

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI POTANSİYEL AKTİF  
5,12-(İMİNOMETANO)DİBENZO[a,d]SİKLOOKTEN  
TÜREVLERİNİN TOTAL SENTEZLERİ**

118034

118034

Farmasötik Kimya Programı  
DOKTORA TEZİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Uzm. Ecz. M. Murat ÇİZMECİOĞLU**

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI POTANSİYEL AKTİF  
5,12-(İMİNOMETANO)DİBENZO[a,d]SİKLOOKTEN  
TÜREVLERİNİN TOTAL SENTEZLERİ**

118034

Farmasötik Kimya Programı  
DOKTORA TEZİ

**Uzm. Ecz. M. Murat ÇİZMECİOĞLU**

Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Belkıs GÖZLER

İZMİR - 2002

*Bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten Hocam Prof. Dr. Belkıs GÖZLER e,*

*Her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım E.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Erçin ERCİYAS a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Varol PABUÇCUOĞLU na ve Prof. Dr. Semih GÜNEŞ e,*

*Spektral analizlerimin yapılması esnasında yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Fethi ŞAHİN e ve Zürih Üniversitesi Organik Kimya Enstitüsü'nden Dr. Christa WERNER e,*

*Çalışmalarımın elektrokimyasal kısmında bilgi ve becerilerini benimle paylaşan değerli arkadaşlarım Yar. Doç. Dr. K. Arzum ERDEM ile araştırma görevlileri Pınar KADAYIFÇILAR ve Dilşat ÖZKAN a,*

*Araştırma Alt Yapısını Destekleme Programı çerçevesinde spektral analizlerin yapılmasına maddi destek veren TÜBİTAK a,*

*Hidrojenasyon cihazının yapımında emekleri geçen Hüseyin KARAKÖSE ve Baki AKMAN a,*

*Çalışmalarım esnasında beni sonsuz bir sabır ile destekleyen ve bana katlanan aileme ve çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.*

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ</b> .....	1
<b>TEORİK BÖLÜM</b> .....	6
I. Genel Bilgiler .....	6
A. Yeni İlaçların Tasarlanması .....	6
1. Lider Bileşiğin Bulunması .....	6
2. Lider Bileşiğin Optimizasyonu .....	10
a. Farmakoforun Tanımlanması.....	10
b. Lider Bileşik Üzerinde Moleküler Modifikasyonlar .....	11
B. İzopavinler Üzerine Moleküler Modifikasyonlar .....	15
1. İzopavinler Hakkında Genel Bilgiler .....	15
2. Homoizopavinler Hakkında Genel Bilgiler .....	21
C. Sentez Yöntemlerine Ait Genel Bilgiler .....	22
1. Claisen Schmidt Tepkimesi .....	22
2. Katalitik Hidrojenasyon .....	24
3. Karbonil Bileşiklerinin Aminlerle Kondensasyonu (Schiff Bazları) .....	27
4. Asitle Katalizlenen Çifte Siklizasyon Tepkimesi .....	28
II. Homoizopavin Türevlerinin Üzerinde Günümüze Kadar Yapılmış Olan Araştırmalar .....	31
III. DNA ile DNA ya Hedeflendirilmiş Bileşikler Arasındaki Etkileşmelerin Saptanmasında Kullanılan Elektrokimyasal Yöntemler .....	36

<b>DENEYSSEL BÖLÜM</b> .....	40
<b>I. Kimyasal Tepkimeler ve Spektral Bulgular</b> .....	40
A. Materyal .....	40
B. Yöntemler .....	40
1. Kromatografik Analizler .....	40
a. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) .....	40
b. Preparatif İnce Tabaka matografisi .....	41
2. Spektral Analizler .....	41
3. Erime Noktası Tayinleri .....	42
4. Katalitik Hidrojenasyon .....	42
5. Elektrokimyasal Deneylaerde Kullanılan Cihazlar .....	44
C. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Bulgular .....	45
1. 1,3-Difenil-2-propenon ve 1-fenil-3-(monoklorosübstittüefenil)-2- propenonların Sentezleri ve Spektral Bulguları .....	45
a. f-1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	46
b. 2k-1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	52
c. 3k-1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	58
d. 4k-1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	65
2. 1,3-Difenil-1-propanon ve 1-fenil-3-(monoklorosübstittüefenil)-1- propanonların Sentezleri ve Spektral Bulguları .....	72
a. f-2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	73
b. 2k-2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	78
c. 3k-2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	83
d. 4k-2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	90
3. 1,3-Difenil- <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)propanamin ve 1-difenil-3-(monokloro- sübstittüefenil)- <i>N</i> -(2,2-dimetoksietil)propanaminlerin Sentezleri ve Spektral Bulguları .....	97
a. f-3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	98
b. 2k-3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	105
c. 3k-3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	110
d. 4k-3 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	115
4. Homoizopavinlerin Sentezi ve Spektral Bulguları .....	121
a. f-4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	122
b. 2k-4/2 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları .....	130

c. 2k-4/3 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları .....	135
d. 3k-4 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları .....	140
e. 4k-4Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları .....	155
II. Elektrokimyasal Deneyler .....	165
A. Bileşik Çözeltisinin Hazırlanması .....	165
B. Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması .....	165
1. 0.02 M Tris Hidroklorik Asit Tampon Çözeltisinin Hazırlanması .....	165
2. 0.5 M Asetat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması .....	165
3. 0.05 M Fosfat Tampon Çözeltisinin Hazırlanması .....	165
C. Karbon Pastası Elektrotunun (CPE) Hazırlanması .....	166
D. DNA Çözeltisinin Hazırlanması .....	166
E. Deneylerin Yapılışı .....	166
1. Bileşimin CPE Üzerine Tutturulması ve Sinyalin Saptanması .....	166
a. CPE aktivasyonu .....	166
b. Bileşimin CPE Yüzeyine Tutturulması .....	167
c. Ölçüm .....	167
2. dsDNA'nın CPE Üzerine Tutturulması ve Guanin Sinyalinin Belirlenmesi .....	167
a. CPE aktivasyonu .....	167
b. dsDNA'nın CPE Yüzeyine Tutturulması .....	167
c. Ölçüm .....	168
3. Bileşik ile dsDNA'nı Etkileşmesi; Bileşik ve Guanin Sinyallerindeki Değişimin Belirlenmesi .....	168
a. CPE aktivasyonu .....	168
b. dsDNA'nın CPE Yüzeyine Tutturulması .....	168
c. Maddenin dsDNA ile CPE Yüzeyinde Etkileştirilmesi .....	168
d. Ölçüm .....	169
F. 3k-1 Kodlu Bileşik İçin Deneyde Yapılan Modifikasyonlar .....	169
1. dsDNA Modifiye CPE ile Guanin Sinyalinin Belirlenmesi .....	169
a. CPE aktivasyonu .....	169
b. dsDNA'nın CPE Yüzeyine Tutturulması .....	169
c. Ölçüm .....	169
2. 3k-1 Modifiye CPE Hazırlanması .....	169
3. 3k-1 Modifiye CPE ile dsDNA'nın Elektrot Yüzeyinde Etkileşmesi .....	170

4. Ölçüm .....	170
G. Deneylemler Sonucunda Elde Edilen Voltamogramlar .....	170
1. f-1 Kodlu Bileşige Ait Voltamogram .....	170
2. 2k-1 Kodlu Bileşige Ait Voltamogram .....	171
3. 3k-1 Kodlu Bileşige Ait Voltamogram .....	171
4. 4k-1 Kodlu Bileşige Ait Voltamogram .....	172
5. f-4 Kodlu Bileşige Ait Voltamogram .....	172
<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>173</b>
I. Kimyasal Bulguların Değerlendirilmesi .....	173
A. Birinci Aşama: 1,3-Difenil-2-propanon ve Analogları .....	173
B. İkinci Aşama: 1,3-Difenil-1-propanon ve Analogları .....	178
C. Üçüncü Aşama: 1,3-Difenil-N-(2,2-dimetoksietil)propanamin ve Analogları .....	181
D. Dördüncü Aşama: Homoizopavin {5,6,7,12-Tetrahidro-5,12- (iminometano)dibenzo[a,d]siklookten} ve Analogları .....	183
1. 9-Kloro-5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {3k-4} .....	184
2. 10-Kloro-5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {4k-4} .....	189
3. 5,6,7,12-Tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {f-4} .....	193
4. 1-Fenil-3-(2-klorofenil)-N-(2,2-dimetoksietil)propanamin in Siklizasyonu ile Kazanılan Ürünler {2k-4/2 ve 2k-4/3} .....	196
a. 4-Hidroksi-1-(2-klorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin {2k-4/2} ..	196
b. 1-Metilizokinolin {2k-4/3} .....	199
E. Genel Değerlendirme .....	201
II. Elektrokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi .....	202
<b>ÖZET .....</b>	<b>204</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>206</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>208</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>219</b>

**ŞEKİL, ŞEMA, SPEKTRUM, VOLTAMOGRAMLAR****ŞEKİLLER**

Şekil 1. ....	39
Şekil 2. ....	43
Şekil 3. ....	44

**ŞEMALAR**

Şema 1. ....	16
Şema 2. ....	17
Şema 3. ....	17
Şema 4. ....	18
Şema 5. ....	19
Şema 6. ....	19
Şema 7. ....	23
Şema 8. ....	24
Şema 9. ....	27
Şema 10. ....	29
Şema 11. ....	30
Şema 12. ....	32
Şema 13. ....	33
Şema 14. ....	177
Şema 15. ....	181
Şema 16. ....	188
Şema 17. ....	192

**SPEKTRUMLAR**

Spektrum No 1. f-1 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	47
Spektrum No 2. f-1 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	48
Spektrum No 3. f-1 Kodlu Bileşiğın <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	49
Spektrum No 3a. f-1 Kodlu Bileşiğın Genişletilmiş <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	50



<b>Spektrum No 4. f-1 Kodlu Bileşimin <math>^{13}\text{C}</math> NMR Spektrumu</b> .....	51
<b>Spektrum No 5. 2k-1 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	53
<b>Spektrum No 6. 2k-1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	54
<b>Spektrum No 7. 2k-1 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	55
<b>Spektrum No 7a. 2k-1 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	56
<b>Spektrum No 8. 2k-1 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu</b> .....	57
<b>Spektrum No 9. 3k-1 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	59
<b>Spektrum No 10. 3k-1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	60
<b>Spektrum No 11. 3k-1 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	61
<b>Spektrum No 12. 3k-1 Kodlu Bileşimin <math>^{13}\text{C}</math> NMR Spektrumu</b> .....	62
<b>Spektrum No 13. 3k-1 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu</b> .....	63
<b>Spektrum No 14. 3k-1 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu</b> .....	64
<b>Spektrum No 15. 4k-1 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	66
<b>Spektrum No 16. 4k-1 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	67
<b>Spektrum No 17. 4k-1 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	68
<b>Spektrum No 17a. 4k-1 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	69
<b>Spektrum No 18. 4k-1 Kodlu Bileşimin <math>^{13}\text{C}</math> NMR Spektrumu</b> .....	70
<b>Spektrum No 19. 4k-1 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu</b> .....	71
<b>Spektrum No 20. f-2 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	74
<b>Spektrum No 21. f-2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	75
<b>Spektrum No 22. f-2 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	76
<b>Spektrum No 22a. f-2 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	77
<b>Spektrum No 23. 2k-2 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	79
<b>Spektrum No 24. 2k-2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	80
<b>Spektrum No 25. 2k-2 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	81
<b>Spektrum No 26. 2k-2 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu</b> .....	82
<b>Spektrum No 27. 3k-2 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	84
<b>Spektrum No 28. 3k-2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	85
<b>Spektrum No 29. 3k-2 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	86
<b>Spektrum No 30. 3k-2 Kodlu Bileşimin <math>^{13}\text{C}</math> NMR Spektrumu</b> .....	87
<b>Spektrum No 31. 3k-2 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu</b> .....	88
<b>Spektrum No 32. 3k-2 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu</b> .....	89
<b>Spektrum No 33. 4k-2 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu</b> .....	91
<b>Spektrum No 34. 4k-2 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu</b> .....	92
<b>Spektrum No 35. 4k-2 Kodlu Bileşimin <math>^1\text{H}</math> NMR Spektrumu</b> .....	93

<b>Spektrum No 35a.</b> 4k-2 Kodlu Bileşiğın Genişletilmiş $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	94
<b>Spektrum No 36.</b> 4k-2 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	95
<b>Spektrum No 37.</b> 4k-2 Kodlu Bileşiğın DEPT Spektrumu .....	96
<b>Spektrum No 38.</b> f-3 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	100
<b>Spektrum No 39.</b> f-3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	101
<b>Spektrum No 40.</b> f-3 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	102
<b>Spektrum No 41.</b> f-3 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	103
<b>Spektrum No 42.</b> f-3 Kodlu Bileşiğın DEPT Spektrumu .....	104
<b>Spektrum No 43.</b> 2k-3 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	106
<b>Spektrum No 44.</b> 2k-3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	107
<b>Spektrum No 45.</b> 2k-3 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	108
<b>Spektrum No 45a.</b> 2k-3 Kodlu Bileşiğın Genişletilmiş $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	109
<b>Spektrum No 46.</b> 3k-3 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	111
<b>Spektrum No 47.</b> 3k-3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	112
<b>Spektrum No 48.</b> 3k-3 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	113
<b>Spektrum No 48a.</b> 3k-3 Kodlu Bileşiğın Genişletilmiş $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	114
<b>Spektrum No 49.</b> 4k-3 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	116
<b>Spektrum No 50.</b> 4k-3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	117
<b>Spektrum No 51.</b> 4k-3 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	118
<b>Spektrum No 52.</b> 4k-3 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	119
<b>Spektrum No 53.</b> 4k-3 Kodlu Bileşiğın DEPT Spektrumu .....	120
<b>Spektrum No 54.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	124
<b>Spektrum No 55.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	125
<b>Spektrum No 56.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	126
<b>Spektrum No 56a.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın Genişletilmiş $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	127
<b>Spektrum No 57.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	128
<b>Spektrum No 58.</b> f-4 Kodlu Bileşiğın Kütle Spektrumu .....	129
<b>Spektrum No 59.</b> 2k-4/2 Kodlu Bileşiğın UV Spektrumu .....	131
<b>Spektrum No 60.</b> 2k-4/2 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	132
<b>Spektrum No 61.</b> 2k-4/2 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	133
<b>Spektrum No 62.</b> 2k-4/2 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	134
<b>Spektrum No 63.</b> 2k-4/3 Kodlu Bileşiğın IR Spektrumu .....	136
<b>Spektrum No 64.</b> 2k-4/3 Kodlu Bileşiğın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	137
<b>Spektrum No 65.</b> 2k-4/3 Kodlu Bileşiğın $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu .....	138
<b>Spektrum No 66.</b> 2k-4/3 Kodlu Bileşiğın Kütle Spektrumu .....	139

<b>Spektrum No 67.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu .....	142
<b>Spektrum No 68.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu .....	143
<b>Spektrum No 69.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin 400 MHz <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	144
<b>Spektrum No 69a.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin 400 MHz Genişletilmiş <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	145
<b>Spektrum No 70.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin 500 MHz <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	146
<b>Spektrum No 70a.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin 500 MHz Genişletilmiş <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	147
<b>Spektrum No 71.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu .....	148
<b>Spektrum No 72.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu .....	149
<b>Spektrum No 73.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H DQF-COSY Spektrumu .....	150
<b>Spektrum No 74.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin HSQC Spektrumu .....	151
<b>Spektrum No 75.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin HMBC Spektrumu .....	152
<b>Spektrum No 76.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin NOESY Spektrumu .....	153
<b>Spektrum No 77.</b> 3k-4 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu .....	154
<b>Spektrum No 78.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu .....	157
<b>Spektrum No 79.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu .....	158
<b>Spektrum No 80.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	159
<b>Spektrum No 80a.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	160
<b>Spektrum No 80b.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <sup>1</sup> H NMR Spektrumu .....	161
<b>Spektrum No 81.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin <sup>13</sup> C NMR Spektrumu .....	162
<b>Spektrum No 82.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu .....	163
<b>Spektrum No 83.</b> 4k-4 Kodlu Bileşimin Kütle Spektrumu .....	164

## **VOLTAMOGRAMLAR**

<b>Voltamogram 1.</b> .....	170
<b>Voltamogram 2.</b> .....	171
<b>Voltamogram 3.</b> .....	171
<b>Voltamogram 4.</b> .....	172
<b>Voltamogram 5.</b> .....	172

## GİRİŞ

En geniş tanımı ile yeni ilaç keşfi, hastalığın ve terapötik hedefin tanımlanması ile başlayan, lider bileşiğin karakterizasyonu, analoglarının hazırlanması, uygun formülasyonların geliştirilmesi, farmakolojik deneyler, farmakokinetik ve güvenilirlik araştırmalarını takiben insanlar üzerinde klinik deneylerle devam eden bir sürecin adıdır. Ancak çok daha kısıtlı diğer bir tanımı ile ilaç keşfi, bir lider bileşiğin bulunması amacıyla uygulanan işlemlerdir. Temel teknoloji ve deneylerin oturtulmasından sonraki aşamalar ise, ilaç geliştirme aşamaları olarak vasıflandırılır.

Lider bileşik, istenen biyolojik veya farmakolojik aktiviteye sahip olan bileşiktir. Ancak lider bileşiğin yüksek toksisite, diğer yan biyolojik etkiler, çözünürlüğüne ya da metabolizmasına ilişkin problemler gibi istenmeyen bazı özellikler taşıması durumunda, kimyasal yapısı sentezle modifiye edilerek, istenen aktivitenin vurgulanması, istenmeyen özelliklerin ise en aza indirilmesi, ya da ortadan kaldırılması amaçlanır.

Lider bileşiklerin bulunması için kullanılan gelişigüzel tarama, yan etkilerin değerlendirilmesi, ya da metabolitlerin incelenmesi gibi muhtelif yöntemlerin arasında önemli bir yer tutan yaklaşım da, doğal kaynaklardan elde edilmiş olan bileşiklerin araştırılması ve karakterizasyonudur. Günümüzde oldukça az sayıda doğal kaynaklı

ilaç terapötik amaçla kullanılmaktadır. Bu durumun ana nedenlerinden birisi, doğal bileşiklerin kaynaklarından, çoğu zaman hastalıkların tedavisinde geniş ölçüde ve ekonomik açıdan rantabl kullanımlarına imkan vermeyecek ölçüde az miktarlarda izole edilebilmeleridir. Buna karşılık, doğal bileşiklerin model olarak alınmasıyla tasarlanmış, ya da doğal bileşikler üzerinde gerçekleştirilen uygun modifikasyonlarla elde edilmiş pek çok ilaç mevcuttur.

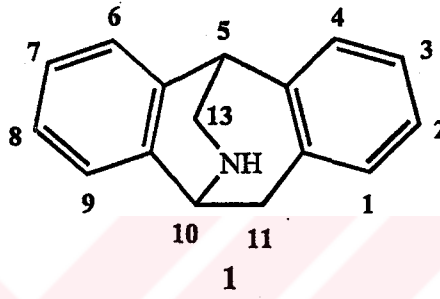
Lider bileşiğe kıyasla etkisi ve terapötik indeksi artmış yeni analoglar arayışında, homolog seri tasarımı, zincir dallanmaları, zincir-halka transformasyonları, biyoizosterik değişimler gibi yaklaşımlar kullanılır.

Çalışmamızda lider bileşik olarak alkaloidal bir bileşiğin seçilmesinin gerekçelerinden birisi, alkaloidlerin küçük miktarlarıyla bile mutlaka fizyolojik ve farmakolojik aktivite gösteren bileşikler olmalarıdır. Bu tanıma göre, lider bileşiğimizin potansiyel ilaç olabilme özelliğinin varolduğu öngörülmektedir.

Alkaloidler doğal kaynaklarından çoğu kez oldukça az miktarlarda izole edilebilmektedirler. Bu nedenle üzerlerinde yapılacak farmakolojik araştırmalar için yeterli miktarlarda teminleri, ancak total sentezlerinin yapılması ile mümkün olabilmektedir. Ayrıca, biyojenetik olarak mümkün olmayan analoglarının kısmi ya da total sentezlerinin yapılmasıyla, yapı-etki ilişkilerinin ayrıntılı bir şekilde incelenebilmesi, buna bağlı olarak daha etkili bileşiklerin tasarlanması ve elde edilmesi imkanı doğmaktadır.

Bu araştırmamızda izokinolin alkaloidlerinden izopavin {10,11-dihidro-10,5 (iminometano)-5H-dibenzo[a,d]siklohepten} (1) alt grubunun lider yapı olarak seçilmesinin nedeni, literatürde analog bileşiklerin Alzheimer Hastalığı, Huntington's Chorea, amiyotrofik lateral skleroz, Parkinson Hastalığı ve Dawn Sendromu gibi bazı Merkezi Sinir Sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek ilaçların ortak

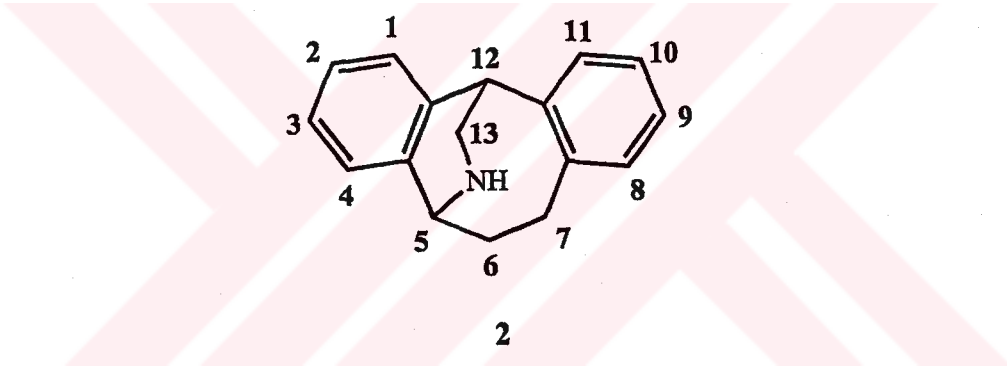
farmakolojik niteliklerine sahip oldukları rapor edilmesidir (10, 11) Diğer bir deyimle, izopavin çekirdeğinin temel yapısı, onun mutlaka araştırılması ve geliştirilmesi gereken bir potansiyel aktivitesinin olabileceğine işaret etmektedir (10). Zira, izopavinler, potansiyel olarak Merkezi Sinir Sistemine etkili olan çoğu bileşiğin karakteristik farmakoforu olan, aromatik bir hidrofobik grup ile, bu grupla optimum bir mesafede bulunan bazik bir azot atomuna sahiptir.



Yeni analog tasarlama ve yapı-etki çalışmaları esnasında, biyolojik sistemlerdeki aktif yörelere etkin bir şekilde bağlanabilme açısından gerekli olan hidrofobik gruplar ile hidrojen bağı yapıcı grupların birbirlerine olan mesafeleri ve göreceli uzaysal konumlarını kapsayan geometrik özelliklerin bilinmesi büyük önem arz eder. Bu geometrik özelliklerin etkili bir şekilde çalışabilmesine imkan sağlayan konformasyonel sabitlik unsuru ise, özellikle tetrasiklik sistemler tarafından sağlanan bir kolaylıktır. Azot taşıyan bazı tetrasiklik bileşiklerin ilaç kimyacılarının yoğun ilgisini çekmesinin nedeni de böylece açıklanabilmektedir. Lider olarak seçtiğimiz izopavin çekirdeği de, muhtelif farmakolojik aktiviteleri bilinen bir 1-benzilizokinolin çekirdeğinin siklizasyonla tetrasiklik hale dönerek, kısmi konformasyonel rijidite kazanmış bir analogu olarak düşünülebilir.

Bu araştırmamızda, lider olarak seçilmiş olan izopavin çekirdeğinin yeni analoglarının tasarımı, ve daha ileride aktivite ve yapı-etki araştırmalarına imkan

verecek verimle total sentezlerinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. İzopavin çekirdeği üzerinde yapılabilecek moleküler modifikasyonlar arasında öncelikle homologasyon ele alınmıştır. Bu kapsamda, dört aşamalı bir total sentez yöntemiyle bir fazla sayıda metilen grubu taşıyan ve dolayısıyla homoizopavin {5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten} (2) olarak isimlendirilen tetrasiklik halka sisteminin sentezinin yapılması planlanmıştır. Literatürde çok az sayıda homoizopavin türevinin sentezlerinin yapılmış olduğu kayıtlıdır (31). Ancak bu bileşikler üzerinde herhangi bir aktivite araştırması yapılmış olduğuna dair bir bilgi mevcut değildir.



Tasarımın ikinci hedefi, homoizopavin çekirdeğindeki halkalardan bir tanesinin değişik konumlarında yer alacak bir sübstitüsyonun muhtemel aktiviteye etkisinin araştırılmasına yardımcı olabilecek türevlerin hazırlanması olduğu için, pozisyonel izomer olan klorohomoizopavinlerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Total sentez çalışmalarında kullanılan literatürde rapor edilmiş olan yolakların kullanılması, ancak özellikle son ürünlerin yüksek verimle kazanılması amacıyla optimizasyon çalışmaları yapılması öngörülmüştür. Bu kapsamda, dört aşamalı total sentez sırasında on iki ara ürün aracılığıyla dört tane son ürüne ulaşılması planlanmıştır.



Tepkimenin birinci basamağını, benzaldehit ile *o*-, *m*- ve *p*-klorobenzaldehitin, Claisen-Schmidt tepkimesi şartlarında asetofenonla etkileştirilmesi oluşturmaktadır. Elde edilen 3-(klorofenil)-1-fenil-2-propenonlar (şalkonlar), ikinci aşamada katalitik hidrojenasyona tabi tutulmasıyla 3-(klorofenil)-1-fenilpropan-1-onlar kazanılmaktadır. Üçüncü aşamada bu ara ürünlerin aminoasetaldehit dimetil asetal ile kondansasyonu ile oluşan Schiff bazlarının, sodyum borohidritle indirgenmelerinden sonra, sentezin son kademesinde asitle katalizlenen siklizasyonları sonucunda, dört tane yeni homoizopavin türevinin kazanılması planlanmıştır.

Total sentezin ilk basamağında elde edilen 1,3-difenilpropenon türevi bileşiklerin (şalkonlar), sitotoksik (1, 15, 16, 28), antitümöral (1, 18, 71, 77, 82, 84), antioksidan (1), antimikrobiyal (29), antiviral (28), antifungal (62), antimalaryal (66), antilayşmaniyal (59, 60), antienflammatuvar (38, 39, 43, 74) ve antinosiseptif (12), aktiviteleri, günümüze kadar yapılan pek çok araştırmada rapor edilmiş bulunmaktadır. Bu nedenle, dört şalkon ara ürününün DNA ile etkileşmesinin elektrokimyasal yöntemle saptanması yönünde bir araştırma da planlanmıştır. Bu araştırmalarda elde edilebilecek olumlu sonuçların, sözkonusu bileşiklerin beklenen potansiyel kemoterapötik aktivitelerini kanıtlayacağı, ve daha etkili, daha spesifik ve daha az toksik analogların tasarımı ve geliştirilmesi için değerli bilgiler sağlayacağı düşünülmüştür.



## TEORİK BÖLÜM

### I. GENEL BİLGİLER

#### A. YENİ İLAÇLARIN TASARLANMASI

Çoğu zaman ilaçlar değil, lider bileşikler keşfedilirler. Lider bileşik, istenen farmakolojik aktiviteye sahip olan, ancak istenmeyen muhtelif özellikleri de bulunabilen prototipik bileşiktir. Lider bileşiğin bir ilaç olması gerekmez. O sadece istenen özelliklere sahip olan ilacın bulunmasında bir yol göstericidir. Dolayısıyla, ideal ilaç arayışındaki ilk aşama lider bileşiğin bulunmasıdır.

Daha sonraki aşama lider bileşiğin optimize edilmesidir. Bu aşamada prototip bileşiğin bilinen aktivitesinin güçlendirilmesi, kimyasal stabilitesinin, selektivitesinin, absorpsiyonunun ve kan-beyin barajı geçişinin artırılması, dokuya özel dağılımının sağlanması, çözünürlüğünün ve lezzetinin düzeltilmesi gibi bir çok amaçla moleküler değişiklikler yapılarak ideal özelliklere sahip olan, ve dolayısıyla ilaç olarak kullanılacak analoglara ulaşılmaya çalışılır (72).

#### 1. LİDER BİLEŞİĞİN BULUNMASI

Lider bileşik arayışında yararlanılan değişik yöntemlerden bazıları şunlardır (13, 51, 58, 72):

- *Doğal Bileşiklerin Değerlendirilmesi.* Zengin yapısal çeşitlilik sergileyen doğal bileşikler, daima ilaçlar ya da ilaç lider bileşikleri için önemli bir kaynak oluşturmuşlardır ve hala da öyle olmaya devam etmektedirler. Örneğin kinin, antimalaryal ilaçlardan büyük bir bölümü için model oluşturmuştur. Benzer bir durum kokain ve lokal anestezikler için de sözkonusudur. Lider bileşik arayışı içindeki ilaç kimyacıları, dünyanın her yerindeki insan topluluklarının tedavi konusundaki folklorik birikimlerini ve herbal tedavinin eski kayıtlarını inceleyerek potansiyel etkili moleküllere ulaşmaya çalışırlar .

Doğal ürünler kimyasının bir uzantısı, metabolik yolların, enzim mekanizmalarının ve hücre fizyolojisine ait olayların araştırılmasıyla elde edilen biyokimyasal bilgilerdir. Bu araştırmalar konakçı ile parazit, normal hücre ile patolojik hücre arasındaki yararlanılabilecek farklılıkları ortaya koymuştur. Antimetabolit ve parametabolit kimyası da bu tür stratejiler üzerine kurulmuştur. Biyokimyasal liderler, günümüzde başarıyla kullanılan birçok ilacın tasarımı ve sentezine ışık tutmuştur.

- *Metabolitlerin Denenmesi.* Bir ilacın vücuttaki metabolizması esnasında oluşan metabolitler, inaktif olabileceği gibi, ilacın biyoaktivitesinden sorumlu olabilirler, farklı şiddette bir biyolojik aktivite taşıyabilirler, ya da farklı bir etki spektrumu sergileyebilirler. Bu nedenle metabolitlerin ayırımı, yapılarının belirlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin saptanması, lider bileşiklerin bulunmasında yararlı bir yöntem olabilmektedir. Ayrıca, metabolik yolağın aydınlatılması, ilacın etki süresinin uzatılmasını sağlayan bir seri yapısal değişikliğe yol gösterebilir.

- *Mevcut İlaçların Yan Etkilerinin İncelenmesi.* Klinik deneyler ya da kullanım sırasında, bir ilacın birden fazla farmakolojik aktivite gösterdiği görülebilir. İstenen farmakolojik etkinin yanısıra gözlenen diğer biyolojik yanıtlar yan etki olarak adlandırılır. Böyle bir bileşik üzerinde, yan etkiyi güçlendirmeye yönelik olarak yapısal değişikliklerle

lider bileşiklere ulaşılabilir. Böyle bir yaklaşıma verilebilecek örnekler, antibakteryel sülfonamidlerden hipoglisemik sülfonilürelerin ve klorotiyazit diüretiklerinin geliştirilmesidir. Bazı durumlarda hem etki, hem de yan etki yararlı olabilir. Sedatif antihistaminiklerde durum böyledir. Bu durumda ilaç kimyacı, bu iki etkiden birisini baskı altına almak yerine, iki etkiyi ayırmayı tercih edecektir. Ayrıca, bazı hallerde ilacın hiçbir yapısal değişikliğe uğratılmadan da yan etkisine uygun bir amaçla kullanılabilmesi mümkün olmaktadır. Bu duruma uygun güncel bir örnek, antihipertansif etkili minoksidil'in kullanımı sırasında izlenen yan etkisine bağlı olarak, alopesi için kullanılmaya başlanmasıdır.

- *Rastlantısal Buluşlar.* Bir formülasyonda bir başka bileşiğin yerine yanlış olarak kullanılan ve böylece tamamen rastlantısal olarak antipiretik etkisi keşfedilen asetanilit, fenasetin ve asetaminofen gibi yaygın bir şekilde kullanılan bazı antipiretiklerin lider bileşiğini oluşturmuştur.

- *İlaç Sentezlerindeki Ara Ürünlerin Değerlendirilmesi.* Bir ilacın sentezinde kazanılan ara ürünler çoğu kez ilaçla aynı ya da benzer kimyasal gruplar taşırlar. Dolayısıyla ara ürünler de benzer aktivite gösterebilirler. Ara ürünlerin aktivite açısından denenmesiyle çoğu zaman verimli sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin sülfatiyadiazol sentezinde bir ara ürün olan tiyosemikarbazon türevleri üzerinde yapılan aktivite araştırmasında, bu bileşiklerin tüberkülostatik etkileri bulunmuş ve bu olay tiasetazon adlı ilacın geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Tiyosemikarbazonların sentezinde kullanılan izonikotinic asit üzerinde gerçekleştirilen aktivite testinde, bu bileşiğin de tüberkülostatik etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. İzonikotinic asit lider bileşik olarak kabul edilerek, tasarımı ve sentezi yapılan iproniazit'in, daha sonra güçlü bir MAO inhibitörü ve dolayısıyla güçlü bir antidepresan etkiye sahip olduğu keşfedilmiştir. Böylece iproniazit, antidepresan olarak kullanılan bir dizi hidrazin grubu MAO inhibitörü ilaca öncülük etmiştir.

- *Sentetik ya da Doğal Bileşikler Üzerinde Gerçekleştirilen Aktivite Taramaları.*

Lider bileşik arayışındaki en eski yöntemlerden birisi, doğal ya da sentetik bileşiklerin, kimyasal yapıları ve kaynakları dikkate alınmadan değişik aktiviteler açısından deneylere tabi tutulmasıdır. Bazı bilim adamları, bu yöntemin hiç tahmin edilemeyen ya da beklenmeyen etkileri olan ve tedavide büyük bir çığır açabilecek bileşiklerin saptanabilmesi için hala geçerliliğini koruyan, ve hatta tek umut olan bir yöntem olduğunu savunmaktadırlar. Buna karşılık, gerçekten çarpıcı bir sonuca ulaşma olasılığının istatistiksel olarak oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu yöntemle klinik aşamaya kadar gelebilecek bir lider bileşik bulma olasılığının ancak 1/8000 civarında olduğu, ve dolayısıyla şimdiye kadar ulaşılan sonuçların sarfedilen insangücü ve parayı karşılamadığı ileri sürülmektedir. Bu olumsuzluk görüşlere karşılık, hala ilaç endüstrisi araştırmalarının bir kısmının bu tür gelişigüzel taramalara ayrılmakta olduğu da bilinmektedir.

Gelişigüzel olmayan tarama değerine göre biraz daha sınırlandırılmış bir taramadır. Bu yöntemde zayıf aktiviteye sahip olduğu bilinen bileşiklere benzeyen, ya da lider bileşiklerden farklı işlevsel gruplar taşıyan bileşikler üzerinde taramalar gerçekleştirilir. Bu yöntemde emek ve harcanan paradan tasarruf amaçlanır.

Metabolizma çalışmaları sırasında elde edilen metabolitler, izlenen aktivitenin bileşiğın kendisinden mi, yoksa metabolitinden mi ileri geldiğini bulmak için aktivite deneylerine tabi tutulur.

- *Mantıklı İlaç Tasarımı.* Lider bileşik, yukarıdaki yöntemlerin hiçbirisine başvurulmadan, mantıklı tasarım yöntemiyle de bulunabilir. Bu yöntemde ilk aşama hastalığı tanımlamaktır. Zira birçok hastalık, vücuttaki bazı endojen bileşiklerdeki dengesizlikten, yabancı bir organizmanın istilasından ya da anormal hücre büyümelerinden kaynaklanabilir. Dengesizliğin etkileri, bir reseptör üzerinde yaratılan agonizma ya da antagonizma ile, veya bir enzimin inhibisyonu ile giderilebilir. Mikroorganizmalardan ya da anormal hücre

büyümelerinden kaynaklanan hastalıkların tedavisinde yabancı organizmanın enzimlerinin inhibisyonu ve DNA'nın biyosentezi ya da fonksiyonunun değiştirilmesi de önemli yaklaşımlardır (72).

Bu tür bir lider bileşik tasarımında, biyolojik aktivite ve fizikokimyasal karakterler arasında daha önce saptanmış olan bazı korelasyonlar, henüz sentezi yapılmamış olan bir bileşiğin farmakolojik başarısını önceden saptayabilecek şekilde uygulanır. Günümüzde kullanılan ilaçların bazıları bu yöntemle keşfedilmişlerdir. İnhibe olmuş asetilkolini tekrar aktif hale geçiren pralidoksim ve H<sub>2</sub> reseptör antagonisti simetidın bunlara örnektir. Ancak bu yöntemin en önemli dezavantajları, ilacın toksisitesi, yan etkileri, transport özellikleri ve in vivo metabolizasyonu hakkında yeterli ön bilgiler sağlayamamasıdır.

## 2. LİDER BİLEŞİĞİN OPTİMİZASYONU

Liderin tanımlanmasından sonra, bu bileşiğin istenmeyen özelliklerini yok edebilecek ya da en aza indirebilecek, istenen özelliklerini ise belirgin hale getirebilecek yapısal modifikasyonlar gerçekleştirilir (72). Başarılı bir modifikasyon çalışması için öncelikle lider bileşiğin farmakoforunun tanımlanması uygundur.

### a. Farmakoforun Tanımlanması

Bu lider moleküllerin reseptörle etkileşen ve dolayısıyla aktivitesinden sorumlu olan yapısal komponentleri onun farmakoforunu oluşturur. Bu farmakofor saptandıktan sonra, üzerinde yapılacak muhtelif varyasyonların, lider bileşiğe göre daha etkili ve daha az toksik analogları vereceği umulur. Bir yaklaşımda molekülün bazı kısımları çıkartılarak, hangi

yörelere etki için zorunlu, hangilerinin vazgeçilebilir olduğu saptanır. Bazı durumlarda ise, yapısal komplekslik ve/veya rijidite etkinin artmasıyla sonuçlanabilir.

### **b. Lider Bileşik Üzerinde Yapısal Değişiklik**

Yapısal değişiklik, en basit tanımıyla, iyice tanımlanmış olan ve biyolojik aktivitesi bilinen bir bileşiği lider ya da prototip olarak alıp, onun yapısal benzerlerini, homologlarını veya analoglarını sentezleyerek aktivite deneylerine tabi tutmaktır (51). Schueler moleküler modifikasyonun avantajlarını şöyle özetler (51):

- a. Gelişigüzel seçilmiş ya da sentezi yapılmış bileşiklere kıyasla, yapısal benzer, homolog ya da analog bileşiklerin prototipe benzer farmakolojik etkiye sahip olma olasılığının daha yüksek oluşu
- b. Farmakolojik olarak daha üstün bileşiklerin elde edilebilme ihtimali
- c. Bazı yeni ilaçların daha ekonomik olarak üretilebilme olasılığı
- d. Prototipe benzer bileşiklerin sentezinde zaman ve para tasarrufu
- e. Elde edilen bulguların yapı-aktivite ilişkilerinin aydınlatılmasına imkan sağlaması ve
- f. Prototip için kullanılan biyolojik aktivite test edilme yöntemlerinin yapısal benzer, homolog ve analoglara da aynen uygulanabilmesi.

Önceleri, moleküler yapıdaki minör değişikliklerin, o bileşiğin etkisinde minör ama kantitatif değişikliklere neden olacağı fikrinden hareket edilmiş, ancak minör değişiklik olarak tanımlanabilecek bazı yapısal modifikasyonların önemli değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Örneğin, morfin'de azot üzerindeki metil grubunun fenetil ile yer değiştirmesi, aktiviteyi on kez artırır. 1940 larda muhtemel bir antihistaminik olarak sentezlenen, ve

antikolinergik etkisi nedeniyle Parkinson tedavisinde kullanılmaya başlanılan dietazin'deki yan zincirin sadece bir karbon uzatılması, psikotrop etkili klorpromazin'in ve modern psikofarmakolojinin keşfiyle sonuçlanmıştır (34). Bu nedenle, minör değişiklik kavramı, değişken ve tartışmalı bir husustur. Organik bir molekülde yapılan değişikliğin yol açtığı fizikokimyasal olaylar araştırılmamış olarak kaldığı ve etki mekanizması bilinmediği sürece, yapı-etki ilişkileri açısından anlam ve yarar sağlayamaz.

Molekülün sadece bir kısmı aktivite ile ilişkilendirilse bile, yapılabilecek birçok varyasyon mümkündür. 1960 dan önce yapılan araştırmalarda, mümkün olduğunca çok sayıda analogun sentezinin yapılması, ve bu türevlerdeki değişken komponentlerin aktivite üzerindeki etkisinin belirlenmesi yöntemi uygulanmıştır.

Moleküler modifikasyon iki ana kurguya göre uygulanabilir. Bunlardan "moleküler dissosiasyon" olarak tanımlanabilecek ilkinde, lider bileşiğin daha basit yapıya benzerlerinin sentezi ve değerlendirilmesi sözkonusudur. Bu analoglar genelde komplike yapıya lider bileşiğin kısmi benzerleridir. İkinci yaklaşım ise, "moleküler assosiasyon" olarak tanımlanır. Bu yaklaşımda ise, prototipe göre daha karmaşık yapıya analogların sentezi yapılır. Bu yeni analoglar, prototipin tüm yapısal özelliklerini ya da belirli bazı özelliklerini taşıyabilirler (51).

Bu iki genel yaklaşımın haricinde, moleküler modifikasyon yönteminde başka özel yöntemlerden de yararlanılır. Schueler bu özel yöntemleri yine iki grup altında toplamıştır (51):

- a. Molekülün boyutlarında ve esnekliğinde artma ya da azalmaya neden olabilecek değişiklikler. Bu tür değişikliklere, homologasyon, hacimli grupların ilavesi ya da çıkartılması, halka genişlemesi, halka kapanması ya da açılması, zincir dallanması, zincir-halka transformasyonları, yapıya kiral merkezlerin ya da doymamışlığın ilavesi (13, 51, 72) gibi manipülasyonlar örnek verilebilir.
- b. Bazı yapısal unsurların diğerleriyle değiştirilmesi, ya da yeni yapısal unsurların



yapıya dahil edilmesiyle bileşiğin fiziksel ve kimyasal niteliklerinde farklılaşmaya neden olan değişiklikler. Bu grup moleküler modifikasyonlarda ise izosterik süstitüsyon, alkilleyici unsurların ilavesi, muhtelif elektronik hallerin oluşturulması ya da inhibisyonuna yönelik işlemler sayılabilir (51).

Araştırmamızda, lider bileşik olarak seçilmiş olan homoizopavin üzerinde homologasyon, halka genişlemesi, halojen ilavesi ve halojene bağlı pozisyonel izomerlik ögeleri uygulanarak moleküler modifikasyonlar gerçekleştirildiği için, aşağıda sadece bu konularla ilgili özet kavramlar sunulacaktır.

#### i. Homologasyon

Farmakoforum komponentleri, ya da molekülün diğer kısımlar arasındaki mesafelerin değişmesi farmakolojik etki üzerinde hem kalitatif ve hemde kantitatif yönlerden çok büyük değişiklikler meydana getirebilir. Bu nedenle, bir biyoaktif molekül üzerindeki alkil zincirin uzunluğunda ya da dallanmasında yapılan değişiklik, bazen hiç umulmadık bir şekilde onun fiziksel ve farmakolojik etkileri açısından büyük farklılıklar yaratabilir. Örneğin o molekülün lipofilik karakterini artırabilir ve partisyon katsayısını değiştirebilir. Buna bağlı olarak bileşiğin absorpsiyon, transport ve atılımında değişiklikler meydana gelebilir (13).

Ayrıca alkil komponentte yapılan değişiklikler, esnek bir molekülün konformasyonel tercihini etkileyebilir, ve farmakoforum komponentlerinin birbirleriyle olan uzaysal ilişkilerini değiştirebilir. Bu durum molekülün reseptörle, ya da metabolize eden enzimin katalitik yüzeyi ile olan uyumu üzerinde değişikliklere neden olabilir. Bu alkil grubu hidrofobik bağlarla bizzat reseptöre bağlanan yöreyi oluşturuyor olabilir. Bu durumda zincirde yapılacak farklılık onun reseptöre bağlanma kapasitesini etkileyebilir. Bunun tersi olarak, artan alkil grubu molekülün onun reseptör ya da metabolize eden enzimle olan optimal etkileşimini



engelleyebilir (13).

ii. Halka genişlemesi

Homologasyon için geçerli olan hususlar, halka büyüklüğünün farklılaştırılmasında da sözkonusudur. Örneğin bir araştırmada, bir metoksitetrahidrofuran türevinin 5-lipoksijenaz inhibitörü aktivite gösterdiği , furan halkasının homolog bir şekilde büyütülmesiyle elde edilen yedi üyeli oksepan ve altı üyeli tetrahidropiran türevlerinde aktivitenin lider bileşiğe kıyasla arttığı saptanmıştır (14).

iii. Yapıya Halojen Girişi

Halojenler negatif indüktif etkiye (-I) sahip olan gruplardır. Yani elektronları hidrojene kıyasla daha güçlü bir şekilde çekerler. Halojenler ayrıca konjuge sistemlerde elektron yoğunluğunu artırır, yani pozitif rezonans (+R) etkisine sahiptirler. Halojenler, yer aldıkları bileşikte sterik, elektronik ve metabolik engelleyici olmak üzere üç temel etki gösterirler. Örneğin *para* konumda yer alan bir halojen, metabolik olaylarda aynı konumda cereyan edebilecek bir hidroksilasyona engel olur. Bu nedenlerle, prototipe yapısal benzerliği muhafaza ederek biyolojik aktivitede farklılıklar yaratabilmek için yapılan moleküler modifikasyonlarda, halojen girişi oldukça sıklıkla uygulanır. Örneğin Topliss Yönteminde, aromatik süstitüsyonlarda 4-kloro analogu ile başlamak uygun bir yaklaşımdır. Bu türevde izlenen aktiviteye göre, 4-konumunda klorun yerine metoksil ya da metil gibi diğer bir süstitüentin konulması, ya da 3-konumuna klor ilavesi gündeme gelir (13, 51).

iv. Konumsal İzomerlik

Aromatik halka üzerinde farklı konumlarda süstitüent taşıyan pozisyonel izomerler farklı farmakolojik özellikler sergileyebilirler. Örneğin monoklorofenollerden p-klorofenolün

antiseptik özelliği o-kloro ve m-kloro izomerlerine göre çok yüksektir. Bu durum, *para* konumdaki klor atomunun negatif indüktif etkisinin fenolun asitliğini güçlendirici yönde olmasından kaynaklanmaktadır (51).

Pozisyonel izomerler aromatik halka sisteminde elektron dağılımını değiştirmelerine ilaveten, *in vivo* şartlarda reseptörlere uyumları açısından da farklılıklar gösterebilirler. Sübstitüentin halka üzerindeki pozisyonu, molekülün konformasyonel esnekliğe sahip olan diğer bölümleri üzerinde etkili olabilir.

## B. İZOPAVİNLER ÜZERİNDE MOLEKÜLER MODİFİKASYONLAR

### 1. İZOPAVİNLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

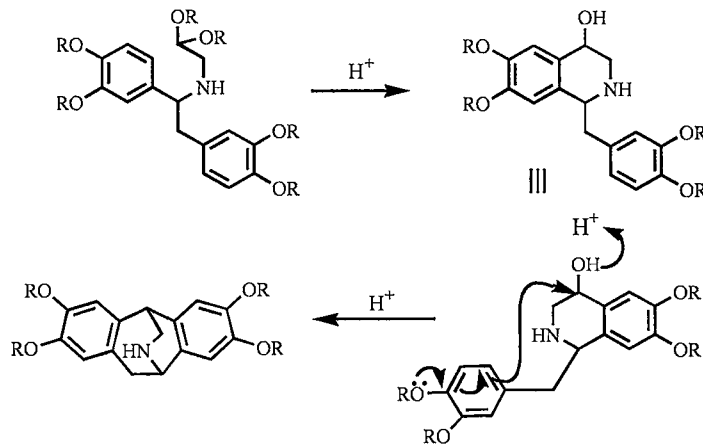
İzopavinler {10,11-dihidro-10,5-(iminometano)-5H-dibenzo[a,d]siklohepten}, izokinolin alkaloidlerinin oldukça az sayıda üye ile temsil edilen bir alt grubunu oluşturur. Çok kısıtlı sayıda bitki familyasının bazı türlerinde rapor edilmişlerdir. Son yıllarda izolasyon ve spektral analiz tekniklerinde yaşanan hızlı gelişme nedeniyle, izokinolin alkaloidlerinin diğer gruplarına ait bileşiklerin sayısında hızlı bir artış görülmesine karşın, kısıtlı sayıda yeni izopavin alkaloidinin rapor edildiği görülmektedir (31, 32).

İzopavinlerin Merkezi Sinir Sistemine etkili olan diğer bileşiklerle ortak özelliği, bir hidrofobik kısım ve bir bazik azot atomundan oluşan karakteristik farmakoforu taşımasıdır. Tetrasiklik halka sistemi nedeniyle konformasyonel rijidite kazanmış olan bu bileşikler, aktif yörenin tanımlanmasında bazı geometrik özelliklerin rolünün, ve bilhassa azot atomunun hidrojen bağı etkileşmelerindeki rolünün araştırılabilmesi için benzersiz bir olanak sağlamaktadır (53). Ancak doğal kaynaklarından izolasyonla elde edilebilecek izopavinlerin farmakolojik araştırmalara yetecek miktar ve çeşitlilikte bulunmaması nedeniyle, aktiviteleri

üzerinde kısıtlı sayıda araştırması mevcuttur (61, 75). Bu durum, sözkonusu çekirdeğe sahip olan türevlerin sentez yoluyla ve yeterli miktarlarda elde edilmesine yönelik araştırmalara hız kazandırmıştır. Bu amaçla yapılan yoğun sentez çalışmalarında, izopavinlere ve analog halka sistemlerine ait hem yeni sentez yolları bulunmasına, ve hem de bilinen yöntemlerin geliştirilmesiyle verimlerin yükseltilmesine çalışılmıştır. Özellikle farmakolojik araştırmalarda stereokimyası kesinlikle bilinen optik saflıktaki bileşiklerin önemi dikkate alındığında, son yıllarda, klasik izopavin halkasının yapısal analogu olan bazı tetrasiklik bileşiklerin enantiyoselektif sentezlerinde de oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiş olması, ilaç kimyası açısından dikkate değer gelişmeler olarak kabul edilmelidir (10, 52).

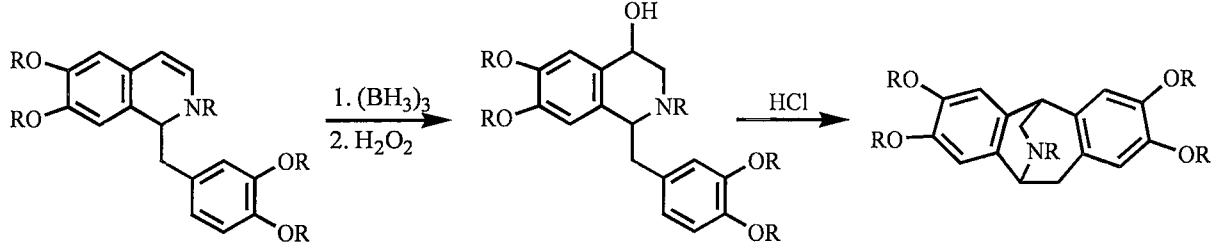
İzopavinlerin biyosentezleri, uygun bir şekilde sübstitüe olmuş 1-benzilizokinolin türevi ara ürünler üzerinden gerçekleşmektedir (31).

Tetrasiklik bir çekirdeğe sahip olan bu bileşiklerin laboratuvarında total sentezle elde edilmesi için kullanılan klasik sentetik yolların arasında, geleneksel olarak en çok kullanılmış olan Guthrie ve arkadaşları (35) tarafından bulunan ve daha sonra Battersby ve Yeowell (2) tarafından geliştirilen yöntemdir. Bu yöntemde, aminoasetaldehit dialkil asetallerin asitle katalizlenen siklizasyonu sözkonusudur (20, 21) (Şema 1). Yine bu yöntemle, izopavinlerin enantiyoselektif sentezlerinin gerçekleştirilmesi de mümkün olmuştur (24).



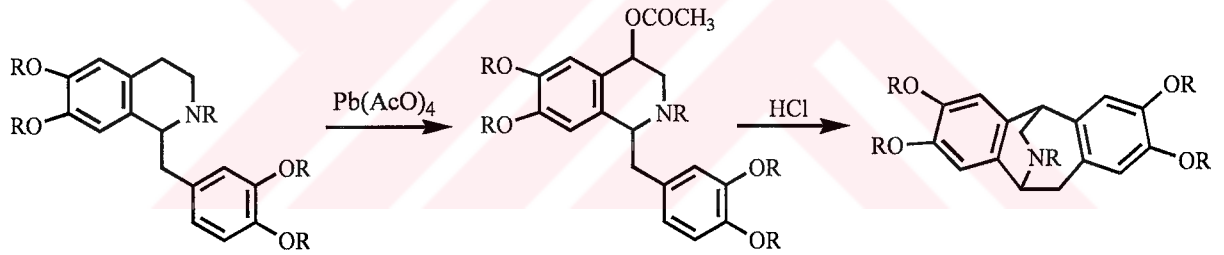
Şema 1

İzopavin sentezinde anahtar bir ara ürün olan 4-hidroksitetrahydroizokinoline ulaşmak için bir diğer yöntem, 1,2-dihydroizokinolinin hidroborasyonunu ve müteakip oksidasyonunu içerir (20) (Şema 2).



Şema 2

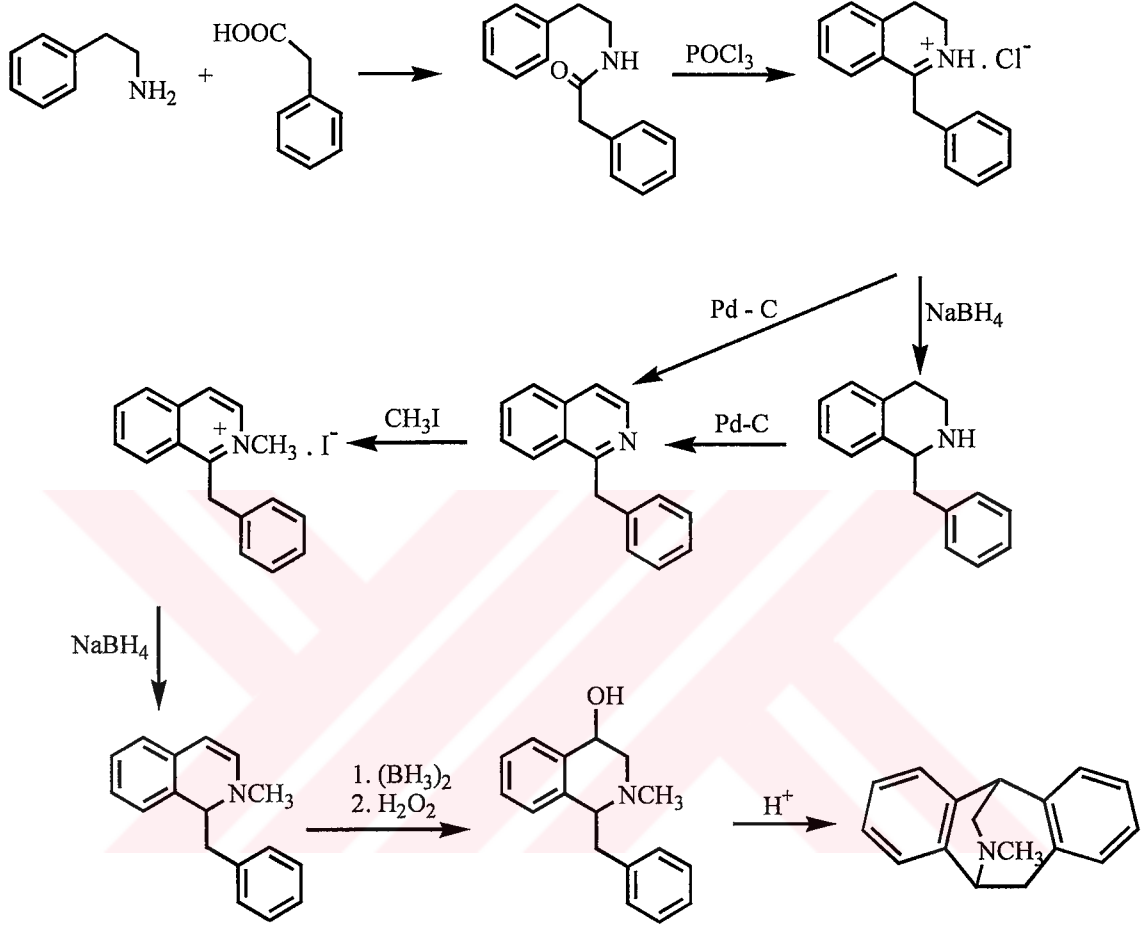
Alternatif bir yöntemde, 4-asetoksitetrahydroizokinolinlerin asitle katalizlenen siklizasyonları ile daha yüksek verimle izopavinlerin kazanılması mümkün olmuştur (41, 76) (Şema 3).



Şema 3

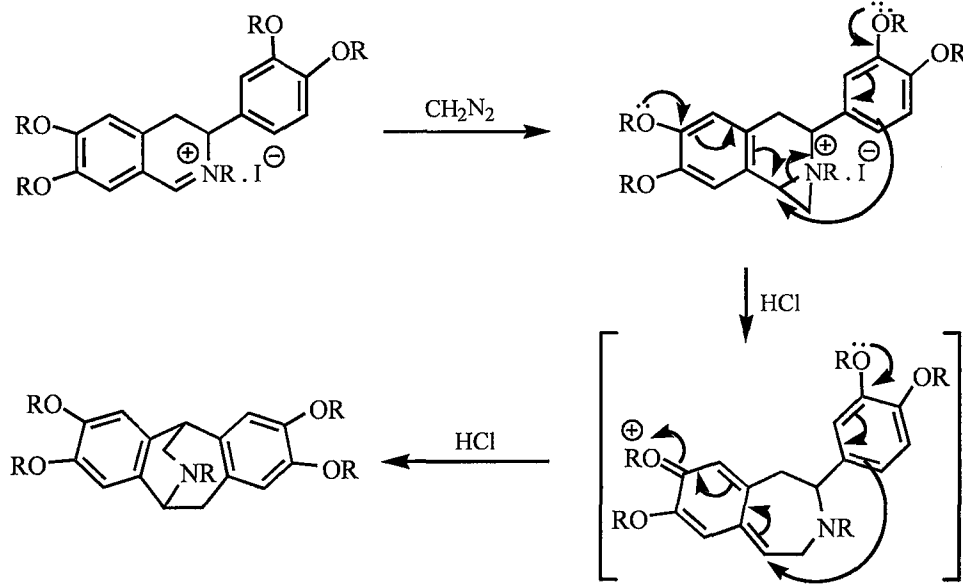
İzopavinlerin sentezinde kullanılmış olan yöntemlerden birisinde, ilk ara ürün olan amit, uygun bir şekilde süstitüe olmuş fenetilaminin fenilasetik asit ya da fenilasetil klorür ile kondansasyonu ile kazanılır. Daha sonra bu amide uygulanan Bischler-Napieralski siklizasyonu ile elde edilen 1-benzil-3,4-dihydroizokinolin türevinin ya doğrudan doğruya, ya da 1-benzil-1,2,3,4-tetrahydroizokinoline redüklendikten sonra katalitik dehidrojenasyona tabi tutulmasıyla, 1-benzilizokinolinler elde edilir. Bu ara ürünün katernizasyonunu takiben kısmi redüksiyonla kazanılan 1-benzil-3,4-dihydroizokinolin türevi, sırasıyla hidroborasyon ve

oksidasyona tabi tutulduğu takdirde, 4-hidroksi ara ürünü oluştur. Bu ürünün asitle katalizlenen siklizasyonu ise son ürün olarak bir izopavin türeği verir (Şema 4) (20-22, 70).



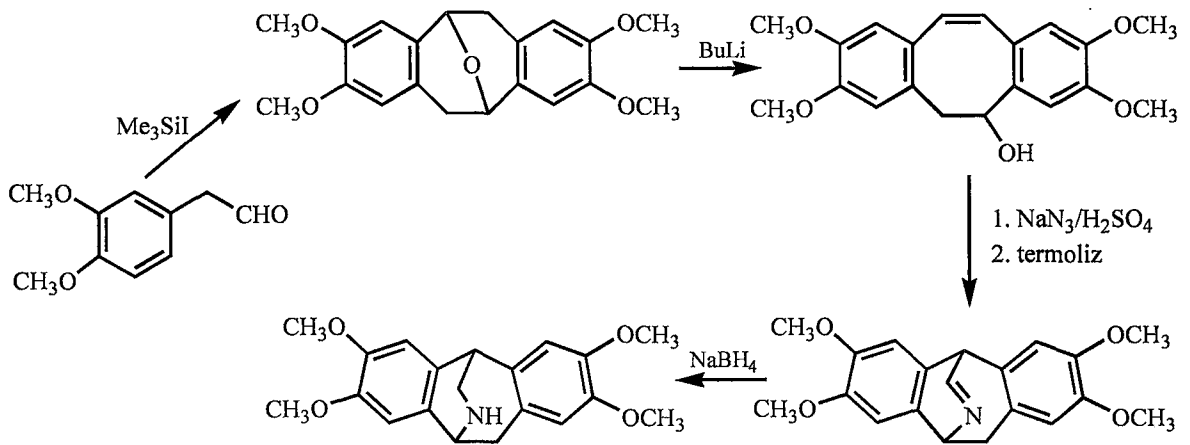
Şema 4

Literatürde izopavin çekirdeğinin, yukarıda konu edilen klasik yöntemlerin dışında geliştirilmiş olan metotlarla da başarıyla elde edilebildiği kayıtlıdır (3, 26, 45, 47-49, 52, 56, 67, 75). Örneğin, Kametani ve arkadaşları tarafından uygulanan bir yöntemde, 3-aryl-3,4-dihidroizokinolinyum iyodürün diazometanla muamelesiyle kazanılan aziridinyum iyodür ara ürününün asitle bekletildiğinde, tek aşamalı bir halka genişlemesi tepkimesiyle izopavin çekirdeğini verdiği rapor edilmiştir (47, 49) (Şema 5).



Şema 5

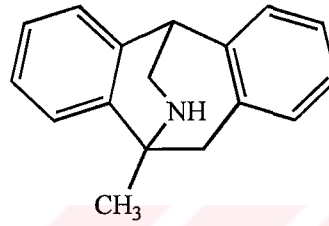
Bir diğer ilginç örnekte, homoveratraldehitten çifte Friedel-Crafts alkilleme ile elde edilen dibenzosiklooktadienil eter, dibenzosiklooktarienole dönüştürüldükten sonra, hidrazoik asitle muamele, termoliz ve redüksiyon içeren aşamaları takiben yüksek verimle izopavinleri verir. Ayrıca bu tepkimede alternatif sentez yollarının uygulanmasıyla antidepresan amitriptilin türevleri de elde edilebilmiştir (45) (Şema 6).



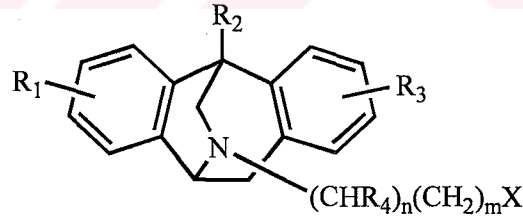
Şema 6

İzopavinlerin sentezinde kullanılan muhtelif yollar, literatürde ayrıntılı olarak derlenmiş bulunmaktadır (31, 46).

Sentetik olarak elde edilmiş olan bazı izopavin türevlerinin üzerlerinde gerçekleştirilmiş olan farmakolojik deneylerde, bu çekirdeğe sahip olan bileşiklerin ümit verici potansiyel aktiviteler sergiledikleri ortaya konulmuştur. Örneğin aşağıda kimyasal formülü verilmiş olan 5-metilizopavin, antikonvülsan aktivitesi saptanmış olan İngiliz patentli bir bileşiktir (52).



Yine aşağıda açık formülleri verilmiş olan U.S.A. patentli bir seri izopavin bileşiğinin, *N*-metil-D-aspartatla indüklenen letaliteyi inhibe ederek, nöroprotektif etki gösterdikleri rapor edilmiştir (11).



R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> = H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> alkoksi, OH, CN, NO<sub>2</sub>, X, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>,  
C<sub>1-6</sub> alkilamino, C<sub>2-12</sub> dialkilamino

R<sub>2</sub> = C<sub>1-6</sub> alkil

R<sub>4</sub> = C<sub>1-6</sub> alkilamino, di-C<sub>1-6</sub> alkilamino, fenil, C<sub>2-6</sub> alkanoil, süstitüe  
fenil, heterosiklik halkalar

İzopavin çekirdeğinin spektral özellikleri, ilgili derlemelerde ayrıntılılarıyla rapor edilmiş bulunmaktadır (31, 32).

## 2. HOMOİZOPAVİNLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Homoizopavinler {5,6,7,12-tetrahidro-5,12(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten}, izopavinlerin fazladan bir metilen grubu taşıyan analoglarıdır ve izopavin alkaloidlerinin sentezinde kullanılan yollardan yararlanılarak elde edilmiş az sayıda bileşiği içeren bir doğal olmayan alkaloid grubunu oluştururlar. Bu grup bileşiklerin tasarımında, homologasyon yönteminin kullanılmış olduğu görülmektedir. Bu homologasyon, aynı zamanda bir halka genişlemesi de içermektedir. Böylece izopavin çekirdeğinin konformasyonel tercihinde, ve dolayısıyla atomlararası mesafelerde meydana gelecek değişikliklerin, bu yeni çekirdeğe sahip olan bileşiklerin aktivitesinde de belirgin ve olumlu olacağı umulan bazı farklılıklara yol açacağı düşünülmüştür.

İzopavinler için kullanılan sentez yollarında, anahtar ara ürün olan izokinolinin 1-konumunda benzil yerine fenetil artığı taşınması durumunda, istenen homoizopavinler elde edilebilmektedir. Bu nedenle, izopavinlerin sentezleri için kullanılmış olan yöntemler, uygun hareket bileşiklerinin seçilmesiyle, homoizopavin sentezlerine de uygulanabilmektedir.

Homoizopavinlerin total sentezinde tercihi olarak kullanılmış olan yöntem, izopavinlerin sentezinde de geleneksel bir yöntem olarak tanımlanan aminoasetaldehit dialkil asetallerin ardışık siklizasyonudur ve homoizopavinlerin sentezinde uygun ve iyi verimle yürüten bir yoldur. Araştırmamıza konu olan homoizopavin türevleri de bu yöntemle elde edildiği için, sentez yolağının aşamalarında uygulanan kimyasal tepkimelere ait anahtar bilgiler kısaca özetlenecektir.



## C. SENTEZ YÖNTEMLERİNE AİT GENEL BİLGİLER

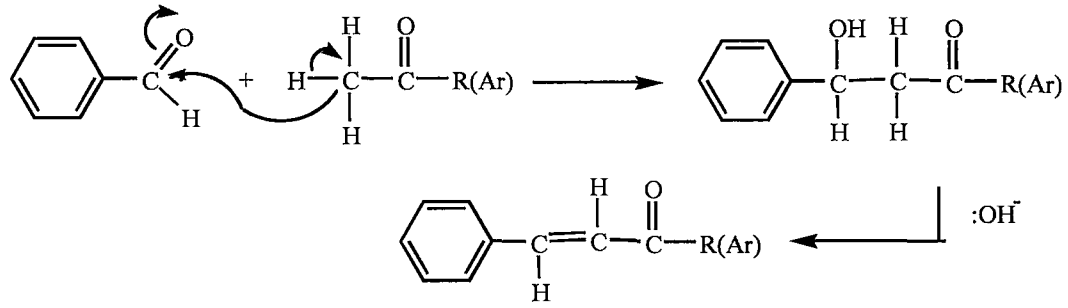
Homoizopavinlerin elde edilmesi için olağan olarak kullanılan bu yolak dört aşamalıdır ve ardarda uygulanan Claisen-Schmidt Tepkimesi, katalitik hidrojenasyon, Schiff Bazlarının sentezi ve indirgenmesi, ve son aşamada asitle katalizlenen bir siklodehidratasyondan oluşur.

### 1. CLAİSEN-SCHMİDT TEPKİMESİ

Homizopavinlerin total sentez yöntemiyle elde edilişlerinde ilk ara ürünü oluşturan konjuge enon yapısı, Claisen-Schmidt tepkimesi kullanılarak hazırlanmıştır.

Claisen-Schmidt tepkimesi, aldol kondansasyonunun bir varyasyonudur. Genel anlamda aldol kondansasyonu, bir aldehit ya da keton taşıyan bir bileşiğin  $\alpha$ -karbonunun diğerinin karbonil karbonuna katılması olarak tanımlanabilir. Bu tepkimede olağan olarak kullanılan baz bir alkali hidroksittir. Ürün ise bir  $\beta$ -hidroksi aldehit ya da ketondur. Ancak tepkime esnasında spontan olarak bir dehidratasyon cereyan edebileceği gibi, tepkimenin devamı olarak da kolayca gerçekleştirilebilir. Bu takdirde ürün bir  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehit ya da keton olur.

Aromatik aldehitler gibi, bir  $\alpha$ -hidrojene sahip olmayan bir aldehitle bir keton arasında cereyan eden aldol kondansasyonuna Claisen-Schmidt tepkimesi adı verilir. Bu tepkimede, bir alifatik aldehit ya da keton, hidroksit veya alkoksit iyonları gibi güçlü bir bazın varlığında, aromatik aldehitler gibi  $\alpha$ -karbon üzerinde hidrojen taşımayan bir aldehitle kondansasyona girerek  $\alpha,\beta$ -doymamış bir aldehit ya da keton oluşturur (42, 54, 55, 63) (Şema 7).



Şema 7

Bu reaksiyonda bazla katalize edilen dehidratasyon basamağının reversibl olmasına karşın, konjuge ürünün oluşması enerji açısından genellikle daha uygundur. Bazla katalizlenen dehidratasyon basamağının, enolat anyonunun oluşması ve daha sonra hidroksil iyonunun eliminasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

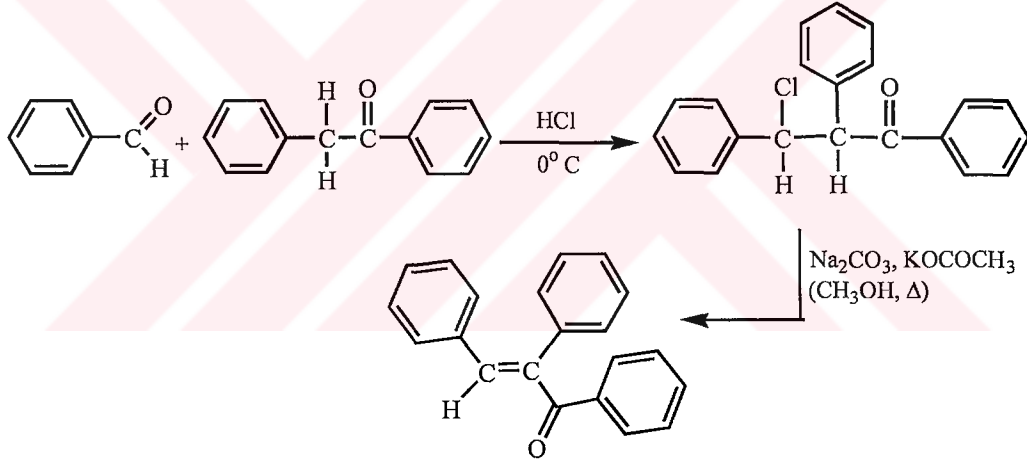
Bu reaksiyonun cereyan edişi sırasında rengin bozunmasından ve etanolun asetaldehite oksidasyonundan kaçınmak için, çözücü olarak etanolden ziyade metanolün kullanılması bazı araştırmacılar tarafından tercih edilmektedir (42). Bu renk değişiminin ve polimerleşmenin, bazın uzun süre etanol içindeki çözeltisi halinde ya da ısıtılması halinde ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Claisen-Schmidt reaksiyonunun stereokimyası, doymamış ürünün  $\beta$ -karbonundaki büyük grup ile karbonil grubunun *trans* olmalarından dolayı ilgi çeker. Bu pozisyonda daha az sterik engelleme olması da önem taşır (42).

Claisen-Schmidt reaksiyonunda aromatik aldehytler, metil ketonlarla ya da siklik ketonların metilen grupları ile kondanse olduğunda genellikle, tercihli olarak dehidratasyon yürümektedir. Buna karşın  $\alpha$ - sübstitüentine sahip asiklik ketonların metilen gruplarındaki kondensasyonu başılamaz. Çünkü ara aldol ürünü, onun dehidratasyonuna kıyasla çok daha hızlı olarak tersinir aldol reaksiyonuna maruz kalır (42). Bu nedenle, metil alkil ketonlarla aromatik aldehytlerin Claisen - Schmidt kondensasyonu, metil ketonlarda kondensasyon ürünü

verir.

Aldehitlerin ve metil alkil ketonların metilen grupları ile kondensasyonu asit katalizörlüğü varlığında çok kolay başarılmıştır. Bu işlem ara enol oluşumunu gerektirir. Asimetrik bir ketondan türeyen çok yüksek derecede süstitüe olmuş enoller, genellikle daha fazla stabildir. Sonuç olarak bir asit varlığında kondensasyon, tercihi olarak metilen grubunda yürür. Ara ürün olan aldol kondensasyon ürünü orijinal tepkime ortamında bulunan asitle dehidrate olabilir. Ancak bu kondensasyonu gerçekleştirmenin daha olağan bir yolu, aşağıdaki örnekte görüldüğü üzere, bir karbonil bileşiminin hidrojen klorür gazı ile bir  $\beta$ -kloroketon oluşturmak üzere etkileşmesidir. Daha sonra bazla ısıtma ya da muamele sonucunda  $\alpha,\beta$ -doymamış keton oluşur (Şema 8) (42).



Şema 8

## 2. KATALİTİK HİDROJENASYON

Total sentezin ikinci aşamasında, ilk aşamada elde edilmiş olan propenonların propanon analoglarına redüksiyonu yapılmıştır. Hedef, enon yapısındaki karbonil grubunu indirgmeden, çifte bağın doyurulmasıdır. Yani selektif bir indirgenme tepkimesi söz konusudur.

Bir bileşikte redüklenebilen birden fazla grubun varlığında, çoğu zaman bu

gruplardan sadece bir tanesinin seçici olarak redüksiyonu istenir. Bu durumlarda istenen amaca uygun bir indirgen ajan kullanılması gerekecektir. Örneğin metal hidrürler güçlü ancak oldukça nonselektif ajanlardır. Bileşikte hem karbonil, ve hem de çifte bağ mevcut olduğu durumlarda yapılan klasik metal hidrür redüksiyonlarında, genelde karbonil grubu indirgenirken, çifte bağın doyurulması şartlara bağlı olur. Karbonil grubu ile çifte bağın konjuge olduğu hallerde çifte bağ redüksiyonunun gerçekleşip gerçekleşmemesi, tepkime şartlarına bağlıdır (44, 54).

Redüksiyon amacıyla metal hidrürler kadar yaygın olarak kullanılan diğer yöntem de katalitik hidrojenasyondur. Bu yöntemde de hem karbonil gruplarının ve hem de çifte bağların redüksiyonu gerçekleşebilir. Ancak C=C ve C=N bağları C=O bağlarına kıyasla katalitik redüksiyona daha yatkın olduğundan, selektif redüksiyonun gerçekleşebilmesi için bir olanak sağlayabilmektedir (54).

Katalitik hidrojenasyon kısaca, hidrojenin alken ve alkinlere katalitik olarak katılması, diğer bir deyimle,  $\pi$ -bağı taşıyan bileşiklerin indirgenmesidir.

Hidrojenleme tepkimeleri ekzotermiktir, fakat kendiliğinden yürümezler. Çünkü aktivasyon enerjisi çok yüksektir. Isıtma, molekülü geçiş durumuna getirmek için gerekli enerjiyi sağlayamaz. Bununla beraber, katalizör ilave edildiğinde tepkime yürür.

Çözünmeyen bir inert taşıyıcı üzerinde biriktirilmiş ince toz halindeki metal ya da metalin kendisi sıklıkla hidrojenleme katalizörü olarak kullanılır. Seçilen metal indirgenecek bileşiğe veya hidrojenleme koşullarına bağlı olarak değişir. Örneğin alkenlerin indirgenmesi için platin, paladyum, nikel, renyum ve bakır uygundur.

Deneysel veriler, önce hidrojen moleküllerinin adsorplandığı ve daha sonra hidrojen  $\sigma$  bağının koptuğu ve metal-hidrojen bağlarının oluştuğu kuramını doğrulamaktadır. Alken de metal yüzeyinde adsorplanmakta ve  $\pi$ -bağı metalin boş orbitali ile etkileşmektedir. Alken

molekölü yüzeyde bir metal-hidrojen bağı yapmış hidrojen ile karşılaşp çarpışınca tepkime meydana gelmektedir. Sonra hidrojenlenmiş ürün yüzeyden uzaklaşmaktadır. Burada katalizörün ödevi, yüzeyinde hem hidrojenin hem de alkenin bağlarını gevşetmek ve tepkimenin oluşmasını sağlamaktır. Olay kısaca tepkimenin eşik enerjisinin düşmesidir. Katalizör girenlerin ve ürünlerin enerjilerini değiştirmez (42).

Son yıllarda çözünen katalizörler de geliştirilmiştir. Bu durumda hidrojenleme yüzeyde değil homojen çözelti içerisinde gerçekleşir. Bu katalizörler  $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$  gibi organik metal kompleksleri olup, sterik engeli olmayan çift bağları seçici olarak indirgerler (42). Eğer çözünen katalizör optikçe aktif bir kelat yapıcı ile kompleks oluşturursa, hidrojenleme tepkimesi ile asimetri meydana getirilebilir. Yapılan araştırmalar, katı katalizör kullanıldığında iki hidrojen atomunun da çift bağın aynı tarafından *syn* olarak katıldığını göstermektedir. Hidrojenin  $\pi$ -bağının bir yanından yaklaşması, her iki tarafın olası yaklaşmasından daha kolaydır. Eğer hidrojenlenmiş ürünün geometrik izomeri söz konusu ise, dominant ürün genellikle *cis* izomeridir (42).

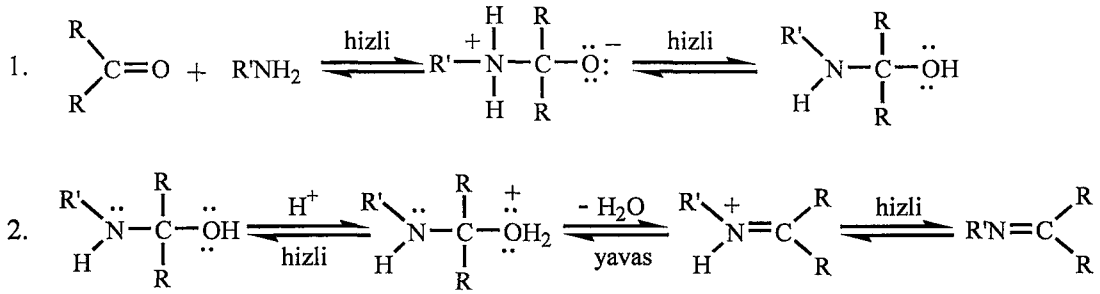
Redüklenecek bileşiğin fiziksel özelliklerine bağlı olarak, tepkime çözücü kullanarak ya da kullanmadan yapılabilir. Olağan olarak kullanılan çözücüler etanol, su, sikloheksan ve metilsikloheksandır. Kuvvetli asit karakterde çözücüler, katalizörü çözecekleri için, örneğin nikel gibi katalizörlerle kullanılamazlar (42).

Hidrojenasyon, hidrojen basıncını, kullanılan katalizör miktarını, ya da temperaturü artırarak hızlandırılabilir. Çoğu bileşik ya yüksek basınç ya da alçak basınç hidrojenasyonu ile redüklenabilir. Bu gibi durumlarda tepkime şartlarının seçimi, genelde redüklenecek bileşik miktarına da bağlı olur. Örneğin küçük miktarlardaki (10-25 mg) bileşikler alçak basınçlı hidrojenasyon cihazlarında redüklenirken, gram mertebesindeki bileşikler için yüksek basınçlı hidrojenasyon tercih edilir (42).

### 3. KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN AMİNLERLE KONDENSASYONU (SCHIFF BAZLARI)

Aldehit ve ketonların, aminlerle kondensasyonu sonucunda imin işlevsel grubu taşıyan (C=N) bileşik meydana gelir. Primer aminlerle oluşturulan iminler izolasyon için yeterince kararlıdır. Buna karşılık bazı durumlarda, özellikle azot ya da karbon üzerinde en azından bir aril grubu bulunmadıkça, oluşan imin hızlı bir şekilde dekompoze ya da polimerize olur. Bu nedenle aril grubu içeren imin türevleri daha kararlıdır ve Schiff Bazı olarak adlandırılırlar (54).

Karbonil bileşiklerinin aminlerle kondensasyon tepkimesi asitle katalizlenir; imin grubunun oluşması iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta nükleofilik amin kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılır. Daha sonra azot bir proton kaybederken, oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise, protonlanmış olan hidroksil grubu su olarak ayrılır (Şema 9).



Şema 9

İmin oluşumu pH a bağlıdır. Bunun nedenleri mekanizmadaki her iki basamağı da ele alınmasıyla şöyle açıklanabilir:

İlk basamakta, protonlanmış serbest amin karbonil grubuna katılmaktadır. Şayet çözelti çok asitli olursa, amin konsantrasyonu ihmal edilecek kadar az olur. Böyle

olduğunda, normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlayacak ve tepkime dizisinde hızı belirleyen basamak haline gelecektir. Protonlanmış hidroksil grubunun su halinde ayrılmasıyla gerçekleşen ikinci basamakta, ilk basamağın (amin katılması) aksine, asit konsantrasyonunun artması ikinci basamağın hızını artırır.

Asitliğin yüksek olması, ikinci basamağın daha hızlı, fakat birinci basamağın daha yavaş yürütmesine neden olur. Buna karşın, asitliğin azalması ile birinci basamak daha hızlı, ikinci basamak daha yavaş yürütür. En uygun pH , bu iki aşırı ucun arasındaki pH'dır ( pH 3-4 ). Uygun pH da tepkimenin toplam hızı maksimum olur. Bu pH da aminin bir kısmı protonlanmış olarak bulunmasına rağmen, nükleofilik katım tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin de bulunmaktadır. Ayrıca bu pH da yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşebilmesi için gereken asit de mevcuttur.

Bu kondensasyonda genellikle ketonlar aldehitlere kıyasla daha yavaş reaksiyona girer, daha yüksek temperatur ve daha uzun zaman gerektirirler. Denge genellikle azeotropik olarak, distilasyonla ya da  $TiCl_4$  gibi kurutucu ajanlarla suyun ortadan kaldırılmasıyla sık sık kaydırılmalıdır (54).

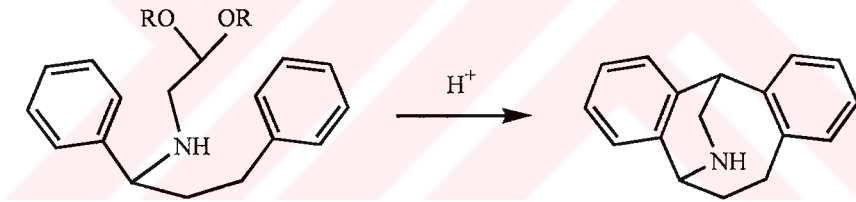
Sekonder aminlere aldehit ya da ketonlar katıldığında, başlangıç olarak oluşan *N,N*-disübstitüehemiaminaller benzer bir şekilde su kaybedemezler ve stabil olmadıkları için uygun reaksiyon koşullarında başka reaksiyonlara girerler. Oluşan bileşikte  $\alpha$ -hidrojeni yoksa, daha stabil aminale dönüşürler buna karşın, eğer herhangi bir  $\alpha$ -hidrojeni mevcutsa bir enamin vermek üzere su kaybederler (54). Bu yöntem, enamin hazırlanmasında kullanılan bir metottur.

#### 4. ASİTLE KATALİZLENEN ÇİFTE SİKLİZASYON TEPKİMESİ

Şayet bir aldehit altı üyeli bir halka kapanması için uygun konumda bulunursa, asitle

muamele sonucunda bir siklodehidratasyon tepkimesi cereyan eder. Bu yöntem Skraup ve Bischler-Napieralski tepkimelerinde olduğu üzere heterosiklik sistemlerin elde edilmesinde kullanılır (54). Bileşikte uygun gruplar olduğu takdirde, siklizasyon esnasında oluşan ara ürün, intramoleküler bir nükleofilik süstitüsyon sonucunda ikinci bir halka kapanması tepkimesine de maruz kalabilmektedir. Böylece bir çifte siklizasyonla tetrasiklik bir halka sisteminin kazanılması mümkün olmaktadır.

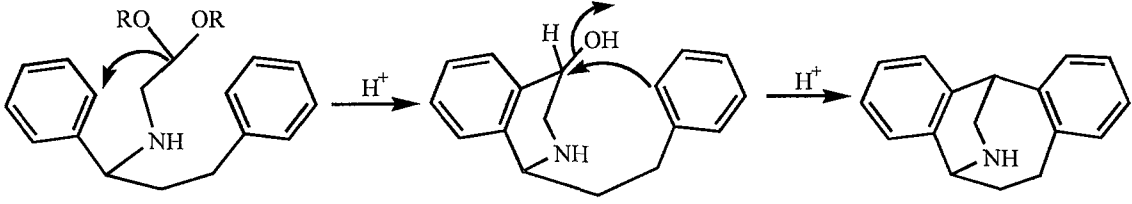
Araştırmamızın üçüncü aşamasında kazanılan Schiff Bazının sodyum borohidürle redüksiyonuyla elde edilen benzilaminoasetaldehyt dialkil asetalin nonredüktif koşullarda asitle katalizlenen ardışık siklizasyonu majör ürün olarak tetrasiklik bir çekirdeğe sahip olan homoizopavin halkasını verir (4, 20, 23, 69). Burada yukarıda konu edilmiş olan çifte siklizasyon cereyan etmektedir (Şema 10).



Şema 10

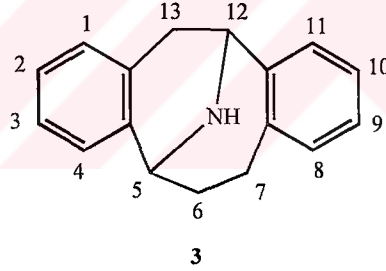
Siklizasyon konumuna göre *para* konumda yer alan aktive edici elektron donörü grupların bulunması siklizasyonu kolaylaştırır (75). Önceleri bu tepkimenin 1,2-dihidro ve 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin basamaklarından geçerek yürüdüğü varsayılmıştır (78). Ancak araştırmalar, bu tepkimenin aldehit türevi üzerinden oluşan aside hassas 4-hidroksitetrahidroizokinolin ara ürünü üzerinden yürüdüğünü ortaya koymuş bulunmaktadır (4). Daha sonra bu bileşiğin C-4 konumu, C-1 deki fenetil grubunun intramoleküler nükleofilik saldırısına maruz kalmakta ve 4-hidroksi grubunun atılması ile tetrasiklik yapı oluşmaktadır (4) (Şema 11).





Şema 11

Bu yolakta, 4-hidroksi ara ürünü üzerinde kompetitif bir mekanizma da söz konusudur. Oda temperaturünde ve daha düşük ısılarda 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevleri oluşmasına karşın, daha yüksek ısılarda (80-100° C) dehidratasyonla 1,2-dihidroizokinolinler oluşur (19). Çoğu zaman ortamdan izole edilemeyen bu ara ürünün asitle katalizlenen siklizasyon ürünü, bir homopavin {6,7,12,13-tetrahidro-5H-dibenzo[a,e]siklononen-5,12-imin} (3) olacaktır.



Anlaşılabacağı üzere, bu tepkimede, tepkime şartlarına bağlı olarak hem homoizopavin, hem de homopavin elde etmek mümkündür. Tepkimenin kaderini tayin eden faktörlerden birisi temperaturdür. Tepkime esnasında ne ölçüde olursa olsun ısı kullanıldığı takdirde, değişen oranlarda homopavin ve homoizopavin bir arada meydana gelir. Ancak yüksek temperatur dehidratasyonun lehinedir; dolayısıyla homopavin oluşumu artar. Buna karşılık, oda temperaturünde yapılan tepkimelerde ürün hemen hemen sadece bir homoizopavindir (23, 24).

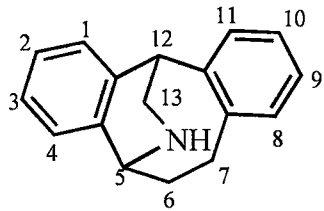
Ardışık siklizasyon esnasında kullanılan asit şartlarına bağlı olarak bir homopavin ya

da bir homoizopavinin tercihli olarak kazanılabileceği gösterilmiştir, örneğin daha zayıf asitli şartlarda ve uzun sürede cereyan eden siklizasyon tepkimelerinde, tercihli olarak homoizopavinlerin oluştuğu bilinmektedir (5, 50, 83).

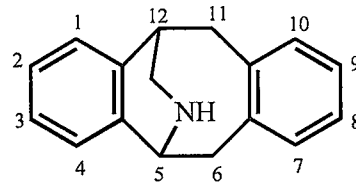
Ayrıca, bu tepkime sırasında, muhtelif yan ürünler oluştuğu bildirilmiştir. Bunlardan en önemlisi, 1,2-dihidroizokinolinler ve daha ileri aromatisasyonla oluşan izokinolin türevleridir (5).

## II. HOMOİZOPAVİN TÜREVLERİ ÜZERİNDE GÜNÜMÜZE KADAR YAPILMIŞ OLAN ARAŞTIRMALAR

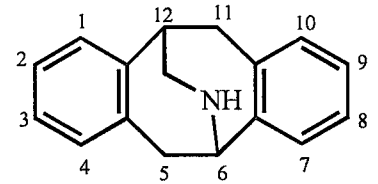
Teknik olarak homoizopavin terimi 10,11-dihidro-10,5-(iminometano)-5H-dibenzo[a,d]siklohepten kimyasal yapısına sahip olan izopavin çekirdeğinin bir fazla metilen grubu taşıyan halka homologlarını ifade eder. Literatürde aşağıda açık kimyasal formülleri verilmiş olan değişik tetrasiklik halka sistemlerinin homoizopavin adı altında yer aldığı görülmektedir.



5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten



5,6,11,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,e]siklookten

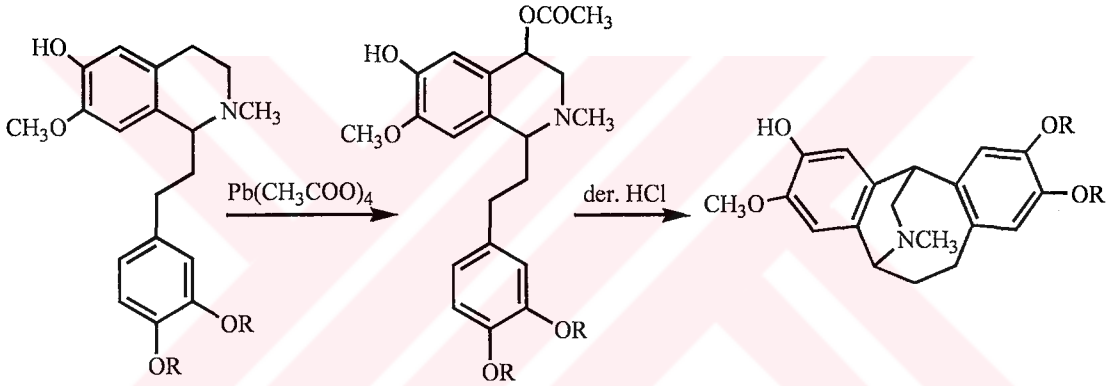


5,6,11,12-tetrahidro-6,12-(iminometano)dibenzo[a,e]siklookten

Literatürde homoizopavin adının rastlandığı ilk araştırmalarda (37, 76) bu terimin 5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten halkası için kullanıldığı görülmektedir. Doğal izopavinler biyojenetik olarak 1-benzilizokinolinlerden türedikleri için, doğada bulunan 1-fenetilizokinolinlerden de aynı biyojenetik yollarla oluşması muhtemel olan homolog

yapının homoizopavin olarak adlandırılmış olması çok uygun bir yaklaşımdır.

1975 yılında yayınlanan kapsamlı bir araştırmada (76) Umezawa ve Hoshino, kurşun asetat oksidasyonunun muhtelif izokinolin alkaloidlerinin sentezlerindeki uygulamasını irdemişlerdir. Araştırmacılar çalışmanın bir bölümünde, uygun süstitüyonlarla aktive edilmiş 1-fenetilizokinolin türevlerinin asitle muamelesiyle, izopavin homologlarının elde edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu kapsamda, bazı 1-süstitüefenetil-4-asetoksi-6-hidroksi-7-metoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin etanollü hidroklorik asitle muamelesiyle elde ettikleri izopavin halka homologları için "homoizopavin" terimini kullanmışlardır (Şema 12).



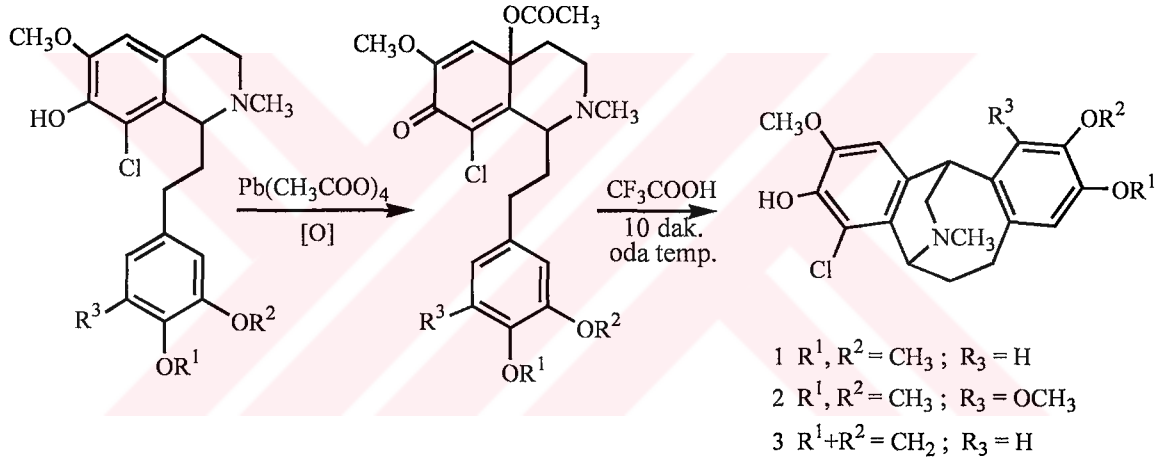
Şema 12

Literatür araştırmalarımız, homoizopavin çekirdek yapısına sahip olan bileşiklerin şimdiye kadar hiçbir doğal kaynaktan izole edilmemiş olduğunu, ayrıca sentetik analoglar üzerinde de çok kısıtlı sayıda araştırma bulunduğunu ortaya koymuştur.

Daha sonra bu araştırmanın aynı araştırmacı grubu tarafından 1976 yılında yayınlanan devamında, uygun şekilde süstitüe olmuş bazı 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin kurşun tetraasetatla oksidasyonu ile elde edilen *p*-kinolasetatların asitle muamelesiyle morfinandienon ve izopavin türevlerinin sentezleri irdelenmiştir (37). Muhtelif deneylerde, bu iki hedef bileşik grubu yerine aporfin türevlerinin elde edilmesi üzerine, istenmeyen bu

üçüncü ürünün oluşumunu engellemek için, hareket bileşiği olan 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevinin 8-konumu bir kloro süstitüenti ile bloke edilmiştir. Ancak elde edilen sonuçlar, 8-kloro süstitüentinin tepkimenin ürünlerinin kaderini değiştirecek kadar etkili olmadığını göstermiştir.

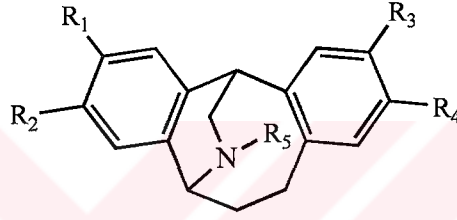
Bu çalışmalarda, 1-fenetil-8-klorotetrahidroizokinolinlerin kurşun asetatla muamelesiyle elde edilen *p*-kinol asetatlar asitle etkileştirildiğinde, karşı gelen homoaporfirin ve homomorfinandienon türevlerinin yanısıra aşağıda açık kimyasal formülleri verilen 9-klorohomoizopavin türevleri de elde edilmiştir (Şema 13).



Şema 13

Dyke ve Warren 1979 da yayınlanan araştırmalarında (25), homoizopavin türevlerinin doğada bulunmaları çok muhtemel olan 1-fenetilizokinolin türevleri olduklarına işaret edip, ancak o zamana kadar bilinmeyen bir halka sistemi olarak belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar, izopavinlerin sentezi için sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem olan, uygun bir şekilde süstitüe olmuş aminoasetaldehyt dialkiletallerin ardışık siklizasyonu yöntemini kullanmışlardır. Bu çalışmada, *N*-[1,3-bis (3,4-dimetoksifenil)propilamino]asetaldehyt dimetil asetalin derişik hidroklorik asitle dört saat ısıtılması sırasında cereyan eden siklizasyonla %

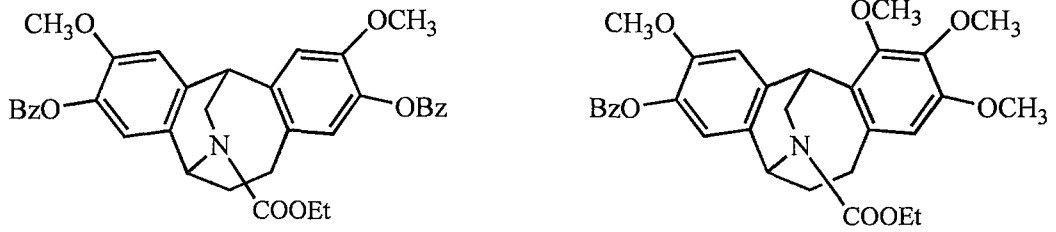
39 verimle karşı gelen *N*-norhomoizopavin türevi elde edilmiştir. Bu esnada bir miktar *o*-demetilasyonun da cereyan ettiği rapor edilmiştir. Bu tepkimede homopavin analogunun elde edilmediği görülmüştür. Bu durum, ilk siklizasyondan sonra oluşan 4-hidroksi-1-fenetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevinin, dehidratasyonla homopavin için anahtar ara ürün olan 1,2-dihidroizokinolin türevini vermeye fırsat bulamadan, ikinci siklizasyona maruz kalıp homoizopavine dönüşmesiyle açıklanmıştır. Bu araştırma sırasında elde edilmiş olan beş adet homoizopavin türevi bileşiğin açık kimyasal formülleri aşağıda verilmiştir



- 1  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$  ;  $R_5 = \text{H}$
- 2  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$  ;  $R_5 = \text{CH}_3$
- 3  $R_1 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3$  ;  $R_2 = \text{OH}$  ;  $R_5 = \text{H}$
- 4  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$  ;  $R_4 = \text{OH}$  ;  $R_5 = \text{H}$
- 5  $R_1 = \text{OH}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 + R_4 = \text{OCH}_2\text{O}$  ;  $R_5 = \text{H}$

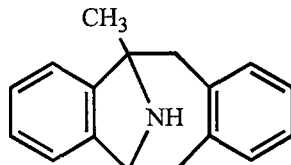
1980 Yılında Elliott ve arkadaşları, özellikle izopavinlerin elde edilmesinde standart bir işlem olan aminoasetaldehit dialkil asetallerin ardışık siklizasyonunda anahtar ara ürün olarak oluşan, ancak asit ortamda oldukça labil olması nedeniyle hemen ikinci bir siklizasyonla izopavini veren 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevlerinin yüksek verimle oluşumunu ve dolayısıyla ikinci siklizasyona uğramadan ortamdan alınabilmesine imkan sağlayacak tepkime şartlarını araştırmışlardır (27). Çalışma sonuçları, hangi ürünün elde edileceği hususunun tepkime şartlarıyla yakından ilgili olduğunu göstermiştir. Örneğin hareket maddesi olan asetal, zayıf asitli ortamlarda oldukça inert davranmakta, kuvvetli asitli ortamlarda ise ardarda iki siklizasyona da uğrayarak hemen hemen kantitatif verimle izopavin türevini vermektedir. Ancak siklizasyonun 6N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  / aseton [3:5] ile yapıldığı şartlarda,

istenen 4-hidroksi ara ürünlerinin % 89 gibi oldukça yüksek bir verimle elde edilebildiği görülmüştür. Bu çalışma sırasında, 1-benzil yerine 1-fenetil sübstitüenti taşıyan hareket bileşikleri kullanmak suretiyle kazanılan iki tane homoizopavin türevini açık kimyasal formülleri aşağıda verilmiştir.

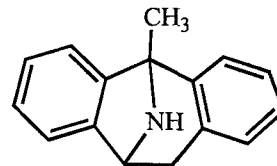


1981 Yılında yine Hara ve arkadaşlarının bir yayınında (36), daha önceki çalışmalarında (37) kullanılan sentetik yöntemin bu kez asit katalizör olarak trifluoroasetik asit kullanmak suretiyle uygulanmasıyla, 8-klorohomomorfinandienon ve 4 $\beta$ -hidroksihomoaporfınlerin yanı sıra bazı 9-klorohomoizopavin türevlerini de elde etmişlerdir.

Carling ve Leeson 1988 yılında yayınladıkları araştırmalarında, *N*-metil-D-aspartat (NMDA) tipi glutamat reseptörlerine bağlı olan kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile Merkezi Sinir Sistemine etki ederek, güçlü antikonvülsan ve nöroprotektif etki gösterdiği saptanmış olup aşağıda formülleri verilen 4 ve 5 no lu bileşiklerin halka homologları olarak, 12,5-(iminometano)dibenzo[*a,e*]siklookten halka sistemini rejioselektif bir sentezle elde etmişlerdir (9).



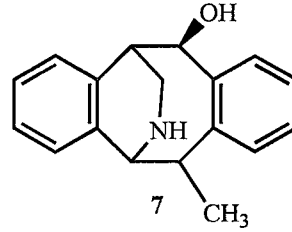
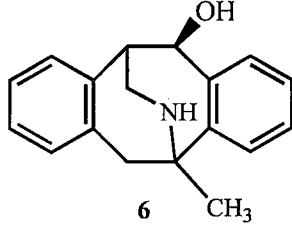
4 MK-801



5

Yine aynı araştırma grubunun 1990 yılındaki kapsamlı sentez araştırmasında, 5 no lu

bileşiğin homologları olan ve formülleri aşağıda verilen 6 ve 7 no lu bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiş, ve bu araştırmada hem 12,5-(iminometano)dibenzo[a,e]siklookten (7) ve hem de 11,5-(iminometano)dibenzo[a,e]siklookten (6) çekirdekleri için, çalışmanın başlığında da yer almak üzere, "homoizopavin" adı kullanılmıştır (52).



### III. DNA İLE DNA'YA HEDEFLENDİRİLMİŞ BİLEŞİKLER ARASINDAKİ ETKİLEŞMELERİN SAPTANMASINDA KULLANILAN ELEKTROKİMYASAL YÖNTEMLER

Şalkon {1,3-difenil-2-propenon} yapısındaki bileşiklerin önemli farmakolojik aktiviteler sergiledikleri, bu aktivitelerin bazılarının bu bileşiklere potansiyel kemoterapötik ajan olma özelliklerini kazandırdığı bilinmektedir (1, 15, 16, 18, 28, 29, 59, 60, 62, 66, 71, 77, 82, 84). Bu araştırmamızdaki dört aşamalı sentezin ilk aşamasında elde edilen ara ürünler şalkon yapısındadırlar. Bu nedenle, söz konusu ara ürünlerin kemoterapötik potansiyellerinin saptamak amacıyla, DNA ile etkileşimleri, aşağıda kısaca özetlenen elektrokimyasal bir yöntemle araştırılmıştır (30).

Kemoterapi amacı ile kullanılabilecek daha güçlü, daha seçici ve daha az toksik yeni ilaçların keşfi, tasarımı ve uygun yeni analoglarının geliştirilmesi sırasında yürütülen biyolojik çalışmalarında en önemli husularından birisi, potansiyel ilaç bileşikleriyle DNA'nın

etkileşmesinin kalitatif/kantitatif olarak saptanmasıdır.

Bileşiklerin DNA ile etkileşmeleri, interkelasyon, DNA sarmal oluklarına kovalent olmayan bağlanma, DNA bazlarına özgü kovalent bağlanma/çapraz bağlanma, DNA parçalanması gibi muhtelif yollarla olur. Bu etkileşimin sonucunda hem DNA sarmalının ve hem de etkileşen bileşiğin yapısı değişime uğrar. DNA daki değişiklikler onun termodinamik özelliklerinin farklılaşmasına, ve dolayısıyla fonksiyonel özelliklerinin değişmesine yol açar.

DNA ya hedeflendirilmiş bileşikler ile DNA arasındaki bu etkileşmenin türü ile sözkonusu bileşiklerin farmasötik etkileri arasında doğrudan bir ilişki vardır.

DNA elektrokimyasal sinyallerini, DNA ya hedeflendirilmiş ilaçla etkileşmeden önce ve etkileşmeden sonra izlemek, etkileşme mekanizması hakkında bilgi sağlayabilir. Elektroaktif bir ilacın DNA ile etkileşmeden önce ve sonra verdiği sinyallerdeki değişiklikler bu iki molekülün çözelti halinde veya bir yüzey üzerinde etkileştiklerinde cereyan eden mekanizmalara dair fikir de verir. Aromatik yöreler DNA çift sarmalında yanyana bulunan baz çiftlerinin arasına girerler. Molekülün diğer bazı grupları, hidrojen bağları ya da elektrostatik etkileşmeler aracılığıyla diğer bazlarla ya da şeker-fosfat iskeletiyle ilave etkileşmelere girerler. Bu durumda DNA ile bu yollarla etkileşmenin, sadece interkelasyona göre daha fazla olması beklenmektedir.

DNA ile DNA ya hedeflendirilmiş bileşikler arasındaki etkileşmenin hızlı, ucuz ve doğru bir şekilde analiz edilebilmesini olanaklı kılan elektrokimyasal tekniklerin, yeni ilaçların tasarımı, ve daha uygun yeni analogların geliştirilmesine de büyük katkılar sağlayacağı ümit edilmektedir.

Altmışlı yılların başında nükleik asitlerin elektroaktivitesi keşfedildikten sonra, elektrokimyasal veya optik çevirici sistemlerle kombine edilen nükleik asit tabakalarından, küçük molekül ağırlıklı bileşikler için yeni tür afinite biyosensörler olarak yararlanılabileceği ortaya konulmuştur. Ancak son yıllarda DNA ya hedeflendirilmiş bileşikler ve DNA



arasındaki etkileşmeyi elektrokimyasal yollarla inceleyen tekniklerin, optik esaslara dayalı yöntemlere üstünlük sağladığı belirtilmektedir. Zira elektrokimya çoğu bileşiklerin daha hızlı, basit ve ucuz bir yolla tanımlanmasına imkan sağlamaktadır.

Elektrokimyasal bu yöntemin esası, incelemeye konu olan bileşiklerin DNA ile etkileşmeden ve etkileştikten sonra farklı elektrokimyasal davranış göstermelerine dayanır. Bu farklı davranışlar, (1) DNA çift sarmalına özgü selektif olarak bağlanma yapabilen bileşiğin yükseltgenme/indirgenme sinyallerinde belirgin bir artma/azalma şeklinde ya da (2) guanin ya da adenin gibi elektroaktif DNA bazlarının yükseltgenme/indirgenme sinyallerinde belirgin bir artma/azalma şeklinde izlenebilir. Son yıllarda tercih edilmeyen üçüncü bir yöntemde ise, DNA ile bileşik arasındaki etkileşim sonucunda redoks çiftinin indirgenme veya yükseltgenme potansiyellerinde meydana gelen kaymalar saptanmaktadır.

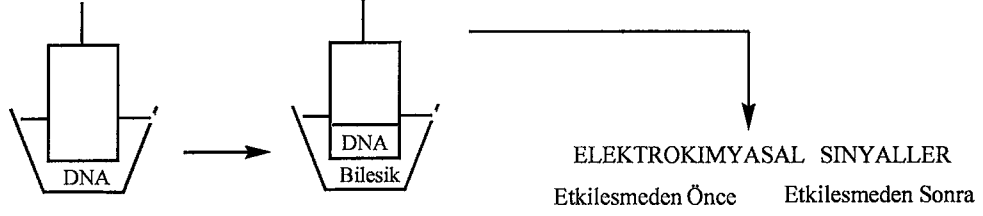
DNA ile DNA ya hedeflendirilmiş bileşiğin arasındaki etkileşimin elektrokimyasal olarak tayininde farklı elektrotlar kullanılır. İlk aşamada bu elektrod elektrokimyasal olarak bir ön muameleye tabi tutulur ve çalışma elektrod yüzeyi yöntem için hazırlanmış olur. Eğer DNA modifiye elektrodu hazırlanacaksa, DNA'nın elektrod yüzeyine tutturulması (immobilizasyonu) gerekir. Bu immobilizasyon kovalent bağlanma, elektrostatik çekim, ya da diğer bazı yöntemlerle gerçekleştirilir. Guanin ve adeninin elektrokimyasal sinyalleri etkileşimden önce elektrokimyasal bir yöntem olan diferansiyel puls voltametri tekniği ile ölçülür. Daha sonra yeni hazırlanmış DNA modifiye elektrot bileşiğin çözeltisine daldırılır, etkileşme için bir süre beklenir. Elektrod yıkama işleminden sonra diferansiyel puls voltametri tekniği ile tekrar ölçüm yapılarak DNA sinyalindeki farklılık izlenir.

Eğer bileşik modifiye elektrodu hazırlanacaksa, bu bileşiğin elektrot yüzeyinde immobilize edilmesi gerekir. Önce bileşiğin elektrokimyasal sinyali saptanır, daha sonra DNA ile etkileşmeden sonra meydana gelen fark değerlendirilir. Çözeltide etkileşmeyi saptamak için, DNA ve bileşik aynı çözücüye konular, etkileşmeleri için bir süre tanınır. Elektrodu

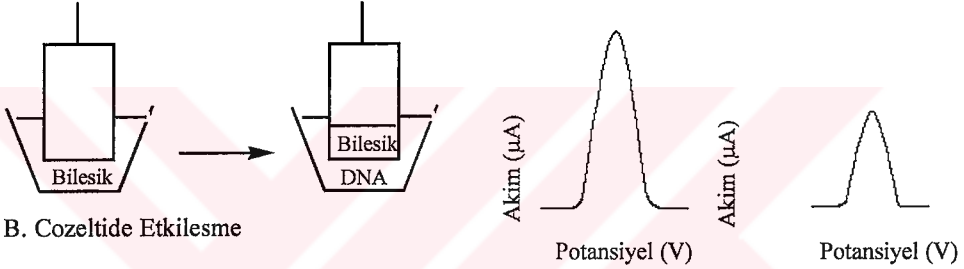
yıkama işleminden sonra, DNA-bileşik kompleksinin elektrokimyasal sinyalleri, sadece DNA ya da sadece bileşiğin çözeltisinden elde edilmiş olan sinyallerle karşılaştırılır (Şekil 1) (30)

### A. Elektrot Üzerinde Etkileşme

#### a. DNA-modifiye Elektrot



#### b. Bilesik-modifiye Elektrot



### B. Cozeltide Etkilesme



Şekil 1

## **DENEYSEL BÖLÜM**

### **I. KİMYASAL TEPKİMELER VE SPEKTRAL BULGULAR**

#### **A. Materyal**

Sentez çalışmalarında kullanılan asetofenon, benzaldehit, 2-klorobenzaldehit, 3-klorobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, aminoasetaldehit dimetil asetal, klorosülfonik asit, sodyum borohidrür ve paladyum karbon Merck firmasından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan çözücülerin tümü analitik saflıkta olup Merck firmasından satın alınmıştır.

#### **B. Yöntemler**

##### **1. Kromatografik Analizler**

###### **a. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.)**

İnce tabaka kromatografisinden sentez çalışmaları sırasında kimyasal tepkimelerin izlenmesinde ve elde edilen ürünlerin saflıklarının kontrolünde yararlanıldı. Bu amaçla silika jel 60F<sub>254</sub> ile kaplı 0.25 mm kalınlıkta hazır kromatografi plakları (Merck Art 5715)

kullanıldı. İ.T.K. çalışmaları oda ısısında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankları çözücü buharları ile doyurulduktan sonra gerçekleştirildi. Bileşiklere ait lekelerin belirlenmesinde 254 nm UV ışığından ve ayrıca Dragendorff belirtecinden (57) faydalanıldı.

Birinci ve ikinci aşama tepkimelerinin takibinde İ.T.K. çözücü sistemi olarak n-hekzan:kloroform:metanol (18:1:1), üçüncü ve dördüncü aşama tepkimelerinde ise, amonyak buharları ile doyurulmuş n-hekzan:aseton (10:1) kullanıldı.

### **b. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi**

Bu yöntem, dördüncü aşamada uygulanan siklodehidratasyon tepkimelerinin sonucunda elde edilen ham ürünlerin saflaştırılmasında kullanıldı. Bu amaçla silika jel 60G ve HF<sub>254</sub> (3:2) karıştırıldıktan sonra, gerekli miktarda distile su ilavesi ile süspansiyon haline getirildi ve 20x20 lik cam plaklar üzerine 0.5 mm kalınlığında yayıldı. Plaklar kullanılmadan önce 100°C lik etüvde 1 saat süreyle aktive edildi. Çözücü sistemi olarak, her dört bileşik için de en iyi sonucu verdiği saptanan, amonyak buharlarıyla doyurulmuş n-hekzan-etil asetat (3:1) kullanıldı. Ultraviyole ışık altında izlemek ve plağın kenarına Dragendorff belirteci püskürtmek suretiyle bileşiklere ait olan bantların yerleri belirlendi. Plağın üzerinden kazınarak alınan bantlar kloroform-metanol (4:1) karışımı ile elüe edildi. Çözücünün alçak basınçta distillenmesiyle ham ürünler amorf halde kazanıldı.

## **2. Spektral Analizler**

Gerek ara ürünlerin ve gerekse son ürünlerin yapılarını aydınlatmak amacıyla gerçekleştirilen spektroskopik analizlerde kullanılan aletler ve ölçüm şartları aşağıda verilmektedir.

UV spektrumları: Shimadzu 160-A Spektrofotometresinde 1 cm lik kuartz küvetlerde

maddelerin metanoldeki çözeltileri kullanılarak alındı.

IR spektrumları: Analitik saflıktaki KBr (Merck) içerisindeki pelletleri halinde Jasco FT/IR-400 Spektrofotometresinde kaydedildi.

<sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları: Bruker ARX-300, Bruker DXP-400 ve Bruker DRX-500 Spektrometrelerinde dötörökloroform (CDCl<sub>3</sub>) içerisinde alındı.

Kütle spektrumları: Agilent 6890 otoenjektörlü HP 6890 gaz kromatografisi ile kombine olan HP 5973 cihazında alındı. Gaz kromatografisinde kolon olarak HP5MS (Crosslinked 5% PH Methyl Siloxane), itici gaz olarak helyum kullanıldı. Enjeksiyon bloğu ısı 170° C, kolon ısı 50° C'dan başlayarak dakikada 5° C arttırıldı ve 310° C da 5 dakika tutuldu. Kolon ve enjeksiyon bloğu basınçları ise 7.7 psi de tutuldu. Bir bileşik için toplam çalışma zamanı 55 dakika olarak belirlendi.

### **3. Erime Noktası Tayinleri**

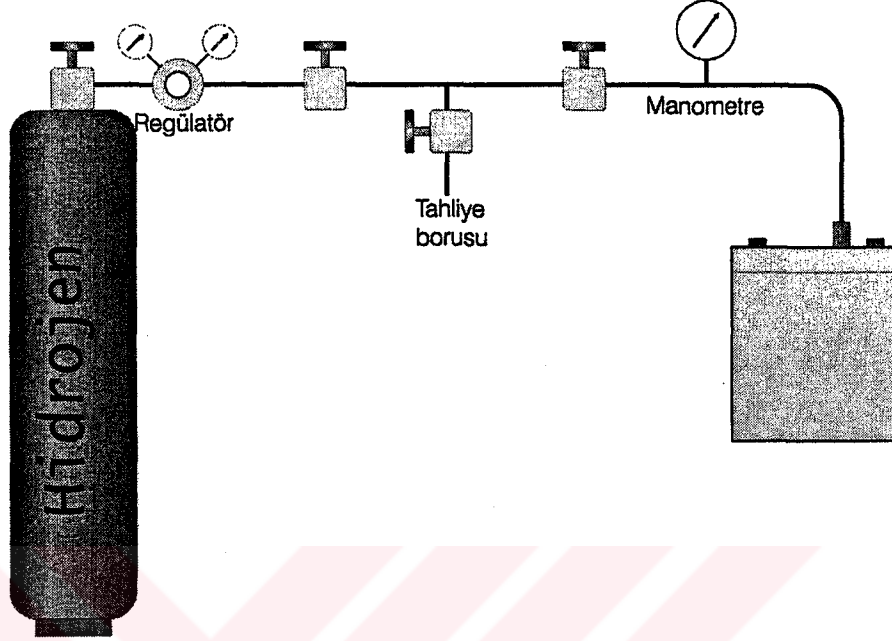
Kristal halde elde edilen ara ürünlerin erime derecelerinin tayininde, Buchi 510 marka erime derecesi cihazı kullanıldı.

### **4. Katalitik Hidrojenasyon**

Fakültemizde bir hidrojenasyon cihazının bulunmayışı ve Anabilim Dalı bütçesinin bu aletin yurtdışından ithal edilmesi için yeterli olmaması nedeniyle, cihazın tasarımının tarafımızdan yapılarak imal ettirilmesi yolu seçilmiştir.

Kataloglardaki benzer aletlerin incelenmesiyle elde edilen bilgiler, amacımıza hizmet edebilecek kapasite, kullanım kolaylığı ve yüksek derecede güvenilirlik sağlanacak bir

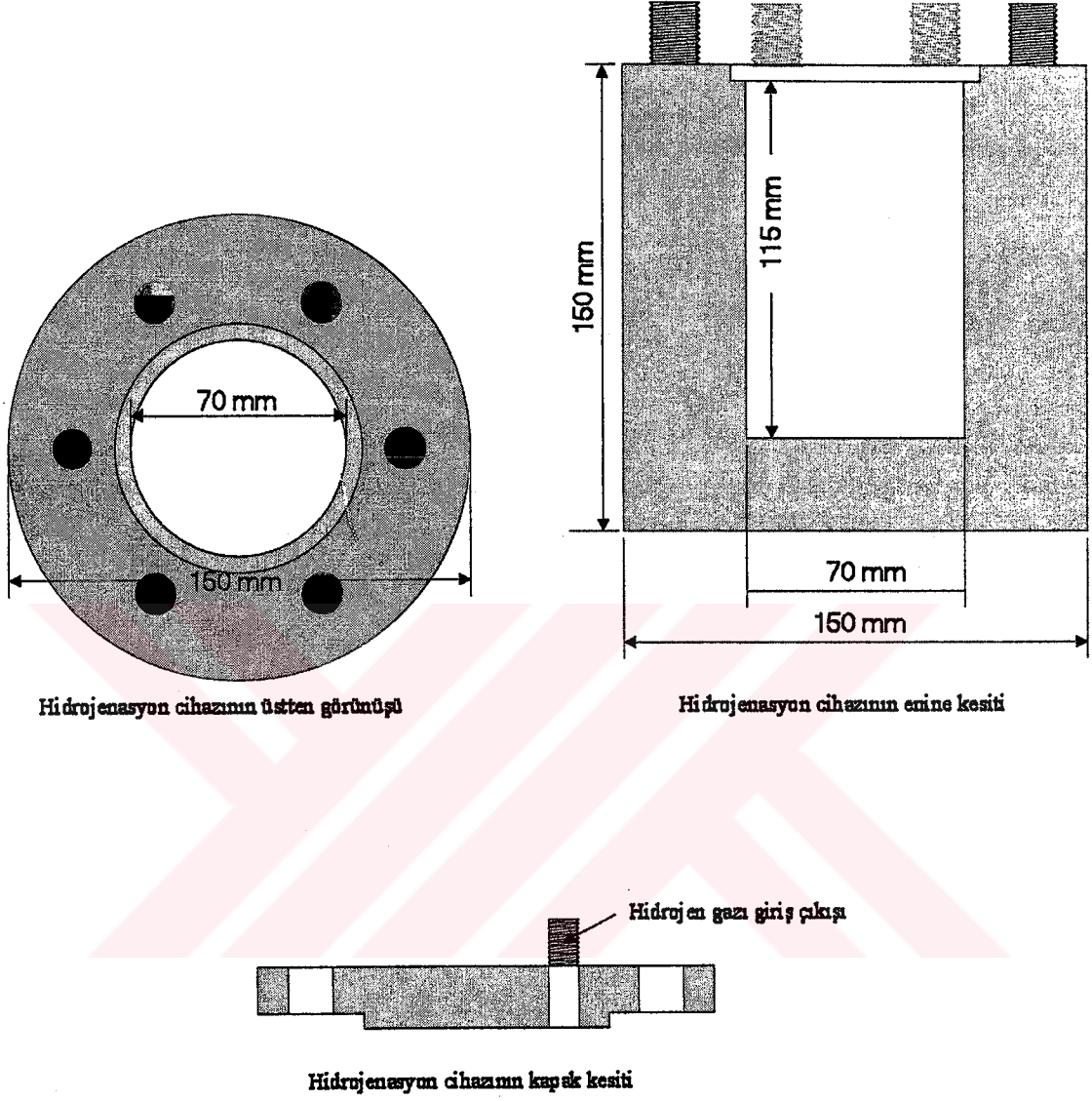
şekilde modifiye edilmiş, ve aşağıda ayrıntılı bir şeması ve spesifikasyonları belirtilmiş olan tasarım gerçekleştirilmiştir ( Şekil 2).



Şekil 2

Aletin ana gövdesi, 150 mm çapında 317 kalite paslanmaz çelik bir bloğun ortasında 70 mm çapında ve 115 mm derinliğinde yine silindirik olarak oyulmasıyla hazırlanmıştır. Kullanılan çelik çok sert olduğu için yağ içerisinde özel olarak işlenmiştir. Ana gövde ve kapak arasından hidrojen gazının sızmasına engel olmak için 80 mm çapında ve 5 mm kalınlığında bakır contalar hazırlanmıştır. Hidrojen gazı patlayıcı olduğundan gazın geçeceği tüm boruların dikişsiz çelik çekme olmasına, vanaların ise tek parça çelikten yapılmış olmasına dikkat edilmiştir. Tüm parçalar birbirine kaynak ile tutturulmuştur. Gazın kabın içerisine istenilen basınçta gönderilebilmesi için bir yüksek basınç regülatörü ithal edilmiştir (Şekil 3).

Bu düzenek sadece hidrojenasyon için özel olarak hazırlanmış olan bir odaya yerleştirilmiş ve çalışmalar burada yapılmıştır.



Şekil 3

## 5. Elektrokimyasal Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Elektrokimyasal deneyler Fakültemiz Analitik Kimya Anabilim Dalı ile ortak bir çalışma çerçevesinde yapılmıştır. Çalışmalar esnasında Autolab/PGSTAT-30 elektrokimyasal analiz cihazı, GPES 4.8 (Eco Chemie, Hollanda) bilgisayar programı ve üç farklı elektrot kullanılmıştır. Kullanılan elektrotlar şunlardır:



- Çalışma elektrodu: CPE (Karbon Pastası Elektrodu)

- Referans elektrodu: Ag/AgCl (Model RE-1, BAS W. Lafayette, USA)

- Yardımcı elektrot: Platin tel

### C. Bileşiklerin Sentezi ve Spektral Bulguları

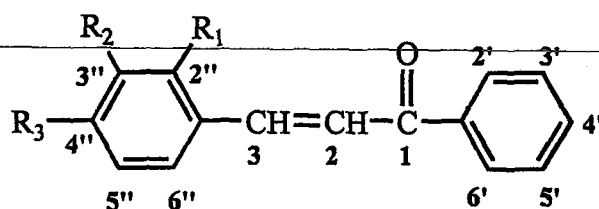
#### 1. 1,3-Difenil-2-propenon ve 1-fenil-3-(monoklorosüstitüfenil)-2-propenonların Sentezleri ve Spektral Bulguları

Asetofenon (0.05 mol) ve benzaldehit/monoklorosüstitü benzaldehitin (0.05 mol) etanoldeki (100 ml) çözeltisi, bir buz banyosu içerisinde ve bir manyetik karıştırıcı yardımı ile karıştırılırken, üzerine 2M sodyum hidroksitin sulu çözeltisi (20 ml) ilave edildi. Daha sonra tepkime karışımının buz banyosunda karıştırılmasına 14 saat süreyle devam edildi. Yürüyüşü İ.T.K. ile kontrol edilen tepkime tamamlandıktan sonra oluşan çökelti süzülerek alındı. Soğuk metanol ile yıkandıktan sonra uygun çözücüden kristallendirildi. Elde edilen ürünlerin verimleri, erime dereceleri ve kristallendirme çözücüleri Tablo 1 de verilmiştir.

Bileşik Kodu	Kristallendirme Çözücüsü	% Verim	Erime derecesi (°C)
f-1	Metanol	65	55
2k-1	Metanol	68	50
3k-1	Metanol	54	74
4k-1	Metanol	46	112 - 114

Tablo 1. Birinci Basamak Sonunda Elde Edilen Ürünlerin Kristallendirme Çözücüleri, % Verimleri ve Erime Dereceleri





	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
f-1	H	H	H
2k-1	Cl	H	H
3k-1	H	Cl	H
4k-1	H	H	Cl

### a. f-1 Kodlu Bileşiğin Spektrel Bulguları

UV (Spektrum No 1)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 206 (4.12), 226 (4.02), 308 (4.35) nm.

IR (Spektrum No 2)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3060, 1661, 1605, 1575, 1497, 1447, 1340, 1312, 1287, 1218, 1017, 995, 978, 863, 747  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 3, 3a)

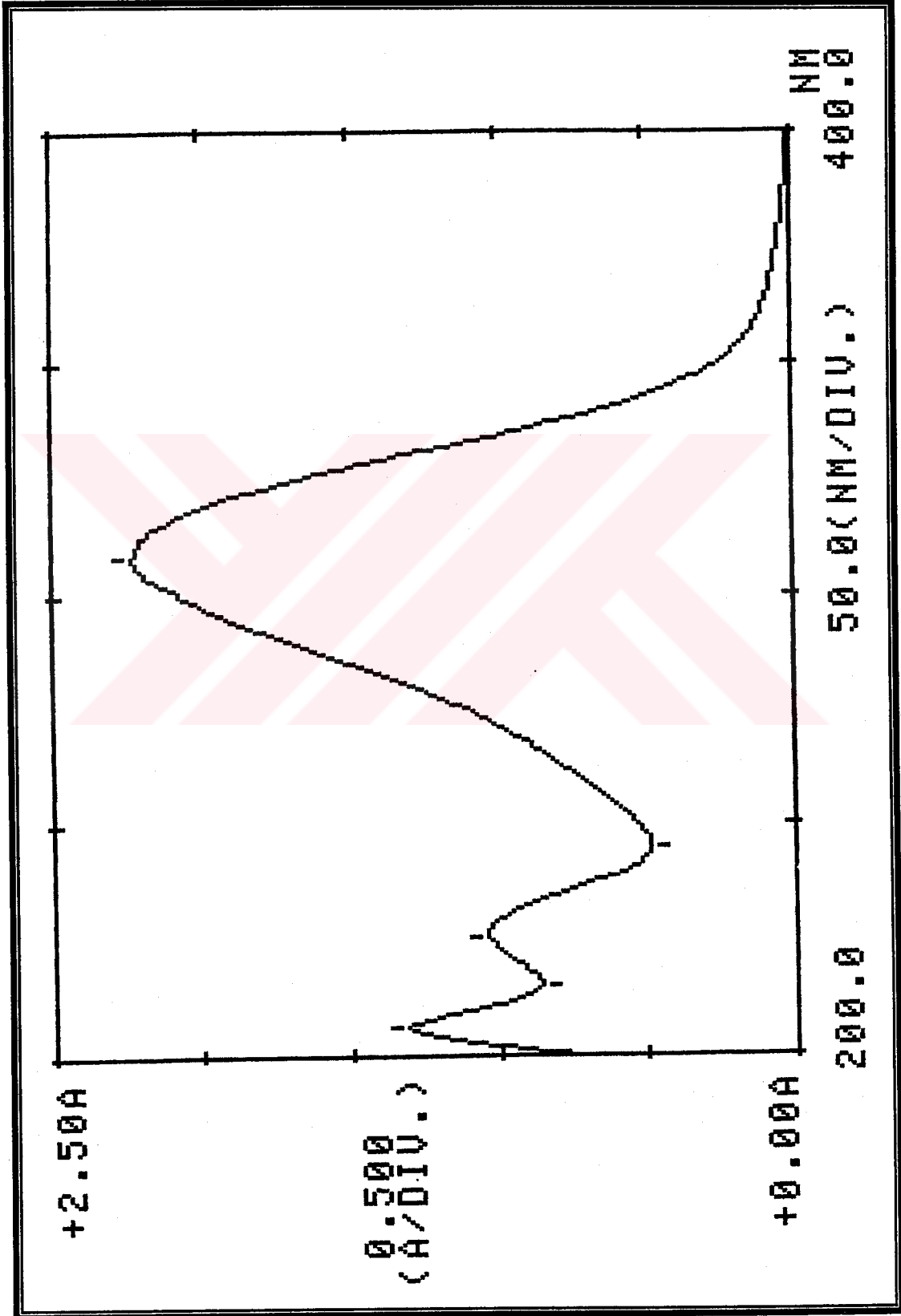
400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.96-7.94 (2H, m, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J$  15.7 Hz, H-3), 7.59-7.56 (2H, m, Ar-H), 7.53-7.42 (3H, m, Ar-H), 7.46 (1H, d,  $J$  15.9 Hz, H-2), 7.37-7.33 (3H, m, Ar-H) ppm.

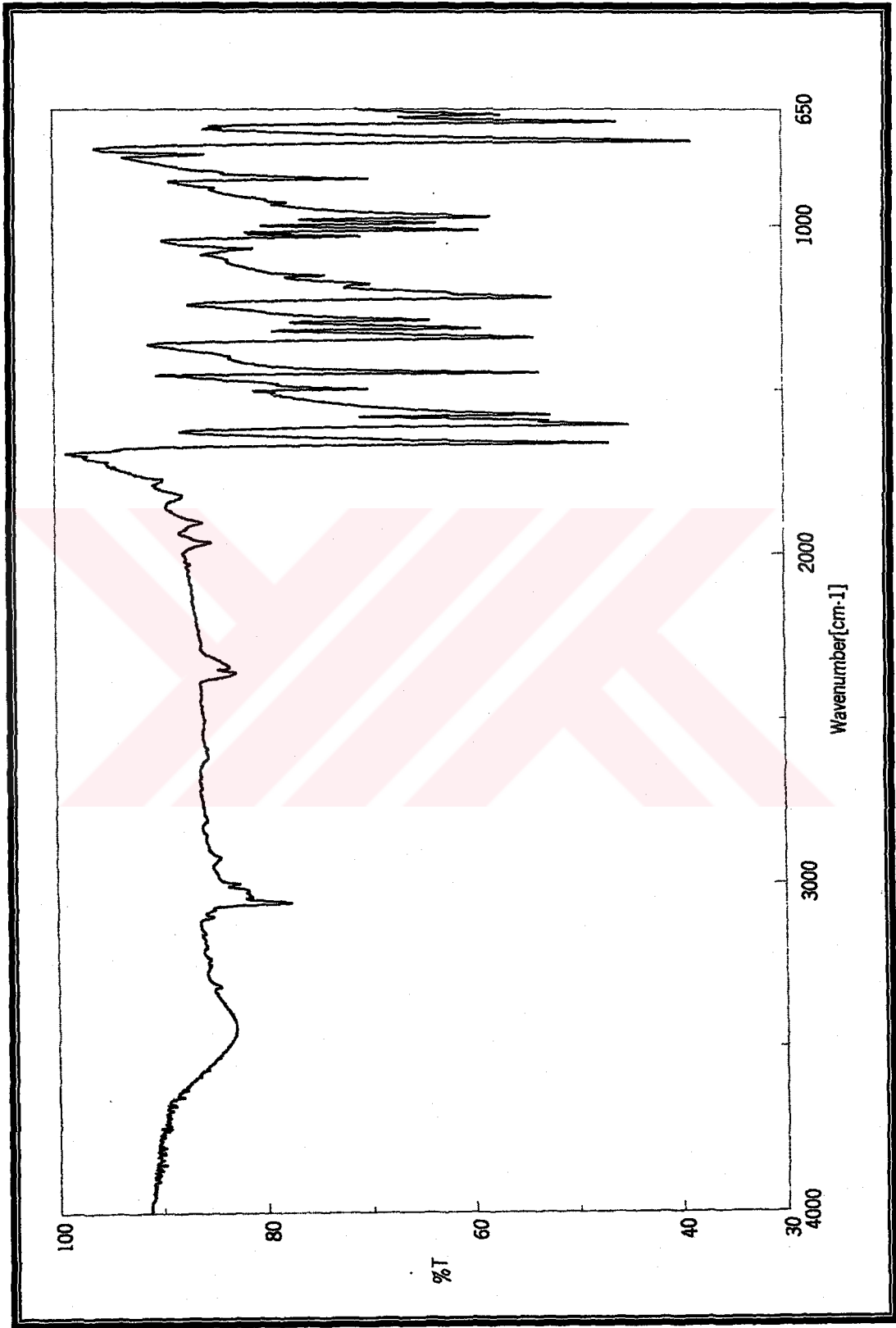
$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 4)

100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

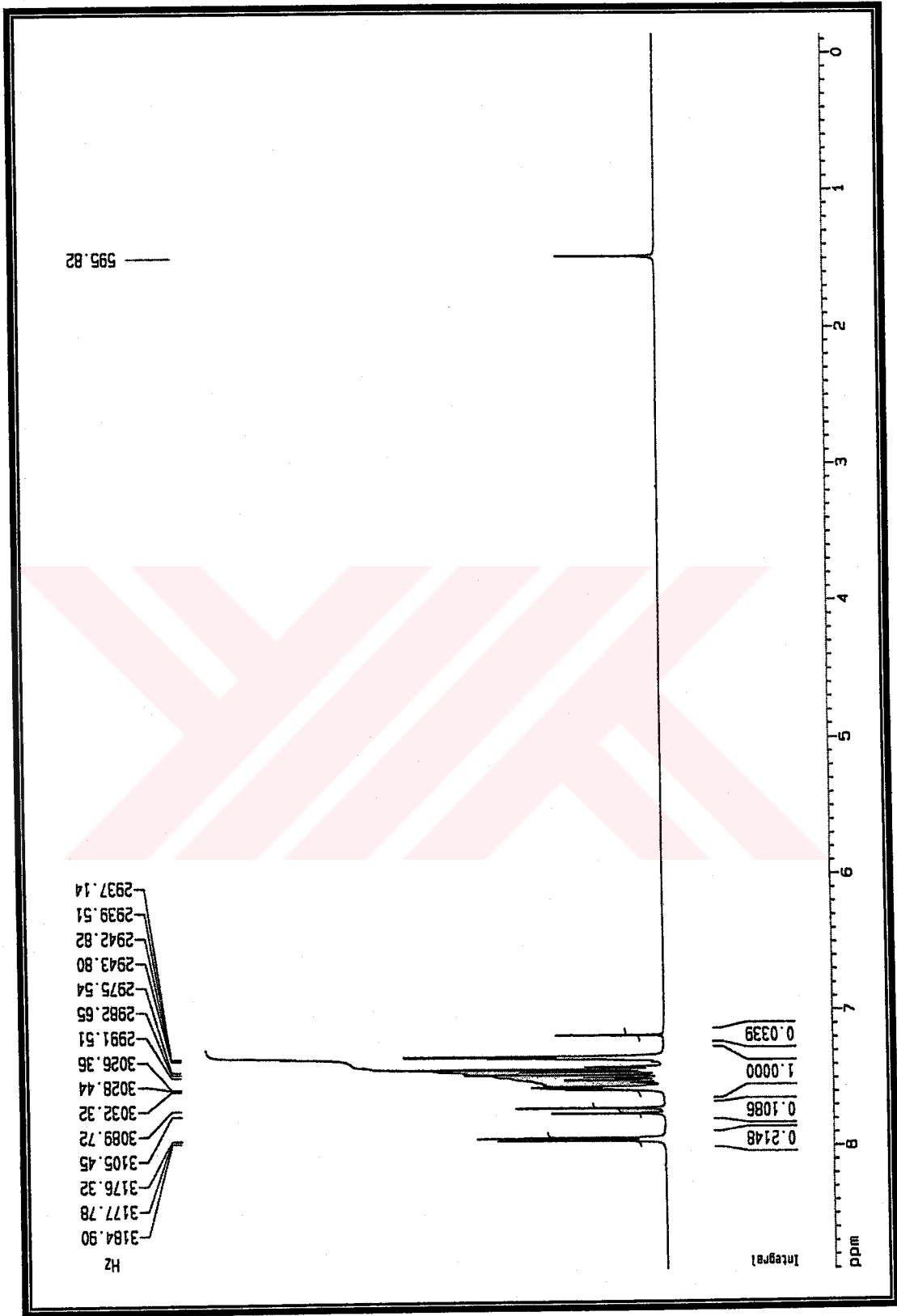
$\delta$  122.5 (CH), 128.87 (2 X CH), 128.93 (2 X CH), 129.1 (2 X CH), 129.4 (2 X CH), 131.0 (CH), 133.2 (CH), 135.3 (C), 138.6 (C), 145.3 (CH), 191.0 (C=O) ppm.



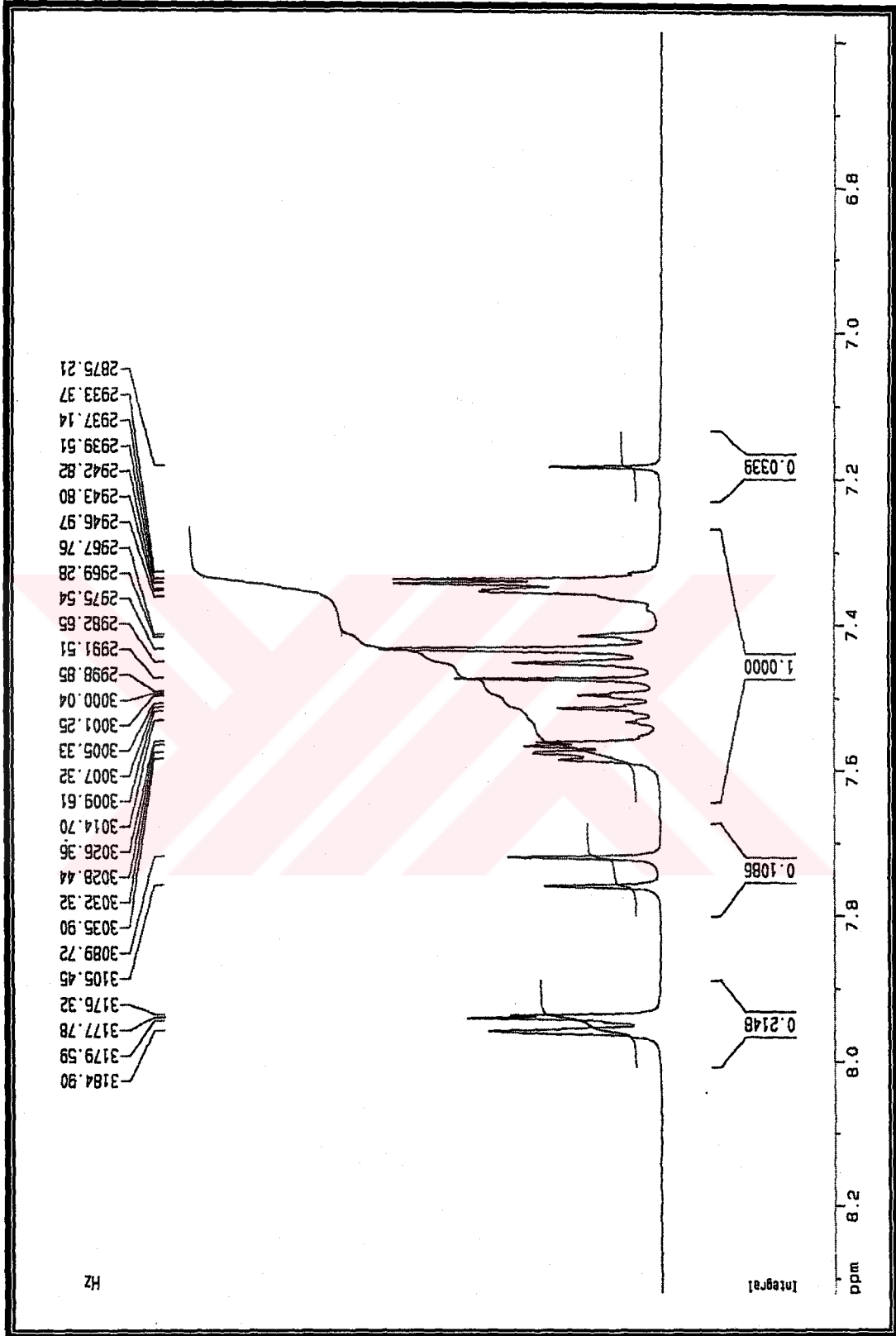
Spektrum No 1. f-1 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu

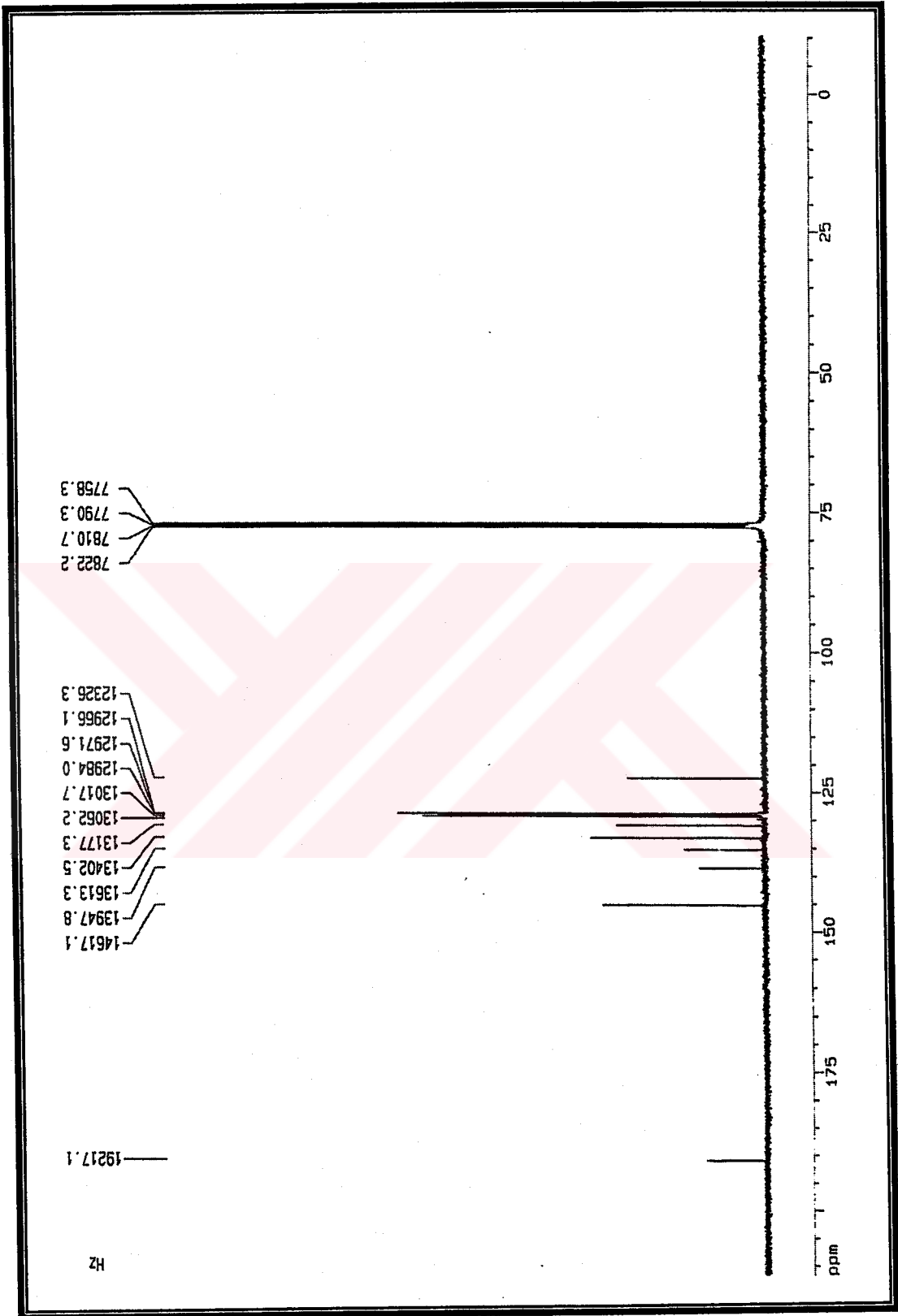


Spektrum No 2. f-1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 3. f-1 Kodlu Bileşigin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Spektrum No 3a. f-1 Kodlu Bileşenin Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Spektrum No 4. f-1 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

**b. 2k-1 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları**

UV (Spektrum No 5)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ) 207 (4.36), 232 (4.04), 299 (4.34) nm.

IR (Spektrum No 6)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3058, 1663, 1608, 1578, 1562, 1489, 1468, 1446, 1440, 1335, 1313, 1271, 1213, 1178, 1014, 970, 855, 784, 750, 718  $\text{cm}^{-1}$ .

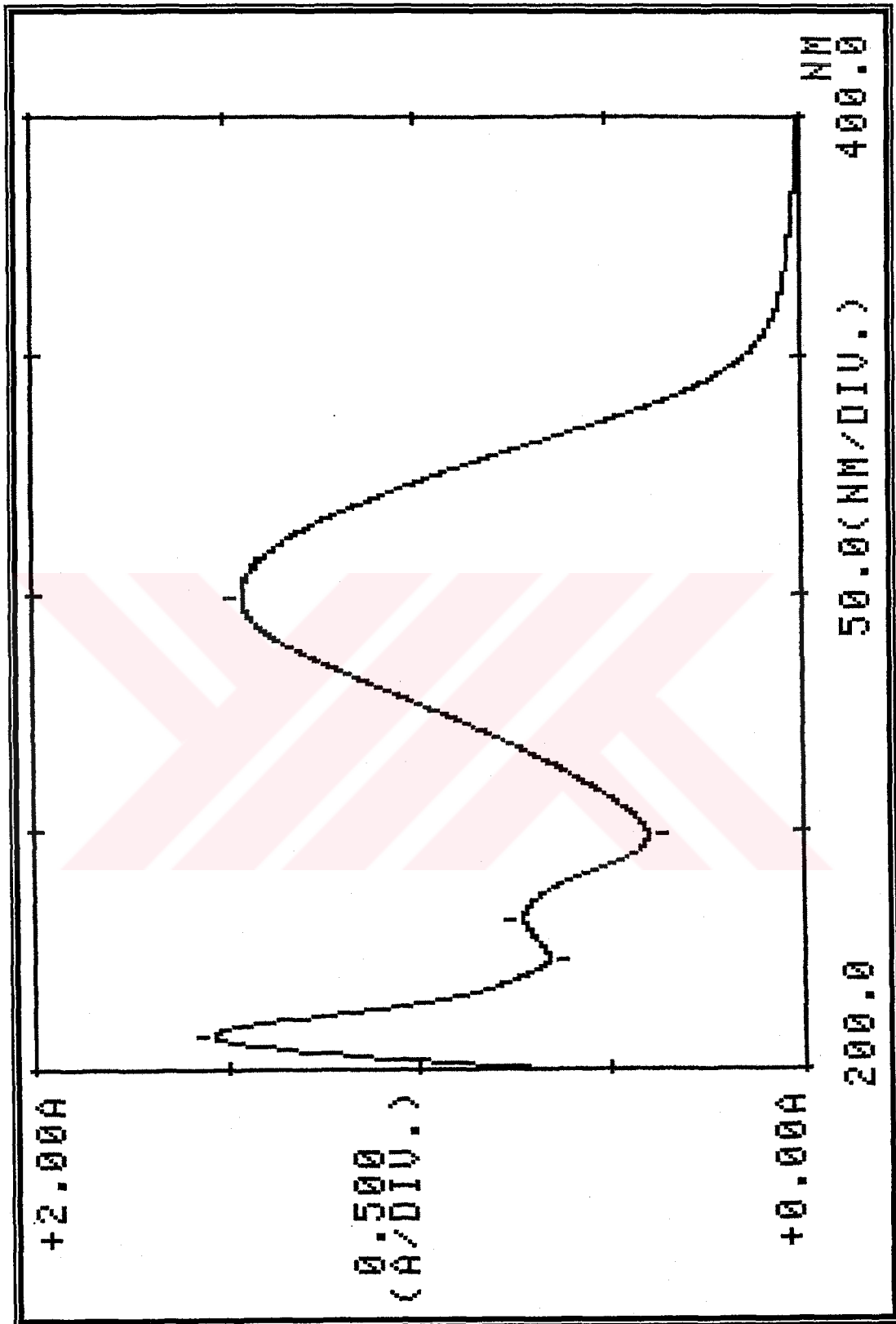
$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 7, 7a)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  8.09 (1H, d,  $J$  15.8 Hz, H-3), 7.93 (2H, dt,  $J$  8.2, 1.6 Hz, H-2', H-6'), 7.68-7.65 (1H, m, H-6''), 7.51 (1H, tt,  $J$  7.0, 1.3 Hz, H-4'), 7.44-7.35 (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, d,  $J$  15.8 Hz, H-2), 7.27-7.23 (2H, m, Ar-H) ppm.

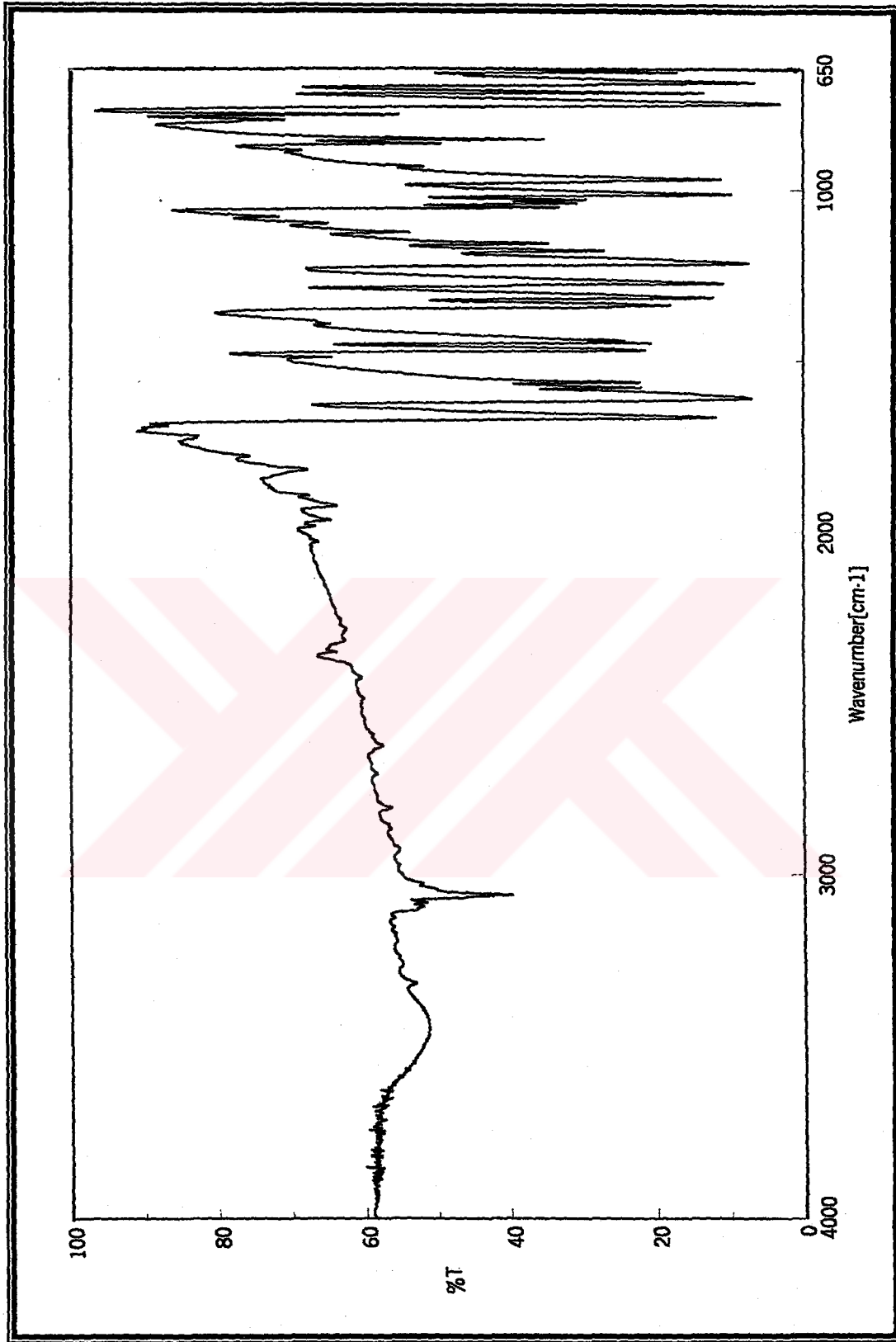
EI-MS (Spektrum No 8)

$m/z$  (% bağıl bolluk) 244 (4), 242 ( $M^+$ , 11), 208 (16), 207 (100), 179 (8), 178 (9), 165 (6), 139 (3), 137 (7), 105 (15), 102 (9), 101 (13), 77 (30).

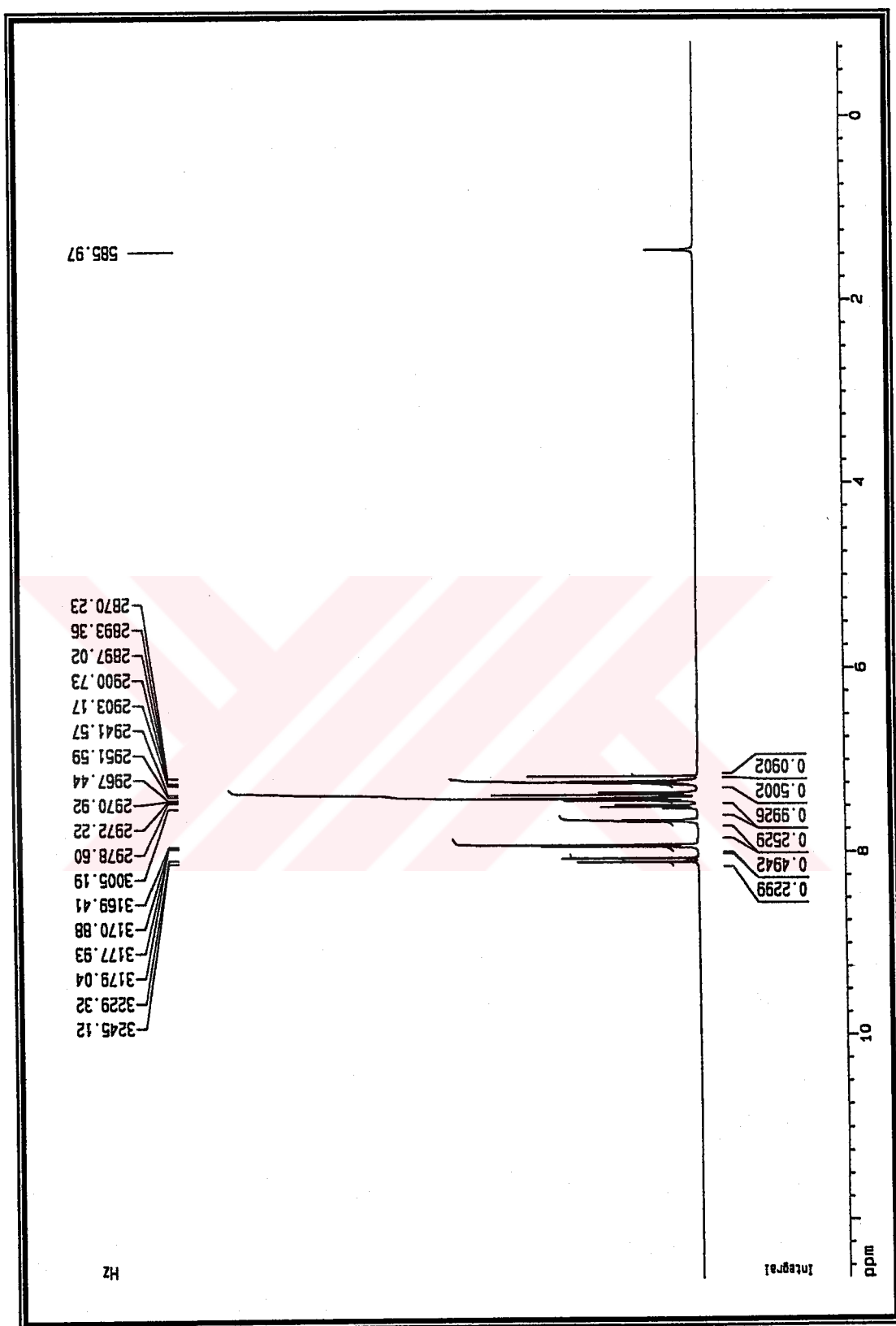


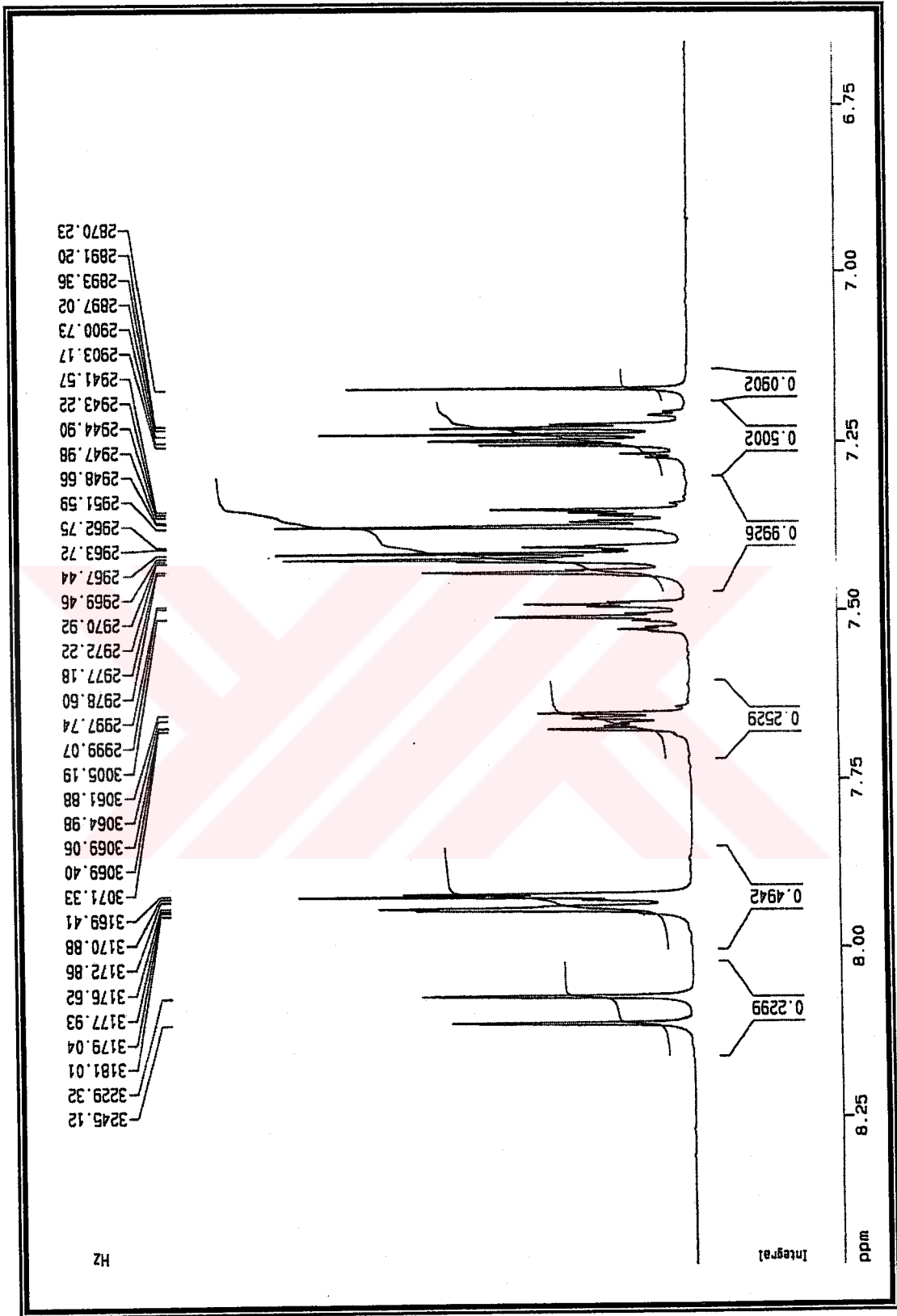
Spektrum No 5. 2k-1 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu



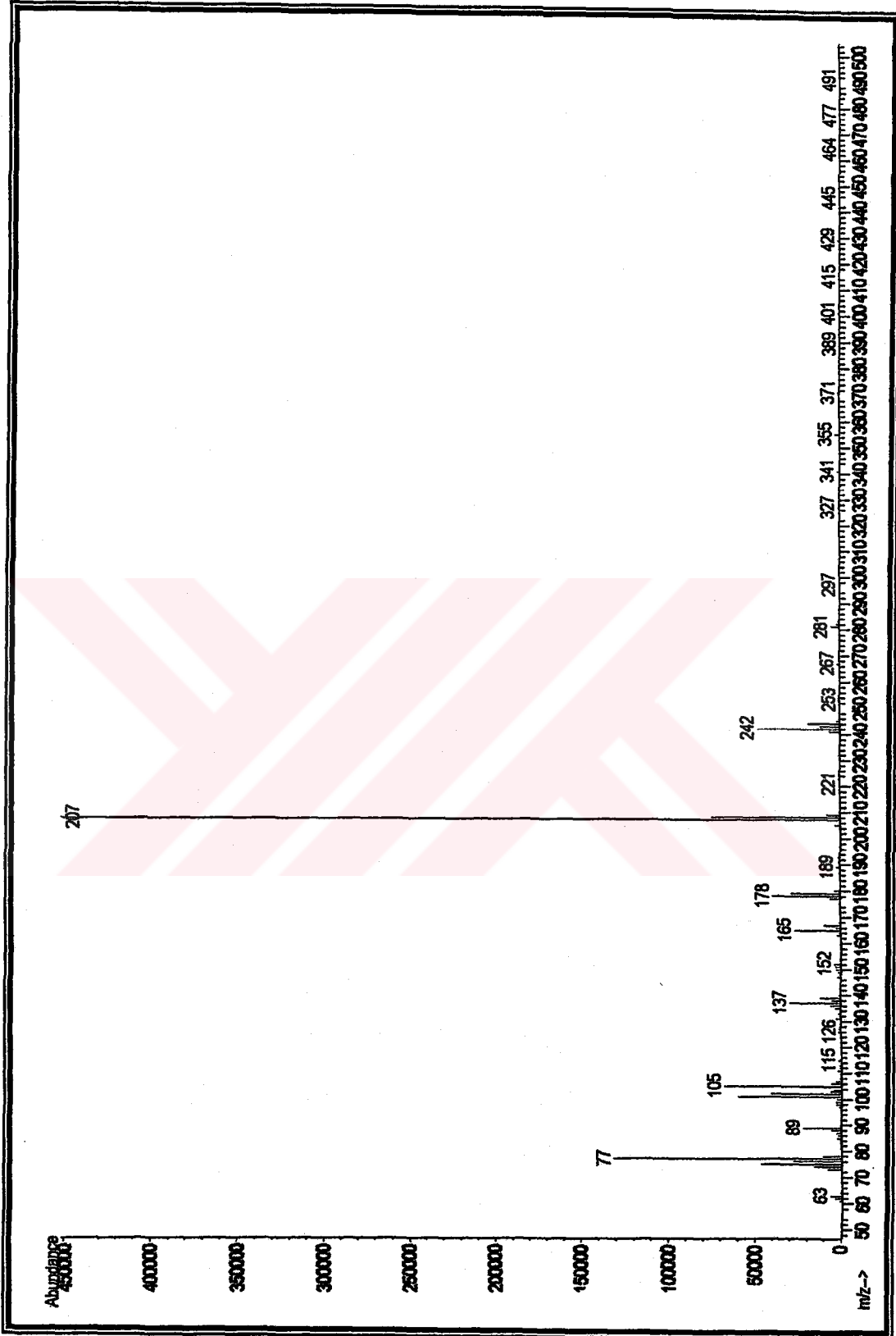


Spektrum No 6. 2k-1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

Spektrum No 7. 2k-1 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 7a. 2k-1 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş 1H NMR Spektrumu



Spektrum No 8. 2k-1 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**c. 3k-1 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 9)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 208 (4.35), 231 (4.06), 299 (4.37) nm.

IR (Spektrum No 10)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3063, 1659, 1607, 1594, 1448, 1307, 1218, 1017, 989, 972, 860, 799, 773, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 11)

300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  8.05-8.01 (2H, m, ArH), 7.74 (1H, d,  $J$  15.7 Hz, H-3), 7.64-7.58 (2H, m, ArH), 7.53 (1H, d,  $J$  15.8 Hz, H-2), 7.54-7.49 (3H, m, ArH), 7.41-7.35 (2H, m, ArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 12)

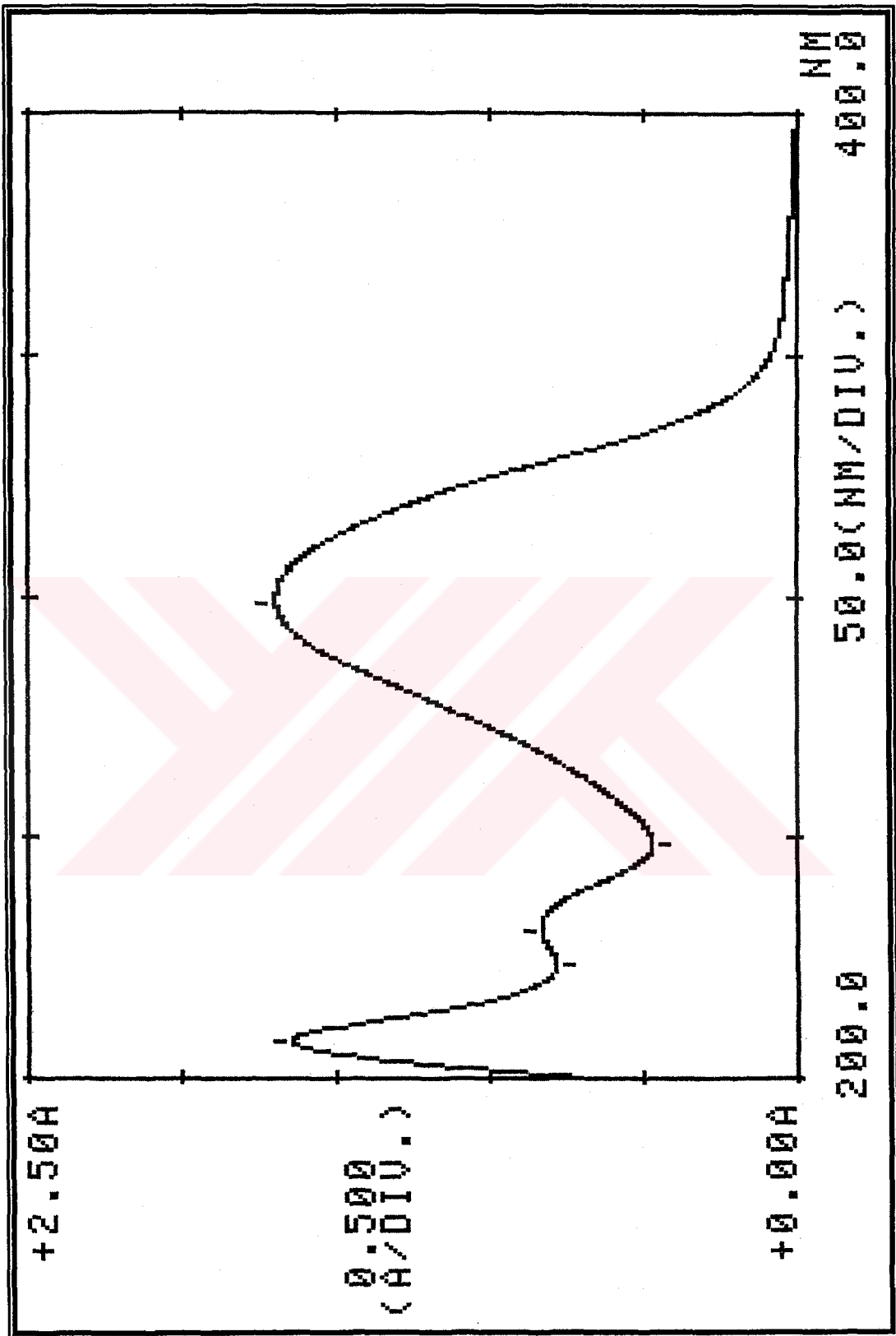
75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  123.2 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (2 X CH), 128.6 (2 X CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 132.9 (CH), 134.9 (C), 136.7 (C), 137.8 (C), 142.9 (CH), 190.0 (C=O) ppm.

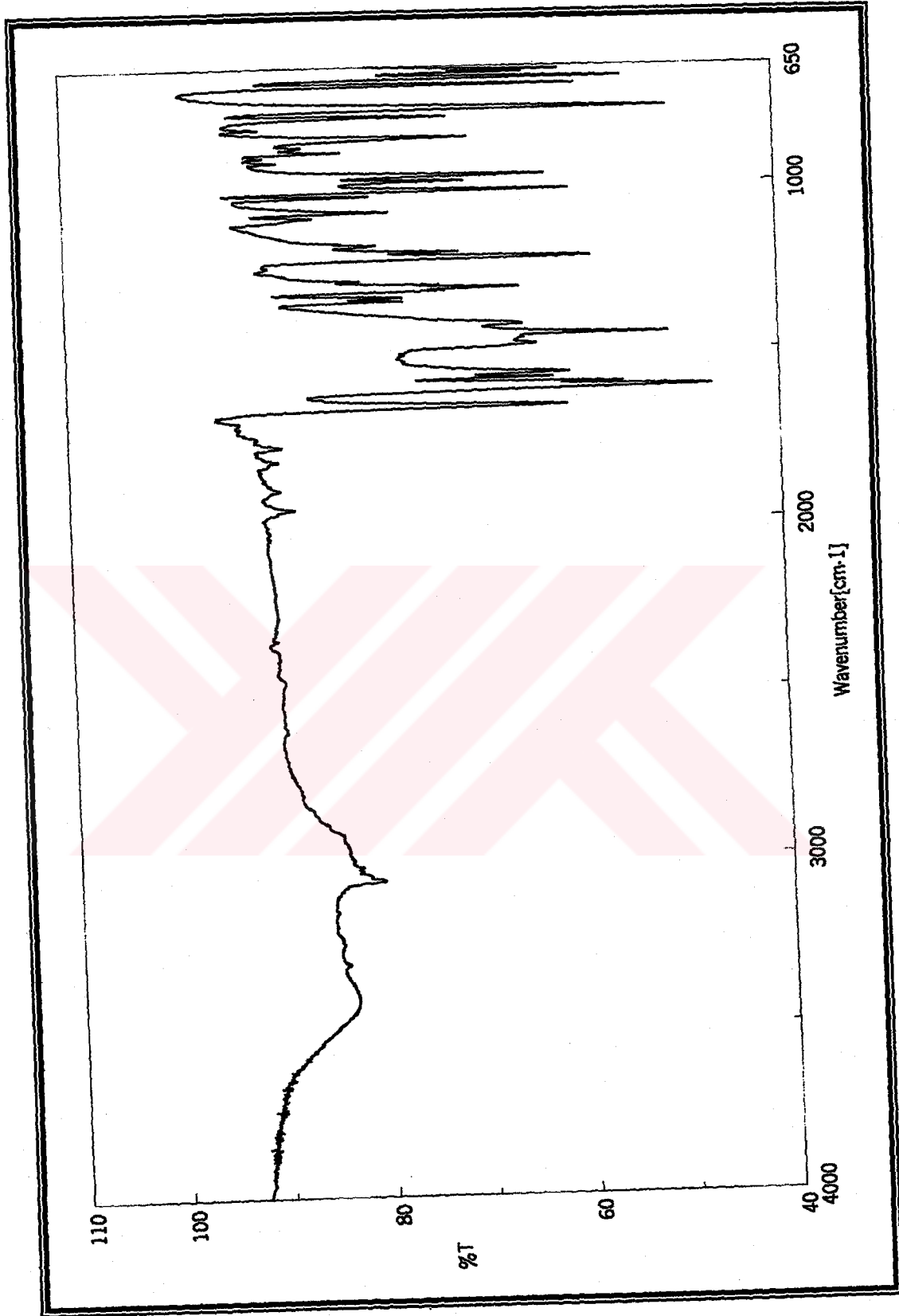
DEPT 135 (Spektrum No 13)

EI-MS (Spektrum No 14)

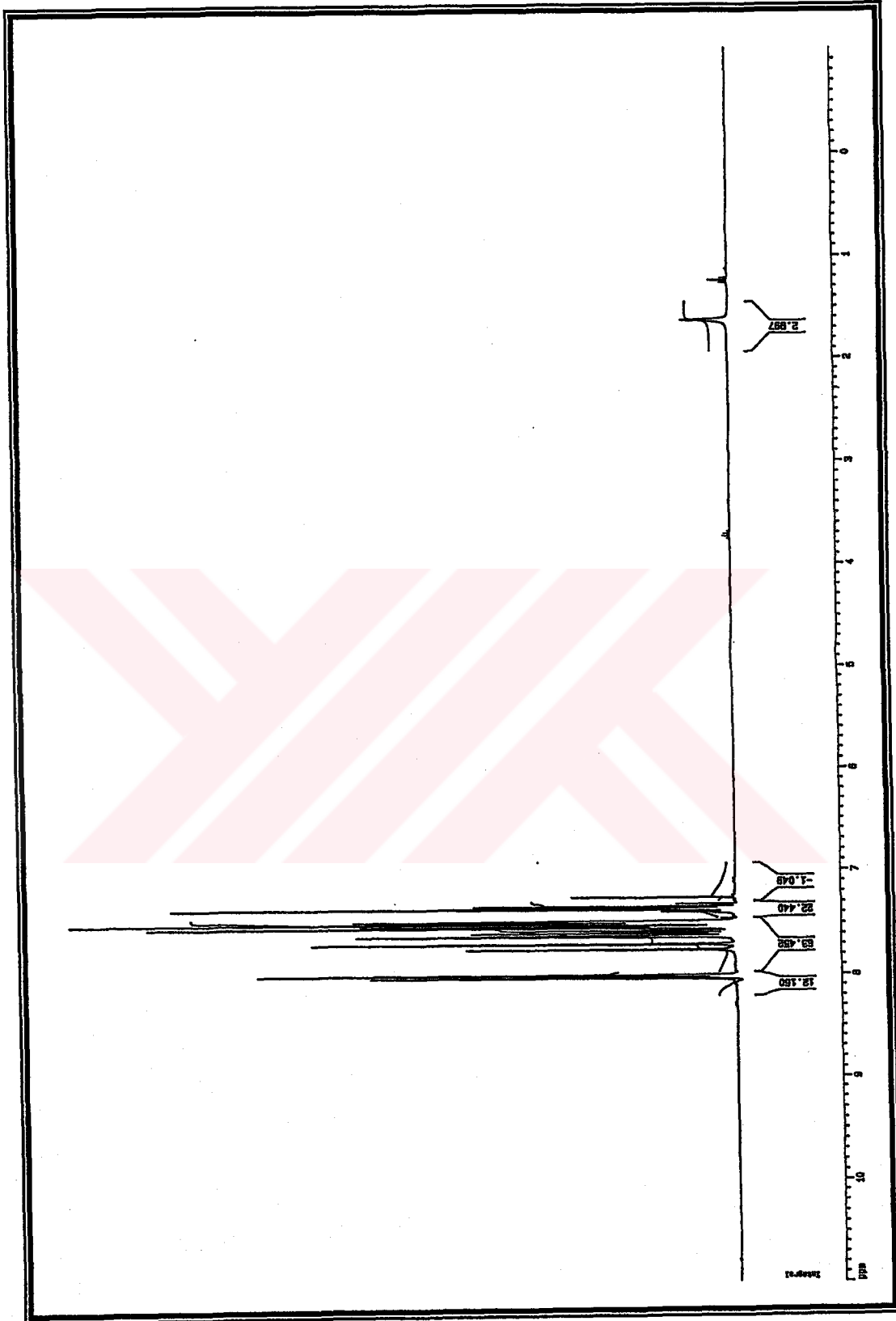
$m/z$  (% bağıl bolluk) 244 (19), 243 (21), 242 ( $M^+$ , 57), 241 (33), 208 (10), 207 (66), 179 (33), 178 (23), 167 (13), 165 (43), 139 (7), 137 (21), 130 (10), 105 (95), 102 (46), 101 (35), 77 (100).



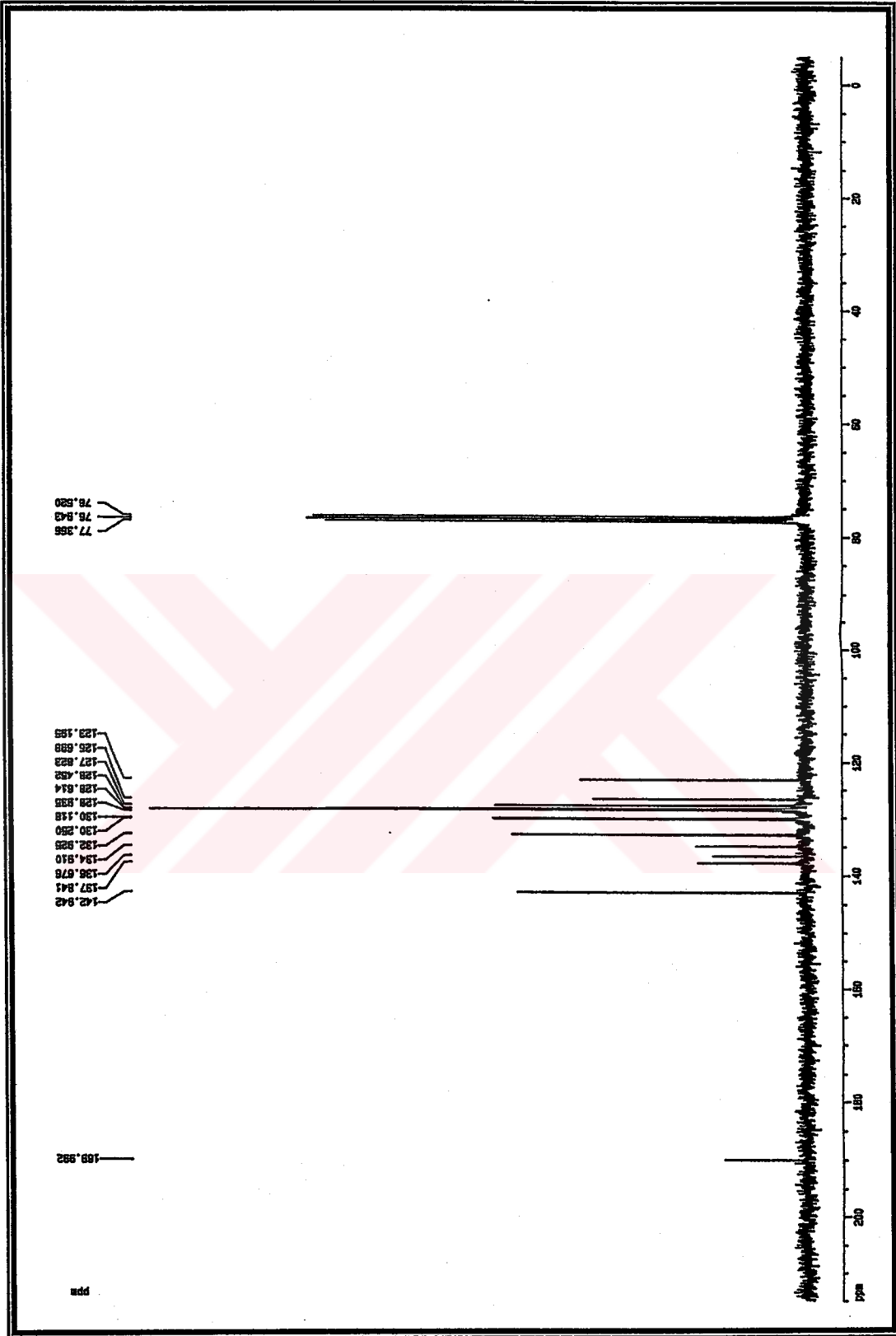
Spektrum No 9. 3k-1 Kodlu Bilesigin UV Spektrumu

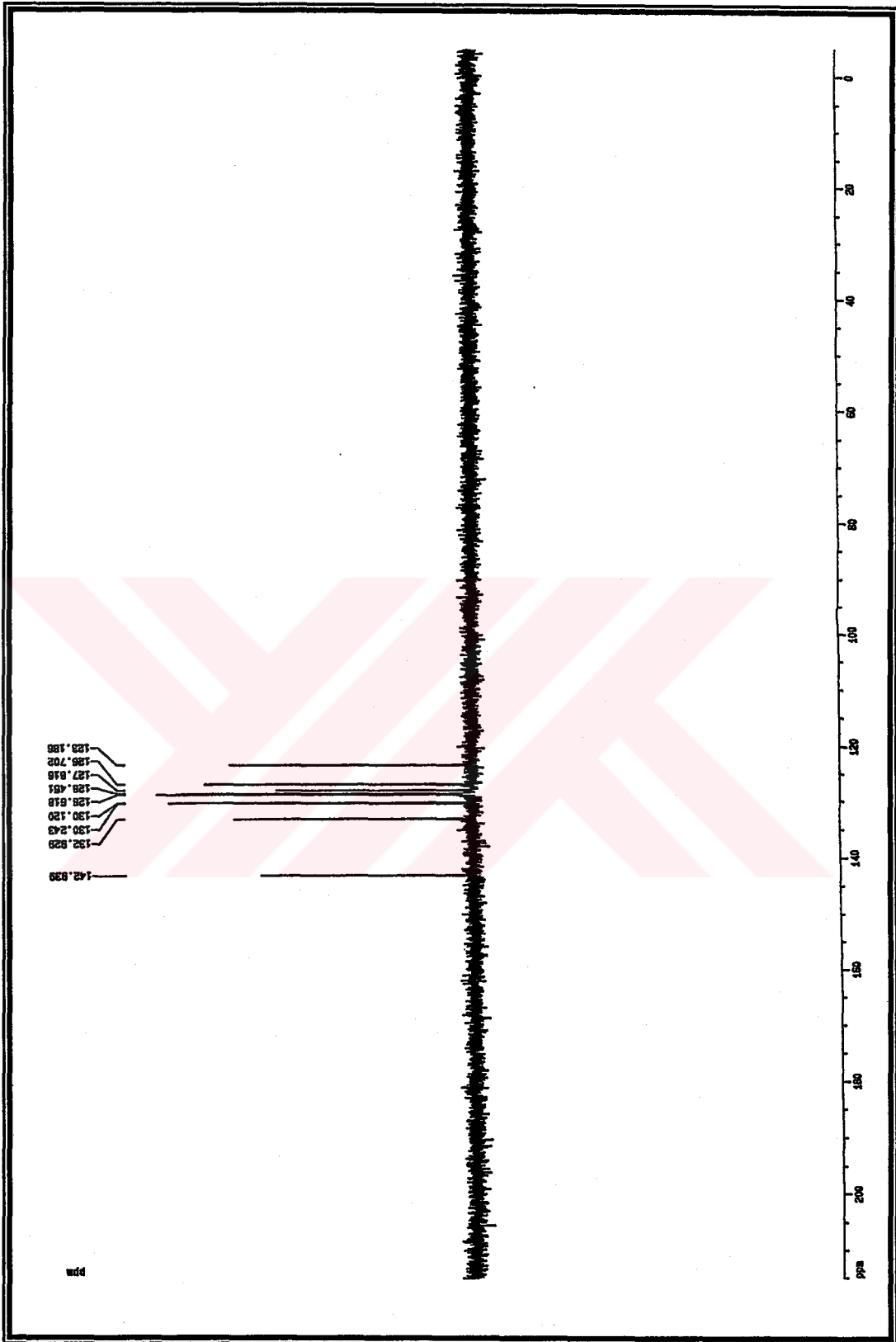


Spektrum No 10. 3k-1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

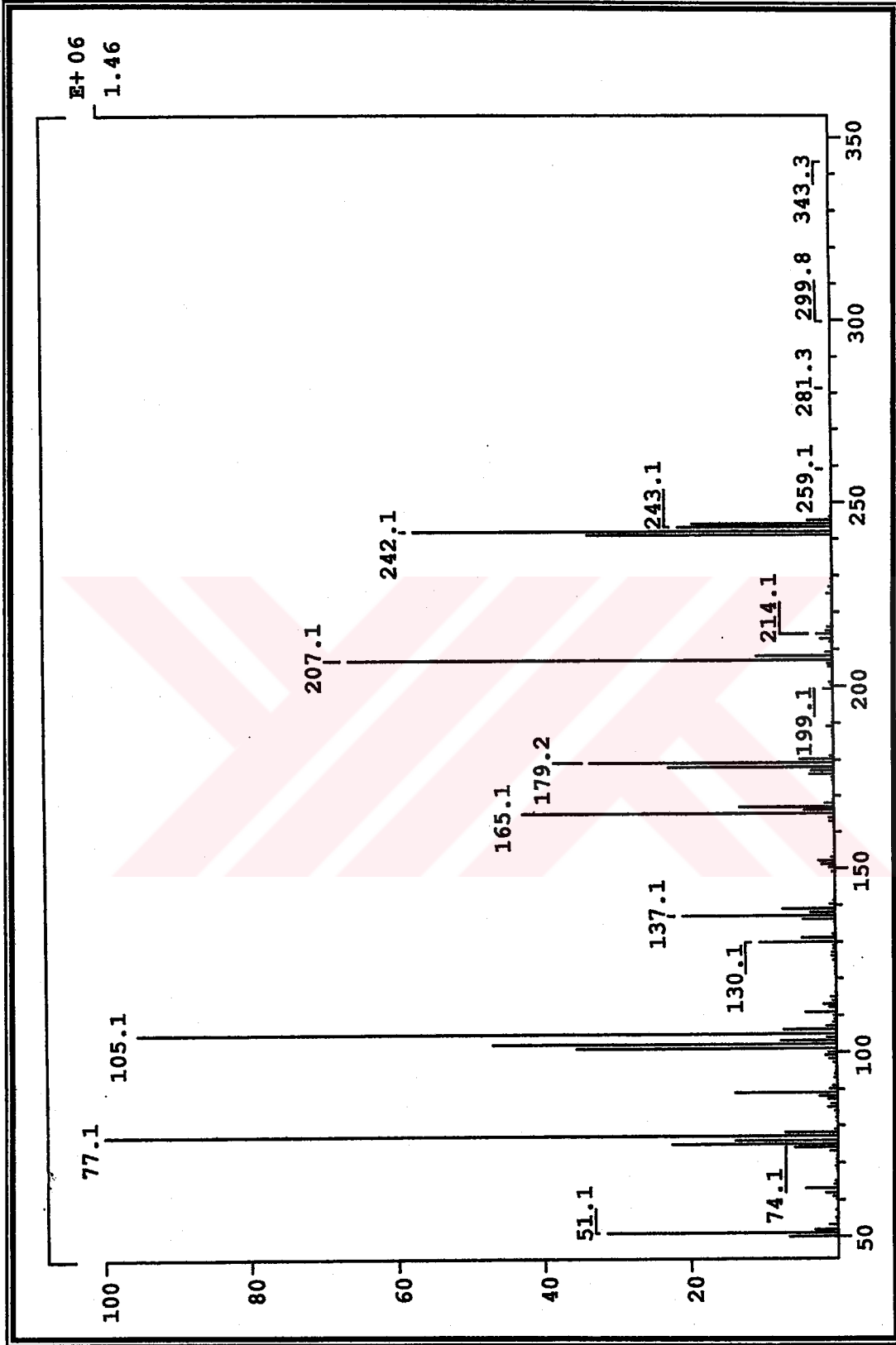
Spektrum No 11. 3k-1 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 12. 3k-1 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



Spektrum No 13. 3k-1 Kodlu Bileşğin DEPT Spektrumu



Spektrum No 14. 3k-1 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**d. 4k-1 kodlu Bileşğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 15)

 $\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 204 (4.12), 230 (3.91), 313 (4.22) nm.

IR (Spektrum No 16)

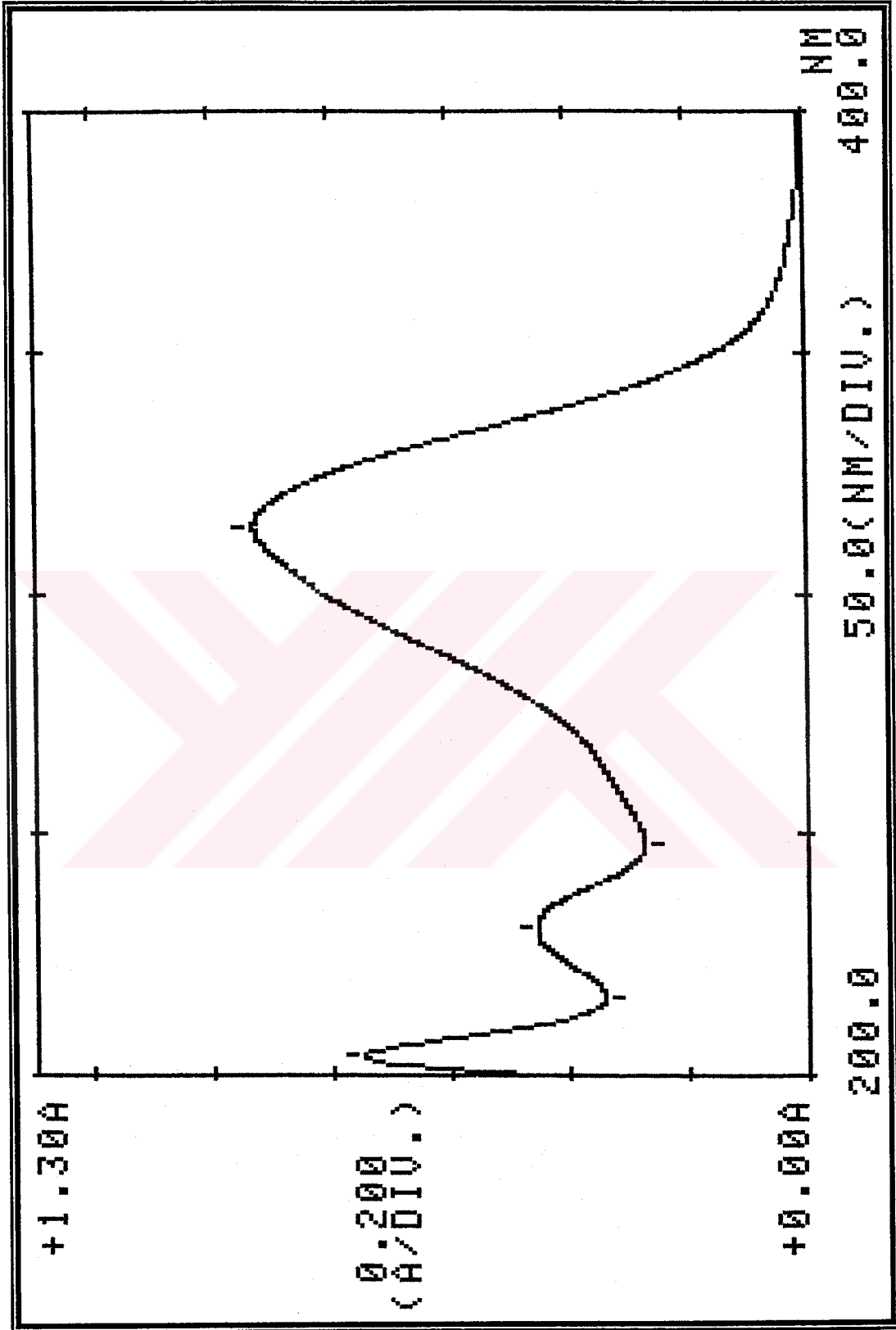
 $\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 1659, 1602, 1590, 1577, 1487, 1403, 1312, 1216, 1011, 984, 822, 775  $\text{cm}^{-1}$ . *$\alpha, \beta$ -doym. keton* $^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 17, 17a)300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ 

$\delta$  8.01 (2H, d,  $J$  8.2 Hz, H-2'', H-6''), 7.75 (1H, d,  $J$  15.7 Hz, H-3), 7.62-7.48 (5H, m, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.49 (1H, d,  $J$  15.7 Hz, H-2), 7.39 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, H-3'' ve H-5'') ppm.

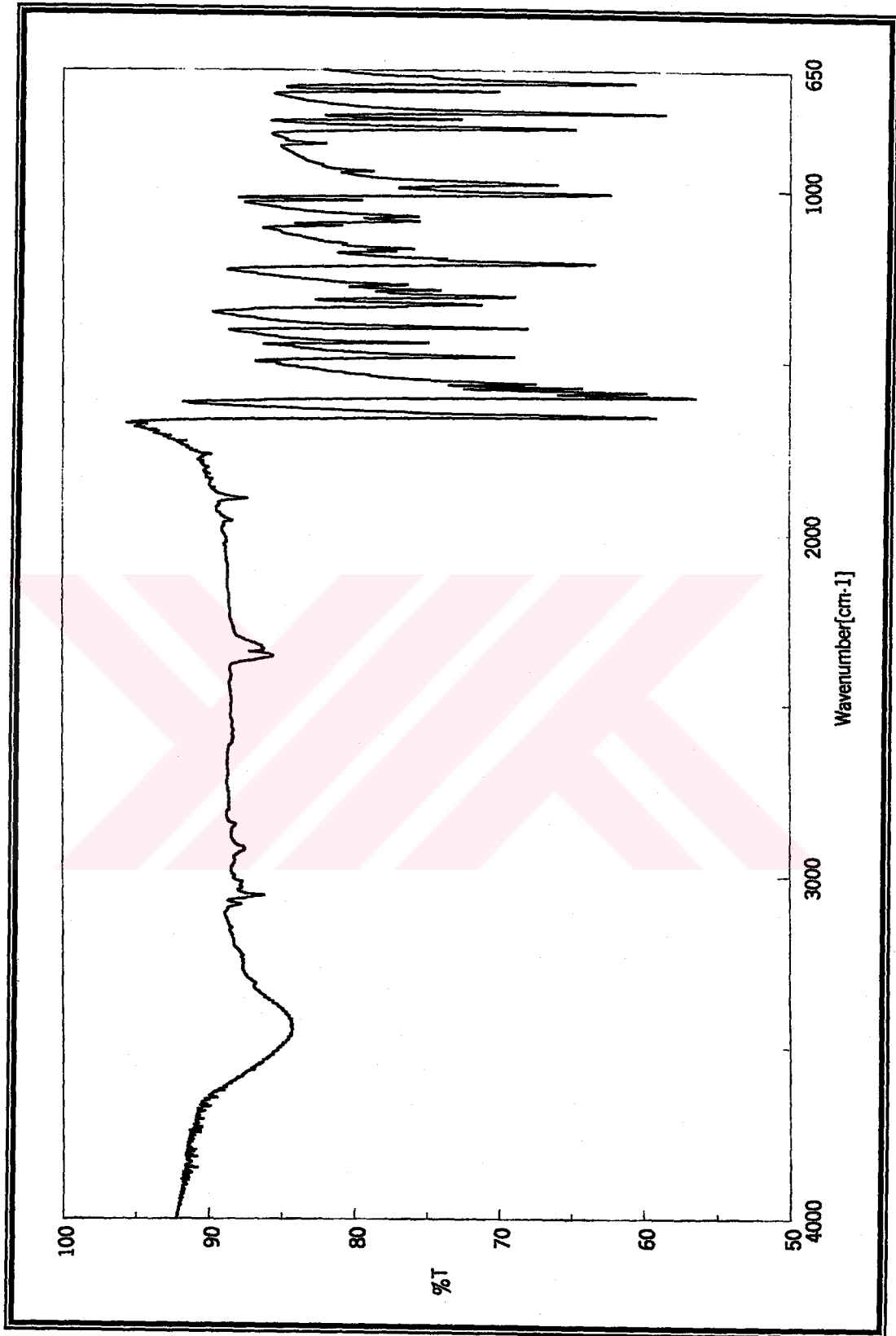
 $^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 18)75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ 

$\delta$  122.5 (CH), 128.4 (2 X CH), 128.6 (2 X CH), 129.1 (2 X CH), 129.5 (2 X CH), 132.8 (CH), 133.4 (C), 136.4 (C), 138.0 (C), 143.2 (CH), 190.1 (C=O) ppm.

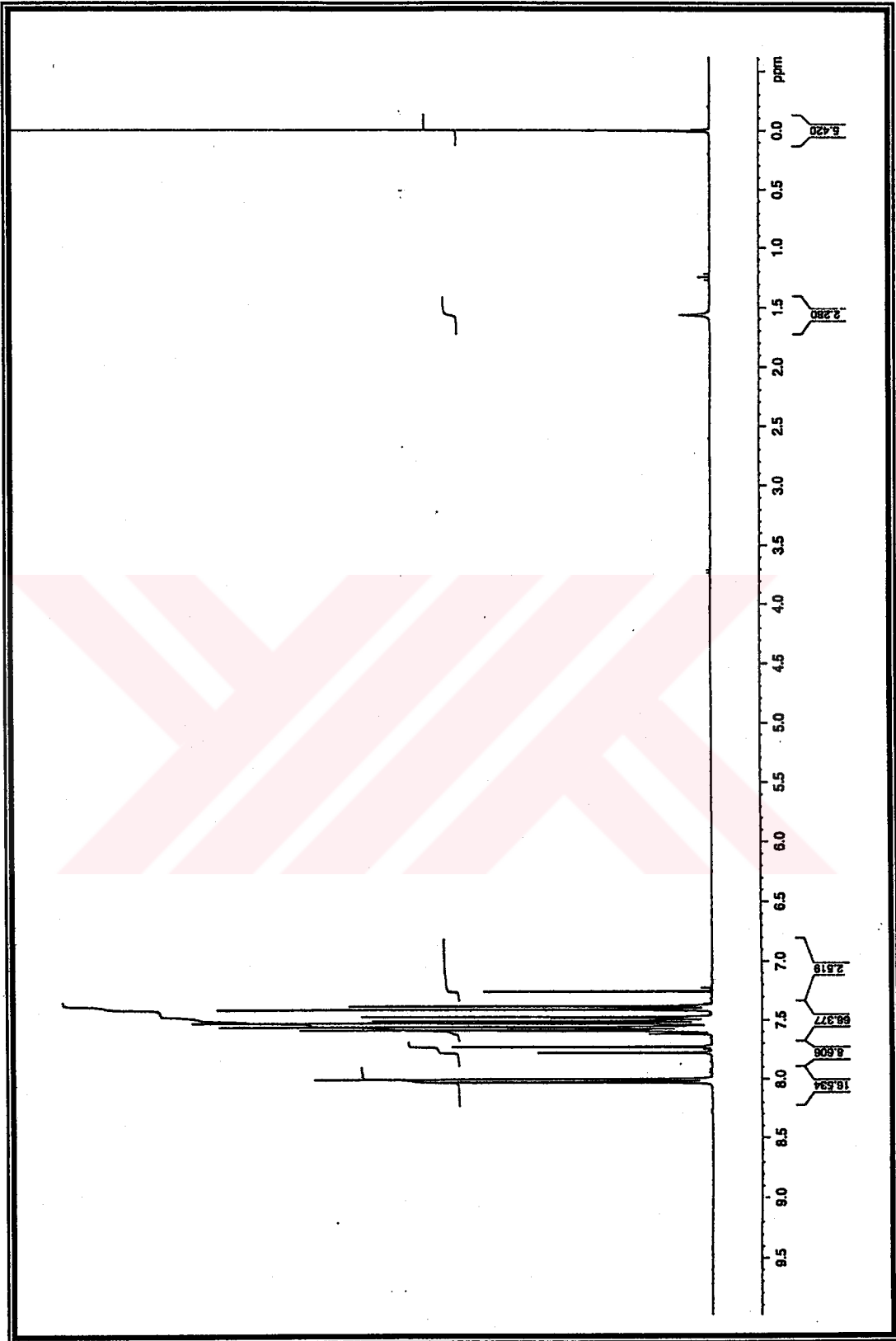
DEPT 135 (Spektrum No 19)

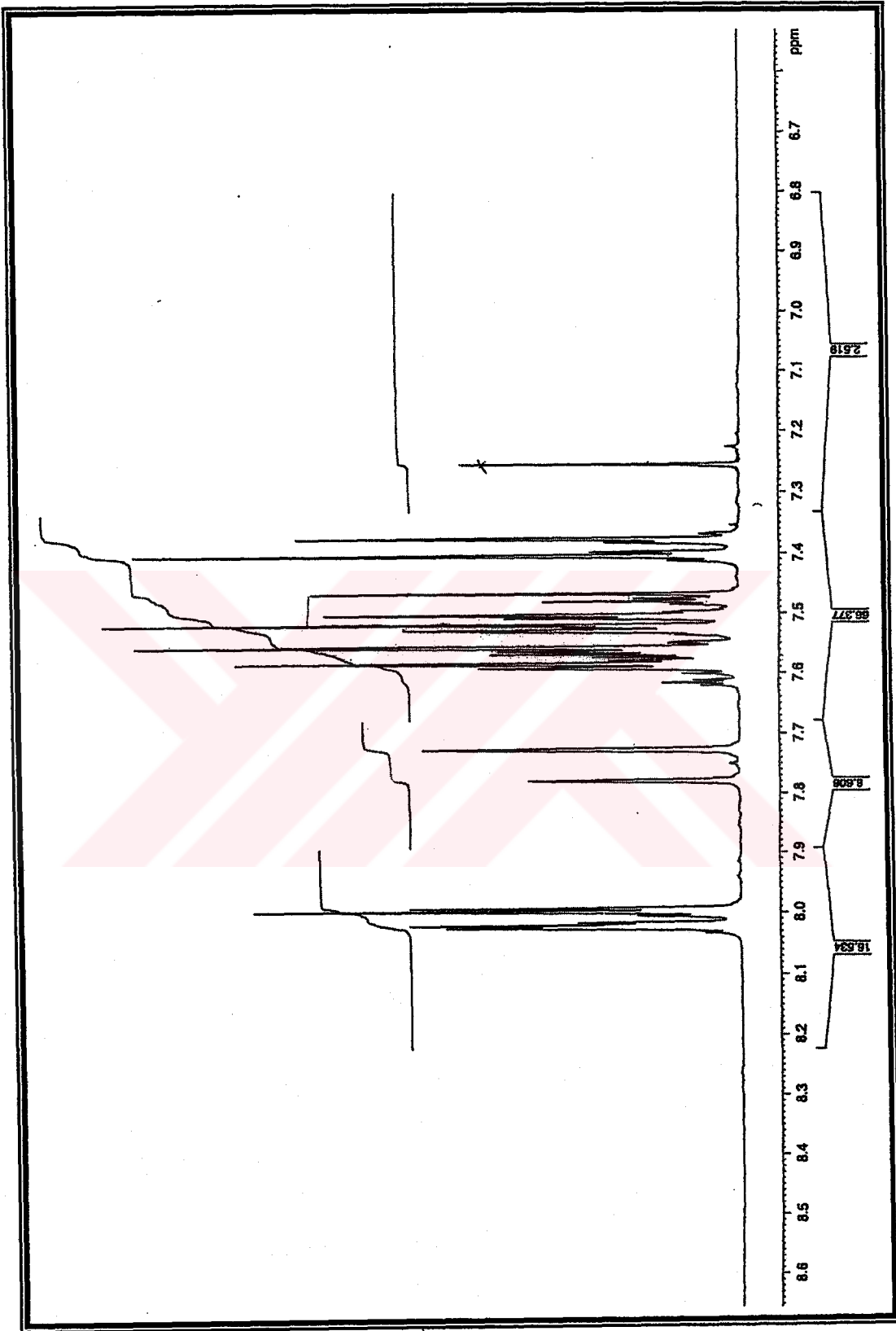


Spektrum No 15. 4k-1 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



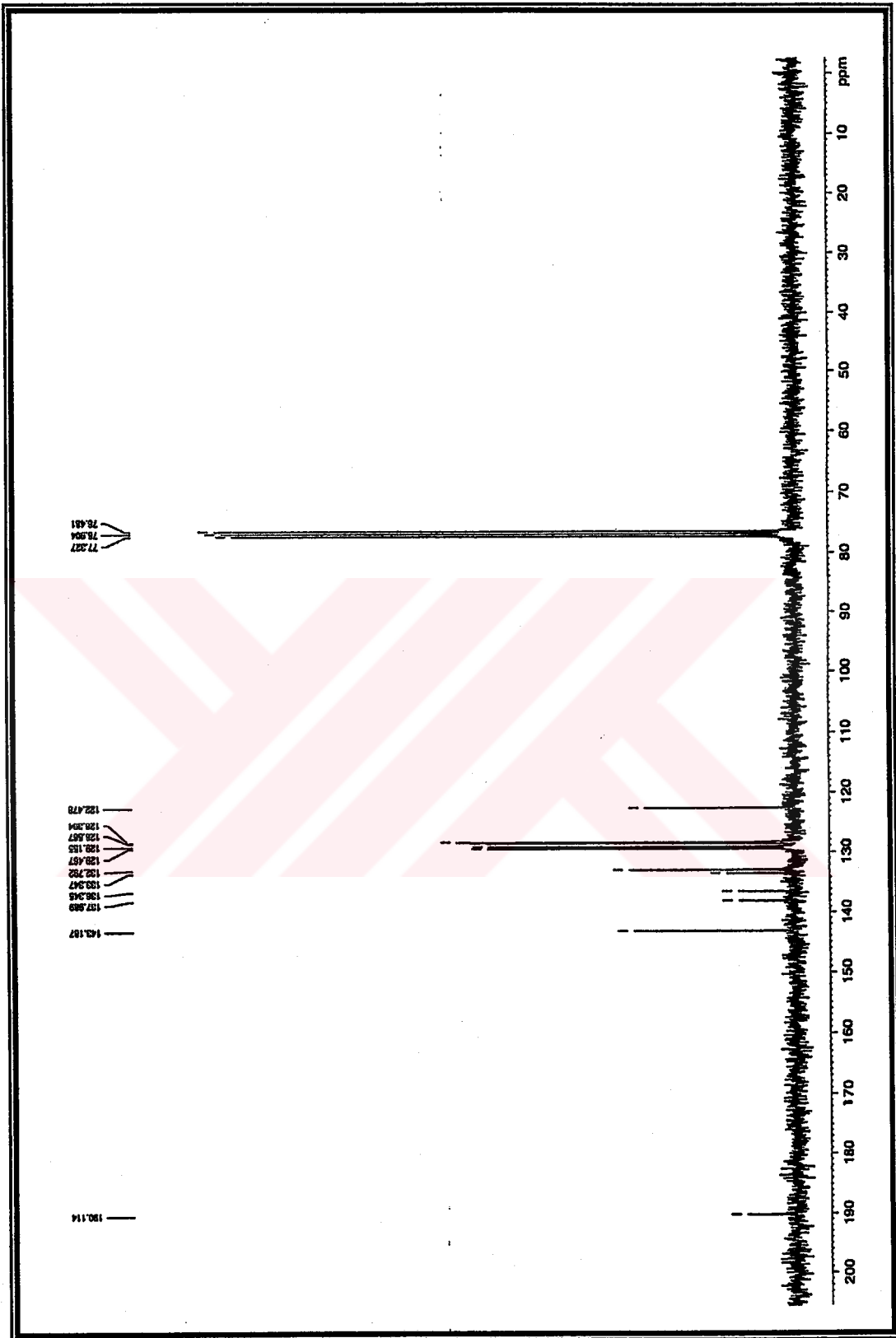
Spektrum No 16. 4k-1 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

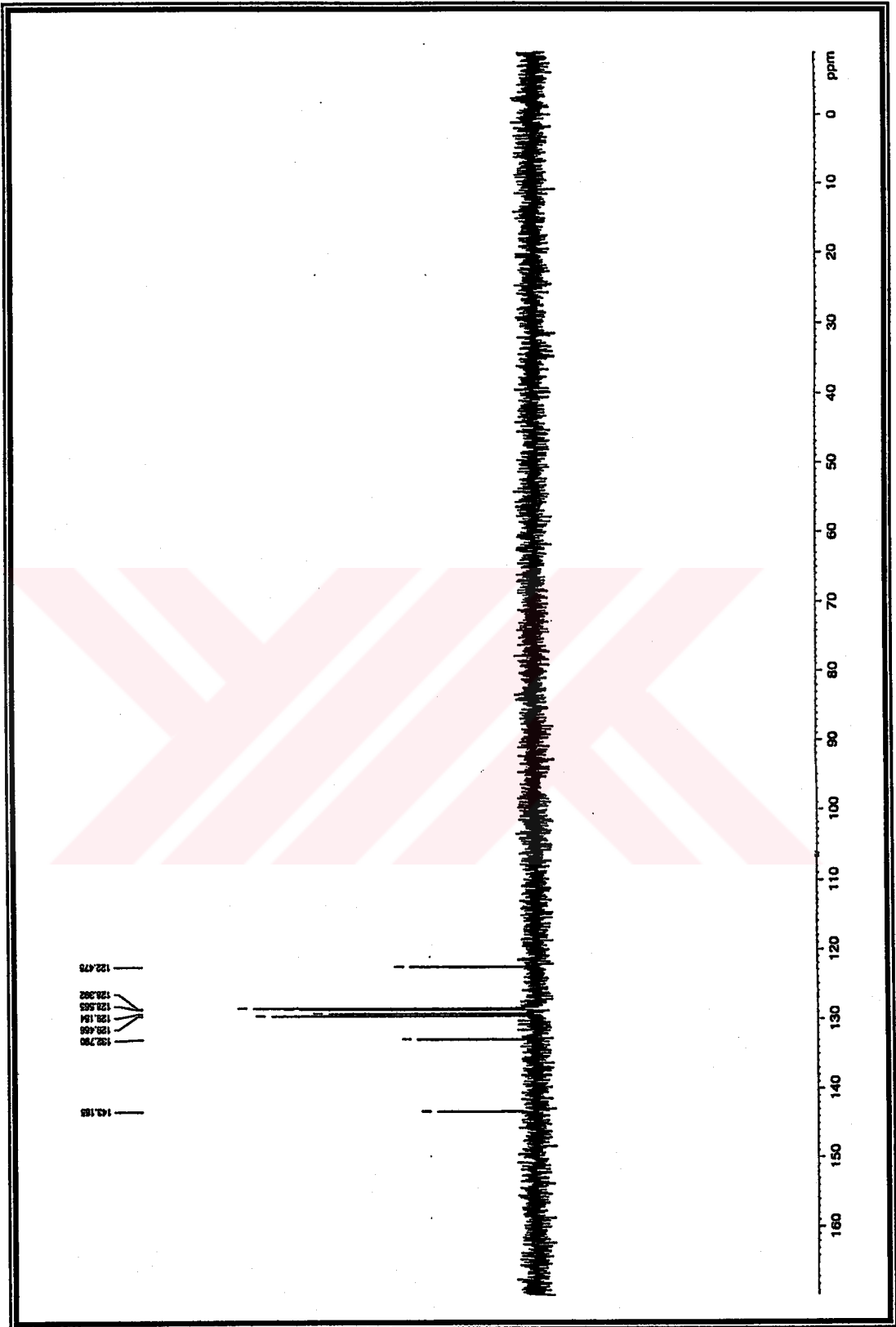
Spektrum No 17. 4k-1 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 17a. 4k-1 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 18. 4k-1 Kodlu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



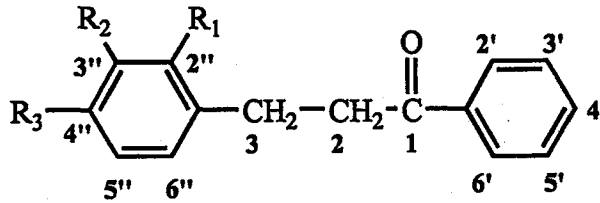
Spektrum No 19. 4k-1 Kodlu Bileşimin DEPT Spektrumu

## 2. 1,3-Difenil-1-propanon ve 1-fenil-3-(monoklorosübstitüefenil)-1-propanonların Sentezleri ve Spektral Bulguları

Birinci basamakta elde edilen propenon (şalkon) (0.006 mol) ve Pd/C (50 mg), bir erlenmayerde etil asetat (30 ml) içerisinde süspansiyon haline getirildi. Bu karışım hidrojenasyon cihazında oda ısısında ve 5 atmosfer basınç altında hidrojen gazına maruz bırakıldı. Tepkime için uygun sürenin saptanması için tekrarlanan deneyler İTK ile izlendi. Sonuçta on dakikalık sürenin uygun ve yeterli olduğu saptandı. Pd/C süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Süzüntü alçak basınçta yoğunlaştırıldı. Elde edilen ham ürün metanolden kristallendirildi. Bu ürünlerin verimleri, erime dereceleri ve kristallendirme çözücülerini Tablo 2 de verilmektedir.

Bileşik Kodu	Kristallendirme Çözücüsü	% Verim	Erime derecesi (°C)
f-2	Metanol	53	72
2k-2	Metanol	84	48
3k-2	Metanol	80	66 – 68
4k-2	Metanol	54	53 – 54

Tablo 2. İkinci Basamak Sonunda Elde Edilen Ürünlerin Kristallendirme Çözücülerini, % Verimleri ve Erime Dereceleri



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
f-2	H	H	H
2k-2	Cl	H	H
3k-2	H	Cl	H
4k-2	H	H	Cl

**a. f-2 kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 20)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 210 (4.49), 242 (4.48), 276 (3.39) nm.

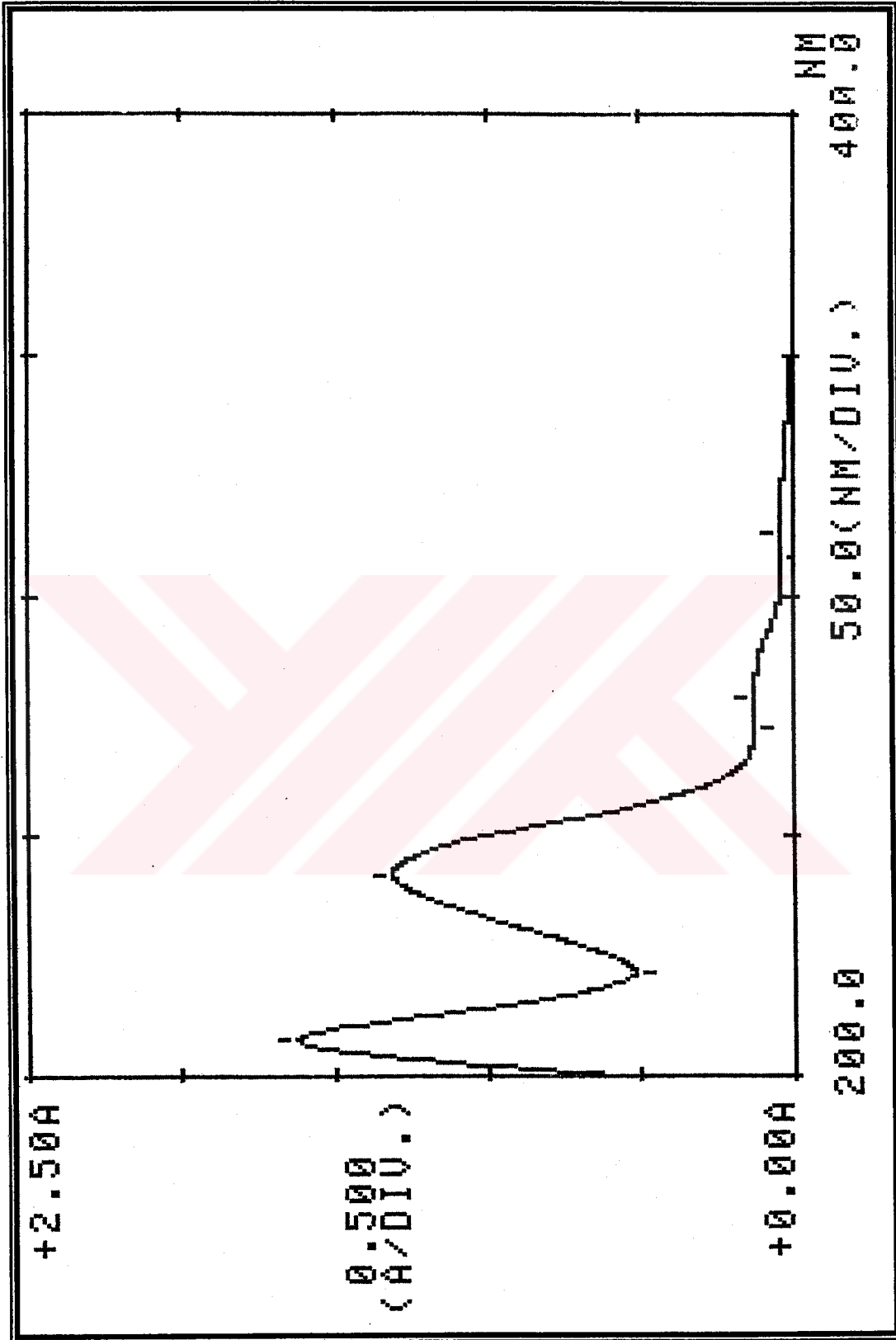
IR (Spektrum No 21)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3343, 3061, 3025, 2921, 1682, 1595, 1580, 1495, 1448, 1410, 1363, 1292, 1209,  
1185, 1075, 1002, 971, 744, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

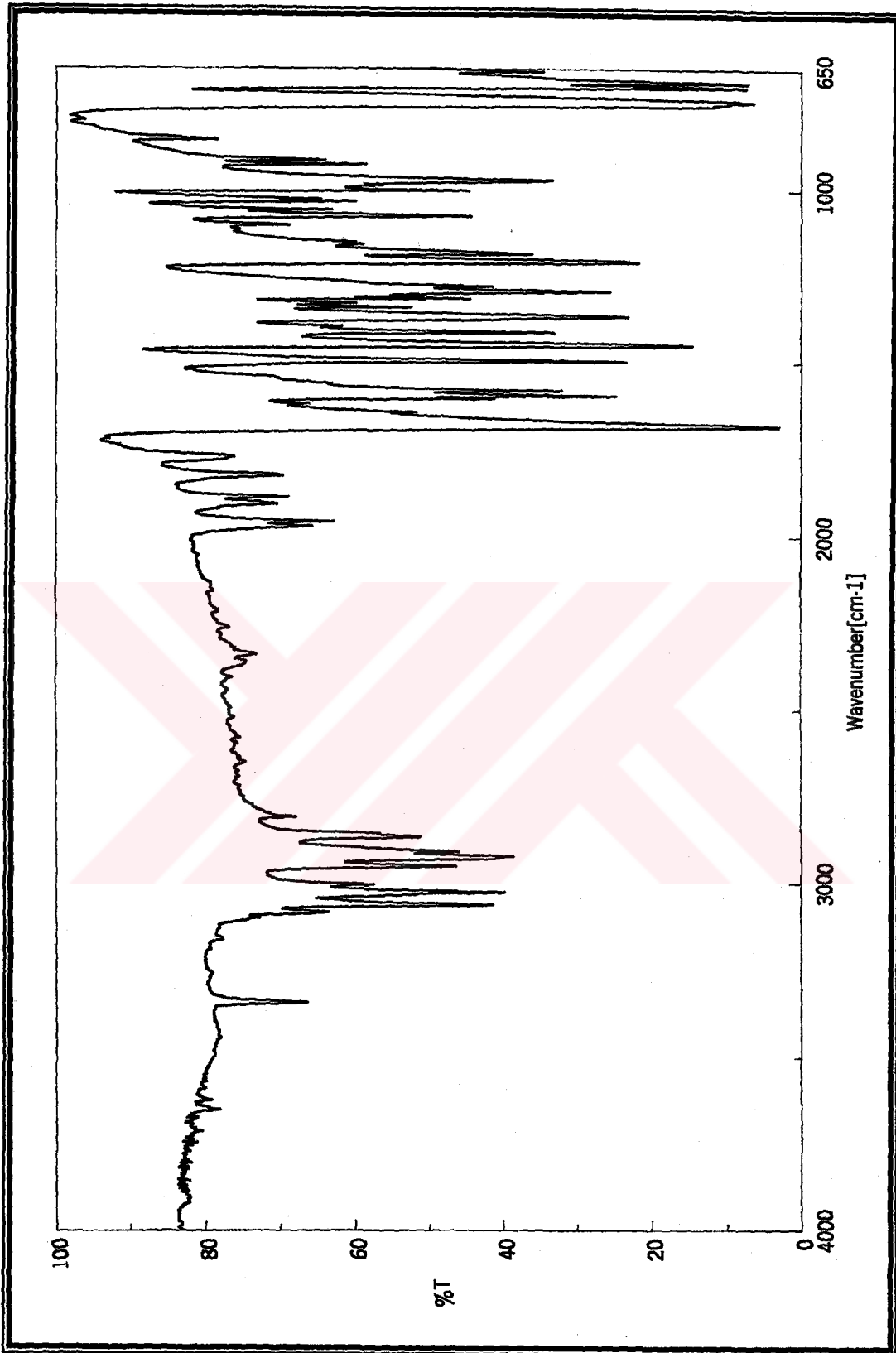
$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 22, 22a)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

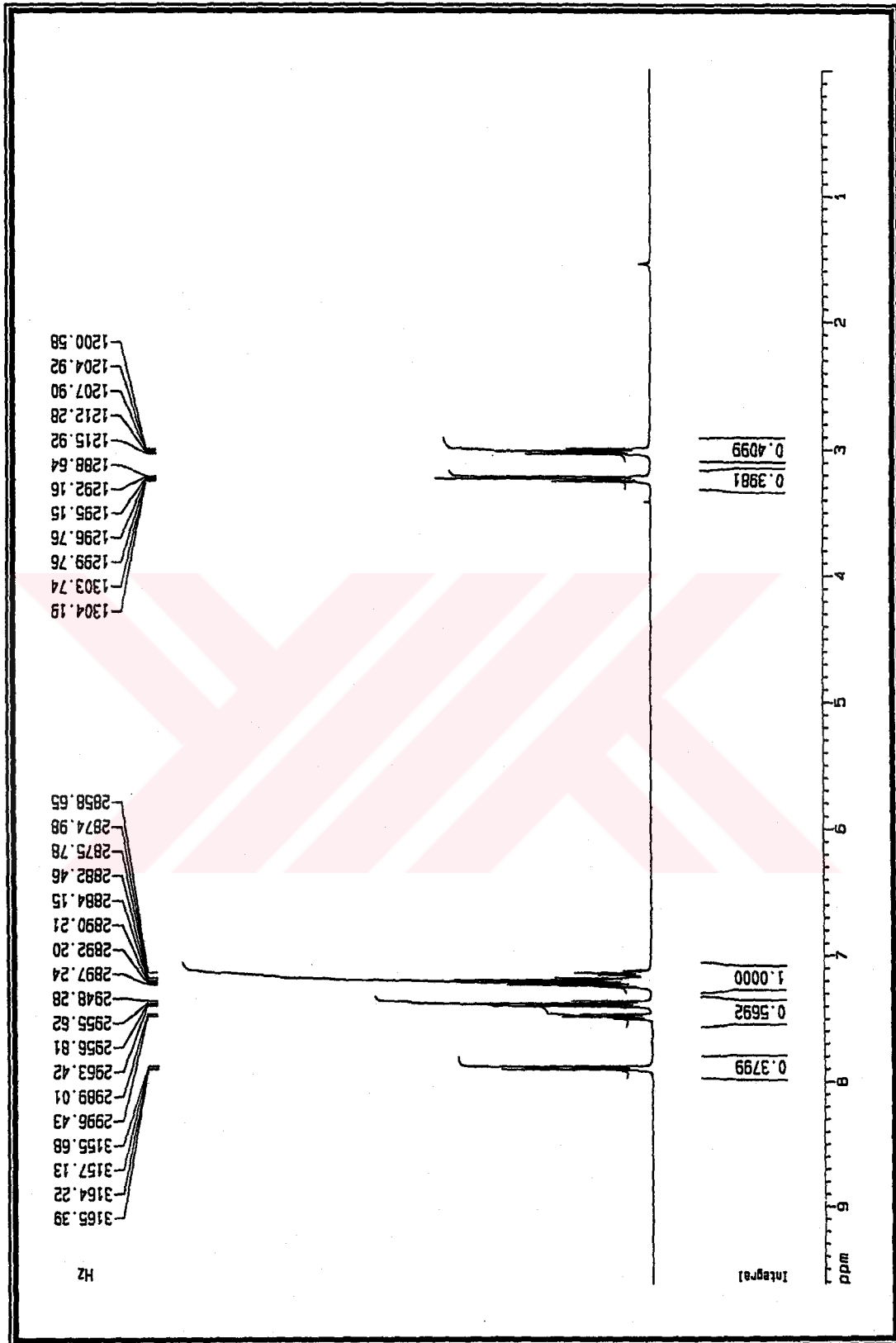
$\delta$  7.90 (2H, dd,  $J$  8.4, 1.3 Hz, H-2', H-6'), 7.49 (1H, tt,  $J$  7.4, 1.3 Hz, H-4'), 7.39 (2H, t,  $J$  7.8 Hz, H-3', H-5'), 7.26-7.19 (4H, m, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.14 (1H, tt,  $J$  7.0, 1.6 Hz, H-4''), 3.24 (2H, t,  $J$  7.8 Hz, H-3), 3.02 (2H, t,  $J$  7.7 Hz, H-2) ppm.



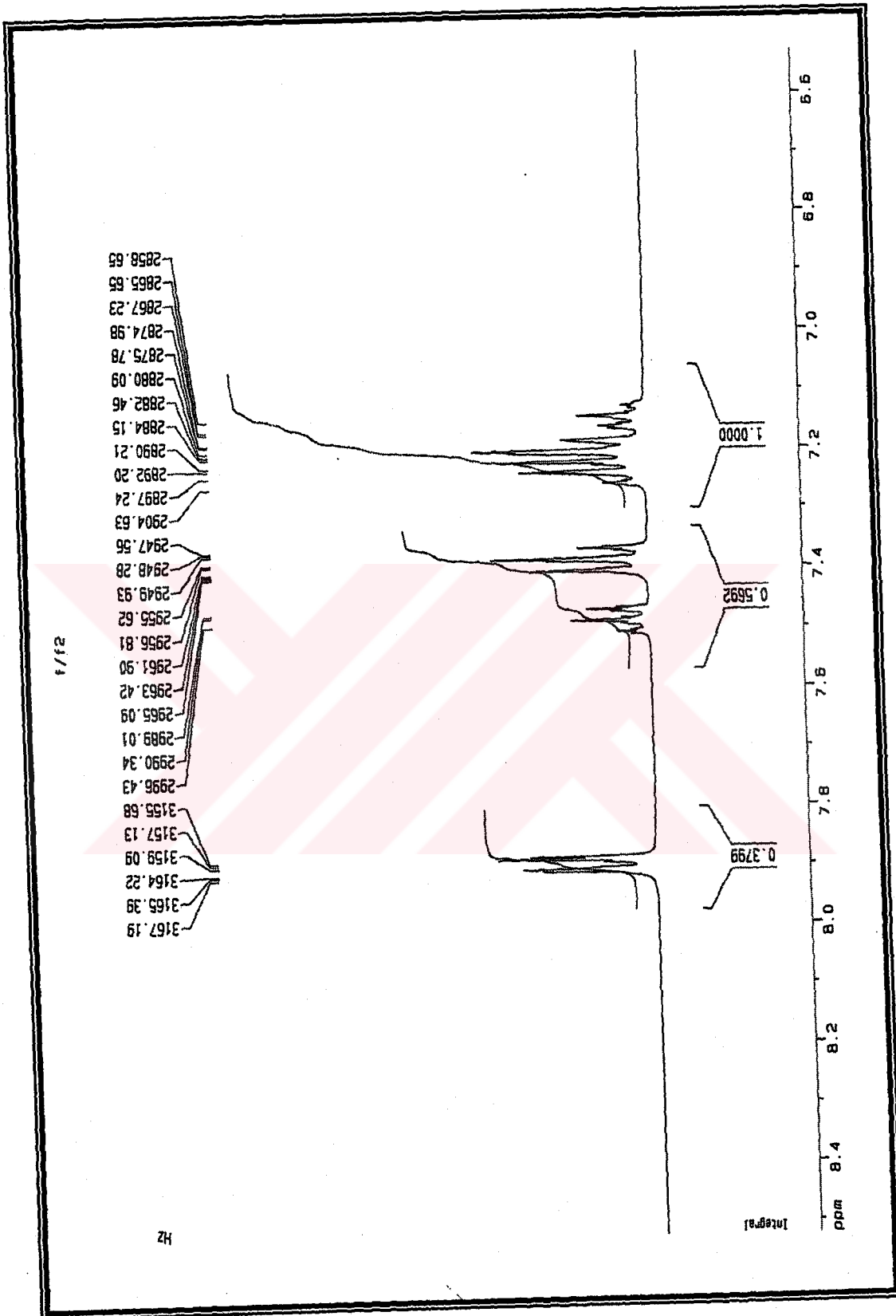
Spektrum No 20. f-2 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



Spektrum No 21. f-2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 22. f-2 Kodlu Bileşğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Spektrum No 22a. f-2 Kodlu Bileşimin Genişletilmiş <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



**b. 2k-2 kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları**

UV (Spektrum No 23)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 208 (4.31), 242 (4.18), 274 (2.85) nm.

IR (Spektrum No 24)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3062, 3028, 2936, 1687, 1683, 1598, 1580, 1475, 1447, 1362, 1293, 1205, 1052,  
749  $\text{cm}^{-1}$ .

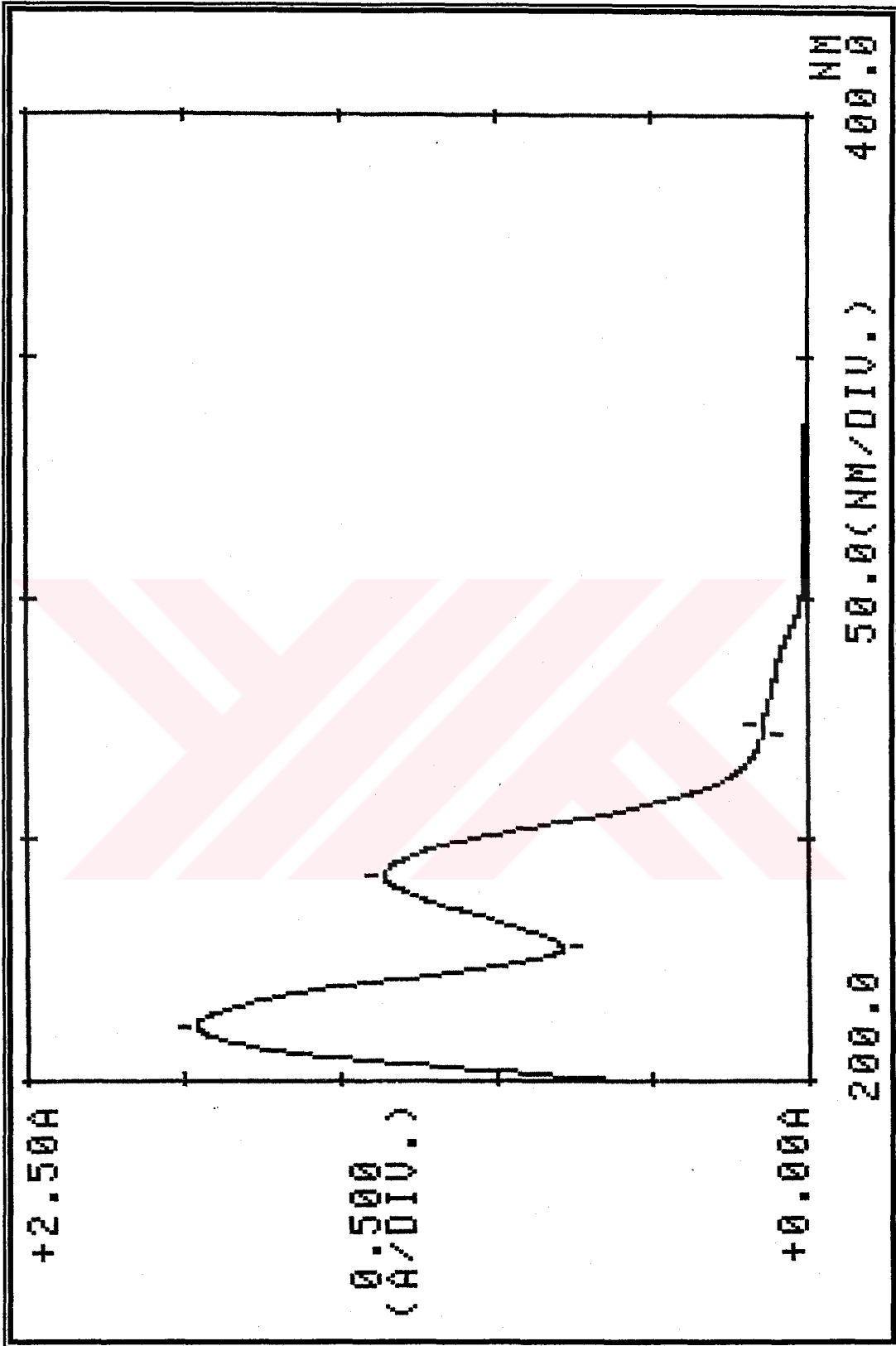
$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 25)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

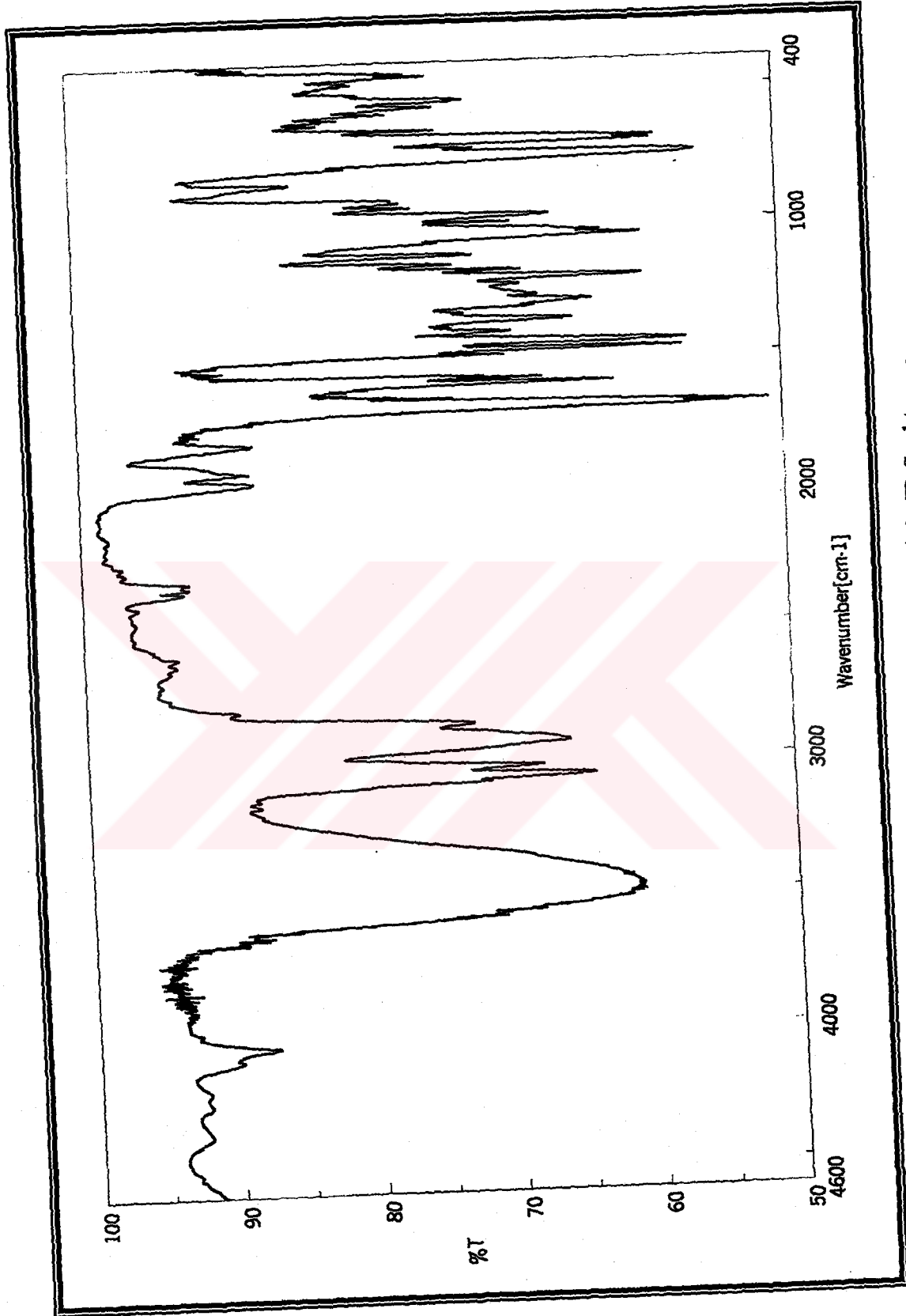
$\delta$  8.07 (1H, dd,  $J$  7.9, 1.5 Hz, ArH), 8.02 (1H, dd,  $J$  7.9, 1.4 Hz, ArH), 7.65-7.48 (4H, m, ArH), 7.42-7.35 (2H, m, ArH), 7.22 (1H, td,  $J$  7.4, 2.0 Hz, H-4"), 3.36 (2H, d,  $J$  7.8 Hz, H-3), 3.23 (2H, d,  $J$  8.0 Hz, H-2) ppm.

EI-MS (Spektrum No 26)

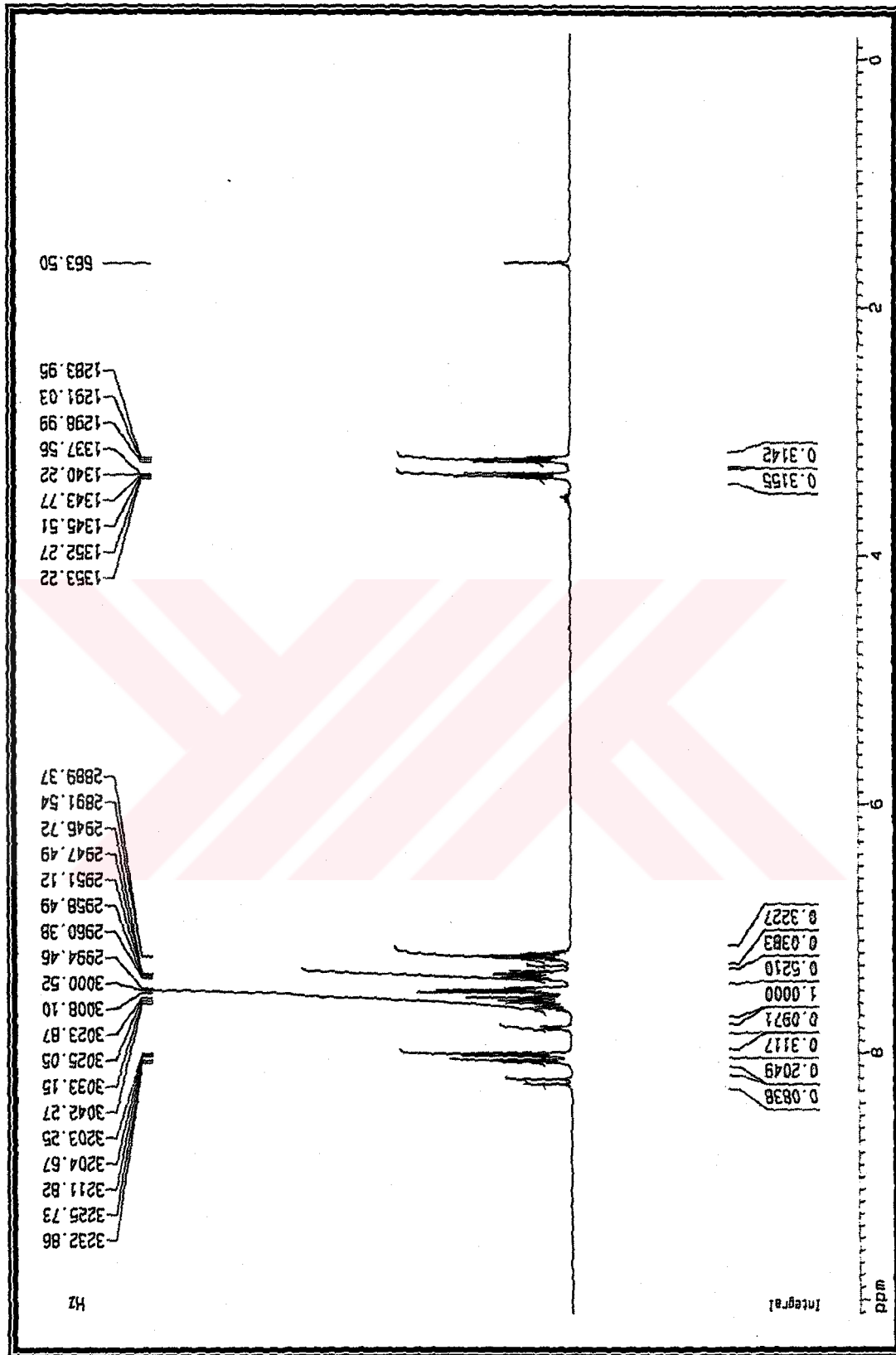
$m/z$  (% bağıl bolluk) 210 (15), 209 (85), 125 (6), 106 (9), 105 (100), 104 (5), 103 (15), 102 (5), 89 (5), 78 (7), 77 (71), 76 (7), 75 (7).



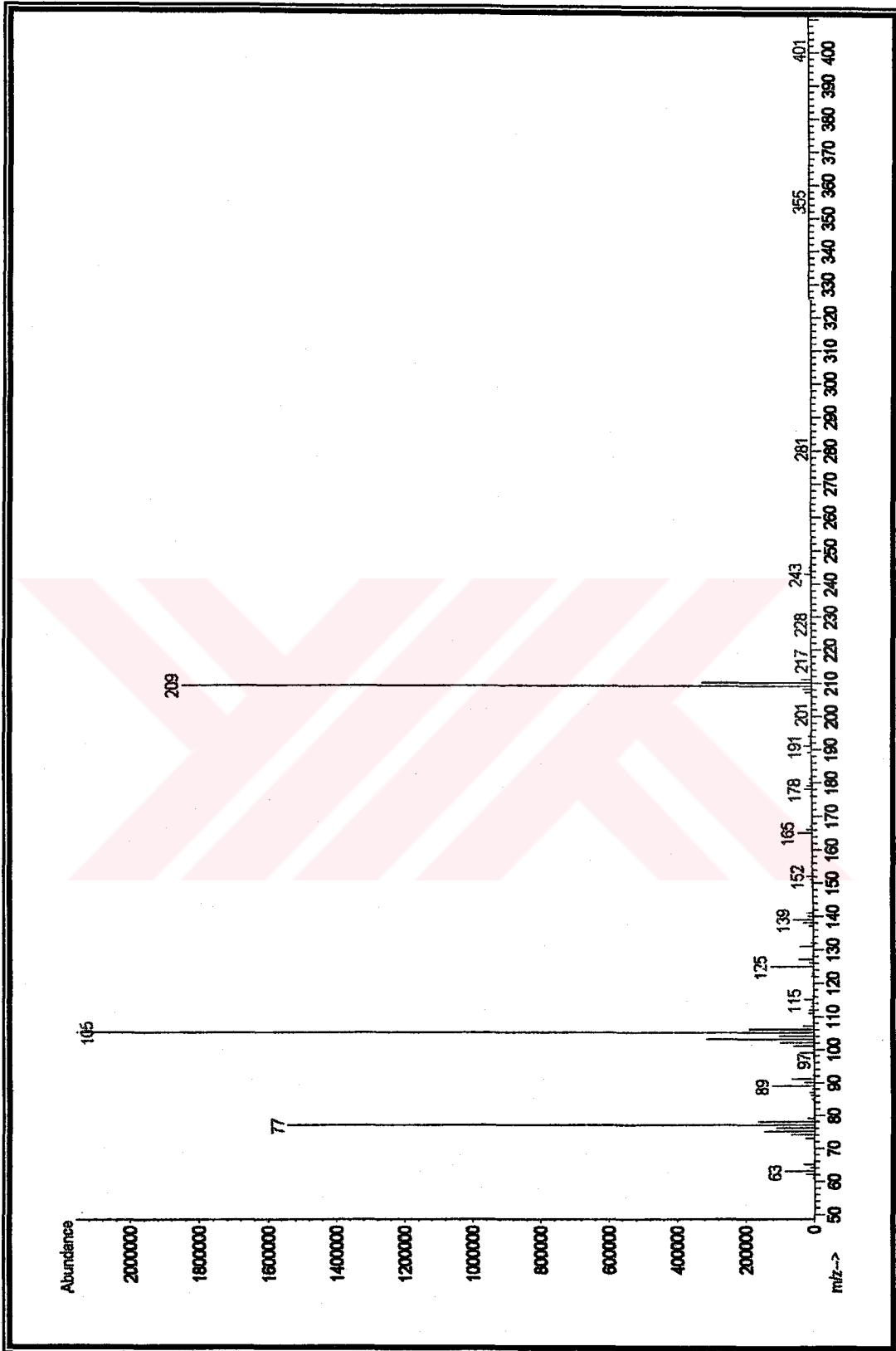
Spektrum No 23. 2k-2 Kodlu Bileşigin UV Spektrumu



Spektrum No 24. 2k-2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 25. 2k-2 Kodlu Bileşigin 1H NMR Spektrumu



Spektrum No 26. 2k-2 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**c. 3k-2 kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 27)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ) 212 (4.50), 241(4.31), 275 (3.23) nm.

IR (Spektrum No 28)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3060, 2939, 1681, 1597, 1571, 1473, 1448, 1362, 1288, 1207, 892, 775, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 29)

300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.89 (2H, dd,  $J$  7.1, 1.4 Hz, H-2', H-6'), 7.53-7.48 (1H, m, H-4'), 7.40 (2H, t,  $J$  7.6 Hz, H-3', H-5'), 7.20-7.06 (4H, m, H-2'', H-4'', H-5'', H-6''), 3.23 (2H, t,  $J$  7.5 Hz, H-3), 2.99 (2H, t,  $J$  7.5 Hz, H-2) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 30)

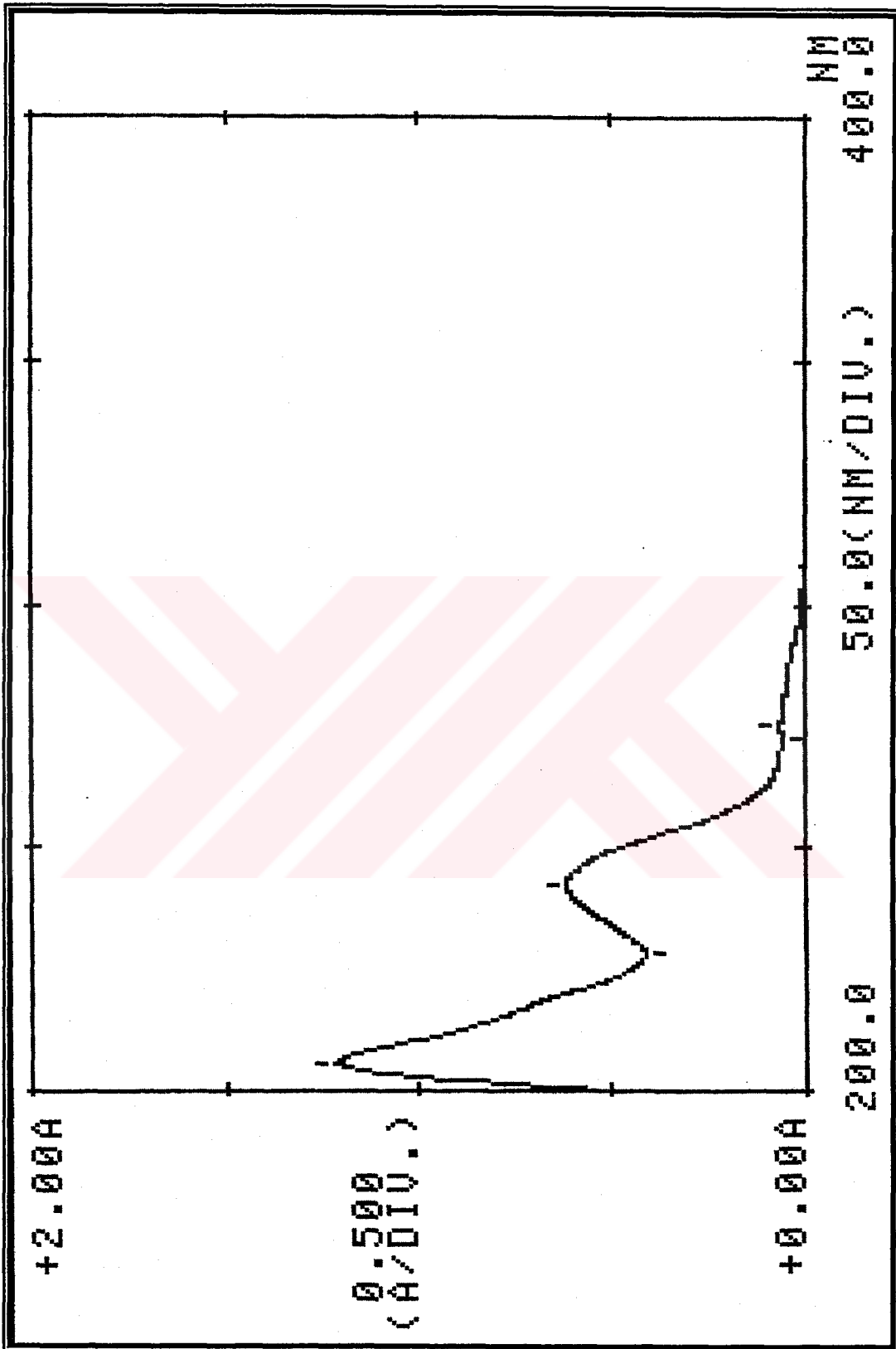
75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (2 X CH), 128.5 (CH), 128.6 (2 X CH), 129.7 (CH), 133.1 (CH), 134.2 (C), 136.7 (C), 143.3 (C), 198.6 (C=O) ppm.

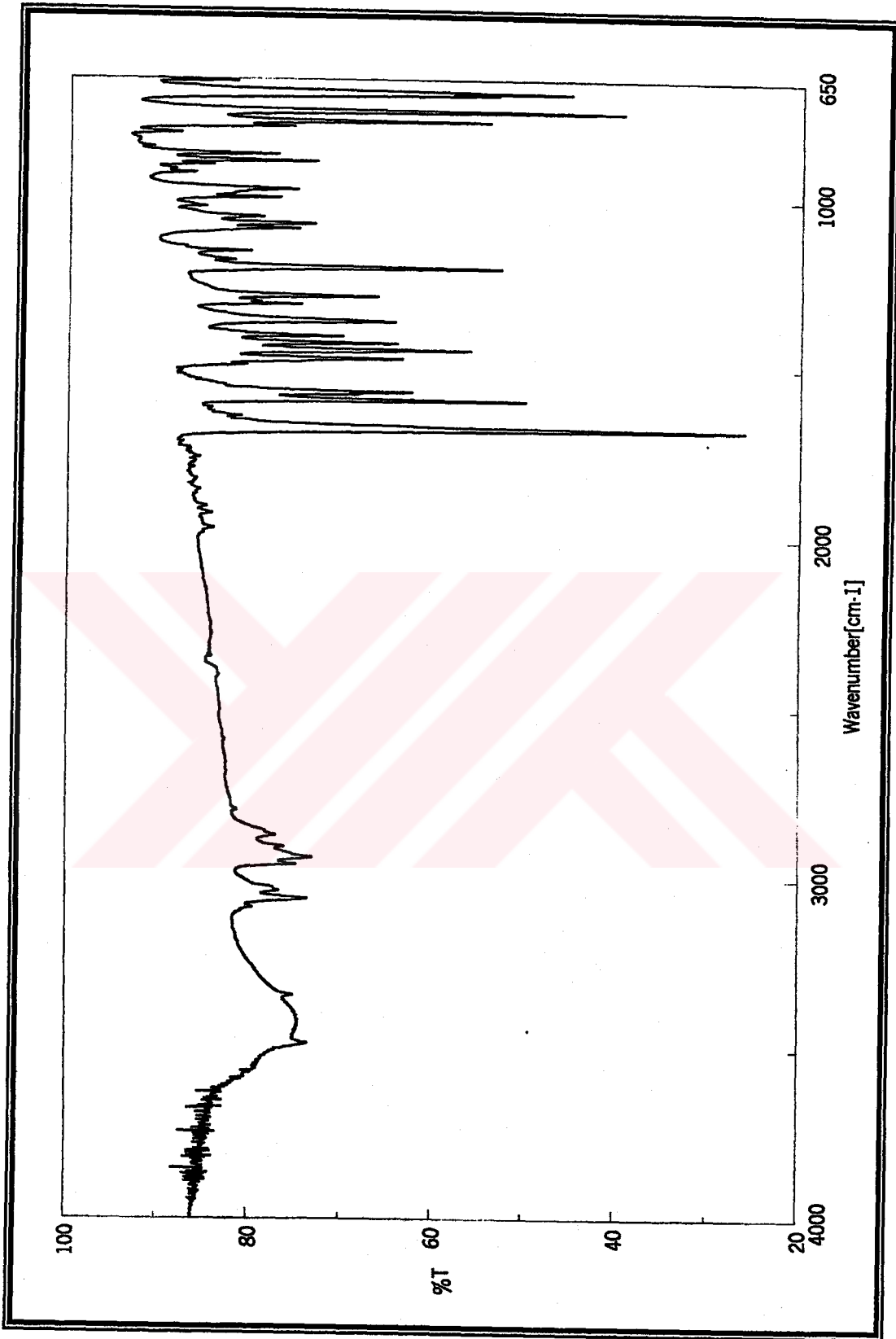
DEPT 135 (Spektrum No 31)

EI-MS (Spektrum No 32)

$m/z$  (% bağıl bolluk) 246 (5), 244 ( $\text{M}^+$ , 15), 106 (8), 105 (100), 103 (4), 77 (28).

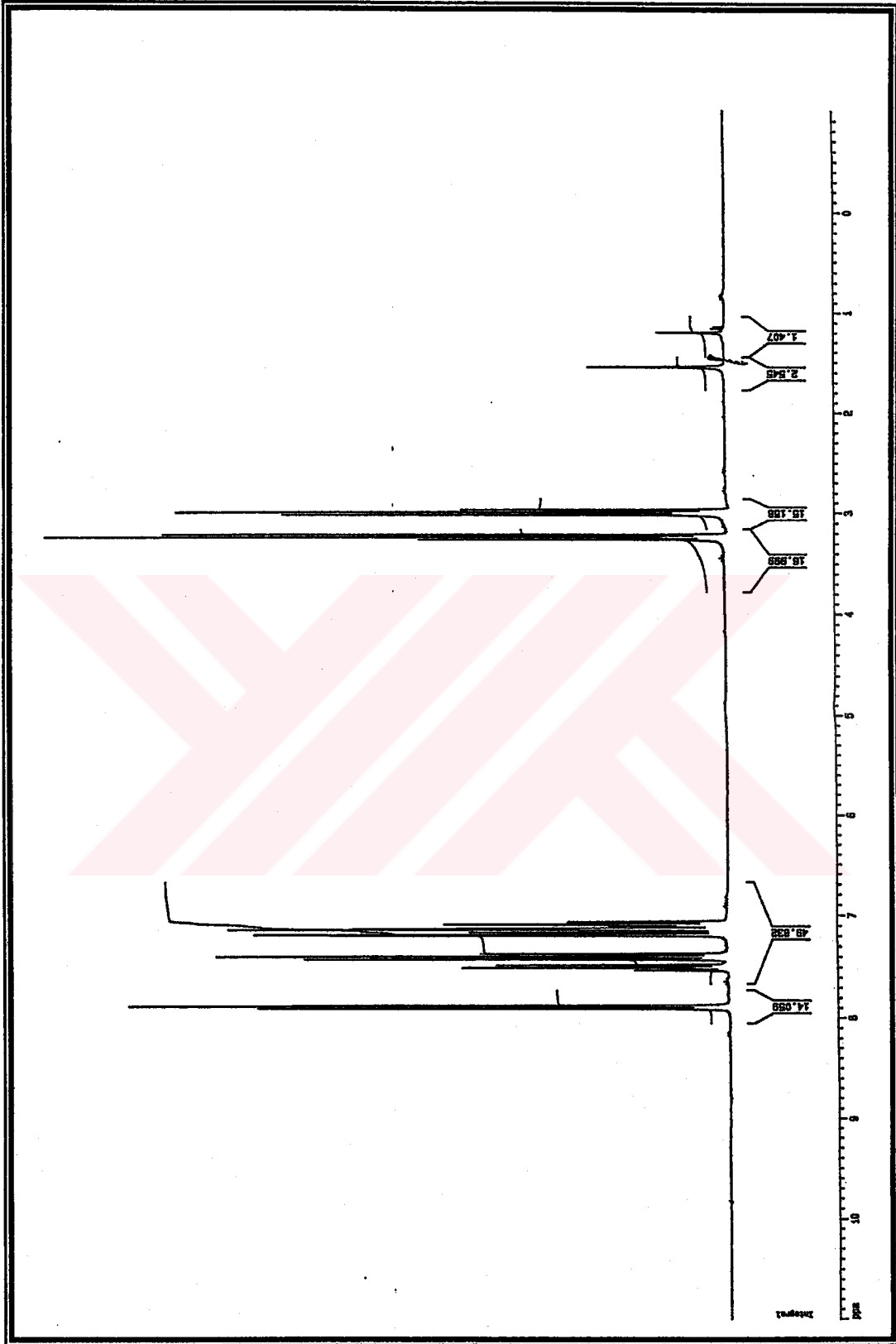


Spektrum No 27. 3k-2 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu

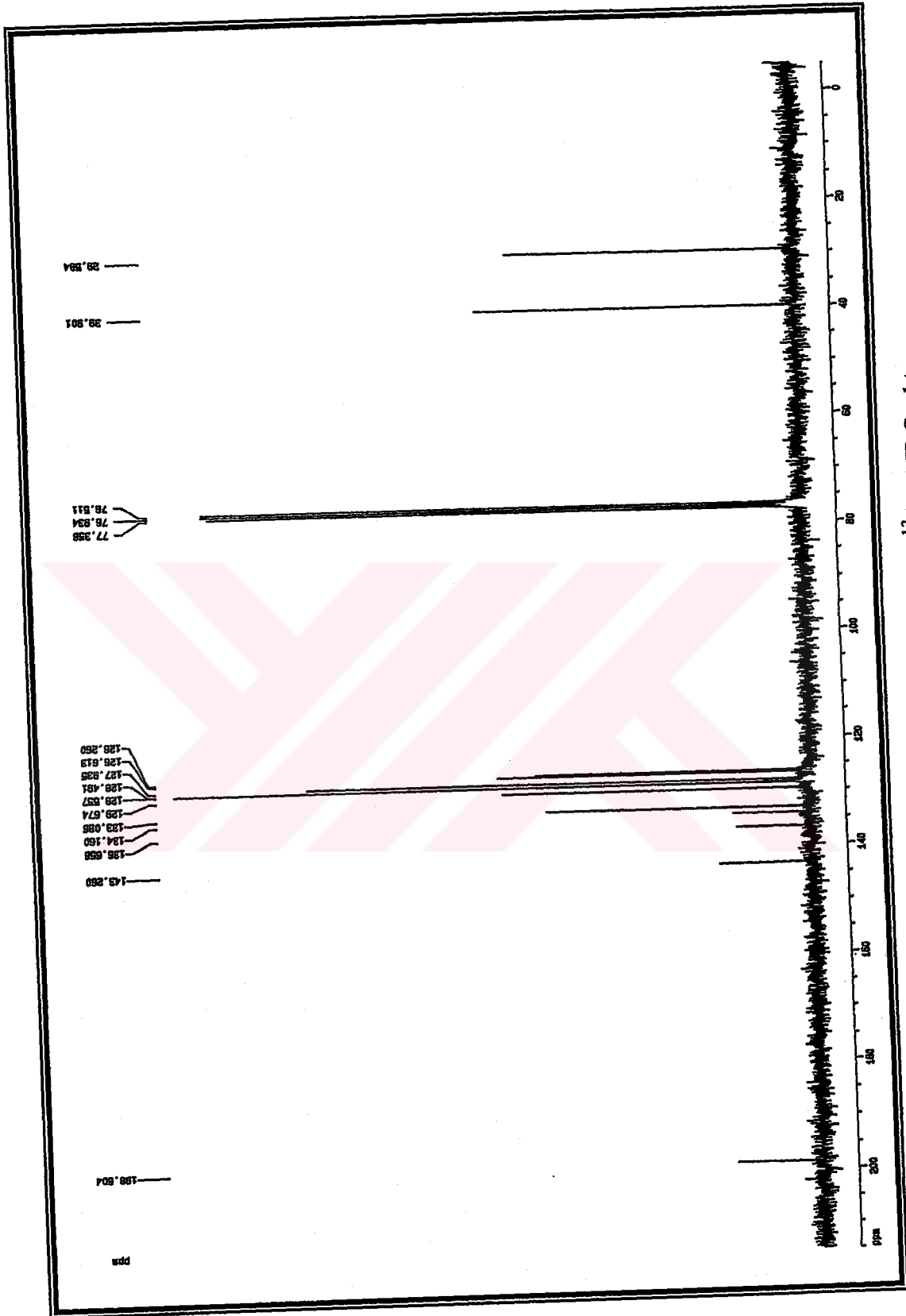


Spektrum No 28. 3k-2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

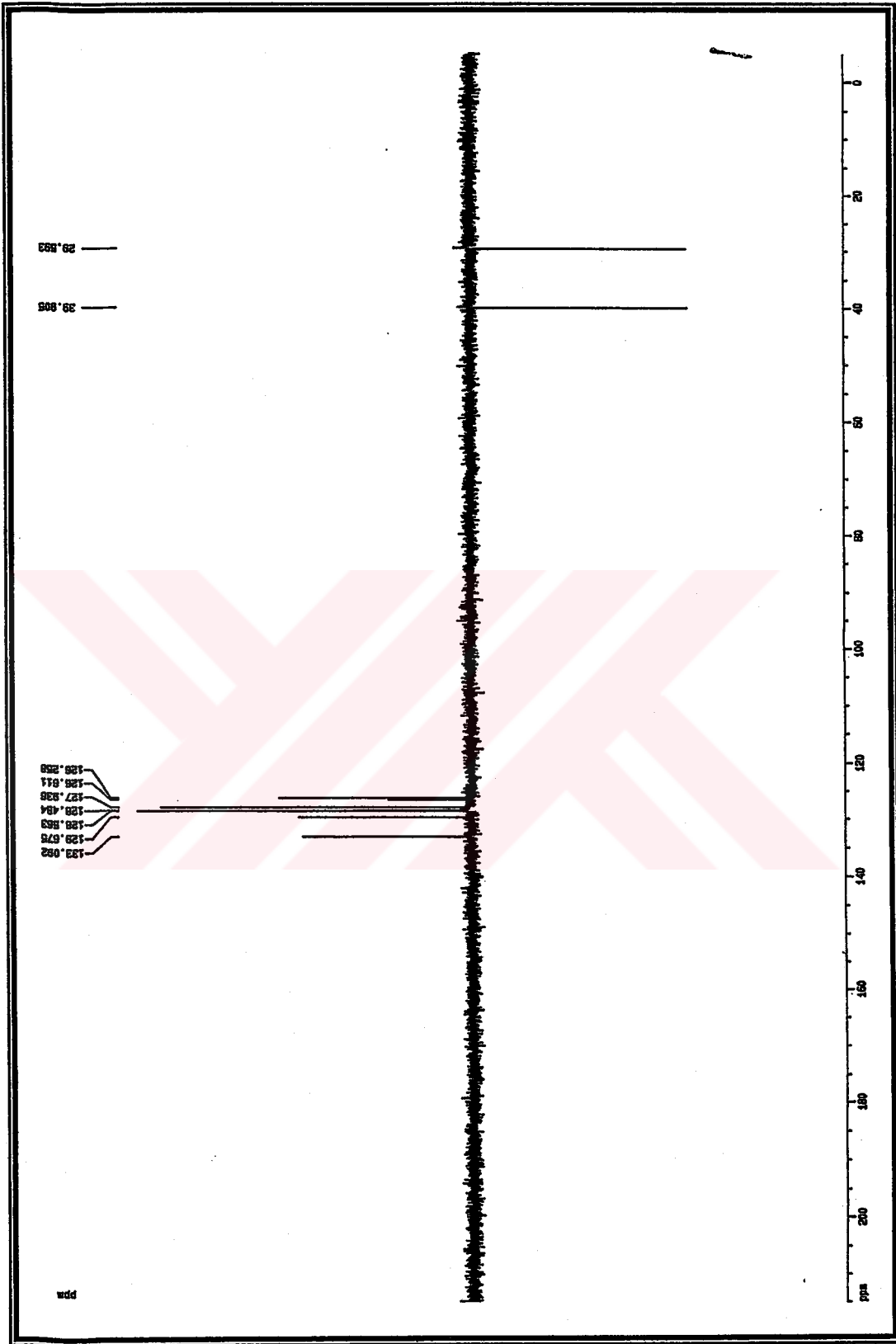




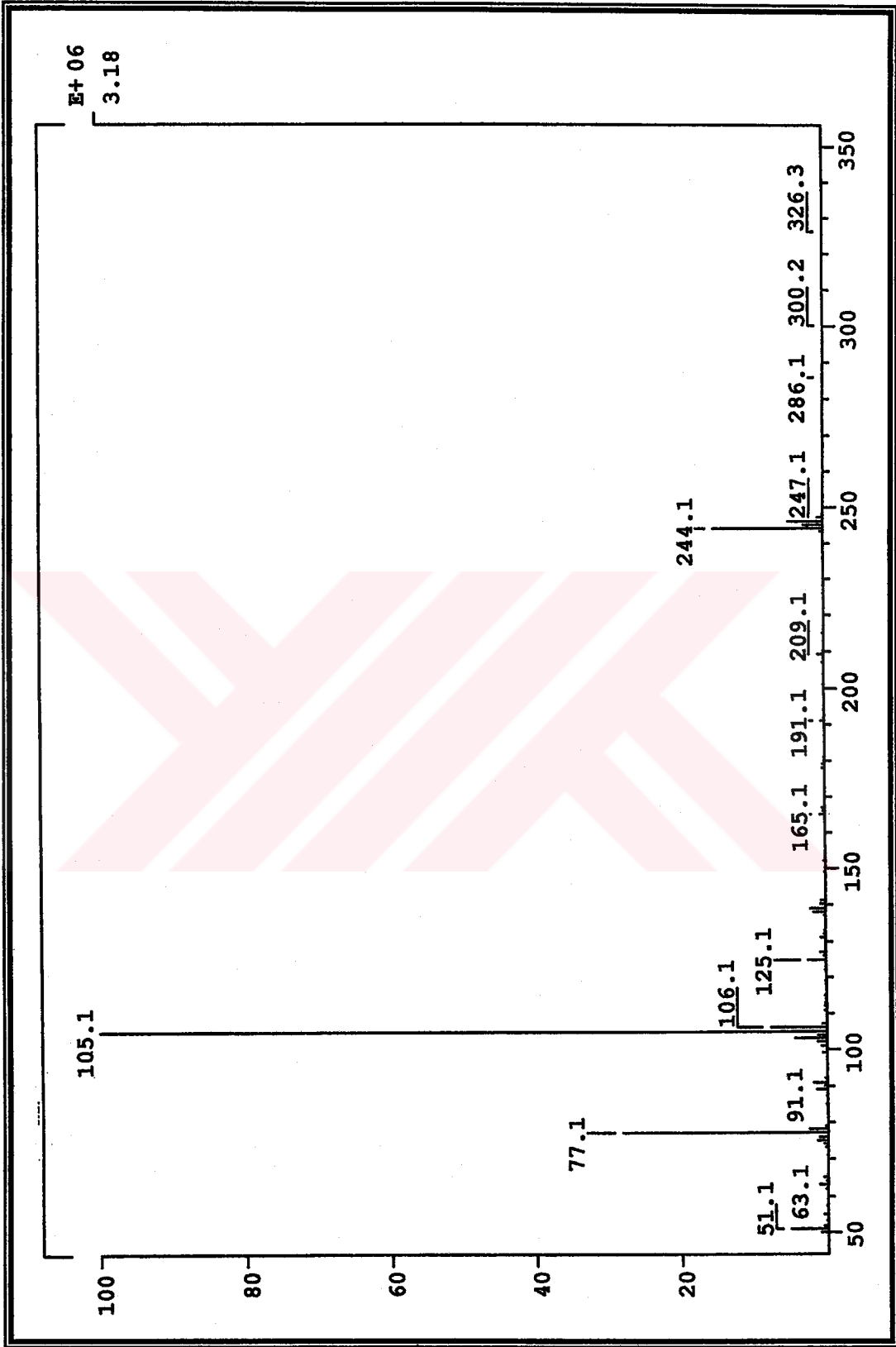
Spektrum No 29. 3k-2 Kodlu Bileşğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Spektrum No 30. 3k-2 Kodlu Bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 31. 3k-2 Kodlu Bileşğin DEPT Spektrumu



Spektrum No 32. 3k-2 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**d. 4k-2 kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**

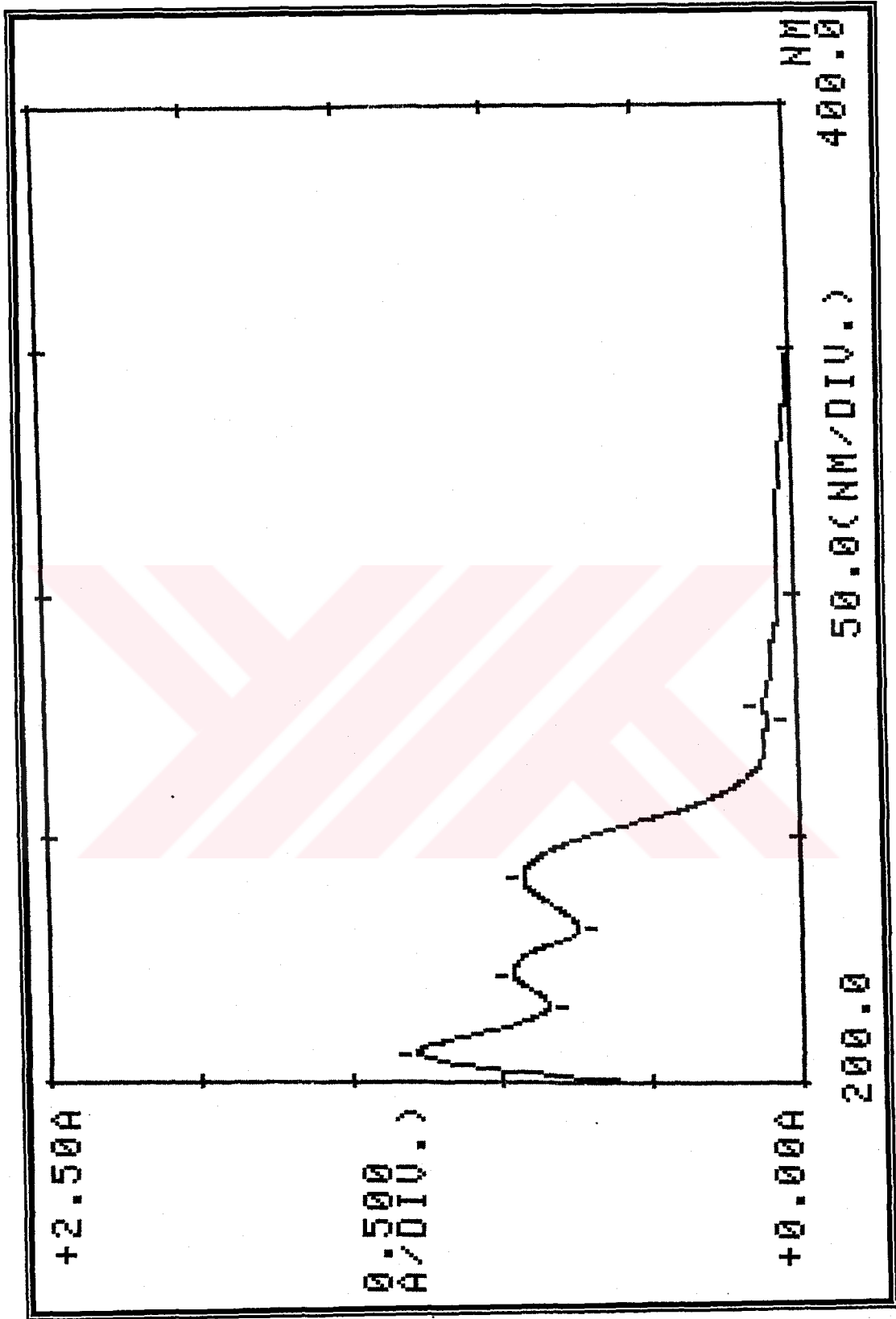
UV (Spektrum No 33)

 $\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 209 (4.22), 223 (4.22), 241 (4.14), 277 (3.23) nm.

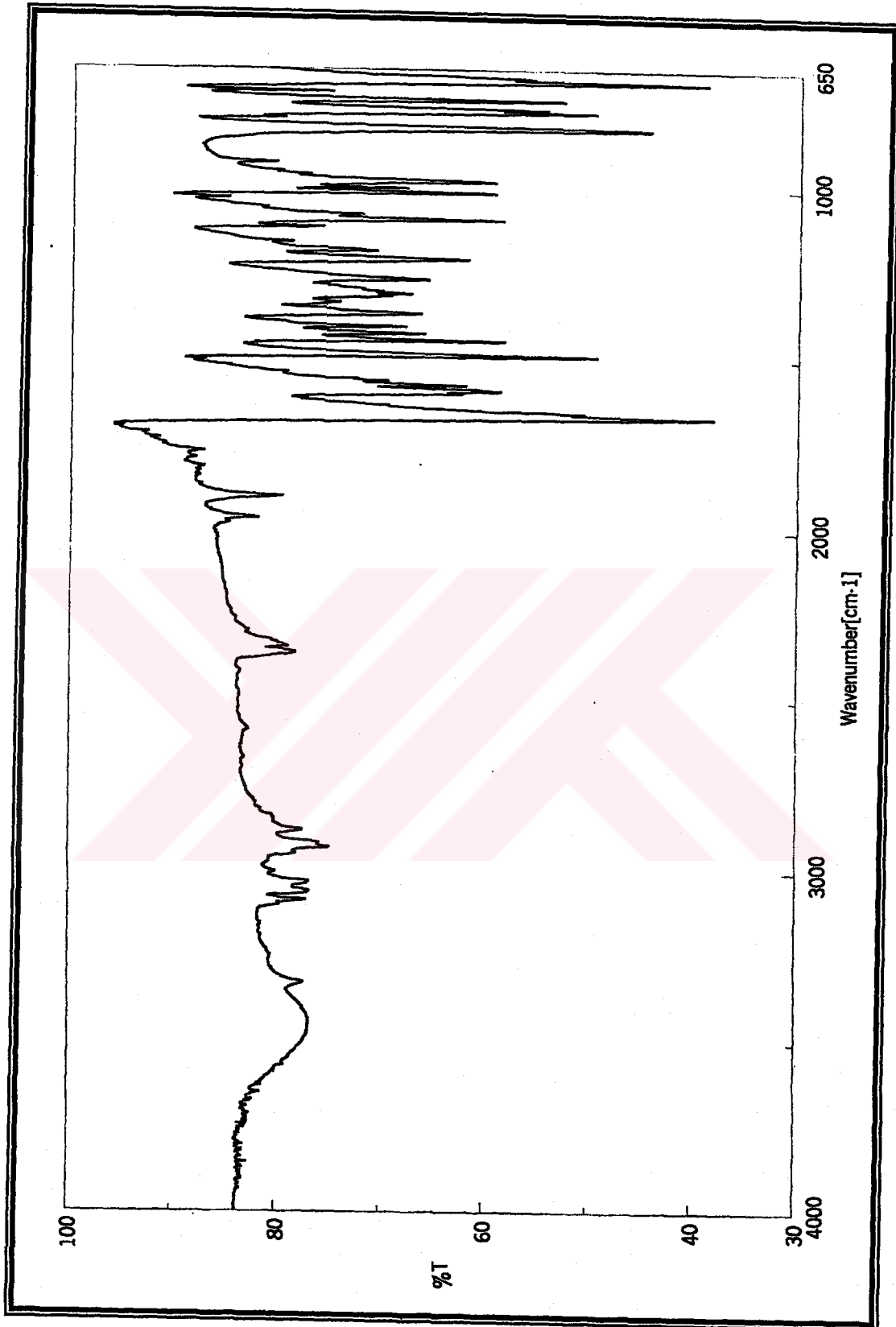
IR (Spektrum No 34)

 $\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 1670, 1594, 1578, 1492, 1448, 1427, 1406, 1369, 1094, 1015, 982, 825, 777,  
768, 742  $\text{cm}^{-1}$ . $^1\text{H}$  NMR (Spektrum No35, 35a )300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  $\delta$  7.94 (2H, d,  $J$  8.2 Hz, H-2' ve H-6'), 7.56 (1H, tt,  $J$  7.5, 1.3 Hz, H-4'), 7.45 (2H, td,  $J$  7.4, 1.4 Hz, H-3', H-5'), 7.25 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, H-3'', H-5''), 7.18 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, H-2'', H-6''), 3.27 (2H, t,  $J$  7.6 Hz, H-3), 3.04 (2H, t,  $J$  7.7 Hz, H-2) ppm. $^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 36)75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  $\delta$  29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 127.9 (2 X CH), 128.5 (4 X CH), 129.7 (2 X CH), 131.8 (C), 133.0 (CH), 136.7 (C), 139.6 (C), 198.7 (C=O) ppm.

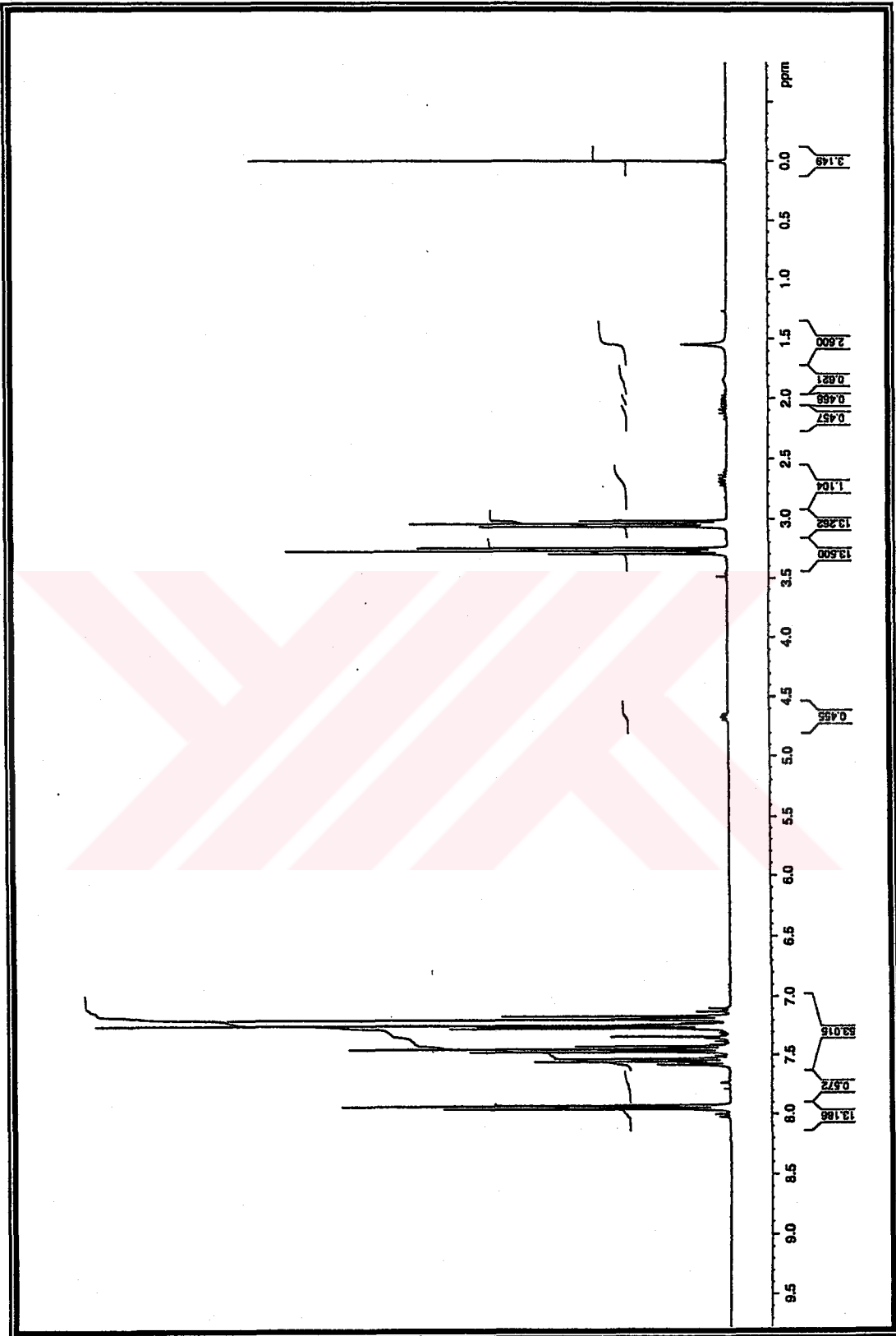
DEPT 135 (Spektrum No 37)



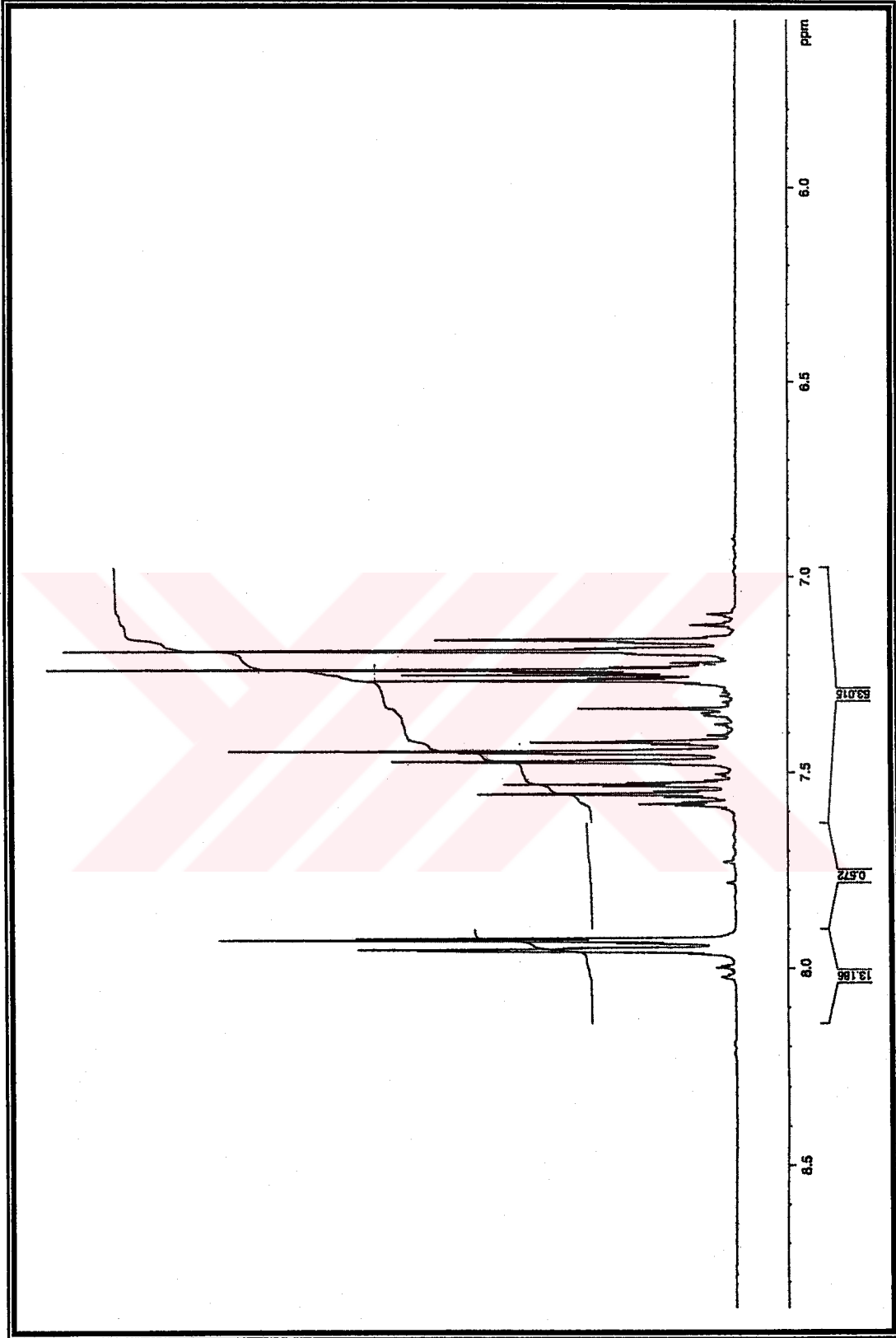
Spektrum No 33. 4k-2 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



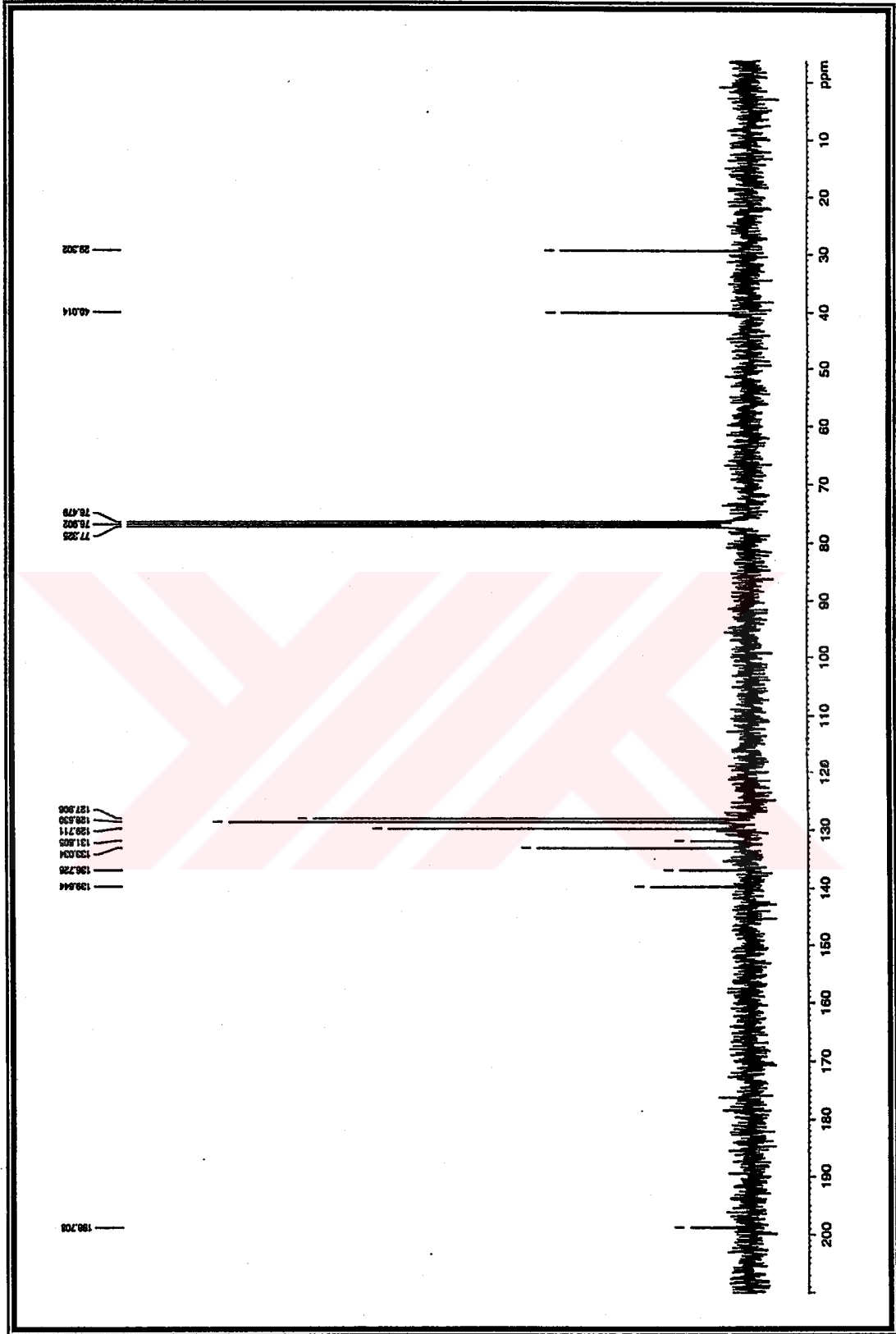
Spektrum No 34. 4k-2 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

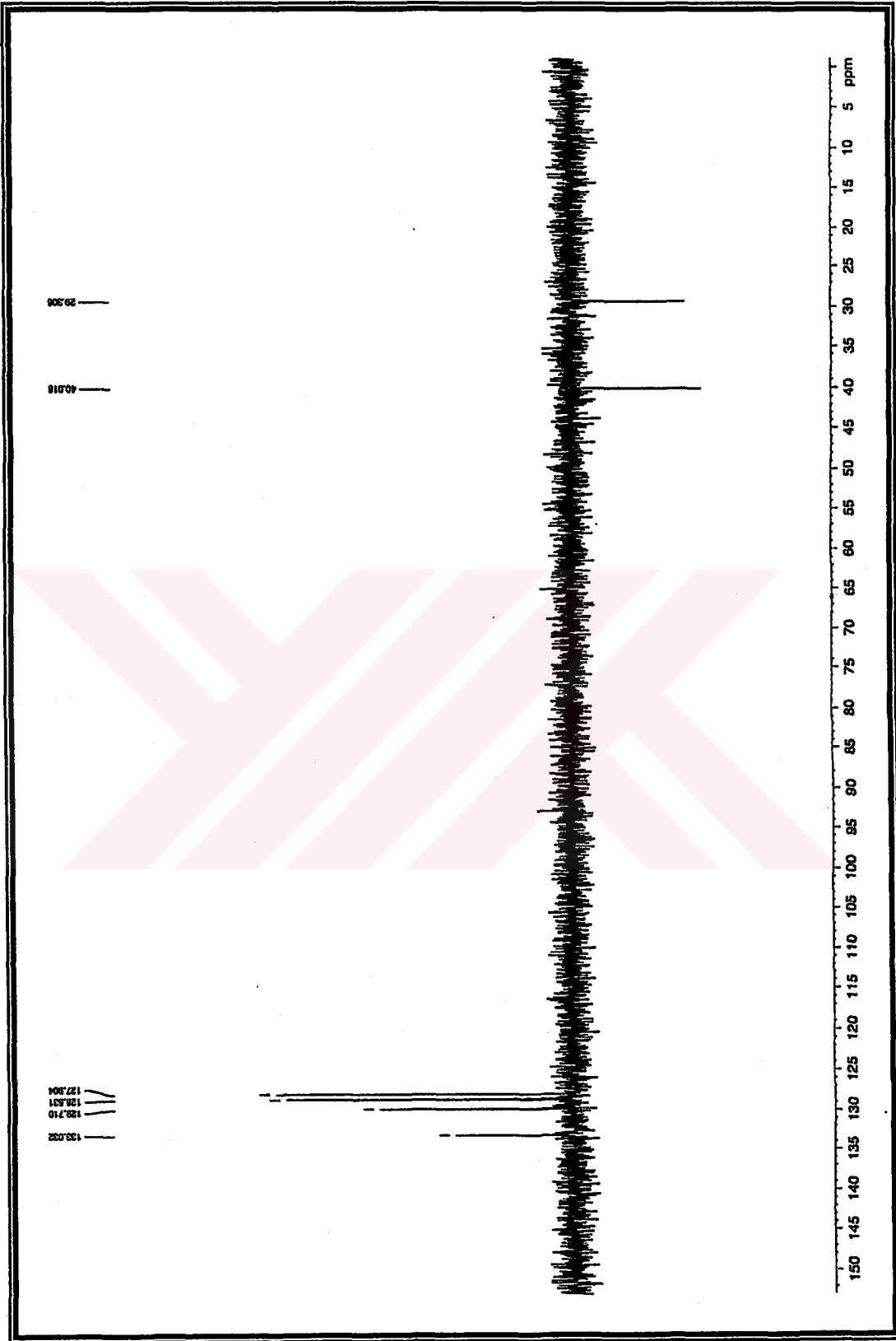
Spektrum No 35. 4k-2 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu





Spektrum No 35a. 4k-2 Kodlu Bileşin Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Spektrum No 36. 4k-2 Kodlu Bileşigin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 37. 4k-2 Kodlu Bileşğin DEPT Spektrumu

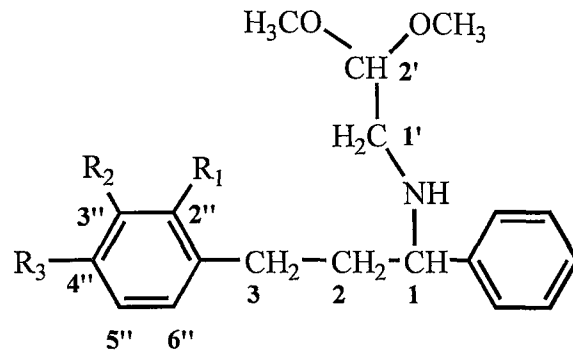
### 3. 1,3-Difenil-*N*-(2,2-dimetoksietil)propanamin ve 1-fenil-3-(monoklorosübstitüe-fenil)-*N*-(2,2-dimetoksietil)propanaminlerin Sentezleri ve Spektral Bulguları

Propanon (0.002 mol) ve 2,2-dimetoksietilamin (0.02mol), üzerine bir geri çeviren soğutucu takılmış olan yuvarlak altlı bir balon içerisinde 170° C lık silikon banyosunda azot akımı altında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak 4 saat süre ile kaynatıldı (20, 25). Daha sonra reaksiyon kabı oda ısısına soğutuldu ve içerisine 100 ml metanol ilavesinden sonra porsiyonlar halinde sodyum borohidrür katıldı. 16 saat oda ısısında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyonun bittiği İ.T.K. ile saptandıktan sonra ortamdaki metanol ve asetal alçak basınçta distillenerek uzaklaştırıldı. Bakiye eterde (100 ml) çözüldü, iki kez su (50 ml) ile yıkandı. 2 M soğuk sülfürik asit (50 ml) ile 3 kez ekstre edildi. Asitli fazlar birleştirildi ve eterle yıkandıktan sonra ortam 2 M sulu amonyak çözeltisi ile bazik hale getirildi. Eter (100 ml) ile 3 kez ekstre edildi. Eterli fazlar susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve alçak basınçta distillendi. Katı halde elde edilen bileşikler üzerinde değişik çözücülerle yapılan kristallendirme çalışmalarında başarı sağlanamadı. Bu nedenle analizler amorf bileşikler üzerinde gerçekleştirildi.

Elde edilen bileşiklerin verimleri Tablo 3 de verilmektedir.

Bileşik Kodu	% Verim
f-3	70
2k-3	84
3k-3	40
4k-3	63

Tablo 3. Üçüncü Basamak Sonunda Elde Edilen Ürünlerin % Verimleri



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
f-3	H	H	H
2k-3	Cl	H	H
3k-3	H	Cl	H
4k-3	H	H	Cl

#### a. f-3 kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 38)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ) 208 (4.20) nm.

IR (Spektrum No 39)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3061, 3026, 2933, 2830, 1495, 1454, 1194, 1130, 1068, 749, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 40)

300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.38-7.15 (10H, m, Ar-H), 4.44 (1H, t,  $J$  5.5 Hz, H-2'), 3.51 (1H, t,  $J$  6.9 Hz, H-1), 3.37 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.32 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.65-2.53 (4H, m, H-1', H-3), 2.15-1.98 (2H, m, H-2) ppm.

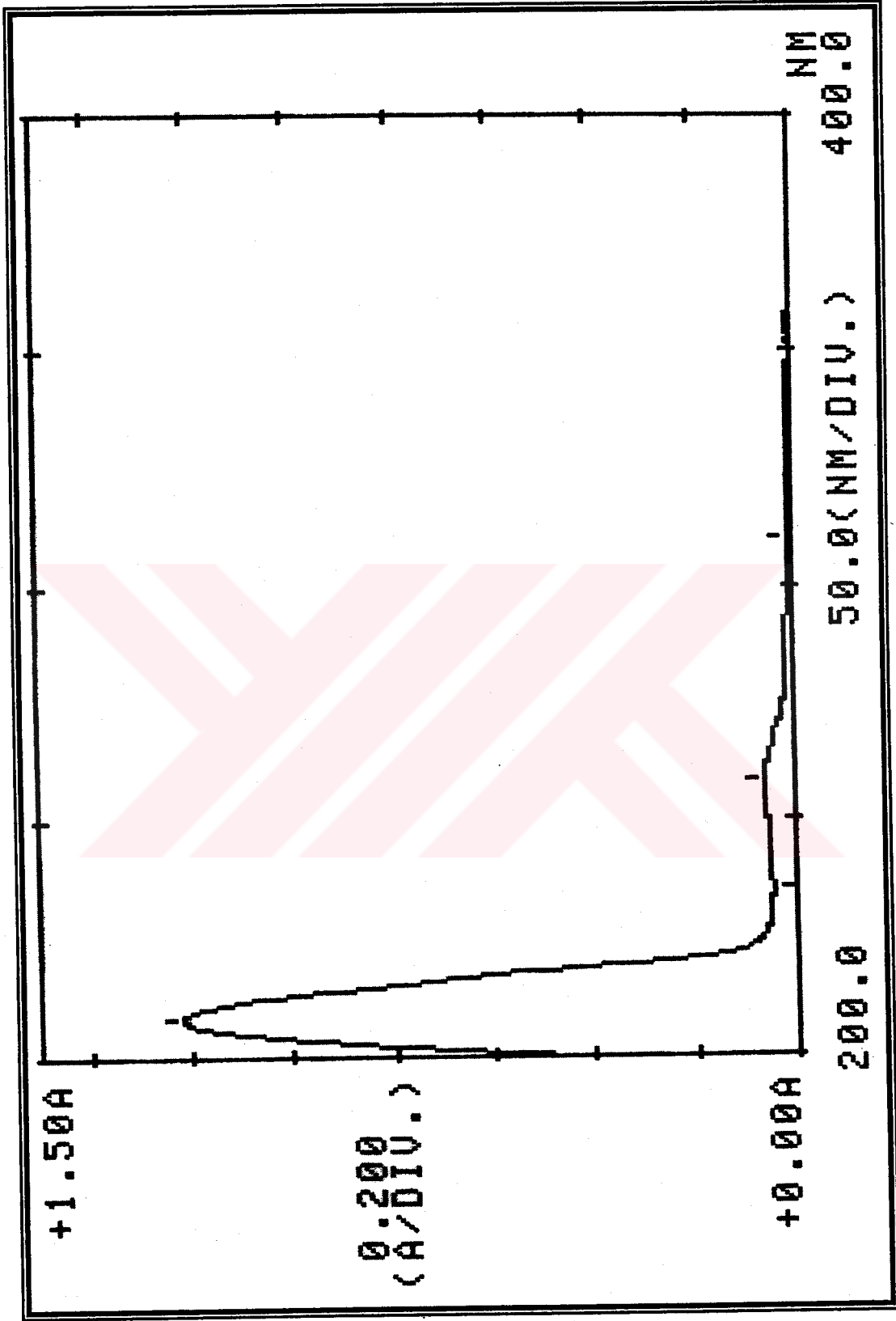
$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 41)

75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

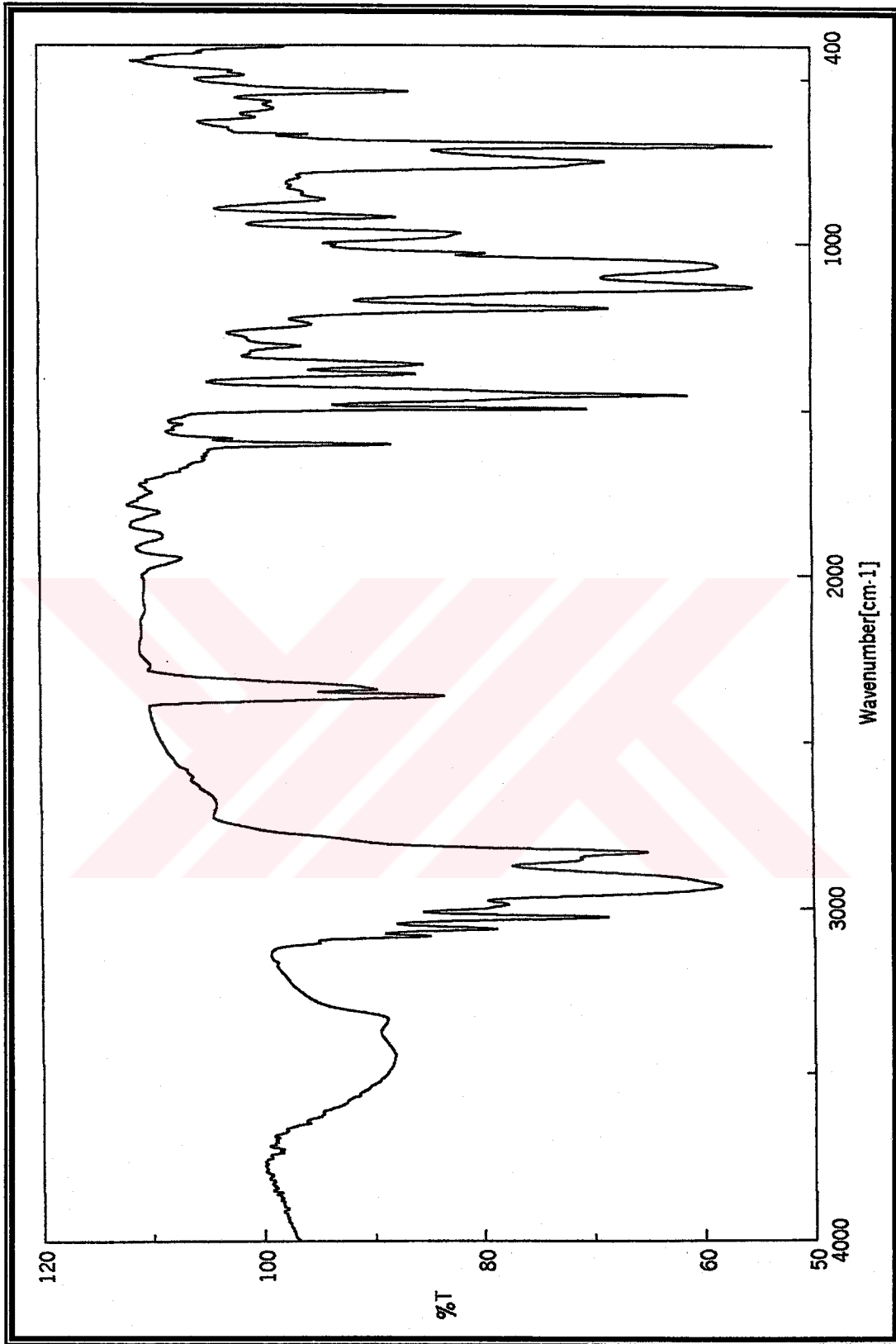
$\delta$  32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3$ ), 62.8 ( $\text{CH}$ ), 103.8 ( $\text{CH}$ ), 125.6 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.2 (2 X  $\text{CH}$ ), 128.2 (2 X  $\text{CH}$ ), 128.3 (2 X  $\text{CH}$ ), 128.4 (2 X  $\text{CH}$ ), 141.9 (C), 143.6 (C) ppm.

DEPT 135 (Spektrum No 42)



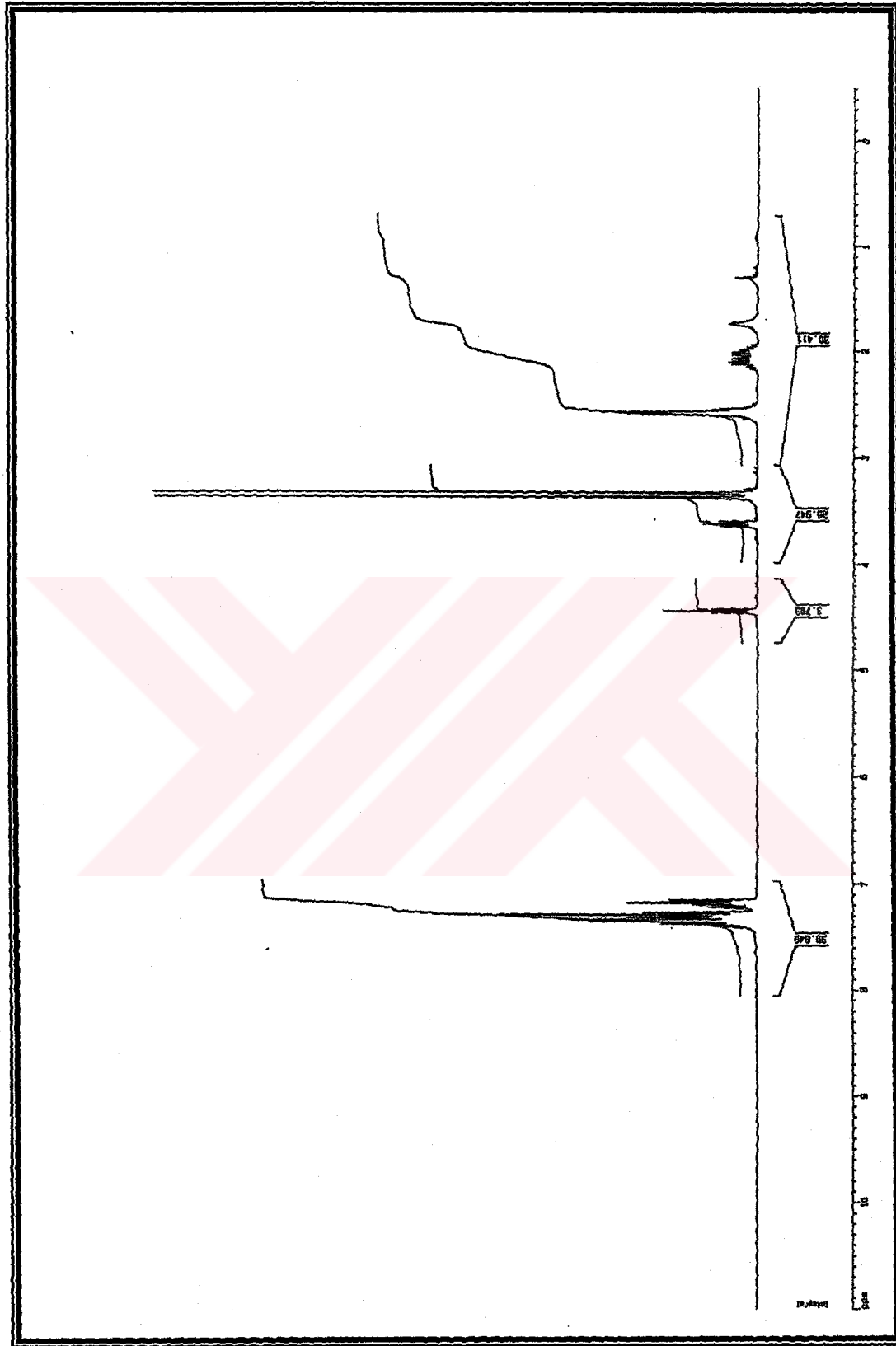


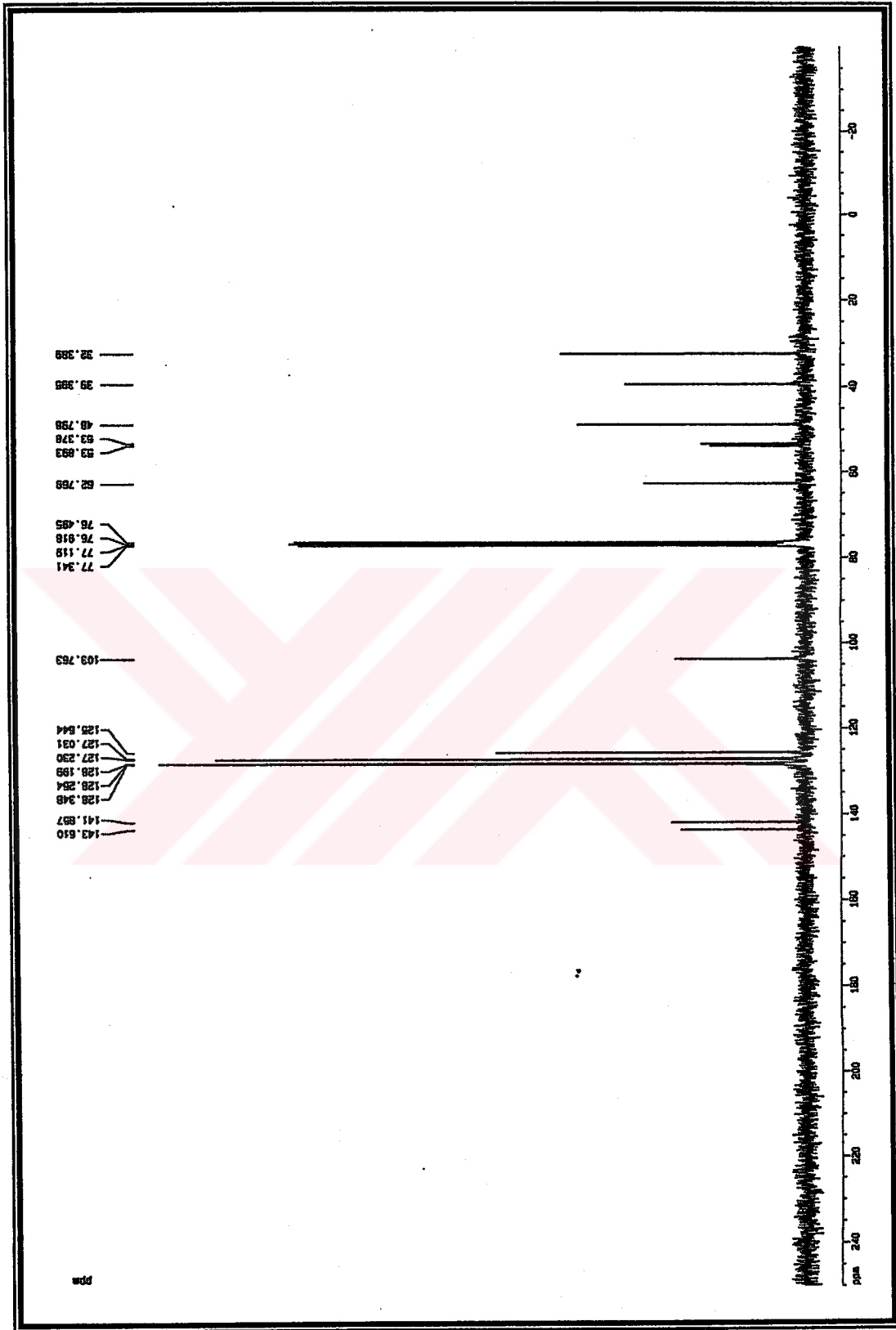
Spektrum No 38. f-3 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu

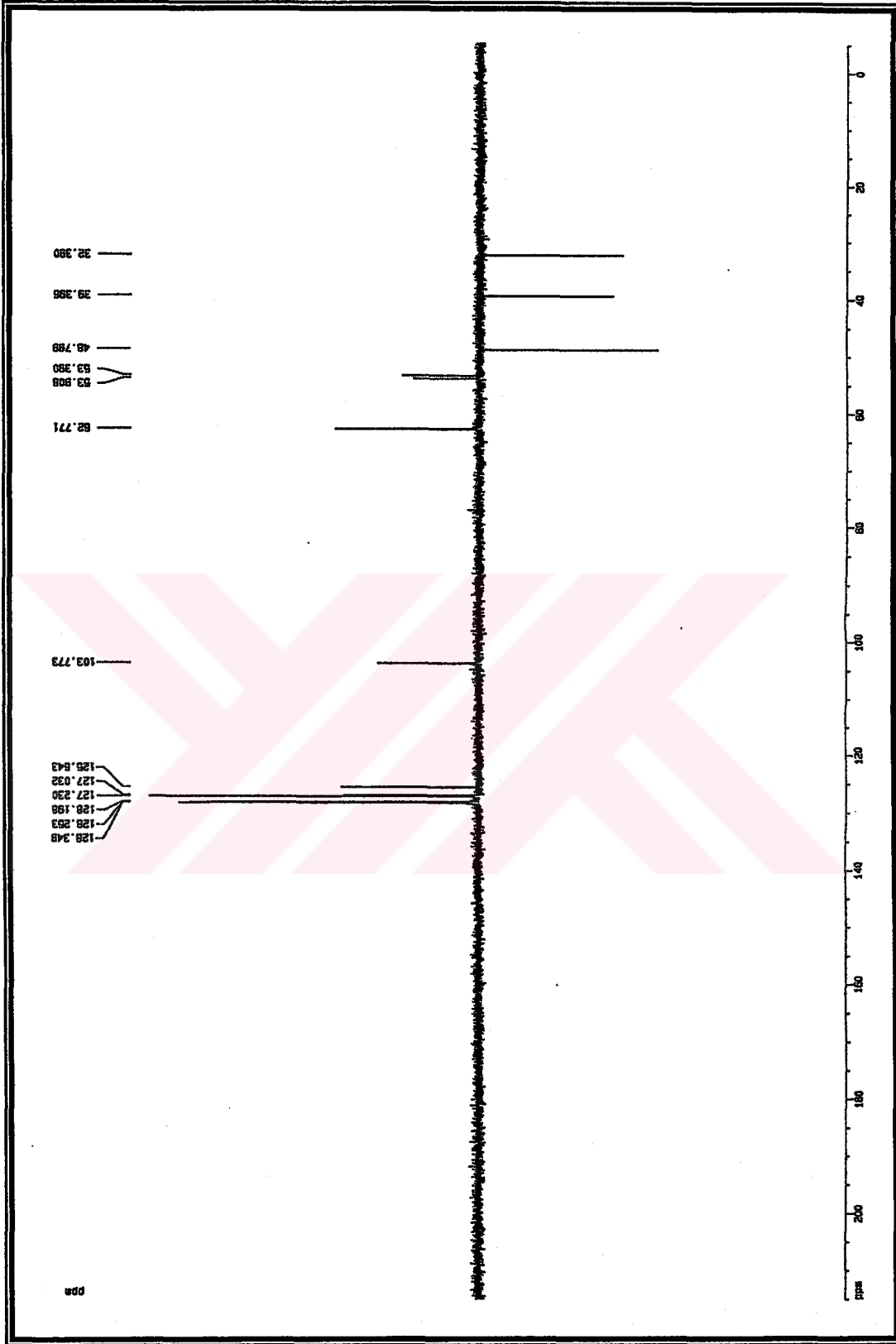


Spektrum No 39. f-3 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu



Spektrum No 40. f-3 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Spektrum No 41. f-3 Kodlu Bileşin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 42. f-3 Kodlu Bileşğin DEPT Spektrumu

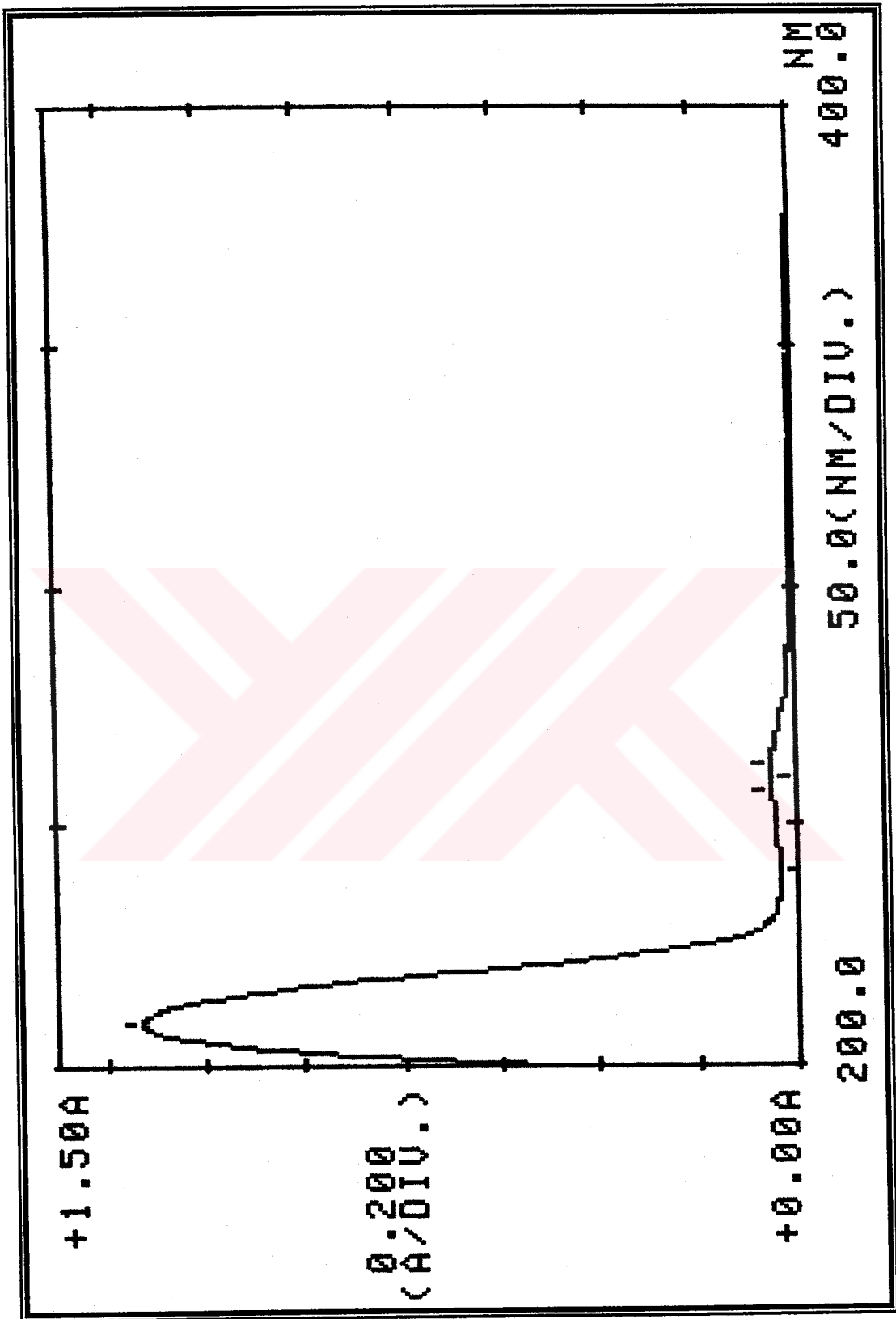
**b. 2k-3 kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 43)

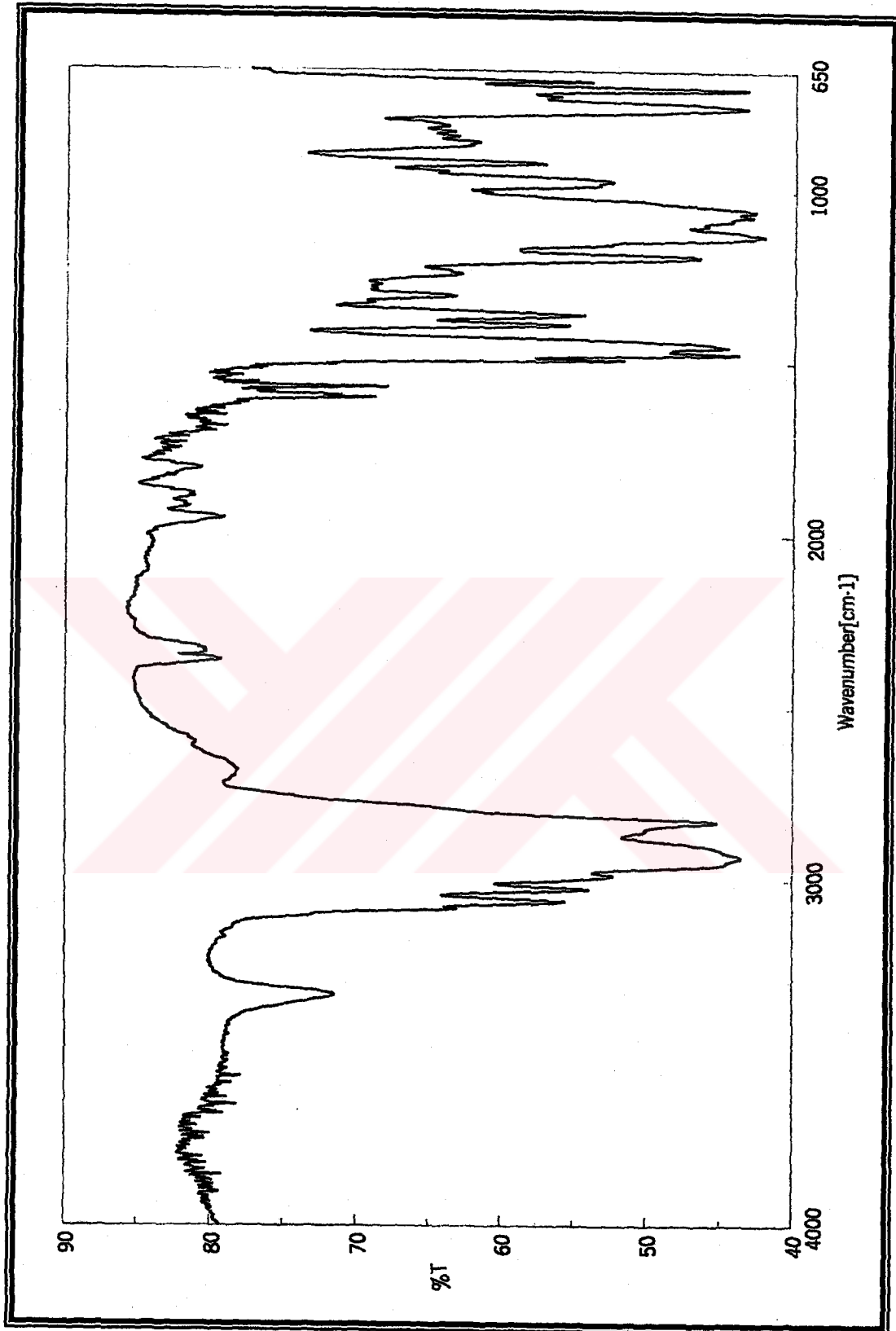
 $\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 209 (4.19) nm.

IR (Spektrum No 44)

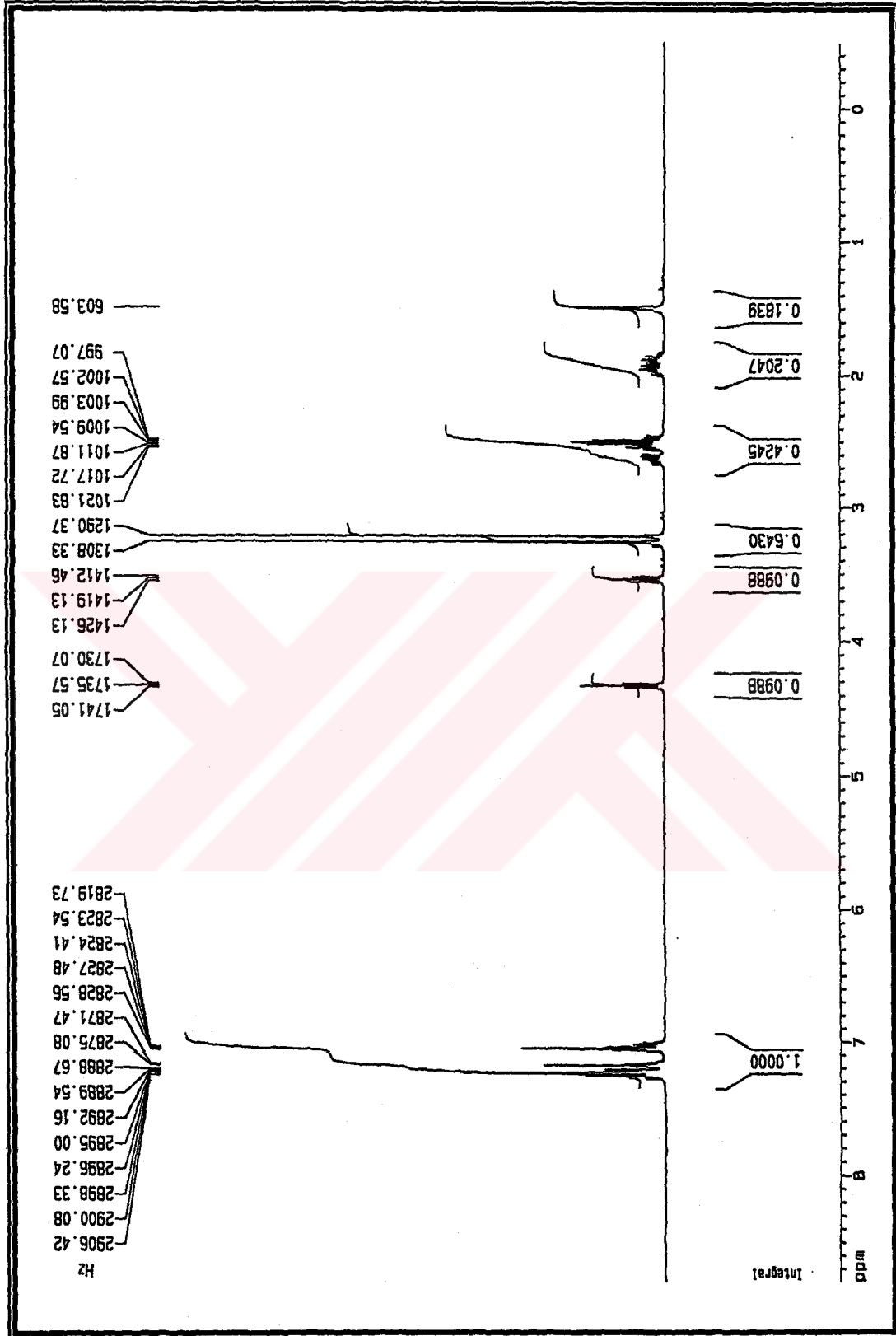
 $\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3061, 3025, 2933, 2830, 1602, 1571, 1492, 1474, 1452, 1390, 1362, 1308, 1193,  
1130, 1056, 971, 919, 859, 755, 701  $\text{cm}^{-1}$ . $^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 45, 45a)400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  $\delta$  7.27-7.22 (4H, m, Ar-H), 7.20-7.18 (2H, m, Ar-H), 7.07-7.03 (3H, m, Ar-H), 4.34 (1H, t,  $J$  5.5 Hz, H-2'), 3.55 (1H, t,  $J$  6.8 Hz, H-1), 3.26 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.55-2.49 (4H, m, H-1', H-3), 2.01-1.83 (2H, m, H-2) ppm.



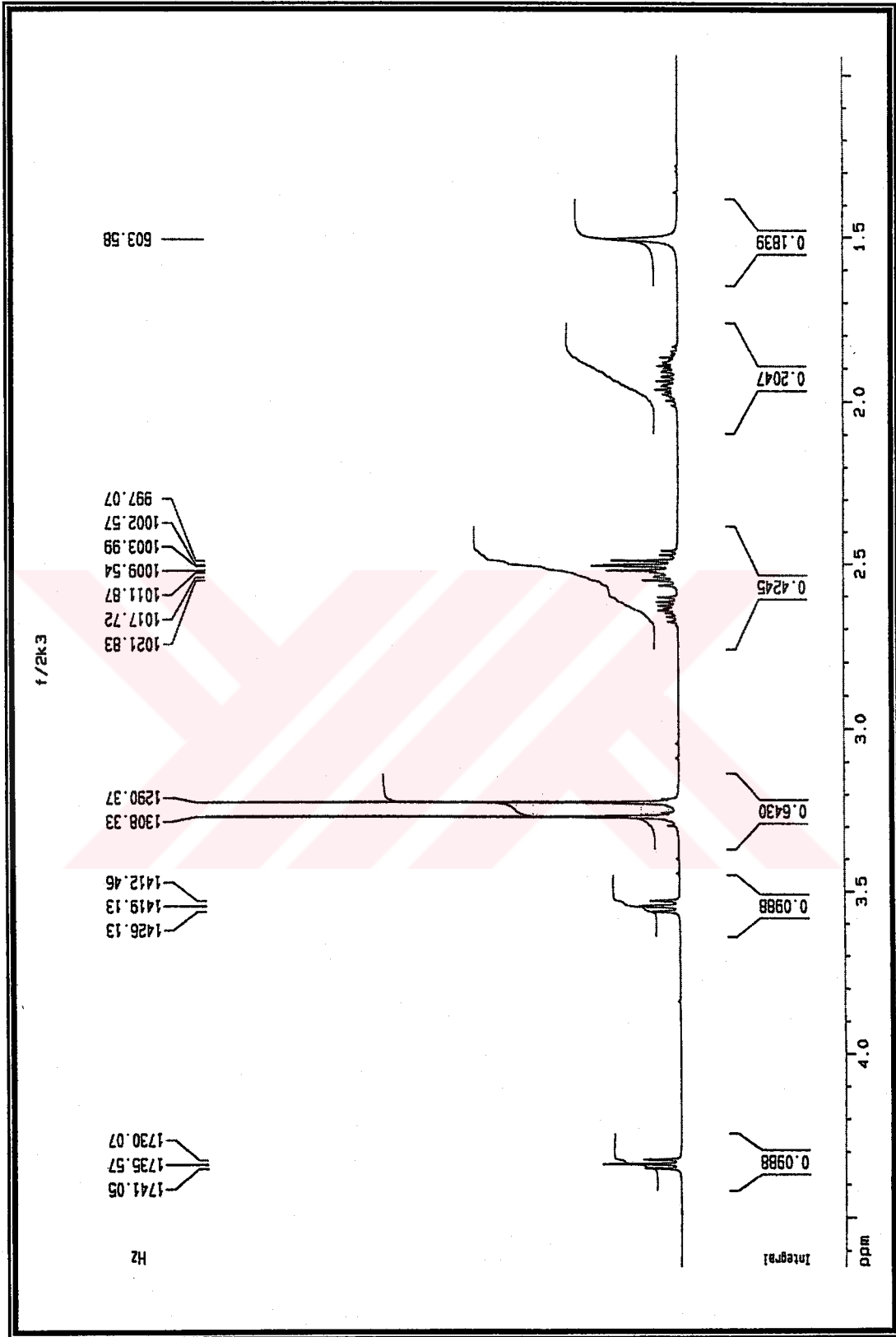
Spektrum No 43. 2k-3 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



Spektrum No 44. 2k-3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 45. 2k-3 Kodlu Bileşin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Spektrum No 45a. 2k-3 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



**c. 3k-3 kodlu Bileşğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 46)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 215 (3.97) nm.

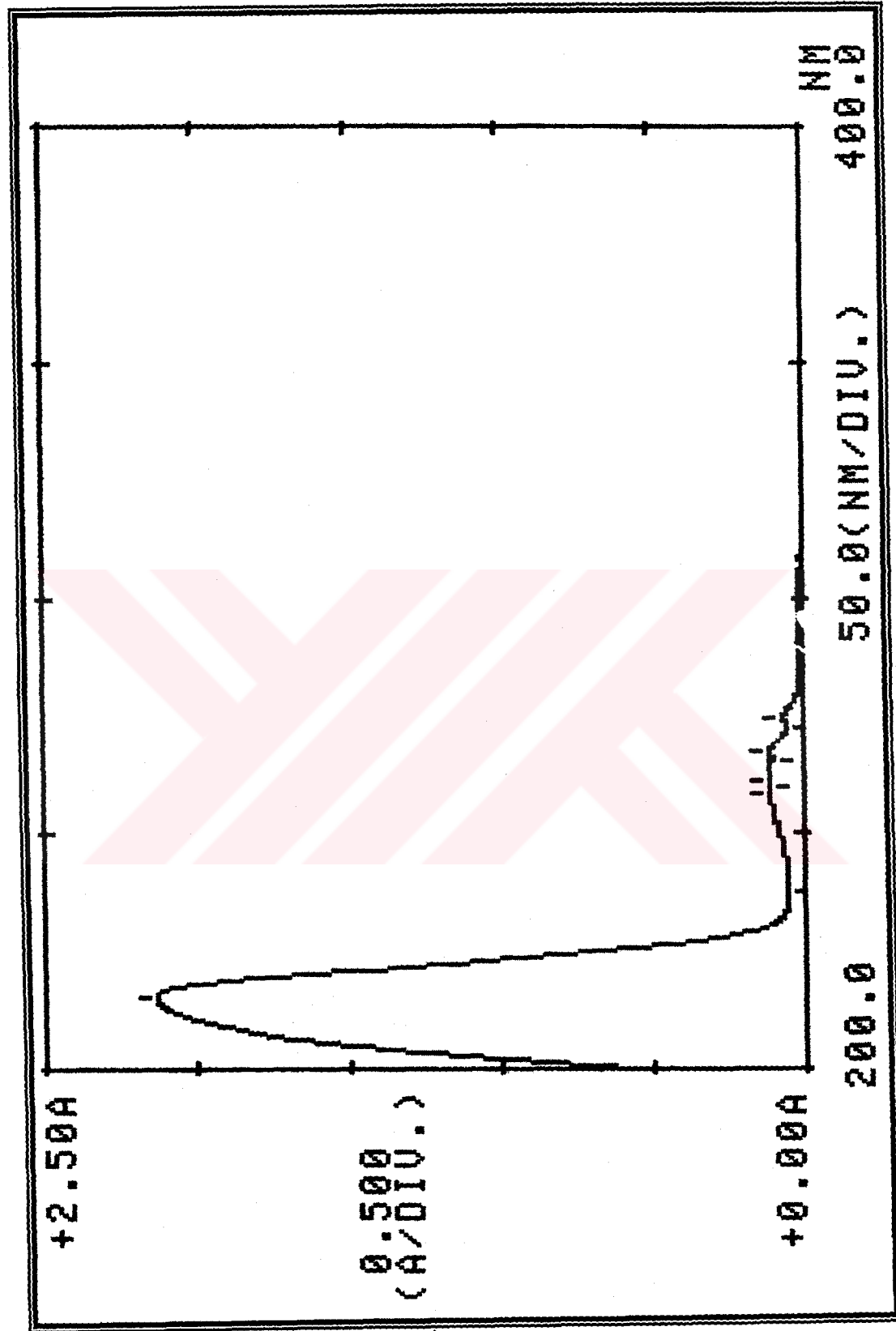
IR (Spektrum No 47)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3332, 3061, 3025, 2932, 2831, 1598, 1573, 1452, 1391, 1361, 1194, 1130, 1077,  
970, 870, 783, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 48, 48a)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

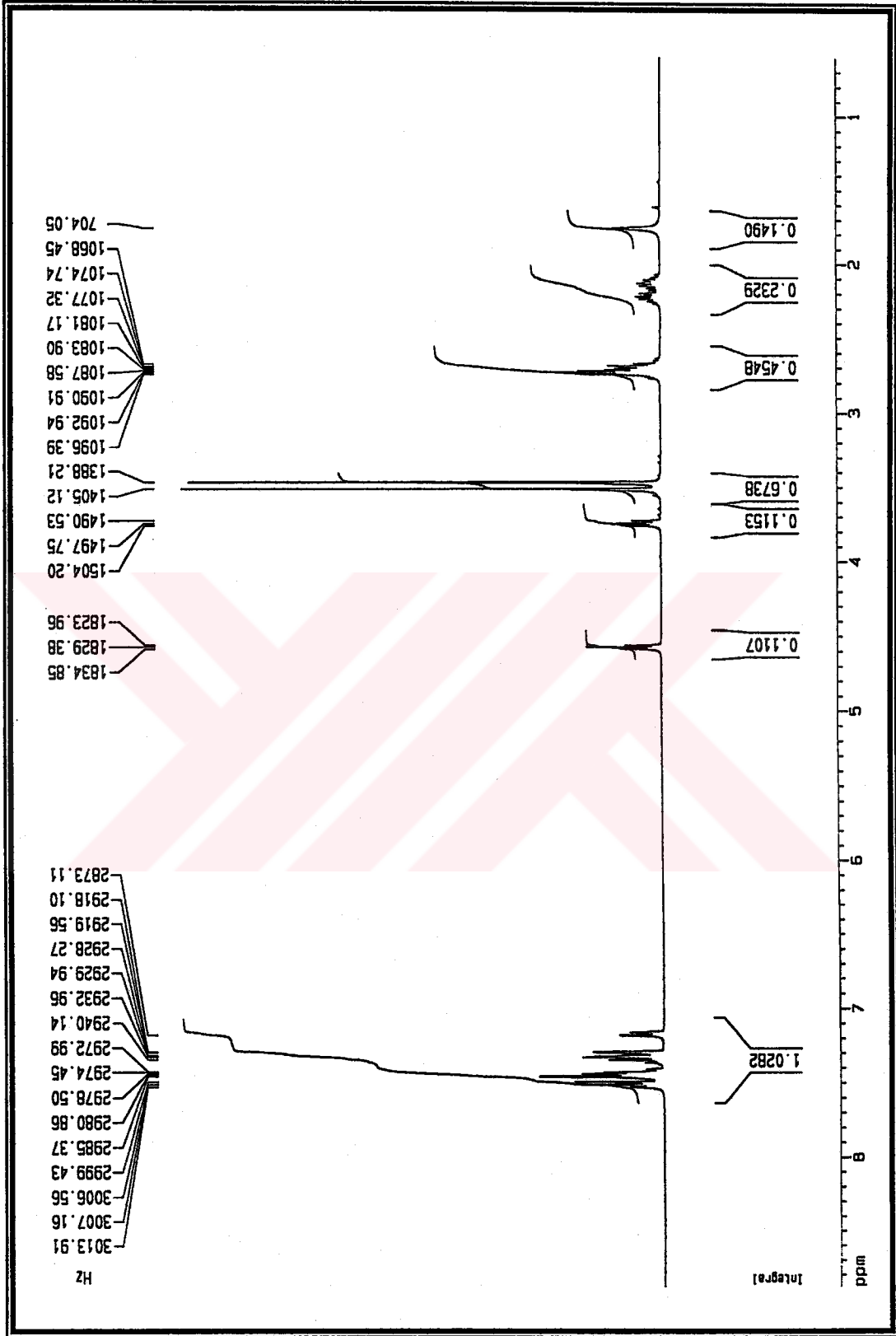
$\delta$  7.53-7.50 (2H, m, Ar-H), 7.46-7.43 (3H, m, Ar-H), 7.34-7.29 (3H, m, Ar-H), 7.17 (1H, dt,  $J$  7.1, 1.3 Hz, H-6"), 4.57 (1H, t,  $J$  5.4 Hz, H-2'), 3.74 (1H, t,  $J$  6.8 Hz, H-1), 3.51 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.74-2.67 (4H, m, H-1', H-3), 2.17-2.05 (2H, m, H-2) ppm.



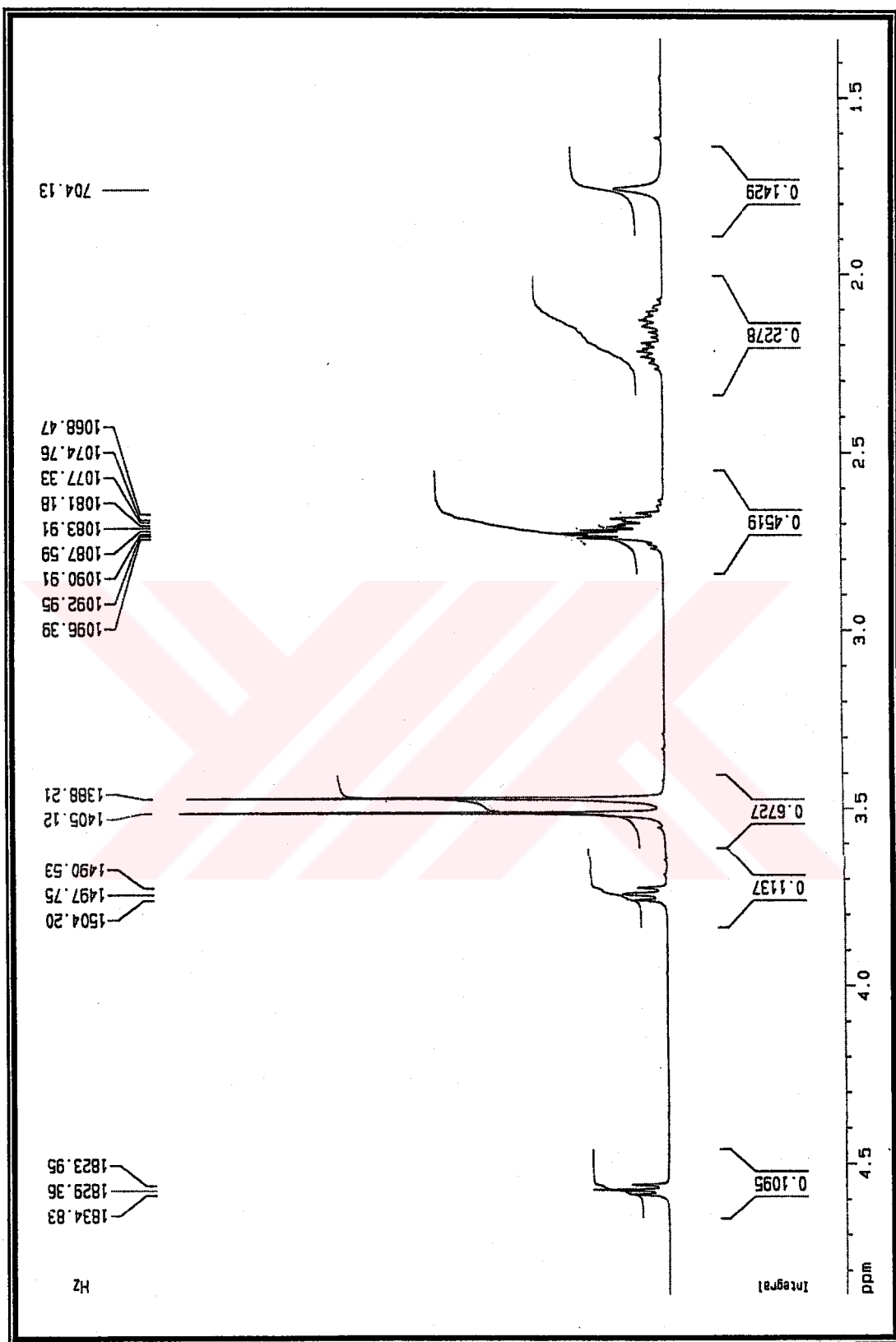
Spektrum No 46. 3k-3 Kodlu Bileşigin UV Spektrumu



Spektrum No 47. 3k-3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



Spektrum No 48. 3k-3 Kodlu Bileşin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Spektrum No 48a. 3k-3 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

**d. 4k-3 kodlu Bileşğin Spektral Bulguları**

UV (Spektrum No 49)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ) 213 (4.12), 218 (4.12) nm.

IR (Spektrum No 50)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3331, 3083, 3061, 2934, 2934, 2831, 1492, 1452, 1194, 1131, 1091, 822, 762,  
702  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 51)

300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.36-7.23 (5H, m, ArH), 7.21 (2H, d,  $J$  8.4 Hz, H-3", H-5"), 7.04 (2H, d,  $J$  8.5 Hz, H-2", H-6"), 4.38 (1H, t,  $J$  5.5 Hz, H-2'), 3.54 (1H, dd,  $J$  7.6, 6.2 Hz, H-1), 3.32 (3H, s  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.54 (2H, dd,  $J$  5.5, 2.0 Hz, H-3\*), 2.50 (2H, dt,  $J$  7.2, 2.0 Hz, H-1'\*), 2.04-1.90 (2H, m, H-2) ppm.

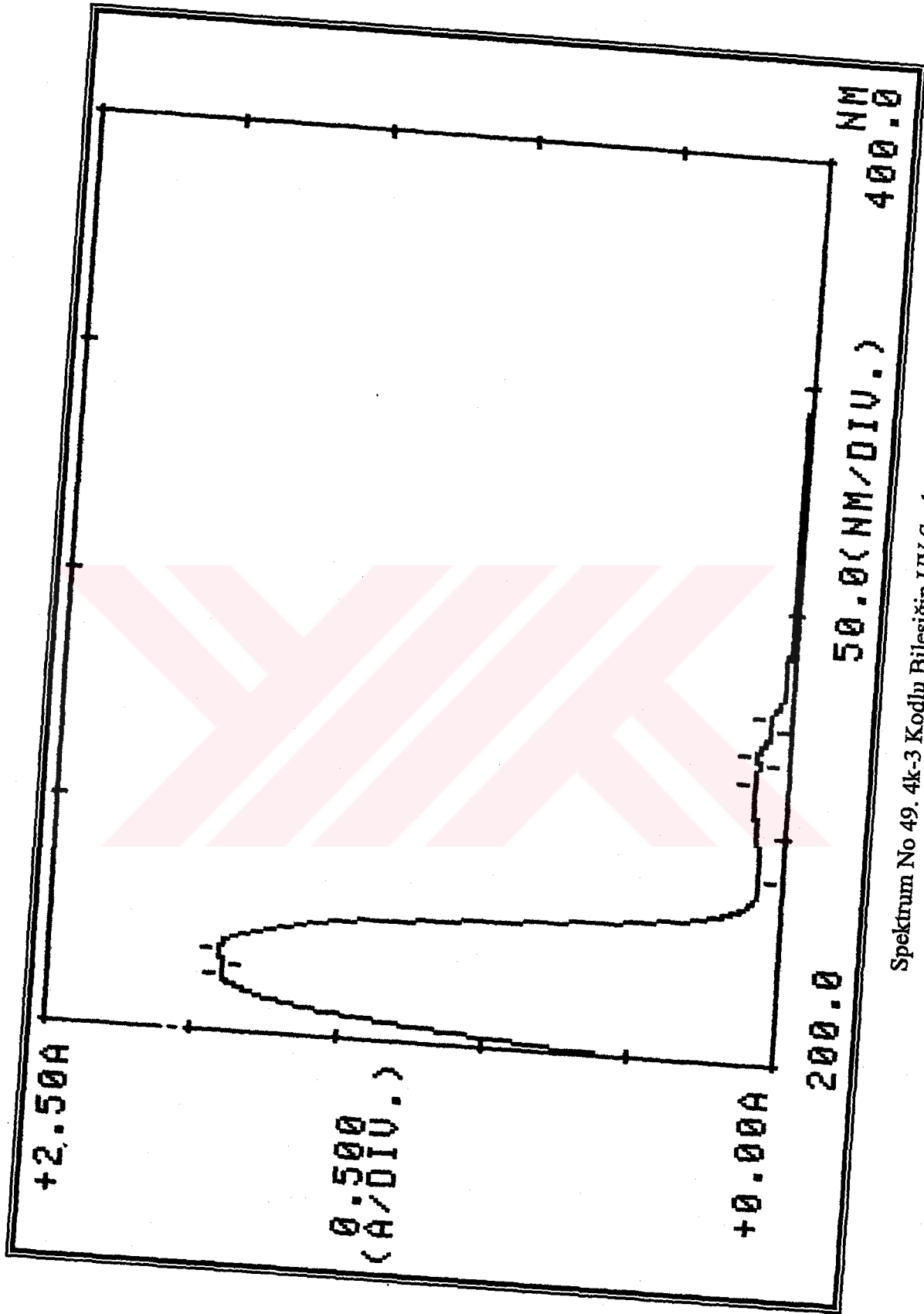
\* Birbirleriyle değişebilir değerler

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 52)

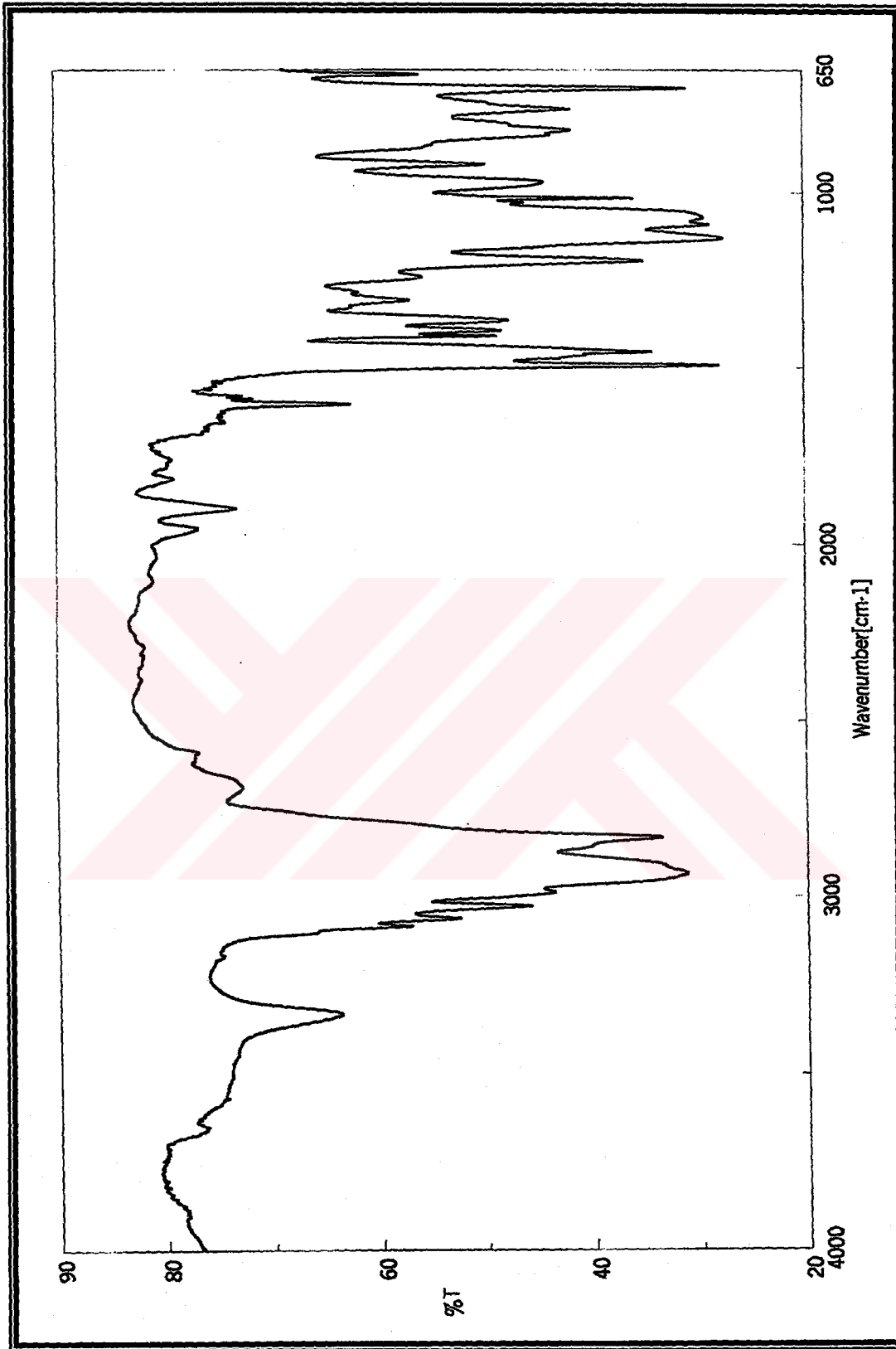
75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3$ ), 62.7 (CH), 103.8 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (2 X CH), 128.3 (2 X CH), 128.4 (2 X CH), 129.6 (2 X CH), 131.4 (C), 140.3 (C), 143.5 (C) ppm.

DEPT 135 (Spektrum No 53)

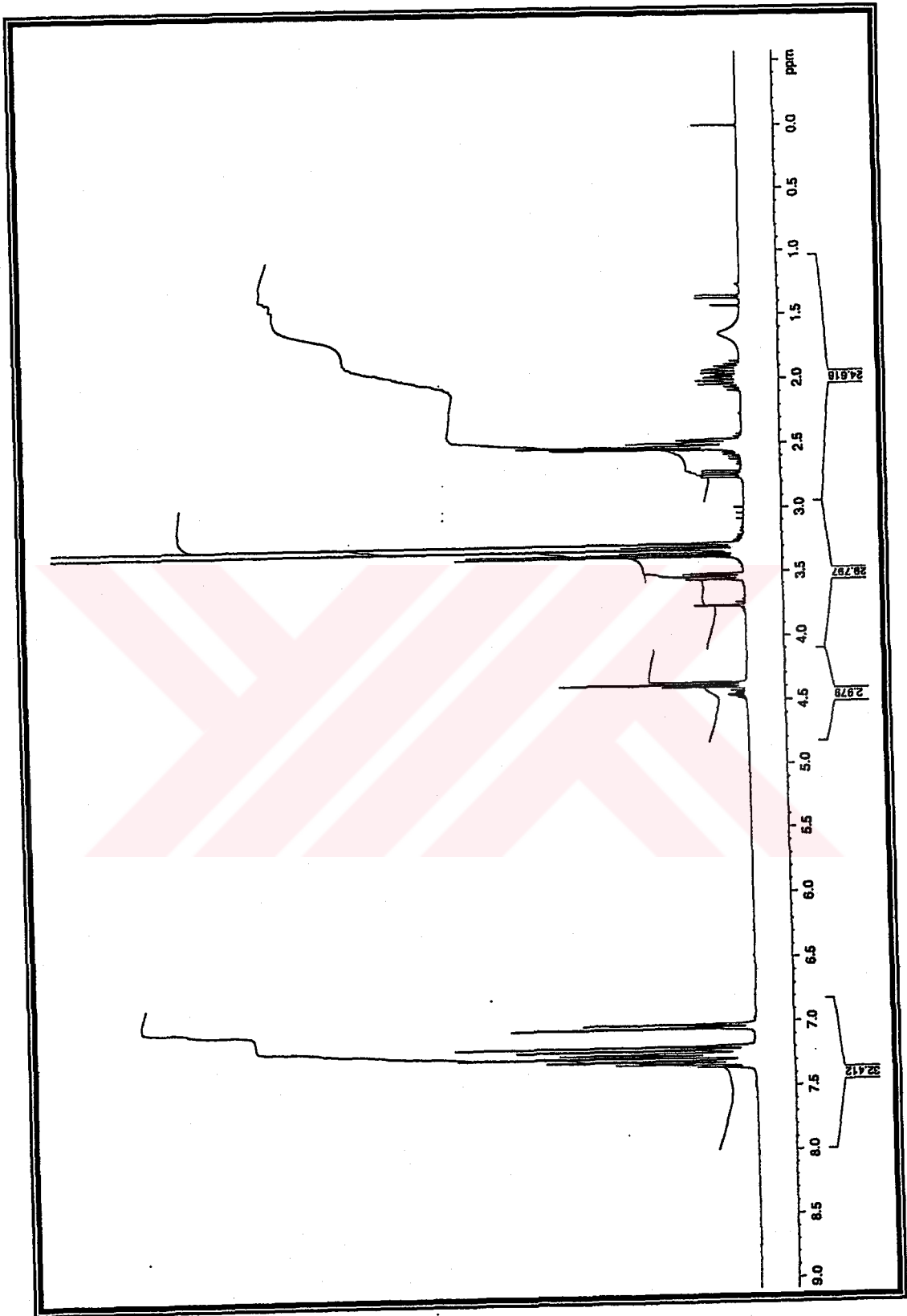


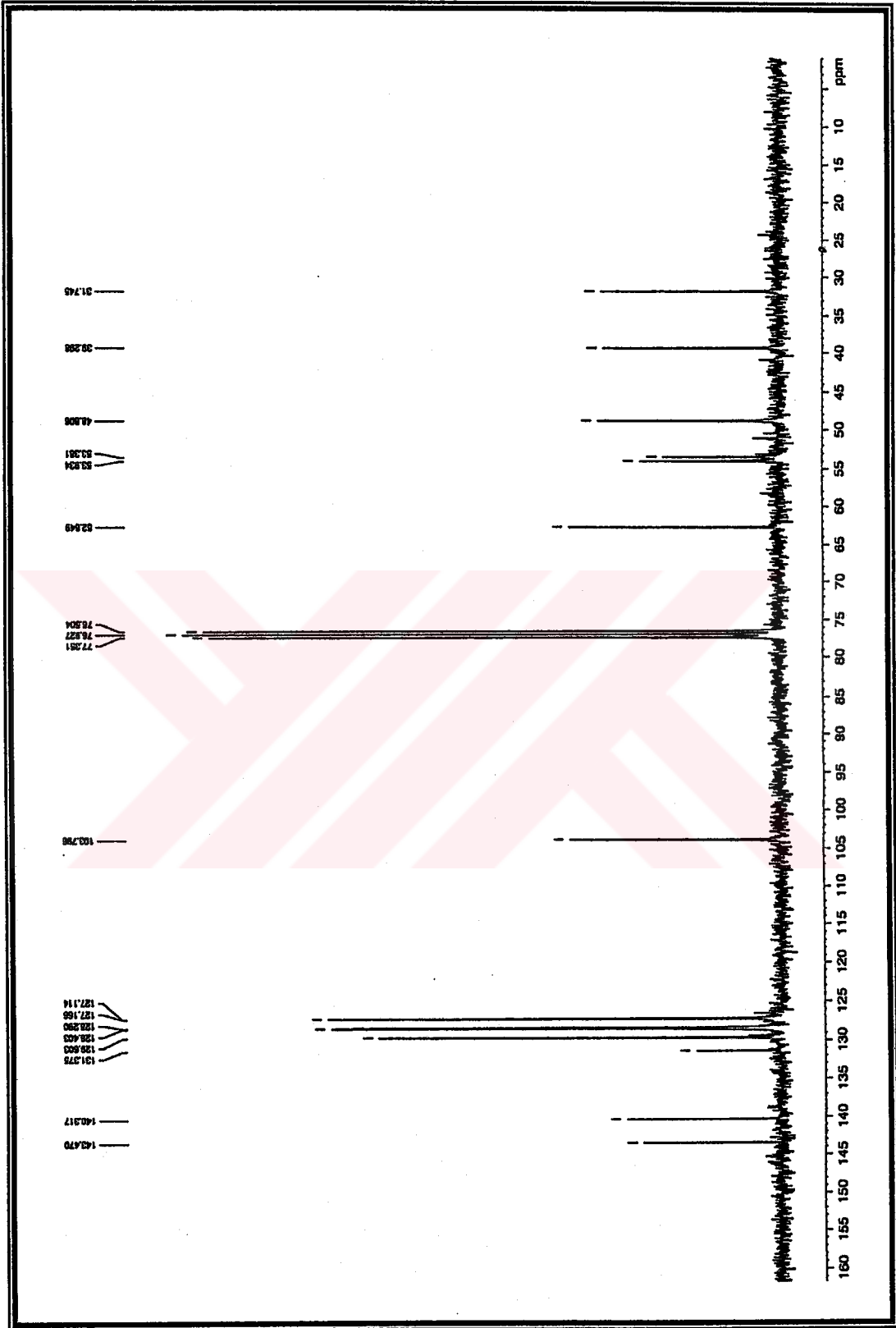
Spektrum No 49. 4k-3 Kodlu Bileşimin UV Spektrumu

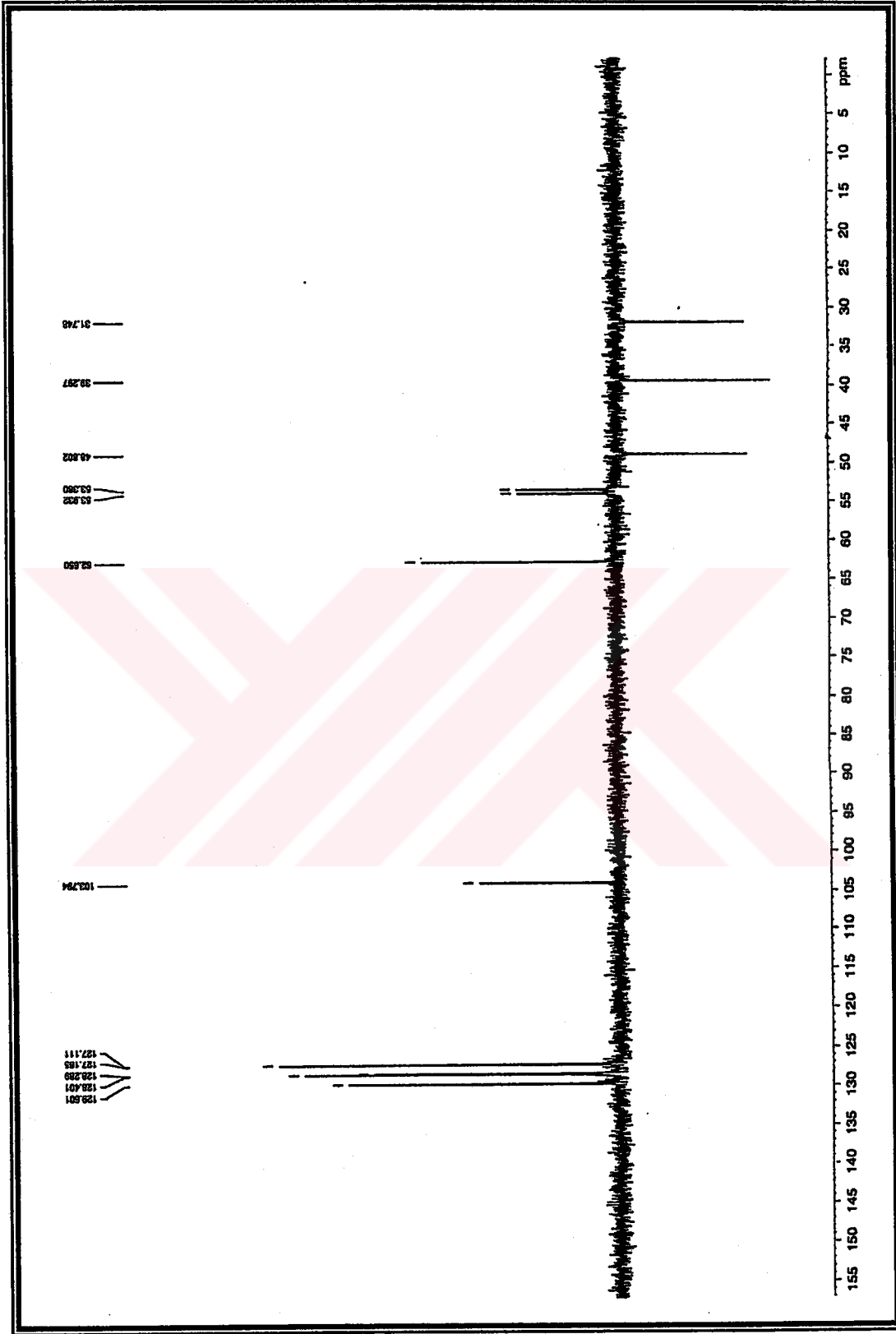


Spektrum No 50. 4k-3 Kodlu Bileşigin IR Spektrumu



Spektrum No 51. 4k-3 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Spektrum No 52. 4k-3 Kodlu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Spektrum No 53. 4k-3 Kodlu Bileşğin DEPT Spektrumu

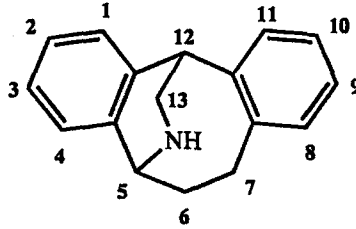
#### 4. Homoizopavinlerin Sentezi ve Spektral Bulguları

Üçüncü basamakta elde edilen propanamin türevi ara ürün, on beş misli klorosülfonik asit ile  $-50^{\circ}$  ila  $-60^{\circ}$  C de 30 dakika süre ile karıştırıldı. Deney sırasında  $-50^{\circ}$  ila  $-60^{\circ}$  C ısıyı temin edebilmek için iki farklı yöntem denendi. İlk yöntemde tepkime kuru buz (karbondioksit karı) ve aseton karışımı içerisinde soğutuldu. Diğerinde ise soğutma işlemi derin dondurucuda gerçekleştirildi. Ancak her iki yöntemle de elde edilen ürünlerin tamamen aynı olduğu saptandı.

Tepkime karışımı,  $-50^{\circ}$  ila  $-60^{\circ}$  C de 30 dakika süre bekletilmesini takiben 3 saat boyunca  $-15^{\circ}$  C de tutuldu. Bu sürenin sonunda karışım soğuk suyun (100 ml) içerisine döküldü ve eterle (50 ml) ekstre edildi. Fazlar birbirinden ayrıldıktan sonra sulu faz % 10 luk sodyum hidroksit çözeltisi ile endikatör kağıdıyla kontrol etmek suretiyle bazik hale getirildi. Üç kez sıcak benzen (100 ml) ile ekstre edildi. Benzenli fazlar susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve benzen alçak basınçta distillendi. Elde edilen bileşikler üzerinde değişik çözücülerle yapılan kristallendirme çalışmalarında başarı sağlanamadı.

Son ürünlerin tepkime ortamından saf halde izole edilmeleri için preparatif İ.T.K. yöntemi kullanıldı. Çözücü sistemi olarak tüm bileşikler için en iyi ayrımı sağladığı saptanan n-hekzan-etil asetat (3:1) karışımı kullanıldı. Developman, tankın havası amonyak buharlarıyla iyice doyurulduktan sonra gerçekleştirildi. 10 X 20 hazır silika jel plaklar kullanıldı ve tek sürüklenme yapıldı. Bantlar 254 nm UV ışık altında ve ayrıca Dragendorff Belirteci püskürtülmek suretiyle belirlendi. Kazınarak alınan bantlar kloroform-metanol (4:1) karışımı ile elüe edildikten sonra çözücünün distillenmesiyle saf halde bileşikler kazanıldı. Bu bileşiklerin NMR spektrumlarının değerlendirilmesinden sonra homoizopavin olduğu belirlenen bileşik üzerinde daha ileri spektroskopik analizler gerçekleştirildi.

a. f-4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



UV (Spektrum No 54)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 224 (3.87), 243 (3.79), 251 (3.82) nm.

IR (Spektrum No 55)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3026, 2934, 2831, 1495, 1453, 1193, 1130, 1067, 749, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 56, 56a)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.24-7.15 (5H, m, ArH), 7.09 (1H, dd,  $J$  7.4, 1.6 Hz, ArH), 7.06 (1H, m, ArH), 6.97 (1H, d,  $J$  7.5 Hz, ArH), 4.79 (1H, d,  $J$  4.0 Hz, H-5), 4.25 (1H, t,  $J$  2.5 Hz, H-12), 3.18 (1H, dd,  $J$  12.2, 1.9 Hz, H-13), 3.06 (1H, dd,  $J$  12.2, 3.4 Hz, H-13), 2.33 (1H, d,  $J$  15.1 Hz, H-7), 2.28 (1H, dt,  $J$  14.5, 3.0 Hz, H-6), 2.03 (1H, dd,  $J$  14.4, 3.5 Hz, H-6), 1.97 (1H, dt,  $J$  14.9, 3.0 Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 57)

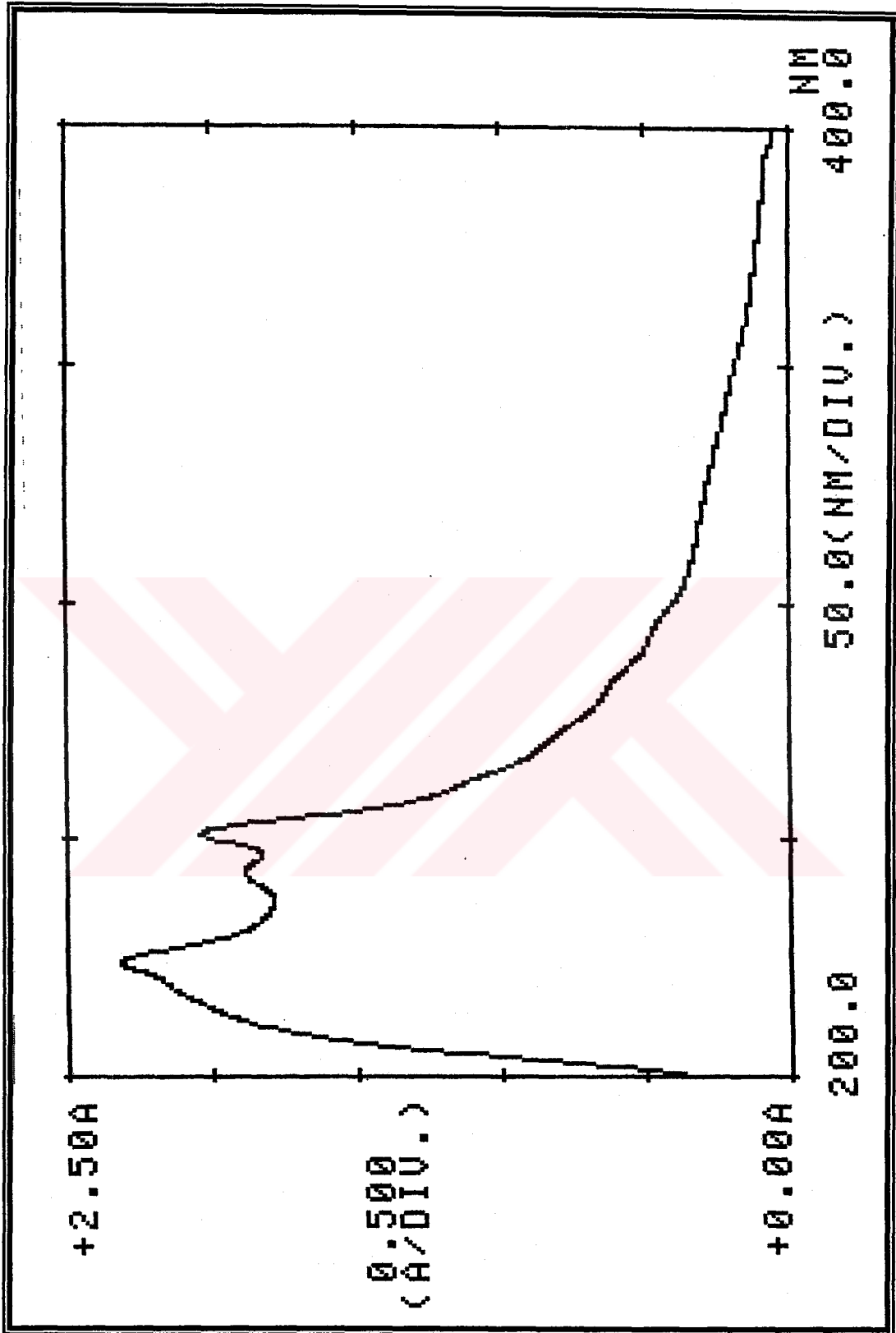
100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  30.4 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (C), 127.94 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.0 (CH), 132.8 (CH), 137.4 (C), 139.3 (C), 139.4 (C) ppm.

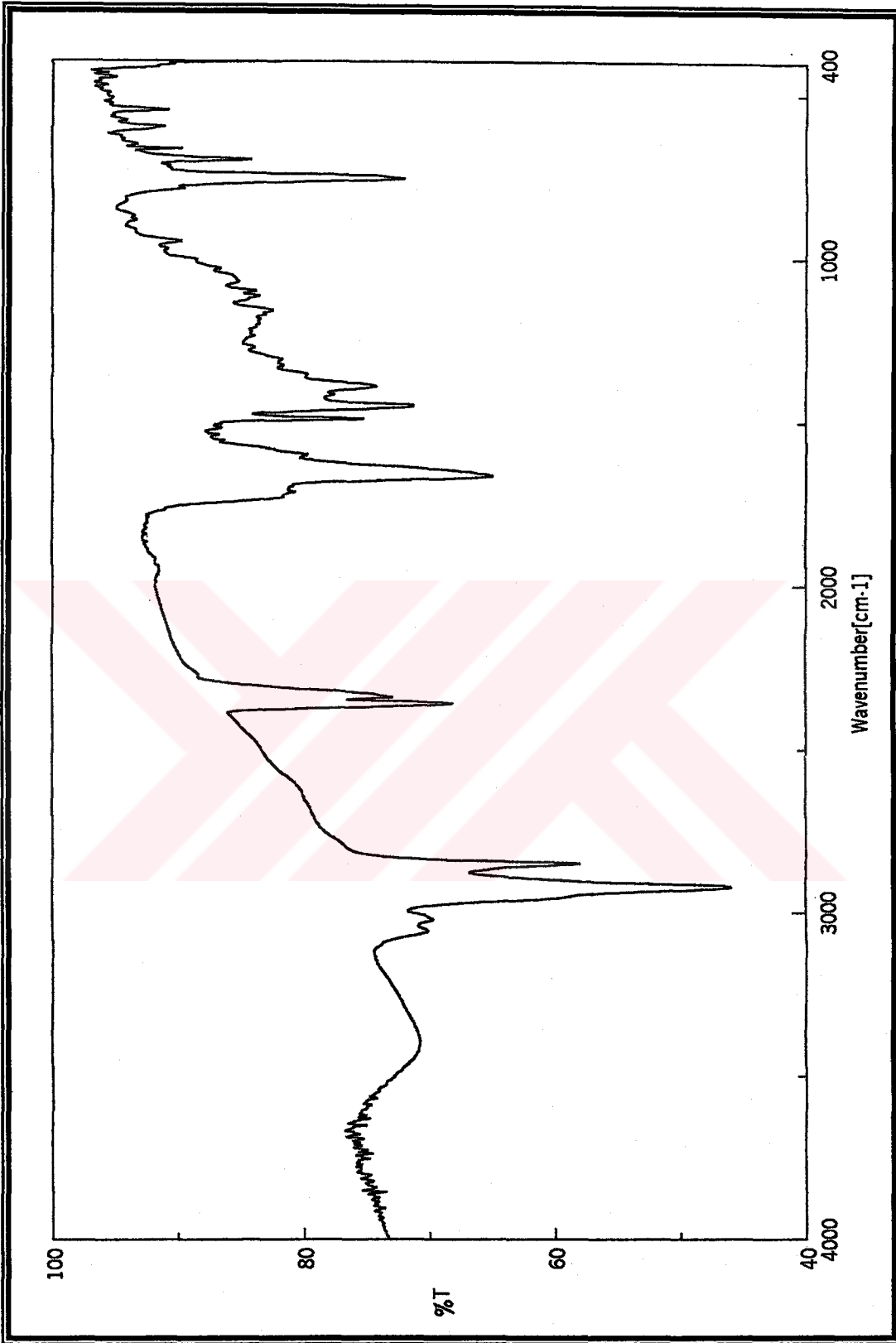
EI-MS (Spektrum No 58)

m/z (% bağıl bolluk) 235 (M<sup>+</sup>, 20), 234 (100), 219 (16), 218 (16), 205 (16), 204 (11), 203 (13), 202 (11), 191 (6), 189 (6), 178 (20), 165 (6), 130 (9), 117 (14), 91 (25), 75 (23).



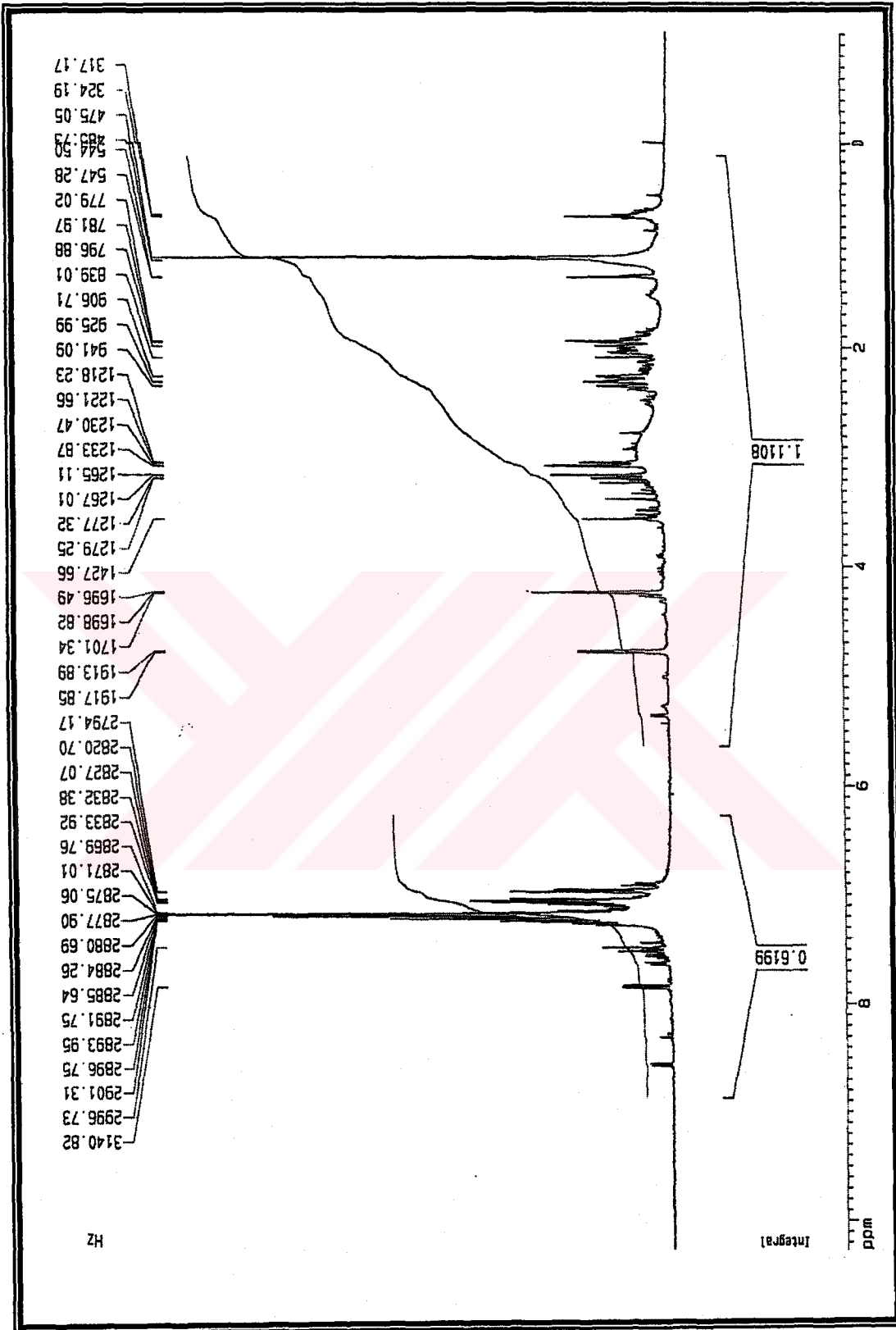


Spektrum No 54. f-4 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu

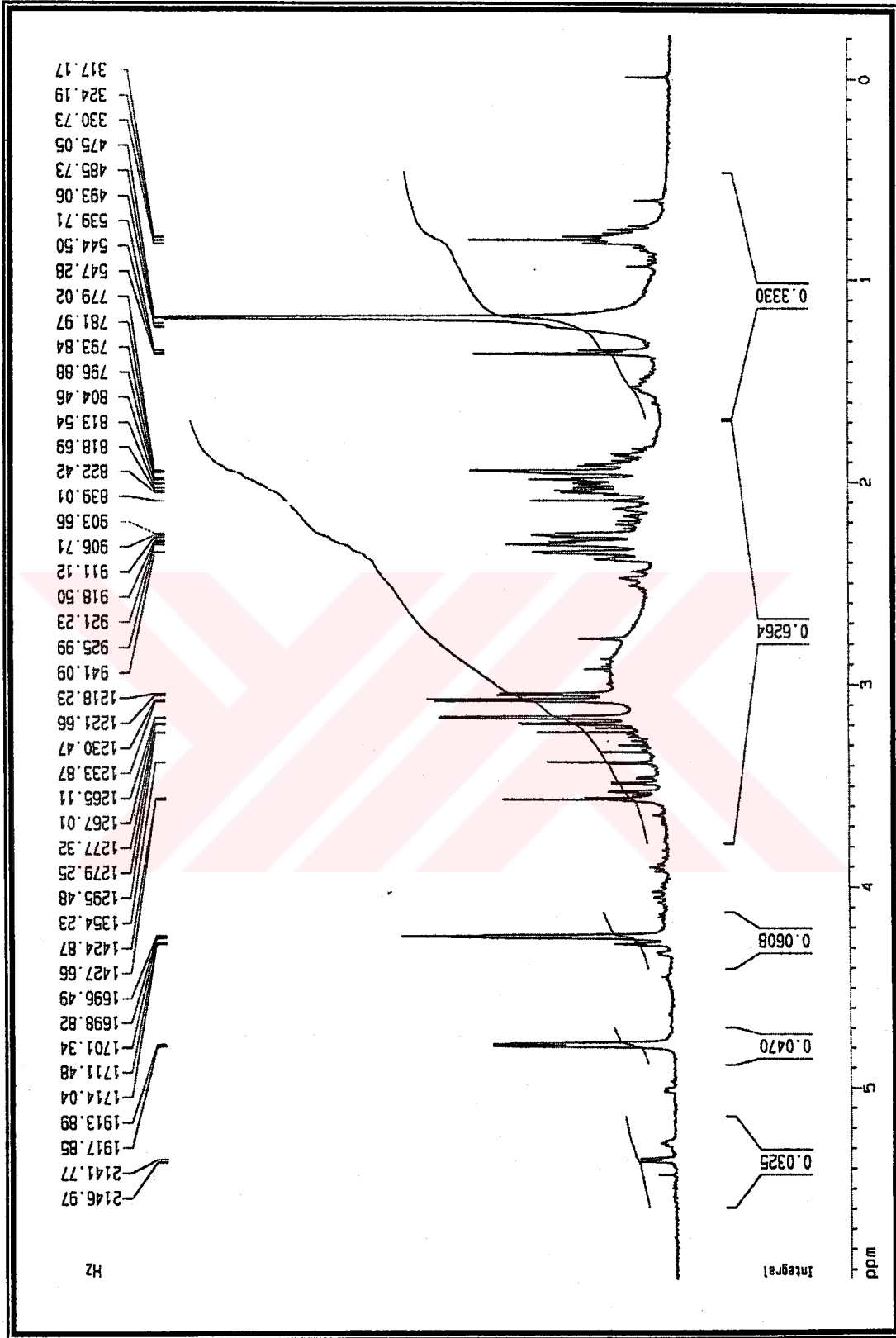


Spektrum No 55. f-4 Kodlu Bileşimin IR Spektrumu

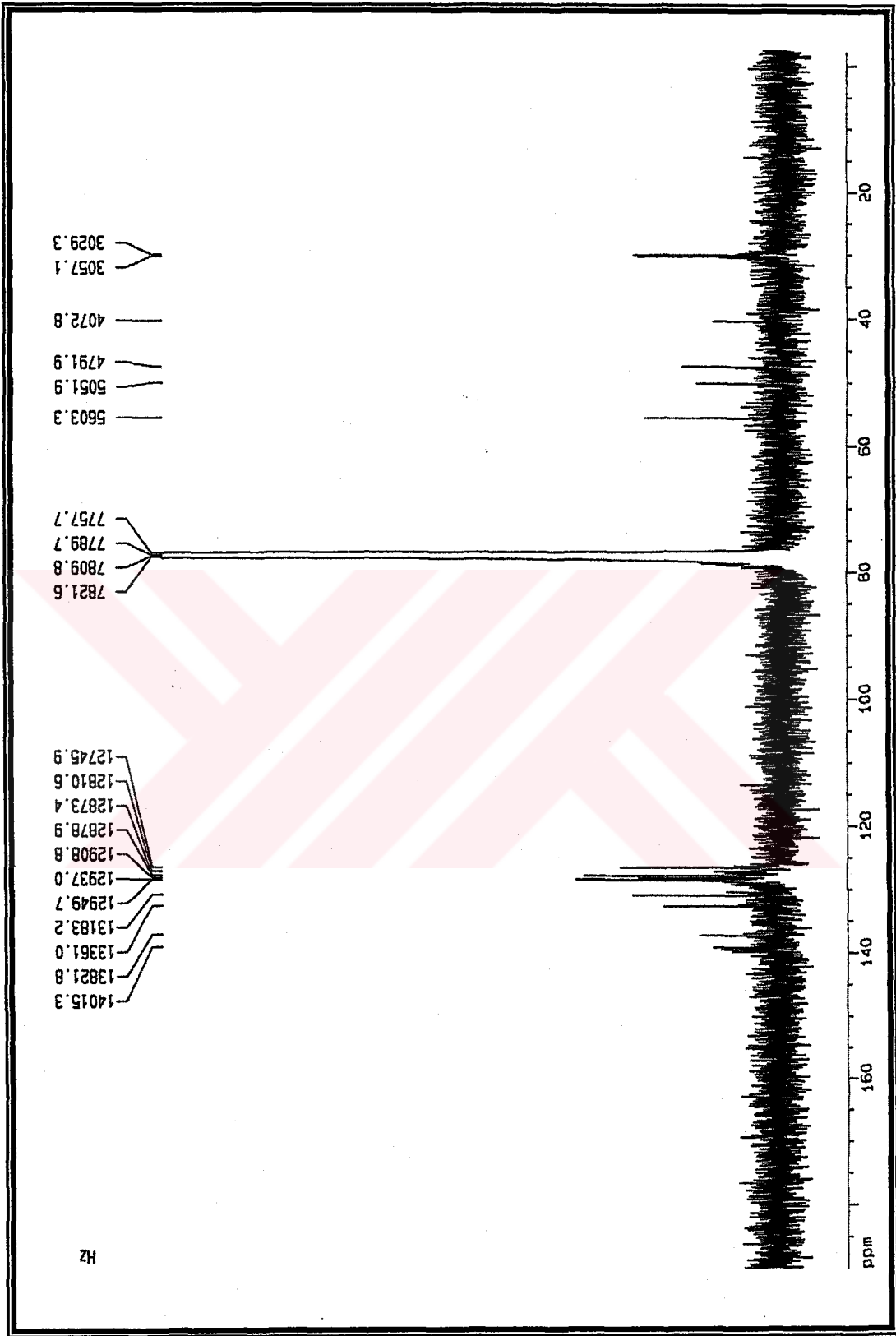




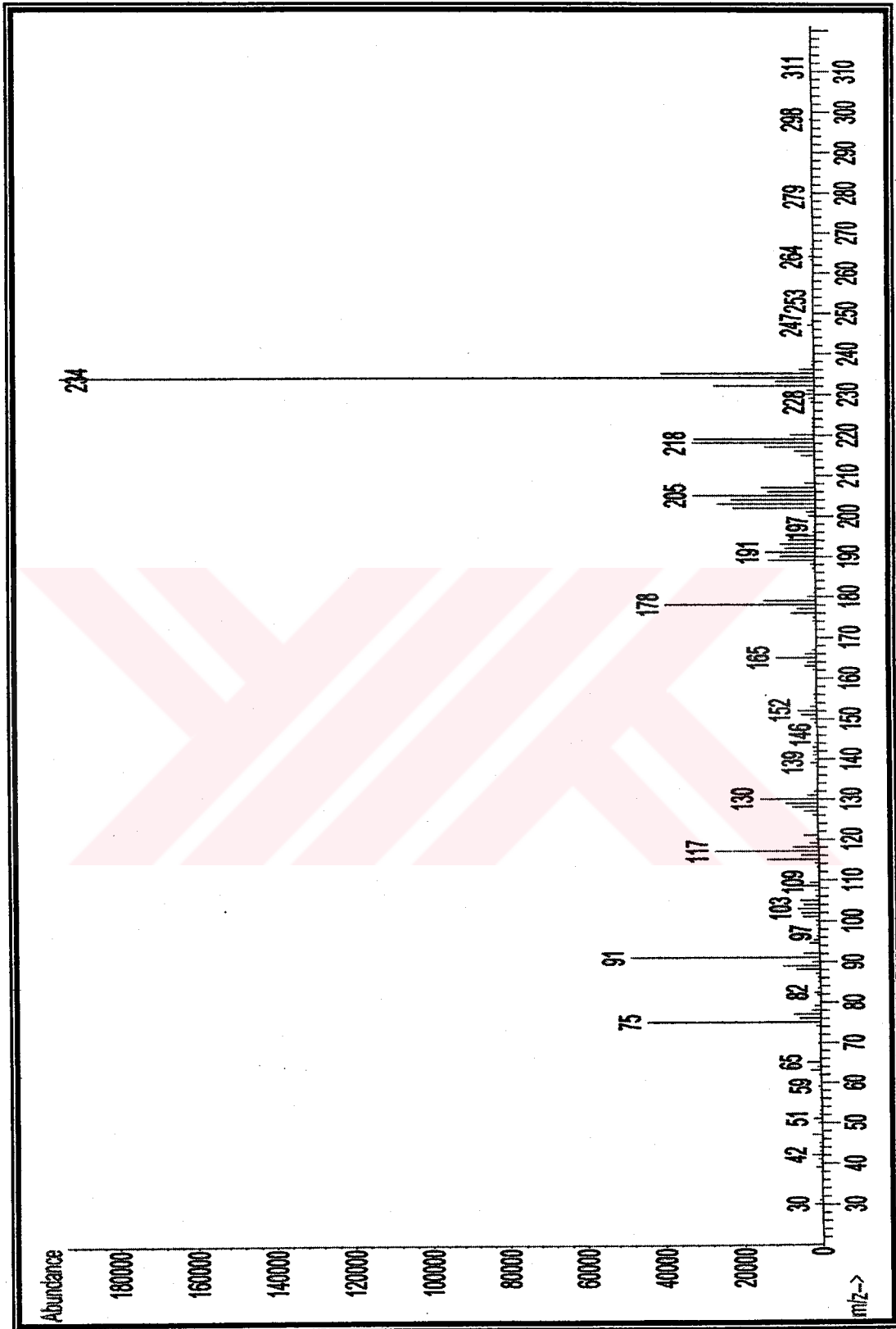
Spektrum No 56. f-4 Kodlu Bileşğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Spektrum No 56a. f-4 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

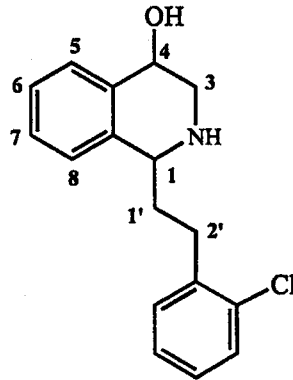


Spektrum No 57. f-4 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



Spektrum No 58. f-4 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**b. 2k-4/2 Kodlu Bileşğin Spektral Bulguları**



UV (Spektrum No 59)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 219 (4.19), 227 (4.25), 266 (3.93) nm.

IR (Spektrum No 60)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3446, 2927, 1474, 1455, 1436, 1122, 1052, 955, 752, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 61)

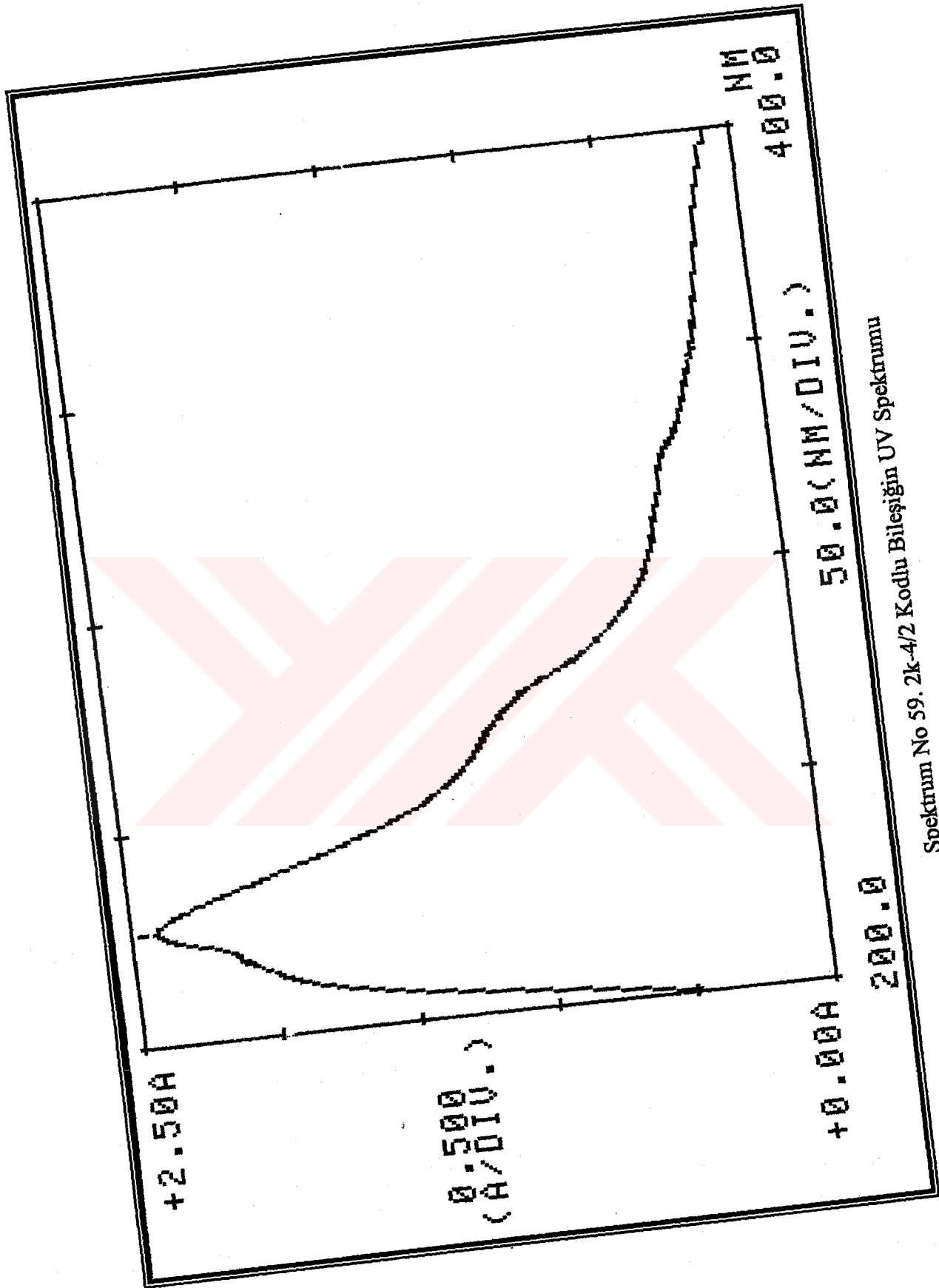
400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.34-7.05 (8H, m, ArH), 4.16 (1H, bs, H-4), 3.40 (1H, m, H-1), 3.00-2.96 (1H, m, H-3),  
2.92-2.88 (1H, m, H-3), 2.12-2.10 (2H, m, H-2'), 1.96-1.92 (2H, m, H-1') ppm.

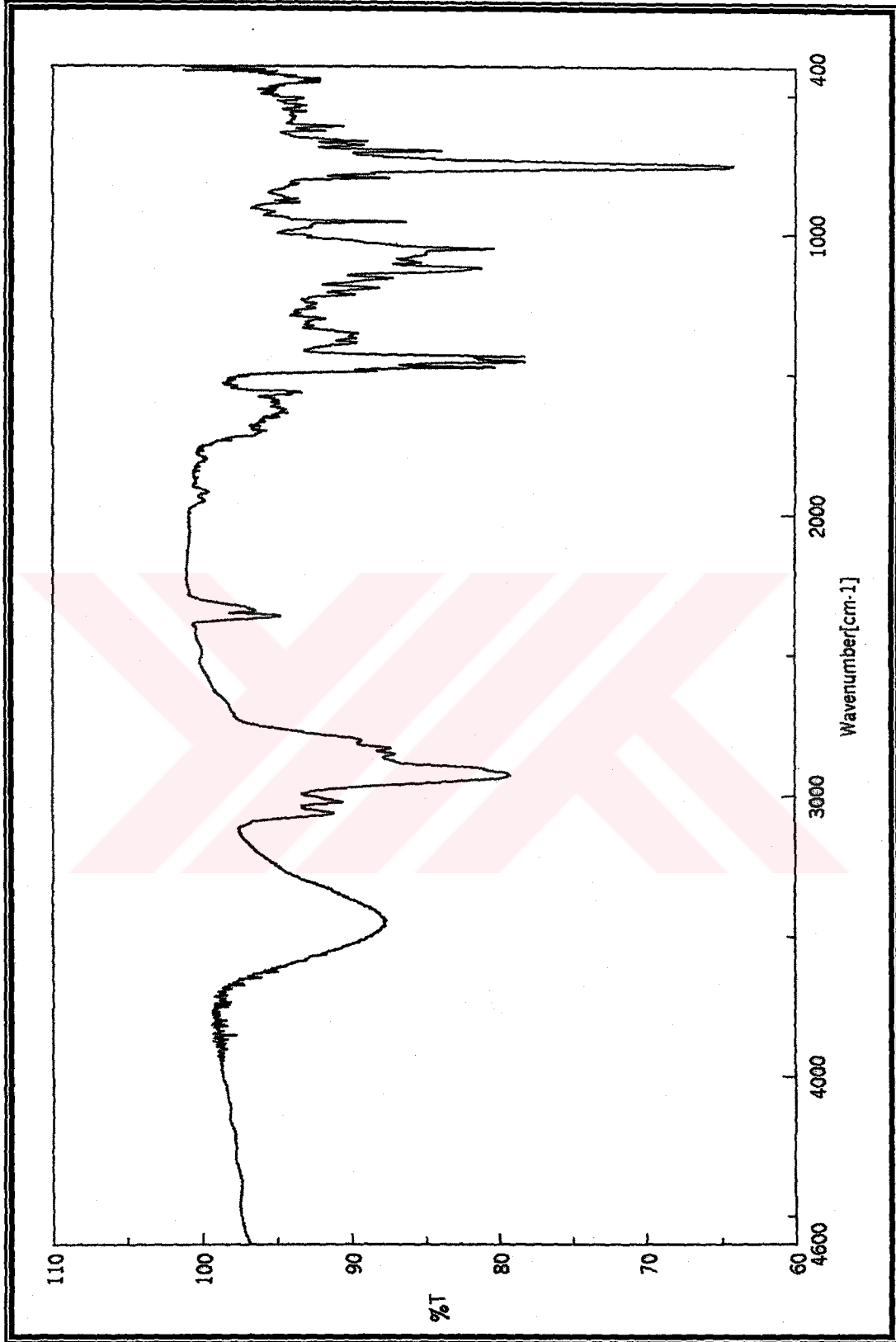
$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 62)

100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

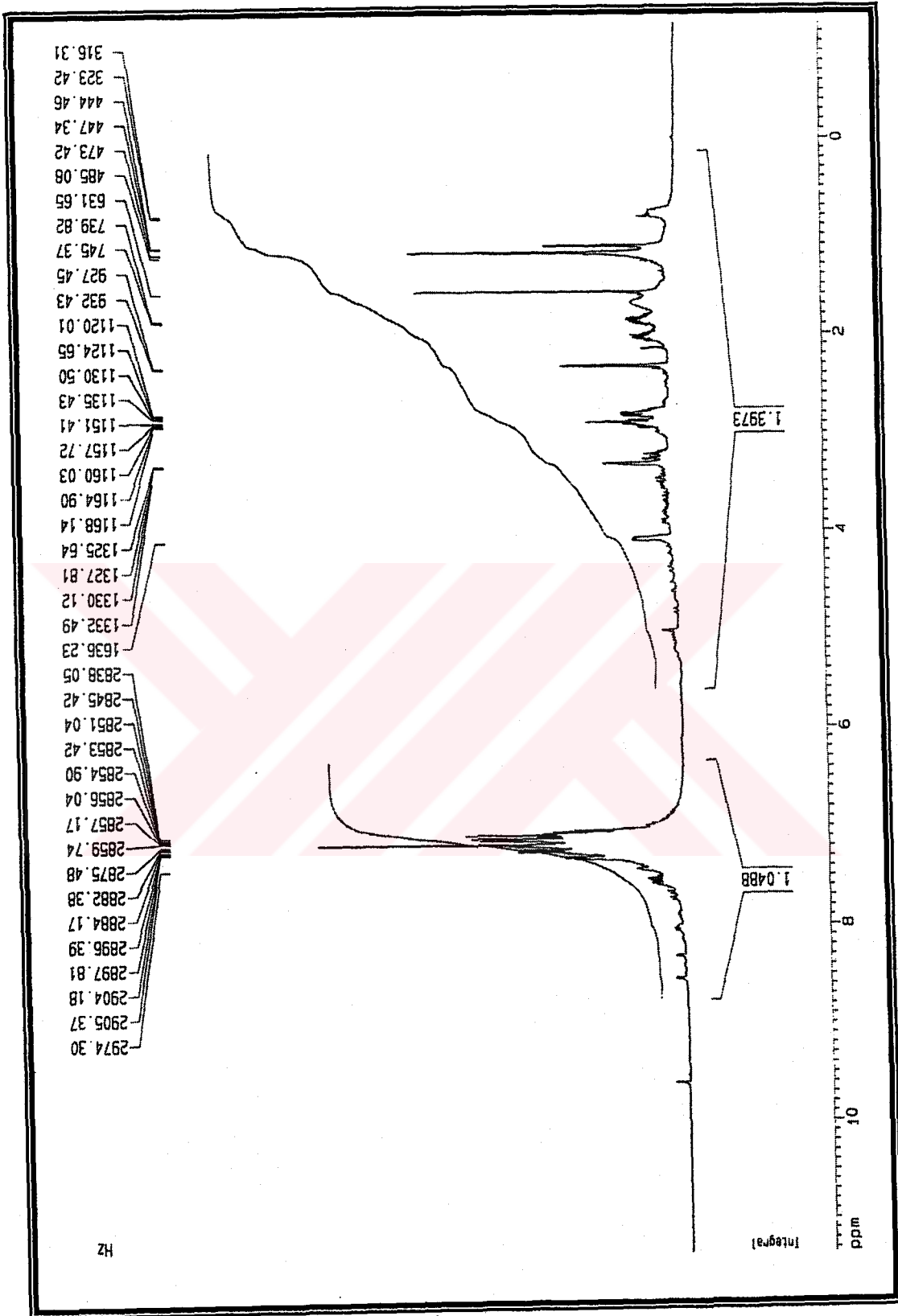
$\delta$  30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.5 (CH), 71.3 (CH), 123.1 (CH), 124.5 (CH), 127.4  
(CH), 127.5 (CH), 127.6 (2 X CH), 129.8 (CH), 131.0 (CH), 134.4 (C), 140.4 (C), 143.0  
(C), 143.3 (C) ppm.



Spektrum No 59. 2k-4/2 Kodlu Bileşigin UV Spektrumu

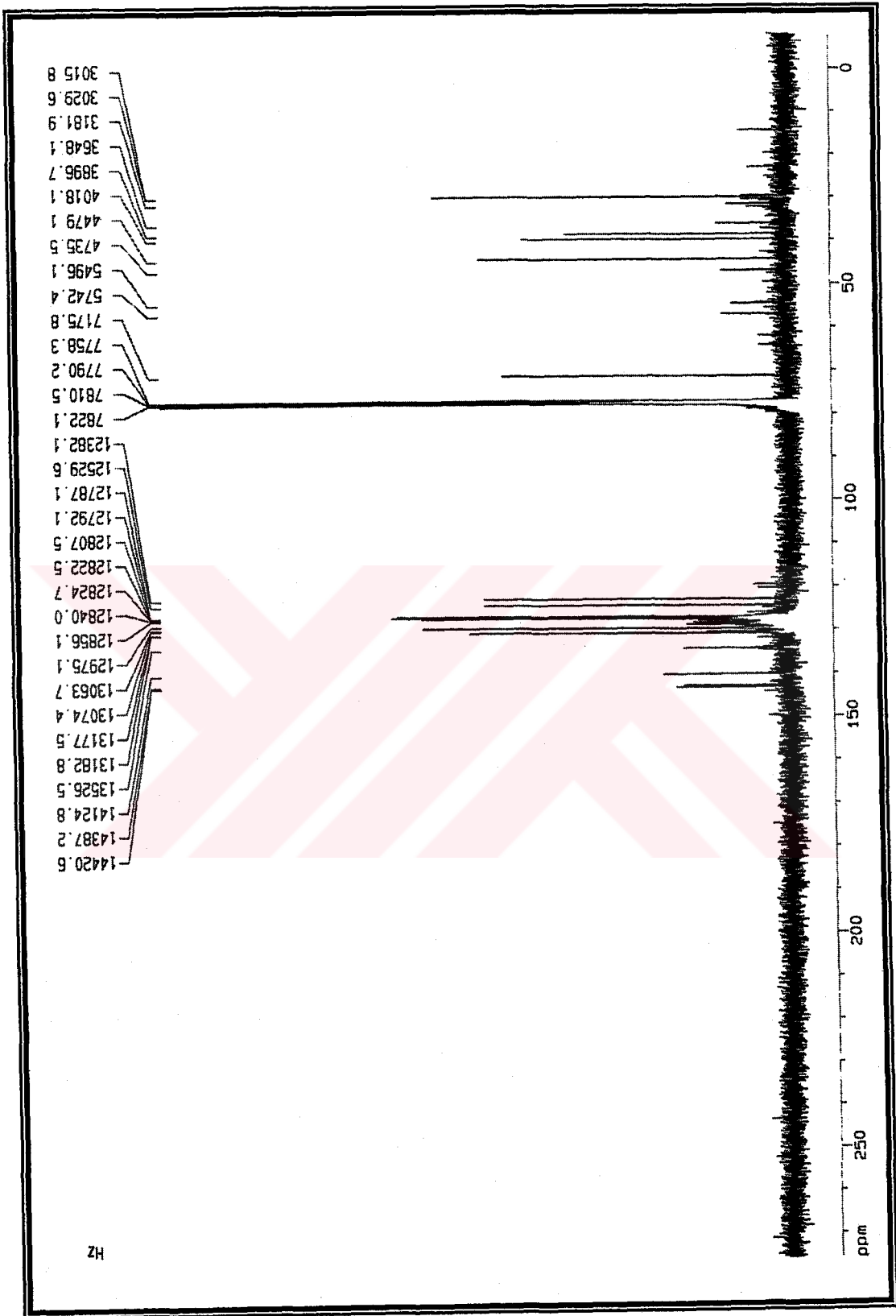


Spektrum No 60. 2k-4/2 Kodlu Bileşin IR Spektrumu



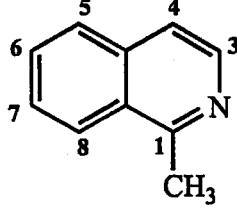
Spektrum No 61. 2k-4/2 Kodlu Bileşimin 1H NMR Spektrumu





Spektrum No 62. 2k-4/2 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

## c. 2k-4/3 Kodlu Bileşimin Spektrel Bulguları



IR (Spektrum No 63)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3454, 2923, 1436, 1374, 1119, 1052, 955, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 64)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  8.51 (1H, d,  $J$  5.8 Hz, H-3), 8.24 (1H, d,  $J$  8.3 Hz, H-5\*), 7.92 (1H, d,  $J$  8.2 Hz, H-8\*), 7.79 (1H, td,  $J$  7.3, 1.1 Hz, H-6#), 7.71 (1H, td,  $J$  7.6, 1.1 Hz, H-7#), 7.63 (1H, d,  $J$  5.8 Hz, H-4), 3.08 (3H, s, 1- $\text{CH}_3$ ) ppm.

\* Birbirleriyle değişebilir değerler

# Birbirleriyle değişebilir değerler

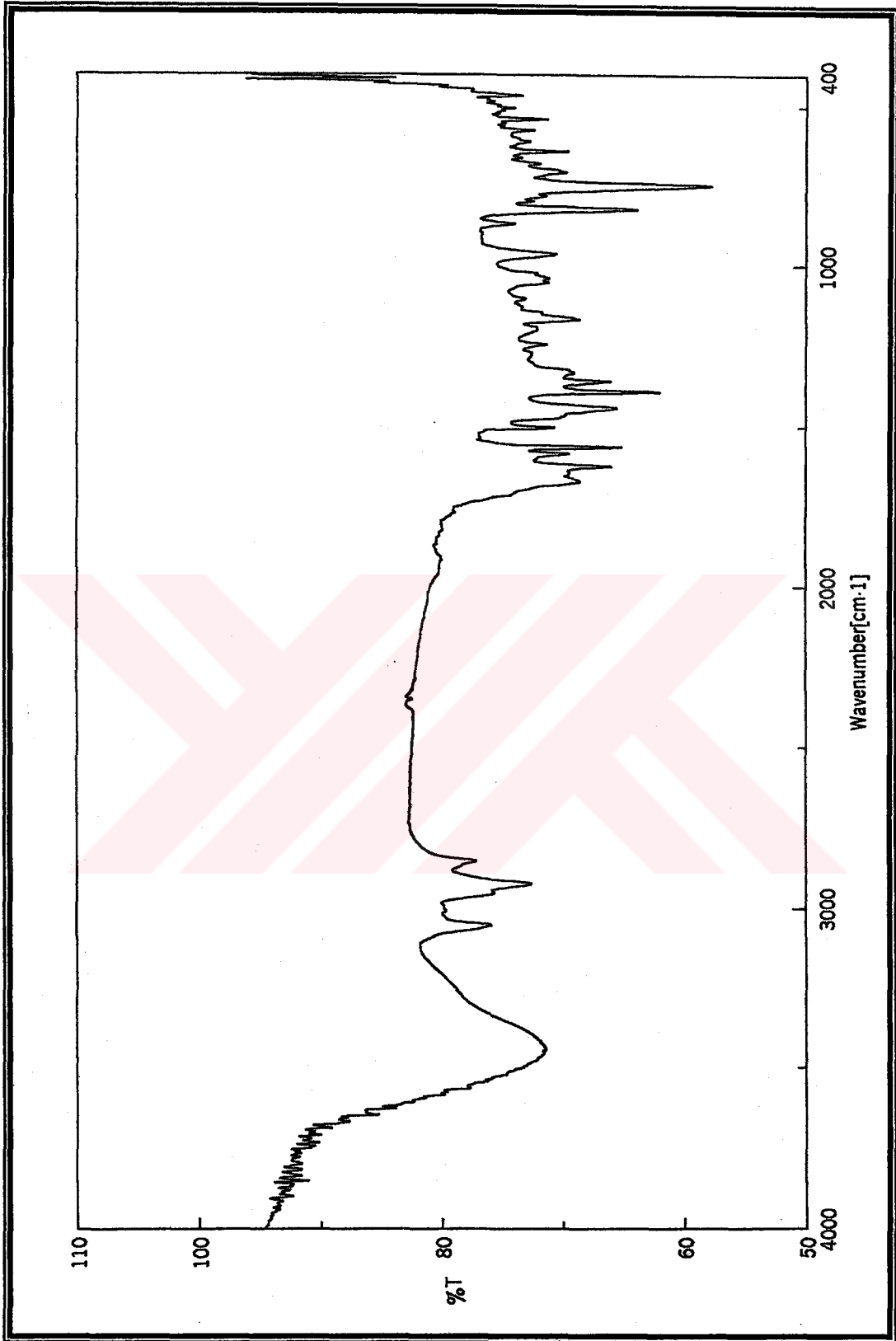
$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 65)

100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

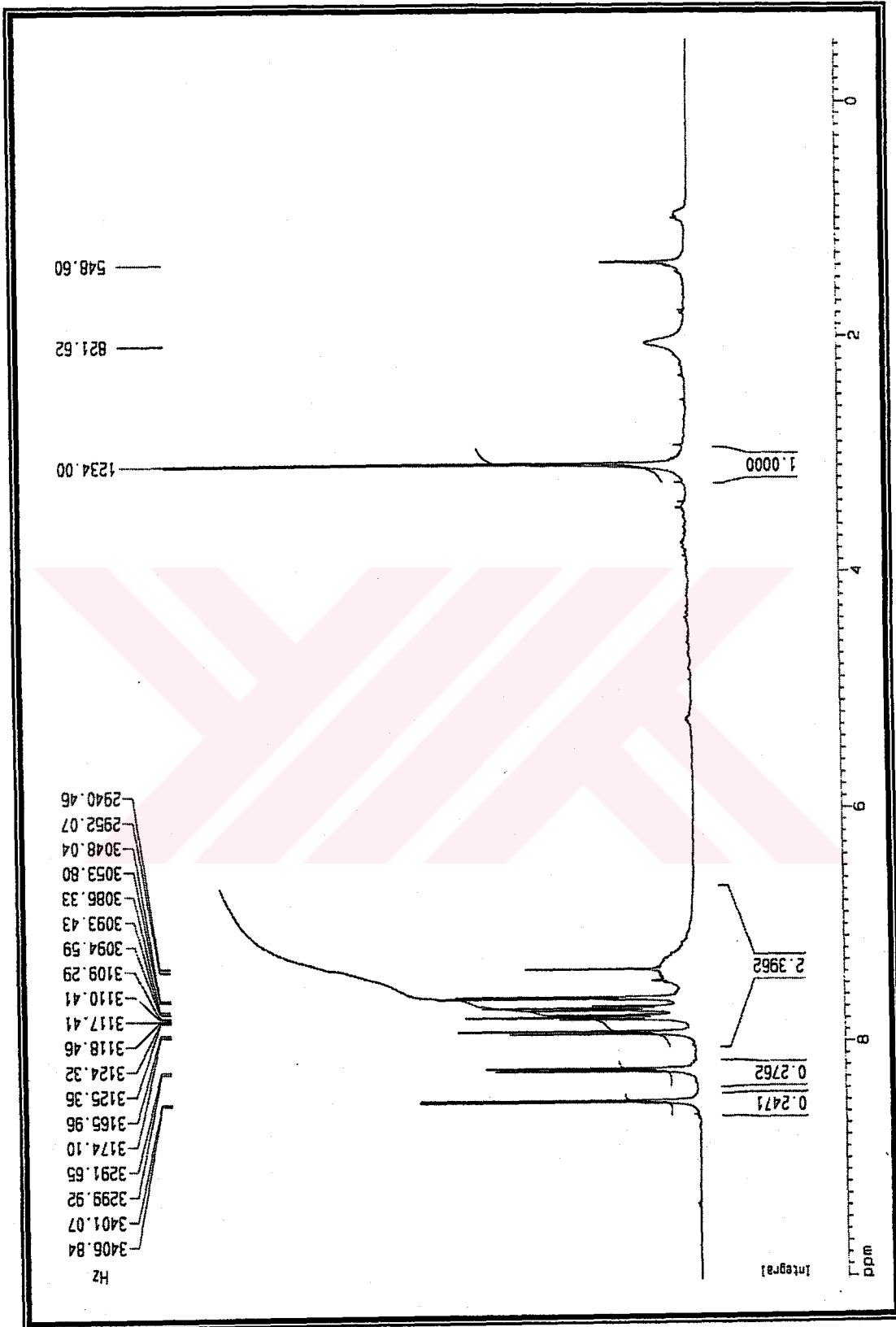
$\delta$  22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 119.7 (CH), 126.0 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (C), 130.3 (CH), 136.3 (C), 142.2 (CH) 159.0 (C) ppm.

EI-MS (Spektrum No 66)

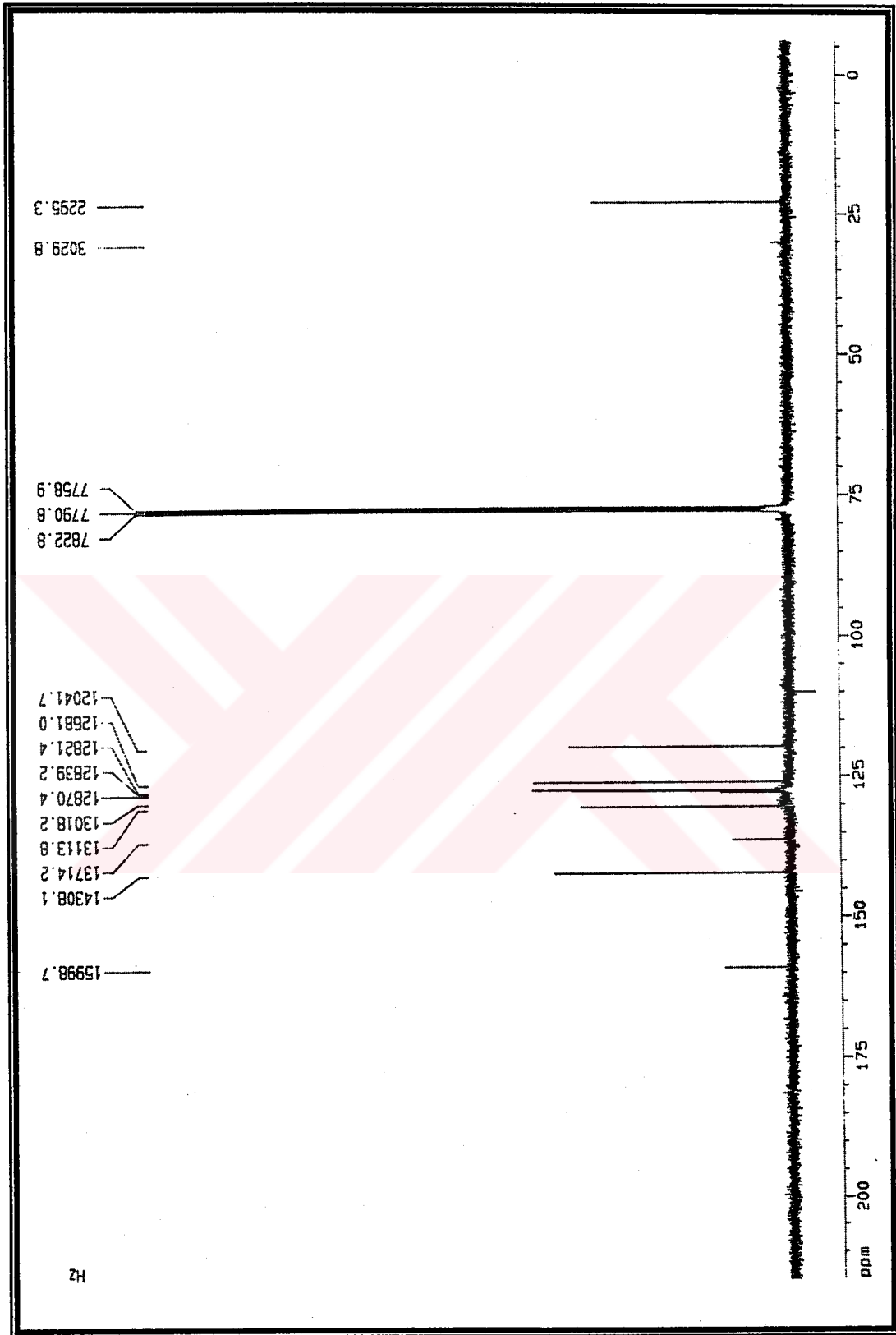
$m/z$  (% bağıl bolluk) 144 (11), 143 ( $\text{M}^+$ , 100), 142 (13), 128 (10), 116 (12), 115 (32).

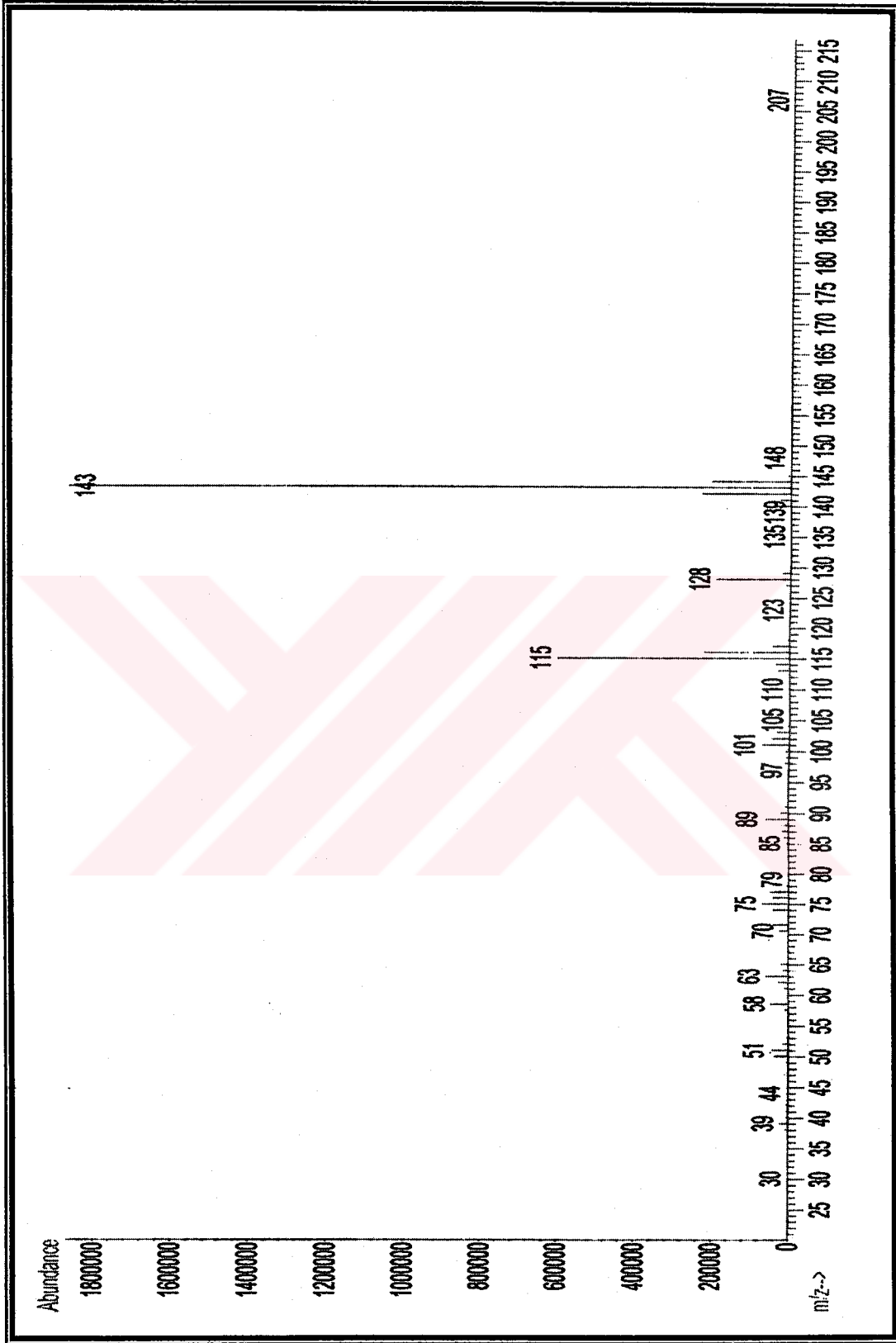


Spektrum No 63. 2k-4/3 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu



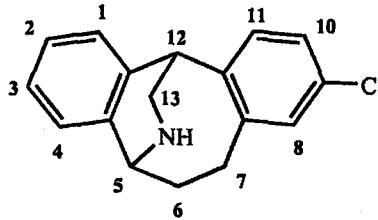
Spektrum No 64. 2k-4/3 Kodlu Bileşğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Spektrum No 65. 2k-4/3 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



Spektrum No 66. 2k-4/3 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

**d. 3k-4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları**



UV (Spektrum No 67)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) ( $\log \epsilon$ ) 218 (4.31), 223 (4.29) nm.

IR (Spektrum No 68)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 3443, 2928, 2862, 1736, 1668, 1589, 1485, 1446, 1400, 1373, 1241, 1126, 1045, 821, 757, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 69, 69a)

400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.34 (1H, td,  $J$  7.1, 1.9 Hz, H-2 veya H-3), 7.31-7.23 (4H, m, ArH), 7.14 (1H, d,  $J$  7.5 Hz, H-11), 7.09 (1H, d,  $J$  1.3 Hz, H-8), 4.64 (1H, t,  $J$  3.2 Hz, H-5), 4.25 (1H, t,  $J$  2.3 Hz, H-12), 3.05 (1H, dd,  $J$  12.4, 2.5 Hz, H-13), 2.92 (1H, dd,  $J$  12.4, 2.2 Hz, H-13), 2.25 (1H, dt,  $J$  14.5, 3.5 Hz, H-7), 2.11-1.97 (3H, m, H-6, H-7) ppm.

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 70, 70a)

500 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.29 (1H, td,  $J$  7.2, 1.5 Hz, H-2 veya H-3), 7.25-7.19 (3H, m, ArH), 7.16 (1H, td,  $J$  7.2, 1.9 Hz, H-2 veya H-3), 7.09 (1H, d,  $J$  7.4 Hz, H-11), 7.04 (1H, d,  $J$  1.8 Hz, H-8), 4.60 (1H, s, H-5), 4.20 (1H, s, H-12), 3.00 (1H, dd,  $J$  12.4, 2.3 Hz, H-13), 2.88 (1H, dd,  $J$  12.4,

2.0 Hz, H-13), 2.20 (1H, dt,  $J$  14.6, 3.5 Hz, H-7), 2.07-2.01 (2H, m, H-6), 1.93 (1H, dd,  $J$  12.0, 3.5 Hz, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 71)

125 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.7 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (C), 131.1 (CH), 131.8 (CH), 138.3 (C), 138.4 (C), 140.2 (C), 142.1 (C) ppm.

DEPT 135 (Spektrum No 72)

$^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  DQF-COSY (Spektrum No 73)

HSQC (Spektrum No 74)

HMBC (Spektrum No 75)

NOESY (Spektrum No 76)

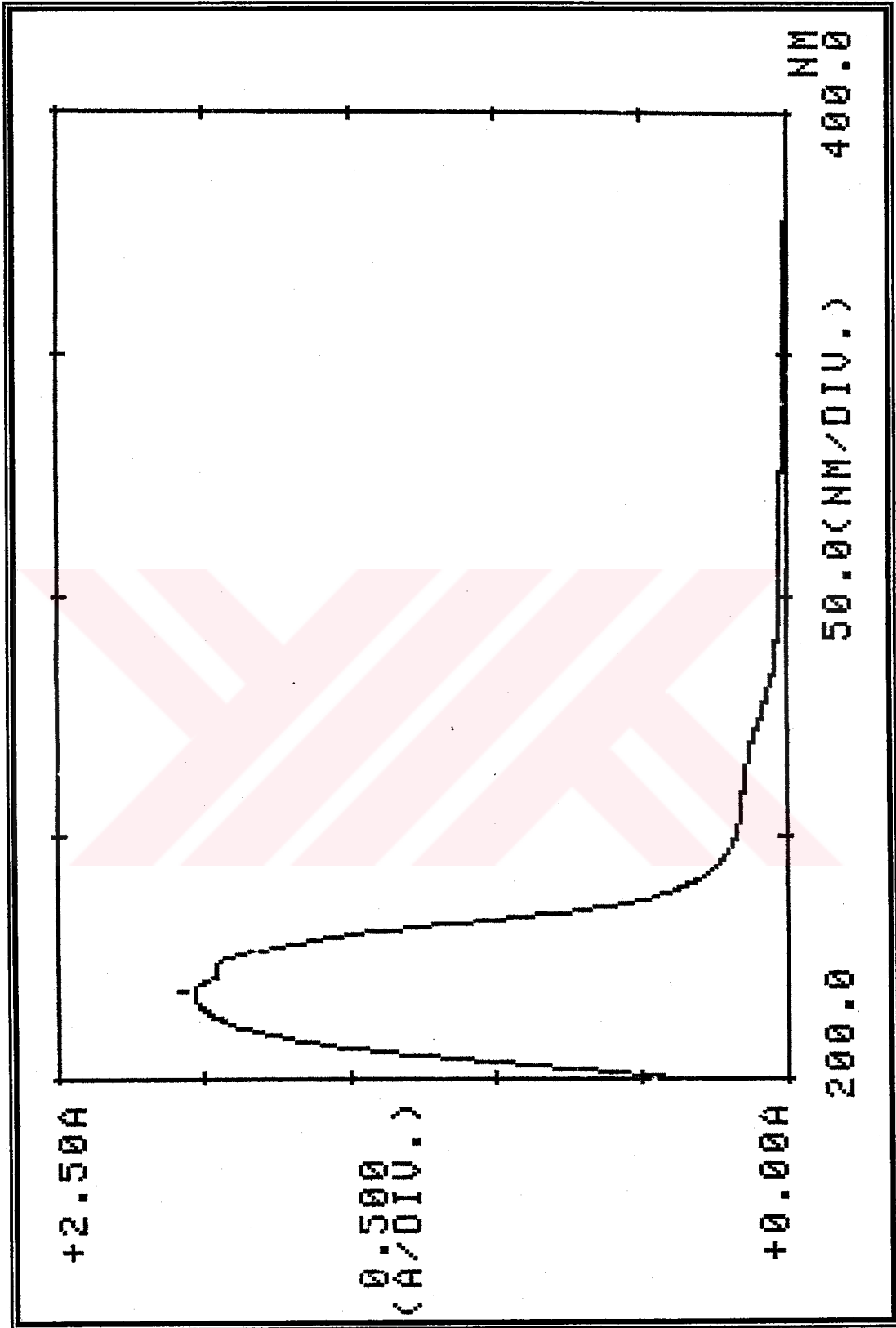
EI-MS (Spektrum No 77)

$m/z$  (% bağıl bolluk) 242 (14), 241 (9), 240 (42), 214 (34), 213 (17), 212 (100), 205 (41), 204 (21), 203 (20), 202 (18), 178 (14).

	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ )	HSQC ( $\delta$ )	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ DQF- COSY	HMBC ( $\delta$ )	NOESY
H-5	4.60	55.9	H-6	52.1, 126.1, 138.2/138.3	H-6
H-12	4.20	49.7	H-13 ( $\delta$ 3.00, 2.88)	52.1, 127.8/127.9, 131.1, 138.3/138.4, 140.2, 142.1	H-11, H-13
H-13	3.00	52.1	H-13 ( $\delta$ 2.88)	138.3/138.4, 140.2	H-12
H-13	2.88	52.1	H-12	49.7, 55.9, 138.3/138.4, 140.2	H-12
H-7	2.20	30.1	H-6, H-7 ( $\delta$ 1.93)	49.7, 55.9, 131.1/131.8, 140.2, 142.1	H-8
H-6	2.07-2.01	43.9	H-5, H-7 ( $\delta$ 2.20, 1.93)	30.1, 55.9, 138.3/138.4, 142.1	H-5
H-7	1.93	30.1	H-6	43.9, 131.1/131.8, 140.2, 142.1	

Tablo 4 . 3k-4 Bileşiğinin 1D ve 2D NMR Bulguları

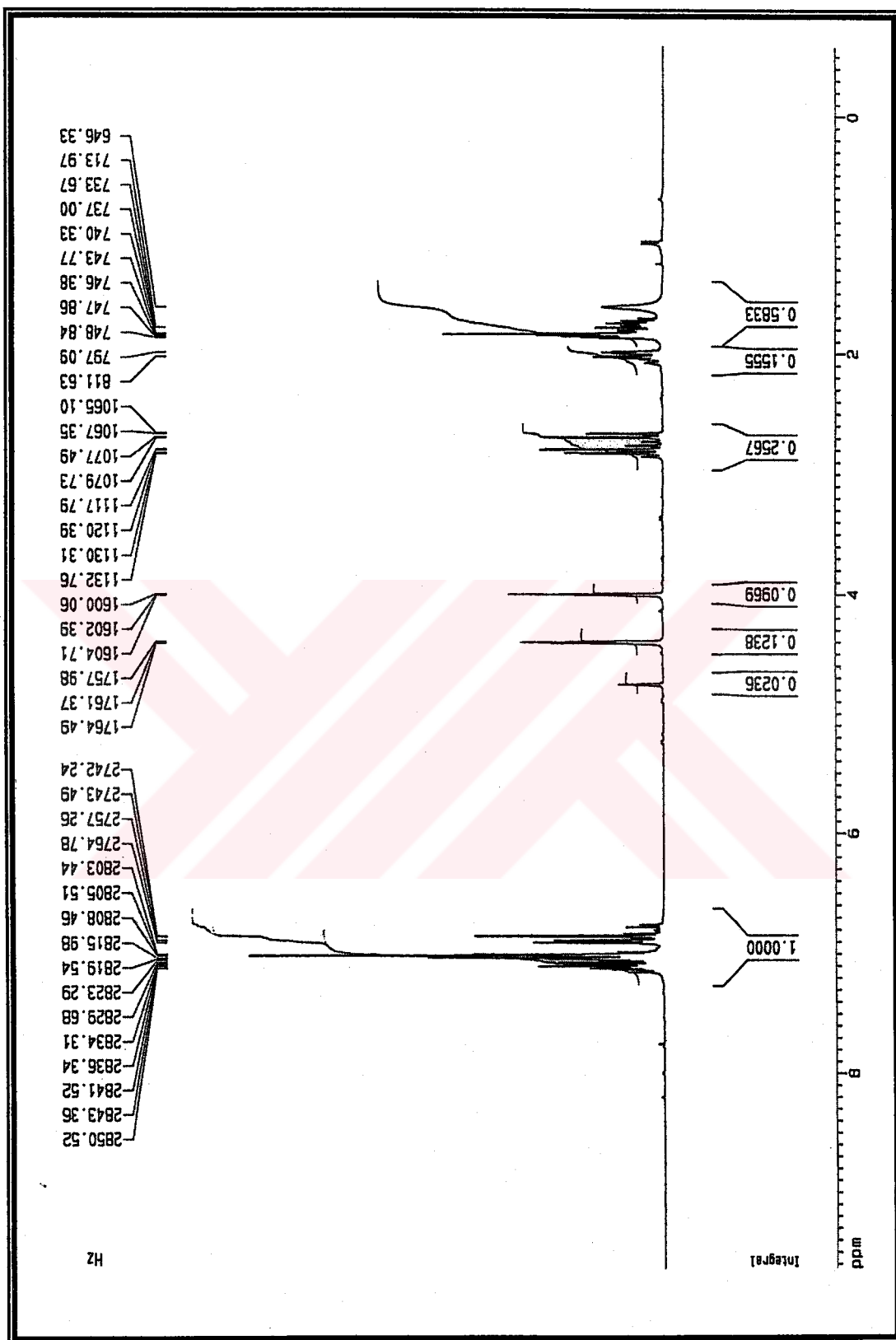




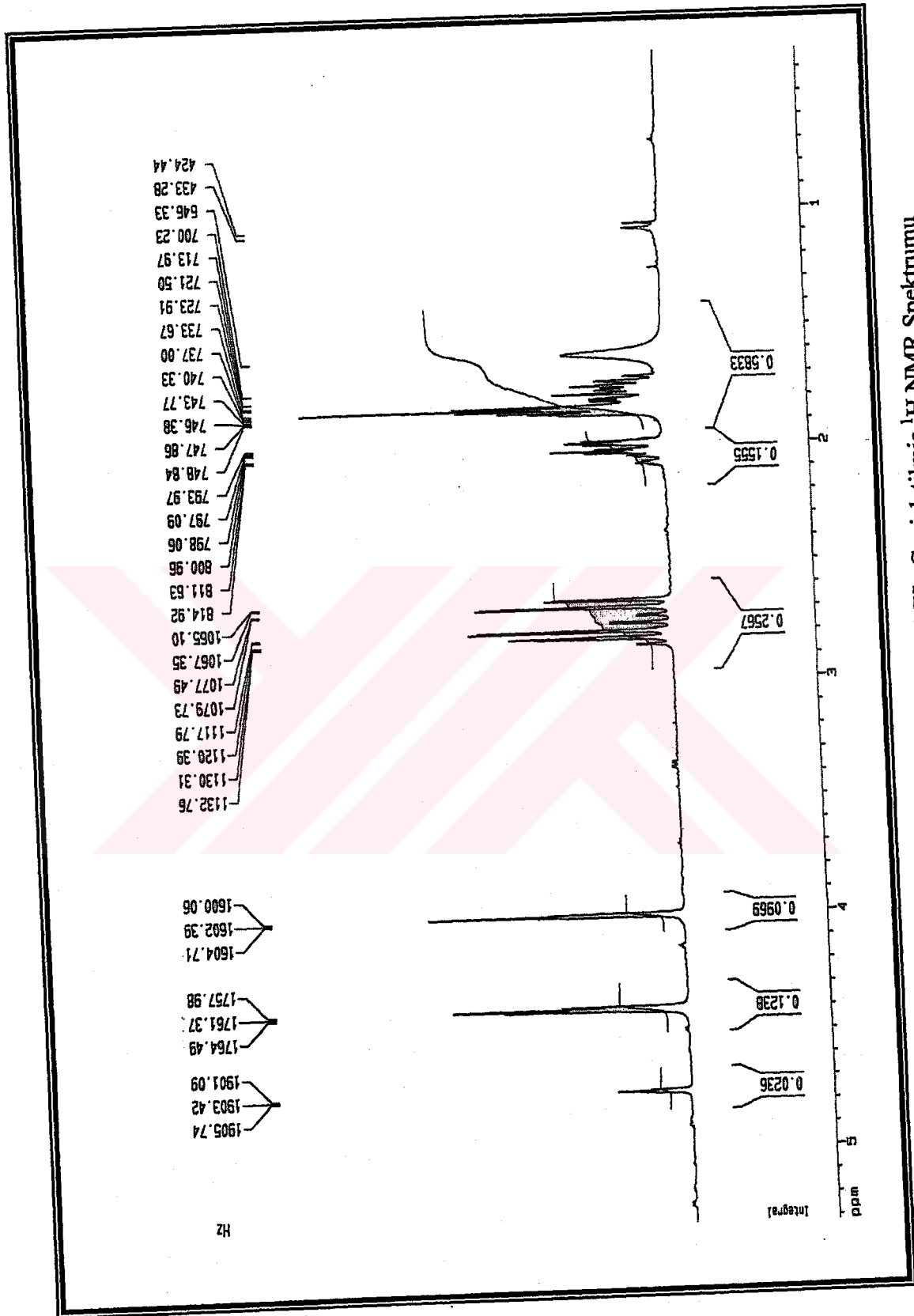
Spektrum No 67. 3k-4 Kodlu Bileşigin UV Spektrumu



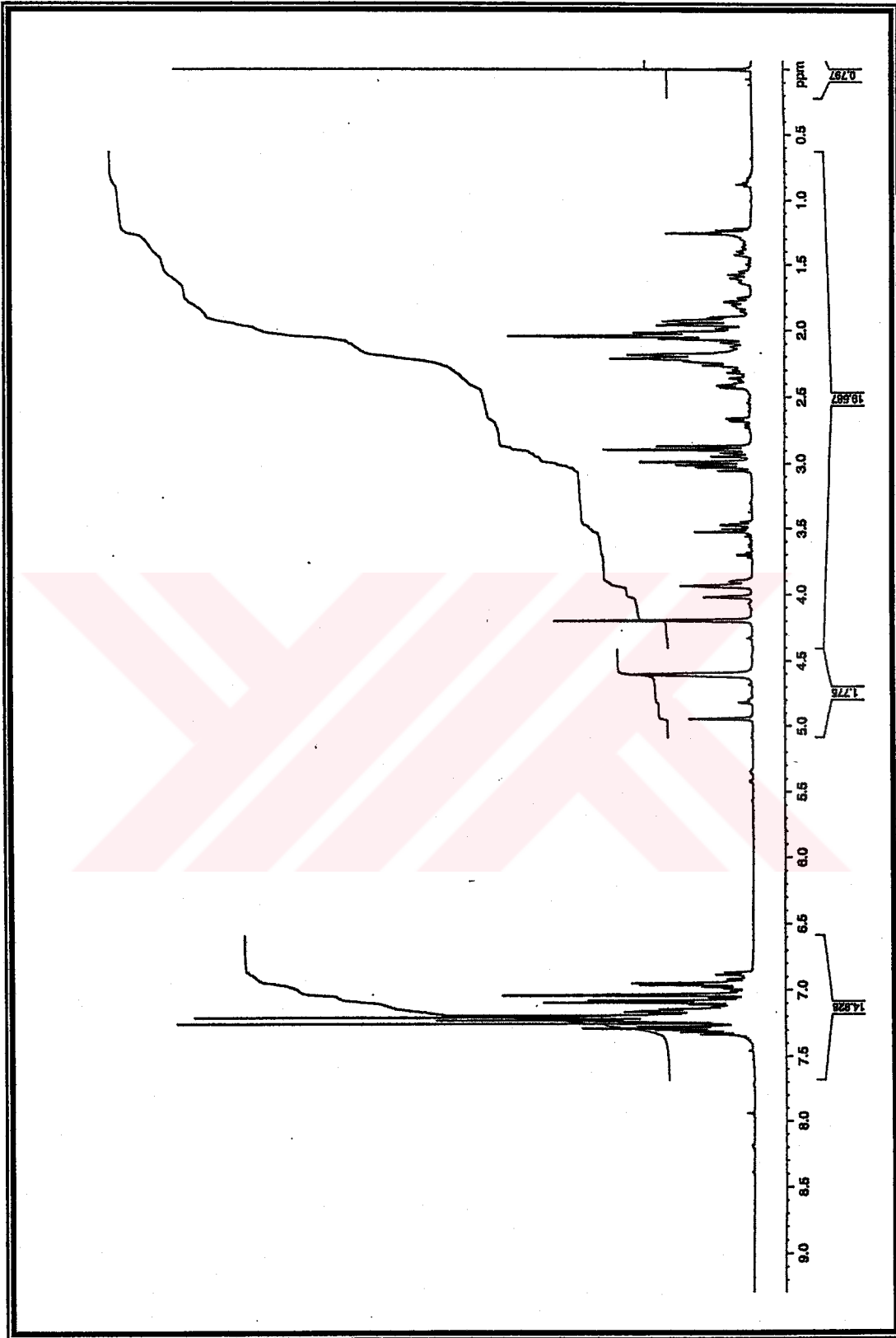
Spektrum No 68. 3k-4 Kodlu Bileşğin IR Spektrumu

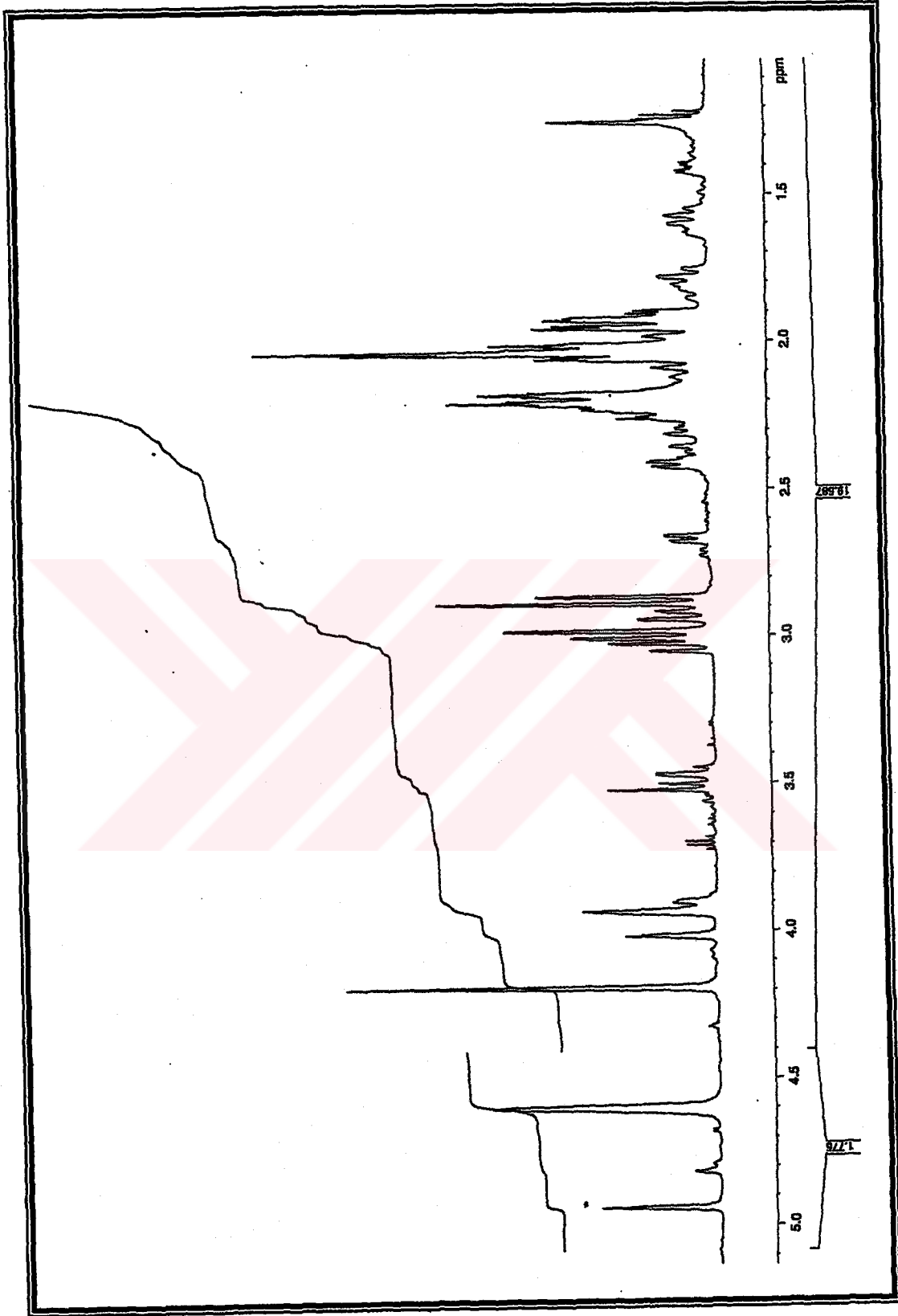


Spektrum No 69. 3k-4 Kodlu Bileşin 400 MHz <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



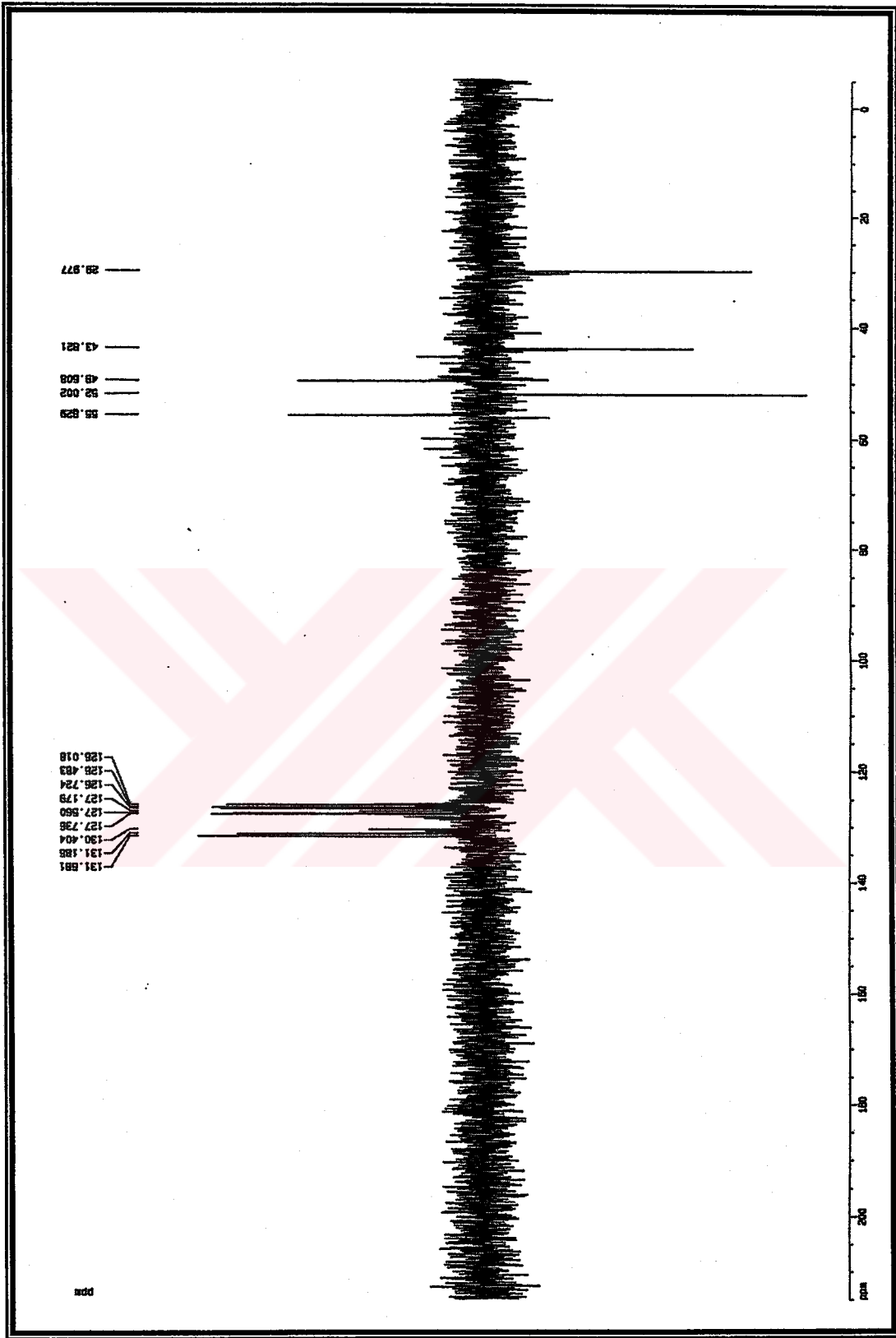
Spektrum No 69a. 3k-4 Kodlu Bileşğin 400 MHz Genişletilmiş <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

Spektrum No 70. 3k-4 Kodlu Bileşgin 500 MHz  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



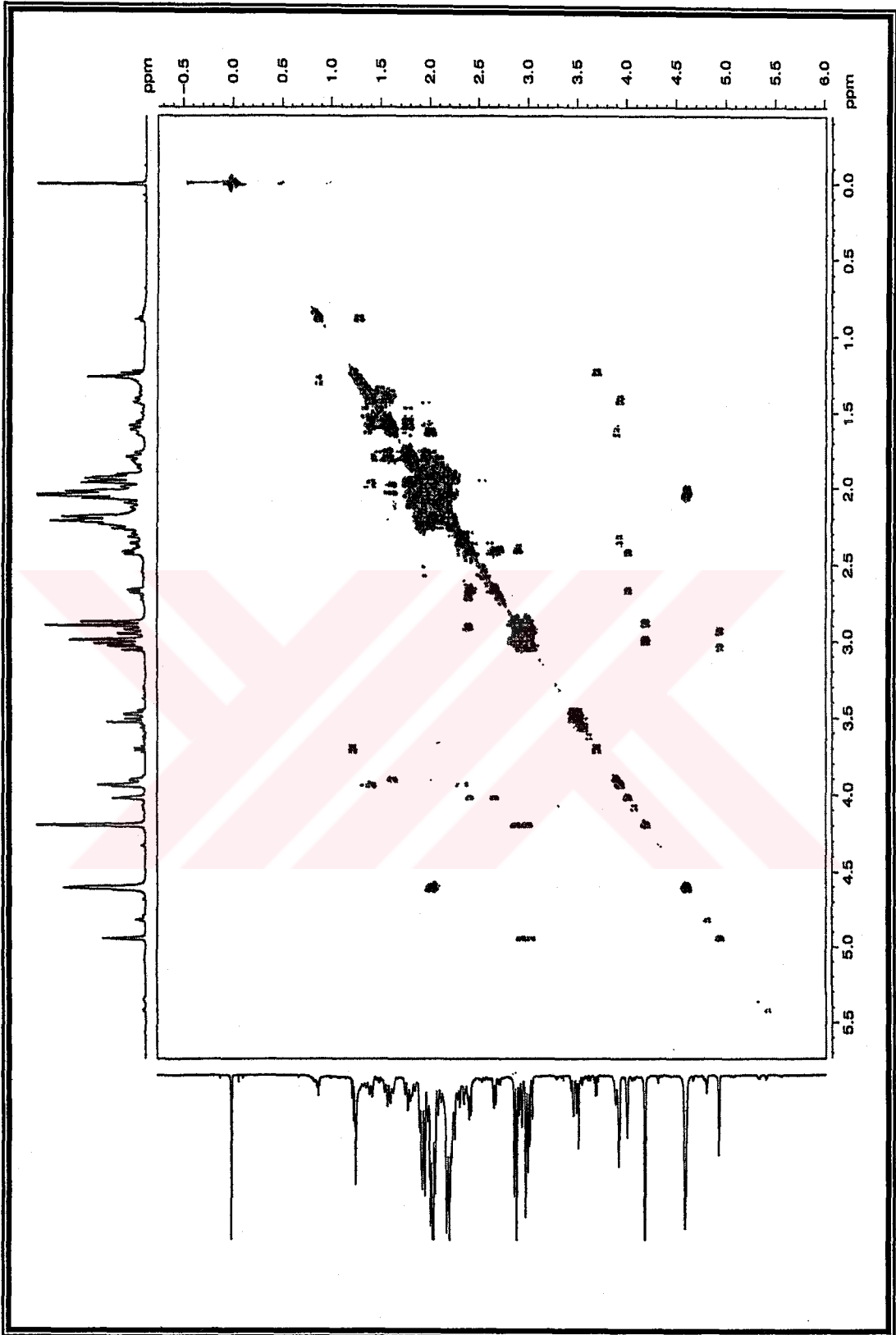
Spektrum No 70a. 3k-4 Kodlu Bileşğin 500 MHz Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

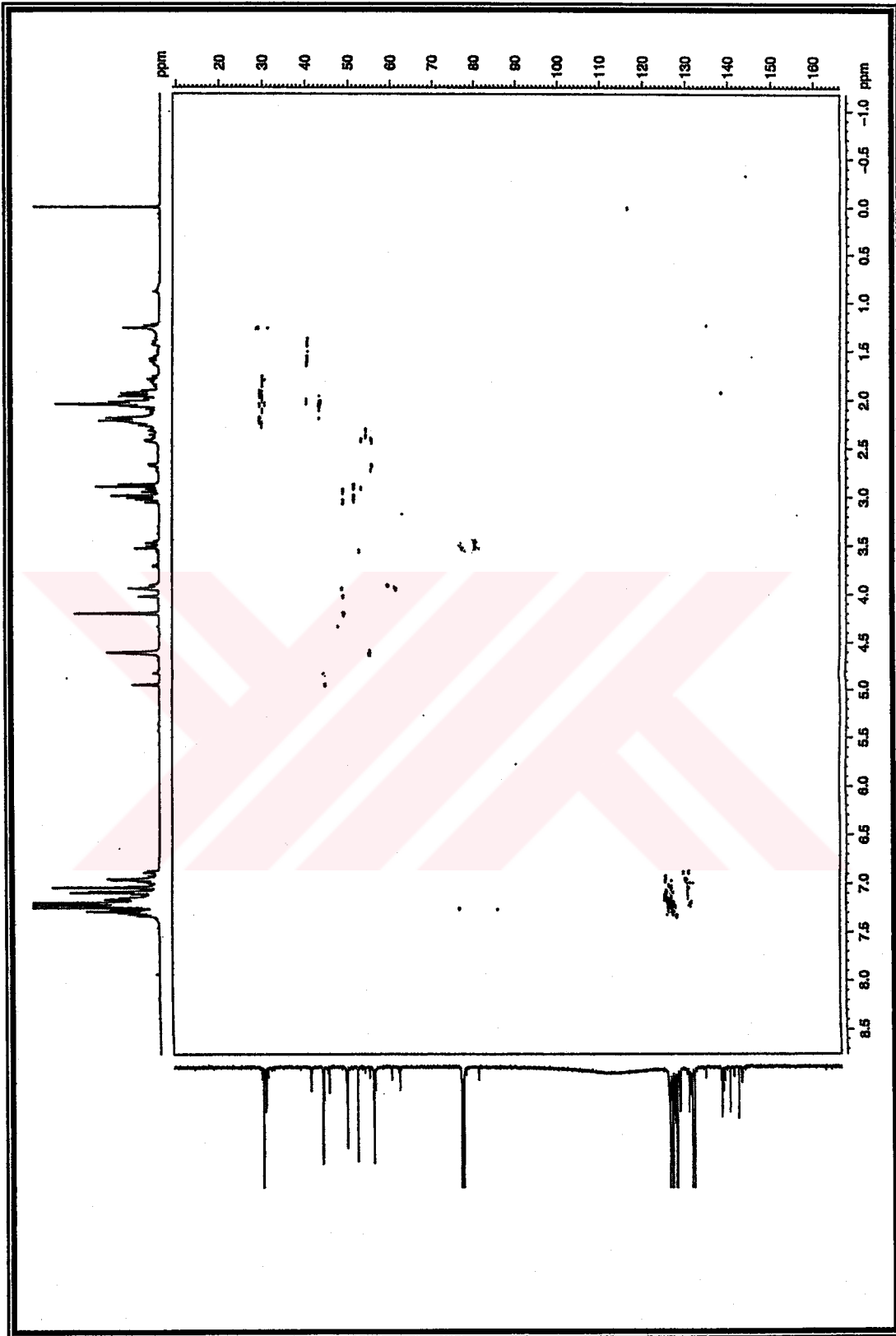




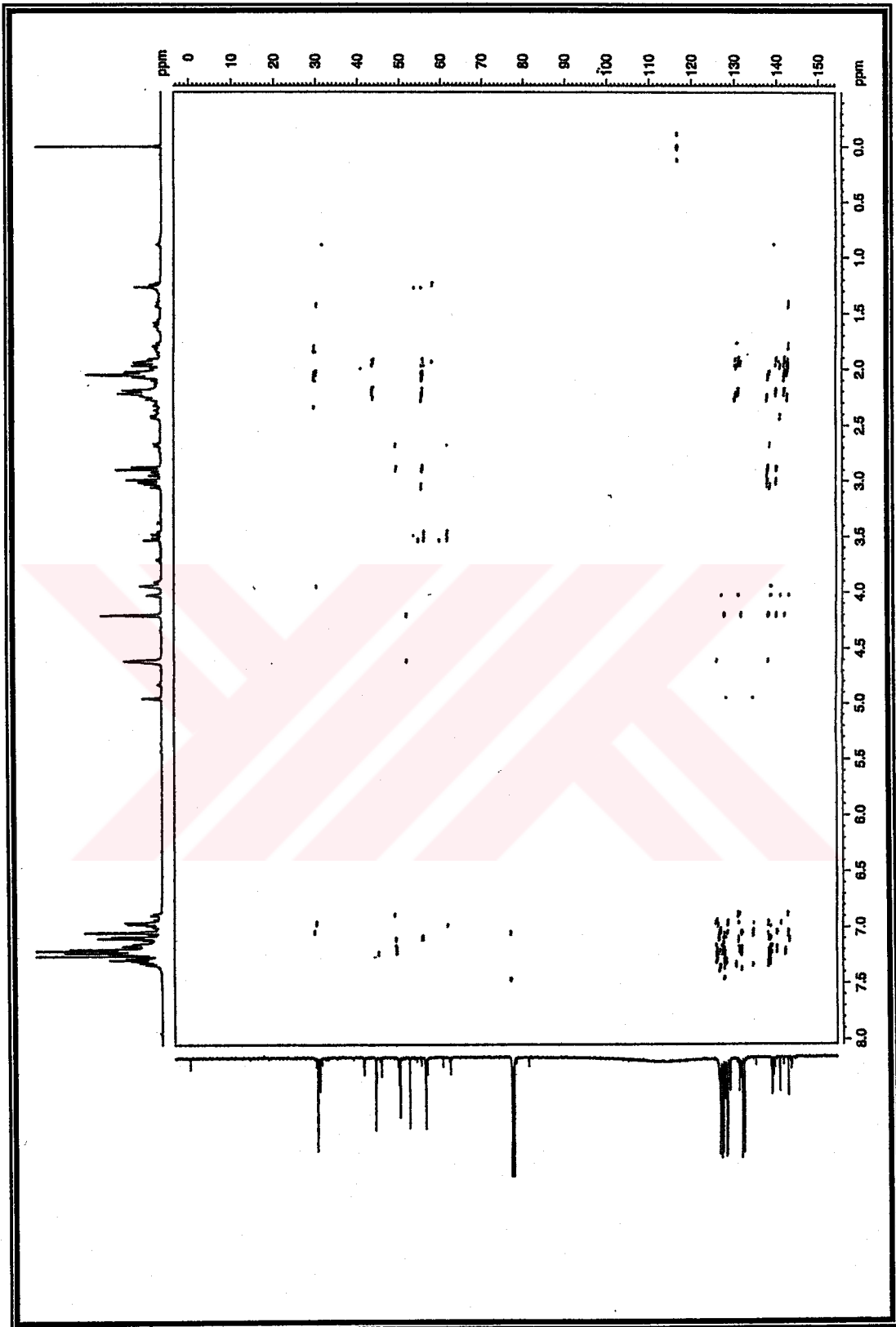
Spektrum No 72. 3k-4 Kodlu Bileşigin DEPT Spektrumu



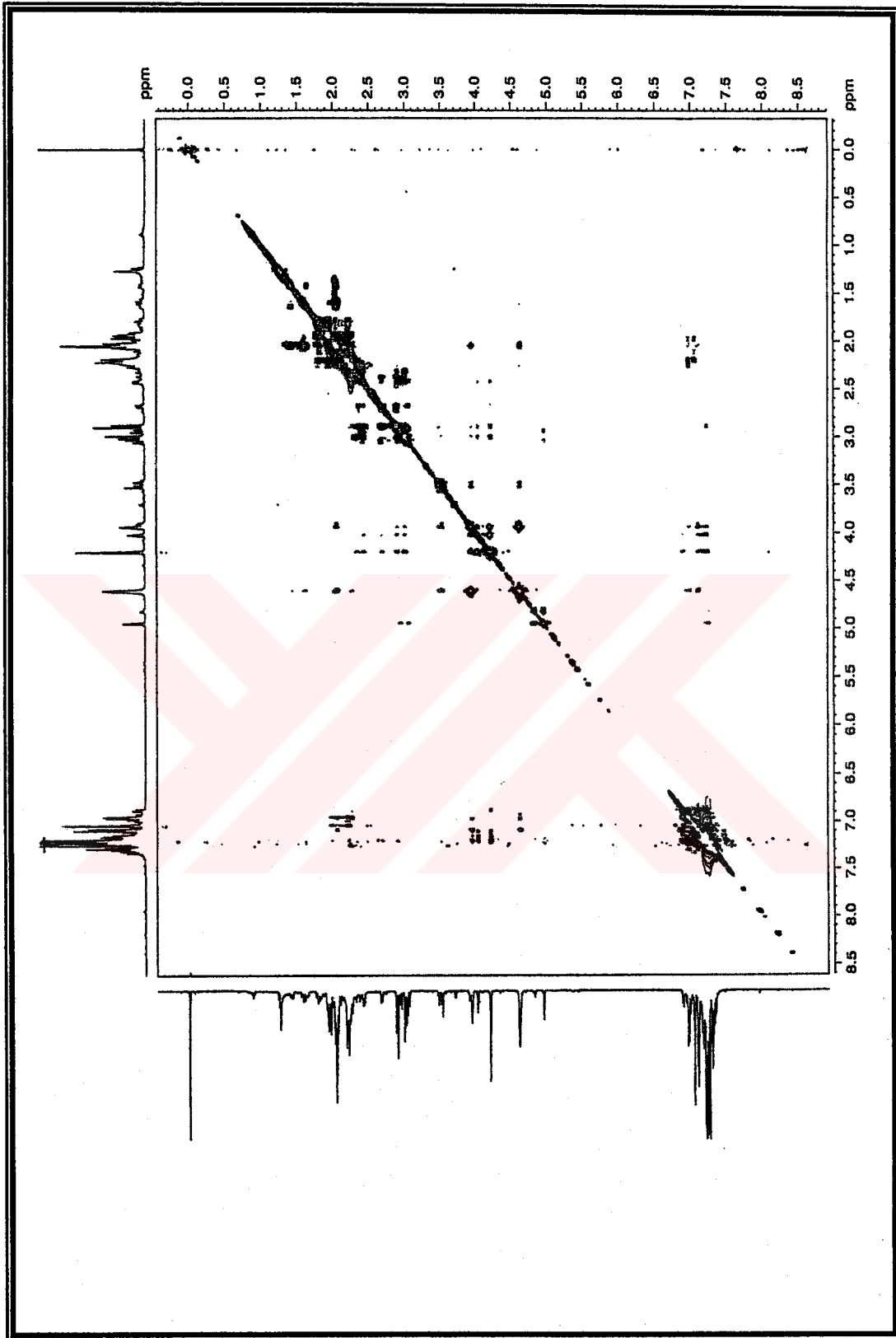




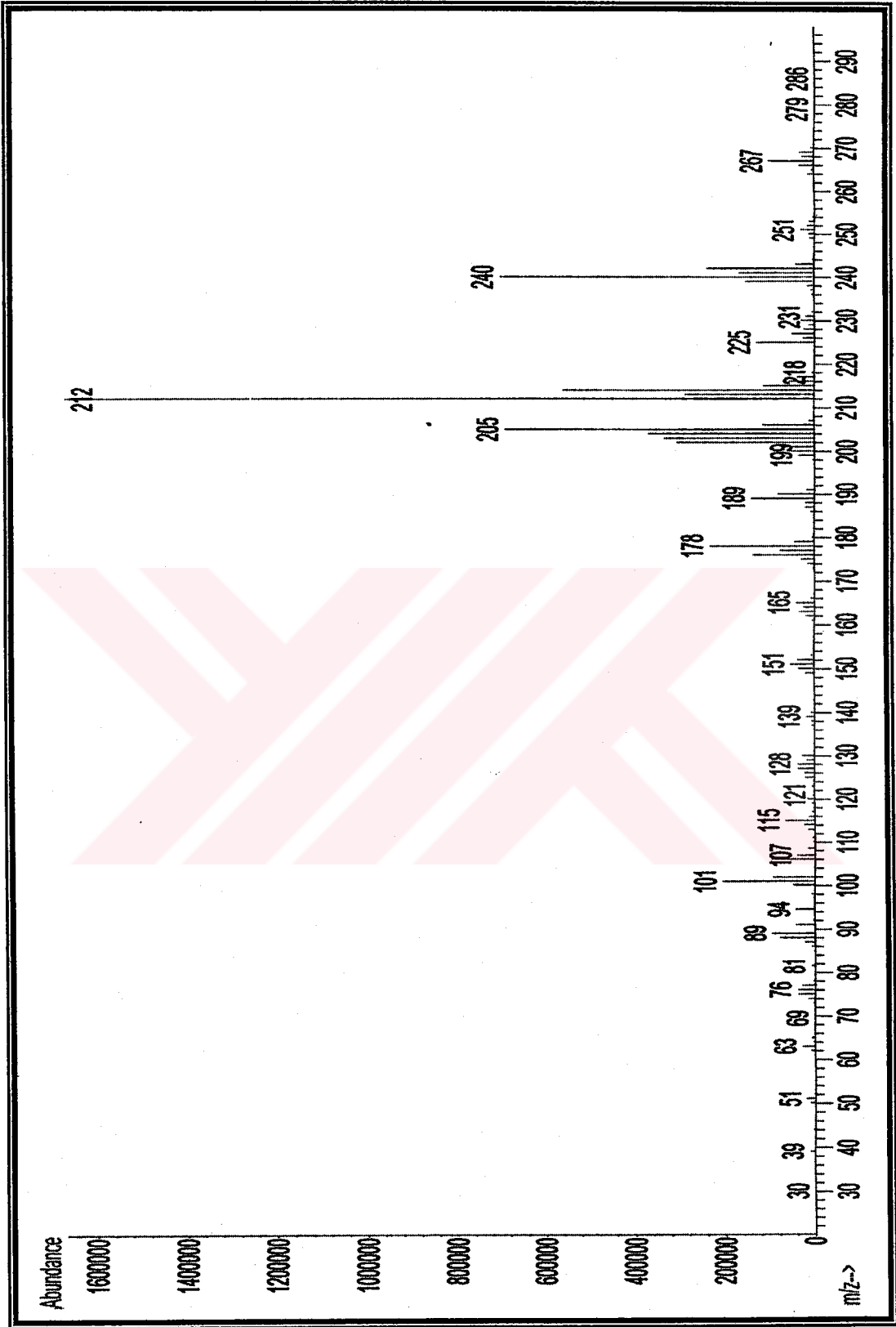
Spektrum No 74. 3k-4 Kodlu Bileşimin HSQC Spektrumu



Spektrum No 75. 3k-4 Kodlu Bileşğin HMBC Spektrumu

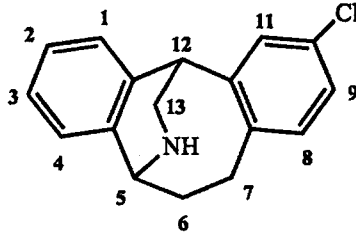


Spektrum No 76. 3k-4 Kodlu Bileşgin NOESY Spektrumu



Spektrum No 77. 3k-4 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

e. 4k-4 Kodlu Bileşiğin Spektral Bulguları



UV (Spektrum No 78)

$\lambda_{\text{maks}}$  (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 225 (4.31), 262 (3.63), 271 (3.67), 282 (3.58), 308 (3.45), 321 (3.52)  
nm.

IR (Spektrum No 79)

$\nu_{\text{maks}}$  (KBr) 2930, 1490, 1450, 1400, 1216, 1092, 1015, 951, 885, 816, 758, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (Spektrum No 80, 80a, 80b)

300 MHz,  $\text{CDCl}_3$

$\delta$  7.31-7.21 (5H, m, ArH), 7.10 (1H, dd, ,  $J$  8.2, 2.1 Hz, ArH), 6.96 (1H, d,  $J$  8.1 Hz, H-8 ),  
4.67 (1H, dd,  $J$  4.9, 1.8 Hz, H-5 ), 4.19 (1H, t,  $J$  2.5 Hz, H-12), 3.04-3.03 (2H, m, H-13),  
2.31-2.13 (2H, m, H-6\*), 2.07-1.86 (2H, m, H-7\*) ppm.

\* Birbirleriyle değişebilir değerler

$^{13}\text{C}$  NMR (Spektrum No 81)

75 MHz,  $\text{CDCl}_3$

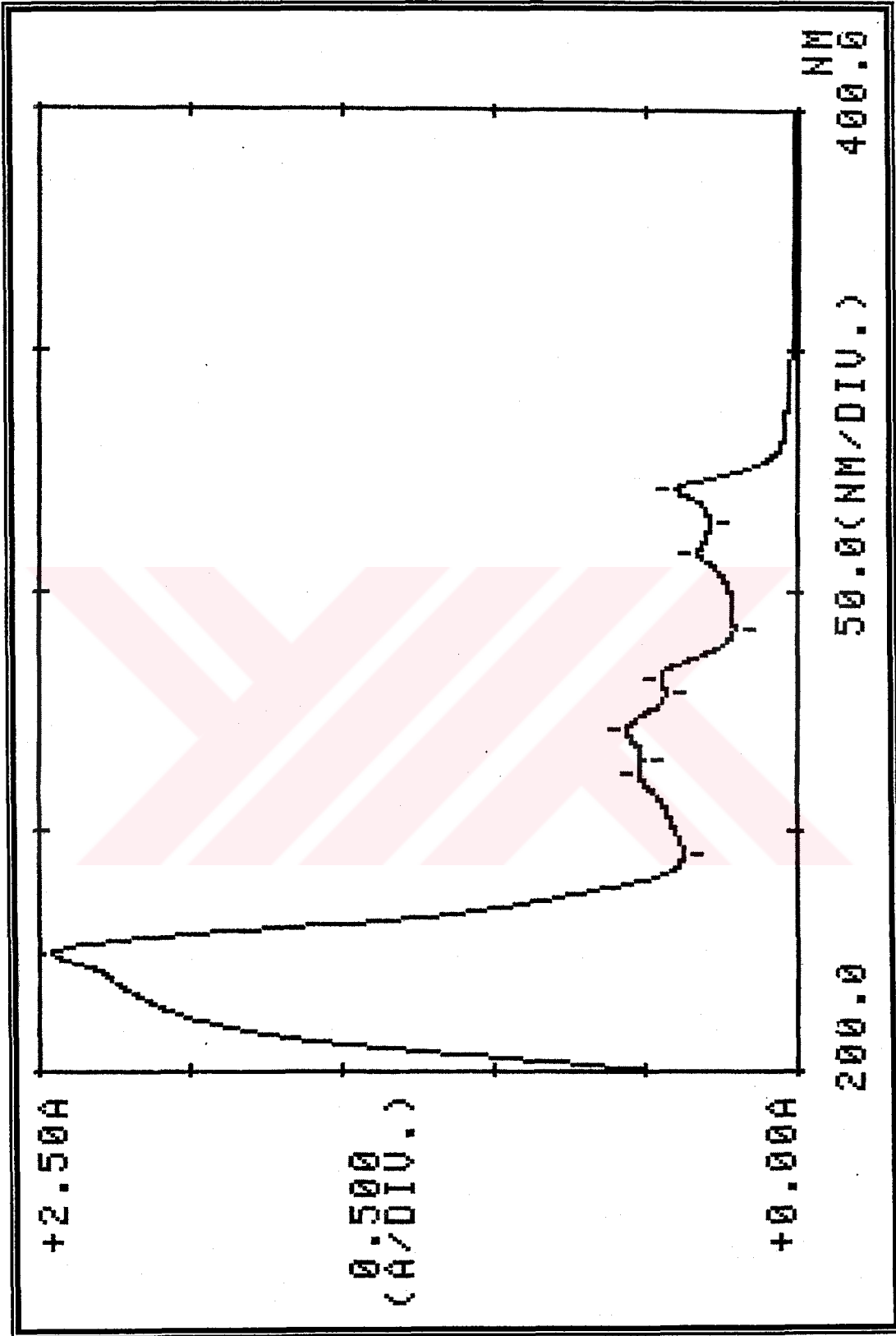
$\delta$  29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 (CH), 51.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.8 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 127.0  
(CH), 128.0 (2 X CH), 128.6 (C), 130.2 (CH), 132.5 (C), 133.2 (CH), 137.5 (C), 138.5 (C),  
142.9 (C) ppm.

DEPT 135 (Spektrum No 82)

EI-MS (Spektrum No 83)

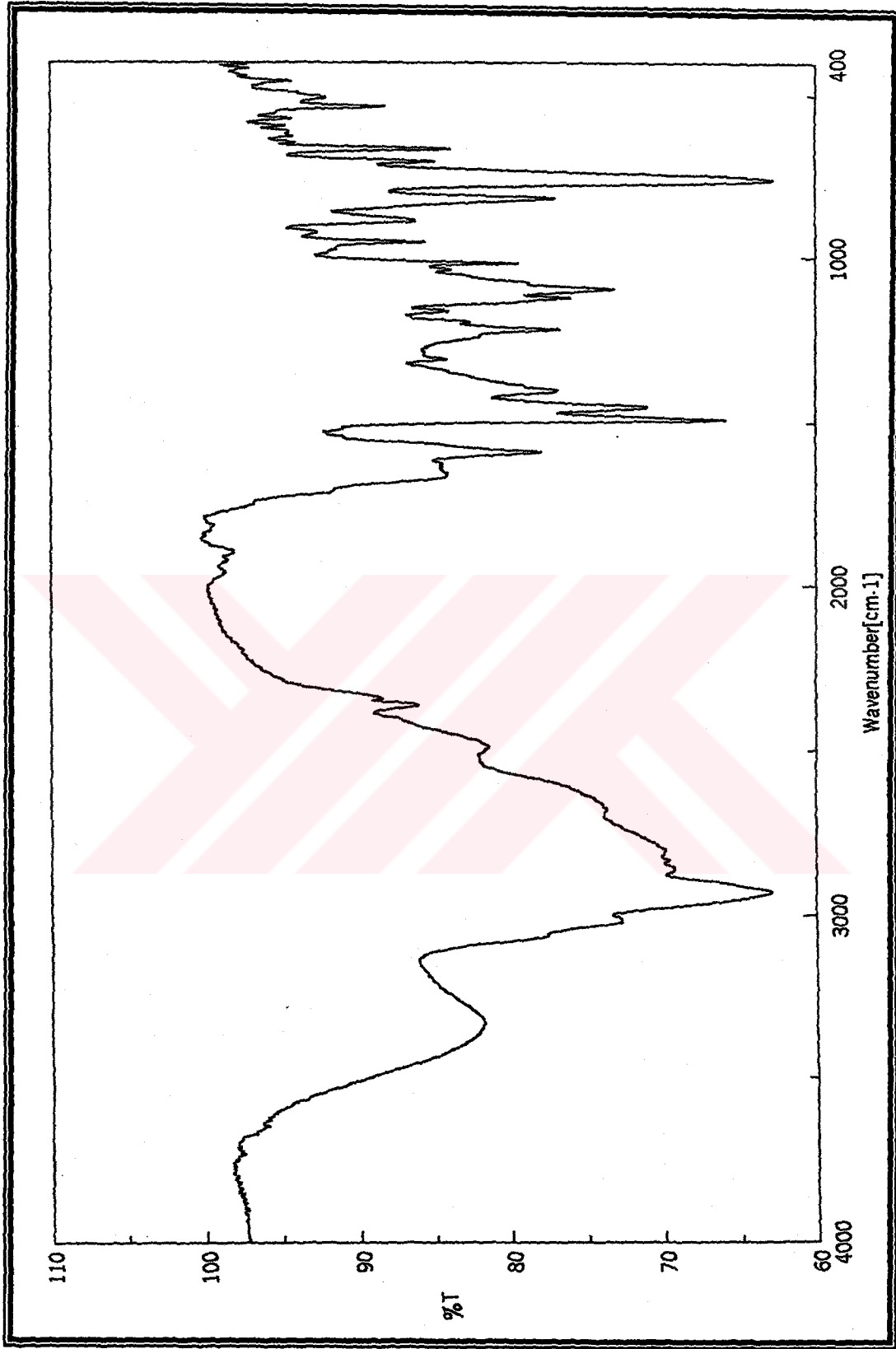
m/z (% bağıl bolluk) 271 (19), 270 (32), 269 (66), 268 (85), 267 (33), 266 (36), 242 (6), 240 (18), 214 (20), 213 (10), 212 (57), 205 (24), 204 (21), 203 (19), 202 (18), 178 (13), 176 (8), 131 (10), 130 (100), 129 (19), 115 (14).



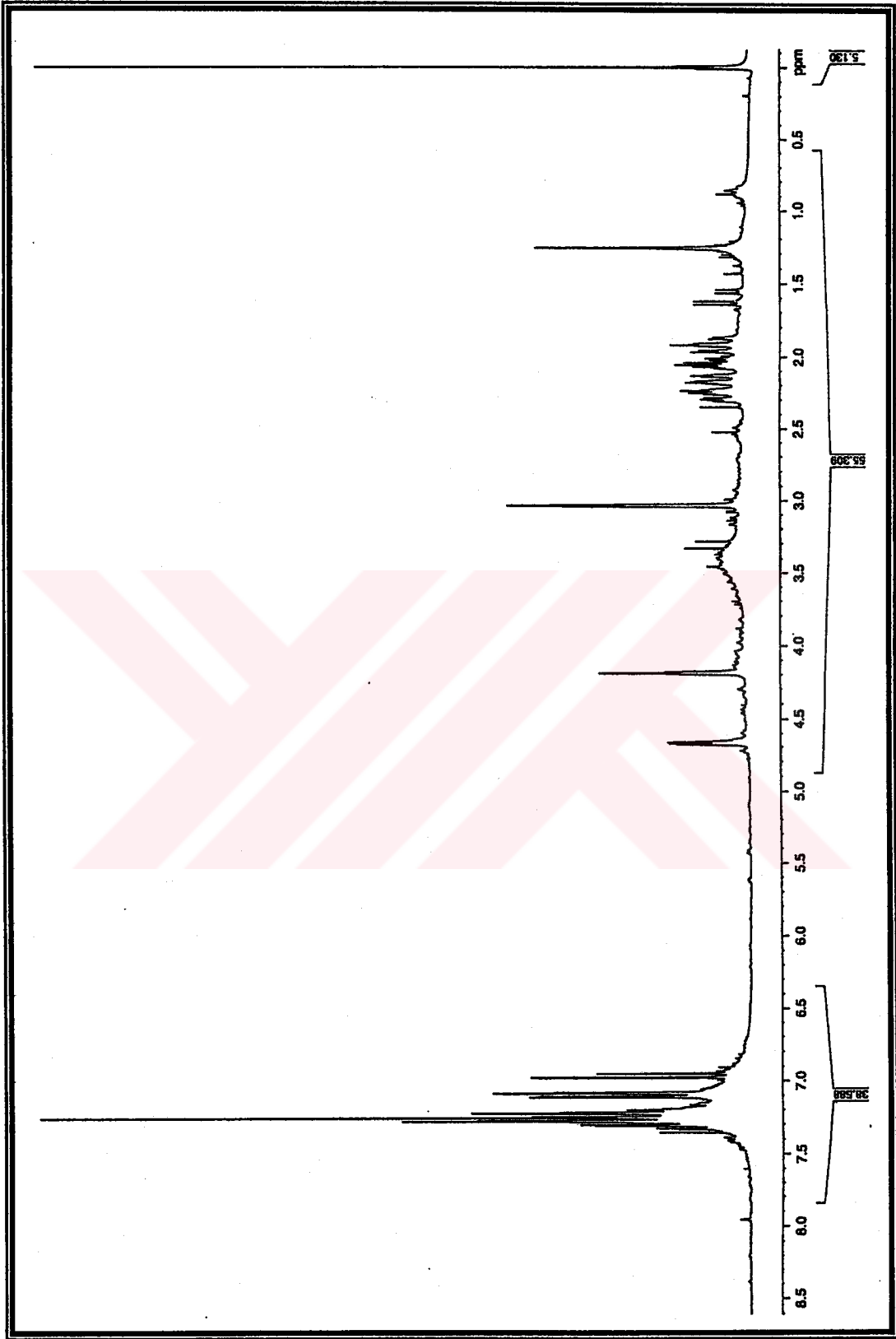


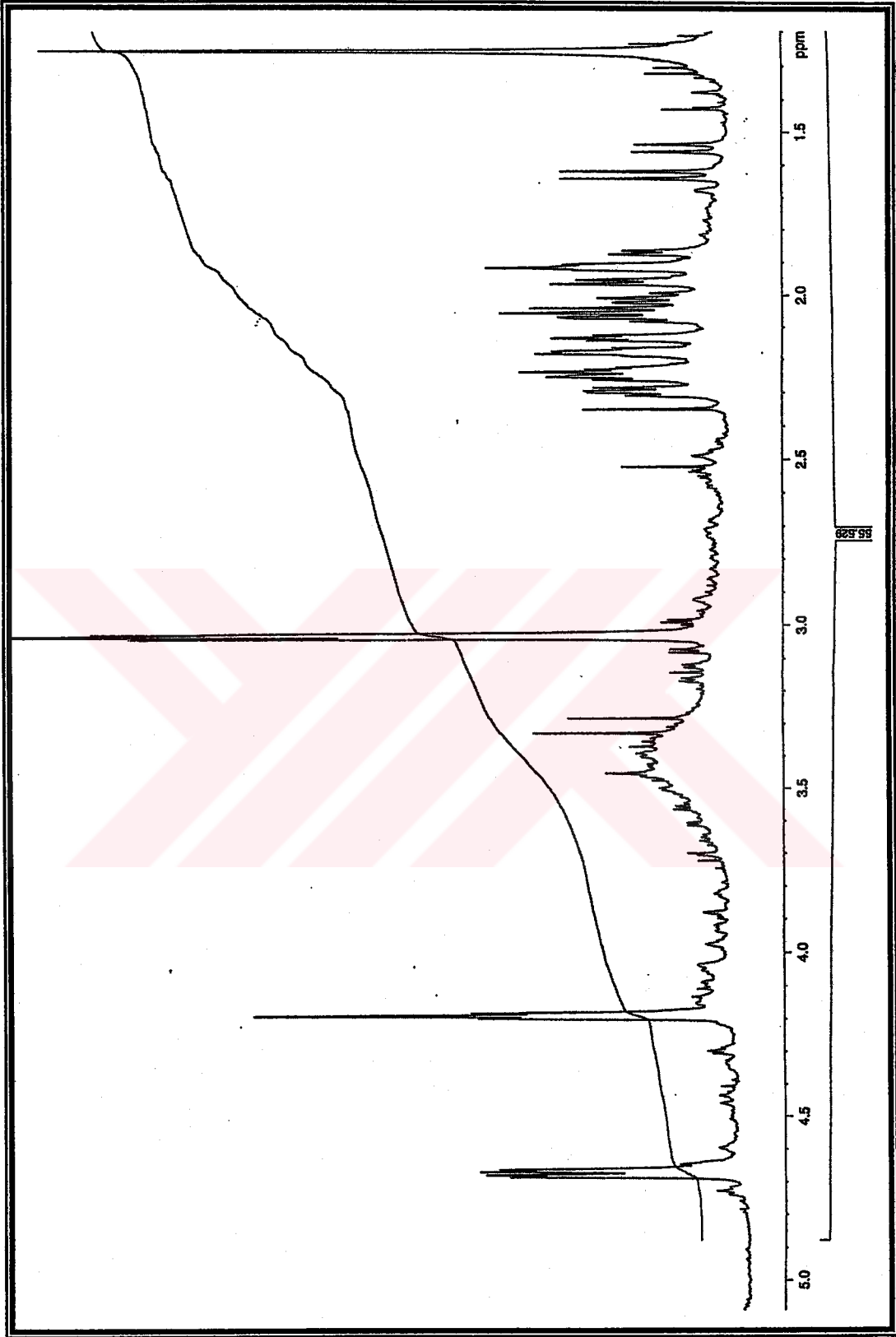
Spektrum No 78. 4k-4 Kodlu Bileşğin UV Spektrumu



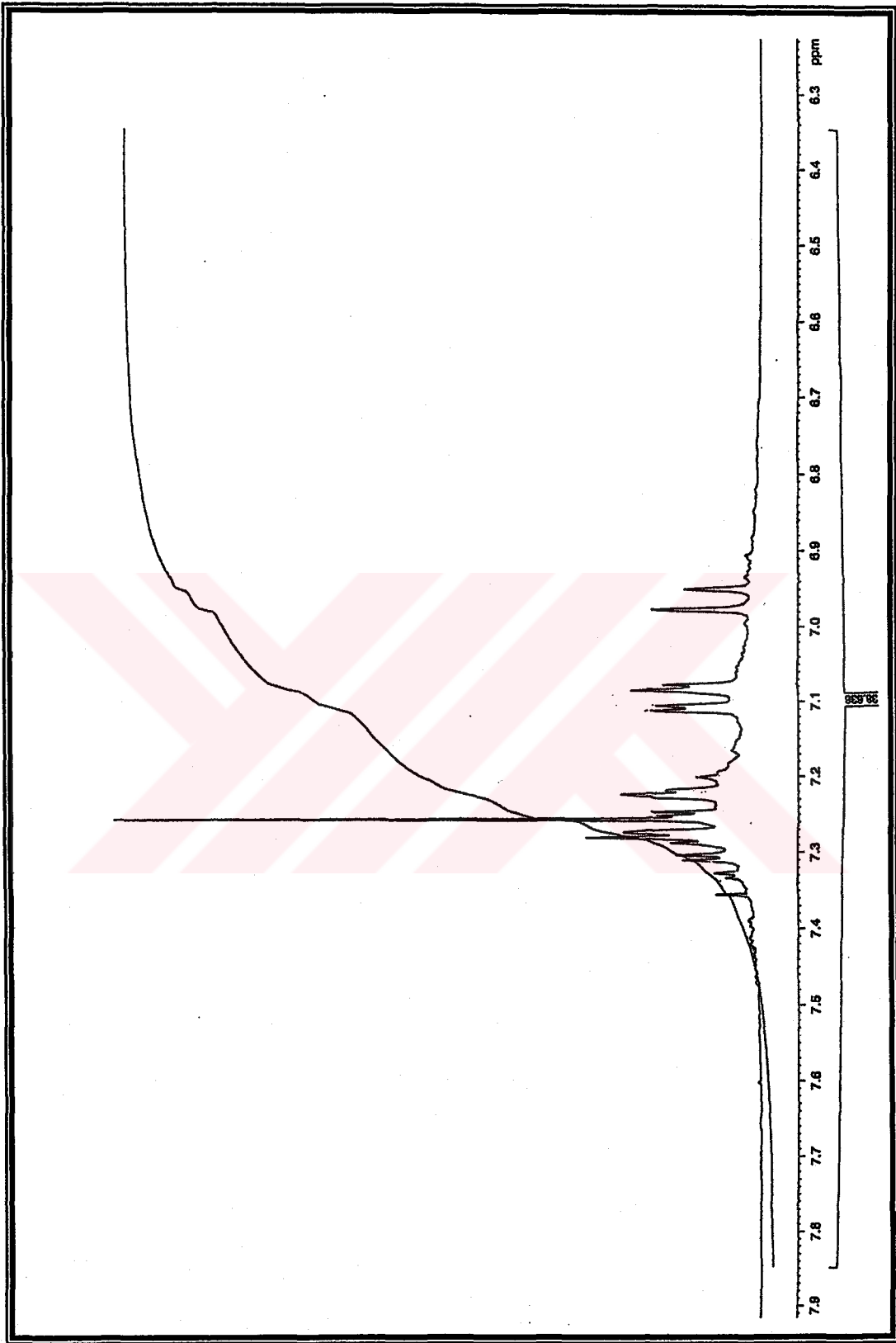


Spektrum No 79. 4k-4 Kodlu Bileşigin IR Spektrumu

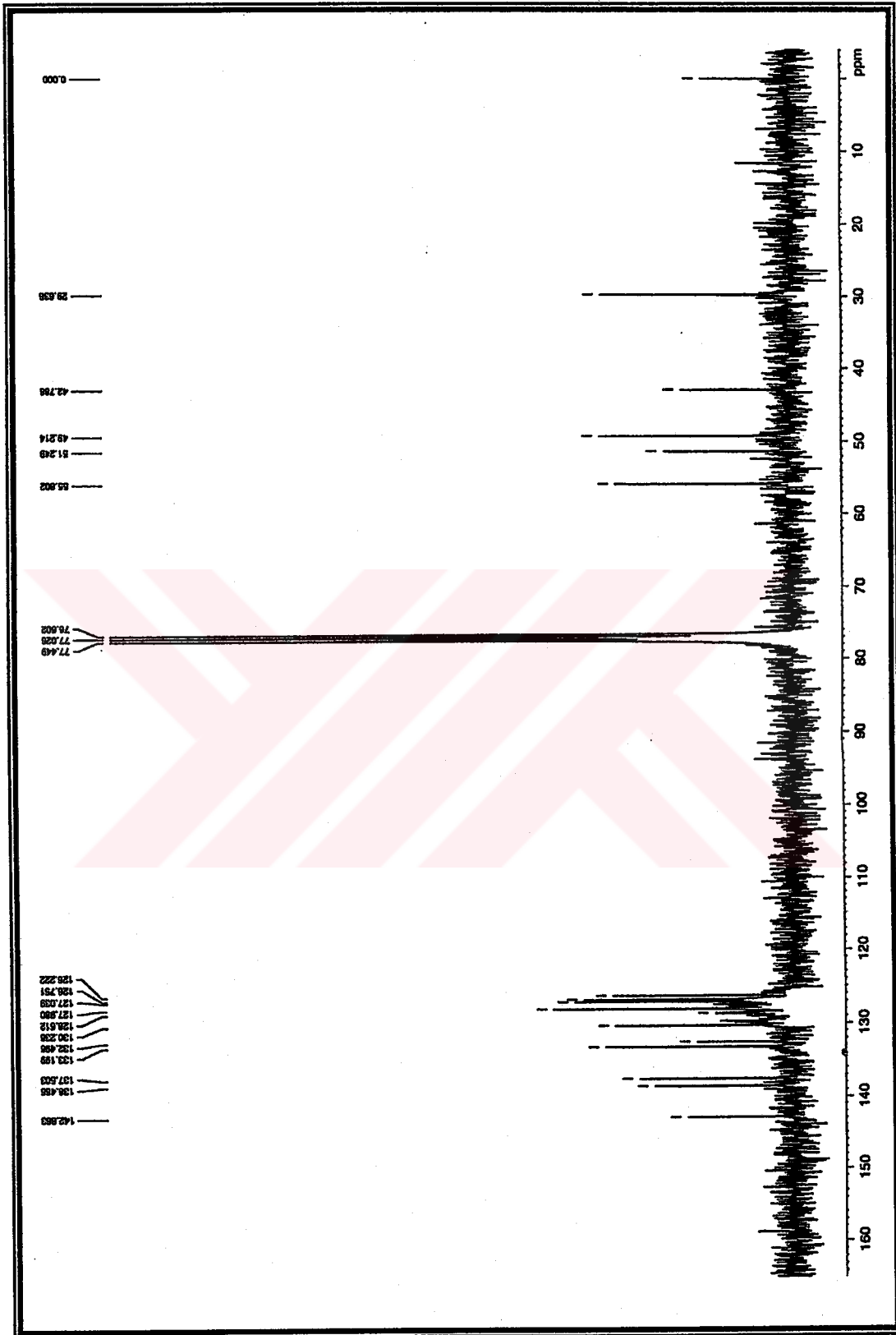
Spektrum No 80. 4k-4 Kodlu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

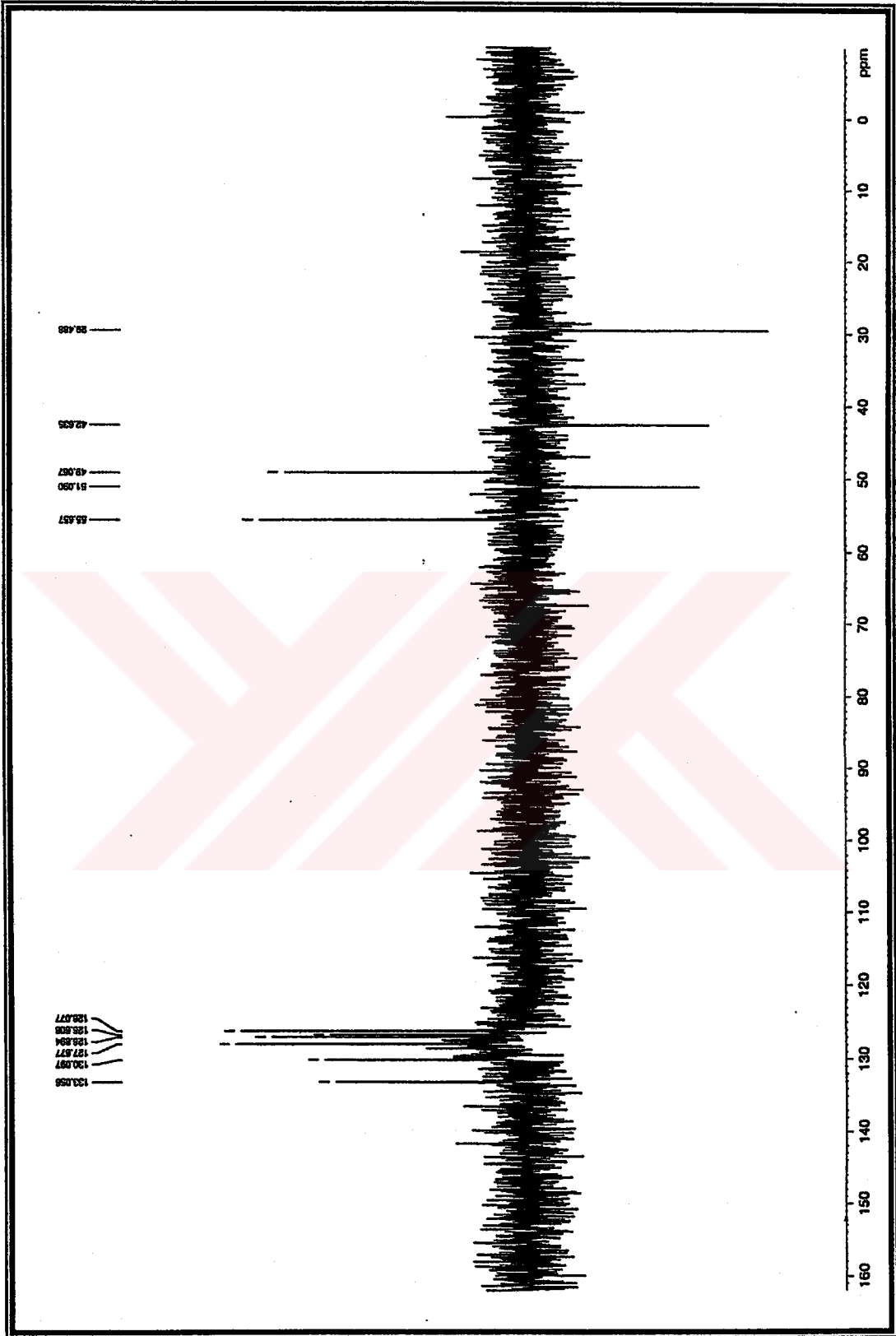


Spektrum No 80a. 4k-4 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

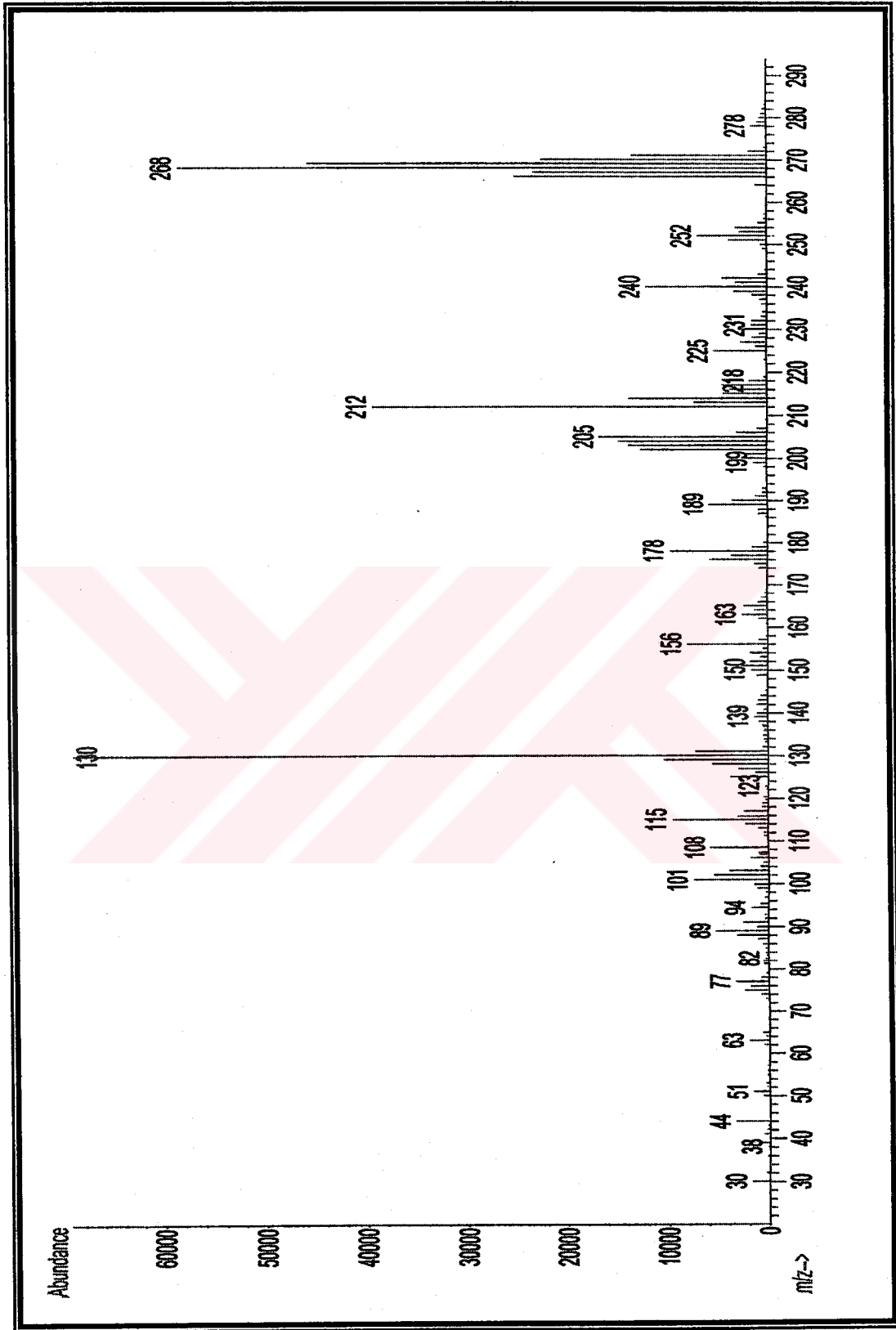


Spektrum No 80b. 4k-4 Kodlu Bileşğin Genişletilmiş  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

Spektrum No 81. 4k-4 Kodlu Bileşğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



Spektrum No 82. 4k-4 Kodlu Bileşin DEPT Spektrumu



Spektrum No 83. 4k-4 Kodlu Bileşğin Kütle Spektrumu

## II. ELEKTROKİMYASAL DENEYLER

### A. BİLEŞİK ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI

dsDNA ile etkileşimleri incelenecek bileşiklerin etilasetat içerisinde 1 mM konsantrasyondaki stok çözeltileri hazırlandı. Deneyler sırasında bu çözeltiler tris hidroklorik asit tamponu (pH = 7.2-7.4) ile 20  $\mu$ M konsantrasyona seyreltilerek kullanıldı.

### B. TAMPON ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI

#### 1. 0.02 M TRİS HİDROKLORİK ASİT TAMPON ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI

3.152 g Trizma hidroklorür {Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür, Sigma T3253}, 1000 ml. ekstra saf distile su içerisinde çözündürüldü (pH= 7.0).

#### 2. 0.5 M ASETAT TAMPON ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI

28.9 ml. %99 luk asetik asit distile su ile 500 ml ye tamamlandı. Bu çözeltinin pH sı 1M NaOH çözeltisi ile 4.8 e ayarlandı.

#### 3. 0.05 M FOSFAT TAMPON ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI

1.36 g.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.01 mol) ve 6.9 g.  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.04 mol) bir miktar distile suda çözündürüldü. Daha sonra bu çözeltinin hacmi yine distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (pH=7.4).



### C. KARBON PASTASI ELEKTRODUNUN (CPE) HAZIRLANMASI

Karbon pastası, grafit tozu ile mineral yağın 7:3 oranında homojen bir şekilde karıştırılmasıyla hazırlandı. Bu pasta boyu yaklaşık 5 cm ve çapı 3 mm olan bir cam borunun içerisine dolduruldu. İletkenliği sağlamak için pastanın içerisine bir bakır tel yerleştirildi. Daha sonra, elektrot yüzeyi yağlı kağıt üzerine sürterek pürüzsüz hale getirildi (7, 8, 79-81).

### D. DNA ÇÖZELTİSİNİN HAZIRLANMASI

Buzağı timus bezinden elde edilen DNA (Calf Thymus DNA) kullanıldı. Çift sarmal DNA (dsDNA) stok çözeltileri, TE (10 mM Tris HCl, 1mM EDTA, pH=8) içerisinde ve 1000 µg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Bu stok çözeltiler 0° C in altında muhafaza edildi. dsDNA seyreltik çözeltisi ise 0.5 M asetat tamponu (pH=4.8) ile hazırlandı.

### E. DENEYLERİN YAPILIŞI

Aşağıda ayrıntıları verilen deneyler, f-1, 2k-1, 4k-1 ve f-4 kodlu bileşiklerimize aynen uygulanmıştır. Ancak, 3k-1 kodlu bileşiğin anlatılan yöntemle CPE yüzeyine tutturulması yeterince sağlanamadığından, deneyin bazı aşamalarında modifikasyon yapılması gerekmiştir. 3k-1 kodlu bileşiğe uygulanan modifiye edilmiş deneyler aşağıda ayrıca konu edilecektir.

## 1. BİLEŞİĞİN CPE ÜZERİNE TUTTURULMASI VE SİNYALİNİN SAPTANMASI

### a. CPE aktivasyonu

Elektrot, 0.05 M fosfat tampon çözeltisinde (pH=7.4) +1.7 V potansiyel uygulayarak 1 dakika süre ile aktive edildi.

**b. Bileşğin CPE Yüzeyine Tutturulması**

Aktive edilmiş CPE, Tris HCl tamponu içerisinde 20  $\mu$ M bileşik içeren ve karıştırılmakta olan çözeltiliye daldırıldı. Potansiyel uygulamaksızın 5 dakika süre ile bekletilerek bileşğin elektrot yüzeyine akümüülasyonu sağlandı. Daha sonra elektrot Tris HCl tampon çözeltisi ile 5 saniye yıkandı.

**c. Ölçüm**

Üzerine bileşik tutturulmuş elektroda, +0.4 ile +1.3 V potansiyel aralığında 50mV/s tarama hızı uygulanırken diferansiyel puls yöntemi kullanılarak Tris HCl tamponu içerisindeki bileşiğe ait voltamogram alındı.

**2. dsDNA NİN CPE ÜZERİNE TUTTURULMASI VE GUANİN SİNYALİNİN BELİRLENMESİ****a. CPE Aktivasyonu**

Elektrot 0.05 M fosfat tamponu çözeltisinde (pH=7.4) +1.7 V potansiyel uygulayarak 1 dakika süre ile aktive edildi.

**b. dsDNA nın CPE Yüzeyine Tutturulması**

Aktive edilmiş CPE, karıştırılan 10 ppm dsDNA çözeltisinde, +0.5 V da 5 dakika süre ile bekletildi. Böylece dsDNA elektrod yüzeyine tutturuldu. Bu CPE daha sonra asetat tampon çözeltisi ile 5 saniye süre ile yıkandı.

**c. Ölçüm**

CPE ye +0.4 ile +1.3 V potansiyel aralığında 50mV/s tarama hızı uygulanırken diferansiyel puls yöntemi kullanılarak asetat tamponu içerisindeki guanine ait voltamogram alındı.

**3. BİLEŞİK İLE dsDNA NIN ETKİLEŞMESİ; BİLEŞİK VE GUANİN SİNYALLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN BELİRLENMESİ****a. CPE Aktivasyonu**

Elektrot 0.05 M fosfat tamponu çözeltisinde (pH=7.4) +1.7 V potansiyel uygulayarak 1 dakika süre ile aktive edildi.

**b. dsDNA nın CPE Yüzeyine Tutturulması**

dsDNA nın aktive edilmiş CPE üzerine tutturulması amacıyla elektrot, karıştırılan 10 ppm dsDNA çözeltisinde +0.5 V da 5 dakika bekletildi. Daha sonra CPE asetat tampon çözeltisi ile 5 saniye süre ile yıkandı.

**c. Maddenin dsDNA ile CPE Yüzeyinde Etkileştirilmesi**

20 µM madde içeren ve karıştırılmakta olan Tris HCl tamponu içerisine, üzerine dsDNA tutturulmuş olan CPE daldırıldı. Potansiyel uygulamaksızın 5 dakika süre ile bekletilerek, bileşiğin dsDNA ile elektrot yüzeyinde etkileşmesi sağlandı. Daha sonra elektrot Tris HCl tampon çözeltisi ile 5 saniye süre ile yıkandı.

**d. Ölçüm**

Elektroda +0.4 ile +1.3 V potansiyel aralığında 50mV/s tarama hızı uygulanırken diferansiyel puls yöntemi kullanılarak Tris HCl tamponu içerisindeki bileşiğe ve guanine ait voltamogram alındı.

**F. 3K-1 KODLU BİLEŞİK İÇİN DENEYDE YAPILAN MODİFİKASYONLAR****1. dsDNA MODİFİYE CPE İLE GUANİN SİNYALİNİN BELİRLENMESİ****a. CPE aktivasyonu**

Elektrot 0.05 M fosfat tamponu çözeltisinde (pH=7.4) +1.7 V potansiyel uygulayarak 1 dakika süre ile aktive edildi.

**b. dsDNA'nın CPE yüzeyine tutturulması**

Aktive edilmiş CPE, karışan 10 ppm dsDNA çözeltisinde, +0.5 V'da 5 dakika bekletilmesiyle dsDNA tutturuldu ve sonra CPE asetat tampon çözeltisi ile 5 saniye süre ile yıkandı.

**c. Ölçüm**

Elektrot +0.4 ile +1.3 V potansiyel aralığında 50mV/s tarama hızıyla diferansiyel puls yöntemi kullanılarak Tris HCL tamponu içerisinde guanine ait voltamogram alındı.

**2. 3K-1 MODİFİYE CPE HAZIRLANMASI**

Grafit tozu ile mineral yağın 7:3 oranında homojen bir şekilde karıştırılmasıyla hazırlanan pastanın içerisine 1mM konsantrasyondaki 3k-1 çözeltisinden 20 µl ilave edildi. İyice karıştırılarak bileşiğin pasta içinde homojen bir şekilde dağılması sağlandı. Daha sonra

bu pasta cam borunun içerisine dolduruldu. Elektrot yüzeyi yağlı kağıt üzerine sürterek pürüzsüz hale getirildi.

### 3. 3K-1 MODİFİYE CPE İLE dsDNA NİN ELEKTROT YÜZEYİNDE ETKİLEŞMESİ

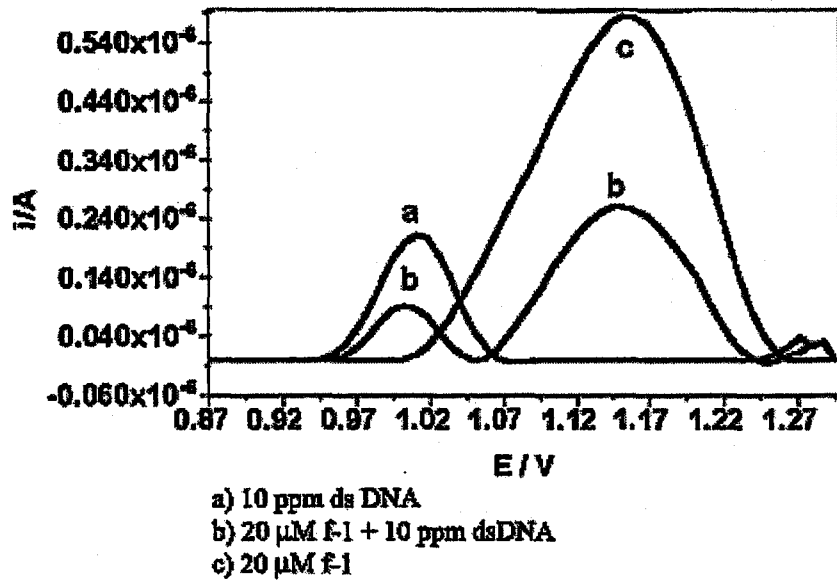
3k-1 modifiye CPE, 10 ppm dsDNA çözeltisine daldırılarak +0.5 V'da 5 dakika süreyle dsDNA ile etkileşmesi sağlandı. CPE asetat tamponu ile 5 saniye süre ile yıkandı.

### 4. ÖLÇÜM

Elektrot +0.4 ile +1.3 V potansiyel aralığında 50mV/s tarama hızıyla diferansiyel puls yöntemi kullanılarak Tris HCL tamponu içerisinde guanine ait voltamogram alındı.

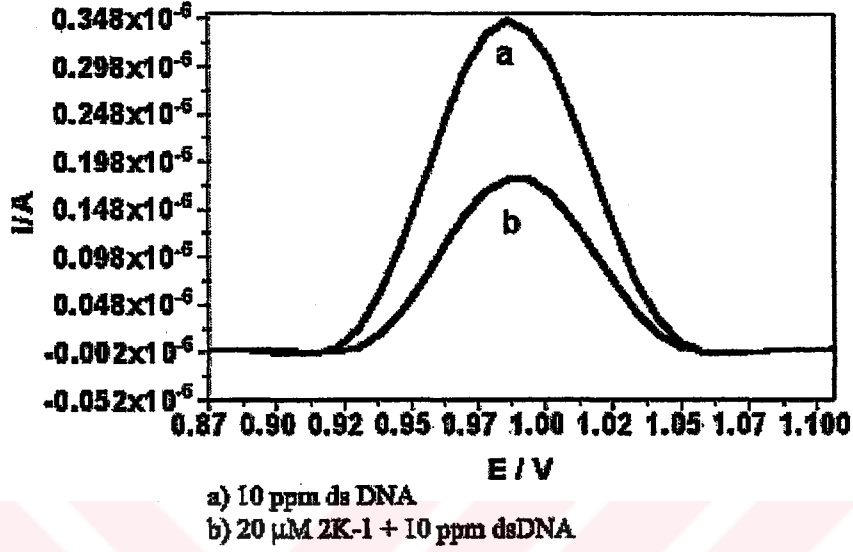
## G. DENEYLER SONUCUNDA ELDE EDİLEN VOLTAMOGRAMLAR

### 1. f-1 KODLU BİLEŞİĞE AİT VOLTAMOGRAM



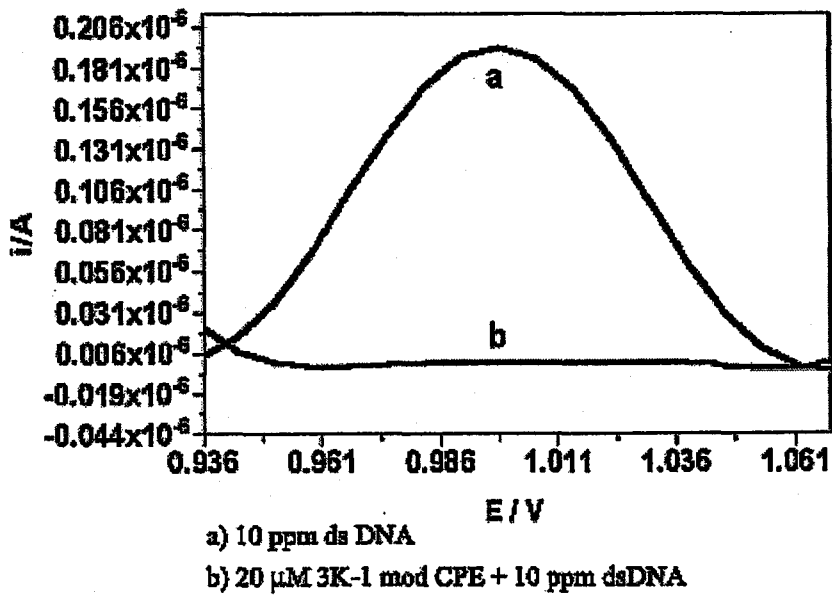
Voltamogram No 1

## 2. 2k-1 KODLU BİLEŞİĞE AİT VOLTAMOGRAM



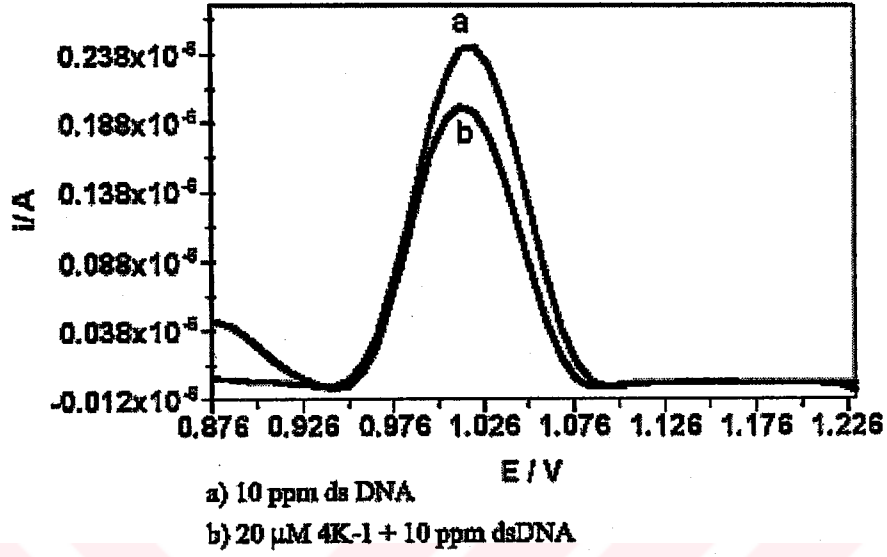
Voltamogram No 2

## 3. 3k-1 KODLU BİLEŞİĞE AİT VOLTAMOGRAM



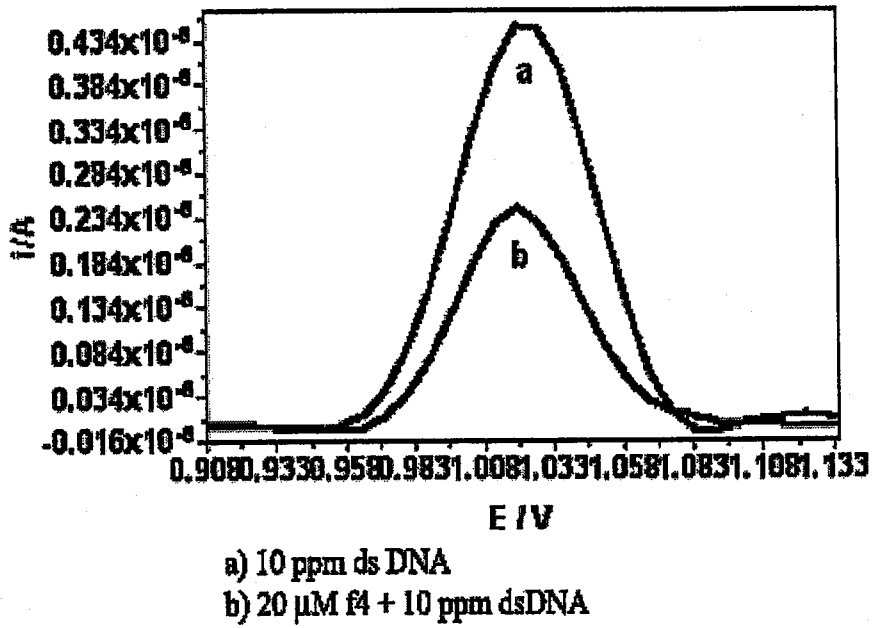
Voltamogram No 3

#### 4. 4K-1 KODLU BİLEŞİĞE AİT VOLTAMOGRAM



Voltamogram No 4

#### 5. f4 KODLU BİLEŞİĞE AİT VOLTAMOGRAM



Voltamogram No 5

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu araştırma, benzaldehit ve sübstittübenzaldehitte asetofenon ve muhtelif sübstittüasetofenonların etkileştirilmesiyle başlayan dört aşamalı bir sentez dizisi ürünü olarak elde edilecek 5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {homoizopavin} türevlerinin, Merkezi Sinir Sistemi üzerindeki potansiyel aktivitelerini sınamak, ve farklı sübstittüsyonlardan kaynaklanabilecek yapı-etki ilişkilerini irdelemek amacıyla tasarımı yapılmış olan bir projenin pilot çalışmasını oluşturmaktadır. Bu çalışma, asetofenon ile benzaldehit ve 2-, 3- ve 4-klorobenzaldehitten hareketle dört tane yeni homoizopavin türevinin elde edilmesi, gerek ara ürünlerin ve gerekse son ürünlerin yapılarının modern spektral yöntemler kullanılarak aydınlatılması, ve bu bileşiklerden bazılarının potansiyel aktivitelerinin sınanması amacıyla bazı deneylerin uygulanması amacına yönelik olarak planlanmış ve yürütülmüştür.

### I. KİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### A. BİRİNCİ AŞAMA: 1,3-DİFENİL-2-PROPENON VE ANALOGLARI

Sentezin ilk aşamasında, benzaldehit ya da klorosübstittü benzaldehitlerin, asetofenonla Claisen-Schmidt tepkimesi şartlarında etkileştirilmesiyle konjuge enon yapısına



sahip olan 1,3-difenilpropenon analogları elde edilmiştir. Yüksek verimle elde edilen, tepkime ortamından kolayca saflaştırılabilen ve kristallendirilebilen bu bileşiklerin beklenen yapılarını kanıtlamak amacıyla spektral analizler (UV, IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, EI-MS) gerçekleştirilmiştir.

1,3-difenil-2-propenon (f-1), 1-fenil-3-(2-klorofenil)-2-propenon (2k-1), 1-fenil-3-(3-klorofenil)-2-propenon (3k-1) ve 1-fenil-3-(4-klorofenil)-2-propenon (4k-1) yapısına sahip olmaları beklenen bu ilk ara ürünlerde, konjuge enon yapısının oluştuğuna dair ilk kanıtlar bileşiklerin dötörkloroform içerisinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarından sağlanmıştır. Beklendiği üzere spektrumların sadece aşağı alanlarında sinyaller görülmektedir. Bu alanda tüm türevler için  $\delta$  7.40-7.53 ppm de izlenen dubletler propenonun H-2 sine aittir. H-3 e ait dubletler, nonsüstitüe türevde  $\delta$  7.74 de, klorosüstitüe türevlerde ise  $\delta$  7.74-8.09 ppm de izlenmektedir.  $J_{2,3}$  tüm türevlerde 15.7-15.8 Hz mertebesindedir ve bu durum hidrojenlerin trans-vinilik konumlarını tanımlamaktadır. Nonsüstitüe türevde bulunan 10 adet aromatik hidrojen,  $\delta$  7.33-7.96 da, 0.63 ppm lik oldukça dar bir alanda multipler kümeleri halinde izlenmektedir. Benzer bir şekilde, 3-(2-klorofenil) (2k-1) ve 3-(3-klorofenil) (3k-1) türevlerinde de 9 tane aromatik hidrojen yaklaşık 0.7 ppm lik bir alanda multipler kümeleri halinde görülmektedir. Analiz imkanlarının kısıtlı olması nedeniyle, bu bileşiklere çift-boyutlu NMR deneyleri uygulanamadığından, aromatik hidrojenlere ait sinyallerin iki farklı halka üzerindeki hangi hidrojenlere ait oldukları kesin olarak söylenememektedir. Buna karşılık, 3-(4-klorofenil) türevinde (4k-1), 1,4-disüstitübenzen yapısından kaynaklanan  $\text{A}_2\text{X}_2$  sistemi, aromatik hidrojenlerin tanımlanmasına imkan vermektedir.  $\delta$  7.39 ve 8.01 de etkileşme katsayıları yaklaşık 8.5 Hz olan herbiri ikişer proton değerinde iki dublet, sırasıyla H-3"/H-5" ve H-2"/H-6" hidrojenlerinin rezonansından kaynaklanmaktadır. Bu bileşikteki nonsüstitüefenil halkasının 5 tane hidrojeni ise  $\delta$  7.62-7.48 arasında dar bir alanda komplike bir multipler olarak görülmektedir.

Bu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında, beklediği üzere, 15 tane karbona ait

sinyaller mevcuttur. DEPT deneyleri, f-1 olarak simgelenen nonsübstitüe türevde 12 tane tersiyer ve 3 tane katerner karbonun, klorosübstitüe türevlerde ise, 11 tane tersiyer ve 4 tane katerner karbonun varlığına işaret etmektedir. Konjuge keton karboniline ait olan katerner karbonun hemen tüm türevlerde  $\delta$  190 ppm civarında rezonans yaptığı izlenmektedir. Yine analiz imkanlarının kısıtlı olması nedeni ile  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  COSY ve  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$  Long Range COSY gibi iki-boyutlu NMR deneyleri yapılamadığından,  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerlerinin karbonlarla kesin olarak eşleştirilmesinden kaçınılmıştır.

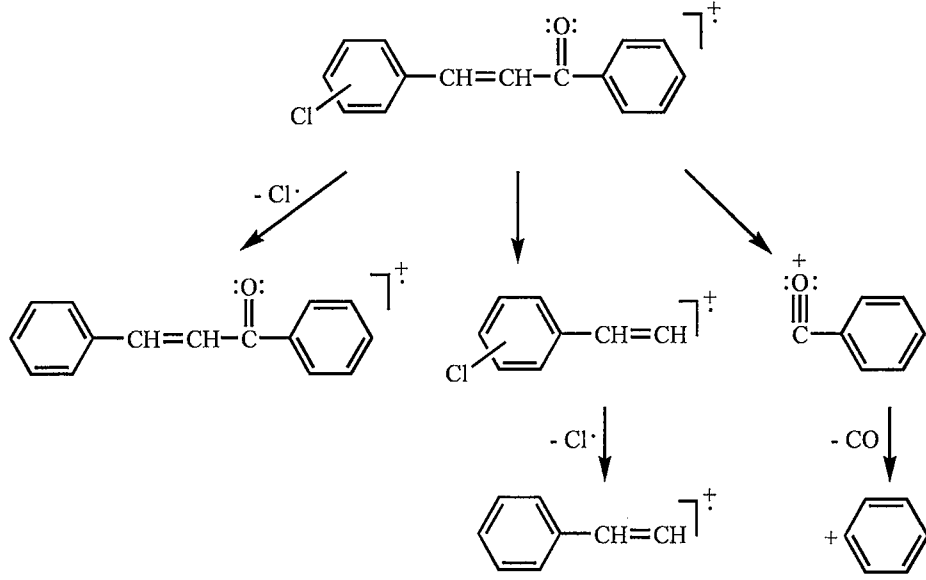
Bileşiklerimizdeki karbonil grubunun hem enon karakteri göstermesi ve hem de bir fenil grubu ile konjuge halde olması nedeniyle, IR spektroskopik analizlerinde olağan keton karboniline göre daha uzun dalga boyunda (daha küçük dalga sayısında) absorpsiyon yapması beklenir. Zira karbonil grubunun çifte bağ ile konjugasyonu, her iki doymamış grubun da  $\pi$  elektronlarının delokalizasyonuna neden olur. Karbonil grubunun  $\pi$  elektronlarının delokalizasyonu, karbon-oksijen bağının çifte bağ karakterini azaltır ve absorpsiyonun uzun dalga boyuna kaymasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, olefinik ya da aromatik gruplarla konjuge halde olan bir keton karbonili için karakteristik C=O gerilme bandının  $1685-1666\text{ cm}^{-1}$  olduğu, ilave bir konjugasyonun bu frekans değerinde sadece çok az bir farka neden olabileceği kayıtlıdır (73). Çalışmamızda elde edilen gerek nonsübstitüe ve gerekse klorosübstitüe türevlerin IR spektrumlarında izlenen en karakteristik absorpsiyon,  $1660-1663\text{ cm}^{-1}$  lik bir alanda izlenen karbonil gerilme bandıdır. Bu değer, literatürde konjuge bir keton için belirtilen değerlerle uyumludur. Karbon-karbon çifte bağının gerilme titreşiminden kaynaklanan absorpsiyonu da yine hem karbonil grubu ve hem de fenil halkası ile konjugasyonu nedeniyle daha uzun dalga boyunda görülmektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu bant  $1602-1608\text{ cm}^{-1}$  lik bir alan içerisinde izlenmektedir.

Enonların UV spektrumlarının en karakteristik unsurlarının,  $215-250\text{ nm}$  arasında bir K-bandı ile  $310-330\text{ nm}$  arasında bir R-bandı olduğu, ve çözücünün artan polaritesine bağlı

olarak, R-bandının hipsokromik, K-bandının ise batokromik kayma gösterebileceği de belirtilmektedir (73). Çalışmamızın birinci sentez basamağında elde edilen dört türevin metanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 226-232 nm ve 299-313 nm lerde de K-bantları izlenmektedir. R-bantlarının 299-313 nm deki K-bantları tarafından örtülmüş olduğudüşünölmektedir.

Birinci aşamada elde edilen propenon analoglarının kütle spektrumlarındaki genel karakteristikleri saptayabilmek amacı ile 3-(2-klorofenil) (2k-1) ve 3-(3-klorofenil) (3k-1) türevlerinin EI kütle spektrumları alınmıştır.  $C_{15}H_{11}OCl$  genel kapalı formölüne sahip olan her iki bileşğin de kütle spektrumlarında moleküler iyon karşısı gelen pik  $m/z$  242 de görölmektedir. Bu türevlerde bir tane klor bulunması nedeniyle,  $^{37}Cl$  izotopundan kaynaklanan  $M+2$  pikinin, moleküler iyonun  $1/3$  ü bağıllıllukta izlenmesi gerekmektedir (73). Gerçekten de, hem 2k-1 ve hem de 3k-1 bileşiklerinin kütle spektrumlarında  $m/z$  244 de, moleküler iyon piklerinin yaklaşık üçte biri bağıllıllukta sinyaller mevcuttur. Aromatik klorlu bileşiklerde bir başka karakteristik iyon, klorun moleküler iyondan kopmasıyla oluşur. 2k-1 kodlu bileşikte sözkonusu  $[M-Cl]^+$  iyonu ( $m/z$  207) baz tepeyi oluşturmaktadır. Aynı iyon 3k-1 türevinde de yine % 66 gibi oldukça yüksek bir değerde bulunmaktadır. İlâveten, C-1, 2 bağıllıllıkta kopmasıyla oluşan  $C_8H_6Cl^+$  iyonu  $m/z$  137 dedir. Sözkonusu iyonda bir klor bulunması nedeniyle, yine iki kütle birimi fazlalıkta ( $m/z$  139) ve  $m/z$  137 iyonunun yaklaşık üçte biri bağıllıllukta izotop pikleri görölmektedir. Bu iyondan klor kopmasıyla oluşan iyonlar ise  $m/z$  102 dedir. C-1,2 bağıllıllıkta parçalanmasıyla meydana gelen diğeri iyon ( $C_6H_5CO^+$ ) ise  $m/z$  105 de görölmektedir. Bu iyondan CO parçacığının kopmasıyla oluşan  $C_6H_5^+$  iyonu, 3k-1 bileşğinin spektrumunda baz tepeyi oluştururken, 2k-1 bileşğinde % 30 bağıllıllukta bulunmaktadır.

Propenon türevlerinin kütle parçalanmalarının, Şema 14 de gösterildiği üzere gerçekleştiği düşünölmektedir.



Şema 14

Yukarıda özetlenen spektral veriler, sentez çalışmasının birinci aşamasını oluşturan Claisen-Schmidt tepkimesi sonucunda kazanılması beklenen difenilpropenon analoglarının oluştuğunu kanıtlamaktadır.

Bu bileşiklerden 1,3-difenil-2-propenon (f-1) ve 1-fenil-3-(4-klorofenil)-2-propenon (4k-1) literatürde kayıtlı bileşiklerdir (1). Anto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu araştırmada (1) muhtelif şalkonlar, *in vitro* sitotoksik aktiviteleri, tümör gelişimi üzerindeki etkileri, süperoksit avlayıcı aktiviteleri ve lipid peroksidasyonunu inhibe edici aktiviteleri açısından incelenmişlerdir. Bu araştırmada sitotoksik aktivitenin nonsüstitüe şalkonda (f-1) maksimum olduğu, buna karşılık klor süstitüsyonunun bu aktiviteyi azalttığı rapor edilmiştir. Yine aynı araştırmada, 4-konumunda klor taşıyan türevin (4k-1) süperoksit avlayıcı ve lipid peroksidasyonunu inhibe edici aktiviteler açısından etkisiz olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamız kapsamında bir ara ürün olarak elde edilen ve literatüre göre potansiyel olarak güçlü kemoterapötik özellikler taşıyan şalkonların DNA ile etkileşmelerini saptamak

üzere elektrokimyasal bir yöntem uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar, bu bölümde "II. Elektrokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi" başlığı altında özetlenmektedir.

## B. İKİNCİ AŞAMA: 1,3-DİFENİL-1-PROPANON VE ANALOGLARI

Sentezin ikinci aşamasında, ilk ara ürünlerimizde bulunan enon işlevsel grubundaki keton grubu muhafaza edilerek çifte bağın doyurulması, yani bileşiklerin selektif redüksiyonu hedeflenmiştir. Bu deney önce laboratuvar imkanlarımız dahilinde *in situ* oluşturulan hidrojenle gerçekleştirilmeye çalışılmış, ancak istenen hidrojenasyon yerine büyük çapta dimerizasyon gerçekleştiği saptanmıştır (17, 42). Optimize edilmiş bir katalitik hidrojenasyon gerektiren bu deneyde en büyük problemi, laboratuvarımızda bir hidrojenasyon düzeneğinin bulunmaması oluşturmuştur. Bütçe imkansızlıkları nedeniyle böyle bir alet satın alınamadığı için, tasarımı tarafımızdan yapılmış olan bir hidrojenasyon cihazının imal ettirilmesi yoluna gidilmiştir. Cihazın verimli ve güvenli bir şekilde çalışması için verilen uzun ve zorlu uğraşlardan sonra yapılabilen deneylerde, gerek tepkime ısısının ve gerekse hidrojenasyon süresinin oluşan ürünler açısından çok kritik faktörler olduğu saptanmıştır. Optimal ısı ve süreyi saptayabilmek üzere çok defa tekrarlanan deneylerde muhtelif aşamadaki hidrojenasyon ürünlerinden oluşan karışımların elde edildiği görülmüştür. Bu karışımlar içerisinde en belli başlı ürünlerin, çifte bağın muhafazası, ancak keton grubunun alkole indirgenmesiyle oluşan propenol, hem keton ve hem de çifte bağın hidrojenasyonu ile oluşan propanol ve hatta daha ileri bir redüksiyonla oluşan propan türevleri oldukları, bu bileşikler üzerinde gerçekleştirilen IR ve <sup>1</sup>H NMR analizleriyle saptanmıştır.

Tepkime sıcaklığı ve tepkime süresi üzerinde yapılan varyasyonlarla gerçekleştirilen optimizasyon deneylerinin sonucunda, istenen propanon türevlerini tek ürün olarak veren uygun şartların, oda sıcaklığında 5 atmosfer basıçta 10 dakika süre olduğu

saptanmış, ve bunu takiben istenen propanon türevleri oldukça yüksek verimlerle elde edilebilmiştir. Bu bileşikler üzerinde gerçekleştirilen spektral analizler (UV, IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR, EI-MS), hidrojenasyonun istenen şekilde yürüdüğünü ve 1,3-difenil-1-propanonların kazanıldığını göstermiştir.

Propanonların oluştuğuna dair kanıtlayıcı bulgular yine bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarından sağlanmıştır. Hidrojenasyonun başarılı olması durumunda, hareket bileşiği olan propenonlarda bulunan vinilik yapının doymasıyla propanonlar oluşacak ve alifatik alanda metilen hidrojenlerine ait sinyallerin ortaya çıkması beklenecektir. Gerçekten de her dört türevin de  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarının yukarı alanlarında ikişer triplet görülmektedir. Bunlardan  $\delta$  2.99-3.23 de çıkan iki hidrojen değerindeki triplet (yaklaşık  $J$  7.5-8.0 Hz) H-2 ye aittir. H-3 ise yine iki hidrojenlik bir triplet halinde  $\delta$  3.23-3.36 ( $J$  7.5-8.0 Hz) de izlenmektedir. Buna karşılık, tüm türevlerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında, hareket bileşikleri olan propenonların spektrumlarında izlenmiş olan *trans*-vinilik sinyallerin bulunmadığı da açıkça görülmektedir.

Propanon türevlerinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında, beklendiği üzere, yine 15 tane karbona ait sinyaller görülmektedir. Bu sinyallerden metilen karbonlarına ait olan ikisi, diğerlerine göre oldukça yukarı alanda, yaklaşık  $\delta$  29 (C-2) ve  $\delta$  40 (C-3) civarında görülmektedir. DEPT deneylerine göre, bu iki metilen karbonuna ilaveten, nonsüstitüe türevde 10 tane tersiyer ve 3 tane katerner karbon, klorosüstitüe türevlerde ise 9 tane tersiyer ve 4 tane katerner karbon bulunmaktadır. Bu bulgular önerilen yapılarla uyumludur. Yine iki-boyutlu NMR deneylerinin yapılamaması nedeniyle, metilen karbonları ile  $\delta$  198-199 da izlenen karbonil karbonunun haricindeki diğer  $^{13}\text{C}$  NMR sinyallerinin, bileşikteki tersiyer ve katerner karbonlarla eşleştirilmesi yapılmamıştır.

Hareket bileşiği olan propenonların UV spektrumlarında görülen tüm türevlerde 241-242 nm lerde, benzen halkasına bir kromoforun doğrudan bağlanmasından kaynaklanan K-

bantları izlenmektedir. 274-277 nm lerde ise, absorpsiyon şiddeti K-bantlarına göre oldukça az olan B-bantları bulunmaktadır.

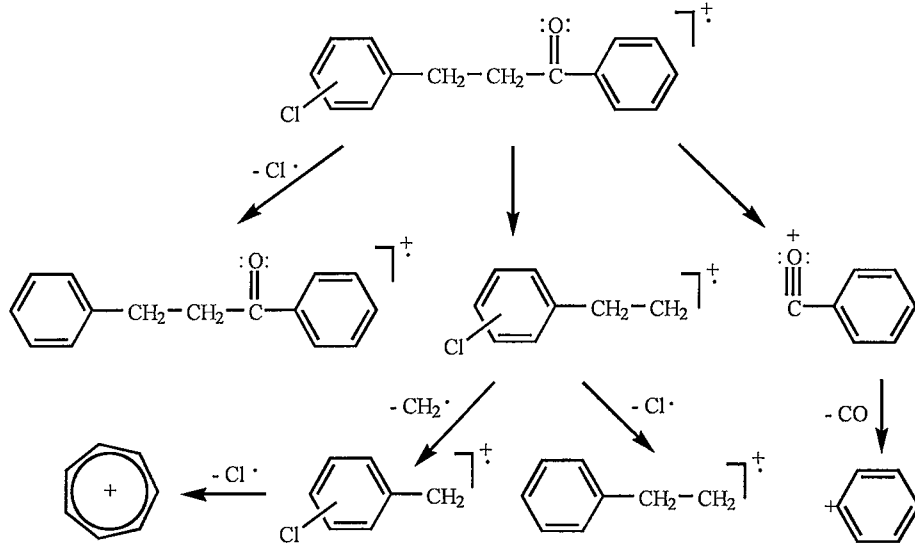
Sentezin ikinci aşamasında elde edilen tüm bileşiklerin IR spektrumlarında, 1670-1683  $\text{cm}^{-1}$  alanında fenil halkası ile konjugasyon nedeniyle olağan bir keton absorpsiyonuna göre daha uzun dalga boyuna kaymış olan karbonil C=O gerilme bantları mevcuttur. Hareket bileşikleri olan enonlarda 1660-1663  $\text{cm}^{-1}$  de izlenen karbonil C=O gerilme absorpsiyonunun, çifte bağın doyurulmasıyla azalan konjugasyon nedeniyle daha yüksek dalga sayısına (1670-1683  $\text{cm}^{-1}$ ) kaymış olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca, enonların IR spektrumunda görülmüş olan C=C gerilme titreşiminden kaynaklanan sinyaller, propanon türevlerinin IR spektrumlarında artık mevcut değildir.

Propanon türevlerinden 3-(2-klorofenil) (2k-2) bileşiğinin kütle spektrumunda, benzilik parçalanmanın çok kolay cereyan etmesi nedeniyle, moleküler iyon görülmemiştir. Ancak aromatik klorlu bileşikler için karakteristik bir iyon olan  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ , m/z 209 da % 85 gibi oldukça büyük bir bağıl bollukta görülmektedir. Benzilik parçalanma sırasında C-1,2 bağının kolaylıkla kopmasıyla oluşan m/z 105 iyonu baz tepedir. Bu iyondan CO parçacığının atılmasıyla meydana gelen m/z 77 iyonu da yine oldukça büyük bir bağıl bollukta (% 71) izlenmektedir.

3k-2 bileşiği üzerinde gerçekleştirilen EI-MS analizinde, moleküler iyon (m/z 244) ve karşı gelen M+2 izotop piki (m/z 246) çok yüksek olmayan bir bağıl bollukta ve beklenen orantıda (sırasıyla % 15 ve % 5) görülmüştür. Bir önceki analogda olduğu üzere, baz tepe benzoil iyonuna karşı gelen m/z 105 dedir. Bu iyondan CO kaybıyla oluşan m/z 77 iyonu da (% 28) spektrumda izlenen belirgin piklerden birisidir. Propanon türevlerinin kütle parçalanmalarının Şema 15 de gösterildiği üzere gerçekleştiği düşünülmektedir.

Yukarıda özetlenen spektral bulgular, ikinci aşamada oluşması beklenen 1,3-difenil-1-propanon ara ürünlerinin kazanılmış olduğunu kanıtlamaktadır.





Şema 15

### C. ÜÇÜNCÜ AŞAMA: 1,3-DİFENİL-*N*-(2,2-DİMETOKSİETİL)PROPİLAMİN VE ANALOGLARI

Sentezin üçüncü basamağında, propanon türevlerinin aminoasetaldehit dimetil asetalle kondansasyonu ile elde edilen Schiff bazları, tepkime ortamından alınmadan sodyum borohidürle tepkimeye tabi tutulmuş, ve böylece imin grubunun redüksiyonu gerçekleştirilmiştir.

1,3-difenil-*N*-(2',2'-dimetoksietil)propanamin (f-3) ile, bu bileşiğin 3-konumundaki fenil halkasının *orto* (2k-3), *meta* (3k-3) ve *para* (4k-3) konumlarında klor süstitüenti taşıyan analogları olan bu ara ürünlerin yapıları yine spektral analizler yardımıyla kanıtlanmıştır.

Söz konusu bileşiklerin IR spektrumlarında artık bir karbonil C=O gerilme absorpsiyonunun bulunmaması, tepkimenin yürüdüğü hakkındaki ilk bilgileri sağlamıştır. Benzer bir şekilde, UV spektrumlarında sadece 208-218 nm lik bir alanda benzen kromoforundan kaynaklanan şiddetli absorpsiyon bantlarının görülmesi, bileşikte başka bir



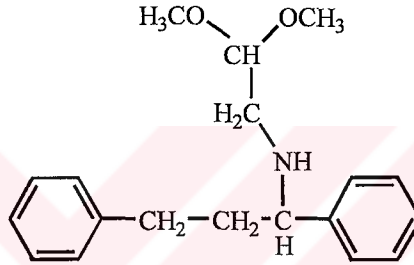
kromoforun olmadığına işaret etmektedir.

Bileşiklerin kesinlikle tanımlanmasını sağlayan bilgiler yine NMR analizlerinden elde edilmiştir. Bu yeni ara ürünlerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında görülmesi beklenen en belirgin sinyaller 2 tane metoksil grubu rezonansıdır. Gerçekten de tüm bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında,  $\delta$  3.51-3.23 lik bir alanda üçer hidrojen değerinde ikişer keskin singlet mevcuttur. Ayrıca, yine yukarı alanda, bir önceki aşama bileşiklerinde bulunmayan iki tane metin ve iki tane metilen grubuna ait sinyaller de görülmektedir. Metoksil gruplarının bağlı olduğu metin protonu (H-2'), en aşağı alanda sinyal veren hidrojenidir. Bu sinyal her dört bileşikte de  $\delta$  4.34-4.57 alanında etkileşme katsayısı 5.5 Hz civarında olan bir triplet halinde çıkmaktadır. Diğer metin protonu (H-1), hem benzilik ve hem de azot atomuna da  $\alpha$ -konumda olması nedeniyle yine oldukça aşağı alanda rezonans yapmaktadır.  $\delta$  3.51-3.74 lük bir alanda görülen bu sinyal, muhtemelen konformasyonel tercih sonucunda, nonsüstitüe ve 4-klorosüstitüe türevlerde bir dublet-dublet ( $J$  7.4-7.5 ve 6.2-6.3 Hz), 2-kloro ve 3-klorosüstitüe türevlerde ise triplet ( $J$  6.8 Hz) halinde bölünmektedir. Propanaminin 2-konumundaki metilen hidrojenleri en yukarı alanda ( $\delta$  2.17-1.83) iki hidrojen değerinde multipler halinde izlenmekte, diğer iki metilen grubuna ait hidrojenler de (H-3 ve H-1')  $\delta$  2.74-2.49 alanında yine multipler kümeleri halinde çıkmaktadır. Tüm bileşiklerde aromatik hidrojen rezonansları yaklaşık 0.2-0.4 ppm lik dar bir alanda multipler halinde bulunduğu için, sinyallerin kimyasal kaymalarının, bölünmelerinin ve etkileşmelerinin ayrıntılarını vermek mümkün olamamıştır. Ancak bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerleri, literatürde benzer bileşikler için verilenlerle uyum içerisindedir (25).

Bu ara ürünlerden f-3 ve 4k-3 bileşikleri üzerinde gerçekleştirilen  $^{13}\text{C}$  NMR ve DEPT deneylerinden elde edilen spektrumlarda, beklendiği üzere, 19 tane karbona ait sinyaller bulunduğu görülmüştür. Her iki bileşik için de bu sinyallerden 2 tanesi primer ve 3

tanisi ise sekonder karbonlara aittir. Nonsüstitüe türevde 12 tane tersiyer ve 2 tane katerner karbona ait sinyaller bulunmasına karşılık, 4k-3 bileşiğinin spektrumunda, 11 tane tersiyer ve 3 tane katerner karbonun varlığı açıkça görülmektedir. Ayrıca karbon kimyasal kayma değerlerinin her iki bileşikte de son derece benzer oldukları dikkat çekmektedir.

Spektral bulguların değerlendirilmesi sonucunda, hedeflenen ve açık kimyasal formülü aşağıda verilen üçüncü aşama ara ürünlerin elde edilmiş olduğu görüldüğü için, son aşama olan asitle katalizlenen çifte siklizasyon aşamasına geçilmiştir.



#### D. DÖRDÜNCÜ AŞAMA: HOMOİZOPAVİN {5,6,7,12-TETRAHİDRO-5,12-(İMİNOMETANO)DİBENZO[a,d]SİKLOOKTEN} VE ANALOGLARI

Bu son aşamada, bir önceki basamakta elde edilmiş olan redüklenmiş Schiff Bazları, asit katalizörlüğünde siklizasyona tabi tutulmuştur. İlk deneylerde, literatüre uygun bir şekilde (25), propanaminlerin etanoldeki çözeltileri 4 saat süreyle % 37 lik hidroklorik asitle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Ancak bu deneylerin sonucunda çok sayıda bileşik içeren karışımlar elde edildiği için, siklizasyonun farklı bir yöntemle yapılmasına karar verilmiştir.

Uygulanan ikinci yöntemde siklizasyon, Kido ve arkadaşları tarafından rapor edildiği üzere (50), -50° ila -60° C da yapılmıştır. Tepkime sonunda elde edilen son ürünler, preparatif sütun kromatografisi ve İ.T.K yöntemleriyle saflaştırılmıştır.

Son aşamada elde edilen ürünlerden sadece bir tanesi (3k-4) üzerinde ayrıntılı çift-boyutlu NMR analizleri gerçekleştirilebildiği için, 3k-4 e ait bulgular diğer son ürünlerin yapılarının aydınlatılmasında da referans oluşturmuştur. Bu nedenle tartışmanın bu son bölümünde öncelikle 3k-4 bileşiği konu edilecektir.

### 1. 9-KLORO-5,6,7,12-TETRAHİDRO-5,12-(İMİNOMETANO)DİBENZO[a,d] SİKLOOKTEN {3k-4}

3-Klorobenzaldehit ve asetofenon'un etkileştirilmesiyle başlayan çok aşamalı sentezin son aşamasında elde edilen bileşiğe 3k-4 kodu verilmiştir.

Siklizasyonun başarılı olması durumunda kapanacak olan homoizopavin halkasının  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda görülmesi gereken karakteristik unsurları, çifte benzilik konumundan dolayı yaklaşık  $\delta$  4.0-4.5 civarında rezonans vermesi gereken bir metin hidrojeni (H-12) ile, hem benzilik, ve hem de azota  $\alpha$ -konumda olması nedeniyle yine  $\delta$  4.5 civarında izlenmesi gereken ikinci bir metin hidrojeni (H-5) sinyali olmalıdır. Ayrıca 6 tane metilen hidrojenine ait sinyalin de görülmesi beklenecektir. Gerçekten de bileşiğimizin 500 MHz NMR spektrometresinde ve dötörokloroform içerisinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda,  $\delta$  4.60 ve 4.20 de ilk bakışta geniş singletler halinde görülen iki tane sinyal bulunmaktadır. Homoizopavin halkasının 5-konumundaki hidrojene ait olduğu düşünülen ilk sinyalin, en az iki visinal etkileşmeye sahip olması beklenir. Bu nedenle bileşiğin aynı çözücü içerisinde, bu kez 400 MHz lik bir spektrometrede tekrar alınan spektrumunda, bu sinyalin etkileşme katsayısı 3.2 Hz olan bir triplet halinde olduğu açıkça görülmüştür. Aynı durum  $\delta$  4.20 de izlenen geniş singlet görünümlü sinyal için de sözkonusudur. Homoizopavin halkasının 12-konumunda yer aldığı düşünülen bu hidrojen, üçlü bir spin sisteminin üyesi olması gerektiği için, yine bir triplet, ya da dublet-dublet halinde görülmelidir. 400 MHz  $^1\text{H}$  NMR

spektrumunda, bu sinyalin, etkileşme değışmezi 2.3 Hz olan bir triplet halinde olduğu açıkça görülebilmektedir.

Altı tane metilen hidrojeninin 4 tanesi, etkileşme değışmezleri kolayca okunabilen bölümler göstermiştir. Örneğin  $\delta$  3.00 ve 2.88 deki iki dublet-dublette (H-13) okunan 12.4 Hz lik etkileşme katsayıları, bu hidrojenlerin geminal olduğuna işaret etmektedir. Bu hidrojenlerin, sırasıyla 2.3 ve 2.0 Hz olan ikinci bölümleri ise, aynı  $J$  değerine sahip olan H-12 ile visinal etkileşme gösterdiklerini, ve H-12 nin 13-konumundaki hidrojenlerin her ikisiyle de hemen hemen aynı dihedral açıya sahip olduğunu göstermiştir. Benzer bir şekilde,  $\delta$  4.60 da bir triplet olarak sinyal veren H-5 un ( $J$  3.2 Hz), visinal konumdaki H-6 hidrojenlerinin herbiriyle yaklaşık  $55^\circ$  lik dihedral açı yaptığını söylemek mümkündür. Bu bilgiler B ve C halkalarının konformasyonu konusunda bilgi sağlayan önemli verilerdir.  $\delta$  2.20 ve 1.93 de rezonans veren hidrojenlerin (H-7) birbirleriyle 14.6 Hz civarında geminal etkileşme katsayısına sahip oldukları görülmektedir. Ancak bu sinyallerin bölümleri, geminal eşlerinden başka ikişer hidrojenle daha etkileştiklerini ortaya koymaktadır. Böylece H-6 ve H-7 metilen hidrojenlerinin tümünün birbirleriyle etkileşebilecek şekilde dihedral açılara sahip oldukları da ortaya çıkmaktadır.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunun aromatik sahasındaki sinyallerin yaklaşık 0.5 ppm lik bir alanda kümelenmiş olduğu görülmüştür. Klorun *orto*, *meta* ve *para* konumlara süstitüent katkısı, sırasıyla + 0.02, - 0.06 ve - 0.04 ppm gibi çok küçük sayısal değerlerde olduğu için (68), bileşikte bulunması beklenen 7 tane hidrojenin yakın kimyasal kayma değerlerine sahip olmaları şaşırtıcı değildir. Ancak aromatik hidrojenlerin hiç değilse bazılarının etkileşmeleri hakkında kesin bilgi sahibi olmamız gerekmektedir. Zira, siklizasyon sırasında iki farklı izomer oluşması sözkonusudur. Siklizasyonun, sterik olarak tercihli olduğu düşünölen, klora göre *p*-konumundan gerçekleşmesi halinde, klor 9-konumunda yer alacak, ve 1,2,4-trisüstitöe olan D-halkası hidrojenleri bir ABX sisteminin ögelerini oluşturacaktır. Buna

karşılık ikinci alternatifte, siklizasyon kloru göre *orto*-konumdan gerçekleşebilecektir. Bu durumda ise, 1,2,3-trisübstitübenzen yapısındaki bir D-halkasına ait hidrojen etkileşmelerini izlememiz gerekir. O halde, siklizasyonun hangi konumdan gerçekleşmiş olduğunu saptayabilmek için, klorun D-halkası üzerindeki konumu bilinmelidir.

Söz konusu bilgiler, aromatik hidrojen kümesinin yukarı alan sınırında, kümeden çok küçük kimyasal kayma farklarıyla ayrılan iki sinyal tarafından sağlanmıştır. Bu sinyallerden  $\delta$  7.04 de görülen dubletin etkileşme katsayısı ( $J$  1.8 Hz), bu hidrojenin sadece bir hidrojene *meta* konumda olduğunu gösterir.  $\delta$  7.09 daki dublet ( $J$  7.4 Hz) ise, sadece *orto* etkileşme göstermektedir. Bu iki sinyal, bir ABX sisteminin varlığını kesinlikle kanıtlamaktadır. Buna göre, siklizasyonun kloru göre *para* konumdan cereyan ettiği, ve klorun D-halkasında C-9 konumunda sübstitüe olduğu söylenebilmektedir.

$\delta$  7.16 ( $J$  7.2 ve 1.9 Hz) ve 7.29 ( $J$  7.2 ve 1.5 Hz) da triplet-dublet olarak saptanan sinyaller, iki *orto* ve bir *meta* bölünmeye sahip olan iki hidrojene aittir. Bu sinyallerin A-halkasının 2 ve 3-konumlarında bulunan hidrojenlere ait olduğu düşünülmüştür.

Bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR (125 Hz) spektrumunda, beklendiği üzere, toplam 17 adet karbona ait sinyaller mevcuttur. DEPT 135 deneyi sonucunda, bu sinyallerden 5 tanesinin katerner, 9 tanesinin tersiyer ve 3 tanesinin ise sekonder karbonlara ait olduğu görülmüştür.

$^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerlerinin hangi konumlardaki hidrojen ve karbonlara ait olduğunun kesin olarak saptanması, ve önerilen yapının bir şüpheye yer bırakmayacak şekilde kanıtlanabilmesi amacıyla, bileşimize iki-boyutlu NMR teknikleri uygulanmıştır.

$^1J_{CH}$  korelasyonları hakkında bilgi sağlayan HSQC deneyi ile, protonlar bağlı oldukları karbonlarla eşleştirilmiştir (Tablo 4). Böylece,  $\delta$  3.00 ve 2.88 ile  $\delta$  2.20 ve 1.93 sinyallerinin geminal çiftlere ait olduğu, üçüncü metilen grubunun hidrojenlerinin ise,  $\delta$  2.07-2.01 de 2 protonluk bir küme oluşturdukları bir kez daha ortaya konulmuştur. En aşağı alanda

görülen H-5 in, en aşağı alanda görülen karbonun ( $\delta$  55.7), H-12 nin ise  $\delta$  49.1 de rezonans veren karbonun üzerinde yer aldığı saptanmıştır. Aromatik karbonlara ait sinyallerin çok dar bir alanda görülmesi (yaklaşık 6 ppm), benzer bir şekilde çok dar bir alanda (yaklaşık 0.5 ppm) çıkan hidrojen sinyalleriyle eşleştirmeyi hemen hemen imkansız hale getirdiği için, bu sinyallerin kesin konumlarının verilmesinden kaçınılmıştır.

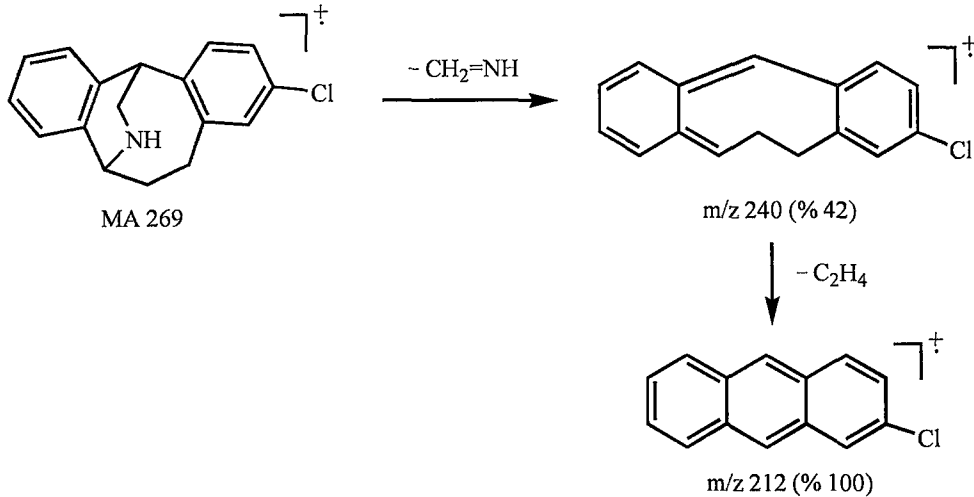
Bileşiminin  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  DQF-COSY spektrumunda  $\delta$  4.20 sinyali (H-12), sadece 13-konumunda yer alan metilen grubunun hidrojenleriyle ( $\delta$  3.00 ve 2.88) karşılıklı olarak etkileşmektedir. Bu bulgu, sözkonusu hidrojenlerin üçlü bir spin sisteminin üyelerini oluşturduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca H-5 ( $\delta$  4.60), 6-konumunda bulunan metilen hidrojenleriyle ( $\delta$  2.07-2.01) karşılıklı olarak etkileşmekte, H-6 ise yine karşılıklı olarak 7-konumunda yer alan metilen hidrojenleriyle ( $\delta$  2.20 ve 1.93) etkileşmektedir. Bu veriler, bileşiminin B ve C-halkalarında yer alması beklenen beşli spin sisteminin varlığını kesinlikle kanıtlamaktadır.

HMBC deneyinde,  $^3J_{CH}$  korelasyonlarının değerlendirilmesiyle, hem yapının kesinlikle kanıtlanması, ve hem de nonprotone karbonlar da dahil olmak üzere tüm hidrojen ve karbon kimyasal kayma değerlerinin ait oldukları konuma yerleştirilebilmesi amaçlanmıştır. Ancak, daha önceki NMR deneylerinde de olduğu üzere, özellikle aromatik sahadaki hidrojen ve karbon kimyasal kayma değerlerinin çok dar bir alanda çıkmasına bağlı olarak çok net değerlendirmeler yapılamamıştır. Bu nedenle sadece B ve C-halkalarının yerleştirilen  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  kimyasal kayma değerleri doğrulanmış, aromatik halkalar için ise kısmi değerlendirmeler verilmiştir (Tablo 4).

3k-4 Kodlu son ürünümüzün kritik özelliğini oluşturan 9-konumundaki klor sübstitüsü, NOESY deneyinden sağlanan bilgilerle kesin olarak kanıtlanabilmektedir. Bu spektrumda izlenen en bilgi verici korelasyon, H-7 ( $\delta$  2.20) sinyali ile  $\delta$  7.04 deki dublet ( $J$

1.8 Hz) arasında izlenmektedir. Bu korelasyon, ABX sisteminin üyesi olan *meta* bölünmeli aromatik hidrojenin, H-7 ile uzaysal etkileşme mesafesinde olduğuna, dolayısıyla 8-konumunda yer alması gerektiğine işaret etmektedir. Bu durumda klor C-9 da yer alacaktır. Klorun bu konumunu destekleyen bir diğer korelasyon ise, H-12 ( $\delta$  4.20) nin,  $\delta$  7.09 da rezonans veren aromatik hidrojenle olan uzaysal etkileşmesidir.  $\delta$  7.09 sinyali, D-halkasındaki ABX sisteminin *orto* bölünmeye sahip olan üyesidir. Bu korelasyon, sözkonusu hidrojenin, düşünüldüğü üzere, H-11 konumunda bulunduğunu kanıtlamaktadır. Bu korelasyonlar, D-halkasındaki ABX sisteminin varlığını ve klorun 9-konumunda yer aldığını tartışmasız olarak kanıtlanmaktadır.

3k-4 ün EI-kütle spektrumunda moleküler iyon çok küçüktür. Buna karşılık *retro*-Diels-Alder fragmentasyonu sonucunda moleküler iyondan  $\text{CH}_2=\text{NH}$  kopmasıyla oluşan m/z 240 iyonu % 42 bağıl bolluğa sahiptir. Bu iyonun daha ileri bir parçalanması ile oluşan kararlı m/z 212 iyonu aynı zamanda baz tepeyi oluşturmaktadır. Bu parçalanma, izopavinanlardan farklıdır ve homoizopavinanlar için karakteristiktir (Şema 16) (25).

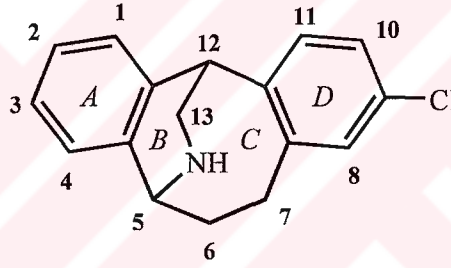


Şema 16



Ayrıca kütle spektrumunda klorlu iyonlara karşı gelen izotop iyonları da görülmektedir. Bilindiği üzere, bir klor atomu taşıyan bileşiklerde, her pikin 2 kütle fazlası değerinde ve karşı geldiği pikin yaklaşık üçte biri bağıl bollukta  $^{37}\text{Cl}$  izotopu taşıyan iyonla ait pik görülür (73). Gerçektende m/z 240 iyonunun (% 42) izotop piki m/z 242 de ve % 14 bağıl bollukta, baz tepesi oluşturan m/z 212 pikinin izotop sinyali ise m/z 214 de % 34 bağıl bollukta izlenmektedir.

Yukarıdaki bulgular ışığında yapısı 9-kloro-5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {9-klorohomoizopavin} olarak belirlenen ve  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NCl}$  kapalı formülüne sahip olan 3k-4 kodlu bileşiğin açık kimyasal formülü aşağıda sunulmuştur.



## 2. 10-KLORO-5,6,7,12-TETRAHİDRO-5,12-(İMINOMETANO)DİBENZO[a,d]SİKLOOKTEN {4k-4}

4k-4 Bileşiğinin 300 MHz lik NMR spektrometresinde dötörökloroform içerisinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunun, 3k-4 bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ile büyük benzerlikler gösterdiği dikkat çekmektedir. Bu bileşiğin spektrumunda da, halkanın kapanması durumunda bulunması gereken 7 adet aromatik protona ait entegrasyon mevcuttur. Bir önceki bileşikte  $\delta$  7.34-7.09 arasında rezonans veren aromatik hidrojenler, 4k-4 ün spektrumunda çok yakın bir değerinde,  $\delta$  7.31-6.96 arasında oldukça dar bir alanda komplike multipllet kümeleri halinde



bulunmaktadır. Bu kümelerin kısmen dışında kalan  $\delta$  7.10 ve 6.96 sinyallerinden özellikle ikincisi, D-halkasındaki süstitüsyonun konumu hakkında kesin bir kanıya varmak için yeterli kanıt sağlamamakla birlikte, yapıya ilişkin önerilerin geliştirilmesinde bir hareket noktasını oluşturmaktadır.

$\delta$  6.96 daki dubletin etkileşme değışmezi 8.1 Hz dir, ve bir *orto* etkileşmeye işaret etmektedir. A-Halkası bir 1,2-disüstitübenzen olduğu için, bu etkileşmeyi gösteren hidrojenin ancak D-halkasında yer alan bir ABX sisteminin üyesi olması gerekir. Buna rağmen, kimyasal kayma değerlerinin çok yakın olması nedeniyle, birinci dereceden bir spektrumdan söz edilemeyeceği için, bu sinyalin A-halkasının H-1 ya da H-4 üne ait olabileceği varsayılmış, ve durumu aydınlatabilmek amacıyla, aromatik süstitüsyon etkileri dikkate alınarak hipotetik kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır (68). Bu hesaplamalara göre, A-halkasındaki H-1 ve H-4 ün hipotetik kimyasal kayma değerleri sırasıyla  $\delta$  7.10 ve 7.18 dir. Buna karşılık, D-halkasının olası ABX sisteminde yer alan *orto* bölünmeli hidrojeninin hipotetik kimyasal kayma değeri ise  $\delta$  6.95-7.03 arasındadır. Bu durumda A-halkası hidrojenlerinin kimyasal kaymaları, D-halkası hidrojenlerine göre daha aşağı alandadır. Bu hipotetik yaklaşımının doğruluğu, yapısı daha önce doğrulanmış bulunan 3k-4 bileşğinin  $^1\text{H}$  NMR bulgularıyla da desteklenmektedir. Dolayısıyla bu veriler,  $\delta$  6.96 sinyalinin, 1,2,4-trisüstitüsyon gösteren D-halkasında yer aldığını göstermektedir. Bu durumda, D-halkasındaki klorun muhtemel iki konumu C-9 ya da C-10 dur. Birinci alternatif geçerli olduğu takdirde, 3k-4 ve 4k-4 bileşğlerinin identik olmaları gerekir. Bu iki bileşik, fiziksel ve spektral nitelikleri açısından belirgin bir şekilde farklı oldukları için, klorun C-10 da yer aldığına, dolayısıyla  $\delta$  6.96 sinyalinin ise H-8 e ait olduğuna karar verilmiştir.

Alifatik sahada yer alan sinyallerin de, yapısı doğrulanmış bulunan 3k-4 bileşğinin karşı gelen sinyalleriyle son derece benzer olduğu görülmektedir. D-halkasında yer alan

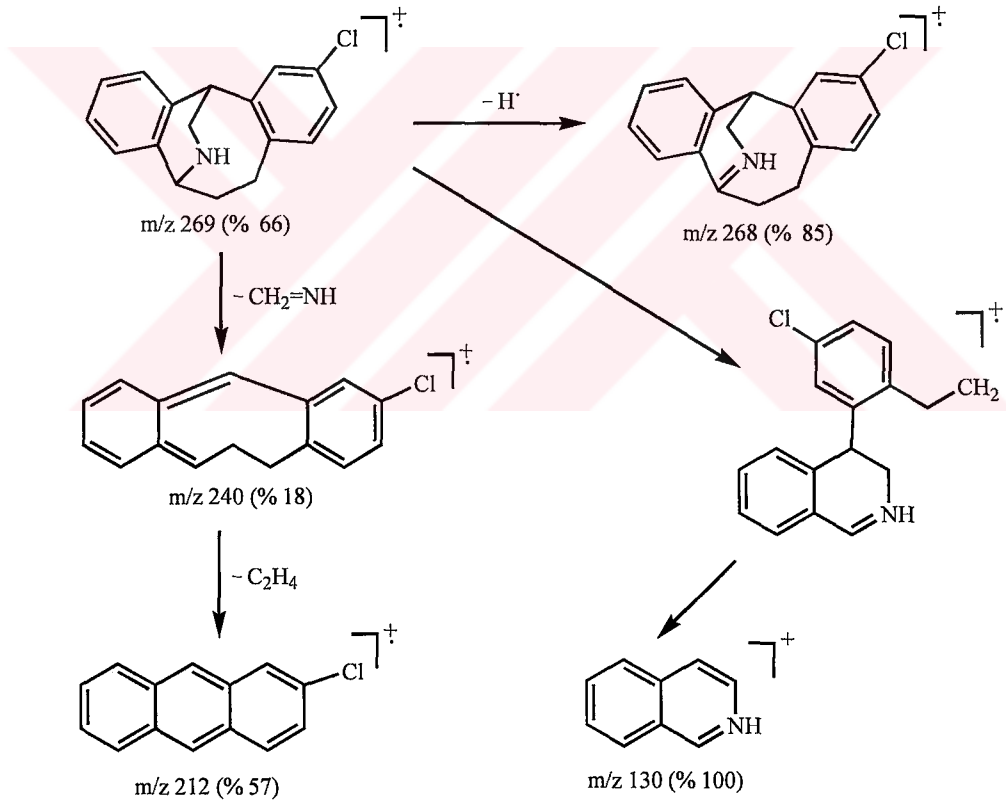
klorun 9- ya da 10-konumunda yer almasının, B ve C halkalarında yer alan hidrojenlerin kimyasal kaymaları üzerinde fazla belirleyici olmayacağı hususu zaten beklenen bir durumdur. Hem benzilik, hem de azota göre  $\alpha$ -konumda olması nedeniyle en aşağı alanda çıkan H-5, 10-klorohomoizopavinde (4k-4)  $\delta$  4.67 de, etkileşme katsayıları 4.9 ve 1.8 Hz olan bir dublet-dublet halindedir. Bu hidrojen 9-klorohomoizopavinde (3k-4) çok yakın bir değerde ( $\delta$  4.64) rezonans veren bir triplettir ( $J$  3.2 Hz). Çifte benzilik konumu nedeniyle yine aşağı alanda görülmesi gereken H-12, bileşliğimizin spektrumunda  $\delta$  4.19 da bir triplet ( $J$  2.5 Hz) halinde bulunur. 9-Kloroizopavinin (3k-4) karşı gelen rezonansı  $\delta$  4.25 de aynı etkileşme değişmezine sahip olan bir triplettir.

4k-4 Bileşliğinin 13-konumundaki metilen grubu hidrojenlerinin kimyasal kayma değerleri ( $\delta$  3.04-3.03) çok yakın olduğu için, bölünmeleri birinci dereceden spektrum niteliği göstermemektedir. Ancak bu kimyasal kayma değerinin, 3k-4 bileşliğinin karşı gelen hidrojenleri için saptanmış olan değerlerle ( $\delta$  3.05 ve 2.92) uyum içerisinde olduğu da açıkça görülmektedir. Yine bileşliğimizin (4k-4) H-6 ve H-7 sinyallerinin  $\delta$  2.31-1.86 arasındaki alanda rezonans verdiği, izomerik 9-kloroizopavinde de (3k-4) bu değerlerin son derece benzer olduğu ( $\delta$  2.25-1.97) görülmektedir.

4k-4 Kodlu bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda, 17 tane karbona ait sinyaller görülmüştür. DEPT spektrumu yardımıyla, bu sinyallerden 3 tanesinin sekonder, 9 tanesinin tersiyer ve 5 tanesinin de katerner karbonlara ait olduğu kanıtlanmıştır. 4k-4 Kodlu bu bileşliğimizin  $^{13}\text{C}$  NMR değerleri, D-halkasındaki pozisyonel izomerliğe bağlı olarak çok küçük mertebede sayısal farklılık gösteren birkaç sinyalin dışında, 3k-4 bileşliğinin  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleriyle büyük benzerlikler göstermektedir.

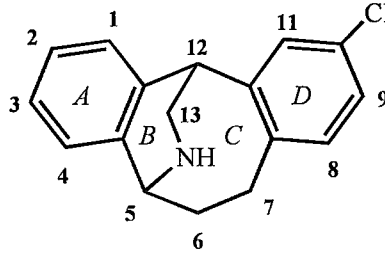
4k-4 ün EI-kütle spektrumunda moleküler iyon  $m/z$  269 da % 66 bağlı bolluaktadır. Bu iyona karşı gelen  $^{37}\text{Cl}$  izotop piki  $m/z$  271 de, beklendiği üzere, moleküler iyon pikinin

yaklaşık 1/3 ü bağıl bollukta (% 19) görülmektedir. *retro*-Diels-Alder fragmentasyonu sonucunda moleküler iyondan  $\text{CH}_2=\text{NH}$  kopmasıyla oluşan  $m/z$  240 iyonu % 18 bağıl bolluğa sahiptir. Bu iyonun ait izotop piki de ( $m/z$  242) yine iki kütle birimi fazlalıkta ve 1/3 bağıl bollukta (% 6) izlenmektedir.  $m/z$  240 iyonundan  $\text{C}_2\text{H}_4$  kopmasıyla oluşan kararlı  $m/z$  212 iyonu (% 57) homoizopavinler için karakteristiktir (25, 40). Alternatif bir parçalanma yolağında, C-5,6 bağıının parçalanmasını takiben, C-12 konumundaki süstitüsyonun kopmasıyla oluşan izokinolinyum iyonu,  $m/z$  130 da baz tepe olarak izlenmektedir. 4k-4 bileşiğinin kütle parçalanmasının Şema 17 de gösterilen yolağa uygun olarak gerçekleştiği düşünülmektedir.



Şema 17

Yukarıdaki spektral bulguların değerlendirilmesi sonucunda, yapısı 10-kloro-5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {10-klorohomoizopavin} olarak belirlenen 4k-4 bileşiğinin açık kimyasal formülü aşağıda sunulmuştur.



### 3. 5,6,7,12-TETRAHİDRO-5,12-(İMİNOMETANO)DİBENZO-[a,d]-SİKLO-OKTEN {f-4}

5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {homoizopavin} olması beklenen f-4 kodlu bileşiğin 400 MHz NMR spektrometresinde alınan  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda 8 tane aromatik hidrojene ait sinyaller, yine çok dar bir alanda ( $\delta$  7.24-6.97) görülmektedir. Her ikisi de 1,2-disüstitübenzen niteliğinde olan A- ve D-halkası hidrojenlerinin etkileşmelerine ait bölünmelerin üstüste çıkmaları, spektrumun bu alanının rezolüsyonunu imkansız kılmaktadır. Bu nedenle bölünmesi ve etkileşme katsayıları okunabilen yegane sinyal olan  $\delta$  7.09 ( $J$  7.4 ve 1.6 Hz) ile, kısmen okunabilen  $\delta$  6.97 ( $J$  7.5 Hz) sinyalinin hangi konumlardaki hidrojenlere ait olabilecekleri konusunda bir öneri getirilmesinden kaçınılmıştır.

Buna karşılık, spektrumun alifatik sahasında yer alan sinyallerin gerek kimyasal kayma, ve gerekse etkileşme katsayısı değerleri açısından, analog bileşikler olan 3k-4 ve 4k-4 ile büyük benzerlikler gösterdiği görülmektedir.  $\delta$  4.79 deki triplet ( $J$  4.0 Hz) gerek benzilik ve gerekse azota  $\alpha$ -konumu nedeniyle en aşağı alanda görülmesi gereken H-5 e aittir. Bu

değer, 3k-4 ve 4k-4 için sırasıyla  $\delta$  4.64 ve 4.67 dir. Benzer bir şekilde, f-4 bileşiğinde  $\delta$  4.25 de etkileşme değişmezi 2.5 Hz olan bir triplet halinde rezonans veren H-12, 3k-4 ve 4k-4 bileşiklerinin spektrumlarında sırasıyla  $\delta$  4.25 (t,  $J$  2.3 Hz) ve 4.19 (t,  $J$  2.5 Hz) da görülmektedir.

$\delta$  3.18 ve 3.06 da her ikisi de dublet-dublet olarak görülen iki sinyalin  $J$  12.2 Hz olan geminal etkileşme değişmezleri, bir metilen grubu hidrojenlerine ait olduklarını gösterir. Oldukça aşağı alanda yer alan kimyasal kayma değerleri nedeniyle, bu metilen grubunun 13-konumunda yer aldığı tereddütsüz bir şekilde söylenebilmektedir. 3k-4 ve 4k-4 bileşiklerinin H-13 rezonanslarının da  $\delta$  3 civarında görüldüğü daha önce saptanmış bulunmaktadır.

H-7 metilen hidrojenlerine ait sinyaller,  $\delta$  2.33 ve 1.97 de, geminal etkileşme katsayıları yaklaşık 15 Hz değerinde olan iki dublet-dublet halindedir. H-6 ya ait sinyaller ise, bölünmeleri ve etkileşme katsayıları kolayca saptanabilecek şekilde rezolüsyona sahip olan iki multipler kümesi halindedir. Bu hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri de ( $\delta$  2.28 ve 2.03), analog bileşiklerin karşı gelen hidrojenlerinin kimyasal kayma değerleriyle büyük benzerlik göstermektedir.

f-4 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 17 adet karbonun varlığı görülmektedir. DEPT deneyi yapılamamasına rağmen, kimyasal kayma değerleri ve karbonların nitelikleri, daha önce konu edilmiş olan iki analog bileşiğe ait verilerle kıyaslanmak suretiyle değerlendirilmiştir. Örneğin, aşağıdaki tabloda da (Tablo 5) belirtildiği üzere, B- ve C-halkasının sekonder ve tersiyer karbonlarına ait kimyasal kaymalar, 3k-4 ve 4k-4 bileşiklerinin karşı gelen değerleriyle büyük benzerlik taşımaktadır.

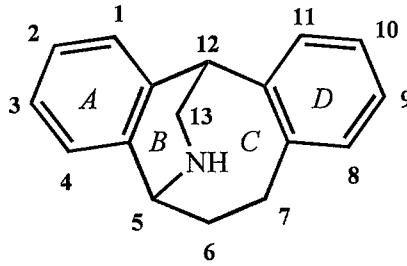
	C-5	C-10	C-11	C-12	C-13
f-4	47.6	55.7	40.5	30.4	50.2
3k-4	49.7	55.9	43.9	30.1	52.1
4k-4	49.2	55.8	42.8	29.6	51.3

Tablo 5. F-4, 3k-4 ve 4k-4 Bileşiklerinin Alifatik Karbonlarının  $^{13}\text{C}$  NMR Kimyasal Kayma Değerleri ( $\delta$ )

Aynı benzerlikler, aromatik tersiyer ve katerner karbonların kimyasal kayma değerleri için de geçerlidir.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$  kapalı formülüne sahip f-4 bileşiği için hesaplanan molekül ağırlığı 235 dir. Bileşiğimizin EI kütle spektrumunda moleküler iyon, m/z 235 de ve % 20 bağıl bollukta görülmektedir.  $[\text{M}-\text{H}]^+$  iyonu ise baz tepedir. Moleküler iyondan  $\text{CH}_2=\text{NH}$  ve  $\text{C}_2\text{H}_4$  parçacıklarının atılmasıyla oluşan antrasen iyonu, m/z 178 de % 20 bağıl bollukta bulunmaktadır.

Yukarıdaki verilerin ışığında, f-4 kodlu bileşiğin aşağıda açık kimyasal formülü verilmiş olan 5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten {homoizopavin} olduğu kesinlik kazanmıştır.



**4. 1-FENİL-3-(2-KLOROFENİL)-N-(2,2-DİMETOKSİETİL)PROPANAMİN'İN SİKLİZASYONUyla KAZANILAN ÜRÜNLER {2k-4/2 ve 2k-4/3}**

1-Fenil-3-(2-kloro)fenil-N-(2,2-dimetoksietil)propanaminin asit ortamda siklizasyonuyla bir homoizopavin türevi elde etmek amacıyla yürütülmüş olan tepkimede iki farklı majör ürün oluştuğu saptanmıştır. Silika jel hazır plak üzerinde ve amonyakla doyurulmuş n-hekzan-etil asetat (3:1) çözücü sisteminde tek sürüklenme yapmak suretiyle gerçekleştirilen preparatif İ.T.K ile saf halde elde edilen iki bileşiğe 2k-4/2 ve 2k-4/3 kodları verilmiş, ve yapıları spektral analizler yardımıyla aydınlatılmıştır. Bu analizlerin aşağıda özetlenen değerlendirmeleri sonucunda, beklenen çifte siklizasyonun gerçekleşmediği, ve izopavin halkasının kapanmadığı görülmüştür. Buna karşılık, elde edilen 2k-4/2 bileşiğinin, homoizopavinle sonlanması gereken siklizasyonda bir ara kademe olduğu varsayılan 4-hidroksi-1-(2-klorofenetil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin olduğu, dolayısıyla beklenen çifte siklizasyon yerine, tek yönlü bir halka kapanmasının gerçekleştiği ortaya konulmuştur. 2k-4/3 kodlu ikinci ürünün analiz sonuçları, bu bileşiğin, yine bir tek yönlü siklizasyonu takibeden dehidratasyon, benzilik kopma ve aromatisasyon içeren bir dizi tepkime sonucunda oluşan 1-metilizokinolin olduğunu göstermektedir.

**a. 4-HİDROKSİ-1-(2-KLOROFENETİL)-1,2,3,4-TETRAHİDROİZOKİNOLİN {2k-4/2}**

2k-4/2 kodlu bileşiğin 400 MHz lik NMR spektrometresinde dötörökloroform içerisinde alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumunun ilk bakışta bir homoizopavin türevinin spektrumuyla büyük benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Zira aromatik sahada oldukça dar bir alanda görülen komplike multipler kümelerine ilaveten, alifatik alanda 2 tane metin ve 3 tane metilen grubu

hidrojenlerine ait sinyaller dikkati çekmektedir. Ancak alifatik hidrojenlere ait sinyallerin, diğer homoizopavin türevlerine kıyasla daha yukarı alanda olan kimyasal kayma değerleri, farklı bir bileşikle karşı karşıya olduğumuz konusunda ilk dikkat çekici bulguyu oluşturmuştur.

$^1\text{H}$  NMR spektrumunun alifatik sahasının yukarı alanında görülen ve 3 tane metilen grubu hidrojenlerine ait olan sinyallerin kimyasal kaymaları, homoizopavin türevlerinin metilen grubu hidrojenlerinin kimyasal kaymaları ile oldukça benzer değerlerdedir. Örneğin,  $\delta$  3.00-2.96 ve 2.92-2.88 arasındaki birer hidrojen değerindeki iki multipler, homoizopavinlerin 13-konumundaki hidrojenlerinin hemen hemen aynı alanda çıkan sinyallerini anımsatmaktadır. Diğer dört hidrojen  $\delta$  2.12-1.92 arasında 2 tane multipler kümesi halindedir. Homoizopavinlere kıyasla daha dar bir alanda izlenen bu hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri, homoizopavinlerin H-6 ve H-7 sinyallerinin kimyasal kayma değerlerinden fazlaca bir farklılık arz etmemektedir. Ancak daha aşağı alanda,  $\delta$  4.16 daki bir geniş singlet ile  $\delta$  3.40 daki bir multipler halindeki herbiri birer hidrojenlik iki sinyalin, ilk bakışta homoizopavinlerin H-5 ( $\delta$  4.79-4.60) ve H-12 ( $\delta$  4.25-4.19) metin protonlarını çağrıştırmalarına karşılık, belirgin ölçüde yukarı alanda bulunmaları da hemen göze çarpmaktadır.

Bu farklılık konusunda en bilgi verici bulgu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumundan sağlanmıştır. Bu spektrumda alifatik sekonder ve tersiyer karbonların kimyasal kayma değerlerinin, homoizopavinlerin spektrumlarında izlenen değerlerden belirgin ölçüde farklılık gösterdiği görülmüştür. Örneğin, homoizopavinlerin spektrumlarında  $\delta$  50-55 alanında iki tane sinyal bulunmasına karşılık, 2k-4/2 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda bu değerlerde hiçbir sinyal bulunmamaktadır. Buna karşılık, 2k-4/2 bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda, homoizopavinlerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında rastlanmayan bir aşağı alan sinyali mevcuttur.  $\delta$



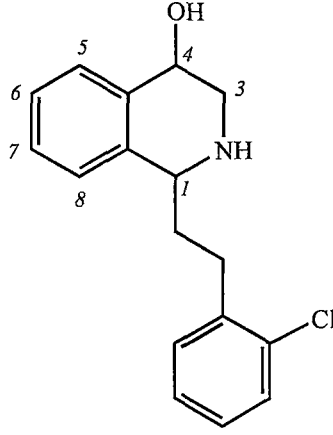
71.3 da görülen bu sinyal, oksijene  $\alpha$ -konumda olan bir metin hidrojeninin varlığını düşündürmüştür. Bu nedenle, 2k-4/2 bileşiğinin, tepkime sırasında oluştuğu bilinen 4-hidroksibenzilizokinolin yapısındaki ara ürün olabileceği düşünülmüştür. Zira asit ortamda çifte siklizasyonla homoizopavin vermesi beklenen bu tepkimenin ilk aşamasında 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin ara ürününün oluştuğu, ve daha sonra bu bileşiğin C-4 konumunun C-1 deki fenetil grubunun intramoleküler bir nükleofilik saldırısına maruz kaldığı ortaya konulmuş bulunmaktadır (4). Bu nedenle, spektral veriler 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin temel yapısı açısından değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

Böyle bir bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda, alifatik sahada 2 tane metin ve 3 tane metilen grubu hidrojenlerine ait sinyaller bulunmalıdır. Bu bileşik için, tetrasiklik yapılı homoizopavinlerdeki gibi oldukça sabit bir konformasyon söz konusu olmadığından, özellikle fenetilde bulunan metilen hidrojenlerine ait sinyallerin, komplike multipler halinde görülmesi olasıdır. Alifatik alanda  $\delta$  4 üzerinde görülmesi beklenen yegane sinyal, oksijene göre  $\alpha$ -konumda olan H-4 metin hidrojenine ait olmalıdır. Bu hidrojenin ve dolayısıyla oksijenin bağlanmış olduğu C-4 ün  $^{13}\text{C}$  NMR daki kimyasal kayması ise yaklaşık  $\delta$  70 mertebesinde olmalıdır. Tüm bu nitelikler, 2k-4/2 nin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında aynen mevcuttur. İlaveten,  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $\delta$  3.00-2.96 ve  $\delta$  2.92-2.88 de görülen birer hidrojenlik multipler H-3 e aittir. Benzilik H-1,  $\delta$  3.40 da görülmektedir.

$^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 17 tane karbona ait sinyaller bulunmaktadır. Özellikle aromatik tersiyer karbon kimyasal kayma değerlerinin çok yakın olması, ve iki-boyutlu NMR deneylerinin yapılamamış olması nedeniyle, karbon kimyasal kaymalarının karbonlarla eşleştirilmesinden kaçınılmıştır.

Bileşiğimize ait NMR değerlerinin, literatürde 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevi bileşikler için rapor edilen değerlerle uyum içerisinde olduğu görülmektedir (33, 64, 65).

Bu bulgulara göre, 2k-4/2 kodlu bileşik, asitle katalizlenen siklizasyon tepkimesi sırasında oluşan bir ara ürün olan, ve aşağıda açık kimyasal formülü verilen 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolindir.



Literatür araştırmaları, izopavinlerin elde edilmesinde yaygın olarak kullanılan ve çalışmamızda da izlediğimiz bu sentetik yolla, yan ürün olarak 4-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin kazanılmasının olağan olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca tepkime şartlarını etkileyebilecek bir çok faktöre bağımlı olması nedeniyle, ürün/yan ürün oranlarının önceden belirlenme imkanı olmadığı da kayıtlıdır (67). Bu durumda, çalışmamızdaki şartların yan ürün lehine bir dengede gelişmiş olduğu, ve istenen son ürün olan homoizopavinin ortamdan izole edilebilecek yeterlilikte olmadığı kanısına varılmıştır.

#### b. 1-METİLİZOKİROLİN {2k-4/3}

2k-4/3 Kodlu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda en ilgi çekici husus,  $\delta$  3.08 deki üç hidrojenlik bir singletin haricinde, alifatik sahada başka hiçbir sinyal bulunmamasıdır. Hareket bileşiğindeki alifatik hidrojenler dikkate alındığında, tepkime esnasında bir aromatisasyonun cereyan etmiş olduğu hemen anlaşılmaktadır. Aromatik alanda 6 tane hidrojene ait sinyaller mevcuttur. Bunlardan  $\delta$  8.51 ve 7.63 deki sinyaller, 5.8 Hz lik

etkileşme katsayısı ile bölünen iki izole hidrojene aittir. Bu  $J$  değeri, sözkonusu hidrojenlerin bir piridin halkasının  $\alpha$ - ve  $\beta$ -konumlarında yer aldığına işaret etmektedir. Bu durum, siklizasyon tepkimesi sırasında ilk aşamada oluşan tetrahidroizokinolinin B halkasının, tam aromatik hale gelmiş olduğunu kanıtlamaktadır.

Spektrumun aromatik alanında bu iki sinyalin haricinde sadece 4 tane aromatik sinyal bulunmaktadır, ve bu sinyallerin bölünme ve etkileşme katsayıları bir 1,2-disübstitüebenzen için karakteristiktir. Böylece, hareket bileşiğinde iki tane aromatik halka olmasına karşılık, bileşiğimizde artık sadece bir tane fenil halkası olduğu, dolayısıyla klor sübstitüenti taşıyan aromatik halkanın kopmuş olduğu söylenebilmektedir. Bu durumda bileşiğimizdeki çekirdek yapı bir izokinolin halkasıdır.

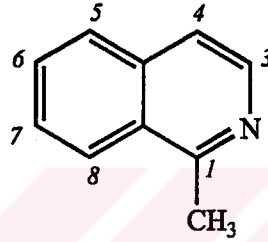
Bu önerinin ışığında değerlendirilen  $^1\text{H}$  NMR spektrumundaki  $\delta$  8.24 ve 7.92 sinyalleri, yaklaşık 8 Hz civarında etkileşme katsayısına sahip olan dubletlerdir, ve izokinolin halkasının 5- ve 8-konumlarındaki hidrojenlere ait olmalıdırlar.  $\delta$  7.79 ve 7.71 deki sinyaller, iki *orto* ve bir *meta* etkileşmesi olan triplet-dubletler şeklindedir. Bu bölünmeler, sözkonusu hidrojenlerin izokinolin halkasının 6- ve 7-konumlarında yer aldığını kanıtlamaktadır.  $\delta$  3.08 deki sinyal ise, izokinolin halkasının 1-konumunda yer alıp, bir  $\text{sp}^2$  karbona bağlı olan ve aynı zamanda azota göre  $\alpha$ -konumda olması nedeniyle aşağı alanda rezonans yapan metil grubu hidrojenlerine aittir. Bu durum, tepkime esnasında bir benzilik kopmanın kolayca cereyan ettiğini ve bunun sonucunda 2-klorobenzil parçacığının molekülden atıldığını kanıtlamaktadır.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumundan elde edilen değerler de,  $^1\text{H}$  NMR verilerinden elde edilmiş olan bilgilerle uyumludur. Bu spektrumda 10 tane karbona ait sinyaller mevcuttur. Alifatik sahada  $\delta$  22.8 de görülen yegane sinyal 1-konumundaki metil grubuna aittir.

$^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarının değerlendirilmesiyle 1-metilizokinolin olduğu

kesinlik kazanan 2k-4/3 kodlu bileşiğin kapalı formülü  $C_{10}H_9N$  ve hesaplanan molekül ağırlığı 143 dür. Gerçekten de bileşiğin EI kütle spektrumunda moleküler iyon m/z 143 dedir. Bu pik, tam aromatik izokinolinyum iyonun kararlılığı nedeniyle, baz tepeyi oluşturmaktadır. Moleküler iyondan metil grubunun kopmasıyla oluşan  $[M-15]^+$  iyonu m/z 128 de % 10 bağlı bollukta bulunmaktadır.

Yukarıdaki değerlendirmeler ışığında 1-metil izokinolin olduğu kanıtlanmış olan bileşiğin açık kimyasal formülü aşağıda verilmektedir.



## E. GENEL DEĞERLENDİRME

Tüm türevlerde sentezin son aşamasındaki çifte siklizasyonu yönlendiren hususun, A- ve D-halkalarındaki alkil sübstitüsyonların *orto/para* yönlendirici ve aktive edici etkisi olduğu görülmüştür. Deaktive edici niteliği olan klorun, bu siklizasyonların gerçekleşmesinde olumsuz bir etki yapmadığı, buna karşılık 3-klorobenzaldehit'ten hareketle elde edilen türevde, klorun *para* yönlendirici etkisi ile alkilin *orto* yönlendirici etkisinin aynı konumu aktive etmesi nedeniyle, son ürün olan homoizopavinin daha kolay ve yüksek verimle oluştuğu görülmüştür.

Buna göre, çalışmanın devamında elde edilmesi planlanan analoglarda, *orto/para* yönlendirici olup deaktive edici özelliği olan, ya da *meta* yönlendirici olan çeşitli sübstitüsyonların, çifte siklizasyonun gerçekleşmesine olumsuz bir etki yapmayacağı

söylenmektedir. *Orto/para* yönlendirici olup aktive edici niteliği alkilden daha güçlü olan süstitüsyonlarda ise, bu süstitüsyonların gerek A- ve gerekse D-halkalarının 3-konumlarında yer almasının, siklizasyonu kolaylaştıracağı düşünülmektedir.

## II. ELEKTROKİMYASAL BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Voltamogram No 1 de, F1 kodlu bileşik ile dsDNA (çift sarmal DNA) etkileşmesini saptamak üzere yapılmış olan deneyin sonucunda elde edilen diferansiyel puls voltamogramı (DPV) görülmektedir.

Bu deneyde ölçümler, hem dsDNA ve hem de bileşiğin sinyali üzerinden gerçekleştirilmiştir. Voltamogram No 1 de (a) ile gösterilen eğri, dsDNA ya ait yükseltgenme sinyaline, (c) ile gösterilen eğri f-1 kodlu bileşiğe ait yükseltgenme sinyaline, ve (b) eğrisi ise etkileşmenin gerçekleşmesinden sonra f-1 bileşiğinin ve dsDNA nın sinyallerine aittir. Sözkonusu sinyaller, etkileşmeden sonra hem dsDNA ve hem de f-1 e ait olan sinyallerde azalma olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu sonuçlara göre, f-1 ile dsDNA nın etkileşmesi sonrasında dsDNA sinyalinde meydana gelen azalma, guaninde meydana gelen bir yapısal değişikliğe işaret etmektedir. Ayrıca f-1 bileşiğindeki redoks potansiyeli olan yapıların bu etkileşme sonucunda azaldığı sonucuna da varılabilmektedir. Bu durum, f-1 bileşiğinin, DNA ile etkileşme potansiyeline sahip olduğunu ifade etmektedir.  $\alpha,\beta$ -Doymamış keton yapısına sahip olan bileşiklerin alkilleyici potansiyelleri olduğu bilinen bir husustur. Ancak, bileşiğimizin DNA ile olan etkileşmesinin sadece tek yönlü olarak serbest guanin bazlarının 7-konumunun alkilenmesi yoluyla mı, yoksa sarmallar arasında bir interkelasyonla mı olduğunun kesin olarak bilinmesi için daha spesifik deneylere gerek olduğu açıktır.

Gerek klorlu şalkonlar olan 2k-1, 3k-1 ve 4k-1, ve gerekse nonsübstitüe homoizopavin yapısında olan f-4 kodlu bileşik üzerinde yapılan elektrokimyasal deneylerde, ölçümler sadece guanin sinyaline dayandırılarak gerçekleştirilmiştir. Deneylerin tümünde, bileşikle dsDNA nın etkileşmesini takiben dsDNA sinyalinde belirgin azalma meydana geldiği görülmektedir. Bu durum, f-1 bileşiği için de belirtildiği üzere, DNA sarmalında yer alan guanin bazında yapısal bir değişikliğin meydana gelmiş olduğunu ifade etmektedir.

Bu sonuçlar, sentezin ilk aşamasında elde edilmiş olan şalkonlar (f-1, 2k-1, 3k-1 ve 4k-1) gibi son ürün olarak elde edilen homoizopavin yapısının da (f-4) DNA ya hedeflendirilmiş bileşikler olarak tanımlanabileceğini, ve bu nedenle de potansiyel olarak kemoterapötik ajan olabilme özelliğine sahip olduklarını göstermektedir.

## ÖZET

10,11-Dihidro-10,5-(iminometano)-5H-dibenzo[a,d]siklohepten (izopavin) halka sistemine sahip olan bileşiklerin, yapılarında bazik bir azot atomu ile hidrofobik aromatik yöreden oluşan gerekli farmakoforu taşımaları nedeniyle, Merkezi Sinir Sistemi üzerinde ümit vadeden aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Daha yüksek ve daha seçici aktiviteye sahip olan analog bileşiklerin arayışında, bu tetrasiklik halka sistemi lider bileşik olarak seçilmiştir. Lider bileşik üzerinde homologasyon ve klor süstitüsyonunun pozisyonel izomerliği temelinde yapılan moleküler modifikasyonlarda, güçlenmiş aktiviteye sahip olan analogların tasarımı hedeflenmiştir.

Bu araştırmada, dört tane homoizopavin {5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten} türevi, benzaldehit ve klorobenzaldehitlerin asetofenonla kondensasyonundan başlayan dört aşamalı bir yolakla sentezlenmiştir. Elde edilen şalkonların selektif hidrojenasyonu ile karşı gelen 1,3-difenil-1-propanon ve monoklorlu analogları kazanılmıştır. Keton grubu taşıyan bu bileşiklerin aminoasetaldehit dimetil asetalle kondensasyonu ile elde edilen Schiff Bazları daha sonra sodyum borohidrülle redüksiyona tabi tutulmuştur. Sentetik işlemin son aşamasında propanaminlerin asitle katalizlenen çifte siklizasyonu ile, D-halkasının muhtelif konumlarında klor süstitüsyonu taşıyan homoizopavinler kazanılmıştır.

Son ürünlerin ve ara ürünlerin beklenen kimyasal yapılarının kanıtlanmasında spektroskopik analizlerden yararlanılmıştır. Homoizopavinlerden bir tanesine uygulanan 2D NMR deneyleri, önerilen yapı hakkında kesin kanıtları sağlamıştır.

$\alpha,\beta$ -Doymamış keton yapıları nedeniyle potansiyel alkilleyici nitelik taşıyan birinci aşama ara ürünleri (şalkonlar) ile son ürünlerden birisi olan 5,6,7,12-tetrahidro-5,12-(iminometano)dibenzo[a,d]siklookten (f-4) bileşiklerinin DNA ya hedeflendirilmiş bileşikler olma özelliklerini kalitatif olarak saptayabilmek için elektrokimyasal bir yöntemden yararlanılmıştır. Bu deneylerin sonuçları, sözkonusu bileşiklerin potansiyel kemoterapötik ajan niteliğinde olabileceklerini ortaya koymaktadır.





## SUMMARY

Compounds possessing the ring system 10,11-dihydro-10,5-(iminomethano)-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene (Isopavine) are known to possess promising activity on the Central Nervous System due to the presence of the essential pharmacophore, a basic nitrogen atom and a hydrophobic aromatic moiety. In search for analogous compounds with accentuated activity, the tetracyclic isopavine ring system was chosen as the lead compound. Homologation and positional isomerism of chlorine substitution were adopted for molecular modification of the lead compound for the design of analogous compounds with potentialized activity.

In this study, four homoisopavine {5,6,7,12-tetrahydro-5,12-(iminomethano)dibenzo[a,d]cyclooctene} derivatives were synthesized by a four-step sequence, initiating from the condensation of benzaldehyde and chlorobenzaldehydes with acetophenone. The chalcones thus obtained were subjected to selective hydrogenation to yield the corresponding 1,3-diphenyl-1-propanone and its monochlorinated analogs. Condensation of these ketonic species with aminoacetaldehyde dimethyl acetal furnished the corresponding Schiff Bases, which were then reduced with sodium borohydride. The last step of the synthetic process comprised of an acid-catalyzed double cyclization of the propanamines to yield the homoisopavines with a chlorine substitution in various positions of ring D.

Spectroscopic analyses were utilized to prove the expected structures of the final products as well as of those of the intermediates. 2D NMR experiments applied to one of the homoisopavines provided unequivocal proof of the proposed structures.

An electrochemical method is utilized for the qualitative determination of the DNA-targeting properties of the potentially alkylating first stage intermediate compounds (chalcones) as well as one of the final products, 5,6,7,12-tetrahydro-5,12-(iminomethano)dibenzo[a,d]siklooctene (f-4). The results show that the above-mentioned compounds may be potential chemotherapeutic agents.



## KAYNAKLAR

1. Anto, R. J., Sukumaran, K., Kuttan, G., Rao, M. N. A., Subbaraju, V. and Kuttan, R., "Anticancer and Antioxidant Activity of Synthetic Chalcones and Related Compounds", *Cancer Letters*, **97**, (1995), 33-37.
2. Battersby, A. R. and Yeowell, D. A., "Pavine. Part II. The Structure of Isopavine", *J. Chem. Soc.*, (1958), 1988-91.
3. Brooks, J. R., Harcourt, D. N. and Waigh, D., "Cyclization of *N*-(Prop-2-ynyl)benzylamines. Part II. Synthesis of 1, 2-Dihydro-3-phenylisoquinolines and Isopavine Derivatives", *Journal of the Chemical Society of London, Perkin Transactions I*, (1973), 2588-2591.
4. Brown, D. W., Dyke, S. F., Hardy, G. and Sainsbury, M., "Isopavine Alkaloids: Synthesis and Biosynthetic Speculations", *Tetrahedron Lett.*, **19**, (1969), 1515-1517.
5. Brown, D. W., Dyke, S. F., Hardy, G. and Sainsbury, M., "The Action of Acids on Some Substituted Acetaldehyde Dimethylaminoacetals", *Tetrahedron Lett.*, **21**, (1968), 2609-2612.
6. Brown, D. W., Syke, S. F. And Sainsbury, M., "1,2-Dihydroisoquinolines. X The Cyclization of Benzylaminoacetaldehyde Dialkylacetals", *Tetrahedron*, **25**, (1969), 101-117.

7. Cai, X., Rivas, G., Farias, P. A. M., Shiraishi, H., Wang, J., Fojta, M. and Palecek, E., "Trace Measurements of Plasmid DNAs by Adsorptive Stripping Potentiometry at Carbon Paste Electrodes", *Bioelectrochem. Bioenerg.*, **40**, (1996), 41-47.
8. Cai, X., Rivas, G., Shiraishi, H., Farias, P. A. M., Wang, J., Tomschik, M., Jelen, F. and Palecek, E., "Electrochemical Analysis of Formation of Polynucleotide Complexes in Solution and at Electrode Surface", *Anal. Chim. Acta.*, **344**, (1997), 65-76.
9. Carling, R. W. and Leeson, P. D., "Synthesis of Iminomethanodibenzo[a,e]cyclooctenes by Transannular Formation and Cleavage of Isoxazolidines", *Tetrahedron Letters*, **29**, (1988), 6985-6988.
10. Carrillo, L., Badia, D., Dominguez, E., Vicario, L. and Tellitu I., "A Simple and Efficient Synthetic Route to Chiral Isopavines. Synthesis of (-)-*O*-Methylthalisopavine and (-)-Amurensinine", *J. Org. Chem.*, **62**, (1997), 6716-6721.
11. Childers, W. E. Jr. and Abou-Gharbia, M. A., "Preparation of Iminomethanodibenzo[a,d]cycloheptenes as Neuroprotectant Agents", U. S. US 4,940,789 (Cl. 540-581; C07D487/08), 10 July 1990, Appl. 418,591, 10 October 1989; *Chem. Abstr.*, **113**, (1990), 191190w.
12. Correa, R., Pereira, M. A. S., Buffon, D., Dos Santos, L., Filho, V. C., Santos, A. R. S. and Nunes, R. J., "Antinociceptive Properties of Chalcones. Structure-Activity Relationships", *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334**, (2001), 332-334.
13. Craig, P. N., in "The Basis of Medicinal Chemistry", Wolff, M. E. (Ed.), New York: John Wiley and Sons, 4<sup>th</sup> Ed., 1980, 331-347.
14. Crawley, G. C., Dowell, R. I., Edwards, P. N., Foster, S. J., McMillan, R. M., Walker, E. R. H. And Waterson, D., "Methoxytetrahydropyrans. A New Series of Selctive and

- Orally Potent 5-Lipoxygenase Inhibitors", *J. Med. Chem.*, **35**, (1992), 2600-2609.
15. Dimmock, J. R., Erciyas, E., Kumar, P., Hetherington, M., Quail, J. W., Pugazhenth, U., Arpin, S. A., Hayes, S. J., Allen, T. M., Halleran, S., De Clercq, E., Balzarini, J. And Stables, J. P., "Mannich Bases of Phenolic Azobenzenes Possessing Cytotoxic Activity", *Eur. J. Med. Chem.*, **32**, (1997), 583-594.
16. Dimmock, J. R., Kandepu, N. M., Hetherington, M., Quail, J. W., Pugazhenth, U., Sudom, A. M., Chamankhah, M., Rose, P., Pass, E., Allen, T. M., Halleran, S., Szydowski, J., Mutus, B., Tannous, M., Manavathu, E. K., Myers, T. G., De Clercq, E. and Balzarini, J., "Cytotoxic Activities of Mannich Bases of Chalcones and Related Compounds", *J. Med. Chem.*, **41**, (1998), 1014-1026.
17. Doyuran. V., "Bazı tetrasiklik Azotlu Bileşiklerin Sentezinde Ara Ürün Olan Süstitüe Propanonlar Üzerinde Araştırmalar", Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans Tezi, İzmir, 1995.
18. Ducki, S., Forrest, R., Hadfield, J. A., Kendall, A., Lawrence, N. J., McGown, A. T. And Rennison, D., "Potent Antimitotic and Cell Growth Inhibitory Properties of Substituted Chalcones", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, (1998), 1051-1056.
19. Dyke, S. F., "1,2-Dihydroisoquinolines", in "Advances in Heterocyclic Chemistry", Katritzky, A. R. And Boulton, A. J. (Eds.), New York: Academic Press, Vol 14, 1972, 285-288, 312-313.
20. Dyke, S.F. and Ellis, A.C., "The Synthesis of Isopavine Alkaloids- I", *Tetrahedron*, **27**, (1971), 3803-3809.
21. Dyke, S. F. and Ellis, A. C., "The Synthesis of Isopavine Alkaloids", *Phytochemistry*, **11**, (1972), 867-868.

22. Dyke, S.F. and Ellis, A.C., "The Synthesis of Isopavine Alkaloids- II", *Tetrahedron*, **28**, (1972), 3999-4001.
23. Dyke, S. F., Ellis, A. C., Kinsman, R. G. and White, A. W. C., "The Synthesis of Isopavine Alkaloids-III", *Tetrahedron*, **30**, (1974), 1193-1199.
24. Dyke, S. F., Kinsman, R. G., Warren P. and White, A. W. C., "Pavinane and Isopavinane Alkaloids, Correlation of Absolute Configurations By Synthesis", *Tetrahedron*, **34**, (1978), 241-245.
25. Dyke, S. F. and Warren, P., "Homoisopavines- A Highly Probable Class of Phenethylisoquinoline Alkaloids", *Tetrahedron*, **35**, (1979), 1857-1860.
26. Elliott, I. W., "Synthesis of an Isopavine Alkaloid. ( $\pm$ )-*O*-Methylthaisopavine", *J. Org. Chem.*, **44**, (1979), 1162-1163
27. Elliott, R., Hewgill, F., McDonald, E. and McKenna, P., "Synthesis and Stereochemistry of 4-Hydroxy tetrahydroisoquinolines in the 1-Benzyl and 1-Phenethyl Series. Efficient Routes to Isopavines and Homoisopavines", *Tetrahedron Lett.*, **21**, (1980), 4633-4636.
28. El-Subbagh, H. I., Abu-Zaid, S. M., Mahran, M. A., Badria, F. A. and Al-Obaid, A. M., "Synthesis and Biological Evaluation of Certain  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Their Corresponding Fused Pyridines as Antiviral and Cytotoxic Agents", *J. Med. Chem.*, **43**, (2000), 2915-2921.
29. Erciyas, E., Erkaleli, H. İ. And Cosar, G., "Antimicrobial Evaluation of Some Styryl Ketone Derivatives and Related Thiol Adducts", *J. Pharm. Sci.*, **83**, (1994), 545-548.
30. Erdem, E. and Ozsoz, M., "Electrochemical DNA Biosensors Based on DNA-Drug

- Interactions", *Electroanalysis*, **14**, (2002), 965-974.
31. Gözler, B., "Pavine and Isopavine Alkaloids", in "The Alkaloids", Brossi, A. R. (Ed.), Orlando: Academic Press, Vol. 31, 1987, 317-389.
32. Gözler, B., Lantz, M. S. And Shamma, M., "The Pavine and Isopavine Alkaloids", *J. Nat. Products*, **46**, (1983), 293-309.
33. Gözler, T., Gözler, B., Tanker, N., Freyer, A. J., Guinaudeau, H. and Shamma, M., "(+)-Roemecarine, A C-4 Hydroxylated Tetrahydrobenzylisoquinoline Alkaloid", *Heterocycles*, **24**, (1986), 1227-1230.
34. Gringauz, A., "Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why", NewYork: Wiley-VCH, 1997, 6-20.
35. Guthrie, D. A., Frank, A. W. and Purves, C. B., "Studies in the Polyoxyphenol Series. XI. The Synthesis of Papaverine and Papaveraldine by the Pomeranz-Fritsch Method", *Canadian Journal of Chemistry*, **33**, (1955), 729-742.
36. Hara, H., Hoshino, O. and Umezawa, B., "A Synthesis of 8-Chloromorphinandiones and 8-Chloromorphinandienones", *Nippon Kagaku Kaishi*, **5**, (1981), 813-817.
37. Hara, H., Hoshino, O. and Umezawa, B., "Acid-Catalyzed Reaction of 1-Substituted 10-acetoxy-8-chloro-6-methoxy-2-methyl-7-oxo- $\Delta^{5,6,8,9}$ -hexahydroisoquinolines", *Heterocycles*, **5**, (1976), 213-220.
38. Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M. and Alcaraz, M. J., "Synthesis an Anti-Inflammatory Activity of Chalcone Derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **8**, (1998), 1169-1174.
39. Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Guillen, I., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M. And Alcaraz, M. J., "Novel Anti-inflammatory Chalcone Derivatives

- Inhibit the Induction of Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 in Mouse Peritoneal Macrophages", *FEBS Letters*, **453**, (1999), 129-134.
40. Hesse, M. And Bernhard, H. O., "Alkaloide, Fortschritt der Massenspektrometrie", *eim: Verlag Chemie*, Vol. 3, 1975, 146-147.
41. Hoshino, O., Taga, M. and Umezawa B., "A Simple Syntesis of Isopavine Alkaloid, ( $\pm$ )-*O*-Methylthalisopavine and ( $\pm$ )-Reframine", *Heterocycles*, **1**, (1973), 223-226.
42. House, H.O., "Modern Synthetic Reactions", Menlo Park, CA: The Benjamin/Cummings Publishing Company, 2<sup>th</sup> Ed., 1972, 1-34, 173-205, 632-639.
43. Hsieh, H. K., Tsao, L., Wang, J. and Lin, C., "Synthesis and Anti-inflammatory Effect of Chalcones", *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, (2000), 163-171.
44. Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Chichester: Ellis Horwood Ltd, 1984, 119-120.
45. Jung, M. E. and Miller, S. J., "Total Synthesis of Isopavine and Intermediates for the Preparation of Substituted Amitriptyline Analogues: Facile Routes to Substituted Dibenzocyclooctatrienes and Dibenzocycloheptatrienes", *J. of American Chemical Society*, **103**, 1981, 1984-1992.
46. Kametani, T. and Fukumoto, K., "Synthesis of Benzazepine Alkaloids and Related Compounds", *Heterocycles*, **11**, (1975), 931-1004.
47. Kametani, T. and Ogasawara, K., "A Novel of Isopavine Ring System", *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, (1973), 893-894.
48. Kametani, T., Higashiyama, K., Honda, T. and Otomasu. H., "Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds and Natural Products. MXVI. Aziridine in Alkaloid



- Synthesis. (6). Alternative Synthesis of Isopavine-Type Alkaloid, ( $\pm$ )-Reframidine", Chem. Pharm. Bull., **32**, (1984), 1614-1618.
49. Kametani, T., Hirata, S. and Ogasawara, K., "Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part DXXVI. A Novel Synthesis of Isopavine-type Alkaloids. Total Synthesis of ( $\pm$ )-Reframidine", Journal of the Chemical Society of London, Perkin Transactions I, (1973), 1466-1470.
50. Kido, K. and Watanabe, Y., "Formation of Isopavine by the Cyclization of *N*-[ $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)-3,4-dimethoxybenzyl]aminoacetal with Chlorosulfonic Acid", Chem. Pharm. Bull., **29**, (1981), 861-862.
51. Korolkovas, A., "Essentials of Medicinal Chemistry", New York: John Wiley and Sons, 2<sup>nd</sup> Ed., 1988, 53-129.
52. Leeson, P. D., Carling, R. W., James, K. and Baker, R., "Transannular Reactions of 5-Azido- and 5-Nitrodibenzo[a,e]cyclooctatrienes and dibenzo[a,d]cycloheptatrienes. Syntheses of Pavine and Homoisopavine Analogues", J. Org. Chem., **55**, (1990), 2103-2108.
53. Leeson, P. D., Carling, R. W., James, K., Smith, J. D., Moore, K. W., Wong E. H. F. and Baker, R. J., "Role of Hydrogen Bonding in Ligand Interaction with the *N*-Methyl-D-aspartate Receptor Ion Channel", J. Med. Chem., **33**, (1990), 1296-1305.
54. March, J., "Advanced Organic Chemistry", New York: John Wiley and Sons, 3<sup>rd</sup> Ed., 1985, 453-463, 494-495, 829-834, 1093-1117.
55. M<sup>c</sup>Murray, J., "Organic Chemistry", Monterey: Brooks/Cole Publishing Company, 1984, 850-866.
56. Meyers, A. I., Dickman, D. A. and Boes, M., "Asymmetric Synthesis of Isoquinoline

- Alkaloids", *Tetrahedron*, **43**, (1987), 5095-5108.
57. Munier, R. And Macheboeuf, M., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **33**, 1951, 846; Stahl, E. (Ed.), "Thin Layer Chromatography", New York: Springer Verlag, 2<sup>nd</sup> Ed., 1969, 873-874.
58. Nair, M. D., "Molecular Modification in Drug Design", *Ind. J. Pharmac.*, **5**, (1973), 1-13.
59. Nielsen, S. F., Chen, M., Theander, T. G., Kharazmi, A. And Cristensen, S. B., "Synthesis of Antiparasitic Licorice Chalcones", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, (1995), 449-452.
60. Nielsen, S. F., Christensen, S. B., Cruciani, G., Kharazmi A. and Liljefors, T., "Antileishmanial Chalcones: Statistical Design, Synthesis, and Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis", *J. Med. Chem.*, **41**, (1998), 4819-4832.
61. Nomoto, T. And Takayama, H., "A New Route to the Pavine (5,6,11,12-Tetrahydro-5,11-imino-13-methyl-dibenzo[a,e]cyclooctene) Skeleton: Synthesis of (±)-Argemonine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982), 1113-1115.
62. Opletalova, V., Buchta, V., Hartl, J. And Patel, A., "Antifungal Properties of 2',5' Chalcones in vitro", 2<sup>nd</sup> European Symposium on Antimicrobial Agents: Mechanism of Action and Structure-Activity Relationships, Hradec Kralove, Czech Republic, July 1-4, 1998.
63. Oskay, E., "Organik Kimya", Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Değiştirilmiş 1. baskı, 1975, p. 244.
64. Öziç, P., Tanol, M., Çizmecioglu, M., Pabuçcuoglu, V., Gözler, B., "Synthesis of Some Potentially Active 1-Substitutedaryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via 3,4-Dihydro

- Analogs", Doğa-Tr. J. of Pharmacy, 2, (1992), 71-80.
65. Pabuçcuoğlu, V. and Gözler, B., "Synthesis and Characterization of Some 2,3-Benzo[e]oxazepine Derivatives, Doğa-Tr. J. of Pharmacy, 1, (1991), 138-147.
66. Ram, V. J., Saxena, A. S., Srivastava, S. and Chadra, S., "Oxygenated Chalcones and Bischalcones as Potential Antimalarial Agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 10, (2000), 2159-2161.
67. Rice, K., Ripka, W. C., Reden, J. and Brossi, A., "Pavinane and Isopavinane Alkaloids. Synthesis of Racemic and Natural Thalidine, Bisnorargemonine, and Congeners from *N*-Norreticuline", J. Org. Chem., 45, (1980), 601-607.
68. Richards, S. A., "Laboratory Guide to Proton NMR Spectroscopy", Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988, 47-48.
69. Sainsbury, M., Brown, D. W., Dyke, S. F. And Hardy, G., "1,2-Dihydroisoquinolines-XI. Further Berbine Syntheses", Tetrahedron, 25, (1969), 1881-1895.
70. Shamma, M., Rothenberg, A. S., Salgar, S. S. and Jayatilake, G. S., "Thalidine, A New Isopavine Alkaloid from *Thalictrum dioicum*", Lloydia, 39, (1976), 395-398.
71. Shibata, S., "Anti-tumorigenic chalcones", Sten Cells, 12, (1994), 44-52.
72. Silverman, R. B., "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", London: Academic Press, 1992, 7-23.
73. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds", New York: John Wiley and Sons, Inc., 3rd Ed., 1974, pp.
74. Singh, G. B., Leach, G. D. H. And Atal, C. K., "Antiinflammatory Actions of Methyl- and Phenyl-3-methoxy-4-hydroxy Styryl Ketones", Arzneim.-Forsch./Drug Res., 37, (1987), 435-440.

75. Takayama, H., Nomoto, T., Suzuki, T., Takamoto, M. and Okamoto, T., "Base-induced Reactions of *N*-Methyl Quaternary Salts of 1-aza-dibenzo[*c,f*]bicyclo[3.3.1]nona-3,6-diene and Related Compounds", *Heterocycles*, **9**, (1978), 1545-1548.
76. Umezawa, B. and Hoshino, O., "Application of Lead Tetraacetate Oxidation to The Synthesis of Isoquinoline Alkaloids", *Heterocycles*, **3**, (1975), 1005-1033.
77. Vincenzo, R. D., Ferlini, C., Distefano, M., Gaggini, C., Riva, A., Bombardelli, E., Morazzoni, P., Valenti, P., Belluti, F., Ranelletti, F. O., Mancuso, S. and Scambia, G., "In Vitro Evaluation of Newly Developed Chalcone Analogues in Human Cancer Cells", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **46**, (2000), 305-312.
78. Waldmann, E. And Chawala, C., "Synthese und Konstitutionsermittlung Eines Tetracyclischen Homoisochinolin-derivates", *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **609**, (1957), 125-143.
79. Wang, J., Ozsoz, M., Cai, X., Rivas, G., Shiraishi, H., Grant, D. H., Chicarro, M., Fernandes, J. R. and Palecek, E., "Interactions of Antitumor Drug Daunomycin with DNA in Solution and at the Surface", **45**, (1998), 33-40.
80. Wang, J., Rivas, G., Cai, X., Donta, N., Shiraishi, H., Luo, D. and Valera, F. S., "Sequence-specific Electrochemical Biosensing of *M. Tuberculosis* DNA", *Anal. Chim. Acta*, **337**, (1997), 41-48.
81. Wang, J., Rivas, G., Cai, X., Shiraishi, H., Farias, P. A. M., Donta, N. and Luo, D., "Accumulation and Trace Measurements of Phenothiazine Drugs at DNA-modified Electrodes", *Anal. Chim. Acta.*, **332**, (1996), 139-144.
82. Xia, Y., Yang, Z.-Y., Xia, P., Bastow, K. F., Nakanishi, Y. And Lee, K.-H., "Antitumor

Agents. Part 202: Novel 2'-Aminochalcones: Design, Synthesis and Biological Evaluations", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, (2000), 699-701.

83. Yamada, K., Takeda, M., Itoh, N., Ohtsuka, H., Tsunashima, A. and Iwakuma, T., "Studies on 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolines. V.<sup>1)</sup> A Convenient Synthesis of ( $\pm$ )-5,7-Dihydroxy-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline", *Chem. Pharm. Bull.* **30**, (1982), 3197-3201.

84. Yamamoto, S., Aizu, E., Nakadate, T., Kiyoto, I., Wang, J. W. and Kato, R., "The Potent Anti-tumor-promoting Agent Isoliquiritigenin", *Carcinogenesis*, **12**, (1991), 317-323.



## ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında İzmir'de doğdum. İlk öğrenimimi Hakimiyet-i Milliye İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Bornova Anadolu Lisesi Almanca Bölümü'nde tamamladım. 1985 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ni kazandım ve 1990 yılında mezun oldum. 1991 yılı Şubat ayında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını, 1992 yılında ise Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sınavını kazandım. 1994 yılında Yüksek Lisans Programını tamamladım ve "Potansiyel Olarak Merkezi Sinir Sistemine Etkili Bazı Benzoksazepin Türevlerinin Total Sentezi" konulu yüksek lisans tezi ile Uzman Eczacı ünvanına hak kazandım. Aynı sene içinde Doktora Programına kaydoldum. Mayıs 1996 da Doktora Yeterlilik Sınavını başardım. 1996-1998 yılları arasında askerlik görevimi yedeksubay olarak M.S.B. İlaç Fabrikasında yerine getirdim. 1998 yılından bu yana Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.