

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ HİDROKİNOLİNON BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ**

Yük. Kimyager Kadri Gökhan ÖZOKAN

**F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

DOKTORA TEZİ

Tez Savunma Tarihi : 22 Şubat 2007

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Olcay ANAÇ (İTÜ)
Prof. Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)
Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU (İTÜ)
Prof. Dr. Mustafa BULUT (MÜ)

İSTANBUL, 2007

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ HİDROKİNOLİNON BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ**

Yük. Kimyager Kadri Gökhan ÖZOKAN

**F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

DOKTORA TEZİ

Tez Savunma Tarihi : 22 Şubat 2007

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Olcay ANAÇ (İTÜ)
Prof. Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)
Prof. Dr. Gülaçtı TOPÇU (İTÜ)
Prof. Dr. Mustafa BULUT (MÜ)

İSTANBUL, 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
AÇIKLAMALAR LİSTESİ	xii
ÖNSÖZ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. KNOEVENAGEL REAKSİYONLARI	2
2.1 Çözücü ve Reaktif Etkileri	6
2.2 Katı Faz Knoevenagel Reaksiyonları	11
2.3 Domino Knoevenagel Hetero Diels Alder Reaksiyonları	15
3. ENAMİNLER	17
3.1 Çeşitli Enaminler	19
3.2 Sınıflandırılması	19
3.2.1 Azot Atomunun Substitüsyon Derecesine Göre	19
3.2.2 Çifte Bağı Konumuna Göre	22
3.3 Geometrik İzomerlik	24
3.4 Baziklik	25
3.5 Hidroliz	26
3.6 Sentez Yöntemleri	29
3.6.1 Aldehidler ve Ketonlardan	29
3.6.2 İminlerden	29
3.6.3 Alkenler, Alkinler ve Allenlerden	29
3.6.4 Horner-Wittig Reaksiyonu	30
3.6.5 Çeşitli Sentez Örnekleri	30
3.7 Reaksiyonları	32
3.7.1 Hantzsch Tipi Reaksiyonlar	32
4. HİDROKİNOLİNDİONLAR	35
4.1 Genel Bilgi	35
4.2 Sentez Yöntemleri	37
4.2.1 Multikomponent Sentezler	37
4.2.1.1 Multikomponent Sentez Örnekleri	39
4.2.1.2 Mikrodalga Yönteminin Kullanıldığı Multikomponent Örnekler	40
4.2.2 Basamaklı Sentezler	42
4.2.2.1 Benzer Basamaklı Reaksiyonlar	46

4.3	Hidrokinolinon Bileşiklerinin Kullanım Alanları	49
5.	HİDROAKRİDİNDİONLAR	50
5.1	Genel Bilgi	50
5.2	Sentez Yöntemleri	50
5.2.1	Sentez Örnekleri	53
5.3	Hidroakridindion Bileşiklerinin Kullanım Alanları	56
6.	1,3-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİ	57
6.1	Schiff Bazlarıyla Reaksiyonları	58
6.2	Meldrum Asidi	64
6.2.1	Sentezi	64
6.2.2	Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	64
6.2.3	Çeşitli Türevleri	66
6.2.4	Piroliz	67
6.3	Dimedon	68
7.	MATERYAL	77
7.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	77
7.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler	78
7.3	2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri Spektroskopik Verileri	79
7.3.1	2-Tiyofenkarboksaldehid	79
7.3.1.1	Özellikleri	79
7.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	79
7.3.2	3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid	83
7.3.2.1	Özellikleri	83
7.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri	83
7.3.3	5-Metil-2-furankarboksaldehid	87
7.3.3.1	Özellikleri	87
7.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri	87
7.4	5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	91
7.4.1	<i>p</i> -Anisidin	91
7.4.1.1	Özellikleri	91
7.4.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	91
7.4.2	<i>p</i> -Fenetidin	95
7.4.2.1	Özellikleri	95
7.4.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri	95
7.4.3	<i>p</i> -Fenoksianilin	99
7.4.3.1	Özellikleri	99
7.4.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri	99
7.4.4	<i>p</i> -Toluidin	103
7.4.4.1	Özellikleri	103
7.4.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri	103
7.4.5	<i>p</i> -n-Butilanilin	107
7.4.5.1	Özellikleri	107
7.4.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri	107

7.5	Hidrokinolindion Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	111
7.5.1	Meldrum Asidi	111
7.5.1.1	Özellikleri.....	111
7.5.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	111
7.5.2	Dimedon.....	115
7.5.2.1	Özellikleri.....	115
7.5.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri	115
8.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR	119
8.1	Genel Bilgi	119
8.2	2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion Bileşiklerinin Sentezi.....	121
8.2.1	Genel işlem 1: 2,2-Dimetil-5-tiyen-2-iliden-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 1)	121
8.2.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	122
8.2.2	2,2-Dimetil-5-(3-metiltiyen-2-iliden)-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 2).....	128
8.2.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	129
8.2.3	2,2-Dimetil-5-(5-metilfurfur-2-iliden)-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 3)	135
8.2.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	136
8.3	5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon Bileşiklerinin Sentezi.....	143
8.3.1	Genel işlem 2: 5,5-Dimetil-3-(<i>p</i> -metoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 4)	143
8.3.1.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	144
8.3.2	5,5-Dimetil-3-(<i>p</i> -etoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 5).....	150
8.3.2.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	151
8.3.3	5,5-Dimetil-3-(<i>p</i> -fenoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 6).....	157
8.3.3.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	158
8.3.4	5,5-Dimetil-3-(<i>p</i> -tollil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 7)	164
8.3.4.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	165
8.3.5	5,5-Dimetil-3-(<i>p</i> - <i>n</i> -butilfenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 8).....	171
8.3.5.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	172
8.4	1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion Bileşiklerinin Sentezi	180
8.4.1	Genel işlem: 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 9).....	180
8.4.1.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	181
8.4.2	7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -etoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 10).....	188
8.4.2.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	189
8.4.3	7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -tollil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 11).....	196
8.4.3.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	197
8.4.4	7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(<i>p</i> - <i>n</i> -butilfenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 12).....	204
8.4.4.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	205
8.4.5	7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 13).....	212
8.4.5.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	213
8.4.6	7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -fenoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 14).....	220
8.4.6.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	221

8.4.7	7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(<i>p</i> -tollil)- 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 15).....	228
8.4.7.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	229
8.5	9-Hetaril-3,3,6,6-tetrametil-10-aril-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10- dekahidroakridin-1,8-dion Bileşiklerin Yan Ürün Olarak İzole Edilmesi ve Multikomponent Sentezileri	237
8.5.1	9-(3-Metil-2-tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(<i>p</i> -tollil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10- dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 16).....	237
8.5.1.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	239
8.5.2	9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10- dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 17).....	245
8.5.2.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	246
8.5.3	9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(<i>p</i> -tollil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10- dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 18).....	253
8.5.3.1	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	254
8.6	1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on Bileşiklerin İzole Edilmesi	262
8.6.1	3,3-Dimetil-7-metoksi -1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on (Bileşik 19).....	262
8.6.1.1	Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	263
8.6.2	3,3-Dimetil-7-fenoksi -1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on (Bileşik 20)	269
8.6.2.1	Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	270
9.	TARTIŞMA ve SONUÇ	276
	KAYNAKLAR.....	318
	ÖZGEÇMİŞ.....	325

KISALTMA LİSTESİ

Ar	Aril
Ac ₂ O	Asetik anhidrit
AcOH	Asetik asid
Bu	Butil
BuLi	Butillityum
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
CDCl ₃	Deuterokloroform
C ₆ D ₆	Deuteroenzen
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sulfoksid
Et	Etil
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etil alkol
Et ₃ N	Trietilamin
FTIR	Fourier transform infrared
[hmim][PF ₆]	1-Hekzil-3-metilimidazolyum hekzafluorofosfat
Kat.	Katalizör
M ⁺	Moleküler iyon piki
MS	Kütle spektrumu
Me	Metil
MeOH	Metil alkol
NH ₄ OAc	Amonyum asetat
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenaseton)dipallâdyum
¹ H NMR ve PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
Ph	Fenil
PhNO ₂	Nitroenzen
Pr	Propil
R	Alkil
RAMP	(<i>R</i>)-(+)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirrolidin
SAMP	(<i>S</i>)-(–)-1-Amino-2-(metoksimetil)pirrolidin
TEBA	Trietilbenzilamonyum klorür
THF	Tetrahidrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilelendiamin
TsOH	<i>p</i> -Toluensulfonik asid
TLC	İnce tabaka kromotografisi
TMS	Tetrametilsilan
TsN ₃	<i>p</i> -Toluensulfonil azid
UV	Ultraviyole

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 7.1 2-Tiyofenkarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl ₃)	80
Şekil 7.2 2-Tiyofenkarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)	81
Şekil 7.3 2-Tiyofenkarboksaldehid'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	82
Şekil 7.4 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl ₃)	84
Şekil 7.5 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)	85
Şekil 7.6 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	86
Şekil 7.7 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl ₃)	88
Şekil 7.8 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)	89
Şekil 7.9 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	90
Şekil 7.10 <i>p</i> -Anisidin'in UV spektrumu (CHCl ₃)	92
Şekil 7.11 <i>p</i> -Anisidin'in IR spektrumu (KBr)	93
Şekil 7.12 <i>p</i> -Anisidin'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	94
Şekil 7.13 <i>p</i> -Anisidin'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	94
Şekil 7.14 <i>p</i> -Fenetidin'in UV spektrumu (CHCl ₃)	96
Şekil 7.15 <i>p</i> -Fenetidin'in IR spektrumu (KBr)	97
Şekil 7.16 <i>p</i> -Fenetidin'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	98
Şekil 7.17 <i>p</i> -Fenoksianilin'in UV spektrumu (CHCl ₃)	100
Şekil 7.18 <i>p</i> -Fenoksianilin'in IR spektrumu (KBr)	101
Şekil 7.19 <i>p</i> -Fenoksianilin'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	102
Şekil 7.20 <i>p</i> -Fenoksianilin'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	102
Şekil 7.21 <i>p</i> -Toluidin'in UV spektrumu (CHCl ₃)	104
Şekil 7.22 <i>p</i> -Toluidin'in IR spektrumu (KBr)	105
Şekil 7.23 <i>p</i> -Toluidin'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	106
Şekil 7.24 <i>p</i> - <i>n</i> -Butilanilin'in UV spektrumu (CHCl ₃)	108
Şekil 7.25 <i>p</i> - <i>n</i> -Butilanilin'in IR spektrumu (KBr)	109
Şekil 7.26 <i>p</i> - <i>n</i> -Butilanilin'in ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	110
Şekil 7.27 Meldrum asidi'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	112
Şekil 7.28 Meldrum asidi'nin IR spektrumu (KBr)	113
Şekil 7.29 Meldrum asidi'nin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	114
Şekil 7.30 Dimedon'un UV spektrumu (CHCl ₃)	116
Şekil 7.31 Dimedon'un IR spektrumu (KBr)	117
Şekil 7.32 Dimedon'un ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ + DMSO- <i>d</i> ₆)	118
Şekil 8.1 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin sentezi	120
Şekil 8.2 Bileşik 1'in moleküler modeli	122
Şekil 8.3 Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl ₃)	123
Şekil 8.4 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)	124
Şekil 8.5 Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	125
Şekil 8.6 Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	126
Şekil 8.7 Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl ₃)	127
Şekil 8.8 Bileşik 2'nin moleküler modeli	129
Şekil 8.9 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	130
Şekil 8.10 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)	131
Şekil 8.11 Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	132
Şekil 8.12 Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	133
Şekil 8.13 Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl ₃)	134
Şekil 8.14 Bileşik 3'ün moleküler modeli	136
Şekil 8.15 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl ₃)	137
Şekil 8.16 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)	138

Şekil 8.17	Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	139
Şekil 8.18	Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	140
Şekil 8.19	Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl_3)	141
Şekil 8.20	5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin sentezi	142
Şekil 8.21	Bileşik 4'ün moleküler modeli	144
Şekil 8.22	Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl_3)	145
Şekil 8.23	Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)	146
Şekil 8.24	Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	147
Şekil 8.25	Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	148
Şekil 8.26	Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl_3)	149
Şekil 8.27	Bileşik 5'in moleküler modeli	151
Şekil 8.28	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl_3)	152
Şekil 8.29	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)	153
Şekil 8.30	Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	154
Şekil 8.31	Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	155
Şekil 8.32	Bileşik 5'in MS spektrumu (CHCl_3)	156
Şekil 8.33	Bileşik 6'nın moleküler modeli	158
Şekil 8.34	Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl_3)	159
Şekil 8.35	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)	160
Şekil 8.36	Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	161
Şekil 8.37	Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	162
Şekil 8.38	Bileşik 6'nın MS spektrumu (CHCl_3)	163
Şekil 8.39	Bileşik 7'nin moleküler modeli	165
Şekil 8.40	Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl_3)	166
Şekil 8.41	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)	167
Şekil 8.42	Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	168
Şekil 8.43	Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	169
Şekil 8.44	Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl_3)	170
Şekil 8.45	Bileşik 8'in moleküler modeli	172
Şekil 8.46	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl_3)	173
Şekil 8.47	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)	174
Şekil 8.48	Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	175
Şekil 8.49	Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	176
Şekil 8.50	Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl_3)	177
Şekil 8.51	1-Aril-7,7-dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi	178
Şekil 8.52	1-Aril-7,7-dimetil-4-(2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi	179
Şekil 8.53	Bileşik 9'un moleküler modeli	181
Şekil 8.54	Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl_3)	183
Şekil 8.55	Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)	184
Şekil 8.56	Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	185
Şekil 8.57	Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	186
Şekil 8.58	Bileşik 9'un MS spektrumu (CHCl_3)	187
Şekil 8.59	Bileşik 10'un moleküler modeli	189
Şekil 8.60	Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl_3)	191
Şekil 8.61	Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr)	192
Şekil 8.62	Bileşik 10'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	193
Şekil 8.63	Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	194
Şekil 8.64	Bileşik 10'un MS spektrumu (CHCl_3)	195
Şekil 8.65	Bileşik 11'in moleküler modeli	197

Şekil 8.66	Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl ₃)	199
Şekil 8.67	Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr)	200
Şekil 8.68	Bileşik 11'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	201
Şekil 8.69	Bileşik 11'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	202
Şekil 8.70	Bileşik 11'in MS spektrumu (CHCl ₃)	203
Şekil 8.71	Bileşik 12'nin moleküler modeli	205
Şekil 8.72	Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	207
Şekil 8.73	Bileşik 12'nin IR spektrumu (KBr)	208
Şekil 8.74	Bileşik 12'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	209
Şekil 8.75	Bileşik 12'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	210
Şekil 8.76	Bileşik 12'nin MS spektrumu (CHCl ₃)	211
Şekil 8.77	Bileşik 13'ün moleküler modeli	213
Şekil 8.78	Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl ₃)	215
Şekil 8.79	Bileşik 13'ün IR spektrumu (KBr)	216
Şekil 8.80	Bileşik 13'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	217
Şekil 8.81	Bileşik 13'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	218
Şekil 8.82	Bileşik 13'ün MS spektrumu (CHCl ₃)	219
Şekil 8.83	Bileşik 14'ün moleküler modeli	221
Şekil 8.84	Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl ₃)	223
Şekil 8.85	Bileşik 14'ün IR spektrumu (KBr)	224
Şekil 8.86	Bileşik 14'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	225
Şekil 8.87	Bileşik 14'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	226
Şekil 8.88	Bileşik 14'ün MS spektrumu (CHCl ₃)	227
Şekil 8.89	Bileşik 15'in moleküler modeli	229
Şekil 8.90	Bileşik 15'in UV spektrumu (CHCl ₃)	231
Şekil 8.91	Bileşik 15'in IR spektrumu (KBr)	232
Şekil 8.92	Bileşik 15'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	233
Şekil 8.93	Bileşik 15'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	234
Şekil 8.94	Bileşik 15'in MS spektrumu (CHCl ₃)	235
Şekil 8.95	9-Hetaril-3,3,6,6-tetrametil-10-aril-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion tipi yan ürünlerinin oluşumu	236
Şekil 8.96	Bileşik 16'nın moleküler modeli	238
Şekil 8.97	Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl ₃)	240
Şekil 8.98	Bileşik 16'nın IR spektrumu (KBr)	241
Şekil 8.99	Bileşik 16'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	242
Şekil 8.100	Bileşik 16'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	243
Şekil 8.101	Bileşik 16'nın MS spektrumu (CHCl ₃)	244
Şekil 8.102	Bileşik 17'nin moleküler modeli	246
Şekil 8.103	Bileşik 17'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	248
Şekil 8.104	Bileşik 17'nin IR spektrumu (KBr)	249
Şekil 8.105	Bileşik 17'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	250
Şekil 8.106	Bileşik 17'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	251
Şekil 8.107	Bileşik 17'nin MS spektrumu (CHCl ₃)	252
Şekil 8.108	Bileşik 18'in moleküler modeli	254
Şekil 8.109	Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl ₃)	256
Şekil 8.110	Bileşik 18'in IR spektrumu (KBr)	257
Şekil 8.111	Bileşik 18'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	258
Şekil 8.112	Bileşik 18'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	259
Şekil 8.113	Bileşik 18'in MS spektrumu (CHCl ₃)	260

Şekil 8.114	1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünlerinin oluşumu	261
Şekil 8.115	Bileşik 19'un moleküler modeli	263
Şekil 8.116	Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl ₃)	264
Şekil 8.117	Bileşik 19'un IR spektrumu (KBr)	265
Şekil 8.118	Bileşik 19'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	266
Şekil 8.119	Bileşik 19'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	267
Şekil 8.120	Bileşik 19'un MS spektrumu (CHCl ₃)	268
Şekil 8.121	Bileşik 20'nin moleküler modeli	270
Şekil 8.122	Bileşik 20'nin UV spektrumu (CHCl ₃)	271
Şekil 8.123	Bileşik 20'nin IR spektrumu (KBr)	272
Şekil 8.124	Bileşik 20'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	273
Şekil 8.125	Bileşik 20'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	274
Şekil 8.126	Bileşik 20'nin MS spektrumu (CHCl ₃)	275
Şekil 9.1	2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin fragmentasyonu	278
Şekil 9.2	5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin fragmentasyonu	281
Şekil 9.3	Michael katılmasında sınır moleküler orbitalleri ve C-N bağındaki inversiyon	285
Şekil 9.4	Bileşik 9'un PMR spektrumu (C ₆ D ₆)	293
Şekil 9.5	1-Aril-7,7-dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8- oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin spin sistemleri	294
Şekil 9.6	1-Aril-7,7-dimetil-4-(2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin spin sistemleri	294
Şekil 9.7	Hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiklerinin nukleofilik atak yüzleri	295
Şekil 9.8	1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin stereoizomerik konfigürasyonları	295
Şekil 9.9	Bileşik 9'un HSQC spektrumu (CDCl ₃)	297
Şekil 9.10	Bileşik 9'un HMBC spektrumu (CDCl ₃)	298
Şekil 9.11	1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin fragmentasyonu	301
Şekil 9.12	Michael katılması sırasında oluşan yan ürünler	304
Şekil 9.13	Bileşik 16'nın ¹³ C-NMR değerleri δ (ppm)	305
Şekil 9.14	10-Aril-9-hetaril-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10- dekahidroakridin-1,8-dion bileşiklerinin fragmentasyonu	306
Şekil 9.15	9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroksanten- 1,8-dion bileşiğinin MS spektrumu ve fragmentasyonu	312
Şekil 9.16	9-(2-Tiyenil)-3,3,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on bileşiğinin MS spektrumu ve fragmentasyonu	312
Şekil 9.17	Bileşik 20'nin ¹ H-NMR değerleri δ (ppm)	313
Şekil 9.18	Bileşik 19'un ¹ H-NMR değerleri δ (ppm)	313
Şekil 9.19	Bileşik 20'nin ¹³ C-NMR değerleri δ (ppm)	314
Şekil 9.20	1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on bileşiklerinin fragmentasyonu	314

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4.1 Hidrokinolindionların isimlendirilmeleri ve numaralandırılmaları	35
Çizelge 4.2 Hidrokinolindionların PMR değerleri	35
Çizelge 6.1 Bazı karbonil bileşiklerine ait pK _a değerleri.....	57
Çizelge 9.1 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin ¹ H- ve ¹³ C-NMR değerleri δ (ppm)	279
Çizelge 9.2 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin ¹ H-NMR değerleri δ (ppm)	282
Çizelge 9.3 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin ¹³ C-NMR değerleri δ (ppm)	283
Çizelge 9.4 Bileşik 9'un 4-pozisyonundaki protonun ışınlaması (CDCl ₃).....	291
Çizelge 9.5 Bileşik 9'un 3, 4 ve 8-pozisyonlarındaki protonların ışınlaması (CDCl ₃).....	292
Çizelge 9.6 Bileşik 9 ve Bileşik 13'ün 3-pozisyonundaki protonlarının rezonans farklılığı	296
Çizelge 9.7 Bileşik 9'un uzun mesafe proton-karbon etkileşimleri.....	298
Çizelge 9.8 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin ¹ H-NMR değerleri δ (ppm)	299
Çizelge 9.9 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin ¹³ C -NMR değerleri δ (ppm)	300
Çizelge 9.10 Bileşik 11 ve 16'nın ¹ H-NMR değerleri δ (ppm)	305
Çizelge 9.11 Tüm reaksiyonların optimizasyon koşulları ve verimleri.....	316
Çizelge 9.12 Tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri, verimleri ve MS değerleri	317

AÇIKLAMALAR LİSTESİ

Anti-anjinal	Koroner kalp hastalığının bir semptomu olan anjina pektorisin tedavisinde kullanılan ilaç.
Anti-bakteriyel	Bakterileri öldüren veya üremelerini engelleyen madde.
Anti-hipertansif	Kan basıncını düşürücü.
Anti-inflamatör	İltihabi reaksiyonu önleyen ilaç.
Anti-malaryal	Sıtmaya karşı ilaç.
Anti-protozal	Mikropları tahrip eden, gelişmelerini ya da patojenik etkilerini engelleyen madde.
Anti-psikotik, Nöroleptik	Huzursuzluk ya da asabiyete karşı ilaç.
Anti-viral	Virusların zararlı etkilerini önleyen.
Hector bazları	Tiyüenin heterosiklik kondenzasyon ürünleri.
HSV-1 ve HSV-2	Genellikle deri, mukoza ve sinir hücrelerinde; ve ender olarak da iç organlarda enfeksiyona sebep olan virüs tipleri.
İnhibitör	Tutucu, engelleyici madde.
Kolinesteras	Sinir sistemindeki uyarıları aktaran asetil kolin maddesinin etkilerini azaltan bir enzim.
Ksonotlit	Kimyasal formülü $\text{Ca}_6\text{Si}_6\text{O}_{17}(\text{OH})_2$ olan bir mineral.
Modülatör	Enzimlerin aktivitelerini değiştiren bileşikler.
Mutajenik	DNA üzerinde kalıcı değişiklik.
Timidin kinaz	DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan bir enzim.
Vilsmeyer reaktifi	Formilleme reaksiyonlarında kullanılan $\text{DMF} \cdot \text{POCl}_3$ kompleksi.

ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmamın uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen Değerli Hocam Prof. Dr. Şeniz KABAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, kütle spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Sayın Tuncay Gezgin ve Şerif Cansever'e sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca, her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Heterohalkalılar ve türevleri, biyolojiksel etkileri nedeniyle oldukça önemli bileşiklerdir. Bu nedenle son yıllarda, bu tür bileşiklerin sentezlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Nitekim, halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi atomları içeren heterohalkalı bileşikler hem endüstrinin çeşitli alanlarında hem de tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Gerçekleştirilen literatür ve patent araştırmaları sonucunda, hidrokinolinon bileşiklerinin, anti-bakteriyel, anti-hipertansif, anti-psikotik ve nöroleptik gibi biyolojik aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca bu tür bileşikler alkaloid, azastereoid ve toksinler gibi doğal ürünlerin sentezinde kullanılan önemli öncül maddelerdir. Bu nedenle, bu araştırma biyokimyasal ve farmasotik alanlarda yararlı olabilecek bazı yeni hetaril-substitue hidrokinolinon türevlerinin sentezlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Üç basamak halinde yapılan çalışmanın birinci aşamasında, çeşitli hetarilaldehidler ve Meldrum asidi kullanılarak biri orijinal olan üç adet hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiği Knoevenagel reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

İkinci aşamada, çeşitli aromatik aminlerin dimedon ile verdiği reaksiyondan üç tanesi yeni bileşik olmak üzere beş adet enaminon bileşiği sentezlenmiştir. Gerek Knoevenagel ürünleri ve gerekse enaminon bileşikleri oldukça iyi verimlerle (%82-94) elde edilmiştir.

Çalışmanın en önemli kısmı olan son aşamasında ise, birinci ve ikinci aşamada elde edilen bileşiklerin kullanılmasıyla, asetik asidli ortamda gerçekleştirilen Michael katılması reaksiyonu ve takiben eliminasyon reaksiyonları sonucunda, yedi adet yeni 1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri %40-50 arasında değişen verimlerle sentezlenmiştir. Bu ürünlere ilâveten, beş adet biyokimyasal önemli yeni hidroakridinon türevleri de yan ürün olarak elde edilmiştir.

Araştırma süresince optimum şartlar çeşitli reaksiyon koşulları ve katalizörler kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ultraviyole, infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hetarilaldehid, Knoevenagel reaksiyonu, Meldrum asidi, dimedon, enamin, Michael katılması, hidrokinolinon, hidroakridinon.

ABSTRACT

Heterocyclics and their derivatives are very important compounds due to their biological effects. Therefore, very extensive studies for the synthesizing of that kind of compounds have been done in recent years. Thus, the heterocyclic compounds containing atoms such as nitrogen, sulfur and oxygen as ring member are widely used both in various fields of industry and medicine.

As a result of the data obtained from the literature and patent investigations, it has been discovered that hydroquinolinone compounds show biological activity such as anti-bacterial, anti-hypertensive, anti-psychotic and neuroleptic. Besides, these compounds are important precursors in the synthesis of natural products such as alkaloids, azastereoids and toxins. Therefore, this research has been planned by the purpose of the synthesis of some new hetaryl-substituted hydroquinolinone derivatives that they may be useful in the biochemical and pharmaceutical areas.

In the first step of the study which has been made as three stages, three hetarylidenisopropylidenemalonate compounds, one of these is original, have been synthesized via Knoevenagel reaction using various hetarylaldehydes and Meldrum's acid.

As for the second step, five enaminone compounds, which three ones of these are new compounds, have been synthesized by the reaction of various aromatic amines with dimedone. Both Knoevenagel products and enaminone compounds have been obtained in rather good yields (82-94%).

In the last step which is the most important stage of the study, seven new 1-aryl-7,7-dimethyl-4-hetaryl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-2,5-dione compounds have been synthesized, by using the materials produced in the first and the second steps, in the yields of 40-50% as a result of Michael addition reaction and then elimination reaction which are taken place in the media of acetic acid. Addition to these products, biochemically important five new hydroacridinone derivatives have also been obtained as by-products.

Optimum circumstances have been established using various reaction conditions and catalyzers throughout the research. The structures of all synthesized compounds have been clarified by ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectral methods.

Keywords: Hetarylaldehyde, Knoevenagel reaction, Meldrum's acid, dimedone, enamine, Michael addition, hydroquinolinone, hydroacridinone.

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılmakta olan sentez araştırmalarının birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin elde edilmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaşmaktadır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Bu nedenle hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır.

Üç aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci basamağında; Meldrum asidi çeşitli heteroaromatik aldehidler ile reaksiyona sokularak, 5-hetarilidenizopropilidenmalonat türevleri elde edilmiştir.

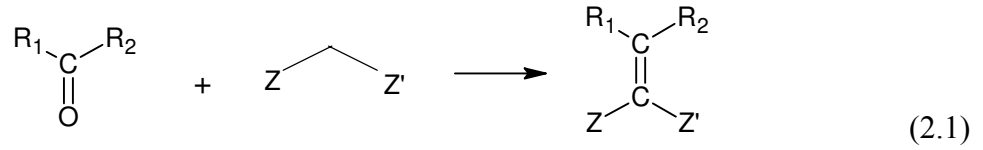
İkinci aşamada; dimedon sırasıyla *p*-metoksianilin, *p*-etoksianilin, *p*-fenoksianilin, *p*-toluidin ve *p*-n-butilanilin ile reaksiyona sokularak beş adet enaminon bileşiği sentezlenmiştir.

Çalışmanın en önemli kısmı olan son aşamasında ise; birinci ve ikinci aşamada elde edilen bileşiklerin katılma ve eliminasyon reaksiyonları sonucunda, yeni 1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri sentezlenmiştir. Asetik asidli ortamda gerçekleştirilen Michael katılması reaksiyonu sonucunda, hedef oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri dışında, dekahidroakridin-1,8-dion ve tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünlerin oluştuğu da gözlenmiştir. Reaksiyonlar sonunda elde edilen hedef ve yan ürünler, kristallendirme ve kromatografik yöntemler ile saflaştırılmıştır.

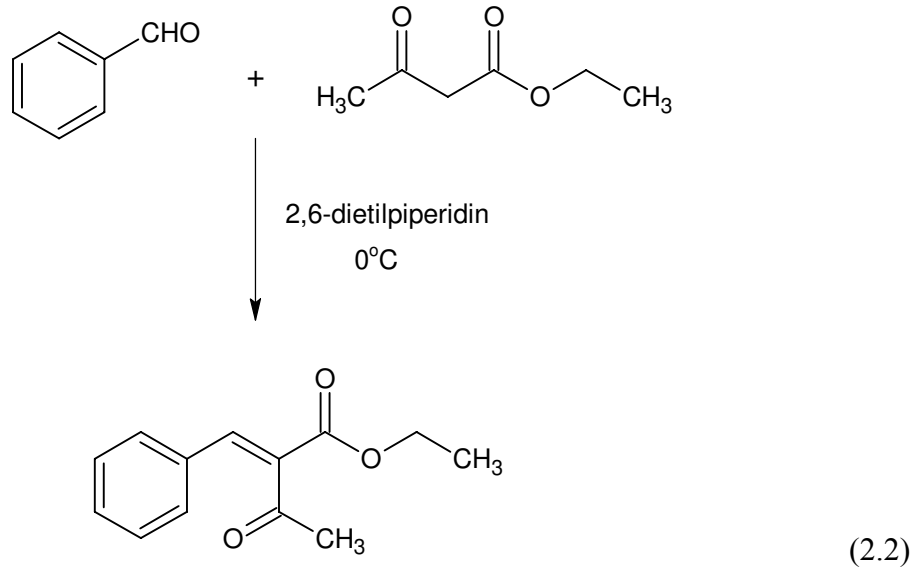
Sentezlenen tüm bu bileşiklerle ilgili olması nedeniyle, tezin teorik kısmını oluşturan ilk altı bölümünde, Knoevenagel kondenzasyonu, enaminler, hidrokinolindionlar, hidroakridindionlar ve 1,3-dikarbonil bileşiklerine ilişkin seçimli ve toplu bilgi verilmiştir.

2. KNOEVENAGEL REAKSİYONLARI

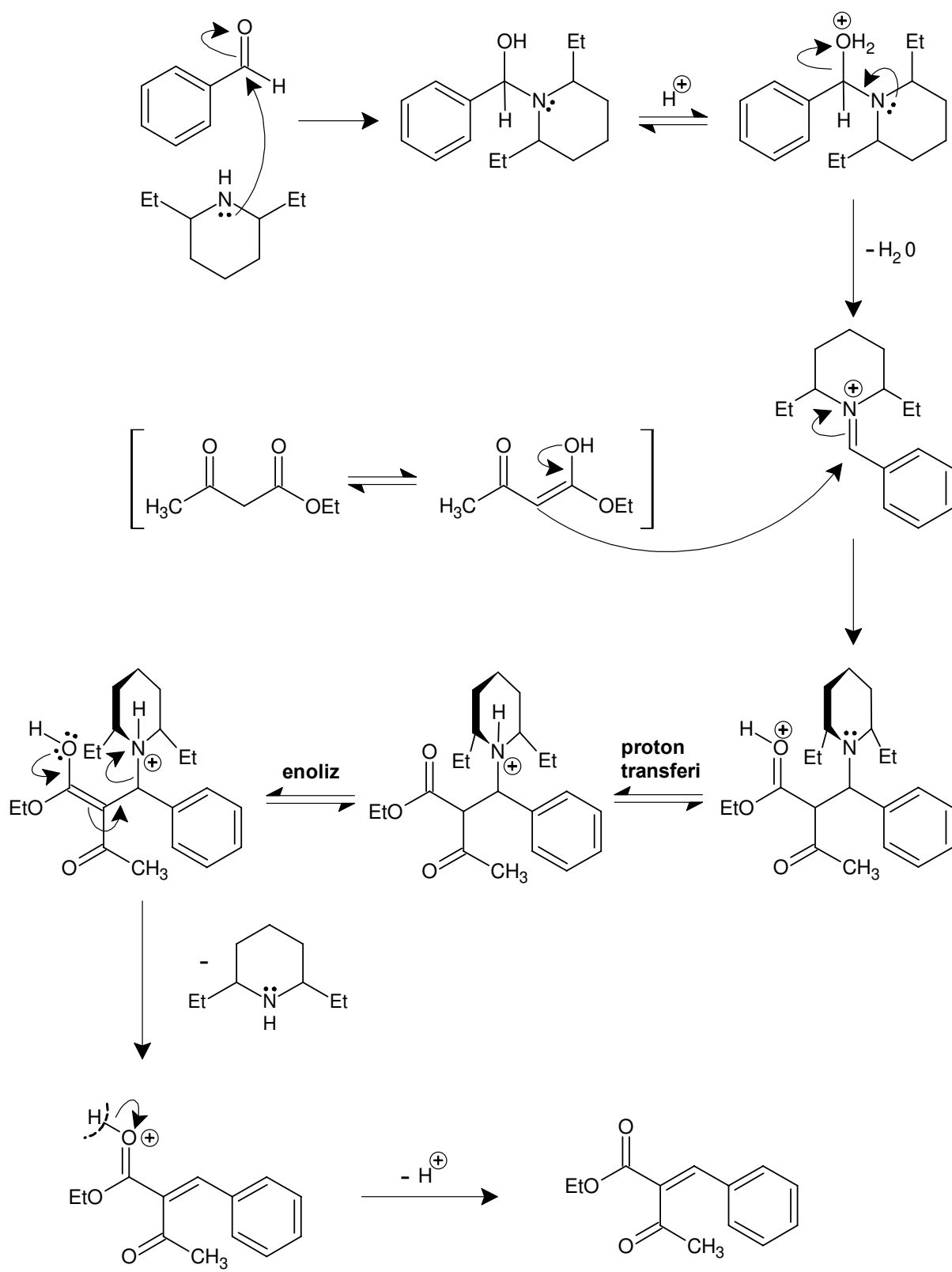
Aktif metilen grubu bulunduran $Z-CH_2-Z'$ ya da $Z-CHR-Z'$ yapısındaki bileşiklerin, genellikle α -hidrojeni içermeyen aldehid veya ketonlarla vermiş olduğu kondenzasyon reaksiyonuna “Knoevenagel Reaksiyonu” adı verilmektedir. Z ve Z' CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂, SO₂OR veya benzeri gruplar olabilmektedir. Bazı durumlarda, örneğin, $Z = COOH$ olduğunda ürünün dekarboksilasyonu da meydana gelmektedir (March, 1985; Smith ve March, 2001):



Aldol reaksiyonunun modifiye edilmiş bir şekli olan Knoevenagel kondenzasyonu, özellikle aromatik aldehid zincirlerinin uzatılmasında kullanılmaktadır (March, 1985):



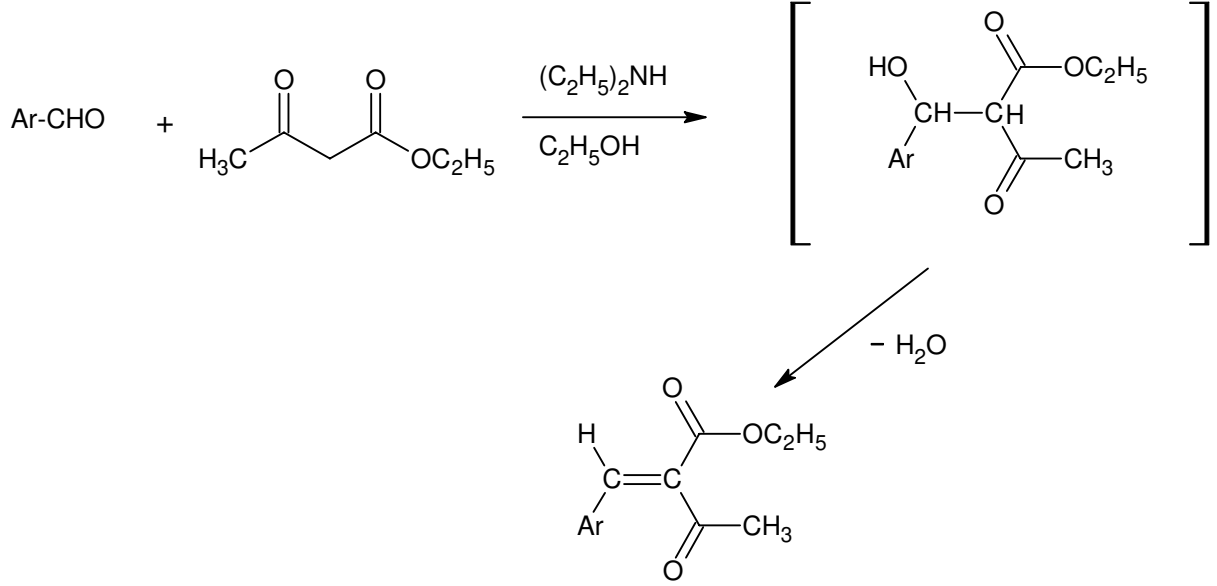
Reaksiyonun birinci basamağında, baz ortaklanmamış elektron çifti ile benzaldehid molekülünün karbonil karbonuna saldırmakta ve aldehidin iminyum tuzuna çevrilmesi, pozitif yük meydana getirerek, nötr bir enolun atak yapmasını kolaylaştırmaktadır. Aldehidlerin aktive edilebilmesinin diğer bir yolu, *p*-toluensulfonik asid gibi zayıf bir asitle protonlanmasıdır. Bununla beraber Knoevenagel reaksiyonları genellikle bazik ortamlarda gerçekleştiğinden, aldehidin protonlanması mümkün değildir (March, 1985; [int. kay. 1-5]):



(2.3)

Bu tür reaksiyonlarda:

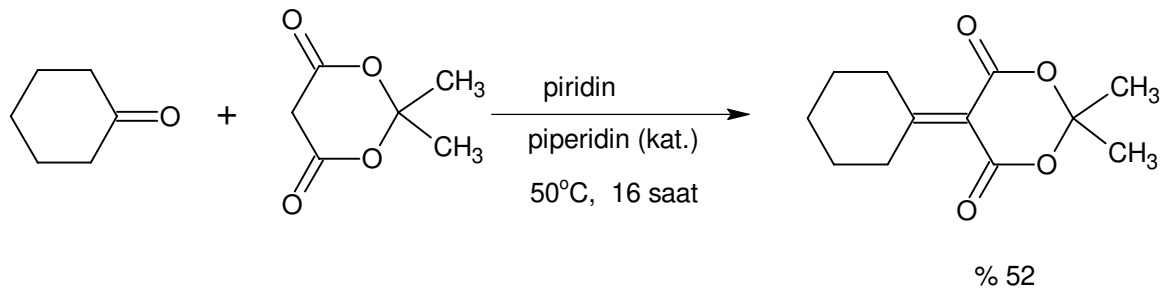
- Başlangıç maddelerini çözmek için genellikle organik bir çözücü kullanılmaktadır.
- Genellikle katalizör olarak sekonder aminler kullanılarak kondenzasyonlar gerçekleştirilmektedir. Örneğin (Solomons, 1992):



(2.4)

- Ürünler ve oranlar, genellikle sterik faktörler tarafından yönlendirilmektedir.
- Ketonlar, aldehidlere göre daha yavaş reaksiyon vermektedir.

Örneğin (Fillion ve Fishlock, 2003):

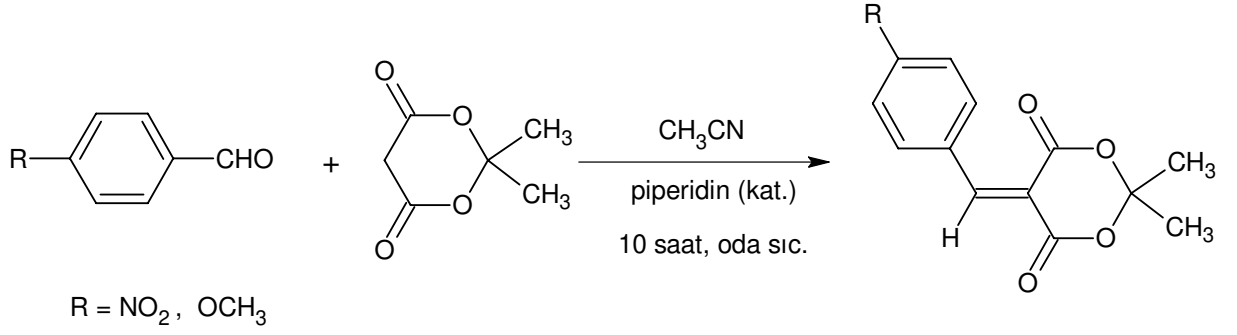


(2.5)

- Ayrıca, mikrodalga, iyonik çözücülü reaksiyonlar, eritiş ve bilyeleme gibi yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

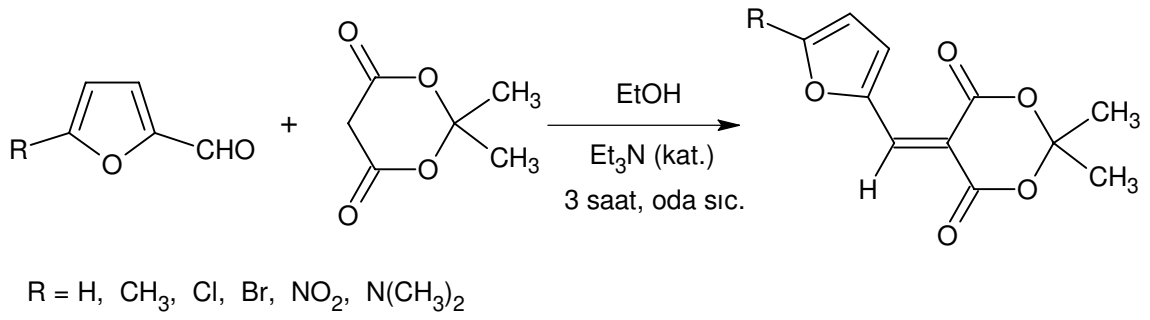
1,3-Dikarbonil bileşiği olarak Meldrum asidinin kullanıldığı Knoevenagel kondenzasyonlarında, Krapivin ve Lukevics'in yaptığı çalışmalar hariç tutulursa, genellikle aromatik aldehidler kullanılmıştır. Örneğin Armas ve çalışma arkadaşları, oda sıcaklığında

piperidinin katalitik etkisi altında çeşitli *p*-substitue aromatik aldehydleri kullanarak reaksiyonları gerçekleştirmiştir (Armas vd., 2000):

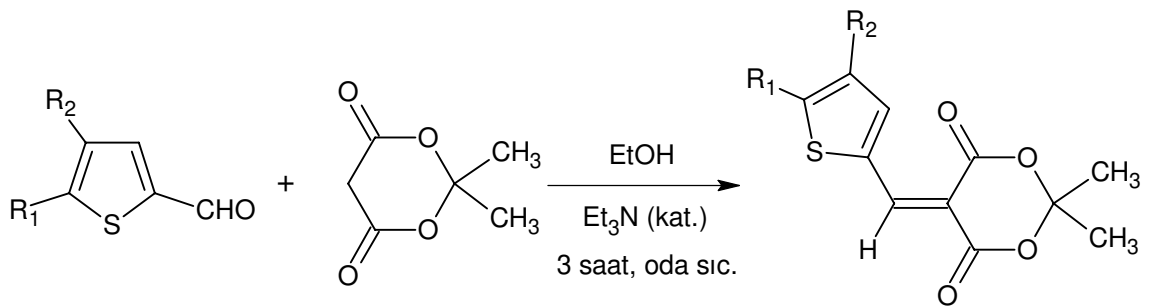


(2.6)

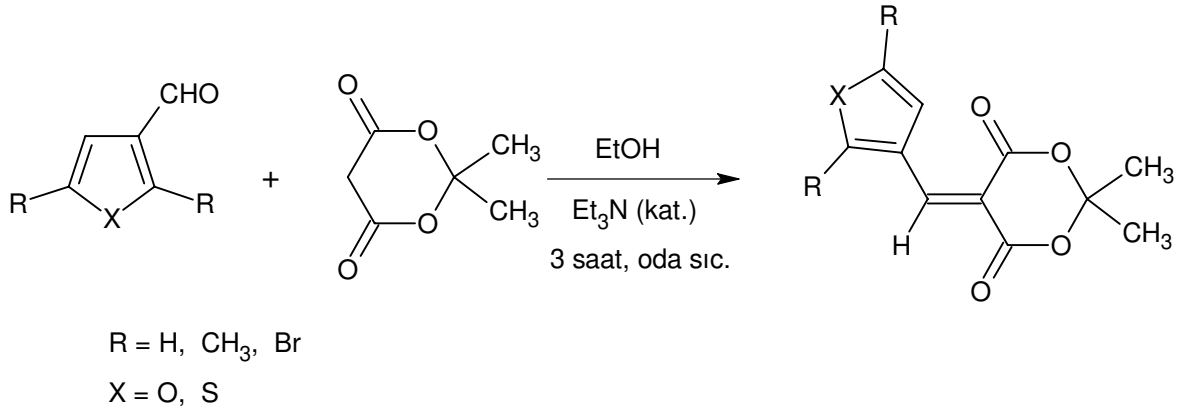
Krapivin ve çalışma grubu ise, çeşitli beş üyeli heteroaromatik aldehydleri kullanarak Meldrum asidinin heteriliden türevlerini sentezlemiştir (Krapivin vd., 1986, 1988, 1995):



(2.7)

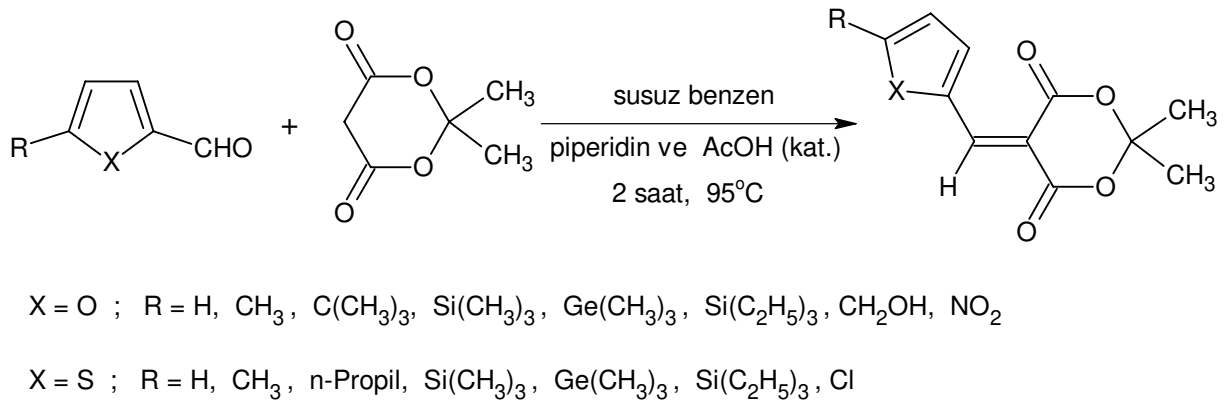


(2.8)



(2.9)

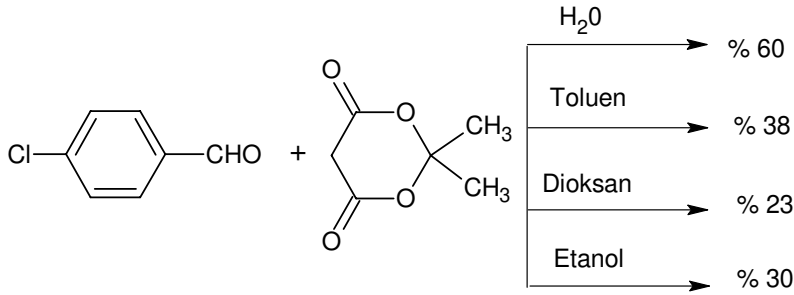
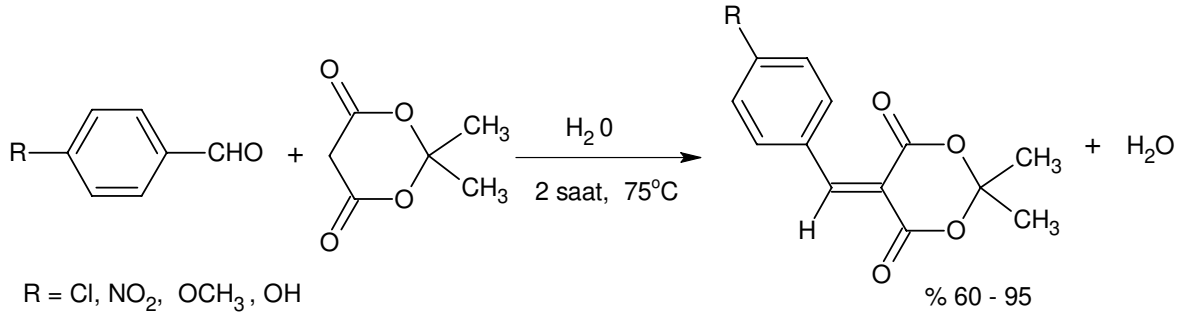
Lukevics, yapı ve aktive arasındaki ilişkiyi incelemek için bu tür kondenzasyonlarda, çeşitli organometal substitue heteroaromatik aldehydleri kullanmışlar ve germenyum türevlerinin diğerlerine göre çok az toksik özellik gösterdiğini belirtmişlerdir (Lukevics vd., 2003):



(2.10)

2.1 Çözücü ve Reaktif Etkileri

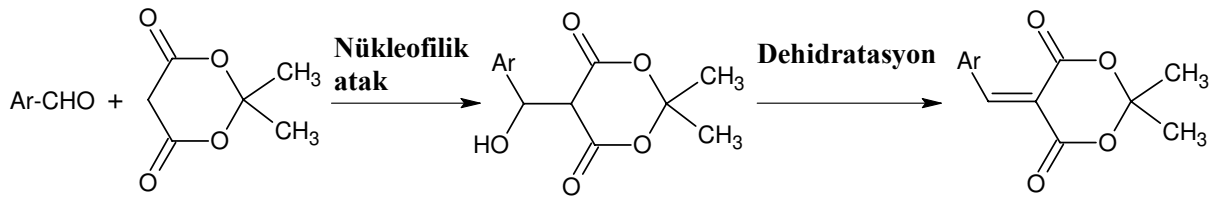
1980'lerde Breslow, organik kimyada suyun solvent olarak kullanımına yönelik çalışmalarda bulunmuş ve hidrofobik etkilerin organik reaksiyonların hızlarını arttırabileceğini öne sürmüştür. Organik bileşiklerin birçoğu için iyi bir çözücü olmaması suyun reaksiyonlarda kullanımını sınırlandırmasına rağmen, pahalı, yanıcı ve en önemlisi zehirli olmaması solventler içersindeki önemini arttırmıştır. Bigi ve ekibi, Meldrum asidinin çeşitli aromatik veya heteroaromatik aldehydler ile verdikleri Knoevenagel kondenzasyonlarını, katalizör kullanmaksızın sulu ortamda gerçekleştirmiş ve ayrıca, çeşitli polarite ve dielektrik sabitine sahip organik solventlerle de reaksiyonları tekrarlayarak reaksiyonun ilerleyişinde solvent etkisini kontrol etmişlerdir (Bigi vd., 2001):



(2.11)

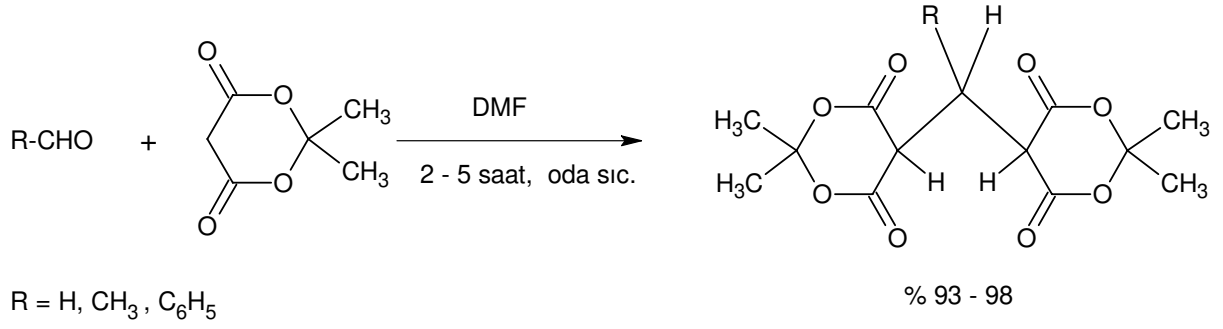
Verimlere bakıldığında, reaksiyonun bir mol su ayrılması içermesine rağmen, favori solventin su olduğu görülmekte; protik solventler olan su ve etanol arasında dikkat çekici bir verim farkı gözlenmektedir. Nitekim, etanol içersindeki reaksiyonun Michael katılması ve transesterleşme nedeniyle seçici olmadığı ve ayrıca Meldrum asidinin etanoldeki çözünürlüğünün suya göre az olması nedeniyle de verimin düşük olduğu rapor edilmektedir.

Araştırmacılar, iki basamakta gerçekleşen bu kondenzasyonda, aldehid üzerindeki elektron çekici substituentlerin nükleofilik atak basamağını kolaylaştırdığını ve elektron verici grupların ise dehidratasyon adımını hızlandırdığını belirtmektedir (Bigi vd., 2001):



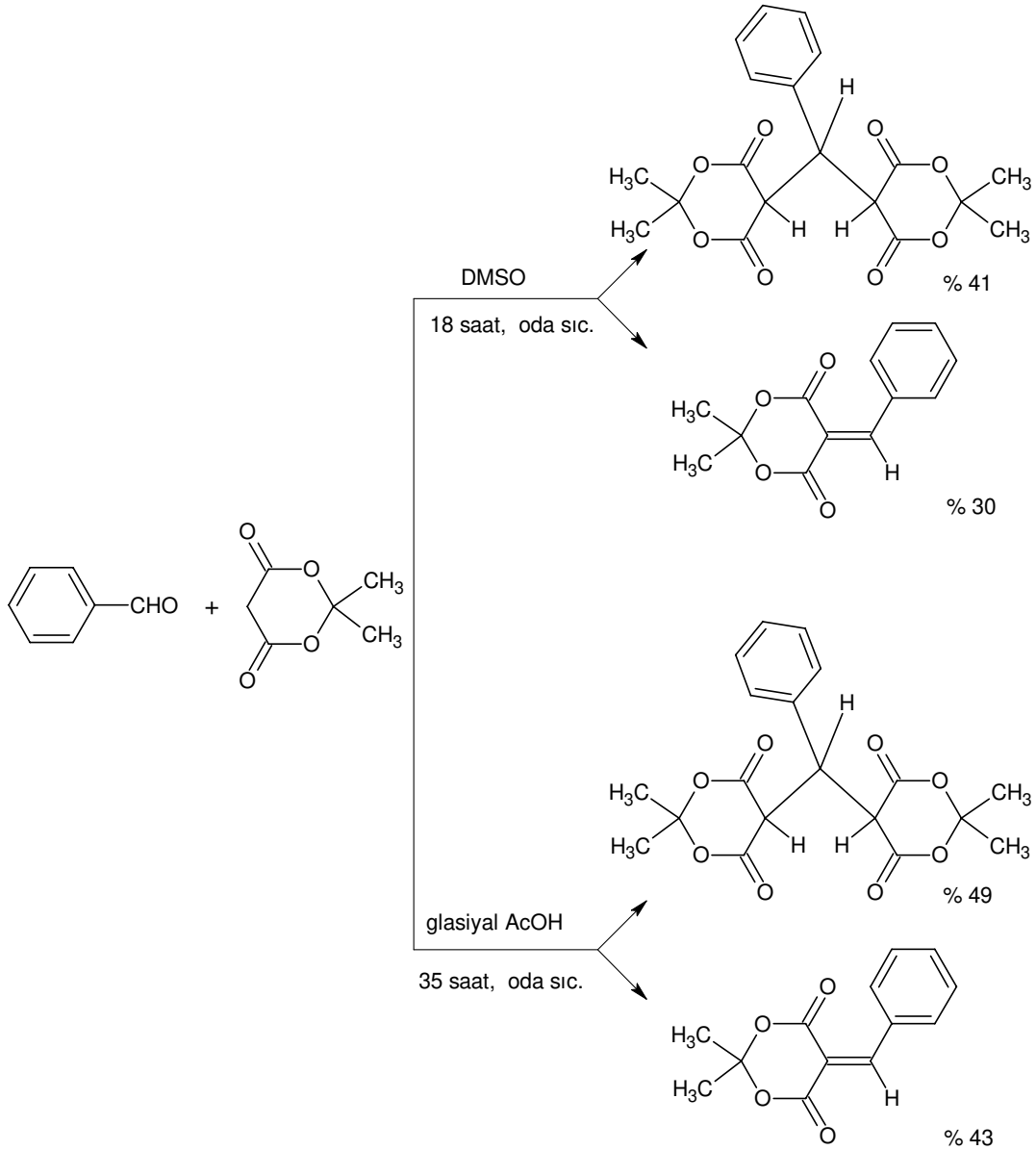
(2.12)

Hedge ve çalışma arkadaşları, DMF'li ortamda gerçekleştirdiği reaksiyonlarda, hedeflenen doymamış kondenzasyon bileşiklerinin yerine bis ürünlerinin (eliminasyon ve katılma) oluştuklarını açıklamaktadır (Hedge vd., 1960):



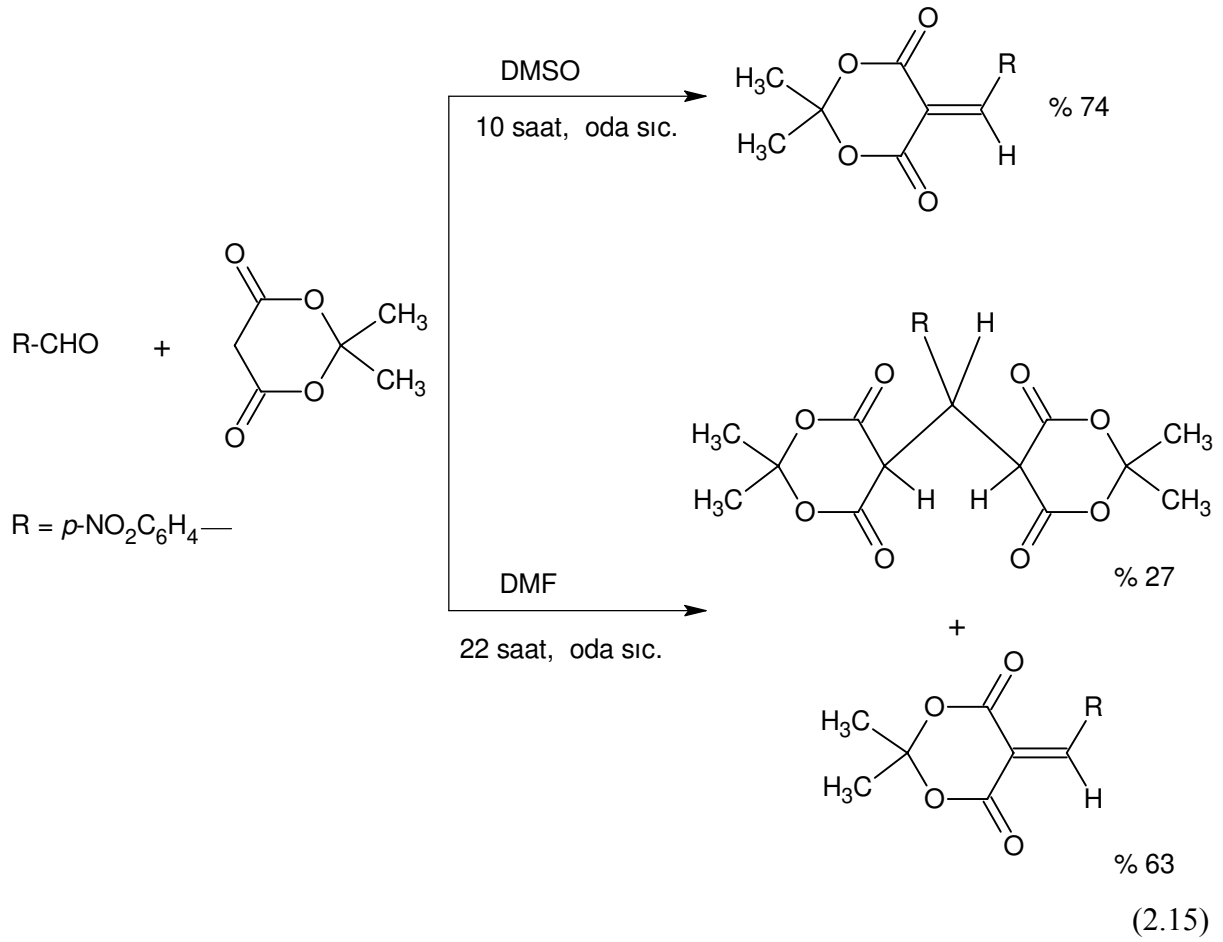
(2.13)

Benzaldehid ve Meldrum asidinin DMSO'lu veya DMF'li ortamlarda gerçekleştirilen kondenzasyonlarında, doymamış ve bis ürünlerinden oluşan ikili ürün karışımlarının meydana geldiği görülmektedir (Hedge vd., 1960):

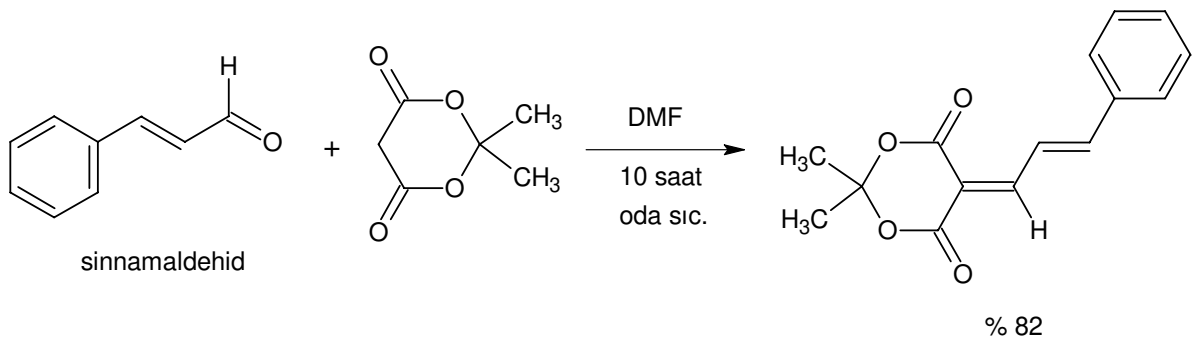


(2.14)

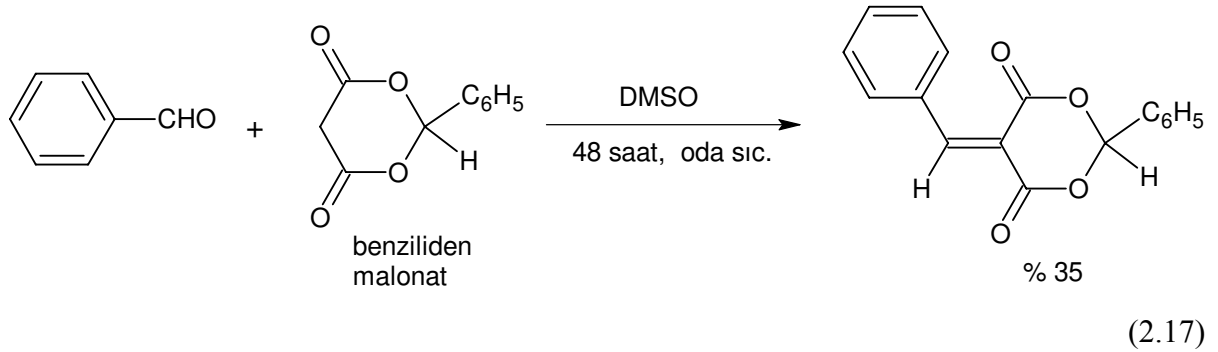
p-Nitrobenzaldehyd kullanıldığında, DMSO'lu ortamda sadece eliminasyon ürününün, DMF'li ortamda ise ürün karışımının olduğu gözlenmektedir (Hedge vd., 1960):



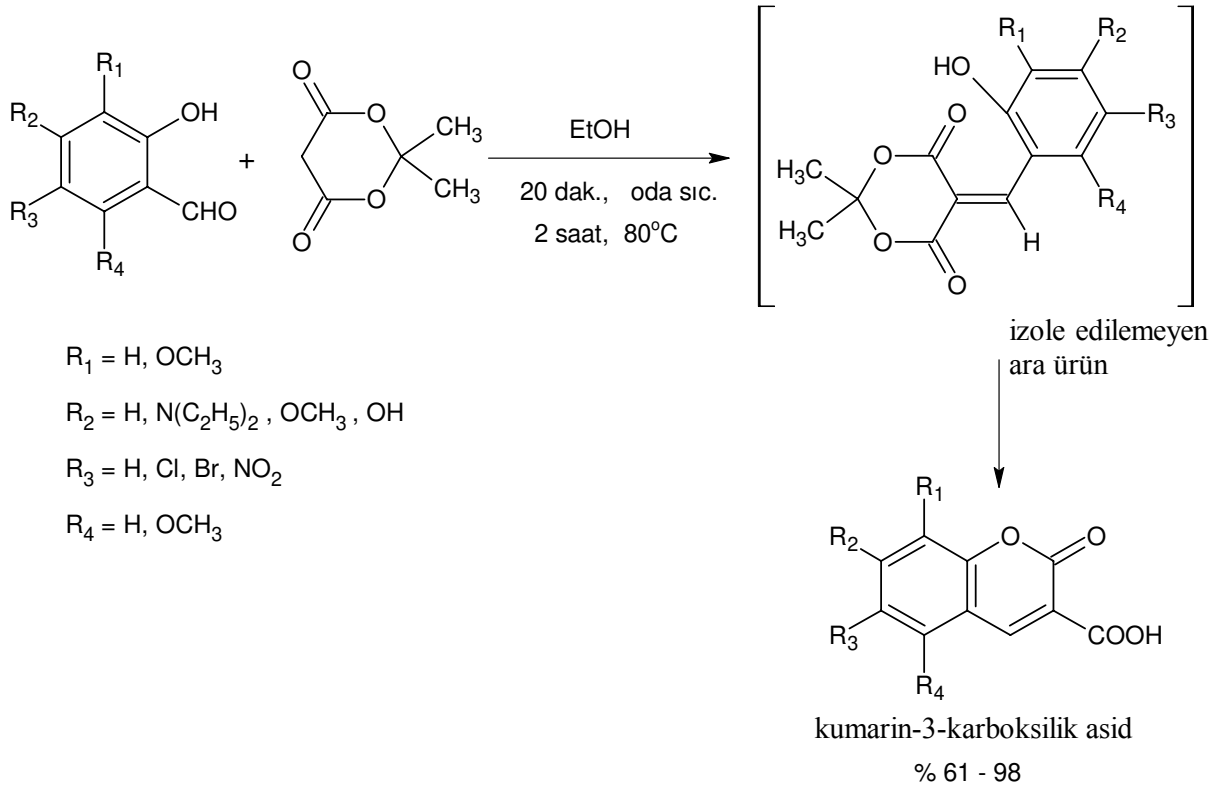
Sinnamaldehyd DMF'li ortamda sadece eliminasyon ürünü vermektedir (Hedge vd., 1960):



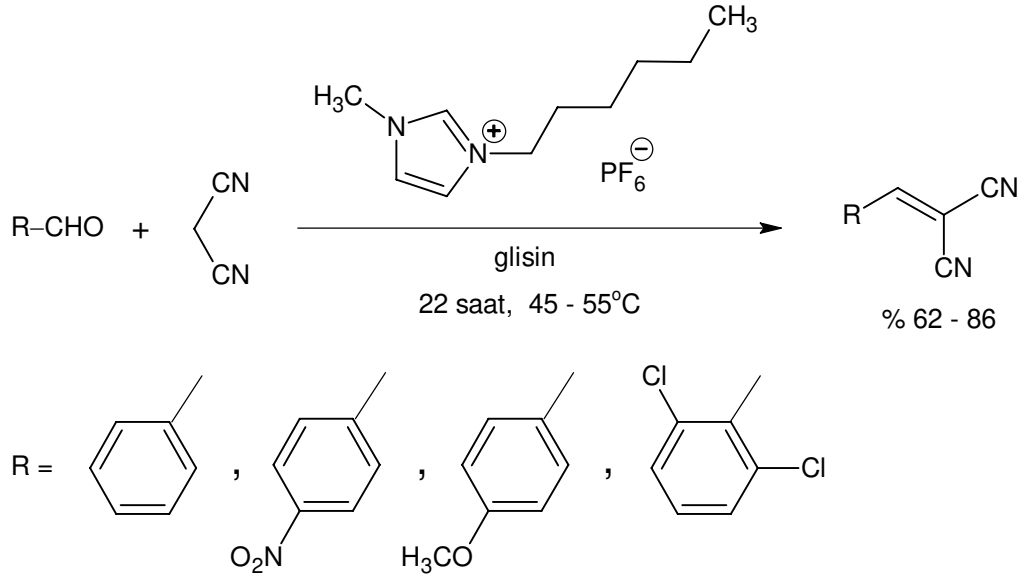
Meldrum asidi (izopropiliden malonat) yerine benziliden malonatın ve çözücü olarak DMSO'nun kullanıldığı kondenzasyonlarda sadece eliminasyon ürünleri izole edilebilmektedir (Hedge vd., 1960):



o-Hidroksi aldehydler ve Meldrum asidi ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda, Meldrum asidinin benziliden türevleri izole edilememiş ve halka kapanma ürünü olan kumarin-3-karboksilik asid türevlerinin oluştuğu görülmüştür (Song vd., 2003):



1-Hekzil-3-metilimidazolyum hekzaflüorofosfat ([hmim][PF₆]) iyonik likidli bir ortamda, aromatik aldehydler ve malononitril arasındaki reaksiyonlar oldukça iyi verimlerle gerçekleştirilmekte; ketonlar kullanıldığında ise arzulanan kondenzasyon ürünleri oluşmamaktadır (Forbes vd., 2006):

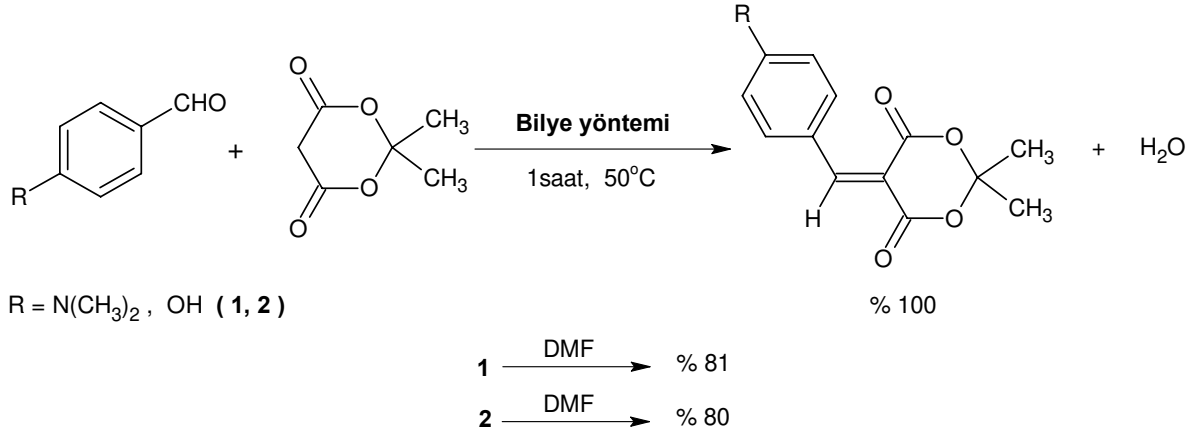


(2.19)

2.2 Katı Faz Knoevenagel Reaksiyonları

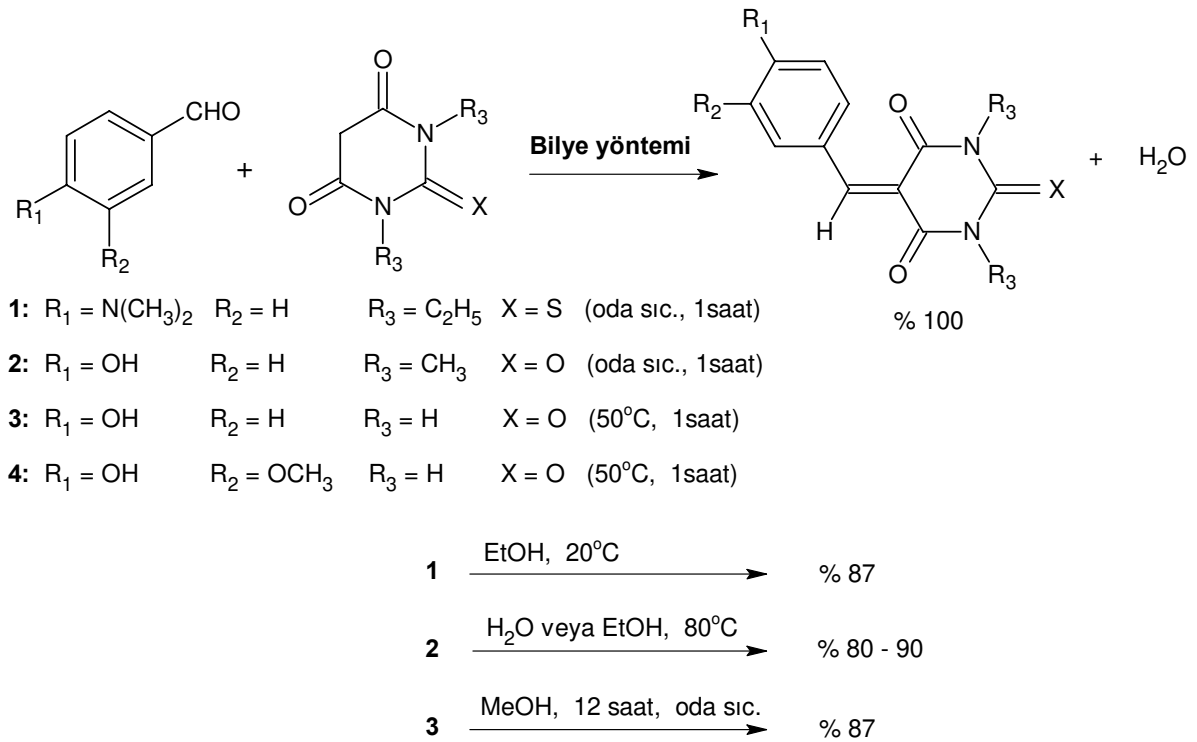
Katı veya likid aldehydlerin Meldrum asidi, dimedon, barbitürik asidler, siyanoasetamid, malononitril ve metil siyanoasetat ile verdiği birçok Knoevenagel kondenzasyonunun, stokiyometrik orandaki katıların mekanik karıştırılması veya stokiyometrik eritiş yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildiği, çok sayıda kaynakta belirtilmektedir. Çözücüsüz ortamda, özellikle katı başlangıç maddelerinin kullanıldığı karışımlarda, katı reaktiflerin daha kolay reaksiyona girmelerini sağlamak amacıyla bazı mekanik cihazlar kullanılmakta; ürünler herhangi bir saflaştırma işlemi gerektirmeden, yüksek verimlerle oluşmaktadır. Bu tür reaksiyonlar, katı desteklerin (reçinelerin) veya mikrodalga ışınlamanın kullanıldığı “solvent-free” olarak adlandırılan yöntemlere göre daha üstündür; çünkü diğer metodlarda reaksiyon bittikten sonra yan ürünlerin, reaktiflerin veya katı desteğin uzaklaştırılması için solvent gerektirmektedir. Çeşitli solventlerin kullanıldığı solüsyon reaksiyonları, genellikle katalizörleri gerektirmesi ve bir dizi saflaştırma işleminden sonra düşük verimlerle ürünlerin elde edilmesi açısından, bu yeni tekniklere göre dezavantajlıdır.

Çeşitli katı aldehydlerin Meldrum asidi ile reaksiyona sokulduğu stokiyometrik Knoevenagel reaksiyonları, bilye yöntemiyle 50°C gibi bir arageçiş sıcaklığında gerçekleştiğinde kristalize ürünler oluşmaktadır ki bu tip Knoevenagel kondenzasyonlarına Direk Kristalizasyonlu Eritiş Reaksiyonları adı verilebilmektedir. DMF’in kullanıldığı solüsyon reaksiyonlarında ise, ürünlerin % 80-81’lik bir verimle elde edildiği kaynaklarda belirtilmiştir (Kaupp vd., 2003):



(2.20)

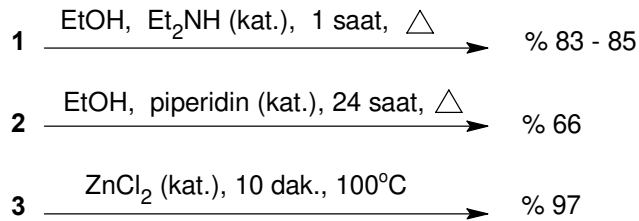
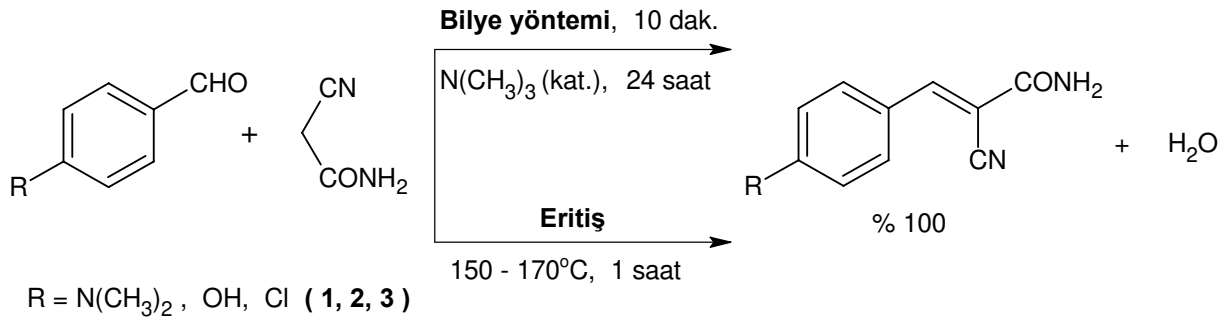
Aldehidlerin barbitürik asitler ile verdikleri kondenzasyonlar, eritiş yapmaksızın bilye tekniğiyle de gerçekleştirilmektedir. Bu reaksiyonlar, direk saf ürünleri verdiği ve katı destek, mikrodalga, katalizör ve solvent gerektirmediği için “tamamıyla solvent-free” yöntemlerine örnek teşkil etmektedir. Reaksiyonlarda açığa çıkan su, kristal oluşumuna zarar vermemekte ve ürünleri çözmemektedir. Bu reaksiyonlar 2 mmol miktarlarında düşük vibrasyonlu bilyelerle iyi yürütülmekte ve 200 g’lık büyük karışımlarda ise, dakikada 1200 rotasyon yapan su soğutmalı bilye tekniği kullanılmaktadır. EtOH, MeOH ve H₂O gibi çözücülerin kullanıldığı solüsyon reaksiyonlarında verimlerin daha düşük olduğu yayınlarda rapor edilmektedir (Kaupp vd., 2003):



(2.21)

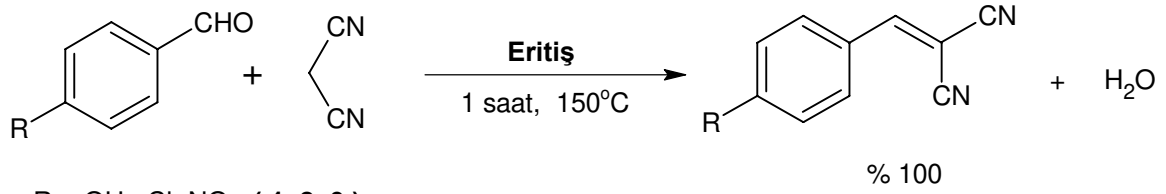
Siyanoasetamidin Knoevenagel kondenzasyonları, hem katı faz reaksiyonlarıyla, hem de eritiş işlemiyle gerçekleştirilebilmektedir. Siyanoasetamid ve aldehidlerin oda sıcaklığında gerçekleştirilen kat faz reaksiyonları çok yavaş olduğu için, bazik bir katalizör eşliğinde yürütülmektedir. Gaz fazındaki trimetilamin, reaksiyon bitiminde oluşan suyla birlikte kolay uzaklaştırılabildiği için, katalizör olarak kullanılabilir. Ürünler, diğer katı faz reaksiyonlarında olduğu gibi, %100'lük bir verimle saf olarak elde edilmektedir. Eritiş reaksiyonlarında ise, sıcaklığın 150–170°C ye yükseltilmesi nedeniyle trietilamin gibi katalizörler kullanılmamaktadır. Eritiş tekniğiyle ürünler direk kristal olarak elde edilmektedir.

Siyanoasetamidin Knoevenagel reaksiyonlarında daha yüksek stabiliteye sahip *E*-izomerinin, termodinamik kontrollü meydana geldiği düşünülmektedir (Kaupp vd., 2003):

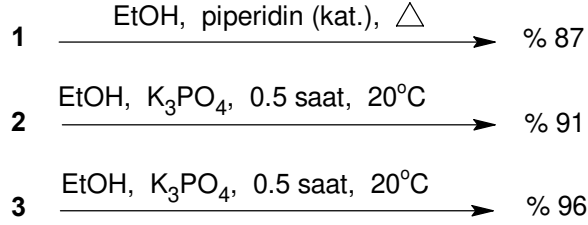


(2.22)

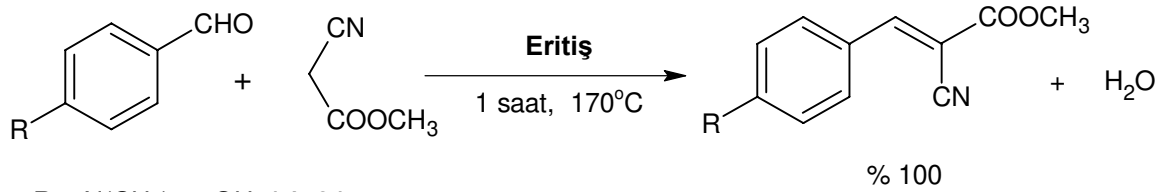
Aldehidlerin malononitril veya metil siyanoasetat ile reaksiyonları, oda sıcaklığında katı faz teknikleriyle gerçekleştirilememektedir. Öte yandan bu tür kondenzasyonlar, herhangi bir yardımcının (solvent, katı destek, katalizör veya mikrodalga) kullanılmadığı stokiometrik eritiş yöntemiyle %100'lük verimlerle gerçekleştirilmektedir (Kaupp vd., 2003):



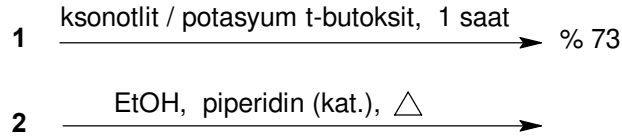
R = OH, Cl, NO₂ (1, 2, 3)



(2.23)

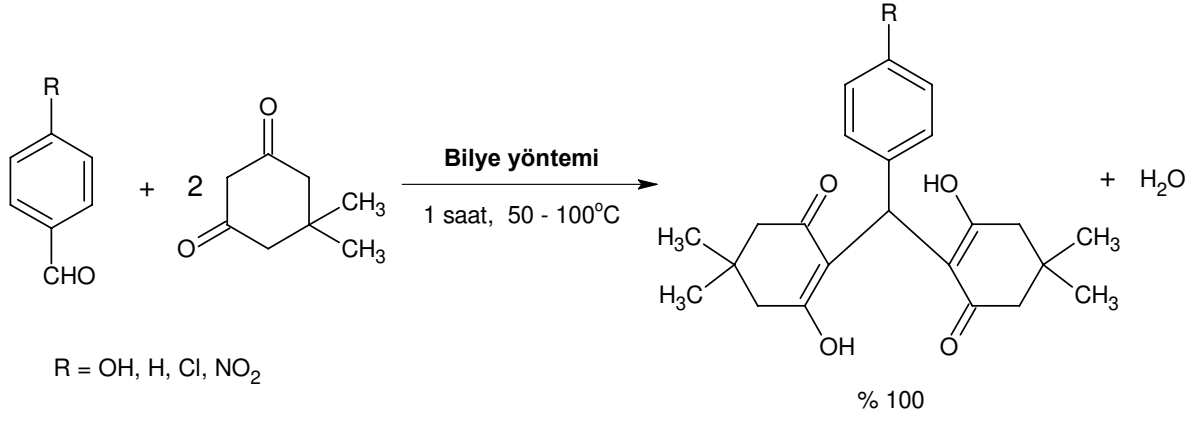


R = N(CH₃)₂, OH (1, 2)



(2.24)

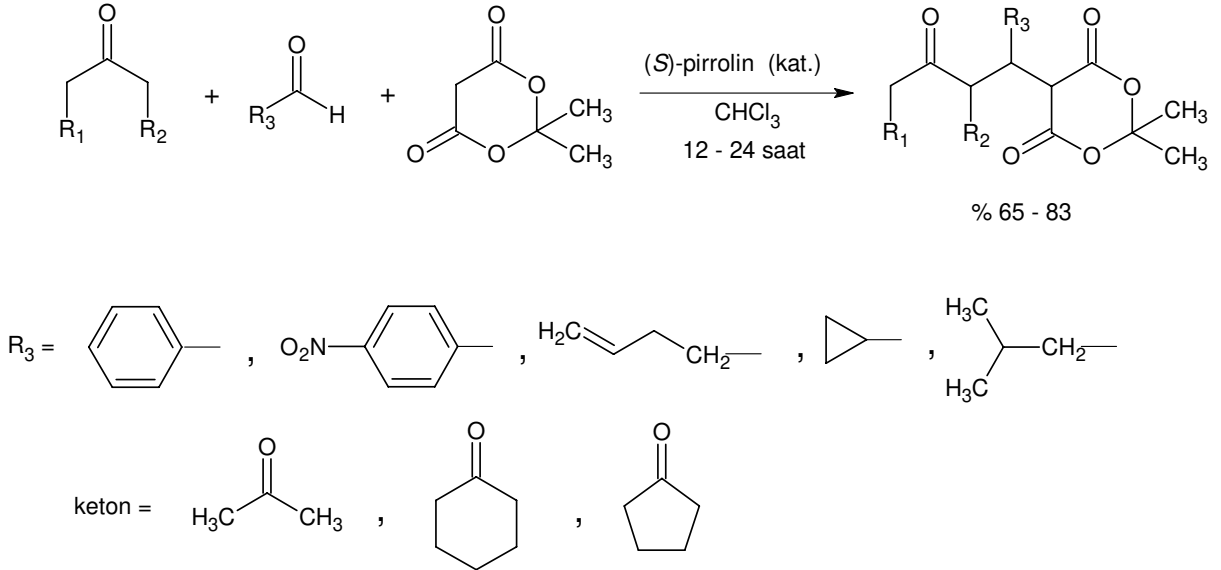
Dimedon, hem Knoevenagel reaksiyonlarında, hem de elektronca zayıf alkenlere atak yaparak Michael katılmalarında görev alan bir reaktiftir. Dimedonun kullanıldığı eliminasyon ve katılmanın ard arda gerçekleştiği kademeli reaksiyonlarda, 1:1 oranında başlangıç maddeleriyle çalışılmasına rağmen, geçiş alkenleri (Knoevenagel ürünleri) elde edilememekte; yalnızca Michael ürünlerinin (bis yapılarının) oluştuğu görülmektedir. Bu kademeli reaksiyonlar ılımlı bir sıcaklıkta eritiş yapılarak gerçekleştirilmekte ve ürünler reaksiyon sıcaklığında kristal olarak elde edilmektedir. DMF'in kullanıldığı solüsyon reaksiyonlarında ise, ürünlerin % 80 – 90'lık verimlerle oluştuğu kaynaklarca belirtilmektedir (Kaupp vd., 2003):



(2.25)

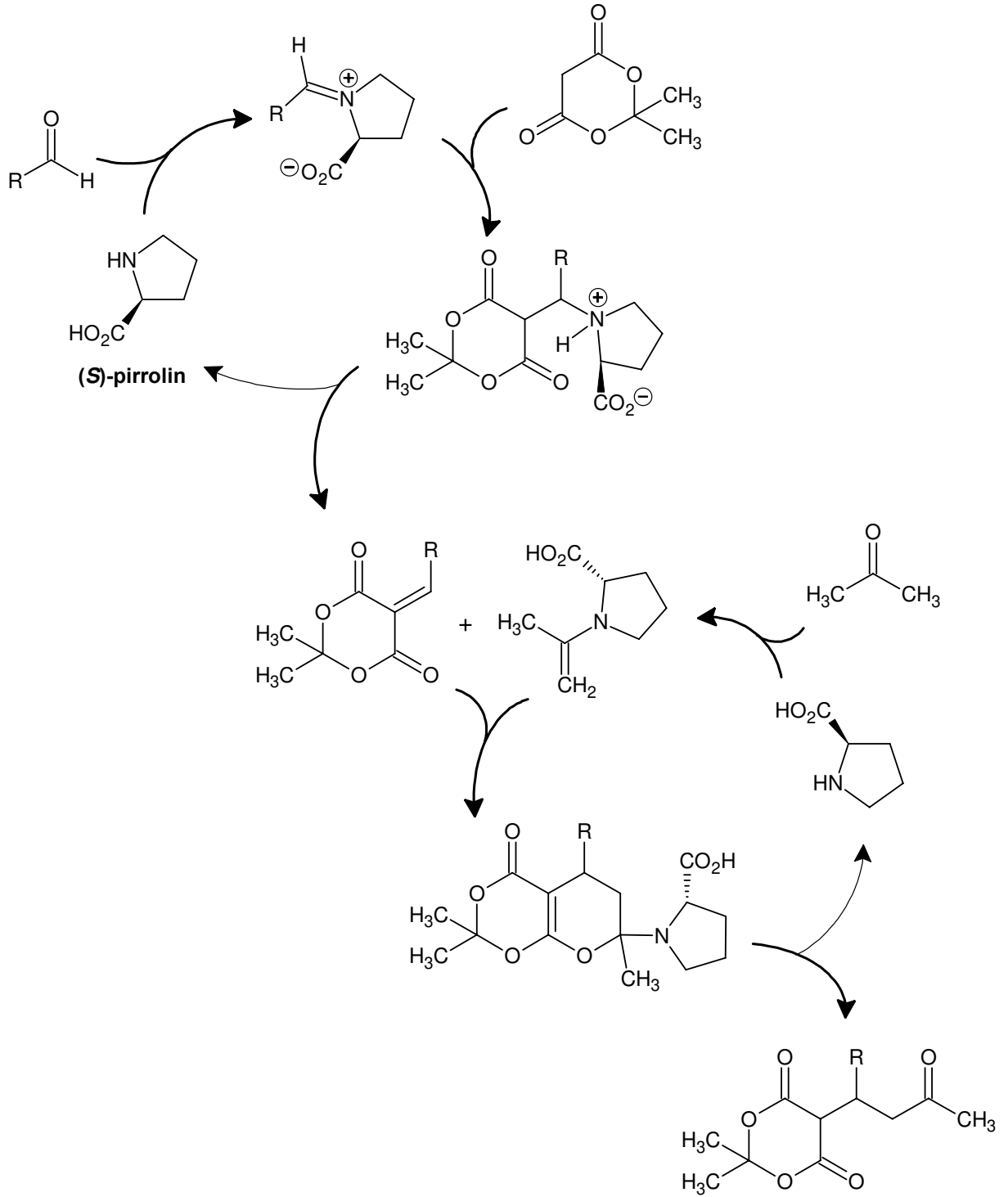
2.3 Domino Knoevenagel Hetero Diels Alder Reaksiyonları

List ve Castello, ketonlar, aldehidler ve Meldrum asidini pirrolinin katalizörlüğünde kullanarak ketoesterleri oluşturmakta olan üç komponentli domino reaksiyonlar rapor etmektedirler. Bu reaksiyonlarda, üç farklı reaktif iki yeni δ bağı oluşturmaktadır (Zhu ve Bienayme, 2005):



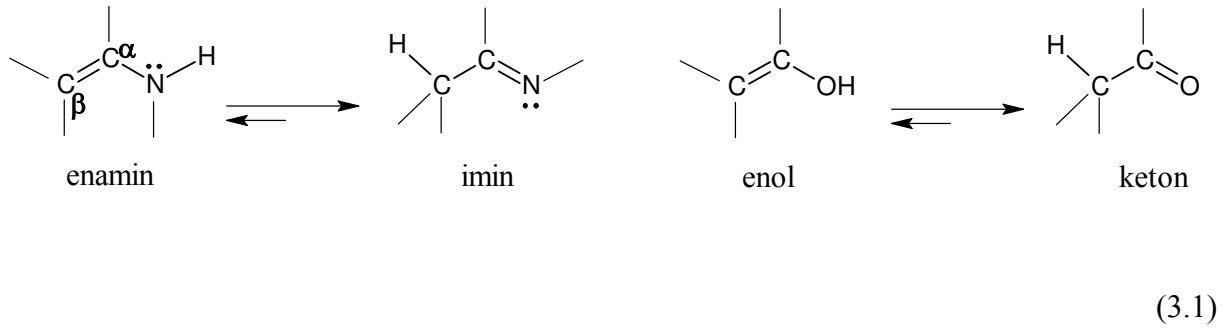
(2.26)

Öngörülen mekanizmaya göre pirrolin, hem iminyum hem de enamin oluşumunda görev almaktadır (Zhu ve Bienayme, 2005):

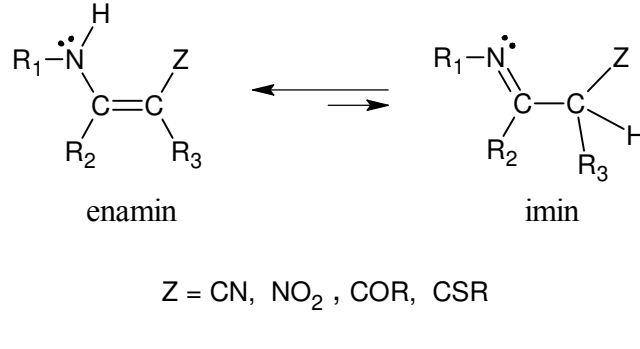


3. ENAMİNLER

Enamin terimi 1927’de Wittig ve Blumental tarafından enol yapısıyla bağdaştırılarak takdim edilmiştir. Enaminler, α -pozisyonunda amino grubu içeren vinil aminlerdir. α -Hidrojenine sahip karbonil bileşiklerindeki keto-enol tautomerliğine benzer bir şekilde, azot atomunda en az bir tane hidrojen atomu içeren enaminler de bir enamin-imin tautomerliği göstermektedirler. Burada, genellikle, imin yapısı termodinamik açıdan daha favoridir (Rappoport, 1994):



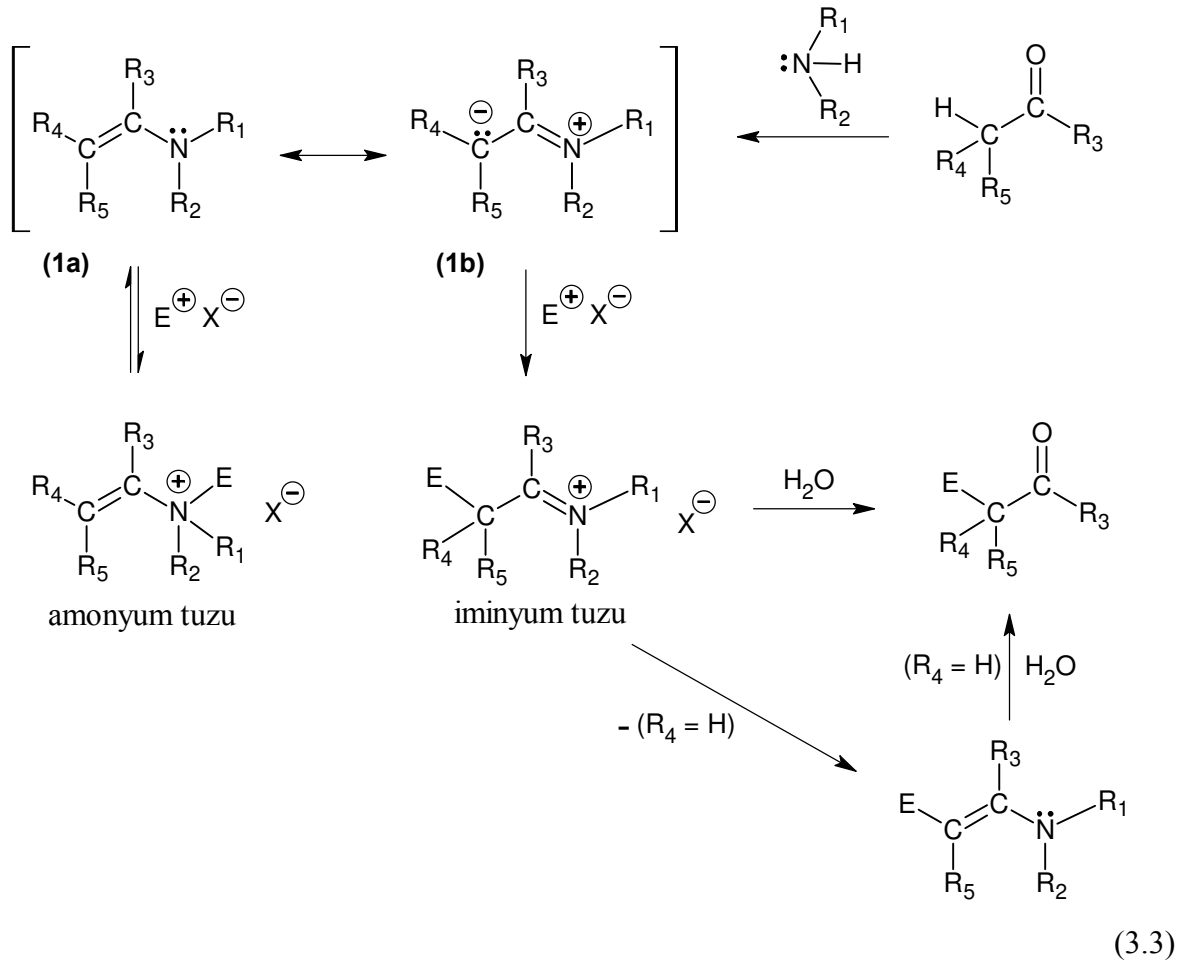
β -Karbonuna nitril, nitro, karbonil ve tiyokarbonil gibi elektron çekici doymamış gruplar bağlı olduğu takdirde, enamin-imin tautomerik dengesi hemen hemen tümüyle enamin yönüne kaymaktadır (Rappoport, 1994):



β -Aminokronat ve onun alkilasyon ve açılasyon ürünleri gibi bazı özel enaminlerin 19. yüzyılda bilinmesine rağmen, enaminlerin genel hazırlanışları ilk defa 1936’da Mannich ve Davidsen tarafından rapor edilmiştir. Öte yandan bu tür bileşikler, 1950’lerde Stork ve ekibinin öncül çalışmalarıyla sentez uygulamalarında yaygınlaştırılmış ve uzun zamandır enaminler, ketonların ve aldehidlerin spesifik mono substitusyonlarında, ara geçiş maddeleri olarak kullanılmıştır.

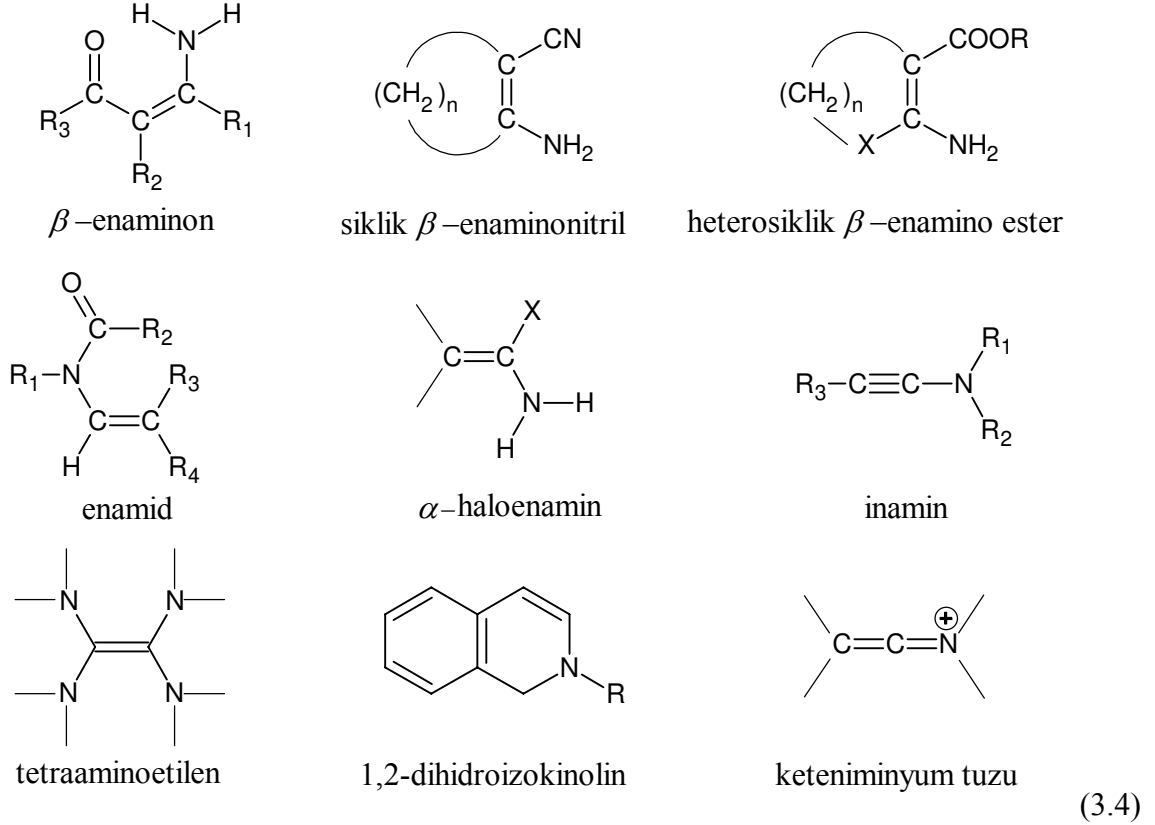
(3.3)’de gösterilen **1b** yapısında, amino grubu ile C=C çifte bağı arasındaki n- π konjugasyonu nedeniyle β -karbon atomu üzerinde elektron yoğunluğu artmaktadır. Nötral ve ılımlı koşullar altında elektrofiller, ya elektronegatif azot atomuna (**1a** mezomerik formundaki) atak yaparak

amonyum tuzu oluşumuna, ya da elektronca zengin β -karbonuna (**1b** mezomerik formundaki) atak yaparak iminyum tuzu oluşumuna yol açmaktadır. İkinci reaksiyon yönü (iminyum tuzu oluşumu), ketonlardan türeyen enaminlerin elektrofilik substitusyonlarında, seçici mono alkilasyon ve açılasyon için önem teşkil etmektedir. Ketonlara hidroliz, ya ara geçiş iminyum tuzu ya da ortamdan izole edilebilen substitue enamin ($R_4 = H$ ise) üzerinden gerçekleşmektedir. Enaminlerin bu elektrofilik substitusyonları, Stork tarafından keşfedilmesi nedeniyle Stork enamin reaksiyonu olarak adlandırılmıştır (Rappoport, 1994):



Elektrofilik reaktif olarak, protonlar (hidrolize yol açmakta), alkil halojenürler (allil, propargil, benzil halojenürler; alkil türevlerinin oluşumuna), açıl veya asid anhidridler (keto türevlerine), Vilsmeier reaktifleri (formil türevlerine), epoksidler (1,4-hidroksiketonların oluşumu), talyum triasetat veya kurşun tetraasetat (asetoksi substitusyonuna) ve çeşitli elektron eksikliği olan olefinler (substitusyon veya dört üyeli halkaların oluşumu) kullanılmaktadır.

3.1 Çeşitli Enaminler



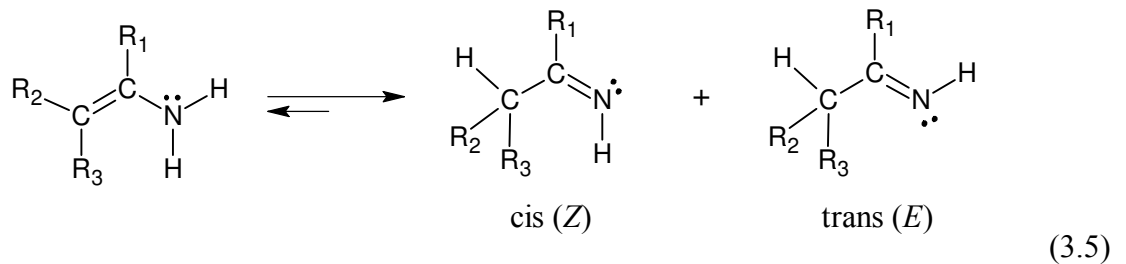
3.2 Sınıflandırma

Enaminler, hem azot atomunun substitüsyon derecesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak; hem de çift bağın konumuna göre asiklik, endosiklik, eksosiklik, heterosiklik ve bisiklik olarak sınıflandırılmaktadır.

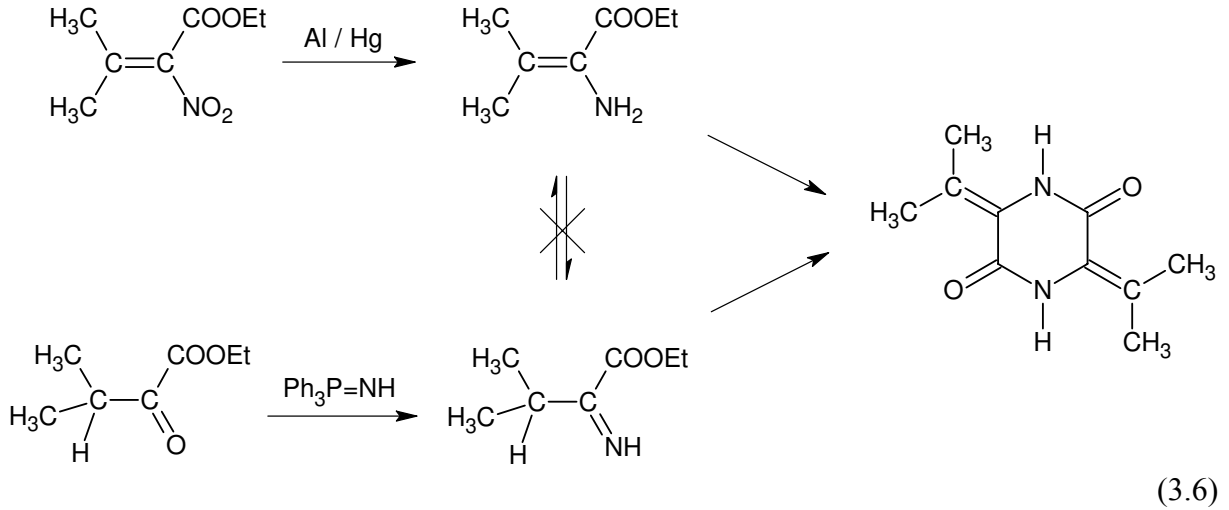
3.2.1 Azot Atomunun Substitüsyon Derecesine Göre

Primer Enaminler

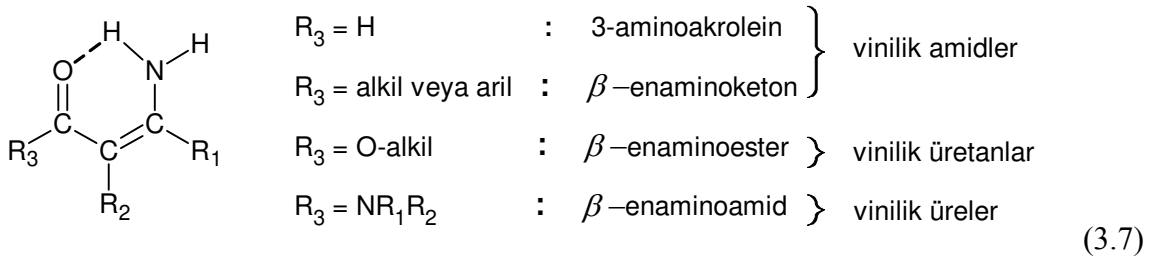
Primer enaminler, azot atomu üzerinde substituent olarak iki hidrojen atomu içermekte ve genellikle termodinamik açıdan daha kararlı olan iminlere kolaylıkla tautomerize olmaktadır. İminlere dönüşüm sonucunda C=N çift bağı etrafında cis-trans (*syn-anti* veya *E,Z*) geometrik izomerizasyonu oluşmaktadır (Rappoport, 1994):



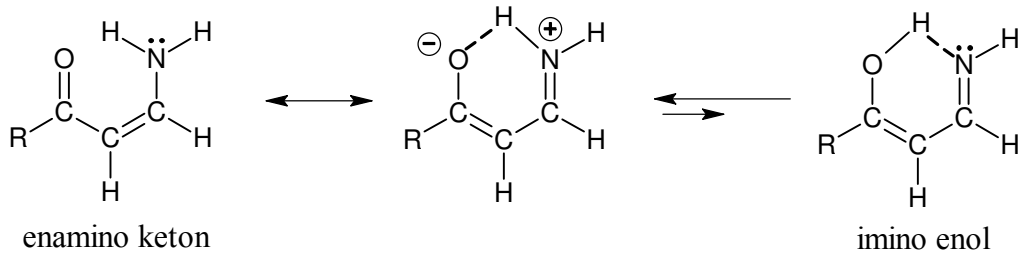
Karbonil ya da ester gruplarını α veya β pozisyonlarında içeren primer enaminlerin stabil oldukları gözlenmektedir. Etil 3-metil-2-nitro-2-butenolat'ın alüminyum amalgam ile indirgenmesi sonucunda, enamin formunda etil 2-amino-3-metil-2-butenolat oluşmakta; etil 3-metil-2-oksobutanoatın trifenilfosfinimin ile reaksiyonunda ise, imin yapısında 2-imino-3-metilbutanoat meydana gelmektedir. Her iki yapının (imin ve enamin) IR ve NMR analizleri sonucunda, birbirine tautomerize olmadıkları; fakat aynı dimerizasyon ürününü meydana getirdikleri görülmektedir (Rappoport, 1994):



β -Enaminonlar, molekül içi itme-çekme kuvvetlerini oluşturan mezomerik yapıları içermektedir (Rappoport, 1994):



Primer β -keto enaminlerde meydana gelen molekül içi hidrojen bağı, enamino keto formunun kararlılığına yardımcı olmakta ve benzer etki β -tiyoketo enaminlerde de görülmektedir (Rappoport, 1994):

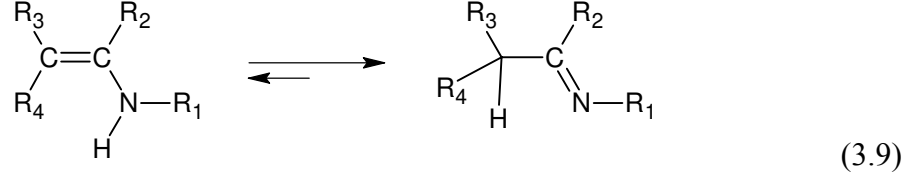


R = propil

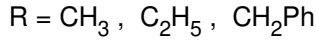
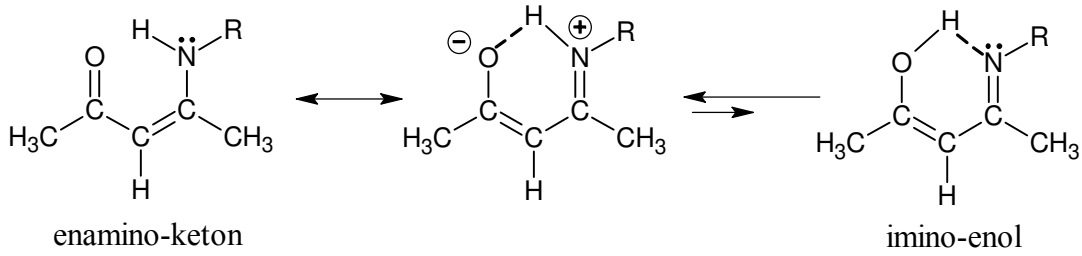
(3.8)

Sekonder Enaminler

Sekonder enaminler, azot atomu üzerinde substituent olarak bir hidrojen atomu ve bir alkil veya aril grubu içermekte ve primer enaminlerde olduğu gibi, genellikle daha stabil imin formuna tautomerize olmaktadır (Rappoport, 1994):

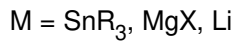
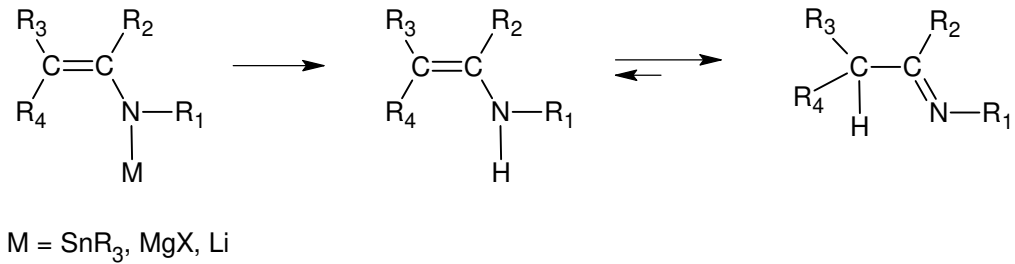


Sekonder β -keto enaminler ise, % 95'den daha fazla kararlı olan enamino-keto formunda bulunmaktadır (Rappoport, 1994):



(3.10)

Kararlı sekonder enaminler, aprotik ortamda organometal imin tuzlarının kısmî metanolizi yoluyla hazırlanabilmekte ve düşük basınç altındaki reaksiyon ortamından -80°C de tuzaklanarak izole edilebilmektedir. Bu bileşikler, IR spektrumlarında 3360 cm^{-1} deki N-H gerilimiyle ve $1675\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ deki C=C gerilim bandıyla ve ayrıca proton NMR tekniğiyle de karakterize edilebilmektedir (Rappoport, 1994):

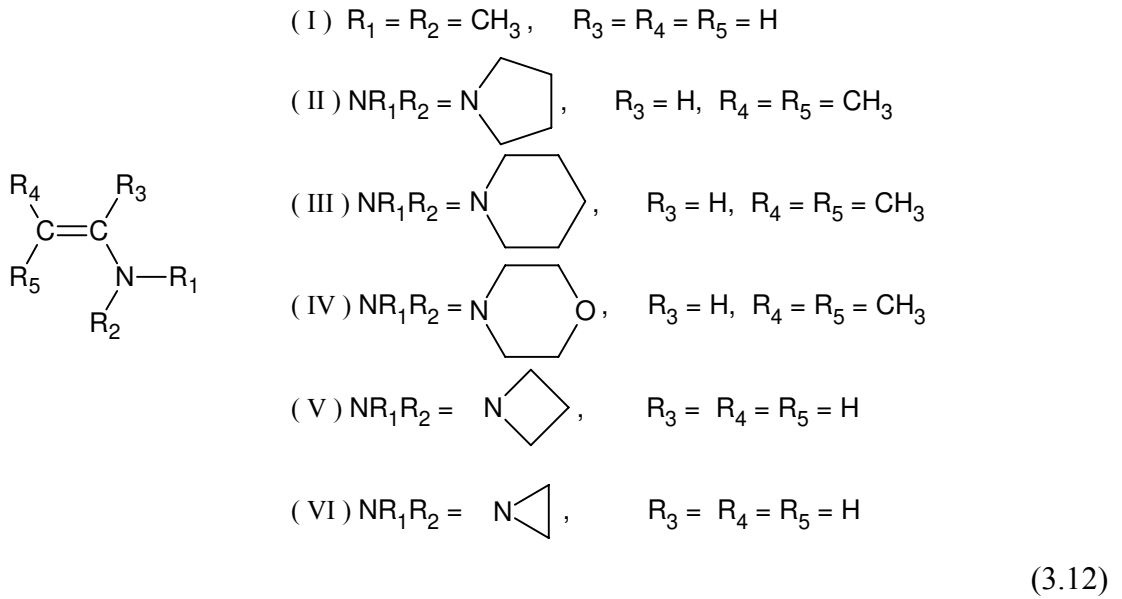


(3.11)

Tersiyer Enaminler

Enamin türleri içersinde en önemli yeri olan tersiyer enaminler, azot atomunda hidrojen içermediği için tautomerizasyon göstermemekte ve sekonder aminlerin aldehidler veya ketonlar ile reaksiyonlarından kolaylıkla sentezlenebilmektedir. Reaksiyonda açığa çıkan su,

azeotropik destilasyon yöntemiyle veya potasyum karbonat, kalsiyum oksid ve moleküler sıvı gibi kurutucuların kullanımıyla uzaklaştırılabilmektedir (Rappoport, 1994):



Azot üzerinde iki farklı substituent bulunan bileşiklerin iki pozisyon izomeri mevcuttur. En basit tersiyer enamin olan *N,N'*-dimetilaminoeten, ilk kez nörin veya kolinin ısısal indirgenmesi yoluyla elde edilmiştir. Azotun halka içinde olduğu tersiyer enaminler sentetik kullanım açısından büyük öneme sahiptir. Hidroliz oranı ve pK_a değerleri açısından pirrolidin, piperidin ve morfolin türevleri (II, III, IV) kıyaslandığında, en düşük olanın morfolin ve en yüksekinde pirrolidin türevi olduğu belirtilmektedir. Azetidinin ve siklik olmayan tersiyer enaminlerin de pirrolidin ile aynı hızda reaksiyon verdiği rapor edilmektedir (Rappoport, 1994).

3.2.2 Çifte Bağı Konumuna Göre

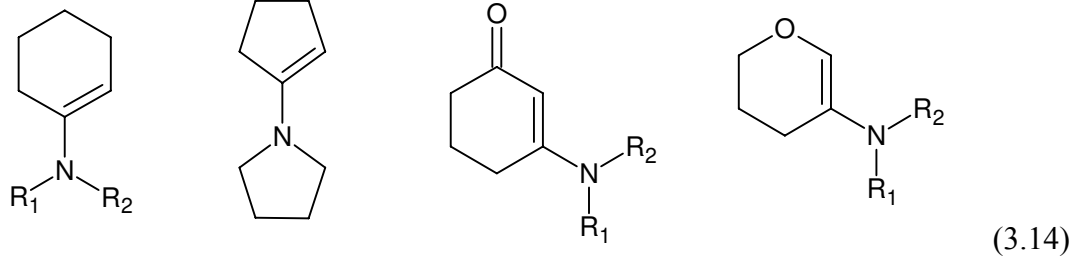
Asiklik Enaminler

α -Pozisyonunda hidrojen içeren tersiyer asiklik enaminlerin ($R_3 = \text{H}$; $R_4, R_5 = \text{alkil veya aril}$) sentezinde aldehidler kullanılmaktadır. $R_3 = \text{alkil veya aril grubu}$ içerenlerin eldesinde ise, asiklik ketonlardan yararlanılmaktadır. R_4 ve R_5 gruplarının farklı olduğu bileşiklerde $\text{C}=\text{C}$ çifte bağı etrafında *E,Z* geometrik izomerliği görülmektedir (Rappoport, 1994):



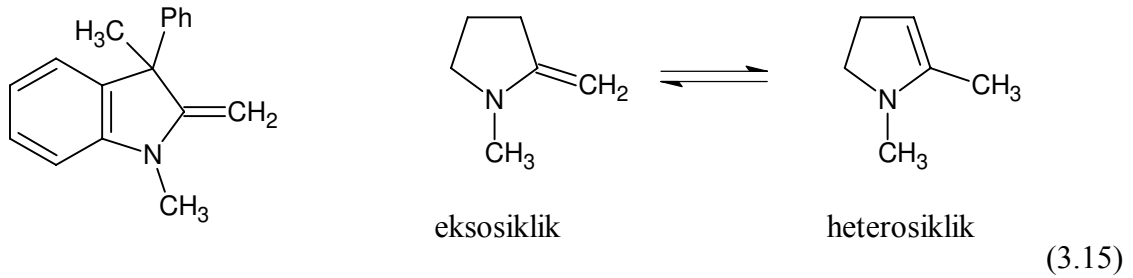
Endosiklik Enaminler

C=C Çifte bağının halka üyesi olduğu ve azot atomunun substituentleriyle birlikte bu halkanın dışında kaldığı enaminler endosiklik olarak sınıflandırılmaktadır. Endosiklik tersiyer enaminler, sekonder aminlerin siklik ketonlarla verdikleri reaksiyonlardan kolaylıkla elde edilmektedir (Rappoport, 1994):



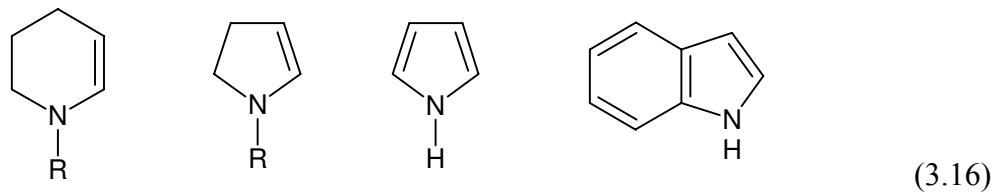
Eksosiklik Enaminler

Halka üyesi olarak azot atomunu içeren ve C=C çifte bağının halka dışında kaldığı siklik enaminler, eksosiklik olarak sınıflandırılmaktadır (Rappoport, 1994):



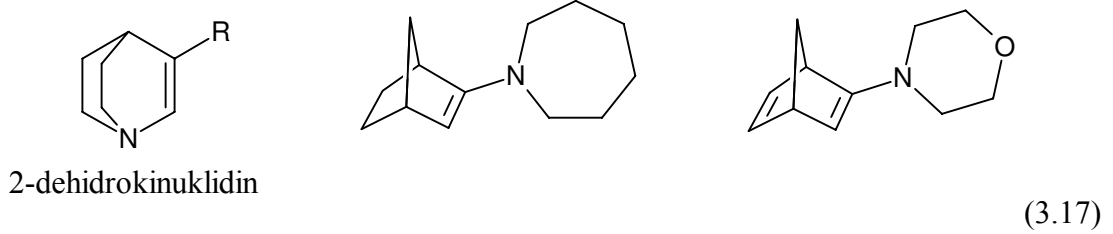
Heterosiklik Enaminler

Azot atomunun ve C=C çifte bağının aynı halkanın üyesi olduğu enaminler heterosiklik olarak nitelendirilmektedir. Heteroaromatik bir bileşik olan pirrol, genellikle enamin olarak düşünülmemekte; buna karşılık indol, verdiği reaksiyonlar itibarıyla heterosiklik enamin sınıfına dâhil edilebilmektedir (Rappoport, 1994):



Bisiklik Enaminler

2-Dehidrokinuklidinler, enamini oluşturan azot atomunu ve C=C çifte bağı tamamıyla bisiklik sistem içinde bulundurması nedeniyle, gerçek bisiklik enaminlerdir. Bisiklik ketonların sekonder aminlerle reaksiyonlarından elde edilen enaminler de, bisiklik enamin olarak nitelendirilebilmektedir (Rappoport, 1994):



3.3 Geometrik İzomerlik

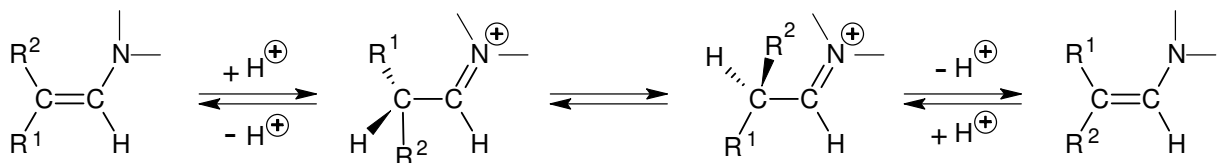
Enaminler, C=C çifte bağından ileri gelen geometrik izomerliğe sahiptir. Bu izomerler, genellikle çifte bağa komşu grupların konumlarına göre (*E*)- ve (*Z*)- (ya da *anti*- ve *syn*-) olarak tanımlanmaktadır. Ketonlar veya aldehidlerden hazırlanan enaminler genellikle istenilen stereoizomerik saflıkta olmamaktadır. Enaminlerin spektral ölçümleri, ürün dağılımlarında *E*-izomerinin baskın olduğunu göstermektedir (Rappoport, 1994):



$$(R^2 > R^1, N > R^3)$$

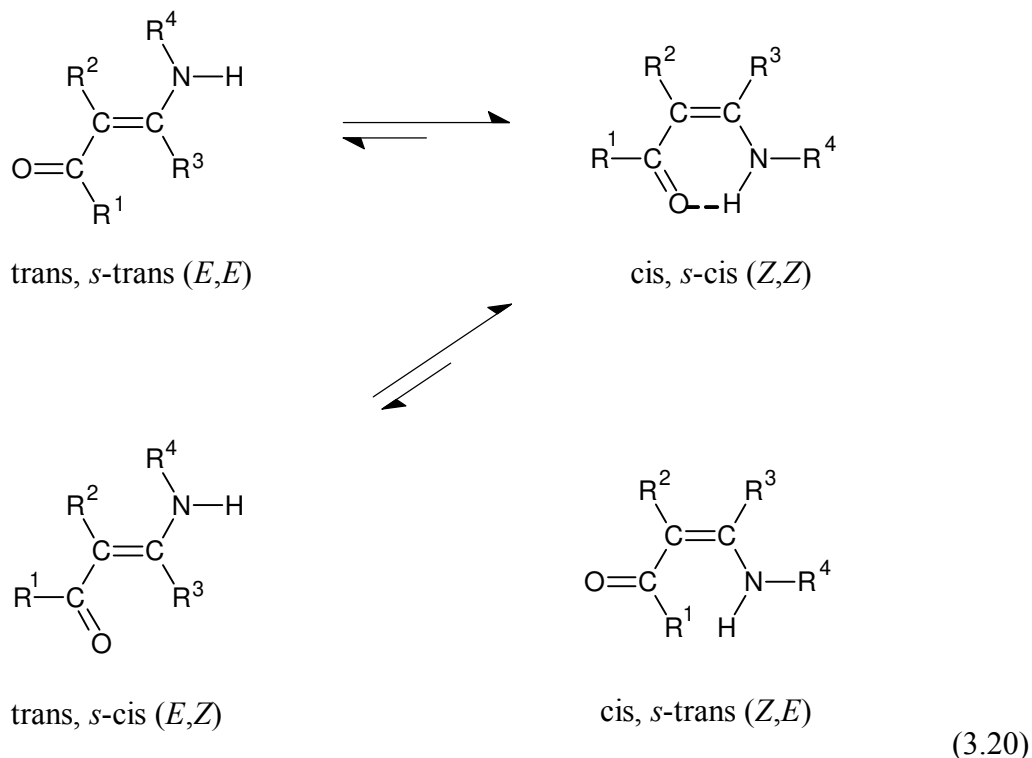
(3.18)

İzomerizasyon dengesinde, termal etkiye nazaran solventlerin büyük oranda rol oynadığı, ve ayrıca solvent içindeki asid veya su kalıntısının izomerizasyonu katalizlediği kaynaklarda belirtilmektedir (Rappoport, 1994):

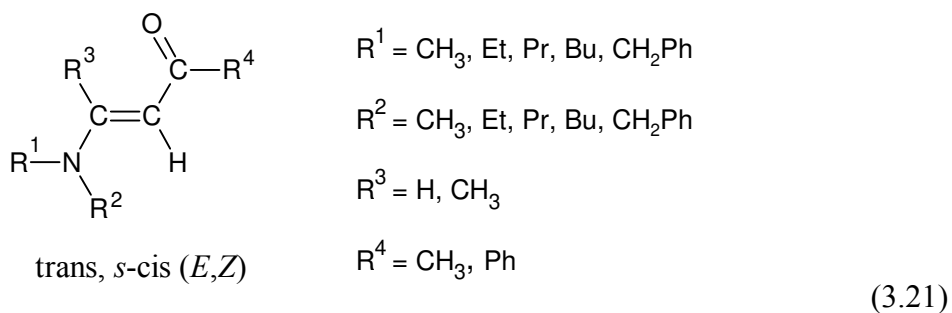


(3.19)

Primer ve sekonder enaminonlar, kristal yapıda trans, *s*-trans (*E,E*) formunda bulunmaktadır; buna karşılık polar olmayan solventlerde çözüldüğünde ise, molekül içi hidrojen bağı nedeniyle büyük oranda cis, *s*-cis (*Z,Z*) yapısına dönüşmektedir. Spektroskopik olarak cis, *s*-trans yapısı hiç gözlenmemektedir (Rappoport, 1994):

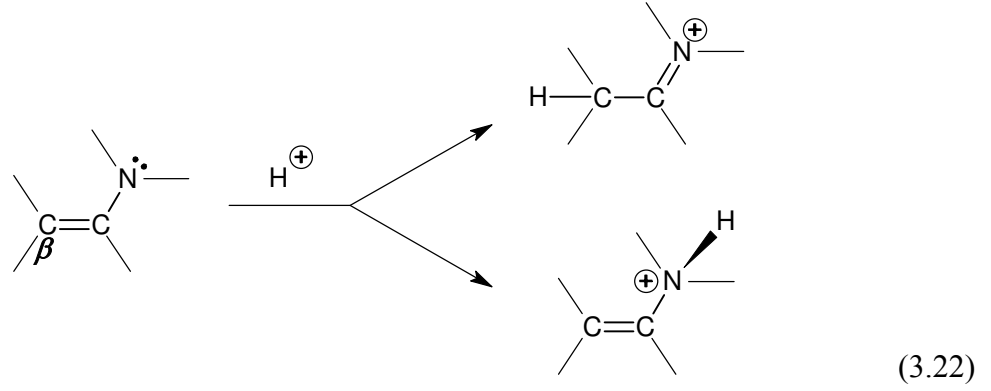


Tersiyer enaminonların geometrik yapılarına kesinlik kazandıracak yeterince veri bulunmamasına rağmen, trans, *s*-cis (*E,Z*) formunda oldukları düşünülmektedir (Kashima vd., 1975):



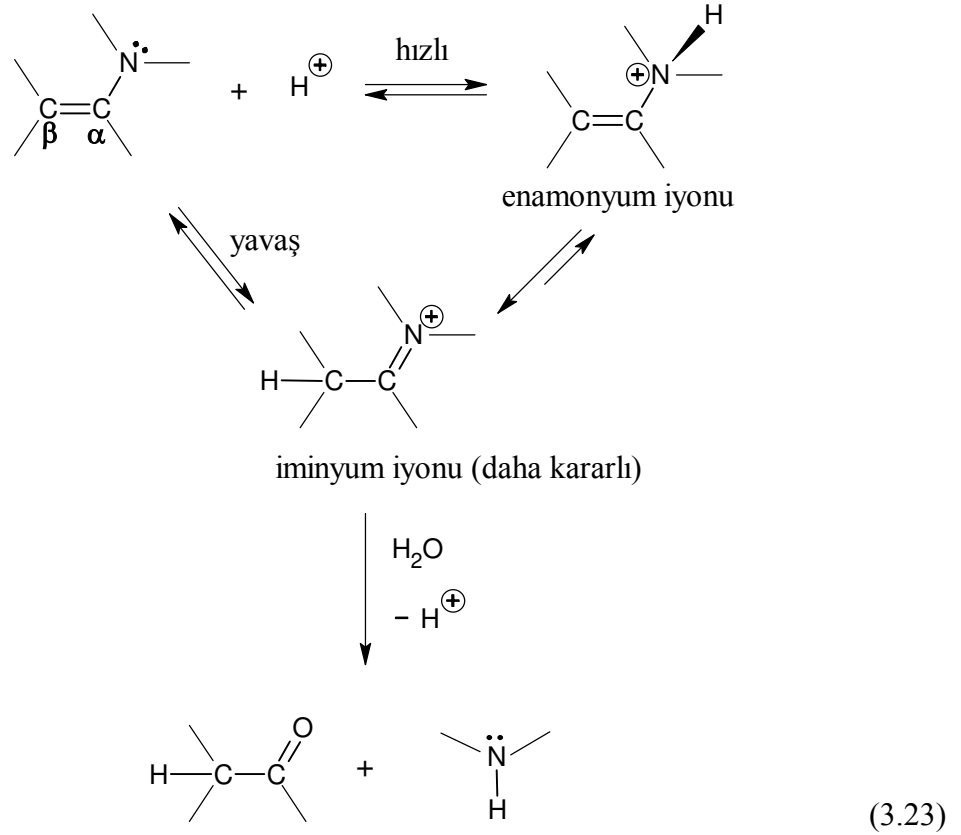
3.4 Baziklik

Enaminler, elektrofilik parçacıklar ile hem azot atomu hem de β -karbon atomu üzerinden etkileşime girmekte ve bu nedenle klasik çift dişli reaktifler olarak nitelendirilmektedir (Rappoport, 1994):

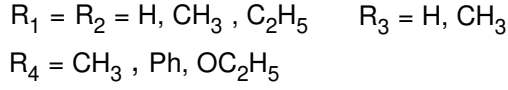
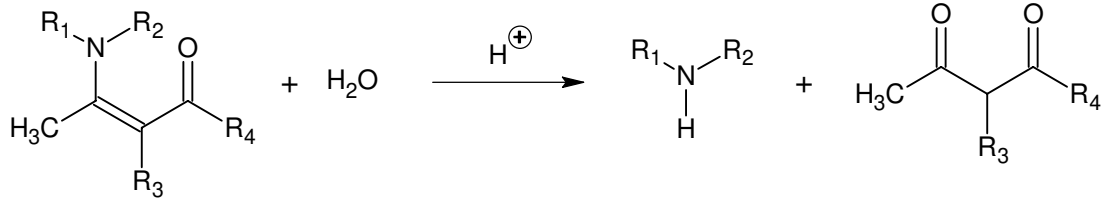


3.5 Hidroliz

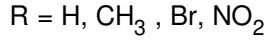
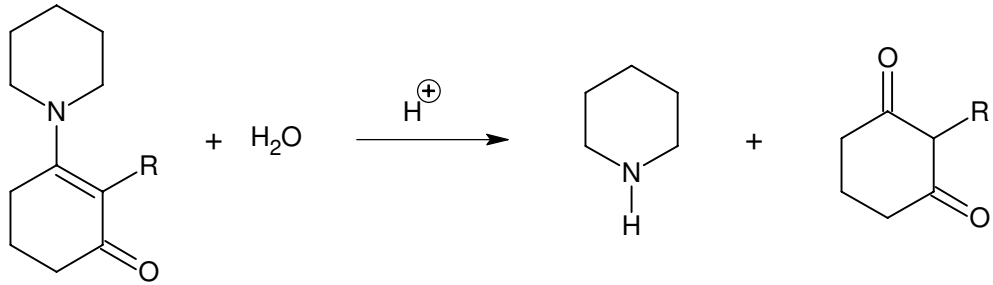
Enaminlerin hidrolizlenmesinde, öncelikle protonlanma (azot veya β -karbonuna) gerçekleşmektedir. Azot üzerine protonlanma sonucu enamonyum iyonu, β -karbonunun protonlanması sonucu ise iminyum iyonu oluşmaktadır. Su veya başka bir nukleofil, potansiyel enerjisi düşük olan iminyum iyonuna atak yapmakta ve proton çıkışını takiben enaminin hidrolizi meydana gelmektedir (Rappoport, 1994):



Dixon ve Greenhill, iki grup enaminonun hidrolizi üzerinde çalışmıştır (Rappoport, 1994):

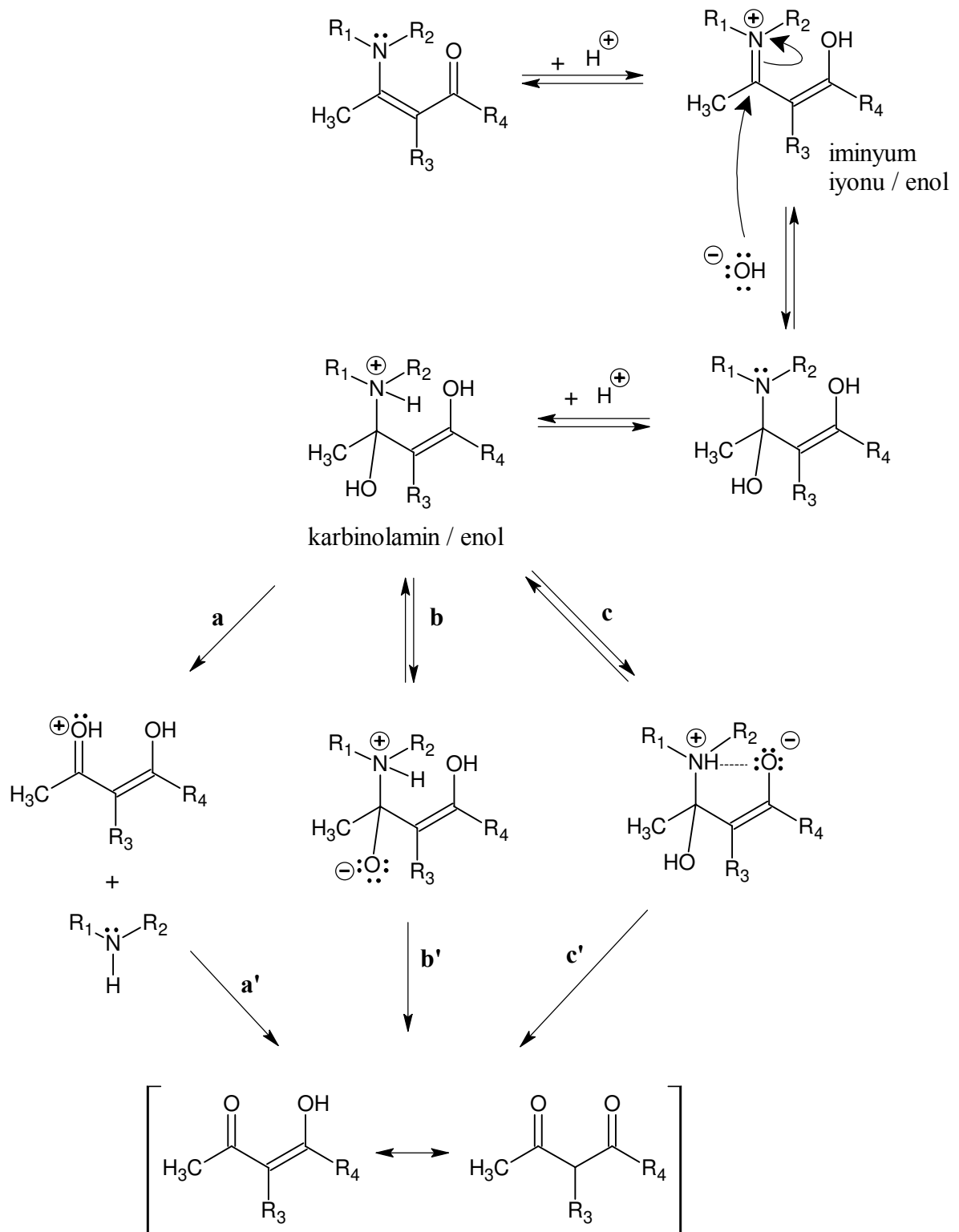


(3.24)



(3.25)

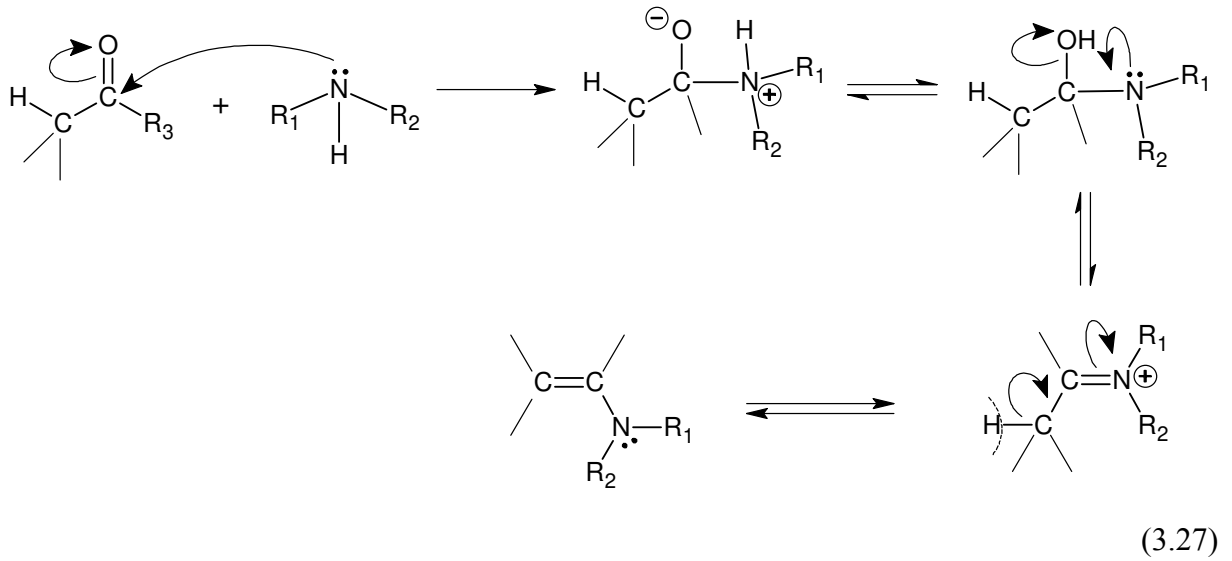
Bu çalışmalar sonucunda, enaminonları hidrolizinde karbinolamin / enol ara formunun rol oynadığı ve bu araürün üzerinden üç farklı yolla (**a**, **b**, ve **c**) hidrolizin gerçekleştiği düşünülmüştür (Rappoport, 1994):



3.6 Sentez Yöntemleri

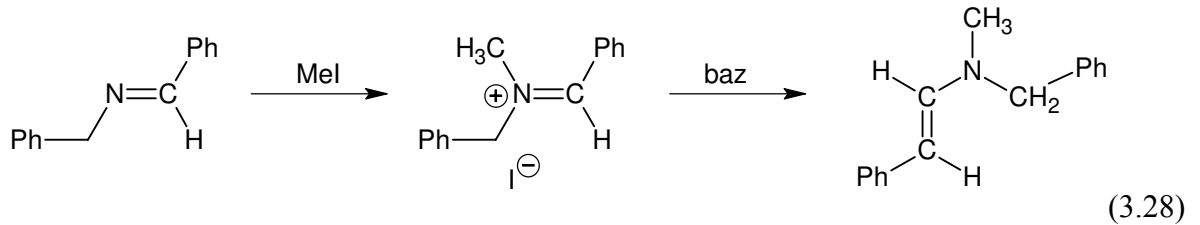
3.6.1 Aldehidler ve Ketonlardan

Enaminler, en yaygın olarak, α -hidrojeni içeren aldehid veya ketonların sekonder aminlerle muamelesi sonucu sentezlenmektedir. Reaksiyonlarda meydana gelen su, çözücü olarak benzenin kullanıldığı (genellikle asid katalizliğinde) reaksiyon ortamlarından azeotropik destilasyon veya moleküler siv gibi kurutucuların kullanılması yoluyla ortamdan uzaklaştırılmaktadır (Rappoport, 1994):



3.6.2 İminlerden

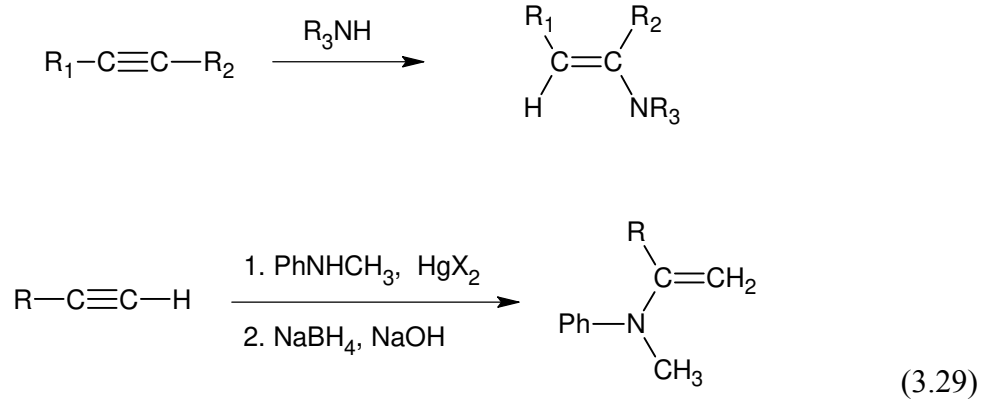
Genellikle karbonil bileşiklerinin primer aminlerle verdiği kondenzasyonlardan elde edilen iminler, doğrudan *N*-alkilasyon ve bunu takiben tersiyer iminyun tuzunun bir baz ile etkileştirilmesi yoluyla tersiyer enaminlere dönüştürülmektedir (Rappoport, 1994):



3.6.3 Alkenler, Alkinler ve Allenlerden

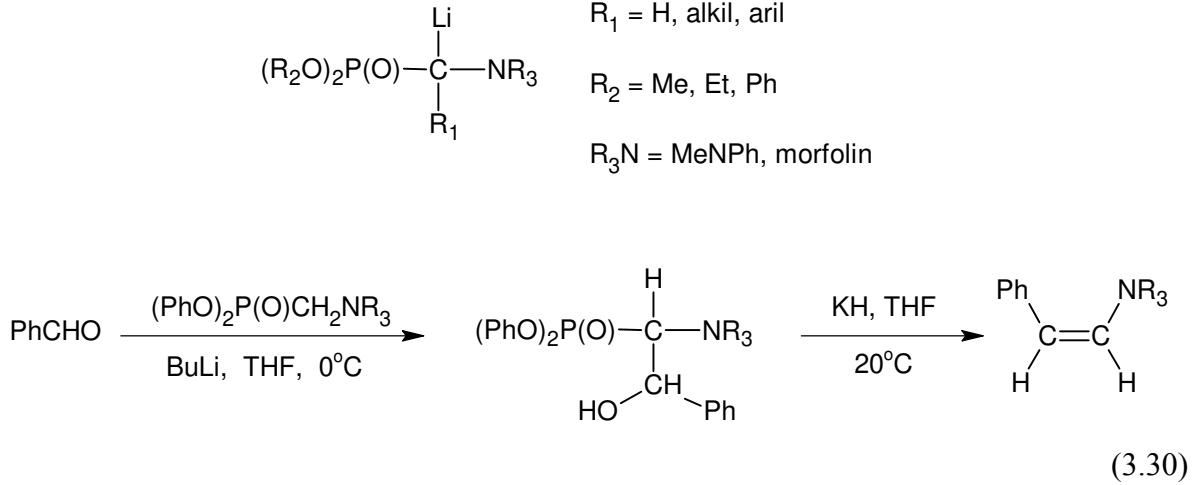
Aminlerin elektrofilik özellik gösteren alkinlere ve allenlere katılması enaminleri vermektedir. Ayrıca enaminler, aminomerkürasyon-demerkürasyon yöntemiyle de sentezlenmekte ve

bu metotta aromatik amin, aktive edilmemiş uç asetilenin substitue karbonuna katılmaktadır (Rappoport, 1994):



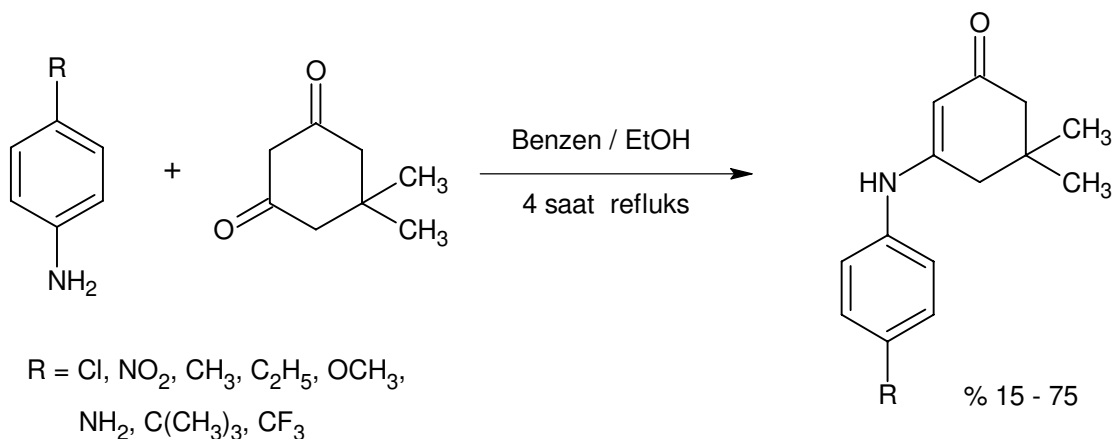
3.6.4 Horner-Wittig Reaksiyonu

Wittig reaksiyonunun Horner modifikasyonu enaminlerin sentezinde kullanılmakta ve bu yöntem, alifatik, aromatik ve α,β -doymamış aldehydlere ve ketonlara uygulanabilmektedir (Rappoport, 1994):



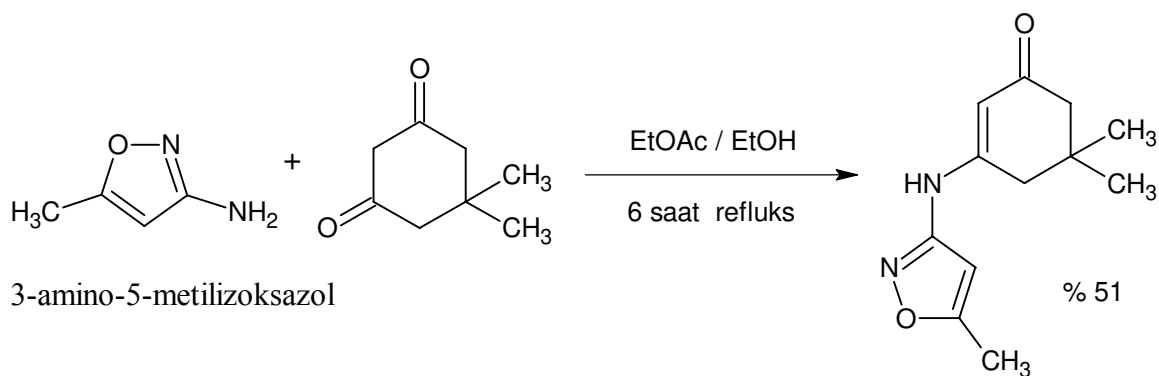
3.6.5 Çeşitli Sentez Örnekleri

Aromatik aminler ve dimedon kullanılarak çeşitli aromatik enaminonlar, Scott ve ekibi tarafından sentezlenmiş ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ölçülerek, yapı ve aktivite korelasyonu yapılmıştır (Scott vd., 1993, 1997):



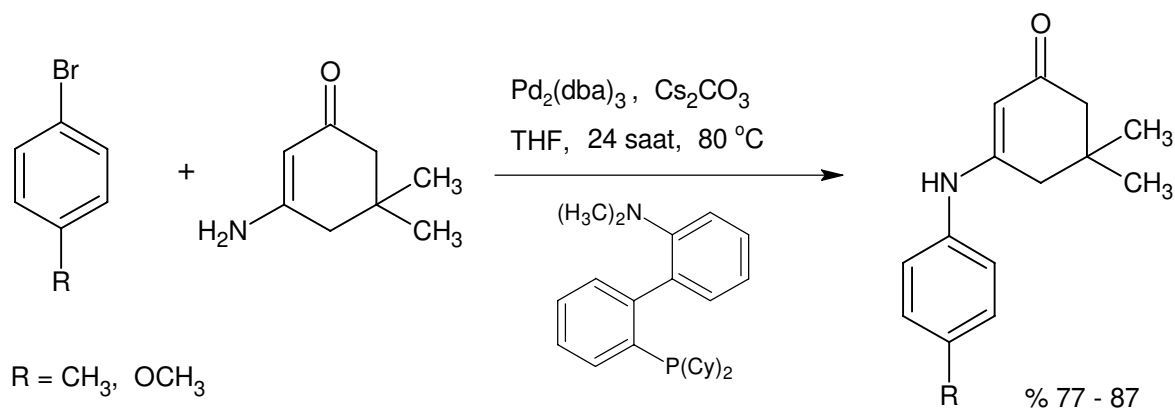
(3.31)

Benzer bir çalışma heteroaromatik amin kullanılarak da gerçekleştirilmiştir (Scott vd., 2006):



(3.32)

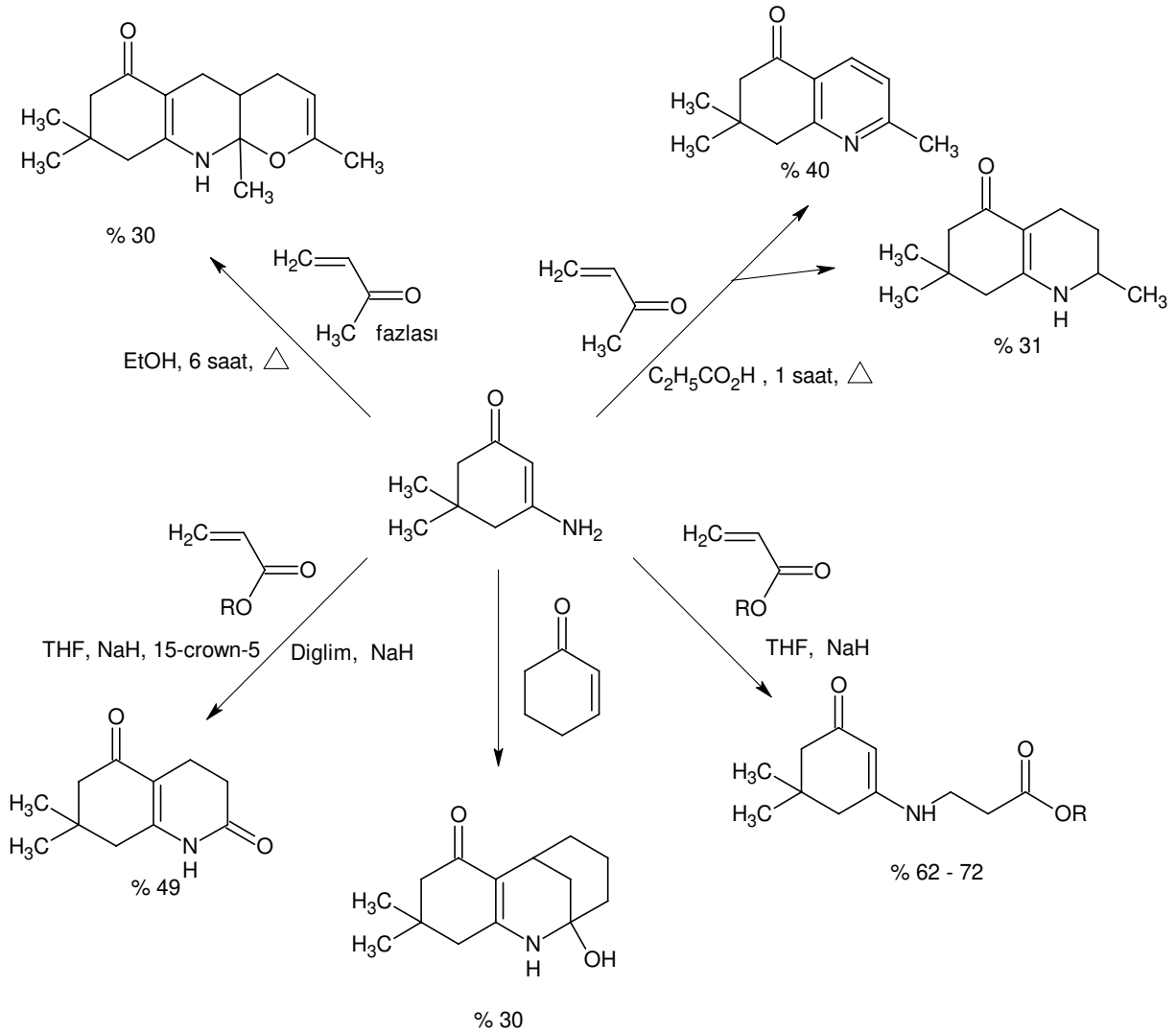
Aril halojenürler, pallâdyum katalizörü altında primer enaminonlarla reaksiyona girerek *N*-aril enaminonları vermektedir. Bu reaksiyon Hartwig-Buchwald çiftleşmesine örnek teşkil etmektedir (Edmondson vd., 2000):



(3.33)

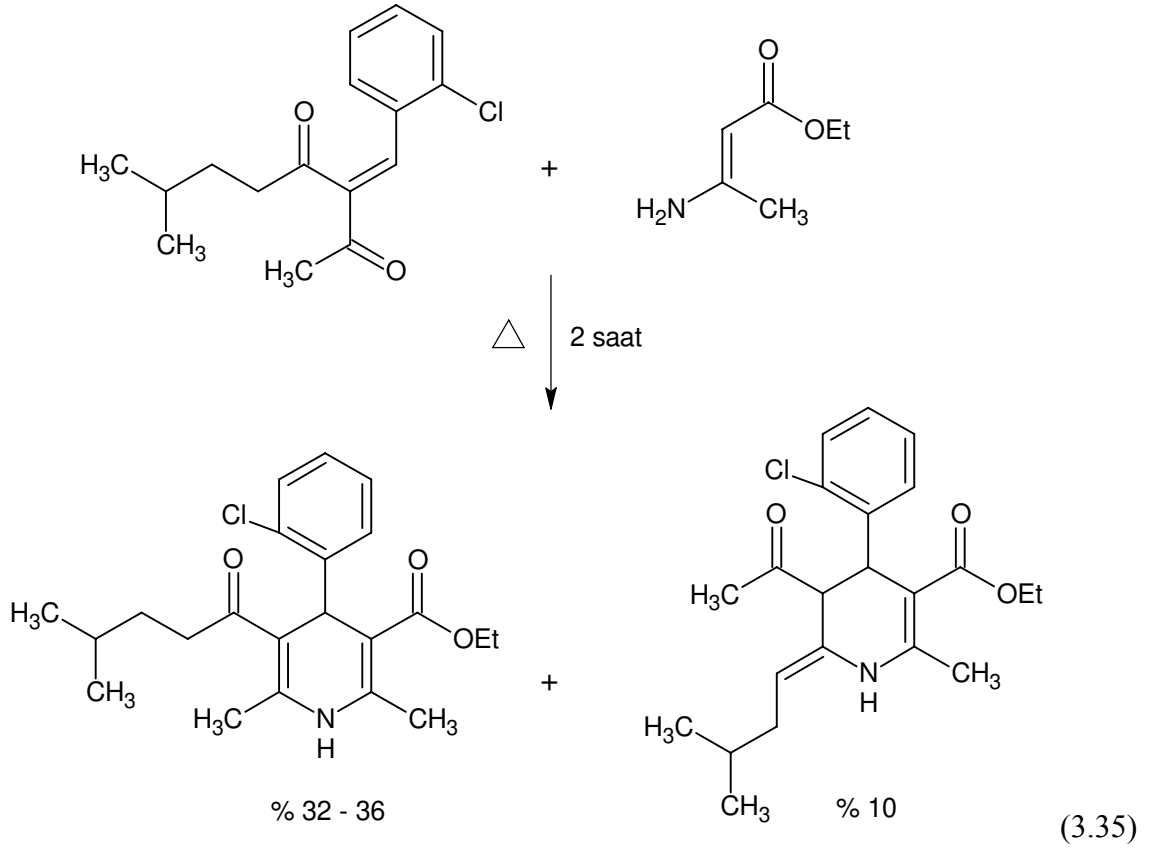
3.7 Reaksiyonları

Enaminlerin α,β -doymamış keton ve esterlerle reaksiyonları aşağıda şematize edilmektedir. Greenhill ve ekibinin gerçekleştirdiği çalışmalara göre; metil vinil ketonlar, dimedon enaminlerinin β -pozisyonlarına atak yaparak kinolin tipi halkalanma ürünlerinin oluşumuna yol açmaktadır. α,β -Doymamış ketonun aşırısı kullanıldığı takdirde, ilâve bir reaksiyonla piranokinolin bileşiklerinin oluştuğu görülmektedir. α,β -Doymamış bir esterin dimedon enaminleri ile olan reaksiyonları, regioselektif olarak enaminin azot atomunda veya β -karbonunda gerçekleşmektedir. Siklohekzenonların katılması sonucunda ise, azatrisiklo bileşiklerinin oluştuğu görülmektedir (Rappoport, 1994):

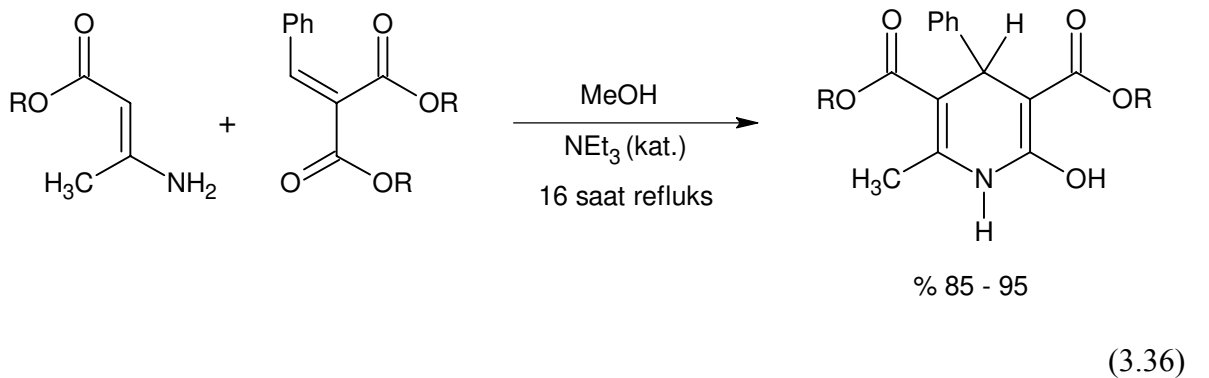


3.7.1 Hantzsch Tipi Reaksiyonlar

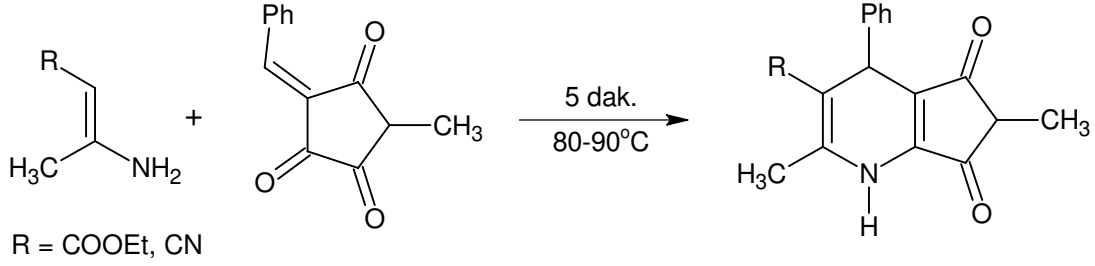
1,4-Dihidropiridinlerin sentezlerinde yararlanılan Hantzsch reaksiyonu, tipik bir enamin reaksiyonudur. Örneğin aminokrotonat veya β -aminopenten- α -on enaminleri, 2-benziliden-1,3-dionlar ile reaksiyonlara girerek 1,4-dihidropiridin türevlerini vermektedir. Verimlerin yüksek olmamasına ve yan ürünlerin oluşmasına rağmen, sentez basit ve genellikle uygulanabilir (Rappoport, 1994):



Primer enaminonların benzilidenmalonatlar ile verdiği reaksiyonlar sonucunda, yüksek bir verimle 2-hidroksi-1,4-dihidropiridinler oluşmaktadır (Rappoport, 1994):

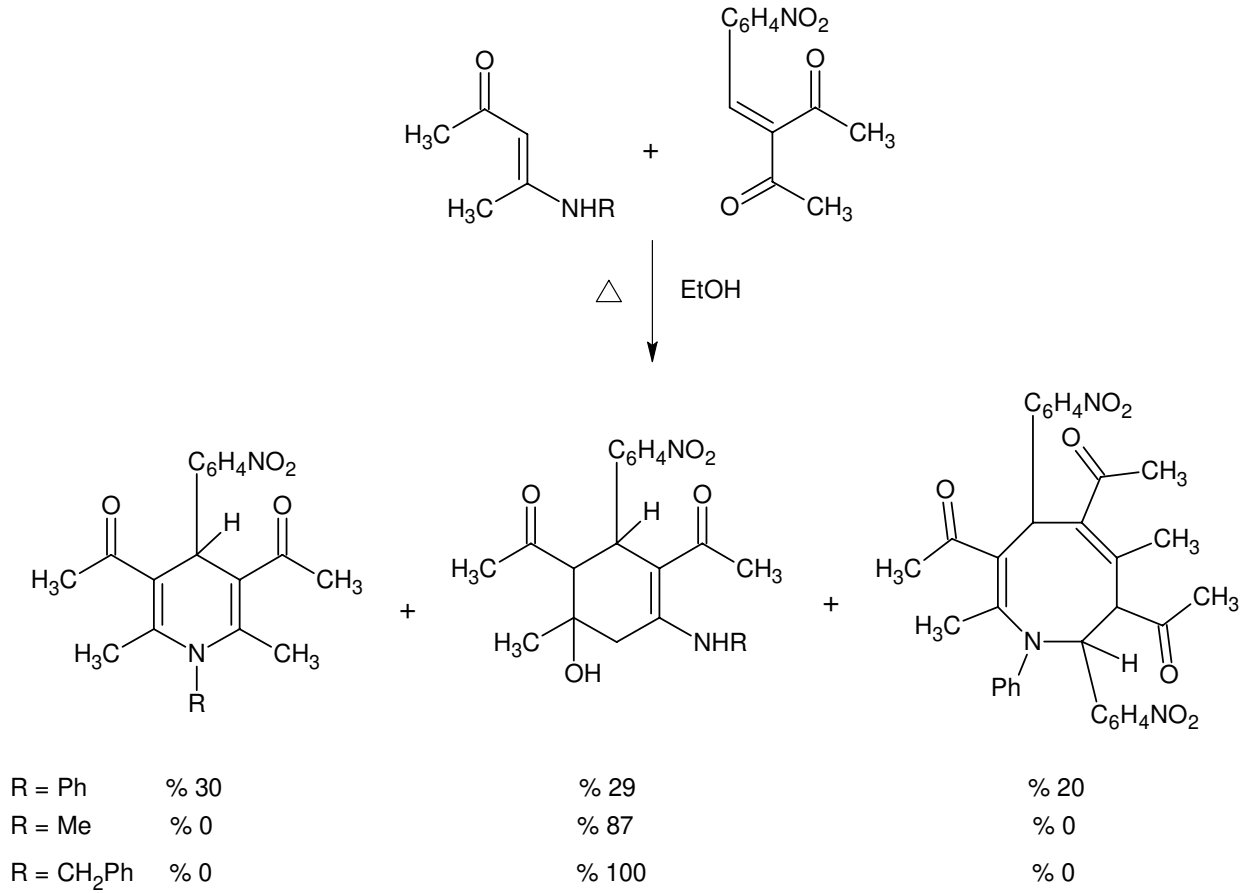


Enamino esterler veya enamın nitriller, benzilidensiklopentantrion türevi ile reaksiyona girerek benzer şekilde dihidropiridin bileşiklerini vermektedir. Bu reaksiyon dimedon enamınları için de uygulanabilmektedir (Rappoport, 1994):



(3.37)

Özellikle azot atomu üzerinde bir substituent içeren enamınonların Hantzsch tipi reaksiyonlarında, yan ürünlerin oluşumunun arttığı ve bazı substituentlerde, 1,4-dihidropiridin türevleri oluşmaksızın, reaksiyonun farklı yönde ilerlediği görülmektedir (Rappoport, 1994):



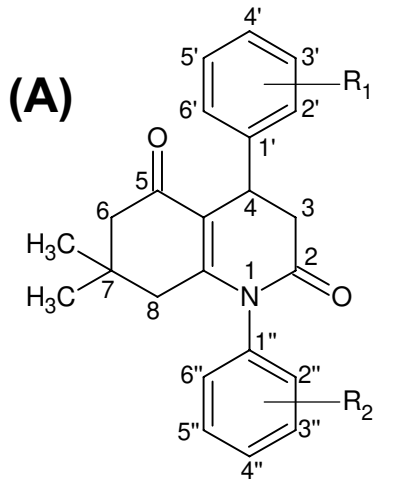
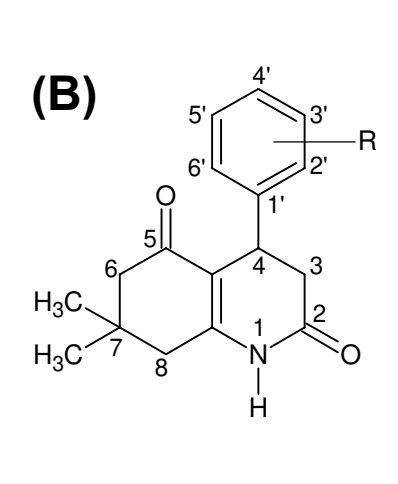
(3.38)

4. HİDROKİNOLİNDİONLAR

4.1 Genel Bilgi

Literatürlerde, genellikle iki tip (**A** ve **B**) hidrokinolin bileşikleri üzerinde çalışılmıştır:

Çizelge 4.1 Hidrokinolindionların isimlendirilmeleri ve numaralandırılmaları
(Strozhev vd., 1993; Suarez vd., 1999):

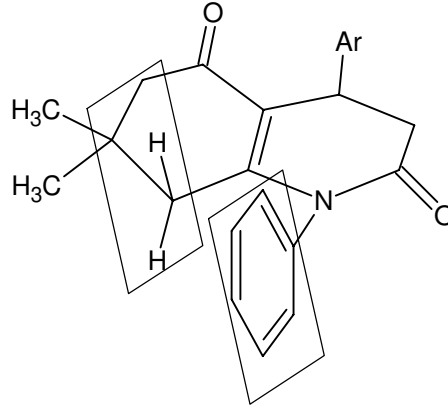
(A)  1,4-Diaril-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion 1,4-Diaril-7,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-dion	(B)  4-Aril-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion 4-Aril-7,7-dimetil-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-dion
--	---

Genellikle açık renkte olan bu tür bileşikler, UV bölgede 203–206, 216–237 ve 287–303 nm aralıklarından oluşan üç farklı maksimum absorpsiyon bandlarının yanı sıra IR spektrumlarında $1702\text{--}1647\text{ cm}^{-1}$ aralığında bulunan 5-pozisyonundaki karbonil grubunun ve $1660\text{--}1622\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki 2-pozisyonundaki karbonil grubunun maksimum absorpsiyon bandlarıyla karakterize edilebilmektedir.

Çizelge 4.2 Hidrokinolindionların PMR değerleri (ppm)
(Strozhev vd., 1993; Suarez vd., 1999)

(A)					(B)				
C(CH ₃) ₂ 6H 2s	C8;CH ₂ 2H s	C6;CH ₂ 2H s	C3;CH ₂ 2H m veya t	C4;CH 1H t veya q	C(CH ₃) ₂ 6H 2s	C8;CH ₂ 2H br.s veya d	C6;CH ₂ 2H dd	C3;CH ₂ 2H 2dd	C4;CH 1H dd
0.92-1.04	2.03-2.10	2.24-2.31	2.96-3.11	4.38-4.59	0.94-1.13	2.34-2.50	2.11-2.24	2.85-3.13 2.42-2.73	4.04-4.48

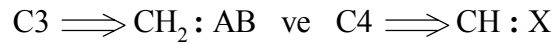
Bileşiklerin PMR değerleri incelendiğinde, **A** ve **B** tipi oktahidrokinolindion bileşikleri arasında önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. **A** tipi bileşiklerde 8-pozisyonundaki metilen protonlarının **B** tipi bileşiklere göre daha yüksek alanda rezonans olması, azot üzerindeki fenil substituentinin perdeleme etkisiyle ve metilen grubundaki atom düzleminin fenil düzlemiyle nerdeyse paralel konfigürasyonda olmasıyla açıklanmaktadır (Strozhev vd., 1993):



(4.1)

Ayrıca, 8-pozisyonundaki metilen protonlarının singlet pik vermesi, fenil halkasına göre hidrojen atomlarının simetrik konfigürasyonda olmasına ve 7-pozisyonundaki iki metil grubunun manyetik eşitsizliği fenil grubunun manyetik anizotropisine dayandırılmaktadır.

Her iki oktahidrokinolindion halkasında (**A** ve **B** yapıları), 3- ve 4-pozisyonundaki protonlar, ABX sistemini oluşturmaktadır:



(4.2)

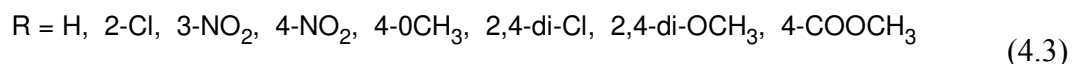
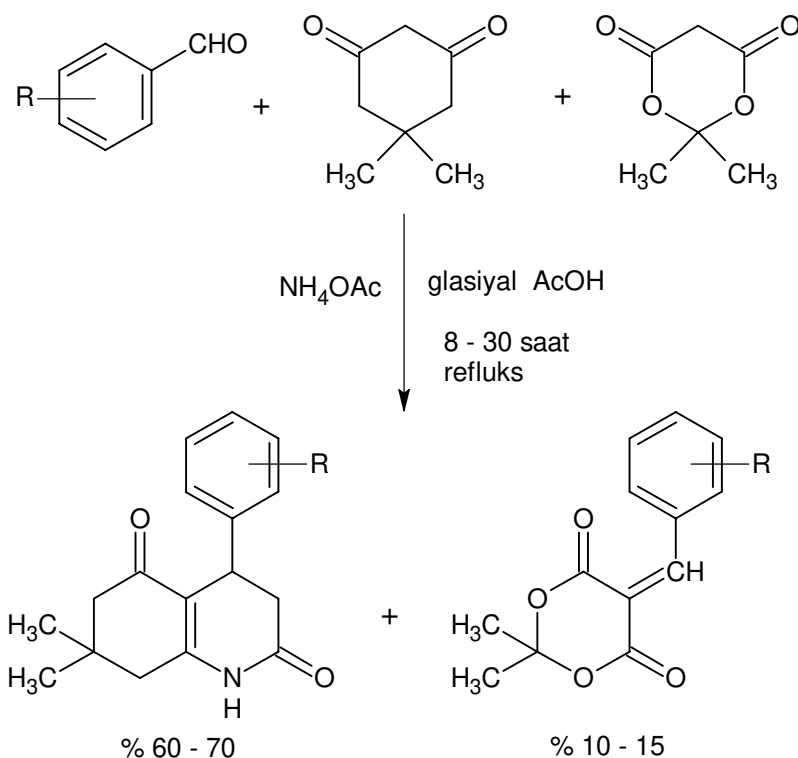
A tipi yapılarda, 6-pozisyonundaki metilen protonları, 1- ve 4-pozisyonundaki substituentlerden etkilenmeden singlet olarak rezonans olmaktadır (Strozhev vd., 1993).

B tipi yapılarda ise, 6-pozisyonundaki bu metilen protonları, dubletin dubleti şeklinde pik vererek, AB sistemi oluşturmaktadır (Suarez vd., 1999).

4.2 Sentez Yöntemleri

4.2.1 Multikomponent Sentezler

Meldrum asidi, dimedon, çeşitli aromatik aldehydler ve amonyum asetatın kullanıldığı dört bileşenli multikomponent reaksiyonlarla, 4-aril-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion türevleri elde edilmektedir (Suarez vd., 1999):

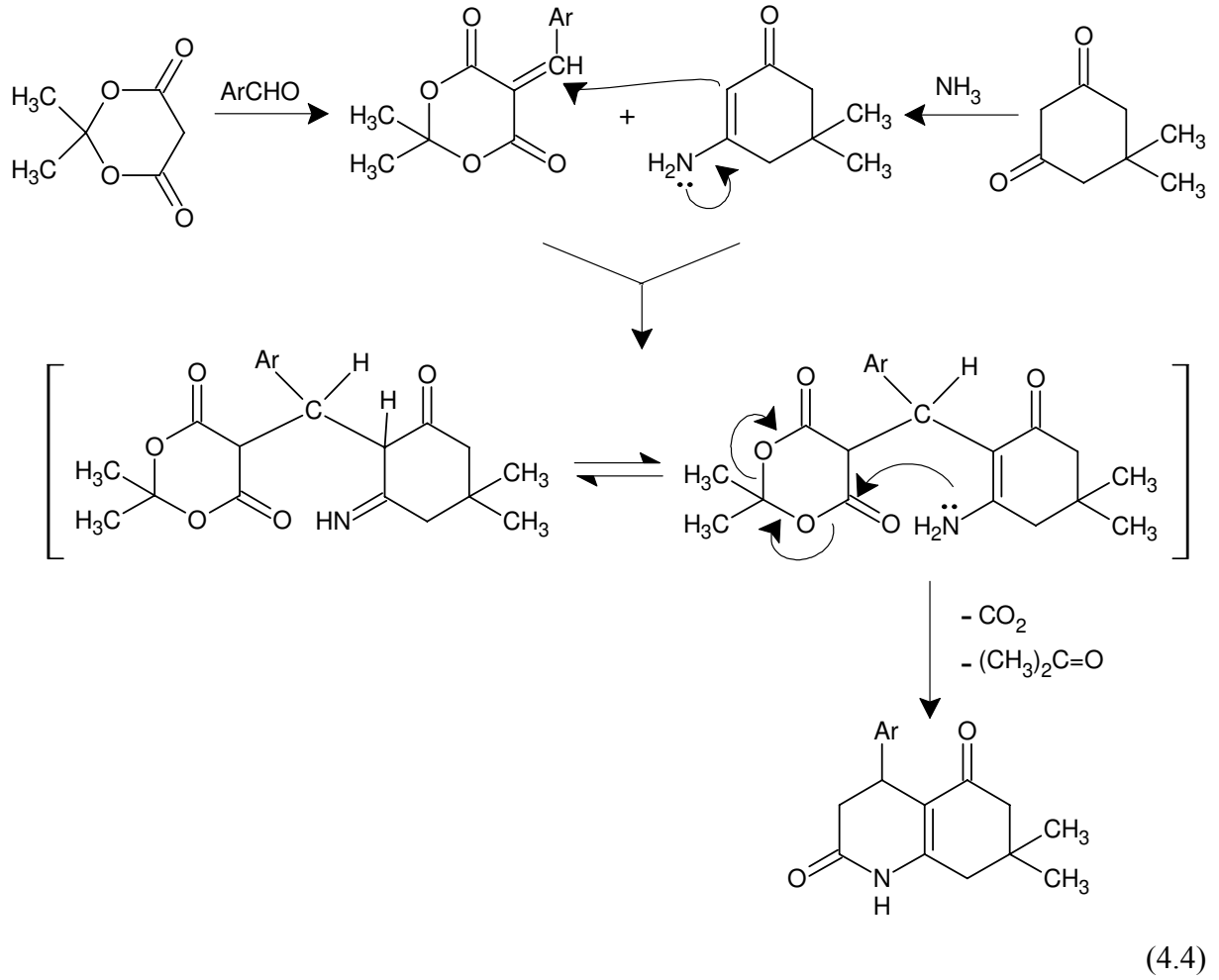


Reflüks süresinin 70 saate uzatıldığı durumlar dâhil, tüm reaksiyonlarda 5-ariliden-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion tipi yan ürünler meydana gelmektedir. *p*-Toluensulfonik asid katalizörünün kullanımı verimleri yaklaşık %10 düşürmesine rağmen, reaksiyon sürelerinin kısalmasına yol açmaktadır.

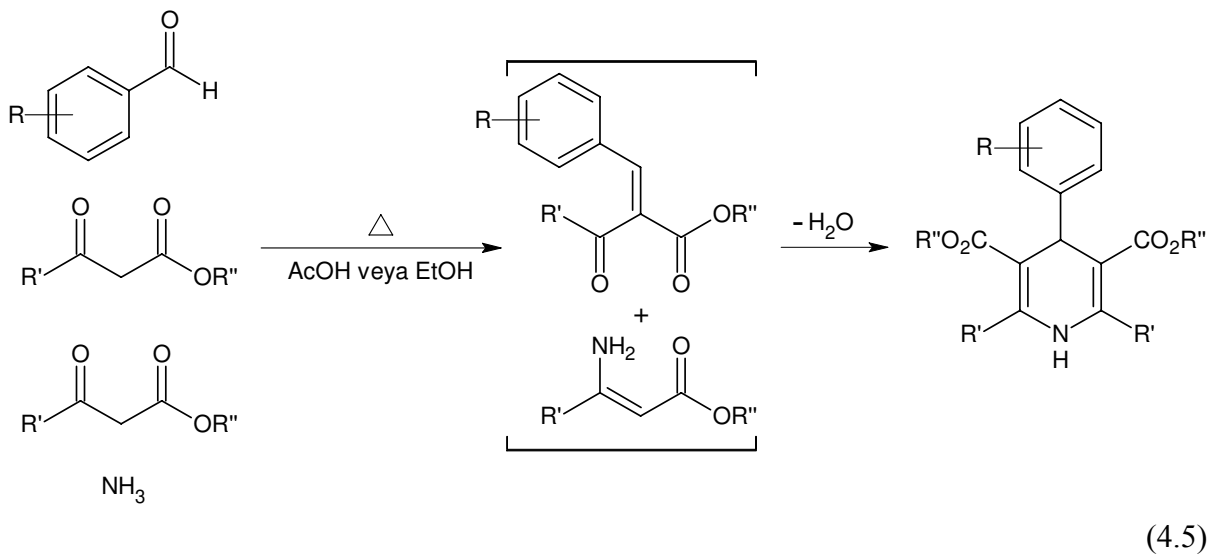
Bu yönteme alternatif olarak, ekimolar miktardaki dimedon ve amonyum asetatın 5-ariliden substitue Meldrum asidi ile kaynatılması, çok kısa reaksiyon zamanları içerisinde biraz daha yüksek verimlerin (% 70–82) elde edilmesini sağlamaktadır.

Oktahidrokinolinler, Hantzsch dihidropiridin sentezine benzeyen bir mekanizma ile oluşmaktadır. Bu mekanizmada; dimedondan oluşan ara enaminin, Meldrum asidinden elde

edilen Knoevenagel ürününe katılmasını takiben sırasıyla imino-enamino tautomerleşmesi, 6 üyeli ekso halka kapanması ve daha sonra karbon dioksit ile asetonun eliminasyonu meydana gelmektedir (Suarez vd., 1999):

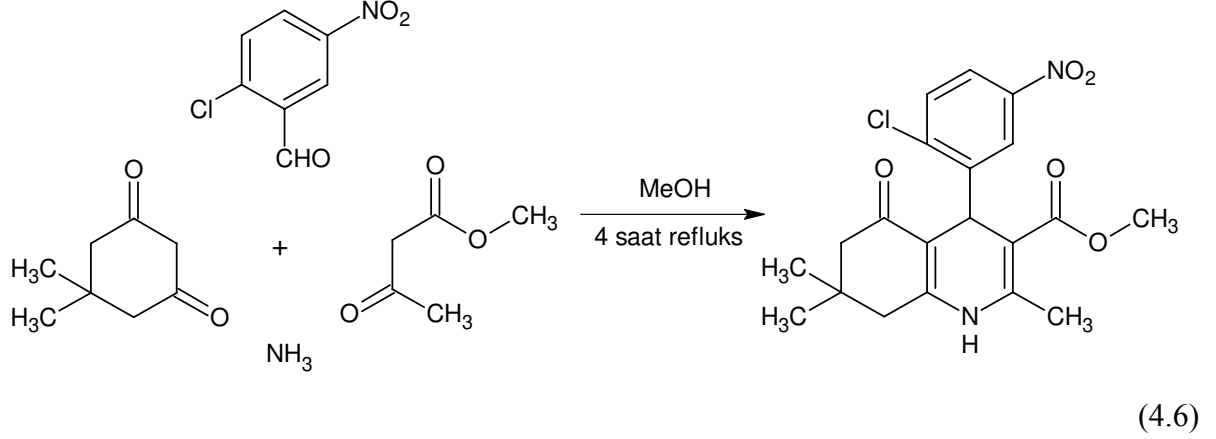


Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi (Simon vd., 2004):

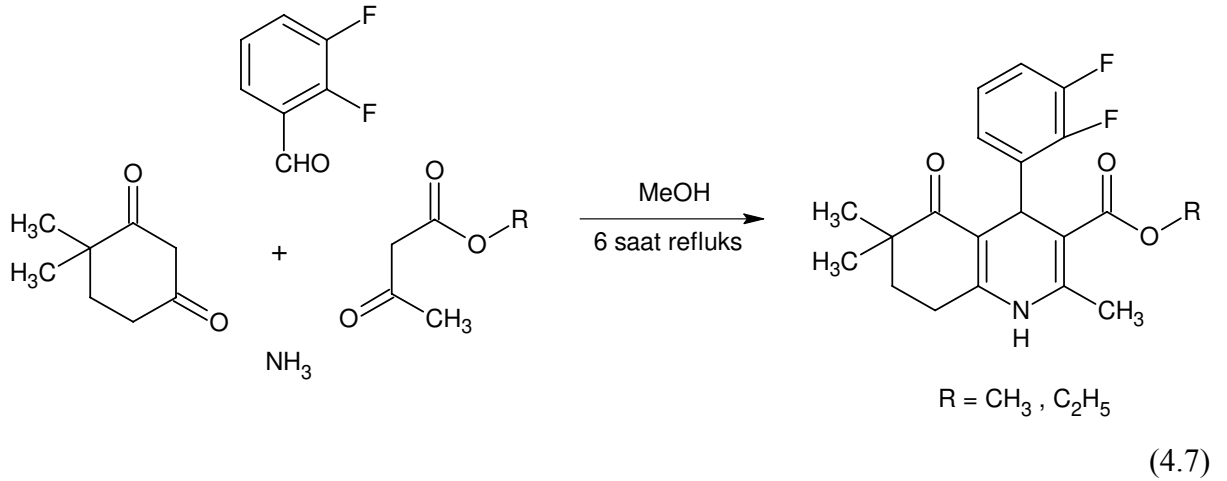


4.2.1.1 Multikomponent Sentez Örnekleri

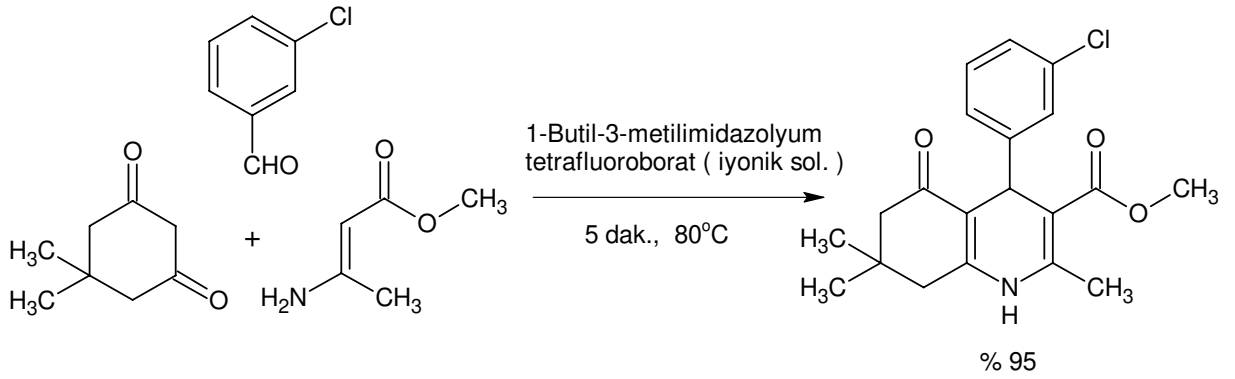
Örnek 1 : Metil 4-(2-kloro-5-nitrofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Linden vd., 2004):



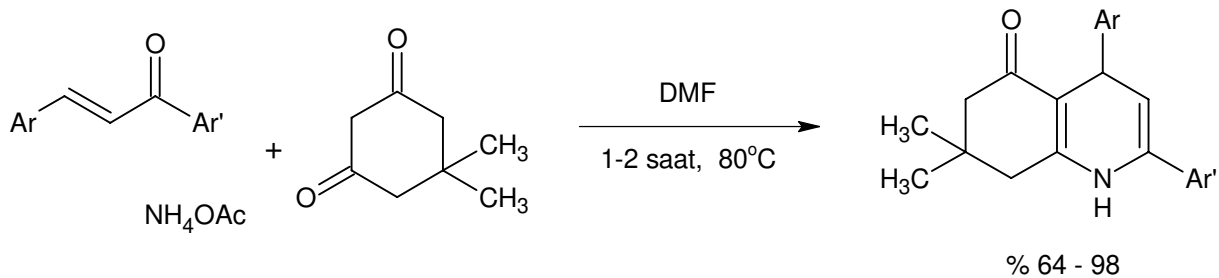
Örnek 2 : Metil veya Etil 4-(2,3-difluorofenil)-2,6,6-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Linden vd., 2005):



Örnek 3 : Metil 4-(3-klorofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Li vd., 2005):



Örnek 4 : 2,4-Diaril-7,7-dimetil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-5-on (Wang vd., 2002):

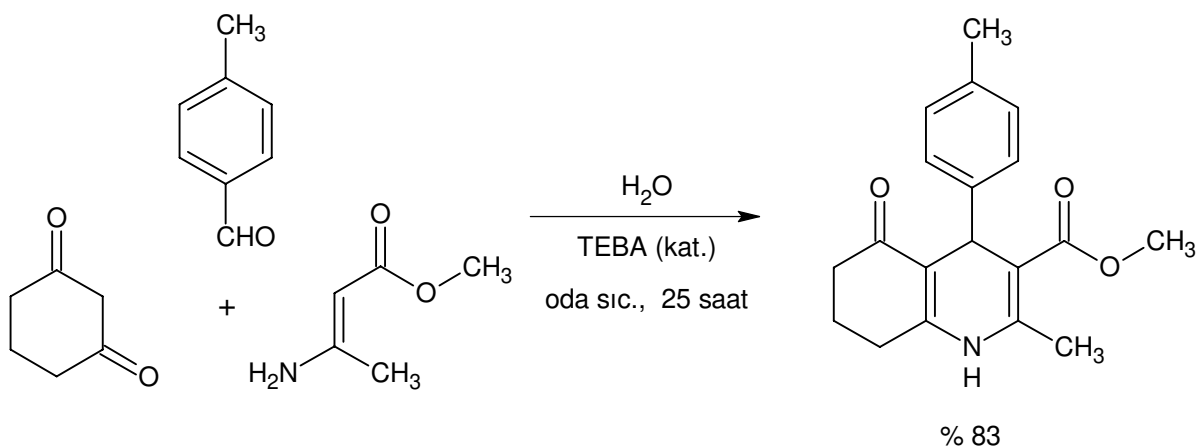


Ar = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 3,4-OCH₂OC₆H₃

Ar' = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2,4-Cl₂-5-FC₆H₂

(4.9)

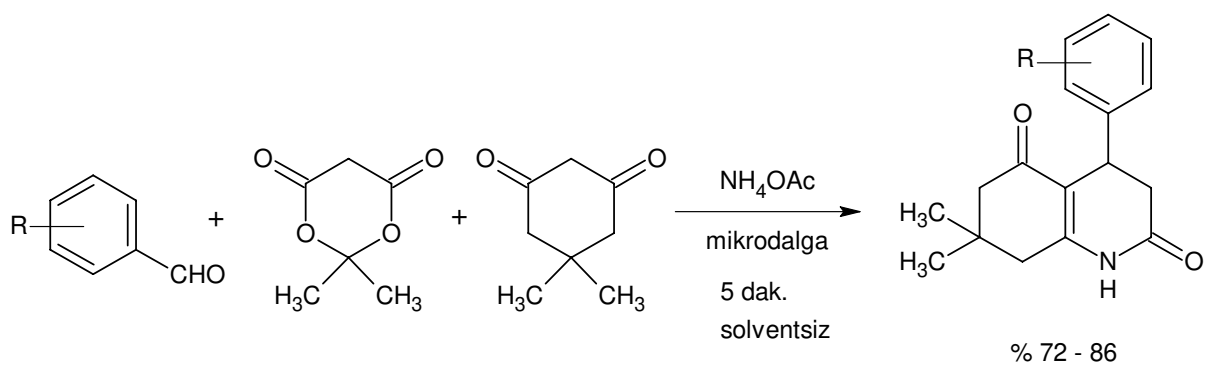
Örnek 5 : Metil 2-metil-5-okso-4-*p*-tolil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat (Yu vd., 2005):



(4.10)

4.2.1.2 Mikrodalga Yönteminin Kullanıldığı Multikomponent Örnekler

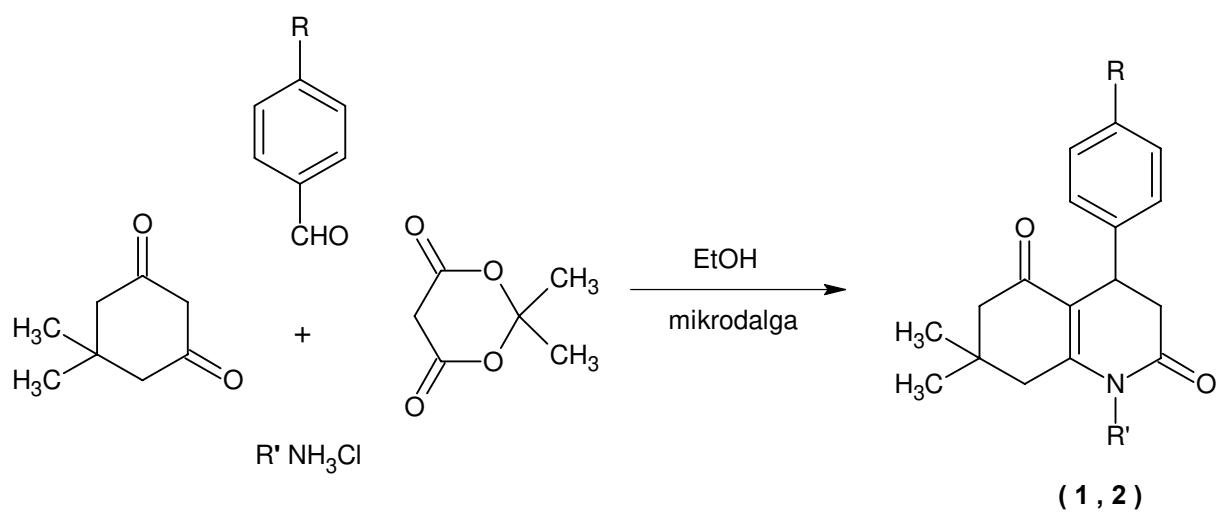
Örnek 6 : 4-Aril-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Tu vd., 2001a):



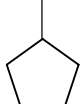
R = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-Br, 3,4-di-OCH₃

(4.11)

Örnek 7 : 4-(4-Klorofenil)-1,7,7-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (**1**)
1-Siklopentil-4-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (**2**) (Tu vd., 2005a; 2005c):

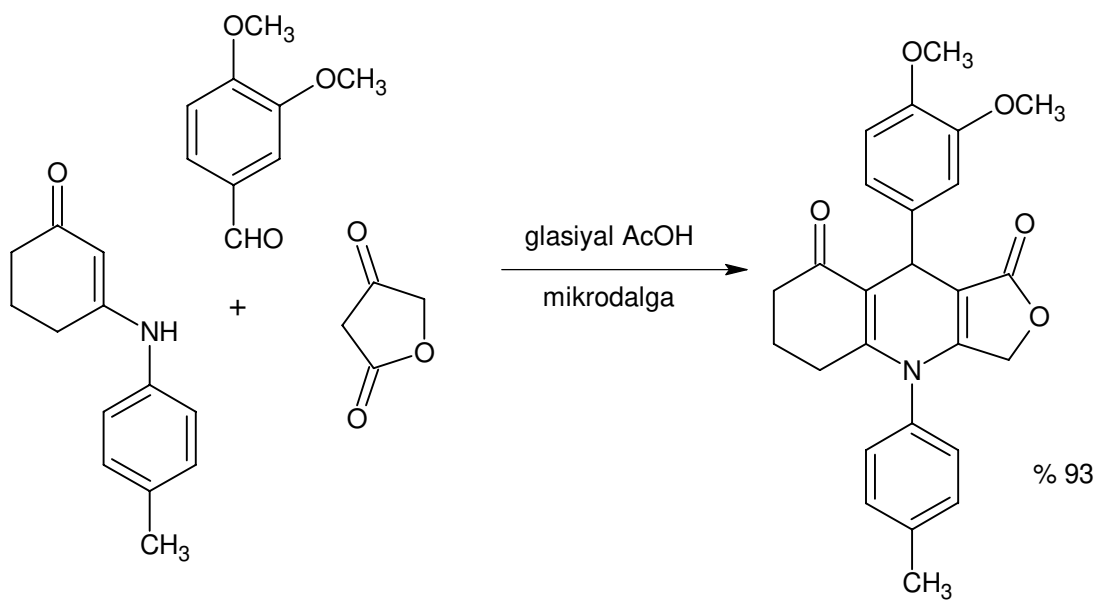


1: R = Cl , R' = CH₃ % 86

2: R = F , R' =  % 92

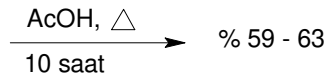
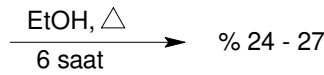
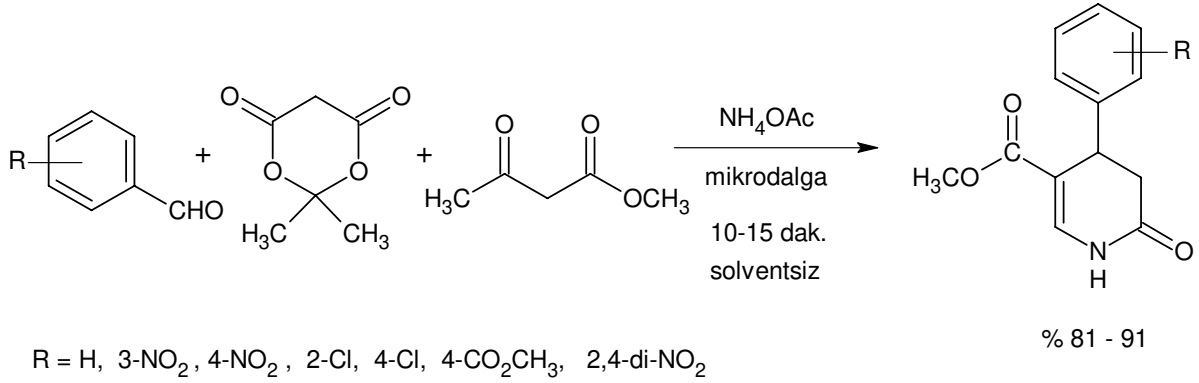
(4.12)

Örnek 8 : 9-(3,4-Dimetoksifenil)-4-*p*-tollil-4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,4-*b*]kinolin-1,8(3*H*,9*H*)-dion (Tu vd., 2006b):



(4.13)

Multikomponent örneklerine benzeyen bir diğer çalışmada, dimedon yerine açık zincirli bir bileşik olan metil asetoasetat kullanılmıştır. 4-Aril-5-alkoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropiridon türevlerinin, mikrodalga yöntemiyle çözücülü reaksiyon sistemlerine göre daha yüksek bir verimle meydana geldiği belirtilmiştir (Rodriguez vd., 2003):

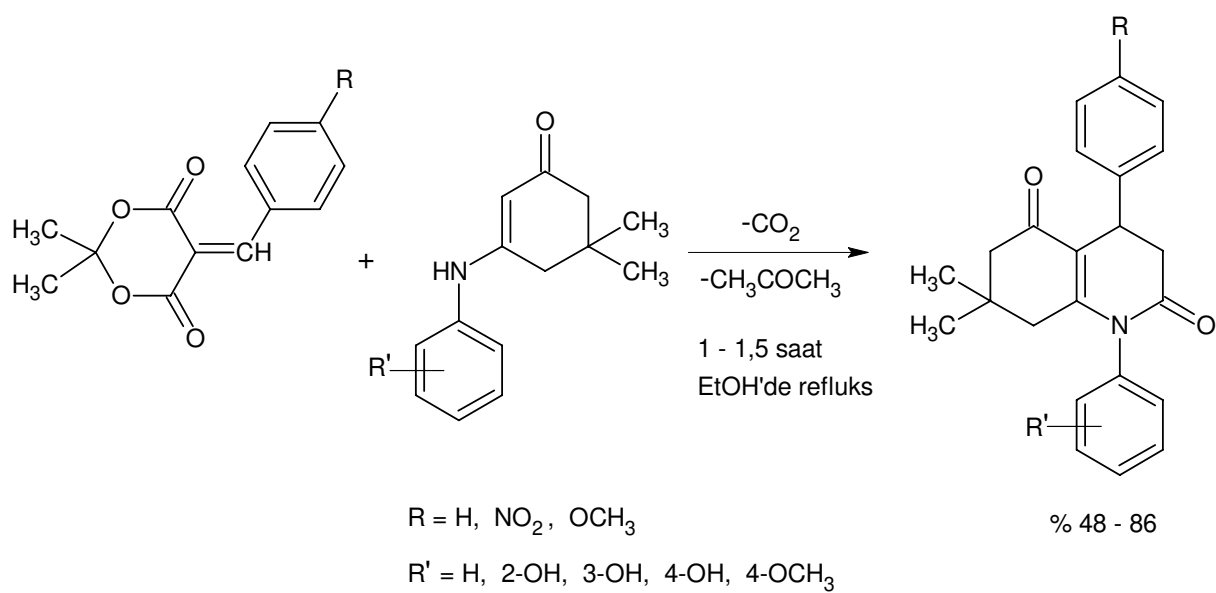


(4.14)

4.2.2 Basamaklı Sentezler

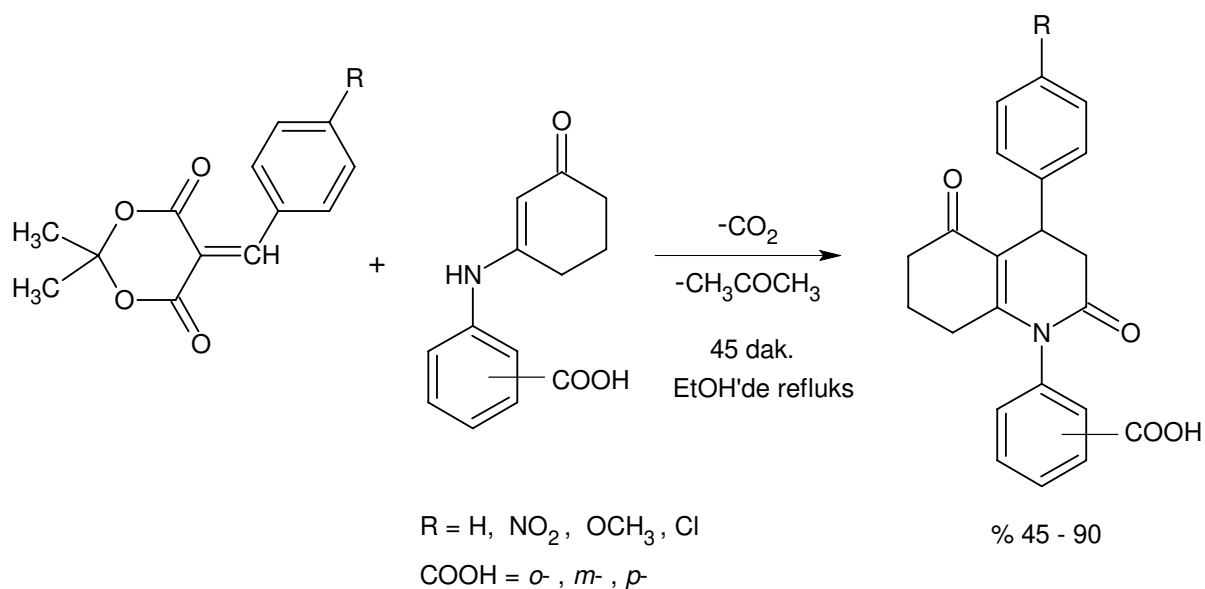
Oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin basamaklı olarak sentezlenmelerine ilişkin literatürlere bakıldığında, ağırlıklı olarak Strozhev ve ekibinin yaptığı çalışmalar görülmektedir.

5-Ariliden-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dionların (Meldrum asidinin Knoevenagel ürünlerinin) 5,5-dimetil-3-arilamino-2-sikloheksenonlar (dimedon enaminon bileşikleri) ile kondenzasyonları, 1,4-diaril-7,7-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion türevlerini vermekte; bu reaksiyonlarda Meldrum asidinin tipik aseton ve karbon dioksit eliminasyonları gerçekleşmektedir (Strozhev ve Lielbriedis, 1993):



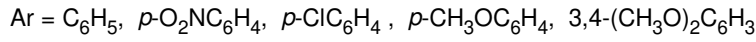
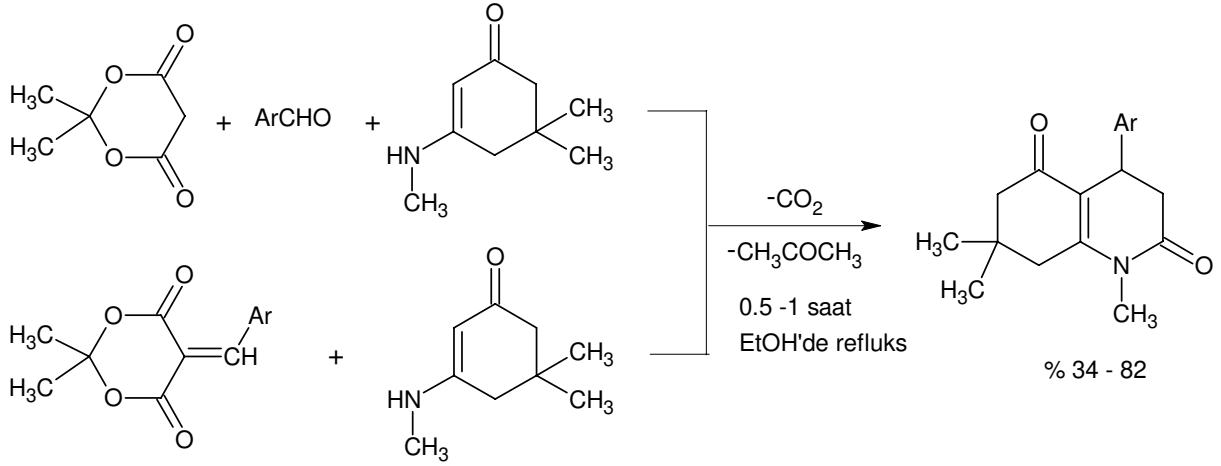
(4.15)

Strozhev'in benzer bir çalışmasında, enaminon bileşiği olarak 3-karboksifenilaminosikloheksen-2-on türevleri kullanılmış ve 4-aril-1-(karboksiaril)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion kondenzasyon ürünleri sentezlenmiştir (Strozhev ve Lielbriedis, 1990a):



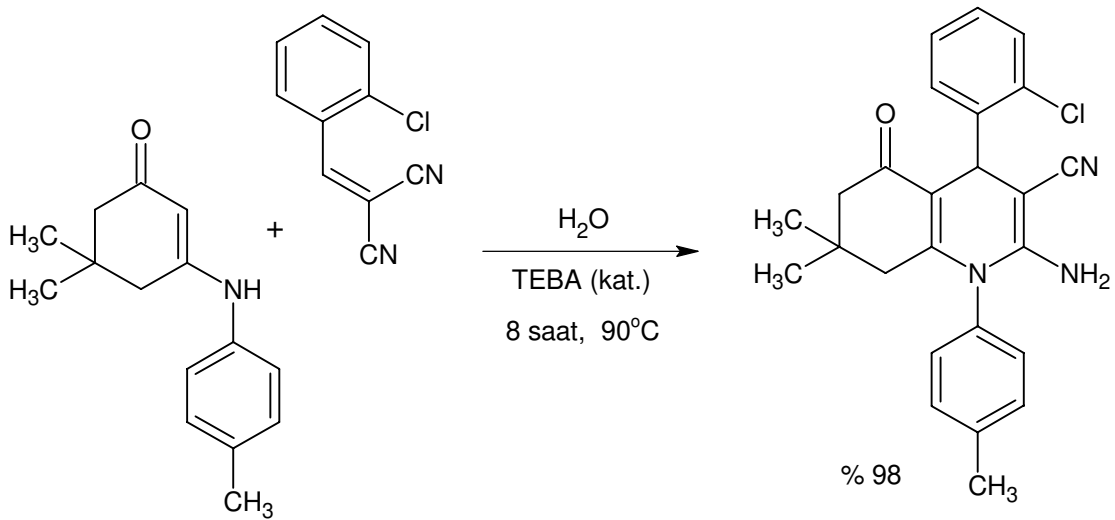
(4.16)

Metilaminlerin dimedon ile kondenzasyonlarından elde edilen enamion bileşikleri, Meldrum asidinin Knoevenagel ürünleriyle benzer reaksiyonlar vererek 4-aril-1,7,7-trimetil-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion türevlerini oluşturmaktadır. Ayrıca, Meldrum asidi, aromatik aldehid ve *N*-metilenaminondan oluşan üç bileşenli reaksiyonlarda da aynı ürünlerin meydana geldiği görülmektedir (Strozhev vd., 1990b):



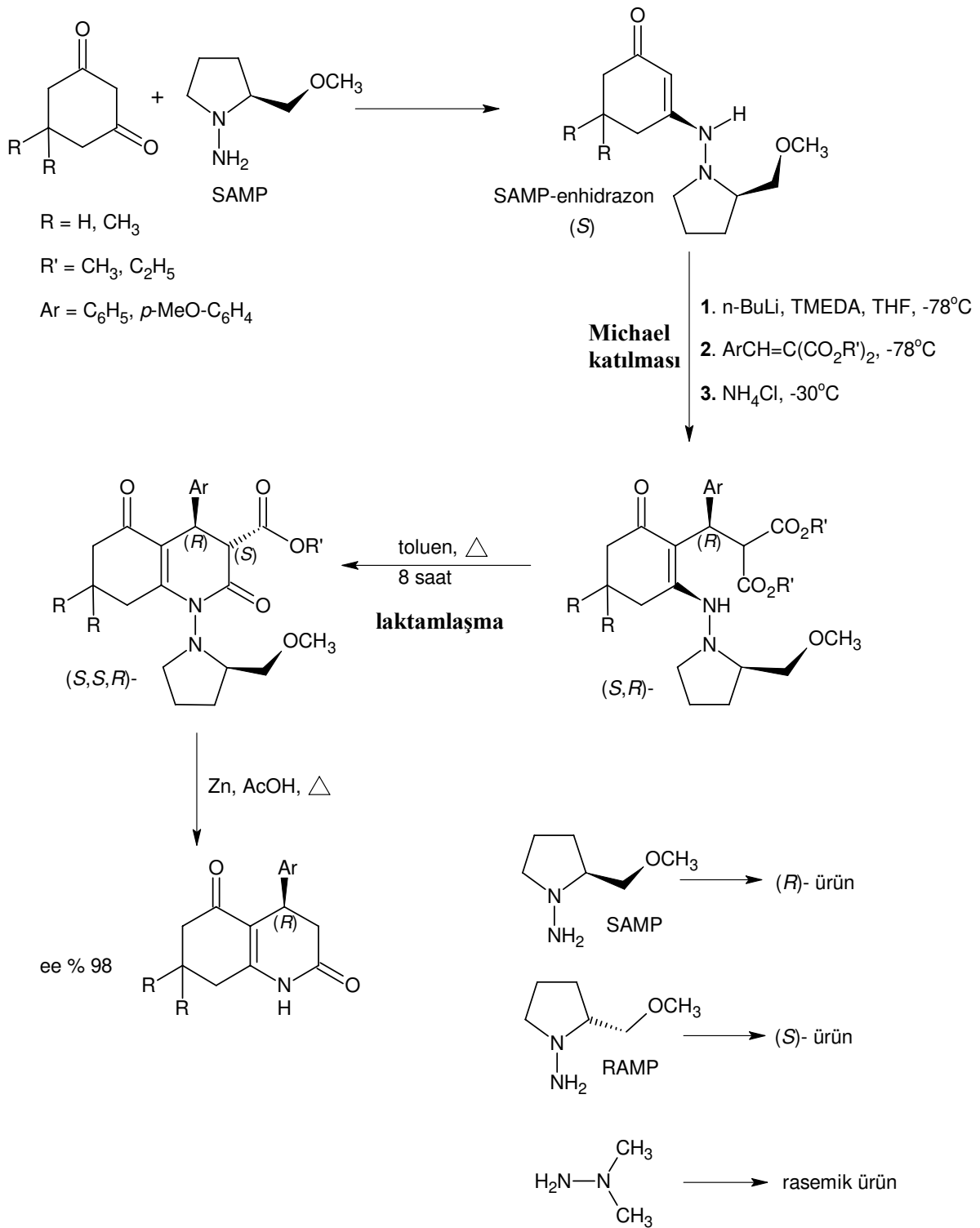
(4.17)

Jiang ve ekibi, malononitril'in klorobenziliden türevini, 5,5-dimetil-3-(*p*-tollil)amino-2-siklohekzenon ile reaksiyona uğratarak, 2-amino-4-(2-klorofenil)-7,7-dimetil-1-(4-tollil)-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril bileşiğini sentezlemiştir (Jiang vd., 2006):



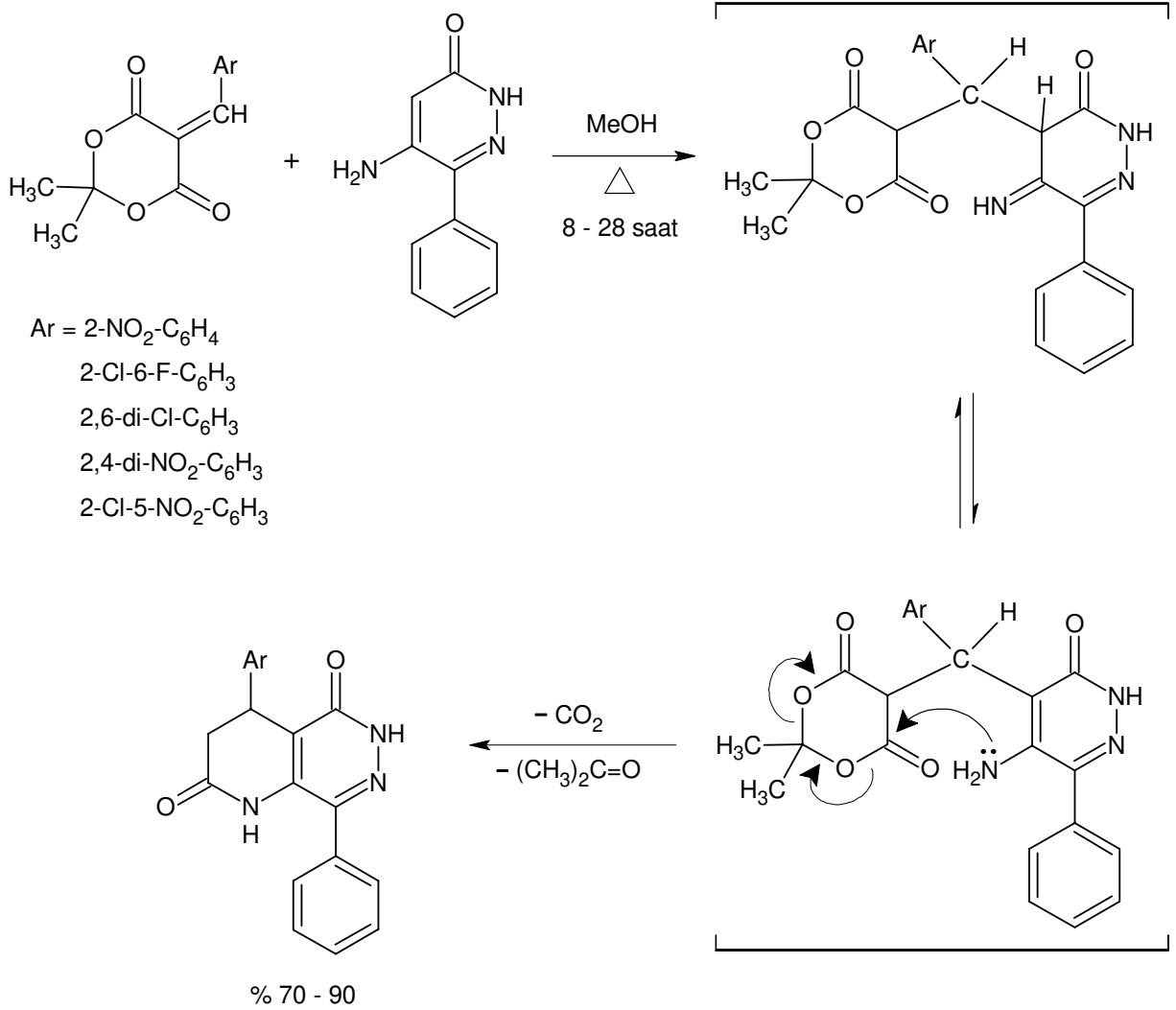
(4.18)

SAMP- / RAMP-hidrazon yöntemiyle aril-substitue tetrahidro-2,5(1*H*,3*H*)-kinolindion bileşikleri enantioseçici olarak sentezlenmektedir (Enders ve Demir, 1987):

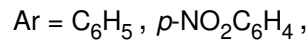
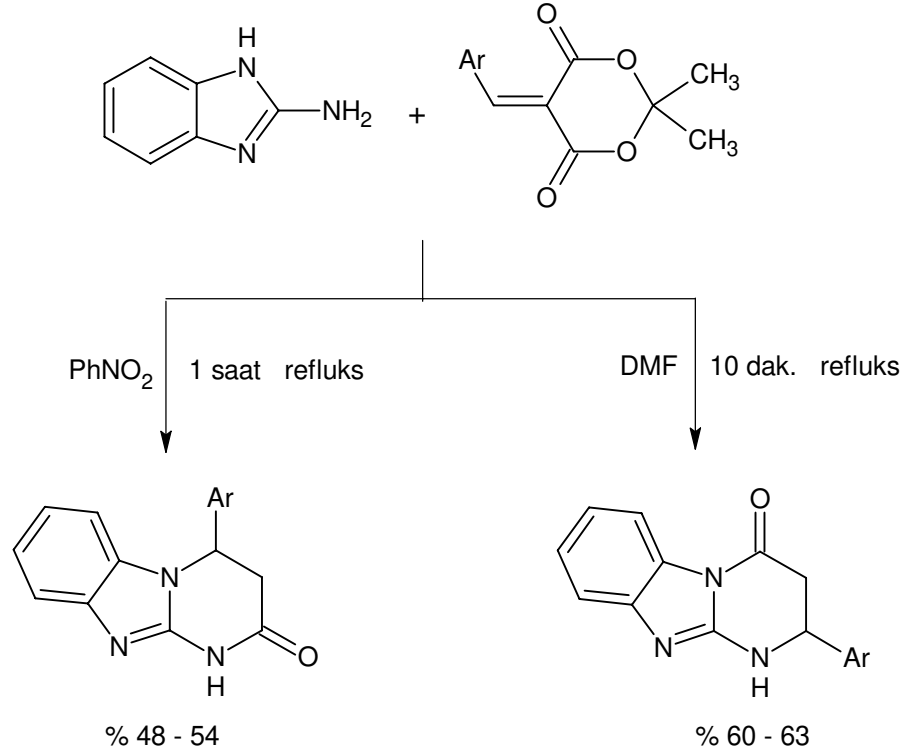


4.2.2.1 Benzer Basamaklı Reaksiyonlar

Meldrum asidinin 5-ariliden türevleri, 5-amino-6-fenil-3(2*H*)-piridazinon ile Hantzsch tipi reaksiyonlar vererek, 4-aril-2,5-diokso-8-fenilpirido[2,3-*d*]piridazin bileşiklerini meydana getirmektedir (Pita vd., 2000):

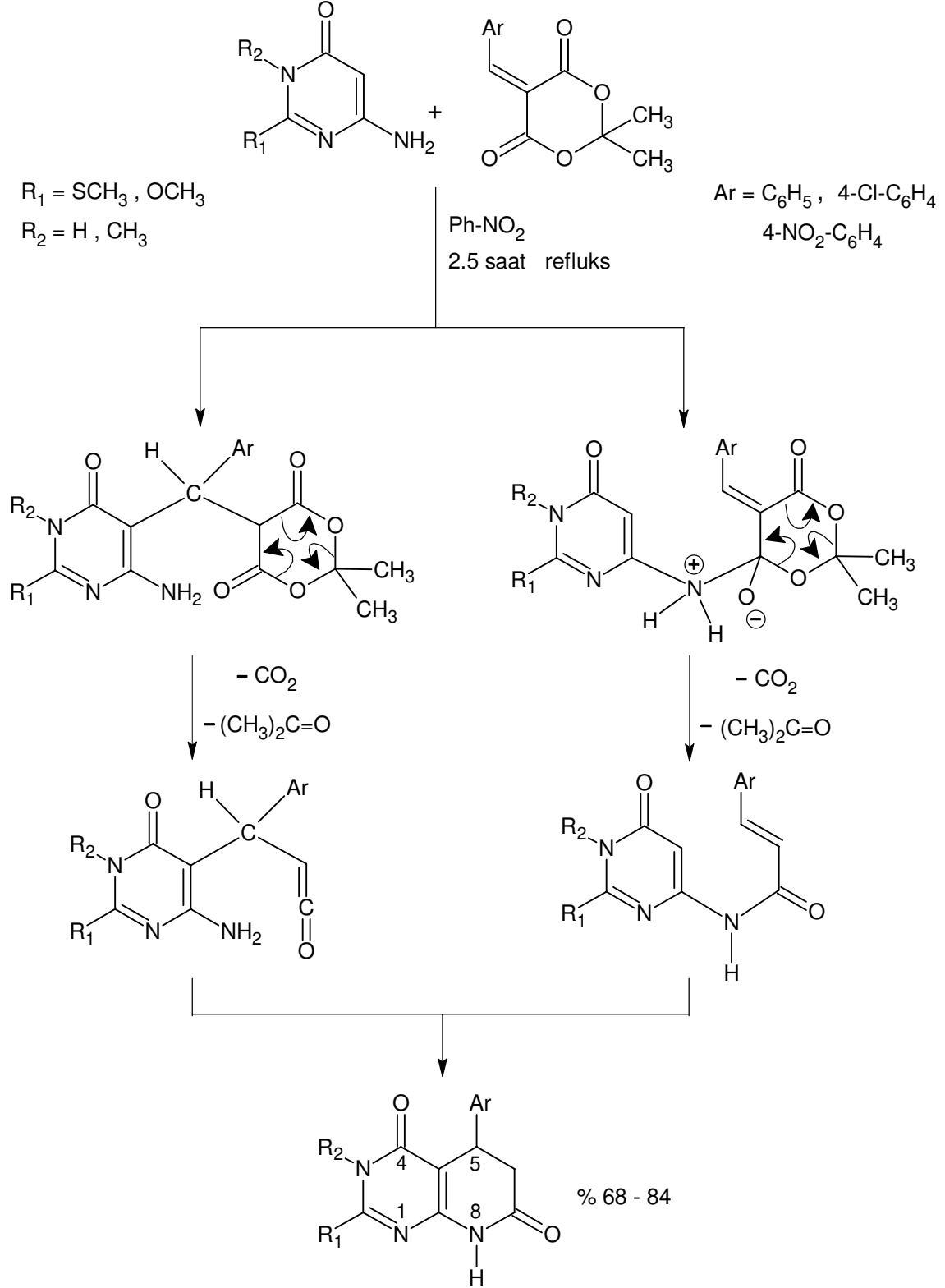


5-Benziliden-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion türevlerinin 2-aminobenzimidazol ile verdikleri kondenzasyonlarda; çözücü olarak nitrobenzen kullanıldığı zaman 4-aril-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-on bileşikleri oluşmakta; DMF’de ise 2-aril-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]benzimidazol-4-on türevleri elde edilmektedir (Lipson vd., 2000):



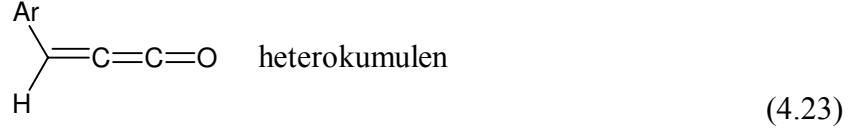
(4.21)

Benziliden Meldrum asidler, nitrobenzenli ortamda 6-aminopirimidon ile reaksiyona girerek 5-aril-3,4,5,6,7,8-hekzahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4,7-dion türevlerini oluşturmaktadır (Quiroga vd., 1997):



(4.22)

Bu tür katılma reaksiyonlarında, Meldrum asidi türevlerinin bir heterokumulen gibi rol oynadığı belirtilmektedir (Quiroga vd., 1997):



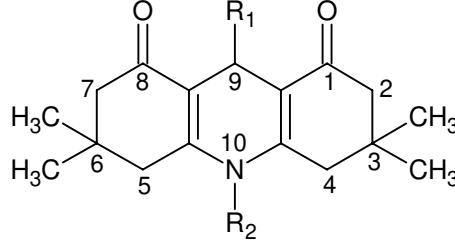
4.3 Hidrokinolinon Bileşiklerinin Kullanım Alanları

- Anti-bakteriyel (Enders ve Demir, 1987).
- Anti-anjinal (Linden vd., 2005).
- Anti-hipertansif (Enders ve Demir, 1987).
- Anti-tümör (Tu vd., 2006a).
- Nöroleptik, anti-psikotik (Enders ve Demir, 1987).
- Alkaloid, azastereooid, toksinler gibi doğal ürünlerin sentezinde kullanılan öncül maddeler (Enders ve Demir, 1987).
- Kolinesteras (Jiang vd., 2006; Tu vd., 2006a).
- Stotoksik (Jiang vd., 2006).
- Kalsiyum kanal modülatörü (Linden vd., 2005; Suarez vd., 1999; Tu vd., 2005a; 2005c).

5. HİDROAKRIDİNDİONLAR

5.1 Genel Bilgi

Hidroakridindion türevleri iki farklı şekilde adlandırılmaktadır (Murugan vd., 1998; Greenhill, 1971):



1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-Dekahidro-3,3,6,6-tetrametilakridin-1,8-dion

3,4,5,6,9,10-Hekzahidro-3,3,6,6-tetrametilakridin-1,8(2*H*,7*H*)-dion

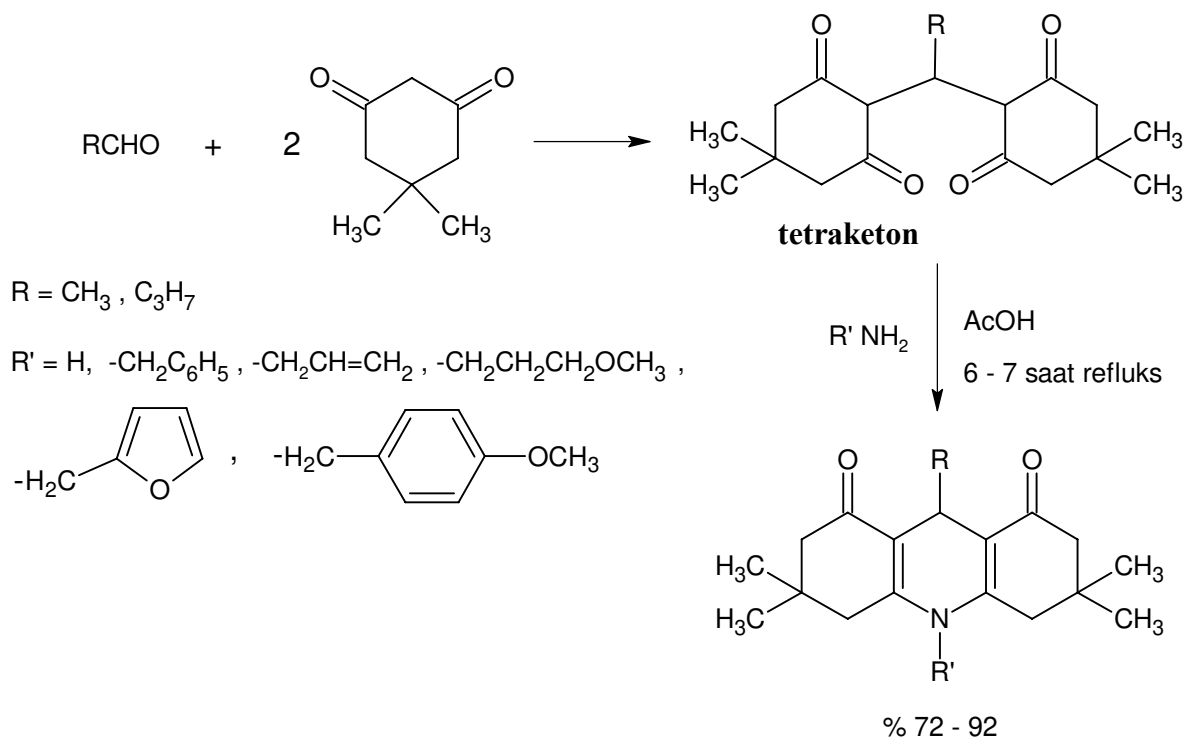
(5.1)

Hidroakridindion bileşikleri, IR spektrumlarında 1650 cm^{-1} civarında bulunan absorpsiyon bandıyla karakterize edilmektedir (Murugan vd., 1998).

Bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde, 2- ve 7-pozisyonlarındaki metilen protonlarının, 2.20–2.30 ppm bölgesinde genellikle singlet (4 proton) olarak rezonans oldukları; 4- ve 5-pozisyonlarındaki metilen protonlarının ise, 1.70–2.10 ppm aralığında AB sistemini oluşturan dubletin dubleti (4 proton) olarak pik verdikleri belirtilmektedir (Murugan vd., 1998).

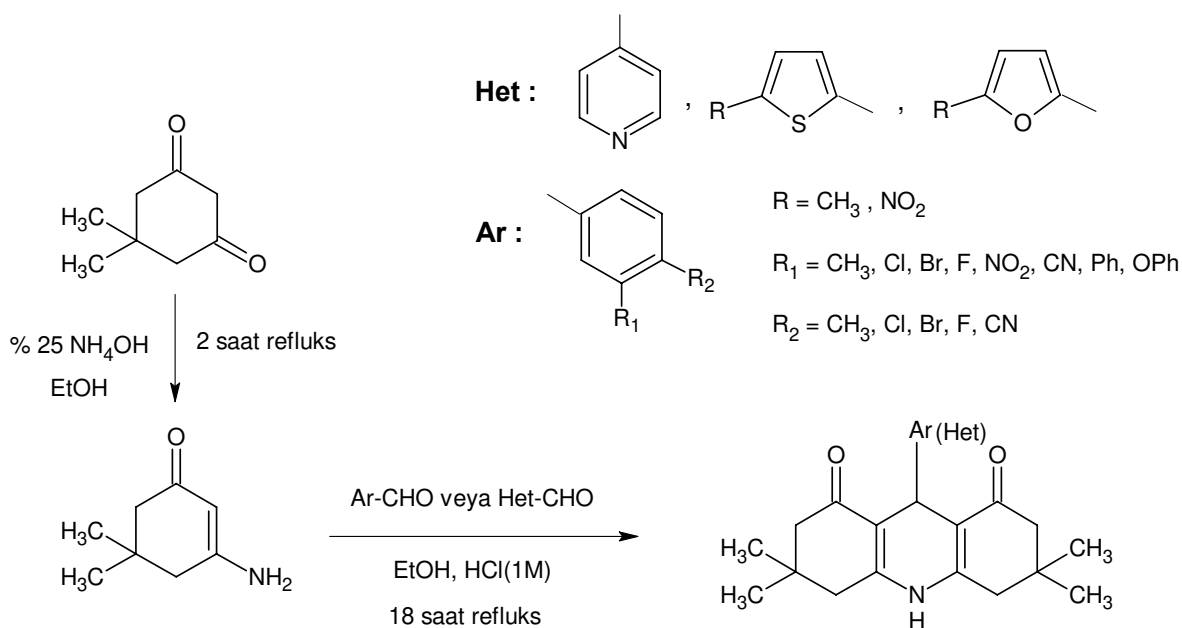
5.2 Sentez Yöntemleri

5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion'un (dimedonun) asetaldehid veya butiraldehid ile kondenzasyonu, tetraketon ara ürünlerini vermekte ve bu bileşiklerin asetik asitli ortamda çeşitli aminler ile kaynatılması sonucunda 9-alkil-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion türevleri elde edilmektedir (Murugan vd., 1998):



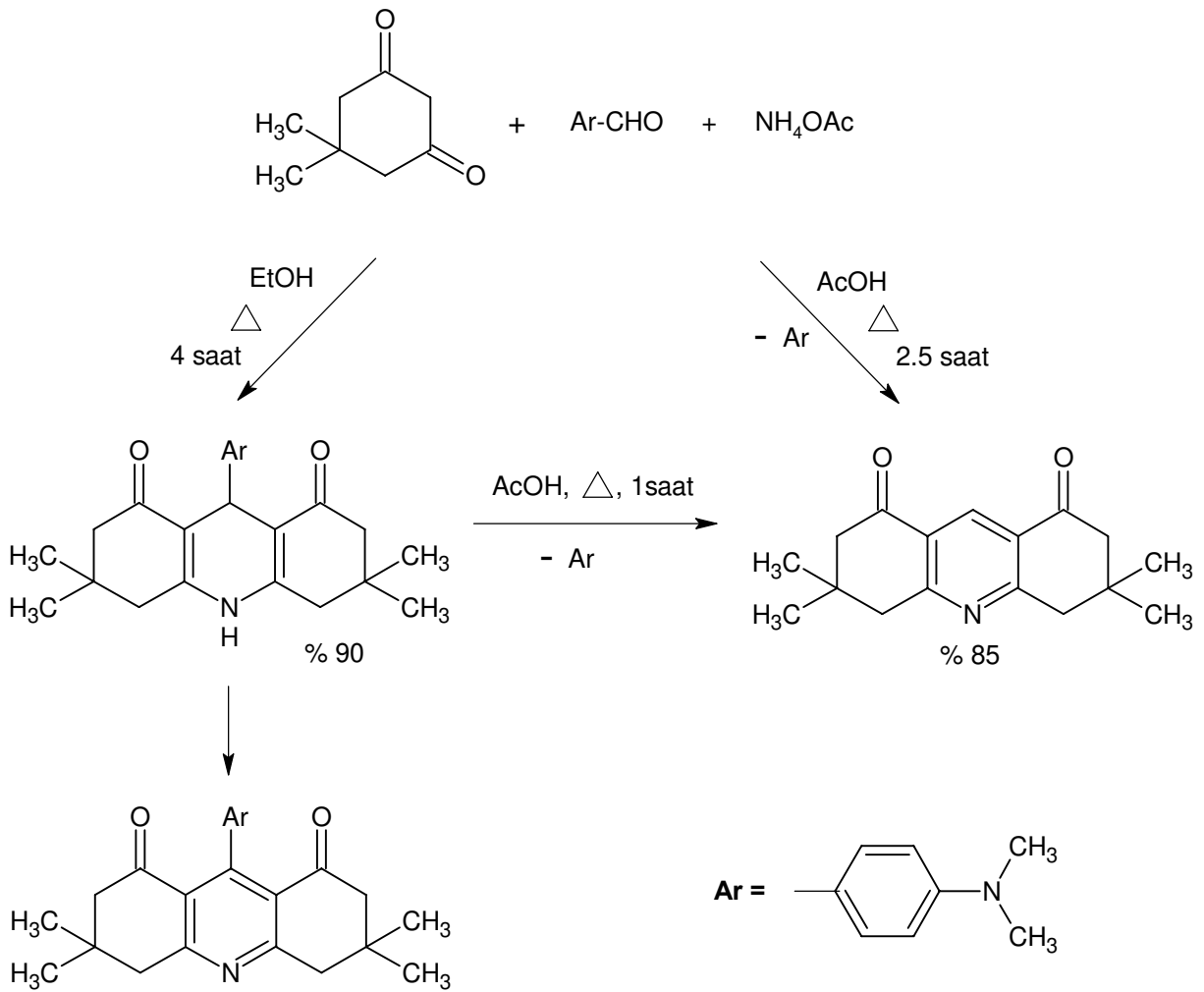
(5.2)

Aromatik (veya heteroaromatik) aldehidlerin 3-amino-5,5-dimetil-2-siklohekzen-1-on ile asidik ortamda kondenzasyonları sonucunda, 9-aril substitue (veya hetaril) hidroakridin-1,8-dion bileşikleri meydana gelmektedir. Bu türevlerin, HSV-1 ve HSV-2 timidin kinaz (TK) inhibitörleri olarak kullanılabileceği kaynaklarda belirtilmektedir (Martin vd., 1999):



(5.3)

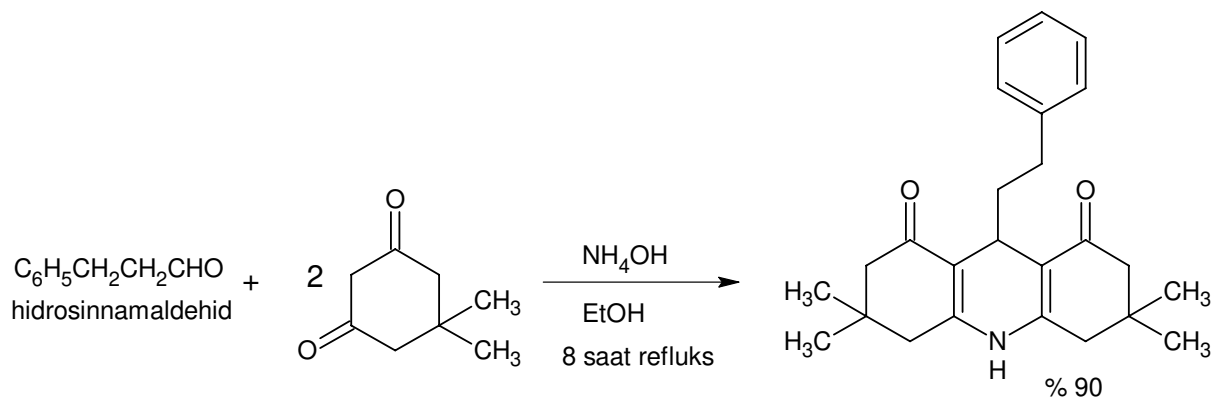
Dzvinchuk ve Tolmacheva tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; dimedon, *p*-dimetilaminobenzaldehid ve amonyum asetatın üç komponentli kondenzasyonu etanollü ortamda oluşturulduğunda, 9-(*p*-dimetilaminofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion bileşiğinin meydana geldiği; reaksiyon asetik asidli ortamda yapıldığında ise, merkezî dihidropiridin halkasının aromatikleşmesi ve *p*-dimetilfenil parçaçığının ayrılması sonucunda, 3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion türevinin oluştuğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, bu tür kondenzasyonların asetik asidli ortamda gerçekleştirildiğinde, aldehiden ileri gelen fenil parçaçığının ayrılmadan da aromatikleşmenin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Dzvinchuk ve Tolmacheva, 2001):



(5.4)

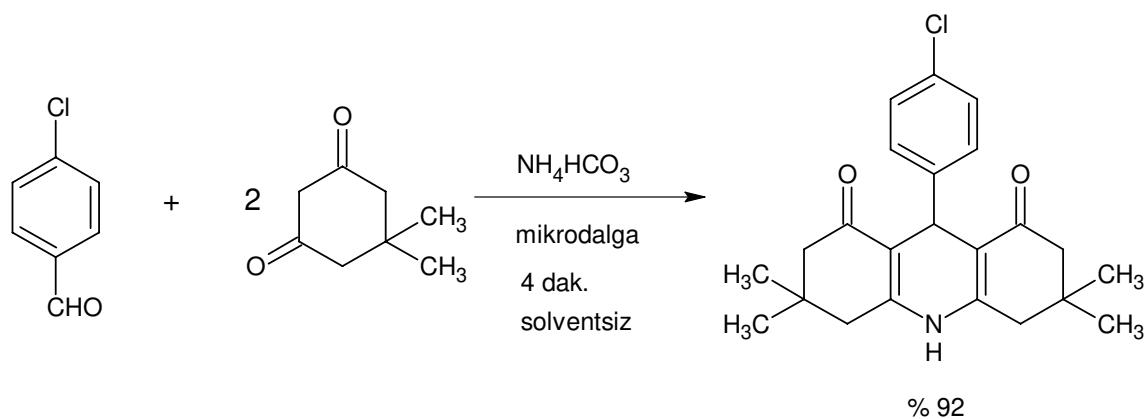
5.2.1 Sentez Örnekleri

Örnek 1 : 9-[2-(Fenil)etil]-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion
(Murugan vd., 1998):



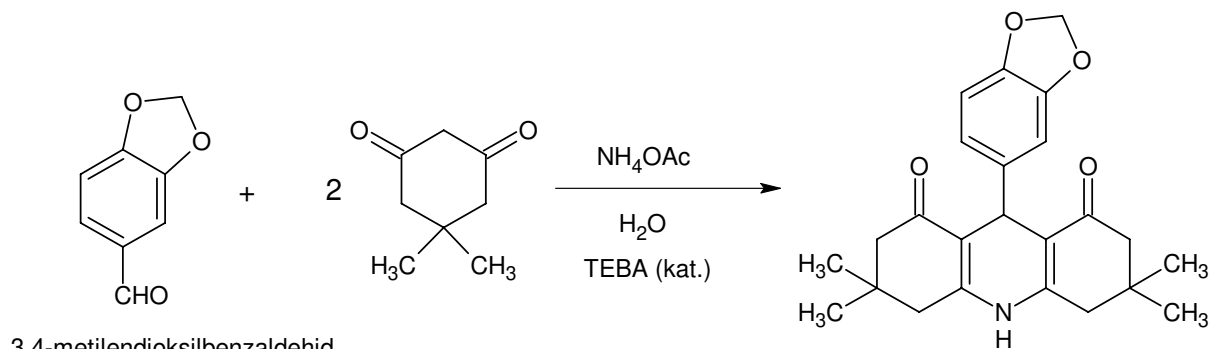
(5.5)

Örnek 2 : 9-(4-Klorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion
(Tu vd., 2001b):



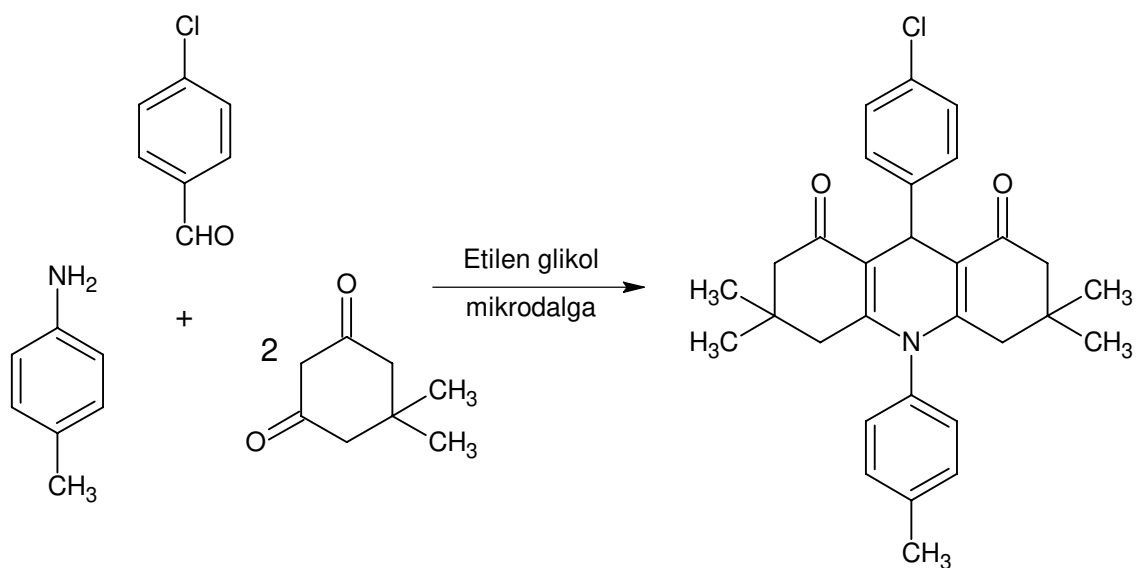
(5.6)

Örnek 3 : 3,3,6,6-Tetrametil-9-(3,4-metilendioksilfenil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Li vd., 2003):



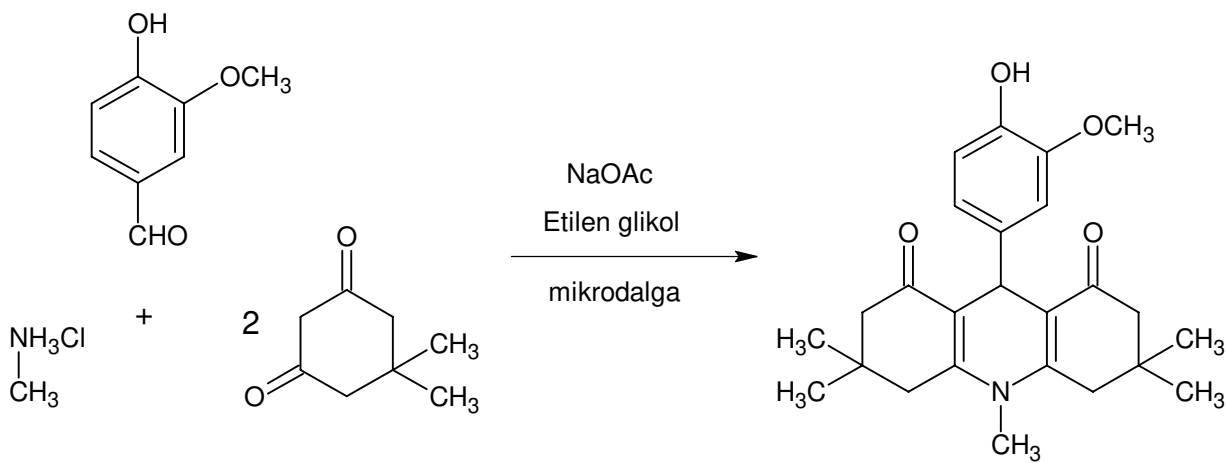
(5.7)

Örnek 4 : 9-(4-Klorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(4-tollil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Wang vd., 2003):



(5.8)

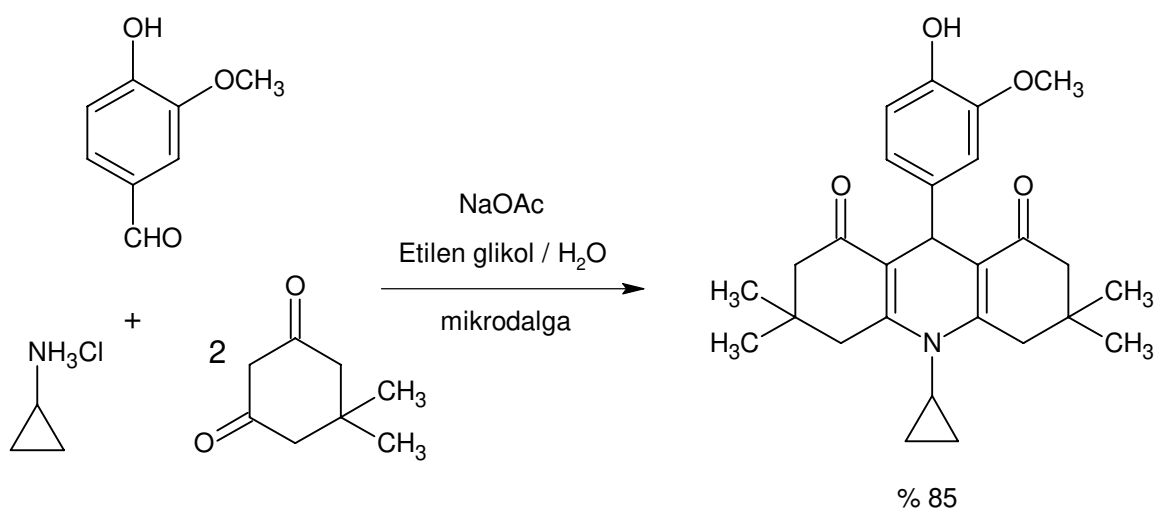
Örnek 5 : 9-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-3,3,6,6,10-pentametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Tu vd., 2004a):



% 71

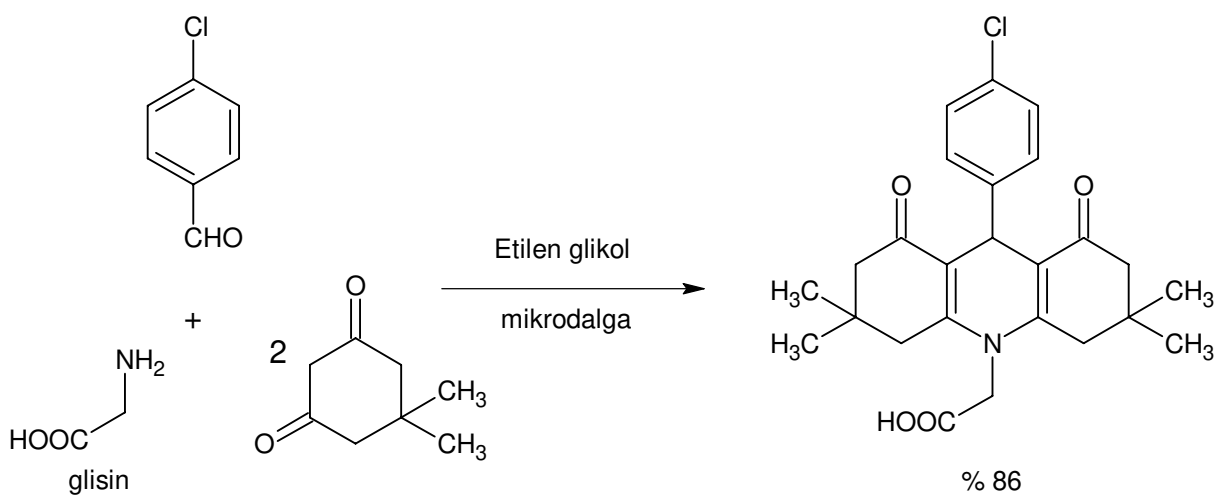
(5.9)

Örnek 6 : 10-Siklopropil-9-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Tu vd., 2004b):



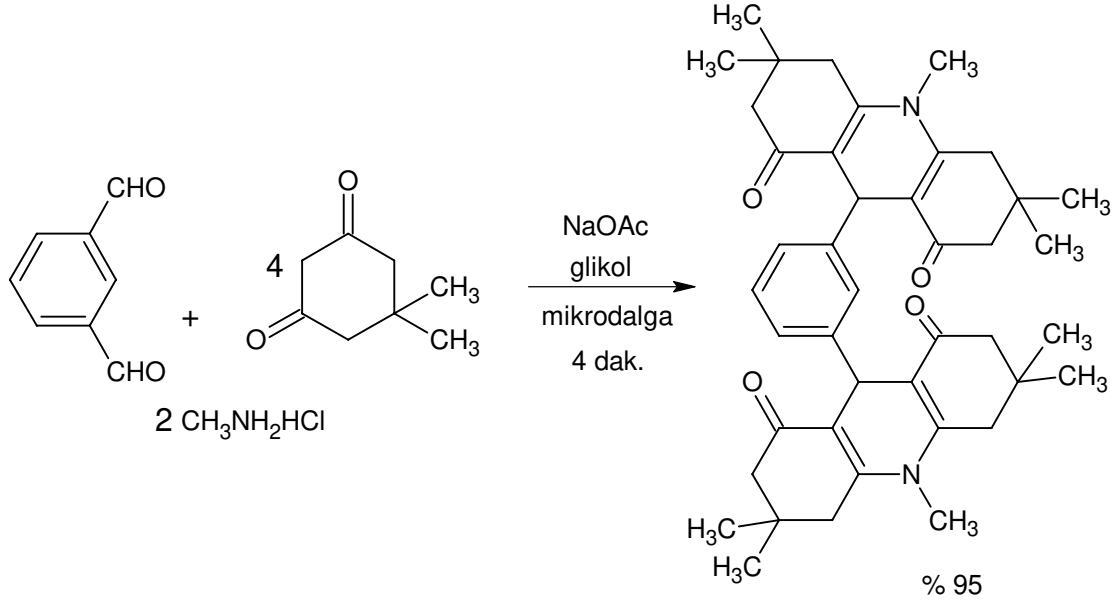
(5.10)

Örnek 7 : 9-(4-Klorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-10-asetik asid (Tu vd., 2005b):



(5.11)

Örnek 8 : 1,3-Bis(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidro-1,8-dion-3,3,6,6,10-pentametilakridin-9-il)benzen (Hua vd., 2005):



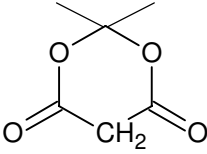
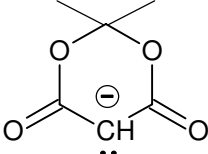
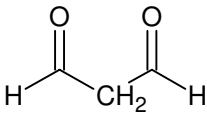
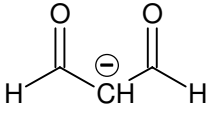
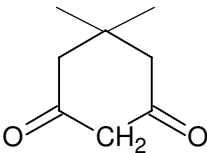
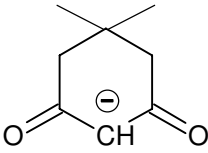
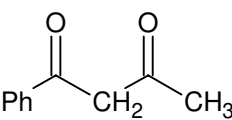
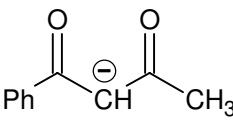
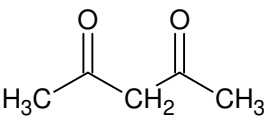
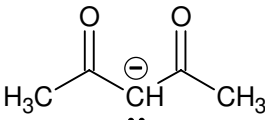
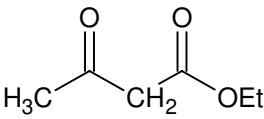
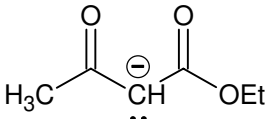
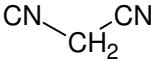
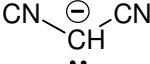
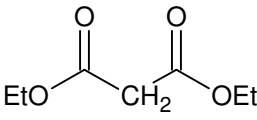
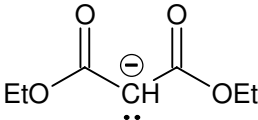
(5.12)

5.3 Hidroakridindion Bileşiklerinin Kullanım Alanları

- Anti-bakteriyel, mutajenik, anti-tümör, anti-viral, hipertansif, anti-inflamatör, anti-protozal, anti-malaryal gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir (Tu vd., 2005b; Rong vd., 2006; Pandi vd., 2001; Seshadri vd., 2002, 2003).
- Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır (Seshadri vd., 2002).
- HSV-1 ve HSV-2 timidin kinaz (TK) inhibitörü olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Martin vd., 1999).
- DNA'la etkileşebilmektedir (Murugan vd., 1998; Pandi vd., 2001; Seshadri vd., 2002).
- Polimerizasyon proseslerinin izlenebilmesi için fluorescent moleküler prob olarak kullanılmaktadır (Tu vd., 2005b).
- Azot atomundaki substituentlere (özellikle aril substitue olanlar) bağlı olarak yüksek lazer ve fluoresans aktivite gösterdiği için boya endüstrisinde kullanılmaktadır (Murugan vd., 1998; Tu vd., 2004a; 2004b; 2005b; Seshadri vd., 2002).
- Kalsiyum kanal modülatörü olarak kullanılmaktadır (Tu vd., 2001b; Li vd., 2003; Wang vd., 2003).

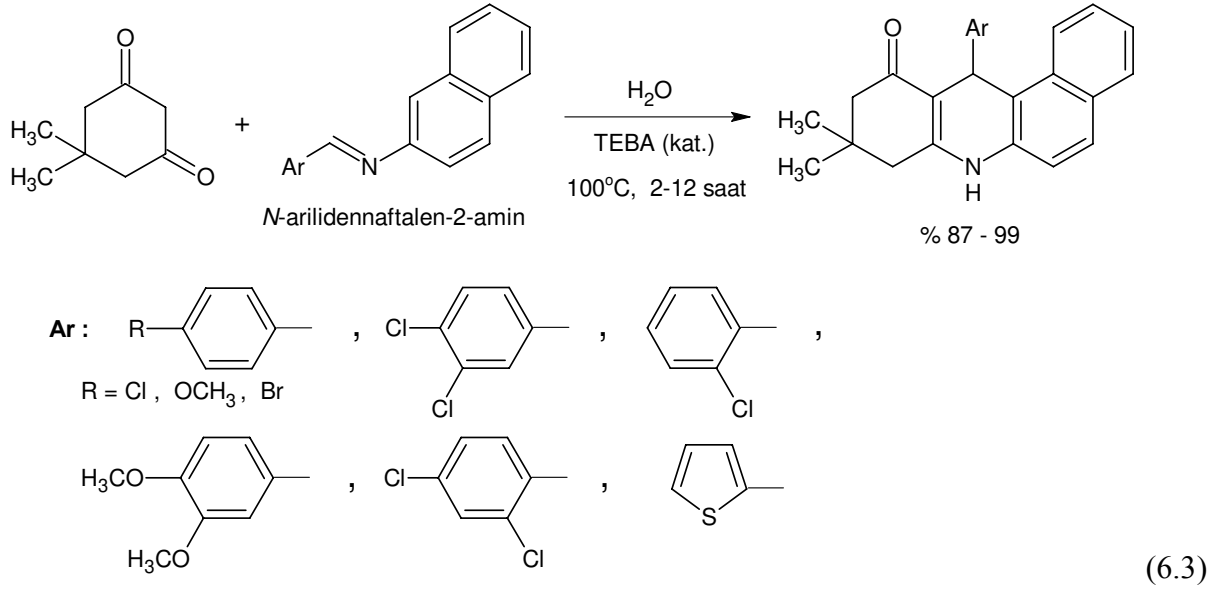
6. 1,3-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİ

Çizelge 6.1 Bazı karbonil bileşiklerine ait pK_a değerleri

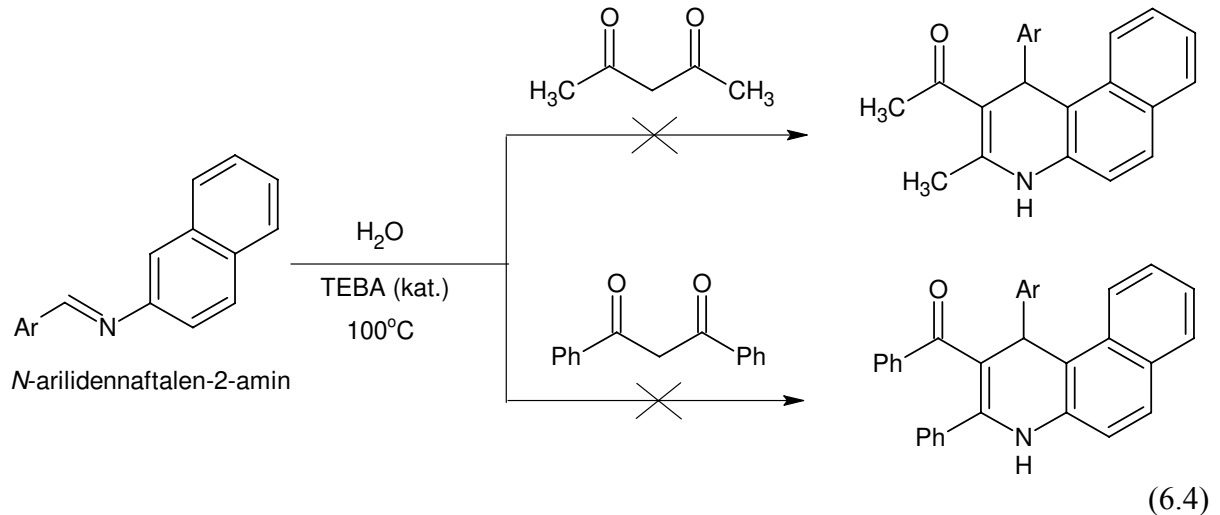
Asidik Bileşik	Konjuge Baz	pK _a
		4.8
		5.0
		5.2
		8.5
		8.9
		10.7
		11
		13.3

Bu yöntemin etkinliğini ve uygulanabilirliğini test etmek için, çeşitli *N*-arilidennaftalen-1-amin ve *N*-arilidenkinolin-5-amin türevleri kullanılarak reaksiyonlar tekrarlanmış ve substituentlerin verimler üzerinde anlamlı bir etki göstermediği bulunmuştur.

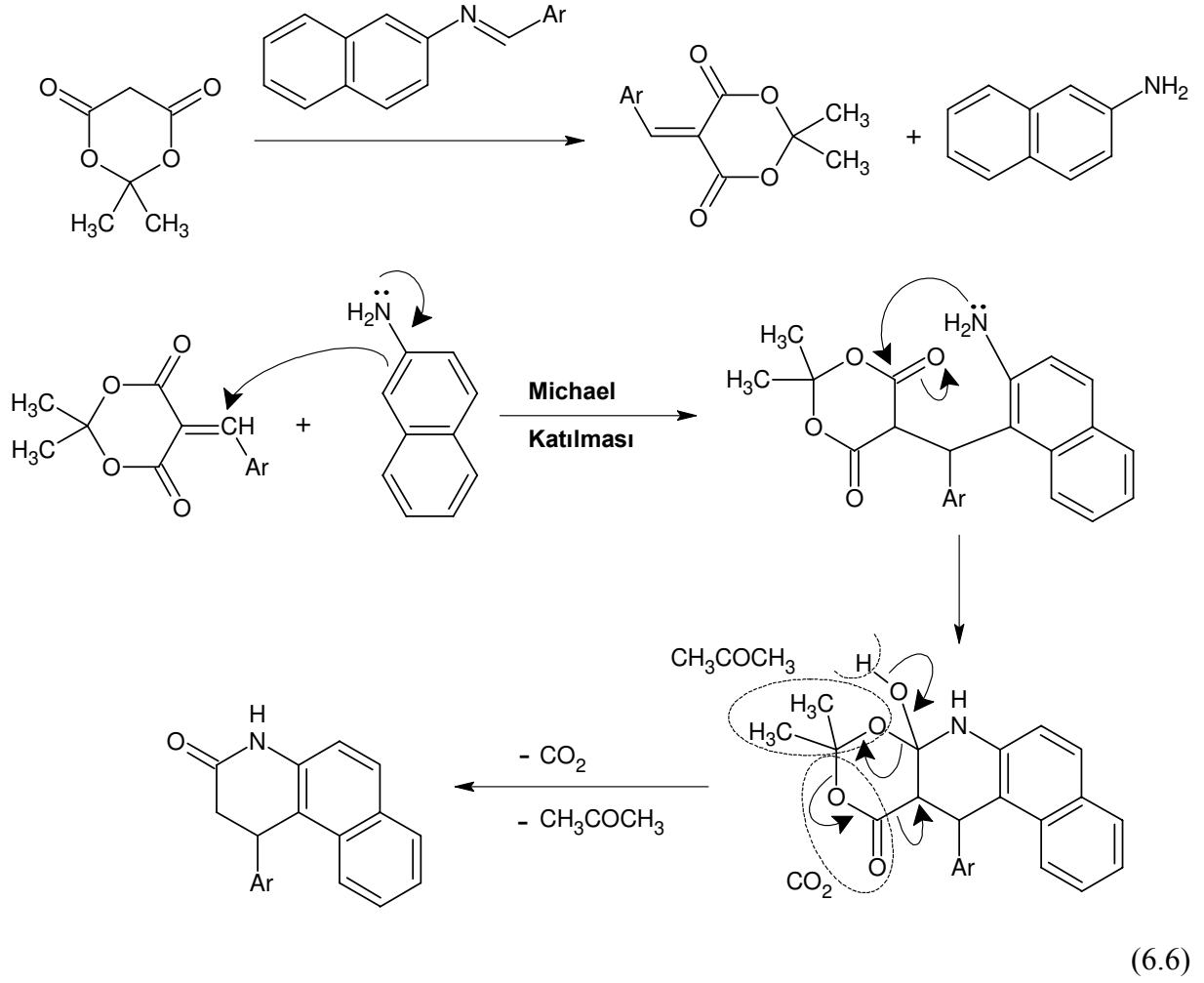
N-Arilidennaftalen-1-amin yerine, çeşitli aromatik aldehydlerin naftalen-2-amin ile kondenzasyonundan elde edilen *N*-arilidennaftalen-2-amin bileşiklerinin kullanıldığı durumlarda, aynı reaksiyon koşulları altında 3,3-dimetil-9-aril-1,2,3,4,9,10-hekzahidrobenzo[*a*]akridin-1-on türevleri meydana gelmektedir (Wang vd., 2005):



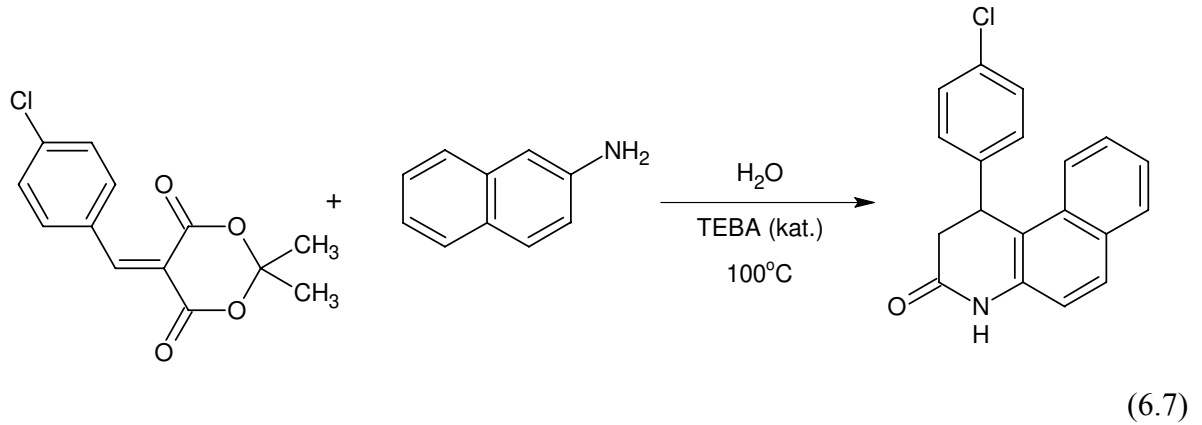
1,3-Dikarbonil bileşikleri açısından reaksiyonun uygulanabilirliğini açıklamak için, aynı koşullar altında dimedon'dan ($\text{pK}_a = 5.2$) daha yüksek pK_a 'ya sahip 2,4-pentandion ($\text{pK}_a = 9.0$) ve dibenzoilmetan ($\text{pK}_a = 9.0$) kullanılmış ve beklenen benzo[*f*]kinolin türevlerinin oluşmadığı görülmüştür. Bu nedenle reaksiyonun ilerleyişinde aktif metilen bileşiğinin pK_a 'sının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Wang vd., 2005):



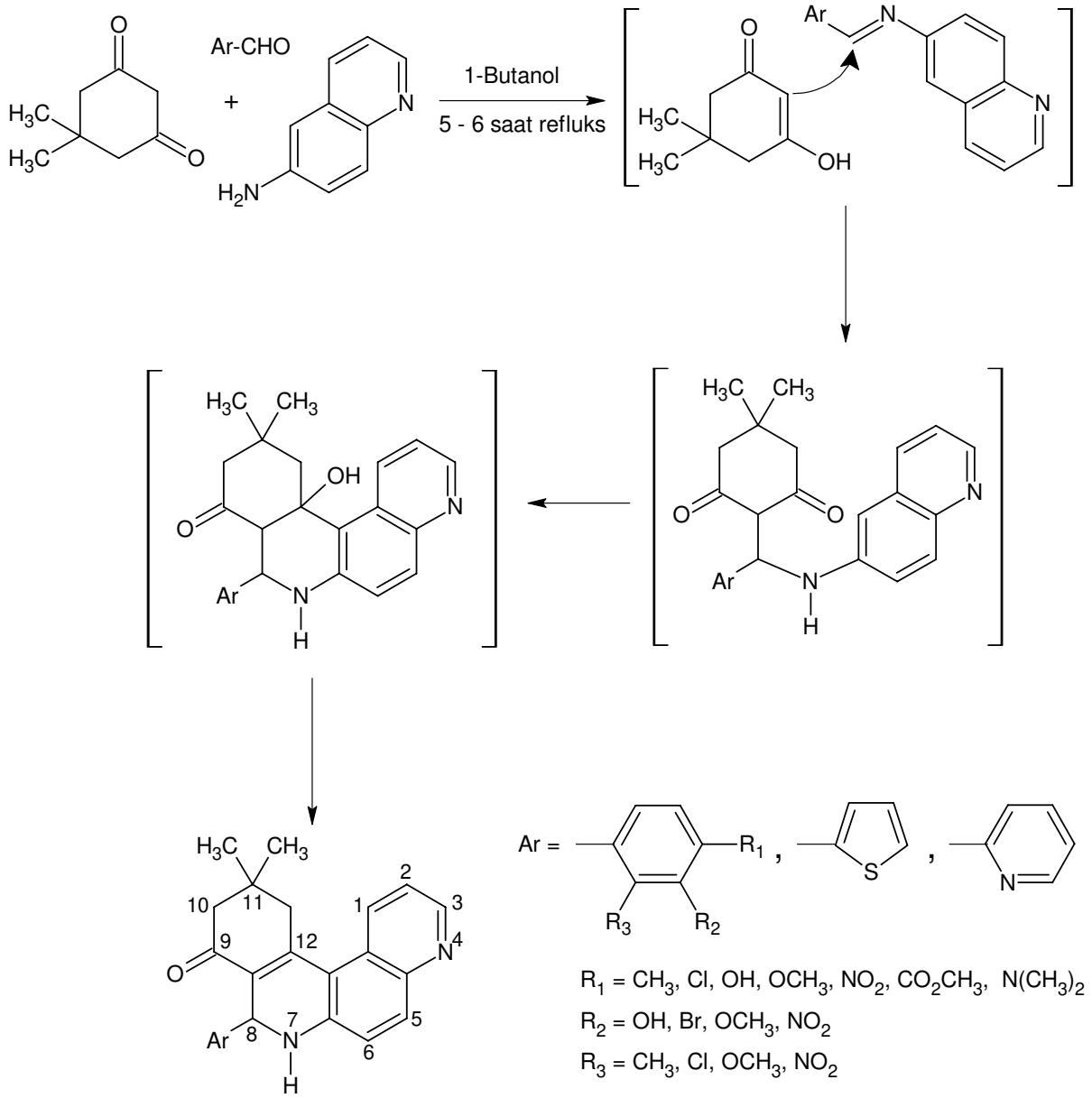
Reaksiyonlar düşük pK_a 'lı Meldrum asidi (pK_a 4.3) ile gerçekleştirildiğinde, beklenen ürünler yerine, başlıca benzo[f]kinolin türevlerinin ve yan ürünlerin oluştuğu görülmektedir (Wang vd., 2005):



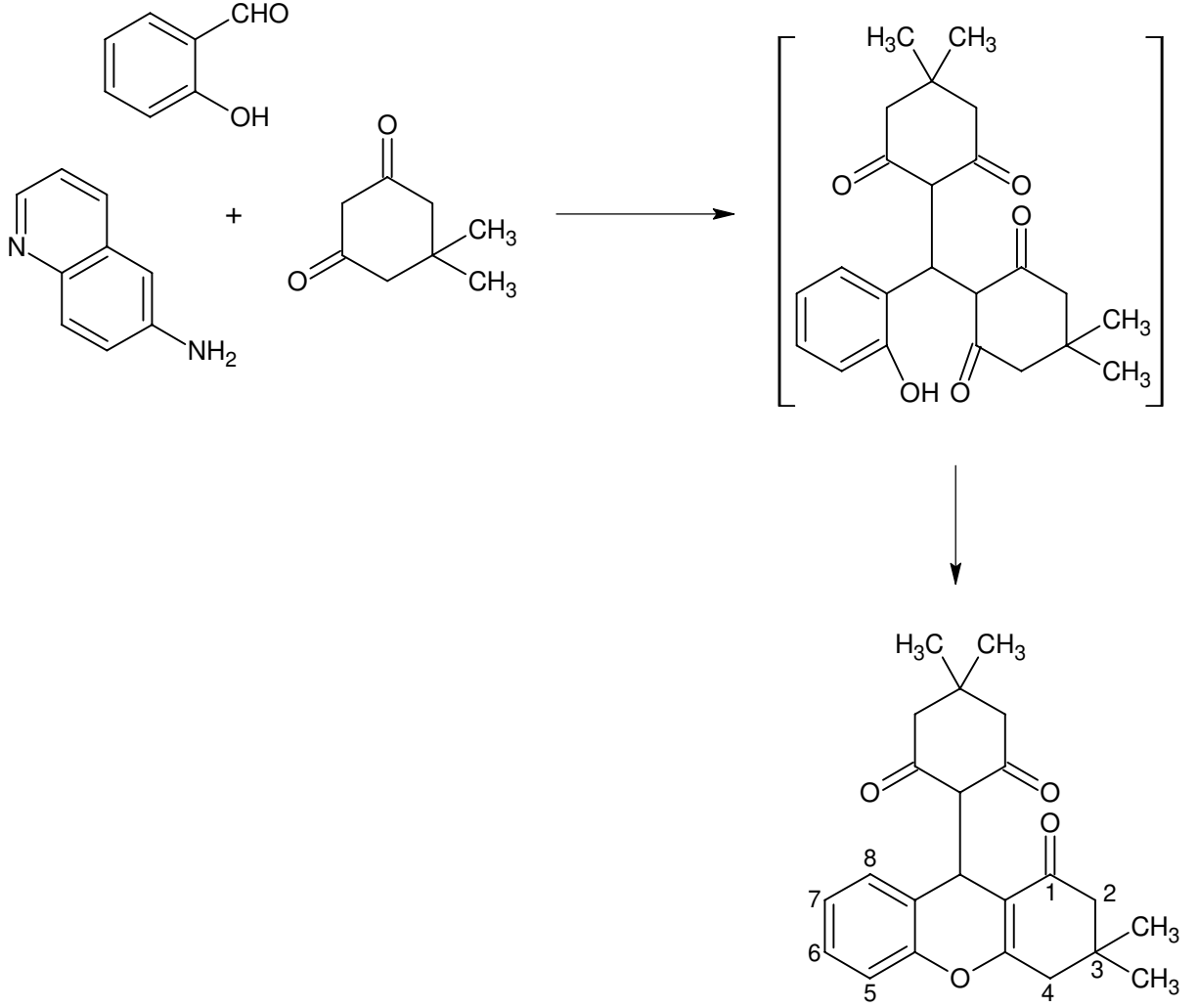
Mekanizmayı doğrulamak için 4-klorofenilmetiliden Meldrum asid, 2-aminonaftalen ile reaksiyona sokulmuş ve benzo[f]kinolin türevinin hızla elde edildiği görülmüştür (Wang vd., 2005):



Gusak tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 6-aminokinolin, dimedon ve aromatik aldehydler kullanılmış ve Wang'ın önerdiği Knoevenagel mekanizması yerine, Schiff bazı üzerinden 8-aril-11,11-dimetil-7,8,9,10,11,12-hekzahidrobenzo[*a*]-4,7-fenantrolin-9-on türevlerinin meydana geldiği görülmüştür. Mekanizmayı açıklamak için ara ürün imin bileşikleri sentezlenmiş ve bu azometinlerin dimedonla kondenzasyonlarından aynı ürünlerin oluştuğu belirtilmiştir. Heteroaromatik aldehydlerin veya hidroksi-, halo-, alkoksi- ve alkoksikarbonil- substitue aromatik aldehydlerin, alkil ve alkilamino substitue olanlara göre daha yüksek verimlerle reaksiyonları gerçekleştirdikleri belirtilmektedir (Gusak vd., 2001):



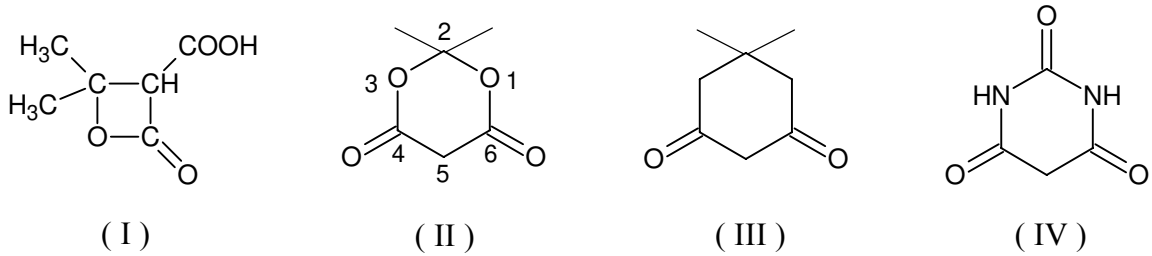
o-Hidroksi-substitue aldehidler kullanıldığında, reaksiyonlar farklı bir yol izlemekte ve beklenen 4,7-fenantrolin bileşikleri yerine tetrahidroksanten'in 2,5-diokso-1-sikloheksil türevleri oluşmaktadır (Gusak vd., 2001):



(6.9)

6.2 Meldrum Asidi

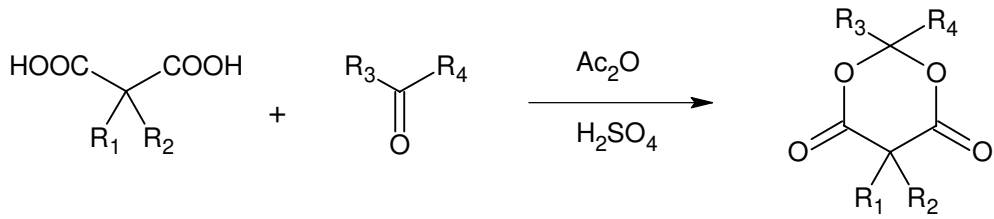
A. N. Meldrum 1908’de, katalitik miktarda sulfurik asid içeren asetik anhidridli ortamda malonik asidin aseton ile kondenzasyonu sonucunda, $C_6H_8O_4$ formülünde beyaz kristallerin oluştuğunu rapor etmiş ve bu bileşiği, ısıtıldıkça karbon dioksit kaybeden monobazik bir asid olarak ifade etmiştir. Önceleri, bileşiğin **I** yapısındaki bir karboksilik asid olabileceği ihtimali üzerinde de durulmuş; daha sonraları Davidson ve Bernhard’ın 1948’de Meldrum asidi yapısının, dimedon (**III**) ve barbitürik asid (**IV**) gibi diğer 1,3-dion bileşikleriyle bağdaştırarak 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (**II**) olduğunu belirtmesi, diğer olasığın yanlış olduğuna ve kondenzasyonda yalnızca malonik asidin karboksil gruplarının rol oynadığına kesinlik kazandırmıştır (McNab, 1978):



(6.10)

6.2.1 Sentezi

Meldrum’un bildirdiği orjinal metod, 1,3-dioksan-4,6-dion türevlerinin elde edilğinde genellikle kullanılmaktadır. Bu yöntem tüm alifatik aldehydler için uygulanabilir olmamakla birlikte; alifatik ve aromatik ketonlar, aromatik aldehydler ve substitue olmayan, mono ve disubstitue malonik asidler kullanılarak çeşitli 1,3-dioksan-4,6-dion türevleri sentezlenebilmektedir (McNab, 1978):

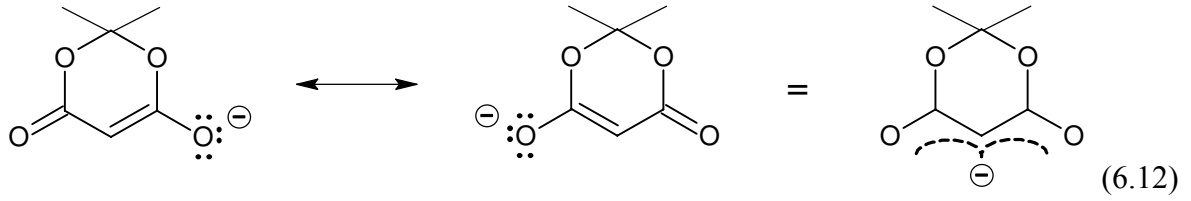


(6.11)

6.2.2 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1,3-Dioksan-4,6-dion türevleri organik kimya standartlarına göre oldukça kuvvetli asidlerdir. Asetik asitle (pK_a 4.76) karşılaştırılabilir güçte asidliği sahip olan Meldrum asidi (pK_a 4.83), asiklik malonik esterlerden yaklaşık 10 pK_a birimi kadar daha asidiktir. Bu kolay proton verme özelliği, π -orbitallerinin rijit ideal konfigürasyonda çakışmasıyla kararlılık

kazanan anyonun stabilitesine dayandırılmakta ve bu ifade dimedon (pK_a 5.2) için de kullanılabilir (McNab, 1978):

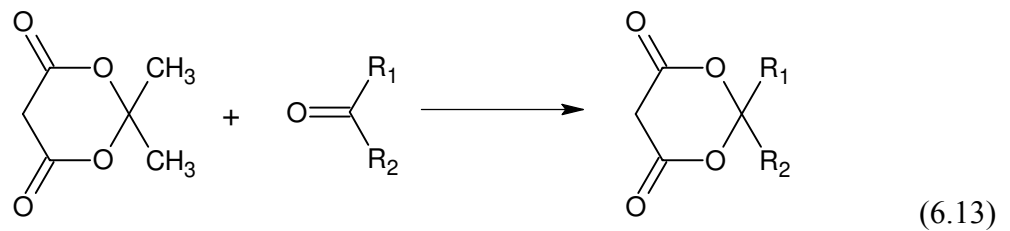


Tamamıyla stabil olan bu anyon yapısının mendeidik özellikleri, Meldrum asid kimyasının çoğunluğu için mantığa uygundur. Dimedon ve Meldrum asidinin tautomerik özelliklerinin oldukça farklı olması çok dikkat çekicidir. Dimedon, büyük bir yüzdeyle mono-enol formunda; Meldrum asidi ise % 99.5 den daha yüksek oranda diketo tautomeri halinde bulunmaktadır. Bu fark, esterlerin ketonlara göre genellikle daha düşük derecede enolize olmasıyla açıklanabilmektedir.

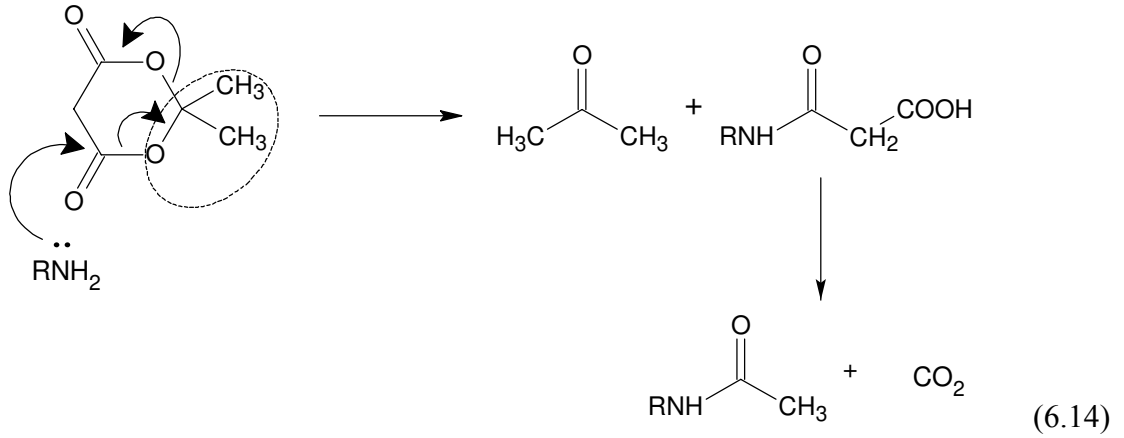
1,3-Dioksan-4,6-dion bileşiklerinin konformasyonlarını belirlemek için NMR, dipol-moment ve X-ray metodları kullanılmış ve çoğu türevlerinin kayık yapısında; 2,2,5,5-tetrasubstitue bileşiklerinin ise, sandalye konformasyonunda olduğu belirtilmiştir (McNab, 1978).

Meldrum asidinin 4- ve 6-pozisyonlarının nukleofilik ataklara ve 5-pozisyonunun elektrofilik ataklara karşı elverişli olması, sentezlerdeki önemini artırmaktadır. Asidik veya bazik koşullar altında gerçekleştirilen nukleofilik atak sonucunda, genellikle Meldrum asidinin malonik aside hidrolizi meydana gelmektedir.

Ketonların Meldrum asidi ile verdiği yerdeğiştirme reaksiyonlarından, 2,2-disubstitue-1,3-dioksan-4,6-dion türevleri elde edilmektedir (McNab, 1978):

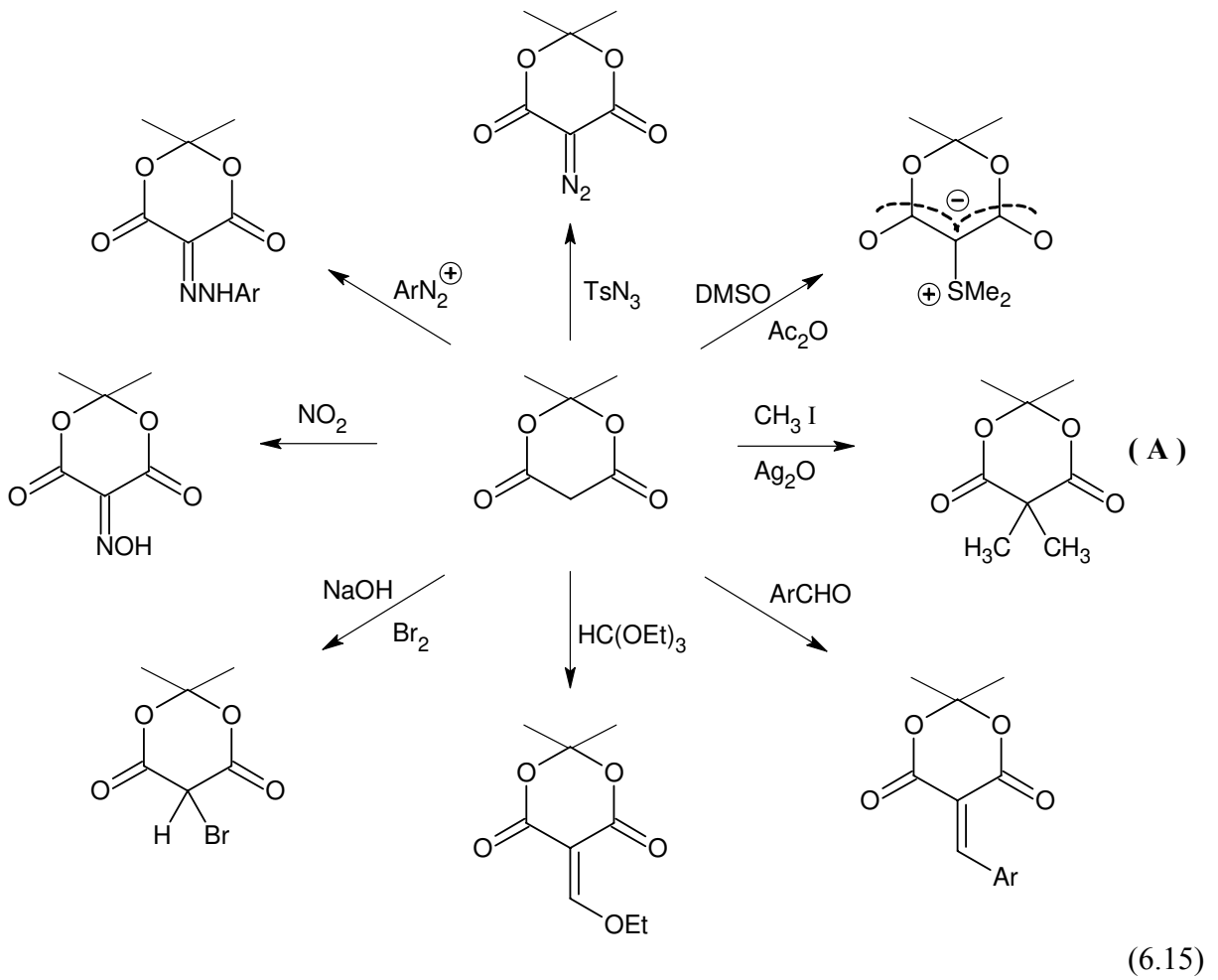


Azot nukleofillerinin Meldrum asidine saldırısı, malonik asidin monoamidlerini meydana getirmekte; anilin ve Hector bazlarının kullanıldığı durumlarda ise, halka açılmasını takiben dekarboksilasyon da oluşmaktadır. Bu tür halka parçalanma ürünleri, direkt piroliz yoluyla da elde edilebilmektedir (McNab, 1978):



Nukleofilik atakların aksine Meldrum asidinin elektrofiller ile verdiği reaksiyonlarında, genellikle halkanın parçalanmadan kaldığı ve elektrofilik atağın karbonil oksijeni üzerine olduğu durumlarda stabil halkalı ürünlerin oluştuğu belirtilmektedir.

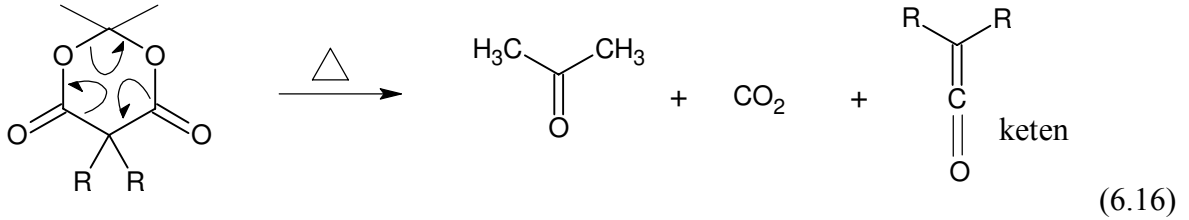
6.2.3 Çeşitli Türevleri



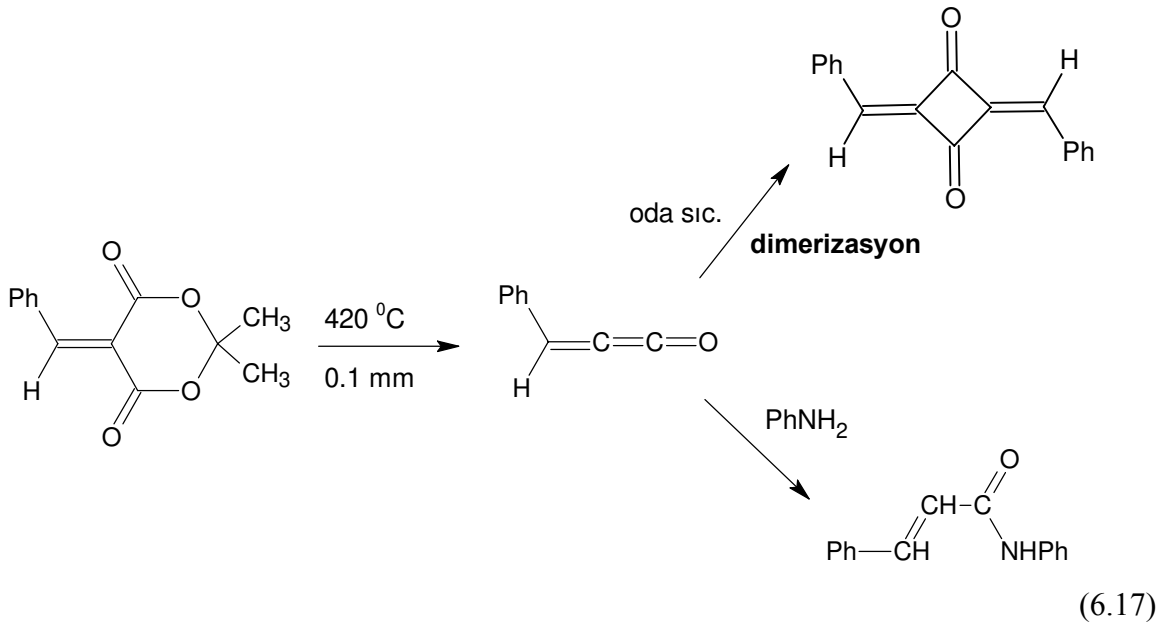
Meldrum asidinin 5,5-dialkil türevlerinin elde edilmesinde, standart kondenzasyon metodlarının yanı sıra, Meldrum anyonunun alkil (veya aktive edilmiş heterosiklik) halojenürler ile reaksiyonları (A), alternatif bir yol olarak kullanılmaktadır (McNab, 1978).

6.2.4 Piroliz

Meldrum asidinin türevleri, piroliz sonucunda ketenleri oluşturmaktadır. Tahmini bir mekanizmaya göre, bir C-O bağının homolizini takiben aseton ile karbon dioksidin ayrılması gerçekleşmektedir. Bu tekniğe özellikle, Meldrum asidinin 5-metilen türevlerinden olan metilenketenlerin hazırlanmasında başvurulmaktadır. Ayrıca, yaygın metodlarla elde edilmesi çok güç olan siklopropilketen gibi ketenlerin eldesinde de hızlı vakum pirolizi yöntemi uygulanabilmektedir (McNab, 1978):

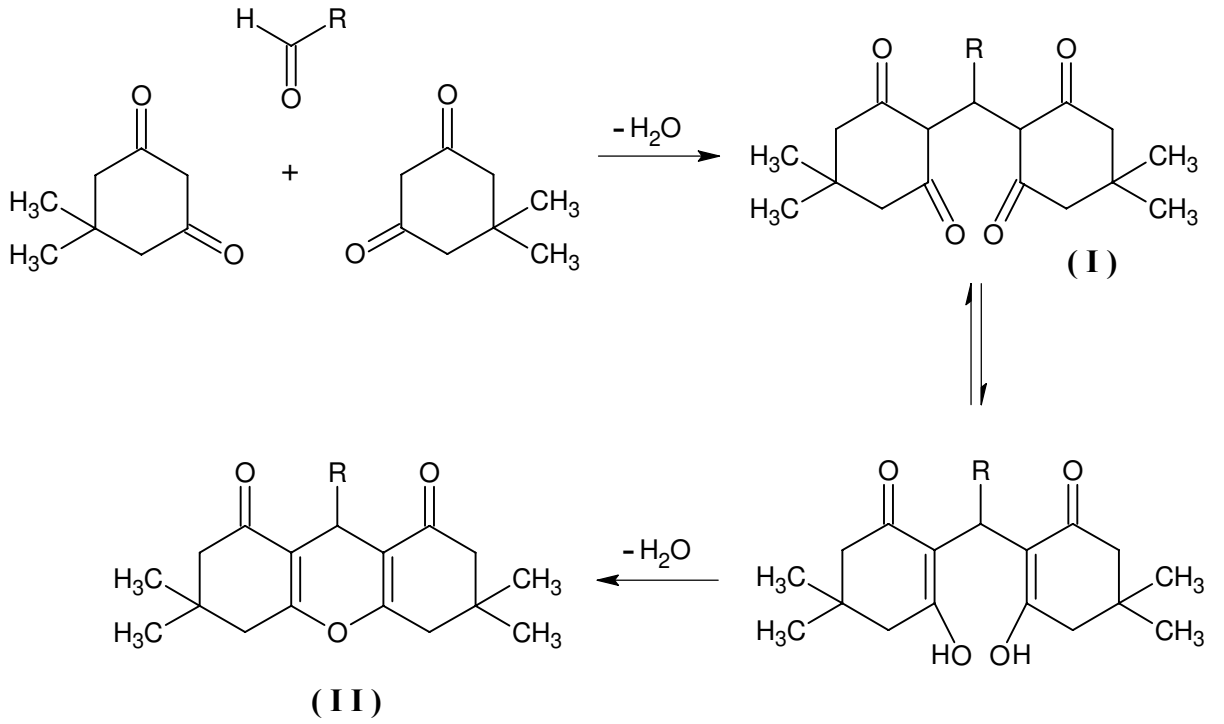


Fenilmetilenketenler, -196°C 'de IR spektrumlarında 2090 cm^{-1} civarında bulunan absorpsiyon bandıyla karakterize edilmektedir; buna karşılık oda sıcaklığında ise dimerizasyon ürünü olan siklobütandion türevleri meydana gelmektedir (McNab, 1978):



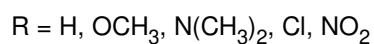
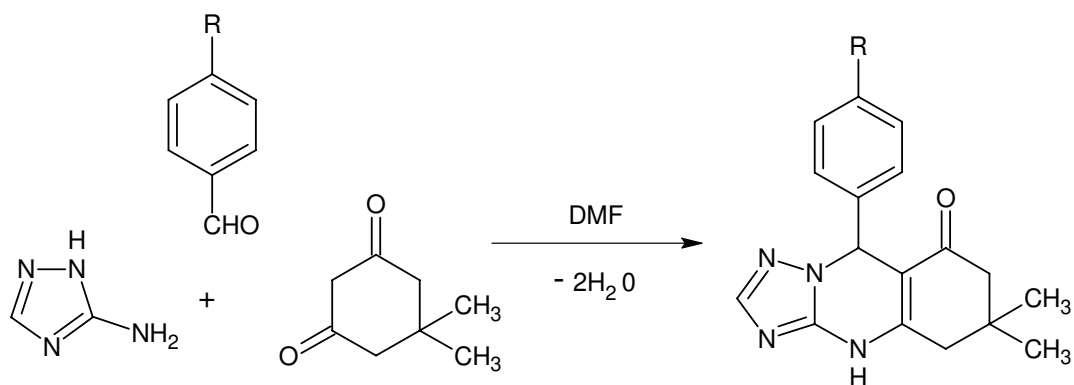
6.3 Dimedon

Dimedon (5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion), doymuş sulu çözeltilerde veya %10'luk alkol solüsyonlarında, aldehidler ile kondenzasyona girerek kristalize alkiliden dimeton türevlerini (**I**) vermektedir. Ketonların gerçekleştiremediği bu reaksiyon, aldehidlerin karakterizasyonunda ve belirlenmesinde kullanılmaktadır. Alkiliden dimeton bileşiklerinin glasiyal asetik asid, asetik anhidrid ve hidroklorür asidi gibi asidik reaktiflerle kaynatılması sonucunda dimeton anhidrid (**II** substitue oktahidroksanten) türevleri meydana gelmektedir. Dimeton anhidridlerin sulu alkalilerde çözünmemesine karşın; alkiliden dimetonların alkali çözeltilerine FeCl_3 solüsyonunun ilâvesi ile renklenmenin oluşması, iki türevin birbirinden ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır (Furniss vd., 2005):



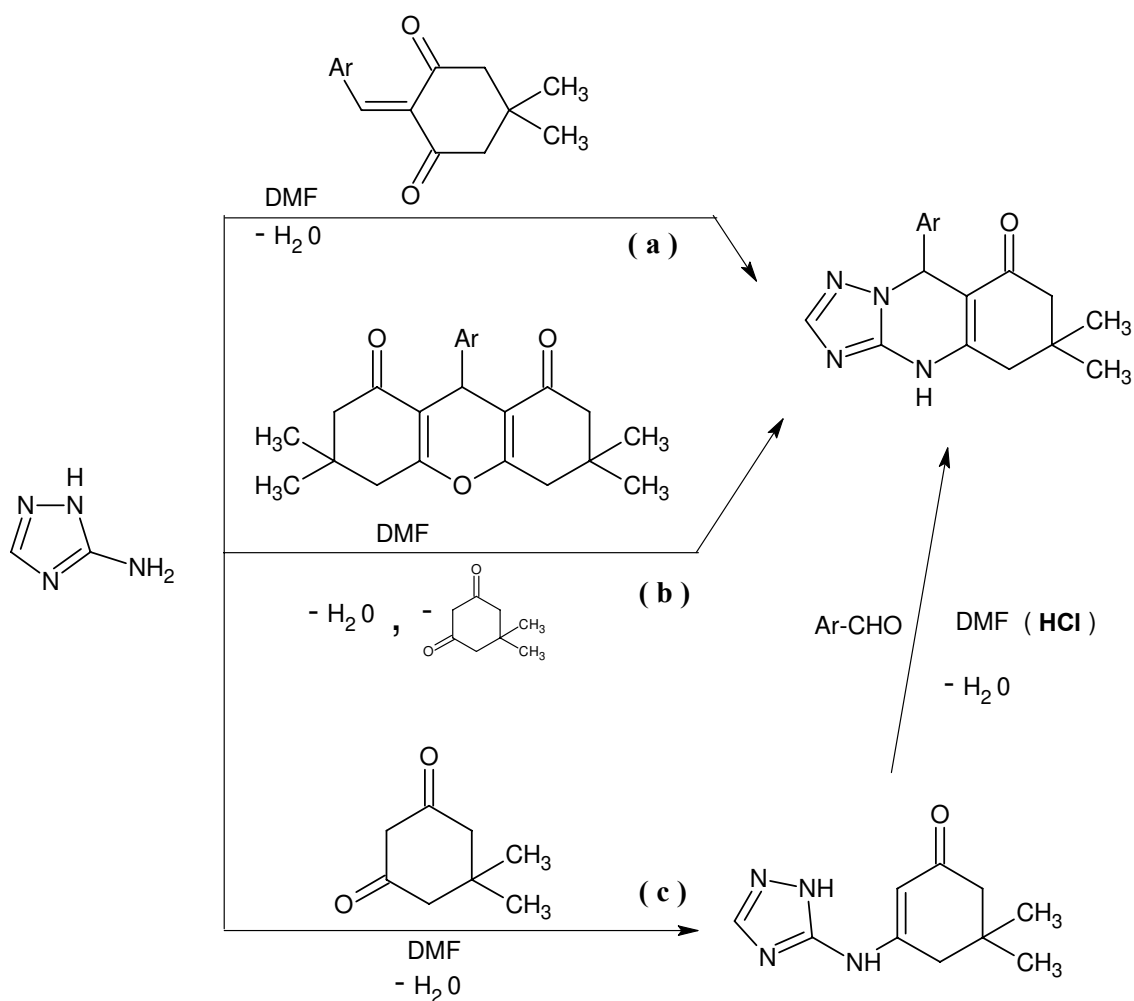
(6.18)

3-Amino-1,2,4-triazol, dimedon ve aromatik aldehidlerin üç komponentli reaksiyonlarından, 9-aril-6,6-dimetil-5,6,7,9-tetrahidro-1,2,4-triazo-[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)on türevleri elde edilmektedir (Lipson vd., 2003a):



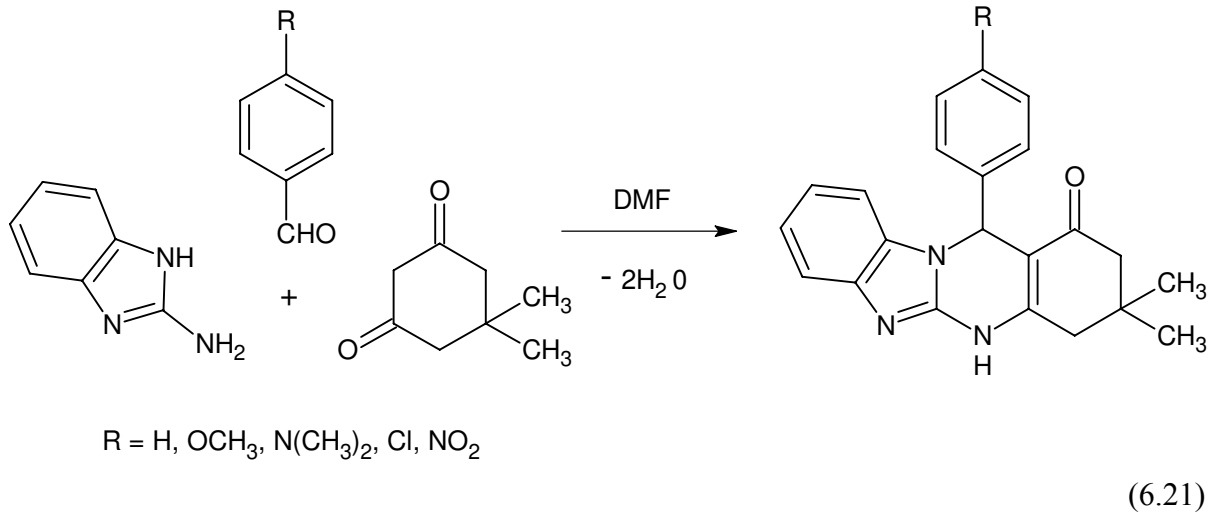
(6.19)

Araştırmacılar, merkezî çekirdeği pirimidin olan bu tip bileşiklerin oluşumuna dair üç farklı mekanizma (**a**, **b** ve **c**) açıklamakta ve bu reaksiyonların enamin mekanizması üzerinden gerçekleşebilmesi için asid ile katalizlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Lipson vd., 2003a):

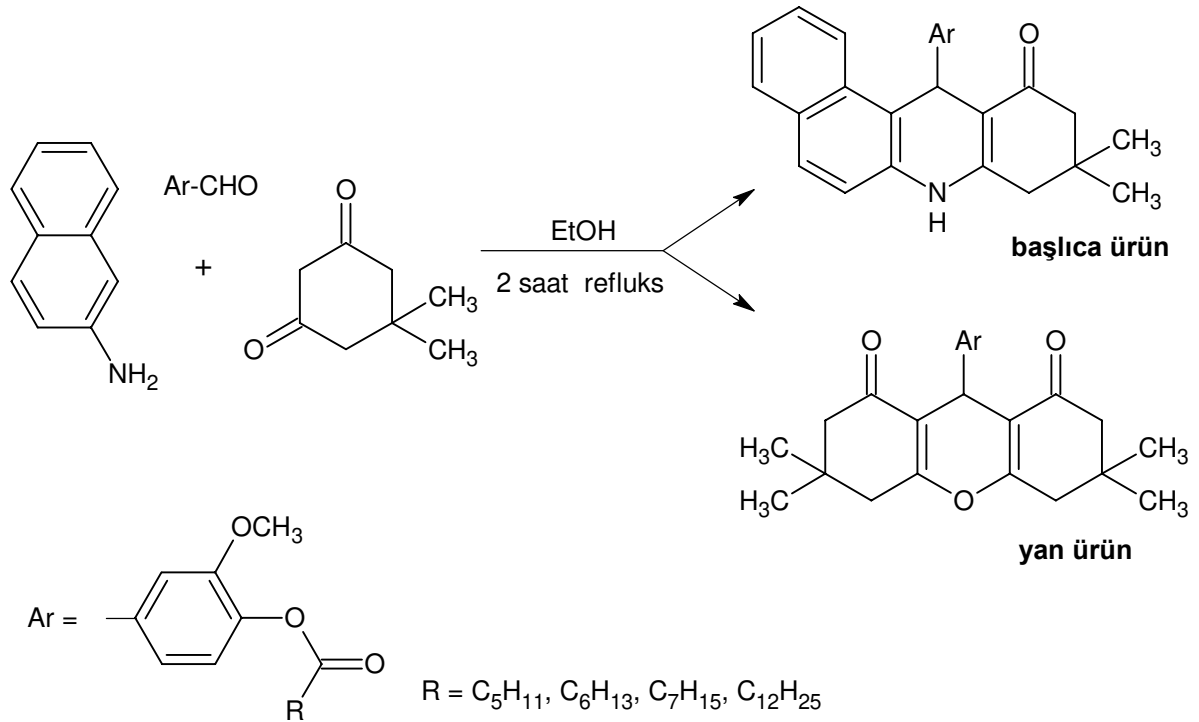


(6.20)

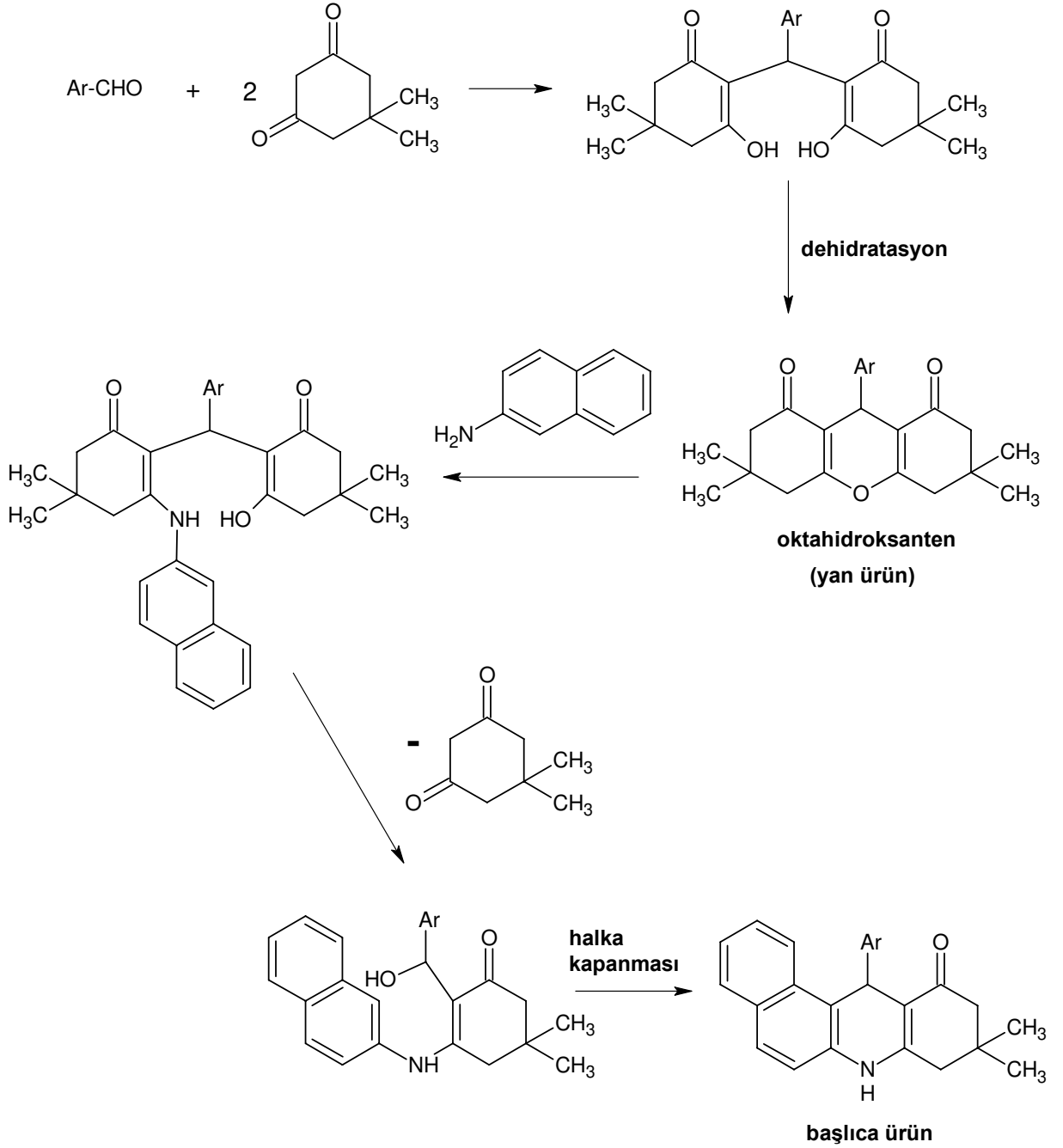
Lipson ve ekibinin benzer bir çalışmada, 2-aminobenzimidazol kullanılarak 5-aril-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzimidazo[1,2-*a*]kinazolin4(1*H*)on türevleri sentezlenmiştir (Lipson vd., 2003b):



Kozlov ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada, dimedon, 2-naftilamin ve çeşitli karboksilat gruplarını içeren aromatik aldehydler kondenzasyona uğratarak 2-metoksi-4-(9,9-dimetil-11-okso-7,8,9,10,11,12-hekzahidrobenzo[*a*]akridin-12-il)fenil karboksilat türevleri elde edilmiştir. Bileşiklerin hidrofilik-lipofilik özelliklerini değiştirmek ve biyolojik aktivitelerini arttırmak amacıyla, yapılarına uzun alkil zincirli karboksilat grupları dâhil edilmiştir. Ayrıca, reaksiyonlarda oktahidroksanten tipi yan ürünler de meydana gelmektedir (Kozlov vd., 2004):

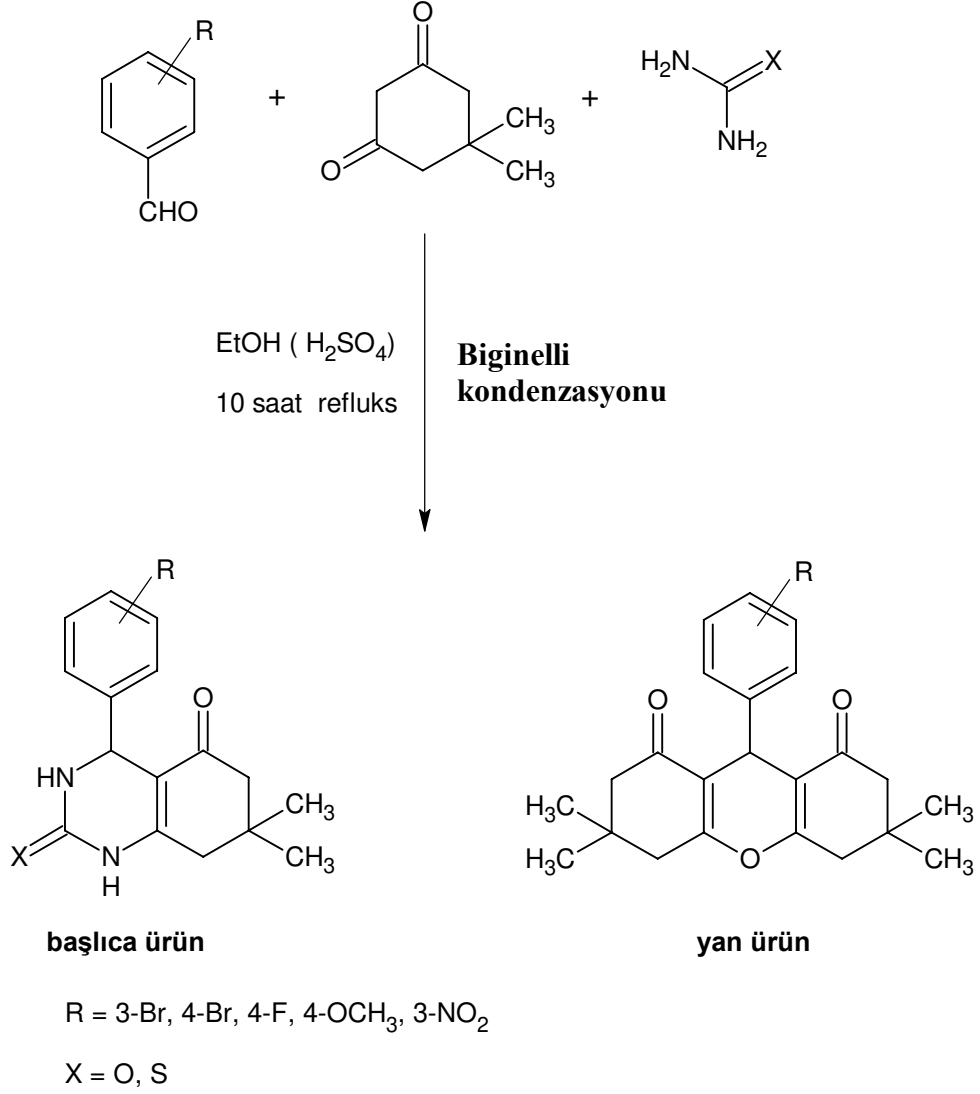


İki mol dimedonun aldehid ile kondenzasyonu sonucunda elde edilen oktahidroksanten bileşikleri de, naftilamin ile reaksiyona girerek hedeflenen ürünleri oluşturmaktadır (Kozlov vd., 2004):

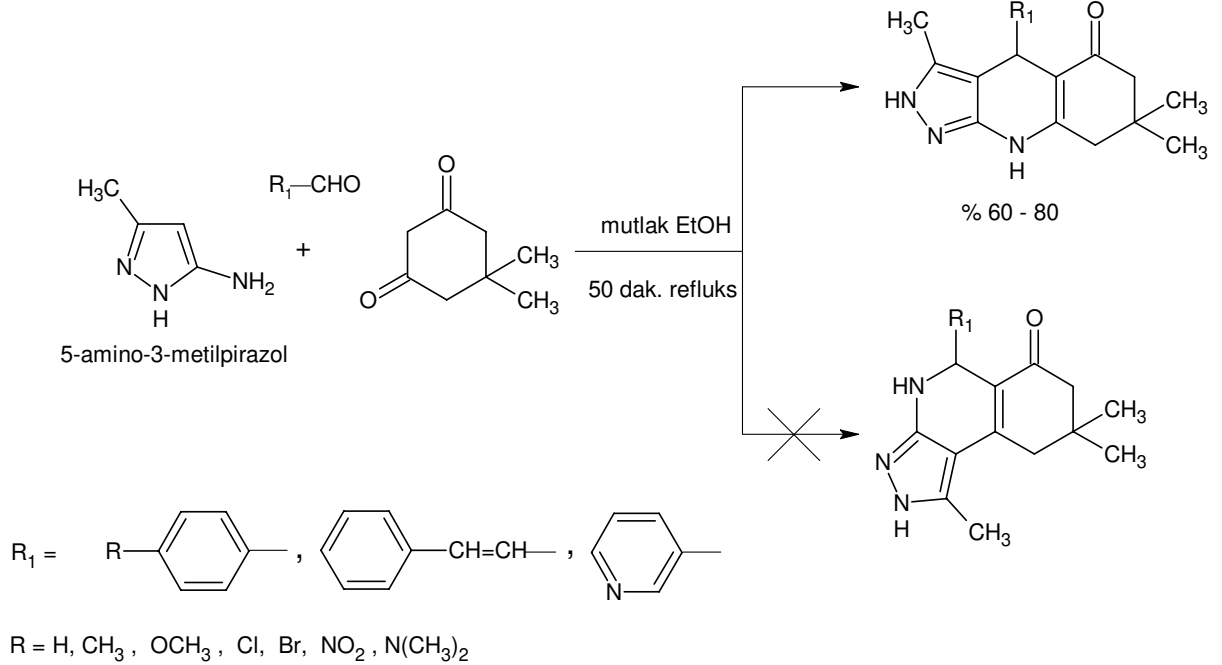


(6.23)

Dimedon, aromatik aldehid ve ürenin (veya tiyoüre) Biginelli kondenzasyonundan, 4-aril-2,5-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinazolin türevleri (ana ürün) ve 9-aril-4,5-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroksanten bileşikleri (yan ürün) elde edilmektedir (Tonkikh vd., 2004):

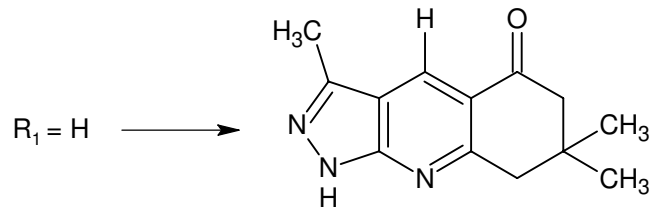


5-Amino-3-metil-1*H*-pirazol, dimedon ve çeşitli aromatik aldehydlerin kullanıldığı üç bileşenli multikomponent reaksiyonlardan, lineer üç halkalı 4-aril-3,7,7-trimetil-4,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(6*H*)on türevleri regioselektif olarak sentezlenmektedir (Quiroga vd., 2001):



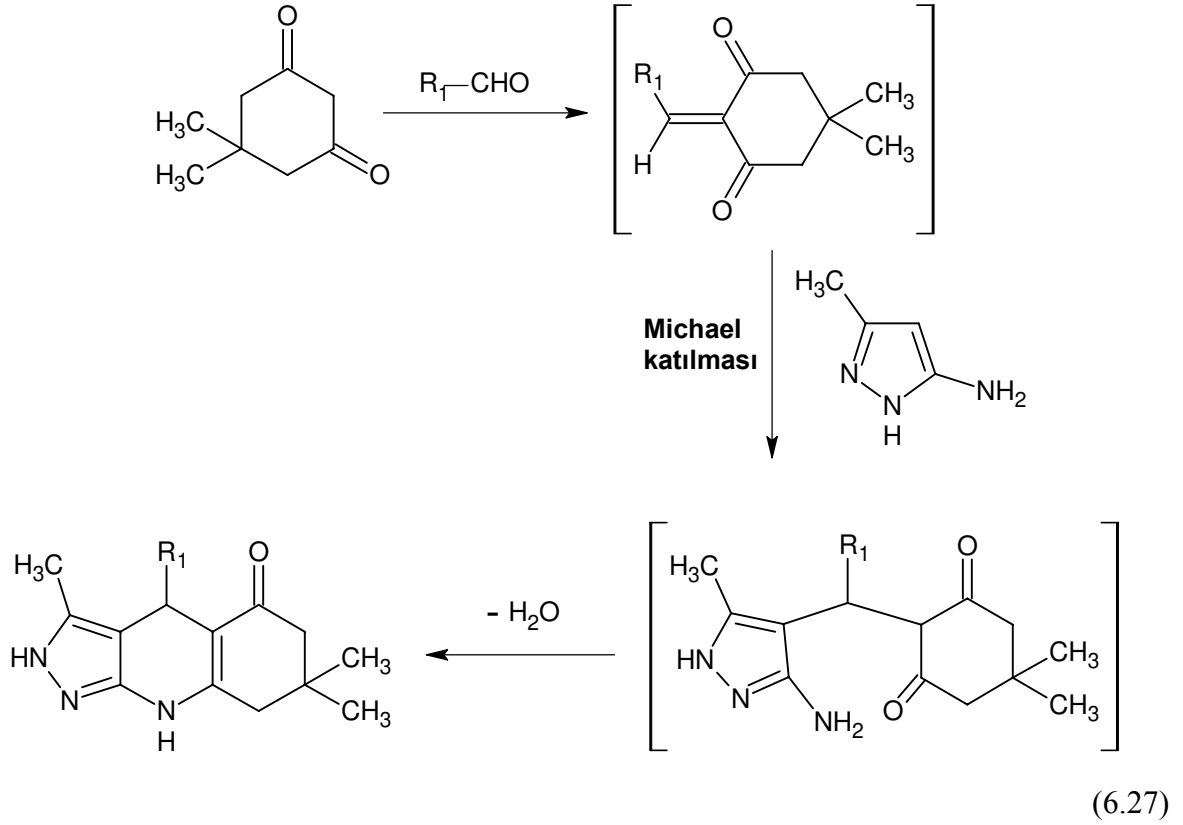
(6.25)

Aynı koşullar altında aromatik aldehydler yerine formaldehid kullanıldığı zaman, sadece merkezî halkanın aromatikleştiği ürün oluşmaktadır (Quiroga vd., 2001):

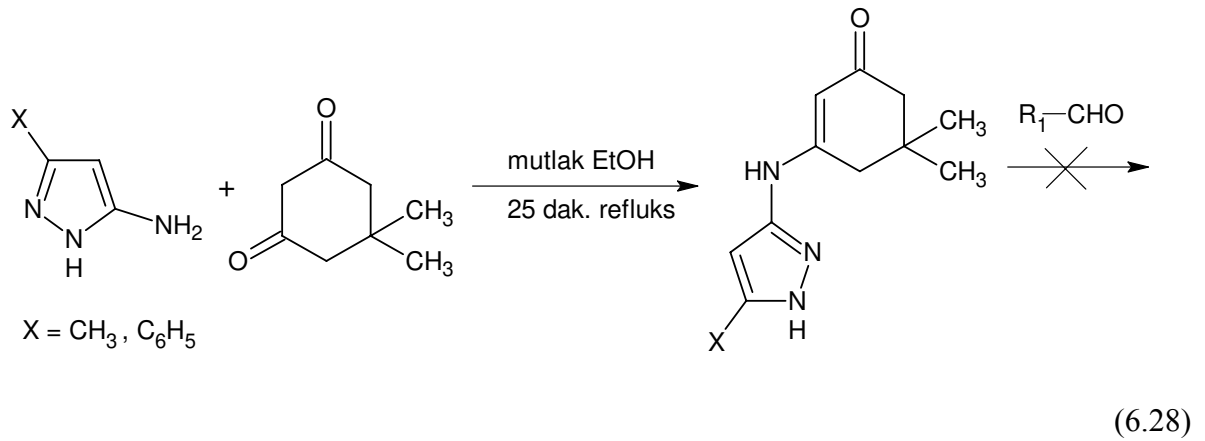


(6.26)

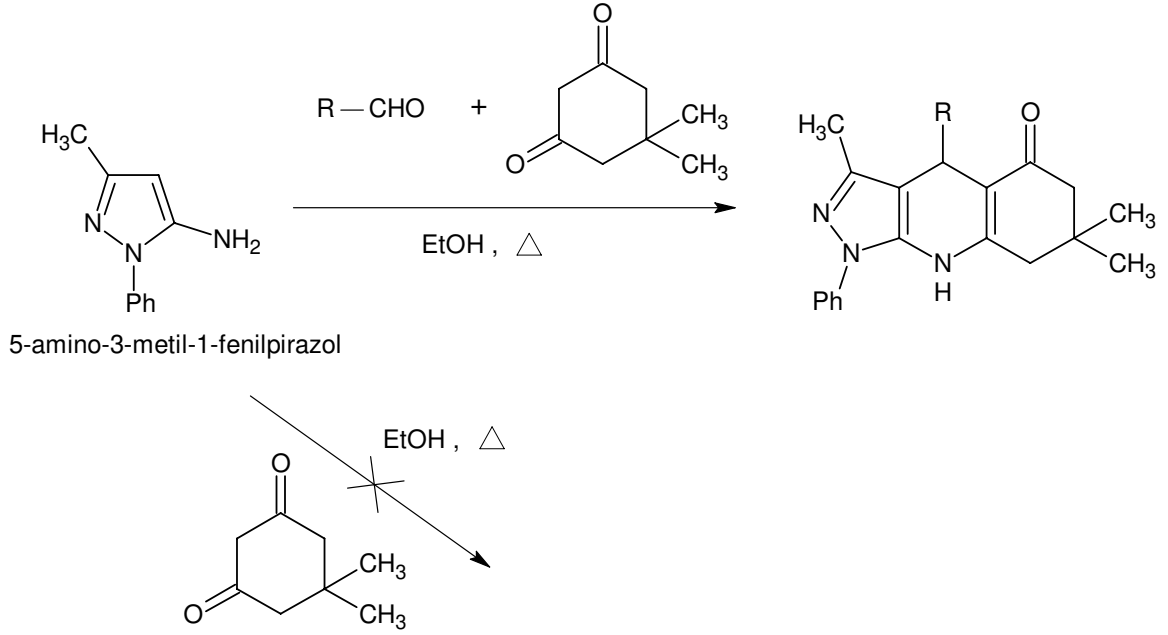
Araştırmacıların önerdiği mekanizmaya (6.27) göre; aminopirazol, dimedon ve aldehyd arasındaki siklokondenzasyonda, öncelikle dimedon ile aldehyd arasında Knoevenagel kondenzasyonu meydana gelmekte ve bu α,β -doymamış ara ürüne aminopirazol'un Michael katılmasını takiben, su çıkışıyla halkalanma gerçekleşmektedir (Quiroga vd., 2001):



Sentezlenen enamin bileşiklerinin aynı koşullar altında aldehidler ile reaksiyonlara girmemiş olması, siklokondenzasyonun enamin oluşumu üzerinden gerçekleşmediğini açıklamaktadır (Quiroga vd., 2001):

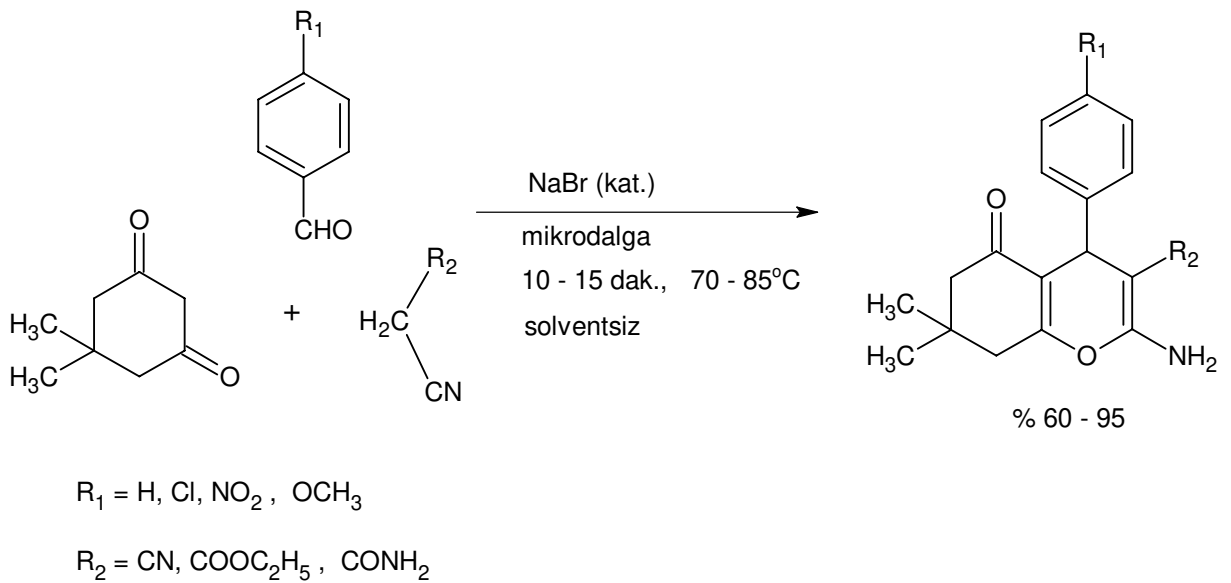


5-Amino-3-metil-1-fenilpirazol'un dimedon ile reaksiyona girmemesine karşın, üç komponentli kondenzasyon vermesi, Knoevenagel mekanizması üzerinden reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Quiroga vd., 2001):



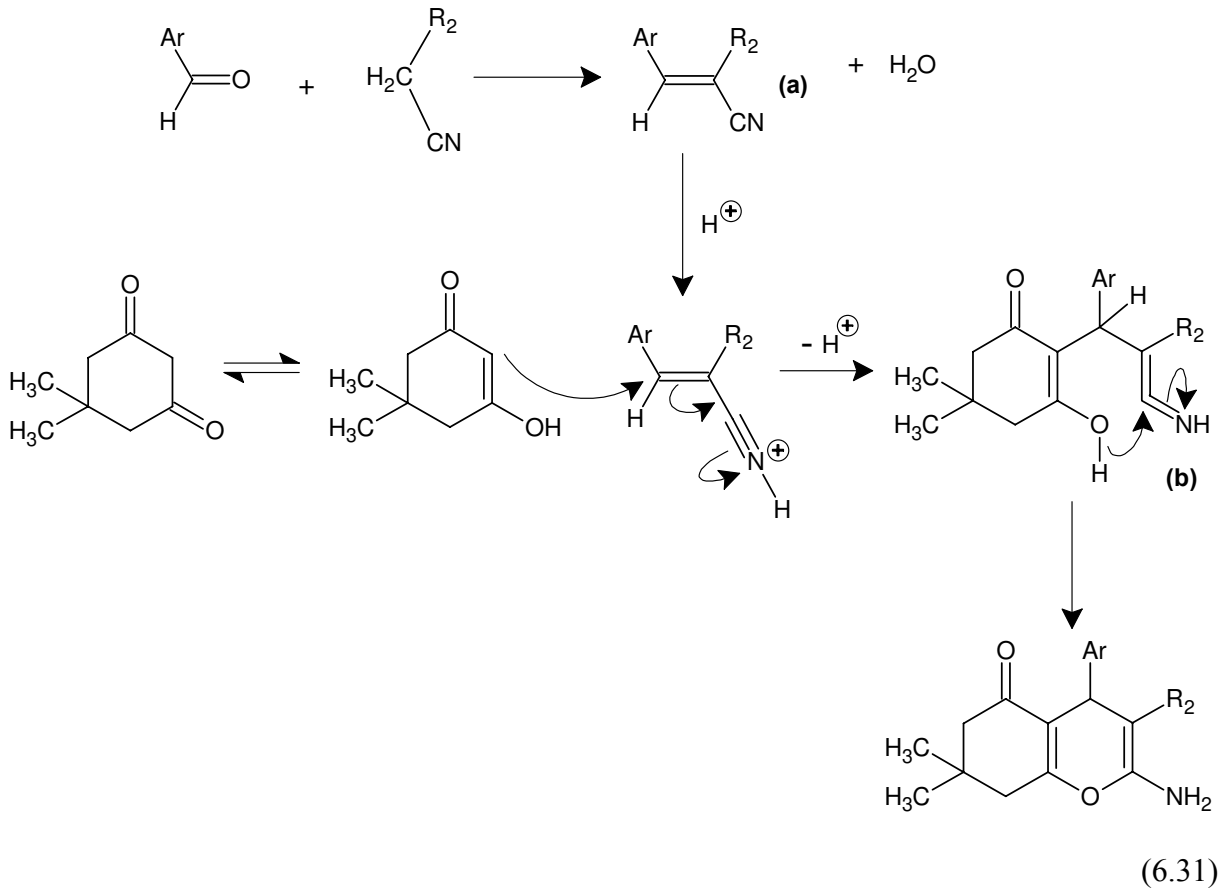
(6.29)

Dimedon, aromatik aldehydler ve alkil nitrillerin üç komponentli siklokondenzasyonlarından tetrahidrobenzo[*b*]piran türevleri elde edilmektedir. Bu tür reaksiyonlarda DMF ve asetik asid gibi organik solventler kullanıldığında, ürünlerin düşük verimlerle oluştuğu belirtilmektedir. Devi'nin rapor ettiği basit ve yüksek etkinlikteki metoda göre 4*H*-benzo[*b*]piranlar, sodyum bromür katalizörlüğünde solvent kullanılmayan mikrodalga yöntemiyle kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Devi ve Bhuyan, 2004):



(6.30)

(6.31)'de önerilen mekanizmaya göre, öncelikle aromatik aldehid ve alkil nitrilin Knoevenagel kondenzasyonu ile siyanoolefin (a) oluşmakta ve dimedonun bu ara ürüne katılmasını takiben halkalanma meydana gelmektedir. Reaksiyonun ilk adımında açığa çıkan su, halkalanma sırasında önemli rol oynamaktadır. Knoevenagel kondenzasyonu ile hazırlanan siyanoolefinlerin, susuz ortamda dimedonla reaksiyon vermediği ve birkaç damla suyun reaksiyon karışımına ilâvesiyle arzulan halkalanma ürünlerinin oluştuğu belirtilmektedir. NaBr katalizörü kullanılmadığı zaman, birkaç damla suyun ilâve edilmesiyle, reaksiyon sonucunda sadece siyanoolefin ve reaksiyona girmeyen dimedon izole edilmektedir. Bu nedenle, katalizörün nitril grubunu protonlandırarak, dimedonun siyanoolefine katılmasında ve halkalanmada rol oynadığı düşünülmektedir (Devi ve Bhuyan, 2004):



7. MATERYAL

7.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması “Heidolph VV 2000” marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) floresans indikatörlü “Merck, 5554” silika jel tabaka ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lâmba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ultraviyole (UV) spektrumları “UNICAM UV/VIS” spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Perkin Elmer Spectrum One” marka FT-IR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve ^{13}C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl_3) de “Varian 400 MHz Gemini” spektrofotometresinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’luk “Hewlett Packard GC/MS 6890/5973” ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FT-IR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı’nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı-Erzurum’da; MS spektrumları ise İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde alındı.

Başlangıç maddelerinin NMR spektrumları ALDRICH kataloğundan ve internet kaynaklarında belirtilen [6] ve [7] nolu adreslerden sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri “ACD/Labs 8.00 (3D Viewer)” bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, S: sarı kullanılarak) çizildi.

7.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katolog No
<i>p</i> -Anisidin	Merck	80458
Asetik Asid (Glasiyal)	J. T. Baker	6003
Benzen	Merck	1.01782
<i>p</i> -n-Butilanilin	Aldrich	11.266-6
Dietil eter	Fluka	31700
Diklorometan	Merck	1.06049
Dimedon	Merck	1.06013
Etanol	Merck	1.00986
Etil asetat	Teknik	–
<i>p</i> -Fenetidin	Merck	807002
<i>p</i> -Fenoksianilin	Aldrich	P15102
n-Hekzan	Teknik	–
Kloroform	LAB-SCAN	C07C11X
Meldrum asidi	Acros	19845
Metanol	Merck	1.06008
5-Metil-2-furankarboksaldehid	Merck	821522
3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid	Aldrich	16.413-5
Silikajel 60 (70-230 mesh)	Merck	1.07734
Sodyum Sulfat (susuz)	Merck	6649
2-Tiyofenkarboksaldehid	Acros	13883
<i>p</i> -Toluensulfonik Asid Monohidrat	J. T. Baker	1212
<i>p</i> -Toluidin	Merck	808315
Trietilamin	Merck	808352

7.3 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

7.3.1 2-Tiyofenkarboksaldehid %98 (Acros 13883)

α -Tiyofenkarboksaldehid

2-Formiltiyofen

2-Tiyenilaldehid

Tiyofen-2-karbaldehid

7.3.1.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül formülü : C₅H₄OS

Molekül ağırlığı : 112.15 g/mol

Kaynama noktası : 198°C

Yoğunluğu : 1.215 g/mL

n_D²⁰ : 1.5920

Çözünürlüğü : Benzen : çözünür

Dietil eter : çözünür

Etanol : çözünür

Su : çözünmez

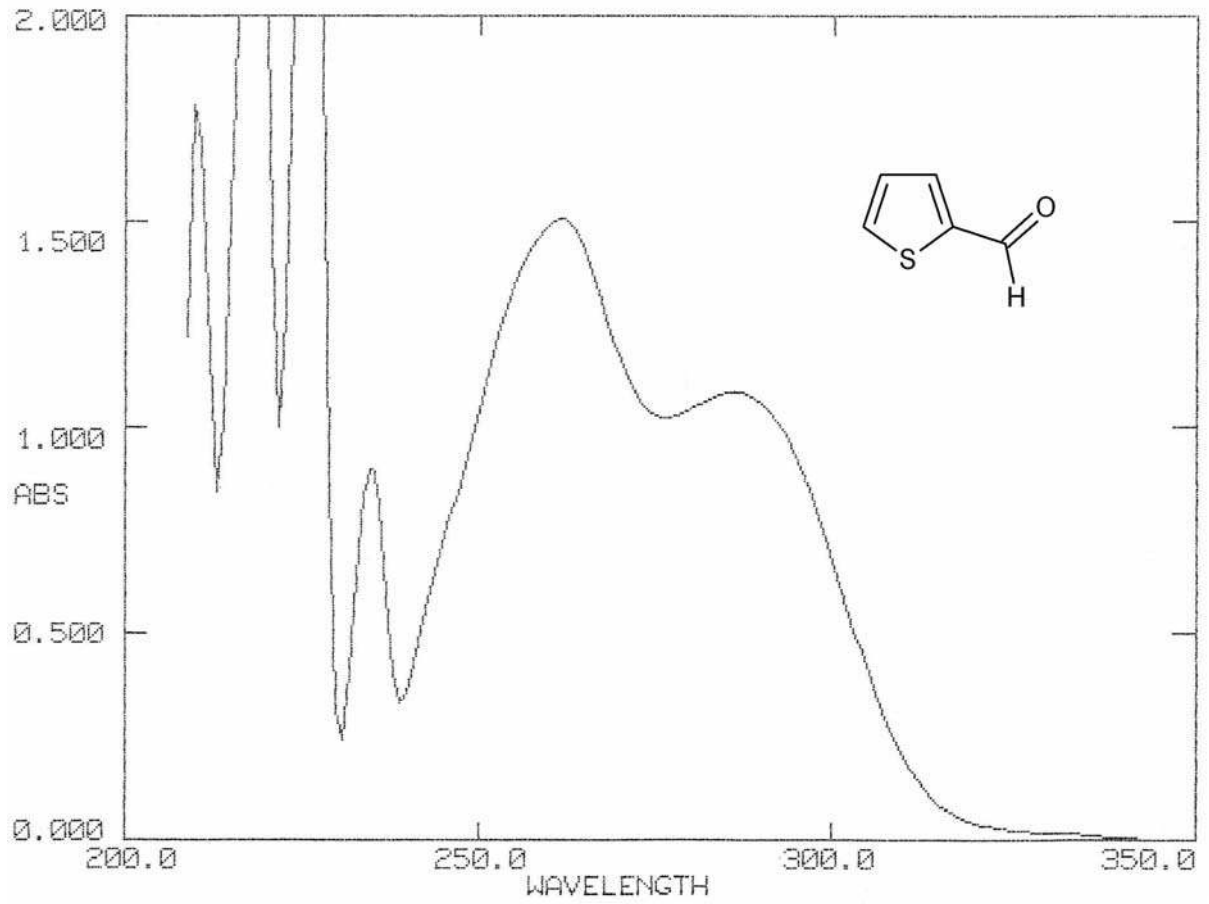
7.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 259, 286 nm.

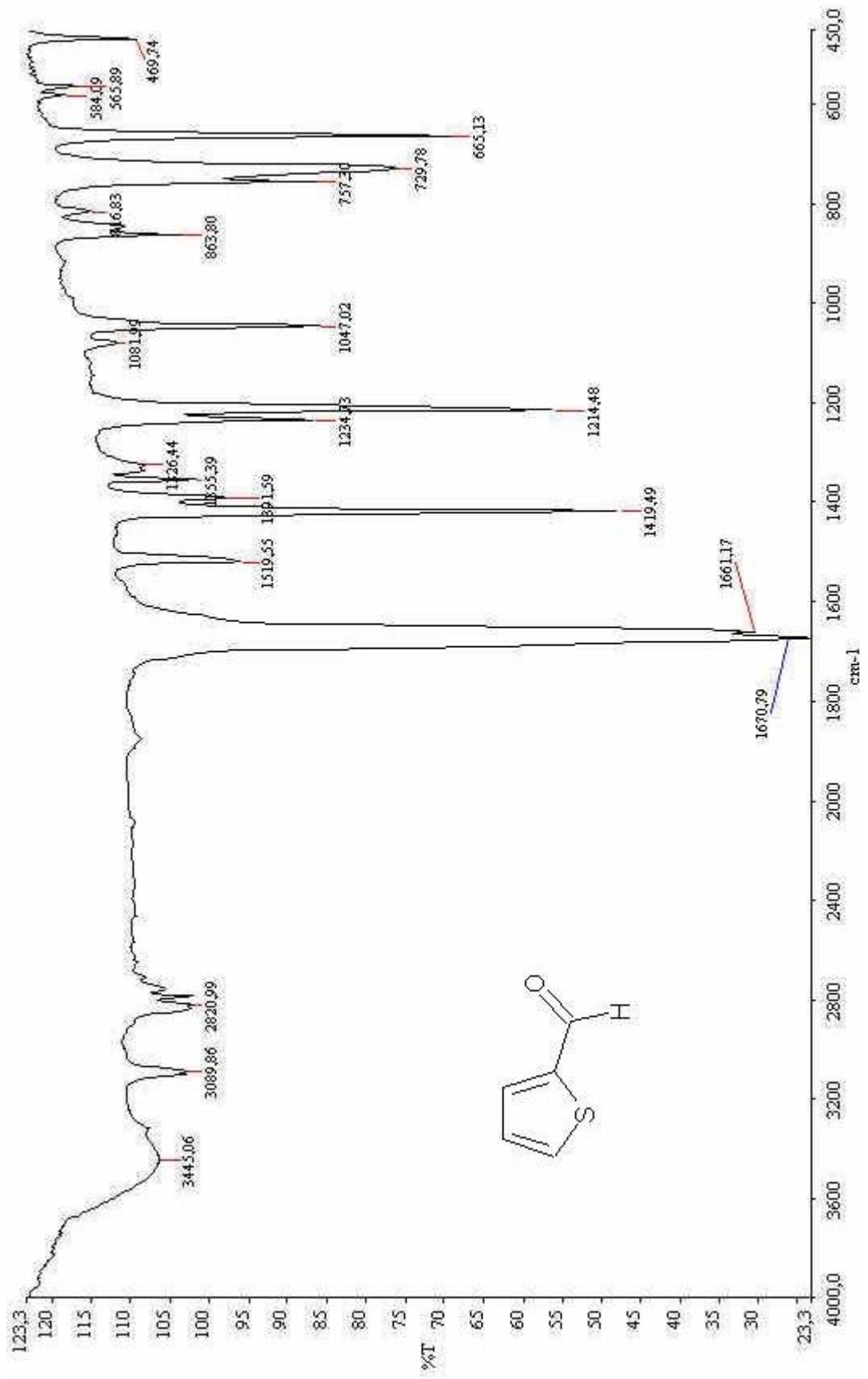
FTIR(KBr) : 3098 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2820 ve 2761 (aldehid, C–H gerilimleri), 1673 ve 1661 (aldehid, C=O gerilimleri), 1519 ve 1419 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1214 ve 1047 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 729 ve 665 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR : δ 7.22 (dd, C4-H, 1H), 7.74 (d, C3-H, 1H), 7.78 (d, C5-H, 1H), 9.92 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

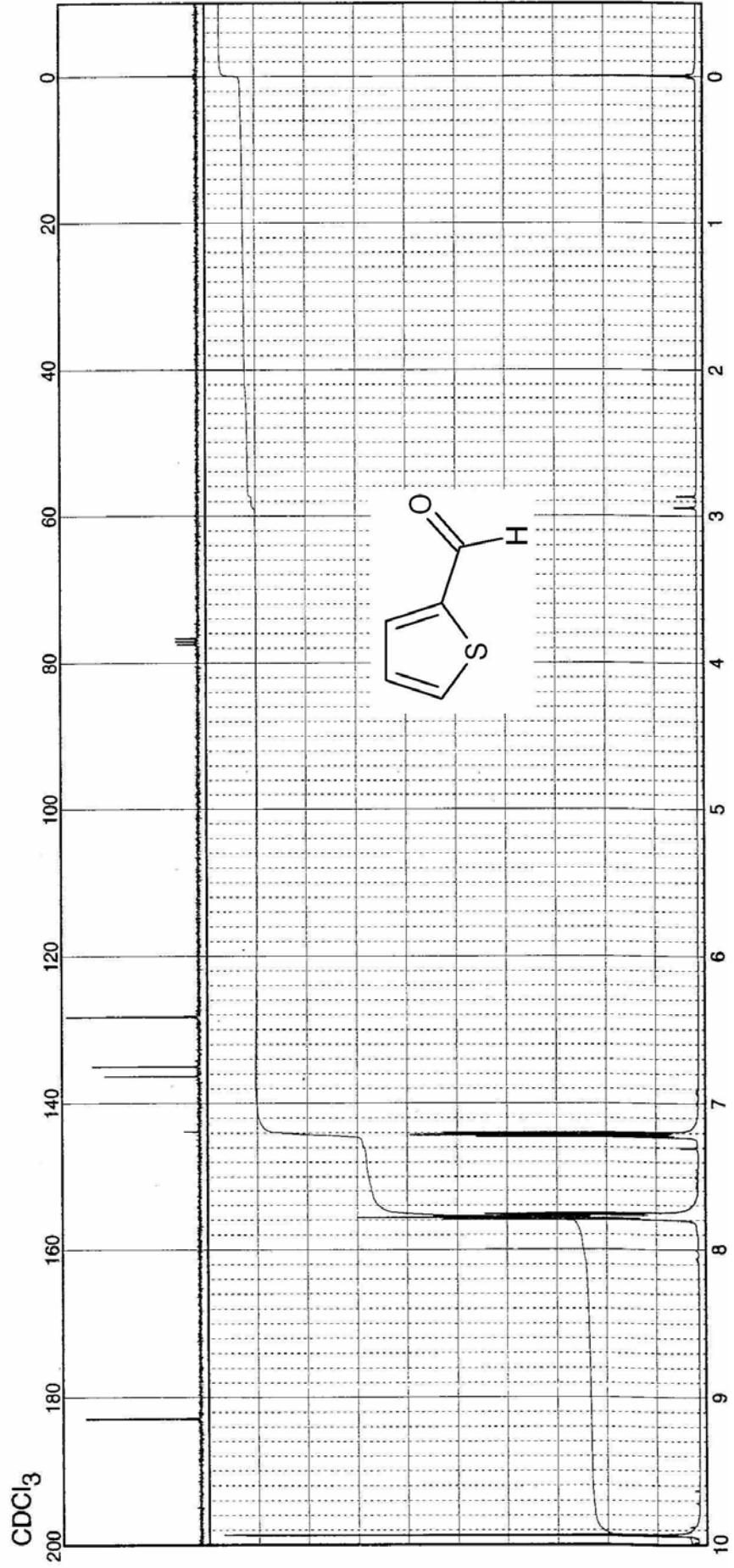
¹³C NMR : δ 128.3 (tiyofen-C4), 135.07 (tiyofen-C5), 136.38 (tiyofen-C3), 143.88 (tiyofen-C2), 182.93 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 7.1 2-Tiyofenkarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 7.2 2-Tiyofenkarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.3 2-Tiyofenkarboksaldehid'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (Pouchert ve Behnke, 1993)

7.3.2 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid, teknik %90 (Aldrich 16,413-5)

3-Metiltiyofen-2-aldehid

7.3.2.1 Özellikleri (Aldrich, 2000)

Molekül formülü	: C ₆ H ₆ OS
Molekül ağırlığı	: 126.18 g/mol
Kaynama noktası	: 82°C
Yoğunluğu	: 1,17 g/mL
n _D ²⁰	: 1.5860
Çözünürlüğü	: Benzen : çözünür
	Dietil eter : çözünür
	Etanol : çözünür
	Su : çözünmez

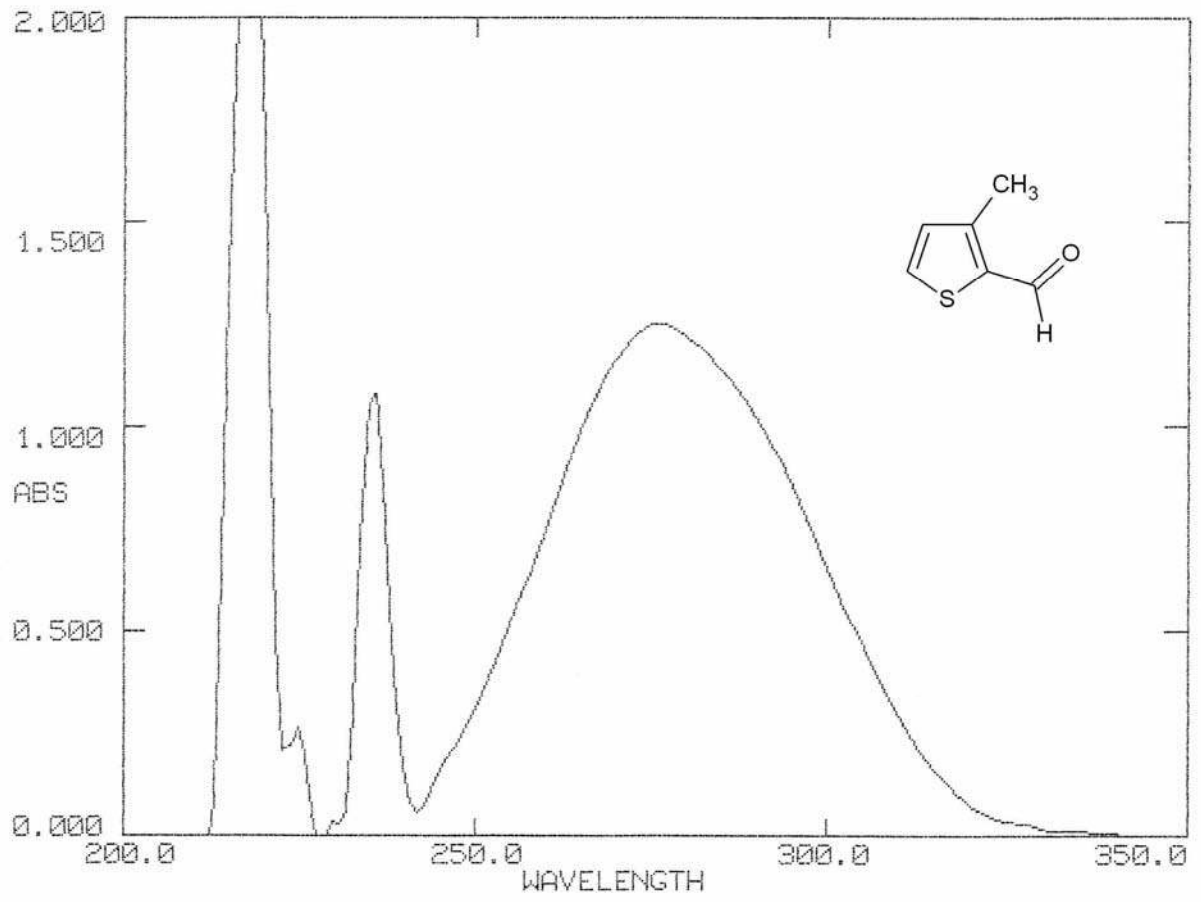
7.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 277 nm.

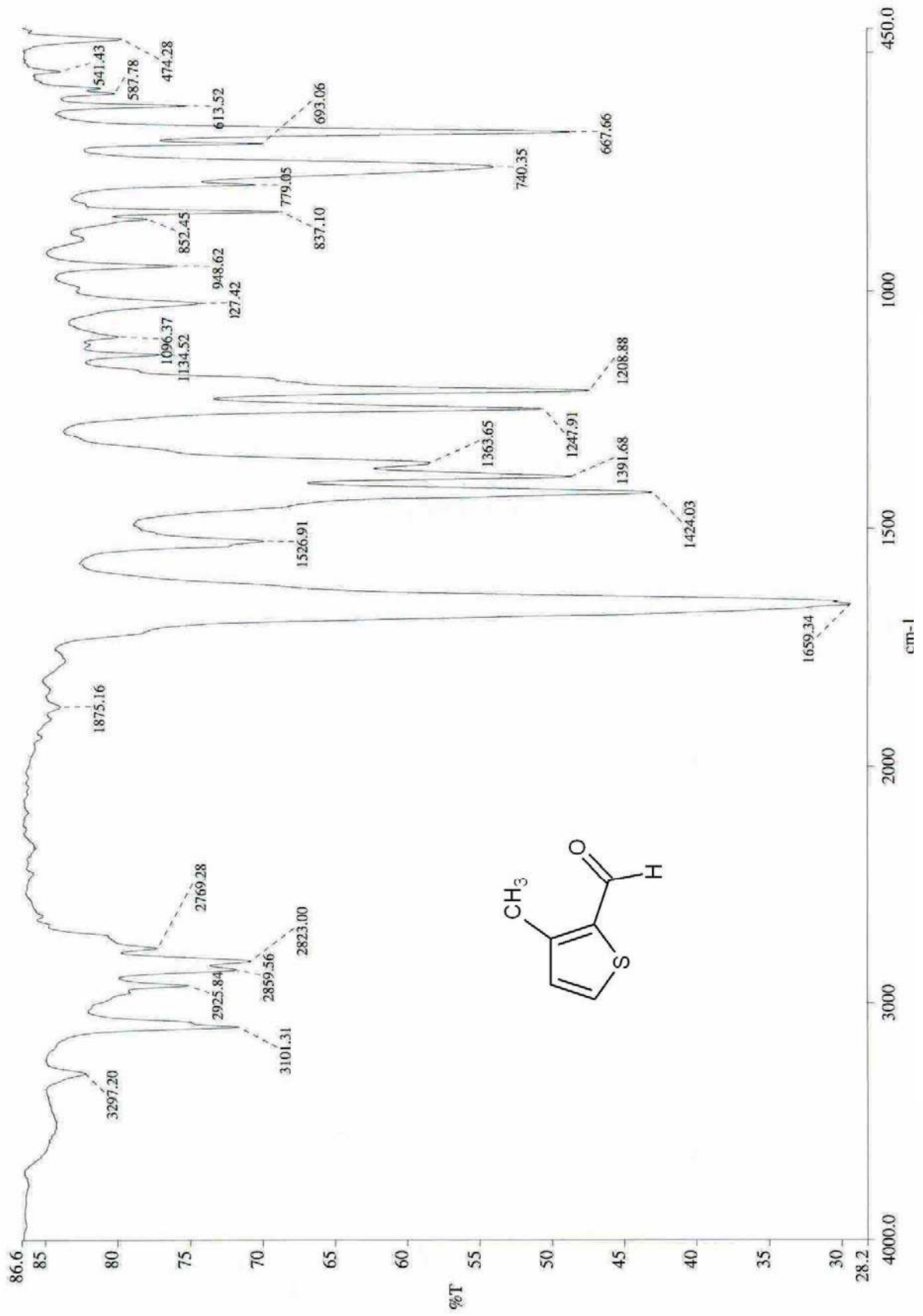
FTIR(KBr) : 3101 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2925 (alifatik, C–H gerilimi), 2823 ve 2769 (aldehid, C–H gerilimleri), 1659 ve 1650 (aldehid, C=O gerilimleri), 1526 ve 1424 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1391, 1247 ve 1363 (alifatik, düzlem içi C–H eğilimleri), 1208 ve 1027 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 740 ve 667 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR : δ 2.58 (s, CH₃, 3H), 6.98 (d, C4-H, 1H), 7.63 (d, C5-H, 1H), 9.85 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

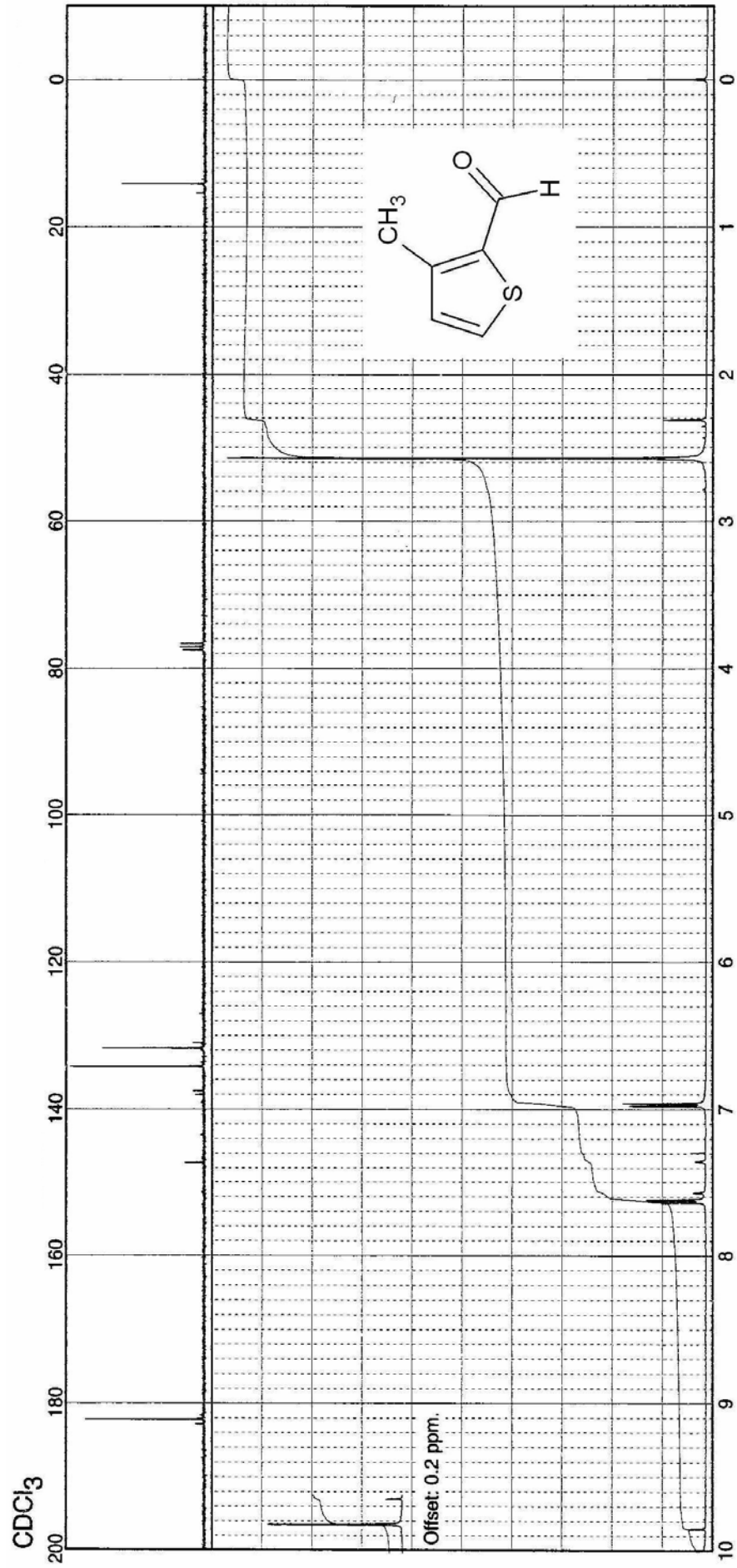
¹³C NMR : δ 14.14 (CH₃), 131.72 (tiyofen-C4), 134.23 (tiyofen-C5), 137.51 (tiyofen-C2), 147.29 (tiyofen-C3), 182.22 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 7.4 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 7.5 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.6 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) (Pouchert ve Behnke, 1993)

7.3.3 5-Metil-2-furankarboksaldehid (Merck 821522)

5-Metil-2-furankarbaldehid

5-Metilfurfural

2-Formil-5-metilfuran

5-Metil-2-furaldehid

7.3.3.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül formülü : $C_6H_6O_2$

Molekül ağırlığı : 110.11 g/mol

Kaynama noktası : 187°C

Yoğunluğu : 1.103–1.106 (20°C / 4°C) g/mL

n_D^{20} : 1.5264

Çözünürlüğü : Benzen : çözünür

Dietil eter : çözünür

Etanol : çözünür

Su : çözünür

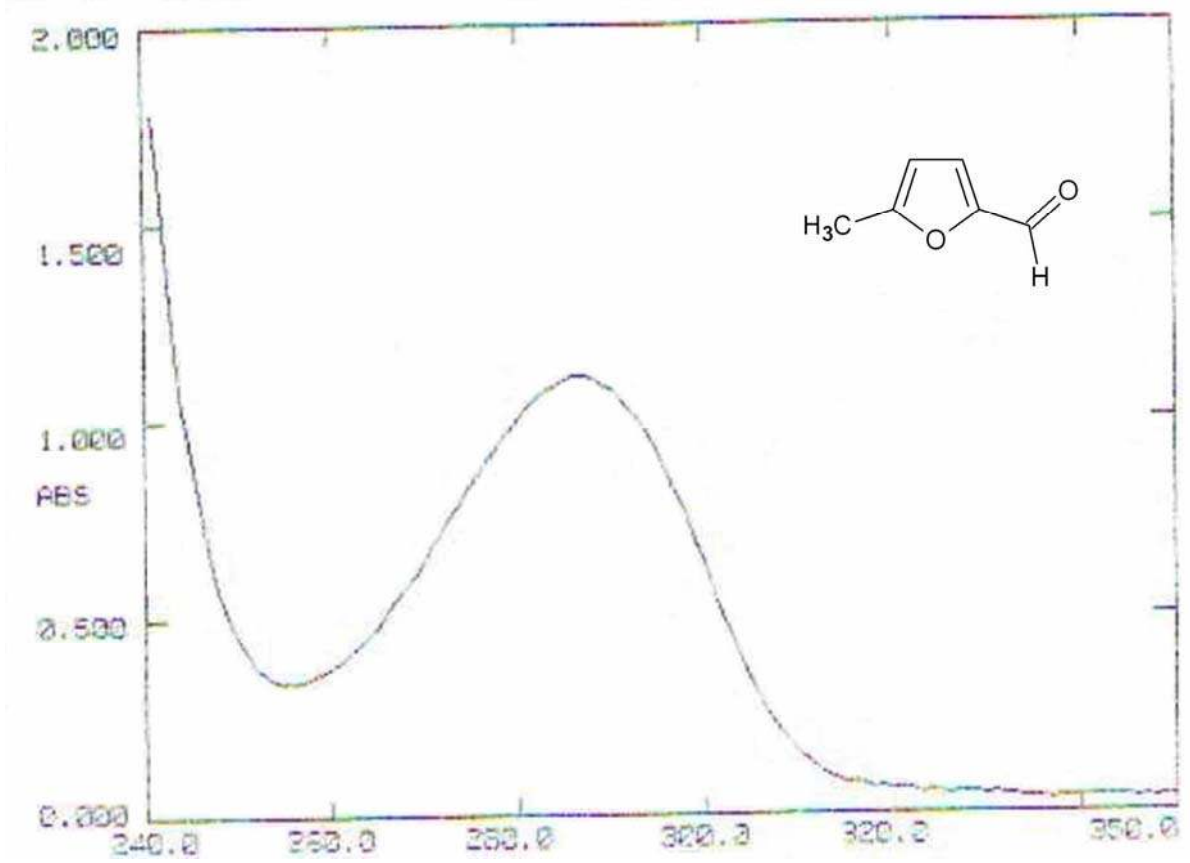
7.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 287 nm.

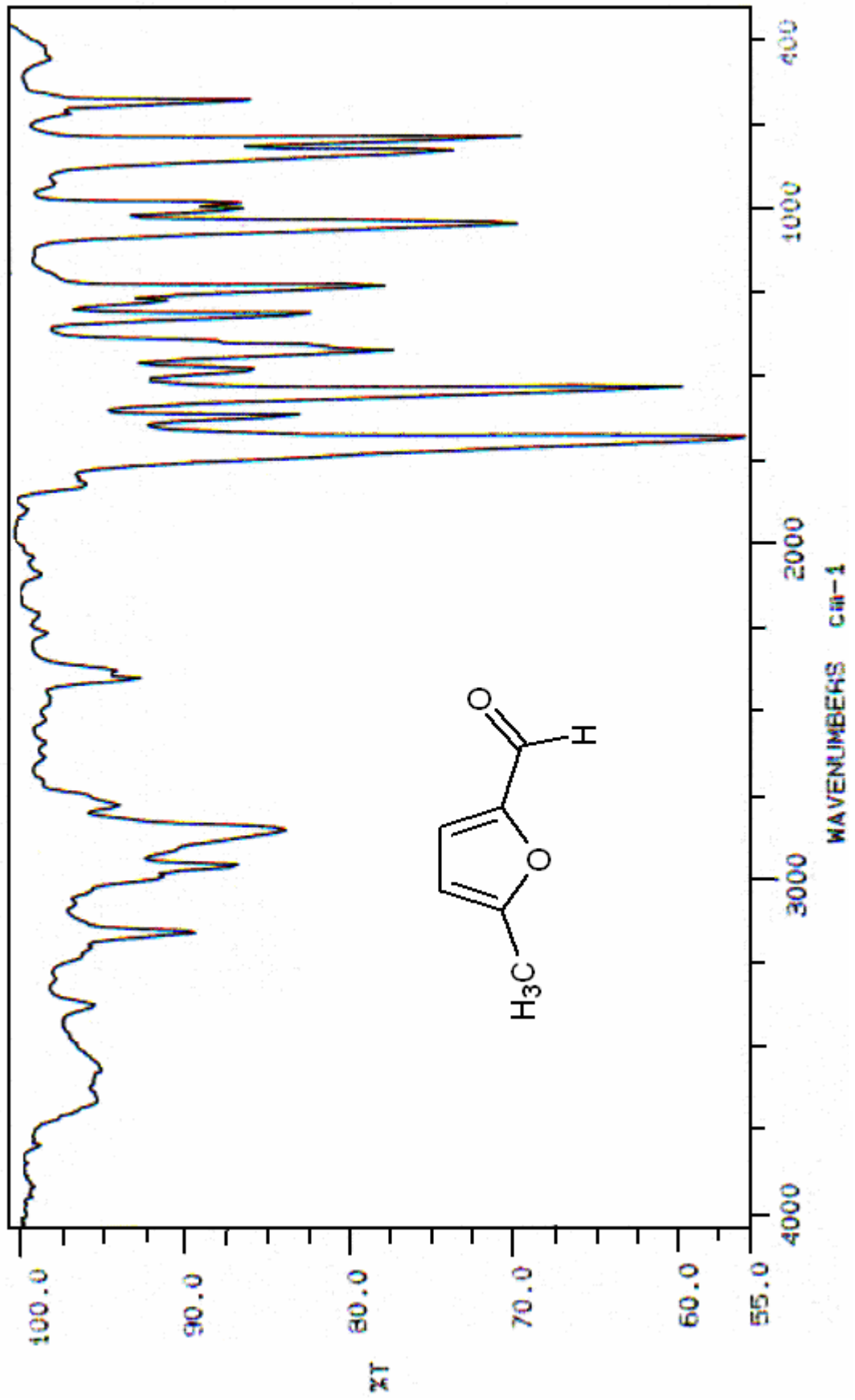
FTIR(KBr) : 3131 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2927 (alifatik, C–H gerilimi), 2825 (aldehid, C–H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1395 ve 1293 (alifatik, düzlem içi C–H eğilimleri), 1191 ve 1012 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 808, 757 ve 695 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR : δ 2.43 (s, CH_3 , 3H), 6.25 (d, C4–H, 1H), 7.18 (d, C3–H, 1H), 9.5 (s, CHO, 1H) ppm [7].

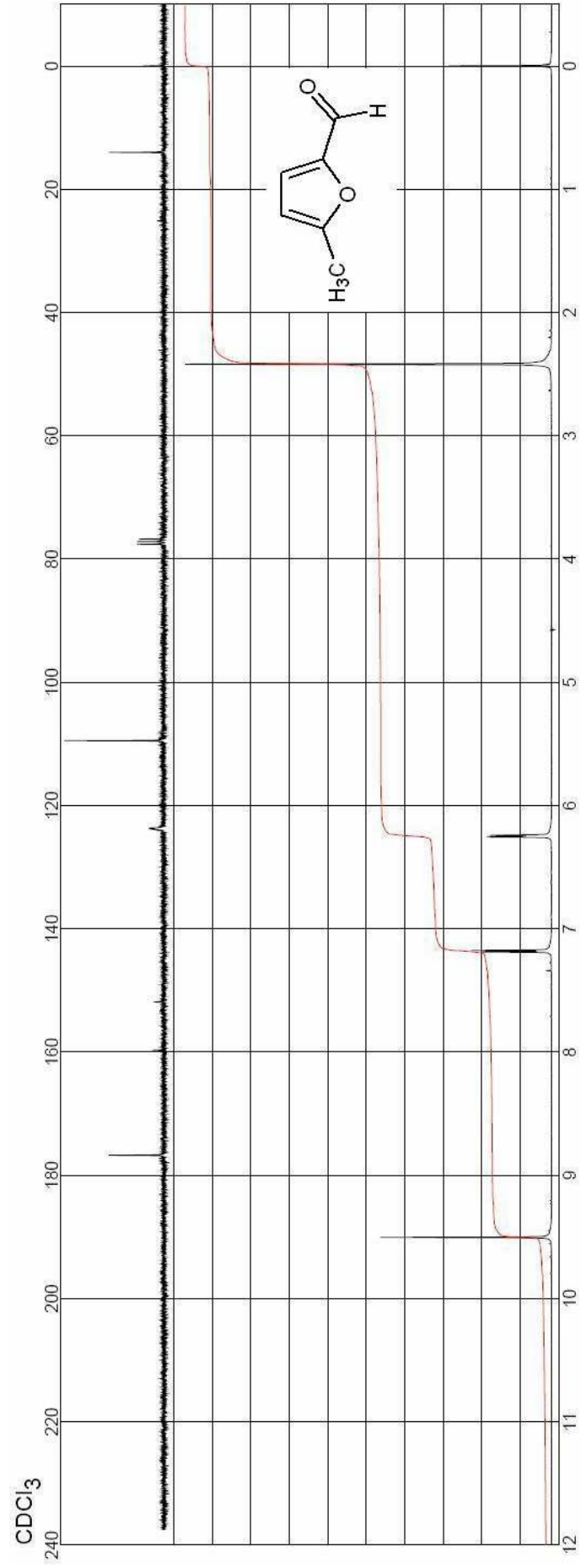
^{13}C NMR : δ 14.02 (CH_3), 109.47 (furan-C4), 123.76 (furan-C3), 151.88 (furan-C2), 159.68 (furan-C5), 176.74 (CHO) ppm [7].



Şekil 7.7 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 7.8 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.9 5-Metil-2-furankarboksaldehid'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [7]

7.4 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

7.4.1 *p*-Anisidin (Merck 80458)

p-Metoksianilin

p-Metoksibenzamin

4-Aminofenil metil eter

7.4.1.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü : C₇H₉NO

Molekül ağırlığı : 123.15 g/mol

Kristal yapısı : ortorombik tabaka

Erime noktası : 57.2°C

Kaynama noktası : 243°C

Yoğunluğu : 1.071 g/mL

n_D^{20} : 1.55

Çözünürlüğü : Benzen : çözünür Etanol : çözünür
Dietil eter : çözünür Su : çözünür
Aseton : çözünür

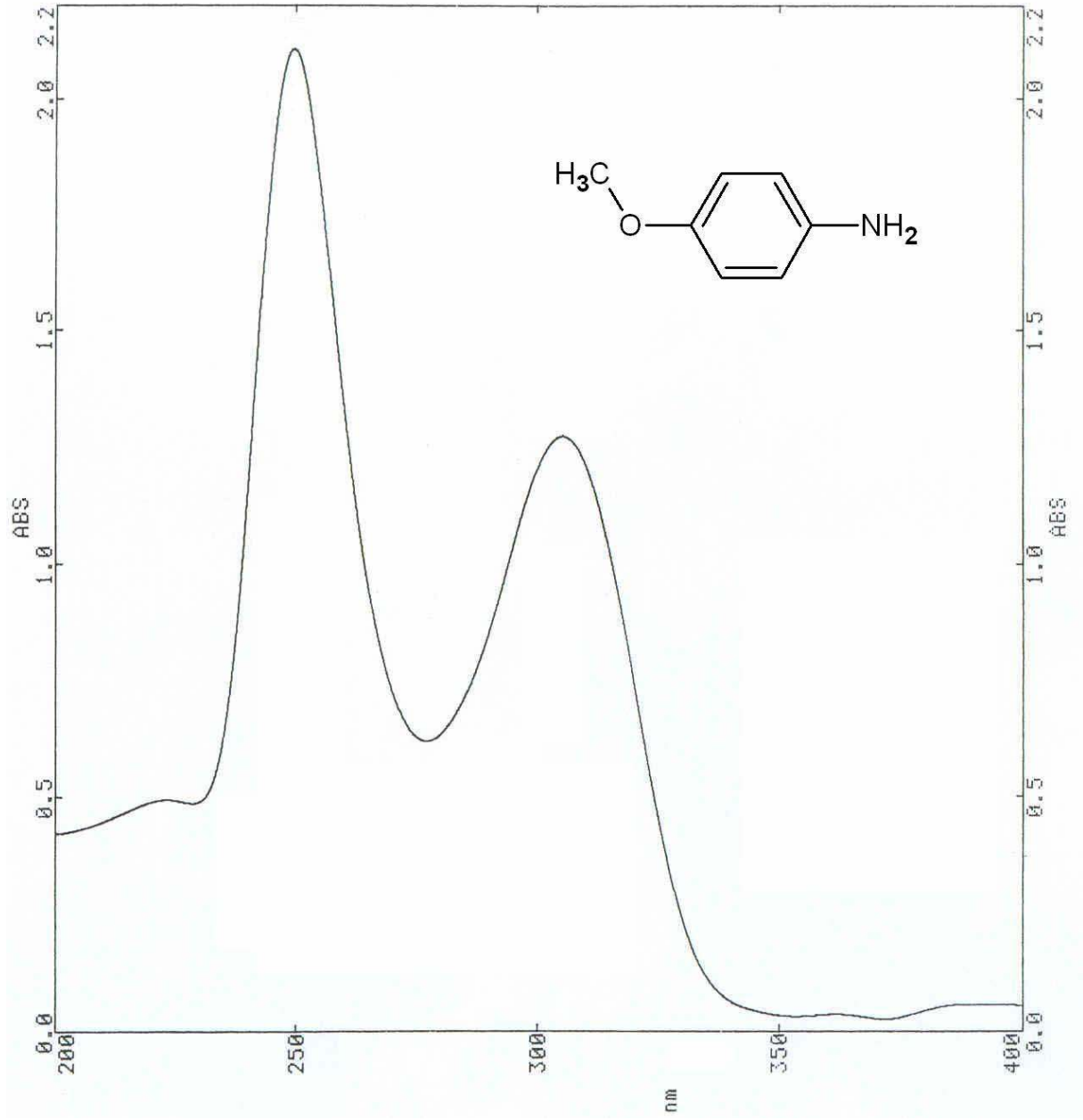
7.4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 249, 305 nm.

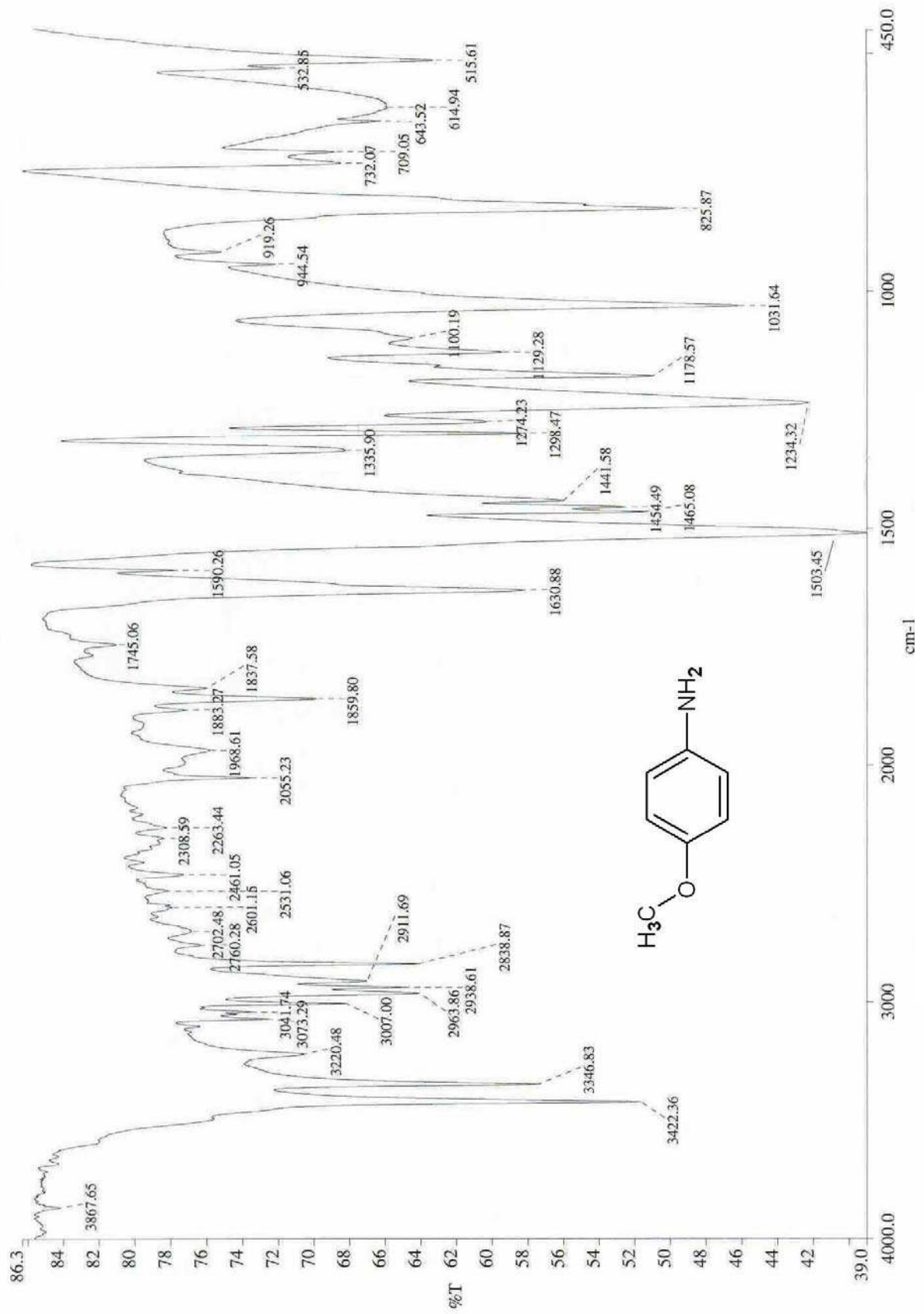
FTIR(KBr) : 3422 ve 3346 (primer amin, N-H gerilimleri), 3073 ve 3041 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2963, 2938 ve 2838 (alifatik, C-H gerilimleri), 1630 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1503, 1465 ve 1454 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1335 ve 1298 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1234 ve 1031 (Ar-O-R, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 825 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

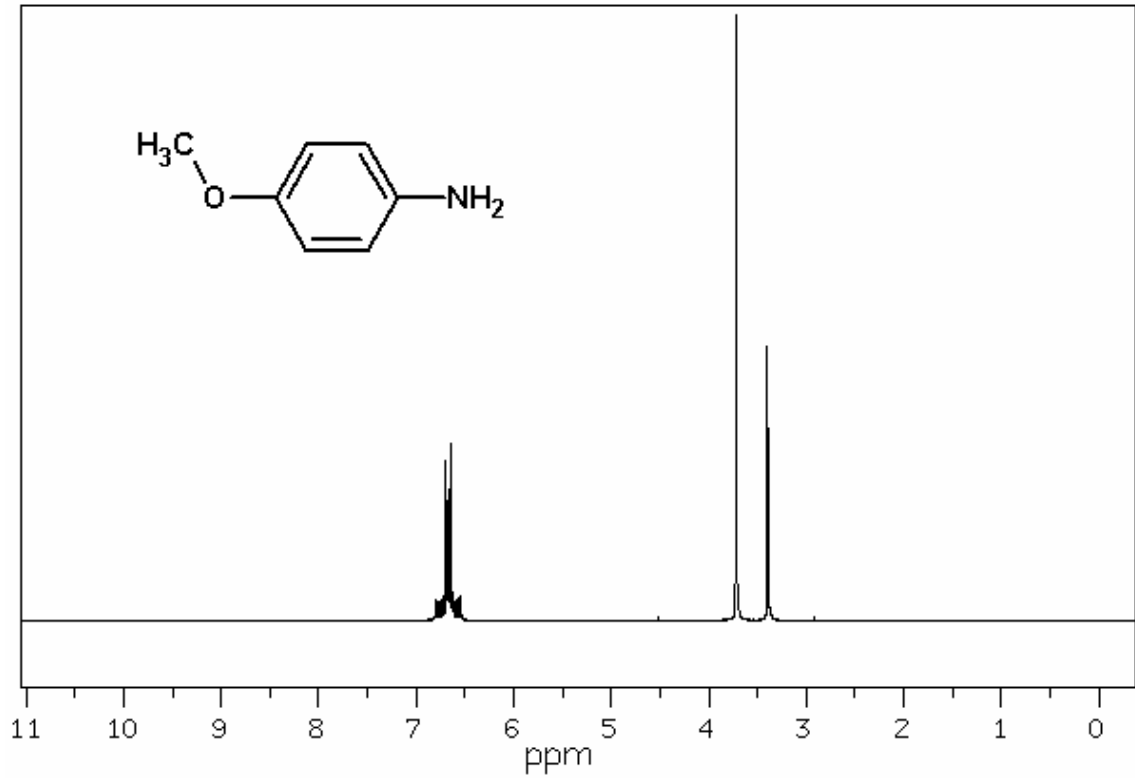
¹H NMR : δ 3.40 (s, NH₂, 2H), 3.72 (s, OCH₃, 3H), 6.62-6.64 (d, C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 6.70-6.72 (d, C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H) ppm [6].

¹³C NMR : δ 55.68 (OCH₃), 114.82 (aromatik C3 ve C5), 116.34 (aromatik C2 ve C6), 140.16 (aromatik C1), 152.68 (aromatik C4) ppm [6].

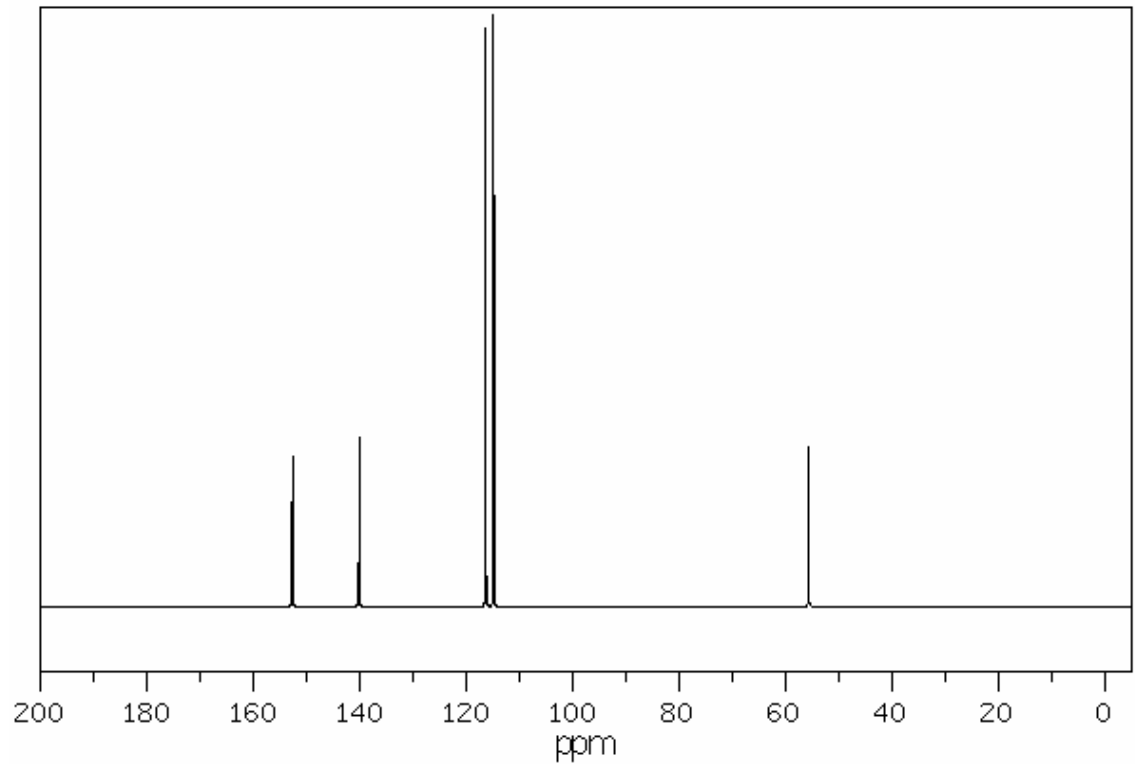


Şekil 7.10 *p*-Anisidin'in UV spektrumu (CHCl_3)

Şekil 7.11 *p*-Anisidin'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.12 *p*-Anisidin'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃) [6]



Şekil 7.13 *p*-Anisidin'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) [6]

7.4.2 *p*-Fenetidin (Merck 807002)

p-Etoksianilin

p-Etoksibenzamin

4-Aminofenil etil eter

7.4.2.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü : C₈H₁₁NO

Molekül ağırlığı : 137.18 g/mol

Erime noktası : 1.2°C

Kaynama noktası : 254°C / 760 mmHg, 125°C / 12 mmHg

Yoğunluğu : 1.065 g/mL

n_D²⁰ : 1.55

Çözünürlüğü : Kloroform : çözünür

Dietil eter : çözünür

Etanol : çözünür

Su : çözünür (hafifçe)

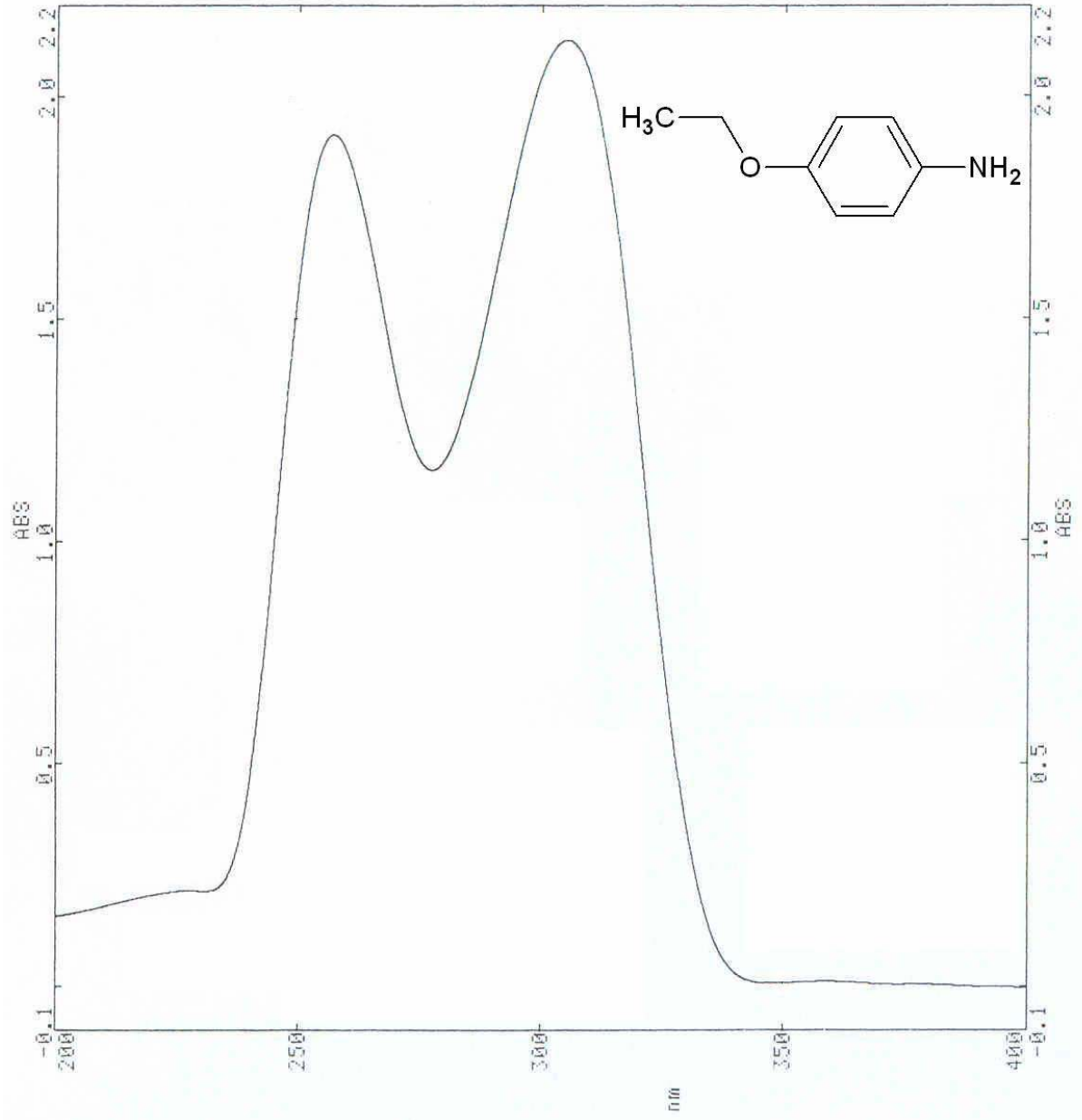
7.4.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 257, 305 nm.

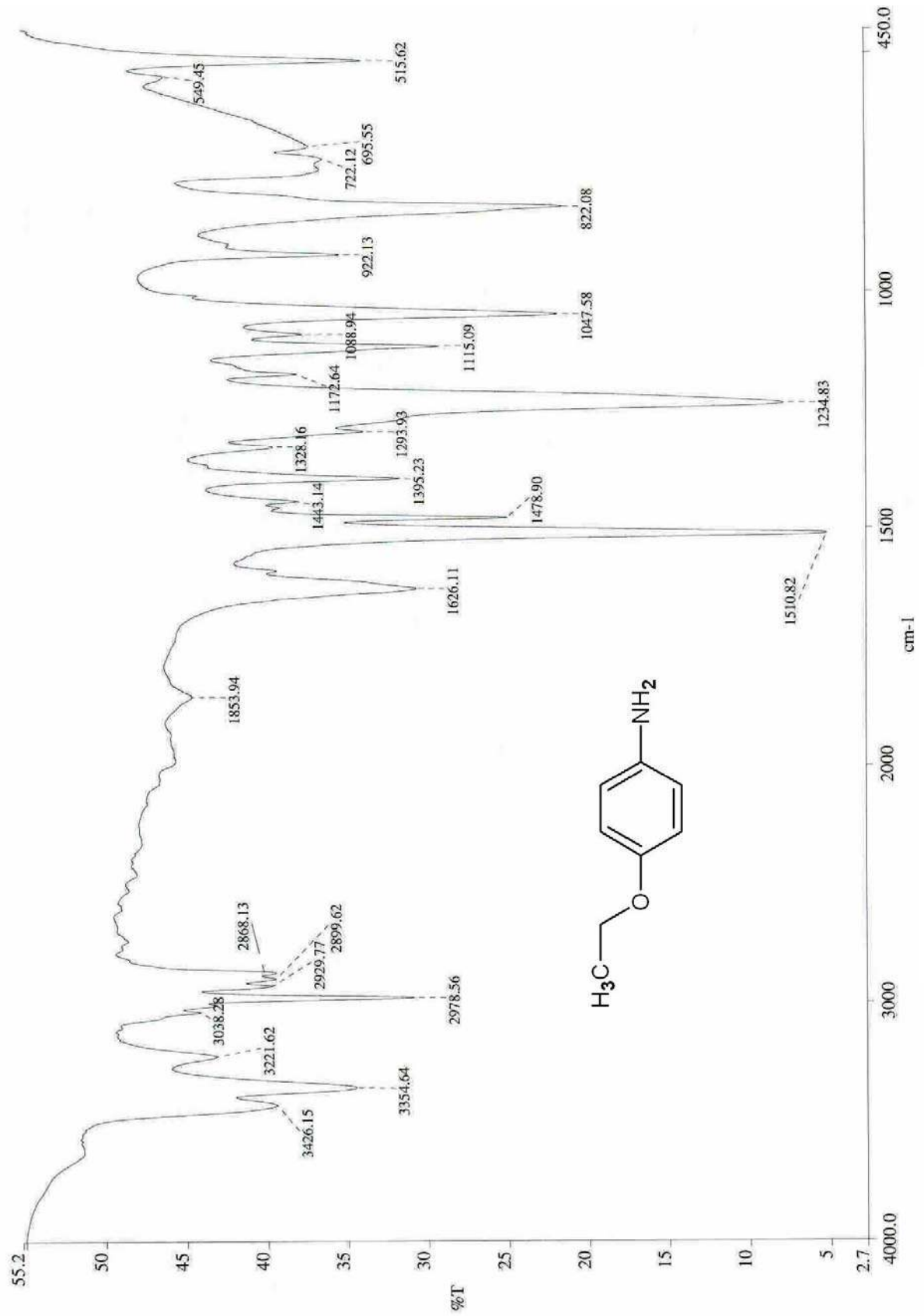
FTIR(KBr) : 3426 ve 3354 (primer amin, N-H gerilimleri), 3038 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2978, 2929 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1626 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1510 ve 1478 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1328 ve 1293 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1234 ve 1047 (Ar-O-R, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 822 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

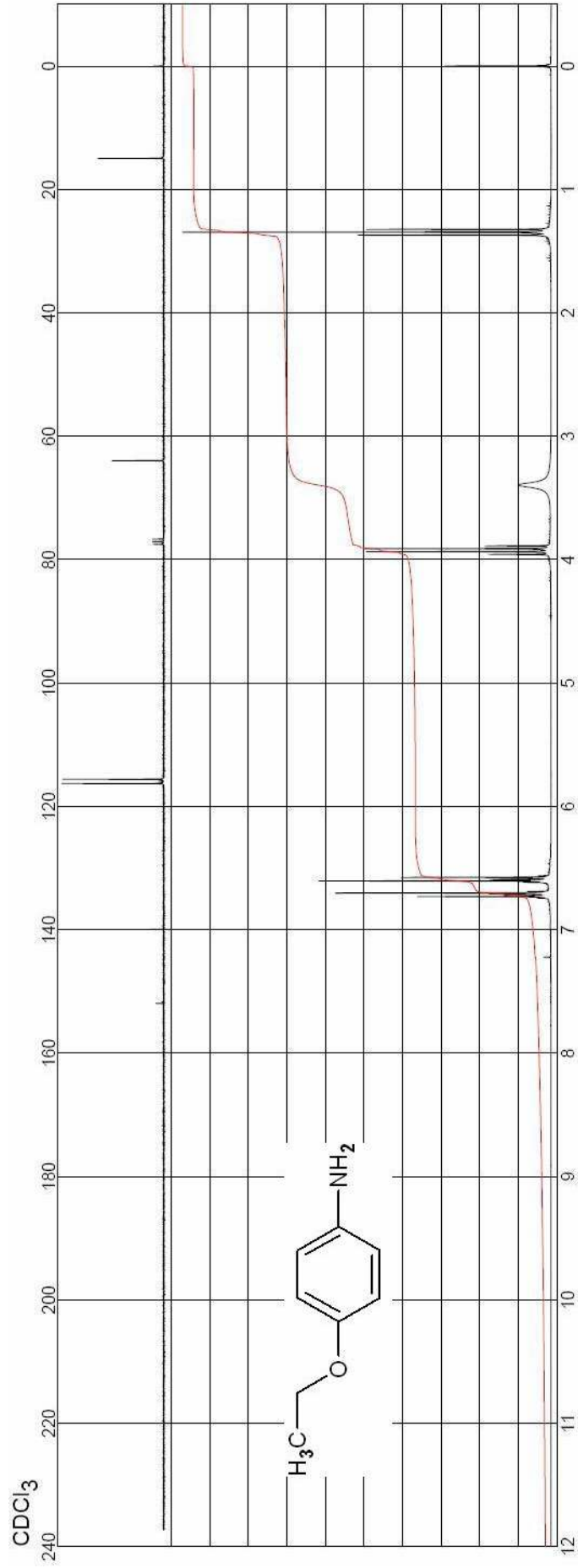
¹H NMR : δ 1.35 (t, CH₃, 3H), 3.30 (yaygın s, NH₂, 2H), 3.93 (q, CH₂, 2H), 6.57-6.62 (d, C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 6.70-6.75 (d, C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H) ppm [7].

¹³C NMR : δ 15.00 (CH₃), 64.00 (OCH₂), 115.00 (aromatik C3 ve C5), 116.00 (aromatik C2 ve C6), 140.00 (aromatik C1), 152.00 (aromatik C4) ppm [7].



Şekil 7.14 *p*-Fenetidin'in UV spektrumu (CHCl₃)

Şekil 7.15 *p*-Fenetidin'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.16 *p*-Fenetidin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [7]

7.4.3 *p*-Fenoksianilin (Aldrich P15102)

p-Fenoksibenzamin

4-Aminofenil fenil eter

7.4.3.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü	: C ₁₂ H ₁₁ NO
Molekül ağırlığı	: 185.22 g/mol
Kristal yapısı	: iğne (sudan)
Erime noktası	: 85.5°C
Kaynama noktası	: 180°C / 13 mmHg
Çözünürlüğü	: Ligroin : çözünür (hafifçe)
	Dietil eter : çözünür
	Etanol : çözünür
	Su : çözünür

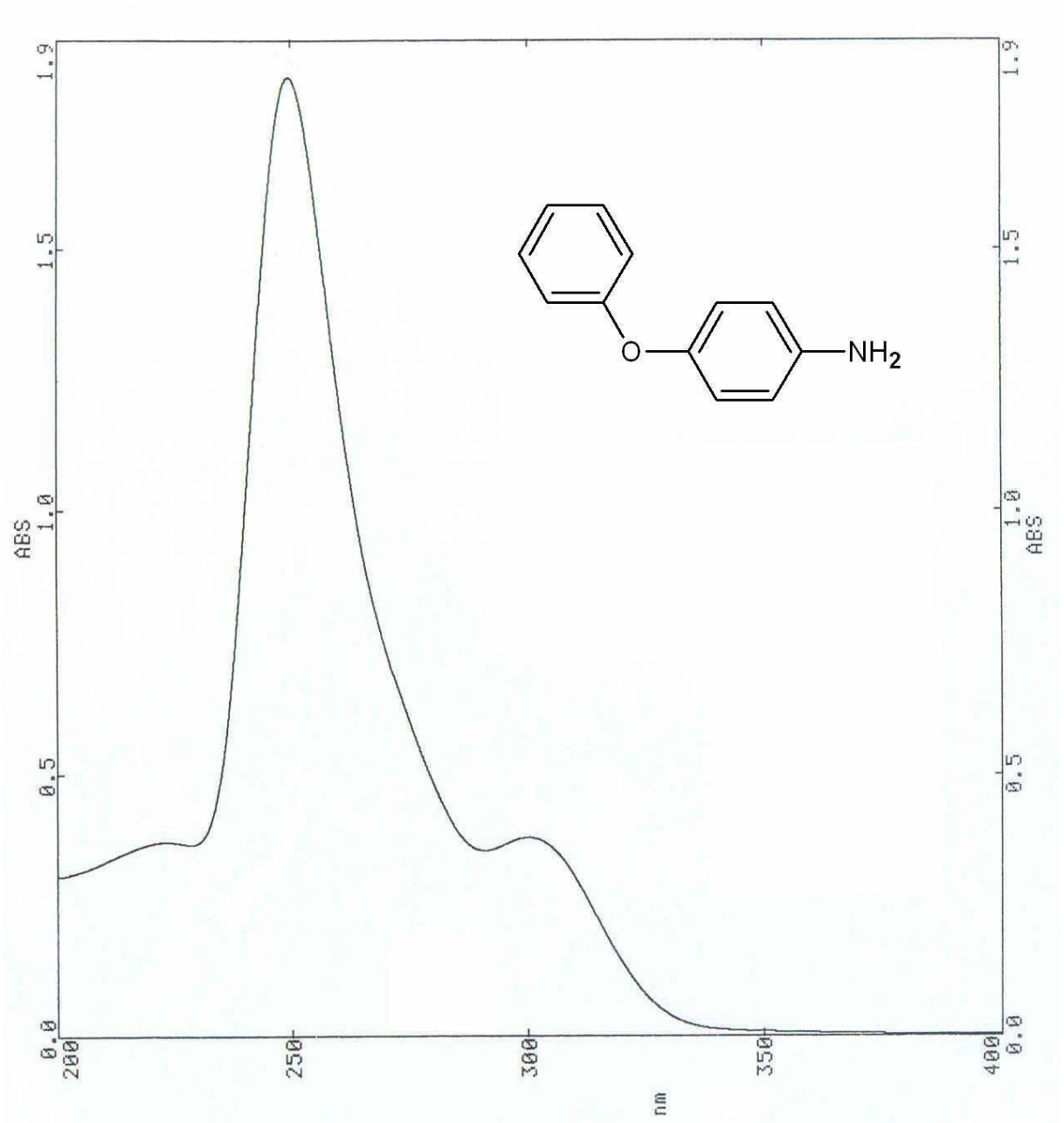
7.4.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 249, 300 nm.

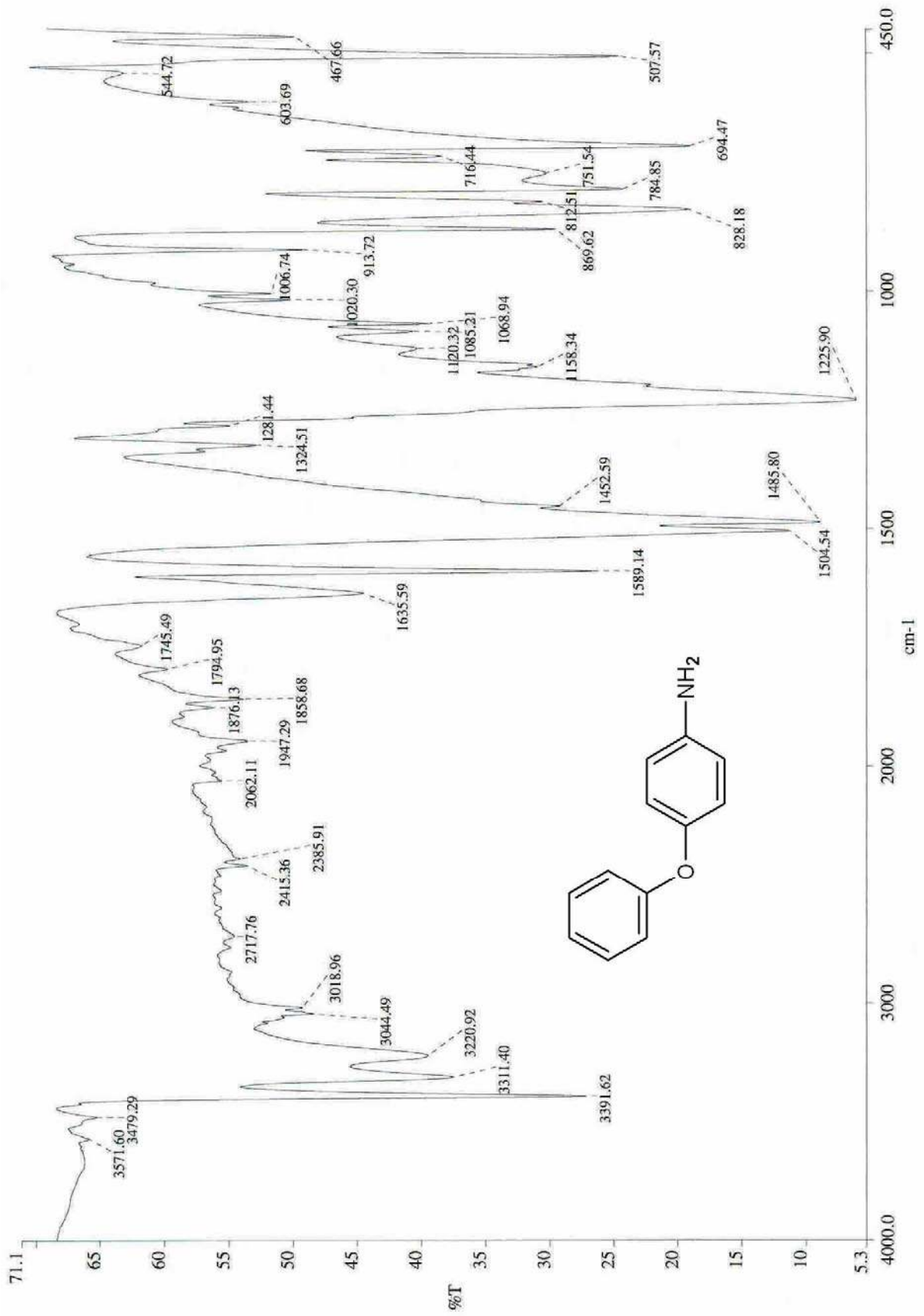
FTIR(KBr) : 3391 ve 3311 (primer amin, N-H gerilimleri), 3044 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1635 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1589, 1504 ve 1485 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1225 ve 1068 (Ar-O-Ar, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 869, 828, 784 ve 694 (mono ve di substitue aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

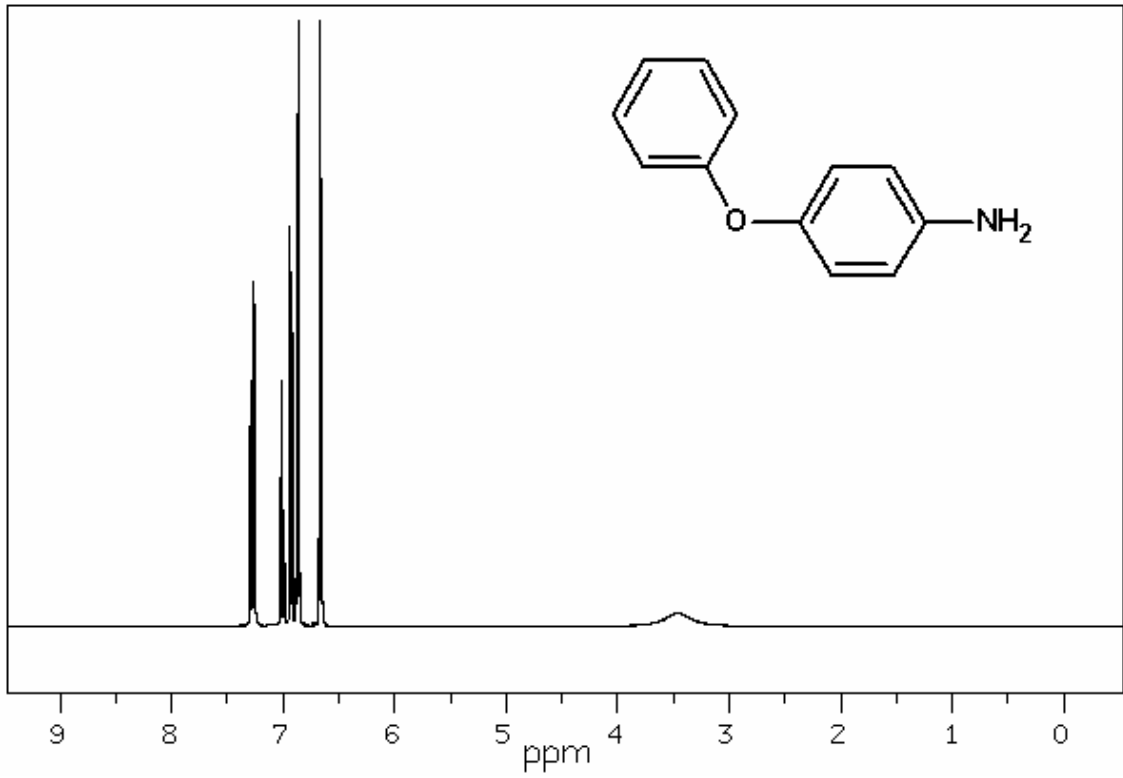
¹H NMR : δ 3.50 (yaygın s, NH₂, 2H), 6.65-6.67 (d, C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 6.86-6.88 (d, C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H), 6.92-6.94 (d, fenoksi C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 6.99-7.03 (t, fenoksi C4; **aromatik C-H**, 1H), 7.25-7.29 (t, fenoksi C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H) ppm [6].

¹³C NMR : δ 116.26 (aromatik C2 ve C6), 117.32 (fenoksi C2 ve C6), 121.05 (aromatik C3 ve C5), 122.09 (fenoksi C4), 129.52 (fenoksi C3 ve C5), 142.65 (aromatik C1), 148.74 (aromatik C4), 158.93 (fenoksi C1) ppm [6].

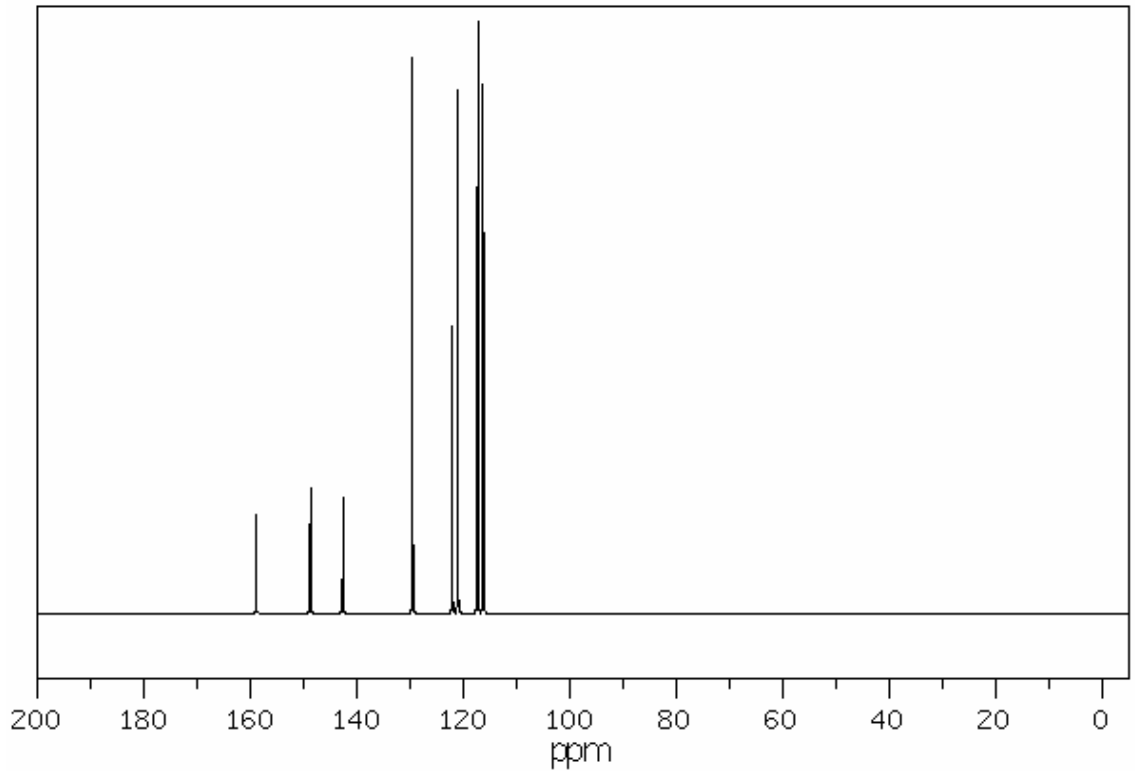


Şekil 7.17 *p*-Fenoksianilin'in UV spektrumu (CHCl₃)

Şekil 7.18 *p*-Fenoksianilin'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.19 *p*-Fenoksianilin'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3) [6]



Şekil 7.20 *p*-Fenoksianilin'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [6]

7.4.4 *p*-Toluidin (Merck 808315)

p-Metilanilin

p-Metilbenzamin

7.4.4.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü	: C ₇ H ₉ N
Molekül ağırlığı	: 107.15 g/mol
Kristal yapısı	: yaprak (sudan)
Erime noktası	: 43.6°C
Kaynama noktası	: 200.4°C
Yoğunluğu	: 0.962 g/mL
Çözünürlüğü	: Karbon tetraklorür : çözünür
	Dietil eter : çözünür
	Piridin : çözünür
	Aseton : çözünür
	Etanol : çözünür
	Su : çözünür (hafifçe)

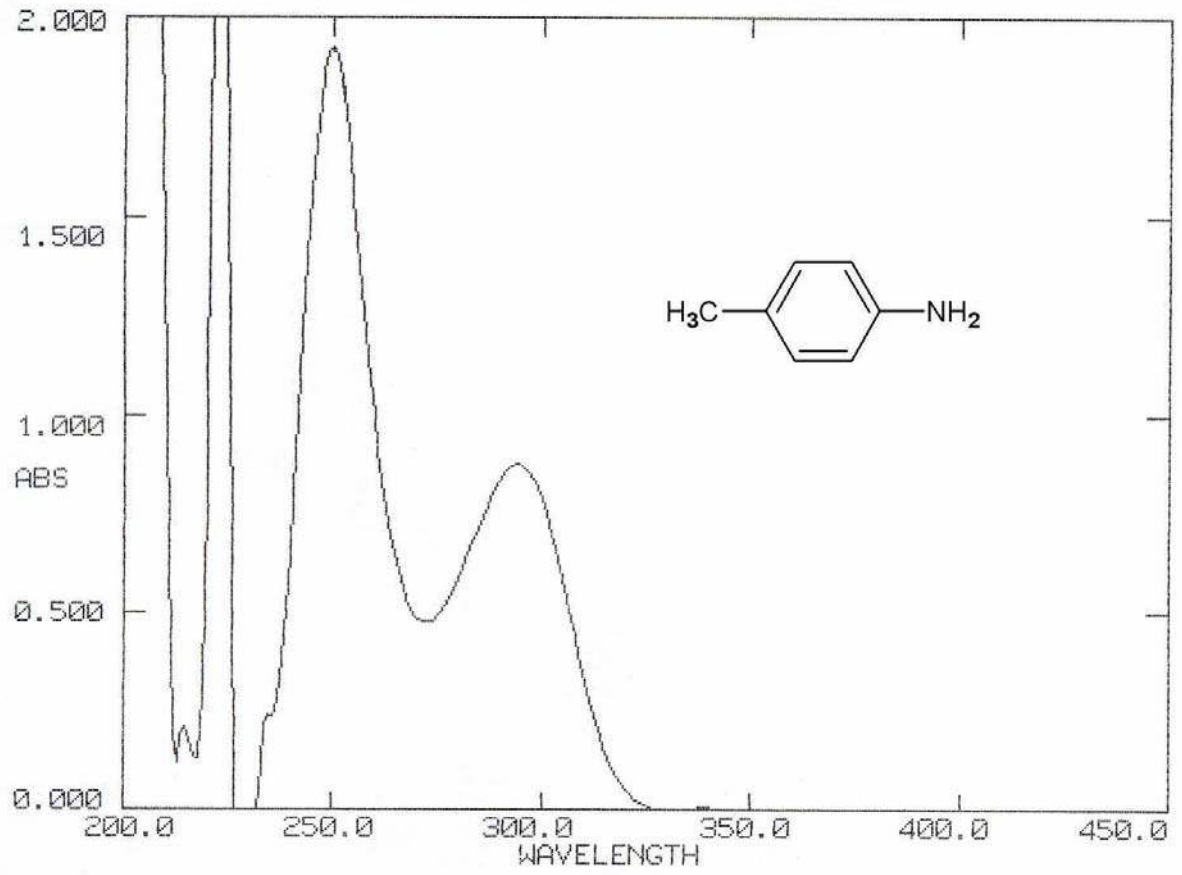
7.4.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 250, 294 nm.

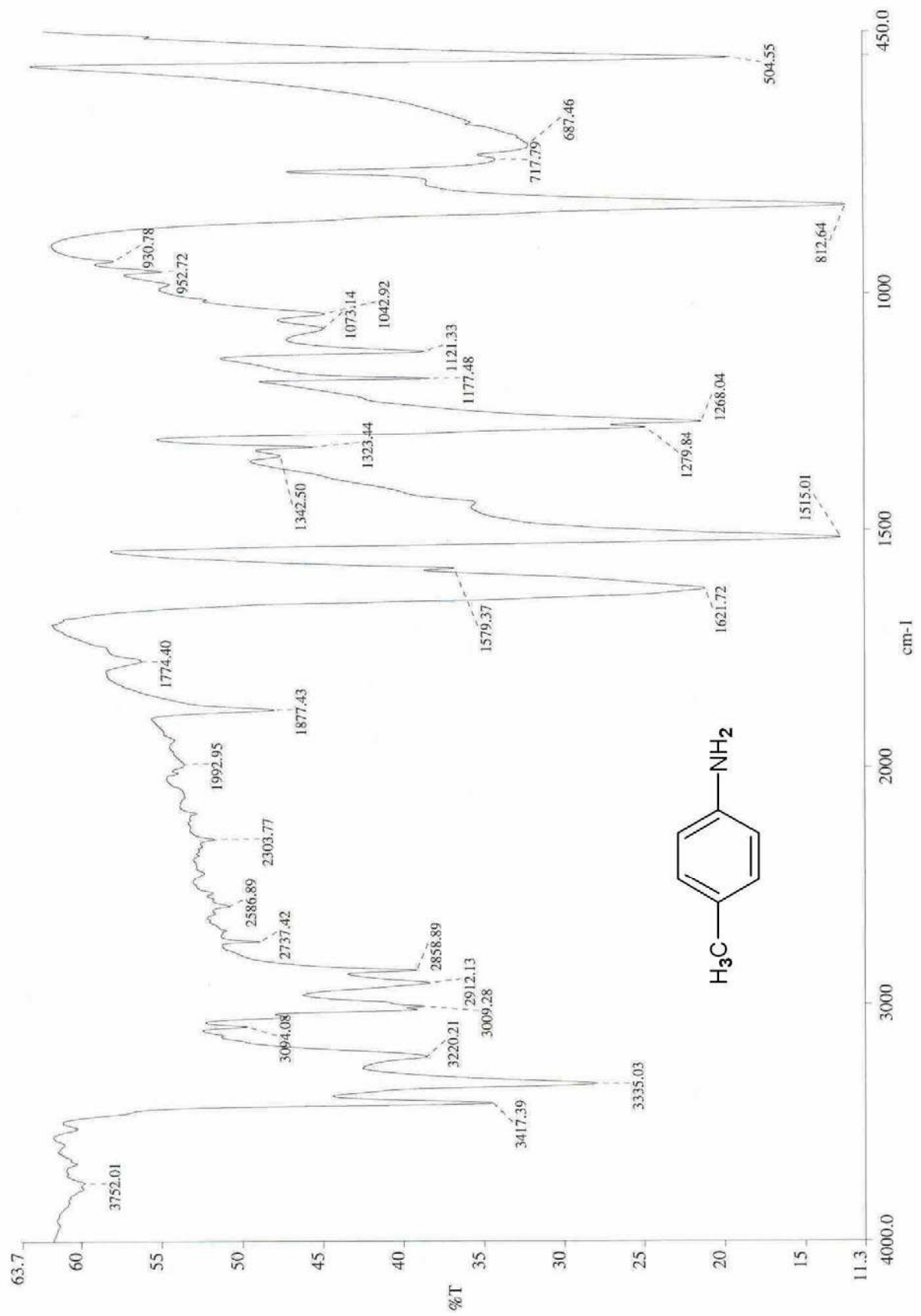
FTIR(KBr) : 3417 ve 3335 (primer amin, N-H gerilimleri), 3094 ve 3009 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2912 ve 2858 (alifatik, C-H gerilimleri), 1621 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1515 (aromatik halka, C=C gerilimi), 1342 ve 1323 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 812 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

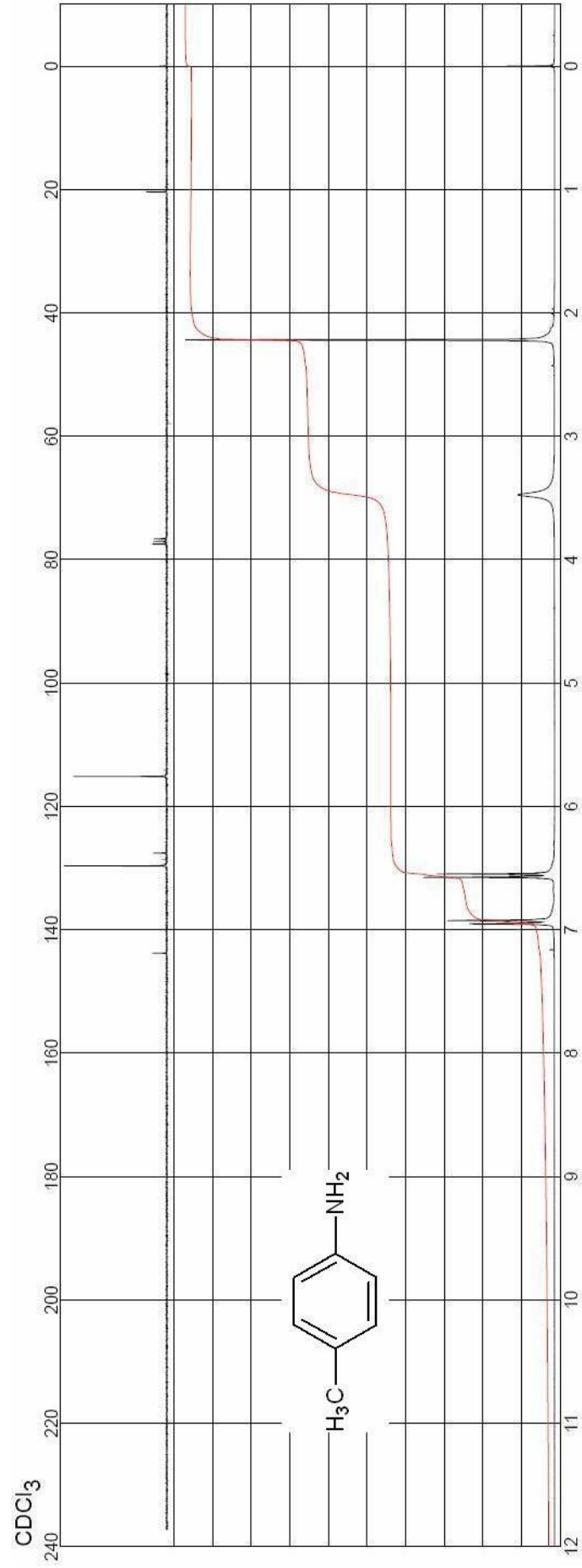
¹H NMR : δ 2.20 (s, CH₃, 3H), 3.47 (yaygın s, NH₂, 2H), 6.55-6.57 (d, C2 ve C6; aromatik C-H, 2H), 6.93-6.95 (d, C3 ve C5; aromatik C-H, 2H) ppm [7].

¹³C NMR : δ 20.30 (CH₃), 115.00 (aromatik C2 ve C6), 127.50 (aromatik C4), 129.50 (aromatik C3 ve C5), 144.00 (aromatik C1) ppm [7].



Şekil 7.21 *p*-Toluidin'in UV spektrumu (CHCl_3)

Şekil 7.22 *p*-Toluidin'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.23 *p*-Toluidin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [7]

7.4.5 *p*-n-Butilanilin (Aldrich 11.266-6)

p-n-Butilbenzamin

7.4.5.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül Formülü : C₁₀H₁₅N

Molekül ağırlığı : 149.23 g/mol

Kaynama noktası : 261°C / 760 mmHg, 133–4°C / 14 mmHg

Yoğunluğu : 0,945 g/mL

Fiziksel görünüşü : Açık sarı

Çözünürlüğü : Karbon tetraklorür : çözünür (hafifçe)

Benzen : çözünür

Kloroform : çözünür

Dietileter : çözünür

Etanol : çözünür

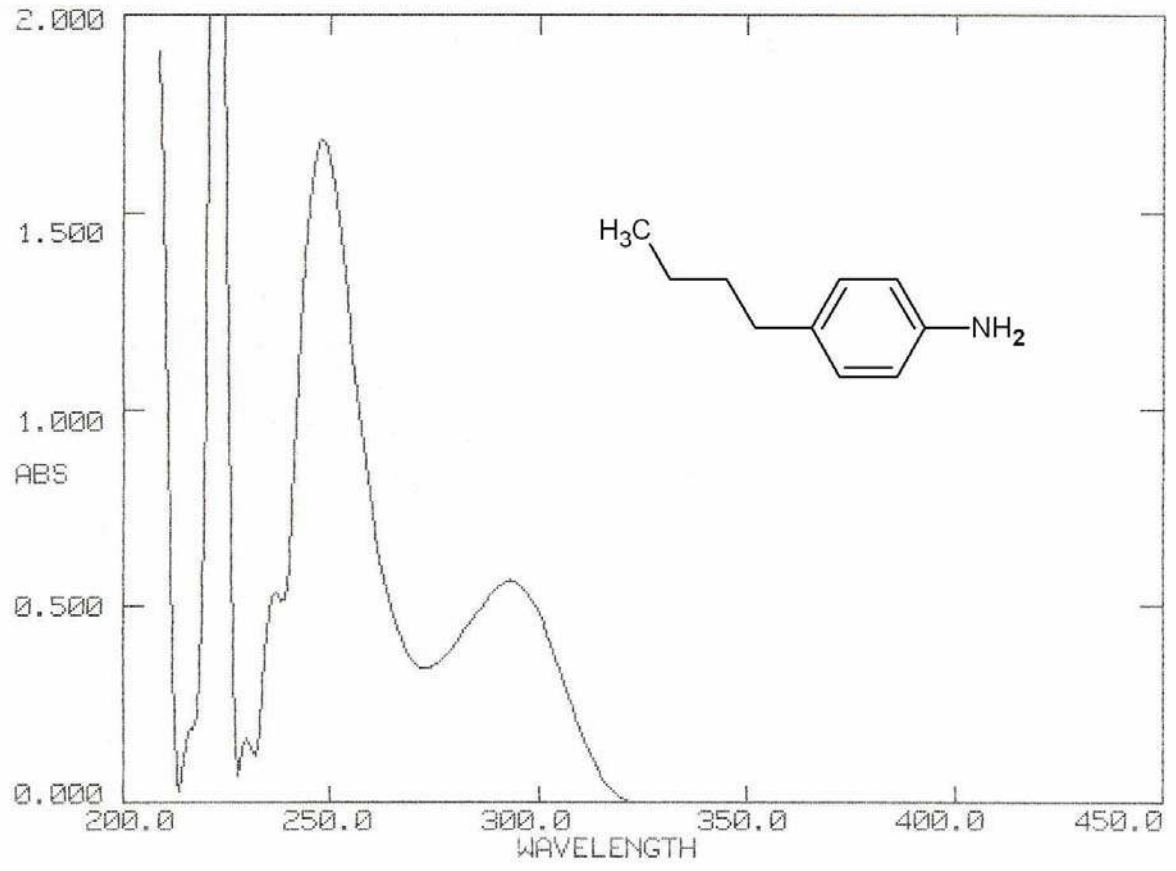
7.4.5.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 248, 293 nm.

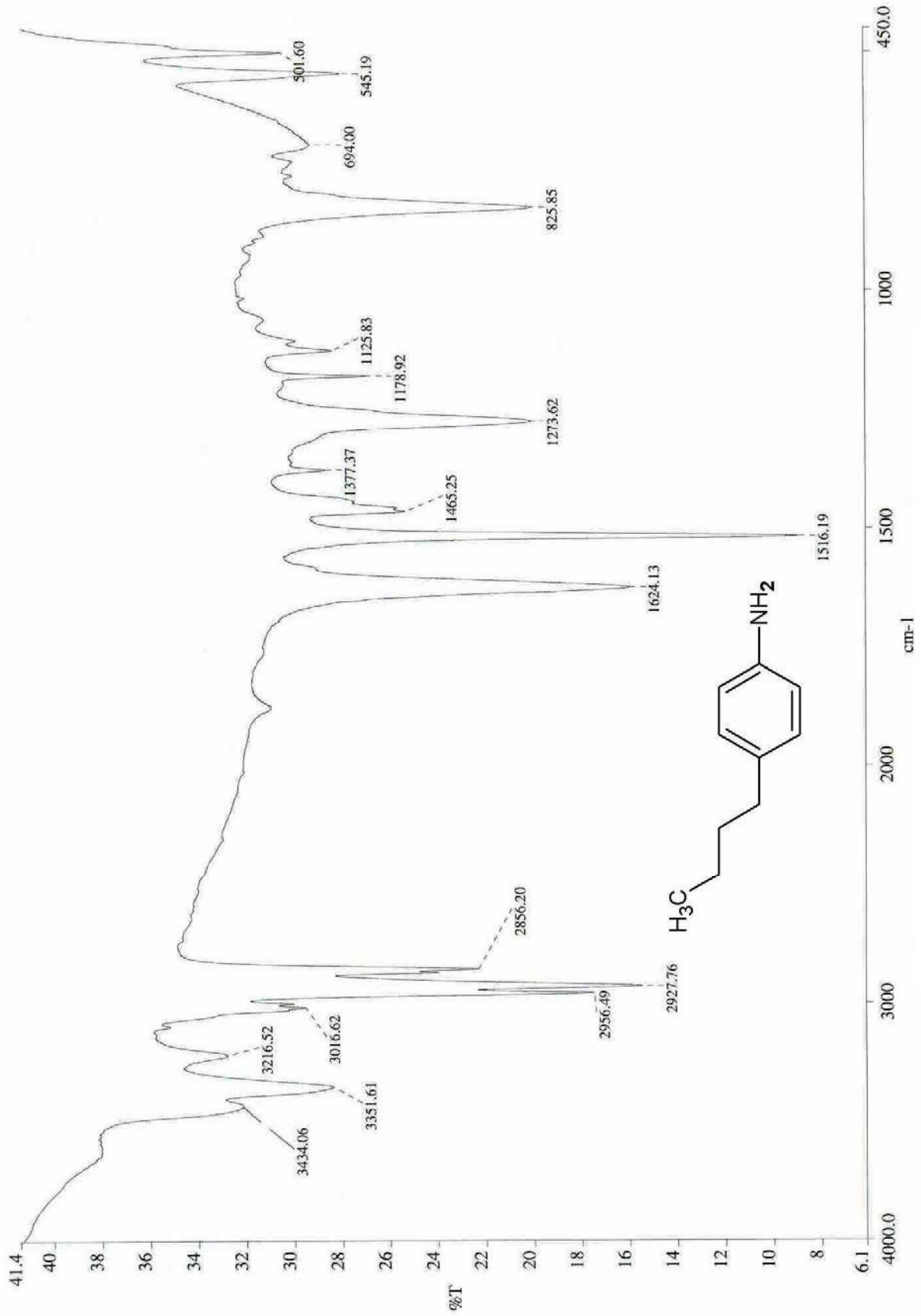
FTIR(KBr) : 3434 ve 3351 (primer amin, N-H gerilimleri), 3016 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2956, 2927 ve 2856 (alifatik, C–H gerilimleri), 1624 (primer amin, düzlem içi N-H eğilimi), 1516 ve 1465 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1377 ve 1273 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 825 (disubstitue aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm⁻¹.

¹H NMR : δ 0.87-0.93 (t, CH₃-, 3H), 1.25-1.37 (m, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-, 2H), 1.47-1.57 (m, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-, 2H), 2.45-2.51 (t, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-, 2H), 3.47 (yaygın s, NH₂, 2H), 6.55-6.60 (d, C2 ve C6; **aromatik C–H**, 2H), 6.93-6.98 (d, C3 ve C5; **aromatik C–H**, 2H) ppm [7].

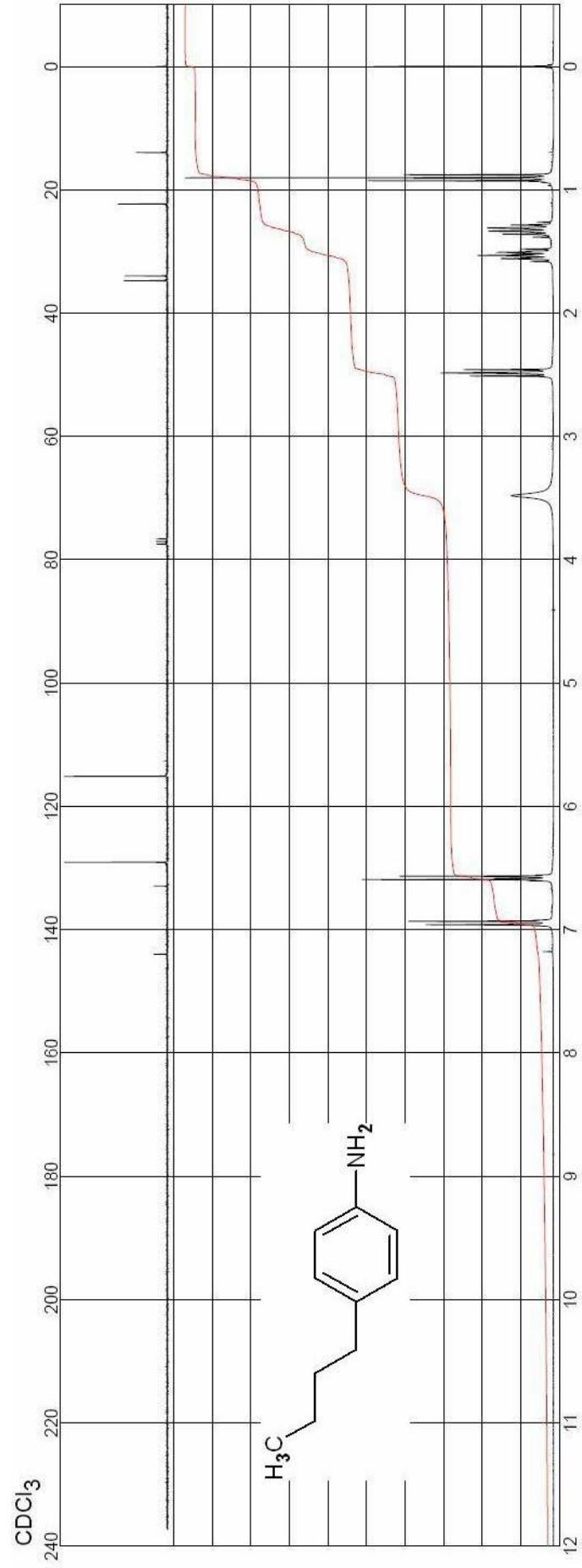
¹³C NMR : δ 14.00 (CH₃), 22.00 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 34.00 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 35.00 (CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 115.00 (aromatik C2 ve C6), 129.00 (aromatik C3 ve C5), 133.00 (aromatik C4), 144.00 (aromatik C1) ppm [7].



Şekil 7.24 *p*-n-Butilanilin'in UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 7.25 *p*-n-Butilanilin'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.26 *p*-n-Butilanilin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [7]

7.5 Hidrokinolindion Bileşiklerinin Sentezinde Kullanılan 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

7.5.1 Meldrum Asidi (Acros 19845)

2,2-Dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion

İsopropiliden malonat

Malonik asid siklik izopropiliden ester

7.5.1.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü : $C_6H_8O_4$

Molekül ağırlığı : 144.13 g/mol

Erime noktası : 94°C

Çözünürlüğü : Kloroform: çözünür

Etanol : çözünür (hafifçe)

Metanol : çözünür

Su : çözünür

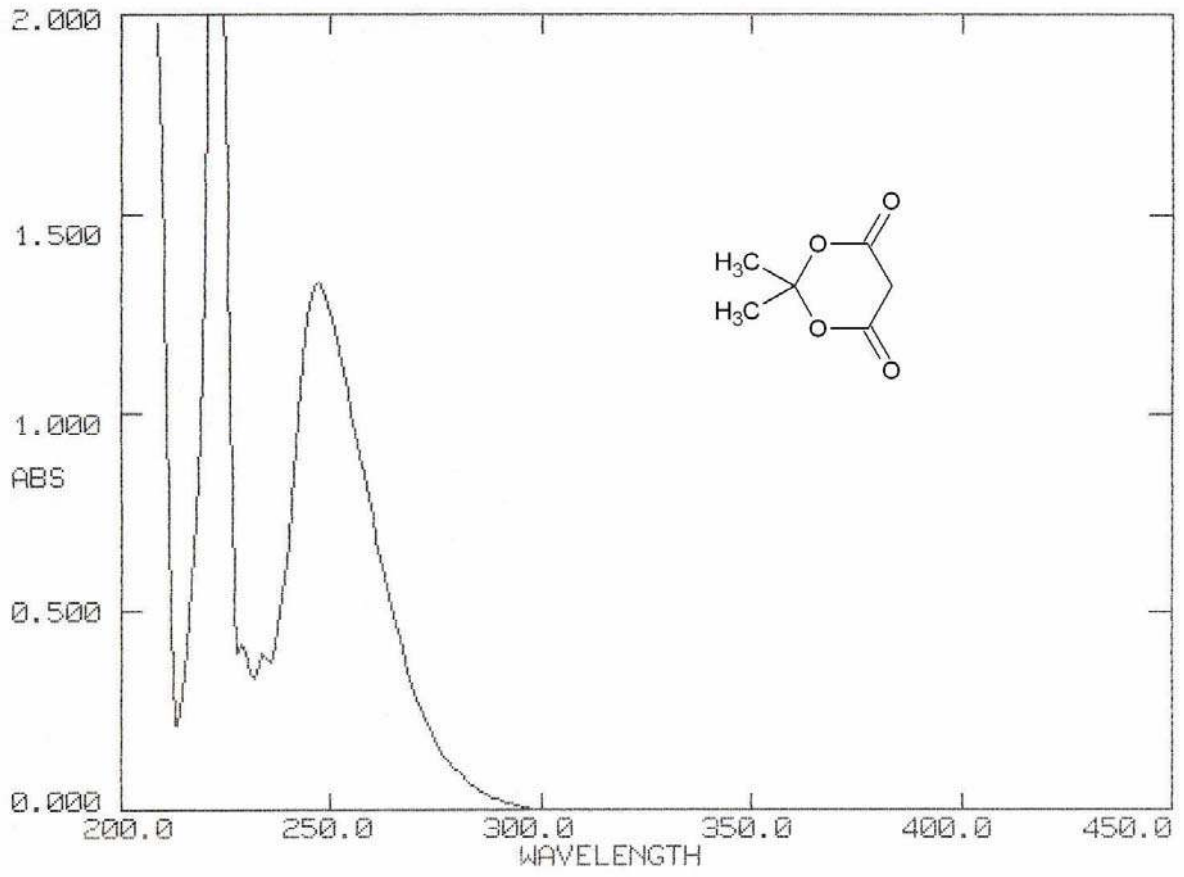
7.5.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 247 nm.

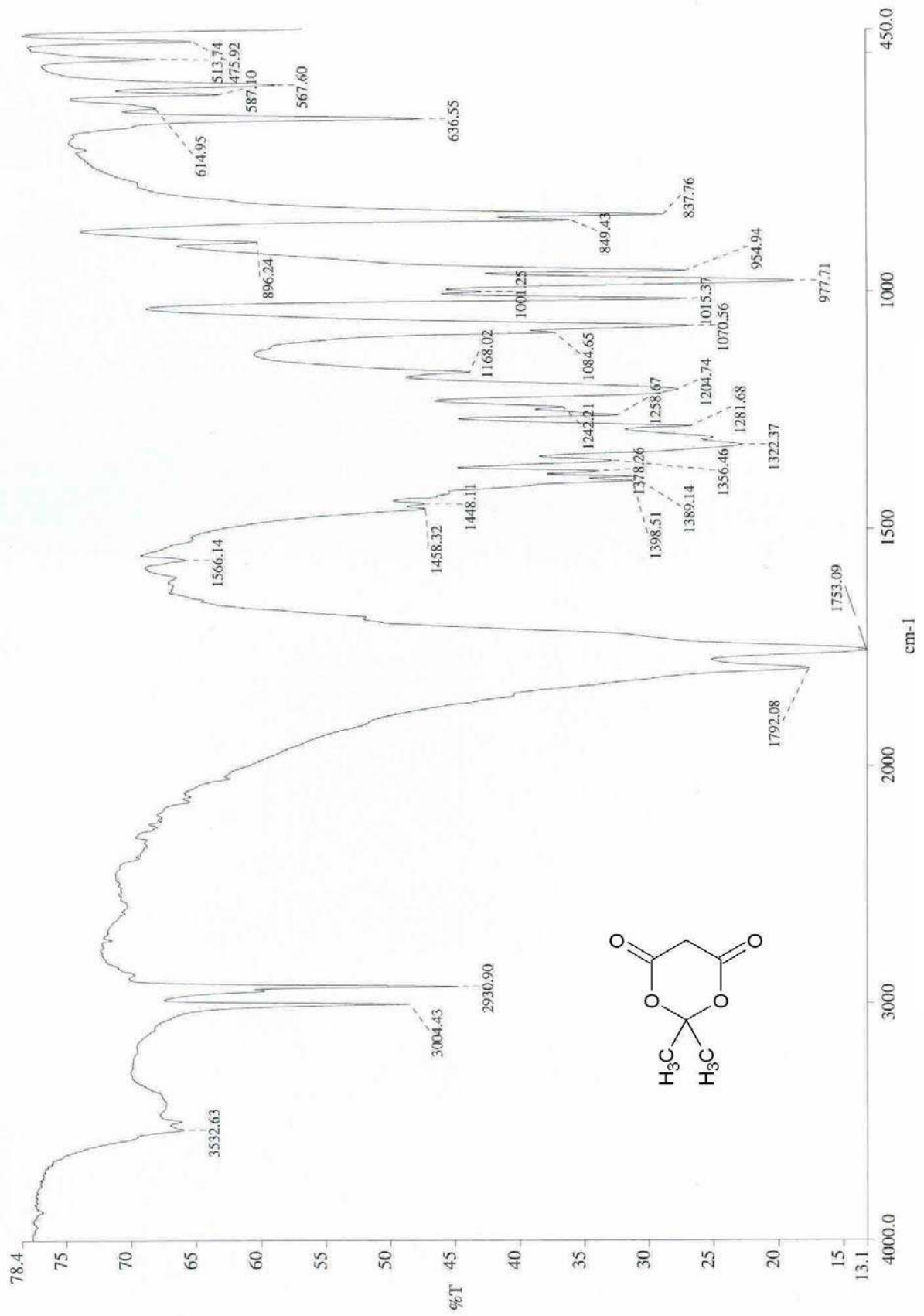
FTIR(KBr) : 3004 ve 2930 (alifatik, C-H gerilimleri), 1792 ve 1753 (ester, C=O gerilimleri), 1398, 1389, 1378, 1356 ve 1322 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1204 ve 1070 (ester, C-O simetrik ve asimetrik gerilimleri) cm^{-1} .

1H NMR : δ 1.80 (s, 2x CH_3 , 6H), 3.65 (s, CH_2 , 2H) ppm [7].

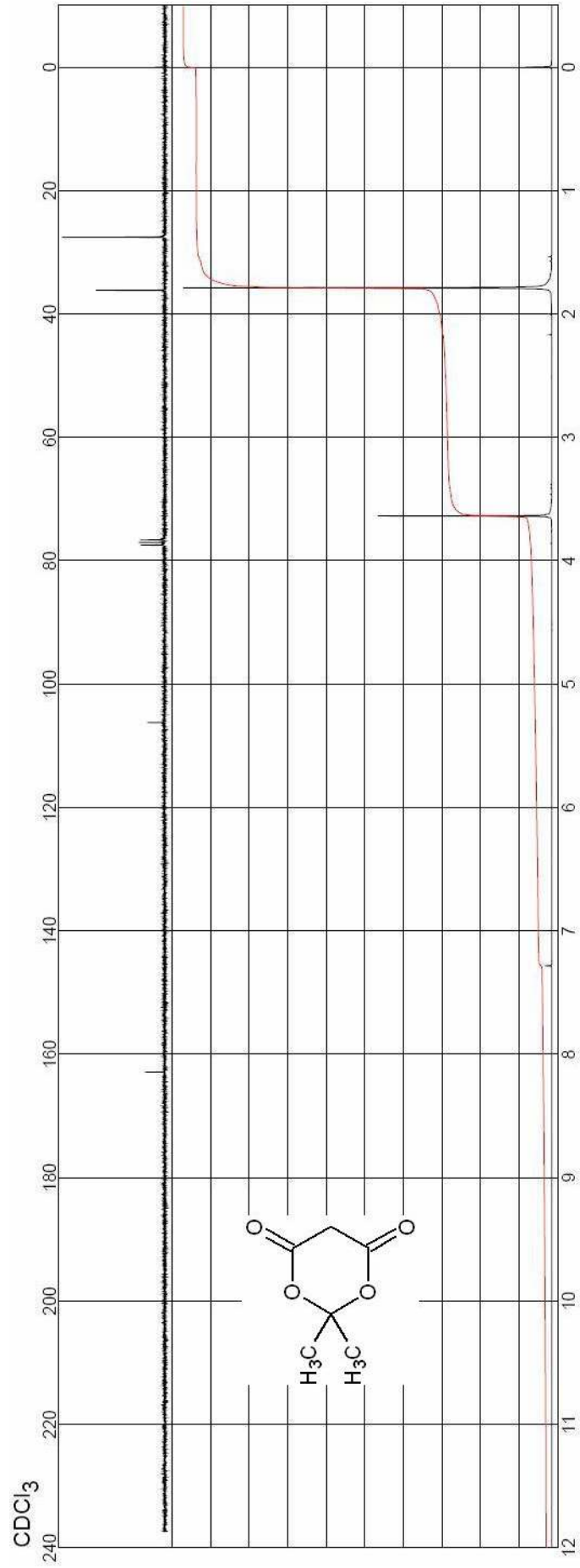
^{13}C NMR : δ 27.50 (2x CH_3), 36.00 (CH_2), 106.00 (O-C-O), 163.00 (2xC=O) ppm [7].



Şekil 7.27 Meldrum asidi'nin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 7.28 Meldrum asidi'nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.29 Meldrum asidi'nin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3) [7]

7.5.2 Dimedon (Merck 1,06013)
5,5-Dimetil-1,3-sikloheksandion
5,5-Dimetildihidroresorsinol
Meton

7.5.2.1 Özellikleri (Lide, 2005)

Molekül formülü	: C ₈ H ₁₂ O ₂	
Molekül ağırlığı	: 140.18 g/mol	
Erime noktası	: 150°C	
Kristal yapısı	: iğne (sudan)	
Çözünürlüğü	: Karbon tetraklorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Dietil eter	: çözünür (hafifçe)
	Aseton	: çözünür
	Su	: çözünür (hafifçe)
	Asetik asid	: çözünür

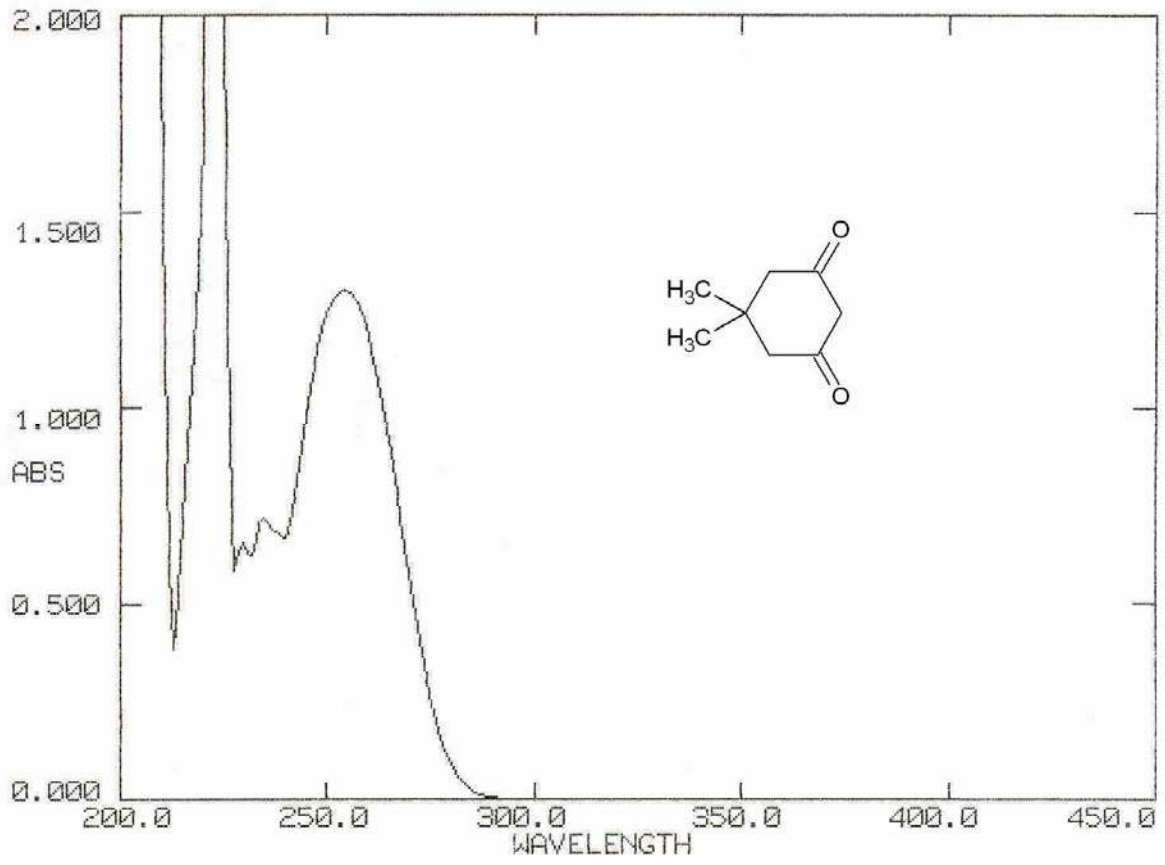
7.5.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 254 nm.

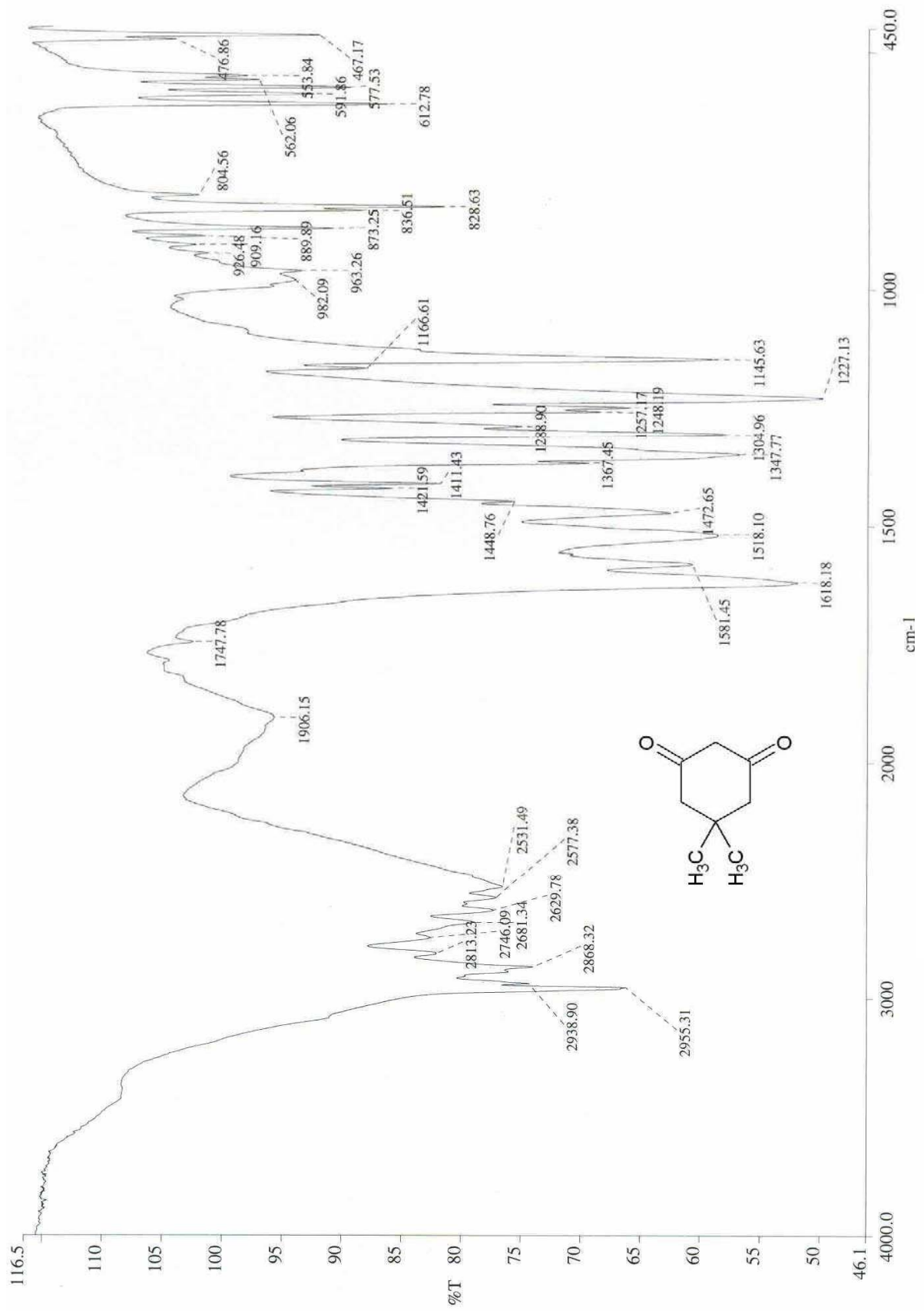
FTIR(KBr) : 2955, 2939, 2868 ve 2813 (alifatik, C-H gerilimleri), 1618 ve 1581 (enol, C=C gerilimleri), 1421, 1411, 1367, 1347 ve 1304 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR : δ 1.04 (s, 2xCH₃, 6H), 2.15 (s, 2x CO-CH₂, 4H), 5.25 (s, enol C=CH, 1H), 10.85 (s, enol C=C-OH, 1H) ppm [7].

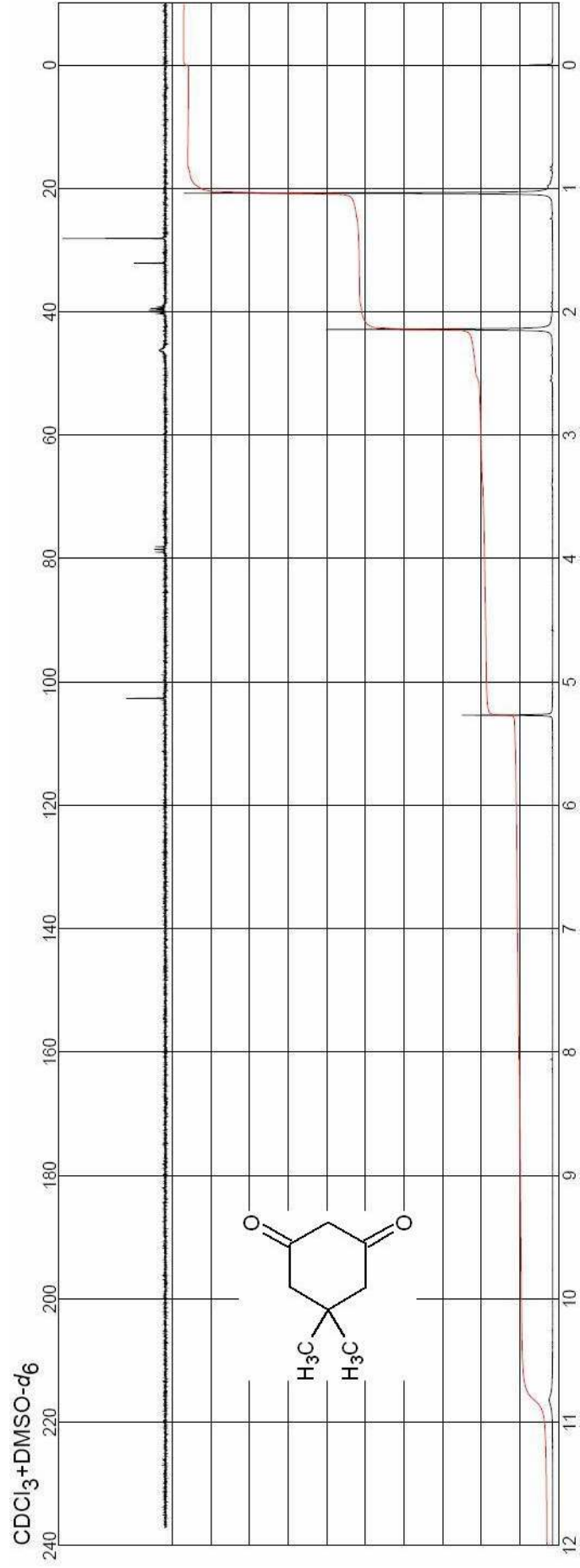
¹³C NMR : δ 28.00 (2xCH₃), 32.00 (CH₂-C-CH₂), 39.00-47.00 (CH₂ karbonları), 102.5 (enol C=C) ppm [7].



Şekil 7.30 Dimedon'un UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 7.31 Dimedon'un IR spektrumu (KBr)



Şekil 7.32 Dimedon'un ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) [7]

8. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

8.1 Genel Bilgi

Organik kimyada önemli bir yer teşkil eden heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoindikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Hidrokinolinonlar, anti-bakteriyel, anti-hipertansif, anti-psikotik ve nöroleptik gibi biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle heterohalkalı bileşikler içerisinde oldukça önemli bir yere sahiptirler. Ayrıca bu tür bileşikler alkaloid, azastereoid ve toksinler gibi doğal ürünlerin sentezinde kullanılan önemli öncül maddelerdir.

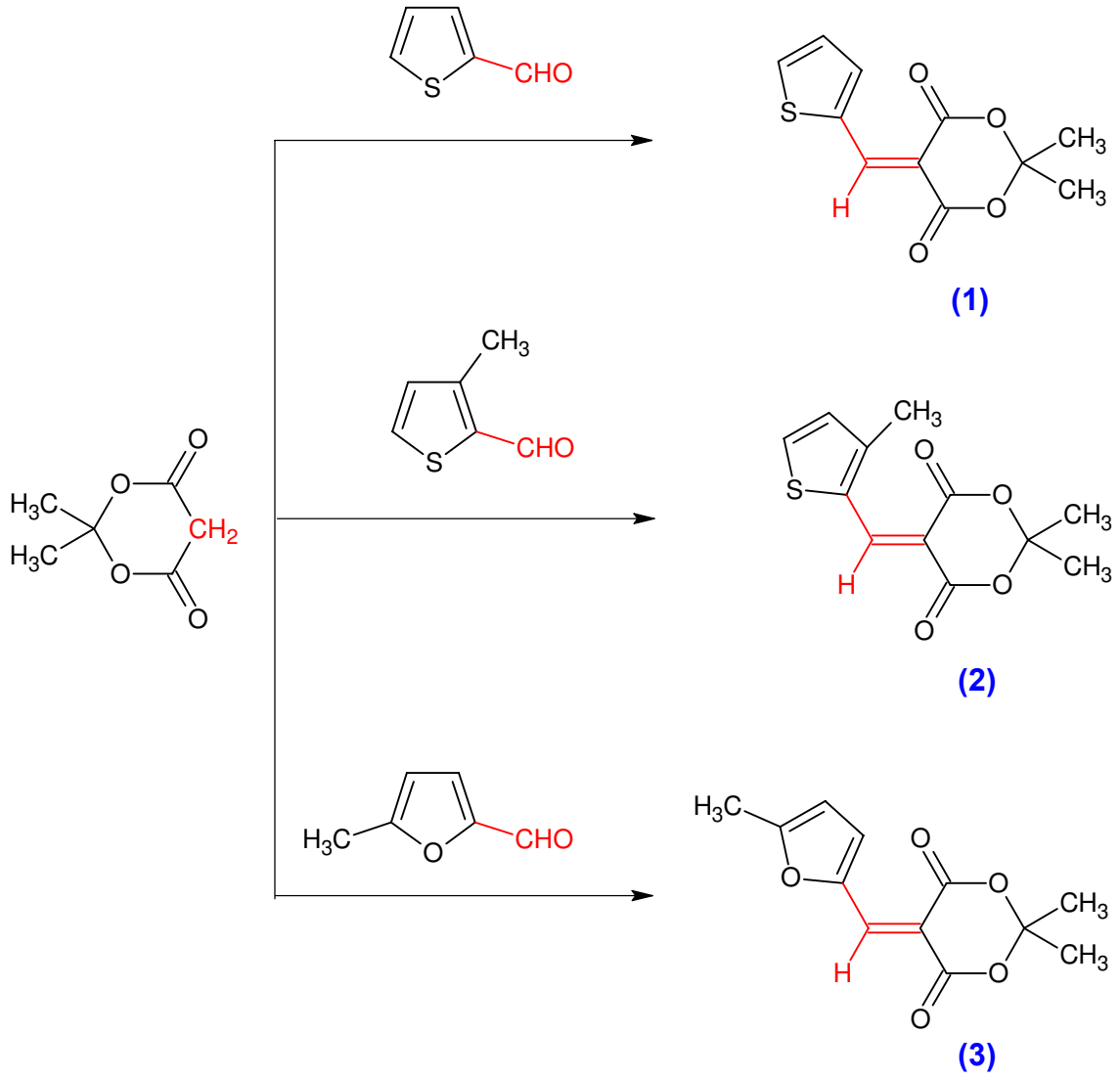
Gerçekleştirilen literatür ve patent araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada, biyokimyasal ve farmakolojik alanlarda potansiyel olarak yararlı olabilecek tiyenil çekirdeğini substituent olarak içeren bazı yeni oktahidrokinolin-2,5-dion türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma üç bölümden oluşmaktadır:

İlk bölümde: Meldrum asidi, 2-tiyofenkarboksaldehid, 3-metil-2-tiyofenkarboksaldehid ve 5-metil-2-furfural ile reaksiyona sokularak 3 adet hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiği sentezlenmiştir.

İkinci bölümde: çeşitli aromatik aminler ve dimedon kullanılarak bazı enaminon bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın en önemli kısmı olan son aşamasında ise; birinci ve ikinci aşamada elde edilen bileşiklerin katılma ve eliminasyon reaksiyonları sonucunda, yeni 1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikler sentezlenmiştir ve asetik asidli ortamda gerçekleştirilen Michael katılması reaksiyonu sonucunda, hedef oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikler dışında, dekahidroakridin-1,8-dion ve tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünlerin oluştuğu da görülmüştür. Reaksiyonlar sonucunda elde edilen tüm ara, hedef ve yan ürünlerin yapıları spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



Şekil 8.1 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin sentezleri

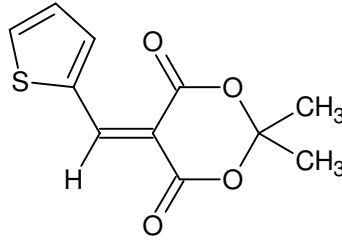
8.2 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion Bileşiklerinin Sentezi

Elde edilen hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiklerinin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “Genel işlem 1” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer hetarilidenizopropilidenmalonat bileşikleri için, aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

8.2.1 Genel işlem 1 : 2,2-Dimetil-5-tiyen-2-iliden-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 1)

2,2-Dimetil-5-(2-tiyenilmetilen)-1,3-dioksan-4,6-dion

5-(2-Tiyeniliden)izopropilidenmalonat



0.144 g (1.0 mmol) Meldrum asidinin susuz etil alkoldeki (4 ml) ılık çözeltisine, 0.135 g (1.2 mmol) tiyofen-2-karboksaldehidin susuz etil alkoldeki (2 ml) çözeltisi ve 2-3 damla trietilamin'nin katılmasıyla oluşan karışım, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımı, 3 saatin sonunda turuncu renk aldı. Çözelti vakum altında sıcaklık uygulamadan 2 ml'ye konsantre edildi. Oluşan ürünün çökmesi için 24 saat buzdolabına bırakıldı. Süzülen çökelti soğuk etil alkolle yıkandı ve etil alkolden kristallendirildi.

0.202 g (% 85) (**lit:** % 93: Krapivin vd., 1989; % 80: Lukevics vd., 2003)

sarı iğne kristaller (etil alkolden)

Erime noktası: 186–7°C (**lit:** 190–1°C: Krapivin vd., 1989; 187–8°C: Lukevics vd., 2003)

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen : çözünür

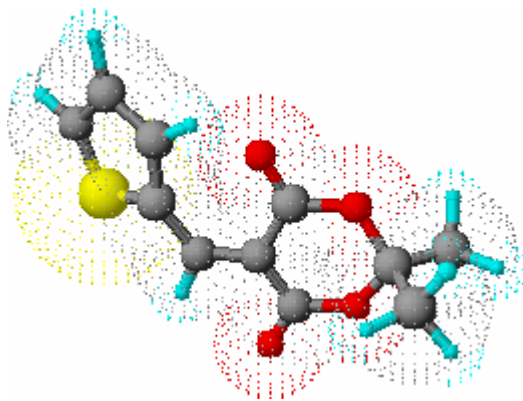
Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Etil alkol : çözünür (sıcakta)

Metil alkol : çözünür

Asetik asid : çözünür (sıcakta)



Şekil 8.2 Bileşik 1'in moleküler modeli

8.2.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₁H₁₀O₄S (238.260)

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 365, 376 nm.

FTIR (KBr) : 3090 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2979 ve 2942 (alifatik, C–H gerilimleri), 1740 ve 1714 (ester, C=O gerilimleri), 1561 (C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1415 ve 1397 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1287 ve 1072 (ester, simetrik ve asimetrik C–O gerilimleri), 1219 ve 1193 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 789 ve 754 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

lit : 1750 ve 1720 (ester, C=O gerilimleri) cm⁻¹ (Krapivin vd., 1989).

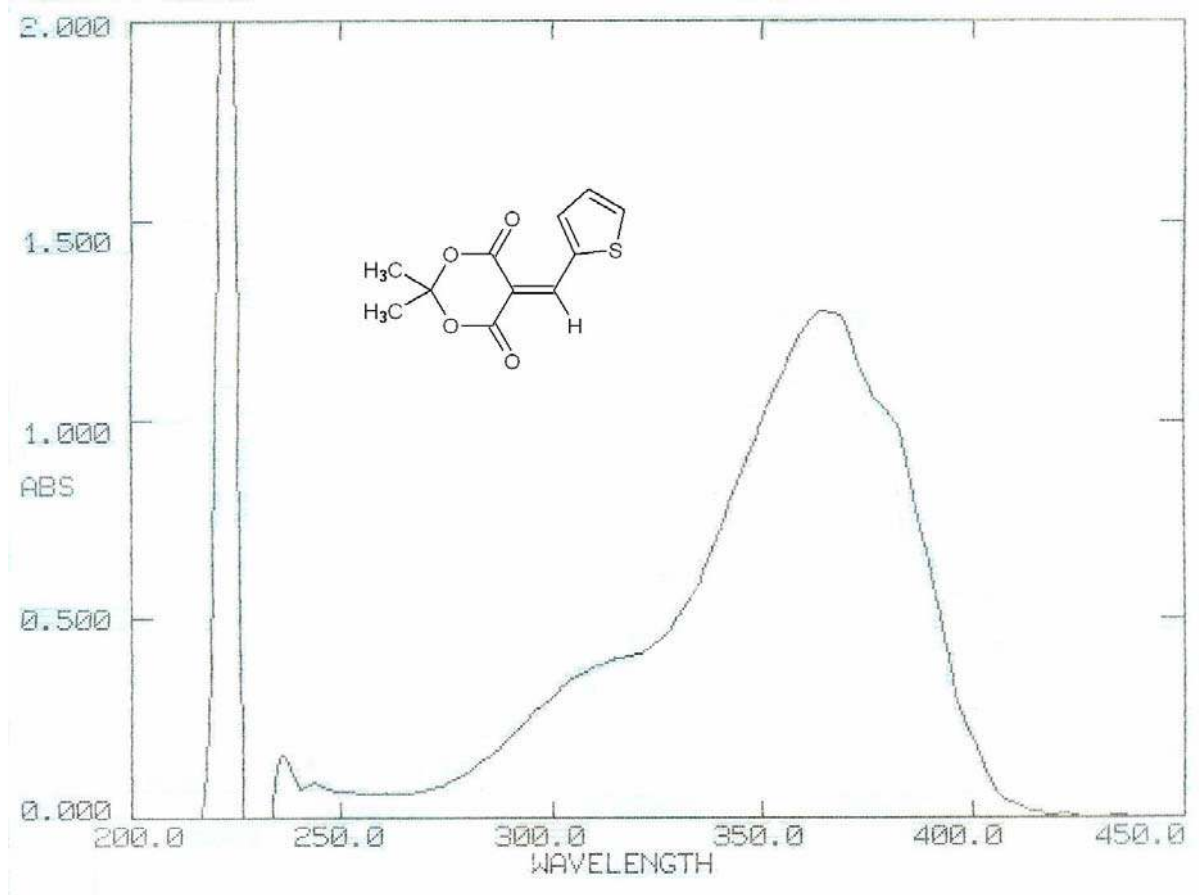
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.77 (s, 2xCH₃, 6H), 7.25-7.28 (dd, tiyenil C4-H, 1H), 7.89-7.90 (d, tiyenil C5-H, 1H), 8.00-8.01 (d, tiyenil C3-H, 1H), 8.66 (s, C=CH, 1H) ppm.

lit : δ 1.68 (s, 2xCH₃, 6H), 7.17 (dd, tiyenil C4-H, 1H), 7.80 (ddd, tiyenil C3-H, 1H), 7.87 (ddd, tiyenil C5-H, 1H), 8.56 (dd, C=CH, 1H) ppm (Krapivin vd., 1989).

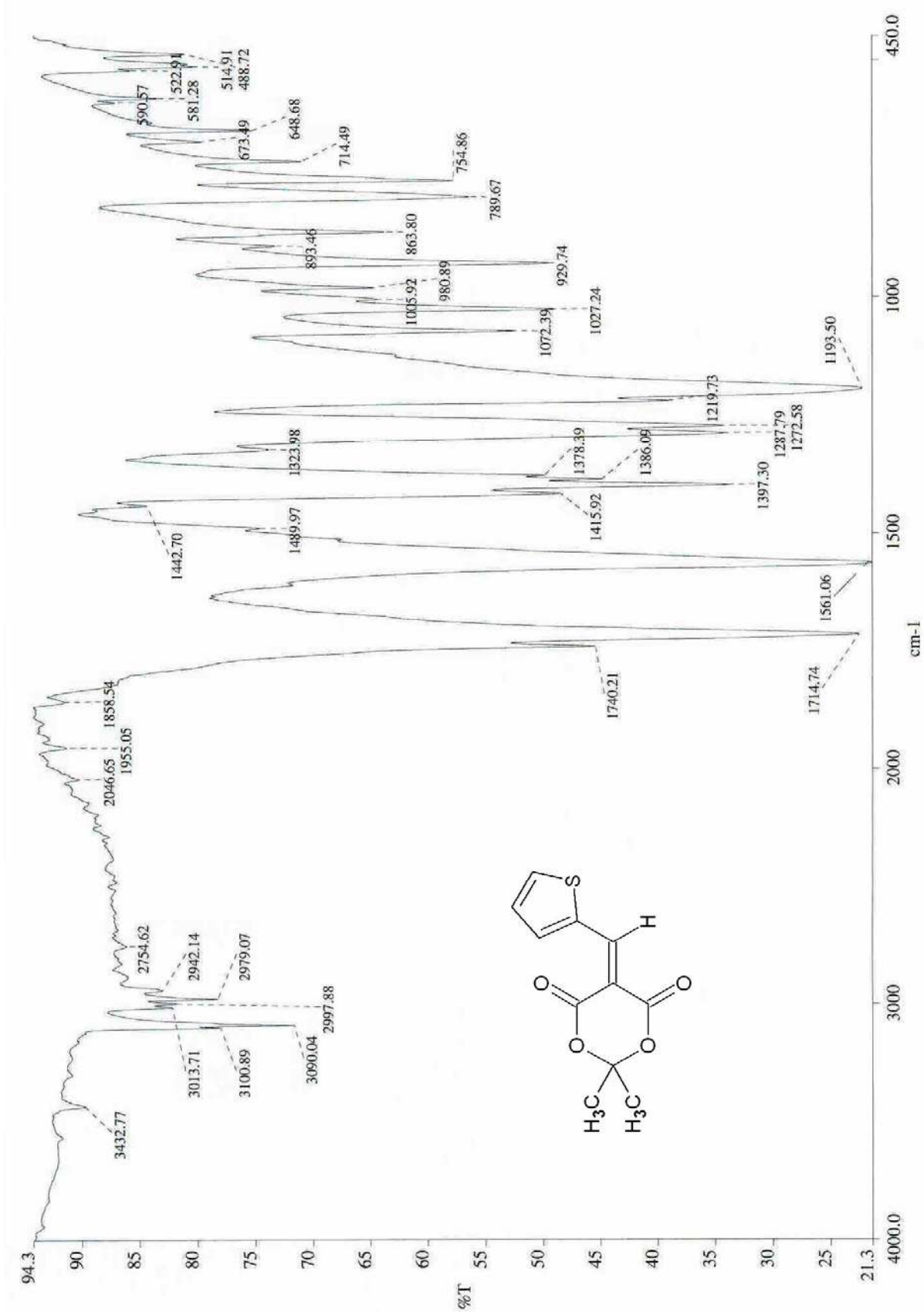
lit : δ 1.78 (s, 2xCH₃, 6H), 7.28 (ddd, tiyenil C4-H, 1H), 7.92 (ddd, tiyenil C3-H, 1H), 8.03 (ddd, tiyenil C5-H, 1H), 8.68 (ddd, C=CH, 1H) ppm (Lukevics vd., 2003).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 27.79 (2xCH₃), 104.88 (O–C–O), 107.32 (C=CH), 128.52 (tiyenil C4), 136.70 (tiyenil C2), 141.99 (tiyenil C3), 145.11 (tiyenil C5), 149.38 (C=CH), 161.30 ve 163.70 (2xC=O) ppm.

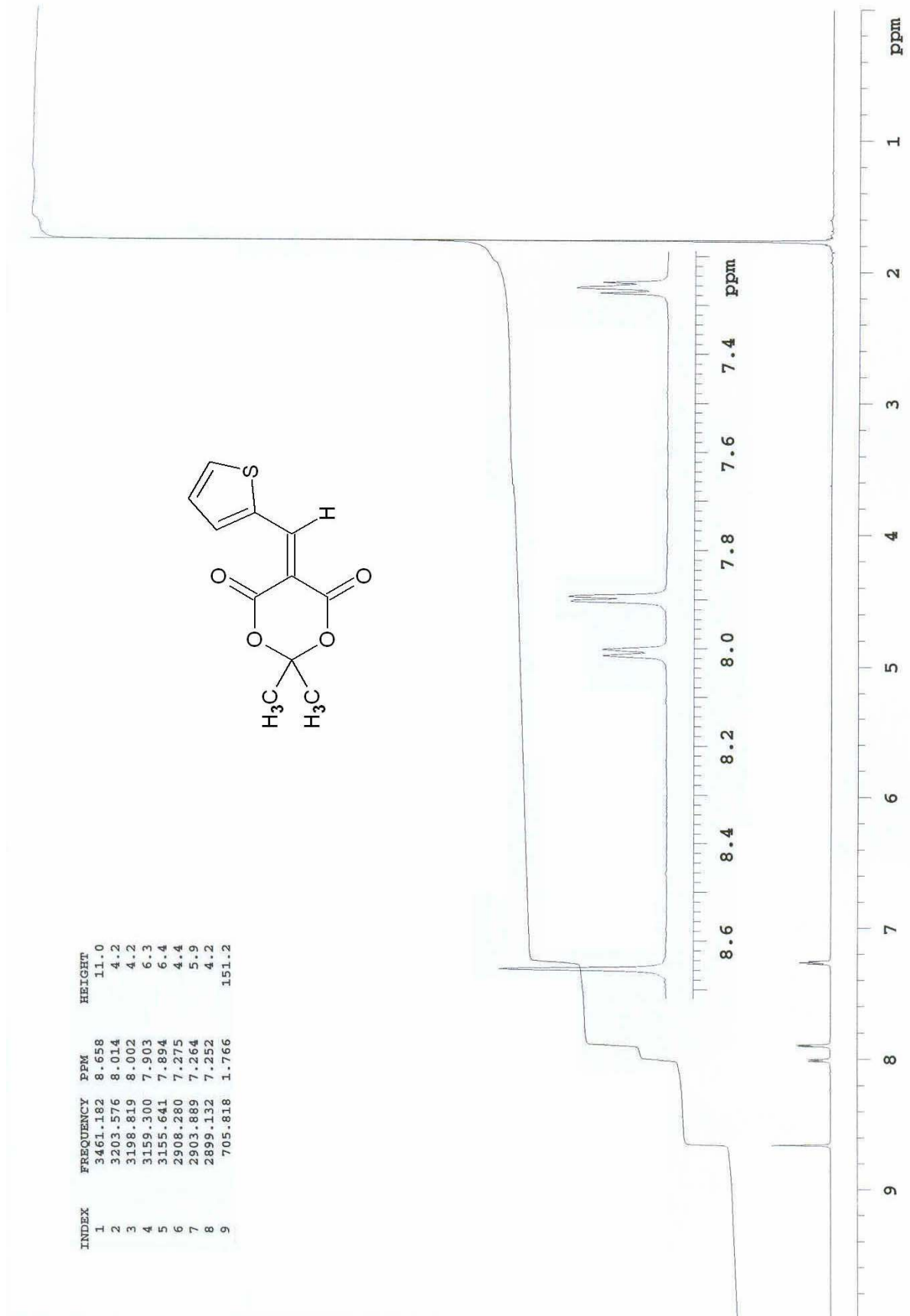
MS: m/z : 239 (M+1), 238 (M⁺), 180, 152, 136, 108, 96, 84.

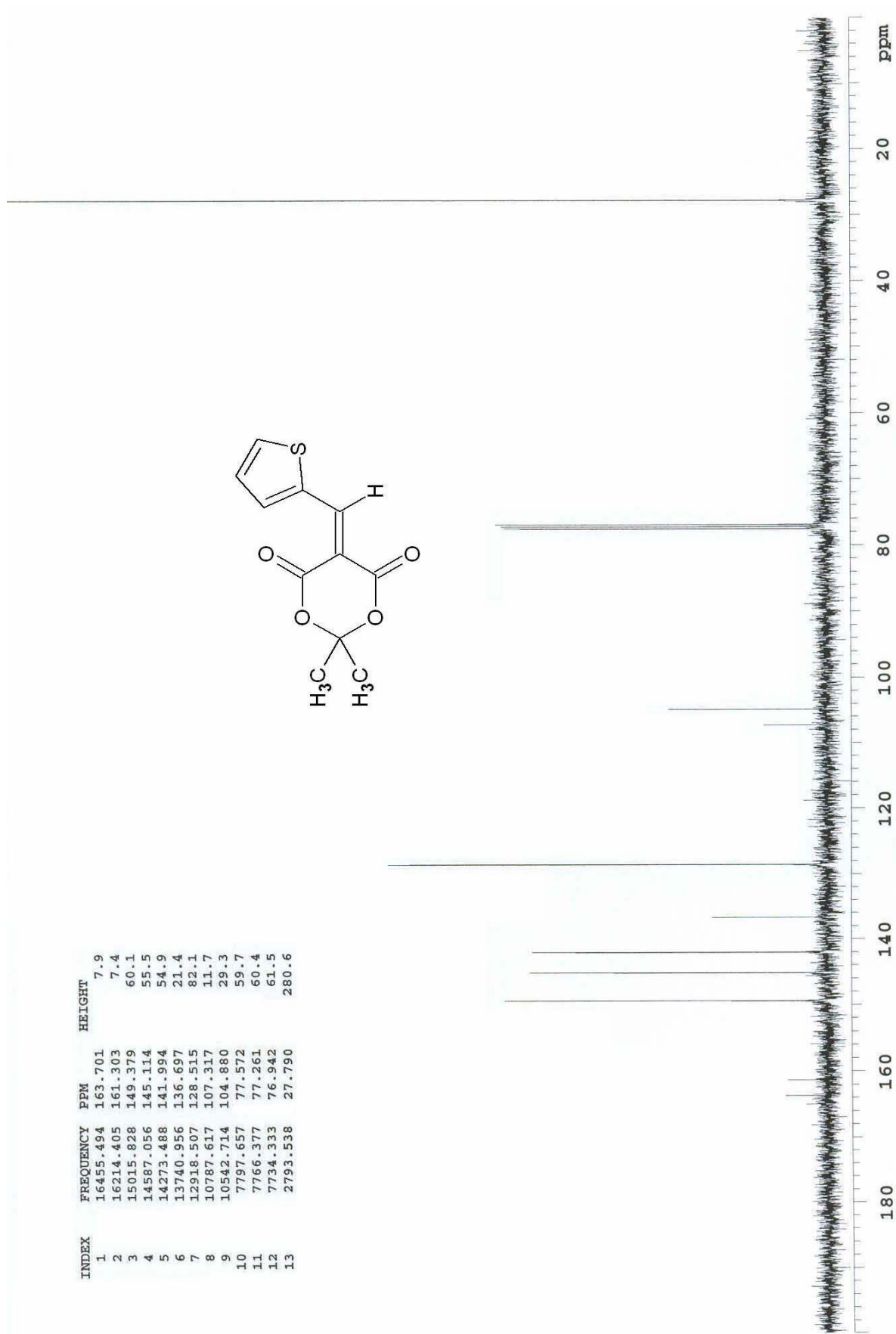


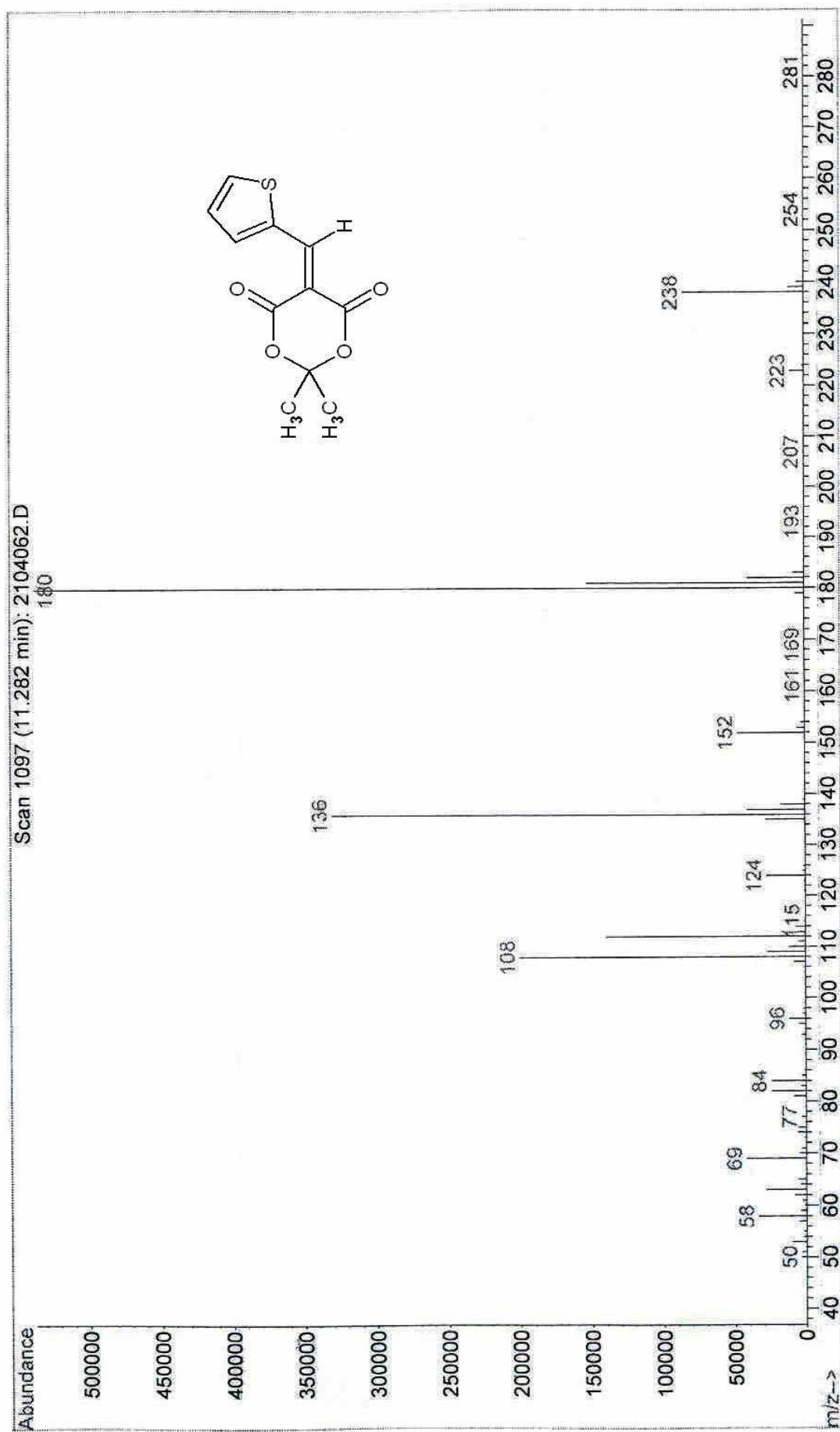
Şekil 8.3 Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.4 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.5 Bileşik 1'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

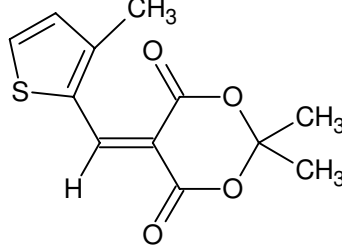
Şekil 8.6 Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.7 Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl₃)

8.2.2 2,2-Dimetil-5-(3-metiltiyen-2-iliden)-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 2)

2,2-Dimetil-5-[2-(3-metiltiyenilmetilen)]-1,3-dioksan-4,6-dion

5-[2-(3-metiltiyeniliden)]izopropilidenmalonat

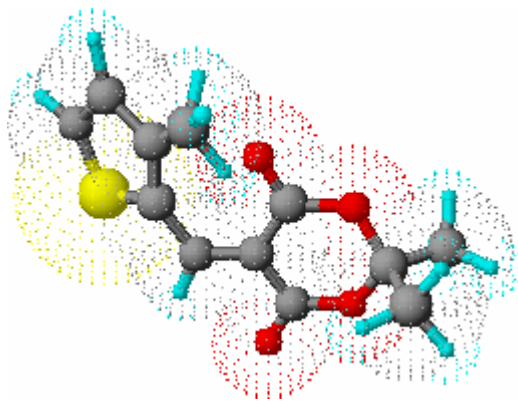


Genel işlem 1’de belirtildiği şekilde, 0.151 g (1.2 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.144 g (1.0 mmol) Meldrum asidi arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.212 g (% 84), turuncu tabaka kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 141–3°C

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Toluen	: çözünür
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür (sıcakta)



Şekil 8.8 Bileşik 2'nin moleküler modeli

8.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₂H₁₂O₄S (252.286)

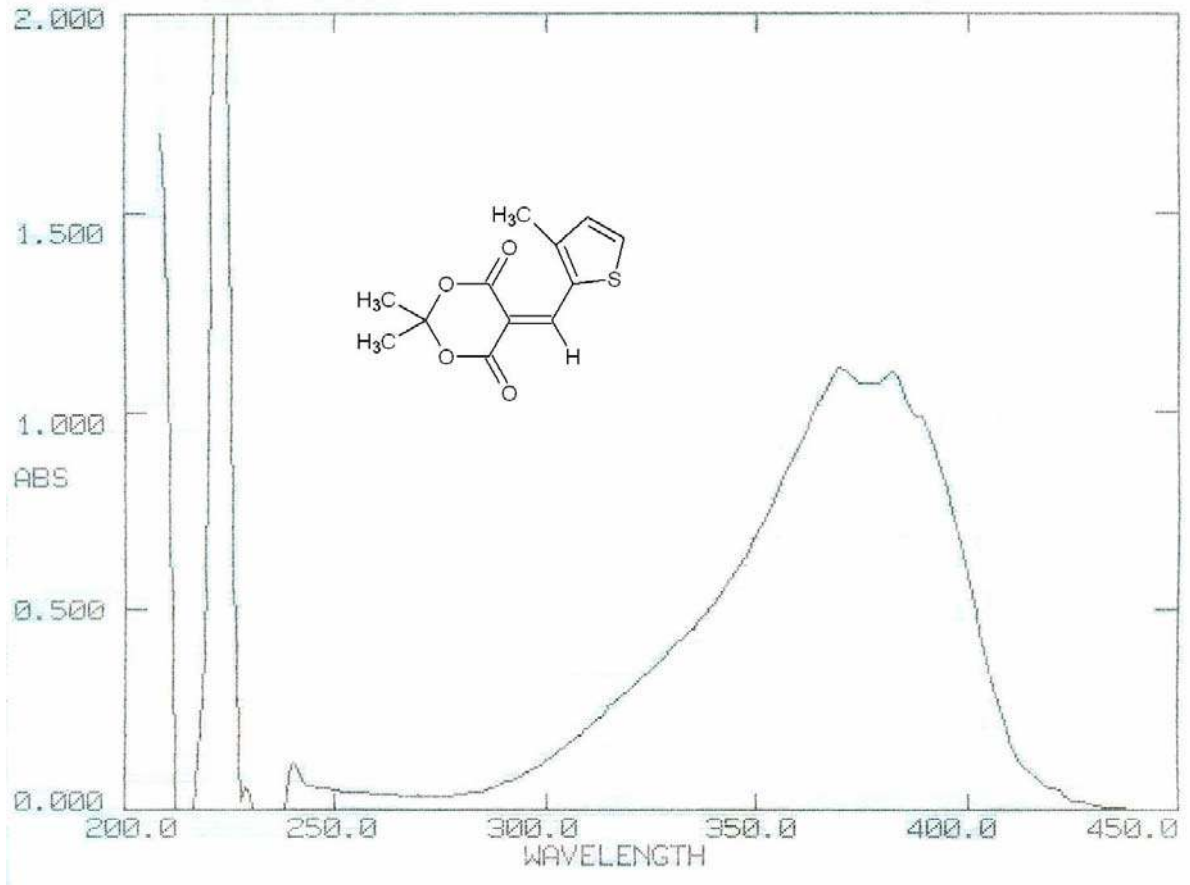
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 370, 382 nm.

FTIR (KBr) : 3104 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2994 (alifatik, C–H gerilimi), 1751 ve 1709 (ester, C=O gerilimleri), 1556 (C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1490, 1443 ve 1425 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1295 ve 1082 (ester, simetrik ve asimetrik C–O gerilimleri), 1266, 1250 ve 1187 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 794 ve 760 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

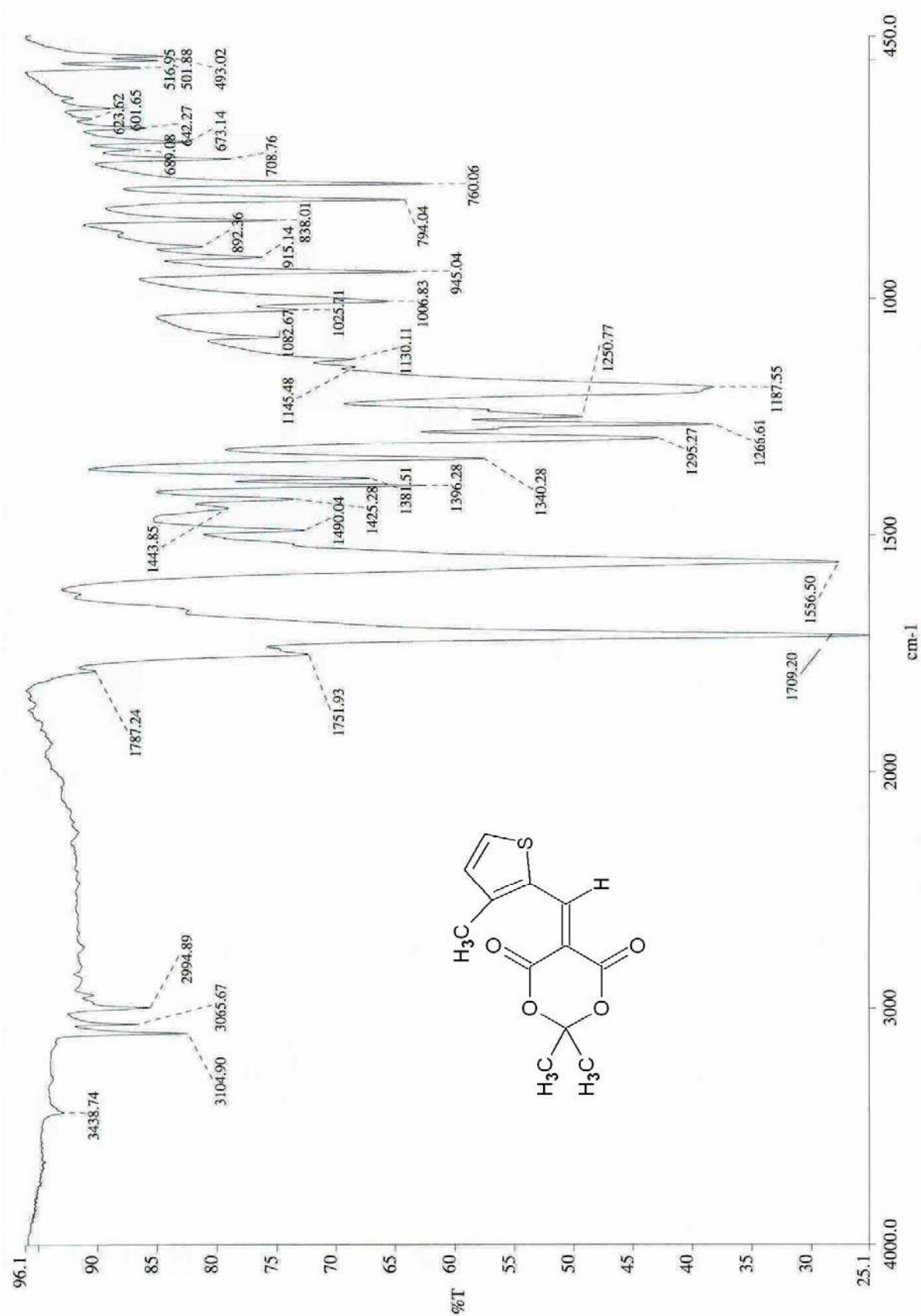
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.76 (s, 2xCH₃, 6H), 2.58 (s, tiyenil CH₃, 3H), 7.08-7.10 (d, tiyenil C4–H, 1H), 7.91-7.92 (d, tiyenil C5–H, 1H), 8.77 (s, C=CH, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 15.89 (tiyenil CH₃), 27.73 (2xCH₃), 104.64 (O–C–O), 105.71 (C=CH), 131.25 (tiyenil C4), 140.63 (tiyenil C5), 146.39 (C=CH), 149.31 (tiyenil C2), 154.70 (tiyenil C3), 161.52 ve 164.18 (2xC=O) ppm.

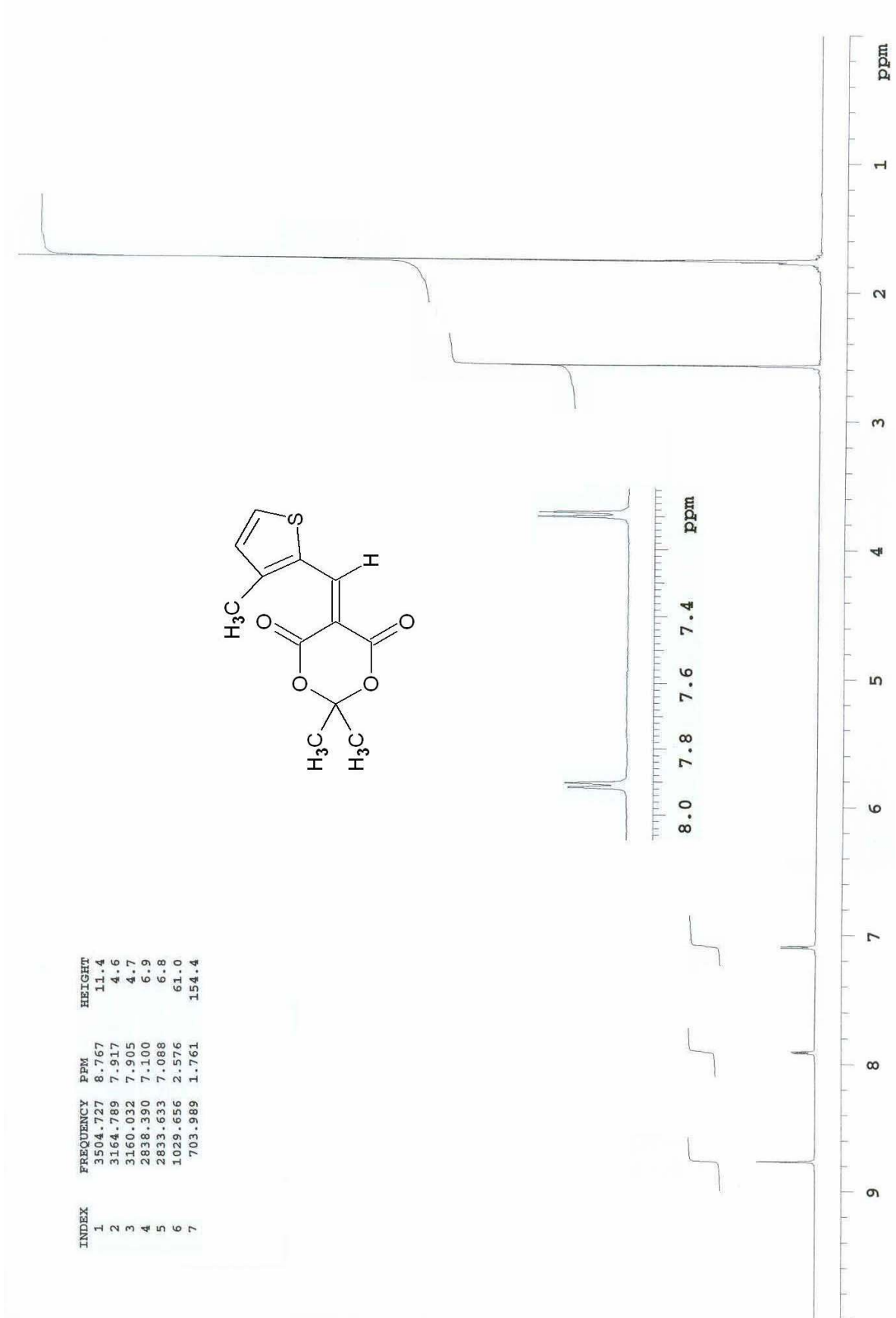
MS: m/z : 253 (M+1), 252 (M⁺), 194, 179, 166, 150, 122, 110, 96.

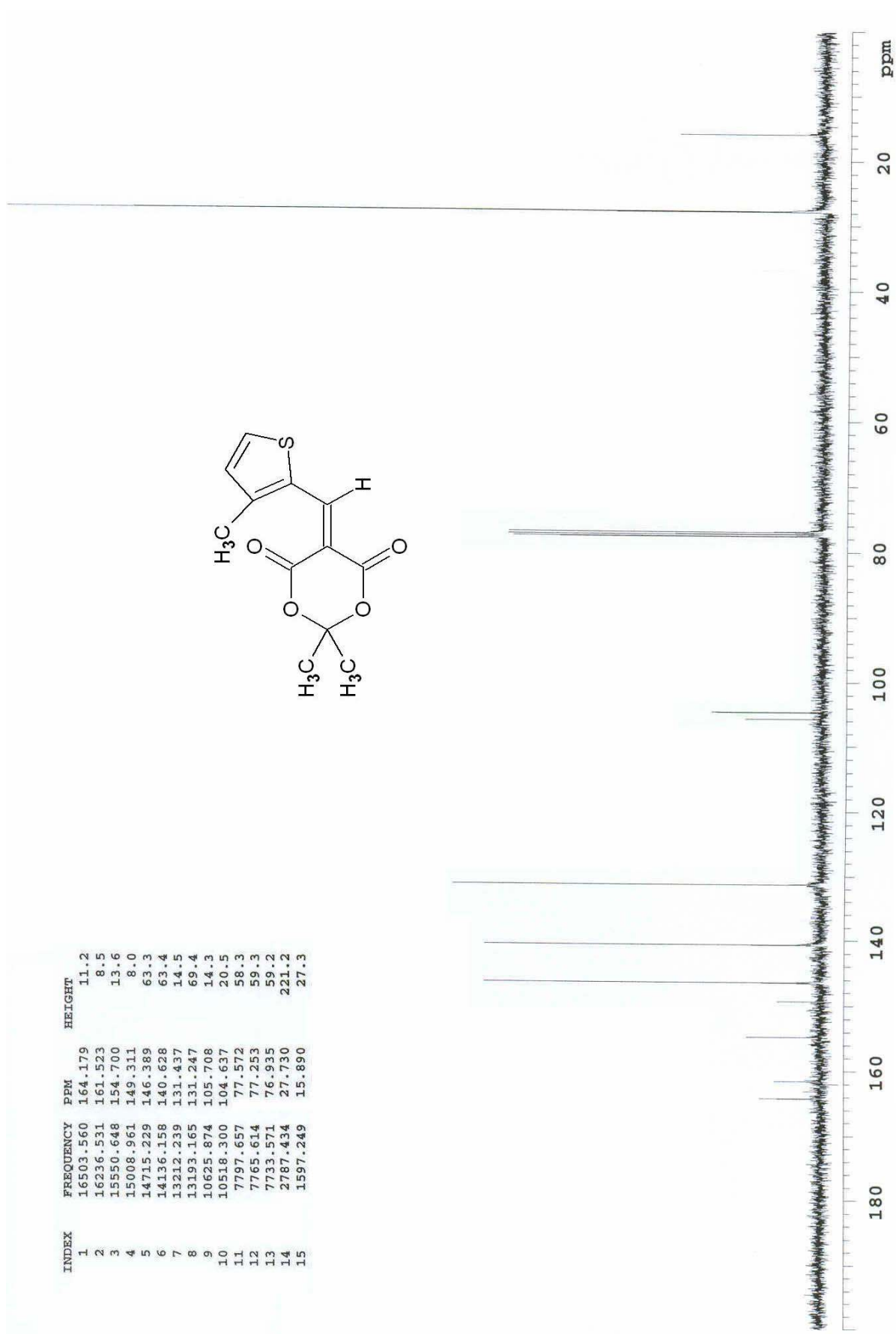


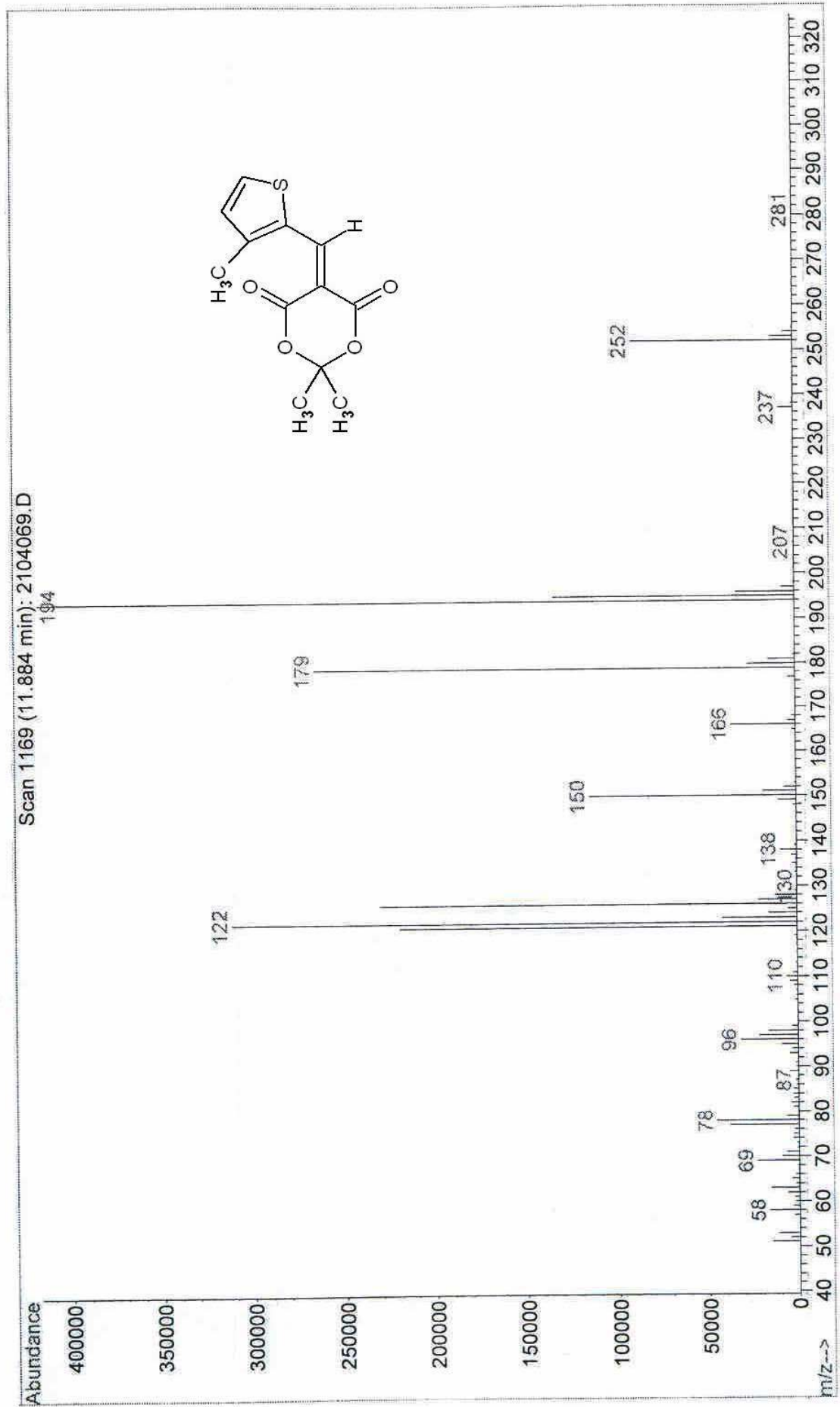
Şekil 8.9 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.10 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.11 Bileşik 2'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

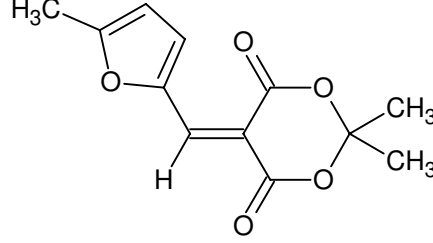
Şekil 8.12 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.13 Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl₃)

8.2.3 2,2-Dimetil-5-(5-metilfurfur-2-iliden)-1,3-dioksan-4,6-dion (Bileşik 3)

2,2-Dimetil-5-[(5-metil-2-furil)metilen]-1,3-dioksan-4,6-dion

5-[2-(5-metilfurfuriliden)]izopropilidenmalonat

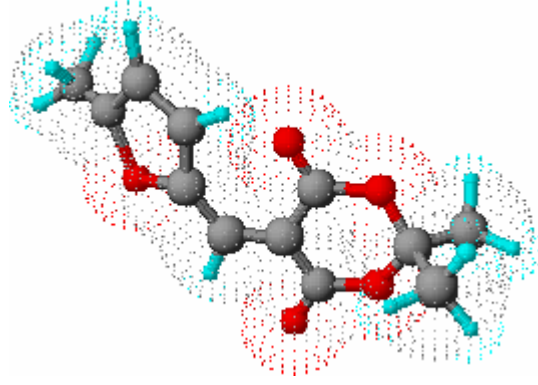


Genel işlem 1’de belirtildiği şekilde, 0.132 g (1.2 mmol) 5-metilfurfural ile 0.144 g (1.0 mmol) Meldrum asidi arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.201 g (% 85) (**lit:** % 68: Krapivin vd., 1986; % 62: Lukevics vd., 2003)
sarı iğne kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 104–5°C (**lit:** 96–7°C: Krapivin vd., 1986; 99–100°C: Lukevics vd., 2003)

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	çözünmez
	Toluen	: çözünür
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür (sıcakta)



Şekil 8.14 Bileşik 3'ün moleküler modeli

8.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{12}H_{12}O_5$ (236.221)

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 382, 392 nm.

FTIR (KBr) : 3117 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2996 ve 2943 (alifatik, C–H gerilimleri), 1749 ve 1714 (ester, C=O gerilimleri), 1586 (C=O ile konjuge C=C gerilimi), 1552, 1499 ve 1445 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1284 ve 1169 (ester, simetrik ve asimetrik C–O gerilimleri), 1232 ve 1196 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 825 ve 787 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm^{-1} .

lit : 1730 ve 1721 (ester, C=O gerilimleri) cm^{-1} (Krapivin vd., 1986).

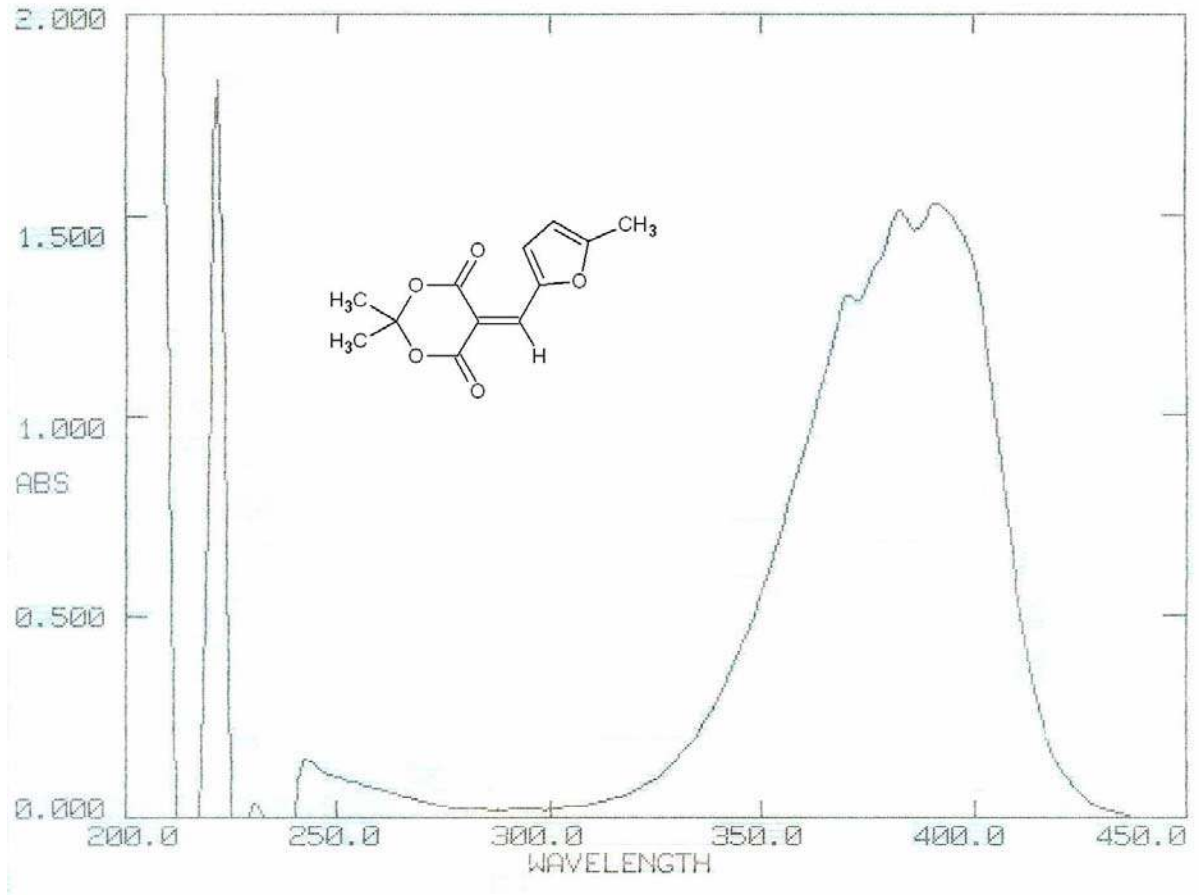
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.74 (s, $2xCH_3$, 6H), 2.46 (s, furil CH_3 , 3H), 6.41-6.42 (d, furil C4-**H**, 1H), 8.44-8.45 (d, furil C3-**H**, 1H), 8.27 (s, C=CH, 1H) ppm.

lit : δ 1.68 (s, $2xCH_3$, 6H), 2.27 (s, furil CH_3 , 3H), 6.68 (dd, furil C4-**H**, 1H), 8.07 (dd, C=CH, 1H), 8.28 (dd, furil C3-**H**, 1H) ppm (Krapivin vd., 1986).

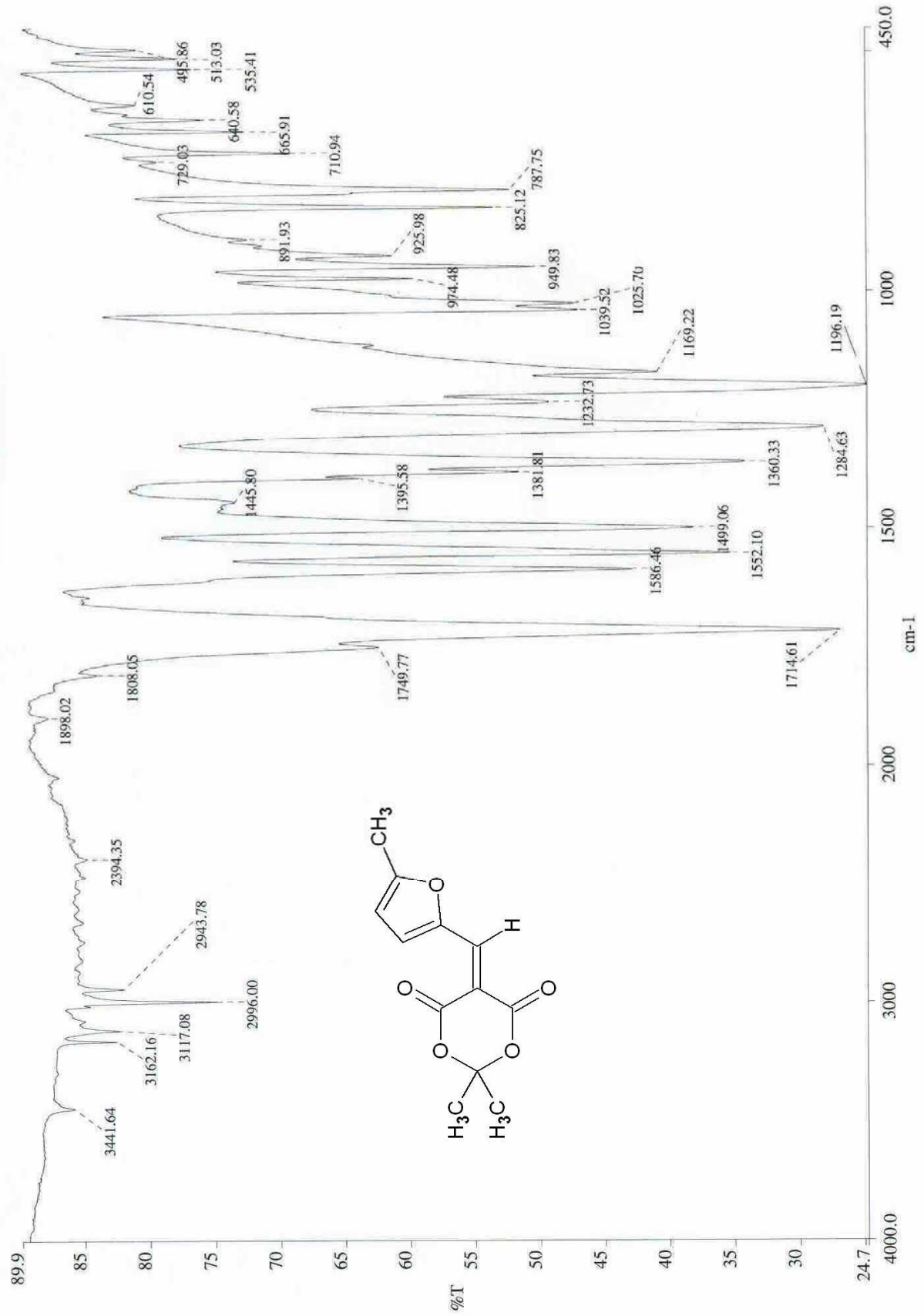
lit : δ 1.76 (s, $2xCH_3$, 6H), 2.46-2.50 (m, furil CH_3 , 3H), 6.40-6.45 (m, furil C4-**H**, 1H), 8.29-8.3 (m, C=CH, 1H), 8.44-8.49 (m, furil C3-**H**, 1H) ppm (Lukevics vd., 2003).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 14.54 (furil CH_3), 27.44 ($2xCH_3$), 104.18 (O–C–O), 104.83 (C=CH), 113.10 (furil C4), 130.92 (furil C3), 140.67 (C=CH), 149.34 (furil C2), 160.54 (furil C5), 163.04 ve 163.62 ($2xC=O$) ppm.

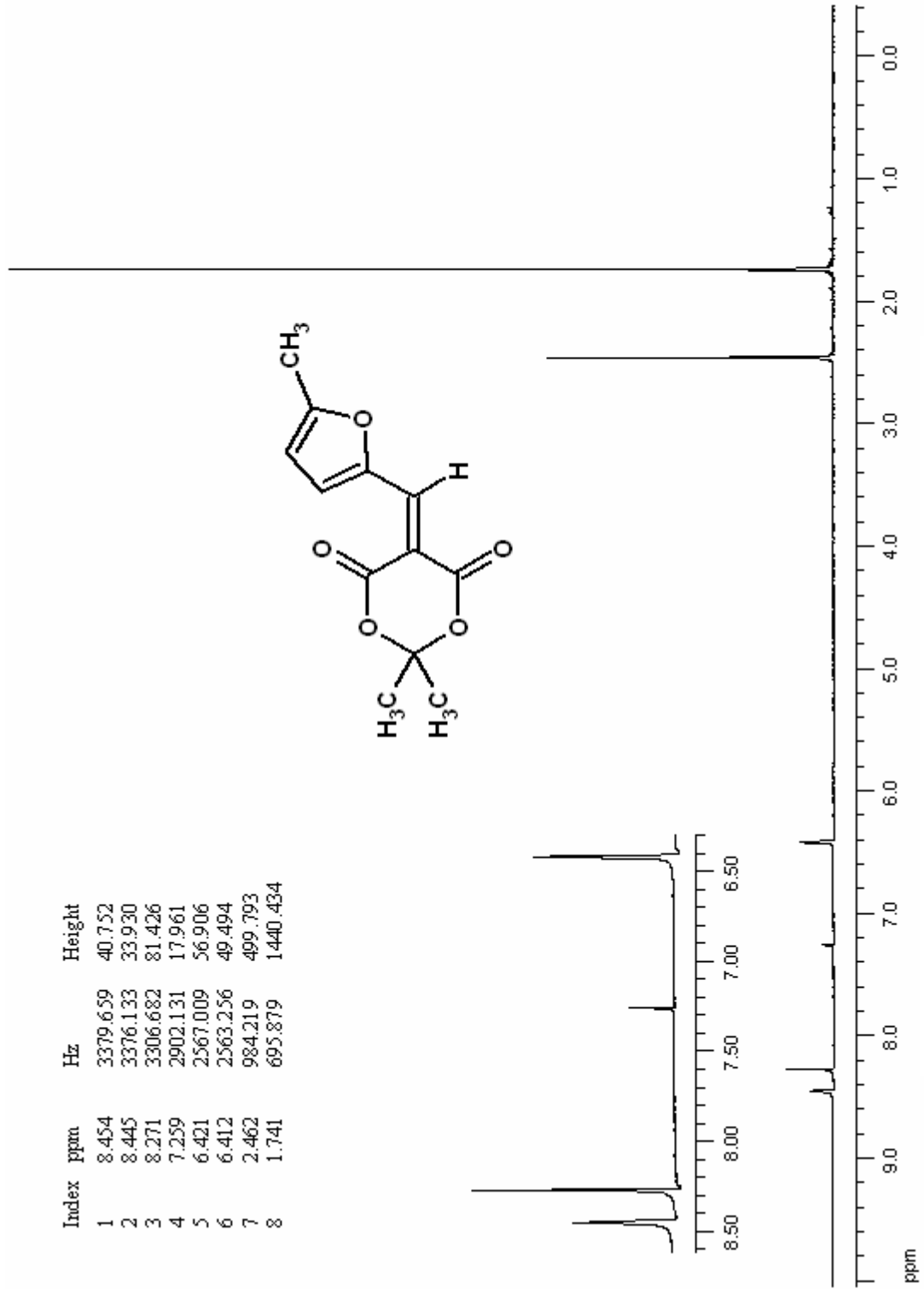
MS: m/z : 237 (M+1), 236 (M^+), 178, 163, 150, 134, 106, 82.

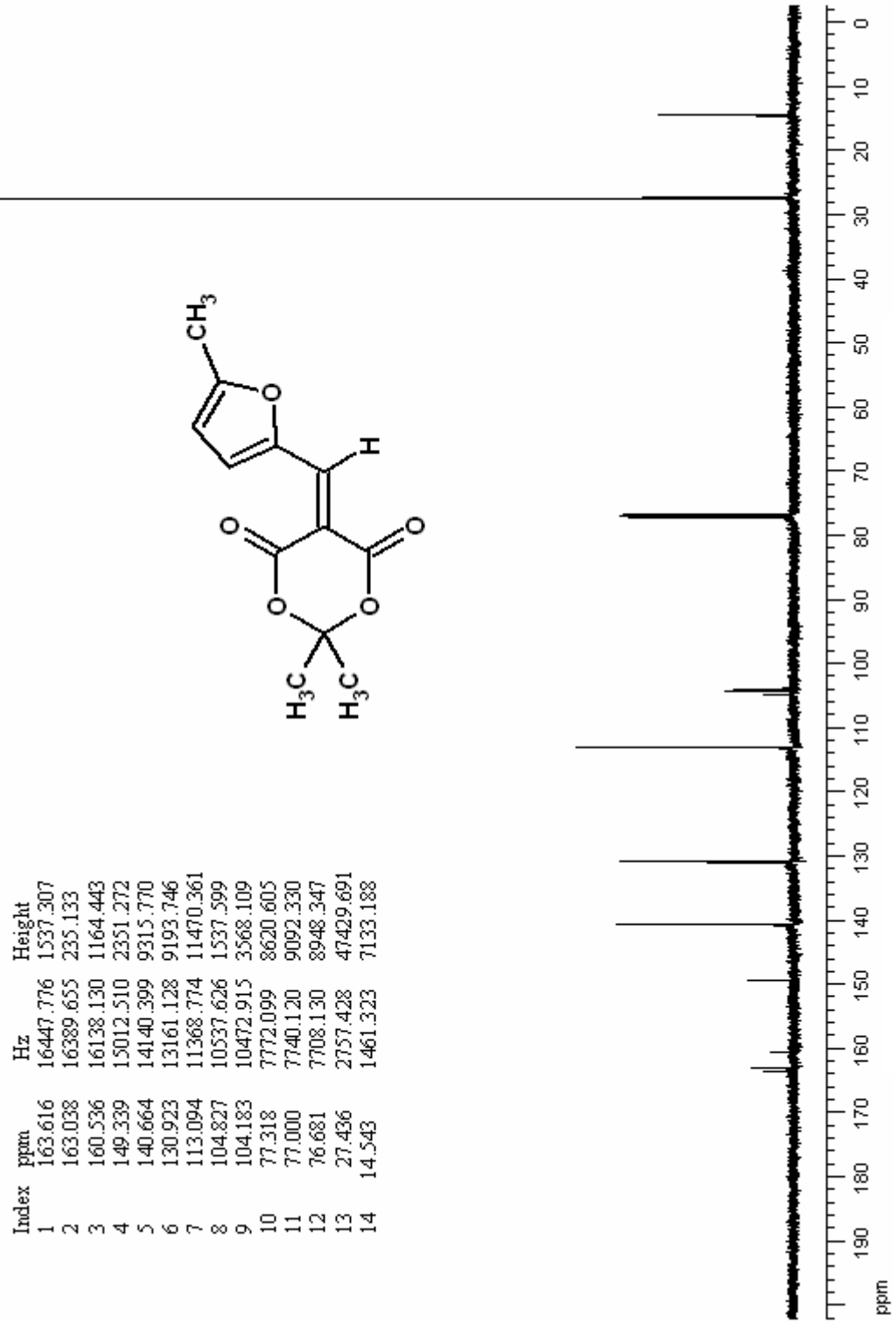


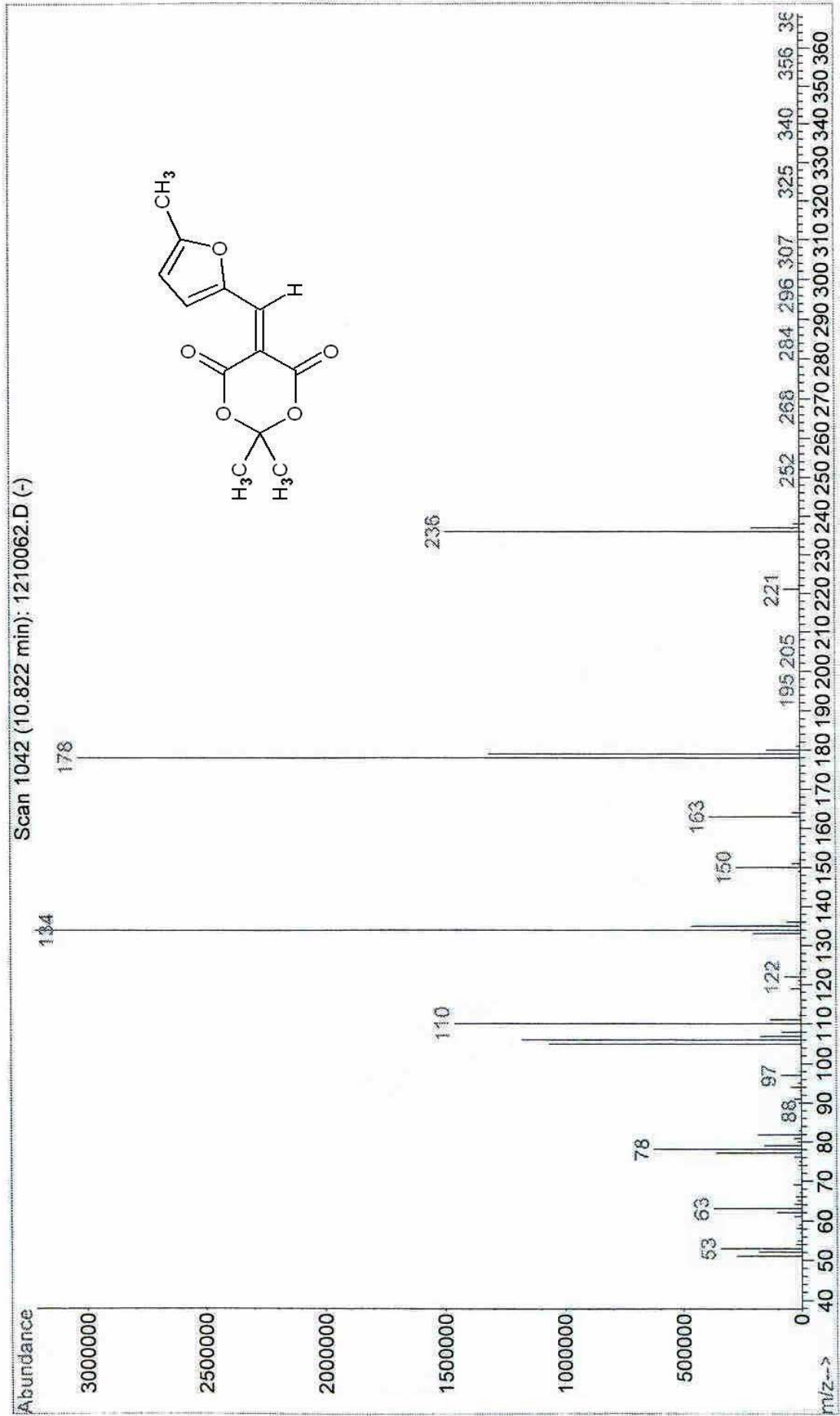
Şekil 8.15 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl_3)

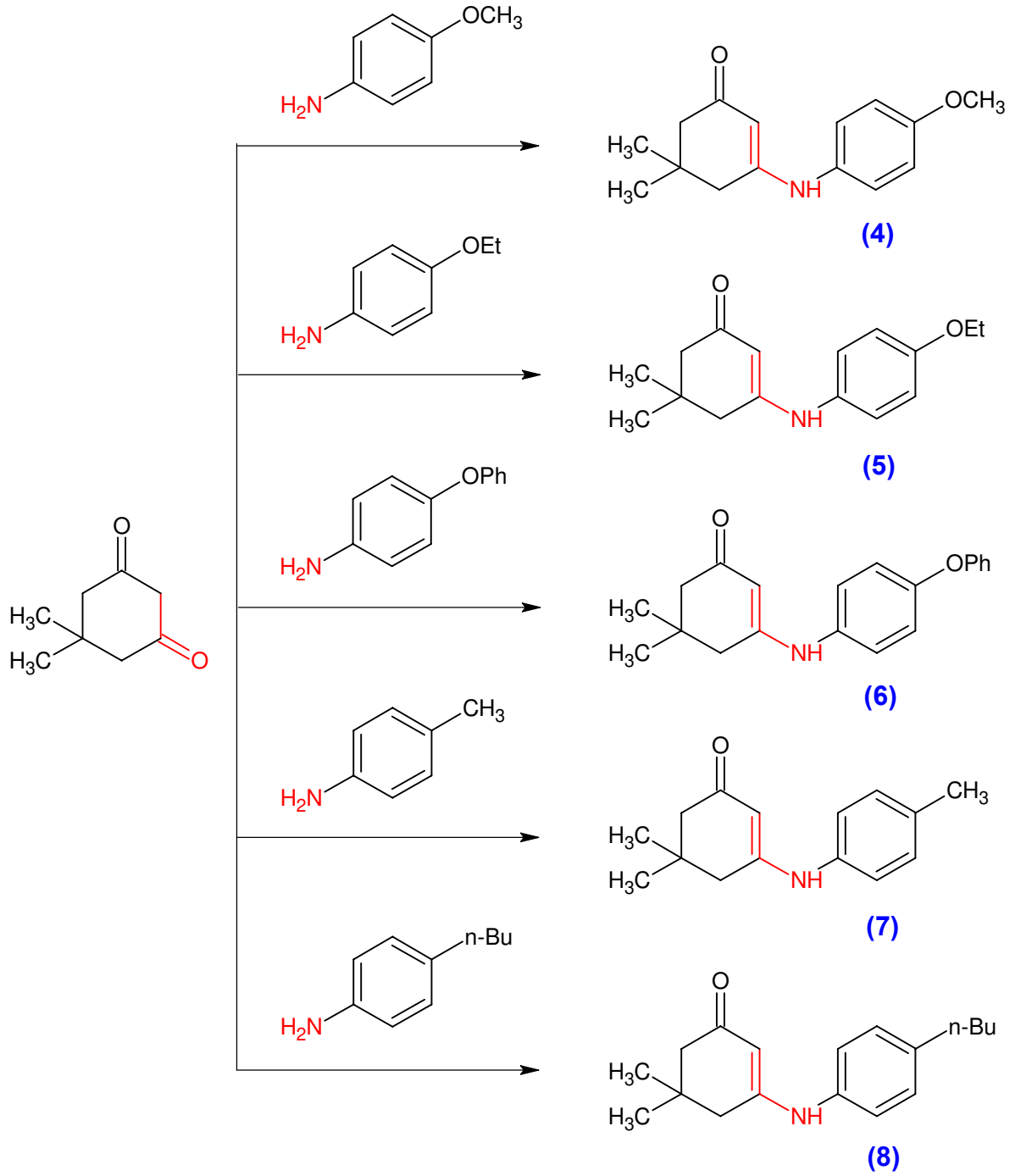


Şekil 8.16 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.17 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.18 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.19 Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.20 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin sentezi

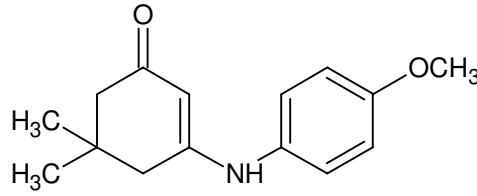
8.3 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon Bileşiklerinin Sentezi

Elde edilen aromatik enaminon bileşiklerinin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “Genel işlem 2” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer aromatik enaminon bileşikleri için, aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

8.3.1 Genel işlem 2 : 5,5-Dimetil-3-(*p*-metoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 4)

4-[3-(5,5-Dimetil-siklohekz-2-en-1-onil)]aminoanisol

4-[1-(5,5-Dimetil-3-oksosiklohekz-1-enil)]aminoanisol

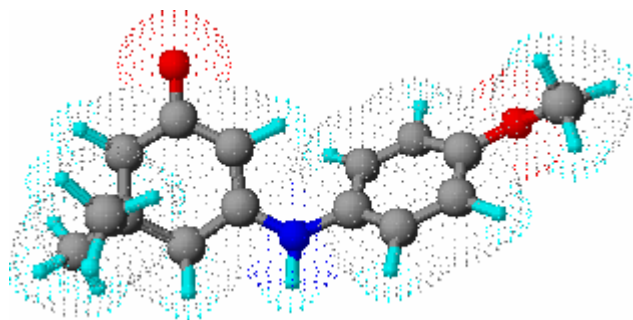


0.140 g (1.0 mmol) Dimedon'un benzendeki (10 ml) kaynayan çözeltisine, 0.148 g (1.2 mmol) *p*-anisidin'in sıcak benzendeki (5ml) çözeltisi ve 10-15 mg katı *p*-toluensulfonik asid monohidrat ilâve edildi. Reaksiyon karışımı, Dean Stark kullanılarak geri soğutucu altında (TLC kontrollü) 4 saat süreyle kaynatıldı. Başlangıçta sarı olan reaksiyon karışımının rengi zamanla koyulaştı ve kahverengi oldu. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla geriye kalan yağimsı bakiye, etil asetatla kristallendirilerek saflaştırıldı.

0.230 g (% 94) (**lit:** % 66: Scott vd., 1993), sarı tozumsu kristaller (etil asetatla).

Erime noktası: 119–20°C (**lit:** 189–91°C: Scott vd., 1993, 1997)

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Benzen	: çözünür (sıcakta)
	Toluen	: çözünür (sıcakta)
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil asetat	: çözünür (sıcakta)
	Etil alkol	: çözünür
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür



Şekil 8.21 Bileşik 4'ün moleküler modeli

8.3.1.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₅H₁₉NO₂ (245.317)

UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 243, 301 nm.

FTIR (KBr) : 3206 (N-H gerilimi), 3009 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2955, 2901 ve 2831 (alifatik, C-H gerilimleri), 1607 (N-H düzlem içi eğilimi), 1537 (C=C konjuge, C=O gerilimi), 1511, 1468 ve 1444 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1371 ve 1319 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1243 ve 1036 (Ar-O-R, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 835 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (s, 2xCH₃, 6H), 2.17 (s, C=C-CH₂, 2H), 2.30 (s, CO-CH₂, 2H), 3.78 (s, metoksi CH₃, 3H), 5.35 (s, C=CH, 1H), 6.58 (yaygın s, N-H, 1H), 6.82-6.84 ve 7.04-7.06 (d ve d, *p*-subs. aromatik C-H, 4H) ppm.

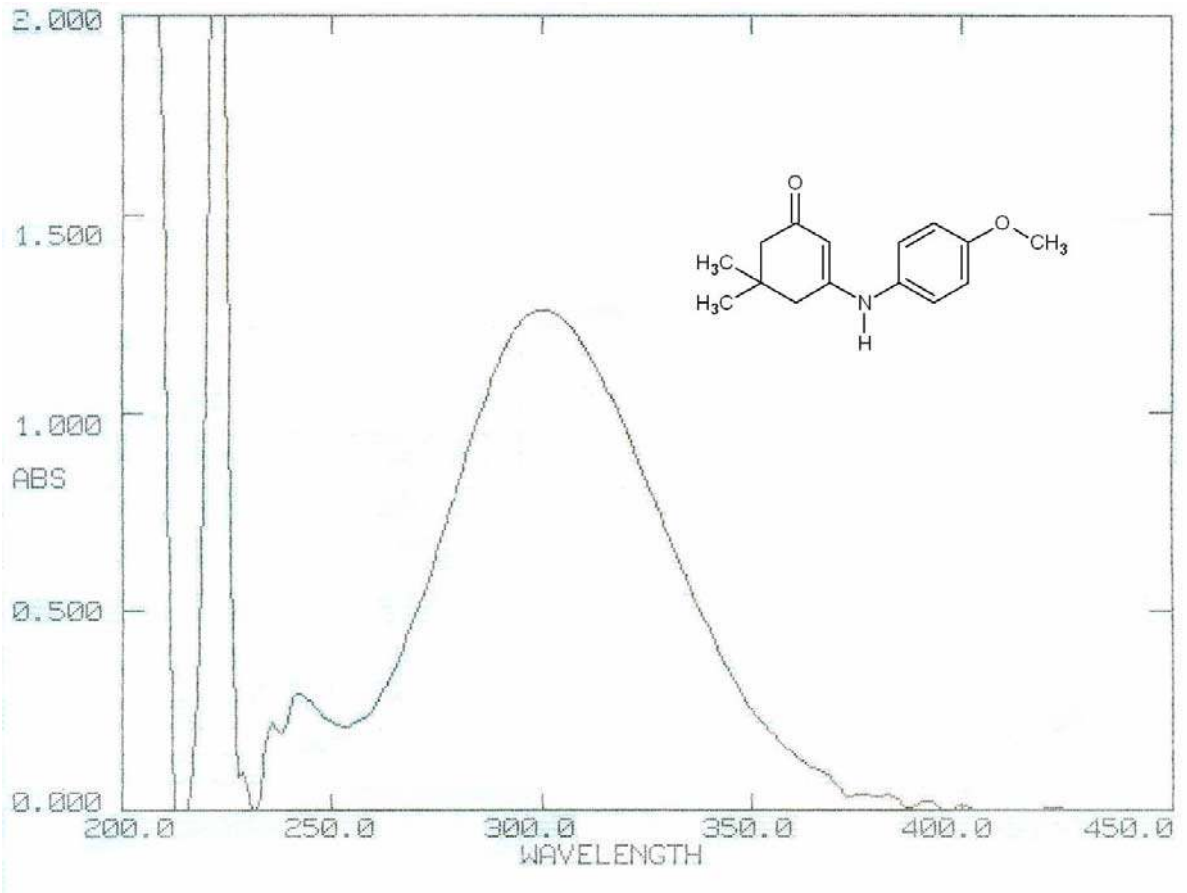
lit : δ 1.10 (s, 6H), 2.20 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.38 (s, 1H), 6.59 (yaygın s, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.07 (d, 2H) ppm (Edmondson vd., 2000).

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 28.54 (2xCH₃), 33.07 (C5), 43.52 (C4), 50.51 (C6), 55.73 (metoksi CH₃), 97.97 (C2), 114.72 (aromatik C3 ve C5), 126.46 (aromatik C2 ve C6), 131.04 (aromatik C1), 157.90 (aromatik C4), 162.15 (C3), 197.76 (C=O) ppm.

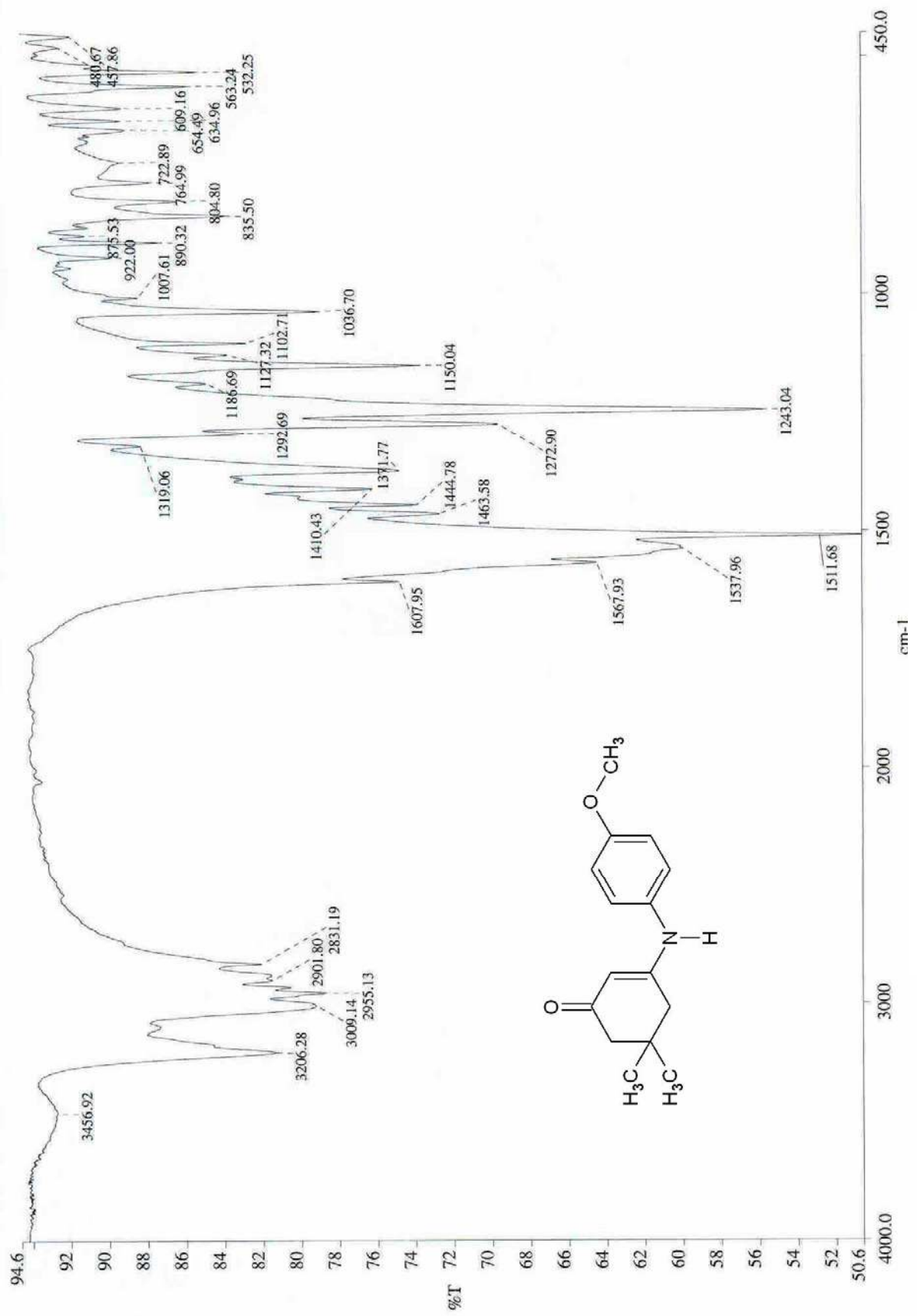
lit : δ 28.6 (2C), 33.1, 43.5, 50.5, 55.7, 98.0, 114.7 (2C), 126.5 (2C), 131.0, 157.9, 162.2, 197.7 ppm (Edmondson vd., 2000).

MS: m/z : 246 (M+1), 245 (M⁺), 230, 217, 202, 189, 174, 160, 146, 122, 108.

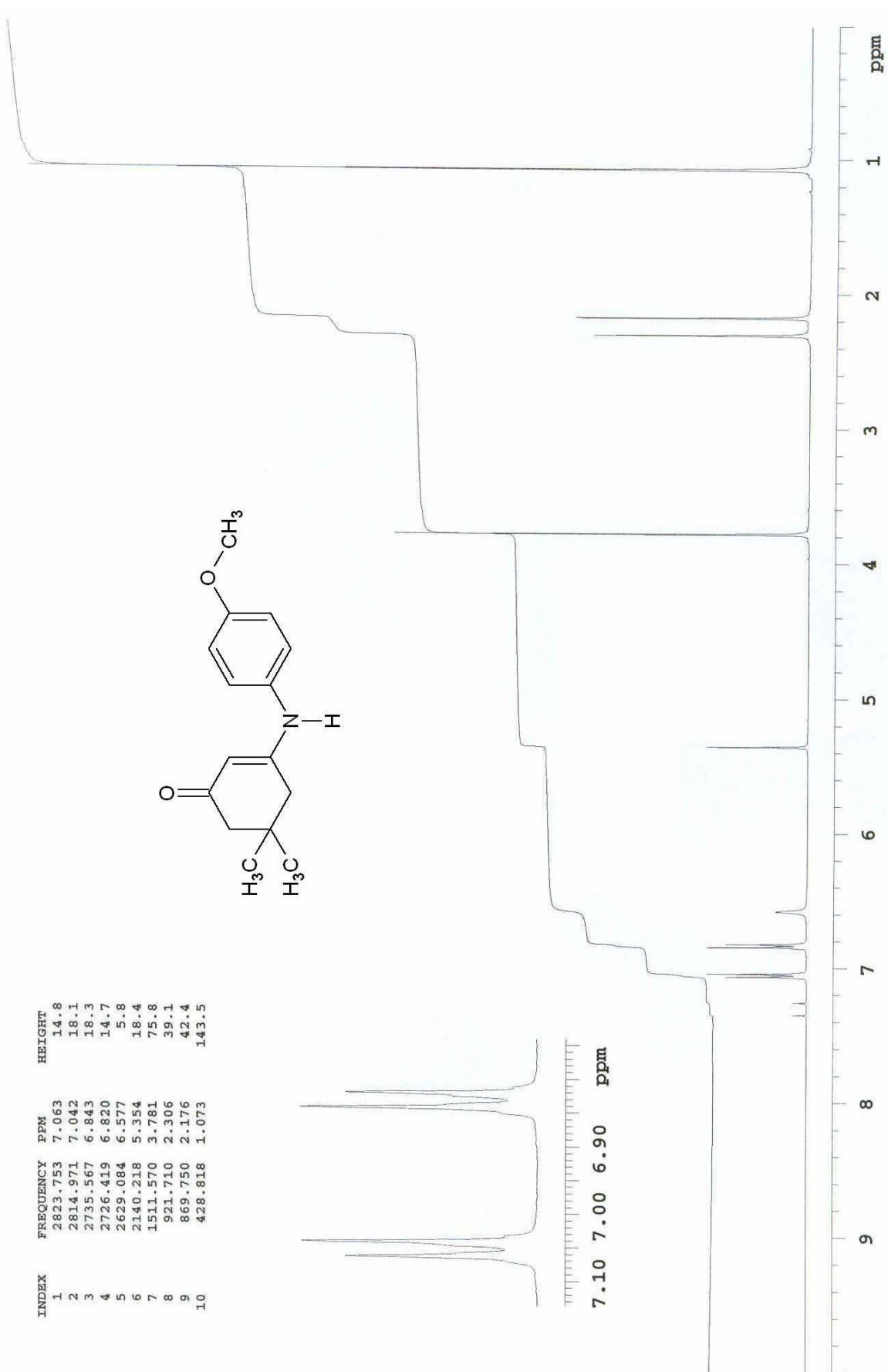
lit : 246 (M+1) (Edmondson vd., 2000).

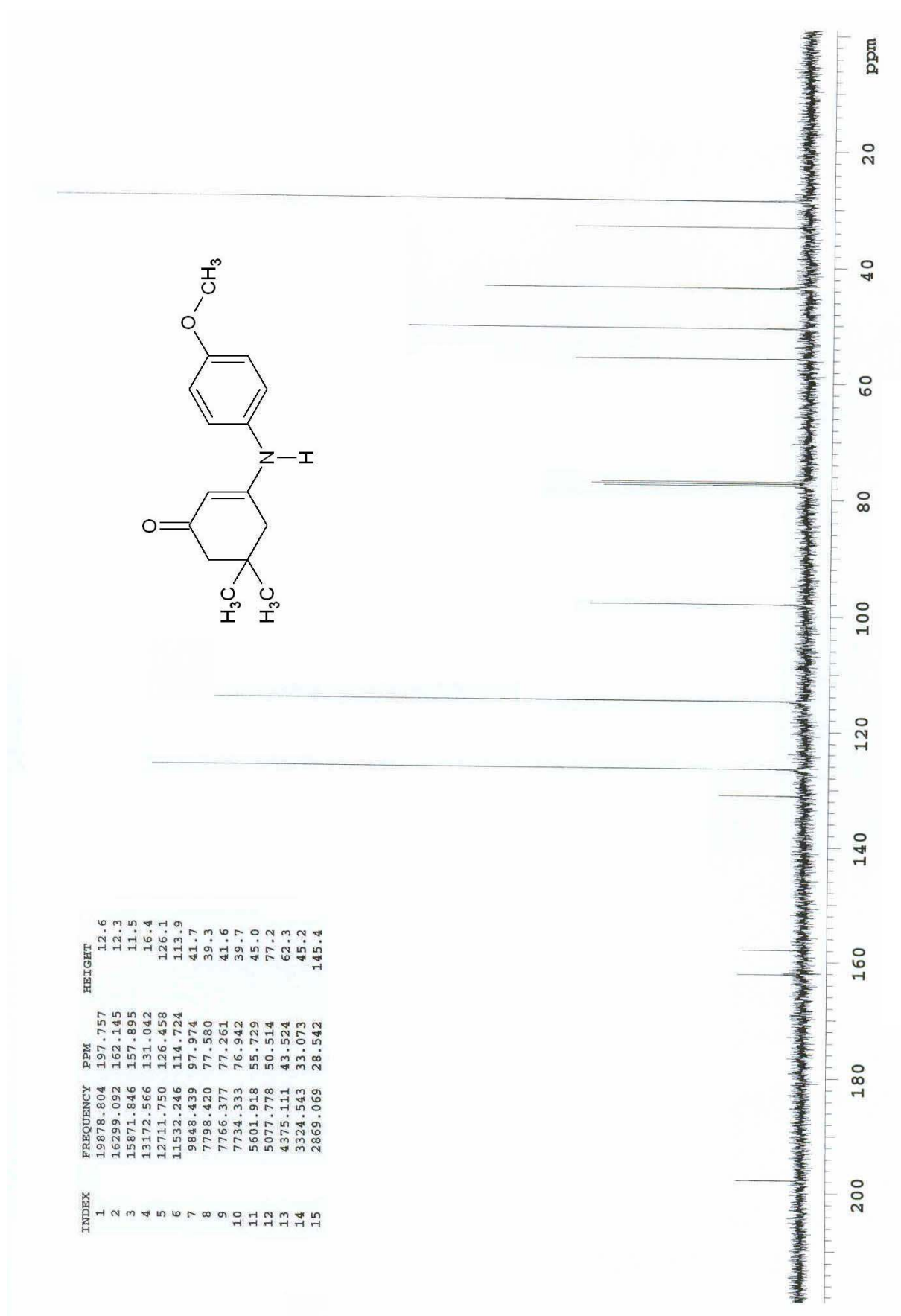


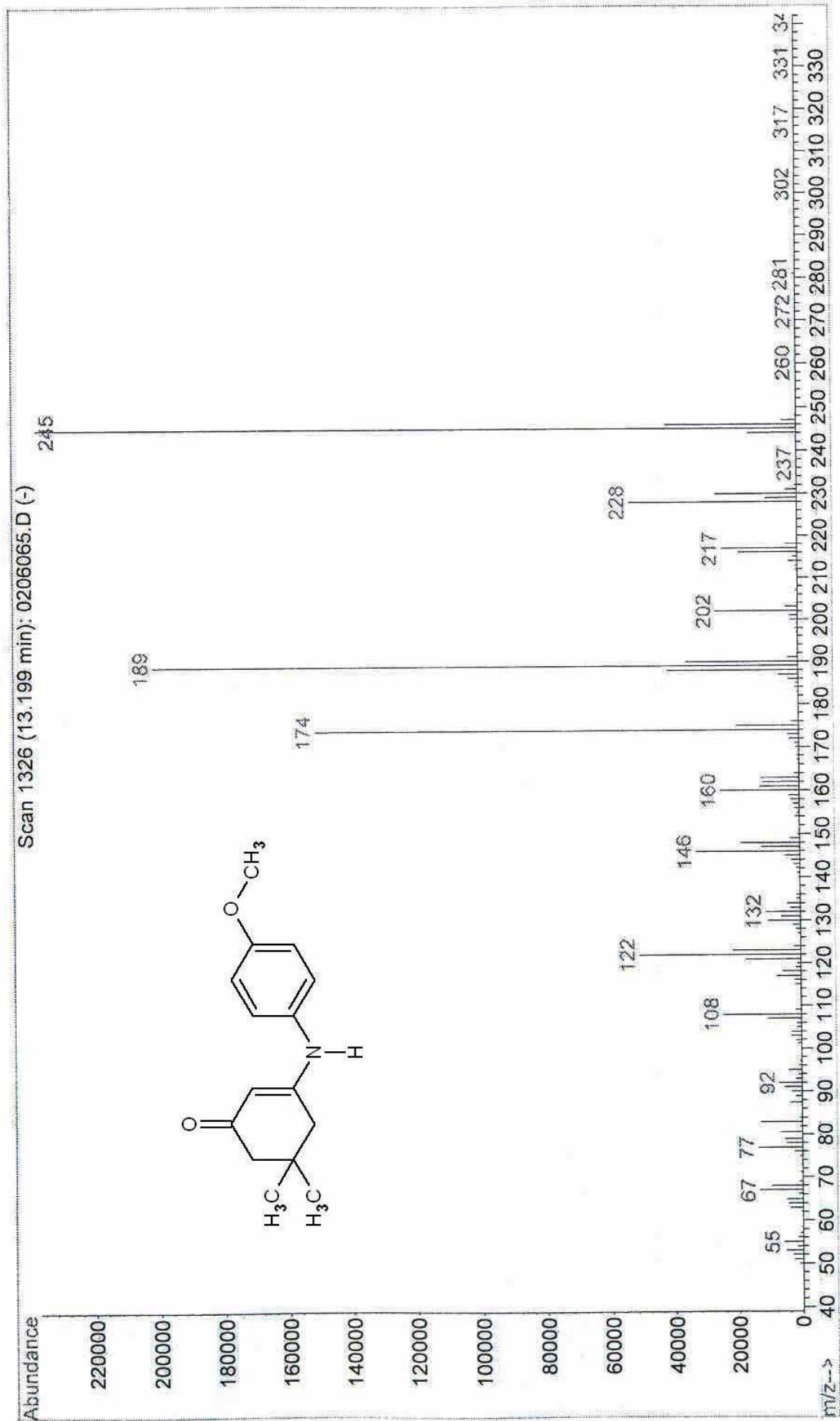
Şekil 8.22 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.23 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.24 Bileşik 4'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

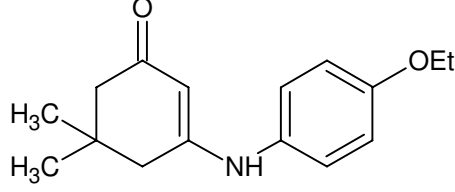
Şekil 8.25 Bileşik 4'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.26 Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl₃)

8.3.2 5,5-Dimetil-3-(*p*-etoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 5)

4-[3-(5,5-Dimetil-siklohekz-2-en-1-onil)]aminofenil etil eter

4-[1-(5,5-Dimetil-3-okso-siklohekz-1-enil)]aminofenil etil eter

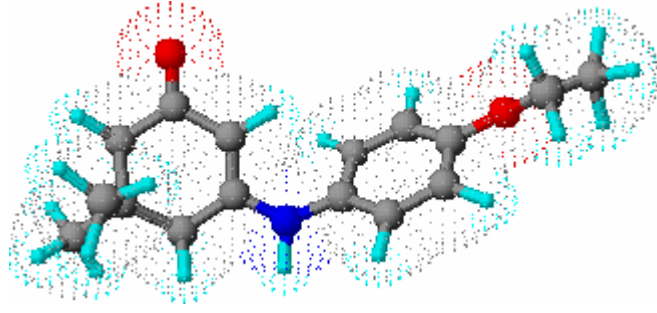


Genel işlem 2’de belirtildiği şekilde, 0.164 g (1.2 mmol) *p*-fenetidin ile 0.140 g (1.0 mmol) dimedon arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.221 g (% 85), sarı tozumsu kristaller (etil asetatтан).

Erime noktası: 128–30°C

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Benzen	: çözünür (sıcakta)
	Toluen	: çözünür (sıcakta)
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil asetat	: çözünür (sıcakta)
	Etil alkol	: çözünür
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür



Şekil 8.27 Bileşik 5'in moleküler modeli

8.3.2.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₆H₂₁NO₂ (259.343)

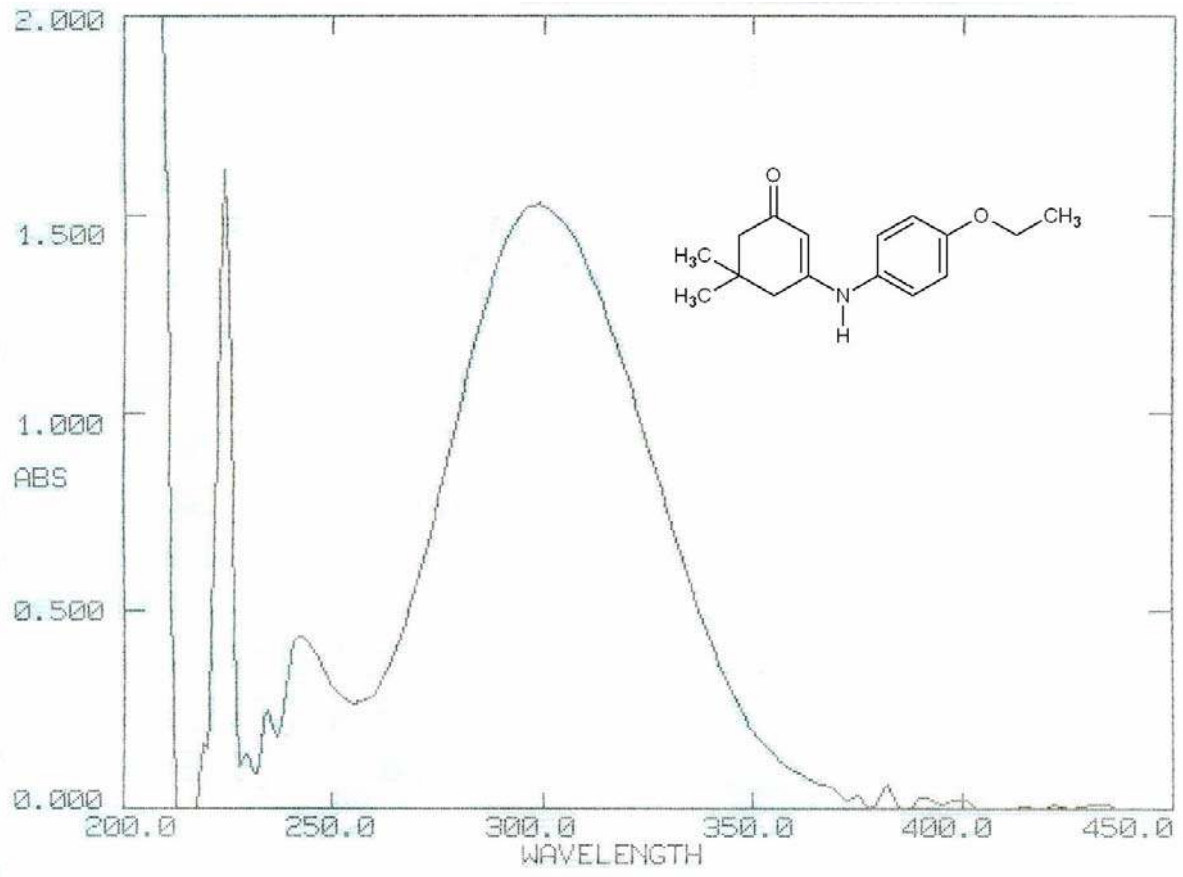
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 242, 299 nm.

FTIR (KBr) : 3245 (N-H gerilimi), 3048 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2977, 2956 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1574 (N-H düzlem içi eğilimi), 1537 (C=C konjuge, C=O gerilimi), 1511 ve 1415 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1372 ve 1302 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1242 ve 1046 (Ar-O-R, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 817 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

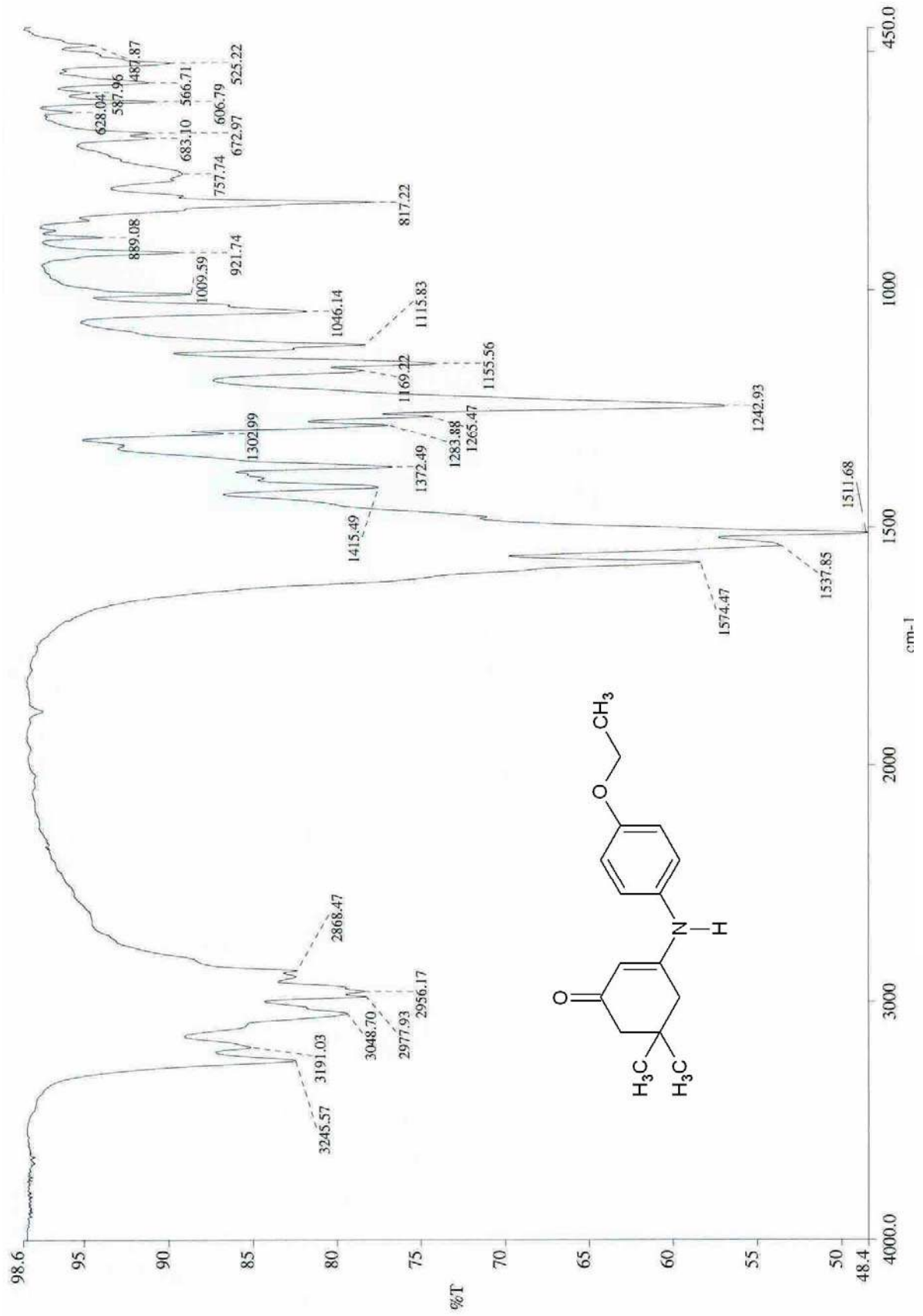
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.03 (s, 2xCH₃, 6H), 1.37-1.41 (t, etoksi CH₃, 3H), 2.15 (s, C=C-CH₂, 2H), 2.31 (s, CO-CH₂, 2H), 3.95-4.00 (q, etoksi CH₂, 2H), 5.38 (s, C=CH, 1H), 6.78-6.80 ve 7.02-7.04 (d ve d, *p*-subs. aromatik C-H, 4H), 7.35 (yaygın s, N-H, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 15.01 (etoksi CH₃), 28.45 (2xCH₃), 33.03 (C5), 43.24 (C4), 49.98 (C6), 63.94 (etoksi CH₂), 97.37 (C2), 115.22 (aromatik C3 ve C5), 126.37 (aromatik C2 ve C6), 130.79 (aromatik C1), 157.30 (aromatik C4), 163.73 (C3), 197.22 (C=O) ppm.

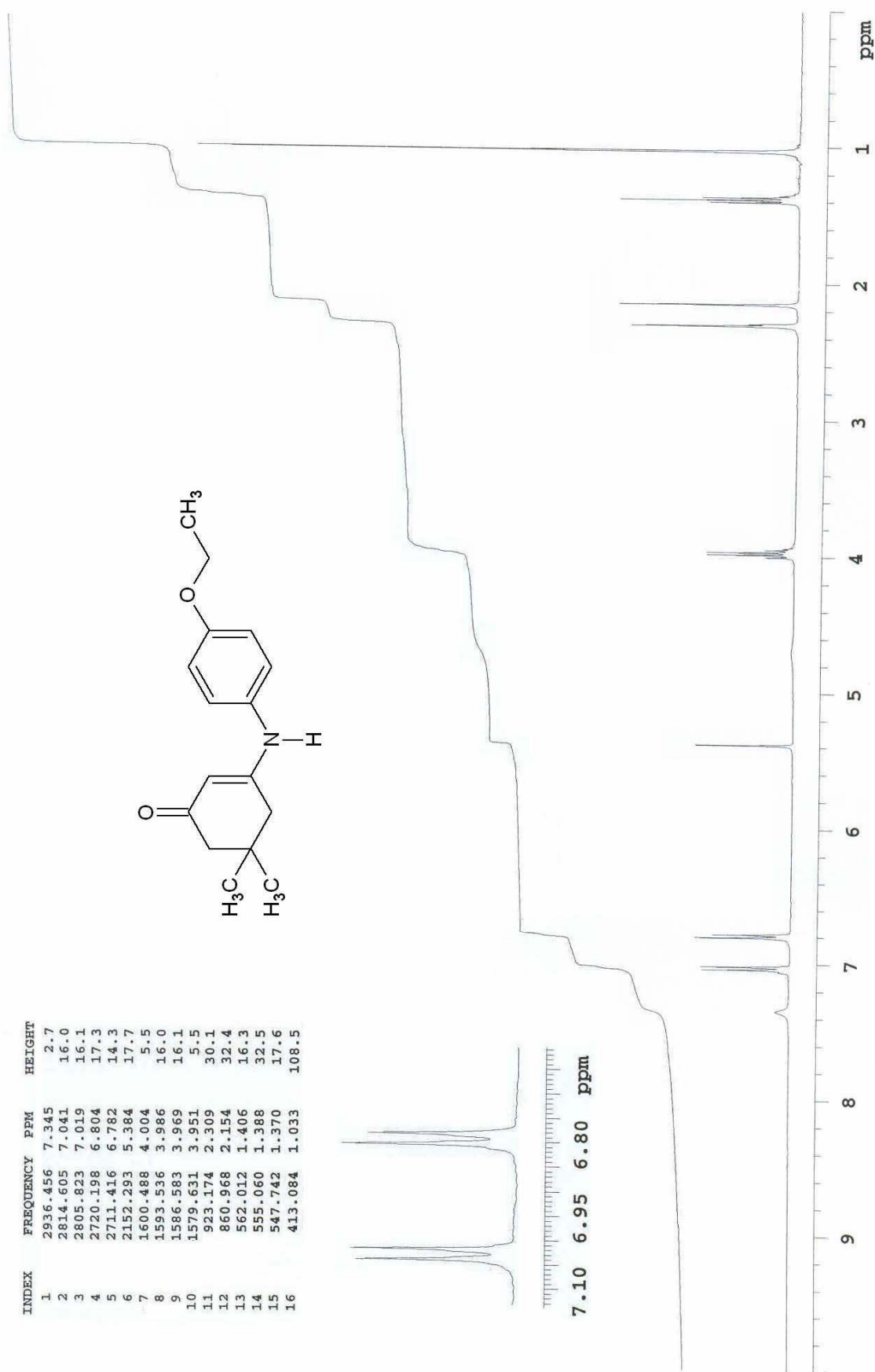
MS: m/z : 260 (M+1), 259 (M⁺), 244, 230, 216, 203, 188, 174, 162, 136.

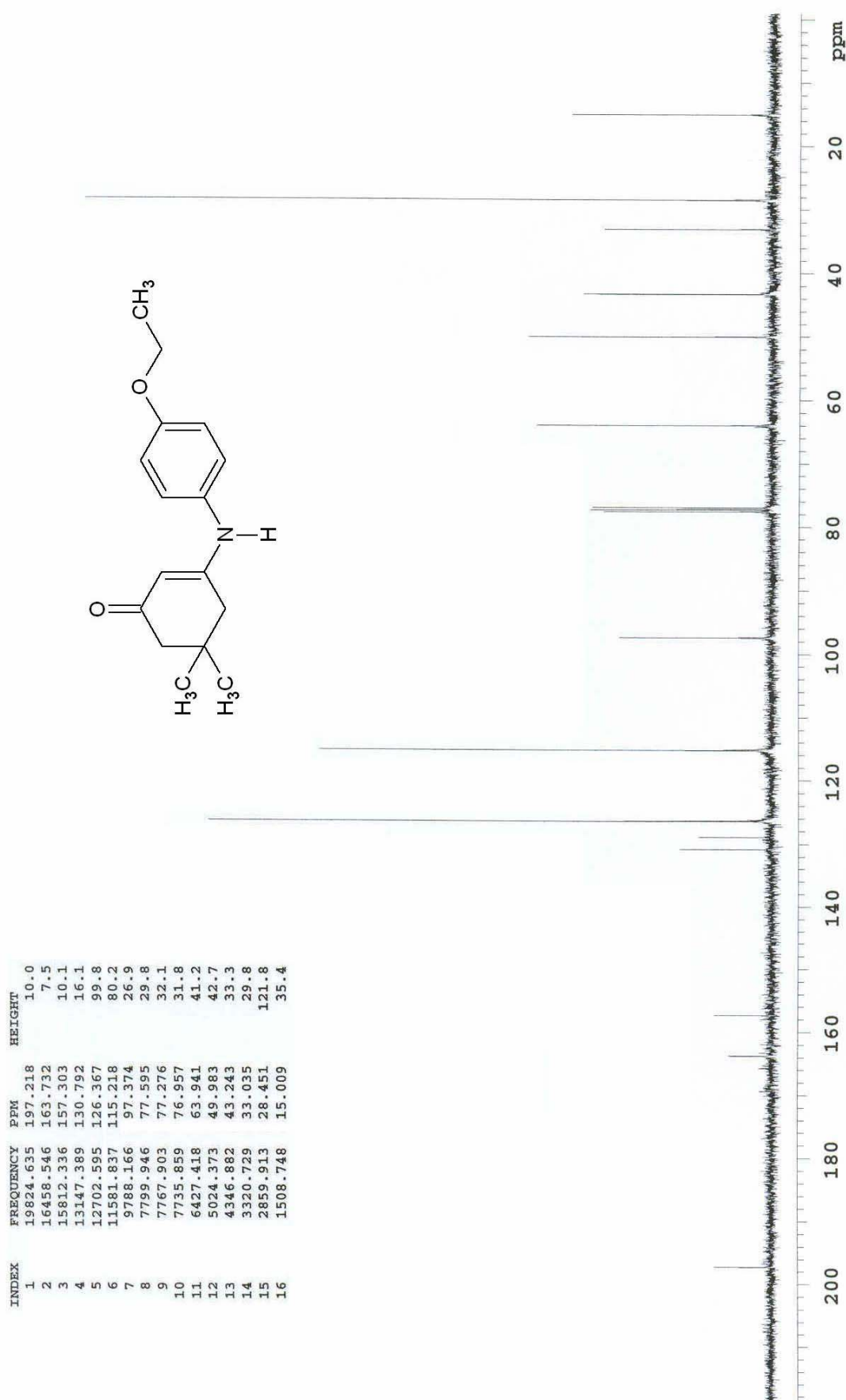


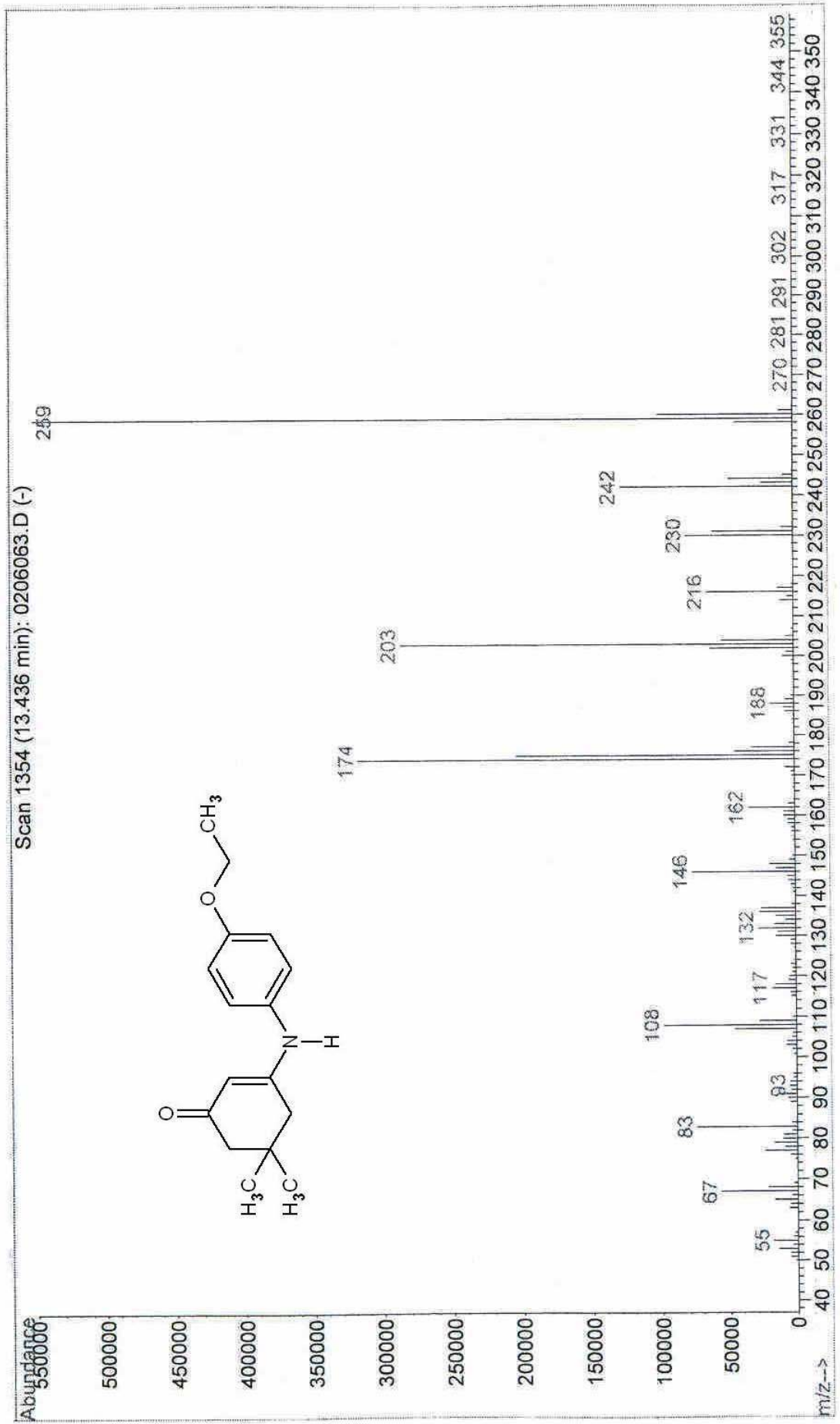
Şekil 8.28 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.29 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.30 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

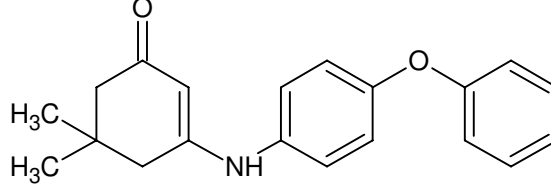
Şekil 8.31 Bileşik 5'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.32 Bileşik 5'in MS spektrumu (CHCl₃)

8.3.3 5,5-Dimetil-3-(*p*-fenoksifenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 6)

4-[3-(5,5-Dimetil-siklohekz-2-en-1-onil)]aminofenil fenil eter

4-[1-(5,5-Dimetil-3-okso-siklohekz-1-enil)]aminofenil fenil eter

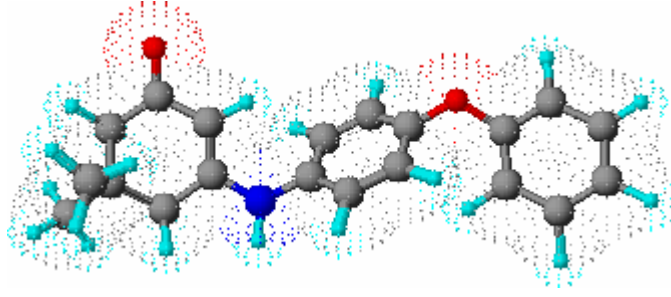


Genel işlem 2’de belirtildiği şekilde, 0.222 g (1.2 mmol) *p*-fenoksianilin ile 0.140 g (1.0 mmol) dimedon arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.265 g (% 86), sarı küçük iğne kristaller (etil asetat).

Erime noktası: 124–5°C

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Benzen	: çözünür (sıcakta)
	Toluen	: çözünür (sıcakta)
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil asetat	: çözünür (sıcakta)
	Etil alkol	: çözünür
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür



Şekil 8.33 Bileşik 6'nın moleküler modeli

8.3.3.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₀H₂₁NO₂ (307.386)

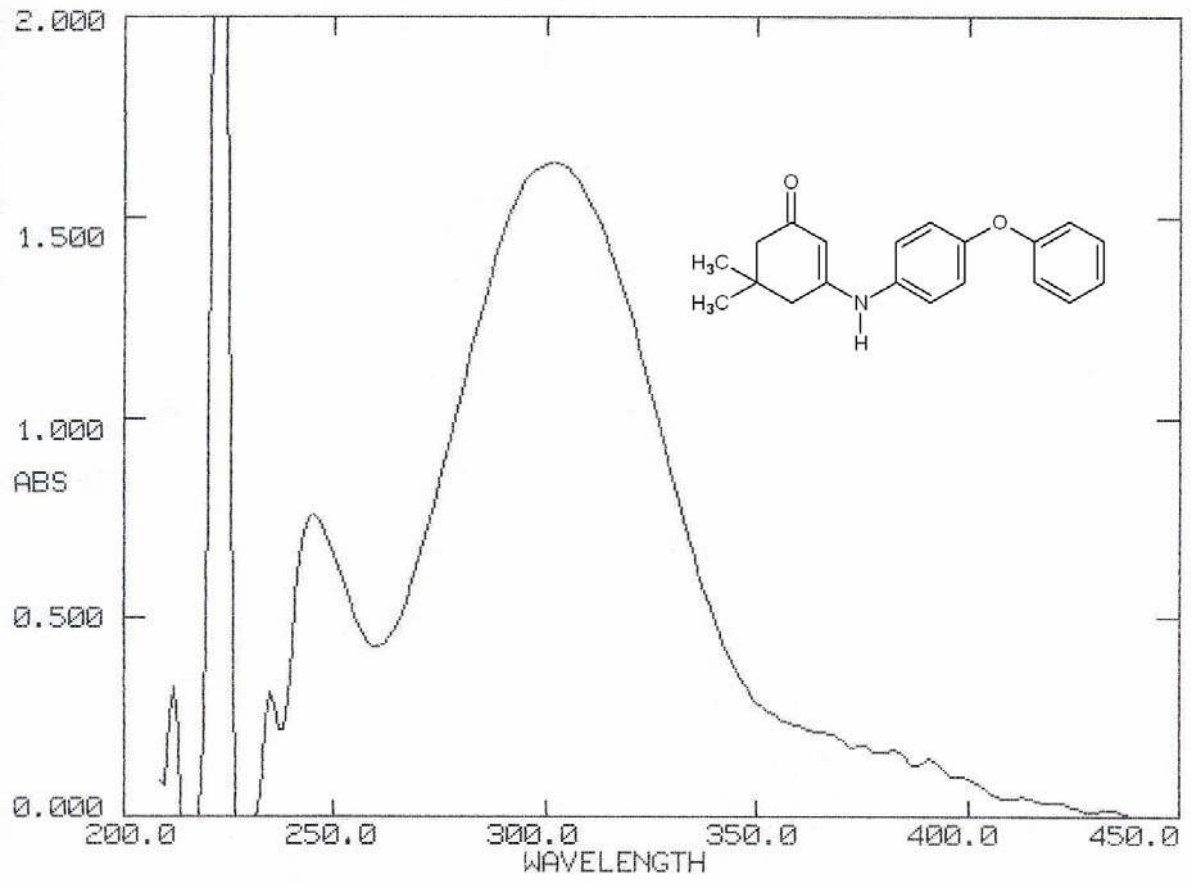
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 245, 302 nm.

FTIR (KBr) : 3248 (N-H gerilimi), 3015 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2965, 2934 ve 2862 (alifatik, C-H gerilimleri), 1597 (N-H düzlem içi eğilimi), 1579 (C=C konjuge, C=O gerilimi), 1503, 1489 ve 1409 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1375 ve 1325 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1237 ve 1149 (Ar-O-Ar, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 743 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm⁻¹.

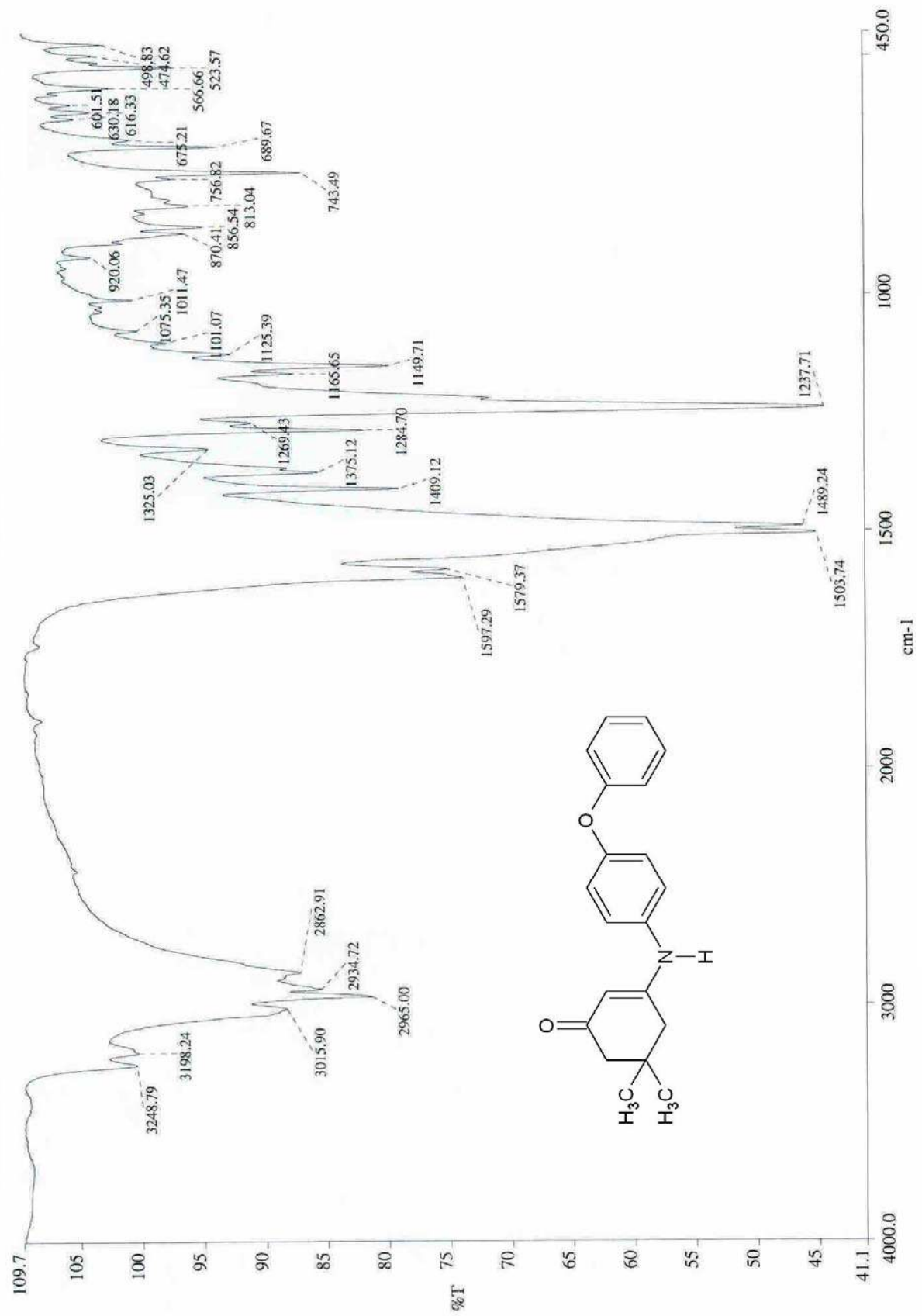
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.08 (s, 2xCH₃, 6H), 2.19 (s, C=C-CH₂, 2H), 2.34 (s, CO-CH₂, 2H), 5.44 (s, C=CH, 1H), 6.77 (yaygın s, N-H, 1H), 6.96-6.98 (d, fenoksi C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 6.93-6.95 ve 7.09-7.12 (d ve d, **p-subst. aromatik C-H**, 4H), 7.09-7.12 (t, fenoksi C4; **aromatik C-H**, 1H), 7.31-7.35 (t, fenoksi C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 28.54 (2xCH₃), 33.08 (C5), 43.55 (C4), 50.55 (C6), 98.22 (C2), 119.02 (fenoksi C2 ve C6), 119.79 (aromatik C3 ve C5), 123.73 (fenoksi C4), 126.31 (aromatik C2 ve C6), 130.07 (fenoksi C3 ve C5), 133.48 (aromatik C1), 155.25 (fenoksi C1), 157.27 (aromatik C4), 161.80 (C3), 197.99 (C=O) ppm.

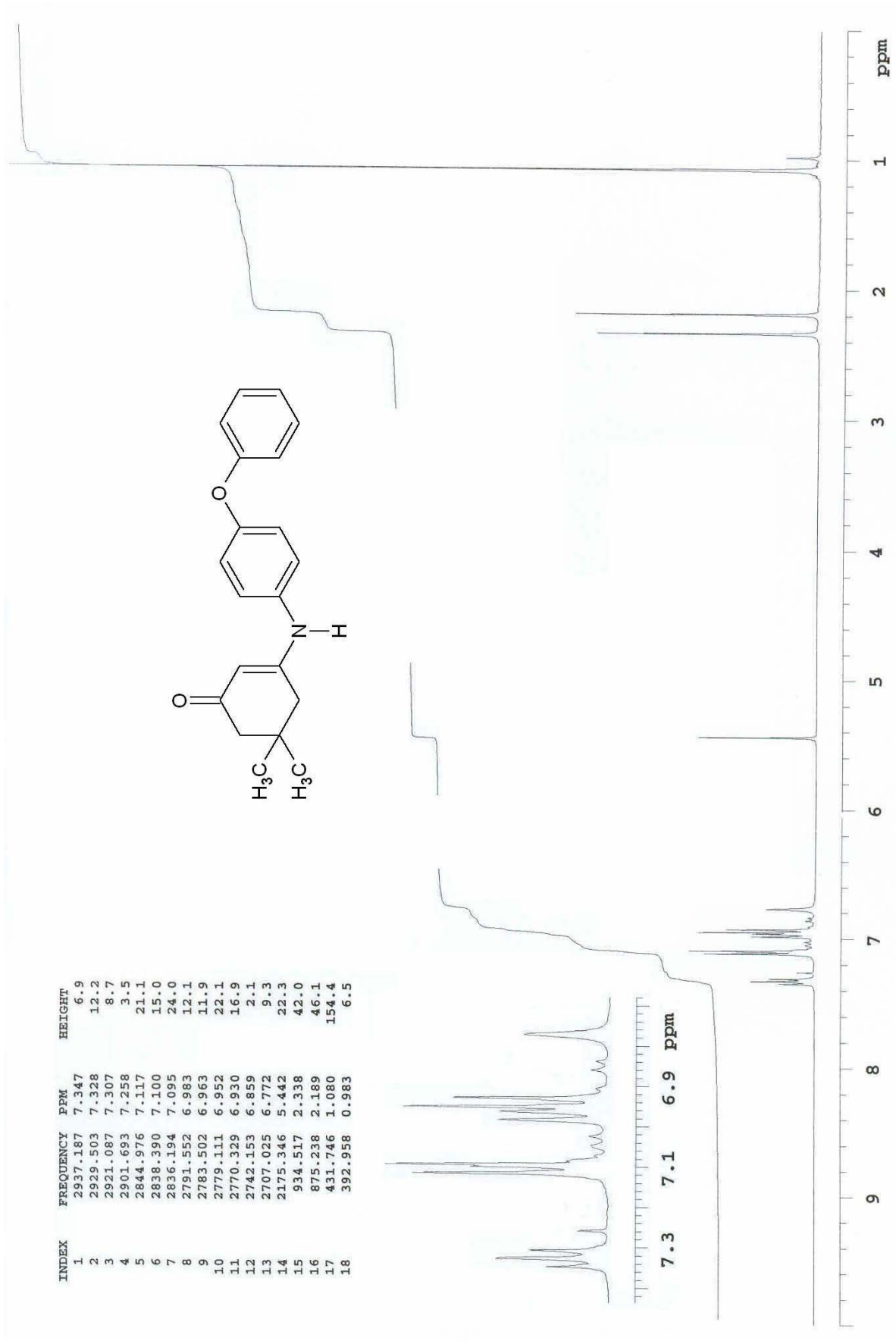
MS: m/z : 308 (M+1), 307 (M⁺), 292, 279, 264, 251, 236, 222, 210.

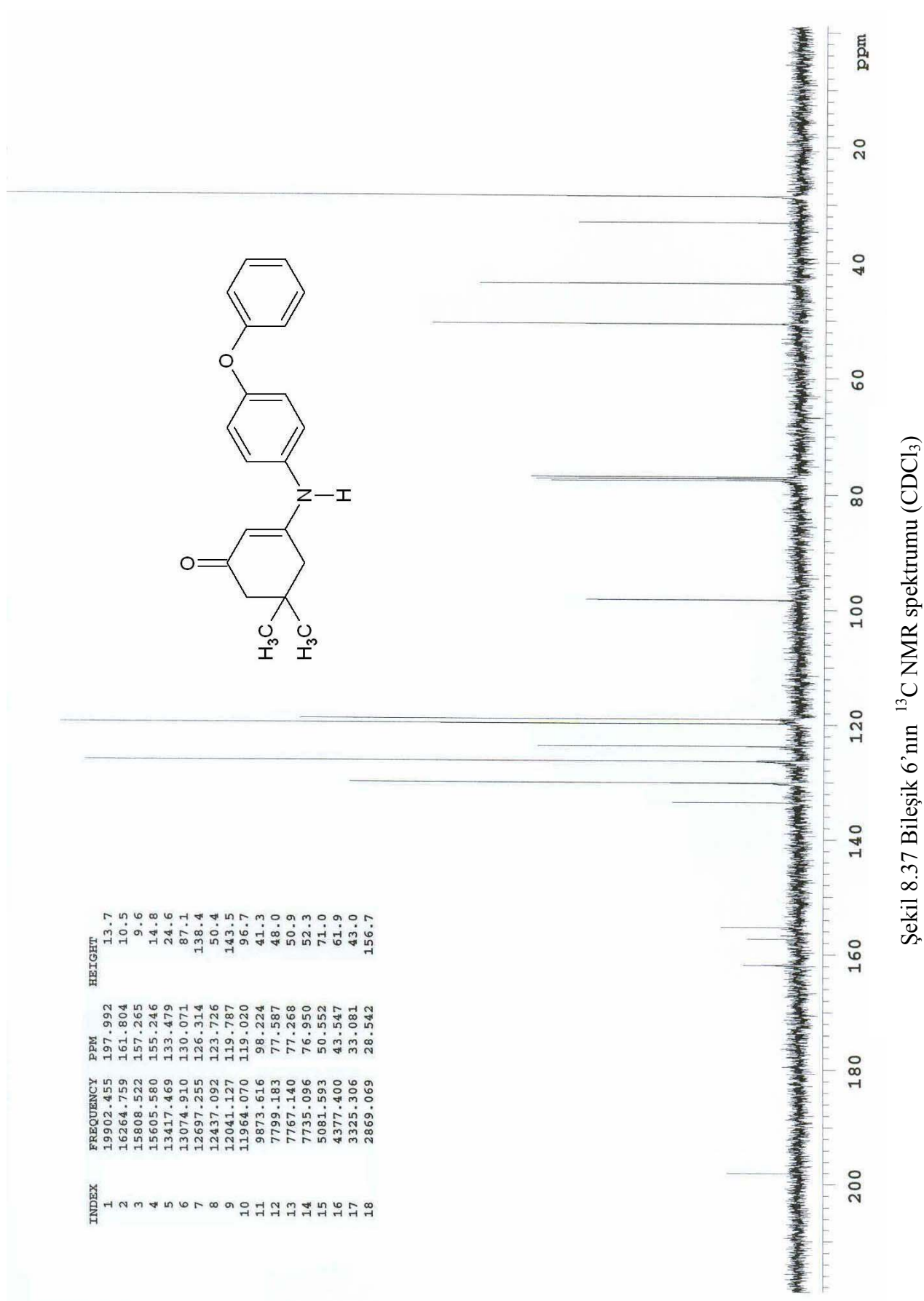


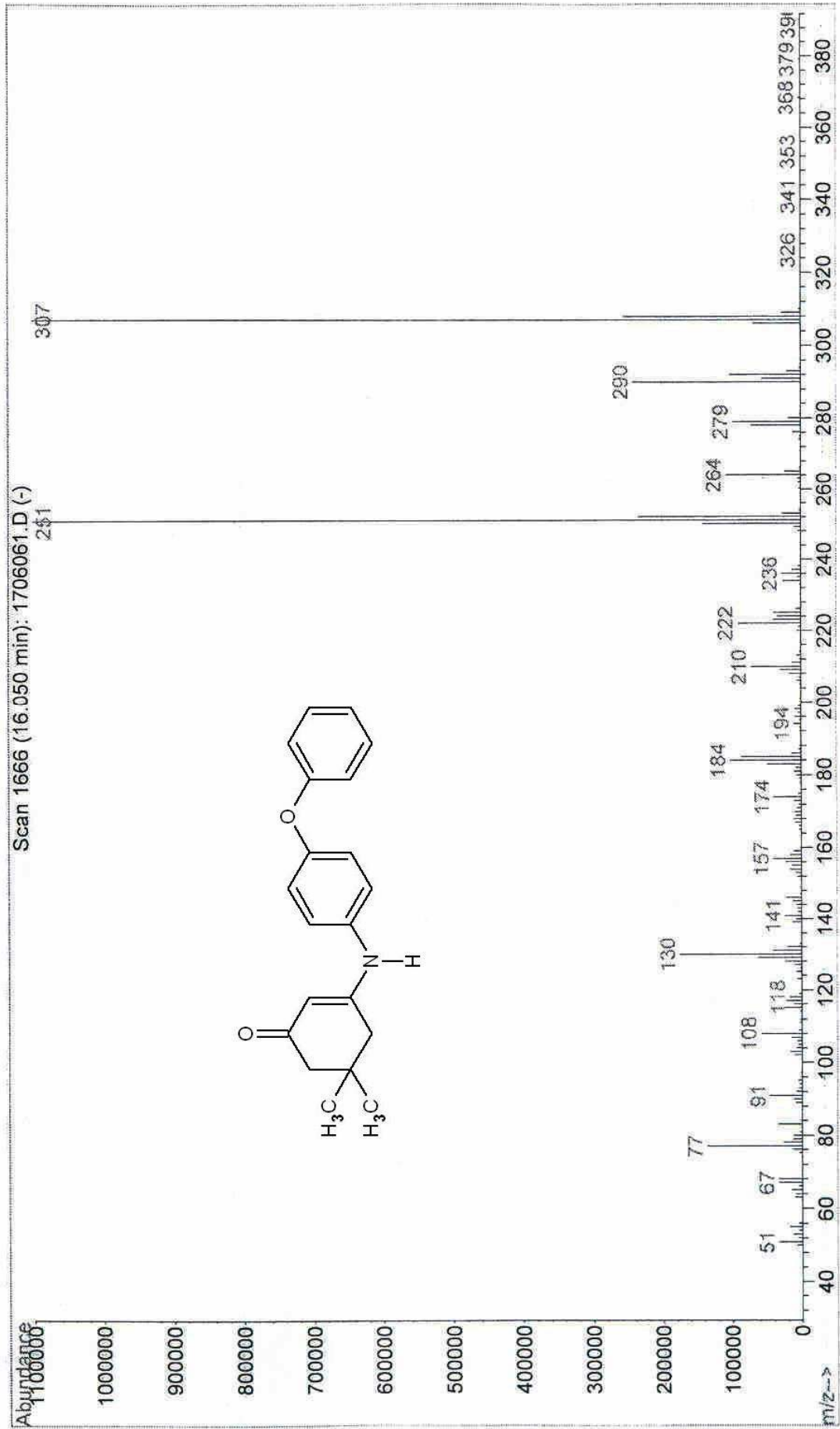
Şekil 8.34 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.35 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.36 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

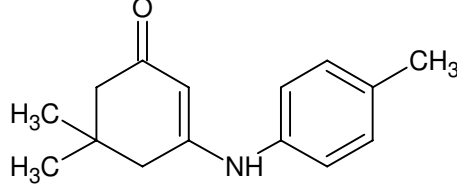
Şekil 8.37 Bileşik 6'nın ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.38 Bileşik 6'nın MS spektrumu (CHCl₃)

8.3.4 5,5-Dimetil-3-(*p*-tolil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 7)

4-[3-(5,5-Dimetil-siklohekz-2-en-1-onil)]aminotoluen

4-[1-(5,5-Dimetil-3-okso-siklohekz-1-enil)]aminotoluen

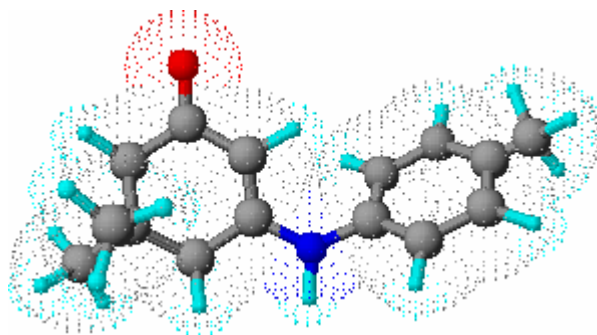


Genel işlem 2’de belirtildiği şekilde, 0.128 g (1.2 mmol) *p*-toluidin ile 0.140 g (1.0 mmol) dimedon arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.188 g (% 82) (**lit:** % 57: Scott vd., 1993), sarı iğne kristaller (etil asetat).

Erime noktası: 200–3°C (**lit:** 203–4°C: Scott vd., 1993, 1997)

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Benzen	: çözünür (sıcakta)
	Toluen	: çözünür (sıcakta)
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil asetat	: çözünür (sıcakta)
	Etil alkol	: çözünür
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür



Şekil 8.39 Bileşik 7'nin moleküler modeli

8.3.4.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{15}H_{19}NO$ (229.317)

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 241, 303 nm.

FTIR (KBr) : 3243 (N-H gerilimi), 3102 ve 3059 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2956, 2920 ve 2884 (alifatik, C-H gerilimleri), 1607 (N-H düzlem içi eğilimi), 1575 (C=C konjuge, C=O gerilimi), 1549, 1526 ve 1514 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1373, 1366 ve 1302 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 811 ve 712 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.05 (s, 2x CH_3 , 6H), 2.16 (s, C=C- CH_2 , 2H), 2.30 (s, *p*-tollil CH_3 , 3H), 2.32 (s, CO- CH_2 , 2H), 5.48 (s, C=CH, 1H), 6.99-7.01 ve 7.07-7.09 (d ve d, *p*-subs. aromatik C-H, 4H), 7.08 (yaygın s, N-H, 1H) ppm.

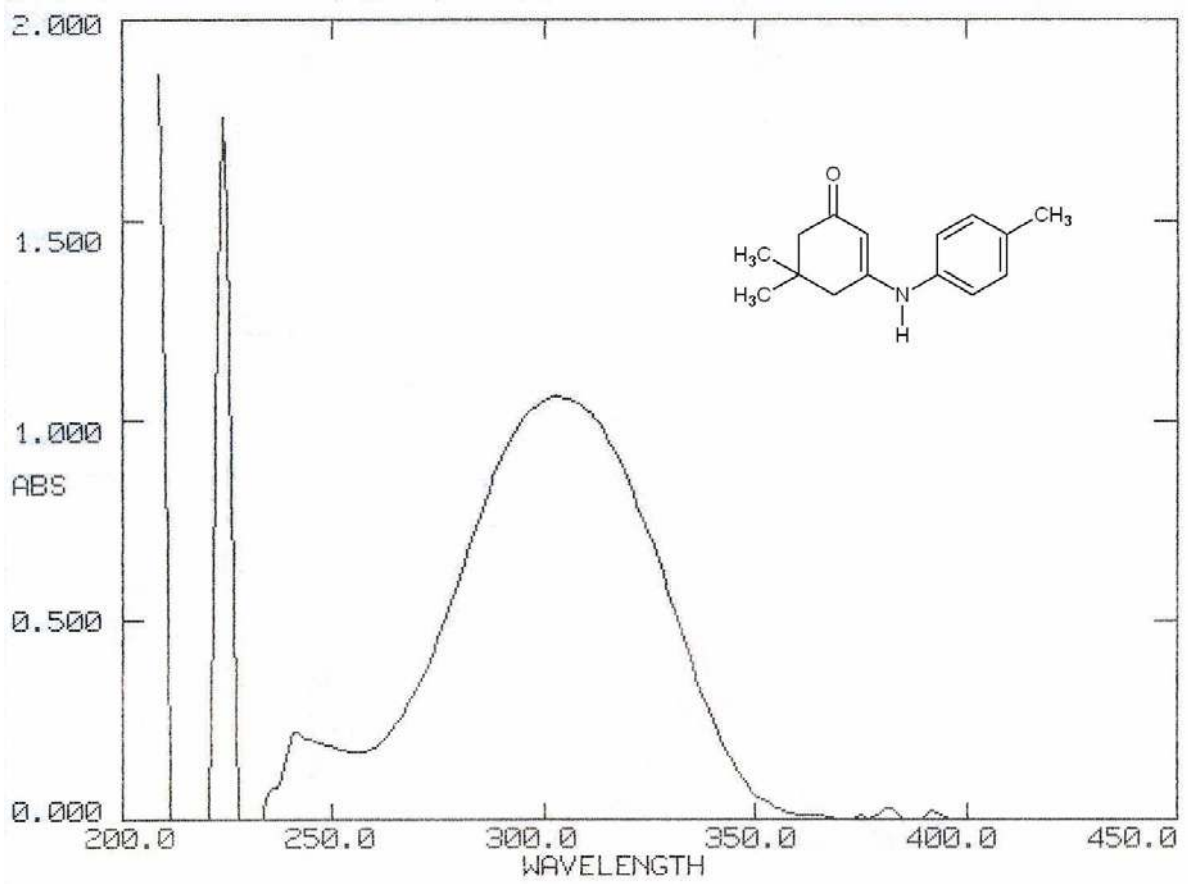
lit : δ 1.06 (s, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.22 (yaygın s, 1H) ppm (Edmondson vd., 2000).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 21.17 (*p*-tollil CH_3), 28.51 (2x CH_3), 33.02 (C5), 43.55 (C4), 50.51 (C6), 98.06 (C2), 124.28 (aromatik C2 ve C6), 130.02 (aromatik C3 ve C5), 135.57 (aromatik C4), 135.82 (aromatik C1), 161.78 (C3), 197.98 (C=O) ppm.

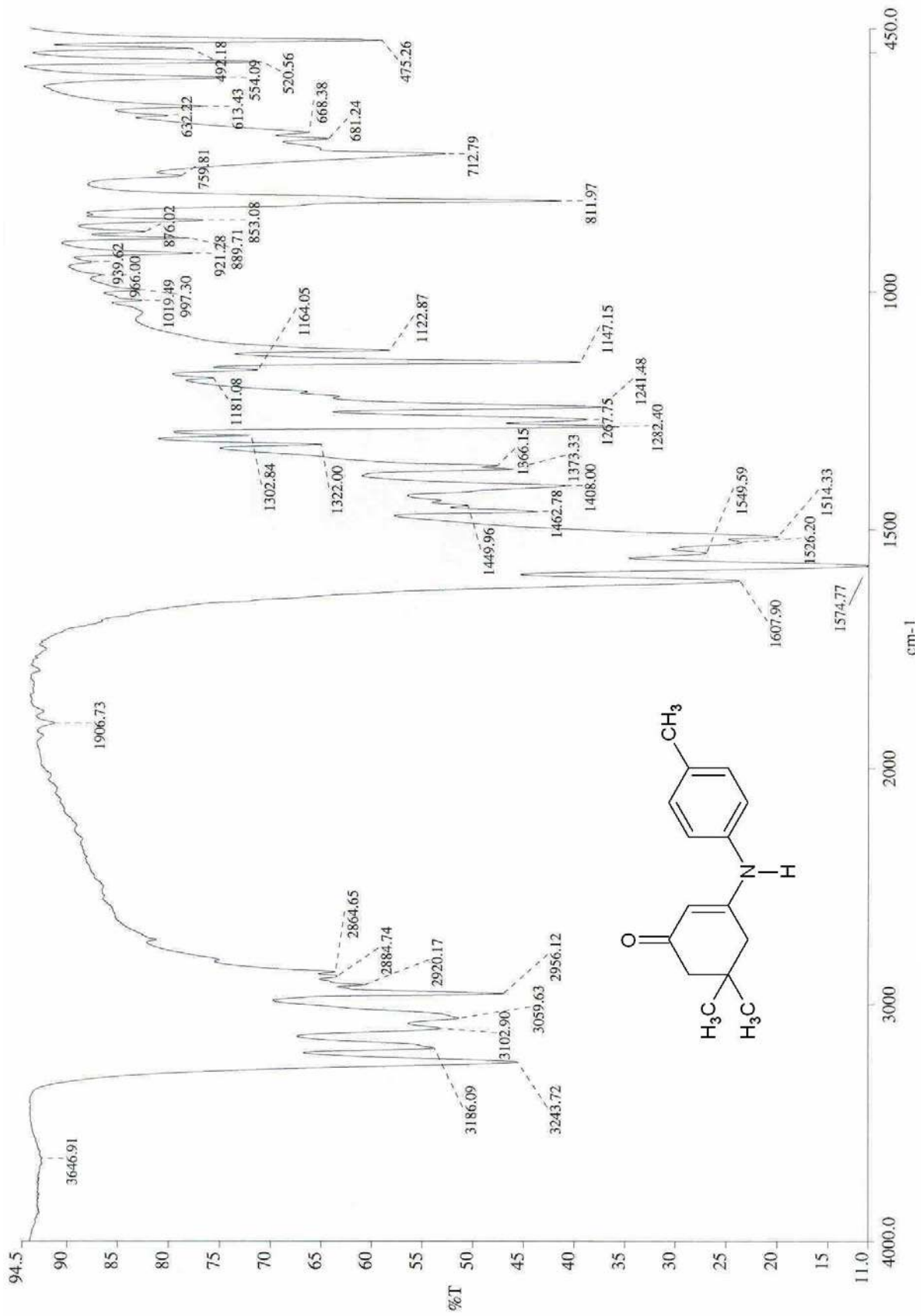
lit : δ 28.5 (2C), 33.0, 43.5, 50.6, 98.0, 124.3 (2C), 130.0 (2C), 135.5, 135.9, 161.9, 198.0 ppm (Edmondson vd., 2000).

MS: m/z : 230 (M+1), 229 (M^+), 214, 212, 201, 186, 173, 158, 144, 130, 106.

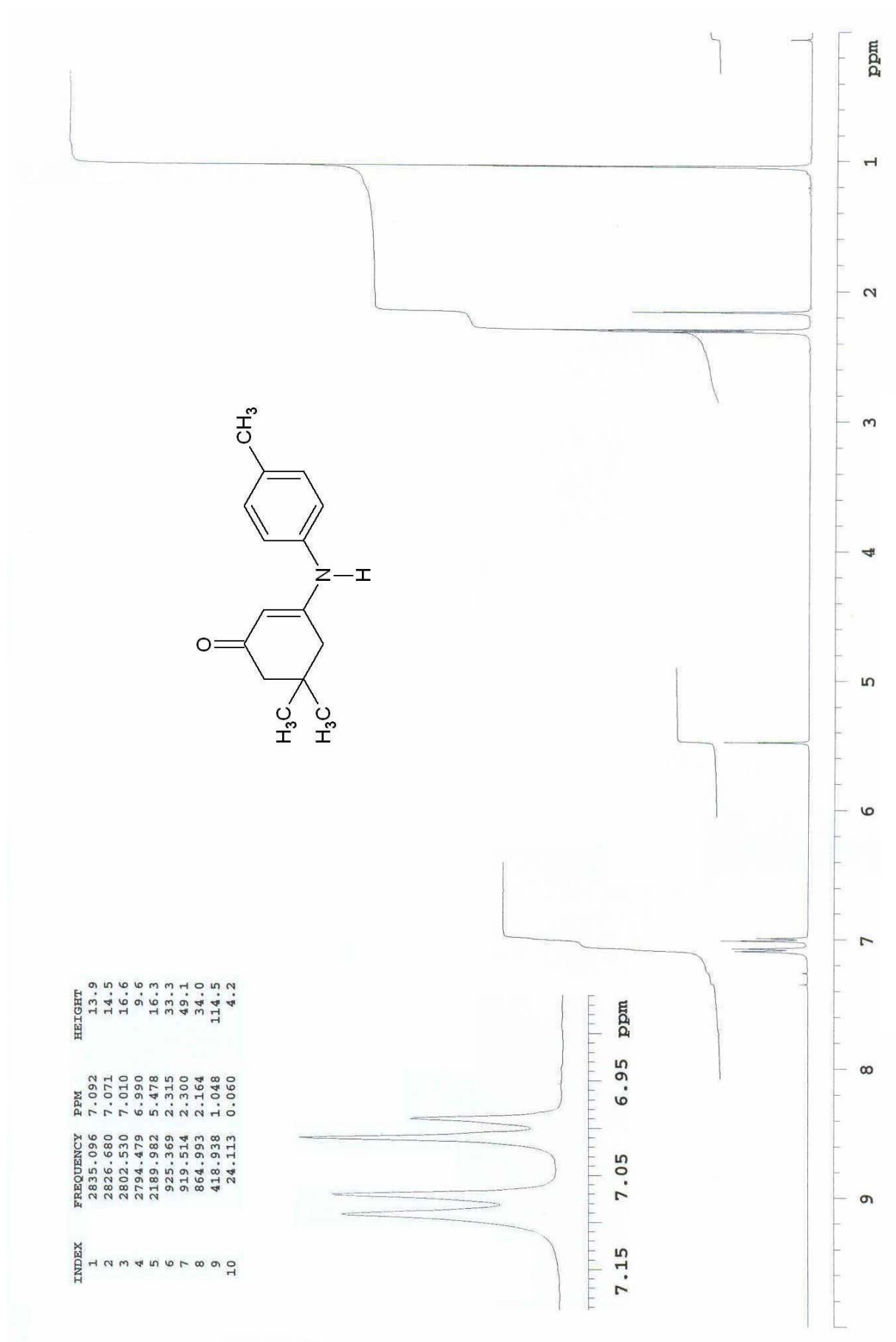
lit : 230 (M+1) (Edmondson vd., 2000).

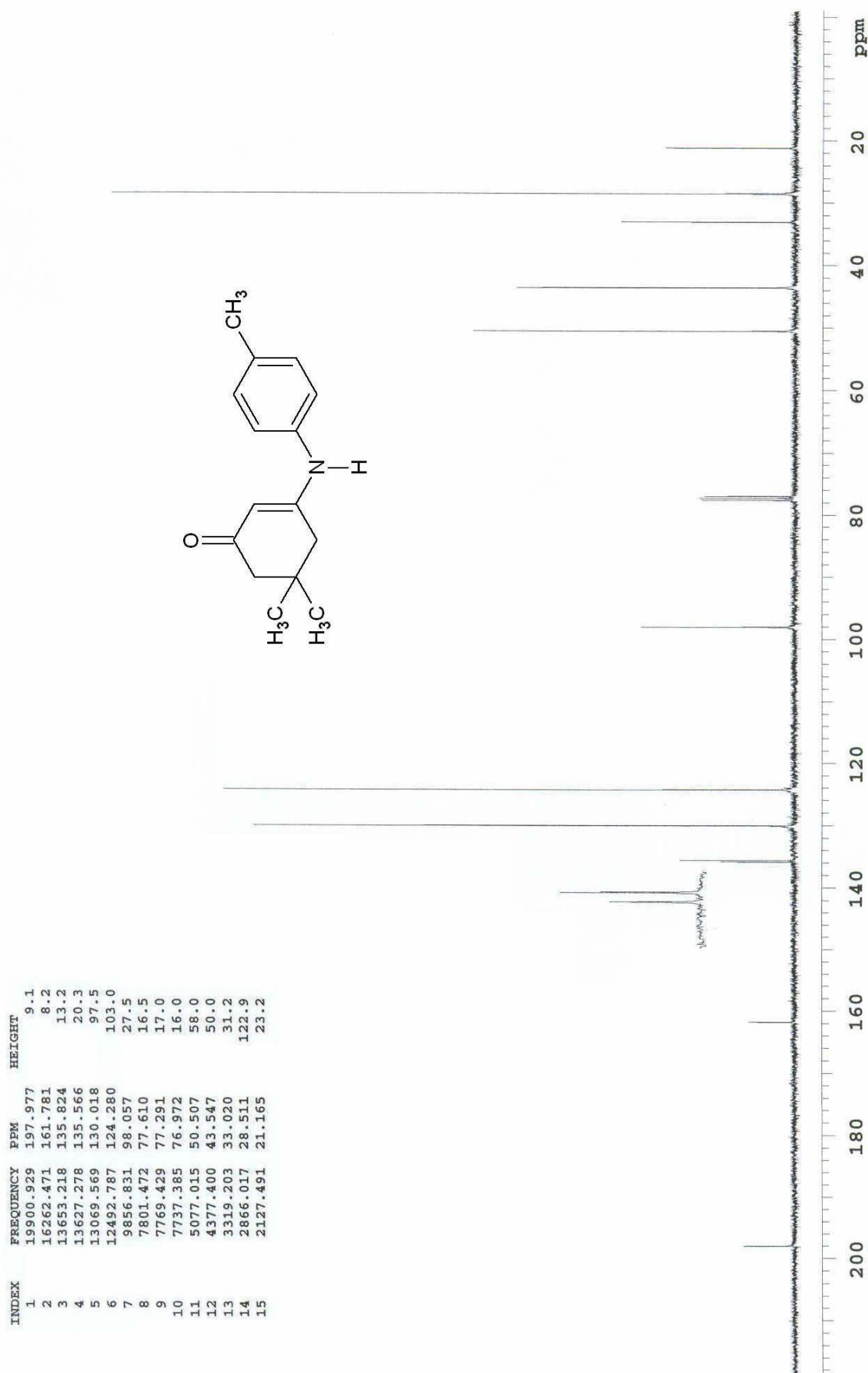


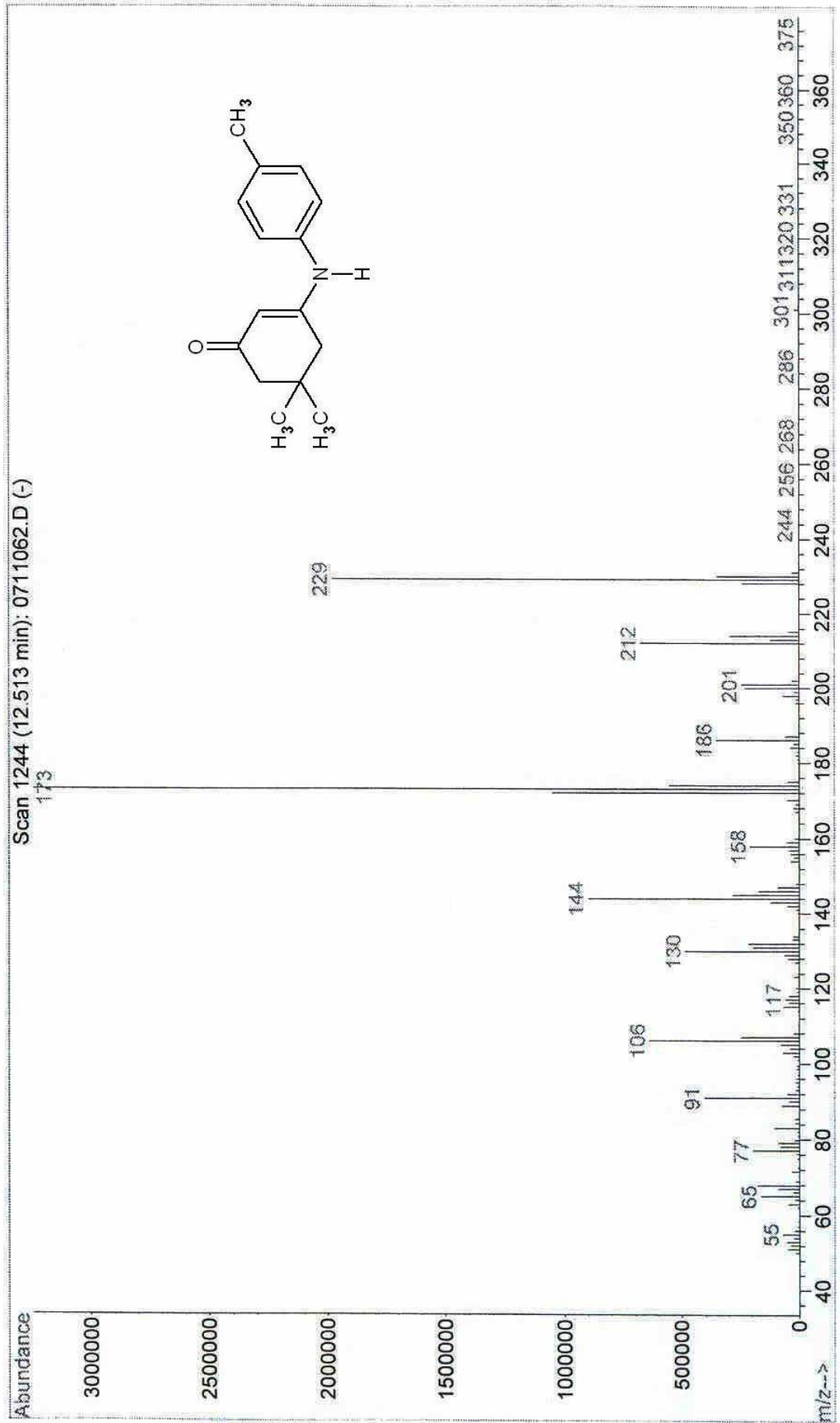
Şekil 8.40 Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.41 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.42 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

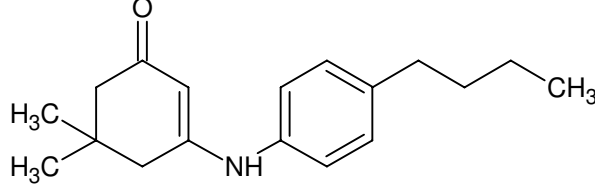
Şekil 8.43 Bileşik 7'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.44 Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl₃)

8.3.5 5,5-Dimetil-3-(*p*-n-butilfenil)amino-2-siklohekzenon (Bileşik 8)

{4-[3-(5,5-Dimetil-sikloheks-2-en-1-onil)]amino}n-butilbenzen

{4-[1-(5,5-Dimetil-3-oksosikloheks-1-enil)]amino}n-butilbenzen

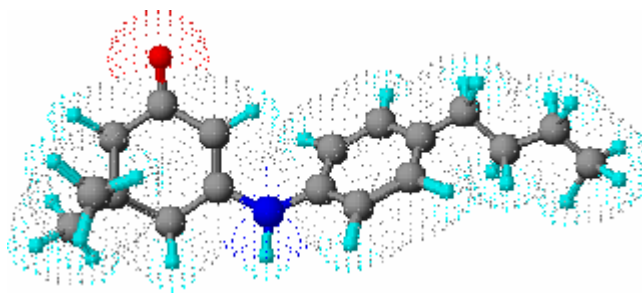


Genel işlem 2’de belirtildiği şekilde, 0.179 g (1.2 mmol) *p*-n-butilanilin ile 0.140 g (1.0 mmol) dimedon arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.234 g (% 86), sarı iğne kristaller (etil asetat).

Erime noktası: 144–5°C

Çözünürlüğü:	Petrol eteri (40–60°C)	: çözünmez
	Benzen	: çözünür
	Toluen	: çözünür
	Metilen klorür	: çözünür
	Kloroform	: çözünür
	Etil asetat	: çözünür (hafifçe)
	Etil alkol	: çözünür
	Metil alkol	: çözünür
	Asetik asid	: çözünür



Şekil 8.45 Bileşik 8'in moleküler modeli

8.3.5.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₈H₂₅NO (271.397)

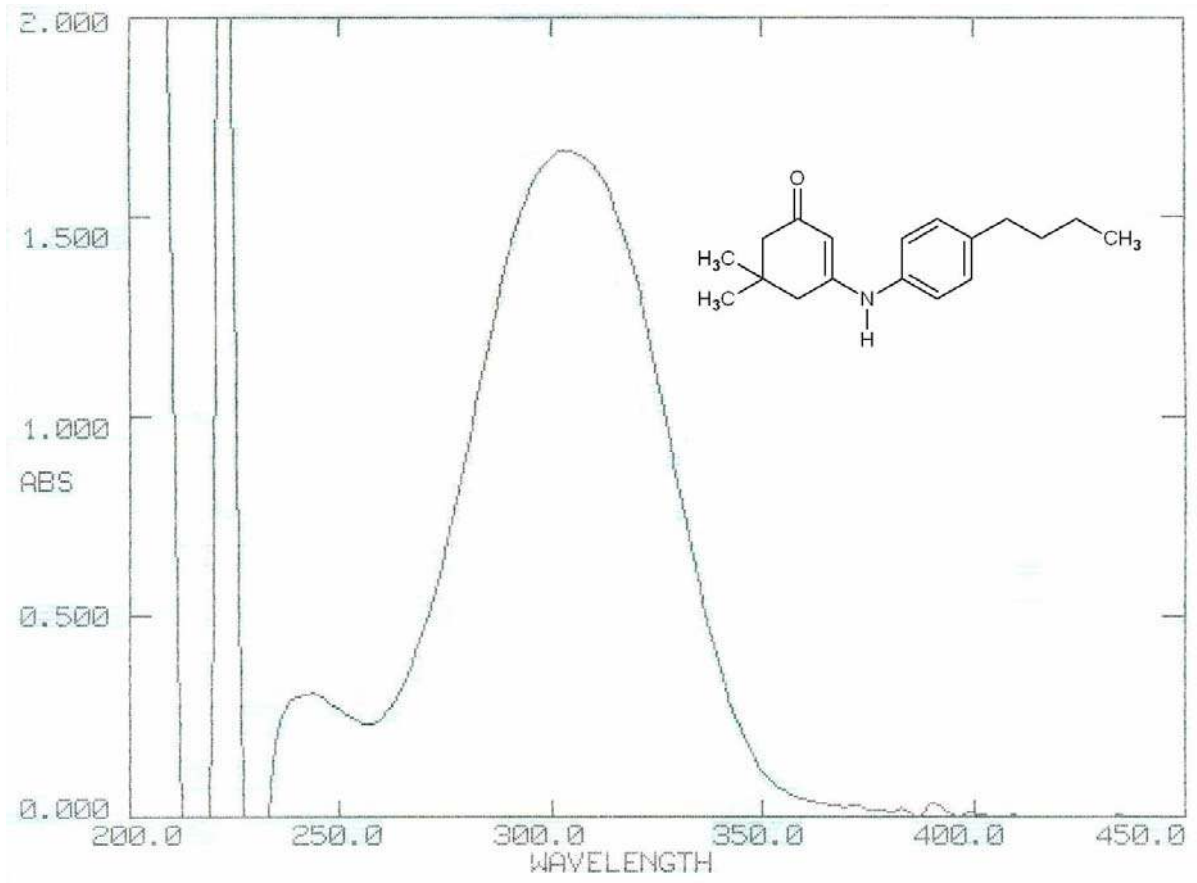
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 244, 303 nm.

FTIR (KBr) : 3245 (N-H gerilimi), 3103 ve 3059 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2955, 2931 ve 2857 (alifatik, C-H gerilimleri), 1610 (N-H düzlem içi eğilimi), 1572 (C=C konjuge, C=O gerilimi), 1547, 1523 ve 1513 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1373 ve 1321 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 826 ve 815 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

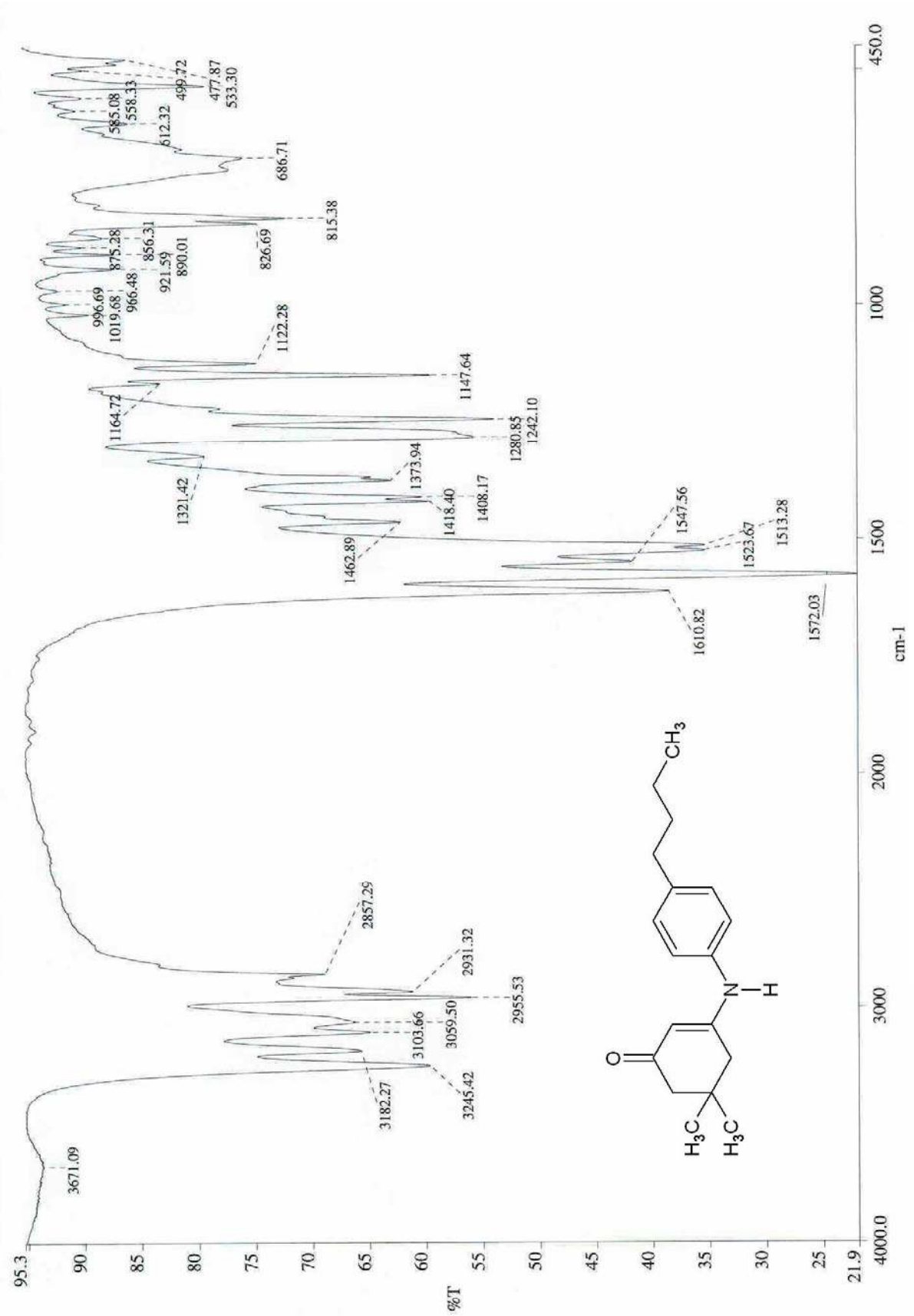
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.89-0.92 (t, n-butil CH₃, 3H), 1.06 (s, 2xCH₃, 6H), 1.27-1.37 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 1.51-1.59 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 2.17 (s, C=C-CH₂, 2H), 2.32 (s, CO-CH₂, 2H), 2.54-2.58 (t, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 5.49 (s, C=CH, 1H), 6.89 (yaygın s, N-H, 1H), 7.02-7.04 ve 7.09-7.11 (d ve d, *p*-subs. aromatik C-H, 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.15 (n-butil CH₃), 22.48 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 28.53 (2xCH₃), 33.04 (C5), 33.82 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 35.30 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 43.62 (C4), 50.58 (C6), 98.06 (C2), 124.28 (aromatik C2 ve C6), 129.40 (aromatik C3 ve C5), 135.96 (aromatik C4), 140.66 (aromatik C1), 161.51 (C3), 198.06 (C=O) ppm.

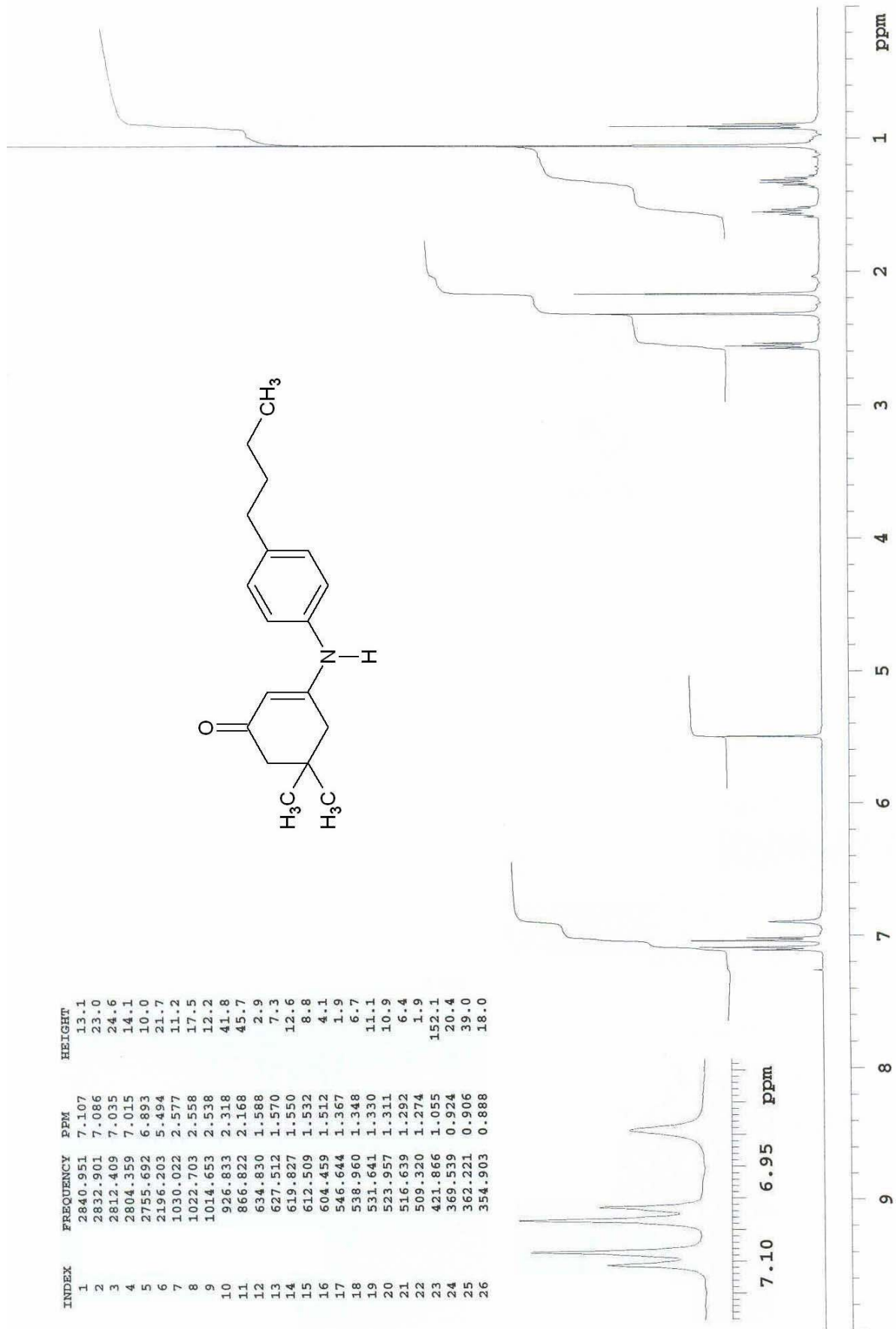
MS: m/z : 272 (M+1), 271 (M⁺), 256, 243, 228, 215, 200, 186, 172.

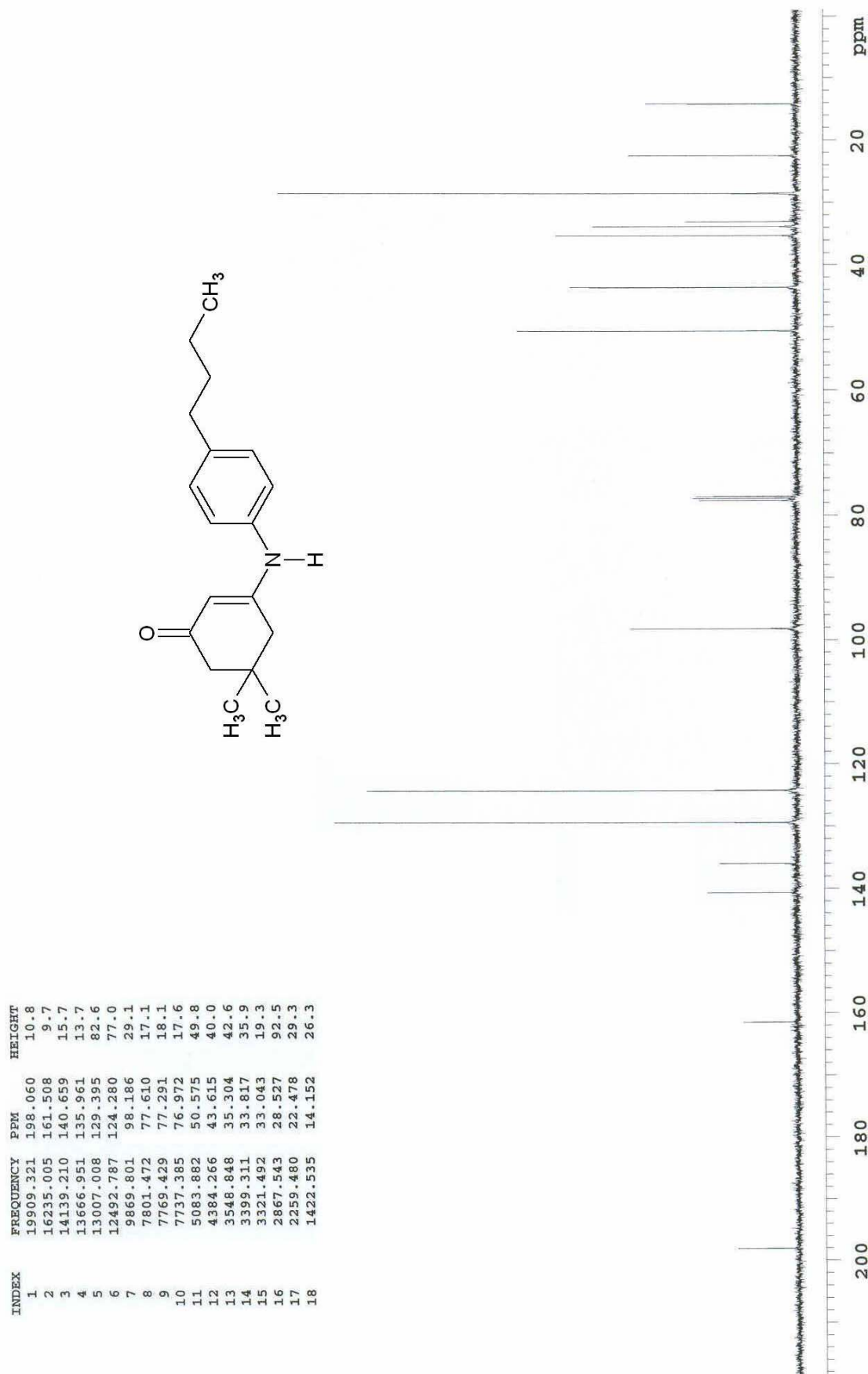


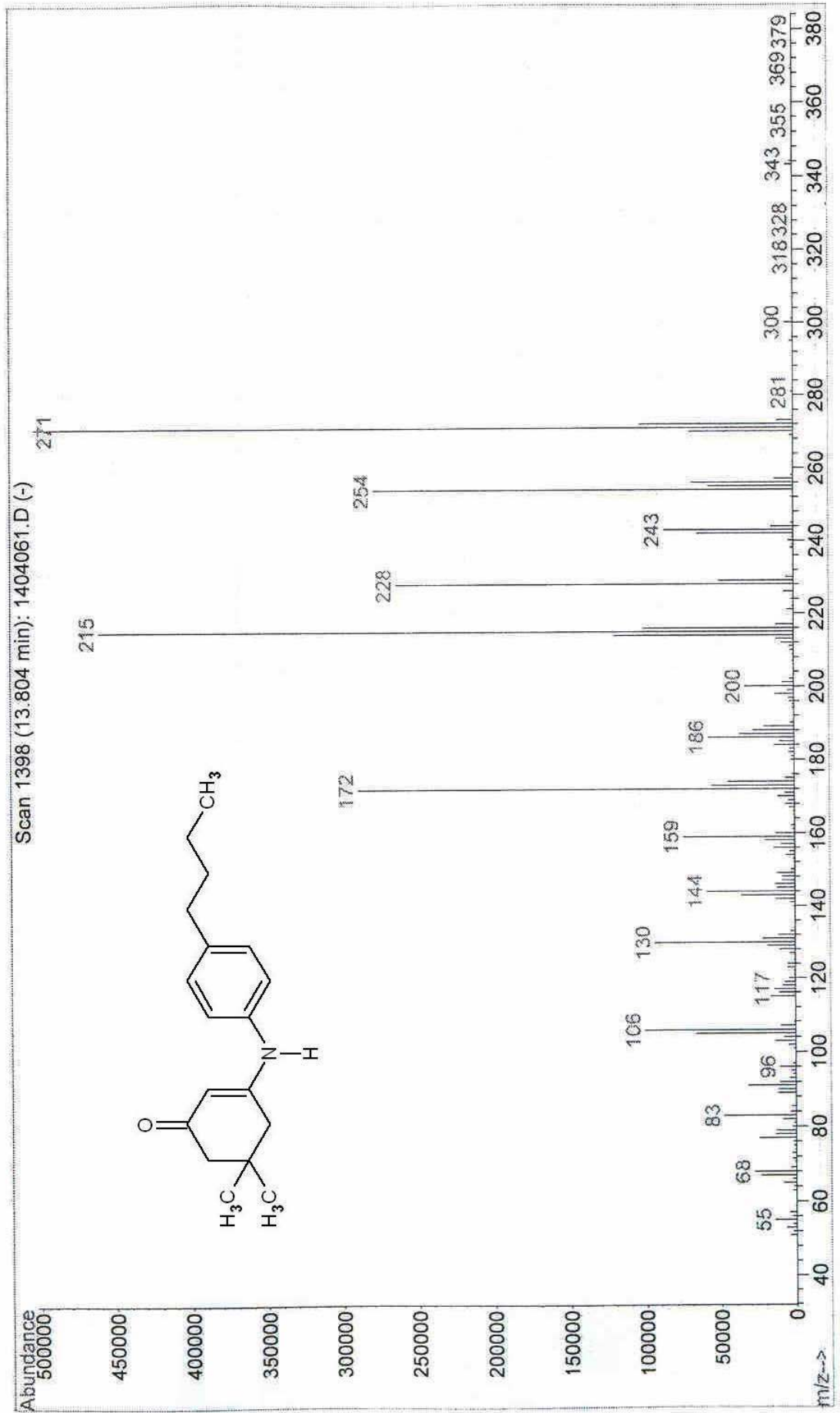
Şekil 8.46 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl_3)

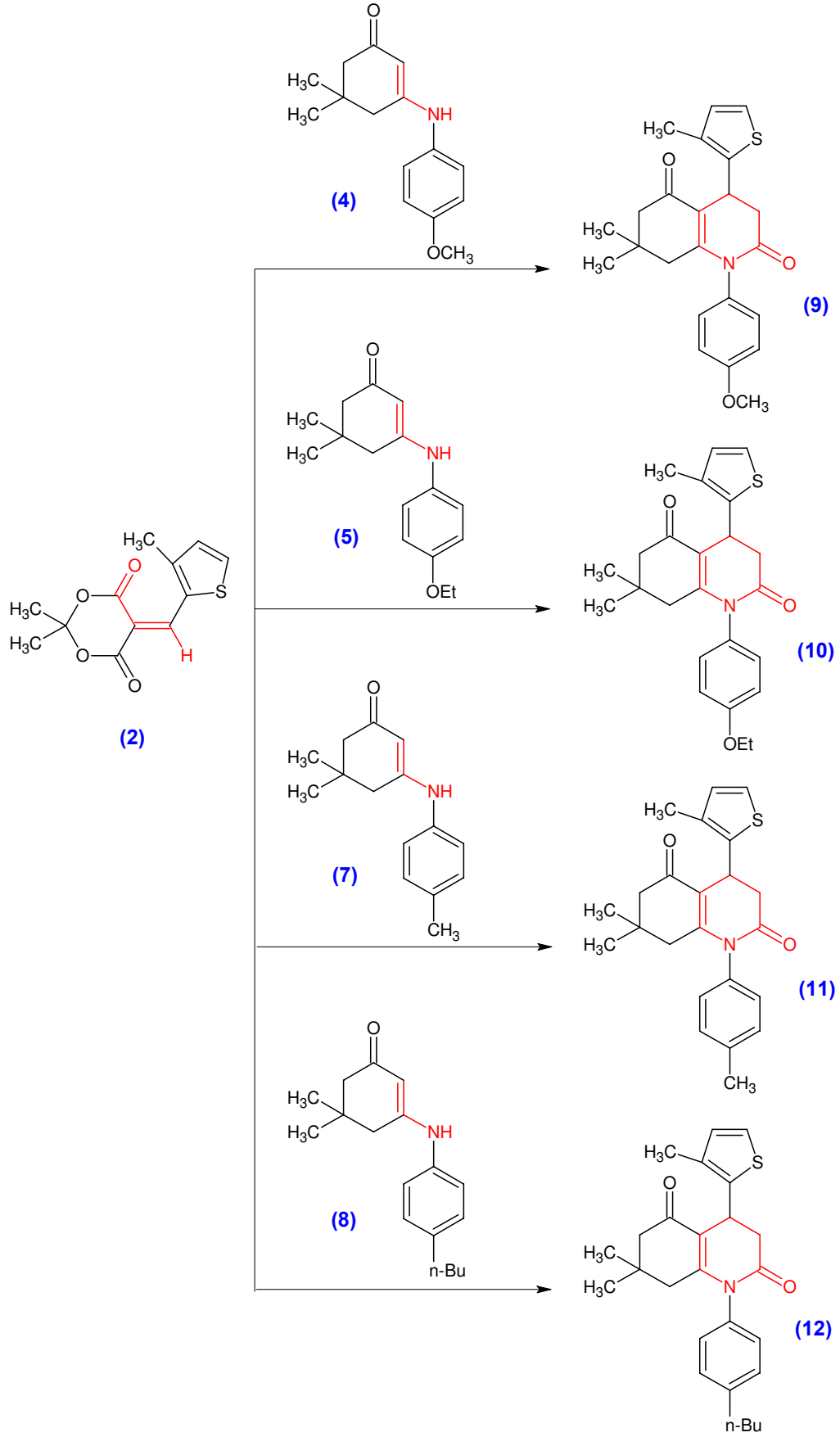


Şekil 8.47 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

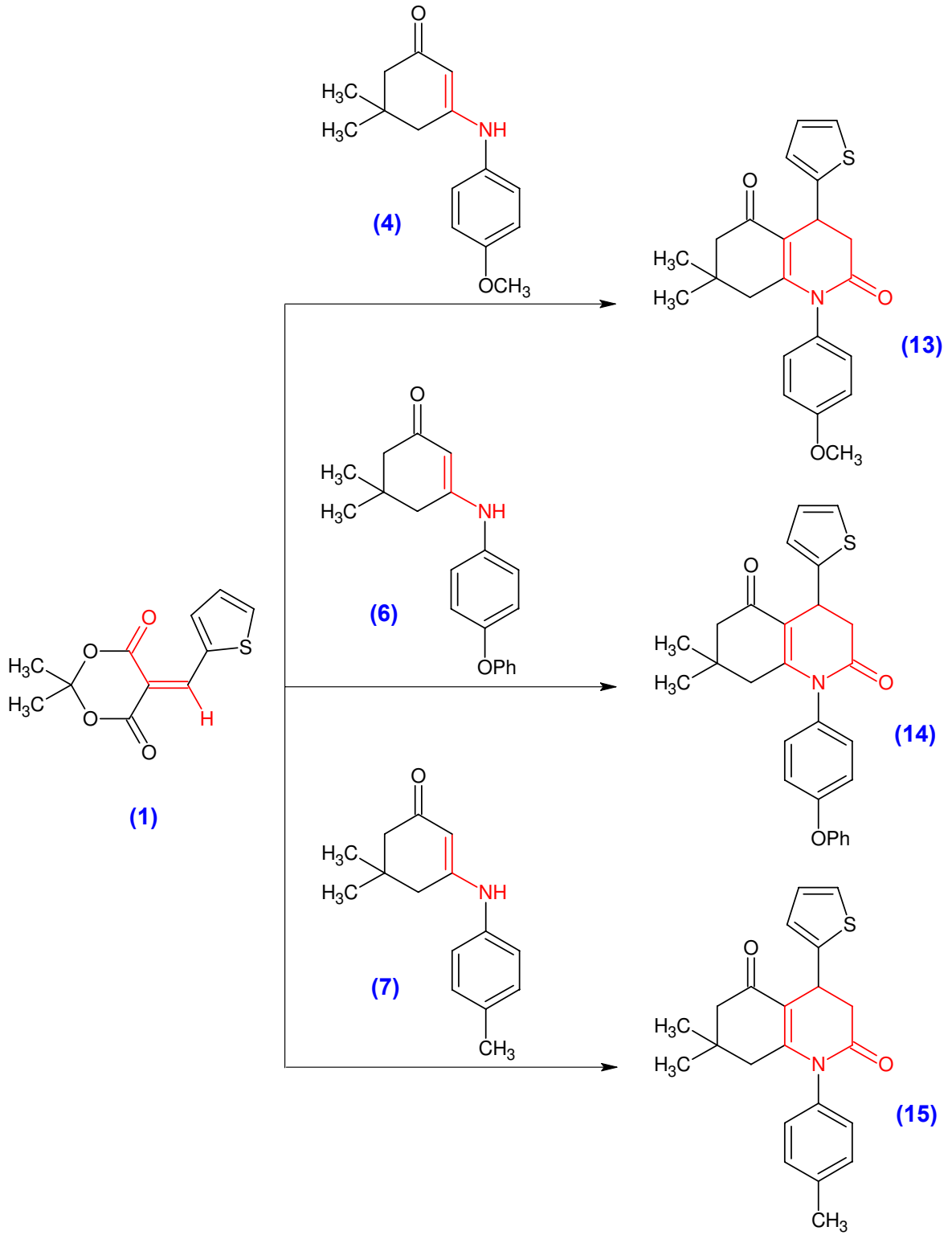
Şekil 8.48 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.49 Bileşik 8'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.50 Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.51 1-Aril-7,7-dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi



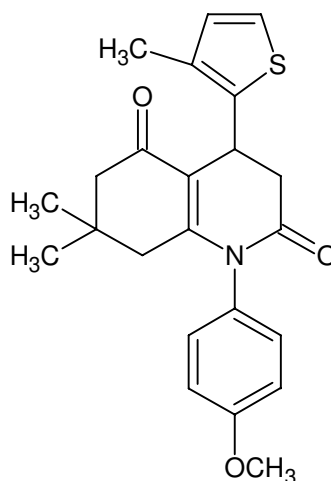
Şekil 8.52 1-Aril-7,7-dimetil-4-(2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi

8.4 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion

Bileşiklerinin Sentezi

Elde edilen oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “Genel işlem 3” adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri için, aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

8.4.1 Genel işlem 3 : 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 9) 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-metoksifenil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion



0.126 g (0.5. mmol) Bileşik 2, 0.184 g (0.75 mmol) Bileşik 4, 10-15 mg *p*-toluensulfonik asid monohidrat ve 4ml glasiyal asetik asidten oluşan reaksiyon karışımı, 150°C de geri soğutucu altında (TLC kontrollü) 6 saat süreyle kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi zamanla kahverengimsi turuncu oldu. Asetik asidin kolay uzaklaştırılması için 10 ml etil alkol ilâve edildi ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan yağimsı bakiye eter-etanol (10 – 0.5 ml) karışımında çözülerek, üç kez doymuş NaHCO₃ çözeltisiyle (3x 20 ml) ve destile suyla (3x 20 ml) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. 24 saat oda sıcaklığında kurutulan yağimsı bakiye, 3 ml etil alkolden kristallendirmeye bırakıldı. Çözeltinin 2-3 hafta -20°C de bekletilmesiyle oluşan kristaller, süzüldü ve soğuk alkol çözeltisiyle yıkandı. Etil alkolden iki kez kristallendirilen ürün oda sıcaklığında kurutuldu.

0.171 g (% 43), renksiz tabaka kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 175–6°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

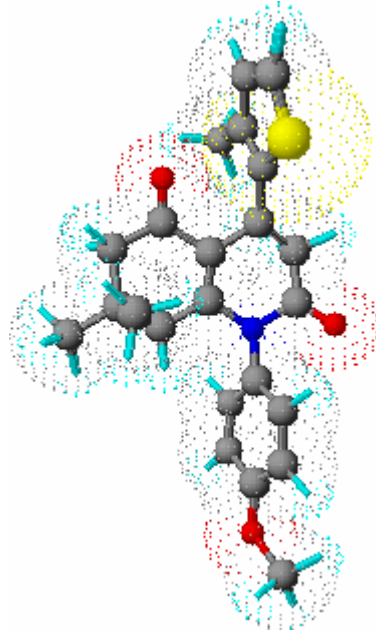
Toluen : çözünür

Metilen klorür : çözünür

Kloroform : çözünür

Etil alkol : çözünür (sıcakta)

Metil alkol : çözünür



Şekil 8.53 Bileşik 9'un moleküler modeli

8.4.1.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₃H₂₅NO₃S (395.514)

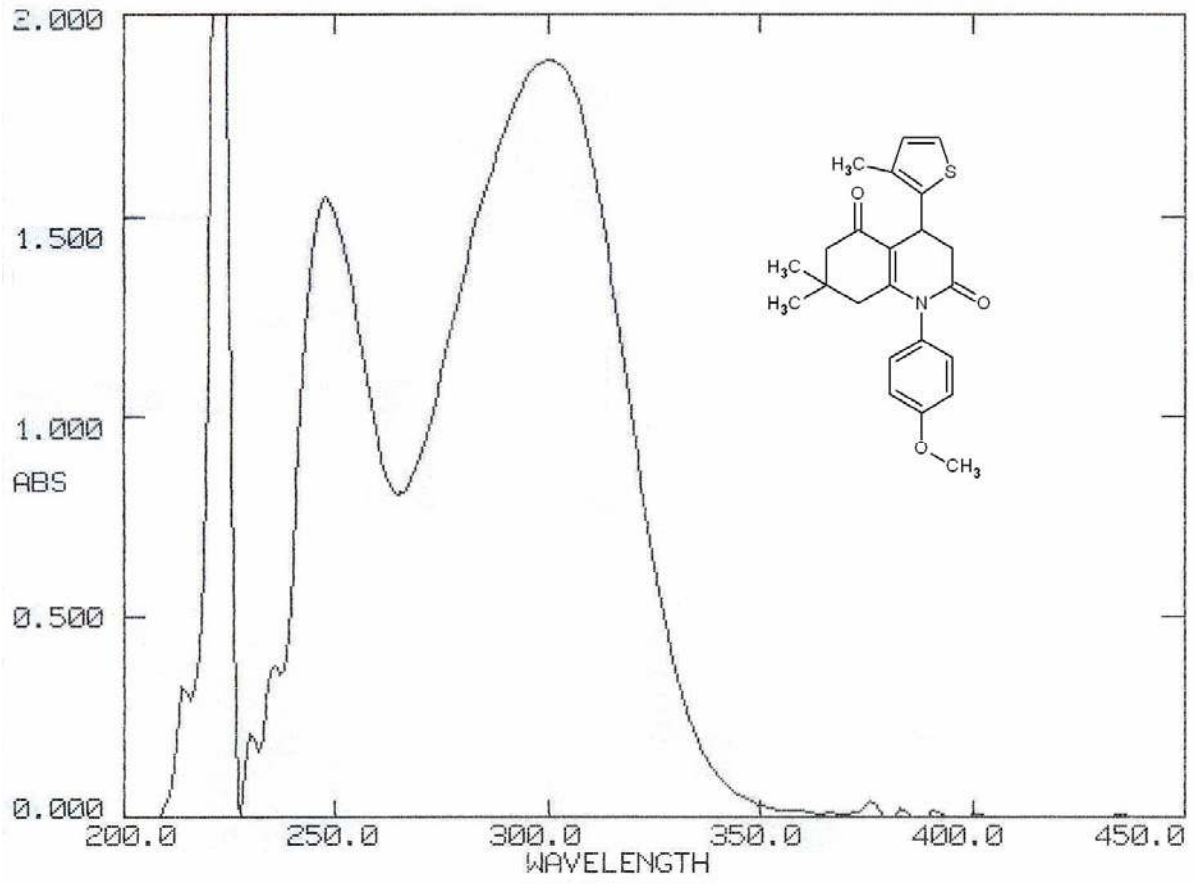
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 248, 301 nm.

FTIR (KBr) : 3095 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2957, 2935 ve 2884 (alifatik, C–H gerilimleri), 1711 (laktam, C=O gerilimi), 1646 (sikloheksenon, C=O gerilimi), 1616 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1586, 1510 ve 1463 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1375, 1353 ve 1333 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1293 ve 1133 (Ar-O-R, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 830 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm⁻¹.

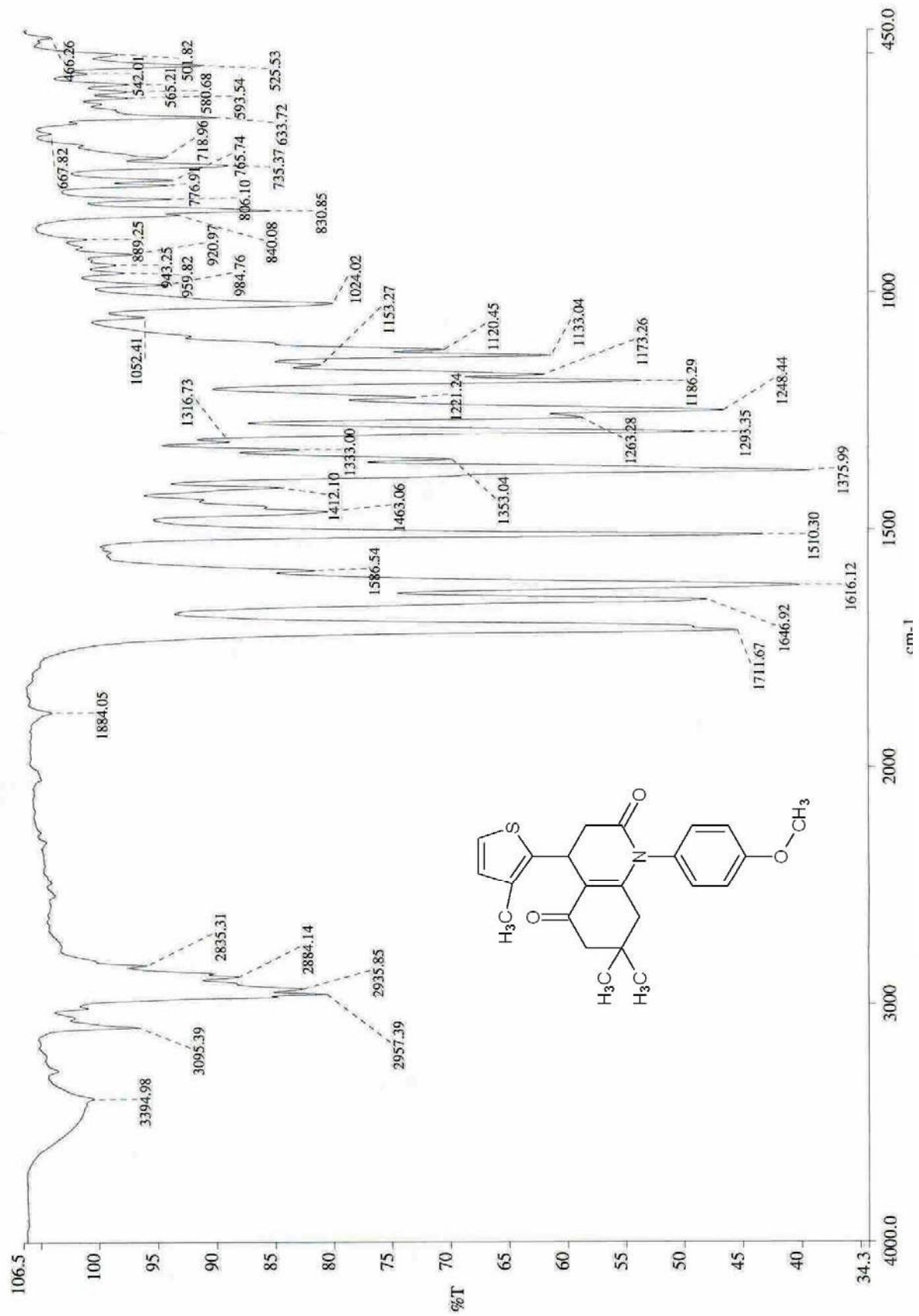
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.02 (s, 2xCH₃, 6H), 2.04-2.15 (d ve dd, C8; CH₂, 2H), 2.22-2.31 (d ve d, C6; CH₂, 2H), 2.30 (s, tiyenil CH₃, 3H), 2.86-3.03 (dd ve dd, C3; CH₂, 2H), 3.85 (s, metoksi CH₃, 3H), 4.72-4.74 (ddd, C4; CH, 1H), 6.77-6.78 (d, tiyenil C4-H, 1H), 6.95-6.96 (d, tiyenil C5-H, 1H), 6.98-7.28 (m, **aromatik C-H**, 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.04 (tiyenil CH₃), 27.87 (C4), 28.47 ve 28.73 (2xCH₃), 33.07 (C7), 39.05 (C3), 41.97 (C8), 50.22 (C6), 55.73 (metoksi CH₃), 114.95-130.47 (aromatik C2, C3, C5 ve C6), 117.86 (OC-C=C), 121.38 (tiyenil C5), 129.85 (aromatik C1), 131.05 (tiyenil C4), 133.81 (tiyenil C3), 138.13 (tiyenil C2), 154.13 (N-C=C), 159.83 (aromatik C4), 169.79 (C2; C=O), 195.56 (C5; C=O) ppm.

MS: m/z : 396 (M+1), 395 (M⁺), 380, 366, 352, 298.

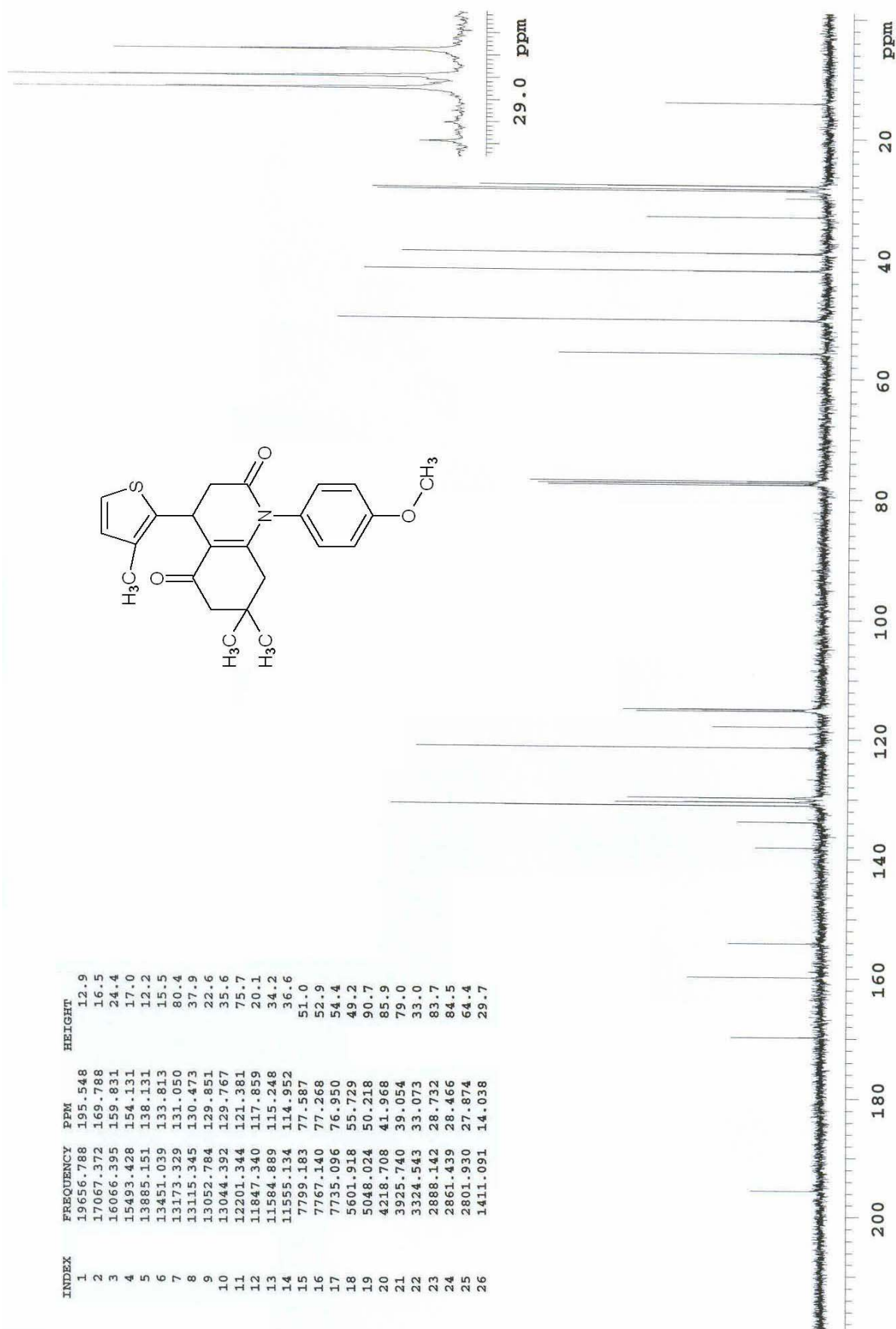


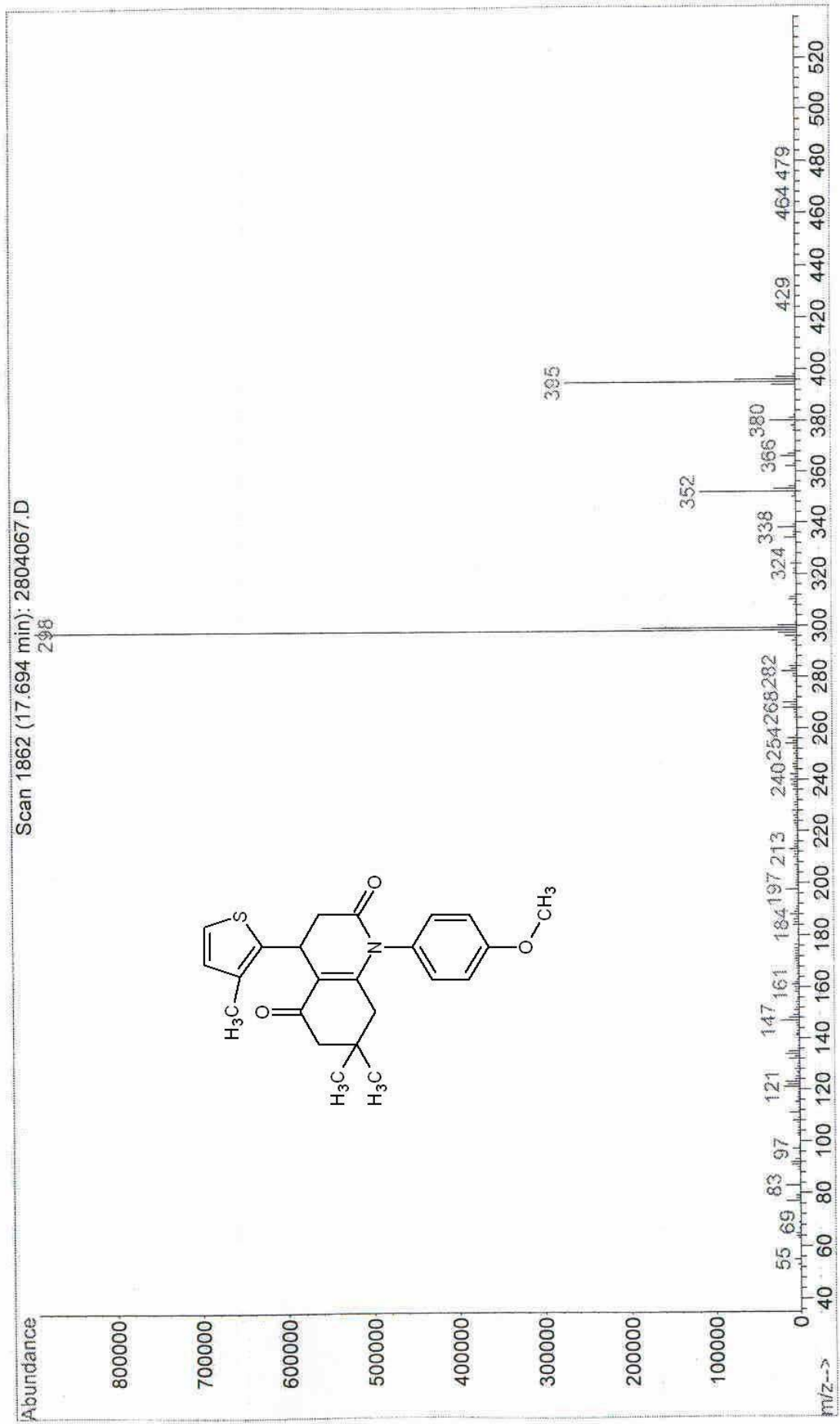
Şekil 8.54 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.55 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)

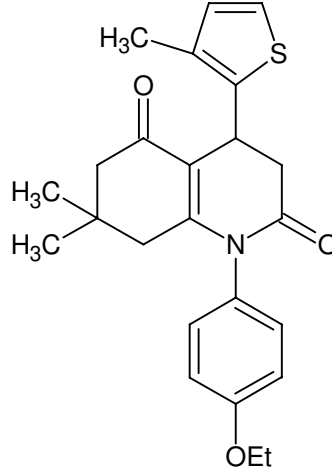
Şekil 8.56 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.57 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.58 Bileşik 9'un MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.2 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-etoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 10)

7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-etoksifenil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion



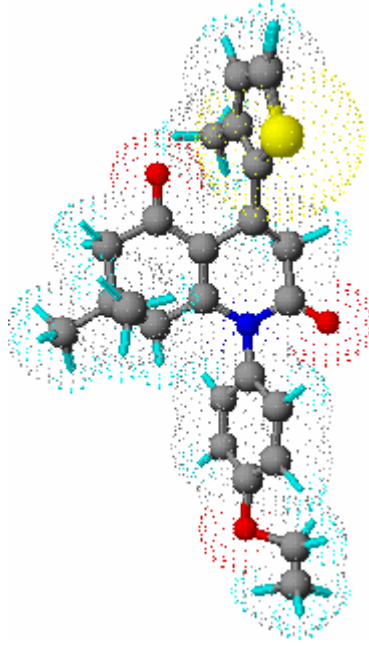
Genel işlem 3'de belirtildiği şekilde, 0.126 g (0.5 mmol) Bileşik 2 ile 0.194 g (0.75 mmol) Bileşik 5 arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.098 g (% 48), renksiz tozumsu kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 169–71°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.59 Bileşik 10'un moleküler modeli

8.4.2.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{27}NO_3S$ (409.541)

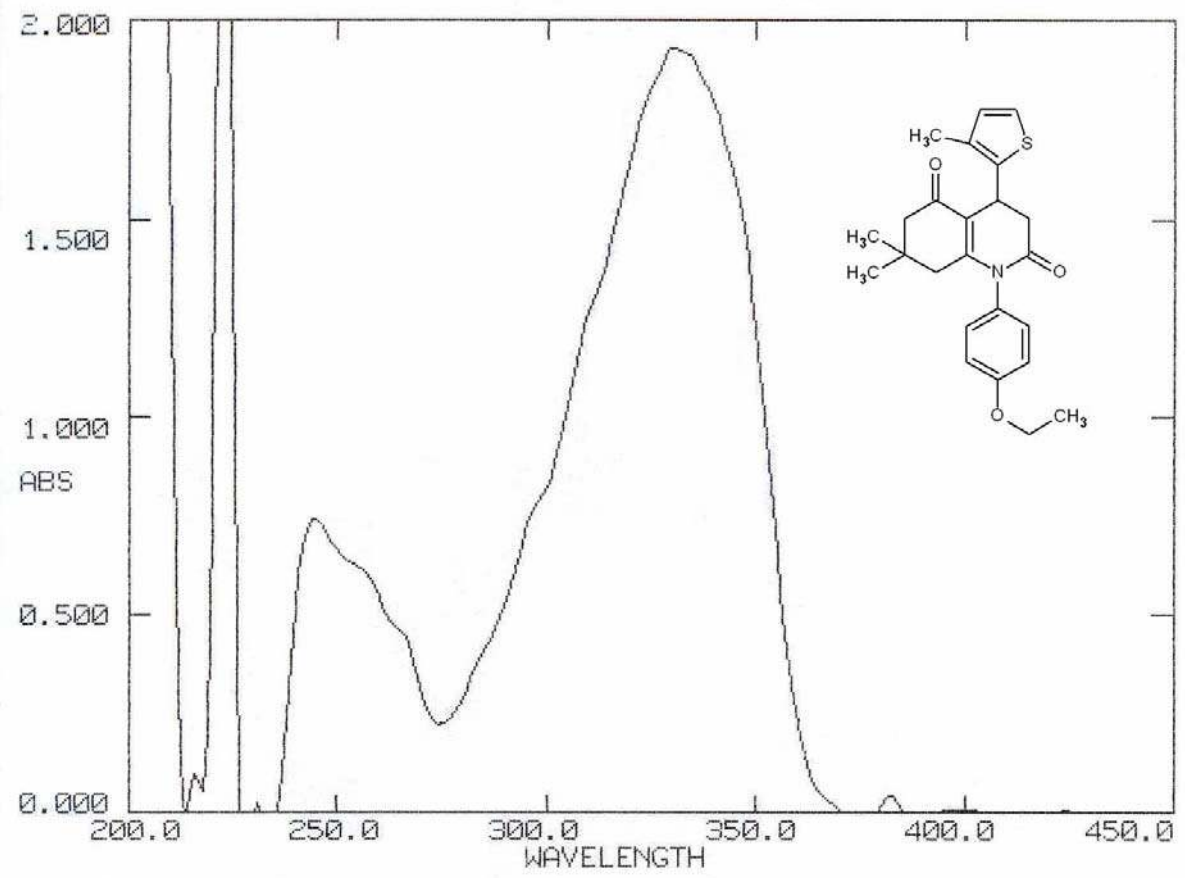
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 245, 330 nm.

FTIR (KBr) : 3088 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2957, 2927 ve 2884 (alifatik, C–H gerilimleri), 1710 (laktam, C=O gerilimi), 1684 (siklohekzenon, C=O gerilimi), 1647 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1614, 1586 ve 1510 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1376, 1353 ve 1332 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1293 ve 1187 (Ar-O-R, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 830 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm^{-1} .

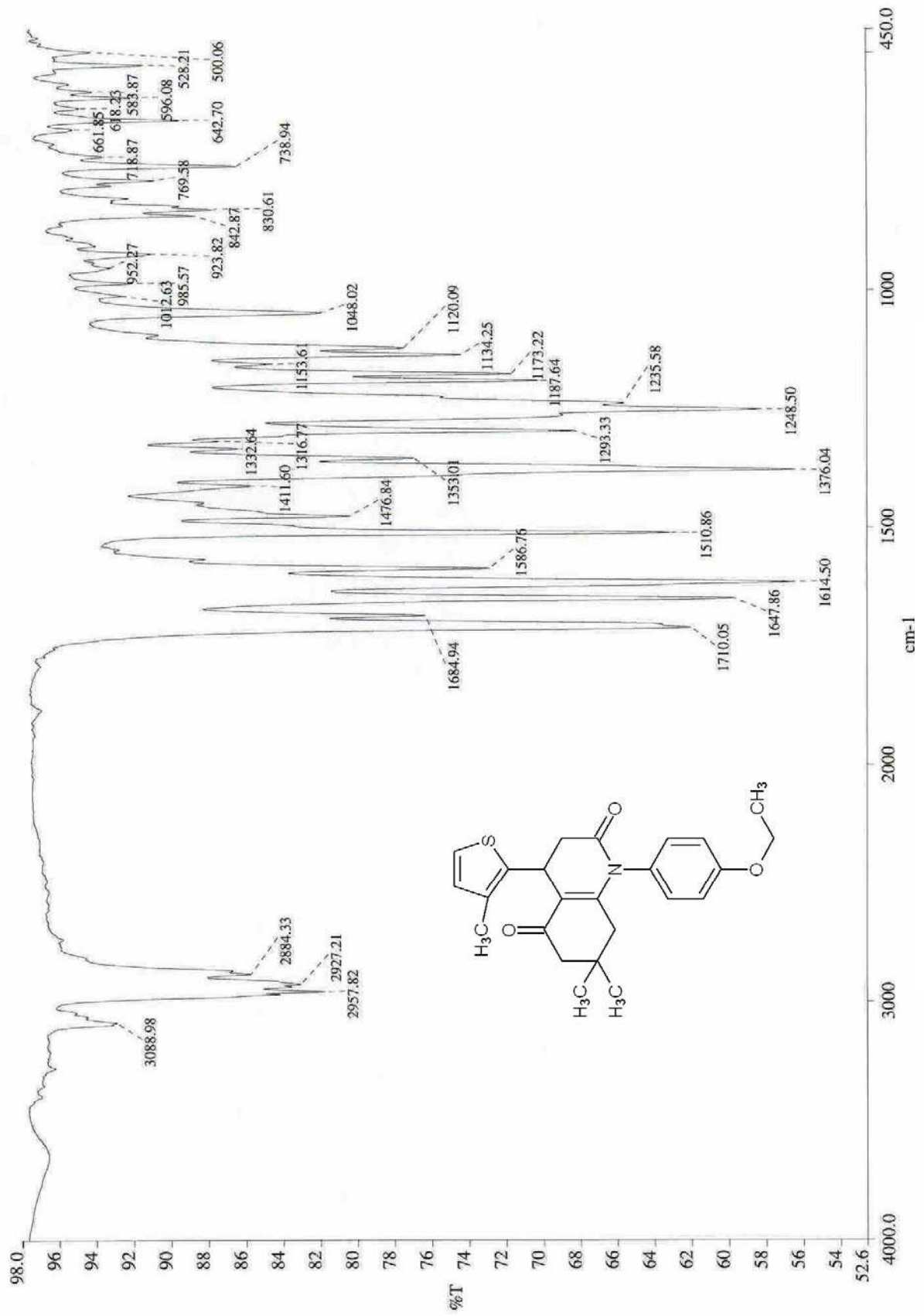
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.02 (s, 2x CH_3 , 6H), 1.43-1.46 (t, etoksi CH_3 , 3H), 2.04-2.16 (d ve dd, C8; CH_2 , 2H), 2.22-2.31 (d ve d, C6; CH_2 , 2H), 2.30 (s, tiyenil CH_3 , 3H), 2.86-3.03 (dd ve dd, C3; CH_2 , 2H), 4.05-4.10 (q, etoksi CH_2 , 2H), 4.72-4.74 (ddd, C4; CH , 1H), 6.77-6.78 (d, tiyenil C4-H, 1H), 6.95-6.96 (d, tiyenil C5-H, 1H), 6.98-7.24 (m, aromatik C–H, 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.03 (tiyenil CH₃), 15.03 (etoksi CH₃), 27.87 (C4), 28.47 ve 28.72 (2xCH₃), 33.07 (C7), 39.05 (C3), 41.95 (C8), 50.22 (C6), 63.98 (etoksi CH₂), 115.37-130.44 (aromatik C2, C3, C5 ve C6), 117.83 (OC-C=C), 121.38 (tiyenil C5), 129.65 (aromatik C1), 131.04 (tiyenil C4), 133.80 (tiyenil C3), 138.14 (tiyenil C2), 154.18 (N-C=C), 159.25 (aromatik C4), 169.79 (C2; C=O), 195.56 (C5; C=O) ppm.

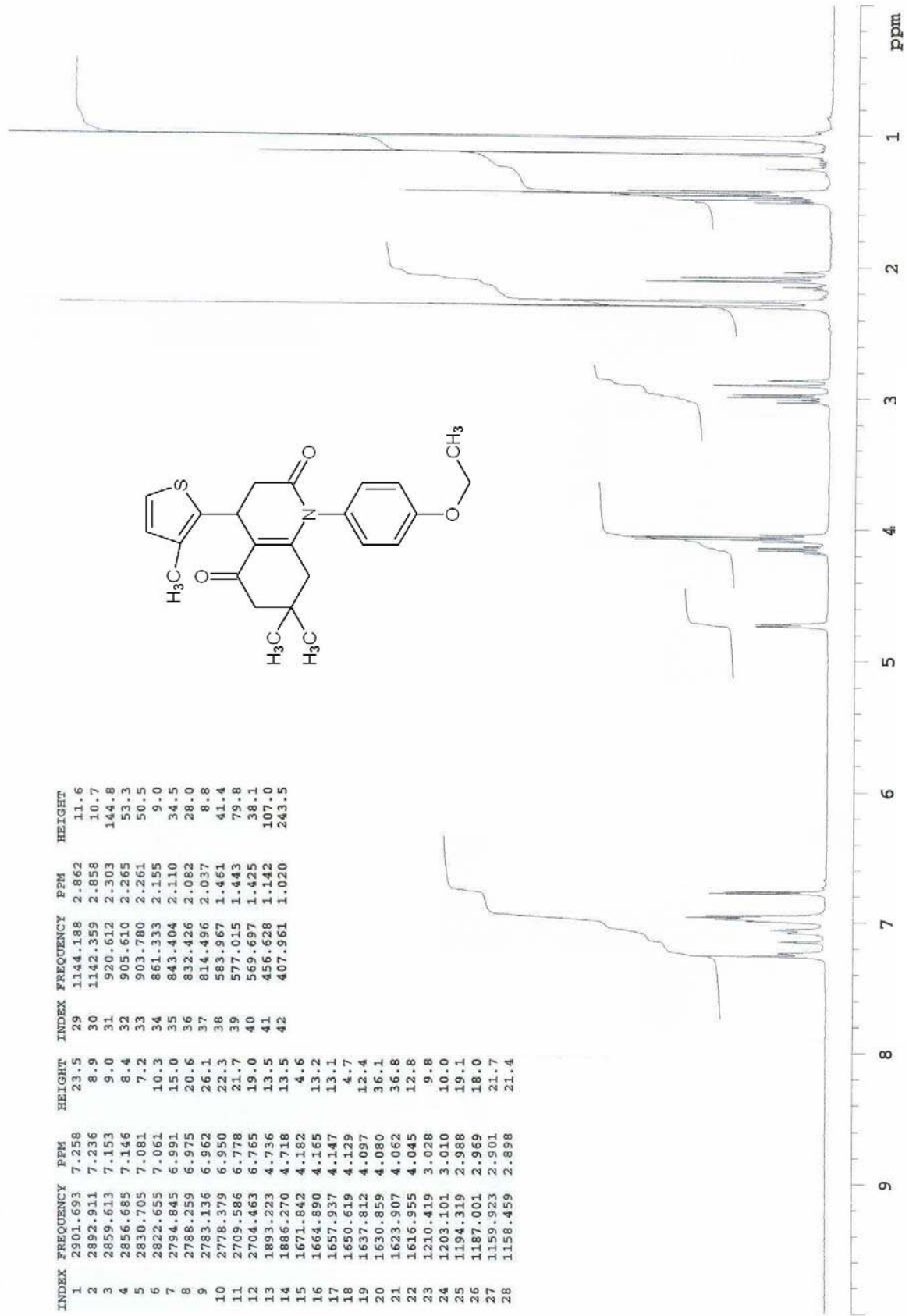
MS: m/z : 410 (M+1), 409 (M⁺), 394, 380, 366, 312.



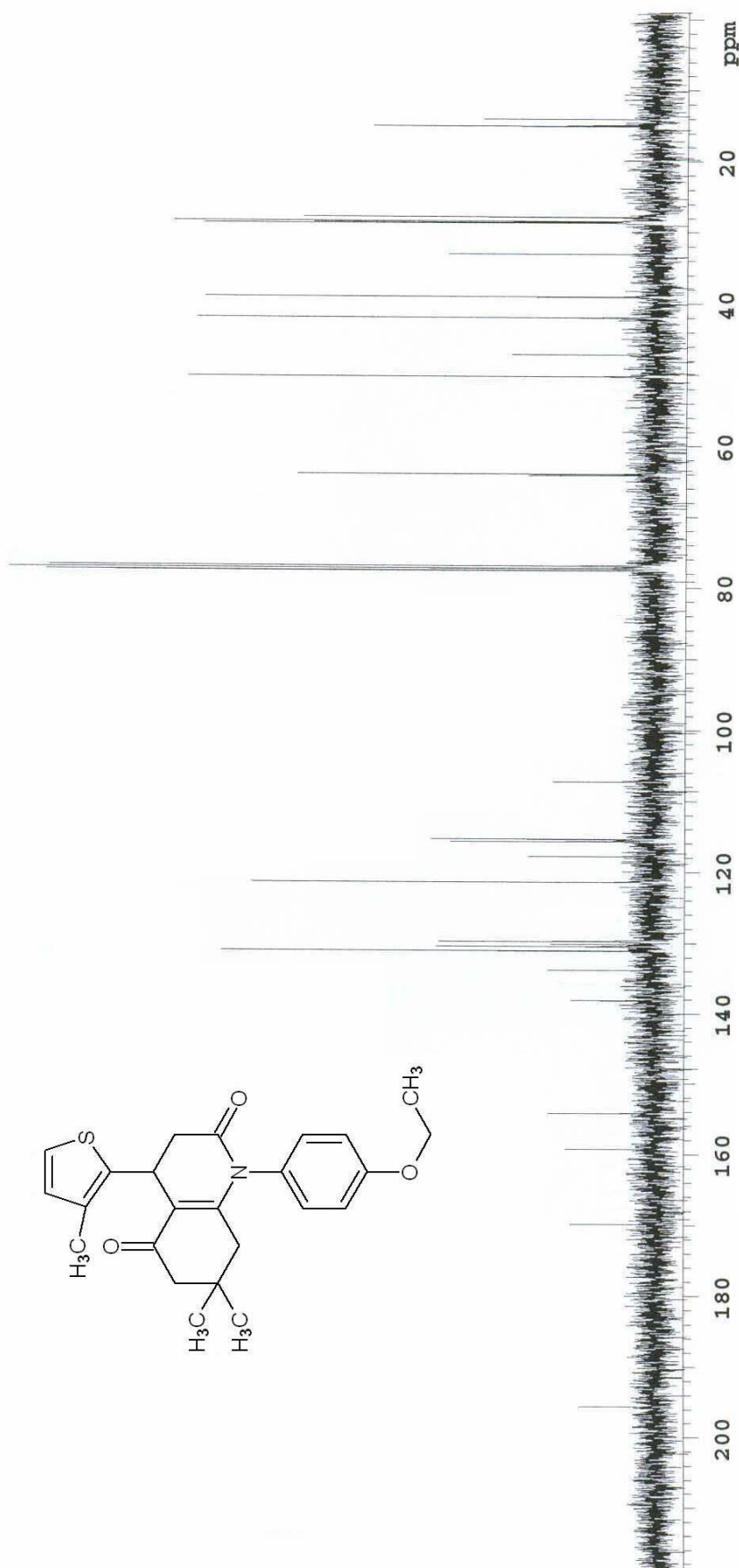
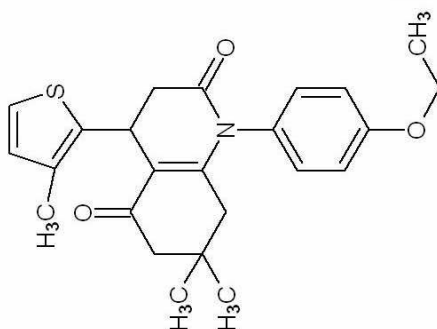
Şekil 8.60 Bileşik 10'un UV spektrumu (CHCl_3)



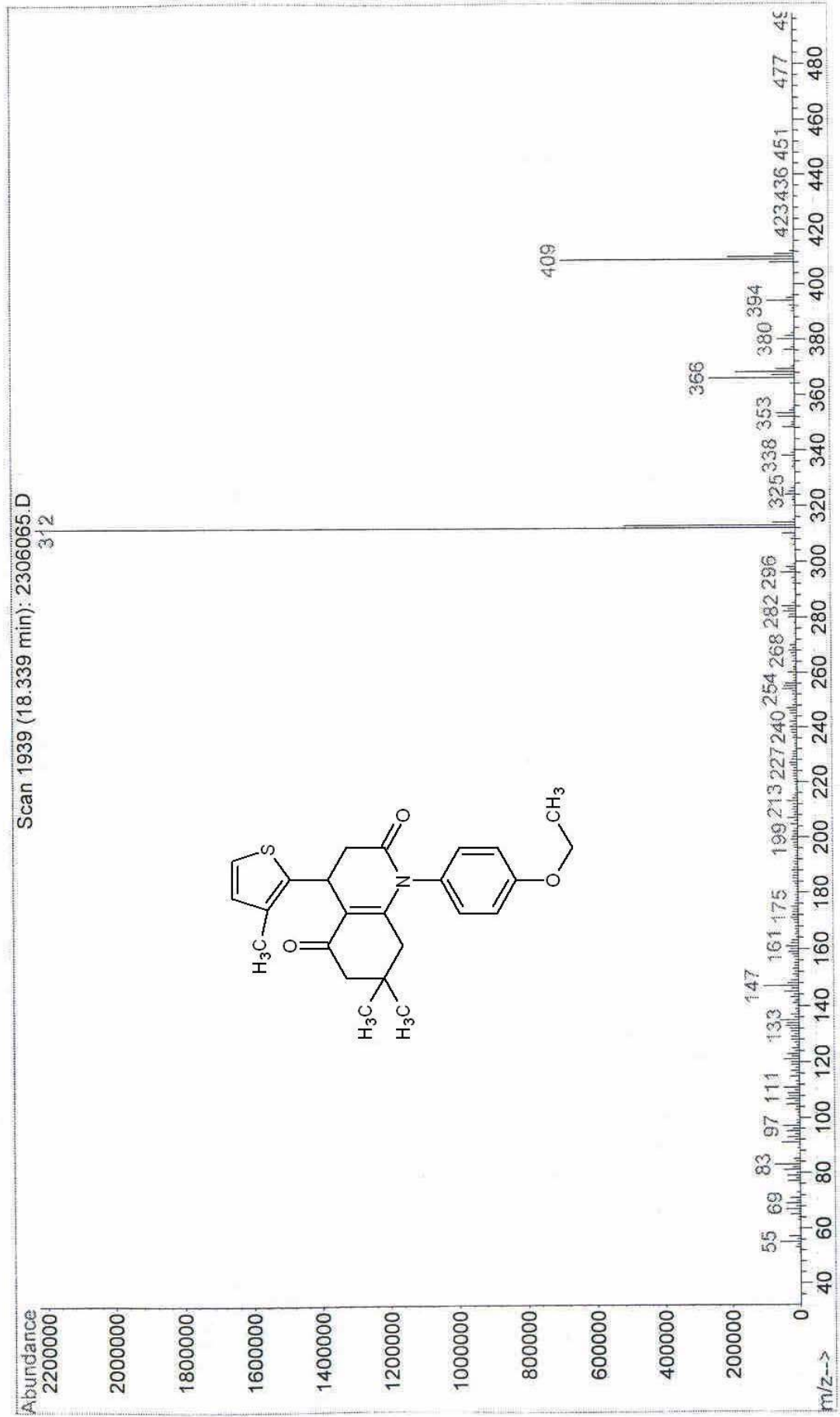
Şekil 8.61 Bileşik 10'un IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.62 Bileşik 10'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	19657.551	195.556	11.7	12	12201.344	121.381	63.5	23	4741.322	47.167	22.7
2	17067.372	169.788	13.1	13	11844.288	117.828	19.8	24	4217.183	41.953	72.5
3	16007.649	159.246	13.9	14	11630.665	115.703	32.1	25	3925.740	39.054	71.2
4	15498.768	154.184	16.7	15	11597.096	115.369	35.2	26	3323.780	33.065	32.6
5	13885.914	138.139	13.1	16	10786.091	107.301	15.9	27	2887.379	28.724	71.5
6	13449.513	133.797	16.8	17	7796.894	77.564	96.0	28	2861.439	28.466	76.2
7	13172.566	131.042	68.5	18	7764.851	77.246	101.6	29	2801.167	27.866	55.5
8	13111.531	130.435	34.3	19	7732.808	76.927	95.4	30	1511.036	15.032	44.3
9	13041.340	129.737	33.9	20	6448.780	64.153	20.0	31	1410.328	14.030	27.4
10	13032.948	129.653	16.0	21	6431.233	63.979	56.3				
11	12648.426	125.828	17.5	22	5048.024	50.218	74.0				

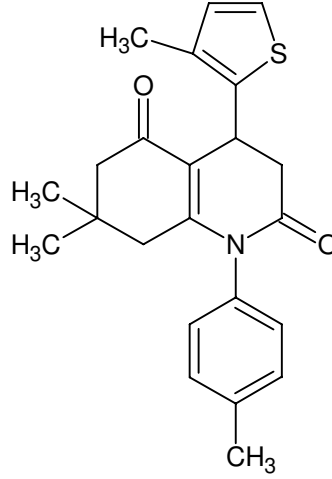


Şekil 8.63 Bileşik 10'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.64 Bileşik 10'un MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.3 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-tolil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-tolil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion

(Bileşik 11)



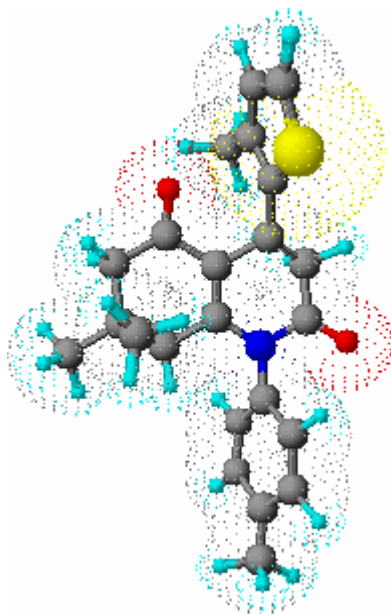
Genel işlem 3'de belirtildiği şekilde, 0.126 g (0.5 mmol) Bileşik 2 ile 0.172 g (0.75 mmol) Bileşik 7 arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.096 g (% 50), renksiz tozumsu kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 209–10°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.65 Bileşik 11'in moleküler modeli

8.4.3.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{25}NO_2S$ (379.515)

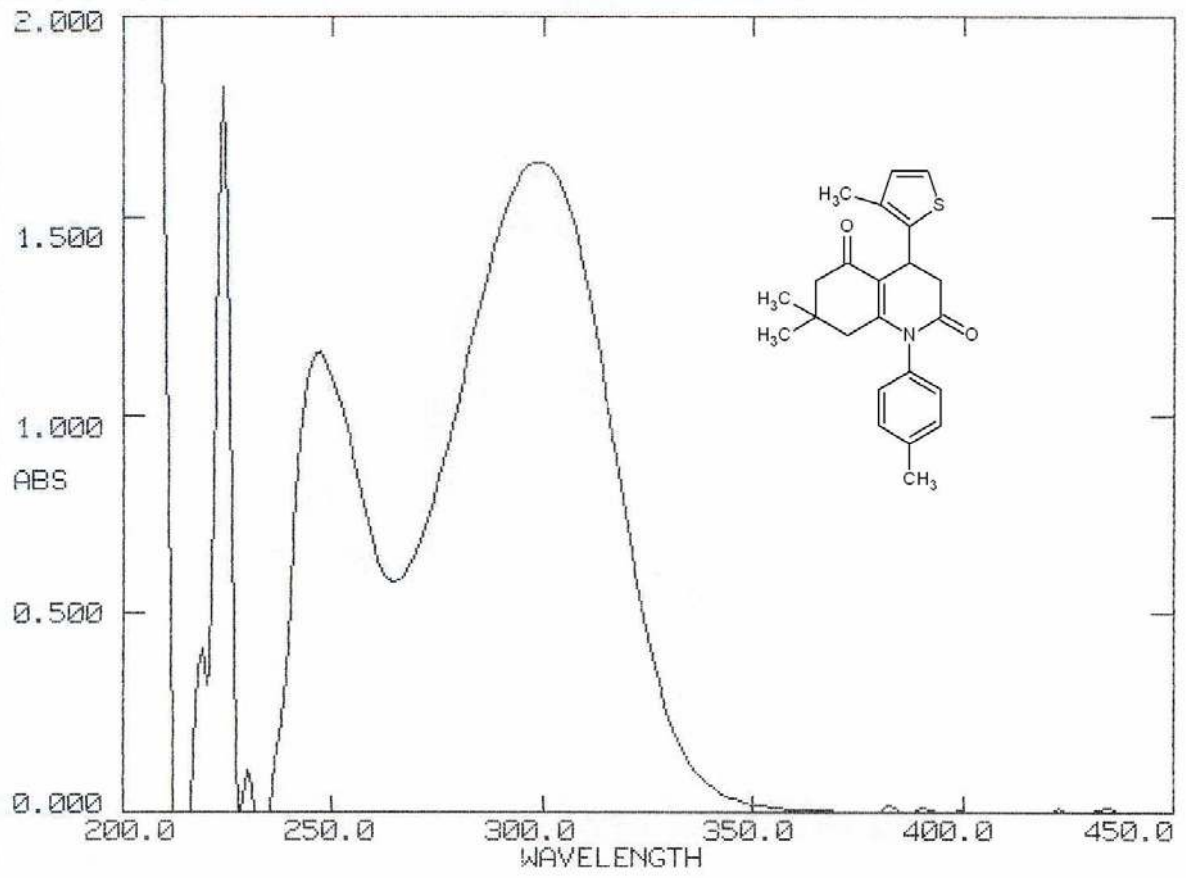
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 247, 299 nm.

FTIR (KBr) : 3054 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2958, 2921 ve 2868 (alifatik, C–H gerilimleri), 1703 (laktam, C=O gerilimi), 1655 (siklohekzenon, C=O gerilimi), 1624 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1510 ve 1462 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1376, 1349 ve 1335 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 705 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm^{-1} .

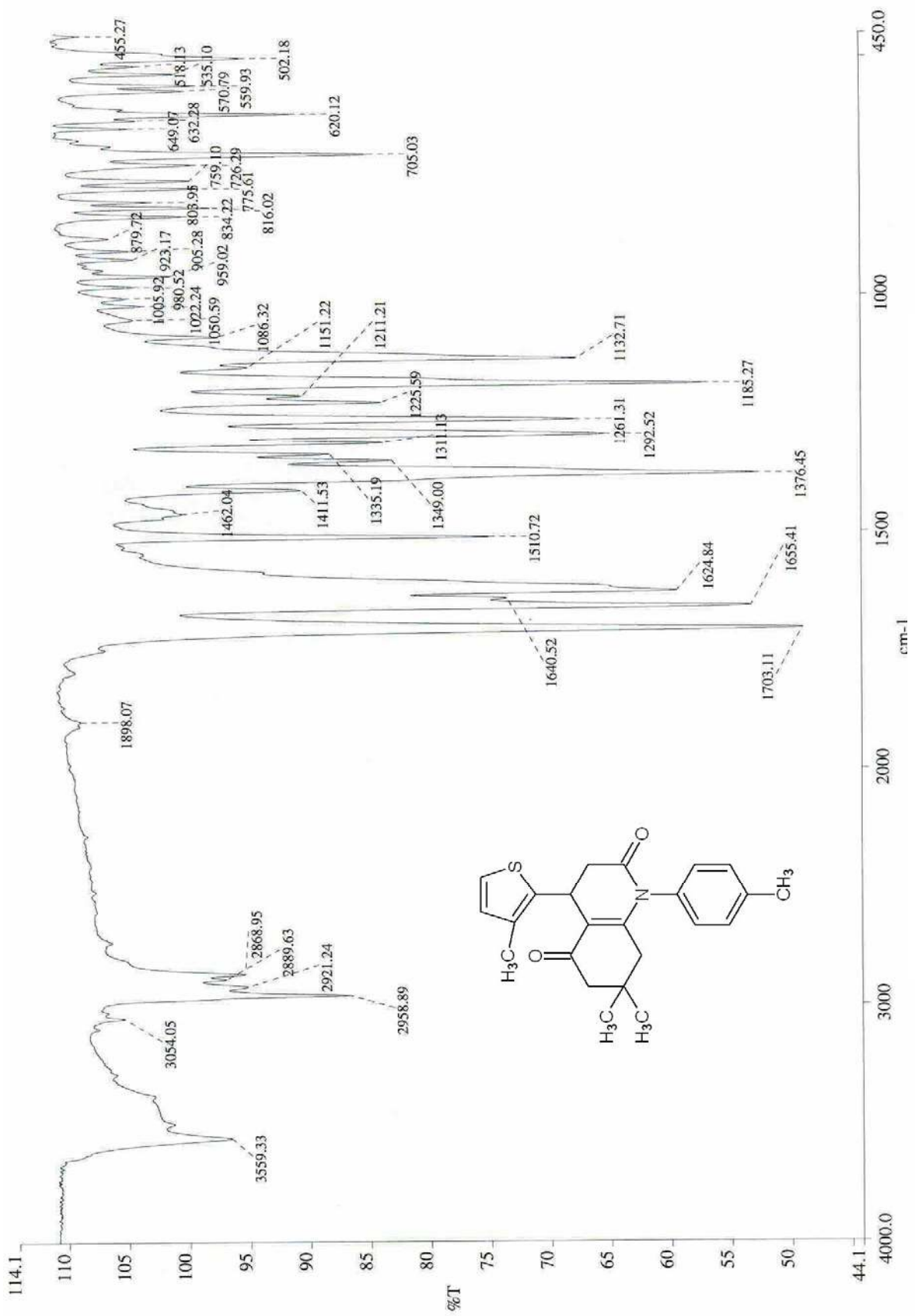
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.02 (s, 2x CH_3 , 6H), 2.04-2.15 (d ve dd, C8; CH_2 , 2H), 2.22-2.30 (d ve d, C6; CH_2 , 2H), 2.31 (s, tiyenil CH_3 , 3H), 2.42 (s, *p*-tollil CH_3 , 3H), 2.86-3.04 (dd ve dd, C3; CH_2 , 2H), 4.73-4.74 (ddd, C4; CH , 1H), 6.77-6.78 (d, tiyenil C4-H, 1H), 6.96-6.97 (d, tiyenil C5-H, 1H), 7.05-7.28 (m, aromatik C–H, 4H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 14.03 (tiyenil CH_3), 21.50 (*p*-tollil CH_3), 27.89 (**C4**), 28.43 ve 28.72 ($2\times\text{CH}_3$), 33.10 (**C7**), 39.06 (**C3**), 41.94 (**C8**), 50.24 (**C6**), 117.84 ($\text{OC}-\text{C}=\text{C}$), 121.41 (tiyenil **C5**), 128.49-130.69 (aromatik **C2**, **C3**, **C5** ve **C6**), 131.02 (tiyenil **C4**), 133.80 (aromatik **C1**), 134.68 (tiyenil **C3**), 138.14 (aromatik **C4**), 139.09 (tiyenil **C2**), 153.96 ($\text{N}-\text{C}=\text{C}$), 169.65 (**C2**; $\text{C}=\text{O}$), 195.57 (**C5**; $\text{C}=\text{O}$) ppm.

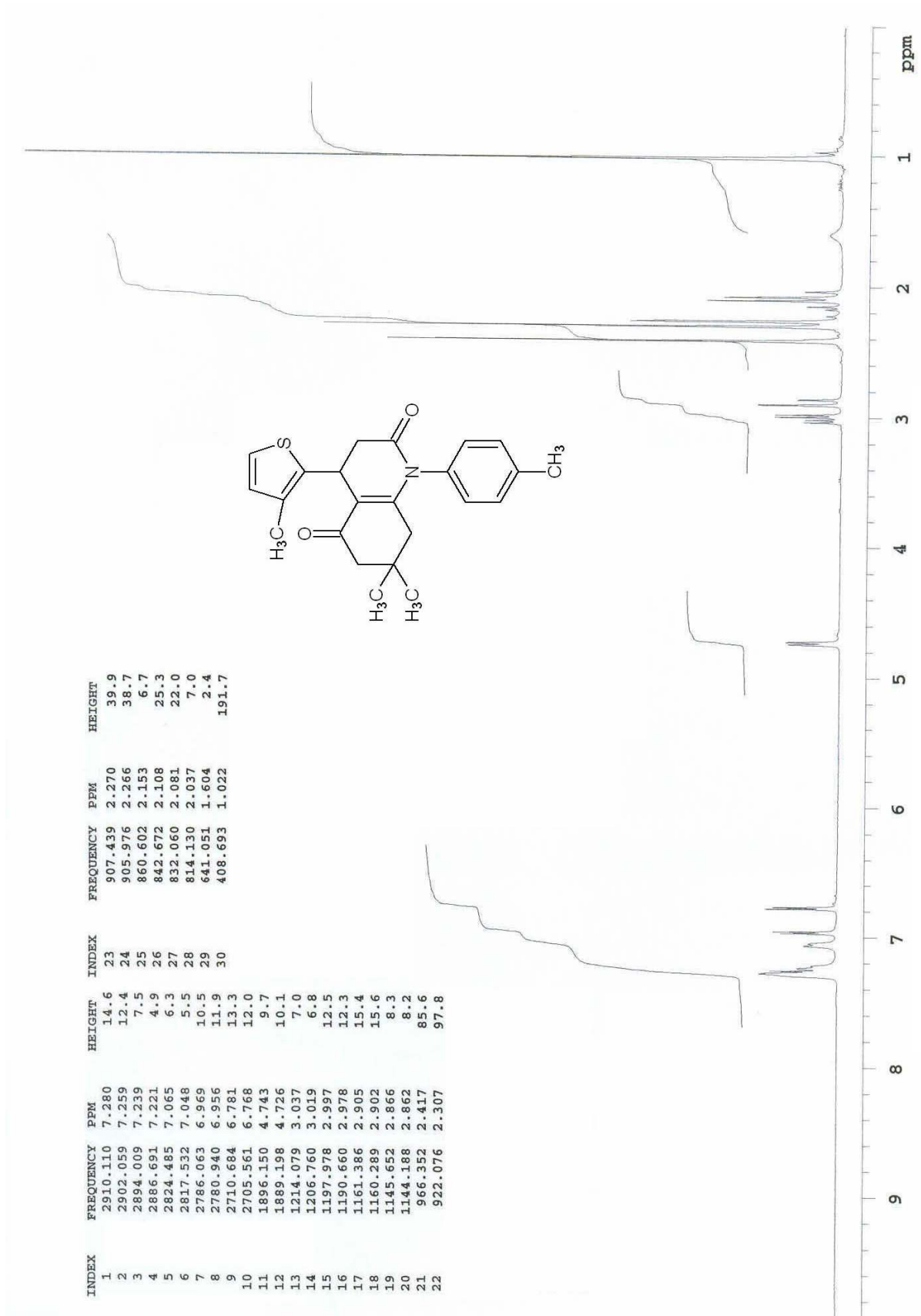
MS: m/z : 380 ($\text{M}+1$), 379 (M^+), 364, 336, 282, 147.

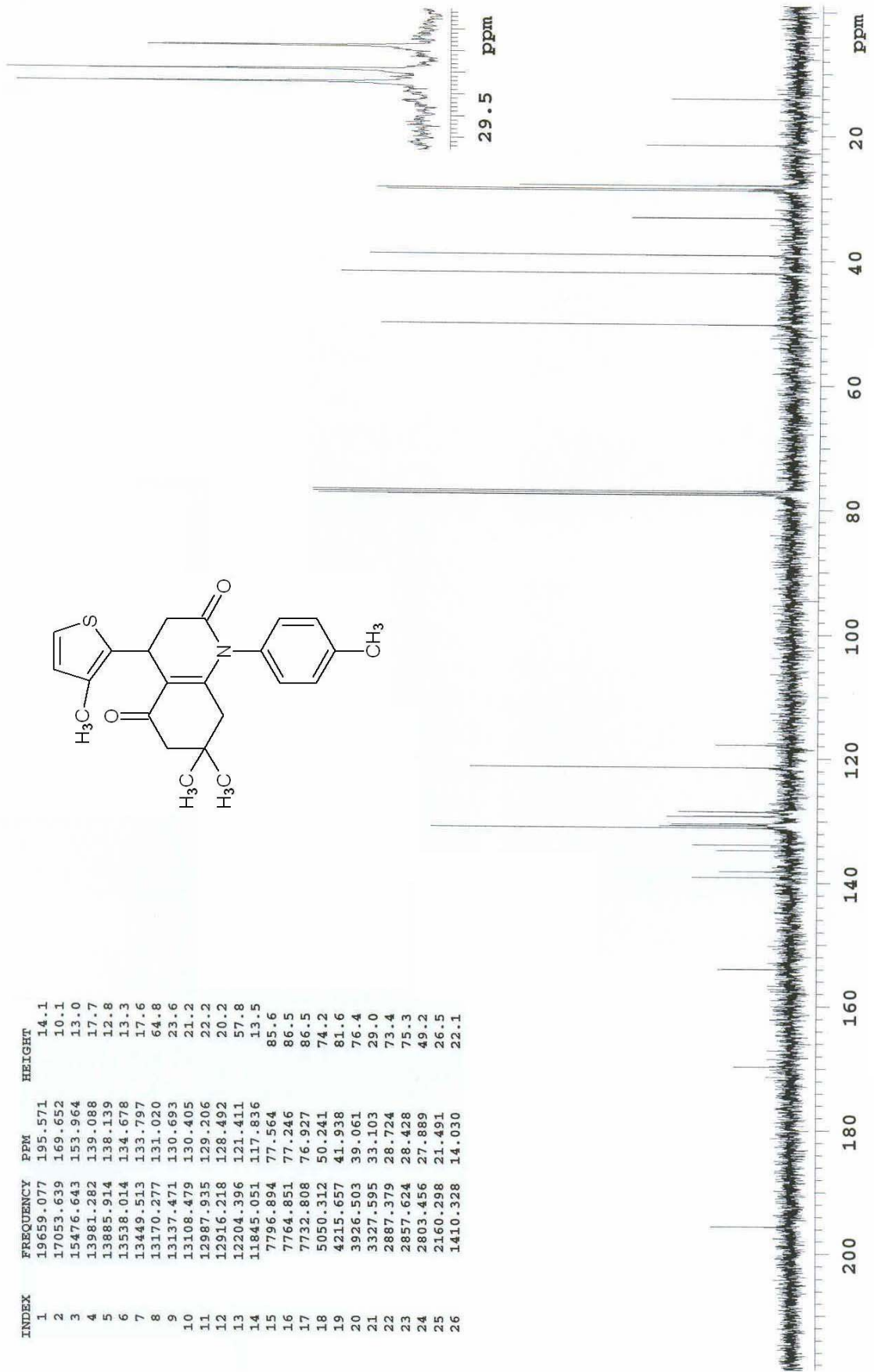


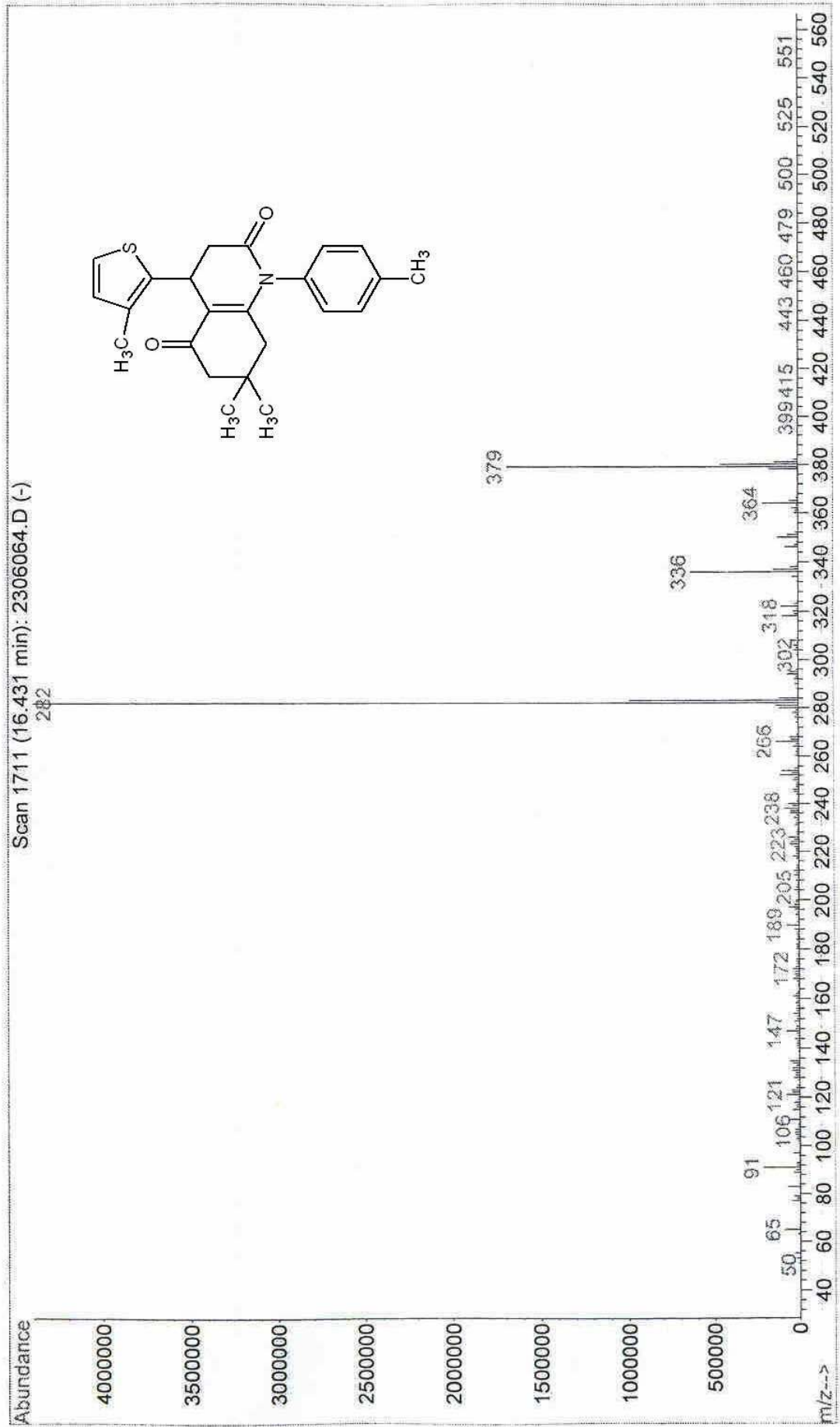
Şekil 8.66 Bileşik 11'in UV spektrumu (CHCl_3)



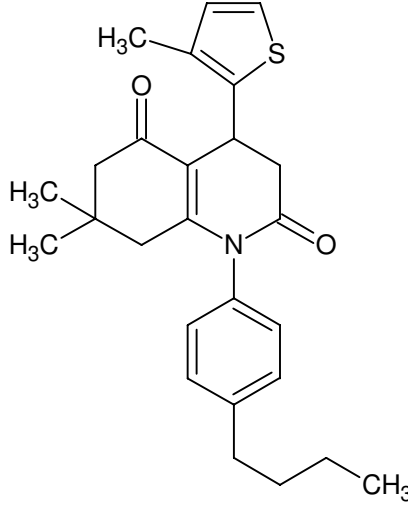
Şekil 8.67 Bileşik 11'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.68 Bileşik 11'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.69 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.70 Bileşik 11'in MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.4 7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-n-butilfenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion (Bileşik 12)
7,7-Dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1-(*p*-n-butilfenil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion

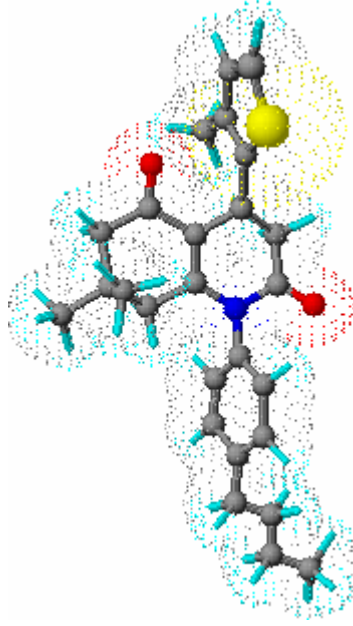


0.126 g (0.5. mmol) Bileşik 2, 0.203 g (0.75 mmol) Bileşik 8, 10-15 mg *p*-toluensulfonik asid monohidrat ve 4ml glasiyal asetik asidten oluşan reaksiyon karışımı, 150°C de geri soğutucu altında (TLC kontrollü) 6 saat süreyle kaynatıldı. Başlangıçta açık sarı olan reaksiyon karışımının rengi zamanla kahverengi oldu. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla elde edilen ham ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı (n-hekzan / etil asetat, 1:1).

0.084 g (% 40), açık kahverengi lüzücü sıvı.

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünür (sıcakta)

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.71 Bileşik 12'nin moleküler modeli

8.4.4.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₆H₃₁NO₂S (421.595)

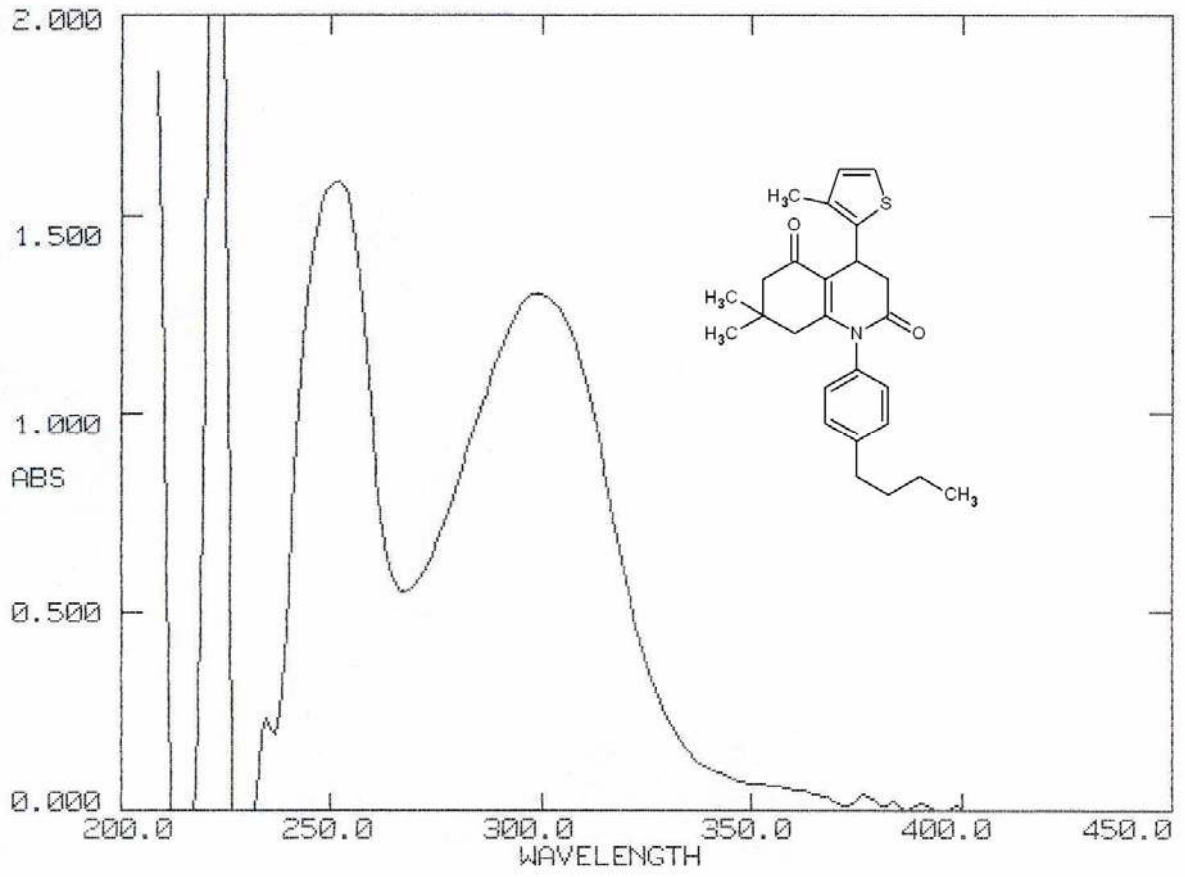
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 252, 299 nm.

FTIR (KBr) : 3050 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2957, 2924 ve 2854 (alifatik, C–H gerilimleri), 1709 (laktam, C=O gerilimi), 1654 (siklohekzenon, C=O gerilimi), 1622 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1511, 1465 ve 1411 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1374, 1350 ve 1312 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 801 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm⁻¹.

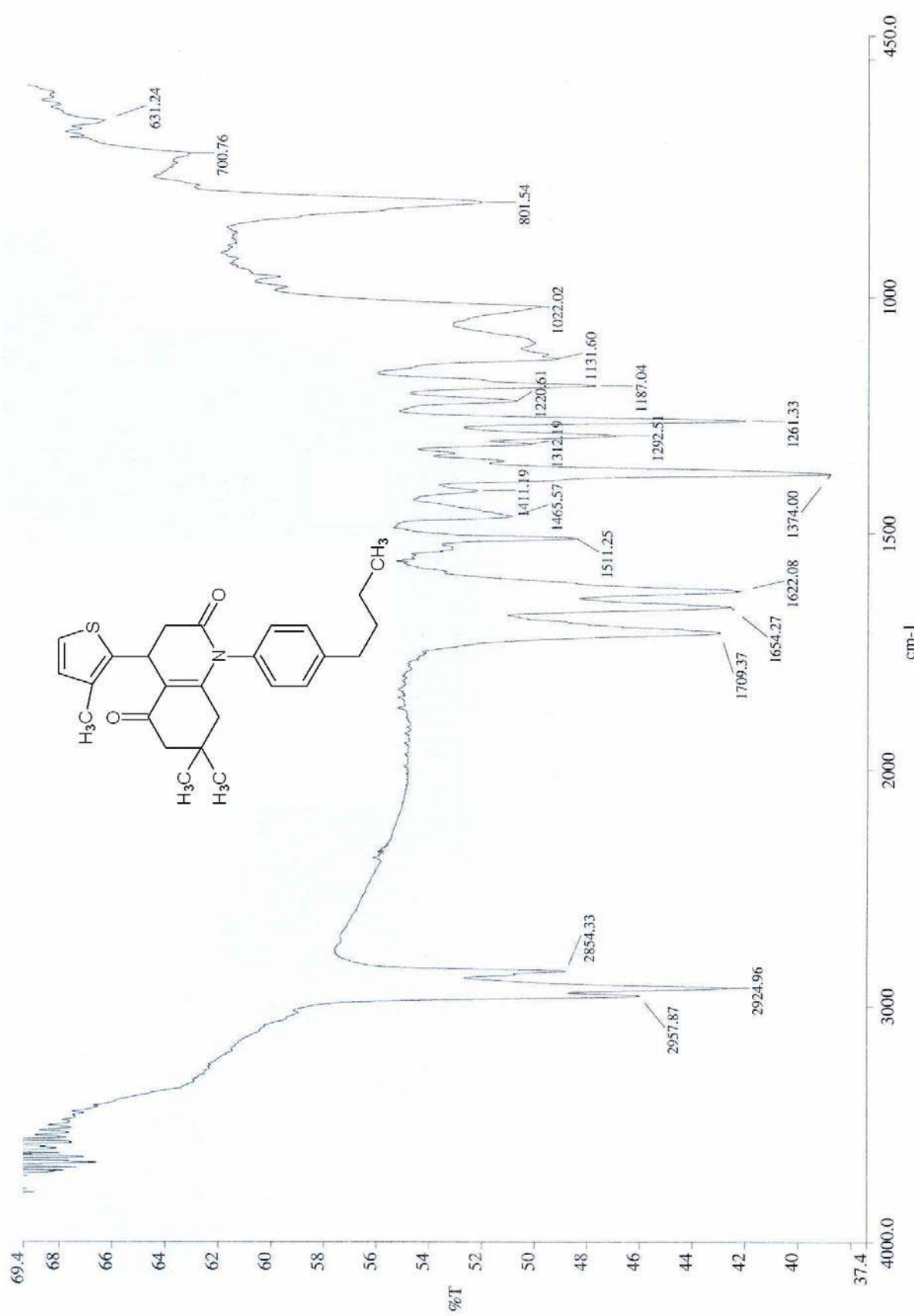
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.93-0.97 (t, n-butil CH₃, 3H), 1.02 (s, 2xCH₃, 6H), 1.37-1.44 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 1.61-1.69 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 2.03-2.15 (d ve dd, C8; CH₂, 2H), 2.21-2.29 (d ve d, C6; CH₂, 2H), 2.30 (s, tiyenil CH₃, 3H), 2.64-2.69 (t, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, 2H), 2.86-3.03 (dd ve dd, C3; CH₂, 2H), 4.72-4.74 (ddd, C4; CH, 1H), 6.76-6.77 (d, tiyenil C4-H, 1H), 6.95-6.96 (d, tiyenil C5-H, 1H), 7.06-7.29 (m, aromatik C–H, 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.02 (tiyenil CH₃), 14.15 (n-butil CH₃), 22.65 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 27.90 (C4), 28.46 ve 28.66 (2xCH₃), 33.10 (C7), 33.51 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 35.56 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 39.08 (C3), 41.94 (C8), 50.26 (C6), 117.88 (OC-C=C), 121.40 (tiyenil C5), 128.04-133.78 (aromatik C2, C3, C5 ve C6), 130.99 (tiyenil C4), 134.18 (aromatik C1), 134.81 (tiyenil C3), 138.18 (aromatik C4), 143.91 (tiyenil C2), 154.01 (N-C=C), 169.58 (C2; C=O), 195.50 (C5; C=O) ppm.

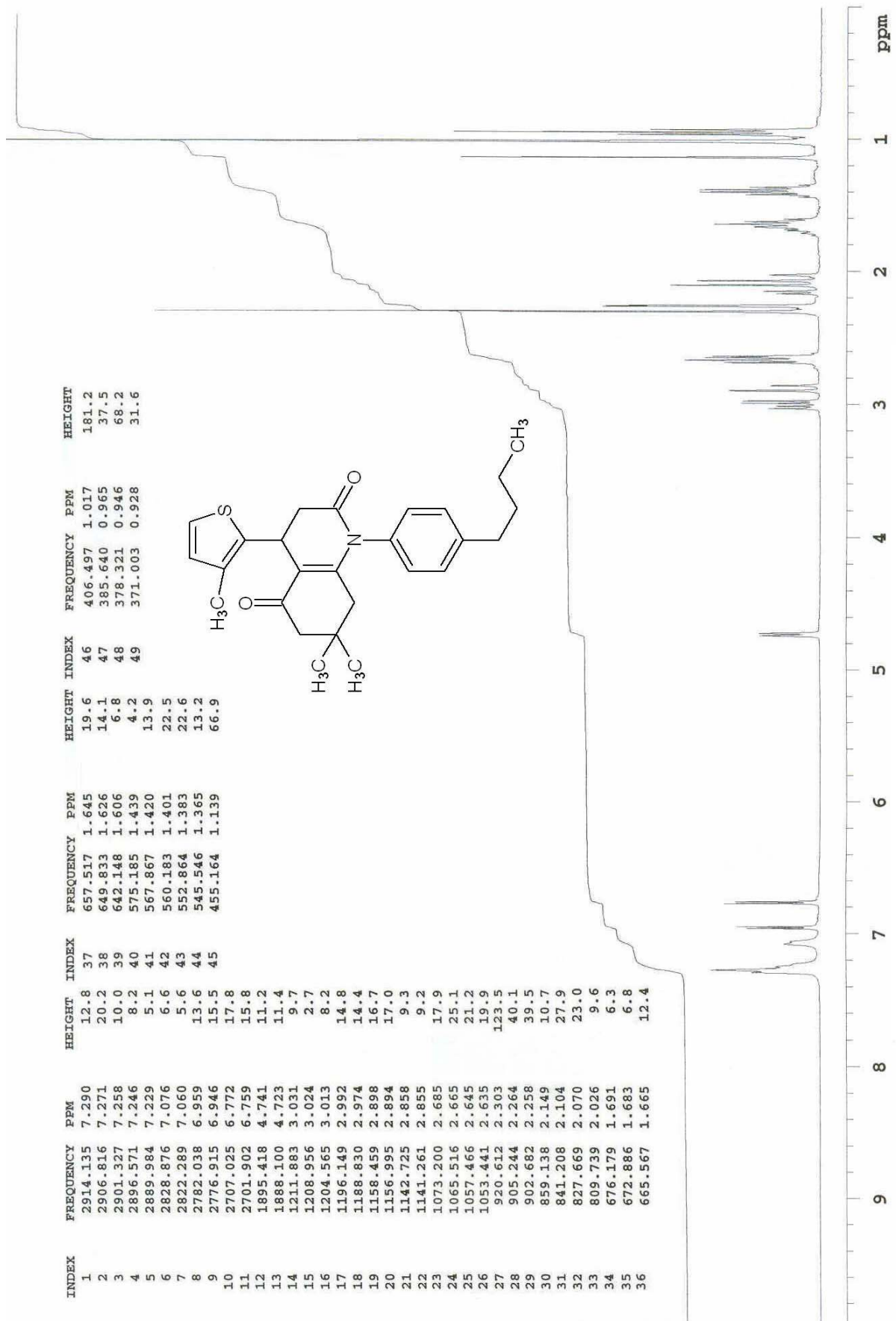
MS: m/z : 422 (M+1), 421 (M⁺), 406, 378, 324, 188.

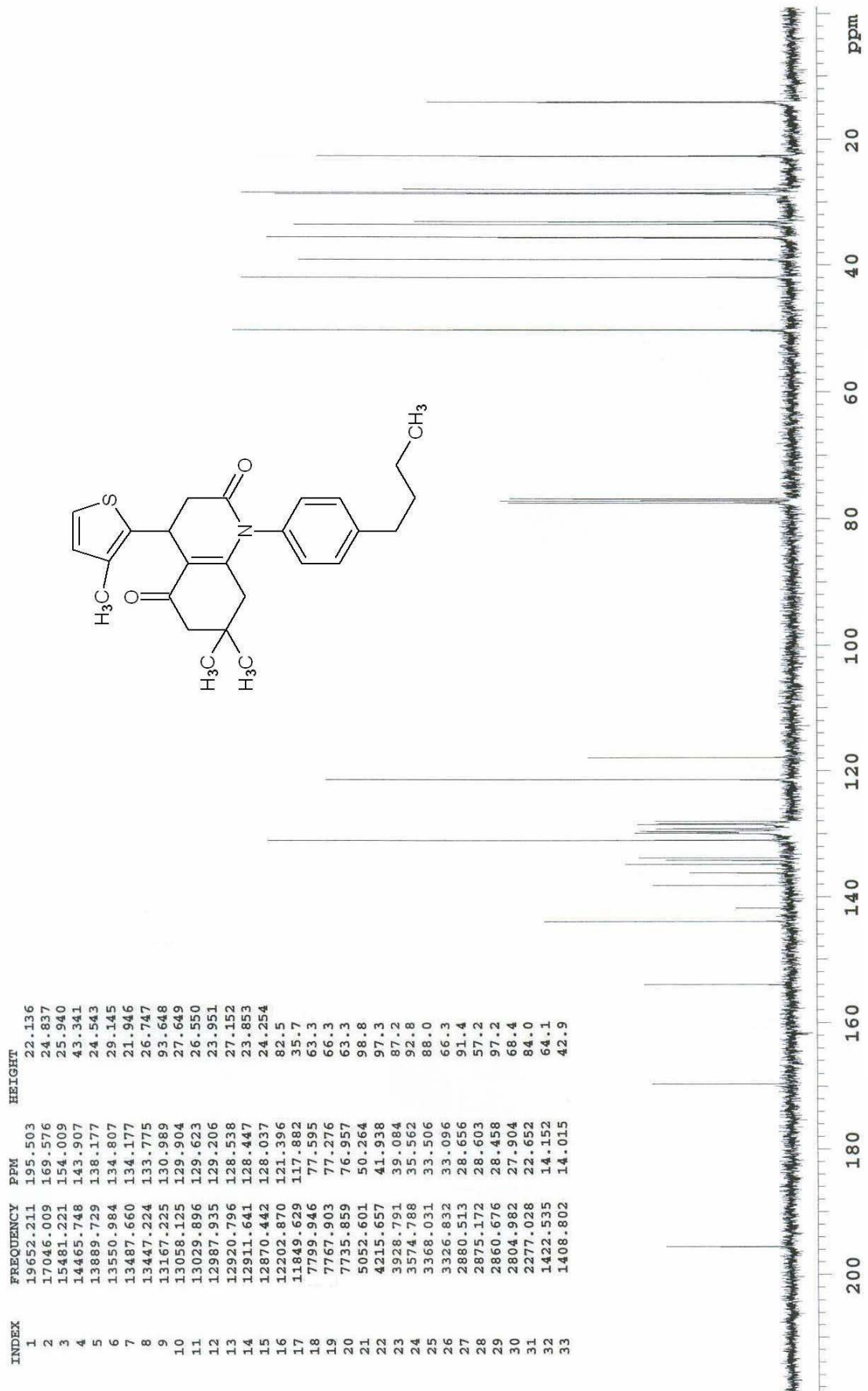


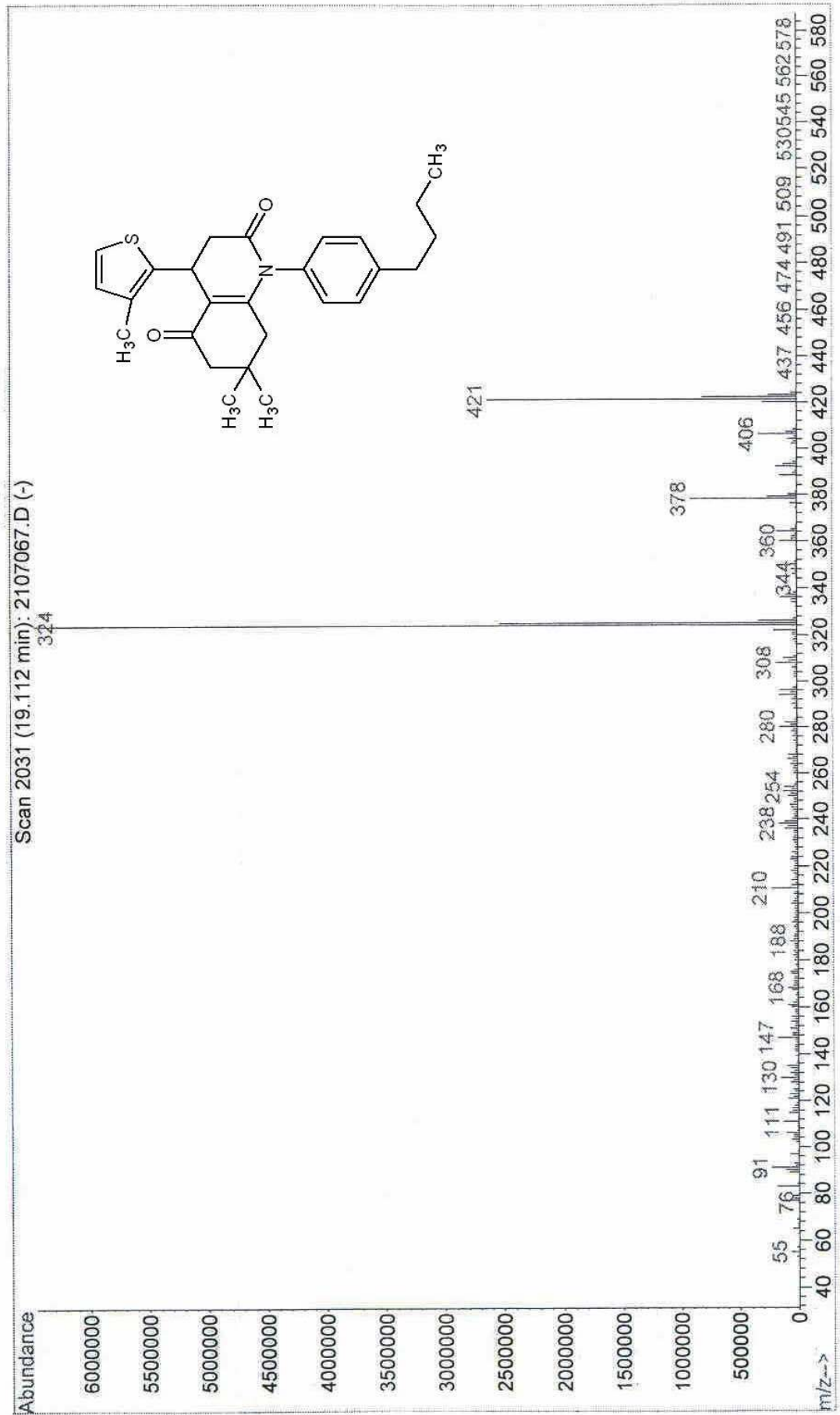
Şekil 8.72 Bileşik 12'nin UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.73 Bileşik 12'nin IR spektrumu (KBr)

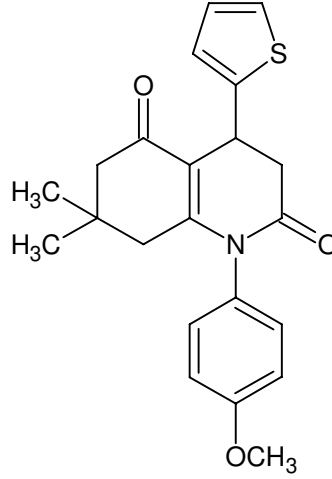
Şekil 8.74 Bileşik 12'nin ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.75 Bileşik 12'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.76 Bileşik 12'nin MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.5 7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-metoksifenil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion

(Bileşik 13)



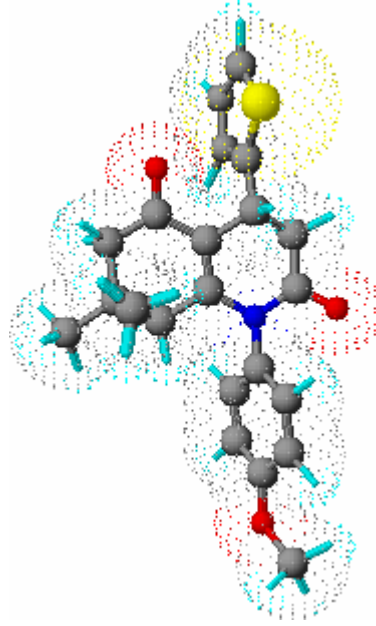
Genel işlem 3'de belirtildiği şekilde, 0.119 g (0.5 mmol) Bileşik 1 ile 0.184 g (0.75 mmol) Bileşik 4 arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.093 g (% 49), renksiz tabaka kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 148°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.77 Bileşik 13'ün moleküler modeli

8.4.5.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₂H₂₃NO₃S (381.488)

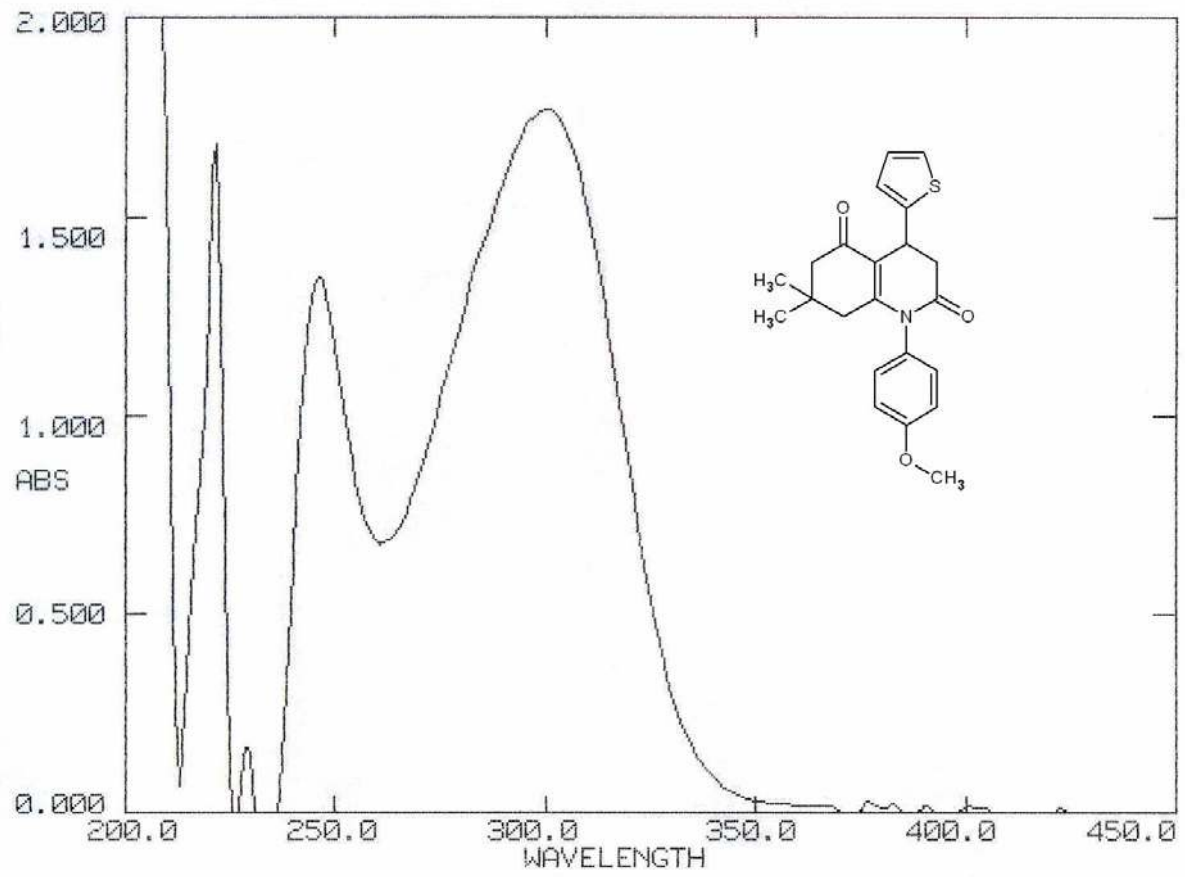
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 246, 301 nm.

FTIR (KBr) : 3095 ve 3076 (aromatik halka, =C–H gerilimleri), 2959, 2923 ve 2835 (alifatik, C–H gerilimleri), 1712 (laktam, C=O gerilimi), 1690 (siklohekzenon, C=O gerilimi), 1643 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1615, 1587 ve 1509 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1382, 1350 ve 1317 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1290 ve 1121 (Ar-O-R, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 827 ve 730 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

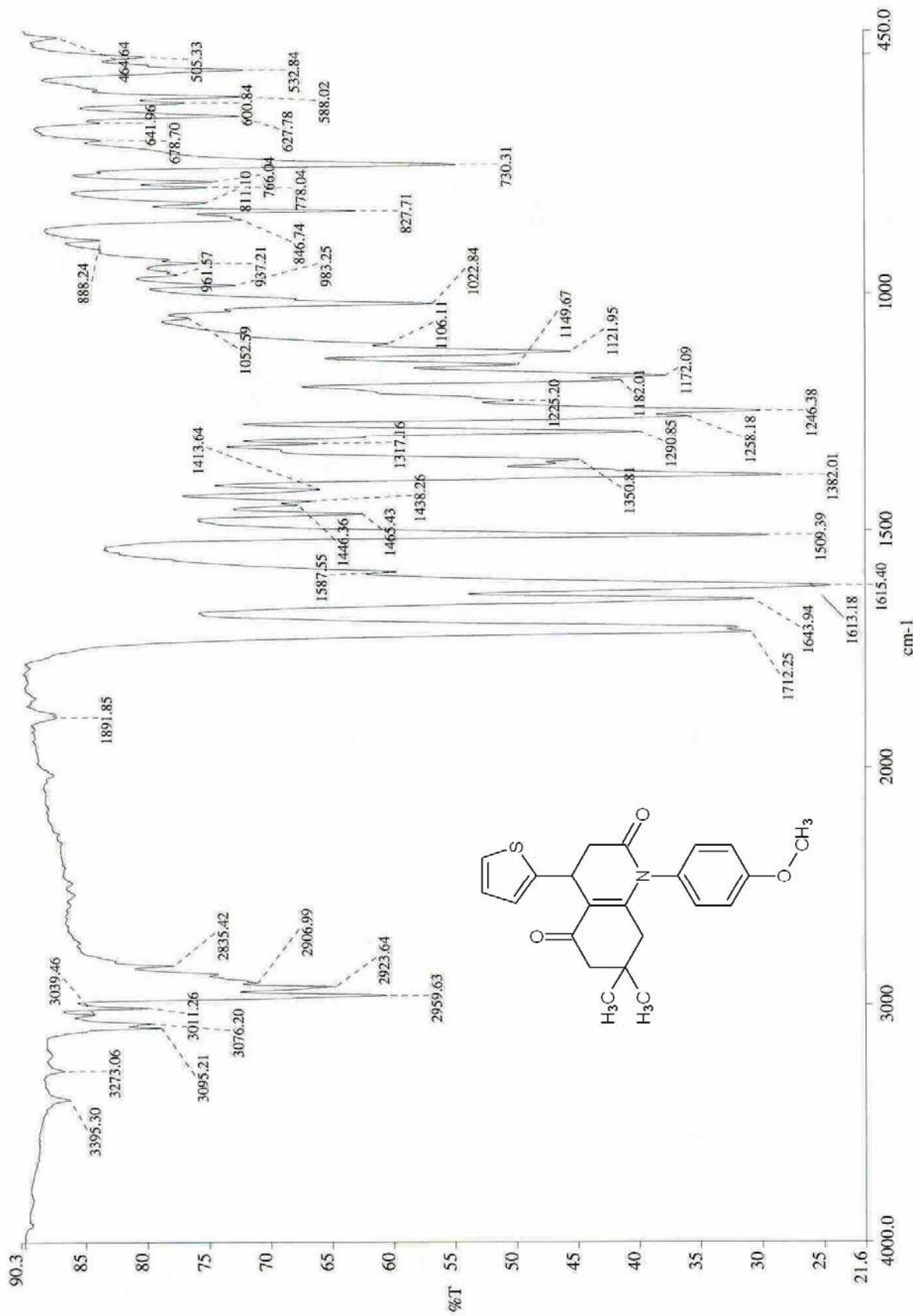
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.97 ve 1.02 (2s, 2xCH₃, 6H), 2.04 (s, C8; CH₂, 2H), 2.30 (s, C6; CH₂, 2H), 3.00-3.12 (dd ve dd, C3; CH₂, 2H), 3.84 (s, metoksi CH₃, 3H), 4.71-4.72 (dd, C4; CH, 1H), 6.89-7.13 (m, **aromatik ve heteroaromatik C–H**, 7H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 28.35 ve 28.69 ($2\times\text{CH}_3$), 29.38 (C4), 33.14 (C7), 39.15 (C3), 41.87 (C8), 50.24 (C6), 55.72 (metoksi CH_3), 114.97-130.47 (aromatik C1, C2, C3, C5, C6 ve tiyenil C3, C4, C5), 117.94 (OC-C=C), 145.19 (tiyenil C2), 153.74 (N-C=C), 159.83 (aromatik C4), 170.18 (C2; C=O), 195.69 (C5; C=O) ppm.

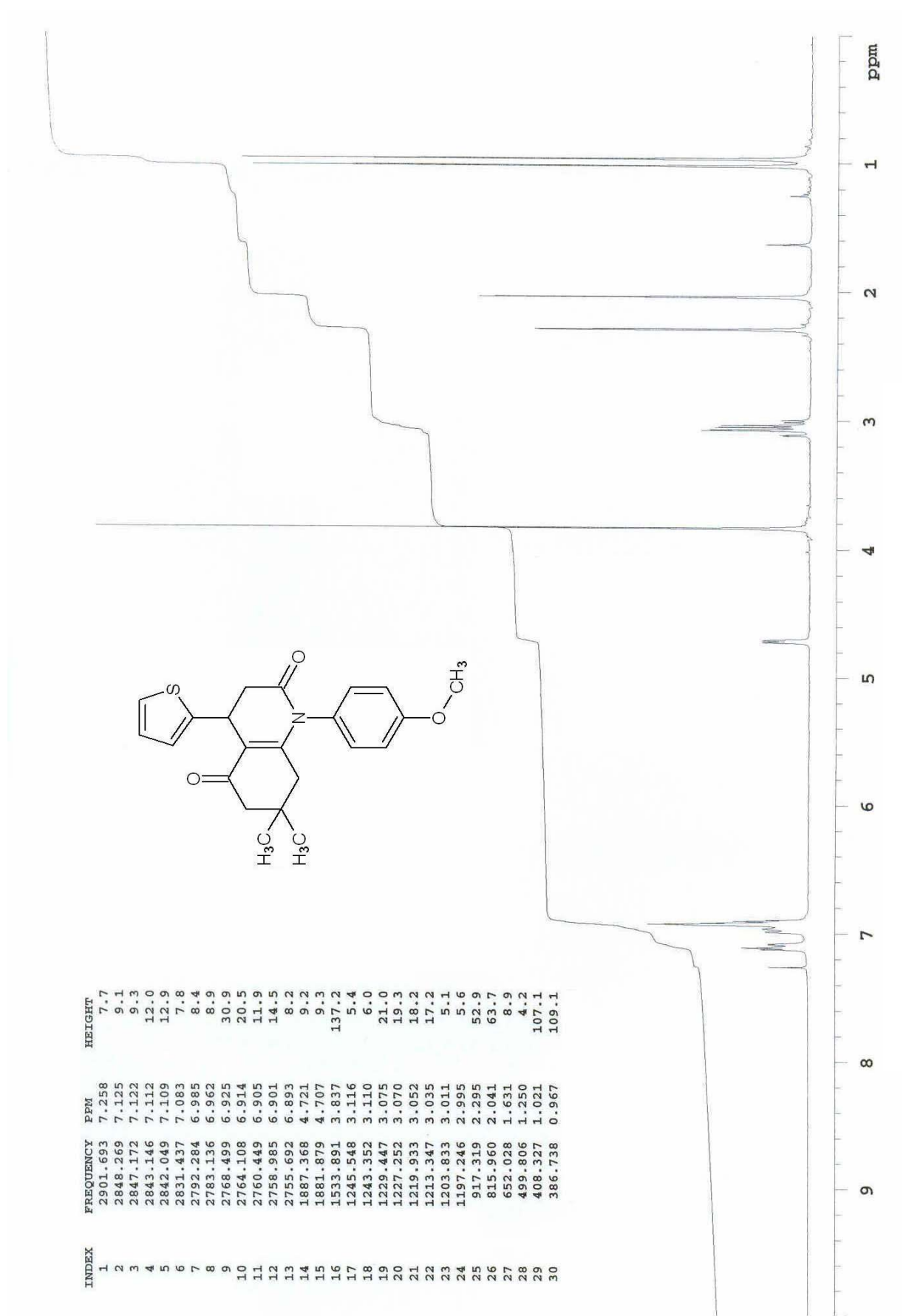
MS: m/z : 382 ($\text{M}+1$), 381 (M^+), 366, 352, 338, 320, 297.

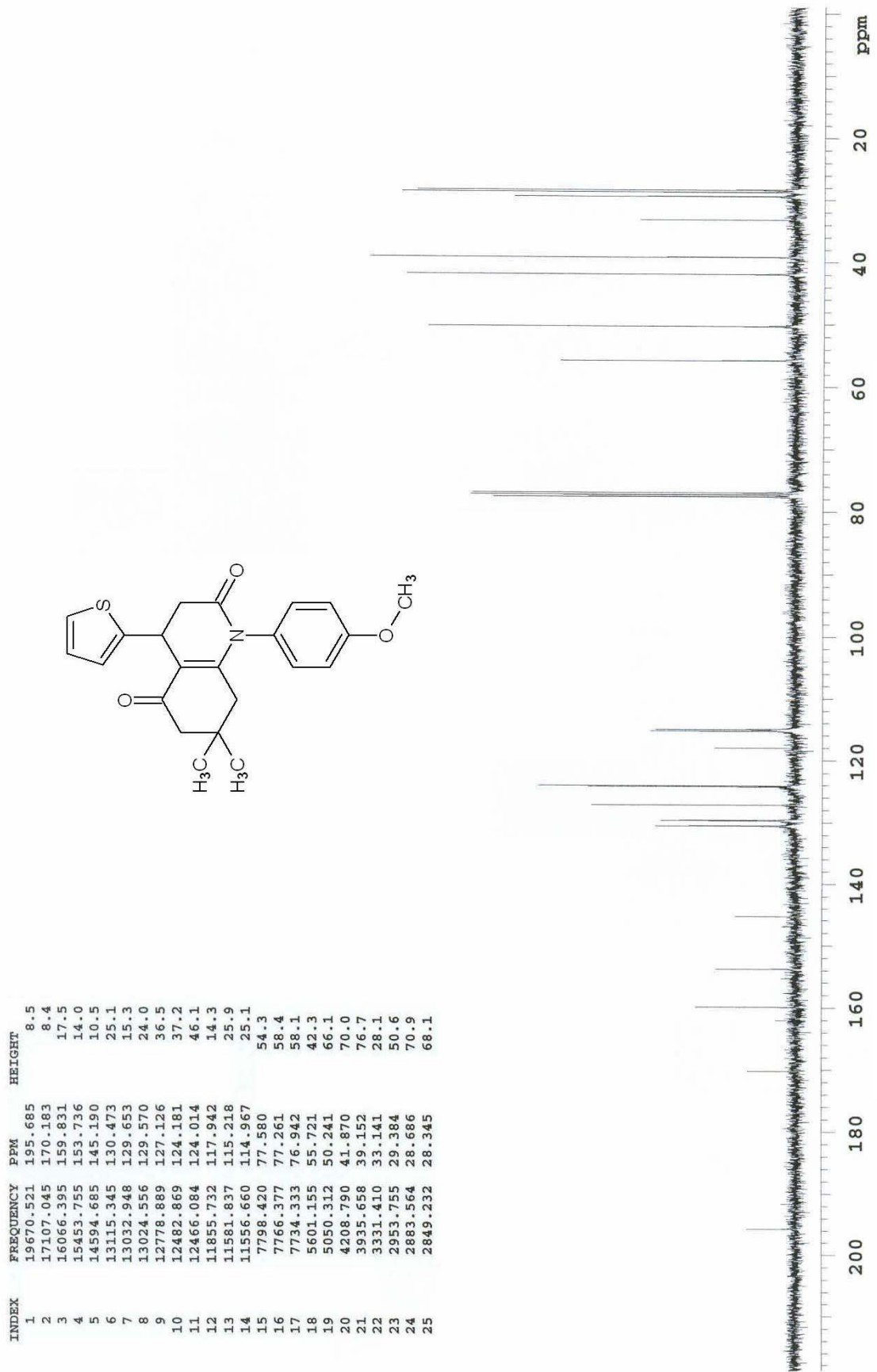


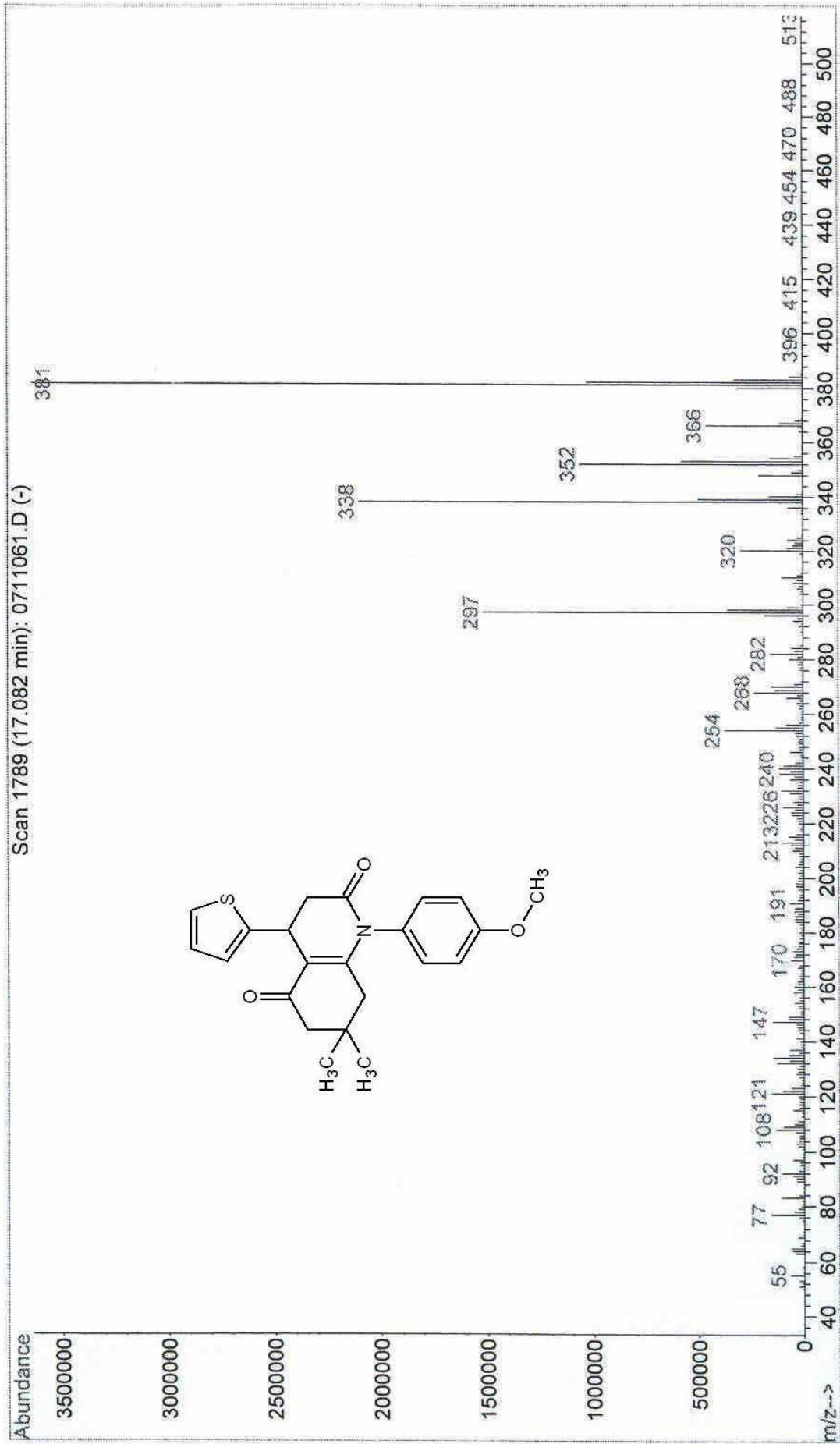
Şekil 8.78 Bileşik 13'ün UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.79 Bileşik 13'ün IR spektrumu (KBr)

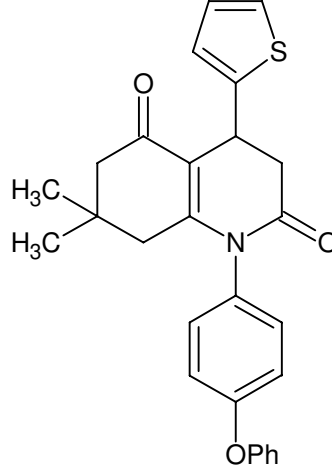
Şekil 8.80 Bileşik 13'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.81 Bileşik 13'ün ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.82 Bileşik 13'ün MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.6 7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-fenoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-fenoksifenil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion

(Bileşik 14)



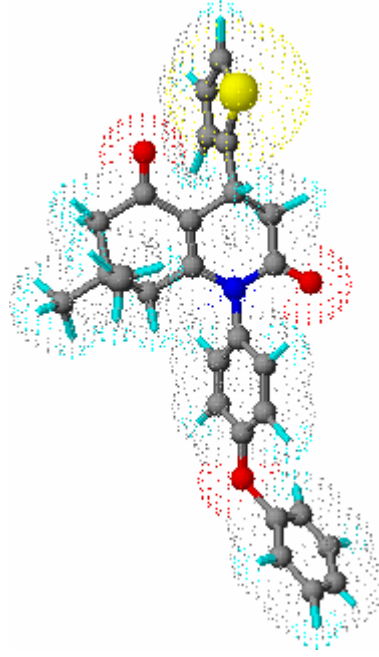
Genel işlem 3'de belirtildiği şekilde, 0.119 g (0.5 mmol) Bileşik 1 ile 0.230 g (0.75 mmol) Bileşik 6 arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.102 g (% 46), renksiz tabaka kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 218–9°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.83 Bileşik 14'ün moleküler modeli

8.4.6.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{27}H_{25}NO_3S$ (443.557)

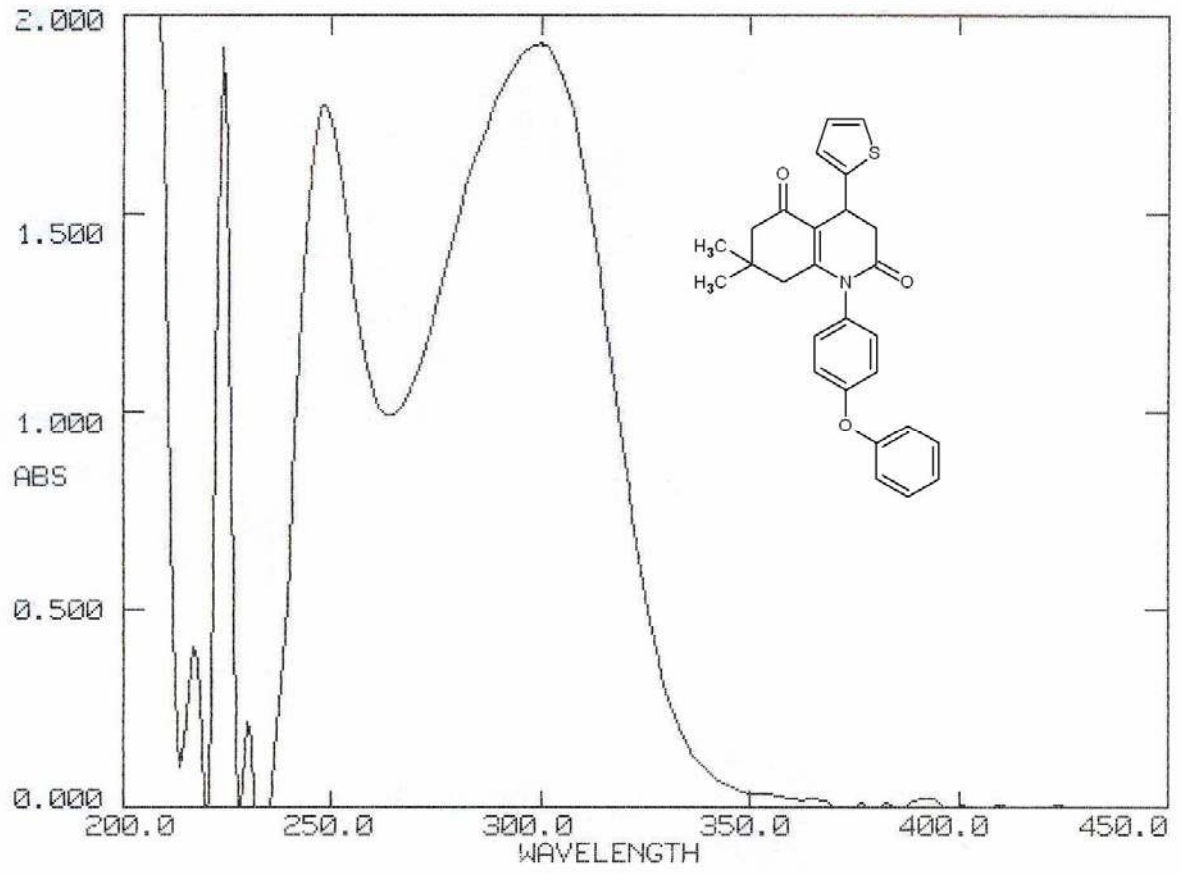
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 248, 300 nm.

FTIR (KBr) : 3049 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2958, 2915 ve 2867 (alifatik, C–H gerilimleri), 1702 (laktam, C=O gerilimi), 1643 (siklohekzenon, C=O gerilimi), 1621 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1684, 1504 ve 1439 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1374, 1347 ve 1313 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1230 ve 1108 (Ar-O-Ar, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 868, 753 ve 704 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm^{-1} .

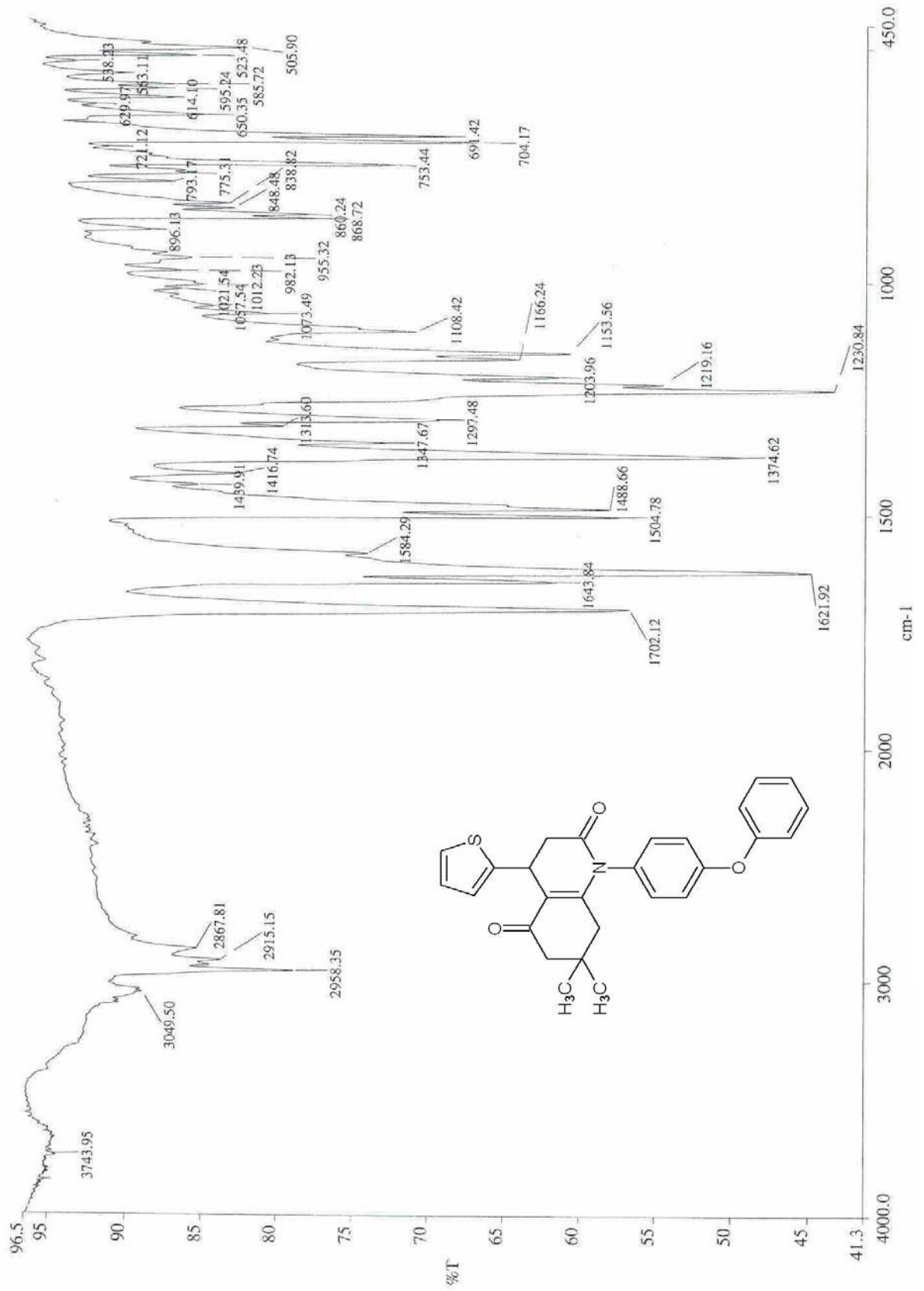
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 ve 1.04 (2s, 2x CH_3 , 6H), 2.06 (s, C8; CH_2 , 2H), 2.26-2.35 (d ve d, C6; CH_2 , 2H), 3.00-3.13 (dd ve dd, C3; CH_2 , 2H), 4.72-4.73 (dd, C4; CH , 1H), 6.89-7.41 (m, **aromatik ve heteroaromatik C–H**, 12H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 28.42 ve 28.64 (2xCH₃), 29.37 (C4), 33.22 (C7), 39.16 (C3), 41.90 (C8), 50.24 (C6), 118.20 (OC-C=C), 118.89-131.54 (aromatik C1, C2, C3, C5, C6, tiyenil C3, C4, C5 ve fenoksi C2, C3, C4, C5, C6), 145.07 (tiyenil C2), 153.45 (N-C=C), 156.21 (fenoksi C1), 158.13 (aromatik C4), 170.11 (C2; C=O), 195.65 (C5; C=O) ppm.

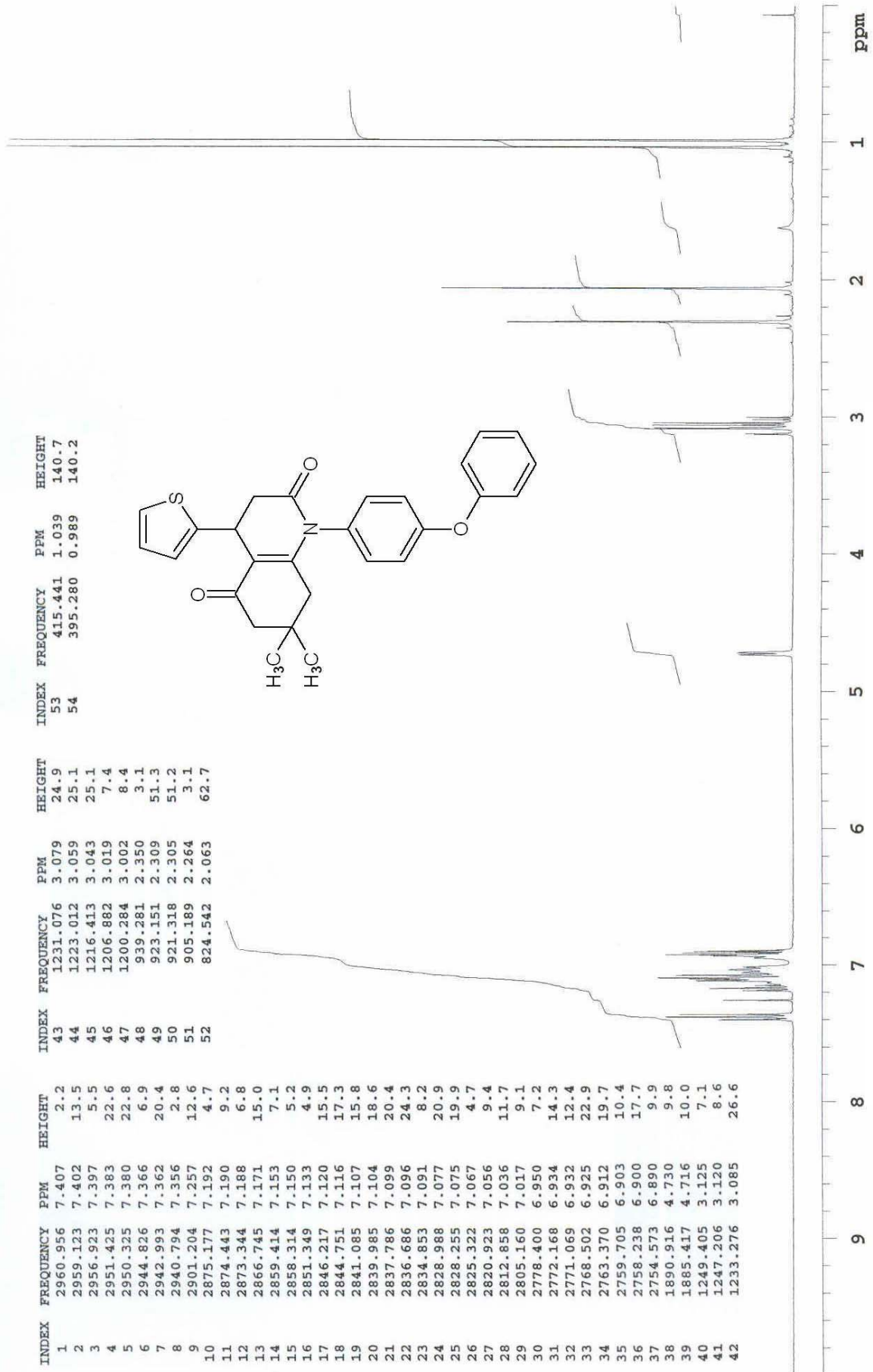
MS: m/z : 444 (M+1), 443 (M⁺), 428, 414, 400, 359, 344.

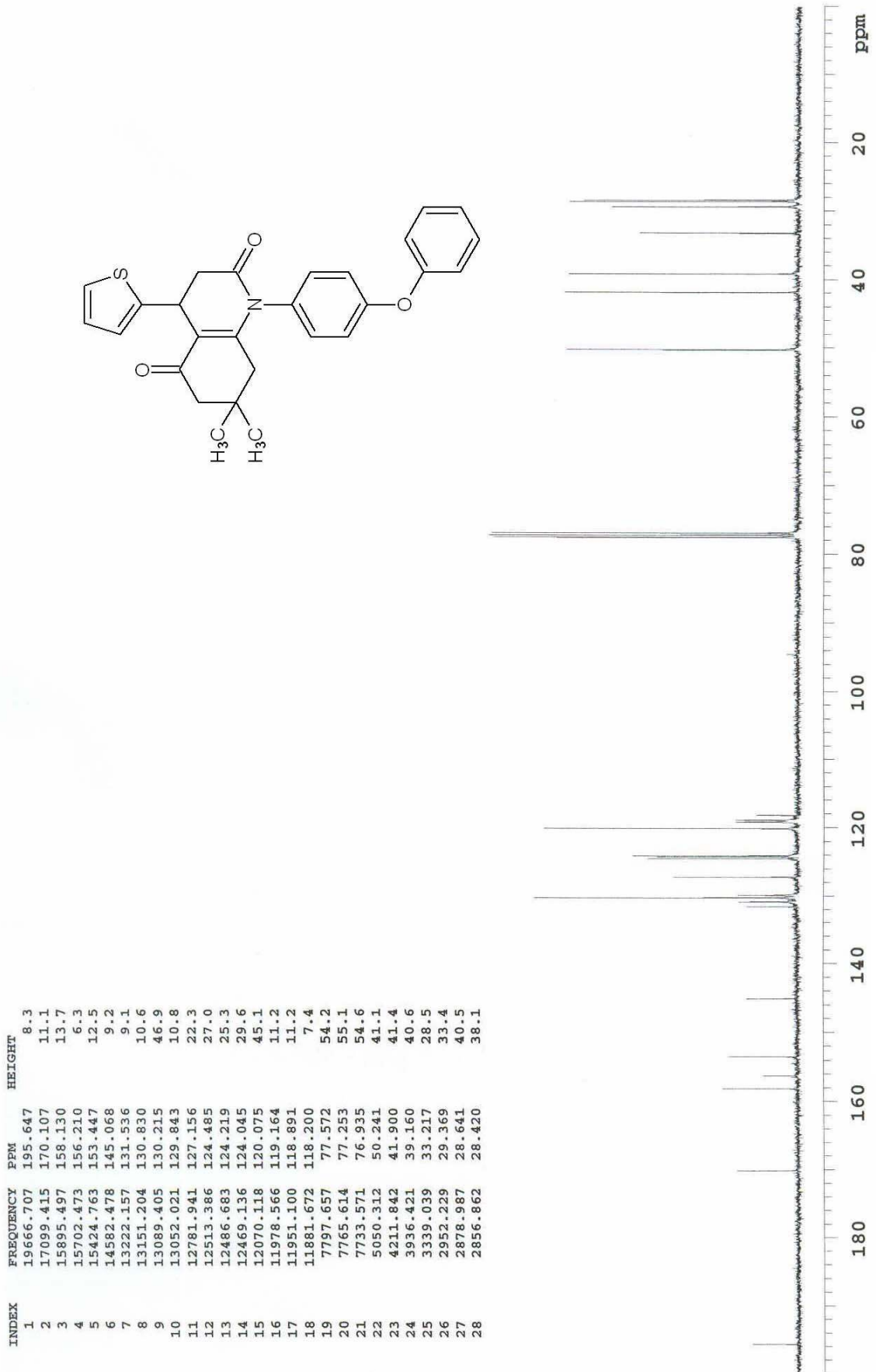


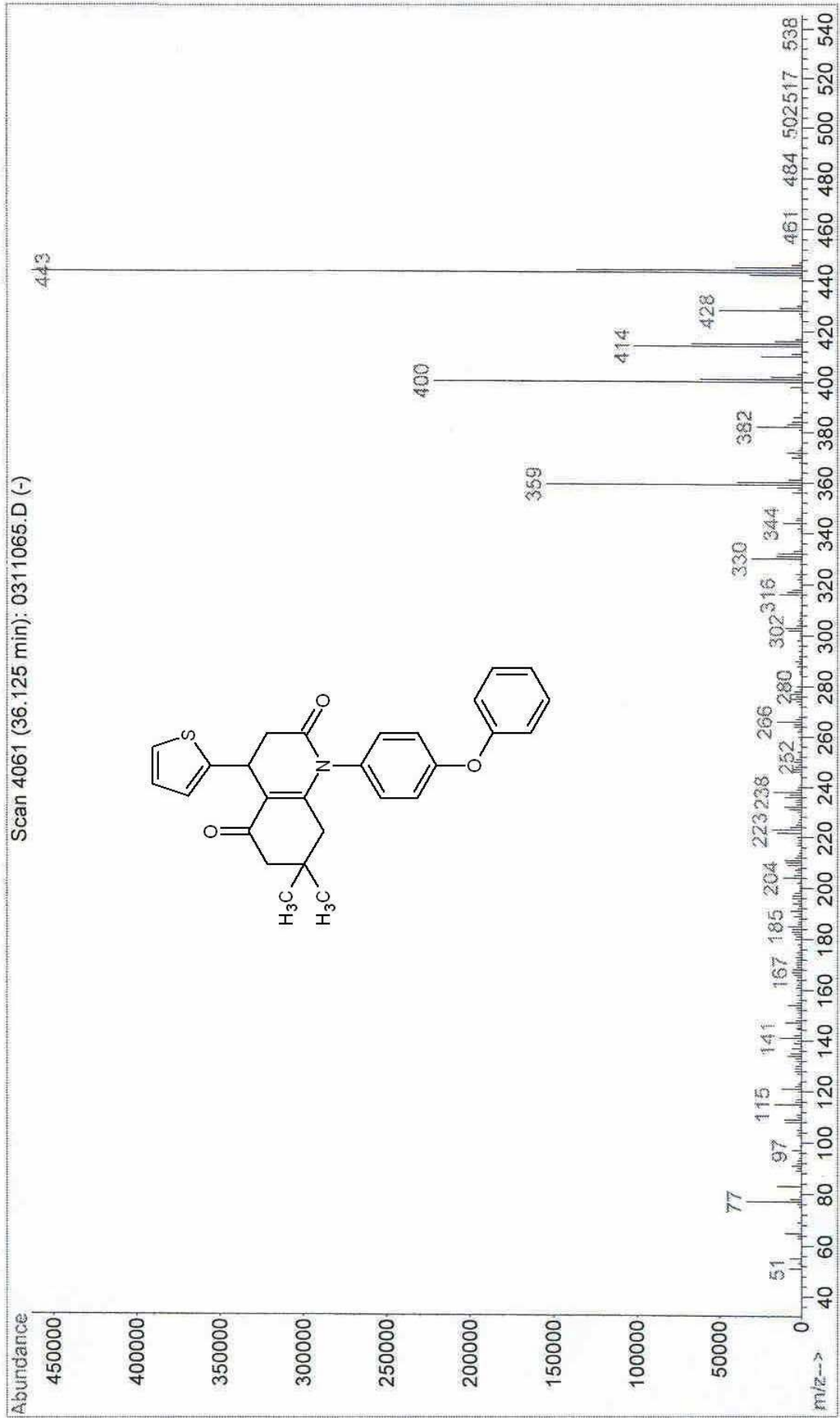
Şekil 8.84 Bileşik 14'ün UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 8.85 Bileşik 14'ün IR spektrumu (KBr)

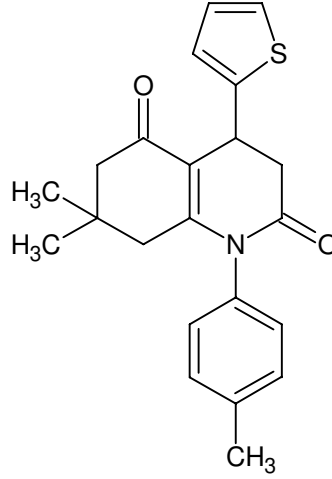
Şekil 8.86 Bileşik 14'ün ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.87 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.88 Bileşik 14'ün MS spektrumu (CHCl₃)

8.4.7 7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-tollil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
7,7-Dimetil-4-(2-tiyenil)-1-(*p*-tollil)-4,6,7,8-tetrahidrokinolin-2,5(1*H*,3*H*)-dion

(Bileşik 15)

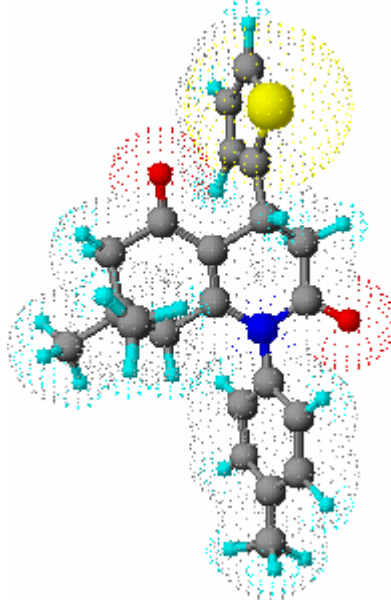


0.119 g (0.5. mmol) Bileşik 1, 0.172 g (0.75 mmol) Bileşik 7, 10-15 mg *p*-toluensulfonik asid monohidrat ve 4ml glasiyal asetik asidten oluşan açık sarı renkli reaksiyon karışımı, 150 °C de geri soğutucu altında (TLC kontrollü) 6 saat süreyle kaynatılması sonucunda kahverengi oldu. Çözücünün vakum altında uzaklaştırılmasıyla geriye kalan ham ürün, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı (n-hekzan / etil asetat, 1:1).

0.075 g (% 41), açık kahverengi lüzuci sıvı.

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Etil asetat	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.89 Bileşik 15'in moleküler modeli

8.4.7.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₂H₂₃NO₂S (365.488)

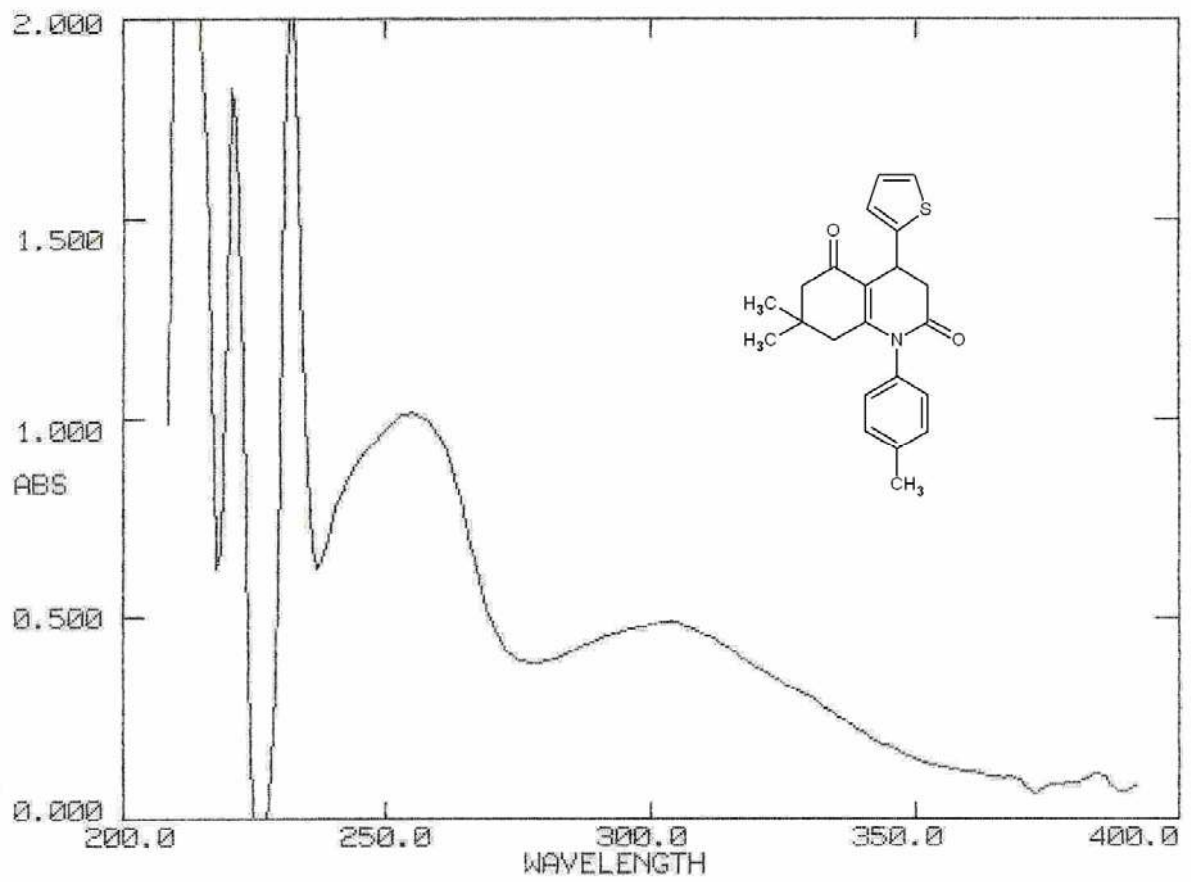
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 255, 304 nm.

FTIR (KBr) : 3090 ve 3075 (aromatik halka, =C–H gerilimleri), 2953, 2938 ve 2867 (alifatik, C–H gerilimleri), 1693 (laktam, C=O gerilimi), 1690 (sikloheksenon, C=O gerilimi), 1617 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1556, 1525 ve 1489 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1393, 1368 ve 1297 (alifatik, düzlem içi C–H eğilimleri), 841 ve 702 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

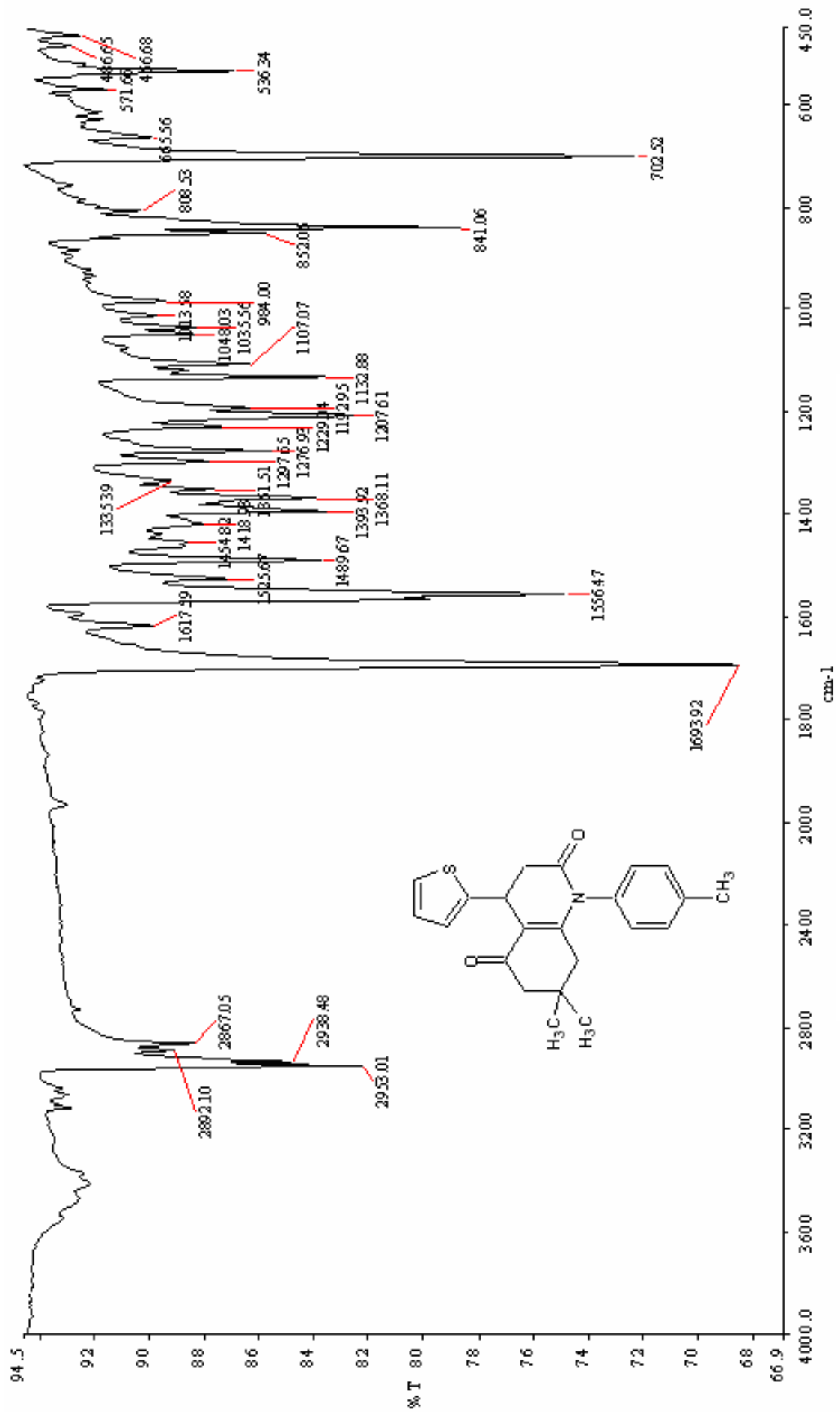
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.97 ve 1.02 (2s, 2xCH₃, 6H), 2.04 (s, C8; CH₂, 2H), 2.30 (s, C6; CH₂, 2H), 2.40 (s, *p*-tollil CH₃, 3H), 3.00-3.12 (dd ve dd, C3; CH₂, 2H), 4.71-4.73 (dd, C4; CH, 1H), 6.88-7.28 (m, **aromatik ve heteroaromatik C–H**, 7H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 21.45 (*p*-tolil CH_3), 28.31 ve 28.66 ($2\times\text{CH}_3$), 29.40 (C4), 33.16 (C7), 39.14 (C3), 41.85 (C8), 50.26 (C6), 117.93 (OC-C=C), 124.02-130.66 (aromatik C2, C3, C5, C6 ve tiyenil C3, C4, C5), 134.49 (aromatik C1), 139.11 (aromatik C4), 145.18 (tiyenil C2), 153.54 (N-C=C), 170.02 (C2; C=O), 195.67 (C5; C=O) ppm.

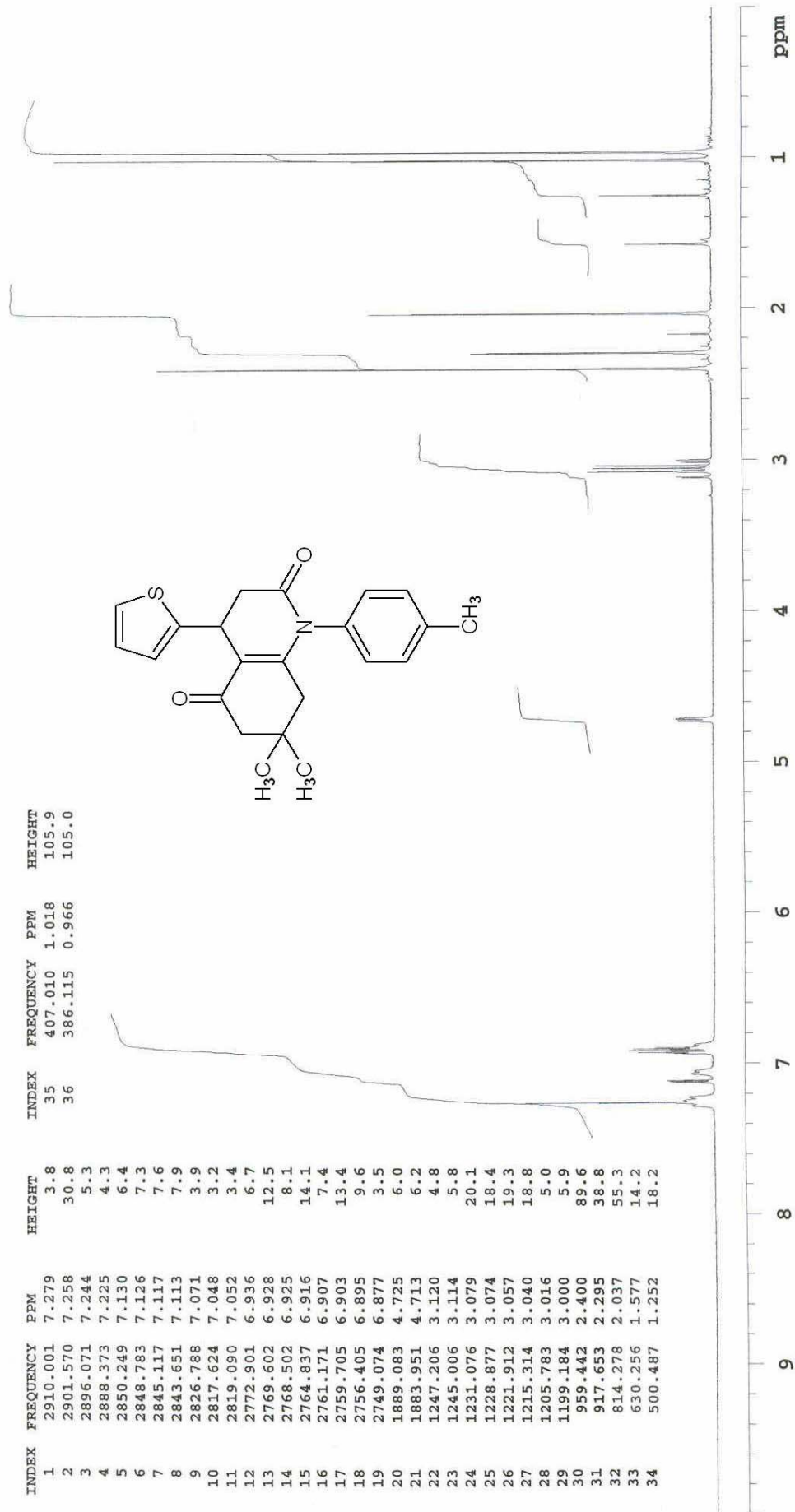
MS: m/z : 366 ($\text{M}+1$), 365 (M^+), 350, 336, 322, 281, 147, 91.

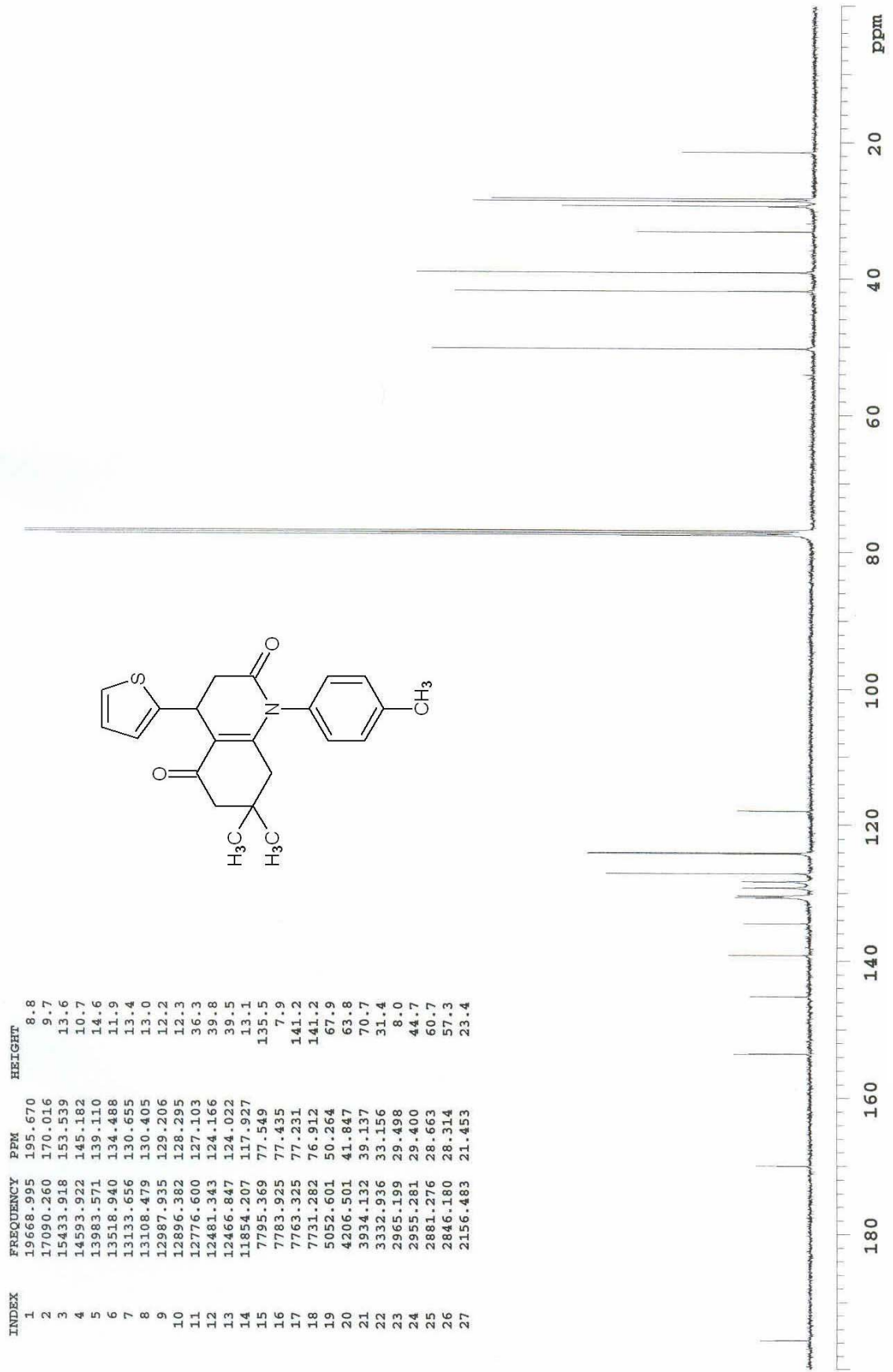


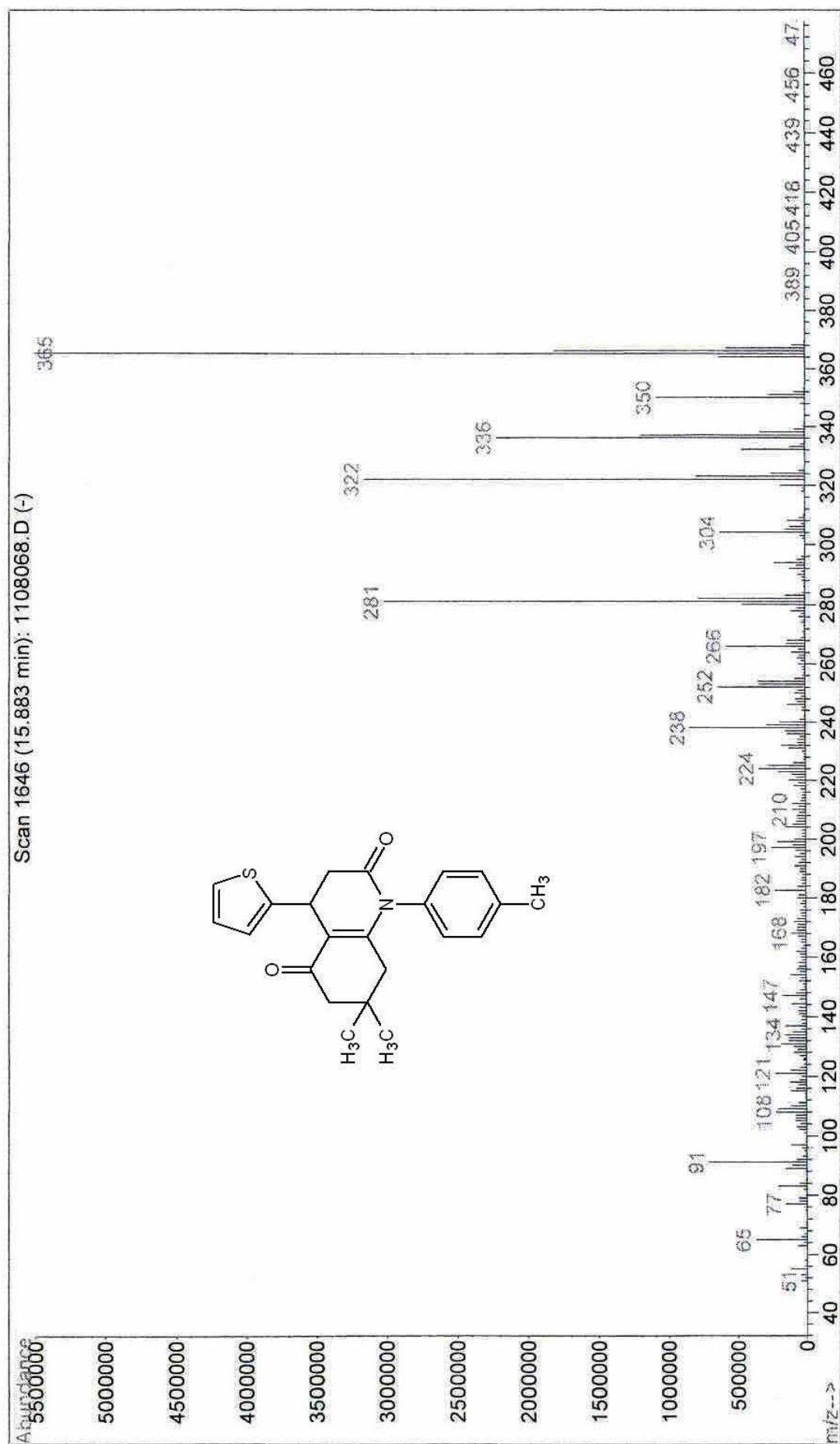
Şekil 8.90 Bileşik 15'in UV spektrumu (CHCl_3)

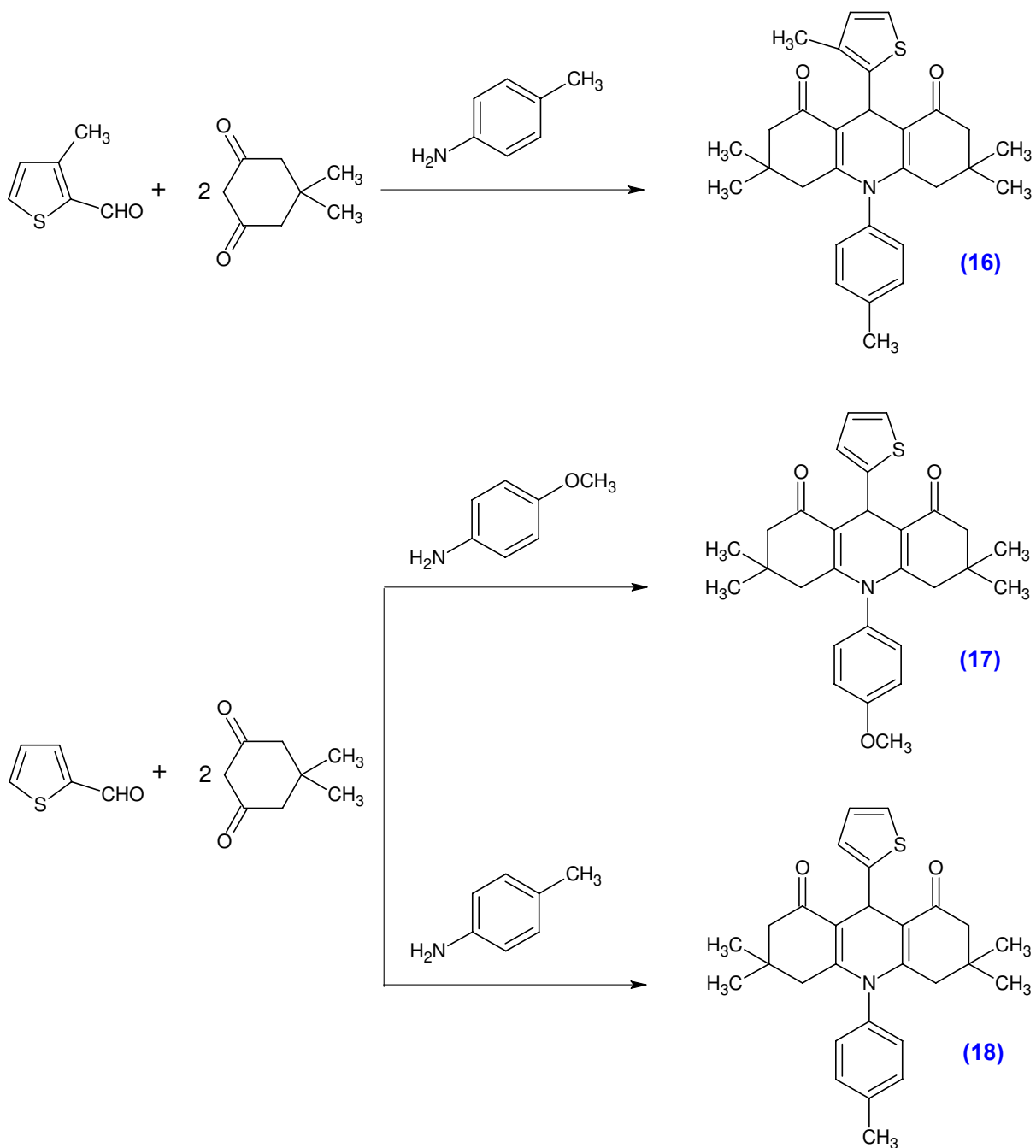


Şekil 8.91 Bileşik 15'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.92 Bileşik 15'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.93 Bileşik 15'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.94 Bileşik 15'in MS spektrumu (CHCl₃)



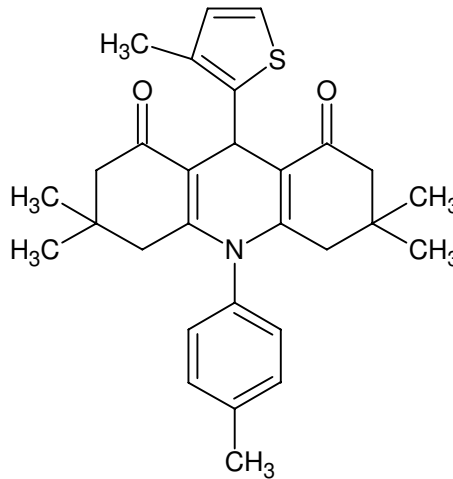
Şekil 8.95 9-Hetaril-3,3,6,6-tetrametil-10-aril-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion tipi yan ürünlerinin oluşumu

8.5 9-Hetaril-3,3,6,6-tetrametil-10-aril-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion Bileşiklerin Yan Ürün Olarak İzole Edilmesi ve Multikomponent Sentezleri

Dekahidroakridin-1,8-dion bileşiklerinin, yan ürün olarak izole edilmesi; “Genel işlem 4” ve multikomponent sentezleri; “Genel işlem 5” adı altındaki bölümlerde ayrıntılı olarak sadece ilk bileşik için açıklanmıştır. Diğer dekahidroakridin-1,8-dion bileşikleri için, aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümler belirtilmiştir.

8.5.1 9-(3-Metil-2-tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-tolil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 16)

9-(3-Metil-2-tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-tolil)-3,4,6,7,9,10-hekzahidroakridin-1,8(2*H*,5*H*)-dion



Genel işlem 4 : Genel işlem 3’deki etil alkol kristallendirme süzütüsünün (Bileşik 11’in) vakum altında uzaklaştırılmasıyla ele geçen koyu kırmızı ham ürüne kolon kromatografisi uygulandı (n-hekzan / etil asetat, 1:1). Mor fluoresans gösteren açık sarı renkli madde kolondan alındı ve tekrar kristallendirildi.

0.032 g (% 14), renksiz tozumsu kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 280–2°C

Genel işlem 5 (multikomponent) : 0.054 g (0.5. mmol) *p*-toluidin, 0.063 g (0.5 mmol) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid, 0.140 g (1.0 mmol) dimedon, 5-6 mg *p*-toluensulfonik asid ve 5 ml glasiyal asetik asidden oluşan reaksiyon karışımı, 4 saat 150°C de kaynatıldı. 10 ml Etil alkol ilâve edildikten sonra tüm çözücü vakum altında uzaklaştırıldı.

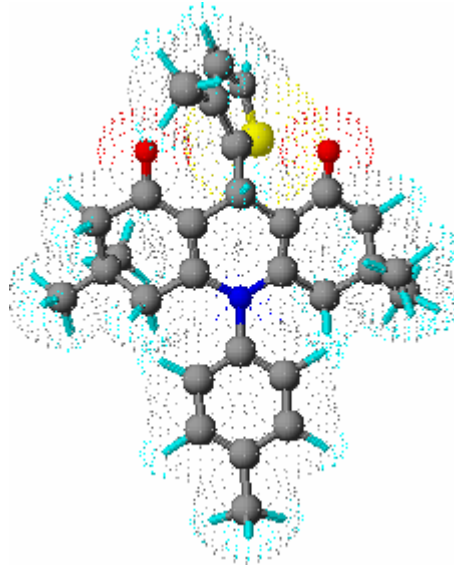
Doymuş NaHCO_3 çözeltisi ve destile suyla yıkanan yağmsı bakiye, eter-etil alkol çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

0.162 g (% 71), renksiz tozumsu kristaller (dietil eter-etil alkol karışımından).

Erime noktası: 279–82°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür (sıcakta)
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.96 Bileşik 16'nın moleküler modeli

8.5.1.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₉H₃₃NO₂S (459.643)

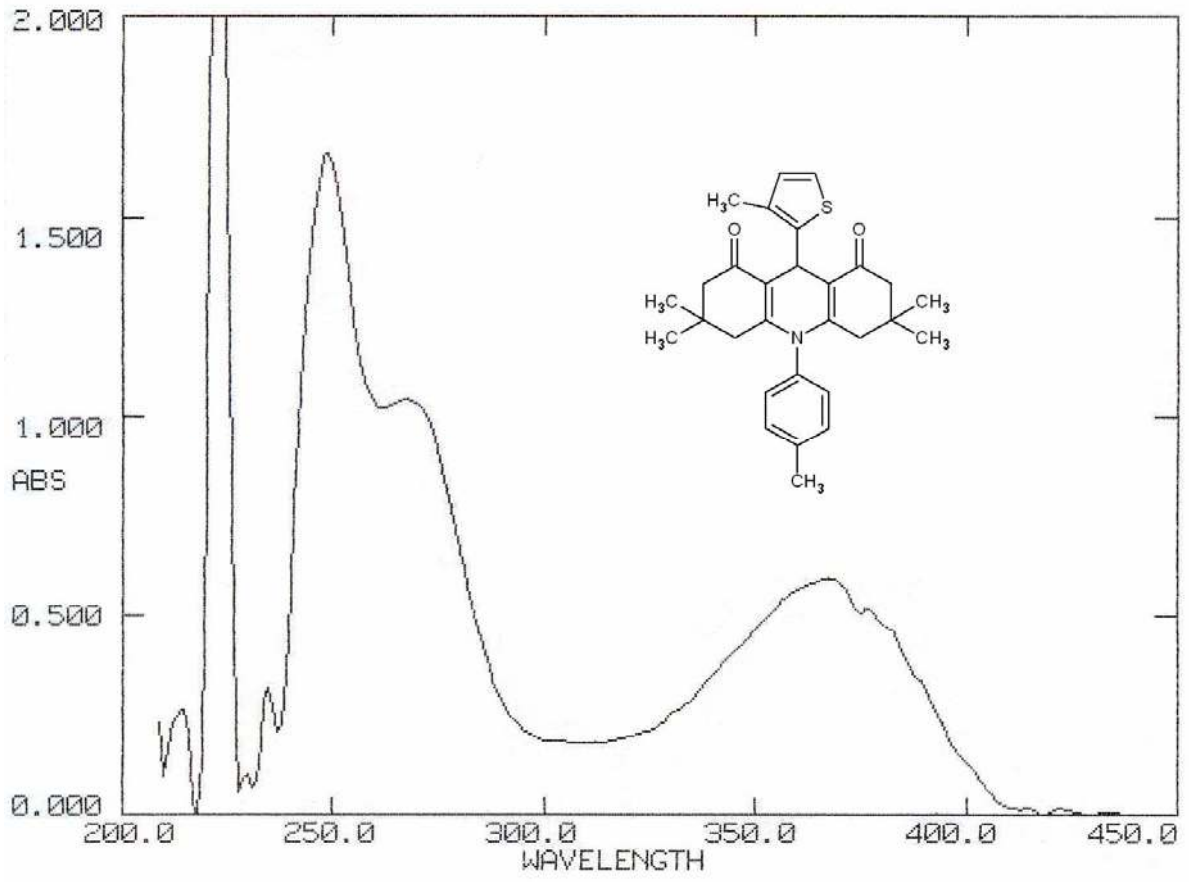
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 249, 268, 367 nm.

FTIR (KBr) : 3052 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2951 ve 2867 (alifatik, C–H gerilimleri), 1640 (C=O gerilimi), 1573 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1512 ve 1424 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1359, 1312 ve 1301 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 855 ve 697 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm⁻¹.

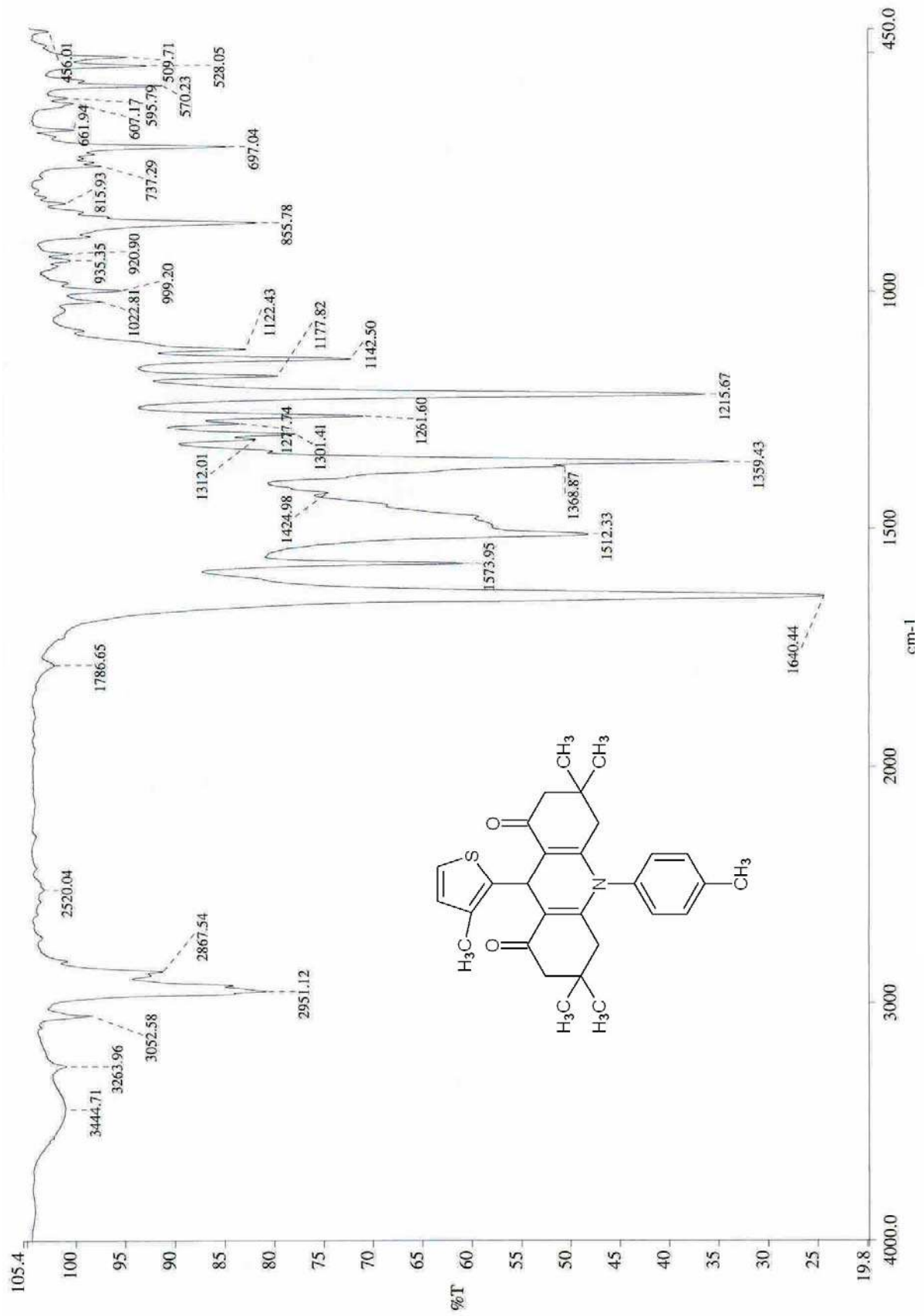
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.84 (s, 2xCH₃, 6H), 0.94 (s, 2xCH₃, 6H), 1.80-2.09 (d ve d, C4 ve C5; CH₂, 4H), 2.11-2.21 (d ve d, C2 ve C7; CH₂, 4H), 2.48 (s, tiyenil CH₃, 3H), 2.57 (s, *p*-tollil CH₃, 3H), 5.51 (s, C9; CH, 1H), 6.63-6.64 (d, tiyenil C4-H, 1H), 6.88-6.89 (d, tiyenil C5-H, 1H), 7.08-7.32 (m, **aromatik C–H**, 4H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.30 (tiyenil CH₃), 21.53 (*p*-tollil CH₃), 26.43 (C9), 26.89 ve 30.11 (4xCH₃), 32.58 (C3 ve C6), 41.94 (C4 ve C5), 50.24 (C2 ve C7), 115.38 (2x OC–C=C), 120.74 (aromatik C2 ve C6), 129.48 (tiyenil C5), 129.83 (tiyenil C4), 130.09 (aromatik C3 ve C5), 130.45 (aromatik C4), 133.78 (tiyenil C3), 136.72 (tiyenil C2), 139.63 (aromatik C1), 149.89 (2x N–C=C), 195.91 (C1 ve C8; C=O) ppm.

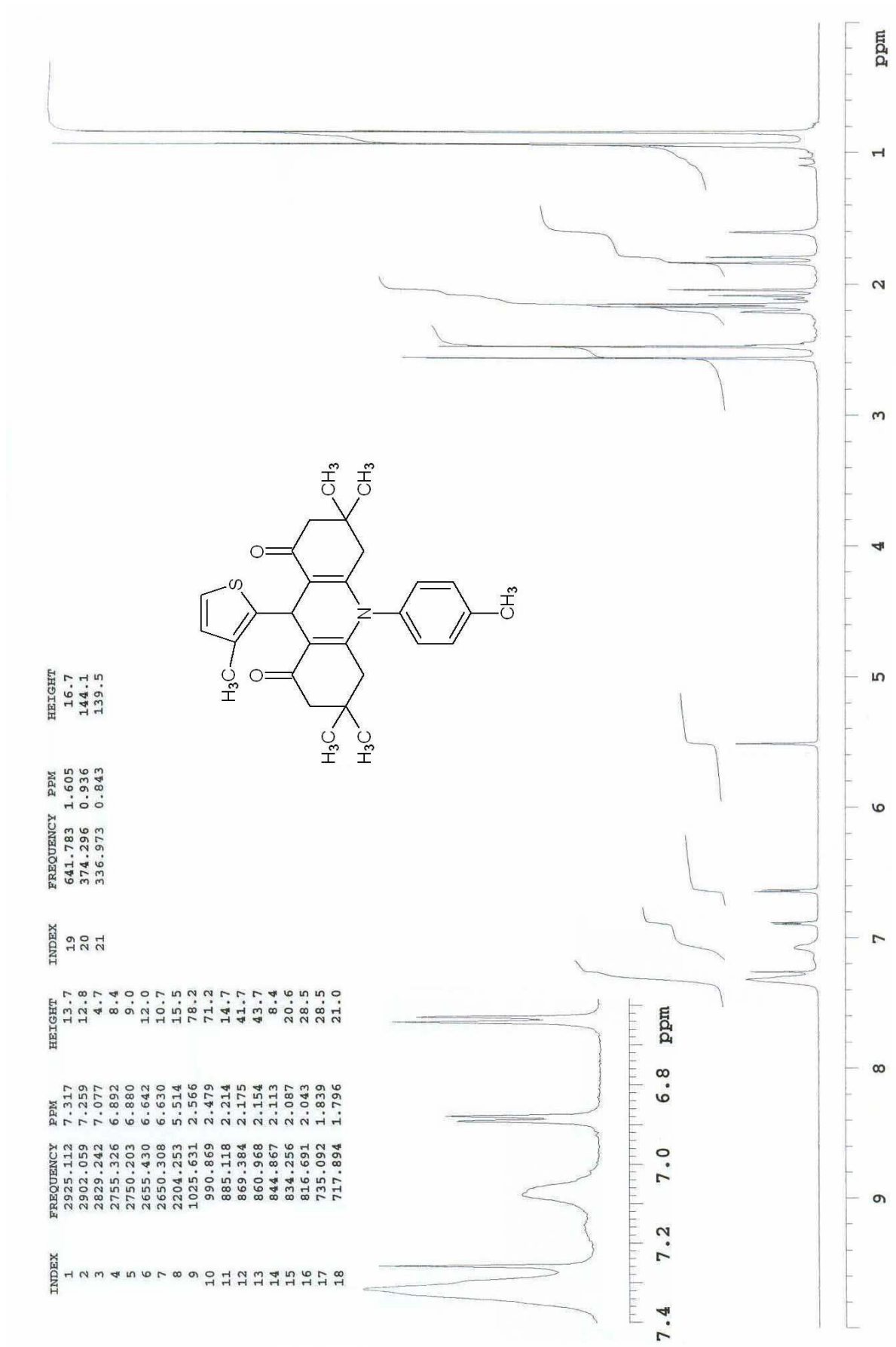
MS: m/z : 460 (M+1), 459 (M⁺), 444, 430, 416, 376, 362.



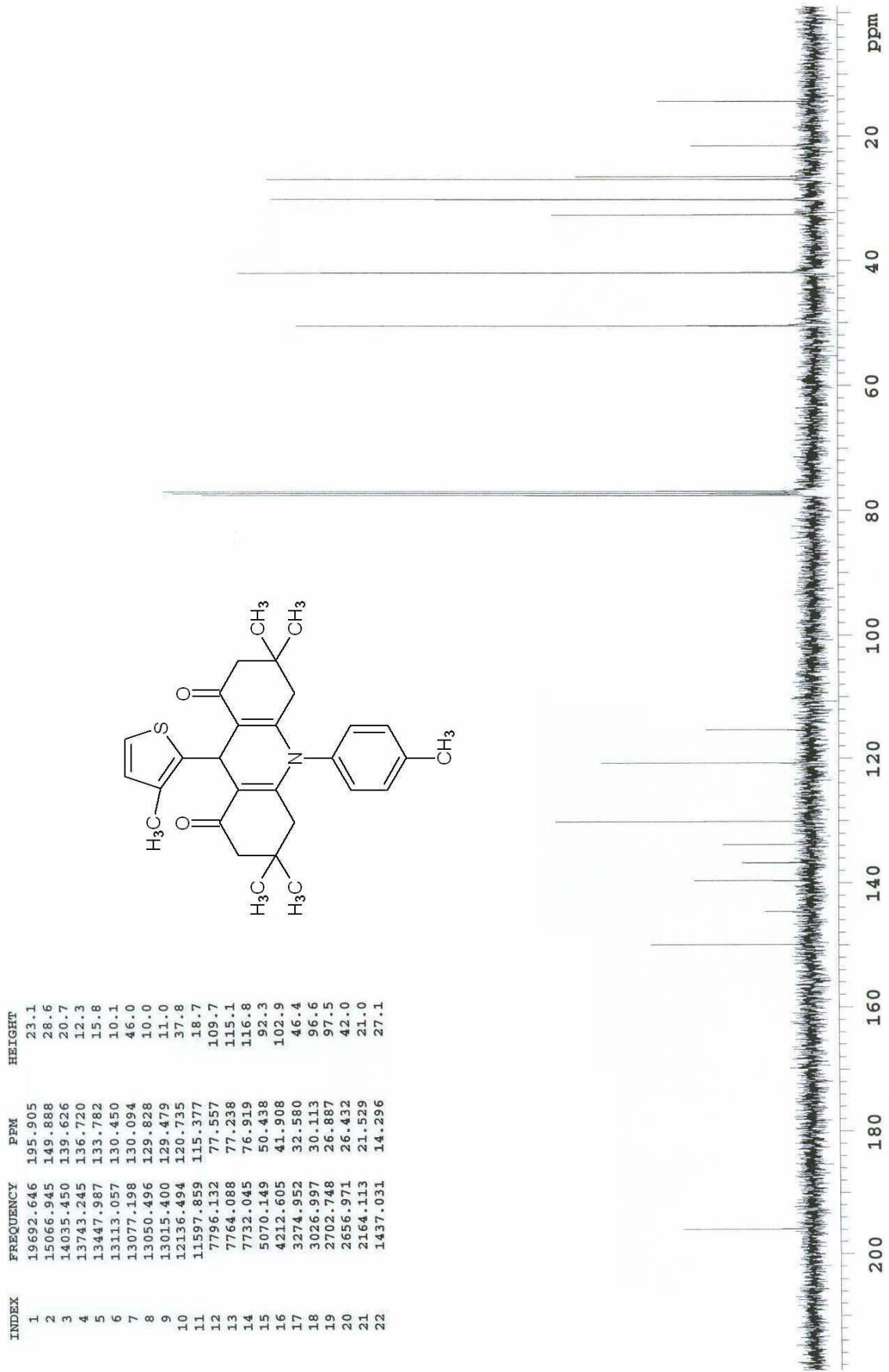
Şekil 8.97 Bileşik 16'nın UV spektrumu (CHCl_3)

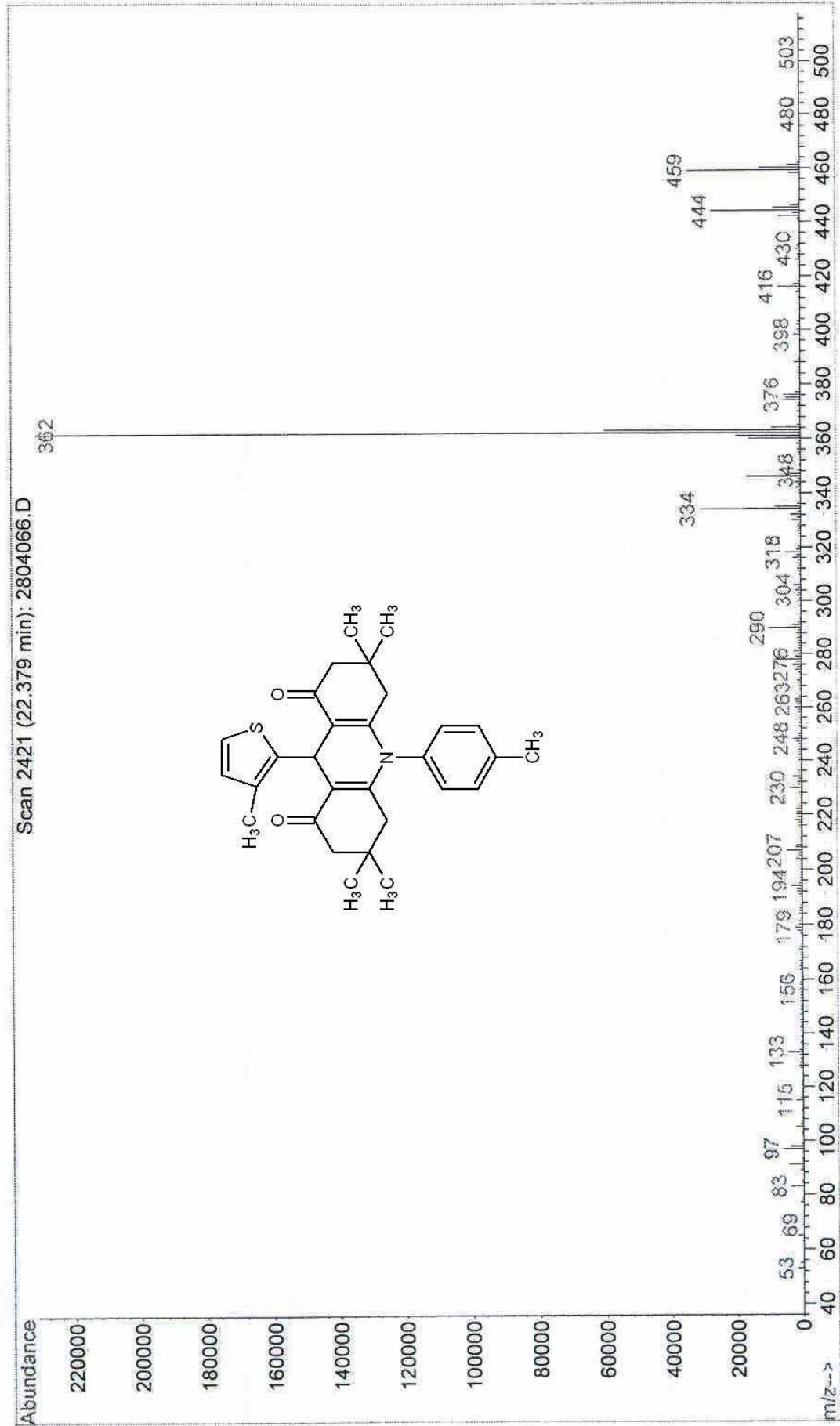


Şekil 8.98 Bileşik 16'nın IR spektrumu (KBr)



Şekil 8.99 Bileşik 16'nın ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

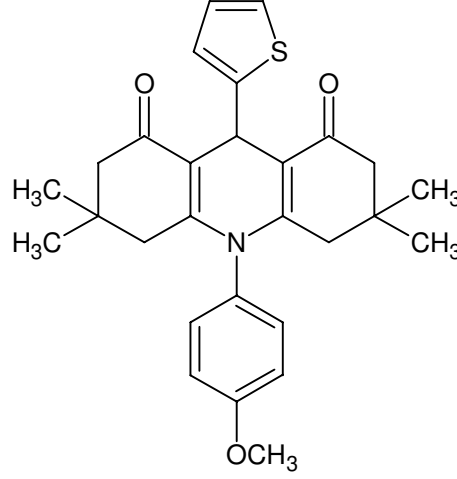
Şekil 8.100 Bileşik 16'nın ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 8.101 Bileşik 16'nın MS spektrumu (CHCl₃)

8.5.2 9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-metoksifenil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 17)

9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-metoksifenil)-3,4,6,7,9,10-hekzahidroakridin-1,8(2*H*,5*H*)-dion



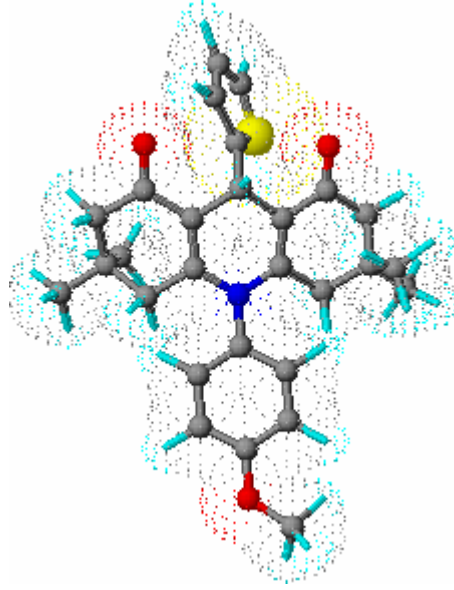
Genel işlem 4'de belirtildiği şekilde, Bileşik 13'ün kristallendirme süzüntüsünden elde edildi.

0.022 g (% 13), renksiz çubuk kristaller (etil alkolden).

Erime noktası: 244°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür (sıcakta)
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.102 Bileşik 17'nin moleküler modeli

8.5.2.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{28}H_{31}NO_3S$ (461.616)

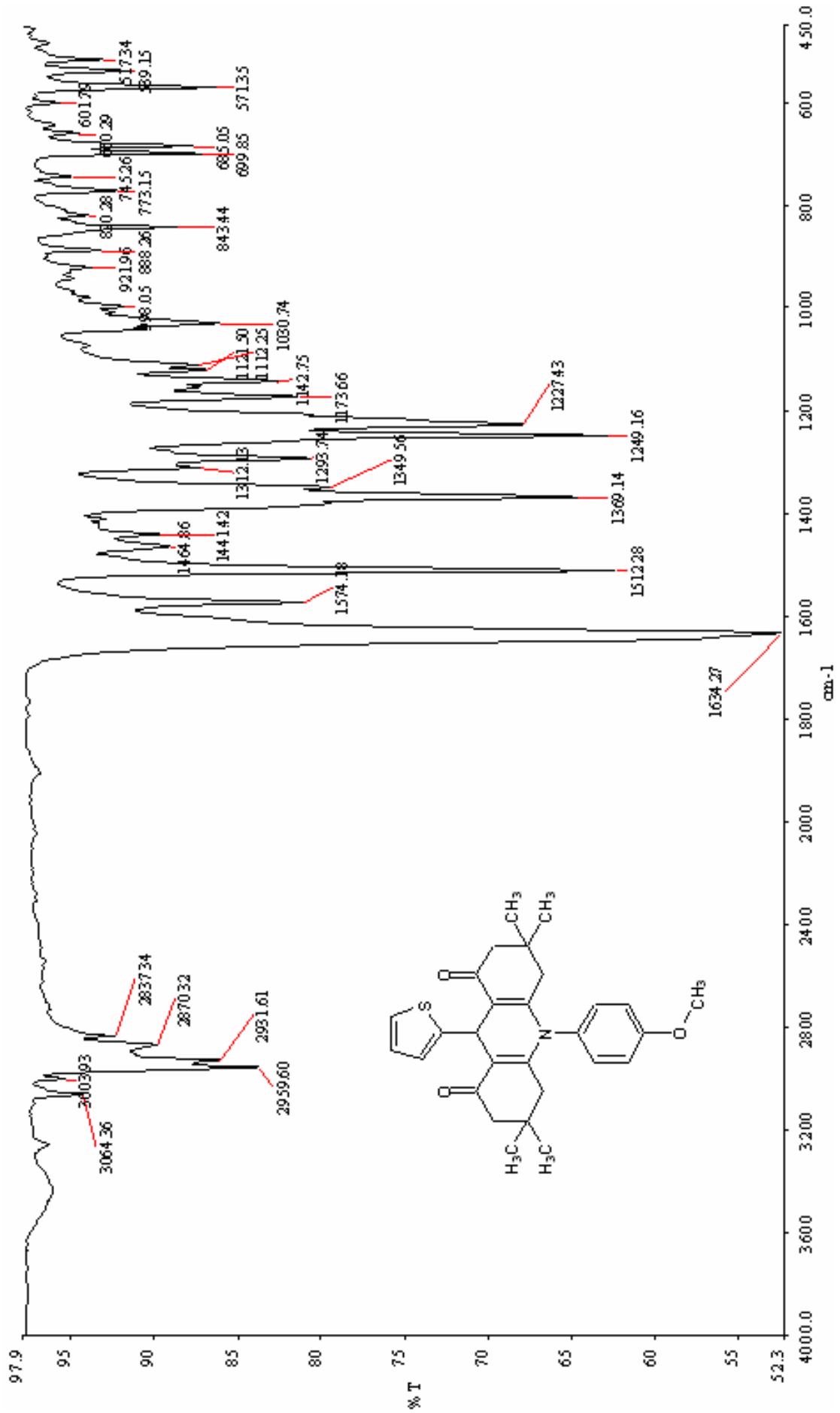
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 244, 265, 365 nm.

FTIR (KBr) : 3064 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2959 ve 2870 (alifatik, C–H gerilimleri), 1634 (C=O gerilimi), 1574 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1512 ve 1464 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1369, 1349 ve 1312 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1249 ve 1227 (Ar-O-R, asimetric ve simetrik C-O gerilimleri), 843 ve 699 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm^{-1} .

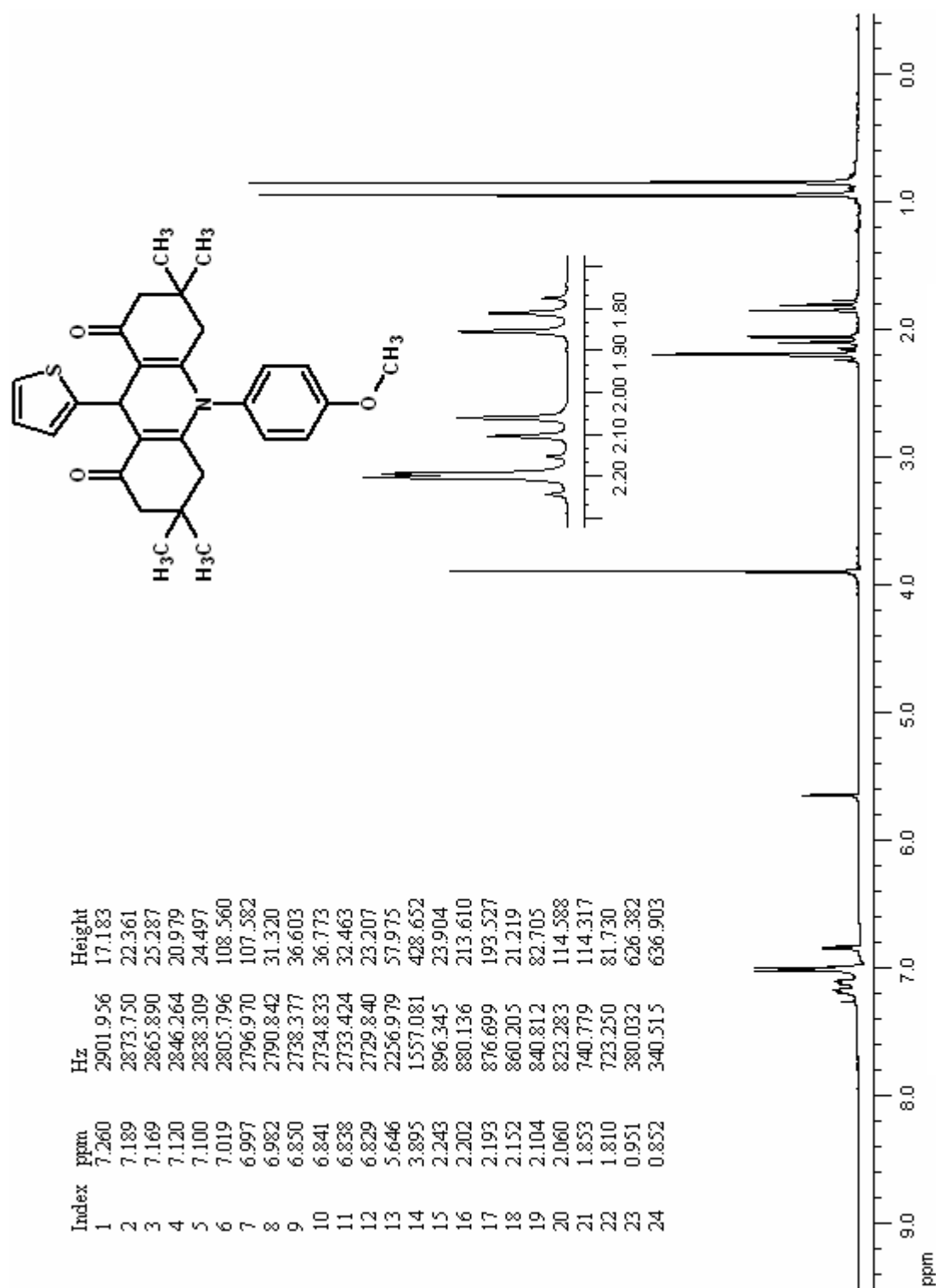
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 0.85 (s, 2x CH_3 , 6H), 0.95 (s, 2x CH_3 , 6H), 1.81-2.20 (d ve d, C4 ve C5; CH_2 , 4H), 2.15-2.24 (d ve d, C2 ve C7; CH_2 , 4H), 3.90 (s, metoksi CH_3 , 3H), 5.65 (s, C9; CH , 1H), 6.83-7.19 (m, **aromatik ve heteroaromatik C–H**, 7H) ppm.

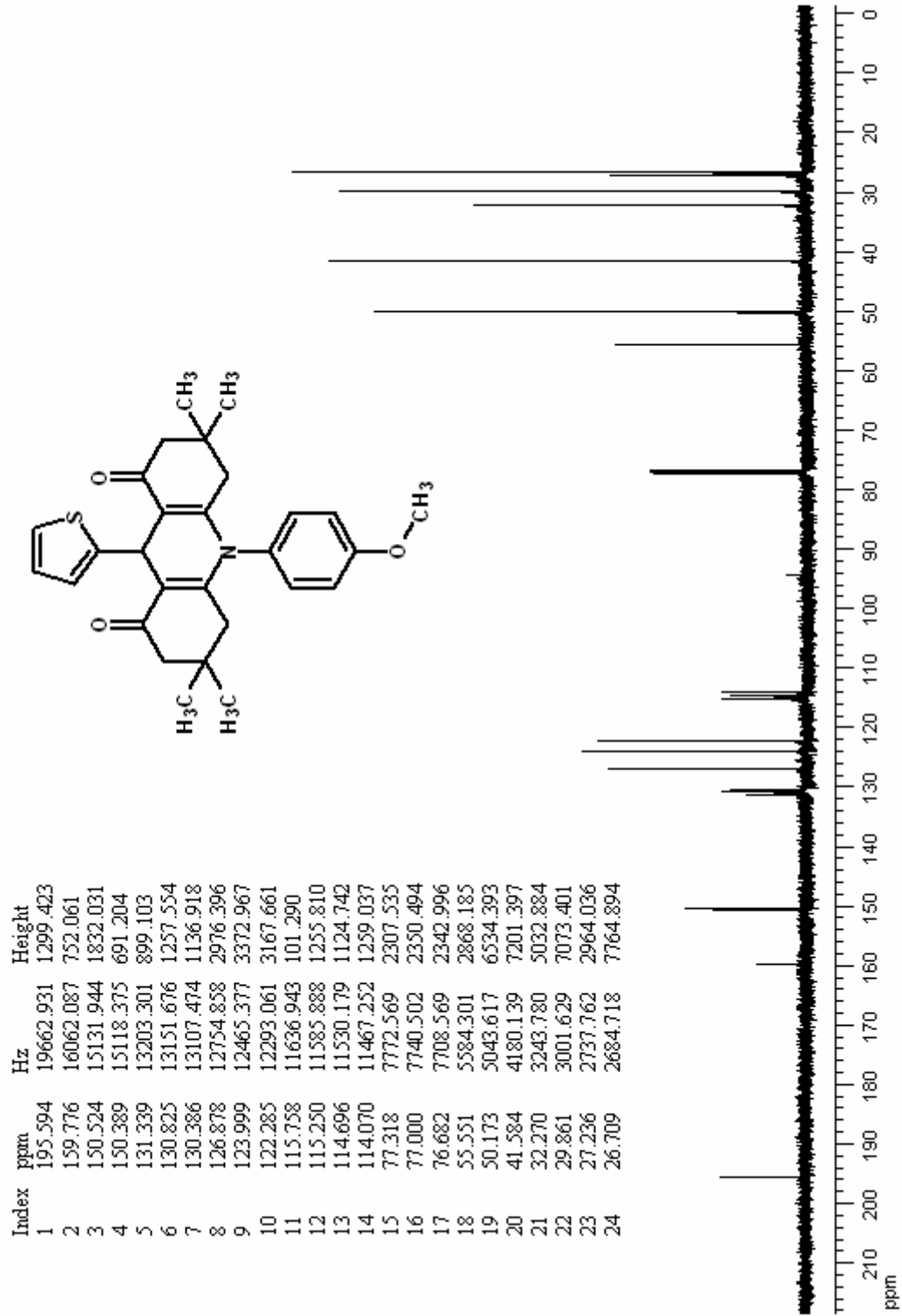
^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 27.24 (C9), 26.71 ve 29.86 (4xCH₃), 32.27 (C3 ve C6), 41.58 (C4 ve C5), 50.17 (C2 ve C7), 55.55 (metoksi CH₃), 114.07-131.34 (2x OC-C=C, aromatik C1, C2, C3, C5, C6 ve tiyenil C2, C3, C4, C5), 150.52 (aromatik C4), 159.78 (2x N-C=C), 195.60 (C1 ve C8; C=O) ppm.

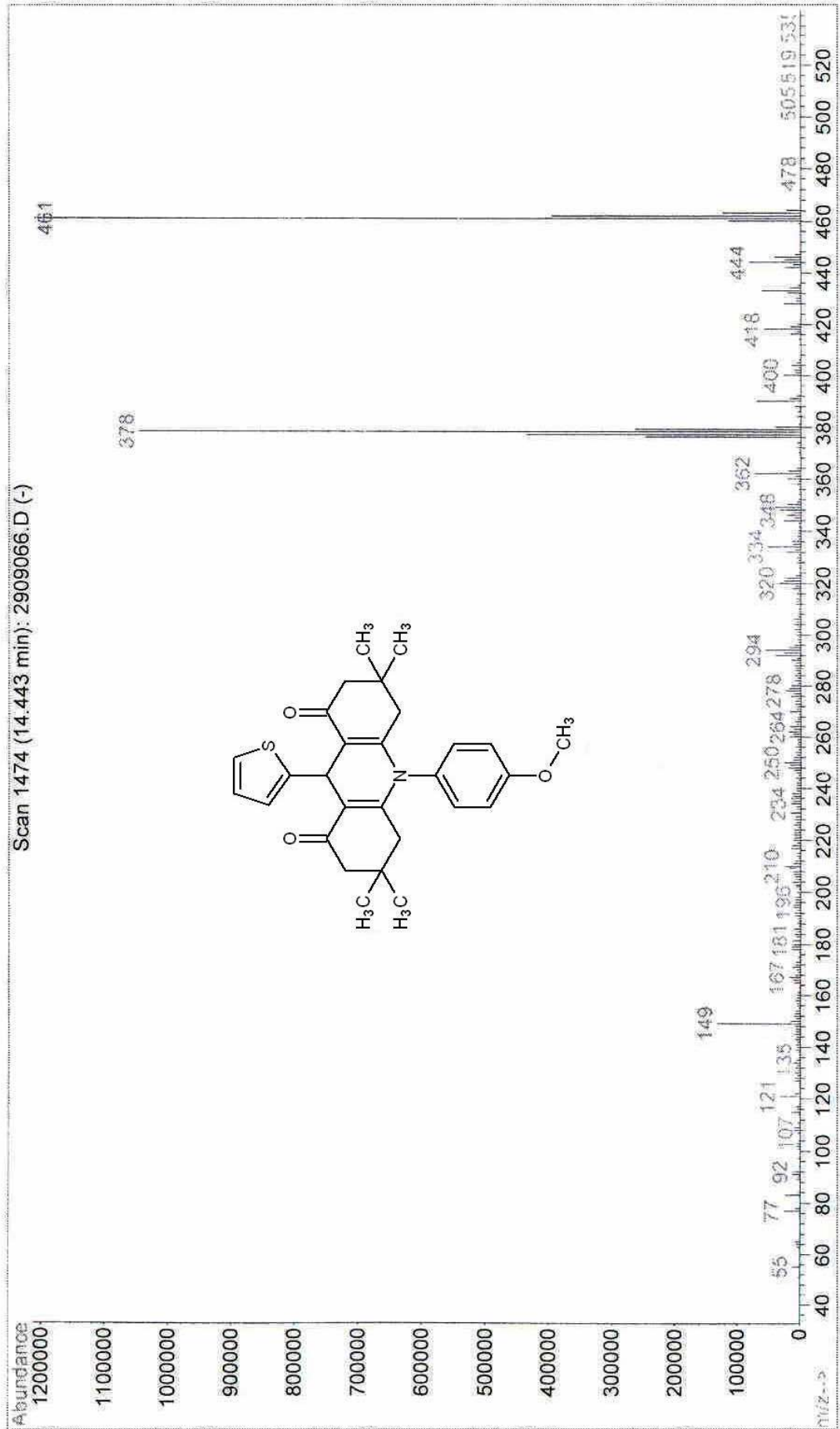
MS: m/z : 462 (M+1), 461 (M⁺), 446, 433, 418, 378, 362, 149, 121.



Şekil 8.104 Bileşik 17'nin IR spektrumu (KBr)

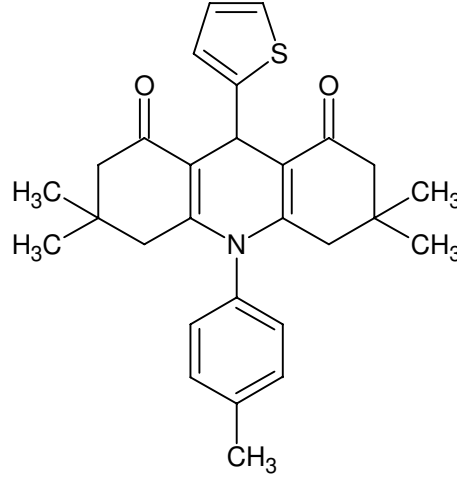
Şekil 8.105 Bileşik 17'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.106 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.107 Bileşik 17'nin MS spektrumu (CHCl₃)

8.5.3 9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-tolil)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion (Bileşik 18)

9-(2-Tiyenil)-3,3,6,6-tetrametil-10-(*p*-tolil)-3,4,6,7,9,10-hekzahidroakridin-1,8(2*H*,5*H*)-dion



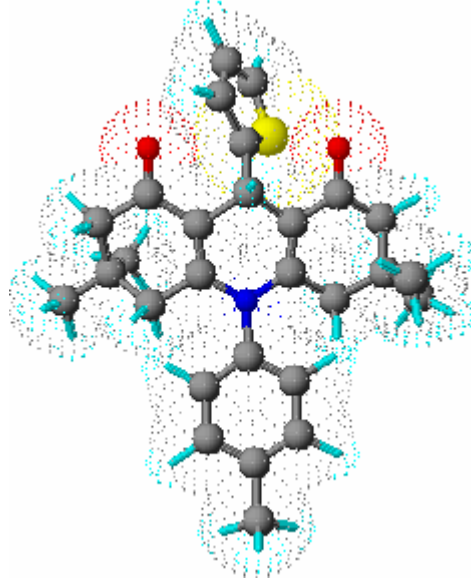
Mor fluoresans gösteren ve açık sarı renkli bir madde olan Bileşik 18, 8.4.7'deki Bileşik 15'in izole edildiği kolondan yan ürün olarak elde edildi ve tekrar kristallendirildi.

0.033 g (% 20), renksiz tozumsu kristaller (Etil alkolden).

Erime noktası: 123–5°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür (sıcakta)
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.108 Bileşik 18'in moleküler modeli

8.5.3.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₈H₃₁NO₂S (445.616)

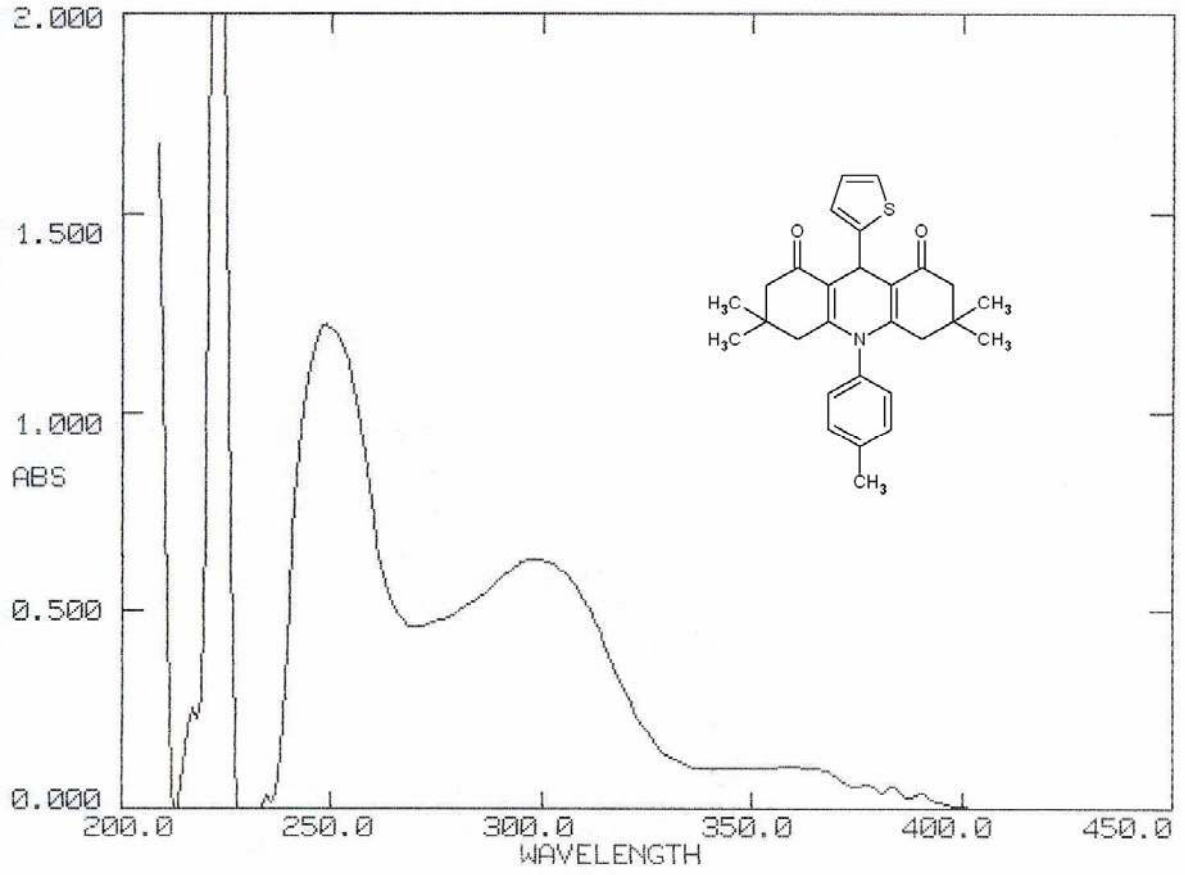
UV (CHCl₃) : λ_{max} 249, 298, 360 nm.

FTIR (KBr) : 3067 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2957 ve 2868 (alifatik, C–H gerilimleri), 1645 (C=O gerilimi), 1573 (CO konjuge, C=C gerilimi), 1510 ve 1454 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1367, 1321 ve 1301 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 820 ve 698 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimi) cm⁻¹.

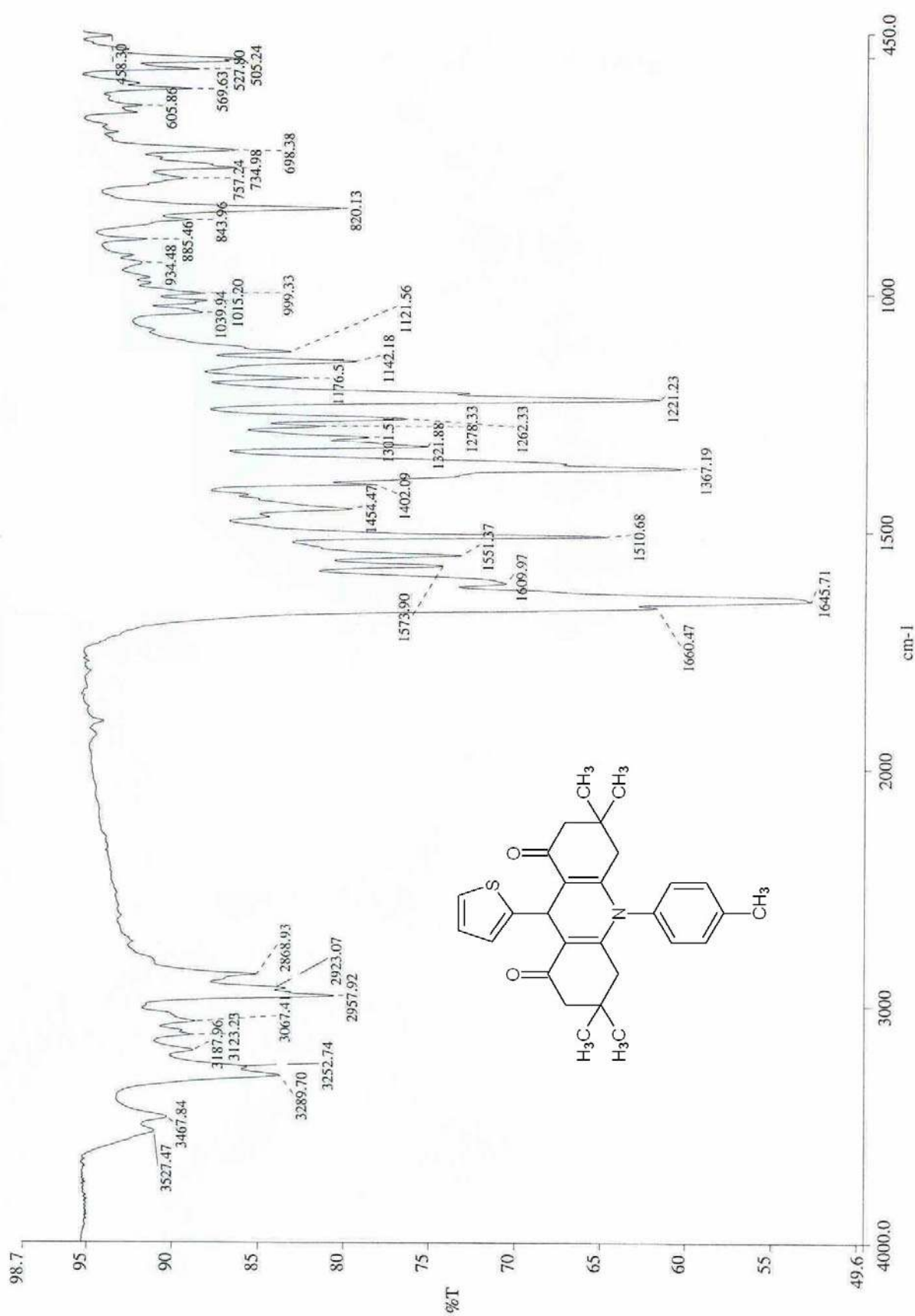
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.86 (s, 2xCH₃, 6H), 0.95 (s, 2xCH₃, 6H), 1.80-2.11 (d ve d, C4 ve C5; CH₂, 4H), 2.14-2.30 (d ve d, C2 ve C7; CH₂, 4H), 2.47 (s, *p*-tollil CH₃, 3H), 5.66 (s, C9; CH, 1H), 6.84-7.43 (m, **aromatik ve heteroaromatik C–H**, 7H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 21.52 (*p*-tolil CH_3), 24.73 (C9), 26.96 ve 30.09 (4x CH_3), 32.58 (C3 ve C6), 41.86 (C4 ve C5), 50.45 (C2 ve C7), 114.33 (2x OC-C=C), 120.22-136.44 (aromatik C2, C3, C4, C5, C6 ve tiyenil C3, C4, C5), 139.75 (aromatik C1), 150.58 (tiyenil C2), 150.62 (2x N-C=C), 195.97 (C1 ve C8; C=O) ppm.

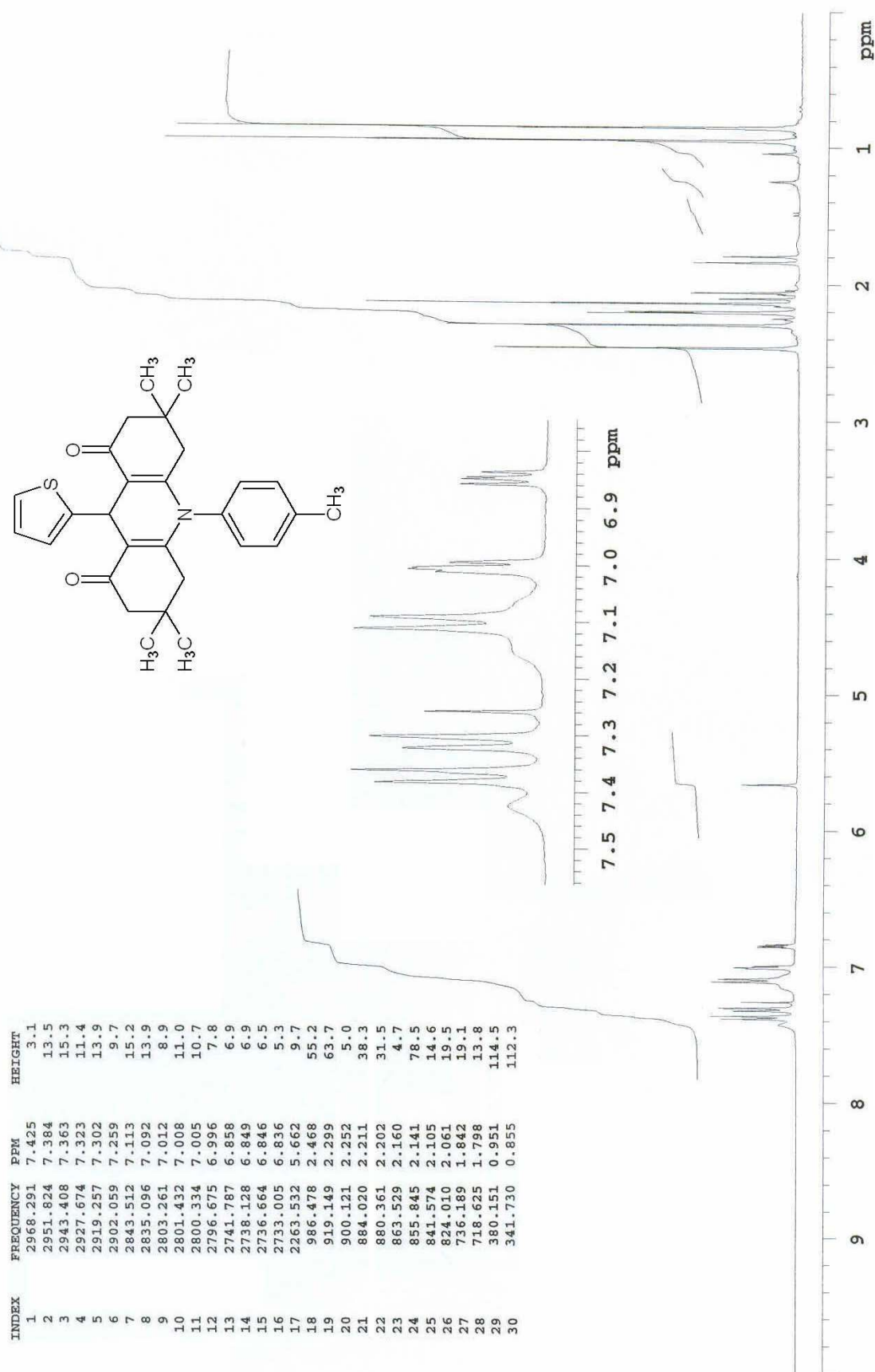
MS: m/z : 446 (M+1), 445 (M^+), 428, 416, 402, 362, 346, 105, 91.

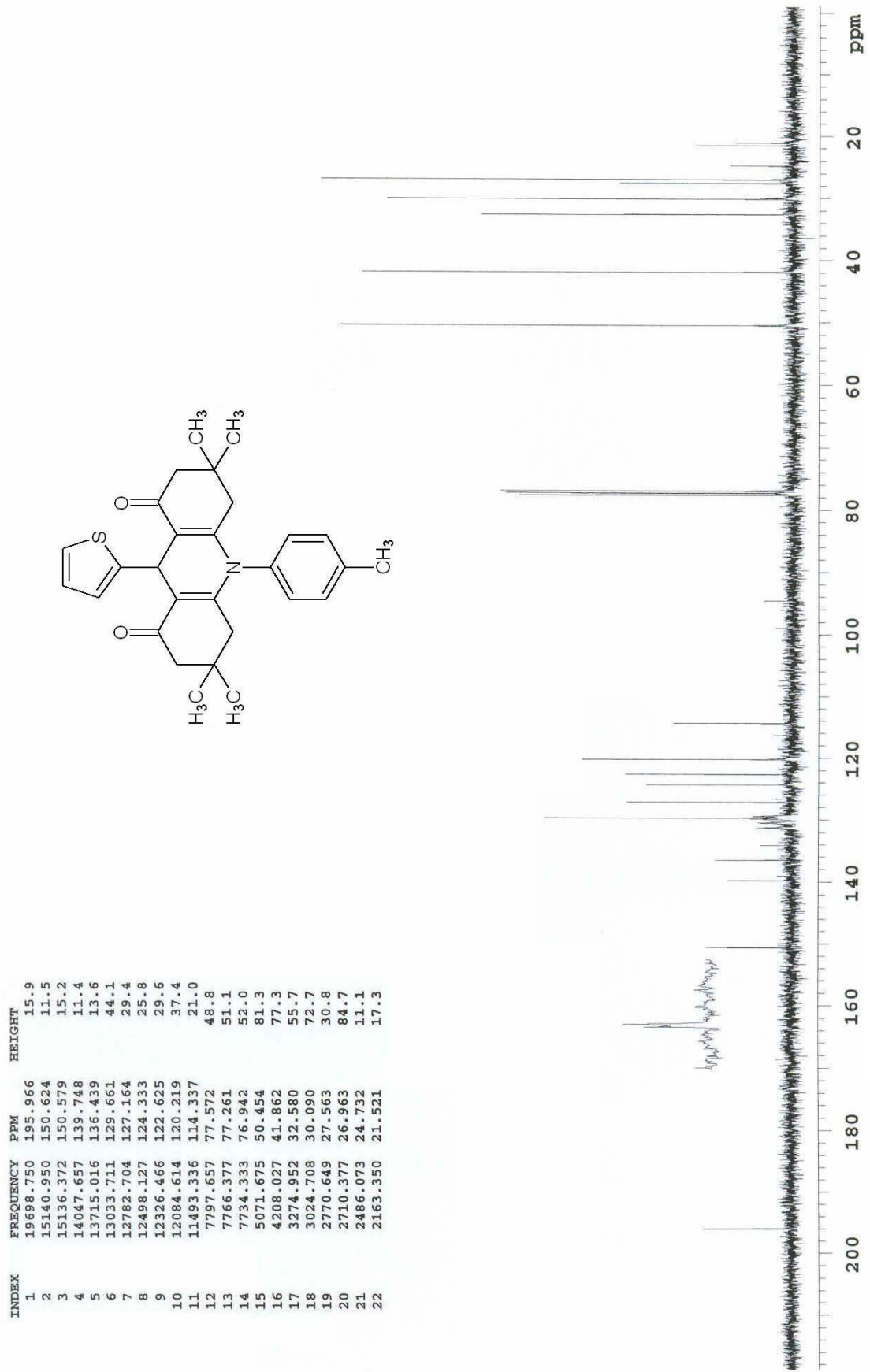


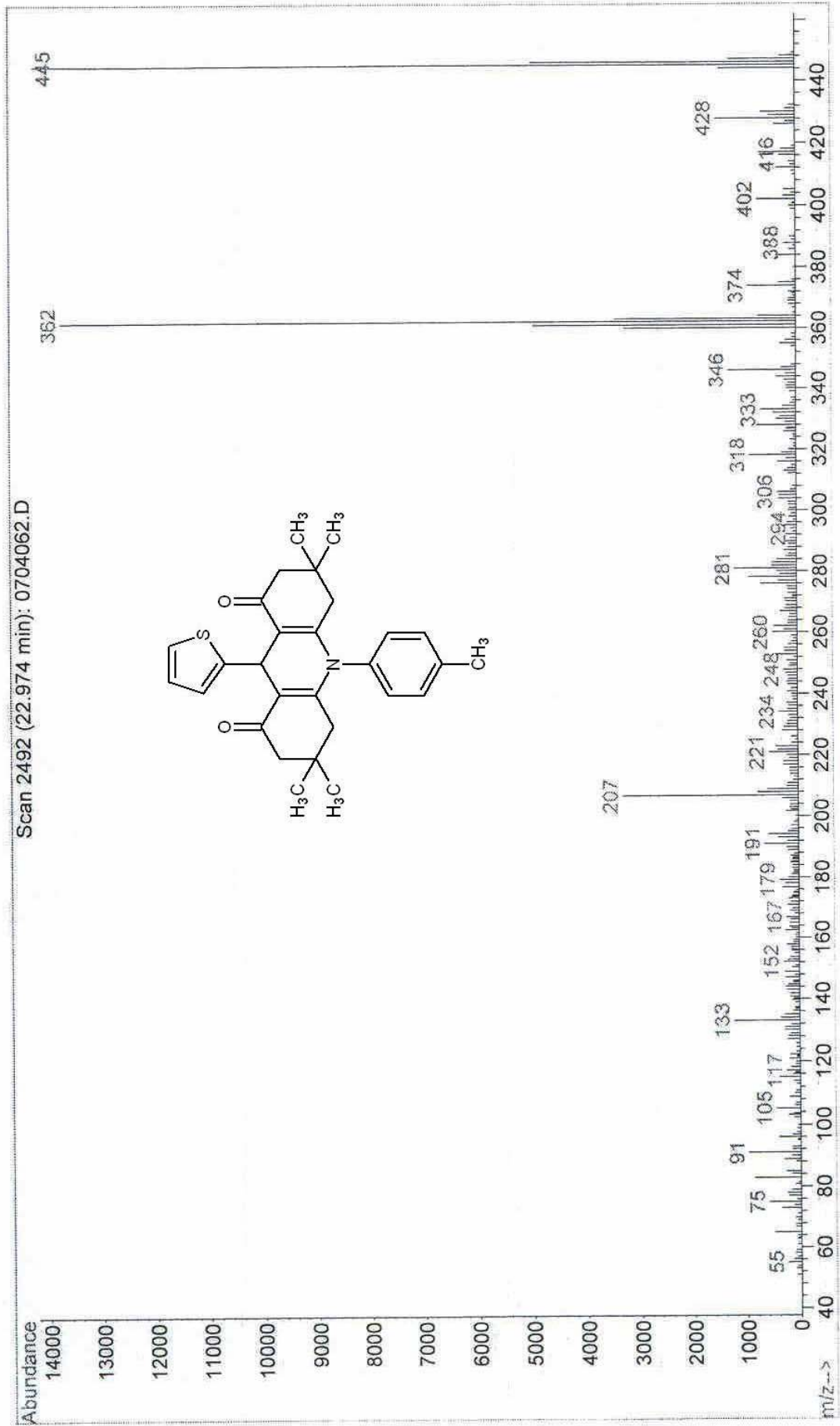
Şekil 8.109 Bileşik 18'in UV spektrumu (CHCl₃)

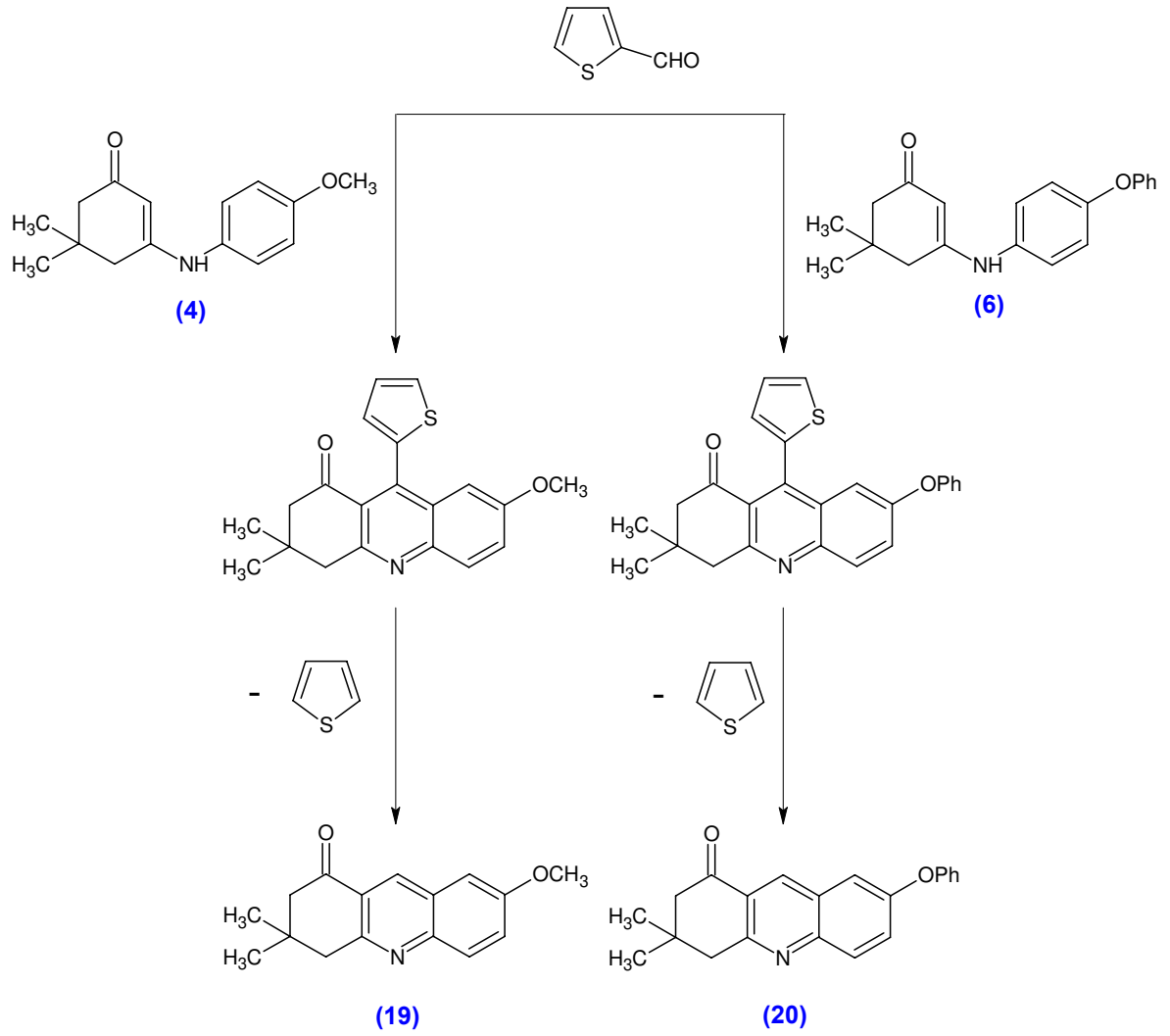


Şekil 8.110 Bileşik 18'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.111 Bileşik 18'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.112 Bileşik 18'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.113 Bileşik 18'in MS spektrumu (CHCl₃)

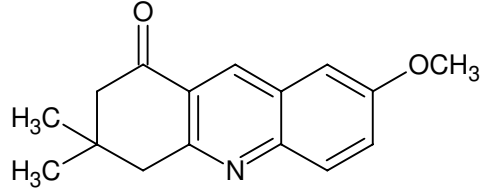


Şekil 8.114 1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünlerinin oluşumu

8.6 1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on Bileşiklerinin İzole Edilmesi

8.6.1 3,3-Dimetil-7-metoksi -1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on (Bileşik 19)

3,3-Dimetil-7-metoksi -3,4-dihidroakridin-1(2*H*)-on



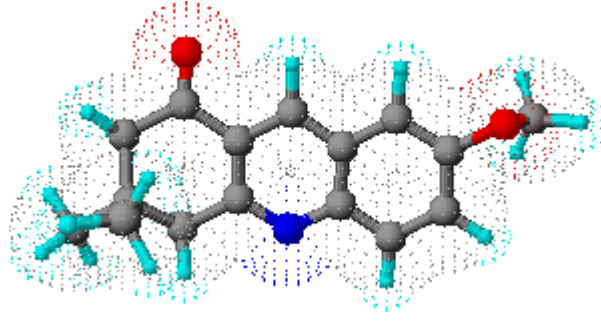
Genel işlem 4'de gerçekleştirilen kolon kromatografisinden (Bileşik 9 veya 13 için) alınan ve açık mavi floresans gösteren açık sarı renkli madde tekrar kristallendirildi.

0.018 g (% 14), açık sarı tozumsu kristaller (dietil eterden).

Erime noktası: 205°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür (sıcakta)
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür (sıcakta)
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.115 Bileşik 19'un moleküler modeli

8.6.1.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

C₁₆H₁₇NO₂ (255.311)

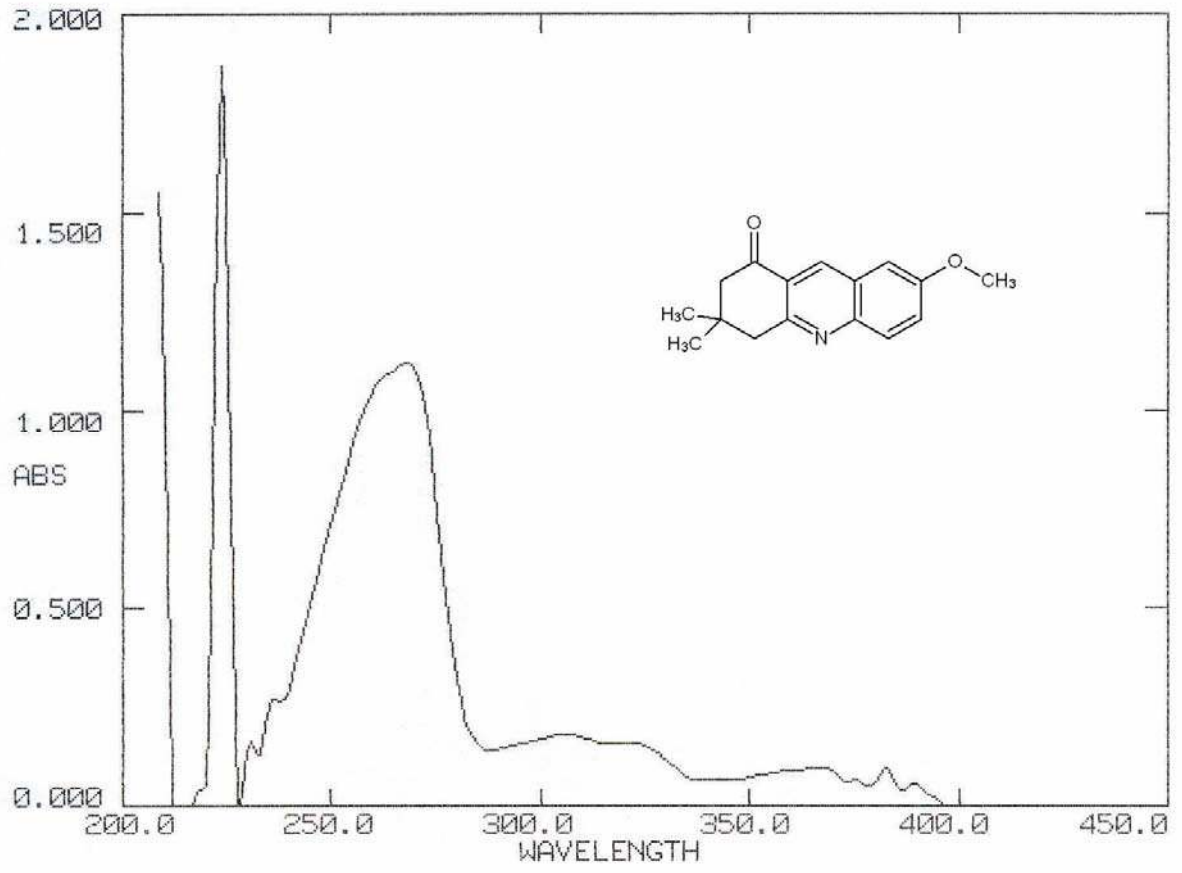
UV (CHCl₃) : $\lambda_{\max}$ 269, 307, 365 nm.

FTIR (KBr) : 3044 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2946 ve 2869 (alifatik, C–H gerilimleri), 1702 (C=O gerilimi), 1629 (C=N gerilimi), 1614, 1587 ve 1496 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1415, 1378 ve 1351 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1245 ve 1192 (Ar-O-R, asimetric ve simetric C-O gerilimleri), 852, 814 ve 686 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

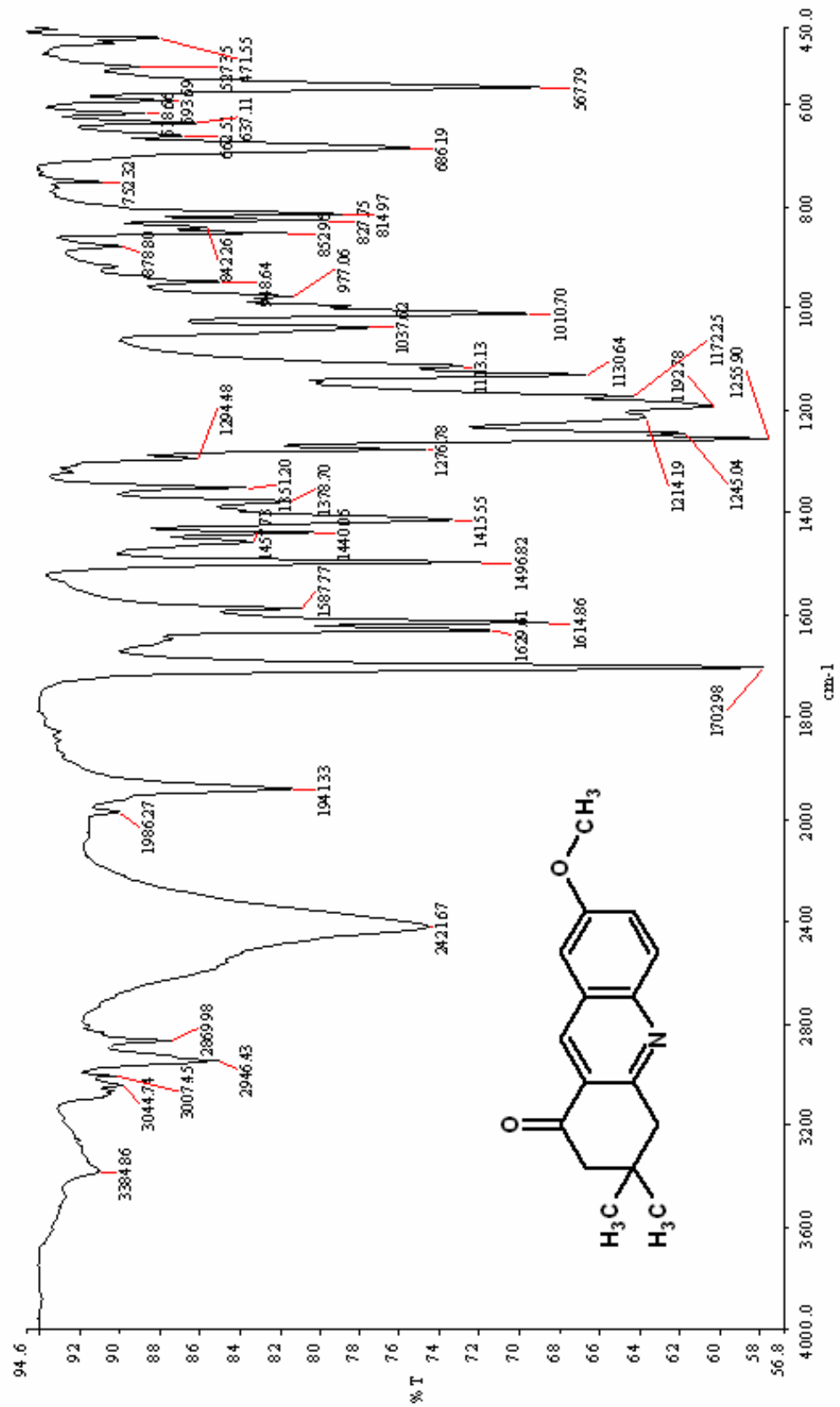
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.12 (s, 2xCH₃, 6H), 2.68 (s, C4; CH₂, 2H), 3.52 (s, C2; CH₂, 2H), 3.98 (s, metoksi CH₃, 3H), 7.38-7.39 (d, C8; C–H, 1H), 7.67-7.70 (dd, C6; C–H, 1H), 8.61-8.63 (d, C5; C–H, 1H), 9.19 (s, C9; C–H, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 28.00 (2xCH₃), 32.89 (C3), 40.96 (C4), 51.54 (C2), 56.18 (metoksi CH₃), 106.96 (C8), 123.37 (C6), 130.28 (C5), 136.41 (C8–C–C9), 140.10 (C1–C–C9), 142.02 (C9), 156.08 (C7), 143.36 (C5–C–N), 160.18 (C4–C–N), 193.40 (C=O) ppm.

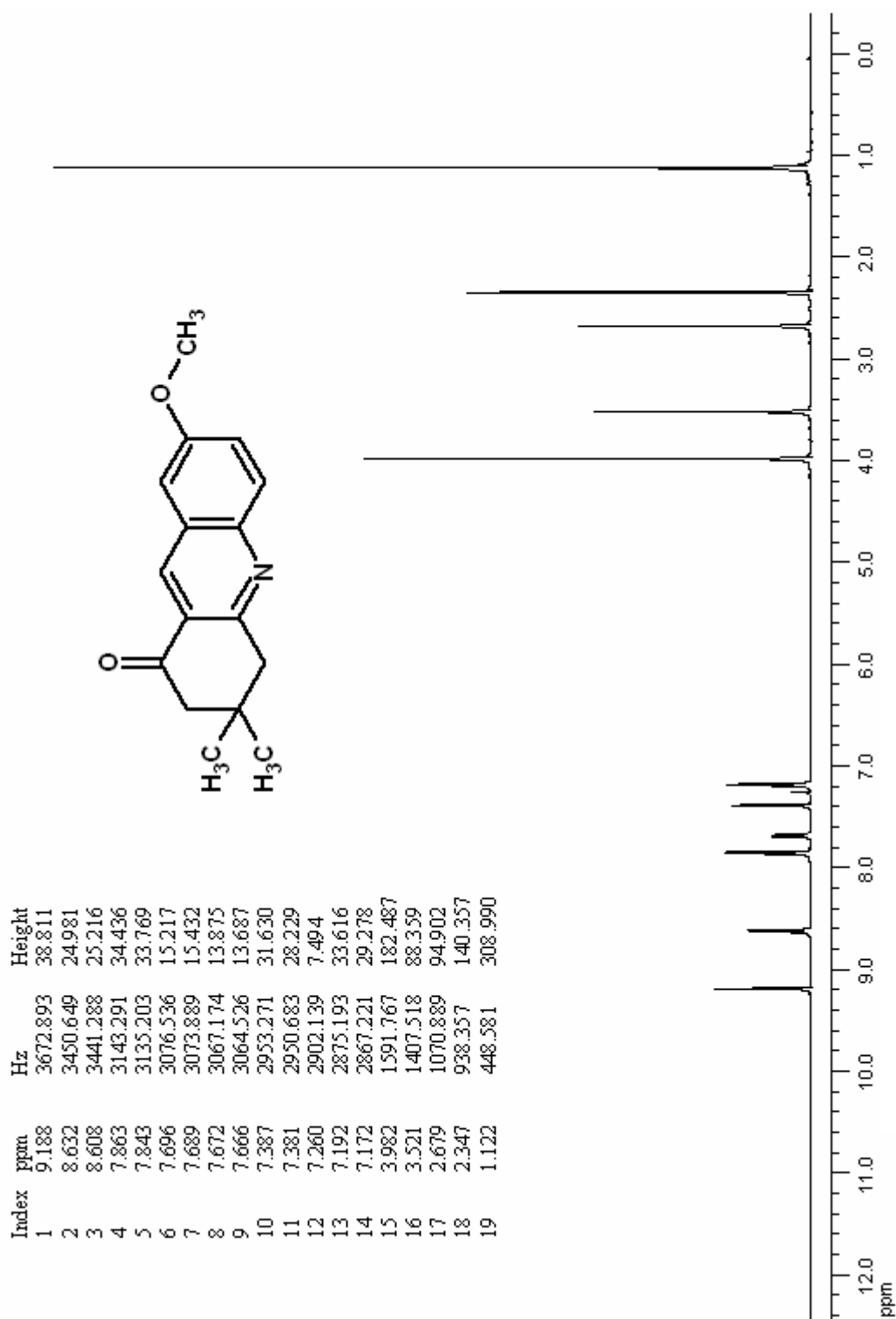
MS: m/z : 256 (M+1), 255 (M⁺), 240, 227, 212, 199, 171, 156.

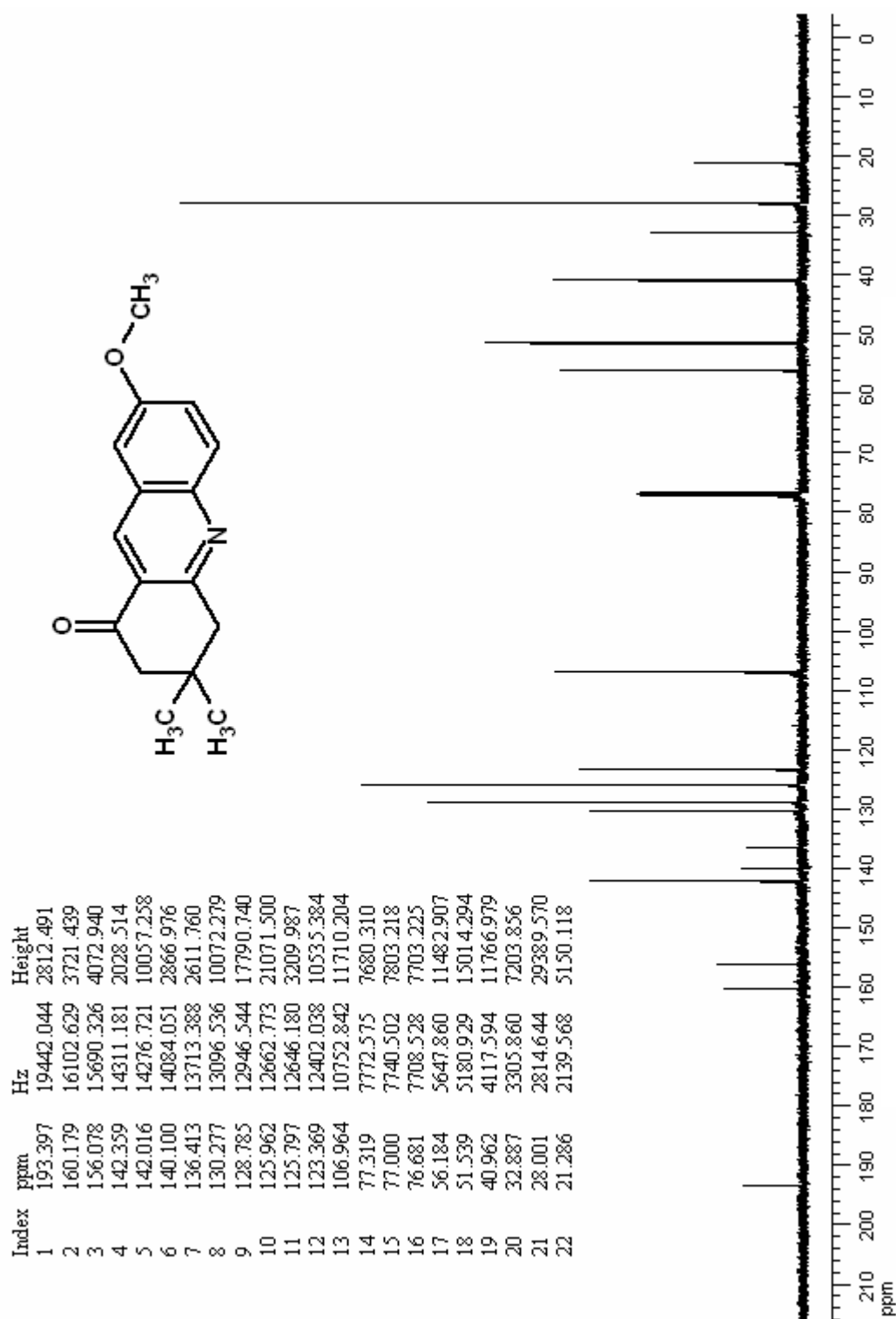


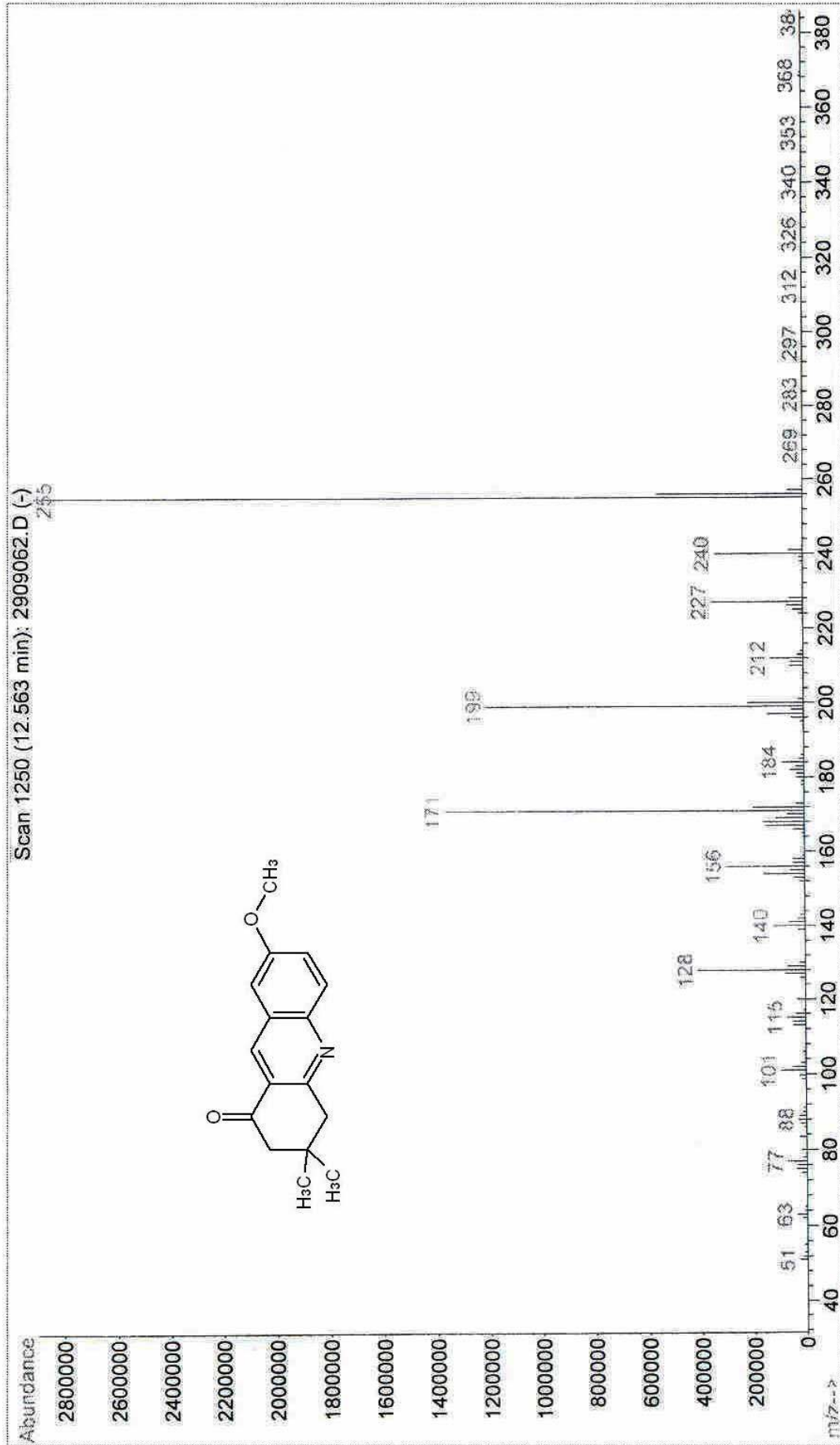
Şekil 8.116 Bileşik 19'un UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.117 Bileşik 19'un IR spektrumu (KBr)

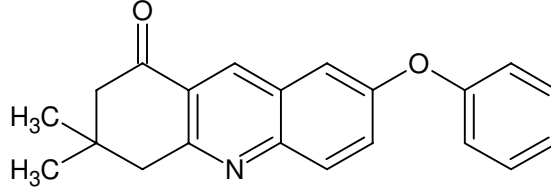
Şekil 8.118 Bileşik 19'un ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.119 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.120 Bileşik 19'un MS spektrumu (CHCl₃)

8.6.2 3,3-Dimetil-7-fenoksi -1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on (Bileşik 20)

3,3-Dimetil-7-fenoksi -3,4-dihidroakridin-1(2*H*)-on



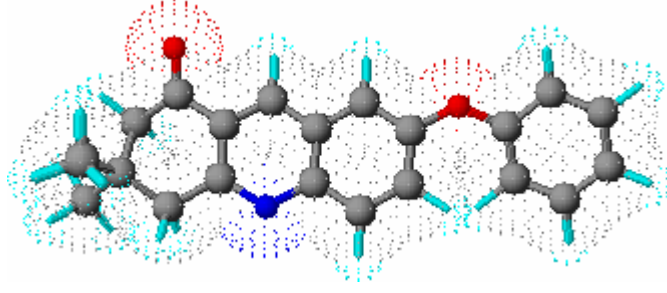
Genel işlem 4’de gerçekleştirilen kolon kromatografisinden (Bileşik 14 için) alınan ve açık mavi floresans gösteren açık sarı renkli madde tekrar kristallendirildi.

0.025 g (% 16), sarı iğne kristaller (dietil eterden).

Erime noktası: 115–6°C

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40–60°C) : çözünmez

Toluen	: çözünür (sıcakta)
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür (sıcakta)
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür (sıcakta)
Metil alkol	: çözünür
Asetik asid	: çözünür
Su	: çözünmez



Şekil 8.121 Bileşik 20'nin moleküler modeli

8.6.2.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{21}H_{19}NO_2$ (317.381)

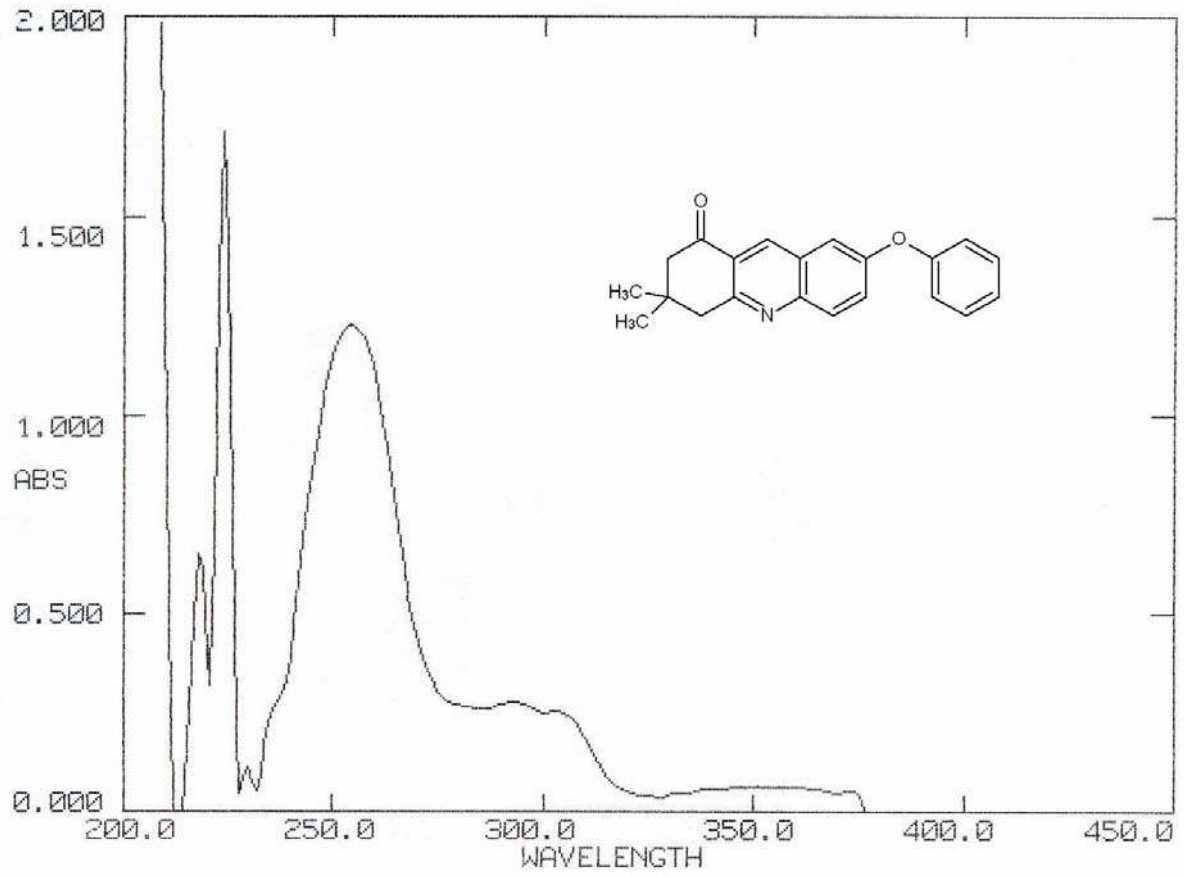
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 254, 293, 351 nm.

FTIR (KBr) : 3055 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2955, 2928 ve 2872 (alifatik, C–H gerilimleri), 1694 (C=O gerilimi), 1588 (C=N gerilimi), 1556, 1468 ve 1419 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1368 ve 1350 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1230 ve 1114 (Ar-O-R, asimetrik ve simetrik C-O gerilimleri), 844, 751 ve 687 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm^{-1} .

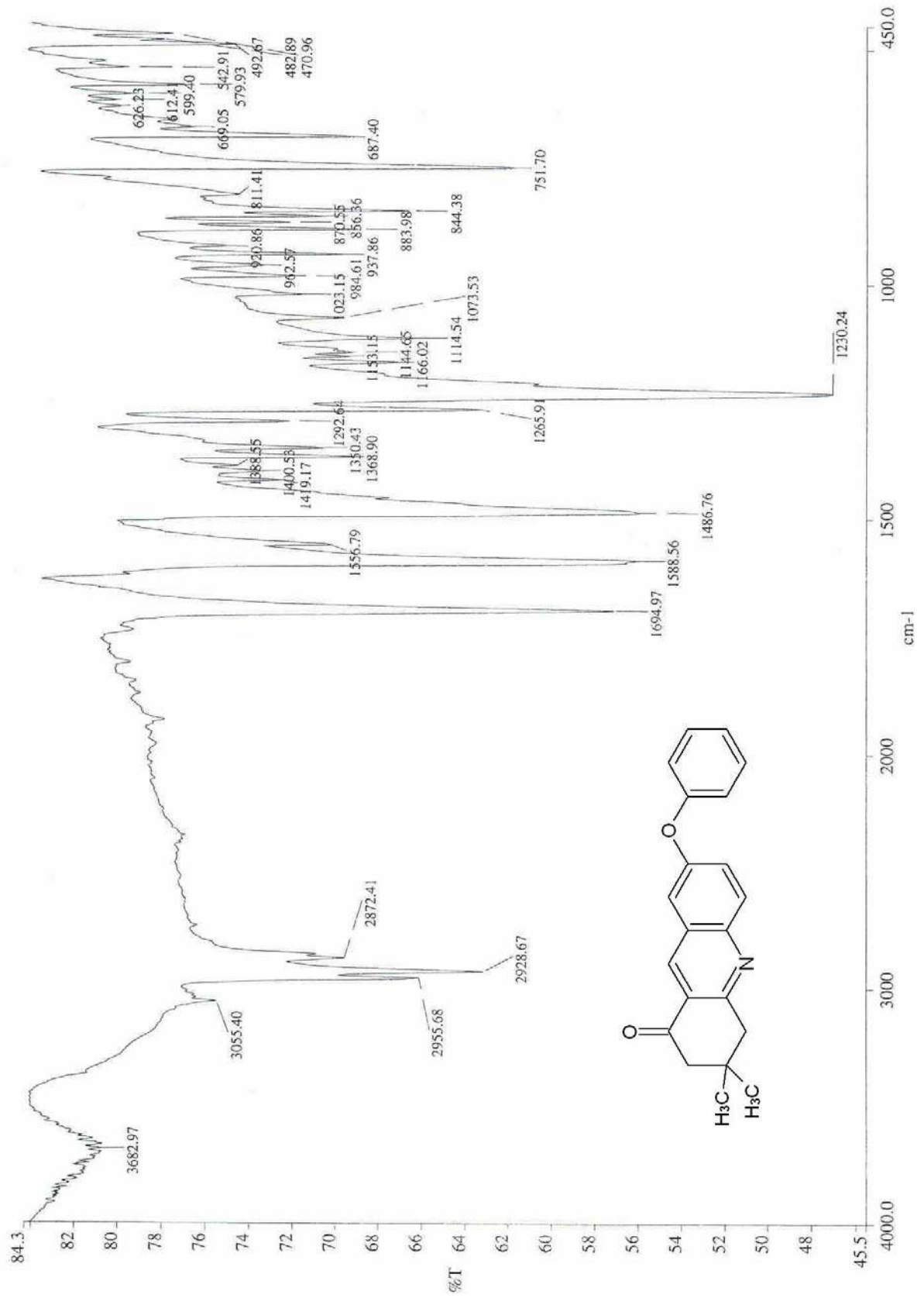
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.14 (s, 2x CH_3 , 6H), 2.62 (s, C4; CH_2 , 2H), 3.16 (s, C2; CH_2 , 2H), 7.07-7.09 (d, fenoksi C2 ve C6; **aromatik C-H**, 2H), 7.17-7.20 (t, fenoksi C4; **aromatik C-H**, 1H), 7.29-7.30 (d, C8; C–H, 1H), 7.37-7.41 (t, fenoksi C3 ve C5; **aromatik C-H**, 2H), 7.55-7.58 (dd, C6; C–H, 1H), 8.01-8.04 (d, C5; C–H, 1H), 8.65 (s, C9; C–H, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 28.59 (2x CH_3), 33.01 (C3), 47.26 (C4), 52.72 (C2), 114.33 (C8), 119.88 (fenoksi C2 ve C6), 124.53 (fenoksi C4), 125.75 (C8-C-C9), 126.10 (C6), 127.79 (C1-C-C9), 130.28 (fenoksi C3 ve C5), 130.69 (C5), 135.67 (C9), 147.11 (C5-C-N), 156.06 (C7), 156.45 (C4-C-N), 159.57 (fenoksi C1), 198.07 (C=O) ppm.

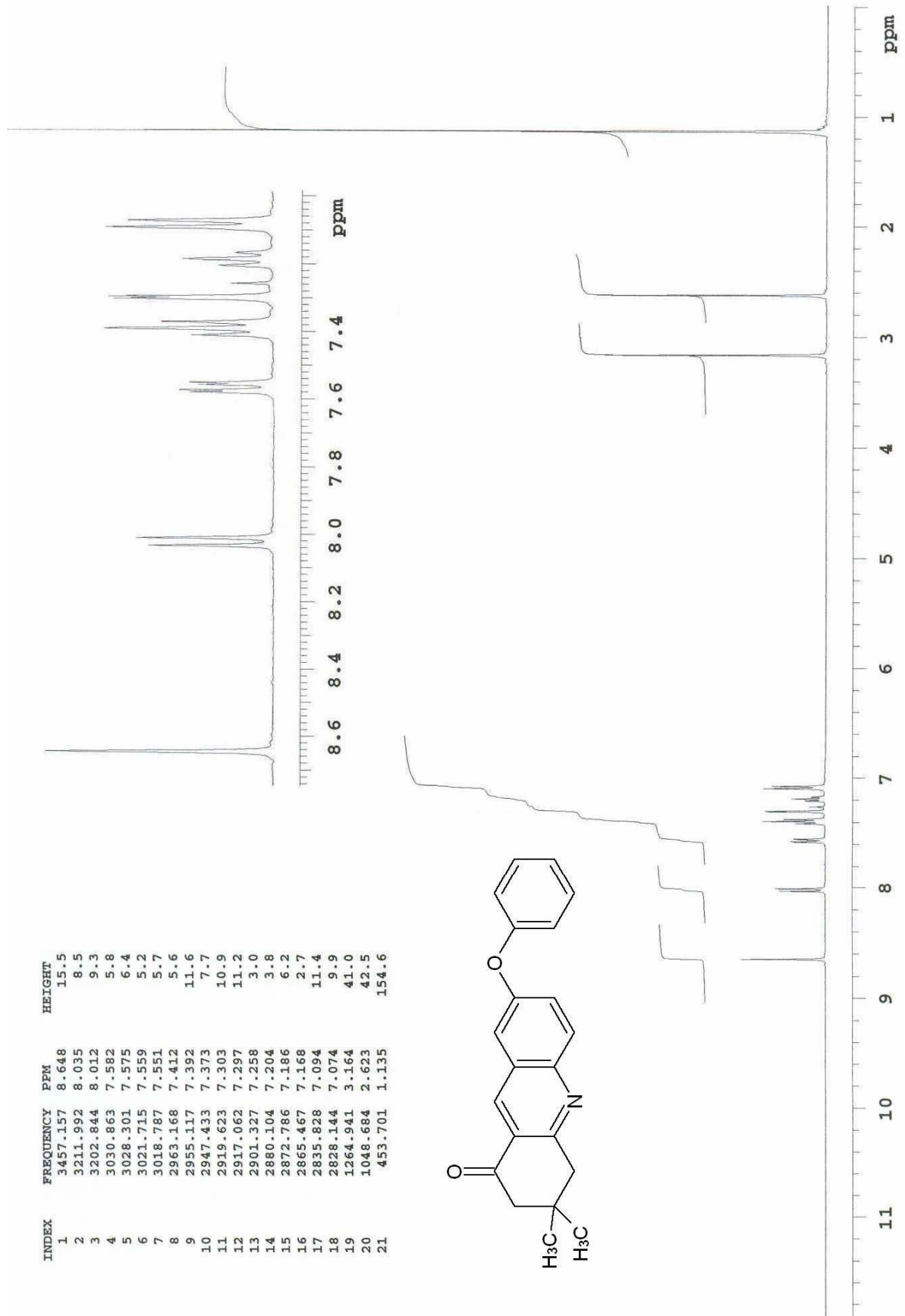
MS: m/z : 318 (M+1), 317 (M^+), 302, 289, 275, 261, 233.

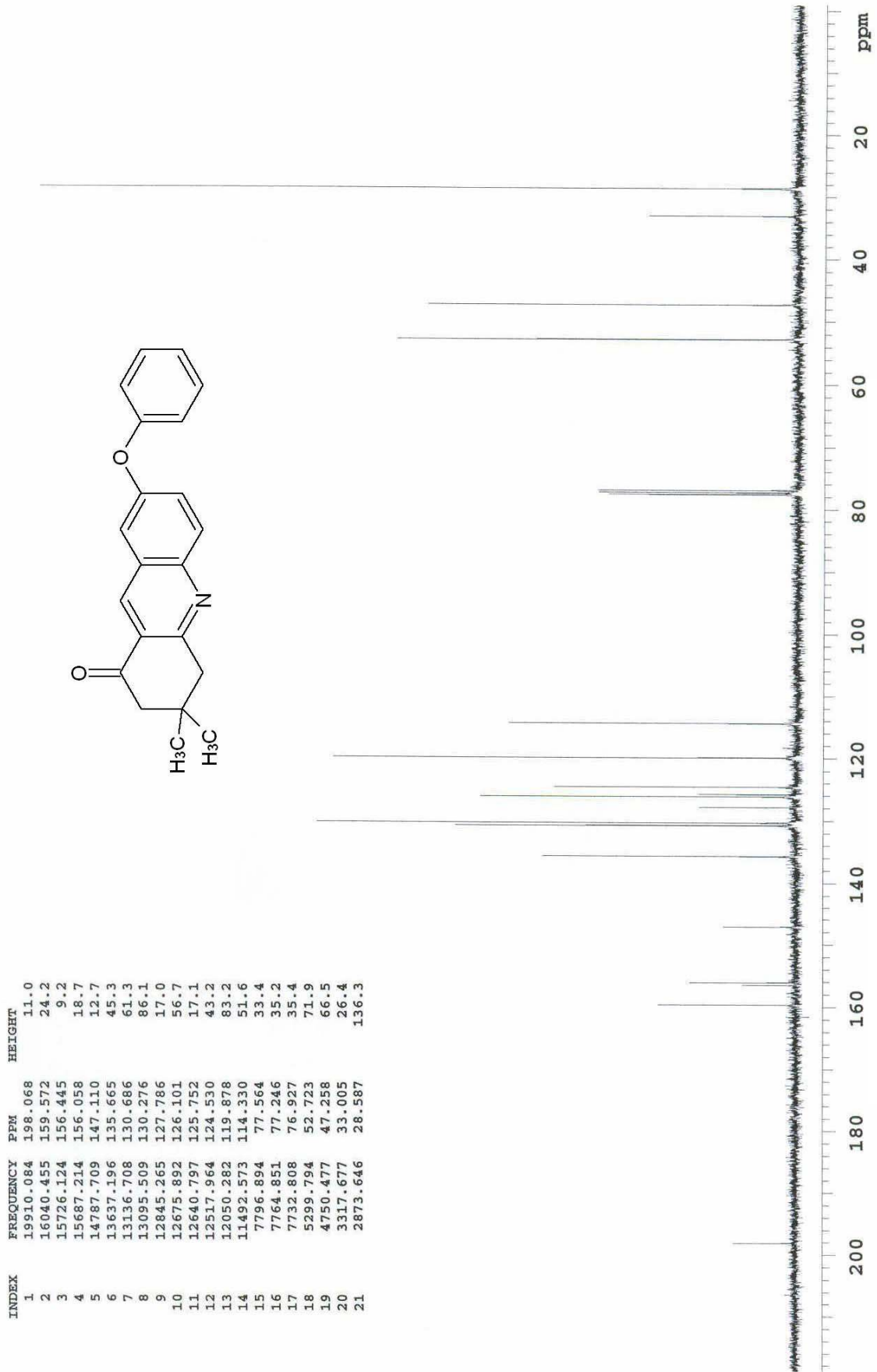


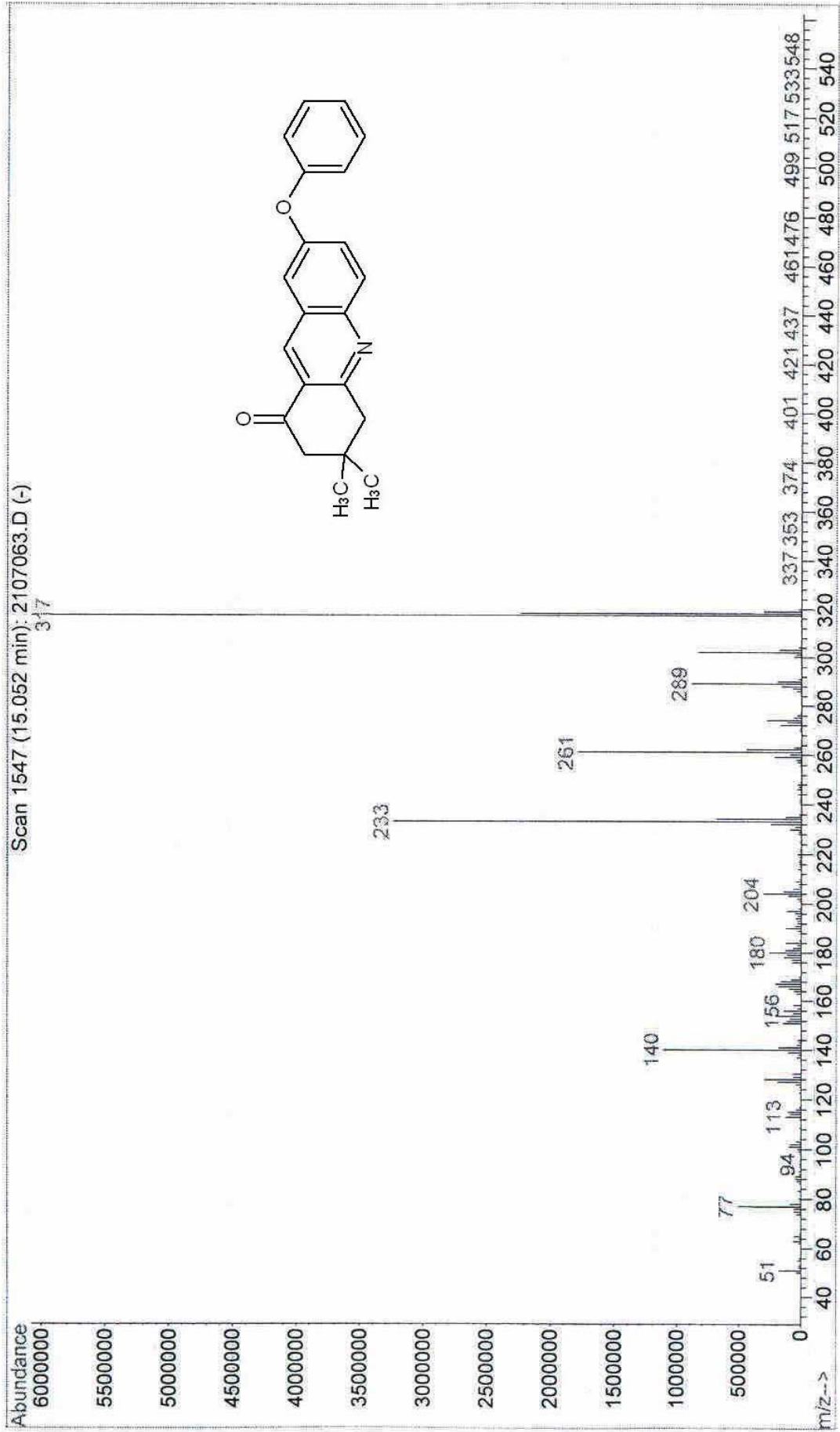
Şekil 8.122 Bileşik 20'nin UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 8.123 Bileşik 20'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 8.124 Bileşik 20'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 8.125 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 8.126 Bileşik 20'nin MS spektrumu (CHCl₃)

9. TARTIŞMA ve SONUÇ

1,3-Dikarbonil bileşikleri Knoevenagel kondenzasyonu, enamin sentezi, Michael katılması, Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi gibi çok çeşitli reaksiyonlarda görev almaları nedeniyle, sentetik kimya çalışmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle bu tür bileşiklerin, hidropiridinler, hidrokinolinonlar ve hidroakridinonlar gibi önemli biyolojik aktiviteler gösteren heterohalkalı sistemlerin sentezlerinde kullanılmaları, önemlerini oldukça arttırmaktadır.

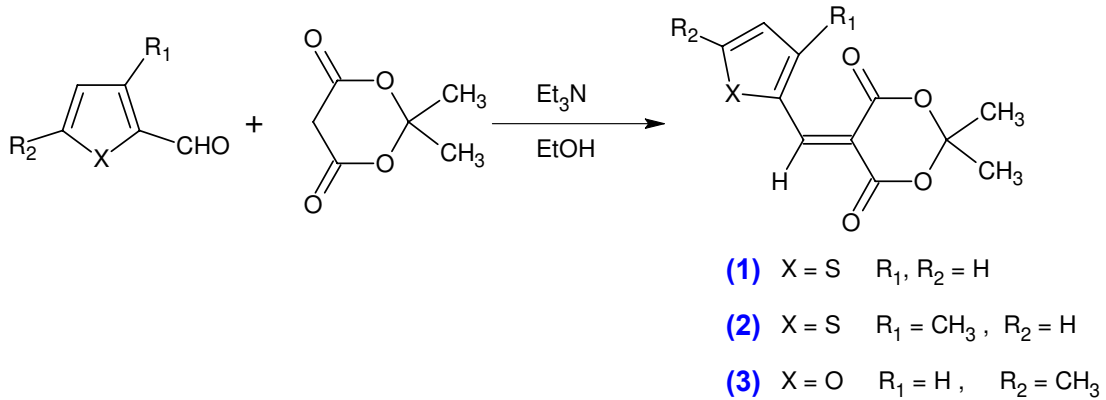
Hidrokinolinonlar, heterohalkalı bileşikler içerisinde, anti-bakteriyel, anti-hipertansif, anti-psikotik ve nöroleptik gibi biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptirler. Ayrıca bu tür bileşikler alkaloid, azastereoid ve toksinler gibi doğal ürünlerin sentezinde kullanılan öncül maddelerdir.

Bu nedenle yapılan çalışmada, biyokimyasal ve farmakolojik alanlarda yararlı olabileceği planlanan bazı yeni hetaril-substitue hidrokinolinon bileşiklerinin kaynaklardan da yararlanılarak elde edilmesi hedeflenmiştir.

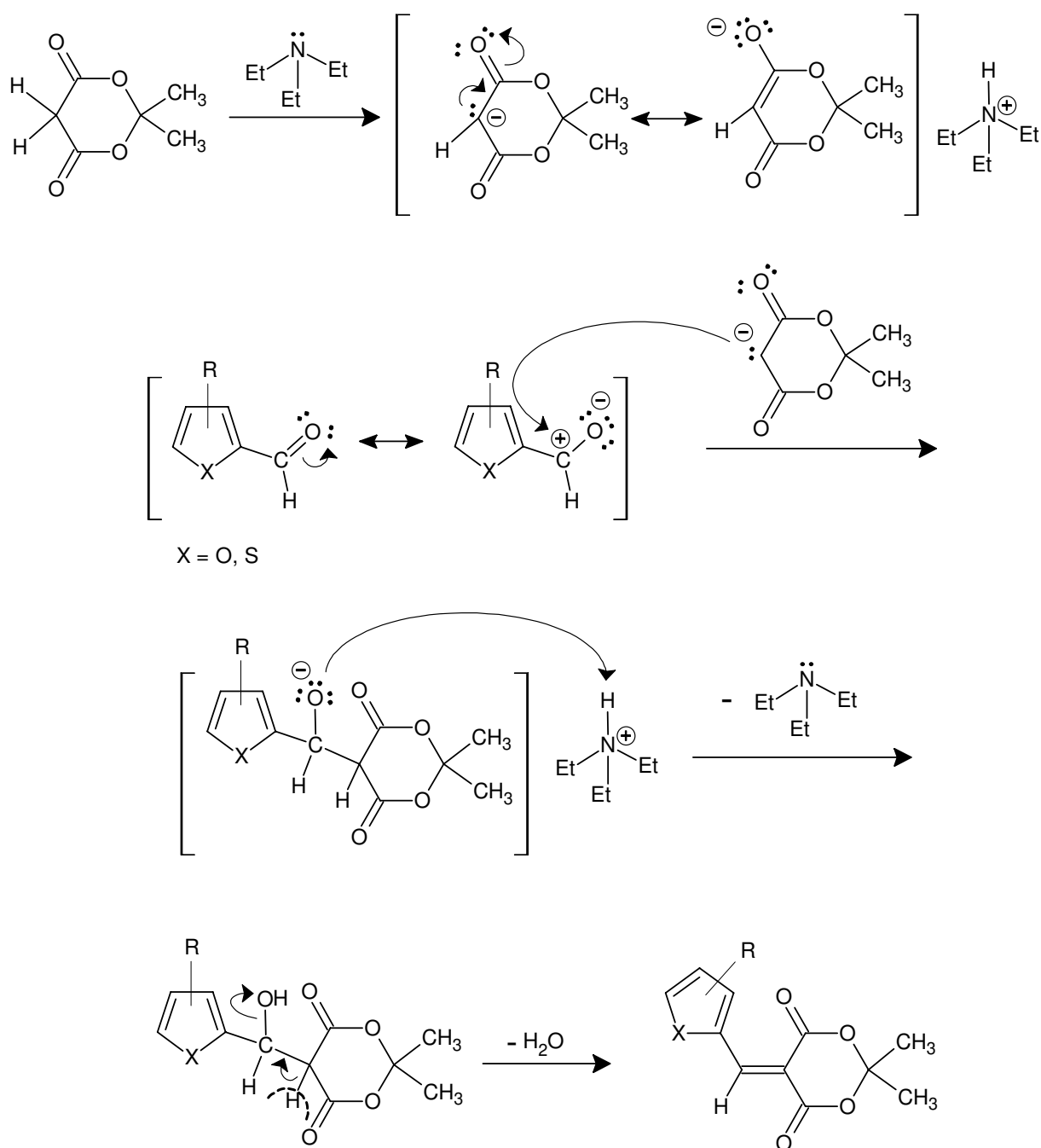
Çalışma başlıca üç aşamada gerçekleştirilmiştir:

- 1.Aşama: 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin sentezi.
- 2.Aşama: 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin sentezi.
- 3.Aşama: 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin sentezi.

Çalışmanın birinci aşamasında; çeşitli hetaril-aldehidler ve Meldrum asidi kullanılarak, bir tanesi yeni bir madde (Bileşik 2) olmak üzere üç adet hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiği trietilaminin katalitik etkisi altında Knoevenagel reaksiyonundan yararlanılarak sentezlenmiştir:



Bu kondenzasyon reaksiyonunda, bir baz olarak davranmakta olan trietilamin, Meldrum asidinden enolat iyonunu oluşturmakta ve böylece mezomeri ile meydana gelen karbanyon da aldehid molekülündeki kısmî pozitif yüklü karbonil karbonuna atak yapmaktadır. Bundan sonraki aşamada ise, trietilaminin konjuge asidi görev almakta ve α,β -su eliminasyonu ile reaksiyon tamamlanmaktadır:

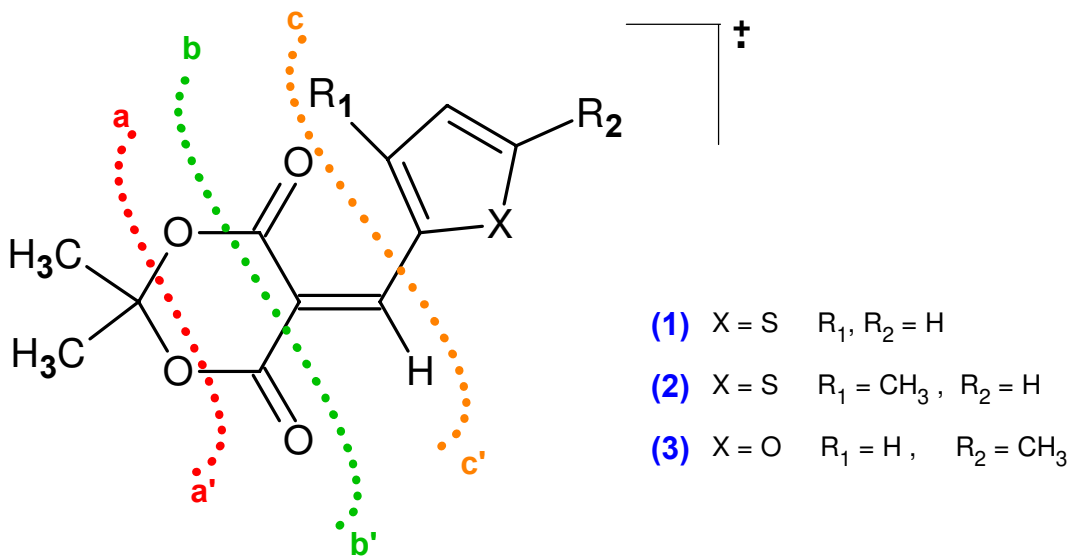


Kondenzasyonda nukleofil olarak kullanılmakta olan Meldrum asidinin ester karbonilleri, bileşiğin IR spektrumunda (sayfa 113) 1792 ve 1753 cm^{-1} de gözlenmekte ve sentezlenen Knoevenagel ürünlerinin spektrumlarında (sayfa 124, 131 ve 138) ise, bu absorbsiyon bandlarının C=C konjugasyonu nedeniyle 1751–1709 cm^{-1} bölgesine kaydığı görülmektedir.

Substrat olarak kullanılan beş üyeli heteroaromatik aldehidlerin IR spektrumlarının (sayfa 81, 85 ve 89) karakteristiği olan 1660 cm^{-1} civarında kuvvetli bir bant halinde ortaya çıkan C=O gerilimi titreşimi ile –CHO grubuna ait 2825–2720 cm^{-1} de gözlenen zayıf C–H geriliminin ürünlerin spektrumlarında görülmemesi kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Tüm hetariliden Meldrum asid türevlerinin ^1H - ve ^{13}C -NMR değerleri Çizelge 9.1’de (sayfa 279) toplu halde verilmiştir. 2-Pozisyonundaki metil gruplarının 1.76–1.77 ppm bölgesinde singlet olarak görülmesi ve vinilik protonun 8.66–8.77 ppm aralığında rezonans olması, bu bileşiklerin kaynak bilgileri ve tahmin programları ile uyum içersinde olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları ele alındığında, 161.30–164.18 ppm bölgesinde karbonil karbonlarının, 104.00 ppm civarında 2-pozisyonundaki kuvarterner karbonunun, 140.67–149.38 ppm aralığında vinilik metin karbonunun ve 27.70 ppm civarında ise 2-pozisyonundaki metil gruplarının rezonans olmaları, hetarilidenizopropilidenmalonat yapılarını doğrulayan önemli kanıtlardır.

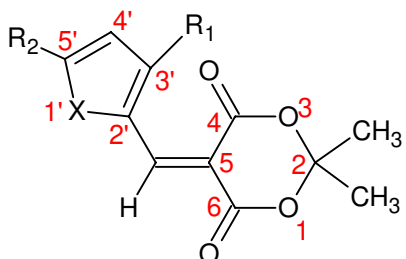
Diğer taraftan yapılan MS analizleri sonucunda sağlanan kütle spektrumlarında (sayfa 127, 134 ve 141) görülen M^+ moleküler iyon pikleri bileşiklerin yapılarını doğrulamakta ve aşağıda belirtilen genel fragmentasyon gözlenmektedir:



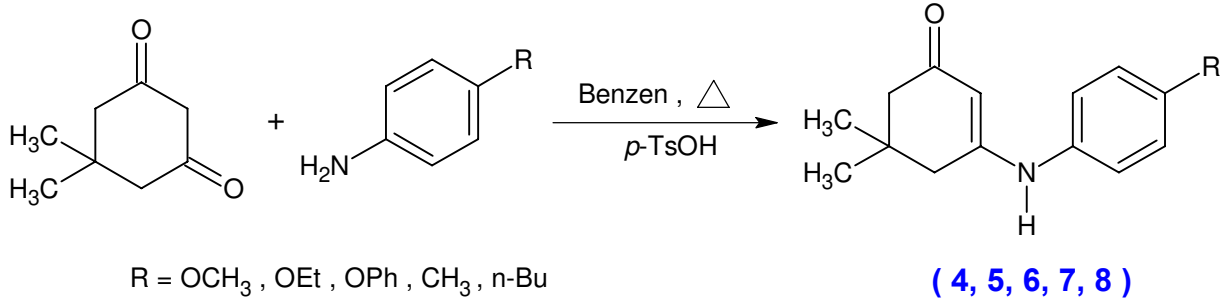
Şekil 9.1 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin fragmentasyonu

Çizelge 9.1 2,2-Dimetil-5-hetariliden-1,3-dioksan-4,6-dion bileşiklerinin

¹H- ve ¹³C-NMR değerleri δ (ppm)

 (1) X = S R₁, R₂ = H (2) X = S R₁ = CH₃, R₂ = H (3) X = O R₁ = H, R₂ = CH₃				
Bileşik		1	2	3
¹H NMR	(s) 2xCH ₃	1.77	1.76	1.74
	(s) tiyenil CH ₃	—	2.58	—
	(s) furil CH ₃	—	—	2.46
	hetaril CH	7.25-7.28 (dd, C4'-H) 7.89-7.90 (d, C5'-H) 8.00-8.01 (d, C3'-H)	7.08-7.10 (d, C4'-H) 7.91-7.92 (d, C5'-H)	6.41-6.42 (d, C4'-H) 8.44-8.45 (d, C3'-H)
	(s) C=CH	8.66	8.77	8.27
¹³C NMR	tiyenil CH ₃	—	15.89	—
	furil CH ₃	—	—	14.54
	2xCH ₃	27.79	27.73	27.44
	C2	104.88	104.64	104.18
	C5	107.32	105.71	104.83
	C4'	128.52	131.25	113.10
	C2'	136.70	149.31	149.34
	C3'	141.99	154.70	130.92
	C5'	145.11	140.63	160.54
	C=CH	149.38	146.39	140.67
	2xC=O	161.30 ve 163.70	161.52 ve 164.18	163.04 ve 163.62

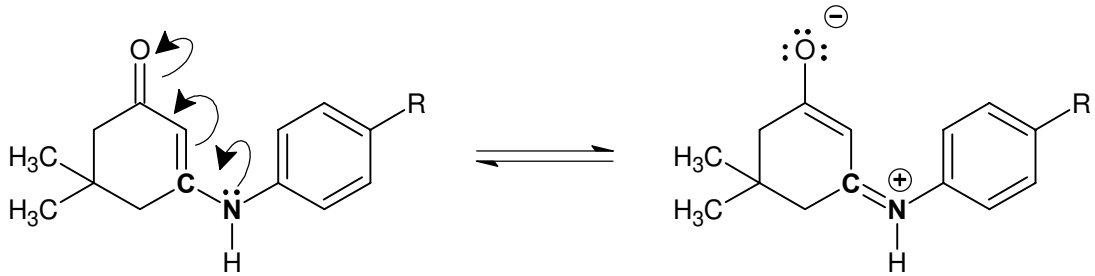
Çalışmanın ikinci aşamasında; çeşitli aromatik aminlerin dimedon ile verdiği reaksiyonlardan üçü yeni (Bileşik 5, Bileşik 6 ve Bileşik 8) olmak üzere beş adet enaminon bileşiği sentezlenmiştir:



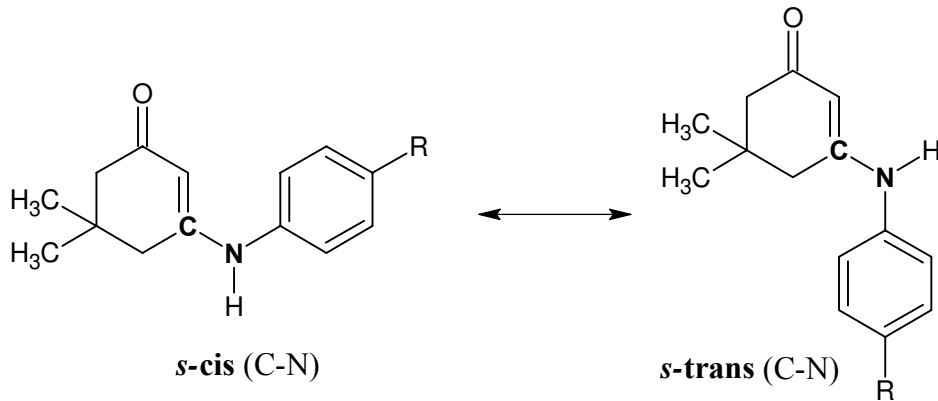
(9.3)

Bu reaksiyonlarda nukleofil olarak kullanılmakta olan primer aromatik aminlerin IR spektrumlarında (sayfa 93, 97, 101, 105 ve 109) 3434–3311 cm⁻¹ bölgesinde gözlenen N–H gerilimlerinden ileri gelen asimetric ve simetric salınım bantlarının ürünlerin infrared spektrumlarında görülmemesi ve sentezlenen enaminon bileşiklerindeki N–H geriliminin 3248–3206 cm⁻¹ aralığında tek band olarak ortaya çıkması enamin kondenzasyonunun gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

Enaminon bileşiklerinde C–N bağındaki rotasyon, azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektronların, çift bağın ve karbonil grubunun iştirak ettiği elektron delokolizasyonu ile engellenmekte ve bu nedenle C–N bağı etrafında geometrik izomerlik ortaya çıkmaktadır:



(9.4)

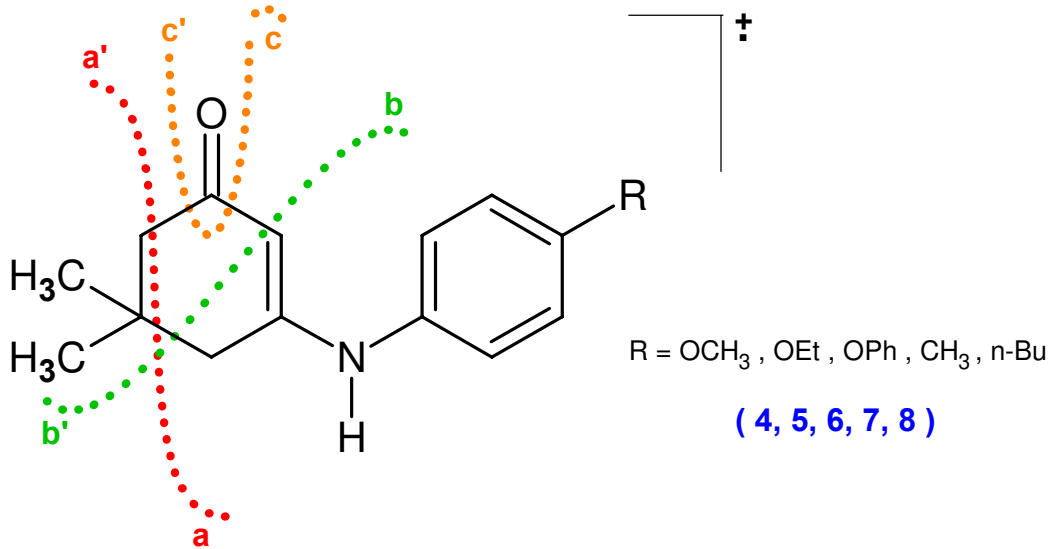


(9.5)

Literatürlerde sekonder enaminon bileşiklerinin geometrik izomerliğine yönelik çalışmaların çok sınırlı olmasına rağmen, mevcut bilgiler ve NMR verileri, 5,5-dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin *s-cis* yapısında olduğunu göstermektedir. Özellikle, Kashima ve ekibi tarafından dimedon enaminonları üzerine gerçekleştirilen NMR çalışmasında, aromatik protonların sadece 2-pozisyonundaki vinilik proton ile NOE etkisi gösterdiğinin belirtilmesi, *s-cis* yapısının daha kararlı olduğunu kanıtlar niteliktedir (Kashima vd., 1975).

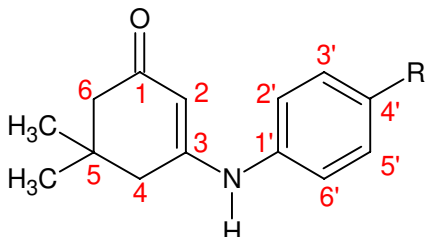
Enaminon bileşiklerinin ^1H -NMR değerleri Çizelge 9.2’de (sayfa 282), ^{13}C -NMR değerleri Çizelge 9.3’te (sayfa 283) toplu olarak verilmektedir. Bileşiklerin 5-pozisyonlarındaki metil gruplarının ve özellikle 4-pozisyonundaki metilen protonlarının singlet olarak rezonans olması, bu protonların aromatik halkasının anizotropisinden etkilenmediğini ve bu nedenle bileşiklerin *s-cis* yapısında olduğunu göstermektedir. Bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, 198.00 ppm civarında karbonil karbonunun, yaklaşık 98.00 ppm de 2-pozisyonundaki vinilik metin karbonunun ve 161.51–163.73 ppm bölgesinde ise 3-pozisyonundaki vinilik kuvarterner karbonunun rezonans olması, 5,5-dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin yapılarının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Ayrıca, gerçekleştirilen MS analizleri ile sağlanan kütle spektrumlarında (sayfa 149, 156, 163, 170 ve 177) görülen M^+ moleküler iyon pikleri bileşiklerin yapılarını desteklemekte ve aşağıda belirtilen genel parçalanmalar görülmektedir:

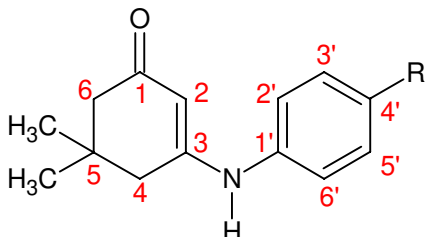


Şekil 9.2 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin fragmantasyonu

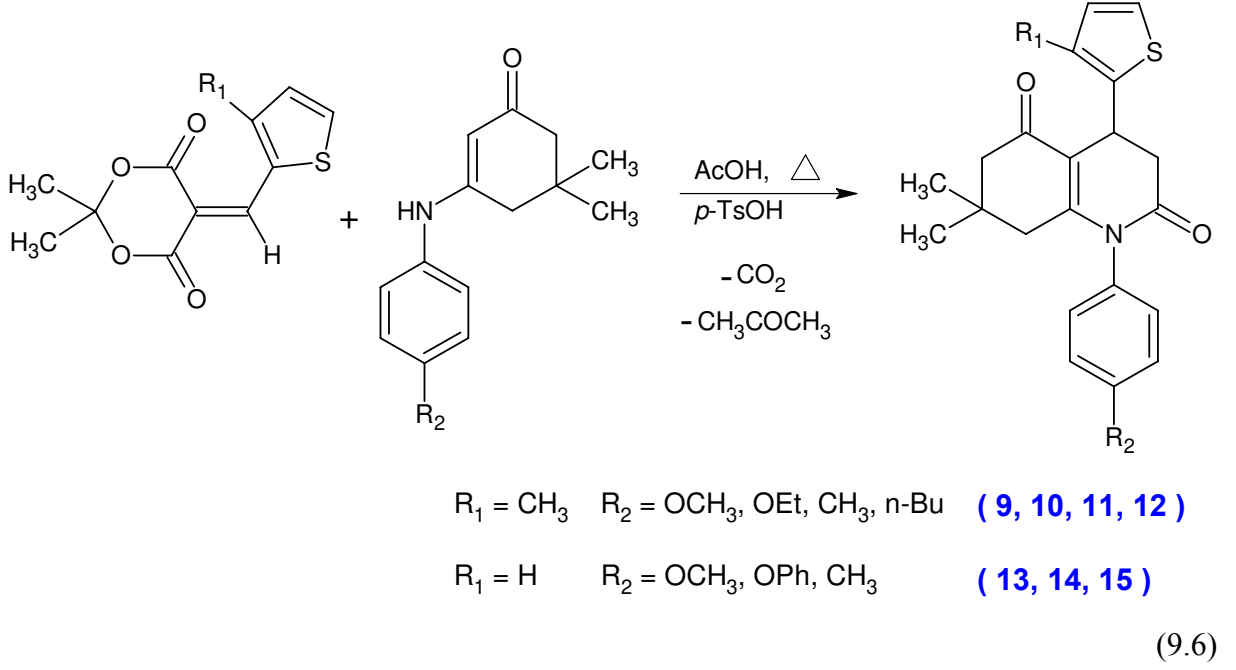
Çizelge 9.2 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin
¹H-NMR değerleri δ (ppm)

 $^3J_{2,3'} = ^3J_{5,6'} = 8 - 9 \text{ Hz}$ R = OCH₃, OEt, OPh, CH₃, n-Bu (4, 5, 6, 7, 8)					
Bileşik	4	5	6	7	8
(t) n-butil CH ₃	—	—	—	—	0.89-0.92
(s) C5; 2xCH ₃	1.07	1.03	1.08	1.05	1.06
(t) etoksi CH ₃	—	1.37-1.41	—	—	—
(s) C4; CH ₂	2.17	2.15	2.19	2.16	2.17
(s) p-tollil CH ₃	—	—	—	2.30	—
(s) C6; CH ₂	2.30	2.31	2.34	2.32	2.32
(s) metoksi CH ₃	3.78	—	—	—	—
(q) etoksi CH ₂	—	3.95-4.00	—	—	—
(s) C2; CH	5.35	5.38	5.44	5.48	5.49
(yaygın s) NH	6.58	7.35	6.77	7.08	6.89
(d ve d) p-subst. aromatik CH	6.82-6.84 ve 7.04-7.06	6.78-6.80 ve 7.02-7.04	6.93-6.95 ve 7.09-7.12	6.99-7.01 ve 7.07-7.09	7.02-7.04 ve 7.09-7.11

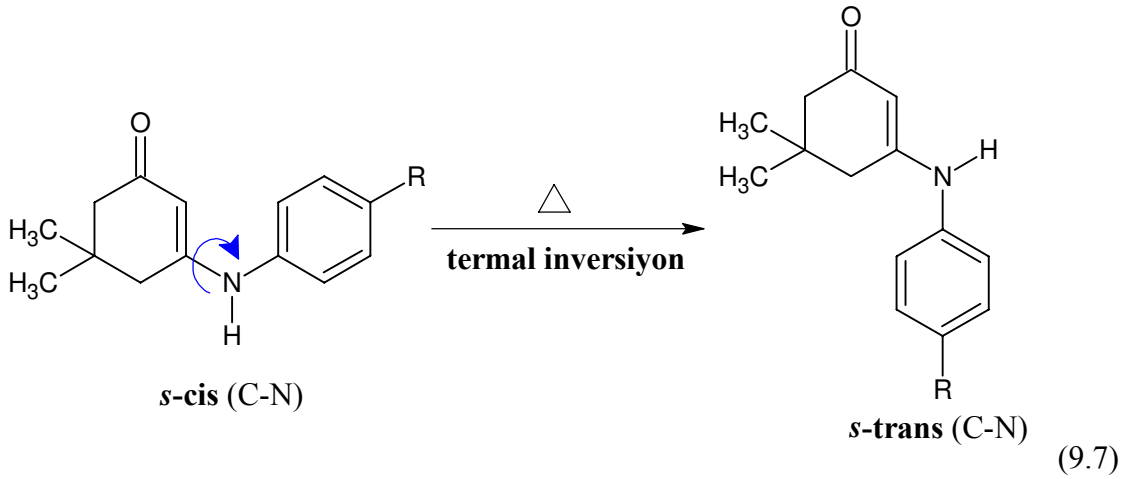
Çizelge 9.3 5,5-Dimetil-3-arilamino-2-siklohekzenon bileşiklerinin
¹³C-NMR değerleri δ (ppm)

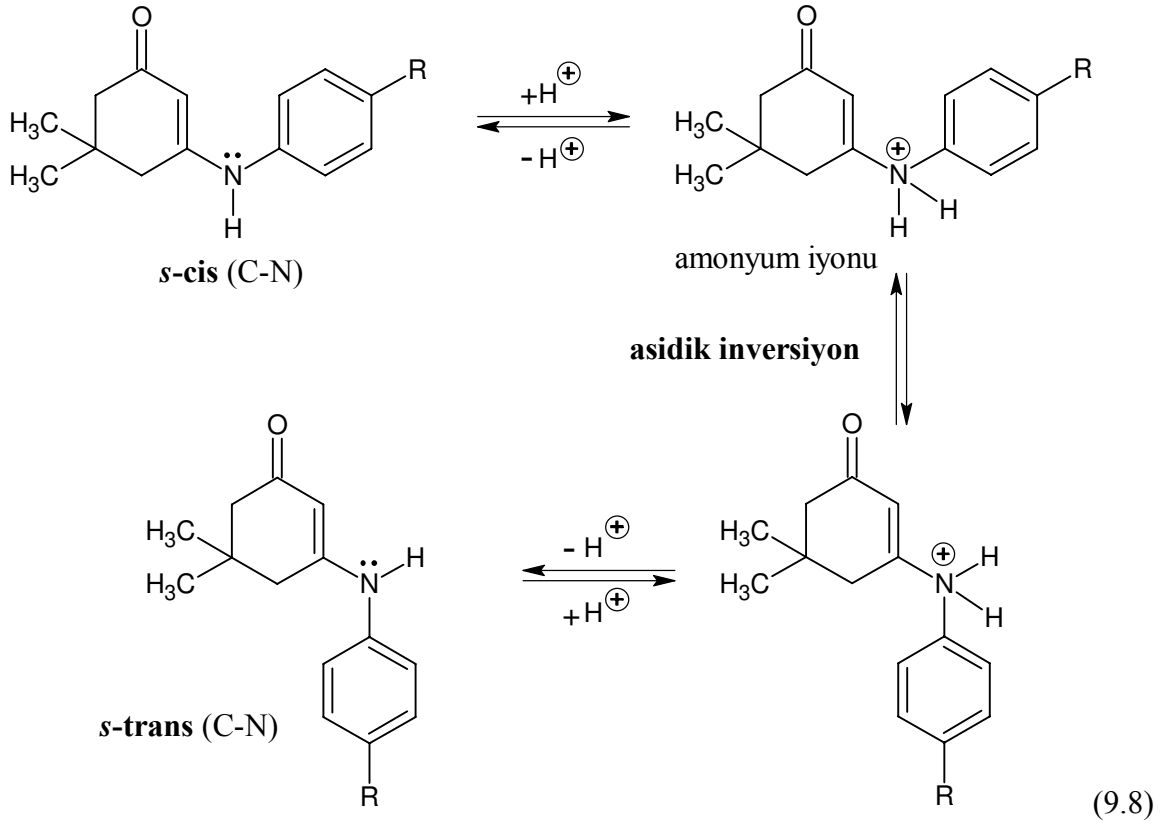
 R = OCH₃, OEt, OPh, CH₃, n-Bu (4, 5, 6, 7, 8)					
Bileşik	4	5	6	7	8
n-butil CH ₃	—	—	—	—	14.15
etoksi CH ₃	—	15.01	—	—	—
<i>p</i> -tollil CH ₃	—	—	—	21.17	—
C5; 2xCH ₃	28.54	28.45	28.54	28.51	28.53
C5	33.07	33.03	33.08	33.02	33.04
C4	43.52	43.24	43.55	43.55	43.62
C6	50.51	49.98	50.55	50.51	50.58
metoksi CH ₃	55.73	—	—	—	—
etoksi CH ₂	—	63.94	—	—	—
C2	97.97	97.37	98.22	98.06	98.06
C2'-fenoksi ve C6'-fenoksi	—	—	119.02	—	—
C3' ve C5'	114.72	115.22	119.79	130.02	129.40
C4'-fenoksi	—	—	123.73	—	—
C2' ve C6'	126.46	126.37	126.31	124.28	124.28
C3'-fenoksi ve C5'-fenoksi	—	—	130.07	—	—
C1'	131.04	130.79	133.48	135.82	140.66
C1'-fenoksi	—	—	155.25	—	—
C4'	157.90	157.30	157.27	135.57	135.96
C3	162.15	163.73	161.80	161.78	161.51
C=O	197.76	197.22	197.99	197.98	198.06

Çalışmanın en önemli kısmı olan son aşamasında ise; birinci ve ikinci aşamada elde edilen bileşiklerin katılma ve eliminasyon reaksiyonları sonucunda, yeni 1-aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri sentezlenmiştir:

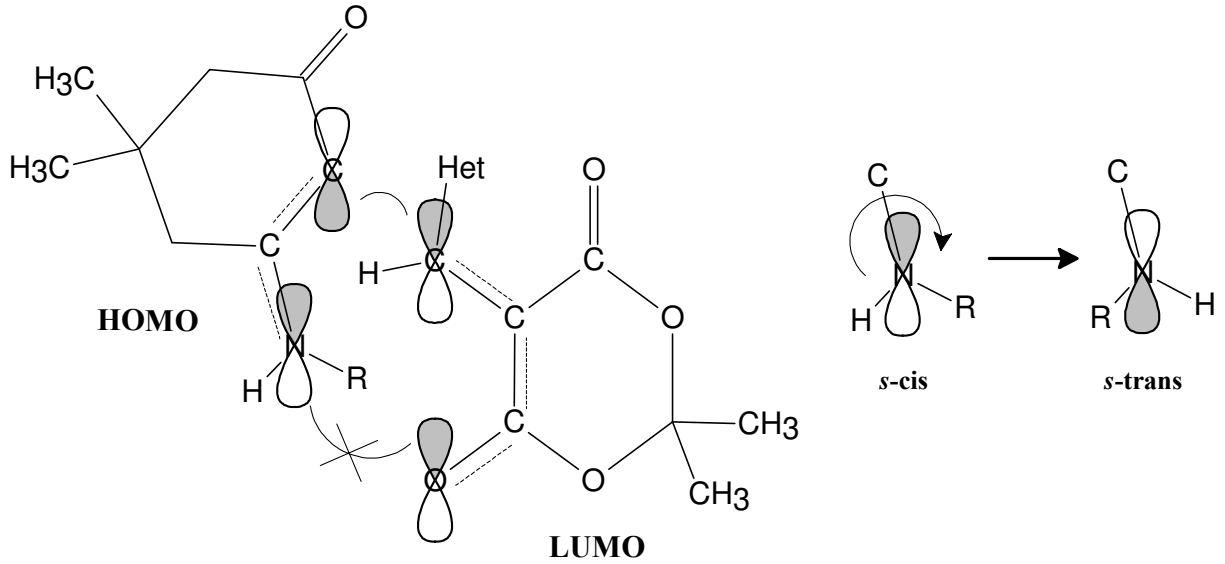


Enaminon bileşiklerinin (4–8) katılma reaksiyonlarını verebilmeleri için uygun geometrinin, *s-trans* yapısı olduğu görülmektedir. Bu izomerik inversiyonun ısısal veya asidik etki altında gerçekleşebileceği düşünülmektedir:





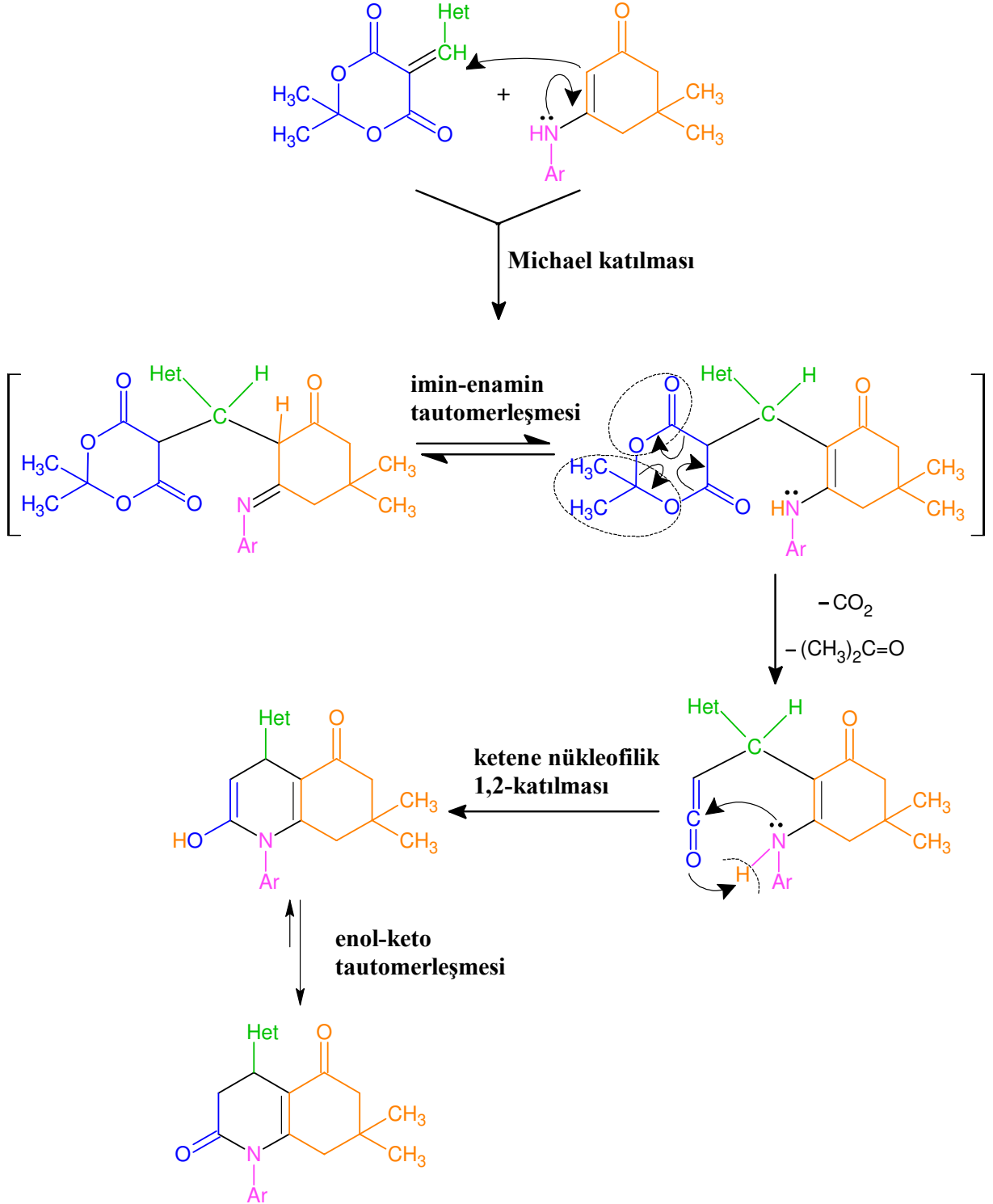
Nitekim, Michael katılmasında, sınır moleküler orbitallerin uygun simetride olabilmesi için de C–N bağı etrafında izomerik bir inversiyon olması gerektiği görülmektedir:



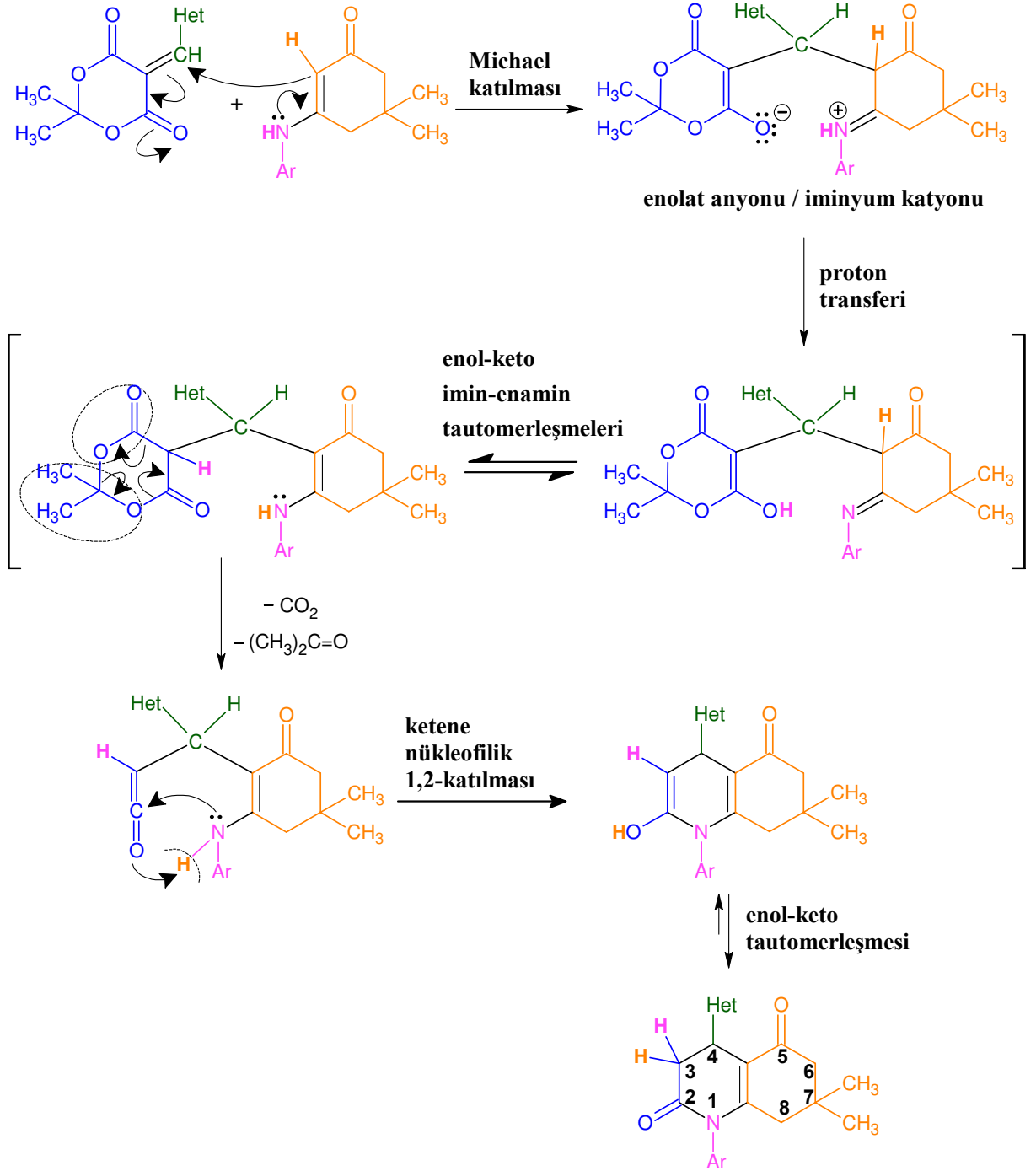
Şekil 9.3 Michael katılmasında sınır moleküler orbitalleri ve C-N bağındaki inversiyon

İkinci mekanizma, her ne kadar Mekanizma I'i andırıyor da bunun en önemli farkı, karbon dioksit ve aseton eliminasyonunun halka kapanmadan önce gerçekleşerek keten oluşması ve bunu takiben azot atomunun ketene nükleofilik katılmasıyla halkalanmanın meydana gelmesidir:

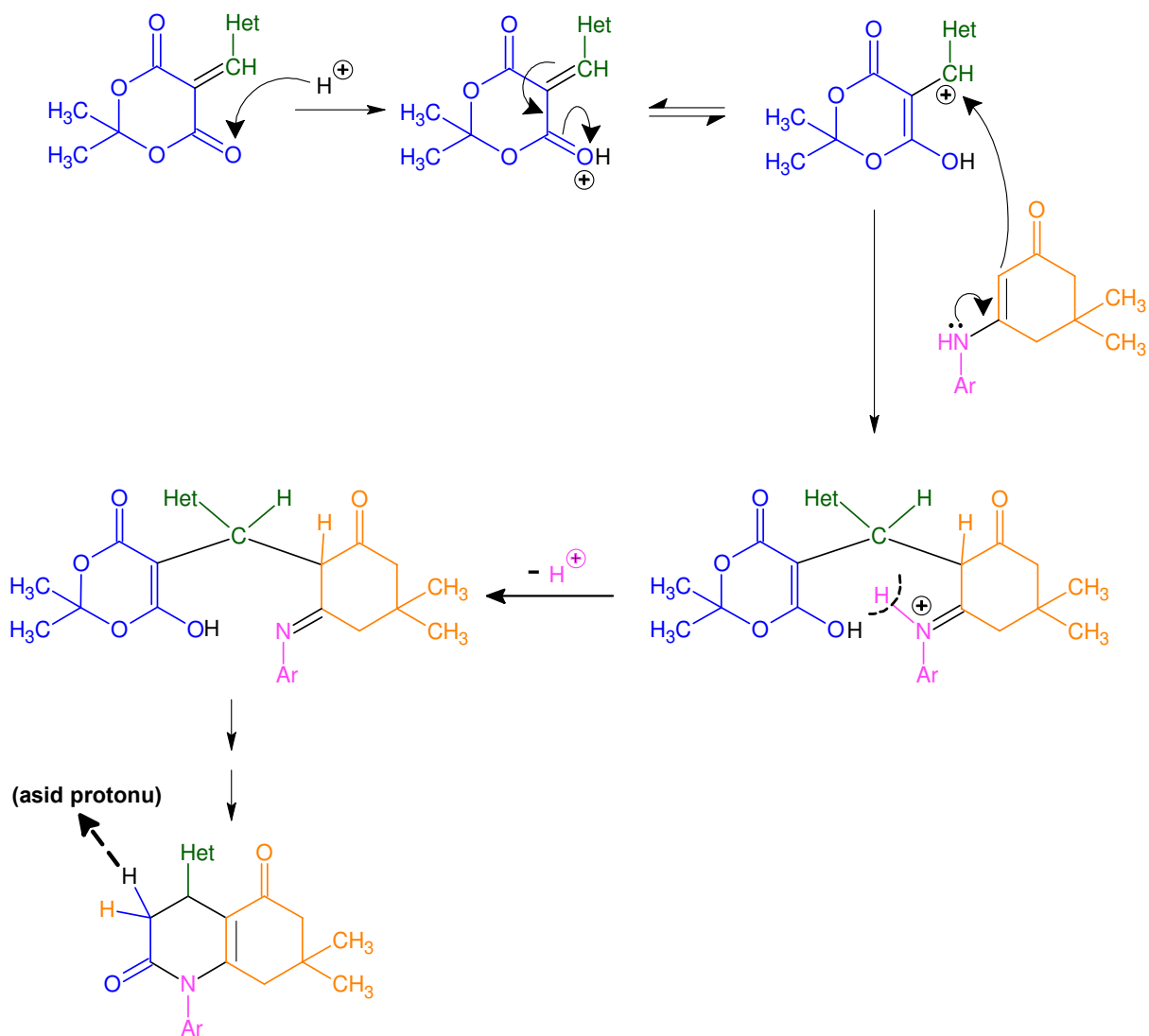
Mekanizma II:



Denklem 9.11’de ikinci mekanizma proton göçleri ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Burada, enamin bileşiğinin β -karbonunun α,β -doymamış karbonil türevinin β -karbonuna nükleofilik atağı sonucunda, enolat anyonu ve iminyum katyonu meydana gelmektedir. Daha sonraki aşamada, geometrisinin uygunluğu nedeniyle meydana gelen yaklaşmadan dolayı iminyum katyonundan enolat anyonuna proton transferi gerçekleşmekte ve bunu takiben enol-keto ve imin-enamin tautomerleşmeleri oluşmaktadır. Böylece, hedef bileşiğin 3-pozisyonundaki protonlardan birinin dimedondan, diğerinin ise aminden ileri geleceği düşünülmelidir:



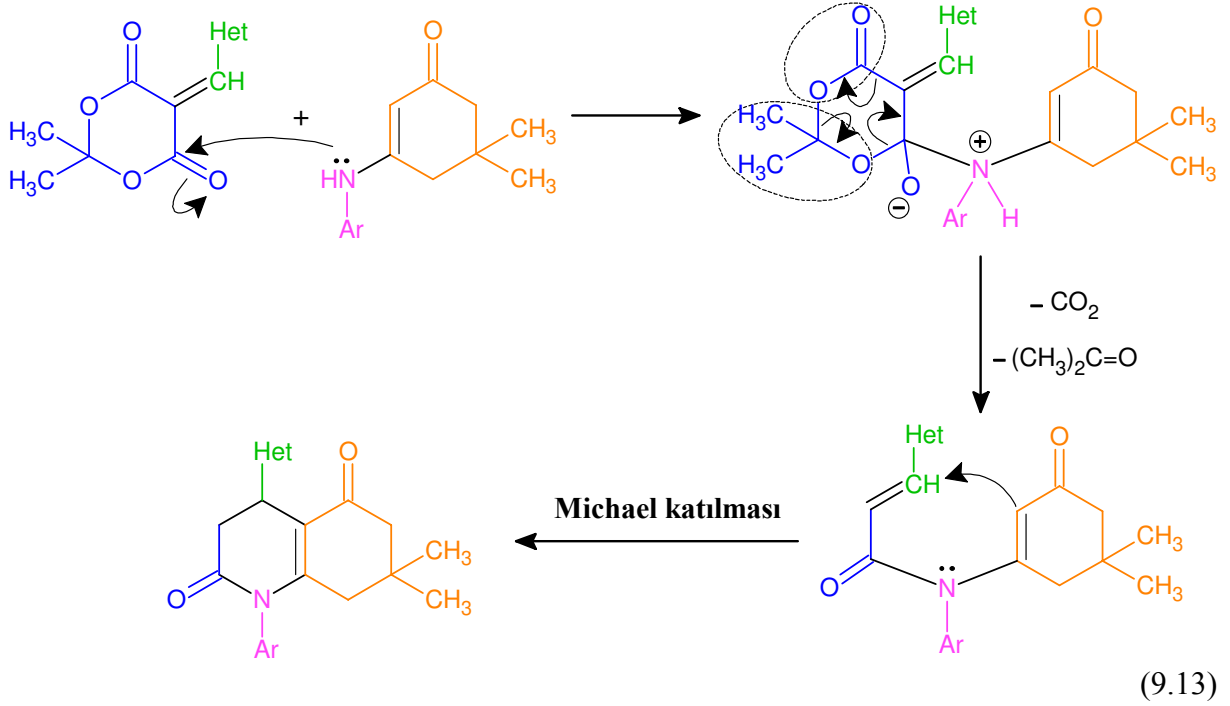
Denklem 9.12’de ise, Michael katılması asid katalizörlüğünde gerçekleştiğinde, oktahidrokinolindion sisteminin 3-pozisyonundaki protonlarından birinin asid protonu olabileceği gösterilmektedir:



(9.12)

Üçüncü mekanizmada, diğer iki mekanizmanın aksine Michael katılması, reaksiyonun son aşaması olan halka kapanması sırasında meydana gelmektedir:

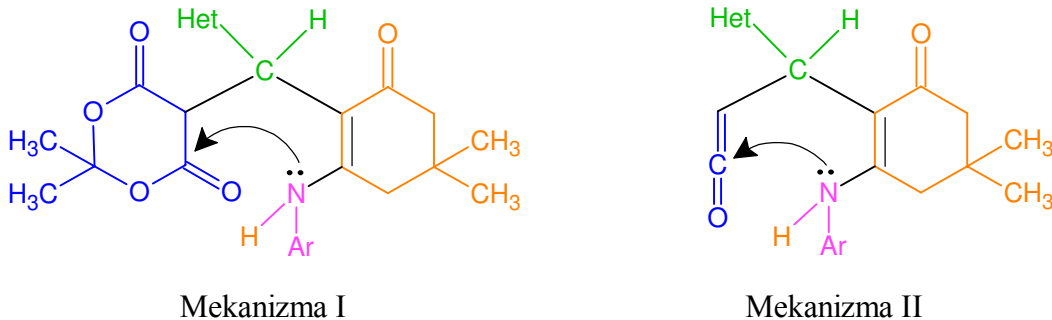
Mekanizma III:



Literatürlerde en çok birinci mekanizmaya rastlanmakta; fakat bu mekanizmanın oluşumu hakkında ayrıntılı bir bilgi verilmemektedir (Suarez vd., 1999; Rodriguez vd., 2003; Pita vd., 2000; Wang vd., 2005).

Bu üç mekanizmayı toplu olarak değerlendirdiğimizde, aşağıda belirtilen açıklamalar nedeniyle en olası mekanizmanın ikincisi olduğunu öngörmekteyiz:

- Meldrum asidi, nukleofilik katılma reaksiyonlarında keten oluşturmaya çok yatkındır.
- Reaksiyonun hız basamağının halkalanma olduğu düşünülmektedir. Zira, aseton ve karbon dioksit eliminasyonu halkalanmaya göre çok daha hızlı gerçekleşmektedir.
- Gerek moleküler orbitallerin bağ oluşturması ve gerekse sterik etkiler açısından, keten yapısındaki lineer bir geometrinin halkalanma basamağını daha kolaylaştırdığı düşünülmektedir:



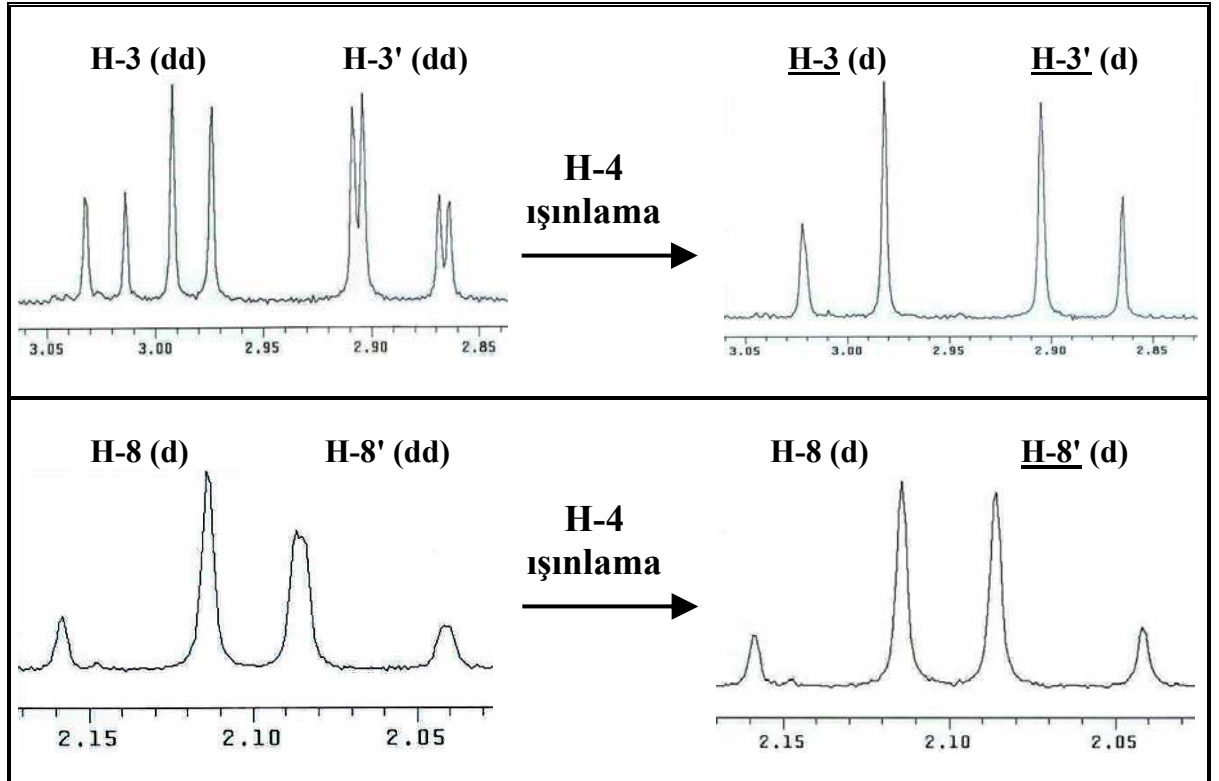
(9.14)

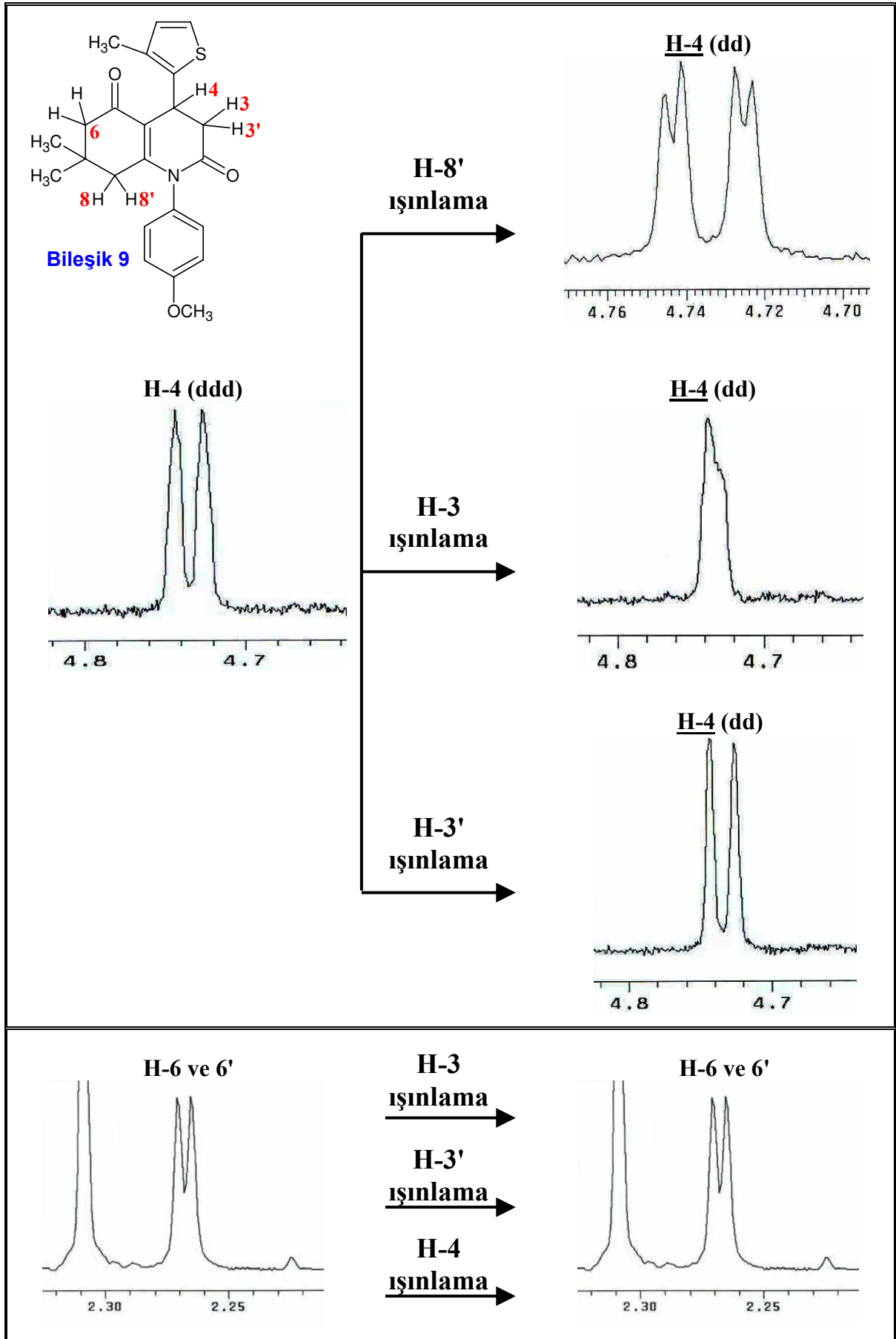
Sentezlemiş olduğumuz oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin (**9–15**) yapıları, ultraviyole, infrared, ^1H ve ^{13}C magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmış olup elde edilen tüm sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir (Strozhev vd., 1993; Suarez vd., 1999; Colthup vd., 1975; Dyke vd., 1978; Pavia, vd., 1979; Silverstein vd., 1981; Balcı, 1986; Kemp, 1986; Erdik, 1993).

Bu bileşiklerin infrared spektrumlarına (sayfa 184, 192, 200, 208, 216, 224 ve 232) bakıldığında, $1712\text{--}1702\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde laktam $\text{C}=\text{O}$ gerilimi ve $1690\text{--}1643\text{ cm}^{-1}$ aralığında siklohekzenon karbonil grubunun $\text{C}=\text{O}$ gerilimi görülmektedir. Ama bunlardan daha da önemlisi, daha önce elde ettiğimiz enaminon bileşiklerinin (**4**, **5**, **6**, **7** ve **8**) infrared spektrumlarında $3248\text{--}3206\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede beliren N-H gerilimine ait absorpsiyon bandına, ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini göstermektedir.

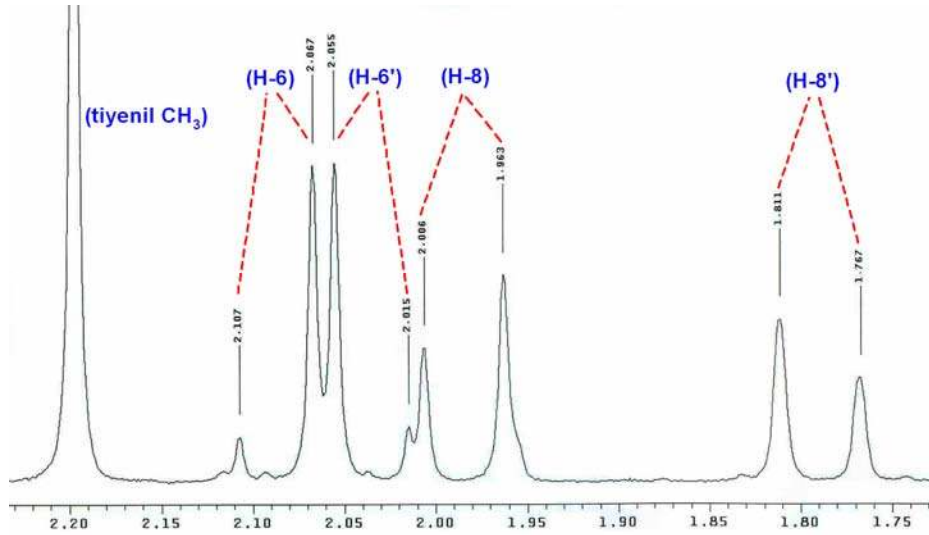
Hedef oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin PMR spektrumlarındaki proton-proton etkileşimleri ve spin sistemlerinin açıklanabilmesi amacıyla spin decoupling yöntemi uygulanmıştır. Bu nedenle, Bileşik **9** örnek olarak ele alınmış ve 3, 4, 8 ve 6-pozisyonlarındaki tüm protonları sırayla ışınlanmıştır:

Çizelge 9.4 Bileşik 9'un 4-pozisyonundaki protonun ışınlanması (CDCl_3)



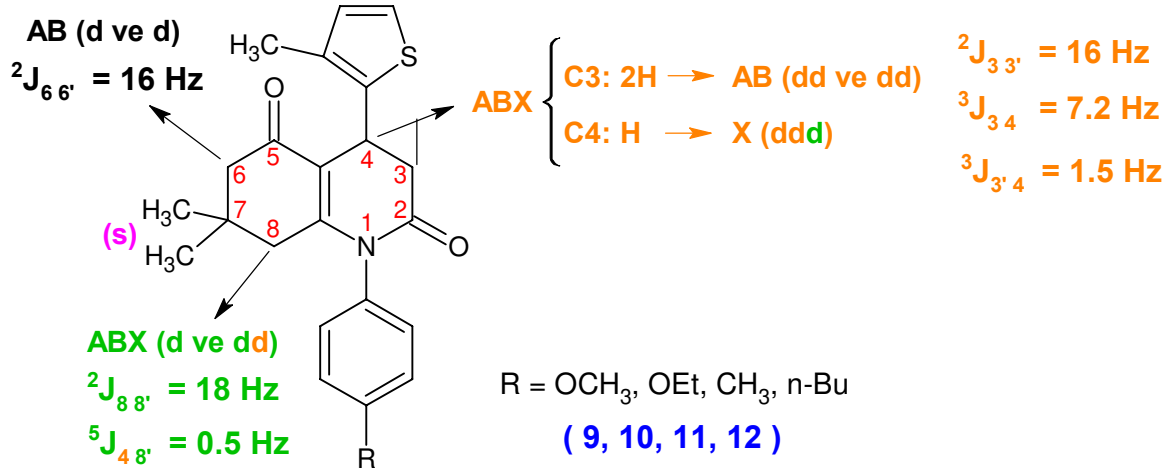
Çizelge 9.5 Bileşik 9'un 3, 4 ve 8-pozisyonlarındaki protonların ışınlaması (CDCl₃)

Spin decoupling çalışmaları sonucunda sağlanan spektrumlar incelendiğinde, 3-pozisyonundaki her iki protonun 4-pozisyonundaki protonla visinal etkileştiği ($^3J_{3,4} = 7.2$ Hz ve $^3J_{3',4} = 1.5$ Hz) görülmekte ve ayrıca, 4-numaralı protonunun 8-pozisyonundaki protonlardan biriyle (8'-H) homoallilik etkileştiği ($^5J_{4,8'} = 0.5$ Hz) gözlenmektedir. Bileşiğin 6-konumundaki protonların tüm ışınlamalarda etkilenmediği görülmüş ve kendisi de ışımlandığında hiçbir proton sinyalinde değişiklik meydana gelmemiştir. Bu nedenle, önceleri, bu bileşiğin azot atomu üzerindeki konfigürasyon değişikliğinden kaynaklanan 1:1 diastereomerik karışım halinde olduğu düşünülmüş ve diastereomerlerin 6-pozisyonunda farklılık oluşturarak, bu protonların iki ayrı singlet halinde rezonans oldukları ihtimali üzerinde durulmuştur. Daha sonra, Bileşik 9'un deuterobenzende alınan PMR spektrumunda (Şekil 9.4) 6-konumundaki metilen protonlarının tiyenil-CH₃ grubundan uzaklaşmasıyla iki ayrı dublet halinde rezonans olduğu ortaya çıktığı için, bu olasılığın yanlış olduğunu düşünmekte ve 6-numaralı protonun 6'-protonu ile geminal etkileşerek ($^2J_{6,6'} = 16$ Hz) AB sistemini meydana getirdiğini öngörmekteyiz:

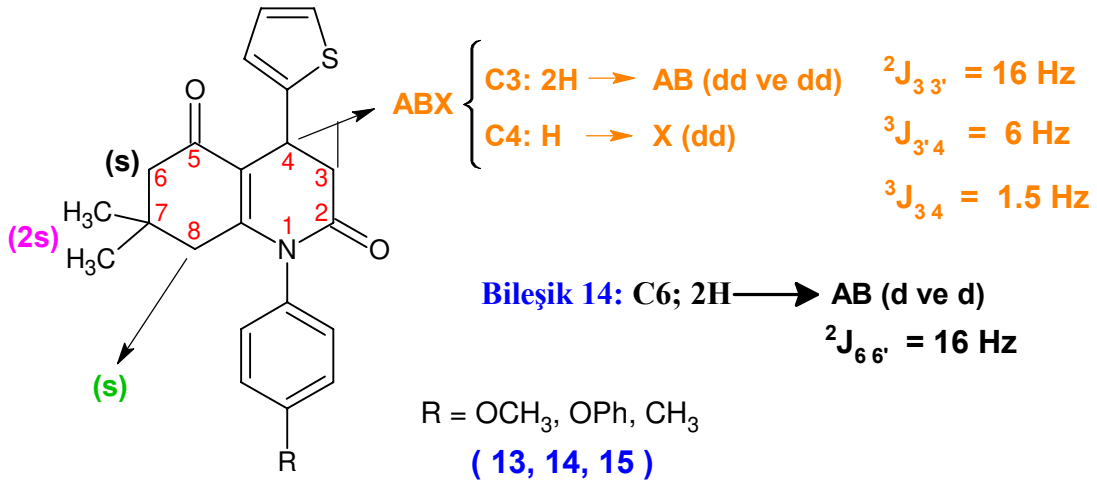


Şekil 9.4 Bileşik 9'un PMR spektrumu (C₆D₆)

Tüm oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin (**9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14** ve **15**) PMR değerleri Çizelge 9.8'de (sayfa 299) verilmektedir. 3-Pozisyonundaki CH₂ grubunun ve 4-pozisyonundaki CH protonunun ABX spin sistemini içersinde etkileşmesi, oktahidrokinolin-2,5-dion yapısını doğrulayan en önemli kanıtlardan biridir. Bileşiklerin spin sistemleri genel olarak incelendiğinde; 3-metil-2-tiyenil çekirdeğine sahip olan türevler (**9**, **10**, **11** ve **12**) ile 2-tiyenil grubunu içeren bileşikler (**13**, **14** ve **15**) arasında, 8-pozisyonundaki metilen protonlarına ve 7-pozisyonundaki geminal metil gruplarına göre önemli farklar olduğu görülmektedir:



Şekil 9.5 1-Aril-7,7-dimetil-4-(3-metil-2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin spin sistemleri

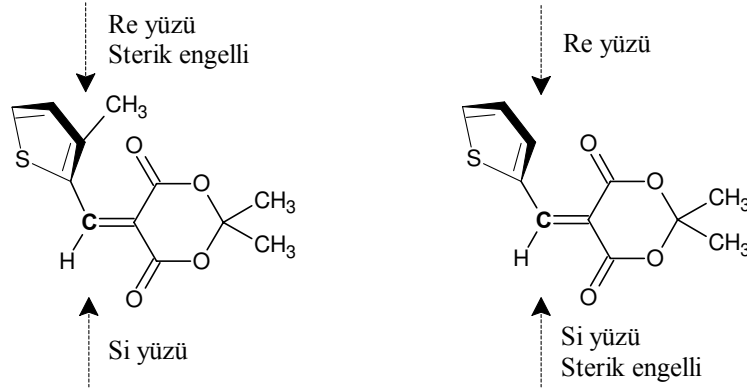


Şekil 9.6 1-Aril-7,7-dimetil-4-(2-tiyenil)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin spin sistemleri

Tiyen-2-il sistemi içerisinde kükürt atomunun ve metil grubunun *orto*-konumlarında bulunmasının bu farklılığı oluşturduğu düşünülmüştür. Bununla beraber, özellikle *orto*-substitue aromatik aldehydlerin kullanıldığı çalışmaların olup olmadığı kapsamlı bir kaynak taraması yapılarak araştırılmışsa da gerek oktahidrokinolin-2,5-dion sentezini içeren literatürlerin azlığı ve gerekse bu kaynaklarda kullanılan aromatik aldehydlerin tamamının *para*-substitue olmaları, spin sistemlerindeki bu farklılığın açıklanmasına yardımcı olabilecek herhangi bir bilgiyi sağlamamaktadır.

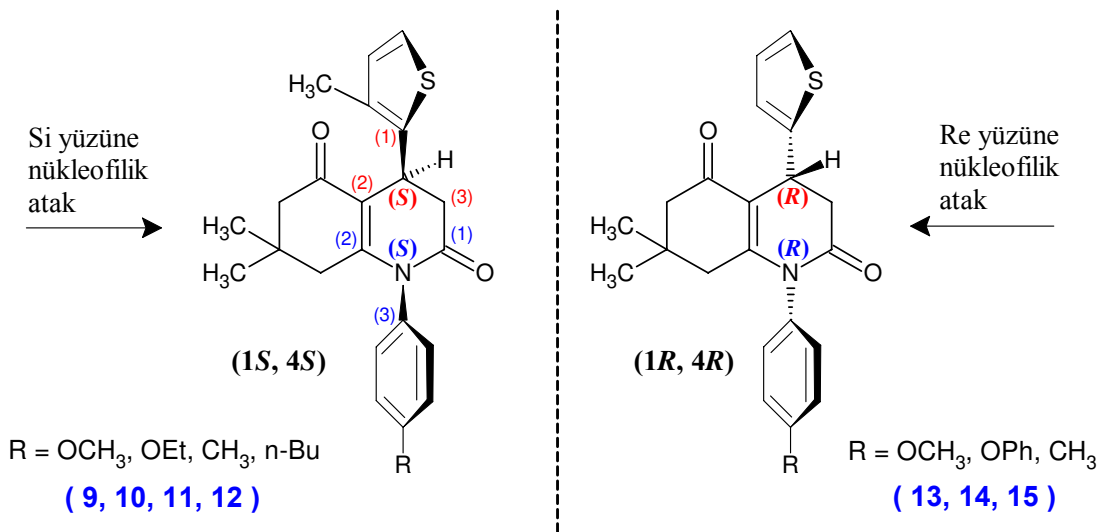
Bununla beraber, bu farklılığın nedenlerini aşağıda belirttiğimiz görüşlerimiz doğrultusunda açıklamakta ve öngörmekteyiz:

- Knoevenagel ürünlerinde tiyenil grubunun C=C çifte bağı düzlemine göre açılı konumlanması nedeniyle, nükleofilik ataklarda C=C çifte bağının bir yüzünün diğerine göre sterik engelli olduğu düşünülmektedir:



Şekil 9.7 Hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiklerinin nükleofilik atak yüzleri

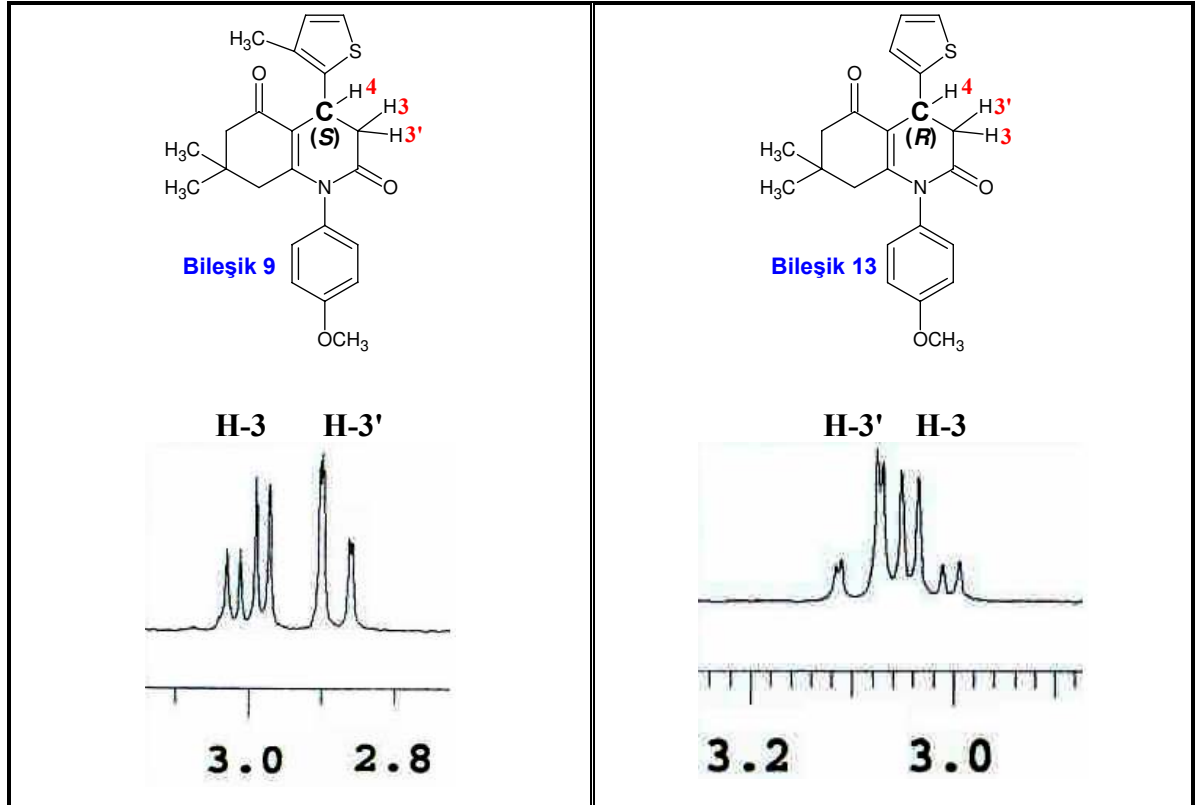
- Enamin bileşiği Si yüzünden atak yaptığında, tiyenil grubu kâğıt düzlemine göre ön tarafa yönelmekte (Şekil 9.8); Re yüzünden atak gerçekleştiğinde ise arka tarafa yönelme meydana gelmektedir.
- Oktahidrokinolin-2,5-dion türevlerinin stereoizomerik konfigürasyonlarının belirlenmesi için Bileşik 9'a NOE deneyi yapılmıştır. 4-Pozisyonundaki proton ışınlandırıldığında, sadece 3-konumundaki protonlar ve tiyenil-CH₃ protonları NOE etkisi göstermiştir. Aromatik bölgede NOE etkisinin gözlenmemesi nedeniyle, bu bileşiğin (1*S*,4*S*) stereoizomerik konfigürasyonunda olduğu tarafımızca düşünülmektedir:



Şekil 9.8 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin stereoizomerik konfigürasyonları

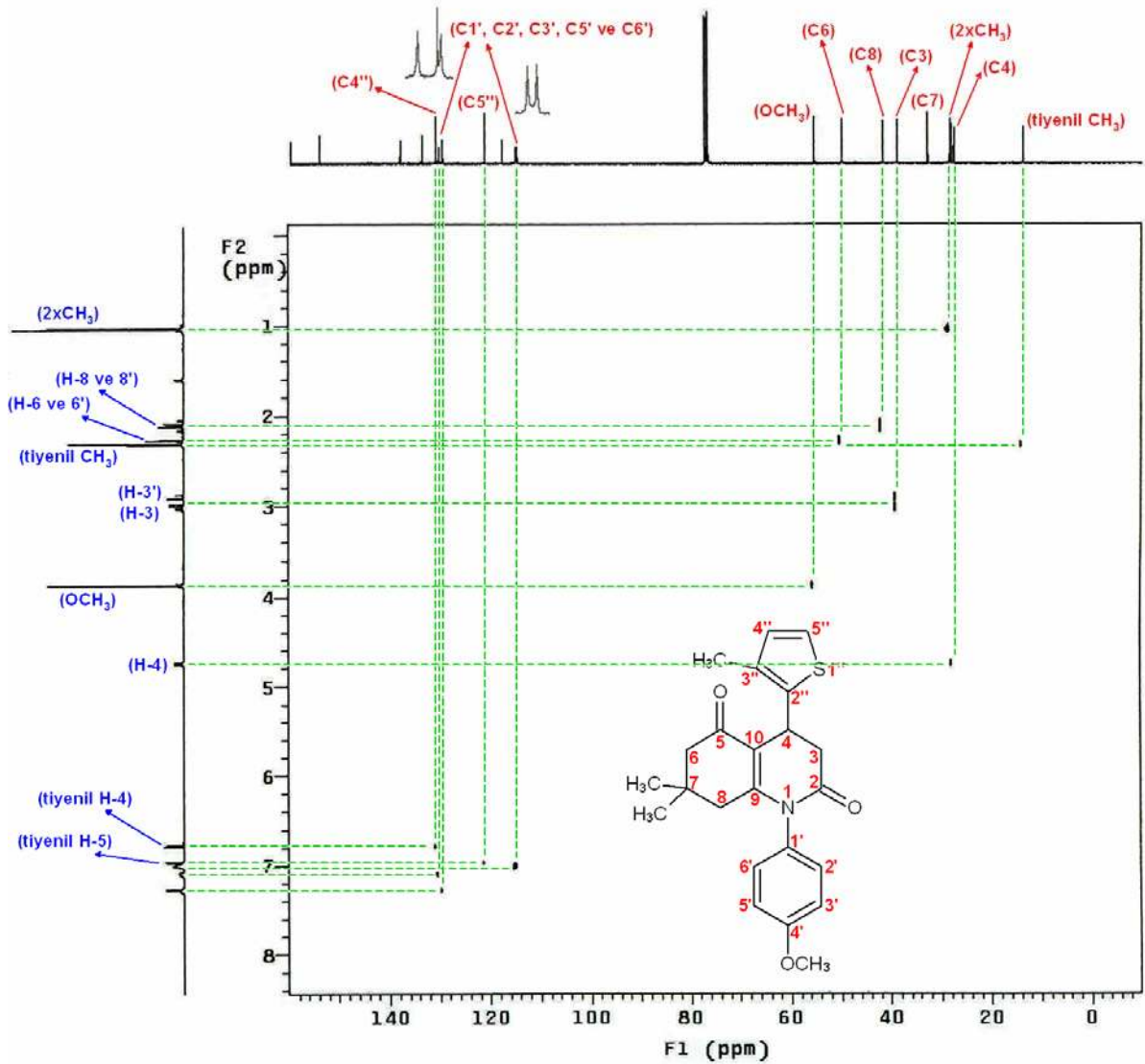
- Enantiomerlerdeki fenil grubunun farklı yönelmesi, 8-pozisyonundaki metilen protonlarına ve geminal metil gruplarına farklı anizotropik etkiye neden olabileceği ön görülmektedir.
- Gerçekleştirilen model çalışmalarında, (1*S*,4*S*)-enantiomerinde tiyenil grubunun 8-pozisyonundaki metilen protonlarına diğer enantiomere göre daha yakın olduğu görülmüş ve bu izomerde hetaril grubunun manyetik anizotropisinin de etki edebileceği düşünülmüştür.
- Ayrıca, 3-metil-2-tiyenil grubunu içeren bileşiklerde 4-pozisyonundaki protonla büyük etkileşim ($^3J_{3,4} = 7.2 \text{ Hz}$) oluşturan 3-numaralı proton, 3'-protonuna göre aşağı alanda rezonans olmaktadır. Buna karşılık, substituent bulundurmayan 2-tiyenil çekirdeğini içeren bileşiklerde, 4-konumundaki protonla küçük etkileşim ($^3J_{3',4} = 1.5 \text{ Hz}$) yapan 3'-protonu aşağı alanda pik vermektedir. Bu farklılık Çizelge 9.6'da gösterilmekte ve buna, hedef bileşiklerin 4-pozisyonundaki kiral karbon atomundaki konfigürasyon değişikliğinin neden olabileceği düşünülmektedir:

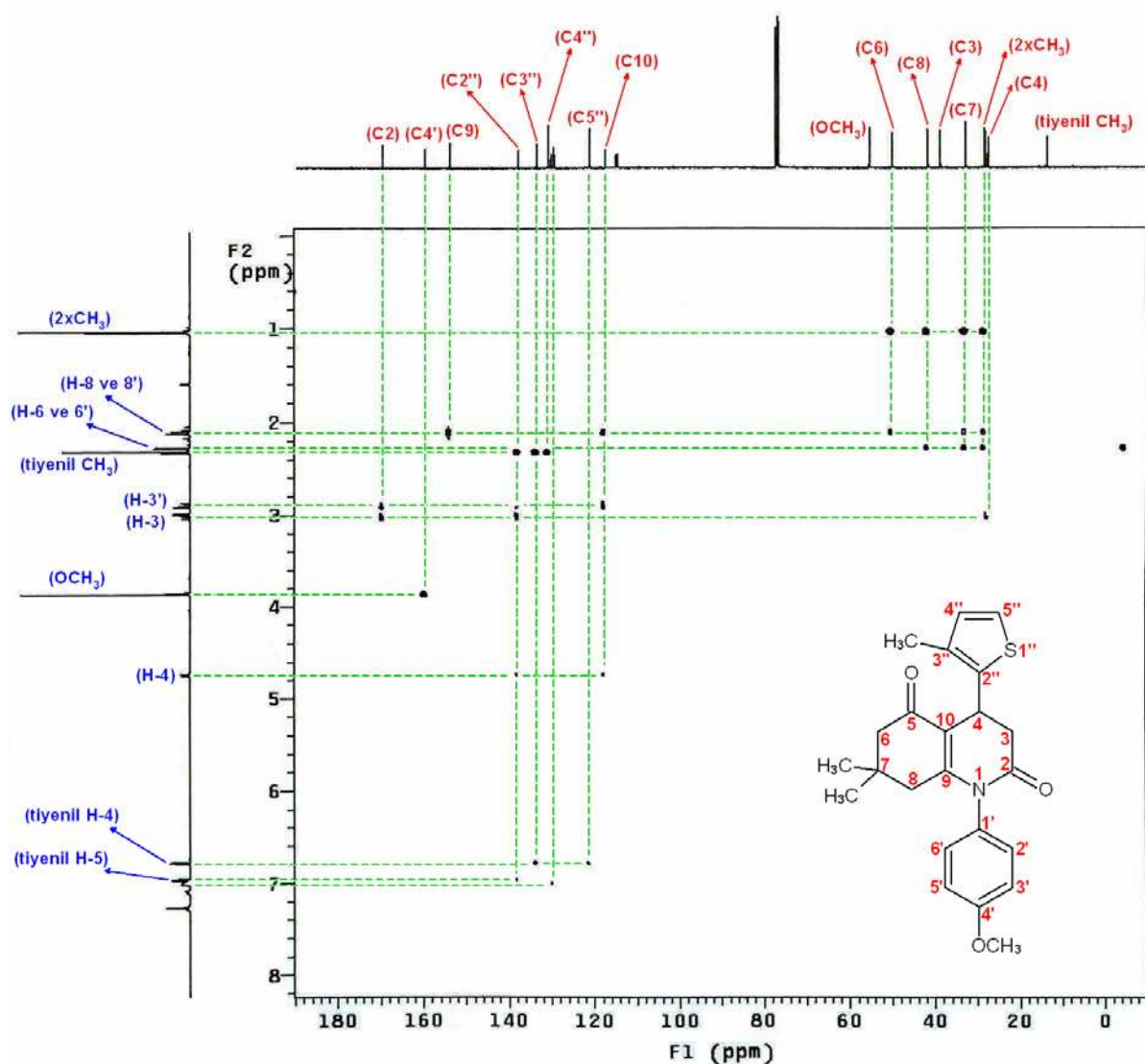
Çizelge 9.6 Bileşik 9 ve Bileşik 13'ün 3-pozisyonundaki protonlarının rezonans farklılığı



Oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde (Çizelge 9.9, sayfa 300), 169.58–170.18 ppm aralığında 2-pozisyonundaki karbonil grubunun, 195.50–195.69 bölgesinde ise 5-pozisyonundaki karbonilin rezonans verdiği görülmektedir. Özellikle, 27.87–29.40 ppm aralığında 4-numaralı metin karbonunun, 39.05–39.16 ppm’lerde ise 3-pozisyonundaki metilen karbonunun ve 33.07–33.22 ppm bölgesinde de 7-pozisyonundaki kuvarterner karbonunun pik vermesi, oktahidrokinolin-2,5-dion sisteminin oluştuğunu göstermektedir.

Ayrıca, hedef bileşiklerdeki tek bağ ve uzun mesafe proton-karbon etkileşimlerinin açıklanabilmesi amacıyla, örnek olarak seçilen Bileşik 9’a HSQC (Şekil 9.9) ve HMBC (Şekil 9.10) yöntemleri uygulanmıştır. Çizelge 9.7’de (sayfa 298) de Bileşik 9’a uygulanan HMBC analizi sonucunda gözlenen uzun mesafe proton-karbon etkileşimleri toplu olarak verilmektedir.

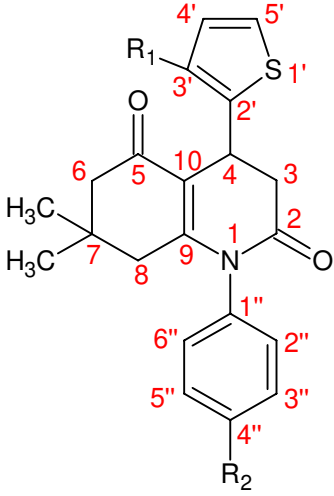


Şekil 9.10 Bileşik 9'un HMBC spektrumu (CDCl₃)

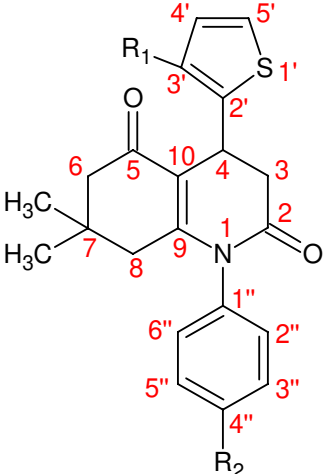
Çizelge 9.7 Bileşik 9'un uzun mesafe proton-karbon etkileşimleri

2xCH ₃	2xCH ₃ (³ J _{CH}), C7 (² J _{CH}), C8 (³ J _{CH}), C6 (³ J _{CH})
H-8 ve 8'	2xCH ₃ (³ J _{CH}), C7 (² J _{CH}), C6 (³ J _{CH}), C10 (³ J _{CH}), C9 (² J _{CH})
H-6 ve 6'	2xCH ₃ (³ J _{CH}), C7 (² J _{CH}), C8 (³ J _{CH})
tiyenil CH ₃	C4'' (³ J _{CH}), C3'' (² J _{CH}), C2'' (³ J _{CH})
H-3'	C10 (³ J _{CH}), C2'' (³ J _{CH}), C2 (² J _{CH})
H-3	C4 (² J _{CH}), C2'' (³ J _{CH}), C2 (² J _{CH})
OCH ₃	C4' (³ J _{CH})
H-4	C10 (² J _{CH}), C2'' (² J _{CH})
tiyenil H-4	C5'' (² J _{CH}), C3'' (² J _{CH})
tiyenil H-5	C2'' (³ J _{CH})

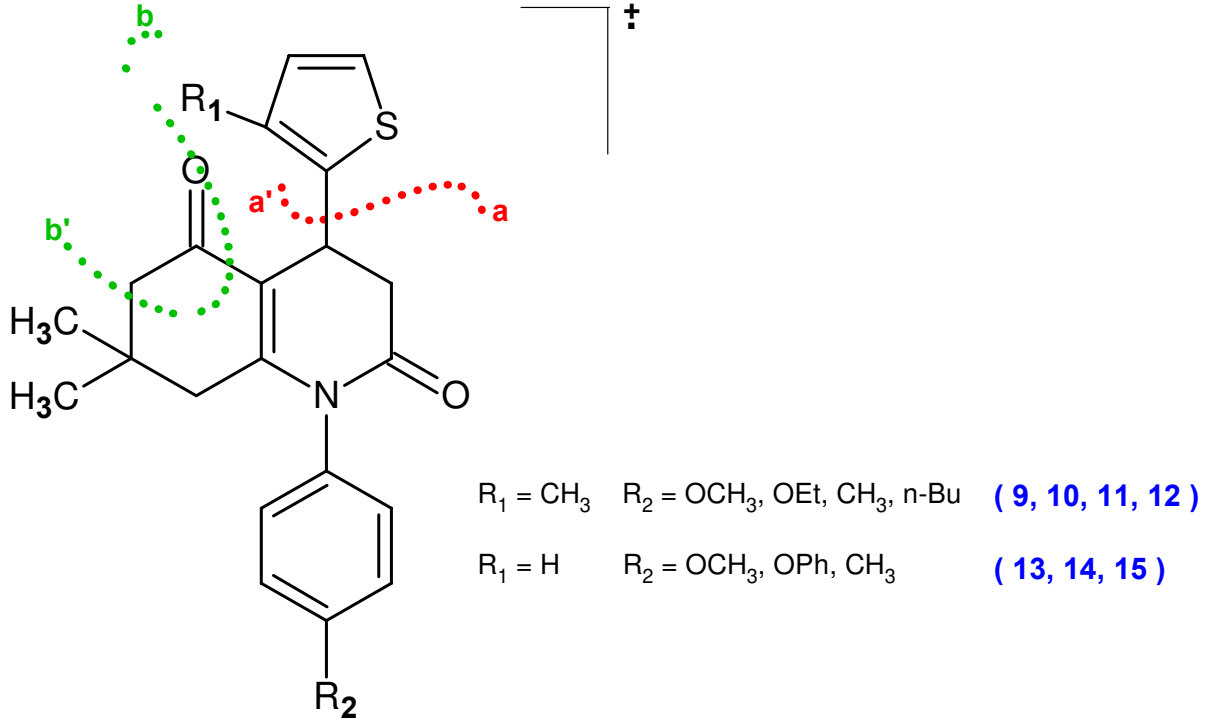
Çizelge 9.8 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
bileşiklerinin ^1H -NMR değerleri δ (ppm)

 $R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{OCH}_3, \text{OEt}, \text{CH}_3, \text{n-Bu}$ (9, 10, 11, 12) $R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{OCH}_3, \text{OPh}, \text{CH}_3$ (13, 14, 15)							
Bileşik	9	10	11	12	13	14	15
(t) n-butil CH_3	—	—	—	0.93-0.97	—	—	—
C7; 2x CH_3	(s) 1.02	(s) 1.02	(s) 1.02	(s) 1.02	(2s) 0.97 ve 1.02	(2s) 0.99 ve 1.04	(2s) 0.97 ve 1.02
(t) etoksi CH_3	—	1.43-1.46	—	—	—	—	—
C8; CH_2	(d ve dd) 2.04-2.15	(d ve dd) 2.04-2.16	(d ve dd) 2.04-2.15	(d ve dd) 2.03-2.15	(s) 2.04	(s) 2.06	(s) 2.04
C6; CH_2	(d ve d) 2.22-2.31	(d ve d) 2.22-2.31	(d ve d) 2.22-2.30	(d ve d) 2.21-2.29	(s) 2.30	(d ve d) 2.26-2.35	(s) 2.30
(s) tiyenil CH_3	2.30	2.30	2.31	2.30	—	—	—
(s) <i>p</i> -tolil CH_3	—	—	2.42	—	—	—	2.40
(dd ve dd) C3; CH_2	2.86-3.03	2.86-3.03	2.86-3.04	2.86-3.03	3.00-3.12	3.00-3.13	3.00-3.12
(s) metoksi CH_3	3.85	—	—	—	3.84	—	—
C4; CH	(ddd) 4.72-4.74	(ddd) 4.72-4.74	(ddd) 4.73-4.74	(ddd) 4.72-4.74	(dd) 4.71-4.72	(dd) 4.72-4.73	(dd) 4.71-4.73
tiyenil CH	(d ve d) 6.77-6.96	(d ve d) 6.77-6.96	(d ve d) 6.77-6.97	(d ve d) 6.76-6.96	(m) 6.89-7.13	(m) 6.89-7.41	(m) 6.88-7.28
(m) aromatik CH	6.98-7.28	6.98-7.24	7.05-7.28	7.06-7.29	6.89-7.13	6.89-7.41	6.88-7.28

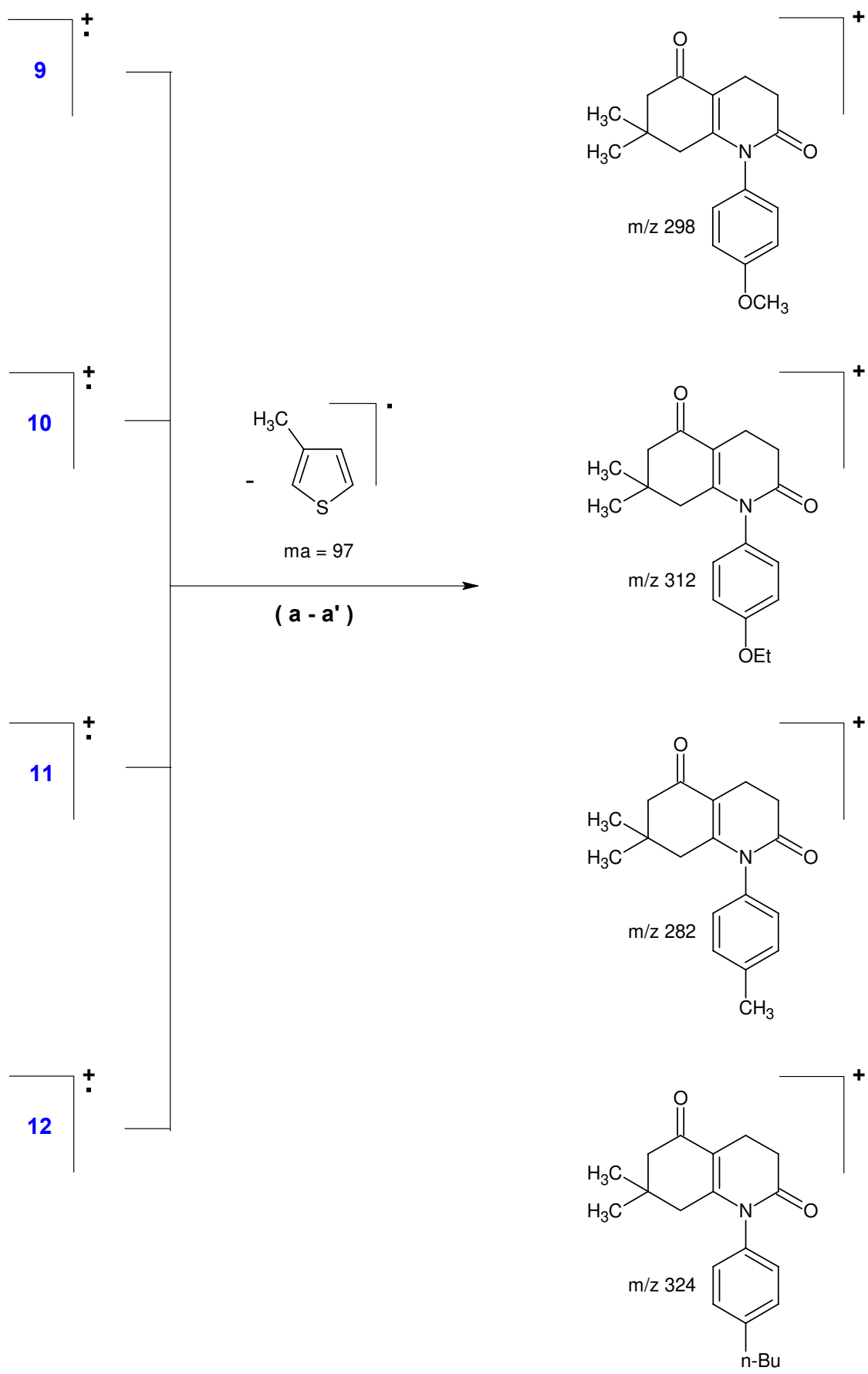
Çizelge 9.9 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaril-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion
bileşiklerinin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

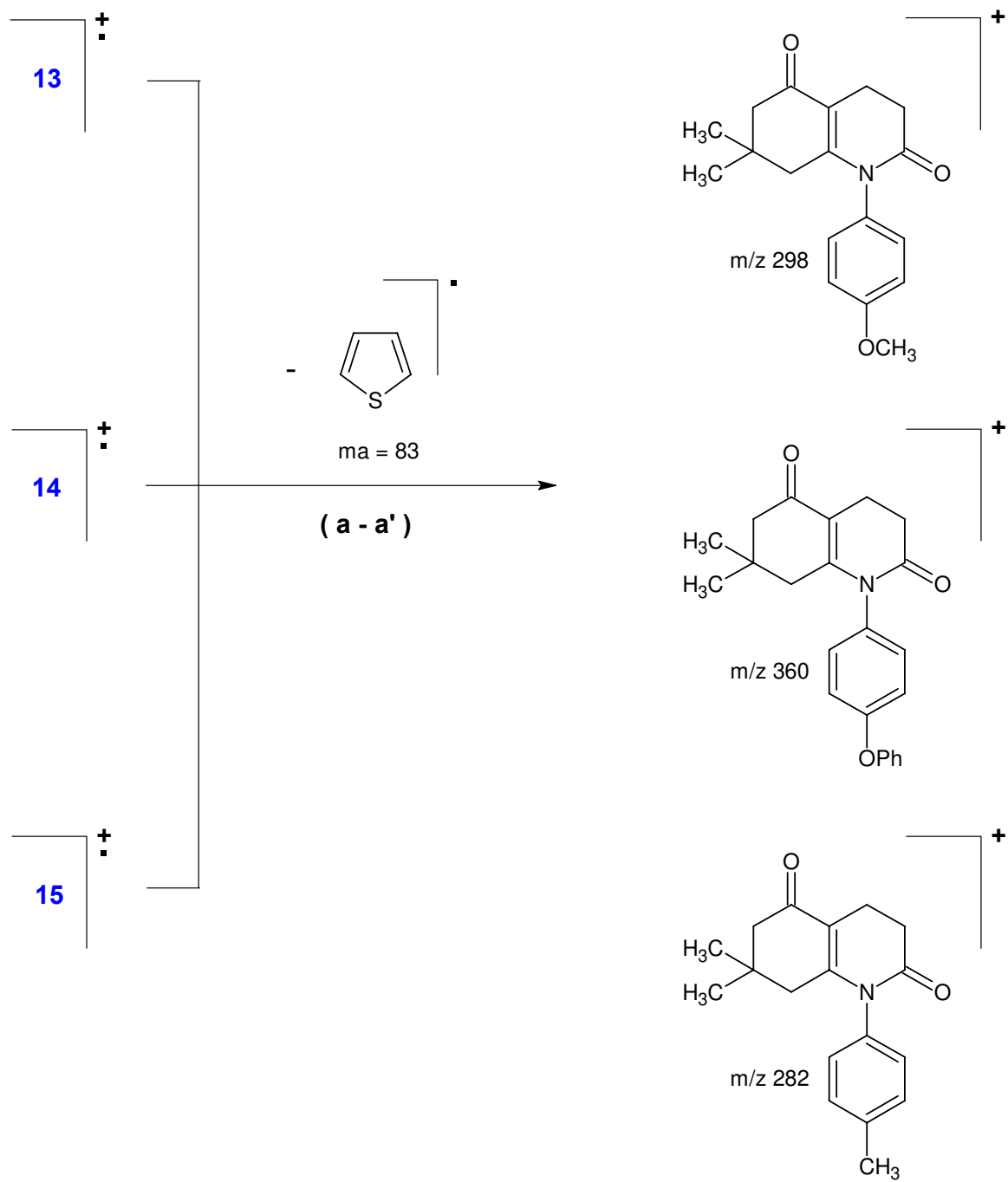
 $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{OCH}_3, \text{OEt}, \text{CH}_3, \text{n-Bu}$ (9, 10, 11, 12) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{OCH}_3, \text{OPh}, \text{CH}_3$ (13, 14, 15)							
Bileşik	9	10	11	12	13	14	15
tiyenil CH_3	14.04	14.03	14.03	14.02	—	—	—
n-butil CH_3	—	—	—	14.15	—	—	—
etoksi CH_3	—	15.03	—	—	—	—	—
p-tollil CH_3	—	—	21.50	—	—	—	21.45
C4	27.87	27.87	27.89	27.90	29.38	29.37	29.40
C7; 2x CH_3	28.47 ve 28.73	28.47 ve 28.72	28.43 ve 28.72	28.46 ve 28.66	28.35 ve 28.69	28.42 ve 28.64	28.31 ve 28.66
C7	33.07	33.07	33.10	33.10	33.14	33.22	33.16
C3	39.05	39.05	39.06	39.08	39.15	39.16	39.14
C8	41.97	41.95	41.94	41.94	41.87	41.90	41.85
C6	50.22	50.22	50.24	50.26	50.24	50.24	50.26
metoksi CH_3	55.73	—	—	—	55.72	—	—
etoksi CH_2	—	63.98	—	—	—	—	—
C2'', C3'', C5'' ve C6''	114.95-130.47	115.37-130.44	128.49-130.69	128.04-133.78	114.97-130.47	118.89-131.54	124.02-130.66
C10	117.86	117.83	117.84	117.88	117.94	118.20	117.93
C1''	129.85	129.65	133.80	134.18	114.97-130.47	118.89-131.54	134.49
C3', C4' ve C5'	133.81, 131.05 ve 121.38	133.80, 131.04 ve 121.38	134.68, 131.02 ve 121.41	134.81, 130.99 ve 121.40	114.97-130.47	118.89-131.54	124.02-130.66
C2'	138.13	138.14	139.09	143.91	145.19	145.07	145.18
C9	154.13	154.18	153.96	154.01	153.74	153.45	153.54
C4''	159.83	159.25	138.14	138.18	154.83	158.13	139.11
C2; C=O	169.79	169.79	169.65	169.58	170.18	170.11	170.02
C5; C=O	195.56	195.56	195.57	195.50	195.69	195.65	195.67

Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Bileşik **9–15**'in MS spektrumları (sayfa 187, 195, 203, 211, 219, 227 ve 235) bakıldığında, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 395, 409, 379, 421, 381, 443 ve 365 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların aşağıdaki genel fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır:



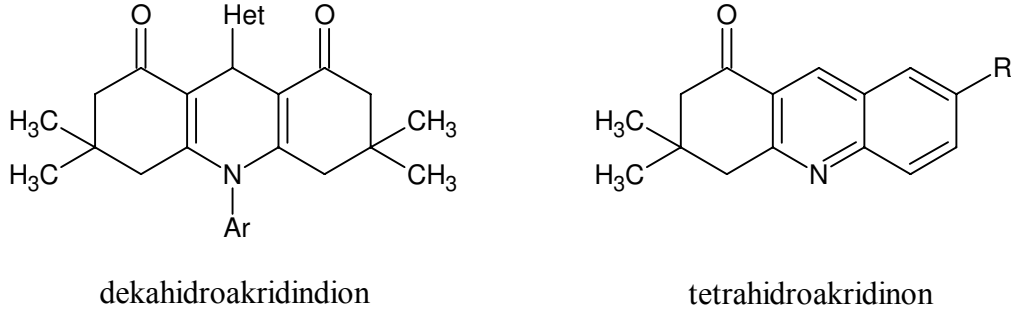
Şekil 9.11 1-Aril-7,7-dimetil-4-hetaryl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin fragmentasyonu





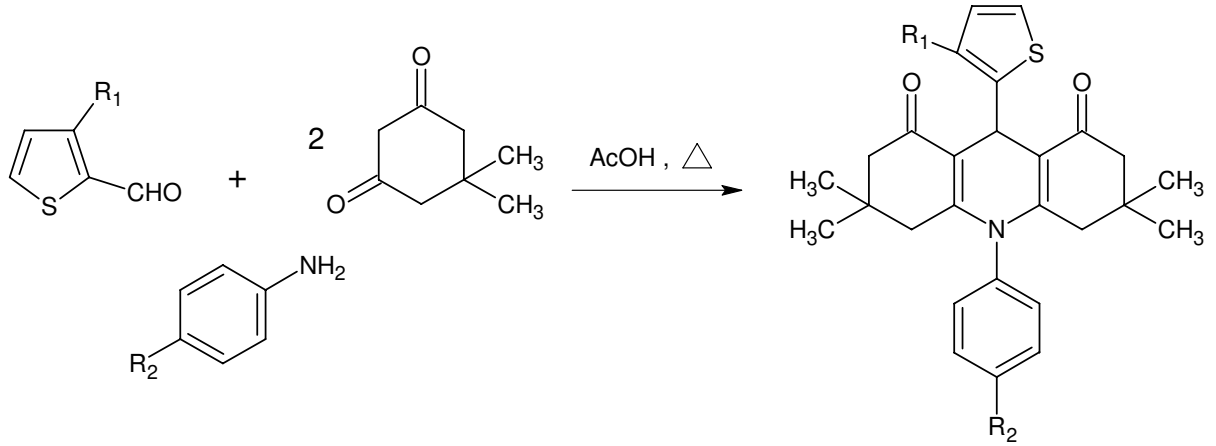
(9.16)

Michael katılması reaksiyonlarının tamamlanıp tamamlanmadığını anlamak amacıyla yapılan TLC kontrolleri sonucunda, hedef ürünün dışında çeşitli yan ürünlerin de oluştuğu gözlenmiştir. Reaksiyonlar sonunda elde edilen bu hedef ürün ve yan ürünler, kristallendirme ve kromatografik yöntemler gibi işlemlerden yararlanılarak saflaştırılmıştır:



Şekil 9.12 Michael katılması sırasında oluşan yan ürünler

Yapmış olduğumuz hedef reaksiyonlar sırasında meydana gelen hidroakridin-1,8-dion tipi yan ürünlerin oluşumunu açıklayabilmek için; çeşitli hetaril aldehidler, aromatik aminler ve dimedon'un kullanıldığı üç bileşenli multikomponent reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonların sonucunda yine aynı ürünlerin oluştuğu gözlenmiş ve bunların yapıları FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MS spektroskopik yöntemleriyle doğrulanmıştır:



(16) $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

(17) $R_1 = \text{H} \quad R_2 = \text{OCH}_3$

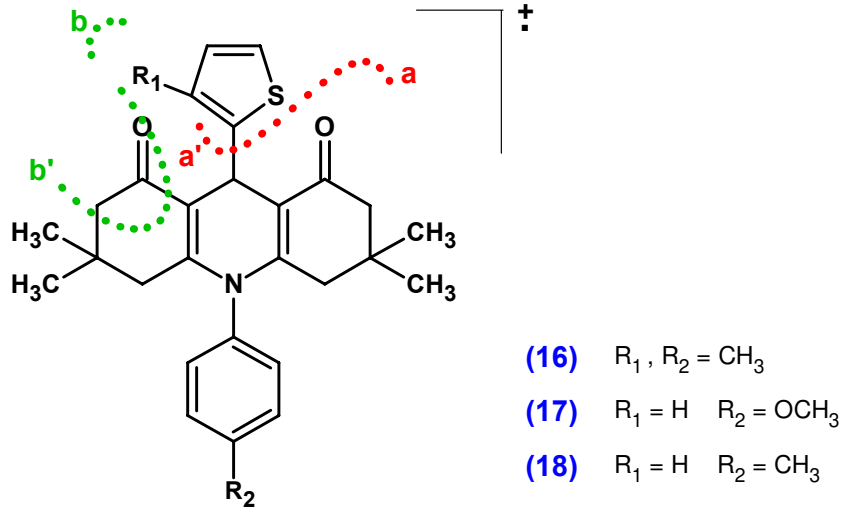
(18) $R_1 = \text{H} \quad R_2 = \text{CH}_3$

(9.17)

Dekahidroakridin-1,8-dion bileşikleri, infrared spektrumlarının (sayfa 241, 249 ve 257) $1660\text{--}1640 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde verdikleri karbonil gruplarına özgü absorpsiyon bandlarıyla karakterize edilmektedirler (Murugan vd., 1998).

Şekil 9.13 Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

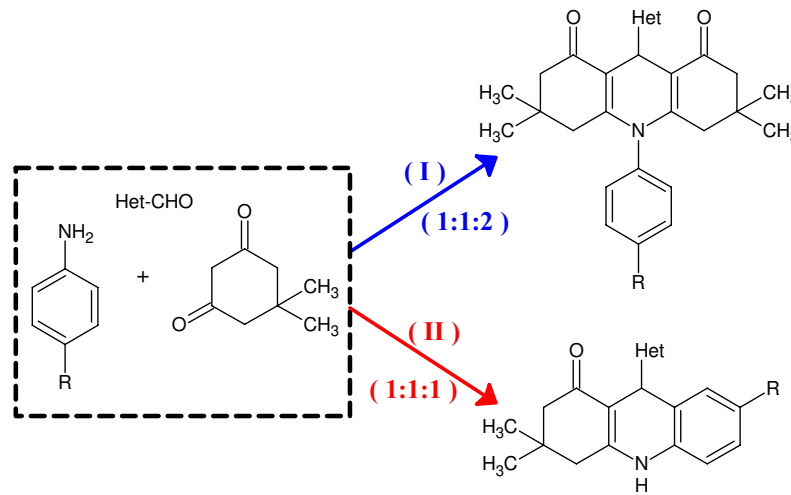
Ayrıca dekahidroakridin-1,8-dion türevlerinin (**16–18**) kütle spektrumlarında (sayfa 244, 252 ve 260) görülen M^+ moleküler iyon pikleri (459, 461 ve 445) ve aşağıda gösterilen fragmentasyonlar bileşiklerin yapılarını desteklemektedir:



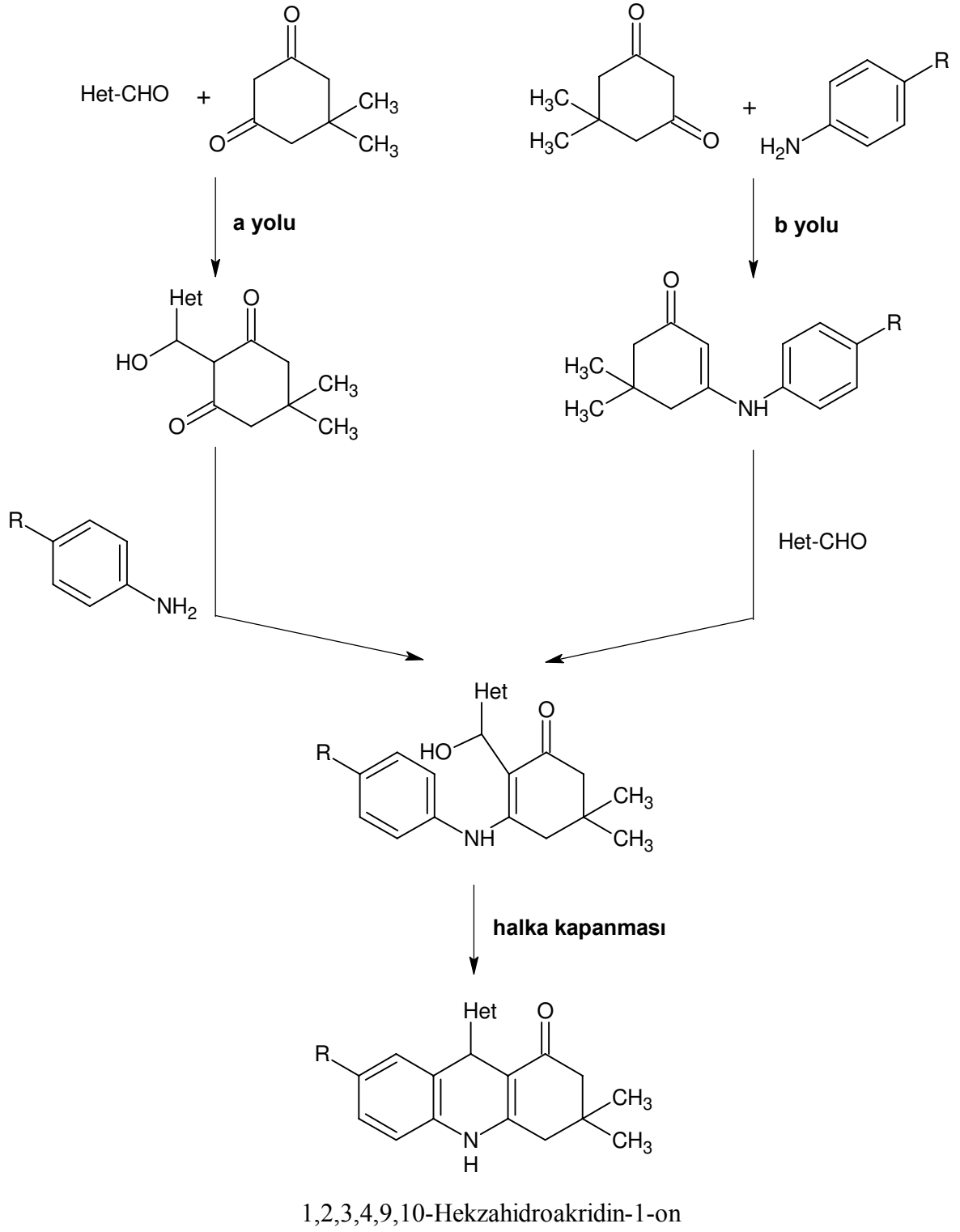
Şekil 9.14 10-Aril-9-hetaril-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion bileşiklerinin fragmentasyonu

1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünlerin oluşum mekanizmaları, GC-MS analizleri sonucunda çeşitli yan ürünlerin tesbit edilmesiyle ve literatürel bilgiler ışığında açıklanmaktadır.

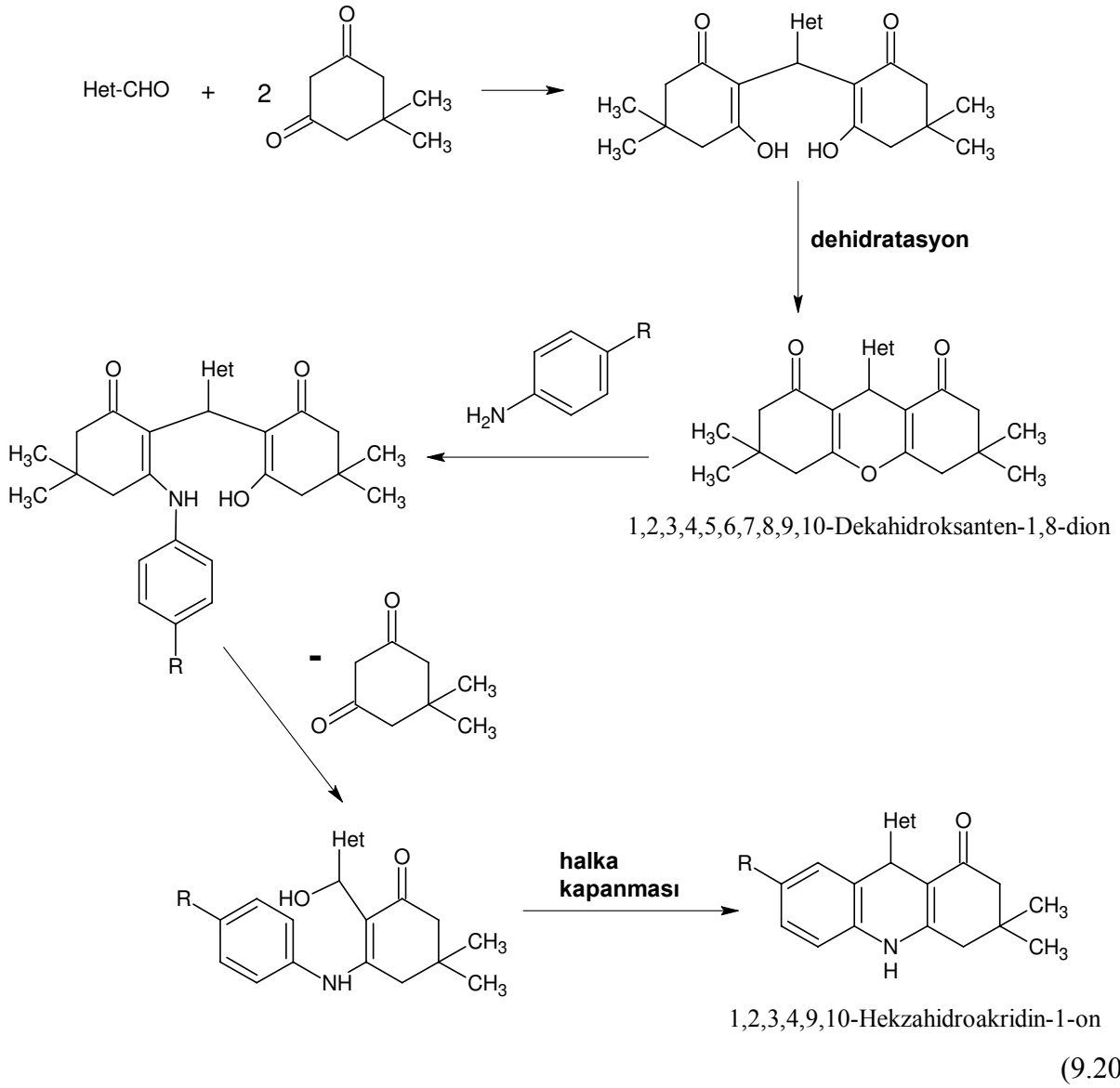
Aldehid, dimedon ve aminden oluşan üç komponentli reaksiyonlarda, dimedonun reaksiyona giriş miktarına göre iki olasılık ortaya çıkmaktadır. Birinci olasılık (I), dimedonun diğer iki reaktife göre iki kat miktarda reaksiyona girerek, hidroakridin-1,8-dion tipi simetrik yapıda bileşiklerin oluşmasıdır. İkinci olasılık (II) ise, tüm reaktiflerin ekimolar miktarda reaksiyon vermesidir:



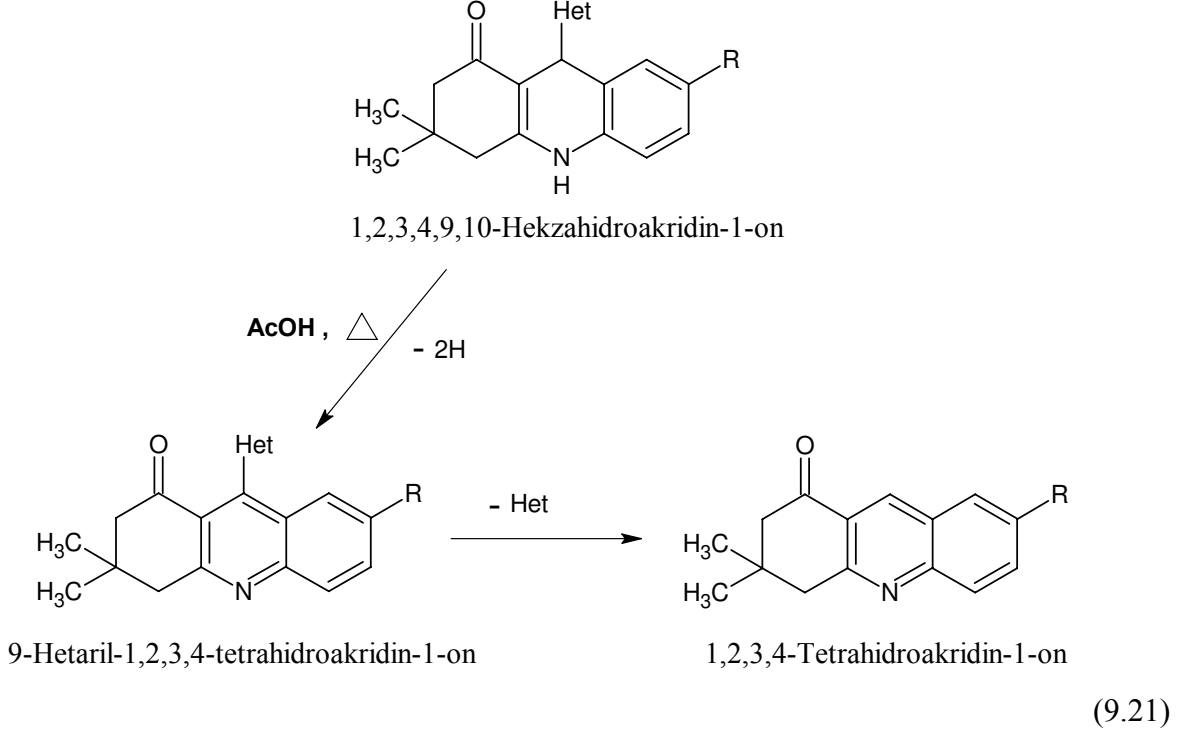
İkinci olasılıkta ise 9-substitue hekzahidroakridin-1-on bileşikleri oluşmakta ve bu durumda da reaktiflerin birbirleriyle reaksiyona giriş sıralaması açısından iki ihtimal (**a** ve **b**) olduğu görülmektedir. Bu durumda reaktiflerin, Knoevenagel mekanizması (**a**) veya enamin oluşumu (**b**) üzerinden aynı bileşiği oluşturduğunu düşünmekteyiz:



Teorik bölüm 6.3'te (sayfa 68) bahsedildiği gibi dimedonun en tipik reaksiyonu, bir mol aldehid ve iki mol dimedonun kondenzasyonu sonucunda dekahidroksanten-1,8-dion bileşiklerinin meydana gelmesidir. Birçok literatürde, bu tür bileşiklerin dimedonun çeşitli multikomponent reaksiyonlarında yan ürün olarak elde edildiği ve bu yan ürünün tekrar reaksiyon vererek hedef ürünü oluşturduğu belirtilmektedir (Furniss vd., 2005; Kozlov vd., 2004; Lipson vd., 2003a; 2003b; Tonkikh vd., 2004):

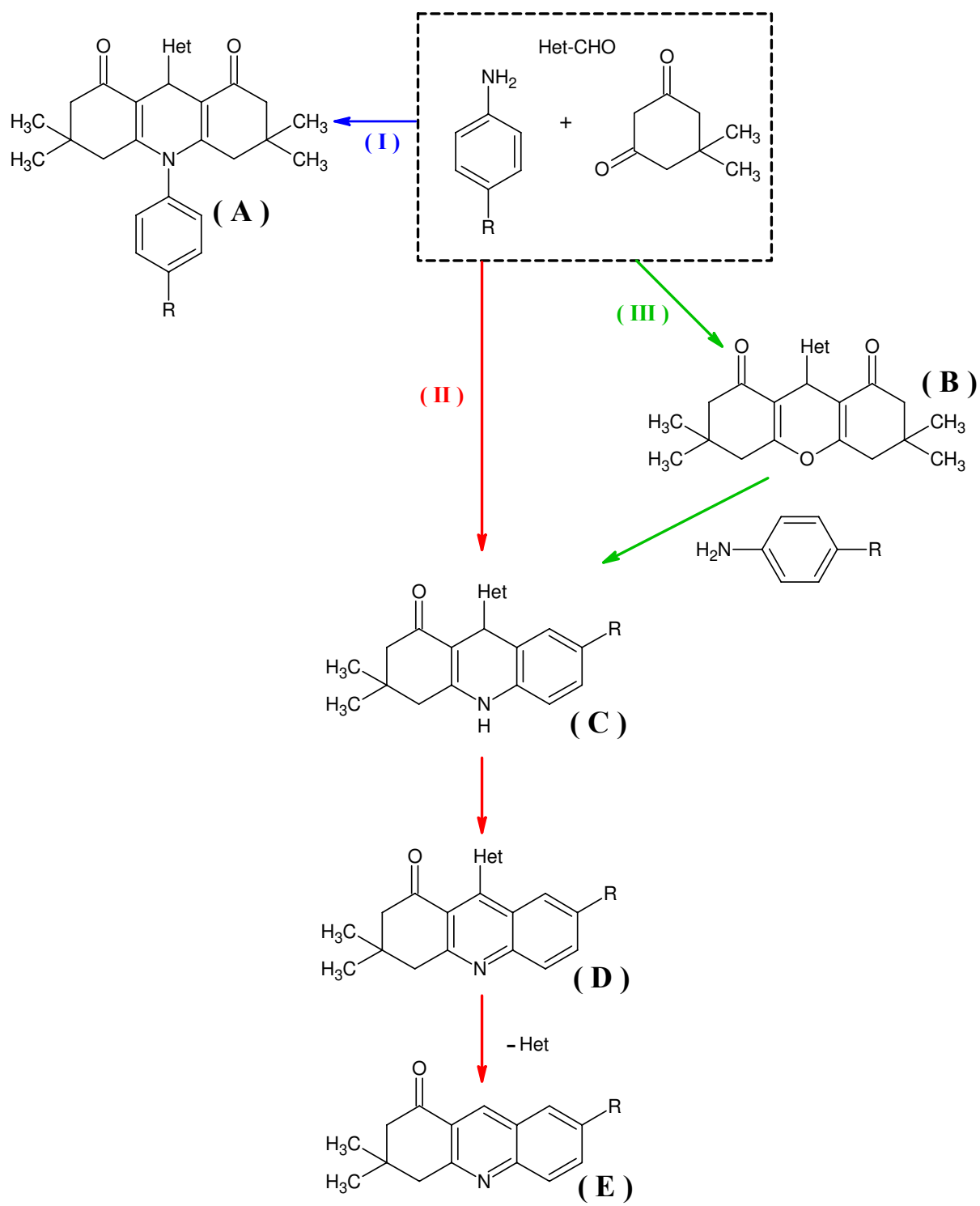


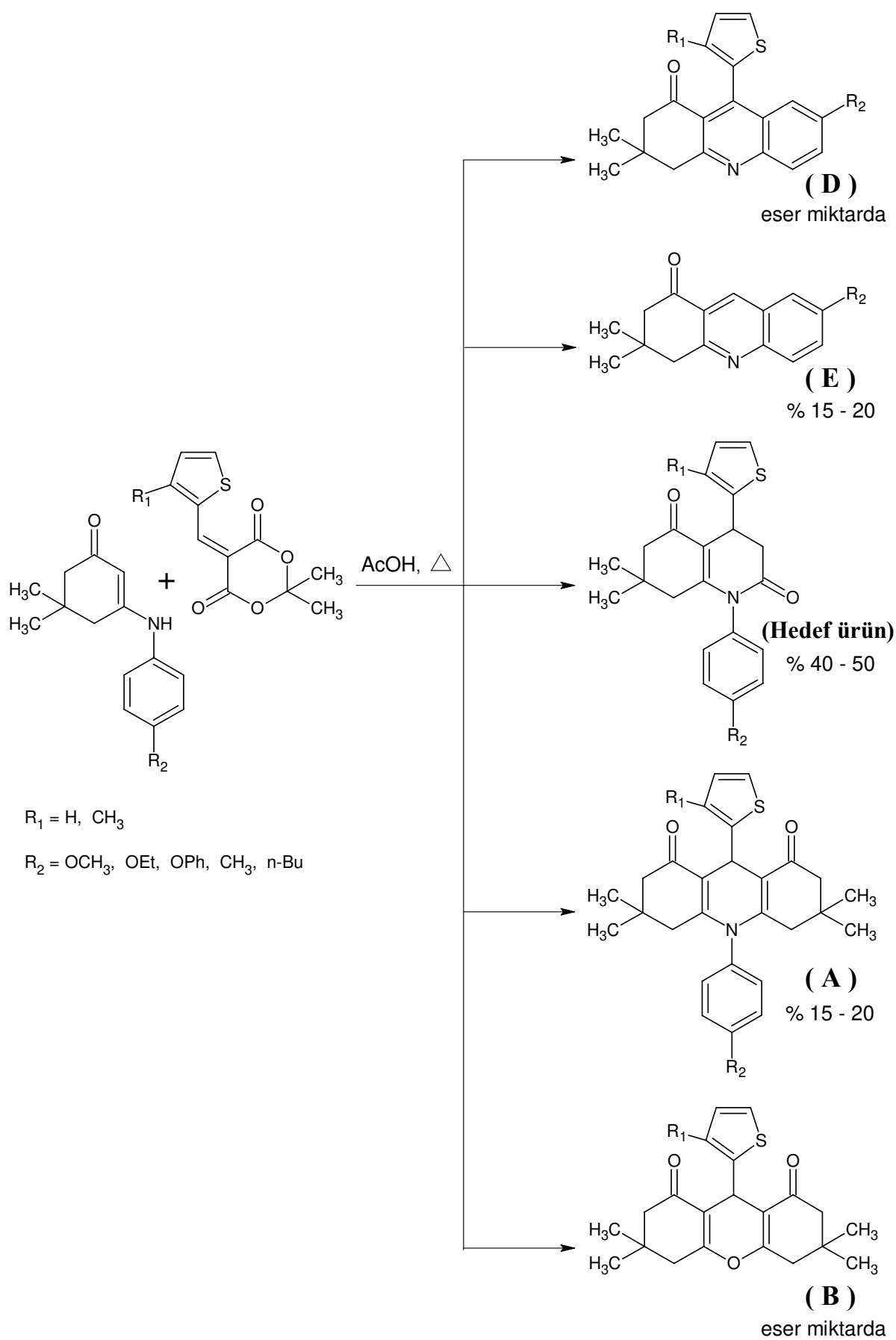
Gerçekleştirilen literatürel araştırmalardan sağlanan bilgiler doğrultusunda, özellikle asidik ortamlarda ısı etkisiyle dihidropiridin sistemlerinin aromatikleştiği ve bu aromatikleşme sırasında 9-pozisyonundaki hetaril grubunun yapıdan ayrıldığı düşünülmektedir (Dzvinchuk ve Tolmacheva, 2001):

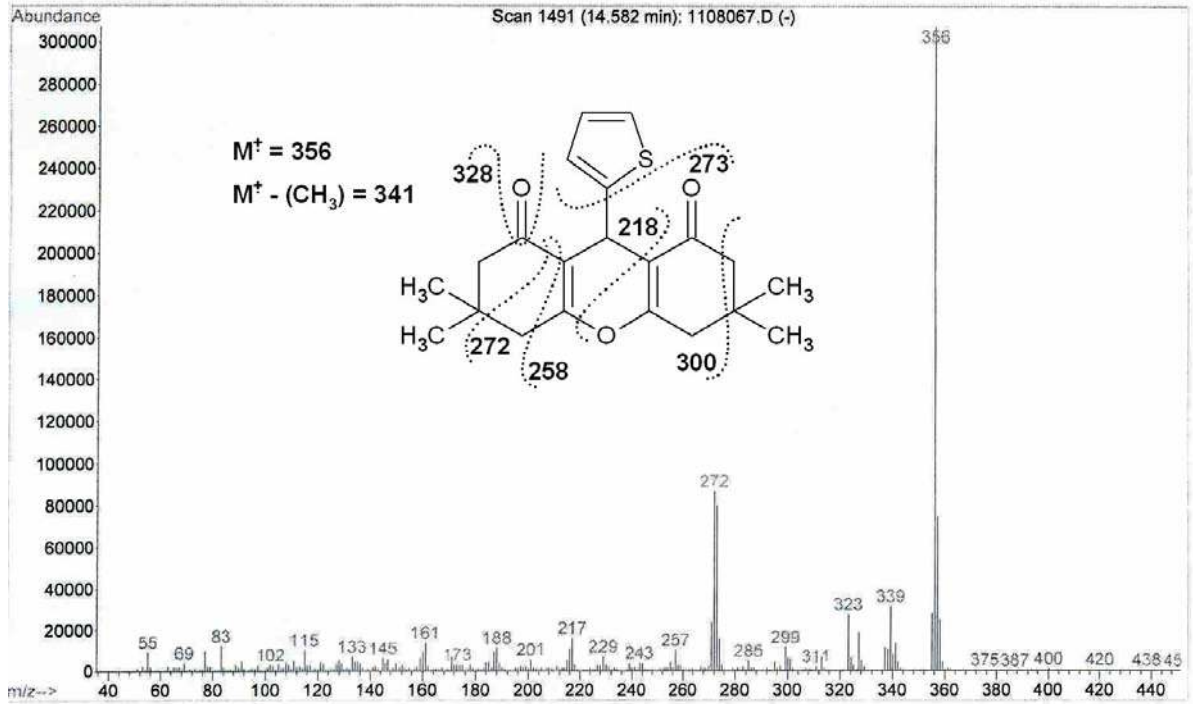


Önerilen tüm bu mekanizmalar toplu olarak denklem 9.22’de (sayfa 310) gösterilmektedir. Burada, dimedon, amin ve aldehiden oluşan üç bileşenli reaksiyonlar için üç olası mekanizma (**I**, **II** ve **III**) ortaya çıkmaktadır. 1,2,3,4-Tetrahydroakridin-1-on tipi yan ürünlerin oluşumunu açıklayabilmek için yapılan GC-MS analizlerinde, dekahidroksanten-1,8-dion (**B**) ve özellikle 9-hetaril-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-on (**D**) bileşiklerinin tesbit edilmesi, önerilen mekanizmaların doğruluğunu ispat etmektedir. Hedef ürünlerin ve yan ürünlerin (**A**, **B**, **D**, **E**) verimleri denklem 9.23’de (sayfa 311) belirtilmektedir. Özellikle, 9-hetarildekahidroksanten-1,8-dion (**B**) ve 9-hetaril-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-on (**D**) bileşiklerinin eser miktarlarda oluşması, **B** türevlerinin **D** bileşiklerine ve **D**’nin de **E** bileşiklerine dönüştüğünü göstermekte; ve bu miktar analizleri de önerilen mekanizmaları desteklemektedir. Şekil 9.15 (sayfa 312) ve Şekil 9.16’da (sayfa 312), tüm hedef reaksiyonların GC-MS analizlerinde tesbit edilen **B** ve **D** tipi bileşikler için birer örnek verilmekte ve fragmentasyonları gösterilmektedir.

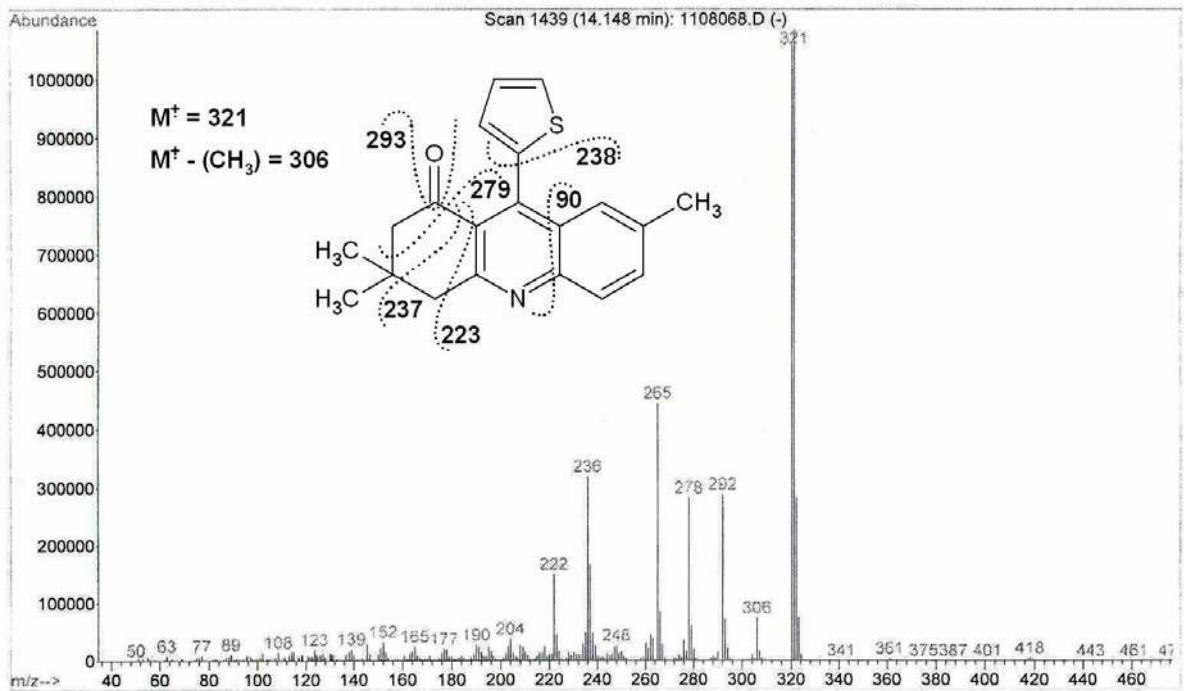
Tüm bu veriler ışığında, Michael katılması reaksiyonu sırasında Knoevenagel ve enamin ürünlerinin geri dönüşümlü olduğu düşünülmelidir.





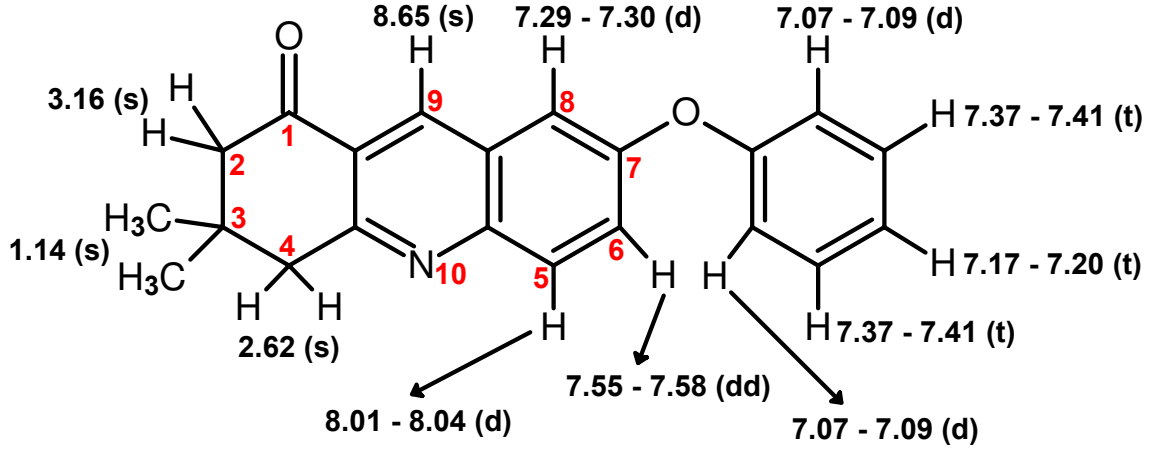


Şekil 9.15 9-(2-Tienil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroksanten-1,8-dion bileşiğinin MS spektrumu ve fragmantasyonu



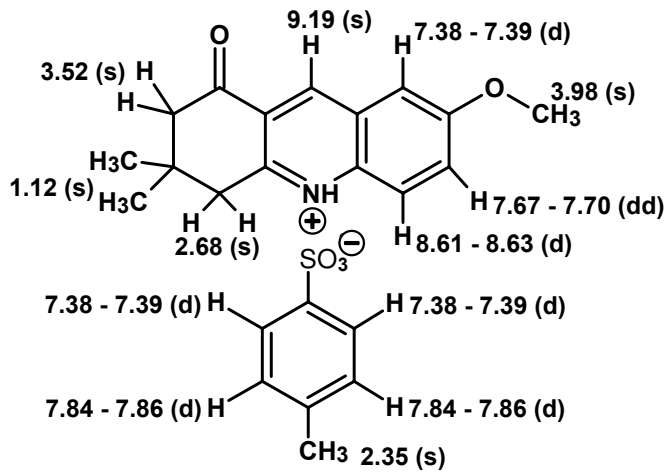
Şekil 9.16 9-(2-Tienil)-3,3,7-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-on bileşiğinin MS spektrumu ve fragmantasyonu

Kinolin çekirdeğini içeren 1,2,3,4-tetrahidroakridin-1-on bileşiklerinin (E) ^1H -NMR spektrumları (sayfa 266 ve 273) incelendiğinde, özellikle azot atomuna göre *p*-pozisyonundaki protonun (9-H) diğer aromatik protonlara göre aşağı alana kayarak singlet halinde rezonans olması ve aromatik protonların spin-spin etkileşimleri ($^3J_{5,6} = 9.3 \text{ Hz}$, $^4J_{6,8} = 2.7 \text{ Hz}$) önerilen bu yapıyı doğrulamaktadır:



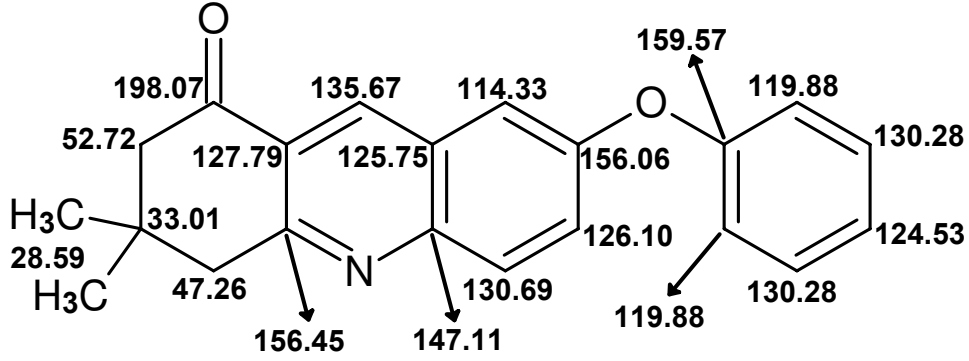
Şekil 9.17 Bileşik 20'nin ^1H -NMR değerleri δ (ppm)

Bileşik 19'un PMR spektrumu Bileşik 20'ye göre önemli farklılık içermekte; tetrahidroakridin-1-on yapısına destekleyen piklerin yanı sıra, 7.38 ile 7.85 ppm civarlarında integrasyonu dört protona tekabül eden iki dublet görülmekte ve ayrıca, 2.35 ppm'de *p*-tolil metil grubundan ileri gelebileceği düşünülen üç protonluk singlet belirlemektedir. Bu nedenlerle, hedef reaksiyonda katalizör olarak kullanılan *p*-toluensulfonik asidin tetrahidroakridin bileşiği ile tuz oluşturduğunu düşünmekteyiz.



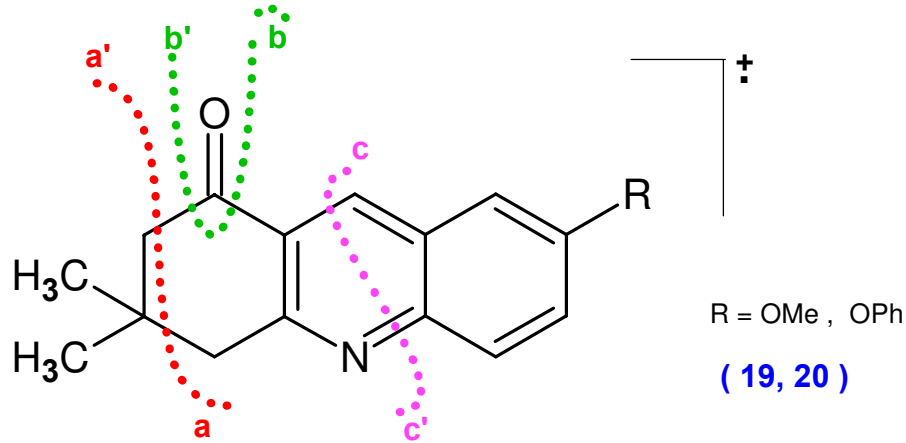
Şekil 9.18 Bileşik 19'un ^1H -NMR değerleri δ (ppm)

Bu bileşiklerin ^{13}C -NMR analizlerine (sayfa 267 ve 274) bakıldığında, aromatik karbon sayısının ve rezonans değerlerinin tetrahidroakridin-1-on yapısı ile uyum içerisinde olduğu görülmekte; ve ayrıca Bileşik 19'un ^{13}C -NMR spektrumunda (sayfa 267), 125.96 ile 128.79 ppm arasındaki bölgede görülen *p*-substitue aromatik karbon rezonansları tuz oluşumunu desteklemektedir:



Şekil 9.19 Bileşik 20'nin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

Diğer taraftan tetrahidroakridin-1-on bileşiklerinin kütle spektrumlarında (sayfa 268 ve 275) görülen M^+ moleküler iyon pikleri bileşiklerin yapılarını desteklemekte ve aşağıda belirtilen genel fragmentasyon gözlenmektedir:



Şekil 9.20 1,2,3,4-Tetrahidroakridin-1-on bileşiklerinin fragmentasyonu

Bütün bunlara ek olarak, Bileşik 19'un MS spektrumunda (sayfa 268), tuz yapısının M^+ moleküler iyon piki yerine, tetrahidroakridin-1-on yapısını gösteren M^+ moleküler iyon pikinin yanı sıra tosil grubunun 171'lik iyon pikinin gözlenmiş olması, elektron bombardıman sırasında bu tosil grubunun kopmuş olabileceği fikrini desteklemektedir.

İnfrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılan bütün bu bileşiklerin (1–20) yapıları desteklemek amacıyla ultraviyole analizleri de gerçekleştirilmiştir. Sentezlenmiş olan tüm bu hetariliden Meldrum asidi türevlerinin (1–3), enaminonların (4–8) ve oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin (9–15) ve ayrıca ortamdan izole edilen dekahidroakridindionların (16–18) ve tetrahidroakridinonların (19–20) kloroformda çözülerek alınan UV spektrumları toplu olarak incelendiğinde, $n \rightarrow \Pi^*$ ve $\Pi \rightarrow \Pi^*$ geçişlerinin kombinasyonu olan bandlar, 1–3 için 365–382 nm ile 376–392 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 123, 130 ve 137), 4–8 için 241–245 nm ile 299–303 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 145, 152, 159, 166 ve 173), 9–15 için 245–252 nm ile 299–330 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 183, 191, 199, 207, 215, 223 ve 231), 16–18 için 249 nm, 268–298 nm ve 360–367 nm bölgelerinde (sayfa 240, 248 ve 256) ve 19–20 için ise 254–269 nm, 293–307 nm ve 351–365 nm arasındaki bölgelerinde (sayfa 264 ve 271) gözlenilmekte olup, bu değerler kaynaklarca da desteklenmektedir (Pavia vd., 1979; Kemp, 1986; Silverstein vd., 1981; Erdik, 1993).

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında 3 tane hetarilidenizopropilidenmalonat, 5 tane aromatik enaminon, 7 tane oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiği sentezlenmiştir. Her ne kadar hetarilidenizopropilidenmalonat bileşiklerinin iki tanesi ve aromatik enaminon türevlerinin iki tanesi daha önce yapılmışsa da, yayınlarında spektral ölçümleri eksik verilmiştir. Ayrıca, tezin en önemli olan son aşamasında hedef oktahidrokinolin-2,5-dion bileşiklerinin yanı sıra, dekahidroakridin-1,8-dion ve tetrahidroakridin-1-on tipi yan ürünler de ortamdan izole edilmiş ve bu tür yan ürünlerin oluşumlarını açıklamak için multikomponent sentez çalışmaları ve spektroskopik analizler gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen oktahidrokinolin-2,5-dion bileşikleri ve ortamdan izole edilen tüm yan ürünler, orijinal yeni bileşiklerdir. Tez çalışmasının tüm aşamalarında, reaksiyonlar değişik sıcaklık, çözücü, çözücü karışımları, farklı reaktan oranları ve katalizörler denenerek tekrar edilmiştir. Çizelge 9.11’de (sayfa 316) tüm reaksiyonların ideal koşulları ve verimleri verilmekte; Çizelge 9.12’de (sayfa 317) ise, bu koşullarda sentezlenen tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri belirtilmektedir.

Çizelge 9.11 Tüm reaksiyonların optimizasyon koşulları ve verimleri

Reaksiyon türü	Knoevenagel kondenzasyonu	Enamin sentezi	Michael katılması
Reaktan oranları	Meldrum asidi: 1 Hetaril aldehid: 1.2	Dimedon: 1 Aromatik amin: 1.2	Knoevenagel ürünü: 1 Enamin: 1.5
Çözücü	Susuz etil alkol	Benzen	Glasiyal asetik asid
Katalizör	Trietilamin	<i>p</i> -Toluensulfonik asid	<i>p</i> -Toluensulfonik asid
Sıcaklık	oda sıc.	80°C	150°C
Reaksiyon süresi	3 saat	4 saat	6 saat
Verim	% 84–85	% 82–94	% 40–50

Çizelge 9.12 Tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri, verimleri ve MS değerleri

Bileşik	Molekül formülü	m.a (g/mol)	Erime noktası (°C)	Verim (%)	Kristal şekli	Kristal rengi	MS (M+2), (M+1), (M ⁺)
1	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ S	238	186–7	85	iğne	sarı	240, 239, 238
2	C ₁₂ H ₁₂ O ₄ S	252	141–3	84	tabaka	turuncu	254, 253, 252
3	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	236	104–5	85	iğne	sarı	238, 237, 236
4	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	245	119–20	94	tozumsu	sarı	247, 246, 245
5	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	259	128–30	85	tozumsu	sarı	261, 260, 259
6	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	307	124–5	86	küçük iğne	sarı	309, 308, 307
7	C ₁₅ H ₁₉ NO	229	200–3	82	iğne	sarı	231, 230, 229
8	C ₁₈ H ₂₅ NO	271	144–5	86	iğne	sarı	273, 272, 271
9	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃ S	395	175–6	43	tabaka	renksiz	397, 396, 395
10	C ₂₄ H ₂₇ NO ₃ S	409	169–71	48	tozumsu	renksiz	411, 410, 409
11	C ₂₃ H ₂₅ NO ₂ S	379	209–10	50	tozumsu	renksiz	381, 380, 379
12	C ₂₆ H ₃₁ NO ₂ S	421	–	40	lüzuci sıvı	açık kahve	423, 422, 421
13	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃ S	381	148	49	tabaka	renksiz	383, 382, 381
14	C ₂₇ H ₂₅ NO ₃ S	443	218–9	46	tabaka	renksiz	445, 444, 443
15	C ₂₂ H ₂₃ NO ₂ S	365	–	41	lüzuci sıvı	açık kahve	367, 366, 365
16	C ₂₉ H ₃₃ NO ₂ S	459	280–2	14	tozumsu	renksiz	461, 460, 459
17	C ₂₈ H ₃₁ NO ₃ S	461	244	13	çubuk	renksiz	463, 462, 461
18	C ₂₈ H ₃₁ NO ₂ S	445	123–5	20	tozumsu	renksiz	447, 446, 445
19	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	255	205	14	tozumsu	açık sarı	257, 256, 255
20	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂	317	115–6	16	iğne	sarı	319, 318, 317

KAYNAKLAR

Aldrich, Catalogue Handbook of Fine Chemicals, (2000), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen.

Armas, H. N., Blaton, N. M., Peeters, O. M., De Ranter, C. J., Suarez, M., Ochoa, E., Verdecia, Y. and Salfran, E., (2000), "Synthesis, Crystal Structure and Molecular Modeling (AM1) of Two 5-Arylidene Derivatives of Meldrum's Acid", Journal of Chemical Crystallography, 30: 189–194.

Balcı, M., (1986), Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul.

Bhacca, N. S., Johnson, L. F and Shoolery, J. N., (1962), High Resolution NMR Spectra Catalogue, Varian Associates, U.S.A.

Bigi, F., Carloni, S., Ferrari, L., Maggi, R., Mazzacani, A. and Sartori, G., (2001), "Clean Synthesis in Water. Part 2: Uncatalysed Condensation Reaction of Meldrum's Acid and Aldehydes", Tetrahedron Letters, 42: 5203–5205.

Colthup, N. B., Daly, L. H. and Wiberley, S. E., (1975), Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press, U.S.A.

Devi, I. and Bhuyan, P. J., (2004), "Sodium Bromide Catalysed One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]pyrans via a Three-Component Cyclocondensation under Microwave Irradiation and Solvent Free Conditions", Tetrahedron Letters, 45: 8625–8627.

Dyke, S. F., Floyd, A. J., Sainbury, M. and Theobald, R. S., (1978), Organic Spectroscopy, an Introduction, 2th Ed., Longman Group Ltd., U.K.

Dzvinchuk, I. B. and Tolmacheva, N. A., (2001), "Cyclocondensation and Aromatization During Reaction of Dimedone, *p*-Dimethylaminobenzaldehyde, and Ammonium Acetate", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 37: 506–508.

Edmondson, S. D., Mastracchio, A. and Parmee, E. R., (2000), "Palladium-Catalyzed Coupling of Vinylogous Amides with Aryl Halides: Applications to the Synthesis of Heterocycles", Organic Letters, 2: 1109-1112.

Enders, D. and Demir, A. S., (1987), "Asymmetric Michael Addition / Lactamization via SAMP-/RAMP-Hydrazones Enantioselective Synthesis of Substituted Tetrahydro-2,5(1*H*,3*H*)-Quinolinediones", Tetrahedron Letters, 28: 3795–3798.

Erdik, E., (1993), Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara.

Fillion, E. and Fishlock, D., (2003), "Convenient Access to Polysubstituted 1-Indanones by Sc(OTf)₃-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts Acylation of Benzyl Meldrum's Acid Derivatives", Organic Letters, 5: 4653–4656.

Forbes, D. C., Law, A. M. and Morrison, D. W., (2006), "The Knoevenagel Reaction: Analysis and Recycling of the Ionic Liquid Medium", Tetrahedron Letters, 47: 1699–1703.

Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G. and Tatchell, A. R., (2005), *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 50th Edition, John Wiley & Sons, New York.

Greenhill, J. V., (1971), "The Reactions with Aldehydes of Enaminones Derived from Dimedone", *J. Chem. Soc., Sec. C*, 2699–2703.

Gusak, K. N., Tereshko, A. B. and Kozlov, N. G., (2001), "Synthesis of Fused Derivatives of 4,7-Phenanthroline by Condensation of 6-Aminoquinoline with Aromatic Aldehydes and Dimedone", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 37: 1495–1502.

Hedge, J. A., Kruse, C. W. and Snyder, H. R., (1960), "Some Condensation Reactions of Isopropylidene Malonate", *J. Org. Chem.*, 26: 3166–3170.

Hua, G. P., Zhang, X. J., Shi, F., Tu, S. J., Xu, J. N., Wang, Q., Zhu, X. T., Zhang, J. P. and Ji, S. J., (2005), "One-Pot Synthesis of 10-Methyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione Derivatives under Microwave Heating without Catalyst", *Chin. J. Chem.*, 23: 1646–1650.

Jiang, H., Wang, X. S., Zhang, M. M., Li, Y. L. and Shi, D. Q., (2006), "2-Amino-4-(2-chlorophenyl)-7,7-dimethyl-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitrile", *Acta Crystallographica Section E*, 62: o1184–o1186.

Kashima, C., Aoyama, H., Yamamoto, Y., Nishio, T. and Yamada, K., (1975), "Nuclear Magnetic Resonance Spectral Study of β -Aminoenones", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 665–670.

Kaupp, G., Naimi-Jamal, M. R. and Schmeyers, J., (2003), "Solvent-Free Knoevenagel Condensations and Michael Additions in the Solid State and in the Melt with Quantitative Yield", *Tetrahedron*, 59: 3753–3760.

Kemp, W., (1986), *Qualitative Organic Analysis Spectrochemical Techniques*, Mc Graw-Hill Book Company Ltd., U.K.

Kozlov, N. G., Basalaeva, L. I. and Dikumar, E. A., (2004), "Reaction of Long-Chain Vanillyl Esters with CH-Acids and 2-Naphthylamine", *Chemistry of Natural Compounds*, 40: 79–82.

Krapivin, G. D., Kulnevich, V. G. and Valter, N. I., (1986), "2,2-Dimethyl-5-(5-*R*-2-furfurylidene)-1,3-Dioxan-4,6-diones. 1. Synthesis, Properties and Structure", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 22: 1072–1075.

Krapivin, G. D., Zavodnik, V. E., Belskii, V. K., Valter, N. I. and Kulnevich, V. G., (1988), "2,2-Dimethyl-5-(5-*R*-2-furfurylidene)-1,3-dioxane-4,6-diones. 2. Crystal and Molecular Structure of 2,2-Dimethyl-5-(5-methyl-2-furfurylidene)-1,3-dioxane-4,6-dione", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 24: 1200–1203.

Krapivin, G. D., Kulnevich, V. G. and Valter, N. I., (1989), "2,2-Dimethyl-5-(5-*R*-2-furfurylidene)-1,3-dioxane-4,6-diones. 4. Synthesis, Stereostructures, and Properties of Thiophene Analogs", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 25: 1118–1121.

- Krapivin, G. D., Valter, N. I., Zavodnik, V. E., Vegkh, D., Fishera, L. and Kulnevich, V. G., (1995), "2,2-Dimethyl-5-(5-*R*-furfurylidene)-1,3-dioxane-4,6-diones. 7. Synthesis, Structure, and Properties of 2,2-Dimethyl-5-(3-furfuryldiene and 3-thienylidene)-1,3-dioxane-4,6-diones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 31: 782–787.
- Li, Y., Wang, X., Shi, D., Du, B. and Tu, S. J., (2003), "3,3,6,6-Tetramethyl-9-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione", *Acta Crystallographica Section E*, 59: o1446–o1448.
- Li, Y. L., Du, B. X., Wang, X. S., Zhang, M. M. and Zeng, Z. S., (2005), "Methyl 4-(3-chlorophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate", *Acta Crystallographica Section E*, 61: o1634–o1636.
- Lide, D. R., (2005), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Internet Version, <<http://www.hbcpnetbase.com>>, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Linden, A., Safak, C. and Aydin, F., (2004), "Methyl 4-(2-chloro-5-nitrophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate", *Acta Crystallographica Section C*, 60: o711–713.
- Linden, A., Simsek, R., Gunduz, M. and Safak, C., (2005), "Methyl and Ethyl 4-(2,3-difluorophenyl)-2,6,6-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate", *Acta Crystallographica Section C*, 61: o731–734.
- Lipson, V. V., Orlov, V. D., Desenko, S. M., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V. and Shirobokova, M. G., (2000), "1,2,3,4-Tetrahydropyrimido-[1,2-*a*]benzimidazol-2- and -4-ones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 36: 1039–1043.
- Lipson, V. V., Desenko, S. M., Shirobokova, M. G. and Borodina, V. V., (2003a), "Synthesis of 9-Aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]quinazolin-8(4*H*)ones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39: 1213–1217.
- Lipson, V. V., Desenko, S. M., Shishkina, S. V., Shirobokova, M. G., Shishkin, O. V. and Orlov, V. D., (2003b), "Cyclocondensation of 2-Aminobenzimidazole with Dimedone and Its Arylidene Derivatives", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39: 1041–1047.
- Lukevics, E., Ignatovich, L. and Shestakova, I., (2003), "Synthesis, Psychotropic and Anticancer Activity of 2,2-Dimethyl-5-[5'-trialkylgermyl(silyl)-2'-hetarylidene]-1,3-dioxane-4,6-diones and Their Analogues", *Applied Organometallic Chemistry*, 17: 898–905.
- March, J., (1985), *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York.
- Martin, J. A., Sherborne, B. S. and Taylor, G. M., (1999), "Acridine Derivatives", *United States Patent*, 5,969,139.
- Mcnab, H., (1978), "Meldrum's Acid", *Chemical Society Reviews*, 7: 345–358.
- Murugan, P., Shanmugasundaram, P., Ramakrishnan, V. T., Venkatachalapathy, B., Srividya, N., Ramamurthy, P., Gunasekaran, K. and Velmurugan, D., (1998), "Synthesis and Laser Properties of 9-Alkyl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione Derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 999–1003.

- Ochoa, E., Suarez, M., Verdecia, Y., Pita, B., Martin, N., Quinteiro, M., Seoane, C., Soto, J. L., Duque, J. and Pomes, R., (1998), "Structural Study of 3,4-Dihydropyridones and Furo[3,4-*b*]-2(1*H*)-pyridones as Potential Calcium Channel Modulators", *Tetrahedron*, 54: 12409–12420.
- Pandi, A. S., Velmurugan, D., Raj, S. S. S., Fun, H. K., Seshadri, P. R. and Thirumalai, D., (2001), "10-(4-Fluorophenyl)-3,3,6,6,9-pentamethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione and 10-(4-fluorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-9-propyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione", *Acta Crystallographica Section C*, 57: 821–824.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M. and Kria J. G. S., (1979), *Introduction to Spectroscopy*, W. B. Saunders Company, U.S.A.
- Pita, B., Sotelo, E., Suarez, M., Ravina, E., Ochoa, E., Verdecia, Y., Novoa, H., Blaton, N., Ranter, C. and Peeters, O. M., (2000), "Pyridazine Derivatives. Part 21: Synthesis and Structural Study of Novel 4-Aryl-2,5-dioxo-8-phenylpyrido[2,3-*d*]pyridazines", *Tetrahedron*, 56: 2473–2479.
- Pouchert, C. J. and Behnke, J., (1993), *The Aldrich Library of ¹³C and ¹H FT NMR Spectra*, Edition I, Aldrich Chemical Company Inc., U.S.A.
- Quiroga, J., Hormaza, A. and Insuasty, B., (1997), "Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidinones by the Reaction of Aminopyrimidin-4-ones with Benzylidene Meldrum's Acid Derivatives", *J. Heterocyclic Chem.*, 34: 521–524.
- Quiroga, J., Mejia, D., Insuasty, B., Abonia, R., Nogueras, M., Sanchez, A., Cobo, J. and Low, J. N., (2001), "Regioselective Synthesis of 4,7,8,9-Tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]-quinolin-5(6*H*)-ones. Mechanism and Structural Analysis", *Tetrahedron*, 57: 6947–6953.
- Rappoport, Z., (1994), *The Chemistry of Enamines Part 2*, John Wiley & Sons, New York.
- Rodriguez, H., Suarez, M., Perez, R., Petit, A. and Loupy, A., (2003), "Solvent-Free Synthesis of 4-Aryl Substituted 5-Alkoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyridones under Microwave Irradiation", *Tetrahedron Letters*, 44: 3709–3712.
- Rong, L. C., Li, X. Y., Yao, C. S., Wang, H. Y. and Shi, D. Q., (2006), "9-(3,4-Dichlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione", *Acta Crystallographica Section E*, 62: o1326–o1327.
- Scott, K. R., Edafiogho, I. O., Richardson, E. L., Farrar, V. A., Moore, J. A., Tietz, E. I., Hinko, C. N., Chang, H., El-Assadi, A. and Nicholson, J. M., (1993), "Synthesis and Anticonvulsant Activity of Enaminones. 2. Further Structure-Activity Correlations", *J. Med. Chem.*, 36: 1947–1955.
- Scott, K. R., Nicholson, J. M. and Edafiogho, I. O., (1997), "Enaminone Esters", *United States Patent*, 5,616,615.
- Scott, K. R., Butcher, R. J. and Hanson, C. D., (2006), "5-Methyl-3-(5-methylisoxazol-3-yl)cyclohex-2-enone", *Acta Crystallographica Section E*, 62: o215–o217.

Seshadri, P. R., Velmurugan, D., Josephrajan, T., Ramakrishnan, V. T. and Kim, M. J., (2002), "10-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-3,3,6,6,9-pentamethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-acridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione", *Acta Crystallographica Section E*, 58: o1330–o1332.

Seshadri, P. R., Yogavel, M., Rajan, T. J., Velmurugan, D., Raj, S. S. S. and Fun, H. K., (2003), "10-[2-(4-Acetylpiperzin-1-yl)ethyl]-9-(4-chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydro-2*H*,5*H*-acridine-1,8-dione", *Acta Crystallographica Section E*, 59: o696–o698.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C., (1981), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York.

Simon, C., Constantieux, T. and Rodriguez, J., (2004), "Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions", *Eur. J. Org. Chem.*, 4957–4980.

Smith, M. B. and March, J., (2001), *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 5th Ed., John Wiley & Sons, New York.

Solomons, T. W. G., (1992), 5th Ed., John Wiley & Sons, New York.

Song, A., Wang, X. and Lam, K. S., (2003), "A Convenient Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids via Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid with *ortho*-Hydroxyaryl Aldehydes or Ketones", *Tetrahedron Letters*, 44: 1755–1758.

Strozhev, M. F. and Lielbriedis, I. E., (1990a), "Condensation of Arylideneisopropylidenemalonates with 3-Carboxyphenylaminocyclohexen-2-ones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26: 790–792.

Strozhev, M. F., Lielbriedis, I. E. and Neiland, O. Y., (1990b), "Condensation of Dimedone N-Methylimine with Isopropylidene Arylidenemalonates", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26: 655–657.

Strozhev, M. F. and Lielbriedis, I. E., (1993), "Synthesis and Structure of 1,4-Diaryl-7,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-2,5-diones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 29: 1048–1053.

Suarez, M., Ochoa, E., Verdecia, Y., Pita, B., Moran, L., Martin, N., Quinteiro, M., Seoane, C., Soto, J. L., Novoa, H., Blaton, N. and Peters, O. M., (1999), "A Joint Experimental and Theoretical Structural Study of Novel Substituted 2,5-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroquinolines", *Tetrahedron*, 55: 875–884.

Tu, S. J., Wei, Q., Ma, H., Shi, D., Gao, Y. and Cui, G., (2001a), "The Synthesis of Novel Substituted 2,5-Dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinolines without Solvent under Microwave Irradiation", *Synthetic Communications*, 31: 2657–2661.

Tu, S. J., Deng, X., Du, M., Fang, Y. Y., Guo, Y. M. and Liu, X. H., (2001b), "9-(4-Chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione", *Acta Crystallographica Section E*, 57: o383–o385.

Tu, S. J., Zhang, X. J. and Zhu, S. L., (2004a), “9-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,3,6,6,10-pentamethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 60: o1870–o1872.

Tu, S. J., Zhang, X. J. and Xu, J., (2004b), “10-Cyclopropyl-9-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 60: o2328–o2330.

Tu, S. J., Zhu, X., Zhang, J., Xu, J. and Wang, Q., (2005a), “4-(4-Chlorophenyl)-1,7,7-trimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoline-2,5-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 61: o3536–o3537.

Tu, S. J., Wang, Q., Zhang, J. P., Zhu, X. T. and Xu, J. N., (2005b), “9-(4-Chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-1,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-10-acetic Acid”, *Acta Crystallographica Section E*, 61: o3743–o3745.

Tu, S. J., Zhu, X., Zhang, J., Xu, J. and Wang, Q., (2005c), “1-Cyclopentyl-4-(4-fluorophenyl)-7,7-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,5-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 61: o4372–o4373.

Tu, S. J., Jiang, B. and Yao, C. S., (2006a), “10-Benzyl-7,8-dihydro-7,7-dimethyl-5-phenyl-5*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline-9,11(6*H*,10*H*)-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 62: o2249–o2251.

Tu, S. J., Zhang, Y. and Jia, R. H., (2006b), “9-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-*p*-tolyl-4,5,6,7-tetrahydrofuro[3,4-*b*]quinoline-1,8(3*H*,9*H*)-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 62: o3873–o3874.

Wang, X. S., Shi, D. Q. and Tu, S. J., (2002), “A Convenient Synthesis of 2,4-Diarylpolyhydroquinoline Derivations in the Presence of Ammonium Acetate”, *Synthetic Communications*, 32: 3449–3454.

Wang, X., Shi, D. and Tu, S. J., (2003), “9-(4-Chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-10-(4-methylphenyl)-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione”, *Acta Crystallographica Section E*, 59: o1139–o1140.

Wang, X. S., Zhang, M. M., Zeng, Z. S., Shi, D. Q., Tu, S. J., Wei, X. Y. and Zong, Z. M., (2005), “A Simple and Clean Procedure for the Synthesis of Polyhydroacridine and Quinoline Derivates: Reaction of Schiff Base with 1,3-Dicarbonyl Compounds in Aqueous Medium”, *Tetrahedron Letters*, 46: 7169–7173.

Weast, C. R., (1978), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 58th Ed., CRC Press Inc., U.S.A.

Yu, C. X., Shi, D. Q., Yao, C. S., Wang, X. S. and Zhuang, Q. Y., (2005), “Methyl 2-methyl-5-oxo-4-*p*-tolyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate”, *Acta Crystallographica Section E*, 61: o3224–o3225.

Zhu, J. and Bienayme, H., (2005), *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA, Germany.

INTERNET KAYNAKLARI

- [1] <http://www.sciencedaily.com/encyclopedia/emil-knoevenagel>
- [2] [http://www.chem.shef.ac.uk/level-3/project-2001/knoevenagel_mech\(animated\).html](http://www.chem.shef.ac.uk/level-3/project-2001/knoevenagel_mech(animated).html)
- [3] <http://people.bu.edu/jaylowe/Named%20reactions/K/Knoevenagel/Knoevenagel.htm>
- [4] <http://academic.reed.edu/chemistry/alan/201-202/lab-manual/Experiment-5/index.html>
- [5] <http://www.chem.ox.ac.uk/thirdyearcomputing/reactioninfo.asp?id=26>
- [6] <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS>
- [7] <http://www.sigmaaldrich.com/catalog>

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 16.09.1979

Doğum yeri İstanbul

Lise 1993–1996 Ahmet Rasim Lisesi

Lisans 1996–2000 Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Lisans Bölümü

Yüksek Lisans 2002–2004 Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı,
Organik Kimya Programı

Doktora 2004–2007 Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı,
Organik Kimya Programı

Çalıştığı Kurum

2004–2005 Monrol Nükleer Ürünler San. ve Tic. A.Ş.
Arge Bölümü Kimyager