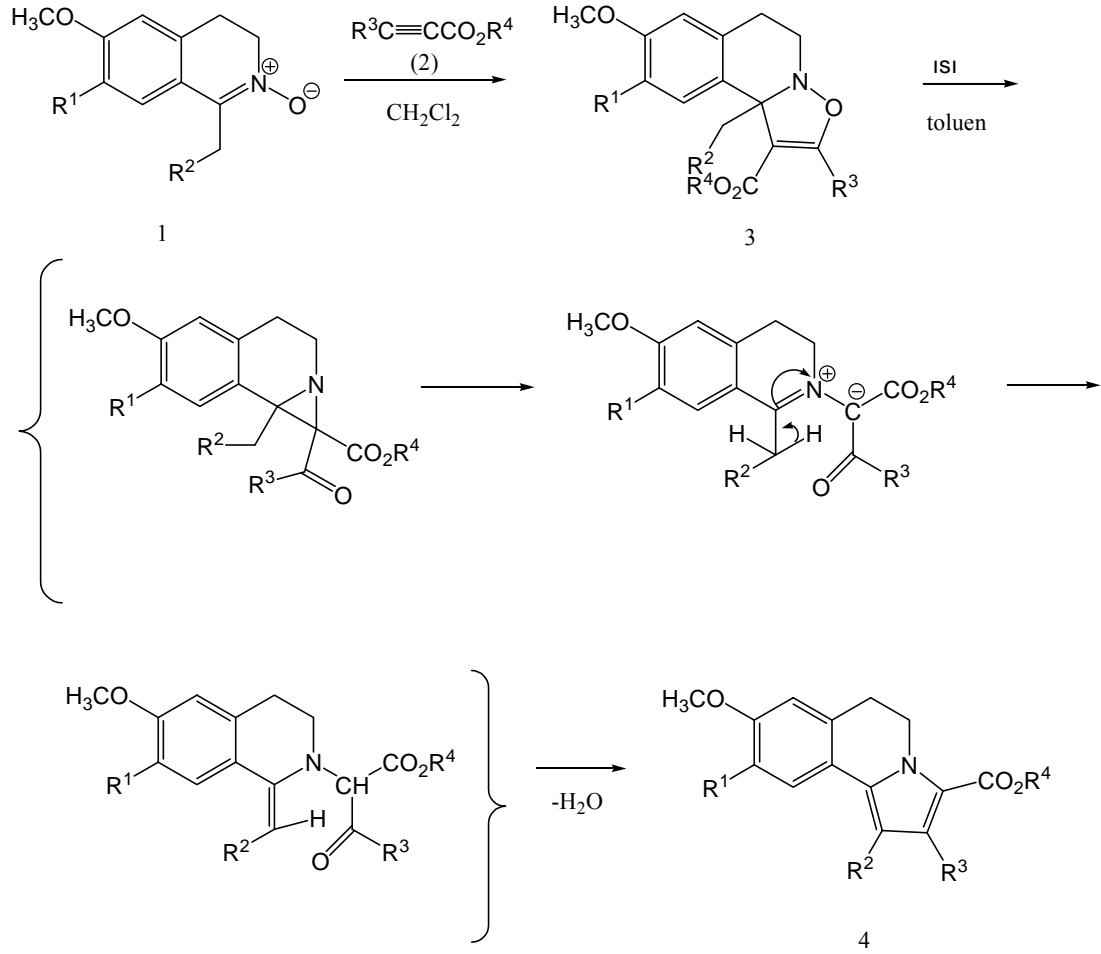
Şekil 2.5.2.1. 4-İzoksazolin sentezinin genel gösterimi (Black ve ark. 1975)

Oluşan izoksazolinlerin kararsızlığı ve alkinlerin sübstitüentlerine bağlı olarak, izoksazolinler çeşitli çevrilme reaksiyonlarına uğrarlar (Black ve ark. 1975, Freeman ve ark. 1981, Chiacchio ve ark. 2003).

N,O-Vinil fonksiyonelliği olarak adlandırılan 4-izoksazolin halka sisteminin reaktivliği, π -sistemine bitişik, göreceli olarak düşük termokimyasal kararlılığa sahip N-O bağı ile açıklanabilir (Chiacchio ve ark. 2003).

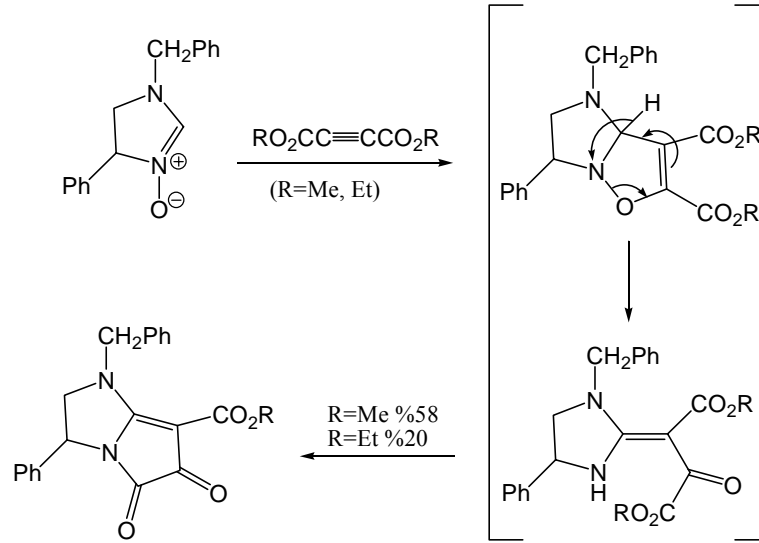
4-izoksazolinlerin çevrilme reaksiyonlarında en genel özellik termal izomerizasyon ile 2-açıl-aziridin oluşumu, N atomunun 1 konumundan 4 konumuna göçüdür. Sonraki azometin ilidlere dönüşüm konrotatoryal halka açılması üzerinden yürür. Sonuçta oluşan dipoller ya halka kapanması ile oksazolin oluşumuna neden olurlar yada proton kaymasına uğrar ve bunu takip eden halkalaşma ile pirolleri oluştururlar (Chiacchio ve ark. 2003).

3,4-Dihidroizokinolin N-oksitlerin **1** alkinler **2** ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu ile kararlı 4-sübstitüe Δ^4 -izoksazolinler **3** %35-98 arasındaki verimlerle ele geçer. Elde edilen bu Δ^4 -izoksazolinlerin toluen içinde ısıtılması ile termal olarak çevrilerek açilaziridin mekanizması üzerinden 3,4-dihidroizokinolin kaynaşık piroller **4** elde edilir (Zhao ve ark. 1996).



Şekil 2.5.2.2. Açılaziridin mekanizması üzerinden 3,4-dihidroizokinolin kaynaşık pirol sentezi (Zhao ve ark. 1996)

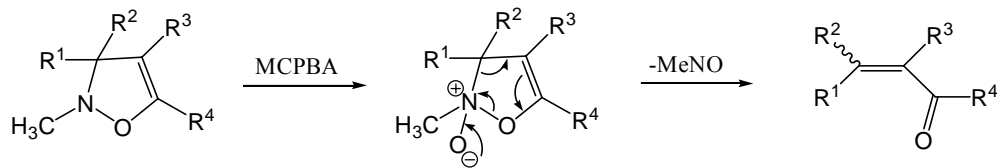
Dihidroimidazol N-oksitlerin dimetil yada dietil butin-1,4-dioatlar ile 1,3-dipolar halka katılması ile imidazoizoksazoller ele geçer. Bu katılma ürünlerindeki N-O bağının ayrılması üzerinden ele geçen endiamin ara ürünün yeniden halkalaşması ile 2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirol[1,2-a]imidazol-5,6-dionlar elde edilir (Jones ve ark. 2000).



Şekil 2.5.2.3. İmidazoizoksazollerin 2,3,5,6-tetrahidro-1H-pirol[1,2-a]imidazol-5,6-dionlara çevrilmesi (Jones ve ark. 2000)

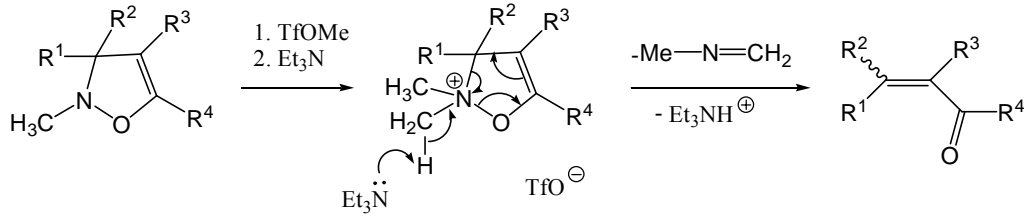
İzoksazolin sisteminin aktivasyonu, N atomunun N-oksidasyonu yada kuvaternerizasyonu üzerinden primer N,O-halka katılma ürünlerinin kimyasal çevrimi için farklı alternatifler sunmaktadır (Chiacchio ve ark. 2003).

3,3-Disübstitüe-4-izoksazolinlerin m-klorperbenzoik asit ile etkileşimi sonucu α,β -enonlar iyi verimlerle elde edilirler. Çevrilme mekanizması nitrozometanın karşılık gelen nitrondan çelotropik olarak çıkarılması ile açıklanır (Padwa ve ark. 1988).



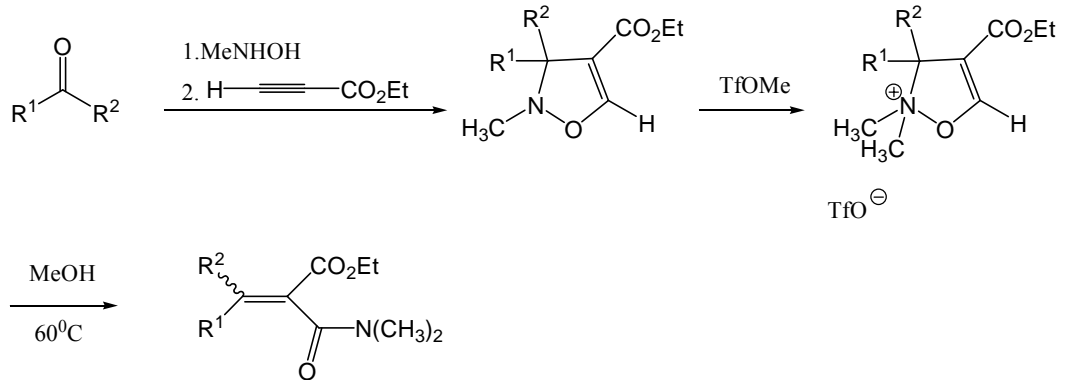
Şekil 2.5.2.4. 3,3-Disübstitüe-4-izoksazolinlerden α,β -enon eldesi (Padwa ve ark. 1988)

Yine 3,3-disübstitüe-4-izoksazolinlerden α,β -enon eldesi için farklı bir yöntemde, izoksazolinin metiltriflat ve trietilamin ile etkileşimi sonucu elde edilen izoksazolinium katyonundaki N-metil grubunda bulunan asidik hidrojenin uzaklaştırılmasıyla α,β -enon elde edilir (Chiacchio ve ark. 1992).



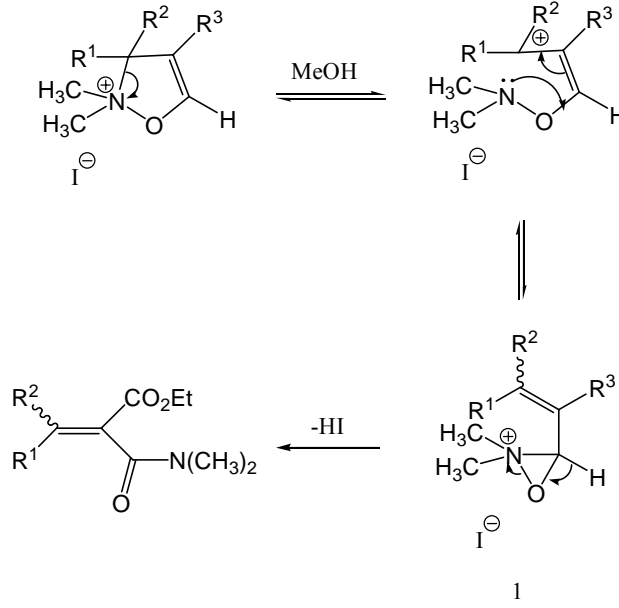
Şekil 2.5.2.5. 3,3-Disübstitüe-4-izoksazolinlerden α,β -enon eldesi
(Chiacchio ve ark. 1992)

4-İzoksazolinlerin farklı bir çevrilme modeli, ketonların α,β -doymamış amitlere dönüştürülmesi sırasında karşımıza çıkar. Karşılık gelen ketonlardan başlayarak, elde edilen nitronun etil propiyolat ile 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu sonucu 4-izoksazolin ele geçer. Bunun metiltriolat ile etkileşimi ile elde edilen izoksazolinium tuzu ara ürünü metanol içinde ısıtıldığında %67-85 aralığındaki verimlerle α,β -doymamış amit elde edilir (Chiacchio ve ark. 2003).



Şekil 2.5.2.6. Ketonların α,β -doymamış amitlere çevrimi
(Chiacchio ve ark. 2003)

α,β -Doymamış amitlerin oluşum mekanizması, izoksazolindeki C_3 -N bağının heterolitik olarak ayrışarak polar çözücü metanol varlığında bir allilik karbokatyon oluşturması esasına dayanır. Azottaki serbest elektron çiftinin C_5 'e göçü ile **1** ara ürünü elde edilir. Protonun ayrılması ile α,β -doymamış amitler ele geçer (Chiacchio ve ark. 2003).

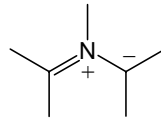


Şekil 2.5.2.7. α,β -Doymamış amit oluşum mekanizması
(Chiacchio ve ark. 2003)

2.6. Azometin İlidler

2.6.1. Yapısı

Azometin ilidler, bir azot atomu ve iki terminal sp^2 karbonundan oluşan düzlemsel moleküllerdir ve azometin betainlerin bir sınıfına aittirler. Sekstet yapıda çift bağa sahip olmadıkları fakat iç oktet kararlılığına sahip oldukları Huisgen tarafından tanımlanmıştır. 1978'den bu yana bu dipollerle dikkat çeken sentetik olasılıklarına bağlı olarak diğer dipollerden daha çok çalışılmıştır (Najera ve Sansano 2003).



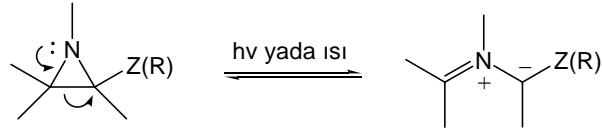
Şekil 2.6.1.1. Azometin ilid yapısı (Najera ve Sansano 2003)

2.6.2. Sentezleri

Azometin ilidlerin elde edilmesi için uygun olan çok çeşitli metotlar bulunmaktadır.

1. Aziridin Yolu

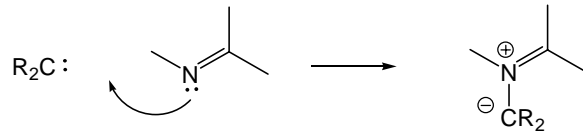
İyi bilinen ve yaygın olarak çalışılan, aziridinlerin karbon-karbon bağının ayrılması, konrotatoryal (termoliz) yada disrotatoryal (fotoliz) proses üzerinden belirli geometriye sahip azometin ilidleri oluşturur. 1,3-Dipollerin eldesinde kullanılan bu özel metot, katı reaksiyon koşulları gerektirmesi nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, fotoliz en kolay yönelenebilen yoldur ve ilidlerinin özelliklerinin daha geniş olarak çalışılmasına izin vermektedir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.1. Azometin ilid sentezinde aziridin yolu (Najera ve Sansano 2003)

2. Karben-İmin Yolu

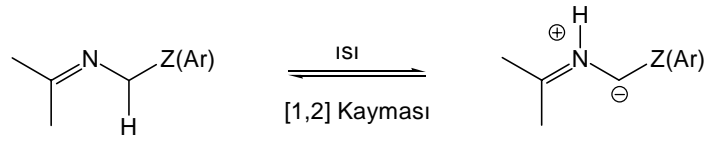
Bu yöntemde, karben-imin-aziridin-azometin ilid-halka katılma ürününü içeren domino prosesi kullanılmaktadır. İminyum ilidlerin halokarbenlerden kademeli olarak eldesi, azot içeren bileşiklerin sentezi için güçlü bir araçtır. Kararlı metalo-karbenler ve basit karbenler iminler ile reaksiyon verebilir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.2. Azometin ilid sentezinde karben-imin yolu (Najera ve Sansano 2003)

3. Tautomerizasyon Yolu yada [1,j] Prototropik Kayma Yolu

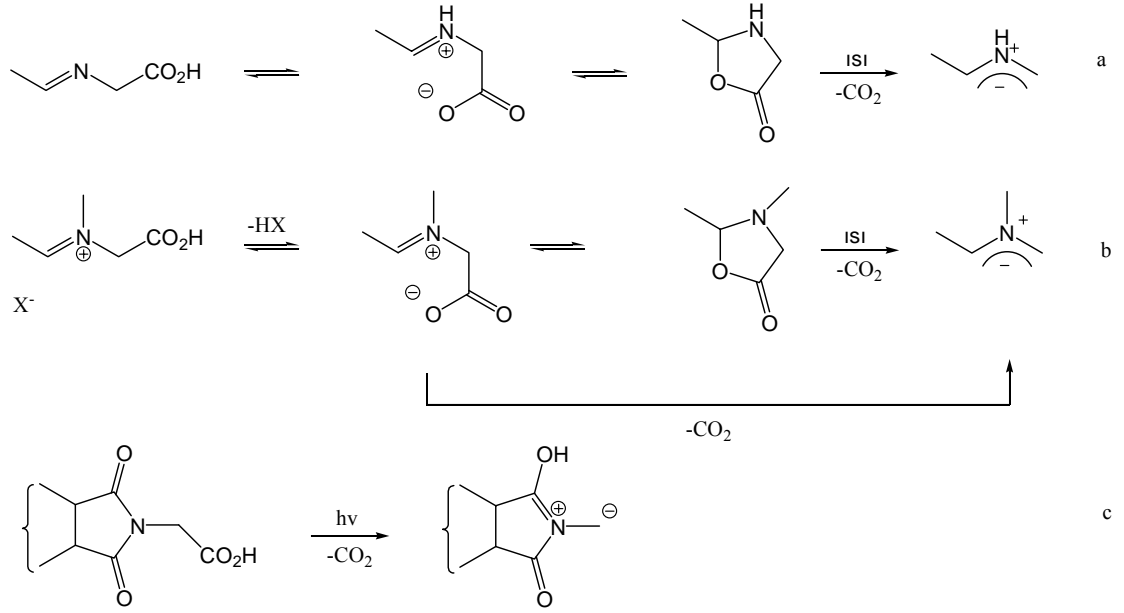
α -Amino ester iminlerin yada N-benzil iminlerin imin azotuna komşu hidrojeni, deprotonlanmadan sonra oluşan, hem imin hem de ester/aromatik gruplar tarafından kararlı hale gelebilen konjuge bazlar nedeniyle oldukça asidiktirler. Konjuge azometin ilidlerde uzun mesafe [1,4]'den [1,6]'ya prototropik kaymalar bir heteroatomun aracılık etmesiyle yaygın olarak meydana gelmektedir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.3. Azometin ilid sentezinde tautomerizasyon yolu yada [1,j] prototropik kayma yolu (Najera ve Sansano 2003)

4. Dekarboksilasyon Yolu

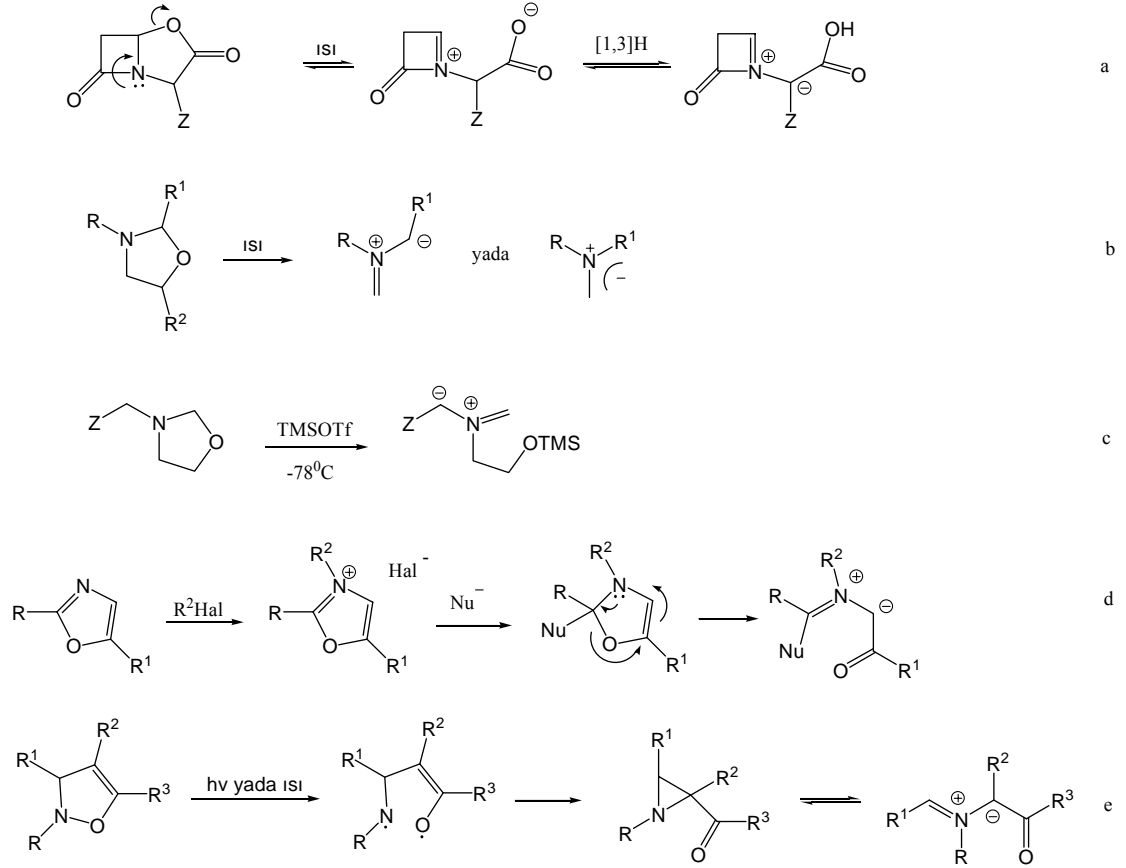
Azometin ilidlerin in situ olarak elde edilmesinde en yaygın olarak kullanılan yoldur. Genel prosedür, iminyum tuzunun termal dekarboksilasyonuna yada sırasıyla N-sübstitüe veya sübstitüent taşımayan bir α -amino asidin kondenzasyon reaksiyonuyla imin eldesine dayanır. Bir önemli mekanistik durum, karbon dioksit kaybı ile halka açılmasına uğrayan 5-oksazolidinon ara ürününün izolasyonudur (Şekil 2.6.5. b). Elektrohalkalaşma reaksiyonlarının diğer uygulamaları daha az olmasına rağmen bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda N-ftaloilamino asitlerin ve ilgili iminlerin fotokimyasal dekarboksilasyonunun azometin ilidleri verdiği belirlenmiş ve reaksiyonun optimizasyonu sağlanmıştır (Şekil 2.6.5. c). Ayrıca olası sentetik potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.4. Azometin ilid sentezinde dekarboksilasyon yolu
(Najera ve Sansano 2003)

5. Oksazol Türevi Yolu

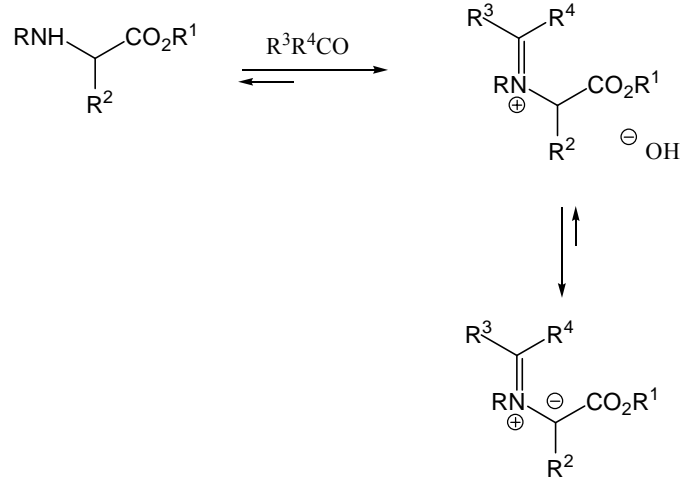
Oksazolidin-5-onlar, oksazolidinler, oksazoller ve 2,3-dihidroizoksazoller gibi oksazol türevleri farklı mekanizmalar ile azometin ilidleri oluşturma yeteneğine sahip heterohalkalıdır (Şekil 2.6.6). Strecker degradasyonunda ara ürün olduğu belirlenen oksazolidin-5-onlar, halka katılma prosesinden sonra dekarboksilasyonun yer aldığı farklı bir mekanizma ile azometin ilidleri oluşturmaktadırlar (Şekil 2.6.6. a). Oksazolinlerin termal olarak halka açılmaları, bazı oksazolinlerin trimetilsililtriilat ile düşük sıcaklıklardaki etkileşiminde olduğu gibi aziridin ara ürünü üzerinden karşılık gelen dipolleri oluşturmaktadır (Şekil 2.6.6. b-d). Oksazollerin azometin ilidleri oluşturmaları oksazol-oksazolyum tuzu-oksazolin-1,3-dipol mekanizması üzerinden gerçekleşmektedir (Şekil 2.6.6. d). 2,3-Dihidroizoksazoller ise ışınım yada termoliz ile kısa süreli olarak azometin ilidleri oluşturan öncülerdir (Şekil 2.6.6. e) (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.5. Azometin ilid sentezinde oksazol türevi yolu
(Najera ve Sansano 2003)

6. İminyum Yolu

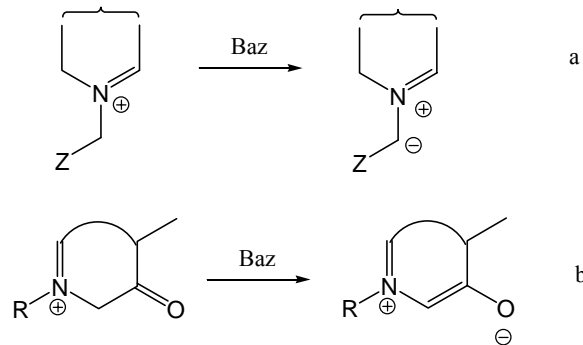
Aldehitler yada ketonlar ile sekonder α -amino asitler ve bunların esterleri ara ürün iminyum türlerinin deprotonlanması üzerinden reaksiyona girerek ayrıca baz eklemeye gerek olmadan in situ olarak azometin ilidleri oluştururlar (Şekil 2.6.6.). İminyum yolu olarak bilinen bu metot yaygın olarak asimetric sentezlerde kullanılmaktadır. Yüksek diastereoseçicilikler kirial asiklik α -amino esterler kullanıldığında ele geçmektedir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.6. Azometin ilid sentezinde iminyum yolu
(Najera ve Sansano 2003)

7. İminyum ve Halkalı İminyum Tuzunun Deprotonlanması Yolu

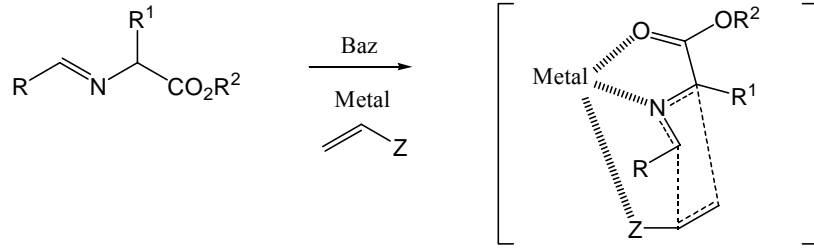
İminyum ve halkalı iminyum tuzunun deprotonlanması azometin ilidleri oluşturmada oldukça ılımlı bir yol sunmaktadır. Halkalı iminyum ilidler halka dışı negatif yük taşıyan 1,3-dipollerdir (Şekil 2.6.8. a). Bunun yanında mezoionik heterohalkalılarda negatif yük halka içinde yer almaktadır (Şekil 2.6.8. b). Bu ilidler, çoğunlukla 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Fakat bazı nükleofilik katılmalar ve elektrohalkalaşma örnekleri de tanımlanmıştır (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.7. Azometin ilid sentezinde iminyum ve halkalı iminyum tuzunun deprotonlanması yolu (Najera ve Sansano 2003)

8. N-Metalleme Yolu

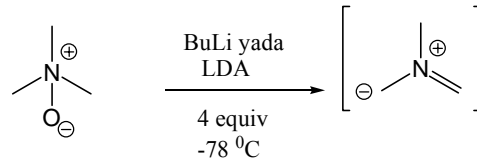
Metallo-iminler, karşılık gelen α -amino asit esterlerden ve organik yada inorganik bazlardan in situ olarak oluşturulan metallo-dipollerin öncüleridirler. Halka katılma reaksiyonu için ılımlı reaksiyon koşullarının gerekmesi, yüksek koordine geçiş durumuna bağlı olarak yüksek selektivitenin gerçekleşmesi bu metodu organik sentezlerde kullanışlı hale getirmektedir. İmin yapısı, α -amino ester, çözücü, metal iyonu ve karşı iyonu, dipolarofil, konsantrasyon ve katkı maddeleri bu reaksiyonda önemli parametrelerdir ve her transformasyonda çalışma ve optimizasyon gerektirmektedir (Najera ve Sansano 2003).



Şekil 2.6.2.8. Azometin ilid sentezinde N-metalleme yolu
(Najera ve Sansano 2003)

9. N-Oksit Yolu

Güçlü bazlar, alifatik tersiyer amin N-oksitlerle ara ürün azometin ilidleri oluşturmak üzere reaksiyona girerler ve bu reaksiyon aziridinlerin oluşturulması için yeni bir preparatif yöntem olarak rapor edilmiştir (Najera ve Sansano 2003).

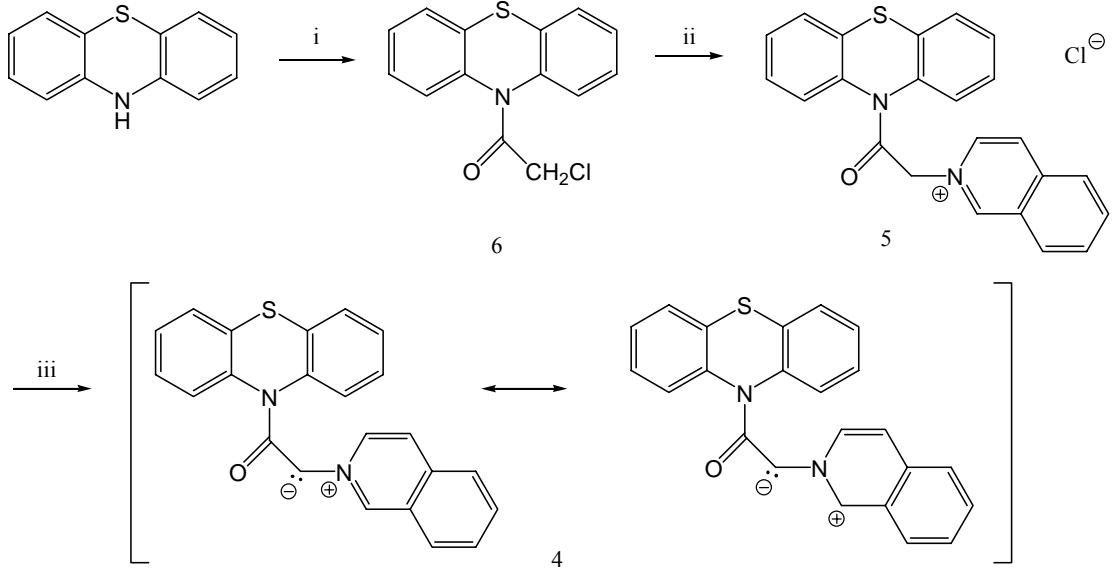


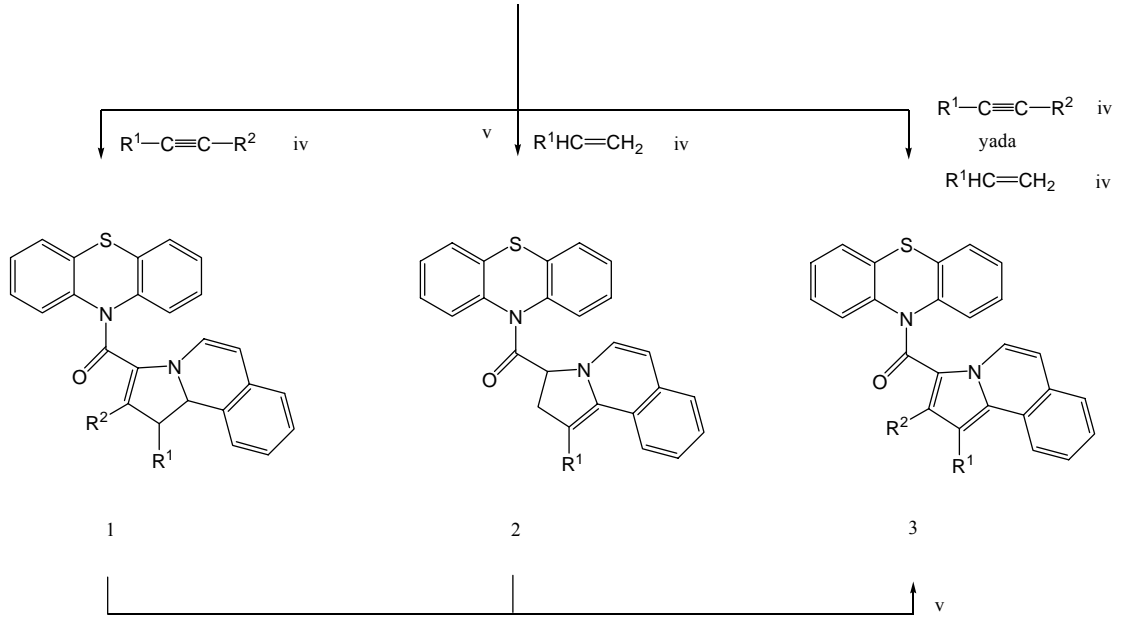
Şekil 2.6.2.9. Azometin ilid sentezinde N-oksit yolu (Najera ve Sansano 2003)

2.6.3 Sentetik Önemleri

Azometin ilidler, biyolojik açıdan ilginç bir çok bileşiğin total sentezinde başarılı bir şekilde kullanılan azot içeren heterohalkalılarının hazırlanması için sentetik yararları ile katkıda bulunmaktadır (Najera ve Sansano 2003).

N-Açilfenotiyazinin çeşitli doymamış yada kısmen ve farklı doymuş benzoindolizin türevleri, asetlenik yada olefinik dipolarofillerle fenotiyazin kısmı içeren N-asetilizokinolin tuzunun trietilamin ile deprotonlanmasından türetilen azometin ilidlerin siklokondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilirler. Fenotiyazin halka sistemi içeren ilaçların, antibakteriyel, antihistamin, sakinleştirici, spazmolitik aktivite ve antitümör özellik göstermeleri nedeniyle ilaç kimyasında çok önemli rol oynamaktadırlar (Bacu ve ark. 2003).

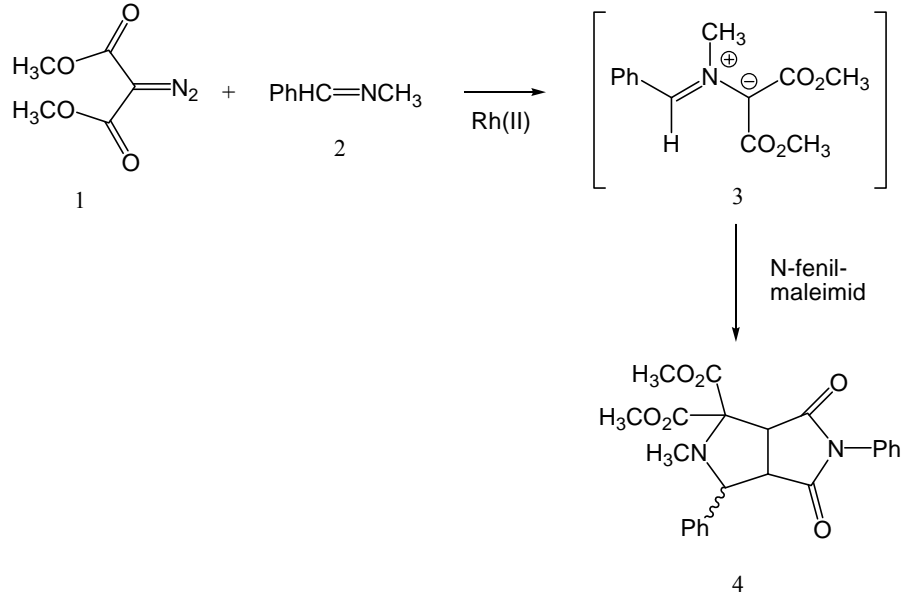




Reagentler ve Koşullar: i) ClCH_2COCl , C_6H_6 , reflüks; ii) izokinolin, CH_2Cl_2 , oda sıcaklığı; iii) NEt_3 ; iv) dipolarofil, CH_2Cl_2 yada C_6H_6 -DMSO, reflüks; v) $\text{CoPy}_4(\text{HCrO}_4)_2$, DMF, reflüks.

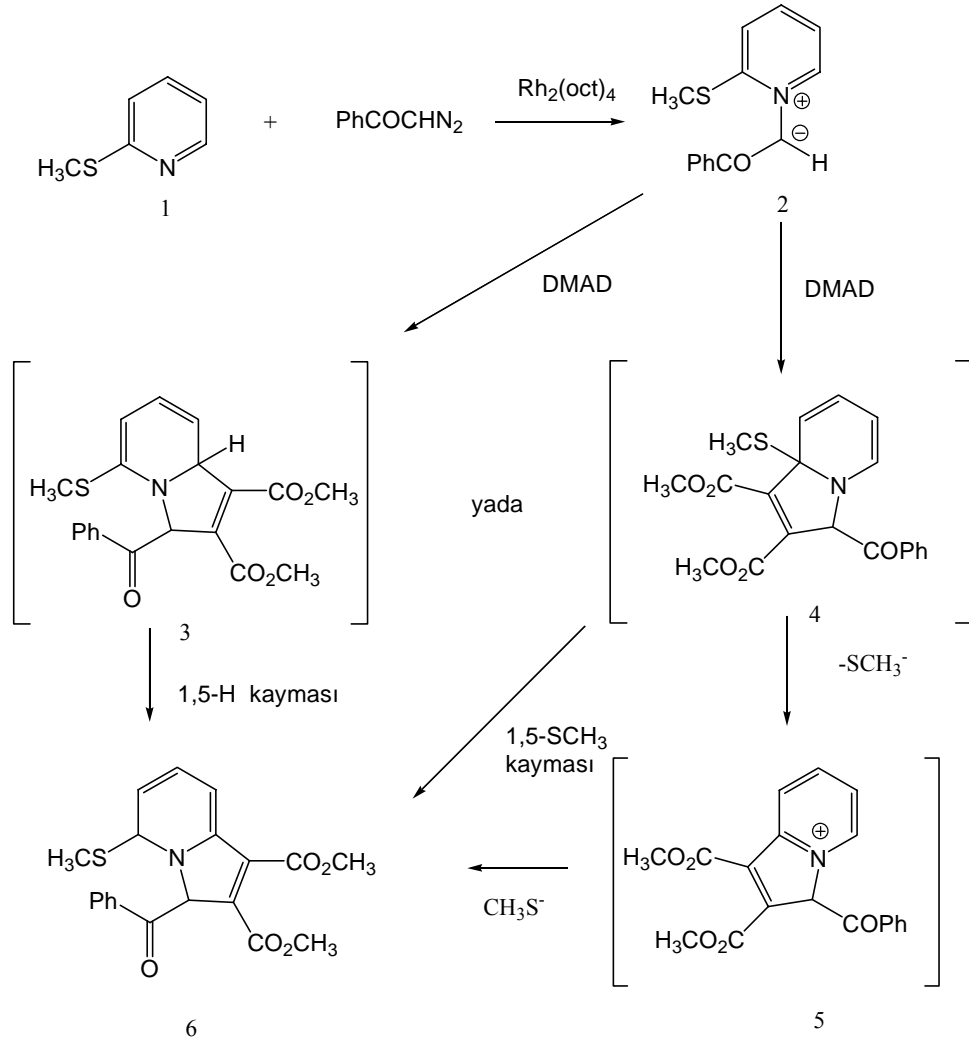
Şekil 2.6.3.1 N-Açilfenotiazinin benzoindolizin türevlerinin sentezleri
(Bacu ve ark. 2003)

Dimetil 2-diazomalonatın **1** N-benzilidenmetilamin **2** ile toluen içinde $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ kullanılarak N-fenilmaleimid varlığındaki reaksiyonu dimetil 2-metil-4,6-diokso-3,5-difenilhekzahidropirol[3,4-c]pirol-1,1-dikarboksilatı **4** 1.5:1 oranında diastereomerler karışımı şeklinde verir. **4**'ün eldesi, azometin ilid **3** oluşumu ve bunu N-fenilmaleimide yer alan aktif π bağı üzerinden 1,3-dipolar halka katılması ile gerçekleşir (Padwa ve ark. 1994).



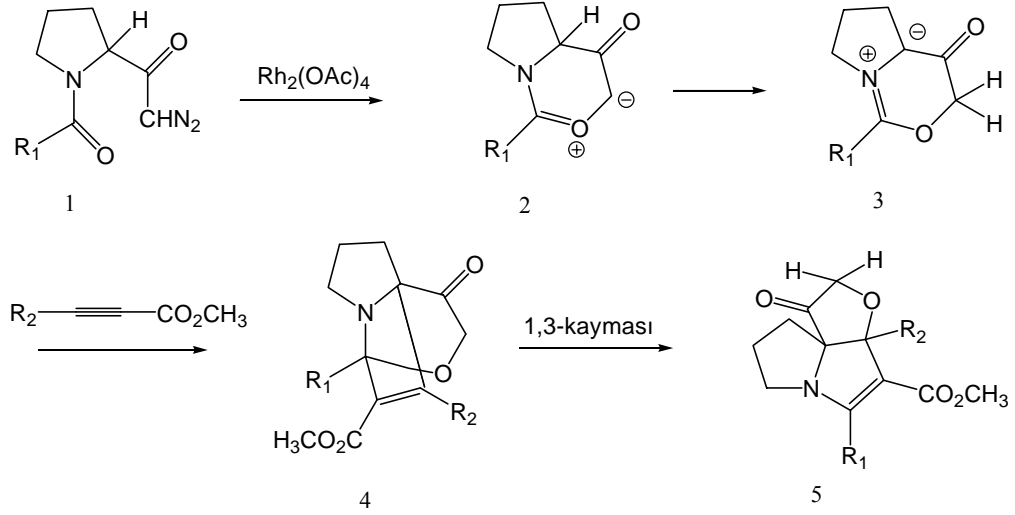
Şekil 2.6.3.2. Azometin ilid ara ürünü üzerinden dimetil 2-metil-4,6-diokso-3,5-difenilheksahidropirol[3,4-c]pirol-1,1-dikarboksilat sentezi (Padwa ve ark. 1994)

α -Diazoasetofenonun 2-(metiltiyo)piridin **1** ile 1.2 oranında DMAD varlığında reaksiyonu 3-benzoil-1,2-dikarbometoksi-3,5-dihidro-5-(metiltiyo)indolizini **6** %60 verimle verir. Reaksiyon mekanizması piridinyum ilid **2** oluşumu bunu **3** ara ürününü veren DMAD ile halka katılma reaksiyonu izler. Bu geçici türler 1,5-sigmatropik hidrojen kayması ile **6** bileşiğine dönüşür. **6** Bileşiğinin izolasyonu, ayrıca **5** bileşiğinin sıkı iyon çifti üzerinden bir 1,5-metiltiyo kaymasına uğraması ile regioizomerik halka katılma ürünü **4**'ün oluşumu ile de uyum göstermektedir (Padwa ve ark. 1993).



Şekil 2.6.3.3. Azometin ilid ara ürünü üzerinden 3-benzoil-1,2-dikarbometoksi-3,5-dihidro-5-(metiltiyo)indolizin sentezi (Padwa ve ark. 1993)

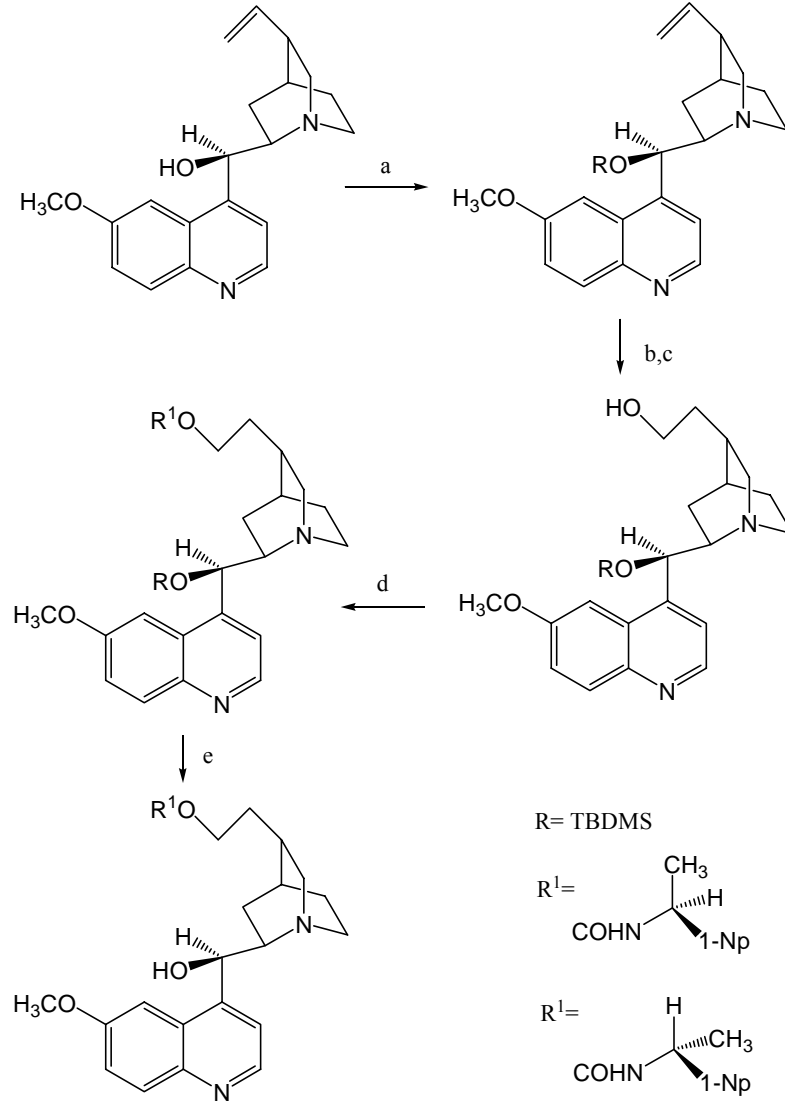
N-Açıl-2-(1-diazoasetil)pirolidin **1**, katalitik miktarda rodyum(II)karboksilat ile etkileştirildiğinde azometin ilid ara ürünü üzerinden türetilen trisiklik dihidropirolizinleri vermektedir. Reaksiyon mekanizması, keto karbenoidin amid grubunun oksijen atomu üzerine intramoleküler halkalaşması ile oluşan karbonil ilid dipolünün **2** azometin ilide **3** izomerizasyonu, bunun DMAD ile 1,3-dipolar halka katılması şeklinde gerçekleşir. Ele geçen **4**'ün alkoksi 1,3-kayması ile trisiklik dihidropirolizin halka sistemi **5** elde edilir (Padwa ve ark. 1992).



Şekil 2.6.3.4. Azometin ilid ara ürünü üzerinden trisiklik dihidropiridazin sentezi (Padwa ve ark. 1992)

2.7. Karbonilasyon Yöntemleri

C11 konumunda (S)- yada (R)-1-(1-naftil)etilkarbamoil grubu bulunan kinin türevleri, vinil grubunun 4 basamaklı modifikasyonu ile gerçekleştirilir. Kininin C9 konumu ter-butil-dimetilsilileter şeklinde korunur, C11 konumunun alkole dönüştürülmesi hidroborasyon ardından yükseltgenme ile sağlanır. Bu primer hidroksil grubu toluen içinde (S)- yada (R)-1-(1-naftil)etilizosiyanat ile reaksiyona girerek diastereoizomerik türevleri verir. TBAF/THF ile koruma uzaklaştırılarak C11 konumu karbamoillenmiş kininler elde edilir (Uccello-Baretta ve ark. 2003).

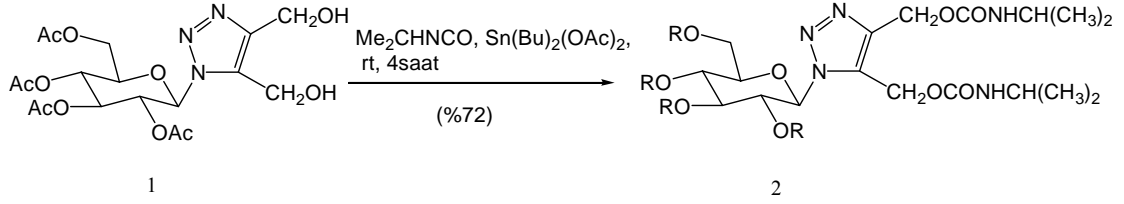


Reagentler ve Koşullar: a) TBDMSCl, DMAP, Et₃N, DMF; b) BH₃THF, diglym; c) Et₃NO, 100 °C; d) (S)- yada (R)-1-NpCHMeNCO, toluen; e) TBAF, THF.

Şekil 2.7.1. Kininin karbamoil türevlerinin sentezi

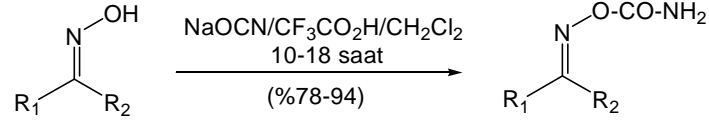
(Uccello-Baretta ve ark. 2003)

1'-β-D-glukopiranosil-1,2,3-triazol-4,5-dimetanol-4,5-bis(izopropilkarbamat) sentezinde karbamoillenme basamağı, **1** bileşiğinin izopropil izosiyanat ile, Sn(Bu)₂(OAc)₂'nin katalizörlüğünde CH₂Cl₂ içinde oda sıcaklığında 4 saatte gerçekleştirilir. Saflaştırılmadan sonra **2** %72 verimle ele geçer (Al-Masoudi ve Al-Soud 2002).



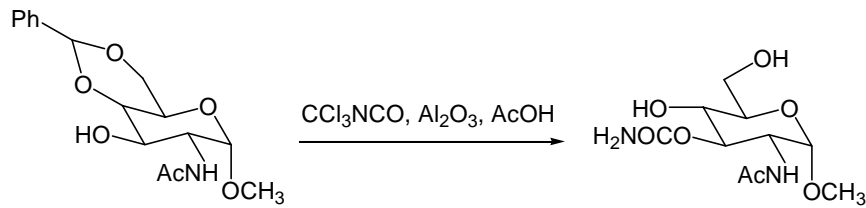
Şekil 2.7.2. 1'- β -D-Glukopiranosil-1,2,3-triazol-4,5-dimetanol-4,5-bis(izopropilkarbammat) sentezinde karbamoillenme basamağı (Al-Masoudi ve Al-Soud 2002)

Karşılık gelen oksimin sodyum siyanatın aşırısı ile triflorasetik asit varlığında diklorometan içindeki reaksiyonu sonucu oksim karbamatlar %78-94 arasındaki verimlerle elde edilir (Anilkumar ve Chandrasekhar 2000).



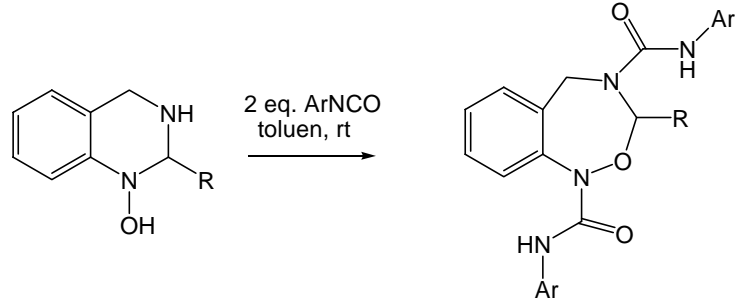
Şekil 2.7.3. Oksimlerden oksim karbamat sentezi (Anilkumar ve Chandrasekhar 2000)

1 α -O-Metil -N-asetil glukozaminden O-karbamoil esterlerin sentezlenmesinde O-3 konumunun karbamoillenmesi, triklorasetil izosiyanatın katılması sonucu ele geçen N-triklorasetil karbamoil esterin ıslak alüminyum oksit tarafından hidrolizi ile gerçekleştirilir (Treilhou ve ark. 2000).



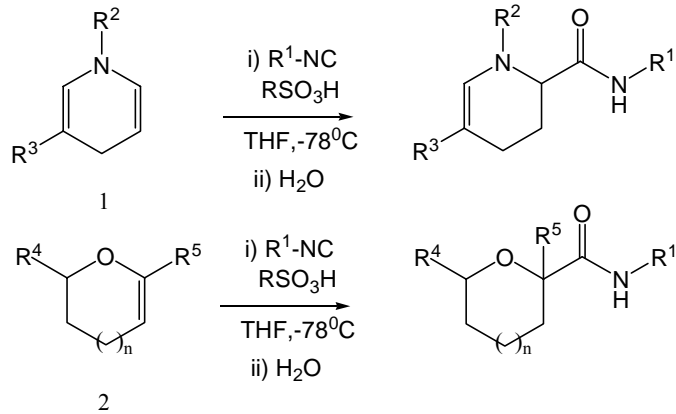
Şekil 2.7.4. Karbamoil ester sentezi (Treilhou ve ark. 2000)

Kinazolin-1-ollerin molce iki misli miktarda aril izosiyanat ile toluen içinde oda sıcaklığında etkileştirilmesi ile karbamoillenme halka genişlemesi üzerinden karşılık gelen 6-okzo-5,8-diazo-benzosikloheptenlerin elde edildiği grubumuz tarafından rapor edilmiştir (Coşkun ve Çetin 2004).



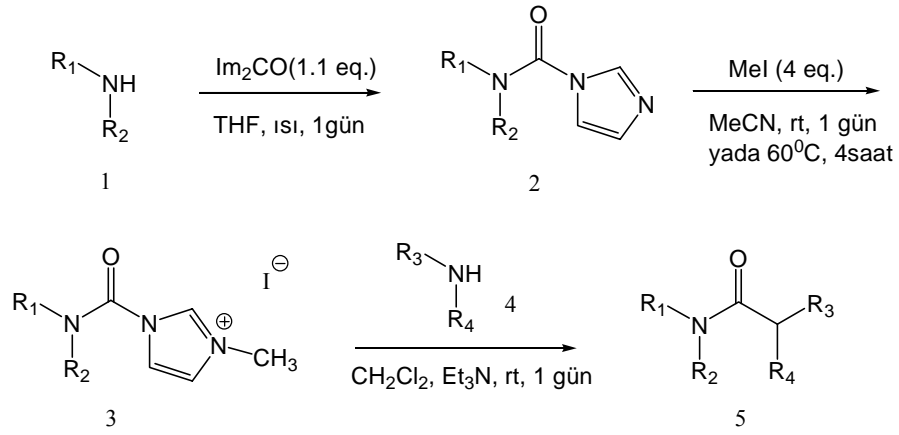
Şekil 2.7.5. Kinazolin-1-ollerin karbamoillenme halka genişlemesi
(Coşkun ve Çetin 2004)

Dihidropiridinler **1** ve halkalı enol eterlerin **2** α -karbamoillenmesi THF (yada DCM) içinde izosiyanür ile stokiometrik miktarda sülfonik asit (metansülfonik, kamforsülfonik yada p-toluensülfonik asit) varlığında -78°C 'deki reaksiyonu ile gerçekleştirilir (Masdeu ve ark. 2004).



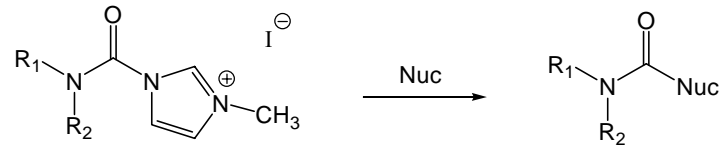
Şekil 2.7.6. Dihidropiridinler ve halkalı enol eterlerin α -karbamoillenmesi
(Masdeu ve ark. 2004)

Aminler **1** ile N,N'-karbonil imidazollerin (CDI) THF içinde 24 saat reaksiyonu ile kararlı ve izole edilebilen karbamoil imidazoller **2** elde edilir. Bunun molce 4 misli miktarda MeI ile MeCN içinde oda sıcaklığındaki reaksiyonu ile imidazolyum tuzları **3** yüksek verimlerle (%98-99) ele geçer. Sekonder aminlerin **4** imidazolyum tuzları ile diklorometan içinde trietilamin varlığında oda sıcaklığında reaksiyonu ile tetrasüstitüe üreler **5** yüksek verimlerle elde edilir (Batey ve ark. 1998).



Şekil 2.7.7. İmidazolyum tuzundan simetrik olmayan tetrasüstitüe üre sentezi (Batey ve ark. 1998)

Yukarıdaki yönteme göre elde edilen karbamoil imidazolyum tuzlarının **3** alkoller ve tiyoller gibi nükleofillerle reaksiyonu sonucunda sırasıyla karbamatlar ve tiyokarbamatlar elde edilir. Fenollerin, imidazolyum tuzu **3** ile asetonitril içinde molce eşit miktarda trietilamin ile reflüks edilmesi ile karşılık gelen karbamatlar yüksek verimlerle (%71-94) ele geçer. Molce eşit miktarda tiyolün, imidazolyum tuzu ile kloroform yada diklorometan içinde molce eşit miktarda trietilamin varlığında oda sıcaklığında 1 gece karıştırılması ile karşılık gelen tiyokarbamatlar yüksek verimlerle (%71-96) elde edilir (Batey ve ark. 1999).



Şekil 2.7.8. İmidazolyum tuzundan karbamat ve tiyokarbamat sentezi
(Batey ve ark. 1999)

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Çalışmada Kullanılan Cihazlar

İnfrared Spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin infrared spektrumları Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde MATTSON 1000 FTIR cihazında alınmıştır.

Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde Bruker dpx 400 MHz ve Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde VARIAN AS 400 NMR cihazında alınmıştır.

Elementel Analiz Cihazı

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin Elementel Analizleri Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde EuroEA 3000 Elementel Analiz cihazında alınmıştır.

Erime Noktası Cihazı

Çalışmada sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Electrothermal Digital erime noktası cihazı ile ölçülmüştür.

UV Spektrofotometre Cihazı

5a-e bileşiklerinin spektrofotometrik ölçümleri, Shimadzu marka UV-2100 model ultraviyole-visible spektrofotometre ile yapılmıştır. Çift ışık yollu olan bu

spektrofotometrede dalga boyu 190-900 nm aralığında olup, 1 cm'lik kuvars hücreler kullanılmıştır.

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

3.2.1. Analitik Saflıktaki Kimyasallar

-Riedel-de Haën, 24201	Aseton
-Merck, 801756	Benzaldehit
-Merck, 808525	3,4-Dimetoksibenzaldehit
-Merck, 818438	2-(3,4-Dimetoksifenil)etilamin
-Aldrich, D13,840-1	DMAD
-Merck, 1.06049	Diklorometan
-Merck, 1.00926	Eter
-Merck, 1.08600	Hidrojen peroksit
-Merck, 802453	4-Klorbenzaldehit
-Merck, 1.02431	Kloroform
-Merck, 1.13351	Metanol
-Aldrich, 220566	(S)-1-Metilbenzilizosiyanat
-Koch-Light Laboratories Ltd.	Na ₂ WO ₄ .2H ₂ O
-Merck, 806765	3-Nitrobenzaldehit
-Merck, 1.01775	Petrol eteri
-Aldrich, P49104	Piperonal
-Merck, 804957	Potasyumsiyanat
-Merck, 1.07739	Silika jel
-Merck, 1.06643	Sodyum sülfat
-Aldrich, 15,583-7	TBAHS
-Aldrich, T6,220-0	TFA
-Merck, 108323	Toluen

3.2.2. Sentezlenen Bileşikler ve Reaksiyonları

3.2.2.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin Sentezi

Genel prosedür: 2-(3,4-Dimetoksifenil)-etilaminin (5 mmol, 0.9062 g) TFA daki (3 mL) çözeltisine karşılık gelen aldehit (5 mmol) ilave edilir ve reaksiyon karışımı reflüks edilir. Reaksiyon sonunda reaksiyon karışımı buza dökülür ve sodyumhidroksit ile bazikleştirilir. Karışım kloroform (3x10 mL) ile ekstrakte edilir ve birleştirilen ekstraktlar susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Organik çözücü vakum altında uçurulur. Kalıntı etanolden kristallendirilir.

(2a) 6,7-Dimetoksi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %70; En. 110-111 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3328 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.87 (1H, s), 2.68 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.17-7.26 (5H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.71; 42.27; 56.25; 56.40; 61.86; 111.41; 111.86; 127.76; 128.08; 128.79; 129.29; 130.26; 145.26; 147.48; 148.05.

Anal. C₁₇H₁₉NO₂ (269.34) için

Hesaplanan: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20

Bulunan: C, 75.75; H, 7.20; N, 5.30

(2b) 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %85; En. 88-89 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3567 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83 (1H, s), 2.74 (1H, m), 2.95 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.99 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.78-6.83 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.25; 42.23; 55.83; 55.85.; 55.87; 55.89; 61.45; 110.70; 110.92; 111.41; 111.83; 121.25; 127.56; 130.08; 137.32; 147.01; 147.62; 148.34; 149.0.

Anal. C₁₉H₂₃NO₄ (329.39) için

Hesaplanan: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25

Bulunan: C, 69.35; H, 6.88; N, 4.23

(2c) 6,7-Dimetoksi-1-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %80; En. 109-111 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3312 ve 3256 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.77 (1H, s), 2.76 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.16 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.49 (1H, t, J = 7.6), 7.61 (1H, d, J = 7.6), 8.12-8.17 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.13; 41.60; 55.8; 55.95; 60.67; 110.65; 111.78; 122.53; 123.83; 127.90; 128.23; 129.29; 135.15; 147.24; 147.33; 148.08; 148.36.

Anal. C₁₇H₁₈N₂O₄ (314.34) için

Hesaplanan: C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91

Bulunan: C, 64.94; H, 5.75; N, 9.02

(2d) 1-(4-Klorfenil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %70; En. 103-105 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3242 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.81 (1H, s), 2.74 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.02 (1H, s), 6.20 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.0), 7.29 (2H, d, J = 8.0). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 29.22; 41.82; 55.84; 55.88; 60.78; 110.77; 111.52; 127.67; 128.53; 129.33; 130.28; 133.09; 143.43; 147.14; 147.78.

Anal. C₁₇H₁₈ClNO₂ (303.78)

Hesaplanan: C, 67.21; H, 5.97; N, 4.61

Bulunan: C, 67.10; H, 5.97; N, 4.75

(2e) 1-Benzo[1,3]dioksol-5-il-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %60; En. 133-134 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3252 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.76 (1H, s), 2.72 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.94 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.71-6.77 (3H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 29.31; 41.89; 55.84; 55.91; 61.22; 100.97; 107.85; 109.16; 110.94; 111.42; 122.20; 127.65; 129.94; 139.05; 146.80; 147.09; 147.66; 147.72.

Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (313.35) için

Hesaplanan: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47

Bulunan: C, 68.90; H, 5.99; N, 4.55

3.2.2.2. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin Sentezi

Genel Prosedür: Tetrahidroizokinolinin **2** (0.5 mmol) metanoldeki (10 mL) çözeltisine $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.025 mmol, 0.0083 g) varlığında H_2O_2 (2 mmol, 0.19 g, %35, $d = 1.01 \text{ g/mL}$) ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon sonunda uçurulur. Kalıntıya su (15 mL) ilave edilir ve kloroform (3x10 mL) ile ekstrakte edilir. Birleştirilen ekstraktlar susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulur ve organik çözücü vakum altında uçurulur. Saflaştırma işlemi silika jelin adsorbent ve kloroform, petrol eteri, metanol, aseton (45:40:10:5) oluşan çözücü karışımının elüent olarak kullanıldığı preparatif TLC ile gerçekleştirilir.

(3a) 6,7-Dimetoksi-1-fenil-3,4-dihidroizokinolin-2-oksit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %43; En. 156-157 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$ 1590 cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-O}}$ 1286 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.15 (2H, t, $J = 7.6$), 3.62 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.26 (2H t, $J = 7.6$), 6.36 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.43-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J = 7.02$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.92; 56.25; 56.36; 59.80; 110.58; 110.60; 123.55; 125.66; 128.53; 129.58; 130.40; 131.35; 142.33; 147.90; 149.58.

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (283.32) için

Hesaplanan: C, 72.07; H, 6.05; N, 4.94

Bulunan: C, 72.05; H, 5.99; N, 4.97

(3b) 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %50; En. 165-166 °C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1590 cm^{-1} ; ν_{N-O} 1283 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.14 (2H, t, $J = 7.2$), 3.65 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J = 7.2$), 6.45 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$), 7.13 (1H, d, $J = 8.4$) 7.20 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.89; 56.13; 56.23; 56.29; 56.36; 59.76; 110.55; 110.83; 111.83; 113.45; 123.54; 123.61; 123.68; 125.90; 142.25; 147.86; 148.67; 149.58; 149.86.

Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (343.37) için

Hesaplanan: C, 66.46; H, 6.16; N, 4.08

Bulunan: C, 66.40; H, 6.34; N, 4.06

(3c) 6,7-Dimetoksi-1-(3-nitrofenil)-3,4-dihidroizokinolin-2-oksit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %40; En. 172-173 °C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1584 cm^{-1} ; ν_{N-O} 1284 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.20 (2H, t, $J = 7.6$), 3.65 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J = 7.6$), 6.31 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.69 (1H, t, $J = 8.0$), 8.01 (1H, d, $J = 8.0$), 8.30 (1H, d, $J = 8.0$), 8.51 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.62; 56.20; 56.25; 59.86; 109.75; 110.82; 122.23; 124.16; 125.65; 125.73; 129.30; 132.78; 136.64; 139.72; 148.06; 148.14; 149.90.

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (328.32) için

Hesaplanan: C, 62.19; H, 4.91; N, 8.53

Bulunan: C, 62.10; H, 4.95; N, 8.66

(3d) 1-(4-Klorfenil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %69; En. 216-217 °C; IR (KBr) $\nu_{C=N}$ 1595 cm^{-1} ; ν_{N-O} 1284 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.15 (2H, t, $J = 7.6$), 3.65 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J = 7.6$), 6.35 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$), 7.57 (2H, d, $J =$

8.4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.87; 56.33; 56.38; 59.86; 110.28; 110.68; 123.09; 125.76; 128.84; 129.68; 132.03; 135.48; 141.29; 148.06; 149.73.

Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (317.77) için

Hesaplanan: C, 64.26; H, 5.08; N, 4.41

Bulunan: C, 64.40; H, 5.03; N, 4.42

(3e) 1-Benzo[1,3]dioksol-5-il-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin N-oksit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %45; En. 169-170 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{C=N}}$ 1590 cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-O}}$ 1288 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.13 (2H, t, $J = 8.0$), 3.68 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J = 8$), 6.02 (2H, s), 6.44 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$), 7.16 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.87; 56.34; 56.36; 59.79; 101.62; 108.42; 110.55; 110.70; 111.01; 123.57; 123.68; 124.73; 125.78; 141.94; 147.71; 147.88; 148.55; 149.59.

Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (327.33) için

Hesaplanan: C, 66.05; H, 5.23; N, 4.28

Bulunan: C, 66.00; H, 5.20; N, 4.08

3.2.2.3. İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin Sentezi

Genel Prosedür: Nitronun **3** (0.15 mmol) toluendeki (10 mL) çözeltisine DMAD (0.225 mmol, 0.032 g, %99) ilave edilir ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uçurulur ve **4a,c,e** durumunda kalıntı etanolde kristallendirilir. **4b,d** bileşikleri preparatif TLC ile saflaştırılır.

(4a) 8,9-Dimetoksi-10b-fenil-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil ester

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %95; En. 124-125 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1758; 1712 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1626 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.64-2.70 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.27-7.37 (5H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.80; 47.14; 52.20; 53.35; 56.04; 56.07; 77.27; 110.78; 112.33; 114.91; 126.64; 126.83; 128.15; 128.31; 129.08; 142.75; 147.67; 148.47; 153.45; 159.84; 163.60.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ (425.43) için

Hesaplanan: C, 64.93; H, 5.45; N, 3.29

Bulunan: C, 65.10; H, 5.55; N, 3.40

(4b) 10b-(3,4-Dimetoksifenil)-8,9-dimetoksi-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil ester

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %97; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1758; 1712 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1626 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.60-2.70 (1H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4; 2.0$), 6.96 (1H, d, $J = 2.0$), 7.04 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.67; 46.87; 52.27; 53.34; 56.02; 56.04; 56.08; 56.13; 76.96; 110.43; 110.77; 112.26; 112.38; 115.71; 121.86; 126.61; 126.74; 134.97; 147.56; 148.42; 148.70; 148.94; 152.88; 159.73; 163.76.

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ (485.48) için

Hesaplanan: C, 61.85; H, 5.61; N, 2.89

Bulunan: C, 61.80; H, 5.63; N, 2.89

(4c) 8,9-Dimetoksi-10b-(3-nitro-fenil)-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil ester

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %96; En 123-124 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1758; 1719 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1644 cm^{-1} .
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.72-2.77 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.50 (1H, t, J = 8.2), 7.8 (1H, d, J = 8.2), 8.16 (1H, d, J = 8.2), 8.25 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.90; 47.31; 52.47; 53.55; 56.10; 56.13; 77.15; 111.15; 111.61; 114.07; 123.33; 124.08; 125.19; 126.82; 129.25; 135.19; 145.53; 148.07; 148.34; 148.90; 153.90; 159.45; 163.38.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ (470.43) için

Hesaplanan: C, 58.72; H, 4.71; N, 5.95

Bulunan: C, 58.80; H, 4.90; N, 6.10

(4d) 10b-(4-Klorfenil)-8,9-dimetoksi-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil ester

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %98; yağimsı; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1755; 1709 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1638 cm^{-1} .
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.63-2.0 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.28-7.32 (4H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.80; 47.16; 52.24; 53.37; 56.05; 56.08; 76.80; 110.94; 112.11; 114.56; 126.16; 126.78; 128.46; 130.52; 134.15; 141.51; 147.85; 148.65; 153.63; 159.68; 163.47.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_7$ (459.88) için

Hesaplanan: C, 60.07; H, 4.82; N, 3.05

Bulunan: C, 60.10; H, 4.83; N, 3.10

(4e) 10b-Benzo[1,3]dioksol-5-il-8,9-dimetoksi-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil ester

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %97; En. 122-123 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1749; 1716 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ 1637 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.61-2.67 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.93 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.4), 6.78 (1H, d, J = 8.4), 6.88 (1H, s) 7.02 (1H, s).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.72; 46.95; 52.24; 53.35; 56.03; 56.08; 77.15; 101.48; 107.78; 109.74; 110.79; 112.24; 114.94; 122.88; 126.65; 126.70; 136.77; 147.57; 147.69; 147.80; 148.50; 153.41; 159.80; 163.60.

Anal. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_9$ (469.44) için

Hesaplanan: C, 61.40; H, 4.94; N, 2.98

Bulunan: C, 61.50; H, 5.10; N, 3.10

3.2.2.4. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum N-ildidlerin Sentezi

Genel Prosedür Metod A: Bileşik 4'ün (0.1 mmol) toluendeki (5 mL) çözeltisi reflüks edilir. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uçurular ve kalıntı silikajel kaplı TLC plakasına uygulanır ve kloroform, petrol eteri, metanol, aseton (45:40:10:5) çözücü karışımı ile elüe edilir.

Genel Prosedür Metod B: Nitronun 3 (0.2 mmol) toluendeki (10 mL) çözeltisine DMAD (0.2 mmol, 0.029 g, %99) ilave edilir ve reaksiyon karışımı reflüks edilir. Reaksiyon sonunda çözücü uçurular ve karışım silika jel kaplı preparatif TLC plakasına uygulanır. İzole edilen renkli bileşikler etanol eter (1:5) karışımından kristallendirilir.

Azometin ilid (5a)

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %93, %75; Açık kırmızı renkli kristaller; En. 228-229 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1726; 1664 cm^{-1} . UV/vis λ_{max} CHCl_3 nm: 256.5, 313.5, 361.5, 455.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.25 (2H, t, $J = 7.4$), 3.52 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.17 (1H, p, $J = 7.02$), 4.28 (1H, p, $J = 7.4$), 6.57 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.44 (3H, m), 7.52 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.88; 50.80; 52.00; 54.32; 56.32; 56.82; 95.48; 110.52; 115.51; 121.00; 128.16; 128.50; 131.81; 131.89; 134.72; 148.25; 156.12; 164.30; 168.55; 171.16; 174.95.

Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ (425.43) için

Hesaplanan: C, 64.93; H, 5.45; N, 3.29

Bulunan: C, 64.98; H, 5.60; N, 3.40

Azometin ilid (5b)

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %100, %74; Koyu turuncu renkli kristaller; En. 128-129 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1725; 1665 cm^{-1} . UV/vis λ_{max} CHCl_3 nm: 255.5, 391.5. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.13 (2H, t, $J = 6.4$), 3.37 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.87 (6H, s), 3.88 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.4$), 6.76 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 9.2$), 6.91 (1H, d, $J = 9.2$), 6.98 (1H, s), 7.45 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 26.63; 50.53; 51.78; 53.09; 55.98; 56.12; 56.17; 56.35; 96.09; 107.52; 109.96; 110.80; 115.33; 115.62; 121.96; 132.26; 139.14; 148.10; 148.57; 148.95; 154.80; 167.25; 167.61; 172.18; 180.33.

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_9$ (485.48) için

Hesaplanan: C, 61.85; H, 5.61; N, 2.89

Bulunan: C, 61.90; H, 5.75; N, 3.00

Azometin ilid (5c)

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %82, %95; Bordo renkli kristaller; En. 213-214 °C; IR (KBr) $\nu_{C=O}$ 1735; 1688 cm^{-1} . UV/vis λ_{max} CHCl_3 nm: 228.0, 233.0, 259.0, 315.5, 372.0, 469.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.20 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.59

(3H, s), 3.63 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.18 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.65 (1H, t, J = 8.0), 7.88 (1H, d, J = 8.0), 8.32 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.0). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.80; 51.14; 52.06; 54.28; 56.47; 56.97; 92.10; 110.95; 114.53; 119.96; 123.90; 126.27; 129.44; 133.49; 134.32; 135.15; 147.60; 148.66; 156.89; 164.29; 168.10; 170.30; 171.5.

Anal. C₂₃H₂₂N₂O₉ (470.43) için

Hesaplanan: C, 58.72; H, 4.71; N, 5.95

Bulunan: C, 58.58; H, 4.80; N, 6.10

Azometin ilid (5d)

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %91, %71; Koyu kırmızı renkli kristaller; En. 178-179 °C; IR (KBr) ν_{C=O} 1727; 1665 cm⁻¹. UV/vis λ_{max} CHCl₃ nm: 258.0, 262.0, 366.5, 461.5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.53 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.42 (4H, brs). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.84; 50.99; 52.09; 54.37; 56.44; 56.88; 96.30; 110.65; 115.13; 120.65; 128.66; 130.08; 130.30; 134.96; 138.19; 148.39; 156.40; 164.26; 168.35; 170.89; 173.73.

Anal. C₂₃H₂₂ClNO₇ (459.88) için

Hesaplanan: C, 60.07; H, 4.82; N, 3.05

Bulunan: C, 60.15; H, 5.01; N, 3.30

Azometin ilid (5e)

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %87, %96; Açık turuncu renkli kristaller; En. 123-124 °C; IR (KBr) ν_{C=O} 1734; 1718 cm⁻¹. UV/vis λ_{max} CHCl₃ nm: 255.0, 297.5, 386.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.08 (2H, t, J = 7.0), 3.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.08 (2H, t, J = 7.0), 5.98 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.4), 6.84 (1H, d, J = 8.4), 6.86 (1H, s), 7.40 (1H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 26.87; 50.87; 52.14; 53.28; 56.43; 56.60; 95.00; 102.11; 105.50; 108.44; 110.22; 115.45; 117.66; 122.18; 132.66; 140.27; 147.31; 148.12; 148.29; 154.96; 167.70; 167.76; 172.48; 180.52.

Anal. C₂₄H₂₃NO₉ (469.44) için

Hesaplanan: C, 61.40; H, 4.94; N, 2.98

Bulunan: C, 61.50; H, 5.10; N, 3.10

3.2.2.5. 1-Aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-karboksilik asit amitlerin

Sentezi

Genel Prosedür Metod A: Tetrahidroizokinolinin **2** (1 mmol) kloroformdaki (5 mL) çözeltisine (S)-1-metilbenzilizosiyanat (1 mmol, 0.148 g, %99) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Çözücü uçurulur ve karşılık gelen aminokarbonillenmiş tetrahidroizokinolinler **6** elde edilir. **6a** bileşiği etanol eter karışımından (1:1) kristallendirilir. Bileşik **6**'nın (1 mmol) TFA (2 mL) içindeki çözeltisi oda sıcaklığında 3 saat karıştırılır. Reaksiyon sonunda reaksiyon karışımı buza dökülür. Kloroform (3x10 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz sırasıyla doygun NaHCO₃ (10 mL) ve su (10 mL) ile yıkanır. Susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutulur ve organik çözücü vakum altında uçurulur. Kalıntı uygun çözücünden (**7a,c,e,f** durumunda etanolden, **7b,d** durumunda etanol eter (1:3) karışımından) kristallendirilir.

Genel Prosedür Metod B: Tetrahidroizokinolinin **2a,b,e** (1 mmol) diklorometandaki (10 ml) çözeltisine KOCN (1.5 mmol, 0.12 g) ve TFA (1.5 mmol, 0.17 g, %99) ilave edilir. Reaksiyon karışımı 6 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Sey. HCl çözeltisi ilave edilir ve diklorometan (3x10 mL) ile ekstrakte edilir. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutulur. Daha sonra diklorometan uçurulur. **7a,e** durumunda etanolden **7b** durumunda etanol eter (1:3) karışımından kristallendirilir.

(6a) 6,7-Dimetoksi-1-fenil-N-(1-feniletıl)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksamit

Bileşik Metod A'ya göre sentezlendi.

Verim: %58; E.n 113-114 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3337 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1610 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (2H, d, J = 6.8), 1.40 (2H, d, J = 6.8), 2.64 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.69 (3H, d, J = 6.63), 3.79 (3H, d, J = 2.69), 4.69 (1H, d, J = 6.81), 4.98 (1H, q, J = 6.73), 6.20 (1H, s), 6.52 (1H, d, J = 9.28), 6.58 (1H, d, J = 4.56), 7.23 (10H, m).

(7a) 6,7-Dimetoksi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %60, %26; E.n 167-169 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3252 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1645 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.63 (1H, m), 2.84 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.19 (5H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 28.28; 40.34; 56.34; 56.42; 57.59; 111.61; 111.86; 127.34; 127.78; 128.17; 128.22; 128.84; 143.01; 147.95; 148.54; 158.45.

Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (312.36) için

Hesaplanan: C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97

Bulunan: C, 69.25; H, 6.32; N, 9.23

(7b) 6,7-Dimetoksi-1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %56, 55; En. 183-184 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3450 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1688 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.73 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.19 (5H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.95; 39.69; 55.87; 55.91; 56.00; 56.83; 110.58; 111.17; 111.34; 120.23; 126.87; 127.74; 130.83; 135.37; 147.48; 148.06; 148.39; 149.06; 158.05.

Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (372.41) için

Hesaplanan: C, 64.50; H, 6.50; N, 7.52;

Bulunan: C, 64.60; H, 6.61; N, 7.89

(7c) 6,7-Dimetoksi-1-(3-nitrofenil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik Metot A'ya göre sentezlendi.

Verim: %52; En. 188-189 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3435 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1645 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.71 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.75 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.46 (1H, t, $J = 8.0$), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.0$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.69; 40.46; 55.94; 55.98; 56.10; 110.00; 111.42; 122.38; 122.56; 126.54; 126.90; 129.29; 134.15; 145.06; 147.90; 148.33; 148.62; 158.04.

Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (357.36) için

Hesaplanan: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76

Bulunan: C, 60.60; H, 5.47; N, 12.29

(7d) 6,7-Dimetoksi-1-(4-Klor-fenil)-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik Metot A'ya göre sentezlendi.

Verim: %63; En. 198-200 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3430 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1645 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.69 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 27.76; 39.99; 55.95; 56.03; 56.15; 110.07; 111.26; 126.82; 127.29; 128.48; 129.36; 133.21; 141.16; 147.66; 148.29; 157.94.

Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (346.81) için

Hesaplanan: C, 62.34; H, 5.52; N, 8.08

Bulunan: C, 62.40; H, 5.75; N, 8.29

(7e) 6,7-Dimetoksi-1-Benzo[1,3]dioksol-5-il-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik genel prosedürlere göre sentezlendi.

Metod A ve B'ye göre Verim: %60, %16; En. 207-208 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3435 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1645 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.72 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.59 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 1.17$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 28.12; 39.96; 56.16; 56.23; 57.06; 101.31; 108.10; 108.73; 111.34; 111.40; 121.50; 127.02; 127.99; 136.98; 147.09; 147.79; 148.08; 148.35; 158.12.

Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (356.37) için

Hesaplanan: C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86

Bulunan: C, 64.25; H, 6.03; N, 7.80

(7f) 6,7-Dimetoksi-1-Metil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amit

Bileşik genel prosedüre göre sentezlendi.

Verim: %46; En. 187-188 °C; IR (KBr) ν_{NH} 3440 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}}$ 1652 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.63$), 1.75 (1H, s), 2.71 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.84 (6H, d, $J = 1.87$), 4.59 (2H, s), 5.02 (1H, d, $J = 6.24$), 6.59 (2H, d, $J = 5.07$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.18; 28.53; 38.52; 50.63; 56.15; 56.26; 109.94; 110.00; 111.53; 126.09; 130.64; 147.89; 147.94; 157.67.

Anal. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (250.29) için

Hesaplanan: C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19

Bulunan: C, 62.50; H, 7.40; N, 11.25

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

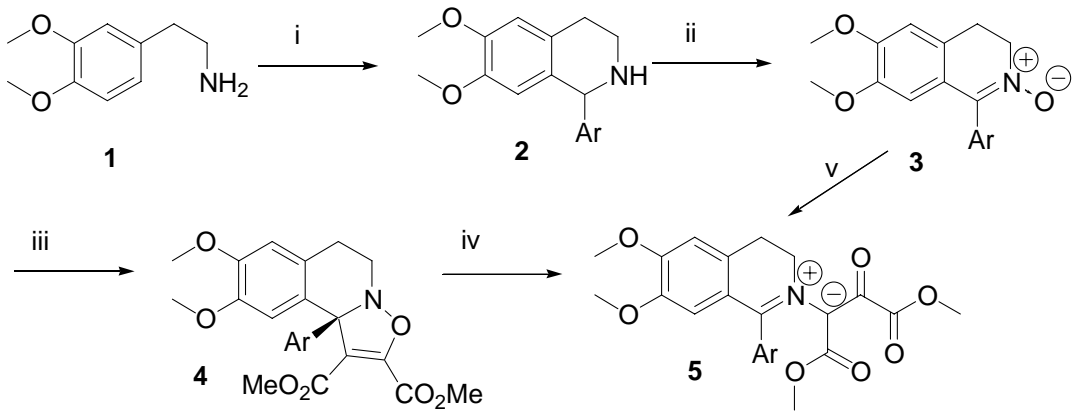
4.1. Azometin İlidlerin Sentezi

1,3-dipolar halka katılma reaksiyonlarının sentetik önemi, bu kimya aracılığı ile hazırlanabilen hedeflerin çok kapsamlı ve sayıca fazla oluşundan anlaşılmaktadır. Nitronlar, azot ve oksijen bazlı fonksiyonel gruplar içeren katılma ürünleri oluşturduklarından oldukça kullanışlıdır (Black ve ark. 1975, Padwa 1976, Oppolzer 1977, Dell 1998, Martin ve Jones 2002). Di- ve triarilimidazolin 3-oksitlerin halka katılma ürünleri (Coşkun ve Sümengen 1993, Coşkun ve Asutay 1997, Coşkun ve Asutay 1999) çeşitli dipolarofillerle (Coşkun 1997, Coşkun ve Ay 1998, Coşkun, Tat, Güven, Ülkü, Arıcı 2000, Coşkun, Tat, Güven 2001, Coşkun ve Yılmaz 2004) potansiyel olarak ilginç biyolojik aktiviteye sahip bisiklik bileşikler vermektedirler (Tetrahidroimidazooksadiazolonlar içeren bir seri tetrahidroimidazo bileşikleri antikanser aktiviteleri için test edilmiş ve 10^{-5} molar konsantrasyonlarda aktif olduğu bulunmuştur). Ayrıca ilginç halka açılma reaksiyonları üzerinden yeni heterohalkalı bileşikler oluşturmada kaynak teşkil ederler (Coşkun 2001, Coşkun ve Tat 2003).

Δ^3 -imidazolin 3-oksitlerin DMAD (Coşkun, Tat, Güven, Ülkü, Arıcı 2000, Coşkun, Tat, Güven 2001) ile ve 3-fenil-propanoik asit alkil esterlerin (Coşkun ve Yılmaz 2004) kararlı katılma ürünlerinin sentezleri daha önce rapor edilmiştir. Bu katılma ürünlerinin termal ve baz katalizli halka açılma reaksiyonları gösterilmiştir. İzoksazolidinlerin (Coşkun, Tat, Güven, Ülkü, Arıcı 2000, Coşkun, Tat, Güven 2001) halka açılma reaksiyonları ile ilgili çalışmalarımızın devamı olarak daha önce rapor edilen koşullarda (Coşkun ve Parlar 2005) 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin yükseltgenmesi ile 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-2-oksitler elde edilmiş ve bunların DMAD ile katılma ürünleri hazırlanmıştır. Bilinen bir gerçektir ki, nitronlar alkinlerle genellikle kararsız yada termal koşullarda çevrilmeye uğrayarak kararlı hale gelen katılma ürünleri verirler. Bazı heterohalkalı N-oksitlerin DMAD ile elde edilen katılma ürünlerine ait çevrilmeler derlenmiştir (Black ve ark. 1975). 4,5-Dihidroimidazol N-oksitler alkin dipolarofillerle 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonuna uğramaktadırlar ve halka katılma ürünlerinin karşılık gelen en-1,1-diaminlere çevrildikleri gösterilmiştir (Jones ve ark. 2000). Bazı 4-izoksazolin

türevlerinin termal reaksiyonları izokinolin kaynaşık pirollerin incelenmesine izin vermektedir ve pirollere çevrilmenin mekanizmasının açılaziridin içeren yol ile uyumlu olduğu bulunmuştur (Zhao ve ark. 1996).

Burada 1-ariltetrahidroizokinolinlerin **2a-e** sentezi ve bunların H_2O_2/WO_4^{2-} ile metanol içinde oda sıcaklığında halkalı nitronları **3a-e** vermek üzere yükseltgenmeleri rapor edilmiştir. İzole edilen yada in situ olarak oluşturulan 8,9-dimetoksi-10b-aril-6,10b-dihidro-5H-izoksazolo[3,2-a]izokinolin-1,2-dikarboksilik asit dimetil esterlerin **4a-e** süstitüente bağlı çevrilmeye uğrayarak yeni kararlı 3,4-dihidroizokinolinium N-ilidlere **5a-e** dönüşmeleri gösterilmiştir. Açılaziridin ve buna alternatif zwitter iyon içeren olası mekanizmalar tartışılmıştır.



Reagentler ve koşullar: i) ArCHO; TFA; reflüks ii) H_2O_2/Na_2WO_4 ; MeOH; rt iii) DMAD; Toluene; oda sıcaklığı iv) Toluene; reflüks v) DMAD; Toluene; reflüks.

Şekil 4.1.1. Azometin ilidlerin sentezleri

4.1.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin Sentezi

2-(3,4-Dimetoksifenil)-etilamin **1**, molce eşit miktardaki aromatik aldehyitlerle 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinleri **2a-e** iyi verimlerle elde etmek üzere TFA içinde reflüks edilir. **2** Bileşiklerine ait verimler, erime noktaları, reaksiyon süreleri, IR frekansları ve karakteristik NMR verileri **Çizelge 4.1.1.1.** de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1.1.1. 1-Aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin **2** Sentezi.

2	Ar	Verim	E.n.	Süre	ν_{N-H}	1H ve ^{13}C NMR (δ)		
		2 (%)	2 ($^{\circ}C$)	2 (saat)		C-1(H)	C-3(H)	C-4(H)
a	Ph	70	110-111	3	3328	61.86 (4.97)	42.27 (2.97;3.13)	29.71 (2.66;2.85)
b	3,4(MeO) ₂ C ₆ H ₃	85	88-89	5.5	3567	61.45 (4.99)	42.23 (3.06;3.25)	29.25 (2.74;2.95)
c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	80	109-111	2.5	3312;3256	60.67 (5.16)	41.60 (3.07;3.17)	29.13 (2.76;2.94)
d	4-ClC ₆ H ₄	70	103-105	5	3241	60.78 (5.02)	41.82 (3.03;3.13)	29.22 (2.74;2.92)
e	3,4(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	60	133-134	5.5	3251	61.22 (4.97)	41.89 (3.05;3.22)	29.31 (2.72;2.94)

4.1.2. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin Sentezi

2 Bileşikleri daha önce rapor edilen metoda göre (Coşkun ve Parlar 2005) 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitleri **3a-e** vermek üzere metanol içinde H₂O₂/WO₄²⁻ ile etkileştirilir. Ürünler kromatografik metotlar ve etanol-eter (1:3) den yeniden kristallendirilerek saflaştırılır. **3** Bileşikleri için erime noktaları, reaksiyon süreleri ve bazı karakteristik NMR verileri **Çizelge 4.1.2.1.** de verilmiştir.

Çizelge 4.1.2.1. Dihidroizokinolin-2-oksitlerin **3** ve izoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin **4** Sentezi.

3-4	E.n. 3(⁰ C)	Süre (Saat)	E.n. 4(⁰ C)	Süre (saat)	3 için NMR Verileri			4 ^a için NMR Verileri		
					C-1	C-3(H)	C-4(H)	C-3	C-4	C-5
a	156-157	5.5	124-125	18	142.33	59.80 (4.26)	27.92 (3.16)	77.27	114.91	153.45
b	165-166	17.5	yağimsı	5.5	142.25	59.76 (4.24)	27.89 (3.14)	76.96	115.71	152.88
c	172-173	23	123-124	24	139.72	59.86 (4.29)	27.63 (3.20)	77.15	114.07	153.90
d	216-217	21	yağimsı	18	141.29	59.86 (4.25)	27.87 (3.15)	76.80	114.56	153.63
e	169-170	19	122-123	15	141.94	59.80 (4.23)	27.87 (3.13)	77.15	114.94	153.41

^a İzoksazolin halkasındaki karbonlar

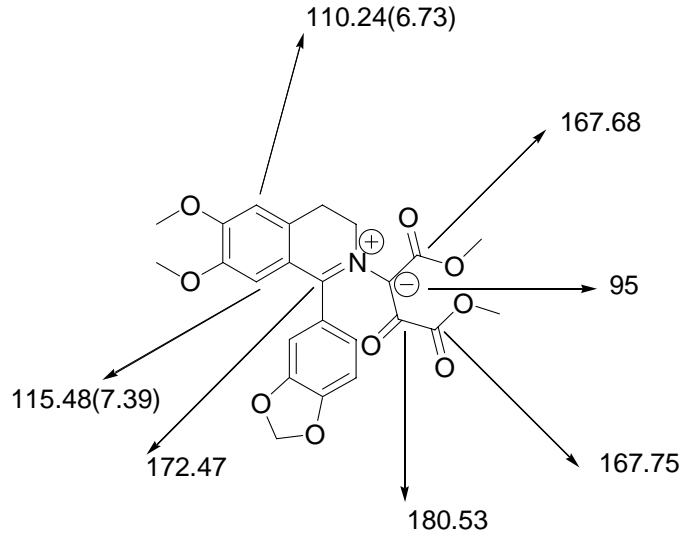
4.1.3. İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin Sentezi

Nitronlar **3a-e**, toluen içinde DMAD ile oda sıcaklığında kantitatif olarak karşılık gelen izoksazolo[3,2-a]izokinolinleri **4a-e** vermek üzere reaksiyona sokulurlar. Ürünler **4a,c,e** durumunda etanolden yeniden kristallendirilerek, **4b,d** durumunda preparatif TLC ile saflaştırılırlar. **4** Bileşikleri için erime noktaları, reaksiyon süreleri ve bazı karakteristik NMR verileri **Çizelge 4.1.2.1.** de verilmiştir. Bileşikler **4a-e** nin NMR ve infra red spektral verileri daha önce benzer katılma ürünleri için rapor edilen verilerle uyum göstermektedir (Coşkun, Tat, Güven, Ülkü, Arıcı 2000, Coşkun, Tat, Güven 2001, Coşkun ve Yılmaz 2004).

4.1.4. 1-Aril-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin Sentezi

İzole edilen **4a-e** bileşiklerinin **Çizelge 4.1.4.1.** de (Metot A) yer alan reaksiyon süreleri boyunca toluen içinde reflüks edilmesi sonucu daha önce rapor edilmemiş kararlı azometin ilidler **5a-e** elde edilir. Azometin ilidlerin eldesi için uygun metotlar yakın zamandaki bir derlemede tartışılmıştır (Najera ve Sansano 2003). Karşılık gelen nitronların **3a-e** toluen içinde DMAD varlığında (**Çizelge**

4.1.4.1. Metot B) ısıtılması sonucu yine aynı ürünler elde edilmiştir. Bu da göstermektedir ki, izoksazolo[3,2-a]izokinolinler **4a-e** karşılık gelen ilidlere **5a-e** farklı hızlarda dönüşmektedirler. Kararlı 3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin **5a-e** yapıları elementel analiz ve spektral verilerle aydınlatılmıştır. Bileşikler renklidir ve seyreltik asitlerde renklerini kaybederek çözünmektedirler. İlidlerin **5** asidik sulu çözeltilerinin kloroform ile ekstraksiyonu yine serbest ilidleri **5** vermektedir. İlidlerin **5a-e** Metod A ve Metod B'ye göre verimleri, erime noktaları ve karakteristik NMR verileri **Çizelge 4.1.4.1.** de, **5e** için ayrıntılı NMR pik değerleri **Şekil 4.1.4.1** de verilmektedir.



Şekil 4.1.4.1. **5e** için bazı ¹H and ¹³C NMR pik değerleri (Şekilde belirtilen veriler, COSY, DEPT, HMQC, HMBC 2 boyutlu ve ayrıntılı NOESY1D NMR teknikleri ile elde edilmiştir).

C-1 konumunda bulunan fenil halkasında elektron salıcı grupların bulunması ilidlere çevrilmeyi favore ederken, süstitüentsiz yada elektron çekici grupların bulunması durumunda ise reaksiyonun yavaşladığı gözlenmiştir (Reaksiyon süreleri için **Çizelge 4.1.4.1** e bakınız).

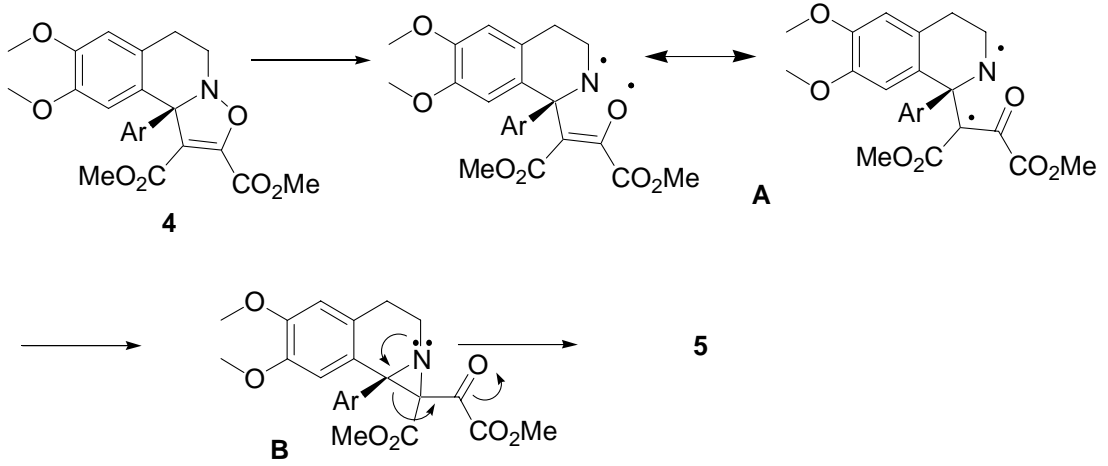
Çizelge 4.1.4.1. 1-Aril 6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum N-ilidlerin Sentezi **5a-e**.

	Verim		E.n(⁰ C) renk	Süre		¹³ C NMR (δ)			
	Metot A ^a	Methot B ^b		A	B	C-1	C-3	=N-C	C=O
5a	93	75	228-229 (Açık kırmızı)	11	12	171.16	54.32	95.48	174.95
5b	100	74	128-129 (Koyu turuncu)	1.5	1.5	172.18	53.09	96.09	180.33
5c	82	95	213-214 (Bordo)	7	8	171.50	54.28	92.11	170.30
5d	91	71	178-179 (Koyu kırmızı)	13	14	170.89	54.37	96.30	173.73
5e	87	96	123-124 (Açık turuncu)	4	4.2	172.47	53.28	95.00	180.53

^a Verimler çıkış maddesi **4**'e bağlı olarak verilmiştir.

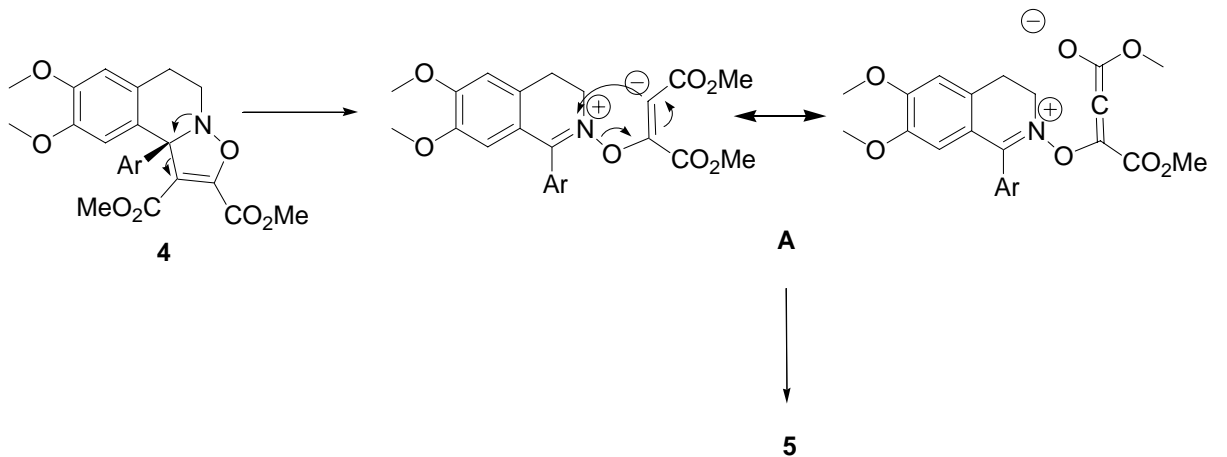
^b Verimler çıkış maddesi **3**'e bağlı olarak verilmiştir.

Aziridinler genellikle 4-izoksazolinlerin çevrilmesinde yer almaktadırlar (Najera ve Sansano 2003). Benzer yaklaşım **Şekil 4.1.4.2.** de görüldüğü gibi **4** bileşiklerinin **5**'e çevrilmesinde de varsayılabılır. **4** Bileşiklerindeki N-O bağının homolitik olarak bölünmesi karşılık gelen aziridinlere **B** halkalaşabilen radikalleri **A** verebilir. **B**'nin aziridin kısmında gerçekleşen termal halka açılma reaksiyonu ilidleri **5** verebilir (**Şekil 4.1.4.2.** ye bakınız).



Şekil 4.1.4.2. İzoksazolinlerin 4 çevrilmesinde olası aziridin içeren mekanizma

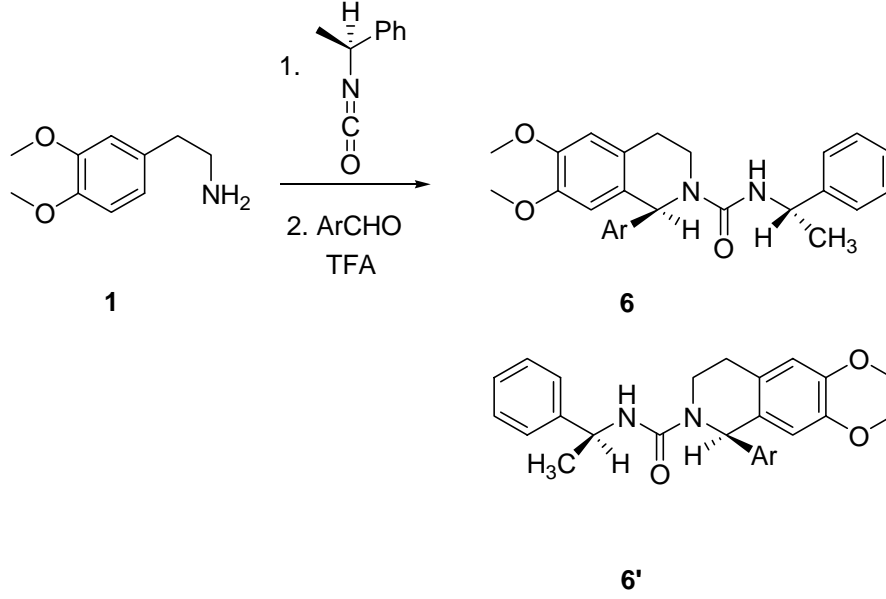
Bununla birlikte yukarıda tartışılan belirgin süstitüent etkileri açilaziridin içeren 4-izoksazolinlerin çevrilmelerini desteklememektedir. C-1 konumunda bulunan fenil halkasındaki süstitüentlerin 4 bileşiklerinin izoksazolin kısmındaki N-O bağının ne homolitik ne de heterolitik olarak ayrışmasında etkili olması beklenmemektedir. Bu bizi **Şekil 4.1.4.3.** de özetlenen alternatif bir mekanizma tartışmaya teşvik etmiştir. 4 Bileşiklerinin fenil halkalarındaki elektron salıcı gruplar muhtemelen C-3, C-4 bağının heterolitik olarak ayrışması ile zwitter iyonlarının A oluşumunu favore ederler. Bu zwitter iyonlar A rezonansla kararlıdır ve 1,3-sigmatropik çevrilmeye uğrayarak ilidleri 5a-e oluştururlar. C-1 konumunda bulunan fenil halkasındaki elektron salıcı gruplar +R etkileri ile oluşan azometin ilidleri kararlı kılmaktadırlar.



Şekil 4.1.4.3. İzoksazolinlerin 4 çevrilmeleri için C-C bağının heterolitik olarak ayrışmasını içeren olası mekanizma

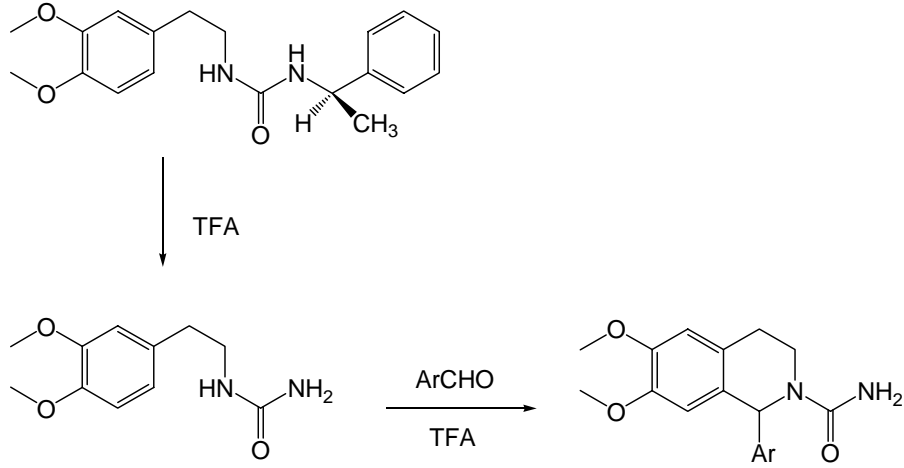
4.2. 1-Aril-2-aminokarboniltetrahidroizokinolinlerin Sentezi

2-(3,4-Dimetoksifenil)-etilamin **1**, (S) konfigürasyona sahip izosiyanat ile reaksiyona sokularak oluşan amidin aynı kap içerisinde aromatik aldehit ile etkileştirilmesi sonucu **6** ve **6'** ile gösterilen izokinolinlerin diastereoseçicilikle elde edilmesi planlanmıştır.



Şekil 4.2.1. Diastereoseçici reaksiyonla izokinolin sentezi

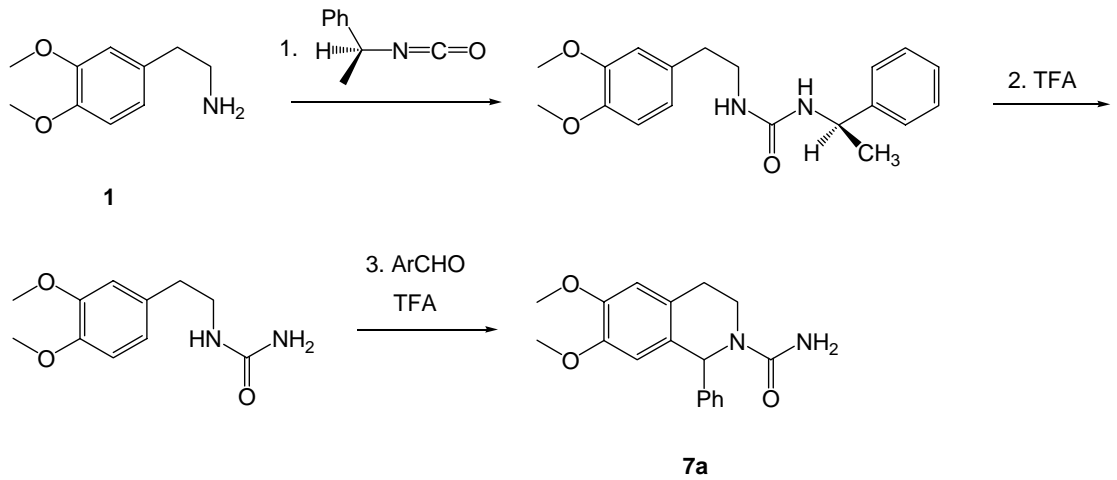
Fakat reaksiyon sonunda optikçe aktif olmayan **7** bileşikleri ele geçmiştir. Bunun anlamı diastereoseçici reaksiyonun gerçekleşmemiş olmasıdır. Kiral izosiyanat ve **1** bileşiğinin verdiği 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)üre oda sıcaklığında çözücü olarak kullanılan TFA ile etkileşerek karşılık gelen kiral olmayan 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)üreye dönüşmüştür. Bu bileşiğin aromatik aldehitler ile reaksiyonu ile **7** bileşiğinin rasematı elde edilmiştir.



(±) 1-Aril-2-Aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin 7

Şekil 4.2.2. 1-Aril-2-aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin oluşumuna ilişkin mekanizma

Reaksiyonun bu mekanizma ile gerçekleştiğinin kanıtlanması için, **1** bileşiği kloroform içinde (S)-1-metilbenzilizosiyanat ile oda sıcaklığında etkileştirildiğinde 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)üre elde edilir. Kloroformun uzaklaştırılmasının ardından 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)ürenin TFA ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi ile debenzilasyona uğraması sonucu 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)üre ele geçer. Bu bileşik TFA içinde benzaldehit ile oda sıcaklığında etkileştirildiğinde halkalaşarak 6,7-dimetoksi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amidi **7a** vermektedir (**Şekil 4.2.3.**).



Şekil 4.2.3. 1-Aril-2-aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin sentezleri

Ayrıca **1** bileşiği ile (S)-1-metilbenzilozosiyanatın kloroform içinde etkileştirilmesi sonucu elde edilen 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)ürenin kloroformun uzaklaştırılmasının ardından TFA içinde benzaldehit ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi yine TFA ile debenzilasyon ardından benzaldehit ile halkalaşma sonucunda **7a** bileşiğini vermiştir.

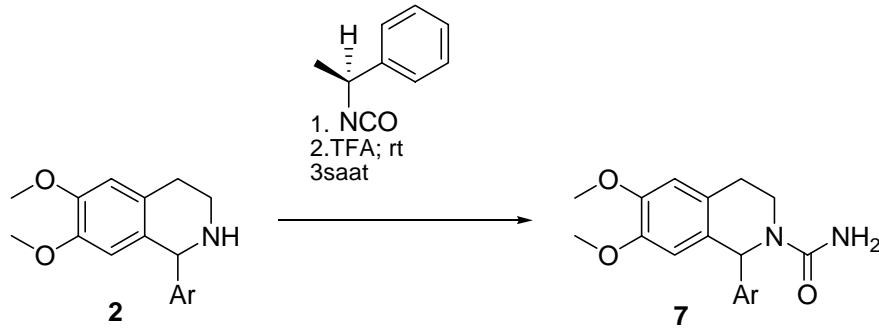
2-(3,4-Dimetoksifenil)-etilamin **1** ve (S)-1-metilbenzilozosiyanttan elde edilen 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)ürenin der. HCl varlığında, molce eşit miktarda benzaldehit ve TEBA ile az miktarda THF içinde oda sıcaklığında etkileştirilerek karbonillenmiş izokinolinin **6a** elde edilmesi denenmiş, fakat bir gün süren reaksiyon sonucunda elde edilen karışıma kolon kromatografisi uygulandığında %5 oranında 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)-3-(1-feniletıl)ürenin reaksiyona girmediği, %4 oranında karbonillenmiş izokinolin **6a**, %33 oranında 6,7-dimetoksi-1-fenil-3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-karboksilik asit amidi **7a**, %18 oranında 1-(3,4-dimetoksifeniletıl)ürenin oluştuğu belirlenmiştir.

Aynı reaksiyon TEBA kullanılmadan yapıldığında yine benzer oranda karbonillenmiş izokinolinin **6a** ele geçmiştir. Bu iki yöntemle de karbonillenmiş izokinolin **6** elde edilememiş, yine baskın ürün olarak aminokarbonil izokinolin **7** ele geçmiştir.

6,7-Dimetoksi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin **2a** kloroform içinde molce eşit miktarda (S)-1-metilbenzilozosiyanat ile etkileştirildiğinde karbonillenmiş tetrahidroizokinolinler **6** ve **6'** nün diastereomerler karışımı halinde ele geçtiği belirlenmiştir. Karışıma fraksiyonlu kristallendirme uygulandığında 113-114 °C ile 131-132 °C civarında eriyen iki diastereomer ele geçmiştir. Fakat her iki diastereomerde de diğerinden bir miktar bulunmaktadır. Diastereomerlerin başarılı bir şekilde birbirinden ayrılması sağlanamamıştır.

2-(3,4-Dimetoksi)-feniletıl aminin **1** (S)-1-metilbenzilozosiyanat ve aromatik aldehitler ile TFA içinde one pot reaksiyonu üzerinden homokiral tetrahidroizokinolinlerin yerine optikçe aktif olmayan 1-arıl-2-aminokarboniltetrahidroizokinolinler elde edildiğinden, bu yöntem 1-ariltetrahidroizokinolinlerin aminokarbonillenmesi yöntemine dönüştürülmesi planlandı ve 1-arıl-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler **2** kloroform içinde molce eşit miktarda (S)-1-metilbenzilozosiyanat ile 30 dakika oda sıcaklığında etkileştirildiğinde

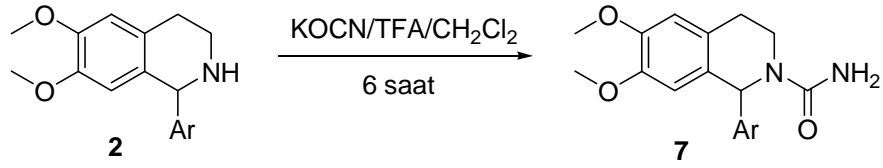
6 bileşikleri elde edildi. Kloroformun uzaklaştırılmasının ardından 6 bileşiklerinin TFA içinde oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu 1-aril-2-aminokarboniltetrahidroizokinolinler 7 yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 4.2.4. Metot A). Ürünler 7a,c,e,f durumunda etanolden, 7b,d durumunda etanol eter (1:3) karışımından kristallendirildi. 7 Bileşiklerine ait verimler, erime noktaları, IR frekansları ve karakteristik NMR verileri Çizelge 4.2.1. de özetlenmiştir.



Şekil 4.2.4. 2 Bileşiklerinin aminokarbonillenmesi

6 bileşiklerinin 7 bileşiklerine dönüştürülmesinde TFA yerine der. HCl kullanıldığında 50 saat sonunda %50 oranında bir dönüşümün bile gerçekleşmediği görüldü ve bu reaksiyon için uygun asidin TFA olduğuna karar verildi.

Literatürde oksimlerin aminokarbonillenmelerinin KOCN ve TFA kullanılarak gerçekleştirildiği yöntem (Anilkumar ve Chandrasekhar 2000) 1-ariltetrahidroizokinolinlerin aminokarbonillenmelerine uyarlandı ve 1-aril-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler 2 diklorometan içinde molce bir buçuk misli miktarda KOCN ve TFA ile oda sıcaklığında 6 saat etkileştirildiklerinde yine karşılık gelen 1-aril-2-aminokarbonil tetrahidroizokinolinler 7a,b,e elde edildi (Şekil 4.2.5. Metot B). Fakat verimlerin oldukça düşük olduğu gözlemlendi (Verimler için Çizelge 4.2.1. e bakınız). Bu metot nötr bileşiklerin aminokarbonillenmeleri için uygun bir yöntemdir.



Şekil 4.2.5. 2 Bileşiklerinin KOCN/TFA ile aminokarbonillenmesi

Çizelge 4.2.1. 1-Aril-2-aminokarbonil tetrahydroizokinolinlerin 7 Sentezi.

	Verim		E.n (°C)	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$^1\text{H NMR}$ (δ)		
	Metot A	Metot B				CH-1	CH-3	CH-4-
7a	56	26	167-169	3429	1645	6.24 (57.58)	3.38;3.55 (40.34)	2.63;2.84 (28.28)
7b	56	55	183-184	3450	1688	6.28 (56.83)	3.44;3.64 (39.69)	2.73;2.93 (27.95)
7c	52	-	188-189	3435	1645	6.55 (56.10)	3.45;3.53 (40.46)	2.71;2.92 (27.69)
7d	63	-	198-200	3430	1645	6.38 (56.15)	3.40;3.55 (39.99)	2.69;2.90 (27.76)
7e	61	16	207-208	3435	1645	6.23 (57.06)	3.44;3.60 (39.96)	2.72;2.89 (28.12)
7f	46	-	187-188	3440	1652	5.02 (50.63)	2.87;3.30 (38.52)	1.75;2.71 (28.53)

Sonuç olarak, bu çalışmada öncelikle Pictet-Spengler prosedürüne göre bir seri 1-aril-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler **2** sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler H_2O_2/WO_4^{-2} sistemi ile yükseltgenerek 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitler **3** elde edilmiştir. 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin **3** DMAD ile 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu sonucunda izoksazolo[3,2-a]izokinolinler **4** ele geçmiştir. Ele geçen bu halka katılma ürünlerinin toluen içinde ısıtılması ile daha önce rapor edilmemiş kararlı 3,4-dihidroizokinolinium N-ilidler **5** elde edilmiştir. 3,4-dihidroizokinolin-2-oksitlerin **3** DMAD varlığında toluen içinde ısıtılması ile yine aynı azometin ilidler **5** elde edilmiştir. İzoksazolo[3,2-a]izokinolinlerin **4** 3,4-dihidroizokinolinium N-ilidlere **5** dönüşümü sırasında süstituentlerin etkileri tartışılmış ve bu doğrultuda C-C bağının heterolitik olarak ayrıştığı ve 1,3-sigmatropik çevrilmenin yer aldığı bir mekanizma önerilmiştir. Ayrıca 1-ariltetrahidroizokinolinlerin aminokarbonillenmesi için yeni bir yöntem geliştirilerek bir seri 1-aril-2-aminokarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin **7** sentezlenmiştir. Çalışma boyunca sentezlenen tüm bileşikler orijinal olup literatüre ilk defa tarafımızdan kazandırılmıştır.

KAYNAKLAR

ALI, S. K., A. HASSAN, M. I. M. WAZEER, M. T. SAEED, M. N. SIDDIQUI. 2000. Regiochemistry and mechanism of oxidation of N-benzyl-N-alkyl hydroxylamines to nitrones. *J. Phys. Org. Chem.*, 13, 443-451.

AL-MASOUDI, N. and Y. AL-SOUD. 2002. Synthesis of 1'- β -D-glucopyranosyl-1,2,3-triazole-4,5-dimethanol-4,5-bis(isopropylcarbamate) as potential antineoplastic agent. *Tetrahedron Letters*, 43, 4021-4022.

ANILKUMAR, R. and S. CHANDRASEKHAR. 2000. An environment-friendly Beckmann rearrangement: the diazotisation of ketoxime carbamates. *Tetrahedron Letters*, 41, 7235-7237.

BACU, E., D. SAMSON-BELEI, G. NOWOGROCKI, A. COUTURE and P. GRANDCLAUDON. 2003. Benzoindolizine derivatives of N-acylphenothiazine. Synthesis and characterization. *Org. Biomol. Chem.*, 1, 2377-2382.

BALDWIN, S. W., B. G. YOUNG and A. T. McPHAIL. 1998. Preparation and evaluation of a cyclic acyl nitron as a synthon for stereospecific α -amino acid synthesis. *Tetrahedron Letters*, 39, 6819-6822.

BATEY, R. A., C. YOSHINA-ISHII, S. D. TAYLOR. 1998. An Efficient New Protocol for the Formation of Unsymmetrical Tri- and Tetrasubstituted Ureas. *Tetrahedron Letters*, 39, 6267-6270.

BATEY, R. A., C. YOSHINA-ISHII, S. D. TAYLOR, V. SANTHAKUMAR. 1999. A New Protocol for the Formation of Carbamates and Thiocarbamates using Carbamoyl Imidazolium Salts. *Tetrahedron Letters*, 40, 2669-2672.

BLACK, D. ST. C., R. F. CROZIER and V. C. DAVIS. 1975. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrones. *Synthesis*, 205-221.

CHACCHIO, U., A. LIGUORI, A. RESCIFINA, G. ROMEO, F. ROSSANO, G. SINDONA and N. UCCELLA. 1992. Novel Approach to the Ring-Opening of 4-Isoxazolines: One-Pot Synthesis of α - β -Enones. *Tetrahedron*, 48, 123-132.

CHACCHIO, U., A. RESCIFINA, M. A. CHACCHIO, G. ROMEO and R. ROMEO. 2003. New Rearrangement of 4-Isoxazoline System: Conversion of Ketones into α - β -Unsaturated Amides. *J. Org. Chem.*, 68, 3718-3720.

CHRZANOWSKA, M. and J. SOKOLOWSKA. 2001. Enantioselective addition of organolithium reagents to 3,4-dihydroisoquinoline in the presence of (-)-sparteine as an external ligand. Application for the synthesis of isoquinoline alkaloids. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, 1435-1440.

CICCHI, S., M. MARRADI, A. GOTI, A. BRANDI. 2001. Manganese dioxide oxidation of hydroxylamines to nitrones. *Tetrahedron Letters*, 42, 6503-6505.

COLLONA, S., V. PIRONTI, G. CARREA, P. PASTA and F. ZAMBIANCHI. 2004. Oxidation of secondary amines by molecular oxygen and cyclohexanone monooxygenase. *Tetrahedron*, 60, 569-575.

COPPOLA, M. and H. F. SCHUSTER. 1994. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines, Part 3, 38, p: 3, 305, 267, 268, 399.

COŞKUN, N. 1997. Regio and Diastereoselective Addition of Imidazoline-3-Oxides to Aryl Isocyanates. *Tetrahedron Lett.*, 38, 2299-2302.

COŞKUN, N. 1997. Regio and diastereoselective addition of imidazoline 3-oxides to aryl isocyanates, *Tetrahedron*, 53, 13873-13882.

COŞKUN, N. 2001. Secondary Amine Mediated Ring-Opening of Tetrahydroimidazo[1,5-b][1,2,4]oxadiazol-2(1H)-ones. *Turk. J. Chem.*, 25, 267-272.

COŞKUN, N. and A. PARLAR. 2005. One-Pot Synthesis and Hydroxylaminolysis of Asymmetrical Acyclic Nitrones. *Synthetic Communications*, 35, 2445-2451.

COŞKUN, N. and B. YILMAZ. 2004. Synthesis of 4-Oxo-3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazole-3-carboxylic Acid Esters. *Synthetic Communications*, 34, 1617-1623.

COŞKUN, N. and D. SÜMENGİN. 1993. New Methods For The Synthesis of Imidazoline-N-Oxides. *Synth. Commun.*, 23, 1699-1706.

COŞKUN, N. and D. SÜMENGİN. 1996. A Convenient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-4-Arylisoquinoline-4-ol Derivatives. *Chim. Acta Turc.*, 24, 151-154.

COŞKUN, N. and F. T. TAT. 2003. Synthesis and ring opening reactions of tetrahydroimidazo-[1,5-b][1,2,4]oxadiazol-2(1H)-thiones. *Phosphorus Sulfur*, 178, 881-886.

COŞKUN, N., F. T. TAT, Ö. Ö. GÜVEN, D. ÜLKÜ, C. ARICI. 2000. Synthesis of di- and cis-triaryl-3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazoles and their ring-opening reactions. *Tetrahedron Letters*, 41, 5407-5409.

COŞKUN, N., F. T. TAT, Ö. Ö. GÜVEN. 2001. Synthesis of di- and cis-triaryl-3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazoles and their ring-opening reactions. *Tetrahedron*, 57, 3413-3417.

COŞKUN, N., F. T. TAT, Ö. Ö. GÜVEN. 2001. The first examples of di- and cis triaryl-3a,4,5,6-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoxazoles and their ring-opening reactions *Tetrahedron*, 41, 5407-5409.

COŞKUN, N., F. T. TAT, Ö. Ö. GÜVEN. 2001. The first regio- and diastereoselective synthesis of homochiral perhydroimidazoisoxazoles via the 1,3-

dipolar cycloaddition of imidazoline 3-oxides with (1S)-(-)- β -pinene. *Tetrahedron Asymmetry*, 12, 1463-1467.

COŞKUN, N. and M. AY. 1998. Regio- and diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of imidazoline 3-oxides to styrene, *Heterocycles*, 48, 537-544.

COŞKUN, N. and M. ÇETİN. 2004. Synthesis of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-1-ols and their conversion to 7-aryl-9H-6-oxa-5,8-diazabenzocycloheptenes. *Tetrahedron Letters*, 45, 8973-8975.

COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1997. A Novel Synthesis of 1,4-Diaryl- and 1,2,4-Triaryl- Δ^3 -Imidazoline 3-Oxides. *Chim. Acta Turc.*, 25, 69-72.

COŞKUN, N. and O. ASUTAY. 1999. *Chim. Acta Turc.*, 27, 17-23.

DELL, C.P. 1998. Cycloadditions in Synthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 3873-3905.

DIAZ, M., E. GUITIAN, L. CASTEDO. 2001. Synthesis of Lamellarins I and K by [3+2] Cycloaddition of a Nitron to an Alkyne. *Synlett*, 7, 1164-1166.

FERRERI, G., A. CHIMIRRI, E. RUSSO, R. GITTO, P. GARERI, A. DE SARRO, G. DE SARRO, G. DE SARRO. 2004. Comparative anticonvulsant activity of N-acetyl-1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 77, 85-94.

FIRESTONE, R. A. 1972. Application of linnett electronic theory to organic chemistry. 5. Orientation in 1,3-dipolar cycloadditions according to diradical mechanism-partial formal charges in linnett structures of diradical intermediates. *J. Org. Chem.*, 37, 2181-2191.

FREEMAN, J. P., D. J. DUCHAMP, C. G. CHIDESTER, G. SLOMP, J. SZMUSZKOWICZ and M. RABAN. 1982. A New Thermal Rearrangement in the 4-Isoxazoline System. Some Chemical and Stereochemical Properties of a Benzodiazepine Oxide-Ethyl Propiolate Adduct. *J. Am. Soc.*, 104, 1380-1386.

GILCHRIST, T. L. 1985. *Heterocyclic Chemistry*, Pitman Publishing, London. p. 272-281.

GITTO, R., R. CARUSO, V. ORLANDO, S. QUARTARONE, M. L. BARRECA, G. FERRERI, E. RUSSO, G. DE SARRO, A. CHIMIRRI. 2004. Synthesis and anticonvulsant properties of tetrahydroisoquinoline derivatives. *Il Farmaco*, 59, 7-12.

GOTHELF, K. V. and K. A. JORGENSEN. 1998. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.*, 98, 863-909.

GREMMEN, C., M. J. WANNER and G. KOOMEN. 2001. Enantiopure tetrahydroisoquinolines via N-sulfinyl Pictet-Spengler reactions. *Tetrahedron Letters*, 42, 8885-8888.

HABEEB, A. G., P. N. P. RAO and E. E. KNAUS. 2001. Design and Synthesis of 4,5-Diphenyl-4-isoxazolines: Novel Inhibitors of Cyclooxygenase-2 with Analgesic and Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, 44, 2921-2927.

HEANEY, F., J. FENLON, C. O'MAHONY, P. MCARDLE and D. CUNNINGHAM. 2001. Nitrogen-containing heterocycles: 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized nitrones with alkynes; primary cycloadducts, first and second generation rearrangement processes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3382-3392.

HEANEY, F. and C. O'MAHONY. 1996. The influence of oxime stereochemistry in the generation of nitrones from ω -alkenyloximes by cyclization or 1,2-prototropy. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2, 341-350.

HEGEDÜS, A. and Z. HELL. 2004. One-step preparation of 1-substituted tetrahydroisoquinolines via the Pictet-Spengler reaction using zeolite catalysts. *Tetrahedron Letters*, 45, 8553-8555.

JONES, R. C. F., J. N. MARTIN, P. SMITH, T. GELBRICH, M. E. LIGHT and M. B. HURSTHOUSE. 2000. Synthesis of ene-1,1-diamines and pyrrolo[1,2-a]imidazoles by 4,5-dihydroimidazole N-oxide cycloaddition and isoxazoline ring opening. *Chem. Comm.*, 19, 1940-1950.

KAJITA, M., T. NIWA, M. FUJISAKI, M. UEKI, K. NIIMURA, M. SATO, K. EGAMI, M. NAOI, M. YOSHIDA, T. NAGATSU. 1995. Detection of 1-phenyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in human brain by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*, 669, 345-351.

KATAGIRI, N., A. KURIMOTO, A. YAMADA, H. SATO, T. KATSUHARA, K. TAGAKI and C. KANEKO. 1994. A novel synthesis of cyclic nitrones via a nitrosoketene intermediate. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 3, 281-282.

KATAGIRI, N., M. OKADA, Y. MORISHITA and C. KANEKO. 1997. Synthesis of chiral spiro 3-oxazolin-5-one 3-oxides (chiral nitrones) *via* a nitrosoketene intermediate and their asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions leading to the EPC synthesis of modified amino acids. *Tetrahedron*, 53, 5725-5746.

LAMCHEN, M. 1968. Mechanism of molecular migrations. Ed., B. S. Thyagarajan, 1, 54.

LUDWIG, M., H. BEER, H. LOTTER and K. T. WANNER. 1997. The absolute configuration of (1S)-(+)- and (1R)-(-)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. A revision of the literature assignment. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 2693-2695.

MAKARIEVA, T., V. A. DANISENKO, P. S. DMITRENOK, A. G. GUZII, E. A. SANTALOVA, V. A. STONIK, J. B. MACMILLAN and T. F. MOLINSKI. 2005. Oceanalin A, a Hybrid α,ω -Bifunctionalized Sphingoid Tetrahydroisoquinoline β -Glycoside from the Marine Sponge *Oceanapia* sp. *Organic Letters*, 7, 2897-2900.

MANABE, K., D. NOBUTOU and S. KOBAYASHI. 2005. Catalytic Pictet-Spengler Reactions Using $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13, 5154-5158.

MARCANTONI, E., M. PETRINI, O. POLIMANTI. 1995. Oxidation of Secondary Amines to Nitrones Using Urea-Hydrogen Peroxide Complex (UHP) and Metal Catalysts. *Tetrahedron Letters*, 36, 3561-3562.

MARTIN, J. N., and R. C. F. JONES. 2002. The chemistry of heterocyclic compounds. Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry towards heterocycles and natural products. Edited by Albert Padwa and William H. Pearson. J. Wiley and Sons, Chapter I, 59, 2.

MASDEU, C., J. L. DIAZ, M. MIGUEL, O. JIMENEZ and R. LAVILLA. 2004. Straightforward α -carbamylation of NADH-like dihydropyridines and enol ethers. *Tetrahedron Letters*, 45, 7907-7909.

NAJERA, C. and J. M. SANSANO. 2003. Azomethine Ylides in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry*, 7, 1105-1150.

O'MAHONEY, C. and F. HEANEY. 1996. Stereochemical control-nitrones from oximes by 1,3-azaprotiocyclotransfer or 1,2-prototropy. *Chem. Commun.*, 2, 167-168.

OPPOLZER, W. 1977. Intramolecular [4+2] and [3+2] cycloadditions in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16, 10-23.

PADWA, A. 1976. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 123-180.

PADWA, A., D. J. AUSTIN, L. PRECEDO and L. ZHI. 1993. Cycloaddition Reactions of Pyridinium and related Azomethine Ylides. *J. Org. Chem.*, 58, 1144-1150.

PADWA, A., D. C. DEAN, and L. ZHI. 1992. Transmutation of 1,3-Dipoles. The Conversion of α -Diazo Ketones into Azomethine Ylides via Carbonyl Ylides. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 593-601.

PADWA, A., D. C. DEAN, M. H. OSTERHOUT, L. PRECEDO and M. A. SEMONES. 1988. Synthesis of Functionalized Azomethine Ylides via the Rh(II)-Catalyzed Cyclization of α -Diazo Carbonyls onto Imino π -Bonds. *J. Org. Chem.*, 59, 5347-5357.

PADWA, A., M. MESKE and Z. NI. 1995. Synthesis of Novel Bicyclic Nitrogen Heterocycles by the Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones with Allenes and Alkynes. *Tetrahedron*, 51, 89-106.

PONZO, L. V. and T. S. KAUFMAN. 1997. Synthesis of the tetrahydroisoquinoline unit in the novel antitumor-antibiotic tetrazomine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3131-3133.

PYNE, S. G., A. R. HAJIPOUR and K. PRABAKARAN. 1994. A convenient synthesis of 2-methoxy-1-naphthyl sulfoxides in high enantiomeric purity. A new asymmetric synthesis of 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. *Tetrahedron Letters*, 35, 645-648.

RIZZO, M., D. VENTRICE, G. DE SARRO, R. GITTO, R. CARUSO, A. CHIMIRRI. 2005. SPE-HPLC determination of new tetrahydroisoquinoline derivatives in rat plasma. *Journal of Chromatography B*, 821, 15-21.

SHAMMA, M. 1972. The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology, Academic Press, New York. p. 7-11, 30, 35, 49, 51, 54-57, 62, 63,78, 144, 177, 191, 268, 305, 490.

SRINATH, P., P. N. P. RAO, E. E. KNAUS and M. R. SURESH. 2003. Effect of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors on Prostate Cancer Cell Proliferation. Anticancer Research, 23, 3923-3928.

TAMURA, O., K. GOTANGA, R. TERASHIMA, M. KIKUCHI, T. MIYAWAKI and M. SAKAMOTO. 1996. Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of chiral and geometry fixed α -alkoxycarbonylnitrone, 5,6-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-oxazin-2-one N-oxide. Chem. Commun., 16, 1861-1862.

TANIYAMA, D., M. HASEGAWA and K. TOMIOKA. 1999. A facile asymmetric synthesis of 1-substituted tetrahydroisoquinoline based on a chiral ligand-mediated addition of organolithium to imine. Tetrahedron: Asymmetry, 10, 221-223.

TAT, F. 2001. İmidazolin-3-oksitlerin bazı dipolarofillerle 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonlarının araştırılması. Doktora Tezi, Z. Karaelmas Üniversitesi, Zonguldak, 2-20.

UCELLO-BARETTA, G., F. MIRABELLA, F. BALZANO and P. SALVADORI. 2003. C11 versus C9 carbamoylation of quinine: a new class of versatile polyfunctional chiral solvating agents. Tetrahedron: Asymmetry, 14, 1511-1516.

UENO, H., K. YOKOTA, J. HOSHI, K. YASUE, M. HAYASHI, Y. HASE, I. UCHIDA, K. AISAKA, S.KATOH and H. CHO. 2005. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Selective Factor Xa Inhibitors with a Tetrahydroisoquinoline Ring. J. Med. Chem., 48, 3586-3604.

VALLE, Y., V. GAUTHERONCHAPOULAN, S. U. PAYDA, P. CIVIDINO, G. MASON. 2001. One-pot synthesis of functionalized nitrones from nitro compounds. *Synlett*, 8, 1281-1283.

VODENICHAROV, D. M. (şimdi COŞKUN, N.) and A. P. VENKOV. 1990. A New Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-phenylisoquinolines. *Synthesis*, 3, 253-255.

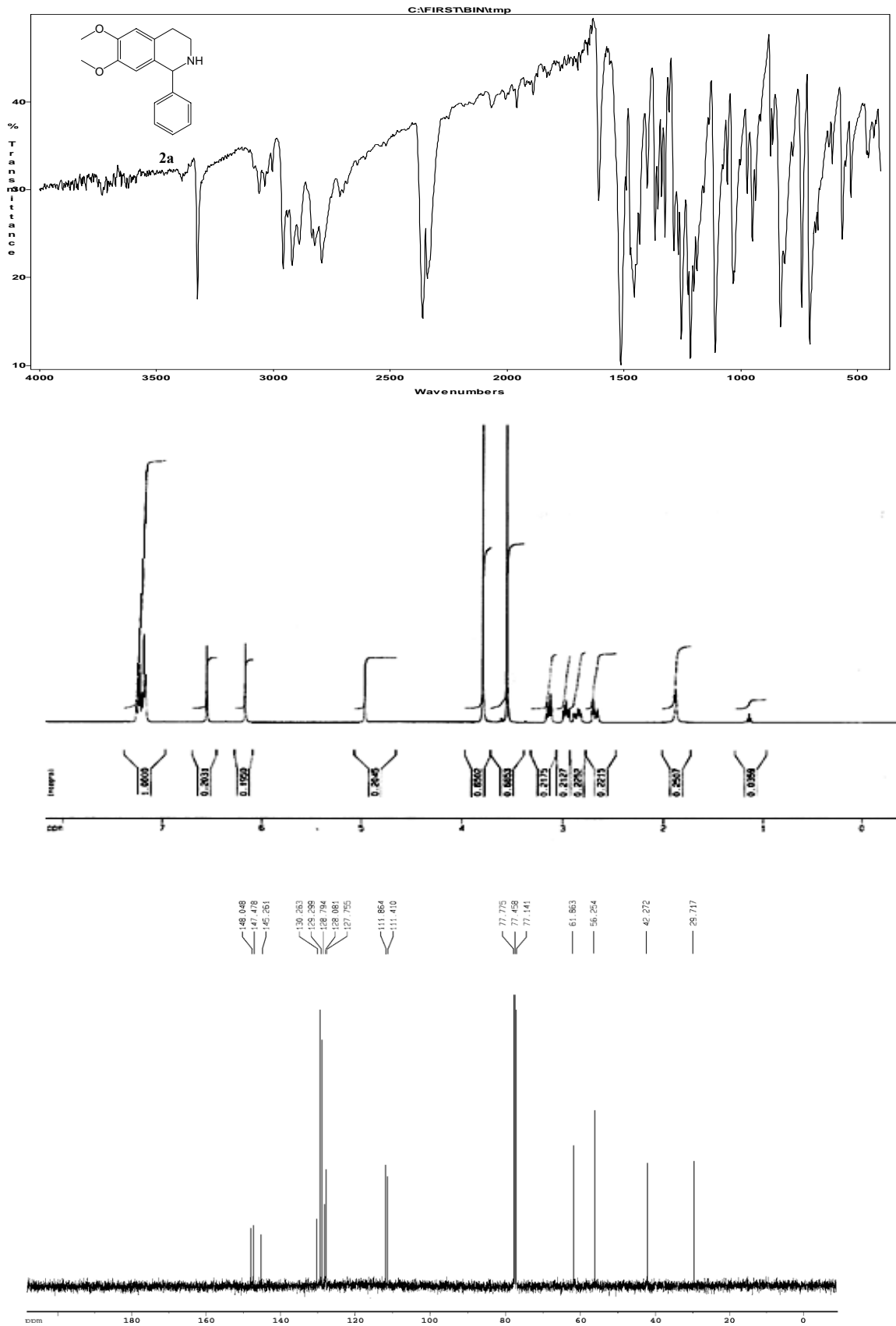
VUKICS, K., G. TARKANYI, F. DRAVECZ, J. FISCHER. 2003. Synthesis of C-Aryl-N-cyclopropyl nitrones. *Synthetic Communications*, 33, 3419-3425.

ZHAO, B., Y. YU and S. EGUCHI. 1996. Synthesis of Stable Δ^4 -Isoxazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of 3,4-Dihydroisoquinoline N-Oxides with Alkynes and Their Rearrangement to Isoquinoline-Fused Pyrroles. *Tetrahedron*, 52, 12049-12060.

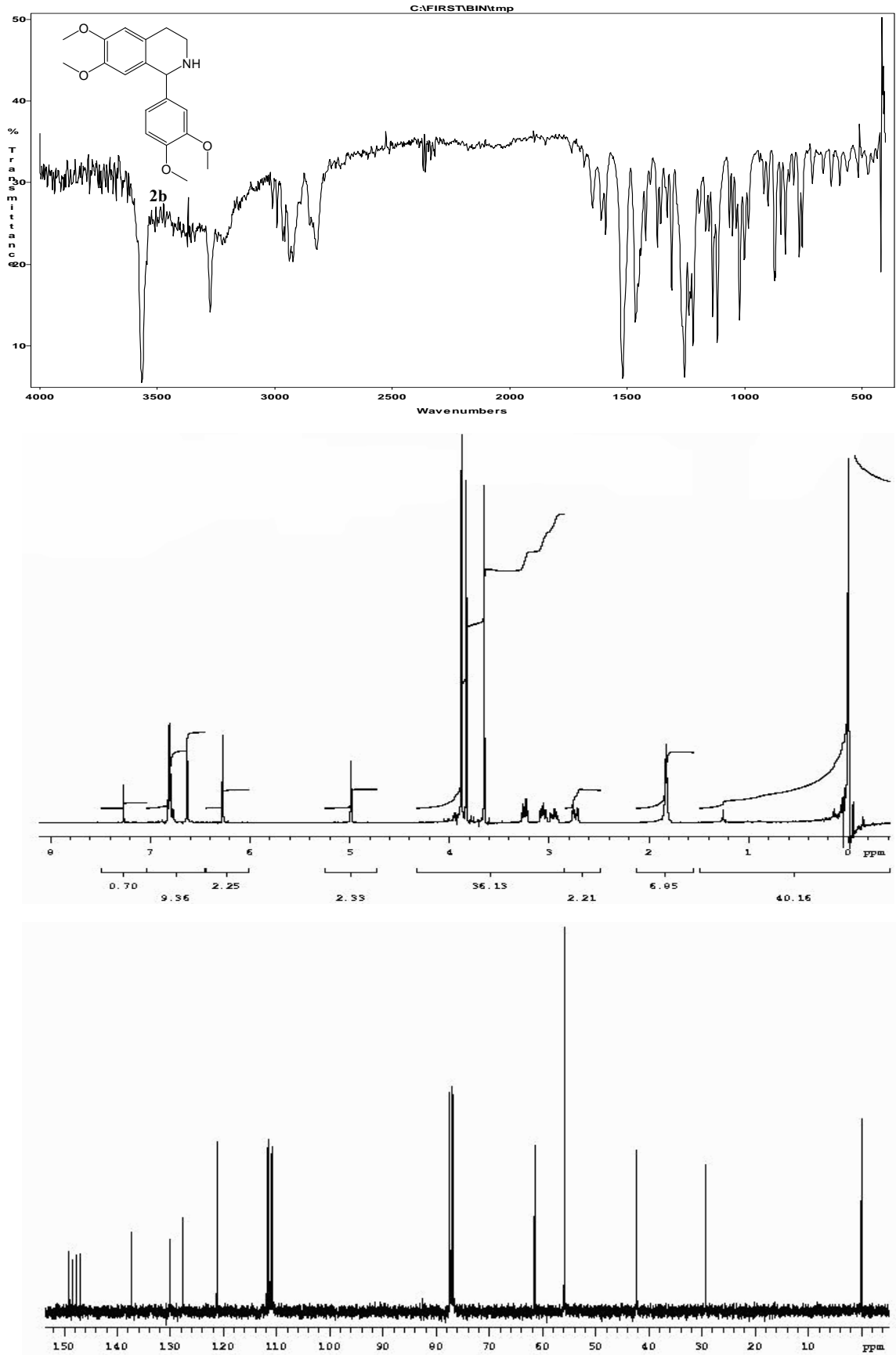
ZHOU, Y., Y. KIM, K. A. MOHAMMED, D. K. JONES, I. MUHAMMAD, D. C. DUNBAR and D. G. NAGLE. 2005. Terpenoid Tetrahydroisoquinoline Alkaloids Emetine, Klugine, and Isocephaline Inhibit the Activation of Hypoxia-Inducible Factor-1 in Breast Tumor Cells. *J. Nat. Prod.*, 68, 947-950.

ZEWAIL-FOOTE, M. and L. H. HURLEY. 2001. Differential Rates of Reversibility of Ecteinascidin 743-DNA Covalent Adducts from Different Sequences Lead to Migration to Favored Bonding Sites. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 6485-6495.

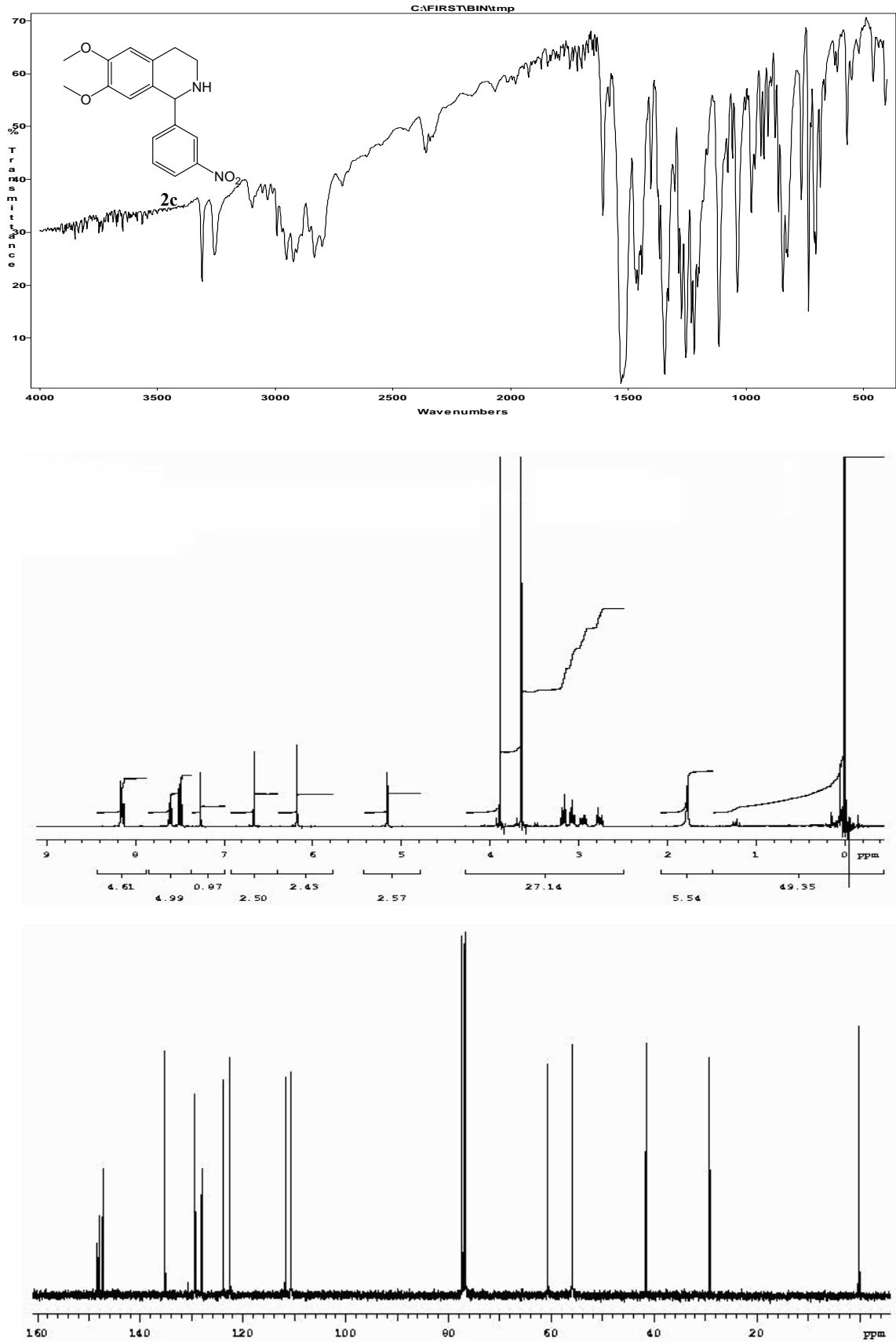
EK AÇIKLAMALAR
2, 3, 4, 5, 6a, 7 BİLEŞİKLERİNİN
IR SPEKTRUMLARI,
¹H NMR SPRKTRUMLARI,
¹³C NMR SPEKTRUMLARI



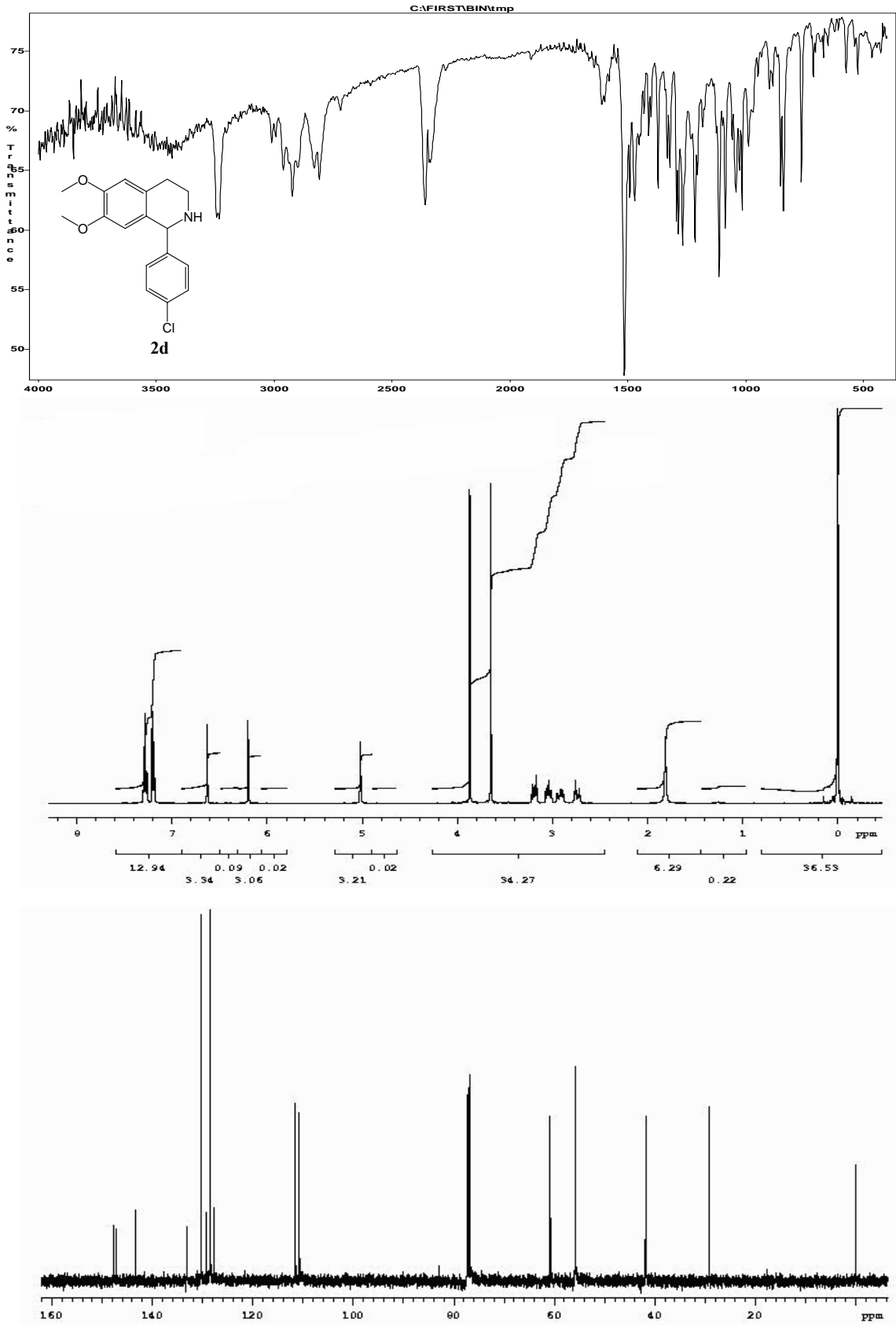
Şekil 1. 2a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrum



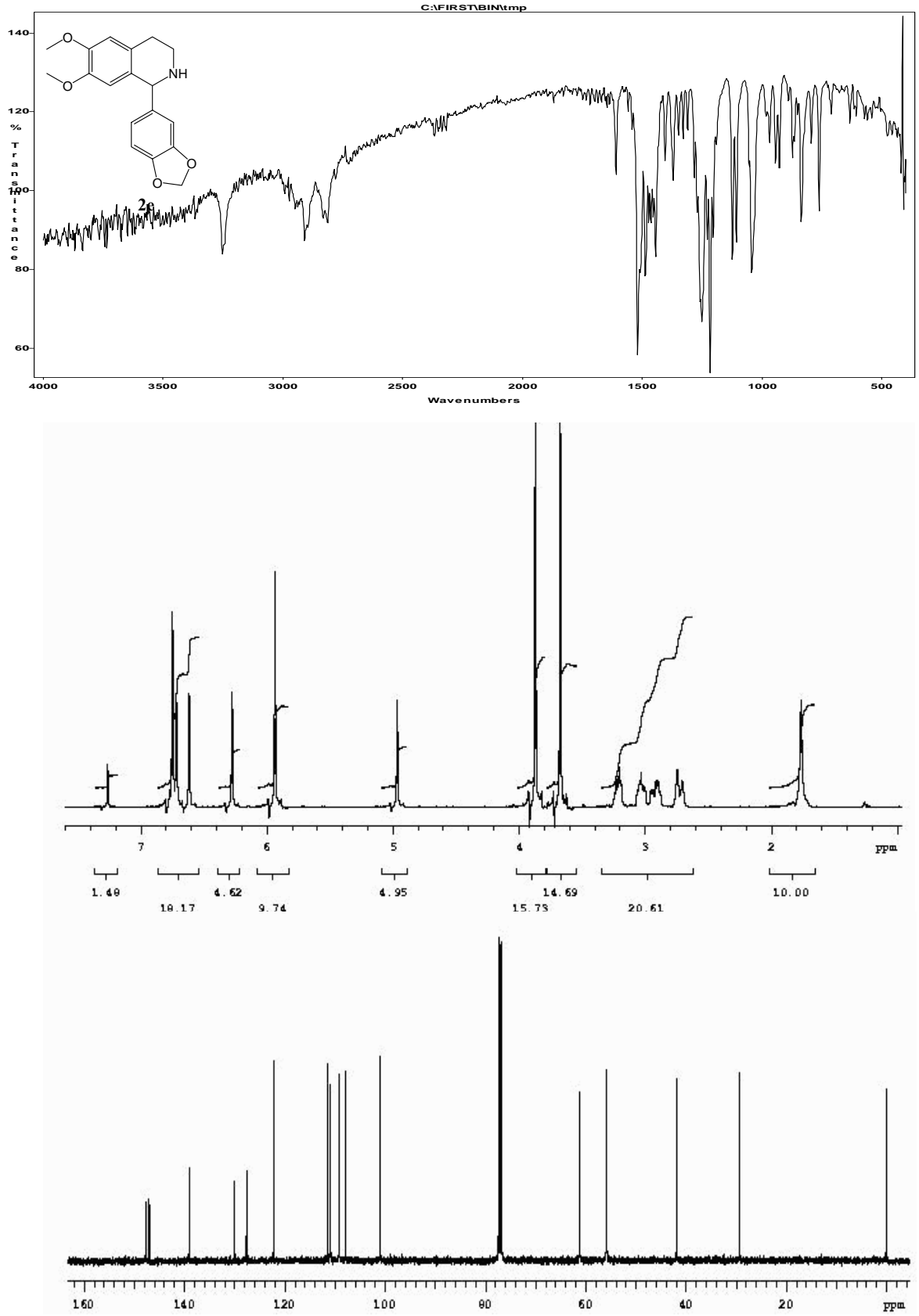
Şekil 2. 2b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



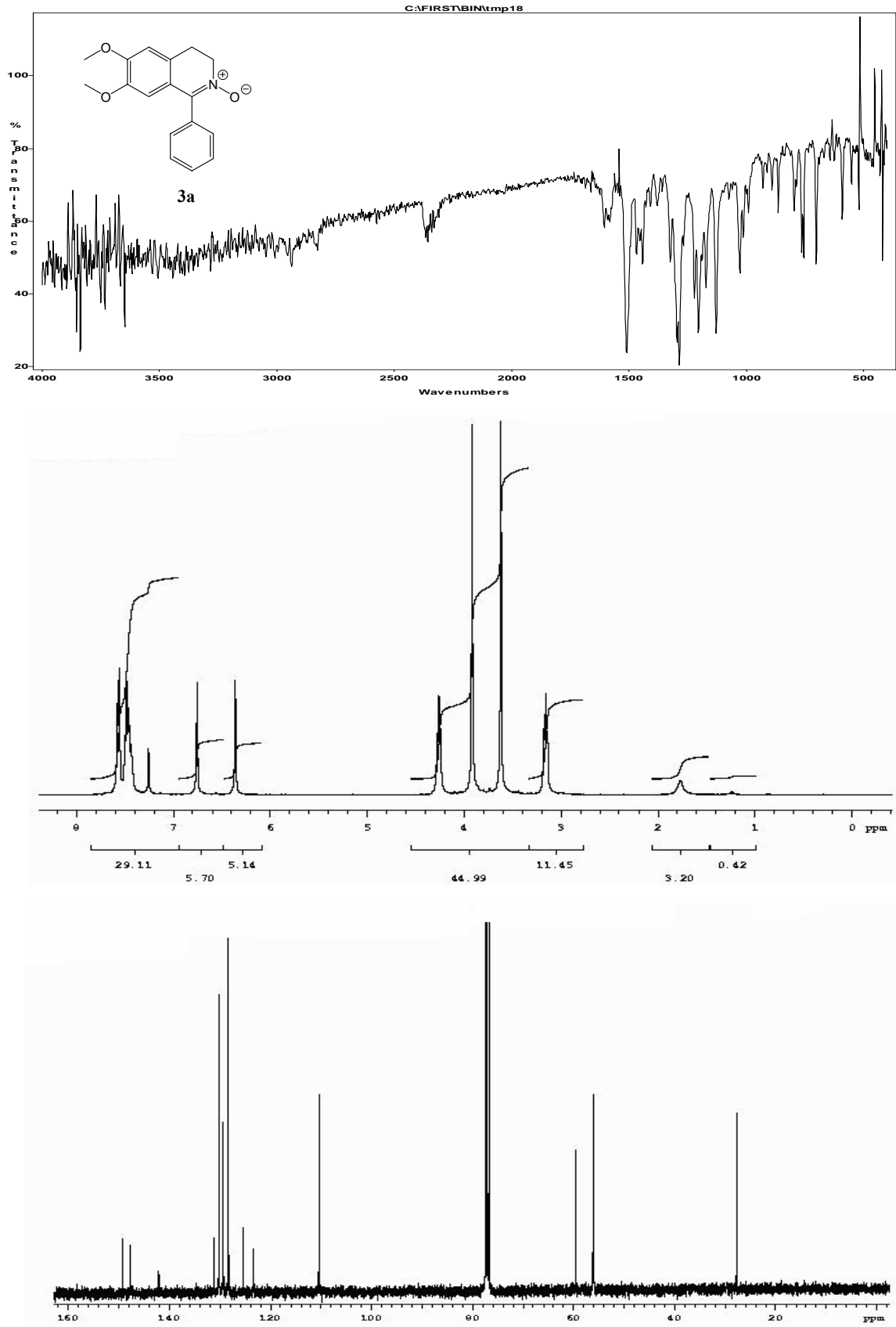
Şekil 3. 2c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



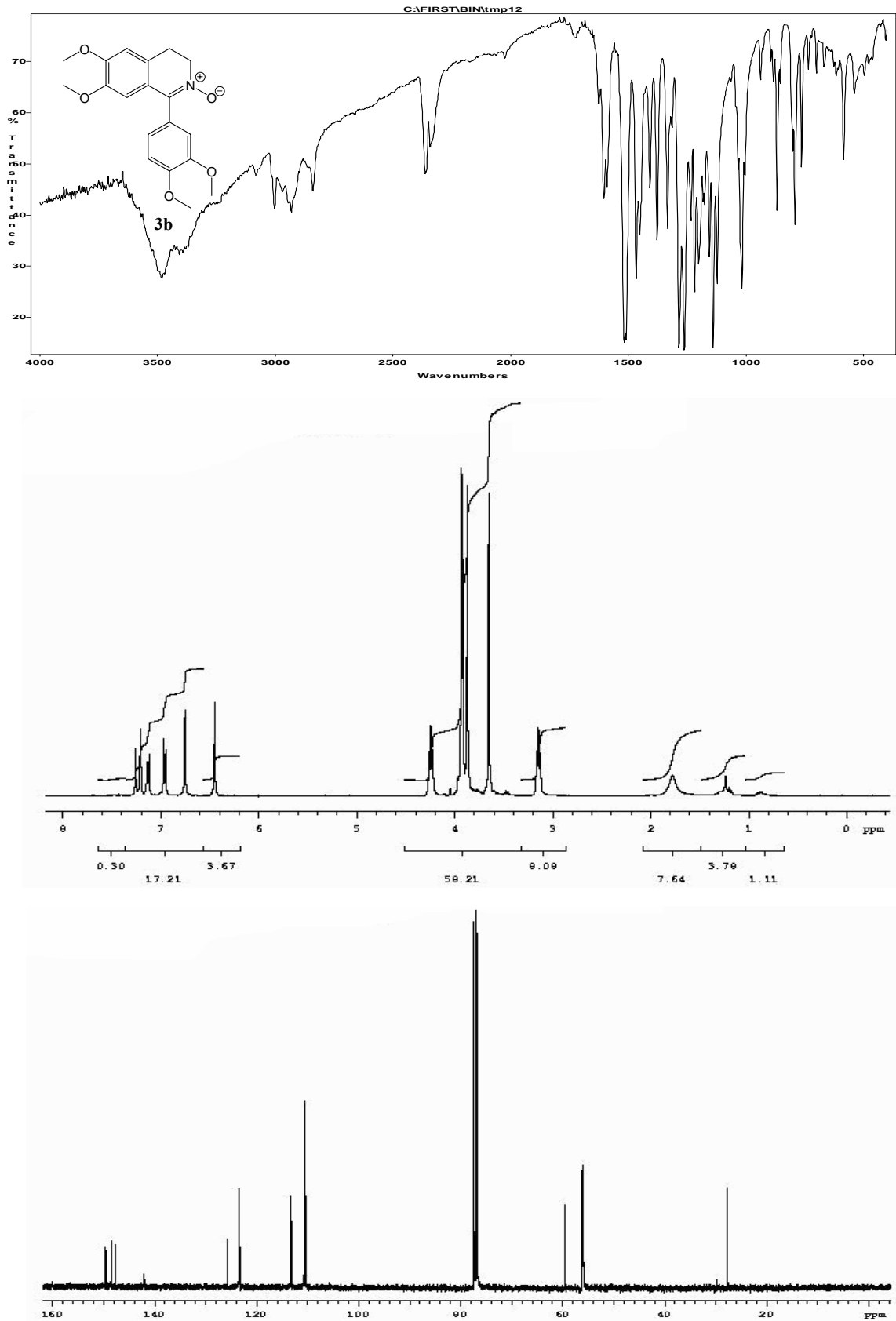
Şekil 4. 2d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



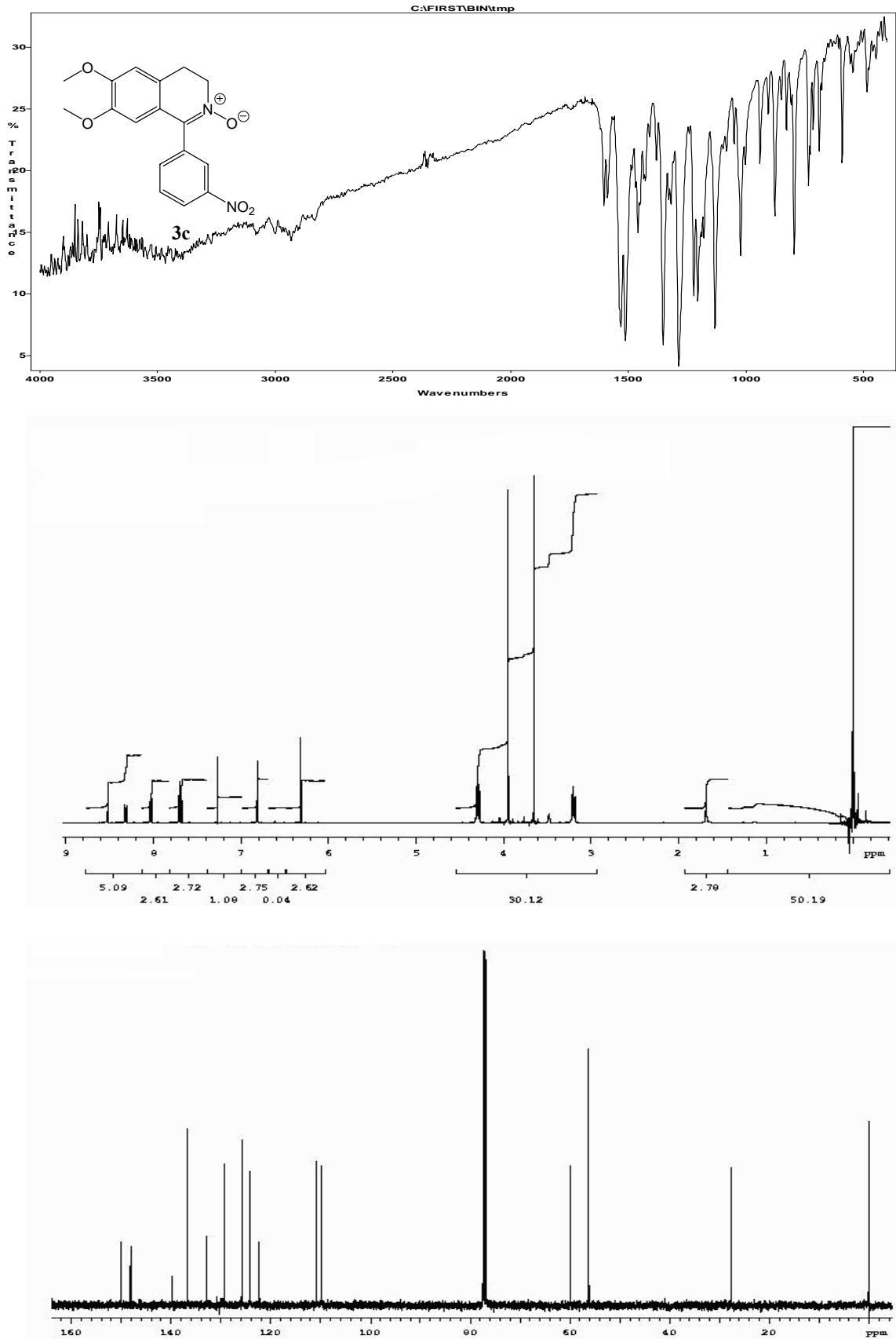
Şekil 5. 2e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



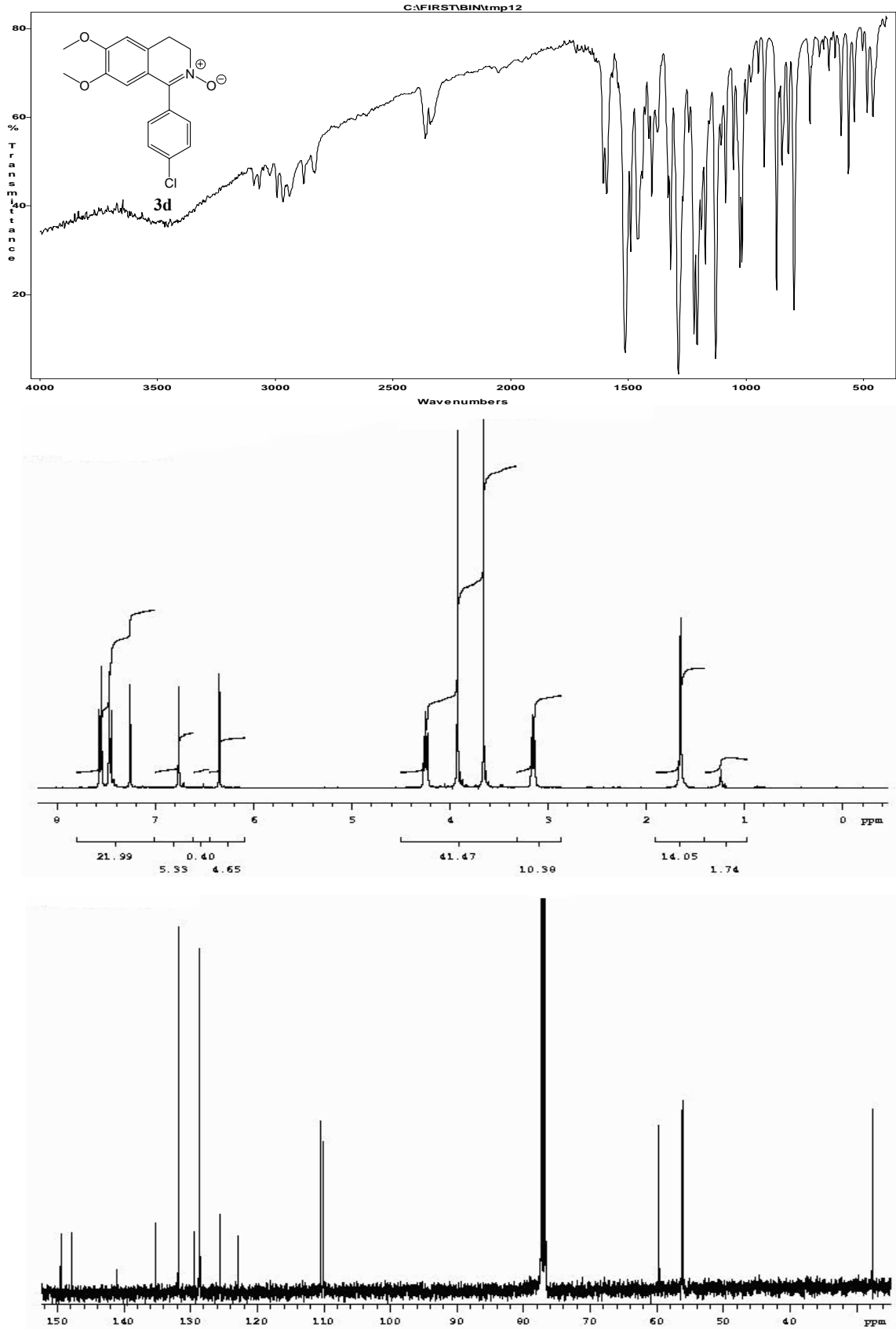
Şekil 6. 3a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



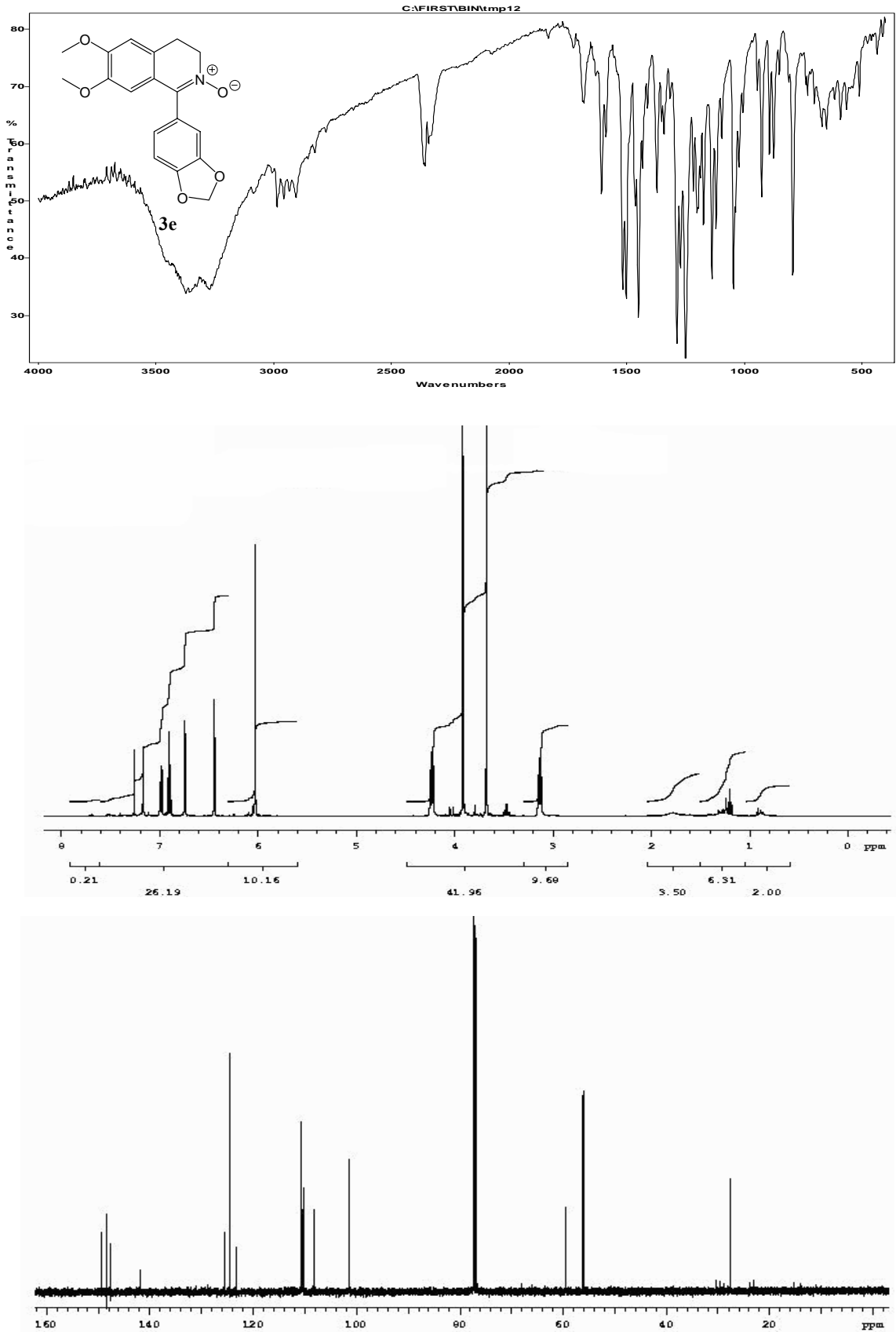
Şekil 7. 3b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



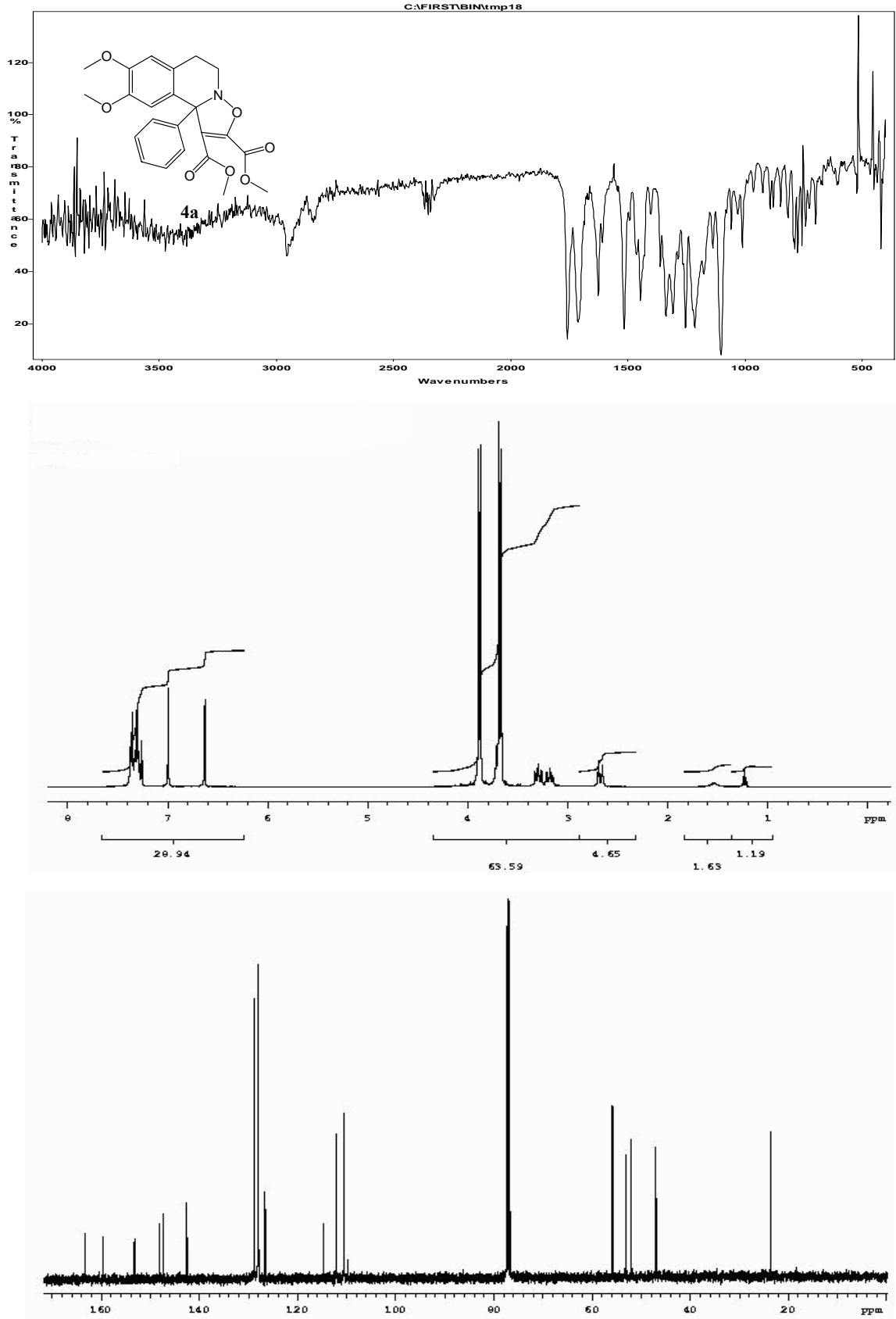
Şekil 8. 3c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



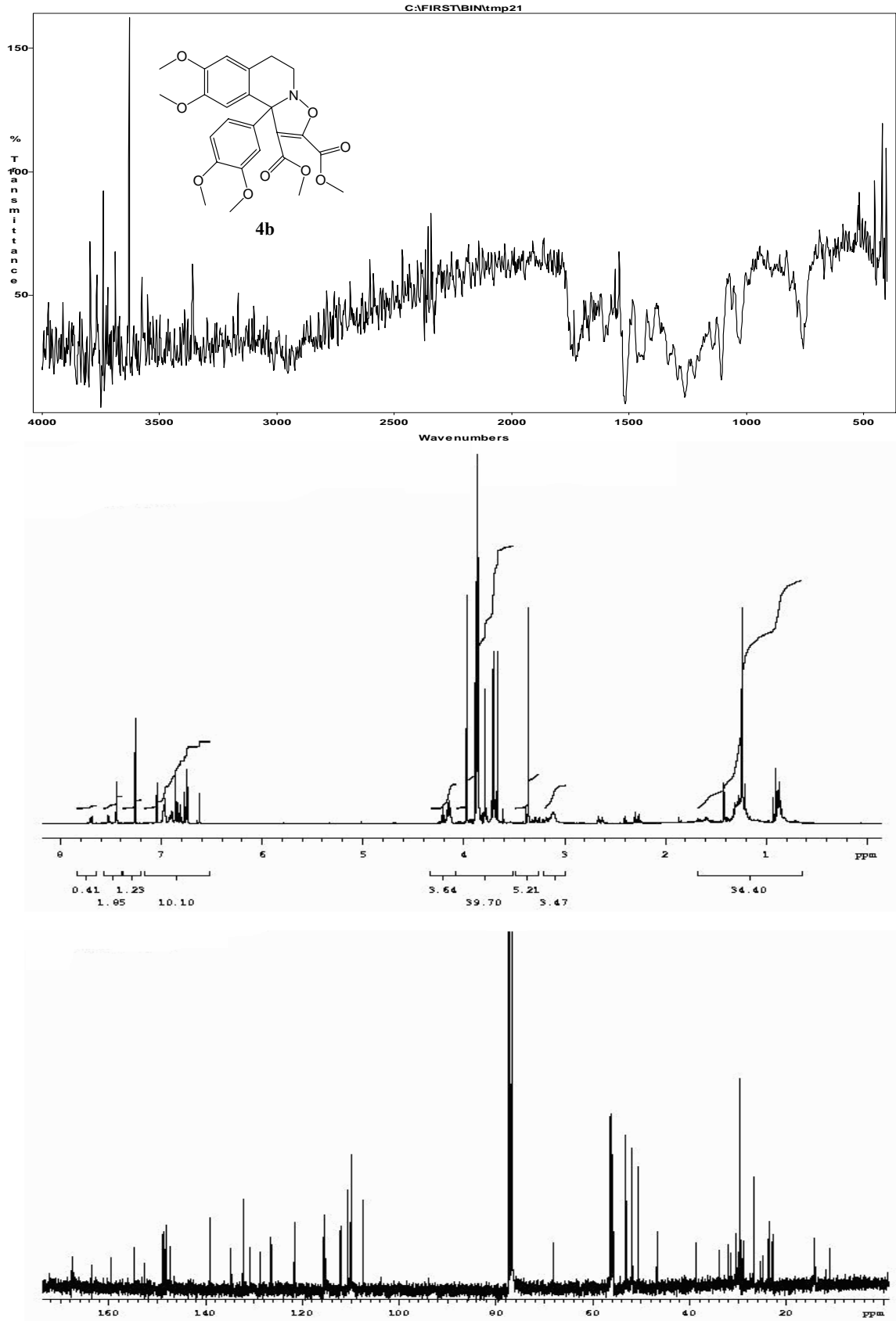
Şekil 9. 3d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



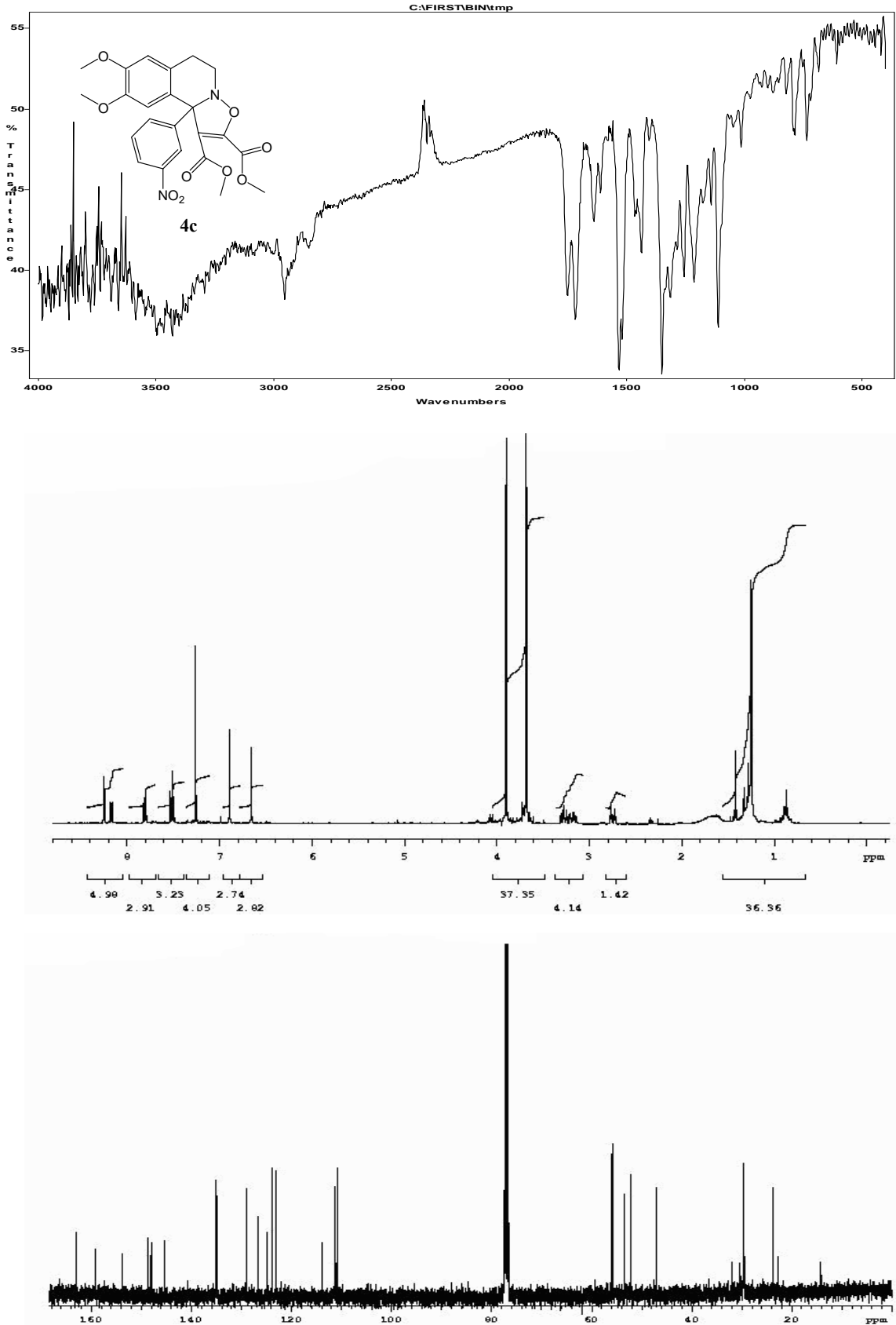
Şekil 10. 3e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



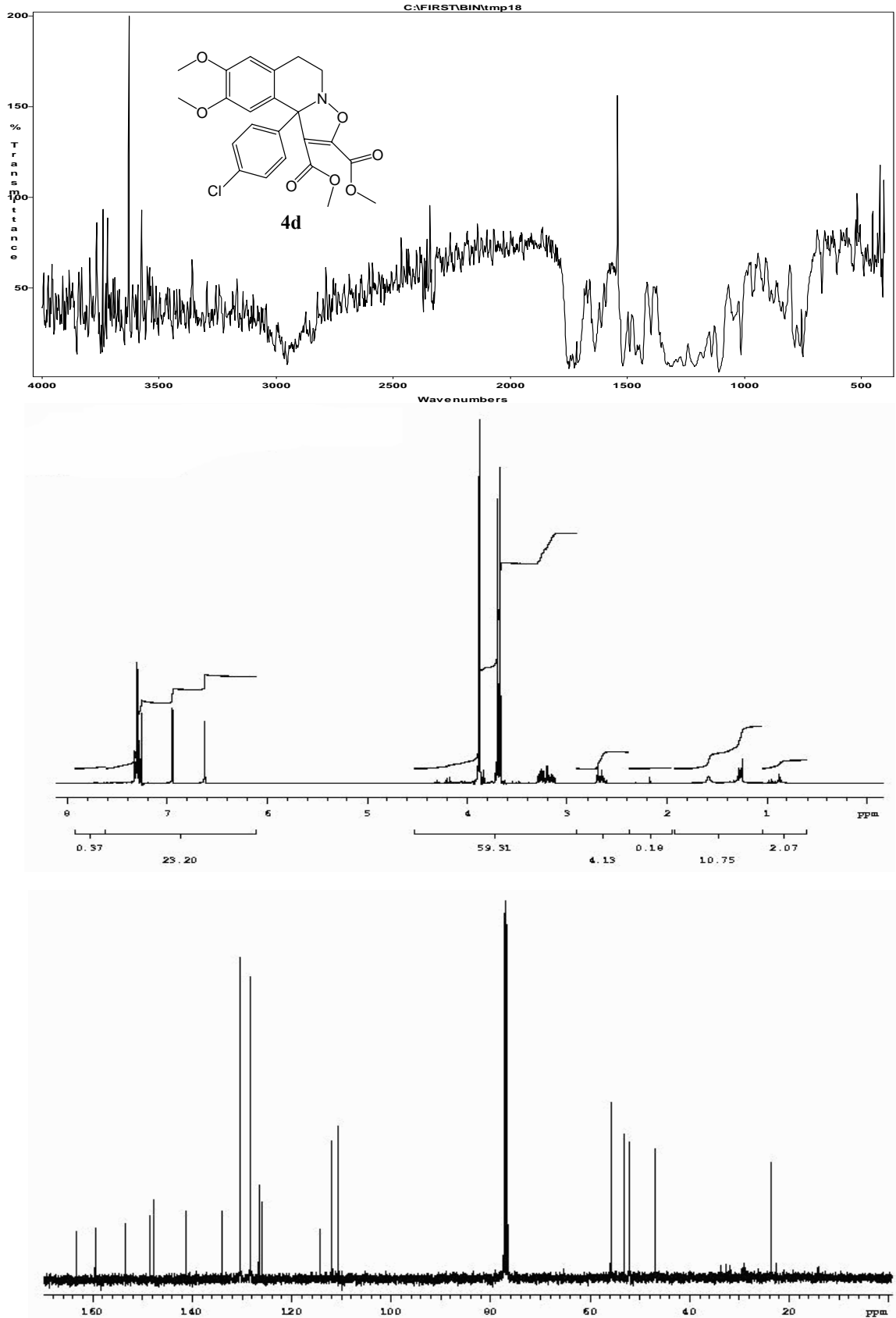
Şekil 11. 4a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



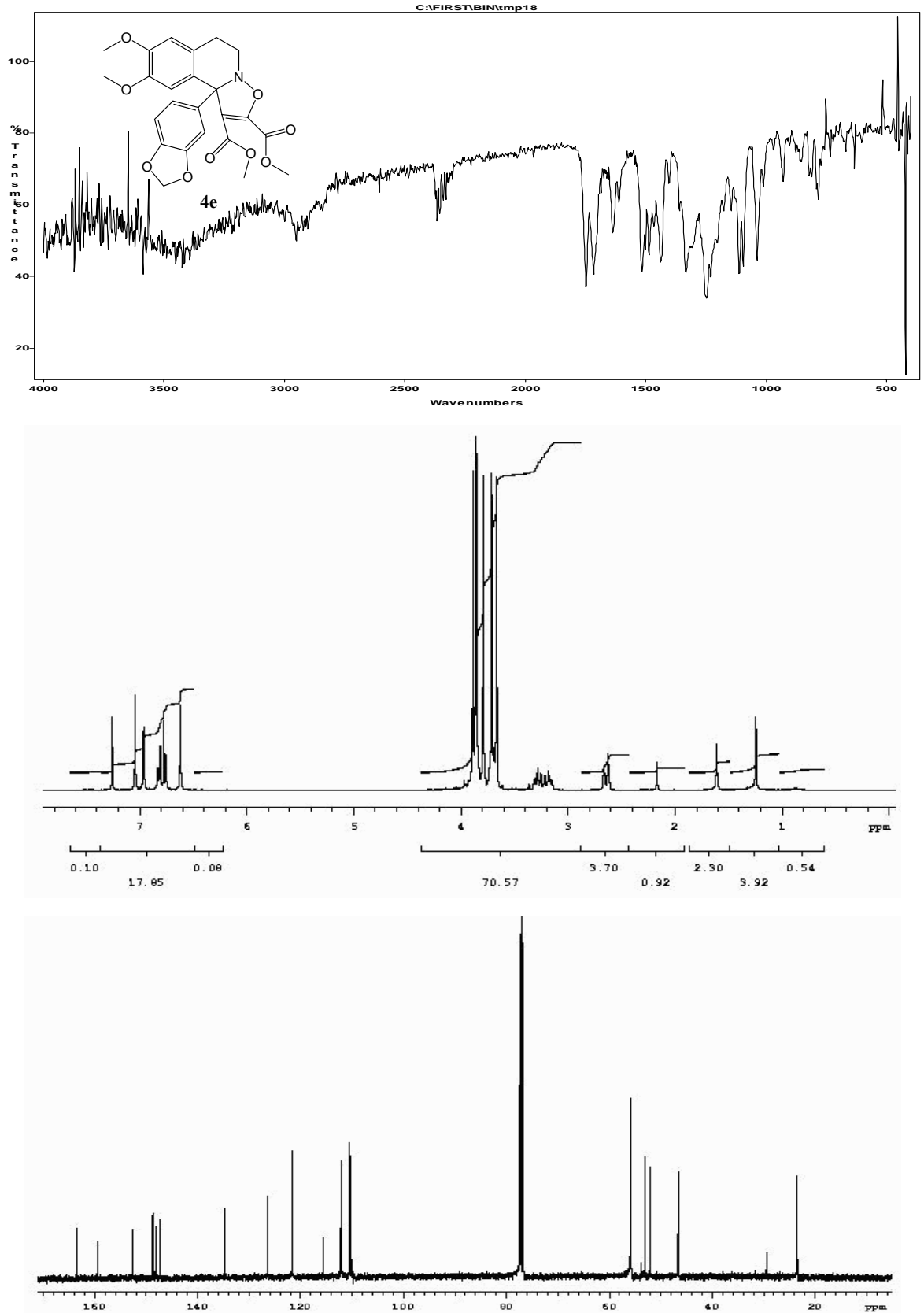
Şekil 12. 4b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



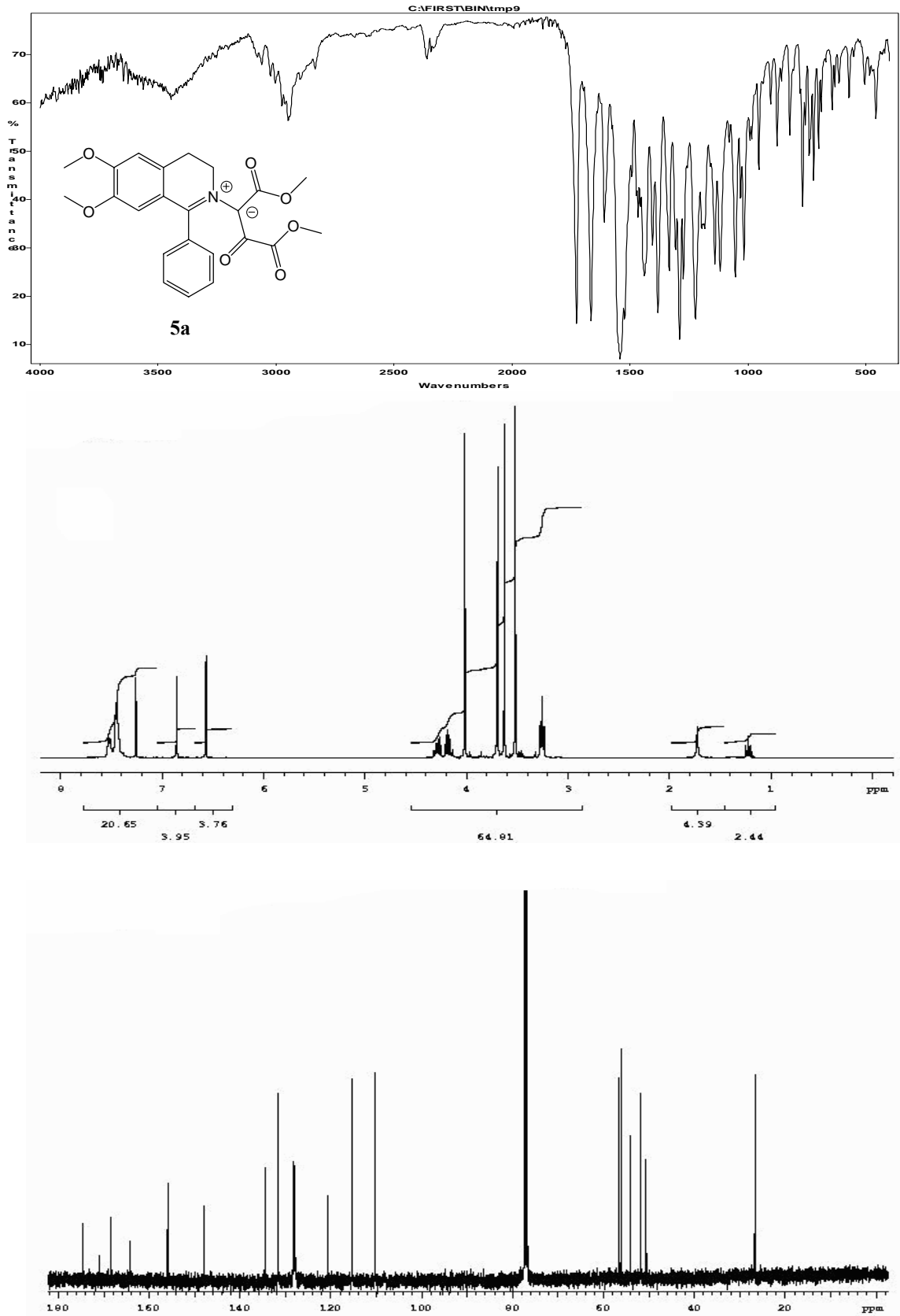
Şekil 13. 4c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



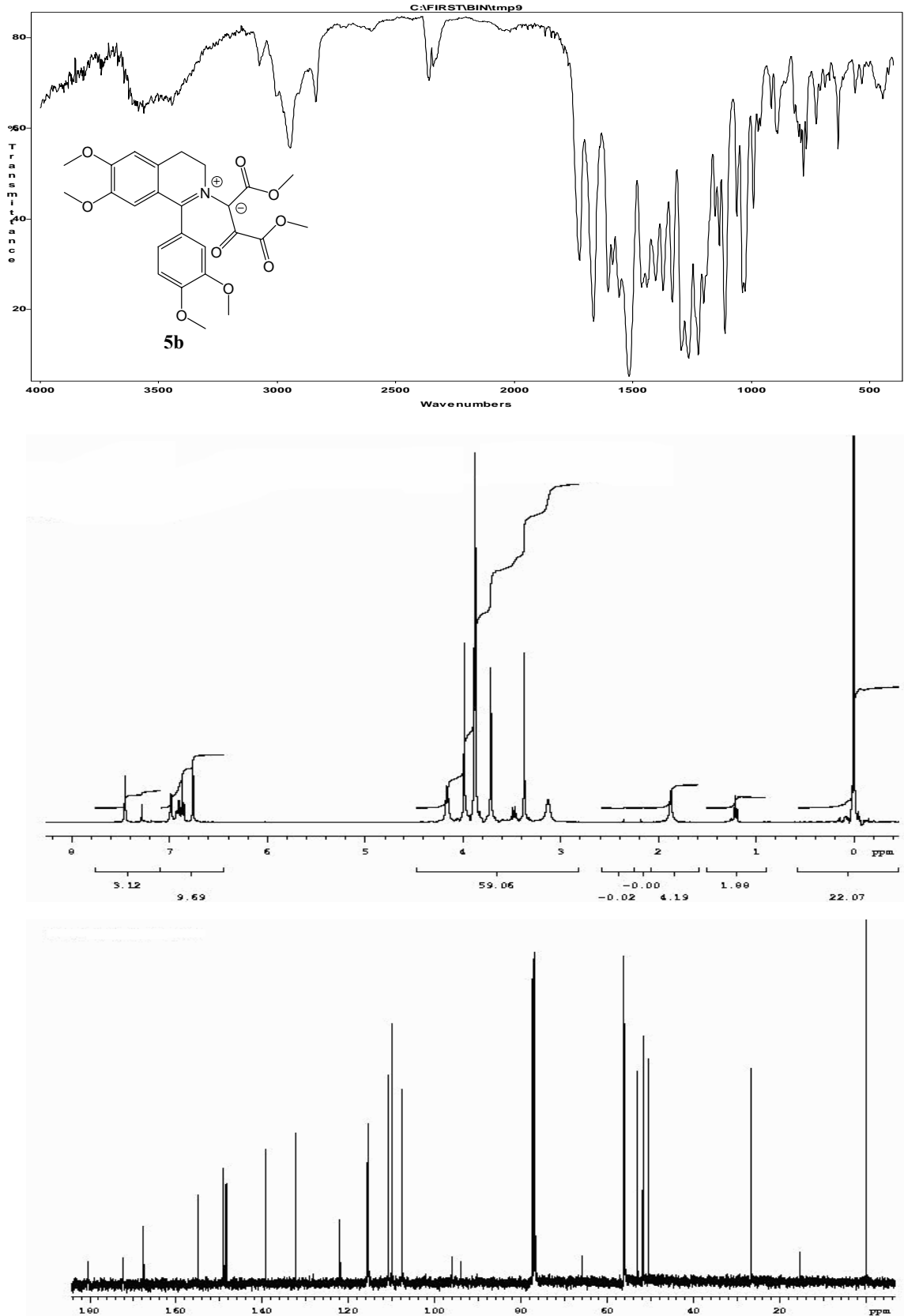
Şekil 14. 4d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



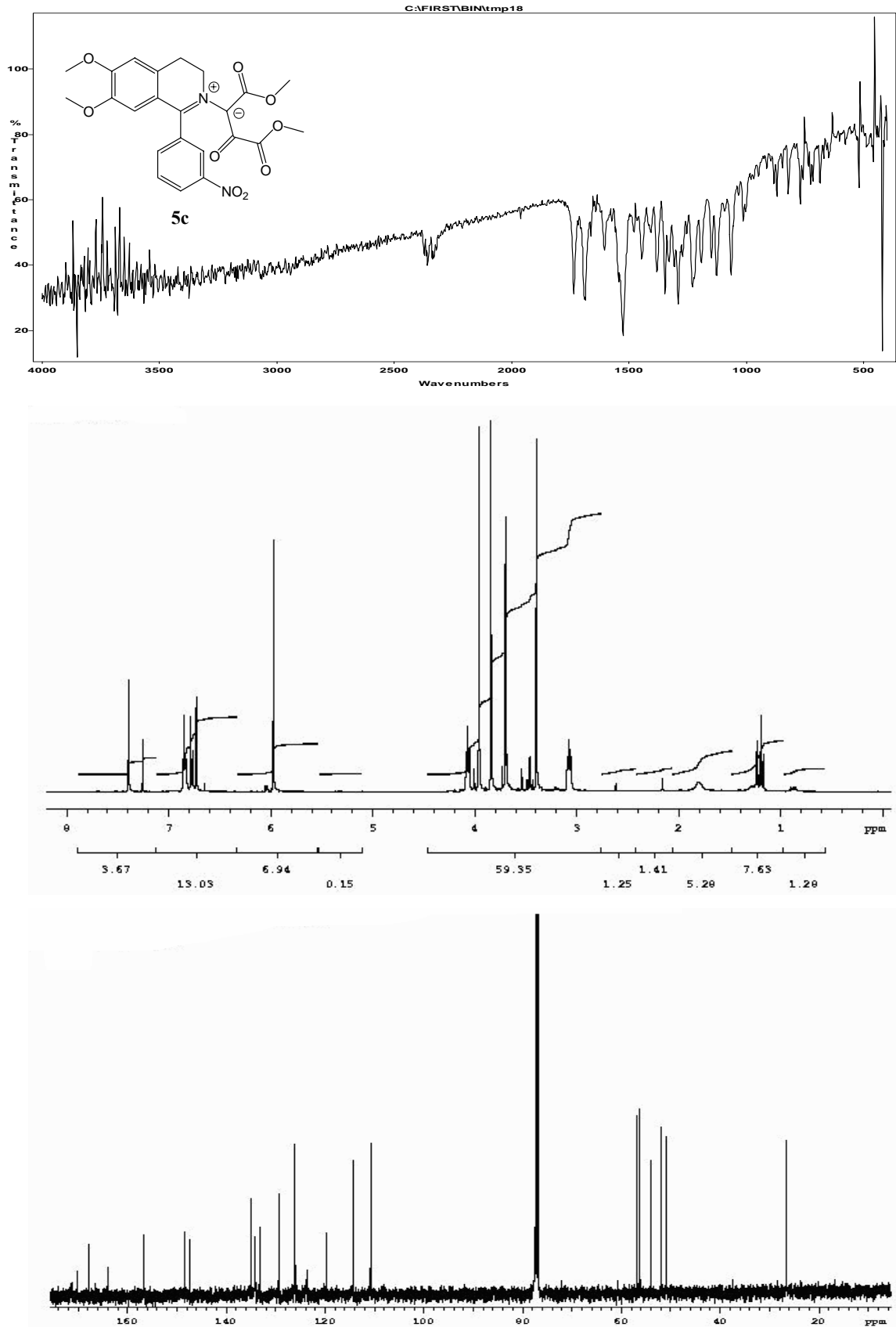
Şekil 15. 4e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



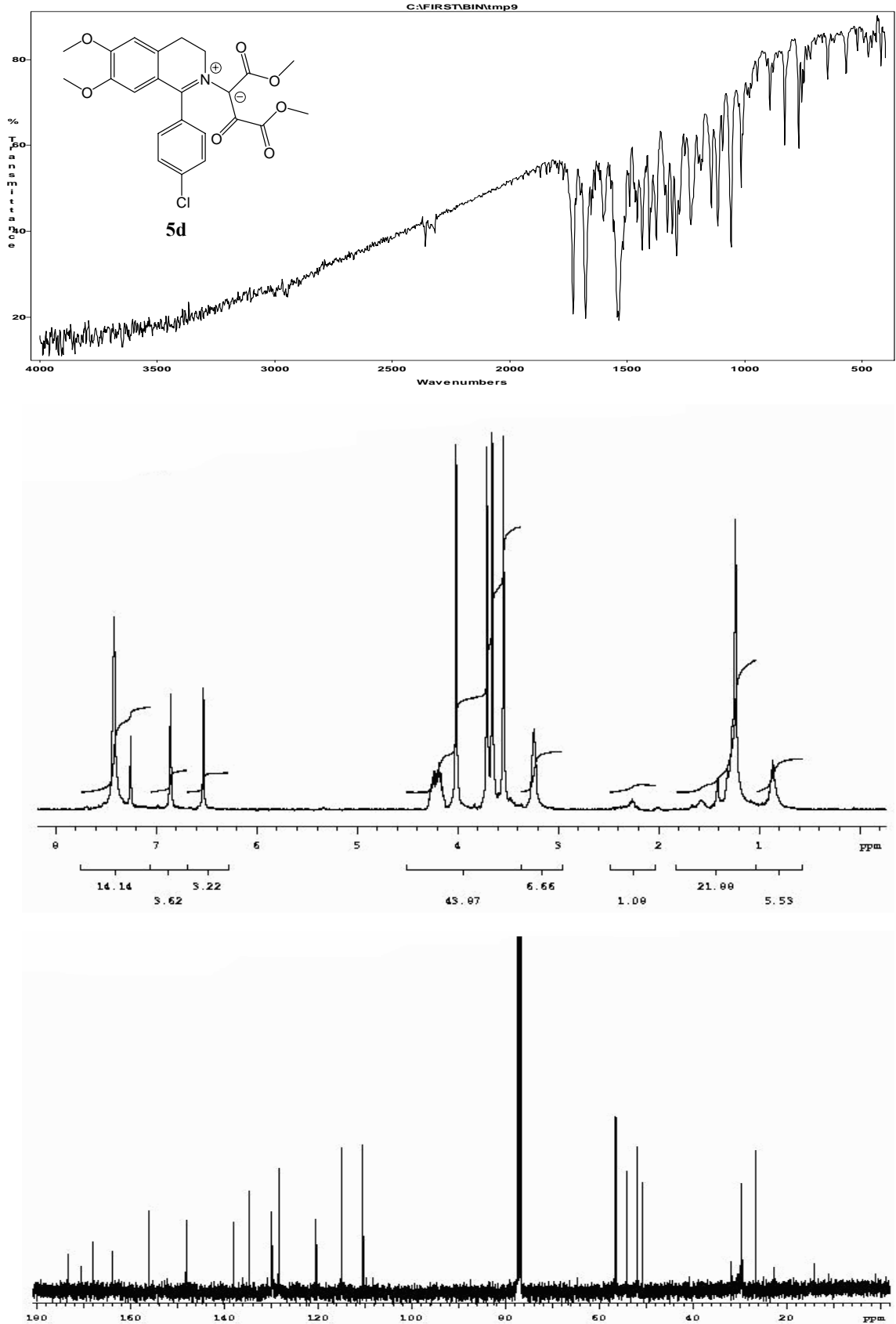
Şekil 16. 5a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



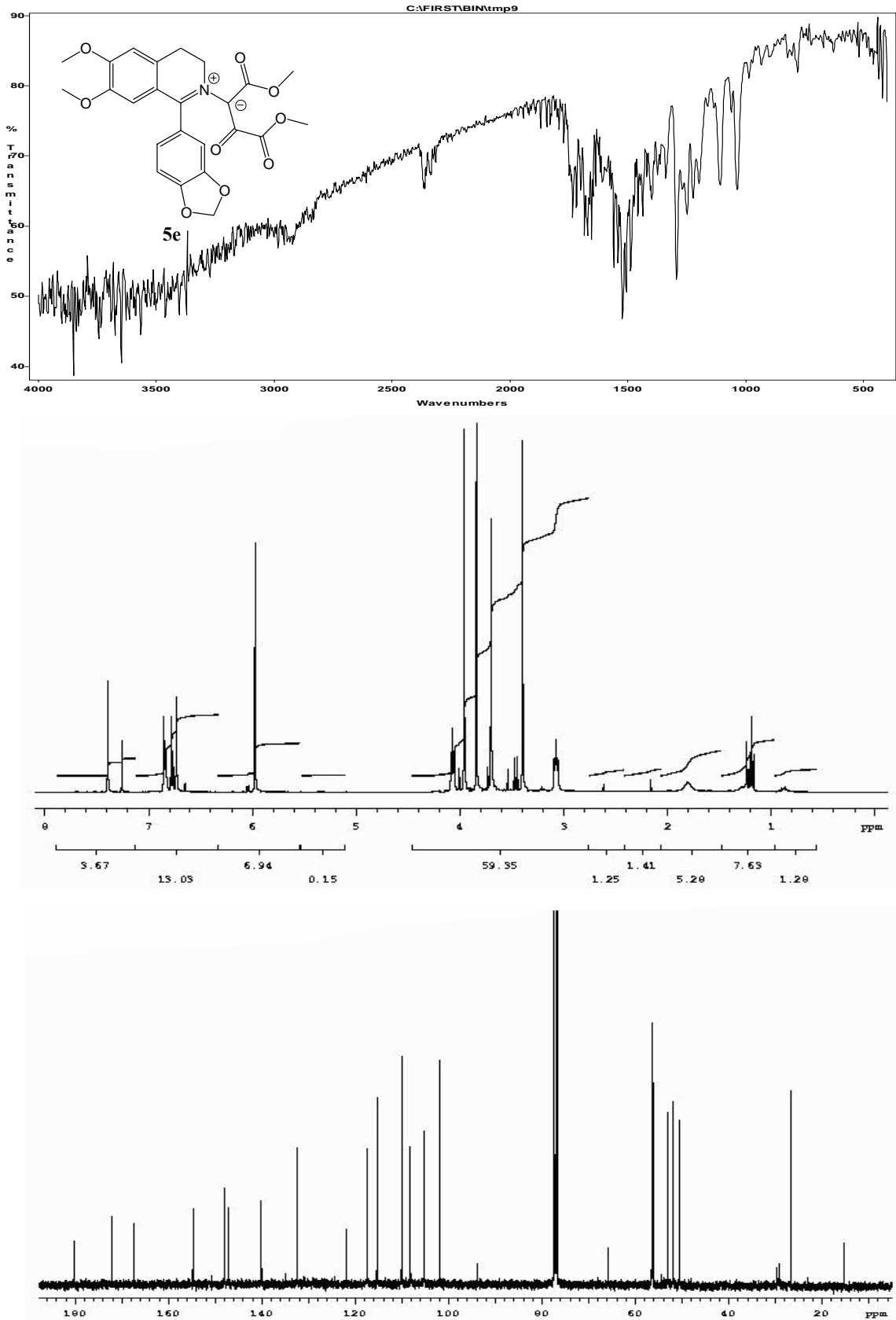
Şekil 17. 5b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



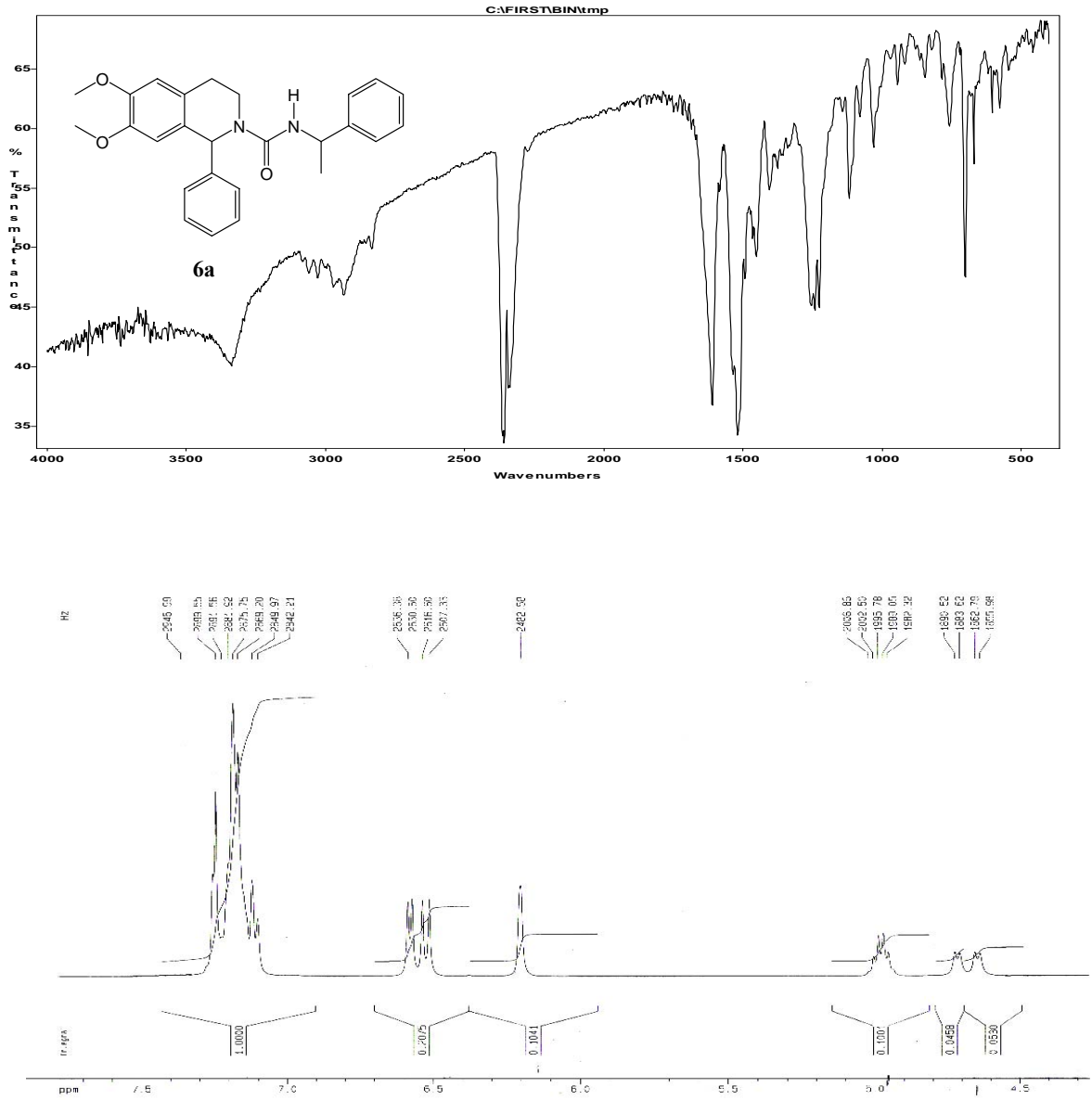
Şekil 18. 5c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



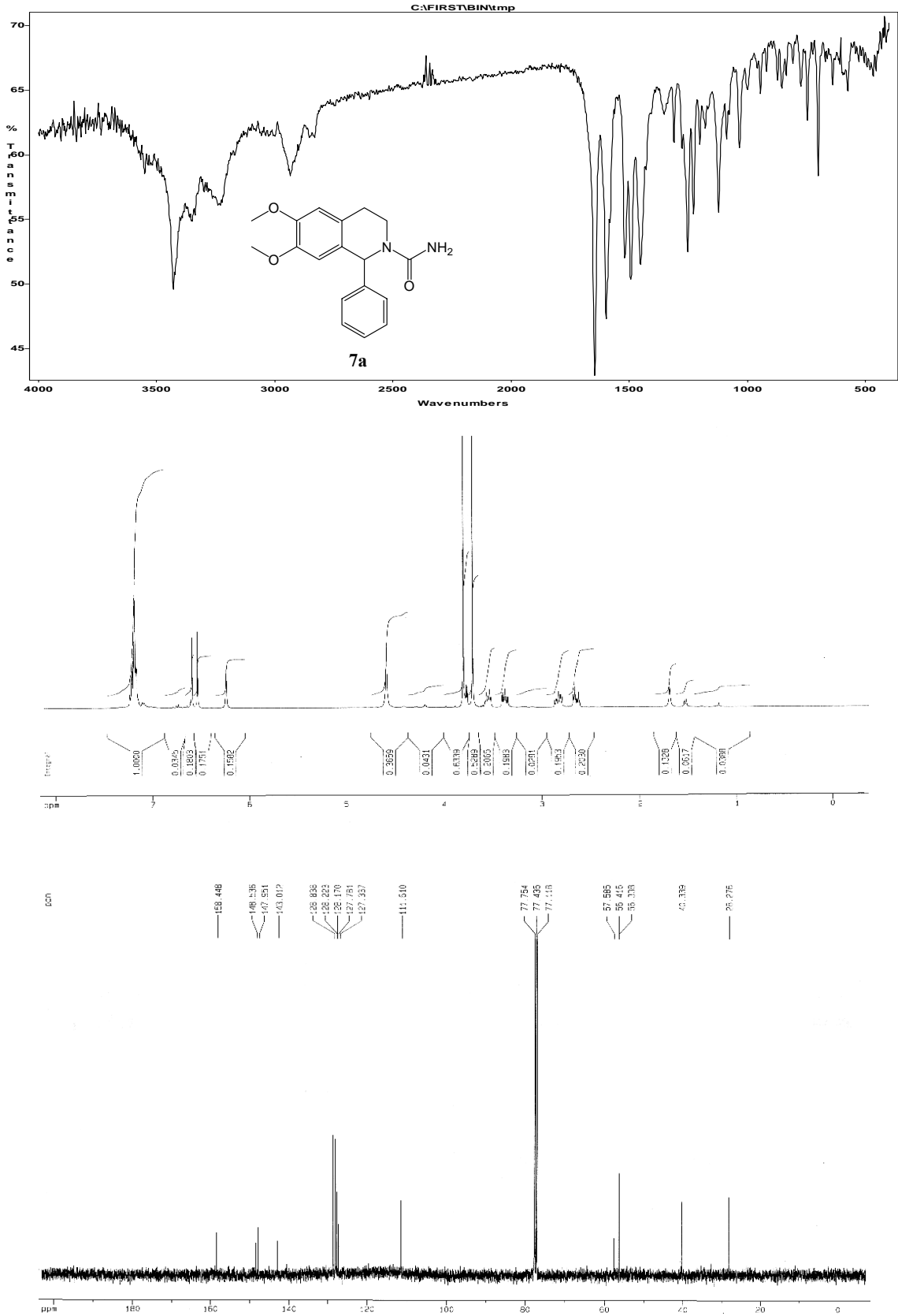
Şekil 19. 5d Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



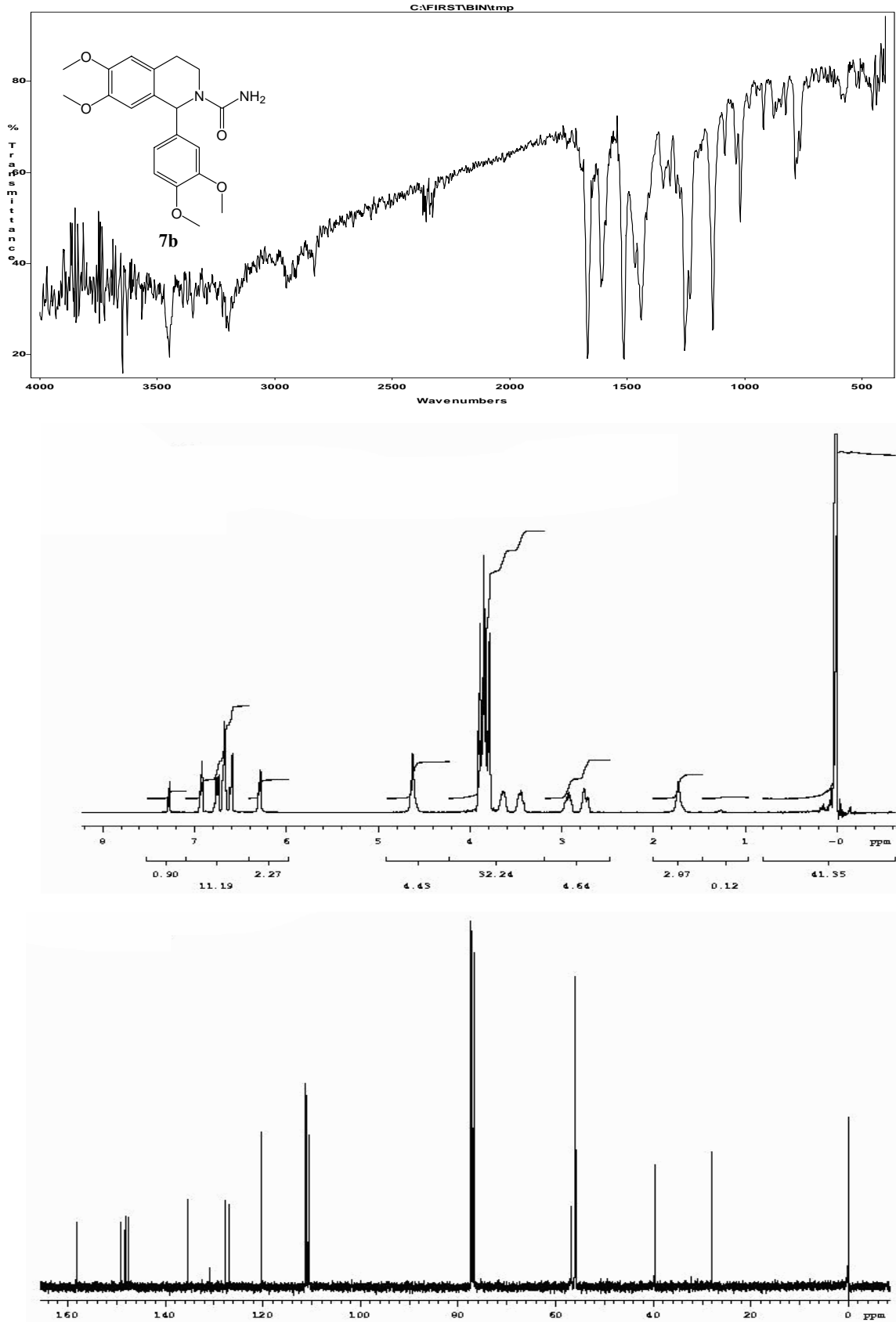
Şekil 20. 5e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



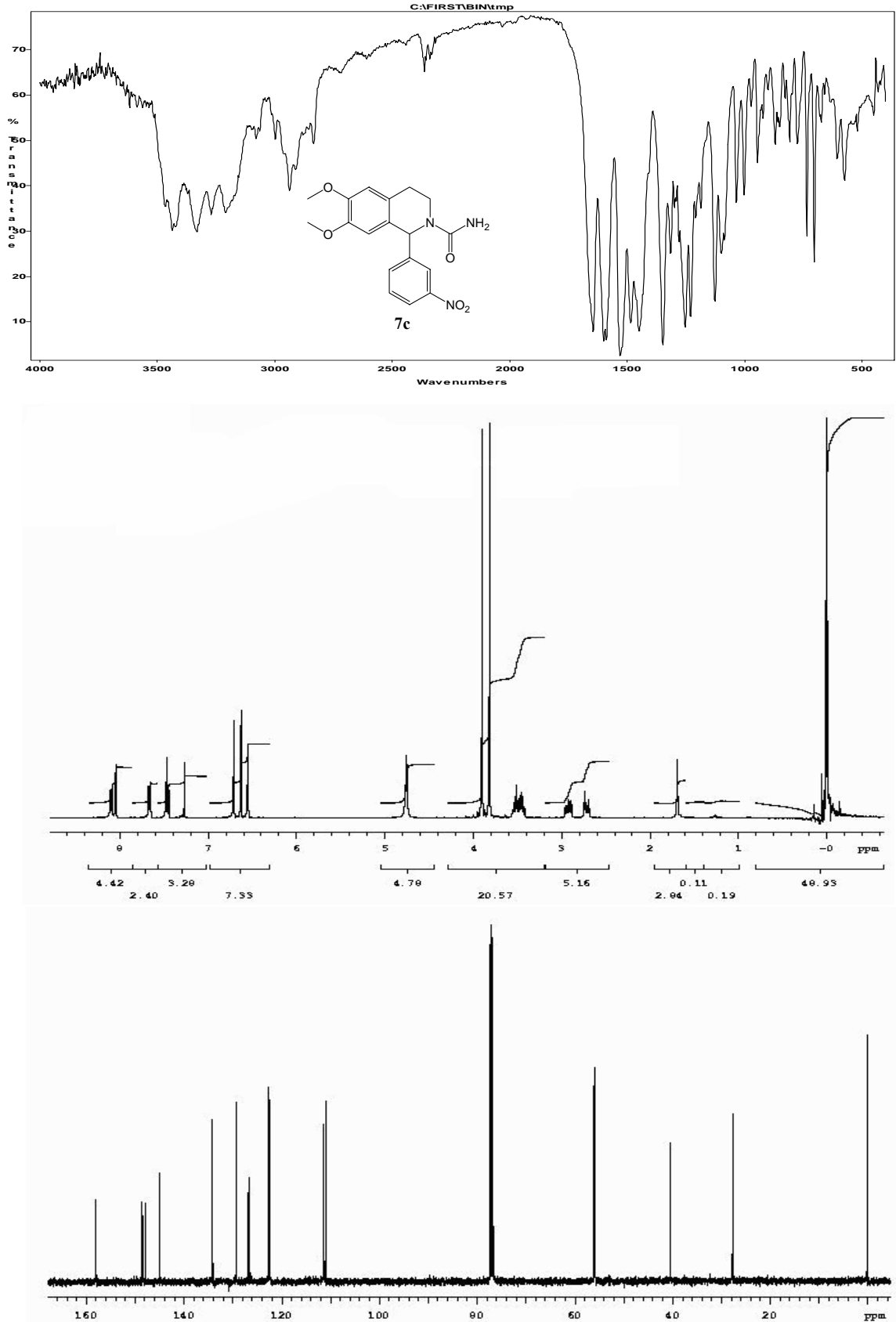
Şekil 21. 6a Bileşiminin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



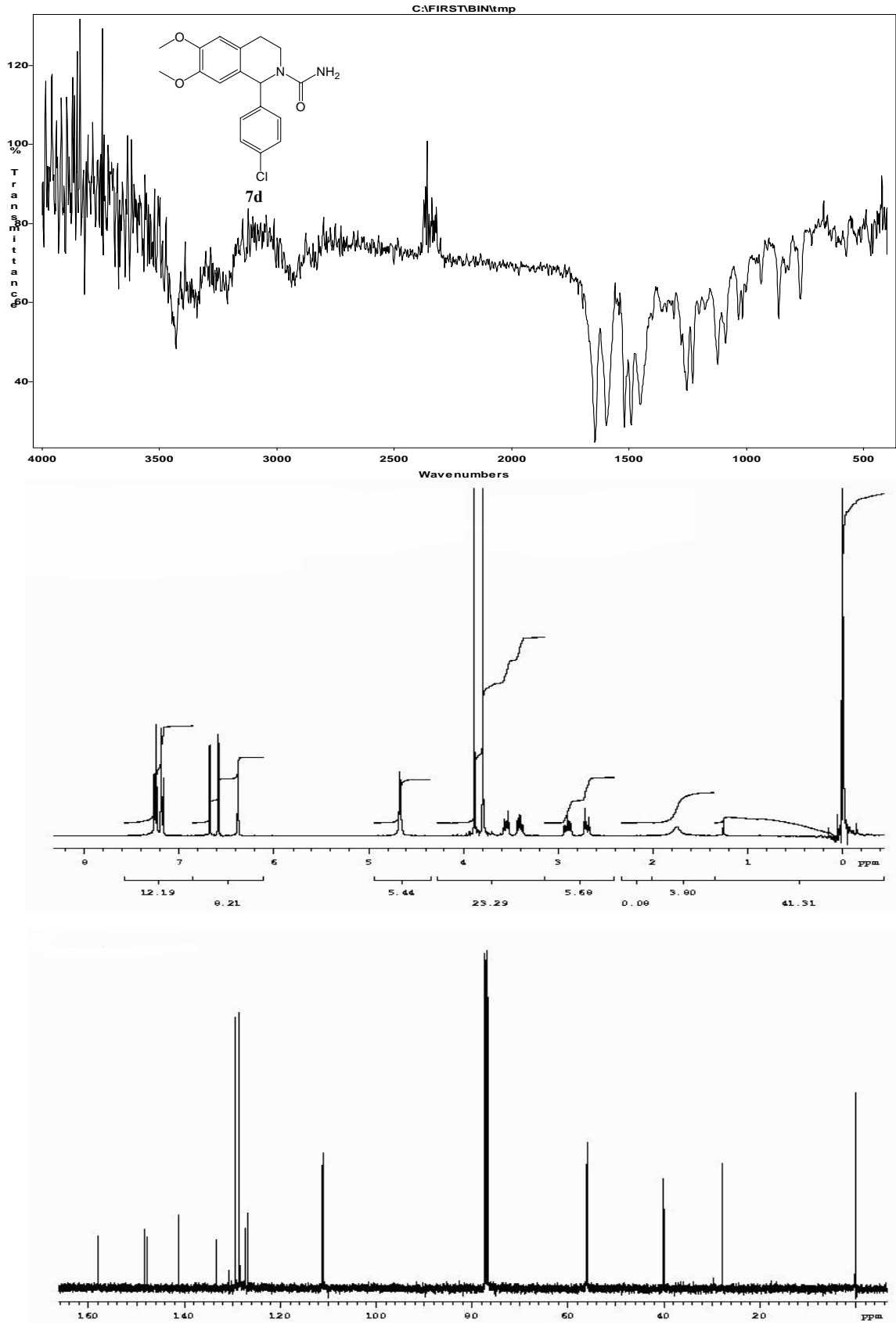
Şekil 22. 7a Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



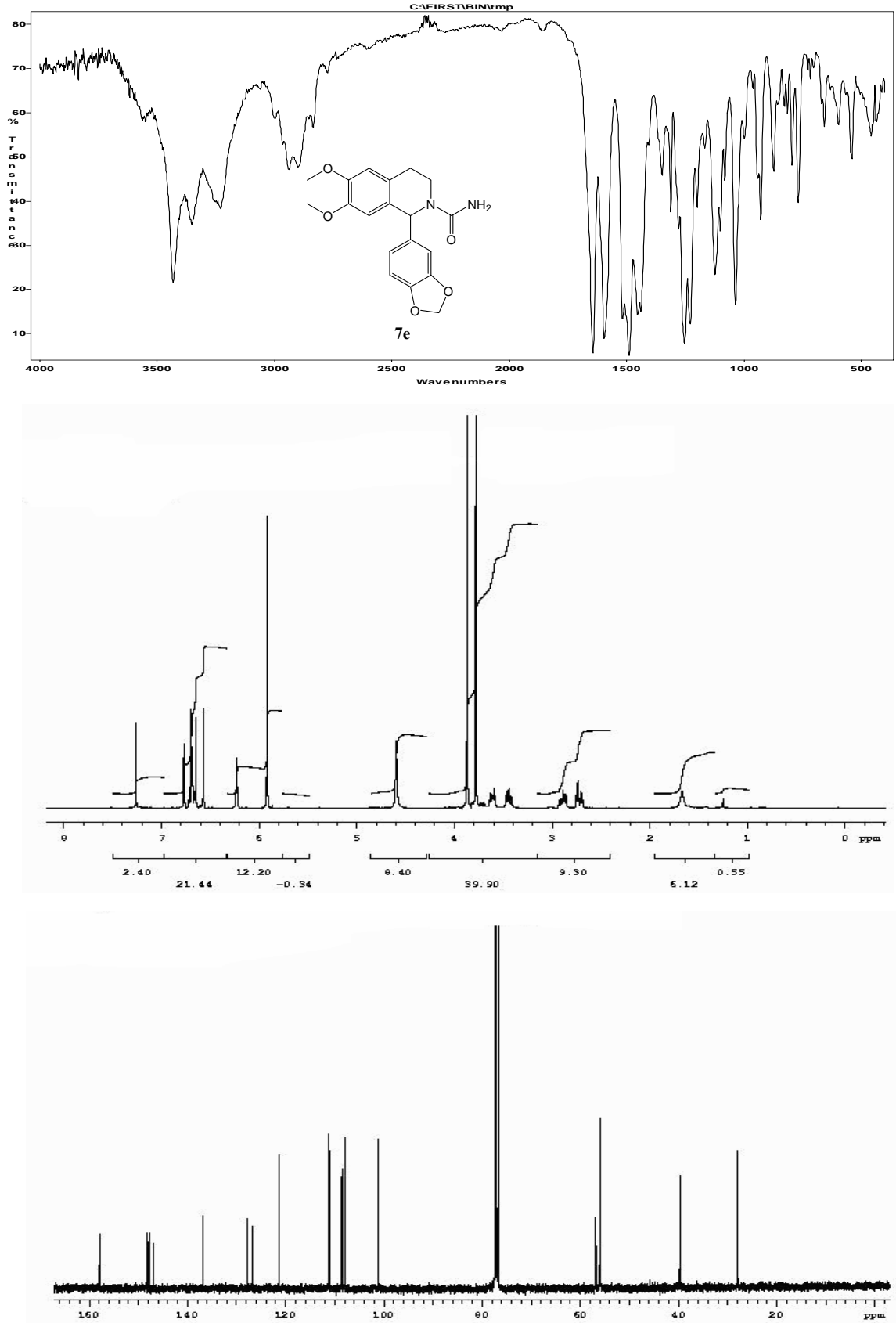
Şekil 23. 7b Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



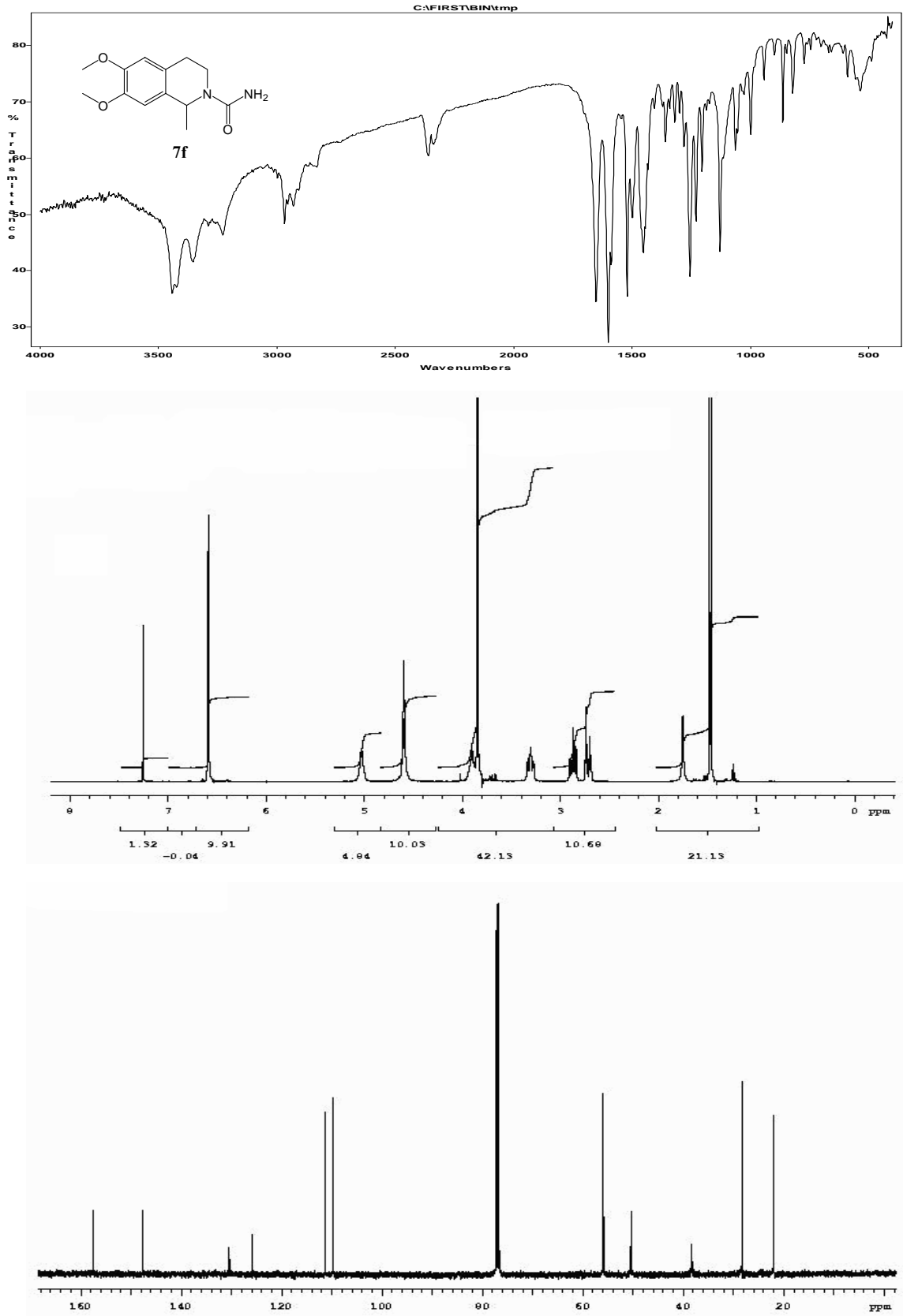
Şekil 24. 7c Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 25. 7d Bileşiğinin IR Spektrumu, ^1H NMR Spektrumu, ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 26. 7e Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 27. 7f Bileşiğinin IR Spektrumu, ¹H NMR Spektrumu, ¹³C NMR Spektrumu

TEŞEKKÜR

Bu tezin danışmanlığını üstlenen ve araştırma boyunca yardımlarını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Necdet Coşkun'a; çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nevin Arıkan'a; başta Arş. Gör. Mustafa Er olmak üzere, Arş. Gör. Meliha Çetin'e, birlikte çalıştığım tüm laboratuvar arkadaşlarıma ve bu çalışmanın tamamlanabilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Ayrıca yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Hasene Mutlu'ya, sıkıntılarımı ve sevinçlerimi paylaştığım arkadaşlarım Özlem Akış, Özge Öğütçü ve Gülçin Güleç'e, hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, ne yapsam hakkını ödeyemeyeceğim sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Bursa'da doğdu. İlkokulu Bursa Atatürk İlkokulunda, orta okul ve liseyi Bursa Özel Namık Sözeri Lisesi'nde tamamladı. 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde lisans öğrenimine başladı ve 2002 yılında mezun oldu. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı ve 2003 yılından beri bu tez kapsamındaki araştırmalarına devam etti.