

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

**DEĞİŞİK SUBSTİTÜE HETEROATOM İÇEREN BİLEŞİKLERİN TRİFLAT
KATALİZÖRLÜ VE ULTRASOUND DESTEKLİ SENTEZLERİ**

ÖZLEM ELMAS

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ZUHAL TURGUT**

İSTANBUL, 2015

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DEĞİŞİK SUBSTİTÜE HETEROATOM İÇEREN BİLEŞİKLERİN TRİFLAT
KATALİZÖRLÜ VE ULTRASOUND DESTEKLİ SENTEZLERİ**

Özlem ELMAS tarafından hazırlanan tez çalışması tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zuhâl TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Zuhâl TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi

Bu alışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 2014-01-02-YL07 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başından sonuna kadar hazırlanmasının her aşamasında benden bilgisini, emeğini, özverisini ve tecrübesini eksik etmeyen, verdiği destek, gösterdiği ilgi ile her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli Hocam Sayın **Prof. Dr. Zuhal TURGUT**'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımıyla çalışmalarına katkıda bulunan **Yrd. Doç. Dr. Emel PELİT**'e

Deneyler esnasında deney malzemelerinin ve maddelerinin teminini sağlayan, ilgi ve desteğini esirgemeyen **Dr. Kadir TURHAN**'a

Her zaman maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan aileme, arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

Ağustos, 2015

Özlem ELMAS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	1
1.3 Hipotez.....	2
BÖLÜM 2	
PIRIDİN VE TÜREVLERİ	3
2.1 Piridin.....	3
2.2 Piridin Sentezi	4
2.2.1 Piridin ve Türevlerinin Kimyasal Reaksiyonları.....	5
2.3 Piridin Türevleri	6
2.3.1 Dihidropiridin.....	7
2.3.2 Benzopiridinler	7
BÖLÜM 3	
KİNOLİN TÜREVLERİNİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ.....	9
3.1 İndeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-7-on Türevlerinin Farklı Katalizörler Yardımıyla Tek Kap Sentezi	9
3.2 Polihidrokinolin Türevlerinin Hantzsch reaksiyonu ile Gd(OTf) ₃ katalizli sentezi.....	10
3.3 Benzo[f]indenokinolin Türevlerinin Poli(4-Vinilpiridinyum) Hidrojen Sülfat Katalizli Sentezi	10
3.4 Dihidro-5 <i>H</i> -İndeno[1,2- <i>b</i>]kinolinlerin sentezi	11

3.5	Organokatalizör Destekli Polihidrokinolin Türevlerinin Sentezi.....	11
3.6	Etil-4-fenil-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat'ın sentezi	12
3.7	Ultrasound Destekli Kinolin Sentezleri	13
BÖLÜM 4		
KINOLİN BİLEŞİKLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE KULLANIM ALANLARI		15
BÖLÜM 5		
DENEYSEL ÇALIŞMA ve BULGULAR		18
5.1	Materyal ve Yöntem	18
5.1.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	18
5.1.2	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	19
5.1.3	Triflat	20
5.2	İndenokinolin Türevi Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	21
5.2.1	7-fenil-8 <i>H</i> -benzo[h]indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-8-on (Bileşik 1, C ₂₆ H ₁₅ NO). 21	
5.2.1.1	Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri	21
5.2.2	13-(4-nitrofenil)-7,13-dihidro-indeno[1,2- <i>b</i>]benzo[f]kinolin-7-on (Bileşik 2, C ₂₆ H ₁₆ N ₂ O ₃).....	25
5.2.2.1	Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri	25
5.2.3	7-(4-siyanofenil)-8 <i>H</i> -benzo[h]indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-8-on (Bileşik 3, C ₂₇ H ₁₄ N ₂ O)	31
5.2.3.1	Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri	31
5.2.4	7-(4-metoksifenil)-8 <i>H</i> -benzo[1,2- <i>b</i>]kinolin-8-on (Bileşik 4, C ₂₇ H ₁₇ NO ₂).....	36
5.2.4.1	Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri	36
5.2.5	7-(4-bromofenil)-8 <i>H</i> -indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-8-on (Bileşik 5, C ₂₆ H ₁₄ BrNO) 41	
5.2.5.1	Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri	41
5.2.6	7-(4-izopropilfenil)-8 <i>H</i> -benzo[h]indeno[1,2- <i>b</i>]kinolin-8-on (Bileşik 6, C ₂₉ H ₂₁ NO).....	46
5.2.6.1	Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri	46
5.3	3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-Hidroksi-3-Etoksifenil)-1,8-Diokso-Dekahidroakridin (Bileşik 7, C ₂₅ H ₃₁ NO ₄)	51
5.3.1	Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri.....	51
BÖLÜM 6		
SONUÇ VE ÖNERİLER		57
KAYNAKLAR		64
ÖZGEÇMİŞ		67

KISALTMA LİSTESİ

acac	asetilasetat
AcOH	Asetik asit
dba	dibenzilaseton
DMSO	Dimetilsülfoksit
EtOH	Etil alkol
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
GC	Gaz Kromatografisi
h	saat
LC	Likit Kromatografisi
Ln	Lantanit
MS	Kütle Spektroskopisi
MTSA	Melamin trisülfonik asit
nBuOH	n-bütil alkol
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidon
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OAc	asetat
(OTf) ₃	triflat
rt	oda sıcaklığı
TGFβ	dönüştürücü büyüme faktörü-beta
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
US	Ultrasound

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1 Piridin.....	3
Şekil 2. 2 Piridin temelli sülfapiridin, tripelenamin ve mepramin yapısı	4
Şekil 2. 3 Metilpiridin izomeri olan α , β , γ -pikolin yapıları	4
Şekil 2. 4 [5+1] kondenzasyonu ile sübtitüe piridin sentezi	4
Şekil 2. 5 Hantzsch piridin sentezi.....	5
Şekil 2. 6 1,3-dikarbonil türevi ve vinilog amidin [3+3] kondenzasyonu	5
Şekil 2. 7 Chichibabin reaksiyonu.....	5
Şekil 2. 8 Demir katalizli cross-coupling ile aktifleşmiş piridin eldesi	6
Şekil 2. 9 Suzuki-Miyaura cross-coupling ile aktifleşmiş piridin eldesi	6
Şekil 2. 10 Diplokolidin ve Nakinadine A.....	6
Şekil 2. 11 Atazanavir ve İmatinib mesilat	7
Şekil 2. 12 1,4-Dihidropiridin	7
Şekil 2. 13 Önemli dihidropiridin türevleri.....	7
Şekil 2. 14 Kinolin	8
Şekil 2. 15 İzokinolin.....	8
Şekil 2. 16 Akridin.....	8
Şekil 2. 17 Fenantridin	8
Şekil 3. 1 Demir Hidrojen sülfat katalizörü varlığında kinolin sentezi	9
Şekil 3. 2 $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$ katalizörü varlığında kinolin sentezi.....	10
Şekil 3. 3 Triflat katalizli kinolin sentezi	10
Şekil 3. 4 Poli(4-VPH)HSO ₄ katalizli kinolin sentezi	11
Şekil 3. 5 MTSA katalizli kinolin sentezi	11
Şekil 3. 6 Organokatalizörler yardımıyla kinolin sentezi.....	12
Şekil 3. 7 Bazı organokatalizörler	12
Şekil 3. 8 Bi(NO ₃) ₃ katalizli kinolin sentezi	12
Şekil 3. 9 Ultrasonik banyonun şematik diyagramı.....	13
Şekil 4. 1 Kinolin iskeleti içeren bazı antikanser ilaçlar	16
Şekil 4. 2 Tetrasiklik indenokinolin.....	17
Şekil 5. 1 Triflatın molekül yapısı	20
Şekil 5. 2 Triflatın rezonans yapısı.....	20
Şekil 5. 3 Bileşik 1'in FTIR spektrumu.....	22
Şekil 5. 4 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	23
Şekil 5. 5 Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	24
Şekil 5. 6 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu	26
Şekil 5. 7 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	27

Şekil 5. 8 Bileşik 2'nin D ₂ O exchange spektrumu (DMSO)	28
Şekil 5. 9 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO)	29
Şekil 5. 10 Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu	30
Şekil 5. 11 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu	32
Şekil 5. 12 Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	33
Şekil 5. 13 Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	34
Şekil 5. 14 Bileşik 3'ün LC-MS spektrumu	35
Şekil 5. 15 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu	37
Şekil 5. 16 Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	38
Şekil 5. 17 Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	39
Şekil 5. 18 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu	40
Şekil 5. 19 Bileşik 5'in FTIR spektrumu.....	42
Şekil 5. 20 Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	43
Şekil 5. 21 Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	44
Şekil 5. 22 Bileşik 5'in LC-MS spektrumu	45
Şekil 5. 23 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu	47
Şekil 5. 24 Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	48
Şekil 5. 25 Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	49
Şekil 5. 26 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu	50
Şekil 5. 27 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu	52
Şekil 5. 28 Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (DMSO).....	53
Şekil 5. 29 Bileşik 7'nin D ₂ O exchange spektrumu (DMSO)	54
Şekil 5. 30 Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO).....	55
Şekil 5. 31 Bileşik 7'nin LC-MS spektrumu	56
Şekil 6. 1 İndenokininlerin olası reaksiyon mekanizması.....	59
Şekil 6. 2 Hidroakridinin olası mekanizması.....	63

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 5. 1	Kullanılan kimyasal maddeler.....18
Çizelge 6. 1	Bileşik 3 'e ait farklı reaksiyon koşulları.....60
Çizelge 6. 2	Bileşik 4 'e ait farklı reaksiyon koşulları.....60

DEĞİŞİK SUBSTİTÜE HETEROATOM İÇEREN BİLEŞİKLERİN TRİFLAT KATALİZÖRLÜ VE ULTRASOUND DESTEKLİ SENTEZLERİ

Özlem ELMAS

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zuhal TURGUT

Kinolin ve türevleri, N-içeren heterohalkalıların önemli bir sınıfıdır; bunlar, farmakolojik özelliklere sahip doğal olan çok çeşitli alkaloidlerin içinde bulunurlar. İndenokinolin türevleri antimalaryal ve antikanser ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, 1,4-dihidropiridin yapısı içeren akridin türevlerinin, kalsiyum kanal modülasyon farmakolojik profiline sahip iyi bilinen bileşikler olduğu bildirilmiştir.

İndenokinolin bileşiklerin sentezi için de bir yol, aromatik aldehitler, aromatik aminler ve 1,3-halkalidionların kondenzasyonudur. Bu nedenle son yıllarda, p-TSA, IL, CAN, iyot gibi çeşitli katalizörlerin varlığında, çok-bileşenli reaksiyonlar yoluyla indenokinolin türevlerinin sentezine yönelik pek çok ilgi olmuştur.

Çok bileşenli reaksiyonlar (MCRs), üç ya da daha fazla farklı başlangıç materyallerinin bir nihai ürün vermek için tek kap içinde reaksiyona girdiği sentetik olarak faydalı organik reaksiyonların özel türleridir. Öte yandan, yeşil sentetik bir yaklaşım olarak Ultrason-destekli organik sentezler (UAOS) organik reaksiyonları hızlandırmak için kullanılan güçlü bir tekniktir.

Son zamanlarda Lewis asidinin yeni bir tipi olarak nadir toprak metali triflat, $M(OTf)_x$ katalizli organik sentezler geliştirilmiş ve birçok reaksiyonlara uygulanmıştır. Triflatların birçok karakteristik özelliği vardır ki bunlar sulu çözücülerde kimyasal yapısı değişmeksizin diğer bir madde veya maddelerle karışabilen kuvvetli Lewis asitleri gibi davranırlar.

Bu çalışmada indenokinolin bileşikleri, geleneksel metot ve ultrasound altında, çeşitli sübstitüe aril aldehitler, 1-naftilamin, 1,3-indandionun $Yb/Y(OTf)_3$ katalizörleri varlığında tek-kap içindeki kondenzasyonundan sentezlenmiştir.

Başlangıçta, p-siyanobenzaldehitli üç bileşenli reaksiyon çeşitli koşullar için taranmıştır. Model reaksiyon, ısıtma koşulları altında, farklı çözücüler içinde incelenmiştir. Buna ek olarak, yeni bir 1,8-diookso-dekahidroakridin, katalizör olarak, $Pr(OTf)_3$, triflat varlığında aromatik aldehit, amonyum asetat ve dimedonun üç bileşenli reaksiyonundan sentezlenmiştir.

Bu çalışmanın son aşamasında, elde edilen bileşiklerin yapıları FTIR, 1H NMR, $^{13}CNMR$ ve GC / LC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Heterohalkalı bileşikler, ultrasound, tek-kap reaksiyonu, indenokinolin, triflat

**ULTRASOUND ASSISTED SYNTHESIS OF VARIOUS SUBSTITUTED
HETEROCYCLIC COMPOUNDS CATALYZED BY TRIFLATE**

Özlem ELMAS

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Adviser: Prof. Dr. Zuhâl TURGUT

Quinoline and its derivatives are an important class of N-containing heterocycles; they are present in a wide variety of naturally occurring alkaloids with pharmacological properties. Indenoquinoline derivatives serve as antimalarial and anticancer drugs. In addition, acridine derivatives containing 1,4-dihydropyridine, are reported as well known compounds for their pharmacological profile in calcium channel modulations.

One of the way for the synthesis of indenoquinoline compounds is, condensation of aromatic aldehydes, aromatic amines, and 1,3-cyclicdiones. Therefore in recent years, much attention has been directed toward the synthesis of indenoquinoline derivatives via the multi-component reactions in the presence of various catalysts such as p-TSA, IL, CAN, iodine.

Multicomponent reactions (MCRs) are special types of synthetically useful organic reactions in which three or more different starting materials react to a final product in a one-pot procedure. On the other hand, Ultrasonic-assisted organic synthesis (UAOS) as a green synthetic approach is a powerful technique that is being used to accelerate organic reactions.

Recently, rare-earth metal triflate, $M(OTf)_x$, catalyst organic synthesis were developed as a new type of Lewis acid and were applied in many reactions. Triflates have many characteristic features such as they act as Lewis acids that can be mixed with other substance or substances without changing their chemical structure in water solvents.

In this study indenoquinoline compounds have been synthesized through a one-pot condensation various substituted aryl aldehydes, 1-naphthylamine, 1,3-indanedione, in the presence of Yb/Y(OTf)₃ as a catalyst under conventional method and ultrasonic irradiation.

Initially, we screened various conditions for the three-component reaction with p-cyanobenzaldehyde, as a reaction. The model reaction was examined in different solvents under heating conditions. In addition, a new 1,8-dioxo-decahydroacridine has been synthesized by three-component reaction of aromatic aldehyde, ammonium acetate, and dimedone in the presence of Pr(OTf)₃, triflate, as a catalyst.

At the final step of this study, the structures of the obtained compounds have been clarified by spectroscopic methods such as, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR and GC/LC-MS.

Keywords: Heterocyclic compounds, ultrasound, one-pot reactions, indenoquinoline, triflate

1.1 Literatür Özeti

Benzokinolin ve türevlerinin kimya, biyoloji ve farmakoloji gibi çeşitli alanlardaki öneminden dolayı bu bileşiklerin sentezlerine yönelik birçok deneme yapılmıştır. Kinolin türevlerinin intrinsik, sitotoksik, antibakteriyel, antiproliferatif, antimalaryal ve antikanser gibi farmakolojik etkilere sahip oldukları yayınlanmıştır [1].

Benzo ve naftokinolin türevlerinin sentezi için genellikle katalizörlü ortamda tek kap sistemi kullanılmıştır. Katalizör olarak da poli(4-vinilpiridinyum) hidrojen sülfat, L-prolin, $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$, ürotropin, $CeCl_3$, iyonik sıvı, melamin trisülfonik asit (MTSA), $InCl_3$, $SnCl_2$ gibi pekçok katalizör çeşidi kullanılmıştır [2], [3], [4], [5], [6], [7]. Üç bileşenli sentez değişik katalizörler kullanılarak yapılmıştır. Genellikle aldehit, amin ve halkalı ya da düz zincirli dionun polar çözücü içinde halka kapanması reaksiyonu ile klasik yöntemlerle elde edilmiştir.

Bu çalışmaların ürünlerin oluşumu, toksik organik çözücülerin ve büyük miktarda katalizör kullanımları gibi bazı sınırlamaları bulunmaktadır [8]. Triflatın katalizör olarak kullanıldığı kinolin türevi sentezlerine az rastlanılmıştır.

Organik reaksiyonların birçoğunda, ultrasonik sistemle gerçekleştirilen işlemler, klasik yöntemle yapılan reaksiyonlara göre yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ve ılımlı reaksiyon koşulları ile tamamlanmaktadır [9].

1.2 Tezin Amacı

Kinolin halkası içeren azaheterohalkalı bileşiklerin, içerdikleri pek çok farmakolojik özellikleri nedeniyle sentezlenmeleri ve sentez yöntemlerinin geliştirilmeleri oldukça önemlidir.

Triflat katalizör kullanarak, değişik çözücülü ortamlarda tek kap sistemi uygulanarak aromatik aldehit, primer aromatik amin ve halkalı 1,3-dion bileşiği kullanılarak değişik sübstitüe benzokinolin türevleri sentezlenmiştir.

Klasik geri soğutucu altında kaynatmalı yöntem (reflux) ile ultrasound (US) yöntemi kullanılarak, iki sistemin karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Ayrıca tüm elde edilen maddelerin, spektroskopik yöntemlerle (IR, NMR, GC-MS, LC-MS) yapı aydınlatma çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

1.3 Hipotez

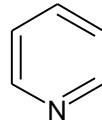
Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada triflat katalizörlü ortamda tek kap yöntemi ile kinolin türevleri sentezlenip, yapıları aydınlatılacaktır. İkinci aşamada ise sentez koşullarını daha iyileştirebilmek için değişik çözücü, ultrasonik ortam gibi verileri kullanarak optimum koşulların elde edilmesi düşünülmektedir.

Organik reaksiyonlarda uzun reaksiyon süresi, reaksiyon şartlarının zorluğu, çok miktarda uçucu organik çözücülerin kullanımı ve genellikle düşük verimler ile ürünlerin elde edilmesi nedeniyle daha etkili ve çok yönlü çalışmalar yapılmaktadır.

PIRIDİN VE TÜREVLERİ

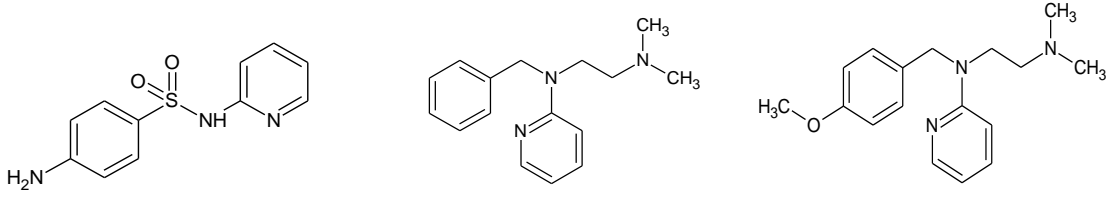
2.1 Piridin

Piridin, C_5H_5N kimyasal formülüne sahip altı üyeli heterohalkalı organik bileşik olarak tanımlanır. İlk olarak 1846 yılında Anderson tarafından izole edilerek karakterize edilmiştir. 1869 yılında ise Körner ve Dewar tarafından piridinin halkalı yapısı onaylanmıştır. Hem biyolojik hem de kimyasal sistemlerde önemli rol oynar. Organizmalarda yaşayan birçok enzim içerisinde, prostetik piridin nükleotid (NADP) çeşitli oksidasyon azaltıcı prosesler içermektedir. İlaç endüstrisinde piridin çekirdeğine sahip 7000'in üzerinde ilacın var olduğu bilinmektedir [10].



Şekil 2. 1 Piridin

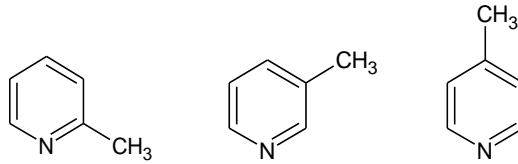
Kimyasal tarım ürünleri ve farmasötiklere öncü madde olmasının yanı sıra önemli bir çözücü ve belirteçtir. Etil alkole ilave edilerek denatüre alkol yapımında kullanılır. DNA'nın in vitro sentezinde, sülfapiridinlerin sentezinde (bakteri ve viral enfeksiyonlara karşı ilaç), antihistaminik ilaçlar olan tripelenamin ve mepramin yapısında karşımıza çıkmaktadır [11]. Aşağıda sırasıyla sülfapiridin, tripelenamin ve mepramin yapısı görülmektedir.



Şekil 2. 2 Piridin temelli sülfapiridin, tripelenamin ve mepramin yapısı

2.2 Piridin Sentezi

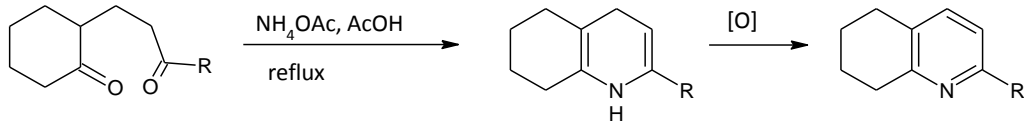
Tarih boyunca piridin kömür katranından üretilmiştir ve bunun yanı sıra kömürün gazlaştırılması sonucu yan ürün olarak elde edilmiştir. 1950'li yıllardan sonra sentetik üretim giderek artmaya başlamıştır. 1846 yılında pikolin bileşiği izole edildiği sırada Körner ve Dewar'ın 1869 ve 1871'de piridin yapısını aydınlatmaları bu alanda önemli bir kimyasal araştırmanın başlangıcı olarak göze çarpmaktadır. Aşağıdaki şekillerde sırasıyla α , β ve γ -pikolin bileşikleri görülmektedir.



Şekil 2. 3 Metilpiridin izomeri olan α , β , γ -pikolin yapıları

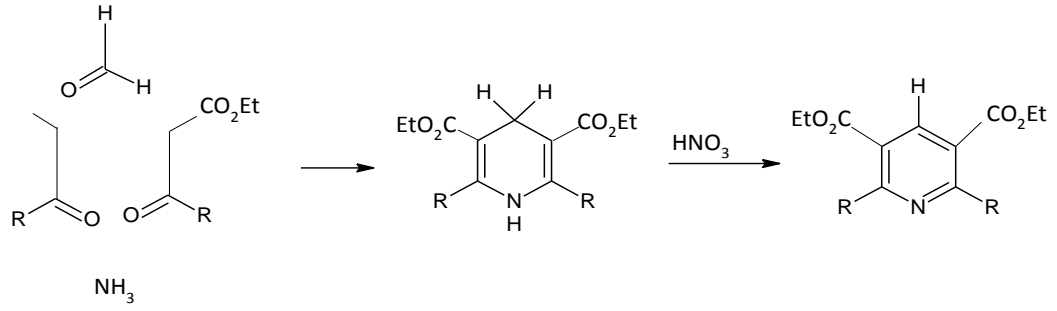
Bu bileşikler ticarete kullanılan birçok sübstitüe piridinlere öncülük ederek ticari açıdan faydalı son ürünler için ara ürün olarak kullanılmaktadır [12].

Tarih boyunca birçok piridin sentezi amin ve karbonil bileşiklerinin kondenzasyonuna dayanmaktadır. 1,5-dikarbonil bileşiklerinin [5+1] kondenzasyonunu içeren sübstitüe piridin sentezinde amonyak (NH_3) azot kaynağı olarak yer almıştır.



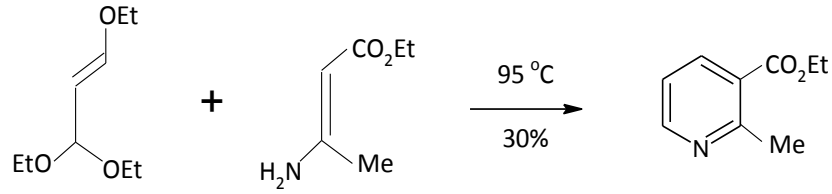
Şekil 2. 4 [5+1] kondenzasyonu ile sübstitüe piridin sentezi

Birçok kondenzasyon yöntemlerinde olduğu gibi otooksidasyon aromatikleştirme için gereklidir. Ayrıca amonyak Hantzsch piridin sentezinde de azot kaynağı olarak sıklıkla kullanılmıştır.



Şekil 2. 5 Hantzsch piridin sentezi

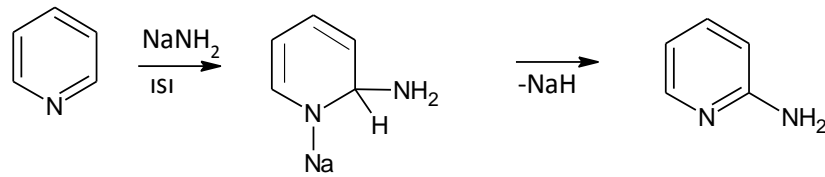
Diğer piridin sentezleri alkil ya da vinil aminlerin [3+3] kondenzasyonuna dayanmaktadır [13].



Şekil 2. 6 1,3-dikarbonil türevi ve vinilog amidin [3+3] kondenzasyonu

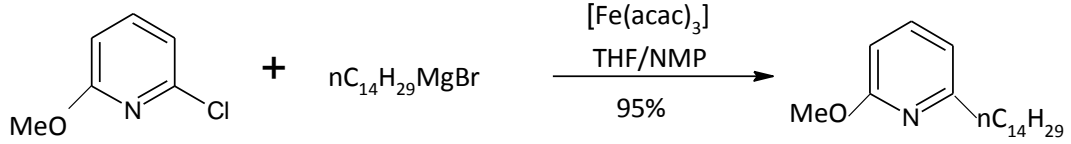
2.2.1 Piridin ve Türevlerinin Kimyasal Reaksiyonları

Azot içeren sübstitüe heterohalkalı bileşiklerin modifikasyonu çeşitli dergilerde yayınlanmıştır. Bunlardan bazıları piridin halkasının elektron eksikliği özelliğine bağlı olarak gerçekleşen Chichibabin reaksiyonudur.

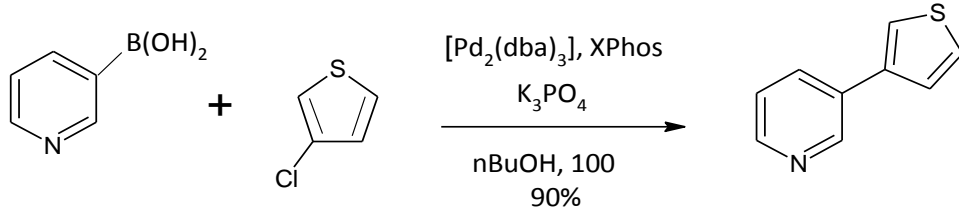


Şekil 2. 7 Chichibabin reaksiyonu

Cross coupling kimyasındaki son gelişmeler sübstitüe modifikasyon reaksiyonlarının popülaritesini ve uygulanabilirliğini artırmıştır. Aktifleşmiş piridinlerin farklı piridin türevlerinin elde edilmesinde çok sayıda geçiş metali katalizörlerinin kullanılabileceği görülmüştür [13].



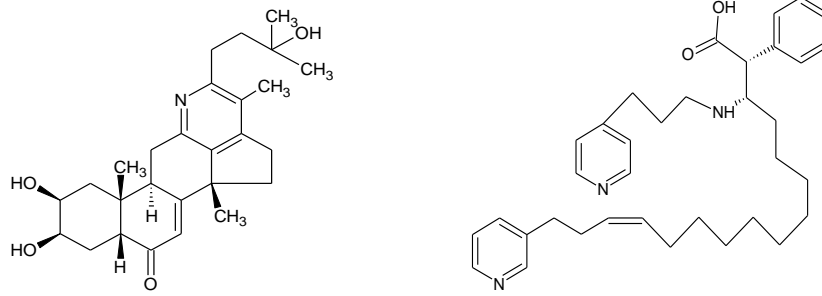
Şekil 2. 8 Demir katalizli cross-coupling ile aktifleşmiş piridin eldesi



Şekil 2. 9 Suzuki-Miyaura cross-coupling ile aktifleşmiş piridin eldesi

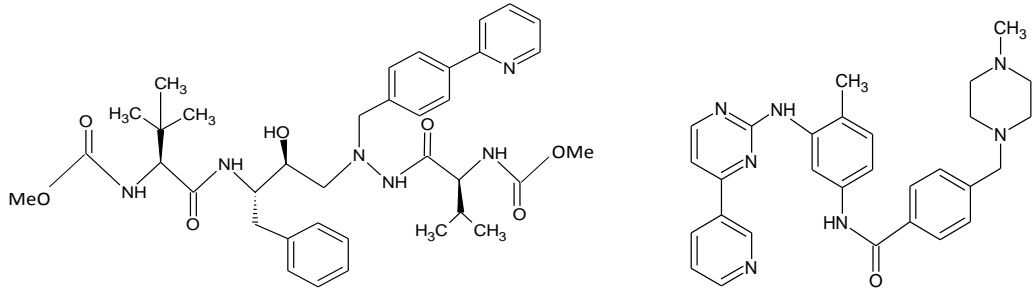
2.3 Piridin Türevleri

Piridin türevleri birçok doğal ürün, aktif farmasötikler ve fonksiyonel materyallerin yapısında bulunan azot içeren heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Diploklidin ve Nakinadine A son zamanlarda izole edilmiş ve çeşitli doğal ürünlerin yapısında bulunan piridin merkezli iki örnek bileşiktir.



Şekil 2. 10 Diploklidin ve Nakinadine A

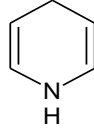
Atazanavir ve İmatinib mesilat yine piridin kaynaklı farmasötikler dahilindedir. Bu ilaçlar sırasıyla insanda immün yetmezlik virüsü (HIV) ve kronik miyeloid lösemi üzerinde saptanmıştır [13].



Şekil 2. 11 Atazanavir ve İmatinib mesilat

2.3.1 Dihidropiridin

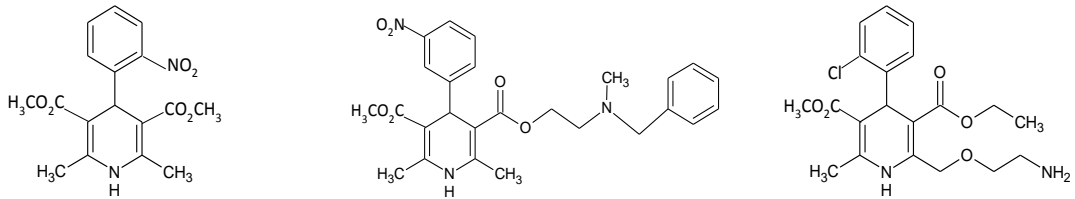
1,4-dihidropiridin türevleri yararlı indirgen madde ve sentetik ara ürünler olmakla birlikte çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip farmakofor grup içermeleri ve potansiyel terapötik bileşikler olmaları yönünden önemli bileşik sınıflarıdır [14].



Şekil 2. 12 1,4-Dihidropiridin

Kalsiyum kanal blokerleri, birçok ilaca karşı direnç gelişimi, radyasyondan koruma, HIV proteaz inhibisyonu, TGF β sinyal inhibitörleri, antiinflammatuar, antiiskemik, antidiabetik, vazodilatör, bronkodilatör, antitümör önemli biyolojik aktiviteleri olarak bilinmektedir [6], [14], [15].

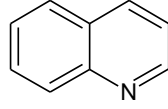
Özellikle nifedipin, nikardipin, amlodipin gibi dihidropiridin temelli ilaçlar hipertansiyon tedavisi için etkin kardiyovasküler ajanlardır [6].



Şekil 2. 13 Önemli dihidropiridin türevleri

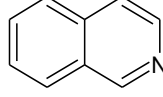
2.3.2 Benzopiridinler

Mono ve dibenzopiridin olmak üzere iki tür benzopiridin yapısı vardır. Her iki yapıda da piridin yapısının benzen halkası ile kaynaşması orto şeklindedir.



Şekil 2. 14 Kinolin

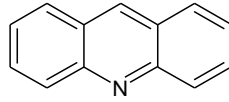
Benzo[b]piridin (1-azanaftalen)



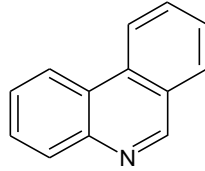
Şekil 2. 15 İzokinolin

Benzo[c]piridin (2-azanaftalen)

Piridinden türeyen iki dibenzopiridin türevi vardır. Bunlar 2, 3- 5, 6- dibenzopiridin olan Akridin ile 3, 4- 5, 6- dibenzopiridin olan Fenantridin bileşikleridir [16].



Şekil 2. 16 Akridin



Şekil 2. 17 Fenantridin

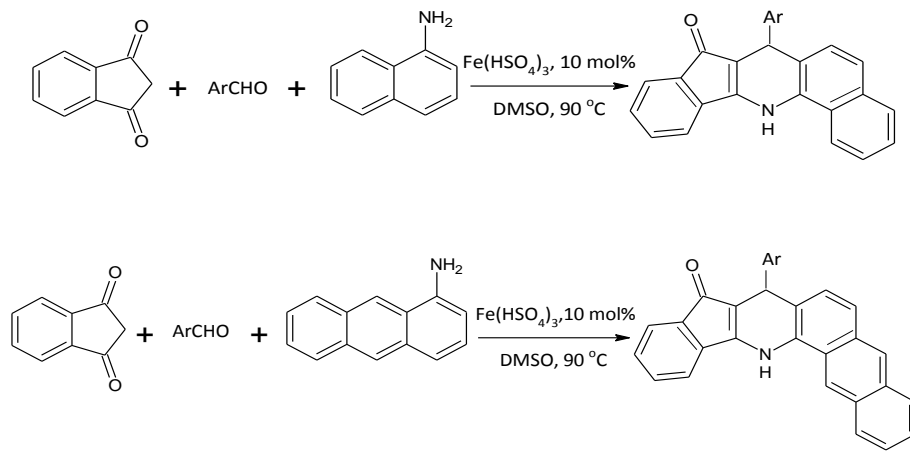
Kinolin bileşikleri, büyük ölçüde, piridin ile aynı reaktiviteye sahip olan bileşiklerdir. Bu bileşiklerin kimyası piridin ve naftalene benzeyen tarafları ile ilginçtir. Bazikliği piridine çok yakındır. Kuvvetli asidik ortamda elektrofilik aromatik süstitüsyon benzenoid halkada oluşur. Nükleofilik süstitüsyonu da azot içeren halkada gerçekleştirir.

KINOLİN TÜREVLERİNİN ELDE EDİLME YÖNTEMLERİ

Kinolin türevlerinin sentezi için Skraup, Doebner von Miler, Friedlander, Pfitzinger, Conrad-Limpach ve Combes gibi farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunların arasında Friedlander anülasyonu en kolay ve anlaşılır kinolin sentezlerinden biridir.

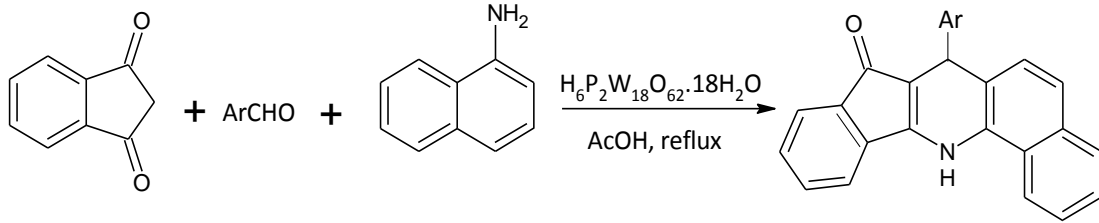
3.1 İndeno[1,2-*b*]kinolin-7-on Türevlerinin Farklı Katalizörler Yardımıyla Tek-Kap Sentezi

Son yıllarda, indeno[1,2-*b*]kinolin-7-on türevlerinin, mikrodalga altında üç bileşenli tek kap sentezleri sıkça karşımıza çıkmaktadır. Ji ve grubu bu türevlerin yeni serileri için tetronik asit ya da 1,3-indandion'un çeşitli aldehitler ve sübtitüe anilinler ile mikrodalga koşulları altında sentezini yayınlamıştır. Burada demir hidrojen sülfat katalizör olarak kullanılmıştır [1].



Şekil 3. 1 Demir Hidrojen sülfat katalizörü varlığında kinolin sentezi

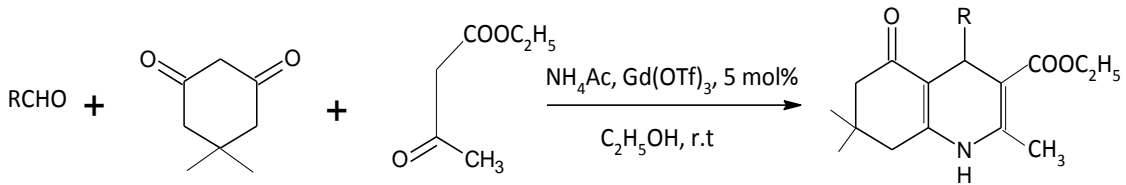
Bunun yanı sıra heteropoliasitler (HPAs) ve tuzları kullanışlı asidik katalizörlerdir. Başlangıç maddeleri değişmeksizin kinolin türevlerinin sentezinde bu katalizörlerin verimli olduğu görülmüştür [4].



Şekil 3. 2 $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$ katalizörü varlığında kinolin sentezi

3.2 Polihidrokinolin Türevlerinin Hantzsch Reaksiyonu ile $Gd(OTf)_3$ Katalizli Sentezi

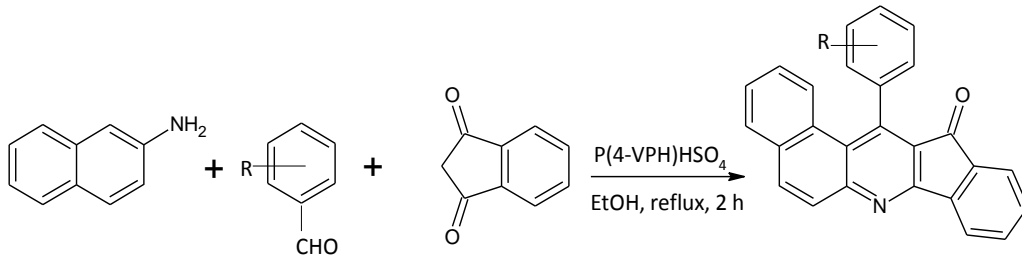
Son yıllarda, metal triflatlar organik dönüşümlerin düzenlenmesi için önemli derecede Lewis asitleri olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın başında polihidrokinolin türevlerinin sentezi için uygun reaksiyon koşullarının belirlenmesi amacıyla katalizör seçilmiştir. Gadolinyum triflat etkin katalizör olduğundan optimize edilmiş reaksiyon koşulları ile ne kadar kullanılacağı bulunmuştur [17].



Şekil 3. 3 Triflat katalizli kinolin sentezi

3.3 Benzo[f]indenokinolin Türevlerinin Poli(4-Vinilpiridinyum) Hidrojen Sülfat Katalizli Sentezi

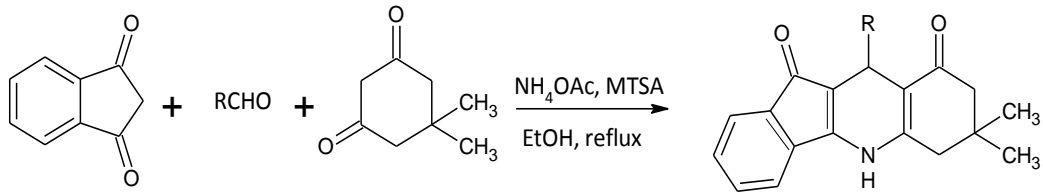
Organik sentezlerde katı asit katalizörlerin kullanımının basitlik, çevre uyumluluğu, zehirsiz olma, düşük maliyet ve ayırım kolaylığı gibi pekçok avantajı vardır. Bununla beraber bazı dezavantajları da vardır. Zeolitler yüksek reaktivite göstermelerine rağmen reaksiyonlarda istenmeyen yan ürünlerin oluşumuna neden olmaktadır [2].



Şekil 3. 4 Poli(4-VPH)HSO₄ katalizli kinolin sentezi

3.4 Dihidro-5H-İndeno[1,2-b]kinolinlerin Sentezi

Bazı N-H sübtitüe indenokinolin dionların 1,3-indandion, aromatik aldehytler ve enaminonların mikrodalga etkisi altında üç bileşenli tek kap kondenzasyon reaksiyonu aracılığıyla sentezleri bilinmektedir. Fakat bu yöntemler etkili olmasına rağmen, enaminonların önceden hazırlanması, fazla miktarda katalizör, olası tehlikeler (asetik asitin 120-140 °C sıcaklıkta katalizör olarak kullanılması gibi) ve geri dönüşümsüz katalizörlerin kullanımı gibi birtakım zorluklara sahiptir.

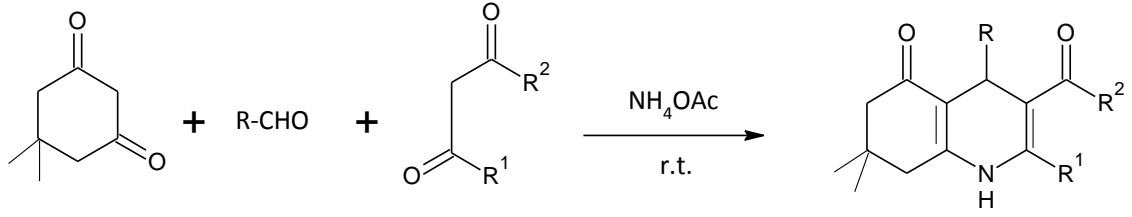


Şekil 3. 5 MTSA katalizli kinolin sentezi

Son yıllarda melamin trisülfonik asit (MTSA) organik dönüşümlerde yeni, etkili ve çok yönlü katı asit katalizör olarak kullanılmaktadır [7].

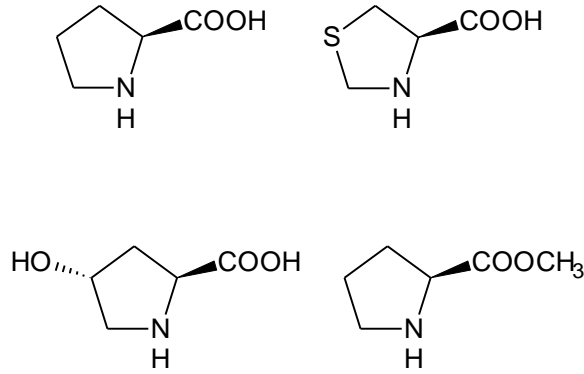
3.5 Organokatalizör Destekli Polihidrokinolin Türevlerinin Sentezi

Kınakına alkaloidleri, L-prolin ve türevleri gibi organik moleküller iyi verimler ile sonuçlanan çeşitli dönüşümlerde kullanılan ticari olarak uygun katalizörlerdir. Bunlardan L-prolin'in, enamin temelli direkt katalitik asimetric aldol, Mannich, Michael, Diels-Alder, α -aminasyon ve Knoevenagel tipi reaksiyonlarda oldukça etkili katalizör olduğu görülmüştür.



Şekil 3. 6 Organokatalizörler yardımıyla kinolin sentezi

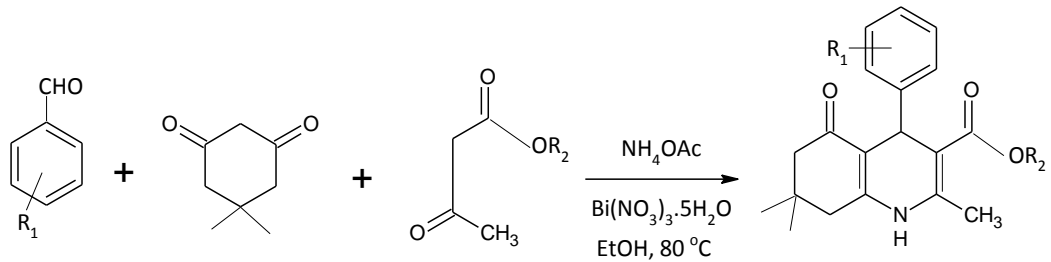
Bu çalışmada Kumar ve grubu değişik organokatalizörler kullanarak değişik sübstitüe polihidrokinolin türevlerini iyi verimler ile elde etmişlerdir. Ayrıca kullanılan katalizörlerin çevresel ve ekonomik faktörler ile yeşil kimyaya uygun heterojen katalizörler olması da önemli olmuştur [18].



Şekil 3. 7 Bazı organokatalizörler

3.6 Etil-4-fenil-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat'ın Sentezi

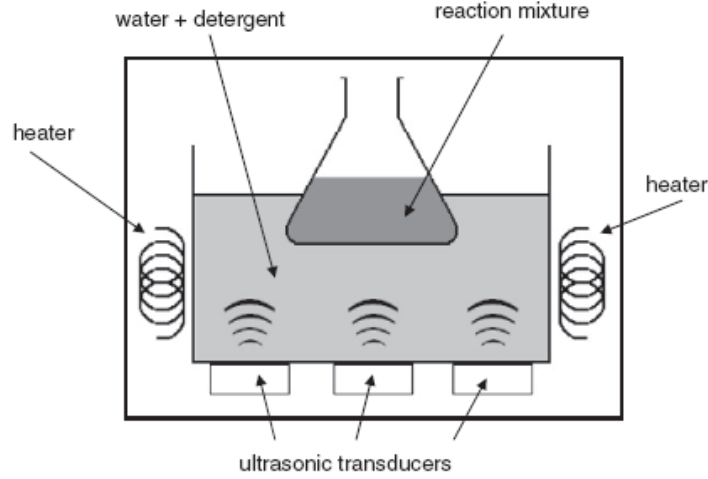
Son zamanlarda bizmut bileşikleri düşük toksisite, ucuzluk ve kararlılıklarından dolayı dikkat çekmektedir. Zayıf perdeleme özelliklerinden dolayı bu bileşikler Lewis asitlik özelliği göstermektedir. Hepsinin arasından bizmut (III) tuzları yaygın olarak kullanılan etkili katalizörlerdir [19].



Şekil 3. 8 Bi(NO₃)₃ katalizli kinolin sentezi

3.7 Ultrasonik Destekli Kinolin Sentezleri

18 kHz'in üzerindeki ses frekansı 'ultrasound (US)' olarak nitelendirilir. Hem yüksek hem de düşük güçte uygulaması çok sayıda araştırma konusu olmuştur. Genel olarak ultrasonik cihazı üç tipte tanımlanmıştır; ultrasonik prob sistemi (genellikle 20 kHz), ultrasonik banyo (yaklaşık 40 kHz ; Şekil 3.9) ve ultrasonik transformatöre uygun cam reaktör (300-1100 kHz) [20].



Şekil 3. 9 Ultrasonik banyonun şematik diyagramı

Organik sentezlerde ultrasound giderek daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Çok sayıda ultrasonik reaksiyon yüksek verim, kısa reaksiyon süresi ya da ılımlı reaksiyon koşulları ile sonuçlanmıştır. Duyulmayan ses dalgalarının ısı etkisi sayesinde artan oranda reaksiyon verimliliği ve azaltılmış reaksiyon süresi ile organik reaksiyonlarda gelişim göstermiştir [21]. Multi-komponent reaksiyonların (MCRs) sonikasyonu, moleküller arası daha iyi temas kurduğundan reaksiyonu hızlandırmaktadır.

Ultrasonud'un etkileri organik reaksiyonlar sırasında kavitasyondan dolayı, ışınlanmış sıvı içerisinde gazlı ve buharlı boşluklar oluşturan, geliştiren ve içeride patlatan fiziksel bir işlem şeklinde görülür. Oluşan bu boşluklar, baloncuklar içerisinde çok yüksek yerel sıcaklık ve basınçlara neden olurlar. Böylece sıvı akışında türbulans gerçekleşir ve kütle transferi artar.

Bildiğimiz gibi akustik boşlukların dağılması ile kaynaklanan sıcak noktalar sıcaklığı birkaç yüz dereceden daha yüksek sıcaklığa taşır. Bu enerji büyük miktardaki organik moleküllere aktarılır ve absorblanan bu enerji kendi içsel enerjilerini yükseltir.

Ultrasonik dalgaların termal etkisi sayesinde organik moleküller reaksiyon vermek için gereken aktivasyon enerjisi talebini karşılayarak oluşan reaksiyonlar sonucu, daha az reaksiyon süresi, daha yüksek verim elde edilir.

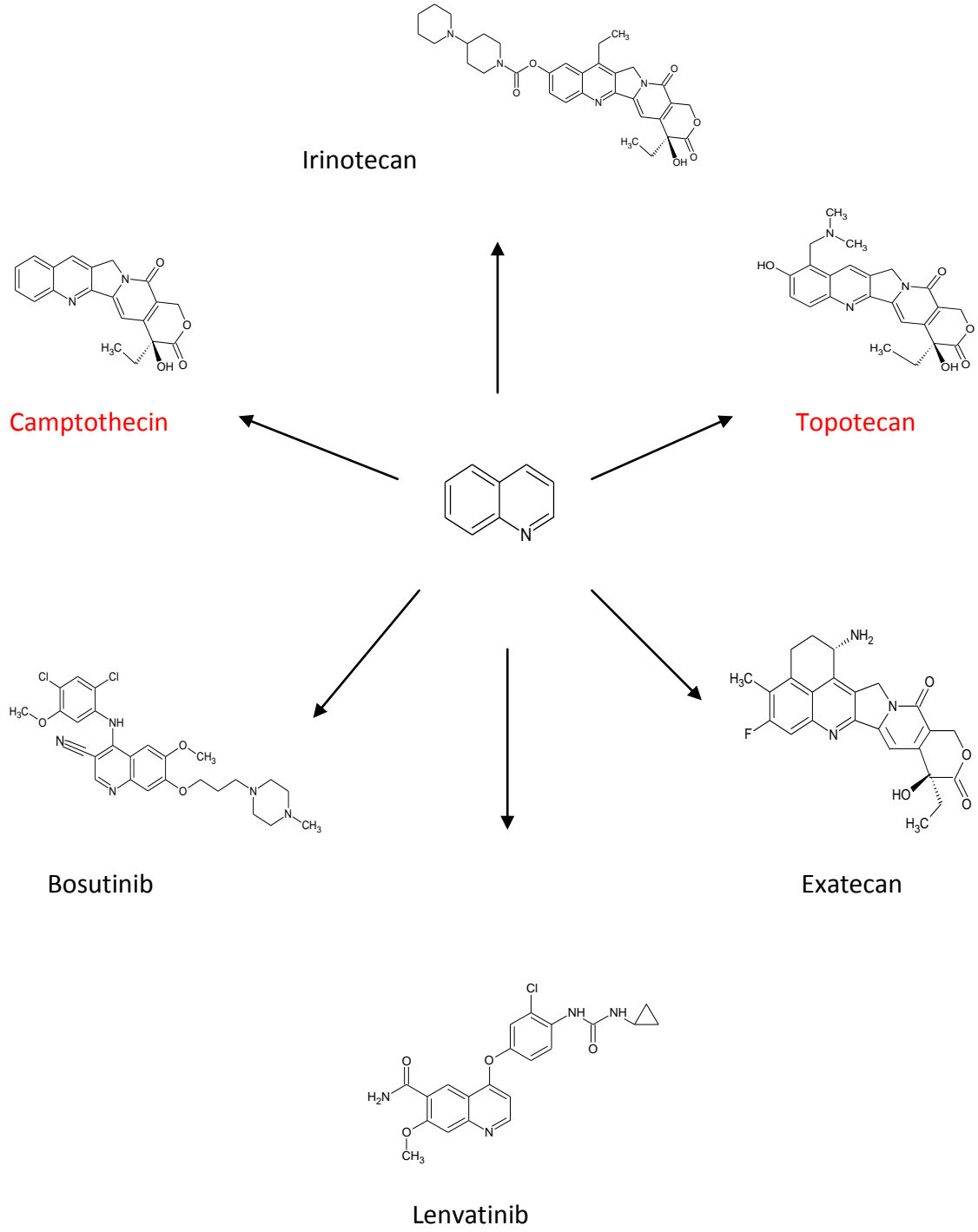
Bir seri 7-aril-7,10,11,12-tetrahidrobenzo[c]akridin-8-(9H)-on bileşikleri SnCl₂ katalizörü kullanılarak ultrasound destekli elde edilmiştir [20].

KINOLİN BİLEŞİKLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ VE KULLANIM ALANLARI

Kinolin ve türevleri farmakolojik özelliklere sahip çok çeşitli doğal oluşumlu alkaloidler, boyalar için kullanışlı ve organik sentezlerde ara ürünler olmalarından dolayı azot içeren heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadırlar [2].

Günümüzde farmasötikler ve kullanılabilir ilaçlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan dikkat çeken bazıları ise; antimalaryal (Kinin, Kinidin, Klorokin, Meflokin, Amodiakinin, Primakin vb.) , antiviral (Sakuinavir) , antibakteriyel (Siprofloksazin, Sparfoksasin, Gatifloksasin gibi Florokinolonlar) , antifungal-antiprozoal (Kliokinol) , anhelmintik (Oksamnikuin) , lokal anestezi (Dibukain) , astım önleyici (Montelukast) , antikanser (Kamptotesin, Irinotekan, Topotekan vb.) , antipsikotik (Aripiprazol, Brekspiprazol vb.) , antiglokoma (Kartiolol) ve kardiyotonik (Vesnarinon) etkili ilaçlardır [22].

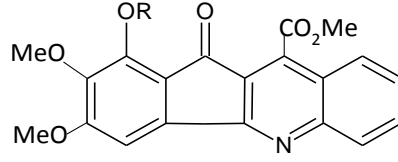
Kinolin iskeleti antikanser ilaç gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunların türevleri; hücre döngüsü tutuklama, programlı hücre ölümü, anjiyogenezin engellenmesi, hücre göçü bozulması ve nükleer reseptörün cevaplarının modülasyonu gibi farklı etki mekanizmaları ile doğrudan mükemmel sonuçlar göstermektedirler. Bu türevlerden birçoğunun olası antikanser etkisi çeşitli kanser hücrelerinde belirlenmiştir. Aşağıda kinolin bileşiğinden türemiş bazı antikanser ilaçları görülmektedir [23].



Şekil 4. 1 Kinolin iskeleti içeren bazı antikanser ilaçlar

Camptothecin ve Topotecan aminoalkil süstitüe indenokinolinler antikanser ilaç olarak kullanılmaktadırlar.

Chakrabarty ve arkadaşları tetrasiklik indenokinolinlerin antikanser etkisini saptamışlardır [24].



Şekil 4. 2 Tetrasiklik indenokinolin

Bunlara ek olarak kinolin bileşiklerinin; analjezik, antikonvülsan, antiinflamatuar, antineoplastik, kardiyovasküler etkisi, CNS (Central Nervous System) dediğimiz merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, hipoglisemik etki, üreme sisteminde rol oynaması ve çok yönlü oluşu bunların önemini daha da arttırmaktadır [21].

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5. 1 Kullanılan kimyasal maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
1-Naftilamin	Merck	8.22291.0100
1,3-İndandion	Merck	8.20698.0010
3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehit	Alfa Aesar	A19478/L03746
4-Bromobenzaldehit	Alfa Aesar	A14237
4-İzopropilbenzaldehit	Merck	8.07025.0100
4-Metoksibenzaldehit	Merck	8.22314.0250
4-Nitrobenzaldehit	Merck	8.06766.0025
4-Siyanobenzaldehit	Merck	8.18530.0025
Amonyum asetat	Merck	1.01116.1000
Asetik asit	Merck	100063
Dimedon	Merck	1.06013.0025
Etil alkol	Merck	100983
Etil asetat	Teknik	-
İterbiyum(III) Triflorometansülfonat	Alfa Aesar	A40314
İtriyum(III) Triflorometansülfonat	Alfa Aesar	040315
Praseodyum(III) Triflorometansülfonat	Aldrich	425702-5G
n-Hekzan	Teknik	-
Sea sand	Merck	1.07711.1000
Silikajel 60	Merck	1.15101.1000
TLC plaka	Merck	1.05715.0001

5.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

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

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

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60"(70-230 mesh) ile "Camag 254/366 nm" UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile "Perkin-Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

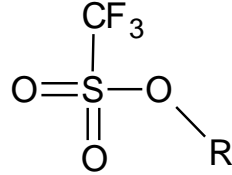
Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H , ^{13}C NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarında "Bruker-500 MHz NMR", İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı'nda "Inova-500 MHz" cihazları ile, çözücü olarak CDCl_3 , DMSO ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

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

LC-MS spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde "TOF/Q-TOF Mass Spectrometer" ile alındı.

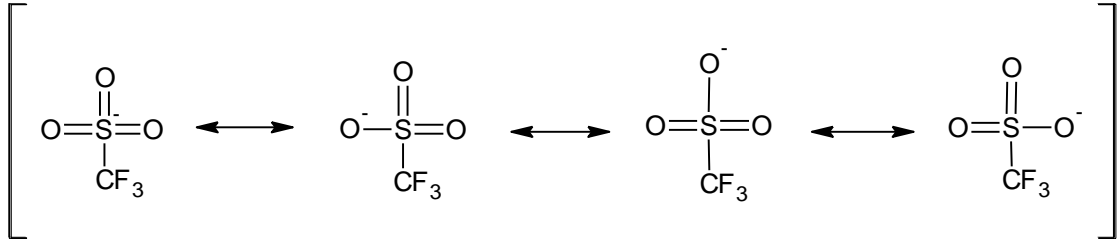
5.1.3 Triflat

Triflat, triflorometansülfonat, CF_3SO_3^- olarak bilinir. R kısmı hariç $(\text{OTf})_3$ kısaltması ile gösterilir. Organik reaksiyonlarda kolay ayrılan bir gruptur. Bu grubun tuzları oldukça dayanıklı ve erime noktaları 350°C 'nin üzerindedir.



Şekil 5. 1 Triflatın molekül yapısı

Bu molekül oldukça kararlı bir yapıdadır. Molekülü kararlı yapan bir rezonans yapısı mevcuttur.

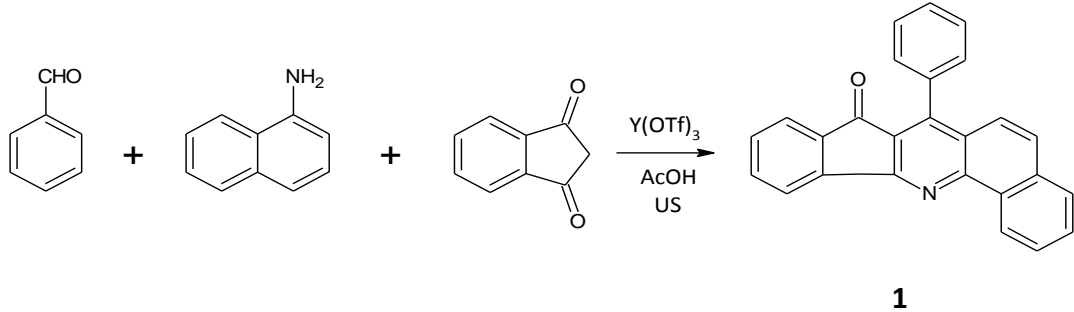


Şekil 5. 2 Triflatın rezonans yapısı

Günümüzde lantanit triflatlar $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ($\text{Ln}=\text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Er}, \text{Tm}, \text{Yb}, \text{Lu}, \text{Y}$) organik reaksiyonlarda Lewis asit katalizörlerinin yerini almıştır. Triflatların bir Lewis asidi olarak organik sentezlerde kullanıldığını, ilk defa 1995 yılında, Shu Kobayashi ve arkadaşları yaptıkları bilimsel çalışma ile duyurmuşlardır. Diğer Lewis asitleriyle kıyaslandığında çok daha kullanışlı olan bu katalizörlerin belirli etkin miktarları reaksiyonun tamamlanması için yeterli olmaktadır. Bu miktar genellikle %5-10 mol veya yavaş ilerleyen bazı substratlarda %20 mol olmaktadır [25].

5.2 İndenokinolin Türevi Bileşiklerin Sentezlenmesi

5.2.1 7-fenil-8H-benzo[h]indeno[1,2-b]kinolin-8-on (Bileşik 1, C₂₆H₁₅NO)



Benzaldehit (2 mmol), 1-naftilamin (2.2 mmol) ve 1,3-indandion (2 mmol) başlangıç maddeleri, Y(OTf)₃ (%10 mol) katalizörü varlığında, 10 mL asetik asitte çözünerek 60°C sıcaklıkta ultrasonik banyoda karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile kontrol edilerek 2 saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buza döküldü ve vakum altında süzme yapıldı. Elde edilen bileşik, n-hekzan/etil asetat (3:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolondan toplanan maddeye TLC kontrolü yapıldığında iki spot görüldü ve n-hekzan/etil asetat (4:1) çözücü karışımında preparatif tabaka yapılarak bileşik saf olarak elde edildi.

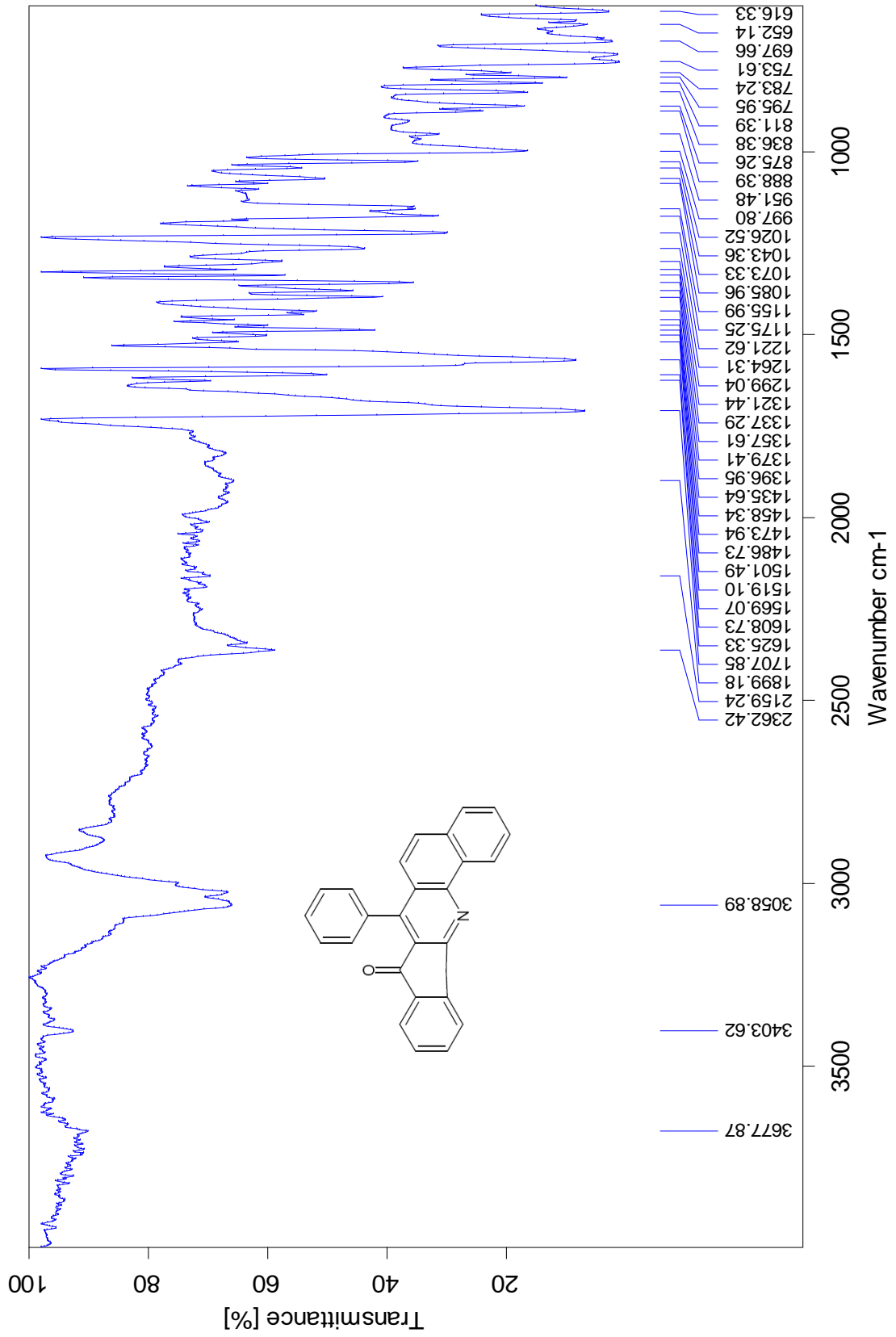
Sarı renkli kristaller; en.= 235°C

5.2.1.1 Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

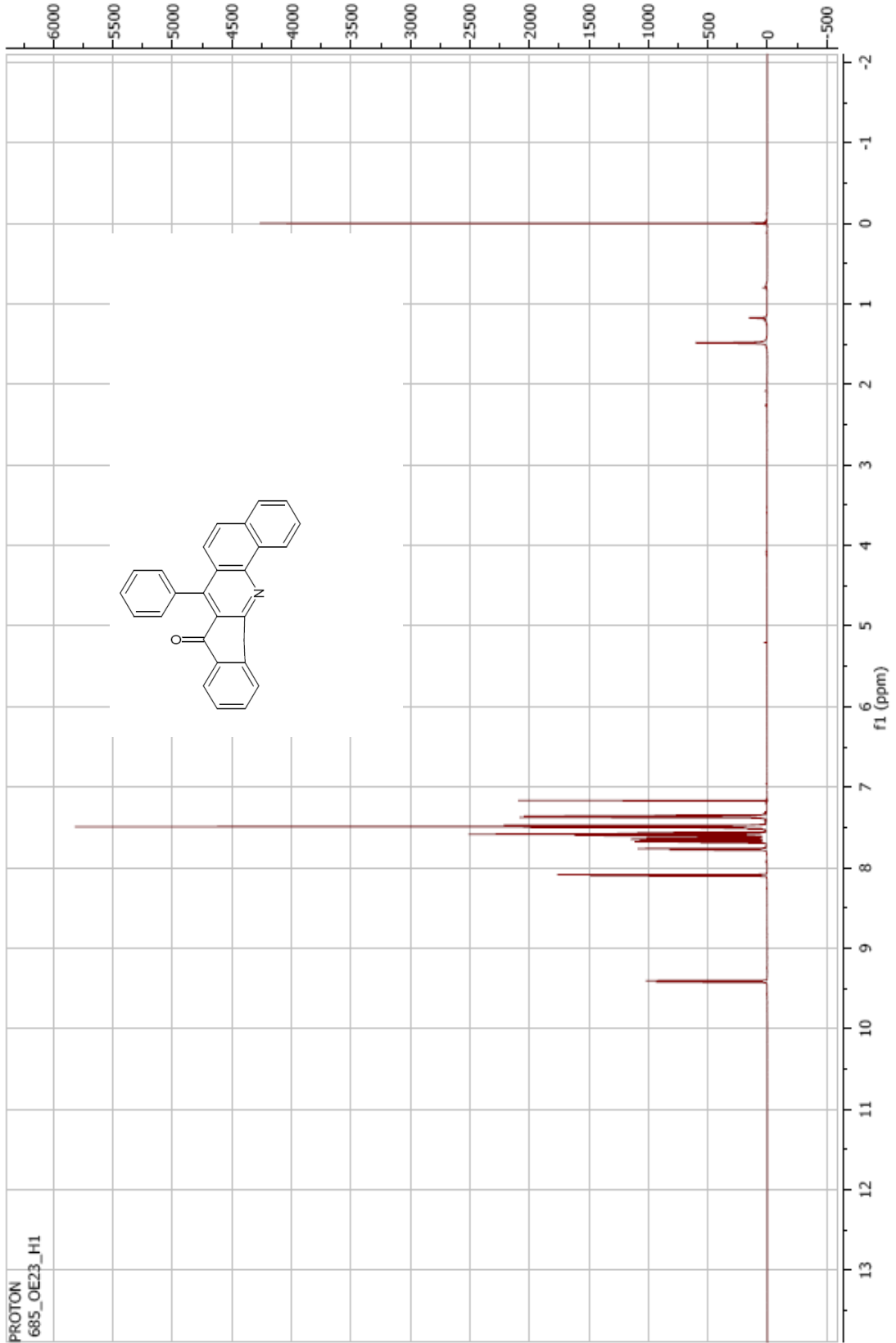
FTIR (Atr): ν = 3058 (aromatik, C-H gerilimi), 1707 (C=O gerilimi), 1608 ve 1569 (aromatik, C=C gerilimleri), 875 (aromatik, C-H düzlem dışı eğilmesi, monosübstitüe benzen) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.34-7.38 (m, 3H, aromatik), 7.46-7.52 (m, 7H, aromatik), 7.56-7.79 (m, 3H, aromatik), 8.08-8.12 (d, j = 9.27 Hz, 1H, aromatik), 9.40-9.42 (d, j = 8.30 Hz, 1H, aromatik) ppm.

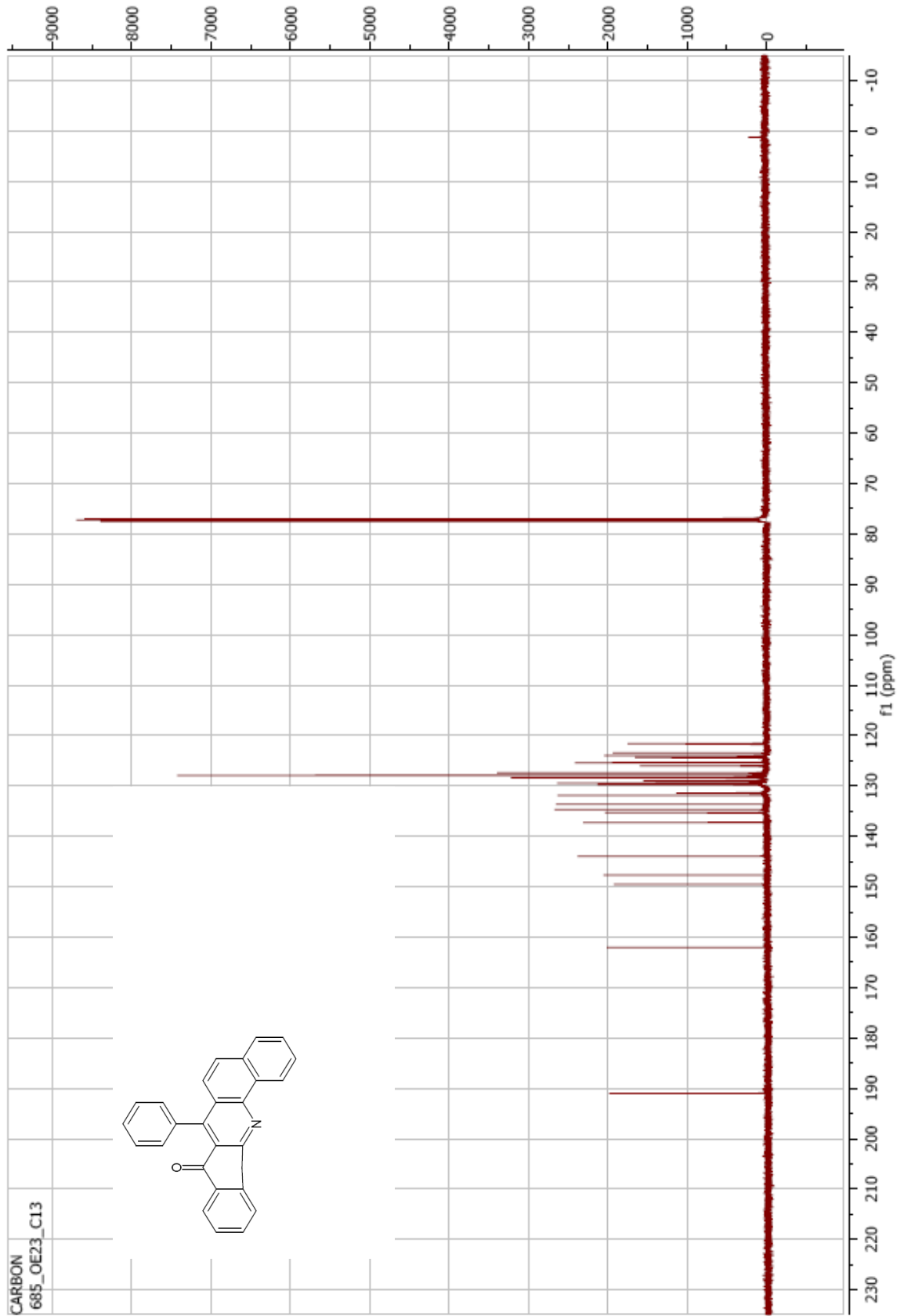
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 121.66, 123.43, 123.99, 124.38, 124.40, 125.40, 126.03, 127.41, 127.91, 128.40, 129.04, 129.45, 129.75, 131.44, 131.87, 133.64, 134.73, 135.34, 137.26, 143.96, 147.72, 149.52, 162.08, 191.02 ppm.



Şekil 5. 3 Bileşik 1'in FTIR spektrumu

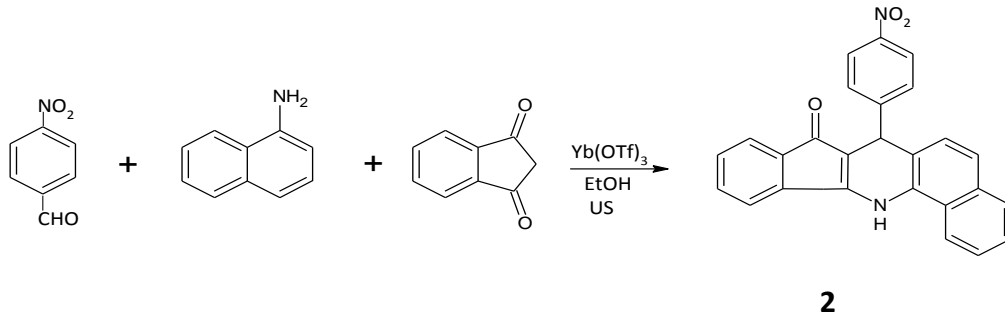


Şekil 5. 4 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5. 5 Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

5.2.2 13-(4-nitrofenil)-7,13-dihidro-indeno[1,2-*b*]benzo[*f*]kinolin-7-on (Bileşik 2, C₂₆H₁₆N₂O₃)



Tek boyunlu balonda sırasıyla 4-nitrobenzaldehit (1 mmol), 1-naftilamin (1 mmol) ve 1,3-indandion (1 mmol), Yb(OTf)₃ (%5 mol) katalizörü varlığında, 5 mL etil alkolde çözünerek 60°C sıcaklıkta ultrasonik banyoda karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi belli aralıklarla TLC ile kontrol edildi. 10 saatin sonunda reaksiyon sonlandırılarak buza döküldü. Safsızlıkları azaltmak için etil alkol ile yıkama yapılarak vakum altında süzme yapıldı. Elde edilen bileşik kloroform çözücü sisteminden preparatif tabaka ile saflaştırıldı.

Kırmızı renkli kristaller; en.= 225 °C

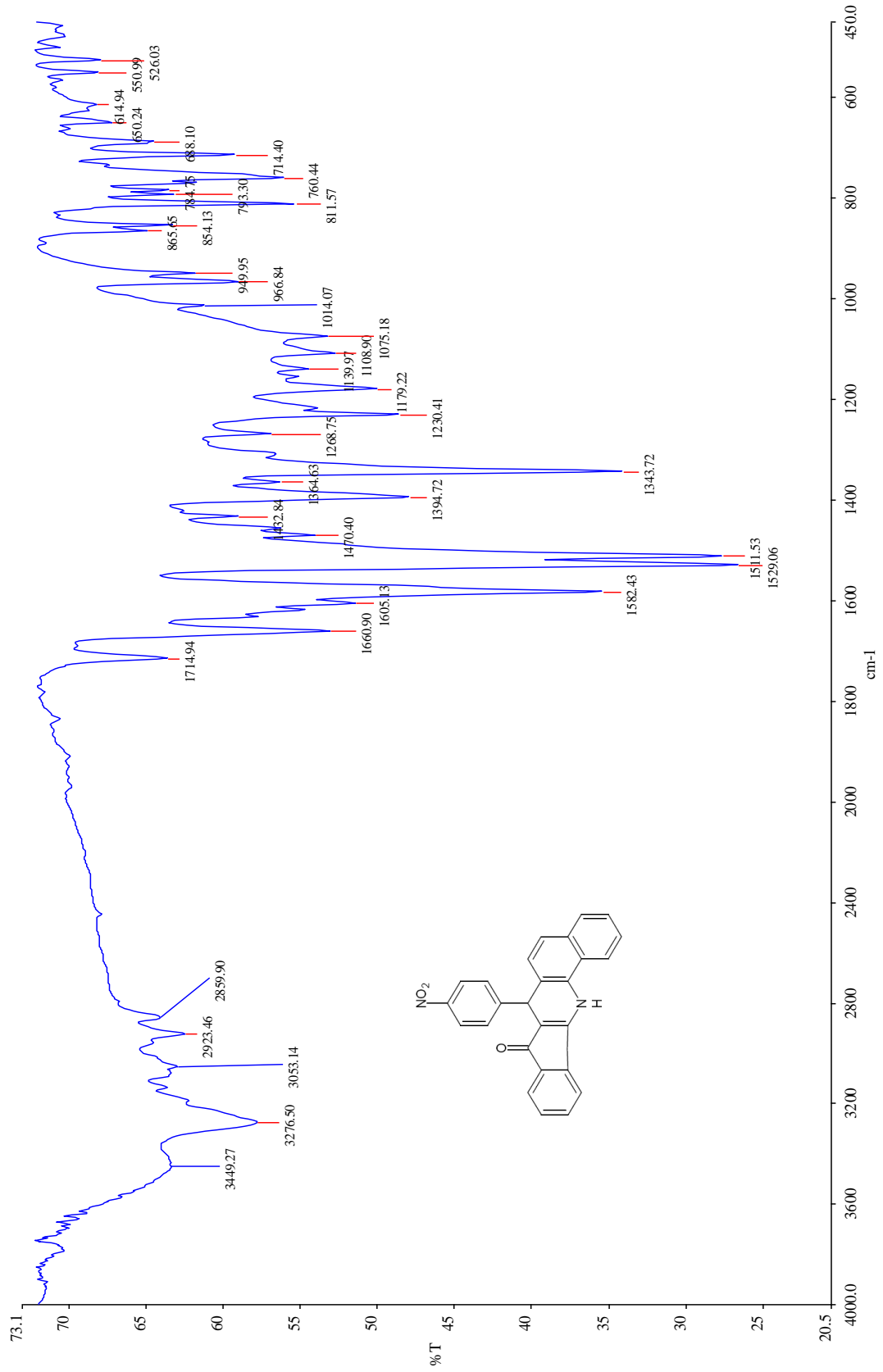
5.2.2.1 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3276 (NH gerilimi), 3053 (aromatik, C-H gerilimi), 2923 (alifatik, C-N gerilimi), 1714 (C=O gerilimi), 1605 ve 1582 (aromatik, C=C gerilimleri), 1470, 1343 (alifatik, düzlem içi C-H gerilmesi), 811 (aromatik, düzlem dışı C-H eğilmesi, disüstitüe) cm⁻¹.

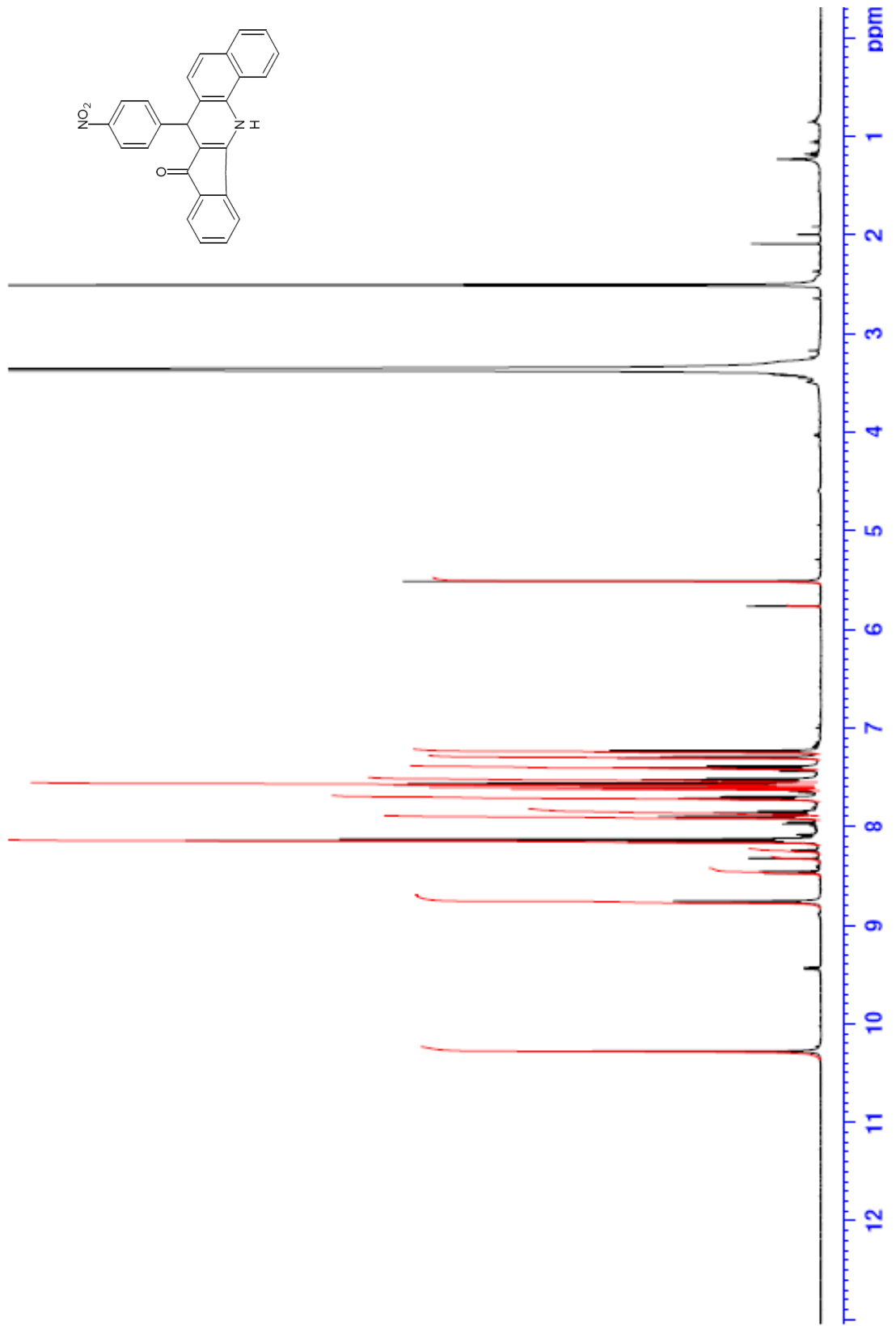
¹H NMR (DMSO, 500MHz): δ = 5.45 (s, 1H, CH), 7.15-7.45 (m, 6H, ArH), 7.50-7.75 (m, 4H, ArH), 7.80-8.00 (m, 4H, ArH), 10.20 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): δ = 38.96, 104.79, 120.05, 120.49, 120.73, 121.83, 123.34, 123.74, 124.40, 126.35, 126.51, 128.30, 128.38, 129.09, 130.28, 131.06, 131.38, 132.79, 133.90, 136.41, 145.97, 154.18, 155.89, 190.16 ppm.

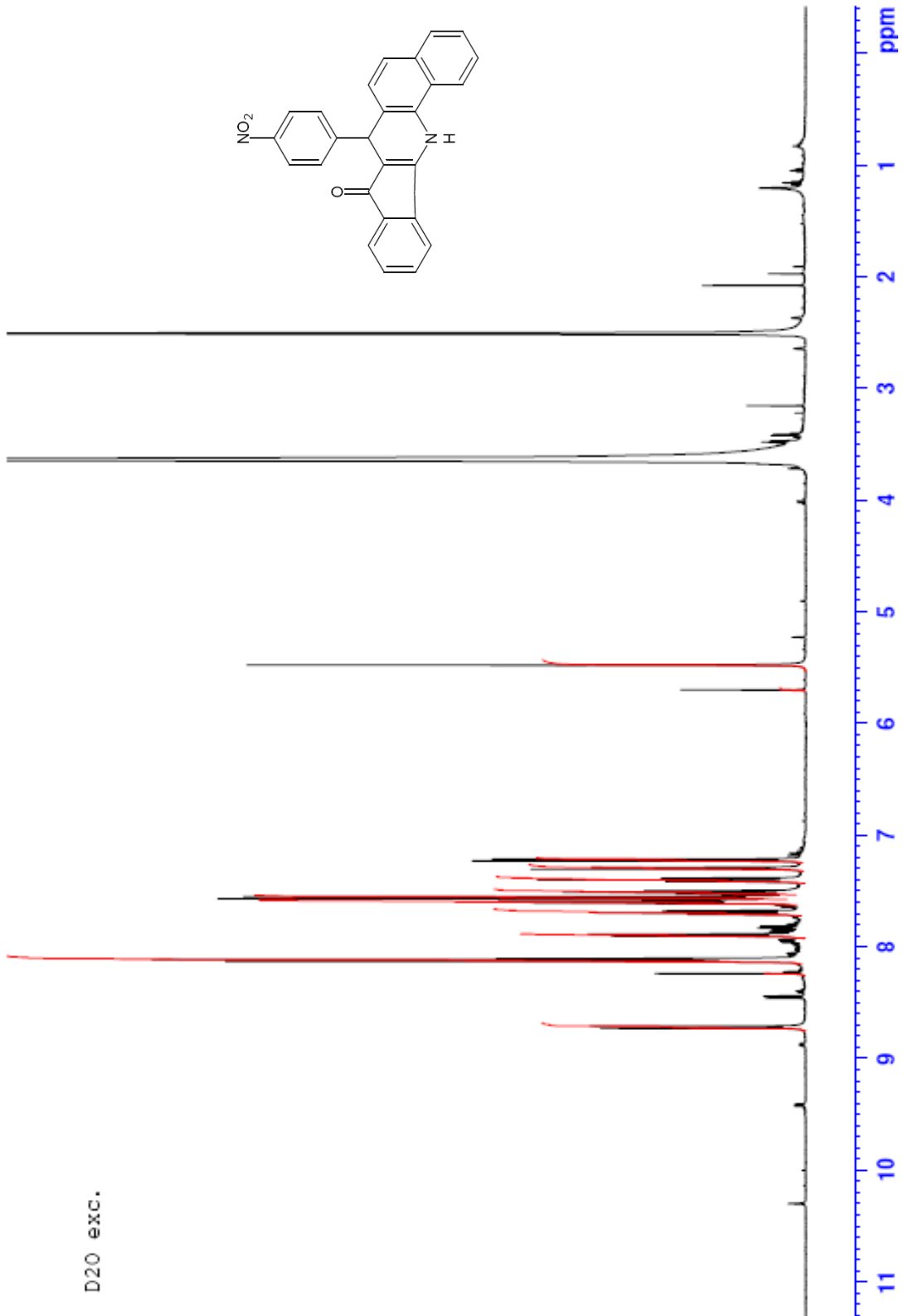
LC-MS (EI): m/z= 405 (M⁺)



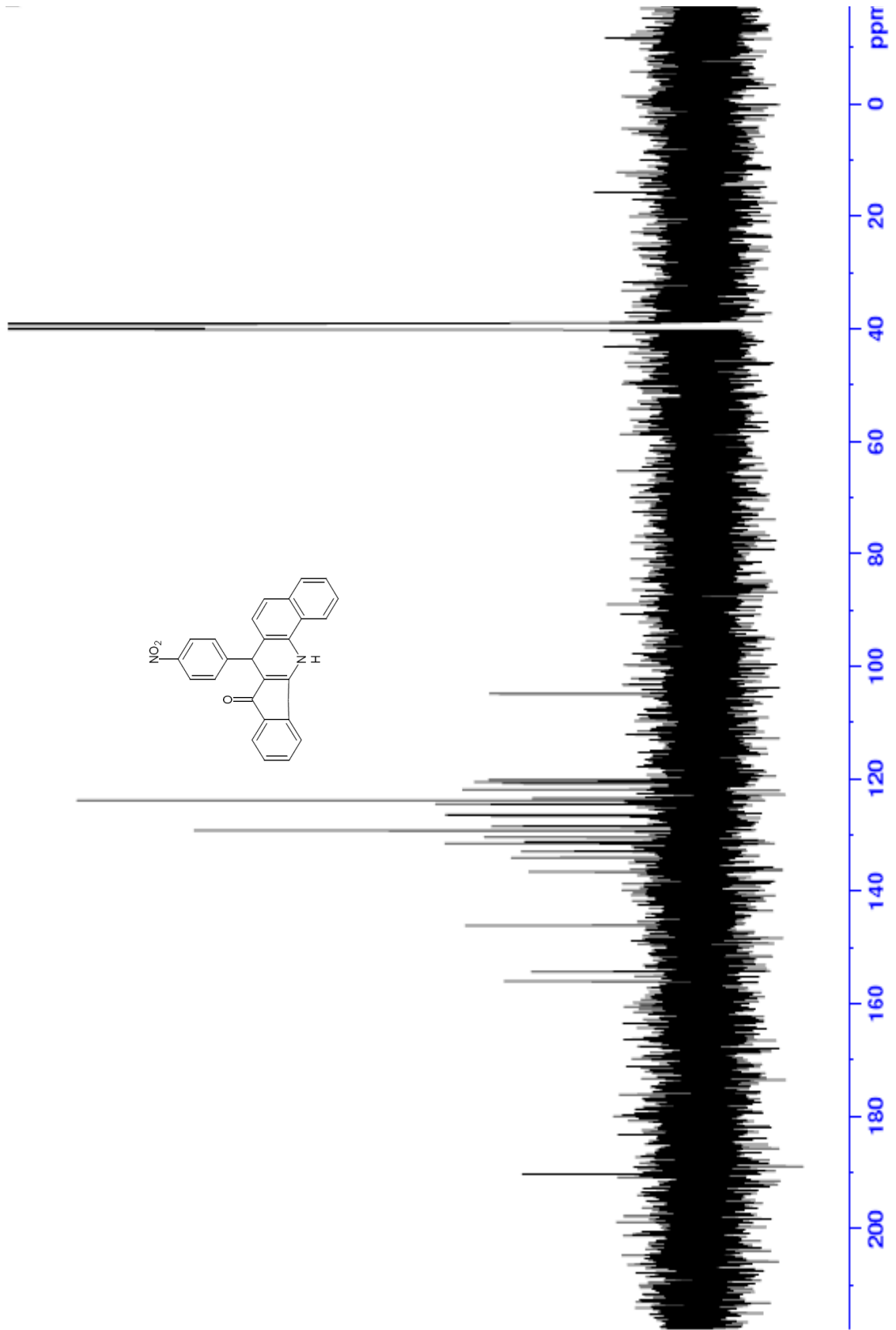
Şekil 5. 6 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



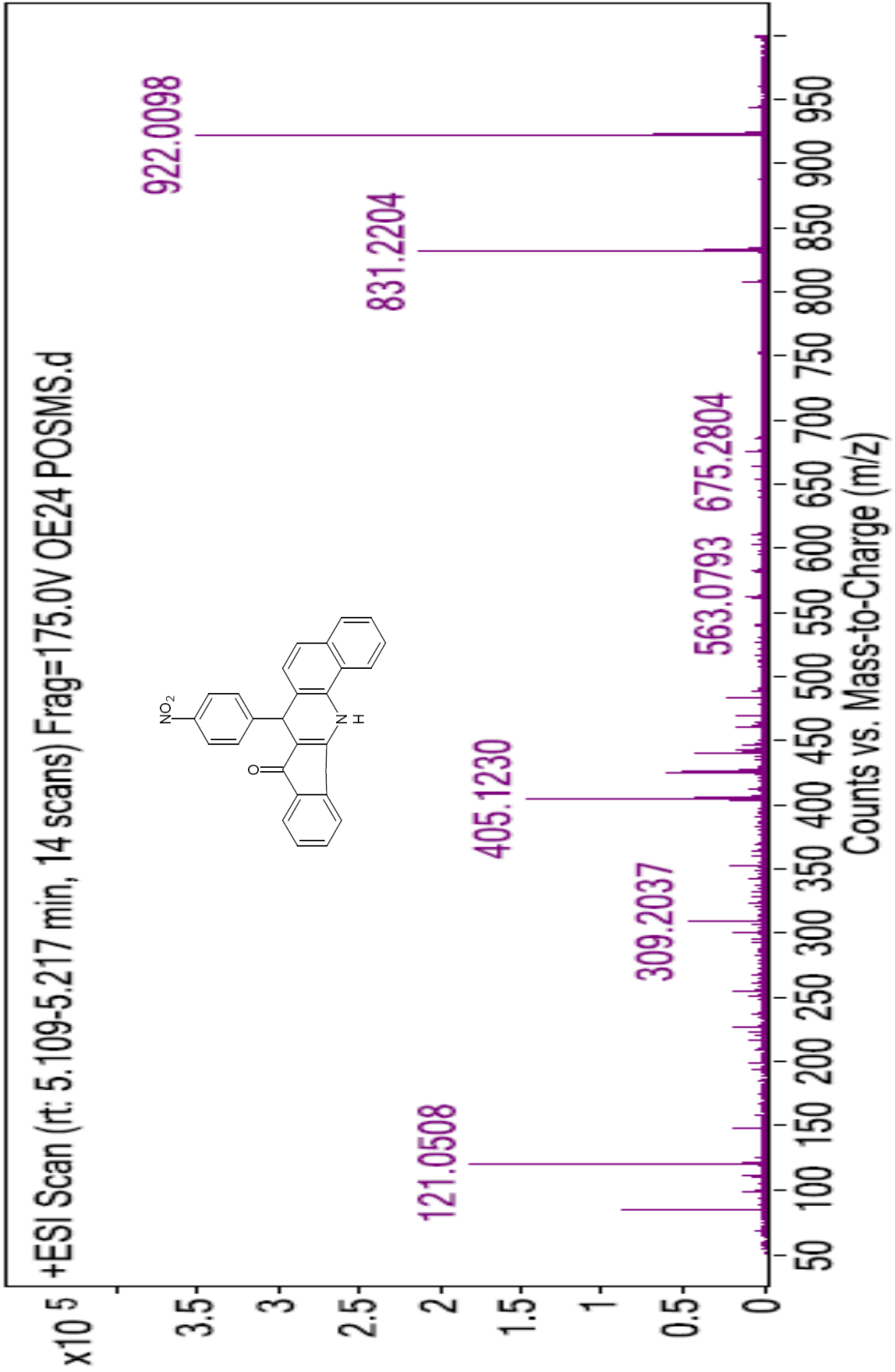
Şekil 5. 7 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 8 Bileşik 2'nin D₂O exchange spektrumu

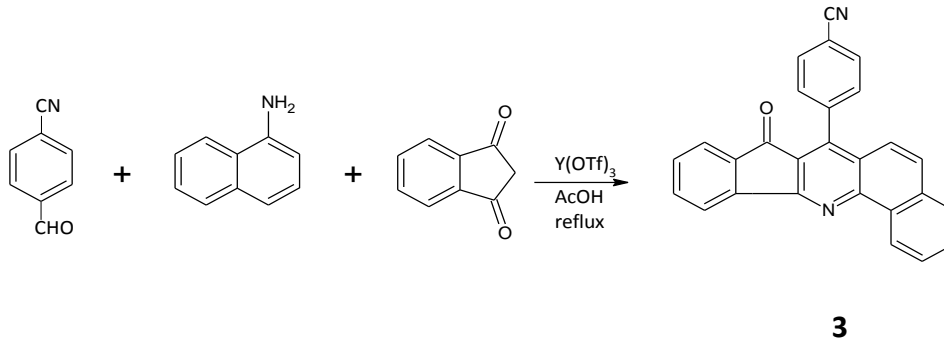


Şekil 5. 9 Bileşik **2**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5. 10 Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu

5.2.3 7-(4-siyanofenil)-8H-benzo[h]indeno[1,2-b]kinolin-8-on (Bileşik 3, C₂₇H₁₄N₂O)



4-siyanobenzaldehit (1 mmol), 1-naftilamin (1 mmol) ve 1,3-indandion (1 mmol), Y(OTf)₃ (%5 mol) karışımı, 5 mL asetik asit içinde, geri soğutucu altında 60°C sıcaklıkta 2 saat kaynatıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buza döküldükten sonra oluşan çökelti süzüldü. Su ile yıkama yapıldı. Elde edilen bileşik, etil asetat/n-hekzan (1:3) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile uygulandı. Kolondan toplanan maddeye tekrar TLC kontrolü yapıldığında saf olmadığı görülünce aynı orandaki çözücü sisteminden preparatif tabaka yapılarak bileşik saf olarak elde edildi.

Sarı renkli kristaller; en.= 221 °C

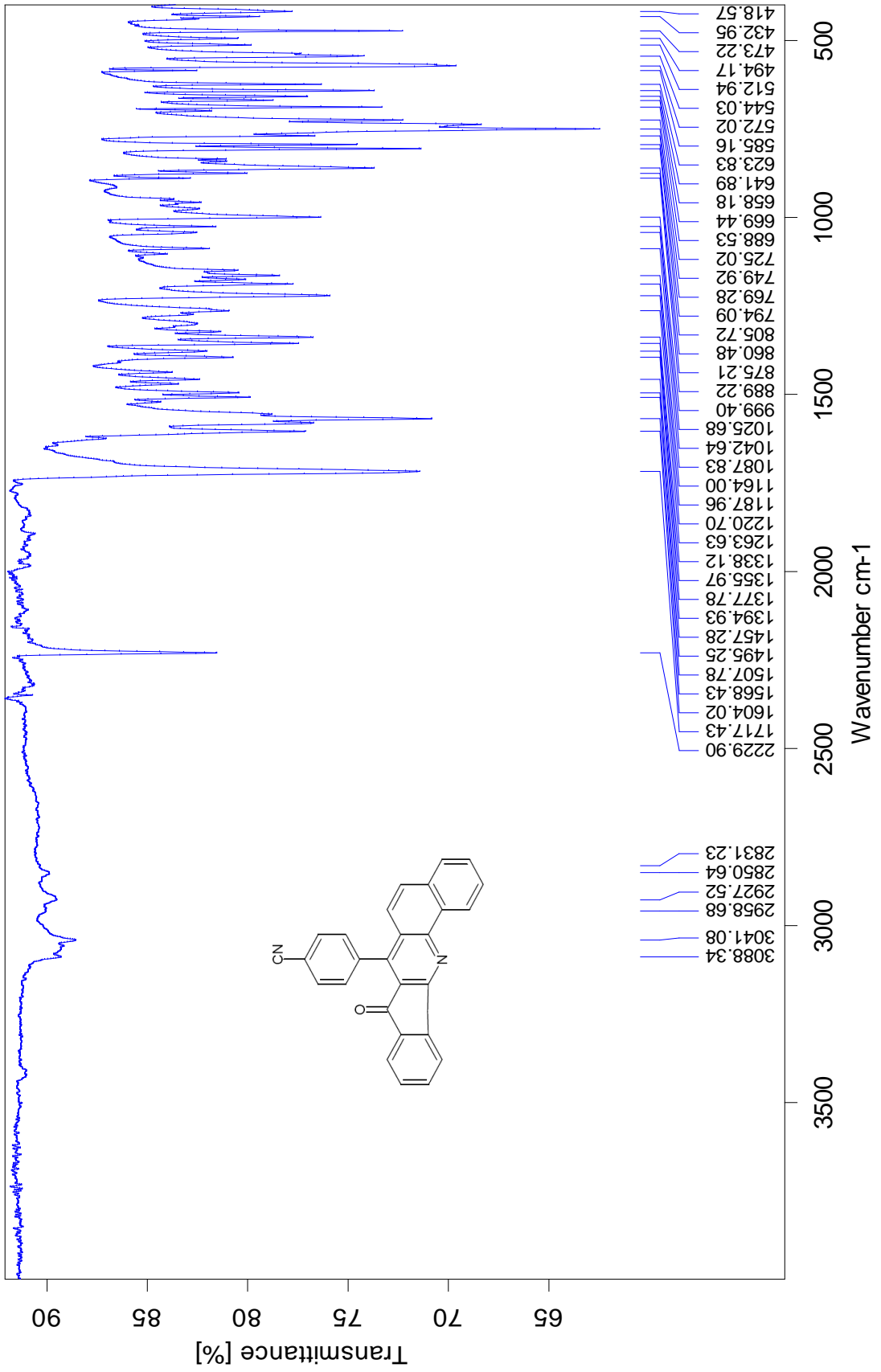
5.2.3.1 Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3041 (aromatik, C-H gerilimi), 2923 (alifatik, C-H gerilimi), 2229 (C≡N gerilimi), 1717 (C=O gerilimi), 1605 ve 1570 (aromatik, C=C gerilimleri), 1383 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 770 (aromatik, düzlem dışı C-H eğilmesi, disüstitüe) cm⁻¹.

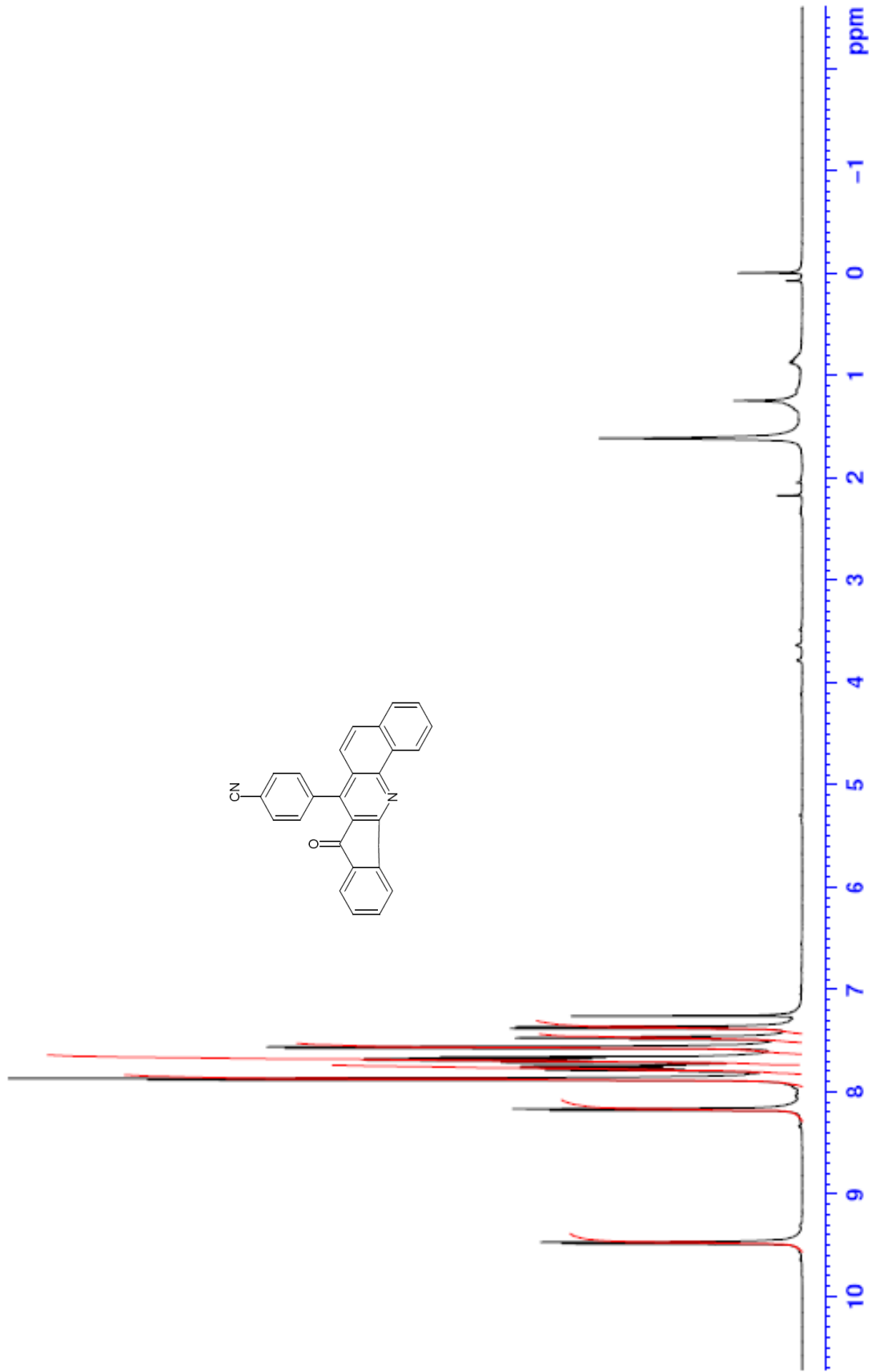
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.32-7.39 (d, 1H, j = 8.75 Hz, aromatik), 7.44-7.49 (m, 1H, aromatik), 7.54-7.89 (m, 10H, aromatik), 8.14-8.18 (d, 1H, j = 7.45 Hz, aromatik), 9.42-9.51 (d, 1H, j = 7.55 Hz, aromatik) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 112.81, 118.66, 121.60, 122.94, 123.12, 123.97, 124.20, 125.81, 127.55, 127.82, 128.37, 129.61, 130.43, 131.50, 132.01, 134.46, 135.49, 136.73, 143.62, 144.73, 149.47, 161.70, 190.57

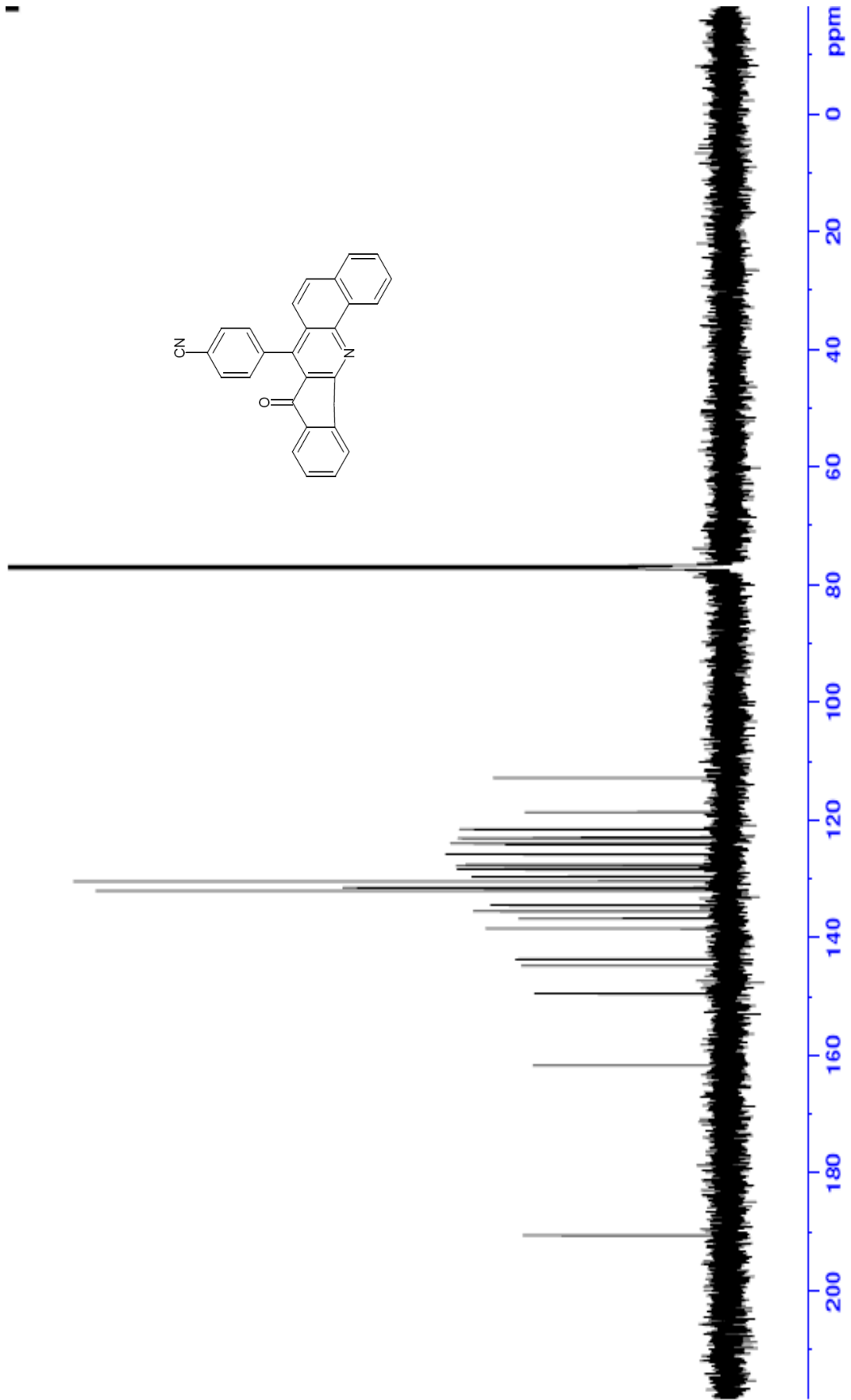
LC-MS (EI): m/z = 383 (M⁺)



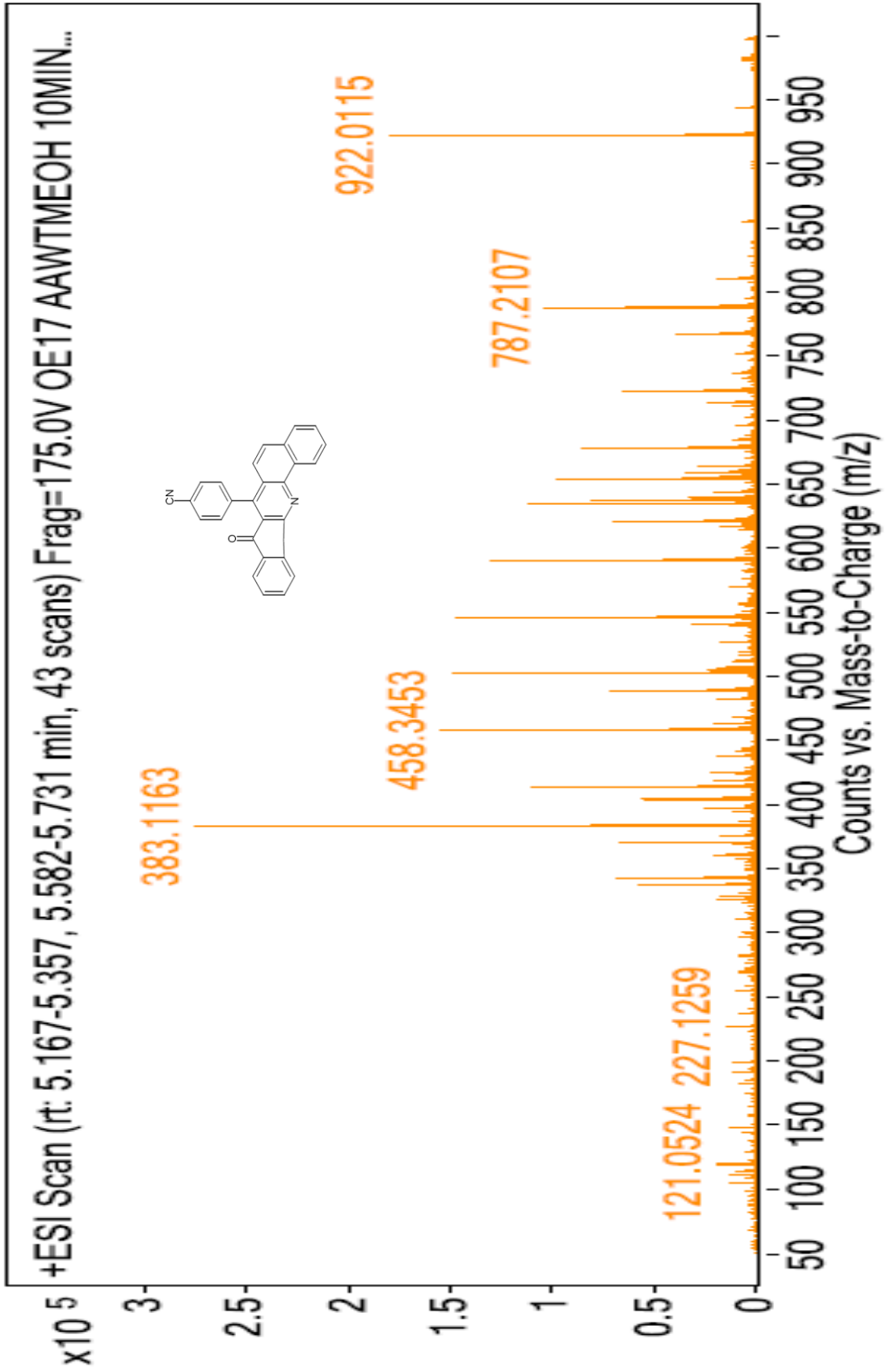
Şekil 5. 11 Bileşik 3'ün FTIR spektrumu



Şekil 5. 12 Bileşik **3**'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

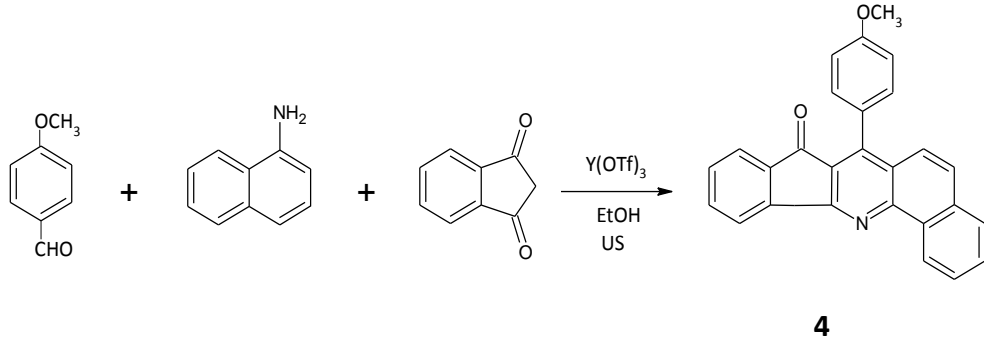


Şekil 5. 13 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5. 14 Bileşik 3'ün LC-MS spektrumu

5.2.4 7-(4-metoksifenil)-8H-benzo[1,2-b]kinolin-8-on (Bileşik 4, C₂₇H₁₇NO₂)



4-metoksibenzaldehit (1 mmol), 1-naftilamin (1 mmol) ve 1,3-indandion (1 mmol), Y(OTf)₃ (%5 mol) katalizörü varlığında, 5 mL etil alkol çözücüsünde 6 saat ultrasonik banyoda dibi yuvarlak bir balon içinde karıştırıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Ham ürünün saflaştırılması için etil asetat/su (20 mL:5 mL) ile ekstraksiyon (çekme) yapıldı. Elde edilen bileşik n-hekzan/etil asetat (2:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı renkli kristaller; en.= 258 °C

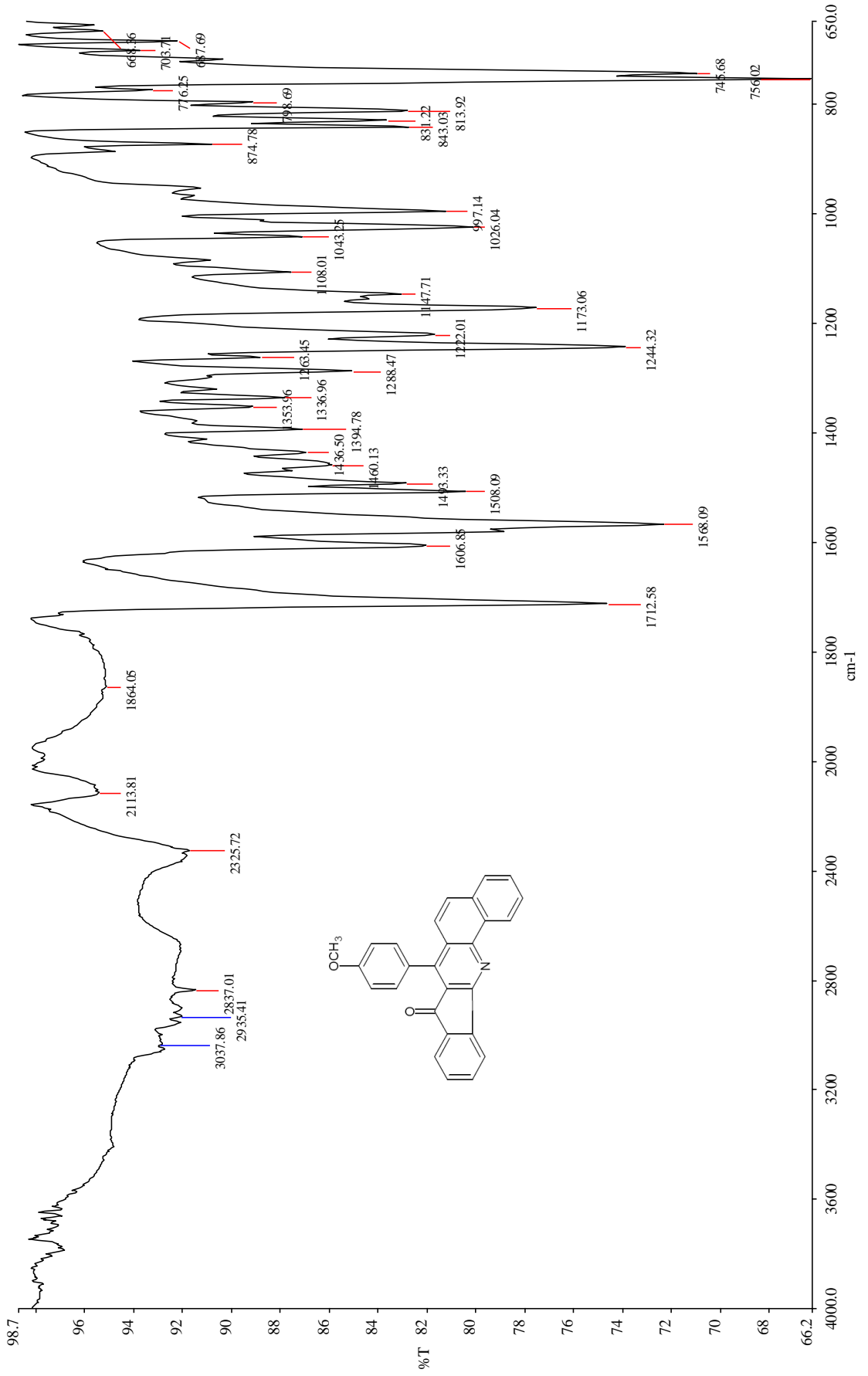
5.2.4.1 Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3037 (aromatik, C-H gerilimi), 2935 (alifatik, C-H gerilimi), 1712 (C=O gerilimi), 1606 ve 1568 (aromatik, C=C gerilimleri), 1244 (asimetrik C-O-C gerilmesi), 1026 (simetrik C-O-C gerilmesi), 756 (aromatik C-H düzlemdışı eğilmesi, disüstitüe) cm⁻¹.

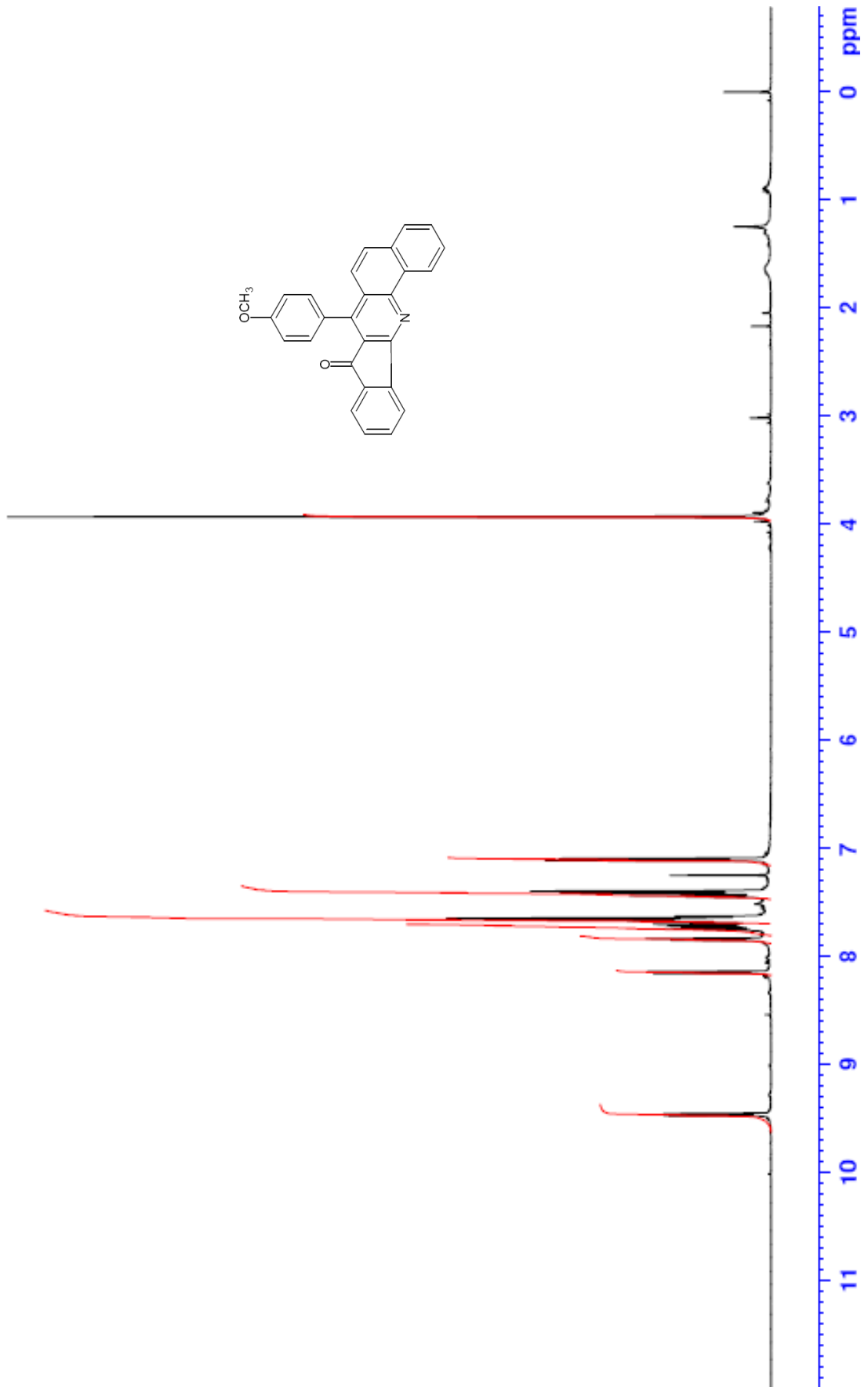
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.98 (s, 3H), 6.98-7.13 (d, j=8.25 Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.61-7.78 (m, 6H), 7.83-7.87 (d, j=7.70 Hz, 1H), 8.14-8.17 (d, j=7.35 Hz, 1H), 9.48-9.51 (d, j=8.05 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 55.38, 113.32, 121.40, 123.14, 123.74, 124.29, 125.17, 125.34, 127.56, 127.66, 129.20, 131.17, 131.35, 131.64, 134.45, 135.10, 137.02, 143.67, 147.54, 149.26, 160.12, 161.95, 191.04 ppm.

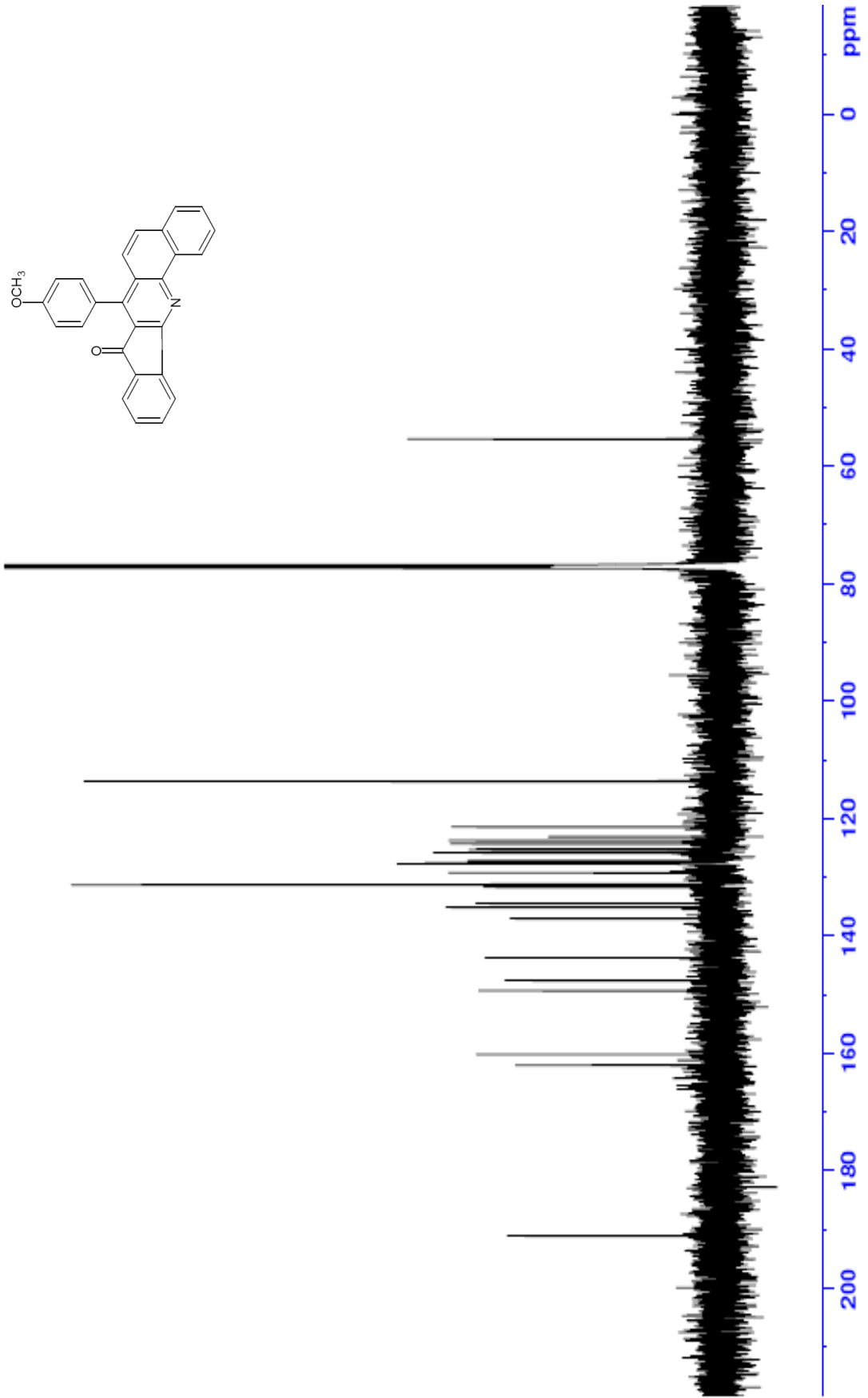
GC-MS: m/z= 387 (M⁺)



Şekil 5. 15 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu

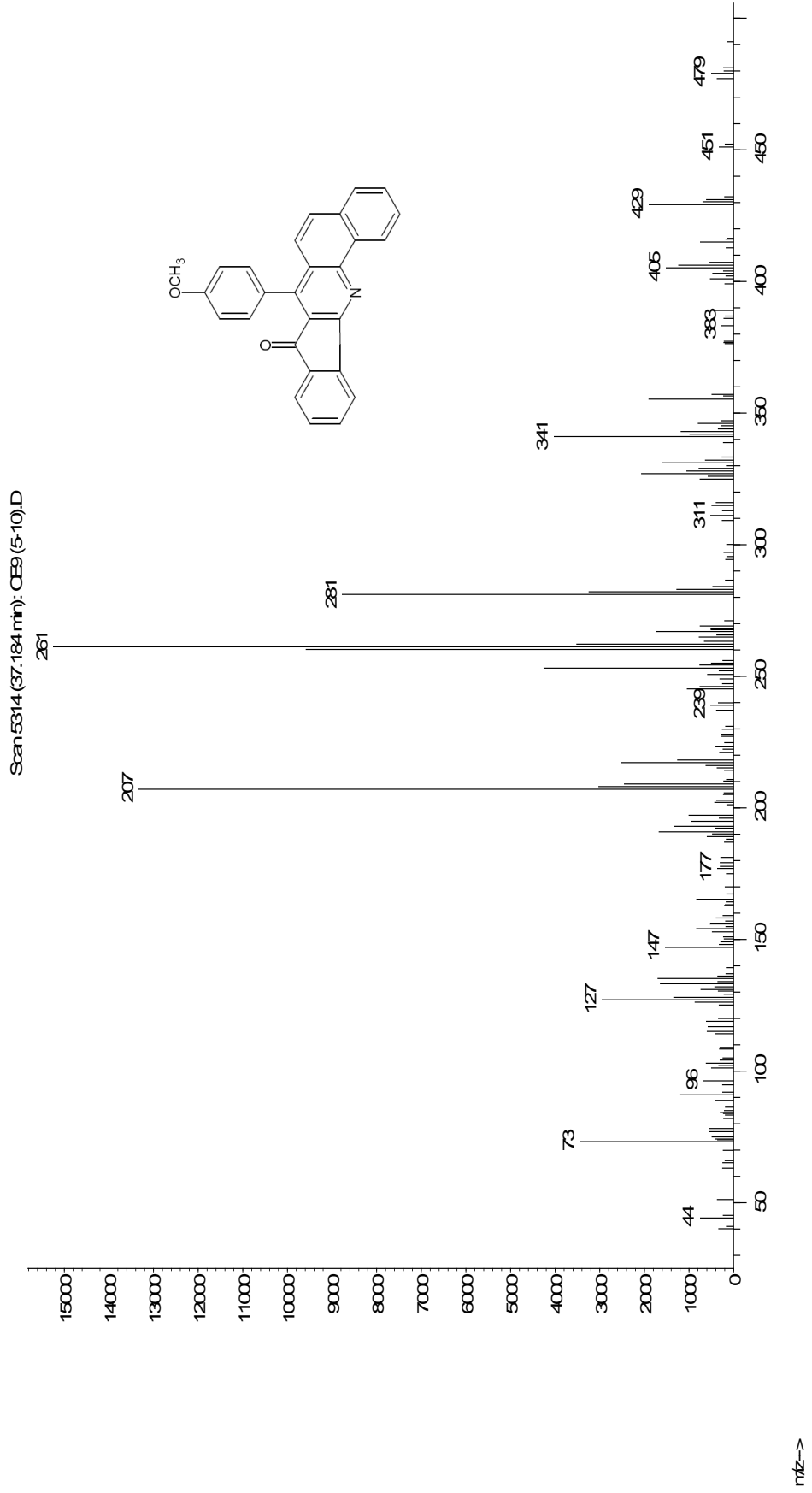


Şekil 5. 16 Bileşik **4**'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



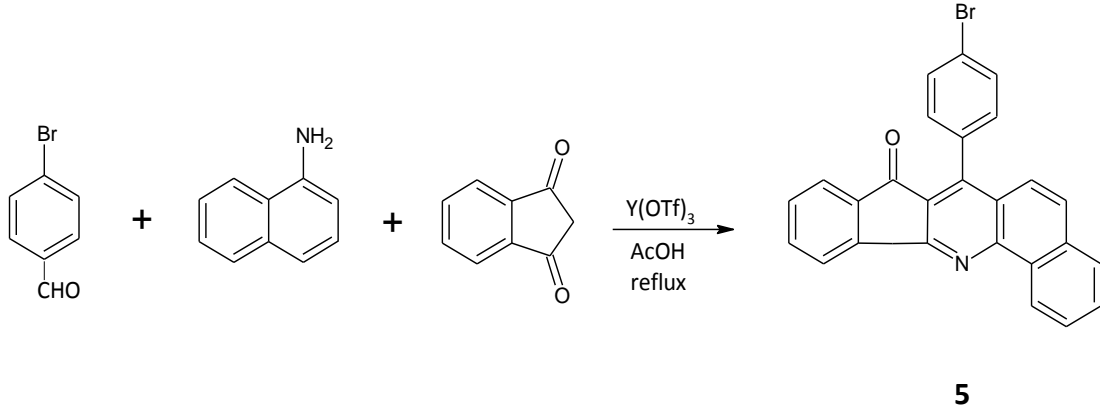
Şekil 5. 17 Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Abundance



Şekil 5. 18 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu

5.2.5 7-(4-bromofenil)-8H-indeno[1,2-b]kinolin-8-on (Bileşik 5, C₂₆H₁₄BrNO)



4-bromobenzaldehit (1 mmol), 1-naftilamin (1 mmol), 1,3-indandion (1 mmol) ve Y(OTf)₃ (%5 mol) karışımı, 5 mL asetik asit içerisinde, geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. TLC kontrolü ile reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buza döküldükten sonra etil asetat/n-hekzan (1:3) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı renkli kristaller; en.= 267 °C

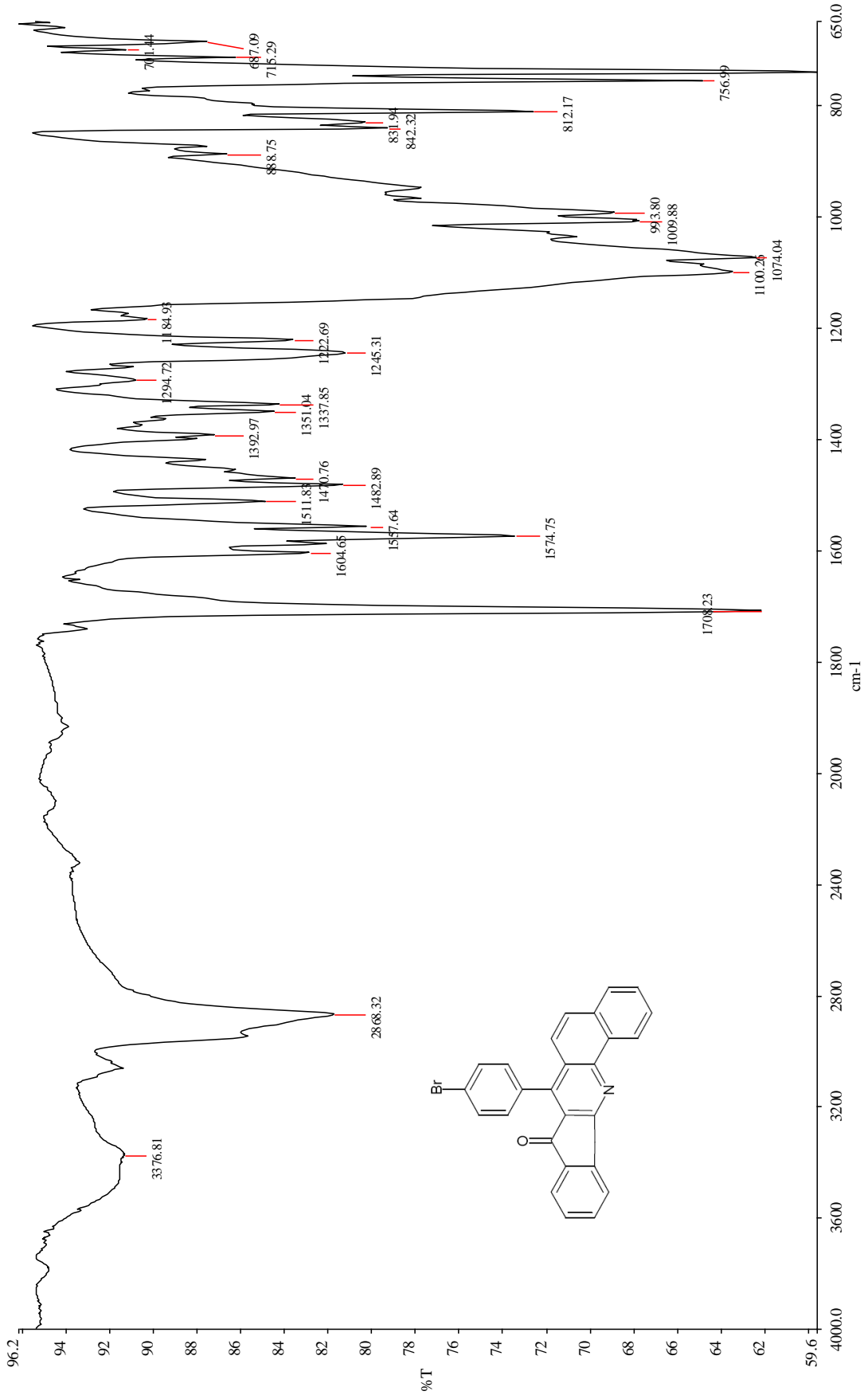
5.2.5.1 Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3000 (aromatik, C-H gerilimi), 2868 (alifatik, C-H gerilimi), 1708 (C=O gerilimi), 1604 ve 1574 (aromatik, C=C gerilimi), 1100 (aromatik, C-H düzlem içi eğilmesi, disüstitüe), 756 (aromatik, C-H düzlem dışı eğilmesi) cm⁻¹.

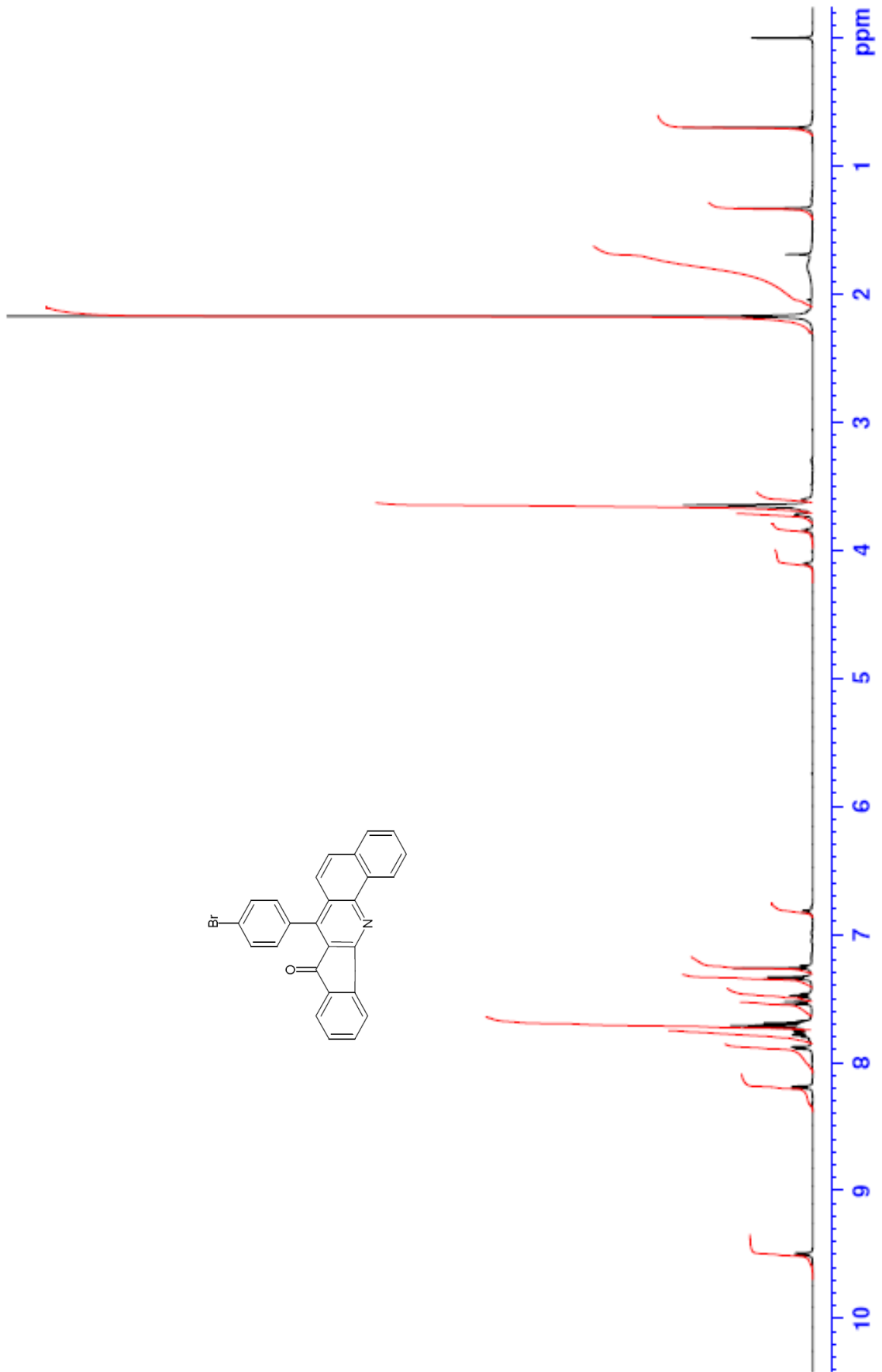
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.25-7.30 (d, j=10.40 Hz, 2H), 7.36-7.40 (d, j=8.30 Hz, 2H), 7.46-7.85 (m, 8H), 8.18-8.22 (d, j=7.45, 1H), 9.46-9.52 (d, j=8.15 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 Hz): δ = 121.53, 123.10, 123.32, 123.73, 123.90, 124.82, 125.81, 127.37, 127.76, 128.01, 129.42, 131.26, 131.37, 131.49, 131.61, 132.21, 134.50, 135.33, 136.93, 143.69, 146.07, 149.41, 161.86, 190.83 ppm.

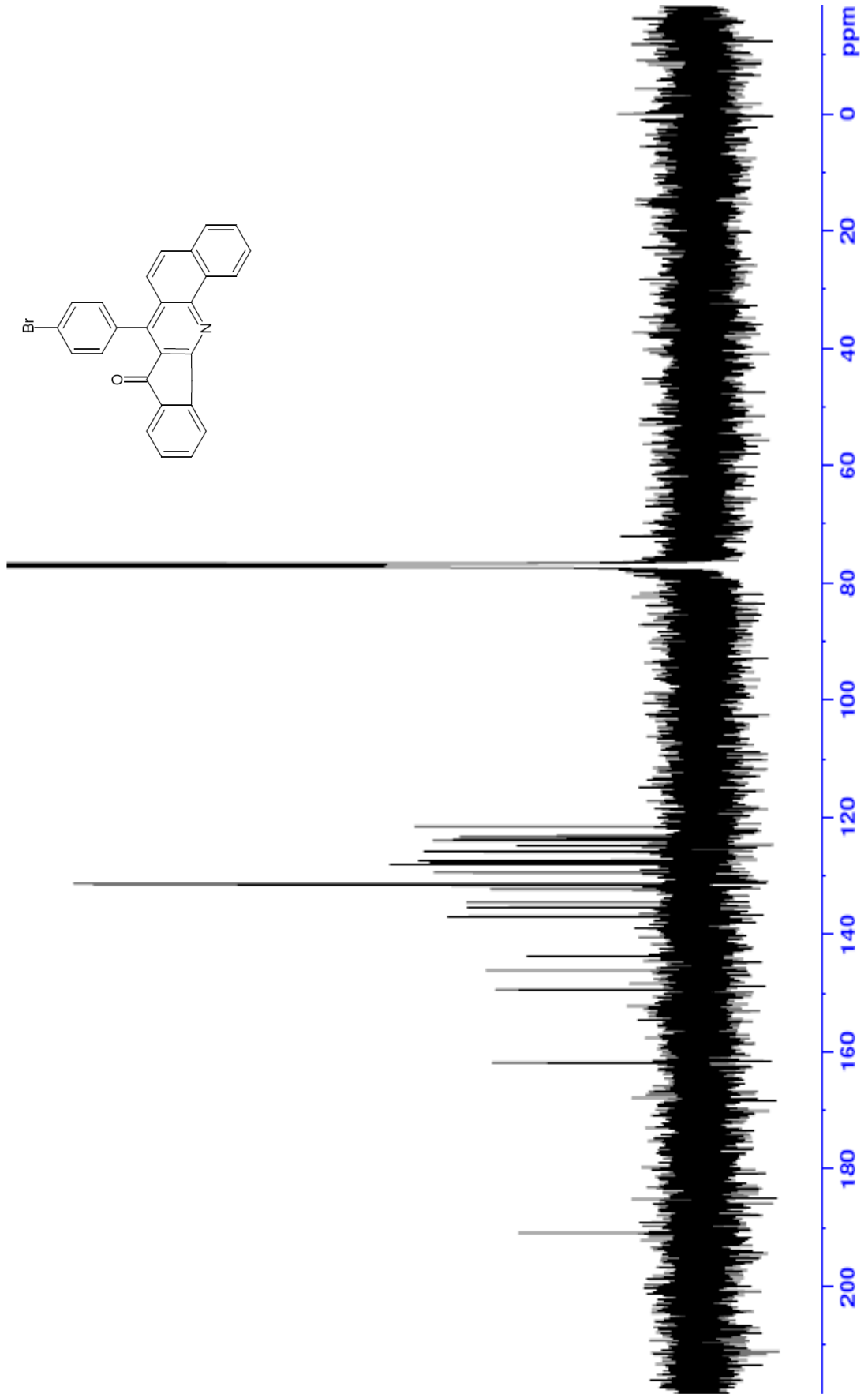
LC-MS (EI): m/z= 436 (M⁺)



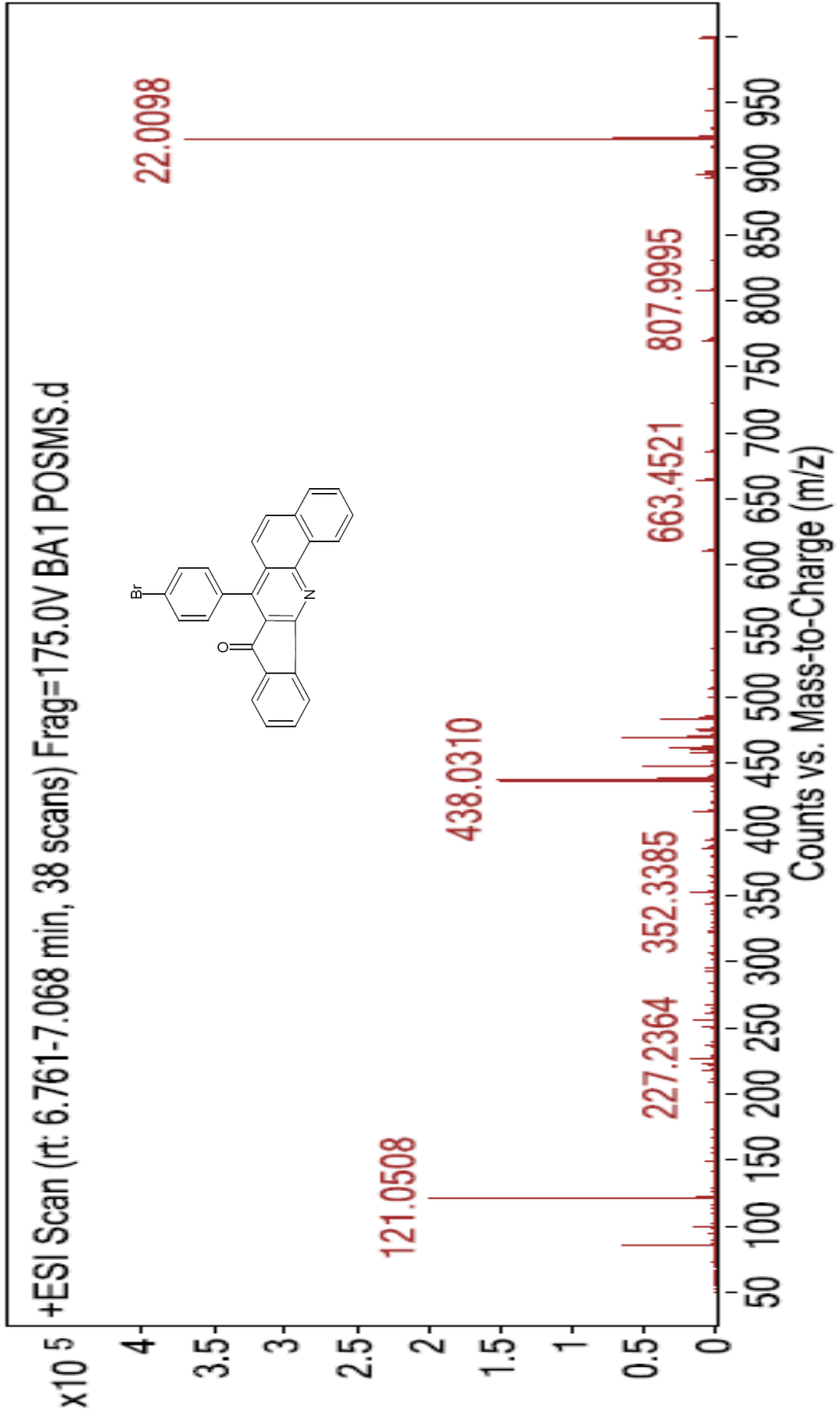
Şekil 5. 19 Bileşik 5'in FTIR spektrumu



Şekil 5. 20 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

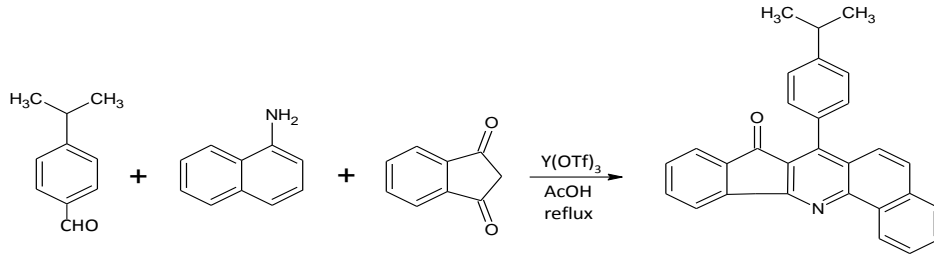


Şekil 5.21 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.22 Bileşik 5'in LC-MS spektrumu

5.2.6 7-(4-izopropilfenil)-8H-benzo[h]indeno[1,2-b]kinolin-8-on (Bileşik 6, C₂₉H₂₁NO)



6

4-izopropilbenzaldehit (1 mmol), 1-naftilamin (1.1 mmol), 1,3-indandion (1 mmol) ve Y(OTf)₃ (%5 mol) karışımı, 5 mL asetik asit çözücüsünde 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Ham ürün buza döküldü ve vakum altında süzüldü. Elde edilen bileşik n-hekzan/etil asetat (3:1) çözücü karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Kolondan toplanan maddeye tekrar TLC kontrolü yapıldı. Saf olmadığı anlaşılınca aynı çözücü sisteminde preparatif tabaka yapılarak ürün saflaştırıldı.

Sarı renkli kristaller; en.=272°C

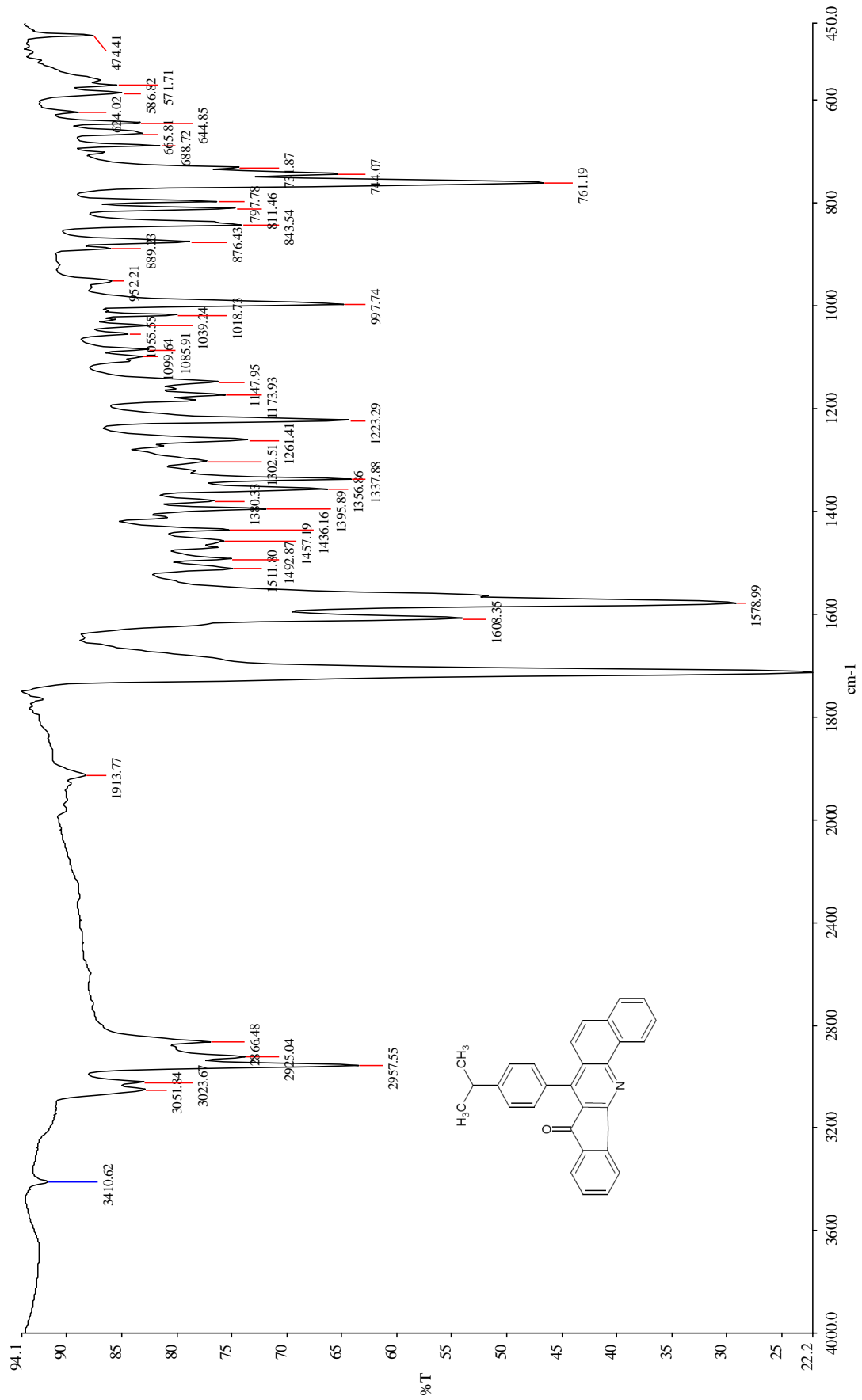
5.2.6.1 Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3051 (aromatik, C-H gerilimi), 2957 (alifatik, C-H gerilimi), 1710 (C=O gerilimi), 1608 ve 1578 (aromatik, C=C gerilimleri), 1337 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 761 (aromatik, düzlem dışı C-H eğilmesi, disüstitüe) cm⁻¹.

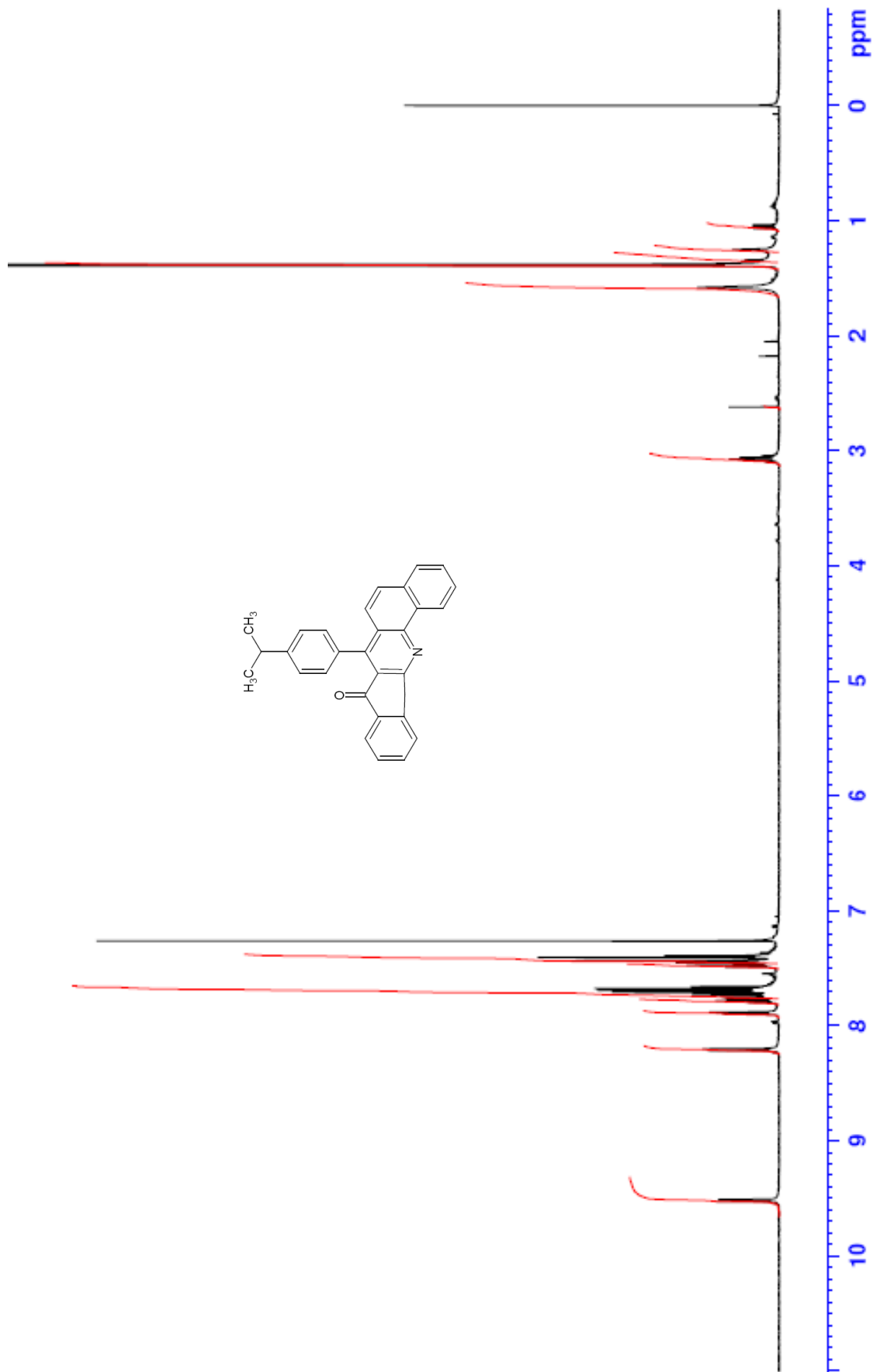
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.37 (d, 3H, j =5.2 Hz), 1.40 (d, 3H, j =6.7 Hz), 3.08 (m, 1H), 7.12-7.50 (m, 5H, aromatik), 7.64-7.82 (m, 6H, aromatik), 7.89 (d, j =7.3 Hz, 1H), 8.18-8.22 (d, j =7.3 Hz, 1H), 9.51-9.53 (d, j =8.15 Hz, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 Hz): δ = 24.01, 34.07, 51.00, 121.45, 123.22, 123.78, 124.46, 125.35, 125.80, 126.24, 127.18, 127.58, 127.70, 129.23, 129.65, 130.51, 131.24, 131.66, 134.51, 135.16, 137.05, 143.74, 147.96, 149.29, 149.52, 191.07 ppm.

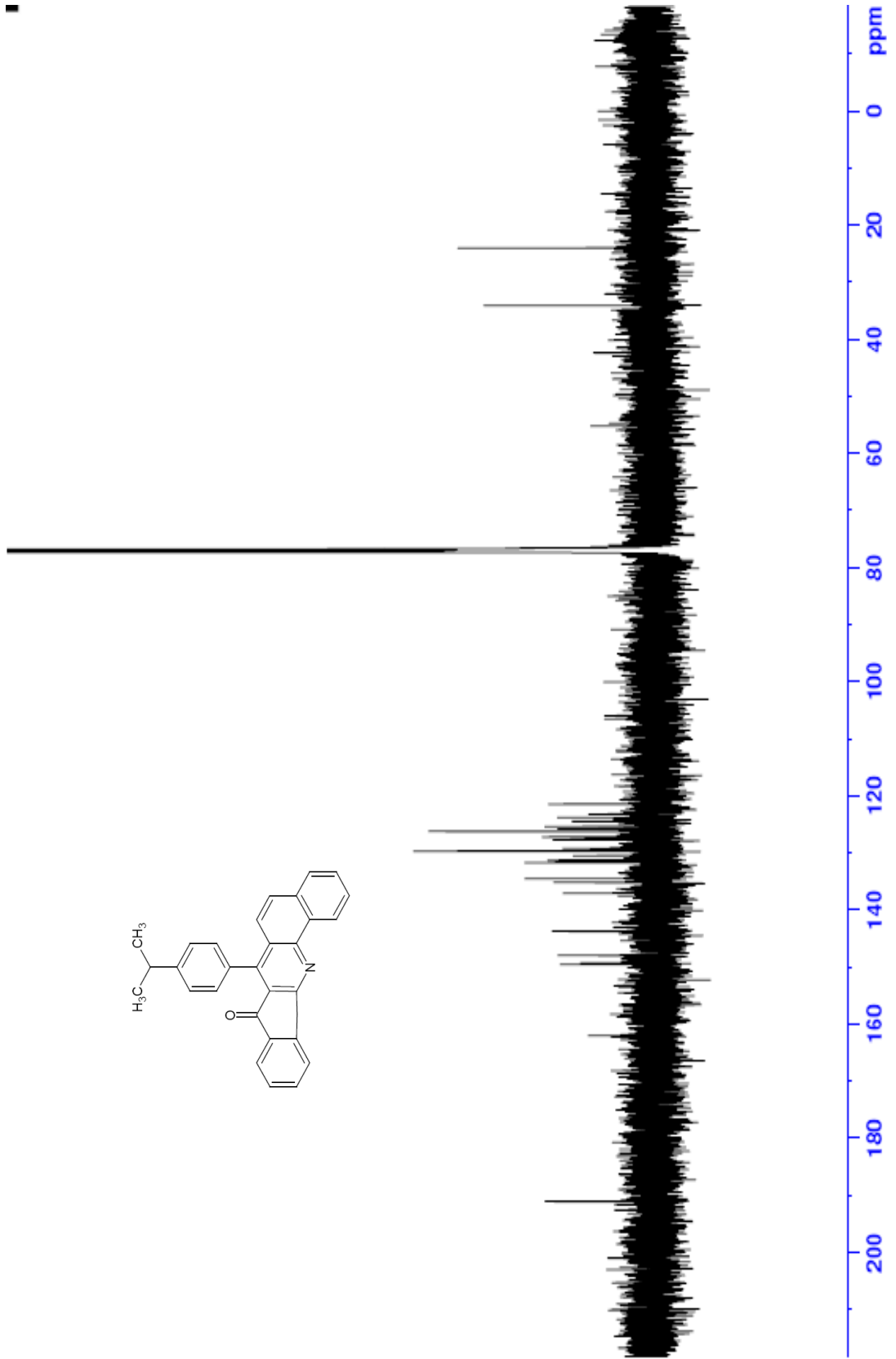
GC-MS: m/z= 399



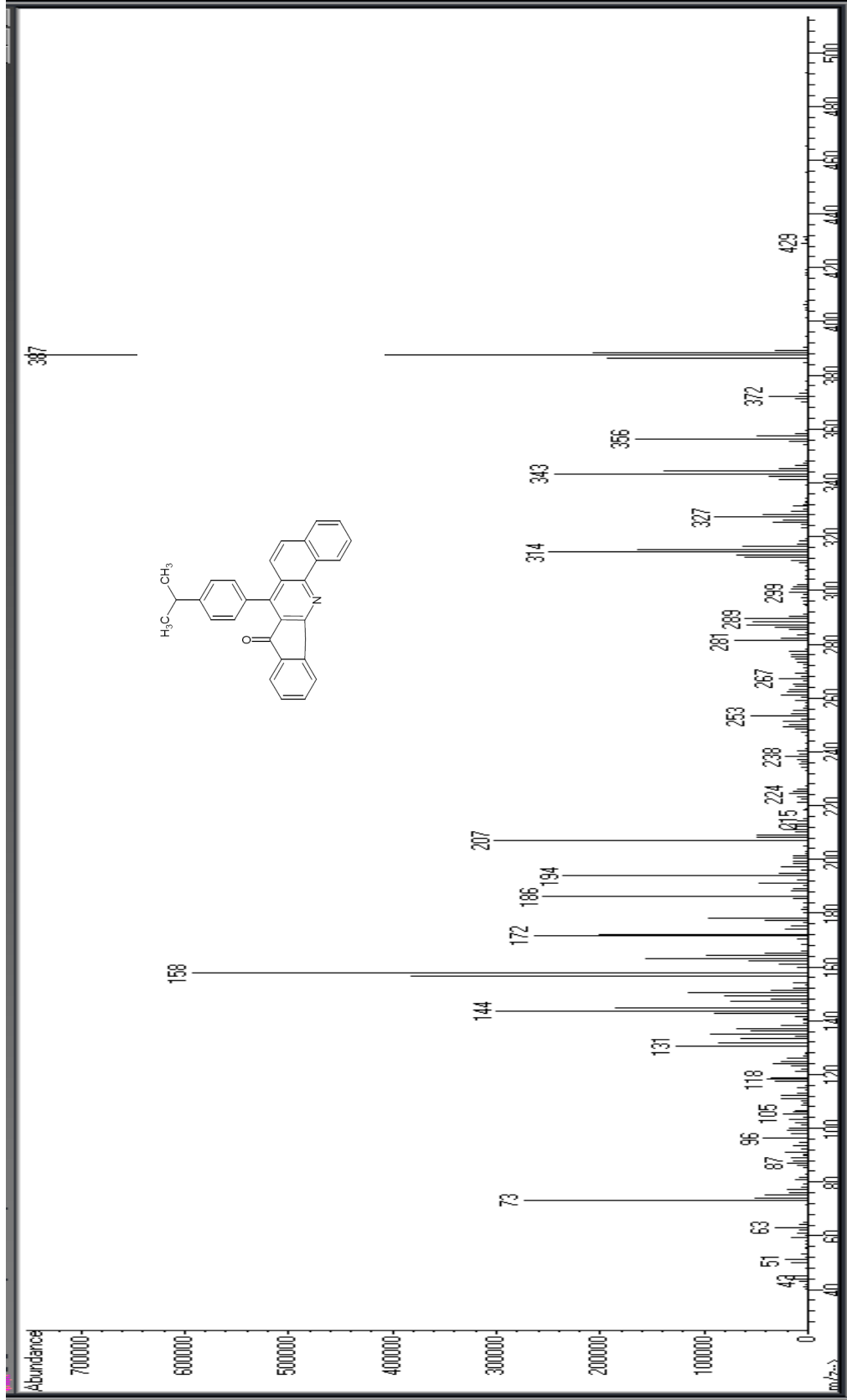
Şekil 5. 23 Bileşik 6'nın FTIR spektrumu



Şekil 5. 24 Bileşik **6**'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

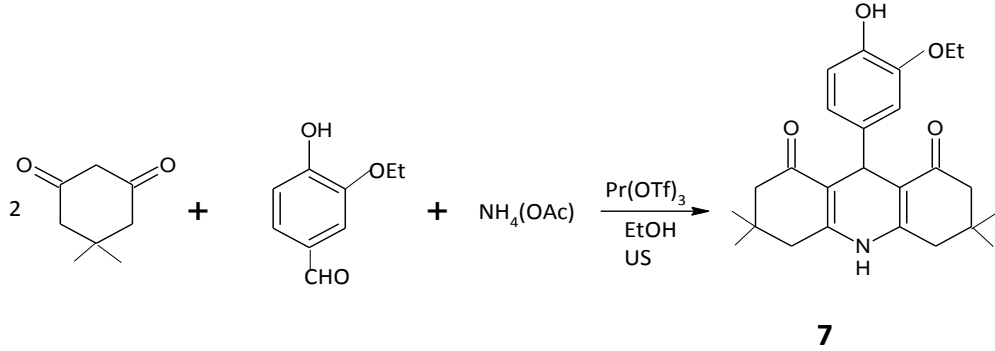


Şekil 5. 25 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5. 26 Bileşik 6'nın GC-MS spektrumu

**5.3 3,3,6,6-Tetrametil-9-(4-Hidroksi-3-Etoksifenil)-1,8-Diokso-Dekahidroakridin
(Bileşik 7, C₂₅H₃₁NO₄)**



Dimedon (2 mmol), 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit (1 mmol) ve amonyum asetat (1 mmol), praseodyum (III) triflat, [Pr(OTf)₃] (%5 mol) katalizörü varlığında, etil alkol çözücüsünde ultrasonik banyoda 11 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldığında sarı çökelti oluşumu gözlemlendi. Vakum altında süzme yapılarak sarı çökelti alındı ve etil alkol ile yıkama yapıldı. Elde edilen maddeye n-hekzan/etil asetat (1:2) çözücü karışımında TLC bakıldığında saf olduğu görüldü.

Sarı renkli kristaller; en.= 304 °C

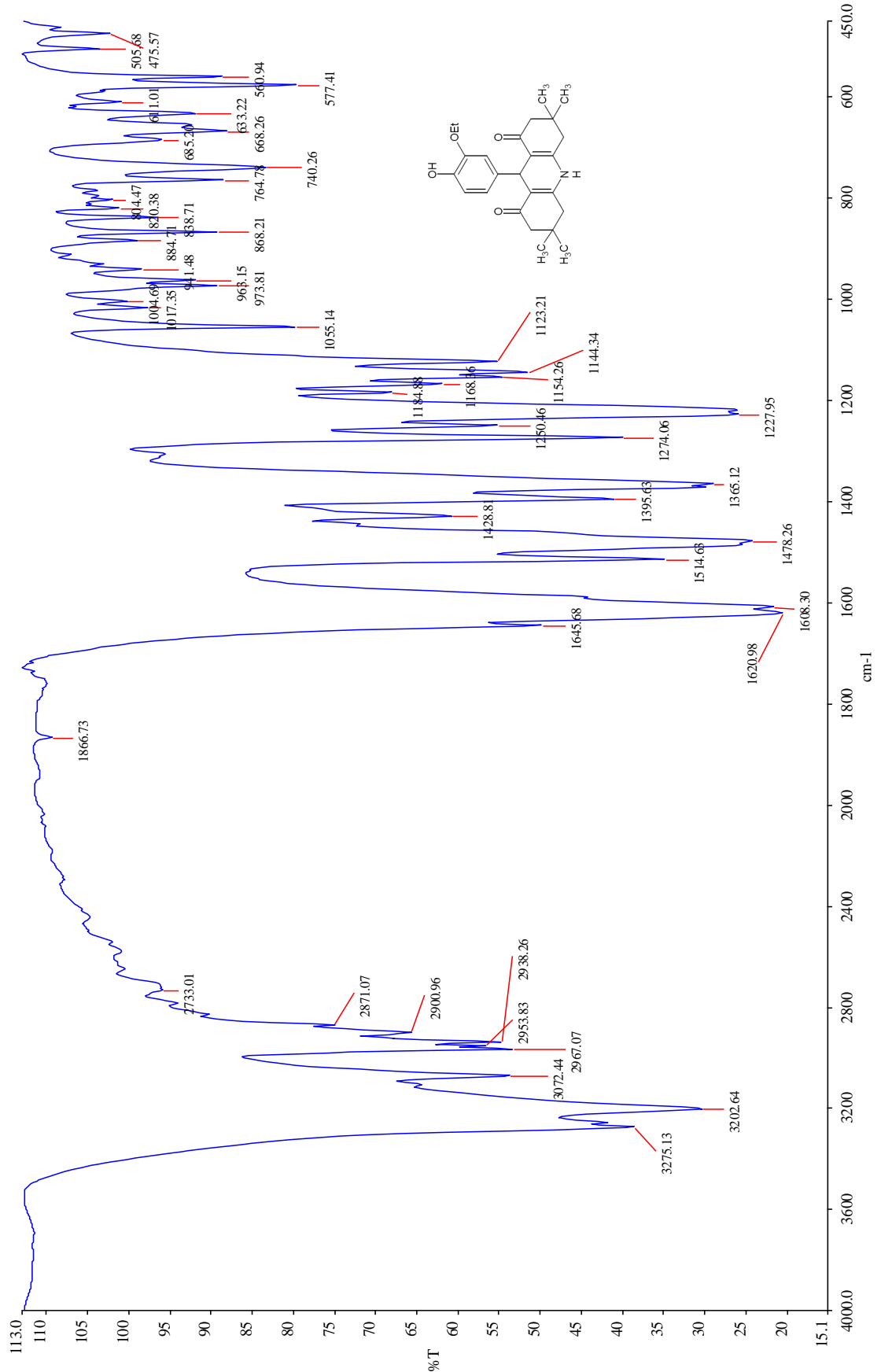
5.3.1 Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri

FTIR (KBr): ν = 3275 (OH gerilimi), 3202 (NH gerilimi), 3072 (aromatik, C-H gerilimi), 2967 (alifatik, C-H gerilimi), 1645 (C=O gerilimi), 1514 ve 1478 (aromatik, C=C gerilimleri), 1365 (alifatik, düzlem içi C-H eğilmesi), 868, 740 (aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi, disüstitüe) cm⁻¹.

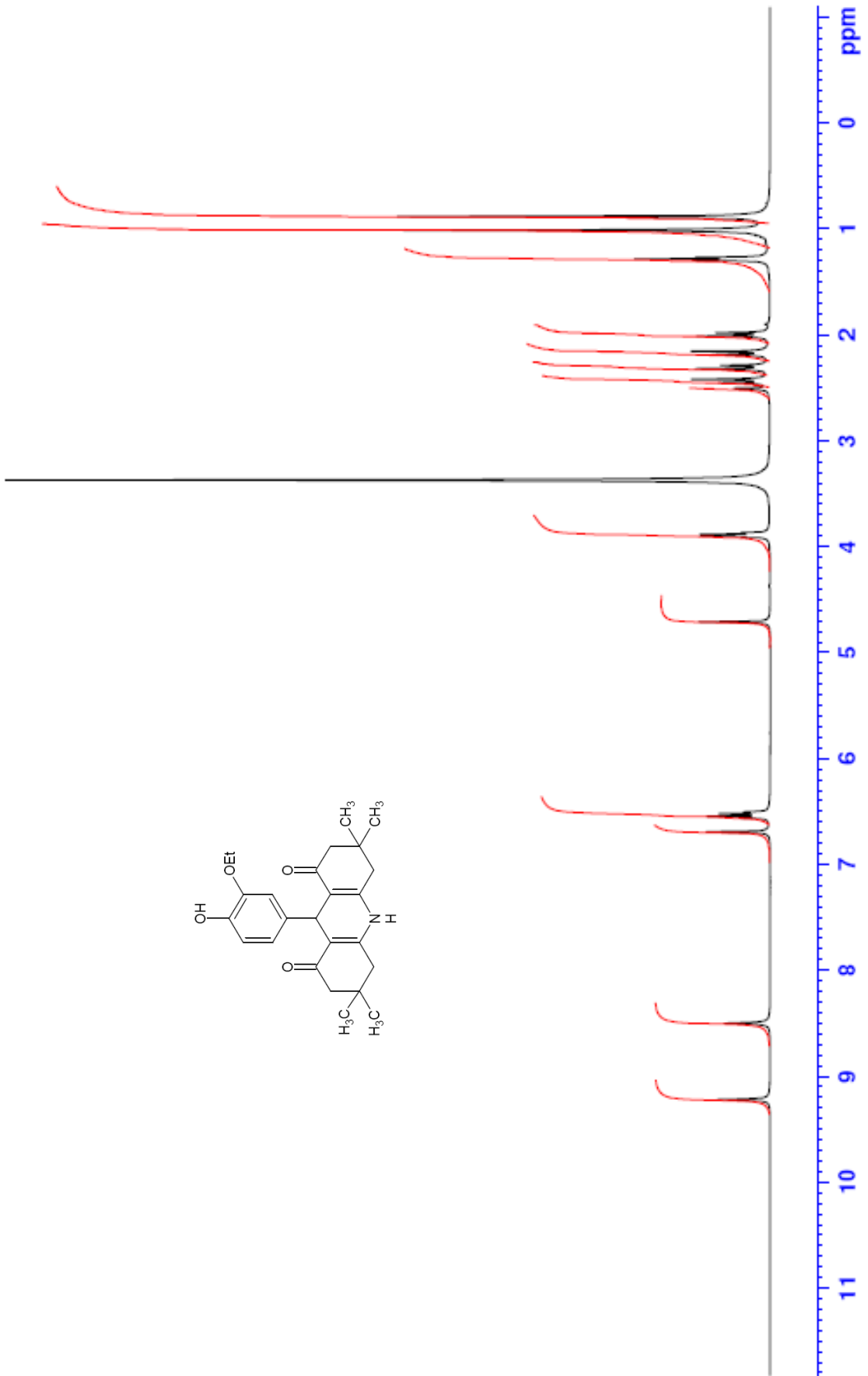
¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ = 0.99 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1.40 (t, 3H), 1.99 (d, j=16.05 Hz, 2H), 2.15 (d, j=16.10 Hz, 2H), 2.30 (d, j=17.00 Hz, 2H), 2.45 (d, j=17.05 Hz, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (s, 1H, CH), 6.45-6.58 (m, 2H, aromatik), 6.61 (s, 1H, aromatik), 8.50 (NH, 1H), 9.20 (OH, 1H) ppm.

¹³C NMR (DMSO, 125 MHz): δ = 14.74, 26.34, 29.14, 31.81, 32.07, 50.30, 63.80, 111.74, 113.77, 114.78, 119.86, 138.40, 144.67, 145.70, 148.93, 194.42 ppm.

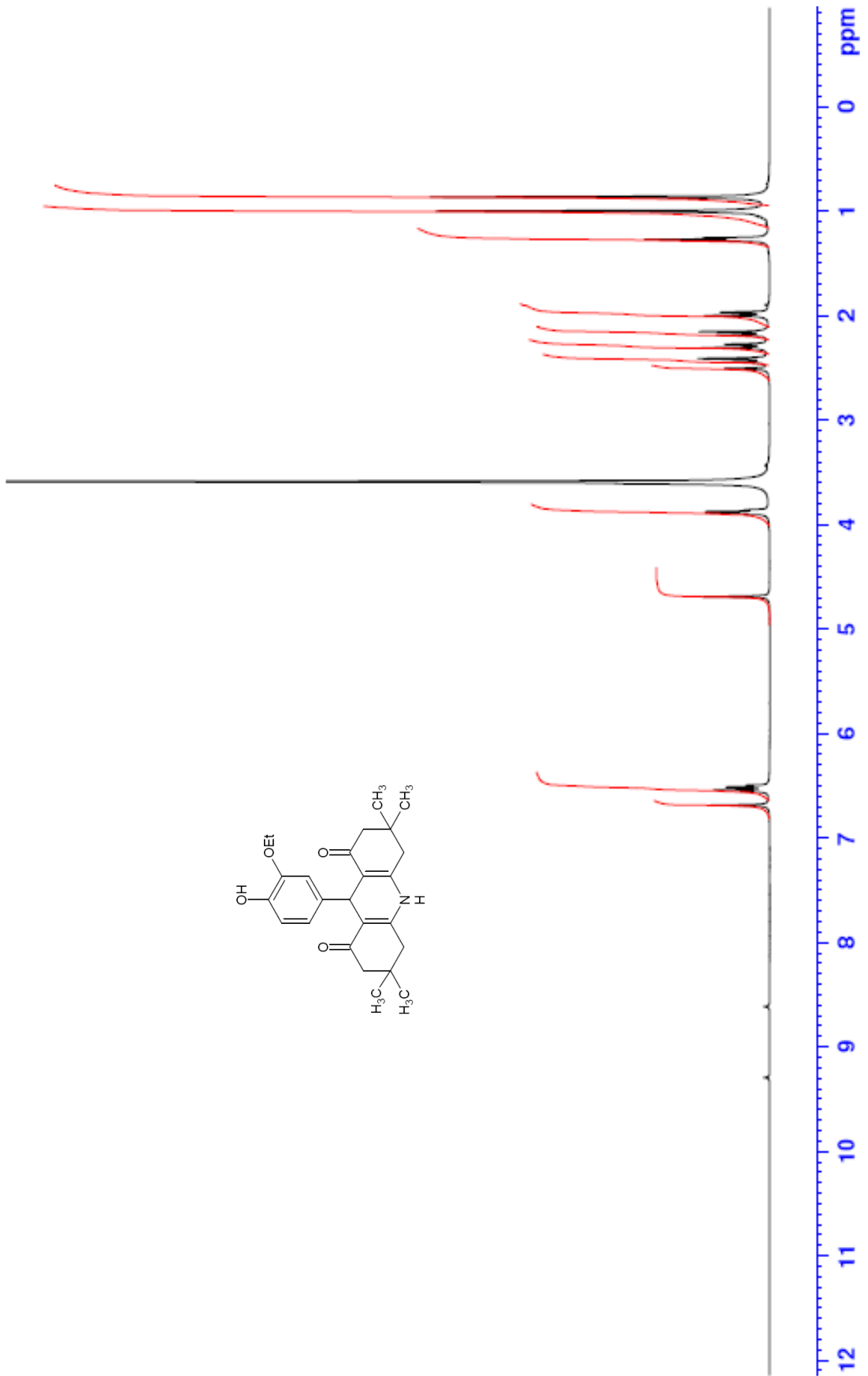
LC-MS (EI): m/z= 409



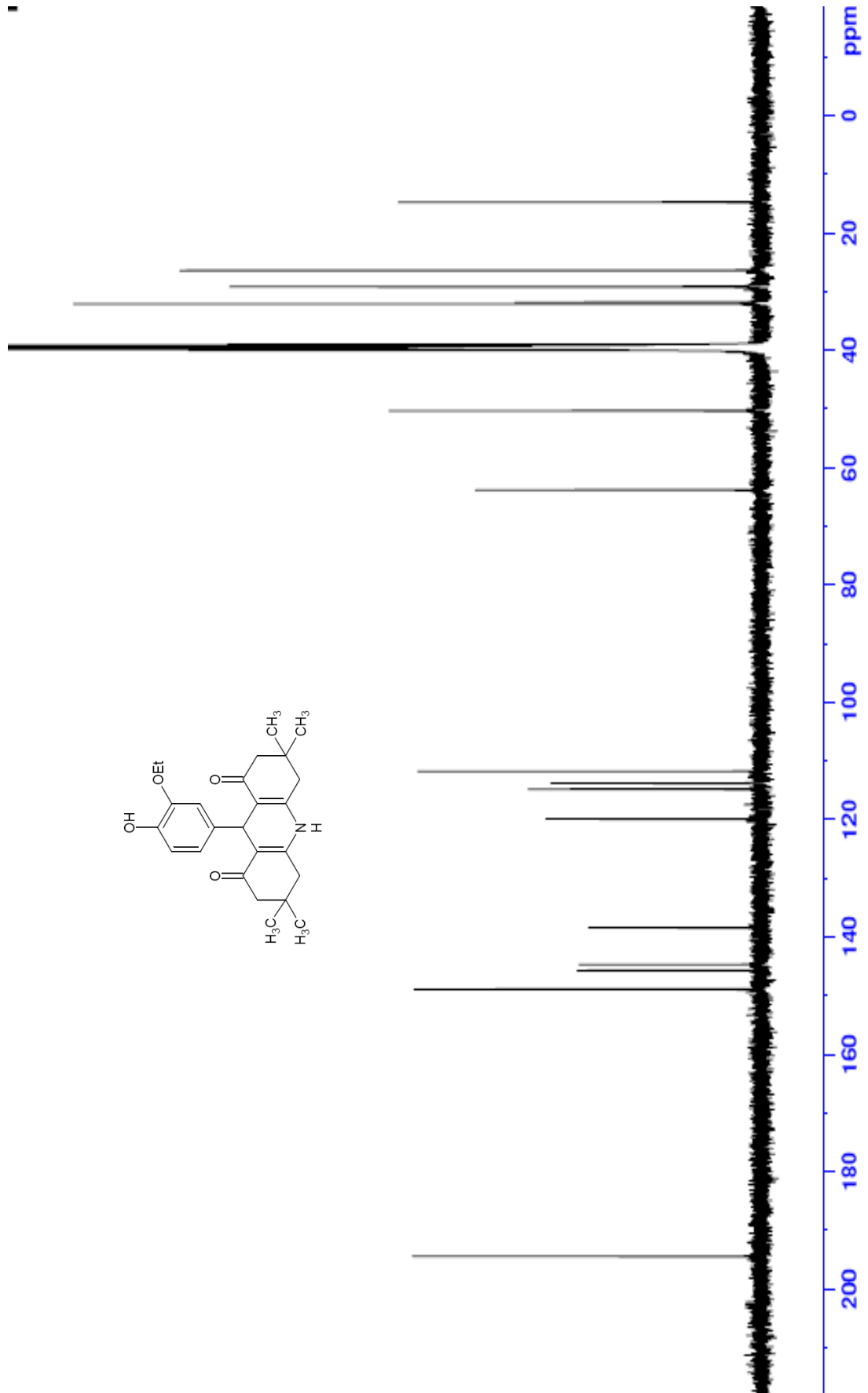
Şekil 5. 27 Bileşik 7'nin FTIR spektrumu



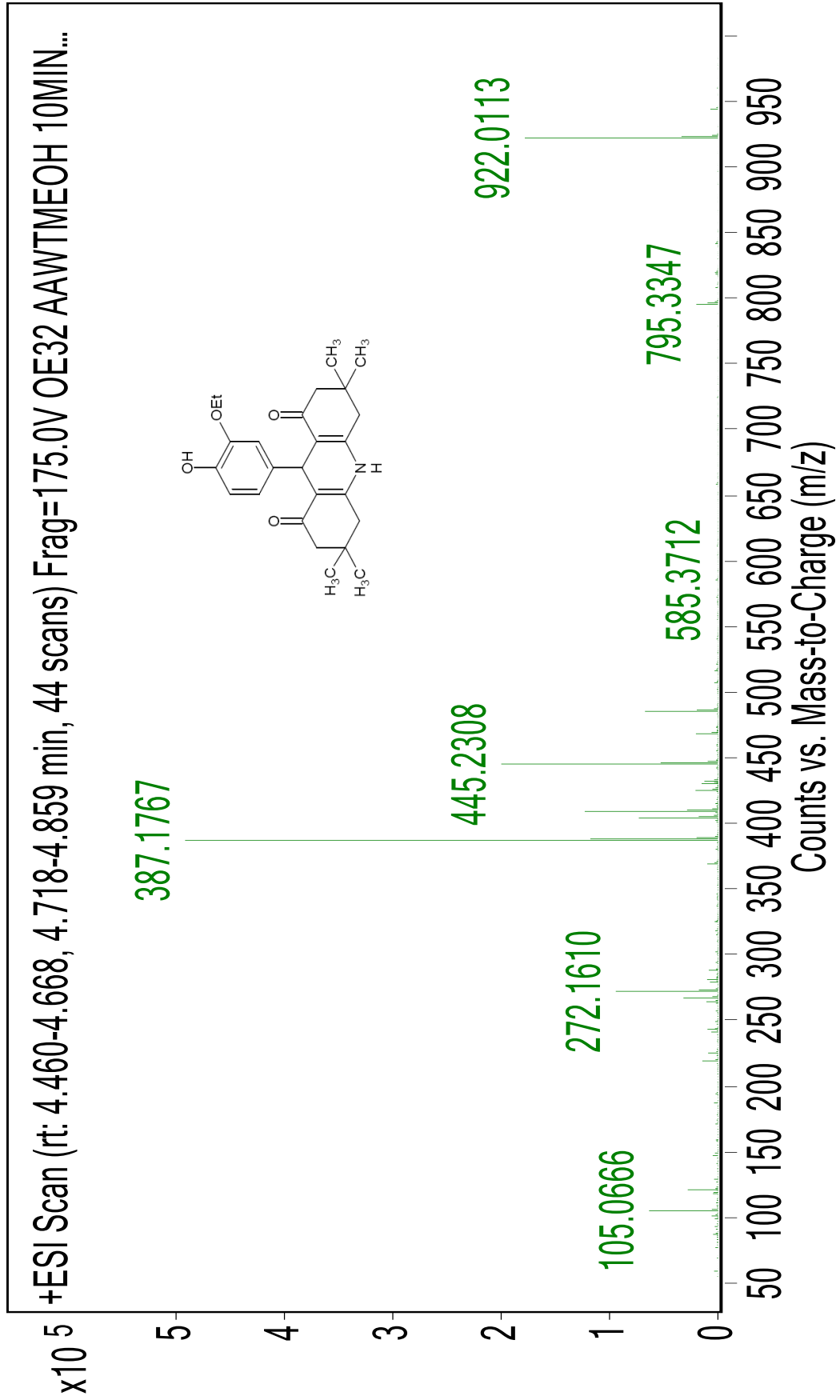
Şekil 5. 28 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5. 29 Bileşik 7'nin D₂O exchange spektrumu (DMSO)



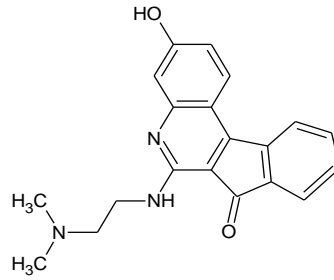
Şekil 5. 30 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO)



Şekil 5. 31 Bileşik 7'nin LC-MS spektrumu

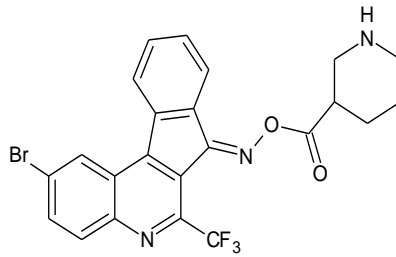
SONUÇ VE ÖNERİLER

Kinolin halkası içeren pek çok sayıda kanser ilacı mevcuttur. Örneğin TAS-103 olarak isimlendirilen Topotecan, indeno[2,1-c]kinolin türevidir [26].



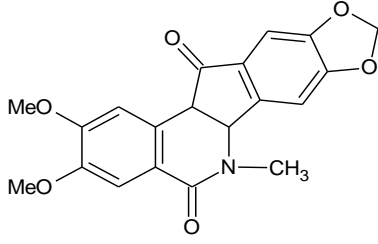
TAS-103

Bununla beraber uzun zincir takılı indenokinolin türevlerinin antiprotozoal aktivite gösterdiği saptanmıştır.

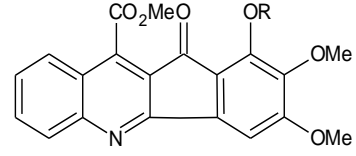


Tropikal ülkelerde günümüzde ciddi bir sağlık problemi olan *Trypanosoma brucei* ve *leishmania* bakteri türlerine karşı etkili olduğu incelenmiş ve etkisi açıklanmıştır [3].

Ayrıca indenokinolin türevleri ateş düşürücü, ağrı kesici, antimalaryal, antitüberküloz, antiplazmodyal, antiproliferatif gibi pek çok etkiye sahiptir ve ilaç olarak kullanılmaktadır [7].



NSC 314622



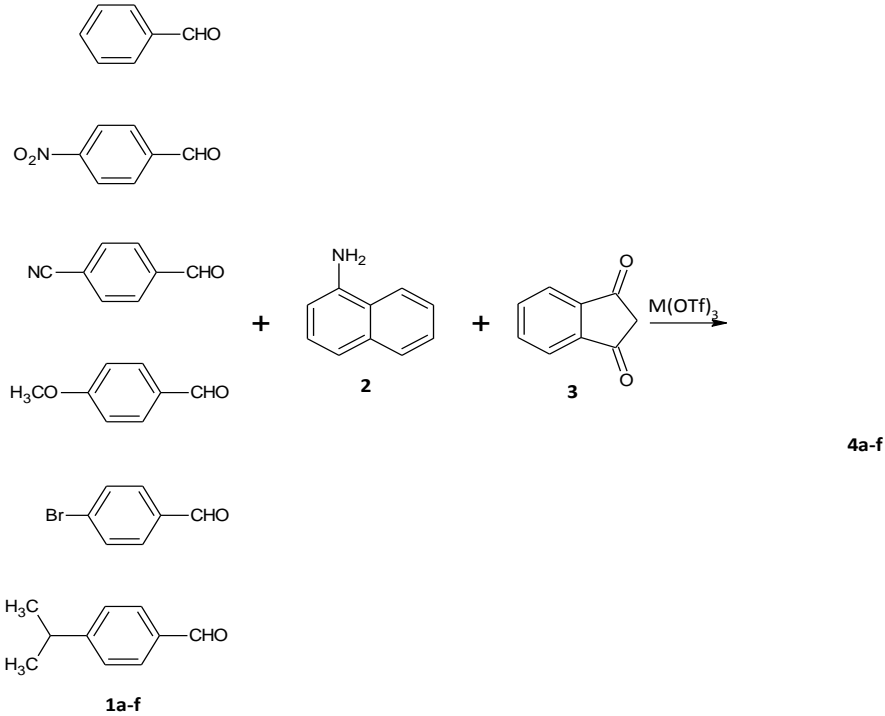
İndeno[1,2-*b*]kinolin

Bu tür bileşiklerin sentezi; 3 bileşenli tek-kap yöntemi, değişik çözücü ve katalizörler kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

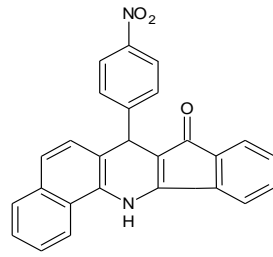
Son zamanlarda lewis asitinin yeni tipi olarak nadir toprak metali triflat, özellikle $Y(OTf)_3$ katalizli organik sentezler geliştirilmiştir ve birçok reaksiyonlara uygulanmıştır.

Biz çalışmamızda tek kap yöntemi uygulayarak $Y(OTf)_3$ katalizörü ile hem geri soğutucu altında kaynatarak (reflux) hem de ultrasonik banyoda (US) reaksiyonları gerçekleştirmeye çalıştık. Bu bileşik sınıfının sentezleme çalışmalarına katkıda bulunmaya çalıştık.

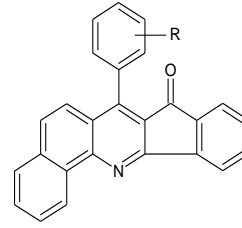
Benzaldehit ve p-süstitübenzaldehytler ile 1-naftilamin, 1,3-indandion, %5 mol triflat katalizörü kullanılarak öncelikle EtOH ve AcOH gibi polar bir çözücü içinde geri soğutucu altında kaynatarak reaksiyonlar gerçekleştirildi.



4-nitrobenzaldehitli çalışma hariç diğer reaksiyonlar sonucu azot içeren halkada aromatikleşme gözlenmiştir.

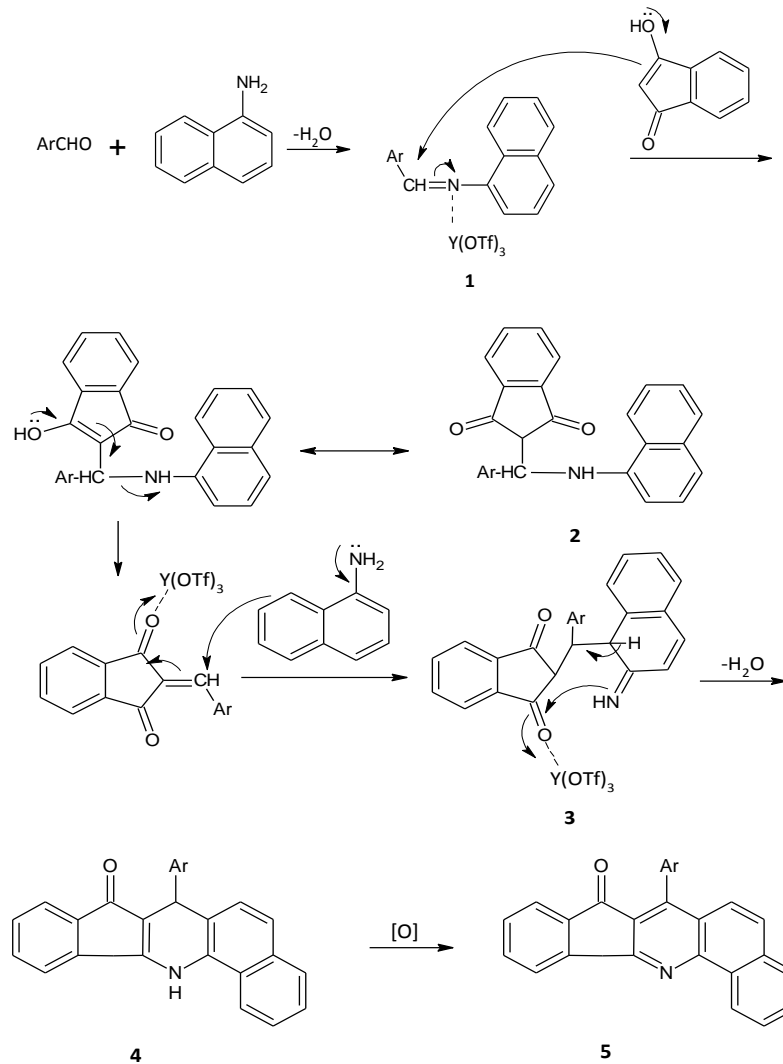


4b (Bileşik 2)



4a, c-f

TLC kontrolleri sonucu, 13-(4-nitrofenil)-7,13-dihidro-indeno[1,2-*b*]benzo[*f*]kinolin-7-on bileşiğinin (Bileşik 2) yanında az da olsa diğer üründen olduğu varsayılmaktadır.



Şekil 6. 1 Indenokinolinlerin olası reaksiyon mekanizması

Reaksiyonun olası mekanizması literatür taramaları sonucu oluşturulmuştur. Öncelikle schiff bazı olduğu ve daha sonra triflat katalizörünün etkisi ile bu madde 1,3-dion bileşiği ile halka kapanmasını gerçekleştirir [1,3].

İndeno[1,2-*b*]kinolin-7-on bileşiklerinin sentezinde çözücü seçimi de önemli olduğu için; EtOH, Triton X-100 ve asetik asitte denendi. Asetik asit ile yapılan çalışmalarda daha az reaksiyon süresi ve daha iyi verimler elde edilmiştir. Yeşil kimyaya hizmet etmek amacıyla ultrasound yöntemi de bazı reaksiyonlarda denenmiştir. Yalnız reaksiyon süresinde kısaltma sağlanamamıştır.

4-siyanobenzaldehitli (Bileşik **3**) ve 4-metoksibenzaldehitli (Bileşik **4**) çalışmada değişik reaksiyon koşulları denenmiştir.

Çizelge 6.1 Bileşik **3**'e ait farklı reaksiyon koşulları

	Katalizör	Çözücü	Reaksiyon ortamı	Reaksiyon süresi	Verim(%)
1	Y(OTf) ₃	AcOH	reflux	2h	81
2	Y(OTf) ₃	EtOH	US	5h	76
3	Y(OTf) ₃	Triton-X,su	r.t, karıştırma	12h	-

Çizelge 6. 2 Bileşik **4**'e ait farklı reaksiyon koşulları

	Katalizör	Çözücü	Reaksiyon ortamı	Reaksiyon süresi	Verim(%)
1	Y(OTf) ₃	EtOH	US	6h	83
2	Y(OTf) ₃	EtOH	reflux	3h	72

Halka kapanması sonucu elde edilen bileşiklerin 7-(4-siyanofenil)-8*H*-benzo[h]indeno[1,2-*b*]kinolin-8-on, bileşik **3** ve 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-etoksi-4-hidroksifenil)-3,4,5,6,9,10-heksahidroakridin, bileşik **7** orjinaldir, diğerleri değildir [27]. Bu tür reaksiyonlar sırasında ilk defa Y(OTf)₃ kullanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılabilmesi için FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS spektrumları alınmıştır.

1, **3**, **4**, **5** ve **6** no'lu bileşiklerin alınan FTIR spektrumlarına bakıldığında 3070 cm⁻¹ civarlarında C-H aromatik gerilimleri, 1700 cm⁻¹ civarında ise C=O gerilimi ve ayrıca parmak izi bölgesine bakıldığında 800 cm⁻¹ civarlarında aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi disüstitüe pikleri gözlenmektedir. Aynı zamanda bileşik **2**'nin spektrumunda ise 3276 cm⁻¹ civarında N-H piki görülmektedir. Bunlarla birlikte bileşik **3**'ün

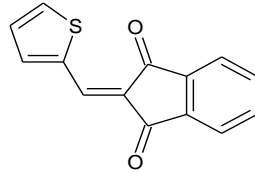
spektrumunda ayrıca 2200 cm^{-1} dolayında $\text{C}\equiv\text{N}$ grubuna ait pik keskin bir şekilde gözlenmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmalarına destek olmak amacıyla alınan ^1H NMR spektrumlarına göz gezdirilirse bileşik **1**, **2**, **3**, **4**, **5** ve **6**'nın 7.00-9.50 ppm civarında aromatik protonların yarılımları görülmektedir. Bileşik **2**'nin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 10.20 ppm civarında NH'a ait bir singlet görülmektedir. Yapılan D_2O exchange, bu pikin dihidropiridin halkasındaki NH olduğunu göstermiştir. Bileşik **6**'nın nükleer manyetik rezonans spektrumunda ise izopropil grubunun varlığını destekleyici CH_3 'lere ait yarılımlar 1.37-1.40 arası ve 3.00 ppm'de görülmüştür. Bileşik **4**'ün spektrumunda da metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubuna ait 3.75 ppm civarında oluşan bir singlet p-metoksibenzaldehitin halka kapanması reaksiyonuna girdiğini kanıtlamaktadır.

İndeno[1,2-*b*]kinolin-8-on bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında 100-180 ppm'de aromatik karbonlara ait pikler görülmektedir. 180-200 ppm arasında çıkan pik ise karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubuna ait karbonu göstermektedir.

Ayrıca yapıları aydınlık kazandırmak için bileşik **2**, bileşik **3**, bileşik **4**, bileşik **5** ve bileşik **6**'nın LC-MS ya da GC-MS spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin molekül ağırlığı ile tam uyum içindedirler.

Sentez çalışmaları sırasında tiyofen-2-karbaldehit, 5-metil-furan-2-karbaldehit gibi heterohalkalı aromatik aldehitler de kullanıldı fakat genellikle istenilen ürünler elde edilemedi. Reaksiyon, aldehitin diona katılma aşamasında kalmış bulunmaktadır.



İndenokinolin bileşiklerinin sentez çalışmalarına katkıda bulunmak için triflat katalizörü dışında katalizörsüz-EtOH, katalizörsüz-AcOH, VB_1 (tiyamin hidroklorür)-EtOH sistemleri denenmiş, fakat başarılı olunamamıştır.

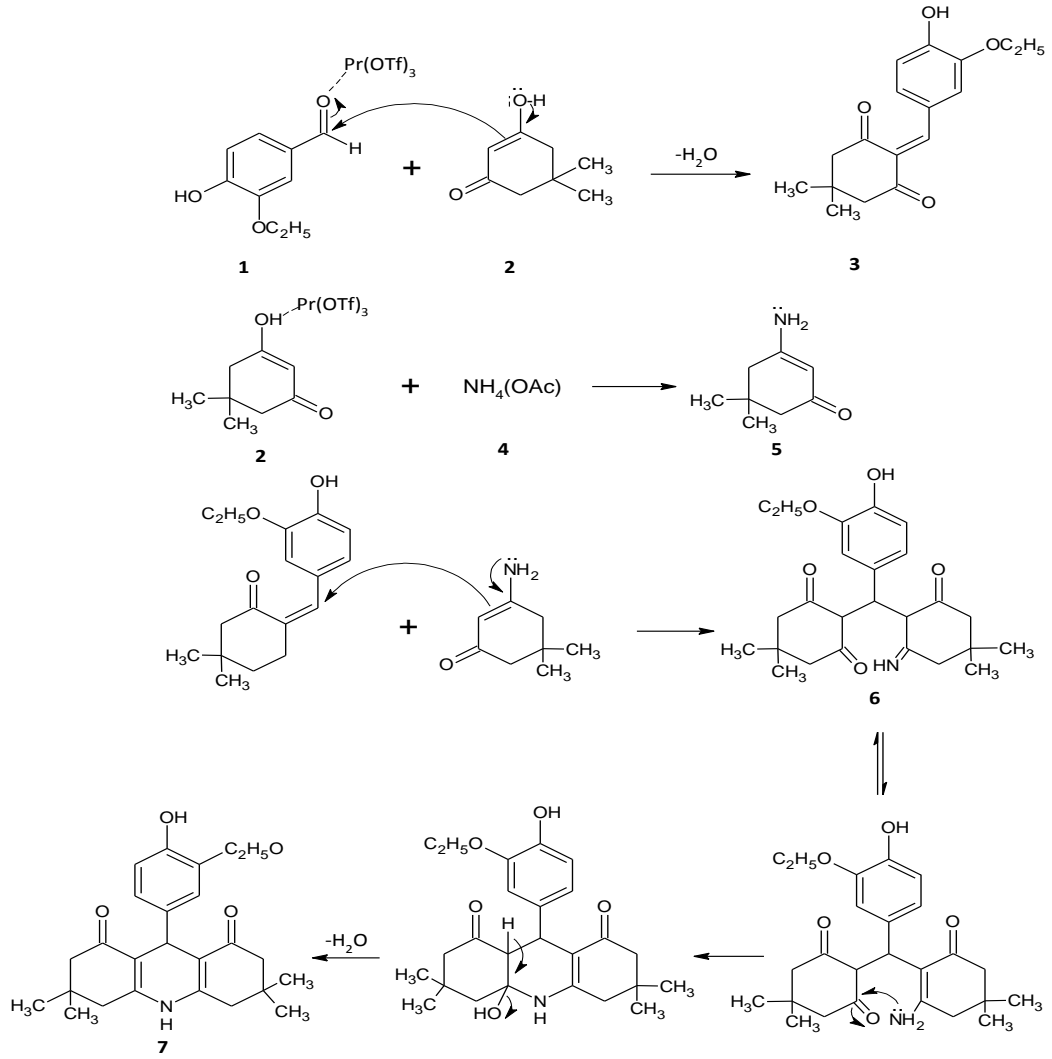
Kinolin sınıfı bileşiklerin başka bir türevi olan heksahidroakridin bileşiği; değişik bir triflat, $\text{Pr}(\text{OTf})_3$ katalizör olarak kullanılarak etil alkollü ortamda sentezlenmiştir.

2 mmol dimedon, 1 mmol 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit, 1 mmol amonyum asetat; Pr(OTf)₃ (%5 mol) varlığında etil alkollü ortamda ultrasound yöntemi ile reaksiyona sokularak 3,3,6,6-tetrametil-9-(3-etoksi-4-hidroksifenil)-3,4,5,6,9,10-heksahidroakridin, bileşik **7**, elde edilmiştir. Bileşik **7** sentezinde Pr(OTf)₃, triflat ve ultrasound ilk defa kullanılmıştır ve madde orjinaldir.

Bu maddenin yapısının aydınlatılması için alınan FTIR spektrumunda OH, NH ve C=O gerilimleri uygun yerlerde gözlenmiştir. Bununla birlikte ¹H NMR spektrumuna bakıldığında heksahidroakridin halkasının metil (-CH₃) ve metilen (-CH₂-) gruplarının pikleri 1.00-2.45 ppm arasında bulunmaktadır. Ayrıca benzen halkasına bağlı -OCH₂CH₃ grubunun protonları da 3.95 ve 1.40 ppm'de yarılmaya yapmıştır. Akridin halkasının oluşumunun gerçekleştiğini gösteren CH protonu 4.75 ppm'de singlet vermiştir. Bununla birlikte benzen halkasına bağlı OH ve akridin halkasının NH'ı 8.50 ve 9.20 ppm'de pik verdiği D₂O exchange yapılarak ispatlanmıştır. Bileşik **7**'nin ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde ise 0-80 ppm arasında alifatik karbonlara ait pikler görülmektedir. 100-160 ppm arasında aromatik karbonlar ve 180-200 ppm arasında ise yapıdaki özdeş karbonil (C=O) gruplarına ait tek bir pik görülmektedir.

Dekahidroakridin bileşiklerinin sentez çalışmalarına, değişik triflat katalizörler ile devam edilmesi amaçlanmaktadır.

Aşağıda gösterilen olası mekanizmaya göre, önce triflat katalizörü aldehiti aktifleştirir ve karbonil grubu, **1**, 1 mol dimedon, **2**, ile hızlıca Knoevenagel kondenzasyonunu gerçekleştirerek, **3**, oluşur. Arka arkaya 2 mol dimedon, **2**, amonyum asetat, **4**, ile enamini ara ürününü meydana getirir. Enamin Michael katılması ile ürün **7**'yi oluşturur [6]. Spektrumlarda çözücü kirliliğinden oluştuğu sanılan kirlilik pikleri gözlenmiştir.



Şekil 6. 2 Hidroakridinin olası mekanizması

Bu yüksek lisans çalışmasında biyolojik özellik gösterebilecek azot içeren heterohalkalı bileşik sınıfından olan değişik sübstitüe indenokinolin ve akridin bileşiklerinin çevre dostu yöntemler ile sentezlenmesine çalışılmıştır. Kinolin sentezlerinde tekrar kullanılabilirliği olan triflatlar katalizör olarak bu tür sentezlerde ilk defa kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Eshghi, H., Nasser, M.A., Sandaroos, R., Molaei, H.R. ve Damavandi, S., (2012). "Ferric Hydrogensulfate-Catalyzed One-Pot Synthesis of Indeno[1,2-*b*]quinoline-7-ones", *Synthesis and Reactivity in Inorg., Metal-Org., and Nano-Metal Chem.*, 42:573-578.
- [2] Khaligh, N.G., (2014). "Three-component, one-pot synthesis of benzo[*f*]indenoquinoline derivatives catalyzed by poly(4-vinylpyridinium) hydrogen sulfate", *Chinese J. of Catalysis*, 35:474-480.
- [3] Davoodi, E., Miri, L.Y., ve Pirdehi, H.H., (2014). "L-proline: An efficient catalyst for the synthesis of quinoline derivatives in aqueous media", *Iranian J. of Catalysis*, 4(2):99-104.
- [4] Heravi, M.M., Hosseini, T., Derikvand, F., Beheshtiha, S.Y.S. ve Bamoharram, F.F., (2010). " $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 18H_2O$ -Catalyzed, Three-Component, One-pot synthesis of Indeno[1,2-*b*]Quinoline-7-one Derivatives", *Synthetic Communications*, 40:2402-2406.
- [5] Fan, X., Li, Y., Zhang, X., Qu, G. ve Jianji, W., (2007). "An efficient and green preparation of 9-arylacridine-1,8-dione derivatives", *Heteroatom Chem.*, 18(7):786-790.
- [6] Patil, D., Chandam, D., Mulik, A., Patil, P., Jagadale, S., Kant, R., Gupta, V., ve Deshmukh, M., (2014). "Novel-Bronsted Acidic Ionic Liquid ([CMIM][CF₃COO]) Prompted Multicomponent Hantzsch Reaction for the Eco-Friendly Synthesis of Acridinediones", *An Efficient and Recyclable Catalyst, Catal Lett.*, 144:949-958.
- [7] Shirini, F., Beigbaghlou, S.S., Atghia, S.V., ve Mousazadeh, S.A.R., (2013). "Multi-component one-pot synthesis of unsymmetrical dihydro-5*H*-indeno[1,2-*b*]quinolines as new pH indicators", *Dyes and Pigments*, 97:19-25.
- [8] Heravi, M.R.P., Mehranfar, S., ve Shabani, N., (2014). "One-pot multicomponent synthesis hexahydroquinoline derivatives in Triton X-100 aqueous micellar media", *C.R. Chimie*, 17(2):141-145.
- [9] Khaligh, N.G., ve Shirini, F., (2015). "*N*-Sulfonic acid poly(4-vinylpyridinium) hydrogen sulfate as an efficient and reusable solid acid catalyst for one-pot synthesis of xanthene derivatives in dry media under ultrasound irradiation", *Ultrasonics Sonochem.*, 22:397-403.

- [10] Chaubey, A., ve Pandeya, S.N., (2011). "Pyridine: A versatile nucleuse in pharmaceutical field", Asian J. of Pharmaceutical and Clinical Research, 4(4):5-8.
- [11] Pyridine, <https://en.wikipedia.org/wiki/Pyridine> 12.07.2015.
- [12] "Pyridine and Pyridine Derivatives", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology., 4th edition, 20:1-20.
- [13] Hill, M.D., (2010). "Recent strategies for the synthesis of pyridine derivatives", Chem. Eur. J., 16:12052-12062.
- [14] Liu, Y., Liu, J., Wang, X., Cheng, T., ve Li, R., (2013). "Multicomponent reactions leading to symmetric and asymmetric multi-substituted 1,4-dihydropyridines on montmorillonite", Tetrahedron, 69:5242-5247.
- [15] Rucins, M., Kaldre, D., Pajuste, K., Fernandes, M.A.S., Vicente, J.A.F., Klimaviciusa, L., Jaschenko, E., Lapsa, I.K., Shestakova, I., Plotniece, M., Gosteva, M., Sobolev, A., Jansone, B., Muceniece, R., Klusa, V., ve Plotniece, A., (2014). "Synthesis and studies of calcium channel blocking and antioxidant activities of novel 4-pyridinium and/or N-propargyl substituted 1,4-dihydropyridine derivatives", C.R.Chimie, 17:69-80.
- [16] Cenar, G., (2009). Hantzsch reaksiyonu ile yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezi Yıldız Teknik Üniv. Lisans Bitirme Tezi, s. 6.
- [17] Mansoor, S.S., Aswin, K., Logaiya, K., ve Sudhan, S.P.N., (2012). "An efficient one-pot multi component synthesis of polyhydroquinoline derivatives through Hantzsch reaction catalysed by Gadolinium triflate", Arabian J. of Chem., Baskıda.
- [18] Kumar, A. ve Maurya, R.A., (2007). "Synthesis of polyhydroquinoline derivatives through unsymmetric Hantzsch reaction using organocatalysts", Tetrahedron, 63:1946-1952.
- [19] Mansoor, S.S., Aswin, K., Logaiya, K., ve Sudhan, S.P.N., (2012). "Bismuth nitrate as an efficient recyclable catalyst for the one-pot multi component synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives through unsymmetrical Hantzsch reaction", J. of Saudi Chem. Soc., Baskıda.
- [20] Zang, H., Zhang, Y., Zang, Y., ve Cheng, B.W., (2010). "An efficient ultrasound-promoted method for the one-pot synthesis of 7,10,11,12-tetrahydrobenzo[c]acridin-8(9H)-one derivatives", Ultrasonics Sonochem., 17:495-499.
- [21] Kwiatkowska, B., Bennett, J., Akunna, J., Walker, G.M., ve Bremner, D.H., (2011). "Stimulation of bioprocesses by ultrasound", Biotech. Advan., 29:768-780.
- [22] Pagadala, R., Maddila, S., ve Jonnalagadda, S.B., (2014). "Eco-efficient ultrasonic responsive synthesis of pyrimidines/pyridines", Ultrasonics Sonochem., 21:472-477.

- [23] Afzal, O., Kumar, S., Haider, M.R., Ali, M.R., Kumar, R., Jaggi, M., ve Bawa, S., (2015). "A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline", *European J. of Med. Chem.*, 97:871-910.
- [24] Chakrabarty, S., Croft, M.S., Marko, M.G., ve Moyna, G., (2013). "Synthesis and evaluation as potential anticancer agents of novel tetracyclic indenoquinoline derivatives", *Bioorg&Med. Chem.*, 21:1143-1149.
- [25] Öztürkcan, S.A., (2012). Farklı ortamlarda çok bileşenli tek-kap yöntemi ile mannich reaksiyonu, Yıldız Teknik Üniv. Doktora Tezi, s. 12-13.
- [26] Tseng, C., Tzeng, C., Chung, K., Kao, C., Hsu, C., Cheng, C., Huang, K., ve Chen, Y., (2011). "Synthesis and antiproliferative evaluation of 6-aryl-11-iminoindeno[1,2-c]quinoline derivatives", 19:7653-7663.
- [27] Mamaghani, M., ve Larghani, T.H., (2012). "Ultrasound promoted one-pot three-component synthesis of novel 7-aryl-8*H*-benzo[h]indeno[1,2-*b*]quinoline-8-ones under solvent-free conditions", *J. of Chem. Research*, 36(4):235-237.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Özlem ELMAS
Doğum Tarihi ve Yeri : 29/07/1989 - İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : ozlem.elmas89@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lisans	Kimya	Trakya Üniversitesi	2012
Lise	Fen Bilimleri	İntaş Lisesi (y.d.a)	2007

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2013-2015	Eğitimevi Butik Dershanesi	Fen ve Teknoloji Öğretmenliği

YAYINLARI

Bildiri

1. **Elmas, Ö.**, Turgut, Z., Turhan, K., (2014). "Tek-Kap Yöntemi ile Değişik Ortamlarda Sübstitüe Hidropiridin Bileşiklerinin Sentezi" 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, 24-26 Eylül, Ankara.