

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

6-BROMO-5,8-DİMETİLİZOKİROLİN
SENTEZİ

ELÇİN AKDOĞAN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa CENGİZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA,2004

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. İZOKİNOLİN ALKALOİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Protoberberin İzokinolin Alkaloitler.....	5
2.1.1. Dimerik İzokinolin Alkaloitler.....	7
2.2. İzokinolin Alkaloitlerin Sentez Çalışmaları	8
2.2.1. İzokinolin Alkaloitlerde Halka Kapanması	8
2.2.2. Mikrodalga Işınları ile İzokinolil ve Kinolil Halojenürlerin Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonu	12
2.2.3. İzokinolin Alkaloitlerde Friedel – Crafts Tepkimesi	13
2.2.4. Naftilizokinolin Alkaloitlerin Halojenlenme Reaksiyonu.....	16
2.2.5. İzokinolin Alkaloitlerin Elde Edilmesinde Diels-Alder Reaksiyonu	17
3. DENEYSEL BÖLÜM	23
3.1. Kullanılan malzemeler	23
3.2. Sentez Çalışmalarının Analizi İçin Kullanılan Aletler	23
3.3. 6-Bromo-5,8-dimetilizokinolin Sentez Çalışması.....	24
3.3.1. 1-Brom-2,5-dimetilbenzenin Sentezi.....	24
3.3.2. 1-Brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin Sentezi.....	25
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6. KAYNAKLAR	37

ÖZET

Bu çalışmada amaç biyolojik olarak önemli etkilere sahip bir bileşğin sentezlenmesidir. Sentezlenmesi düşünülen bu bileşik, biyolojik etki gösterebileceğini düşündüğümüz başka bileşiklerin de sentezinde kullanılabilir yapıdadır. Bu amaca uygun olarak 6-bromo-5,8-dimetilizokinolinin ucuz ve basit moleküllerden başlayarak sentezlenmesi planlanmıştır. Sentez p-ksilen monobromo türevine dönüştürüldükten sonra paraformaldehit ve hidrobromik asit ile muamele edilip 4-bromo-2,5-dimetilbenzilbromür elde edilecektir. Bu bileşik Gabriel yöntemi ile 4-bromo-2,5-dimetilbenzilamine dönüştürülecektir. 4-bromo-2,5-dimetilbenzilamin kloroasetil klorürle amit türevine dönüştürüldükten sonra Friedel-Crafts yöntemine göre halka kapatılacaktır. Son oluşan halkanın paladyum ile aromatikleştirilmesi ile hedef bileşik olan 6-bromo-5,8-dimetilizokinolin sentezlenecektir.

Ayrıca sentez sonunda karşılaşılan problemin aşılması için denenen yöntemler ve tüm bu denemelerin sonuçları rapor edilmiştir. Hala 6-bromo-5,8-dimetilizokinolin ve izokinolin sentezine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İzokinolin, alkaloit, Friedel-Crafts

ABSTRACT

Purpose of this study is to synthesize a biological active compound. This biological active compound that we are planning to synthesize is can be an intermediate product for synthesing other biological active compounds. This synthese in this way we planned to synthese 6-bromo-5,8-dimetylisoquinoline as an intermediate from simple and cheap compounds. After the p-xylene convert to the monobromo derivative it treats with p-formaldehyde and hydrobromic acid and gives 4-bromo-2,5-dimethylbenzyl bromide.

4-bromo-2,5-dimethylbenzyl bromide converts to the 4-bromo-2,5-dimethylbenzyl amine with Gabriel's method. 4-bromo-2,5-dimethylbenzyl amine treats with chloroacetyl chloride and it turns into the amide derivative and this compound was ringed with Freidel-Crafts method. This last ringed compound was aromatized with palladium and thus the target compound 6-bromo-5,8-dimethylisoquinoline was obtained.

The methods for solving problem of experiment and all the results of those experiments was reported. And we still study about to synthese 6-bromo-5,8-dimetilisoquinoline and the isoquinolines with using that compound.

Key Words: Isoquinoline, Alkaloid, Freidel-Crafts

TEŞEKKÜR

Dünyadaki ve ülkemizdeki pek çok araştırmacı izokinolin alkaloidleri değişik açıdan inceleyen çalışmalar yapmışlardır ve oldukça önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda doğal bir çok bileşiğin yapısında bulunan izokinolin yapısının, canlılar üzerinde antitümör, antiviral, anti-HIV vb. gibi pek çok biyolojik etkiye sahip oldukları ortaya çıkarılmıştır. Bu nedenle bende çalışmamda bu tür bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılabilir bir yapıyı sentezlemeyi planladım. Bunun için çeşitli literatür taraması ve deneyler yaparak bu konuda bana ve bu konu üzerinde araştırma yapan araştırmacılara yardımcı olabilecek gelişmeleri araştırdım. Araştırmaların sonucunda çeşitli bulgular elde ettim ve bunların sonuçlarını rapor ettim.

Bu çalışmalarım süresince bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ahmet GÜLCE'ye ve Prof. Dr. Mustafa CENGİZ'e; ayrıca bu süre boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve yazımda bana yardımcı olan arkadaşım Ergülü SARISAKALOĞLU'na teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Yüksek Lisans Öğrencisi

Elçin AKDOĞAN

ŞEMALAR DİZİNİ

	Sayfa
Şema 1.....	7
Şema 2.....	7
Şema 3	8
Şema 4	10
Şema 5	11
Şema 6	11
Şema 7	12
Şema 8	14
Şema 9	15
Şema 10	15
Şema 11	17
Şema 12	18
Şema 13	20
Şema 14.....	21
Şema 15.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	26
Şekil 3.2. 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil gruplarının açılımı.....	26
Şekil 3.3. 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik grupların açılımı.....	27
Şekil 3.4. 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	27
Şekil 3.5. 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil gruplarının açılımı.....	28
Şekil 3.6. 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik grupların açılımı.....	28
Şekil 3.7. 1-brom-2,5-dimetilbenzenin kütle spektrumu.....	29
Şekil 3.8. 1-brom-2,5-dimetilbenzenin IR spektrumu.....	29
Şekil 3.9. 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin kütle spektrumu.....	30
Şekil 3.10. 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin IR spektrumu.....	31

1. GİRİŞ

Organik bileşiklerin tanınması, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirlenmesi, organik kimyacıların temel amaçlarından biridir. Bundan başka, organik bileşiklerin sentezi de aynı derecede önemlidir. Sentezde amaç, kısa tepkime dizileriyle, saf bir bileşiği stereokimyası da bilinecek şekilde elde etmektir.

Sentetik çalışmaların amacı genellikle doğal bir ürünü sentezlemektir. Doğal organik bileşiklerin çoğu zaman kendilerine özgü özellik ve yapıları vardır. Doğada tek bir enantiomer ya da diastereomer şeklinde bulunurlar. Bunlardan birinin sentezi bile büyük bir çalışma olabilir.

Son yıllarda teknoloji ve kimya bilimi ne kadar ilerlemiş olursa olsun doğal zenginliklerin tükenmesi ve ekonomik olarak ülkelerin girdikleri çıkmazlar, doğal ürünlerin ve çeşitli kimyasal maddelerin çok amaçlı kullanılmalarını zorunlu kılmaktadır (Uğurlu, 1998).

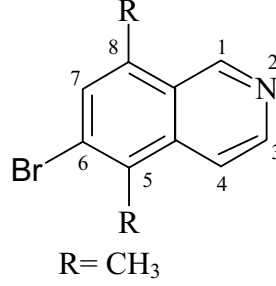
Çeşitli ülkelerde yapılmış olan bazı yayınlara dayanılarak yapılan bir araştırmaya göre tedavi amacıyla kullanılan ve çeşitli bitkilerden elde edilen 20.000 üzerinde alkaloid türü vardır. Bunların gerek bilimsel, gerekse insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1800'lü yıllardan bu yana Türkiye'de olduğu gibi diğer ülkelerdeki çeşitli laboratuvarlarda da araştırılmaktadır (Vorderbank, 1949).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de pek çok araştırmacı alkaloidleri değişik açıdan inceleyen çalışmalar yapmışlardır ve oldukça önemli sonuçlar elde etmişlerdir (Baytop, 1984).

Çalışmamızın da materyalini oluşturan izokinolin alkaloidler, bir tane azot atomu içeren iki adet karbon halkası içerirler. Bu sınıf haşhaş gibi bazı narkotik alkaloidlerinde bulunan **papaveraceae** familyasını kapsar (Armstrong, 1998).

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda doğal bir çok bileşiğin yapısında bulunan izokinolin yapısı, canlılar üzerinde antitümör, antiviral, antimikrobiyal, antimalariyal, sitotoksik, anti-HIV vb. gibi pek çok biyolojik aktivite gösterdiklerinden büyük ilgi uyandırmışlardır (Iwasa, 2001). Bazı izokinolin

alkaloitlerden kemoterapik uygulamalarda da yararlanılmaktadır (Won-Jea Cho, vd., 2002).



6- Bromo-5,8-dimetilizokinolin

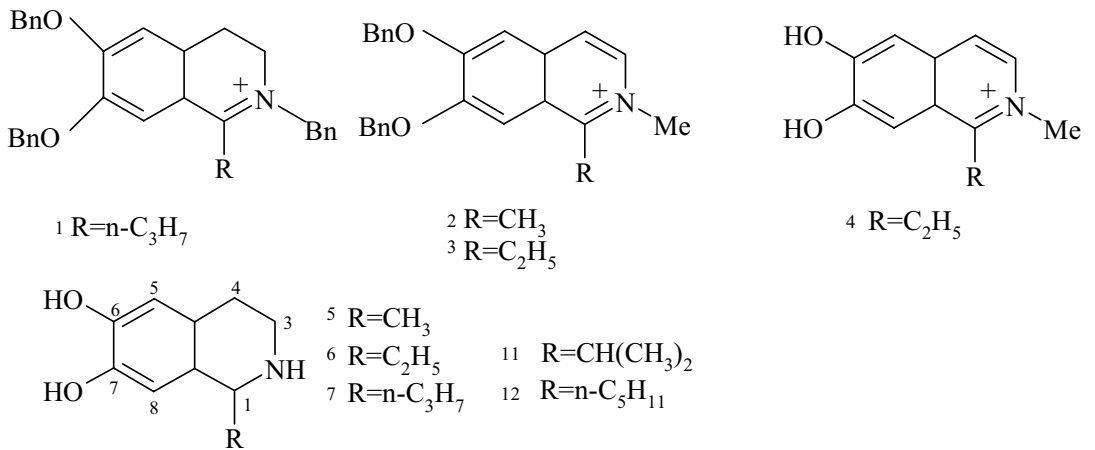
Çalışmamızda bu amaç doğrultusunda biyolojik aktiviteye sahip olan izokinolin alkaloitlerin bir türevi 6-bromo-5,8-dimetilizokinolinin sentezi için basit moleküllerden başlayarak ara ürünlerin sentezlenmesi planlanmıştır. Aynı zamanda sentezlenmesi düşünülen bu bileşik, biyolojik aktivite gösterebileceğini düşündüğümüz başka bileşiklerinde sentezinde kullanılacak yapıdadır.

2. İZOKİNOLİN ALKALOİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

Alkaloitler ikincil bitki metabolitleri sınıfındadır ve genellikle halkalı yapı içerisinde bir ya da daha fazla azot atomu içeren ve bitki metabolizmasında aminoasitlerden türeyen bazik doğal organik ürünler olarak bilinirler. Alkaloit kelimesi Arapça *al-gali* adlı bitkiden türemiş olup bu bitki ilk kez sodanın izole edildiği bitkidir. Alkaloit kimyası 1805 yılında Fransız kimyacı Serturmer tarafından morfinin izole edilmesi ile başlar. Fakat morfinin yapısı 1952 yılında aydınlatılabildiği (Pelletier, 1970).

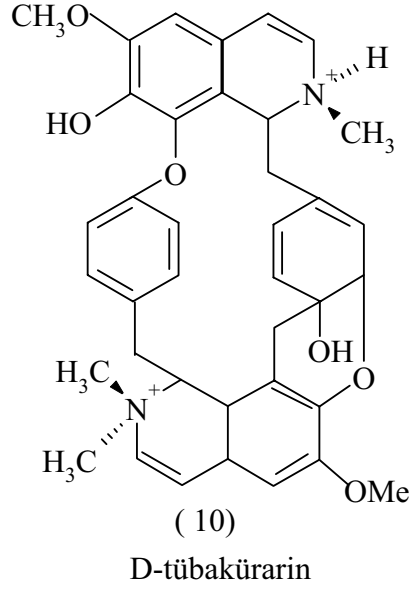
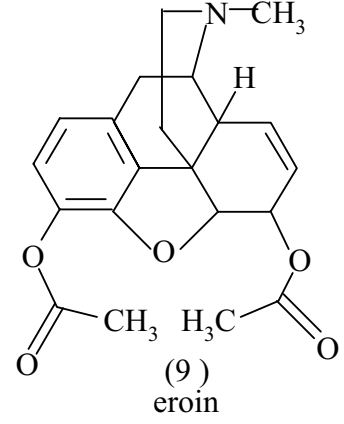
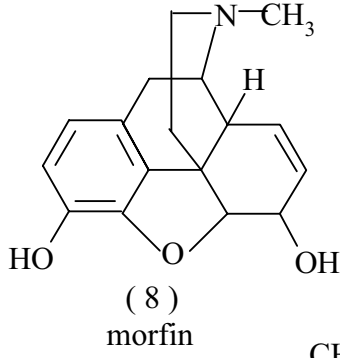
Alkaloitlerin tatları acıdır, kendilerine has keskin kokuları vardır. Alkaloitler hayvanlar ve insanlar üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahiptirler.

Alkaloitlerin bir sınıfı olan izokinolin alkaloidler, canlılar üzerinde gösterdikleri antitümör, antiviral, antimikrobiyal, antimalariyal, sitotoksik, anti-HIV vb. özellikleri nedeni ile büyük ilgi uyandırır. Bu bileşiklerden O,N-tribenzil-1-propil-3,4-dihidroizokinolinium tuzu (1) antimikrobiyal, 1-etil-6,7-dibenziloksi-N-metilizokinolinium klorür (2) antimalariyal, 1-metil-6,7-dibenziloksi-N-metilizokinolinium klorür (3) sitotoksik, 1-etil-6,7-dihidroksiizokinolinium klorür (4) anti-HIV etki gösterirler. Antimikrobiyal, antimalariyal ve sitotoksik özelliklerin etkinleştirilmesinde dihidroizokinolinium veya izokinolinium tuzları rol oynar. Anti-HIV etkiyi ise; tetrahydroizokinolin ve 6,7-dihidroksiizokinolinium tuzunun gösterdiği bulunmuştur.



1,2,3,4-Tetrahydroizokinolinler, salsalinol ve bunun O- ve N-metil analogları ve 1-benziltetrahydroizokinolinler bazı bitki ve memeli hayvanların yapısında bulunurlar

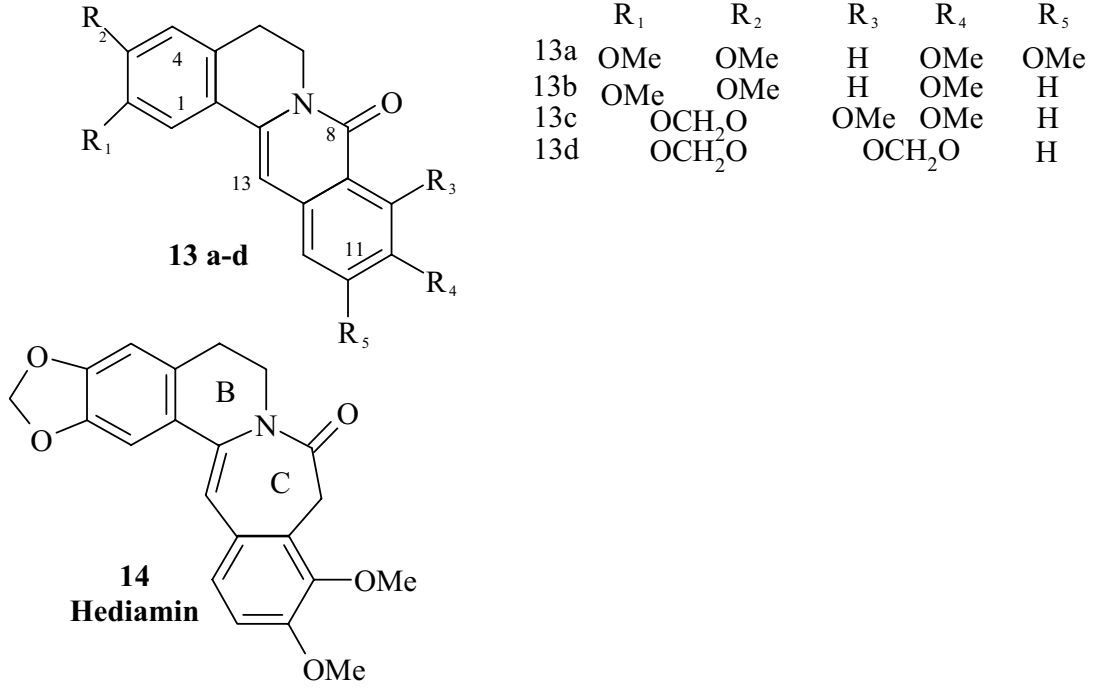
(5 ve 6)(Iwasa, 2001). Bu bileşikler morfin sentezinde ara ürün olarak rol oynayabilirler (6 ve 7). Morfin (8) gibi alkaloidler olgunlaşmamış haşhaş kapsüllerinin süte benzer öz suyundan elde edilirler. Ham afyon öz suyu çizilmiş haşhaş kapsüllerinden aşağı damlar ve hava ile temasından meydana gelen yükseltgenme ile katılaştır ve siyaha döner. Morfin, eroin (9) elde etmek için asetillenir. **Menispermaceae** bitki sınıfının bir üyesi olan yaban üzümünün (*Chandodendran tamentosum*) kabuk ve gövdesi, ölümcül bir ok zehri olan D-tübakürarin (10) izokinolidin alkaloidinin kaynağıdır. D-tübakürarin kas içindeki sinir sistemindeki asetilkolin reseptörlerini etkisiz hale getirir. Bu nedenle kalp ve solunum sistemini de içine alan kaslarda gevşemeye ve felce neden olur. Bu nedenle D-tübakürarin açık kalp ameliyatında kalp kaslarını gevşetmek için kullanılır. Aynı zamanda tetanos toksinin vücutta kontrolsüz kasılmalar meydana getiren spastik felcinin tedavisinde de kullanılır (Armstrong, 1998). Ayrıca **Menispermaceae** bitki sınıfı izokinolin alkaloidler, boğaz ağrıları, kalın bağırsak iltihabı, dizanteri ve romatizmal ağrıların tedavisinde kullanılan bir çok ilacın yapısında bulunurlar (Anan, 1977). Önceki çalışmalarda ise bu bitki türünün başlangıçta bisbenzilizokinolin gibi aparfine, proparfine, protoberberin ve oksoizoaparfine sınıf alkaloidler içerdiği bulunmuştur (Tomita ve Ohomato, 1965; Zhao, vd., 1989; Sugimato, vd., 1999 ve Yu, vd., 2002). Özellikle de oxoizoaporfine alkaloidlerin bu bitki türünde bulunduğu açıklanmıştır (Sugimato, vd., 1999 ve Yu, vd., 2001). Bu günkü incelemelerde ise, bu bitkiden yirmi kadar izokinolin alkaloid izole edilmiştir (Killmer, vd., 2003). Bunlardan yedisi izokinolin, biri benzilizokinolin, ikisi izoindol ve ikisi fenolik izokinolin türevlerdir.



Protoberberin alkaloidları (11 ve 12), benzilizokinolin alkaloidları ve türevleri antimalariyal aktivite gösterirler (Iwasa, vd., 2001).

2.1. Protoberberin İzokinolin Alkaloidleri

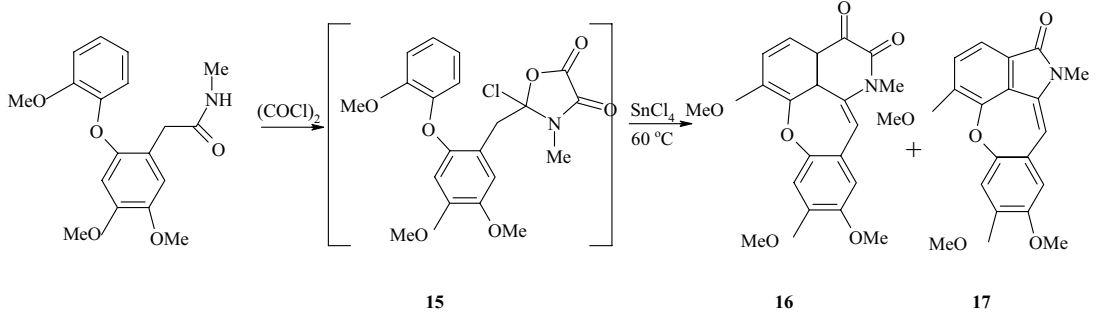
Doğal ürünlerden izole edilen protoberberinler, fiziksel aktiviteleriyle izokinolin alkaloidlerinin önemli bir kısmını oluştururlar. 8-Oksoprotoberberinler (13a,c,d) tetrasiklik yapıya sahiptirler. Bunlardan birkaçı ülsere karşı ilaç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, 8-oksokoptisin (13d) ve 8-oksoberberine (13c). Hediamin (14) gibi doğal ürünlerden elde edilen C-homoprotoberberinler genellikle doğal olarak bulunurlar.



8–oksoprotoberberinler, diğer protoberberin alkaloitlerin sentezinde önemli ara ürün olarak bilinirler. Bunların elde edilmesinde çeşitli yollar izlenir. Örneğin, hediaminde görülen B ve C halkaları son basamakta gerçekleşir. B halkası genellikle Bischler–Napieralski halkalaşması ile, C halkası da farklı yollardan oluşturulabilir. Bunlar;

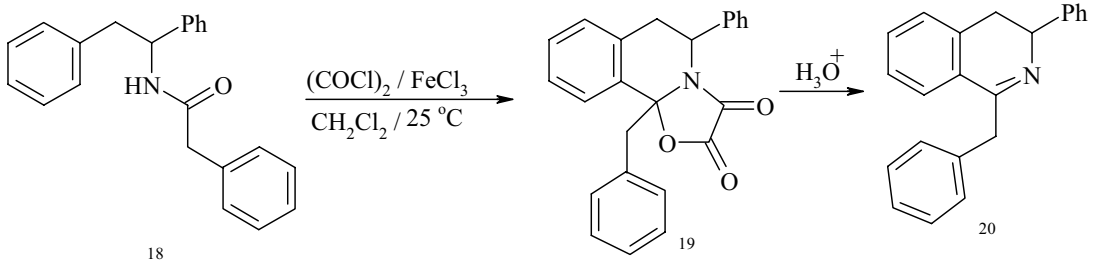
- (i) 1–metilenizokinolinlerin fotokimyasal halkalaşması (veya Heck reaksiyonu),
- (ii) arinler, homoftalikanhidritler veya silil türevleri ile izokinolin türevlerinin reaksiyonu.

Sitotoksik izokinolin alkaloitler için az basamaklı yeni yöntem geliştirilmiştir. Kalay(IV) klorür ve oksalil klorür ile aril asetamitlerin bihalkalaşması sonucu 4,5–dioksoaporfinler, 3,4–dioksokularinler (16) ve aristokularinler (17) elde edilir. Bu halkalaşmada oksalil klorür, 2–kloro–oksazolidin–4,5–dion (15) elektrofilik N–açiliminium iyonu ve α –dikarbonil transferini sağlar (Şema 1).



Şema 1

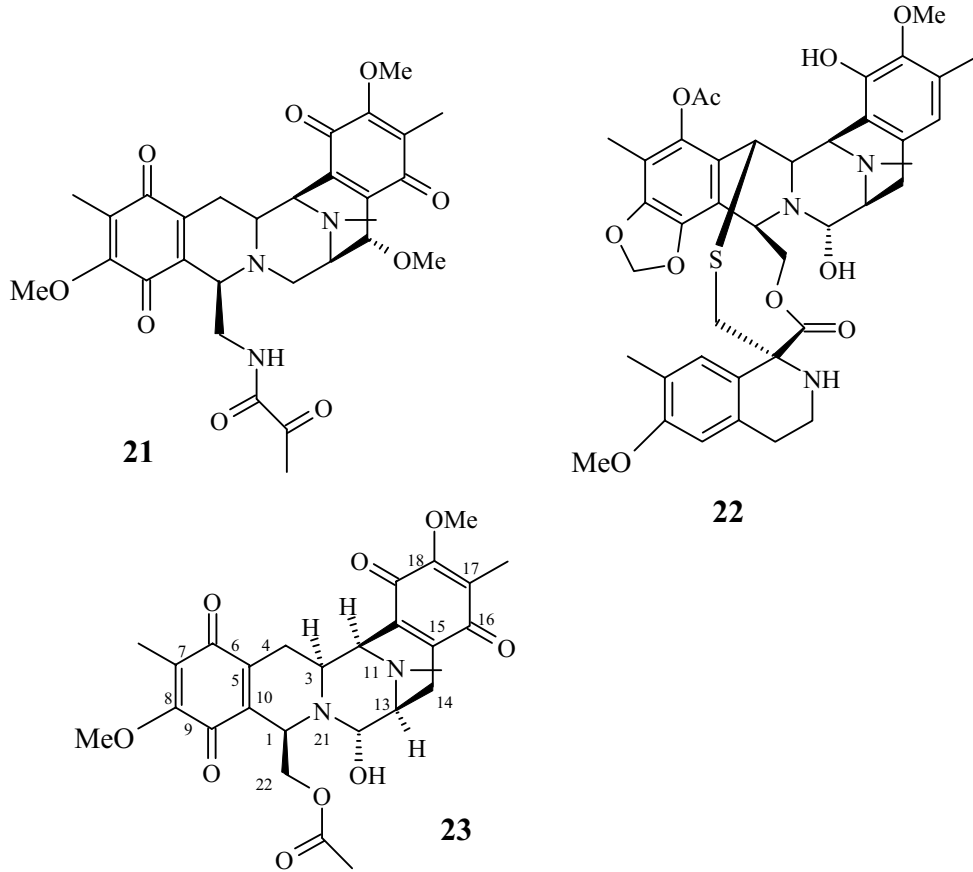
Larsen'e göre (1,2-difeniletil)–fenilasetamin (18) reaksiyonu oksalil klorür ve FeCl_3 Bischler–Napieralski reaksiyonu ile %55 verimde (19) oksazolidindionun hidrolizi ile 3,4–dihidroizokinolin (20) oluşumu gerçekleşir (Şema 2). Burada elde edilen dioksaizokinolinler tümöre karşı etkinlik gösterdiği klinik olarak açıklanmıştır (Suau, vd., 1999).



Şema 2

2.1.1. Dimerik İzokinolin Alkaloitler

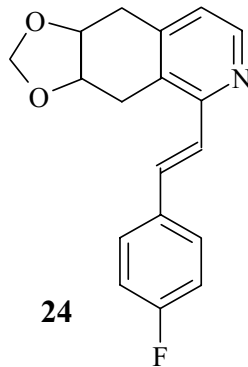
Dimerik izokinolin alkaloitler, deniz süngeri ve bakterilerin yapılarında bulunurlar. Bu metabolitler canlılar üzerinde gösterdikleri antimikrobiyal ve antitümör özellikleri ile büyük ilgi uyandırır. Bu sınıfa ait olan saframisin C (21), ektaynasidin 743 (22), yorumisin (23) vb. yapılar antitümör özellik gösterirler. Ektaynasidin 743 gibi karbinolamin antibiyotikleri DNA'nın yapısına uygun bir kovalent katılımlar yapmaktadırlar. Bu nedenle yapılan çeşitli çalışmalar sonucu bu katılımin karbinolaminin hidrasyonu ile iminyum ara ürünü üzerinden yürüdüğü belirlenmiştir. Yorumisin (23), toksik etki gösterdiği belirlenmesine rağmen bu konu üzerinde yoğun bir araştırma yapılmamıştır (Fontana, vd., 2000).



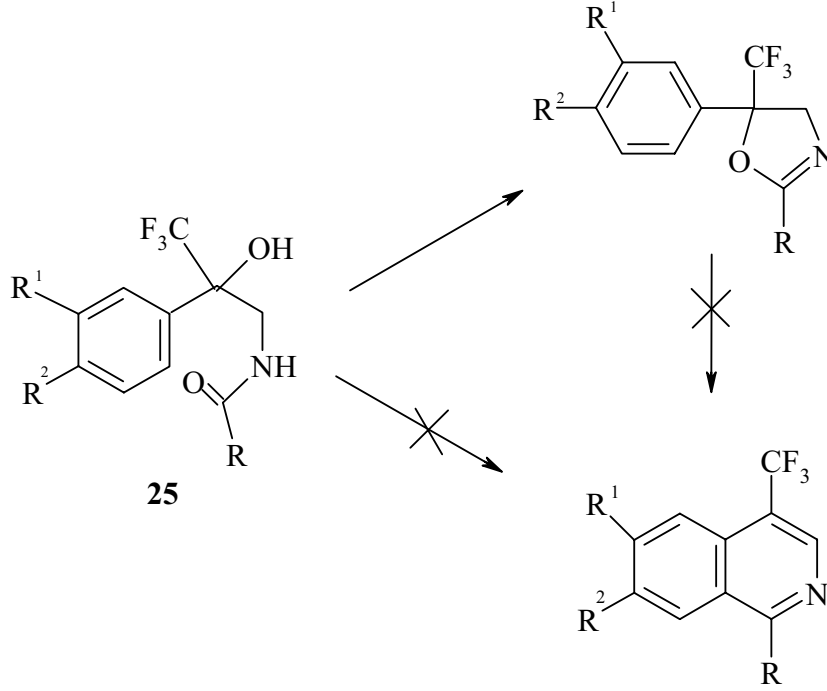
2.2. İzokinolin Alkaloitlerin Sentez Çalışmaları

2.2.1. İzokinolin Alkaloitlerde Halka Kapanması

1–strilizolidin türevlerinin oluşması için gerçekleşen reaksiyonlar bu konunun en güzel örneğidir. Burada 1–strilizolidinlerin türevleri özellikle 1–(4–florostiril)–6,7–(metilendioksi)izokinolinin (24) sentezlenmesindeki amaç sistematik diğer ürünlerin sentezinde basamak olmasıdır (Simig, vd., 2001).



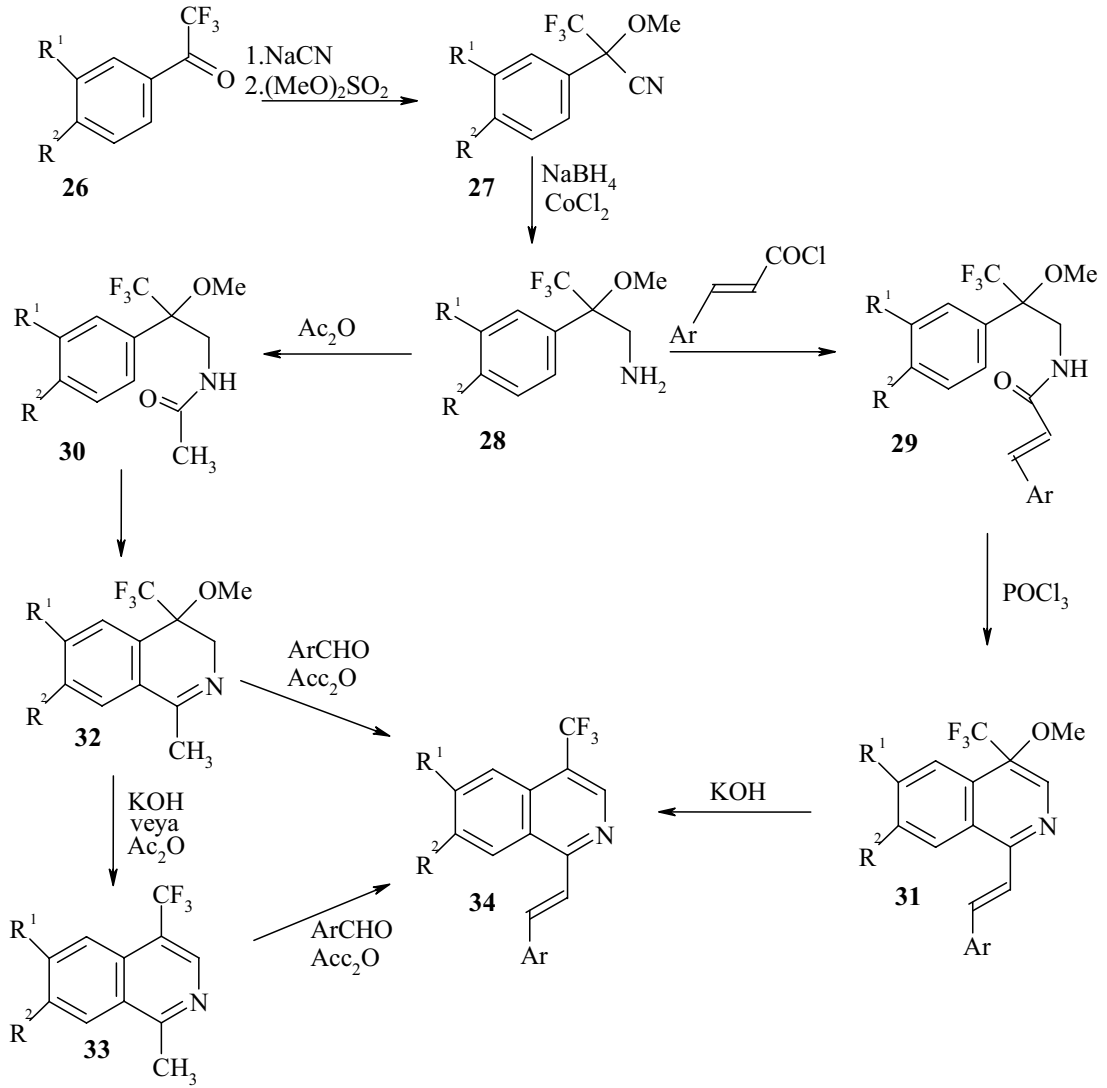
Son zamanlarda N-açıl-2-hidroksi-2-(triflorometil)ariletilaminlerin (25) Pictet-Gams kondenzasyonu (95°C'de 4 saat, toluen/fosforoksiklorür) ile 2-oksazolinler elde edilir. Burada triflorometil süstitüe edilmiş 2-oksazolinler bazı özel durumlarda izokinolinlere dönüşmemektedir (Şema 3).



Şema 3

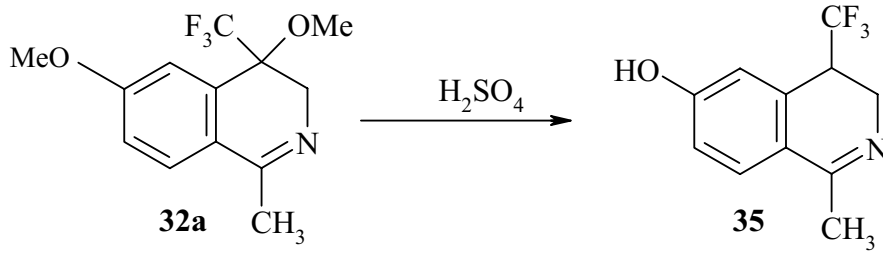
Bununla beraber N-açıl-2-metoksi-2-(triflorometil)ariletilaminlerden başlayarak Pictet-Gams kondenzasyonu ile 1-stiril-4-(triflorometil)izokinolinler sentezlenmektedir (Şema 4).

N-Açıl-2-metoksi-2-(triflorometil)ariletilaminler (29) ve (30) bileşiklerin sentezi Şema 4'de gösterilmiştir. Bileşik 25'deki nitril gruplarının sodyumborhidrür/kobalt klorür ile amine indirgenmesiyle bileşik (26), elde edilen aminin asetil klorür veya asetik anhidrit ile açılleme reaksiyonu ile amit bileşikleri (29) ve (30) elde edilmiştir.



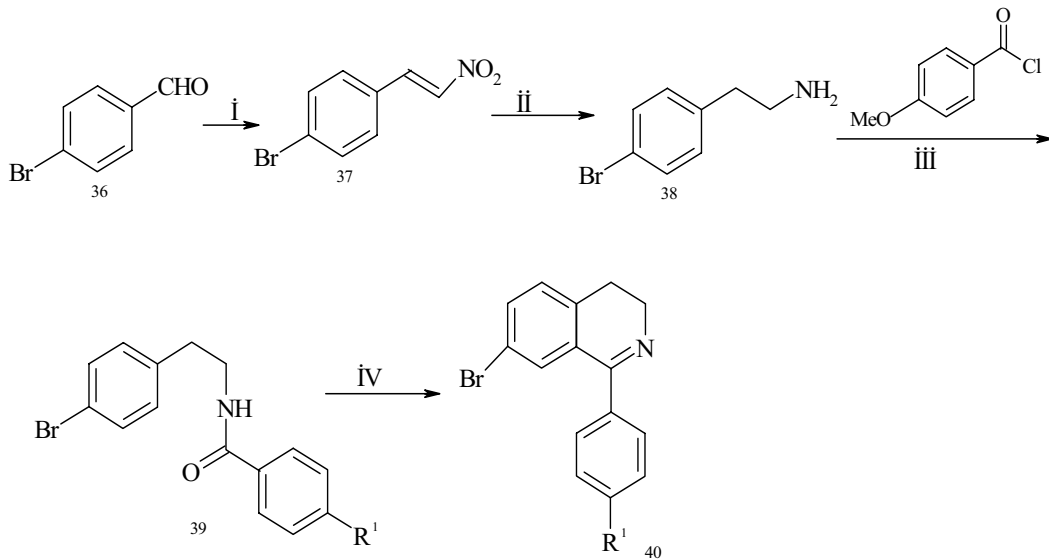
Şema 4

(29) ve (30) bileşiklerinin (90°C'de 16 saat, toluen/fosforoksiklorür) Pictet-Gams kondenzasyonu ile iyi bir verimde izokinolinler elde edilir. Burada ürün bileşik şema 3'teki bileşiğin türevleri olan bileşikler (31) ve (32)'dir. 4,6-Dimetoksi-4-triflorometil-3,4-dihidroizokinolin (32a) ile H₂SO₄ muamelesiyle bileşik 35 oluşmaktadır (Şema 5). Bileşik (31) ve (32)'in KOH katalizörlüğünde ısıtılması sonucu metanol eliminasyonu gerçekleşir ve sonuç olarak (33) ve (34) bileşikleri elde edilir. İzokinolinlerde genellikle benzer reaksiyonlara sıkça rastlanmaktadır.



Şema 5

Sanjay ve Yogesh basit ve kolay elde edilebilir bir başlangıç materyali olan 4-brombenzaldehyitten (36) yola çıkarak halkalaşma reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bileşik (36)'nın Henry reaksiyonuyla nitrolanmasıyla nitroalken (37), oluşan bu nitro bileşiğinin LiAlH_4 ile indirgenmesiyle bir amin bileşiği olan (38) elde edilir. p-Anisol klorür açilleme reaksiyonuyla amin bileşiği amit bileşiği (39)'a dönüşmektedir. Bu oluşan (39) bileşiğinin toluen/ fosforoksiklorür ile muamelesiyle Pictet-Gams kondenzasyonu sonucu 3,4-dihidroizokinolin (40) oluşmaktadır. Bu sentezlenen izokinolin bileşiği antimalariyal biyolojik aktivite gösterdiğinden dolayı ilaç kimyasında önemli bir yer almıştır (Şema 6).

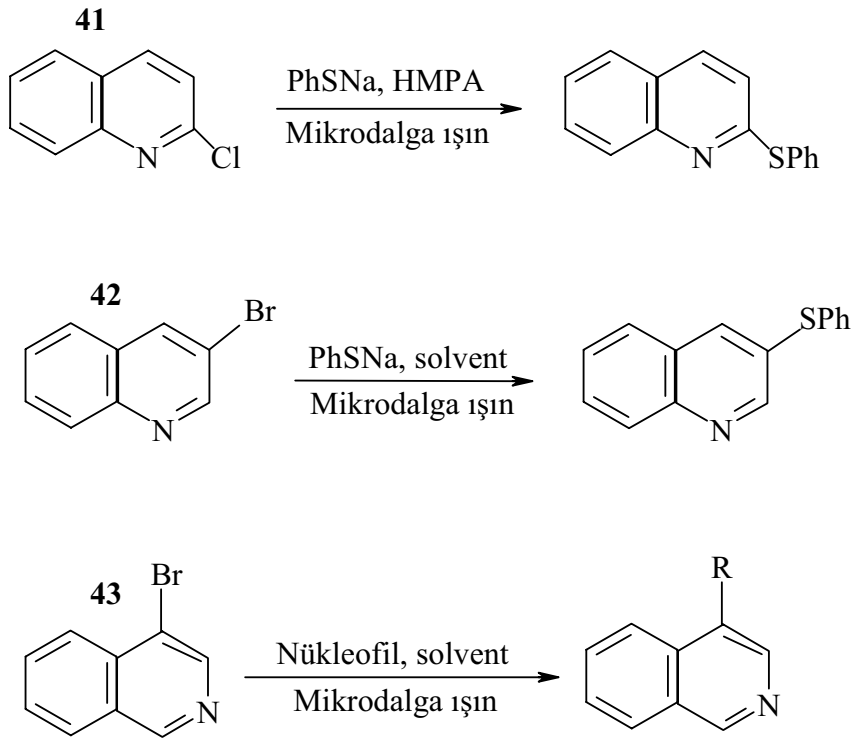


Şema 6: (i) CH_3NO_2 , NH_4OAc , AcOH , 3 saat; (ii) LiAlH_4 , kuru THF, 65°C 1,5 saat, (iii) kuru DCM, 6 saat; (iv) POCl_3 , toluen.

2.2.2. Mikrodalga Işınları ile İzokinolil ve Kinolil Halojenürlerin Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonu

İzokinolin alkaloidlerinin bir çok türevinin biyolojik aktivite gösterdiklerini daha önce belirtmiştik. Yie-Jie Cherng'in yaptığı çalışmalarda ise mikrodalga ışınları ile aromatik halojenürlerin nükleofilik yer değiştirmeleri reaksiyonları incelenmiştir. Burada başlangıç materyali olarak 2-klorokinolin (41), 3-bromokinolin (42) ve 4-bromoizokinolin (43) gibi heteroaromatik bileşikler kullanılmıştır.

Başlangıçta 2-klorokinolin, sodyumtiyofenoksit, HMPA(heksametilfosfortriamit) karışımının mikrodalga ışınları ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık 35 saat süren bu reaksiyondan sonra yüksek verimde 2-feniltiyokinolin elde edilmiştir (Şema 7).



Şema 7

Diğer bir benzer çalışmada ise deney şartları değiştirilmiştir. Bu yolda ise sıcaklık 100°C'ye çıkarılarak 2 gün süre ile reaksiyon gerçekleştirilir. Buradaki verim ise %99'dur. Bir başka yöntemde ise çözücü değiştirilmek sureti ile aynı sıcaklık ve zamanda dört farklı reaksiyon denenmiş ve sonuç olarak aynı verimde ürün elde edilememiştir.

Bu yöntem sodyumtiofenoksit (PhSNa) yerine MeSNa, EtONa, MeONa ve anilin gibi pek çok nükleofil kullanılarak da denenmiş, verim yüksekliğinin değişmediği gözlenmiştir. Örneğin sodyumtiyometoksit (MeSNa) ile önce 70°C'de sonra da 90°C'de mikrodalga ışınları altında reaksiyon gerçekleştirilmiştir ve verimin sıcaklıkla doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir.

Ayrıca benzer reaksiyon 4-bromoizokinolinlerde (43) uygulandığında sonuç yüksek verimde üründür (% 98).

Yapılan bu çalışmalardan reaksiyon şartlarının 100–110°C'de gerçekleştirilmesinin en uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Belli maximum sıcaklıktan sonra verimin düştüğü örneğin 165°C'de verimin %18 olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmalara göre, heteroaromatik halojenürlerin mikrodalga ışınları ile nükleofilik katılımın faydalı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Örneğin, 3-bromokinolin (42) ile PhSNa 165°C'de 7,5 saat ısıtılmasıyla %18 verimle 3-feniltiyokinolin oluşurken diğer yandan 100°C'de 40 saat süren reaksiyonda bu verim %98'dir. Buradaki çalışmalara göre verimin sıralaması şöyledir;

2-klorokinolin>3-bromokinolin>4-bromoizokinolin. Ayrıca çözücü olarak HMPA yerine NMP'in de kullanılabileceği yapılan araştırmalar sonucu bulunmuştur.

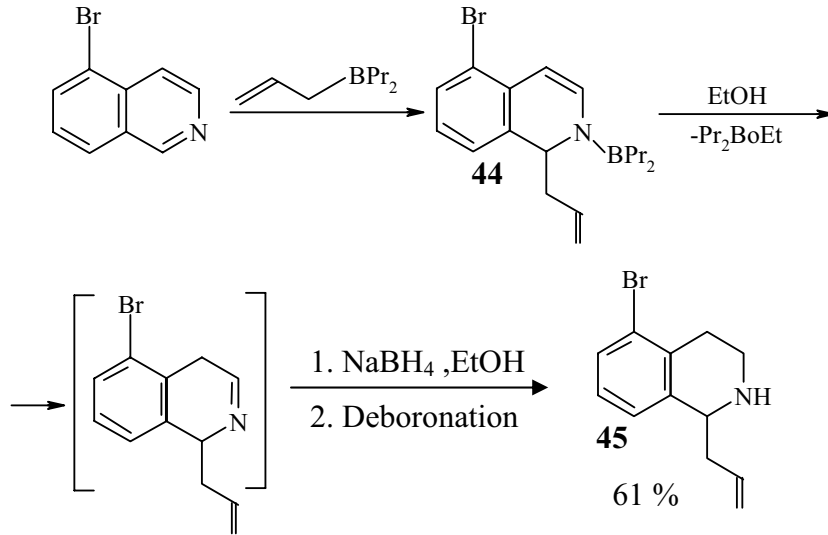
2.2.3. İzokinolin Alkaloidlerde Friedel – Crafts Tepkimesi

Aromatik halkanın alkillenmesi halkadaki hidrojenin yerine alkil grubunun geçmesidir. Alkil halojenür ve çok az miktarda AlCl₃'ün katalizör olarak kullanıldığı bu alkilleme tepkimesine, tepkimeyi 1877'de geliştirilen Fransız kimyacı Charles Friedel ve Amerikalı kimyacı James Crafts onuruna Friedel–Crafts tepkimesi adı verilmiştir. Bu tepkimede ilk basamak alkil katyonunun oluşturulmasıdır. İkinci

basamak, aromatik halkaya elektrofilik saldırıdır. Üçüncü basamakta proton ayrılması olur.

Friedel–Crafts alkillemesinde karşılaşılan önemli bir sorun, aromatik halkaya bir alkil grubu bağlandığında halkanın etkinleşmesi ve böylece ikinci ve sonraki alkil gruplarının daha kolay bağlanabilmesidir. Daha fazla alkillemeyi önlemek için genelde aromatik bileşik aşırı alınır. Diğer bir sorun da saldıran elektrofilin 1,2–H ve R kayması ile çevrilmeye uğramasıdır.

İzokinolin alkaloidlere ait C=N çift bağına organometalik 1,2–katılmaları, klasik 1,2–katılmaları şeklindedir. Bundan dolayıdır ki iminlerin (44–45) allilborasyonu çeşitli bütanilaminlerin sentezi için kullanılabilir metot olarak bilinir (Şema 8).

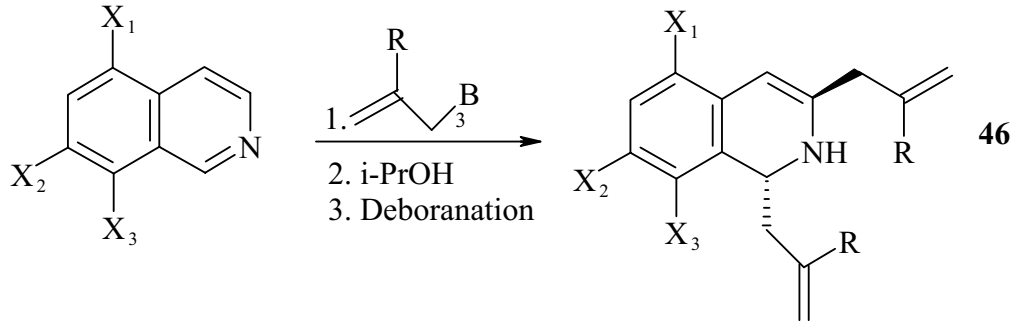


Şema 8. 5-Bromoizokinolin ile allildipropilboranın monoallizasyonu

Son yıllarda benzoizokinolin türevleri de bildiğimiz allilçinko bromür reaksiyonlarına bağlı olarak elde edilmektedir.

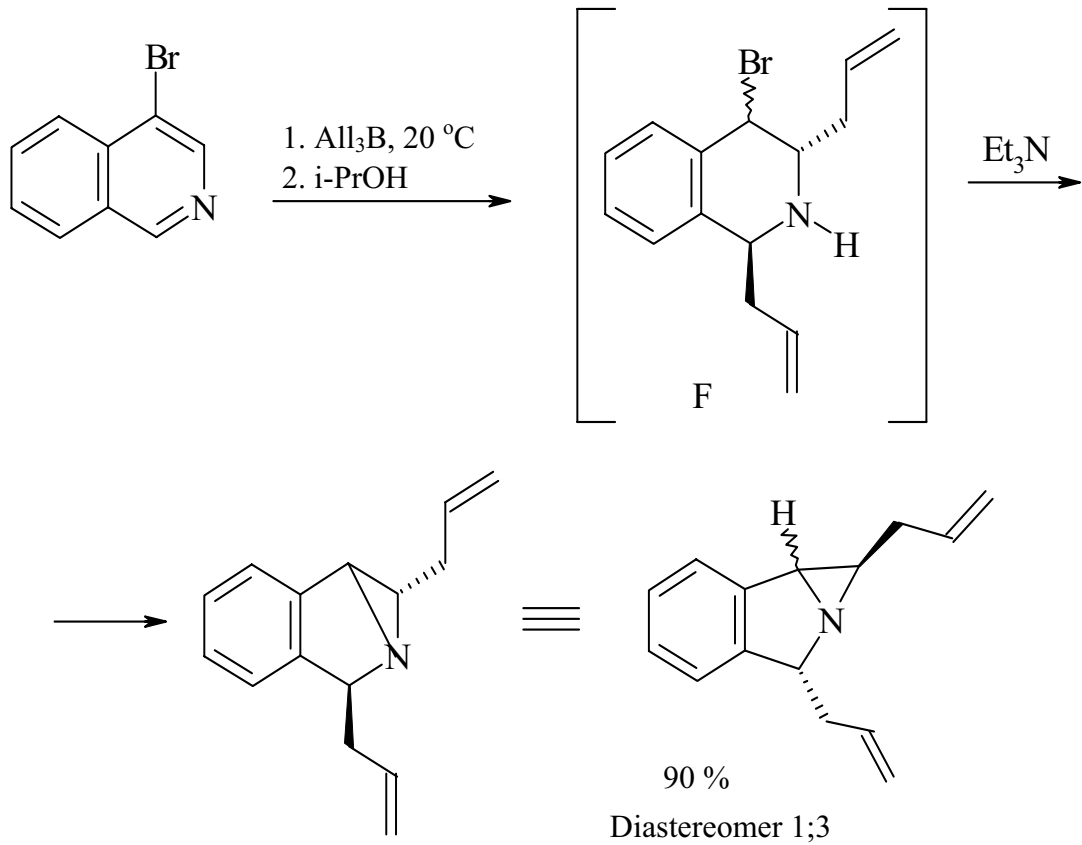
Triallilboron ile izokinolin reaksiyonunun uygulama alanlarını geliştirmek amacıyla izokinolinler üzerinde bu konuda araştırma yapılmaya karar verilmiştir.

Alifatik ve aromatik nitriller triallilboran reaksiyonu ile α,α -diallil aminleri verir (46). 5–siyanoizokinolin 35°C’de triallilboran ile reaksiyon verir ve %85–95 verimle 2–allil–1,2–dihidrokinolinleri verirler (Yampolsky, vd., 2002) (Şema 9).



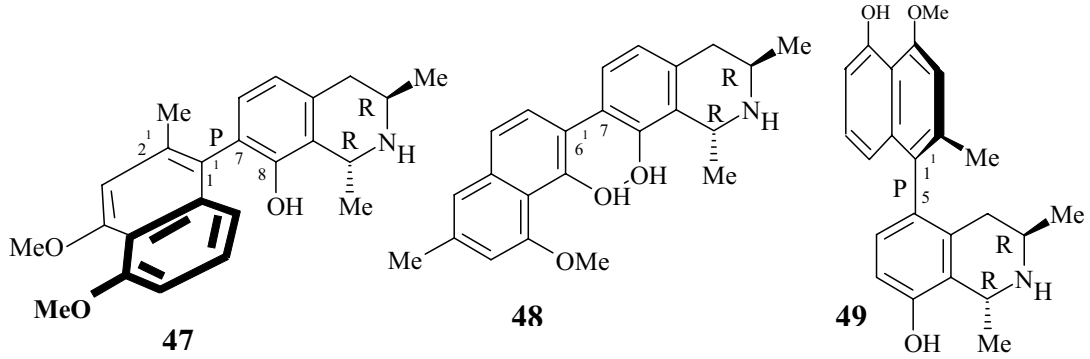
Şema 9. Kemoselektif alilborasyon.

i-PrOH–Et₃N karışımı ve AlI₃B ile 4-bromoizokinolin muamele edildiğinde oldukça ilginç sonuçlarla karşılaşıldığı görülmüştür (Şema 10).

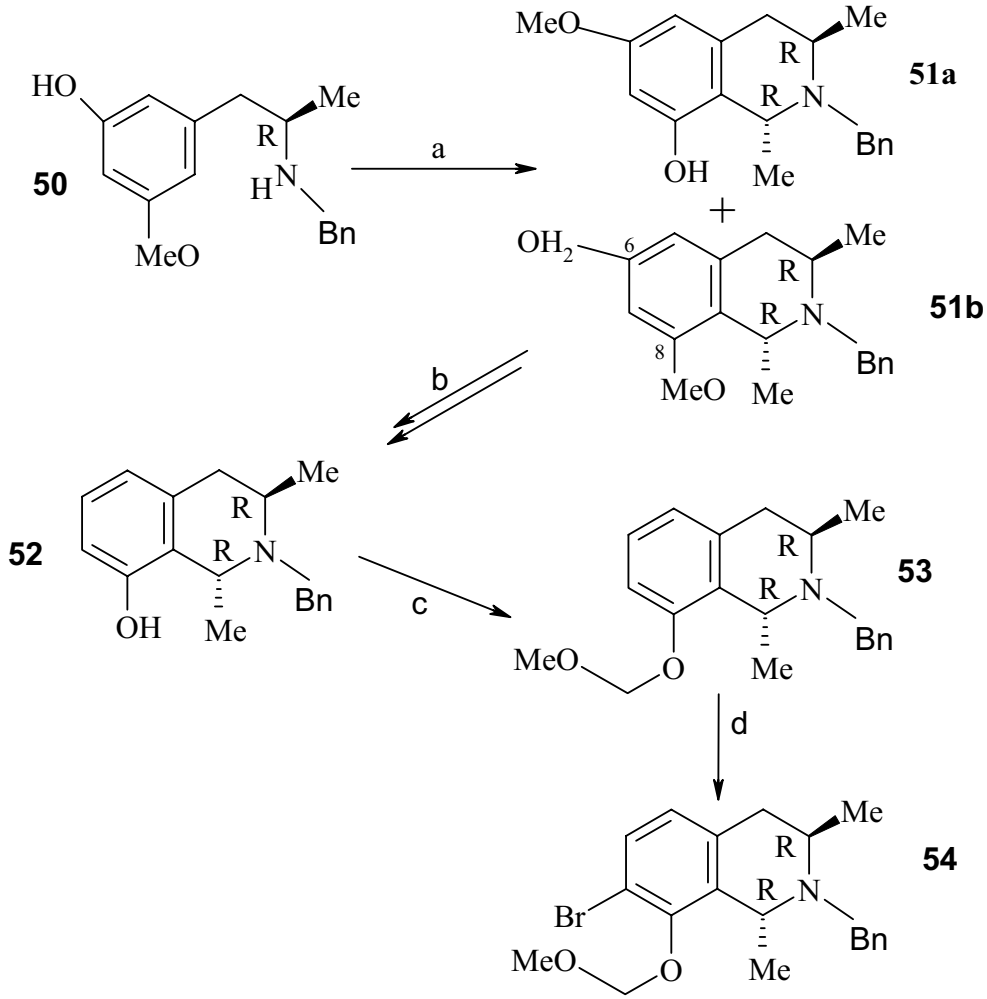


Şema 10. 4-Bromoizokinolinden aziridin

2.2.4. Naftilizokinolin Alkaloitlerin Halojenlenme Reaksiyonu



Naftilizokinolin alkaloitler, özellikle tropikal bitkilerden doğal olarak elde edilebilirler. Bunlar antitripanozomal ve antifungisidal (mantarlara karşı) özellik gösterirler. Yapıdaki her bir naftalin ve izokinolin gruplarının sübstitüsyonu, hidrojenasyonu ve çeşitli stereogenik elementlerin yapıya sentetik yollardan bağlanmasıyla farklı türlerde naftilizokinolin alkaloitler elde edilir (Bringman, vd., 2000). Örneğin dionkofillin A (47), *Triphyophyllum peltatum* (Hutch ve Dalz, 1998) adı verilen yumuşakçalar türünden bir haşarenin yapısında bulunur. **Dionkofillin A** naftalinin C-1 ve izokinolinin C-7 atomları arasında bir bağ oluşumu ile meydana gelen bileşiğin adıdır. Dionkofiller B (48) ve C (49) bileşikleride benzer bitkilerden elde edilirler ve antimarialiyal aktiviteleriyle dikkat çekerler. Biaril olarak birbirine bağlanan naftalin ve izokinolin gruplarından oluşan pek çok naftilizokinolin alkaloitler atmosferik ortamda kararlıdır (47 ve 49). Ancak bunlardan (48) bileşiği oda sıcaklığındaki atmosferik ortamda konfigürasyonu nedeniyle kararsızdır. Bu naftilizokinolinler lakton metodu ile sentezlenebilirler. Bu sentezde o-pozisyonunda metoksimetoksi bağlı naftalen ve o-metillenmiş izokinolinin (53) bromlanması ve molekül içi regioselectif bağlanma reaksiyonu ile bu iki yapı birbirine bağlanır. Genellikle bu bileşiklerin sentezlenmesinde bu yöntem izlenir (Şema 11).



Şema 11. (a) CH_3CHO , $i\text{-PrOH}$, H_2O ; (b) EtSNa , DMF ; (c) NaH , THF , MOMCl ; (d) $n\text{-BuLi}$, petroleum eter.

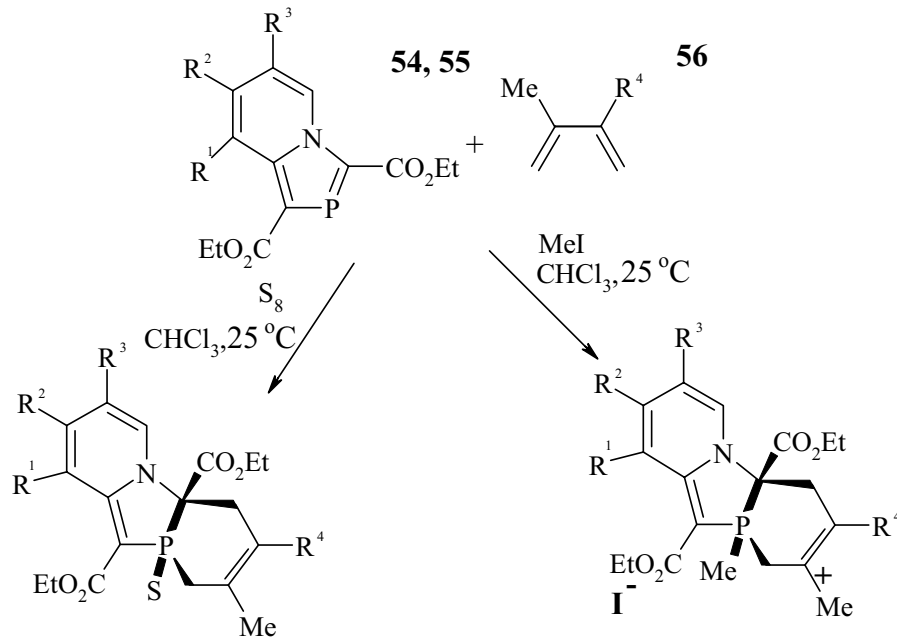
2.2.5. İzokinolin Alkaloitlerin Elde Edilmesinde Diels-Alder Reaksiyonu

Diels-Alder reaksiyonu altı üyeli sikloheksenlerin sentez yollarından biridir. Reaksiyon adını, Alman kimyacı Otto Diels ve Kurt Alder'den almıştır. Diels-Alder reaksiyonunda, konjuge dien ikinci bir doymamış bileşikle ısıtılır, bu ikinci bileşiğe dienofil adı verilir, altı üyeli halka içeren bir ürün elde edilir. Diels-Alder reaksiyonu perisiklik tepkimelerin bir örneğidir.

Son birkaç yıldır ise Diels-Alder reaksiyonu yeni organofosfor bileşiklerinin -C=P- fonksiyonel grupları üzerinden gerçekleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemde [2+4] katılması gerçekleşir ve dienofil olarak pek çok bileşik kullanılabilir. Fakat

bazı durumlarda dienofil olarak heterofosfollar ve λ -fosfinlerinde kullanıldığı görülmektedir.

1,3-Bis(etoksikarbonil)-1,3-azafosfolo[5,1- α]izokinolin (54) ve [1,5- α]piridin (55) –C=P- fonksiyonel grubu 2,3-dimetilbütadienin (56) metil iyodür veya kükürt ile izoprenin Diels-Alder reaksiyonuyla elde edilir. Bu yöntemin analizinde x-ışınları kullanılmıştır ve bu siklo katılımda izoprenin yer seçici rol oynadığı belirlenmiştir (Şema12).



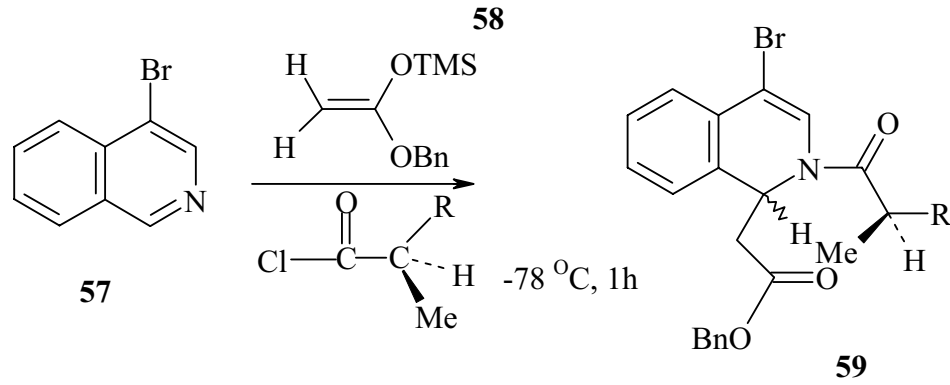
Şema 12

Takashi ve çalışma grubu 5,8-dibromoizokinolin türevlerini, (*S*)-alaninden türetilen bir açil klorür ile aynı ortamda bir nükleofil ile (silil enol eter ya da alliltribütikalay) reaksiyona sokarak iyi kimyasal ürün yüzdeleri ve yüksek stereoselektiflikle 1,2-katki ürünleri elde etmişlerdir. Dolayısıyla bu reaksiyon sistemi, asimetrik 1-sübstitüe edilmiş tetrahydroizokinolinlerin sentezlenmesi için genel bir yöntem teşkil etmiştir. Reaksiyon ürününün kesin konfigürasyonunu belirlemek amacıyla, (–)-homoladanozini, enantiomer formunda sentezlenmiştir. Stereoselektiflik, ara ürün N-asetil izokinolinium tuzlarının konformasyonu vasıtasıyla gayet iyi bir biçimde anlaşılmıştır.

Tetrahydroizokinolin alkaloidleri doğal ürünlerin başlıca unsurlarındandır ve bu bileşiklerin total sentezi ile ilgili pek çok bildiri bulunmaktadır. Bunların çoğunun C1 pozisyonunda bir kiral merkezi vardır ve sentezler için çeşitli enantioselektif teknikler uygulanmıştır. Tetrahydroizokinolin halka sistemlerinin elde edilmesinde kullanılan genel prosedürler asimetrik Pictet-Spengler halka kapatma reaksiyonu ve enantioselektif redüksiyonun ardından Bischler-Napieralski reaksiyonu olup, her ikisi de çoğu zaman halka kapatma işlemleri için benzen halkası üzerinde elektron verici grup(lar) bulunmasını gerektirmektedir. Yakın zamanda 1-substitüe edilmiş tetrahydroizokinolinlerin Parkinson hastalığının patojenezi ile ilişkili olduğu saptanmış ve ilaç kimyası alanında ilgi görmüşlerdir, dolayısıyla bu yöntemlerin elden geçirilmesi gerekli hale gelmiştir.

Amino asitler ucuz, kolayca temin edilebilir ve çeşitli yer değiştiricilere sahip olduklarından dolayı kiral yardımcıları olarak kullanılmışlardır. Şansımıza, en basit ve en ucuz kiral amino asit olan (*S*)-alaninin, orta ila yüksek düzeyde diastereoselektiflik sağladığı saptanmıştır.

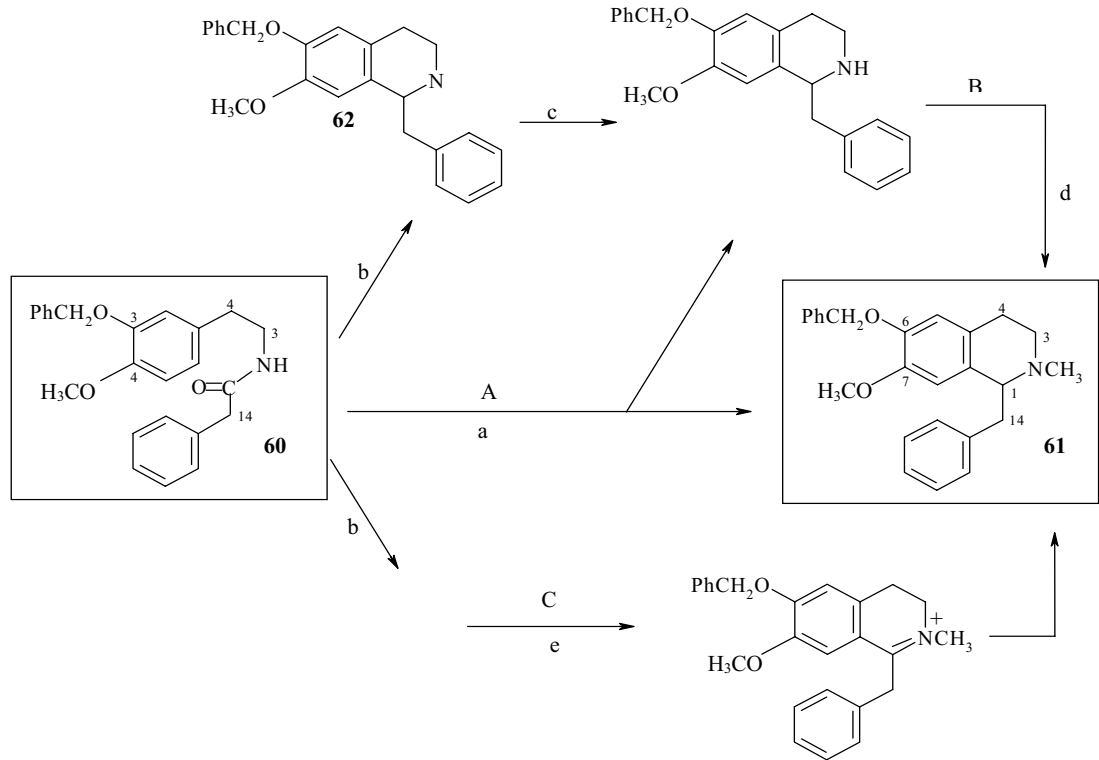
Şema 13'de 4-bromoizokinolin (57), benziltrimetilsilil keten asetal (58) ve (*S*)-alaninden türetilen açıl klorürün kullanıldığı reaksiyon sonuçları gösterilmektedir. Bütün reaksiyonlar, verilerin aynı koşullar altında mukayese edilebilmesi için 1 saat boyunca -78°C 'de gerçekleştirilmiş, dolayısıyla ürünler optimize edilmemiştir. Alaninin amino grubu için birkaç koruyucu grup kullanılmıştır. Reaksiyonun benziloksikarbonil ya da benzoil grubu gibi standart bir koruma grubu kullanılarak yürütülmemesine rağmen, daha fazla elektron çeken fenilsülfonil kullanılması orta yükseklikte kimyasal ürün yüzdesi vermiş olup, diklorometan için de aynısı geçerlidir. Diğer çözenler de yüksek kimyasal ürün yüzdeleri vermekle birlikte, selektiflik daha düşük düzeyde kalmıştır. Yapılan daha derin incelemeler, *p*-nitrofenilsülfonil ve ftaloil gruplarının daha iyi koruma grupları olduğunu göstermiştir(Şema 13).



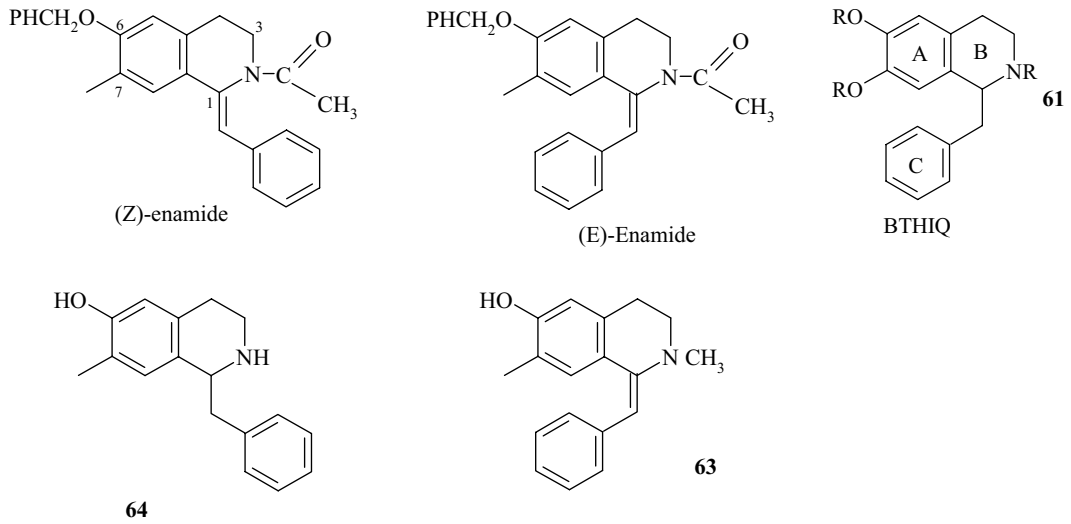
Şema 13

‘Tek adımlı’ bir prosedürde, *N*-feniletil-fenasetamitten (60) asit ortamında halkalaşma, indirgenme ve *N*-alkilleme vasıtasıyla yüksek oranda *N*-metil-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (BTHIQ)’nun (61) hazırlanması sağlanmıştır. İmin (62) ara maddesinin asilasyonu, enamid oluşumunda *Z* ve *E* stereoselektifliği ile sonuçlanmıştır. 6-hidroksi-BTHIQ (64) D₂ dopamin reseptörleri için selektiflik gösterirken, *N*-metilasyonlu homoloğu olan (63) ise D₁ dopamin reseptörü eğiliminde beklenmedik bir artışla birlikte hem D₁, hem de D₂ reseptör tiplerine daha yüksek eğilim göstermektedir.

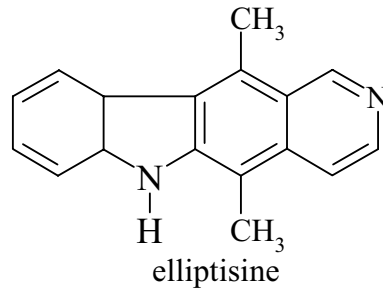
Bazı BTHIQ alkaloidlerinin hem D₁, hem de D₂ dopamin reseptörlerine oldukça yüksek eğilim gösterdiği görülmüştür. Bu reseptör tiplerinden birine (D₂) gösterilen seçici eğilimin, stereokimya ve A ile C halkalarındaki yer değiştirme tarzı ile olduğu gibi, *N*-yer değişimi ile de ilgili olduğu görülmektedir. İki doğal enantiomerik BTHIQ olan *N*-metillemeli (*S*)-retikülin ve *N*-metillemezsiz (*R*)-koklaurinin D₁ ve D₂’ye dopaminerjik eğilim gösterdikleri bildirilmiş, fakat bunlara karşılık gelen enantiomerlerle karşılaştırma yapılmamıştır (Andreu, vd., 1999).



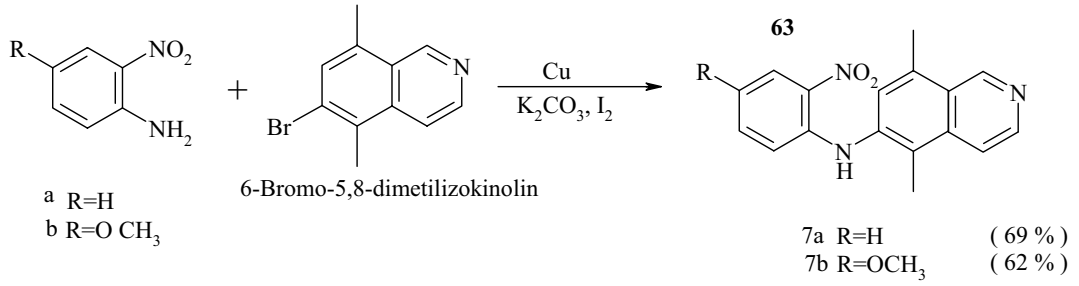
Şema 14. (a) $\text{POCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, 5 saat; (b) $\text{POCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3 saat; (c) $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$, 2 saat; (d) $\text{POCl}_3/\text{MeOH}$ 30 saat; (e) $\text{POCl}_3/\text{MeOH}/\text{NaBH}_4$ 9 saat



İzokinolin alkaloidler, Elliptisine tip alkaloidlerin sentezinde de önemli yer tutar. Elliptisine tip alkaloidler, antitümör özellikleriyle bilinirler.



6H-pridokarbazol ailesinden olan izomerik yapıdaki Elliptisine doğal olarak da bulunabilir. Bunlar ve bir kısım türevleri değişik şekillerde sentezlenmişlerdir. Bu bileşiklerin yapıları benzer olmalarına karşılık antitümör etkilerinde büyük farklar bulunmaktadır. Goldberk, nitroanilinler ile 6-bromo-5,8-dimetilzokinolinden Elliptisine için ara ürün olarak kullanılabilceği 63a ve 63b bileşiklerini oluşturmuştur (Şema15).



Şema 15

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kullanılan malzemeler

6-bromo-5,8-dimetilzokinolin sentezinde aşağıdaki malzemeler kullanılmıştır:

1. p-Ksilen (merck)
2. Brom
3. Susuz Demir-3-klorür(teknik)
4. Sülfürik Asit (merck)
5. Nitrik Asit (merck)
6. Magnezyum Sülfat (teknik)
7. Dietileter(merck)

Sentez sırasında ve saflaştırma aşamasında aşağıdaki alet ve malzemelere ihtiyaç duyulmuştur:

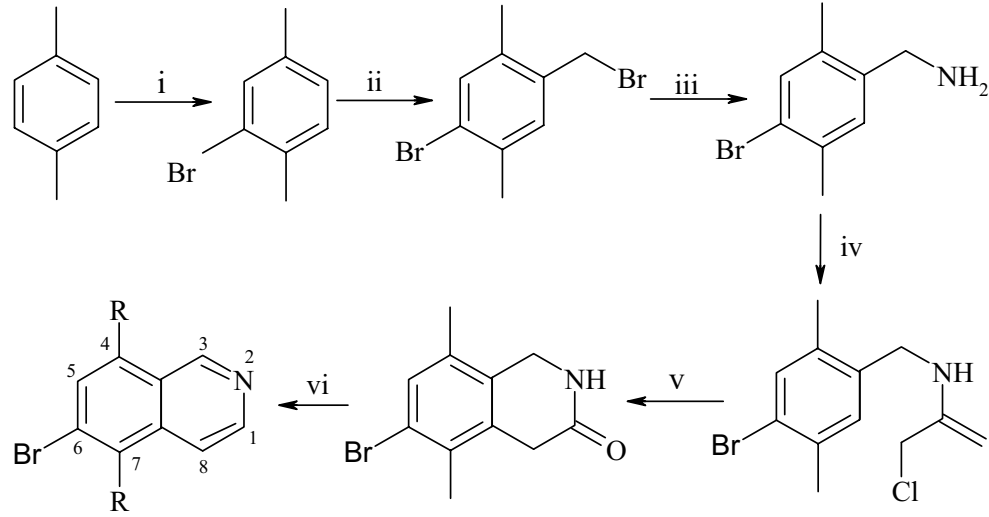
1. Yağ Banyosu
2. Geri soğutucu
3. Isıtıcıli magnetik karıştırıcı
4. Çeşitli ölçülerde cam balonlar
5. Evaporatör
6. Ayırma hunisi
7. Vakum pompası
8. Genel Laboratuvar Malzemeleri

3.2. Sentez Çalışmalarının Analizi İçin Kullanılan Aletler

Elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için GC-MS, NMR, IR spektroskopik tekniklerinden yararlanıldı. Bileşiklerin kütle spektrumları Shimadzu GC 17A QP 500 A GC MS spektrometresiyle, IR spektrumları Perkin Elmer BX FTIR IR spektrometresiyle, ¹H-NMR spektrumları BRUKER WH 300 MHz NMR spektrometreleriyle alındı. Erime noktası elektrotermal erime noktası cihazıyla ve R_f değerleri ise ince tabaka kromatografisi yöntemiyle silikajel 60 F₂₅₄ alümiyum tabakalar(MERCK) kullanılarak belirlendi.

3.3. 6-Bromo-5,8-Dimetilizokinolin Sentez Çalışması

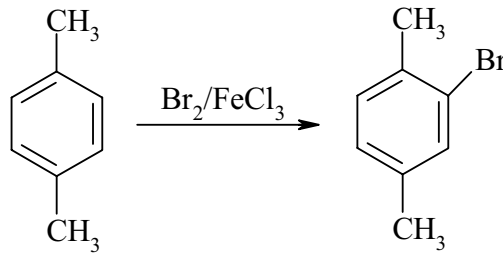
Sentezlenmesi düşünülen 6-Bromo-5,8-dimetilizokinolin için aşağıda verilen sentez planı öngörülmüştür.



(i) $\text{Br}_2/\text{FeBr}_3$, (ii) $\text{CH}_2\text{O}/\text{HBr}$, (iii) Potasyumftalimit sonra $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$, (iv) ClCH_2COCl , (v) AlCl_3 , (vi) $\text{Pd}/1\text{s}_1$

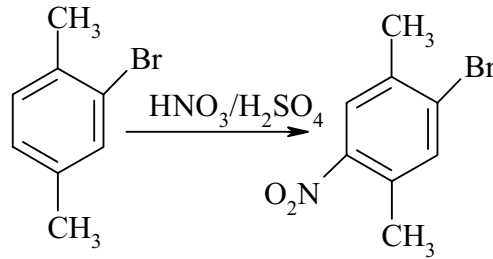
Çalışma yukarıda verilen sentez planı doğrultusunda gerçekleştirilecektir. p-Ksilen monobromo türevine dönüştürüldükten sonra paraformaldehit ve hidrobromik asit ile muamele edilip 4-bromo-2,5-dimetilbenzil bromür elde edilmesi düşünülmüştür. 4-Bromo-2,5-dimetilbenzil bromür Gabriel yöntemine göre 4-bromo-2,5-dimetilbenzil amine dönüştürülecektir. 4-Bromo-2,5-dimetilbenzil amin kloroasetil klorürle amit türevine dönüştürüldükten sonra Firdel-Crafts yöntemine göre halka kapatılacaktır. Son oluşan halkanın paladyum ile aromatikleştirilmesi ile hedef bileşik olan 6-bromo-5,8-dimetilizokinolin sentezlenecektir.

3.3.1. 1-Bromo-2,5-Dimetilbenzenin Sentezi

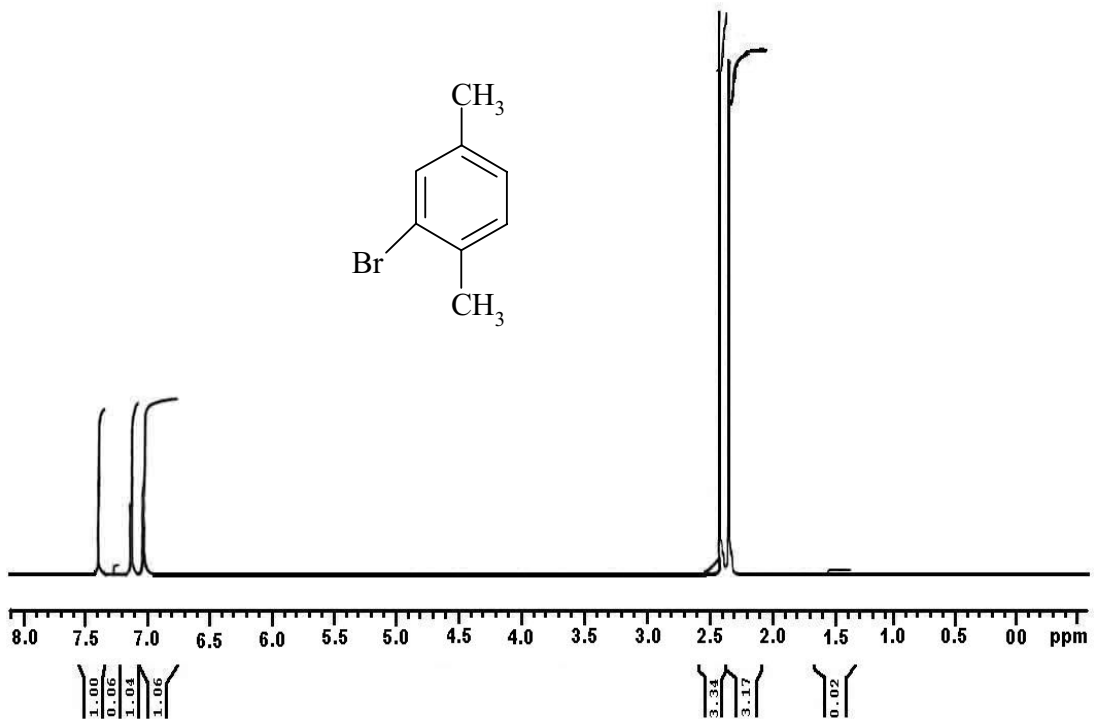


(0,020 mol, 2,2 g) susuz Ksilen ve (0,174 mol, 3,2016 g) susuz FeCl₃ iki boyunlu bir balona aktarılır ve damlatma hunisi takılır. Geri soğutucunun tepesine gaz tutucu bir düzenek bağlanır. Balon içeriği oda sıcaklığında karıştırılırken damlatma hunisinden (0,0043 mol, 0,688 g) Brom yavaşça (yaklaşık 2 saat) damlatılır. 1 saat daha karıştırılır. İşlem sırasında reaksiyon sisteminin ışık almamasına özen gösterilir. Su içerisine dökülür ve sulu faz eterle çekilir. Daha sonra eterli faz MgSO₄ üzerinde kurutulur. Eter evaporatörde uzaklaştırılır. Artık vakumda destile edilir. 1-Bromo-2,5-dimetilbenzen renksiz bir sıvı olarak elde edilir [K.N.:115-117°C, (10 mmHg), Verim: 3,37 g, (%88)].

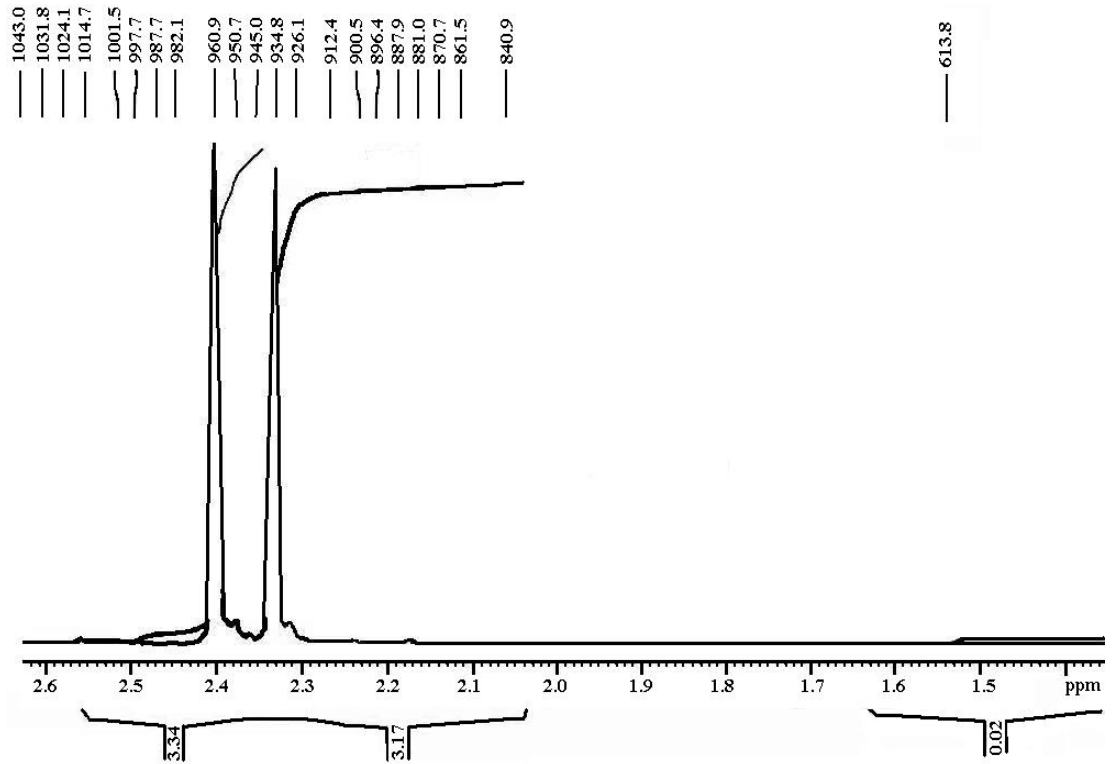
3.3.2. 1-Bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin Sentezi



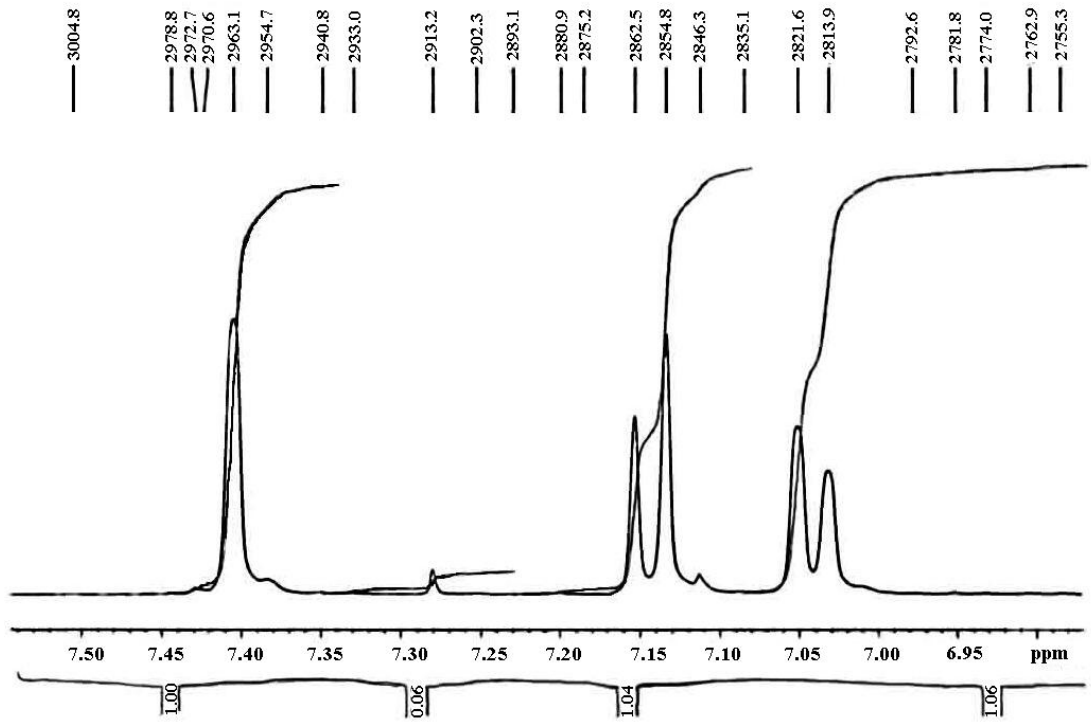
250 mL lik bir balonda 35 mL (0,08 mol, 50 g) der. HNO₃ ve 40 mL (0,075 mol, 74 g) der. H₂SO₄ soğukta dikkatle karıştırılır ve oda sıcaklığına kadar soğutulur. Balona iki yollu bir adaptör yardımıyla balonun dibine inen bir termometre ve bir geri soğutucu takılır; geri soğutucunun üstünden damlatma hunisi yardımıyla damla damla (18,5 g, 0,1 mol) 1-Bromo-2,5-dimetilbenzen katılır ve bir yağ banyosunda sıcaklık 60-70°C'yi geçmeyecek şekilde yaklaşık 1 saat karıştırılır ve soğumaya bırakılır. Daha sonra çözelti 250-300 mL su içerisine dökülür. Oluşan 1-Bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzen açık sarı renkli çökelek olarak süzülür ve kurumaya bırakılır [E.N.: 72-75°C, Verim: 7,76 g, (%33)].



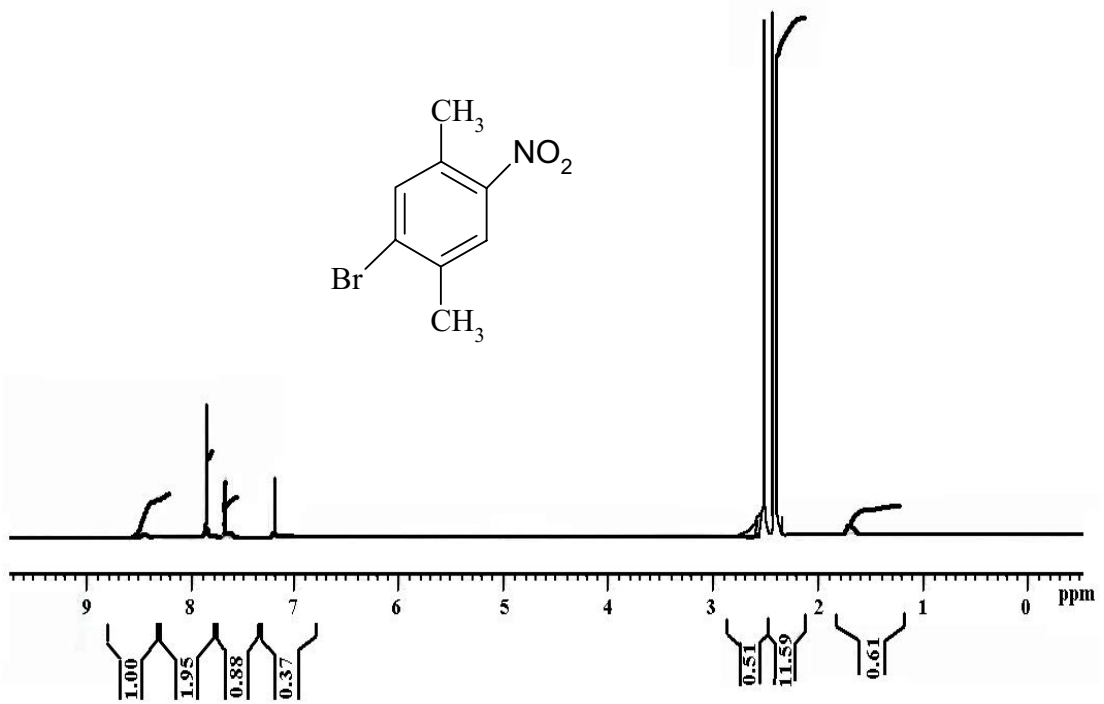
Şekil 3.1. 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



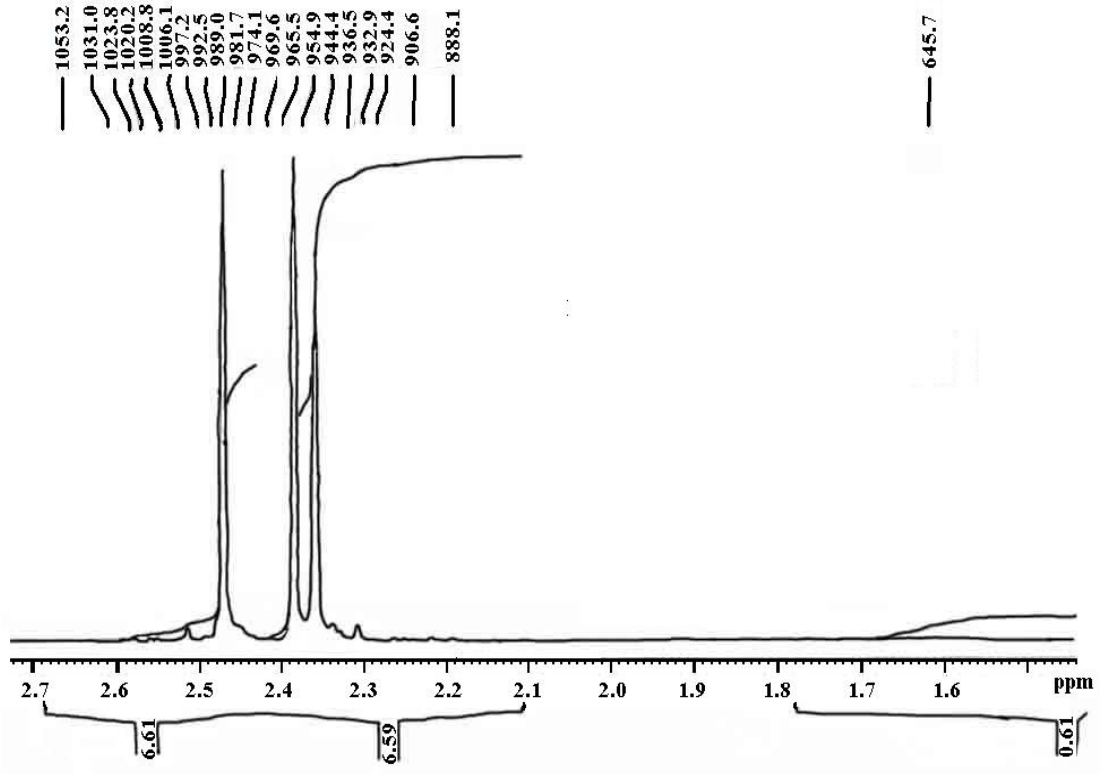
Şekil 3.2. 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil gruplarının açılımı



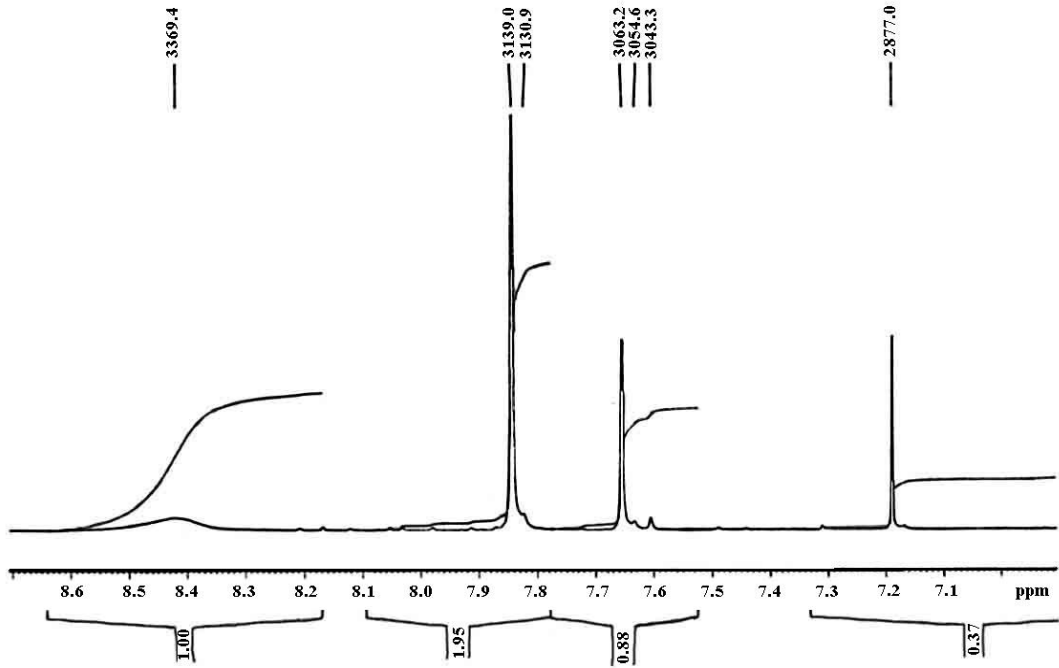
Şekil 3.3. 1-bromo-2,5-dimetilbenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik grupların açılımı



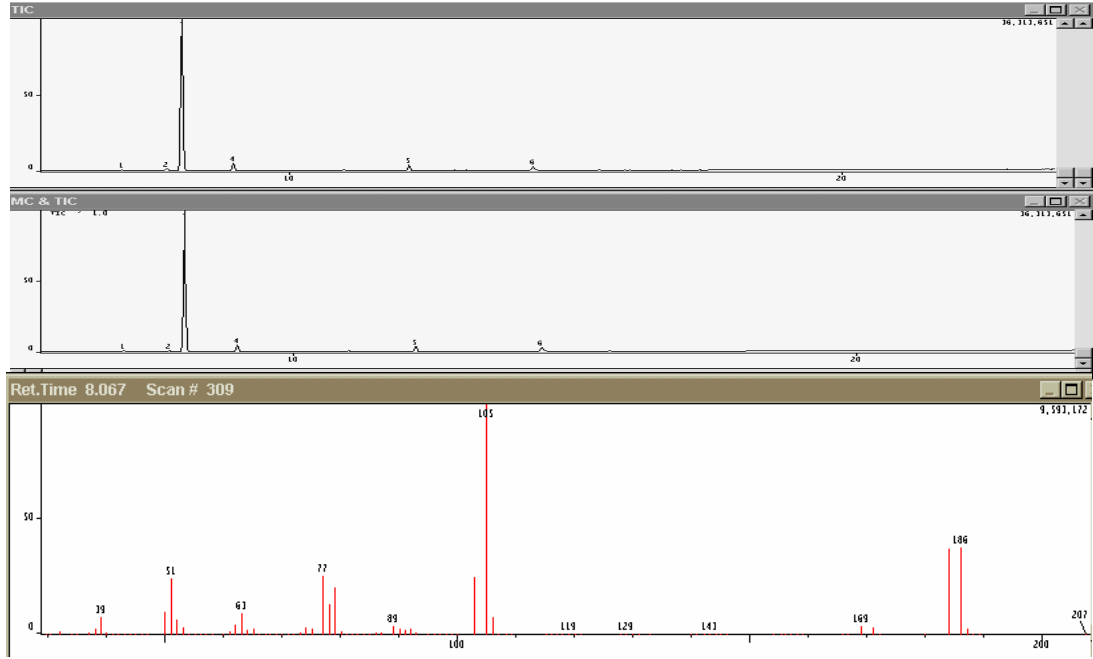
Şekil 3.4. 1-bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



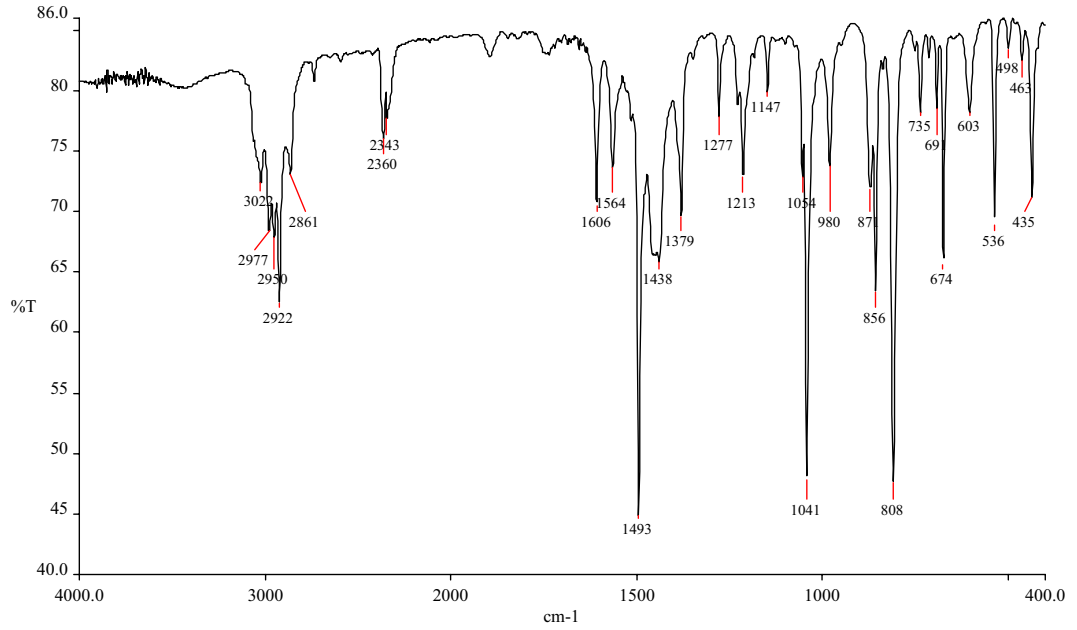
Şekil 3.5. 1-bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait ^1H -NMR spektrumunda metil gruplarının açılımı



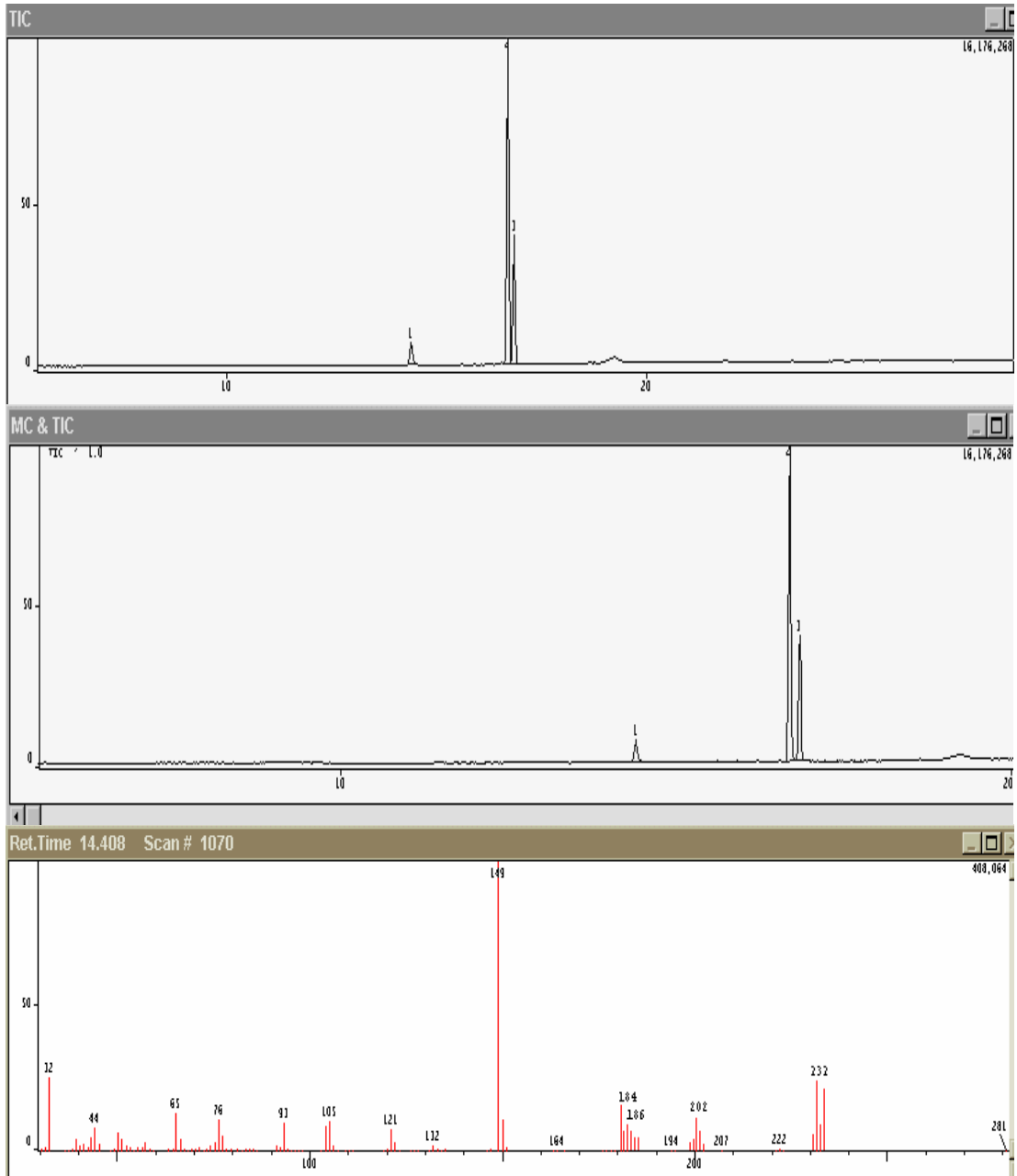
Şekil 3.6. 1-bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzene ait ^1H -NMR aromatik grupların açılımı



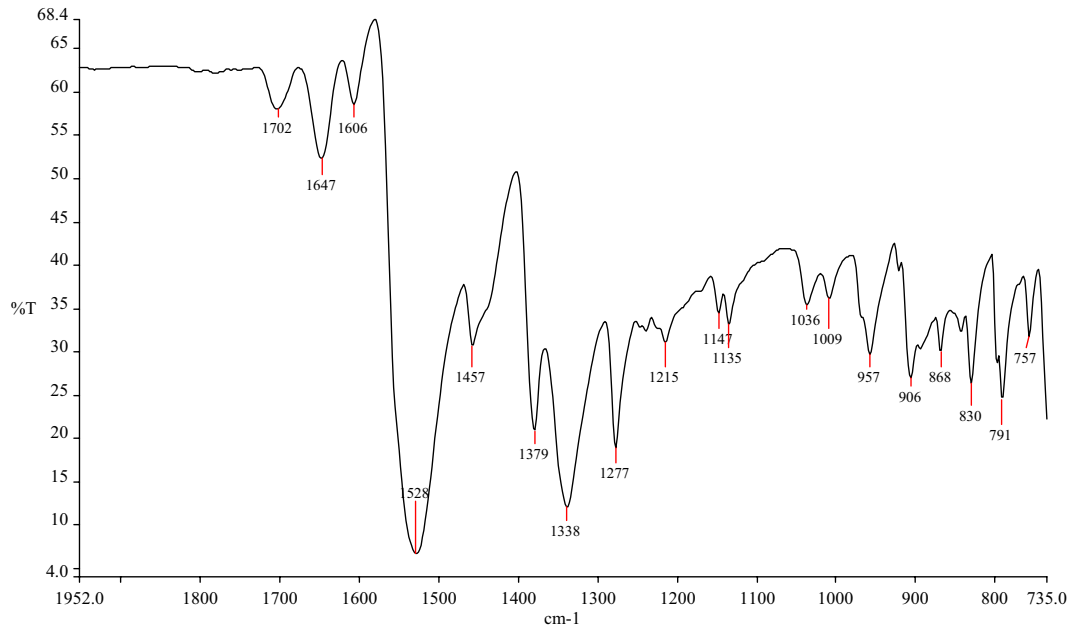
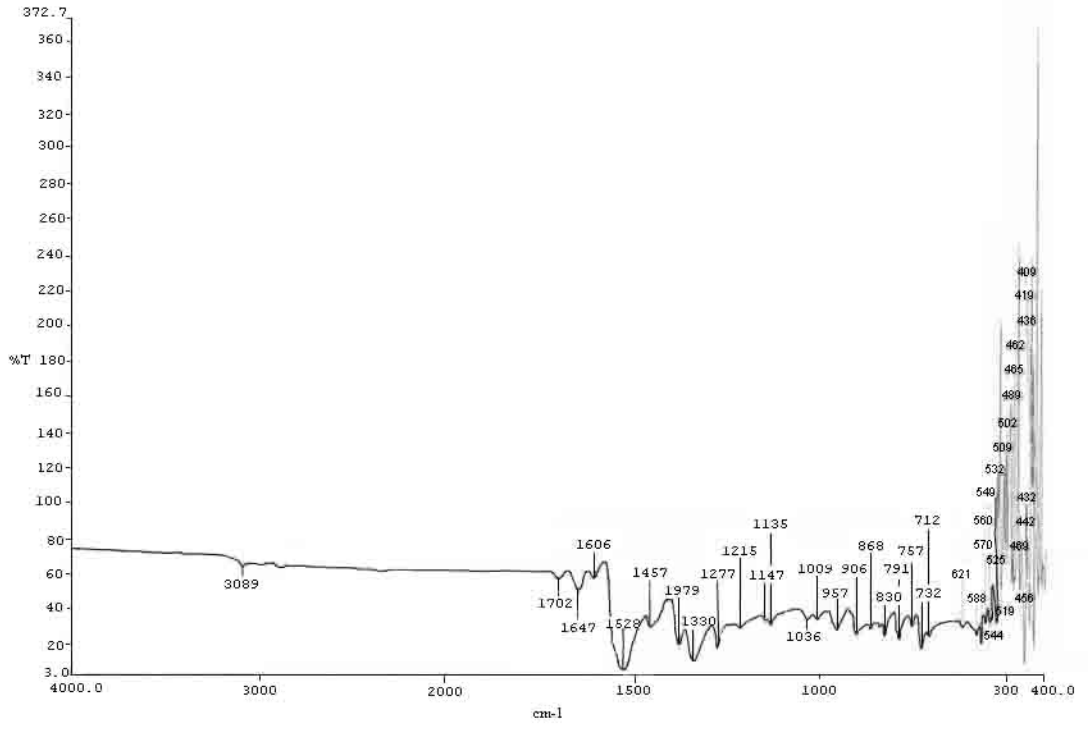
Şekil 3.7. 1-bromo-2,5-dimetilbenzenin kütle spektrumu



Şekil 3.8. 1-bromo-2,5-dimetilbenzenin IR spektrumu



Şekil 3.9. 1-bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin kütle spektrumu



Şekil 3.10. 1-bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin IR spektrumu

4. BULGULAR

1-Bromo-2,5-dimetilbenzen % 88 dönüşüm verimiyle elde edildi ve kaynama noktası 110-115°C (10 mmHg), R_f değeri ise 0,56 (toluen/etilasetat) olarak belirlendi.

1-Bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzen bileşiği ise % 33 dönüşüm verimiyle elde edildi ve erime noktası 72-75°C olarak belirlendi. Bu sonuçlar daha sonra tekrarlanarak doğrulandı.

Ürünlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Bruker WH 300 MHz. $^1\text{H-NMR}$ spektrofotometresi ile alınmıştır.,

1-Bromo-2,5-dimetilbenzenin NMR spektrumunda δ (ppm)=2,33-2,4'te görülen iki singlet, CH_3 protonlarına ait piklerdir. Bunlardan yapıdaki CH_3 grubuna o-konumunda brom bulunan CH_3 protonları kimyasal kayma dolayısıyla 0,07 birim yüksek alan kısmında görülmektedir [δ (ppm)=2,33]. Aromatik bileşiklerin proton $^1\text{H-NMR}$ spektrumları belirgindir. Aromatik halkadaki protonlar düşük alanda soğurma yaparlar, δ değerleri 6,5 ppm ve 8 ppm arasındadır. Bu düşük alanda soğurmasının nedeni, halkadaki protonları perdeleyecek şekilde moleküler magnetik alan oluşturan halka akımıdır. Bu spektrumda δ (ppm)=7-7,5 arasında görülen pikler benzene aittir. Benzenin kendi protonlarının kimyasal kayması δ (ppm)=7,27'dir. Halkadaki elektron verici gruplar yüksek alana kaydırırlar. Bu nedenle normalde δ (ppm)=7,27'de gözlenen bu pikler ksilende δ (ppm)=7'ye kaymaktadır. Ayrıca aril protonlarının basit yarılmalar verdiği gözlenirse de bazen de bu spektrumda da görüldüğü gibi çoğu kez yarıлма çok karmaşıktır.

Sentezlenen ürünlerin kütle spektrumu Shimadzu GC 17A QP 550A GC MS spektrometresi ile alınmıştır. Burada (şekil 3.7) çekilen kromotogramda 1-brom-2,5-dimetilbenzene ait 8.067 dakikada toplam oranı yaklaşık %90 olan tek bir pik vardır. Kütle spektrumunda maksimum pik $m/e=186$ 'dır. 186, 1-brom-2,5-dimetilbenzenin kütle kütesidir [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Br}=(8 \times 12)+(11 \times 1)+(79)=186$]. Buna karşın bu bileşiğin kütle spektrumu $m/e=186$ da iki pik olarak gözlenmektedir. Bunun nedeni doğal olarak bulunan Br'un biri atomik kütleleri 79 ve diğeri 81 olan iki izotop halinde bulunmasındadır. Brom içeren aynı yapıdaki parçacıklar, yaklaşık olarak aynı

şiddette ve 2.0 kütle birimi aralıklı bir çift pik vermektedir. $m/e=186$ pikinin yanında en keskin ve bağıl bolluğu en fazla olarak görünen $m/e=105$ piki vardır. Bu, 1-brom-2,5-dimetilbenzenden bir bromun kopması ile oluşan parçalanma ürününün kütleleridir. Daha sonraki $m/e=77$ piki de benzen halkasına aittir.

1-Bromo-2,5-dimetilbenzen ve 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin IR spektrumları Perkin Elmer BX FTIR IR spektrometresi ile çekilmiştir. Bileşiğin IR spektrumunda $674-536\text{ cm}^{-1}$ pikleri C-Br gerilme bantına, $2977-2861\text{ cm}^{-1}$ pikleri alifatik C-H gerilme bantlarına aittir. $1000-650\text{ cm}^{-1}$; $2000-1600\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bantlar trisübstitüe aromatik yapıya ait gerilme bantlarıdır. $1564-1606\text{ cm}^{-1}$ aromatik C-C gerilme bantlarıdır. 735 cm^{-1} 'deki tek pik de o-pozisyonunda halojenür bağı olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlardan yola çıkarak bileşiğin 1-brom-2,5-dimetilbenzen olduğu sonucuna varılmıştır.

Aromatik nitro bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna baktığımızda bileşiğin nitrolanmasına delil olarak $-\text{NO}_2$ yani süstitüent etkisi dolayısıyla yaklaşık $\delta\ 1$ ppm'lik bir kimyasal kayma gözlenmektedir. Normalde $\delta(\text{ppm})\ 7$ 'de gözlenen pikler, elektron çekici süstitüent etkisi nedeniyle aromatik halkaya ait pikler $\delta(\text{ppm})\ 7,2-8,4$ arasına yayılmıştır.

1-Bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzen bileşiğine ait kütle spektrumunda 14.408, 16.858 dakikada yaklaşık toplam oranları %30 olan iki pik görülmektedir. $m/e=232$ piki nitro bileşiğine aittir [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Br}=(8\times 12)+(11\times 1)+(1\times 14)+(2\times 16)+(79)=232$]. $m/e=186$ piki yapıda NO_2 'nin, $m/e=202$ ise yapıdan NO^+ 'nın kopmasıyla oluşan parçalanma ürünlerinin kütleleridir. Daha sonra keskin ve bağıl bolluğu fazla olarak görünen $m/e=149$ piki yapıdan bromun kopması ile oluşan ürünün kütlelerini vermektedir. Yine bu spektrumda $m/e=76-77$ pikleri benzen halkasına ait kütleleri göstermektedir.

1-Bromo-2,5-dimetil-4-nitrobenzenin IR spektrumunda (şekil 3.10) görünen bantlar; $1528-1379\text{ cm}^{-1}$ simetrik-asimetrik N-O gerilme bantlarıdır. 1457 cm^{-1} 'deki pik alifatik CH_2 bükülme soğurması tarafından örtülmektedir. Aromatik C-C titreşimlerinin soğurmaları genellikle $1450-1600\text{ cm}^{-1}$ 4 pik olarak gözlenmektedir. $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ arasında genelde zayıf olan aromatik C-H gerilmelerinin soğurması

3030 cm^{-1} dolayında, alifatik C-H soğurmasının hemen solunda ortaya çıkmaktadır. 3089 cm^{-1} piki aromatik C-H gerilme bantına aittir. 868-830 cm^{-1} aromatik halkaya ait düzlem dışı C-H bükülme pikleridir. 712-583 cm^{-1} de gözlenen pikler C-Br gerilmesine aittir. Bu sonuçlar yapının 1-brom-2,5-dimetil-4-nitrobenzen olduğunu desteklemektedir.

Bütün bu elde edilen bulgulardan görüldüğü gibi bileşiklerden elde edilen spektrumlar beklenen bileşik yapılarıyla uyum içerisindedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada başlangıç materyali olarak p-Ksilen yapısında aromatik bromlamaya karşı iki elektron verici grup bağlıdır, bunun çalışmayı kolaylaştıracağı düşünülmüştür. İlk olarak doğrudan halojenlenme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Fakat bu tür halojenlenme reaksiyonlarının çok şiddetli olmasından dolayı birden çok ürün verdiği görülmüştür. Ayrıca bu tür bromlama reaksiyonunun gerçekleşmesi için literatürlerde çalışmanın karanlık bir odada yapılması önerilir, amaç ışığın etkisiyle radikalik bir tepkimenin gerçekleşmemesidir. Bu nedenlerden dolayı bu ilk reaksiyonda radikalik bir reaksiyonun gerçekleşmesi ile bromun benzilik konuma bağlandığı görülmüştür. Daha sonra aynı yöntem reaksiyon sıcaklığının oda sıcaklığına düşürülmesine katalizörlü bir ortamda gerçekleştirilmiş ve sonuç % 88 verimle başarılı olmuştur.

Saflaştırma işlemi için destilasyon metodu denenmiştir. 10 mmHg 115-117 °C'de açık sarı renkli bir destilasyon ürünü olan 1-bromo-2,5-dimetilbenzen saf olarak elde edilmektedir.

1-bromo-2,5-dimetilbenzen paraformaldehit ve hidrobromik asit ile muamele edilip 4-bromo-2,5-dimetilbenzilbromür elde edilmesi, sonra oluşan bu bileşiğin Gabriel sentezi ile amine dönüştürülmesi planlanmıştır. Fakat yapılan analizlerin sonucunda çok düşük bir verimde (% 18) ürün elde edildiği yan ürünlerin oldukça fazla olduğu görülmüştür.

Bir sonraki sentez planında ise, 1-brom-2,5-dimetilbenzenin nitrolanması, nitro grubunun amine dönüştürülmesi, oluşan bu bileşiğin daha sonra nitril bileşiğine dönüştürülmesi ve tekrar nitril grubunun indirgenmesiyle yapının amine dönüştürülmesi düşünülmüştür. 1-brom-2,5-dimetilbenzen derişik HNO₃ ile reaksiyona sokularak nitrolanmıştır. Bu reaksiyondaki lewis asit katalizörü olarak H₂SO₄ kullanılmıştır. H₂SO₄ kullanılmasının amacı, suyu tutarak HNO₃'ün seyrelmesini önlemesi, organik bileşiklerin çoğunun H₂SO₄'de çözünmesindedir.

Nitrolama işlemi düşük sıcaklıklarda yapılmıştır. Yüksek sıcaklıkta HNO₃'ün yükseltgen etkisinden dolayı madde kaybının olabileceği düşünülmüştür. Nitrolama

reaksiyonunda bir diğer sorunda, normal nitrolama araçlarının asidik olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, $-NH_2$ sübstitüe bileşikler tuz oluşturarak $-NH_3^+$ dönüşmektedirler. Bu grup elektron çekici özelliği nedeniyle m-pozisyonunda yönlendirmektedir. Nitrolama aşamasında bazı safsızlıkların oluşması yanında %33'lk gibi bir verim elde edilmiştir.

Bu alışma kapsamında amaçlanan 6-bromo-5,8-dimetilizokinolin yapısına diğer basamaklarda Friedel-Crafts reaksiyonu ile halka kapanması gerçekleştirilmediğinden dolayı ulaşılamamıştır. Ancak sentezin başarıyla bitirilebilmesi için önemli bulgular elde edilmiştir. Bütün bu planlanan aşamalar gerçekleştirilebilmiş olsaydı sentezlenmesi düşünülen bu bileşiğe ulaşmak mümkün olacaktır. Çalışmalarımızı bu doğrultuda devam ettirebiliriz.

6. KAYNAKLAR

- Andreu, I., Cortes, D., Protais, P., Cassels, K.B., Chagraoui, A., and Cabedo N., 1999. Preparation of Dopaminergic N-Alkyl-benzyltetrahydroisoguinolines Using a 'One-Pot' Procedure in Acid Medium. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 889-895, France.
- Armstrong, W.P., 1998. Major Types Of Chemical Compounds In Plants & Animals, Wayne's Word. Index. Noteworthy Plants. Trivia. Lemnaceae Biology 101. *Botany Search*, Volume 7, Number 3.
- Baytop, T., 1984. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, Eczacılık Fakültesi, No:40, İstanbul.
- Bonsal, K.R., Jain, K.V., Gupta, N., Gupta, N., Hemrajoni, L., Baweja, M., Janes G.P., 2001. Stereo- and regioselectivity in Diels-Alder reactions of 1,3-azaphospholo [5,1- α]isoguinoline and-[1,5- α], pyridine. *Tetrahedron*, 58, 1573-1579, India.
- Bringmann, G., Gunther, C., Peters, E.M., and Peters K., 2000. First Total synthesis of the 7,6¹-coupled antifungal naphthylisoquinoline alkaloid diancophylline B. *Tetrahedron*, 57, 1253-1259, Germany.
- Cherng, Y.J., 2001. Efficient nucleophilic substitution reactions of quinolyl and isoquinolyl halides with nucleophiles under focused microwave irradiation. *Tetrahedron*, 58, 1125-1129.
- Cho, W.J., Kim, E.K., Park, Y., Kim, T.S., Kim, D.D., Lee, E.S., 2002. Molecular Modeling of 3-Arylisoquinoline Antitumor Agents Active Against A-549. A Comparative Molecular Field Analysis Study. 10, 2953-2961, Republic of Korea.
- Fontana, A., Cavaliere, P., Solimabi, W., Naik, G.C., and Cimino, G., 2000. A New Antitumor Isoquinoline Alkaloid from the Marine Nudibranch *Joruma Funnebris*. *Tetrahedron*, 56, 7305-7308, India.

- Hutch, E.D., Dalz, G., Bringmann, G., God, R., 1998. *Phytochemistry*, 43, 1393-1403.
- Iwasa K., Moriyasu M., Tachibana, Y. Hye-Sook, K., Wateya, Y., Wiegrebe, W., Bastow, F.K., Kozuka, M., Kuo-Hsiung, L., Cosentino, L.M., 2001. Simple Isoquinoline and Benzyloisoquinoline Alkaloids as Potential Antimicrobial, Antimalarial, Cytotoxic, and Anti-HIV Agents. Volume 9, 2871-2884, University of North Carolina, USA.
- Killmer, L., Vogt, F.G., Freye, A.J., Menachery, M.D., and Adelman C.M., 2003. Lakshminine, a new rare oxoisoaporphine alkaloid from *Sciadotenia toxifera*, and structural revisions of telazolne and teladiazoline, two related oxoaporphines from *Telotoxicum peruvianum* and *T. Glaziovii*. *Journal of Natural Products* 66, 115-118.
- Pastukhov, V.F., Yampolsky, I.V., Bubnov, Y.N., 2001. Allylboration of functionalized isoquinolines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 657, 123-128, Russia.
- Pelletier, S.W., 1970. *Chemistry of the Alkaloids*, Chapter I, 1-10.
- Sanjoy, B., Yogesh, A.S., Rosenthal P.J., and Avery M.A., 2003. Structure-Based Approach to Falcipain-2 Inhibitors: Synthesis and Biological Evaluation of 1,6,7-Trisubstituted Dihydroisoquinolines and isoquinoline, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11, 2293-2299, USA.
- Simig, G., Poszavác, L., 2001. Synthesis of 4-(trifluoromethyl)isoquinolines. Influence of trifluoromethyl group on the Pictet-Gams ring closure reaction. *Tetrahedron*, 57, 8573-8580.
- Suau R., López-Romero J.M., Ruiz, A., Rico, R., 1999. Synthesis of Homoprotoberberines and 8-Oxoprotoberberines by Sequential Bicyclization of Phenylacetamides. *Tetrahedron*, 56, 993-998, Spain.

- Takashi, I., Nagata, K., Miyazaki, M., Kameoka, K., and Ohsawa, A., 2001. Asymmetric addition of nucleophiles to C-1 position of isoquinolines using (S)-alanine Derivatives as Chiral Auxiliaries. *Tetrahedron*, 57, 8827-8839, Japan.
- Tomita, M., and Ohomato, Y., 1965. Alkaloids of Menispermaceous plants. Alkaloids of *Menispermum dauricum*. 85, 456-459, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.
- Uğurlu, E., 1998. *Artemisia absinthium* L. (Pelin)'un Antimikrobiyal Aktivitesi. 23, 377-384, Bursa.
- Vorderbank H., 1949. Ergebnisse der Chemotherapie der Tuberculose. 4, 198-207, Pharmazie.
- Zhao, S., Ye, W.C., Tan, N.H., Zhao, H.R., and Xia, Z.C., 1989. A novel oxoisoaporphine alkaloid from the rhizome of *menispermum dauricum*. *Journal of China Pharmaceutical. University*. 20, p. 312, Hong Kong.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Elçin AKDOĞAN

Doğum Yeri : ISPARTA

Doğum Yılı : 21.08.1978

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise : 1992-1995 Isparta Gülkent Lisesi

Lisans : 1996-2000 Süleyman Demirel Üniv. Fen
Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yabancı Dil : İngilizce

İş Deneyimi

2003-2004 : Yayla Süt Fabrikası Sorumlu Müdür

2004-..... : Isparta İpliksan A.Ş. Boyahane Lab. Şefi