

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TETRAHİDROKİNOLİN TÜREVLERİNİN TRİFLAT
KATALİZÖRLÜ AZA DİELS-ALDER REAKSİYONU İLE
SENTEZİ**

Kimya Öğretmeni Şükrü YILMAZ

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zuhal TURGUT

İSTANBUL, 2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÇİZELGE LİSTESİ.....	vii
ŞEMA LİSTESİ.....	viii
ÖNSÖZ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. DİELS – ALDER REAKSİYONU.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Diels–Alder Reaksiyonunun Stereokimyası.....	3
1.2 Aza Diels–Alder Reaksiyonları.....	4
1.3.1 Bronsted asitleri katalizörlüğünde Diels–Alder reaksiyonu.....	5
1.3.2 Kiral Aminlerden Türeyen İminler.....	6
1.3.3 Kiral Lewis Asitleri.....	8
2 TRİFLATLAR.....	12
2.1 Triflat Katalizörleriyle Diels–Alder reaksiyonu.....	12
2.2 Triflatlarla Üçlü Katılma Reaksiyonları.....	21
2.3 İyonik Çözeltilerde Diels–Alder Reaksiyonu.....	26
2.2 İyonik Çözeltilerin Hazırlanması.....	26
2.2 İyonik Çözeltilerdeki Reaksiyonlar.....	27
3. KİNOLİN VE İZOKİNOLİN.....	28
4. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31
4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	31
4.2 Kullanılan Cihaz ve Yardım Gereçleri.....	32
4.3 Susuz Etanol Hazırlanması.....	32
4.4 1,3-Siklopentadienin Saflaştırılması.....	32
5. DENEYSEL BULGULAR VE ÇALIŞMALAR.....	33
5.1 Genel Bilgi.....	33
5.2 Başlangıç Maddelerinin Özellikleri.....	34
5.2.1 p-Toluidin.....	34
5.2.2 p-Klorobenzaldehit.....	37
5.2.3 p-Tolulbenzaldehit.....	40
5.2.4 2,4-Diklorobenzaldehit.....	43
5.2.5 2,4-Dimetilbenzaldehit.....	46
5.3 İmin Sentezleri.....	48
5.3.1 N-[(4-klorofenil)metilen]-4-metilanilin (Bileşik 1) Bileşiğinin Sentezi.....	49
5.3.2 4-Metil-N-[(4-metilfenil)metilen]anilin (Bileşik 2) Sentezi.....	51
5.3.3 N-[(2,4-Diklorofenil)metilen]-4-metilanilin(Bileşik 3) Sentezi.....	53
5.3.4 4 N-[(2,4-Dimetilfenil)metilen]-4-metilanilin (Bileşik 4) sentezi.....	55
5.4 Tetrahidrokinolin Türevleri Sentezleri.....	57
5.4.1 8-Metil-4-(4-klorofenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> -siklopenta[c]kinolin (Bileşik 5) Sentezi.....	58
5.4.1.2 Bileşik 5’in Spektroskopik Analiz Verileri.....	59
5.4.2.8-Metil-4-(4-metilfenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> -siklopenta[c]kinolin(Bileşik 6) Sentezi.63	63
5.4.2.2 Bileşik 6’nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	64
5.4.3 4-(2,4-Diklorofenil)-8-metil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> -sikloopenta[c]kinolin(Bileşik 7) Sentezi.....	65
5.4.3.2 Bileşik 7’nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	69
5.4.4 4-(2,4-Dimetilfenil)-8-metil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> -sikloopenta[c]kinolin(Bileşik 8)	8)

Sentezi	74
5.4.4.2 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	77
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	80
KAYNAKLAR.....	88
ÖZGEÇMİŞ.....	91

KISALTMA LİSTESİ

FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV	Ultraviyole
THF	Tetrahidrofur

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1	1,3 Bütadien ve maleik anhidritin katılma reaksiyonları.	1
Şekil 1.2	1,3 Bütadien ve etilen arasındaki katılma reaksiyonu.	2
Şekil 1.3	2,3- Dimetil-1,3-bütadien ve propenal arasındaki katılma reaksiyonu.	2
Şekil 1.4	Lewis asidi katalizörlüğünde Diels- Alder reaksiyonu.	2
Şekil 1.5	Cis dienofil ürünü.	3
Şekil 1.6	Trans dienofil ürünü.	3
Şekil 1.7	Siklopentadien ile maleik anhidritin reaksiyonu.	3
Şekil 1.8	Endo ve ekso katılma.	4
Şekil 1.9	Aza Diels–Alder çeşitleri.	5
Şekil 1.10	Bronsted asidi katalizörlü aza Diels-Alder.	6
Şekil 1.11	Kiral iminin Lewis asidi katalizörlü Diels–Alder reaksiyonu.	6
Şekil 1.12	2,3-Dimetilbütadienle siklo katılma.	7
Şekil 1.13	Siklopentadien yapılan reaksiyonun katılma ürünü.	7
Şekil 1.14	Sülfonilimin ve Danishefsky dieni reaksiyonu.	8
Şekil 1.15	Kiral Lewis asitleri ile aza Diels-Alder reaksiyonu.	9
Şekil 1.16	Kiral iminler kullanımıyla gerçekleştirilen aza Diels-Alder reaksiyonu.	9
Şekil 1.17	(4) Ligandı ile aza Diels-Alder reaksiyonu.	10
Şekil 1.18	Lewis asitleri.	10
Şekil 2.1	Metil vinil keton ve izoprenin katılma reaksiyonu.	13
Şekil 2.2	Sulu ortamda triflatlarla Diels-Alder reaksiyonu.	15
Şekil 2.3	N-Benziliden anilin ve Danishefsky dienin katılma reaksiyonu.	16
Şekil 2.4	N-Benziliden anilin ve siklopentadienin katılma reaksiyonu.	16
Şekil 2.5	Benzaldehit, anilin ve Danishefsky üçlü katılma reaksiyonu.	17
Şekil 2.6	Siklopentadien, anilin ve benzaldehit arasındaki üçlü katılma reaksiyonu.	17
Şekil 2.7	Sulu ortamda üçlü katılma reaksiyonu.	18
Şekil 2.8	Üçlü katılma reaksiyonun mekanizması.	18
Şekil 2.9	İminlerin enolatlarla reaksiyonu.	19
Şekil 2.10	İminlerin Danishefsky dieni ile reaksiyonları.	21
Şekil 2.11	Triflatlarla üçlü katılma reaksiyonları.	22
Şekil 2.12	Siklopentadien veya izoprenle üçlü katılma reaksiyonu.	24
Şekil 2.13	Benzaldehit, anisidin ve 2-metoksi propen ile üçlü katılma reaksiyonu.	25
Şekil 2.14	İmin ve 2-metoksi propen arasındaki reaksiyon.	25
Şekil 2.15	2-metoksi propen ile yapılan reaksiyonun mekanizması.	26
Şekil 2.16	İyonik çözelti ile Diels- Alder reaksiyonu.	27
Şekil 3.1	Kinolin ve izokinolin.	28
Şekil 3.2	Kinolin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonu.	28
Şekil 3.3	Kinolinin yükseltgenmesi.	29
Şekil 3.4	Kinolin türevleri.	29
Şekil 3.5	Kinolin halkası içeren doğal bileşikler.	30
Şekil 5.1	p-Toluidin IR spekturumu.	35
Şekil 5.2	p-Toluidin ¹ H NMR spekturumu.	36
Şekil 5.3	p-Klorobenzaldehit IR spektrum.	38
Şekil 5.4	p-Klorobenzaldehit ¹ H NMR spekturumu.	39
Şekil 5.5	p-Tolulbenzaldehyt IR spekturumu.	41
Şekil 5.6	p-Tolulbenzaldehyt ¹ H NMR spekturumu.	42
Şekil 5.7	2,4-Diklorobenzaldehit IR spektrum.	44
Şekil 5.8	2,4-Diklorobenzaldehit ¹ H NMR spektrum.	45
Şekil 5.9	2,4-Dimetilbenzaldehyt IR spektrum.	47

Şekil 5.10 Bileşik 1 sentezi.	49
Şekil 5.11 Bileşik 1 IR spektrumu.....	50
Şekil 5.12 Bileşik 2 sentezi.	51
Şekil 5.13 Bileşik 2 IR spektrumu.....	52
Şekil 5.14 Bileşik 3 sentezi.	53
Şekil 5.15 Bileşik 3 IR spektrumu.....	54
Şekil 5.16 Bileşik 4 sentezi.	55
Şekil 5.17 Bileşik 4 IR spektrumu.....	56
Şekil 5.18 Bileşik 1 ve siklopentadien reaksiyonu.	58
Şekil 5.19 Bileşik 5 IR spektrumu.....	60
Şekil 5.20 Bileşik 5 ¹ H NMR spekturmu.	61
Şekil 5.21 Bileşik 5 C ₁₃ MR spekturmu.	62
Şekil 5.22 Bileşik 2 ve siklopentadien reaksiyonu.	63
Şekil 5.23 Bileşik 6 IR spektrumu.....	65
Şekil 5.24 Bileşik 6 ¹ H NMR spekturmu.	66
Şekil 5.25 Bileşik 6 C ₁₃ MR spekturmu.	67
Şekil 5.26 Bileşik 3 ve siklopentadien reaksiyonu.	68
Şekil 5.27 Bileşik 7 IR spektrumu.....	70
Şekil 5.28 Bileşik 7 ¹ H NMR spekturmu.	71
Şekil 5.29 Bileşik 7'nin ¹³ C MR spekturmu.....	72
Şekil 5.30 Bileşik 7'nin kütle spekturmu.	73
Şekil 5.31 Bileşik 4 ve siklopentadien reaksiyonu.	74
Şekil 5.32 Bileşik 8'in IR spektrumu	76
Şekil 5.33 Bileşik 8'in ¹ H NMR spekturmu.	77
Şekil 5.34 Bileşik 8'in ¹³ C MR spekturmu.	78
Şekil 5.35 Bileşik 8'in kütle spekturmu.	79
Şekil 6.1 Gastrit tedavisinde kullanılan pirrolkinolin ve oksazin türevleri	80
Şekil 6.2 Triflourametansülfon asidi.	81
Şekil 6.3 Sentezlenen imin bileşikleri.	81
Şekil 6.4 Sentezlenen tetrahidrokinolin türevleri.	83
Şekil 6.5 Reaksiyon mekanizması.	84
Şekil 6.6 Sentezlenen tetrahidrokinolin bileşiklerinin genel yapısı.	85
Şekil 6.7 Bileşik 7'nin kütle spekturmu.	86
Şekil 6.8 Bileşik 7'deki parçalanmalar.....	86

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 1.1 Değişik Lewis asitleriyle elde edilen ürünler	7
Çizelge 2.1 Skandiyum kullanılarak yapılan Diels- Alder reaksiyonları	13
Çizelge 2.2 Değişik katalizörlerle imin ve enolat reaksiyonları	19
Çizelge 2.3 Değişik triflatla Diels- Alder reaksiyonları	21
Çizelge 2.4 Danishefsky dienin Triflat katalizörlü üçlü katılma reaksiyonları	23
Çizelge 2.5 Üçlü katılma reaksiyonları	24
Çizelge 2.6 İyonik sıvılarda aza Diels–Alder reaksiyonu	27
Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler	31

ŞEMA LİSTESİ

Şema 5.2	Sentezlenen iminler	48
Şema 5.2	Tetrahidrokinolin sentezleri	57

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın hazırlanmasının her aşamasında; bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, verdiği destek, gösterdiği özveri ve ilgi ile her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Zuhâl TURGUT' a en samimi duygularla teşekkürlerimi sunarım

Deneysel çalışmam esnasında ilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a, Doç. Dr. Feray AYDOĞAN'a ve Yar. Doç. Dr. Çiğdem YOLAÇAN' a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve yardımlarıyla çalışmalarına katkıda bulunan, Arş. Gör. Dr. Kadir TURHAN' a, Arş. Gör. Emine BAĞDATLI' ya, Arş. Gör. Dr. Cumali ÇELİK' e, Arş. Gör. Gökçe GÖKSU' ya, doktora öğrencisi Emel PELİT' e, doktora öğrencisi Melek GÜL'e, yüksek lisans öğrencisi Arda ÖZTÜRKCAN' a, ve üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Eğitimim esnasında destek ve özverisini esirgemeyen eşime, aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Hetero halkalı sistemler ve süstitüe türevleri organik kimyada önemli bir yere sahiptir; ayrıca endüstride ve ilaç sanayinde gittikçe geniş bir kullanım alanları bulunur. Piridin ve kinolin gibi azot içeren altı üyeli hetero halkalı bileşiklerin sentezinde aza-Diels-Alder reaksiyonu en yaygın kullanılan bir yöntemdir. Kobayashi ve grubu nadir yeryüzü elementlerinin triflatlarının imin bileşiklerini başarılı bir şekilde aktive ettiğini yayınlamıştır. Triflatlar Lewis asitleri gibi çalışırlar, suya karşı dayanıklıdırlar, reaksiyonlardan sonra geri kazanılıp tekrar kullanılabilirler, reaksiyonların tamamlanması için belirli miktarları yeterli olmaktadır.

Yapılan çalışmada, substitue aromatik aldehidler ile p-toluidinin reaksiyonundan elde edilen imin bileşiklerinin, nadir yeryüzü elementlerinin triflatından olan, Yb(OTf)₃, varlığında, siklopentadienle reaksiyonları denenmiştir. Değişik reaksiyonlarda metal triflatların katalizör olarak etkisi araştırılmış ve yeni tetrahidrokinolin türevleri iyi verimler ile sentezlenmiştir.

Elde edilen yeni bileşiklerin molekül yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

ABSTRACT

The heterocyclic systems and their substituted derivatives that have an important place in organic chemistry are widely used in industry and medicine. The Diels-Alder reactions of imines allow an easy access to nitrogen-containing six-membered heterocycles, such as pyridines and quinolines. Kobayashi and co-workers have reported rare earth triflates are quite effective for the catalytic activation of imines. The triflates work as Lewis acids; they are stable in water, can be recovered after reactions are completed and can be reused and only a catalytic amount of the triflate is enough to complete the reactions.

We examined the Diels-Alder reactions of imin compounds which were obtained from substituted arylaldehydes and p-toluidine, with cyclopentadiene in the presence of a catalytic amount of rare metal triflate such as $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. The effects of metal triflates have been investigated in several reactions. Some new tetrahydroquinoline derivatives were obtained in high yields.

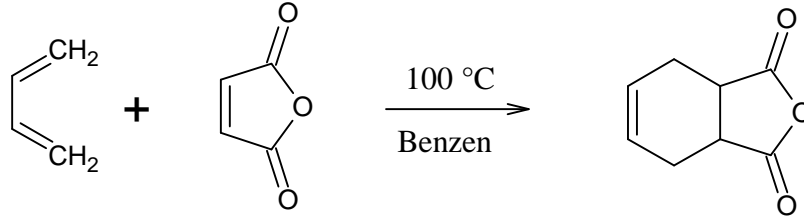
The structures of the obtained new compounds have been clarified by spectroscopic methods after the purification processes.

1. DİELS – ALDER REAKSİYONU

1.1 Giriş

1928 yılında Alman kimyacılar Otto Diels ve Kurt Alder kendi isimlerini verdikleri, dienlerin 1,4-siklo katılma reaksiyonunu buldular. Diels ve Alder, çok yönlü ve sentetik kullanım sağlayan bu reaksiyon ile 1950 yılında kimya dalında Nobel ödülü kazandılar.

1,3-Bütadien ve maleik anhidritin 100 °C de benzende ısıtılmalarıyla gerçekleşen katılma reaksiyonu Diels–Alder reaksiyonuna bir örnektir (Şekil 1.1). Kantitatif verimle ürün elde edilir.

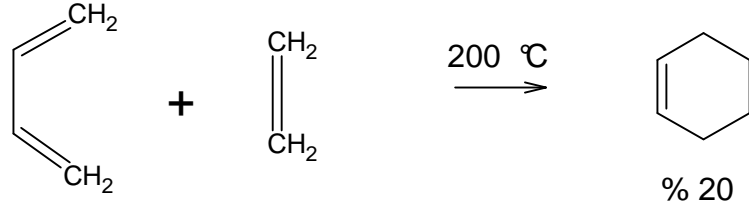


Şekil 1.1 1,3-Bütadien ve maleik anhidritin katılma reaksiyonu

Genel olarak reaksiyon, dienofil olarak adlandırılan çifte bağ içeren bir bileşik (2π elektron sistemi) ile konjuge dien (4π elektron sistemi) arasında gerçekleşir (Solomon, 1984) . Dienofil genellikle konjuge durumda, doymamış bir grup daha içerir ama bu grup katılma reaksiyonunda doğrudan yer almaz. Ancak dienofilin karbon-karbon bağının etkinliğini, elektron çekerek artırır (Fessenden, 1990). Diels–Alder tepkimesi ürünü katılma ürünüdür.

Diels–Alder tepkimesinde dien ve dienofilin iki π bağının dönüşümüyle, yeni iki σ bağı oluşur. Katılma ürünü, bir ikili bağı olan, altı üyeli yeni bir halka içerir. σ Bağları, π bağlarından daha kuvvetli olduğundan, ürünün oluşumu genellikle enerji olarak desteklenir, ancak genellikle Diels–Alder tepkimesi tersinirdir.

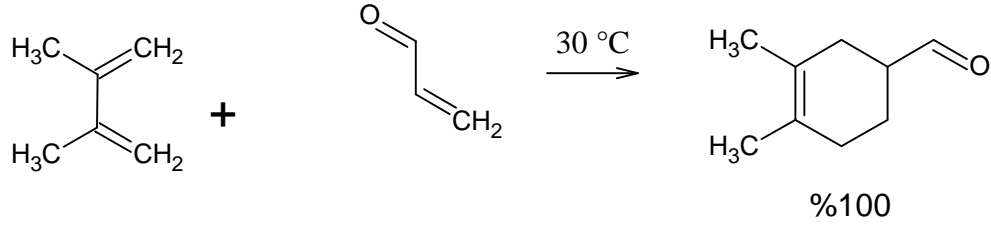
Diels–Alder reaksiyonuna en basit örnek olarak 1,3- bütadien ve etilen arasında gerçekleşen reaksiyon verilebilir (Şekil 1.2). Bu reaksiyon, bütadienin maleik anhidritle gerçekleşen reaksiyonundan daha yavaş ve basınç altında gerçekleşir.



Şekil 1.2 1,3-Bütadien ve etilen arasındaki katılma reaksiyonu

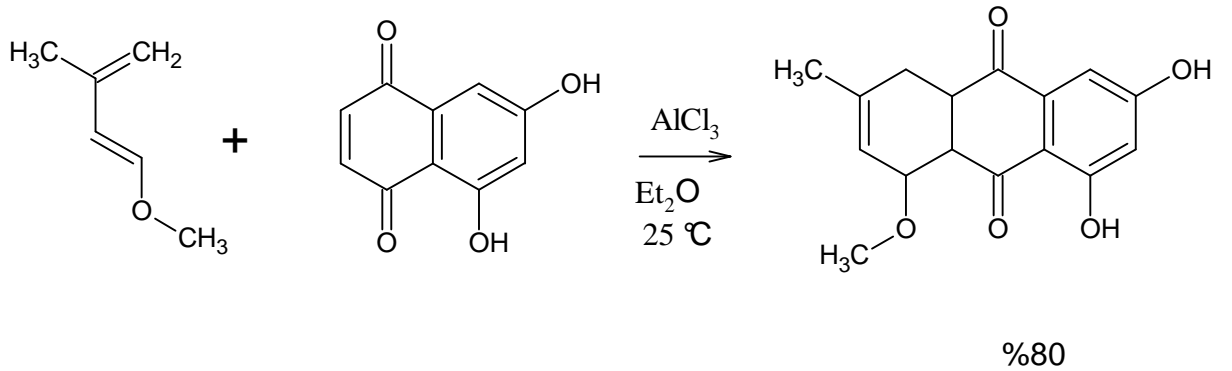
Alder, Diels–Alder reaksiyonunda, dienofillerdeki elektron çekici grupların ve diendeki elektron verici grupların varlığında kolaylaştığını belirtmiştir.

2,3-Dimetil-1,3-bütadien Diels–Alder reaksiyonunda 1,3- bütadiene göre yaklaşık beş kat daha fazla etkindir. Bu reaksiyon diendeki elektron verici grupların reaksiyon üzerindeki olumlu etkisine bir örnektir. 2,3-Dimetil-1,3-bütadien, propenal ile sadece 30°C de tepkimeye girdiğinde, ürün kantitatif verimle elde edilir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 2,3- Dimetil-1,3-bütadien ve propenal arasındaki katılma reaksiyonu

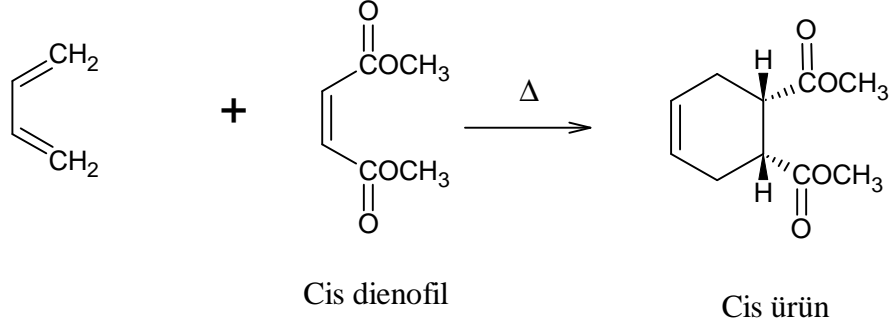
Elektron verici gruplardan diende ve elektron alıcı gruplardan dienofillerde faydalanmaya ilave olarak, yüksek sıcaklık ve basıncın Diels–Alder reaksiyonunun hızını artırdığı bulunmuştur. Yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntemde Lewis asitleri katalizörlüğünde reaksiyonların daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilmesidir (Şekil 1.4).



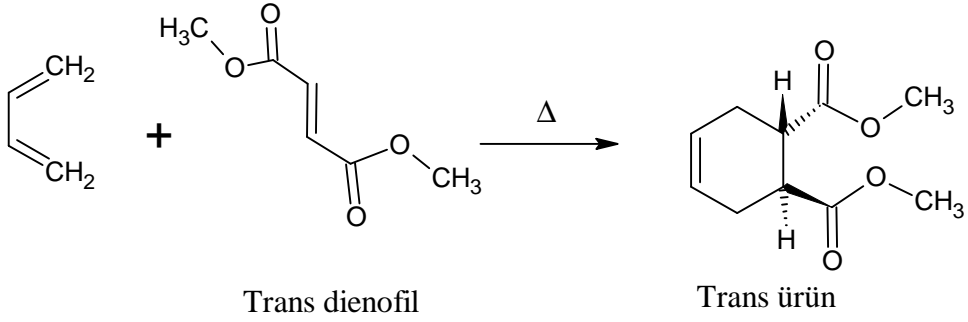
Şekil 1.4 Lewis asidi katalizörlüğünde Diels- Alder reaksiyonu

1.2 Diels–Alder Reaksiyonunun Stereokimyası

Diels–Alder reaksiyonu oldukça stereo spesifik bir reaksiyondur. Tepkime sonunda elde edilen ürün bir sin katılma ürünüdür. Dienofilin konfigürasyonu aynen korunur. (Şekil 1.5)

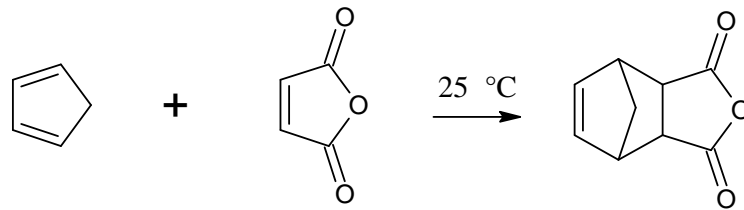


Şekil 1.5 Cis dienofil ürünü



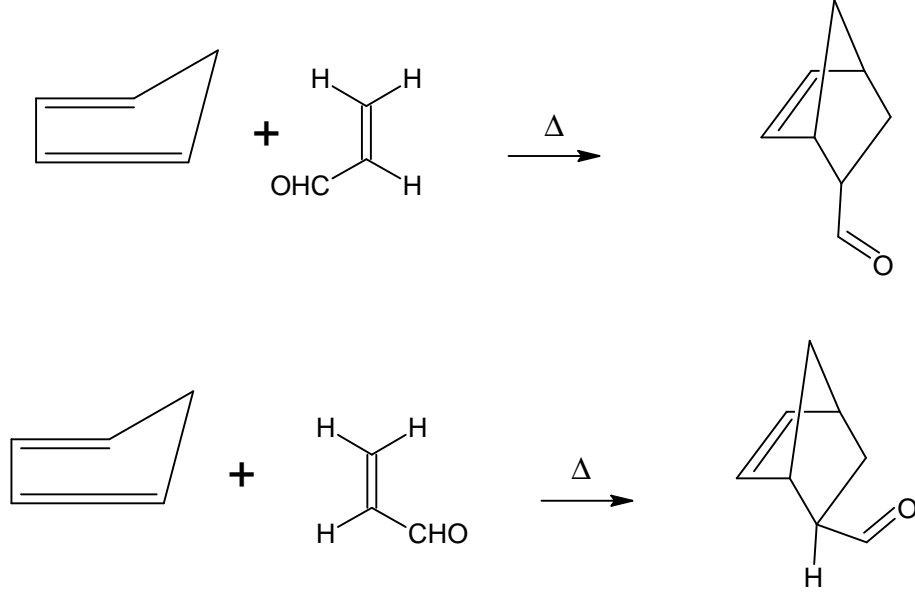
Şekil 1.6 Trans dienofil ürünü

Diels–Alder reaksiyonunda dien zorunlu olarak s-cis konformasyonunda tepkime verir. Eğer s-trans konformasyonunda reaksiyona girseydi ikili bağa sahip altı üyeli çok gergin bir halka oluşurdu. Bu durum şimdiye kadar hiç gözlenmemiştir. s-cis konformasyonunda bulunan ikili bağ içeren dienler Diels–Alder reaksiyonunda oldukça etkindir. Siklopentadien ile maleik anhidritin oda sıcaklığındaki reaksiyonunda kantitatif verimle katılma ürünü elde edilir (Şekil 1.8).



Şekil 1.7 Siklopentadien ile maleik anhidritin reaksiyonu

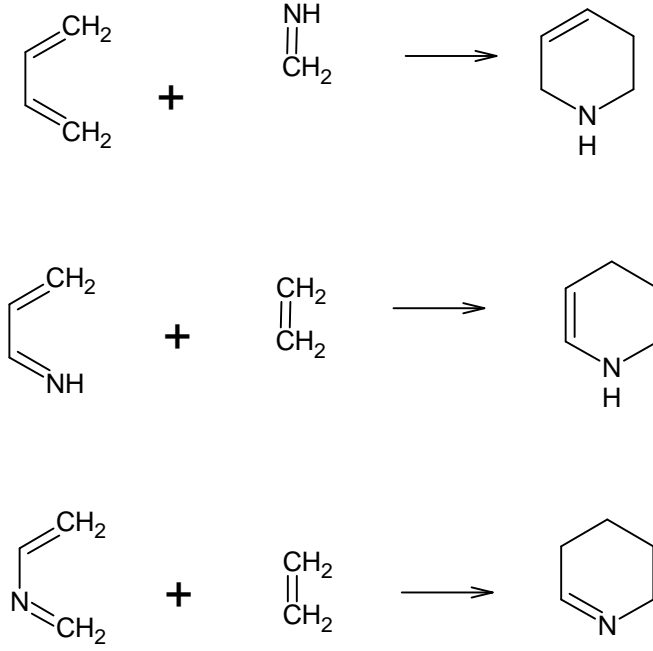
Dienin dienofile yaklaşması için iki olasılık vardır. Böylece değişik iki katılma ürünü meydana gelebilir. Bu katılmalara endo (iç taraf) ve ekso (dış taraf) katılmalar adı verilir. Endo katılmalar genellikle baskındır. Bunun nedeni, oluşmakta olan iki σ bağının π orbitalleriyle tercih edilen doymamış grubun π orbitalleri arasında meydana gelen örtüşmesidir. Şekil 1.6' da görüldüğü gibi, endo üründe dienofilin karbonil grubu köprüye göre trans, ekso üründe ise karbonil grubu köprüye göre cis dir.



Şekil 1.8 Endo ve ekso katılma

1.3 Aza Diels–Alder Reaksiyonları

Aza Diels–Alder reaksiyonları azot içeren heterosiklik yapıların elde edilmesinde çok kullanılan bir reaksiyondur. Buonora ve çalışma grubunun 2001 yılında yaptıkları araştırma, aza Diels–Alder reaksiyonunun üç temel çeşidini kapsar. (Şekil 1.7) Genellikle uygulanan metotta imin dienofil olarak görev alır.



Şekil 1.9 Aza Diels–Alder çeşitleri

İminler uygun aldehit veya ketonlardan kolaylıkla elde edilir. Bu, çeşitli imin dienofil substratların elde edilmesinde kolaylık sağlar. İmin dienofilin genellikle aktif dienlerin işbirliğiyle aktive edilmesine ya da kullanılmasına gereksinim vardır.

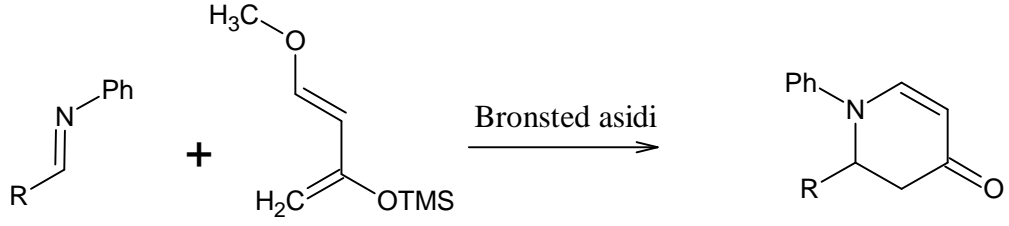
Sıklıkla yapılan organik sentezlerde yer alan çoğu heterodien azadienlerdendir. Çoğunlukla kullanılan oksodienlere bağlı azadien uygulamalarının bir sınırı, azadienlerin genellikle yaygın sentetik maddelerin elde edildiği bazı aktivasyon şekillerini gerektirmesidir.

Aza Diels–Alder reaksiyonlarının avantajı aktive azadien sistem metodunun gelişmesini sağlamasıdır. Uygun substitusyonlar ile ya elektronca zengin yada elektronca fakir Diels–Alder dienleri olarak, 1-aza-1,3-bütadien ve 2-aza-1,3-bütadienin ikisi de reaktiftir. Diels–Alder reaksiyonlarında azadienlerin genel sentez maddelerinin özellikleri ve onların faydaları hakkındaki araştırmalar son yıllarda belirgin olarak görülmektedir (Buonora vd., 2001).

1.3.1 Bronsted asitleri katalizörlüğünde Diels–Alder reaksiyonu

Aza Diels–Alder reaksiyonlarında Bronsted asitleri dikkat çekmeye devam etmektedir (Tietze vd., 1982). İminlerin siklo katılmalarında Danishefsky diende HBF_4 , TsOH ve $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ile iyi verimler elde edilmiştir. Su içeren çözücülerin hakkında bir araştırma, en yüksek verimin asetonitril ve metanolde elde edildiğini göstermiştir. Reaksiyonlar önceden şekillenmiş veya üretilmiş iminlerle gerçekleştirilir. Genelde 0,2 eşdeğer Bronsted asidi ve 10 eşdeğer su

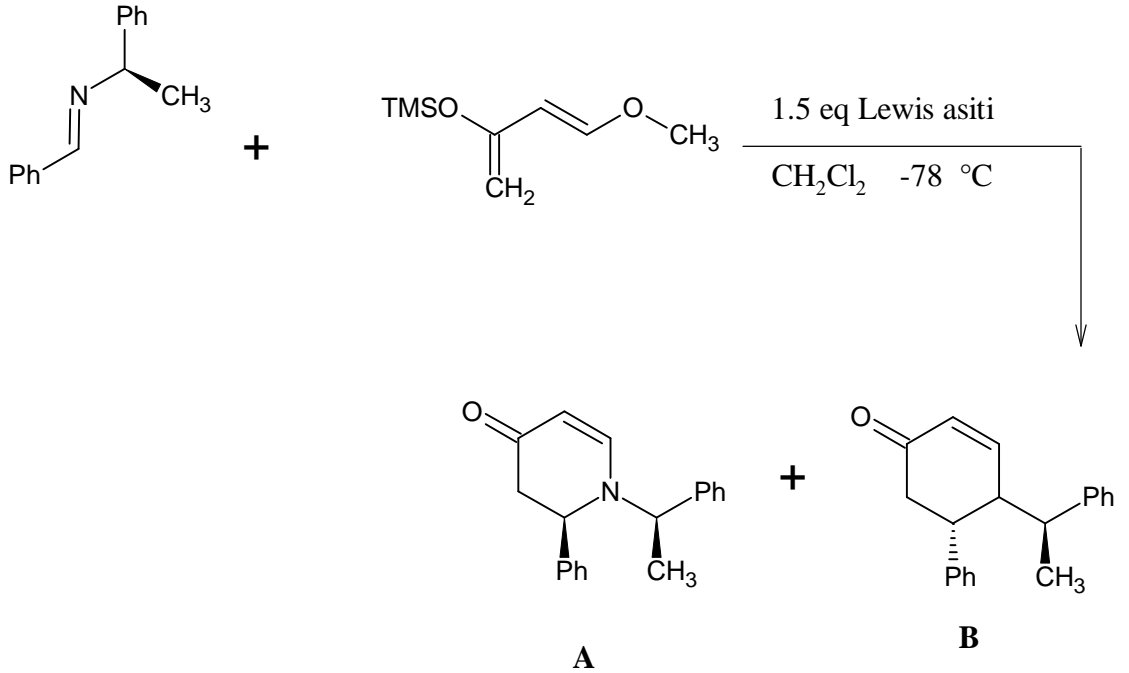
katılır. Reaksiyon ayrıca sodyum dodesilsulfat'ın hazırlanmış sulu çözeltisinde daha kolay gerçekleşir.



Şekil 1.10 Bronsted asidi katalizörlü aza Diels-Alder

1.3.2 Kiral Aminlerden Türeyen İminler

α -Fenil etil amin ve alkil ya da aril aldehitlerden türeyen basit kiral iminler yüksek seçicilik ve iyi verimlerle ürünler verebilirler. Çeşitli Lewis asit katalizörleri bu ürünlerle birlikte incelenmiştir. Bor, titanyum ve çinko Lewis asitleri en yüksek seçicilikleri ile en iyi ürünleri verirler (Hattori vd 1993).

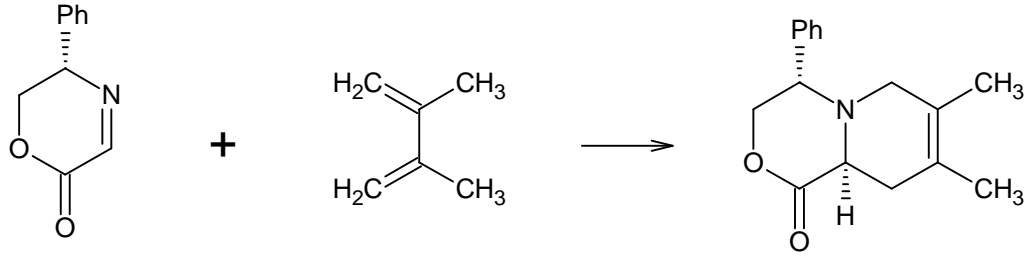


Şekil 1.11 Kiral iminin Lewis asidi katalizörlü Diels-Alder reaksiyonu

Çizelge 1.1 Değişik Lewis asitleri ile elde edilen ürünler

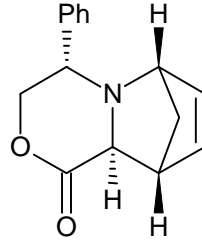
Sıra	Lewis asidi	Molekül oranlar A/B	% Verim
1	BF ₃ EtO	94/6	41
2	B(OPh) ₃	96/4	61
3	MeAl(OPh) ₃	90/10	23
4	ZnCl ₂	96/4	75
5	TiCl ₂ (O-I-Pr) ₂	95/5	56

Siklo katılmanın seçiciliği mükemmeldir. Asiklik 2,3-dimetilbütadien ile reaksiyon sonucu gözlenen tek izomer vardır.



Şekil 1.12 2,3-Dimetilbütadienle siklo katılma

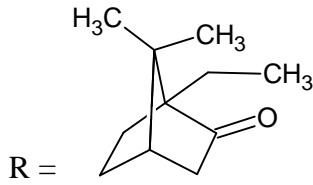
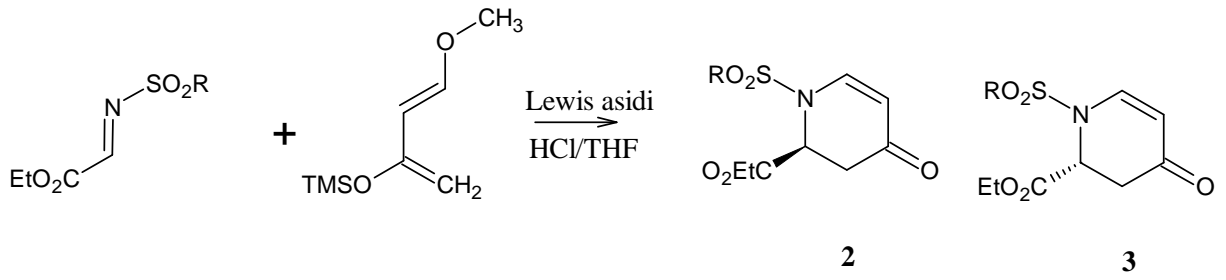
Siklopentadiende de sadece bir tane izomer oluşur (1).



1

Şekil 1.13 Siklopentadien ile yapılan reaksiyonun katılma ürünü

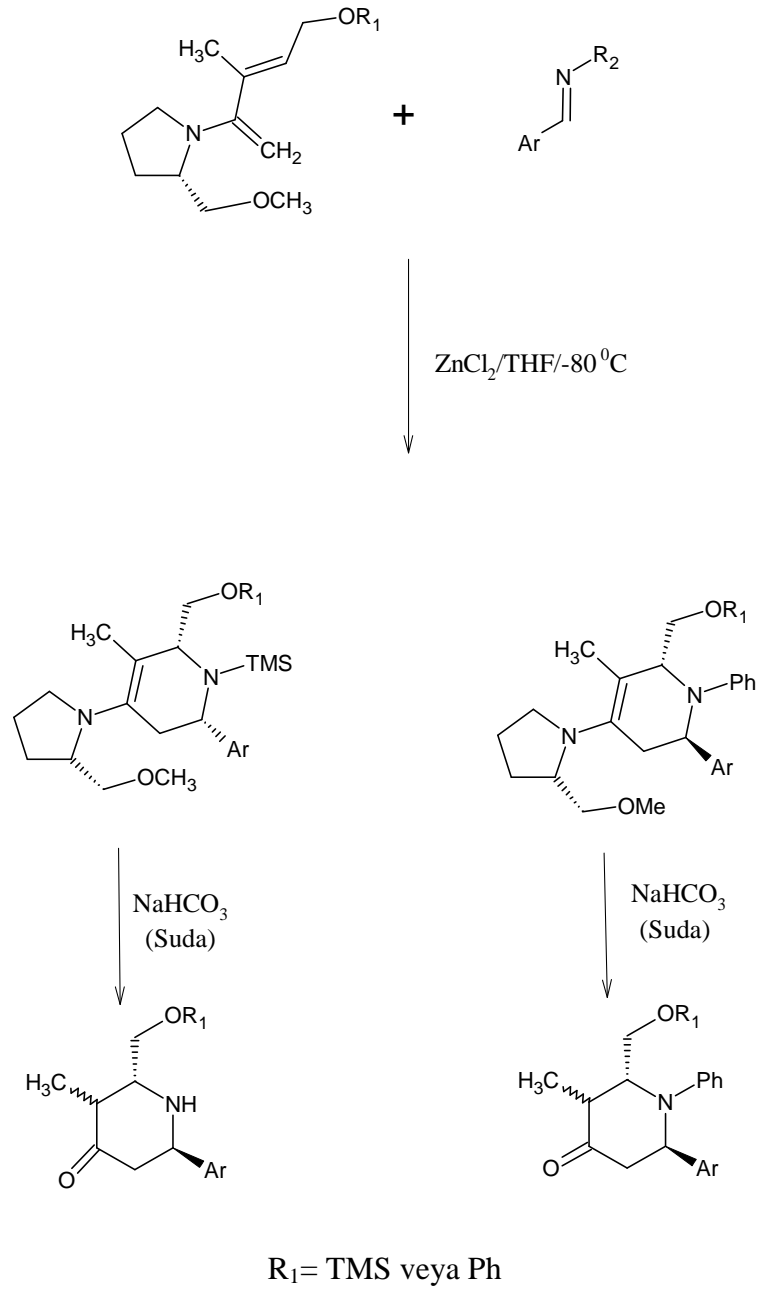
Sülfoniliminden türeyen N-(1R)-komforsülfonil düşük seçicilik verir. Reaksiyon oda sıcaklığında katalizörsüz veya -78 °C de katalizörle meydana gelir. Alimünyum Lewis asidi, (2)'yi başlıca izomer olarak verirken, aynı reaksiyonda TiCl₄ ve katalizörsüz, başlıca izomer (3)'ü verir.



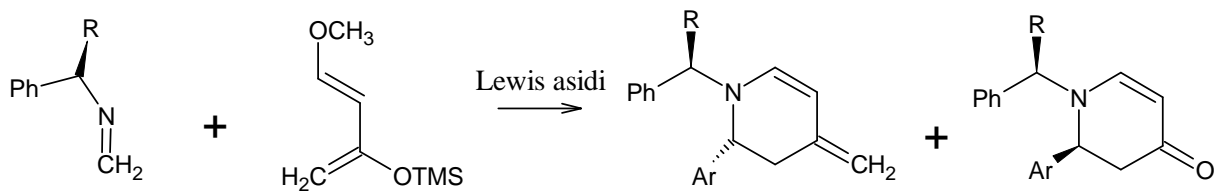
Şekil 1.14 Sülfonilimin ve Danishefsky dieni reaksiyonu

1.3.3 Kiral Lewis Asitleri

Kiral Lewis asitleri, yüksek derecede karbon seçici Diels–Alder reaksiyonları için kullanılmaktadır. Son zamanlarda, bu yaklaşım aza Diels–Alder reaksiyonları için de uygulanmaktadır. Kiral Lewis asitleri iminlerle iyi düzeyde enantio ve diastereo seçicilik gösterirler. İlk çalışmalar, kiral katalizörlerin stokiometrik miktarlarına dayanarak yapılmışsa da son zamanlarda kiral reaktiflerin katalitik miktarlarda kullanımıyla başarılı olunmuştur. İlk başarılı sonuçlar bor Lewis asidiyle elde edilmiştir (Kohara vd 1999).

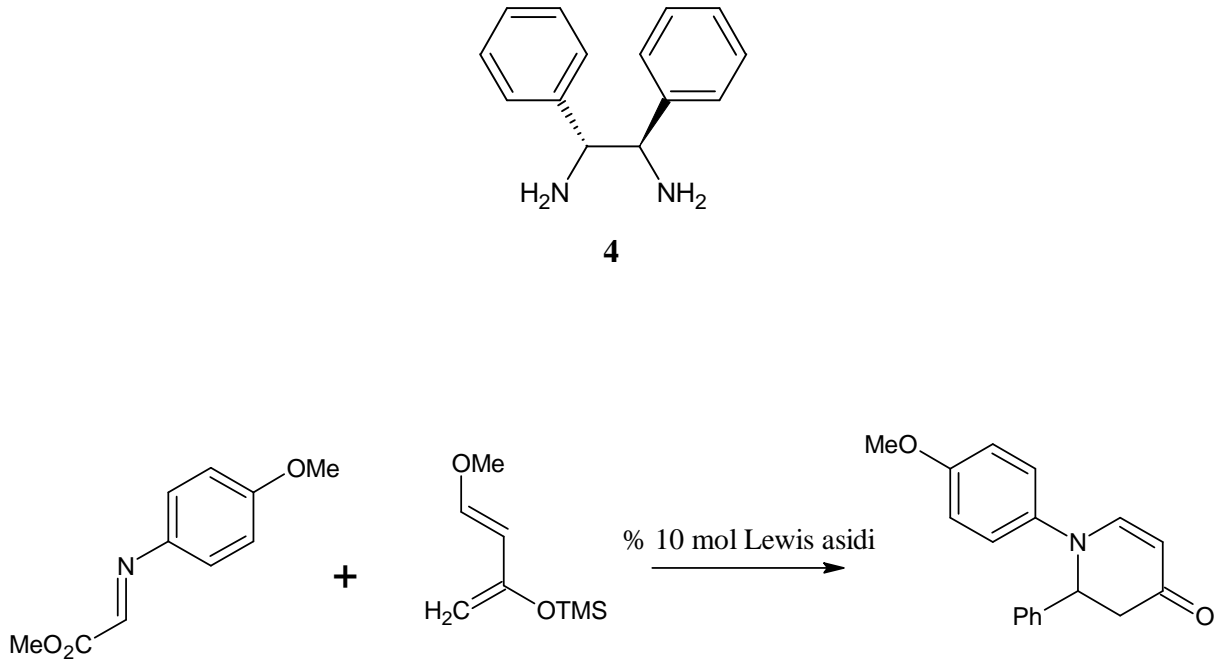


Şekil 1.15 Kiral Lewis asitleri ile aza Diels-Alder reaksiyonu



Şekil 1.16 Kiral iminler kullanımıyla gerçekleştirilen aza Diels-Alder reaksiyonu

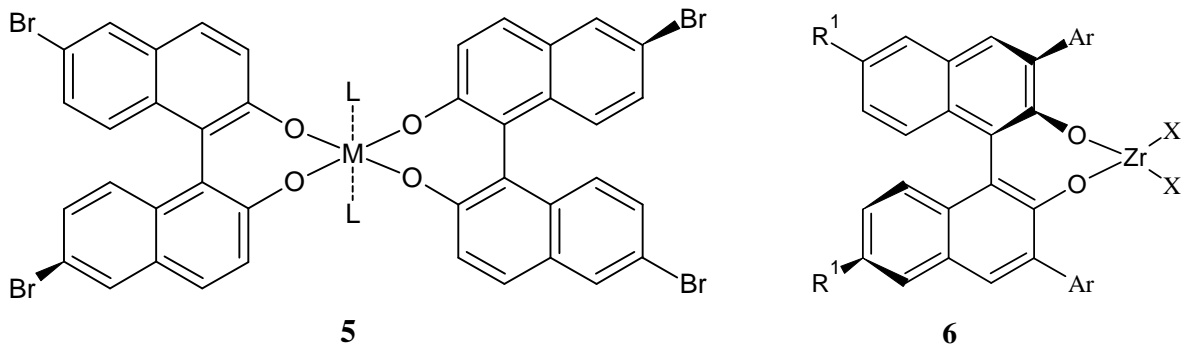
Kiral Lewis asitlerinden türeyen (**4**) ligandı metilglioksilat ve anisidinden türeyen iminlerle başarılı siklo katılma verirler.



Şekil 1.17 (**4**) Ligandı ile aza Diels-Alder reaksiyonu

Çeşitli Lewis asitleri, bu ligantla çalışılmıştır ve bazı durumlarda 2,6-lutidin ligandı veya moleküler elekler gerekmektedir (Kerwin ve Danishefsky 1982).

Zirkonyum, hafniyum ve titanyumdan türeyen ve kiral binaftol türevleriyle modifiye edilen kiral Lewis asidi (**5**) iyi enantioseçicilik göstermiştir (Kobayashi vd. ,1988).



L=N-metilimidazol

Şekil 1.18 Lewis asitleri

2-Aminofenol, iminde azot kaynağı olarak kullanılır. İncelenen ligantlarda N-metilimidazol en iyi sonuçları vermiştir. Aynı aza Diels–Alder reaksiyonları için, asimetric katalizör (**6**) R¹, Ar, ve X ligandı bakımından optimize edilmiştir. R=Br veya H, Ar=p-CF₃ ve X=CN olduğunda yüksek seçicilik elde edilmiştir.

2. TRİFLATLAR

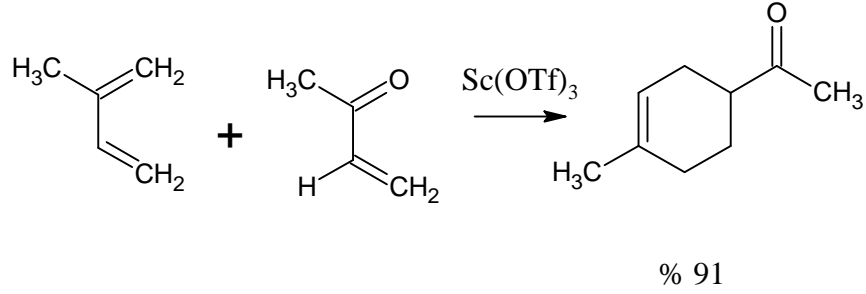
Triflatların bir Lewis asidi olarak organik sentezlerde kullanıldığı, ilk defa 1993 yılında, Shu Kobayashi tarafından duyuruldu. Nadir toprak elementlerinin triflatları mükemmel bir katalizör olarak birçok karbon – karbon bağı oluşumu reaksiyonlarını katalizleyebilir. Diğer Lewis asitleriyle kıyaslandığında çok daha kullanışlı olan bu katalizörlerin belirli etkin miktarları reaksiyonun tamamlanması için yeterli olmaktadır. Bu miktar genellikle %5 - 10 veya yavaş ilerleyen bazı substratlarda %20 mol olmaktadır. Diğer Lewis asitleri karbon – karbon bağı oluşturma reaksiyonlarını katalizlerken bu reaksiyonlar zorlayıcı koşullarda ve susuz ortamda gerçekleştirilir. Çünkü Lewis asitleri suya karşı duyarlıdır ve su ile hemen reaksiyon vermesi sonucunda deaktive olurlar. Böylece substratla istenen reaksiyon gerçekleşmez. Sentezlenen ilk triflat olan Sc(OTf)₃ ile yapılan reaksiyonlar ise daha ılımlı koşullarda gerçekleşir. Ayrıca Sc(OTf)₃ sulu ortamda da karbonil bileşiklerini aktive edebilir. Sc(OTf)₃ ile Aldol reaksiyonları, Micheal reaksiyonları, allilleşme reaksiyonları, Diels- Alder reaksiyonları daha yumuşak koşullarda ve daha yüksek verimle gerçekleştirilebilmektedir. Triflatların bir başka avantajı da kullanıldıktan sonra tekrar kazanılabilmeleridir. Bu da yeşil kimya açısından tercih edilme sebebidir. İlk defa hazırlanıp kullanılan triflat bileşiği, skandiyum oksit (Sc₂O₃) ve triflourmetansulfonik asit çözeltisinden hazırlanan skandiyum triflattır. Daha sonra lantanit bileşikleriyle (La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Er, Tm, Yb, Lu) ve itterbiyum ile de triflat bileşikleri hazırlanmıştır. Triflat bileşikleri serbest radikal reaksiyonları ve iyonik çözeltilerde de uygulama alanı bulmaktadır. (Kobayashi vd.,1993)

2.1 Triflat Katalizörleriyle Diels-Alder Reaksiyonu

Halkalı bileşiklerin elde edilmesinde başvurulmuş Diels–Alder reaksiyonu katalizör kullanılmazsa yüksek sıcaklıkta gerçekleşir. Sıcaklığa karşı duyarlı bileşiklerde ve çok basamaklı reaksiyonlarda Diels-Alder reaksiyonu uygulanamamaktadır. Lewis asitlerinin katalizörlüğünde ise oda sıcaklığında veya oda sıcaklığının altında reaksiyon ilerler. Reaksiyon sonunda yeterli verimle ürün elde edilir. Ayrıca reaksiyonda Lewis asidi geri kazanılabilir. Reaksiyona sıklıkla dien polimerleşmesi eşlik eder ve katalizör fazlalığında sıklıkla karbonil içeren dienofillerin katalizlenmesine ihtiyaç vardır (Kobayashi vd.,1995).

Lantanit triflatlar ve skandiyum triflat; Diels–Alder reaksiyonlarını başarılı bir şekilde katalizler. Skandiyum triflat, lantanit triflatlara oranla bu reaksiyonlarda daha yüksek verim sağlar. Metilvinilketon ile izoprenin reaksiyonunda %10 mol Y(OTf)₃ ve Yb(OTf)₃

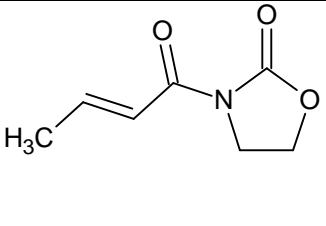
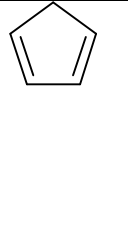
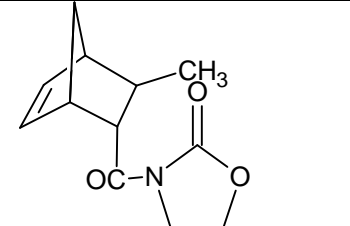
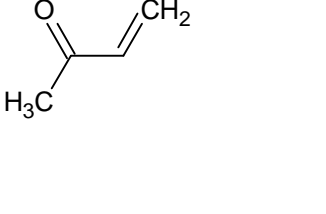
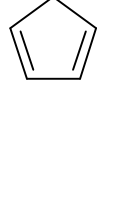
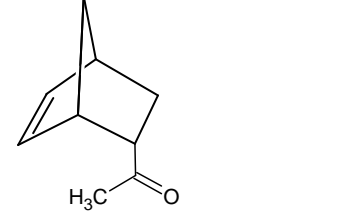
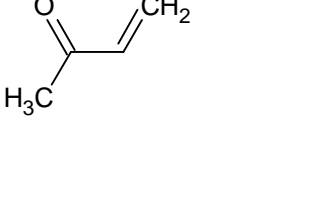
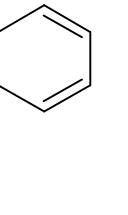
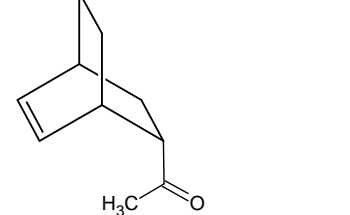
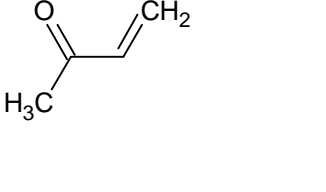
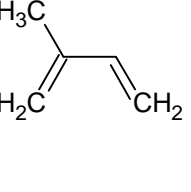
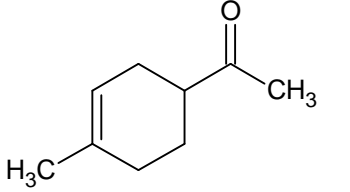
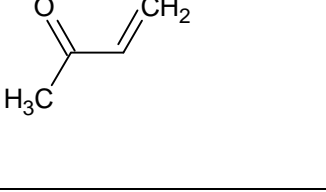
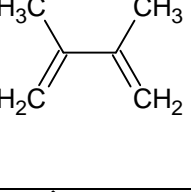
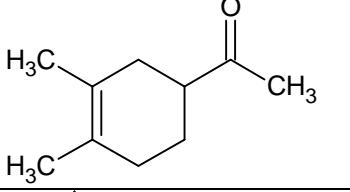
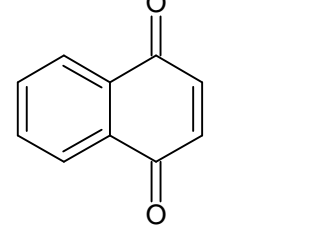
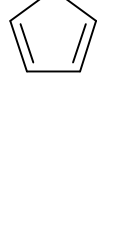
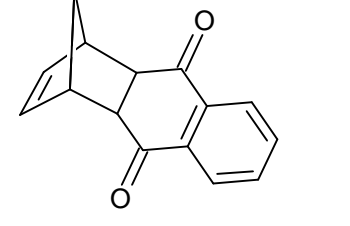
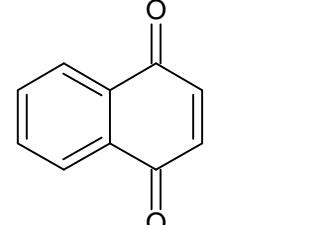
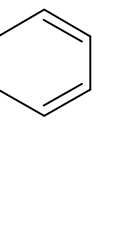
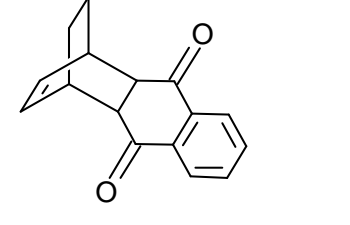
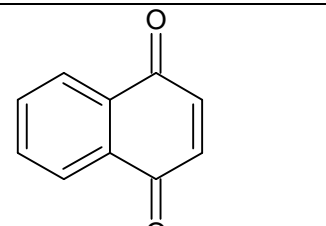
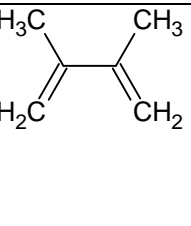
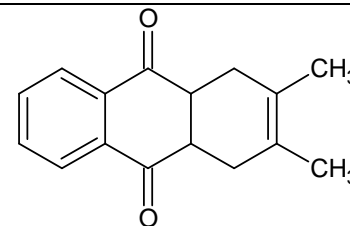
varlığında eser miktarda katılma ürünü elde edilirken, %10 mol $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ varlığında ürün % 91 oranında elde edilir. (Şekil 2.1) Sc ile yapılan denemelerde elde edilen verimler çizelge 2.1’de gösterilmiştir. Tüm durumlarda yüksek verimle endo katılma ürünü elde edilmektedir.



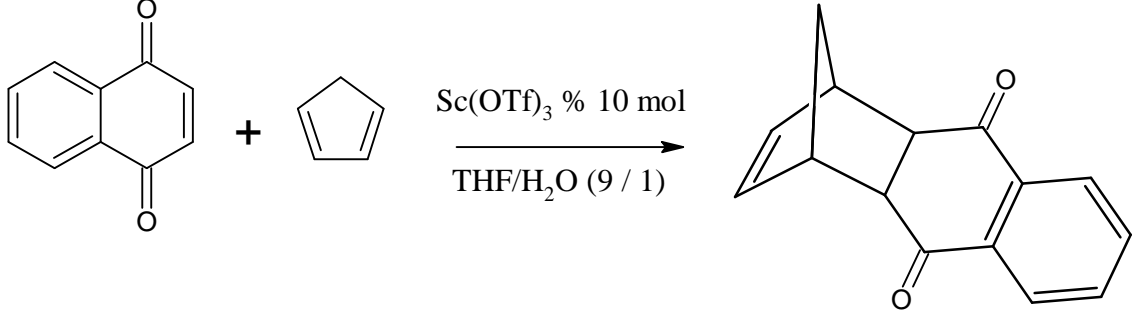
Şekil 2.1 Metil vinil keton ve izoprenin katılma reaksiyonu

Çizelge 2.1 Skandiyum kullanılarak yapılan Diels- Alder reaksiyonları

Sıra	Dienofil	Dien	Baskın ürün	Verim %	Endo / Ekso
1				95	87/13
2				89	100/0
3				90	-
4				86	-

5				97	84/16
6				96	89/11
7				83	> 95 /5
8				91	-
9				88	-
10				83	100/0
11				89	94/6
12				92	-

Günümüzde Diels-Alder reaksiyonu sulu ortamda bile uygulanabilir. Naftakinon ve siklopentadienin THF/H₂O (9:1) ortamında oda sıcaklığındaki reaksiyonunda %93 verimle (endo/ekso =100:0) ürün elde edilmiştir (Kobayashi vd.,1999).

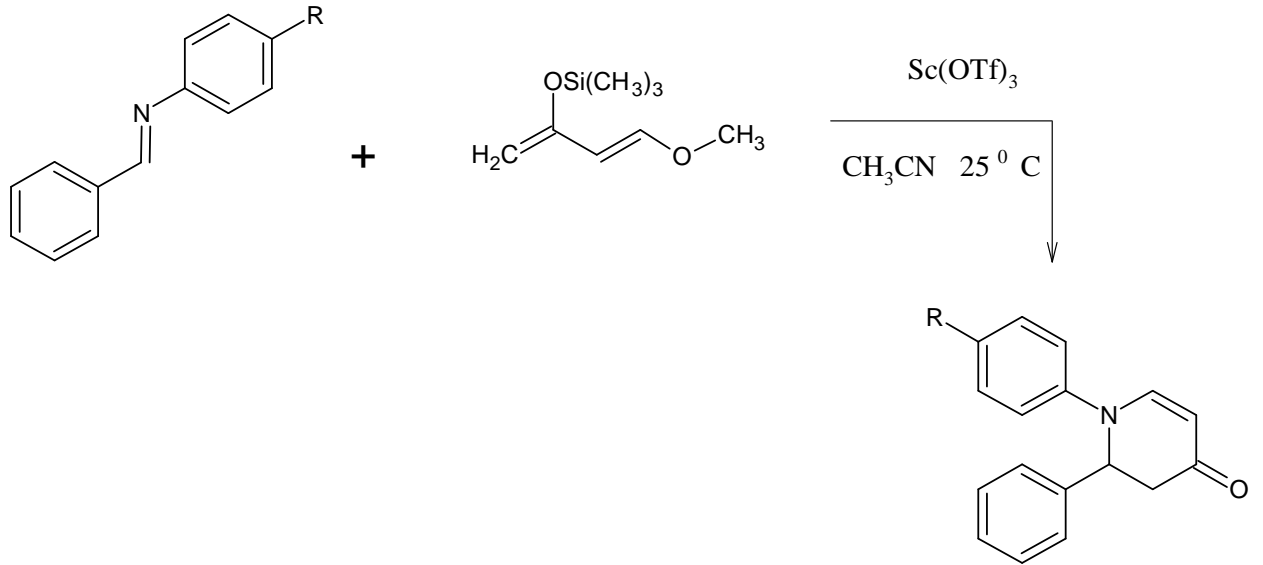


% 93 verim endo/ekso = 100/0

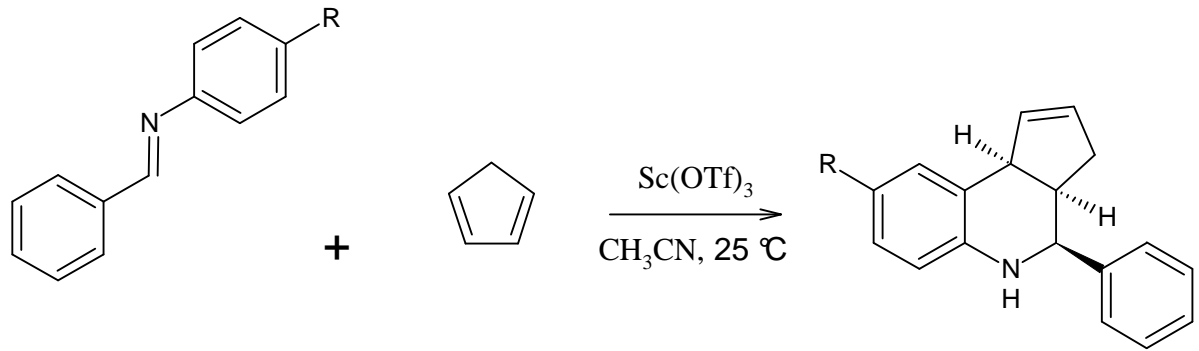
Şekil 2.2 Sulu ortamda triflatlarla Diels-Alder reaksiyonu

Diels–Alder azot içeren 6 üyeli halkalı yapıların elde edilmesinde önemli bir reaksiyondur. Stokiyometrik oranlardan fazla azot atomu ile asit koordine olur. Sc(OTf)₃ ile de bu reaksiyonlar gerçekleştirilir (Kobayashi vd.,1995).

%10 mol Sc(OTf)₃ varlığında N-benzil anilin ve Danishefsky dieninin reaksiyonunda istenen tetrahidropiridin türevleri elde edilir. Diğer taraftan N-benziliden anilin ve siklopentadienin aynı koşullardaki reaksiyonunda ise reaksiyonun yönü değişir ve tetrahidrokinolinin türevleri elde edilir. Bu reaksiyonda imin ilave edildiğinde, azadiene karşı siklopentadienin çift bağlarından biri dienofildir. Bu reaksiyonlarda 2,3-dimetilbütadien kullanılırsa tetrahidrokinolin türevleri ve tetrahidropiridin türevleri karışımı elde edilir. Vinilsülfit, vinil eter, silil enol eter dienofil olarak iyi reaksiyon verir ve bu reaksiyonların sonunda tetrahidrokinolin türevleri yüksek oranda elde edilir.



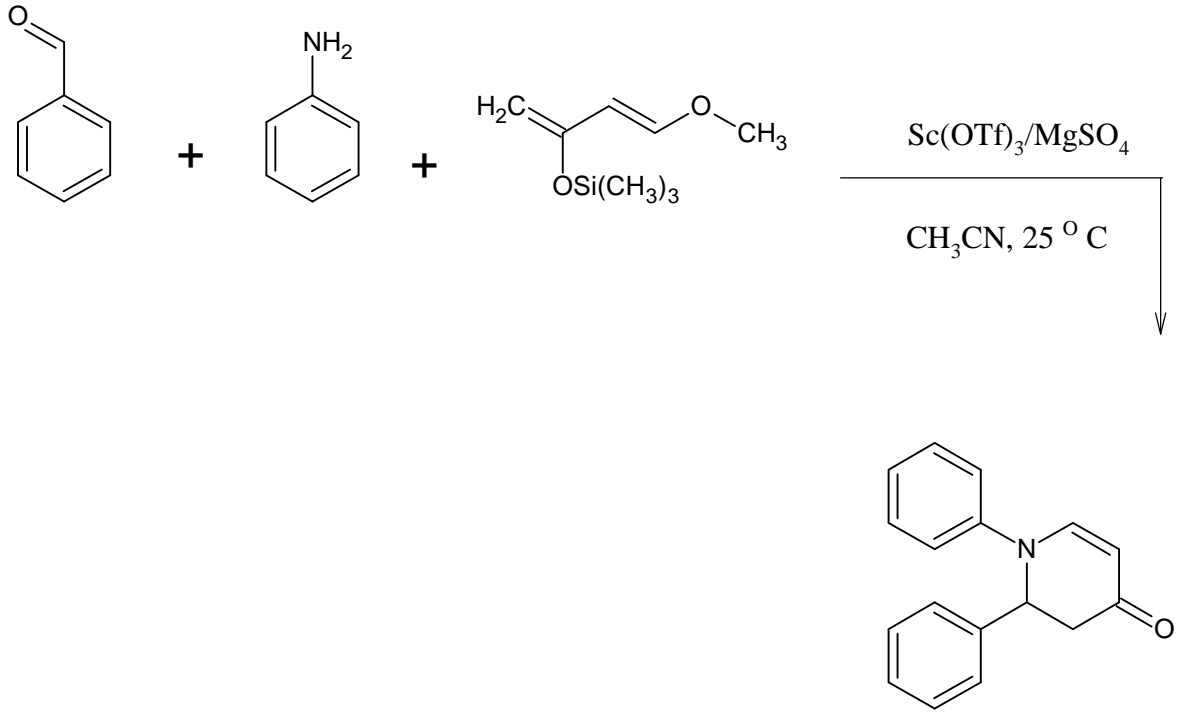
Şekil 2.3 N-Benziliden anilin ve Danishefsky dieninin katılma reaksiyonu



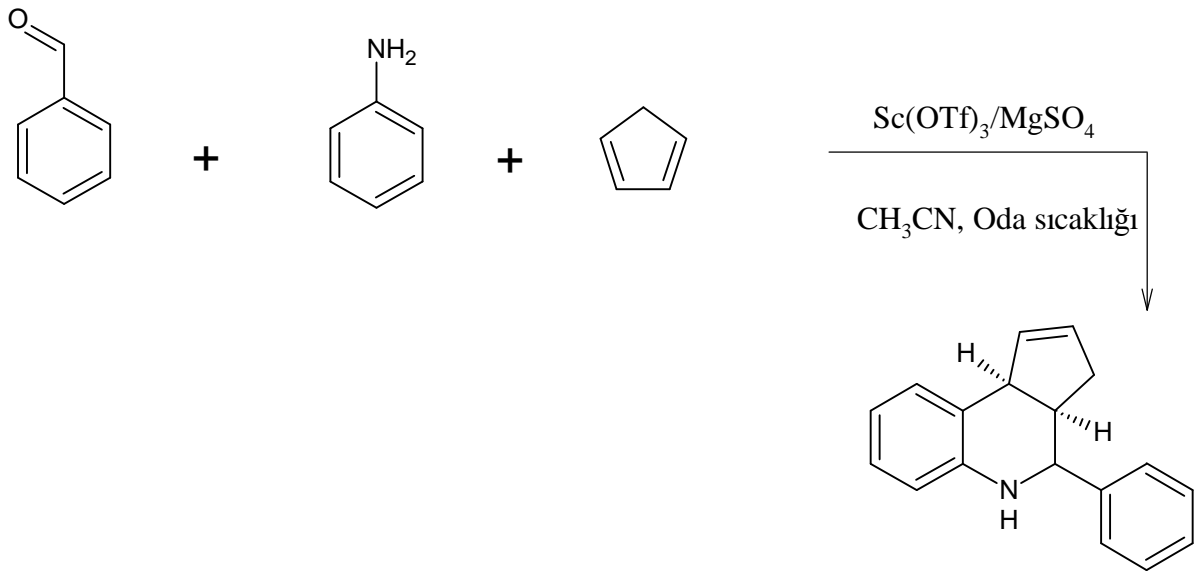
Şekil 2.4 N-Benziliden anilin ve siklopentadienin katılma reaksiyonu

Shu Kobayashi ve grubu tarafında aldehit, amin, ve alken arasında denenen aza Diels-Alder tipi üçlü katılma reaksiyonlarında da Ln(OTf)₃ ve Sc(OTf)₃ katalizörlüğünde istenen piridin ve tetrahidrokinolin türevleri elde edilmiştir (Kobayashi vd.,2002).

Aldehit, anilin ve dien arasındaki üçlü katılma reaksiyonu da Sc(OTf)₃ katalizörlüğünde gerçekleşmektedir. Katılma reaksiyonu için % 10 mol Sc(OTf)₃, MgSO₄ ve benzaldehit'in asetonitrildeki çözeltisine, anilin ve Danishefsky dieniyle muamele edildiğinde istenen üçlü katılma reaksiyonu sorunsuz bir şekilde ilerlemektedir. Reaksiyon sonunda % 83 oranında tetrahidropiridin türevleri elde edilir. Aynı koşullarda Danishefsky dieninin yerine siklopentadien kullanırsa tetrahidrokinolin türevleri elde edilir. Değişik anilin, aldehit ve aklenlerle de reaksiyon yürümektedir.

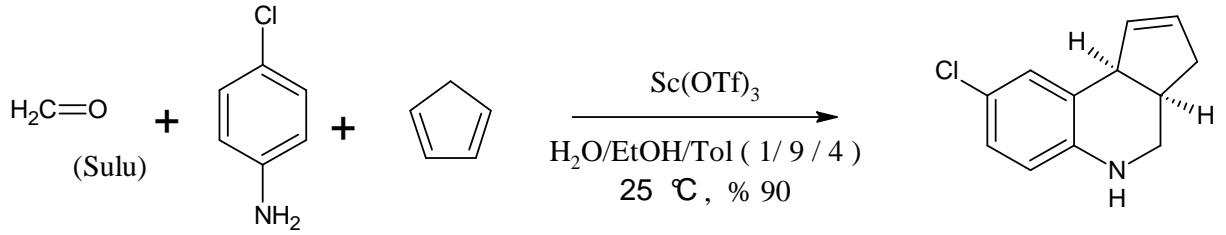


Şekil2.5 Benzaldehit, anilin ve Danishefsky üçlü katılma reaksiyonu

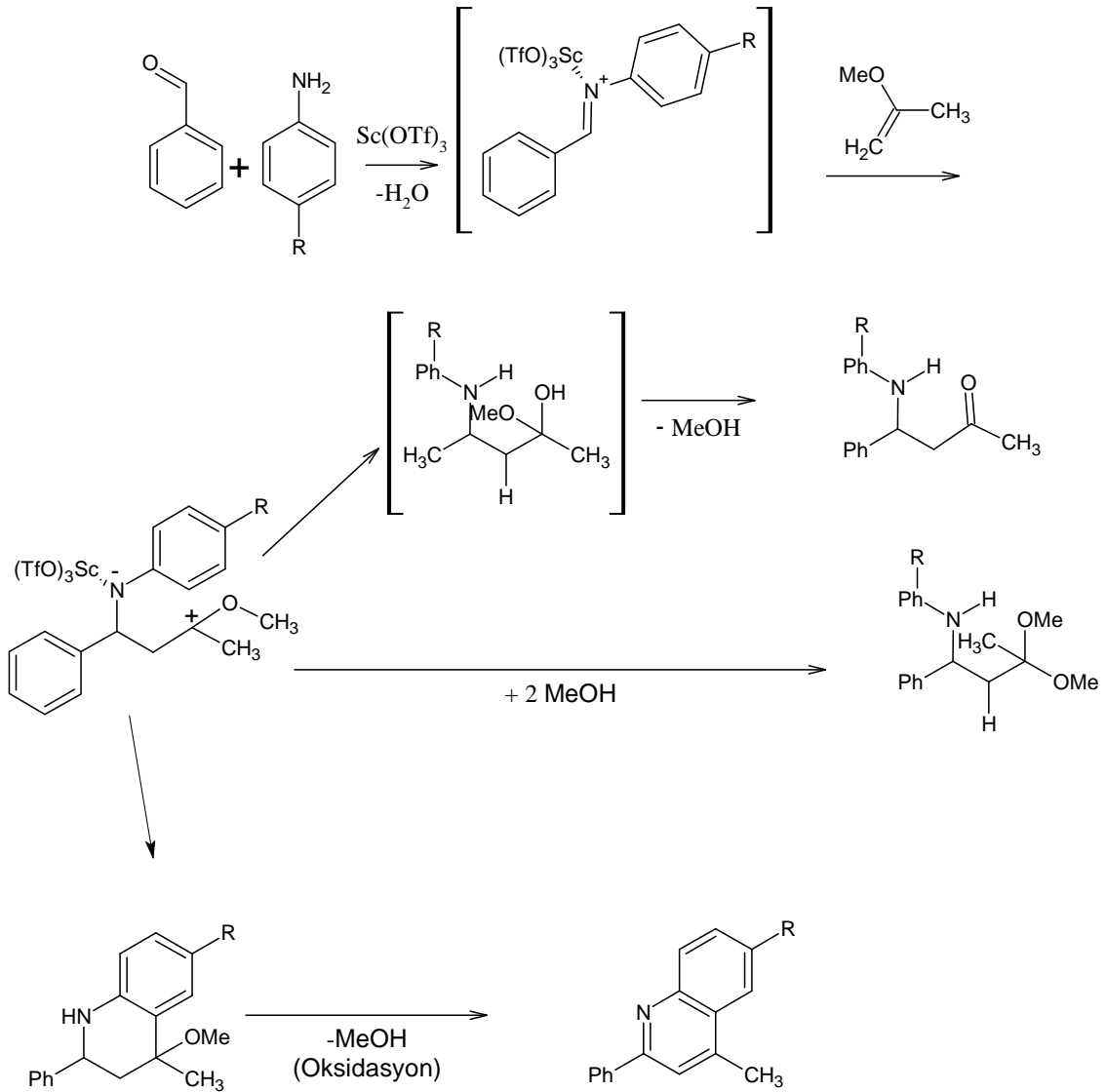


Şekil 2.6 Siklopentadien, anilin ve benzaldehit arasındaki üçlü katılma reaksiyonu

Bundan başka üçlü katılma reaksiyonları sulu çözeltilere uygulanabilir. (Kobayashi vd.,1995)



Şekil 2.7 Sulu ortamda üçlü katılma reaksiyonu

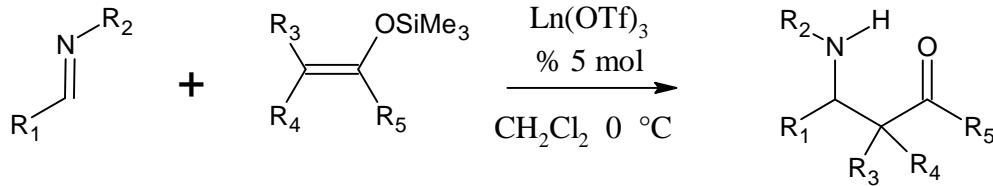


Şekil 2.8 Üçlü katılma reaksiyonun mekanizması

Triflatlar, Lewis asitleri AlCl_3 , FeCl_3 gibi çalışırlar. Ancak Lewis asitleriyle kıyaslandığında çok büyük avantajları vardır. Triflatların belirli miktarları reaksiyonların tamamlanması için

yeterli olmaktadır. Değişik sentetik reaksiyonlarda da imin bileşiğini başarılı bir şekilde aktive edebilmektedir. (Kobayashi vd.,1994)

İminlerin enolatlarla reaksiyonu β -amino ester ve β -amino ketonların elde edilmesinde çok önemlidir. 1977'de $TiCl_4$ katalitik miktarları ile silil enolatlar aktive edildi. Sonrada bazı katalizörler geliştirildi. İmin ve silil enolatların reaksiyonu % 5 mol $Yb(OTf)_3$ varlığında başarılı bir şekilde tamamlanır. Reaksiyon sonunda istenen β -amino ester türevleri yüksek verimle elde edilir. $Yb(OTf)_3$ bu reaksiyonu başarı ile katalizler. $Yb(OTf)_3$ yerine skandiyum triflat kullanılırsa en yüksek verim elde edilir. Sadece esterlerin silil enolat türevleri değil ,tiyo esterlerden elde edilen türevlerde de istenen β -amino ester veya tiyo ester türevleri elde edilir. Benzilpropinattan elde edilen sililenolat türevleri de anti katılma ürünleri seçici olarak elde edilir (Kobayashi vd.,1995).



Şekil 2.9 İminlerin enolatlarla reaksiyonu

Çizelge 2.2 Değişik katalizörlerle imin ve enolat reaksiyonları

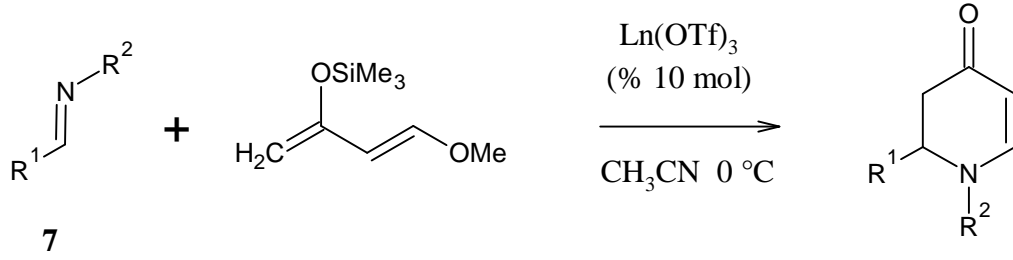
Sıra	İmin	Silil enolat	Ln	% Verim
1			Yb	97*
			Y	81
2			Yb	95
3			Yb	86
			Y	78
4			Yb	65
			Sc	80

5			Yb	80 ^{**}
6			Yb	95
7			Yb	67 ^{***}
8			Yb	88
9			Yb	88
10			Yb	60
11			Yb	47

*İkinci kullanımda verim %96 **sin/anti= 18/82 *** sin/anti= 21/79

Etkin miktardaki triflatların katalizör olarak kullanılarak Diels–Alder reaksiyonları ile tetrahidropiridin yapısındaki bileşikler elde edilebilir. Reaksiyon Lewis asidi varlığında termal koşullarda gerçekleşir. Lewis asidi katalizörlüğünde yüksek oranda seçici ürünler elde edilir. Birçok durumda reaksiyonun ilerlemesi için Lewis asidinin belirli bir oranda ortamda bulunması şarttır.

(7) yapısındaki bileşiğin Danishefsky dieni ile reaksiyonu ortamda %10 mol Yb(OTf)₃ varlığında, asetonitrilde % 90 verimle gerçekleşir. Değişik imin ve katalizörlerle yapılan denemelerde istenen piridin türevleri elde edilmiştir (Kobayashi vd., 1995).



Şekil 2.10 İminlerin Danishefsky dieni ile reaksiyonları

Çizelge 2.3 Değişik triflatlar ile Diels- Alder reaksiyonları

Sıra	İmin	Ln	% Verim
1		Yb	93
		Sc	99
2		Yb	77
		Sc	77
3		Yb	90
		Sc	91
4		Yb	35
		Sc	45

Diğer taraftan (7) yapısının, aynı koşullarda siklopentadien ile reaksiyonu ise oldukça yavaş ilerler. Siklopentadien ile yapılan reaksiyonda ürünün yönü değişir ve yüksek verimle tetrahidrokinolin türevleri elde edilir. Triflatlar ile yapılan aza Diels-Alder reaksiyonu daha ılımlı koşullarda sorunsuz ilerler ve yüksek verimle ürün elde edilir (Kobayashi vd., 1995).

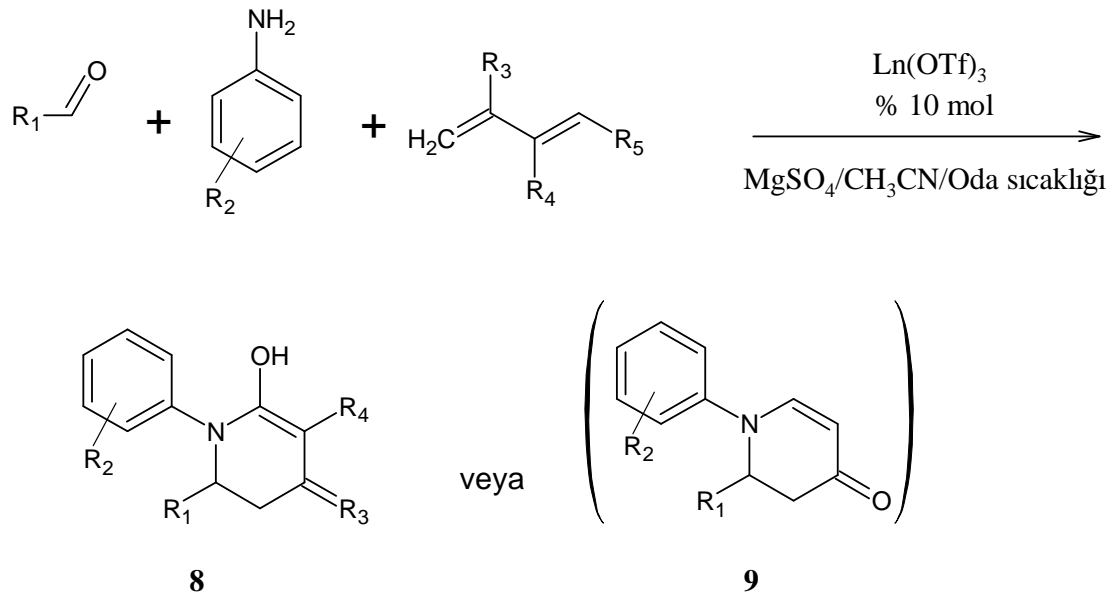
2.2 Triflatlarla Üçlü Katılma Reaksiyonları

Aza Diels–Alder reaksiyonu piridin ve kinolin gibi üyelerinden biri azot olan, 6 üyeli halkalı bileşiklerin eldesinde en çok başvurulan reaksiyondur. Lewis asitleri bu reaksiyonları başarılı bir şekilde katalizlemesine rağmen asit ve azot atomu arasında güçlü bir koordinasyon için asidin stokiometrik oranından fazlası gerekir. Diğer bir problemde schiff bazının Lewis asidi

varlığında bozunmasıdır. 1989 da Weinreb ve grubu aldehit ve 1,3-dien ile N-sülfinil p-toluensulfonamidi arasındaki üçlü katılma reaksiyonunu N-sülfinil imin üzerinden, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ katalizörlüğünde gerçekleştirdi (Kobayashi vd.,1995).

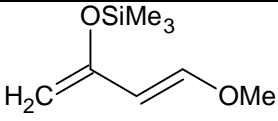
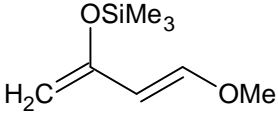
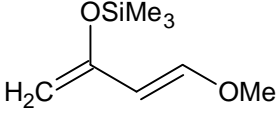
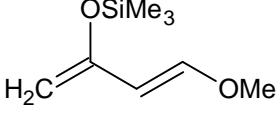
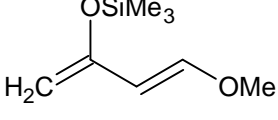
% 5-10 mol $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ve $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde amin, aldehit ve alken arasında üçlü katılma reaksiyonu imin bileşikleri üzerinden gerçekleştirilip kinolin ve piridin türevleri elde edilebilir. Gerekli reaktif olan imin bu reaksiyonda oluşur ve dienofil ve azadien gibi çalışır. $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ve $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ suya karşıda dayanıklıdır, sulu ortamda Lewis asidi gibi davranırlar. Triflatlar sadece aldehiti değil imini de aktive etmektedir(Kobayashi vd.,1995).

%10 mol $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ varlığında asetonitrilde MgSO_4 , benzaldehit karışımına anilin ve Danishefsky dieni ile muamele edilip oda sıcaklığında karıştırılırsa istenen piridin türevleri %80 verimle elde edilir. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ aminin ve suyun bir arada varlığında bile reaksiyonu katalizeyebilir. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde verim $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 'a göre çok az artar. Fenilglizozal , p-anisidin ve Danishefsky dieni arasındaki reaksiyonda tetrahidropiridin türevleri %76 verimle elde edilir. Fenilglizozaldan elde edilen imin türevleri yüksek düzeyde higroskopiktir ve destilasyon ya da kromatografi ile zorlukla saflaştırabilir. 2,3-Dimetil bütadienle yapılan reaksiyonda, ara ürün olarak, bu imin bileşiği de elde edilmiştir.

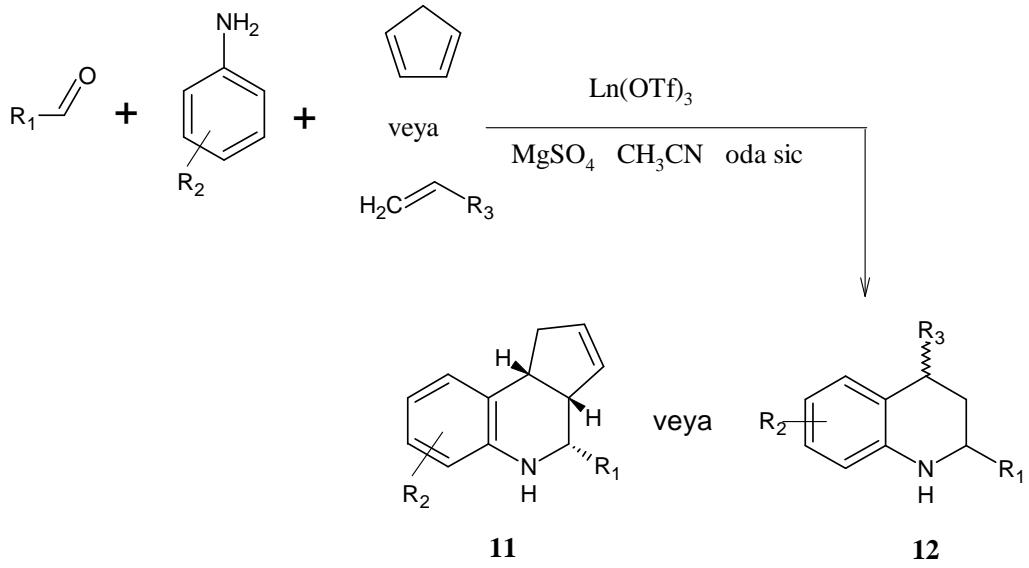


Şekil 2.11 Triflatlarla üçlü katılma reaksiyonları

Çizelge 2.4 Triflatlar ile yapılan üçlü katılma reaksiyonları

Sıra	R ¹	R ²	Dien	Ürün	Ln	% Verim
1	Ph	H	 10	9	Yb	80
2	Ph	H	 10	9	Sc	83
3	Ph	p-MeO	 10	9	Yb	83
4	PhCO	p-MeO	 10	9	Yb	76
5	PhCO	p-MeO	 10	8	Sc	44

Benzaldehit, anisidin ve siklopentadienin arasındaki üçlü katılma reaksiyonu da aynı koşullarda gerçekleşir. Bu kez elde edilen ürün %56 verimle tetrahidrokinolin türevleridir. Bu reaksiyon da imin yapısındaki ara ürün, dienofil olan siklopentadienin çift bağlarından birine karşı bir azadien gibi davranır.

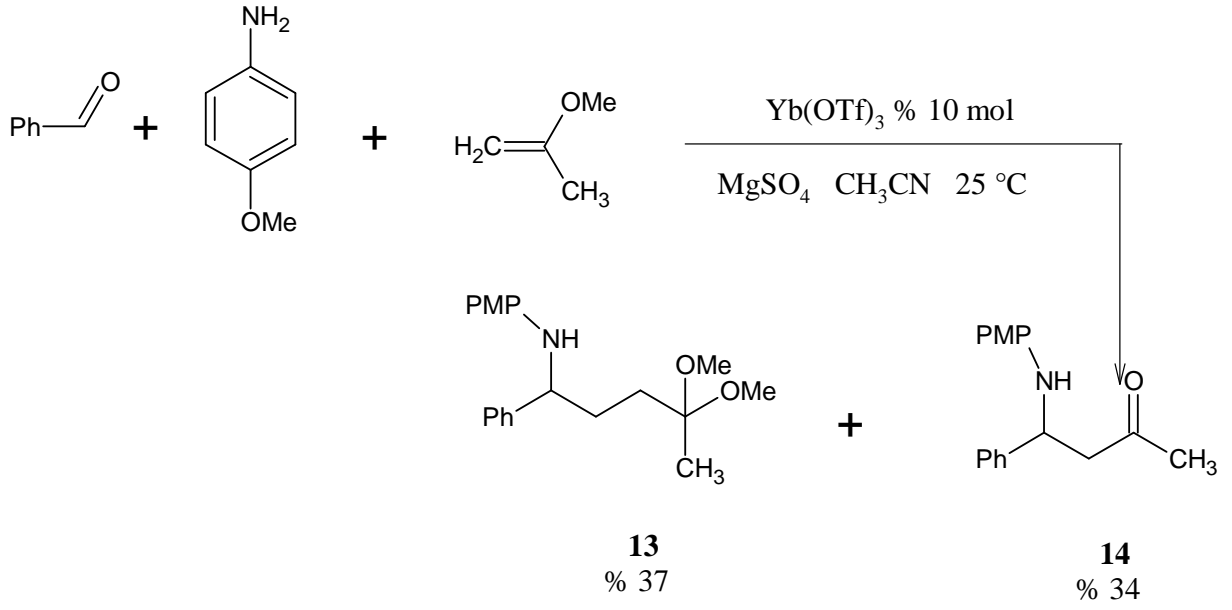


Şekil 2.12 Siklopentadien veya izoprenle üçlü katılma reaksiyonu

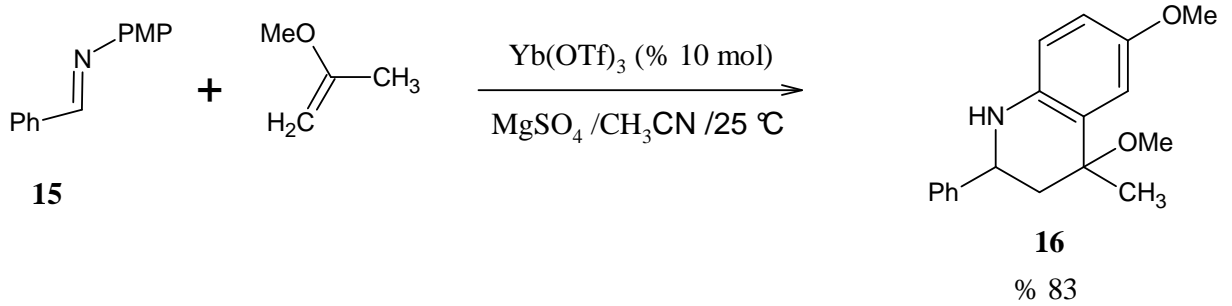
Çizelge 2.5 Triflatlar ile yapılan üçlü katılma reaksiyonları

Sıra	R^1	R^2	Alken	Ürün	Ln	% Verim
1	Ph	H		11	Yb	56
2	PhCO	p-MeO		11	Yb	94
3	MeOCO	p-MeO		11	Yb	80
4	Ph	H		12	Sc	83
5	Ph	o-MeO		12	Yb	86
6	Ph	p-MeO		12	Yb	60

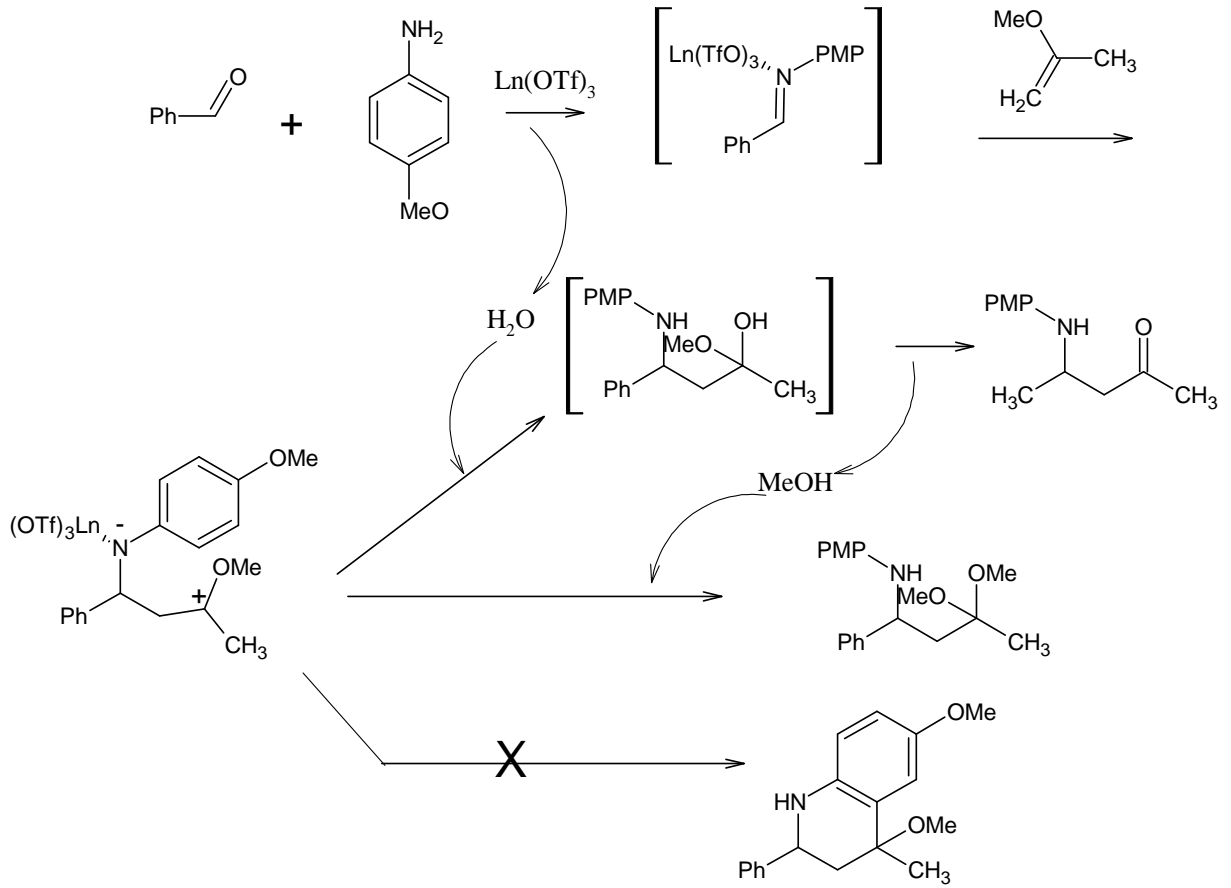
Üçlü katılma reaksiyonlarına bir başka örnekte benzaldehit, anisidin ve 2-metoksipropen arasında gerçekleşir. Bu reaksiyon sonunda oluşan ürün bir tetrahidrokinolin türevi olan (**16**) bileşiği değil β -aminoketon (**14**) ve β -aminoketonun dimetilasetali olan (**13**) bileşiğidir. (**14**) ve (**13**) bileşikleri için reaksiyon ve önerilen reaksiyon mekanizması şekil 2.15'de gösterilmektedir. İlginçtir eğer (**15**) iminini, 2-metoksipropen, % 10 mol $Yb(OTf)_3$ varlığında susuz ortamdaki reaksiyonundan tetrahidrokinolin türevi olan (**16**) bileşiği elde edilir.



Şekil 2.13 Benzaldehit, anisidin ve 2-metoksi propen ile üçlü katılma reaksiyonu



Şekil 2.14 İmin ve 2-metoksi propen arasındaki reaksiyon



Şekil 2.15 2-Metoksi propen ile yapılan reaksiyonun mekanizması

Gelecekteki çalışmalarda bu reaksiyon mekanizmasının tam olarak aydınlatılması; $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ ve $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ile yapılan sentezlerde yeni ilerlemeler sağlayabilir (Kobayashi vd.,1995).

2.3 İyonik Çözeltilerde Gerçekleştirilen Diels–Alder Reaksiyonu

Eşsiz bir fizikokimyasal özellik gösteren aza şekerlerinin ve türevlerinin elde edilmesinde aza Diels- Alder reaksiyonu özellikle çok bilinen bir reaksiyondur. Diels- Alder özellikle Lewis asitleri ($\text{ZnCl}_2/\text{BF}_3/\text{TiCl}_4$ vb.) varlığında organik çözücülerde uygulanır. İyonik sıvı ortamındaki reaksiyonlar son zamanlarda organik kimyada önemli etkiler göstermiştir. Friedel-Crafts reaksiyonu, alkilasyon reaksiyonları, asimetrik hidrojenleme, Diels–Alder reaksiyonu, platinyum katalizörlü reaksiyonlar bunlardan bazılarıdır.

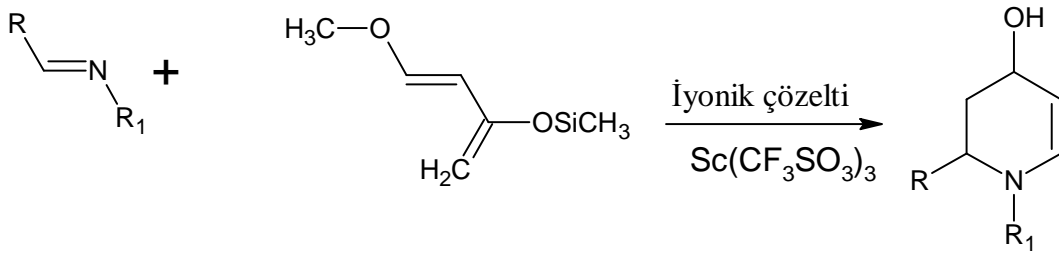
2.3.1 İyonik Çözeltilerin Hazırlanması

Diels–Alder reaksiyonunda triflatların etkin olduğu iki iyonik çözelti hazırlanabilir. Birincisi 8-etil-1,8-diazobisiklo[5,4,0]-7-undekanyumtrifluormetansulfat(**1**), ikincisi ise 8-metil-1,8-diazobisiklo[5,4,0]-7-undekanyumtrifluormetansulfat (**2**) (Zulfiqar ve Kitazume 2000).

Bu iki iyonik çözültide 1,8-diazobisiklo[5,4,0]-7-undekan ile metiltrifluormetansulfat veya etil trifluormetansulfat reaksiyonundan doğrudan elde edilir (Zulfiqar ve Kitazume 2000).

2.3.2 İyonik Çözültilerdeki Reaksiyonlar

N-fenil fenil imin ile 1-metoksi -3-(trimetilsilil)oksi büta-1,3-dien arasındaki aza Diels- Alder reaksiyonu katalizör kullanılmadan iyonik sıvılarda gerçekleşmez. Lewis asidi olarak mikro kapsüllenmiş skandiyum triflat kullanıldığında ise reaksiyon oda sıcaklığında rahat bir şekilde ilerler. Reaksiyon verimi **1** iyonik sıvısında % 75, **2** iyonik sıvısında % 67 olur.



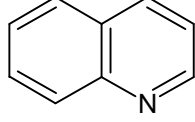
Şekil 2.16 İyonik çözelti ile Diels- Alder reaksiyonu

Çizelge 2.6 İyonik sıvılarda aza Diels–Alder reaksiyonu

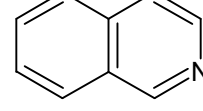
Sıra	R	R ₁	İyonik Sıvı	Verim
1	Ph	Ph	1	%75
2	Ph	Ph	2	%67
3	Ph	3,4-F ₂ C ₂ H ₃	1	%74

3.KİNOLİN VE TÜREVLERİ

Yapılan reaksiyonlar sonunda elde ettiğimiz kinolin benzen halkası ile heterosiklik bir halkanın kaynaşmasından elde edilir. Yapı olarak naftaline benzeyen bileşiklerde C-1 veya C-2 deki –CH yerini bir azot atomu almıştır (Şekil 1.35) (Hart vd., 1998)



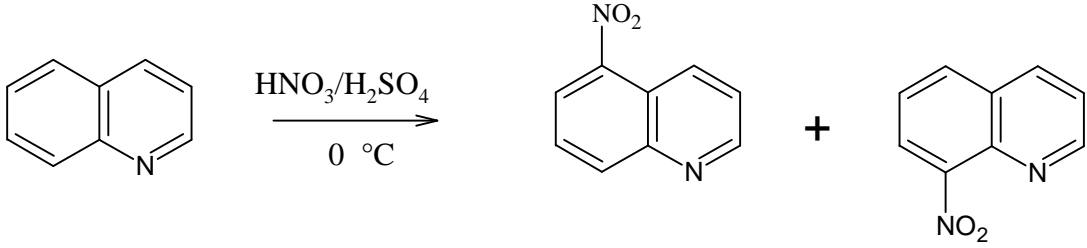
Kinolin



İzokinolin

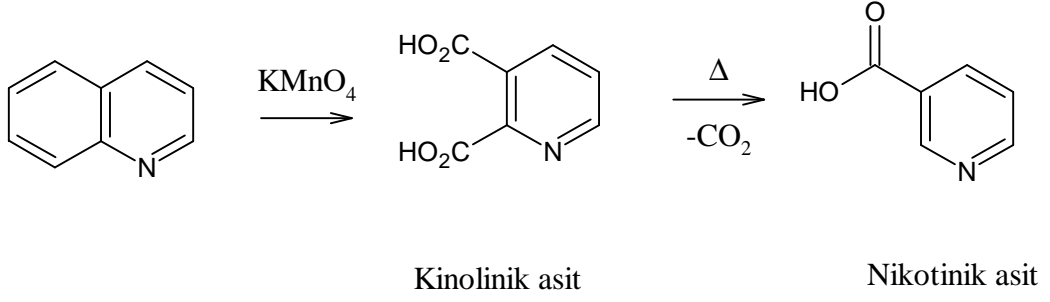
Şekil 3.1 Kinolin ve izokinolin

Hem kinolin hem izokinolin aromatik bileşiklerdir. Karbon atomlarının yerine geçen azot atomu 6π aromatik sistemine bir elektronla katkıda bulunur. Azottaki ortaklanmamış elektron çifti ise halka düzleminde bulunduğundan azotlar baziktir. Azot elektron çekici olduğundan elektrofilik yer değiştirme tepkimesinde halkanın etkinliğini azaltırken nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde halkanın etkinliğini artırır. Bu aminlerde elektrofilik yer değiştirme karboksiklik halkada meydana gelir. Çünkü elektrofillerin piridin halkasına ilgisi benzen halkasından daha azdır.



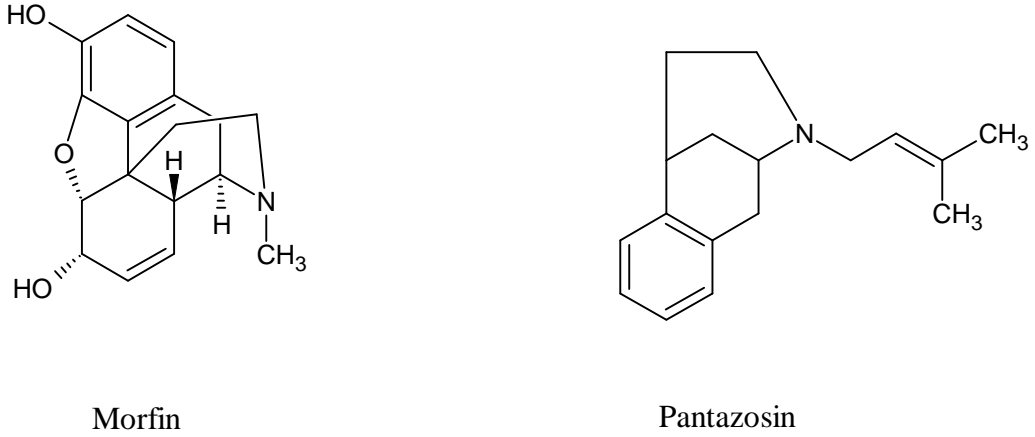
Şekil 3.2 Kinolin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonu

Bileşikteki piridin halkasının kararlılığı yükseltgenme reaksiyonlarında da kendini gösterir. Eğer kinoline potasyum permanganatla muamele edilirse piridin halkası değil, benzen halkası yükseltgenir.



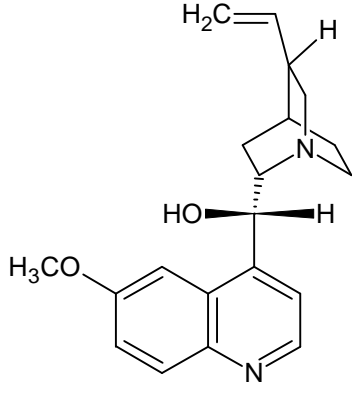
Şekil 3.3 Kinolinin yükseltgenmesi

Kinolin ve izokinolin halkaları birçok doğal bileşikte bulunur. Kına ağacında bulunan kinin ve afyon bitkisinde bulunan kodein, morfin ve papaverin en çok bilinenlerdir. Morfin bilinen en etkili ağrı kesicilerden biridir ve tıpta hala ağrı dindirmek için kullanılmaktadır. İlk defa 1803'de afyon bitkisinden saf olarak izole edilmiştir. Bu olay bir ilacın aktif maddesinin saf olarak izolasyonuna ilk örnektir. Ancak yapısını aydınlatılması ve laboratuvar sentezi Marshall Gates tarafından 1952'de gerçekleştirilmiştir. Ama bileşik bağımlılık yapmakta ve solunum düzenini bozmaktadır. Bu olumsuzluklar morfine alternatif olacak, morfin benzeri bileşikler sentez edilerek giderilmeye çalışılmıştır. Pentazosin bu bileşiklerden biridir. Pentazosin yüksek etkinliğe sahip, bağımlılık yapmayan bir bileşik olmasına rağmen morfin gibi solunumu bozar.

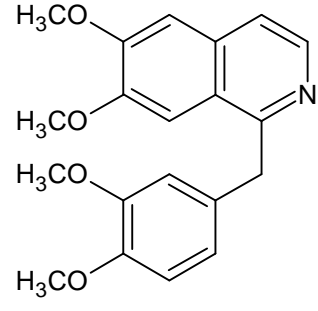


Şekil.3.4 Kinolin türevleri

Kına ağacı kabuğunda bulunan kinin ise sıtma sağaltımında kullanılır. Bir izokinolin halkası içeren papaverin ise kas gevşetici olarak kullanılır ve afyonda bulunur.



Kinin



Papaverin

Şekil 3.5 Kinolin halkası içeren doğal bileşikler

4.MATERYAL ve YÖNTEM

4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 4.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
p-Toluidin	Alfa Aesar	A13698
p-Tolubenzaldehit	Alfa Aesar	A11384
p-Klorobenzaldehit	Merck	802456
2,4-Diklorobenzaldehit	Sigma	A14655
2,4-Dimetilbenzaldehit	Sigma	A12525
İtterbiyum triflat	Alfa Aesar	40566
Kalsiyum oksit	Teknik	
TLC plaka	Merck	105554
Etanol	Teknik	
Diklorometan	Merck	822271
Etil asetat	Teknik	
Silikajel -60	Merck	107739
Asetonitril	Merck	100017
Sodyum bikarbonat	Teknik	
Disiklopentadien	Merck	803038
Metanol	Merck	822283
Kalsiyum klorür	Merck	102378
Deniz kumu	Merck	107711
n-Hekzan	Teknik	
Toluen	Merck	818765

4.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan geri kazanılması işlemleri sırasında 'IKA marka RV 05 ST 1BP' model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

İzole edilen saf yeni bileşiklerin erime noktaları 'Gallenkamp' dijital termometreli erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde 'Merck silika jel 60 (70-230 mesh)'; TLC'de fluoressans indikatörlü 'Merck 5554' tabakalar; preparatif tabaka hazırlanmasında 'Merck silikajel 60 HF 252 ile 'Camag 254/366 nm' UV lamba kullanıldı.

İnfrared (FTIR) spektrumları "Philips PU 9714" cihazıyla, "Perkin-Elmer Spectrum One" programı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı'nda alınmıştır.

Nükleer manyetik rezonans spektrumları Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkez Laboratuvarı'nda "Mercury-VX 400 Mhz BB" cihazı ile kloroform-d ($CDCl_3$) de alındı.

Kütle Spektrumları (MS) İstanbul Üniversitesi İleri Teknikler Laboratuvarı'nda "Finnigan Trace DSQ" cihazı ile alınmıştır.

4.3 Susuz Etanol Hazırlanması

3 litrelik balona 2-2,5 litre etil alkol konularak, içine fırında yeni kurutulup desikatörde soğutulmuş 500 g CaO eklendi. Üzerine $CaCl_2$ ' lü bir kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldıktan sonra bir gece bekletildi. Soğutucuya bir sıçrama başlığı takılarak, etil alkol destillenerek hazırlandı (Öcal ve Aydoğan, 2004).

4.4 1,3-Siklopentadienin Saflaştırılması

Siklopentadien, disiklopentadienin normal koşullar altında destillenmesiyle hazırlandı ve soğukta ($-25\text{ }^{\circ}\text{C}$) saklandı. Her reaksiyon sırasında yeni destillenmiş siklopentadien kullanıldı (Williamson 1994).

5. DENEYSEL BULGULAR VE ÇALIŞMALAR

5.1 Genel Bilgi

Organik kimyada önemli bir yeri olan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri tıbbi alanda son derece yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Heterohalkalı sistemler içinde yer alan kinolin bileşikleri ağrı kesici ve anestezi alanında, kanser tedavisinde kullanıldığı saptanmıştır. Azot içeren heterohalkalı bileşiklerin elde edilmesinde en yaygın yöntem olan Diels–Alder reaksiyonu da katalizörsüz yüksek sıcaklıklarda ve susuz ortamda ancak gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonların daha düşük sıcaklıklarda ve daha ılımlı koşullarda gerçekleşmesi bilim adamlarına vakit ve enerji tasarrufu sağlayabilir. Bir Lewis asidi olan nadir yeryüzü elementlerinin triflatları da Diels-Alder reaksiyonlarını oda sıcaklıklarında gerçekleştirebilme imkânı sunmaktadır. Ayrıca triflatlar reaksiyon ortamındaki suya karşı dayanıklıdır. Bir başka avantajı da üçlü katılma reaksiyonlarını düşük sıcaklıklarda mümkün kılmasıdır.

Hem kinolin bileşiklerinin sınıfına katkıda bulunma hem de triflatları değişik koşullarda deneyerek katalizör olarak kullanabilmek amacıyla yapılan çalışmanın 1. aşamasında değişik substitue schiff bazları literatürlerdeki hazırlama yöntemlerine göre sentezlendi. İkinci aşamasında ise bu imin bileşiklerinin triflat katalizörleri kullanılarak aza Diels-Alder reaksiyonu gerçekleştirildi.

Elde edilen bileşikler kromatografik yöntemlerle saflaştırılıp yapıların aydınlatılması için spektroskopik yöntemlere başvuruldu. FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumlarından yararlanıldı.

5.2 Başlangıç Maddelerinin Özellikleri ve Spektroskopik Analiz Verileri

5.2.1 p-Toluidin

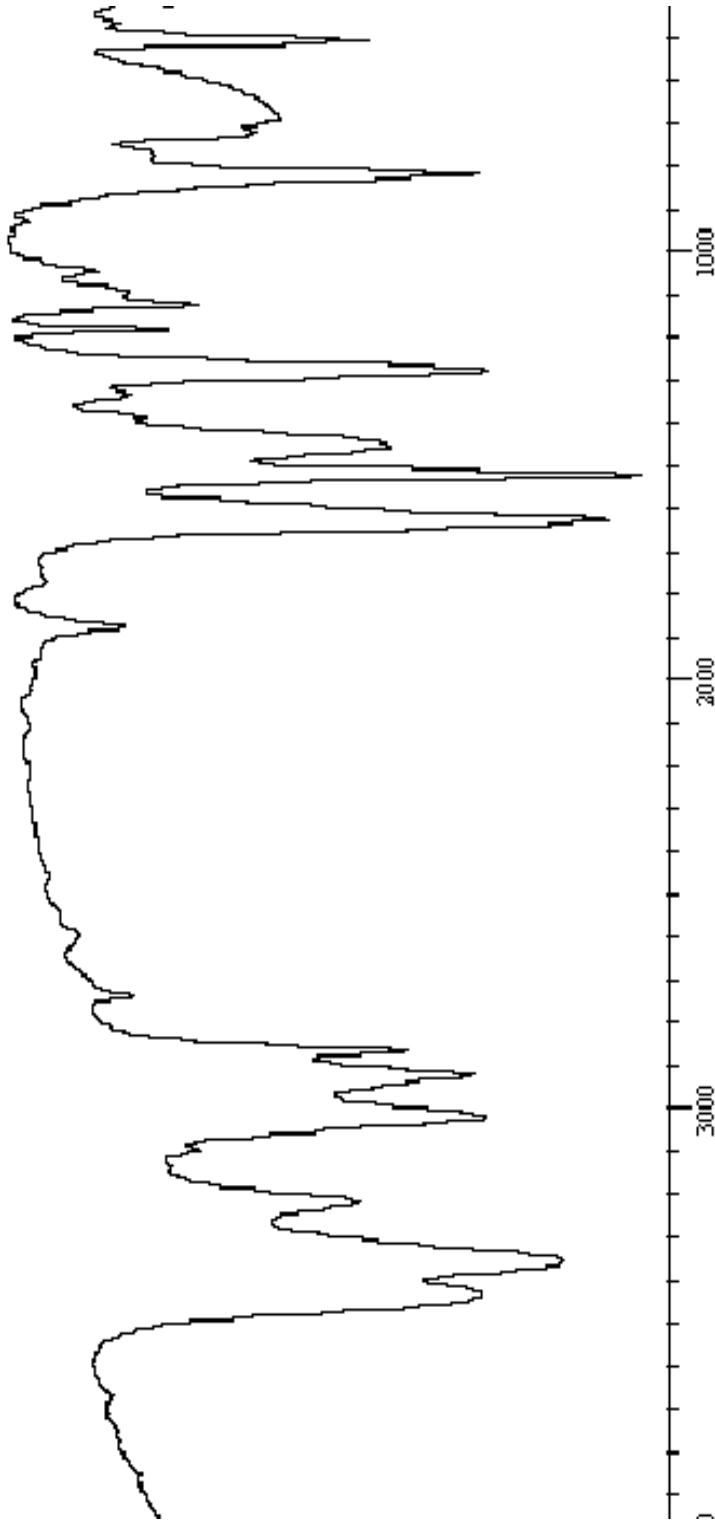
Erime noktası: 41-46 °C

Kaynama noktası: 200 °C

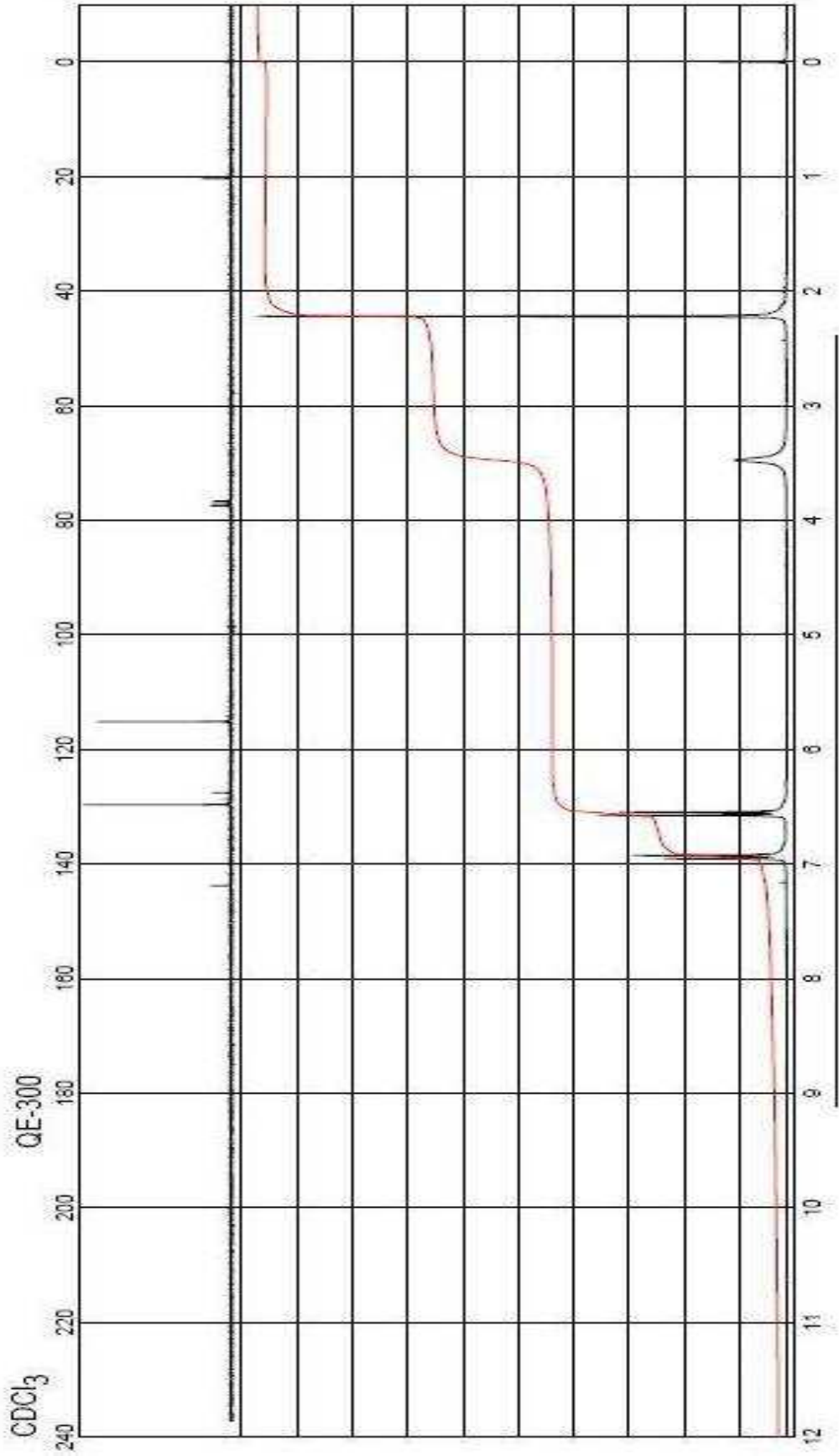
IR(KBr): $\nu = 3433$ ve 3356 (primer amin, asimetrik ve simetrik N-H gerilimi), 3020 (aromatik =C-H), $2860-2920$ (alifatik.C-H gerilimi), 1620 (primer amin,düzlemiçi N-H gerilimi), 1518 (aromatik, C=C) cm^{-1} (acros.be.)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.2$ (s, 3H, CH_3), 3.5 (s, 2H, NH_2) $6.5-6.9$ (m, 4H, aromatik) ppm

(sigmaaldrich.com).



Şekil 5.1 p-Toluidinin IR spektrumu



Şekil 5.2 p-Toluidinin NMR spektrumu

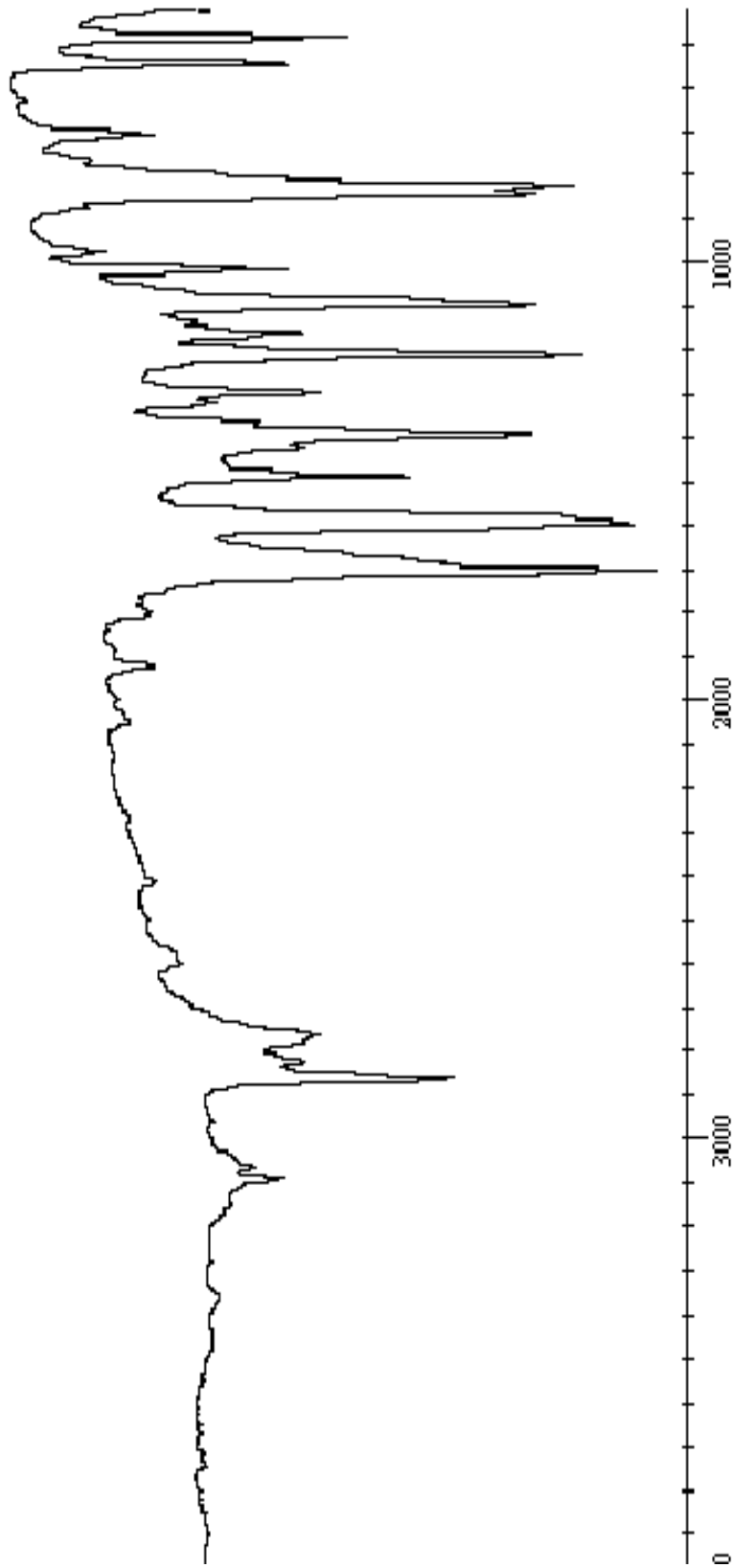
5.2.2 p-Kloro benzaldehit

Erime noktası: 46 °C

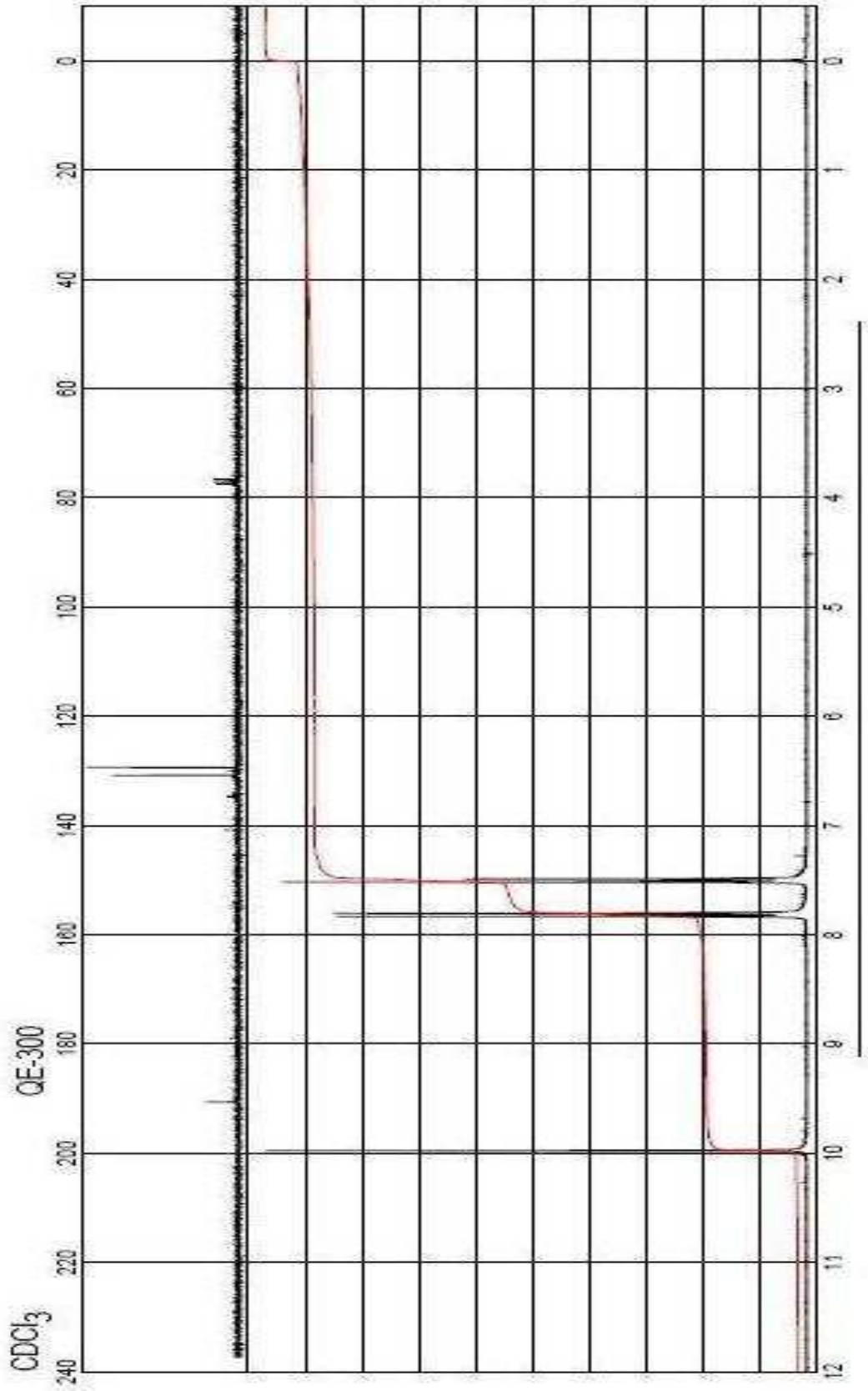
Kaynama noktası: 214 °C

IR(KBr): $\nu=3090$ (aromatik, =C-H gerilimi), 1703 (C=O gerilimi), 1596(C=C gerilimi),1290 (C-O gerilimi), 825 (C-Cl gerilimi) cm^{-1} (acros.be)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta=$ 7.5-7.8 (m, 4H, aromatik), 10 (s, 1H, CHO)



Şekil 5.3 p-Kloro benzaldehitin IR spektrumU



Şekil 5.4 p-Kloro benzaldehitin NMR spektrumu

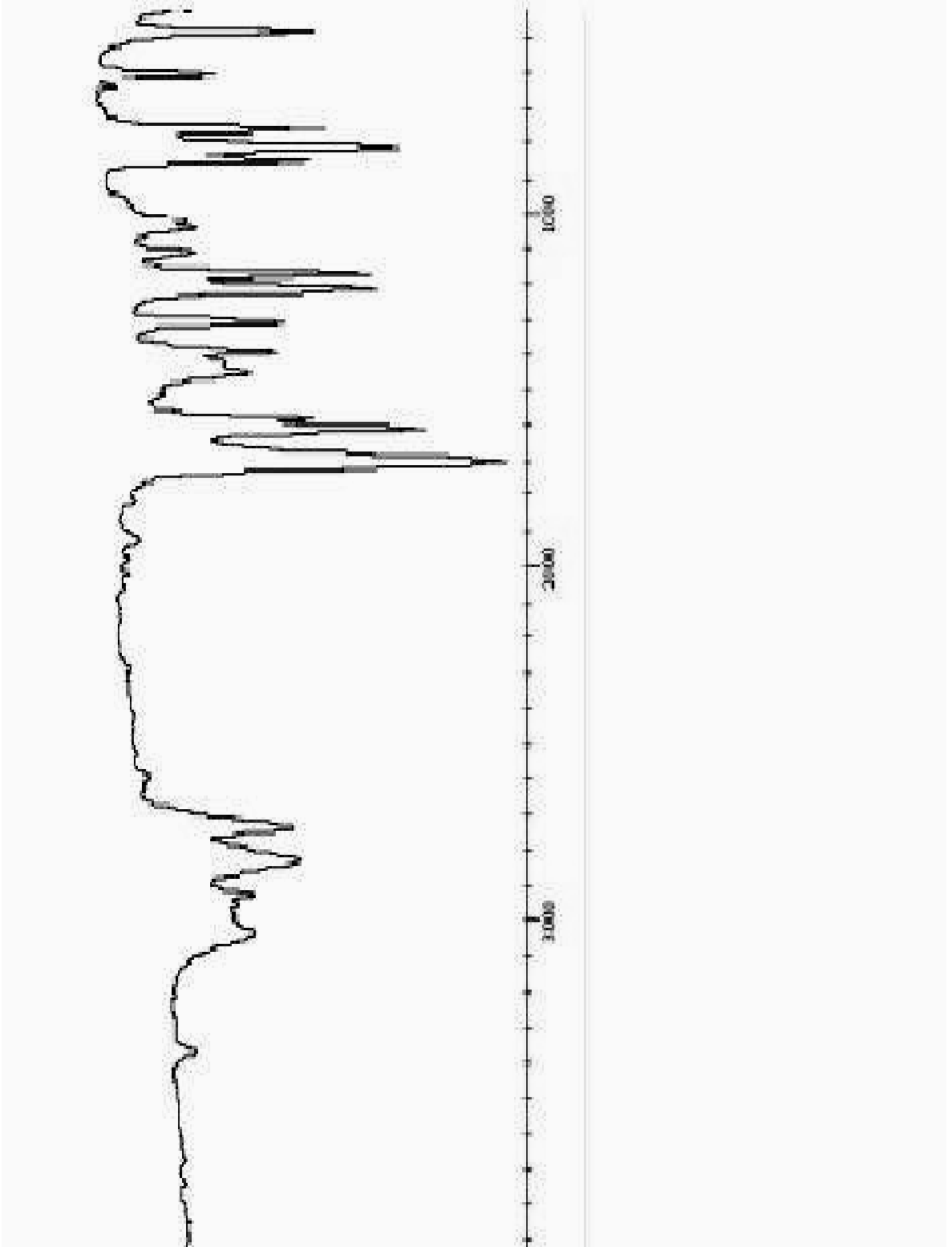
5.2.3 p-Tolulbenzaldehit

Erime noktası : 6 °C

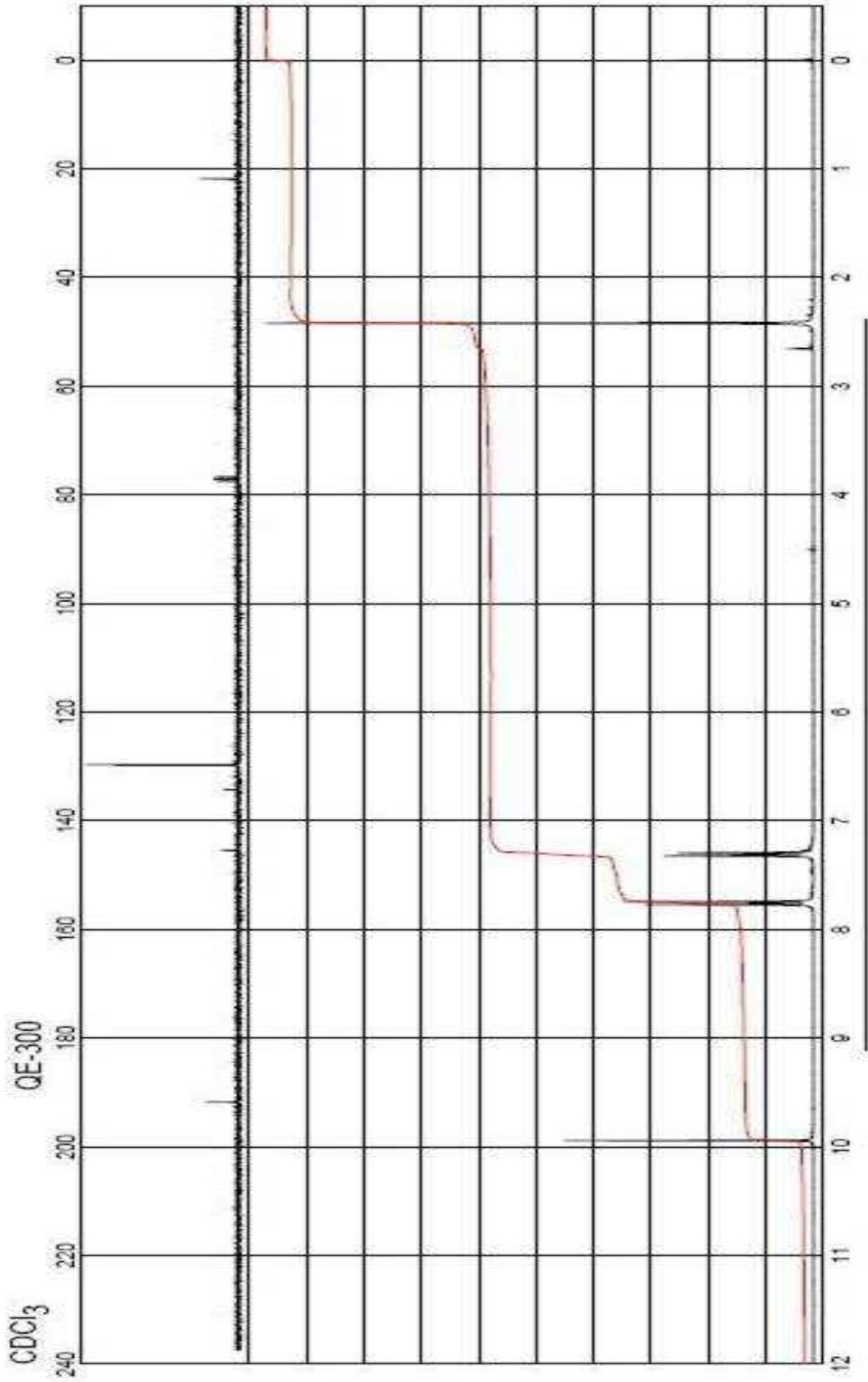
Kaynama noktası : 204 °C

IR(KBr): $\nu=3100-2950$ (aromatik =C-H), $2852-2782$ (alifatik =C-H gerilimi), 1700 (C=O), 1620 (C=C gerilimleri) cm^{-1} (acros.be.).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta= 2.4$ (s,1H, CH_3), 9.9 (s, 1H, CHO), $7.3-7.7$ (m, 4H, aromatik), ppm (sigmaaldrich.com).



Şekil 5.5 p-Tolualdehitin IR spektrumu



Şekil 5.6 p-Tolualdehitin NMR spektrumu

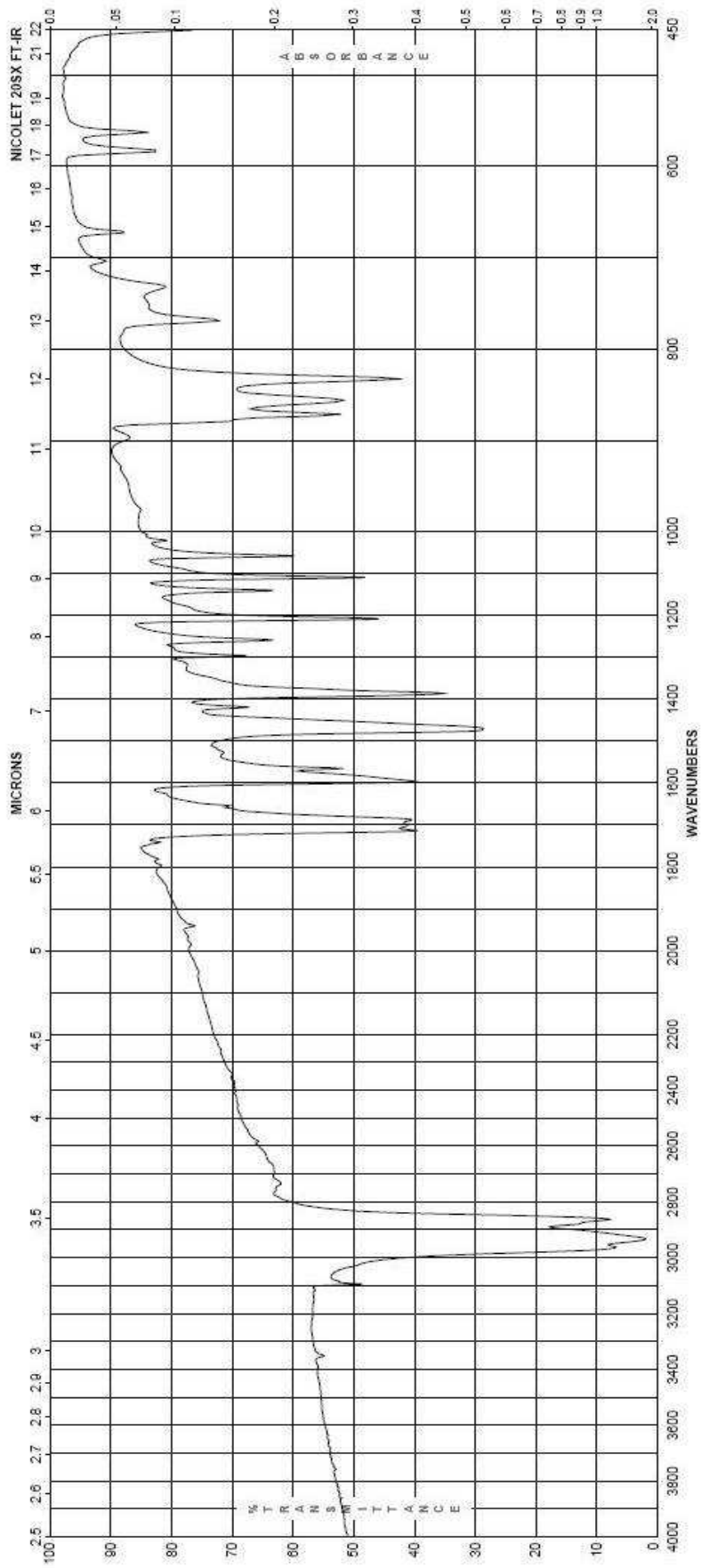
5.2.4 2,4-Diklorobenzaldehit

Erime noktası : 70-73 °C

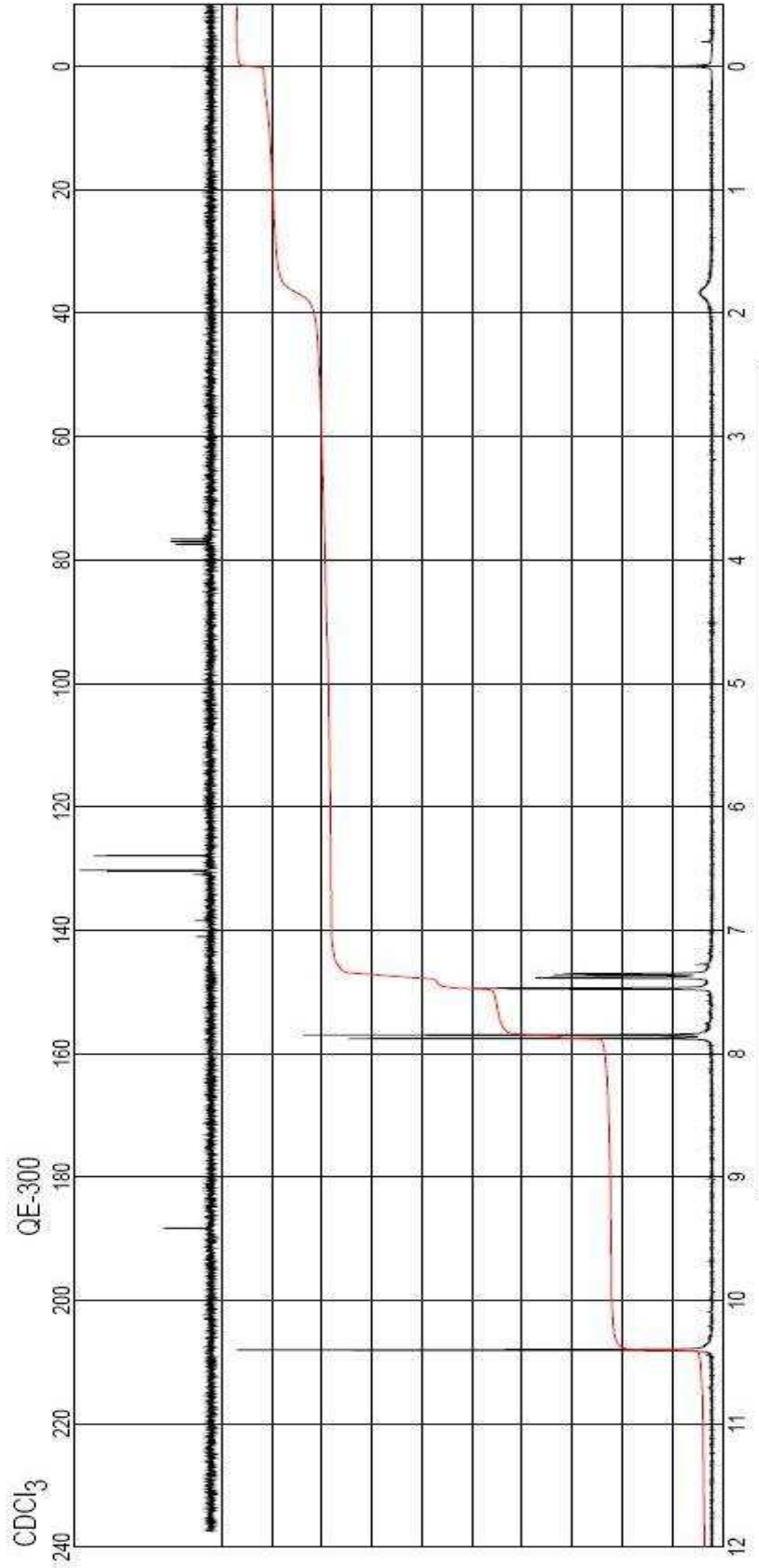
Kaynama noktası : 233 °C

IR(KBr): $\nu=2930-2980$ (aromatik =C-H), $2850-2782$ (alifatik =C-H gerilimi), 1700 (C=O), 1600 (C=C gerilimleri) cm^{-1} (www.sigmaaldrich.com).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta= 2.4$ (s, 1H, CH_3), $7.4-7.8$ (m, 3H, aromatik), $10,5$ (s, 1H, CHO), ppm (sigmaaldrich.com)



Şekil 5.7 2,4-Diklorobenzaldehitin IR spektrumu

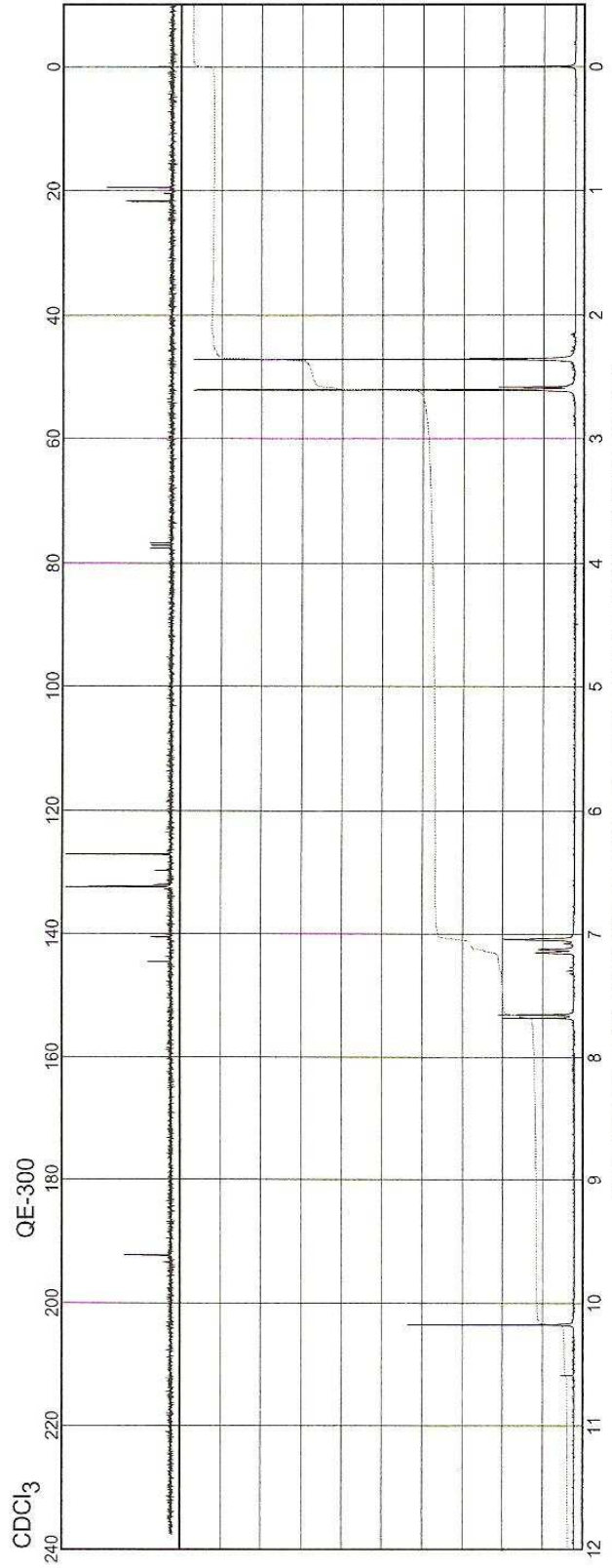


Şekil 5.8-Diklorobenzaldehitin ^1H NMR spektrumu

5.2.5 2,4-Dimetilbenzaldehit

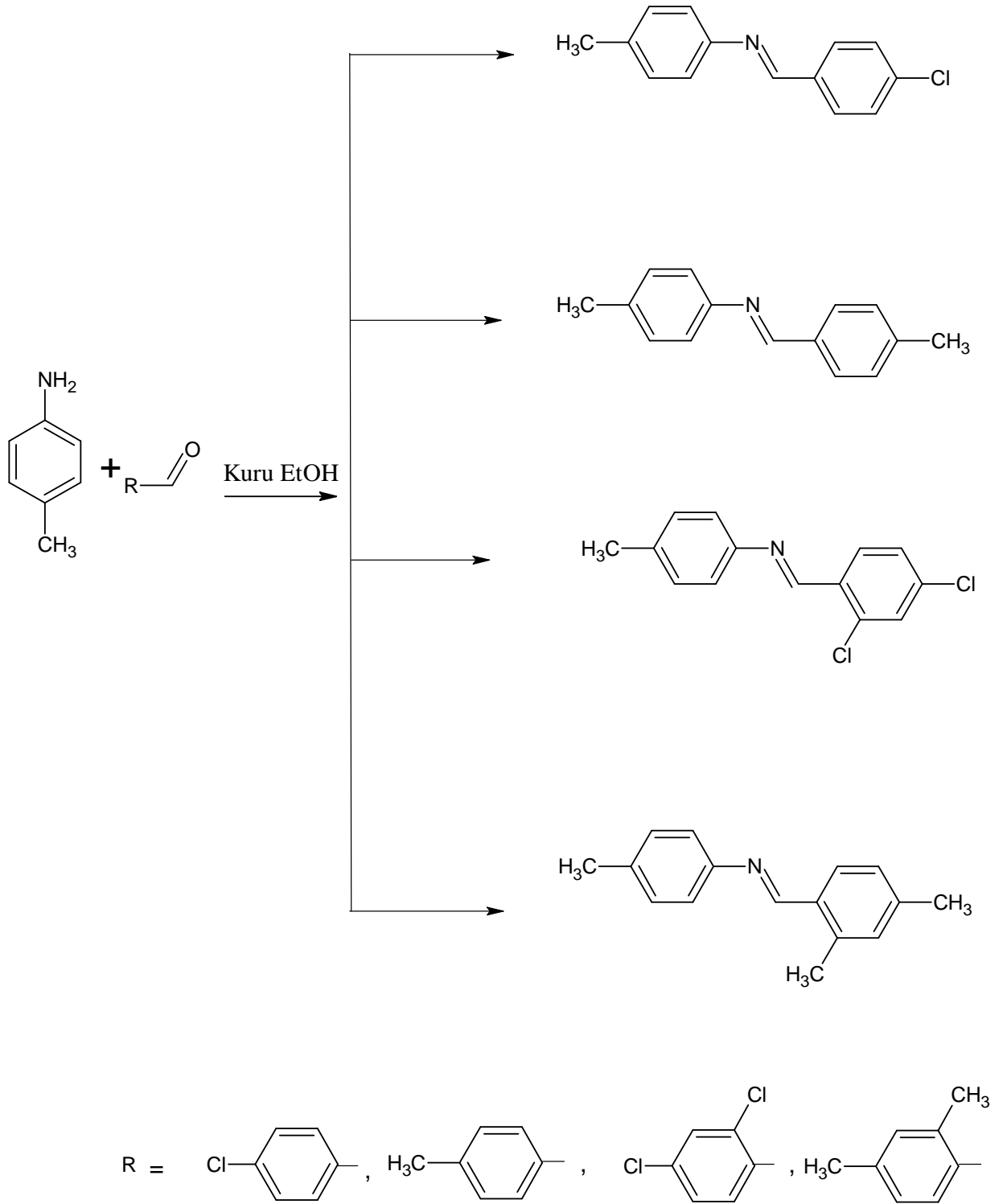
Kaynama noktası : 102-103 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.4 (d, 6 H, CH₃), 7.2-7.6 (m, 3H, aromatik), 10.3 (s, 1H, CHO), ppm
(sigmaaldrich.com)



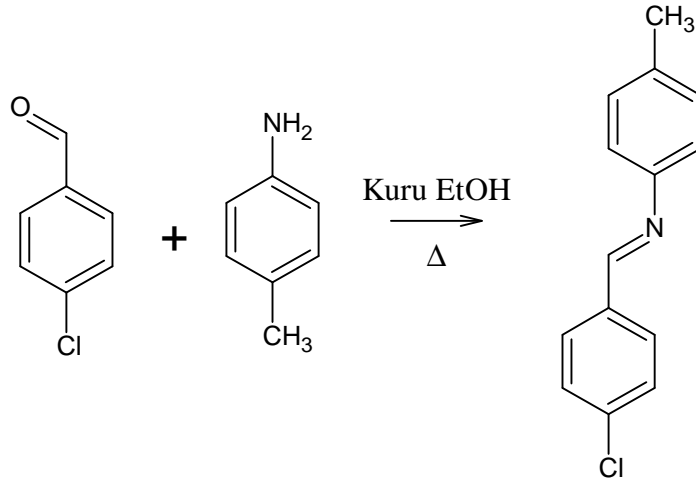
Şekil 5.9 2,4-Dimetilbenzaldehit ^1H NMR spektrum

5.3 İmin Sentezleri



Şema 5.1 Sentezlenen iminler

5.3.1 N-[(4-klorofenil)metilen]-4-metilanilin'in (Bileşik 1) sentezi



Şekil 5.10 Bileşik 1'in sentezi

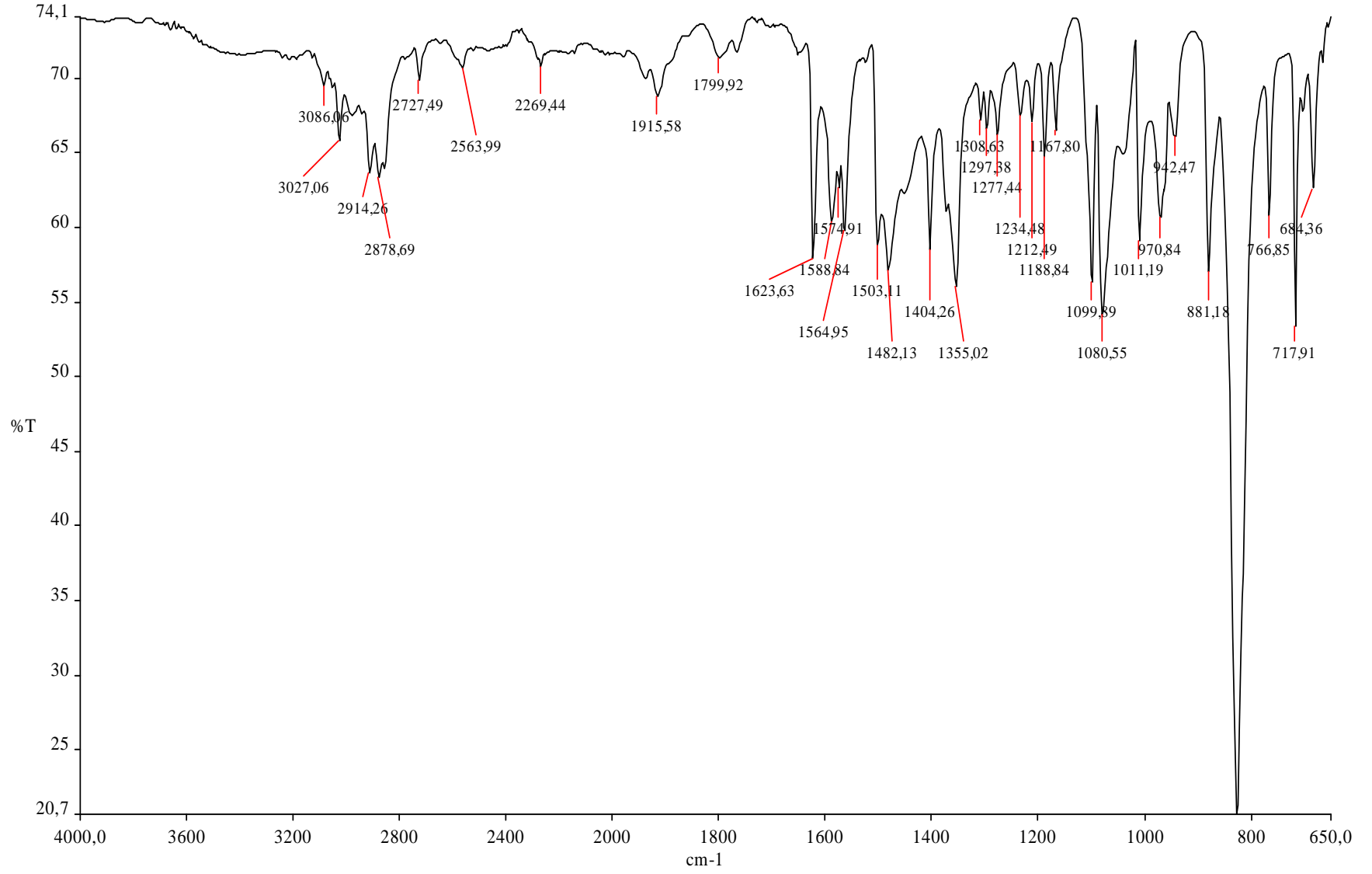
p-Klorobenzaldehit (280 mg, 2 mmol) ve p-toluidin (214 mg, 2 mmol); 20 mL susuz etanol (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) içerisinde, kurutucu CaCl_2 başlık takılı geri soğutucu altında 70 saat kaynatıldı. Oluşan kristaller süzülerek, başlangıç maddeleri ile karşılaştırılmalı 3 hekzan: 1 etil asetat yürütücü çözücüsü ile TLC kontrolü yapıldı.

Verim % 43, renksiz kristaller, erime noktası 127°C , metanolden kristallendirildi.

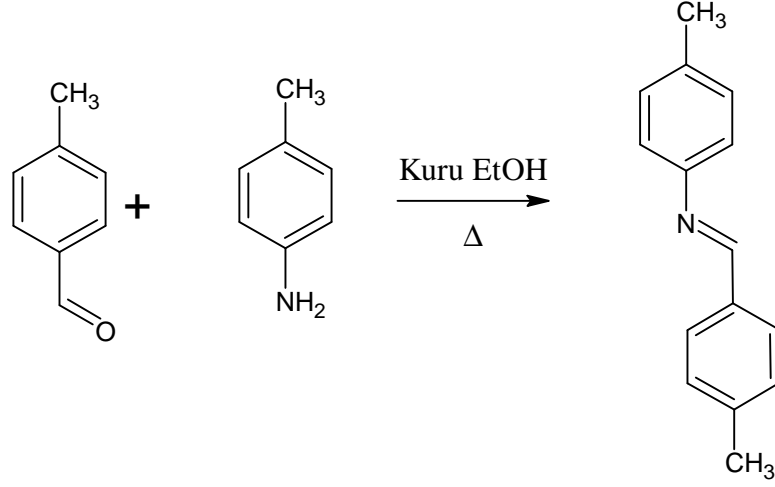
5.3.1.1 Bileşik 1 'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR: $\nu=$ 3086,2916 (aromatik, =C-H gerilimi), 2878 (alifatik, C-H gerilimi), 1623,1564 (aromatik C=C ve C=N gerilimi), 1503,1447 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi) 840 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1}

Şekil 5.11 Bileşik 1'in IR spektrumu



5.3.2 4-Metil-N-[(4-metilfenil)metilen]anilin'in (Bileşik 2) Sentezi



Şekil 5.12 Bileşik 2 sentezi

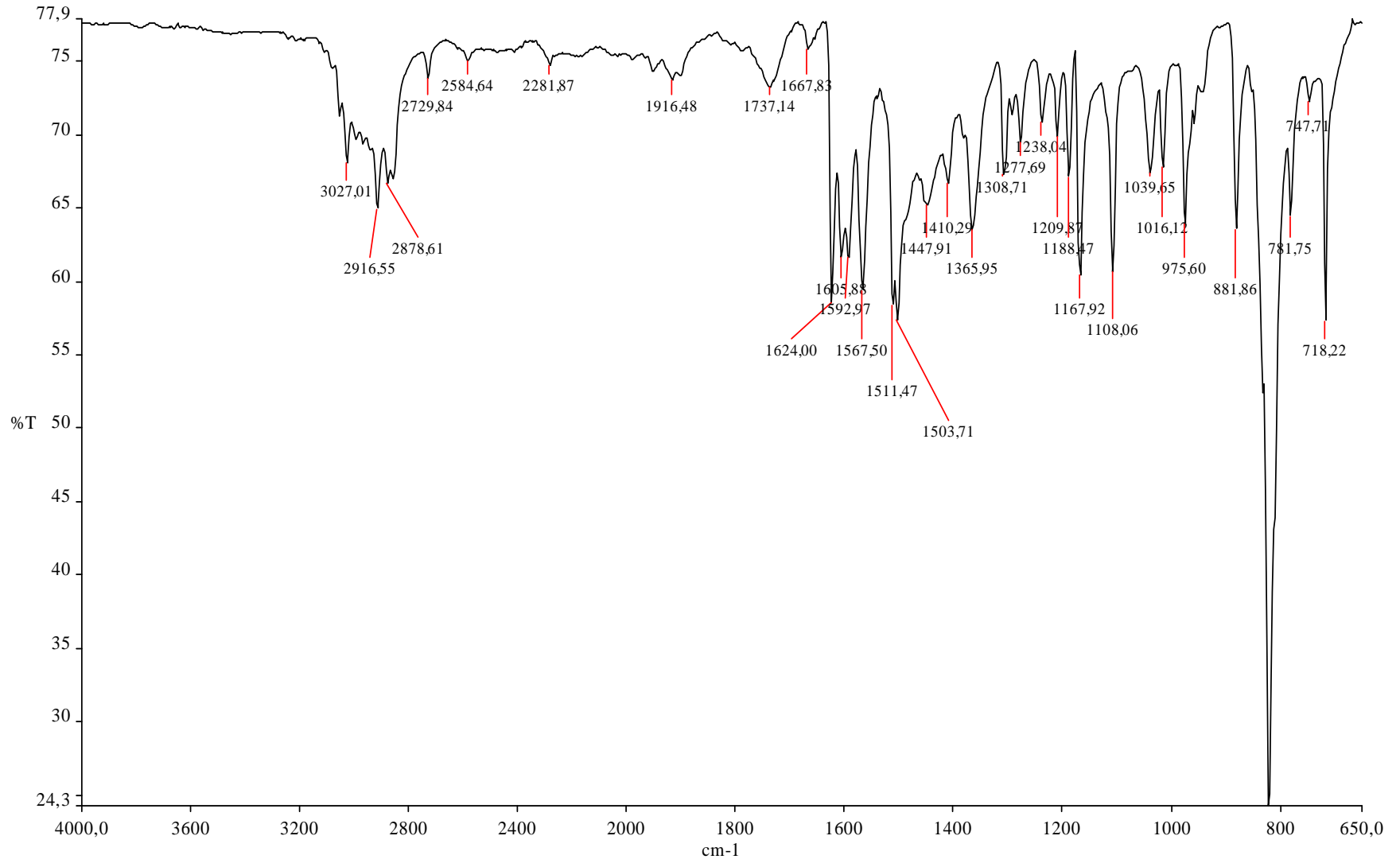
p-Tolulbenzaldehit (242 m g, 2 mmol) ve p-toluidin (214 mg, 2 mmol); 20 mL susuz etanol (sayfa 32' de hazırlandığı gibi) içerisinde kurutucu CaCl_2 başlık takılı geri soğutucu altında 70 saat kaynatıldı. Oluşan kristaller süzülerek başlangıç maddeleri ile karşılaştırılmalı 2 hekzan: 1 etil asetat yürütücü çözücüsü ile TLC kontrolü yapıldı.

Verim % 43, renksiz kristaller, erime noktası : 97°C , 2-propanolden kristallendirildi.

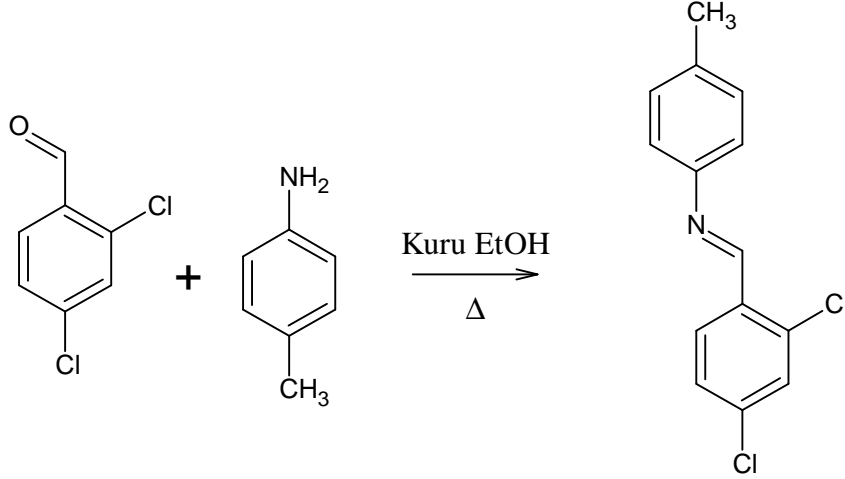
5.3.1.2 Bileşik 2 'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR(KBr): $\nu = 3027, 2916$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2878 (alifatik, C-H gerilimi), $1624, 1567$ (aromatik C=C ve C=N gerilimi), $1511, 1447$ (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi) 840 (1,4-disubstitue halka, düzlem dışı =C-H eğilim) cm^{-1}

Şekil 5.13 Bileşik 2'nin IR spektrumu



5.3.3 N-[(2,4-Diklorofenil)metilen]-4-metilanilin'in (Bileşik 3) Sentezi



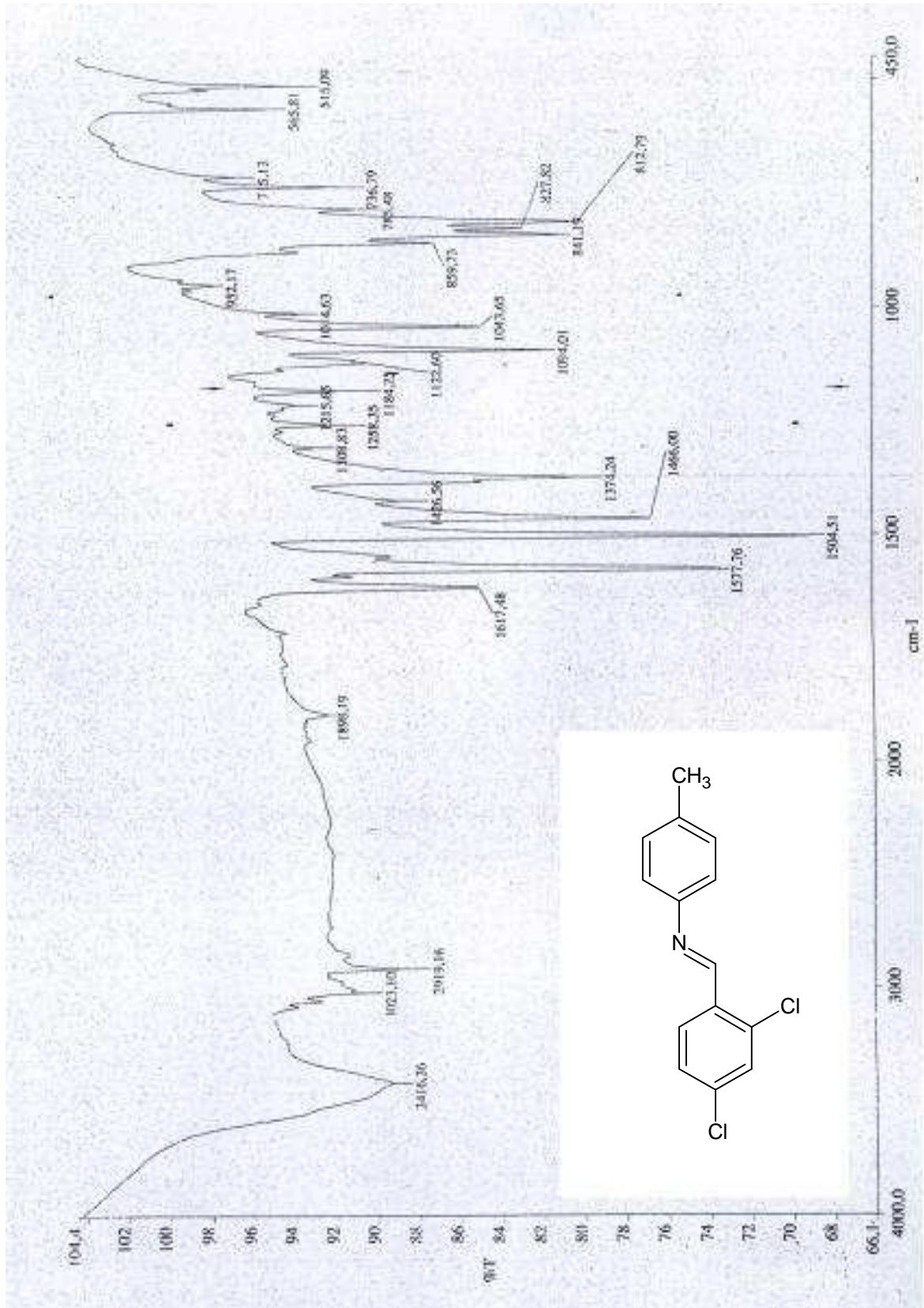
Şekil 5.14 Bileşik 3 sentezi

2,4-Diklorobenzaldehit (352 mg, 2 mmol) ve p-toluidin (214 mg, 2 mmol); 20 mL susuz etanol (sayfa 32’de hazırlandığı gibi) içerisinde, kurutucu CaCl₂ başlık takılı geri soğutucu altında 70 saat kaynatıldı. Oluşan kristaller süzülerek başlangıç maddeleri ile karşılaştırılmalı 2 Hekzan: 1 Etil asetat yürütücü çözücüsü ile TLC kontrolü yapıldı.

Verim %52, renksiz kristaller, etanolden kristallendirildi.

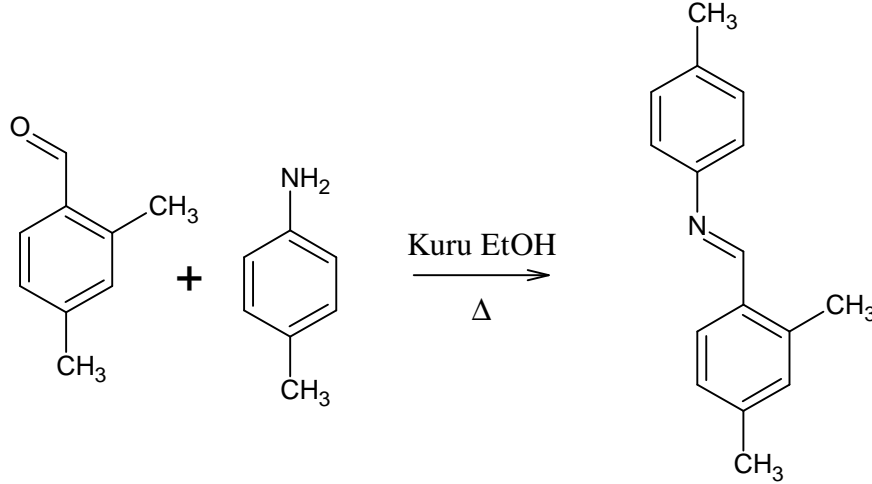
5.3.1.3 Bileşik 3 ‘ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR ν = 3023 (aromatik, =C-H gerilimi), 2919 (alifatik, C-H gerilimi), 1617,1577 (aromatik C=C ve C=N gerilimi), 1504,1466 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 841 (aromatik halka düzlem dışı C-H eğilimi) cm⁻¹.



Şekil 5.15 Bileşik 3' ün IR spektrumu

5.3.4 N-[(2,4-Dimetilfenil)metilen]-4-metilanilin'in (Bileşik4) Sentezi



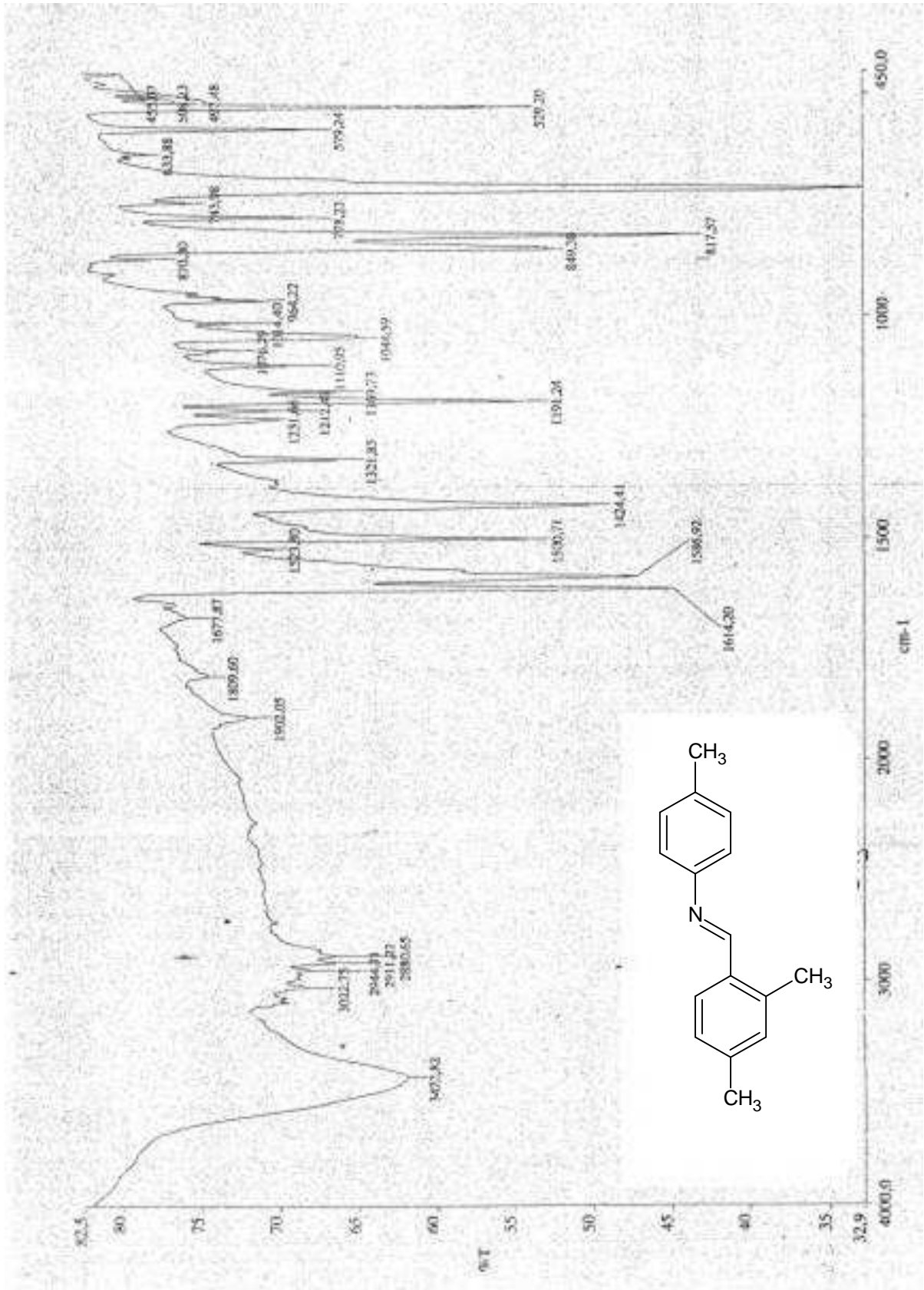
Şekil 5.16 Bileşik 4' ün sentezi

2,4-Dimetilbenzaldehit (268 mg, 2 mmol) ve p-toluidin (214 mg, 2 mmol); 20 mL susuz etanol (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) içerisinde, kurutucu CaCl₂ başlık takılı geri soğutucu altında 70 saat kaynatıldı. Oluşan kristaller süzülerek başlangıç maddeleri ile karşılaştırılmalı 2 Hekzan: 1 Etil asetat yürütücü çözücüsü ile TLC kontrolü yapıldı.

Verim %52, renksiz kristaller, etanolden kristallendirildi.

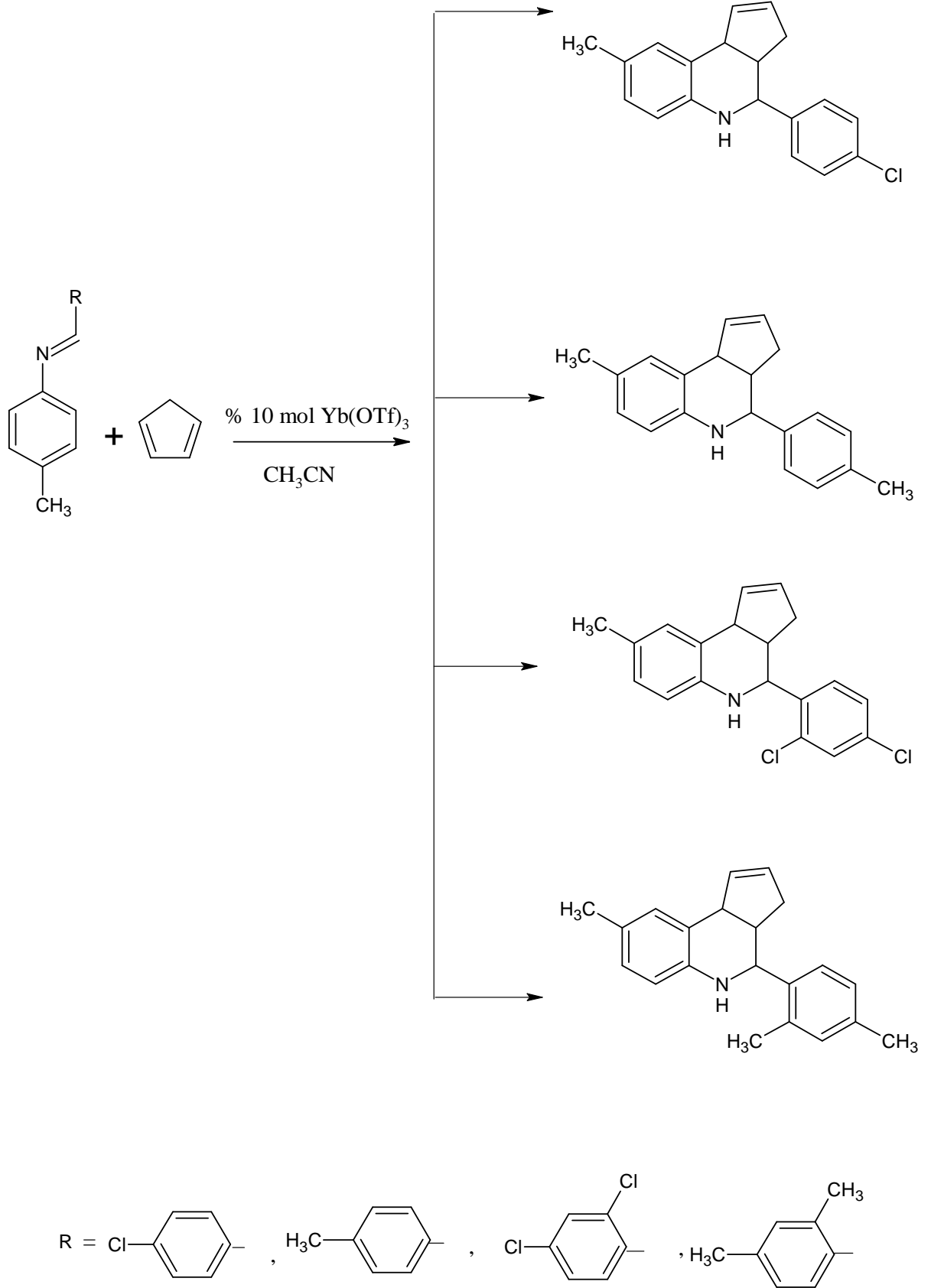
5.3.4.2 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

IR(KBr): $\nu = 3022, 2911$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2880 (Alifatik, C-H gerilimi), $1614, 1560$ (aromatik C=C ve C=N gerilimi), $1524, 1434$ (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 840 (aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi) cm^{-1} .



Şekil 5.17 Bileşik 4' ün IR spektrumu

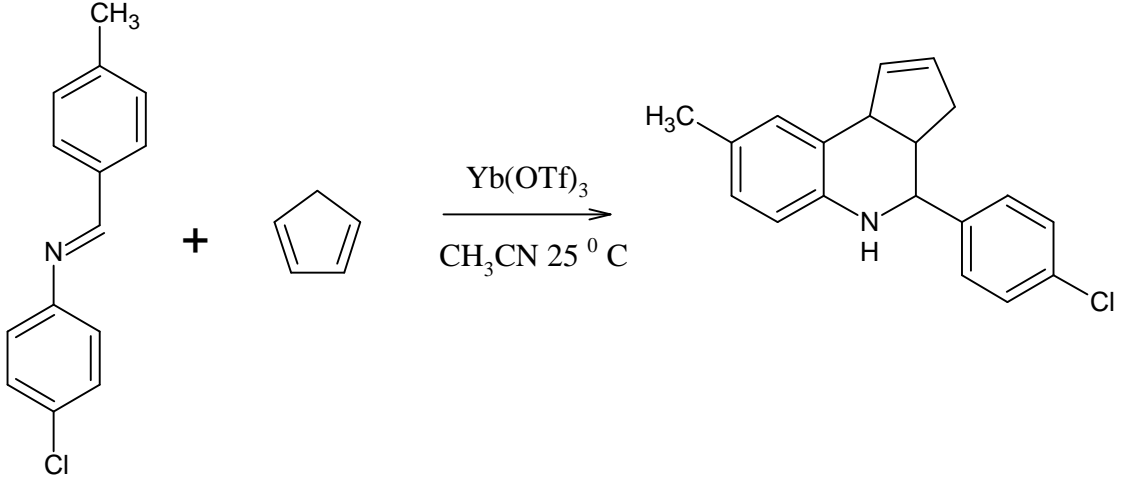
5.4 Tetrahidrokinolin Türevlerinin Sentezleri



Şema 5.2 Tetrahidrokinolin türevleri sentezi

5.4.1 4-(Klorofenil)-8-metil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-siklopenta[c]kinolin(Bileşik 5)

Sentezi



Şekil 5.18 Bileşik 1 ve siklopentadienin reaksiyonu

Bileşik 1'in (113 mg, 0.5 mmol) 1 mL asetonitrildeki çözeltisine ; Yb(OTf)₃ (42 mg %10 mol) ve taze destillenmiş siklopentadien (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) (33 mg 0.5 mmol) 'in 1 mL asetonitrildeki çözeltisi ilave edildi. CaCl₂ kurutma başlığı takılarak sürekli TLC kontrolü yapılarak, 72 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 30 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi eklenerek etil asetat ile üç kez çekme işlemi yapıldı (Kobayashi vd. 1995). Rotavapta çözücünün uçurulması ile oluşan kristallere TLC kontrolü yapıldı. Ham ürün 1:1 toluen, hekzan karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Verim %73, renksiz kristaller , erime noktası: 123 °C

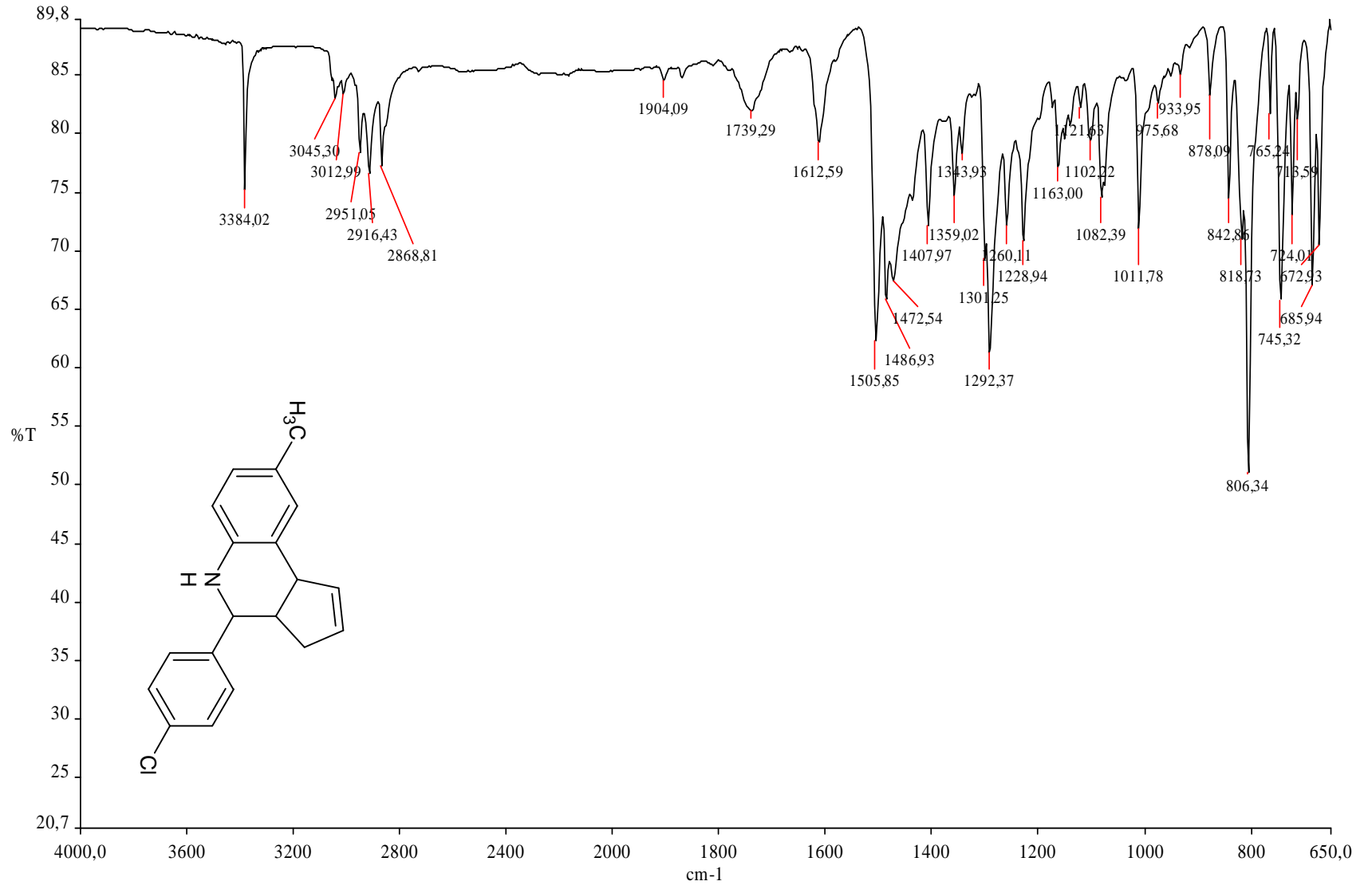
5.4.1.2 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

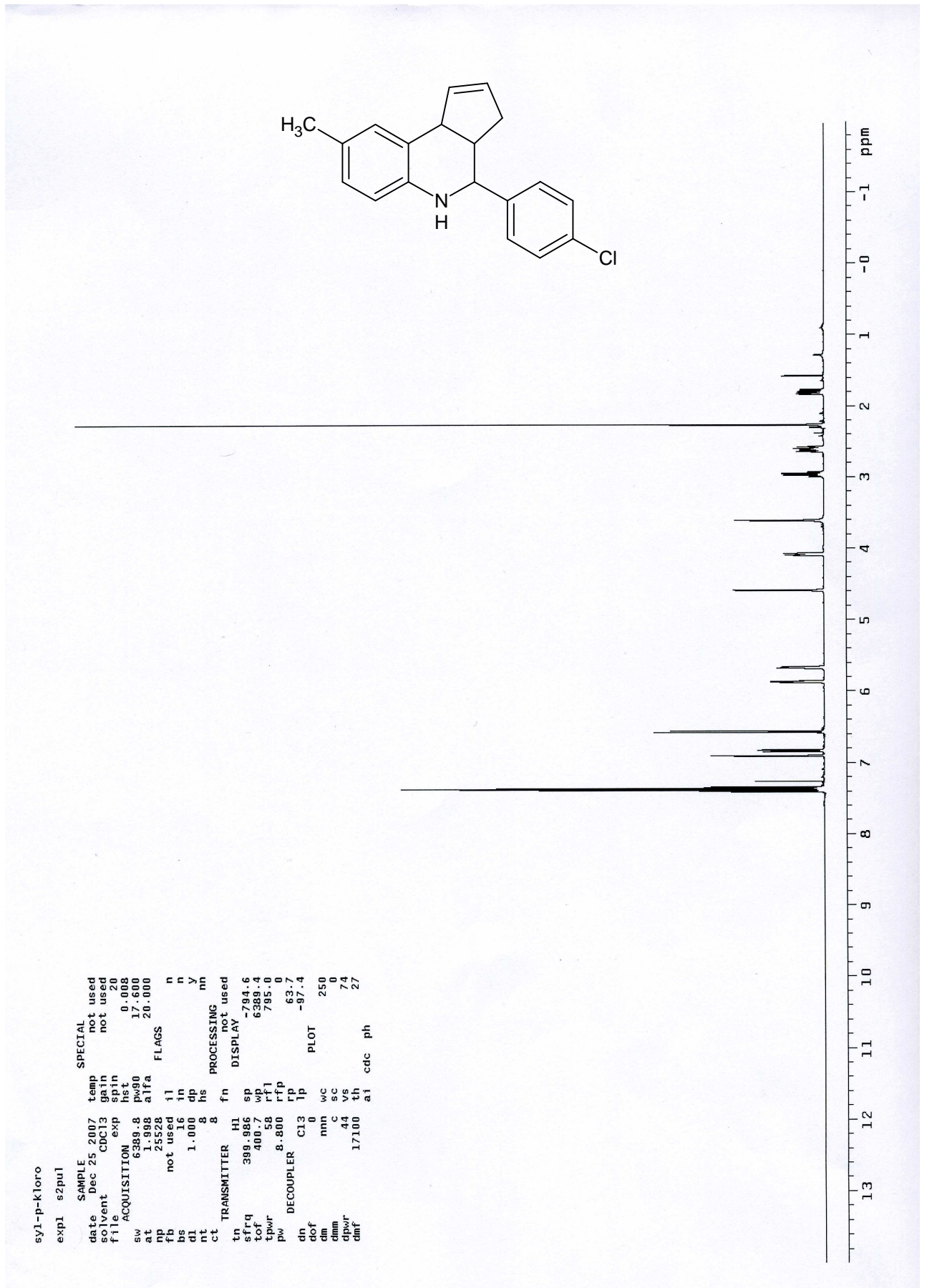
IR: $\nu = 3384$ (sekonder amin, N-H gerilimi) $3045-2951$ (aromatik, =C-H gerilimi), 2868 (alifatik, C-H gerilimi), $1505, 1486$ (aromatik C=C gerilimi), 1292 (aromatik, C-H düzlem içi eğilmesi) 800 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilim) cm^{-1} .

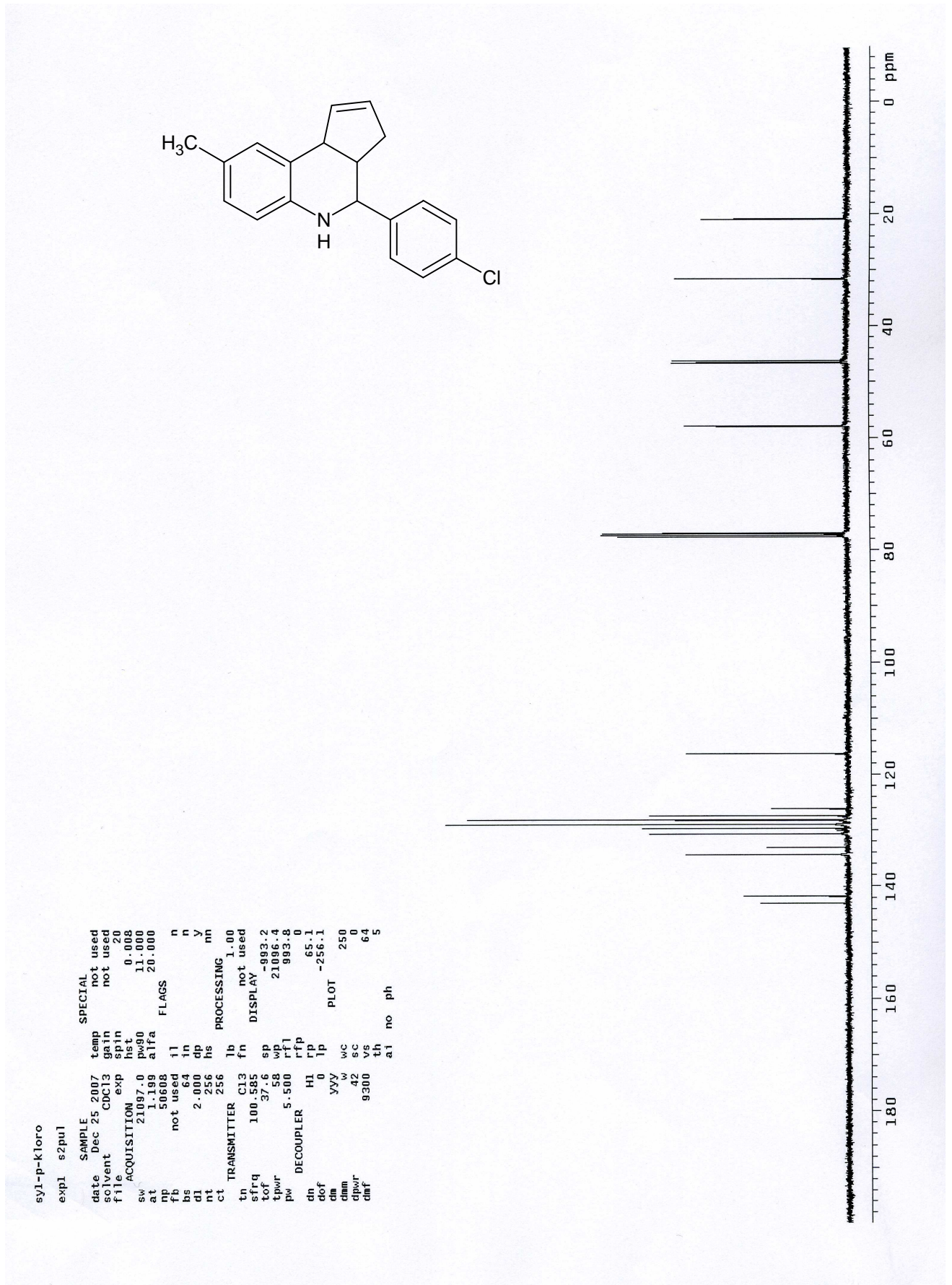
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.76-1.83 (m, A, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, 1 H) 2.35 (s, CH_3 , 3H), 2.56-2.64 (m, B, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, 1 H), 2.92-2.99 (m, CH, 1 H), 3.60 (m, CH, 1H), 4.07-4.10 (d, NH, 1H), 4.58-4.60 (m, NCH, 1H), 5.65-5.67 (m, CH=CH, 1H), 5.86-5.88 (m, CH=CH, 1H) 6.55-7.41 (m, aromatik, 7 H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.88, 31.54, 46.15, 46.52, 57.89, 76.98, 77.30, 116.25, 126.20, 127.35, 128.85, 128.108, 129.63, 130.56, 133.03, 134.27, 141.76, 143.01 ppm

Şekil 5.19 Bileşik 5'in IR spektrumu



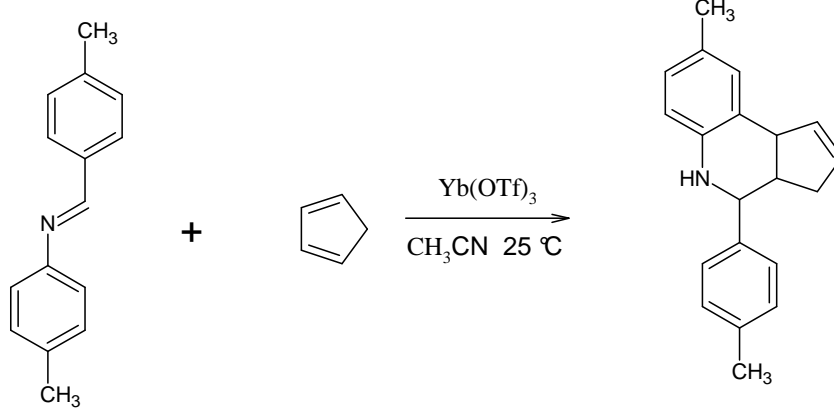
Şekil 5.20 Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.21 Bileşik 5'in ^{13}C MR spektrumu

5.4.2 8-Metil-4-(4-metilfenil)-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-siklopenta[c]kinolin (Bileşik 6)

Sentezi



Şekil 5.22 Bileşik 2 ve siklopentadienin reaksiyonu

Bileşik 2' nin (104 mg, 0.5 mmol) 1 mL asetonitrildeki çözeltisine ; Yb(OTf)₃ (42 mg %10 mol) ve taze destillenmiş siklopentadien (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) (33 mg 0.5 mmol) 'in 1 mL asetonitrildeki çözeltisi ilave edildi. CaCl₂ kurutma başlığı altında sürekli TLC kontrolü yapılarak 72 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 30 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi eklenerek etil asetat ile üç kez çekme işlemi yapıldı (Kobayashi vd. 1995). Rotavapta çözücünün uçurulması ile oluşan kristallere TLC kontrolü yapıldı. Ham ürün 1:1 toluen, hekzan karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

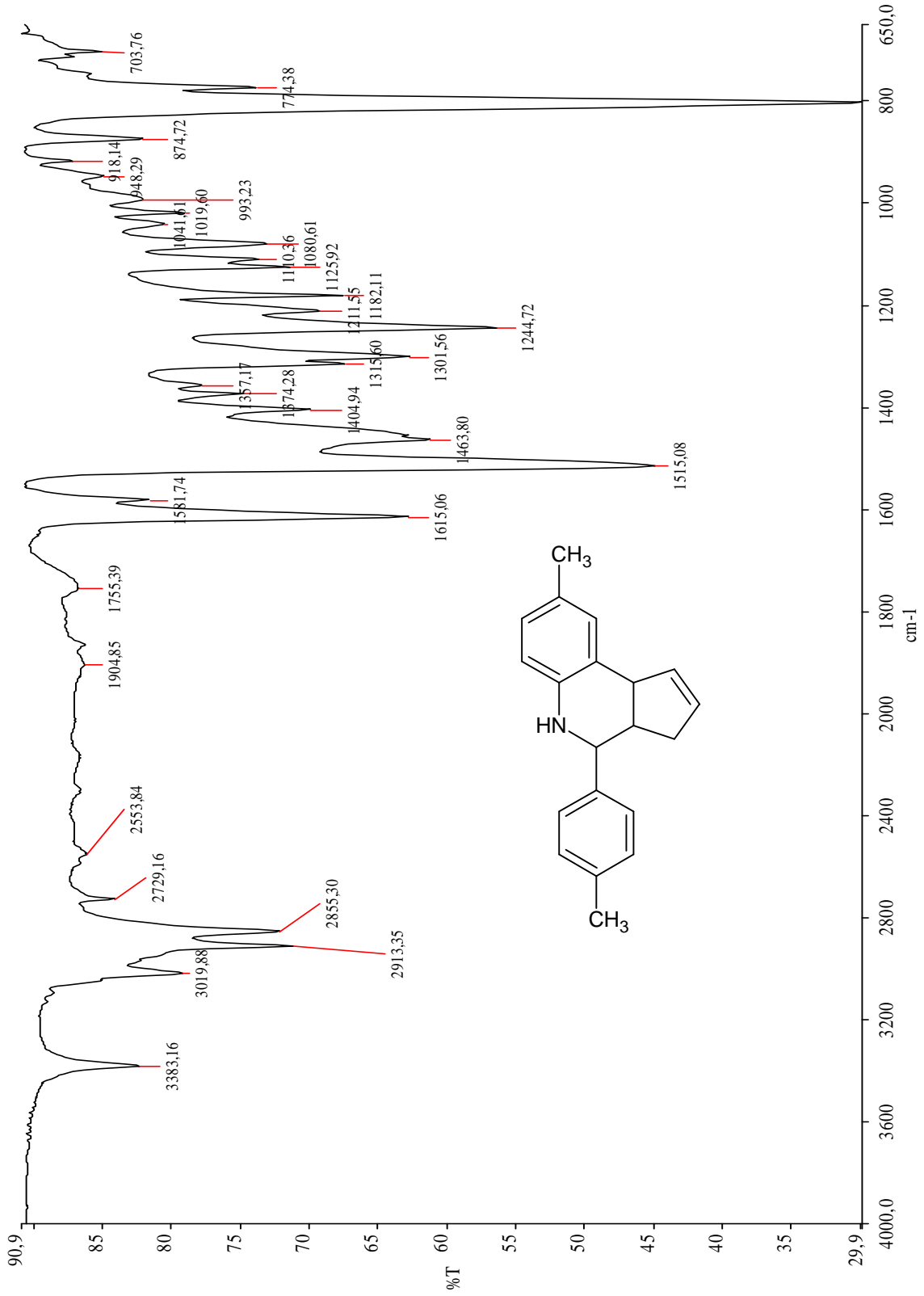
Verim : %51, açık sarı kristaller, erime noktası : 47⁰C

5.4.2.2 Bileşik 6'nin Spektroskopik Analiz Verileri

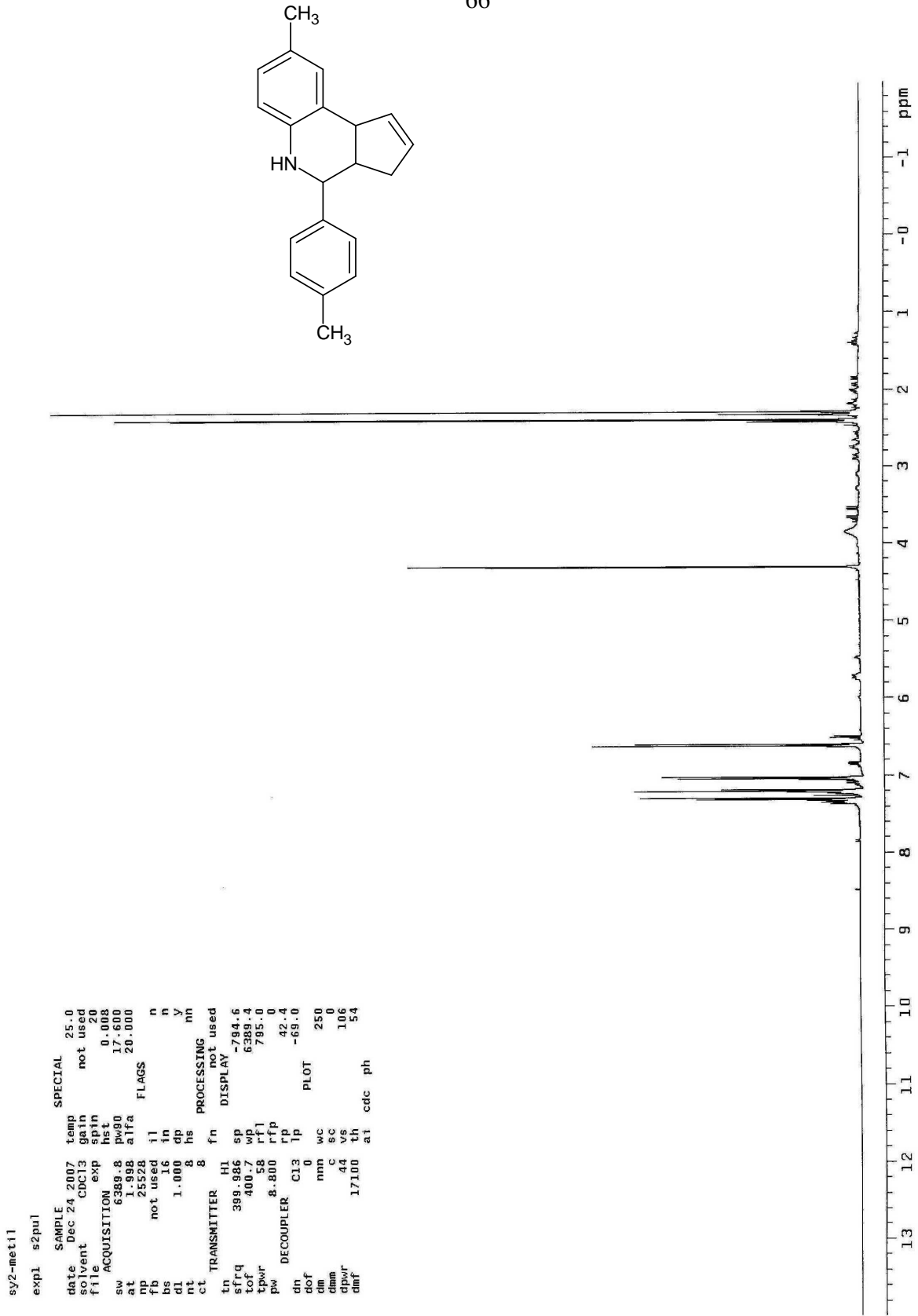
IR ν = 3383 (sekonder amin, N-H gerilim) 3019,2914 (aromatik, =C-H gerilimi), 2855 (alifatik, C-H gerilimi), 1615, 1581 (aromatik, C=C gerilimi), 1515, 1463 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimi), 800 (1,4 disubstitue aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimi) cm^{-1} .

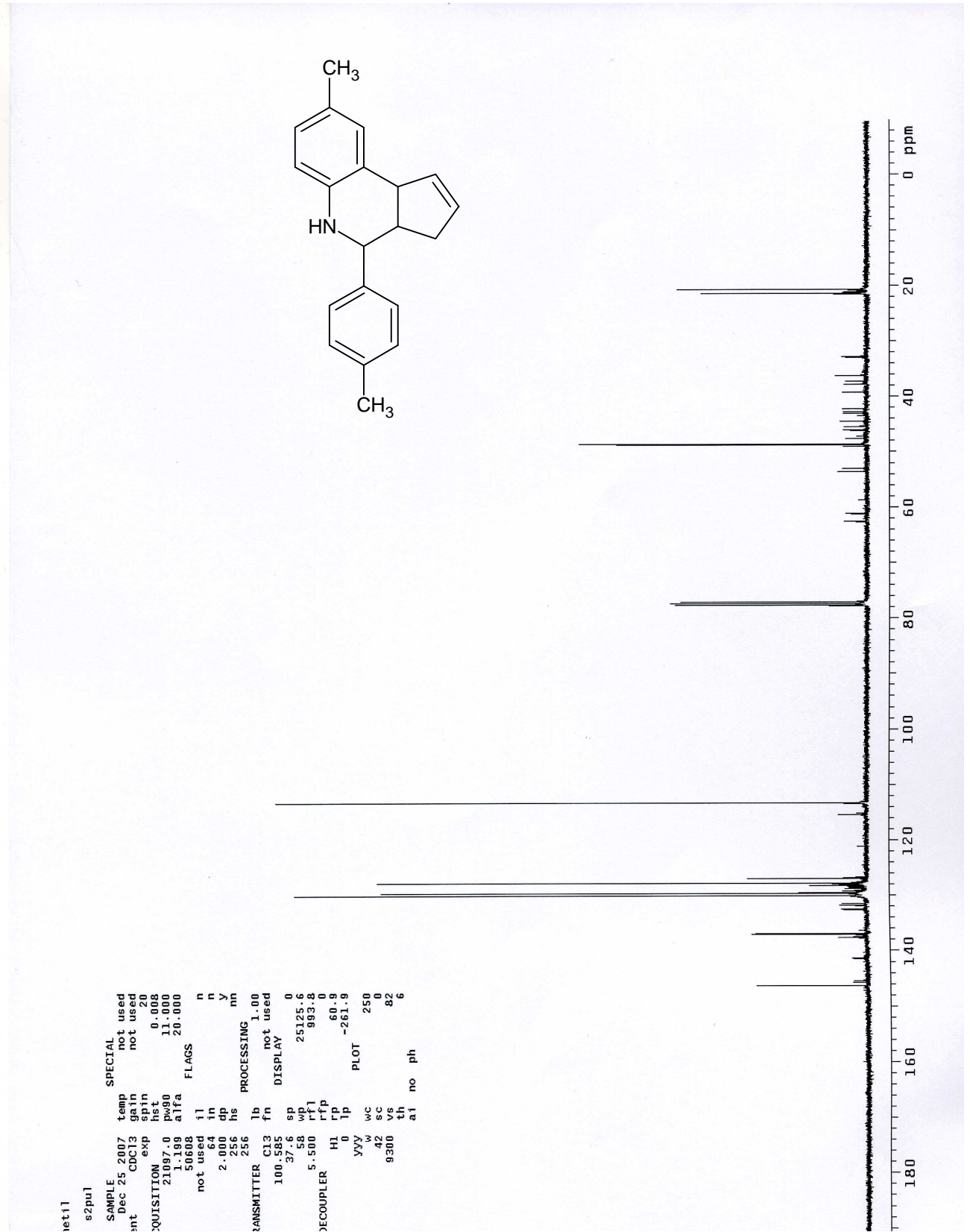
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.84 (m, A, CH₂-CH=CH,1 H), 2.33 (s, CH₃, 3H), 2.34 (s, CH₃, 3H) 2.84-2.91 (m, B, CH₂-CH=CH, 1H), 3.07-3.11(m, CH, 1H), 3.64-3.67 (m 1H), 4.10 (d, NH,1H),4.30 (m, 1H), 5.46-5.48 (m, CH, 1H), 5.86-5.75 (m, CH, 1H), 6.54-7.43 (m, aromatik, 7H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 20.71, 21.45, 32.71, 36.13, 37.70, 39.13, 42.71, 43.75, 47.61, 48.97, 53.53, 61.60, 113.25, 126.91, 129.47, 130.05, 137.05, 146.27 ppm.



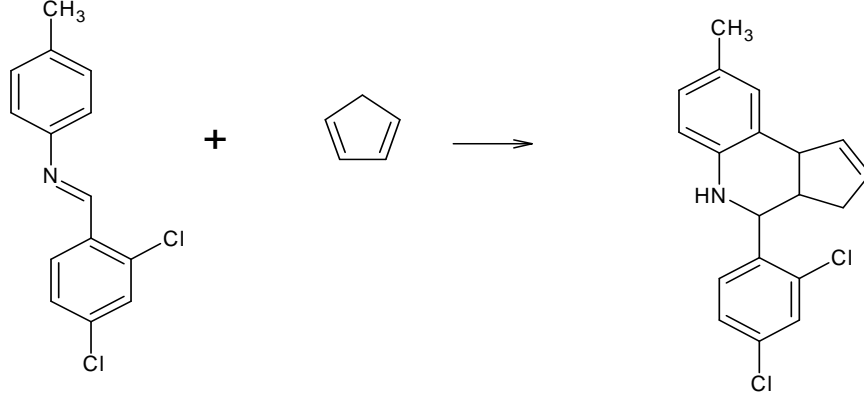
Şekil 5.23 Bileşik 6'nın IR spektrumu

Şekil 5.24 Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.25 Bileşik 6 ^{13}C NMR spektrumu

5.4.3 4-(2,4-Diklorofenil)-8-metil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-sikloopta[c]kinolin (Bileşik 7) Sentezi



Şekil 5.26 Bileşik 3 ve siklopentadinin reaksiyonu

Bileşik 3'ün (131 mg, 0.5 mmol) 1 mL asetonitrildeki çözeltisine ; Yb(OTf)₃ (42 mg %10 mol) ve taze destillenmiş siklopentadien (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) (33 mg 0.5 mmol) 'in 1 mL asetonitrildeki çözeltisi ilave edildi. CaCl₂ kurutma başlığı takılmış geri soğutucu altında sürekli TLC kontrolü yapılarak 72 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 30 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi eklenerek etil asetat ile üç kez çekme işlemi yapıldı (Kobayashi vd. 1995). Rotavapta çözücünün uçurulması ile oluşan kristallere TLC kontrolü yapıldı. Ham ürün 1:1 toluen, hekzan karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Verim %76 , renksiz kristaller, erime noktası:151 °C

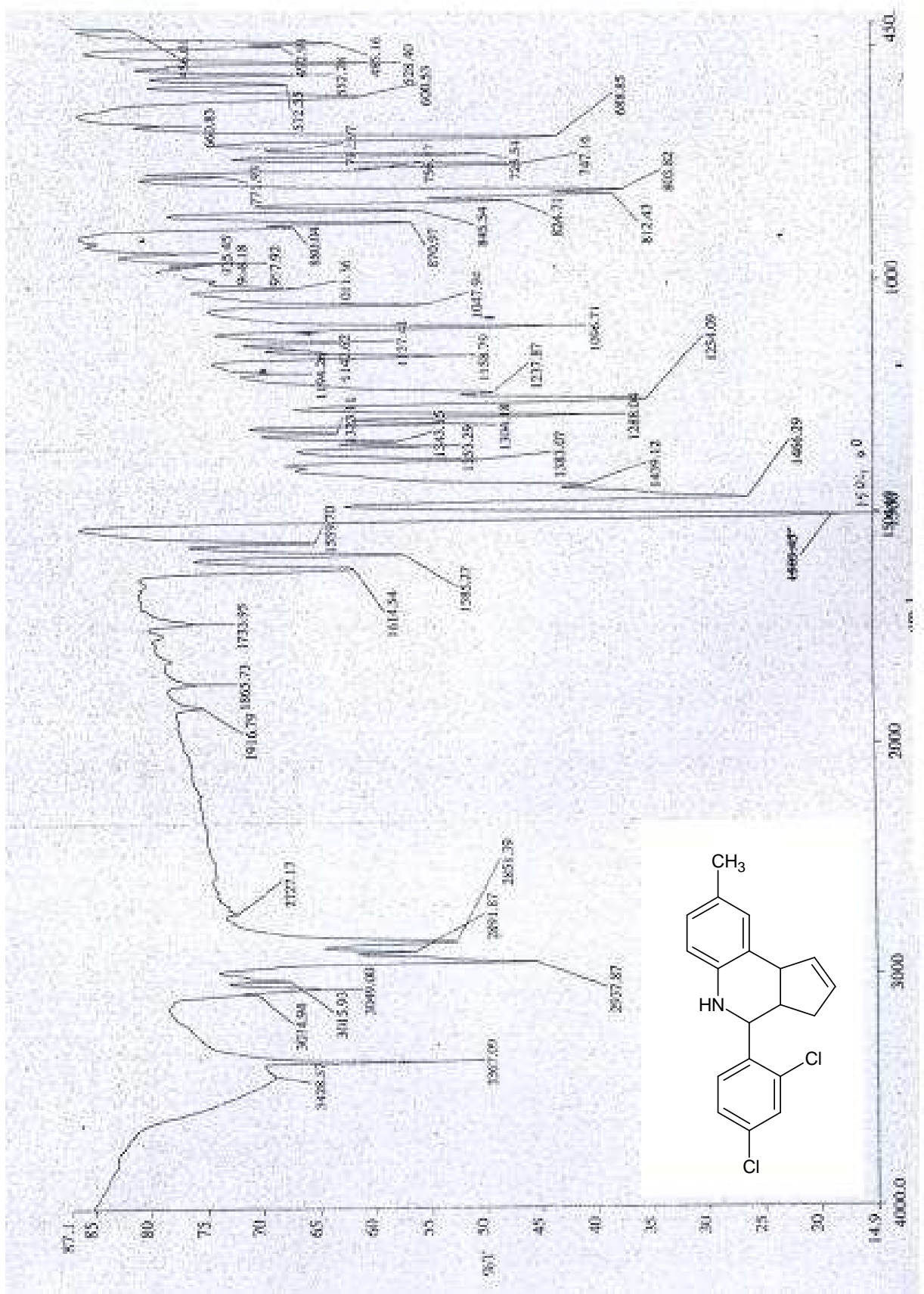
5.4.3.2 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

IR: $\nu =$ 3367 (sekonder amin, N-H gerilim) 3049-2937 (aromatik, =C-H gerilimi), 2891 (alifatik, C-H gerilimi), 1614, 1585 (aromatik, C=C gerilimi), 1504, 1466 (alifatik düzlem içi C-H eğilimi), 812, 803 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilim) cm^{-1} .

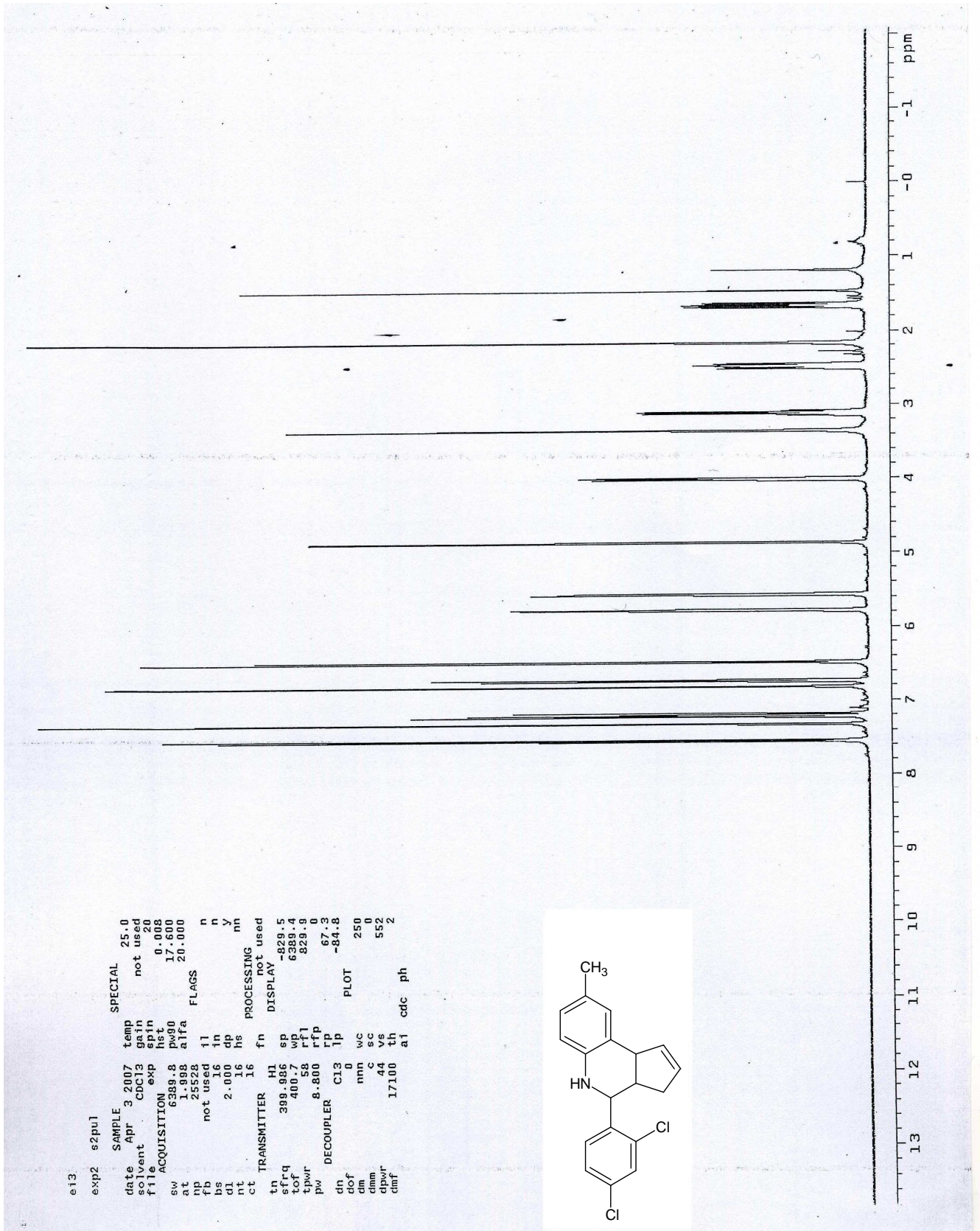
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.62-1.69 (m, A, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, 1H) 2.17 (s, CH_3 , 3H) 2.44-2.51 (m, B, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$, 1H), 3.07-3.15 (m, CH, 1H), 3.35 (d, CH, 1H) 3.95 (d, 1NH, 1 H), 4.83 (m, NCH, 1H), 5.57-5.58 (m, CH=CH, 1H), 5.77-5.79 (m, CH=CH, 1H), 6.45-7.55 (m, aromatik, 6 H) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 19.96, 31.9, 41.21, 42.71, 54.10, 114.70, 126.13, 126.91, 127.80, 129.21, 132.10, 132.70, 129.76, 141.10 ppm.

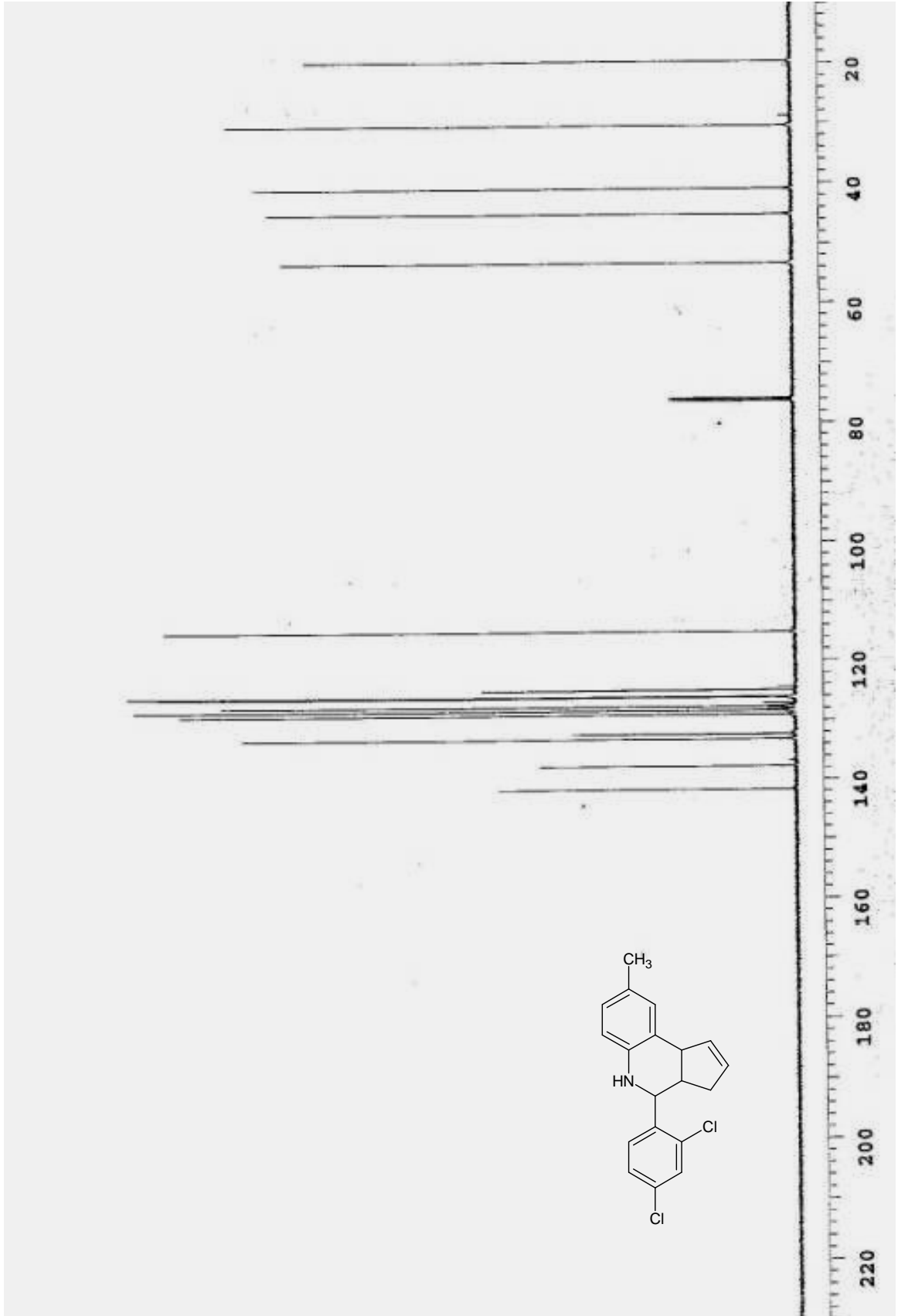
MS (E^1 70 ev) m/z (330 M^+ , 4), 263(100), 228 (36), 170 (10), 119 (4)



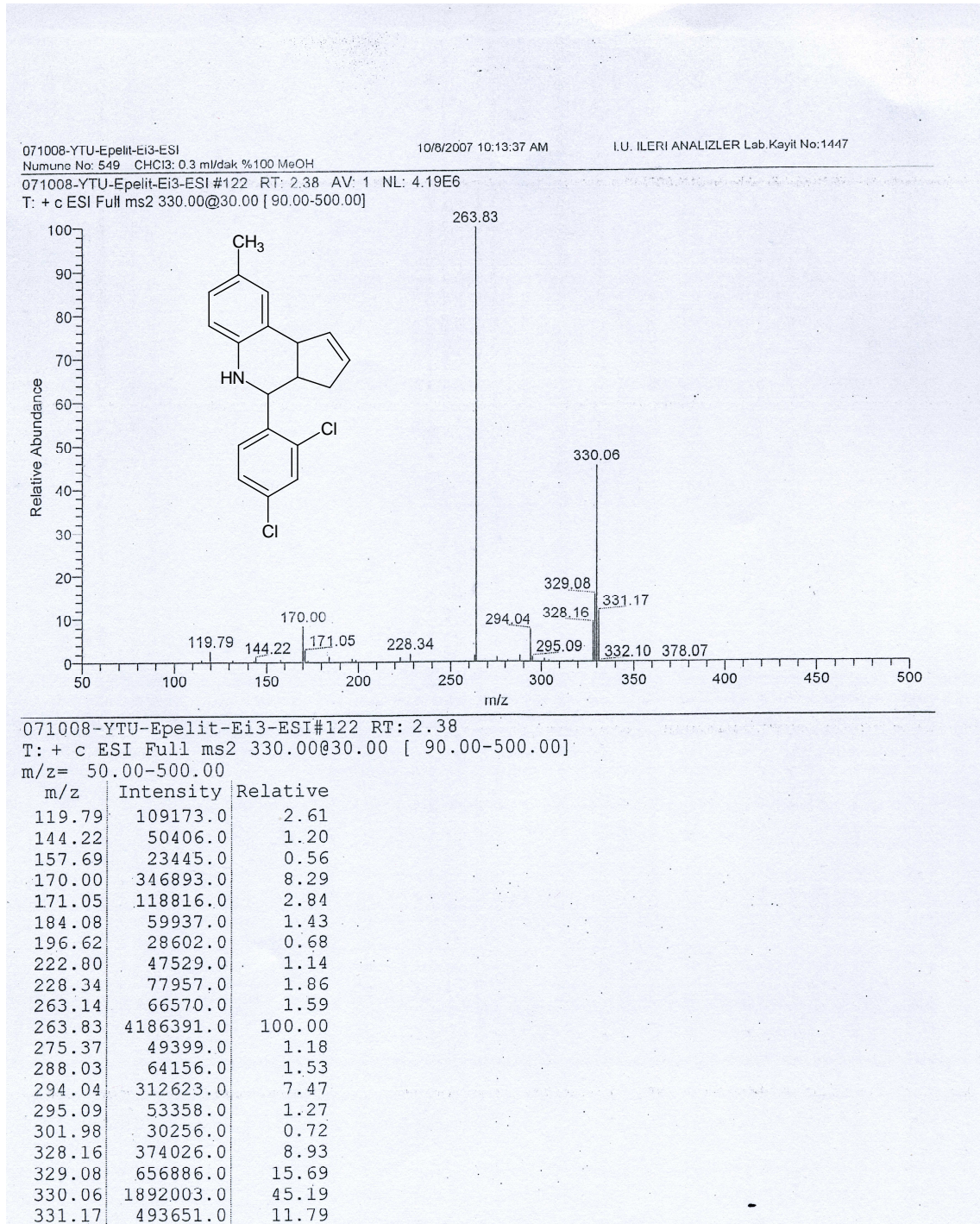
Şekil 5.27 Bileşik 7'nin IR spektrumu



Şekil 5.28 Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu

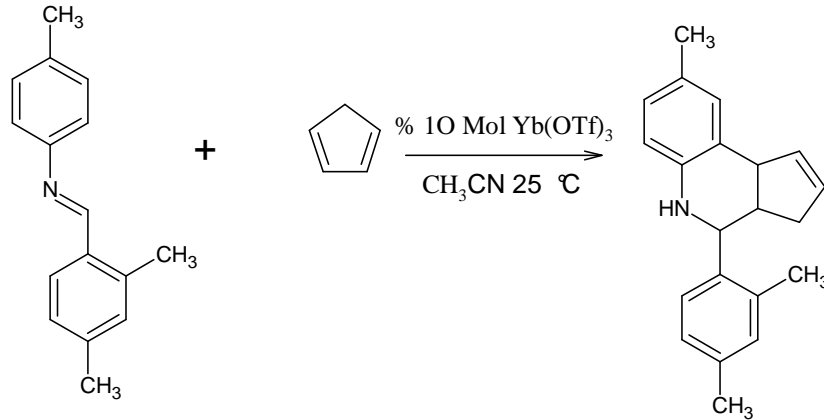


Şekil 5.29 Bileşik 7'nin ^{13}C MR spektrumu



Şekil 5.30 Bileşik 7'nin kütle spektrumu

5.4.4 4-(2,4-Dimetilfenil)-8-metil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-sikloopta[c]kinolin (Bileşik 8) Sentezi



Şekil 5.31 Bileşik 8 sentezi

Bileşik 4' ün (118 mg, 0.5 mmol) 1 mL asetonitrildeki çözeltisine ; Yb(OTf)₃ (42 mg %10 mol) ve taze destillenmiş siklopentadien (33 mg 0.5 mmol) (sayfa 32'de hazırlandığı gibi) 'in 1 mL asetonitrildeki çözeltisi ilave edildi. CaCl₂ kurutma başlığı altında, sürekli TLC kontrolü yapılarak 72 saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. 30 mL doymuş NaHCO₃ çözeltisi eklenerek etil asetat ile üç kez çekme işlemi yapıldı (Kobayashi vd. 1995) . Rotavapta çözücünün uçurulması ile oluşan kristallere TLC kontrolü yapıldı. Ham ürün 1:1 toluen, hekzan karışımı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı.

Verim : %74 kristaller , renksiz kristaller, erime noktası: 113 °C

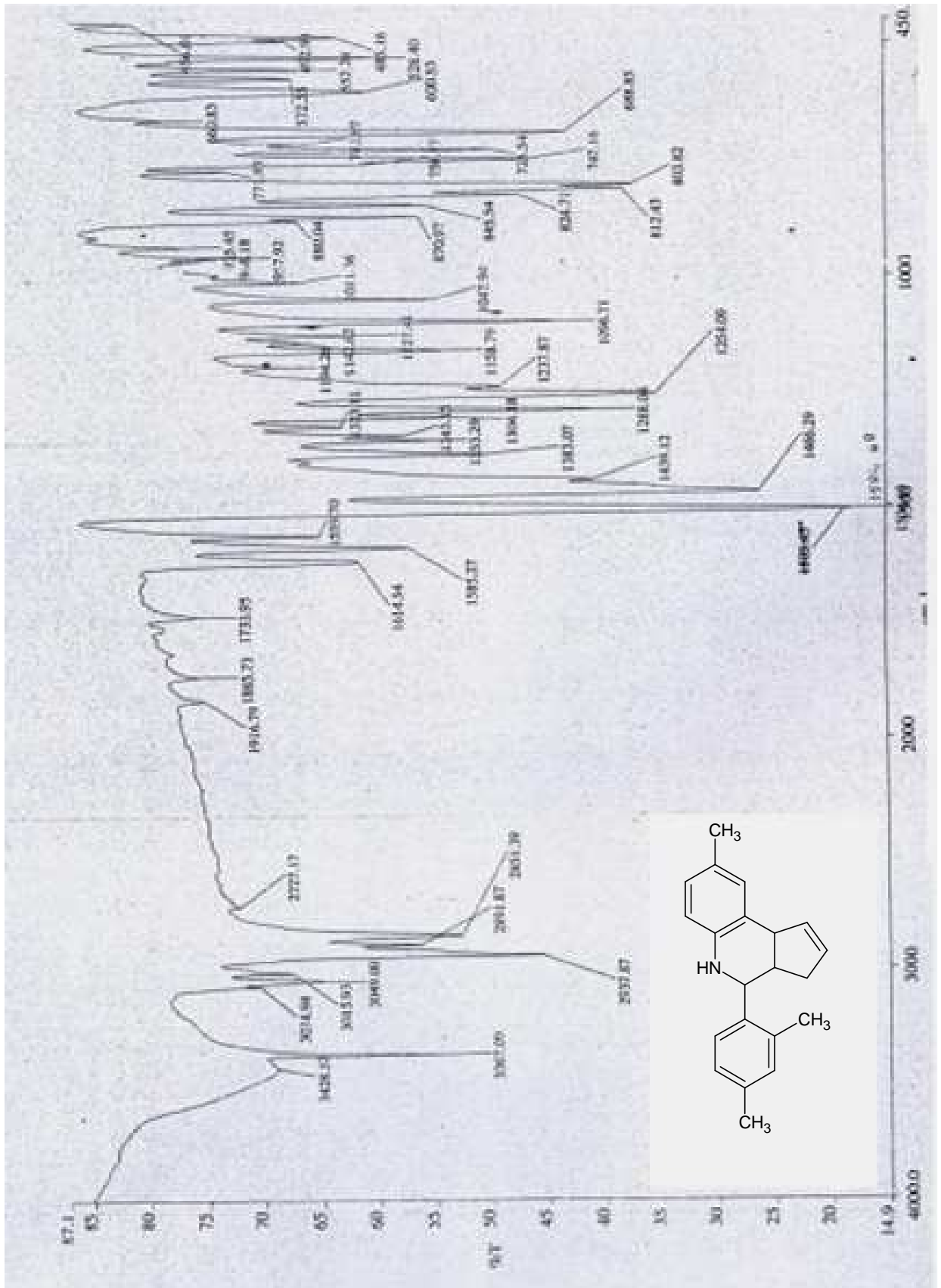
5.4.4.2 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

IR: ν = 3377 (sekonder amin, N-H gerilim) 3049,2936 (aromatik, =C-H gerilimi), 2920 (alifatik, C-H eğilimi), 1503,1447 (alifatik, düzlem içi CH eğilimi), 1286,1260 (aromatik, C-H düzlem içi eğilmesi) 812,803 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilim) cm^{-1} .

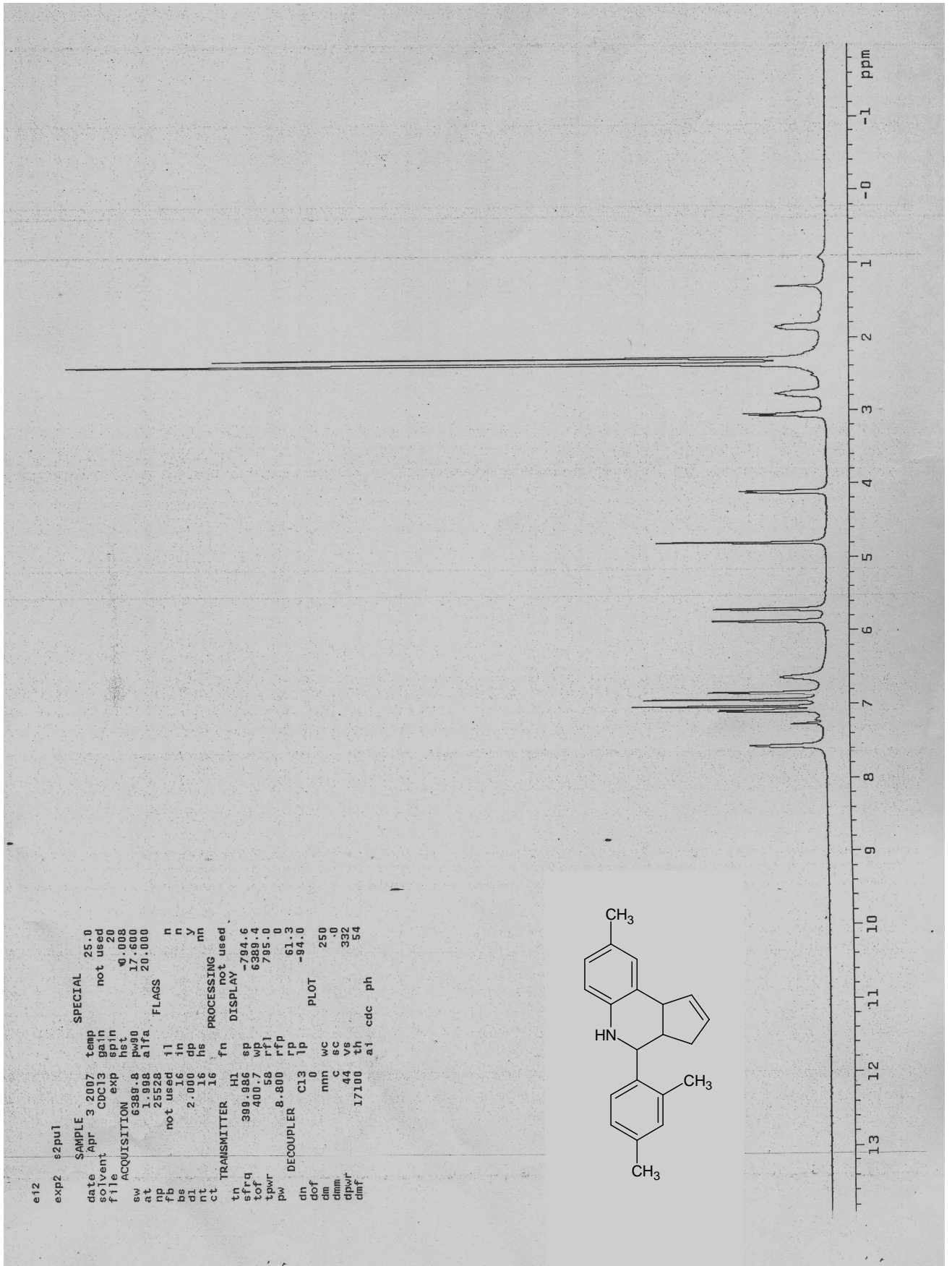
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.76-1.88 (m, A, CH₂-CH=CH, 1H), 2.30 (s, CH₃, 3H), 2.32 (s, CH₃, 3H), 2.33 (s, CH₃, 3H), 2.68-2.80 (m, B, CH₂-CH=CH, 1H), 3.02-3.12 (m, CH, 1H), 3.42 (m, CH₃, 1H), 4.10 (d, NH, 1H), 4.70-4.90 (m, NCH, 1H), 5.62-5.70 (m, CH=CH, 1H), 5.86 (m, CH=CH, 1H), 6.52-7.56 (m, aromatik, 6 H) ppm.

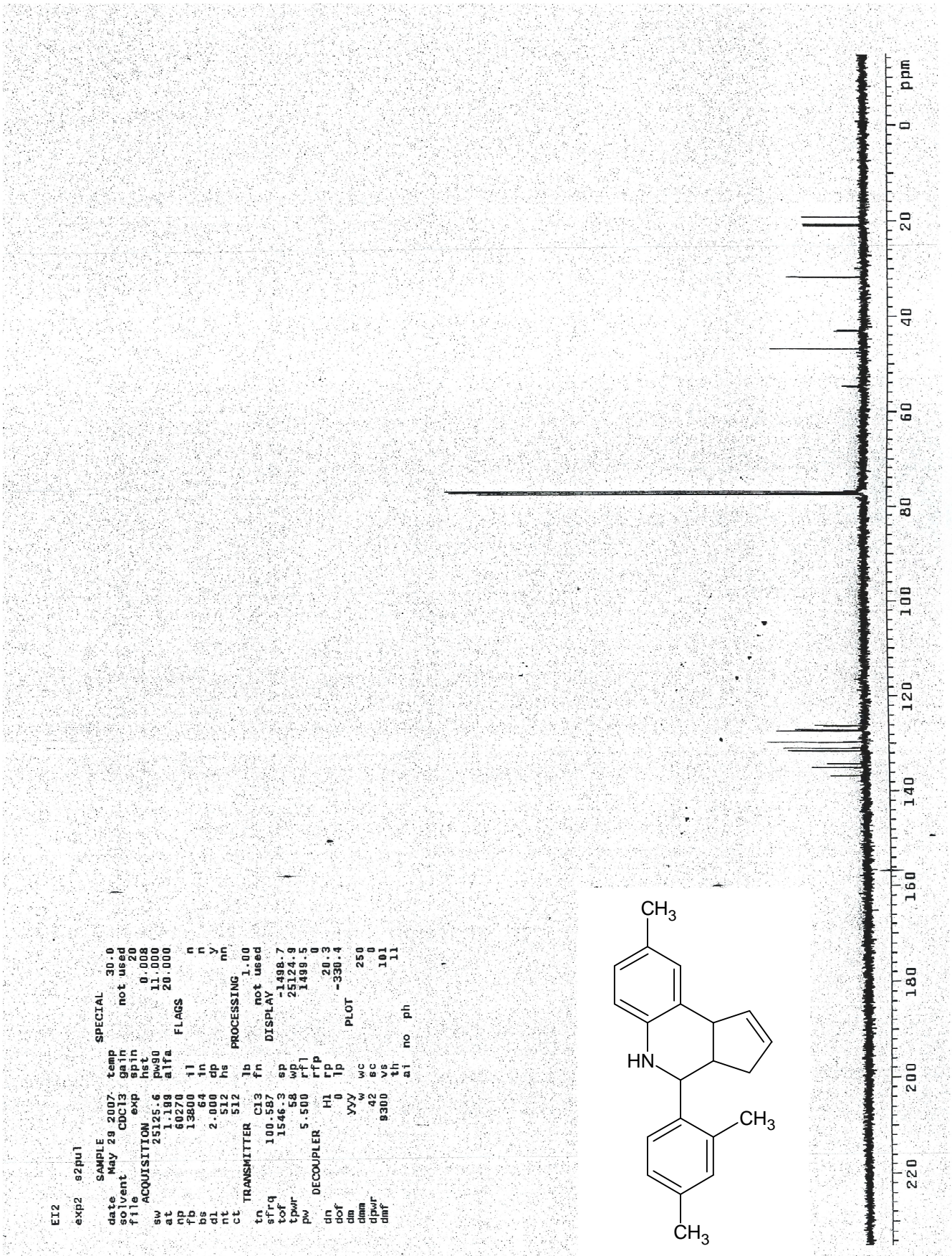
^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 20.81, 21.13, 31.75, 43.10, 46.89, 54.71, 126.19, 127.23, 129.60, 130.79, 131.45, 134.15, 135.06, 136.58 ppm.

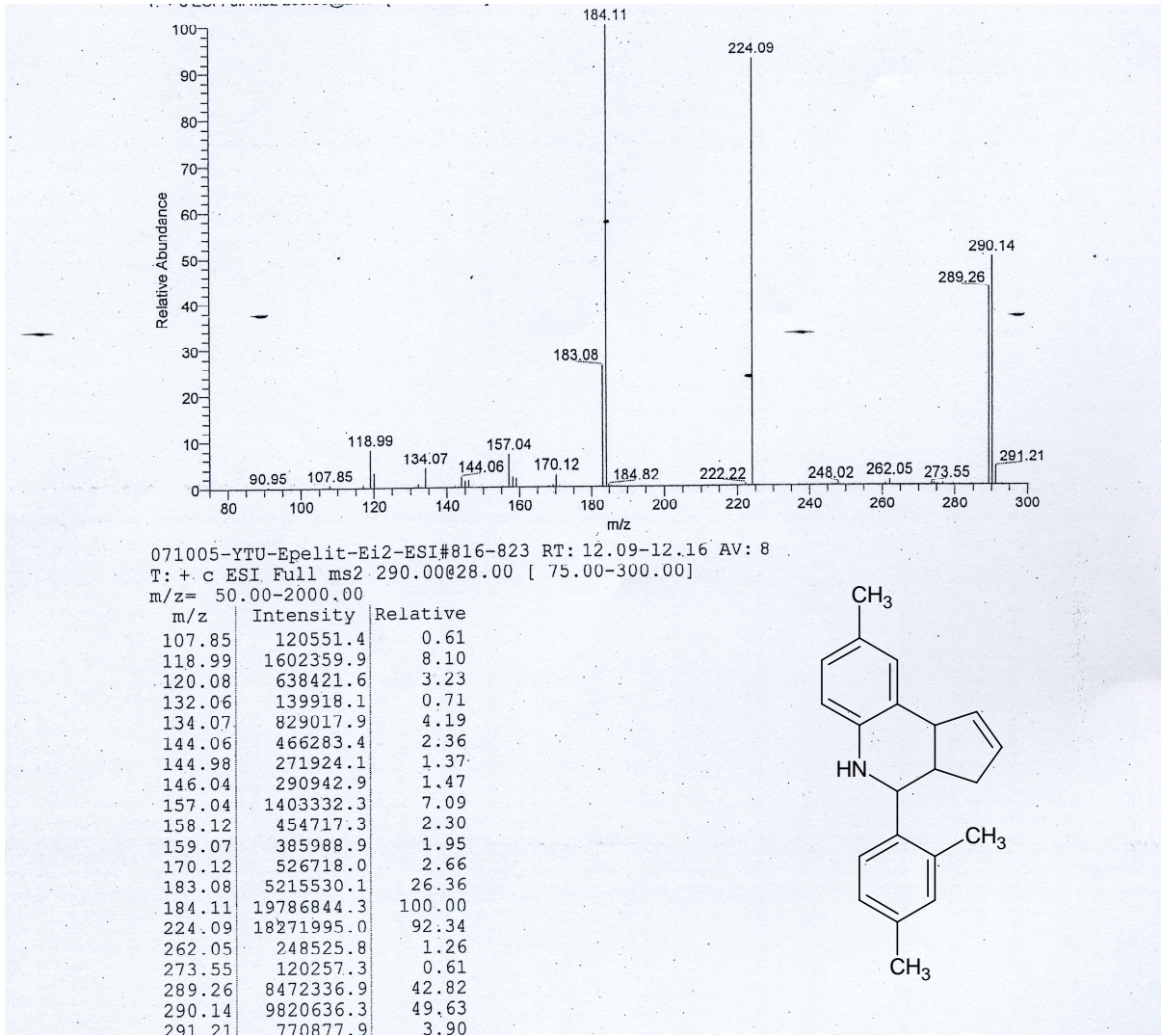
MS (E¹ 70 ev) m/z (290 M⁺, 50), 224 (90), 183 (23), 118 (10)



Şekil 5.32 Bileşik 8'in IR spektrumu

Şekil 5.33 Bileşik 8'in ¹H NMR spektrumu

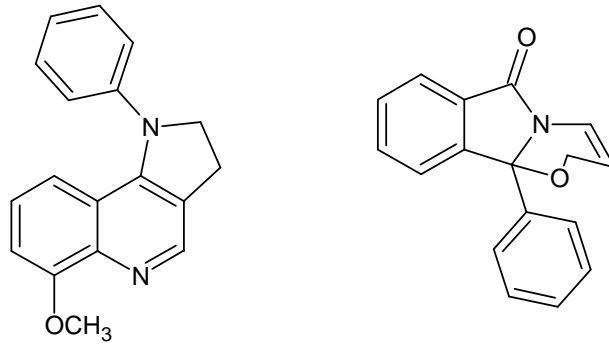
Şekil 5.34 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5.35 Bileşik 8'in kütle spektrumu

6.TARTIŞMA VE SONUÇ

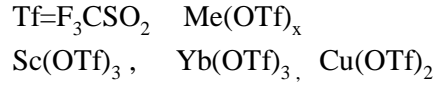
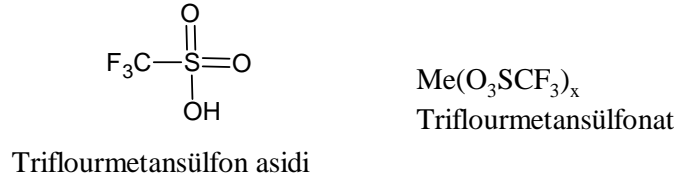
Aza Diels- Alder reaksiyonları, biyoaktif özellik gösteren azot içeren hetero halkalı bileşik sınıfından olan kinolin, oksazin, piridoakridin, piridin türevlerinin sentezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.(Hadden,1998, Stajer, 2004, Teruya, 2005, Legentil,2003, Aoki ,2003)



Şekil 6.1 Gastrit tedavisinde kullanılan pirrolkinolin ve oksazin türevleri

İmin bileşikleri kullanılarak gerçekleştirilen hetero Diels- Alder reaksiyonlarında genellikle $AlCl_3$, BF_3 , $TiCl_4$ gibi Lewis asitleri katalizör olarak görevi almaktadır. Son yıllarda ki, araştırmaları, bu katalizörlerin reaksiyon hızlandırmasına rağmen azot atomları ile kuvvetli koordinasyonları yüzünden stokiometrik miktarlarından daha fazlasına ihtiyaç duyulması, değişik katalizör bileşiklerinin kullanılmasına yönlendirdi. (Babu,1997; Frantz 2002, Kobayashi,1995)

Günümüzde bu reaksiyonların gerçekleştirilmesi için klasik Lewis asitlerinin yerine küçük miktarlarda kullanılabilen ve neme karşı dayanıklı olan metal triflatlar (metal trifluorometansülfonatlar) katalizör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Reaksiyonlar tamamlandıktan sonra sulu fazdan geri alınarak tekrar kullanılmalari yeşil kimyaya hizmet etmektedir (Luo,2005)

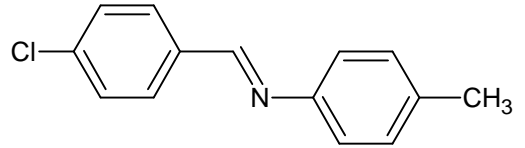


Şekil 6.2 Triflourmetansülfon asidi

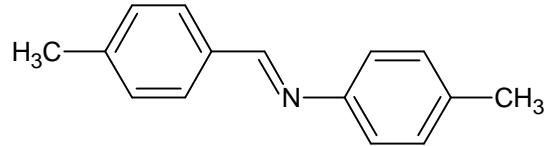
Literatür araştırmalarını takiben biyolojik özellik gösterebilecek kinolin türevlerini triflat katalizörlü çalışmasının birinci aşamasında p-toluidin ile p-metil, p-klor, 2,4-diklor, 2,4-dimetilbenzaldehyt bileşikleri reaksiyona sokularak imin bileşikleri sentezlendi (Öcal, 2003; Aydoğan,2001).

Bileşik

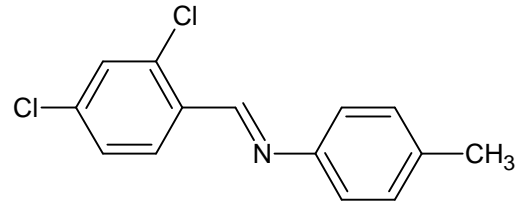
1



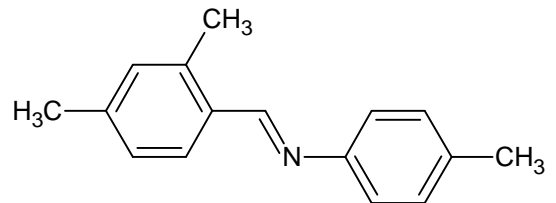
2



3



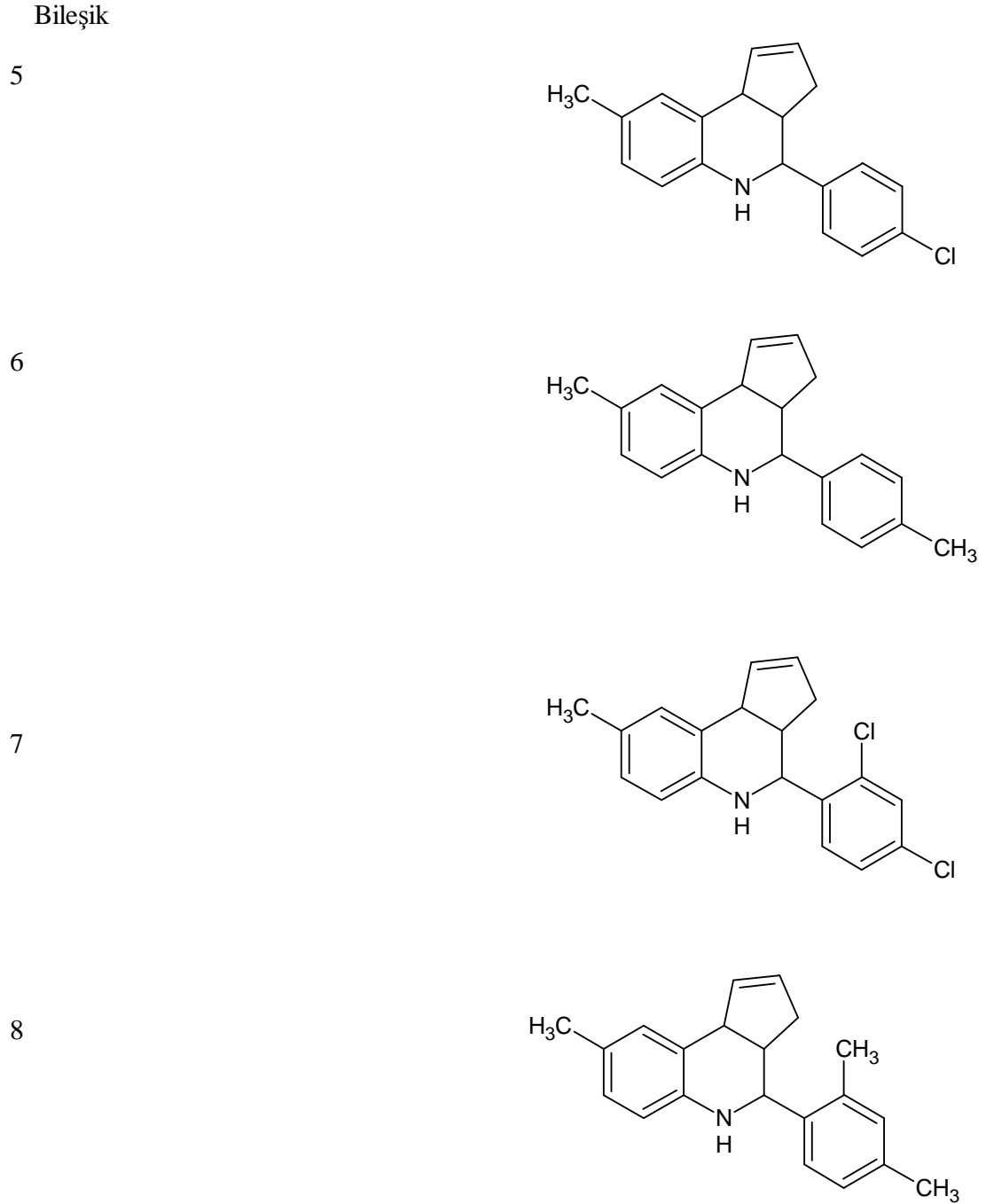
4



Şekil 6.3 Sentezlenen imin bileşikleri

Elde edilen imin bileşiklerinin saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra FTIR spektrumlarına bakıldığına (sayfa 50, 52, 54, 56) aldehidin karakteristik 1700 cm^{-1} civarında gözlenen karbonil pikinin ve amin bileşiğinin karakteristik -NH_2 ' ye özgü $3340\text{-}3370$ civarlarında ki pikinin kaybolması ve 1400 cm^{-1} civarında C=N 'e özgü pikin oluşması schiff bazlarının sentezlendiğini göstermiştir.

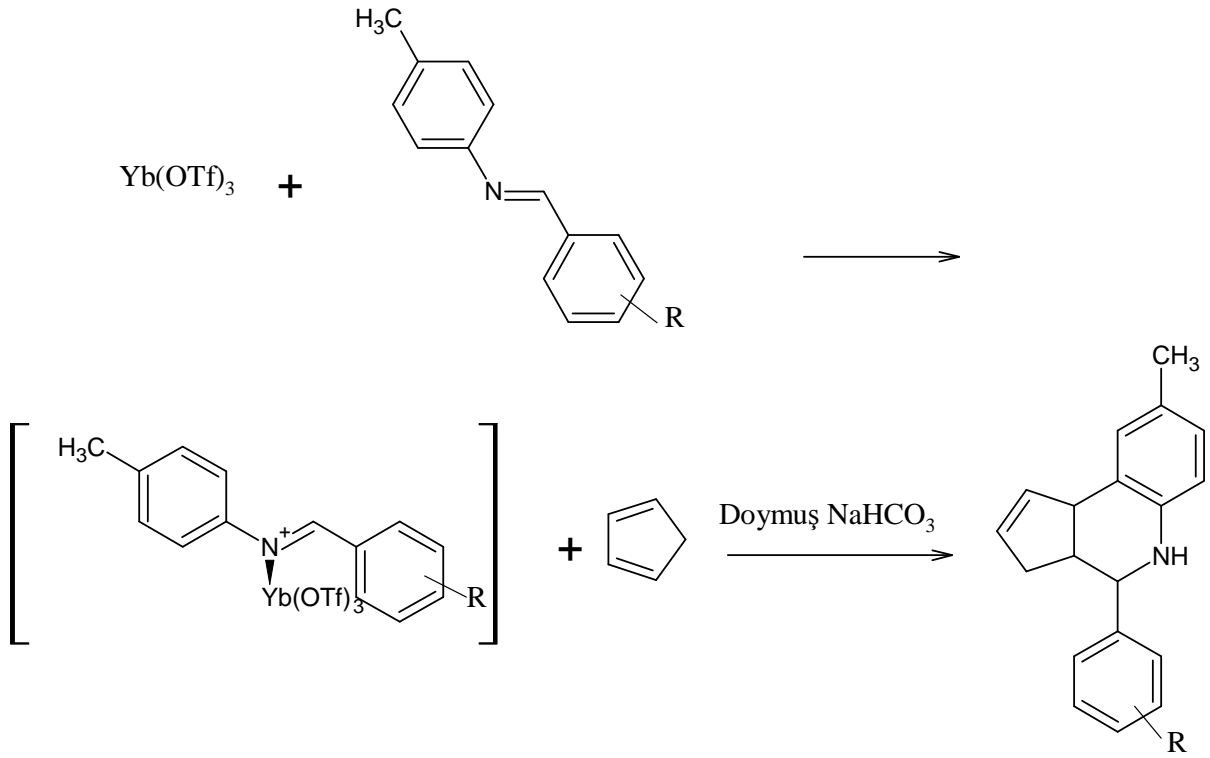
Çalışmanın ikinci aşamasında ise sentezlenen imin bileşiklerinin triflat, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizörlüğünde, asetonitrilli ortamda siklopentadien ile oda sıcaklığında reaksiyonları gerçekleştirildi bu reaksiyonlar sonucunda biyolojik aktivite gösterebilecek dört yeni bileşik sentezlenmiştir.



Şekil 6.4 Sentezlenen tetrahidrokinolin türevleri

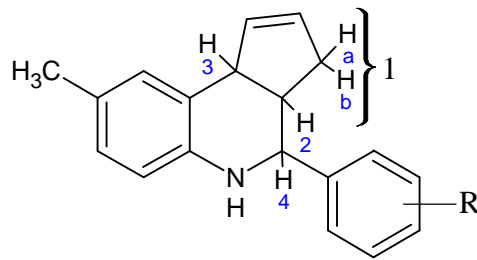
Her yeni bileşik çeşitli çözücü karışımları denendikten sonra bulunan uygun çözücü karışımından (1:1, Toluen: Hekzan) kolon kromatografisi uygulanarak izole edilmiştir. Her seferinde R_f değeri yüksek olan ürün ilk madde olarak alınmıştır.

Isıtma uygulamadan sadece magnetik karıştırma ile gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda kullanılan imin bileşiği, siklopentadienin çift bağlarından birine karşı azadien gibi etki etmiştir(Hermitage, 2002).



Şekil 6.5 Reaksiyon mekanizması

Kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak elde edilen Bileşik 5, 6, 7, 8'in FTIR incelendiğinde (sayfa 60, 65, 70, 76) 3340 ve 3360 cm^{-1} civarında yapıda NH pikinin gözlenmesi ve diğer bantların yerlerinde bulunması yapıların aydınlatılmasında yardımcı olmaktadır. Bu verilerin doğrultusunda belirlenen yapılara kesinlik kazandırmak için yapılan ^1H NMR analizleri ele alındığında, bileşiklerde aromatik halkada bulunan $-\text{CH}_3$ gruplarının 2.33 - 2.36 ppm civarında gözlenmiştir.(Crews, 1998; Lambert, 1998, Balcı 2000)



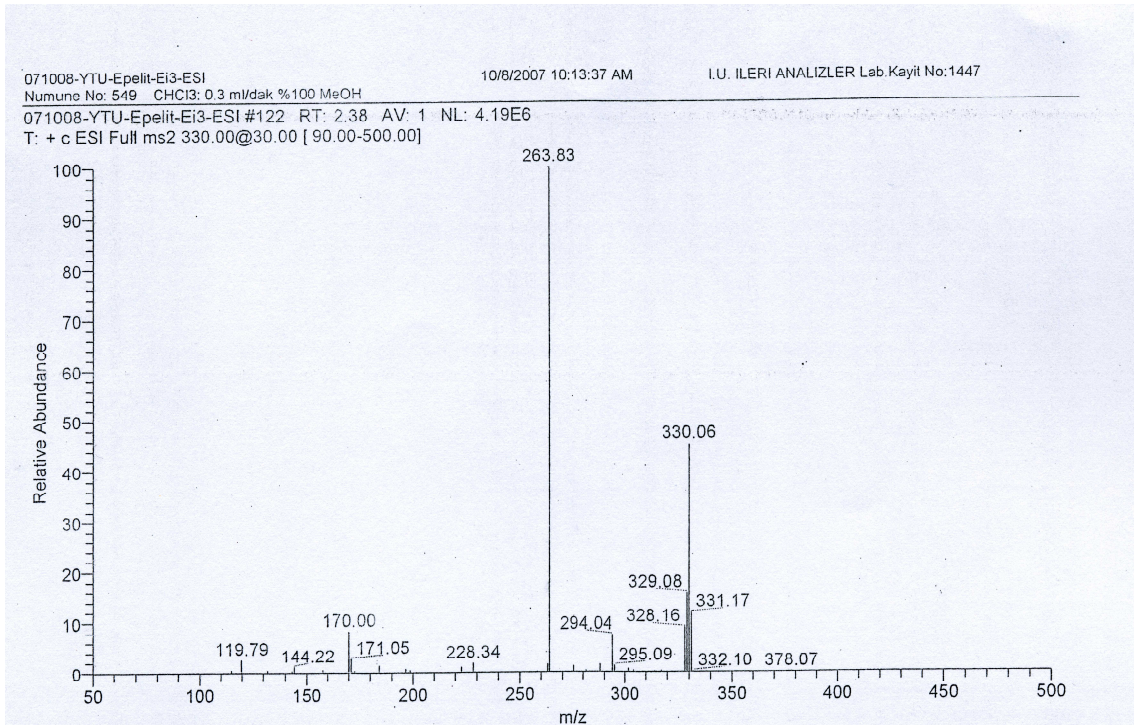
R: p- CH_3 , p-Cl, 2,4-diklor, 2,4-dimetil

Şekil 6.6 Sentezlenen kinolin bileşiklerinin genel yapısı

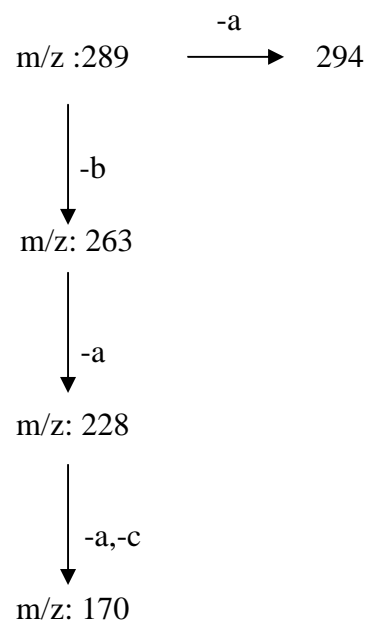
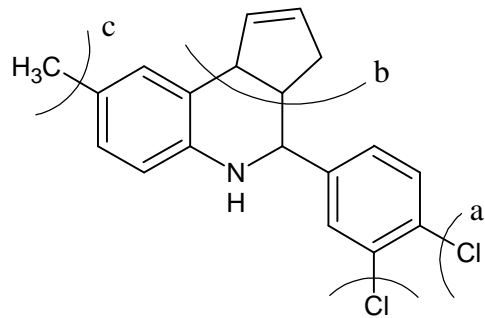
Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 4-substitue-3a,4,5,9b-tetrahidro-3*H*-siklopenta[c]kinolin halkasının protonlarının yerlerine bakıldığında siklopenten halkasının içerdiği çift bağ protonları 5.45-5.69 ppm civarında gözlenirler. Şekilde 6.6'da 1 numara ile gösterilen $-\text{CH}_2-$ protonları ise hem olefinik hem de 2 nolu protondan etkilenmesi ile 1.90 (H_a) ve 2.20 (H_b) civarlarında multipler verirler. Protonlardan birinin biraz daha aşağı alanda görülmesi halkalardan perdelendiğini düşündürmektedir. 2 nolu CH protonu ise 3.10 ppm dolaylarında multipler gösterir. 3 nolu proton ise hem olefinik protonlara hem de aromatik halkaya komşu olan CH protonu ise 3.45-3.60 ppm civarında ve 4 nolu NH'a komşu proton ise 4.60 dolaylarında gözlenmiştir. Molekülde bulunan aromatik protonlar 6.80-7.45 ppm arasında multipler vermektedir. Ayrıca NH protonu 4.00-4.10 ppm civarlarında dublet vermektedirler.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde (sayfa 59, 63, 67, 72) CH_2 , CH ve kuarterner karbon atomlarının beklenen yerlerde pikler verdiği görülmüştür.

Bütün bu spektroskopik çalışmalara ilaveten yapılan kütle spektral analizleri ele alındığında, bileşiklerin elektron çarpması sonucu oluşan moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranlarında yeni bileşiklerin molekül ağırlıkları net olarak gözlenmektedir. Aşağıda örnek olarak Bileşik 7' nin kütle bölünmeleri gösterilmektedir.



Şekil 6.7 Bileşik 7 Kütle spektrumu



Şekil 6.8 Bileşik 7'deki parçalanmalar

Sonuç olarak, tüm reaksiyonlardan elde edilen bileşiklerin spektroskopik verileri toplu halde değerlendirildiğinde siklo katılma reaksiyonunu gerçekleştirdiği ve kromatografik çalışmalar sonucu saf olarak izole edilebildikleri ispatlanmıştır.

Kobayashi ve grubu 1990'lı yılların ortalarından itibaren triflat bileşiklerini pek çok kimyasal reaksiyonda katalizör olarak kullanmaya başladılar. Bizde bu çalışmamızda değişik substitue iminler kullanarak bu incelemelere hem de geri kullanımlı bu katalizörler ile reaksiyonları gerçekleştirerek yeşil kimyaya hizmet etmiş olmayı amaçladık.

Yaptığımız denemeler sırasında p-anisidin, 2-hidroksi-5-bromobenzaldehyt, 2-hidroksi-5-etoksibenzaldehyt, tiyofen-2-karbaldehyt ile yapılan reaksiyonlardan çok fazla ürün karışımı ele geçmiş ve izole edilememiştir.

KAYNAKLAR

Akiyama, T., Takaya, J., Kagoshima H., (1999), 'Bronsted acid-catalyzed aza Diels-Alder reactions of Danishefsky's diene with aldimine generated insitu from aldehyde and amine in aqueous media', *Tetrahedron Letters* 40, 7831-7834.

Aoki, S., Wei H., Matsui K, Rachmat R.ve Kobayashi H., (2005), (Pyridoacridine Alkaloids Inducing Neuronal Differentiaition in a Neuroblastoma Celline, from Marine Sponge *Biemna fortis*', *Biorganic γ Medicinal Chemistry* 11,1969-1973.

Aydoğan, F., Öcal, N., Turgut, Z. Ve Yolacan, Ç., (2001), "Transformations of Aldimines Derived from Pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of Thiazolidino - Fused Compounds", *Bull, Korean Chem. Soc.*, Vol. 22, No.5, 476-480.

Babu, G., Perumal, P, T., (1997) 'İmino Diels- Alder Rections Catalyzed by Indium Trichlororidde (InCl_3).' *Tetrahedron Letters* , Vol. 38, 5025-5026.

Balcı, M.(2000), *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*, 1. Baskı, METU Press, Ankara

Boger, D.L., 'Diels-Alder Reactions of Azadienes'(1983), *Tetrahedron*, Vol.39, No.153, 2869-2939.

Boger, D.L.; Weinreb, S.M. *Hetero Diels Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic : San Diego, 1987, Chams.2 2 ve 9

Brown, F.C., (1961), *Chem. Rev.*, 61, 463-521.

Buonora, P., Olsen J. Ve Oh, T., (2001), 'Recent developments imino Diles-Alder reactions' , *Tetrahedron*, Vol.57, No 575, 6099-6138.

Crews , P., Rodriguez , J., ve Jaspars, M. (1998), *Organic Structure Analysis*, Oxford University Pres, New York.

Fessenden, R.J. ve Fessenden, J.S. (1992), 'Organik Kimya' çev. Ed. Uyar T., Güneş Kitabevi, Ankara, 485-489.

Frahtz, D, E., Weaver, D.G., Carey , J. P., Kress M. H. ve Dolling , U. F., (2002) 'Prectical Syntheesis of Aryl Triflates under Aqueous Conditions', *Organic Letters*, Vol. 4 , No 26, 4717-4718.

Hadden, M., Stevenson, P.J.,(1998) 'Regioselective Synthesis of Pyrrolquinolines- Approaches to Martinelline', *Tetrahedron Letters*, 40,1215-1218.

Hart, H., Hart, D.J Craine l. e., (1998), *Organik Kimya*, Ankara 1998, 389-390.

Hattori, K., Yamomoto Synlett (1993), 129-130

Hattori, K., Yamomoto *Tetrahedron* (1993),55, 1749-1760

Hermitage, S., Jay, D.A., Whiting, A., (2002) 'Evidence for the Non Concerted [4+2]-Cyclo addition of N-aryl Imines When Acting as Both Dienophiles and Dienes Under Lewis Acid-Catalysed Conditions', *Tetrahedron Letters*, 43, 9633-9636.

Iambert, R. C. ve Johnson, P.L. (1989), Palladium- Catalyzed Intermolecular Arylation and Alkenylation of Bicyclic Alkenes', *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1368-1370.

Igentil, L., Bastide J. Ve Delfourne E., '(2003), Total Synthesis of the Marine Pyridaacridine Alkaloid Sebastianine A', *Tetrahedron Letters*, 44, 2473-2475.

Iuo, S., Zhu, L., Talukdor, A., Zhang, G., Hi, X., Chang, J., Wang, P.G., (2005) 'Recent Advances in Rare Earth-Metal Triflate Catalyzed Organic Synthesis in Green Media' *Mini Reviews in Organic Chemistry*, 2, 546-564

Kerwin J.F. ve Danishefsky S. (1982), 'On the Lewis acid catalyzed cyccondensation of imines with a siloxydiene' *Vol 23, No.37*, 3739-3742,

Kobayashi, S., Koyima, S. ve Ishitani, H. (1998), 'Die ersten enantioselektiven Aza Diels-Alder Reaktionen von Imino-Dienophilen unter Verwendung eines chiralen Zirconiumkatalysators' *Angew. Chem.* 110, No.7, 1026-1028.

Kobayashi, S., Araki M., Ishitani, H., Nagayama, S., Hachiya, I., (1995) 'Activation Of Imines By Rare Earth Metal Triflates. Ln(OTf)₃ Or Sc(OTf)₃ Catalyzed Reactions of Imines With Silyl And Diels-Alder Reactions Of Imines', *Synlett* 223-224

Kobayashi, S., Ishitani, H., Nagayama, S., (1995) 'Ln(OTf)₃ Or Sc(OTf)₃ Catalyzed Three Components Coupling Reactions Between Aldehydes, Amines, And Dienes Or Alkenes. Efficient Syntheses Of Pyridine And Quinoline Derivatives' *Chemistry Letters*, 423-424

Kohara, T., Hashimoto, Y., Shioya, R. ve Saigo, K., (1999), 'A new non-natural chiral auxiliary : design, synthesis, and resolution of 1-mesitylamine and its application in the asymmetric aza Diels-Alder reaction', *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 4831-4840.

Loh, T.P., Siong -Ve Koh, K., Sim K. ve Leong W., (1999), 'Competitive fine tuning of heteroaromatic imines as dienophiles in Lewis acid-mediated Diels-Alder reaction with cyclopentadiene' *Tetrahedron Letters* 40, 8447-8451.

Singh, V.P., Upadhyay, G.S. ve Singh, H., (1992), *Asian Journal of Chemistry reviews*, 3, 12-21.

Solomons, G.T.W., 'Organic Chemistry', (1984), 3rd Edition, John Wiley & Sons NY, 416-421.

Stajer, G., Miklos F., Kanizsai I., Csenda F., Sillanpaa, R., ve Soher, P., (2004) 'Application of Furan as a Diene : Preparation of Condensed 1,3-Oxoazines by Retro- Diels-Alder Reactions', *Eur., J. Org.* 3701-3076.

Toruya, T., Kobayashi, K., Suenaga, K. ve Kigoshi H., (2005) 'Phormidinines A and B, Novel 2-Alkylpyridine Alkaloids from the Cyanobacterium Phormidium sp.', *Tetrahedron Letters* 46, 4001-4003.

Öcal N., Aydoğan F., (2004) Organik Laboratuvar Teknikleri YTÜ, Basın-Yayım Merkezi İstanbul

Öcal N., Aydoğan F., Yolacan, Ç. ve Turgut, Z., (2003), "Synthesis of Some Furo-Thiazolidine Derivatives Starting from Aldimines", J. Heterocyclic Chem., 40, 721-724.

Weinreb, S.H. Comprehensive Organic Synthesis, Trost, b.m., Fleming I., Eds., Peramon. Oxford, 1991, Vol 5, p401.

Zulfiqar, F., ve Kitazume, T., (2000), 'One-Pot Aza-Diels-Alder Reactions In Ionic Liquids' Green Chemistry , (2):137-138.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	04.12.1978	
Doğum yeri	Erdemli	
Lise	1993-1997	İçel Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans	1997-2001	Dokuz Eylül Üniversitesi Buca Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği
Yüksek Lisans	2003-2007	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı

Çalıştığı Kurumlar

2002-2004	Kotancı Köyü İlköğretim Okulu- Ağrı/ Diyadin
2004-2006	Aksoy İlköğretim Okulu- Esenler
2006- Devam ediyor	Atışalanı İlköğretim Okulu - Esenler