

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARA ÜRÜN OLARAK SENTEZLENEN
TETRAHİDROİZOKİNOLİNLERİN
N-OKSİTLERİNİN PİROLİZ ÜRÜNLERİ**

T 58739

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ecz. Zeynep SOYER

Danışman Öğretim Üyesi
Yard. Doç. Dr. Pınar ÖZİÇ

T.C. YENİ YERLEŞİM FURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR-1997

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
TEORİK BÖLÜM	3
A. İzokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri	3
1. 3,4-Dihidroizokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri	3
a. Bischler-Napieralski Yöntemi	3
b. β -Halogenoalkilbenzen ve Nitril-Metal Halojenür Kompleksi Etkileşmesiyle Siklizasyon	6
2. 1,2,3,4-Tetrahidroizokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri	7
a. Pictet-Spengler Sentezi	7
b. Pictet-Gams Sentezi	10
c. Pomeranz-Fritsch Sentezi	11
B. N-Oksitler ve Genel Sentez Yöntemleri	12
1. Tersiyer Aminlerin Oksidasyonu	12
2. Alkil Halojenürlerle Oksim veya Hidroksilaminlerin Reaksiyonu	14
3. Aromatik Nitro Bileşiklerinin Redüktif Siklizasyonu	14

4. Wohl-Aue Reaksiyonu	15
5. Aromatik Nitrozo Bileşiklerinin Aktif Metilen Bileşikleriyle Reaksiyonu	15
C. N-Oksitlerin Pirolyzi	16
DENEYSEL BÖLÜM	20
A. Materyal	20
B. Metodlar	20
1. İnce Tabaka Kromatografisi	20
2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	21
3. Spektral Analizler	22
4. Kimyasal Tepkimeler	23
a. N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]- <i>p</i> -metoksifenil-asetamid (S-1) Sentezi ve Spektral Bulguları	23
b. 1-(<i>p</i> -Metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin <i>HCl</i> (S-2. <i>HCl</i>) Sentezi ve Spektral Bulguları	27
c. 2-Metil-1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (S-3) Sentezi ve Spektral Bulguları	32
d. 2-Metil-1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit (S-4) Sentezi ve Spektral Bulguları	40

e. 2-Metil-1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4- tetrahidroizokinolin-N-oksit (S-4) Bileşiminin Pirolyzisi	44
I. S-5a Bileşiminin Spektrel Bulguları	45
II. S-5b Bileşiminin Spektrel Bulguları	48
III. S-5c Bileşiminin Spektrel Bulguları	51
TARTIŞMA VE SONUÇ	54
A. N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]- <i>p</i> -metoksifenilasetamid (S-1) Bileşiminin Sentezi ve Spektrel Bulgularının Değerlendirilmesi	56
B. 1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin Hidroklorür (S-2.HCl) Bileşiminin Sentezi ve Spektrel Bulgularının Değerlendirilmesi	58
C. 2-Metil-1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (S-3) Bileşiminin Sentezi ve Spektrel Bulgularının Değerlendirilmesi	61
D. 2-Metil-1-(<i>p</i> -metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit (S-4) Bileşiminin Sentezi ve Spektrel Bulgularının Değerlendirilmesi	65
E. S-4 Bileşiminin Pirolyzisi ile Kazanılan Bileşikler ve Spektrel Bulgularının Değerlendirilmesi	67



Bu çalışmayı çok değerli bilgi ve yardımları ile yöneten Sayın **Yard. Doç. Dr. Pınar ÖZİÇ'** e, çalışmalarım esnasında değerli yardım ve ilgilerini gördüğüm E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. Belkıs GÖZLER'** e ve spektrumların çekilmesinde büyük emeği geçen Sayın **Doç. Dr. Varol PABUÇÇUOĞLU'** na teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

GİRİŞ

Benzo[c]piridin veya 2-azanaftalen olarak isimlendirilebilen izokinolin halkası, "izokinolin" adıyla bilinen ve çok geniş bir grubu oluşturan doğal alkaloidlerin ana çekirdeğini oluşturur. Değişik alt gruplara ayrılan izokinolin alkaloidleri arasında, sadece tam aromatik izokinolin halkasını ya da muhtelif derecede doymuş türevlerini içeren alt gruba "basit izokinolinler" adı verilir. Bu çok basit yapılu bileşikler daha karmaşık yapılu izokinolin alkaloidlerinin biosentezlerinin anlaşılabilmesinde önemli rol oynadıkları için bilim adamlarının ilgisini çekmiştir. Değişik farmakolojik etkiler göstermeleri de, basit izokinolinlerin gerek doğal kaynaklardan izolasyonlarına, gerekse sentezlerinin gerçekleştirilmesine yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır.

Gerek tam aromatik izokinolinler, gerekse tetrahidro türevleri önemli farmakolojik aktiviteler sergileyen bileşiklerdir. Basit tetrahidroizokinolinlerden bazılarının merkezi sinir sistemi üzerinde depresan, bazılarının stimulan etkiye sahip oldukları, diğer bazılarının ise konvülzan özellik gösterdikleri rapor edilmiştir (1, 2). Bu gruptan bazı bileşiklerin düz kaslar üzerinde değişik etkiler gösterdikleri de saptanmıştır (3). 1-Benzil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler, adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlere bağlanma deneylerinde yüksek derecede aktif bulunmuşlardır (4).

Katekolamin yapısına sahip olan tetrahidroizokinolinlerin yalancı nörotransmitter olarak görev yapabildikleri, adrenerjik nöronlar tarafından alınıp depolanabildikleri, adrenerjik reseptörler üzerinde agonist ya da antagonist etki gösterebildikleri rapor edilmiştir (5, 6).

Günümüzde doğal kaynaklardan elde edilip yapıları aydınlatılmış olan basit izokinolin alkaloitlerinden çok azı N-oksit yapısına sahiptir.

Alkaloit N-oksitlerin farmakolojik etkilerinin karşılık geldikleri tersiyer baza eşdeğer olmasına karşın, toksisitelerinin daha az olması, bu türevler üzerinde yapılacak farmakolojik araştırmaların ne derece önemli olduğunu gösterir. Ancak, genellikle polar nitelikli olan alkaloit N-oksitlerin doğal kaynaklarından kimyasal ve farmakolojik araştırmalar için yeterli olacak miktarda elde edilmeleri, günümüzde kullanılan izolasyon teknikleri ile mümkün olamamaktadır. Bundan dolayı bu bileşiklerin yarı sentez ya da total sentez ile elde edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Bu fikirden hareketle, çalışmamızda bir basit izokinolin N-oksit türeviden olan 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit bileşiğinin total sentez yoluyla elde edilmesi ve N-oksit türevlerinin özellikle ısı karşısında ilginç eliminasyon ya da çevrilme tepkimelerine girerek değişik ürünler verdiği bilindiğinden, elde edilen bu ürün üzerinde piroliz reaksiyonu uygulanması ve piroliz ürünlerinin yapılarının modern spektral yöntemlerden faydalanılarak aydınlatılması amaçlanmıştır.

TEORİK BÖLÜM

İzokinolinler kimyasal açıdan yapısal izomerleri olan kinolinlere oldukça benzerler. Ancak bu iki halka sisteminin sentezlerinde kullanılan yöntemlerin oldukça farklı olduğu görülür. Örneğin kinolinlerde doğrudan doğruya tam aromatik çekirdeğin sentezi gerçekleştirilirken, izokinolinlerde en çok uygulanan sentez yöntemlerinin kısmen redüklenmiş ürünleri verdiği görülür.

Bu bölümde izokinolin sentezinde en çok kullanılan bazı yöntemlerle birlikte N-oksit türevlerinin hazırlanmasında en yaygın olarak faydalanılan metodlar incelenecektir. Ayrıca bazı alkaloit N-oksitlerin piroliz ürünlerinin incelendiği literatürler de değerlendirilecektir.

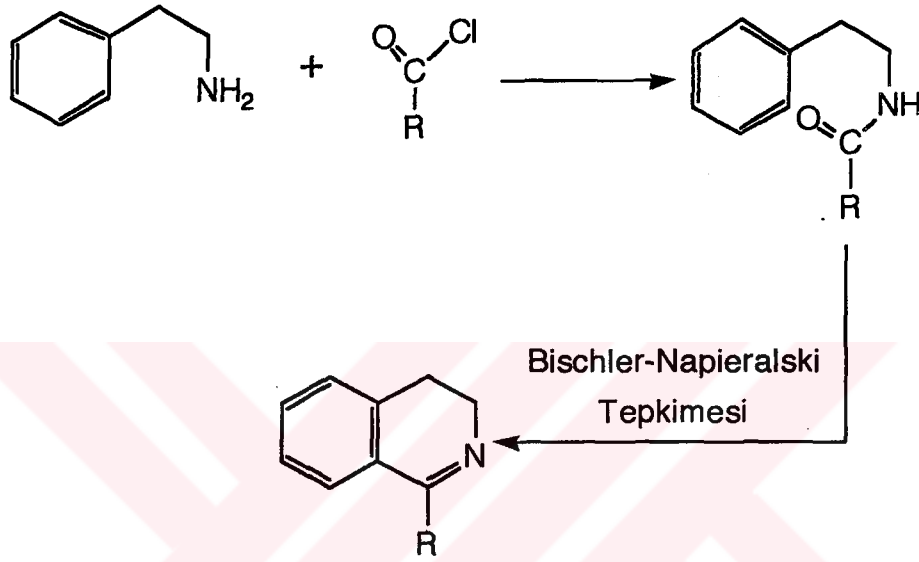
A. İzokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri

1. 3,4-Dihidroizokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri

a. Bischler-Napieralski Yöntemi (7, 8)

Bu yöntemde fenetilaminlerin açıl halojenürlerle tepkimeye girmesi sonucu oluşan amitler, toluen ya da ksilen gibi inert bir

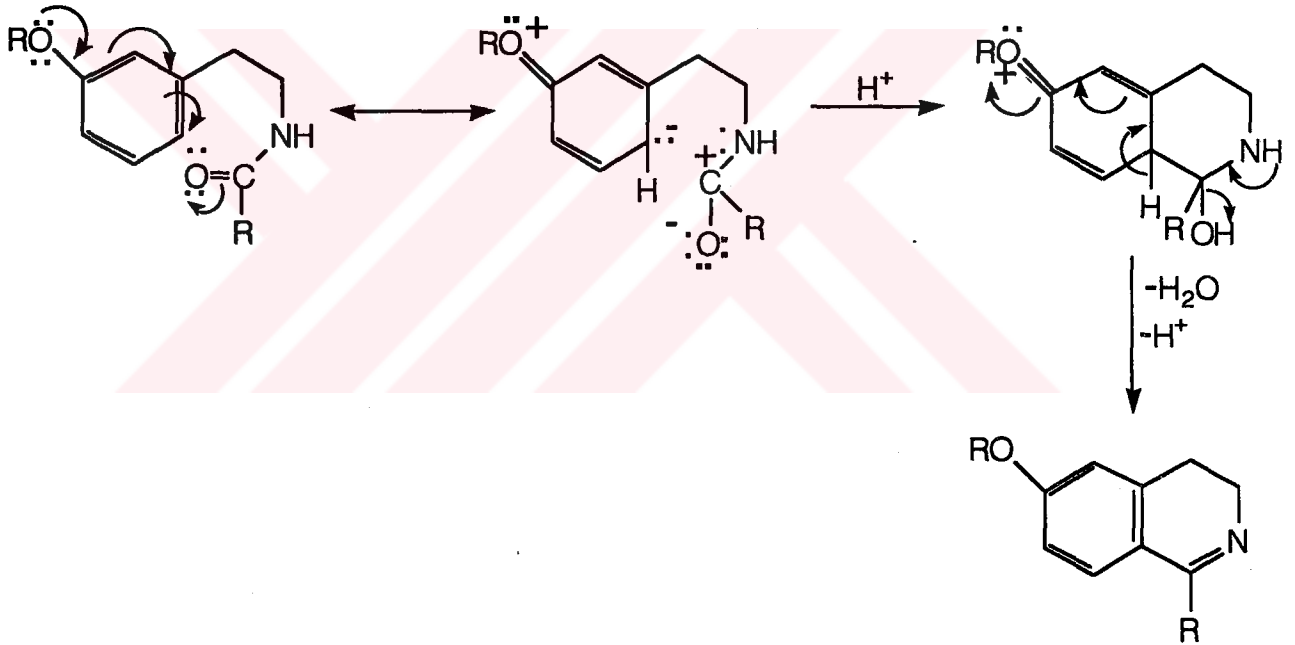
çözücü içerisinde, P_2O_5 veya $ZnCl_2$ beraberinde ısıtıldıklarında siklizasyon sonucu 3,4-dihidroizokinolinleri verirler (Şema 1).



(Şema 1)

Bu yöntemde meydana gelen siklodehidrasyon olayı, benzen halkasında asit etkisiyle gerçekleşen bir intramoleküler elektrofilik sübstitüsyondur. Fenetilamin komponentinin sübstitüye olduğu ya da açıl komponentinin basitten komplekse kadar değiştiği durumlarda bile Bischler-Napieralski yöntemi başarı ile yürümektedir. Bu tepkimede verim, tepkimeye giren amit fonksiyonunun aril grubuna ya da azota göre α ve/veya β konumunda bulunan gruplara göre değişkenlik göstermekle birlikte genelde yüksektir. Verime etki eden diğer bir yapısal özellik de, fenetilamin yapısındaki benzen halkasının sübstitüsyon durumudur. Elektrofilik

sübstitüsyon açısından daha az aktif olan nonsübstitüye fenil halkasıyla düşük verim elde edilirken, daha aktif olan metoksi sübstitüye fenillerle daha yüksek verim elde edilmektedir. Amit azotu üzerinde bulunan fenetil artığındaki benzen halkasının *m*-konumunda fenol ya da alkoksi gibi elektron verici bir sübstitüyentin bulunuşu, intramoleküler elektrofilik sübstitüsyon tepkimesi olan Bischler-Napieralski reaksiyonunu kolaylaştırır. Tepkime esnasında siklizasyon, çoğunlukla tercihli olarak *m*-sübstitüyefenetilamin komponentinin sübstitüyentine göre *p*-konumundan cereyan eder (Şema 2) (9).



(Şema 2)

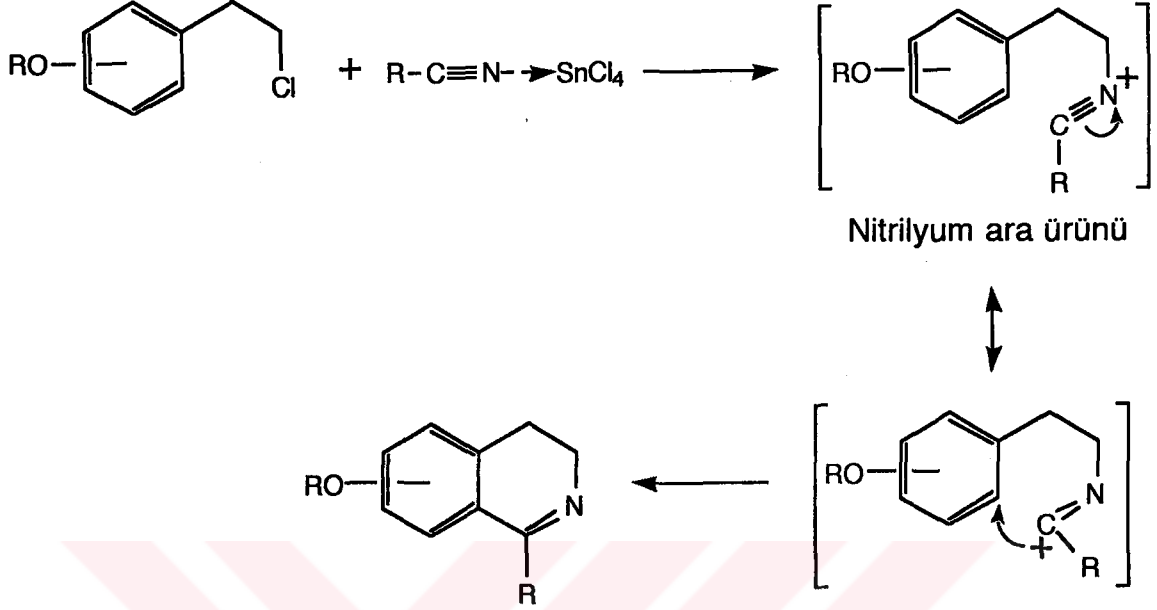
m-Konumunda fenol ya da alkoksi taşıyan N-(β-arietil)amit türevlerinde siklizasyon, teorik olarak bu sübstitüentlere göre *o*- ya da *p*-konumlarından cereyan edecek ve 6 ya da 8-sübstitüye-3,4-dihidroizokino-
linler elde edilecektir. Ancak pratikte *o*- konumundan siklizasyonun hiç cere-

yan etmediği, ürünün her zaman 6-sübstitüye dihidroizokinolinler olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak, N-[2-(3,4-disübstitüyefenil)etil]amit türevlerinin siklizasyon ürünü 7,8-disübstitüye-3,4-dihidroizokinolinler değil, 6,7-disübstitüye-3,4-dihidroizokinolinlerdir.

b. β -Halojenoalkilbenzen ve Nitril-Metal Halojenür Kompleksi Etkileşmesiyle Siklizasyon

β -Halojenoalkilbenzen ve nitril-metal halojenür kompleksinin etkileşmesiyle oluşan nitrilyum tuzları, daha sonra bir intramoleküler elektrofilik sübstitüsyonla siklizasyon ürünleri verirler. 3,4-Dihidroizokinolinlerin sentezinde bu sentez yönteminden de yararlanılmıştır (10).

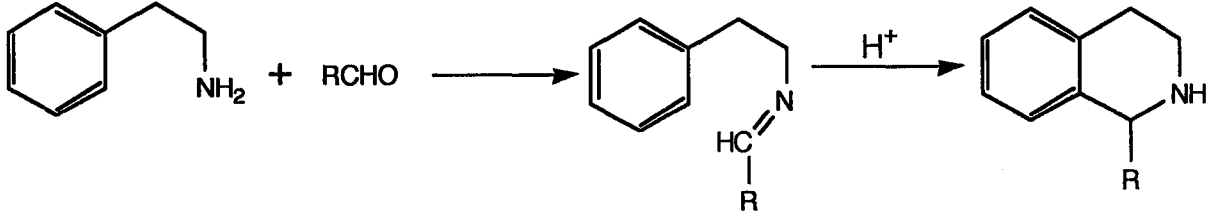
Bu amaçla kullanılan muhtelif α -kloro- β -(alkoksifenil)etan bileşikleri, elektrofilik nitelik taşıyan uygun nitril-metal halojenür kompleksleriyle etkileştirilir. Ara ürün olarak oluşan nitrilyum tuzunun, benzen halkasının *o*-konumuna yaptığı elektrofilik saldırı, halka kapanmasıyla sonuçlanarak, karşı gelen sübstitüye-3,4-dihidroizokinolinleri verir (Şema 3) (10).



2. 1,2,3,4-Tetrahidroizokinolinlerin Elde Ediliş Yöntemleri

a. Pictet-Spengler Sentezi (11)

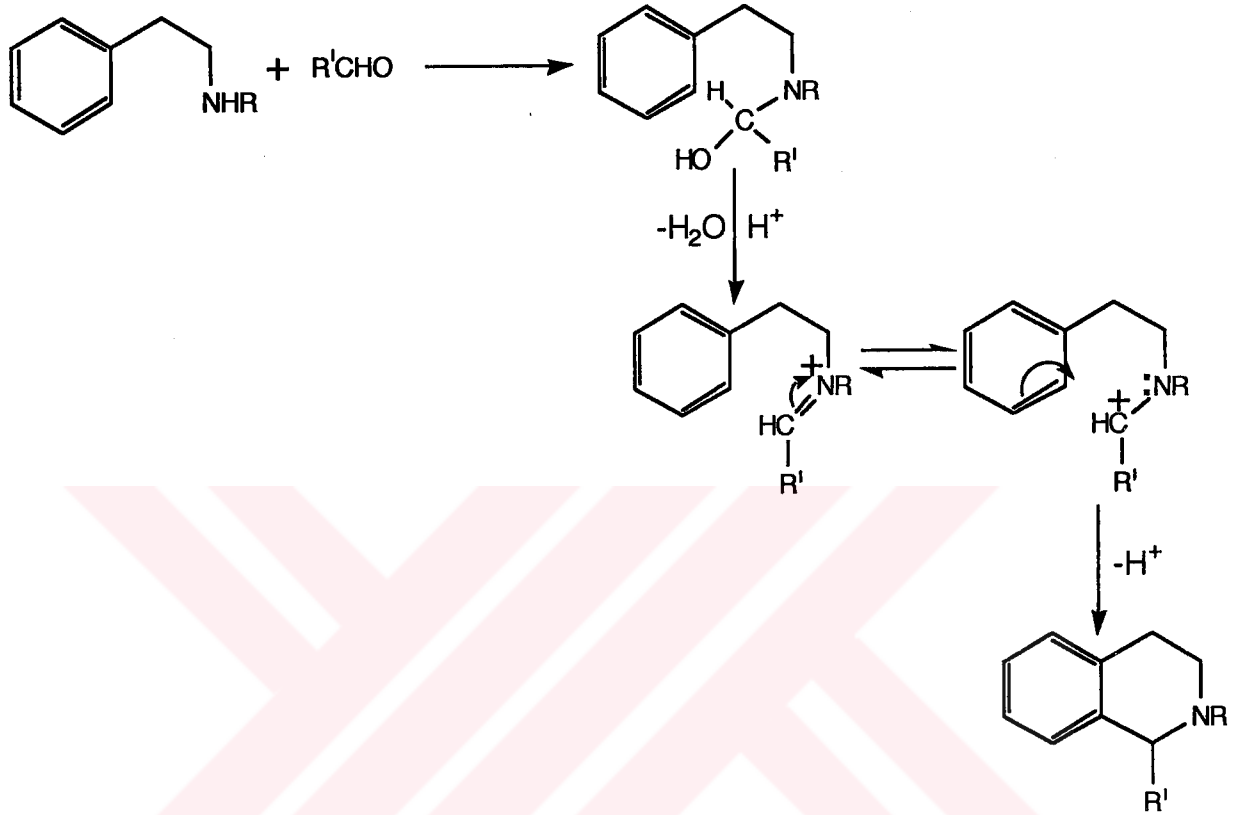
Mannich tepkimesinin özel bir şeklidir. Bu sentez, kısaca bir β -ariletilaminin, bir karbonil bileşiği ile etkileşerek tetrahidroizokinolin vermesi olarak tanımlanabilir (Şema 4).



(Şema 4)

Bischler-Napieralski sentezine benzer bir şekilde, intramoleküler elektrofilik süstitüsyona dayalı bir mekanizma ile meydana gelen tepkime, aldehit ve aminin, katalizör asit beraberinde ısıtılmasıyla tek aşamada gerçekleşebileceği gibi, önce ara ürün olarak Schiff bazlarının oluşturulması, daha sonra halka kapanmasının gerçekleştirilmesi şeklinde iki aşamalı bir tepkime olarak da yapılabilir. Her iki yöntem de kullanılmaktadır. Ancak Schiff bazlarının kolayca ve yüksek verimle oluşması, ayrıca siklizasyonun çoğu kez kolayca gerçekleştirilmesi nedeniyle iki aşamalı tepkime daha çok tercih edilmektedir.

Tepkime primer aminlerle olduğu kadar sekonder aminlerle de yürütülebilir. Sekonder aminler kullanıldığı takdirde Schiff bazları izole edilemeyeceğinden bu durumda oluşan hidroksimetil ara ürünü asit etkisiyle su kaybederek amonyum bileşiğine dönüşür (Şema 5).



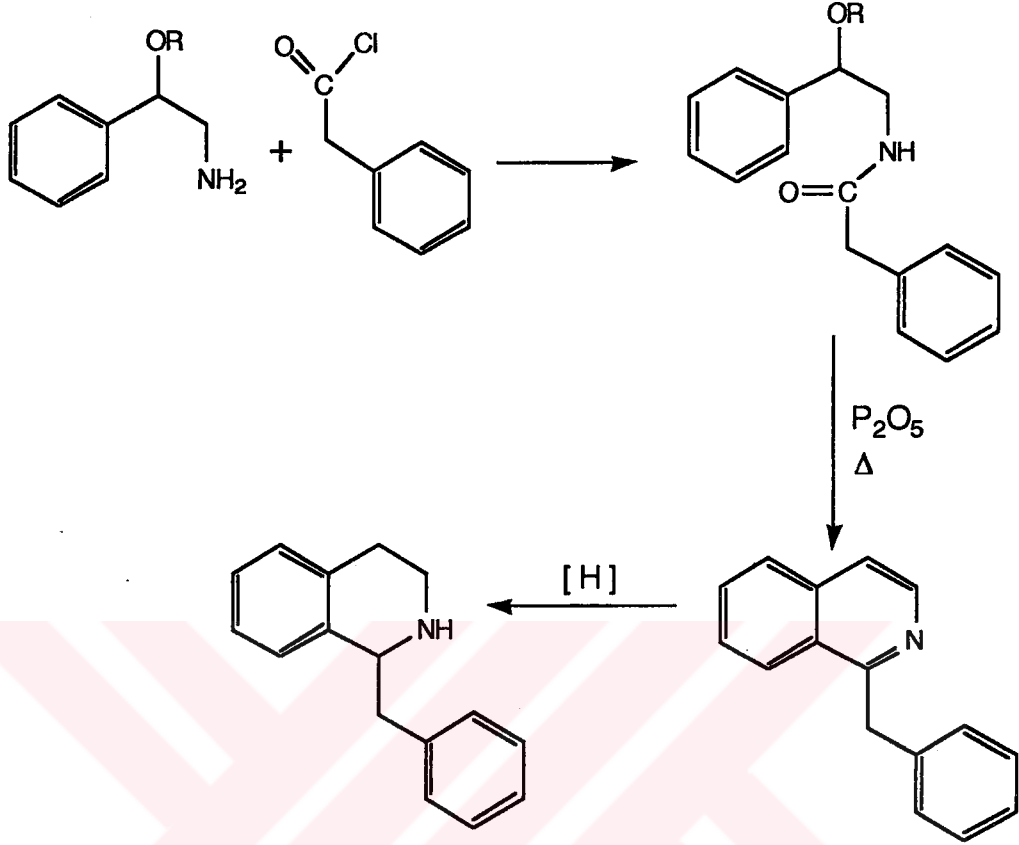
(Şema 5)

Nonsüstitüye fenetilaminlerde siklizasyon ya gerçekleşmez ya da düşük verimle gerçekleşir. Buna karşılık siklizasyon konumuna *p*- olan alkoksil gruplarının aktive edici etkisi son derece belirgindir. Örneğin 3-metoksifenetilamin veya 3,4-dimetoksifenetilaminin formaldehitle kondansasyonu çok yüksek verimle tetrahydroizokinolin türevini verirken; 4-metoksifenetilaminin istenilen ürünü vermediği görülmüştür.

Pictet-Spengler sentezinde en çok tercih edilen karbonil bileşigi formaldehittir. Formaldehit dışında hiçbir aldehit, sadece alkoksil sübstitüentler ile aktive edilmiş fenetilaminlerle verimli bir tepkime verememektedir. Bu nedenle fenetilamin üzerinde daha yüksek bir aktivasyon sağlayan bir sübstitüentin, örneğin hidroksil grubunun bulunması tercih edilir.

b. Pictet-Gams Sentezi (12)

Bischler-Napieralski sentezine benzeyen, ancak ürün olarak 3,4-dihidroizokinolin yerine tam aromatik izokinolin veren sentez yöntemi 1909 yılında Pictet ve Gams tarafından önerilmiştir. Bu yöntemde hareket maddesi olan amin bir β -metoksi ya da β -hidroksifenetilamindir. Bu aminin bir açıl halojenürle reaksiyona sokulması sonucu kazanılan amit, toluen içinde P_2O_5 beraberinde ısıtıldığında, iki molekül su kaybı sonunda izokinolin elde edilir. Bu bileşik hidrojenasyonla tetrahidroizokinolin türevine dönüştürülebilir (Şema 6).

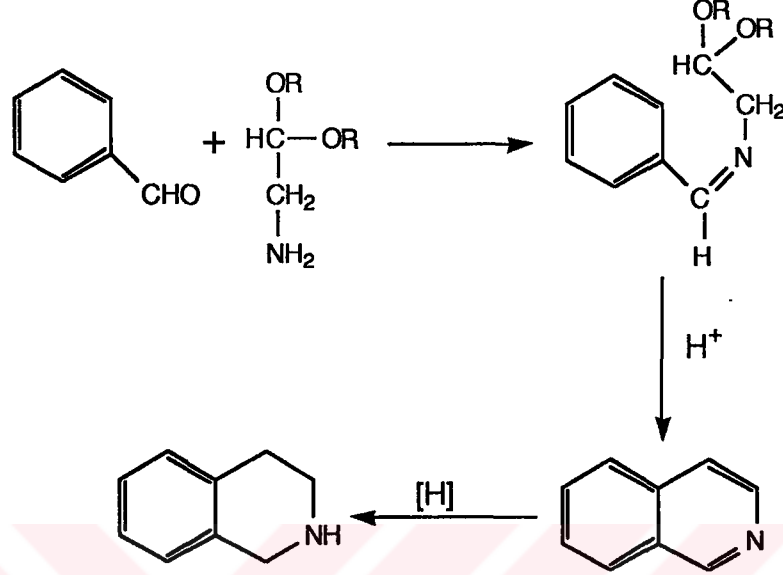


R= H veya CH₃

(Şema 6)

c. Pomeranz-Fritsch Sentezi (13, 14)

Bu yöntemde hareket maddesi uygun bir şekilde sübstitüye olmuş benzaldehittir. Bu bileşiğin aminoasetal ile kondansasyonu sonucu oluşan iminoasetalin sülfürik asitle muamelesi, Pictet-Gams sentezine benzer bir şekilde doğrudan doğruya tam aromatik izokinolinleri verir. Bu yöntemde göre elde edilen izokinolin bileşiği hidrojenasyonla tetrahidroizokinolin türevlerine dönüştürülebilir (Şema 7).



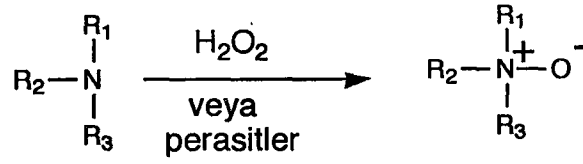
(Şema 7)

B. N-Oksitler ve Genel Sentez Yöntemleri

Primer ve sekonder aminlerin oksidasyonları sonucunda hidroksilaminler, oksimler, nitrozo ve nitro bileşikleri, aldehit ve ketonlar gibi çeşitli işlevsel gruplar elde edilebilir. Tersiyer aminlerin oksidasyonu ise amin oksitleri vermektedir. Tersiyer amin oksitler, yüklerin elektronca zengin oksijen ve elektronca fakir azot üzerinde bulunduğu $R_3N^+O^-$ yapısı ile karakterize edilirler.

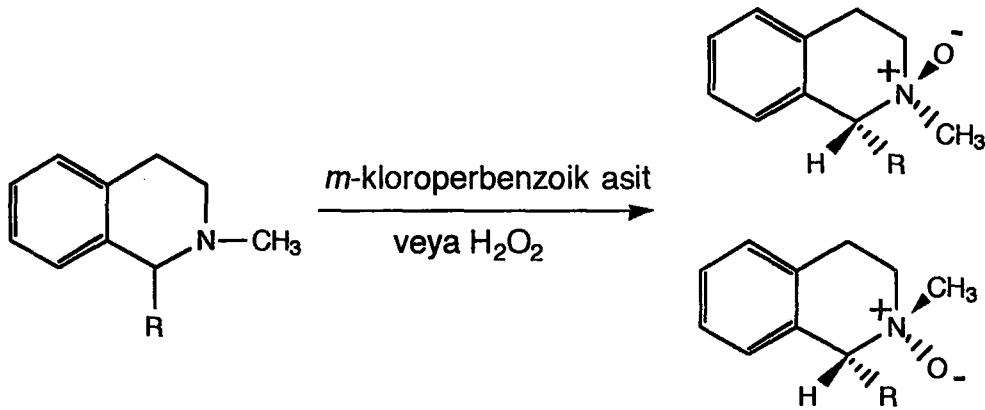
1.Tersiyer Aminlerin Oksidasyonu

Bu genel bir N-oksit hazırlama yöntemidir.



Oksidan ajan olarak H_2O_2 veya perasitler kullanılabilir. Apolar solvanlarda *m*-kloroperbenzoik asit kullanımı iyi sonuç verir. Bu tepkime oda temperaturünün altında ya da oda temperaturünde hızlı bir şekilde yürür. N-oksit verimleri çok yüksek olup, çoğu kez %100 e yakındır.

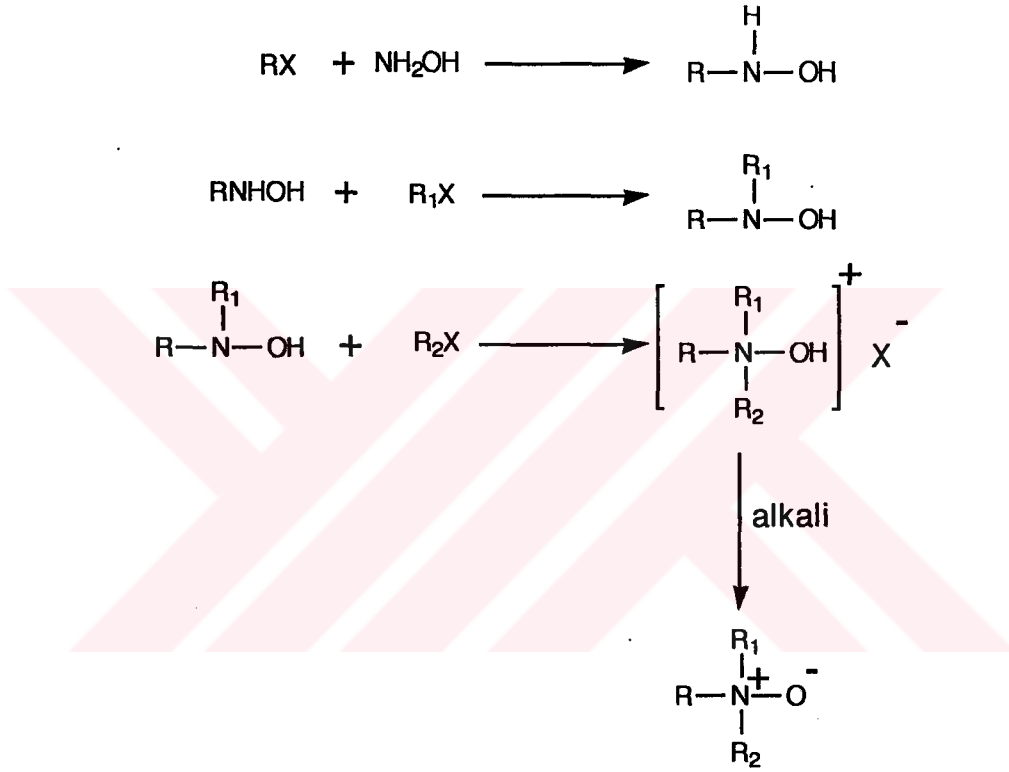
Tersiyer azot taşıyan 1-sübstitüye-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin de karşılık gelen N-oksit türevlerine dönüştürülmesi bir tersiyer amin oksidasyonudur. Bu amaçla yukarıda belirtildiği gibi *m*-kloroperbenzoik asit veya H_2O_2 kullanılabilir. Bu türevlerde 1 konumunda sübstitüent olması durumunda, oluşum oranları sterik etkenlere bağlı olmak kaydıyla epimerik N-oksitler yani cis ve trans izomerler kazanılacaktır (Şema 8) (15, 16).



(Şema 8)

2. Alkil Halojenürlerle Oksim veya Hidroksilaminlerin Reaksiyonu

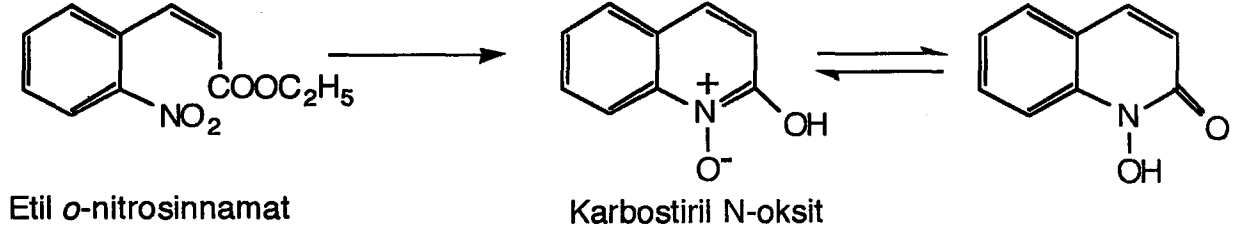
Hidroksilaminin alkil halojenürle tepkimesi, genel amin alkillenme kurallarına uyarak trialkilhidroksilamin halojenür verir. Bu bileşiğin bir alkali ile muamelesi sonucunda ise tersiyer amin oksit kazanılır (Şema 9).



(Şema 9)

3. Aromatik Nitro Bileşiklerinin Redüktif Siklizasyonu

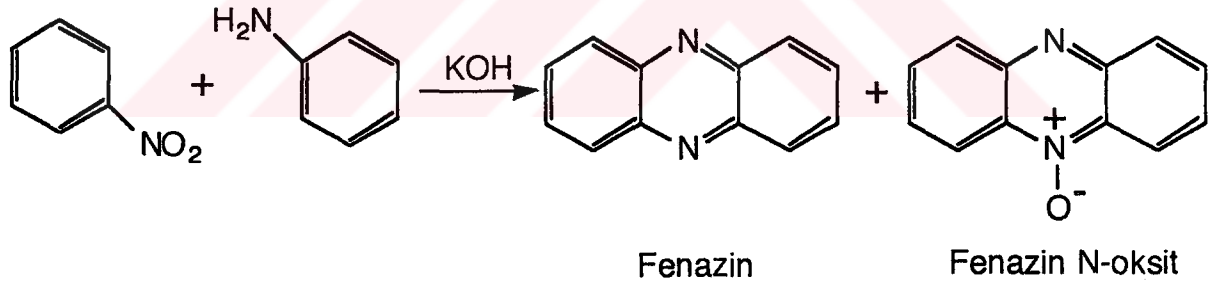
Friedlander ve Ostermaier, etil *o*-nitrosinamatın amonyum sülfürle yapılan redüksiyonu sonucunda, karbostiril yanısıra karbostiril N-oksit kazanıldığını göstermişlerdir (Şema 10) (17).



(Şema 10)

4. Wohl-Aue Reaksiyonu

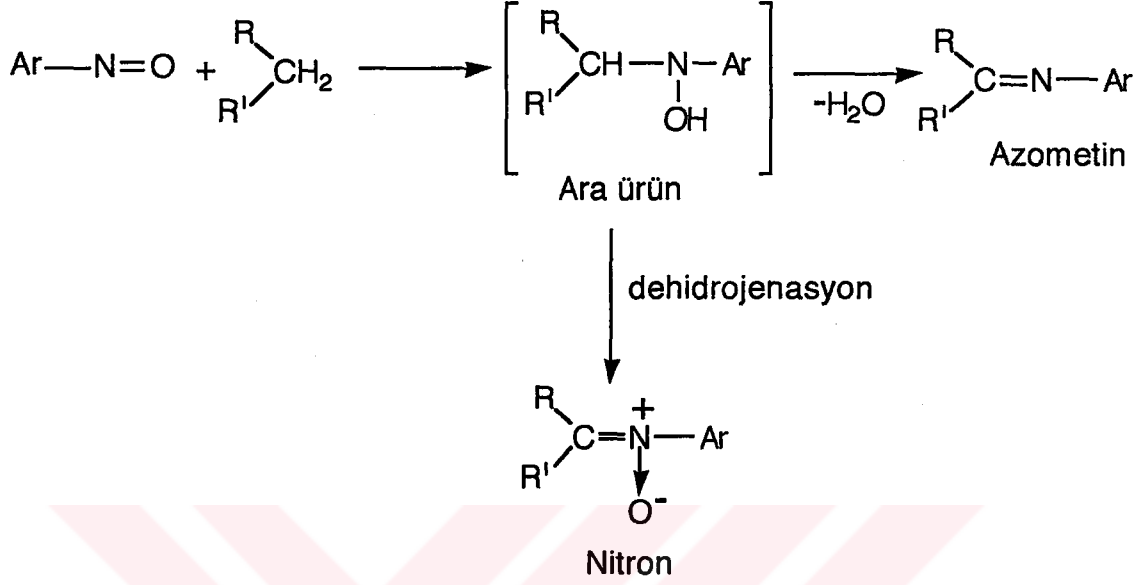
Nitrobenzen ve anilinın toz halinde KOH ile ısıtılması fenazın yanında fenazın N-oksit vermiştir (Şema 11) (18).



(Şema 11)

5. Aromatik Nitrozo Bileşiklerinin Aktif Metilen Bileşikleriyle Reaksiyonu

Aromatik nitrozo bileşikleri aktif metilen bileşikleri ile reaksiyona girdiklerinde ya bir azometin ya da bir nitron verirler (Şema 12).



(Şema 12)

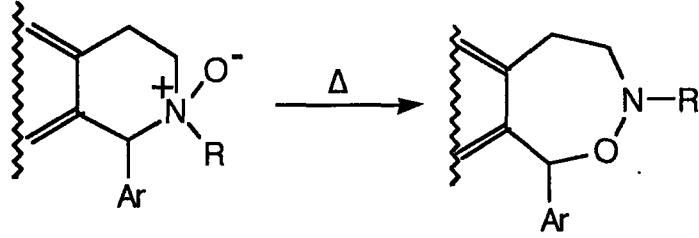
C. N-Oksitlerin Pirolizi

Genelde N-oksitler 100-200° C arasında pirolize uğrarlar. Piroliz sonucu, aminin cinsine göre farklılık gösterir.

Aromatik ve heterosiklik amin oksitlerin pirolizi sonucu en çok rastlanan ürün, oksijen çıkışı ile kazanılan tersiyer bazlardır. Ancak termal dekompozisyonla N-demetilasyonun da meydana geldiği görülmüştür (19).

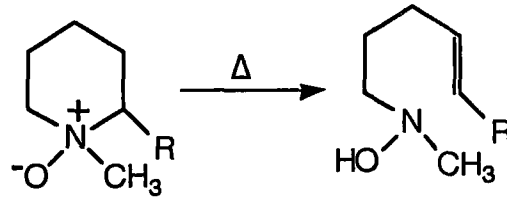
Alifatik tersiyer amin oksitlerin pirolizinde daha çok eliminasyon ya da çevrilme tepkimelerine rastlanır. Örneğin azota göre α - karbon üzerinde

aromatik bir yapı taşıyan N-oksitler çoğunlukla Meisenheimer tepkimesine girerler ve halka genişlemesi meydana gelir (Şema 14) (20, 21).



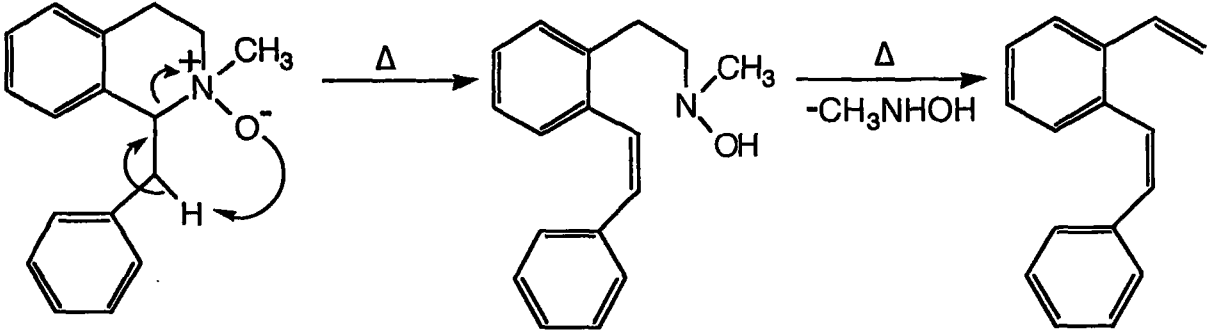
(Şema 14)

Azota göre α -konumda aromatik bir sübstitüenti taşımayan bazı türevlerin pirolize tamamen dayanıklı olduğu, ne çevrilme ne de eliminasyon ürünü vermediği; diğer bazı türevlerin ise β -eliminasyon ile alken ve sübstitüye hidroksilamin taşıyan türevlerine dönüştüğü saptanmıştır (Şema15) (22).



(Şema 15)

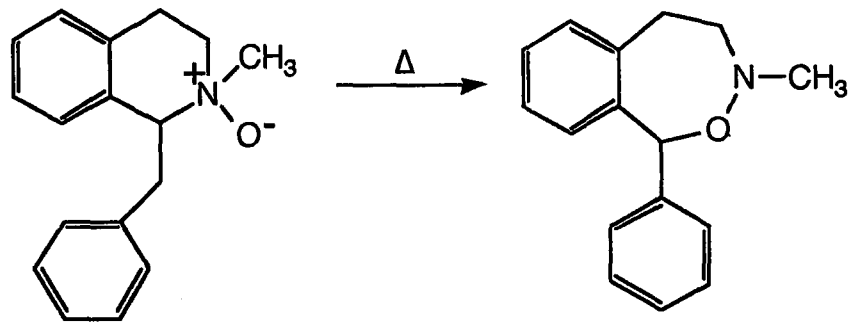
Azota göre α -konumunda benzil taşıyan türevlerde oluşan stilbenoid yapısı intramoleküler bir saldırıya açıktır. Bu nedenle daha ileri bir tepkimeyle azotsuz bileşikler kazanılabilir (Şema 16) (23).



(Şema 16)

Bu tepkime, olağan Hofmann degradasyonu ile elde edilemeyen bazı azotsuz bileşiklerin kazanılmasında kullanılmıştır (24).

Azota göre α -konumda benzil taşıyan tersiyer amin oksitlerde görülen bir diğer tepkime de, α -karbonun da siklizasyona dahil olmasıyla, hareket maddesi olan halkadan iki üye fazlasını taşıyan yeni bir heterosiklik halkanın oluşmasıdır (Şema 17) (21,25).



(Şema 17)

Bazı çalışmalarda ise tersiyer amin oksitlerin pirolizleri sırasında cereyan eden bazı intramoleküler düzenlemelerle yeni halka sistemlerinin ya da türevlerin kazanıldığı rapor edilmiştir (21).



DENEYSEL BÖLÜM

A. MATERYAL

Sentez çalışmalarında başlangıç maddeleri olan homoveratrilamin hidroklorür ve *p*-metoksifenilasetik asit ile reaksiyonlar sırasında kullanılan reaktifler (POCl_3 , NaBH_4 , CH_3I , SOCl_2) ve çözücülerin hepsi *Merck* firmasından sağlanmıştır. Oksidasyon sırasında kullanılan *m*-kloroperbenzoik asit ise *Aldrich* firmasından temin edilmiştir. Çalışmalarda kullanılan çözücülerin hepsi analitik niteliktedir.

B. METODLAR

1. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.)

Bu yöntem, sentez çalışmalarında elde edilen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek ve kimyasal tepkimeleri takip etmek amacıyla uygulanmıştır. Bu amaç için silica gel 60_{F254} ile kaplanmış 0.25 mm kalınlıkta hazır kromatografi

plakları (*Merck*) kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi çalışmaları oda temperaturünde yapılmış ve developman işlemi kromatografi tanklarının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirilmiştir. Bileşiklere ait lekelerin belirlenmesinde 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır. Ayrıca lekelerin tespit edilmesinde Dragendorff belirteci(*) de kullanılmıştır.

(*) Dragendorff Belirteci (26)

Stok çözelti A : 0.85 g bizmut nitratin 10 ml asetik asit ve 40 ml sudaki çözeltisi.

Stok çözelti B : 8 g potasyum iyodürün 20 ml sudaki çözeltisi.

Kullanımdan önce A ve B stok çözeltilerinden eşit miktarlarda karıştırılmış ve bu karışımın 1 ml sine 2 ml glasyel asetik asit ve 10 ml su ilave edilerek kullanılmıştır.

2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Bu yöntem, kimyasal tepkimeler sonunda elde edilen ham ürünlerin saflaştırılması amacıyla uygulanmıştır. Bunun için silica gel GF₂₅₄ ile 0.5 mm kalınlığında kaplanmış 20x20 cm boyutlarında cam plaklar kullanılmıştır. Çözücü sistemi olarak İ.T.K. nde en iyi sonuç veren çözücü sistemleri seçilmiştir. Developman işleminden sonra ayrılan bantlar 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında işaretlenmiştir. Ayrıca plak boyunca çok ince bir kısma belirteç püskürtülmesi ile Dragendorff belirtecine olumlu yanıt veren bantlar saptanmıştır. İşaretlenen bu bantlar plaktan kazındıktan sonra

CHCl_3 :MeOH (8:2) karışımı ile elüye edilmiştir. Çözücünün rotavaporda alçak basınçta distillenmesi ile saf ürünler elde edilmiştir.

3. Spektral Analizler

Sentez çalışmalarında elde edilen ara ürünlerin ve son ürünlerin yapıları IR, UV, NMR ve kütle spektroskopisi yöntemlerinin kullanılmasıyla kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları Bruker ARX-300 aletinde CDCl_3 içerisinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri δ skalasında, J değerleri ise Hz olarak verilmiştir. ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumları da CDCl_3 içinde Bruker ARX- 300 aletinde alınmıştır (75 Mz). ^{13}C NMR spektrumundaki piklerin karakterize ettiği karbonların taşıdıkları proton sayısı ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarının değerlendirilmesiyle saptanmıştır.

ZP bileşiğinin IR spektrumu, analitik saflıktaki KBr(Merck) ile hazırlanan pellet halinde IFS Bruker 48 aletinde alınmıştır.

Kütle spektrumları Finnigan-SSQ-700 ve Finnigan-MAT-90 aletinde alınmıştır. UV spektrumları metanoldeki çözeltileri halinde Shimadzu 160-A spektrofotometresinde alınmıştır.

4. Kimyasal Tepkimeler

a. N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamit Sentezi (S-1)

p-Metoksifenilasetik asit (5 g, 0.0301 mol) üzerine SOCl₂ (11.25 ml, 0.1551 mol) ilave edildi. Yağ banyosunda 90° C de 1 saat ısıtıldı. Reaksiyona girmeyen SOCl₂ ün fazlası alçak basınçta rotavaporda uzaklaştırıldı

Homoveratrilamin (4.925 g, 0.0271 mol) 19 ml CHCl₃ da çözüldü ve üzerine %20 lik K₂CO₃ çözeltisinden 20 ml ilave edildi. Buzda soğutulan ve karıştırılan bu karışım üzerine, *p*-metoksifenilasetil klorürün 19 ml CHCl₃ daki çözeltisi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı önce yarım saat buz içerisinde, daha sonra 1.5 saat oda temperaturünde karıştırıldı. Bu sürenin sonunda sırasıyla 50 ml su, 50 ml doymuş Na₂CO₃ çözeltisi ve 50 ml su ile yıkandı. Bu işlem sonunda ayrılan CHCl₃ lu faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. CHCl₃ un alçak basınçta distilasyonundan sonra kalan katı ürün etil asetattan kristallendirildi (verim: 5.11g, %61).

S-1 Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 1)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ): 208 (4.77), 229 (4.74), 278 (4.13) nm.

¹H NMR (Spektrum No 2)

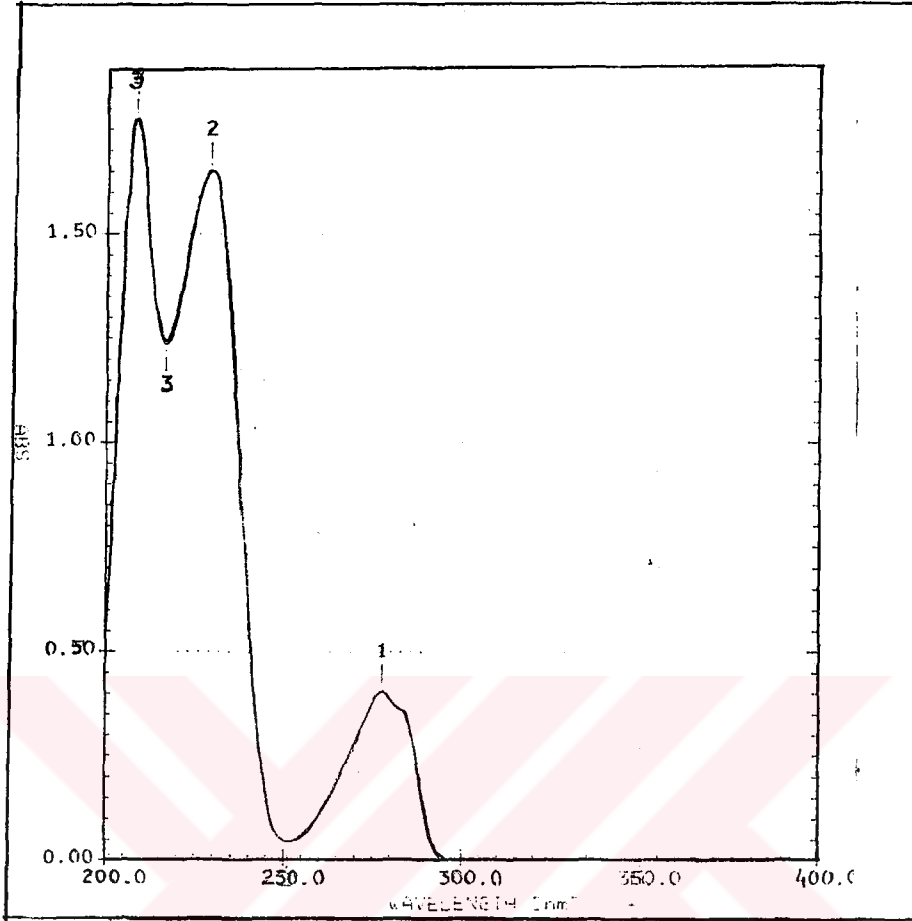
- δ 2.67 (2H, t, *J*= 6.9, ArCH₂-)
3.43 (2H, t, *J*= 6.4, -CH₂NH-)
3.47 (2H, s, -COCH₂-)
3.80 (3H, s, -OCH₃)
3.82 (3H, s, -OCH₃)
3.86 (3H, s, -OCH₃)
5.38 (1H, bs, -NH-)
6.55 (1H, dd, *J*= 2.0; 8.1, H-6)
6.61 (1H, d, *J*= 1.9, H-2)
6.72 (1H, d, *J*= 8.1, H-5)
6.83 (2H, d, *J*= 8.7, H-3' ve H-5')
7.07 (2H, d, *J*= 8.6, H-2' ve H-6')

¹³C NMR (Spektrum No 3)

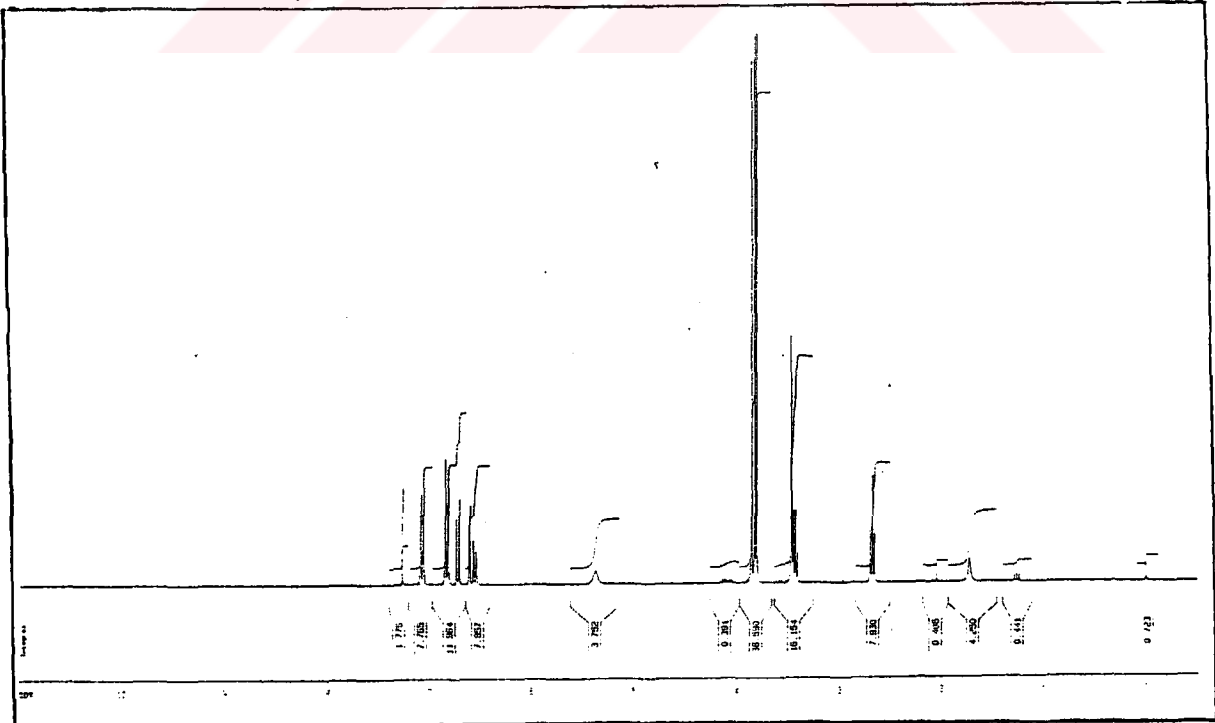
- δ 35.89 (t), 41.53 (t), 43.80 (t), 56.11 (q), 56.68 (q), 56.76 (q), 112.18 (d),
112.67 (d), 115.23 (d), 121.45 (d), 127.57 (s), 131.36 (d), 131.99 (s), 148.52
(s), 149.90 (s), 159.70 (s), 172.18 (s).

¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 4)CIMS (NH₃) (Spektrum No 5)

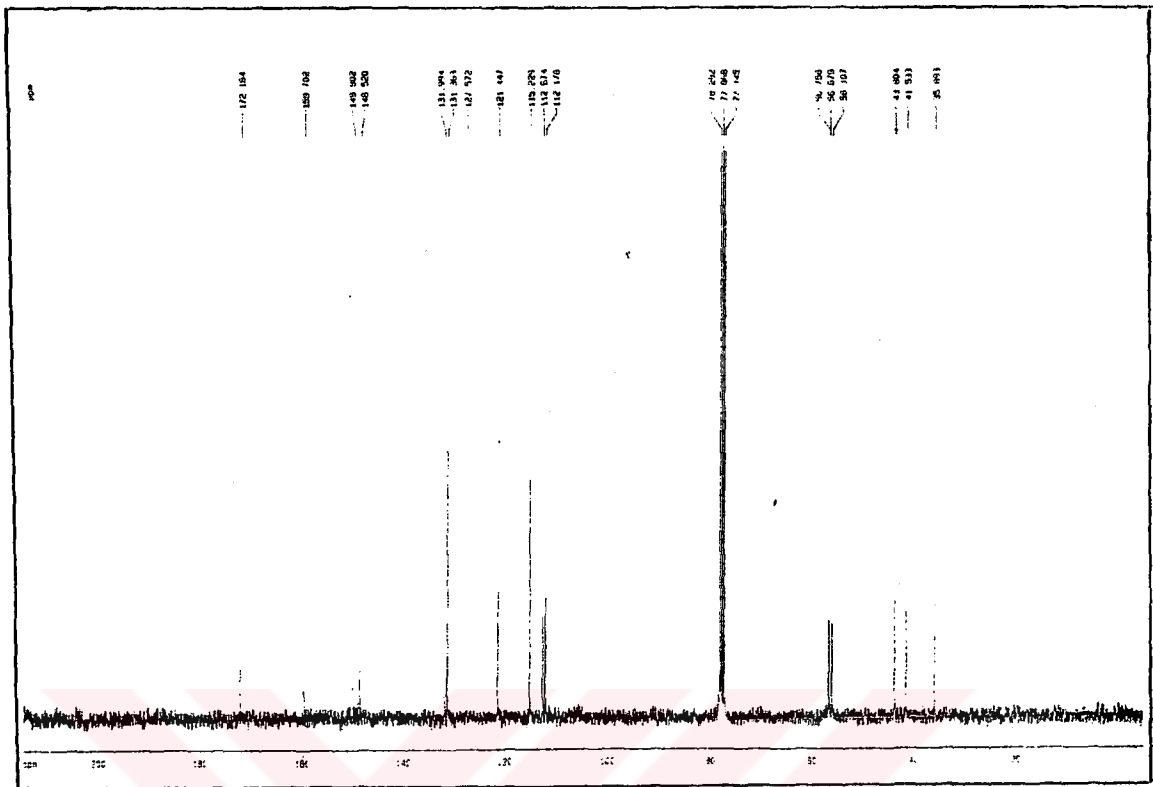
m/z 347 (M+NH₄), 330 (M+H)



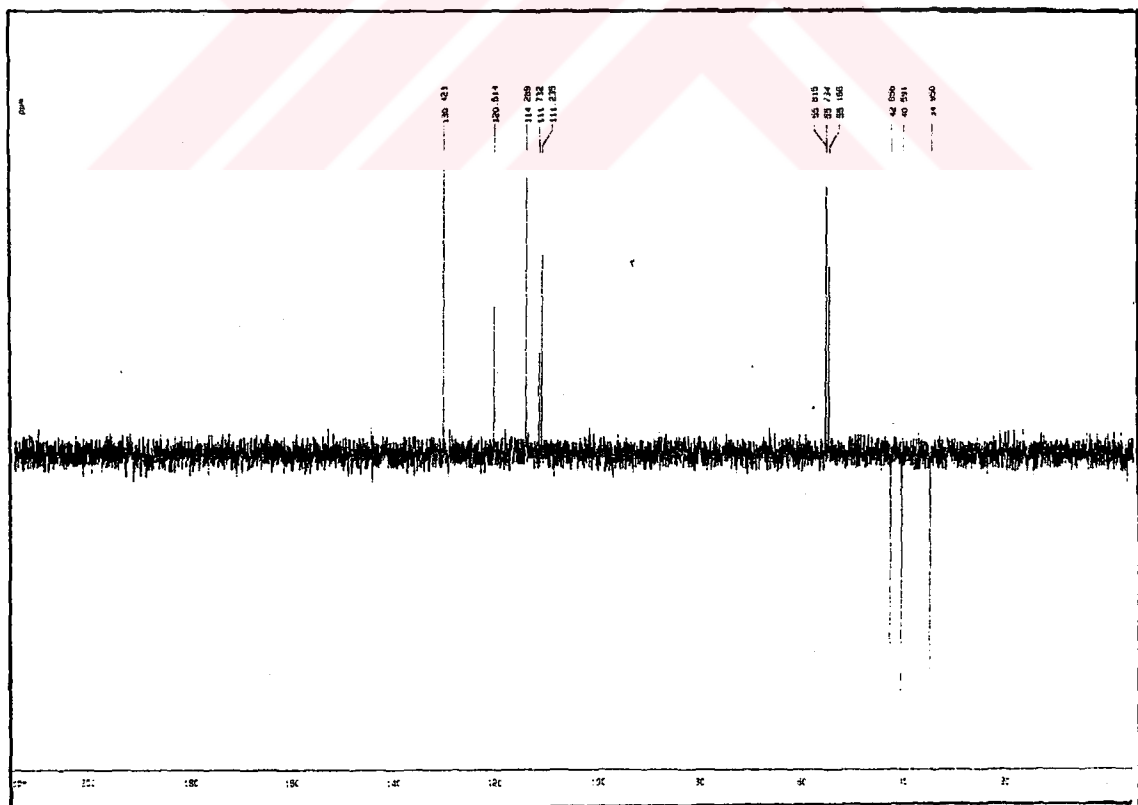
Spektrum No 1. S-1 Bileşğinin UV Spektrumu



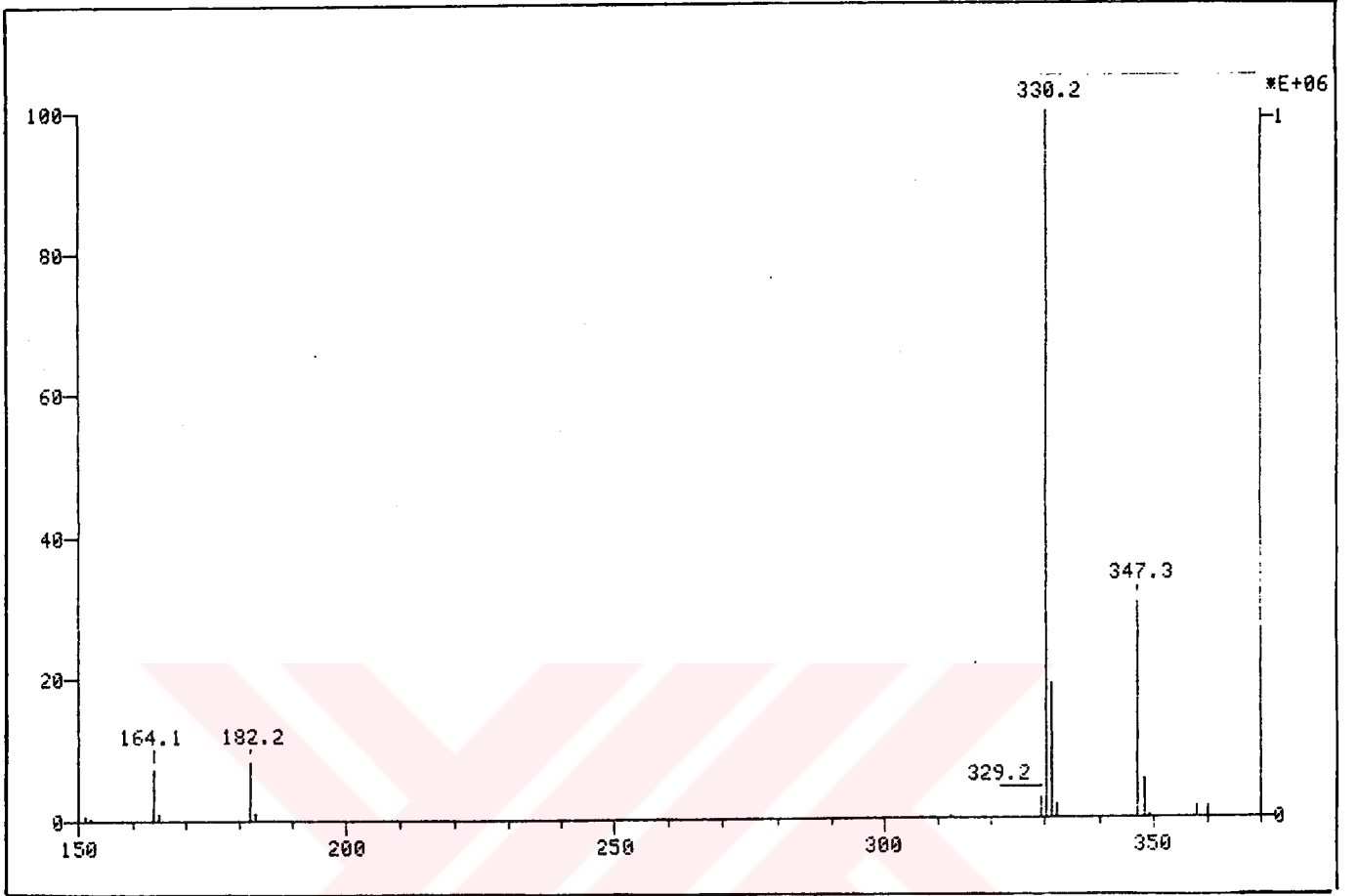
Spektrum No 2. S-1 Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu



Spektrum No 3. S-1 Bileşğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 4. S-1 Bileşğinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 5. S-1 Bileşiğinin Cl Kütle Spektrumu

**b. 1-(*p*-Metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin
HCl Sentezi (S-2.HCl)**

S-1 bileşiği (3.5 g, 0.0106 mol), POCl₃ (11 ml, 0.1205 mol) 36 ml CH₃CN içinde, 80° C lik yağ banyosunda, N₂ altında ısıtıldı. Reaksiyonun 1 saatte sona erdiği İ.T.K. ile tespit edildi. POCl₃ ve CH₃CN alçak basınçta distillenerek uzaklaştırıldı. Bakiye üzerine 30 ml %10 luk HCl ilave edildi ve iki defa 100 ml CHCl₃ ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü alçak basınçta uçuruldu. Kalan artık asetondan kristallendirildi (S-2.HCl)(verim: 3.01g, %89).

S-2.HCl Bileşğinin Spektrel Bulguları

UV (Spektrum No 6)

MeOH

 λ_{maks} (log ϵ) 205 (4.37), 226 (4.35), 276 (3.30), 308 (3.13) nm. ^1H NMR(Spektrum No 7)

δ 3.01 (2H, t, $J= 8.1$, H-4)
3.75 (3H, s, -OCH₃)
3.84 (3H, s, -OCH₃)
3.93 (2H, m, H-3)
3.96 (3H, s, -OCH₃)
4.60 (2H, s, H- α)
6.77 (1H, s, H-8)
6.83 (2H, d, $J= 8.8$, H-3' ve H-5')
7.29 (1H, s, H-5)
7.36 (2H, d, $J= 8.8$, H-2' ve H-6')

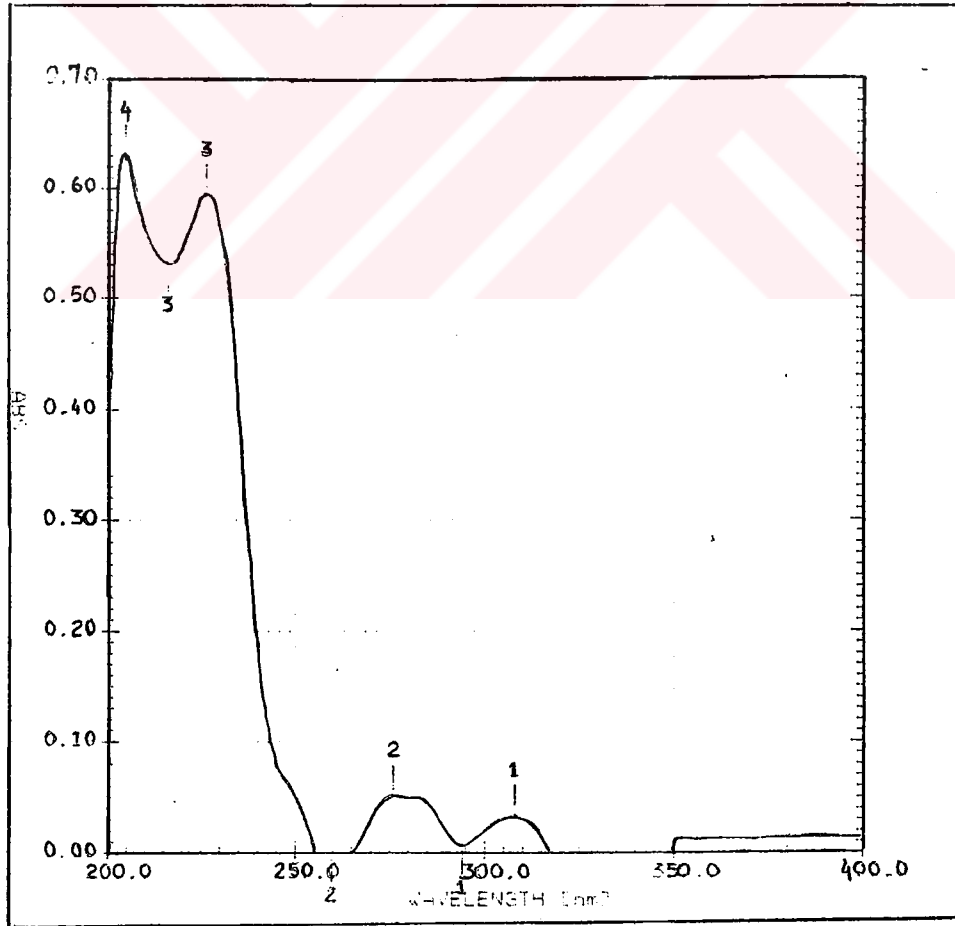
 ^{13}C NMR (Spektrum No 8)

δ 25.27 (t), 37.67 (t), 40.73 (t), 55.19 (q), 56.25 (q), 56.44 (q), 110.84 (d),
112.19 (d), 114.68 (d), 117.14 (s), 125.33 (s), 130.01 (d), 133.79 (s), 148.50
(s), 156.02 (s), 159.13 (s), 174.35 (s).

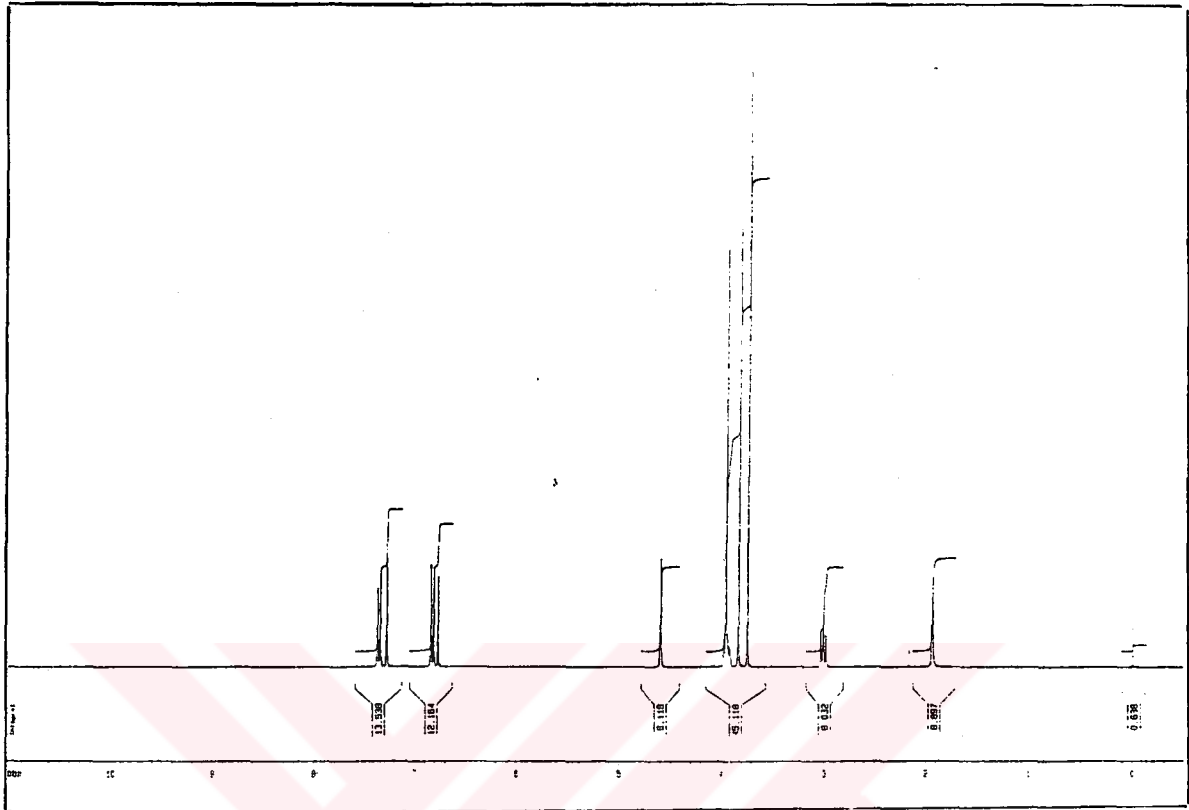
 ^{13}C NMR-DEPT (Spektrum No 9)

CIMS (NH₃) (Spektrum No 10)

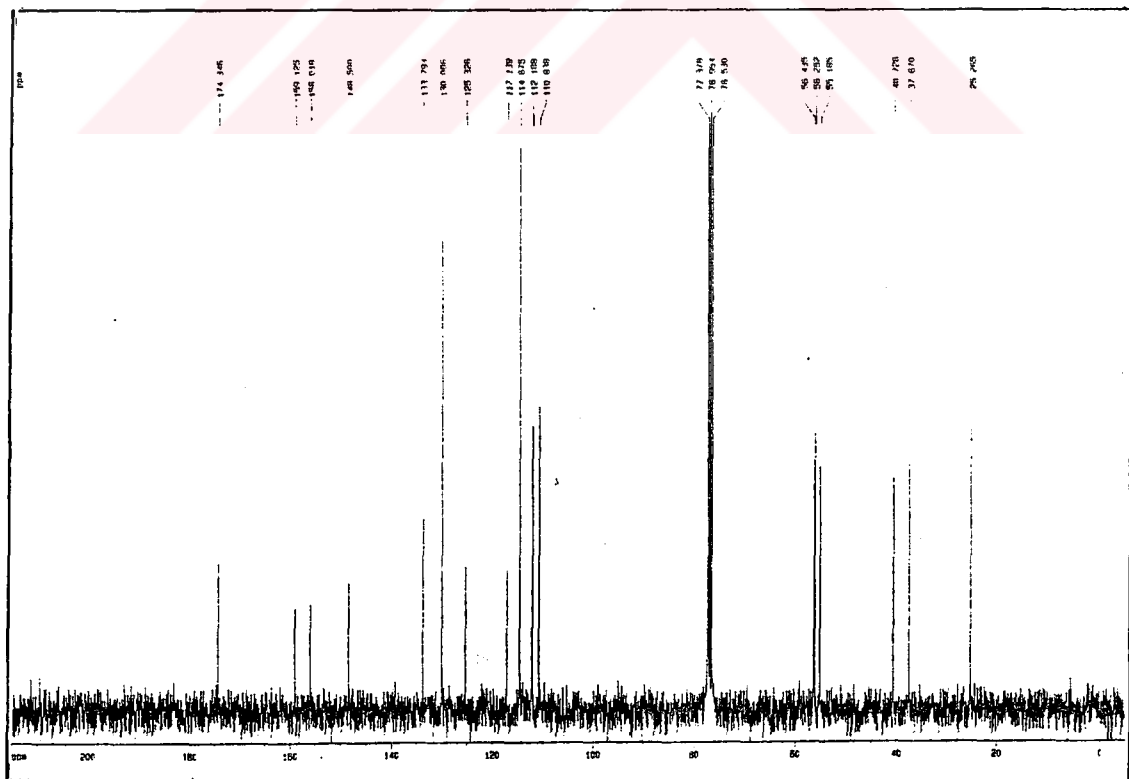
m/z 312 (M+H)



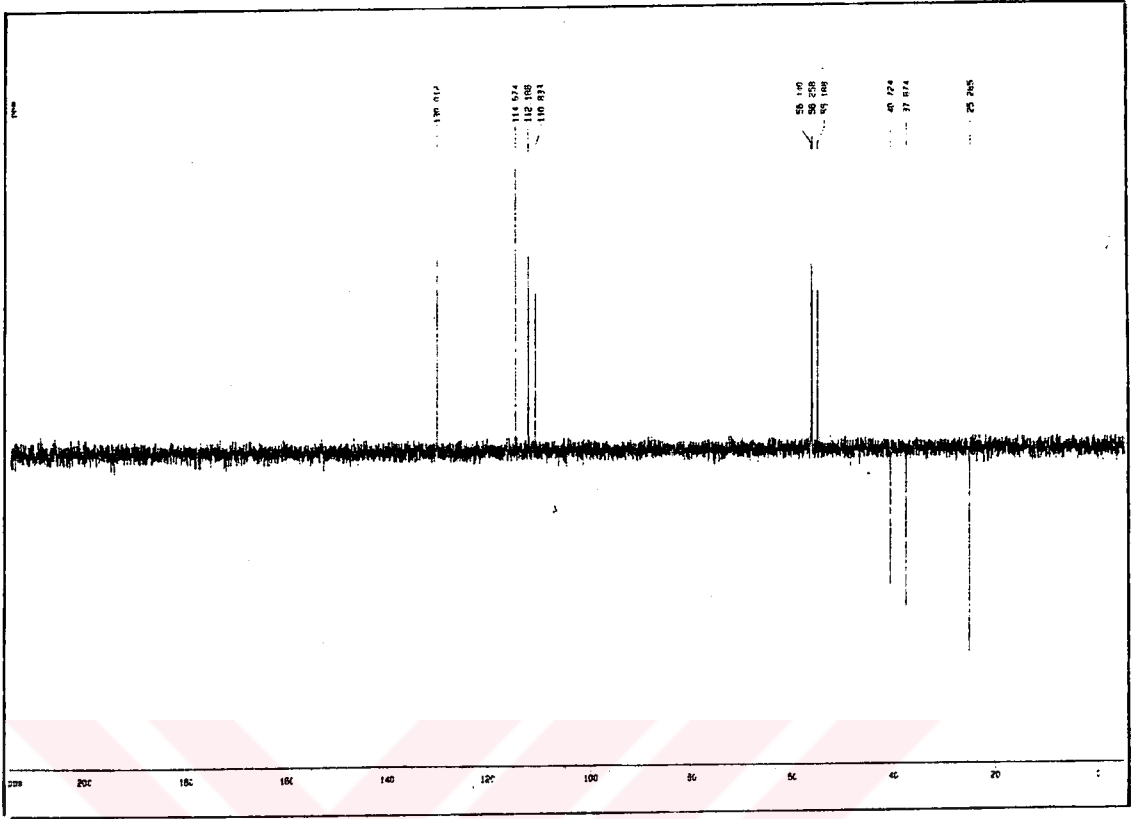
Spektrum No 6. S-2.HCl Bileşığının UV Spektrumu



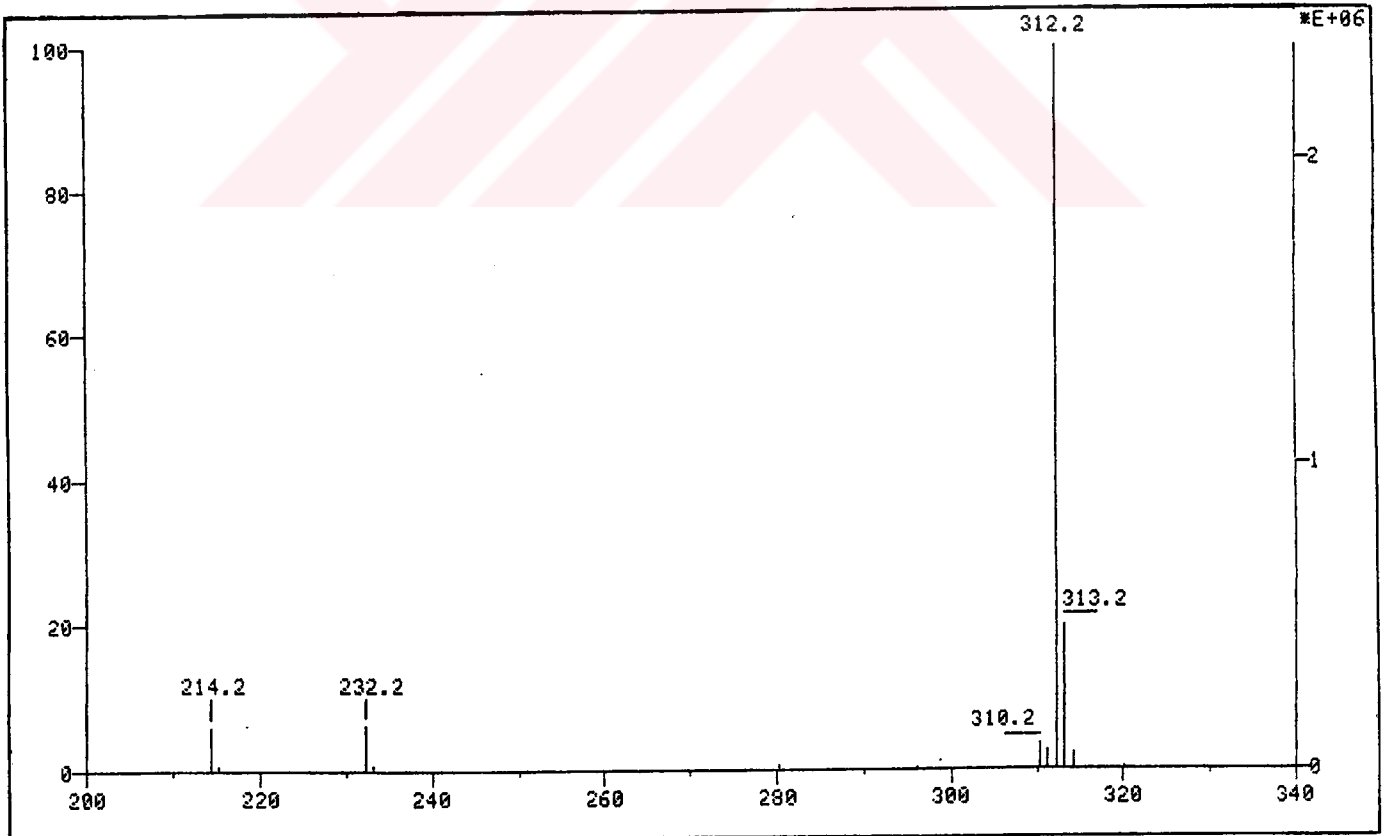
Spektrum No 7. S-2 HCl Bileşığının ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 8. S-2 HCl Bileşığının ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 9. S-2 HCl Bileşğinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 10. S-2 HCl Bileşğinin CI Kütlev Spektrumu

c. 2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin Sentezi (S-3)

S-2 baz (1.28 g, 0.0041 mol), 15 ml asetonda çözüldü. Üzerine CH_3I (3 ml, 0.046 mol) ilave edilerek, yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında, manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak ısıtıldı. Sıcaklığın 80°C nin üzerine çıkmamasına dikkat edildi. İ.T.K. ile takip edilerek başlangıç maddesi kalmayınca kadar reaksiyona devam edildi. İ.T.K. incelemelerinde katerner ürün yanı sıra bir de yan ürünün oluştuğu görüldü. Çökmüş halde bulunan bu yan ürün süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı (ZP). Süzüntü, CHCl_3 ün fazlasından ve asetondan kurtarılmak üzere alçak basınçta distillendi. Bu işlemde sonra kalan artık metanolde süspansiyon hale getirildi. Bu süspansiyona oda ısısında manyetik karıştırıcı ile karıştırılmak suretiyle ve redüksiyonun tamamlandığı İ.T.K. ile saptanınca kadar küçük porsiyonlar halinde NaBH_4 ilave edildi. Redüksiyonun tamamlanmasından sonra reaksiyon karışımı, 1 saat daha manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra ortam 2N HCl ile asitlendirildi, metanol alçak basınçta uçuruldu. Elde edilen yağimsı ürünün, (1.06 g, %79) değişik çözücülerle yapılan kristallendirme çalışmalarında başarı sağlanamadı. Bu ham ürün ile bir sonraki sentez basamağına geçilmesine karşılık, spektral analizler için ham ürünün küçük bir kısmı preparatif İ.T.K. yöntemiyle saflaştırıldı [çözücü sistemi: $\text{C}_6\text{H}_6:\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (4:4:0.5; tank NH_3 buharlarıyla doyurulmuştur)].

S-3 Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 11)

MeOH

 λ_{maks} (log ϵ) 208 (3.97), 280 (2.97), 284 (2.97) nm. ^1H NMR (Spektrum No 12) δ 2.55 (3H, s, N-CH₃)2.59-2.65 (1H, m, -CH₂)2.73-2.85 (3H, m, -CH₂)3.16-3.30 (2H, m, -CH₂)3.55 (3H, s, -OCH₃)3.70 (1H, dd, $J=5.0; 8.0$, H-1)3.77 (3H, s, -OCH₃)3.84 (3H, s, -OCH₃)

5.99 (1H, s, H-8)

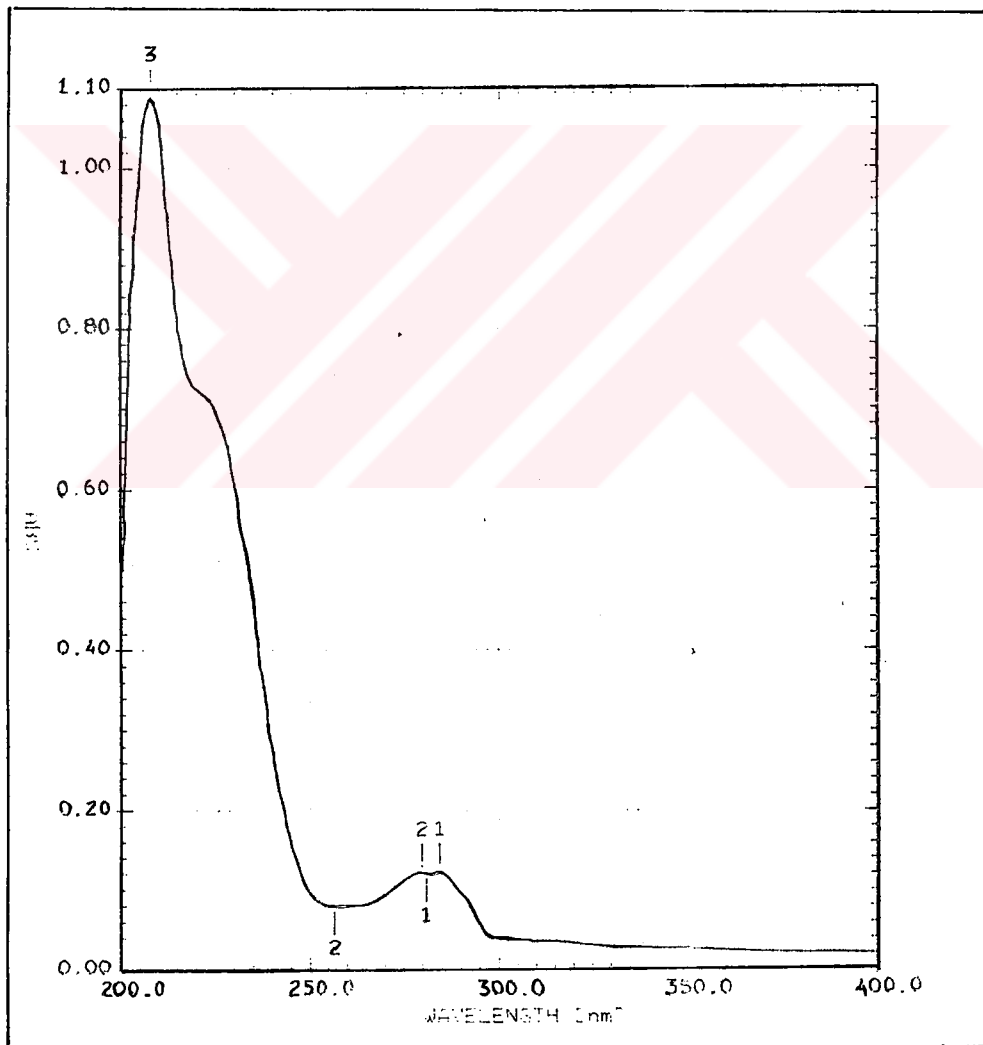
6.56 (1H, s, H-5)

6.90 (2H, d, $J=8.6$, H-3' ve H-5')7.01 (2H, d, $J=8.6$, H-2' ve H-6') ^{13}C NMR (Spektrum No 13) δ 25.17 (t), 40.26 (t), 42.40 (q), 46.62 (t), 55.17 (q), 55.40 (q), 55.67 (q), 64.88 (d), 111.01 (d), 111.07 (d), 113.52 (d), 125.50 (s), 128.74 (s), 130.66 (d), 131.69 (s), 146.23 (s), 147.25 (s), 157.92 (s).

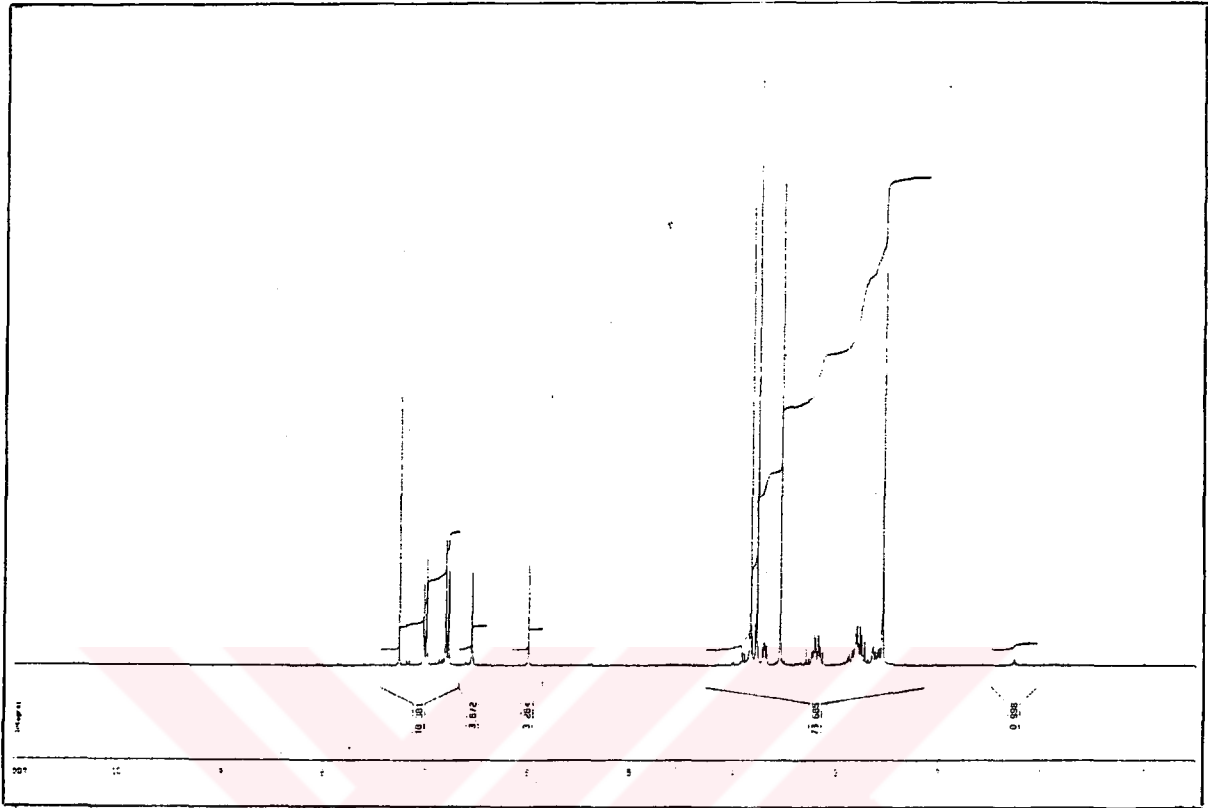
^{13}C NMR-DEPT (Spektrum No 14)

CIMS (NH_3) (Spektrum No 15)

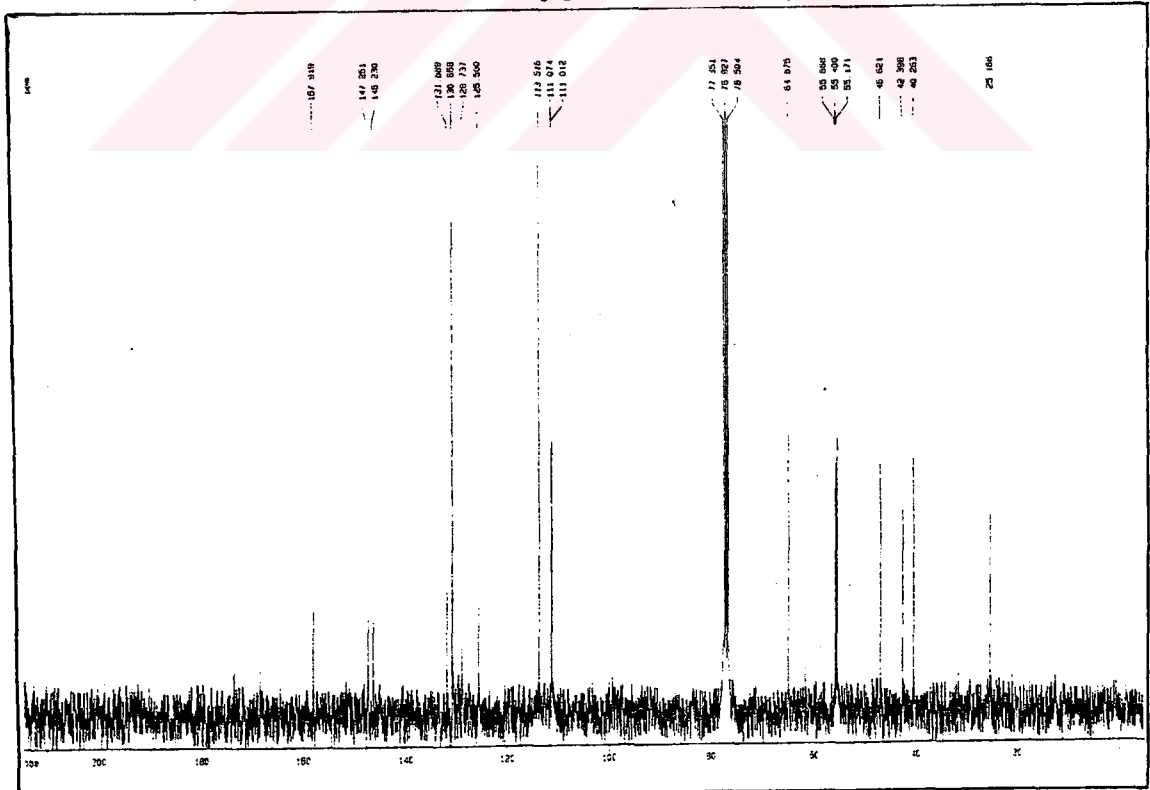
m/z 328 (M+H)



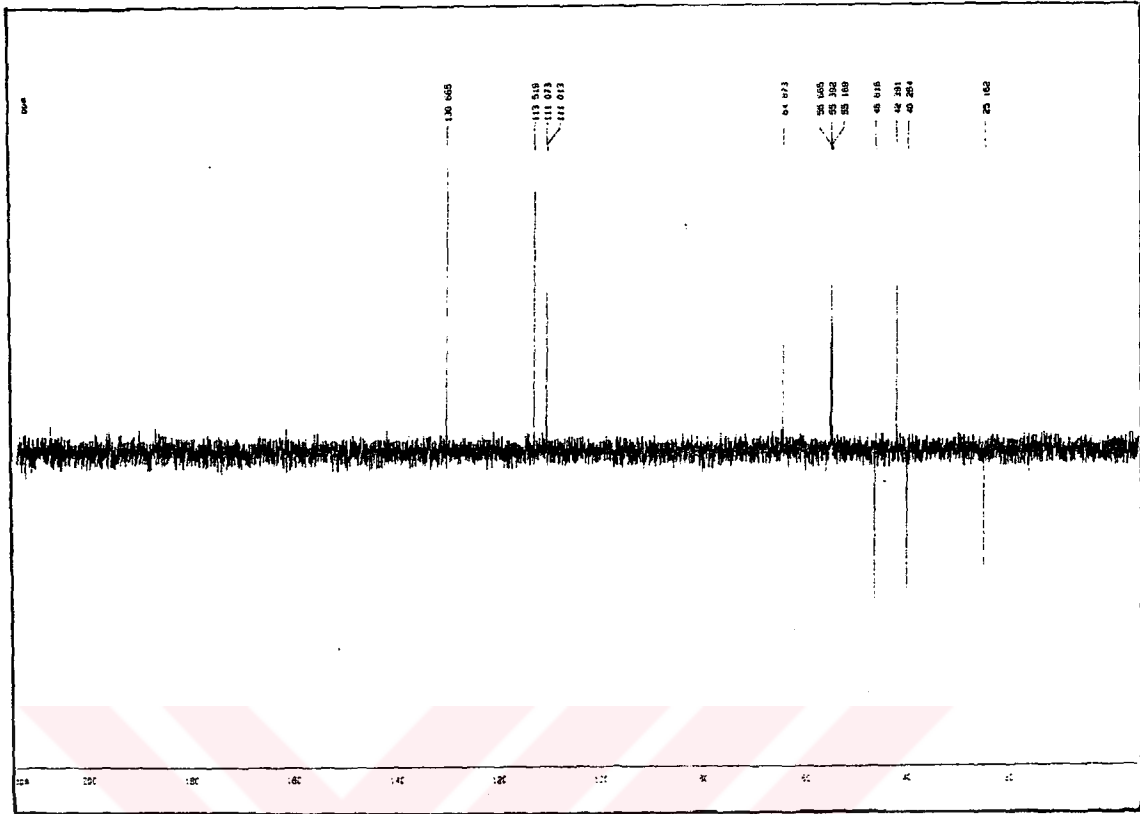
Spektrum No 11. S-3 Bileşğinin UV Spektrumu



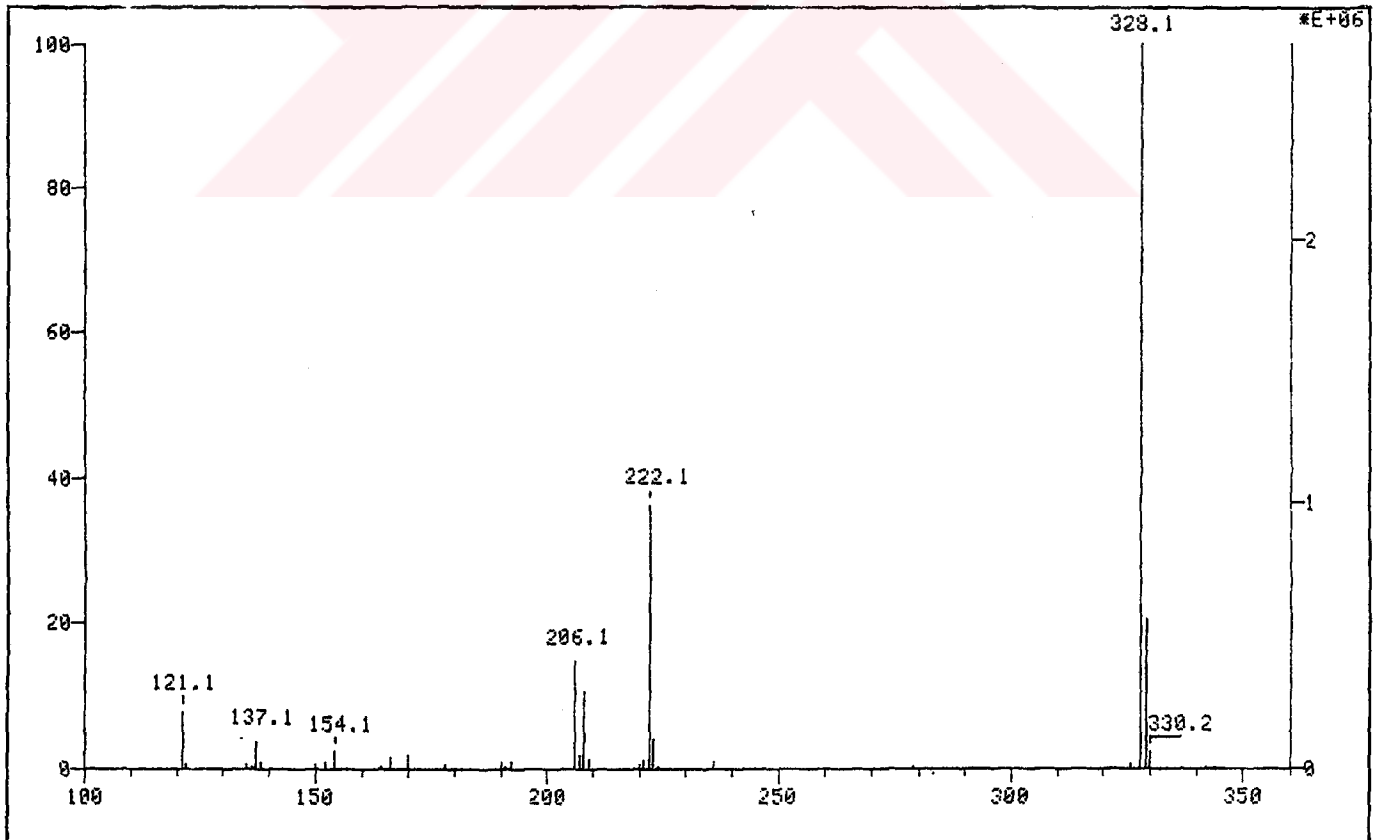
Spektrum No 12. S-3 Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 13. S-3 Bileşğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 14. S-3 Bileşinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 15. S-3 Bileşinin CI Kütle Spektrumu

ZP Yan Ürününün Spektral Bulguları

IR (Spektrum No 16)

KBr

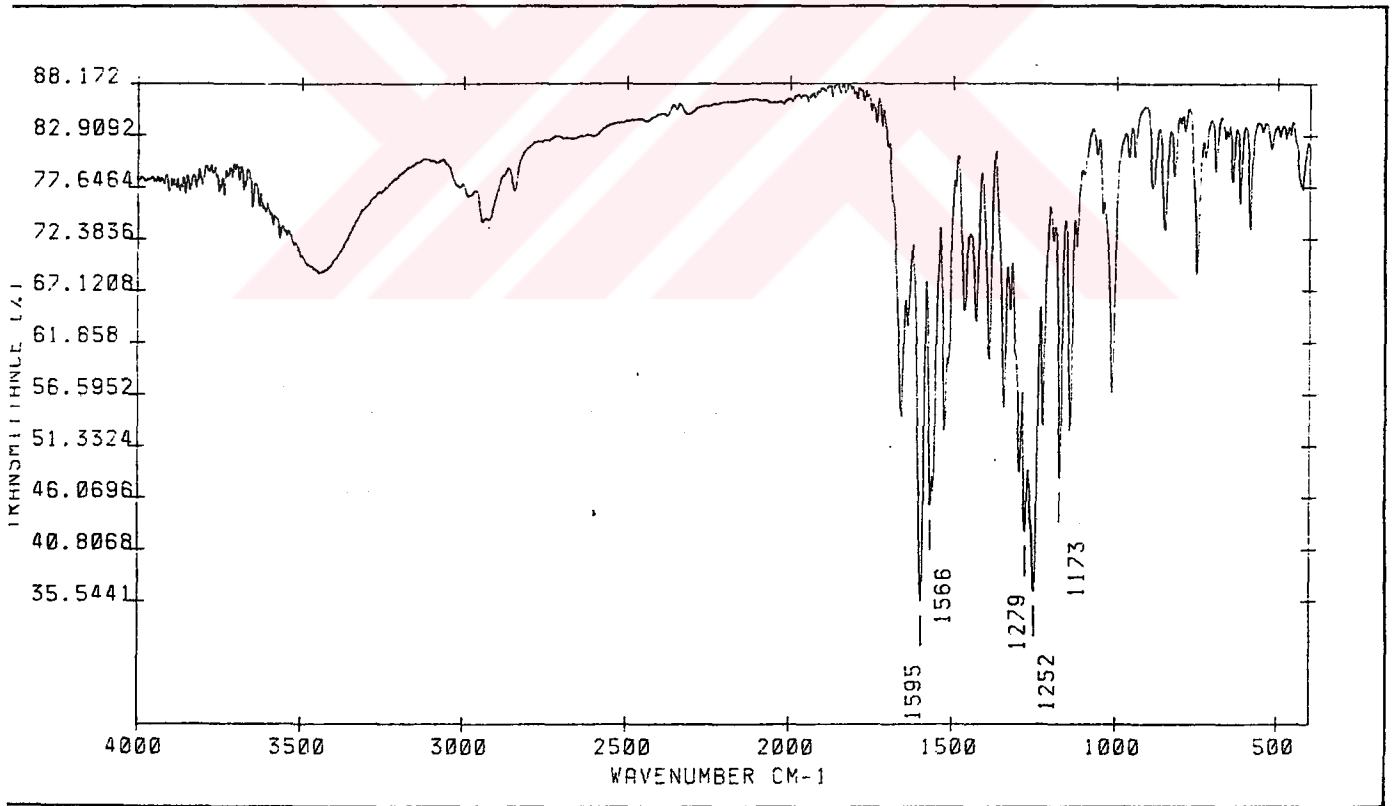
ν_{maks} 3446, 1654, 1635, 1595, 1566, 1558, 1523, 1463, 1427, 1386, 1342,
1323, 1294, 1278, 1251, 1224, 1172, 1141 cm^{-1} .

 ^1H NMR (Spektrum No 17)

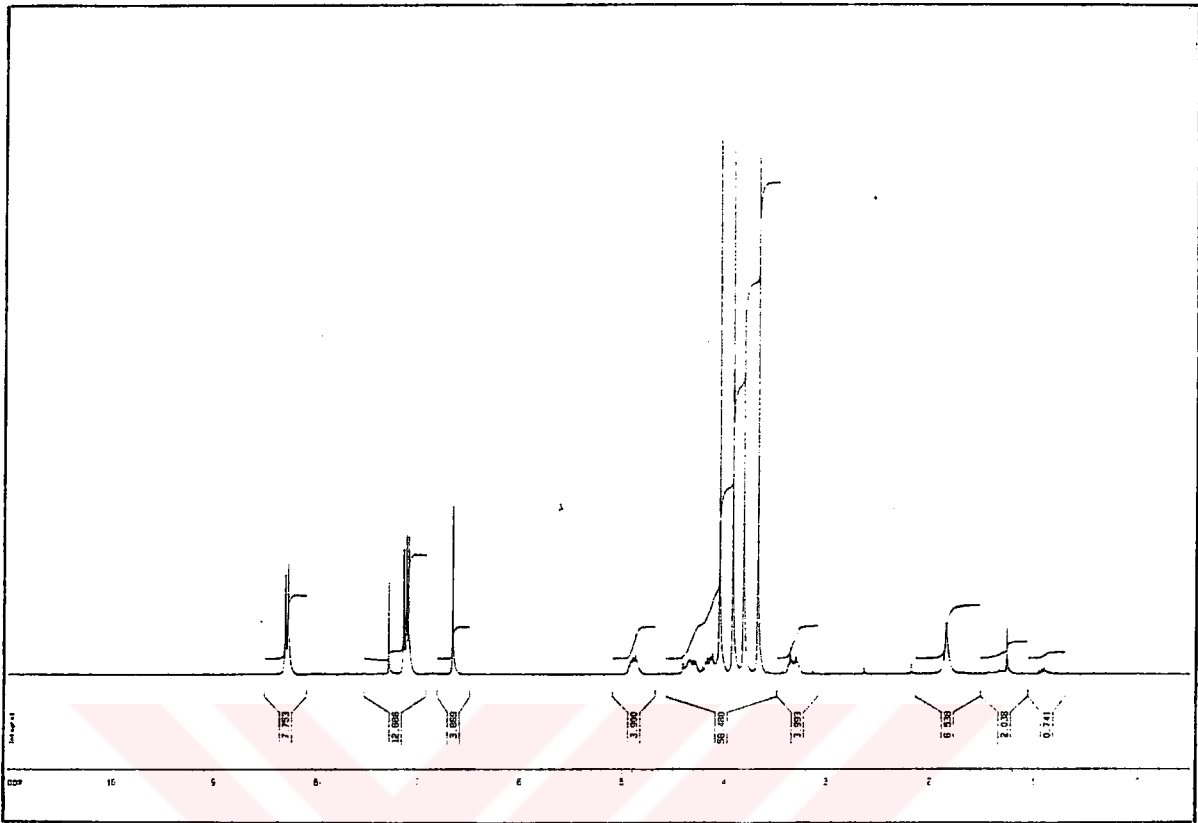
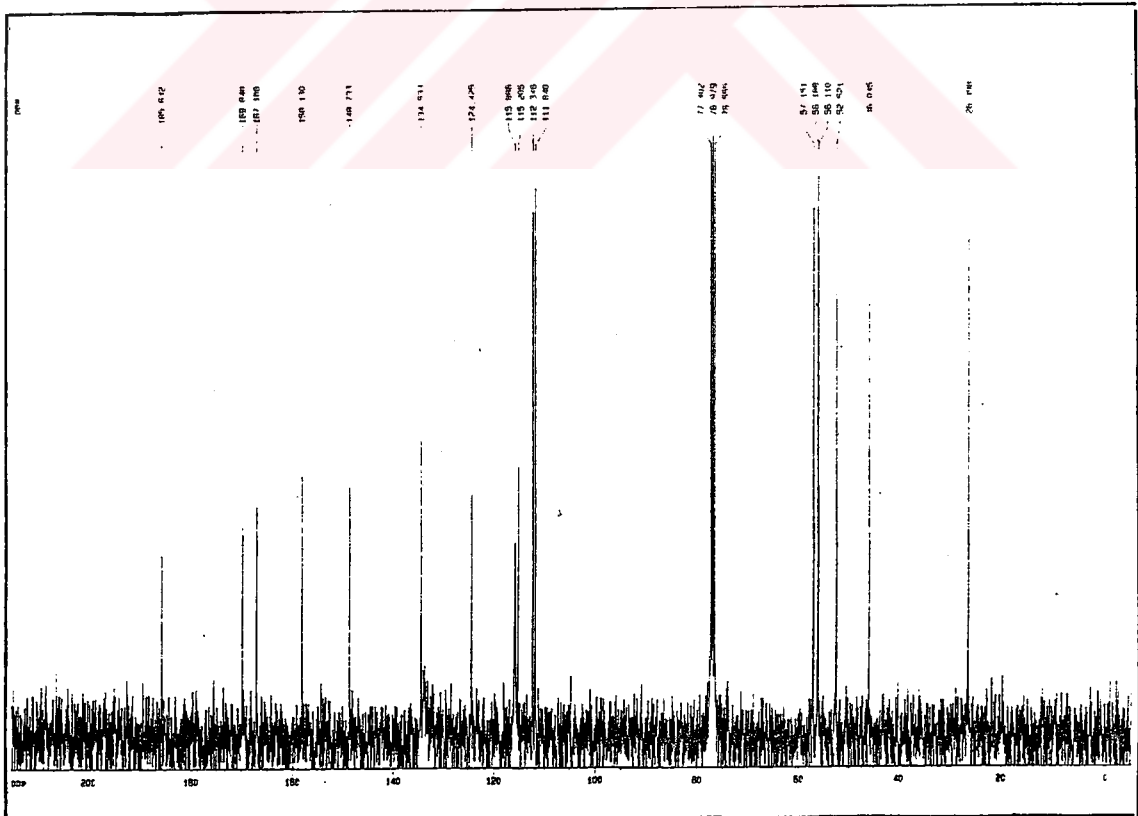
δ 3.25-3.39 (1H, *m*, -CH₂)
3.68 (3H, *s*, N-CH₃)
3.82 (3H, *s*, -OCH₃)
3.93 (3H, *s*, -OCH₃)
4.05 (3H, *s*, -OCH₃)
4.12-4.19 (1H, *m*, -CH₂)
4.27-4.42 (1H, *m*, -CH₂)
4.86-4.98 (1H, *m*, -CH₂)
6.66 (1H, *s*, H-8)
7.10 (1H, *s*, H-5)
7.13 (2H, *d*, *J*= 9.2, H-3' ve H-5')
8.29 (2H, *d*, *J*= 8.9, H-2' ve H-6')

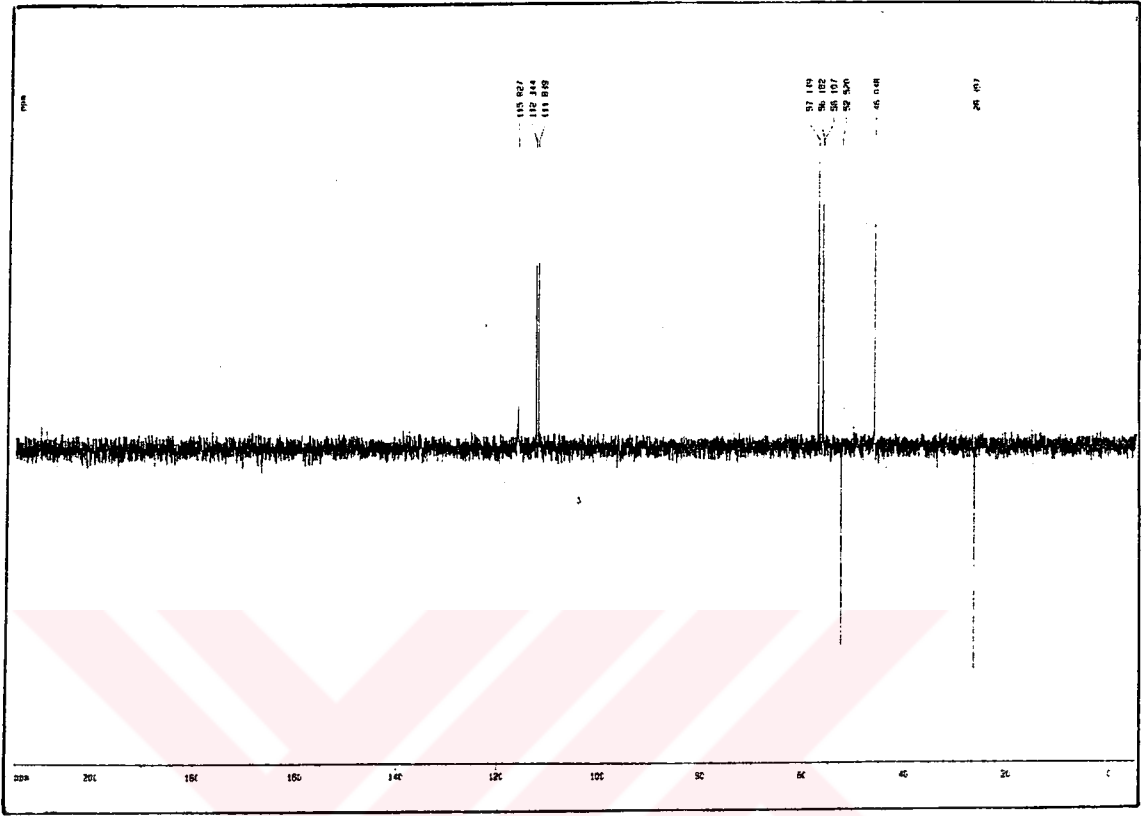
¹³C NMR (Spektrum No 18)

δ 26.40 (t), 46.05 (q), 52.52 (t), 56.11 (q), 56.19 (q), 57.15 (q), 111.84 (d),
112.35 (d), 115.21 (s), 115.89 (d), 124.43 (q), 134.53 (s), 148.73 (s), 158.13
(s), 167.10 (s), 169.84 (s), 185.64 (s).

¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 19)

Spektrum No 16. ZP Bileşığının IR Spektrumu

Spektrum No 17. ZP Bileşğinin ^1H NMR SpektrumuSpektrum No 18. ZP Bileşğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 19. ZP Bileşğinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu

d. 2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin-N-oksit Sentezi (S-4)

S-3 bileşği (3.27 g , 0.01 mol) 10 ml CHCl_3 da çözüldü. Çözelti tuz-buz karışımında soğutuldu. Manyetik karıştırıcı ile karıştırılmak suretiyle, üzerine *m*-kloroperbenzoik asitin (3.22 g, 0.0150 mol) 10 ml CHCl_3 daki çözeltisi, ayırma hunisi yardımıyla, 30 dakikada damla damla ilave edildi. *m*-Kloroperbenzoik asit ilavesi tamamlandıktan sonra, karıştırma ve soğutma işlemine 1.5 saat daha devam edildi. Reaksiyonun bittiğİ İ.T.K. kontrolleri ile

tespit edildi. Çözelti 3 kez 60 ml %10 luk NaHCO_3 çözeltisi ile, daha sonra da 1 kez 20 ml su ile yıkandı. CHCl_3 lu faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve alçak basınçta distillendi. Bir sonraki basamağa bu ham ürün (3.21 g, %94) ile geçildi. Fakat spektral analizler için ham ürünün küçük bir kısmı preparatif İ.T.K.yöntemiyle saflaştırıldı [çözücü sistemi: C_6H_6 : CHCl_3 : CH_3COCH_3 (4:4:2; tank NH_3 buharlarıyla doyurulmuştur)].

S-4 Bileşiğinin Spektral Bulguları

UV (Spektrum No 20)

MeOH

λ_{maks} (log ϵ) 207 (4.55), 273 (3.72), 284 (3.68) nm.

^1H NMR (Spektrum No 21)

δ 2.90 (1H, *dd*, $J = 10.4; 12.6$, $-\text{CH}_2$)

3.14-3.25 (2H, *m*, $-\text{CH}_2$)

3.39 (3H, *s*, $\text{N}-\text{CH}_3$)

3.69-3.75 (1H, *m*, $-\text{CH}_2$)

3.75 (3H, *s*, $-\text{OCH}_3$)

3.80-3.85 (1H, *m*, $-\text{CH}_2$)

3.85 (3H, *s*, $-\text{OCH}_3$)

3.85 (3H, *s*, $-\text{OCH}_3$)

4.01-4.12 (1H, *m*, $-\text{CH}_2$)

4.98 (1H, *dd*, $J = 3.9; 6.4$, H-1)

5.70 (1H, *s*, H-8)

6.65 (1H, *s*, H-5)

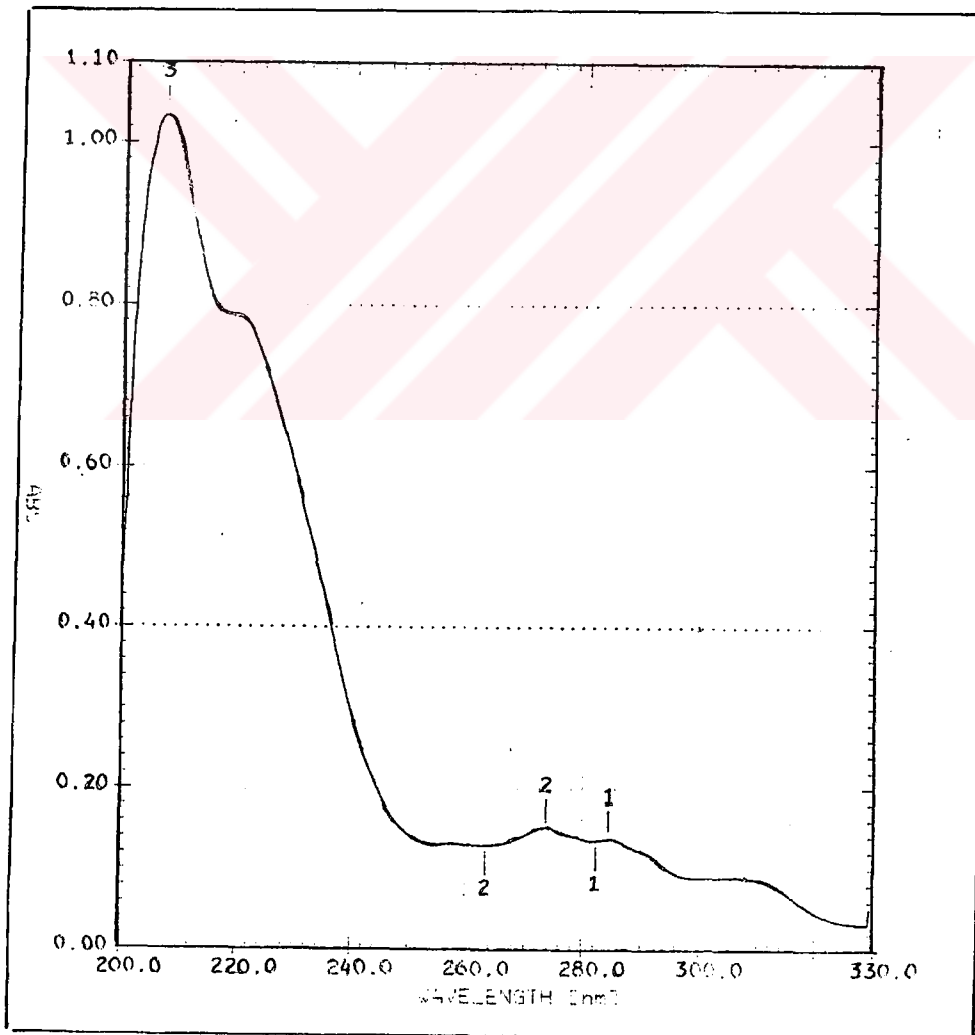
6.79 (2H, *d*, *J*= 8.7, H-3' ve H-5')

7.02 (2H, *d*, *J*= 8.6, H-2' ve H-6')

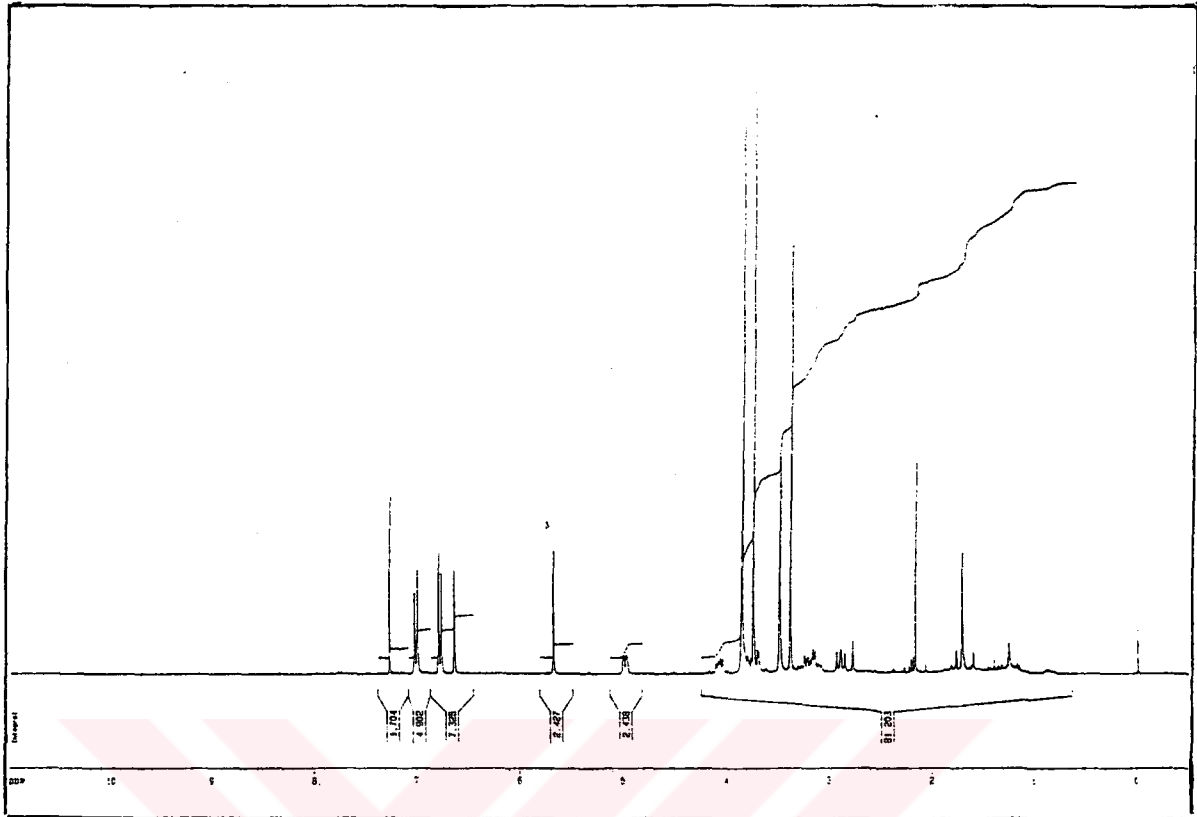
¹³C NMR (Spektrum No 22)

δ 23.57 (t), 35.59 (t), 51.05 (q), 55.10 (t), 55.23 (q), 55.44 (q), 55.89 (q), 72.48 (d), 110.61 (d), 111.53 (d), 114.17 (d), 119.49 (s), 121.08 (s), 126.11 (s), 131.56 (d), 147.06 (s), 149.31 (s), 158.98 (s).

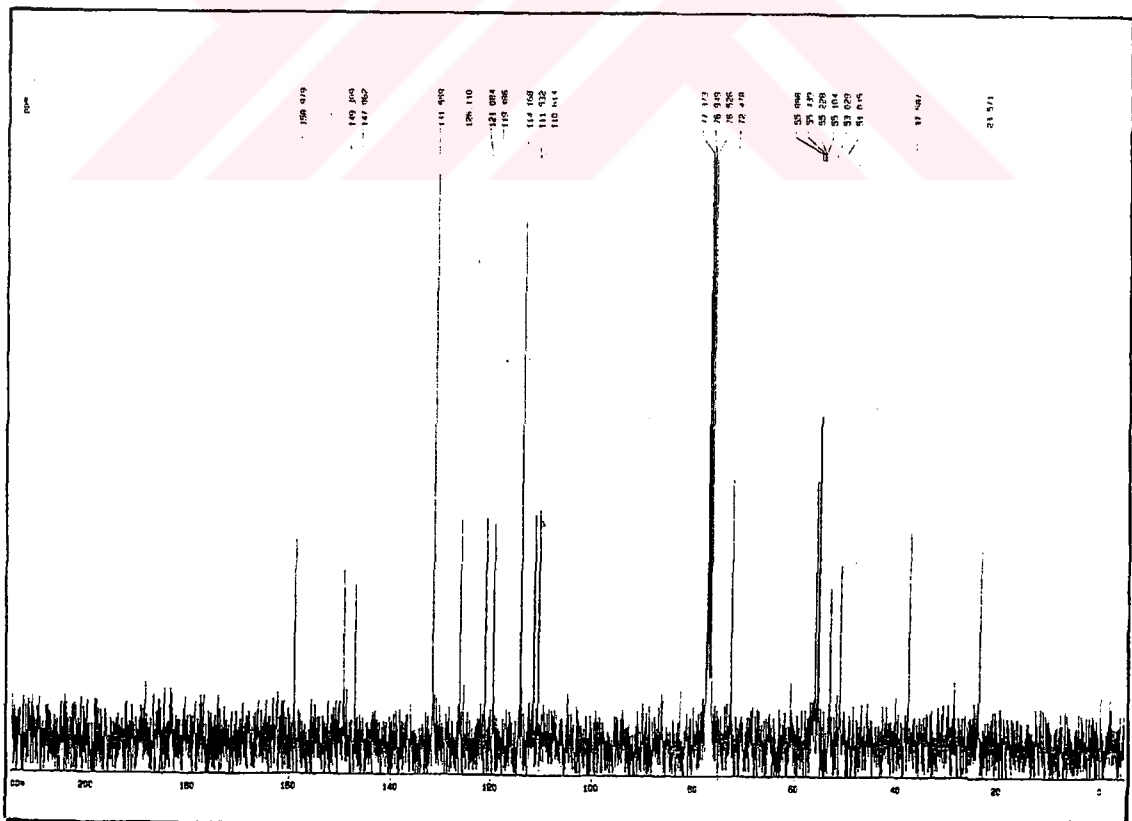
¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 23)



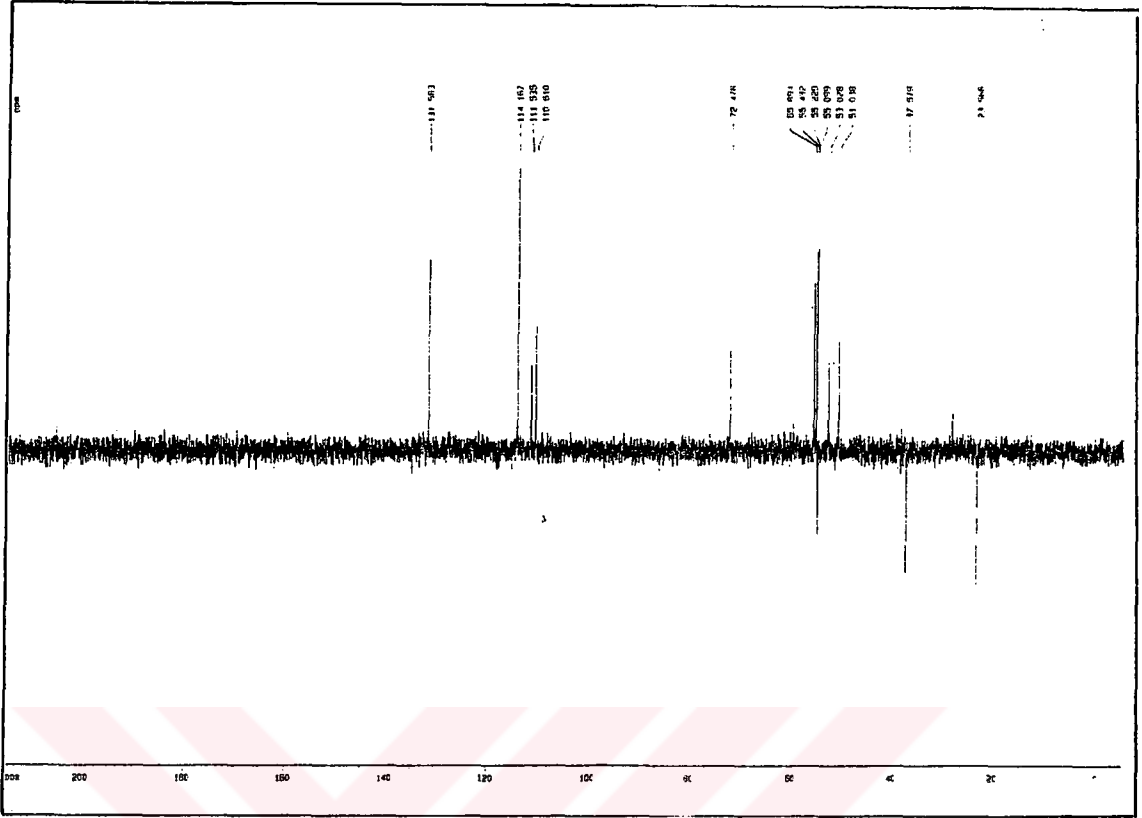
Spektrum No 20. S-4 Bileşiminin UV Spektrumu



Spektrum No 21. S-4 Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu



Spektrum No 22. S-4 Bileşğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Spektrum No 23. S-4 Bileşiğinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu

e. 2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin-N-oksit Pirolizi

S-4 bileşiği (3.00 g, 0.009 mol) 10 ml CHCl_3 da çözüldü. Piroliz amacıyla kullanılan mikrosüblimasyon aletinde, alçak basınç altında, 160°C ye kadar ısıtılmış bir kum banyosuna daldırıldı. Sıcaklık yavaş yavaş artırılarak 210°C ye kadar yükseltildi. Piroliz işlemi 1 saatte tamamlandı. Mikrosüblimasyon aletinin soğutucu yüzeyinde biriken açık sarı renkli ürün ile dibinde toplanan koyu renkli ürün CHCl_3 ile çözülerek ayrı kaplarda toplandı. Bu iki ürün üzerinde İ.T.K. kontrolleri yapıldı. Piroliz sonucunda mikrosüblimasyon aletinin kondansör yüzeyinden alınan 60 mg ürün üzerinde yapılan İ.T.K. çalışmaları, karışımda Dragendorff belirtecine olumlu yanıt veren miktar bakımından çalışılabilecek 3 lekenin olduğunu gösterdi. Tespit edilen bu

lekeler preparatif İ.T.K. ile [çözücü sistemi: C₆H₆:CHCl₃:MeOH (40:40:10; tank NH₃ buharlarıyla doyurulmuştur)] birbirinden ayrıldı. Bu ürünlere R_f değeri büyüklüklerine göre sırasıyla S-5a, S-5b ve S-5c(6.1 mg, 9 mg ve 4.7 mg) kodu verilmiştir. Mikrosüblimasyon aletinin dibinden alınan koyu renkli ürün üzerinde yapılan İ.T.K. kontrollerinde Dragendorff belirtecine olumlu yanıt veren hiçbir lekeye rastlanılmadı.

I. S-5a Bileşiğinin Spektral Bulguları

¹H NMR (Spektrum No 24)

- δ 3.71 (3H, s, -OCH₃)
3.79 (3H, s, -OCH₃)
3.89 (3H, s, -OCH₃)
6.78 (1H, s, H-8)
6.79 (2H, d, J= 9.0, H-3' ve H-5')
6.97 (1H, s, H-5)
7.47 (1H, d, J= 5.4, H-4)
7.79 (2H, d, J= 9.0, H-2' ve H-6')
8.29 (1H, d, J= 5.5, H-3)

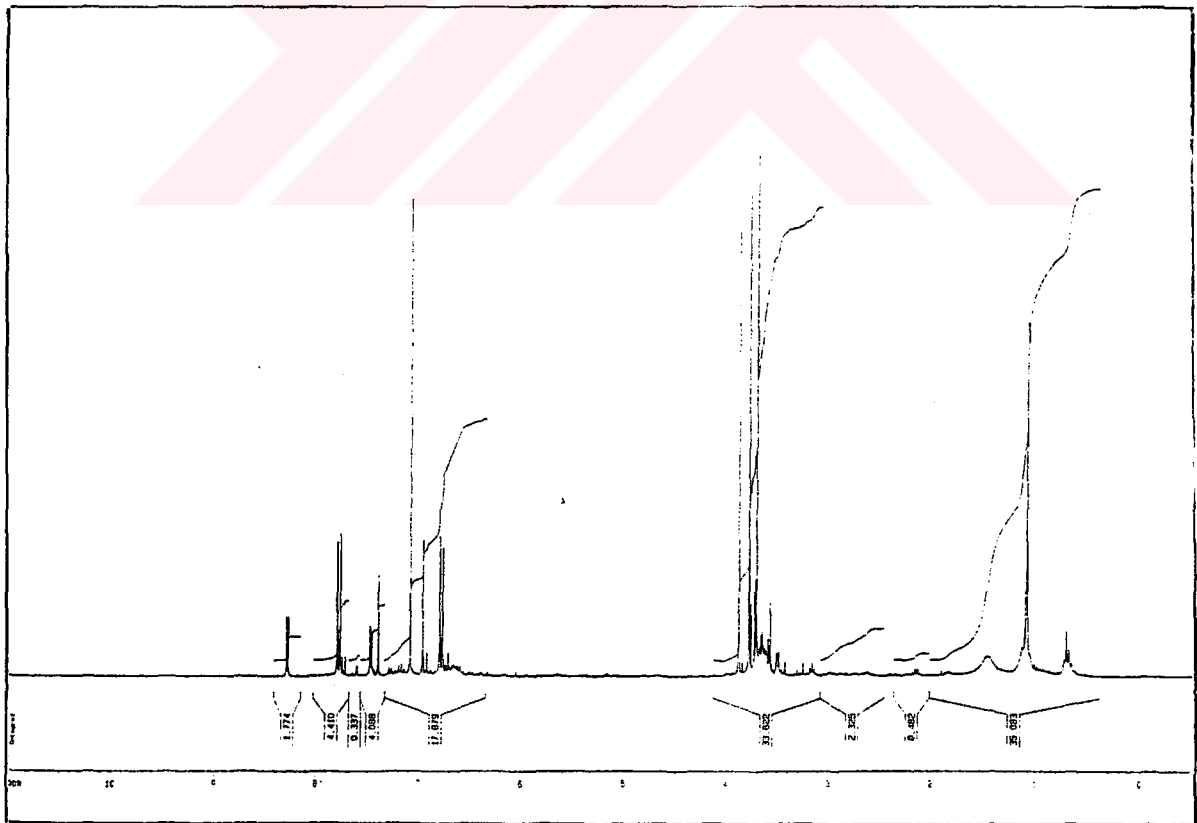
¹³C NMR (Spektrum No 25)

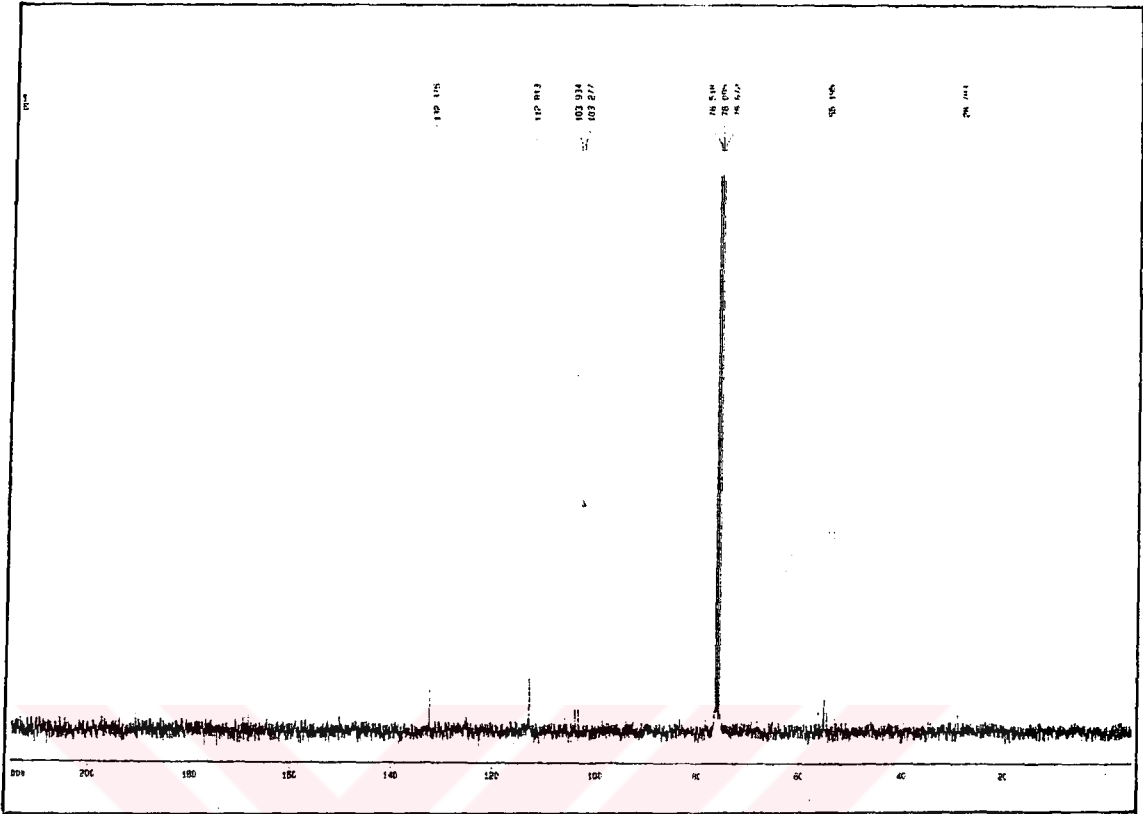
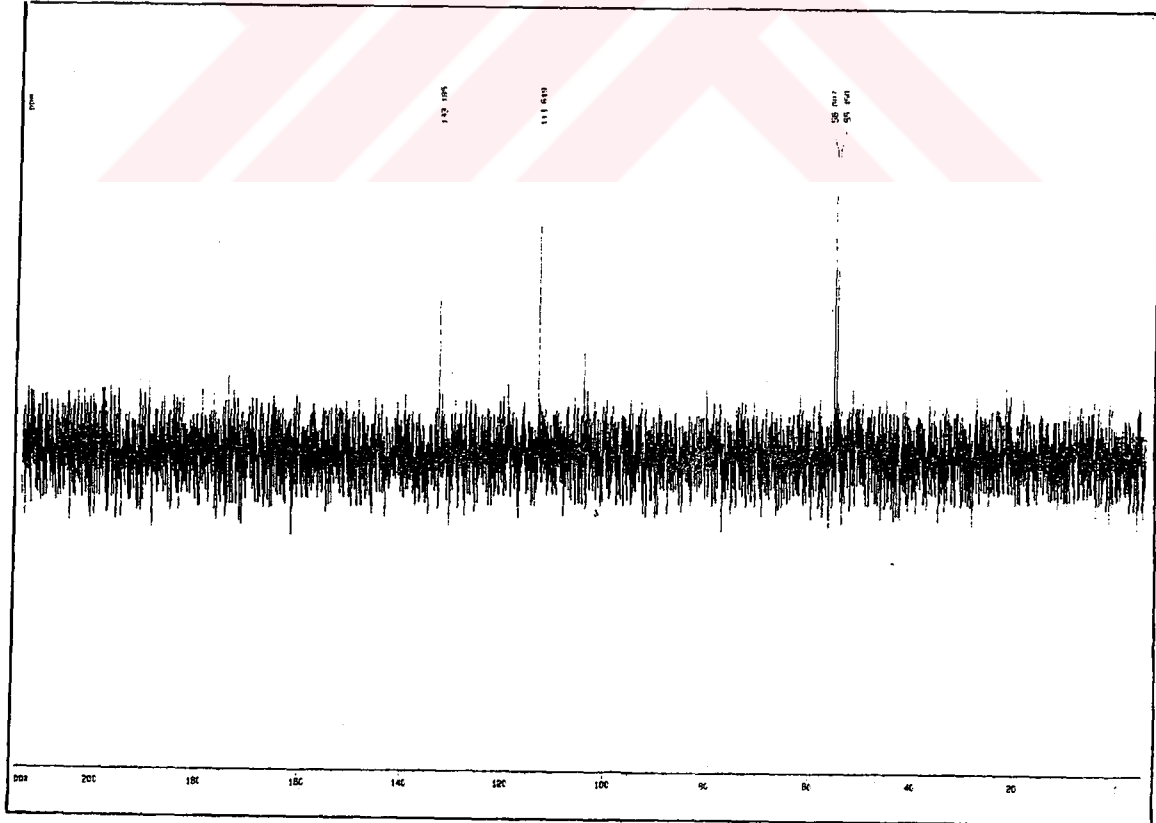
- δ 28.78 (d), 55.20 (q), 103.28 (d), 103.93 (d), 112.81 (d), 132.38 (d).

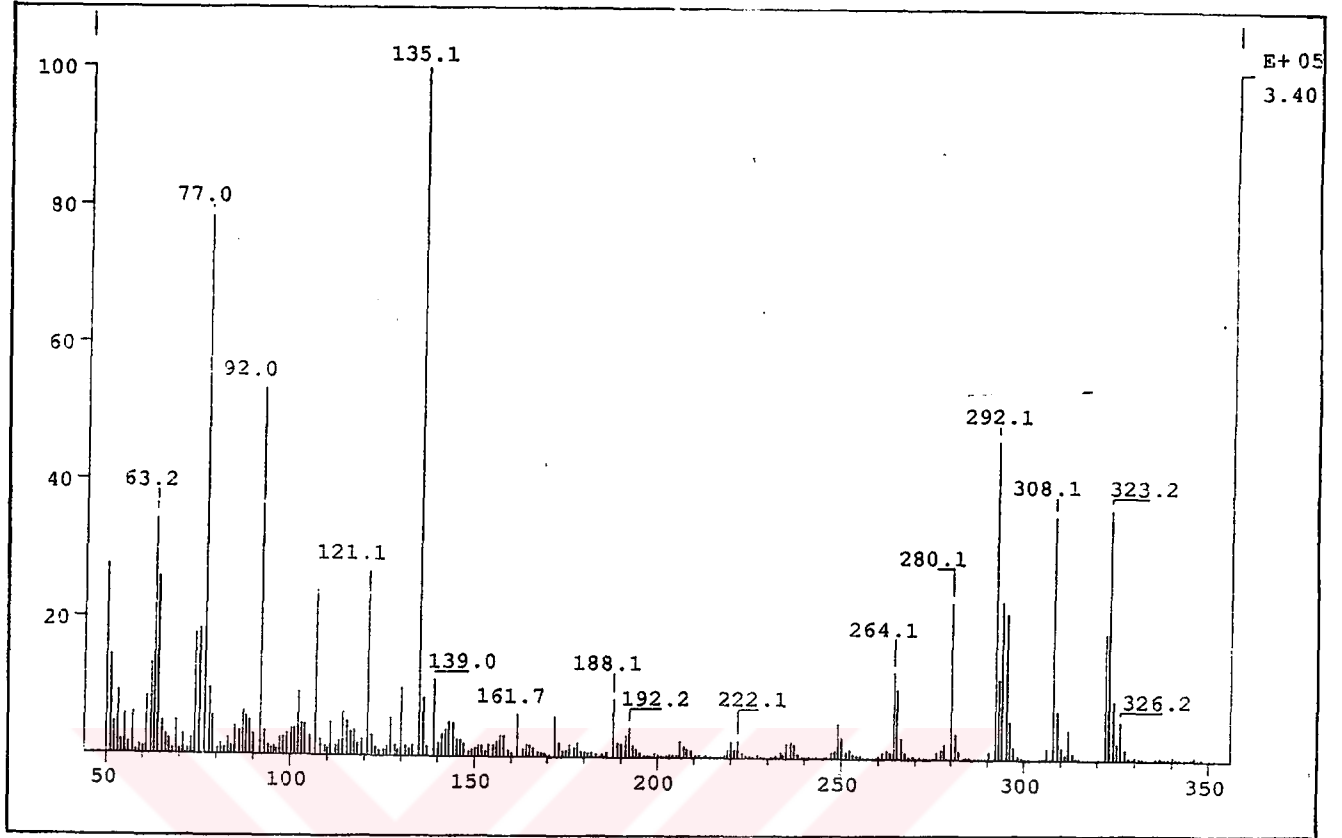
¹³C NMR-DEPT (Spektrum No 26)

EIMS (Spektrum No 27)

m/z (%) 323 (M⁺, 36), 322 (18), 308 (35), 295 (21), 294 (23), 292 (46),
280 (22), 135 (100), 121 (26), 107 (24).

Spektrum No 24. S-5a Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu

Spektrum No 25. S-5a Bileşğinin ^{13}C NMR SpektrumuSpektrum No 26. S-5a Bileşğinin ^{13}C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 27. S-5a Bileşğinin EI Kütte Spektrumu

II. S-5b Bileşğinin Spektral Bulguları

^1H NMR (Spektrum No 28)

- δ 2.93 (2H, t, $J=6.8$, H-4)
- 3.13 (3H, s, N-CH₃)
- 3.54 (2H, t, $J=6.8$, H-3)
- 3.91 (3H, s, -OCH₃)
- 3.92 (3H, s, -OCH₃)
- 6.62 (1H, s, H-8)
- 7.60 (1H, s, H-5)

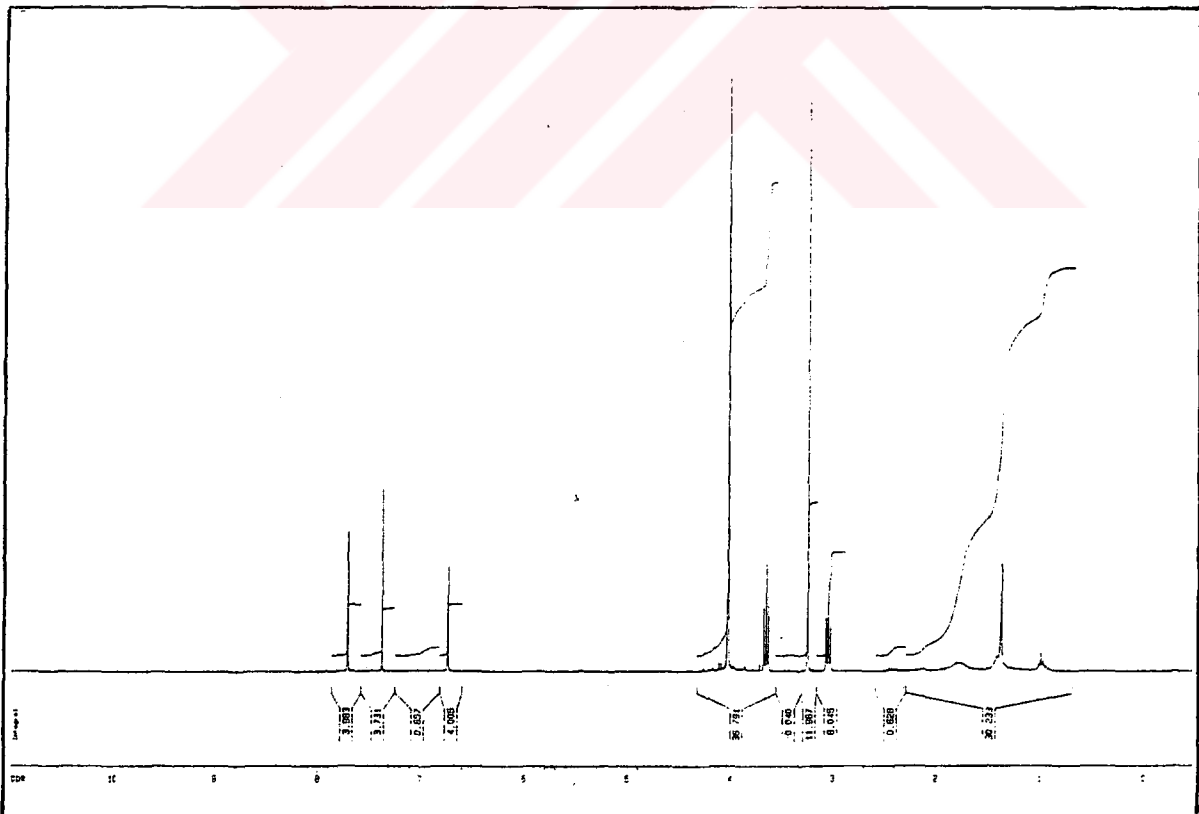
^{13}C NMR (Spektrum No 29)

δ 27.44 (t), 35.07 (q), 48.31 (t), 55.92 (q), 56.00 (q), 109.16 (d), 110.41 (d).

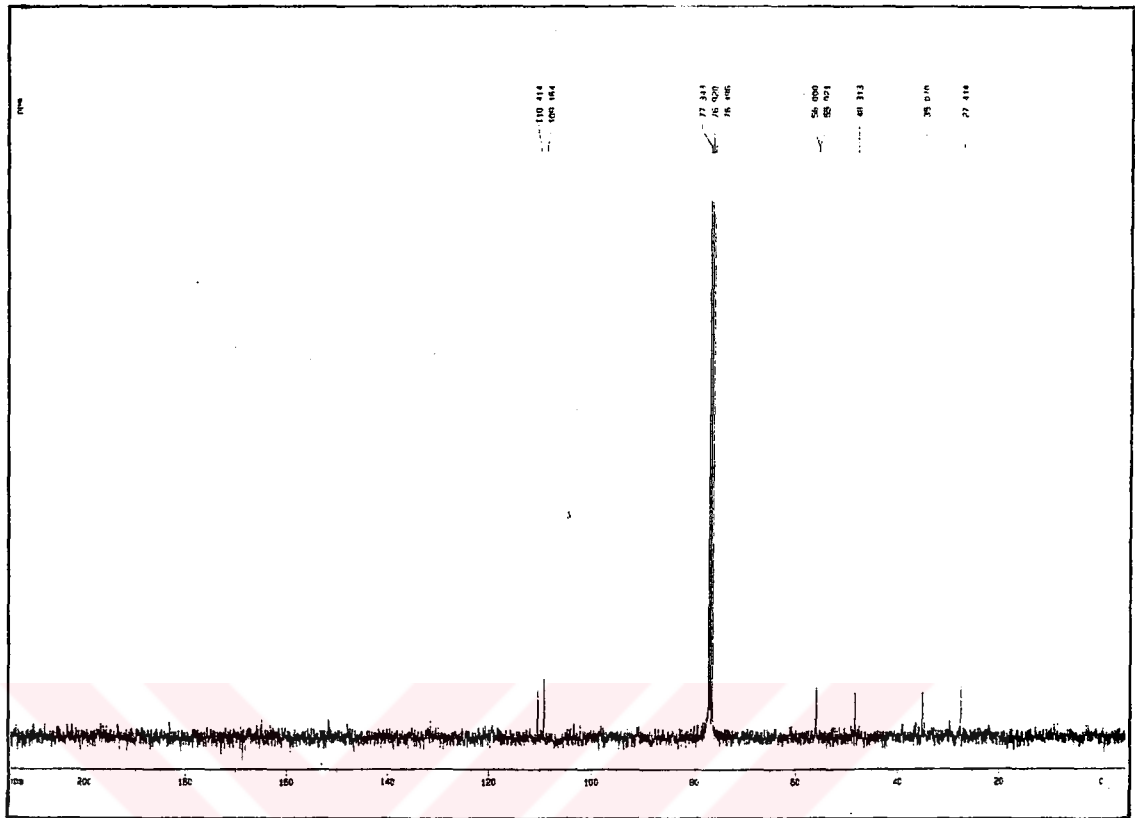
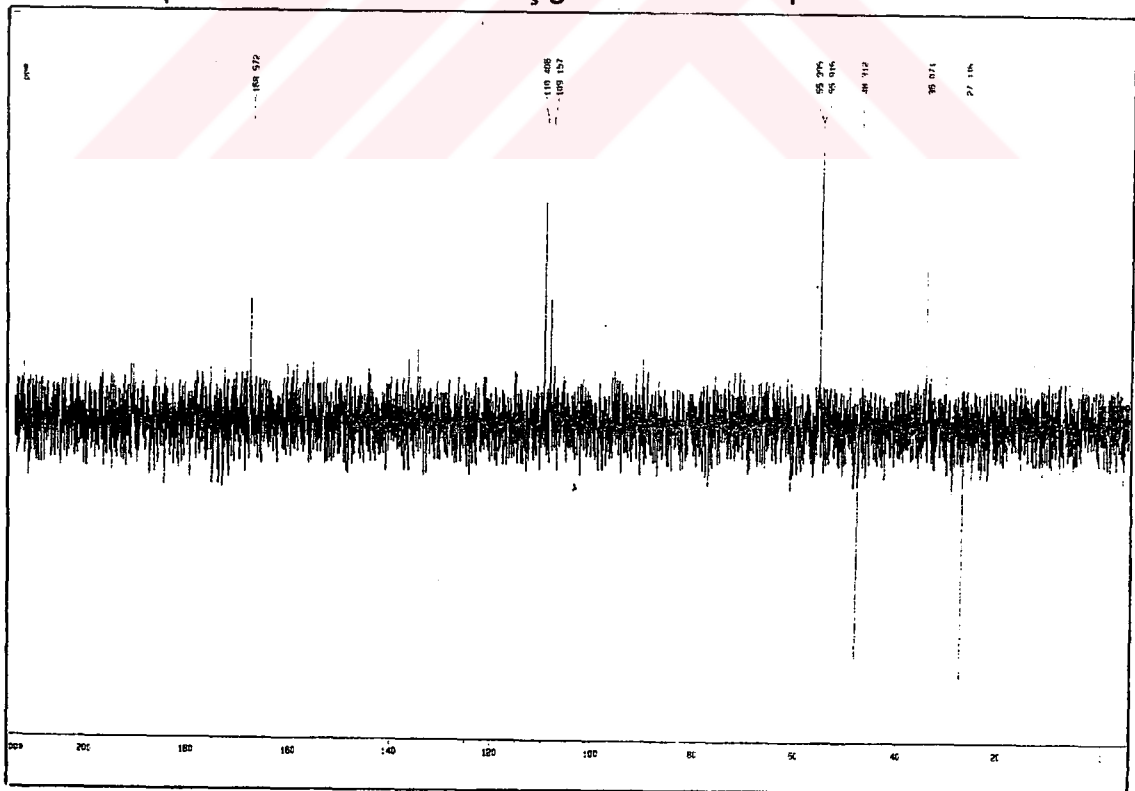
^{13}C NMR-DEPT (Spektrum No 30)

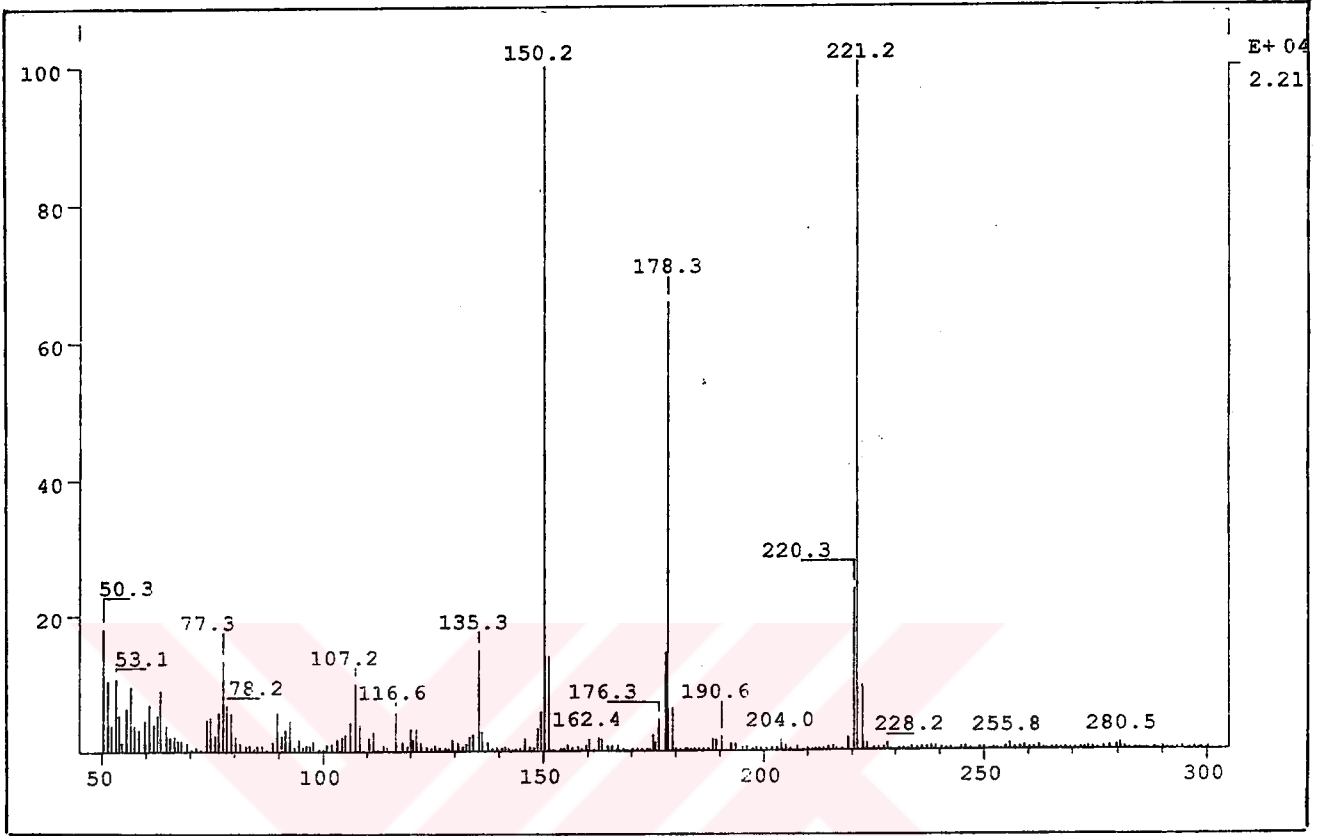
EIMS (Spektrum No 31)

m/z (%) 221 (M^+ , 95), 220 (23), 178 (65), 177 (14), 150 (100), 135 (14).



Spektrum No 28. S-5b Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

Spektrum No 29. S-5b Bileşğinin ¹³C NMR SpektrumuSpektrum No 30. S-5b Bileşğinin ¹³C NMR-DEPT Spektrumu



Spektrum No 31. S-5b Bileşğinin EI KütLe Spektrumu

III. S-5c Bileşğinin Spektral Bulguları

^1H NMR (Spektrum No 32)

(CDCl_3 içerisinde)

δ 3.86 (3H, s, N- CH_3)

3.97 (3H, s, - OCH_3)

4.23 (3H, s, - OCH_3)

4.41 (3H, s, - OCH_3)

6.93 (1H, s, H-8)

^1H NMR (Spektrum No 33)

(Aseton- d_6 içerisinde)

δ 3.71 (3H, s, - NCH_3)

3.84 (3H, s, - OCH_3)

4.06 (3H, s, - OCH_3)

4.28 (3H, s, - OCH_3)

7.00 (1H, s, H-8)

7.13 (2H, *d*, *J*= 8.0, H-3' ve H-5')

7.05 (2H, *d*, *J*= 8.8, H-3' ve H-5')

7.61 (1H, *s*, H-5)

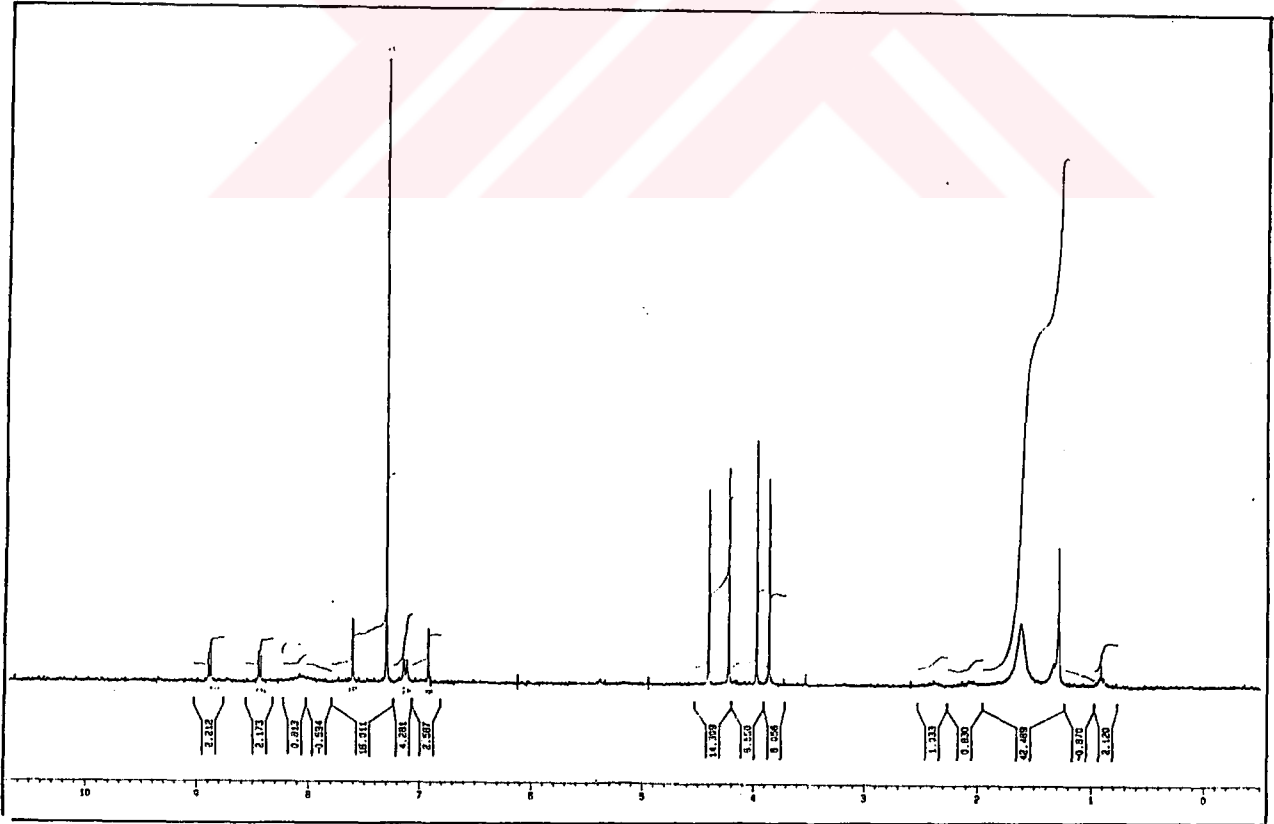
7.85 (2H, *d*, *J*= 7.1, H-2' ve H-6)

8.44 (1H, *d*, *J*= 6.7, H-4)

8.89 (1H, *d*, *J*= 6.8, H-3)

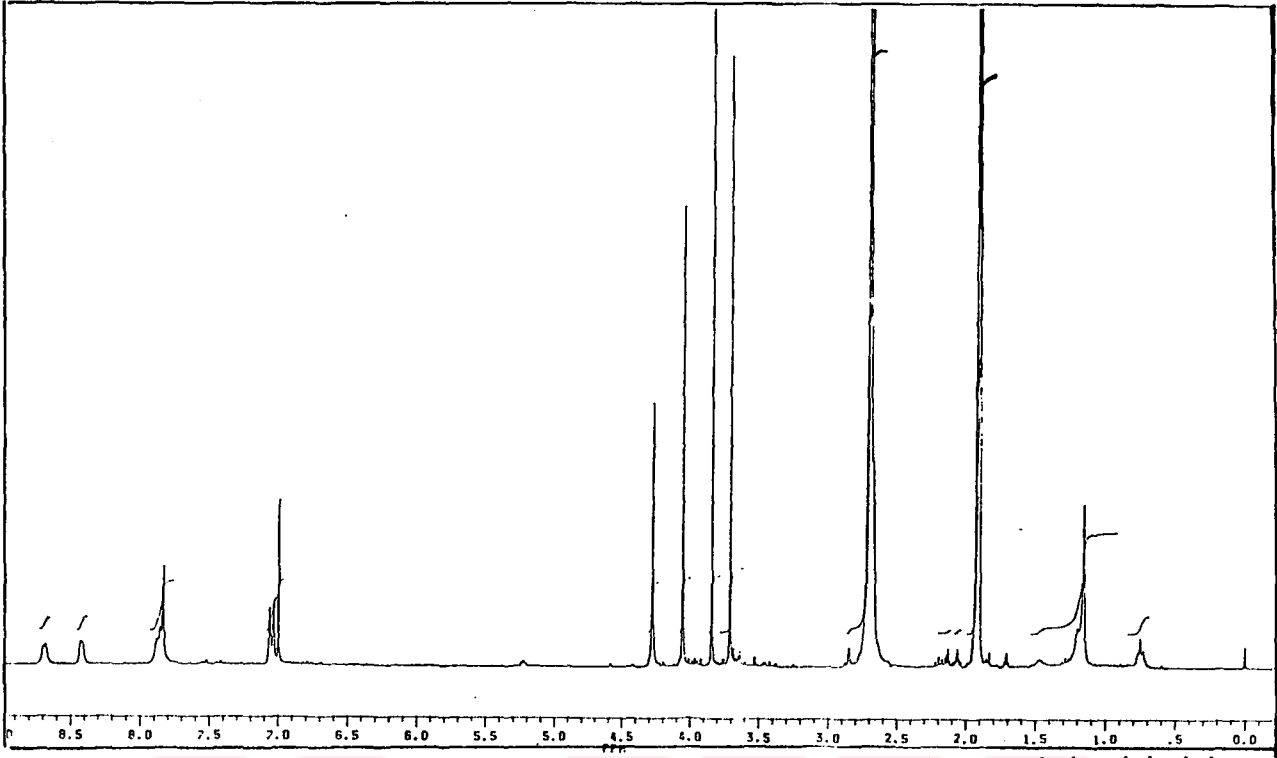
EIMS (Spektrum No 33)

m/z (%) 323 (40), 322 (27), 309 (27), 308 (22), 294 (24), 292 (26), 280
(33), 142 (36), 135 (100), 127 (20), 121 (21), 107 (25).

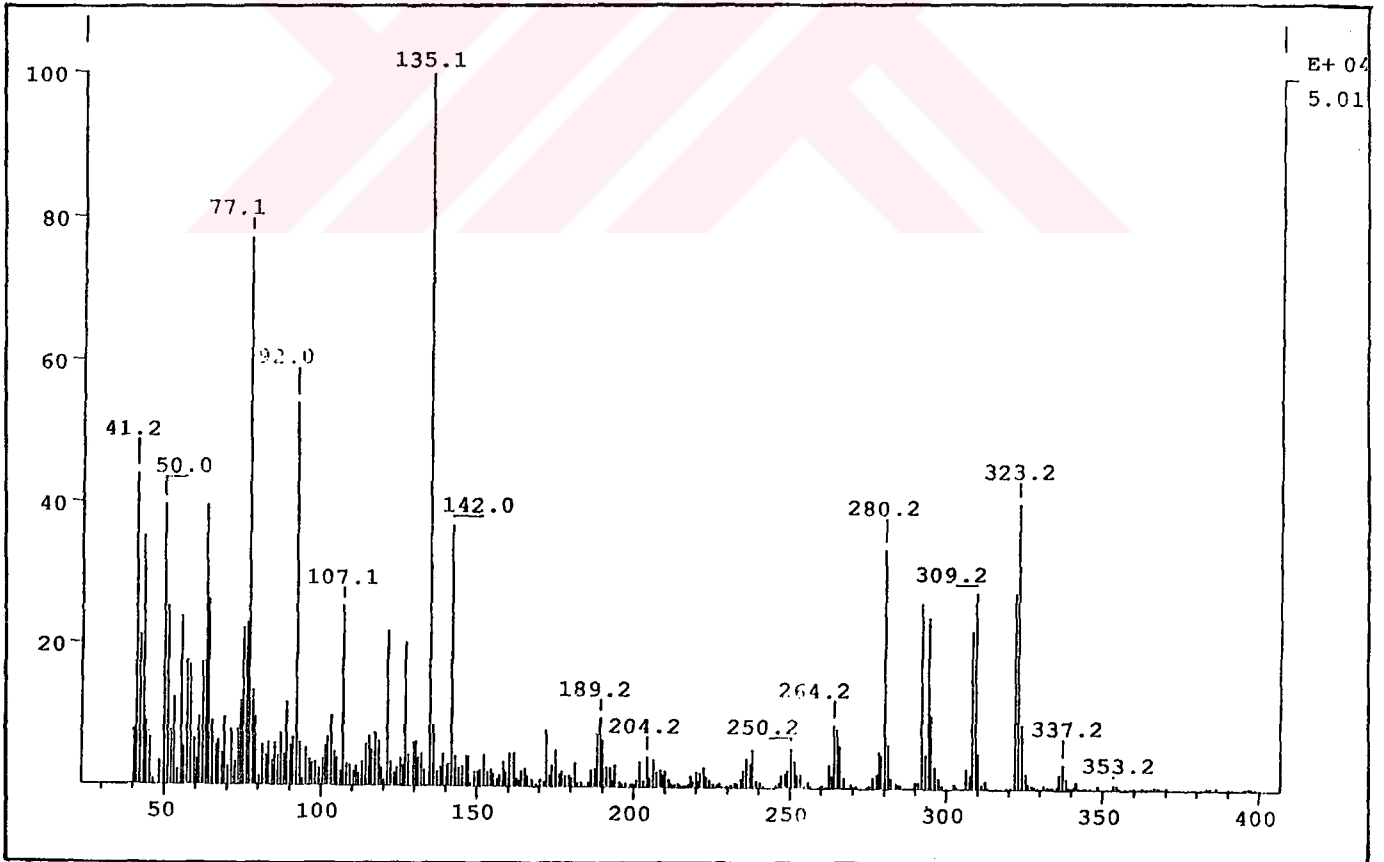


Spektrum No 32. S-5c Bileşığının ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃ içerisinde)

53



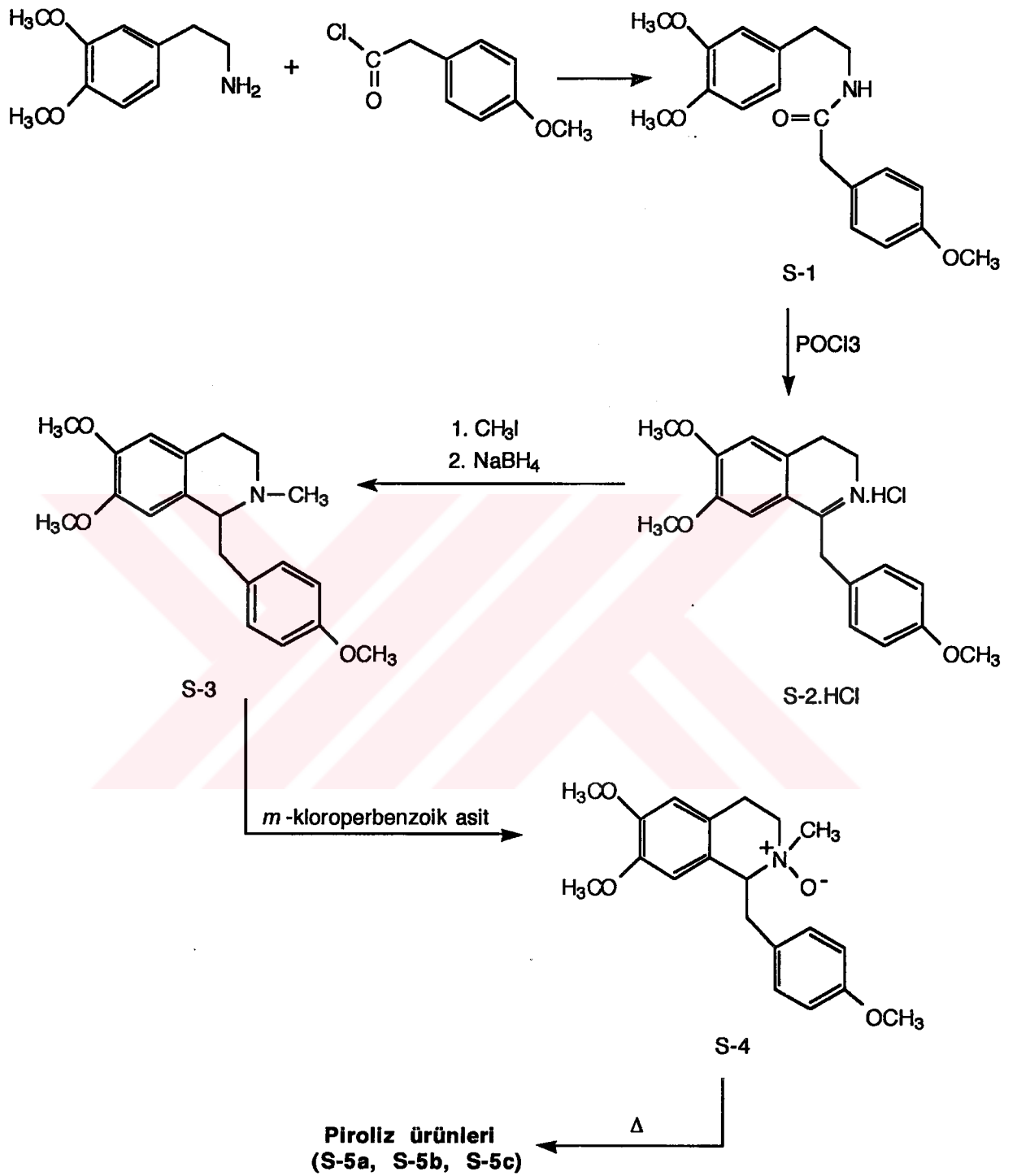
Spektrum No 33. S-5c Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu (Aseton-d₆ içerisinde)



Spektrum No 34. S-5c Bileşğinin EI Kütile Spektrumu

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada; N-oksitlerin termal dekompozisyonla hareket maddesinin niteliklerine bağlı olarak çok değişken ve ilginç ürünler verdiği bilindiğinden, total sentezle elde ettiğimiz 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit bileşiği üzerinde piroliz uygulanmış ve elde edilen piroliz ürünlerinin yapıları spektral analiz yöntemlerinden yararlanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Piroliz başlangıç ürünü olan 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit türevinin total sentezinin (Şema 18) ilk aşamasında N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamit (S-1) bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin Bischler-Napieralski tepkimesine göre POCl₃ ile siklizasyonu ile 1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin (S-2) kazanılmıştır. Bu dihidro türevin CH₃I ile katernizasyonunu takiben NaBH₄ ile redüksiyonu sonucu 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (S-3) elde edilmiştir. Daha sonra bu türev *m*-kloroperbenzoik asit ile muamele edilerek, piroliz için gerekli olan N-oksit (S-4) türevi haline dönüştürülmüştür. Gerek sentez sonuç bileşiğinin gerekse ara ürünlerin yapılarının aydınlatılmasında spektral analiz yöntemlerinden (UV, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR-DEPT ve kütle spektrometrisi) yararlanılmıştır.



(Şema 18)

A. N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamid Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi (S-1)

N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamid bileşiği (S-1), homoveratrilamin ile *p*-metoksifenilasetil klorürün etkileştirilmesiyle erime derecesi 123° C olan beyaz renkli kristaller halinde, %61 verimle elde edilmiştir. Söz konusu amit bileşiği literatürde kayıtlı bir bileşiktir (lit. 124-125°) (27).

S-1 kodlu bileşiğin, sentezi yapılması istenen ürün olduğuna dair ilk somut bilgiler bileşiğimizin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumundan sağlanmıştır. Spektrumda görülen tüm sinyaller oluşması beklenen bileşiğin formülü ile uyum içerisinde dir. Bileşiğin yapısında yer alan toplam üç adet metoksil grubuna ait her biri üçer protonluk entegrasyona sahip üç keskin singlet sırasıyla δ 3.80, 3.82 ve 3.86 da görülmektedir. N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] grubunda α- konumunda olan metilen grubunun hidrojenleri δ 3.43 de *J* değeri 6.4 Hz olan bir triplet şeklinde izlenirken, β-metilen grubu protonları ise δ 2.67 de 6.9 Hz değerinde *J* değerine sahip olan bir triplet halinde görülmektedir. Karbonil grubuna komşu olan metilen grubundaki α-hidrojenler, iki protonluk entegrasyona sahip bir singlet halinde δ 3.47 de yer almaktadır. Bu sinyallerin oldukça aşağı alanda görülmesi, bir taraftan fenil halkasına diğer taraftan da karbonil grubuna komşu olmalarıyla açıklanabilmektedir. δ 5.38 de tek hidrojenlik yaygın bir singlet (broad singlet) halinde izlenen absorpsiyon, azot üzerindeki asit karakterdeki amit hidrojenine aittir.

Spektrumun aromatik sahasına ait entegrasyon, alifatik protonların haricinde yedi tane daha protonun varlığını göstermiştir. Bu aromatik protonlara ait sinyaller oldukça dar bir alanda, ancak belirgin tarzda bölünmüş

bir şekilde görülmektedir. Bu protonlardan N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] grubuna ait üç tanesinin bir ABX sistemi oluşturması beklenir. δ 6.55 de 2.0 ve 8.1 Hz lik J değerlerine sahip olan bir proton değerindeki dublet-dublet, bir *o*- ve bir *m*- etkileşmesi bulunması beklenen N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] grubuna ait H-6 dır. Sadece *m*- etkileşime maruz kalan H-2, δ 6.61 de 1.9 Hz lik bir J değerine sahip olan bir dublet halinde sinyal vermektedir. δ 6.72 de 8.1 Hz lik J değerine sahip olan bir proton değerindeki dublet, sadece bir *o*- etkileşmesi bulunması beklenen H-5 e aittir.

p-Metoksifenilasetamit yapısının fenil halkası üzerindeki aromatik protonların (dört adet) her biri iki protonluk iki dublet halinde görülmesi, 1,4-disübstitüye benzer türevlerinin beklenen özelliğidir. Buna uygun olarak; δ 6.83 ($J= 8.7$ Hz) ve δ 7.07 ($J= 8.6$ Hz) de her biri iki protonluk iki dublet halinde izlenen sinyaller, sırasıyla H-3', H-5' ve H-2', H-6' nün rezonansına aittir.

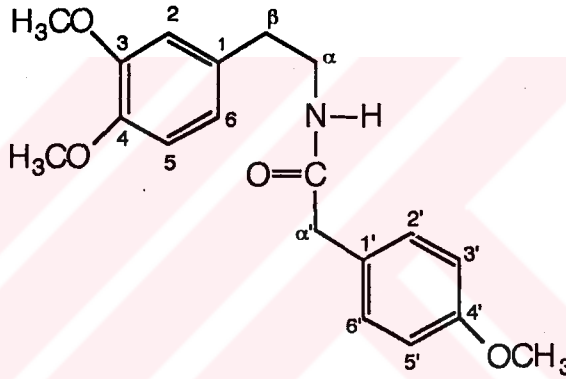
Bileşiğin metanol içerisinde alınan UV spektrumunda üç absorpsiyon maksimumu sırasıyla 208, 229 ve 278 nm lerde izlenmektedir. Bu değerler, oksokrom gruplarla sübstitüye olmuş benzen kromoforu ve nonkonjuge amit karbonil kromoforu için beklenen değerlerle uyum içindedir (28).

Bileşiğimizin ci kütle spektrumunda moleküler iyonun m/z değerinin 329 olduğu görülmektedir. Bu değer, sentezi yapılan $C_{19}H_{23}NO_4$ kapalı formülündeki amit türevi için hesaplanan molekül ağırlığıyla aynıdır. Ayrıca m/z 330 da ($M+H$) ve m/z 347 de ($M+NH_4$)⁺ piklerinin görülmesi de sentezin gerçekleştiğine dair diğer bir kanıttır.

Sentezi yapılan bileşiğin ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarının değerlendirilmesi sonucunda saptanan kimyasal kayma değerleri beklenen değerlerle uyum içindedir. ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarının birlikte değerlendirilmesi sonucu sentezi yapılması beklenen hedef bileşikten beklenen üç adet metilen karbonu (δ 35.89, 41.53, 43.80), üç adet metoksil

karbonu (δ 56.11, 56.68, 56.76), yedi adet metin karbonu [δ 112.18, 112.67, 115.23 (C-3' ve C-5'), 121.45, 131.36 (C-2' ve C-6')] ve altı adet katerner karbon (δ 127.57, 131.99, 148.52, 149.90, 159.70 ve 172.18) görülmüştür.

Gerek yukarıda belirtilen spektral analiz sonuçlarının ışığında, gerekse elde edilen bulguların literatürde bu ve benzeri bileşikler için rapor edilmiş olan değerlerle uygunluk göstermesi nedeniyle S-1 kodlu bileşiğimizin, aşağıda açık formülü verilen N-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamit olduğu kanıtlanmıştır.



B. 1-(*p*-Metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin Hidroklorür Bileşiğinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi (S-2.HCl)

N-[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]-*p*-metoksifenilasetamitin CH₃CN içerisinde POCl₃ beraberinde Bischler-Napieralski şartlarında siklizasyona tabi tutulmasıyla S-2 kodlu bileşiğimiz elde edilmiştir. Ancak gerek İ.T.K. çalışmalarından, gerekse ¹H ve ¹³C NMR analiz sonuçlarından anlaşıldığı üzere, bileşiğin baz halde stabil olmadığı ve kısa süre içinde dekompozisyona

uğrayarak çok sayıda komponent içeren bir karışıma dönüştüğü görülmüştür. Bu nedenden dolayı bileşik daha stabil olan hidroklorür tuzu halinde %89 verimle elde edilmiştir. Ham hidroklorür tuzunun asetondan kristallendirilmesi ile kazanılan bileşiğin erime derecesi 192° C olarak saptanmıştır (lit.165°) (27).

S-2.HCl bileşiğinin yapı teyidi UV, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR-DEPT ve kütle spektrumlarından sağlanan verilerle gerçekleştirilmiştir.

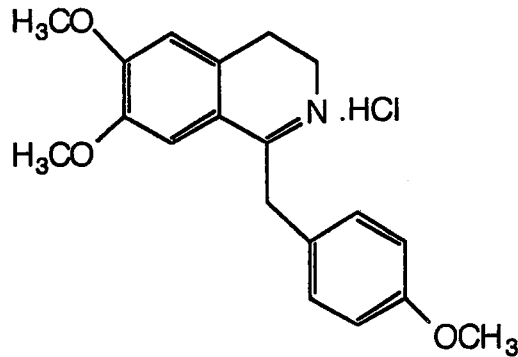
Bileşiğin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumunda izlenen sinyallerin kimyasal kayma değerleri ve *J* değerleri, beklenen değerlerle uyum içindedir. δ 3.01 de 8.1 Hz lik bir *J* değerine sahip iki proton değerinde görülen triplet, 3,4-dihidroizokinolin çekirdeğinin 4 konumunda bulunan metilen protonları için karakteristik bir sinyaldir. δ 3.93 de iki protonluk bir bir entegrasyona sahip multiplet şeklinde görülen sinyalin 3,4-dihidroizokinolin çekirdeğinin 3 konumundaki metilen protonlarının rezonansına ait olduğu görülmüştür. Bileşikteki üç adet metoksil grubuna ait her biri üçer protonluk singletler ise sırasıyla δ 3.75, 3.84 ve 3.96 da görülmektedir. İzokinolin halkasının 5 ve 8 konumlarındaki aromatik protonların kimyasal kaymaları sırasıyla δ 7.29 ve 6.77 de olup, birer hidrojen değerinde iki keskin singlet şeklinde görülmektedir. 1 konumundaki *p*-metoksibenzil grubunun α-protonları δ 4.60 da iki protona karşılık gelen bir singlet, aromatik protonları ise her biri iki protonluk iki dublet halinde δ 6.83 (*J*= 8.8 Hz, H-3' ve H-5') ve δ 7.36 (*J*= 8.8 Hz, H-2' ve H-6') da görülmüştür.

Bileşiğin metanol içerisinde alınan UV spektrumunda dört absorpsiyon maksimumu sırasıyla 205, 226, 276 ve 308 nm lerde izlenmektedir. Bu absorpsiyonlar 3,4-dihidroizokinolin genel yapısındaki bileşiklerden beklenen değerlerdir.

Bileşğin amonyak ile alınan ci kütle spektrumunda m/z değeri 312 olan (M+H) pikinin görülmesi, sentez edilen $C_{19}H_{21}NO_3$ kapalı formülündeki 3,4-dihidroizokinolin türevi için hesaplanan molekül ağırlığına uygundur.

Bileşğin ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarına göre, üç adet metilen karbonu [δ 25.27, 37.67, ve 40.73 (C-4, C- α ve C-3)], üç adet metoksil karbonu (δ 55.19, 56.25, 56.44), altı adet metin karbonu [δ 110.84 (C-8), 112.19 (C-3' ve C-5'), 114.68 (C-5), 130.01 (C-2' ve C-6')] ve yedi adet katerner karbon (δ 117.14, 125.33, 133.79, 148.50, 156.02, 159.13 ve 174.35) tespit edilmiştir. Bu kimyasal kayma değerleri, gerek toplam karbon sayısı bakımından, gerekse bu karbonların cinsi bakımından sentezi beklenen hedef bileşik ile uyum içindedir.

Yukarıda belirtilen verilerin ışığında, S-2.HCl kodlu bileşimizin, S-1 bileşğinin Bischler-Napieralski şartlarında siklizasyonu ile kazanılması hedeflenen ve aşağıda açık kimyasal formülü verilen, literatürde kayıtlı 1-(p-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolin hidroklorür olduğu kesinlik kazanmıştır.



C. 2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin Bileşiminin Sentezi ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi (S-3)

S-3 kodlu bileşimimiz, 1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinin CH₃I ile katernizasyonunu takiben NaBH₄ ile redüksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bileşimin yapı teyidi UV, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR-DEPT ve ci kütle spektrumlarından sağlanan verilerle gerçekleştirilmiştir.

Bu bileşimin sentezi sırasında, 3,4-dihidroizokinolin türevinin CH₃I ile katernizasyonu sırasında, beklenen katerner türev yanında bir de yan ürünün oluştuğu gözlenmiştir. Bu yan ürüne ZP kodu verilmiş ve yapısı IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve ¹³C NMR-DEPT spektral analiz yöntemleriyle aydınlatılmaya çalışılmıştır.

S-3 kodlu bileşimin CDCl₃ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumu, 1-benzil-3,4-dihidroizokinolin yapısındaki başlangıç maddesinin metilasyon ve redüksiyon tepkimeleri sonucunda 1-benzil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin türevine dönüştüğünü kanıtlamaktadır. ¹H NMR spektrumunda 1 konumundaki protonun ve azota bağlı metil protonlarının sinyallerinin varlığı bu basamakta elde edilmesi amaçlanan bileşimin kazanıldığını göstermektedir. N-CH₃ protonlarına ait sinyal δ 2.55 de üç hidrojen değerinde keskin bir singlet halinde görülmüştür. İzokinolin halkasının 3 ve 4 konumlarında bulunan protonlar ile 1-benzil grubunun α- protonları; δ 2.59-2.65 de bir proton değerinde, δ 2.73-2.85 de üç proton değerinde, δ 3.16-3.30 da iki proton değerinde olmak üzere multipler halinde sinyal vermişlerdir. Bileşikteki metoksil protonlarına ait sinyaller ise sırasıyla δ 3.55, 3.77, 3.84 de keskin birer singlet şeklinde görülmüştür. 1 konumundaki proton, 5.0 ve 8.0 Hz lik *J* değerine sahip dublet-dublet halinde δ 3.70 de absorpsiyon

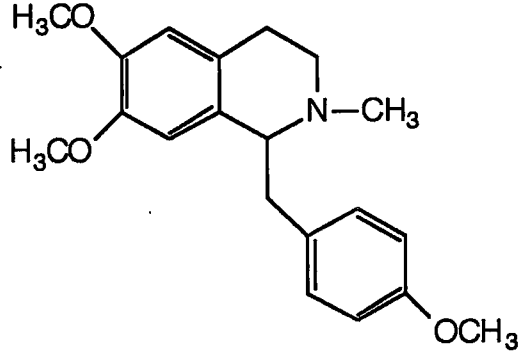
yapmaktadır. Aromatik sahada δ 5.99 ve 6.56 daki singletler sırasıyla H-8 ve H-5 protonlarının sinyalleridir. δ 6.80 ($J= 8.6$ Hz, H-3' ve H-5') ve 7.01 ($J= 8.6$ Hz, H-2' ve H-6') de iki proton değerindeki iki adet dublet, izokinolin halkasının 1 konumundaki *p*-metoksibenzil sübstitüentinin aromatik protonlarının absorpsiyonlarına aittir.

Bileşğin metanol içerisinde alınan UV spektrumunda, 208, 280 ve 284 nm lerde üç absorpsiyon maksimumu gözlenmiştir. Bu absorpsiyon maksimumları, tetrahidroizokinolin çekirdeğine sahip bileşikler için beklenen değerlerle uyum içindedir (29).

Bileşğin kapalı formülü $C_{20}H_{25}NO_3$ dür ve amonyak ile alınan ci kütle spektrumunda, m/z 328 değerinde (M+H) piki görülmüştür. Bu değer bileşğin moleköl ağırlığı ile uyum içindedir.

S-3 bileşğinin $CDCl_3$ içerisinde alınan ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarının sonuçları, istenilen sentezin gerçekleştiğini gösteren bir diğer kanıt olmuştur. Buna göre, üç adet metilen karbonu [δ 25.17 (C-4), 40.26 (C- α) ve 46.62 (C-3)], üç adet metoksil karbonu (δ 55.17, 55.40, 55.67), bir adet N-metil karbonu δ 42.40, yedi adet metin karbonu [δ 64.88 (C-1), 111.01 (C-8), 111.07 (C-5), 113.52 (C-3' ve C-5'), 130.66 (C-2' ve C-6')] ve altı adet katerner karbon (δ 125.50, 128.74, 131.69, 146.23, 147.25, 157.92) görülmüştür. Saptanan bu kimyasal kayma değerleri beklenen değerlerle uyum içindedir.

Bu verilerin ışığında, S-3 bileşğinin aşağıda açık formülü verilen 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin olduğu kesinlik kazanmıştır.



2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinin (S-3) sentezi sırasında 3,4-dihidroizokinolin türevinin CH₃ ile katernizasyonu aşamasında istenen katerner türev yanında bir de yan ürünün oluştuğu gözlenmiştir. Bu yan ürünün spektral bulguları, α -karbonunda bir oksidasyonun gerçekleştiğini tespit etmektedir.

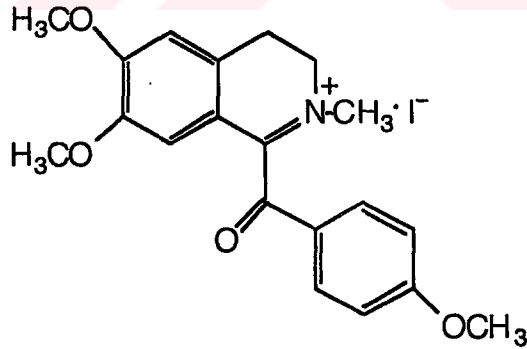
Bileşiğin KBr içerisinde alınan IR spektrumunda 1654 cm⁻¹ de izlenen C=O gerilme sinyalinin frekansı, α - α' konumlarından aromatik halkalarla konjuge olması nedeniyle düşük frekansa kaymış bir keton işlevsel grubu için uygun bir değerdir (30). Yapı hakkında en belirgin özelliği ortaya koyan bu sinyalin haricinde izlenen diğer absorpsiyonlar da, bileşikte bulunan diğer gruplara ait gerilme ve eğilme titreşimleri için beklenen değerlerle uyum içindedir (28).

¹H NMR spektrumunda sırasıyla δ 3.29-3.39, 4.12-4.19, 4.27-4.42, ve 4.86-4.98 de birer proton değerinde dört adet multiyet tespit edilmiş ve bu sinyallerin 3,4-dihidroizokinolin ana çekirdeğinin H-3 ve H-4 no lu protonlarına ait olduğu görülmüştür. δ 3.82, 3.93 ve 4.05 de görülen üçer protonluk keskin singletler metoksil gruplarının protonlarının absorpsiyonudur. Ayrıca δ 3.68 de görülen keskin singlet ise N-CH₃ protonuna aittir. δ 6.66 ve 7.10 daki singletler sırasıyla H-8 ve H-5 protonlarının sinyalleridir. 1 konumun-

daki *p*-metoksibenzil sübstitüentine ait aromatik protonlar, herbiri iki protonluk iki dublet halinde δ 7.13 ($J= 9.2$ Hz, H-3' ve H-5') ve 8.29 ($J= 8.9$ Hz, H-2' ve H-6') da görülmüştür. Ayrıca S-3 bileşiğinin 1 konumundaki *p*-metoksibenzil sübstitüentine ait α protonlarının ^1H NMR spektrumunda kaybolması da ZP yan ürününün yapı teyidinde önemli bir kanıttır.

ZP yan ürününün düşünülen muhtemel bileşik olduğuna dair diğer bir bulgu ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarından sağlanmıştır. Bu spektrumlarda karbonil karbonuna ait kimyasal kayma değeri δ 185.64 de görülmüştür. Ayrıca toplam karbon sayısı ve bu karbonların cinsi bakımından spektrumlardan elde edilen sonuçlar, oluşması muhtemel yan ürüne uygunluk göstermektedir.

Bu sonuçlara göre, ZP kodlu yan ürünün aşağıda açık formülü verilen 2-metil-1-(*p*-metoksibenzoil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizokinolinyum iyodür olduğu kanıtlanmıştır.



D. 2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit Türevinin Sentezi ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi (S-4)

2-Metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin N-oksit bileşiği, 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin bileşiğinin (S-3) *m*-kloroperbenzoik asit ile N-oksidasyonu sonucu hazırlanmıştır.

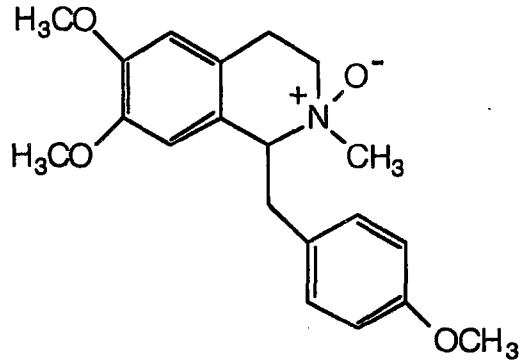
m-Kloroperbenzoik asit ile yapılan oksidasyonun istenen N-oksidi verdiğinin en önemli kanıtı, ¹H NMR spektrumunda H-1 ve N-CH₃ protonlarının kimyasal kaymalarının, tetrahidro türeve göre oldukça aşağı alana kaymış olmasıdır. S-4 bileşiğinde H-1 ve N-CH₃ protonları sırasıyla δ 4.98 ve 3.39 da absorpsiyon yapmaktadır. İzokinolin halkasının 3 ve 4 konumlarında bulunan protonlar ile 1-benzil grubunun α- protonları ise; δ 2.90 da bir proton değerinde dublet-dublet halinde, δ 3.14-3.25 te iki proton değerinde, δ 3.69-3.75 te bir proton değerinde, δ 3.80-3.85 te bir proton değerinde, δ 4.01-4.12 de bir proton değerinde multipler halinde sinyal vermişlerdir. Metoksil protonları ise δ 3.85 de altı protonluk ve 3.75 de üç protonluk iki singlet olarak gözlenmiştir.

Aromatik sahada δ 5.70 ve 6.65 deki singletler sırasıyla H-8 ve H-5 protonlarının sinyalleridir. δ 6.79 (*J*= 8.7 Hz, H-3' ve H-5') ve 7.02 (*J*= 8.6 Hz, H-2' ve H-6') de iki proton değerindeki iki adet dublet, 1 konumundaki *p*-metoksibenzil grubunun aromatik protonlarının absorpsiyonlarıdır.

Bileşiğin metanol içerisinde alınan UV spektrumunda, tetrahidroizokinolin çekirdeğine sahip bileşiklerde olduğu üzere 284 nm de belirgin bir absorpsiyon maksimumu gözlenmiştir.

Bileşğin CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarının sonuçları, istenen sentezin gerçekleştiğini göstermiştir. Bu spektrumlarda bileşğin yapısını oluşturan üç adet metilen karbonu [δ 23.57 (C-4), 37.59 (C- α) ve 55.10 (C-3)], üç adet metoksil karbonu (δ 55.23, 55.44, 55.89), bir adet N-metil karbonu δ 51.05, yedi adet metin karbonu [δ 72.48 (C-1), 110.61 (C-8), 111.53 (C-5), 114.17 (C-3' ve C-5'), 131.56 (C-2' ve C-6')] ve altı adet katerner karbon (δ 119.49, 121.08, 126.11, 147.06, 149.31 ve 158.98) görülmüştür. Saptanan bu kimyasal kayma değerleri beklenen değerlere uyaktadır (31).

Bu verilere göre, S-4 kodlu bileşğimizin aşağıda açık formülü verilen 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit olduğu kanıtlanmıştır.



E. S-4 ün Pirolizi İle Kazanılan Bileşikler ve Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

S-4 bileşiğinin pirolizi sonucunda elde edilen ürün üzerinde yapılan İ.T.K. kontrolleri, karışımda Dragendorff belirtecine olumlu yanıt veren madde miktarı bakımından incelenebilecek 3 lekenin olduğunu göstermiştir. Bu 3 ürün preparatif İ.T.K. ile birbirinden ayrılmıştır. Bu bileşiklere R_f değeri büyüklüklerine göre sırasıyla S-5a, S-5b ve S-5c kodları verilmiştir.

1. S-5a Bileşiği

Yapısı 1-(*p*-metoksibenzoil)-6,7-dimetoksiizokinolin olarak düşünülen S-5a bileşiğinin bazı spektral analizleri, miktar azlığı ve çok kısıtlı imkanlarımız nedeniyle gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle S-5a bileşiği için kesin bir yapı kanıtlaması yerine, eldeki verilerin yönlendirdiği bir yapı önerisinin sunulması uygun bulunmuştur. Bu yapı önerisi bileşiğin ^1H NMR ve kütle spektrumlarına göre yapılmıştır.

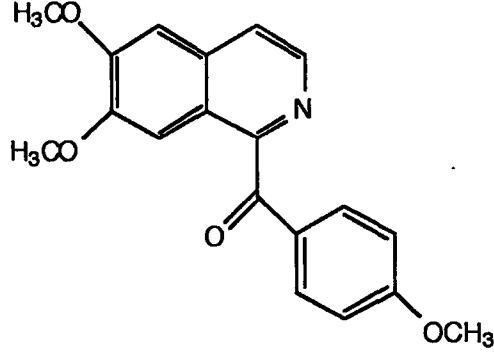
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda, metoksil grubu protonları δ 3.71, 3.79 ve 3.89 da üçer protonluk üç keskin singlet halinde görülmüştür. δ 6.78 ve 6.97 deki singletler sırasıyla H-8 ve H-5 protonlarının sinyalleridir. Keza S-4 bileşiğinin 1 konumunda bulunan *p*-metoksibenzil sübstitüentine ait aromatik protonlar, herbiri iki protonluk iki dublet halinde δ 6.79 ($J=9.0$ Hz, H-3' ve H-5') ve 7.79 ($J=9.0$ Hz, H-2' ve H-6') da görülmüştür. Ayrıca S-4 bileşiğinin 1 konumundaki *p*-metoksibenzil sübstitüentine ait α protonların bu spektrumda görülmemesi de yapı önerisinde önemli bir kanıttır. S-5a bileşiğini S-4 bileşiğinden ayırtaedici diğer

bir önemli nokta ise, spektrumun alifatik sahasında metoksil protonları dışında hiçbir protona rastlanmamasıdır. Bu durum bizde S-4 bileşiğindeki 2-metil-tetrahidroizokinolin-N-oksit yapısının tam aromatik izokinolin haline dönüştüğü fikrini uyandırmıştır. Nitekim δ 7.47 ($J=5.4$ Hz) ve 8.29 ($J=5.5$ Hz) da izlenen birer protonluk entegrasyona sahip olan dubletler, tam aromatik bir izokinolin halkasının 3 ve 4 konumlarında bulunan protonlar için karakteristiktir. ^1H NMR spektral bulguları, oluştuğunu düşündüğümüz bileşikte bulunması gereken tüm yapısal unsurların varlığını açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarında madde miktarının azlığı nedeniyle karbon sinyallerinin hepsi okunamamıştır. Bu nedenle ^{13}C NMR spektrumları yapı tayininde katkı sağlayamamıştır.

Önerilen kimyasal yapıya kesin bir destek de, bileşiğin ei kütle spektrumundan sağlanmaktadır. Bileşiğin ei kütle spektrumunda moleküler iyonun m/z değerinin 323 olduğu görülmektedir. Bu değer, oluştuğu düşünülen $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ kapalı formülündeki S-5a bileşiği için hesaplanan molekül ağırlığıyla aynıdır.

Bu sonuçlara göre, S-5a kodlu bileşiğin aşağıda açık formülü verilen 1-(*p*-metoksibenzoil)-6,7-dimetoksiizokinolin olduğu düşünülmüştür.



2. S-5b Bileşiği

S-5b bileşiđinin 2-metil-6,7-dimetoksi-1-izokinolon yapısında olduđu dűşűnűlműştűr. Bu dűşűnceye bileşiđin ^1H NMR ve kűtle spektrumlarının deđerlendirilmesi sonucu varılmıřtır.

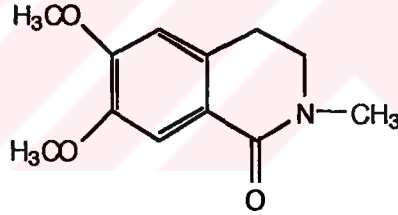
Bileşiđin CDCl_3 iđerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda δ 2.93 ve 3.54 de J deđerini 6.8 Hz olan ikiřer proton deđerinde iki triplet gűrűlműştűr. Bu sinyallerin dűşűndűrdűđű yapı, bir izokinolon çekirdeđidir. Zira izokinolonlar, 3 ve 4 konumlarında yer alan metilen protonlarının, sırasıyla δ 3.50 ve 2.90 civarında verdikleri iki triplet ($J=7$ Hz) ile karakterize edilirler (32). Azot űzerinde metil grubu tařıyan izokinolonlarda, bu gruba ait protonların sinyalleri δ den daha ařađı alanda gűrűlűr. Gerçekten de bileşiđimizin N- CH_3 protonları δ 3.13 de ű proton deđerinde keskin bir singlet halinde gűrűlen aromatik proton rezonansları, literatűrde benzeri bileřikler için rapor edilmiř olan deđerlerle bűyűk bir uyum içindedir (32). Ayrıca S-4 bileşiđinin 1 konumunda yer alan *p*-metoksibenzil sűbstitűyentine ait sinyallerin de bu spektrumda gűrűlmemesi izokinolon yapısının oluřtuđunu gűstermektedir. δ

3.91 ve 3.92 de üçer protonluk iki keskin singlet, izokinolon halkasının 6 ve 7 konumlarındaki metoksil protonlarının sinyalleridir.

CDCl_3 içerisinde alınan ^{13}C NMR ve ^{13}C NMR-DEPT spektrumlarında madde miktarının azlığı nedeniyle karbon sinyallerinin hepsi okunamamıştır. Bundan dolayı bileşiğin yapı önerisinde bu spektrumlardan faydalanılamamıştır.

Bileşiğin ei kütle spektrumunda moleküler iyonun m/z 221 olduğu görülmektedir. Bu değer, olduğu düşünülen $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ kapalı formülüne sahip S-5b bileşiği için hesaplanan molekül ağırlığıyla aynıdır.

Bu bilgilerin ışığında, S-5b bileşiğinin aşağıda açık formülü verilen 2-metil-6,7-dimetoksi-1-izokinolon olduğu sonucuna varılmıştır.



3. S-5c Bileşiği

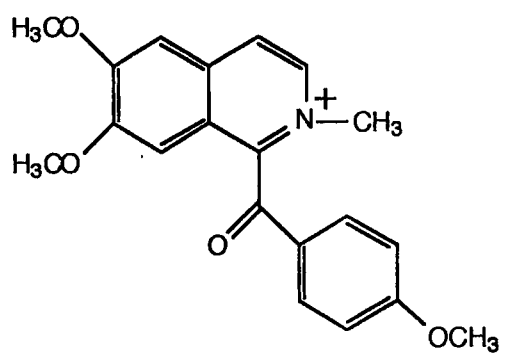
S-5c bileşiğinin yapısına ışık tutan veriler ^1H NMR ve kütle spektrumlarından sağlanmıştır.

Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda δ 3.97, 4.23 ve 4.41 de metoksil grubuna ait protonların rezonansları üçer protonluk üç keskin singlet halinde görülmüştür. Ayrıca δ 3.86 da görülen keskin singlet ise N-CH_3 protonuna aittir. δ 6.93 ve 7.61 deki singletler izokinolin halkasının

sırasıyla 8 ve 5 konumlarındaki protonların absorpsiyonlarıdır. Bu bileşiğin spektrumunun S-4 bileşiğinin spektrumundan farkı; S-4 bileşiğinin 1 konumundaki *p*-metoksibenzil sübstitüentine ait α -konumundaki protonların ve alifatik sahada metoksil ve N-CH₃ protonları dışında hiçbir protonun görülmemesidir. Ayrıca N-CH₃ protonlarının da bu spektrumda oldukça aşağı alana kaydığı gözlenmiştir. δ 8.44 ($J= 6.7$ Hz, H-4) ve 8.89 ($J= 6.8$ Hz, H-3) da izlenen birer protonluk entegrasyona sahip olan dubletler, tam aromatik bir izokinolin halkasının 3 ve 4 konumlarında bulunan protonlar için karakteristiktir.

İzokinolin halkasının 1 konumundaki *p*-metoksibenzil üzerindeki aromatik protonların herbiri iki protonluk iki dublet halinde görülmesi 1,4-disübstitüe benzen türevlerinin beklenen özelliğidir. Bu sonuca göre bizim, aromatik sahada iki proton değerinde iki adet dublet görmemiz gerekmektedir. Bu dubletlerden biri δ 7.13 ($J= 8.0$ Hz, H-3' ve H-5') de görülmüştür. Diğer dublet ise, CDCl₃ ve (CDCl₃ + D₂O) içerisinde alınan spektrumlarda tümsek halinde çıkmıştır. Bu nedenle bileşiğin aseton-d₆ içerisinde spektrumu alınmış ve söz konusu sinyal beklendiği üzere dublet halinde δ 7.85 ($J=7.1$ Hz, H-2' ve H-6') de görülebilmektedir.

Bileşiğin ei kütle spektrumunda m/z değeri 323 ve moleküler iyondan metil atılmasıyla oluşan iyon pikinin görülmesi, C₂₀H₂₀NO₄ kapalı formülündeki S-5c bileşiğinden beklenen kütle spektrumuna uygunluk göstermektedir (30). Yukarıdaki verilerin ışığında, S-5c kodlu bileşiğimizin, aşağıda açık formülü verilen 2-metil-1-(*p*-metoksibenzoil)-6,7-dimetoksiizokinolinyum olduğu düşünülmüştür.



ÖZET

Bu çalışmada; 2-metil-1-(*p*-metoksibenzil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-N-oksit bileşiği, Bischler-Napieralski reaksiyonunun da dahil olduğu dört basamaklı bir sentez çalışmasıyla elde edilmiştir. Daha sonra bu N-oksit bileşiğine termal dekompozisyon uygulanmış ve elde edilen piroliz ürünlerinin yapıları spektral yöntemlerle tayin edilmiştir.

SUMMARY

In this study, 2-methyl-1-(*p*-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-N-oxide has been synthesized by a four-step sequence including Bischler-Napieralski reaction . Then, this N-oxide has been subjected to the thermal decomposition and pyrolysis products have been characterized by spectral methods.

KAYNAKLAR

1. A. M. Hjort, E. J. de Beer and D. W. Fassett, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **62**, 195 (1938); J. Lundström, in "*The Alkaloids*", A. Brossi (Ed), **21**, p. 319, Academic Press, Orlando (1983).
2. A. M. Hjort, E. J. de Beer, J. S. Buck and L. O. Randall, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **76**, 263 (1942); J. Lundström, in "*The Alkaloids*", A. Brossi (Ed), **21**, p. 319, Academic Press, Orlando (1983).
3. L. Simon, J. Povszasz, P. Gibiszer, P. Katalin and S. Talpas, *Pharmacia* **34**, 439 (1979).
4. A. Brossi, K. C. Rice, C. P. Make, J. Reden. A. E. Jacobson, Y. Nimikitpaisan, P. Skolnick and J. Daly, *J. Med. Chem.*, **23**, 648 (1980).
5. C. Mytilineou, G. Cohen and R. Barrett, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 390 (1974); J. Lundström, in "*The Alkaloids*", A. Brossi (Ed), **21**, p.319, Academic Press, Orlando (1983).
6. O. S. Lee, J. E. Mears, J. J. Bardin, D. D. Miller and D. R. Feller, *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **32**, 723 Abstr. (1973); J. Lundström, in "*The Alkaloids*", A. Brossi (Ed), **21**, Academic Press, Orlando (1983).
7. C. Bischler and G. Napieralski, *Ber.*, **26**, 1903 (1893).
8. W. M. Whaley and T. R. Govindachari, *Org. React.*, **6**, 74 (1951).

9. W. J. Gensler, in **"Heterocyclic Compounds"**, R. C. Elderfield (Ed.),
4, p. 344, John Wiley and Sons, New York (1952).
10. Tamayo, M. L., Madronero, R., Munoz, G. G., Marzal, J. M. and Stud, M.,
Chem. Ber., **94**, 199 (1961).
11. A. Pictet and I. Spengler, **Ber.**, **44**, 2030 (1911).
12. A. Pictet and A. Gams, **Ber.**, **42**, 2943 (1909).
13. C. Pomeranz, **Monatsh.**, **14**, 116 (1893).
14. P. Fritsch, **Ann.**, **286**, 1 (1895).
15. J. B. Bremner, E. J. Browne, P. E. Davies, L. van Thuc, Aust. **J. Chem.**,
33, 833 (1980).
16. V. Pabuççuoğlu, B. Gözler, **Doğa-Tr. J. of Pharmacy**, **1**, 138 (1991).
17. P. Friedlander and H. Ostermaier, **Ber.**, **14**, 1916 (1881).
18. A. Wohl and W. Aue, **Ber.**, **34**, 3442 (1901).
19. J. D. Phillipson and S. S. Handa, **Phytochemistry** **14**, 999 (1975).
20. W. Carruthers and R. A. W. Johnstone, **J. Chem. Soc.**, 1653 (1965).
21. J. B. Bremner and L. van Thuc, Aust. **J. Chem.**, **33**, 379 (1980).
22. L. D. Quin and F. A. Shelburne, **J. Org. Chem.**, **30**, 3135 (1965).
23. Decker and Galatti, **Ber.**, **42**, 1179 (1909).
24. K. W. Bentley and A. W. Murray, **J. Chem. Soc.**, 2497 (1963).
25. W. Klötzer and W. E. Oberhänsli, **Helv. Chim. Acta** **56**, 2107 (1973).
26. Munier, R. R. and Macheboeuf, M., **Bull. Soc. Chim. Biol.**, **33**, 846
(1954); Stahl, E., **"Thin-Layer Chromatography"**, 2nd Ed., Springer
Verlag, New York (1961).
27. T. R. Govindachari and K. Nagarajan, **Proc. Indian Acad. Sci.**, **42A**,
136 (1955).
28. R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morrill, **"Spectrometric Identifi-
cation of Organic Compounds"**, 4th Ed., John Wiley and Sons

- Inc., New York (1981).
29. M. Shamma **"The Isoquinoline Alkaloids"**, p. 37, Academic Press, New York (1972).
30. Hesse M., Meier H. and Zech B. **"Spectroscopic Methods in Organic Chemistry"**, p. 248, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1997).
31. D. W. Hugnes and D. B. Maclean, **"The Alkaloids"**, 28, p. 223, Academic Press (1981).
32. B. D. Krane and M. Shamma, **J. Nat. Prod.**, 45, 377 (1982).

T.S. V
KURULU
MADANI

ÖZGEÇMİŞ

1972 Yılında Kayseri'de doğdum. İlköğrenimimi Fatih İlkokulunda, orta öğrenimimi Bornova Suphi Koyuncuoğlu Lisesinde tamamladım. 1990 Yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesine başladım ve 1994 yılında mezun oldum. Aynı yılın Eylül ayında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açtığı Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans sınavını kazandım. 1997 Yılı Temmuz ayında Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda açılan sınavı kazanarak Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Halen bu görevimi devam ettirmekteyim. Bekarım.